



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103153354 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 07

(21) 申请号 201180044296. 1

A61L 31/16(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 08. 26

A61F 2/88(2006. 01)

(30) 优先权数据

12/884, 272 2010. 09. 17 US

(56) 对比文件

US 2008/0195170 A1, 2008. 08. 14, 说明书第 [0008]—[0027] 段、第 [0113]—[0130] 段、第 [0073] 段、第 [0044]、[0045]、[0099] 段。

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 03. 14

US 20040024449 A1, 2004. 02. 05, 全文。

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/049429 2011. 08. 26

WO 2005032601 A2, 2005. 04. 14, 全文。

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/036875 EN 2012. 03. 22

CN 101754731 A, 2010. 06. 23, 权利要求 1—2、4、9—11、23 以及说明书第 2 页第 17 段、说明书附图图 2A、图 3。

(73) 专利权人 美敦力瓦斯科勒公司

地址 美国加利福尼亚州

US 20080195196 A1, 2008. 08. 14, 全文。

审查员 罗平

(72) 发明人 R·比恩韦奴 J·坎特

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 项丹

(51) Int. Cl.

A61L 31/02(2006. 01)

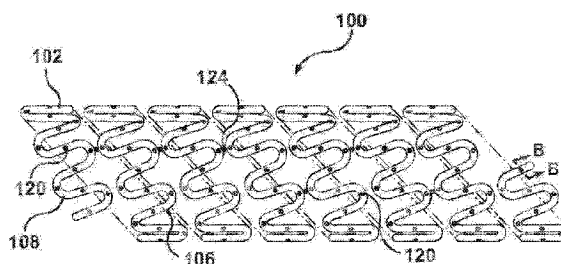
权利要求书3页 说明书11页 附图10页

(54) 发明名称

形成药物溶出性医疗器械的方法

(57) 摘要

一种形成支架的方法,该方法包括以下步骤:把组合构件形成为支架图案,形成贯穿组合构件的外部构件的开口,对该组合构件进行处理从而在不对外部构件造成负面影响的情况下除去组合构件的一部分,以及对外部构件进行型锻以形成多个内腔。组合构件可由具有沙漏形状内部构件的外部构件所形成,其中在处理步骤中除去内部构件并且在锻造步骤中从沙漏形状空腔中形成两个内腔。组合构件可由外部构件、内部构件、和中间构件所形成,其中在处理步骤中除去中间构件且在型锻步骤中挤压外部构件的各部分使其与内部构件接触从而形成被内部构件分隔的两个内腔。



1. 一种形成支架的方法,该方法包括以下步骤:

应用组合构件,所述组合构件包括外部构件以及设置在所述外部构件的内腔内的沙漏形状的芯构件;

把所述组合构件成形为支架图案;

形成通过所述外部构件的开口;

在把所述组合构件成形为所述图案的步骤之后,对所述组合构件进行处理,以便在不
对所述外部构件造成负面影响的情况下从所述外部构件中除去所述芯构件,由此留下具有
沙漏形状内腔的外部构件;以及

对所述外部构件进行型锻,以便将所述沙漏形状的内腔分成被所述外部构件的一部分
分隔的第一内腔和第二内腔。

2. 如权利要求 1 所述的方法,该方法还包括以下步骤:在已除去所述芯构件之后用第
一生物学或药理学活性物质填充所述第一内腔并且用第二生物学或药理学活性物质填充
所述第二内腔。

3. 如权利要求 2 所述的方法,其特征在于,所述第一和第二生物学或药理学活性物质
是相同的。

4. 如权利要求 2 所述的方法,其特征在于,所述第一和第二生物学或药理学活性物质
是不同的。

5. 如权利要求 2 所述的方法,其特征在于,所述第一和第二生物学或药理学活性物质
选自下组:抗肿瘤、抗有丝分裂、抗炎、抗血小板、抗凝血、抗纤维蛋白、抗凝血酶、抗增殖、抗
生素、抗氧化剂、抗过敏物质及其组合。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述对所述组合构件进行处理的步骤包括
使所述组合构件接触蚀刻剂,所述蚀刻剂与所述芯构件发生反应以除去所述芯构件,其中
所述蚀刻剂不与所述外部构件发生反应。

7. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所述蚀刻剂是溶解所述芯构件的液体化学
品。

8. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所述蚀刻剂是气体。

9. 如权利要求 8 所述的方法,其特征在于,所述外部构件由 MP35N 形成,所述芯构件是
由钽、钨、钼、铌、铪、碳、锆和硅中的一种形成,并且所述蚀刻剂是二氟化氙。

10. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所述芯构件溶解于所述蚀刻剂并且所述外
部构件不溶解于所述蚀刻剂。

11. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述对所述组合构件进行处理的步骤包括
把所述组合构件加热到使所述芯构件升华的温度。

12. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述对所述组合构件进行处理的步骤包括
把所述组合构件加热至使所述芯构件熔化的温度。

13. 一种形成支架的方法,该方法包括以下步骤:

应用组合构件,所述组合构件包括外部构件、设置在所述外部构件的内腔内的内部构
件、以及设置在所述外部构件和所述内部构件之间的中间构件;

把所述组合构件成形为支架图案;

形成通过所述外部构件到达所述中间构件的开口;

在把所述组合构件成形为所述支架图案的步骤之后,对所述组合构件进行处理,以便在不对所述外部构件或所述内部构件造成负面影响的情况下从所述外部构件中除去所述中间构件,由此留下所述外部构件和所述内部构件并且在所述外部构件和所述内部构件之间具有空腔;以及

对所述外部构件进行型锻,以便挤压所述外部构件的部分使其与所述内部构件接触,由此使所述外部构件发生变形并且形成被所述内部构件分隔的第一内腔和第二内腔并且使所述外部构件的部分与所述内部构件接触。

14. 如权利要求 13 所述的方法,该方法还包括以下步骤:在已除去所述芯构件之后,用第一生物学或药理学活性物质填充所述第一内腔并且用第二生物学或药理学活性物质填充所述第二内腔。

15. 如权利要求 14 所述的方法,其特征在于,所述第一和第二生物学或药理学活性物质是相同的。

16. 如权利要求 14 所述的方法,其特征在于,所述第一和第二生物学或药理学活性物质是不同的。

17. 如权利要求 14 所述的方法,其特征在于,所述第一和第二生物学或药理学活性物质选自下组:抗肿瘤、抗有丝分裂、抗炎、抗血小板、抗凝血、抗纤维蛋白、抗凝血酶、抗增殖、抗生素、抗氧化剂、抗过敏物质及其组合。

18. 如权利要求 13 所述的方法,其特征在于,所述对所述组合构件进行处理的步骤包括使所述组合构件接触蚀刻剂,所述蚀刻剂与所述中间构件发生反应以除去所述中间构件,其中所述蚀刻剂不与所述外部构件和所述内部构件发生反应。

19. 如权利要求 18 所述的方法,其特征在于,所述蚀刻剂是溶解所述中间构件的液体化学品。

20. 如权利要求 18 所述的方法,其特征在于,所述蚀刻剂是气体。

21. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于,所述外部构件和内部构件由 MP35N 形成,所述中间构件由钽、钨、钼、铌、铪、镨、镱和硅中的一种形成,并且所述蚀刻剂是二氟化氙。

22. 如权利要求 18 所述的方法,其特征在于,所述中间构件溶解于所述蚀刻剂,并且所述外部构件和内部构件不溶解于所述蚀刻剂。

23. 如权利要求 13 所述的方法,其特征在于,所述对所述组合构件进行处理的步骤包括把所述组合构件加热至使所述中间构件升华的温度。

24. 如权利要求 13 所述的方法,其特征在于,所述对所述组合构件进行处理的步骤包括把所述组合构件加热至使所述中间构件熔化的温度。

25. 一种形成支架的方法,该方法包括以下步骤:

应用线,所述线具有外部构件以及把所述线的内腔划分成多个内腔的内部支撑结构;

把所述线成形为支架图案;

形成通过所述外部构件到达至少一个所述内腔的开口;

在把所述线成形为所述图案的步骤之后,对所述线进行处理,以便在不对所述线造成负面影响的情况下从所述线中除去所述内部支撑结构,由此留下具有内腔的外部构件;

对所述外部构件进行型锻,以便将所述内腔分成被所述外部构件的一部分分隔的第一内腔和第二内腔;以及

用至少一种生物学或药理学活性物质填充所述多个内腔。

形成药物溶出性医疗器械的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及释放生物学或药理学活性物质的植入式医疗器械、以及形成这种医疗器械的方法。

背景技术

[0002] 近年来由于能够完成其主要功能(例如结构支撑)以及在植入区域起到医学治疗作用,因而药物溶出植入式医疗器械已变得普遍。

[0003] 例如,药物溶出支架已用于防止冠状动脉中的再狭窄。药物溶出支架可以递送生物学或药理学活性物质,例如抗炎化合物,该化合物阻断单核细胞的局部入侵/活化,因此防止可引起血管平滑肌细胞(VSMC)增殖和迁移的生长因子的分泌。其它潜在的抗再狭窄的化合物包括抗增殖剂,例如化疗药物(包括雷帕霉素和紫杉醇)。也已建议将其它类别的药物(例如抗血栓药、抗氧化剂、血小板聚集抑制剂和细胞抑制剂)用于抗再狭窄的用途。

[0004] 可用聚合材料涂覆药物溶出性医疗器械,相应地用生物学或药理学活性物质或者生物学或药理学活性物质的组合浸渍该聚合材料。一旦在靶位置植入医疗器械,则从聚合物中释放出用于局部组织治疗的生物学或药理学活性物质。通过扩散经过用于生物稳定聚合物的聚合物层的过程、和/或当可生物可降解聚合物的聚合物材料发生降解时,释放出生物学或药理学活性物质。

[0005] 对生物学或药理学活性物质从浸渍聚合材料中的溶出速率的控制,通常是基于聚合物材料的性质。然而,在溶出过程结束时,在一些情况下剩余的聚合物材料与血管的不良反应有关,有可能形成小但却危险的血凝块。此外,在递送期间医疗器械暴露表面上的药物浸渍聚合物涂层会剥落或者受损,因此阻止生物学或药理学活性物质到达靶部位。此外,药物浸渍聚合物涂层中被递送生物学或药理学活性物质的量受到聚合物涂层可以携带药物的量和医疗器械尺寸的限制。利用聚合物涂层来控制溶出速率也是困难的。

[0006] 因此,对能够利用医疗器械来递送增加量的生物学或药理学活性物质且能够改进对活性物质溶出速率的控制的药物溶出性医疗器械、以及形成这种医疗器械的改进方法存在着需求。此外,对能够溶出多种生物学或药理学活性物质或者在不同方向溶出物质的药物溶出医疗器械也存在着需求。对形成这种装置的有效方法也存在着需求。

发明内容

[0007] 在形成支架的方法的一个实施方式中,把包括外部构件和设置在外部构件内腔内的沙漏形状芯构件的组合构件成形为支架。在把组合构件成形为支架图案之前或之后,形成通过外部构件到达芯构件的开口。在把组合构件成形为支架图案之后,对组合构件进行处理以便在不对外部构件造成负面影响的情况下从外部构件中除去芯构件,由此留下带有沙漏形状内腔的外部构件。然后型锻外部构件,使沙漏形状内腔被一部分外部构件分层第一内腔和第二内腔。在一些实施方式中,可在除去芯构件之前对外部构件进行型锻。然后,可用生物学或药理学活性物质填充这些内腔。

[0008] 在形成支架的方法的另一实施方式中,把包括外部构件、设置在外部构件内腔内的内部构件、和设置在外部构件和内部构件之间的中间构件的组合构件成形为支架图案。在把组合构件成形为支架图案之前或之后,形成通过外部构件到达中间构件的开口。在把组合构件成形为支架图案之后,对组合构件进行处理以便在不对外部构件或内部构件造成负面影响的情况下从外部构件中除去中间构件,由此留下外部构件以及具有设置在其中的空腔的内部构件。然后,对外部构件进行型锻,挤压外部构件的各部分使它们与内部构件接触,由此使外部构件变形并且形成被内部构件分隔的第一内腔和第二内腔并且使外部构件的各部分与内部构件接触。然后可以用生物学或药理学活性物质填充这些内腔。

[0009] 在形成支架的方法的另一实施方式中,把具有外部构件和把线的内腔划分成多个内腔的内部支撑结构的线成形为支架图案。在把线成形为支架图案的步骤之前或者之后,形成通过外部构件到达至少一个内腔的开口。然后,可用至少一种生物学或药理学活性物质填充多个内腔。内部支撑结构可以是 t 形状或者十字形状、蜂窝形状、或者单个的分隔壁。外部构件可以是圆形、矩形、卵形、或者其它形状。

附图说明

[0010] 基于如附图中所示的以下对本发明的描述,本发明的前述特征和优点及其它特征和优点将变得显而易见。并入本文中且构成本说明书一部分的附图,还可用来解释本发明的原理并且使相关领域的技术人员能够制作和使用本发明。附图不是按比例。

[0011] 图 1 是示例性支架的一个实施方式的示意图。

[0012] 图 2 是沿图 1 的直线 A-A 截取的截面图。

[0013] 图 3 是沿图 1 的直线 B-B 截取的截面图。

[0014] 图 4 是形成支架的方法的一实施方式的流程图。

[0015] 图 5 至图 9 是在图 4 所示方法的各阶段的线的示意性截面图。

[0016] 图 10 至图 11 是把线形成为支架的方法的一个实施方式的某些阶段的线的示意性截面图。

[0017] 图 12 至图 13 是把线形成为支架的方法的一个实施方式的某些阶段的线的示意性截面图。

[0018] 图 14 是形成支架的方法的一个实施方式的流程图。

[0019] 图 15 至图 19 是在图 14 所示方法的各阶段的线的示意性截面图。

[0020] 图 20 至图 21 是空心线的一部分的示意性截面图,所述空心线包括设置在空心线的内腔中的支撑结构。

[0021] 图 22 至图 23 是空心线的一部分的示意性截面图,所述空心线包括设置在空心线的内腔中的支撑结构。

[0022] 图 24 至图 25 是空心线的一部分的示意性截面图,所述空心线包括设置在空心线的内腔中的蜂窝支撑结构。

[0023] 图 26 是空心线的一部分的示意性截面图,所述空心线包括设置在空心线内腔中的支撑结构。

具体实施方式

[0024] 现在参照附图对本发明的具体实施方式进行描述,其中相同的附图标记表示相同或功能上类似的元件。

[0025] 图 1 至图 3 中示出了本文所揭示的支架 100 的一个实施方式。在图 1 所示的实施方式中,把由线 102 所形成的支架 100 弯曲或形成为一系列大体为正弦曲线波,该正弦曲线波包括大体为平直的区段或支杆 106,该支杆 106 是由弯曲的区段或冠区 108 连接并且螺旋状地缠绕成管,如图 1 中所示。本文中使用的术语“线”表示细长的元件或长丝或者细长元件或长丝的组,并且不局限于特定的截面形状或材料。在图 1 所示的实施方式中,可利用例如熔接点 124 将在纵向上相邻的正弦曲线的所选冠区 108 加以连接。本文的本发明不局限于图 1 中所示的图案。支架 100 可以形成为适于用作支架的任意图案。例如但不限于,可以把支架 100 形成为授予 Gianturco 的美国专利第 4,800,882 号、授予 Wiktor 的美国专利第 4,886,062 号、授予 Wiktor 的美国专利第 5,133,732 号、授予 Wiktor 的美国专利第 5,782,903 号、授予 Boyle 的美国专利第 6,136,023 号、以及授予 Pinchuk 的美国专利第 5,019,090 号中所揭示的图案,上述各专利的全部内容以参考的方式并入本文中。此外,除了形成为支架图案的单一长度的线外,也可把多根线形成为二维波形并且缠绕成单独的圆柱形元件。然后,可以使这些圆柱形元件沿共同的纵向轴线对准并且将它们连接而形成支架。

[0026] 如图 2 和图 3 中所示,已完成的支架 100 的线 102 是空心的,从而允许把生物学或药理学活性物质沉积到空心线 102 的内腔内。具体地,图 2 是沿图 1 的直线 A-A 截取的线 102 的截面图,图 3 是沿图 1 的直线 B-B 所截取的直线 102 的截面图。线 102 具有大体为椭圆形的形状并且包括两个内腔 110、112。图 2 示出了在无开口 120、122 的位置的线 102,同时图 3 示出了在具有分别通向内腔 110、112 的开口 120、122 的位置的线 102。内腔 110、112 被由外部构件 102 的部分所构成的分隔物 114 所分开,将在下面进行更详细的描述。第一生物学或药理学活性物质 116 设置在内腔 110 中,第二生物学或药理学活性物质 118 设置在内腔 112 中。第一生物学或药理学活性物质 116 与第二生物学或药理学活性物质 118 可以是相同或不同的。在图 1 至图 3 的实施方式中,开口 120 的方向朝外或者朝向支架的外腔表面,开口 122 的方向朝内或者朝向支架的内腔表面。然而,开口 120、122 可设置在沿线 102 周长的任何位置并且无需如图 3 中所示地对准。开口 120、122 沿支架的长度而分散并且贯穿空心线 102 的壁从而允许从内腔 110、112 中释放出生物学或药理学活性物质 116、118。开口 120、122 可设置成仅贯穿支架 100 的支杆 106,仅贯穿支架 100 的冠区 108,或者同时贯穿支杆 106 和冠区 108。可根据需要设计开口 120、122 的尺寸和形状,以便控制生物学或药理学活性物质 116、118 从支架 100 中的溶出速率。较大尺寸的开口通常实现较快的溶出速率,较小尺寸的开口通常提供较慢的溶出速率。此外,可改变沿支架 100 的开口 120、122 的尺寸和 / 或数量,从而改变生物学或药理学活性物质 116、118 在支架 100 的不同部分从支架 100 中溶出的数量和 / 或速率。开口 120、122 可以具有例如但不限于 5 至 30 μm 的直径。开口 120、122 在整个深度中可具有恒定的直径,或者具有锥形或圆锥形的形状。

[0027] 图 4 至图 9 示意性地示出了制造图 1 的支架 100 的方法的一个实施方式,其中支架 100 具有图 2 至图 3 的线 102。如图 4 中所示,步骤 150 是应用具有外部构件和中央芯构件的线。这些类型的线有时称为芯线并且也可称为组合构件。本文中的芯线 140 是由外部构件 102 和内部或芯构件 130 构成,如图 5 中示意性的示出。外部构件 102 成为支架 100

的空心线 102, 因此用相同的附图标记来表示。在本实施方式中, 内部构件 130 是杠铃或沙漏的形状, 如图 5 中所见。可用本领域已知的任何方法, 例如但不限于拉制填充管线法、在内部构件上挤压外部构件、或者任何其它合适方法来形成芯线 140。例如, 杠铃或沙漏形状的内部构件是从印第安纳州 Ft. Wayne 的 Ft. Wayne Metals 公司获得。

[0028] 外部构件 102 可以是适合用作支架的任何材料。外部构件 102, 如下面更详细的说明, 是将成为空心线 102 的经筛选材料。例如但不限于, 外部构件 102 可以是不锈钢、“MP35N”、“MP20N”、镍钛合金 (例如 Nitinol)、镁、L605、或者其组合。“MP35N”和“MP20N”是宾夕法尼亚州 Jenkintown 标准锻钢公司 (Standard Press Steel Co.) 的钴、镍、铬和钼的合金的商品名。“MP35N”通常是由 35% 钴、35% 镍、20% 铬、和 10% 钼组成。“MP20N”通常是由 50% 钴、20% 镍、20% 铬、和 10% 钼组成。对外部构件 102 的材料要求是生物相容, 具有充分的弹性能用作支架, 而且能够经受如下面更详细描述的去芯构件 130 的处理。

[0029] 芯构件 130 可以是为外部构件 102 提供充分支撑的材料, 并把芯线弯曲成支架图案, 如下面更详细的说明。芯构件 130 可由与外部构件 102 的材料相比更具延展性的材料制成。此外, 芯构件 130 是由牺牲材料制成, 可以通过不损害外部构件 102 的材料的步骤除去该牺牲材料。用于芯构件 130 的材料例子包括但不限于: 钽 (Ta)、钨 (W)、钼 (Mo)、铌 (Nb)、铼 (Re)、碳 (C)、锗 (Ge)、硅 (Si) 及其合金

[0030] 图 5 中示出了芯线 140 的截面。外部构件 102 可具有在 0.002 英寸至 0.010 英寸范围内的外直径。在所示实施方式中, 由于杠铃或沙漏形状的芯构件 130, 因而外部构件的壁厚变化。此外, 上述外直径的范围仅仅是例子, 根据例如使用的材料、期望的支架形状、以及支架的目的或位置可采用其它直径。

[0031] 参照图 4, 步骤 155 是把芯线 140 成形为支架图案。如上所述, 支架图案可以是图 1 中所示的图案或者由线组成的任何其它合适图案。此外, 尽管所有步骤的顺序是不重要的, 但应当在除去芯构件 130 (即, 下面更详细说明的步骤 165) 之前完成步骤 155。把芯线 140 成形为支架图案同时把芯构件 130 设置在外部构件 102 内有助于防止在外部构件 102 发生扭折或其它变形。把芯线 140 成形为图 1 中所示的支架图案通常包括把芯线 140 形成二维波形的步骤接着把该波形绕着芯棒缠绕, 如本领域技术人员所了解的。最终结果是形成于芯棒上的螺旋状支架图案。然后, 可以把螺旋状图案的所选冠区 108 熔合或激光熔合到一起并且可从芯棒取出支架。用于把芯线 140 形成为波形的可包括但不限于 2009 年 4 月 23 日提交的美国专利申请第 12/428,581 号 (其全部内容以参考的方式并入本文中) 中所描述的方法, 或者使芯线经过齿轮, 例如授予 Owens 等人的美国专利第 2,153,936 号 (其全部内容也以参考的方式并入本文中) 中所揭示的那样。可采用用于把线形成为波形以及用于把该波形螺旋状地缠绕成管的其它方法, 正如本领域技术人员所了解。

[0032] 图 4 中所示的步骤 160 是提供通过外部构件 102 的开口 120、122。可对开口 120、122 进行激光切割、钻孔、蚀刻, 或者其他方式贯穿外部构件 102。无需在步骤 155 之后或者在步骤 165 之前执行步骤 160, 尽管在某些情况下优选在步骤 165 之前, 如下面更详细的说明。如果在步骤 155 之后执行步骤 160, 那么芯线 140 的截面将包括外部构件 102、内部构件 130、以及开口 120、122, 如图 6 中所示。

[0033] 步骤 165 是蚀刻掉芯构件 130。可以利用除去芯构件 130 同时保留外部构件 102 的任何适合方法来执行步骤 165。特别是, 如果外部构件 102 是由 MP35N 制成且内部构件 130

是由钽制成,那么在低压(1-6 托)和较高温度(大约 110-150℃)下使芯线 140 接触二氟化氙(XeF_2)气体导致二氟化氙(XeF_2)气体与钽(Ta)芯构件 130 发生反应而形成可以从内腔 110、112 中排出的 TaF_5 和 Xe 气体。类似地,二氟化氙(XeF_2)气体与由钨、钼、铌、铪、碳、锆和硅所制成的芯构件 130 发生反应。然而,二氟化氙(XeF_2)气体不与由 MP35N 形成的外部构件 102 发生反应。因此,在步骤 165 完成后,外部构件 102 保留且芯构件 130 已被除去,留下图 7 中所示的结构。如上所述,在除去芯构件 130 的步骤之前无需形成开口 120、122,只要存在使芯构件 130 接触蚀刻剂的方法即可。例如,线的端部可以是开放的或者可以是贯穿外部构件 102 的临时端口,用于使芯构件 130 接触蚀刻剂。除去芯构件 130,留下外部构件 102 和沙漏或杠铃形状的空腔,该空腔包括狭窄的空腔区 113 以及两个较大的空腔区 110、112,如图 7 中所示。合适的外部构件/芯构件组合以及用于除去芯构件方法的其它例子见 2009 年 7 月 9 日提交的共同待审的美国专利申请第 12/500,359 号、以及共同待审的美国专利申请第 [案卷宗号 P36493] 所述,上述各专利申请的全部内容以参考的方式并入本文中。例如但不限于如下方法:湿法化学溶解、增溶、升华、和熔化可用于适当的外部构件/芯构件组合。

[0034] 在已除去芯构件 130 之后,在步骤 170 中可对剩余的外部构件 102 进行型锻或者以箭头 132 的方向挤压,如图 7 中所示。可利用本领域技术人员所了解的任何方法或装置对外部构件 102 进行型锻。例如但不限于:可应用 Birdsall 等人的美国公开专利申请公开第 2002/0065548 号(其全部内容以参考的方式并入本文中)中所描述的方法和装置。对外部构件 102 的型锻导致外部构件 102 变形(例如利用塑性变形)成大体为椭圆或卵形的形状,如图 8 中所示。当使外部构件 102 变形时,在沙漏或杠铃形状空腔的狭窄空腔区 113 的外部构件 102 的部分会合,在两个较大空腔区 110、112 之间形成阻挡物 114,同样如图 8 中所示。阻挡物 114 在外部构件 102 中形成两个独立的空腔或内腔 110、112。可在型锻步骤期间或之后对外部构件 102 进行热处理从而使阻挡物 114 熔合或密封,因为阻挡物 114 是由外部构件 102 的不同部分会合而形成。

[0035] 在已除去芯构件 130 之后,可分别用第一和第二生物学或药理学活性物质 116、118 填充内腔 110、112,如图 4 的步骤 175 中所示。由此产生了空心线或外部构件 102,该外部构件 102 具有设置在其内腔 110、112 中的生物学或药理学活性物质 116、118 以及可溶出生物学或药理学活性物质 116、118 的开口 120、122,如图 9 以及图 2 至图 3 中所示。可利用共同待审的美国专利申请第 (案卷宗号 P36494、P37957、P38015、P38005、P37967、和 P36172) (各专利申请的全部内容以参考的方式并入本文中)中所描述的方法、或者本领域技术人员所了解的任何其它合适方法,用生物学或药理学活性物质 116、118 填充内腔 110、112。

[0036] 如上所述,无需按照图示的确切顺序执行图 4 中所示的步骤。例如,但不限于,可在除去芯构件 130 之前,对芯线 140 进行型锻,如步骤 170 中所示。在这一实施例中,芯构件 130 必须充分柔软,从而允许来自型锻步骤(如箭头 132 所示)的力把芯构件 130 的狭窄区转变为两个部分。例如但不限于,用钽所制造的芯构件 130 可应用于该实施方式。在该实施方式中,在型锻步骤之后,可形成贯穿外部构件 102 的开口 120、122。如果开口 120、122 不用于使芯构件 130 接触蚀刻剂,那么在形成开口 120、122 之后或者之前,使芯线 140 接触蚀刻剂以除去芯构件 130。所述实施方式按照步骤 150、步骤 155、步骤 170、步骤 160、步骤

165 和步骤 175 的顺序执行图 4 的步骤 150 至步骤 175。类似地,如果在使芯构件 130 位于适当位置的情况下对芯线 140 进行型锻,那么可在把芯线成形为支架图案之前对芯线 140 进行型锻。因此,例如可按照步骤 150、步骤 170、步骤 155、步骤 160、步骤 165 和步骤 175 的顺序来执行这些步骤。本领域技术人员认可这些步骤的顺序变化,前提是在除去芯构件 130 之前把芯线 140 成形为支架图案。

[0037] 图 10 至图 11 示出了另一个实施例,其中相对于芯线 140 的纵向轴线,沙漏形状的芯构件 130 的取向为横向而不是竖直方向,如图 10 中所示。利用参照图 4 至图 9 的上述步骤,用第一和第二生物学或药理学活性物质 116、118 填充具有两个内腔 110、112 的外部构件 102,并且形成朝向支架内表面和外表面的开口 120、122,如图 11 中所示。为了横向地压缩芯线 140,必须在把芯线 140 形成为波形之前对芯线 140 进行型锻,或者在形成为波形时对芯线 140 进行型锻。图 12 至图 13 类似于图 10 至图 11,不同之处在于开口 120、122 是在相同方向而不是如图 10 至图 11 中所示的相反方向。开口 120、122 可在图 10 至图 11 中所示的相反方向,以便把不同的第一和第二生物学或药理学活性物质 116、118 提供至支架的内腔表面和外腔表面。开口 120、122 可在相同的大方向上,如图 12 至图 13 中所示,以便把不同的第一和第二生物学或药理学活性物质提供至支架的相同的外腔表面(如图 12 至图 13 中所示)或者内腔表面,在不同时间把相同的生物学或药理学活性物质提供至表面,或者本领域技术人员所了解的任何其它组合或原因。

[0038] 图 14 至图 19 示意性地示出了制造图 1 的支架的方法的另一个实施方式,其中所述支架具有其中含有生物学或药理学活性物质的多个内腔。如图 14 中所示,步骤 240 是应用具有外部构件 302、中间构件 304 和中央芯构件 306 的线 300,如图 15 的示意性截面图中所示。可利用本领域中已知的任何方法,例如但不限于拉制填充管线法、在内部构件上挤压外部构件、或者任何其它合适方法来形成具有多层的线 300。如图 5 中所示的具有多层的线是从印第安纳州 Ft. Wayne 的 Ft. Wayne Metals 公司获得。

[0039] 在图 15 中所示的例子中,内部构件 306 可具有在 0.0002 英寸至 0.005 英寸范围内的外直径。中间构件 304 可具有在 0.0002 英寸至 0.008 英寸范围内的内直径、以及在 0.0015 英寸至 0.008 英寸范围内的外直径。外部构件 302 可具有在 0.002 英寸至 0.008 英寸范围内的内直径、以及在 0.002 英寸至 0.010 英寸范围内的外直径。在一个非限制性例子中,内部构件 306 的外直径可以约为 0.0005 英寸,中间构件 304 的外直径可以约为 0.0015 英寸,外部构件 302 的外直径可以约为 0.003 英寸。尽管线 300 以及外部、中间和内部构件 302、304、306 所示为大体圆形,本领域技术人员将会认识到可应用其它形状,并且可以采用上述壁厚(即,外直径和内直径之差)。此外,上述尺寸仅仅是示例性的,本领域技术人员将会认识到可根据放置支架的期望位置、使用的材料、内腔的期望尺寸和其它因素而采用各种尺寸

[0040] 外部构件 302 可以是适合用作支架的任何材料。外部构件 302,如下面更详细的说明,是经过筛选的材料,连同内部构件 306 一起将构成支架的支杆。例如但不限于,外部构件 302 可以是不锈钢、MP35N、MP20N,镍钛合金(例如 Nitinol)、镁、L605,或者其组合。外部构件 302 的材料要求是生物相容的,具有充分的弹性能用作支架,而且能够经受如下面更详细论述的除去芯构件 130 的处理。

[0041] 内部构件 306 可由不会损害放置在所形成内腔中的生物学或药理学活性物质的

任何材料制成,如下面更详细的说明。此外,内部构件 306 也应由在除去中间构件 304 的步骤中可保留的材料所制成,如下面更详细的论述。内部构件 306 可由与外部构件 302 相同的材料制成。

[0042] 中间构件 304 可以是外部构件 302 提供充分的支撑同时把线 300 弯曲成支架图案的材料,如下面更详细的说明。中间构件 304 可由比外部构件 302 的材料更具延展性的材料制成。此外,中间构件 304 是由可以利用不损害外部构件 302 和内部构件 306 的材料的方法而除去的牺牲材料所制成。中间构件 304 的材料例子包括但不限于:钽 (Ta)、钨 (W)、钼 (Mo)、铌 (Nb)、铯 (Re)、碳 (C)、锗 (Ge)、硅 (Si) 及其合金。

[0043] 在一个具体的非限制性例子中,外部构件 302 和内部构件 306 是由 MP35N 制成,中间构件 304 是由钽制成。

[0044] 参照图 14,步骤 345 是把线 300 成形为支架图案。如上所述,支架图案可以是图 1 中所示的图案或者由线所构成的任何其它合适的支架图案。此外,尽管所有步骤的顺序是不重要的,应当在除去中间芯构件 304 之前执行步骤 345,如下面更详细的说明。把线 300 成形为支架图案同时把中间构件 304 设置在外部构件 302 和内部构件 306 之间有助于防止在线 300 中发生扭折或其它变形。把线 300 成形为图 1 中所示的支架图案一般包括把线 300 形成二维正弦曲线图案接着把该图案绕芯棒缠绕的步骤,正如本领域技术人员所了解及如上所述的。最终结果是形成于芯棒上的螺旋状支架图案。然后,可把螺旋状图案的所选冠区焊接到一起并且可从芯棒上除去支架。

[0045] 图 14 中所示的步骤 350 是提供开口 320、322,开口 320、322 贯穿外部构件 302 的壁到达中间构件 304 从而形成图 16 中所示截面。可利用激光切割、钻孔、蚀刻或者其他任意方式形成贯穿外部构件 302 的开口 320、322。无需在步骤 345 之后或者在步骤 355 之前执行步骤 350,尽管在一些情况下优选的是在步骤 355 之前执行步骤 350,如下面更详细的说明。如果在步骤 345 之后执行步骤 350,线 300 的截面将包括外部构件 302、中间构件 304、芯构件 306、和开口 320、322,如图 16 中所示。在所示的实施方式中,开口 320、322 分别朝向支架的外腔侧和内腔侧。本领域技术人员将会认识到,开口 320、322 可朝向被认为适合于支架的特定使用的任何方向。此外,可存在更多的分散在支架周长上的开口,以便可在任意和 / 或所有方向上溶出所形成内腔内的物质(如下面更详细的描述)。

[0046] 步骤 355 是蚀刻掉中间构件 304。可以利用除去中间构件 304 同时保留外部构件 302 和内部构件 306 的任何合适方法来执行步骤 355。特别地,如果外部构件 302 和内部构件 306 是由 MP35N 制成的且中间构件 304 是由钽制成的,那么在低压力(1-6 托)和较高温度(约 150°C)下使线 300 接触二氟化氙 (XeF_2) 气体导致二氟化氙 (XeF_2) 气体与钽 (Ta) 中间构件 304 发生反应以形成可以从内腔 310、312 中排出的 TaF_5 和 Xe 气体。类似地,二氟化氙 (XeF_2) 气体与由钨、钼、铌、铯、碳、锗和硅制成的中间构件 304 发生反应。然而,二氟化氙 (XeF_2) 气体不与由 MP35N 形成的外部构件 302 或构件 306 发生反应。但是,如上所述,合适的外部构件 / 中间构件 / 内部构件组合以及用于除去中间构件的方法的其它例子见 2009 年 7 月 9 日提交的共同待审的美国专利申请第 12/500,359 号、和共同待审的美国专利申请第 [案卷宗号 P36493] 中所述,上述各专利申请的全部内容以参考的方式并入本文中。例如但不限于,如下方法:湿法化学溶解、增溶、升华、和熔化可用于适当的外部构件 / 中间构件 / 芯构件组合。本实施方式的中

的材料相等的材料,并且本实施方式的内部构件将会是与外部构件相同,或者将会经受所述用于除去中间构件的方法的其它合适替代物。

[0047] 在步骤 355 完成后,外部构件 302 和内部构件 306 保留并且中间构件 304 已被除去,留下图 17 中所示的结构。如上所述,只要存在使中间构件 304 接触蚀刻剂的方法,那么在除去中间构件 304 的步骤之前无需形成开口 320、322。例如,线的端部可以开放的或者是贯穿外部构件 302 而形成的临时端口,从而使内部构件 304 接触蚀刻剂。除去中间构件 304,留下外部构件 302 和内部构件 306 以及设置在这两个构件之间的环状内腔 308,如图 17 中所示。在已除去中间构件之后,内部构件 306 可以不位于外部构件 302 的内腔的中心。内部构件 306 的这种移动是可接受的。在一些实施方式中,理想的是在除去中间构件 304 之前对线 300 进行部分型锻,以便在除去中间构件 304 之后将内部构件 306 保持在合适位置。

[0048] 在已除去中间构件 304 后,可在步骤 360 中对剩余的外部构件 302 和内部构件 306 进行型锻或者以箭头 332 的方向挤压,如图 17 中所示。可利用本领域技术人员所了解的任何方法或装置对线 300 进行型锻。例如但不限于,可采用 Birdsa11 等人的美国公开专利申请公开第 2002/0065548 号中所描述的方法和装置,其全部内容以参考的方式并入本文中。对线 300 的型锻导致外部构件 300 变形(例如塑性变形)成大体为椭圆或卵形的形状,如图 18 中所示。当外部构件 302 变形时,推挤外部构件 302 的壁使其相互靠近并且接触内部构件 306 从而把环形内腔 308 分隔为两个独立的内腔 310、312,如图 18 中所示。外部构件 302 接触内部构件 306 的部分在内腔 310 与 312 之间形成阻挡物。如果需要的话,可在型锻步骤期间或者之后进一步对支架进行处理(例如退火),从而把外部构件 302 密封到内部构件 306。图 18 未按比例绘制,本领域技术人员将会认识到,使外部构件 302 发生变形从而密封到内部构件 306 上的量取决于内部构件 306 的直径以及中间构件 304/ 环状内腔 308 的厚度。

[0049] 在步骤 360 之后,用第一和第二生物学或药理学活性物质 316、318 填充内腔 310、312,如图 14 的步骤 365 中所示。可利用共同待审的美国专利申请第(案卷宗号 P36494、P37957、P38015、P38005、P37967、和 P36172)(上述各专利申请的全部内容以参考的方式并入本文中)中所描述方法、或者本领域技术人员所了解的任何其它合适方法,用生物学或药理学活性物质 316、318 填充内腔 310、312。由此生产空心线或外部构件 302,该外部构件具有设置在其被内部构件 306 分隔开的内腔 310、312 内的生物学或药理学活性物质 316、318 以及经过其中可以溶出生物学或药理学活性物质 316、318 的开口 320、332,如图 19 中所示。

[0050] 第一和第二生物学或药理学活性物质 116、118 或者 316、318 可以是相同的或者是不同的。例如但不限于,第一生物学或药理学活性物质 116/316 可以是抗增殖剂并且开口 120/320 可以朝向支架的外部的内腔表面,第二生物学或药理学活性物质 118/318 可以是抗血栓剂并且开口 122/322 可以朝向支架的内部的内腔表面。在另一个例子中,第一和第二生物学或药理学活性物质 116/316、118/318 可以是配置成在不同时间在体内释放的相同或不同物质。释放时间差异可以是由于该物质自身、通向内腔的开口的尺寸、添加物、加入到内腔或开口中的可生物降解衬里、或者其它本领域技术人员所了解的时间释放机制所导致的。可采用第一与第二生物学或药理学活性物质的其它组合,如本领域技术人员所了解。

[0051] 图 20 至图 26 示出了用于形成支架(例如图 1 中所示的支架)的大体为空心的线的

截面的实施方式。在图 20 至图 26 的实施例中,代替使用牺牲材料(例如上述的用于在形成支架图案期间支撑线的芯构件 130 或者中间构件 304,这要求在形成支架图案后除去牺牲材料),线包括在形成支架图案和含有生物学或药理学活性物质的内腔的期间支撑线的内部支撑结构。

[0052] 具体地,图 20 至图 21 示出了大体为圆形的线 400,该线 400 包括 t 形状或十字形状的内壁 402,该内壁 402 把线 400 的内腔划分成四个内腔 404a-404d。可以利用共挤出或者线形成领域的技术人员所了解的其它方法来形成具有内壁 402 的线 400。所形成的线 400 可具有内壁 402 和牺牲材料,例如上面在内腔中所描述。可以在把线成形为支架形状之前除去牺牲材料,留下具有内壁 403 的线 400。把线 400 形成为支架图案,如上面在步骤 155 和步骤 245 中所述。分别设置贯穿线 400 的外壁到达内腔 404a-404d 的开口 406a-406d。用生物学或药理学活性物质 408a-408d 填充内腔 404a-404d。上述步骤的顺序可以变化。例如,在把线 400 形成为支架图案之前,可用生物学或药理学活性物质 408a-408d 填充内腔 404a-404d。类似地,可在把线 400 形成为支架图案之前形成开口 406a-406d,并且可在线形成为支架图案之后填充内腔。生物学或药理学活性物质 408a-408d 可以是相同或不同的,如上所述。此外,生物学或药理学活性物质 408a-408d 可配置成以相同速率或不同速率进行溶出,亦如上所述。

[0053] 图 22 至图 23 示出了线 420,线 420 类似于线 400,除了线 420 是大体为矩形的形状,具有 t 形状或十字形状的内壁 422 把线 420 的内腔划分成四个内腔 424a-424d。把线 420 形成为支架图案,如上面在步骤 155 和 245 中所描述。分别设置贯穿线 420 的外壁到达内腔 424a-424d 的开口 426a-426d。用生物学或药理学活性物质 428a-428d 填充内腔 424a-424d。上述步骤的顺序可以变化。例如,可在线 420 形成为支架图案之前用生物学或药理学活性物质 428a-428d 填充内腔 424a-424d。类似地,可在线 420 形成为支架图案之前形成开口 426a-426d,并且可在线形成为支架图案之后填充内腔。生物学或药理学活性物质 428a-428d 可以是相同或不同的,如上所述。此外,生物学或药理学活性物质 428a-428d 可配置成以相同或不同的速率溶出,亦如上所述。

[0054] 图 24 至图 25 示出了线 430,该线 430 类似于线 400,除了线 430 包括形成多个内腔 434 的内部蜂窝形状的结构 432。可利用共挤出或者线形成的本领域技术人员所了解的其它方法形成具有内部蜂窝形状结构 432 的线 430。把线 430 形成为支架图案,如上面在步骤 155 和步骤 245 中的说明。设置贯穿线 430 的外壁到达内腔 434 的开口 436。用生物学或药理学活性物质 438 填充内腔 434。贯穿内部蜂窝形状结构 432 的壁的开口 440 允许生物学或药理学活性物质 438 在各内腔之间移动以便从开口 436 中溶出。一种例如图 24 至图 25 中所示的构型也可实现溶出时间的延长。例如但不限于,图 25 中所示的内腔 434a 包括贯穿线 430 的外壁的开口 436a,如图所示。内腔 434b 与内腔 434a 邻接。内腔 434b 不能直接地通向线 430 的外壁。然而,内腔 434a 和 434b 之间的壁 432 中的开口 440a 允许生物学或药理学活性物质 438 从内腔 434b 移动到内腔 434a。类似地,内腔 434c 不通向线 430 的外壁。然而,内腔 434c 和内腔 434b 之间的壁中的开口 440b 允许生物学或药理学活性物质 438 从内腔 434c 移动到内腔 434b,随后经过开口 440a 移动到内腔 434a 并且经过开口 436a 移动到线 430 的外部。这种溶出图案允许时间延长的药物溶出,这在一些情况下是理想的。

[0055] 尽管上面描述了大致为圆形和矩形的线,但也可采用其它形状(例如椭圆、卵形、以及其它多边形形状)。此外,上述的内部支撑可以变化或互换。例如但不限于,图 24 至图 25 中所示蜂窝内部结构可用于图 22 至图 23 的矩形线或者其它多边形结构中。

[0056] 类似地,代替如图 20 至图 23 中所示的 t 形状或十字形状的内部结构,也采用取向为用于使线弯曲的指状物的方向的单个壁,如 2009 年 4 月 23 日提交的美国专利申请第 12/428,581 号(其全部内容以参考的方式并入本文中)中更详细的描述。图 26 中示出了这种具有把内腔划分成两个内腔 464a、464b 的单个内壁 462 的线 460,2009 年 4 月 23 日提交的美国专利申请第 12/428,581 号中描述了示例性指状物 470。

[0057] 把线 480 形成为支架图案,如上面在步骤 155 和 245 中的说明。设置贯穿外部构件 482 到达内腔 488 的开口 492。所形成的开口 492 可贯穿外部构件 482 到达各个内腔 488,或者可以贯穿外部构件 482 到达一些内腔 488,并且可在壁 486 中形成其它开口,以便无开口 492 的内腔 488 通到无开口 492 的内腔 488。用一种或多种生物学或药理学活性物质 494 填充内腔 488,如图 28 中所示。上述步骤的顺序可以变化。例如,可在把线 480 形成为支架图案之前用生物学或药理学活性物质 494 填充内腔 488。类似地,可在把线 480 形成为支架图案之前形成开口 492,并且可在把线形成为支架图案之后填充内腔。生物学或药理学活性物质 494 可以是相同或不同的,如上所述。此外,生物学或药理学活性物质 494 可配置成以相同速率或不同速率溶出,亦如上所述。

[0058] 可以在上述方法中的适当时间,对上述实施方式中的支架实施进一步处理(例如退火、清洗、以及本领域技术人员所了解的其它处理)。例如但不限于,如果退火步骤会损害活性物质的话,可在用第一和第二生物学或药理学活性物质填充支架之前执行对支架的退火处理。类似地,可在用第一和第二生物学或药理学活性物质填充支架之后,执行最后的清洗步骤。

[0059] 术语“生物学或药理学活性物质”是指对身体或其部分具有药理学、化学或生物学效果的合成或天然的任何物质。可以用于本发明实施方式的合适的生物学或药理学活性材料包括但不限于:糖皮质激素类(例如地塞米松、倍他米松)、抗血栓剂(例如肝素)、细胞生长抑制剂、水蛭素、血管肽素、阿司匹林、生长因子(例如 VEGF)、反义药物、抗癌剂、抗增殖剂、寡核苷酸类、抗生素;并且更概括地说,可使用抗血小板药、抗凝血剂、抗有丝分裂药物、抗氧化剂、抗代谢药、和抗炎药。抗血小板药可以包括如下药物:阿司匹林和双嘧达莫。阿司匹林被分类成镇痛、解热、抗炎和抗血小板药。在具有抗血小板特性方面,双嘧达莫是类似于阿司匹林的药物。双嘧达莫也被分类成冠状血管扩张药。抗凝血药可包括如下药物:肝素、鱼精蛋白、水蛭素和抗凝血蛋白。抗癌药可包括如下药物:紫杉醇及其类似物或衍生物。紫杉醇也被分类成细胞生长抑制剂。抗氧化剂可包括普罗布考。抗增殖药可包括如下药物:氨氯地平、多沙唑嗪、西罗莫司(雷帕霉素)或者其它“limus”类化合物。抗有丝分裂药物和抗代谢药可包括如下药物:甲氨喋呤、硫唑嘌呤、长春新碱、长春花碱、5-氟尿嘧啶、阿霉素和丝裂霉素。抗生素可以包括青霉素、头孢西丁、苯唑青霉素、妥布霉素、庆大霉素。合适的抗氧化剂包括普罗布考。另外,可使用基因或核酸、或者其部分。可以首先把这种基因或核酸封装在脂质体或纳米粒中。此外,可使用胶原合成抑制剂(例如曲尼司特)。

[0060] 本文中所述的支架通常可以使用于身体的血管,用于在血管成形术后支撑该血管。已知从支架中溶出的某些生物学或药理学活性物质可防止再狭窄、或者与血管成形术

或支架相关的其它并发症。或者,本文中所述的支架可使用于身体的其它器官或组织,用于药物的递送,以治疗肿瘤、炎症、神经系统疾病、或者本领域技术人员所了解的其它疾病。

[0061] 虽然上面已对本发明的各种实施方式进行了描述,但应当理解的是这些实施方式仅以说明和示例为目的而并非以限制为目的而给出。对于相关领域的技术人员显而易见的是,在不背离本发明的精神和范围的情况下可以在形态和细节中做出各种变化。因此,本发明的广度和范围不应受任何上述示例性实施方式的限制,应当仅根据所附权利要求及其等效物来定义。也应当理解的是,本文中所论述各实施方式的各特征以及本文中引用的各参考文献可以结合任何其它实施方式的特征而使用。此外,并非意图受前面的技术领域、背景技术、发明内容或者具体实施方式中所给出任何明示或暗示的理论的约束。本文中所述的所有专利及公开的全部内容以参考的方式并入本文中。

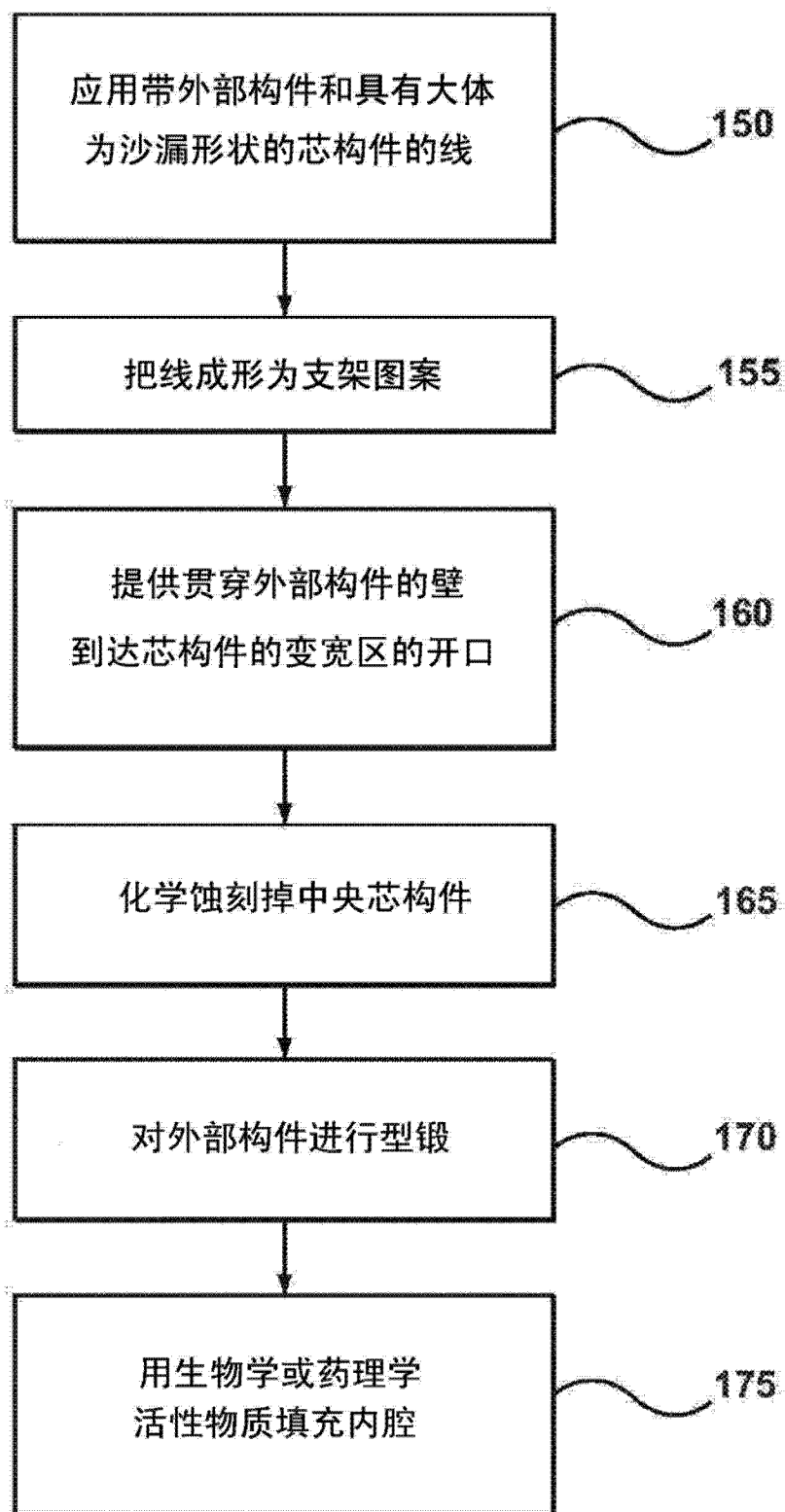


图 4

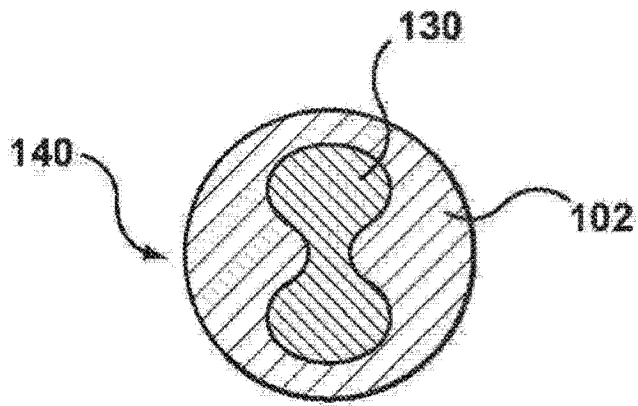


图 5

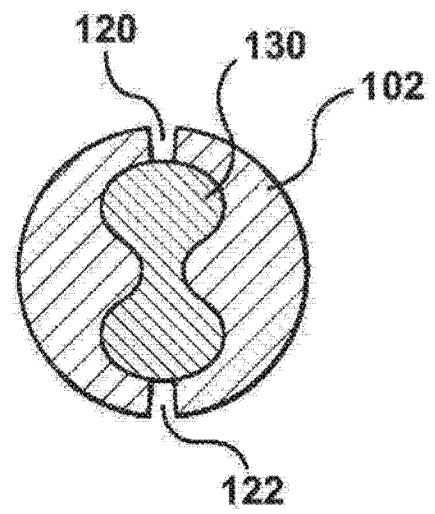


图 6

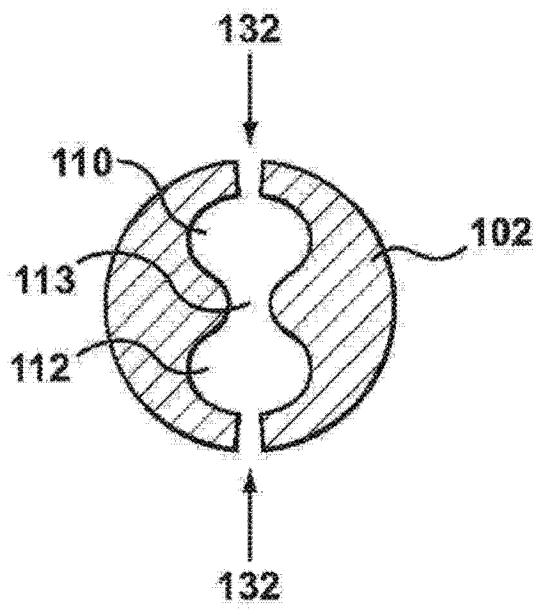


图 7

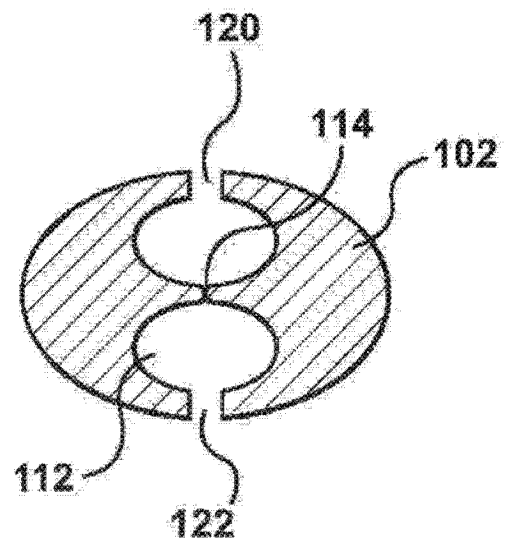


图 8

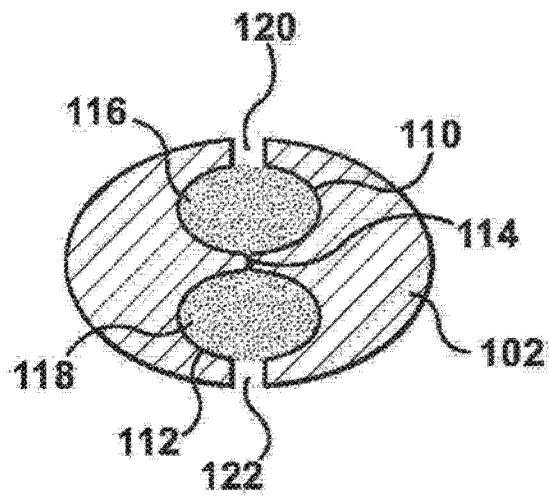


图 9

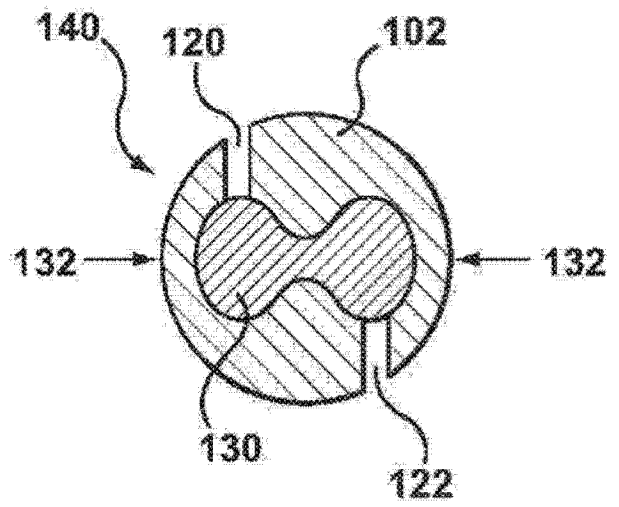


图 10

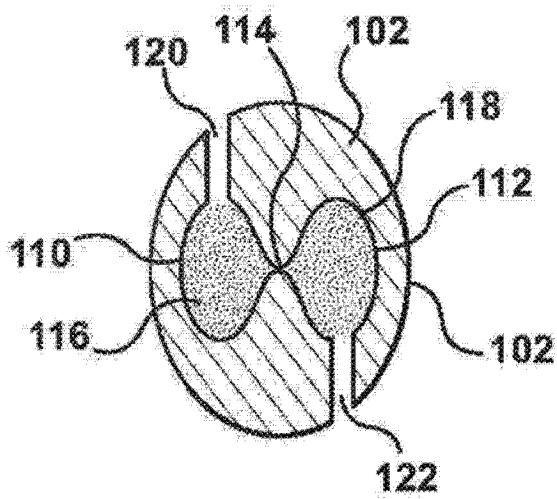


图 11

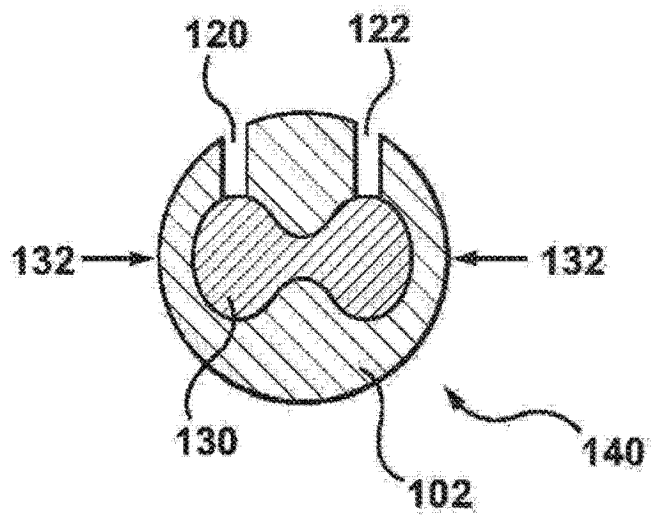


图 12

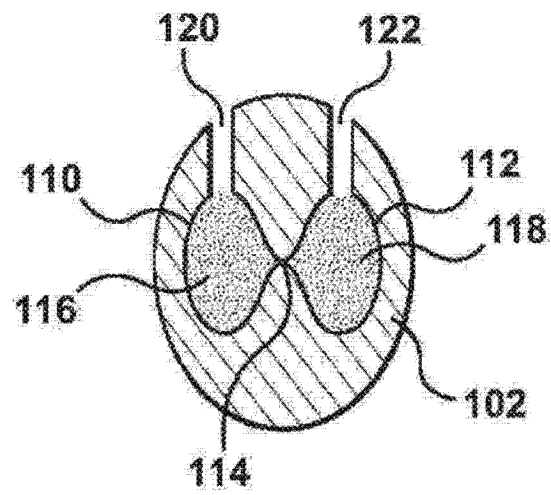


图 13

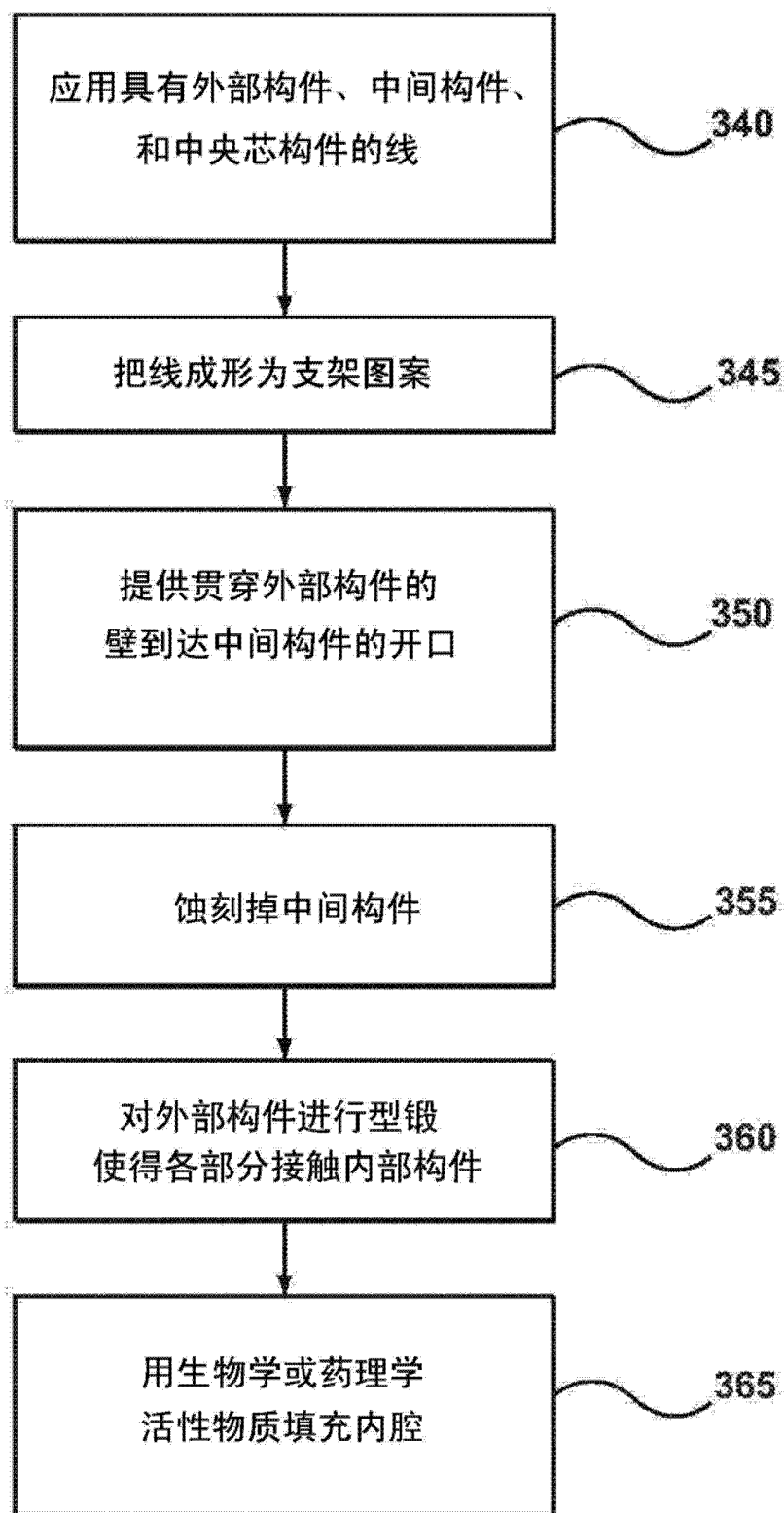


图 14

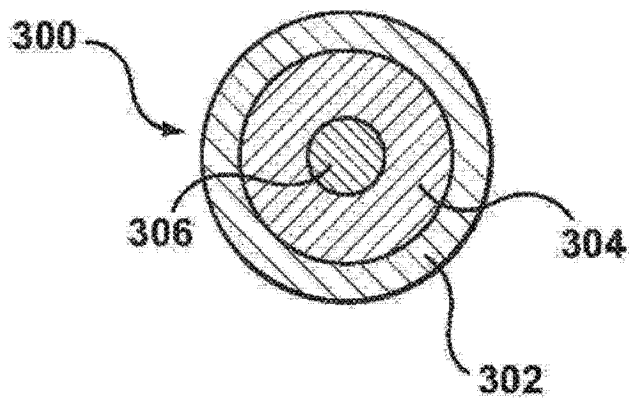


图 15

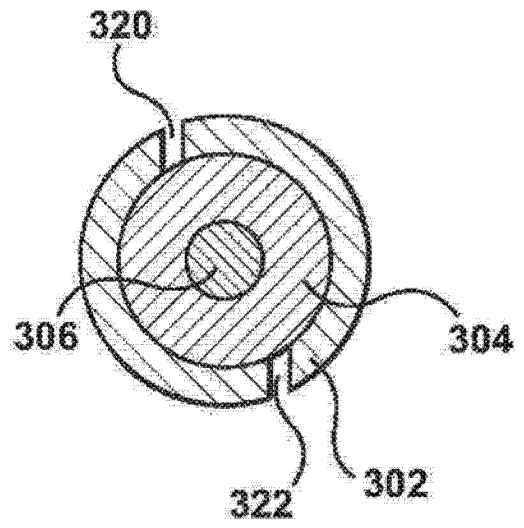


图 16

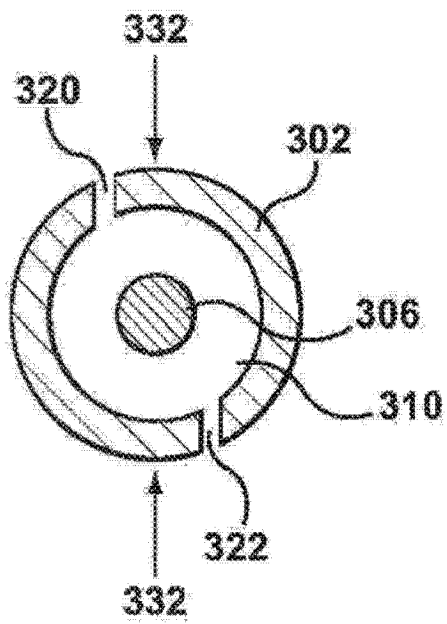


图 17

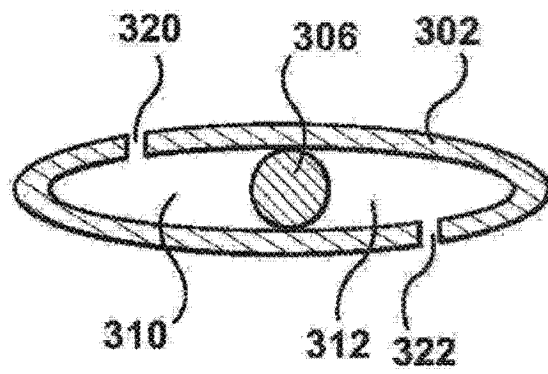


图 18

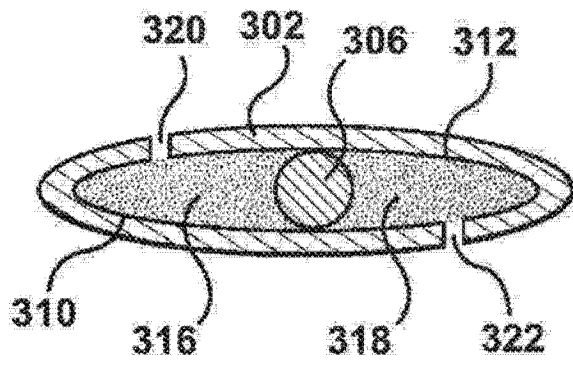


图 19

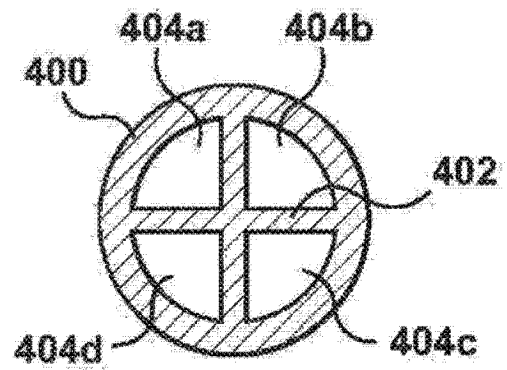


图 20

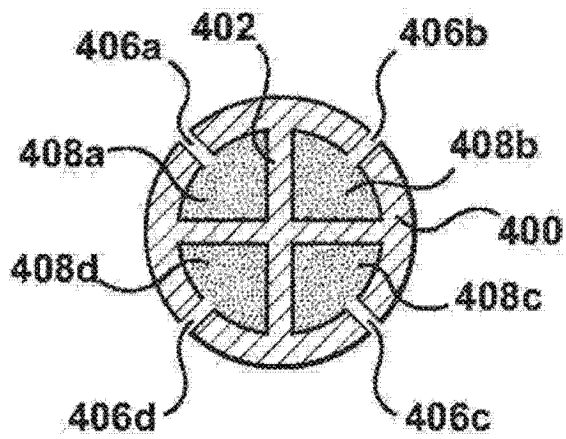


图 21

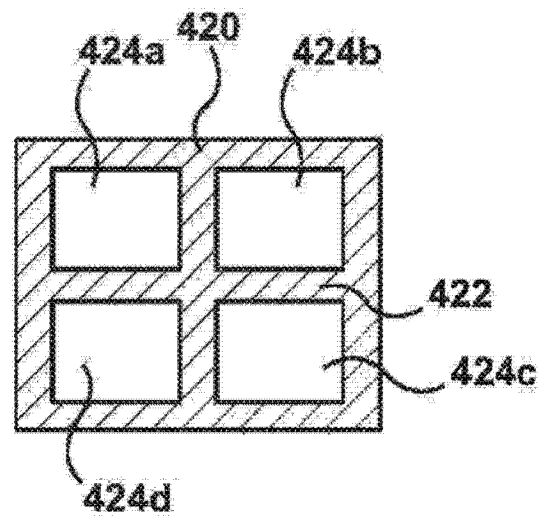


图 22

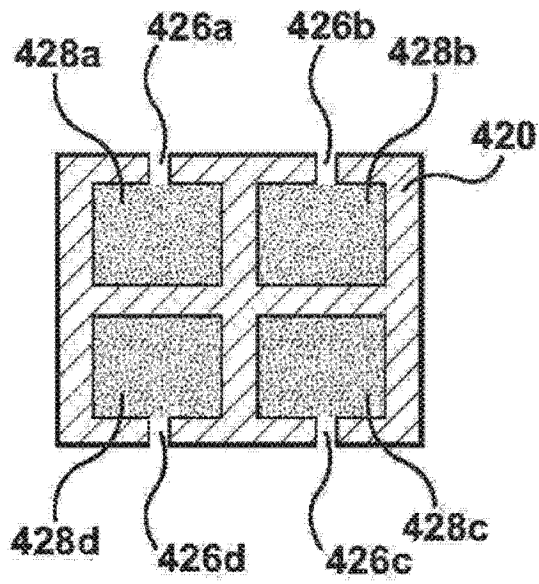


图 23

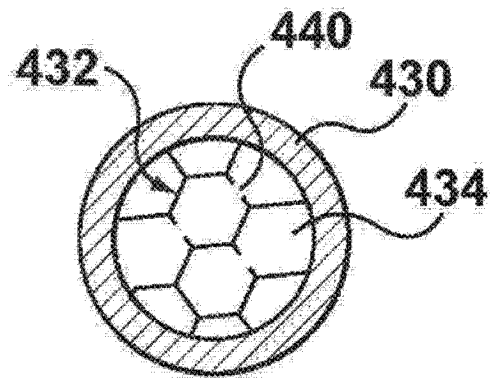


图 24

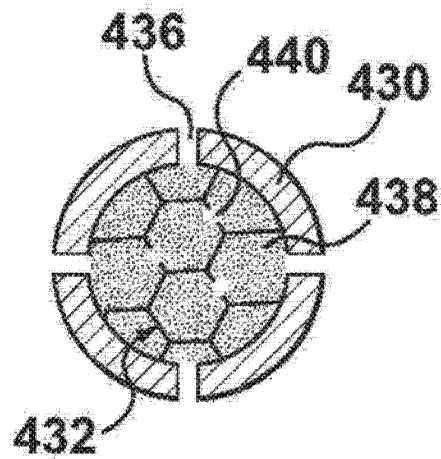


图 25

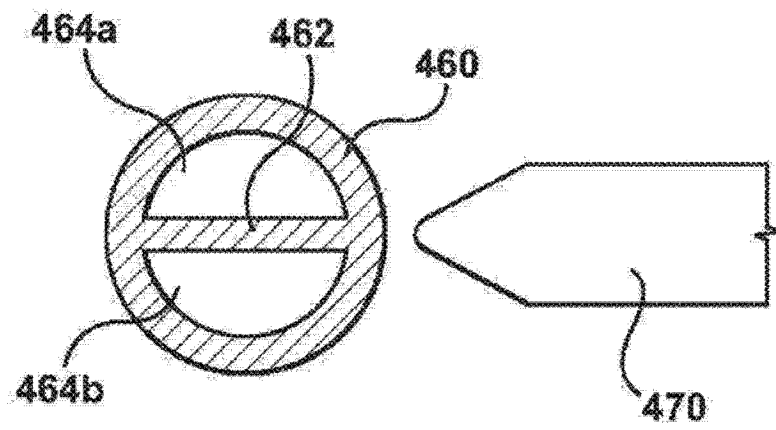


图 26