



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105287066 B

(45)授权公告日 2018.05.04

(21)申请号 201510658643.X

(22)申请日 2011.04.13

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105287066 A

(43)申请公布日 2016.02.03

(30)优先权数据

12/772,116 2010.04.30 US

12/776,317 2010.05.07 US

(62)分案原申请数据

201180021928.2 2011.04.13

(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 凯文·乔 王云兵

阿琳·苏西·扬 凯瑟琳·W·言

(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 郑斌 彭鲲鹏

(51)Int.Cl.

A61F 2/915(2013.01)

A61F 2/958(2013.01)

(56)对比文件

US 2007/0293938 A1,2007.12.20,说明书第15-22段、第31-50段、第86段、第94段、第97段.

US 2007/0006441 A1,2007.01.11,说明书第6-34段、第79段及图1-图4.

US 2005/0119720 A1,2005.06.02,全文.

US 2010/0004735 A1,2010.01.07,全文.

CN 101175454 A,2008.05.07,全文.

CN 1960684 A,2007.05.09,全文.

审查员 纪徐源

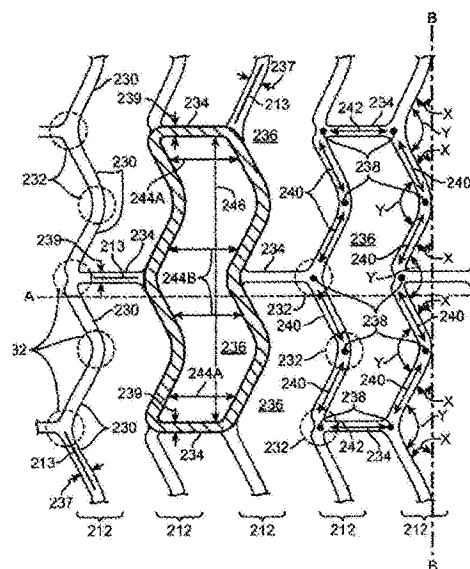
权利要求书2页 说明书18页 附图3页

(54)发明名称

用于将支架安装至球囊导管的方法

(57)摘要

本发明涉及用于将支架安装至球囊导管的方法。一种医疗装置包含卷曲至具有膨胀球囊的导管的聚合物支架。所述支架通过这样的方法被卷曲至所述球囊上,所述方法包括将所述支架加热至低于所述聚合物的玻璃化转变温度的温度,从而改善支架的保持并且对所述支架在其后展开以支撑身体管腔时的机械特征无不利影响。此外,在卷曲开始之前,通过对准托架将所述支架放置于支持物上;并且在将所述支架放置在卷曲机械装置内之前使所述支架去离子化以除去所述支架上形成的任何静电荷。



1. 一种用于将支架卷曲至球囊的方法,包括以下步骤:

提供包含聚合物的支架,所述聚合物的特征在于玻璃化转变温度的下限为 $T_g\text{-low}$;以及

使用卷曲装置,在所述支架的卷曲温度为 $T_g\text{-low}$ 至低于 $T_g\text{-low}$ 15°C时,将所述支架卷曲至球囊,包括以下步骤:

将所述支架从第一直径卷曲至第二直径,

在卷曲至所述第二直径之后并且在卷曲至最终卷曲直径之前,将所述支架从所述卷曲装置中移出,

使所述支架返回至所述卷曲装置,其中当所述支架返回至所述卷曲装置时,使所述支架在所述球囊上对准,以及

将所述支架从所述第二直径卷曲至所述最终卷曲直径。

2. 权利要求1所述的方法,其中在将所述支架从所述第二直径卷曲至所述最终卷曲直径之前,使所述支架在所述球囊上接受最终对准。

3. 权利要求1所述的方法,其中所述卷曲装置包含夹爪,其对所述支架施加卷曲力。

4. 权利要求1所述的方法,其中所述聚合物是聚(丙交酯-co-乙交酯)(PLGA)。

5. 权利要求4所述的方法,其中所述PLGA的乙交酯百分比为约5%,并且其中卷曲温度为46至53°C。

6. 权利要求1所述的方法,其中所述将所述支架从第一直径卷曲至第二直径包括将支架的直径从所述第一直径减小至中间直径,之后进行第一驻留时期,然后将所述支架的直径从所述中间直径减小至所述第二直径,之后进行第二驻留时期。

7. 权利要求1所述的方法,其中所述支架由包含PLLA-(聚(L-丙交酯))的管形成。

8. 权利要求7所述的方法,其中所述管是径向膨胀的管。

9. 权利要求8所述的方法,其中所述将所述支架从第一直径卷曲至第二直径包括将支架的直径从所述第一直径减小至中间直径,之后进行第一驻留时期,然后将所述支架的直径从所述中间直径减小至所述第二直径,之后进行第二驻留时期。

10. 权利要求9所述的方法,其中将所述支架的直径从所述中间直径减小至所述第二直径包括使所述球囊充气。

11. 权利要求10所述的方法,其还包括在卷曲之前使所述支架去离子化。

12. 权利要求1所述的方法,其中所述卷曲步骤还包括在卷曲期间使所述球囊充气以支撑所述支架。

13. 权利要求1所述的方法,其中当所述支架返回至所述卷曲装置时,所述支架在球囊标志物之间对准。

14. 权利要求1所述的方法,其中当所述支架从所述第一直径卷曲至所述第二直径时,所述支架位于所述球囊上。

15. 权利要求1所述的方法,其中所述支架的所述第一直径是所述最终卷曲直径的至少2.5倍。

16. 权利要求1所述的方法,其中所述卷曲还包括:

所述支架具有所述最终卷曲直径后的驻留时期,其中在所述支架具有最终卷曲直径时卷曲机头部的内直径保持恒定,

在所述驻留时期后,将所述支架从所述卷曲装置中取出,以及
将所述支架放入护套中。

用于将支架安装至球囊导管的方法

[0001] 本申请是申请日为2011年4月13日、申请号为“200880127543.2”、发明名称为“用于将支架安装至球囊导管的方法”的中国专利申请的分案申请，原申请是国际申请PCT/US2011/032283的中国国家阶段申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及药物洗出医疗装置；更特别地，本发明涉及用于将聚合物支架卷曲 (crimp) 至递送球囊 (balloon) 的方法。

背景技术

[0003] 本领域认识到，有多种因素影响聚合物支架在经受外部负荷 (例如卷曲和球囊膨胀力) 时保持其结构完整性的能力。这些相互作用错综复杂并且作用机理还未完全理解。根据本领域，通过塑性形变膨胀至展开状态的聚合物生物可吸收支架类型与相似功能的金属支架之间的区别特征有许多且十分显著。事实上，若干公认用于预测金属支架行为的分析性或经验性方法/模型作为可靠且一致地预测聚合物承载支架的高度非线性行为的方法/模型时，如果不是不适用，也通常不可靠。通常，所述模型不能够提供为了在体内植入支架或者预测/预计经验数据所需的可接受确定性程度。

[0004] 此外，人们认识到，关于聚合物材料在通过以支柱相互连接的环网络的塑性形变而在生物体内用于支撑管腔时如何起作用，医疗装置相关球囊制造 (例如用于支架展开和/或血管形成术的非顺应性球囊 (non-compliant balloon)) 的现有技术水平提供的信息十分有限。简言之，设计了改善膨胀的薄壁球囊结构的机械特性 (与当球囊膨胀并支撑管腔时预负荷膜的机械性能最为类似) 的方法，所提供的关于展开后聚合物支架的行为的见解即便有，也十分有限。例如，一种差异是支架中形成断裂或破裂的倾向。因此，本领域认识到，尽管在材料类别上具有相似性，但是机械问题由于差异太大而不能提供有用的见解。充其量，球囊制造领域仅向试图改善球囊膨胀式生物可吸收聚合物支架之特征的人提供了一般性的指导。

[0005] 可以通过以下方式中的一些与用于形成支架的金属材料比较，描述考虑用作聚合物支架的聚合物材料，例如PLLA或PLGA。合适聚合物的强度重量比低，这意味着需要更多材料以提供与金属性能相等的机械性能。因此，必须将支柱做得更厚且更宽以具有所需强度。所述支架还易碎或者断裂韧性有限。在与聚合物尤其是生物可吸收聚合物 (例如PLLA或PLGA) 一起工作时，材料固有的各向异性和速率依赖性非弹性特性 (即，材料的强度/刚度根据材料形变的速率而改变) 甚至使这种复杂性更为麻烦。

[0006] 由于在相似负荷条件下聚合物机械性能的非线性 (有时不可预知) 特性，因此，对通常不引起材料平均机械特性意外变化的问题或者不需要小心注意所述变化的金属支架所做的加工步骤和设计变化也不能应用于聚合物。有时是这样的情况：在甚至可更一般地预测某一特定状况是由于一个因素还是另一个 (例如，由制造过程中的一步或更多个步骤造成的缺陷，还是由于在支架制造之后发生的过程中的一步或更多个步骤 (例如卷曲?)) 之

前,人们需要进行广泛的验证。因此,一般而言,与使用金属材料来代替聚合物相比,必须更彻底地研究制造过程、制造后过程中的变化(甚至支架模式设计相对微小的变化)。因此,出现了这样的结果:与对金属支架做变化相比,在为改善聚合物支架而在不同聚合物支架设计中进行选择时,发现可用作引导人们清除非生产性途径和通往生产性更高的改善途径的工具的推论、理论、或系统性方法要少得多。

[0007] 因此,人们认识到,虽然本领域之前有公认的使用各向同性及延展性金属材料时的支架验证或可行性的推论,但是这些推论不适合于聚合物支架。改变支架模式不仅可影响支架在其支撑管腔的展开状态下的刚度或管腔覆盖度,还可影响当支架被卷曲或展开时形成断裂的倾向。这意味着,与金属支架相比,关于改变的支架模式是否可不产生不良后果或者需要对加工步骤(例如,管形成、激光切割、卷曲等)进行重大改变,通常无法进行推测。简言之,金属使得支架制造过程简化的高度有利的固有特性(通常就形变速率或负荷方向而言不变的应力/应变特性,以及金属的延展性)使得在支架模式和/或加工步骤的改变与用新模式可靠地制造支架并且在植入活体内时没有缺陷的能力之间更容易获得推论。

[0008] 遗憾的是,塑性形变(当聚合物支架被卷曲时,以及当稍后通过球囊被展开时)时聚合物支架的支柱和环模式改变的影响并不像金属支架一样容易预测。事实上,人们认识到,在支架制造过程中可由于模式改变而出现意想不到的问题,而如果由金属管形成模式,则不需要任何改变。与改变金属支架模式相比,改变聚合物支架模式可能需要在制造步骤或制造后加工(例如卷曲和灭菌)中进行其它修改。

[0009] 聚合物支架遇到的一个问题是当被卷曲至球囊时支架易于破损。在卷曲过程中施加的非均匀力可引起聚合物支架支柱的不规则形变,从而可引起破裂形成和强度损失。仍然需要改进用于聚合物支架的卷曲方法或预卷曲程序,以减少破裂形成或产生不规则支柱形变的情况。

[0010] 使用球囊递送至身体部位的支架经常遇到的另一个问题是在支架穿过弯曲的身体结构时将其牢固地保持在球囊上。如果支架没有以足够的力固定在球囊上,其可在运送至目标部位的过程中从球囊上滑落。对于金属支架,提出了多种途径以提高运送至目标部位过程中金属支架在球囊上的保持。但是,迄今为止,所提出的用于将聚合物支架保持在球囊上的方法需要改进。

[0011] 鉴于上述问题,需要提高聚合物支架在球囊上的保持,同时避免对支架被完全展开以支撑管腔时的机械特性产生不利影响。

发明内容

[0012] 本发明提供了一种用于将支架或聚合物支架卷曲至球囊的方法。通过支架的塑性形变使支架膨胀,从而放置于身体管腔内。在一个实施方案中,用于将支架放置在球囊上的卷曲过程包括预卷曲和最终卷曲步骤。

[0013] 根据本公开内容的第一方面,确定了更精确的卷曲温度控制有助于聚合物支架在球囊上的保持。由生物可吸收材料制成的球囊膨胀式聚合物支架会得益于本文所公开的方法。聚合物(例如PLLA和PLGA)具有半晶体结构。根据这些材料的玻璃化转变温度(T_g),将其温度控制在特定范围内,可以提高在球囊上的保持力,而不对聚合物支架随后通过球囊膨胀时的强度和刚度特性产生不利影响。

[0014] 人们知道,对于聚合物支架,其基质材料的玻璃化转变温度(T_g)必须比生理温度(37°C)高,以在其植入后维持足够的径向强度。PLLA材料的 T_g 为约 $55\text{--}60^{\circ}\text{C}$ 。当在室温下卷曲PLLA支架时,自由的聚合物链的移动几乎不可发生。因此,在生理条件下或低于生理条件下,难以将支架由相对大的初始直径卷曲成指定的最终卷曲直径。所提出的一种解决该问题的方法是用较高卷曲力来卷曲支架。但是,这种解决方案很可能在支架展开时或者在其被卷曲时导致更多破裂。卷曲得更慢可减少破裂数。但是,形变必须以过慢而无法用于实际生产的速率进行。

[0015] 本发明提供了一种包含卷曲至球囊的聚合物支架的医疗装置。本发明还提供了一种将聚合物支架卷曲至球囊的方法(对于本公开内容,除非另有说明,否则“支架”与“聚合物支架”意思相同)。通过支架的塑性形变使支架膨胀,从而放置于身体管腔内。在一个实施方案中,用于将支架放置在球囊上的卷曲方法包括预卷曲和最终卷曲步骤。这些步骤包括将支架加热至这样的温度,所述温度能够使支架形变成减小的卷曲直径,而不对其随后在管腔内形变时的聚合物材料的机械性能造成有害影响。加热步骤还可提高医疗装置被递送通过弯曲的身体构造时在球囊上的保持力或对移动的抵抗力。

[0016] 使用加热卷曲机以使支架直径从切割直径减小至最终范围。使用热以升高支架温度使其形变而不损坏并且使其保持最终形状。在优选实施方案中,进行该过程的温度在狭窄的范围内以实现期望结果。对于由PLLA材料制成的支架,发现当其在室温附近被卷曲时,支架在球囊上的保持并不理想。另一方面,当支架在较高温度(55°C 及以上)被卷曲时,展开之后其形成更多破裂,这影响了支架的展开强度。

[0017] 在本发明的一个方面中,有一种用于将球囊膨胀式支架卷曲至球囊的方法,包括以下步骤:提供包含PLLA的管,所述PLLA的特征在于玻璃化转变温度范围下限为约 55°C ;径向或双轴向膨胀所述管以增加其径向强度;由所述径向或双轴向膨胀的管形成支架,包括成形的步骤;以及当支架温度在 48°C 至 54°C 之间,或者约 48°C 至 54°C 之间时,将支架卷曲至球囊。在另一些实施方案中,温度范围为 $48\text{--}50^{\circ}\text{C}$,或者约 $48\text{--}50^{\circ}\text{C}$;或者温度为 48°C ,或者约 48°C 。

[0018] 在本发明的另一方面,一种用于将球囊膨胀式支架卷曲至球囊的方法包括以下步骤:提供包含聚合物的管,所述聚合物的特征在于玻璃化转变温度范围下限为 $T_g\text{-low}$;径向膨胀所述管以增加其径向强度;由径向膨胀的管形成支架;以及当支架温度在约 $T_g\text{-low}$ 至 $T_g\text{-low}$ 以下 15°C 之间时将支架卷曲至球囊。聚合物可以是PLLA或PLGA。温度范围可在约 $T_g\text{-low}$ 至 $T_g\text{-low}$ 以下 10°C 之间。温度范围可在约 $T_g\text{-low}$ 至 $T_g\text{-low}$ 以下 5°C 之间。支架具有圆周的一系列W形封闭室以及连结W形室的线性连接支柱。球囊可以是PEBAX球囊。卷曲可将支架大小由第一直径减小至比管直径小至少2.5倍的第二直径。

[0019] 在本发明的另一方面,一种医疗装置包含卷曲至球囊的聚合物支架;其中所述聚合物支架以至少约1.01bs的保持力保持至球囊;其中所述聚合物支架能够通过球囊在身体管腔内塑性膨胀并且向身体管腔提供治疗益处(包括径向支撑管腔),塑性膨胀的聚合物支架的外径是卷曲至球囊的聚合物支架外径的至少约2.5倍;并且其中聚合物支架在塑性膨胀之后具有连结环元件的支柱网络,其中所述支架包含圆周的一系列W形封闭室和连结W形室的线性连接支柱。

[0020] 在本发明的另一方面,一种医疗装置包括卷曲至球囊的聚合物支架;其中所述聚

合物支架以至少约1.01bs的保持力保持至球囊；其中所述聚合物支架能够通过球囊在身体管腔内塑性膨胀并且向身体管腔提供治疗益处(包括径向支撑管腔)，塑性膨胀的聚合物支架的外径是卷曲至球囊的聚合物支架外径的至少约2.5倍；并且其中聚合物支架在塑性膨胀之后具有连结环元件的支柱网络，并且其中所述支架包含形成管状体的环结构，所述管状体具有远端、近端和远端与近端之间的中间区段，所述环结构通过轴向取向的线性连接支柱彼此相连，所述环结构和连接支柱形成W形封闭室。

[0021] 根据本公开内容的第二方面，发现如果聚合物支架与卷曲机夹爪(jaw)有微小不对准，则聚合物支架易于损坏。“微小”不对准指这样的不对准，其以前被本领域所容忍，并且推测其存在，但与与卷曲机夹爪完全对准时的相同支架相比，其存不能通过卷曲机显著影响支架如何发生形变。参照由可商购卷曲装置制造商得到的信息，会理解这种不对准公差。出乎意料地，发明人发现，当卷曲聚合物支架时，如果除去、或者基本除去“微小”不对准，则支架支柱中足以引起聚合物支架(例如，PLLA支架)不可修复损坏的不规则形变显著减少。

[0022] 根据本发明，与根据一个实施方案的预卷曲过程一样，卷曲过程中包含一种或更多种对聚合物支架对准的改善。预卷曲过程的准备包括去离子化步骤，以除去聚合物支架上形成的静电。通过除去聚合物材料上的静电荷，支架会在支持物(即，棒、心轴(mandrel)或导管)上更水平，进而改善其与卷曲机的对准。可采用其他手段。用于将支架定位在卷曲机内的托架支持物包含用于与固定支架的支持物一端啮合的磁性元件。通过磁吸引力，支架支持物被固定在基底(例如，接近磁性元件或由其形成的沟槽式通道)表面上。当基底表面与卷曲机对准时，支持物与卷曲机也将如此。对准支架对操作者的技术要求更低。因此，更经常地避免了当卷曲聚合物支架时引起损坏的微小不对准。相比之下，用于支架对准的现有装置使用需要调整的机械装置(例如锁钮)，可引起更频繁的不对准问题。

[0023] 与仅支撑一端的支架支持物相反，可使用第一和第二托架支持物支撑两端。在这个替代实施方案中，支架支持物的两端通过接触托架支持物各自基底的表面被支撑，并通过磁体吸引力固定于此。每个基底支持物位于卷曲机的相对末端上。或者，基底中只有一个可采用磁体。提供第二基底使得除固定端之外，还可支撑支架支持物的自由端，从而提供更好的对准精确度。第二基底可提供与第一基底支持物表面的表面同高的平面，或者二者各自具有沟槽以容纳支架支持物的末端，以与卷曲机的中心轴精确对准。这种布置可进一步减少在将支架与卷曲机对准时需要的操作者技术，例如，操作者只需要将支架支持物末端放入对准的沟槽内即可。

[0024] 支撑支架的两端还允许其支撑更多重量而没有引起不对准的偏转。由两个优选固定的可移动轨道(即，两端有6度的自由度束缚)支撑的支架支持物也可用于进行两个支架的预卷曲过程。一致地沿轨道从左至右或从右至左移动的第一和第二托架各自在卷曲机的相对侧上支撑支架。在这种布置中，卷曲机一侧上的支架可以首先被预卷曲，然后是相对侧上的支架。或者，支架可以被设置在改进的支持物上，使得两个或更多个支架可以被同时卷曲。这提高了预卷曲的生产效率。

[0025] 在更合适地对准之后，可以将聚合物支架插入卷曲机内以将其直径减小至预卷曲直径。然后将直径减小的支架从支架支持物中移出，放置在递送导管的球囊上，并且与其对准。然后在球囊上将支架卷曲至最终卷曲直径。优选地，多步式的最终卷曲过程包括将支架

加热至刚刚低于聚合物玻璃化转变温度的温度,以避免当其卷曲时损坏支架并且不显著改变支架的展开强度/刚度特征。

[0026] 在本发明的一方面,有一种用于将球囊膨胀式支架卷曲至球囊的方法,包括以下步骤:提供管;径向膨胀管以增加其径向强度;由径向膨胀的管形成支架,包括形成圆周的W形封闭室系列和连结W形室的线性连接支柱的步骤。使支架去离子化,然后将去离子的支架卷曲至球囊。优选地,就在将支架插入卷曲机之前使支架去离子化,以避免卷曲时损坏支架。

[0027] 在另一方面,有一种使用卷曲机将球囊膨胀式支架卷曲至球囊的方法,包括以下步骤:在将支架卷曲至球囊之前进行聚合物支架的预卷曲以减小支架直径。预卷曲步骤包括:通过将支持物第一端固定至托架而使支持物与卷曲机的夹爪对准,所述托架具有适合于通过磁力将支持物第一端支撑于托架的表面;将聚合物支架置于支持物的第二端上;以及使聚合物支架去离子化。然后,将去离子的聚合物支架支撑在支持物上放在卷曲机内,并且减小其直径。在这次直径减小之后,支架被卷曲至球囊。

[0028] 在另一方面,有一种用于支架的卷曲系统,其包含卷曲机、具有第一和第二端的支架支持物(所述支架被支撑在所述支架支持物上)、用于支撑第一端的第一基底支持物、具有第二端的第二基底支持物,其中所述第一和第二基底支持物被设置在卷曲机的相对侧上。两个基底支持物均可具有用于固定支架支持物末端的磁体。

[0029] 本发明方法和设备的范围也包括可以基本如美国公开No.2010/0004735和美国公开No.2008/0275537中所述卷曲支架的方法。形成支架的管的厚度可以为0.10mm至0.18mm,更狭窄地为0.152mm或约0.152mm。支架可由PLLA制成。并且支架可被卷曲至PEBAX球囊。

[0030] 引用并入

[0031] 本说明书中提到的所有出版物和专利申请都通过引用并入本文,其程度视同每一公开或专利申请具体且单独地通过引用并入本文,并且视同每一所述公开或专利申请在本文被完全陈述,包括任何附图。

附图说明

[0032] 图1示出根据本发明的一种用于制造支架并且将所制造的支架卷曲至球囊的方法。

[0033] 图2为根据本发明一些方面被卷曲至球囊的聚合物支架的一部分的平视图。该视图描述了根据图1方法被卷曲至球囊的完全展开之支架的支架承载结构的模式。

[0034] 图3是示出支架对准设备及方法的第一实施方案的示意图。

[0035] 图4是示出支架对准设备及方法的第二实施方案的示意图。

[0036] 图5是示出支架对准设备及方法的第三实施方案的示意图。

具体实施方案

[0037] “玻璃化转变温度” T_g ,是在大气压力下聚合物的无定形区通常由脆性的玻璃态变化为可形变或可延展状态的固体的温度。换言之, T_g 相当于聚合物链中开始发生明显的链段运动时的温度。当将无定形或半结晶的聚合物暴露于逐渐提高的温度时,聚合物的膨胀系数和热容量二者均随着温度升高而增加,表明分子运动增加。随着温度升高,样品中的实

际分子体积保持不变,所以更高的膨胀系数表明增加了与系统有关的自由体积,因此增加了分子运动的自由。增加的热容量相当于通过运动增加了散热。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经历影响。此外,聚合物的化学结构通过影响移动性大大影响玻璃化转变。

[0038] 聚(L-丙交酯)(PLLA)和聚(丙交酯-co-乙交酯)(PLGA)和聚(L-丙交酯)(PLLA)是可用于形成本文所述支架结构的一类半结晶聚合物的实例。PLLA是均聚物,PLGA是共聚物。由PLGA构建的支架中乙交酯(GA)的百分比可以变化,进而可影响T_g下限。例如,基质材料中GA的百分比可在0-15%之间变化。对于PLLA,玻璃化转变开始发生在约55℃。随着GA由约0%增加至15%,PLGA的T_g下限可相应降低约5℃。

[0039] 在一个实施方案中,管由PLLA的挤出形成。美国公开No.2010/00025894中所述的管形成方法可用于形成这种管。然后,可以通过吹塑法使完成的固化PLLA聚合物管径向和轴向形变,其中形变沿管的纵轴以预定纵向速度逐渐发生。例如,可以如美国公开No.2009/0001633所述进行吹塑。在管形成之后,这种双轴向形变可使从没有这种膨胀的管上切下的支架结构部件的机械特性明显改善。聚合物管发生的径向膨胀程度表征了诱导圆周的分子或晶体取向的程度。在一个优选实施方案中,径向膨胀比(或RE比)为初始管内直径的约450%,而轴向膨胀比(或AE比)为初始管长度的约150%。RA比和AE比在美国公开No.2010/00025894中定义。

[0040] 上述支架的外径可根据期望使用的位置(例如,身体内的具体位置或区域)来指定。但是,外径通常只是在程序期间所需直径的近似值。例如,可以有广泛的钙化,其在治疗剂起作用时解体,从而引起支架在血管中移动。此外,因为血管壁在横截面上不能采取环状,并且其实际大小只是近似值,所以医生可选择过度扩张支架以确保其停留在适当位置。因此,优选使用直径大于支架的期望展开直径的管。

[0041] 在一个实施方案中,展开直径与完全卷曲直径之比为约2.5。在这个实施方案中,卷曲直径相当于仅是初始直径约40%的外径。因此,当展开时,期望药物洗出支架的大小增加多至其存放或卷曲直径大小的约2.5倍。

[0042] 在一个具体实施例中,支架由外径为3.5mm的双轴向膨胀管形成,所述外径大致相当于展开直径(在管腔内,支架可安全地膨胀多至4.0mm)。当在球囊上卷曲时,支架的外直径为1.3mm,或者说初始管直径3.5mm的约37%。

[0043] 如前所述,球囊膨胀式聚合物支架的制造带来了金属支架中不存在的挑战。特别地,一个挑战是聚合物支架的制造,这是指载荷的支柱网络,包含连接环元件或提供支撑管腔所需径向强度和刚度之元件的连接件。特别地,在能够经受显著程度的塑性形变而不损失强度(例如,支柱的破裂或断裂)的聚合物支架的制造中存在不断的挑战。在所公开的实施方案中,聚合物支架能够由卷曲直径形变至卷曲直径的至少2.5倍而不显著损失强度。此外,聚合物支架以显著高于之前用于聚合物支架之支架保持的方法的保持力被保持在递送球囊上。

[0044] 卷曲方法

[0045] 本发明解决了需要被保持在球囊上的支架所带来的独特挑战。这些挑战有几个原因。第一,在卷曲状态下,支柱之间的可用空间更少,这阻止了球囊材料在支柱之间扩展。因此,支柱与球囊材料之间的接界或干扰更少,所述接界/干扰是之前提高支架在球囊上的保

持力所依赖的。这种情况是由于需要制造与金属支架相比更宽且更厚的用于支架的支柱，以提供足够的展开径向强度。第二，不像金属，聚合物对于温度改变要敏感得多。先前，本领域依赖加热以将金属支架保持在球囊上。但是，先前发现的对支架保持有效的温度落于聚合物 T_g 内。因为将支架加热至 T_g 内或以上引起聚合物材料分子取向的显著改变，从而引起当支架被塑性形变至其展开直径时损失强度，因此避免使用这样的温度范围。

[0046] 应对这些挑战，先前本领域提出了用于将支架保持在递送球囊上的方法。在一个实例中，在远低于聚合物 T_g 的温度下将支架卷曲至递送球囊。然后，通过热将设置在球囊末端之间的支架与球囊末端分离。然后将球囊末端加热至约 185°F ，以使球囊材料的直径在其末端膨胀。膨胀的球囊末端形成与支架末端邻接的卷边，以阻止支架从球囊上移动。在一个实例中，对于卷曲至聚酰胺-聚醚嵌段共聚物(PEBAX)球囊的聚(L-丙交酯)(PLLA)支架，这种方法提供了约0.351b.的保持力。

[0047] 如以下更全面解释的，出乎意料地发现，与在较低温度(例如室温)下卷曲至球囊的相同支架相比，在支架被卷曲至球囊时加热至刚刚低于聚合物 T_g 的温度，支架结构中互相连接的聚合物链之间有一定程度的有益运动。例如，对于约 48°C 至 54°C 、 48°C - 50°C 或 48°C 的受控温度，发现了卷曲至球囊的PLLA支架表现出支架在球囊上保持力的明显改善，同时对于展开的支架没有不可接受的副作用，例如过多破裂、或空洞形成、断裂和/或材料中影响其展开径向屈服强度和刚度品质的记忆缺失。

[0048] 制造用于使用球囊递送至的身体部位的支架中遇到的一个问题是支架安全卷曲至球囊使得在支架与球囊之间建立充足保持力的能力。使支架卷曲至球囊的“保持力”指通过血管沿运输方向施加于支架的、支架-球囊在支架从球囊移动之前能够抵抗得住的最大力。球囊上支架的保持力由卷曲方法设置，借此支架被塑性形变到球囊表面上，以形成抵抗支架从支架移动的匹配。影响支架在球囊上保持的因素有许多。它们包括球囊与支架之间表面与表面的接触程度、球囊与支架表面的摩擦系数、和支架支柱之间球囊材料的突出或延伸程度。对于金属支架，有很多种已知用于通过修改一种或更多种上述特性来改善支架在球囊上保持力的方法；但是，许多都不适合于聚合物支架或者用处有限，这是因为如前所述聚合物支架与金属支架的机械特征之间的差异。这些差异中最值得注意的是相对于金属支架，适用于球囊膨胀式支架制造的聚合物材料的脆性。尽管金属支架可以发生足够的形变以得到期望保持力，但是相比之下，聚合物支架在避免破裂或断裂相关问题的同时可得到形变的范围相当有限。

[0049] 对于聚合物支架，其基质材料的玻璃化转变温度(T_g)必须高于生理温度(37°C)，以在植入后维持径向强度。由PLLA形成的支架的 T_g 为约 55 - 60°C 。当在约 25°C 下将PLLA支架卷曲至球囊时，自由的聚合物链移动几乎不发生。因此，PLLA很脆，易于形成破裂。此外，在此温度(远低于 T_g)下，因为材料的记忆，所以支架易于向其管的初始直径回弹或复原一定的程度。除此之外，当支架在卷曲期间形变时，聚合物基质中诱导的应变将使支架在卷曲力除去后扩大一定程度，这是因为当支架被卷曲至球囊时有一些比例的弹性形变，这使得支架在卷曲力减小时向其原始直径复原。因为支架与球囊之间的接触程度减小了，所以可以说这种弹性回弹的程度限制了支架在球囊上的保持量。换言之，因为支架中一定比例的弹性回弹，当弹性回弹至更大直径时，施加卷曲力时支架向球囊传递的法向力(其与保持力的大小成正比)在移走卷曲机后降低。

[0050] 一种解决方案是提高保持力超出最终卷曲直径保持力。但是,当卷曲至小于初始直径约2.5倍的直径以提高保持力时,必须考虑支架中破裂形成的情况增加。当通过球囊完全展开时,这些破裂可使支架不能正常发挥作用。径向刚度和强度可显著损失,从而导致断裂。因此,在试图将支架从初始直径(优选接近于展开直径)充分卷曲成指定的最终卷曲直径以提高保持力时,避免破裂或强度损失是持续关注的问题。

[0051] 聚合物材料的抗断裂性(特别地当在远低于 T_g 的温度下形变时)取决于材料形变的速率。但是,本发明人发现,仅仅通过降低支架卷曲至球囊上的速率并没有发现上述支架保持/破裂问题的解决方案。在支架保持中产生明显改善并且无强度损失的速率对于支架生产并不可行。

[0052] 在寻找支架保持问题的解决方案中,最初不清楚的是,是否可通过以下来改善支架保持,而不对支架造成不利损坏:增加或改变卷曲期间的球囊压力;在不同卷曲机直径下开始包括不同速率、中间和最终固定次数的支架卷曲阶段,例如预卷曲步骤;或者提高支架被卷曲时的温度;或者这些因素的组合。进行了初步研究以确定修改支架卷曲过程中这些因素的一种或更多种是否可改善支架保持。因此,最初研究了包括温度、固定时间、球囊压力、压力顺序、压力初始大小和卷曲速度的因素并收集结果,然后在多因素统计方法下研究,以鉴定改变支架在球囊上保持的关键因素。对于这个初步研究,使用可变光阑卷曲机(iris crimper)来卷曲支架。通过加热卷曲机夹爪来加热支架,但是支架也可以通过用于膨胀球囊的强制热空气或者加热流体进行加热。

[0053] 根据这个多因素研究提出了假说,小心选择的温度范围可改善结果,这有些出乎意料。先前人们相信卷曲期间加热支架没有或者几乎没有益处,这是因为升高温度可诱导分子运动,从而破坏给予支架其展开强度特性所需的链对准,或者温度太低而不足以影响支架或球囊。

[0054] 进行了更集中的研究以鉴定可在支架保持力中产生显著差异而不对展开或卷曲的支架造成不利影响的温度范围。下表1和2提供了聚合物支架-球囊保持力作为卷曲过程中支架温度之函数的统计。卷曲过程与图1中所述过程相似。进行了两个研究,分别是一个的支架温度为37-48℃,而另一个的支架温度为48-80℃。两个测试均评价了具有US2010/0004735中所述模式并卷曲至PEBAX球囊的PLLA支架的保持力。更具体地,第一研究包括在37℃、42.5℃和48℃的每个温度下进行数次试验,第二研究包括在48℃、55℃、65℃和80℃的每个温度下进行数次试验。

[0055] 表1和表2示出具有US2010/0004735中所述模式并卷曲至PEBAX球囊的PLLA支架的保持力(使用标准拉拔试验程序得到)的平均值和标准差。“次数”指相应支架温度下进行的试验次数。

[0056] **表 1**

	<u>温度 (°C)</u>	<u>次数</u>	<u>平均值</u>	<u>标准差</u>
[0057]	48	11	1.18	0.33
	55	9	1.16	0.15
	65	8	1.41	0.17
	80	4	2.03	0.20

[0058] 表 2

	<u>温度 (°C)</u>	<u>次数</u>	<u>平均值</u>	<u>标准差</u>
[0059]	37	20	0.74	0.19
	42.5	21	1.24	0.11
	48	13	1.24	0.14

[0060] 对于40℃至55℃的卷曲温度,修改支架的压力和固定时间改善了支架保持。但是,在这个范围之外修改这些因素几乎没有产生变化。具体地,对于卷曲的40℃至55℃的范围,可以如下提高保持:通过增加球囊压力以使球囊直径增加至预卷曲支架直径,然后将支架在球囊上卷曲至最终卷曲直径,同时释放压力。此外,可以将支架卷曲至中间直径,然后使球囊缩小后再膨胀,之后将支架卷曲至最终卷曲直径。

[0061] 对于PLLA进行了以上研究。如果将不同材料的T_g考虑在内并且推测过程和支架模式的其它特征,那么对于PLGA有相似结果。对于%GA为约5%的PLGA,用于卷曲的温度范围可在约46至53℃之间。对于%GA为约15%的PLGA,用于卷曲的温度范围可在约43至50℃之间。

[0062] 基于上述结果,得到以下结论。当在加热至远低于支架聚合物T_g范围的同时支架被卷曲至球囊时,聚合物链重新对准发生的趋势较大,从而导致了当支架稍后展开时的强度损失。在后续测试中观察到不可接受的破裂形成(破裂的数量或程度)、空洞或完全断裂。应注意,可接受的支架具有破裂。引起支架报废的破裂形成程度是以当完全展开时支架上进行的测试为基础,例如,加速老化、疲劳、循环负荷和静载测试并且包括支架的目视检查。

[0063] 因此,应注意,可允许并且事实上期望某程度的破裂或空洞形成。因此,通常不能仅通过检查或计数破裂或空洞的数量来验证卷曲过程。需要测试来以合理的置信度建立支架中这些位置处缺陷的位置和性质与其正常发挥作用的能力之间的关系。需要机械测试来评估展开的聚合物支架中结构完整性程度。然后,基于统计,可以就区分可接受与不可接受支架的类型、破裂/空洞的数量和/或位置作出决定。尽管存在一个或更多个破裂和/或空洞,也可认为支架能够通过其卷曲至的球囊在身体管腔内塑性膨胀。正因如此,尽管存在一个或更多个破裂/空洞,也认为支架能够向身体管腔提供治疗益处,包括径向支撑管腔。

[0064] 如果将卷曲温度升高至相对于聚合物T_g太高,则基质材料在初始管直径的记忆将移除,或者随着支架形变重新形成。因此,当支架稍后在生理条件(例如体温)下膨胀时,其

变得更易于形成破裂,因为其在体温下的易碎特性并且缺乏其初始直径的链对准。通常,当卷曲至球囊时的保持力和支架完整性在较高温度下改善,但是,如果将温度升高至相对于 T_g 太高,那么当在稍后展开时支架失去其结构完整性。另一方面,当将支架加热至低于玻璃化转变温度约 15°C 的温度,或根本不加热时,支架保持没有明显改善。并且如果在这些温度下提高卷曲力以改善支架保持,随着卷曲和展开支架中出现破裂,发生强度损失。因此得出结论,对于低于 T_g 约 15°C 的温度,支架表现出与生理条件下其表现出的或多或少相同程度的断裂韧性。

[0065] 出乎意料地,当将温度范围升高至低于 T_g 约 15°C 且最高为约 T_g 的范围内时,支架保持力有明显且持续的改善,并且对于膨胀支架的结构完整性没有不可接受的损失。相信当在略低于其 T_g 的温度(例如低于 T_g 5°C 至 15°C)下卷曲聚合物支架时,基质材料中有非常短的链能够自由运动,以辅助支架形变而不超过材料应力极限。同时,基质的较长链基本维持其对准,并因此在初始管膨胀时保持完整而不损失其取向设置。如此,支架可以被卷曲至用于良好支架保持的直径,同时大多数聚合物链的取向相同以确保最终产品的期望强度和断裂韧性,即当支架展开以支撑血管时。

[0066] 也可从球囊-支架相互作用方面解释支架保持的改善。如上文所指出的,当将温度升高至 T_g 的范围内时,支架保持能力改善。当温度低于 T_g 约 15°C 时,没有改善(两种情况中使用相同卷曲力)。在前一种情况中,相信随着温度升高,由升高温度引起的支架与球囊之间的结合或接触更大。随着支架和球囊材料温度增加,材料变得顺应性更高,导致在两表面之间的粘合更强、或者表面与表面的接触更高。因此,保持力增加。对于测试,使用了PEBAX球囊。

[0067] 尽管测试数据中看到的趋势在一定程度上是假说,但是还远不清楚的是,温度范围内是否存在对结局产生重大(如果有的话)影响而不产生不期望的副作用的聚合物链运动程度。很难通过经验数据(更不用说通过分析模型)来了解聚合物支架膨胀至其初始直径2.5倍(即由卷曲至展开)时的应力-应变状态。此外,正如本发明人已知的,本领域中的理解是,当PLLA和PLGA支架形变时,除非温度范围落在 T_g 内时,否则温度对支架特性或支架保持的作用将非常小。尽管有这种共识,但是本发明人发现当将温度升高至 T_g 或接近 T_g 时,聚合物支架在卷曲至球囊时支架保持力有持续改善,并且对于展开支架的结构完整性没有损失。

[0068] 预卷曲程序

[0069] 根据本公开内容的另一方面,本发明发现支架高报废率问题的一种解决方案,所述解决方案是改变预处理过程。在此发现之前,通过分别用于诊断或解决卷曲问题的现有方法不能解释或处理支架报废的问题。在预卷曲过程中,将支架直径减小至其初始直径与在球囊上的最终卷曲直径之间的直径。在通过卷曲机将支架直径减小至所述直径之后,将支架放在递送导管的球囊上并且重新插入卷曲机。卷曲机将支架直径减小至其在球囊上的最终卷曲直径。当减小至最终卷曲直径时,支架与球囊之间的保持力用于将支架保持在球囊上。(本公开内容提及“支架”。应理解本文所述相同过程和设备适用于使用支架作为其承载结构的球囊膨胀式“支架”)。

[0070] 对于该方法的预卷曲阶段,将支架支撑在支架支持物(例如,棒、心轴或导管)的远端。支架支持物的近端被固定在基底支持物上,依赖它使支架所处支架支持物的远端与卷

曲机夹爪对准,使得支架可以在其形变至其预卷曲直径之前被恰当地定位在卷曲机内。在相对无菌且湿度低的环境下进行这个过程。正如所理解的,当支架在卷曲机内并且施加卷曲力时,在支架形变至减小的直径时支架表面与卷曲机夹爪之间的相互作用不能被目测检查。支架在完全遮挡住支架的腔室内发生形变。正因如此,操作者不能鉴定支架形变时的不规则形变。不能发现在形变时形成不规则弯曲或扭曲支柱的支架,直至其从卷曲机中被移出后目测检查时。这时候,已发生不能修补的损坏,从而使支架废弃。

[0071] 如本领域所公知,在一些情况下,可以通过物品对施加外力的物体所施加的反作用力来推断出该物品由于施加外力而发生形变的性质。例如,如果向物品施力的物体计划以规定速率产生强迫位移,则监测维持强迫位移所需力的变化可以提供关于物体如何形变的线索。在支架的情况中,操作者可以设置用于卷曲的速率并且监测所施加的力。但是,已知的仪器方法不能够提供推断卷曲机夹爪如何使单个支柱形变所需的精确度水平。因此,实际上,操作者基本不知道支架支柱在卷曲机内如何形变。只有当将支架撤出卷曲机并且目测检查时,操作者才知道支架在卷曲机中可能如何发生了形变。同样,这时候已发生不能修补的损坏,从而使支架废弃。

[0072] 因为支架支柱在预卷曲过程期间不规则形变,并且这种不规则形变损坏可能在支架展开期间导致支柱断裂或损坏,发明人面对着高比例报废聚合物支架的问题。如果之后支架在最终卷曲至球囊期间进一步发生形变,那么预卷曲阶段不规则形变的出现所引起的支架强度和刚度问题就更为复杂。正如所理解的,支架支柱的不规则形变可经常发生。但是,与金属形成的支架相比,当聚合物支架的支柱不规则弯曲或扭曲时更通常被认为是不可接受的。聚合物支柱的不规则弯曲或扭曲可引起破裂和断裂,这在金属支架中是罕见事件。因此,在许多情况下,对于卷曲金属支架可接受的不规则度对于聚合物支架是不可接受的。

[0073] 本发明人面对的高报废率问题的解决方案相当困难,有两个原因。第一,因为没有可用工具用于追踪卷曲机内聚合物支架的形变,所以不知道问题是由于卷曲机、支架制造期间发生的过程还是由于支架在卷曲机中的对准。尽管本领域有关于卷曲的广泛知识,但先前没有提出本发明人已知卷曲相关过程或者用于诊断卷曲问题的方法来为该问题的解决方案提供任何线索。第二,本领域已相当广泛处理了金属支架卷曲方法的改善。但是,当改善卷曲机方法时,关于支架所做的假设或者问题解决忽略或低估了聚合物支架与金属支架之间的显著差异。第一,虽然不期望,但金属支柱的不规则形变也通常可接受。聚合物支架因为其材料特性却并非如此。第二,聚合物支架比金属支架更易于发生不规则形变,因为与金属支柱相比,聚合物支柱之间的空间减少(具有等同刚度性能的聚合物支柱比金属支柱更厚)。关于卷曲机的现有技术没有适当地考虑这些差异。

[0074] 发现聚合物支架上可形成的静电荷是支架损坏的关键原因。当对支撑在支架支持物上的支架进行目测观察时,注意到了这种电荷的影响。支架的一端升高至比另一端略高于支架支持物。当施压于支架升高端(例如,通过施加指压)然后释放该压力时,该末端返回到其升高的位置。当用去离子喷雾喷射支架时,支架末端的向上偏斜消失。因此,得出的结论是升高端是由支架上的静电荷引起。

[0075] 材料交出其电子或者吸收过剩电子的能力是材料导电性的函数。例如,纯导体(例如铜)的刚性分子结构不允许其电子自由移动。非导电材料例如聚合物(例如PLLA)的分子

结构更易于被施加到材料的摩擦、热或压力所破坏,从而在表面上产生电荷。如果控制表面的导电性,那么可以避免静电荷。增加聚合物表面导电性可以防止静电累积。通常使用添加剂,例如水和抗静电喷雾来实现。典型的抗静电喷雾由稀释在挥发性溶剂中的皂基材料制成。溶剂挥发,在材料表面留下导电涂层。聚合物表面变得导电。只要不破坏涂层,就可以避免静电荷。也可以使用本领域已知的电去离子装置。

[0076] 指定用于预卷曲的支架在预卷曲之前,通过电去离子装置去离子,以确定除去静电是否对支架如何卷曲有影响。当去离子的支架从卷曲机中移出时,支柱中的不规则形变情况较少。基于此发现,认为引起支架与卷曲机不对准的静电荷引起卷曲机内的不均匀变形阻力,从而使得支柱在卷曲时不规则弯曲或扭曲。静电荷的存在以及所产生的可能由于这种电荷的存在而发生的支架不对准并不出乎意料(支架由聚合物制成)。但是,这种电荷以及所产生的不对准的存在对卷曲的影响相当出乎意料。卷曲方法的相对小的变化(即在临卷曲之前使支架去离子)与结果产生的变化不成比例。

[0077] 使用包括去离子步骤的预卷曲过程评价了约600个支架。预卷曲方法中包括这一步时,报废率由60%降低至小于30%(约26%)—显著改善。

[0078] 为了实现相似结果,在安装到支持物上之前,可以向支架喷雾去离子溶液或者将其浸入去离子溶液中,或者可以使用电去离子装置。在刚要将支架插入卷曲装置之前,对支架支持物20(例如球囊表面),和/或支架进行喷雾。此外,在对支持物上的支架进行任何调节之前,可以通过去离子溶液再次对支架进行喷射,因为表面之间的任何滑动可再次产生静电累积。根据一个实施方案,去离子的支架的预卷曲过程之后是最终卷曲过程,其包括在最终对准之后就进行第二次去离子步骤。在支架已经与球囊标志物对准之后,通过电去离子装置使支架和球囊去离子,以除去最终对准期间发生的表面之间形成的任何可能静电。

[0079] 根据以上内容,推测对聚合物支架在卷曲机内对准的其它精细化可进一步降低报废率。除当聚合物支架位于支架支持物(例如,棒、心轴或导管)上时使聚合物支架去离子之外,修改固定支架支持物的基底以使得能够与卷曲机更精确对准。结果发现,支架支持物位置相对于卷曲机的更好对准也改善了结果。这个发现证实,一般而言,在卷曲机内不对准的聚合物支架比同样不对准的金属支架更易于损坏。在卷曲机内具有“微小”不对准的聚合物支架损坏的机会要大得多。

[0080] 已知技术提供了用于在将支架放在卷曲机夹爪之间时在支架支持物上对准且支撑支架的设备。这种商品卷曲系统是公知的。一种这样的卷曲系统提供了具有用于将支架支持物一端固定在基底上的抓爪或夹爪的基底支持物。例如,使用锁钮使支架支持物绷紧以将其固定。然后将支架放置在支架支持物一端上,或者在将支架支持物固定于基底之前将支架放置在支架支持物上。然后通过将支架支持物的该末端移动到卷曲机夹爪内,将支撑的支架插入卷曲机内。在过去,使用这种布置,支架上卷曲机夹爪的啮合已证明是满意的。但是当面对使用这种卷曲系统卷曲的无法解释的报废支架数量,以及发现对于聚合物支架在卷曲期间需要更精确对准时,怀疑除了在卷曲前使支架去离子之外,对于预卷曲过程,对准的改善可仍产生较好结果。

[0081] 使用锁钮或机械锁的基底易于产生支架支持物不足以与卷曲机充分对准的情况。例如,如果旋钮过紧或过松,那么支架支持物可轻微向上或向下取向。这种布置可经常产生支架与卷曲机夹爪的微小不对准,从而可在直径减小期间引起不规则形变。例如,之前认为

当进行预卷曲的例行支架对准时,操作者的这种不对准程度被认为是轻微的,并且没有理由怀疑必须改善支架对准。但是,本发明人关于卷曲机内聚合物支架对准与金属支架相反地发现表明,精确对准比之前认为的更为重要。

[0082] 图3示出聚合物支架的对准托架。对准托架包含托架40,所述托架40包含对准表面40a和设置在表面40a上或附近的磁性元件50。托架可向着/远离卷曲装置30移动。对准轴如轴A所示。支架10(例如具有模式200或中间模式216(下述)的支架)被支撑在支持物20上,其通过托架40沿轴A被固定。

[0083] 托架40沿轨道45朝向和远离卷曲装置30(例如,具有卷曲机头部30a和夹爪32的可变光阑卷曲机)以这样的方式运动:使得支持物20与轴A和卷曲装置30的中心轴保持平行。当实现对准时,支架10的所有外表面(近端和远端的)大致在相同时间遇到夹爪32。为了实现这种情况,将支架10设置在头30a内并且在夹爪32之间等距,使得支架有接近完全均一的径向压迫,从而避免支架支柱的不规则扭曲或弯曲。可以使用公知的激光对准系统或其它合适装置使表面40a与轴A对准,使得当支持物20与表面40a齐平时其中心轴位于轴A上并且与其平行延伸。当放置在表面40a上时,支持物20通过元件50与支持物20的金属部分之间的磁性吸引力被牢固地固定于表面40a。支持物20只需要与表面40a齐平。在表面40a上形成并且平行于轴A延伸的沟槽可用于帮助使支持物20在表面上恰当地对准。不需要将支持物20固定于基底40的机械调整。正因如此,操作者使支架支持物相对于轴A变得不对准的可能性更小。

[0084] 防静电气枪或喷嘴52朝向卷曲头和支架10,以除去预卷曲期间聚合物10上和/或卷曲机中存在的任何静电荷。气枪可以在支架被插入卷曲机之前通过支架。或者气枪可以被设置在开口附近(如所示)并且在预卷曲期间起作用。托架40沿轨道45移动以将支持物20的末端和支架10放入头30a内,然后在预卷曲之后将支架10和支持物20从头30a中移出。

[0085] 在一个替代实施方案中,在卷曲机30的对侧可设置第二基底支持物41以支撑支架支持物20的末端20b,如图4所示。与图3所示悬臂式支持物相反,这种布置在两端20b、20a处支撑支架支持物。第一基底支持物40位于卷曲机30的一侧,第二基底支持物41位于卷曲机30的另一侧。二者均受相同轨道机制控制,从而使基底40/41一起从一侧到另一侧移动。可将第二基底材料支持物41构建为对准托架(像与图3相关所述的对准托架)的一部分。因此,基底支持物41可以是可沿轨道45移动的对准托架的一部分并且包含表面(未示出)以在平面或凹槽面上容纳末端20b。也可将磁体设置在该表面上或附近,以将支架支持物20的末端20b固定。当支架支持物20与支架10对准时,表面一起在末端20a、20b处支撑支架支持物20。进而图4中两个基底40、41均左右移动以将对准的支架10放置在卷曲机30内。或者,参照图4,第二基底41可具有夹钳,其具有上承载表面部分41a和下承载表面41b。使用旋钮或螺钉43以使两表面41a、41b一起夹紧末端20b。使用防静电气枪52除去静电荷。表面40a的长度和磁体强度以及左侧表面40a的相应长度(如果未使用夹钳)是使得将两个支持物末端20a、20b限制在固定型布置中(即,它们在末端未被牵制)。因此,末端20a和末端20b不能沿任何轴旋转,因为它们被固定了。本发明人发现这种布置有利于改善聚合物支架卷曲有时所需的精确程度。

[0086] 在关于图4或关于图5描述的任一实施方案中,可以对基底支持物40、41进行操作以向支架支持物20施加张力(通过使基底40、41略微分开)。通过施加张力T,可以除去支架

支持物20的任何可能下垂,由于将支持物两末端20a、20b支撑在卷曲机20的对侧所需支架支持物20的延伸长度,这可能是必须的。此外,关于与图4有关和与图5有关描述的实施方案,因为固定支持物,所以不只是所示的支架可设置在支持物20上(与一端为悬臂相反)。因为支持物20的两端都被支撑,所以支持物20不会由于支架的重量或其自身重量而在中间偏斜。如果需要,也可施加张力T以维持与卷曲机轴的精确对准。因此,在图4所述实施方案中,两个支架可以同时被卷曲。

[0087] 图5示出支架对准系统的另一实施方案。两个基底40、41设置在卷曲机30的对侧。每个基底包含用于分别将末端20a、20b保持于基底40、41的磁体50。如之前图3,通过将末端20a、20b放置在基底40、41上来实现对准。在本实施方案中,第一和第二支架10定位在卷曲机30的对侧,使得两个支架可依次卷曲。通过沿轨道45、46由右至左移动基底40、41,图5中右边的支架10移动到卷曲机30内。使用气枪52除去静电荷。此预卷曲完成之后,支架左边的支架10通过由左至右移动基底40、41进行预卷曲。使用另一个或同一个防静电气枪52除去静电荷。如图4所述的实施方案,可向支持物20施加张力T。

[0088] 根据本公开内容,还提供了包括刚才描述的对准步骤的支架制造的预卷曲和最终卷曲方法。所述支架制造方法包括由膨胀的管形成支架以增加其强度和刚度特征。卷曲过程优选多个步骤并且包括选择狭窄的温度范围用于加热支架,其根据聚合物的玻璃化转变温度进行选择。

[0089] 图1是阐明用于制造聚合物支架并将支架卷曲至球囊的步骤的流程图。在这个实例中,支架由PLLA的径向膨胀管形成。支架的支柱模式如图2所示。支柱的厚度约0.152mm并且使用的球囊为PEBAX球囊。将可变光阑卷曲机用于支架的预卷曲以及其最终卷曲至球囊。

[0090] 可以如下进行卷曲过程。在准备预卷曲支架时,使支架去离子并且使用图3的对准系统与卷曲机30对准。然后,将卷曲头直径移动到大于支架初始外径(OD)的中间位置。将夹爪的温度升高至48℃或约48℃,并使其在该温度下稳定。使支架预卷曲,然后从卷曲机中移出。

[0091] 在预卷曲之前和/或期间使用防静电过滤气枪来使支架去离子。在预卷曲之前,使防静电气枪从前向后经过支架以除去支架上的静电荷。在一种情况下,沿支架使用防静电过滤气枪10秒至1分钟。在另一实施方案中,气枪在预卷曲期间使支架去离子。沿支架使用防静电过滤气枪10秒至1分钟。

[0092] 选择正确大小的递送导管(固定球囊)以与支架匹配。将支架放在导管的球囊上,并且使支架的远侧部分与导管的远侧部分对准。然后将导管放入滑动对准托架40上。对支架进行最终调整以将其定位在导管上的球囊标志物之间。通过使托架40沿轨道45向前滑动,将支架和导管移动到卷曲夹爪内。

[0093] 循环由操作者启动。例如,对于3.0×18mm支架,卷曲头的ID移动到.083”的直径并且保持30秒。这是第1阶段。系统自动进行第2阶段,其中头移动.068”的ID并维持15秒。在这一阶段,使球囊导管充气至17psi。在这个阶段完成后,使球囊放气,并且打开卷曲头以允许移出导管。使支架接受与球囊标志物的最终对准。将支架和球囊放回卷曲头内。操作者启动第3阶段,其中将头减小至.070”直径10秒。在这个第3阶段期间,也使球囊充气至17psi。完成后,机器自动进行第4阶段,使球囊放气并且将卷曲头ID减小至.047”并且维持200秒。当这个第四和最终阶段完成时,打开头并且移出导管和支架。将支架保持在球囊上并立即放

入护套中。

[0094] 如上指出的,在一个优选实施方案中,支架具有Yang和Jow等的美国申请序列号12/447,758 (US 2010/0004735)中所述的支架模式。在US 2008/0275537中有适用于PLLA的支架模式的另一些实例。

[0095] 图2示出了US 2010/0004735中所述支柱模式200的中间部分216的详细视图。中间部分包含环212,其具有线性环支柱230和弯曲的铰链元件232。环支柱230通过铰链元件232彼此相连。铰链元件232适合于弯曲,以允许环212由未形变结构变为形变结构。线B-B位于与US 2010/0004735中所示中心轴224垂直的参考面上。当环212处于未形变结构时,每个环支柱230相对于参考面取向为非零角度X。非零角度X为20度至30度,更严密地为或约25度。此外,在卷曲之前,环支柱230相对于彼此取向为内角Y。内角Y为120度至130度,更严密地为或约125度。与其它因素(例如径向膨胀)组合,至少为120度的内角引起了支架展开时的高环强度。小于180度的内角允许支架被卷曲,同时使卷曲期间支架支柱的损坏最小化,并且还允许支架膨胀至大于其卷曲前初始直径的展开直径。连接支柱234连结环212。连接支柱234取向为与支架的孔轴平行或基本平行。环支柱230、铰链元件232和连接支柱234限定了多个W形封闭室236。为了清楚,在图2中描黑了一个W形封闭室236的边界或周界。在图2中,W形呈现为逆时针旋转90度。每个W形封闭室236被六个另外的W形封闭室236紧密包围,意味着每个W形封闭室236的周界与六个另外的W形封闭室236的周界部分重合。每个W形封闭室236邻接或接触六个另外的W形封闭室236。

[0096] 参照图2,每个W形封闭室236的周界包含八个环支柱230、两个连接支柱234、和十个铰链元件232。八个环支柱中的四个形成室周界的近端侧,而另外四个环支柱形成环周界的远端侧。近端侧和远端侧上相对环支柱彼此平行或基本上平行。在每个铰链元件232中有环支柱230与连接支柱234聚集的交叉点238。环支柱230和连接支柱234的每个末端附近有交叉点238。对于支柱模式200中间部分216中的每个环支柱230而言,环支柱230末端附近的交叉点之间的距离240相同或基本相同。对于中间部分216中的每个连接支柱234而言,距离242相同或基本相同。环支柱230的宽度237沿环支柱的单个纵向轴213的尺寸均一。环支柱宽度234为0.15mm至0.18mm,更严密地为或约为0.165mm。连接支柱234的宽度239沿连接支柱的单个纵向轴213的尺寸也均一。连接支柱宽度239为0.11mm至0.14mm,更严密地为或约0.127mm。在径向上,环支柱230和连接支柱234的厚度相同或基本相同,为0.10mm至0.18mm,更严密地为或约0.152mm。

[0097] 如图2所示,每个W形封闭室236的内部空间具有与线A-A平行的轴向尺寸244以及与线B-B平行的圆周尺寸246。在中间部分216的每个W形封闭室236内,轴向尺寸244就圆周位置而言恒定或基本恒定。即,室236顶端和底端附近的轴向尺寸244A与更远离末端的轴向尺寸244B相同或基本上相同。在中间部分216的W形封闭室236之间,轴向尺寸和圆周尺寸244、246相同。

[0098] 由图2将理解,包含线性环支柱230和线性连接支柱234的支架的支柱模式由径向膨胀和轴向延伸的聚合物管形成。环支柱230限定了能够由未形变构型变为形变构型的多个环212。每个环均有一个中心点,并且至少两个中心点限定了支架中心轴。连接支柱234取向为与支架中心轴平行或基本平行。连接支柱234将环212连结在一起。连接支柱232和环支柱230限定了W形封闭室236。每个W形室236与另外的W形室邻接。每个环212上的环支柱230

和铰链元件232限定了一系列彼此交替的嵴和沟。每个环212上的每个嵴通过连接支柱234之一与紧临的环上的另一个嵴相连,从而形成W形室的错位“砖形”布置。

[0099] 尽管示出并描述了本发明的具体实施方案,但是对本领域技术人员显而易见的是,在不脱离本发明的较宽方面可以做出变化和修改。因此,只要落在本发明的真实精神和范围内,所附权利要求在其范围内应包括所有这些变化和修改。

[0100] 以下实施方案对应于原申请的权利要求书:

[0101] 1.一种用于将球囊膨胀式支架卷曲至球囊的方法,包括以下步骤:

[0102] 提供包含聚合物的管,所述聚合物的特征在于玻璃化转变温度范围的下限为 $T_g\text{-low}$;

[0103] 径向膨胀所述管以提高其径向刚度;

[0104] 由所述径向膨胀的管形成所述支架;以及

[0105] 在所述支架的温度为约 $T_g\text{-low}$ 至低于 $T_g\text{-low}$ 15°C时,将所述支架卷曲至所述球囊。

[0106] 2.实施方案1所述的方法,其中所述温度范围为约48-54°C。

[0107] 3.实施方案1所述的方法,其中所述聚合物是PLGA。

[0108] 4.实施方案4所述的方法,其中所述温度范围为约43至54°C,GA含量在15%至0%之间变化。

[0109] 5.实施方案1所述的方法,其中所述温度范围为约 $T_g\text{-low}$ 至低于 $T_g\text{-low}$ 10°C。

[0110] 6.实施方案1所述的方法,其中所述温度范围为约 $T_g\text{-low}$ 至低于 $T_g\text{-low}$ 5°C。

[0111] 7.实施方案1所述的方法,其中所述聚合物是PLLA,其特征在在于玻璃化转变温度范围的下限为约55°C,并且在所述支架的温度为约48°C至54°C时将所述支架卷曲至所述球囊。

[0112] 8.实施方案1所述的方法,其中所述支架具有圆周的一系列W形封闭室和连结所述W形室的线性连接支柱。

[0113] 9.实施方案8所述的医疗装置,其中所述W形封闭室包含管状体中间区段内的名义室和所述管状体远端和近端的末端室,所述末端室的所述线性连接支柱在轴向上比所述名义室的所述线性连接支柱更长。

[0114] 10.实施方案8所述的医疗装置,其中所述环结构由一系列环支柱对形成,每对具有相对于彼此以内角取向的环支柱,所述内角在约120度至约179度的范围内。

[0115] 11.实施方案1所述的方法,其中在第一卷曲步骤中,通过将卷曲机头放在第一直径并将所述卷曲机头保持在所述第一直径并将所述球囊充气至第一压力,将所述支架卷曲至第一直径。

[0116] 12.实施方案9所述的方法,其中在第二卷曲步骤中,将所述支架卷曲机头移动至小于所述第一直径的第二直径并将所述卷曲机头保持在所述第二直径,并将所述球囊充气至第二压力。

[0117] 13.实施方案12所述的方法,其中在所述第二卷曲步骤之后进行第三卷曲步骤,包括将所述支架卷曲机头移动至小于所述第二直径的第三直径并且将所述卷曲机头保持在所述第三直径,并且其中在将所述支架的直径减小至所述第三直径之后,将所述支架从所述卷曲装置中移出,在所述球囊上进行调整,然后重新插入所述卷曲装置中并且卷曲至所

述球囊。

[0118] 14. 实施方案1所述的方法,还包括在卷曲所述支架之前使所述支架去离子化以减少对所述支架的损坏的步骤,其中所述支架在置于所述支持物上进行去离子化,以减少可能已在所述支架被定位在所述支持物上时发生的所述支架上的任何静电荷累积。

[0119] 15. 一种医疗装置,包含:

[0120] 卷曲至球囊的聚合物支架;

[0121] 其中所述聚合物支架以至少约1.01bs的保持力被保持在所述球囊上;

[0122] 其中所述聚合物支架能够通过所述球囊在身体管腔内发生塑性膨胀以向所述身体管腔提供治疗益处,包括径向支撑所述管腔,塑性膨胀后的聚合物支架的外径为卷曲至所述球囊的聚合物支架外径的至少约2.5倍;并且

[0123] 其中在所述聚合物支架已塑性膨胀之后,所述聚合物支架具有环结构,其形成具有远端、近端以及所述远端与近端之间的中间区段的管状体,所述环结构通过轴向取向的线性连接支柱彼此相连,所述环结构和连接支柱形成W形封闭室。

[0124] 16. 实施方案15所述的医疗装置,其中所述W形封闭室包含所述管状体中间区段内的名义室和所述管状体远端和近端的末端室,所述末端室的所述线性连接支柱在轴向上比所述名义室的所述线性连接支柱更长。

[0125] 17. 实施方案15所述的医疗装置,其中所述环结构由一系列环支柱对形成,每一对具有相对于彼此为内角取向的环支柱,所述内角在约120度至约179度的范围内。

[0126] 18. 一种用于使用卷曲机将球囊膨胀式聚合物支架卷曲至球囊的方法,包括以下步骤:

[0127] 在将所述支架卷曲至所述球囊之前对所述聚合物支架进行预卷曲以减小所述支架的直径,包括以下步骤:

[0128] 通过将支持物的第一端固定于托架使而所述支持物与所述卷曲机的夹爪对准,所述托架具有适于通过磁力将所述支持物的所述第一端支撑在所述托架上的表面,

[0129] 将所述聚合物支架设置在所述支持物的第二端,

[0130] 使所述聚合物支架去离子化,

[0131] 在支撑在所述支持物上的情况下将所述去离子化聚合物支架放置在所述卷曲机中,以及

[0132] 在支撑在所述支持物上的情况下减小所述去离子聚合物支架的直径,以及

[0133] 将所述支架卷曲至所述球囊。

[0134] 19. 实施方案18所述的方法,其中所述支持物为棒、心轴或导管。

[0135] 20. 实施方案18所述的方法,其中所述支架由径向膨胀的管形成,并且包含圆周的一系列W形封闭室和连结所述W形室的线性连接支柱。

[0136] 21. 实施方案18所述的方法,其中在所述直径减小步骤之后将所述支架从所述卷曲机中取出,并且在将所述支架卷曲至所述球囊之前使其在所述球囊上对准。

[0137] 22. 实施方案18所述的方法,其中支持物与所述卷曲机夹爪的所述对准包括将所述支持物的第一和第二端固定于第一和第二托架,所述第一和第二托架分别具有适用于通过磁力支撑所述支持物的所述第一和第二端的第一和第二表面。

[0138] 23. 实施方案22所述的方法,其中所述支持物是在两端均固定的支持物,还包括:

[0139] 将多个支架设置在所述支持物上,并且

[0140] 同时减小所述多个支架的直径。

[0141] 24.实施方案18所述的方法,其中第一和第二支架被设置在所述支架上并且减小所述第一和第二支架的直径。

[0142] 25.实施方案18所述的方法,其中所述支架的去离子化包括在减小所述支架的直径时将防静电枪设置在所述支架和卷曲机处。

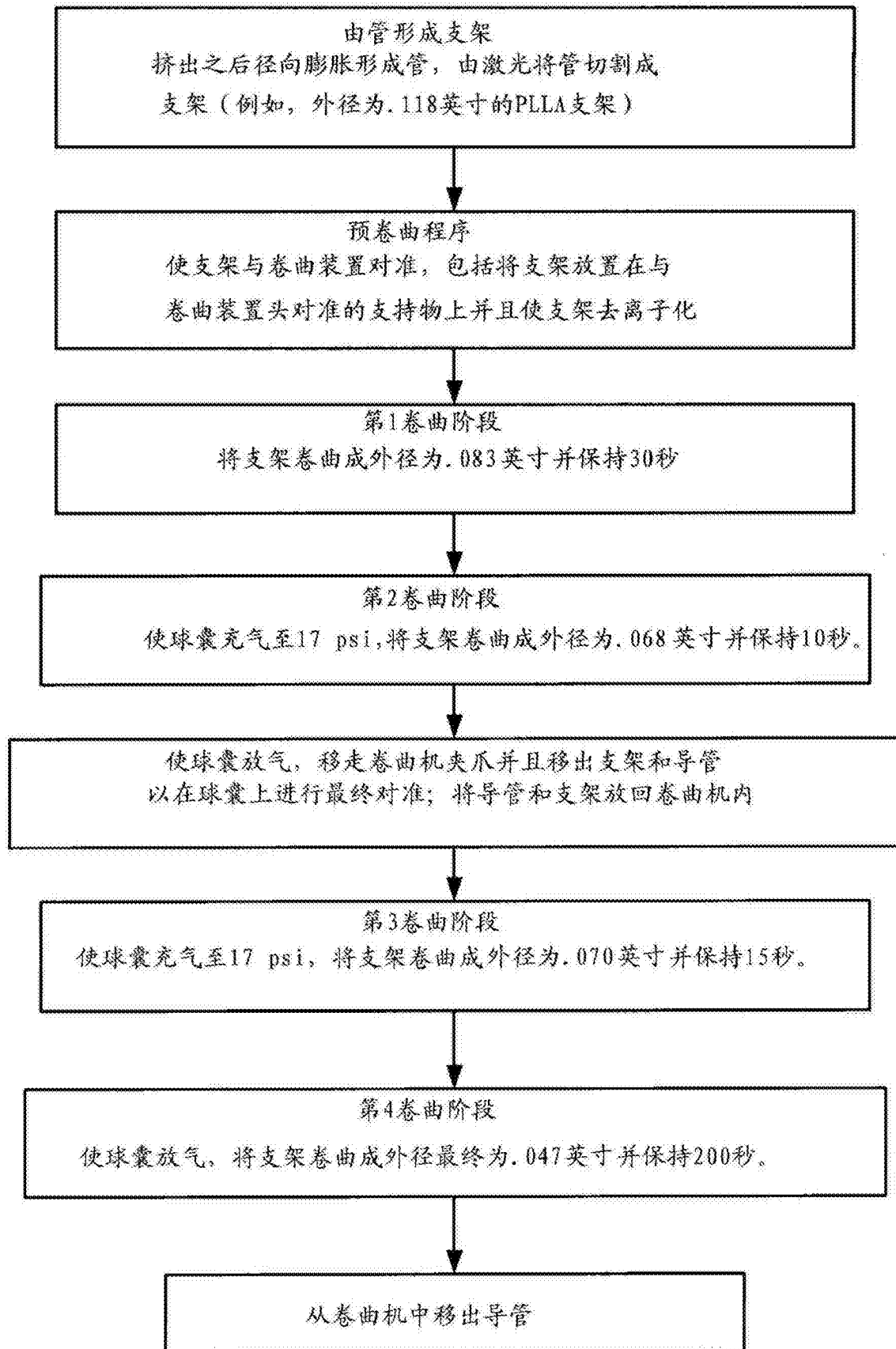


图1

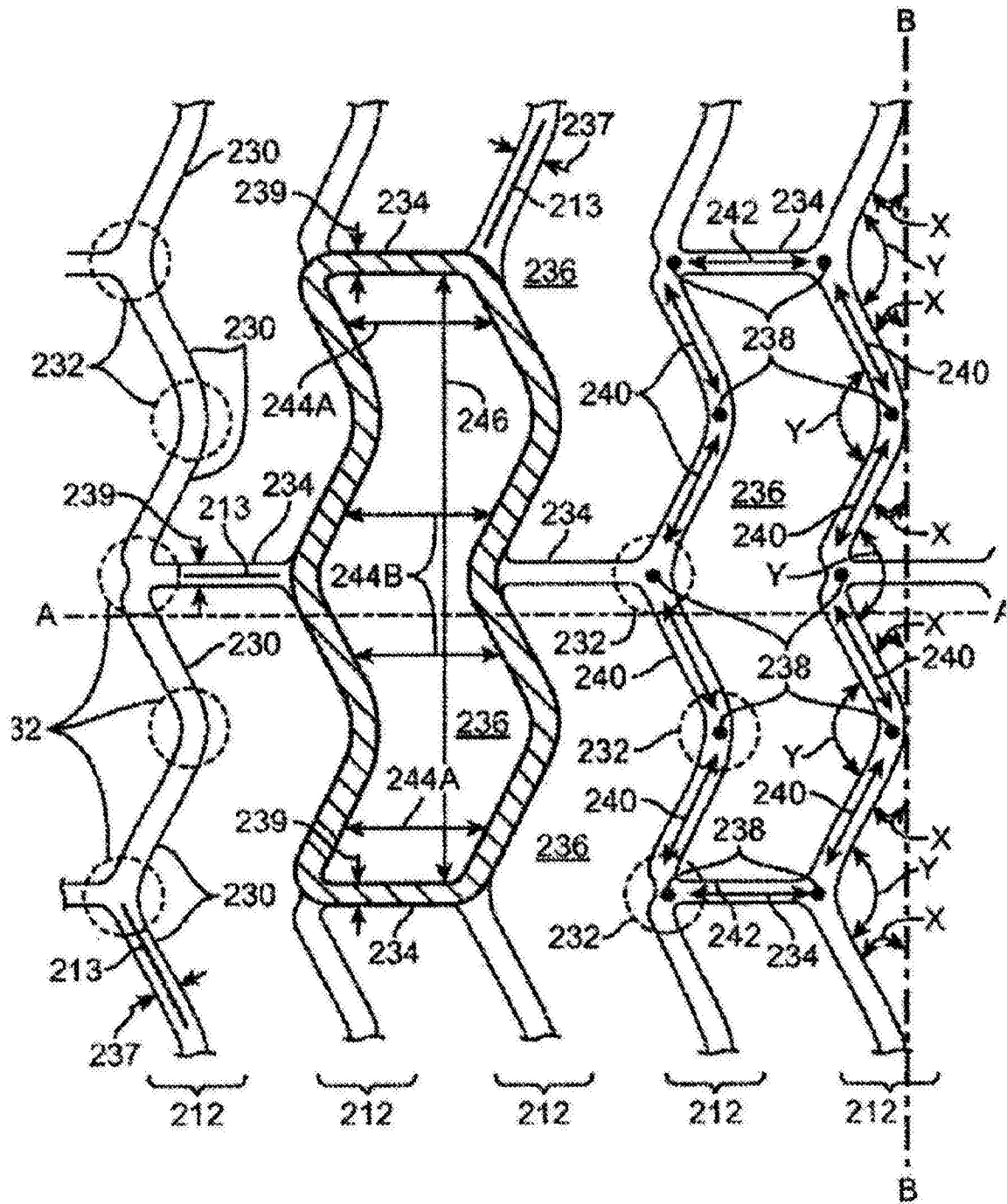


图2

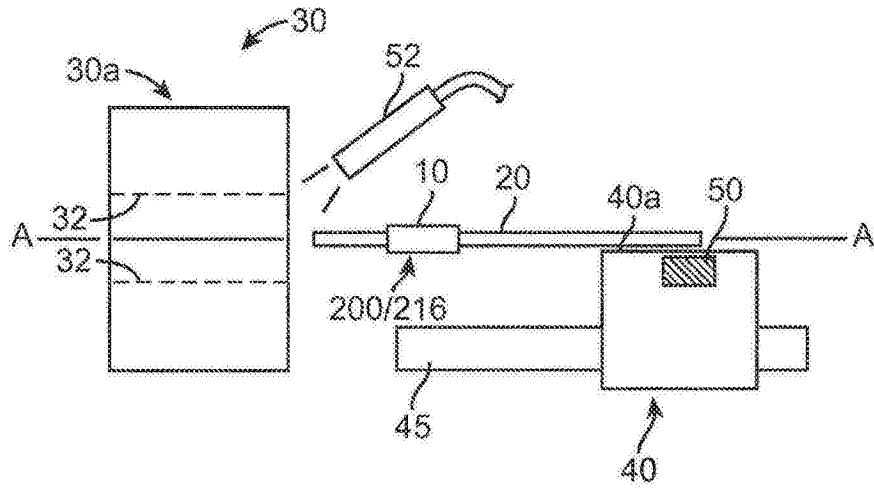


图3

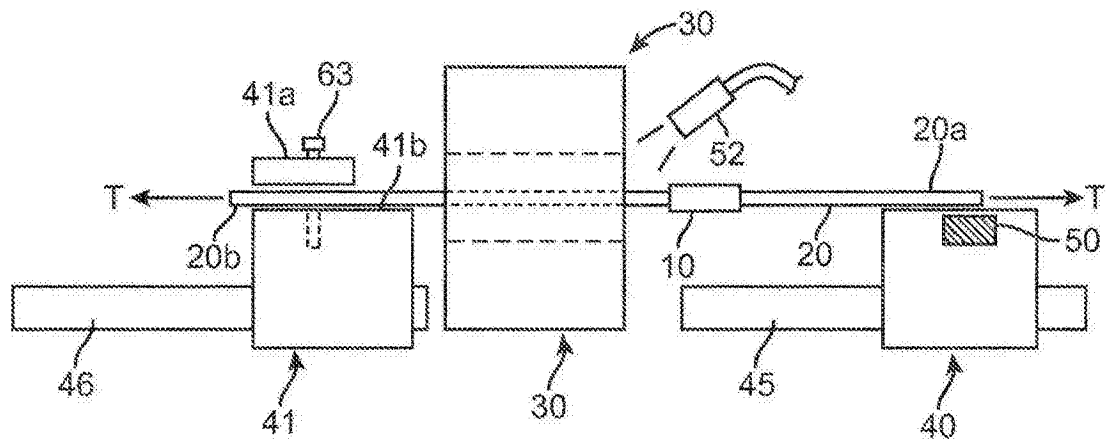


图4

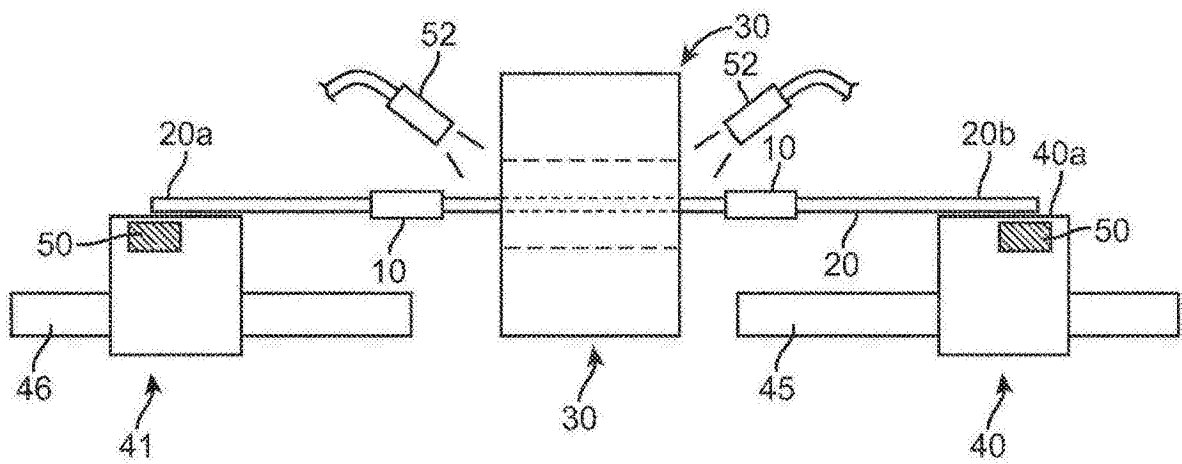


图5