



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103179923 A

(43) 申请公布日 2013. 06. 26

(21) 申请号 201180052965. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 10. 05

A61F 2/91 (2013. 01)

(30) 优先权数据

12/915166 2010. 10. 29 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 05. 02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/054869 2011. 10. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02012/057976 EN 2012. 05. 03

(71) 申请人 科迪斯公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 S. G. 卡尔达里斯 C. J. 伊文斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 肖日松 傅永霄

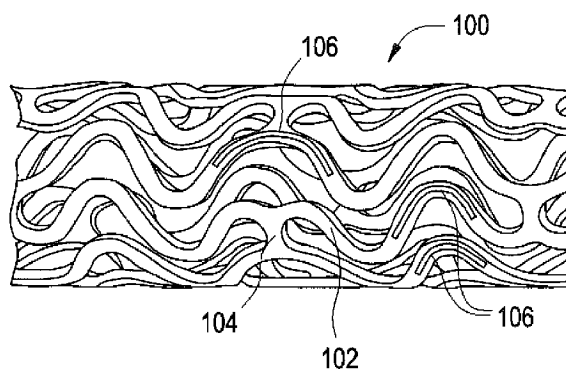
权利要求书1页 说明书12页 附图6页

### (54) 发明名称

具有改善的药物保留作用的药物洗脱容器的裸金属支架

### (57) 摘要

可植入的医疗装置可用于局部性地递送一种或多种药物或治疗剂以治疗各种情形,包括治疗生物有机体对引入这种可植入的医疗装置的反应。这些治疗剂可在受控且定向的条件下从具有容器(106)的支架(100)中释放出来,使得一种或多种治疗剂到达正确的目标区域,例如周围组织中。在这些容器的壁和底座中可并入一些特征以改善药物结构的固定作用。



1. 一种用于植入到活体管状器官中的带有药物洗脱容器的裸金属支架,包括:  
细长的大致管状结构,其具有腔内表面和腔外表面,所述细长的大致管状结构包括多个互连元件,其一部分包括至少一个容器;  
至少一个保留和固定特征,其操作地与所述至少一个容器相关联;以及  
定位在所述至少一个容器中的嵌体,其包括聚合物和治疗剂中的至少一种,所述至少一个保留和固定特征将所述嵌体锚固在所述至少一个容器中。
2. 根据权利要求1所述的裸金属支架,其特征在于,所述至少一个容器从所述腔内表面延伸至所述腔外表面上。
3. 根据权利要求2所述的裸金属支架,其特征在于,所述至少一个保留和固定特征包括从所述容器的壁凸出到所述容器中的凸出物。
4. 根据权利要求2所述的裸金属支架,其特征在于,所述至少一个保留和固定特征包括所述容器壁的内凹部。
5. 根据权利要求2所述的裸金属支架,其特征在于,所述至少一个保留和固定特征包括位于所述容器壁上的纹理表面。
6. 根据权利要求1所述的裸金属支架,其特征在于,所述至少一个容器从至少一个腔外表面向腔内表面部分地延伸,或从所述腔内表面向所述腔外表面部分地延伸,从而产生容器底部。
7. 根据权利要求6所述的裸金属支架,其特征在于,所述至少一个保留和固定特征包括所述容器底部的凸出物。
8. 根据权利要求6所述的裸金属支架,其特征在于,所述至少一个保留和固定特征包括位于所述容器底部的凹部。
9. 一种用于创造带有改善的固定特征的药物洗脱容器的裸金属支架的方法,包括如下步骤:  
提供一种细长的大致管状结构,其具有腔内表面和腔外表面,所述细长的大致管状结构包括多个互连元件,其一部分包括至少一个容器,其中,所述至少一个容器具有至少一个保留和固定特征;  
将聚合物和治疗剂中的至少一种的液体制剂引入至被接收在所述至少一个容器中,使得液体制剂与所述容器的保留和固定特征完全接合;且  
使所述液体制剂硬化,从而构成嵌体,其与所述保留和固定特征互锁在一起。

## 具有改善的药物保留作用的药物洗脱容器的裸金属支架

### [0001] 发明背景

#### 1. 发明领域

本发明涉及用于预防和治疗血管疾病的治疗剂和 / 或治疗剂组合的局部给药, 并且更具体地说涉及用于局部递送治疗剂和 / 或治疗剂组合的管腔内医疗装置, 其具有带保留特征的容器。

#### [0002] 2. 相关技术论述

许多个体患有布满心脏以及其它主要器官的由血管逐渐阻塞或缩窄而引起的循环系统疾病。在这些个体中, 更严重的血管阻塞往往导致高血压、缺血性损伤、中风或心肌梗塞。引起缺血性心脏疾病的主要原因是动脉粥样硬化性病损, 其限制或阻碍冠状动脉血液流动。或者, 炎症性动脉粥样硬化性病损或易损斑块的自发性断裂可导致动脉的间歇的或完全的血栓闭塞, 导致缺血性损伤, 例如中风和 / 或急性心肌梗塞。经皮冠状动脉腔内成形术是一种旨在增加通过动脉的流量的医疗手术。经皮冠状动脉腔内成形术是用于冠状动脉血管狭窄的最常见的治疗方法。这种手术的日渐增多的应用可归因于同冠状动脉旁路手术相比, 其相对较高的成功率和其微创性。与经皮冠状动脉腔内成形术相关联的限制是手术之后可立即发生的血管突然闭合和手术之后逐渐发生的再狭窄 (restenosis)。另外, 再狭窄是接受过隐静脉旁路移植术的病人身上出现的长期问题。急性闭塞的机理似乎与若干个因素相关, 并且可能由血管回缩引起, 进而导致动脉闭塞和 / 或血小板及纤维蛋白沿着新打开的血管受损长度的沉积。

[0003] 在经皮冠状动脉腔内成形术之后的再狭窄是由血管损伤引起的更逐步发展的过程。多种过程均会促进再狭窄过程, 包括血栓形成、炎症、生长因子和细胞因子释放、细胞增殖、细胞移行和细胞外基质合成。

[0004] 不同于全身药物治疗, 支架已经被证明可用于显著地减少再狭窄。通常, 支架为球囊可扩张型带槽金属管 (通常, 但并局限于不锈钢), 其当在血管成形冠状动脉的管腔内扩张时可通过刚性架为动脉壁提供结构支撑。这种支撑有助于保持血管管腔通畅 (patency)。在两个随机的临床试验中, 通过增大最小的管腔直径和减少但不消除六个月的再狭窄发生率, 支架增大了在经皮冠状动脉腔内成形术之后的血管成形的成功率, (Serruys 等, 1994 年; Fischman 等, 1994 年)。另外, 支架已成为血栓型冠状动脉 (急性心肌梗塞) 的血管再形成的治疗选择, 其中流向缺血性心肌炎组织的流量的快速恢复是长期临床好处的主要确定因素。在症状出现的 6 个小时且优选 3 个小时以下内利用支架完全恢复冠状动脉血流量, 已经显示比给予血栓溶解剂 (tPA、链激酶等) 以分解血栓闭塞更优良的临床结果。

[0005] 用于局部递送雷帕霉素, 包括西罗莫司、依维莫司和其它雷帕霉素类似物和衍生物 (mTOR 抑制剂) 的支架已被证明在显著减少经皮腔内成形术以及其它相似的动脉 / 静脉手术之后的再狭窄和相关并发症方面比裸金属支架更成功。雷帕霉素可以以许多方式并入到或固定到支架上。例如, 雷帕霉素可合并入到聚合物基质中, 并且然后通过任何合适的手段固定到支架的表面上。雷帕霉素在给定的时间周期内从聚合物基质洗脱并进入到周围组织中。

[0006] 另外,支架的肝素涂层对于支架植入之后的亚急性血栓形成的减少的发生似乎具有额外的好处。因此利用支架持续地机械扩张狭窄的冠状动脉已显示出提供某种再狭窄预防的措施,并且在支架上涂覆雷帕霉素和肝素的做法已经论证了在受损伤组织部位处进行局部药物递送的可行性和临床效果。

[0007] 带涂层的支架所实现的药物洗脱在这个领域近年来已经有所发展。然而,支架技术的进一步的发展已造就了包括药物洗脱容器的支架。带有药物洗脱容器的支架使得在药物选择、递送能力和治疗方面有了更多的灵活性和选择。对于基于容器的药物洗脱支架而言,药物成分通常定位在容器中,这与带涂层的支架相反,在带涂层的支架中,药物和聚合物被配制成一种应用于支架表面部分上的涂层。随着支架设计持续完善并做得更小且更为灵活,并且利用这些支架的服务条件变得要求更高,药物成分在容器中的固定将变得更加重要,且更加难以可靠地实现。除了在递送支架期间可能传递到容器上的机械力之外,支架卷缩和扩张的作用可对支架容器中的嵌体(inlay)导致额外的机械负载。

[0008] 因此,需要一种基于容器的药物洗脱支架,其具有改善的用于固定药物或其它治疗剂的容器特征从而使药物嵌体在制造,预备,递送期间不受影响,并如上所述可用于预防和/或治疗血管损伤。

## 发明总结

[0009] 基于容器的药物洗脱支架克服了如上简述的现有技术装置的限制。

[0010] 根据一个方面,本发明致力于一种用于植入到活体的管状器官的带有药物洗脱容器的裸金属支架。本发明致力于一种用于植入到活体的管状器官中的带有药物洗脱容器的裸金属支架,其包括具有腔内表面和腔外表面的细长的大致管状结构,细长的大致管状结构包括多个互连元件,其一部分包括至少一个容器;与该至少一个容器操作关联的至少一个保留和固定特征;以及嵌体,其包括聚合物和治疗剂中的至少一个,并定位在所述至少一个容器中,所述至少一个保留和固定特征将嵌体锚定在至少一个容器内。

[0011] 根据另一方面,本发明致力于一种用于产生裸金属支架的方法,这种裸金属支架带有改善的固定特征的药物洗脱容器。本方法包括提供具有腔内表面和腔外表面的细长的大致管状结构的步骤,细长的大致管状结构包括多个互连元件,其一部分包括至少一个容器,其中至少一个容器具有至少一个保留和固定特征;将聚合物和治疗剂中的至少一个的液体制剂引入至被接收在所述至少一个容器中,使得液体制剂与容器的保留和固定特征完全接合;然后使液体制剂硬化以产生嵌体,其与保留和固定特征互锁在一起。

[0012] 本发明的支架包括上面简要描述的独特设计,并且可由任何合适的材料形成,包括钴铬合金。支架设计为可保持血管畅通,并且将雷帕霉素或其它治疗剂或治疗剂的组合局部递送到周围动脉组织中,用于预防和治疗血管疾病,包括再狭窄。治疗剂并入到聚合物基质中,优选地连同例如丁基化羟基甲苯的稳定剂,并沉积到支架的容器中。支架中的各个容器填充有包括治疗剂、聚合物、稳定剂和溶剂的溶液。填充过程包括一系列沉积步骤,之后是除去溶剂的干燥步骤。各个容器的结构可用于最小限度地将治疗剂洗脱到血流中,同时最大限度地将治疗剂洗脱到包围支架的动脉组织中,或者备选地最大限度地将治疗剂洗脱到血流中,同时最小限度地将治疗剂洗脱到动脉组织中,或者在需要时,可能是最大限度地将治疗剂洗脱到血流和动脉组织中的腔内和腔外洗脱容器的组合。

[0013] 本发明的支架可在进入血液的最小损失量的条件下将治疗剂直接递送到周围组织中,或者备选地在进入周围组织的最小损失量的条件下直接递送到血流中,或者直接递送到血流和组织中而提供受控的持续且局部的递送条件,同时改善了组合的治疗剂嵌体在其容器上的固定能力。支架优选地由钴铬合金制成,其与由其它材料制成的支架相比,前者不容易碎并具有增强的延展性和韧性以及增加的耐久性。

[0014] 同标准表面涂覆的药物洗脱支架相比,这种容器洗脱支架提供了许多优点。例如,在通过曲折的解剖部位和高度钙化病灶的过程中,容器保护沉积在其中的聚合物和药物基质或合成物免于机械破坏,而此过程可能导致标准表面涂覆的支架的脱层。容器允许更高的药物加载容量和更高的药物对聚合物比,因为容器中的聚合物不受聚合物表面涂层的相关延展和变形的影响。容器还要求比传统的表面涂层少得多的聚合物质量,并可将撑条厚度减少十至三十微米,从而改善支架的灵活性,并且还减小了装置的整个轮廓。容器还使得更容易从支架中递送具有独立释放曲线的多种药物和 / 或治疗剂,并不影响其药物和聚合物属性的条件下处理支架的金属表面。此外,当涉及提供选择性定向递送以及定位和 / 或定向局部化递送时,容器提供了更大的灵活性和更多的选择。另外,通过提供主要是裸金属的支架表面并且在植入时实际上没有聚合物接触血管壁,容器可为血管提供更好的生物适应性。考虑到如后文所详细解释的那样,容器中的合成物的弯液面 (meniscus) 以及可用容器的未完全填充的原因,情况确实如此。通过并入根据本发明的固定特征,操作者可在支架的整个使用寿命内将治疗剂嵌体固定和保持在其容器上,或者在可吸收的或可再吸收的嵌体的情况下,持续到治疗剂嵌体被完全吸收或再吸收为止。在将支架递送到目标区域期间和展开支架时,支架和所造就的嵌体可受到负载和变形,其可影响药物嵌体的固定。容器中的特征的使用可提供附加的固定水平,导致嵌体在支架的整个使用寿命内牢固地固定和保持被固定。

#### [0015] 附图描述

从以下如在附图中所示的本发明的优选实施例的更具体的描述中,本发明的前述以及其它特征和优点将显而易见。

[0016] 图 1 是沿着扩张之前的支架长度的视图 (末端未显示),其显示了支架的外表面和特征性带型。

[0017] 图 2 是经过改善以包括容器的图 1 的支架沿着其长度的透视图。

[0018] 图 3 是备选设计的可扩张的医疗装置的等轴视图,在其末端具有带有有益药剂的容器。

[0019] 图 4 是根据本发明的药物洗脱支架的一部分的侧示意视图,其中容器的侧壁包含与嵌体结构互锁的阳性特征。

[0020] 图 5 是根据本发明的药物洗脱支架的一部分的侧示意视图,其中容器的侧壁包含与嵌体结构互锁的阴性特征。

[0021] 图 6 是根据本发明的药物洗脱支架的一部分的侧示意视图,其中容器的侧壁具有有利于与嵌体结构互锁的侵占性宏观表面纹理 (texture) 特征。

[0022] 图 7 根据本发明的药物洗脱支架的一部分的侧示意视图,其中容器底部显示具有阳性和阴性互锁特征。

[0023] 图 8a 和 8b 包括示意图,其显示了典型的激光束和创造的激光束腰,并且在图 8b

中显示了根据本发明如何施加影响以创造特征。

#### [0024] 优选实施例的详细描述

药物 / 药物组合及本发明的递送装置可用于有效预防和治疗血管疾病。虽然本发明的典型实施例将关于经皮冠状动脉腔内成形术后的再狭窄和相关并发症的治疗进行描述,但重要的是应注意,利用任意数量的医疗装置局部递送药物 / 药物组合可用于治疗各种病症,或者增强装置的功能和 / 或寿命。例如,白内障手术后放入用以恢复视力的人工晶体时常会由于二次白内障的形成而受到压缩。后者时常是晶体表面上的细胞生长过度的结果,并且可通过将药物或多种药物与装置组合而最大限度地减小。由于装置内部、表面或周围组织内生或蛋白质累积而时常失效的其它医疗装置,例如脑积水分流装置、渗析移植装置、结肠造口袋附接装置,耳引流管、起搏器导线和可植入的除纤颤器也可受益于这种装置 - 药物组合方法。用于改善组织或器官的结构和功能的装置还可在与恰当的(多种)药剂组合时显示出有益效果。例如,通过将整形外科装置与诸如骨成形蛋白之类的药剂组合,可潜在地实现改善整形外科装置的骨整合作用,从而增强植入的装置的稳定性。类似地,利用这种装置 - 药物组合方法,其它外科手术装置、缝线、缝钉、吻合装置、椎间盘、骨针、缝合锚钉、止血带、夹具、螺钉、板、夹子、血管植入物、组织粘接剂和密封剂、组织架、各种类型的绷带、骨替代物、管腔内装置以及血管支撑件也可为病人提供增强的有益效果。血管周缠物可尤其有利,其可与其它医疗装置单独或组合使用。血管周缠绕物可为治疗部位供给额外的药物。基本上,任何类型的医疗装置都可以通过某种方式涂覆药物或药物组合,其与单独使用装置或单独使用药物相比增强了治疗效果。

[0025] 除了各种医疗装置外,这些装置包含的容器可用于递送治疗剂和药物制剂,其包括:抗增殖剂 / 抗有丝分裂剂,包括天然产物,例如长春花生物碱(即长春碱、长春新碱和长春瑞滨)、紫杉醇、表鬼臼毒素(epidipodophyllotoxins)(即依托泊苷、替尼泊苷)、抗生素(更生霉素(放线菌素D)、道诺霉素、多柔比星和伊达比星)、蒽环类抗生素、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素(光辉霉素)和丝裂霉素、酶(L-天冬酰胺酶,其全身代谢L-天冬酰胺并且剥夺不能合成其自身的天冬酰胺的细胞);抗血小板剂,例如G(GP)11b/111a抑制剂和玻璃粘附蛋受体拮抗剂;抗增殖剂 / 抗有丝分裂烷化剂,例如氮芥(双氯乙皋甲胺、环磷酰胺及其类似物、美法仑、苯丁酸氮芥)、乙撑亚胺和甲基蜜胺(六甲基蜜胺和噻替哌)、烷基磺酸酯 - 白消安、亚孝基脲(卡莫司汀(BCNU)及其类似物、链脲霉素)、三氮烯类(达卡巴嗪(DTIC));抗增殖剂 / 抗有丝分裂抗代谢物,例如叶酸类似物(甲氨蝶呤)、嘧啶类似物(氟尿嘧啶、氟尿苷和阿糖胞苷)、嘌呤类似物和相关抑制剂(巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺苷{克拉屈滨});铂配位复合物(顺铂、卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦、氨鲁米特;激素(即雌激素);抗凝结剂(肝素、合成肝素盐以及其他凝血酶抑制剂);纤维蛋白溶解剂(例如组织纤溶酶原激活剂、链激酶和尿激酶)、阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹啶、氯吡格雷、阿昔单抗;抗迁移剂;抗分泌剂(布雷菲德菌素);抗炎剂:例如肾上腺皮质类固醇(皮质醇、可的松、氟氢可的松、泼尼松、泼尼松龙、6a-甲泼尼龙、曲安西龙、倍他米松和地塞米松)、甾体类试剂(水杨酸衍生物,即阿司匹林;对氨基苯酚衍生物,即对乙酰氨基酚;吲哚和茚乙酸(消炎痛、舒林酸和依托度酸)、杂芳基乙酸(托美丁、双氯芬酸和酮咯酸)、芳基丙酸(布洛芬及其衍生物)、邻氨基苯甲酸(甲芬那酸和甲氯芬那酸)、烯醇酸(吡罗昔康、替诺昔康、保泰松和羟基保泰松(oxyphenthatrazone))、萘丁美酮、金化合物(金诺芬、硫代葡萄糖金、硫代

苹果酸金钠);免疫抑制剂:(环胞素、他克莫司(FK-506)、西罗莫司(雷帕霉素)、硫唑嘌呤、麦考酚酸莫酯);血管生成剂:血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF);血管紧张素受体阻滞剂;一氧化氮供体;反义寡核苷酸以及它们的组合;细胞周期抑制剂、mR抑制剂和生长因子受体信号转导激酶抑制剂;类视黄醇;细胞周期蛋/CDK抑制剂;HMG辅酶还原酶抑制剂(斯达汀);以及蛋白酶抑制剂。

[0026] 由支架局部递送药物/药物组合具有以下优点:即,通过支架的支撑作用预防血管回缩和重塑,并预防新内膜增生或再狭窄的多个因素以及减少炎症和血栓形成。这种在搭支架的冠状动脉处进行药物、药剂或化合物的局部给药还可具有额外的治疗好处。例如,利用局部递送而非全身给药可实现药物、药剂或化合物的较高的组织浓度。另外,利用局部递送而非全身给药可在保持较高的组织浓度的同时减少全身的毒性。同样,在利用支架局部递送而非全身给药中,单次手术可达到目的,具有更好的病人配合度。组合药物、药剂和/或化合物治疗的额外好处是可以减少各种治疗药物、药剂或化合物的剂量,从而限制了其毒性,同时又能达到减少再狭窄、炎症和血栓形成的目的。基于支架的局部治疗因此是一种改善抗再狭窄、抗炎症、抗血栓形成药物、药剂或化合物治疗比(效能/毒性)的方法。

[0027] 目前具有多种不同的支架和变化的容器几何形状,其都可在经皮冠状动脉腔内成形术之后加以利用。虽然根据本发明可利用许多支架,但出于简单起见,在本发明的典型实施例中描述有限数量的支架。本领域中的技术人员应该认识到,可结合本发明利用任意数量的支架和不同的容器几何形状。另外,如上所述,可利用其它医疗装置。根据本发明还可单独地或组合地利用多种将嵌体结构固定到容器中的方法。

[0028] 支架通常作为留在管腔内部的管状结构而用于缓解阻塞。支架通常以非扩张的形式插入到管腔中,并且然后自动地或借助于第二装置就地扩张。典型的扩张方法通过使用导管-安装的血管成形术球囊来实现,其在狭窄的血管或身体通道内扩张,以剪切和破坏与血管壁成分相关联的阻塞物,且从而获得扩大的管腔。目前还存在由例如镊钛诺的自扩张材料制成的支架。这些支架在除去抑制它们的护套(sheath)时将自愿扩张。

[0029] 图1显示了根据本发明一个典型实施例的可利用的典型支架100。可扩张的柱形支架100包括有孔(fenestrated)结构,其用于放置在血管、管道或管腔中以使血管、管道或管腔保持畅通,更具体地说用于保护动脉段使其免于在血管成形术之后再狭窄。支架100可周向扩张并保持在周向或径向刚性的扩张构型。支架100是轴向柔韧的,并且当在带形物处弯曲时,支架100可避免任何向外突出的部件。

[0030] 支架100通常包括第一末端和第二末端以及位于其间的中间段。支架100具有纵向轴线并包括多个纵向设置的带形物102,其中各个带形物102限定了沿着与纵向轴线平行的线段大致连续的波状结构。多个周向设置的联结部104将带形物102保持在大致管状结构中。基本上,各个纵向设置的带形物102在多个周期性的位置处通过短的周向布置的联结部104而连接到相邻的带形物102上。与各个带形物102相关联的波状结构在中间段具有大致相同的基本空间频率,并且带形物102如此设置,使得与之相关联的波状结构大致对准,从而彼此大致同相。如图中所示,各个纵向设置的带形物102在通过联结部连接到相邻的带形物102上之前波动经过大约两个周期。

[0031] 支架100可利用许多方法进行制造。例如,支架100可由空心的或成形的不锈钢管制成,其可利用激光、电火花铣削、化学蚀刻或其它方法进行加工或制造。支架100插入

到身体中,并以未扩张的形式放置在所需部位。在一个典型的实施例中,在血管中的扩张可受到球囊导管的影响,其中支架 100 的最终直径取决于所使用的球囊导管的直径以及支架设计(膨胀系数)。

[0032] 应该理解,根据本发明的支架 100 可由形状记忆材料来体现,包括,例如合适的镍和钛的合金或不锈钢。通过以预定的方式构造不锈钢,例如,通过将其扭转成辫状构型,从而可使由不锈钢形成的结构制成自扩张的。在这个实施例中,在支架 100 已成形之后,其可被压缩,从而占用足够小的空间,以允许通过插入装置将其插入血管或其它组织中,其中插入装置包括合适的导管或柔性杆。当从导管中露出时,支架 100 可构造为扩张成所需的构型,其中扩张在形状记忆合金的情况下是自动的,或者通过压力、温度或电刺激方面的变化而触发的,或者当支架由非自扩张材料制成时,通过例如球囊导管等装置而增大的。

[0033] 图 2 显示了利用图 1 中所示支架 100 的本发明的一个典型的实施例。如图所示,支架 100 可经过改进而包括一个或多个容器 106。各个容器 106 可根据需要而打开或关闭。这些容器 106 可专门设计为用以保持有待递送的药物/药物组合。不管支架 100 的设计如何,优选的是使所施加的药物/药物组合的剂量具有足够的特异性(specificity)和充分的浓度,从而为有待治疗的疾病提供有效的剂量。在这方面,带形物 102 中的容器尺寸优选地定制成足够将药物/药物组合的剂量以所需的量应用于所需位置。然而,重要的是应注意,图 1 中所示的支架还可用于递送药物/药物组合。例如,支架的表面可直接涂覆药物/药物组合,或其作为聚合物基质固定到支架的表面上。换句话说,支架表面涂层是或用作药物递送仓库,其在表面涂层递送与基于容器的递送组合起来时提供了额外的选择项和配置。

[0034] 图 3 显示了一个备选的典型的可扩张的医疗装置,其具有多个孔,所述孔包含通过这种可扩张的医疗装置递送到组织中的有益的药剂。图 3 中所示的可扩张的医疗装置 300 由管材切割而形成柱形可扩张的装置。可扩张的医疗装置 300 包括通过多个桥接元件 304 而互连起来的多个柱形段 302。桥接元件 304 允许组织支撑装置在穿过曲折的血管路径到达展开部位时轴向弯曲,并允许装置在必要时轴向弯曲,以匹配有待支撑的管腔的曲率。各个柱形段 302 由细长的撑条网 306 的形成,其通过可延展的铰链 308 和周向撑条 310 而互连起来。在医疗装置 300 的扩张期间,可延展的铰链 308 发生变形,而撑条 306 不变形。在美国专利 No. 6, 241, 762 中描述了可扩张的医疗装置的一个示例的进一步的细节,其通过引用而完整地结合在本文中。

[0035] 如图 3 中所示,细长的撑条 306 和周向撑条 310 包括开口 312,其中某些或所有开口包含用于递送到管腔中的有益的药剂,其中可扩张的医疗装置植入在管腔中。另外,装置 300 的其它部分,例如桥接元件 304 可包括开口。优选地,开口 312 设于装置 300 的非变形部分,例如撑条 306 中,这样在装置的扩张期间,开口不会变形,并且有益的药剂可以在没有破裂、挤出或受到其它损伤的风险下进行递送。通过合并以下根据本发明所述的额外的固定特征,进一步显著地降低了这种潜在风险。在于 2001 年 9 月 7 日提交的美国专利 No. 6, 764, 507 中描述了可将有益的药剂加载到开口 312 中的一种示例方式的进一步的细节,其通过引用而完整地结合在本文中。

[0036] 所示的本发明的典型实施例可通过利用有限元分析和/或其它技术而进行进一步的改进,以优化开口 312 中的有益药剂的利用。基本上,可修改开口 312 的形状和位置,

以便最大限度地增加空隙的容积,同时相对于可延展的铰链 308 而言保留了撑条相对较高的强度和刚度。根据本发明的一个优选的典型实施例,开口具有至少  $5 \times 10^{-6}$  平方英寸,并且优选地至少  $7 \times 10^{-6}$  平方英寸的面积。通常,开口填充了大约 50% 至大约 95% 满度 (full of) 的有益药剂。

[0037] 这里所述的典型支架包括钴铬合金。根据本发明,可利用例如 L605 的钴铬合金来制造支架。传统的钴基合金,例如 L605 (即,UNS R30605) 还被广泛用作可植入的生物相容性装置材料,其可包括重量百分比在大约 19% 至 21% 范围内的铬 (Cr)、重量百分比在大约 14% 至 16% 范围内的钨 (W)、重量百分比在大约 9% 至 11% 范围内的镍 (Ni)、重量百分比在高达 3% 范围内的铁 (Fe)、重量百分比在高达 2% 范围内的锰 (Mn)、重量百分比在高达 1% 范围内的硅 (Si)、以及构成剩余成分 (重量百分比大约 49%) 的钴 (Co)。

[0038] 备选地,另一传统的钴基合金,例如海恩斯 (Haynes) 188 (即,UNS R30188) 也可被广泛用作可植入的生物相容性装置材料,其可包括重量百分比在大约 20% 至 24% 范围内的镍 (Ni)、重量百分比在大约 21% 至 23% 范围内的铬 (Cr)、重量百分比在大约 13% 至 15% 范围内的钨 (W)、重量百分比在高达 3% 范围内的铁 (Fe)、重量百分比在高达 1.25% 范围内的锰 (Mn)、重量百分比在大约 0.2% 至 0.5% 范围内的硅 (Si),重量百分比在大约 0.02% 至 0.12% 范围内的镧 (La)、重量百分比在高达 0.015% 范围内的硼 (B)、以及构成剩余成分 (重量百分比大约 38%) 的钴 (Co)。

[0039] 总之,在合适的情况下,将例如铬 (Cr)、镍 (Ni)、钨 (W)、锰 (Mn)、硅 (Si) 和钼 (Mo) 等添加元素添加至铁基和 / 或钴基合金中,从而增加或实现临床相关用途条件下所需的性能属性,包括强度、机械加工能力和耐蚀性。

[0040] 根据本发明的典型实施例,可将单一有益药剂加载到支架的容器或孔中,或者涂覆到其表面上,或者在单个装置中组合了这两者。另外,可将多种有益的药剂加载到支架的容器或孔中,或者涂覆到其表面上。上面关于图 3 所述使用容器或孔来释放药物或药剂,其使得利用不同的有益药剂更为容易,并且还提供了这里陈述的许多优点。包括不同药物的不同的有益药剂可设置在支架中不同的开口中。这允许从单个支架中以任何所需的递送模式和独立的药物释放曲线来递送两种或更多种有益的药剂。备选地,包括不同浓度的相同药物的不同的有益药剂可设置在不同的开口中。这允许利用非均匀的装置结构将药物均匀地分布到组织中。

[0041] 这里所述的装置所提供的两种或多种不同的有益药剂可包括 (1) 不同的药物; (2) 不同浓度的相同药物; (3) 具有不同释放动力,即不同基质侵蚀率的相同药物; (4) 不同形式的相同药物; 或 (5) 任何上面的组合。配制为包括具有不同释放动力的相同药物的不同的有益药剂的示例可使用不同的载体,以实现不同形状的洗脱曲线。不同形式的相同药物的某些示例包括具有不同亲水性或亲油性的药物形式。这些各种组合均可利用可选的包含药物的表面涂层进行增强,从而提供额外的选择和 / 或结构。

[0042] 除了在不同开口中使用不同的有益药剂以便在不同的组织限定区域或血流中取得不同的药物浓度之外,在不同的开口中加载不同的有益药剂可用于当可扩张的医疗装置在扩张构型下具有非均匀的开口分布的情况下提供有益药剂的更均匀的空间分布。在不同开口中以散布或交替方式使用不同的药物,其允许递送两种不同的药物,如果组合在相同的聚合物 / 药物基质合成物中,这两种不同的药物是不能递送的。例如,药物自身可能以不

符合要求的方式相互作用。或者,这两种药物可能与相同的形成基质的聚合物不相容,或者与将聚合物/药物基质递送到开口中的相同溶剂不相容。

[0043] 假定图 3 支架中的开口是通孔,为开口加载一种或多种有益药剂的结构可用于确定一种或多种有益药剂的释放方向,例如主要释放到可扩张的医疗装置的腔内侧或腔外侧。除了将不同的有益药剂递送到可扩张的医疗装置的壁侧或腔外侧以用于治疗血管壁之外,有益的药剂还可递送到可扩张的医疗装置的腔内侧,以预防或减少血栓形成,或者如后续详细论述地那样将药剂直接且局部地递送到血流中,以用于治疗植入侧下游的器官。从装置的腔内侧递送到血流中的药物可定位在装置的远端或期望的装置的规定区域中。

[0044] 用于将不同的有益药剂加载到可扩张的医疗装置的不同开口中的方法可包括已知的技术,例如浸渍(dipping)和涂覆方法,以及已知的压电体微喷射技术。微喷射装置可以是计算机控制的,从而将精确数量的两种或多种液体有益药剂以已知的方式递送到可扩张的医疗装置的精确位置上。例如,双药剂喷射装置可同时或顺序地将两种药剂递送到开口中。当有益的药剂加载到可扩张的医疗装置的通透开口中时,通透开口的腔内侧在加载期间可被弹性心轴堵塞,从而容许有益的药剂以液态形式,例如随溶剂进行递送。作为液体进行递送容许合成物围绕固定特征流动和/或流动到固定特征中,从而在硬化时固定住嵌体。有益的药剂还可通过手动喷射装置进行加载。

[0045] 根据本发明的合成物以一系列步骤顺序加载到容器中,包括使填充溶液合成物的流体沉积到容器中,使溶液合成物与容器和固定特征相互吻合,并且如果不是大致全部,也要蒸发掉填充溶液的溶剂的大部分。最终合成物中没有溶剂是理想的情形。应该理解,如这里所述可利用任何合适的沉积工艺。根据本发明的合成物如上所述是固体材料,其保留在容器中,并且在从填充溶液合成物中除去大致全部或优选地全部的溶剂之后牢固地附连在容器上。

[0046] 用于形成包含西罗莫司(sirolimus)作为治疗剂的固体合成物的典型的流体合成物,其包括:生物再吸收性或生物吸收性聚合物,优选地聚丙交酯、PLGA、聚合物;合适的溶剂,例如二甲亚砜、DMSO、或 N-甲基吡咯烷酮、NMP;西罗莫司;和可选的稳定剂或抗氧化剂,例如丁基化羟基甲苯或 BHT。BHT 的备用名是丁羟甲苯。优选地,用于沉积步骤以便在支架容器中产生最终西罗莫司合成物的至少其中一种流体填充的溶液合成物包括 BHT。

[0047] BHT 的替代物包括丁基羟基茴香醚、BHA、没食子酸酯,例如没食子酸丙酯或例如棕榈酮抗坏血酸的抗坏血酸酯。BHT 基于其在稳定西罗莫司方面的高有效性、其低水平毒性和其疏水性而是优选的。BHT 从容器中按照与西罗莫司大约相同的速率洗脱,并因此优选地 BHT 与西罗莫司同存。DMSO 和 NMP 的替代物包括二甲基乙酰胺(DMA)或二甲基甲酰胺(DMF)。DMSO 优选是因为西罗莫司在 DMSO 存在的条件下更稳定。

[0048] 沉积的各种连续的流体合成物可包括相同组分或成分,或者连续的填充溶液可由包含不同组分或成分的填充溶液来制备。优选地,第一系列填充溶液沉积物只包括聚合物和溶剂,其如上所述地在各个填充步骤之后进行干燥。该工艺部分导致了基本结构的形成。在一个优选的典型实施例中执行了五个分开的基本填充步骤,在各个填充步骤之间利用五十五摄氏度 C 下的 1 小时的干燥周期从合成物中除去溶剂。一旦形成基本结构,在各个填充步骤之后就添加且还干燥后续溶液(包括聚合物、溶剂、西罗莫司和 BHT)。在一个优选的典型实施例中执行了四个分开的药剂包含填充步骤,并且在各个填充步骤之间利用

五十五摄氏度 C 下的 1 小时的干燥周期从包含药物的合成物中除去溶剂。在最后的填充步骤之后,支架在五十五摄氏度 C 下干燥 24 小时的周期。这种制造顺序将产生一种容器合成物,其中在支架的腔内表面区域具有较低浓度的西罗莫司,并且在支架的壁面或腔外面区域中具有相对较高浓度的西罗莫司。这种构型对于药物洗脱到腔内面区域产生了比到壁面或腔外面更长的路径或更高的阻力,因此应导致大致所有西罗莫司递送到支架的壁面或腔外侧并进入到动脉组织中。

[0049] 容器中的西罗莫司合成物将优选地包括西罗莫司、生物再吸收性聚合物、稳定剂和溶剂,其中各种成分将按某种彼此相对地比例存在。优选地,可从支架获取的西罗莫司的总剂量或数量在每平方毫米的动脉组织面积上 0.15 至 2.7 微克之间,其中动脉组织的面积被限定为理论柱体的表面面积,其直径和长度是动脉中所展开的扩张支架的直径和长度。更优选地,可从支架获取的西罗莫司的总剂量或数量在每平方毫米的动脉组织面积 0.7 至 1.2 微克之间。更优选地,可从支架获取的西罗莫司的总剂量或数量在每平方毫米的动脉组织面积上 0.87 至 1.1 微克之间。然而,用于这个典型实施例的释放规格在标签申明的 90% 至 110% 之间,因而可从支架获取的西罗莫司的总剂量或数量在每平方毫米的动脉组织面积上 0.78 至 1.21 微克之间。

[0050] 如上面所陈述地那样,用于合成物中的生物再吸收性聚合物包括 PLGA。更优选地,合成物包括一种 PLGA 聚合物,其中聚合物链中的交酯对乙交酯残余物的摩尔比 (L:G) 大约为 100:0 至大约 50:50。甚至更优选地,合成物包括一种 PLGA 聚合物,其中聚合物链中的交酯对乙交酯残余物的摩尔比 (L:G) 大约为 80:20 至大约 70:30。被指定为 D:P 比的西罗莫司对 PLGA 的重量比优选在大约 30/70 至大约 60/40 的范围内,更优选为大约 42/58 至大约 50/50,且更优选 46/54。所有比都是重量百分比。或者,西罗莫司和 PLGA 的相对重量比例可以以规范化的形式 D:P 来表示。因此,优选的 D:P 比在大约 1:0.66 至大约 1:2.3 的范围内,更优选从大约 1:1.00 至大约 1:1.38,并且甚至更优选大约 1:1.17。聚合物的固有粘度为 0.66 至 0.72dL/g。

[0051] 如上所述,西罗莫司合成物优选包括 BHT、丁基化羟基甲苯或丁羟甲苯。按重量计,所添加的 BHT 的数量优选小于西罗莫司的量的大约 3%。甚至更优选地,所添加的 BHT 的数量按重量计在西罗莫司的量的大约 1.2% 至大约 2.6% 的范围内。甚至更优选地,所添加的 BHT 的数量按重量计在西罗莫司的量的大约 1.6% 至大约 2.0% 的范围内。

[0052] 为了将上述成分制成用于沉积目的的溶液,需要一种合适的溶剂。二甲亚砜, DMSO 是优选的溶剂,并且优选地用于本发明中。当前数量按重量计在相对于西罗莫司重量的大约 0.01% 至大约 20% 的范围内。甚至更优选地,所利用的 DMSO 数量在按重量计相对于西罗莫司重量的大约 1% 至大约 15% 的范围内。甚至更优选地,利用的 DMSO 数量按重量计在相对于西罗莫司重量的大约 4% 至大约 12% 的范围内,并且更优选地,在按重量计相对于西罗莫司重量的大约 7% 至大约 10% 的范围内。

[0053] 重要地是应注意,加载的药物或各个药物的剂量可以以许多方式来表示,包括上面陈述的那些方式。在一个优选的典型实施例中,基于标准 3.5mm x 17mm 支架尺寸,剂量范围可表示为相互嵌套 (nested) 的药物重量的绝对范围。这样,剂量范围将用支架尺寸和容器数来标定。例如,在 3.5mm x 17mm 的支架尺寸中,孔或容器的数量是 585。在其它典型的实施例中,对于给定尺寸的支架,容器的数量可包括用于 2.5mm x 8mm 支架的 211 个容器、

用于 3.0mm x 8mm 支架的 238 个容器、用于 3.5mm x 8mm 支架的 290 个容器、用于 2.5mm x 12mm 支架的 311 个容器、用于 3.0mm x 12mm 支架的 347 个容器、用于 3.5mm x 12mm 支架的 417 个容器、用于 2.5mm x 17mm 支架的 431 个容器、用于 3.0mm x 17mm 支架的 501 个容器、用于 2.5mm x 22mm 支架的 551 个容器、用于 3.0mm x 22mm 支架的 633 个容器、用于 3.5mm x 22mm 支架的 753 个容器、用于 2.5mm x 28mm 支架的 711 个容器、用于 3.0mm x 28mm 支架的 809 个容器、用于 3.5mm x 28mm 支架的 949 个容器、用于 2.5mm x 33mm 支架的 831 个容器、用于 3.0mm x 33mm 支架的 963 个容器以及用于 3.5mm x 33mm 支架的 1117 容器。在 3.5mm x 17mm 支架上的西罗莫司的负载或剂量可在大约 30 微克至大约 500 微克的范围内，更优选地大约 130 微克至大约 200 微克，甚至更优选地大约 140 微克至大约 185 微克。重要的是应注意这些是典型的尺寸和容器数。如上所述，剂量范围将用支架尺寸和容器数来标定。药物重量可向上或向下进行调整，以考虑阴性或阳性固定特征，从而取得所需的剂量范围，因为这些特征可以小的方式修改最终可用的容器容积。这些剂量用于最终无菌的支架产品。

[0054] 重要的还应注意，还可调整释放的持续时间。例如，西罗莫司的体内释放可大约为 7 至 120 天，并且更优选地大约 14 至大约 90 天。

[0055] 对于这里所述的任何典型实施例，都可使用如后续详细解释的那样的容器固定特征。

[0056] 本发明的典型支架是非常灵活的且可递送的，同时仍然提供足够的径向强度，以保持血管畅通。支架可由任何合适的方式来形成，例如通过用激光切割由合适的材料制成的管道，其包括钴铬铸造合金、不锈钢合金或镍钛合金。虽然本发明的冠状动脉柔性支架被公开以显示本发明的一个典型实施例，但是本领域中的普通技术人员应该理解本发明所公开的典型实施例可同等地应用于身体内其它位置和管腔中，例如血管、非血管和末梢血管、管道等等。如以下更详细地所述，固定特征自身可通过激光切割或其它方法来产生，例如放电加工、或甚至腐蚀性电镀或化学蚀刻。

[0057] 同标准表面涂覆的药物洗脱支架相比，这种容器洗脱支架提供了许多优点。例如，在通过曲折的解剖部位和高度钙化病灶的过程中，容器保护沉积在其中的聚合物和药物基质或合成物免于机械破坏，而此过程可能导致标准表面涂覆的支架的脱层。容器允许更高的药物加载容量和更高的药物对聚合物比，因为容器中的聚合物不受聚合物表面涂层的相关伸长和变形的影响。容器还要求比传统的表面涂层小得多的聚合物质量，并可将撑条厚度减少十至三十微米，从而改善支架的柔韧性，并且还减小了装置的整个轮廓。容器还使得更容易从支架中递送具有独立释放曲线的多种药物和 / 或治疗剂，并不影响其药物和聚合物属性的条件下处理支架的金属表面。此外，当涉及提供选择性定向递送以及定位和 / 或定向局部化递送时，容器提供了更大的灵活性和更多的选择。另外，通过提供主要是裸金属的支架表面并且在植入时实际上没有聚合物接触血管壁，容器可为血管提供更好的生物适应性。考虑到如后文所详细解释的那样，容器中的组合物的弯液面以及可用容器的未完全填充的原因，情况确实如此。通过并入根据本发明的固定特征，人们可在支架的整个使用寿命内将治疗剂嵌体固定和保持于其容器上，或者在可吸收的或可再吸收的嵌体的情况下，持续到治疗剂嵌体被完全吸收或再吸收为止。在将支架递送到目标区域期间和展开支架时，支架和所造就的嵌体可能受到负载和变形，其可影响药物嵌体的固定。容器中的特征

的使用可提供附加的固定水平,导致嵌体在支架的整个使用寿命内牢固地固定和被保持固定,即使在支架可能遇到的最苛刻的负载情况下也是如此。

[0058] 裸金属支架提供了优点,并且在上面进行了简要描述。本发明的容器洗脱支架组合了裸金属支架的最佳特征和药物洗脱支架的那些特征。在这里所述的典型实施例中,容器洗脱支架大约是 75% 的裸金属和 25% 的聚合物以及位于其外表面或腔外表面上或其附近的药物。如果容器不太满并且它们经过填充使得层或嵌体如上所述开始于腔内侧,那么容器洗脱支架是 75% 的裸金属和相对于腔外表面 25% 的敞开的表面区域。换句话说,关于支架其外表面的整个表面面积而言,大约 25% 是容器面积,而剩余 75% 是撑条和铰链的表面面积。这些百分比是起始值。换句话说,在植入支架的时刻,与血管壁接触的支架表面面积的 75% 是裸金属,并且如后面详细地解释那样,支架的表面面积的 25% 是至少部分地填充了聚合物和药物的容器。然而,因为 PLGA 是通过其酯链的水解作用而生物降解的,所以在大约九十天里,在支架的容器中将不再留有任何聚合物和 / 或药物。因此,在九十天里,支架百分之百是裸金属,容器已经耗尽了包含在其中的药物和聚合物。更具体地说,暴露于容器中的支架的整个表面面积都是裸金属,并且在容器中没有保留聚合物和 / 或聚合物和药物。因此,利用递送的药物,消除了再狭窄,并且裸金属支架作为架保留以预防回缩。利用这种设计,人们可取得裸金属支架的好处;即减少血栓形成的潜在风险和局部药物递送的抗再狭窄效果。

[0059] 如上面陈述地那样,各个典型的支架包括多个容器,其填充或至少部分填充了西罗莫司(雷帕霉素)、PLGA 聚合物和 BHT(抗氧化剂)的混合物。各个单独的容器包括大致相同数量的混合物。一旦放置在病人的动脉中,为了取得所需的西罗莫司剂量和从支架中洗脱西罗莫司的所需洗脱速率或动力释放曲线,具有各个重量额定比的西罗莫司、PLGA 和 BHT(被称为“制剂”)必须沉积到支架容器中。各个容器目前具有固定特征以确保当结构或嵌体凝固时,该结构或嵌体保持牢固地连接在装置上。上面描述了剂量速率和释放动力。支架中的所有容器的可用总容积和支架经过扩张后的各个单独容器中的可用容积只需要等于或大于制剂所需要的总容积即可,这些制剂将为病人提供所需的好处。实际上,如果可以同等精确地用制剂体积表示的所需制剂的数量小于可用的总容积,那么小于支架容器总容积的空间将填充所需数量的制剂。实际上,对于本发明的典型装置,有效的支架产品需要比可用的总容积更小的容积。优选地,被制剂占用的总的可用的容器容积的百分比将在总的可用容积的 40% 至 70% 之间,并且更优选在总的可用容积的 50% 和 61% 之间。

[0060] 图 4 示意性地显示了本发明的一个典型实施例,其中支架 400 的药物容器 402 包括药物或治疗剂结构或嵌体 404,其通过固定特征 406 而被进一步固定在容器 402 中。重要的是应注意药物或治疗剂结构将优选地粘附在容器 402 的壁上,其是保留的主要模式,而固定特征增加了额外的机械互锁保留装置。虽然为各个药物结构 404 显示了单对固定特征 406,但是在容器 402 的整个高度上可存在多个固定特征,或者备选地,固定特征 406 可采用一个或多个围绕着容器 402 的周边朝向底部而居中定位,和 / 或朝向容器 402 的顶部而定位的连续的环。固定特征 406 可包括任何合适的材料,并且可以以任何合适的方式进行连接;然而,在优选的实施例中,特征是由支架 400 本身机械加工而成。

[0061] 虽然图 4 显示了凸出到药物结构 404 中以便将药物结构 404 固定在容器 402 中的固定特征 406,而图 5 显示了一个备选的典型实施例,其中药物容器 502 包括由固定特征

506 固定的药物结构 504。在这个典型的实施例中,同图 4 中所示的凸出物 406 相反,固定特征 506 是于支架 500 的容器 502 的壁中的凹部。同样,固定特征 506 可存在于多个位置,并且 / 或者采用围绕容器 502 的壁连续槽的形式,或者存在于容器 502 的垂直壁的离散位置上。

[0062] 图 6 显示了采用粗糙化表面形式的固定特征 602,其可具有宏观或微小的纹理,从而将药物结构或嵌体 604 固定在支架 600 的容器 606 中。这种纹理可通过机械地去除材料,例如通过局部喷砂,或通过化学试剂的局部腐蚀和不需要这种特征的表面的恰当掩蔽而创造出来,从而造就具有微型纹理的表面。在宏观纹理的情况下,可采用更大的喷砂尺寸,或者可利用备选刀具沿着壁创造非平坦的表面。还可采用喷水或激光切割来创造所述固定特征 602。任何合适的机械、电气和 / 或化学装置可用于创造固定特征 602。

[0063] 图 7 显示固定特征 702A 和 702B 这次定位在容器 704 的底座上。在这个典型的实施例中,支架 700 的容器 704 并不延伸过整个装置厚度,导致容器 704 的底座 706 的存在。通过阳性固定特征 702A 或通过阴性固定特征 702B 或这两者的组合可固定药物结构 708。定位在底座 706 上的固定特征 702A 和 702B 可独立地或与定位在垂直壁上的额外的固定特征组合起来使用。虽然显示为燕尾形状,但是可利用任何几何形状,其在硬化时为结构 708 提供了与结构 704 的固定互锁作用。该形状可被钻孔、镗孔或通过 EDM(放电加工)创造出来。基本上,可利用任何合适的手段来创造固定元件。

[0064] 图 8A 示意性地显示了具有光束腰 802 的典型激光束 800 的一部分。通常激光束 800 的强度在光束腰 802 处是最大的。它是光束 800 的最小的区域,并且光束 800 的聚焦可改变光束腰 802 的形状和高度。这个原理可经过变化以创造容器,其在利用合适的激光束腰参数的激光束进行切割时可造就如图 8B 中所示具有固定特征 806 的药物容器 804,从而确保药物结构 800 保留和固定在药物容器 804 中。固定特征 806 的最终几何形状还可通过使激光本身的纵向轴线相对于容器 804 的纵向轴线构成某一角度来获得。重要的是应注意,在这个典型的实施例中,特征 808 是容器壁的形状,其当前在这个实施例中是沙漏形状。通过恰当地使用激光束还可利用反向沙漏形状。另外,预防该结构在任一方向上运动的任何形状都将用作固定装置。

[0065] 上述典型的实施例均可单独或组合地加以利用,从而有助于将药物或治疗剂结构保留在容器中。如上所述,主要的保留机构是对壁的附着。辅助固定机构提供了额外的固定点或锚定点。在沙漏形容器的情形中,该形状预防了结构在任一方向上的运动,使其在任一方向上都不能移动。

[0066] 各个容器中的结构或嵌体的恰当固定可确保药物或治疗剂用于身体中的洗脱作用。支架会遇到各种负载条件,其可能造成嵌体或结构移出和脱离装置。本发明用于预防这种情况的发生。

[0067] 虽然所示和所述的是被认为最实用且优选的实施例,但是对所述和所示的具体设计和方法的变更对于本领域中的技术人员来说是显而易见的,并且在不脱离本发明的精神和范围的情况下可使用这些变更。本发明并不局限于文中所述和所示的具体结构,而应被理解为与落在所附权利要求范围内的所有修改相一致。

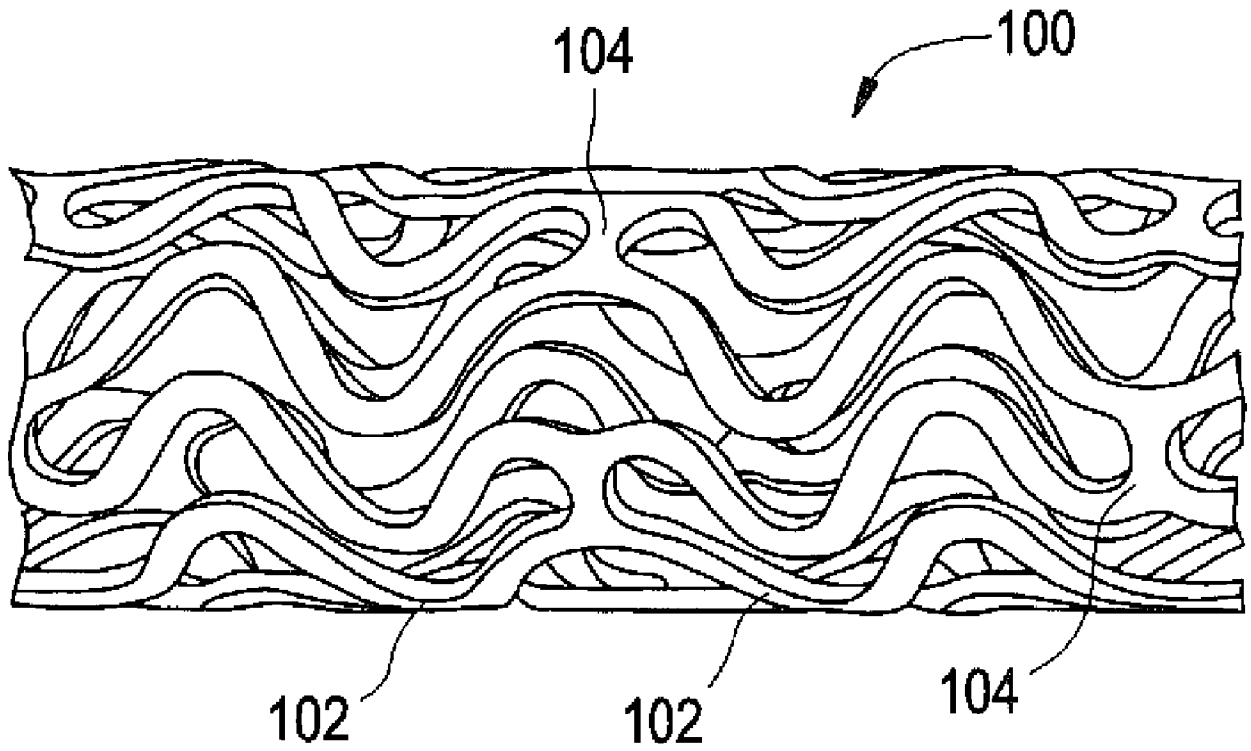


图 1

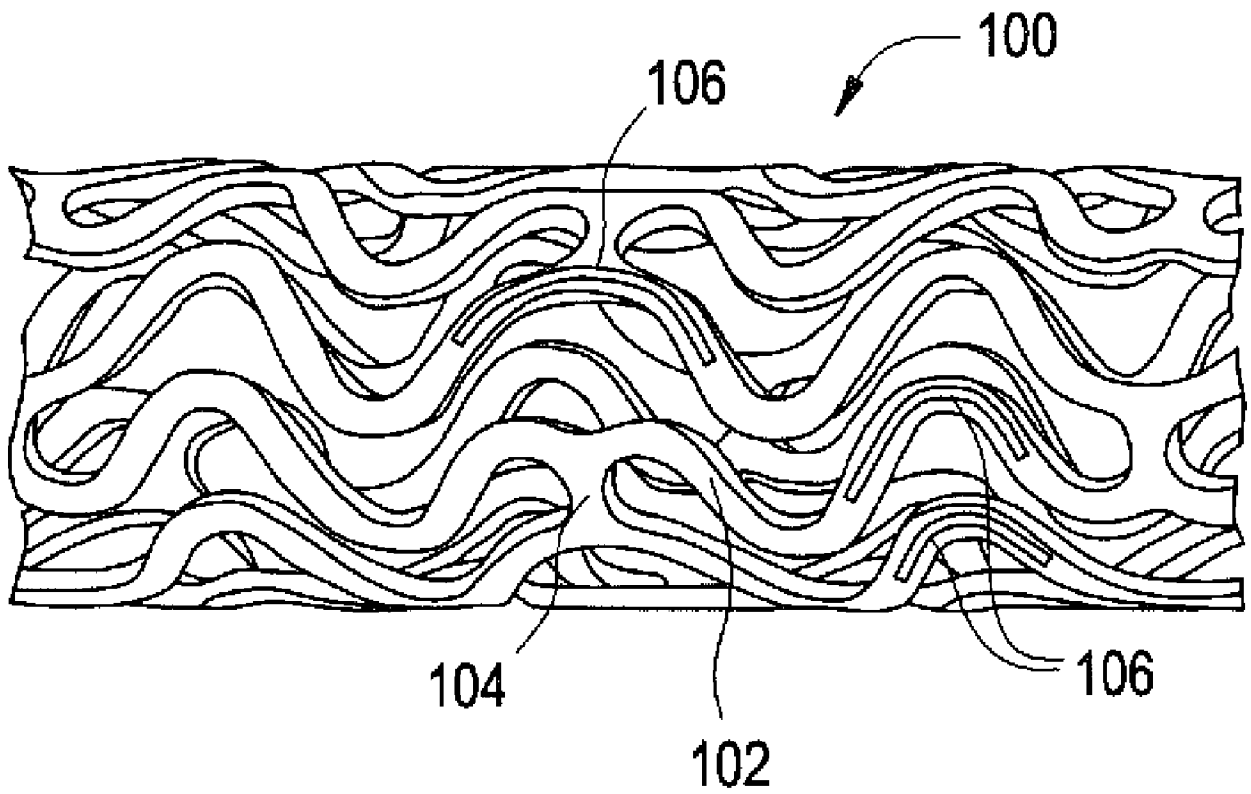


图 2

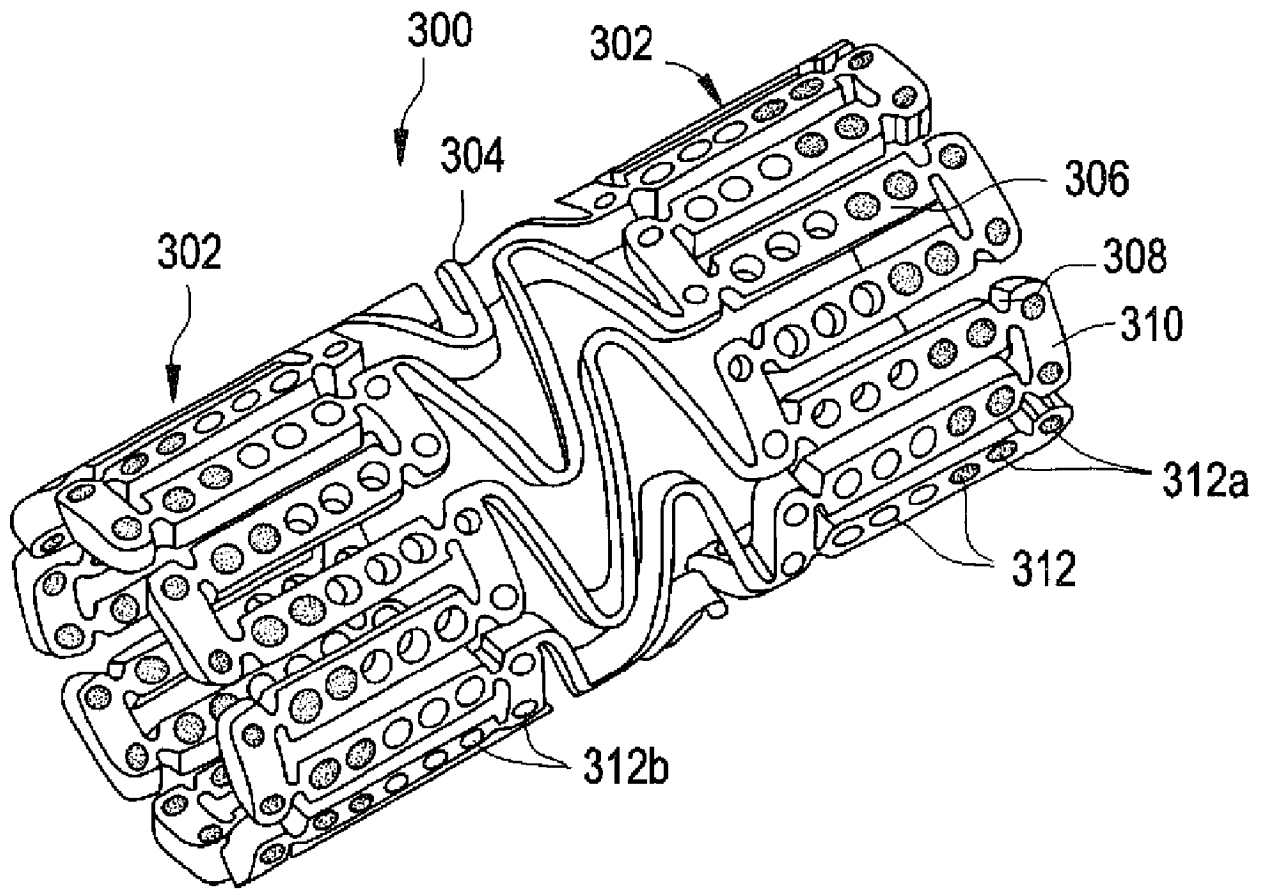


图 3

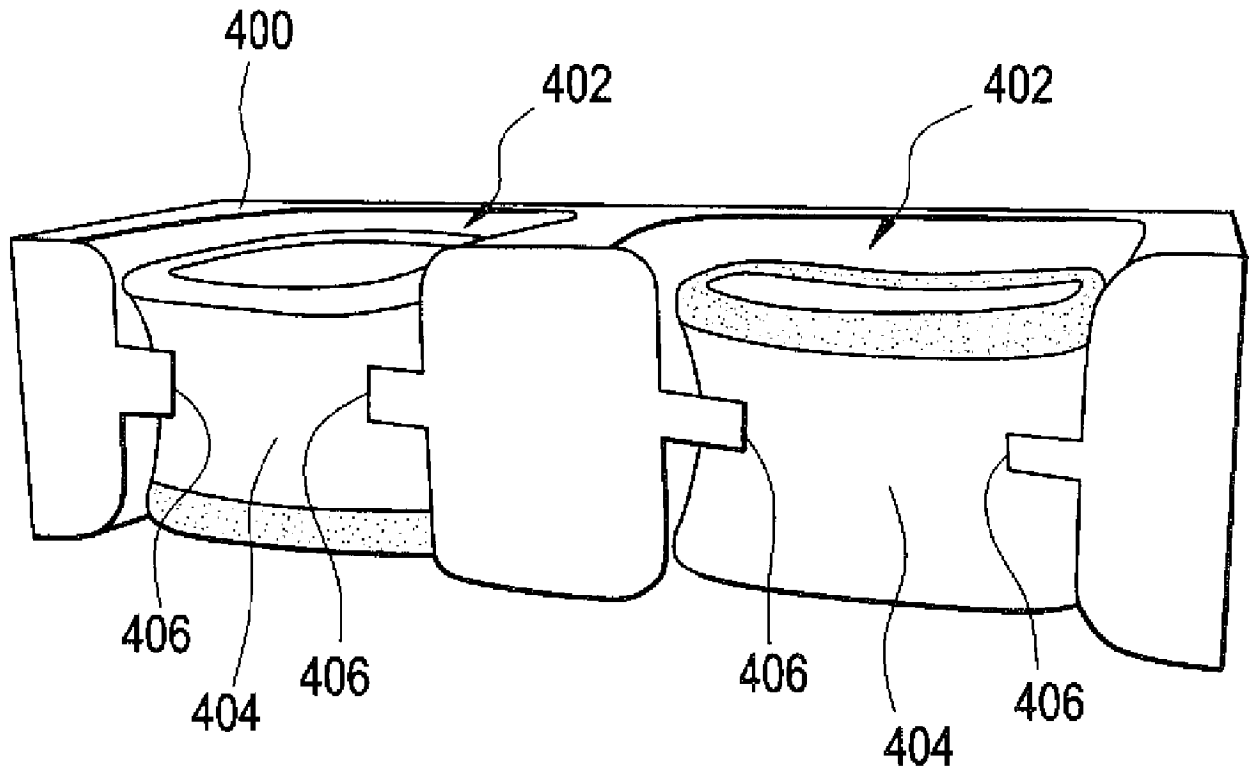


图 4

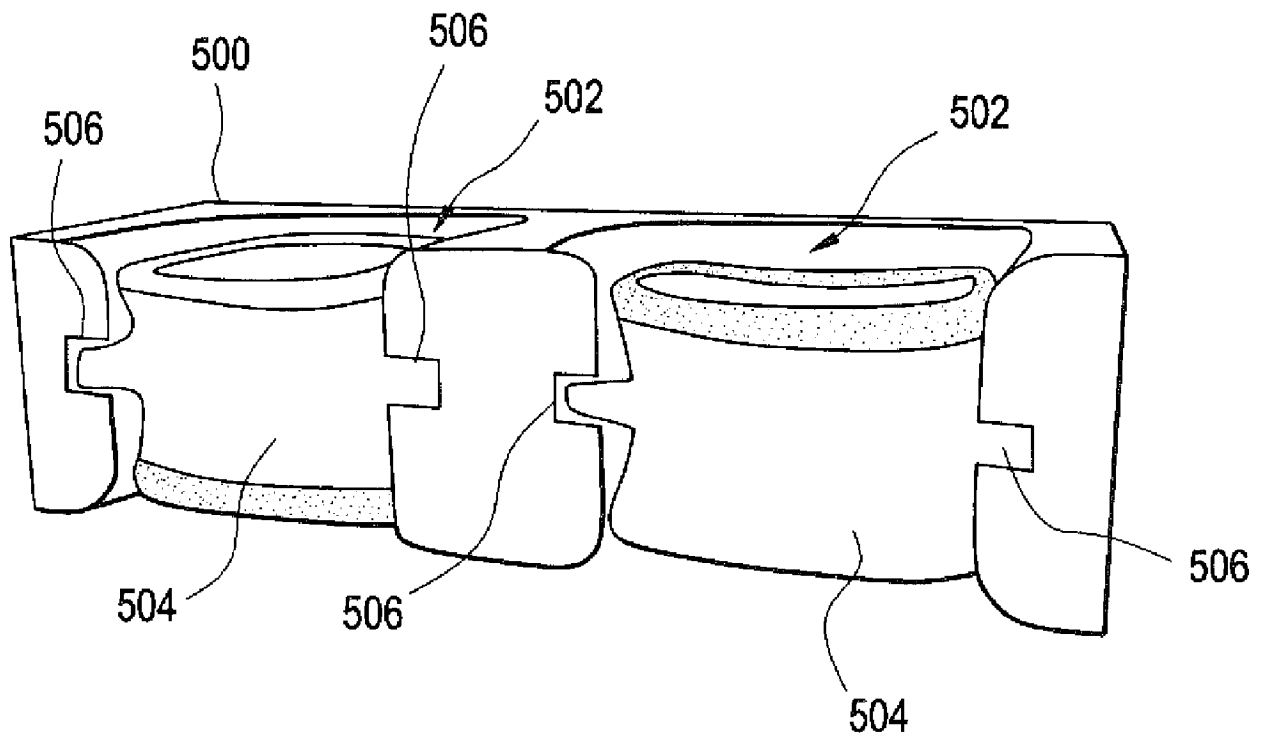


图 5

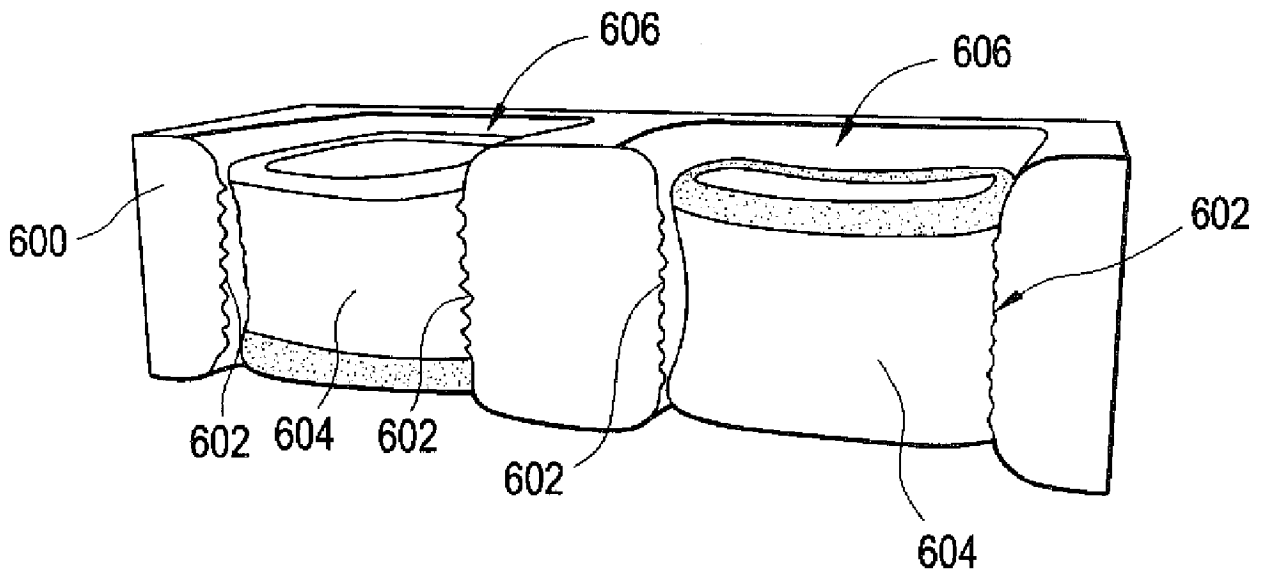


图 6

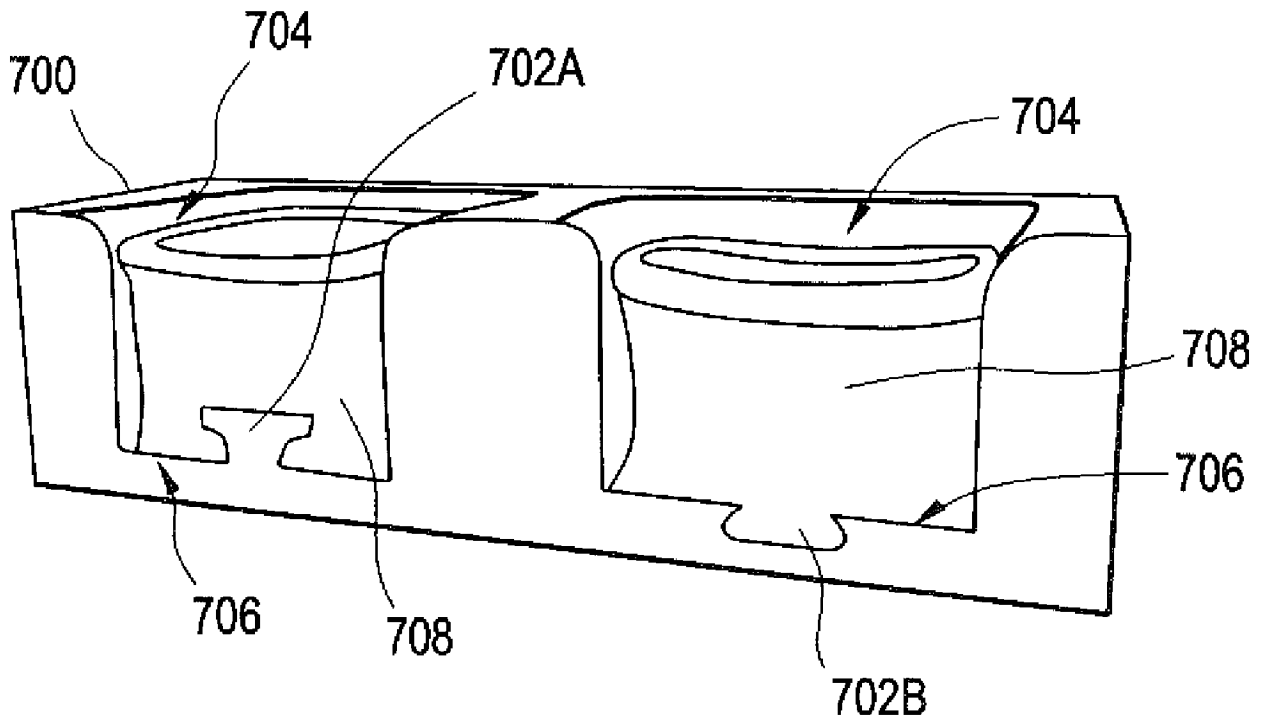


图 7

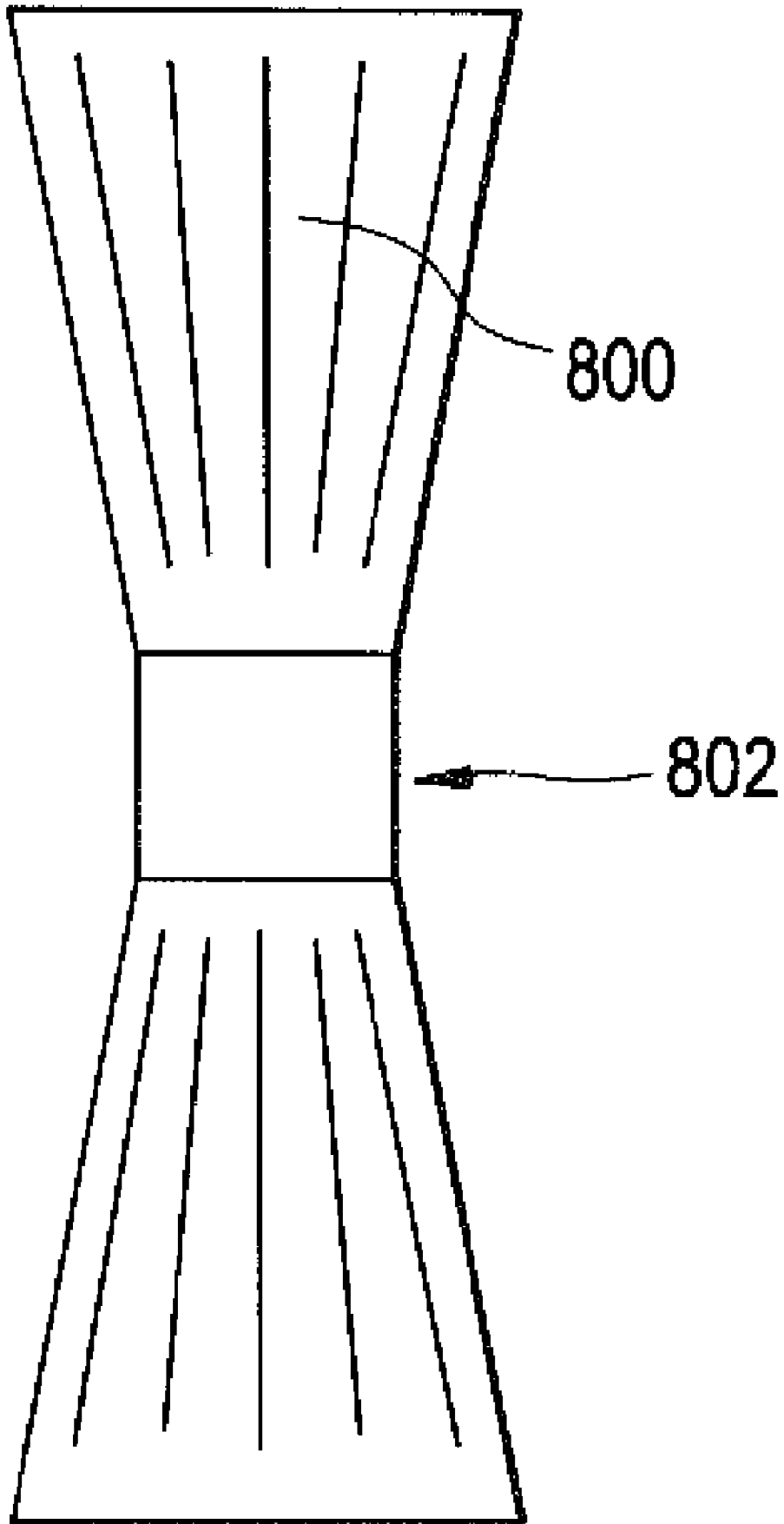


图 8A

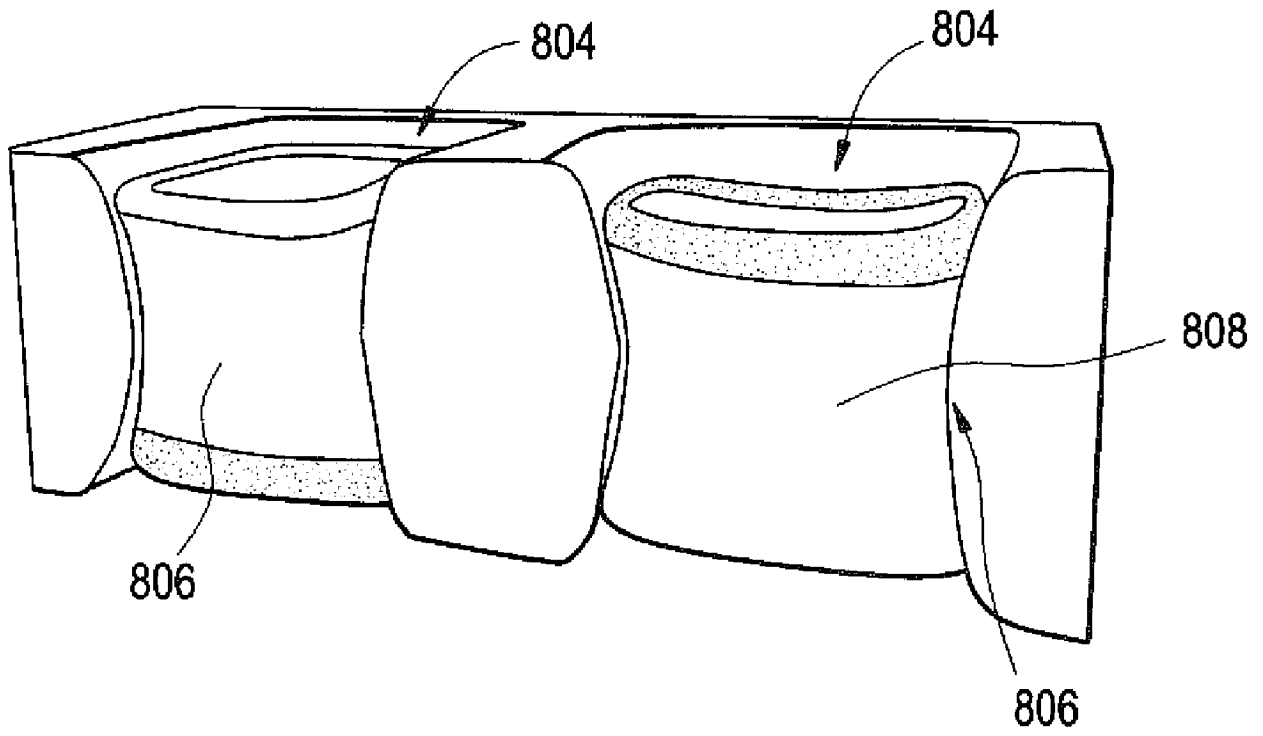


图 8B