



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102065794 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 08

(21) 申请号 200980123382. 4

(22) 申请日 2009. 06. 19

(30) 优先权数据

12/143, 659 2008. 06. 20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 12. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/048030 2009. 06. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/155560 EN 2009. 12. 23

(73) 专利权人 阿玛安斯医药私人公司

地址 新加坡新加坡市

(72) 发明人 卡玛尔·拉姆缙泊尔

阿尔弗雷德·N·K·徹 王利维

常·耶尔·李

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

代理人 李剑

(51) Int. Cl.

A61F 2/82(2013. 01)

A61L 31/04(2006. 01)

A61L 31/14(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101621971 A, 2010. 01. 06, 说明书第 4 页
倒数第 2 段 - 第 11 页第 2 段, 附图 1-4.

US 2006/0259133 A1, 2006. 11. 16, 全文.

US 2007/0202046 A1, 2007. 08. 30, 全文.

US 2007/0283552 A1, 2007. 12. 13, 全文.

US 2008/0103584 A1, 2008. 05. 01, 全文.

审查员 杨德智

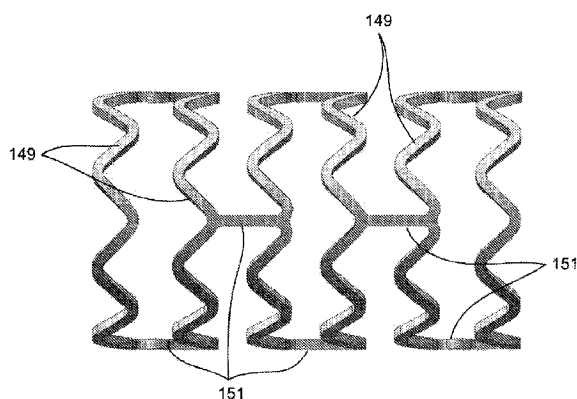
权利要求书4页 说明书23页 附图15页

(54) 发明名称

经由管状浇铸工艺的支架制造方法

(57) 摘要

管状浇铸工艺(诸如浸涂)可被用于由聚合物溶液形成基材,这些基材可被用于制造可植入器械,诸如支架。聚合物基材还具有多层,它们具有起始材料的固有性质,并且足够延展以防脆性断裂。可以控制诸如型芯浸渍次数、在溶液中每次浸渍的持续时间以及每次浸渍间的延迟时间,或者各次浸渍间的干燥或固化时间以及型芯浸入溶液中和/或从溶液中抽取的速率的各个参数,以导致所需机械特性。还可以使用附加的后处理来进一步增强基材的强度或改变其形状。



1. 一种浸涂聚合物基材的方法,所述方法包括:

将型芯至少浸渍到较之 PLLA4.3 具有更高分子量的第一聚合物溶液中,使得至少第一层的生物相容性聚合物基材形成在所述型芯上,并且具有由所述型芯所限定的第一直径;

固化所述基材;

使所述基材经受等于或高于所述基材的玻璃化转变温度的第一升高温度;以及

以可控方式将所述基材冷却至比所述玻璃化转变温度要低的第二温度,结果所述基材转变成玻璃态并且具有形状记忆效应;

由所述基材形成具有所述第一直径的可膨胀支架骨架;

将所述支架的所述第一直径减小至更小的第二直径;并且

其中,所述支架保留聚合物树脂的一个或更多个机械性质,结果在施加负荷时所述支架显示延展性。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中,在形成可膨胀支架骨架之前,还包括:

控制所述型芯在所述第一聚合物溶液中的浸渍次数;

控制所述型芯的每次浸渍的持续时间;并且

控制所述型芯的每次浸渍间的延迟时间。

3. 如权利要求 2 所述的方法,还包括,在每次浸渍后,控制所述型芯从所述第一聚合物溶液中的抽取速率。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述第一聚合物溶液包含具有相对高分子量的聚合物。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述第一聚合物溶液选自自由如下组成的组:聚乙烯、聚碳酸酯、聚酰胺、聚酯酰胺、聚醚醚酮、聚缩醛、聚缩酮、聚氨酯、聚烯烃、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯酯、聚-L-丙交酯、聚乙交酯、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚己内酯、己内酯、聚二氧杂环己酮、聚酸酐、聚原碳酸酯、聚磷腈、壳质、壳聚糖、聚(氨基酸)、聚原酯、低聚物、均聚物、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酰胺、乙基丙烯酰胺、苯乙烯、氯乙烯、乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚己内酰胺、聚月桂基内酰胺、聚六亚甲基二酰胺、聚六亚甲基十二烷基二酰胺、三亚甲基碳酸酯、聚(β -羟基丁酸酯)、聚(γ -谷氨酸乙酯)、聚(DTH 亚氨基碳酸酯)、聚(双酚 A 亚氨基碳酸酯)、聚氰基丙烯酸酯、聚磷腈、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酰胺、乙基丙烯酰胺、及其共聚物、三元共聚物、组合和混合物。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其中,浸渍型芯包括,将所述型芯进一步浸渍到第二聚合物溶液中,结果在所述第一层上形成第二层聚合物。

7. 如权利要求 6 所述的方法,其中,所述第二聚合物溶液包含药物或试剂,所述药物或试剂选自自由如下组成的组:抗增生试剂、抗肿瘤试剂、抗原试剂、抗发炎试剂、抗再狭窄试剂、抗脂质试剂、抗分裂试剂、金属蛋白酶抑制剂和抗硬化试剂。

8. 如权利要求 6 所述的方法,其中,所述第二聚合物溶液包含不透射线的材料。

9. 如权利要求 8 所述的方法,其中,所述型芯在所述基材的一端或两端被浸渍到所述不透射线的材料中。

10. 如权利要求 6 所述的方法,其中,所述第二聚合物溶液包含 BaSO_4 溶液。
11. 如权利要求 2 所述的方法,其中,控制浸渍次数包括,浸渍所述型芯 2 至 20 次。
12. 如权利要求 2 所述的方法,其中,控制持续时间包括,浸渍所述型芯 15 秒至 240 分钟。
13. 如权利要求 2 所述的方法,其中,控制延迟时间包括,延迟所述型芯的浸渍 15 秒至 60 分钟。
14. 如权利要求 1 所述的方法,其中,浸渍型芯包括,将所述型芯以 5mm/min 至 1000mm/min 的速率插入所述第一聚合物溶液。
15. 如权利要求 1 所述的方法,还包括,在通过所述聚合物基材限定的内腔内施加作用力,结果所述基材由第一直径膨胀至较大的第二直径。
16. 如权利要求 15 所述的方法,其中,施加作用力包括,在所述内腔内引入加压气体。
17. 如权利要求 15 所述的方法,还包括,经由成型管限制所述聚合物基材的膨胀。
18. 如权利要求 17 所述的方法,还包括,使所述聚合物基材的至少一部分膨胀成由所述成型管限定的形状。
19. 如权利要求 15 所述的方法,还包括,在施加所述作用力时,对所述聚合物基材施加热量。
20. 如权利要求 1 所述的方法,还包括,在施加热量时,旋转所述型芯。
21. 如权利要求 1 所述的方法,还包括,控制所述型芯相对于所述聚合物溶液的角度。
22. 如权利要求 21 所述的方法,其中,控制角度包括,改变所述型芯的角度至多 180° 。
23. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述基材具有 1cm 至 40cm 的长度。
24. 如权利要求 1 所述的方法,还包括,控制相对湿度小于 30%。
25. 如权利要求 1 所述的方法,还包括,将所述聚合物溶液的温度控制在低于所述聚合物溶液中包含的溶剂的沸点。
26. 如权利要求 1 所述的方法,还包括,将一个或多个图案由所述型芯的外表面模制转印至所述基材的内表面。
27. 如权利要求 1 所述的方法,还包括,控制所述基材的结晶百分率。
28. 如权利要求 1 所述的方法,其中,在所述型芯上形成的所述基材是各向同性的。
29. 如权利要求 1 所述的方法,其中,固化所述基材包括,在所述聚合物溶液的玻璃化转变温度下干燥所述基材。
30. 如权利要求 1 所述的方法,其中,减小包括,将在 3mm 至 9mm 范围内的所述第一直径减小至在 1.5mm 至 5mm 范围内的所述第二直径。
31. 如权利要求 1 所述的方法,其中,冷却包括,将所述基材的温度降低至比所述玻璃化转变温度要低的所述第二温度。
32. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述可膨胀的支架骨架当被置于 0.1N 至 5N/cm 负荷下时显示 20% 的径向变形。
33. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述可膨胀的支架骨架当被置于压缩负荷下时显示 5% 至 70% 的直径减小百分率,而没有断裂形成。
34. 如权利要求 1 所述的方法,还包括,形成可膨胀的支架骨架包括,由所述基材加工所述支架。

35. 如权利要求 34 所述的方法,还包括,经由可膨胀气球使所述支架的直径膨胀 5%至 70%,而没有断裂形成。

36. 如权利要求 34 所述的方法,其中,所述支架适于围绕约 1cm 曲率半径弯曲至多 180°。

37. 如权利要求 34 所述的方法,其中,所述支架当被置于轴向负荷下时显示 10%至 30%的轴向长度减小百分率,而没有断裂形成。

38. 一种由浸涂的聚合物基材制造支架的方法,所述方法包括:

将型芯至少浸渍到较之 PLLA4.3 具有更高分子量的第一聚合物溶液中,使得至少第一层的生物相容性聚合物基材形成在所述型芯上,并且具有由所述型芯所限定的第一直径;

使所述基材经受等于或高于所述基材的玻璃化转变温度的第一升高温度;以及

将所述基材冷却至比所述玻璃化转变温度要低的第二温度,结果所述基材转变成玻璃态并且具有形状记忆效应;

加工所述聚合物基材,以形成可膨胀的支架骨架,该支架骨架被配置用于在脉管中输送和铺展;以及

使所述支架骨架的第一直径减小至更小的第二直径;

其中,所述支架骨架保留聚合物树脂的一个或更多个机械性质,结果在施加负荷时所述支架骨架显示延展性。

39. 如权利要求 38 所述的方法,其中,在形成可膨胀的支架骨架之前,还包括:

控制所述型芯在所述第一聚合物溶液中的浸渍次数;

控制所述型芯的每次浸渍的持续时间;并且

控制所述型芯的每次浸渍间的延迟时间。

40. 如权利要求 39 所述的方法,还包括,在每次浸渍后,控制所述型芯从所述第一聚合物溶液中的抽取速率。

41. 如权利要求 38 所述的方法,其中,所述第一聚合物溶液包含具有相对高分子量的聚合物。

42. 如权利要求 38 所述的方法,其中,浸渍型芯包括,将所述型芯进一步浸渍到第二聚合物溶液中,结果在所述第一层上形成第二层聚合物。

43. 如权利要求 42 所述的方法,其中,所述第二聚合物溶液包含药物或试剂,所述药物或试剂选自自由如下组成的组:抗增生试剂、抗肿瘤试剂、抗原试剂、抗发炎试剂、抗再狭窄试剂、抗脂质试剂、抗分裂试剂、金属蛋白酶抑制剂和抗硬化试剂。

44. 如权利要求 42 所述的方法,其中,所述第二聚合物溶液包含不透射线的材料。

45. 如权利要求 44 所述的方法,其中,所述型芯在所述基材的一端或两端被浸渍到所述不透射线的材料中。

46. 如权利要求 42 所述的方法,其中,所述第二聚合物溶液包含 BaSO₄ 溶液。

47. 如权利要求 39 所述的方法,其中,控制浸渍次数包括,浸渍所述型芯 2 至 20 次。

48. 如权利要求 39 所述的方法,其中,控制持续时间包括,浸渍所述型芯 15 秒至 240 分钟。

49. 如权利要求 39 所述的方法,其中,控制延迟时间包括,延迟所述型芯的浸渍 15 秒至 60 分钟。

50. 如权利要求 38 所述的方法,其中,浸渍型芯包括,将所述型芯以 5mm/min 至 1000mm/min 的速率插入所述第一聚合物溶液。

51. 如权利要求 38 所述的方法,还包括,在通过所述聚合物基材限定的内腔内施加作用力,结果所述基材由第一直径膨胀至较大的第二直径。

52. 如权利要求 51 所述的方法,其中,施加作用力包括,在所述内腔内引入加压气体。

53. 如权利要求 51 所述的方法,还包括,经由成型管限制所述聚合物基材的膨胀。

54. 如权利要求 53 所述的方法,还包括,使所述聚合物基材的至少一部分膨胀成由所述成型管限定的形状。

55. 如权利要求 51 所述的方法,还包括,在施加所述作用力时,对所述聚合物基材施加热量。

56. 如权利要求 38 所述的方法,还包括,在施加热量时,旋转所述型芯。

57. 如权利要求 38 所述的方法,还包括,控制所述型芯相对于所述聚合物溶液的角度。

58. 如权利要求 57 所述的方法,其中,控制角度包括,改变所述型芯的角度至多 180°。

59. 如权利要求 38 所述的方法,其中,所述基材具有 1cm 至 40cm 的长度。

60. 如权利要求 38 所述的方法,还包括,控制相对湿度小于 30%。

61. 如权利要求 38 所述的方法,还包括,将所述聚合物溶液的温度控制在低于所述聚合物溶液中包含的溶剂的沸点。

62. 如权利要求 38 所述的方法,还包括,将一个或多个图案由所述型芯的外表面模制转印至所述基材的内表面。

63. 如权利要求 38 所述的方法,还包括,控制所述基材的结晶百分率。

64. 如权利要求 38 所述的方法,还包括,在所述聚合物溶液的玻璃化转变温度下干燥所述基材。

65. 如权利要求 38 所述的方法,其中,减小包括,将在 3mm 至 9mm 范围内的所述第一直径减小至在 1.5mm 至 5mm 范围内的所述第二直径。

66. 如权利要求 38 所述的方法,其中,冷却包括,将所述基材的温度降低至比所述玻璃化转变温度低的 20°C 的所述第二温度。

67. 如权利要求 38 所述的方法,其中,在所述型芯上形成的所述基材显示 5%至 50%的延展性减小百分率。

68. 如权利要求 38 所述的方法,其中,在所述型芯上形成的所述基材当被置于 100N 至 300N 负荷下失效时显示 10%至 300%的伸长百分率。

69. 如权利要求 38 所述的方法,其中,加工所述聚合物基材包括,激光加工或机械加工。

70. 如权利要求 38 所述的方法,其中,所述支架当被置于压缩负荷下时显示 5%至 70%的直径减小百分率,而没有断裂形成。

71. 如权利要求 38 所述的方法,还包括,经由可膨胀气球使所述支架的直径膨胀 5%至 70%,而没有断裂形成。

72. 如权利要求 38 所述的方法,其中,所述支架围绕约 1cm 的曲率半径弯曲至多 180°,而没有断裂形成。

73. 如权利要求 38 所述的方法,其中,所述支架当被置于轴向负荷下时显示 10%至 30%的轴向长度减小百分率,而没有断裂形成。

经由管状浇铸工艺的支架制造方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是于 2008 年 6 月 20 日递交的美国序列号 12/143,659 申请的继续部分申请,上述申请通过引用全文插入本文。

技术领域

[0003] 本发明一般性地涉及用于形成或产生可植入患者中的器械(诸如医疗器械)的制造方法。更具体地,本发明涉及用于形成或产生管状基材的方法和工艺,所述管状基材可被进一步加工成具有适于植入患者中的各种几何形状的医疗器械。

背景技术

[0004] 近年来,用在与身体组织或流体(特别是血液)接触的可植入器械中的人造材料(特别是由聚合物形成的材料)的应用越来越关注。上述器械的一些实例为人造心脏瓣膜、支架和人造血管。一些由金属制造的医疗器械(诸如可植入支架)在植入后存在破裂或失效的问题。此外,某些由聚合物制成的其他可植入器械具有诸如为了防止或抑制破裂或失效而增加壁厚的问题。然而,为了治疗动脉疾病特别希望具有减小壁厚的支架。

[0005] 因为一些聚合物植入物诸如支架通过诸如挤出或注塑等工艺制造,所以上述方法通常通过本身弱的材料启动来开始工艺。在聚合物支架的实例中,所得支架具有不精确的几何公差以及降低的壁厚,这些可能使这些支架易于脆性断裂。

[0006] 易于脆性断裂的支架通常不太好,因为其用于血管内输送的折叠(collapse)能力有限,以及用于在脉管内布置或定位的膨胀能力有限。此外,上述聚合物支架还具有降低的强度水平。脆性断裂在支架中特别成问题,因为将支架布置到输送气球上或者布置到输送鞘内会向构成支架的材料施加相当大的压缩作用力。由脆性材料制成的支架可能断裂或者在未失效的情况下可能具有非常有限的折叠或膨胀能力。因此,对于在脉管中可靠地膨胀、变形并保持其位置的支架来说,希望一定程度的延展性。

[0007] 因此,希望制造具有一层或更多层的聚合物基材,这种聚合物基材,特别在被用作植入患者体内的生物相容性和/或可生物吸收聚合物支架时,保持其机械强度并且充分延展,以防止或抑制脆性断裂。

发明内容

[0008] 本文所述的多种浇铸工艺可被用于开发具有相对高的几何精度水平和机械强度水平的基材(例如圆筒形基材、椭圆形基材、菱形基材等)。然后,利用任意工艺(例如高速激光源、机械加工等)可以将这些聚合物基材加工成具有各种用于植入患者(诸如外周或冠状脉管系统)的几何形状的器械,诸如支架。

[0009] 上述浇铸工艺的实例是利用浸涂工艺。利用浸涂制造具有上述所需特性的聚合物基材会导致基材能够保留原料的固有性质。这从而导致基材具有相对高的径向强度、延展性和相关疲劳特性,这些特性通过任何额外的植入制造工艺得以保留。此外,浸涂聚合物基

材还允许制造具有多层的基材。

[0010] 聚合物的分子量通常是决定聚合物的机械性质的因素之一。随着聚合物分子量的增加,通常存在由脆性失效到延展失效的转变。延展性材料还具有相对较高的疲劳寿命。型芯可被用于浇铸或浸涂聚合物基材。

[0011] 在浸涂聚合物基材时,可以选择一种或更多种具有高分子量的生物相容性和 / 或可生物吸收性聚合物以在型芯上成形。所述一种或更多种聚合物可以在一个或更多个相应容器中溶于相容的溶剂中,结果适当的溶液可被置于型芯之下。因为可以形成具有一层或更多层(彼此重叠)的基材,所以基材可被形成具有第一层的第一聚合物、第二层的第二聚合物等等,这取决于所需基材的结构和性质。因此,根据要在基材上形成的所需层,可以将各种溶液和容器在浸涂操作期间置于型芯之下,从而可将型芯顺序浸入适当的聚合物溶液中。

[0012] 可以控制诸如型芯浸渍次数、浸入的顺序和方向、在溶液中每次浸渍的持续时间以及每次浸渍之间的延迟时间,或者各次浸渍间的干燥或固化时间以及型芯浸入溶液中和 / 或从溶液中抽取的速率的多个参数,以导致所需机械特性。与挤出或注塑形成的聚合物基材相比,经由浸涂工艺形成可以导致聚合物基材具有显著更薄的壁厚,同时在基材中保持增加的强度水平。

[0013] 各次浸渍间的浸渍时间以及干燥时间可以是相同的,或者它们可以根据所得基材的所需性质所确定的而发生变化。此外,在各次浸渍之间或在最终浸渍之后,可以将基材置于烘箱中或在环境温度下干燥,从而获得预定的晶体水平(例如 20%至 40%)和非晶聚合物结构水平(例如 60%至 80%)。在浸涂工艺期间,彼此重叠的各层彼此紧密粘附并且壁厚和各聚合物的机械性质在各层中得以保持,而对所用聚合物的分子量和 / 或结晶结构没有限制。

[0014] 浸涂可被用来使各层间取向(例如通过浸入导致线性取向;通过旋转型芯导致径向取向等待),从而进一步增强所形成基材的机械性质。因为径向强度是支架设计的必要属性,所以可以对所形成的基材进行后处理以赋予上述属性。通常,聚合物支架具有壁相对较厚以补偿径向强度不足的缺点,这反过来降低了柔韧性,阻碍了通行(navigation)并且植入之后即刻减小了动脉内腔面积。后处理也可以帮助防止材料蠕变和回缩(蠕变是,在应力下、通常在高温下,在样品上发生的时间依赖性永久变形),这些通常都是与聚合物支架相关的问题。

[0015] 对于后处理,可以对基材施加预定量的作用力,其中这种作用力可由大量不同的方法产生。一种方法是利用置于基材中的可膨胀压力容器。另一种方法是通过编织结构,例如由超弹性体或形状记忆合金(如 NiTi 合金)制成的编织物,以增大尺寸并且对基材的内表面施加所需程度的作用力。

[0016] 另一种方法可以通过在基材内腔中应用加压的惰性气体(诸如氮气)来施加膨胀作用力。可以将完成的基材置于内径比浇铸圆筒要大的成型管内。将浇铸圆筒的末端或未梢部分夹紧或以其他方式闭合,然后将压力源连接到该浇铸圆筒的近端。整个装置可被置于会向浇铸圆筒的一段或者向浇铸圆筒的一部分施加热量的喷嘴上方。浇铸圆筒的直径增加因而可以使浇铸圆筒的分子取向重新排列,从而使其径向强度增加。在直径增大了之后,可以冷却浇铸圆筒。

[0017] 一旦对聚合物基材的加工已经完成,就可以对基材进行进一步成形或机械加工,从而产生各种器械。一个实例包括,通过如下由浇铸圆筒形成的支架:沿着浇铸圆筒的长度切割,从而产生用于在患者脉管系统中输送和铺展的压实的支架。另一个实例包括,机械加工多个部分,从而产生利于支架的压缩和膨胀的格子结构或骨架结构(scaffold structure)。

[0018] 在其他变化方式中,在形成支架时,基材可以如本文所述通过如下形成:将型芯至少浸渍到第一聚合物溶液中首先形成具有第一直径的基材,使得至少第一层的生物相容性聚合物基材形成在所述型芯之上,并且具有由所述型芯所限定的第一直径。在形成基材时,可以控制多个参数,诸如控制型芯浸渍到第一聚合物溶液中的次数、控制型芯每次浸渍的持续时间以及型芯每次浸渍间的延迟时间。随着基材初始形成了,可以将基材的第一直径减小至更小的第二直径并将该基材加工形成被配置用于在脉管中输送和铺展的可膨胀支架骨架,其中所述支架骨架保留所述聚合物的一个或更多个机械性质,结果在施加负荷时所述支架骨架显示延展性。

[0019] 随着支架骨架形成并被热固定为具有初始直径,可以将该支架骨架减小至第二输送直径,并将其放置在用于患者体内的血管内输送的输送导管上,使具有第二直径的支架定位在脉管内的目标场所处;利用膨胀气球或其他机构使支架在目标场所膨胀至比第二直径要大(可能比初始直径要小)的第三直径;然后使支架在目标场所自膨胀至与脉管进一步接触,结果该支架随着时间自膨胀返回其初始直径,或者自膨胀直到其被脉管壁限制无法进一步膨胀。

附图说明

[0020] 图 1 表示不同分子量下的聚乳酸(PLLA)的应力-应变图以及表示脆性断裂至延展失效的相应应力-应变数值。

[0021] 图 2A 表示浸涂机的实例,该浸涂机被用于形成沿着型芯形成的具有一层或更多层的聚合物基材。

[0022] 图 2B 和 2C 表示浸涂装置的另一实例,这些装置具有一个或更多个可铰接的连接件以调节型芯的浸渍方向。

[0023] 图 3A 至 3C 各自表示沿着型芯形成的多层聚合物基材的一部分和所得基材的实例的局部剖视侧视图和端视图。

[0024] 图 4A 表示通过浸涂工艺形成的各种聚合物基材样品的所得应力-应变图以及所得表示延展失效的图。

[0025] 图 4B 表示通过浸涂形成的另一样品的应力-应变图以及结合一层 BaSO_4 的样品的应力-应变图。

[0026] 图 4C 表示形成有其他 PLLA 层的其他样品的应力-应变图。

[0027] 图 4D 表示 PLLA 8.28 基材的详细端面图,该基材具有结合到该基材中的 BaSO_4 层。

[0028] 图 5A 和 5B 表示经历塑性变形的浸涂形成聚合物基材的例子的透视图以及所得高伸长率。

[0029] 图 6 表示另一形成过程的例子,其中可以使所形成的聚合物基材在成型或成形管中膨胀,从而使该基材周向取向。

[0030] 图 7 表示另一形成过程的例子,其中可以使所形成的聚合物基材旋转以产生周向取向的应力值,从而增大该基材的径向强度。

[0031] 图 8 表示“Y”形型芯的侧视图,该型芯被用于经由浸涂工艺形成双叉支架(bifurcated stent)。

[0032] 图 9 表示另一“Y”形型芯的侧视图,该型芯被用于形成双叉支架,其中各个二级分支构件彼此成角度。

[0033] 图 10 表示另一型芯的侧视图,该型芯限定用于形成具有带角度的进出孔的支架的突出(protrusion)或凸起(projection)。

[0034] 图 11 表示另一型芯的侧视图,该型芯可被用于形成沿其长度逐渐缩小的支架。

[0035] 图 12 表示另一型芯的侧视图,该型芯限定用于形成具有可变壁厚的基材的凹陷(depression)或特征(feature)。

[0036] 图 13 表示一个压实支架片实例的透视图,该支架可以采用形成的聚合物基材形成。

[0037] 图 14 表示另一支架实例的侧视图,该支架通过任意工艺由所得聚合物基材加工形成。

[0038] 图 15 和 16 分别表示支架设计的实例,这些实例被优化以利用所形成聚合物基材的固有性质。

[0039] 图 17A 至 17F 表示由聚合物基材形成的支架通过气球膨胀输送并开始铺展,然后使该支架的直径进一步自膨胀至其初始热固定直径的整个过程的侧视图。

具体实施方式

[0040] 在由聚合物材料(诸如生物相容性和/或可生物降解聚合物)制造可植入器械中,可以利用本文所述的多种浇铸工艺来开发具有相对高的几何精度水平和机械强度水平的基材(例如圆筒形基材)。然后,利用任意工艺(例如高速激光源、机械加工等)可以将这些聚合物基材加工成具有各种用于植入患者(诸如外周或冠状脉管系统)的几何形状的器械,诸如支架。

[0041] 上述浇铸工艺的实例是利用浸涂工艺。利用浸涂制造具有上述所需特性的聚合物基材会导致基材能够保留原料的固有性质。这从而导致基材具有相对高的径向强度,这个特性通过任何额外的植入制造工艺大部分得以保留。此外,浸涂聚合物基材还允许制造具有多层的基材。这些多层可由相同或类似的材料形成,或者它们可以被多样化以包括任意个数的附加试剂,诸如一种或更多种用于治疗脉管的药物,如下详述。此外,利用基材中的多层的多样性允许控制各单层的其他参数、条件或范围,诸如改变各层间的降解速率,同时在原料降解最少的情况下以高水平保持聚合物的固有分子量和机械强度。

[0042] 因为通过浇铸或浸涂工艺原料的分子量和机械强度得以保留,所以可以形成能够制造具有低壁厚(这对于治疗血管疾病来说是非常想要的)的器械的基材。此外,这些工艺可以制造在厚度、同轴度、直径等方面具有精确几何公差的结构。

[0043] 一个机械性质,特别对于例如由聚合物基材形成的聚合物支架通常成问题的机械性质,是当器械在患者体内受到应力时经由该器械的脆性断裂的失效。通常希望聚合物支架在所施加的负荷下显示延展失效而非脆性断裂,尤其在如上所述聚合物支架由膨胀气球

或限制鞘输送并铺展期间希望这样。延展百分率(%)通常是在断裂时已由材料维持的塑性变形度的量度。在断裂时,经历非常少或不经历塑性变形的材料是脆的。

[0044] 聚合物的分子量通常是决定聚合物的机械性质的因素之一。随着聚合物分子量的增加,通常存在由脆性失效到延展失效的转变。例子表示在应力-应变图 10 中,该图表示由分子量的增加所引起的不同力学行为。聚乳酸 (PLLA) 2.4 样品的应力-应变曲线 12 显示在高拉伸应力水平下具有相对低拉伸应变百分率的失效点 18,这表示脆性失效。较之 PLLA 2.4 具有相对较高分子量的样品 PLLA 4.3 显示应力-应变曲线 14,其在屈服开始之后具有塑性失效区 20 并且显示在相对较高拉伸应变百分率下具有相对较低拉伸应力值的失效点 22,这表示延展度。屈服在材料开始偏离应力-应变曲线的线性部分并经历弹性-塑性转变时发生。

[0045] 较之 PLLA 4.3 具有还要更高分子量的样品 PLLA 8.4 显示应力-应变曲线 16,其在屈服开始之后具有较长的塑性失效区 24。失效点 26 在相对较高的拉伸应变百分率下也具有相对较低的拉伸应力值,这表示延展度。因此,显示相对高延展度的高强度管状材料可以利用具有相对高分子量(例如 PLLA 8.4、具有 8.28IV 的 PLLA 等)的聚合物来制造。这种管状材料可以通过任意机械加工工艺来进行加工,从而形成诸如支架的可植入器械,这些器械显示与本文所述浇铸或浸涂工艺相关的应力-应变曲线。所得器械可以进行相对高水平的应变,而不会断裂。

[0046] 可被用于浇铸或浸涂聚合物基材的型芯的例子表示在图 2A 的侧视图中。通常,浸涂装置 30 可以是会根据本文中的说明支持聚合物基材制造的任意结构。基座 32 可以支撑用于安放驱动柱 36 和托臂 38 的柱子 34。马达 42 可以垂直地沿着柱子 34 驱使驱动柱 36,从而相应地使托臂 38 移动。型芯 40 可以附装到容器 44 上方的托臂 38 上,该容器 44 可以装满聚合物溶液 46(例如 PLLA、PLA、PLGA 等),从而型芯 40 可以经由线性运动 52 浸入其中。一种或多种聚合物可以在一个或更多个相应的容器中溶于可相容的溶剂中,结果适当的溶液可被置于型芯 40 之下。可选的马达 48 可以沿着托臂 38 或沿着装置 30 的其他构件安装,以使型芯 40 和沿着型芯 40 形成的基材 50 发生可选旋转运动 54,从而在浸涂工艺期间增加基材 50 的周向强度,以下进一步详述。

[0047] 装置 30 可以单独地放在减震台上或隔震台上,从而确保容器 44 中的液体表面保持完全静止,以便采用每次沉积沿着型芯 40 和/或基材 50 形成的聚合物材料具有均匀的厚度。整个装置 30 或者仅仅一部分装置(诸如型芯 40 和聚合物溶液)可被置于诸如氮气环境的惰性环境中,同时保持非常低的相对湿度(RH)(例如低于 30% RH)和适当的浸渍温度(例如比容器 44 中的溶剂的沸点低至少 20°C),从而确保浸涂基材的各层之间适当结合。还可以沿着托臂 38 安装多个型芯或将它们直接安装到柱子 34 上。

[0048] 可以利用各种干燥方法,例如在可控环境中的对流、红外或者其他常规干燥技术,其中通常需要在可控环境中的技术,因为高温、高湿度水平可以导致水解,从而在干燥期间影响基材的结晶度水平和机械性质。例如,PLA 8.4 基材具有介于例如 20%至 40%之间、或者更具体介于 27%至 35%之间的结晶度水平,其在拉伸测试期间通常显示良好的延展性。如果基材具有接近 60%的结晶度(其通常是树脂的结晶度),那么该基材通常显示脆性失效。

[0049] 通常可以使用对流干燥来将基材均匀加热并干燥至残余溶剂水平例如小于

100ppm,同时可以使用真空干燥和 / 或红外干燥来缩短或减少 10 或至多 40 天的典型干燥时间,这取决于所用聚合物类型。可以使用红外干燥,在高于内层干燥温度的温度下来干燥表面层,其中内层可以包含热敏性药物。在这种情况下,内层中的药物免于在基质中降解。此外,如果使用具有不同玻璃化转变温度的不同聚合物,那么红外干燥可以防止或抑制内层免于热降解,而对于上述组合基材来说对流干燥可能不太好。通常,干燥温度可以在比玻璃化转变温度低或高 5℃ 至 10℃。

[0050] 型芯 40 可被制成适当的尺寸,并且限定横截面几何形状,从而使基材 50 具有适当的形状和尺寸。型芯 40 通常可以具有圆形横截面,但是如果需要可以利用各种几何形状。在一个实例中,型芯 40 可以限定直径在 1mm 至 20mm 范围内的圆形几何形状,从而形成具有相应内径的聚合物基材。此外,型芯 40 通常可由适于耐受浸涂工艺的各种材料制成,例如不锈钢、铜、铝、银、黄铜、镍、钛等。浸入聚合物溶液中的型芯 40 的长度可选受例如 50cm 长度的限制,这样确保了沿着型芯 40 的浸渍长度形成聚合物的均匀涂层,从而限制了在涂层工艺期间的重力效应。型芯 40 还可以由聚合物材料制成,所述聚合物材料是光滑的、坚固的,具有良好的尺寸稳定性,并且对于浸涂所用聚合物溶液具有化学耐受性,例如为含氟聚合物、聚缩醛、聚酯、聚酰胺、聚丙烯酸酯等。

[0051] 或者,型芯 40 可由形状记忆材料(诸如形状记忆聚合物 SMP 或形状记忆合金)形成,从而通过在浸渍期间在型芯 40 中产生均匀管状形式的临时形状来协助从型芯 40 取下基材 50。附加地和 / 或可选地,SMP 层可被用作浸涂基材 50 的层。在干燥后,基材 50 和型芯 40 可以经受 5 至 10℃ 的温度变化 $T > T_g$,从而促使在型芯 40 中产生小于 5% 的微小变形,以协助基材 50 的取出,并且 / 或者使 SMP 层分层,以进一步协助取出基材 50。型芯 40 可以由各种形状记忆合金(例如镍-钛)和各种 SMP 构成,所述 SMP 可以包括例如物理交联的聚合物或化学交联的聚合物等。物理交联的聚合物的实例可以包括,具有离子或介晶组分(mesogenic components)的聚酰胺,其通过预聚物方法制成。还可以使用的其他嵌段共聚物可以包括,例如聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)和聚氧乙烯(PEO)的嵌段共聚物、含有聚苯乙烯和聚(1,4-丁二烯)的嵌段共聚物、由聚(2-甲基-2-噁唑啉)和聚(四氢呋喃)制成的 ABA 型三嵌段共聚物等等。

[0052] 此外,型芯 40 可被制成其上形成有聚合物溶液的光滑表面。在其他变化方式中,型芯 40 可以限定被诸如聚四氟乙烯的材料涂布的表面,从而增强在其上形成的聚合物基材的取下。在其他变化方式中,型芯 40 可被配置以在其表面上(例如在整个长度上或者仅在其一部分表面上)限定任何个数的图案,这些图案可以在浸涂工艺期间被模制转印到经浸涂基材管的第一层涂层的内表面上。这些图案可以形成凸起或凹陷部分,以形成诸如棋盘格状图案、交叉阴影(cross-hatched)图案、多坑图案等的各种图案,在器械植入患者中(例如植入 3 至 9 个月)这些图案可以增强与周围组织的内皮化。

[0053] 型芯 40 浸入聚合物溶液 46 中的方向也可以在基材 50 的各层间发生变化或改变。在形成长度在例如 1cm 至 40cm 范围内或更长的基材时,可以将基材 50 从型芯 40 上取下,并以相反方向重新布置到型芯 40 上,然后继续浸渍工艺。或者,在浸渍工艺期间或之前,可以使型芯 40 相对于托臂 38 和 / 或聚合物溶液 46 成角度。

[0054] 这也可以通过利用图 2B 和 2C 中所示的浸渍装置以其他变化方式完成,从而每次浸渍在所形成基材 50 的整个长度上获得均匀的壁厚。例如,以第一浸渍方向形成 1 至 3 个

涂层后,可以采用与第一浸渍方向相反的第二方向(例如使型芯 40 与第一浸渍方向成至多 180°)浸渍型芯 40 从而在初始层上形成其他层。这在一个实例中通过使用一个或更多个连接型芯 40 和托臂 38 的所示枢转连接件 56、58 来实现。如图 2B 所示,为了涂布初始基材 50 层,所述一个或更多个连接件 56、58 可以使型芯 40 保持在相对于溶液 46 的第一垂直位置。然后,可以驱动连接件 56、58,从而使型芯 40 由其第一垂直位置重新装配至与该第一垂直位置相反的第二垂直位置,如图 2C 中的方向 59 所指明的。随着型芯 40 重新定位的完成,可以通过如下重新开始浸渍工艺:与型芯 40 和基材 50 一起浸渍整个连接装置。以这种方法,既不需要取出型芯,也不需要取出基材,从而减少了污染风险。连接件 56、58 可以包含任意个数的以机械方式或电动机械方式枢转的和/或旋转的结构,如本领域所知晓的。

[0055] 以不同方向浸渍型芯 40 和基材 50 还可以使被涂层从其近端到其远端具有均匀的厚度,从而有助于补偿在涂布工艺期间的重力效应。这些评价往往是说明性的,因而并不意欲以任何方式造成限定。连接件 56、58 上的任何过量的浸涂层可以通过将其破坏而简单地从型芯 40 中取下。交替的浸渍方向还导致聚合物交替取向,这样可以增强浸涂管状基材 50 在轴向方向上的拉伸强度。

[0056] 采用浸涂装置 30,可以选择一种或更多种高分子量生物相容性和/或可生物吸收性聚合物用于在型芯 40 上的成形。可被用于形成聚合物基材的聚合物实例可以包括,但不限于,聚乙烯、聚碳酸酯、聚酰胺、聚酯酰胺、聚醚醚酮、聚缩醛、聚缩酮、聚氨酯、聚烯烃或聚对苯二甲酸乙二醇酯,和可降解聚合物,例如聚丙交酯(PLA),包括聚-L-丙交酯(PLLA)、聚(DL-丙交酯)、聚乙交酯(PGA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)或聚己内酯、己内酯、聚二氧杂环己酮、聚酸酐、聚原碳酸酯、聚磷腈、壳质、壳聚糖、聚(氨基酸)和聚原酯、及其共聚物、三元共聚物、组合和混合物。

[0057] 适当聚合物的其他实例可以包括合成聚合物,例如低聚物、均聚物和共聚物,丙烯酸类,诸如由如下聚合而成的那些聚合物:丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酰胺、乙基丙烯酰胺;乙烯类,诸如苯乙烯、氯乙烯、乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、醋酸乙烯酯;由乙烯、丙烯和四氟乙烯形成的聚合物。其他实例可以包括尼龙,诸如聚己内酰胺、聚月桂基内酰胺、聚六亚甲基己二酰胺、聚六亚甲基十二烷基二酰胺,还包括聚氨酯、聚碳酸酯、聚酰胺、聚砜、聚(对苯二甲酸乙二醇酯)、聚乳酸、聚乙醇酸、聚二甲基硅氧烷和聚醚酮。

[0058] 可用于浸涂工艺的可生物降解聚合物的实例是,聚丙交酯(PLA),聚乙交酯(PGA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚(ϵ -己内酯)、聚二氧杂环己酮、聚酸酐、三亚甲基碳酸酯、聚(β -羟基丁酸酯)、聚(γ -谷氨酸乙酯)、聚(DTH 亚氨基碳酸酯)、聚(双酚 A 亚氨基碳酸酯)、聚(原酯)、聚氰基丙烯酸酯和聚磷腈、及其共聚物、三元共聚物、组合和混合物。还具有大量由天然原料衍生的可生物降解聚合物,诸如经修饰的多糖(纤维素、壳质、壳聚糖、右旋糖苷)或经修饰的蛋白质(纤维蛋白、酪蛋白)。

[0059] 适当聚合物的其他实例可以包括合成聚合物,例如低聚物、均聚物和共聚物,丙烯酸类,诸如由如下聚合而成的那些聚合物:丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酰胺、乙基丙烯酰胺;乙烯类,诸如苯乙烯、氯乙烯、乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、醋酸乙

烯酯；由乙烯、丙烯和四氟乙烯形成的聚合物。其他实例可以包括尼龙，诸如聚己内酰胺、聚月桂基内酰胺、聚六亚甲基己二酰胺、聚六亚甲基十二烷基二酰胺，还包括聚氨酯、聚碳酸酯、聚酰胺、聚砜、聚（对苯二甲酸乙二醇酯）、聚缩醛、聚缩酮、聚二甲基硅氧烷和聚醚酮。

[0060] 可被用于形成基材的这些聚合物实例并非意欲限制或穷举，仅意欲说明可以使用的可能聚合物。因为可以形成具有一层或更多层（彼此重叠）的基材，所以基材可被形成具有第一层的第一聚合物、第二层的第二聚合物等等，这取决于所需基材的结构和性质。因此，根据要在基材上形成的所需层，可以将各种溶液和容器在浸涂操作期间置于型芯 40 之下，从而可将型芯 40 顺序浸入适当的聚合物溶液中。

[0061] 根据需要的所形成基材的壁厚，可以将型芯 40 浸入适当的溶液中，这由型芯 40 的浸渍次数、在溶液中每次浸渍的持续时间以及每次浸渍之间的延迟时间或者浸渍之间的干燥或固化时间来决定。此外，还可以将诸如型芯 40 进入聚合物溶液的浸入速度和 / 或离开聚合物溶液的抽取速度的参数控制在例如 5mm/min 至 1000mm/min 的范围内。与挤出的聚合物基材相比，经由浸涂工艺形成可以导致聚合物基材具有一半的壁厚，同时基材保持增加的强度水平。例如，为了形成壁厚例如 200 μm 的基材（由多层聚乳酸的构成），可以将型芯 40 浸入聚合物溶液中例如 2 至 20 次，其中浸渍时间在例如 15 秒（或更短）至 240 分钟（或更长）的范围内。此外，基材和型芯 40 在每次浸渍之间可选被干燥或固化一段时间，在例如 15 秒（或更短）至 60 分钟（或更长）的范围内。这些数值意欲说明，并非意欲以任何方式进行限制。

[0062] 除了利用分子量相对较高的材料以外，为了进一步提高材料的延展性可以考虑的另一参数是其结晶度，结晶度至聚合物中的结构有序程度。上述聚合物可以包含结晶区和非晶区的混合物，其中降低聚合物中结晶区的百分率可以进一步提高材料的延展性。可以将不仅具有相对高分子量而且具有相对低结晶百分率的聚合物材料用在本文所述方法中，以形成所需要的管状基材。

[0063] 下表 1 示出了各种聚合物材料（例如 PLLA IV 8.28 和 PDLLA 96/4）的实例，来说明材料的分子量及其各自结晶百分率的比较关系。还给出了玻璃化转变温度 T_g ，以及熔融温度 T_m 。示出了 PLLA IV 8.28 实例，表明原料树脂和管子形式具有相同的分子量 M_w ， 1.70×10^6 克 /mol。然而，PLLA IV 8.28 树脂的结晶百分率为 61.90%，而相应管子形式为 38.40%。同样对于 PDLLA 96/4，树脂形式和管子形式都具有 9.80×10^5 克 /mol 的分子量 M_w ，然而结晶百分率分别为 46.20% 和 20.90%。

[0064] 表 1. 各种聚合物材料及其各自的结晶百分率

[0065]

材料	T _g (°C)	T _m (°C)	结晶度 (%)	M _w (克 / mol)
PLLA IV8.28 树脂	72.5	186.4	61.90%	1.70 x 10 ⁶
PLLA IV8.28 管子	73.3	176.3	38.40%	1.70 x 10 ⁶
PDLLA 96/4 树脂	61.8	155.9	46.20%	9.80 x 10 ⁵
PDLLA 96/4 管子	60.3	146.9	20.90%	9.80 x 10 ⁵

[0066] 当通过本文所述方法浸涂树脂以形成管状基材时,干燥过程以及加工步骤帮助聚合物从原料到整个加工至基材和支架的形成都保持相对高的分子量。此外,干燥工艺特别利于形成所需结晶百分率,如上所述。此外,每层以及整个结构中的分子量和结晶百分率(它们限定基材的强度)都是均匀的,从而产生了具有各向同性性质的基材。

[0067] 所得基材以及由该基材形成的支架通常在所有方向上都具有等同的强度。例如,所得支架可以显示与该支架的轴向强度或切向强度相同的径向强度。这个特点允许基材和支架能应付在任意角度由周围组织所赋予的负荷。这在诸如下肢股浅动脉(SFA)的外周脉管中可能是特别需要的,其中植入支架需要能够抵抗复杂的、多轴向的负荷条件。因为管状聚合物结构中的强度通常是有方向的并且在支架的情况下,所以径向强度通常高于轴向和切向方向的相对强度。因此,起始聚合物分子量的保持帮助支架在所有方向都具有等同的强度。

[0068] 各向同性性质不能通过诸如注塑、挤出和吹塑的工艺实现。注塑和挤出工艺引起轴向强度,而吹塑工艺引起周向取向。结果,利用这些工艺制造的支架具有优先的轴向取向强度。在一些支架设计中,各向同性材料的特性是有利的,因为这种材料的变形更加可以预期并且由这种基材产生的假体(prosthesis)在负荷条件下具有更均匀的应力分布。

[0069] 除了材料的结晶度以外,各次浸渍间的浸渍时间以及干燥时间可以是相同的,或者它们可以通过所得基材的所需性质来确定发生变化。此外,在各次浸渍之间或在最终浸渍之后,可以将基材置于烘箱中或在环境温度下干燥,从而获得预定的晶体水平(例如20%至40%)和非晶聚合物结构水平(例如60%至80%)。在浸涂工艺期间,彼此重叠的各层彼此紧密粘附并且各聚合物的机械性质在各层中得以保持,而对所用聚合物的分子量没有限制。浸涂工艺还允许操作员来控制管状结构的分子量和结晶度,这些管状结构是所得假体的基础。根据所选择的分子量和结晶度组合,所得假体能够提供较高径向强度(例如,在20%压缩下10N/cm长度),能够抵抗相当大的应变而未断裂(例如150%应变),并且在生理学条件下能够显示较长的疲劳寿命(例如在径向脉冲负荷下1千万次循环)。

[0070] 材料干燥条件的改变也可以被控制,从而实现所需材料参数。聚合物可以在各个

聚合物的玻璃化转变温度下或者在高于各个聚合物的玻璃化转变温度（例如比玻璃化转变温度 T_g 高 10 至 20°C）下进行干燥，以从聚合物中有效去除任意残留的溶剂，从而达到小于 100ppm（例如介于 20 至 100ppm）的残余水平。干燥时，聚合物基材的布置是可被控制以影响管子参数（诸如几何形状）的另一因素。例如，可以将聚合物基材保持在干燥位置，使得该基材管保持相对于地面垂直，从而该管的同心度得以保持。如上所述，聚合物管子可以在烘箱中在玻璃化转变温度下或者在高于玻璃化转变温度下干燥一段时间，例如从 10 天至 30 天或更长。然而，干燥时间长（例如大于 40 天）可能导致聚合物材料热降解。

[0071] 附加地和 / 或可选地，在基材的干燥期间可能在聚合物中引起形状记忆效应。例如，可以在聚合物管件中引起形状记忆效应，从而以浸涂工艺期间形成的直径设定管子形状。这个例子是通过如下形成聚合物管子：以 5mm 的外径进行本文所述的浸涂工艺，然后使基材经受比其玻璃化转变温度 T_g 要高的温度。在升高的温度下，基材可以被拉长，例如长度从 5cm 至 7cm；而其外径由 5mm 缩小至 3mm。当然，这些实例仅仅是说明性的，初始直径通常可以在例如 3mm 至 10mm 的范围内，减小的直径通常在例如 1.5mm 至 5mm 的范围内，只要减小的直径小于初始直径即可。

[0072] 一旦被拉长了并且直径缩小了，就可以进行淬火或冷却使基材的温度低于 T_g 水平，例如比其 T_g 低约 20°C，从而使聚合物基材转变回玻璃态。这有效地使基材的初始直径具有自膨胀的形状记忆效应。当使这种管子（或由管状基材形成的支架）压缩或膨胀至更小或更大直径，然后暴露于升高的温度时，随着时间该管子（或支架）可以回复其初始 5mm 直径。这种后加工还可用于使基材在诸如激光切割（例如当形成用于植入患者的支架或其他器械时）的工艺后发生自膨胀，这种激光切割工艺中，基材管子通常被加热至其玻璃化转变温度 T_g 。

[0073] 具有多层的基材的实例表示在图 3A 和 3B 中，其示出了沿着型芯 40 形成的多层聚合物基材的一部分和所得基材的实例的局部剖视侧视图。可以沿着型芯 40 形成基材 50 中由第一聚合物（例如聚（1-丙交酯））形成的第一层 60。在第一层 60 形成后，可选的聚合物（例如聚（L-丙交酯-共-乙交酯））的第二层 62 可以形成在第一层 60 上。另一可选的聚合物（例如聚（D,L-丙交酯-共-乙交酯））的第三层 64 可以形成在第二层 62 上，从而形成限定内腔 66 的所得基材，该基材可被进一步加工形成任意器械，诸如支架。各层中的一层或更多层可被形成以特定速率降解或者洗脱任意药物或试剂。

[0074] 这个实例表示在图 3C 的剖视端视图中，其示出了如上所述具有三层 60、62、64（彼此叠加）的示例性基材。在这个实例中，第一层 60 可以具有分子量 M_{n1} ，第二层 62 可以具有分子量 M_{n2} ，第三层 64 可以具有分子量 M_{n3} 。可以形成由该管子制造的支架，使得相对分子量为 $M_{n1} > M_{n2} > M_{n3}$ ，从而沿着管子的厚度实现优先的层-层降解，其中该支架当在患者体内铺展时降解从内部第一层 60 开始，最终降解到中间第二层 62，最后到外部第三层 64。或者，可以这样制造支架，其中相对分子量是 $M_{n1} < M_{n2} < M_{n3}$ ，从而实现从外部第三层 64 开始并向着内部第一层 60 降解的层-层降解。这个实例意欲说明，少于三层或多于三层都可用在其他实例中。附加地，如果需要，各层的分子量在其他实例中也可以变化，从而使降解速率沿着不同层发生变化。

[0075] 例如，还可以设计不同层的分子量，例如当外部第一层（具有最低的分子量 M_{n1} ）降解至某一水平时，形成了大量低聚物或单体，并且由于这些低分子量降解产物扩散到各层

中而使各层的降解速率加速。通过选择用于形成这个外部层组合物的不同聚合物,可以设计引起其他层发生上述加速降解所需要的时间。例如,任意层(诸如外部层或内部层)可以是 50% PLA/50% PGA 的共聚物,其中 PGA 的降解速率比 PLA 的降解速率更快。因此,由这种共聚物形成的层可以使 PGA 降解得比 PLA 更快,这返回来促进了 PLA 本身的降解。可供选择地或附加地,一个层诸如外部层可由上述共聚物形成,其中外部层中 PGA 的降解不仅可以加速外部层,也可以加速内部层。还可以实现其他变化,这取决于所需降解速率和不同层间的降解次序。

[0076] 此外,各层中的任意一层或多层可被形成以赋予基材 50 特定的机械性质,结果所得基材 50 的复合机械性质可被具体调节或设计。此外,尽管在该实施例中表示三层,但是可以使用任意个数的层,这取决于基材 50 的所需机械性质。

[0077] 此外,在形成聚合物基材时多层可以彼此重叠,所以基材中的指定各层可被指定用于特殊功能。例如,在被用于制造聚合物支架的基材中,可以将一层或更多层设计为承重层,从而为支架提供结构完整性;同时其他各层可被分配用于药物加载或洗脱。那些被指定用于结构支撑的各层可以由高分子量聚合物(例如 PLLA 或本文所述的任意其他适当聚合物)形成,从而通过省略任何药物来提供高强度,这是因为某些药物试剂可以不利地影响聚合物的机械性质。那些被指定用于药物加载的各层可以置于结构层之中、之上或之间。

[0078] 利用层特异性基材的例子可以包括,结合一个或更多个可被用于减少与假体内层的血液反应(诸如血栓形成)风险的生物有益层。具有代表性的生物有益材料包括,但不限于,聚醚(诸如聚(乙二醇)),共聚(醚-酯)(例如 PEO/PLA),聚亚烷基氧(诸如聚(亚乙基氧)、聚(亚丙基氧)),聚(醚酯),聚草酸亚烷基酯,聚磷腈,磷酰胆碱,胆碱,聚(阿司匹林),下述单体的聚合物和共聚物:含羟基单体,诸如甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)、甲基丙烯酸羟丙酯(HPMA)、羟丙基甲基丙烯酸酯,聚(乙二醇)丙烯酸酯(PEGA)、PEG 甲基丙烯酸酯、2-甲基丙烯酰氧乙基磷酰胆碱(MPC)和 N-乙烯基吡咯烷酮(VP),含有羧酸的单体,诸如甲基丙烯酸(MA)、丙烯酸(AA),烷氧基甲基丙烯酸酯,烷氧基丙烯酸酯和 3-三甲基硅烷基丙基甲基丙烯酸酯(TMSPMA),聚(苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯)-PEG(SIS-PEG),聚苯乙烯-PEG,聚丁二烯-PEG,聚己内酯-PEG(PCL-PEG),PLA-PEG,聚(甲基丙烯酸甲酯)-PEG(PMMA-PEG),聚二甲基硅氧烷-共-PEG(PDMS-PEG),聚(偏氟乙烯)-PEG(PVDF-PEG),PLURONIC™ 表面活性剂(聚亚丙基氧-共-聚乙二醇),聚(四亚甲基二醇),羟基官能聚(乙烯基吡咯烷酮),诸如纤维蛋白、纤维蛋白原、纤维素、淀粉、胶原蛋白、葡聚糖、糊精、透明质酸的分子,透明质酸的片段和衍生物,肝素,肝素的片段和衍生物,葡糖苷聚糖(GAG),GAG 衍生物,多糖,弹性蛋白,壳聚糖,海藻酸,硅酮, PolyActive,及其组合。在一些实施方式中,本文所述涂层可以不包括上述聚合物中任何一种。术语 PolyActive 指具有柔性聚(乙二醇)和聚(对苯二甲酸丁二醇酯)片段的嵌段共聚物(PEGT/PBT)。PolyActive 意欲包括具有 PEG 和 PBT 片段的 AB、ABA、BAB 共聚物(例如聚(乙二醇)-嵌段-聚(对苯二甲酸丁二醇酯)-嵌段-聚(乙二醇)(PEG-PBT-PEG))。

[0079] 在另一变化方式中,生物有益材料可以是聚醚,诸如聚(乙二醇)(PEG)或聚亚烷基氧。可被用于吸引内皮细胞的生物有益聚合物还被涂作这个第一层。这些聚合物,诸如 NO 生成聚合物,可以利用如下策略合成:(1) 分散非共价结合小分子,其中二醇二氮烯鎓(diazeniumdiolate)基连接到小分子量化合物中的胺上;(2) 使二醇二氮烯鎓基共价

结合到悬挂的聚合物侧链上；和（3）使二醇二氮烯鎓基直接共价结合到聚合物主链上。上述聚合物可以使用二乙基胺（DEA/N2O2）和二醇二氮烯鎓化的精胺作为混入聚（乙二醇）（PEG）和聚己内酯中的非共价结合物质，将二亚丙基三胺接枝到多糖上，并且通过用 NO 处理聚乙烯亚胺（PEI），从而形成直接共价连接到聚合物主链上的二醇二氮烯鎓 NO 供体，以及 4）已经被用于开发释放 NO 聚合物的 NO- 供体为 S- 亚硝基硫醇（RSNO）（Frost et al., Biomaterials, 2005, 26(14), 第 1685 页）。

[0080] 在另一实例中，相对高分子量 PLLA 的“骨架”层，即向假体提供结构强度的那层，可以与一层或更多层其他类型的聚合物材料层耦合，所述其他类型的聚合物材料诸如为聚-ε-己内酯（PCL）或 PCL 共聚物。骨架层可以提供强度，而 PCL 层向假体提供总体延展性。各层的组合会提供具有高强度和延展性的结构。当然，各种材料也可以进行其他组合，这取决于所需要得到的特性。例如，另一实例可以包括这样的假体，这种假体具有由 PCL 或其他弹性聚合物制成的具有相对高摩擦系数的内层。在这种假体被最终压接在血管内输送气球上的情况下，这个相对高摩擦的内层可以防止或抑制假体相对充气球横向移动，从而增强了在输送器械上的支架保持性。

[0081] 附加地，可以在各层中加载有不同药物的多层。由多层的药物释放方式和速率至少部分取决于基材材料的降解速率。例如，相对快速降解的聚合物可以使它们的药物以逐层释放，因为每个连续层会降解以使邻近的下层暴露。在其他变化方式中，药物释放通常可以经由扩散和降解的组合由多层基质中发生。在一个实例中，在植入后，第一层可以例如在头 30 至 40 天洗脱第一药物。一旦第一层已经耗尽或降解了，如果需要，那么具有第二药物的下部第二层接下来可以释放这种药物 30 至 40 天等。在图 3B 的实例中，对于由基材 50 制造的支架（或其他可植入器械），层 64 可以包含第一药物用于释放，而层 62 可以包含第二药物用于在层 64 耗尽或降解后释放。下层 60 可以省略任何药物试剂，从而为整个结构提供未受损害的结构支撑。

[0082] 在其他实例中，并非使各连续层洗脱各自的药物，而是各层 62, 64（还可选层 60）可以经由扩散和降解的组合同时或以不同速率洗脱各自的药物。尽管在该实施例中表示三层，但是可以使用具有任何适用组合药物的任意层来输送。此外，每种药物由各层的释放动力学可以通过改变含药层的配方以各种方式发生变化。

[0083] 可以加载到基材 50 的某些层中的药物或试剂的例子可以包括一种或多种抗增生试剂、抗肿瘤试剂、抗原试剂、抗炎试剂、抗再狭窄试剂。治疗试剂还可以包括抗脂质试剂、抗分裂试剂、金属蛋白酶抑制剂和抗硬化试剂。治疗试剂还可以包括多肽、酶、射线同位素或用于各种治疗选择的试剂。这个药物或试剂列表是说明性的，但并不意欲限制。

[0084] 类似地，某些其他层可以加载不透辐射物质，诸如铂、金等，以使支架在成像设备（诸如荧光成像）下可见。不透辐射物质（如钨、铂、金等）可以与聚合物溶液混合并被浸涂到基材上，结果不透辐射物质在基材上形成亚微米厚的薄层。不透辐射的物质由此可被包埋在会在降解的最终阶段中降解的层中，或者被包埋在结构层中以便支架在植入器械完全降解或损失其机械强度之前的使用寿命内在成像设备下可见。不透辐射的标记层还可以被浸涂在基材 50 的一端或两端，例如从各端起至多 0.5mm。此外，当要沿着基材 50 长度的任何部分形成任意形式的不透辐射物质时，可以沿着基质 50 中近端与远端之间的一部分通过旋转型芯 40 以径向方向喷涂或浇铸不透辐射物质。具有不透辐射标记物的聚合物环

也可以形成作为基材 50 结构的一部分。

[0085] 在机械性质延展性和保持性的实验实例中,得到 IV 8.4 的 PLLA (高分子量),并且利用本文所述的浸涂工艺制造管状基材。样品被形成具有 5mm 的直径和 200 μm 的壁厚度,并且由 6 层 PLLA 8.4 构成。型芯浸渍到聚合物溶液中 6 次,然后将基材在烘箱中干燥并固化,从而得到 60% 的结晶结构。使管状基材的至少两个样品进行拉伸测试,由应力-应变测试得到应力-应变图 70,如图 4A 所示。

[0086] 如图 70 所示, PLLA 8.4 的第一个样品产生具有塑性失效区域 76 的应力-应变曲线 72,其中,失效前,应变百分率在相对恒定的应力值下增加,这表明良好的样品延展度。 PLLA 8.4 的第二样品也产生具有相对较大塑性失效区域 78 的应力应变曲线 74,这也表明良好的样品延展度。

[0087] 聚合物支架以及由这种基材制成的其他可植入器械因此可以保留来自浸涂聚合物材料材料性质。例如,所得支架可以具有如下机械性质:在径向、扭转方向和 / 或轴向方向具有相对高的延展百分率。这个的实例是这样的支架,该支架当被置于外部负荷下能够经历 5% 至 70% 的直径减小,而没有任何塑性变形。上述支架在 20% 变形下还显示例如 0.1N 至 5N/cm 长度的高径向强度。这种支架也可被构造成当被暴露于正常体温下时自膨胀。

[0088] 支架还可以显示其他特有的机械性质,这些机械性质与如本文所述形成的基材诸如高延展性和高强度的聚合物基材相一致。这种基材 (以及加工成的支架) 可以显示额外的特性,诸如当被置于压缩负荷下时直径的减小百分率介于 5% 至 70% 之间,而没有断裂形成;以及当被置于轴向负荷下时轴向长度的减小百分率介于 10% 至 50% 之间,而没有断裂形成。由于相对高的延展性,所以基材或支架还适于围绕约 1cm 曲率半径弯曲至多 180°,而没有断裂形成或失效。此外,支架当在脉管中铺展时还可以例如通过可膨胀血管内气球膨胀至多 5% 至 80% 以恢复直径,而没有断裂形成或失效。

[0089] 这些数值意欲说明可以如何配置聚合物管状基材和所得支架以得到具有某些机械性质的器械的实例。此外,根据所需结构,还可以通过如下针对各种结构定位件在患者体内的特殊要求设计某些管子和支架:改变聚合物和 / 或其聚物共混物,以调节诸如强度、延展性、降解速率等的各种性质。

[0090] 图 4B 表示采用其他聚合物由应力-应变测试得到的其他结果图 71。 PLLA 8.28 的样品利用本文所述方法形成,并进行测试,从而形成具有失效点 73' 的应力-应变曲线 73。还形成 PLLA 8.28 的其他样品并对其进行测试,各样品具有额外的 BaSO_4 层,从而使管状基材具有不透射线性。具有 BaSO_4 层的第一个 PLLA 8.28 样品产生具有失效点 77' 的应力-应变曲线 77。具有 BaSO_4 层的第二个 PLLA 8.28 样品也产生具有失效点 79' 的应力-应变曲线 79,这表明较之第一个样品采用略微较高的拉伸应力水平拉伸应变更大。具有 BaSO_4 层的第三个 PLLA 8.28 样品产生具有失效点 81' 的应力-应变曲线 81,其也大于第二个样品的拉伸应变,但未明显高于所述拉伸应力水平。包含 BaSO_4 因此可以改善聚合物基材的弹性模量值。 PLLA 8.28 的样品在材料失效时通常具有 100N 至 300N 的负荷,这产生了 1000 至 30000MPa 的弹性模量值以及在失效时产生 10% 至 300% 的伸长百分率。

[0091] 还形成 96/4PDLLA 的样品并对其进行测试,从而产生具有失效点 75' 的应力-应变曲线 75,这显示相对较低百分率的伸长特性,即脆性断裂。失效时所得负荷为 100N 至 300N,

其中弹性模量介于 1000 至 3000MPa 之间,这与 PLLA 8.28 样品类似。但是,失效时的伸长百分率介于 10%至 40%之间。

[0092] 在延展性和机械性质保持性的另一实验实例中,得到 IV 8.28 的 PLLA(高分子量),并且利用本文所述的浸涂工艺制造管状基材。样品被形成具有 5mm 的直径和 200 μ m 的壁厚度,并且由 8 层 PLLA 8.28 构成。型芯浸渍到聚合物溶液中 8 次,然后将基材在烘箱中干燥或固化,从而得到 20%至 35%的结晶结构。使管状基材的至少四个样品进行拉伸测试,由应力-应变测试得到应力-应变图 91,如图 4C 所示。以下表 2 表示所得到的四个样品的应力-应变参数以及平均结果 (Avg.) 和偏差值 (Dev.)。

[0093] 表 2. PLLA 8.28 的应力-应变结果

[0094]

No	OD (mm)	壁厚 (mm)	屈服时的拉伸 应力 (MPa)	屈服时的拉伸 应变(%)	断裂时的拉伸 负荷 (MPa)	断裂时的拉伸 应力 (MPa)	断裂时的拉伸 应变(%)	模量 E (MPa)
1	5.10	0.178	79.31	3.66	200.94	73.00	112.49	2696.00
2	5.09	0.175	81.70	3.61	208.84	77.29	105.71	2786.56
3	5.09	0.175	81.06	3.69	208.58	77.19	122.53	2692.60
4	5.10	0.177	80.62	3.73	202.93	74.09	97.21	2660.43
Avg	5.10	0.176	80.67	3.67	205.32	75.39	109.48	2708.90
Dev	0.01	0.002	1.01	0.05	4.00	2.18	10.71	54.20

[0095] PLLA 8.28 的样品当被置于 73 至 77MPa 的应力负荷下在失效时通常导致 97%至 123%的伸长百分率。如图 4C 的图表所示,PLLA 8.28 的第一个样品(表 2 中的样品 no. 1)产生具有塑性失效区 93' 的应力应变曲线 93,其中失效前应变百分率在相对恒定的应力值下增加,这表明了良好的样品延展度。PLLA 8.28 的第二个样品(表 2 中的样品 no. 2)也产生具有相对较小塑性失效区 95' 的应力-应变曲线 95,这也表明了良好的样品延展度。还示出了具有其他样品(表 2 中的样品 no. 3 和 no. 4),这些样品具有相应的应力-应变曲线 97,99 和以及它们相应的塑性失效区 97',99'。

[0096] 图 4D 表示经由本文所述方法形成有多层浸涂层的 PLLA 8.28 基材 83 的详细端视图的例子,该图在扫描电子显微镜下观测。这个变化具有掺入基材中的 BaSO₄ 层 85。如上所述,可选将一层或更多层 BaSO₄ 掺入基材 83 中,从而改善所形成基材的弹性模量,并且提供不透射线性。此外,彼此重叠的各层在本文所述浸渍工艺期间由于干燥工艺而熔合形成单一的内聚层而非多个单层。这导致一元结构,从而进一步防止或者抑制在各单层之间出现分层。

[0097] 图 5A 和 5B 表示在拉伸测试系统 80 上进行应力-应变测试的样品之一的透视图。聚合物基材样品 86 如上所述被形成在型芯上从而形成管状结构,并被固定到测试平台 82、

84。随着测试平台 82、84 施加拉伸负荷,基材样品 86 被拉伸直到失效。被拉伸的伸长区域 88 显示相对高的伸长百分率,这表明与挤出聚合物基材相比塑性变形相对较高。因为经由上述浸涂形成的聚合物基材的直径通过塑性变形可能会减小而不会失效,所以可以由单一直径的基材管子制造若干不同的支架直径。

[0098] 浸涂可被用来使各层间取向(例如通过浸入导致线性取向;通过旋转型芯导致径向取向等等),从而进一步增强所形成基材的机械性质。因为径向强度是支架设计的必要属性,所以可以对所形成的基材进行后处理以赋予上述属性。通常,聚合物支架存在具有相对较厚的壁以补偿径向强度不足的问题,这反过来降低了柔韧性,阻碍了通行(navigation)并且在植入之后即刻减小了动脉内腔面积。后处理也可以帮助防止材料蠕变和回缩(蠕变是,在应力下、通常在高温下,在样品上发生的时间依赖性永久变形),这些通常都是与聚合物支架相关的问题。通过使用在例如 259,000g/mol 至 2,120,000g/mol 范围内的相对高分子量并且控制诸如速度和温度的浸渍参数以及干燥条件,浸渍的基材将具有如下所需性质:(1) 高径向强度;(2) 延展性;(3) 韧性;和(4) 各向同性。

[0099] 为了进一步增强聚合物基材的径向强度或周向强度,可以在浸涂步骤完成之后(或接近完成)之后对基材应用多个额外工艺。非晶形或部分非晶形聚合物当通过特定温度(被称为玻璃化转变温度 T_g) 变化时通常经历由柔韧的、弹性状态(在较高温度下)到易碎的玻璃态(在较低温度下)的变化。对于特定聚合物而言,玻璃化转变温度将变化,这取决于侧链的尺寸和柔性,以及主链连接键的柔韧性和结合到聚合物主链上的官能团的尺寸。低于 T_g ,聚合物将保持一些柔韧性并且可以变形成新的形状。然而,当聚合物变形时温度比 T_g 低得越多,使其成型所需要的作用力就越大。

[0100] 此外,当聚合物处于玻璃化转变温度时,可以控制其分子结构,从而以所需方向形成取向。诱导聚合物链排列或取向会改善该材料的机械性质和行为。在聚合物处于柔顺的、弹性状态时,通常通过施加作用力来赋予分子取向。在引起充分取向之后,降低聚合物的温度以防取向的反转、消失。

[0101] 在一个实例中,可以将聚合物基材加热至等于或高于该聚合物 T_g 的温度,从而提高该基材的整个长度或所选择部分的温度。例如,对于由 PLLA 制造的基材而言,可以将该基材加热至 60 至 70°C 的温度。一旦基材已经达到足够高的温度结果足够多的其分子已经发生移动,就可以在基材内部或者沿着部分基材施加作用力长达固定增加的直径所必需的时间段,从而使其直径由第一直径 D_1 增大至第二增大直径 D_2 。在这个固定时间段内,作用力的施加引起在圆周方向上的分子取向,以使聚合物链的分子取向排列,从而增强了其机械性质。然后,重新成形的基材可以例如通过将管子通过冷环境(通常为干燥空气或惰性气体)来冷却至通常低于 T_g 的较低温度,从而保持直径 D_2 下的形状并且防止分子取向消失。

[0102] 对基材施加的作用力可由大量不同的方法产生。一种方法是利用置于基材中的可膨胀压力容器。另一种方法是通过编织结构,例如由超弹性体或形状记忆合金(如 NiTi 合金)制成的编织物,以增大尺寸并且对基材的内表面施加所需程度的作用力。

[0103] 另一种方法可以通过在基材内腔中应用加压的惰性气体(诸如氮气)来施加膨胀作用力,如图 6 所示,从而在基材中赋予周向取向。可以将完整的基材(例如浇铸圆筒 94)置于内径比该浇铸圆筒 94 要大的成型管 90 内。成型管 90 可由玻璃、高抛光金属或聚合物制造。此外,可以制造具有紧密公差的成型管 90,从而允许对浇铸圆筒 94 进行精密定径。

[0104] 将浇铸圆筒 94 的末端或末梢部分夹紧 96 或以其他方式闭合,然后将压力源连接到该浇铸圆筒 94 的近端 98。整个装置可被置于会向浇铸圆筒 94 的一段或者向浇铸圆筒 94 的一部分施加热量 104 的喷嘴 102 上方。可以将加压的惰性气体 100 (例如被加压至 10 至 400psi) 引入浇铸圆筒 94 中,从而使其直径 (例如 2mm) 增大至成型管 90 的内径 (例如 4mm)。浇铸圆筒 94 的直径增加因而可以使浇铸圆筒 94 的分子取向重新排列,从而使其径向强度增加,并且在浇铸圆筒 94 中赋予周向取向。部分 92 以夸张的方式表示了浇铸圆筒 94 相对于成型管 90 的内表面的径向膨胀,从而说明径向膨胀和周向强度的获得。在直径增大之后,可以如上所述冷却浇铸圆筒 94。

[0105] 一旦基材已经形成并且其直径被减小至较小的第二直径,就可以如上所述加工支架。或者,支架可以在初次形成之后由基材进行加工。然后支架本身的直径可被减小至第二减小直径。

[0106] 在任一种情况下,一旦支架已被形成其第二减小直径,就可以将该支架输送至患者脉管内的目标场所。输送可以利用已知技术采用布置在例如用于血管内输送的充气气球上具有减小的第二输送直径的支架在血管内实现。一旦充气导管和支架已经邻近脉管的目标区域,那么就可以使支架开始膨胀至与脉管的内表面接触。

[0107] 随着支架以大于所述第二输送直径的第三直径膨胀至与脉管壁接触,就可以将充气气球从支架中取出。随着预定的时间段和给定的支架的结构特征,该支架然后还可以进一步膨胀至与脉管壁接触,从而确保布置和定位。

[0108] 因为诸如 PLLA 的热塑性聚合物当被加热至通常变软,所以浇铸圆筒 94 或一部分浇铸圆筒 94 可以在惰性环境 (例如氮气环境) 中被加热,从而使其降解最小化。

[0109] 后加工浇铸圆筒 110 的另一种方法可以在用于在形成的基材上引起周向取向的图 8 实例中见到。如图所示,具有浇铸圆筒 110 的型芯 112 在浸涂后立即被重新定向为水平位置,然后使聚合物固化。可以如旋转运动 116 所示以预定速度例如 1 至 300rpm 旋转型芯,同时利用喷嘴 102 加热该圆筒 110。型芯 112 还可选通过装置 30 的马达 48 旋转,从而发生如图 2 所示的旋转运动 54。型芯 112 还可以沿着线性方向 114 移动,以加热圆筒的一段或者一段中的一部分。如上所述,这种后加工可以在惰性环境中完成。

[0110] 在其他变化方式中,型芯本身被制造成除圆筒形状之外的其他结构,从而将这些结构直接赋予在其上形成的基材上。实例表示在图 8 的侧视图中,其表示由细长的主支撑构件 113 (根据需要,具有圆形、椭圆形或任意其他横截面积) 以及以一定角度从主支撑构件 113 突出的第二分支支撑构件 115 组成的双叉“y”形型芯 111。型芯 111 可被制造成单个的整体件,或者由若干单独部分制造,这些单独部分可被组装和拆分 (de-assemble),以协助制造基材或者将形成的基材从型芯 111 取出。可以利用多方向浸渍工艺 (诸如在旋转的同时三维浸渍) 以及多方向固化 (诸如在旋转的同时三维固化) 来形成并保持基材在型芯 111 的长段上的均匀壁厚,从而形成完整的、均匀的双叉基材、以及随后形成双叉支架骨架。

[0111] 另一个变化方式表示在图 9 的侧视图中,其表示具有细长的主支撑构件 117 的双叉“Y”形型芯 111',该主支撑构件 117 以分叉形式分成至少两个第二分支支撑构件 119、121,这些分支支撑构件彼此之间以及相对于主支撑构件 117 形成角度。上述型芯 111' 可由单个的整体件形成,或者由单独部分形成,这些单独部分彼此连接,从而形成基材或者从

型芯 111' 取出基材。

[0112] 另一个变化方式表示在图 10 的侧视图中,其表示具有主支撑构件 123 以及相对于主支撑构件 123 以一定角度伸出的凸起 125 的型芯。凸起 125 可以刚刚伸出超过支撑构件 123,从而形成具有围绕凸起 125 形成的入口的基材和支架骨架。所形成的具有上述入口的支架通常用于通向从主脉管延伸的侧分支脉管。

[0113] 在如图 11 所示用于直接形成具有另一结构的基材(和支架骨架)的另一变化方式中,可以利用具有细长体的锥形型芯 127(其由窄端 129 至宽端 131 渐变),接着形成锥形支架假体,这种锥形支架假体可以沿着脉管植入,这样渐变是为了防止脉管的过度拉伸并且使任何损失最小化。如果需要,可以沿着型芯 127 调节渐变的长度和角度,从而形成适于特定解剖的基材。另一变化方式包括,如本文所述将金属支架(诸如不锈钢或 Nitinol 支架)浸涂到聚合物溶液中,其中该溶液掺有一种或更多种药物或不透射线试剂,诸如 Pt/Ir、金、或钨等。聚合物涂层可被用于输送或洗脱药物,或者该涂层可被用于增强支架的不透射线性,同时被涂支架能够通过其金属结构而保持径向作用力。

[0114] 如上所述,用于基材和支架制造的另一个方法是形成如图 12 的侧视图中所示具有可变壁厚的基材。在这个变化方式中,可以利用具有一个或更多个直径或表面特征的浸渍型芯 133。直径或特征的变化可以通过如下产生:沿着型芯 133 的表面形成一个或多个的凹陷或特征 137,例如峰和谷。这些凹陷或特征 137 可以均匀地或任意地沿着型芯 133 设置。利用本文地方法在型芯 133 上形成的聚合物基材 135 因而可被形成具有相应的沿其长度在内表面上限定的特征。因此,具有可变壁厚结构的所得支架可以提供增加的纵向柔性,同时保持其他所需要的支架特征,诸如径向强度等于或大于现有血管内支架。

[0115] 浸渍工艺不需要高温。该操作通常在环境温度下或低于环境温度下进行。在这样的温度下,药物试剂可以分布在聚合物基质上而没有往往会使大部分药物变性的热效应。还可以通过惰性浸渍环境以及在非常低的温度下真空干燥来保护药物免于氧化。

[0116] 或者以及如上所述,可以形成具有图案的型芯表面,该图案被配置用于在聚合物基材的内层中形成孔或空洞(例如圆柱形或矩形)。所形成的孔或空洞可以形成例如具有 10-100 μ l 的体积。这些结构起到仓库的作用,并且可以用于通过如下容纳用于输送到患者中的各种物质(例如药物分子、多肽、生物试剂等);将基材浸涂到含有要被引入孔或空洞中的材料的储液中,其中该溶液具有在 1.0×10^{-3} 至 50×10^{-3} Pa·s 范围内的相对低粘附。填充孔或空洞还可以通过如下实现:沿着基材将洗脱材料直接注射到孔或空洞中。这样做,可以将对温度敏感的药物、多肽、生物试剂等直接结合到基材和/或支架中,用于从植入的假体中释放。在一些变化方式中,植入的假体可选包含至少一种生物上活泼的试剂(生物活性试剂)。所述至少一种生物活性试剂可以包括能够为患者施加治疗、预防或诊断效果的任何物质。

[0117] 合适的生物活性剂的例子包括,但不限于,合成的无机和有机化合物、蛋白质和多肽、多糖以及具有治疗、预防和诊断活性的其他糖类、脂类和 DNA 和 RNA 的核酸序列。核酸序列包括基因,反义分子(其结合到互补 DNA 上以抑制转录)和核酶。其他生物活性剂的其他例子包括抗体、受体配体、酶、粘附肽、凝血因子、抑制剂或血块溶解试剂(如链激酶和组织纤溶酶原激活剂)、免疫抗原、激素和生长因子、低聚核苷酸(诸如反义低聚核苷酸)、核酶和用在基因治疗中的逆转录酶病毒载体。可以设计生物活性剂,例如,为了抑制血管平

滑肌细胞的活性。它们可以针对平滑肌细胞的异常或不适当迁移和 / 或增殖的抑制,从而抑制再狭窄。

[0118] 在其他变化方式中,可选与一个或多个本文所述的其他变化方式组合,可植入假体可以包含至少一个生物活性试剂,它们选自抗增生物质、抗肿瘤物质、抗分裂物质、抗炎物质、抗血小板物质、抗凝物质、抗纤维蛋白物质、抗凝血酶物质、抗生素物质、抗过敏物质和抗氧化物质。

[0119] 抗增生试剂可以天然蛋白型试剂,如细胞毒素或合成分子。抗增生物质物质的例子包括,但不仅限于,放线菌素 D 或其衍生物和类似物 (美国 Sigma-Aldrich 公司制造,或可得自 Merck 的 COSMEGEN) (放线菌素 D 的同义词包括更生霉素、放线菌素 IV、放线菌素 I₁ 的,放线菌素 X₁ 和放线菌素 C₁);所有的紫杉醇类毒素,诸如紫杉酚 (taxol)、多西紫杉醇、紫杉醇 (paclitaxel) 及其衍生物;所有莫司类 (olimus) 药物,诸如大环内酯类抗生素、雷帕霉素 (rapamycin)、依维莫司 (everolimus)、雷帕霉素的结构衍生物和功能类似物、依维莫司的结构衍生物和功能类似物、FKBP-12 介导的 mTOR 抑制剂、Biolimus、吡非尼酮 (perfenidone)、其前药、其联合药物及其组合。雷帕霉素衍生物的例子包括但不限于,40-O-(2-羟基) 乙基雷帕霉素 (来自诺华的商品依维莫司)、40-O-(2-乙氧基) 乙基雷帕霉素 (biolimus)、40-O-(3-羟基) 丙基-雷帕霉素、40-O-[2-(2-羟基) 乙氧基] 乙基-雷帕霉素、40-O-四唑-雷帕霉素,40-表-(N1-四唑基)-雷帕霉素 (佐他莫司 (zotarolimus),由 Abbott 实验室制造)、Biolimus A9 (Biosensors International, 新加坡)、AP23572 (Ariad Pharmaceuticals)、其前药、其联合药物及其组合。

[0120] 抗炎药可以是甾体消炎药、非甾体消炎药 (NSAID) 或其组合。抗炎药物的例子包括,但不限于阿氯酚酸 (alclufenac)、阿氯米松 (alclometasone) 二丙酸盐、阿尔孕酮 (algestone) 丙酮化物、 α -淀粉酶 (α -amylase)、安西法尔 (amcinafal)、安西非特 (amcinafide)、氨基苯酰基苯乙酸钠 (amfenac sodium)、盐酸氨普立糖 (amiprilose)、阿那白滞素 (anakinra)、阿尼罗酸 (anirolac)、阿尼扎芬 (anitrazafen)、阿扎丙宗 (apazone)、巴柳氮 (balsalazide) 二钠、苄达酸 (bendazac)、苯噁洛芬 (benoxaprofen)、盐酸苄达明 (benzylamine)、菠萝蛋白酶 (bromelains)、溴哌莫 (broperamole)、布地缩松 (budesonide)、卡布洛芬 (carprofen)、环洛芬 (cicloprofen)、辛喷他宗 (cintazone)、克利洛芬 (cliprofen)、氯倍他索 (clobetasol)、丙酸氯倍他索 (clobetasol)、丁酸氯倍他松 (clobetasone)、氯苯吡咯酸 (clopirac)、丙酸氯硫卡松 (cloticasone)、乙酸可米松 (cormethasone) 盐、去氧可的松 (cortodoxone)、地夫可特 (deflazacort)、地奈德 (desonide)、去羟米松 (desoximetasone)、地塞米松 (dexamethasone)、乙酸地塞米松、地塞米松二丙酸盐、双氯酚酸 (diclofenac) 钾、双氯芬酸钠、二氟拉松 (diflorasone) 二乙酸盐、二氟米酮 (diflumidone) 钠、二氟尼柳 (diflunisal)、二氟泼尼酯 (difluprednate)、双酞嗪酮 (diftalone)、二甲基亚砷、羟西萘德 (drocinonide)、甲地松 (endrysone)、恩莫单抗 (enlimomab)、依诺利康 (enolicam) 钠、依匹唑 (epirizole)、依托度酸 (etodolac)、依托芬那酯 (etofenamate)、联苯乙酸 (felbinac)、非那莫 (fenamole)、芬布芬 (fenbufen)、芬氯酸 (fenclofenac)、苯克洛酸 (fenclorac)、芬度柳 (fendosal)、苯吡二酮 (fempipalone)、芬替酸 (fentiazac)、夫拉扎酮 (flazalone)、氟扎可特 (fluazacort)、氟芬那酸、氟咪唑 (flumizole)、乙酸氟尼缩

松 (flunisolide)、氟胺烟酸 (flunixin)、氟胺烟酸甲葡胺、氟可丁 (fluocortin) 丁基、乙酸氟米龙 (fluorometholone)、苯氟喹酮 (fluquazone)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、炔氟联苯 (fluretofen)、丙酸氟地松 (fluticasone)、呋喃洛芬 (furaprofen)、呋罗布芬 (furobufen)、哈西缩松 (halcinonide)、丙酸卤贝他索 (halobetasol)、乙酸卤泼尼松 (halopredone)、异丁芬酸 (ibufenac)、布洛芬 (ibuprofen)、布洛芬铝、布洛芬吡啶甲醇、伊洛达普 (ilonidap)、消炎痛 (indomethacin)、消炎痛钠、吲哚布洛芬 (indoprofen)、吲哚克索 (indoxole)、吲四唑 (intrazole)、盐酸异氟泼尼龙 (isoflupredone)、氧卓乙酸 (isoxepac)、异噁噻酰胺 (isoxicam)、酮基布洛芬 (ketoprofen)、盐酸洛非咪唑 (lofemizole)、氯诺昔康 (lomoxicam)、依碳氯替泼诺 (loteprednol etabonate)、甲氯芬那酸钠 (meclofenamate sodium)、甲氯芬那酸、甲二氯松 (meclorison) 二丁酸烟、甲灭酸 (mefenamic acid)、马沙拉嗪 (mesalamine)、美西拉宗 (meseclazone)、磺庚甲泼尼龙、momiflumate、萘普酮 (nabumetone)、萘普生 (naproxen)、萘普生钠、甲基萘丙醇 (naproxol)、腓胺唑酮 (nimazone)、奥沙拉嗪 (olsalazine) 钠、奥古蛋白 (orgotein)、奥帕诺辛 (orpanoxin)、奥沙丙嗪 (oxaprozin)、羟基保泰松 (oxyphenbutazone)、盐酸瑞尼托林 (paranyline)、木聚硫酸钠 (pentosan polysulfate sodium)、甘油保泰松钠 (phenbutazone sodiumglycerate)、甲苯吡啶酮 (pirfenidone)、吡咯昔康 (piroxicam)、肉桂酸吡咯昔康、吡咯昔康酮胺 (piroxicam olamine)、吡洛芬 (pirprofen)、强的松龙 (prednazate)、普利非酮 (prifelone)、普罗度酸 (prodolic acid)、普罗喹宗 (proquazone)、普罗沙唑 (proxazole)、柠檬酸普罗沙唑、双甲丙酰龙 (rimexolone)、氯马扎利 (romazarit)、水杨酸胆碱硫酸镁 (salcolex)、沙那西定 (salnacedin)、双水杨酯 (salsalate)、血根氯铵、司克拉宗 (seclazone)、丝炎痛 (sermetacin)、舒多昔康 (sudoxicam)、舒林酸 (sulindac)、舒洛芬 (suprofen)、他美辛 (talmetacin)、他尼氟酯 (talniflumate)、醋柳酞酯 (talosalate)、替布费龙 (tebufelone)、替尼达普 (tenidap)、替尼达普钠、腾诺息卡 (tenoxicam)、氧喹苯胺 (tesicam)、苄叉异噻酮 (tesimide)、四氢甲引胺 (tetrydamine)、硫平酸 (tiopinac)、疏氢可的松 (tixocortol) 戊酸酯、托美汀 (tolmetin)、托美汀钠、三氯氟松 (triclsonide)、三氟氨酯 (triflumidate)、齐多美辛 (zidometacin)、佐美酸 (zomepirac) 钠、阿司匹林 (乙酰基水杨酸)、水杨酸、皮质类固醇类、糖皮质激素、他克莫司 (tacrolimus)、吡美莫司 (pimecorlimus)、其前药、其联合药物及其组合。

[0121] 另外，消炎剂可以是促炎信号分子的生物抑制剂。抗炎生物试剂包括上述生物炎症信号分子的抗体。

[0122] 此外，生物活性剂可以是除抗增生试剂或抗炎试剂以外的其他试剂。生物活性剂可以具有任何治疗试剂、预防试剂或诊断试剂。在一些实施，这种试剂可用于与抗增生试剂或抗炎试剂组合。这些生物活性试剂也可以具有抗增生或抗炎性质，或者可以具有诸如抗肿瘤、抗分裂、抗炎物质、抑制细胞 (cystostatic)、抗血小板、抗凝、抗纤维蛋白、抗凝血酶、抗生素、抗过敏和抗氧化性质的性质。

[0123] 抗肿瘤物和 / 或抗分裂物的例子包括但不限于，紫杉醇 (例如，**TAXOL®**，由 Bristol-Myers Squibb 提供)、多西紫杉醇 (例如，**TAXOTERE®**，由 Aventis 提供)、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、长春新碱、长春碱、氟尿嘧啶、阿霉素盐酸盐 (例如，**Adriamycin®**，由辉瑞提供) 和丝裂霉素 (如 **Mutamycin®**，由 Bristol-Myers Squibb 提供)。

[0124] 抗血小板试剂、抗凝试剂、抗纤维蛋白试剂和抗凝血酶试剂也可以具有化疗或抗增生性质,其实例包括但不限于,肝素钠、低分子量肝素、类肝素 (heparinoids)、水蛭素 (hirudin)、阿加曲班 (argatroban)、毛喉素 (forskolin)、伐哌前列素 (vapiprost)、环前列腺素和环前列腺素类似物、葡聚糖、D- 苯 - 丙 - 精氨酸 - 氯甲基甲酮 (合成抗凝血酶)、潘生丁 (dipyridamole),糖蛋白 IIb/IIIa 血小板膜受体拮抗剂抗体、重组水蛭素、如 ANGIOMAX (来自 Biogen) 的凝血酶抑制剂、钙通道阻滞剂 (如硝苯地平 nifedipine)、秋水仙素 (colchicine)、成纤维细胞生长因子 (FGF) 拮抗剂、鱼油 (如欧米茄 3- 脂肪酸)、组胺拮抗剂、洛伐他汀 (降胆固醇药物,抑制 HMG-CoA 还原酶,来自 Merck 的 **Mevacor®**)、单克隆抗体 (例如,对血小板衍生的生长因子 (PDGF) 受体具有特异性的那些)、硝普钠 (nitroprusside)、磷酸二酯酶抑制剂、前列腺素抑制剂、苏拉明 (suramine)、血清素阻滞剂、类固醇、硫代蛋白酶抑制剂,三唑并嘧啶 (PDGF 拮抗剂)、一氧化氮或一氧化氮供体、超氧化物歧化酶、超氧化物歧化酶模拟物、4- 氨基 -2,2,6,6- 四甲基哌啶 -1- 氧 (4- 氨基 -TEMPO)、雌二醇、抗癌试剂、膳食补充剂 (如各种维生素) 及其组合。

[0125] 抑制细胞物质的实例包括,但不限于,血管肽素 (angiotensin)、血管紧张素转换酶抑制剂如卡托普利 (captopril) (如 **Capoten®** 和 **Capozide**,由 Bristol-Myers Squibb 提供)、西拉普利 (Cilazapril)、赖诺普利 (Lisinopril) (如 **Prinivil®** 和 **Prinzide®**,由 Merck 提供)。

[0126] 抗过敏物质的例子包括但不限于,吡嘧司特钾。抗氧化物质的例子包括但不限于,4- 氨基 -2,2,6,6- 四甲基哌啶 -1- 氧 (4- 氨基 -TEMPO)。其他生物活性试剂包括,抗感染试剂,如抗病毒试剂;止痛药和止痛药的组合;厌食试剂 (anorexic);抗寄生虫药;抗痛风药 (antiarthritics),平喘药;抗惊厥;抗抑郁药;抗利尿剂;止泻药;抗组胺药、抗偏头痛 (antimigrain) 制剂;止吐;抗帕金森综合征药物;止痒;抗精神病药物;退热药;抗痉挛;抗胆碱药物;拟交感神经药 (sympathomimetics);黄嘌呤衍生物;心血管制剂包括钙通道阻滞剂和 β - 阻滞剂,诸如心得乐 (pindolol) 和抗心律失常药;抗高血压药物;利尿剂;血管扩张剂,包括冠状动脉血管扩张剂;周边和脑血管扩张剂;中枢神经系统兴奋剂;咳嗽和感冒制剂,包括减充血剂;安眠药;免疫抑制剂;肌肉松弛剂;拟副交感神经药 (parasympatholytics);兴奋剂;镇静剂;止痛剂;天然衍生的或基因工程脂蛋白;和再狭窄减轻剂。

[0127] 可以使用的其他生物活性试剂包括 α - 干扰素、基因工程上皮细胞,他克莫司 (tacrolimus) 和地塞米松 (dexamethasone)。

[0128] 在与血液接触的可植入器械中,“促愈”药物或试剂指具有如下性质的药物和试剂,它们促进或增强动脉内腔重新内皮化,从而促进血管组织愈合。可植入器械 (例如支架) 含有促愈药物或试剂的那部分可以吸引、结合并最终被内皮细胞 (例如内皮祖细胞) 封装。细胞的这种吸引、结合和封装将减少或防止由于机械性质损耗而引起的血栓或血栓症的形成,如果支架未被充分封装,则可能发生上述机械性质损耗。增强的再内皮化可以促进以比支架的机械形式的损耗更快的速度内皮化。

[0129] 促愈药物或试剂可以分散在可生物吸收聚合物基材或骨架的主体上。促愈药物或试剂还可以分散在可植入器械 (例如支架) 表面的可生物吸收聚合物涂层上。

[0130] “内皮祖细胞”指在骨髓中制造的原始细胞,其可以进入血液,并且进入血管损伤

的区域,以帮助修复。内皮祖细胞在成人外周血液中循环,并通过细胞因子、生长因子和缺血条件由骨髓中调动起来。血管损伤通过血管再生术和血管生成机制修复。使内皮祖细胞循环会促进受损血管主要通过血管生成机制修复。

[0131] 在一些实施方式中,促愈药物或试剂可以是内皮细胞(EDC)结合试剂。在某些实施例中,EDC结合剂可以是蛋白质、多肽或抗体,它们可以是例如,1型胶原、被称作单链片段的23肽片段(scFv A5)、结膜蛋白血管内皮(VE)-钙黏蛋白(cadherin)及其组合中的之一。1型胶原蛋白当被结合到骨桥蛋白时已显示通过细胞凋亡路径的下调促进内皮细胞的粘附和调节生存能力。S.M.Martin等人J.Biomed.Mater.Res.,70A:10-19(2004)。利用scFv A5,可以选择性靶向内皮细胞(用于靶向输送免疫脂质体)。T.Volkel等人的Biochimica et Biophysica Acta,1663:158-166(2004)。已经显示结膜蛋白血管内皮(VE)-钙黏蛋白结合到内皮细胞并且下调内皮细胞的凋亡。R.Spagnuolo等人Blood,103:3005-3012(2004)。

[0132] 在特定实施方式中,EDC结合试剂可以是骨桥蛋白的活性片段(Asp-Val-Asp-Val-Pro-Asp-Gly-Asp-Ser-Leu-Ala-Try-Gly)。其他EDC结合试剂包括但不限于,EPC(上皮细胞)抗体、PGD多肽序列、RGD模拟物及其组合。

[0133] 在进一步的实施方式中,促愈药物或试剂可以是吸引或结合内皮祖细胞的物质或试剂。吸引并结合内皮祖细胞的代表性物质或试剂包括抗体,如CD-34、CD-133和Vegf 2型受体。吸引并结合内皮祖细胞的试剂可以包括,具有一氧化氮供体基团的聚合物。

[0134] 上述生物活性试剂作为实例列举,但并不意味着限制。当前可以得到或者未来可以开发的其他生物活性试剂同样可用。

[0135] 在更具体的实施方式中,可选与一个或多个本文所述的其他变化方式组合,本发明的可植入器械包含至少一个生物活性试剂,它们选自紫杉醇、多西紫杉醇、雌二醇、一氧化氮供体、超氧化物歧化酶、超氧化物歧化酶模拟物、4-氨基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧(4-氨基-TEMPO)、他克莫司、地塞米松、地塞米松乙酸酯、雷帕霉素、雷帕霉素衍生物、40-0-(2-羟基)乙基雷帕霉素(依维莫司)、40-0-(2-乙氧基)乙基雷帕霉素(biolimus)、40-0-(3-羟基)丙基-雷帕霉素、40-0-[2-(2-羟基)乙氧基]乙基-雷帕霉素、40-0-四唑-雷帕霉素,40-表-(N1-四唑基)-雷帕霉素(佐他莫司)、Biolimus A9(Biosensors International,新加坡)、AP23572(Ariad Pharmaceuticals)、吡美莫司(Pimecrolimus)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、米哚妥林(midostaurin)、氯倍他索(clobetasol)、祖细胞捕获抗体、促愈药物、其前药、其联合药物及其组合。在具体实施方式中,生物活性试剂是依维莫司。在另一具体实施方式中,生物活性试剂氯倍他索。

[0136] 可替代的一类药物可以是用于增加脂质输送的p-para-激动剂,例子包括非诺贝特(feno fibrate)。

[0137] 在一些实施方式中,可选与一个或多个本文所述的其他实施方式组合,所述至少一种生物活性试剂具体可能不是本文所述生物活性药物或试剂中的一种或更多种。

[0138] 具有一个或更多个孔或空穴的上述假体也可用于治疗、预防或改善处于下流脉管中的任何医学病症,其中所述脉管太窄,不允许任何器械通过。通过掺入可控释放的各种试剂,这些治疗试剂可被输送到病灶,从而为提供区域疗法治疗,这种治疗实施不会产生对于系统治疗可以观察到的副作用。一些示例性治疗包括,输送肿瘤化疗药物,用于慢性肾小球

肾炎的抗炎剂,用于心脏小血管病变、小血管动脉病变、周边动脉小血管病变、外周肺管病变的血液凝块抑制剂。

[0139] 一旦对聚合物基材的加工已经完成,就可以对基材进行进一步成形或机械加工,从而产生各种器械。一个实例表示在图 13 的透视图中,示出了压实支架 120。可以通过如下由浇铸圆筒形成支架 120:沿着浇铸圆筒的长度切割,从而产生重叠部分 122。然后,可以将支架 120 压实成用于铺展的小型结构,然后在患者的脉管系统中膨胀。另一个实例表示在图 14 所示支架 124 的侧视图中,其可以通过如下形成:机械加工多个被去除的部分,从而产生格子结构或骨架结构(scaffold structure),这些结构利于支架 124 的压缩和膨胀以用于输送和铺展。

[0140] 除了上述支架 124 的设计以外,还可以使用其他支架设计,这些设计与通过所得聚合物基材提供的物理和机械特征特别协调。上述支架设计可以被力学优化,以利用通过物理材料所提供的延展特性和强度特征,从而导致支架在卷曲工艺期间能够经历 10%至 80%机械应变。例如,由固化的基材形成的支架的起始直径开始可以为例如 5mm,并且以例如 2 至 2.8mm 的卷曲直径终止。进一步卷曲至甚至更小的直径可以使材料应变增大 100%以上。

[0141] 此外,对于一定范围的变形,优化的支架设计可以通过如下具有相对高的疲劳寿命:在任何塑性变形开始之前利用基材所具有的线性弹性性质。可以根据所选择的生理学条件和材料调节支架设计,结果当支架经历由例如生理学条件所引起的变形时,支架具有的材料应变值在所选择材料的弹性变形的范围内。

[0142] 一些优化的支架设计的实例表示在图 15 和 16 的侧视图中,这些设计利用所形成的聚合物基材的固有材料性质。利用具有本文所述相对高分子量以及例如 20%至 40%结晶度的材料(诸如 PLLA)对上述设计进行特殊优化,从而形成支架。正如以上所讨论的,上述支架可以用在患者体内经受较高动态作用力的区域中,诸如 SFA。正如所讨论的,高分子量 PLLA 的弹性回缩在例如 0%至 4%的范围内,并且所述支架设计通常可以经历引起小于 5%的轴向模式、径向模式和弯曲模式的材料应变的生理学条件。

[0143] 支架设计还可以使各种基材材料具有相对高水平的各种模式(径向、轴向、弯曲等)变形,同时仍处于例如 150%的材料应变限制内。上述高应变情况的例子,包括由于运动和外部作用力而引起的支架压碎(crushing)、缩短、拉伸和弯曲。支架设计因此允许通过将材料应变保持在材料的最终应变以下使支架经受上述运动,而没有断裂。

[0144] 如图 15 的侧视图所示,支架 141 可以包括多个波浪形环向支撑元件 143,这些元件经由一个或更多个连接或联接元件 145 彼此联接。尽管采用六个支撑元件 143 表示,但是支撑元件 143 的个数可以变化,这取决于要植入的整个支架 141 的所需长度。支撑元件 143 可以形成波浪形波纹,它们通过一个或更多个(例如三个)连接或联接元件 145 联接,这些连接或联接元件 145 相对于支架 141 所限定的纵轴彼此间以平行、均匀、周向隔离方式排列。联接元件 145 沿其长度可以结合或限定弯形或弓形部分 147,其中部分 147 限定的半径小于通过支撑元件 143 的波浪形部分所限定的半径。在支架 141 具有赋予到该支架 141 上的纵向作用力的情况下,这些弯形或弓形部分 147 可以起到释放应力的作用。

[0145] 另一个变化方式表示在图 16 的侧视图中,其类似地表示一个或更多个波浪形环向支撑元件 149(例如六个支撑元件 149),这些元件类似地经由一个或更多个连接或联接

元件 151 连接。在这个实例中,两个连接或联接元件 151 沿着支撑元件 149 的圆周彼此对接,从而连接或结合相邻的支撑元件。各个相邻支撑元件 149 还可以通过以其他图案排列的连接或联接元件 151 联接,从而提供沿其长度具有足够高柔韧性的整个支架。

[0146] 图 17A 至 17F 表示由聚合物基材形成的支架 130 如何输送并铺展从而确保在脉管中膨胀的另一实例的侧视图。图 17A 表示示例性支架 130 的侧视图,该支架从所形成的聚合物支架加工或切下,具有初始直径 D1。如上所述,基材可以在基材的玻璃化转变温度 T_g 之下、附近或之上进行热处理,以固定这个初始直径 D1,然后对基材进行加工以制造支架 130,结果支架 130 具有相应的直径 D1。然后,支架 130 的直径可以减小至比初始直径 D1 要小的第二输送直径 D2,结果如图 17B 所述支架 130 可以被布置在例如输送导管 132 的充气气球 134 上。具有减小到直径 D2 的支架 130 可以自约束,结果支架 130 保持其减小的直径 D2 而无需外鞘,但是可选利用外鞘。附加地,因为如上所述的加工和支架材料的所得材料特性,支架 130 可以由初始直径 D1 降低至输送直径 D2,而没有断裂或材料失效。

[0147] 随着支架 130 被布置在输送导管 132 上,它可以在脉管 136 中以血管内方式前进直到达到输送场所,如图 17C 所示。充气气球 134 可以被充气从而使支架 130 的直径膨胀至接触脉管内部,例如膨胀至中间直径 D3,该直径小于支架的初始直径 D1 但是大于输送直径 D2。因为上述固有材料特征,支架 130 可以膨胀至这个中间直径 D3,如图 17D 所示,而没有任何断裂或失效。此外,膨胀至中间直径 D3 可以允许支架 130 可靠地接触脉管壁,同时允许取出输送导管 132,如图 17E 所示。

[0148] 一旦支架 130 已经膨胀至某一中间直径 D3 并靠紧脉管壁,那么就可以允许支架 130 进一步自膨胀一段时间,从而进一步抵靠接触脉管壁,结果支架 130 可靠地顺应组织。这种自膨胀特征最终允许支架膨胀返回初始直径(已被热固定)如图 17F 所示,或者支架 130 已经在脉管直径的范围内完全自膨胀。

[0149] 这些实施例是为了说明可以形成的各种器械的类型,和可以由也包括在本公开范围内的聚合物基材形成的各种其他器械的类型。

[0150] 以上讨论的本发明的应用并不局限于在身体某些区域中的某些过程、治疗或替换,还可以包括任意其他过程、治疗和身体的区域。对于实施本发明的上述方法和器械进行修改以及对本发明的各方面进行修改对本领域普通技术人员来说是显而易见的,它们包括在本公开的范围。此外,还预计到各实例间各方面的各种组合,它们也被认为在本公开的范围。

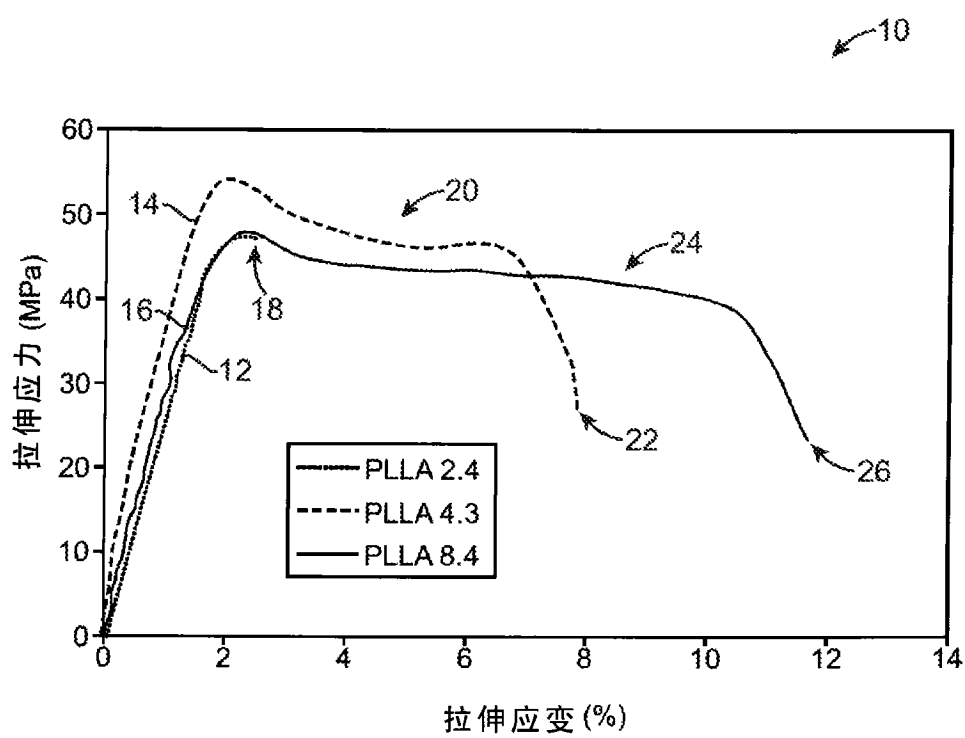


图 1

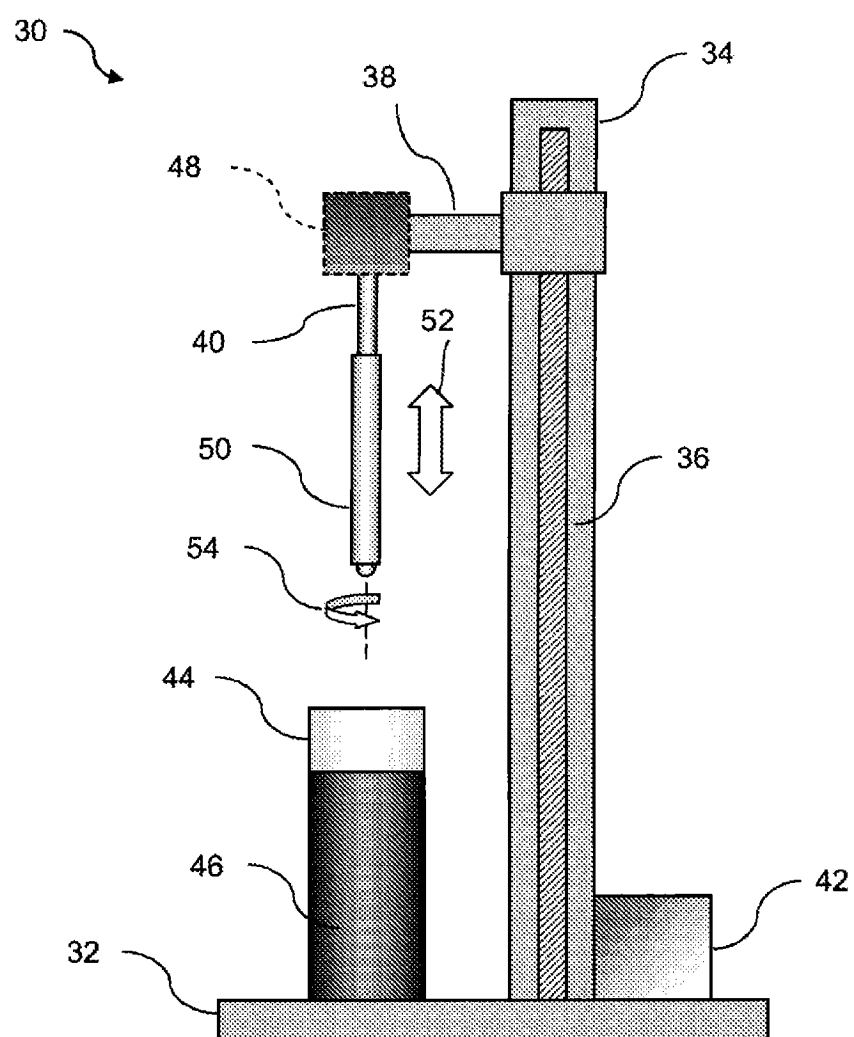


图 2A

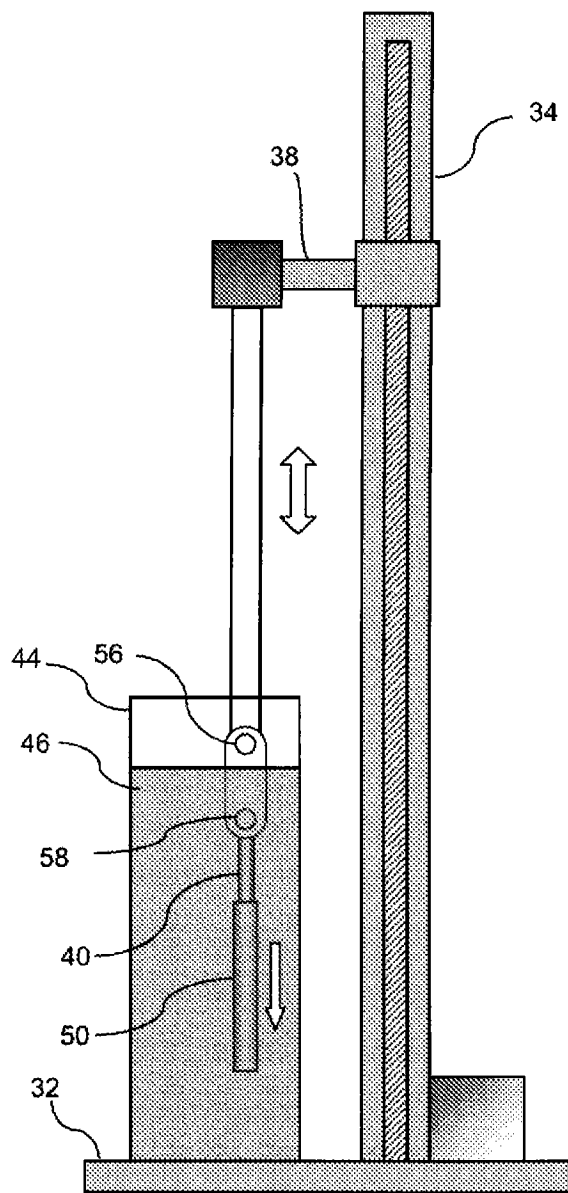


图 2B

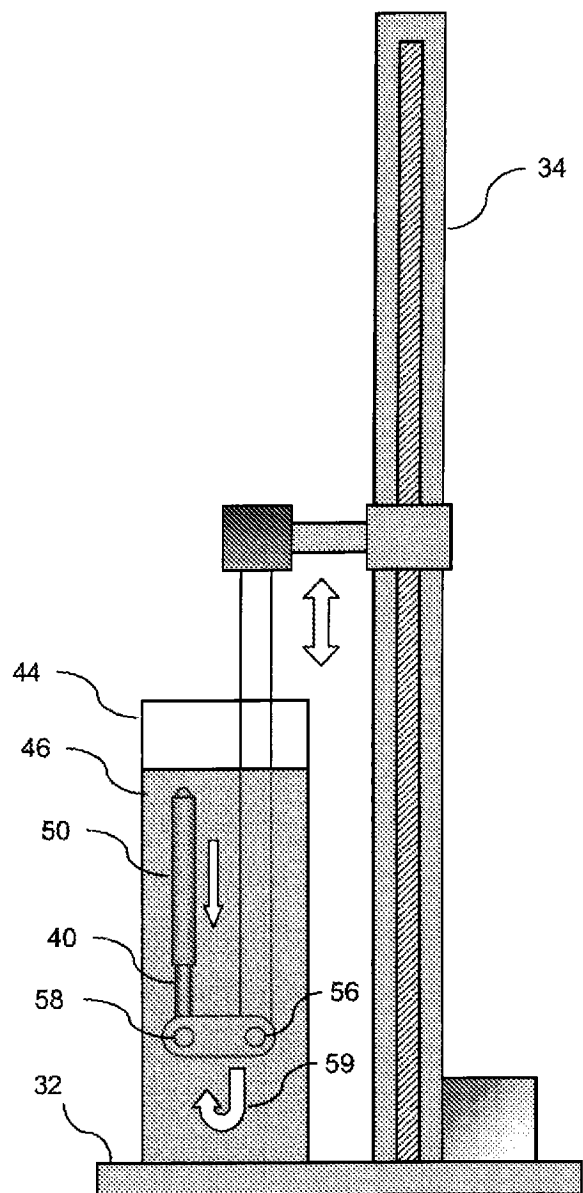


图 2C

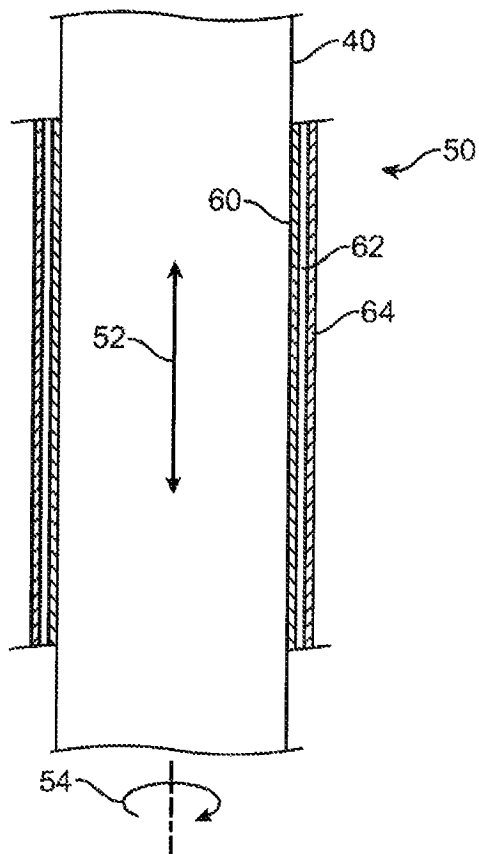


图 3A

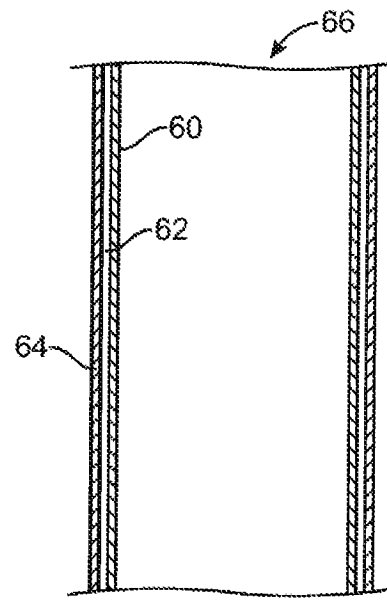


图 3B

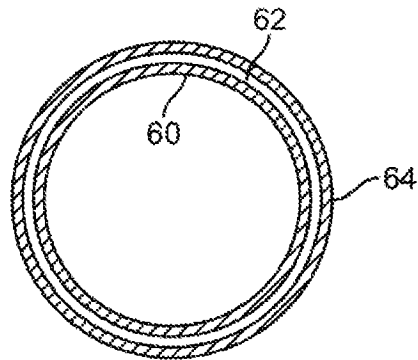


图 3C

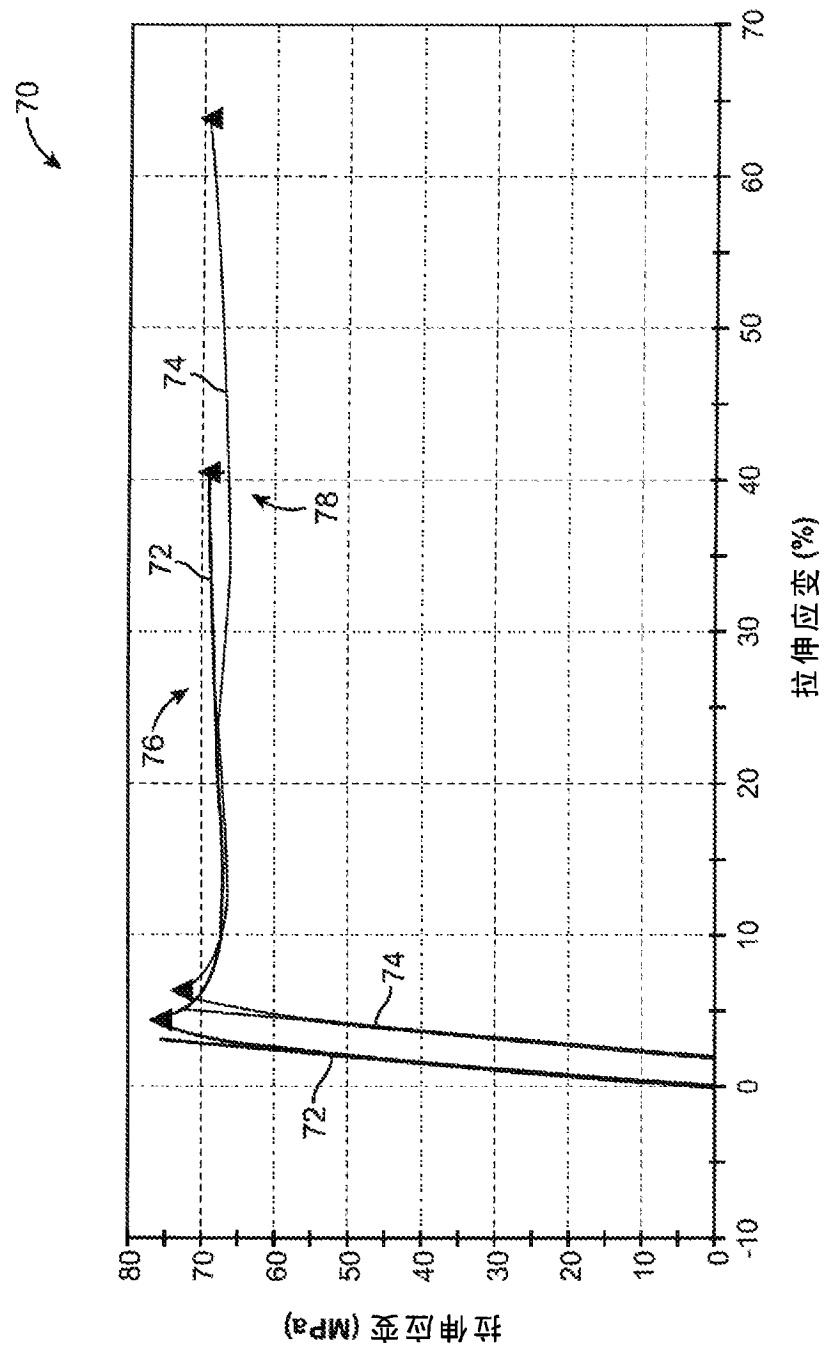


图 4A

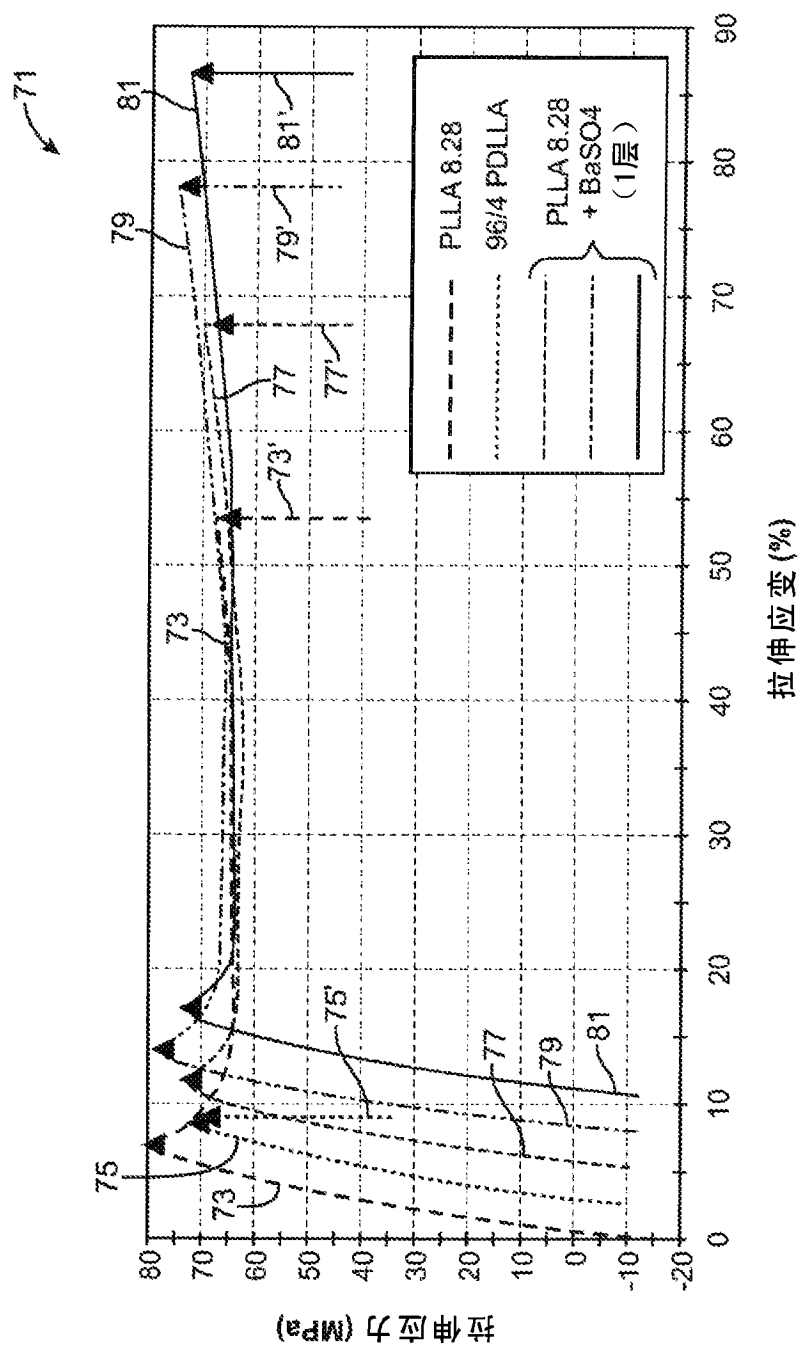


图 4B

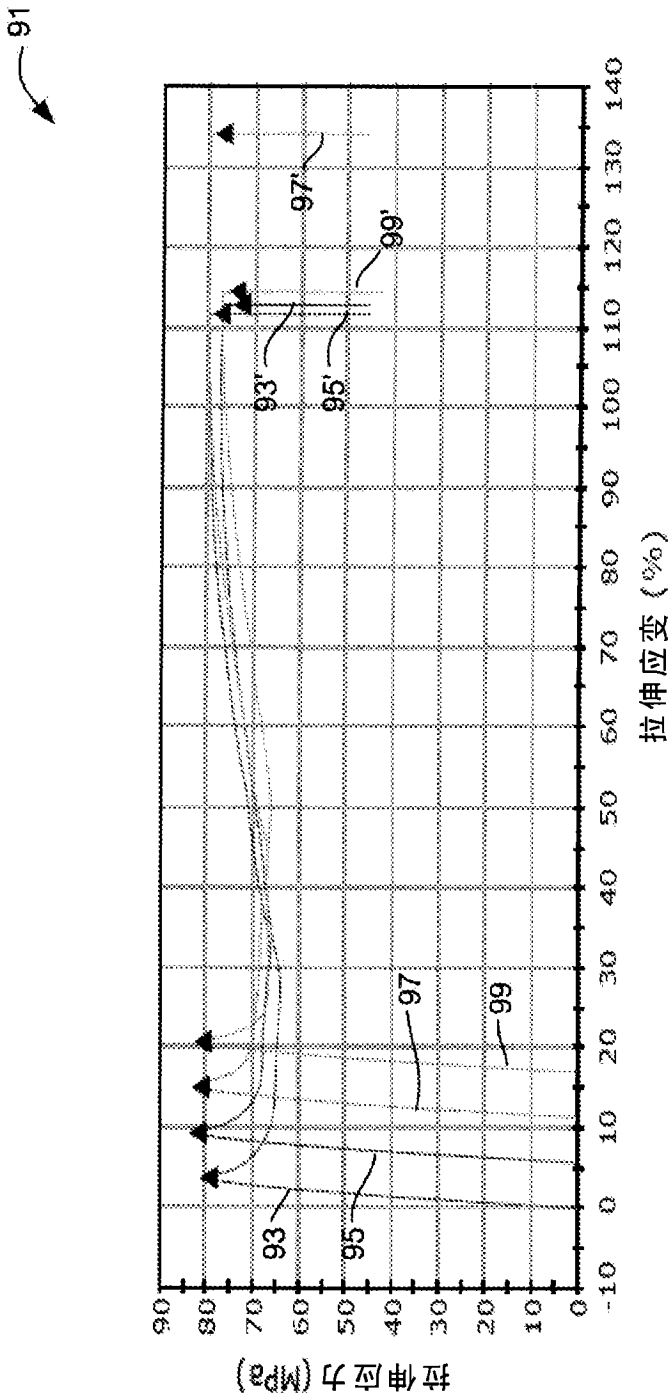


图 4C

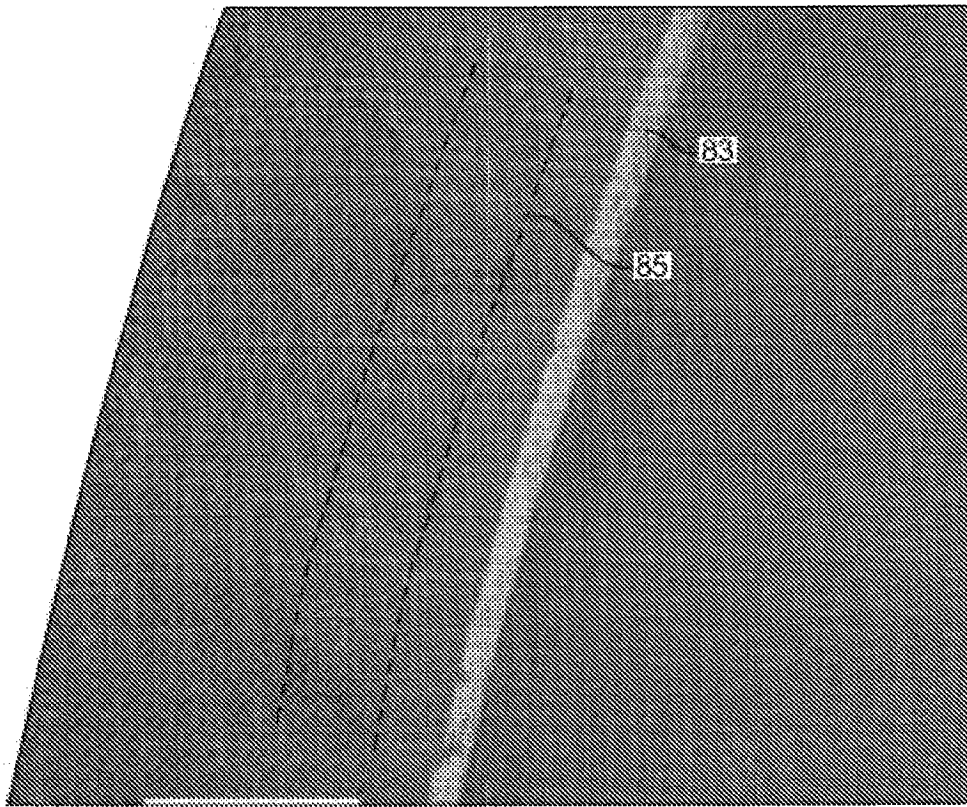


图 4D

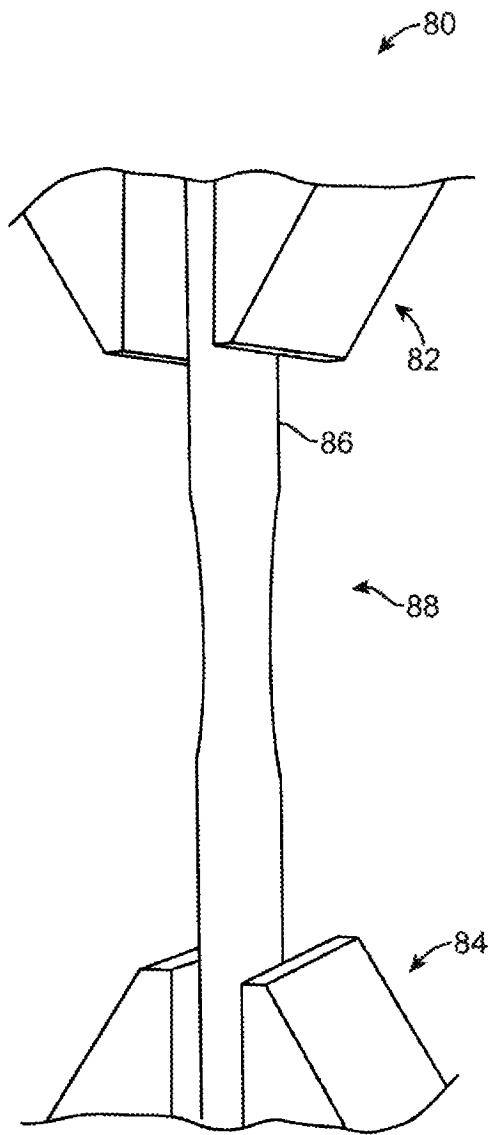


图 5A

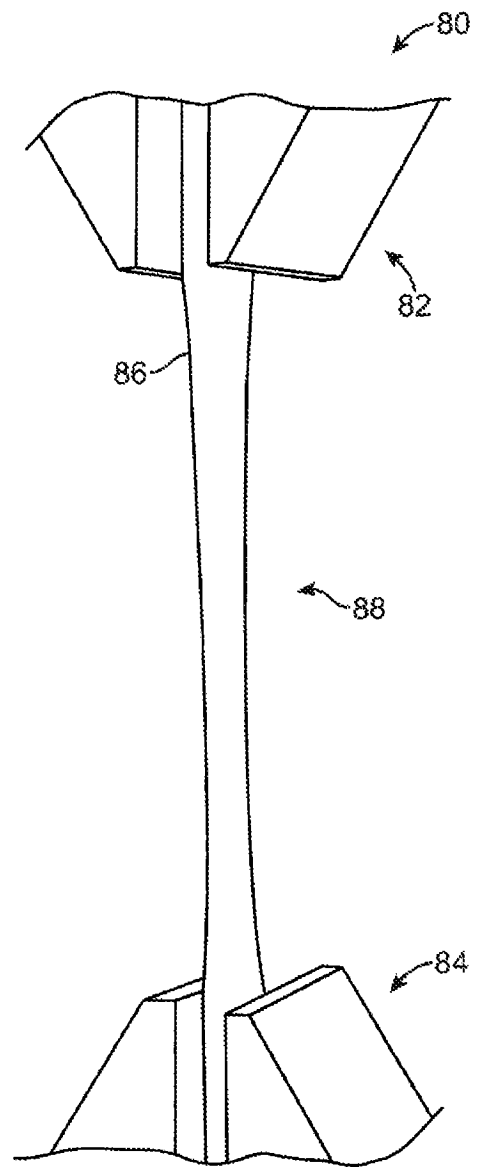


图 5B

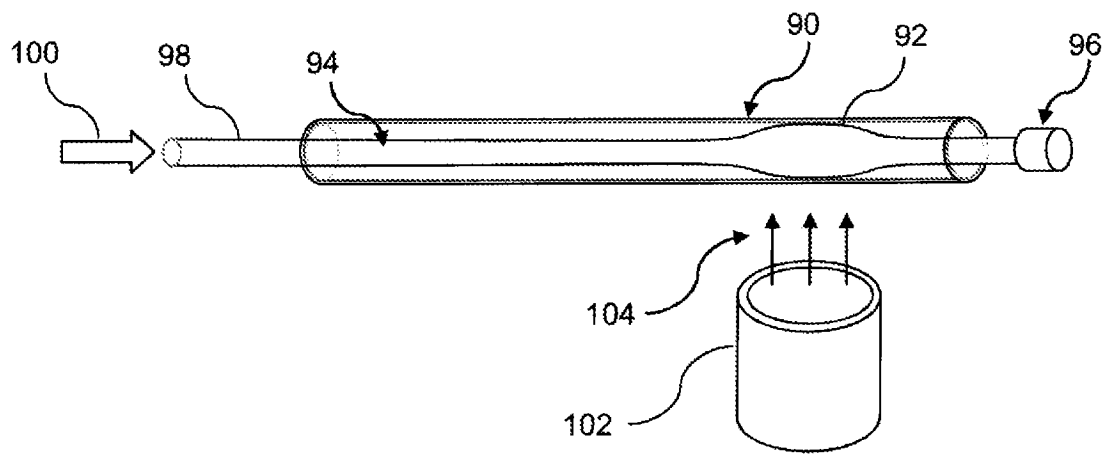


图 6

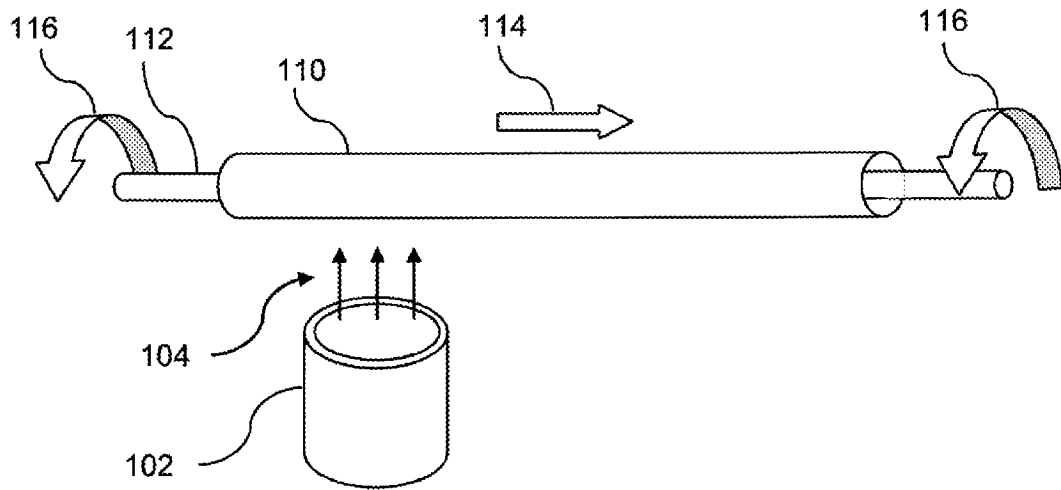


图 7

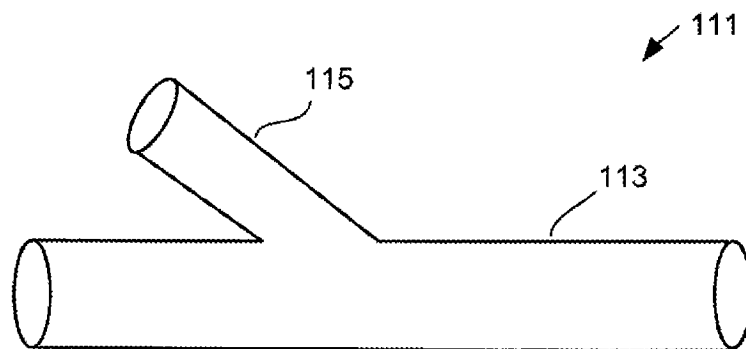


图 8

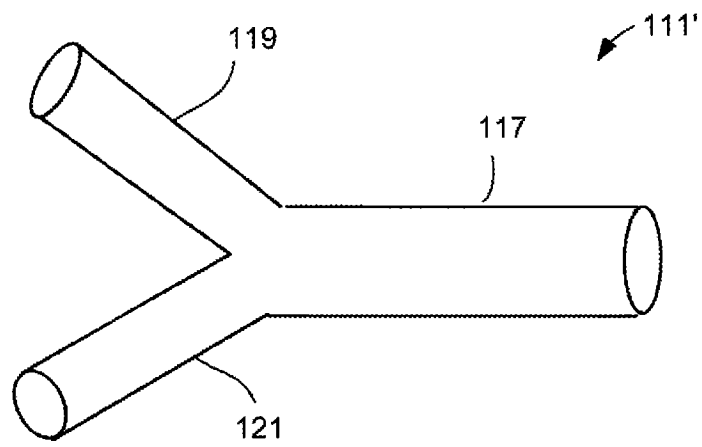


图 9

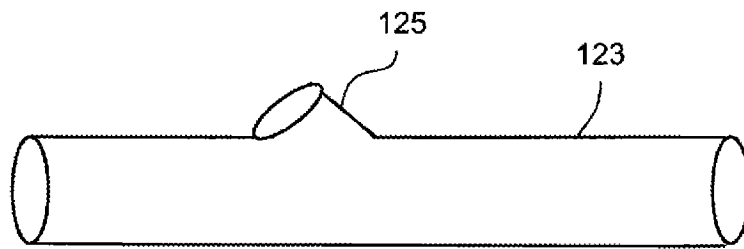


图 10

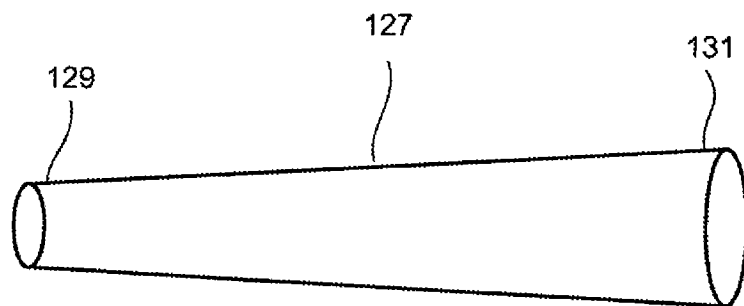


图 11

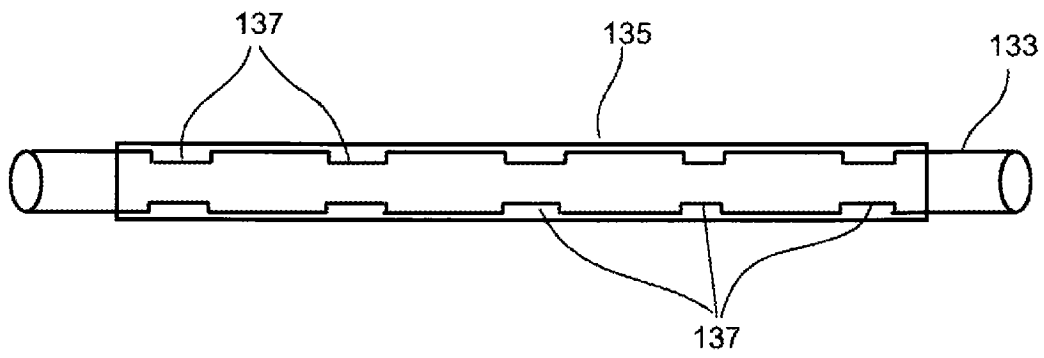


图 12

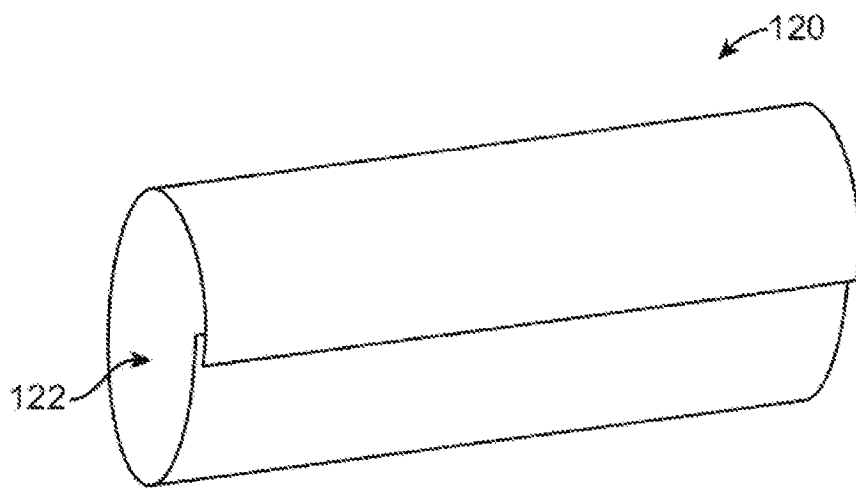


图 13

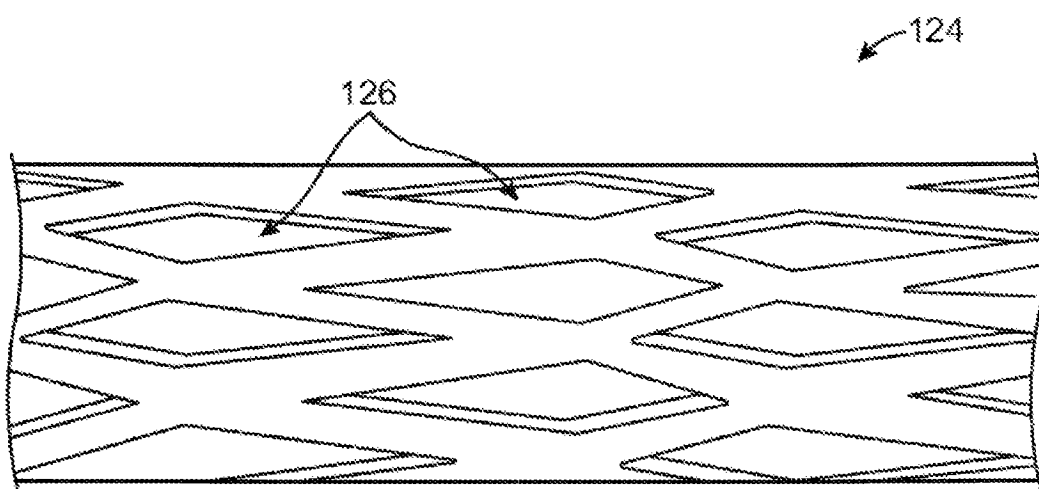


图 14

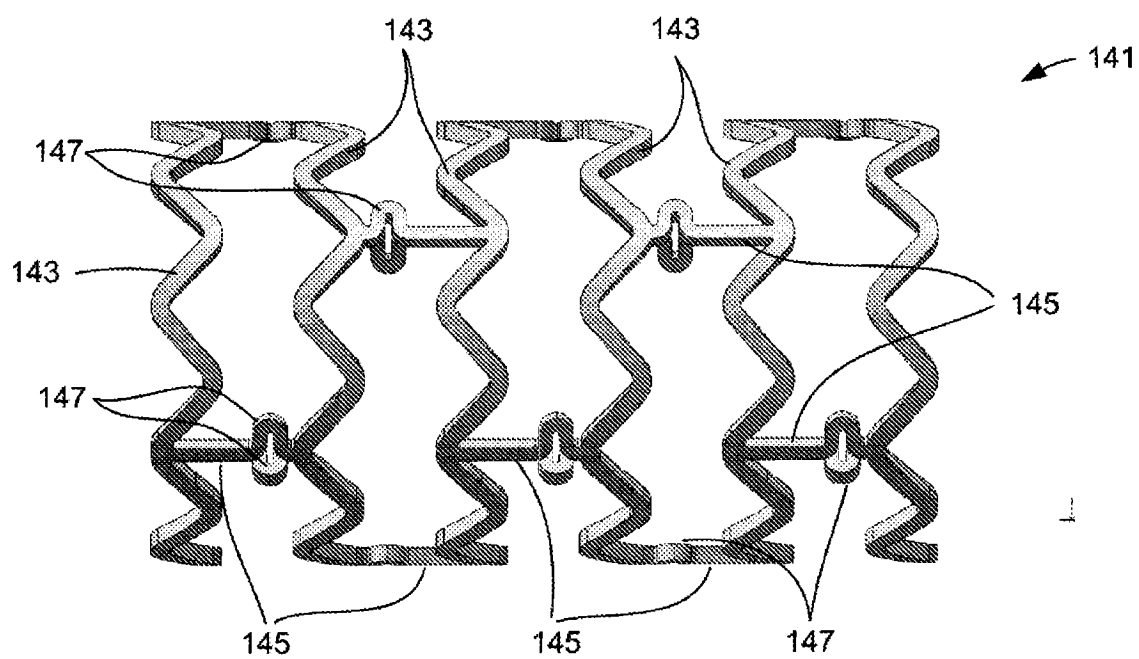


图 15

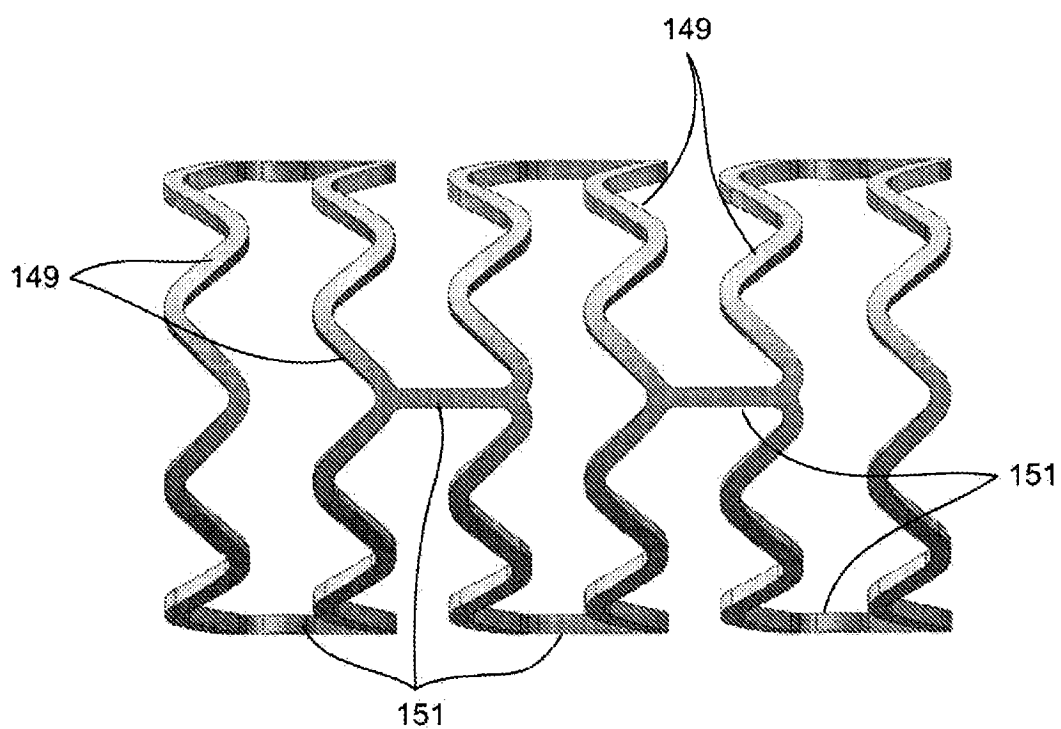


图 16

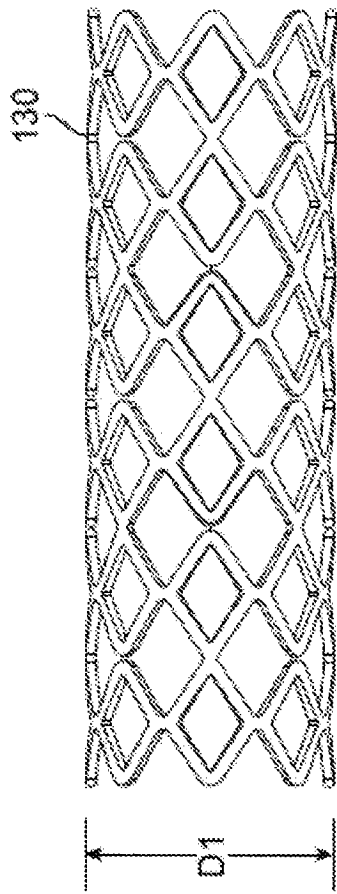


图 17A

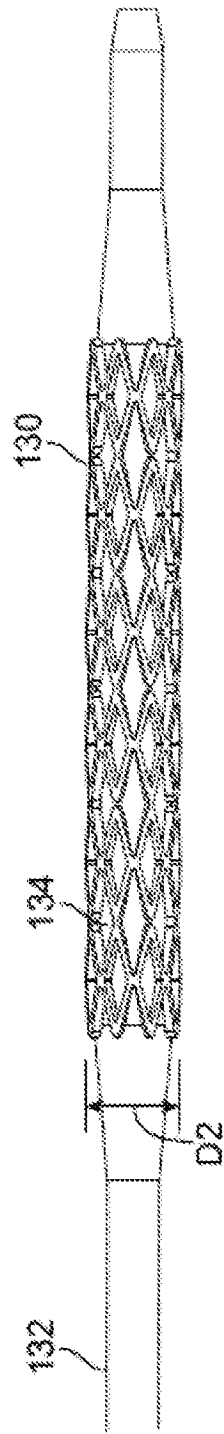


图 17B

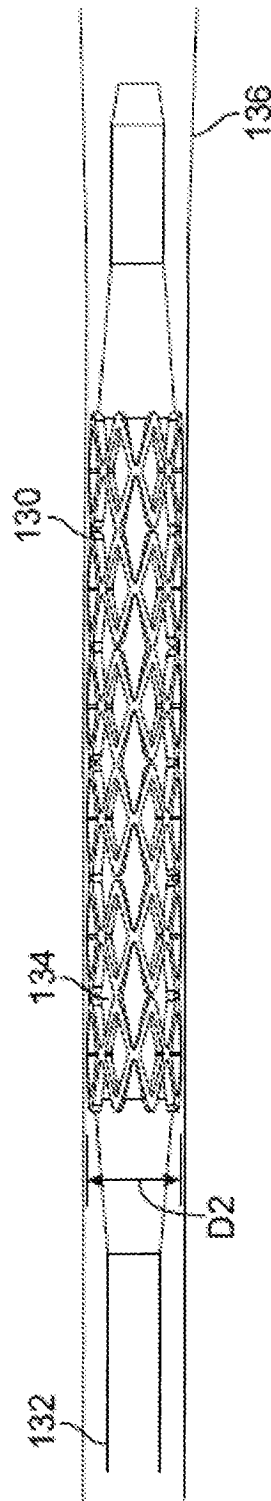


图 17C

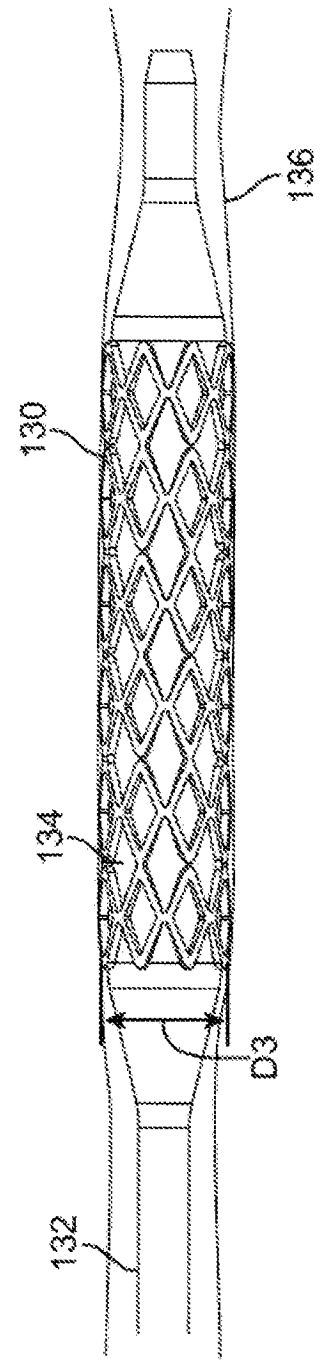


图 17D

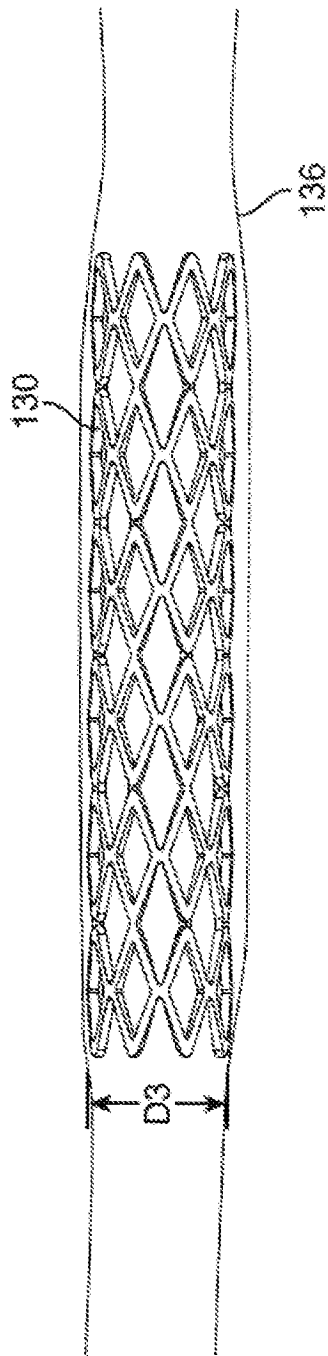


图 17E

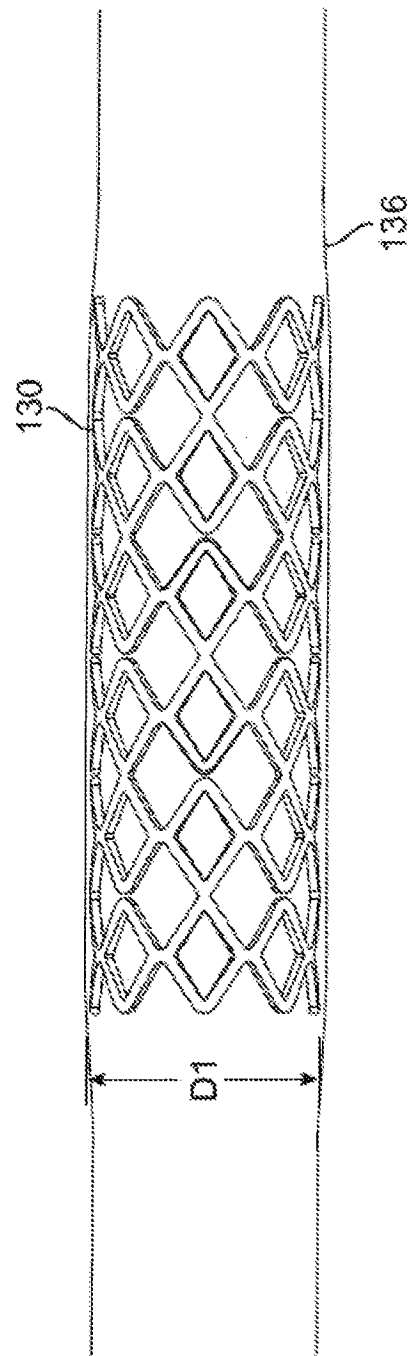


图 17F