



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103260664 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 21

(21) 申请号 201180059932. 8

A61L 31/14(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 10. 11

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

12/905, 918 2010. 10. 15 US

WO 2010019478 A1, 2010. 02. 18,

WO 2007142736 A2, 2007. 12. 13,

US 2009319031 A1, 2009. 12. 24,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 06. 13

审查员 谢林

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/055792 2011. 10. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2012/051195 EN 2012. 04. 19

(73) 专利权人 艾博特心血管系统公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 王云兵 詹姆斯·奥伯豪泽尔

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 彭鲲鹏 卢蓓

(51) Int. Cl.

A61L 31/06(2006. 01)

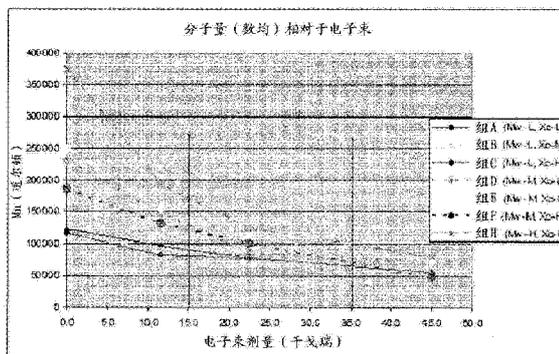
权利要求书1页 说明书10页 附图1页

(54) 发明名称

使在加工聚(L-丙交酯)支架中断链和单体产生最小化的方法

(57) 摘要

本发明公开了制作可植入式医学装置(例如由可生物降解的聚合物制成的支架)的方法,其降低或最小化了加工步骤中的断链(chain scission)和单体产生。所述方法包括在挤出机中于熔融状态下加工数均分子量为150至200kD的聚(L-丙交酯)树脂。由经加工的树脂形成聚(L-丙交酯)管并且由所述管制作支架。灭菌后支架的聚(L-丙交酯)的数均分子量为70至100kD。



1. 制造支架的方法,其包括:  
提供具有 150 至 200kDa 之数均分子量 (Mn) 的 PLLA 树脂;  
将所述 PLLA 树脂于熔融状态下在挤出机中加工;  
由经加工的 PLLA 树脂形成 PLLA 管;  
由所述 PLLA 管制作支架骨架;以及  
通过暴露于 20 至 35 千戈瑞剂量的电子束辐射对所述支架骨架进行灭菌,  
其中在灭菌之前所述骨架的 Mn 为 100 至 150kDa,并且  
其中所述经灭菌的支架骨架的 Mn 为至少 70kDa。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中挤出机中的加工温度为 195°C 至 210°C。
3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述电子束辐射的剂量为 22 至 27 千戈瑞。
4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中在灭菌之前所述骨架的 Mn 为 110 至 130kDa。
5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述经灭菌的骨架的 Mn 为 80 至 90kDa。

## 使在加工聚(L-丙交酯)支架中断链和单体产生最小化的方法

### 背景技术

#### 技术领域

[0001] 本发明涉及制作可植入式医学装置,例如由聚合物(如聚(L-丙交酯)(poly(L-lactide)))制成的支架或支架骨架(stent scaffolding)。

[0002] 现有技术说明

[0003] 本发明涉及多种包含由聚合物制成之结构的可植入式医学装置。这样的可植入式医学装置包括但不限于:径向可扩张假体(prosthesis)(例如支架和支架移植体)、导管(catheter)和起搏器导线(pacemaker lead)。

[0004] 径向可扩张假体适合于植入身体管腔(lumen)内。“内假体(endoprosthesis)”是指放置在体内的人造装置。“管腔”是指管状器官(例如血管)的腔。支架一般为圆筒形状的装置,其功能是保持一段血管或其他解剖学管腔(如泌尿道和胆管)打开并且有时使它们扩张。支架经常被用于治疗血管中的动脉粥样硬化性狭窄。“狭窄”是指身体的通道或孔口变窄或收缩。在这些治疗中,支架在血管系统中的血管成形术(angioplasty)后加固血管并防止再狭窄。“再狭窄”是指经明显成功地治疗(例如通过气囊(balloon)血管成形术、支架术或瓣膜成形术)后在血管或心脏瓣膜中再次发生的狭窄。

[0005] 使用支架治疗患病位置或病变部位包括递送和展开支架。“递送”是指通过身体管腔将支架引入并且运输到需要治疗的血管区域(例如病变部位)。

[0006] “展开”相当于在治疗区域的管腔内扩张支架。递送和展开支架通过以下步骤完成:将支架围绕着导管的一端定位,将导管的所述端穿过皮肤插入到身体管腔内,在身体管腔内推进导管至期望的治疗部位,在所述治疗部位扩张支架,以及从管腔中移除导管。

[0007] 在气囊可扩张支架的情况下,围绕配置于导管上的气囊安装支架,安装支架通常包括将支架压缩或卷绕(crimp)在气囊上。然后通过膨胀气囊来扩张支架。然后可将气囊放气并撤回导管。在自扩张支架的情况下,可通过约束构件(constraining member)(如可伸缩鞘(sheath)或护套(sock))将支架固定至导管。当支架处于期望的身体部位时,可撤回所述鞘以使支架自扩张。

[0008] 支架必须能够满足多个要求,例如径向强度必须承受结构负荷,即在支架支撑血管壁时施加在支架上的径向压缩力。一旦扩张,支架必须在整个服务寿命中适当地保持其大小和形状,尽管多种力可能施加于其上(包括心脏跳动引起的循环负荷)。例如,径向力可趋向于引起支架向内弹回。此外,支架必须拥有足够柔韧性以允许卷绕、扩张和循环负荷。最后,支架必须是生物相容的,从而不引发任何不良的血管响应。

[0009] 支架的结构通常由骨架构成,所述骨架包含相互连接的结构部件(在本领域中通常称作撑杆(strut)或棒臂(bar arm))的图案或网。骨架可由材料的线、管或片卷曲成圆筒形状而形成。骨架设计成使得支架可以径向压缩(允许卷绕)和径向扩张(允许展开)。

[0010] 此外,含有药物的支架可以通过用包含有活性或生物活性之药剂或药物的聚合物

载体涂布金属或聚合物骨架的表面来制作。聚合物骨架也可以作为活性剂或药物的载体。

[0011] 此外,对于可植入式医学装置(例如支架),理想的是其可生物降解。在许多治疗应用中,支架可能必须在身体内存在一段限定的时间才实现其预期功能(例如,保持血管通畅和/或药物递送)。因此,由可生物降解的、可生物吸收的和/或可生物腐蚀的可生物吸收的聚合物制作的支架可配置成在其临床需要结束后部分地或全部地被腐蚀掉。

### 发明内容

[0012] 本发明的多个实施方案包括制造支架的方法,其包括:提供具有 150 至 200kD 的 Mn 的 PLLA 树脂;将 PLLA 树脂在熔融状态下在挤出机中加工;由所述经加工的 PLLA 树脂形成 PLLA 管;以及由所述 PLLA 管制作支架。

[0013] 制造支架的方法的另一些实施方案包括:提供 PLLA 树脂;将 PLLA 树脂在熔融状态下在挤出机中加工,挤出机中的温度为 195℃至 210℃;由经加工的 PLLA 树脂形成 PLLA 管;由 PLLA 管制作支架骨架;以及通过暴露于 20-35 千戈瑞剂量的电子束辐射来对支架进行灭菌,其中经灭菌的支架骨架的 Mn 为至少 70kD。

[0014] 本发明的另一些实施方案包括制造支架的方法,其包括:提供具有 150 至 200kD 的 Mn 的 PLLA 树脂;将 PLLA 树脂在熔融状态下在挤出机中加工;由经加工的 PLLA 树脂形成 PLLA 管;由 PLLA 管制作支架骨架,以及通过暴露于 20-35 千戈瑞剂量的电子束辐射来对支架进行灭菌,其中在灭菌之前骨架的 Mn 为 100 至 150kD,并且其中经灭菌的支架骨架的 Mn 为至少 70kD。

[0015] 本发明的另一些实施方案包括制造支架的方法,其包括:提供 PLLA 树脂;将 PLLA 树脂在熔融状态下在挤出机中加工;由经加工的 PLLA 树脂形成 PLLA 管;由 PLLA 管制作支架;以及通过暴露于 22-27 千戈瑞剂量的电子束辐射来对支架进行灭菌,其中在挤出机中加工之前至灭菌后 PLLA 树脂的 Mn 的改变%小于 70%,其中改变%定义为: $Mn(\text{在挤出机中加工之前的 PLLA 树脂}) - Mn(\text{灭菌后的 PLLA 骨架}) / Mn(\text{在挤出机中加工之前的 PLLA 树脂})$ 。

### 附图说明

[0016] 图 1 描述了支架。

[0017] 图 2 显示了对于具有不同初始数均分子量的聚(L-丙交酯)树脂之样品作为电子束剂量之函数的数均分子量。

[0018] 发明详述

[0019] 本发明的实施方案涉及制作由可生物降解之聚合物制成的可植入式医学装置(例如,支架)的方法。在这样的实施方案中,方法涉及在加工步骤期间降低断链(chain scission)和单体产生或使其最小化。实施方案还涉及由这些方法制作的支架。支架具有降低浓度的小分子量物类和单体,其为热和辐射处理步骤的副产物。本文中描述的方法和设备一般适用于任何可植入式医学装置。特别地,方法可应用于管状可植入式医学装置,例如自扩张支架、气球可扩张支架、支架移植物和起搏器导线。

[0020] 出于下文讨论的原因,实施方案特别地涉及可植入式医学装置(例如支架),其具有聚合物基底或骨架、基于聚合物的涂层、药物递送涂层或其组合。制作方法还涉及支架骨

架的部分支架结构的制作,当骨架在血管内扩张时,所述部分支架结构自身使得管腔开放。

[0021] 图 1 描述了示例性支架 100 的图示。在一些实施方案中,支架可包括具有相互连接之结构部件 105 的图案或网的本体、支柱 (backbone) 或骨架。支架 100 可以由管 (未示出) 形成。图 1 举例说明了对于许多支架图案的典型特征,其包括由连接部件 110 连接的圆筒形环 107。如上所述,圆筒形环是承重的,其中圆筒形环提供径向力以支撑血管壁。连接部件一般功能是将圆筒形环保持在一起。可通过例如激光切割或化学蚀刻技术在管上形成图案来由管制作支架骨架 (例如支架 100)。

[0022] 在一些实施方案中,在制作支架之前,聚合物管的直径可以为约 0.2mm 至约 5.0mm,或更小范围地为约 1mm 至约 4mm。激光切割以形成支架骨架的管的示例性管径为 3 至 4mm。通过挤出或注射模塑 (injection molding) 形成的管的壁厚可以为 0.05-2mm、0.05-1.05mm 或 0.08-1.02mm。

[0023] 此外,支架和其他可植入式医学装置已设计用于局部递送治疗剂。含有药物的支架可通过用包含治疗剂的涂料涂布装置或基底来构建。在下面的装置的骨架或基底也可包含治疗剂。

[0024] 在本发明的一些实施方案中,可植入式医学装置可部分地或全部由可生物降解、可生物吸收、可生物再吸收或生物稳定的聚合物制成。用于制作可植入式医学装置的聚合物可以是生物稳定的、可生物吸收的、可生物再吸收的、可生物降解的或可生物腐蚀的。生物稳定是非可生物降解的聚合物。术语可生物降解、可生物吸收、可生物再吸收和可生物腐蚀可以交换使用,是指当暴露于体液 (例如血液) 时能够被完全降解和 / 或腐蚀并且能够逐渐被身体再吸收、吸收和 / 或除去的聚合物。聚合物的分解和吸收的过程可由例如水解和代谢过程引起。在一些治疗状况下,少于 2 年的降解时间可能是期望的,例如,6 至 14 个月或更小范围地 8 至 12 个月。降解时间是指自植入部位或在体外的装置完全腐蚀的时间。

[0025] 本发明特别地适用于聚 (L-丙交酯) (PLLA) 和聚 (DL-乳酸) (PDLA)。本发明一般适用于可生物再吸收的脂肪族聚酯,例如聚乙交酯 (polyglycolide, PGA)、聚己内酯 (polycaprolactone, PCL)、以及其共聚物及与 PLLA 和 PDLA 的共聚物,例如聚 (乙交酯-共-丙交酯) (PLGA)、聚 (L-丙交酯-共-己内酯) 和聚 (L-丙交酯-共-DL-丙交酯)。总之,本发明适用于任何通过开环聚合作用形成的可生物再吸收聚合物。支架骨架可 100% 由上述聚合物中的一种或组合制造。此外,支架还可以不含药物。

[0026] 最终或完成的支架产品的聚合物的分子量对于支架的正常作用或治疗非常重要。最终或完成的产品可以指刚灭菌后、灭菌后任意时间或恰在人类患者中递送之前的支架或支架骨架。分子量的重要性源于支架在体内的性质和行为对分子量的依赖性 (最显著的是机械性质和降解性质)。

[0027] 强度的大小以及聚合物的模量或刚度均取决于分子量,与分子量成反比。径向强度的支架性质取决于这些材料的性质。支架的“径向强度”一般可以定义为在支架发生不可恢复的形变时的向内径向压力。支架抵抗周期性向内压力 (例如,由血管壁施加) 的能力与聚合物的模量直接相关。为了成功治疗,支架必须至少在最初时具有足够的径向强度和刚性以便以增加的直径保持管腔通畅,即以给定的直径支撑管腔。

[0028] 此外,机械性质和支架性质的时间依赖性也很显著,并且取决于分子量。支架必须能够以增加的直径支撑管腔足够长的时间段,使得血管壁无支撑地以增加的直径重塑并保

持。随着聚合物的降解,分子量降低并且强度和模量连同支架的径向强度和刚性一起降低。在临界时期后,支架的径向强度降低至其无法继续支撑管腔(由于分子量降低导致强度和刚性降低)的程度。最终,在植入后的另一随后临界时期,支架失去结构完整性,即分裂开。在植入后的甚至更晚的又一临界时期,支架完全再吸收,离开治疗部位。这些临界时期各自与完成之支架产品的分子量成反比。因此,完成的产品分子量必须足够高以使这些临界时期对于成功治疗来说足够长。特别是,完成的产品必须具有足够高的分子量从而使支架保持足够长的时间的径向强度,以实现充分以期直径保持管腔壁的重塑。

[0029] 由具有以下所述参数的 PLLA 制成的冠状动脉支架的最小目标分子量 ( $M_n$ ) 为: 60 至 110kD、60 至 100kD、60 至 90kD、70 至 80 的  $M_n$ 。示例性支架由支柱制成,所述支柱含具有 140-160 微米或更小范围地 150 微米之厚度和宽度的横断面。PLLA 支架的结晶度为 30-55%,或更窄范围地 40-50%。

[0030] 聚合物可植入式医学装置(例如可生物再吸收的聚合物支架骨架)的制作可包括若干加工步骤。这些步骤包括:通过熔融加工以形成聚合物的构成物(例如管);通过在管上激光加工支架图案来由管形成支架本体或骨架;以及对所述支架辐射灭菌。熔融加工可包括挤出或注射模塑。另外的步骤可包括使由挤出形成的管径向变形以提高径向强度,在支架本体上应用治疗涂层,以及在导管或递送气囊上卷绕支架。

[0031] 在熔融加工(例如,挤出)期间,聚合物不含或基本不含溶剂(例如有机溶剂)。基本不含是指溶剂相比于聚合物低于 0.1%、0.01%或低于 0.001%。因此,本文使用的挤出区别于聚合物加工领域普通技术人员已知的技术,例如凝胶挤出或溶剂挤出。在这些方法中,聚合物和溶剂的混合物通过挤出机运送并且从中形成构成物,之后除去全部或大部分溶剂。

[0032] 一般而言,在加工期间聚合物(如可生物降解和脂肪族聚酯)受到化学降解。由于聚合物链或其他物类与聚合物链之间的反应,化学降解导致聚合物的分子量降低。因此,化学反应可导致聚合物分子量的减小或降低。化学降解可因为暴露于高温、高力(例如,剪切力)或因为暴露于辐射。特别地,在支架制作期间,熔融加工和辐射灭菌引起聚合物分子量的显著下降。分子量的降低可不利地影响聚合物的机械性质和其他性质,例如降解行为和药物释放性质。

[0033] 聚合物的化学降解可起因于若干种不同的化学反应机理。例如,加热和辐射通过自由基反应和非自由基反应引起断链。氧可促进自由基反应。自由基形成导致断链,导致形成一系列副产物,例如单体(来源于 PLLA 的丙交酯单体)、环状低聚物和更短的聚合物链。基本上,断链产生具有未知端基(endgroup)或未表征端基的新物类(副产物)。熔融加工和辐射灭菌两者均导致形成存在于最终产品中的低分子量物类。

[0034] 例如,聚(L-丙交酯)具有羟基端基并且具有通式:  $H-[OCH(CH_3)CO]_n-OH$ , 其将简写为 PLLA-OH。聚(L-丙交酯)在提高的温度下受到热降解,显著降解(测量为重量损失)开始于约 200°C 并且在更高温度增加。聚合物受到自由基和非自由基机理两者的化学降解,其导致随机断链,产生副产物例如低聚物和丙交酯单体。为了解释更高温度下丙交酯的存在,已经假设在丙交酯单体与聚合物链之间存在平衡。除了丙交酯之外,降解产物还包括醛和其他环状低聚物。

[0035] 已观察了支架加工(挤出、激光加工和辐射灭菌)对于 PLLA 的性质的影响。支

架的再吸收时间比供应给挤出加工的树脂材料短。例如,未受到熔融加工的 PLLA 通常具有 2 年 (Medical Device Manufacturing&Technology 2005) 和 3 年 (The Biomedical Engineering Handbook, Joseph D.Bronzino, Ed.CRC Press in Cooperation with IEEE Press, Boca Raton, FL,1995) 的经报道的再吸收时间。经电子束灭菌的 PLLA 支架可具有 18 个月至 2 年的再吸收时间。Lancet.com Vol. 373March14, 2009,其通过引用并入本文。

[0036] 在熔融加工(例如挤出)中,化学降解的程度以及因此的分子量的损失与挤出温度成反比。聚合物管可通过熔融加工方法(例如,挤出或注射模塑)形成。在挤出中,聚合物熔融物通过挤出机筒体运送到出口。聚合物树脂以熔融物或固体形式(例如,作为丸粒)从料斗供应至挤出机筒体(接近挤出机筒体近端)。挤出机筒体中的聚合物被加热至接近或高于聚合物的熔化温度( $T_m$ )的温度,并且通过旋转挤出机螺杆暴露于通常远高于环境的剪切力和压力。表 1 提供了对数种聚合物的报道的熔化温度。聚合物熔融物离开挤出机筒体的远端进入模具(die)。模具给予离开模具的聚合物熔融物圆筒形状,将其冷却以形成管。用于本发明的挤出机的典型实例可包括单螺杆挤出机、啮合同向旋转和异向旋转双螺杆挤出机以及其他多螺杆粉碎挤出机。

[0037] 除非粘度足够低,否则聚合物无法传送通过挤出机筒体。已知聚合物的粘度与分子量成反比。因此,树脂的起始分子量越大,提供用于加工的足够低的粘度所需要的挤出温度就越高。

[0038] PLLA 树脂的示例性加工可用 3/4"单螺杆挤出机进行。对于含约 200kD 的  $M_n$  的树脂,加工温度为 200-210°C,滞留时间(residence time)为 8-10 分钟。当管离开模具时,将管在室温水浴中淬灭。挤出机筒体压力为约 2000psi,挤出后结晶度为约 10% -15%。

[0039] 表 1. 示例性聚合物的熔化温度和玻璃化转变温度

聚合物	熔点(°C) <sup>1</sup>	玻璃化转变温度 (°C) <sup>1</sup>
PGA	225-230 <sup>1</sup>	35-40
PLLA	173-178 <sup>1</sup>	60-65
PCL	58-63 <sup>1</sup> 60 <sup>2</sup>	(-65)- (-60)
PDO	N/A	(-10)- 0

<sup>1</sup>Medical Plastics and Biomaterials Magazine, March 1998.  
<sup>2</sup> Science, Vol. 297 p. 803 (2002)

[0041] 通常,在卷绕并包装经卷绕的支架之后对支架进行灭菌。通常使用辐射(伽马射线或电子束(e-beam)辐射)对医学装置最终灭菌。辐射灭菌也引起支架中聚合物的化学降解。高能辐射(例如电子束(e-beam)和伽马射线)趋向于在聚合物分子中产生离子化和激发。这些富含能量的物类按顺序经过解离、减损和加成反应导致化学稳定。稳定化过程可发生在暴露于辐射期间、暴露于辐射之后立即或甚至是暴露于辐射之后数天、数周或数月,其通常导致物理和化学交联或断链。

[0042] 由挤出和辐射灭菌引起的分子量显著降低(在下文中讨论)提示供应给挤出机的 PLLA 树脂的分子量应当具有尽可能高的分子量( $M_n$ )。选择高分子量应该是提供分子量足

够高以在需要的治疗时间段保持径向强度并满足安全性问题之最终产品的最佳方法。

[0043] 例如,本发明选择具有 360kD 的相对高的初始 Mn 的 PLLA 树脂用于管挤出加工。需要约 225-235°C 的加工温度以充分降低用于加工聚合物的粘度。当这样的高分子量树脂被用于挤出时,即使在高加工温度下也难以均一地融化,且粘度非常高。聚合物熔融物还受到高剪切力和压力,并且具有长达 15 分钟的相对长的滞留时间。这样的加工条件引起显著的断链并且产生显著热破坏的副产物,并且潜在地有利于单体产生。在挤出后,分子量从 360 降低至约 250kD,同时产生的最大单体含量高达 4%。在暴露于 25 千戈瑞的电子束后,Mn 从约 250kD 降低至约 85kD,其是用于治疗的可接受分子量。但是,如下文讨论的,虽然该方案产生了分子量在可接受范围的终产品,其导致了具有高浓度之降解副产物的产品,本发明人已发现这些副产物不利地影响聚合物在体内的再吸收,即,再吸收速率通过所述副产物而增加。这有时显著地减少了径向强度保持在可支撑管腔壁水平的的时间。

[0044] 因此,这种方法伴随的问题总结如下。选择具有分子量尽可能高的树脂以得到足够高的最终分子量似乎是合理的。但是,分子量越高,降低粘度所需的挤出温度就越高。这一方法的缺点为较高的温度增加了不利的降解副产物的量。

[0045] 尽管使用高分子量原料可提供具有用于安全治疗的可接受性质的支架,但是出于下文讨论的原因,本发明对该方法进行了改进。本发明的实施方案基于本发明人的认识:降解行为取决于除了最终产品的分子量之外的因素。特别地,通过熔融加工和辐射产生的降解副产物显著提高了降解速率,提高了移植后径向强度退化的速率。因此,支架可保持支撑管腔的时间随着更多的副产物而降低。这些副产物包括低分子量低聚物和单体。因此,选择分子量尽可能高的树脂需要高的熔融加工温度,其导致更多对支架性质不利的副产物。就本发明人所知,在这样的副产物与支架性质之间的联系的认识之前,已经认识到热降解副产物可显著损害聚合物支架的降解性质,特别是,支架可支撑管腔的时间。

[0046] 本发明的实施方案包括以与上述选择尽可能高分子量的方式相反的方法来选择聚合物树脂(例如,PLLA)的分子量。在本发明的实施方案中,选择较低分子量的树脂,其允许随后较低的加工温度。该较低的处理温度必然导致与上文讨论的方法相比更少的有害副产物。

[0047] 在一些实施方案中,选择相对低的熔融加工温度并选择在该温度下粘度对于挤出足够低的树脂的分子量。在一些实施方案中,所选择的分子量可以为在所选择的温度下能够加工的最大分子量。换言之,具有比所选择分子量大分子量的树脂将具有 too 高的粘度而不能在所选择的温度下加工。在 PLLA 的情况下,所选择温度可以为比  $T_m$  高 20-30°C,并且树脂的 Mn 为 150-200kD。

[0048] 本发明人还认识到与使用较高分子量的树脂(250-350、350-400、400 或更高)相比,使用较低分子量的树脂(150-200kD)可提供分子量相同或稍低的完成的支架。这在初始树脂分子量显著降低的情况下依然如此,例如,低于更高分子量树脂的 50%

[0049] 该认识基于这样的数据,其表明暴露于电子束的 PLLA 的断链程度与暴露之前的分子量成反比。换言之,断链程度随着分子量的增加而降低。

[0050] 图 2 将 Mn 描述为用于具有不同初始 Mn 之 PLLA 树脂样品的电子束剂量的函数。样品的制备和灭菌在下面的本申请的部分标记的实例中给出。样品细节在表 2 中提供。如表中所示,样品分类为 3 个结晶度组和 3 个分子量组。

[0051] 表 2. 圆盘样品的数均 MW(Mn) (剂量 = 0 千戈瑞)

		数均MW - Mn (kDa)		
		低组A	中组D	高组G
[0052] 结晶度	低 (15%)*	122	231	N/A
	中 (35%)*	114	247	375
	高 (55%)*	116	185	N/A

[0053] 如图 2 所示,随着电子束剂量的 Mn 的变化对于初始 Mn 非常敏感。初始高 Mn 样品 (250kD 及以上),在电子束剂量有小的改变时损失非常大 (例如,在 25 千戈瑞,样品 H 的 Mn 仅为初始 Mn 的约 35%)。初始的中等 Mn 的样品对剂量较不敏感,但是仍然有相对大的损失 (在 25 千戈瑞,样品 F 的 Mn 为初始 Mn 的约 55%)。初始低 Mn 的样品在整个评估剂量范围 (0 至 50 千戈瑞) 相对无波动 (与其他组相比)。在辐射灭菌期间支架受到的灭菌剂量范围 (20 至 35 千戈瑞) 尤其如此。与以较低初始 Mn 开始相比,以较高初始 Mn 开始时在支架可能面临的电子束剂量范围内 (20 至 35 千戈瑞) 提供了更高的 Mn 下降。随着电子束剂量的分子量的改变不受对于低和中初始分子量的 5-55% 结晶度范围内之初始结晶度的影响。

[0054] 由图 2 显而易见,电子束加工充当高分子量起始与以低分子量起始之间之类型的“均衡器 (equalizer)”。高分子量材料在遭受电子束时分子量的改变更显著,使得高和低分子量原料的分子量在电子束暴露后更接近了许多。

[0055] 如上所示,灭菌通常是支架制作过程的最后步骤。挤出步骤占了灭菌之前的分子量的大部分损失。激光加工占了分子量中另一潜在损失。因此,在至少挤出和激光加工步骤导致的损失之后,样品分子量相当于支架分子量。为了确定树脂的分子量,其将以图 2 中给定剂量给出辐射暴露后分子量,来自熔融加工和激光加工的分子量损失至少会必须加以考虑。

[0056] 使用具有某较低范围 Mn 的树脂对于挤出来来说具有若干加工优点。这包括树脂可容易地在较低温度更均一地熔化,具有低粘度。此外,可应用较低剪切力和压力以及较短滞留时间。在挤出期间这些因素导致较少的降解副产物。

[0057] 此外,使用这样的较低分子量树脂联合较低加工温度将导致具有显著更低浓度之降解副产物的完成的产品。对于在较低温度的熔融加工,比在较高温度下加工较大分子量聚合物产生的降解副产物少。预期在熔融加工期间分子量的相对降低比在较高温度下低。例如,与 225 至 235°C 相比,在 195-210°C 范围的挤出温度。因此,将存在产生的较少具有多种端基的低分子量物类。

[0058] 使用较低分子量树脂聚合物的另一个优点是其导致恰在辐射灭菌之前的较低分子量的聚合物。较低分子量构成物在电子束暴露期间的断链 (如图 2 所示) 显著低于较高分子量构成物。因此,挤出和电子束步骤两者均将产生较少的降解副产物,并且最终产品的

降解产物将显著少于由初始较高分子量树脂制成的最终产品。

[0059] 如上所述,这些降解副产物可显著损害聚合物支架的降解性质,例如机械性质的时间依赖性。与由高分子量原料得到的最终产品相比,由较小分子量树脂得到的最终产品将保持更久并且更始终如一的机械性质。

[0060] 用于本发明的多个实施方案的 PLLA 树脂可商业获得。例如, PURAC 以商品名 **PURASORB®** 出售多种分子量的 PLLA。这些包括: **PURASORB®** PL 18 (特性粘度 = 1.8 dL/g)、**PURASORB®** PL 24 (特性粘度 = 2.4 dL/g)、**PURASORB®** PL 32 (特性粘度 = 3.2 dL/g) 和 **PURASORB®** PL 49 (特性粘度 = 4.9 dL/g)。

[0061] 制作支架的某些实施方案包括提供 PLLA 树脂。将树脂熔融物在挤出机中于熔融状态下加工以形成 PLLA 管。在一些实施方案中,挤出机中的加工温度低于 210°C、低于 200°C,为 195°C 至 210°C 或 195°C 至 210°C。通过在管中切割图案(例如,通过激光切割)由聚合物管制造支架骨架。将聚合物骨架暴露于电子束辐射以灭菌。灭菌后骨架的 Mn 为 70 至 110kD,或更窄范围地 80-90kD。

[0062] 在这个和另一些实施方案中,支架的制作可包括另外的加工步骤,其包括:在切割图案之前径向扩张管,用药物和聚合物的混合物涂布骨架以及将支架骨架卷绕在递送气囊上。

[0063] 制作支架的另一些实施方案包括:提供具有 150 至 200kD 的 Mn 的 PLLA 树脂。将树脂在熔融状态下在挤出机中进行熔融加工以形成 PLLA 管,挤出机中的加工温度为 195 至 210°C,或更窄范围地 195 至 210°C。通过在管中切割图案(例如,通过激光切割),由聚合物管制造支架骨架。将聚合物骨架暴露于电子束辐射以灭菌。灭菌之前骨架的 Mn 为 100 至 150kD,或更窄范围地 110-130kD。灭菌之后骨架的 Mn 为 70 至 110kD,或更窄范围地 80-90kD。

[0064] 制作支架的另一些实施方案包括:提供 PLLA 树脂并且在熔化状态下在挤出机中进行熔融加工以形成 PLLA 管,通过在管中切割图案(例如,通过激光切割)由聚合物管制造支架骨架,以及将聚合物骨架暴露于电子束辐射以灭菌。在一些实施方案中,从熔融加工之前的 PLLA 树脂到灭菌后(最终产品),Mn 的改变低于 200%、低于 100%、低于 50%、为 50-100%、100-150% 或 150-200%。分子量的改变%定义为:  $100\% \times [\text{Mn}(\text{树脂}) - \text{Mn}(\text{最终产品})] / \text{Mn}(\text{树脂})$ 。在另一些实施方案中,从恰在灭菌之前的支架骨架到灭菌后, Mn 的改变%低于 40%、为 40-60% 或 40-50%,其中 Mn 的改变%的定义与上文相似。

[0065] 本发明的方法适合于由另一些聚合物制成的支架骨架,所述聚合物包括但不限于:聚(三亚甲基碳酸酯)、聚二氧环己酮、聚(羟基丁酸酯)、聚(琥珀酸丁二醇酯)、聚酰胺酯、聚(羟基丁酸酯-共-羟基戊酸酯)、聚(琥珀酸丁二醇酯己二酸酯)、聚(羟基链烷酸酯)、聚(羟基丁酸酯)、聚(羟基己酸酯)和聚(羟基戊酸酯)。

[0066] 为了本发明的目的,使用以下术语和定义:

[0067] 术语“分子量”可以指分子量的一种或更多种定义。

[0068] “分子量”可以指单个片段、块或聚合物链的分子量。“分子量”也可以指片段、块或聚合物链类型的重均分子量或数均分子量。

[0069] 数均分子量 (Mn) 是单个片段、块或聚合物链的分子量的平均值 (common, mean, average)。分子量通常以克/摩尔表示,其称作“道尔顿”。其通过如下确定:测量 N 个聚合

物分子的分子量,将重量相加,然后除以 N:

$$[0070] \quad \bar{M}_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i}$$

[0071] 其中,  $N_i$  是具有分子量  $M_i$  的聚合物分子的数目。重均分子量由下式给出:

$$[0072] \quad \bar{M}_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

[0073] 其中,  $N_i$  是分子量  $M_i$  的分子的数目。

[0074] (聚合物的)“特性粘度”是相对粘度  $\eta_r$  的自然对数与聚合物的质量浓度  $c$  之比,即,  $\eta_{inh} = (\ln \eta_r)/c$ ,其中相对粘度 ( $\eta_r$ ) 是聚合物溶液的粘度  $\eta$  与溶剂的粘度 ( $\eta_s$ ) 之比,  $\eta_r = \eta/\eta_s$ 。

[0075] “玻璃化转变温度”  $T_g$  是在大气压力下聚合物的非晶态结构域从脆性玻璃态转变成固体可变形或塑性状态的温度。换言之,  $T_g$  对应于聚合物的链中开始发生链段运动的温度。当非晶态或半晶质聚合物暴露于提高的温度时,聚合物的膨胀系数和热容量都随着温度的升高而增加,表明分子运动增加。随着温度升高,样品中的实际分子体积保持恒定,所以较高的热膨胀系数表明与系统相关的自由体积增加,因此分子运动的自由度增加。热容量增加对应于通过运动消耗的热增加。给定聚合物的  $T_g$  可取决于加热速率,并且可受聚合物的热史 (thermal history) 影响。此外,聚合物的化学结构通过影响移动性而强烈影响玻璃化转变。

## 实施例

### [0076] 样品制备

[0077] 图 2 的数据由测试样品产生,所述测试样品由小的圆盘 (disk) 或取自这些圆盘的片组成,所述圆盘由 PLLA 树脂制成,所述 PLLA 树脂由 PURAC 提供。

[0078] 圆盘使用模塑和热压加工制作:

[0079] 1) 将 Carver Press 预加热至 420° F。

[0080] 2) 将树脂放置在模具的腔中,其夹在铝箔之间以防止树脂粘附在冲床 (press) 上。

[0081] 3) 然后将模具放置在 Carver Press 中并且保持 15 分钟。

[0082] 中度结晶组也夹在金属板之间并且加热,以在冷却处理期间保持加热较长的一段时间。

[0083] 4) 冷却时间:

[0084] a. 低结晶度:将圆盘模具从冲床中移出并且使其在模具中室温冷却 5 分钟,之后从模具中移出圆盘。

[0085] b. 中结晶度:将圆盘模具、模具顶部和底部的金属板从冲床中移出并且使其在夹心结构中冷却 50 分钟。然后将圆盘模具从金属板中移出,使其在模具中于室温下冷却 5 分钟,之后从模具中移出圆盘。

[0086] c. 高结晶度:在 15 分钟的加热时段后,关闭 Carver Press 加热元件。将圆盘模具留在冲床中冷却 24 小时,之后从模具中移出圆盘。

[0087] 制作了 9 组样品。参考表 3 每一组的名称、PLLA 树脂、目标结晶度和所产生的圆

盘的数量。

[0088] 表 3 :圆盘样品组

组名	PLLA树脂	结晶度目标 (%)	圆盘数量
A	PURABSORB <sup>®</sup> PL 18	15	15
B	PURABSORB <sup>®</sup> PL 18	35	15
C	PURABSORB <sup>®</sup> PL 18	55	15
D	PURABSORB <sup>®</sup> PL 32	15	15
E	PURABSORB <sup>®</sup> PL 32	35	15
F	PURABSORB <sup>®</sup> PL 32	55	15
G	PURABSORB <sup>®</sup> PL 49	15	15
H	PURABSORB <sup>®</sup> PL 49	35	15
I	PURABSORB <sup>®</sup> PL 49	55	15

[0090] 灭菌

[0091] 将给定灭菌组（例如，12.5 千戈瑞、25 千戈瑞和 50 千戈瑞）中的全部样品在相同的时间下灭菌以确保其接受相同的目标剂量。

[0092] 虽然示出并描述了本发明的特定实施方案，但是对本领域技术人员明显的是可以不脱离本发明的较宽方面而进行变化和修改。因此当属于本发明的真实精神和范围时，所附权利要求在其范围内涵盖所有这样的变化和修改。

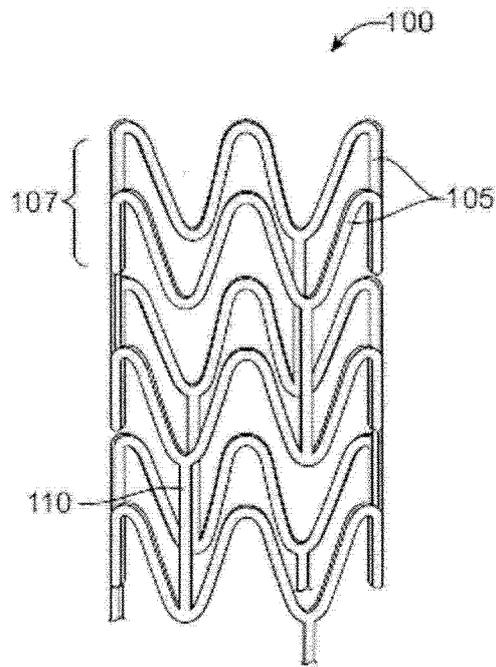


图 1

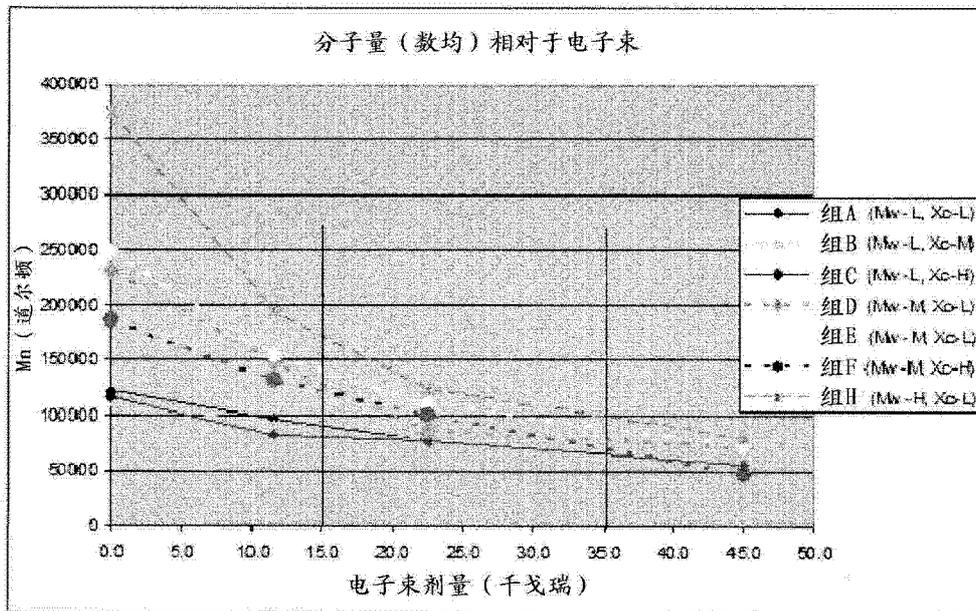


图 2