



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105682615 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 15

(21) 申请号 201480058101. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 10. 22

A61F 2/91(2006. 01)

(30) 优先权数据

14/060, 012 2013. 10. 22 US

61/895, 957 2013. 10. 25 US

61/968, 025 2014. 03. 20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 04. 22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/061831 2014. 10. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/061492 EN 2015. 04. 30

(71) 申请人 奥巴斯尼茨医学公司

地址 美国佛罗里达州

(72) 发明人 R·J·科顿 M·I·朱曼

J·帕齐恩扎 J·伊波利托

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 张福根 吴小瑛

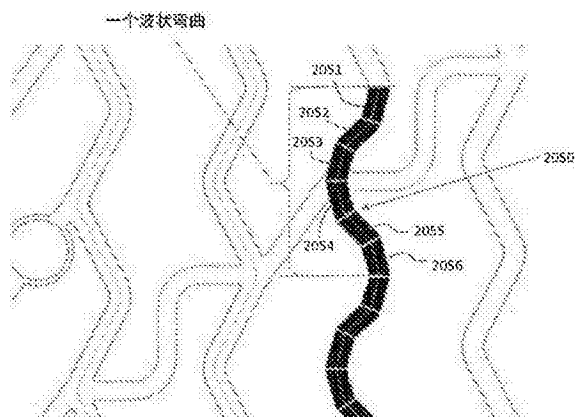
权利要求书3页 说明书23页 附图37页

(54) 发明名称

用于植入到管腔结构中的包括波纹状结构元件的医疗装置

(57) 摘要

本发明涉及可扩张的模架或支架,其包括环周元件,该环周元件具有波纹状图案,该模架或支架可以包括多个线形或非线形的节段。该波纹状图案使应力沿环周元件更均匀地分布,改善支架的径向强度,减少部署之后的急性回缩,并且降低蠕变。支架可以由生物可吸收材料制成。



1. 一种用于植入体腔中的模架,所述模架具有压缩状态和扩张状态,所述模架包括:
多个环周元件,其中每个环周元件具有交替的峰和谷形式的多个波状弯曲,所述多个环周元件形成具有纵向轴的大致圆柱形形状,

其中所述多个环周元件包括第一环周元件、第二环周元件和第三环周元件,所述第一和第二环周元件是纵向相邻的,所述第二和第三环周元件是纵向相邻的,所述第一和第二环周元件通过多个第一连接元件而连接,所述第二和第三环周元件通过多个第二连接元件而连接,并且

其中至少一个环周元件包括至少一个包括波纹状图案的波状弯曲,所述波纹状图案包括彼此串联连接的至少六个线形节段;当所述模架处于扩张状态时,所述至少六个线形节段中的每一个不与相邻连接的线形节段共线。

2. 如权利要求1所述的模架,其中所述波纹状图案包括6至36个线形节段。

3. 如权利要求1所述的模架,其中当所述模架处于扩张状态时,所述至少六个连接的线形节段近似于正弦波周期。

4. 如权利要求1所述的模架,其中,所述至少六个连接的线形节段中的每一个的长度大致相同。

5. 如权利要求1所述的模架,其中所述环周元件中的至少一个包括多个波状弯曲,所述多个波状弯曲中的每一个包括波纹状图案。

6. 如权利要求1所述的模架,其中所述多个环周元件中的每一个包括多个波状弯曲,每个环周元件的多个波状弯曲中的每一个包括波纹状图案。

7. 如权利要求1所述的模架,其中所述多个环周元件中的每一个包括6至12个波状弯曲。

8. 如权利要求1所述的模架,其中在沿着一个环周元件的点处设置至少一个凹口,在所述点处第一或第二连接元件与所述环周元件相交。

9. 如权利要求1所述的模架,其中所述模架包括生物可吸收的聚合物材料。

10. 如权利要求1所述的模架,其中所述模架包括生物可腐蚀金属。

11. 如权利要求1所述的模架,其中多个第一连接元件包括至少两个连接元件。

12. 如权利要求11所述的模架,其中多个第一连接元件包括三个连接元件。

13. 如权利要求1所述的模架,其中所述第一连接元件中的每一个是线形的。

14. 如权利要求1所述的模架,其中所述第一连接元件中的每一个是曲线形的。

15. 如权利要求14所述的模架,其中所述第一连接元件中的每一个包括S形的节段。

16. 如权利要求1所述的模架,其中所述第一连接元件中的至少一个包括标记点。

17. 如权利要求1所述的模架,其中所述第一环周元件的峰和谷与所述第二环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且其中所述第一连接元件中的每一个将所述第一环周元件的谷与所述第二环周元件的峰连接,与所述峰相邻的所述第二环周元件的谷与第一环周元件的谷纵向对齐。

18. 如权利要求17所述的模架,其中所述第二环周元件的峰和谷与所述第三环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且其中所述第二连接元件中的每一个在一侧连接至所述第二环周元件的峰,所述第二环周元件的峰通过第一连接元件连接至第一环周元件;并且在另一侧连接至所述第三环周元件的谷,与所述第三环周元件的谷相邻的所述第三环周元件的

峰与所述第二环周元件的峰纵向对齐。

19. 如权利要求18所述的模架,其中所述第一连接元件中的每一个包括S形的节段,并且其中所述第二连接元件中的每一个是线形的。

20. 如权利要求18所述的模架,其中所述第一连接元件中的每一个和所述第二连接元件中的每一个大致上沿相同的环周方向延伸。

21. 如权利要求17所述的模架,其中所述第二环周元件的峰和谷与所述第三环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且其中所述第二连接元件中的每一个在一侧连接至所述第二环周元件的谷,所述第二环周元件的谷与所述第二环周元件中通过第一连接元件与第一环周元件连接的峰相邻;并且在另一侧连接至所述第三环周元件的峰,与所述第三环周元件的峰相邻的所述第三环周元件的谷与所述第二环周元件的谷纵向对齐,并且其中所述第一连接元件中的每一个不与所述第二连接元件中的任一个纵向对齐。

22. 如权利要求21所述的模架,其中所述第一连接元件中的每一个包括S形或Z形的节段,并且其中所述第二连接元件中的每一个包括S形或Z形的节段。

23. 如权利要求1所述的模架,其中所述第一环周元件的峰和谷与所述第二环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且其中所述第一连接元件中的每一个将所述第一环周元件的峰和所述第二环周元件的峰连接,其中所述第二环周元件的峰与所述第一环周元件的峰纵向对齐。

24. 如权利要求23所述的模架,其中所述第二环周元件的峰和谷与所述第三环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且其中所述第二连接元件中的每一个在一侧连接至所述第二环周元件的谷,所述第二环周元件的谷与通过所述第一连接元件连接的峰相邻;并且在另一侧连接至所述第三环周元件的谷,所述第三环周元件的谷与所述第二环周元件的谷纵向对齐。

25. 如权利要求24所述的模架,其中所述第一连接元件中的每一个是线形的,并且所述第二连接元件中的每一个是线形的。

26. 如权利要求23所述的模架,其中所述第二环周元件的峰和谷与所述第三环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且其中所述第二连接元件中的每一个在一侧连接至所述第二环周元件的峰,所述第二环周元件的峰与所述第二环周元件的与所述第一连接元件连接的峰相邻;并且在另一侧连接至所述第三环周元件的峰,所述第三环周元件的峰与所述第二环周元件的峰纵向对齐。

27. 如权利要求26所述的模架,其中所述第一连接元件中的每一个是线形的,并且所述第二连接元件中的每一个是线形的。

28. 如权利要求1所述的模架,其中所述第一环周元件的峰和谷与所述第二环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且其中所述第一连接元件中的每一个将所述第一环周元件的峰和所述第二环周元件的谷连接,与所述谷相邻的所述第二环周元件的峰与所述第一环周元件的峰纵向对齐。

29. 如权利要求28所述的模架,其中所述第二环周元件的峰和谷与所述第三环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且其中所述第二连接元件中的每一个在一侧连接至所述第二环周元件的峰,所述第二环周元件的峰与第二环周元件的通过第一连接元件与所述第一环周元件连接的谷相邻;并且在另一侧连接至所述第三环周元件的谷,与所述第三环周元件

的谷相邻的所述第三环周元件的峰与所述第二环周元件的峰纵向对齐,并且其中所述第一连接元件中的每一个不与所述第二连接元件中的任一个纵向对齐。

30. 如权利要求29所述的模架,其中所述第一连接元件中的每一个和所述第二连接元件中的每一个大致上沿相同的环周方向延伸。

31. 如权利要求1所述的模架,其中所述多个第一连接元件在所述第一环周元件的每隔一个峰或谷处连接所述第一环周元件和所述第二环周元件。

32. 如权利要求1所述的模架,其中当所述模架扩张时,所述模架包括至少一个连续的螺旋状图案,所述至少一个连续的螺旋状图案包括至少一个第一连接元件和至少一个第二连接元件,所述至少一个第一连接元件和所述至少一个第二连接元件均在相同的峰或谷处与所述第二环周元件连接。

33. 如权利要求1所述的模架,其中所述模架是扩张的,所述模架包括至少一个连续的螺旋状图案,所述至少一个连续的螺旋状图案包括至少一个第一连接元件和至少一个第二连接元件,其中所述至少一个第一连接元件在第一连接位置处连接所述第二环周元件,所述至少一个第二连接元件在不同于所述第一连接位置的第二连接位置处与所述第二环周元件连接,所述连续的螺旋状图案还包括在所述第一连接位置和所述第二连接位置之间的所述第二环周元件的一部分。

34. 一种用于植入体腔中的模架,所述模架具有压缩状态和扩张状态,所述模架包括:

多个环周元件,其中每个环周元件具有交替的峰和谷形式的多个波状弯曲,所述多个环周元件形成具有纵向轴的大致圆柱形形状,每两个纵向相邻的环周元件通过多个连接元件连接;和

至少一个标记点,其具有杯状结构,所述杯状结构具有口部和底部。

35. 如权利要求34所述的模架,其中所述至少一个标记点还包括在所述底部处的孔。

36. 一种用于植入体腔中的模架,所述模架具有压缩状态和扩张状态,所述模架包括:

多个环周元件,其中每个环周元件具有交替的峰和谷形式的多个波状弯曲,所述多个环周元件形成具有纵向轴的大致圆柱形形状,每两个纵向相邻的环周元件通过多个连接元件连接;

其中所述环周元件中的至少一个在连接元件和所述环周元件相交的位置处包括凹口。

用于植入到管腔结构中的包括波纹状结构元件的医疗装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2013年10月22日提交的美国申请号14/060,012、2013年10月25日提交的美国临时申请号61/895,957以及2014年3月20日提交的美国临时申请号61/968,025的优先权,这些在先申请的每一个的内容通过引用以其整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及支架(stent)。具体地说,本发明涉及支架的几何学设计,其表现出高度的径向强度和柔性,并且可由生物可吸收聚合物形成。

[0004] 发明背景

[0005] 支架为置于患病的脉管节段内以支撑脉管壁的脉管模架(scaffolds)。在血管成形术的过程中,支架用于修复和重建血管。在患病的动脉节段内放置支架防止弹性回缩和动脉闭合。支架还防止动脉沿着中间层局部剥离。在生理学上,支架可被放置在任何空间(例如动脉、静脉、胆管、泌尿道、消化道、气管支气管树、大脑导水管或生殖泌尿系统)的管腔内。支架还可被放置在非人类动物(例如灵长类、马、牛、猪以及羊)的管腔内。

[0006] 一般来说,有两种类型的脉管模架或支架:自扩张式和球囊扩张式。自扩张式支架一旦被释放则自动扩张并呈现展开、扩张的状态。通过将处于压缩状态的支架插入到患病区域例如狭窄区域而将自扩张式支架放置于脉管内。支架的压缩或卷曲可以采用卷曲设备来完成(参见http://www.machinesolutions.org/stent_crimping.htm,2009年4月)。支架也可以使用外径比患病的脉管区域的内径小的管进行压缩。一旦移除压缩力或升高温度,则支架扩张以填充脉管的管腔。当支架从管的限制中被释放出来时,支架扩张以恢复其初始形状,在该过程中抵靠着管壁被牢固地固定在脉管内。

[0007] 球囊扩张式支架利用可充气的球囊导管扩张。可以通过将处于未扩张或卷曲状态的支架安装于导管的球囊节段上来植入球囊扩张式支架。在导管上放置卷曲的支架后,通过穿刺将导管插入在脉管壁中并移动通过脉管直到其位于需要修复的脉管部分中。然后通过使球囊导管充气抵靠着脉管的内壁而使支架扩张。具体地说,通过使球囊充气而使支架塑性变形以便增大支架的直径并使支架扩张。

[0008] 许多支架存在共同的限制。例如,主体由聚合物材料制成的支架经常有过多回缩和低径向强度的问题。需要解决这些问题的改进的支架设计。

[0009] 发明概述

[0010] 在一个方面,本发明提供用于植入体腔中的可扩张模架,例如支架。模架具有压缩或卷曲状态和扩张状态,并且包括多个环周元件,每个环周元件具有交替的峰和谷形式的多个波状弯曲,多个环周元件形成具有纵向(或圆柱体)轴的大致圆柱形形状。多个环周元件包括第一环周元件、第二环周元件和第三环周元件。第一和第二环周元件是纵向相邻的,第二和第三环周元件是纵向相邻的。第一和第二环周元件通过多个第一连接元件而连接;第二和第三环周元件通过多个第二连接元件而连接。至少一个环周元件包括至少一个包括波纹状图案的波状弯曲。波纹状图案可以包括彼此串联连接的至少六个线形节段(例如6-

64个线形节段,6-36个线形节段等);当模架处于扩张状态时,所述至少六个线形节段中的每一个不与相邻连接的线形节段共线。当模架处于扩张状态时,连接的线形节段可以近似于正弦波周期。连接的线形节段中的每一个的长度可以相同或彼此不同。波纹状图案也可以包括曲线形节段。波纹状图案可以为整个环周元件和/或模架中的所有环周元件所采用。

[0011] 在一个实施方案中,模架可以包括生物可吸收的聚合物材料,例如聚-L-丙交酯(PLLA)。在另一个实施方案中,模架包括生物可腐蚀金属。

[0012] 多个第一(或第二)连接元件可以包含至少两个连接元件,例如三个第一(或第二)连接元件。第一连接元件可以是线形或曲线形的,例如S或Z形。标记点可以被包括在第一或第二连接元件中。

[0013] 在一个实施方案中,模架包括标记点。标记点可以被包括在连接元件中或附接至连接元件。标记点可以具有杯状构型,该杯状构型具有口部和底部,并且可以在杯子底部中包括孔。

[0014] 在模架的一个实施方案中,第一环周元件的峰和谷与第二环周元件的峰和谷是基本上同相的。每个第一连接元件将第一环周元件的谷与第二环周元件的峰连接,该峰与第二环周元件的谷(该第二环周元件的谷与第一环周元件的谷纵向对齐)相邻。在再一个实施方案中,第二环周元件的峰和谷与第三环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且每个第二连接元件在一侧连接至第二环周元件的峰(该第二环周元件的峰通过第一连接元件连接至第一环周元件),并且在另一侧连接至第三环周元件的谷,该第三环周元件的谷与第三环周元件的峰(该第三环周元件的峰与第二环周元件的峰纵向对齐)相邻。在其它实施方案中,每个第二连接元件在一侧连接至第二环周元件的谷(该第二环周元件的谷与第二环周元件的通过第一连接元件与第一环周元件连接的峰相邻),并且在另一侧连接至第三环周元件的峰(该第三环周元件的峰与第三环周元件的与第二环周元件的谷纵向对齐的谷相邻),并且每个第一连接元件不与任一个第二连接元件纵向对齐。

[0015] 在模架的一个实施方案中,第一环周元件的峰和谷与第二环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且每个第一连接元件将第一环周元件的峰与第二环周元件的峰连接,其中该第二环周元件的峰与第一环周元件的峰纵向对齐。在再一个实施方案中,第二环周元件的峰和谷与第三环周元件的峰和谷是基本上同相的。每个第二连接元件在一侧连接至第二环周元件的谷(该第二环周元件的谷与连接至第一连接元件的峰相邻),并且在另一侧连接至第三环周元件的谷(该第三环周元件的谷与第二环周元件的谷纵向对齐)。在另一个实施方案中,第二环周元件的峰和谷与第三环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且每个第二连接元件在一侧连接至第二环周元件的峰(该第二环周元件的峰与第二环周元件的与第一连接元件连接的峰相邻),并且在另一侧连接至第三环周元件的峰(该第三环周元件的峰与第二环周元件的峰纵向对齐)。

[0016] 在模架的一个实施方案中,第一环周元件的峰和谷与第二环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且每个第一连接元件将第一环周元件的峰与第二环周元件的谷连接,该谷与第二环周元件的峰(该第二环周元件的峰与第一环周元件的峰纵向对齐)相邻。在再一个实施方案中,第二环周元件的峰和谷与第三环周元件的峰和谷是基本上同相的,并且每个第二连接元件在一侧连接至第二环周元件的峰(该第二环周元件的峰与第二环周元件的通过第一连接元件与第一环周元件连接的谷相邻),并且在另一侧连接至第三环周元件的谷

(该第三环周元件的谷与第三环周元件的与第二环周元件的峰纵向对齐的峰相邻),并且每个第一连接元件不与任一个第二连接元件纵向对齐。

[0017] 在模架的一个实施方案中,当模架扩张时,该模架包括至少一个连续的螺旋状图案,该至少一个连续的螺旋状图案包括至少一个第一连接元件和至少一个第二连接元件,该至少一个第一连接元件和该至少一个第二连接元件均在相同的峰或谷处连接第二环周元件。在模架的可替代实施方案中,当模架扩张时,该模架包括至少一个连续的螺旋状图案,该至少一个连续的螺旋状图案包括至少一个第一连接元件和至少一个第二连接元件,其中该至少一个第一连接元件在第一连接位置处连接第二环周元件,该至少一个第二连接元件在不同于第一连接位置的第二连接位置处连接第二环周元件,该连续的螺旋状图案还包括在第一连接位置和第二连接位置之间的第二环周元件的一部分。

[0018] 在一个实施方案中,至少一个环周元件包括在连接元件和环周元件相交的位置处的凹口。

[0019] 附图简述

[0020] 图1显示模架的剖面图。

[0021] 图2A显示具有不同长度的环周元件的模架的剖面图。

[0022] 图2B显示环周元件的不同振幅。

[0023] 图2C显示重复性的正弦曲线图案。

[0024] 图2D显示非重复性的正弦曲线图案。

[0025] 图3显示相邻的环周元件的详细视图。

[0026] 图4A显示模架一端的连接元件的细节。

[0027] 图4B-4F举例说明各种连接元件的各种实施方案。

[0028] 图4G显示标记点的透视图。

[0029] 图4H、4J和4K显示标记点的各种实施方案的横截面。

[0030] 图5A-图5C显示从不同角度获得的模架的三维视图。

[0031] 图6显示模架的另一实施方案的剖面图。

[0032] 图7显示具有另一种螺旋图案的模架的剖面图。

[0033] 图8举例说明含有不同形状的多个连接元件的模架的剖面图。

[0034] 图9显示具有另一种螺旋图案以及不同长度的环周元件的模架的剖面图。

[0035] 图10A和图10B显示卷曲状态下的模架的三维透视侧面图。

[0036] 图11A和图11B举例说明具有另一种螺旋图案的本发明模架的剖面图。

[0037] 图12举例说明连接元件的功能性。

[0038] 图13举例说明模架和连接元件(第一和第二连接元件)在扩张时的几何形状。

[0039] 图14A和图14B举例说明连接元件的几何形状。

[0040] 图14C显示连接元件如何附接于相邻的环周元件的各种实施方案。

[0041] 图15A-E举例说明连接元件能沿着波状弯曲附接的位置。

[0042] 图16显示连接元件与相邻的波状弯曲的附接点的径向偏移。

[0043] 图17A1、17A2和图17B显示相邻的环周元件的相位(phasing)的实例。

[0044] 图18显示模架的另一实施方案的剖面图,其中在两个环周元件之间有三个第一连接元件。

[0045] 图19A示意性地描绘了根据本发明的一个实施方案的模架,其中环周元件含有由多个线形节段组成的波纹状图案。

[0046] 图19B是图19A中描绘的支架的特写图。

[0047] 图19C示意性地描绘了图19A和19B中所示的波纹状图案。

[0048] 图19D示意性地描绘了由多个曲线形节段组成的波纹状图案。

[0049] 图20A显示了根据本发明的一个实施方案的剖面图,其包括图19A和19B中所示的波纹状图案。

[0050] 图20B-20E显示了图20A中的模架部分的详细视图。

[0051] 图20F显示了图20A中的标记点的横截面。

[0052] 图20G显示了图20A中的模架的侧视图。

[0053] 图21A-21C描绘了根据本发明的一个实施方案的扩张的模架部分的三维侧视图,其包括图19A和19B中所示的波纹状图案。

[0054] 图22A描绘了根据本发明的一个实施方案的模架的剖视图,其包括图19A和19B中所示的波纹状图案。

[0055] 图22B描绘了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图,其包括图19A和19B中所示的波纹状图案。

[0056] 图23描绘了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图,其包括图19A和19B中所示的波纹状图案。

[0057] 图24描绘了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图,其包括图19A和19B中所示的波纹状图案。

[0058] 图25A描绘了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图,其包括图19A和19B中所示的波纹状图案。

[0059] 图25B描绘了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图,其包括图19A和19B中所示的波纹状图案。

[0060] 图26A描绘了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图,其包括图19A和19B中所示的波纹状图案。

[0061] 图26B描绘了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图,其包括图19A和19B中所示的波纹状图案。

[0062] 图27A-27B示出了根据本发明的实施方案的模架的三维视图,其包括图19A和19B中所示的波纹状图案以及凹口。

[0063] 发明详述

[0064] 本发明涉及可扩张的脉管模架,包括支架。模架的总体设计基于包含由一个或多个连接元件连接的环周元件对的模块设计(动名词和名词形式的术语“连接”在本文可互换使用)。采用模块法,模架可由长度和设计不同的环周元件和连接元件组装。当扩张时,连接元件形成螺旋图案,其可为螺旋结构。

[0065] 脉管模架可以由生物可吸收聚合物、生物可腐蚀或生物可吸收金属、或其组合形成。生物可吸收聚合物的非限制性实例包括聚-L-丙交酯(PLLA)、聚-D-丙交酯(PDLA)、聚-(D,L)-丙交酯(PDLLA)、聚(脱氨酪氨酸-酪氨酸乙酯)碳酸酯(poly(desaminotyrosil-tyrosine ethyl ester)carbonate)、聚(己内酯)(PCL)以及聚(酸酐酯)水杨酸。生物可腐

蚀/生物可吸收金属的非限制性实例包括含有或不含有稀土元素的铁、铁基合金、镁以及镁基合金,如Mg-Sr合金、Mg-Sr-Zn合金、Mg-Zn-Zr合金、Mg-Nd-Zn-Zr合金、Mg-Zn-Al合金、Mg-Zn-Ca合金以及金属玻璃(如锆基金属玻璃)。

[0066] 模架还可由金属与聚合物的不同组合形成。美国专利号7,846,361;7,897,224和8,137,603。美国专利公开号2010/0093946。Alexy, et al., BioMed Research International, 2013, Article ID 137985。

[0067] 一般来说,模架为圆柱形或管状物体,具有圆柱体长度走向的圆柱体(纵向)轴。本发明的模块几何学设计展示高度的柔性和显著的径向强度。一般来说,模架具有主要为圆柱体形状的主体,该主体具有多个可扩张的环周元件。环周元件的长度可以变化。至少两个环周元件可以连接形成环周元件对。形成该环周元件对的环周元件之间可以有一个或多个连接元件。连接元件可以具有多种不同的几何形状,包括线形、曲线形或两种形状的组合。每对环周元件通过至少一个连接元件与相邻的环周元件对连接。一对中的环周元件之间或环周元件对之间的连接元件的数量可以改变。

[0068] 本文所用的术语“环周元件(circumferential elements)”是指限制本发明的模架(其可以为圆柱体形式)的圆周的结构元件。在一个实施方案中,环周元件受到两个与模架的圆柱体轴基本上垂直的假设平面的限制。环周元件可以包含多个波状弯曲(或由多个波状弯曲组成)。波状弯曲是环周元件内的重复单元,并且可以包括峰和谷。每个环周元件的波状弯曲的数目可以从2至N变化,例如2、3、4、5、6、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60等。

[0069] 当脉管模架扩张时,连接一对中的环周元件的连接元件和/或连接相邻对中的环周元件的连接元件中的至少一部分形成连续的螺旋图案。

[0070] 在一个实施方案中,连续的螺旋图案被取向为与模架的圆柱体轴基本上平行。连续的螺旋图案也可以采取其他取向。连续的螺旋图案可以形成螺旋结构,并且在具体的实施方案中可以有一个或多个螺旋结构,例如,双螺旋结构或三螺旋结构,或4、5、6或更高数目的螺旋结构。当存在多于一个螺旋结构时,相邻的螺旋结构可以彼此基本上平行。相邻的螺旋结构可以彼此不平行。在一个实施方案中,有两个或更多个与模架的圆柱体轴等距的螺旋结构。

[0071] 环周元件的形状可以是一致的。或者,环周元件可以由各种不同的形状组成。例如,环周元件可以由一系列的波状弯曲形成,该波状弯曲可以为正弦曲线图案、锯齿图案、方波图案或任何其他类型的重复性或非重复性图案,例如,正弦曲线和锯齿的组合。波状弯曲的振幅可以在一个环周元件内或在两个环周元件之间改变(振幅为函数从零开始的峰值偏差)。波状弯曲的振幅和频率也可以变化。例如,环周元件可由正弦曲线图案组成,该正弦曲线图案具有不同振幅的重复图案,2:1:2:1,2:1等,其中,所示比例表示波状弯曲的振幅比例。也可以为其他比例,3:1、4:1、5:1等。环周元件可以由一个或多个节段组成,每个节段具有其自己的波状弯曲图案。每个环周元件中的节段数可以在1到N之间变化,例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60等。节段的形状可以是线形或曲线形。因此,环周元件可由各种可以是相似的或不同的节段以模块化方式组装。在模架中,所有环周元件的长度可以相同。或者,环周元件的长度可以变化,例如,以几种不同的方式变化。例如,一对内的环周元件的长度可以相同,而更接近于模架的一端的环周元件的

长度可以比更接近于模架中部的环周元件的长度更长或更短。

[0072] 连接相邻的环周元件的连接元件(第一连接元件或第二连接元件)的数目可在从1到N的范围内,例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更高的数目,10-20。连接元件的形状可以为线形、曲线形、S形、反S形、Z形、反Z形、或形状的任意其他组合,包括,例如,线形和曲线形部分。类似地,连接相邻的环周元件对的连接元件的数目可以在从1到N的范围内(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9或10),并且此类连接元件的形状可以为线形、曲线形、S形、反S形、Z形、反Z形,或其任意组合。连接元件相对于模架的圆柱体轴可以呈现不同的角度,包括 $0-20^\circ$ 、 $20-40^\circ$ 、 $40-60^\circ$ 或 $60-80^\circ$;而且,这些连接元件的角度相对于模架的圆柱体轴可以为正值或负值。如果连接元件为曲线形,其可以与连接元件所选部分处存在的弯曲呈凹面和凸面;弯曲的程度在一个连接元件内也可以变化。由于连接元件的数目增加时一般出现柔性下降,可以改变连接元件的数目以改变模架的柔性。

[0073] 当连接元件为S形时,其可以具有基本上呈S形的结构。在一个实施方案中,S形连接元件具有双曲线结构,其使环周元件之间更松弛,使模架能够扩张得更大。该S形节段越长,则结构中存在越多的松弛性和扩张性。S形连接元件可以为平滑的或可以是有角度的。在另一个实施方案中,S形连接元件包括至少三个基本呈线形的部分:第一线形部分与模架的圆柱体轴基本上平行(例如,相对于模架的圆柱体轴形成约 0 度至约 20 度的角度);第二线形部分与轴基本上垂直(例如,相对于模架的圆柱体轴形成约 70 度至约 90 度的角度);以及第三线形部分与轴基本上平行(例如,相对于模架的圆柱体轴形成约 0 度至约 20 度的角度)。在又一个实施方案中,S形连接元件包括至少三个基本上呈线形的部分:第一线形部分与模架的圆柱体轴基本上平行(例如,相对于模架的圆柱体轴形成约 0 度至约 20 度的角度);第二线形部分与第一线形部分基本上垂直(例如,第二线形部分相对于第一线形部分形成约 70 度至约 90 度的角度);以及第三线形部分与第一线形部分基本上平行(例如,第三线形部分与第一线形部分形成约 0 度至约 20 度的角度)或与第二线形部分基本上垂直(例如,第三线形部分相对于第二线形部分形成约 70 度至约 90 度的角度)。

[0074] 当连接元件为Z形时,其具有基本上呈Z形的结构。

[0075] 当在相邻的环周元件之间存在多于一个连接元件时,连接元件沿着模架的圆周在径向位置上对称或不对称。如果连接元件被对称放置,则每对连接元件之间的径向距离(例如A-B和B-C)是相等的。

[0076] 此处所列出的连接元件的径向位置仅用于举例说明的目的,并且连接元件可由本领域普通技术人员在无需过多的实验下相对于圆柱体轴而放置在沿着模架圆周的任意点。例如,连接元件的位置可通过用 360° 除以n来确定,其中n为相邻的环周元件之间的连接元件数。当 $n=3$ 时,连接元件可以围绕支架的圆周以约 120° 的间隔对称放置。当在相邻的环周元件之间具有两个相等间隔的连接元件时,它们位于相对于彼此为约 180° 的位置。也就是说,两个连接元件相对于彼此取向相反。

[0077] 仅为参考的目的,连接每对中的环周元件的连接元件被称为第一连接元件,而连接相邻的环周元件对中的环周元件的连接元件被称为第二连接元件。第一和第二连接元件可以具有相同的形状或具有不同的形状。另外,连接环周元件对中的环周元件的第一连接元件的形状可以具有相同或可以具有不同的形状和长度。类似地,连接相邻的环周元件对的连接元件的形状和长度可以相同或可以不同。如以下进一步讨论的,第一和第二连接元

件可以被配置成允许脉管模架扩张而不引起形成对的环周元件显著弯曲超出由扩张后环周元件形成的平面。因此,在相邻的环周元件对之间的连接元件(例如,第二连接元件)可以能够响应于模架的扩张而延长。在一个实施方案中,这些连接元件具有S形或为曲线形。

[0078] 当模架扩张时,连接一对中的环周元件的连接元件和/或连接相邻对中的环周元件的连接元件中的至少一部分形成连续的螺旋(spiral)或螺旋形(helical)图案。在一个实施方案中,螺旋或螺旋形图案包含至少一部分第一和第二连接元件。在另一实施方案中,螺旋图案包含至少一部分第一连接元件。在第三实施方案中,螺旋图案包含至少一部分第二连接元件。在第四实施方案中,螺旋图案包含至少一部分第一和第二连接元件,以及至少一部分环周元件。在第五实施方案中,螺旋图案包含至少一部分第一连接元件,以及至少一部分环周元件。在第六实施方案中,螺旋图案包含至少一部分第二连接元件,以及至少一部分环周元件。

[0079] 连接元件的长度是指从连接元件的一端起沿着连接元件到连接元件另一端行进的绝对距离。

[0080] 第二连接元件的长度可以大于、等于或小于第一连接元件的长度。

[0081] 环周元件的波状弯曲可以形成相对于脉管模架的近端或远端的峰和谷。第一连接元件可以从峰到峰、峰到谷、或谷到谷连接一对中的环周元件。类似地,第二连接元件可以从峰到峰、峰到谷、或谷到谷连接相邻对之间的环周元件。峰到峰、峰到谷、或谷到谷的连接可以是在同一圆柱体轴或偏移 180° 的环周元件之间;其他偏移包括但不限于自同一圆柱体轴 5° 、 60° 、 90° 和 120° 。连接元件可以连接相邻的环周元件上的任意点,包括但不限于峰、谷、波状弯曲的上升部分或下降部分上的任意点。

[0082] 一对中的一个环周元件的波状弯曲可以与该对中另一个环周元件的波状弯曲为同相或异相。如果两个环周元件为异相,则相位差的度数可以在大于 0° 至 180° 的范围内,包括但不限于 5° 、 60° 、 90° 和 120° 。

[0083] 类似地,一对中的波状弯曲可以与相邻对中的波状弯曲为同相或者为异相。如果两个环周元件为异相,则相位差的度数可以在大于 0° 至 180° 的范围内,包括但不限于 5° 、 60° 、 90° 和 120° 。

[0084] 相邻的环周元件的波状弯曲可以为同相或异相。如果两个环周元件为异相,则相位差的度数可以在大于 0° 至 180° 的范围内,包括但不限于 5° 、 60° 、 90° 、 120° 和 180° 。

[0085] 当对模架施加径向扩张力(例如通过扩张球囊)时,环周元件径向扩张并周向伸长。相反,当对模架施加外部压缩力时,环周元件径向收缩并周向缩短。当对模架施以径向扩张力时,波状弯曲的振幅下降。相反,当对模架施以外部压缩力时,波状弯曲的振幅增加。

[0086] 在另一个实施方案中,模架包含多个多边形。多边形具有n条边,其中n为任意正整数。例如,多边形可以具有3至30条范围内的边(本发明的设计还涵盖更高阶的多边形),例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29和30条边的多边形,直到n条边的多边形。多边形的边可以等长或不等长。多边形中相对的边在模架被卷曲时可以基本上互相平行。多边形中相对的边相互之间也可以采取其他构型。

[0087] 多边形可以由通过多个连接元件连接的多个波状弯曲形成。例如,多边形可以由通过两个连接元件连接的两个波状弯曲形成的六边形;六边形可以包含通过第一节段和第二节段连接的第一波状弯曲和第二波状弯曲。每个六边形中包含第一和第二波状弯曲的

丝可以具有不同或相同的宽度、长度和厚度。多边形也可以由多个波状弯曲在无连接元件的情况下形成。例如，多边形可以为由两个波状弯曲形成的四边形。在更高阶多边形中，例如， $n=8-30$ ，波状弯曲可以通过多个连接元件连接。

[0088] 波状弯曲可以包含一个节段或至少两个节段(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60和N个节段)。节段可以为线形或曲线形。当节段为曲线形时，弯曲的程度可以变化。节段可以为凹面或凸面的。节段可以仅含有结合在一起的线形部分，或仅含有结合在一起的曲线形部分。或者，节段可以含有结合在一起的线形部分和曲线形部分这两者。节段可以包含沿其长度在所选点上放置的至少一个弯曲。例如，节段可以采取格式化的n、C、U、V等形状。节段也可以具有环的形状，其中该环可为圆形或半圆形。节段可以基本上呈现任何适合的外形。波状弯曲的节段的长度、宽度和厚度可以相等或不相等。跨越每个环周组件的每个多边形的两个波状弯曲可以相同或可以不同。多边形的多种不同外形以及代表多边形的边的各节段涵盖在本发明中。例如，代表多边形的边的节段可以为线形或曲线形。在一个多边形中，包含一个波状弯曲的节段的长度可以等于或大于相对的波状弯曲的节段的长度。多边形可为凸面的(即，其所有内角小于 180°)或非凸面的(即，其含有至少一个大于 180° 的内角)。多边形可形成跨越模架的主体的连续的互相连接的结构。环周元件(或环周元件对)可以含有不同的或基本上相同的多边形。不同环周元件的多边形可以不同或基本上相同。相邻多边形的表面积可以相等或不相等。多边形的表面积，即，边所包围的面积，可由多边形的边的长度经数学方法计算得出。<http://mathworld.wolfram.com/PolygonArea.html>，2009年4月。

[0089] 本发明的模架的一个实施方案例示在图1中。环周元件对显示为1-4。模架中对1-4的环周元件标于括号内：1(5,6)、2(7,8)、3(9,10)和4(11,12)。一对1中的两个环周元件之间的连接元件(第一连接元件)显示为13-18，而相邻的环周元件对1和2之间的连接元件(第二连接元件)显示为19-21。模架可以含有标记点22。由模架的波状弯曲和连接元件形成的多边形通过23和24的框举例说明。

[0090] 模架的另一个实施方案在图2A中显示，此处，模架的环周元件的长度不同。环周元件的圆周长度为 $A>B>C$ ；但是，该长度顺序仅显示用于举例说明的目的。由处于部分卷曲或完全卷曲状态的环周元件A、B、C形成的波状弯曲的振幅也具有 $A'>B'>C'$ 的长度或高度(图2B)。在所示的实施方案中，具有不同长度的环周元件沿着模架体分布如下：A-B(25,26)，C-C(27,28)，C-C(29,30)，C-B(31,32)，B-B(33,34)，B-B(35,36)，以及B-A(37,38)。但是，许多其他组合和分布也是可能的。图2C显示重复性的正弦曲线图案，其中波状弯曲的振幅沿该环周元件是不变的。图2D显示非重复性的正弦曲线图案。在非重复性的正弦曲线图案中，波状弯曲的振幅和/或一般频率可以沿着环周元件的圆周系统地或随机地变化。

[0091] 环周元件的长度是指从环周元件上的人工选择的点开始沿环周元件行进并回到相同的人工选择的点的绝对距离。

[0092] 形成相邻的两对环周元件的波状弯曲的一部分的详细视图在图3中显示。环周元件显示为39、40。它们通过连接元件(第二连接元件)连接，该连接元件具有两个线形部分41、4101和S形部分42。环周元件40的波状弯曲具有振幅43和44。在所示的实施方案中，44大于43。

[0093] 图4A显示模架一端的连接元件(第一连接元件)的详细情形。环周元件46、47通过

连接元件(第一连接元件)48-55连接。图4B-4F举例说明多个实施方案,其中标记点54可以在沿着连接元件53的不同点处(例如在沿着(并且中断)线形的、多节段或弯曲的、或曲线形的连接元件的点处或其一侧的点处)附接至连接元件56-59。图4G显示标记点251的透视图。图4H、4J和4K显示标记点252的多种实施方案的横截面。模架中用于标记点的截面可采取不同形式,包括但不限于:通透空隙(see-through void)(图4H)、具有口部253、底部254和底部的孔255的杯状结构(图4J)、以及具有口部253a和底部254a的杯状结构(图4K)。

[0094] 图5A-图5C显示模架的正交视图(5A)、侧视图(5B)和端视图(5C)。环周元件被标记为60-64和65-70。环周元件对之间的连接元件显示为71、72、74、75(第一连接元件),而两对之间的连接元件被标记为73。螺旋设计的形成显示为76-78,并且含有环周元件对之间的连接元件以及形成该对的环周元件之间的连接元件(分别为第一和第二连接元件)。形成一对的环周元件用高亮线63、64显示。

[0095] 图6显示模架的另一个实施方案的剖面图案。环周元件标记为79-92,环周元件对显示为79,80;81,82;83,84;85,86;87,88;89,90和91,92。螺旋图案显示为93-103,并且包含环周元件对之间的连接元件(第二连接元件)93、95、97、99、101和103与形成一对的环周元件之间的连接元件(第一连接元件)94、96、98、100和102的交替图案。在图6的插图中,显示了模架的部分压缩视图。环周元件被标记为107、107',而连接元件被标记为105、106。图中所示的模架含有可以基本上互相平行的超过一个的螺旋图案108-110。

[0096] 图7显示具有另一种螺旋图案的模架的剖面图案。在此实施方案中,螺旋图案由环周元件对之间的连接元件(第一连接元件)112、115、118、121,环周元件的波状弯曲部分113、117、120,以及连接相邻两对环周元件的连接元件(第二连接元件)111、114、116、119、122的交替图案形成。在此实施方案中,螺旋图案具有从模架一端开始的以下重复顺序:第一连接元件、第二连接元件、波状弯曲部分、第一连接元件、第二连接元件、波状弯曲部分,其在整个模架内重复。其他重复顺序是可能的,包括但不限于:(a)第一连接元件、波状弯曲部分、第一连接元件,在整个模架主体内重复n次;(b)第一连接元件、波状弯曲部分,在整个模架主体内重复n次;(c)第二连接元件、波状弯曲部分,在整个模架主体内重复n次;或(d)第二连接元件、波状弯曲部分、第二连接元件,在整个模架主体内重复n次;

[0097] 图8显示其中连接元件具有各种不同的形状并且连接元件图案的分布在整个模架主体内变化的实施方案。具体地说,在所示的实施方案中,环周元件对之间的连接元件为线形,124-126和130-132,或为曲线形,127-129、134-136和137-139。环周元件对之间的曲线连接元件之一既有线形部分又有曲线部分127-129。如举例说明中明显可见的,连接元件的图案在整个模架主体内可以变化,曲线形137-139、134-136,线形130-132,曲线形127-129和线形124-126。本发明涵盖其他可能的排列以及几何形状。本领域普通技术人员能够选择连接元件的顺序和类型以符合脉管系统提出的柔性和空间要求。

[0098] 图9显示具有另一种螺旋图案以及不同长度的环周元件的模架的剖面图案。此实施方案举例说明模架的模块设计性质,其中不同长度的环周元件以及各种不同的连接元件组合以形成具有两种不同的螺旋图案的模架。环周元件具有长度 A_n 、 B_n 和 C_n 。例如,在一个实施方案中,圆周长度为 $A > B > C$ 。具体地说,在图9所示的顺序中, A_1 和 A_0 (140,144)与 B_0 - B_5 (141,143)组合, B_0 - B_5 (141,143)又与 C_0 - C_6 (142)组合。在此实施方案中存在两种不同的螺旋图案145-147以及153-154。147中的螺旋图案包含形成对的环周元件之间的连接元件(第

一连接元件)148、150、152和环周元件对之间的连接元件(第二连接元件)149、151。另一螺旋图案154包含形成对的环周元件之间的连接元件(第一连接元件)155、158,环周元件的波状弯曲部分157、160和环周元件对之间的连接元件(第二连接元件)156、159。

[0099] 图10A和图10B显示处于卷曲或压缩状态的模架的三维透视侧面图。环周元件对显示为172、173。形成环周元件的一部分的一个波状弯曲161、167与环周元件对之间的连接元件162、166(第二连接元件)相邻。此连接元件位于顶部或贴近/嵌套但不一定接触相邻对中的环周元件的波状弯曲163、171。连接一对中的环周元件的连接元件显示为169、170(第一连接元件)。此排列也可清楚地见于图10B中,其中形成环周元件的一部分的一个波状弯曲175、186与环周元件对之间的连接元件176、185(第二连接元件)相邻。此连接元件位于顶部或贴近/嵌套相邻对中的环周元件的波状弯曲180、184。连接一对中的环周元件的连接元件显示为182(第一连接元件)。环周元件对标记为183。

[0100] 图11A显示具有另一种螺旋图案的模架的剖面图案。环周元件被标记为458-464,其中环周元件对显示为458、459;460、461和462、463。在此实施方案中,螺旋图案由环周元件对之间的连接元件(第一连接元件)451、455,环周元件的波状弯曲部分452、454、456,以及连接相邻的两对环周元件的连接元件(第二连接元件)453、457的交替图案形成。在此实施方案中,螺旋图案具有从模架的一端开始的以下重复顺序:第一连接元件、波状弯曲部分、第二连接元件、波状弯曲部分,其整个模架内重复。在图11A中,第一和第二连接元件均为线形的。

[0101] 图11B显示具有另一螺旋图案的模架的剖面图案。环周元件被标记为465-472,其中环周元件对显示为465、466;467、468;469、470和471、472。在此实施方案中,螺旋图案由连接相邻两对环周元件的连接元件(第二连接元件)473、477,环周元件的波状弯曲部分474、476、478,以及环周元件对之间的连接元件(第一连接元件)475、479的交替图案形成。在此实施方案中,螺旋图案具有从模架一端开始的以下重复顺序:第二连接元件、波状弯曲部分、第一连接元件、波状弯曲部分,其在整个模架内重复。在图11B中,第一和第二连接元件均为S形的。

[0102] 现有技术设计中的一个问题是当模架扩张时,形成相邻的环周元件的波状弯曲变形。本发明的设计为改进设计。

[0103] 图12举例说明相邻的环周元件对之间的连接元件的功能性。199和200是环周元件对。举例说明了三种类型的连接元件:线形201和曲线形202、203。当模架扩张时,连接元件201为限制性的并且不能容许环周元件的扩张;但是,连接元件202或203的限制性较小并容许扩张,而不会使相邻对中的环周元件变形超出平面197、198。

[0104] 图13举例说明模架和连接元件在扩张时的几何形状。环周元件对显示为206、207。形成环周元件对的波状弯曲之间的连接元件(第一连接元件)被标记为208-210。对之间的连接元件被标记为213。扩张的几何图形通过用211、212与213形成三角形来说明。208和210相对于圆柱体轴形成的角被标记为215、216。211、212和213形成的角被标记为214。扩张后,角214'、215'和216'均增大。

[0105] 图14A和图14B举例说明连接元件的结构几何形状的多种实施方案,所述连接元件可以位于一对中的环周元件之间(第一连接元件)或位于相邻的环周元件对之间(第二连接元件)。连接元件可为S形,217、217'、401、404-409,线形,218、410、218'、413(弯曲),凹面/

凸面的,219、219'、411、412,曲线形,402、403、414。连接元件可以连接相邻的环周元件上的任意点,包括:峰(426、428)、谷(425、427)、或波状弯曲的上升部分(415、416、419、420、421、422、423、424、429、430、433)或下降部分(417、418、431、432、434)上的任意点。

[0106] 图14C显示,在连接元件的一端附接于环周元件的波状弯曲上的一点时,连接元件的另一端可以附接于相邻环周元件的直接对应的峰或谷,或附接于偏移1、2、3、4、5、6、7、8、9……N(N可为任意正整数)个波状弯曲的点(该偏移可以朝任一方向)。在图14C中,连接元件的两端为:480(峰),481(谷);482(峰),483(偏移1个波状弯曲的谷);484(峰),485(偏移1个波状弯曲的谷);486(谷),487(峰)。

[0107] 图15A-E举例说明连接元件可沿波状弯曲附接的位置。此处连接元件显示为线形;但是,此形状仅显示为举例说明的目的,并且连接元件可为曲线形或S形或本发明涵盖的任何其他形状。此处所示的实施方案可适用于第一和第二连接元件。还显示了模架的圆柱体轴。连接元件220可附接于一个波状弯曲的谷221,以及另一波状弯曲的峰222(图15A)。或者,连接元件224可附接于两个波状弯曲的谷或峰223、225的任一侧(图15B)。连接元件227可附接于两个波状弯曲的谷226、228(图15C)。连接元件230也可附接于两个波状弯曲的峰229和谷231(图15D)。连接元件234也可附接于两个波状弯曲的上升部分232、235(图15E)。此处所示的图举例说明附接于相对的波状弯曲的连接元件;但是,连接元件可附接于相对于圆柱体轴径向偏移的波状弯曲(图16)(236-238)。

[0108] 可以相对于心脏来标记模架的近端和远端,近端距主动脉瓣最近。术语峰和谷相对于模架的近端和远端是任意定义的。

[0109] 图17A1、17A2和图17B显示相邻的环周元件中的相位(phasing)的实例。在图17A1中,环周元件239、240互为同相(比较圆柱体轴243和244)。在图17A2中,环周元件239和250为部分异相。相反,在图17B中,环周元件242、247互为180°异相(比较245和248)。

[0110] 图18显示模架的另一实施方案的剖面图案。环周元件被标记为301-308,其中环周元件对显示为301,302;303,304;305,306;以及307,308。螺旋图案显示为309-317,并且包含环周元件对之间的连接元件(第二连接元件)309、311、313、315和317与形成一对的环周元件之间的连接元件(第一连接元件)310、312、314和316的交替图案。图中所示的模架含有多于一个螺旋图案318-320。

[0111] 图19A示意性地描绘了根据本发明的一个实施方案的模架的剖面图。模架包括三个纵向相邻的环周元件2010、2020和2030,其中一对环周元件2010和2020通过第一连接元件2012(其是直的)相连接,并且环周元件2020和2030通过第二连接元件2022(其是S形)相连接。环周元件2010和2030被例示为包括锯齿形波状弯曲图案,其由多个线形元件组成。环周元件2020可以包括波纹状图案2050(阴影/深色部分),其在下文中结合图19B进一步示出。为了说明的目的,波纹状图案2050重叠在图19A中的锯齿形图案的剖视图上。

[0112] 图19B是图19A中部分的特写图,其还示出了波纹状图案2050的详细结构。在图19B中所描绘的波纹状图案2050中,每个波状弯曲(即含有峰和与其相邻的谷的环周元件的波状弯曲图案的重复单元)包括多个彼此串联连接的线形节段2051、2052、2053、2054、2055和2056。当模架处于扩张状态时,每个线形节段不与相邻连接的线形节段共线。在一个波状弯曲内的线形节段共同近似于正弦波的周期。

[0113] 尽管图19A和19B中示出的波纹状图案每个波状弯曲包括6个线形节段,但还可以

使用每个波状弯曲更大数目的节段,例如8、10、12、16、20、24、32、36、48、64等。每个线形节段可以是大致相同的长度(变化 $<10\%$),或其长度可以根据期望或需要而变化。还可以使用一系列连接的曲线形节段以形成波纹状图案。例如,模架的每个波状弯曲包括一系列子波状弯曲或子波,如图19D中所示,其中构成波状弯曲的6个曲线形节段被标记为2051a、2052a、2053a、2054a、2055a和2056a。(图19C描绘了与图19B所示出的相同的波纹状图案,不同之处在于添加了波状弯曲中心线,其作为图19D中所示的环周元件的中心线)。形成波纹状图案的曲线形节段的数目也可以大于6,例如8、10、12、16、20、24、32、36、48、64等。在图19D中的一个波状弯曲内的曲线形节段也共同近似于正弦波的周期。

[0114] 与常规模架设计中的波状弯曲内的两个局部应力点相比,这样的波纹状图案允许模架(尤其是由能够通过模架扩张而诱导结晶的聚合物材料制成的模架)具有额外的局部应力点。因此,波纹状图案允许源自模架的径向扩张的应力沿环周元件更均匀地分布,并允许聚合物材料被诱导的结晶的更均匀的分布。其结果是,所述的包括波纹状图案的模架能够具有更高的径向强度、降低了的部署后的急性回缩以及降低了的蠕变。

[0115] 在图19A和19B中示出的连接元件是线形或S形。在其他实施方案中,连接元件还可以包括具有连接在一起的多个线形节段或曲线形节段的波纹状图案。

[0116] 尽管图19A和19B示出了在环周元件2020中在两个连续的波状弯曲中的波纹状图案,但在另外的实施方案中,这样的波纹状图案可以跨越整个环周元件2020。在其它实施方案中,所有的环周元件可以由重复的波纹状图案组成,如图20-27所示。

[0117] 图20A示出了本发明的模架的实施方案,其中每个环周元件由重复的波纹状图案组成。环周元件被标记为321-330,其中环周元件对被显示为321,322;323,324;325,326;327,328和329,330。模架的峰与谷可以是大致同相。在每两个纵向相邻的环周元件之间使用三个连接元件,在每个环周元件上每两个波状弯曲使用一个。纵向相邻的环周元件321和322的对通过直的(或线形的)第一环周元件332相连;并且纵向相邻的环周元件322和323的对通过S形的第二环周元件333相连。第一连接元件332连接环周元件321的峰3211与环周元件322的谷3222。第二连接元件333连接谷3222和与谷3232相邻的环周元件323的峰3234(谷3232与谷3222纵向对齐)。上述连接图案在整个支架内重复并形成螺旋形,其包括连接元件331-340。两个标记点1902和1904位于模架的每一端(在第一对环周元件和最后一对环周元件之间的连接元件上)。

[0118] 在图20A中的模架部分的详细视图示于图20B-20E中。在图20D中,示出了图20A的部分特写视图,以进一步举例说明重复的波纹状图案。在本实施方案中,两个纵向相邻的环周元件被示出为353,354。它们通过连接元件(第一连接元件)355和356连接。构成重复的波纹状图案的线形节段示为341-352。

[0119] 图20F示出了标记点1904的截面图,其采取杯的形状,其在中心具有凹陷以容纳不透射线的标记物。图20G是图20A中所示模架的侧视图。环周元件被标记为361-368,形成对374-377。在对中的环周元件之间的连接元件示为369、371和373,而两对环周元件之间的连接元件被标记为370、372。连接元件369-373形成螺旋形。

[0120] 图21A示出了根据本发明的一个实施方案的扩张模架部分的三维侧视图,其包括在图19A-19B中所述的波纹状图案。显示了三个纵向相邻的环周元件2110、2120和2130。环周元件2110和2120通过直的第一连接元件2115连接。环周元件2120和2130通过S形的第二

连接元件2125连接。模架的各种元件的示例性尺寸可以如下：第一连接元件的宽度 w_1 可以是约100–200 μm ，例如140–160 μm ；第一连接元件的厚度 d_1 可为约100–200 μm ，例如120–150 μm ；S形的第二连接元件2125的宽度 w_2 可以是约100–200 μm ，例如150–180 μm ；构成波纹状图案的线形节段的宽度 w_3 可以是约100–250 μm ，例如所示出的160–200 μm 。图21B是图21A中所描绘的扩张模架的另一部分的三维侧视图。图21C是图21A中所描绘的扩张模架的另一个三维视图，其示出了位于连接元件2145中部的标记点2148，该连接元件2145连接位于模架的一个纵向末端的两个环周元件2140和2150。标记点可以采取图19F中所示的杯状构型。

[0121] 图22A示出了根据本发明的一个实施方案的模架的剖视图案，其中每个环周元件均完全由图19A–19B中所描述的波纹状图案组成。该模架包括环周元件2210、2215、2220、2225、2230、2235、2240、2245、2250、2255、2260、2265和2270。每个环周元件包括6个波状弯曲(u_1 、 u_2 、 u_3 、 u_4 、 u_5 、 u_6 ；如图所示)，并且这些环周元件的交替的峰和谷均是基本上同相的。对于环周元件上的每隔一个谷，2215、2220、2225、2230、2235、2240、2245、2250、2255、2260和2265中的每两个纵向相邻的环周元件均依次通过S形连接元件2217、2222、2227、2232、2237、2242、2247、2252和2257谷到峰地连接。

[0122] 每个环周元件的波状弯曲的振幅可以相同或不同。S形连接元件2217、2222、2227、2232、2237、2242、2247、2252和2257的长度也可以不同。在一个实施方案中，两个纵向相邻的环周元件的波状弯曲的振幅和设置在其间的S形连接元件可以这样设计，其使得当支架被卷曲时，S形连接元件可以定位于波状弯曲的轮廓内，无需弯曲出由环周元件形成的管状表面。

[0123] 对于每个波状弯曲，在该模架近端的环周元件2210和2215可通过直的连接元件2212谷到谷地连接。环周元件2210和2215的近端对与连接元件2212一起形成近端区。模架远端的环周元件2260和2270可通过直的连接元件2262对每个波状弯曲为峰到峰地连接。环周元件2260与2270与连接元件2262一起形成远端区。虽然近端区和远端区二者均显示为包括两个基本同相的环周元件，但这两个区域中的任何一个或二者也可以包括两个相位偏移（例如180度异相）的环周元件，如在图25A和图26A所示的那些实施方案。标记点2282和2284分别位于连接环周元件2210和2215的近端对的连接元件和连接环周元件2260和2270的远端对的连接元件上。

[0124] 在图22A中所示的模架中，在相邻的环周元件和环周元件部分之间的连接元件形成跨越模架的螺旋形图案。为了说明，对于纵向相邻的环周元件2250和2255，连接元件2252连接谷2251和与谷2253相邻的峰2256（谷2253与谷2251纵向对齐）。同样，对于纵向相邻的环周元件2255和2260，连接元件2257连接谷2258和与谷2264相邻的峰2261（谷2264与谷2258纵向对齐）。因此，连接元件2247、峰2246和谷2251之间的环周元件2250部分、连接元件2252、峰2256和谷2258之间的环周元件2255部分、然后连接元件2258形成连续的螺旋。

[0125] 图22B示出了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图案，其中每个环周元件完全由图19A和19B中所描述的波纹状图案组成。该剖视图案基本上与图22A中描绘的图案相同，不同在于该图案中的每个环周元件包括8个波状弯曲(u_1 、 u_2 、 u_3 、 u_4 、 u_5 、 u_6 、 u_7 、 u_8 ，如图所示)，而不是图22A中所示的6个波状弯曲。

[0126] 图23示出了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图案，其包括图19A和19B中所描述的波纹状图案。模架包括环周元件2310、2320、2330、2340、2350、2360、2370、2380，

其通过连接元件2312、2322、2332、2342、2352、2362、2372依次连接。环周元件2300和2370之间的设计图案在连接图案方面类似于图22中的环周元件2200和2255之间的图案(S形连接元件峰到谷地连接相邻的环周元件对)。环周元件2310和2320的近端对可以通过对角的直的连接元件2312连接(谷到峰)。环周元件2370和2380的远端对可以通过对角的直的连接元件2372连接(谷到峰)。标记点2385和2387分别位于连接环周元件2310和2320的近端对的连接元件和连接环周元件2370和2380的远端对的连接元件上。

[0127] 图24示出了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图,其包括图19A和19B中所描述的波纹状图案。模架包括环周元件2410、2420、2430、2440、2450、2460和2470,其通过连接元件2412、2422、2432、2442、2452和2462依次连接。每个环周元件包括6个波状弯曲,并且这些环周元件的交替的峰和谷相对于圆柱体轴均基本上是同相的。对于环周元件上每隔一个峰(或谷),每两个纵向相邻的环周元件通过对角的线形连接元件为峰到谷地连接。连接元件都基本上彼此平行,并与环周元件部分一起形成跨越模架的螺旋形图案。为了说明,对于纵向相邻的环周元件2420和2430,连接元件2422连接峰2421和与峰2433(其与谷2421纵向对齐)相邻的谷2431。类似地,对于纵向相邻的环周元件2430和2440,连接元件2432连接峰2435和与峰2443(其与峰2435纵向对齐)相邻的谷2445。因此,连接元件2422、谷2431和峰2435之间的环周元件2430部分、连接元件2432、2445和峰2446之间的环周元件2440部分、然后是连接元件2442形成连续的螺旋。

[0128] 图25A示出了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图,其中每个环周元件完全由图19A和19B中所描述的波纹状图案组成。模架包括环周元件2510、2515、2520、2525、2530、2535、2540、2545、2550、2555、2560、2565、2570、2575、2580,其通过连接元件2512、2517、2522、2527、2532、2537、2542、2547、2552、2557、2562、2567、2572和2577依次连接。每个环周元件包括6个波状弯曲(u₁、u₂、u₃、u₄、u₅、u₆,如图所示),并且这些环周元件的交替的峰和谷基本上是同相的,除了第一环周元件2510和最后的环周元件2580,其与剩余的环周元件为180度异相(或相对)。除了最先两个环周元件2510和2515和最后两个环周元件2575和2580(其对于每个波状弯曲可以通过纵向对齐的线形连接元件2512和2577峰到谷地连接),每个剩余的纵向相邻的环周元件对可以通过纵向对齐的线形连接元件对于每两个波状弯曲谷到谷(或峰到峰)地连接。环周元件2510和2515的近端对与连接元件2512一起形成近端区。环周元件2575与2580的远端对与连接元件2577一起形成远端区。虽然近端区和远端区二者均被显示为包括两个基本上为180度异相(或彼此相对)的环周元件,但这两个区域中的任何一个或二者也可以包括两个基本上同相的环周元件,如在图22A中所示的那些实施方案。

[0129] 在图25A所示的模架中,连接元件与环周元件部分一起形成跨越模架的螺旋形图案。为了说明,对于纵向相邻的环周元件2525和2530,连接元件2527连接谷2524和与峰2529相邻的谷2531(峰2529与峰2523纵向对齐)。类似地,对于纵向相邻的环周元件2530和2535,连接元件2532连接峰2533和与谷2538相邻的峰2534(谷2538与谷2531纵向对齐)。因此,连接元件2527、在谷2431和峰2435之间的环周元件2530部分、连接元件2432、在谷2531和峰2533之间的环周元件2440部分、然后是连接元件2532,形成连续的螺旋形(其继续包括连接元件2537、2542、2547、2552、2557、2562和2567,以及在每个环周元件上的峰和其相邻的谷之间的部分,在那里环周元件与连接元件相交)。

[0130] 图25B示出了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图案,其中每个环周元件完全由图19A-19B中所描述的波纹状图案组成。该剖视图案基本上与图25A中描绘的图案相同,不同在于在该图案中的每个环周元件包括8个波状弯曲(u1、u2、u3、u4、u5、u6、u7、u8,如图示),而不是图22A中所示的6个波状弯曲。

[0131] 图26A示出了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图案,其中每个环周元件完全由图19A-19B中所描述的波纹状图案组成。模架包括环周元件2610、2615、2620、2625、2630、2635、2640、2645、2650、2655、2660、2665、2670、2675和2680,其通过连接元件2612、2617、2622、2627、2632、2637、2642、2647、2652、2657、2662、2667、2672和2677依次连接。每个环周元件包括6个波状弯曲(u1、u2、u3、u4、u5、u6,如图示),并且这些环周元件的交替的峰和谷基本上是同相的,除了第一环周元件2610和最后的环周元件2680,其与剩余的环周元件为180度异相(或相对)。除了最先两个环周元件2610、2615和最后两个环周元件2675、2680(其对于每个波状弯曲可以分别通过纵向对齐的线形连接元件2612和2677峰到谷地连接)之外,每个剩余的纵向相邻的环周元件对可以通过纵向对齐的线形连接元件对于每两个波状弯曲为谷到谷(或峰到峰)地连接。环周元件2610和2615的近端对与连接元件2612一起形成近端区。环周元件2675与2680的远端对与连接元件2677一起形成远端区。虽然近端区和远端区二者均被显示为包括两个基本上为180度异相(或彼此相对)的环周元件,但这两个区域中的任何一个或二者也可以包括两个基本上同相的环周元件,如在图22A中所示的那些实施方案。

[0132] 与图25中所描绘的设计方案(其中连接元件和环周元件部分形成连续的螺旋形)相比,本实施方案的第一连接元件(2617、2627、2637、2647、2657和2667)彼此是纵向对齐的,第二连接元件(2612、2622、2632、2642、2652、2662和2672)也是彼此纵向对齐的,而第一连接元件和第二连接元件是交错的并且偏移一个完整的波状弯曲。标记点2685和2687分别位于连接环周元件2610和2615的近端对的连接元件和连接环周元件2675和2680的远端对的连接元件上。

[0133] 图26B示出了根据本发明的另一个实施方案的模架的剖视图案,其中每个环周元件完全由图19A-19B中所描述的波纹状图案组成。该剖视图案基本上与图26A中描绘的图案相同,不同在于在该图案中的每个环周元件包括8个波状弯曲(u1、u2、u3、u4、u5、u6、u7、u8,如图示),而不是图22A中所示的6个波状弯曲。

[0134] 图27A是根据本发明的另一个实施方案的模架的三维视图,其包括在图19A-19B中所示的波纹状图案。图27B是图27A中所描绘的模架的放大的背面图。图27A所示的是两个环周元件2710和2720,其通过环周元件2710的峰2712和环周元件2720的谷2722(其与峰2712具有180度的相位偏移)之间的线形连接元件2715连接。环周元件2710也通过S形的连接元件2705连接至先前的环周元件(未示出)。两个连接元件2705和2715都在同一个峰2712处与环周元件2710连接。连接元件2715和峰2712连接以形成角2730和与锐角2730相对的更大角2735。角2735可以是钝角(大于90度且小于180度),或大于180度。在连接元件2715和峰2712的相交处并且在角2735内设置凹口(凹口可以是连接元件或环周元件的略微凹陷或厚度的减少,并且可以采取各种形状,如V形、U形等)。这样的凹口通过使波纹状图案的线形节段在折叠或卷曲点以减小的疲劳度或变形而折叠从而有助于卷曲和扩张。凹口也可以设置在环周元件的两侧上,并且可以设置在沿着环周元件的其它点(连接元件和环周元件在此处相

交)内。凹口也可以沿环周元件以任何其它方式分布。凹口也可以与不包括波纹状图案的常规环周元件(例如图1所示的模架)一起使用。

[0135] 模架可进一步包含至少一种不透射线标记物,其可被容纳在本文所述的标记点内。不透射线标记物可呈现各种不同的大小和形状。不透射线标记物可为电子密集的或可折射x射线的标记物,如金属粒子或盐。合适的标记物金属的非限制性实例包括铁、金、胶体银、锌和镁,其为纯形式或有机化合物。其他不透射线物质为钽、钨、铂/铱、或铂。重金属和重土元素可用于各种化合物如亚铁盐、有机碘物质、铋或钡盐等。可以利用的进一步实施方案可以包含天然包封的铁粒子如铁蛋白,其可通过交联剂进一步交联。铁蛋白凝胶可由低浓度(0.1-2%)的戊二醛通过交联构成。不透射线标记物可以与一种或多种生物可降解聚合物的粘合剂一起构成,所述聚合物如PLLA、PDLA、PLGA、PEG等。在包含不透射线标记物的一个实施方案中,含铁的化合物或铁粒子被包封在PLLA聚合物基质中以生成糊状物质,其可被注射或以其它方式设置在支架周围含有的中空容器中。在另一个实施方案中,标记物可以由生物可降解或生物可吸收的材料制成。

[0136] 模架在端区和主体之间还可以具有过渡区。过渡区可由多个波状弯曲形成,每个波状弯曲包含通过环路连接的两个相邻的连接元件,环路的宽度在整个过渡区内变化。过渡区可以包含多个多边形,其中过渡区中的相邻多边形的表面积周向增加。美国专利公开号20110125251。过渡区可采取其他合适的设置。

[0137] 模架的尺寸可以在以下范围内变化:长度为约10mm至约300mm,长度为约20mm至约300mm,长度为约40mm至约300mm,长度为约20mm至约200mm,长度为约60mm至约150mm,或者长度为约80mm至约120mm。支架的内径(I.D.)的范围可以为约2mm至约25mm、约2mm至约5mm(例如,用于冠状动脉)、约4mm至约8mm(例如,用于血管性和非血管性的CNS中的神经系统空间)、约6mm至约12mm(例如,用于髂股)、约10mm至约20mm(例如,用于髂动脉)以及约10mm至约25mm(例如,用于大动脉)。

[0138] 本发明的装置可以用作自扩张式支架或与任意球囊导管支架递送系统一起使用,包括美国专利号6,168,617、6,222,097、6,331,186和6,478,814中记载的球囊导管支架递送系统。在一个实施方案中,本发明的装置与美国专利号7,169,162中公开的球囊导管系统一起使用。

[0139] 本发明的模架可以与任意适合的导管一起使用,所述导管的直径范围可以为约0.8mm至约5.5mm、约1.0mm至约4.5mm、约1.2mm至约2.2mm、或约1.8mm至约3mm。在一个实施方案中,导管的直径为约6French(2mm)。在另一实施方案中,导管的直径为约5French(1.7mm)。

[0140] 模架可被插入到任何脉管的管腔或体腔中,扩张其横截面管腔。本发明可在任何动脉、静脉、管道或其它管如输尿管或尿道中展开,并且可用于治疗包括冠状动脉、腹股沟下动脉、主髂动脉、锁骨下动脉、肠系膜动脉或肾动脉在内的任何动脉的变窄或狭窄。本发明还涵盖其他类型的脉管阻塞,如由夹层主动脉瘤引起的那些。可使用本发明的模架和方法治疗的受试者为哺乳动物,包括人、马、狗、猫、猪、兔、啮齿动物、猴等。

[0141] 本发明的模架可由代表宽范围的不同聚合物的能够结晶的至少一种生物可吸收聚合物形成。通常,生物可吸收聚合物包含作为均聚物或共聚物的基于丙交酯主链的脂肪族聚酯如聚L-丙交酯(PLLA)、聚D-丙交酯(PDLA)、聚D,L-丙交酯、内消旋丙交酯

(mesolactide)、乙交酯、内酯,以及在具有共聚单体如三亚甲基碳酸酯(TMC)或 ϵ -己内酯(ECL)的共聚物部分中形成的。美国专利号6,706,854和6,607,548;EP 0401844;以及Jeon et al. Synthesis and Characterization of Poly(L-lactide)-Poly(ϵ -caprolactone) Multiblock Copolymers *Macromolecules* 2003:36,5585-5592。共聚物包含具有足够长度的部分如L-丙交酯或D-丙交酯,以使共聚物能结晶并且不因存在乙交酯、聚乙二醇(PEG)、 ϵ -己内酯、三亚甲基碳酸酯或单甲氧基封端的PEG(PEG-MME)而产生空间位阻。例如,在某些实施方案中,大于10、100或250个的L或D-丙交酯可在聚合物中按顺序排列。支架也可由生物可吸收聚合物组合物(如美国专利号7,846,361;7,897,224和8,137,603;以及申请人的共同待决的美国专利公开号2010/0093946中公开的那些)组成。

[0142] 基于存在的单体类型,可使用以下聚合物命名。

LPLA:	聚(L-丙交酯)
LPLA-PEG:	聚(聚-L-丙交酯-聚乙二醇)
DPLA:	聚(D-丙交酯)
DPLA-TMC:	聚(聚 D-丙交酯-共-三亚甲基碳酸酯)
DLPLA:	聚(DL-丙交酯), 消旋共聚物 D-共-L-丙交酯
LDPLA:	聚(L-共-D-丙交酯)
LDLPLA:	聚(L-共-DL-丙交酯), 根据单体引入的方法命名
[0143] PGA:	聚(乙交酯)
PDO:	聚(二噁烷酮) (PDS 为商标)
SR:	“自加固”(加工技术)
TMC:	三亚甲基碳酸酯
PCL:	聚(ϵ -己内酯)
LPLA-TMC:	聚(聚 L-丙交酯-共-三亚甲基碳酸酯)
LPLG:	聚(L-丙交酯-共-乙交酯)
POE:	聚原酸酯

[0144] 在本发明的实施方案中,组合物包含聚(L-丙交酯)或聚(D-丙交酯)的基础聚合物。其他基础聚合物组合物包括聚(L-丙交酯)和聚(D-丙交酯)的共混物。其他有利的基础聚合物组合物包括含有10到30%的D,L-丙交酯共聚单体摩尔比的聚(L-丙交酯-共-D,L-丙交酯)或聚(D-丙交酯-共-D,L-丙交酯),以及含有10到20%的乙交酯共聚单体摩尔比的聚(L-丙交酯-共-乙交酯)或聚(D-丙交酯-共-乙交酯)。

[0145] 另一个实施方案包含这样的基础聚合物:其特征在于聚(L-丙交酯)部分和/或聚(D-丙交酯)部分,以嵌段共聚物或嵌段无规共聚物的形式与其修饰共聚物连接,包括聚(L-丙交酯-共-三亚甲基碳酸酯或聚(D-丙交酯-共-三亚甲基碳酸酯)和(L-丙交酯-共- ϵ -己内酯)或聚(D-丙交酯-共- ϵ -己内酯),其中丙交酯链长度足以影响交叉部分的结晶。含有共聚

物的组合物的交叉部分结晶在拉伸试验中提供增加的模量数据,避免了减少聚合物共混物的拉伸强度的方法。

[0146] 聚合物组合物可允许在L和D部分之间出现丙交酯外消旋物(立体复合物)晶体结构,以进一步提高生物可吸收聚合物医疗装置的机械性能。外消旋物(立体复合物)晶体结构的形成可由诸如如下组合的配方产生:

[0147] 聚L-丙交酯与聚D-丙交酯与聚L-丙交酯-共-TMC;

[0148] 聚D-丙交酯与聚L-丙交酯-共-TMC;

[0149] 聚L-丙交酯与聚D-丙交酯-共-TMC;

[0150] 聚L-丙交酯与聚D-丙交酯与聚D-丙交酯-共-TMC;

[0151] 聚L-丙交酯-共-PEG与聚D-丙交酯-共-TMC;以及

[0152] 聚D-丙交酯-共-PEG与聚L-丙交酯-共-TMC。

[0153] 聚-丙交酯外消旋物组合物可以是“可冷成形或弯曲的”,不需另外加热。本发明的可冷弯曲的模架不需要敲打即可具有足够的柔性以被卷曲于载体装置上或适应不规则形状的器官空间。可冷弯曲的环境温度被定义为室温,不超过30°C。可冷弯曲的模架在被植入时可提供足够的柔性,允许模架装置在器官空间(如搏动的脉管腔)中扩张。例如,就支架来说,可能期望使用在制造后提供大部分非晶形聚合物的聚合物组合物,当球囊为了植入而扩张时通过拉伸而使模架被拉紧时,该聚合物组合物特别是在二级嵌套或位于端部的迂曲连接元件时能够结晶。此类可冷弯曲的聚合物模架实施方案不是脆性的并且在植入到体内的起伏表面空间上之前不必预热至柔性状态。冷弯曲性使得这些共混物在室温下被卷曲而不破裂,而且,这些共混物可在生理条件下扩张而不破裂。

[0154] 本文实施方案的聚-丙交酯外消旋物组合物和非外消旋物组合物可以被加工成具有嵌段部分,其允许交叉部分结晶,甚至是在向共混物组合物中加入抗冲改性剂的情况下也是如此。这样的共混物引入了通过产生一个或两个T_g(玻璃融化转变点)而设计装置特异性的聚合物组合物或共混物的可能性。

[0155] 如本领域所理解的,可定制本发明的聚合物组合物以适应所选医疗装置的各种要求。这些要求包括机械强度、弹性、柔性、回弹性、以及在生理和局部解剖条件下的降解速率。特异性组合物的其他作用涉及代谢物的溶解性、亲水性和水摄入以及基质所附接的或包封的药物的任何释放速率。

[0156] 聚合物植入物的效用可通过测量质量损失、分子量降低、机械性能的保留、和/或组织反应来评价。对模架性能更关键的是水解稳定性、热转化结晶度和取向。其他负面影响模架性能的决定因素包括,但不仅限于,单体杂质、环状和非环状寡聚体、结构缺陷和老化。

[0157] 由上述聚合物组合物制作的模架在挤压或模塑后可以为显著非晶形的。可以对模架进行受控重结晶以诱导结晶度的增量和机械强度增强。进一步的结晶可以通过在装置展开时的应变引入来诱导。这样的增量重结晶可以在二次或最终制造(如通过激光切割)之前或者在这样的二次制造之后在模架“坯料(blank)”上应用。结晶(以及因此机械性能)也可以在进一步制造之前通过应变诱导最大化,如通过“冷”拉聚合物管、中空纤维、片或膜、或单丝。已观察到结晶度在模架中贡献较大的硬度。因此,模架的聚合物组合物和立体复合物具有非晶和次晶部分这两者。初始为半晶的聚合物部分可以通过给定装置的拉伸或扩张动作被处理。而足够量的非晶形聚合物特征对于聚合物装置的柔性和弹性是期望的。通常的

单体组分包括丙交酯、乙交酯、己内酯、二噁烷酮(dioxanone)、和三亚甲基碳酸酯。支架也可以被构建为允许在生物吸收过程中相对均匀地暴露于灌注并作用于聚合物结构的局部组织或循环生物活性因子和酶。

[0158] 器官空间植入物(如心血管支架)的聚合物基质的原位分解动力学速率为足够逐渐的以避免组织过载、炎性反应或其他更多的不良后果。在一个实施方案中,模架被制成存在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24或36个月。

[0159] 药物组合物可以被并入到聚合物中,例如,通过接枝到聚合物活性位点,或涂覆。本发明的聚合物的实施方案提供在聚合物基质或聚合物涂层中附接或并入生物治疗因子或其他药物。

[0160] 在另一个实施方案中,组合物可被构建为在结构上包封或附接至聚合物基质中的药物。这些添加剂的目的对于例如支架而言,可以是提供对心血管系统的治疗或在与医疗装置聚合物接触的脉管位点中的治疗。聚合物中药物的包封或附接类型可以决定从模架释放的速率。例如,药物或其他添加剂可以通过各种已知方法(包括但不限于共价键、非极性键以及酯键或类似的生物可逆的键合方式)结合于聚合物基质中。

[0161] 在一个实施方案中,生物可吸收的可植入医疗装置可以被含有一个或多个阻挡层的生物可降解和生物可吸收的涂层覆盖,其中聚合物基质含有一种或多种上述的药物物质。在此实施方案中,阻挡层可以包含适合的生物可降解材料,包括但不限于适合的生物可降解聚合物,包括:聚酯如PLA、PGA、PLGA、PPF、PCL、PCC、TMC及这些的任意共聚物;聚羧酸、聚酸酐,包括马来酸酐聚合物;聚原酸酯;聚-氨基酸;聚环氧乙烷;聚磷腈(polyphosphacenes);聚乳酸、聚羟基乙酸及其共聚物和混合物,如聚(L-乳酸)(PLLA)、聚(D,L-丙交酯)、聚(丙交酯-共-羟基乙酸)、50/50(DL-丙交酯-共-乙交酯);聚二噁烷酮;聚富马酸亚丙酯;聚缩肽;聚己内酯及其共聚物和混合物,如聚(D,L-丙交酯-共-己内酯)和聚己内酯-共-丙烯酸丁酯;聚羟基丁酸酯戊酸酯和共混物;聚碳酸酯如源于酪氨酸的聚碳酸酯和芳基化物、聚亚氨基碳酸酯、和聚二甲基三甲基碳酸酯;氰基丙烯酸酯;磷酸钙;聚葡萄糖氨基多糖(polyglycosaminoglycans);大分子如多糖(包括透明质酸;纤维素和羟丙基甲基纤维素;明胶;淀粉;葡聚糖;藻酸盐及其衍生物)、蛋白质和多肽;以及上述任意物质的混合物和共聚物。生物可降解聚合物也可以为表面可溶蚀的聚合物,如聚羟基丁酸酯及其共聚物、聚己内酯、聚酸酐(结晶和非晶的)、马来酸酐共聚物、以及磷酸锌钙。装置上的聚合物支架可以具有的阻挡层的数目取决于患者所要求的治疗所指示的治疗需要量。例如,治疗越长,一段时间内需要的治疗物质越多,阻挡层就越多以及时地提供药物。

[0162] 在另一个实施方案中,聚合物组合物中的添加剂可以为基质内多组分药物组合物的形式,如含有持续释放的(last release)药物制剂以延迟早期新生内膜增生/平滑肌细胞迁移和增殖,和辅助性生物稳定基质,该辅助性生物稳定基质释放用于维持脉管开放的长期作用剂或积极的血管重建剂,如内皮一氧化氮合酶(eNOS)、一氧化氮供体和衍生物如阿司匹林或其衍生物、产生一氧化氮的水凝胶、PPAR激动剂如PPAR- α 配体(PPAR- α agands)、组织型纤溶酶原激活剂、他汀类药物如阿托伐他汀、促红细胞生成素、达贝泊汀(darbepotin)、丝氨酸蛋白酶(SERP-1)和普伐他汀、甾体和/或抗生素。

[0163] 药物组合物可以被并入到聚合物中或者可以在混合和挤压后通过喷雾、浸渍或涂抹而涂覆在聚合物的表面上或者可以被微囊化然后共混到聚合物混合物中。美国专利号6,

020,385。如果药物组合物共价键合于聚合物共混物,它们可以通过异型或同型双功能交联剂链接(参见,<http://www.piercenet.com/products/browse.cfm?fldID=020306>)。

[0164] 可以被并入到模架中或可以被涂覆在模架上的药物制剂包括但不限于(i)药理学物质如,(a)抗血栓形成剂如肝素、肝素衍生物、尿激酶、和PPack(右旋苯丙氨酸脯氨酸精氨酸氯甲基酮);(b)抗炎剂如地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺吡啶和氨水杨酸(mesalamine);(c)抗肿瘤剂/抗增殖剂/抗缩瞳剂如紫杉醇、5-氟尿嘧啶、顺铂、长春碱、长春新碱、埃博霉素(epothilones)、内皮他汀(endostatin)、血管他汀(angiostatin)、血管肽素(angiopentin)、能够阻断平滑肌细胞增殖的单克隆抗体、胸苷激酶抑制剂、雷帕霉素(rapamycin)、40-0-(2-羟乙基)雷帕霉素(依维莫司)、40-0-苄基-雷帕霉素、40-0(4'-羟甲基)苄基-雷帕霉素、40-0-[4'-(1,2-二羟基乙基)]苄基-雷帕霉素、40-烯丙基-雷帕霉素、40-0-[3'-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环基-4(S)-基-丙-2'-烯-1'-基)]-20雷帕霉素、(2':E,4'S)-40-0-(4',5':二羟基戊-2'-烯-1'-基)雷帕霉素、40-0(2-羟基)乙氧基羰基甲基-雷帕霉素、40-0-(3-羟基丙基)-雷帕霉素、40-0-(羟基)己基-雷帕霉素、40-0-[2-(2-羟基)乙氧基]乙基-雷帕霉素、40-0-[(3S)-2,2-二甲基二氧戊环-3-基]甲基-雷帕霉素、40-0-[(2S)-2,3-二羟基丙-1-基]-雷帕霉素、40-0-(2-乙酰氧基)乙基-雷帕霉素、40-0-(2-烟酰氧基)乙基-雷帕霉素、40-0-[2-(N-25吗啉代)乙酰氧基乙基]-雷帕霉素、40-0-(2-N-咪唑基乙酰氧基)乙基-雷帕霉素、40-0-[2-(N-甲基-N'-哌嗪基)乙酰氧基]乙基-雷帕霉素、39-0-去甲基-3.9,40-0,0亚乙基-雷帕霉素、(26R)-26-二氢-40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素、28-0甲基雷帕霉素(28-0 Methyrapamycin)、40-0-(2-氨基乙基)-雷帕霉素、40-0-(2-乙酰氨基乙基)-雷帕霉素、40-0(2-烟酰氨基乙基)-雷帕霉素、40-0-(2-(N-甲基-咪唑-2'-基甲酰氨基)乙基)-30雷帕霉素(40-0-(2-(N-Methyl-imidazo-2'yl carbethoxamido)ethyl)-30rapamycin)、40-0-(2-乙氧基羰基氨基乙基)-雷帕霉素、40-0-(2-甲苯基磺酰氨基乙基)-雷帕霉素、40-0-[2-(4',5'-二羰乙氧基-1',2',3'-三唑-1'-基)-乙基]雷帕霉素、42-表-(四唑基)-雷帕霉素(他克莫司)、以及42-[3-羟基-2-(羟甲基)-2-甲基丙酸酯]雷帕霉素(坦罗莫司(temsirolimus))(W02008/086369);(d)麻醉剂如利多卡因、布比卡因和罗哌卡因;(e)抗凝剂如D-Phe-Pro-Arg氯甲基酮、含有RGD肽的化合物、肝素、水蛭素、抗凝血酶化合物、血小板受体拮抗剂、抗凝血酶抗体、抗血小板受体抗体、阿司匹林、前列腺素抑制剂、血小板抑制剂和蜱抗血小板肽(tick antiplatelet peptides);(f)血管细胞生长促进剂如生长因子、转录激活因子、和翻译促进剂;(g)血管细胞生长抑制剂如生长因子抑制剂、生长因子受体拮抗剂、转录阻抑物、翻译阻抑物、复制抑制剂、抑制性抗体、定向抑制生长因子的抗体、由生长因子和细胞毒素构成的双功能分子、由抗体和细胞毒素构成的双功能分子;(h)蛋白激酶和酪氨酸激酶抑制剂(例如,酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostins)、染料木黄酮(genistein)、喹恶啉类(quinoxalines));(i)前列环素(prostacyclin)类似物;(j)胆固醇降低剂;(k)血管生成素(angiopoietins);(l)抗微生物剂如三氯生、头孢菌素类、氨基糖苷类和呋喃妥因;(m)细胞毒性剂、细胞抑制剂和细胞增殖效应物(affectors);(n)血管扩张剂;以及(o)干扰内源性血管活性机制的物质,(ii)基因治疗剂包括反义DNA和RNA以及编码以下的DNA:(a)反义RNA,(b)tRNA或rRNA以替换缺陷或缺乏的内源性分子,(c)血管生成因子包括生长因子如酸性和碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子、表皮生长因子、转化生长因子a和P、源于血小板的内皮生长因子、源

于血小板的生长因子、肿瘤坏死因子 α 、肝细胞生长因子和胰岛素样生长因子,(d)细胞周期抑制剂包括CD抑制剂,和(e)胸苷激酶("TK")及其他可用于干扰细胞增殖的物质。

[0165] 可以被并入到模架中的其他药物包括但不限于:阿卡波糖(acarbosc)、抗原、 β -受体阻断剂、非甾体抗炎药(NSAID、强心苷、乙酰水杨酸、病毒抑制剂(virustatics)、阿柔比星、阿昔洛韦、顺铂、放线菌素、 α -和 β -拟交感神经药(symptomimetics)、(奥美拉唑(dmeprazole)、别嘌醇、前列地尔、前列腺素、金刚烷胺、氨溴素、氨氯地平、甲氨蝶呤、S-氨基水杨酸、阿米替林、阿莫西林、阿那曲唑、阿替洛尔、硫唑嘌呤、巴柳氮、倍氯米松(beclomcthasone)、倍他司汀、苯扎贝特、比卡鲁胺、地西洋和地西洋衍生物、布地奈德、丁苯羟酸、丁丙诺啡(buprenorphine)、美沙酮、钙盐、钾盐、镁盐、坎地沙坦、卡马西平、卡托普利、头孢菌素(cefalosporins)、西替利嗪、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、茶碱和茶碱衍生物、胰蛋白酶、西咪替丁、克拉霉素、克拉维酸、克林霉素、氯丁替诺、可乐定(clonidine)、磺胺甲基异恶唑(cotrimoxazole)、可待因、咖啡因、维生素D和维生素D的衍生物、考来烯胺、色甘酸、香豆素和香豆素衍生物、半胱氨酸、阿糖胞苷、环磷酰胺、环孢素、环丙孕酮、cytabarine、达哌唑、去氧孕烯、地奈德、双胍屈嗪、地尔硫卓、麦角生物碱、茶苯海明、二甲基亚砷、二甲硅油、多潘立酮(domperidone)和多潘立酮(domperidan)衍生物、多巴胺、多沙唑嗪、多柔比星(doxorubizin)、多西拉敏、达哌唑、苯二氮卓类、双氯芬酸、糖苷类抗生素、地昔帕明、益康唑、ACE抑制剂、依那普利、麻黄碱、肾上腺素、促红细胞生成素和促红细胞生成素衍生物、吗啡烷类、钙拮抗剂、依利替康、莫达非尼(modafmil)、奥利司他、肽抗生素类、苯妥英、利鲁唑、利塞膦酸盐(risedronate)、西地那非、托吡酯(topiramate)、大环内酯类抗生素、雌二醇和雌二醇衍生物、孕激素和孕激素衍生物、甾酮和甾酮衍生物、雄激素和雄激素衍生物、乙水杨胺、依托酚那酯、依托贝特(ctofibrate)、非诺贝特(fcnofibrate)、乙羟茶碱(etofylline)、依托泊苷、泛昔洛韦、法莫替丁、非洛地平、fenofibrate、芬太尼、芬替康唑、回旋酶抑制剂、氟康唑、氟达拉滨、氟桂利嗪(flunarizine)、氟尿嘧啶、氟西汀、氟比洛芬、布洛芬、氟他胺、氟伐他汀、促滤泡素、福莫特罗、磷霉素(fosfomicin)、吠塞米、夫西地酸、戈洛帕米、更昔洛韦、吉非贝齐、庆大霉素、银杏、圣约翰草(Saint John's wort)、格列本脲、作为口服抗糖尿病药的尿素衍生物、高血糖素、葡糖胺和葡糖胺衍生物、谷胱甘肽、甘油和甘油衍生物、下丘脑激素、戈舍瑞林、回旋酶抑制剂、胍乙啶、卤泛群、氟呱啶醇、肝素和肝素衍生物、透明质酸、胍屈嗪、氢氯噻嗪和氢氯噻嗪衍生物、水杨酸盐类、羟嗪、伊达比星、异环磷酰胺、丙咪嗪、吡啶美辛、吡啶拉明、胰岛素、干扰素类、碘和碘衍生物、异康唑、异丙肾上腺素、葡糖醇和葡糖醇衍生物、伊曲康唑、酮康唑、酮洛芬、酮替芬、拉西地平、兰索拉唑、左旋多巴、左美沙酮、甲状腺激素类、硫辛酸和硫辛酸衍生物、赖诺普利、利舒脲、洛非帕明、洛莫司汀、洛哌丁胺、氯雷他定、马普替林、甲苯达唑、美贝维林、美克洛嗪、甲芬那酸、甲氟喹、美洛昔康、甲吡洛尔(mepindolol)、甲丙氨酯、美罗培南、美沙拉秦(mesalazine)、甲琥胺、安替比林甲胺甲烷(metamizole)、二甲双胍、甲氨蝶呤、哌甲酯、甲泼尼龙、美噻吨、甲氧氯普胺、美托洛尔、甲硝唑、米安色林、咪康唑、米诺环素、米诺地尔、米索前列醇、丝裂霉素、咪唑斯汀(mizolastine)、莫昔普利、吗啡和吗啡衍生物、月见草(evening primrose)、纳布啡、纳洛酮、替利定、萘普生、那可汀、那他霉素、新斯的明、尼麦角林、尼可刹米、硝苯地平、尼氟酸、尼莫地平、尼莫唑、尼莫司汀、尼索地平、肾上腺素和肾上腺素衍生物、诺氟沙星、novamine sulfone、那可汀、制霉菌素、氧氟沙星、奥氮平、奥沙拉秦、奥美拉唑、奥莫康

唑、昂丹司琼、奥沙西罗、苯唑西林、奥昔康唑、羟甲唑啉、泮托拉唑、对乙酰氨基酚、帕罗西汀、喷昔洛韦、口服青霉素类、喷他佐辛、喷替茶碱、己酮可可碱、奋乃静、哌替啶、植物提取物、安替比林、非尼拉敏、巴比妥酸衍生物、保泰松、苯妥英、匹莫齐特、吡哌洛尔、哌嗪、吡拉西坦、哌仑西平、吡贝地尔、吡罗昔康、普拉克索、普伐他汀、哌唑嗪、普鲁卡因、丙嗪、丙哌维林、普萘洛尔、异丙安替比林、前列腺素类、丙硫异烟胺、丙羟茶碱、喹硫平、喹那普利、喹普利拉、雷米普利、雷尼替丁、瑞普特罗、利血平、利巴韦林、利福平、利培酮、利托那韦、罗匹尼罗、罗沙替丁、罗红霉素、鲁斯可皂苷元(ruscogenin)、芦丁和芦丁衍生物、沙巴达、沙丁胺醇、沙美特罗、东莨菪碱、司来吉兰、舍他康唑、舍吡啶、sertralion、硅酸盐类、西地那非、辛伐他汀、谷甾醇、索他洛尔、司谷氨酸、司帕沙星、大观霉素、螺旋霉素、螺普利、螺内酯、司他夫定、链霉素、硫酸铝、舒芬太尼、舒巴坦、磺胺类、柳氮磺吡啶、舒必利、舒他西林、舒噻美(sultiam)、舒马普坦、氯琥珀胆碱、他克林、他克莫司、他林洛尔(taliolol)、他莫昔芬、牛磺罗定、他扎罗汀、替马西洋、替尼泊苷、替诺昔康、特拉唑嗪、特比萘芬、特布他林、特非那定、特利加压素、特他洛尔、四环素类(tetracyclins)、teryzoline、可可碱、茶碱、butizine、甲巯咪唑、吩噻嗪类、塞替派、噻加宾、硫必利、丙酸衍生物、噻氯匹定、噻吗洛尔、替硝唑、噻康唑、硫鸟嘌呤、噻克索酮、替罗拉胺、替扎尼定、妥拉唑林(tolazolinc)、甲苯磺丁脲、托卡朋、托萘酯、托哌酮、拓扑替康、托拉塞米、抗雌激素药、曲马多、曲马唑啉、群多普利、反苯环丙胺、曲匹地尔、曲唑酮、曲安西龙和曲安西龙衍生物、氨苯蝶啶、三氟哌多、曲氟尿苷、甲氧苄啶、曲米帕明、曲吡那敏、曲普利啶、曲磷胺(trifosfamide)、曲金刚胺、氨丁三醇、tropolpin、曲克芦丁(troloxerutine)、妥洛特罗(tulobutrol)、酪胺、短杆菌素、乌拉地尔、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸、伐昔洛韦、丙戊酸、万古霉素、维库氯铵(vecuronium chloride)、万艾可(Viagra)、文拉法辛、维拉帕米、阿糖腺苷、氨己烯酸、维洛沙秦(viloazine)、长春碱、长春胺、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨(vinorelbinc)、长春西汀、维喹地尔、华法林、尼可占替诺、希帕胺、扎鲁司特、扎西他滨、齐多夫定、佐米曲普坦、唑吡坦、佐匹克隆(zopiclone)、佐替平(zotipine)等。参见,例如,美国专利号6,897,205、6,838,528和6,497,729。

[0166] 支架还可以用至少一种类型的抗生素来涂覆。例如,支架可以用能够捕获循环内皮细胞的抗体或聚合物基质来涂覆。美国专利号7,037,772(还参见,美国专利公开号20070213801、200701196422、20070191932、20070156232、20070141107、20070055367、20070042017、20060135476、20060121012)。

[0167] 本发明的模架也可以由金属如镍-钛(Ni-Ti)形成。金属组合物和生产该装置的方法公开于美国专利号6,013,854中。用于该装置的超弹性金属优选地为超弹性合金。超弹性合金一般被称为“形状记忆合金”,并在变形至普通金属发生永久变形的程度后,恢复其原始形状。本发明可用的超弹性合金包括:Elgiloy®和Phynox®弹簧合金(Elgiloy®合金可购自Carpenter Technology Corporation(Reading Pa.);Phynox®合金可购自Metal Imphy(Imphy,法国)),可购自Carpenter Technology corporation和Latrobe Steel Company(Latrobe, Pa.)的316不锈钢和MP35N合金,以及可购自Shape Memory Applications(Santa Clara, Calif.)的超弹性Nitinol镍-钛合金。美国专利号5,891,191。

[0168] 本发明的模架可通过多种方式制造。该装置可以由管通过移除管壁的不同部分形成本文所述的图案来形成。得到的装置将因此由单块连续的材料形成,消除了对于将不同

节段连接在一起的需要。管壁的材料可以采用各种技术移除,包括激光(例如YAG激光)、放电、化学蚀刻、金属切割、这些技术的组合,或其他熟知的技术。美国专利号5,879,381和6,117,165,其通过引用以其全部内容并入本文。以此方式形成支架允许造出基本上无应力的结构。具体地讲,长度可适应于待放置支架的管腔的患病部分的长度。这样可以避免使用分开的支架来覆盖整个患病区域。

[0169] 在另一个的实施方案中,制造管状支架的方法包括:制备外消旋聚-丙交酯混合物;制造外消旋聚-丙交酯混合物的生物可降解聚合物管;激光切割该管直至形成此模架。在此实施方案中,模架的制造可采用基本上无溶剂的模塑技术或者挤压技术进行。

[0170] 还可以参考美国专利号7,329,277、7,169,175、7,846,197、7,846,361、7,833,260、6,0254,688、6,254,631、6,132,461、6,821,292、6,245,103和7,279,005,这些专利以其全部内容并入本文。另外,美国专利申请号11/781,230、12/507,663、12/508,442、12/986,862、11/781,233、12/434,596、11/875,887、12/464,042、12/576,965、12/578,432、11/875,892、11/781,229、11/781,353、11/781,232、11/781,234、12/603,279、12/779,767和11/454,968,以及美国专利公开号2001/0029397也以其全部内容并入本文。

[0171] 本发明的范围不受上文具体显示和描述的内容的限制。本领域技术人员会认识到,对于所描述的材料、外形、构造和尺寸的实例有适合的替代方案。在本发明的描述中引用和讨论了许多参考文献,包括专利和各种公开物。此类参考文献的引用和讨论仅供阐明本发明的描述而并非承认任何参考文献是本文所述的发明的现有技术。本说明书中引用和讨论的所有参考文献通过引用以其全部内容并入本文。本领域普通技术人员会想到本文所述的技术方案的变化、修改和其他实施方案,而不背离本发明的精神和范围。虽然已显示和描述了本发明的某些实施方案,但对本领域的技术人员来说很明显的是,可以进行改变和修改而不背离本发明的精神和范围。前面的描述和附图中阐明的内容仅供举例说明用而并非作为限制。

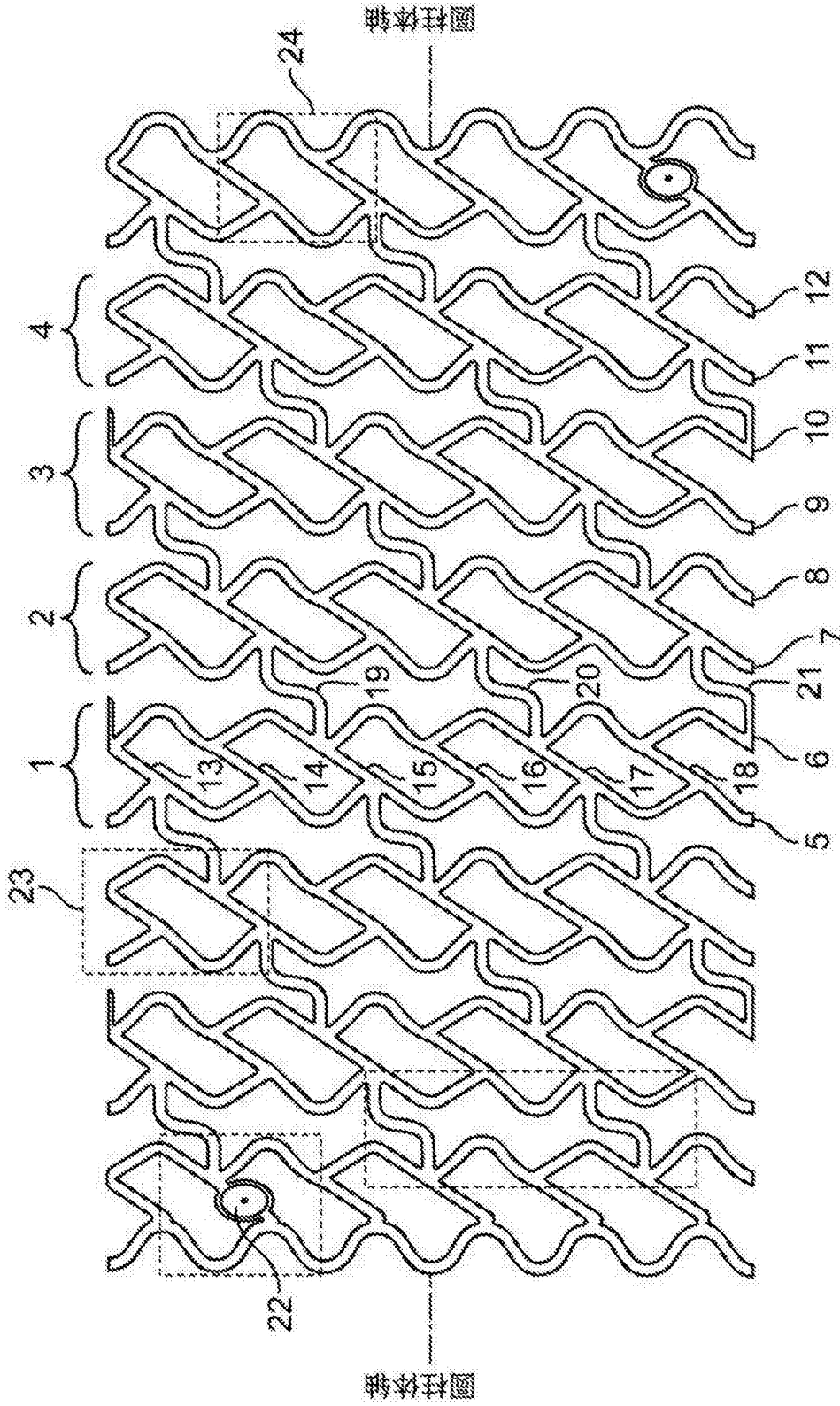


图1

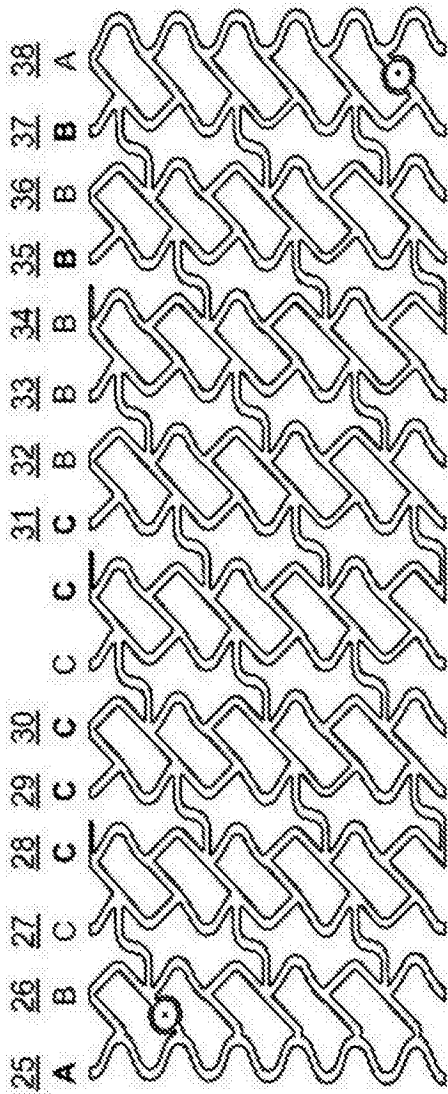


图2A

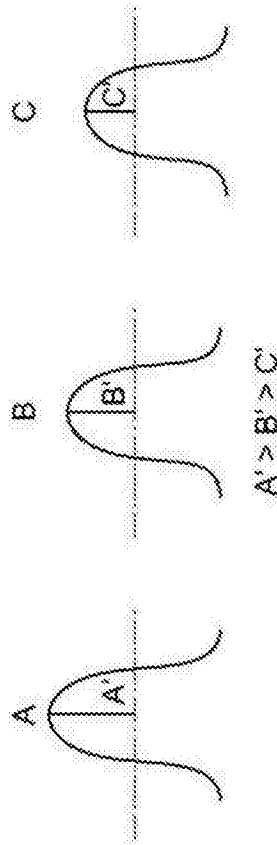


图2B

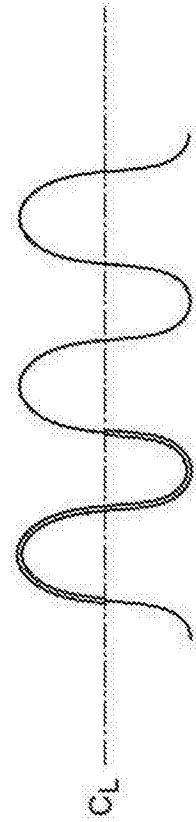


图2C

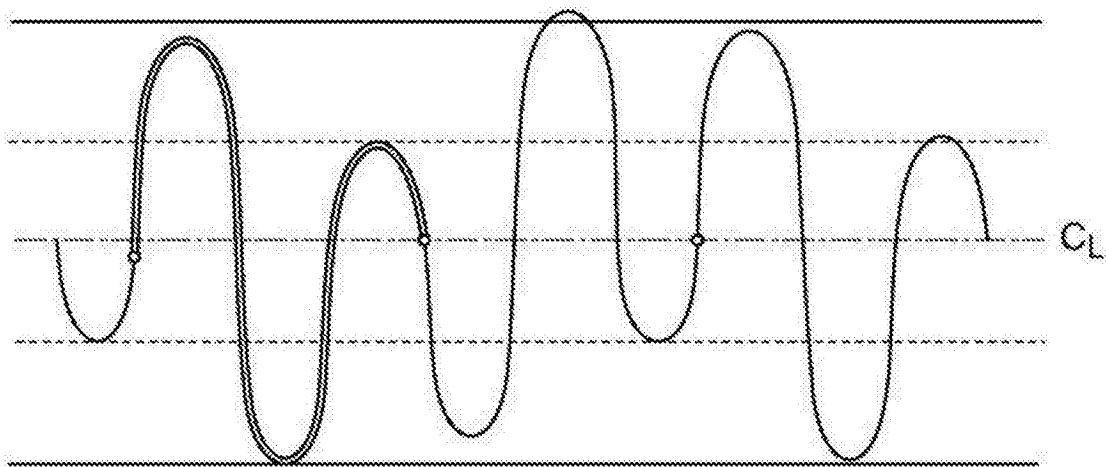


图2D

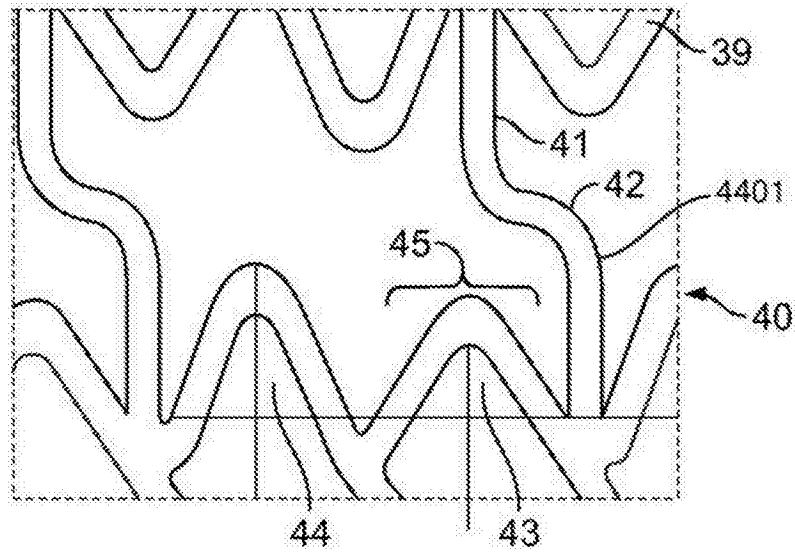


图3

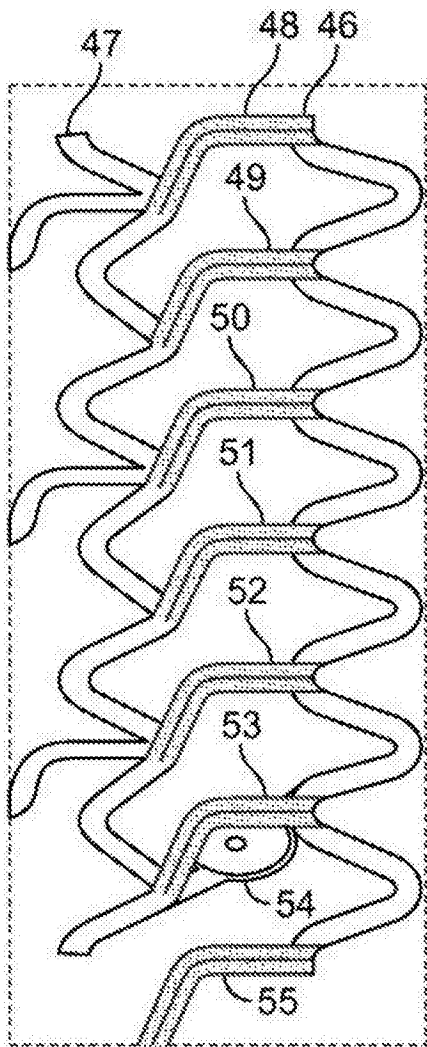


图4A

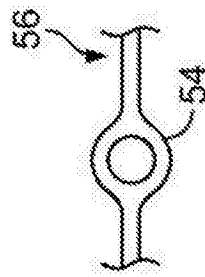


图4B

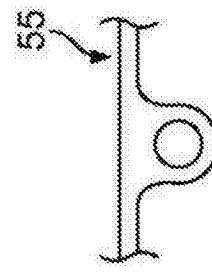


图4C

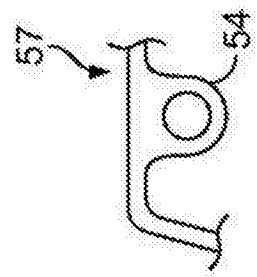


图4D

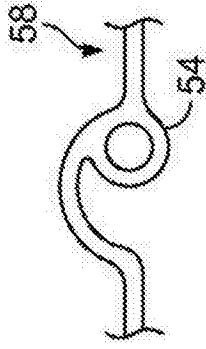


图4E

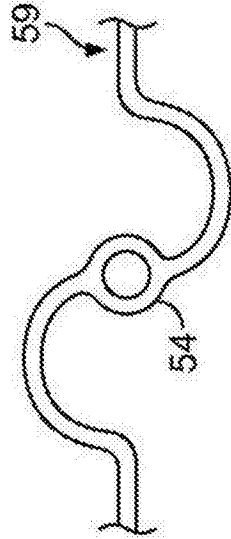


图4F

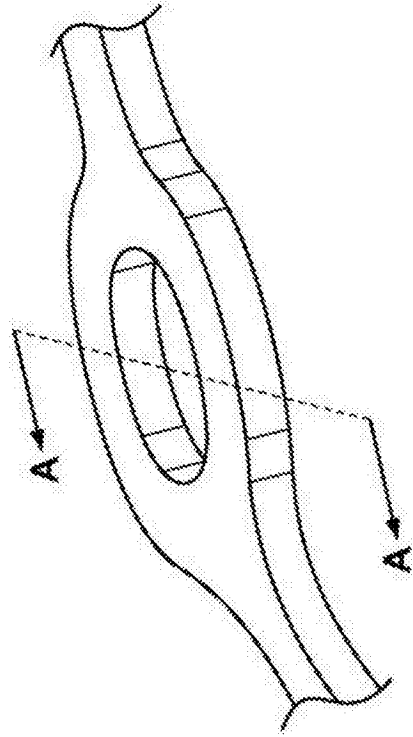


图4G

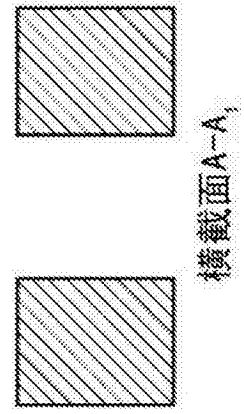


图4H

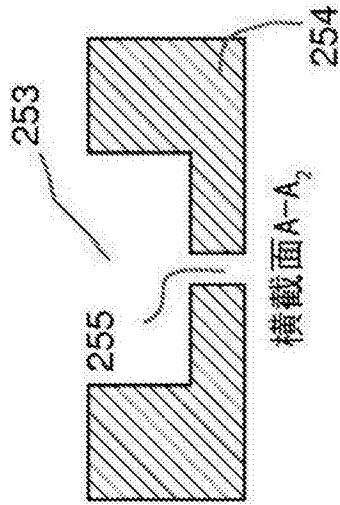


图4J

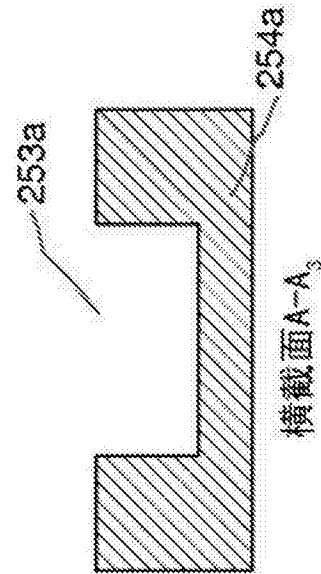


图4K

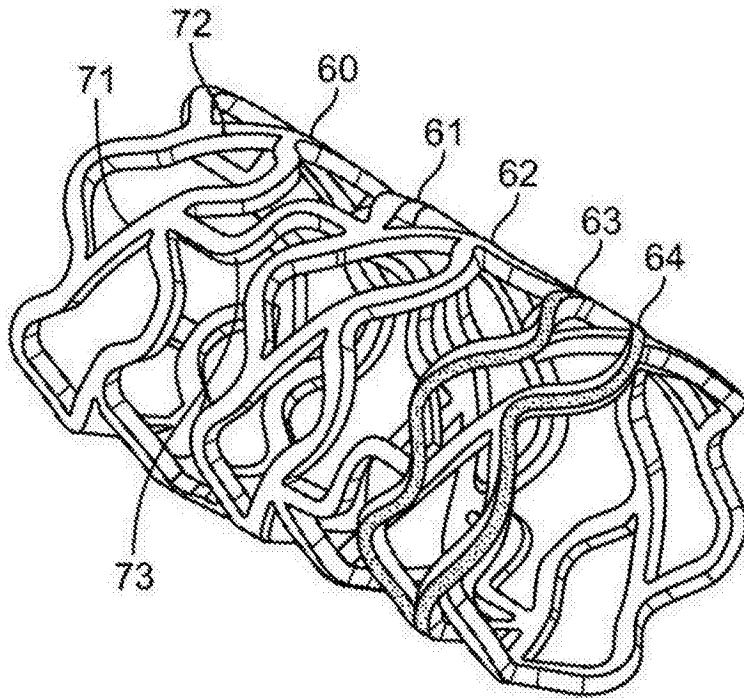


图5A

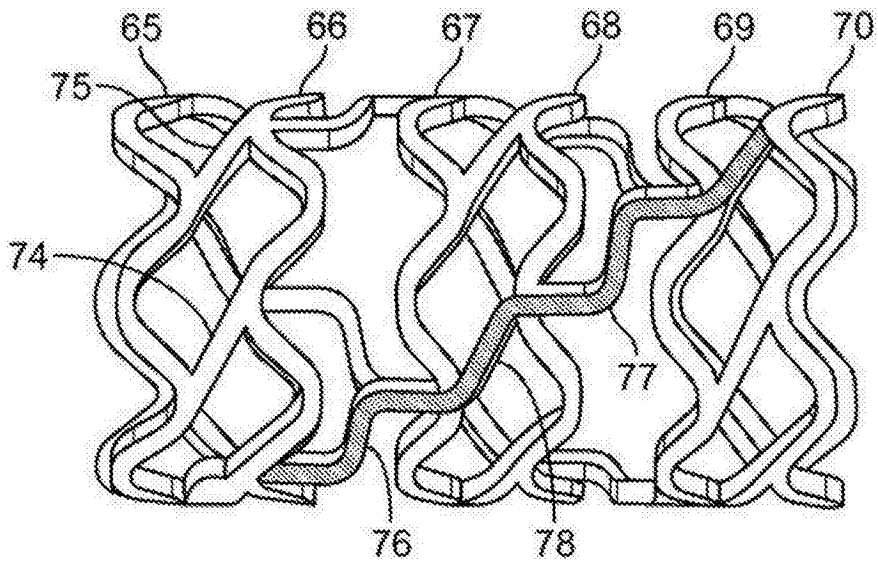


图5B

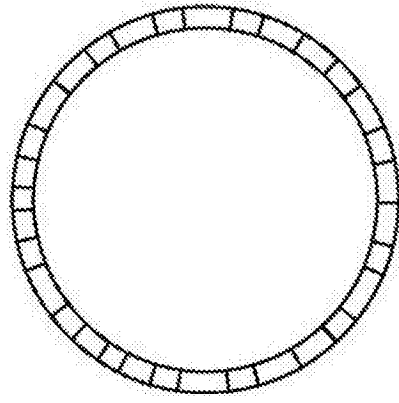


图5C

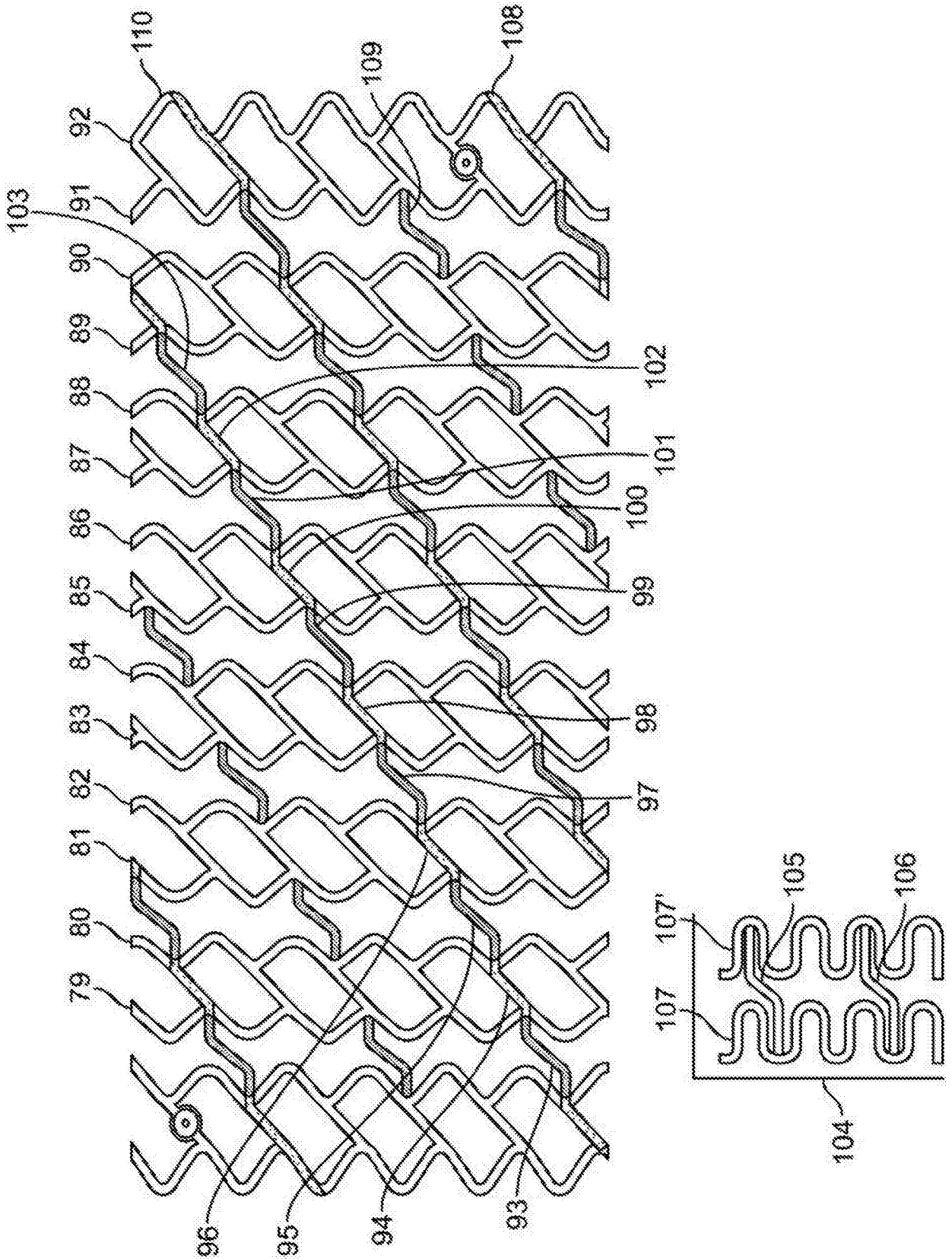


图6

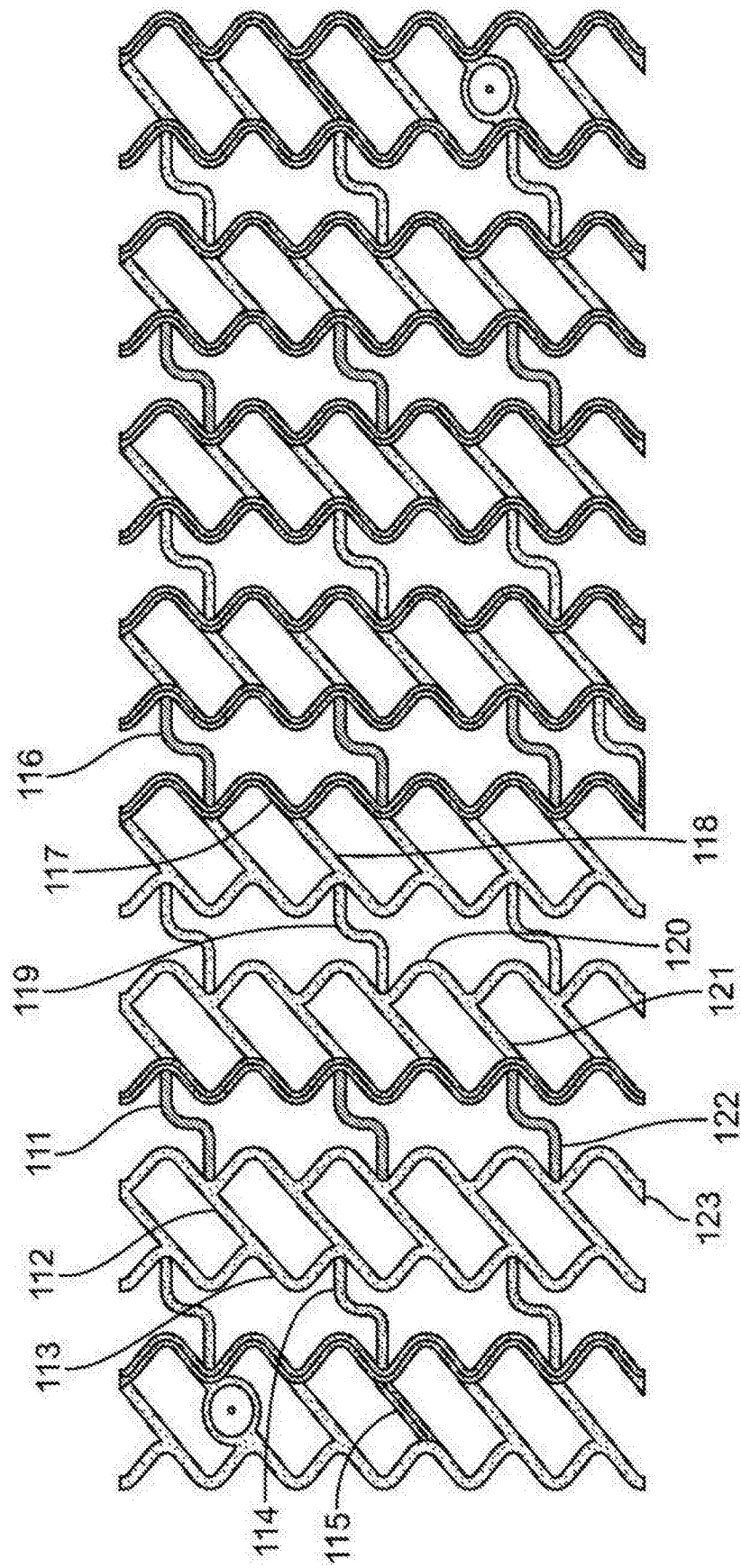


图7

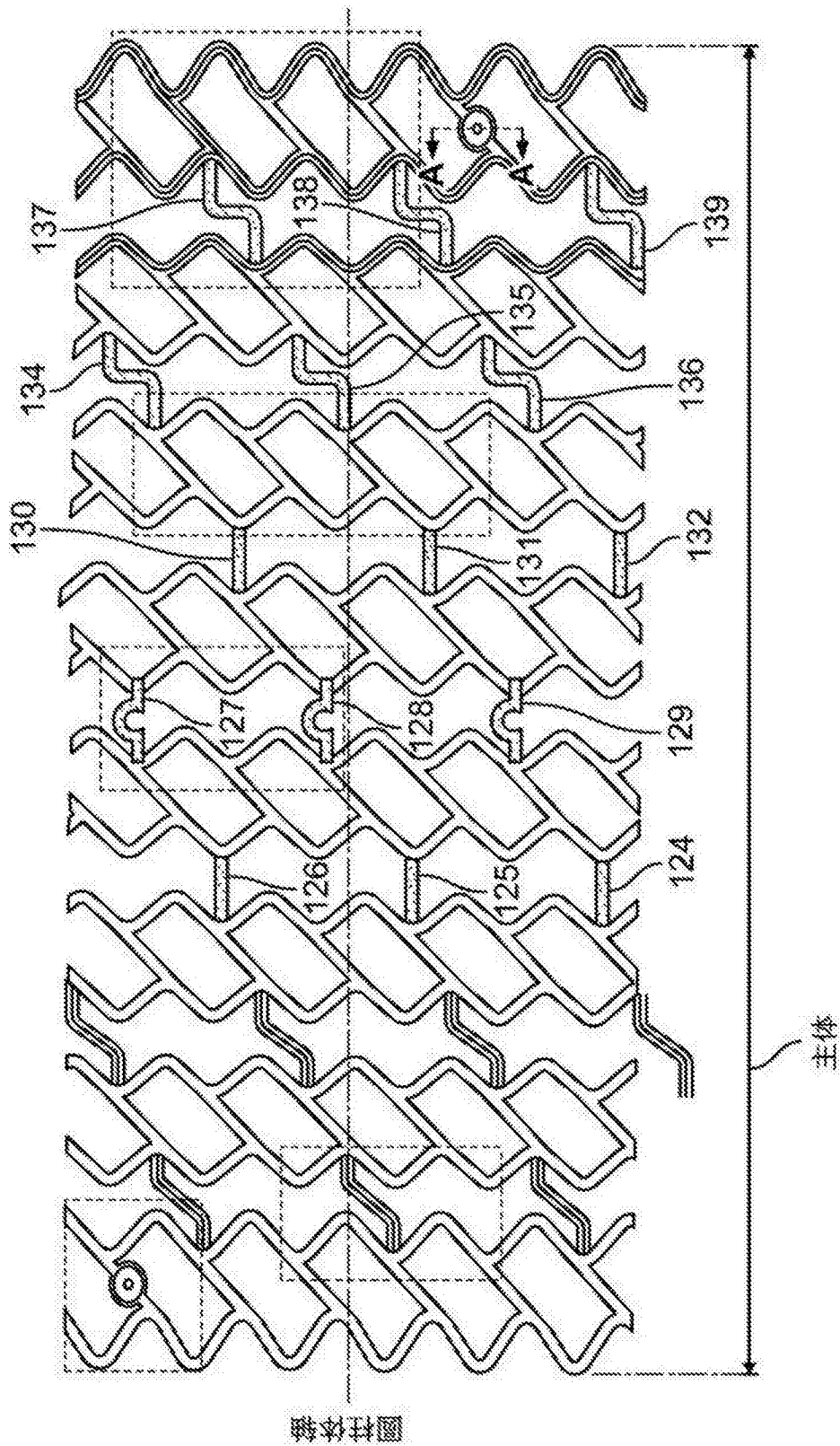


图8

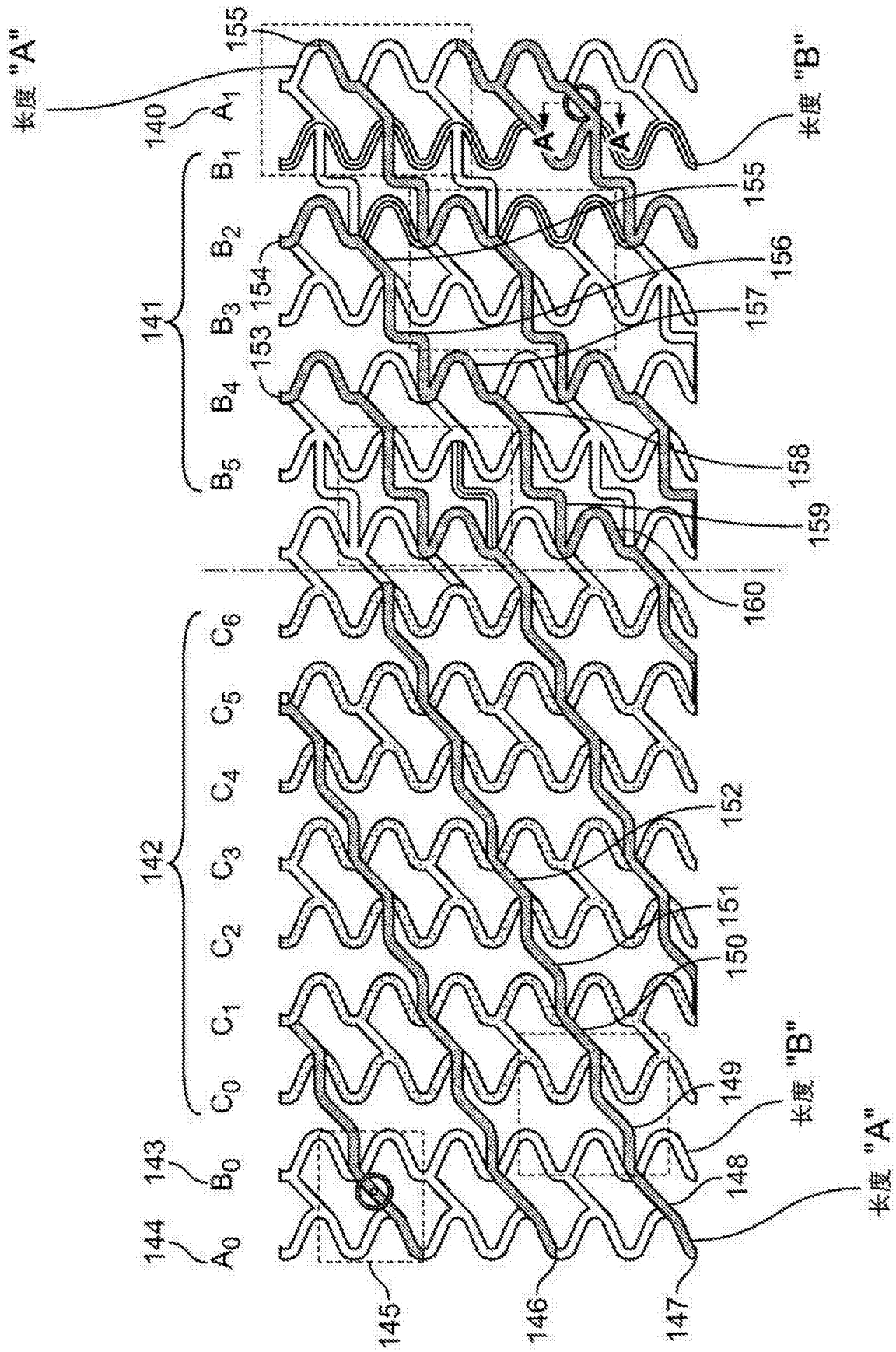


图9

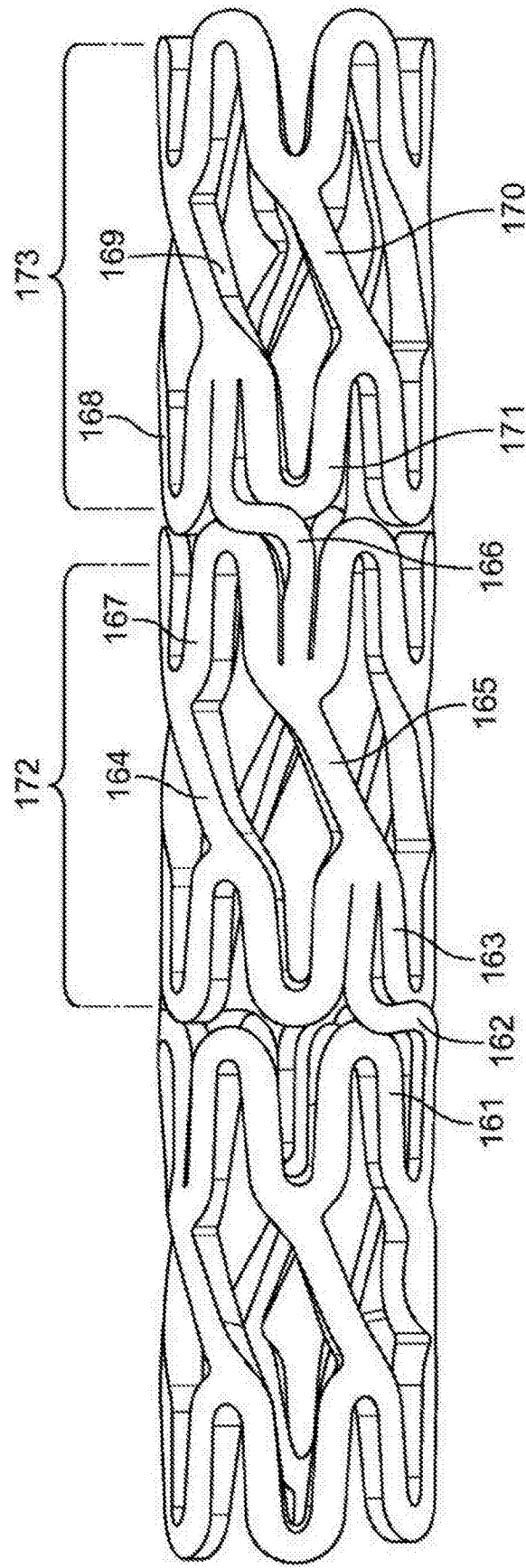


图10A

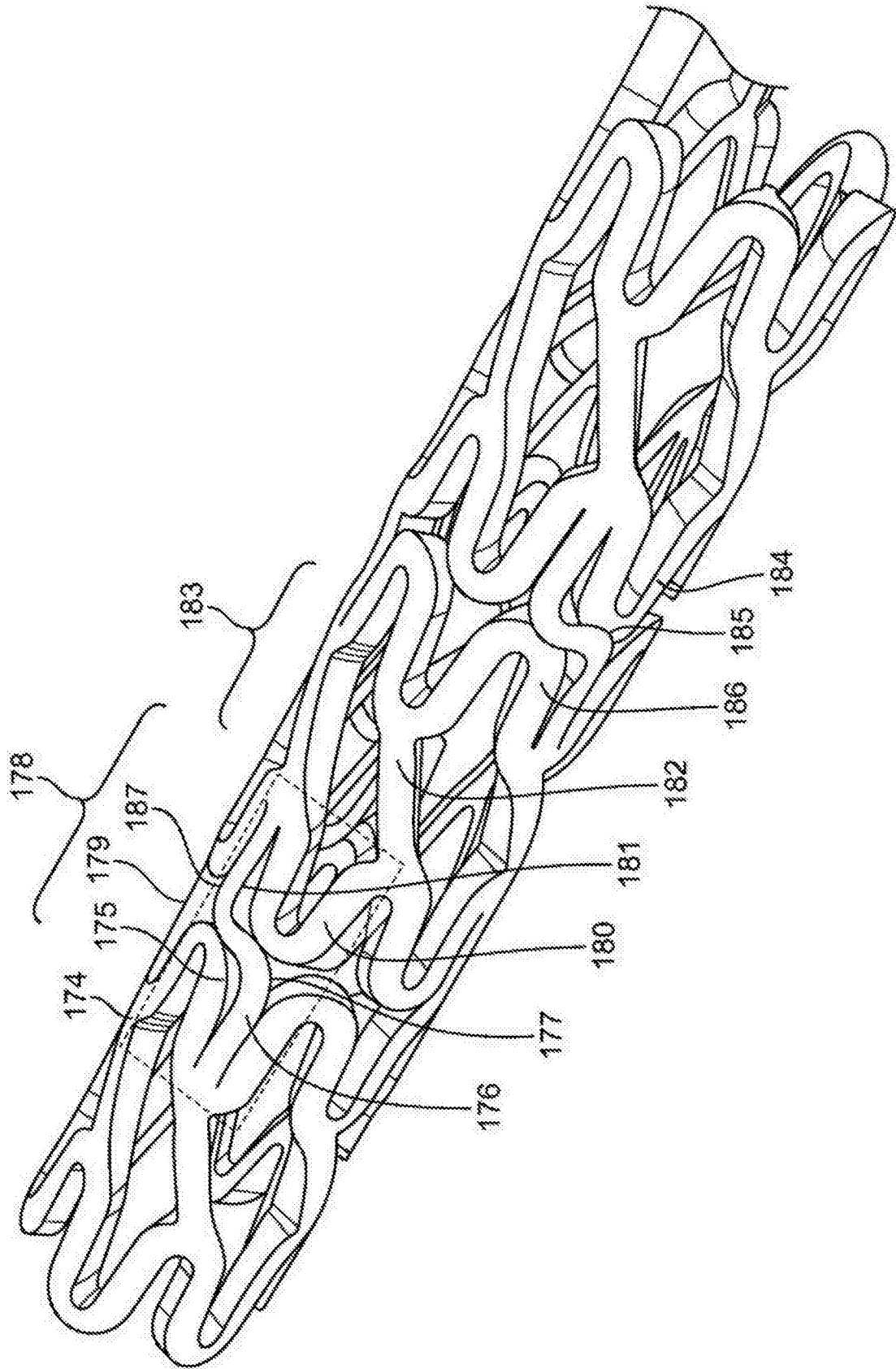


图10B

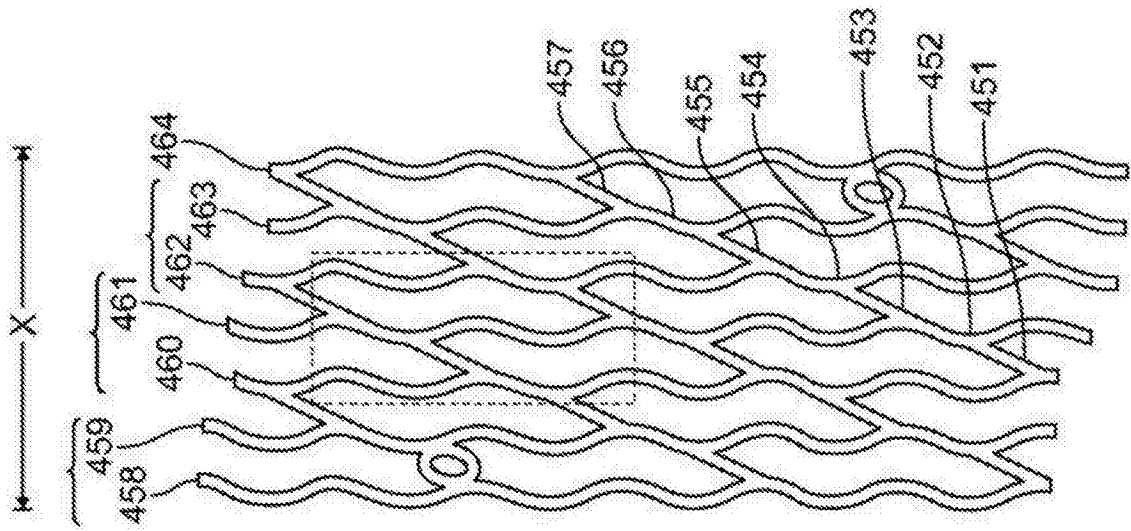


图11A

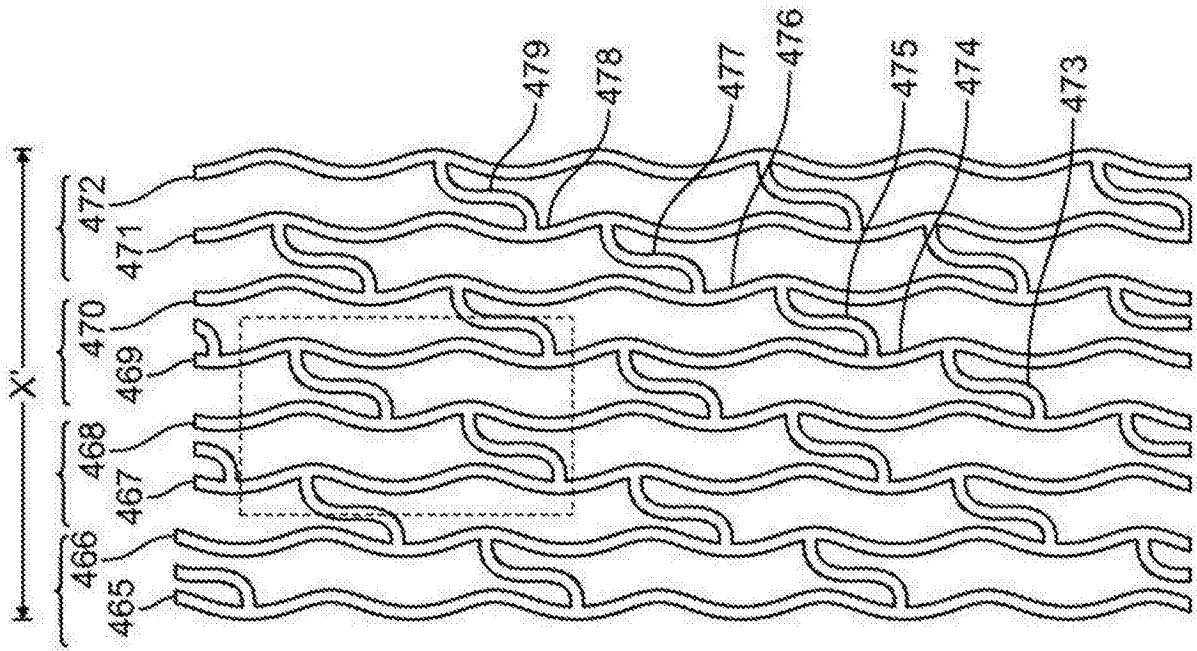


图11B

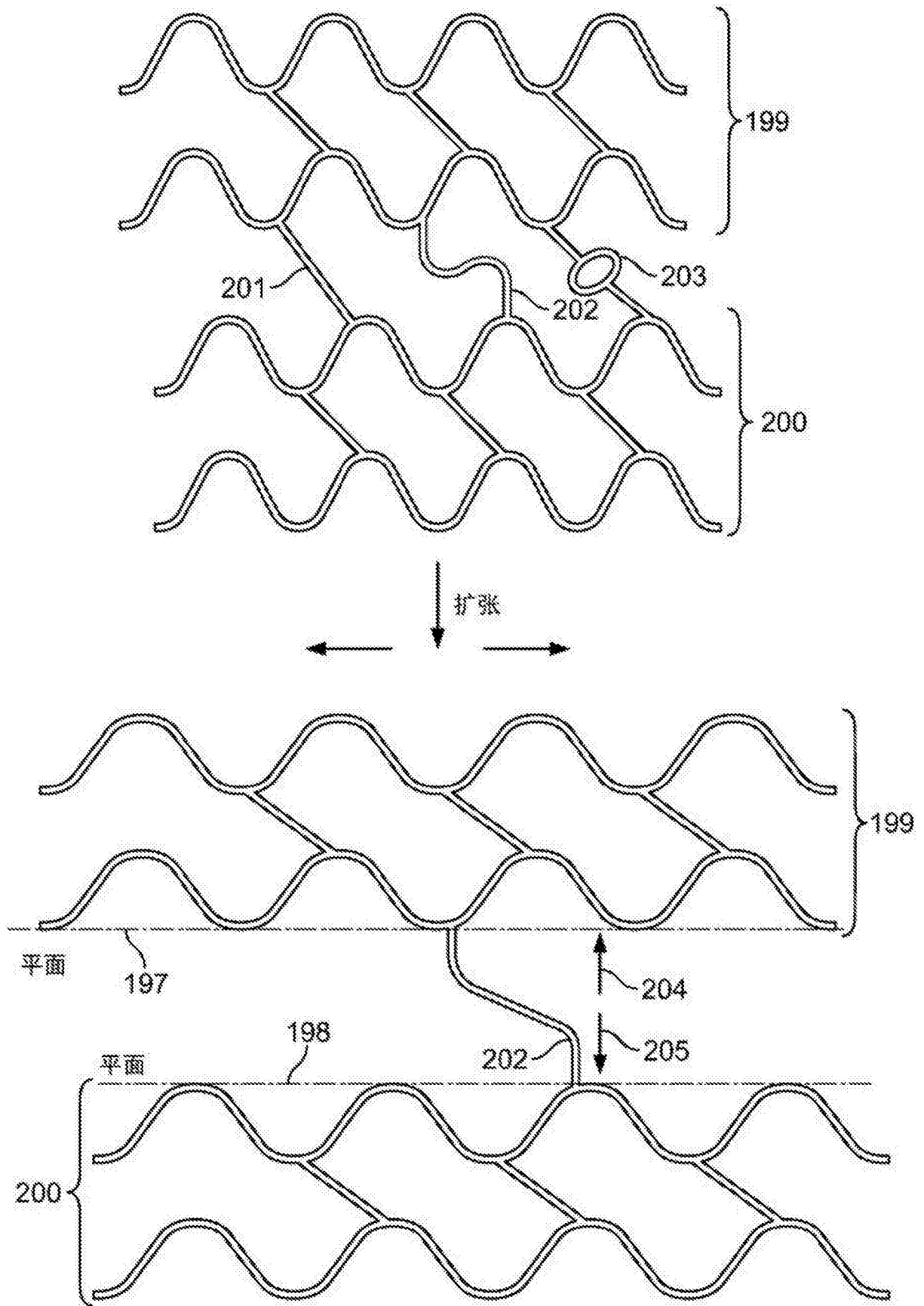


图12

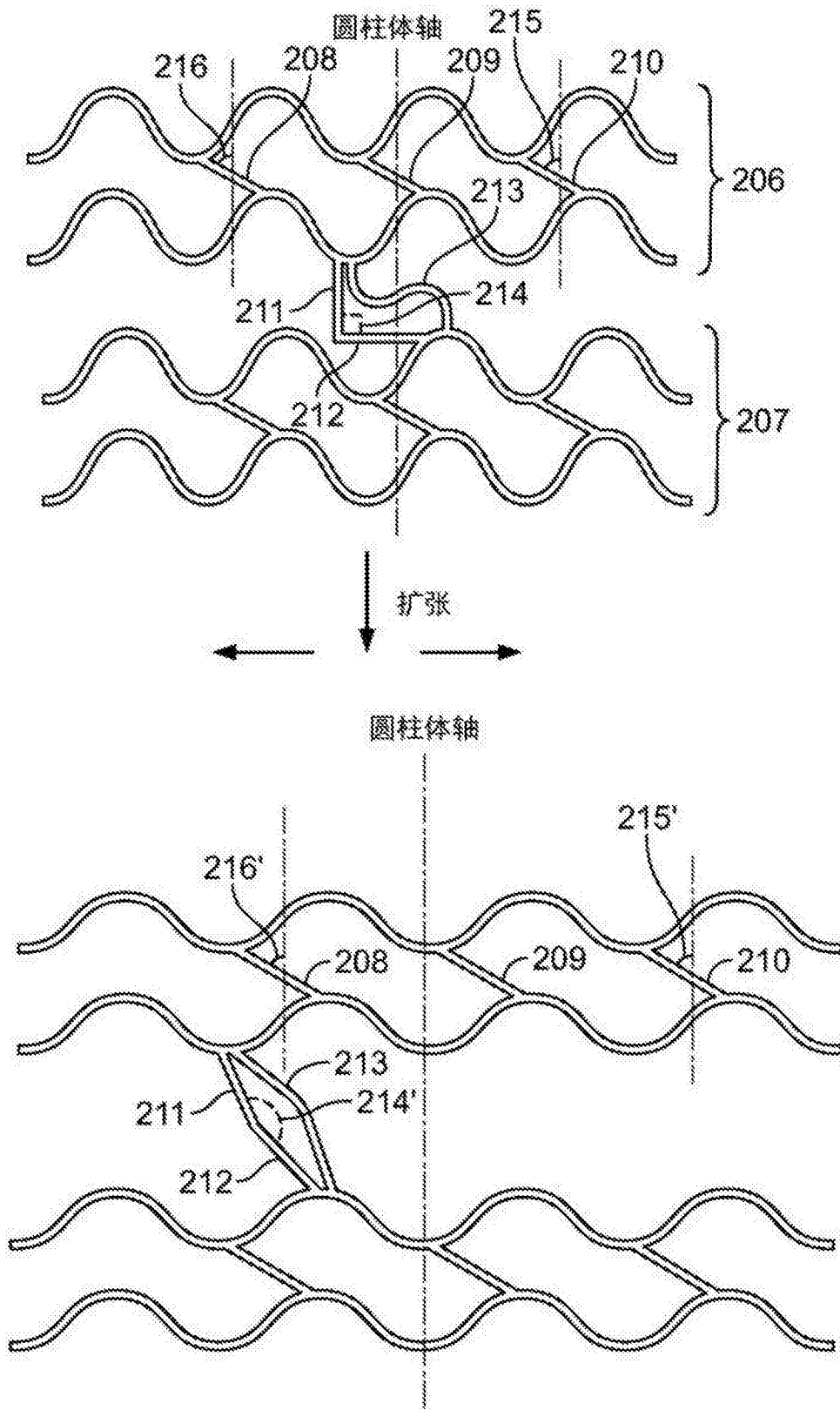


图13

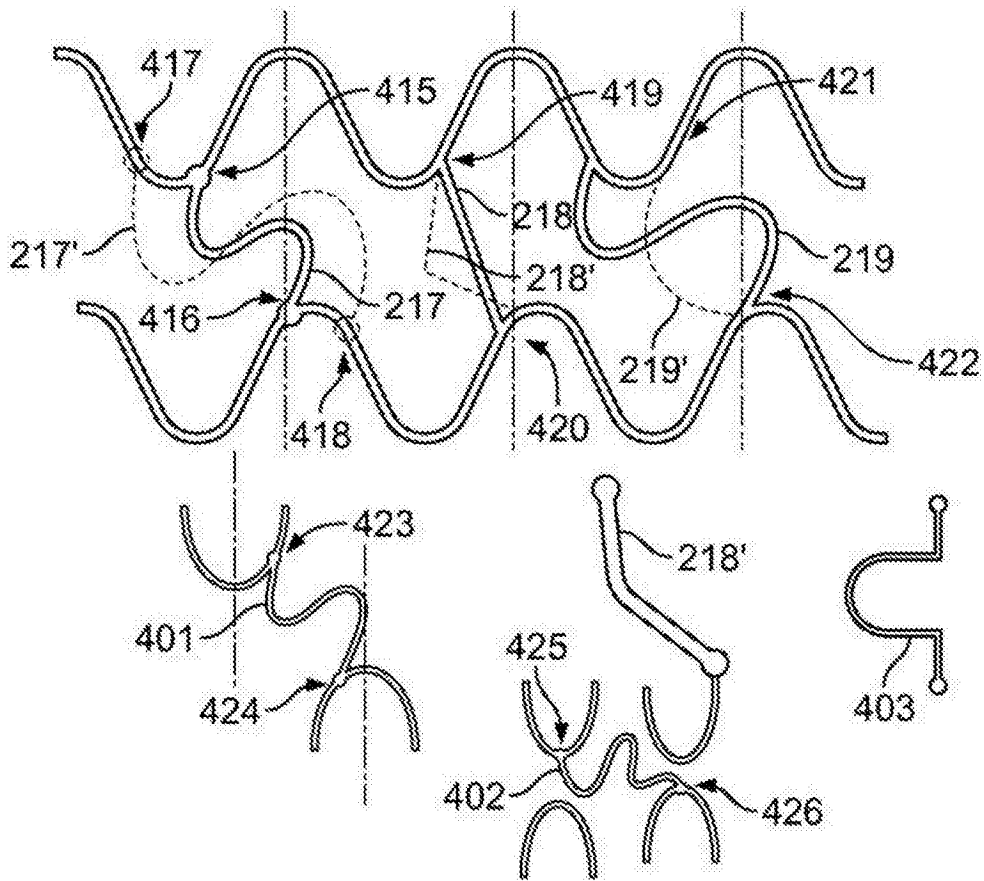


图14A

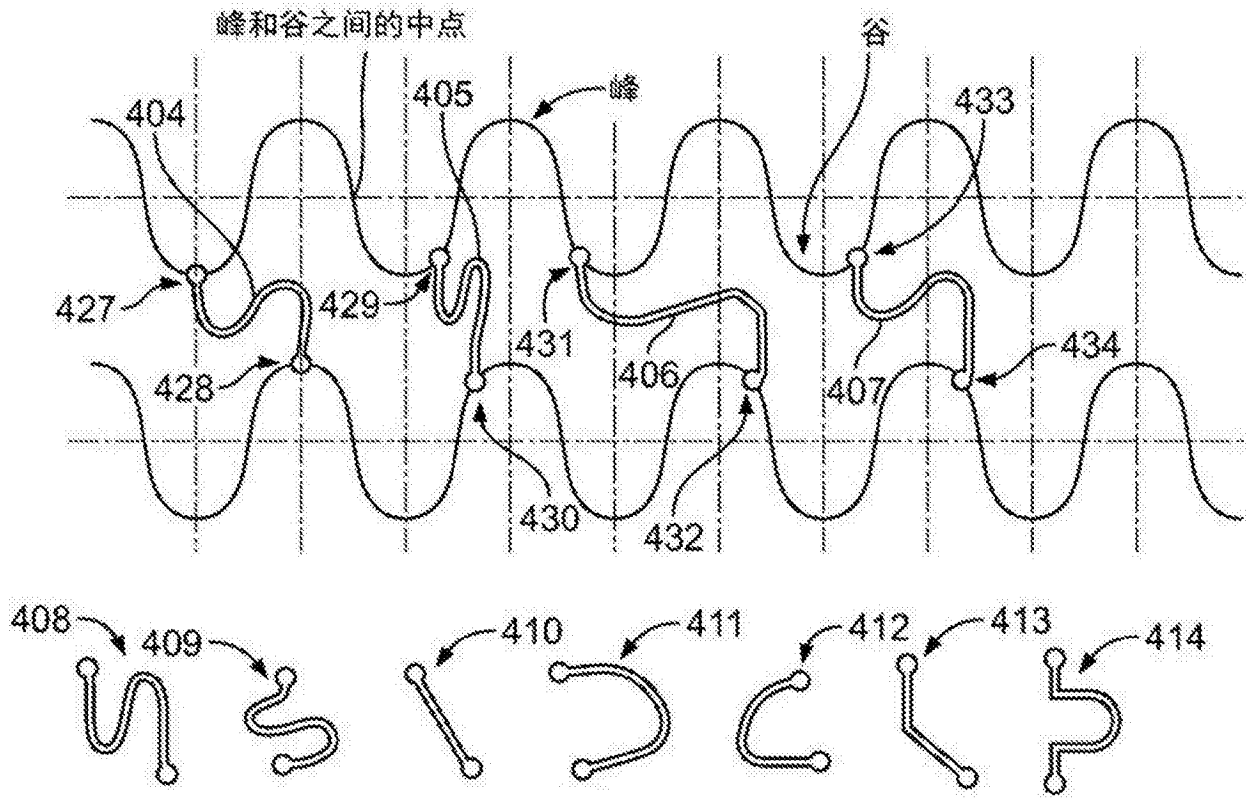


图14B

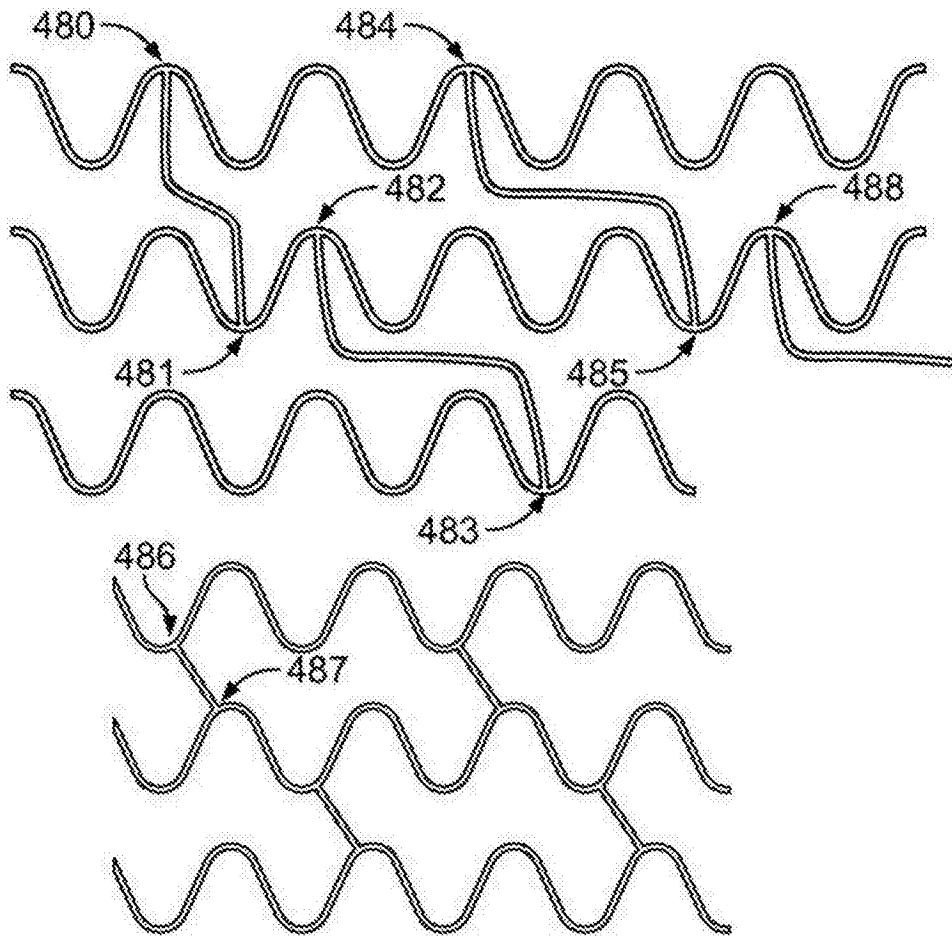


图14C

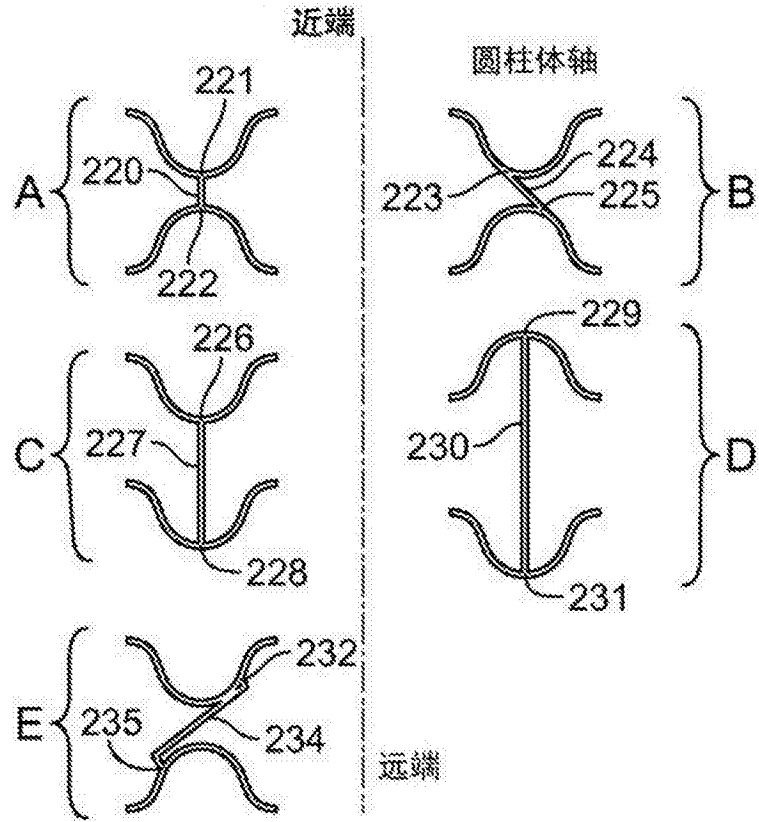


图15

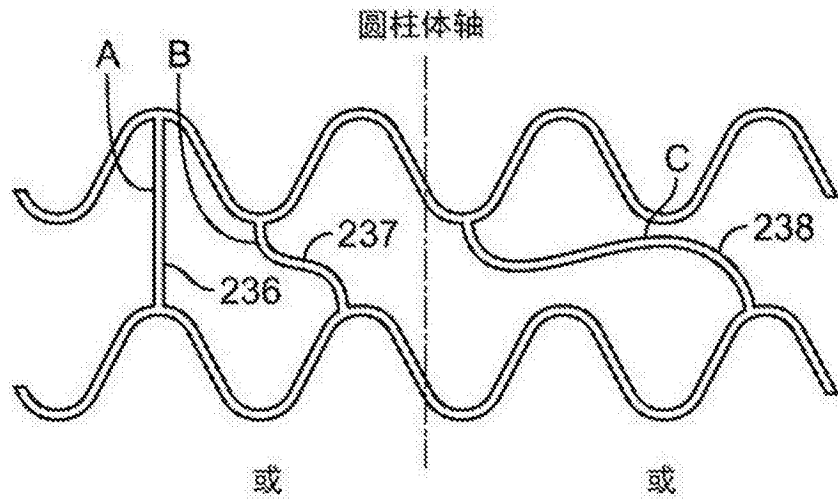


图16

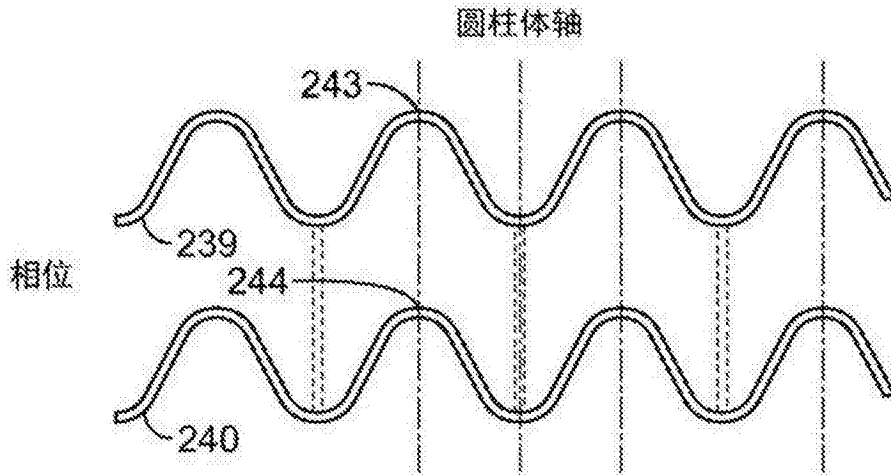


图17A1

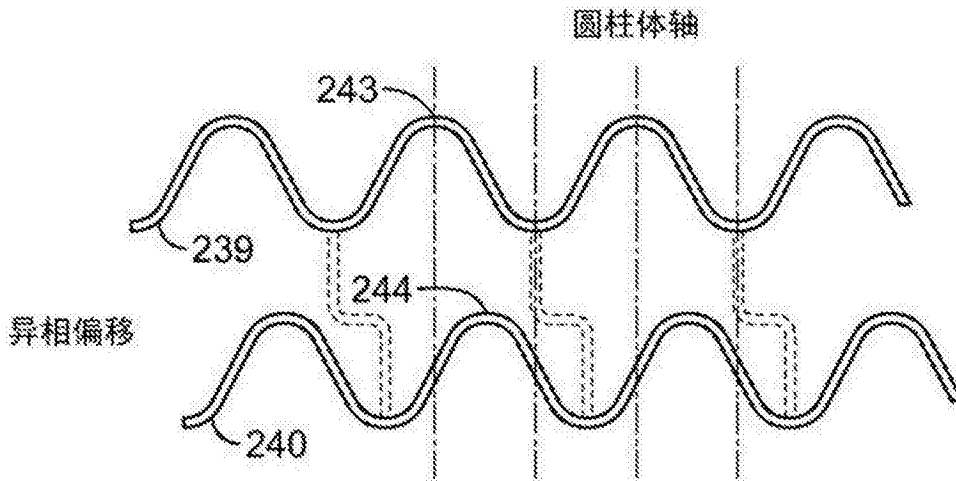


图17A2

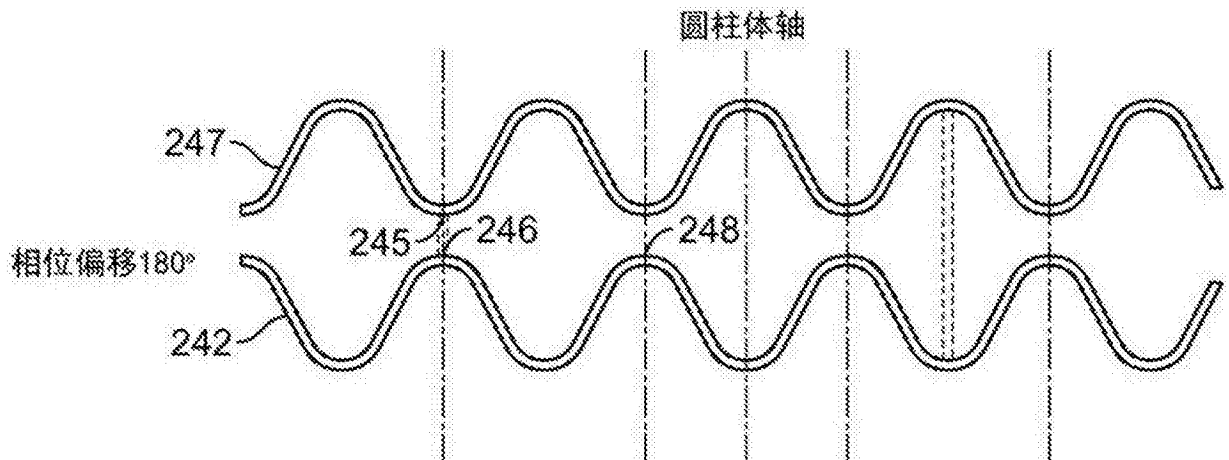


图17B

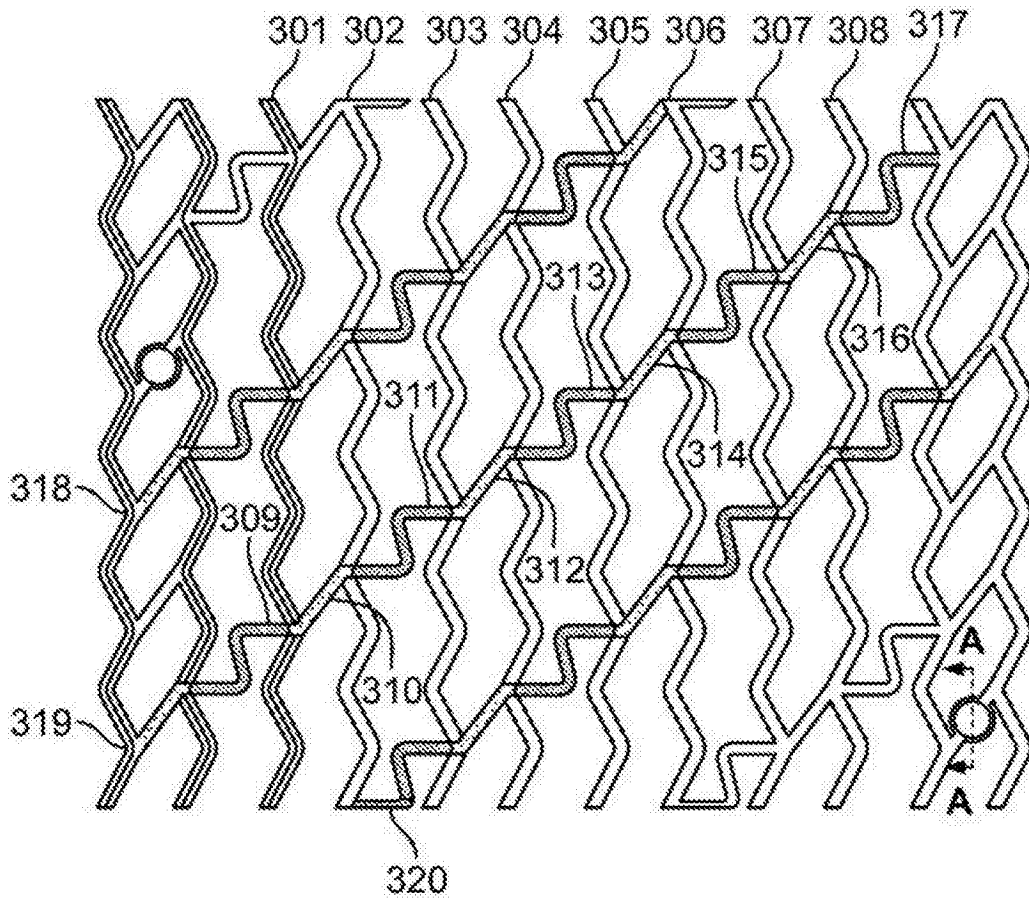


图18

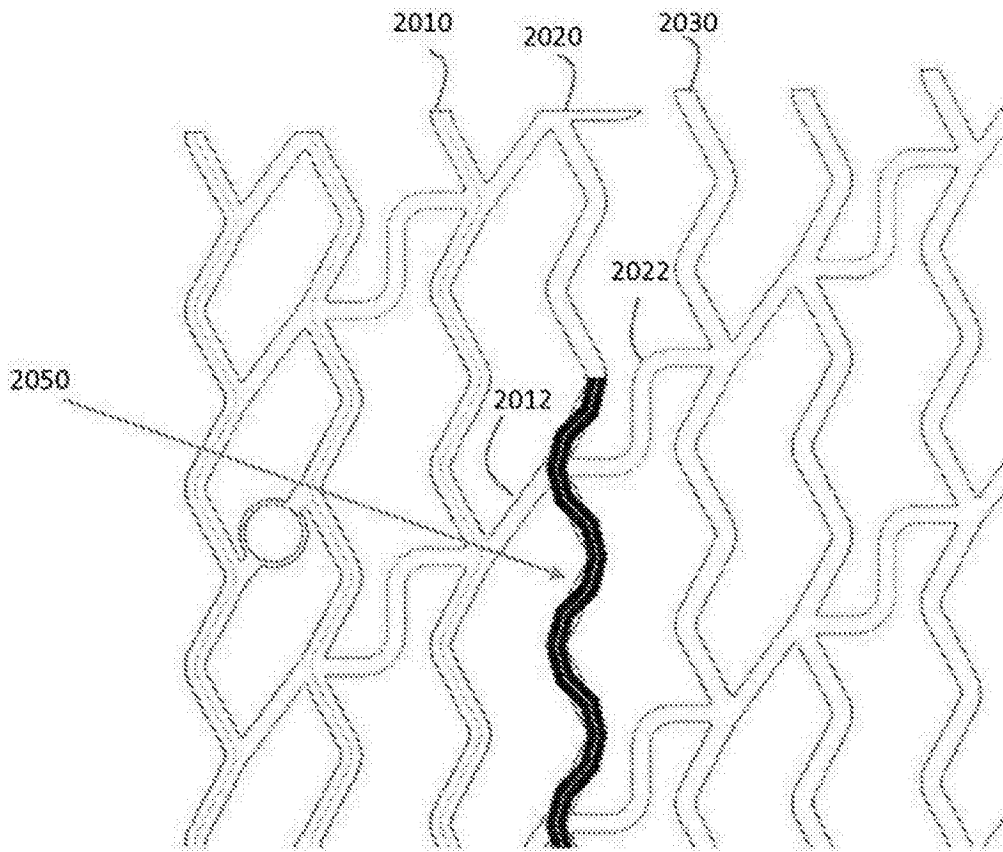


图19A

一个波状弯曲

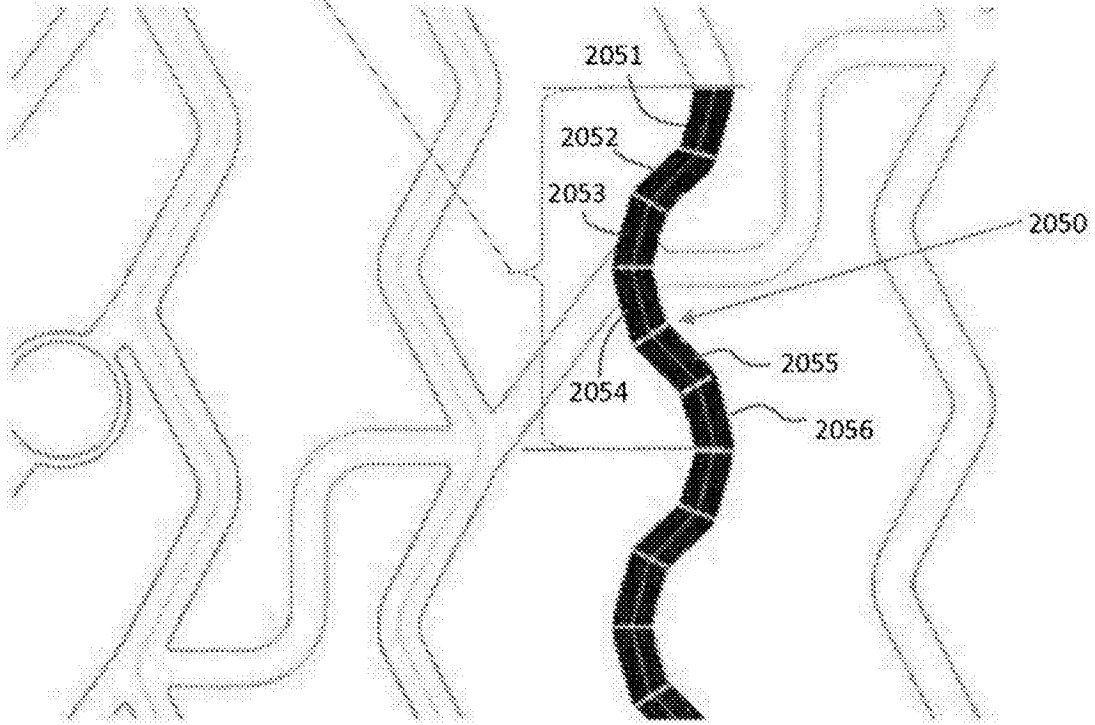


图19B

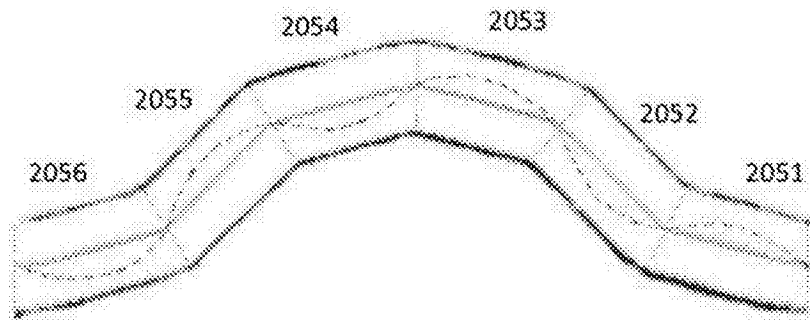


图19C

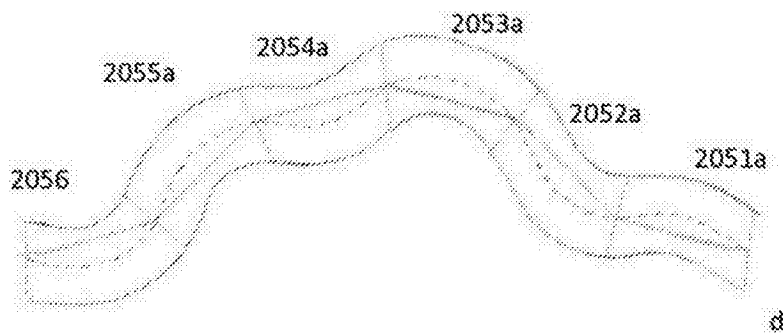


图19D

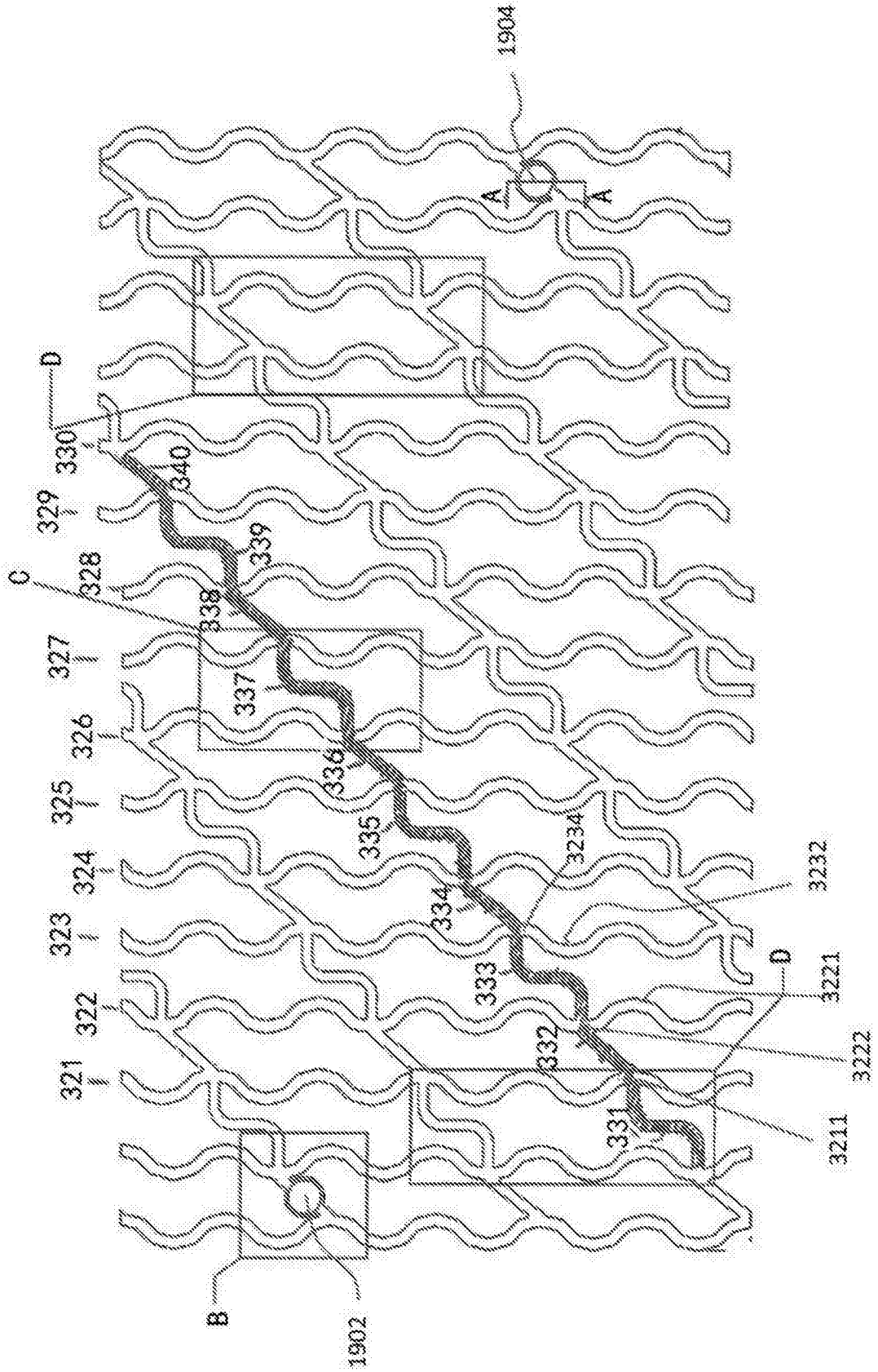


图20A

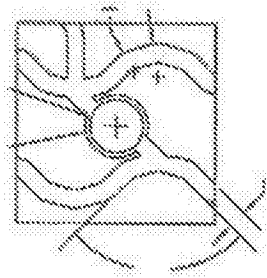


图20B

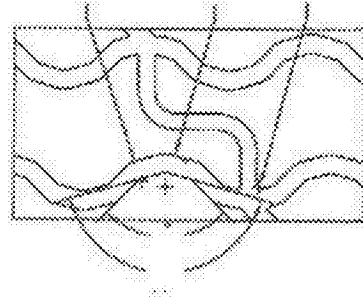


图20C

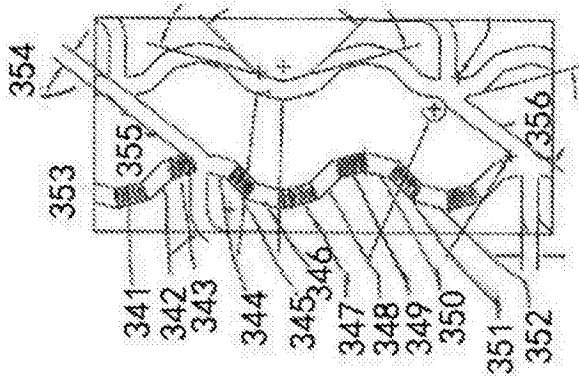


图20D

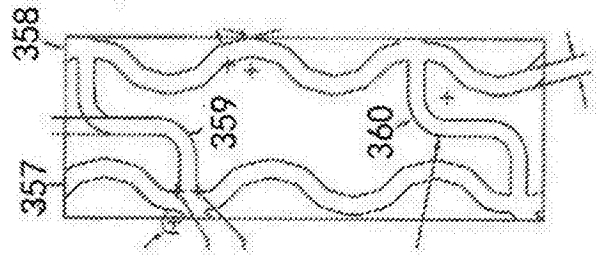


图20E

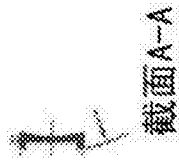


图20F

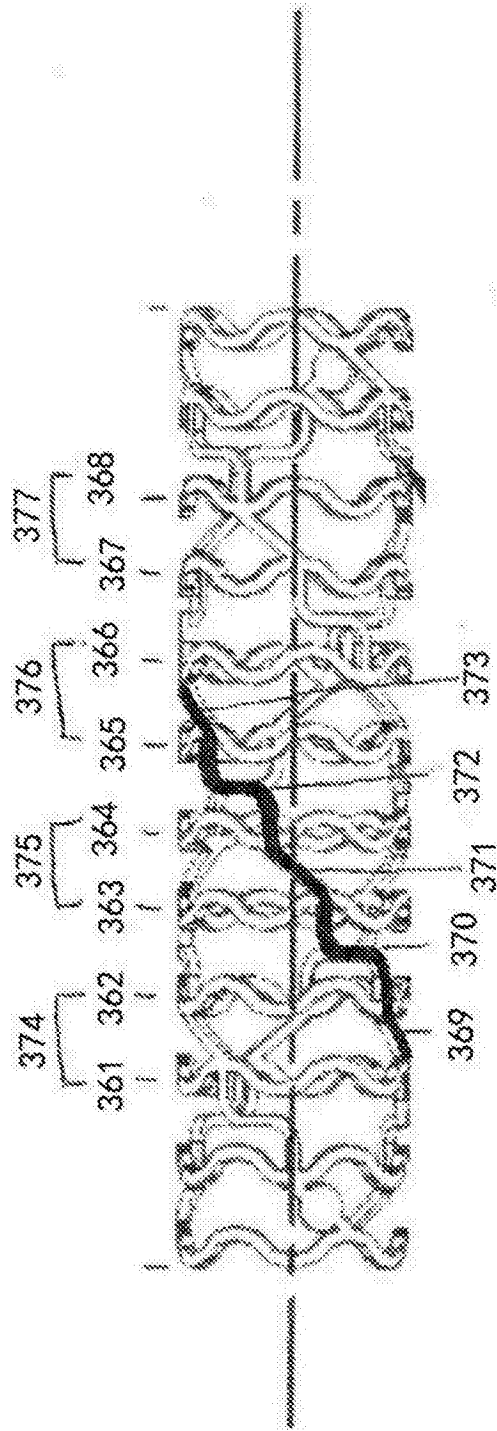


图20G

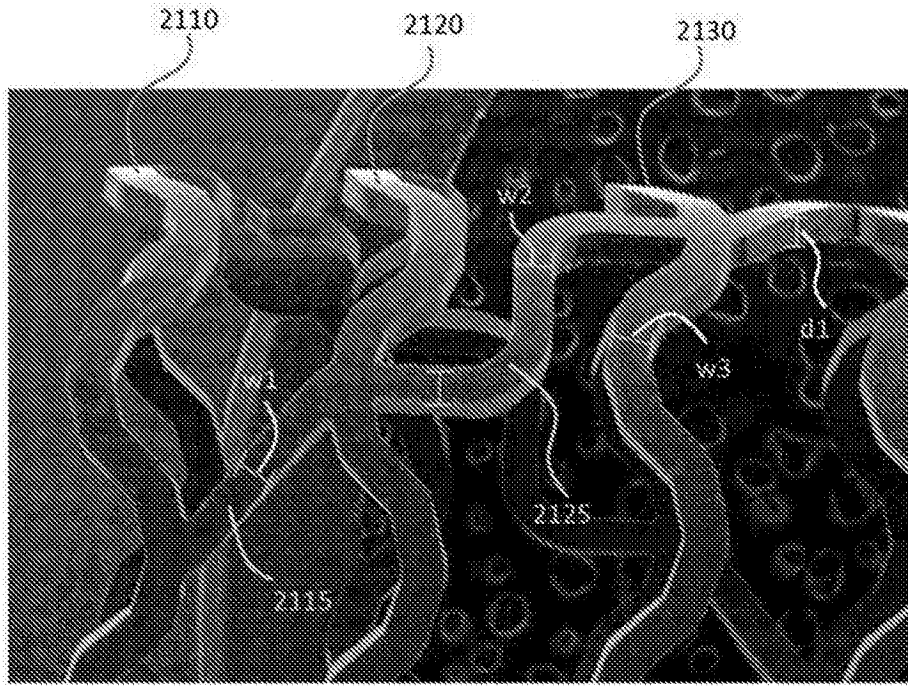


图21A

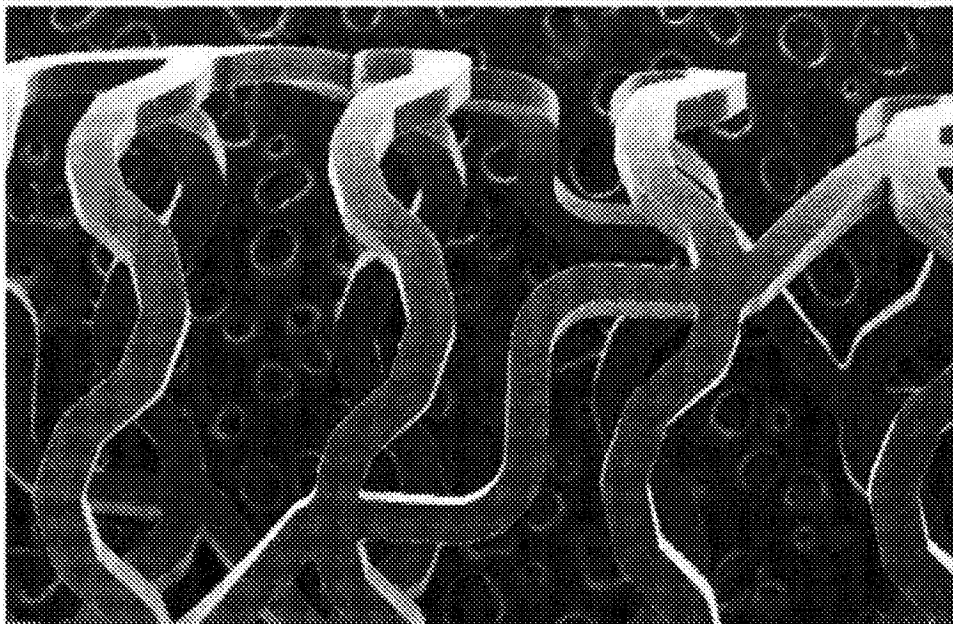


图21B

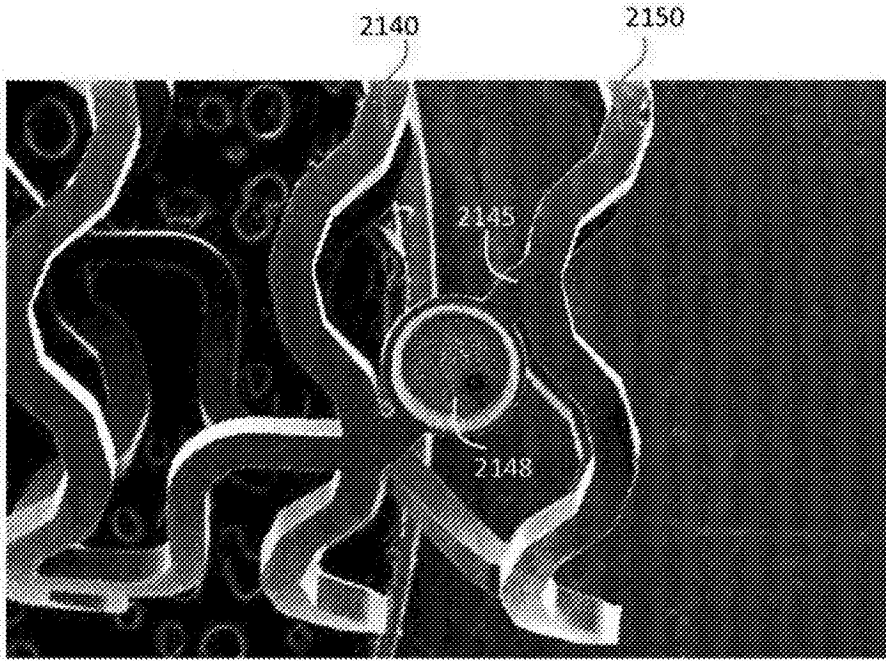


图21C

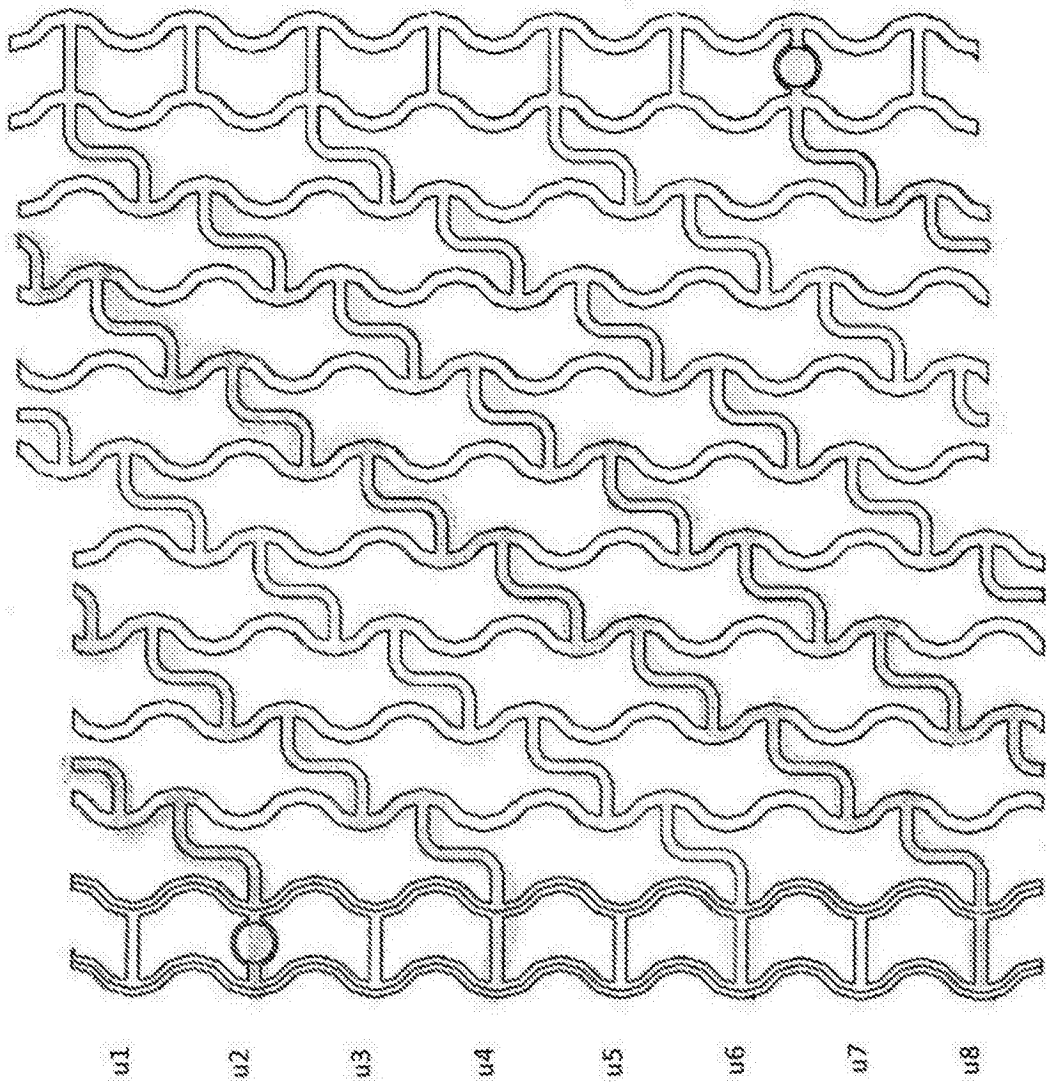


图22B

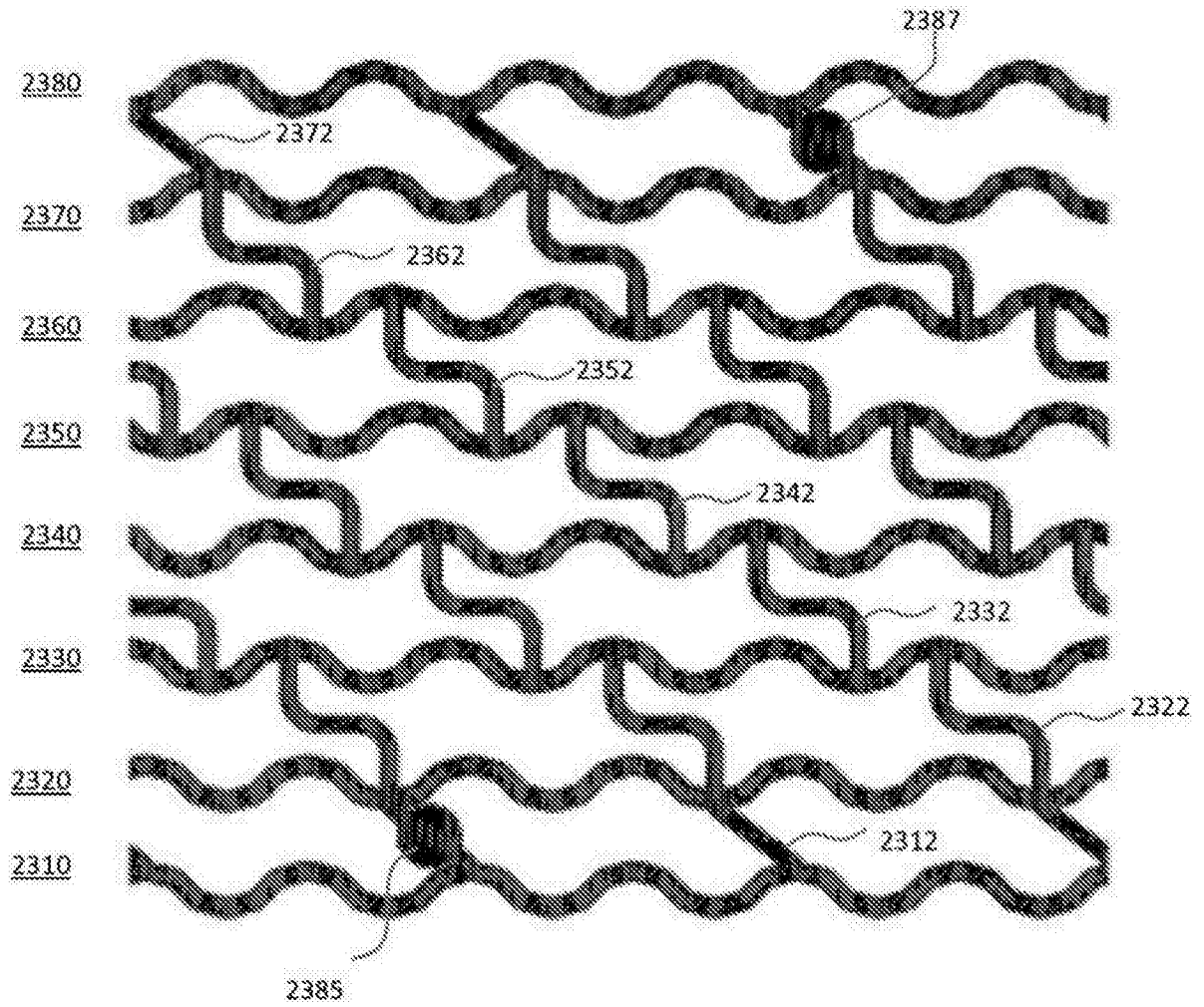


图23

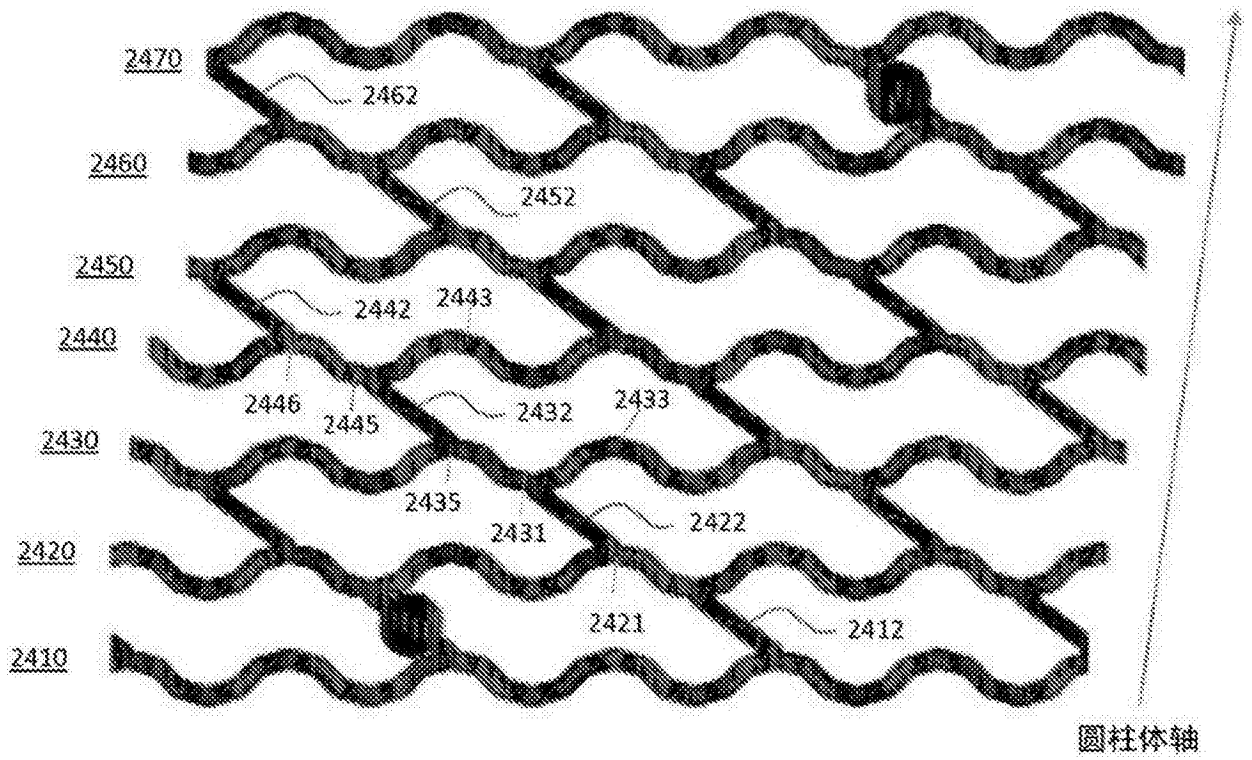


图24

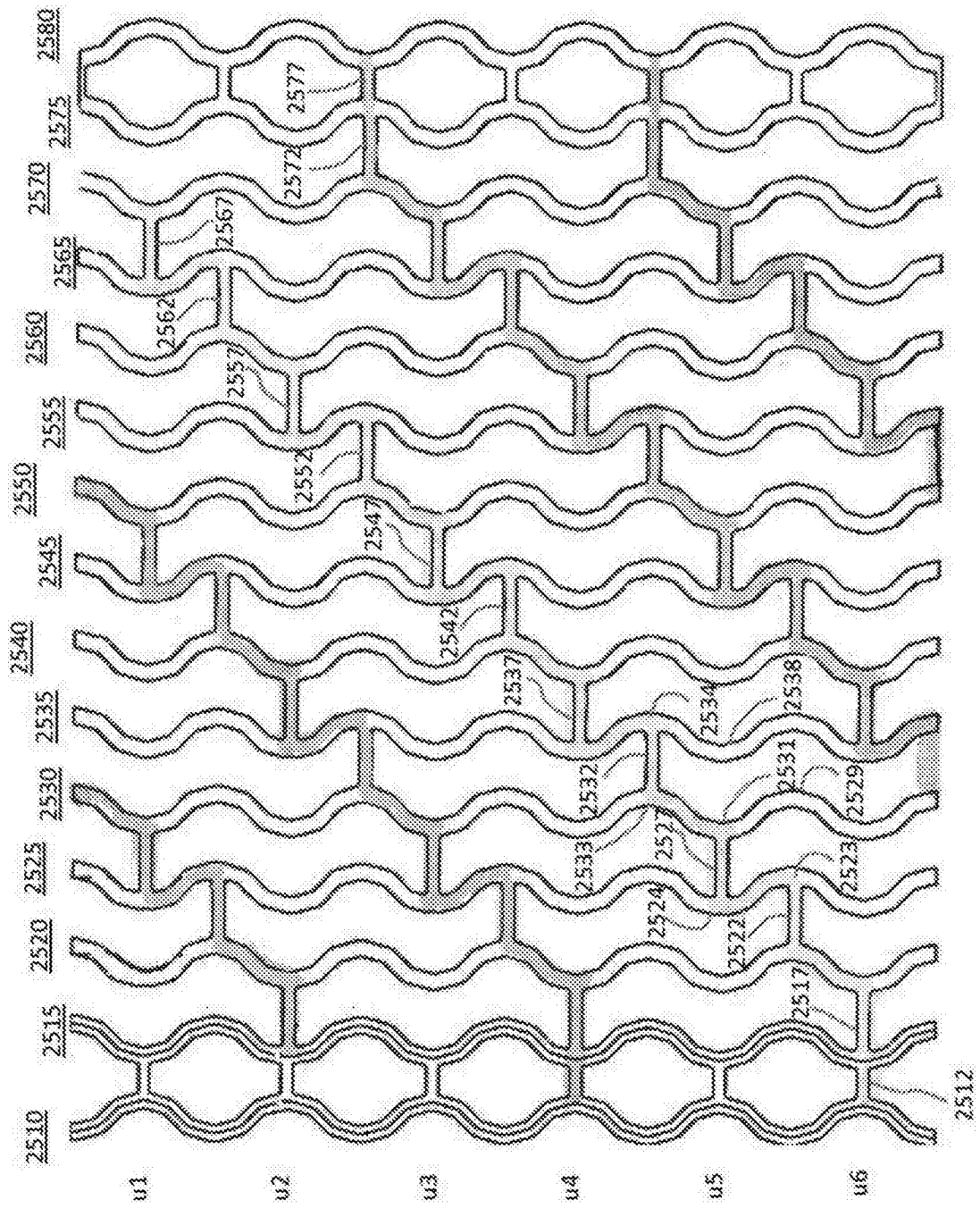


图25A

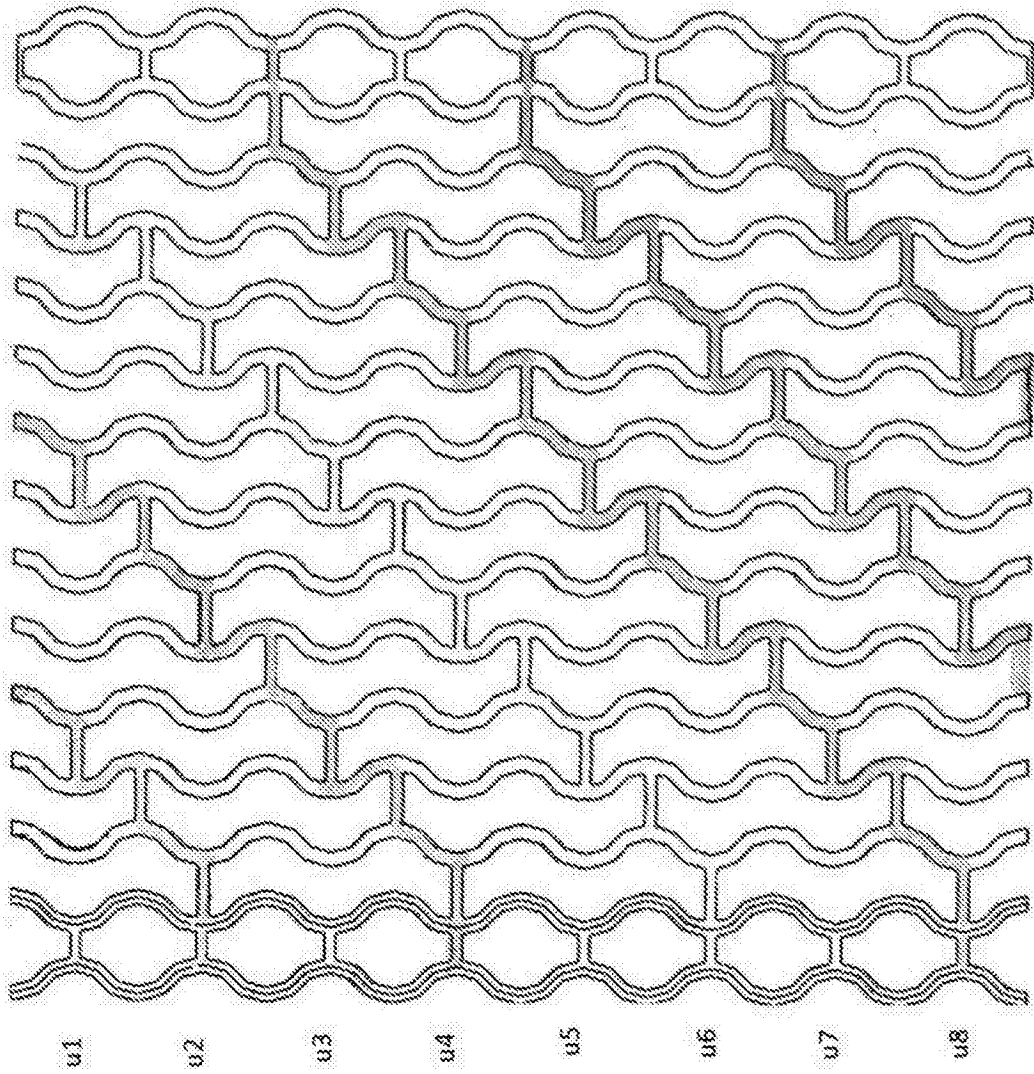


图25B

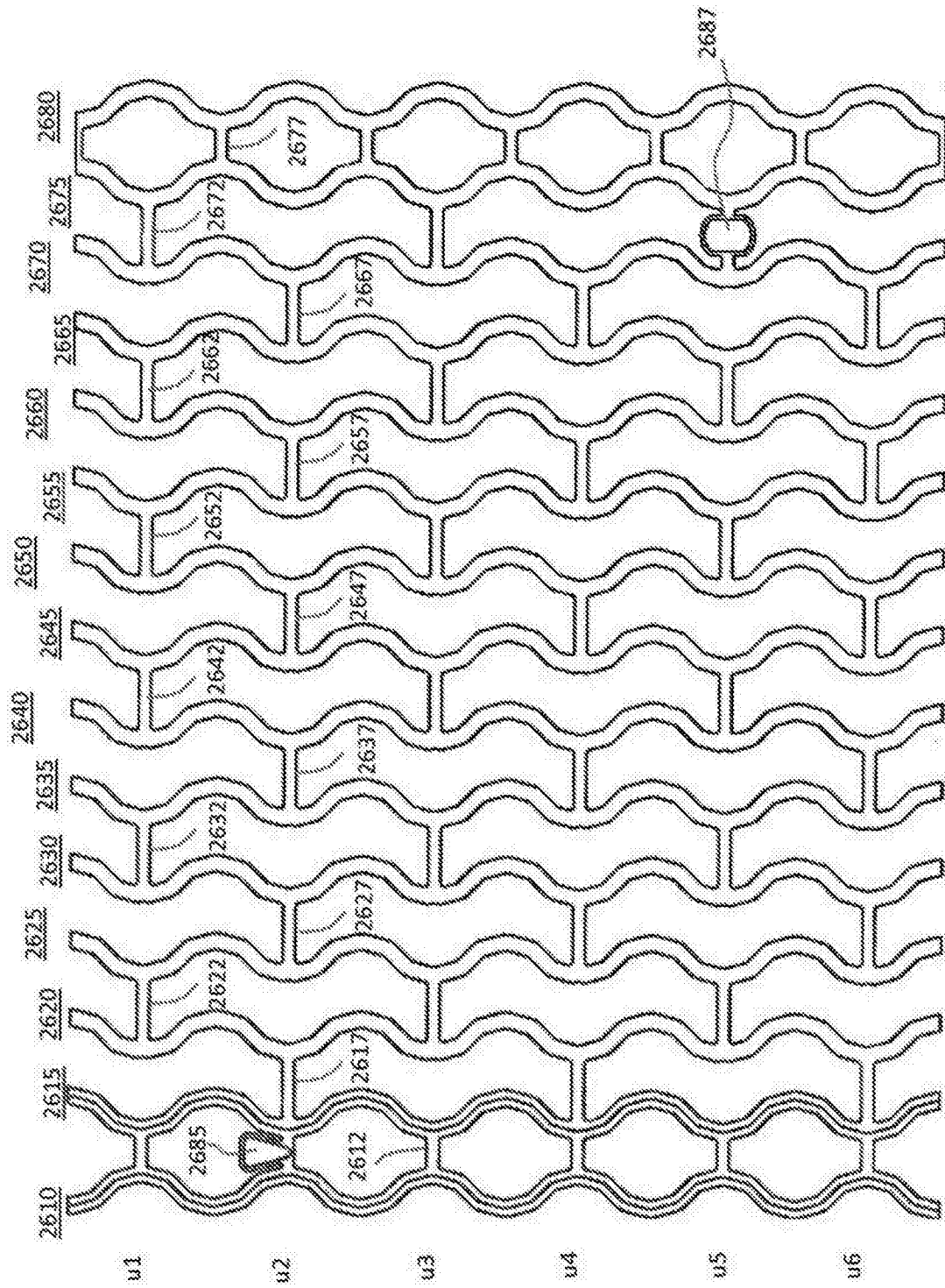


图26A

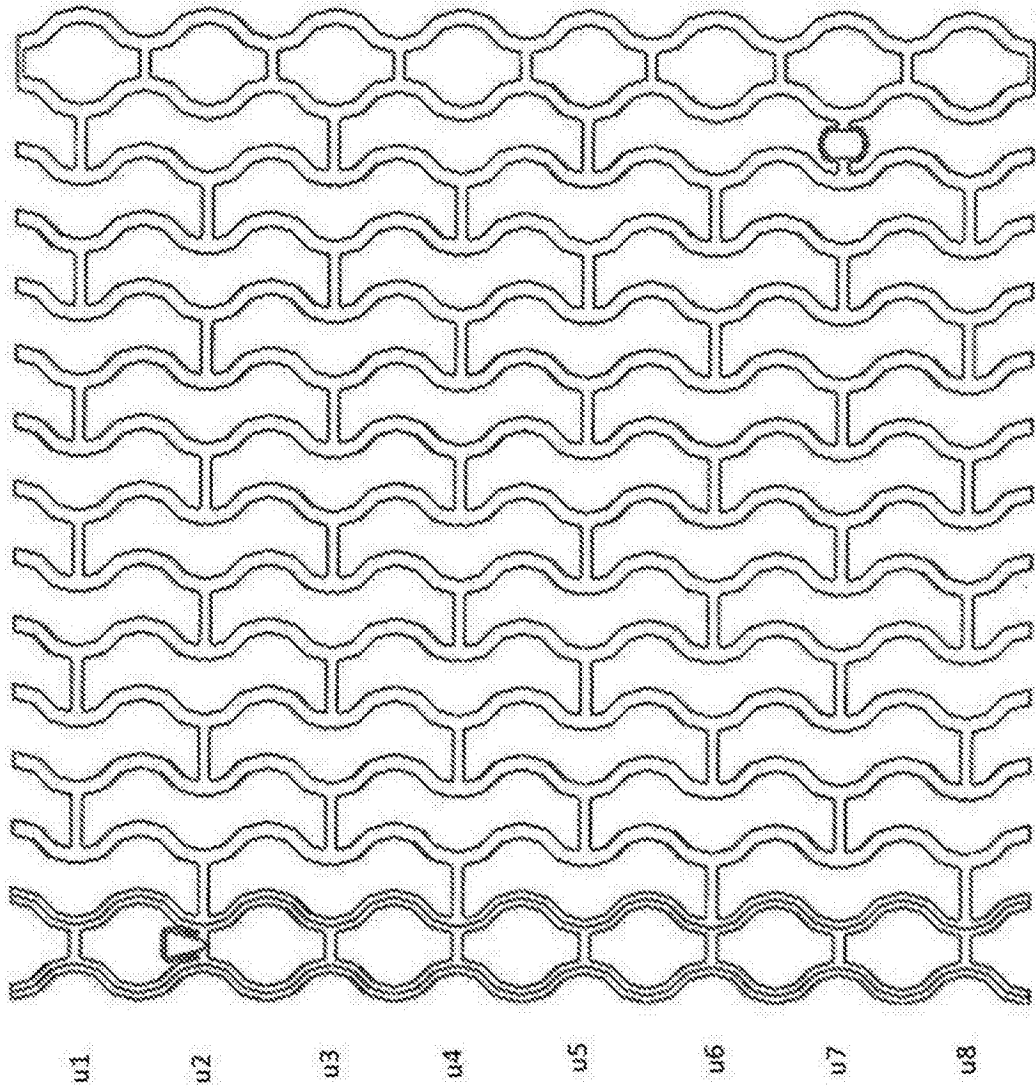


图26B

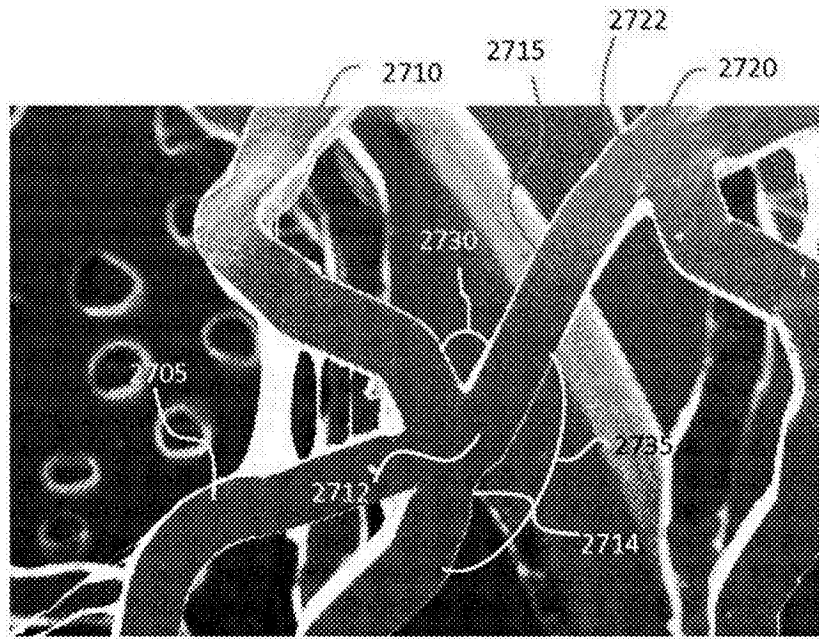


图27A

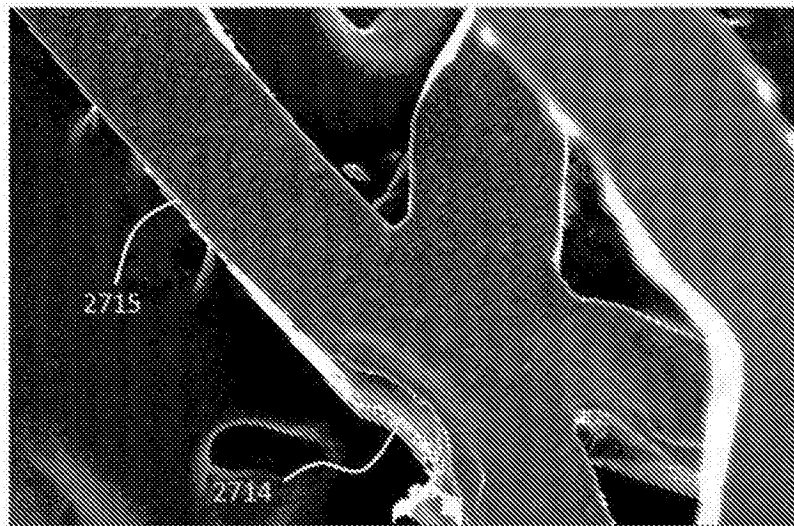


图27B