



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104736108 A

(43) 申请公布日 2015. 06. 24

(21) 申请号 201380055308. X

(22) 申请日 2013. 04. 12

(30) 优先权数据

61/717, 613 2012. 10. 23 US

13/842, 547 2013. 03. 15 US

13/842, 432 2013. 03. 15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 04. 22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/036434 2013. 04. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/065885 EN 2014. 05. 01

(71) 申请人 艾博特心血管系统公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 赛义德·侯赛尼

沙德·J·阿布纳赛尔

迈克尔·于·恩戈

埃里克·大卫·叶利

桑托什·V·普拉布

米卡埃尔·特罗尔萨斯

理查德·拉波萨

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 彭鲲鹏 陈九洲

(51) Int. Cl.

A61F 2/915(2006. 01)

A61L 31/06(2006. 01)

B29C 55/26(2006. 01)

A61F 2/958(2006. 01)

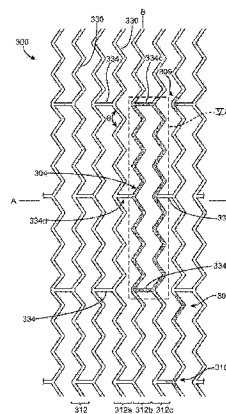
权利要求书4页 说明书34页 附图21页

(54) 发明名称

由 PLLA 制成的球囊可扩展支架

(57) 摘要

医疗装置包含卷曲至具有扩展球囊的导管的聚合物支架。该支架具有当植入外周血管内时产生低晚期管腔损失并且还表现出高轴向疲劳寿命的结构。在优选实施方案中,该支架形成由连接件相互连接的环结构,其中环具有 12 个冠部和至多两个连接相邻环的连接件。



1. 一种外周植入的医疗装置,其包含:

由双轴扩展的聚合物管形成的球囊扩展支架;所述支架形成由连接件相互连接的环的网状物,其包含

每个环 8 或 12 个冠部,和

至多 2 个连接基本上所有相邻环对的连接件,

其中对于所述支架的任何环,在连接至连接件的每一冠部的每一侧上有相同数目的未支撑冠部;

其中在被浸入 37 摄氏度水中 6 至 7 天之后,所述支架的机械性能增加约 1.3 至 2.25,或约 1.3 至 2.0。

2. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述材料性能是径向刚度,并且所述支架的固有刚度(K-norm)为约 15 至 7,或 12 至 8,或 12 至 10,或大于 8。

3. 根据权利要求 2 所述的装置,其中所述支架的压溃恢复性使得在被压溃至其扩张后直径的 50%之后达到其大于扩张后直径的 80%。

4. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述支架卷曲至球囊,并且所述支架的卷曲直径至多为所述球囊标称膨胀直径的 2.5 分之一。

5. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述支架由包含 PLLA 的双轴扩展管形成。

6. 一种外周植入的医疗装置,其包含:

由双轴扩展的聚合物管形成的球囊扩展支架;所述支架形成由连接件相互连接的环的网状物,其包含

每个环 8 或 12 个冠部,和

至多 2 个连接基本上所有相邻环对的连接件,

其中对于所述支架的任何环,在连接至连接件的每一冠部的每一侧上有相同数目的未支撑冠部;

其中所述支架具有材料性能;并且

其中在六个月的模拟行走测试之后所述材料性能相同,或降低约 5%、10%、15%或 20%。

7. 根据权利要求 6 所述的装置,其中所述材料性能是完整支杆的百分比、径向刚度(K、K-norm 或 K-Lnorm)、压溃恢复能和径向强度中的至少一种。

8. 根据权利要求 6 所述的装置,其中所述支架由自以下过程产生的具有半晶体结构的聚合物管形成:其中挤出的聚合物管用约 400%的径向拉伸比率径向扩展以产生在径向扩展之后平均晶体尺寸小于约 10 微米的所述径向扩展管。

9. 根据权利要求 6 所述的装置,其中所述聚合物为 PLLA。

10. 根据权利要求 6 所述的装置,其中所述支架卷曲至 5 至 8mm 的递送球囊并且切割自具有至少 6mm 外径的双轴扩展管。

11. 根据权利要求 6 所述的装置,其中所述支架具有约 15 至 7,或 12 至 8,或 12 至 10,或大于 8 的固有刚度(K-norm)和使得在被压溃至其直径的至多 50%之后所述支架达到其直径的至少 90%或至少 80%的压溃恢复性。

12. 根据权利要求 6 所述的装置,其中所述支架切割自直径与壁厚之比为约 20 至 40 的管。

13. 根据权利要求 6 所述的装置,其中所述支架卷曲至球囊,所述卷曲支架材料具有有以下特征的形态:

(1) 由所述支架在径向方向以扩展前管直径的 300%至 400%双轴扩展形成的基本上径向排列的聚合物链,以及

(2) 所述支架由起始或卷曲前直径卷曲至减小到其起始直径至多 3 分之一至 2 分之一的直径。

14. 根据权利要求 13 所述的装置,其中所述支架由包含 PLLA 的聚合物组合物制成。

15. 根据权利要求 13 所述的装置,其中所述支架形成在卷曲前约 80 度的冠部角度,并且在卷曲时所述冠部角度小于 10 度,或小于 5 度,或为约零度。

16. 根据权利要求 13 所述的装置,其中由于约 400%至 450%的径向扩展和 150%与 200%或 10%至 50%的轴向扩展,所述卷曲支架的聚合物链基本上按径向方向排列。

17. 一种外周植入的医疗装置,其包含:

由径向扩展的聚合物管形成的球囊扩展支架;所述支架形成由连接件相互连接的环的网状物,其包含

每个环至少 8 个冠部,和

至多 2 个连接基本上所有相邻环对的连接件,

其中对于所述支架的任何环,在连接至连接件的每一冠部的每一侧上有相同数目的未支撑冠部;并且

其中所述支架在被压溃至其扩展直径的 50%以上之后达到其直径的 80%以上。

18. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述支架在被压溃至其扩展直径的 60%以上之后达到其直径的约 80%。

19. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述支架的长度为至少 30mm、40mm 和 30mm 至 50mm、100mm、120mm 以及 120mm 至 150mm。

20. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述支架至少 90%的支杆在六个月的模拟行走测试之后是完整的。

21. 一种医疗装置,其包含:

由径向扩展的聚合物管形成的球囊扩展支架,所述支架形成由连接件相互连接的环的网状物,所述网状物包含 (1) 每个环至少 8 个顶部以及不多于 3 个连接相邻环对的连接件,或 (2) 每个环至少 12 个冠部;

其中所述支架具有相对于植入前机械性能 S_0 的植入后机械性能 $S(t)$; 并且

其中自初始植入时期直至植入后 3 个月的 $S(t)/S_0$, $S(t)/S_0$, $t = 0..90$ 天,满足:

$$S/S_0 = S_{ov}/S_0 + (1 - S_{ov}/S_0 - C) e^{-t/k} + C e^{-t/K_0}$$

其中 t 是时间(天),

S_0 是植入之前的机械性能;

S_{ov} 是自然血管的近似径向强度/刚度;

K_0 、 C 是反映刚度的初始上升的参数;并且

K 是反映通畅时期内刚度降低的时间常数;并且

其中对于支架 1 或支架 2 类型中的任一类型, K_0 、 C 、 K 和 R/S_0 是:

	支架 1	支架 2
Ko(天)	0.45-0.6	0.45-2.5
C	0.66-2.0	0.66-7.0
K(天)	200-375	70-1000
R/So	(-0.3) 至 (-1.2)	(-0.275) 至 (-2.5)

22. 根据权利要求 21 所述的医疗装置, 其中在植入之后 7 天至 28 天的区间中, 量 $d(S(t)/S_o)/dt$ 是约 -0.5×10^{-2} 至 -1.0×10^{-2} , 或约 -0.5×10^{-2} , 约 -0.8×10^{-2} 或约 -1.0×10^{-2} 。

23. 根据权利要求 21 所述的医疗装置, 其中量 $S(t = 7 \text{ 天})/S_o$ 是约 1.0 至 1.5, 或约 1.1 至 1.3。

24. 根据权利要求 21 所述的医疗装置, 其中量 $S(t = 28 \text{ 天})/S_o$ 小于 $S(t = 7 \text{ 天})/S_o$, 并且为约 0.9 至 1.3。

25. 根据权利要求 21 所述的医疗装置, 其中量 $S(t = 60 \text{ 天})/S_o$ 小于 $S(t = 28 \text{ 天})/S_o$, 并且为约 0.7 至 1.1。

26. 根据权利要求 21 所述的医疗装置, 其中量 $S(t = 90 \text{ 天})/S_o$ 小于 $S(t = 60 \text{ 天})/S_o$, 并且为约 0.7 至 0.9。

27. 根据权利要求 21 所述的医疗装置, 其中 $S(t)$ 和 S_o 分别是所述支架的植入后和植入前箍缩刚度。

28. 一种用于制造具有权利要求 21 所述性质的医疗装置的方法, 其包括由径向扩展管制造支架。

29. 一种组装具有权利要求 21 所述性质的医疗装置的方法, 其包括将支架卷曲至球囊, 包括在所述支架的温度比 $T_g\text{-LOW}$ 低 5 至 15 度时将支架直径径向减小至少二分之一的步骤。

30. 一种用于外周血管的血管恢复疗法的方法, 其包括:
制造支架, 其包括形成聚合物管和由所述聚合物管形成所述支架; 以及
将所述支架卷曲至球囊;
其中在通过所述球囊的膨胀在所述外周血管中植入所述支架后, 所述支架具有以下特征:

在 28 天之后约 8% 至 15% 的断裂支杆;

K-norm 为约 7 至 15;

所述支架扩展直径大于 5mm;

所述支架的直径与壁厚之比为约 25 至 30; 并且

所述支架的长度大于 40mm。

31. 一种制造用于身体外周血管的支架的方法, 其包括:

制造多个预支架, 各自具有不同的机械性能;

当所述支架经历至少周期轴向载荷时, 获得至少一个所述支架的时变性机械性能;

使用所述时变性机械性能,制造支架,包括为所述支架选择强度、刚度和韧性,以使所述支架在植入所述外周血管之后长达约 3 至 4 个月内能够为所述外周血管提供支架支撑。

32. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述时变性性质是断裂支杆数目、韧性、径向强度 / 刚度或箍缩刚度中的一种或更多种。

33. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述支架能够提供的时间变化率在自植入起大于约 7 天至最多 3 个月的区间中为约 -1 至 -0.37,更窄地,约 -0.5 至 -0.3 和约 -0.8 至 -0.2;对于 7 至 28 天为约 -0.55 至 -0.45,和 -1 至 -0.8;和 / 或对于 28 至 60 天为约 -0.45 至 -0.35 之间,或 -0.55 至 -0.35;其中所有所述范围是放大 100 倍的时间变化率。

34. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述预支架和所述支架由管制成。

35. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述预支架和所述支架由相同材料制成。

36. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述预支架和所述支架具有 8 至 12 个冠部和至多 2 至 3 个连接件。

37. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述时变性机械性能在体内或在体外获得。

38. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述时变性机械性能通过以下方法获得:一种或更多种预支架的第一部分经历所述至少周期轴向载荷,并且对剩余的多个预支架基于非时变性性能进行估算。

39. 根据权利要求 38 所述的方法,其中所述时变性机械性能进一步使用 EQ. D1,使用等式中系数的值或值的范围而获得。

40. 根据权利要求 2 至 5、6 至 16 和 17 至 20 与权利要求 1 中任一项或任何组合的外周植入医疗装置。

41. 根据权利要求 1 至 5、7 至 16 和 17 至 20 与权利要求 6 中任一项或任何组合的外周植入医疗装置。

42. 根据权利要求 1 至 5、6 至 16 和 18 至 20 与权利要求 17 中任一项或任何组合的外周植入医疗装置。

43. 一种用于制造根据权利要求 40、41 或 42 所述的外周植入医疗装置的方法。

44. 一种用于组装根据权利要求 40、41 或 42 所述的外周植入医疗装置的方法。

45. 根据权利要求 1 至 29 和事物 (1) 至 (12) (发明内容) 中任一项或任何组合的医疗装置。

46. 根据权利要求 31 至 39 与权利要求 30 中任一项或任何组合的支架方法。

47. 根据权利要求 31 至 39 中任一项或任何组合的支架方法以及制造支架以使其具有根据权利要求 1 至 20 与权利要求 30 中任一项或任何组合的性质的方法。

48. 根据权利要求 1 至 20 和 22 至 29,和事物 (1) 至 (12) (发明内容) 与权利要求 21 中任一项或任何组合的医疗装置。

由 PLLA 制成的球囊可扩展支架

[0001] 本申请要求于 2012 年 10 月 23 日提出的第 61/717,613 号美国临时申请、2013 年 3 月 15 日提出的第 13/842,432 号美国专利申请和 2013 年 3 月 15 日提出的第 13/842,547 号美国专利申请的优先权。这三项申请各自的内容通过引用整体并入本文并用于所有目的。

技术领域

[0002] 本发明涉及生物可再吸收的支架；更具体地，本发明涉及使用聚合物支架用于血管恢复性疗法的方法。

背景技术

[0003] 径向可扩展人工假体 (endoprostheses) 是适于植入解剖学管腔 (anatomical lumen) 的人工装置。“解剖学管腔”是指管状器官 (例如血管、泌尿道和胆管) 的腔、管。支架 (stent) 是一般为圆柱形并且起到使一段解剖学管腔保持打开以及有时使其扩展的作用的内置假体的实例 (支架的一个实例参见 Lau 等人的第 6,066,167 号美国专利)。支架经常被用于血管中动脉粥样硬化狭窄 (atherosclerotic stenosis) 的治疗。“狭窄”是指身体的通道或孔的直径变窄或收缩。在这些治疗中，支架在血管系统中强化血管壁并且防止在血管成形术之后再狭窄 (restenosis)。“再狭窄”是指血管或心脏瓣膜在其已取得明显成功的治疗 (例如通过球囊血管成形术 (balloon angioplasty)、支架术 (stenting) 或瓣膜成形术 (valvuloplasty)) 之后再次发生狭窄。

[0004] 用支架对患病位点或损伤的治疗涉及支架的递送和展开二者。“递送”是指将支架引入并通过解剖学管腔运送至期望的治疗位点，例如损伤。“展开”对应于该支架在治疗区域处的管腔内的扩展。支架的递送和展开通过以下方法完成：将所述支架放置于导管一端周围，将所述导管的该端通过皮肤插入到解剖学管腔中，将所述解剖学管腔中的导管推进至期望治疗位置，使所述支架在治疗位置扩展，以及从所述管腔中移出所述导管。

[0005] 对于球囊可扩展支架，将支架安装于球囊 (其置于导管上) 周围。安装支架通常涉及在插入解剖学管腔中之前将支架压缩或卷曲在球囊上。在管腔内的治疗位点处，通过使球囊膨胀使支架扩展。然后可以使球囊放气并从支架和管腔撤回导管，将支架留在治疗位点。对于自扩展支架，可以经由可伸缩护套将支架固定至导管。当支架处在治疗位点时，可以撤回该护套，使支架自扩展。

[0006] 支架必须能够满足若干基本的功能性要求。支架必须能够承受当支架在展开后由于支撑血管壁而施加在支架上的结构载荷，例如径向压缩力。因此，支架必须拥有足够的径向强度。展开后，尽管可能产生各种力施加在支架上，支架必须在其整个使用寿命中充分保持其尺寸和形状。特别地，尽管承受这些力，支架在期望治疗时间内必须将血管充分保持在规定的直径。治疗时间可以对应于血管壁重塑所需的时间，在这之后支架对于血管保持期望直径不再是必要的。

[0007] 径向强度 (是支架抵抗径向压缩力的能力) 涉及围绕支架圆周方向的支架径向屈

服强度。支架的“径向屈服强度”或“径向强度”（为了本申请的目的）可以理解为压缩载荷，如果被超出，所述压缩载荷产生导致支架的直径不会回到其空载直径的屈服应力情形，即，出现不可恢复的支架变形。当超出径向屈服强度时，支架预计会屈服得更加严重并且仅需极小的力就会造成重大变形。

[0008] 甚至在超出径向屈服强度之前，在径向压缩载荷下支架中也可能存在永久变形，但是在支架某处的这种程度的永久变形并未严重到足以对支架径向支撑血管的总体能力有显著影响。因此，在一些情况下，本领域可视“径向屈服强度”为最大径向载荷，超过该最大径向载荷支架刚度会显著变化。“径向屈服强度”单位有时为力除以长度，其为基于每单位长度的径向屈服强度的表达。因此，对于每单位长度的径向屈服强度（例如 $F \text{ N/mm}$ ），具有两个不同长度 $L1$ 和 $L2$ 的支架的径向载荷（如果超过该值，将导致支架刚度的显著变化）因此将分别为乘积 $F * L1$ 和 $F * L2$ 。然而， F 值在这两种情况下是相同的，使得可用一个方便的表达式来表示与支架长度无关的径向屈服强度。通常，当支架长度变化时，鉴定刚度损失点的径向力基于每单位长度并不会发生大的改变。

[0009] 径向“刚度”是指可逆地将支架直径降低一定量所需的净径向内向力的量（即在整个腔外支架表面上的均匀径向内向压力 $\times$ 腔外表面积）。来自力-偏转图的曲线的斜率会被称为“绝对刚度”或 K 。单位是 N/mm 并且刚度是为响应径向力的线性弹性范围而表达。因此，对于展开至 6.5mm 并且对于径向压缩的线性弹性范围为 6.5mm 至 5.5mm 以及径向刚度为 20N/mm 的支架，将支架直径从 6.5mm 降低至 6.0mm 需要 10N 的净内向径向内向力。在移除径向力之后，该支架回到 6.5mm 的直径。

[0010] 或者，支架径向刚度可以表示为对支架长度归一化的刚度，或“长度归一化刚度（length-normalized stiffness）”（ $K\text{-Lnorm}$ ）。首先，测量所施加之力的径向偏转。接着，对于各记录的支架长度的变化，对应的施加的力除以支架的长度。然后使用该归一化的力（例如 N/mm ）（而不是产生位移的实际力）与位移来计算刚度。得到的长度归一化刚度的单位是（ N/mm 每 mm ）。对于长度为 L 的支架， K 与 $K\text{-Lnorm}$ 之间的关系是

$$[0011] \quad K\text{-Lnorm} = [(F2/L - F1/L) * (D2 - D1)^{-1}] = (1/L) * [(F2 - F1) * (D2 - D1)^{-1}]$$

$$[0012] \quad = (1/L) * K$$

[0013] 其中 $D2$ 是当施加均匀径向力 $F2$ 时测量的支架直径， $D1$ 是当施加均匀径向力 $F1$ 时测量的支架直径。因此， K 通过将 $K\text{-Lnorm}$ 乘以支架长度 L 获得。

[0014] 或者，支架径向刚度可以相对于支架长度（ L ）和支架初始直径（ D_0 ）两者归一化，或相对于“固有刚度（Intrinsic stiffness）”（ $K\text{-norm}$ ）归一化。三类径向刚度之间的关系为

$$[0015] \quad K\text{-norm} = (D_0) * K\text{-Lnorm} = (D_0/L) * K$$

[0016] 对于箍缩刚度（pinching stiffness）采用相似的定义，该箍缩刚度可以通过平板测试来测量。箍缩刚度在 US20110190871 中讨论。因此，对于长度为 L 且初始高度（直径）为 D_0 的支架，绝对箍缩刚度、长度归一化箍缩刚度和固有箍缩刚度（分别表示为 KP 、 $KP\text{-Lnorm}$ 和 $KP\text{-norm}$ ）为

$$[0017] \quad KP\text{-norm} = (D_0) * KP\text{-Lnorm} = (D_0/L) * KP$$

[0018] 常用类型的外周支架是由超弹性材料（例如镍钛诺（Nitinol））制成的自扩展支架。这种类型的材料以其在例如压溃载荷或纵向弯曲的严重变形后恢复其原始结构的

能力而闻名。然而,这种自扩展支架具有不期望的特性;最突出的,超弹性材料的高弹性在支架所支撑的血管上产生通常所称的“慢性外向力”(chronic outward force, COF)。在 Schwartz、Lewis B. 等的 Does Stent Placement have a learning curve: what mistakes do we as operators have to make and how can they be avoided?, Abbott Laboratories; Abbott Park, IL, USA 中讨论了由 COF 导致的并发症。据信,由自扩展支架在血管上施加的 COF 是通过自扩展支架治疗的损伤的高程度再狭窄的主要原因。已经证明,即使由洗脱药物的自扩展支架递送的抗增殖药物也不能缓解由支架的 COF 造成的再狭窄。通过球囊塑性变形以支撑血管的支架没有这种缺点。事实上,相比于由超弹性材料制成的自扩展支架,球囊扩展的支架具有可展开至用于支撑血管的期望直径而不在血管上施加剩余外向力的期望特点。

[0019] 例如 US 2010/0004735 中所描述的球囊扩展的聚合物支架由生物可降解、生物可吸收、生物可再吸收或生物可蚀性聚合物制成。术语生物可降解、生物可吸收、生物可再吸收、生物可溶解或生物可蚀性是指材料或支架在远离植入位点处降解、吸收、再吸收或侵蚀的性质。与金属支架不同,例如 US 2010/0004735 中描述的聚合物支架旨在在体内仅保留一段有限的时间。在许多治疗应用中,支架在体内存在一段有限的时间是必需的,直至完成其预定功能,例如保持血管通畅和 / 或药物递送。此外,已经证明与金属支架相比生物可降解支架允许解剖学管腔的改进愈合,其可以导致晚期血栓的发病率降低。在这些情况中,与金属支架相比期望使用聚合物支架(特别是生物可蚀性聚合物支架)治疗血管,以便血管中假体存在有限的时间。然而,开发聚合物支架时有许多挑战要克服。

[0020] 本领域人员了解当经受例如卷曲(crimping)和球囊扩展力的外部载荷时影响聚合物支架保持其结构完整性和 / 或形状的能力的各种因素。这些相互作用很复杂,并且作用机理未完全理解。根据现有技术,区分通过塑性变形扩展至展开状态的类型的聚合物生物可吸收支架和功能相似的金属支架的特征有很多并且很显著。事实上,几种用于预测金属支架行为的公认分析或经验方法 / 模型,作为用于可靠且一致地预测球囊可扩展支架的聚合物承载结构的高度非线性、与时间相关的行为的方法 / 模型,有不可靠的趋势,如果不是不合适。该模型通常不能提供为了在体内植入支架目的所要求的可接受的确信程度,或不能预测 / 预料经验数据。

[0021] 考虑用作聚合物支架的聚合物材料,例如聚(L-丙交酯)(“PLLA”)、聚(L-丙交酯-共-乙交酯)(“PLGA”)、D-丙交酯少于10%的聚(D-丙交酯-共-乙交酯)或聚(L-丙交酯-共-D-丙交酯)(“PLLA-共-PDLA”)以及 PLLD/PDLA 立体复合物(stereo complex),通过与用来形成支架的金属材料对比,可以用下面的一些方式进行描述。合适的聚合物具有低的强度 / 重量比,这意味着需要更多的材料以提供与金属相当的机械性能。因此,必须将支杆制备得更厚并且更宽以使支架具有以期望半径支撑管腔壁所需的强度。由这样的聚合物制成的支架也往往是易碎的或具有有限的断裂韧度。在使用聚合物,尤其是生物可吸收聚合物(如 PLLA 或 PLGA)时,材料所固有的各向异性以及与比率有关的非弹性性质(即,材料的强度 / 刚度随材料变形的比率而变化),只是加重了这种复杂性。

[0022] 在金属支架上进行的工艺步骤和对所述金属支架所作的设计变化尚未普遍引起对材料平均机械性能中未预料到的变化的关注,或尚未普遍要求对材料平均机械性能中未预料到的变化特别小心,由于聚合物在相似载荷条件下机械性能的非线性和有时的不可预

测性,因此这些工艺步骤和设计变化可能也不适用于聚合物支架。有时是这种情况,在可以更加普遍地预测一种特定情况是由于一个还是另一个因素之前需要进行广泛校验-例如,缺陷是由制备过程的一个或更多个步骤,或在支架制备之后进行的处理中的一个或更多个步骤,例如卷曲导致的吗?因此,对制备工艺、制备后的工艺的改变,乃至对支架式样设计的相对较小的改变,一般而言,必须经过比如果使用金属材料而不是聚合物更加彻底的研究。因此,由此得出的结论是,当为了对其进行改进而在不同的聚合物支架设计中选择时,与当对金属支架做出改变时相比,存在少得多的可用推论、理论或系统的发现法作为用来指导远离无价值的路径、并且朝向对改进更有价值的路径的工具。

[0023] 因此,对于在使用各向同性且可塑的金属材料时,以前本领域公认的用于支架验证或可行性的推论,本发明人认识到这些推论对于聚合物支架将不适合。聚合物支架式样的变化可能不仅影响支架以其展开状态支撑管腔时的刚度或管腔覆盖范围,而且影响在将支架卷曲或展开时断裂发展的倾向。这意味着,与金属支架相比,关于变化的支架式样是否不会产生不良后果,或是否要求在工艺步骤方面(例如管成型、激光切割、卷曲等)的显著改变,一般不存在可以做出的假设。简言之,金属极其有利的固有性质(在变形率或载荷方向和材料的延展性方面一般不变的应力/应变性质),简化了支架制备工艺,使得在变化的支架式样和/或工艺步骤与支架被可靠地制造(具有新式样且在被植入生物体时无缺陷)的能力之间更容易引出推论。

[0024] 令人遗憾的是,不能预测当卷曲并随后通过球囊展开时为塑性变形的聚合物支架的支杆和环的式样的变化达到与金属支架相同或相似的程度。事实上,已经认识到,在聚合物支架的制备步骤中可能会由变化的式样而导致出现预料不到的问题,如果式样换作由金属管制成,那么所述式样不会使得有必要做任何改变。与金属支架式样的变化相反,聚合物支架式样的变化可能还需要在制备步骤或制备后处理工艺(如卷曲和灭菌)中进行其它修正。

[0025] 用于治疗冠状血管的支架大多数情况下主要经历径向的载荷。然而,旨在用于外周血管的支架经历完全不同的载荷,至这样的程度:支架对于使用的适合度的传统量度(即,其径向强度/刚度),不是该支架在所需要的时间内是否会具有足够的强度以提供在外周血管内的机械支撑的准确量度。这是因为外周支架被置于与冠状支架显著不同的环境中。血管尺寸更大。而且该血管的运动远远更多,尤其是当位于接近附肢(appendage)处时。因此,旨在用于外周血管的支架会需要能承受更复杂的载荷,包括轴向、弯曲、扭转和径向载荷的组合。参见例如 Bosiers, M. 和 Schwartz, L., Development of Bioresorbable Scaffolds for the Superficial Femoral Artery, SFA; CONTEMPORARY ENDOVASCULAR MANAGEMENT(“Interventions in the SFA”一节)。外周植入骨架和支架面临的这些和相关挑战也在第 13/015,474 号美国申请(案卷号 104584.10)中讨论。

[0026] 需要开发用于治疗外周血管的假体,其可以在足够长的一段时间内保持其结构的完整性以对血管提供机械支撑直到不再需要此支撑。还需要开发这样的假体,其例如在植入之后的第一个月之内尽可能降低晚期管腔损失和血管的狭窄,由此提供改进的血管通畅性。

发明内容

[0027] 需要开发用于血管恢复疗法的系统,该系统结合了随着血管的愈合血管位点随着时间的支架调制 (scaffold modulation) 的原理并且提供了在植入位点处的组织工程平台。

[0028] 根据本发明的一个方面,医疗装置包含由径向扩展的聚合物管形成的球囊扩展支架,该支架形成由连接件相互连接的环的网状物,该网状物包含 (1) 每个环至少 8 个顶部以及至多 2 个连接相邻环对的连接件,或 (2) 每个环至少 12 个冠部;并且其中对于初始植入直至植入后 3 个月的时期,相对于植入前刚度的支架径向刚度, $S(t)/S_0, t = 0..90$ 天或 180 天,满足:

[0029] $S/S_0 = S_{ov}/S_0 + (1 - S_{ov}/S_0 - C)e^{-t/K} + Ce^{-t/K_0}$,

[0030] 其中

[0031] t 是时间 (天),

[0032] S_0 是植入之前支架的径向强度 / 刚度;

[0033] S_{ov} 是自然血管的近似径向强度 / 刚度;

[0034] K_0, C 是反映刚度的初始上升的参数;并且

[0035] K 是反映通畅时期内刚度降低的时间常数。

[0036] 根据本发明的另一个方面,存在支架、用于制造这样的支架的方法,或用于组装包含这样的支架的医疗装置的方法,所述支架具有以下事物 (1) 至 (12) 的一种或更多种,或任意组合:

[0037] (1) 在血管中植入时和在血管中植入后两周内支架的径向强度或刚度增加了 60%,并且从植入之后约两周直至植入之后约三个月该径向强度 / 刚度降低支架植入前的强度 / 刚度的最多 50%。

[0038] (2) 植入时并且直至植入之后约三个月支架的径向强度 / 刚度降低最多 20%、10%至 20%或 20%至 30%。

[0039] (3) 植入前支架的径向强度为 0.4N/mm 至 0.75N/mm,并且植入后支架的径向强度的升高为 0.8N/mm 和 1.2N/mm。

[0040] (4) 支架的固有刚度植入前 K_{-norm} 为约 15 至 7、或 12 至 8、或 12 至 10、或大于 8。

[0041] (5) S/S_0 的比率为 1 至 1.3 至 1.5、1.5 至 2.25 或 1.5 至 2.0,其中 S 是箍缩强度 / 刚度或径向强度 / 刚度。

[0042] (6) 支杆的纵横比 (aspect ratio, AR) 可以为约 0.8 至 1.4,连接件的 AR 可以为约 0.4 至 0.9,或者连接件和支杆两者的 AR 均为约 0.9 至 1.1,或为约 1。纵横比 (AR) 定义为宽度与厚度之比。

[0043] (7) 卷曲前或管直径与壁厚之比为约 30 至 60、25 至 30、20 至 40 或约 20 至 45,从而在以等于其扩张后、卷曲前和 / 或管直径的至少 40%或至多 50%的量被压溃之后,提供扩张后、卷曲前和 / 或管直径的至少 80%、85%或 90%的压溃恢复。50%的压溃意味着比 40%的压溃更多的支架压溃,即更大的变形。

[0044] (8) 当经历六个月的模拟行走测试时没有支杆不连续性,或支杆不连续性小于约 5、7、10、15 或 20 个百分点。

[0045] (9) 箍缩强度 / 刚度或箍缩刚度 / 强度在六个月的模拟行走测试之后自植入前降低至多约 10%至 50%。或在六个月的模拟行走测试之后支架的材料性质 (例如径向或箍

缩刚度)相同,或降低了约5%、8%、10%、15%或20%。

[0046] (10) 支架式样具有8个冠部和最多两个纵向延伸的在环对之间延伸的连接件;或支架式样具有12个冠部和最多两个纵向延伸的在环对之间延伸的连接件。

[0047] (11) 支架具有在表2、3、4A和4B中列出的任何支架的任何性质的一种或更多种,V59、V23或V2支架除外。

[0048] (12) 支架具有在表1.3中列出的任何支架的如在EQ.D1下定义的表1.3中列出的任何性质中的一种或更多种,V59支架除外。

[0049] (13) 在自植入起大于约7天且最多3个月的区间中,外周支架的机械性能相对于时间的斜率或变化速率乘以100, $100 * d(S(t))/dt$,或相对于起始或植入前的值, $100 * d(S(t)/S_o)/dt$ 可以为约-1至-0.37,更窄地,约-0.5至-0.3,和约-0.8至-0.2。在一些实施方案中,对于7至28天斜率可以为约-0.55至-0.45和-1至-0.8。在一些实施方案中,对于28至60天斜率可以为约-0.45至-0.35或-0.55至-0.35。所有上述斜率值范围可以存在于由包含PLLA的聚合物组合物制成的支架结构中,具有由连接元件连接的环,且一个环可以是8至12个冠部、8个冠部、12个冠部和至多2个连接件,或至多3个连接件。所有上述的斜率,适用于1至3个月、1个月、2个月的范围或一天之内的斜率(表1.5)在本发明的范围内。

[0050] 因此,在本发明的一个方面中,存在具有事物(1)至(12)中的一种或更多种或任何组合的支架。

[0051] 在本发明的另一个方面中,存在制造具有事物(1)至(12)中的一种或更多种或任何组合的支架的方法。该方法可以包括使管双轴扩展的步骤,其中轴向扩展为约50%至200%,径向扩展为约400%。

[0052] 在本发明的另一个方面中,存在组装医疗装置的方法,所述医疗装置包含如事物(1)至(12)中的一种或更多种或任何组合所描述的支架。该组装方法可以包括以下步骤的一个或更多个或任何组合:将支架卷曲至球囊,其中球囊具有比卷曲的支架直径大至少2倍的标称膨胀直径,并且在从约TG-low至TG-low以下15度的温度下卷曲;将护套置于支架上以减少卷曲之后的回缩,其中经组装的医疗装置不能被植入,除非从支架移除护套。

[0053] 根据上文,还提供了外周可植入的和生物可蚀的聚合物支架,其断裂率、不连续性或断裂结构的百分比较低。该支架能够在植入之后的至多约1、2和3个月的时期内充分地保持其对血管壁的支架支撑,在此之后该支架由于不应再需要其保持血管通畅性而开始降解。令人意外且预料不到地,根据一个实施方案的聚合物支架在植入之后约28天能够产生比现有的支架设计显著更低的晚期管腔损失。

[0054] 根据本发明的一个方面,存在形成环结构的球囊可扩展的支架。各环由不多于两个连接件连接至相邻的环并且各环具有由支杆元件形成的至少8个冠部,且优选12个冠部。在优选实施方案中高数目的冠部据信提供了更高密度的支杆元件以支撑血管,以使所提供的支撑血管的表面积相比于具有较少冠部的支架增加。此外,对于在支架中产生的相同数目的裂纹或断裂(与具有较少冠部的支架相比)在冠部处裂纹的总体百分数降低。此外,更高数目的冠部通过在连接件的任一侧产生额外的非附着的冠部而增加了支架的轴向柔韧性。此非附着的冠部(即“u”形而非“y”或“w”形顶部)产生了在连接件之间的更柔韧的部件。这降低了轴向压缩支架所需的力,从而降低了轴向压缩期间的应力集中。据信

增加对血管壁的支撑表面积、通过增加冠部降低应力集中和更低的有裂纹冠部对无裂纹或功能性冠部的百分比的组合是有助于晚期管腔损失的降低和降低的血管狭窄发生的重要因素。

[0055] 根据本发明的另一个方面,以降低支架的径向强度为代价,通过增加支架的表面积覆盖率,支架提供了所期望的血管通畅性。在一个实例中,支架式样以降低的支杆长度和增加的环结构的冠部数目为特征。对于该支架,与更加径向刚性的支架数目相同的断裂产生较低的功能对非功能冠部-支杆结构的百分比,这是由于与更加径向刚性的支架相比更高数目的这种结构。

[0056] 根据本发明的另一个方面,提供了支架,其具有至多两个连接相邻环结构的连接件或不多于三个连接相邻环结构的连接件,并且具有或不具有增加的冠部数目以延长支架在需要该支架提供对血管的机械支撑的一段时期中(例如在植入后的前约一个、两个或三个月期间)的疲劳寿命。试验表明对于外周植入的支架,特别是对位于附肢动脉内的支架,由于重复的轴向压缩/延伸和弯曲,支架结构的失效最经常发生。虽然支架通常经历复杂的和时变性的径向、轴向、弯曲和扭转载荷的组合,但已发现之前的支架设计由于重复循环的轴向和弯曲载荷,例如7%轴向压缩/延伸的500,000次循环(其被认为相当于行走6个月的时间)而大部分易于形成裂纹。基于体内研究,可能由轴向和弯曲刚度的降低产生的环结构之间的反复冲击、连接件的纵向屈曲(弯曲)或其他行为未被发现对血管支撑或支架完整性具有显著的负面影响。

[0057] 作为弯曲诱发的断裂的实例,较早的设计-V59,其在W02011094621中描述-在弯曲疲劳测试(在水下于37摄氏度以1Hz弯曲90度)高达170万次循环期间通过比较示出多出很多的断裂。这些失效的原因是支架在弯曲中过于刚性,或对于测试载荷环境其在弯曲中的断裂韧性不足。V59具有四个连接相邻环结构的连接件。当使用两个连接件的设计时,例如V76或V80,相同的测试表现出大幅减小的断裂。

[0058] 再者,实际的体内载荷环境相当复杂,包括轴向、弯曲、扭转和径向载荷。然而,对于四连接件对二连接件设计,通过单独的弯曲和轴向载荷试验台试验与体内数据相比,表明在试验台试验中当弯曲和轴向载荷两者诱发的断裂均降低时,对于二连接件支架对四连接件支架,外植支架的断裂计数也显著降低。这表明与其说是径向载荷,不如说是通常不与关键的支架机械功能关联的其他载荷才是球囊可扩展和外周可植入的支架设计的关键驱动因素。

[0059] 根据一个实施方案,外周植入的医疗装置包含由径向扩展的聚合物管形成的球囊扩展的支架,该支架形成由连接件相互连接的环的网状物,包含每个环至少8个或12个冠部,和至多2个连接基本上所有相邻环对的连接件,其中对于支架的任何环,在与连接件连接的每一冠部的每一侧上有相同数目的非支撑的冠部。两个连接件允许该结构更好地吸收/分配在结合轴向载荷和弯曲期间诱发的应力。此外,发现当使用两个连接件时该结构的总体疲劳寿命显著增加。此外,在连接件周围的冠部或顶部的对称性有助于更平均地分配应力,或减少在冠部附近的应力集中以提高在轴向载荷和弯曲期间的疲劳寿命。在连接件任一侧上的冠部数目的对称性提供了连接件在近端连接点和远端连接点两者处的对称载荷。不对称的设计(其意味着在连接件的一侧比另一侧具有更多的冠部/顶部)在环上产生不对称的载荷,例如扭曲或平面外弯曲力矩,其在轴向和弯曲疲劳中缩短了设计的疲劳寿命。

[0060] 根据本发明的一个方面,外周植入的医疗装置包含由双轴扩展的聚合物管形成的球囊扩展的支架;该支架形成由连接件相互连接的环的网状物,包含每个环8或12个冠部,和至多2个连接基本上所有相邻环对的连接件,其中对于支架的任何环,在与连接件连接的每一冠部的每一侧上有相同数目的非支撑的冠部;其中在于37摄氏度下被浸入水中6至7天之后支架的机械性能增加了约1.2至2.0。

[0061] 该装置可以单独地或以任何组合一起包含以下特征中的一个或多个:其中材料性质是径向刚度并且支架的固有刚度(K-norm)为约15至7,或12至8,或12至10,或大于8;其中支架具有压溃恢复性,以使在被压溃至其扩张后直径的50%之后达到其大于扩张后直径的80%;其中支架卷曲至球囊,并且支架的卷曲直径至多为球囊标称膨胀直径的2.5分之一;和/或其中支架由包含PLLA的双轴扩展管形成。

[0062] 根据本发明的一个方面,外周植入医疗装置包含由双轴扩展聚合物管形成的球囊扩展的支架;支架形成由连接件相互连接的环的网状物,包含每个环8或12个冠部,和至多2个连接基本上所有相邻环对的连接件,其中对于支架的任何环,在与连接件连接的每一冠部的每一侧上有相同数目的非支撑冠部;其中支架具有材料性质;并且其中在六个月的模拟行走测试之后材料性质相同,或降低约5%、8%、10%、15%或20%。

[0063] 该装置可以单独地或以任何组合一起包含以下特征中的一个或多个:其中材料性质是完整支杆的百分比、径向刚度(K、K-norm或K-Lnorm)、压溃恢复能量和径向强度中的至少一种;其中支架由具有自以下过程产生的半晶体结构的聚合物管形成:其中挤出的聚合物管用约400%的径向拉伸比率径向扩展以产生平均晶体尺寸在径向扩展之后小于约10微米的径向扩展管;其中聚合物为PLLA;其中支架卷曲至6mm递送球囊并且由具有至少7mm外径的双轴扩展管切下;其中支架具有约15至7,或12至8,或12至10,或大于8的固有刚度(K-norm)和压溃恢复性,以使在被压溃至其直径的至多50%之后其达到其直径的至少90%或至少80%;其中支架切割自壁厚与直径之比为约25至30的管;其中支架卷曲至球囊,卷曲的支架材料的形态具有以下特征:(1)由支架在径向方向以扩展前管直径的300%至400%双轴扩展形成的基本上径向排列的聚合物链,以及(2)支架由起始或卷曲前直径卷曲至由其起始直径减小到至多2分之一至3分之一的直径;其中支架由包含PLLA的聚合物组合物制成;其中支架形成在卷曲前约80度的冠部角度,并且当卷曲时冠部角度小于10度,或小于5度,或约零度;和/或其中由于约400%至450%的径向扩展百分比和10%至50%的轴向扩展,卷曲支架的聚合物链基本上按径向方向排列。径向扩展也可以为400%至500%,并且轴向扩展可以是150%至200%,并且径向/轴向扩展为400/200或200/200。

[0064] 根据本发明的一个方面,外周植入的医疗装置包含由径向扩展的聚合物管形成的球囊扩展的支架;该支架形成由连接件相互连接的环的网状物,包含每个环至少8个冠部,和至多2个连接基本上所有相邻环对的连接件,其中对于支架的任何环,在与连接件连接的每一冠部的每一侧上有相同数目的非支撑的冠部;并且其中支架在被压溃至其直径的50%以上之后达到其直径的80%以上。

[0065] 该装置可以单独地或以任何组合一起包含以下特征中的一个或多个:其中支架在被压溃至其扩展直径的60%以上之后达到其直径的约80%;其中支架的长度为至少30mm、40mm以及50至至多100mm;和/或其中在六个月的模拟行走测试之后支架至少90%

的支杆是完整的。

[0066] 根据本发明的一个方面,医疗装置包含由径向扩展的聚合物管形成的球囊扩展的支架,该支架形成由连接件相互连接的环的网状物,该网状物包含 (1) 每个环至少 8 个顶部以及不多于 3 个连接相邻环对的连接件,或 (2) 每个环至少 12 个冠部;其中支架具有相对于植入前机械性能 S_0 的植入后机械性能 $S(t)$,并且其中自初始植入时期直至植入后 3 个月的 $S(t)/S_0$, $S(t)/S_0$, $t = 0..90$ 天,满足:

[0067] $S/S_0 = S_{ov}/S_0 + (1 - S_{ov}/S_0 - C)e^{-t/k} + Ce^{-t/K_0}$

[0068] 其中 t 是时间 (天),

[0069] S_0 是植入前的机械性能;

[0070] S_{ov} 是自然血管的近似径向或箍缩强度/刚度;

[0071] K_0, C 是反映强度/刚度的初始上升的参数,其中 $C = R/(S_0 * (1/K - 1/K_0))$;以及

[0072] K 是反映通畅时期内强度/刚度降低的时间常数;以及

[0073] 其中对于支架 1 或支架 2 类型中的任一类型, K_0, C, K 和 R/S_0 是:

[0074]

	支架 1	支架 2
K_0 (天)	0.45-0.6	0.45-2.5
C	0.66-2.0	0.66-7.0
K (天)	200-375	70-1000
R/S_0	(-0.3) 至 (-1.2)	(-0.275) 至 (-2.5)

[0075] 该装置可以单独地或以任何组合一起包含以下特征中的一个或多个:其中量 $100 * d(S(t)/S_0)/dt$ 在植入后 7 天至 28 天的区间中为约 -1 至 -0.5;其中量 $S(t = 7 \text{ 天})/S_0$ 为 1.0 至 2.5,或 1.1 至 1.3;或约 0.9 至 2.25;其中量 $S(t = 28 \text{ 天})/S_0$ 小于 $S(t = 7 \text{ 天})/S_0$ 并且为 1.0 至 1.3;其中量 $S(t = 60 \text{ 天})/S_0$ 小于 $S(t = 28 \text{ 天})/S_0$ 并且为约 0.7 至 1;其中量 $S(t = 90 \text{ 天})/S_0$ 小于 $S(t = 60 \text{ 天})/S_0$ 并且为约 0.7 至 0.9;其中 $S(t)$ 和 S_0 分别是支架植入后和植入前的箍缩刚度;用于制造具有上述性质的医疗装置的方法,包括由径向扩展的管制造支架;和/或组装具有上述性质的医疗装置的方法,包括将支架卷曲至球囊,包括在支架的温度为比 $T_g - \text{LOW}$ (T_g -低温) 低 5 至 15 度时将支架直径径向减小至少二分之一的步骤。

[0076] 根据本发明的一个方面,用于外周血管的血管恢复疗法的方法包括制造支架,制造支架包括形成聚合物管和由聚合物管形成支架;以及将支架卷曲至球囊,其中在通过使球囊膨胀在外周血管中植入支架后,支架具有以下特征:在 28 天之后约 8% 至 15% 的断裂的支杆; $K - \text{norm}$ 为约 7 至 15;支架扩展直径大于 5mm;支架的壁厚与直径之比为约 20 至 40;并且支架的长度大于 40mm。

[0077] 根据另一个实施方案,医疗装置包含由径向扩展的聚合物管形成的球囊扩展的支架,该支架形成由连接件相互连接的环的网状物,该网状物包含 (1) 每个环至少 8 个顶部以及不多于 2 个连接相邻环对的连接件,或 (2) 每个环至少 12 个冠部;其中在血管中植入时

和植入后两周内支架的径向强度或刚度增加 60% ; 并且其中在体内或对于六个月的模拟行走测试, 从植入后约两周直至植入后约 3 个月径向或箍缩强度 / 刚度降低支架的植入前强度 / 刚度的至多 10% 至 50% 。

[0078] 根据本发明的另一个方面, 外周血管包括制造由具有以下形态的管形成的支架, 所述形态包含 400/200 或 200/200 的双轴取向的链, 该支架在卷曲前状态中或卷曲至球囊 ; 其中在支架膨胀后, 支架具有以下特征 : 在体内 28 天后或在六个月的模拟行走测试之后约 8% 至 15% 的断裂的支杆 ; K-norm 为约 7 至 15 ; 支架扩展直径大于 5mm ; 支架的直径与壁厚之比为约 25 至 30 ; 并且支架的长度大于 40mm 。

[0079] 根据另一个实施方案, 存在用血管恢复疗法治疗血管的方法。根据本发明的此方法可以用以下方式描述 :

[0080] 设计生物可再吸收的支架, 其作为时间的函数改变其承受载荷的机械性能, 与植入位点 (冠状或外周) 的载荷条件相称 ;

[0081] 其中作为植入物的时变性性质的结果,

[0082] . 由植入物引起的植入位点的创伤减小。

[0083] . 支架产生与组织工程模板性质相结合的机械调节 (mechanical conditioning), 以改善患病血管的功能和血液动力响应至接近健康自然血管的值 ; 并且

[0084] . 植入物的下游更远处的血液动力和功能值改善至接近健康的生理值。

[0085] 机械调节 : 植入物的机械性能 (例如刚度、模量、转动惯量) 作为 $f(t)$ 的逐渐损失, 其减小了在植入位点处或植入位点附近不同模式的植入物诱发的对血管的应力和对血管微运动的限制。

[0086] 组织工程 (TE) 模板 : 一种植入物, 其通过物理形态特征 (例如材质、孔隙度、结构尺寸) 来增强细胞传导和向植入物内的生长, 并且可选地可以产生试剂以通过与细胞的化学相互作用来诱发细胞向内生长。

[0087] 载荷条件 : 植入物所经受的载荷的强度和性质。这包括点载荷、分布载荷、循环载荷、瞬时载荷 (transient load)、载荷幅值 (load amplitude)、载荷频率。例如, 冠状动脉的载荷条件具有最小的扰动外力, 而 SFA 外周血管经受显著的外力。

[0088] 通过引用的合并

[0089] 在本说明书中提及的所有出版物和专利申请通过引用并入本文, 至与具体且单独指明各单独的出版物或专利申请通过引用并入相同的程度。到了单词和 / 或短语在并入的出版物或专利与本说明书之间有任何不一致的用法的程度, 这些单词和 / 或短语将具有与其用于本说明书的方式一致的意义。

附图说明

[0090] 图 1 是变形的聚合物管的透视图。该管形成支架。

[0091] 图 2 是根据支架的第一实施方案的支架式样的局部平面图。

[0092] 图 3 是支架结构的局部透视图。

[0093] 图 4 是根据支架的第二实施方案的支架式样的局部平面图。

[0094] 图 5A 是取自 VA-VA 部分的图 4 的支架式样的一部分的平面图。

[0095] 图 5B 是取自 VB-VB 部分的图 2 的支架式样的一部分的平面图。

- [0096] 图 6A 和 6B 是示出根据本公开内容的方面的支架特征的实例的表。
- [0097] 图 7 比较了来自 V76 支架设计与 W02011094621 中所述的 V62 支架和 V59 支架的三点弯曲测试的结果。
- [0098] 图 8 比较了来自 V76、V62 和 V59 支架间的弯曲疲劳测试的结果。
- [0099] 图 9 比较了对于 10% 的静态压缩和延伸, V76、V62 和 V59 支架间的轴向力。
- [0100] 图 10 示出对于 V76 的一个月 and 六个月的模拟行走测试, 在 V76 支架的冠部和连接件处的断裂的平均值和标准偏差。
- [0101] 图 11 比较了 V76、V62 和 V59 支架间的径向强度。
- [0102] 图 12 比较了 V76、V62 和 V59 支架间的径向刚度。
- [0103] 图 13 比较了 V76 支架与在 W02011094621 中所述的 V59 和 V62 支架和 V2 支架的急性回缩。
- [0104] 图 14 比较了 V76、V62 和 V59 支架间的压溃恢复性。
- [0105] 图 15 比较了 V76、V62 和 V59 支架间的展开至断裂。该图示出 V76 在比 V59 更高的直径处开始产生临界断裂。
- [0106] 图 16 比较了 V76、V62 和 V59 支架间的箍缩刚度。
- [0107] 图 17 比较了在具有不同数目的冠部和 / 或连接环结构的连接件的若干支架设计间支杆和连接件的不连续性、断裂或失效的百分比。不连续性在六个月的模拟行走测试之后计数。
- [0108] 图 18 计算了在被植入动物模型之后 28 天, 来自图 17 的若干支架设计间支杆和连接件的不连续性、断裂或失效的总数。
- [0109] 图 19 比较了在 28 天植入之后若干支架设计间的体内晚期管腔损失。
- [0110] 图 20 提供了在图 19 中的晚期管腔损失的统计显著性值 (t 检验)。
- [0111] 图 21 比较了不同的支架在植入之后 28 天直径狭窄的百分比。
- [0112] 图 22 比较了数种不同支架的急性回缩的百分比。
- [0113] 图 23 示出 V59、V62、V76、V78、V79 和 V80 支架的径向强度 (N/mm) 和径向刚度 (N/mm 每 mm)。
- [0114] 图 24 是总结血管恢复疗法 (vascular restorative therapy, VRT) 过程的流程图。
- [0115] 图 25A 和图 25B 示出冠状动脉支架和外周支架的时变性机械性能之间的比较。
- [0116] 图 26A 是示出外周植入的 V79 和 V80 支架与 V59 支架相比支架压溃和恢复性变化的图。
- [0117] 图 26B 是示出外周植入的 V79 和 V80 支架与 V59 支架相比在 13% 的压溃下支架刚度变化的图。
- [0118] 图 27A 和 27B 示出在腿的正常使用期间股动脉的动力学。

具体实施方式

[0119] 本公开内容提供了支架的参数和特征的实例, 其可用于促进有利的血管恢复疗法 (VRT) 的设计准则。根据本公开内容, 存在专门适用于外周植入、生物可再吸收支架的实例。然而, 所公开的概念可用于更多样的腔内适应证, 例如冠状动脉、颅内血管、颈动脉血

管、静脉位置例如 AV 瘘管、IVC、气路阻塞、气管植入物、胆管植入物等。

[0120] 为了本公开的目的，以下的术语和定义适用：

[0121] 术语“约”表示比所述值小或大 10%、5% 或 2%，所述范围的范围或各端点，或自所述平均值的一 Σ （西格玛）偏差。

[0122] “参考血管直径”（reference vessel diameter, RVD）是在血管的患病部分的邻近区域的血管的直径，该区域看起来正常或仅在最小程度上患病。

[0123] “最小管腔直径”（minimal lumen diameter, MLD）是血管的患病部分在直径最大减小的位点处的直径。

[0124] % “直径再狭窄”（% diameter restenosis, % DS）是参考血管直径与最小管腔直径之间的百分比差异： $(RVD-MLD)/RVD$

[0125] “即刻获得”定义为操作前和操作后的最小管腔直径的差异。

[0126] “晚期损失（late loss）”定义为在操作之后或经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention, PCI）后的最小管腔直径和随访时的最小管腔直径之间的差异。

[0127] “膨胀直径”或“扩展直径”是指当使支架的支撑球囊膨胀以使支架自其卷曲结构扩展以在血管内植入支架时该支架获得的直径。膨胀直径可以指扩张后的球囊直径，其超出标称球囊直径，例如 6.5mm 球囊具有约 7.4mm 的扩张后直径，或 6.0mm 球囊具有约 6.5mm 的扩张后直径。球囊的标称 / 扩张后的比率可以是 1.05 至 1.15（即扩张后直径可以比标称膨胀球囊直径大 5% 至 15%）。支架直径在通过球囊压力达到膨胀直径之后，直径将由于回缩效应而在一定程度上降低，回缩效应主要与制造和处理支架的方式、支架材料和支架设计中的任何或所有项相关。

[0128] 支架的“扩张后直径”（post-dilation diameter, PDD）是指支架在增加至其扩展直径并且将球囊从患者的脉管系统中移除之后该支架的直径。PDD 考虑到回缩效应。例如，急性 PDD 是指考虑到支架中的急性回缩的支架直径。

[0129] “卷曲前直径”表示管或支架在卷曲至球囊之前的 OD。相似地，“卷曲直径”表示当卷曲至球囊时支架的 OD。“卷曲前直径”可以是卷曲直径的 2、2.5、3.0 倍，并且是扩展直径或扩张后直径的约 0.9、1.0、1.1、1.3 和约 1 至 1.5 倍。

[0130] “回缩”表示在材料的塑性 / 非弹性变形之后材料的响应。当支架远远超出其弹性范围地径向变形并且外部压力（例如腔表面上的球囊压力）被移除时，支架直径将倾向于回到其在施加外部压力之前的较早状态。因此，当支架通过施加的球囊压力径向扩展并且移除球囊时，支架将倾向于回到其在施加球囊压力之前具有的较小直径，即卷曲直径。具有在植入后的 1/2 小时内 10% 的回缩和 6mm 的扩展直径的支架具有 5.4mm 的急性扩张后直径。球囊扩展的支架的回缩效应可以在长时段内发生。支架的植入后检验示出回缩可以在植入之后约一周的时期中增加。除非另行叙述，当提及“回缩”时意在表示沿支架径向方向（而不是轴向或沿纵向方向）的回缩。

[0131] “急性回缩”定义为在血管内植入之后的前约 1/2 小时内支架直径的降低百分比。

[0132] 玻璃化转变温度（在此处称为“ T_g ”）是大气压力下聚合物的非晶畴从易碎玻璃态转变为固体可变形或易延展状态的温度。换言之， T_g 相当于在聚合物链中链段运动（segmental motion）开始发生的温度。给定聚合物的 T_g 可以取决于加热速率并且可以被

该聚合物的热经历 (thermal history) 影响。此外,聚合物的化学结构通过影响聚合物链的移动而极大地影响玻璃化转变。T_g 的下端是 T_g-LOW,中点是 T_g-MID,上端是 T_g-HIGH。

[0133] “应力”是指每单位面积上的力,如在对象材料内的平面内通过小区域作用的力。应力可以被分为与平面垂直和平行的分力,分别称为法向应力和剪切应力。例如,拉伸应力为引起对象材料伸展(长度增加)的应力的法向分力。此外,压缩应力为导致对象材料压紧(长度减小)的应力的法向分力。

[0134] “应变”是指在给定的应力或载荷下,材料中发生的伸展或压缩的量。应变可以表示为原始长度的分数或百分比,即,长度的变化除以原始长度。因此,应变对伸展而言是正的,对压缩而言是负的。

[0135] “模量”可以定义为施加于材料的单位面积上的应力或力的分力除以沿着施加的力的轴线由施加的力产生的应变的比值。例如,材料具有拉伸模量和压缩模量两者。

[0136] “韧性”或“断裂韧性”是在断裂前所吸收的能量的量,或相当于,使材料断裂所需的功的量。韧性的一种量度是由从零应变到断裂点应变的应力-应变曲线之下的面积。应力与材料上的拉伸力成比例,并且应变与其长度成比例。于是,该曲线下的面积与力在聚合物破裂前伸展的距离上的积分成比例。该积分为使样品破裂所需的功(能量)。韧性是样品在其破裂前可以吸收的能量的量度。韧性与强度之间存在差异。强度大但是韧性小的材料被认为是易碎的。易碎的材料强度大,但是在破裂前不能有很大变形。

[0137] 如在本文中所使用的,术语“轴向的”和“纵向的”可以互换使用,并且是指与支架的中心轴或管状结构的中心轴平行或基本平行的方向、方位或线。术语“周向的”是指沿着支架或管状结构的圆周的方向。术语“径向”是指与支架的中心轴或管状结构的中心轴垂直或基本垂直的方向、方位或线,并且有时被用于描述周向性质,即径向强度。

[0138] 术语“压溃恢复性 (crush recovery)”用于描述支架如何从箍缩载荷或压溃载荷恢复,而术语“抗压溃性 (crush resistance)”用于描述造成支架永久变形所需的力。压溃恢复性不佳的支架或骨架在移除压溃力之后不会基本恢复其原始直径。如上文所提到的,具有期望径向力的支架或骨架可能具有不可接受的压溃恢复性。而且,具有期望压溃恢复性的支架或骨架可能具有不可接受的径向力。支架的压溃恢复性和抗压溃性的方面更详细地描述于 US20110190871。

[0139] 以 N * mm 为单位给出的术语“压溃恢复能量”是指产生所述量的压溃(如支架直径的百分比,例如 10%压溃表示支架直径或高度降低至其压溃前高度的 90%)所需要的能量或功。

[0140] “模拟行走测试”是指根据以下方案对外周支架的轴向疲劳的体外或试验台测试。

[0141] • 6.0mm 内径硅管轴向延伸其长度的 7%,并且通过将其末端固定在框架的第一(固定)构件和第二、轴向可移动的构件来将其保持在该位置。第二构件是线性致动器。该框架设计为使硅管在延伸状态和其原始长度之间轴向往复循环;这将对待测试样品产生固定的轴向百分比压缩应变。

[0142] • 第二或第一构件具有与延伸的管腔流体连通的内部腔,以允许支架导管通入延伸的管腔。该管浸入在 37 摄氏度下用盐水填充的水浴中,以使测试条件保持在相关环境。

[0143] • 用于测试的管的长度取决于待测的支架的长度。未延伸的管的长度约为支架长度的两倍。

[0144] • 通过第二端腔将支架引入延伸的管的腔。支架作为在 FoxPlus™0.035PTA 导管上的卷曲支架被引入并且推进至延伸的管腔中。PTA 导管具有 6.0mm 标称膨胀球囊。

[0145] • 该支架当置入管中时扩展至 6.5mm 的扩张后直径。球囊压力保持 2 至 5 分钟以尽可能减少回缩并且实现与管壁的同位。

[0146] • 第二构件（连接于线性致动器）设计为以 1Hz 的速率轴向往复移动（冲程长度是回到未延伸位置的管的长度），以施加轴向循环压缩力。

[0147] • “三个月模拟行走测试”表示使用上述测试设备在 1Hz 下的 7% 压缩的 250,000 次循环，其中在连续三天内应用循环。

[0148] • “六个月模拟行走测试”表示使用上述测试设备在 1Hz 下的 7% 压缩的 500,000 次循环，其中在连续六天内应用循环。

[0149] $VRT = A+B+A@B$

[0150] 产生 VRT 的功能输出的度量可以根据以下的 A 和 B 的范畴来一般地描述：

[0151] A. 输入位点的机械调制或支架在植入之后随时间的机械行为（下文为对 VRT 的“输入 A”）；以及

[0152] B. 细胞传导和诱导 - 植入的支架作为组织工程 (TE) 模板的作用（下文为对 VRT 的“输入 B”）。

[0153] 然后由 A 和 B 的结合效果或卷积 (convolution) 产生 VRT。过程总结于图 24。这些原理可以应用于由生物可降解、生物可吸收、生物可再吸收或生物可蚀的聚合物制成的并植入冠状动脉或外周动脉的支架。然而，冠状的和外周的情况之间的重要区别之一是植入之后外周支架的机械性能的变化率改变，其对于在外周血管中完成 VRT 是必要的。然而应理解，在两种情况下，VRT 的基本原理是相同的。

[0154] 图 25A 和图 25B 是示出一般地根据本公开内容冠状动脉支架相对于外周支架的时变性性质的图。该图示出在冠状动脉中植入后 12 个月的时期内支架的时变性机械性能（“结构不连续 (Struc Discount)”）、分子量（“MW(t)”）和质量（“M(t)”）。图 25B 示出植入后 12 个月的时期内外周支架的时变性性质。对于外周的情况，早在植入之后的一个月在支架的机械性能（例如其径向刚度）中即存在显著的变化，所述性能可以被认为是产生的支杆不连续或断裂的数目的函数。对比之下，图 25A 中所示的冠状动脉支架直至时间上很晚（例如植入后 4 至 6 个月）才开始破裂。

[0155] 对于冠状动脉支架和外周支架，与 VRT 相关的时间常数比较如下：

[0156]

VRT-时间常数	冠状动脉 (月)	外周 (月)
血管支架时间	3 至 4	2 至 3
支架阈值完整性保留	大于或 6	3 至 4
由于新生血管中层/ 新生内膜生长的支架稳定化	5 至 6	2 至 3
关键支架完整性损失	大于或 9	6 至 9
总质量损失时间	临床无关	

[0157] 冠状动脉支架的机械性能的显著变化主要归因于形成承受载荷的支架结构的聚合物组合物的分子量的临界损失。相比之下,外周支架的机械性能的变化是对其植入的载荷环境的响应。如图 25B 所绘,在植入之后几乎立刻产生支杆不连续,例如自植入一个月的 7% 的支架支杆断裂。对于外周支架,其比冠状动脉支架还更快地产生新生内膜层。图 26A 和 26B 示出在植入后的前三个月期间外周支架的具体实施方案的相似的图。

[0158] 冠状动脉支架上的载荷主要是径向的,反映了与通过血管的血流相关的血管的周期性收缩和扩张。然而,外周支架的环境远远更复杂。图 27A 和 27B 示出腿的股浅动脉 (SFA) 的运动和 / 或载荷类型。血管经历显著的扭转、弯曲、轴向收缩和延伸和压缩 (压溃 / 箍缩)。对于在此区域内植入的支架,特别是当该支架的长度超过约 40mm 时,不可避免地在植入后的第一个月内,或甚至在前 1 至 2 周内开始发生支架的断裂和破裂。然而,根据本公开内容,可以控制外周血管 (例如 SFA) 中支架的承受载荷结构的这种破裂过程,使得支架的支撑功能仅提供长至足以使新生内膜层产生并且血管恢复至支架之结构支撑对适当血管功能不再必要之状态的时间。事实上,机械性能的控制降低 (通过支架结构的破裂引起) 被认为比例如保持其机械支撑性能超过支撑血管所需时间的支架更有益于恢复更自然的血管功能。在血管开始自我修复之后,保持相对的径向和 / 或轴向刚度的支架被认为是治愈过程的阻碍。因此,根据本公开内容,支架中支杆不连续的控制产生被认为对 VRT 的输入 A 是必要的条件。

[0159] 现在将更详细地讨论支撑 VRT 目标的外周支架的设计和机械性能,即对 VRT 的输入 A。然后该一般性的讨论之后是优选支架设计的时变性属性的具体实例。

[0160] 对 VRT 的输入 A:作为时间之函数的植入位点的机械调制

[0161] 1) 生物可再吸收的设计度量:

[0162] i. “M” 参数

[0163] “M” 参数一般是指支架的几何形状和由几何形状产生的行为。即,冠部的数目、连接元件、冠部的数目、冠部之间的角度、壁的厚度等。因此,“M” 参数是指例如支杆和冠部的高度、宽度、厚度,冠部的数目,环的数目,外直径和壁的厚度这样的事物。因此该范畴对于给定所用材料和承受载荷且相互连接的元件之尺寸的支架定义了理想的支杆弯曲刚度、箍强度 / 刚度、径向强度 (如 W02011094621 中所定义)、径向刚度和相关的结构力学。表 1 至 2 和图 6A 提供了一些或所有特征的实例,M 参数 (其为数字) 可以基于所述特征。

[0164] ii. 聚合物选择和降解分布。

[0165] 设计输入的该方面涉及材料的选择, 以及其聚合物分子量、强度和质量随时间降低的顺序, 见例如 Middleton John C 等 Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices (Biomaterials 21 (2000) 2335-2346) (图 10), 对于用于形成承受载荷的生物可再吸收的结构的主链或骨架的特定聚合物或聚合物共混物。如上所述, 对于冠状动脉支架, 分子量有临界损失时的时间点表示支架的机械性能 (例如径向刚度) 降低的时间。该现象通常在植入之后的 4 至 6 个月内开始发生。对于根据本公开内容的外周支架, 载荷环境和设计远远更早地产生了机械性能的降低。因此, 根据公开的实施方案, 在植入后的 4 至 6 个月之前很久, 外周支架即失去其大部分径向支撑能力。

[0166] iii. 支架处理经历; 随时间的温度和力的谱, 暴露于水分、气体和能量。

[0167] 该设计方面是指用于达到可植入的医疗装置的过程。不同于金属支架, 用于形成聚合物管 (由其制成支架) 的处理条件可以大大影响性质, 例如其最低卷曲谱、展开谱和径向强度 / 刚度。在优选实施方案中, 支架由管形成, 该管被切割以形成相互连接的支杆和连接元件的支架网状物。用于形成该管的方法描述于第 12/558, 105 号美国专利申请 (案卷号 62571.382)。该处理参数包括在规定的温度范围内将管挤出然后双轴扩展以增加该管的径向强度同时在扩展的管中保持期望量的断裂韧性。在形成支架后, 再将支架卷曲至球囊。然后通过气体或通过电子束辐照对卷曲的支架消毒。当在血管内植入时该支架自其卷曲状态塑性变形, 处理条件的其他效果包括卷曲前、卷曲和展开直径 (所有这些可以彼此不同), 和支架在血管内植入后的回缩。

[0168] 2) 功能输出度量

[0169] 1. 穿过血管的灵活导航和易于展开。

[0170] 卷曲支架的横剖面 and 该支架卷曲的方式影响了此功能输出。已发现生物可再吸收的、球囊扩展 PLLA 支架对卷曲方法特别敏感。卷曲方法可以不仅影响卷曲支架的结构完整性, 还影响其均匀展开的能力。如果展开不均匀或有显著的裂纹扩展 (其为卷曲处理的结果), 那么可以产生若干应力集中, 其可以导致过早失效或支杆不连续。

[0171] 穿过血管灵活导航的能力还需要支架上的足够的保持力, 以阻止其移位。然而, 对于外周植入的支架, 由于该支架显著长于冠状动脉支架, 这有时不是问题。

[0172] 2. 在 $t = 0$ 时的径向 / 箍缩强度和刚度

[0173] I. 植入前 (仅支架)

[0174] II. 植入后即刻 (体内植入部分)

[0175] 如下文更详细地讨论的, 植入前刚度可以由制造时或卷曲时的刚度大幅变化。植入时对支架刚度的影响可以由于例如消毒和保质期的综合影响而显著降低, 所述综合影响中的任一项可以引起径向刚度 / 强度降低和 / 或其脆性增加。然而, 作为在血管内的水合作用的结果, 在植入之后立刻地, 刚度 / 强度可以急剧上升, 例如加倍。

[0176] 3. 作为时间的函数的体内径向强度、径向和刚度、箍缩强度、箍缩刚度或压溃能的下降率。

[0177] 期望设计生物可再吸收的支架, 其具有控制的初始上升然后逐渐下降的支架性质, 例如作为时间之函数的径向强度、径向刚度、箍缩强度、箍缩刚度或压溃能和其与血管壁的整合。此刚度随时间变化的函数形式, 即 $f(t)$, 在下文更详细地描述。强度 / 刚度的初始上升允许将植入物设计为植入前刚性较小且模量低, 而对于初始时期, 即在植入后的前

10 天内通过支架更高的径向强度 / 刚度在闭塞的狭窄内成功地形成通畅性。

[0178] 如下文更详细地讨论的, 最佳强度和刚度, 以及强度和刚度的最佳下降率反映了强度与延展性之间的平衡或对过度不连续的抗性, 同时实现了强度 / 刚度 / 压溃能随时间的逐渐降低 (通过支架结构中的不连续或断裂, 所述支架结构包含形成环的支杆和连接元件)。在一个具体的优选实施方案中, 例如 V80, $t = 0$ 时的刚度和强度显著低于之前的设计, 目的为在约 0 至 3 个月的时期中实现刚度的最佳变化率。对 V80 在 $t = 0$ 时的 M 参数有直接影响的支架结构特征的实例提供于图 4、5A 和 6A, 以及表 2 和 4。

[0179] 3) 关于 VRT 目标的设计和功

[0180] 然后支架的设计和功度量提供以下对于 VRT 的有利性质: (1) 对血管的平均力 (例如血管几何重构、外向径向力) 的降低; 和 (2) 对由血管张力和搏动产生的波动力的阻力 (例如与自然血管的顺应性不匹配) 的降低。

[0181] 随支架的径向刚度 (主要) 随时间降低 (作为断裂支杆的结果), 其对愈合中的血管组织的力影响同时降低。血管与支架之间的力的这种再平衡被认为是有利的并且比支架径向刚度或多或少在此期间保持不变的情况 (例如非生物可再吸收的金属支架的情况) 更好地促进了愈合 (图 25)。

[0182] 由断裂结构产生的机械性能的变化还提供了其他益处, 即引起血管和植入的支架的结合结构动力学向自然血管的结构动力学会聚 (随血管愈合)。因此, 随着支架变得更适应, 或随支架的环间力变得越来越彼此分离, 允许血管回到谐运动 (随血液快速通过血管) 以使其变得更像邻近的自然血管部分。支架的驱动或影响血管的自然谐运动的能力随血管的结构完整性提高而逐渐降低。

[0183] 4) 作为设计输入参数的刚度随时间降低的分析建模 (指数衰减)

[0184] 对支架建模和设计支架以获得上述益处所采用的方法可以开始于限定时间常数, 其限定了植入之后刚度 / 强度的初始上升和衰减期, 从最大强度 / 刚度的时间至支架在预定时期 (例如 3 个月) 之后最终的强度和刚度值。第一标准是与安全性相关的标准, 其要求从植入直至临界支架完整性损失 (例如径向强度或刚度损失 1/2) 的时间大于实现组织稳定性所需的时间。或者, 在时间常数方面,

[0185] $K_B > K_A$

[0186] 其中 K_B 是新生内膜形成的速率常数, K_A 是临界支架分解的速率常数。为了尽可能降低在血管内发生栓塞之可能性的目的对设计强制实施该标准, 所述栓塞是由于过度支杆不连续性发生在新生内膜层于支架体上充分发育之前。因此, 设计 (M 参数等) 需要考虑到避免宿主 - 材料相互作用导致在吸收过程期间发生不利的安全事件。

[0187] EQ. D1 用于代表支架的刚度 / 强度变化 (作为初始值的比率) 的时间变化率的特征, 其为有支架的血管对所施加之载荷的响应的指示。

[0188] $S(t)/S_0 = S_{ov}/S_0 + (1 - S_{ov}/S_0 - C) e^{-t/k} + C e^{-t/K_0}$, (EQ. D1)

[0189] 其中 $S(t)/S_{ov} = (S(t)/S_0) * (S_0/S_{ov})$

[0190] $S(t = 0)/S_0 = 1$

[0191] 对于具体支架设计的 EQ. D1 图的实例再现于图 26A 至 26B。表 1.1 至 1.5 和以下伴随的讨论还公开了使用外植体箍缩刚度数据根据 EQ. D1 表示支架的时变性箍缩刚度的方法。系数与物理量的这种关系和其与其他等式的构成关系如下。

[0192] • S_0 可以是支架在 $t = 0$ 时的径向强度、径向刚度、压溃强度或压溃刚度； $S_0 = g(X_i \text{ 设计}, X_i \text{ 材料}, X_i \text{ 方法})$ ；对于给定方法和材料 $S_0 = g(M)$ 。变量设置 (X_i 设计) 取决于 M 参数。如前所述,除 M 参数外, S_0 还取决于卷曲方法、消毒之后的时间区间、消毒和其他方法。

[0193] • S_{ov} 是参考血管的径向强度 / 刚度或压溃强度 / 刚度；

[0194] • $S(t)$ 是支架的径向强度 / 刚度或压溃强度 / 刚度,例如 $t = 0 \dots 3$ 个月；

[0195] • $K = f(X_i \text{ 设计}, X_i \text{ 材料}, X_i \text{ 方法})$ ；对于给定方法和材料 $K = f(M)$ ；其中“ M ”是指反映支架性质随支杆断裂的降低的“ M 参数”；以及

[0196] • $C, K_0 = g(X_i \text{ 设计}, X_i \text{ 材料}, X_i \text{ 方法})$ ； $K_0, C = g(M_0)$, 其中 M_0 是指反映植入后支架的初始上升性质的 M 参数。

[0197] “ X_i ”(用于制造支架的设计、材料和方法)是指在设计中影响 K, K_0, C 的值的(之前讨论的)变量。“ K ”是发生支杆不连续(长期现象)的时间常数；“ C ”和“ K_0 ”分别描述刚度 / 强度上升(短期现象)的强度和時間常数。因此在 EQ. D1 中 $K_0 \ll K$ 。 C 值决定了初始刚度发生的程度。 K_0 和 C 表征初始刚度 / 强度在植入时由于润湿、塑化和聚合物链取向而上升。这是短的时间常数的现象,从刚植入之后开始且通过 2 至 3 天、一周或两周完成。因此 K_0 总是远小于 K 。

[0198] EQ. D1 由以下假设导出:支架的刚度 $S(t)$ 与自然或患病血管刚度 S_{ov} 之间的差异范围的时间变化率 $d(S-S_{ov})/dt$ 可以如下近似计算:

$$[0199] \quad d(S-S_{ov})/dt = R * f(t) - M * (S-S_{ov})^n \quad \text{EQ. D2}$$

[0200] 其中 $f(t)$ 是时间的一般函数。基于观察到的支架的外植体,认为对于 $f(t)$ 指数形式是好的选择且对于乘方 $n = 1$ 是好的近似值。 R 是说明所观察到的植入后前两周期间发生的支架的径向强度和刚度上升的因子。该刚度上升是由于如上讨论的聚合物材料的水合作用。在试验台试验中已发现相同的效应。附录 I 的第三页(第 61/717, 613 号美国临时申请)示出来自动物数据的对于 V59 支架在植入后短期内以及植入后一周和两周内支架对外植体所做的功 ($N * mm$)。“V59 对照”示出植入之前支架的值。如在这些图中可以看出的,存在显著的上升。这是 R 项。第 1、2 和 4 至 6 页示出对于 V80(下文详细描述)和 V59 对于试验台试验的刚度的相似结果。

[0201] 附录 1 的第 1 页示出在 $37^\circ C$ 下浸入水中三天之后和在经历 250k 次支架的 7% 轴向压缩(作为支架总长度的百分比)之间的轴向载荷循环之后径向强度和 $K-L_{norm}$ 两者的上升。由经历 250 次轴向疲劳测试循环(3 个月的模拟行走)的支架观察到约 10% 的支杆断裂。

[0202] 附录 1 的第 3 页(用在血管内植入的 V59 支架完成的离体平板试验数据)示出 V590d(动脉内支架)相对于 V59 对照(仅支架,不存在动脉)之间的极小差异。在植入后 7 天之后,观察到当与 V590d 相比时压溃恢复能 ($N * mm$) 上升 $> 35\%$ ($13.5 N * mm$ 对 $10.0 N * mm$)。

[0203] 附录 1 的第 4 至 5 页示出 3 个月老化的 V79 和 V80 装置(卷曲至 2 个不同的球囊导管 $0.018''$ 对 $0.035''$) 在 500,000 次轴向疲劳循环(6 个月模拟行走测试)的 6 天水合作用之后径向强度上升多达约 100%。这些图示出取决于由初始卷曲尺寸完成的卷曲量的上升的强度 / 刚度的变化。

[0204] 再次参考 EQ. D2, “M”是之前讨论的 M 参数。如上文讨论的, 其为由设计、材料、制造方法等决定的常量值。因此, 对于支架 V79、V80 等存在一些独特的值, 称为 M 参数, 其仅为方便而使用, 以使 $d(S-Sov)/dt$ 可以以方便和更直观的在测试期间反映观察的形式表达。

[0205] 相似地, 植入前的支架刚度或 S_0 和时间常数 K 、 K_0 可以根据 M 参数或 M_0 参数表达 (其中 M_0 反映支架在植入后的约两周内 (且在断裂开始前) 使其初始上升的性质, 与由 M 表示的后期刚度 / 强度性质相反)。再者, “M 参数”或“ M_0 参数”的概念是每个支架独特的值并且基于支架的设计、材料等。由于该问题表征, 上述等式中的 “C” 等于 $R/S_0(M-M_0)$, 其中 C 是与强度 / 刚度的初始上升有关的因子。

[0206] 对于 EQ. D1 的实施方案, 已经估算了 V59、V79 和 V80 支架的系数值和范围。这些系数值与根据本公开内容的外周支架的其他实施方案的这些系数的范围一起在表 1A 中给出。使用 EQ. D1 和这些系数可以估算时变性的外周支架性质, 优选在植入之后的前 6 个月内, 更优选在植入之后的 3 个月内, 更优选在第一个月内, 或在植入之后的 7、28、60、90 和 /180 天时或其附近。

[0207] 参照以下的表 1.1 至 1.5, 下文描述了用于估算在植入之后 7 至 90 天的时期中机械性能的变化率的方法。目的是两重的。

[0208] 第一, 人们想利用在 7 至 90 天的时期中广泛的外植体数据 (在以下的实施例中, V59 支架) 来估算相似支架 (在以下的实施例中, V79 和 V80 支架) 的机械性能的变化。基于对机械性能的理解和测试 (体外) 该支架被认为是相似的, 以使人们能够合理地解释差异 (见示出测试的图 7 至 23)。

[0209] 第二, 人们想基于由关键系数间的差异得到的知识得到 EQ. D1 中系数的范围, 所述关键系数影响基于 EQ. D1 的第一和第二指数衰减项的支架间的差异, 例如 V59、V79 和 V80 之间的差异, 结合支架性质的差异。由此比较, 设计工具可以用于对 VRT 的输入 A, 其提供了对于支架设计方法的时变性度量。

[0210] 基于 V79 和 V80 支架的体外数据和有限的体内数据 (7 和 28 天) 以及目前 V59 的更广泛体内数据 (7 至 90 天), 对于这些支架的时变性箍缩刚度性质的估算可以按以下方式确定。

[0211] 在以下实施例中, 在动物模型中对于 V59、V79 和 V80 而言植入后 0、7 和 28 天的百分比断裂是已知的。同样, 对于 0、7 和 28 天 (以及 14、28、90、180 和 265 天, 见表 1.1), 已知来自该动物模型的对于 V59 外植体箍缩刚度的比率 S/S_0 。对于 V79 和 V80, S/S_0 仅对于 0 和 7 天是已知的。然而, 基于 V79、V80 的体外测试, 认为对于自植入起 1、2 和在一些情况下 3 个月的时间区间, 百分比断裂结合体外数据 (例如模拟行走测试) 和材料性质 (例如刚度、强度、韧性等) 可以用于提供 S/S_0 的合理准确的估算, 例如对于外植体的箍缩刚度的比率, 至可以制定时变性机械性能的工作模型以在体内验证之前评估支架对于使用的适合度的程度。

[0212] 第一步骤是计算对于 V59, $\ln(S_0/S)$ 对 $\ln(1-d)$ 的斜率, 其中 $\ln(S_0/S)$ 是对于 V59 的植入前箍缩刚度对植入后箍缩刚度的自然对数, 而 $\ln(1-d)$ 是在 V59 外植体中发现的完整支杆数目的自然对数 (d = 不连续支杆的数目, 作为总数的百分比)。可以示出该斜率对于 V59 是 1.24。使用该斜率, EQ. B1 用于估算对于更晚时间点的 S/S_0 (作为不连续支杆的百分比的函数)。

[0213] $S/S_0 = S_7/S_0 * ((1-d)/(1-d_7))^{1.24}$ (EQ. B1)

[0214] 表 1.1 的数据示出 EQ. B1 对于 V59 提供了实际 S/S₀ 值 (第 3 列) 的良好估算 (第 6 列)。基于此结论,然后 EQ. B1 用于估算自植入起的 7 和 28 天时 V79 和 V80 的 S/S₀。这些估算提供于表 1.2 的第 5 列中。

[0215]

表1.1					
时间, 天	% 不连续支杆	刚度比 (S/S ₀)	Ln s/s ₀	Ln (1-d)	使用 EQ. B.1 对所测值的验证
0	0	1.00	0	0	
7	7.28	1.15	-0.14	0.08	1.15
14	20.60	.931	0.07	0.23	0.95
28	39.20	.742	0.30	0.50	0.68
90	54.00	.481	0.73	0.78	0.48
180	57.00	.197	1.62	0.84	0.44
365	76.00	.065	2.74	1.43	0.21

[0216]

表1.2				
	%自外植体 28天时的 不连续支杆	%自外植体 7天时的 不连续支杆	S ₇ /S ₀ (7天箍缩 刚度比)	在28天时 对 S/S ₀ 的 EQ. B1估算
V59	40	7.28	1.15	0.68
V79	13	0.00	1.30**	1.09
V80	7	0.00	1.30**	1.19
** 在7天时对于S/S ₀ 的1.3 源自体外数据,在7天后V79、V80外植体中未发现不连续支杆的情况下其被认为是良好的估算。				

[0217] 接下来,估算 V59、V79 和 V80 支架的 EQ. D1 的系数,以及对于支架 1 类型和支架 2 类型的范围。该系数在表 1.3 中示出。

[0218] 对于实施方案支架 1 和支架 2,由 EQ. D1 控制的时变性性质的系数是基于 M 参数 (例如 V59、V79 与 V80 之间的支杆、冠部、连接件,长期 V59 外植体数据,模拟行走测试和由 V2、V23、V59、V79、V80、V62 和 V78 的体外试验所测的静态性质) 的差异。支架 1 具有与 V80 相似的主链结构,但 M 参数不同 (例如直径与壁厚之比、支杆宽度与厚度之比、冠部角度和半径和 / 或处理参数,例如纳入考虑的沿径向和轴向方向的双轴扩展)。支架 2 类似于在表 3 中研究的支架范围,但对于这些支架考虑到 M 参数变化。见下文表 3 至 4、图 7 至 23、附录 1 和下文的伴随讨论。

[0219]

表 1.3						
系数 (EQ. D1)	单位	V59- 离体	V80- 离体 估算	V79-离体 估算	支架1	支架2
R/S0	(1/天)	0.40	0.51	0.57	0.45-0.6	0.45-2.5
Ko	天	0.65	0.65	0.65	0.66-2.0	0.66-7.0
K	天	60.00	250.00	125.00	200-375	70-1000
c	比率	-0.26	-0.33	-0.37	(-0.3)至(-1.2)	(-0.275) 至 (-2.5)
S0/S0-V59	S0 比, 相对于 V-59	1.00	0.50	1.00	0.35-0.75	0.25-0.95; 或 1.1-2.0

[0220] 考虑到的实施方案包括具有时变性机械性能的支架,所述机械性能在自植入起的1个月、2个月和3个月的范围内满足EQ. D1。

[0221] 上文产生的系数当与EQ. D1 使用时产生如下表 1.4 提供的体内箍缩刚度比率的估算。第2至4列示出对于各支架用EQ. D1 预测的S/S0,第5列提供了由V59外植体数据所测的S/S0。

[0222]

表1.4: 使用EQ. D1的V59、V79、
V80的S/S0值并且与V59外植体数据相比
(S=在时间t的箍缩刚度; S0 = 在植入时的箍缩刚度)

天	V79 S/S0	V59 S/S0	V80 S/S0	V59 外植体
0	1.00	1.00	1.00	
3	1.34	1.20	1.31	
7	1.30	1.12	1.30	1.15
12	1.25	1.04	1.27	
14	1.23	1.00	1.26	0.93
21	1.16	0.89	1.23	
28	1.10	0.80	1.19	0.74
35	1.04	0.71	1.16	
42	0.98	0.63	1.13	
52	0.91	0.54	1.09	
60	0.85	0.47	1.05	
75	0.76	0.37	0.99	
90	0.67	0.29	0.94	0.48
105	0.60	0.23	0.88	
120	0.53	0.18	0.83	
150	0.42	0.11	0.74	
180	0.33	0.07	0.66	0.20
210	0.26	0.05	0.59	
240	0.21	0.03	0.52	
270	0.17	0.02	0.47	
310	0.12	0.02	0.40	
360	0.09	0.01	0.33	0.06

[0223] So 的值取决于在支架和导管的初始制造和组装与其被植入之间所用的时间。以上的 S(t) 代表对支架所期望的径向刚度上升的范围, 对应于时间常数 Ko。

[0224] 在植入之后测试和体内数据示出支架性质（例如刚度）可以上升至植入前值的约 1.3 或更多倍，如例如表 1.4 和其他测试所示。在这段时间后，产生的断裂引起刚度下降。这也在图 26A 至 26B 和以上的表 1.4 的实施例中示出。

[0225] 径向强度 / 刚度和压溃强度 / 刚度两者的这种初始上升由 EQ. D1 中的第二指数项 Ce^{-t/K_0} 表示。其为 K_0 （初始上升的时间常数）的函数。由于初始上升仅在较短的时间内发生，因此 $K_0 \ll K$ 。

[0226] 压溃强度 / 刚度和径向强度 / 刚度两者的衰减（其归因于支架中产生的断裂）由 EQ. D1 中的第二指数项 $(1-S_{ov}/S_0-C)e^{-t/k}$ 表示。如在曲线中可以看出的，EQ. D1 在体内数据中非常符合 V59。

[0227] $S(t)/S_0$ 的斜率

$$[0228] \quad d(S(t)/S_0)/dt = -1/k(1-S_{ov}/S_0-C)e^{-t/k} - C/K_0 e^{-t/K_0} \quad (EQ. D3)$$

[0229] S/S_0 的曲率

$$[0230] \quad d^2(S(t)/S_0)/dt^2 = 1/k^2(1-S_{ov}/S_0-C)e^{-t/k} + C/K_0^2 e^{-t/K_0} \quad (EQ. D3)$$

[0231] 斜率是负的，但曲率是正的，其为在体内数据中所见。在断裂的初始上升和径向强度 / 刚度的伴随损失之后，强度和 / 或刚度开始会聚于常数值。此外，在生物可再吸收的聚合物的分子量开始显著损失之前良好地发生此会聚。该现象可以由下文理解。在一定数目的支杆 / 连接件具有断裂之后，剩余的完整结构具有较少的向其施加的力。该结构变得远更脆弱，但停留在足以用于 VRT 目的的刚度和强度值。在一定时期之后血管愈合并且不需要支架支撑其壁。支架完成了其目的并且不再需要用作主要承受载荷的部件。

[0232] 表 1.5 示出使用 EQ. D3 的 V59、V79 和 V80 的斜率。表 1.5 中的值是乘以因数 100 的计算的斜率。因此，例如，V80 在第 7 天的 S/S_0 的斜率或变化率是 $-0.51 \times 10^{-2}/\text{天}$ 。如其所示，斜率存在初始的急剧上升，然后是逐渐的下降。

[0233]

表1.5

V59、V79和V80的EQ. D3的值 $(100 * d(S(t)/S_o)/dt)$

t, 天	V79	V59	V80
0	56.21	38.35	50.61
3	-0.50	-1.59	-0.01
7	-1.03	-1.86	-0.51
12	-0.99	-1.71	-0.50
14	-0.97	-1.65	-0.50
21	-0.92	-1.47	-0.48
28	-0.87	-1.31	-0.47
35	-0.82	-1.17	-0.46
42	-0.78	-1.04	-0.44
52	-0.72	-0.88	-0.43
60	-0.67	-0.77	-0.41
75	-0.60	-0.60	-0.39
90	-0.53	-0.47	-0.37
105	-0.47	-0.36	-0.34
120	-0.42	-0.28	-0.32
150	-0.33	-0.17	-0.29
180	-0.26	-0.10	-0.26
210	-0.20	-0.06	-0.23
240	-0.16	-0.04	-0.20
270	-0.13	-0.02	-0.18
310	-0.09	-0.01	-0.15
360	-0.06	-0.01	-0.12
450	-0.03	0.00	-0.09
540	-0.01	0.00	-0.06
730	0.00	0.00	-0.03

[0234] 基于上文, 在一些实施方案中, 对于在自植入起大于约 7 天至最多 3 个月的时间区间, 机械性能的斜率或变化率 ($\times 100$) 可以为约 -1 至 -0.37, 更窄地, 约 -0.5 至 -0.3, 和约 -0.8 至 -0.2。在一些实施方案中, 对于 7 至 28 天斜率可以是约 -0.55 至 -0.45, 和 -1 至 -0.8。在一些实施方案中, 对于 28 至 60 天斜率可以是约 -0.45 至 -0.35, 或 -0.55 至 -0.35。应理解, 在两个端点处的这些斜率范围均除以 100。此外, 所有以上斜率值范围可以存在于由包含 PLLA 的聚合物组合物制成的支架结构中, 具有由连接元件连接的环, 并且环可以具有 8 至 12 个冠部、8 个冠部、12 个冠部和至多 2 个连接件, 或至多 3 个连接件。所有上述在 1 至 3 个月、1 个月、2 个月的范围的斜率, 或在一天内的斜率 (如上文提供) 在本发明的范围内。

[0235] 图 1 直至 6B 和以下讨论描述了关于表 2 中支架的 M 参数要素。

[0236]

表2：对VRT参数的输入A（植入前）

	V59	V76	V79	V80
外径 (mm)	8 mm	7 mm	7 mm	7 mm
壁厚度 (英寸)	.011英寸	.011英寸	.011英寸	.011英寸
压溃恢复性	见表3B	见表3B	见表3B	见表3B
K-norm (N/mm) (图23)	$8 \times (1.24) = 9.92$	$7 \times (1.64) = 11.48$	$7 \times (1.46) = 10.22$	$7 \times (1.09) = 7.62$
径向强度 (N/mm)	.65	.93	.78	.55
体内支杆 断裂百分比 (28天)	28-38	11	13	8
每个环的 冠部数目	8	8	8	12
连接环的 连接件数目	4	3	3	2

[0237]

表 2: 对 VRT 参数的输入 A (植入前)

	V59	V76	V79	V80
支架材料	PLLA	PLLA	PLLA	PLLA
支架制造过程	PLLA 挤出管的双轴扩展（处理条件和所得形态如第 13/840,257 号美国申请（代理人案卷号 104584.00047）所述），所述管使用如 US20120073733 的表 2 所述的激光参数切成支架式样。			
支架 - 导管组 装	使用第 13/644,347 (62571.675)号美国申请的图 3A 中所述的方法将支架卷曲至 2.03 mm 外径。将支架卷曲至 6.0 mm 球囊。然后使用电子束辐照将支架-导管组装体灭菌。			
支架展开	在约 6.0 参考血管直径（体内）或 6.4 管（体外）内将支架展开至约 6.5 mm 外径。			

[0238] 对于外周支架为血管提供结构性能的能力最关键的时间区间（用于 VRT 的目的）是植入之后的前三个月。优选地，在植入之后支架的机械性能逐渐下降，以使在 28 天之后支架保持与适合植入大约相同的机械性能。

[0239] B. 响应组织工程 (TE) 模板的细胞传导和诱导现象。

[0240] 现在讨论对 VRT 的输入类型 B。对 VRT 的类型 B 输入是指 B = 响应组织工程 (TE)

模板的细胞传导和诱导现象。生物可吸收的支架充当 TE 模板。对 VRT 的类型 B 输入的度量包括：

[0241] ○随提高的支杆不连续性而变化的高支架表面与体积之 (S/V) 比提供了 TE 模板。因此, S/V 比是 $f(t)$ 。

[0242] ○在降解期间的结构演化提供了 TE 模板。因此, 支架表面的粗糙度是 $f(t)$ 。

[0243] ○ PLLA 支架的降解产物——乳酸和 PLA 低 MW 实体。降解产物的这些副产物对于组织向内生长和愈合具有诱导效应。因此, $MW(t)$ 和乳酸分布是 $f(t)$ 。

[0244] (本公开内容自始至终, 短语“作为 / 是 $f(t)$ ”表示“作为 / 是时间的函数”)。具体实施方案包括 V62、V79、V76、V78 或 V80 支架, 其具有 7mm 的切割时或制造时的外管直径、.011 英寸的壁厚、8 至 12 个冠部、2 个环之间的连接元件和 35 至 38mm 的长度。

[0245] 血管恢复疗法的度量是响应生物可吸收的支架的细胞传导与诱导现象, 所述支架充当组织工程 (TE) 模板。一般而言, 组织工程是促使生命系统再生或修复不能自愈的组织的科学。在一个方案中, 支持和引导新组织产生的模板被植入生命系统以促进组织修复。组织工程模板使用工程设计和材料选择的结合以产生性能驱动的引导新组织产生的组件。

[0246] 在生物可吸收的血管支架的情况下, 内皮和平滑肌细胞在植入之后的支架体上生长。该过程通常被称为内皮化。内皮化是用生物可吸收的支架的愈合过程的重要部分。内皮化是指用内皮组织或内皮细胞覆盖表面。通过该过程, 支架可以嵌入内皮层和平滑肌细胞之内。在后期阶段, 发生显著的质量损失, 导致支架的完全吸收。

[0247] 植入的生物可吸收的支架具有时间依赖性的行为和生物响应。这在 US2011/0066223、US2011/0066225 和 US2010/0198331 中详细描述, 其示出在支架植入之后约三个月时开始径向强度降低。所描述的支架被认为不产生任何会影响径向强度的显著断裂, 或者否则直至植入之后约三个月才改变径向强度。对于某些类型的植入的生物可再吸收的支架 (例如冠状动脉支架) 情况确实是如此。然而, 对于外周植入的支架, 由于环支架在通畅期较早地发生显著断裂, 径向强度确实显著地并且远在三个月的时期过去之前改变。之前使用 EQ. D1 的分析和外植体数据示出此破裂过程。

[0248] 一般而言, 在植入时由于化学降解支架的聚合物的分子量降低, 其最终引起聚合物的强度降低。聚合物的强度降低促使支架径向强度的降低。支架完整性的损失还以支杆不连续性或断裂的形式发生。支杆不连续性可以在支架中的连接件处发生, 导致支架的环的部分或全部分离。这种连接件不连续性可以很少或不引起径向强度的损失。

[0249] 因此, 不受理论限制, 对于植入的外周生物可吸收聚合物支架, 径向强度的降低可以归结于两个原因: (1) 由分子量降低 (由于降解) 引起的聚合物强度降低 (2) 支架支杆的断裂或不连续性。原因 (1) 倾向于引起径向强度的相当急剧的降低, 虽然该改变的时机很大程度上取决于聚合物分子结构和形态 (例如植入后 3 个月左右 - 见展示 G 的图 5B)。本文中公开的数据表明原因 (2) 倾向于引起径向强度的逐渐降低, 其时间开始于植入后的数周内。据信断裂速率最初上升然后降低, 直至不再发生断裂, 因为径向强度表现为接近或到达稳定状态值。进一步据信, 可以设计支架使得该原因可以控制, 以实现期望的径向强度分布。

[0250] 径向强度降低 (作为分子量损失的结果) 通常仅在持续的通畅期 (通常至少 3 个月, 分子结构和形态未定) 之后发生, 该通畅期允许血管壁的积极重塑。因此, 在持续的通

畅期之后,血管壁可以保持增加的平均管腔直径,如平均管腔直径所示。

[0251] 形态上和功能上合格的内皮层的新生内膜/新生血管中层(neomedia)稳定了支架并且降低了血栓形成的风险。组织稳定的时间是4至5个月,完整性损失的时间是6至9个月。

[0252] 作为时间之函数的支架的支架强度和刚度的控制和逐渐的降低导致:

[0253] ○随腔内变形度的增加,支架与自然血管之间的顺应性不匹配的降低,

[0254] ○支架和自然血管的独立的承受载荷的整合复合物(引用数据的范围-1.5周至9个月),

[0255] ○斑块纤维细胞封盖(plaque fibrocellular capping)和体积减小(展示H)。

[0256] 对于斑块,血管壁包含斑块区域,该斑块区域包含坏死中心部分和纤维细胞或纤维状部分。随着支架降解,纤维状部分变为位于坏死中心部分与血管壁的与血液接触的表面之间,使得坏死核心部分不和与血液接触的表面接触,即,坏死中心由纤维状部分封盖。随着支架降解,坏死部分的体积也有所减小。

[0257] 对于细胞传导和诱导现象存在若干可能的度量。

[0258] 第一个度量是支架的表面与体积(S/V)之比。一般地,据信支架的S/V比影响细胞在支架上的生长。具体地,据信高S/V有利于细胞在支架上的沉积和生长。表面可以指腔内表面、腔外表面、侧壁表面或其任何组合。进一步据信,由支杆不连续性产生的S/V比上升提供了额外的TE模板,并且增强或增加了细胞附着和生长。当产生支杆不连续性时在不连续处产生额外的表面积,其增加了S/V比。支杆不连续的数目随时间变化,所以S/V度量是时间依赖性的。在支架提供通畅性的植入后前三个月期间,在连接件处的不连续性将增强细胞的附着和生长。环中的不连续性将进一步增加细胞的附着和生长。

[0259] 同样由于质量损失,支架的体积随时间变化。随支架降解,体积的降低进一步促成S/V度量的时间依赖性。

[0260] 此外,支架主体的S/V比也随时间变化。随主体侵蚀性聚合物被侵蚀,整个支架体积发生质量损失,其在整个支架体积中产生空隙或孔。因此,支架的孔隙度随时间增加,其增加了支架的S/V比。支架内的表面积提供了用于细胞生长和附着的TE模板。

[0261] 细胞生长的另一个度量是支架表面的粗糙度。随着支架降解,由于质量损失支架表面上的纹理或粗糙度演变。在降解期间该纹理的演变提供了额外的TE模板。据信由这样的纹理或粗糙度提供的表面积的增加增强了细胞附着和生长。因此,作为时间之函数的支架表面的粗糙度因子是细胞生长的度量。

[0262] 细胞生长的另一个度量是生物可降解的聚合物(例如PLLA)的降解副产物的产生。具体地,PLLA支架的降解副产物包括PLLA支架的低MW PLLA和乳酸。乳酸和低MW PLLA对于组织向内生长和愈合具有诱导效应。因此,作为时间之函数的MW(t)和乳酸和低MW PLLA的分布是量度。

[0263] 所公开的支架的机械调制和细胞传导度量可以在顽固性病变、分叉病变的治疗,慢性完全闭塞性病变(chronic total occlusion, CTO)的治疗,易损斑块(vulnerable plaque, VP)、左主干、成角(angulation)、开口(ostial)和多支血管治疗中促成临床有益的结果。顽固性病变在糖尿病患者中是典型的。具体地,血管和支架的顺应性不匹配的逐渐降低,以及慢性外向力随时间的减小促进了有益的结果。此外,由于S/V上升、粗糙度增

加而引起的细胞生长增加和降解副产物对细胞生长的诱导促进了有益的结果。此外,纤维状斑块对坏死中心斑块的封盖促进了有益的结果。

[0264] 以下是更具体的关于支架,生产、制造和组装该支架的方法,和观察到的进一步解释 VRT 原理和目的的结果(体内和离体两者)的实例。

[0265] 提供了由前体形成变形聚合物管的方法的实施方案。根据本公开内容,具有时变性质质的压溃可恢复和球囊可扩展的支架切自通过旨在增强支架机械性能(包括断裂韧性)的方法形成的管(图 1)。接下来讨论了根据若干实施方案的支架式样的讨论。提供了支架式样的实例。在该讨论期间,参照了在聚合物支架的刚度、强度、卷曲和展开中被发现起重要作用的支架的方面。最终,讨论了试验台试验和体内试验的结果,包括本发明实施方案的示例性实例,和对观察到的结果的解释与解决的问题。在这些实例中,可以获得对发明方面的进一步理解-具有时变性质质的球囊可扩展聚合物支架用于获得期望的对 VRT 过程的输入 A- 以及包括样品 M 参数的方法的实例,用于预测、评估和改进支架对于在外周血管中使用的适应度。

[0266] 图 2 示出的聚合物支架由聚(L-丙交酯) (“PLLA”) 管形成。形成此 PLLA 管的方法可以是在第 12/558,105 号美国专利申请(案卷号 62571.382)中所述的方法。参照“变形”以产生图 1 的管的前体,所述管具有期望的支架直径、厚度和如下所述的材料性质。在使管变形或(在一些实施方案中)扩展以在用于支架的起始管中产生所期望的性质之前,形成前体。前体可以通过挤出方法形成,所述挤出方法开始于未加工的 PLLA 树脂材料,将该树脂材料加热至聚合物的熔化温度以上,然后通过模具挤出。然后,在一个实施例中,用于形成扩展的 PLLA 管的扩展方法包括将 PLLA 前体加热至高于 PLLA 玻璃化转变温度(即 60 至 70 摄氏度)但低于熔化温度(165 至 175 摄氏度),例如 110 至 120 摄氏度左右。

[0267] 前体管通过吹塑过程沿径向和轴向方向变形,其中变形沿管的纵向轴以预定的纵向速度逐渐发生。如下文所说明的,变形在管形成图 2 的支架之前改进了管的机械性能。管变形过程旨在使聚合物链沿径向和/或双轴方向定向。引起重新排列的定向或变形根据处理参数的精确选择来进行,处理参数例如压力、热(即温度)、变形速率,以在变形过程期间影响材料结晶度和结晶形成的类型。

[0268] 在另一个实施方案中,管可以由聚(L-丙交酯-共-乙交酯)、聚(D-丙交酯-共-乙交酯) (“PLGA”)、聚己内酯 (“PCL”)、结合这些单体中任何单体的任何半结晶共聚物或这些聚合物的任何共混物制成。支架的材料选择应当考虑与许多外周血管位置相关的复杂载荷环境,特别是位于四肢附近的血管位置。在第 13/525,145 号美国专利申请(案卷号 104584.43)中描述了实例。

[0269] 股动脉对于血管植入提供了动态环境,这是由于各种力可以同时压溃、扭曲、延伸或缩短该装置。施力可以在点载荷至分布载荷或其组合之间变化,并且也是时间的函数。最近的结果已示出,由高度结晶的 PLLA 制成的生物可再吸收的支架可以提供压溃恢复性,而不在血管上引起持续和恒定的外向径向力。持续和恒定的外向径向力可能是镍钛诺自扩展支架的晚期临床问题的原因。然而,对于生物可再吸收的支架,仍然存在的挑战是使它们作为时间的函数最佳地抗断裂;即,提高它们在各种动态载荷环境下的疲劳寿命或生存力。对于支架,特别是外周植入的支架,持续需要提高断裂韧性。

[0270] 血管支架的抗断裂性不仅取决于设计和材料,还取决于制造方法和展开参数。因

此,特别需要有允许支架均匀扩展和展开的方法、设计和输送系统。作为非均匀展开的结果,支架的各支杆和冠部将可能暴露于差异很大的力和运动,其对疲劳寿命具有有害影响。

[0271] 其他改进疲劳性质的方式是通过引入轴向柔韧性和使用预设计的断裂点,特别是在连接件中。断裂点可以起到实际断裂的前体的作用,例如分布于植入体中的裂纹、裂缝或小尺寸的断裂。裂缝或裂纹的分布或式样可以决定或告知支架当经历具体载荷(例如扭曲、径向力、拉伸等)时的预计韧性。虽然应当理解,由于在裂缝形成和相结合的载荷环境(即同时施加且时变性的弯曲、扭曲和轴向载荷)之间的一般高度非线性的关系,这种预测方法可能不适用于所有情况。

[0272] 其他改进疲劳性质的方式是通过引入轴向柔韧性和使用预设计的断裂点,具体为在连接件中或附近的断裂点,如下文更详细地讨论的。

[0273] 图1的管具有约7mm的直径和200微米以上的壁厚,更具体地其具有8mm的直径和280微米的壁厚,对于该管,扩展时的温度是 235 ± 5 华氏度,扩展压力是 110 ± 10 磅/平方英寸(psi),扩展速度是 0.68 ± 0.20 mm/秒。聚合物管经历的径向扩展的程度可以部分地表征诱导的圆周分子和晶体定向的程度以及在圆周方向的强度。在一些实施方案中,RE是约400%且AE是40%至50%。处理参数的其他实施方案,被认为在本公开范围内的RE和AE的扩展可在2013年3月15日提交的第13/840,257号美国申请(代理人案号104584.00047)中找到。

[0274] 图1的增强和增韧的圆柱形聚合物管形成支架结构,在一个实施方案中,结构具有多个支杆230和连接件234,形成式样200,如图2所示(式样200在平面或扁平图中示出),其约为支架在卷曲前和支架在血管内通过球囊扩展由其卷曲状态塑性或不可逆变形至其展开状态之后的式样。因此,图2的式样200代表管状支架结构(如图3在三维空间中部分示出的),因此轴A-A平行于支架的中心或纵向轴。图3示出支架在卷曲前或展开后的状态。由图3可以看出,该支架包含支杆和连接件的框架,其限定了大体为管状的主体。图1的圆柱形变形管可以通过激光切割装置,优选在切割期间使用氦气作为冷却剂的皮秒绿光激光器,形成图2至3所述的支杆和连接件的开放框架。

[0275] 参照图2,式样200包含由支杆230形成的纵向间隔排列的环212。有由支杆形成的八个冠部或顶部。环212通过不多于两个连接件234连接至相邻环,各连接件平行于轴A-A延伸。在此支架式样的第一实施方案(式样200)中,两个连接件234将内环212(其指在图2中左侧和右侧具有环的环)连接至两个相邻环中的每个环。因此,环212b通过两个连接件234连接至环212c,且通过两个连接件234连接至环212a。端环(未示出)是仅连接至一个其他环的端环。

[0276] 环212由在冠部207、209和210处连接的支杆230形成。连接件234与支杆230在冠部209(W-冠部)处和冠部210(Y-冠部)处结合。冠部207(自由冠部)不具有与其连接的连接件234。优选地,由冠部中心以恒定角度从冠部207、209和210延伸的支杆230,即环212的形状为近似之字形,与式样200的正弦形形成对照。因此,在此实施方案中,环212的高度(其为相邻冠部207与209/210之间的纵向距离)可以由在冠部连接的两个支杆230的长度和冠部角度 θ 推出。在一些实施方案中,不同冠部处的角度 θ 会变化,取决于连接件234连接于自由或未连接的冠部、W-冠部还是Y-冠部。

[0277] 环212的之字形变化主要在支架的圆周附近发生(即在图2中沿B-B方向)。支

杆 212 的质心轴主要位于距支杆的纵向轴大约相同的径向距离处。理想地,在卷曲或展开期间形成环的支杆间基本上所有的相对运动也轴向地而非径向地发生。然而,如下文更详细地说明的,由于未对准和 / 或未均匀地施加径向载荷,聚合物支架经常不以这种方式变形。

[0278] 在血管中,环 212 能够在卷曲期间折叠至更小的直径,并且在展开期间扩展至更大的直径。根据本公开内容的一个方面,卷曲前直径(例如轴向和径向扩展的管的直径,支架切割自所述管)始终大于或等于输送球囊在膨胀时可以或能够产生的最大扩展支架直径。

[0279] 支架结构的第二实施方案具有图 4 所示的式样 300。与式样 200 类似,式样 300 包含由支杆 330 形成的纵向间隔排列的环 312。对于各个环 312,由支杆形成十二个顶部或冠部。环 312 通过不多于两个连接件 334 连接至相邻环,所述连接件均平行于轴 A-A 延伸。上文结合图 2 对于与环 212、支杆 230、连接件 234 和冠部 207、209、210 相关的结构的描述也适用于第二实施方案的各个环 312、支杆 330、连接件 334 和冠部 307、309 和 310,除了在第二实施方案中,对于式样 300,各个环 312 有 12 个而不是 8 个顶部或冠部。

[0280] 图 5A 和 5B 分别描绘了与式样 300 和 200 中每个式样相关的闭合单元要素的重复式样外观。图 5A 示出由虚框 VA 界定的式样 300 的部分,且图 5B 示出由虚框 VB 界定的式样 200 的部分。其中分别示出单元 304 和单元 204。在图 5A、5B 中垂直轴参考由轴 B-B 表示,且纵向轴由 A-A 表示。在式样 200 中每对环 212 形成两个这样的单元 204,例如,由环 212b 和 212c 和连接该环对的连接件 234 形成两个单元 204,由环 212a 和 212b 和连接该环对的连接件形成另外两个单元 204,等等。类似地,由环 312b 和 312c 和连接该环对的连接件 334 形成两个单元 304,由环 312a 和 312b 和连接该环对的连接件形成另外两个单元 304,等等。

[0281] 参照图 5A,单元 304 的空间 336 由所示纵向间隔的环 312b 和 312c 部分以及连接环 312b 和 312c 的圆周状间隔并且平行的连接件 334a 和 334c 来界定。连接件 334b 和 334d 互相平行地延伸,并且分别将单元 304 连接至图 4 中的右侧相邻环和左侧相邻环。连接件 334b 在 W-冠部 309 处连接至单元 304。连接件 334d 在 Y-冠部 310 处连接至单元 304。“W-冠部”是指其中支杆 330 与连接件 336 之间在冠部 310 处延伸的角度是锐角(小于 90 度)的冠部。“Y-冠部”是指其中支杆 330 与连接件 334 之间在冠部 309 处延伸的角度是钝角(大于 90 度)的冠部。对于 Y-冠部和 W-冠部的相同定义也适用于单元 204。对于单元 304 有八个未连接的或“U-冠部”307,其可以理解为缺少连接于该冠部的连接件 334 的八个冠部。对于单元 304 在 Y-冠部或 W-冠部之间始终有两个 U-冠部。

[0282] 图 5A 的单元 304 的其他方面包括各个冠部 307、309 和 310 的角度。这些角度显示于图 6A。对于具有式样 300 的支架,支杆 330 具有支杆宽度 363 和支杆长度 364,并且连接件 334 具有连接件宽度 363。环 312 各自具有环高度 365。冠部处的半径一般彼此不等。冠部的半径显示于图 6A。式样 300 的单元 304 可以视作对称单元,原因是如所示单元 304 在 W-冠部和 Y-冠部的每一上侧始终具有两个 U-冠部。

[0283] 参照图 5B,单元 204 的空间 236 由所示纵向间隔的环 212b 和 212c 部分以及连接这些环的圆周状间隔并且平行的连接件 234a 和 234c 来界定。连接件 234b 和 234d 分别将单元 204 连接至图 2 中的右侧相邻环和左侧相邻环。连接件 234b 在 W-冠部 209 处连接至

单元 236。连接件 234d 在 Y-冠部 210 处连接至单元 236。对于单元 204 有四个冠部 207, 其可以理解为缺少连接于该冠部的连接件 234 的四个冠部。单元 204 也可以视作对称单元, 原因是如所示单元 204 在 W-冠部和 Y-冠部的每一侧上始终具有一个 U-冠部。

[0284] 图 5B 的单元 204 的其他方面包括各个冠部 207、209 和 210 的角度。这些角度作为角度 267、269 和 268 (分别与冠部 207、209 和 210 相关) 显示于图 5B。对于具有式样 200 的支架, 支杆 230 具有支杆宽度 263a 和支杆长度 264, 冠部 207、209、210 具有冠部宽度 270, 并且连接件 234 具有连接件宽度 263b。每一环 212 具有环高度 265。冠部的半径作为内半径 272 和外半径 273 显示于图 5A。

[0285] V76 和 V80 两者均具有对称单元设计。“对称”单元设计 (如图 5A 和 5B 所示) 在 W-冠部或 Y-冠部的每一侧上具有数目相等的 U-冠部。不对称单元设计的实例是 V23 支架式样, 如 US2011/0190871 所述。

[0286] V80 与 V76 之间的显著差异是, V76 (以及下文所述的其他设计) 具有八个冠部和两个连接件, 而 V80 设计具有十二个冠部和两个连接件。与其他设计相比, 具有更多冠部和因而更短杆臂的 V80 具有更高密度的支杆。例如, 60mm 的 V80 支架具有 33 个环和总计 396 个环支杆 / 支架, 其可以相比于 V76 设计的总计 216 个环支杆 (27 个环 × 每个环 8 个支杆) / 支架, 和 V59 的 200 个环支杆 / 支架。体内测试示出, 对于 V80, 在支杆密度较高的情况下, 晚期管腔损失较低。

[0287] 如第 13/194162 号美国申请 (案卷号 104584.19) 中所详述的, 支架的卷曲包括将该聚合物材料加热至小于但接近该聚合物的玻璃化转变温度的温度。在一个实施方案中, 在卷曲期间将支架的温度提升至比 PLLA 的玻璃化转变温度低约 5 至 10 度。当卷曲至最终卷曲直径时, 卷曲钳在最终卷曲直径处保持最终停留时间。该用于卷曲具有压溃恢复性的聚合物支架的方法对于减小在释放卷曲钳时的回缩是有利的。在最终停留时间之后, 将支架从卷曲器移除, 并且立即将约束鞘置于支架上以尽可能降低回缩。这种鞘的实例描述于第 13/118,311 号美国申请 (62571.534)。

[0288] 支架设计测试

[0289] 表 2 提供了在体外和体内测试的各种支架特征的总结, 以评估和比较各种性能特征, 如图 7 至 23 和下文的说明所述。

[0290]

表3 - 支架类型					
支架类型	式样				
	壁厚 (英寸)	管OD (mm)	冠部数目	连接相邻环 的连接件	材料
S-1, S-2	见第13/252, 121号美国申请(案卷号104584. 22)				
V2	.008	7	9	3	PLLA
V23-008	.008	7	9	3	PLLA
V23-014	.014	9	9	3	PLLA
V59	.011	8	8	4	PLLA
V62	.011	7	9	3	PLLA
V76	.011	7	8	2	PLLA
V78	.011	7	8	2	PLLA
V79	.011	7	8	2	PLLA
V79 - PLCL90/10	.011	8	8	2	PLLA-PCL (90/10)
V80	.011	7	12	2	PLLA

[0291] 图7至16示出各种体外测试的结果,其用于将V76支架和V62支架的机械性能与V59支架(V59的完整说明见US2011/0190871)比较。这些测试的目的在于确定在支架的重复载荷之后该支架的径向强度和/或刚度、急性回缩、压溃恢复性、箍缩刚度和疲劳或断裂。

[0292] 在启动测试之前,将支架卷曲至约0.085的外径(在卷曲器顶部内),用电子束辐照灭菌,然后用6.0mm球囊扩展至6.4mm的外径。使用上述方法,支架由PLLA制成并且切割自双轴扩展管。进行了测试以评估在不同测试条件下出现在V59、V62和V76支架中的断裂韧性或不连续、有裂纹或破裂的支杆数目。

[0293] 图7比较了V59、V62和V76支架之间三点弯曲测试的结果。图8比较了V59、V62和V76支架之间弯曲疲劳测试的结果。对于三点弯曲测试和弯曲疲劳测试,弯曲轴被认为是随机的,即,统计结果描述了关于穿过和垂直于支架弯曲轴的任何轴的弯曲轴疲劳数据。

[0294] 图9比较了V76支架相比于V59和V62支架的10%静态压缩和延伸的轴向力。

[0295] 图10是示出断裂的平均值和标准偏差的表,所述断裂是当将V76支架植入股动脉内时,对于V76支架的一个月和六个月轴向载荷模拟,在V76支架的冠部和连接件处的断裂。对于这些测试,V76支架在37摄氏度下在模拟股动脉轴向载荷的载荷硅管内经历7%的轴向压缩和延伸。

[0296] 图11将V76和V62支架的径向强度与V59支架进行了比较。

[0297] 图12将V76和V62支架的径向刚度与V59支架进行了比较。

[0298] 图13将V76支架的急性回缩与V59、V2(如US2011/0190871中所述)和V62支架进行了比较。

[0299] 图14将V76支架的压缩恢复性与V59支架和V62支架进行了比较。

[0300] 图15将V76支架的展开至断裂与V59支架和V62支架进行了比较。该图示出V76在比V59更高的直径处开始产生临界断裂。图16将V76支架的箍缩刚度与V59支架和V62支架进行了比较。

[0301] 图17示出在支架的500,000次7%径向压缩循环(相当于6个月的行走)之后

V59、V62、V76、V78、V79 和 V80 支架的不连续性（有裂纹或破裂的支杆和连接件）的总百分比。

[0302] 体内测试

[0303] 图 18 至 21 比较了表 1 中各支架在植入 28 天之后的最小管腔直径 (minimum lumen diameter, MLD) 或晚期损失和狭窄百分比。将各支架植入健康猪模型的髂股动脉, 并且在 28 天之后获得外植体, 以评估和比较该聚合物支架在保持血管通畅性中的有效性。植入的支架经历了猪的各种角度的髋部伸展和弯曲, 其被认为在最大限度的髋部和膝部弯曲期间, 对植入的支架施加了约 90 度的弯曲和约 3% 至 15% 的轴向压缩。

[0304] 将该支架卷曲至约 0.085 的外径 (在卷曲器顶部内), 用电子束辐照灭菌, 用标准程序引入动物模型, 然后用 6.0mm 球囊使其在动脉内扩展至 6.4mm 的外径。使用上述方法, 支架由 PLLA 制成 (例外为 V79PLLA-PCL) 并且切割自双轴扩展管。

[0305] 图 18 至 21 中的数据用定量血管分析 (Quantitative Vascular Analysis, QVA) 获得以确定 MLD 和狭窄%。图中的数字“n”表示为得到图 18 至 21 中提供的平均值和标准偏差值所使用的外植体的数目。

[0306] 图 18 计算了在 V59、V62、V76、V79 和 V80 支架的外植体中发现的支杆不连续性的总数。

[0307] 图 19 比较了在 V59、V62、V76、V79 和 V80 支架的外植体中的晚期管腔损失或最小管腔直径 (MLD)。

[0308] 图 20 示出来自图 19 的晚期管腔损失和在支架之间示出的统计显著性。V80 支架数据与 V59 支架数据相比, 显著性 p 值为 0.011 (t 检验)。下文的表 2A 和 2B 提供了支架特征的总结。“ACL”和“CRF”表示体内测试的不同位置。

[0309]

表 4A: 表 2 中支架类型的性能特征						
支架类型	狭窄 (28 天) (%)	晚期管腔损失 (28 天) (mm)	轴向疲劳 % (6 个月)		刚度 (N/mm)	体内 % 断裂 (28 天)
			支杆	连接件		
	图 21	图 19	图 17	图 17	图 16	图 18
V2	18 (ACL)	1.6 (ACL)	-	-	0.6	19
V23-008	10 (ACL)	1.8 (ACL)	-	-	0.6	18
V23-014	6 (ACL)	1.0 (ACL)	-	-	1.0	-
V59	24 (CRF) / 10 (ACL)	1.5 (CRF) / 2.1 (ACL)	8.1	31.7	1.24	38 (ACL) / 28 (CRF)
V62	-	-	2.3	15.7	1.62	-
V76	13 (CRF)	1.0 (CRF)	0.58	4.23	1.63	11
V78	16	1.6	0.60	0.00	1.36	16
V79	12	1.4	1.8	0.9	1.41	13
V79 (PLLA-PCL)	37	1.3	-	-	1.21	1
V80	12	0.4	0.00	0.00	0.91	8

[0310]

表4B: 表2中支架类型的性能特征

支架类型	急性回缩 (%)	7天后回缩 (%)	压溃恢复性 (18%压溃)	压溃恢复性 (33%压溃)	压溃恢复性 (50%压溃)	压溃恢复性 (67%压溃)
	图13和22					
V2	2.5					
V23-008	4.4	3.6				
V23-014	-					
V59	3.2	3.8	99%	94%	86%	82.5%
V62	3.8	7.67	99%	96%	91%	82.5%
V76	3.3	6.11	99%	96%	91%	75%
V78	3.0	5.91				
V79	3.4	6.33	98%	94%	83.4%	75.3%
V79 (PLLA-PCL)	3.0		98%	94%	88%	76%
V80	3.6	7.52	98%	94%	87%	83%

[0311] 参照图 17, 高顶部数目为 V80 支架提供了独特的柔韧性, 并且作为结果, 当用六个月模拟行走来评估轴向疲劳性质时 V80 支架比其他支架更抗断裂。如图 18 所示, 低断裂率也较好地表现出来并且示出与体内测试的良好相关性。

[0312] 因为 V80 支架具有比其他支架更多的支杆 / 支架长度, 支杆需要有更小的宽度, 并且作为结果 V80 支架的径向强度显著低于其他有两个连接件的支架 (V76 至 V79)。

[0313] 有时径向强度和刚度被认为与支架性质同义。根据此观点, V80 设计会因此表现出与其他支架相比具有较差的保持通畅性的能力。然而, 如图 19 所示, V80 支架示出比其他径向刚度更高的支架显著更低的晚期损失, 即使当断裂百分比和 / 或速率相似 (例如 V79 与 V80 相比) 时也是如此。如图 20 所示, 较低的晚期损失在第 28 天时相对于其他支架设计示出统计显著性。

[0314] 在不希望被任何特殊理论束缚的情况下, 对于为何 V80 设计示出显著更低的晚期损失的解释被认为在于更高数目或密度的支杆。V80 用更多数目的支杆提供了更多支架支撑 (更高的表面积和更多的支撑)。特别是当支杆断裂时仍有显著支撑将血管后推。V80 的此方面可以按以下方式理解。对于相同数目的断裂, 未起作用的支杆 - 冠部结构相对于支杆 - 冠部结构总数的百分比更低。因此, 尽管断裂的数目可能与在其他设计中相等, 但 V80 能够在血管腔表面上提供更好或更持续的支架支撑, 原因是对于每个失效的冠部 - 支杆结构, 其具有更大数目的完整冠部 - 支杆结构。

[0315] 图 21 示出 V23-014 支架 (其冠部数目较低但壁厚较高) 产生了比 V80 百分比更低的狭窄。这可以用该支架支杆的疲劳寿命增加 (即更少的断裂) 来解释, 原因是对于相同的载荷状态, 更厚的壁降低了对支杆的平均应力。

[0316] 图 22 示出 V78、V79、V80 和 V79 支架的急性回缩。

[0317] 图 23 示出 V59、V62、V76、V78、V79 和 V80 支架的径向强度 (N/mm) 和径向刚度 (N/mm 每 mm)。

[0318] 虽然已示出并且描述了本发明的具体实施方案, 但对于本领域技术人员来说, 显然可以做出变化和修改而不偏离本发明的更广的方面。因此, 所附权利要求在其范围内包括所有这样的变化和修改, 所述变化和修改落入本发明的真正精神和范围之内。

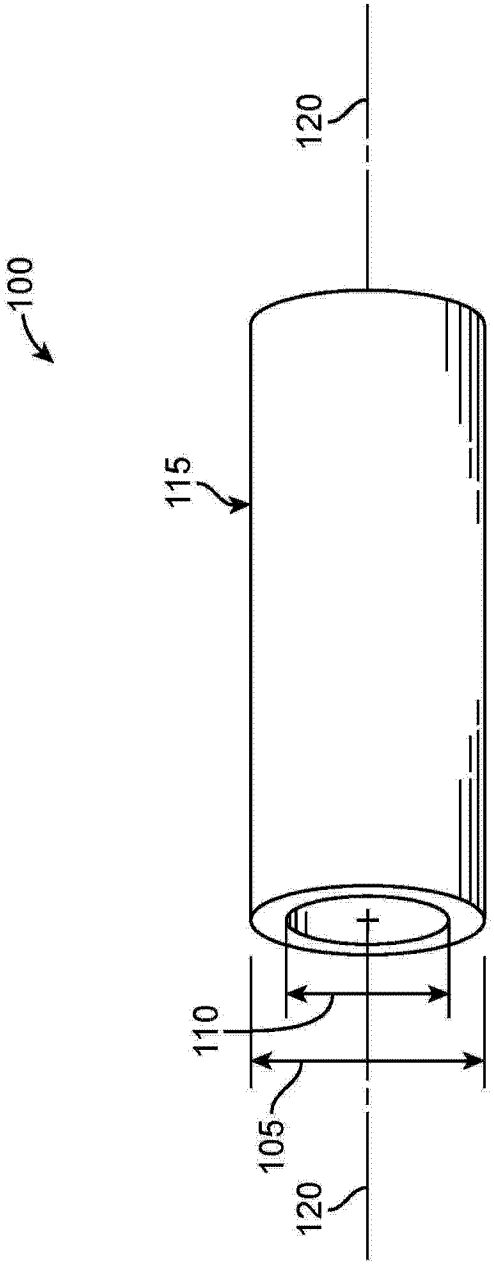


图 1

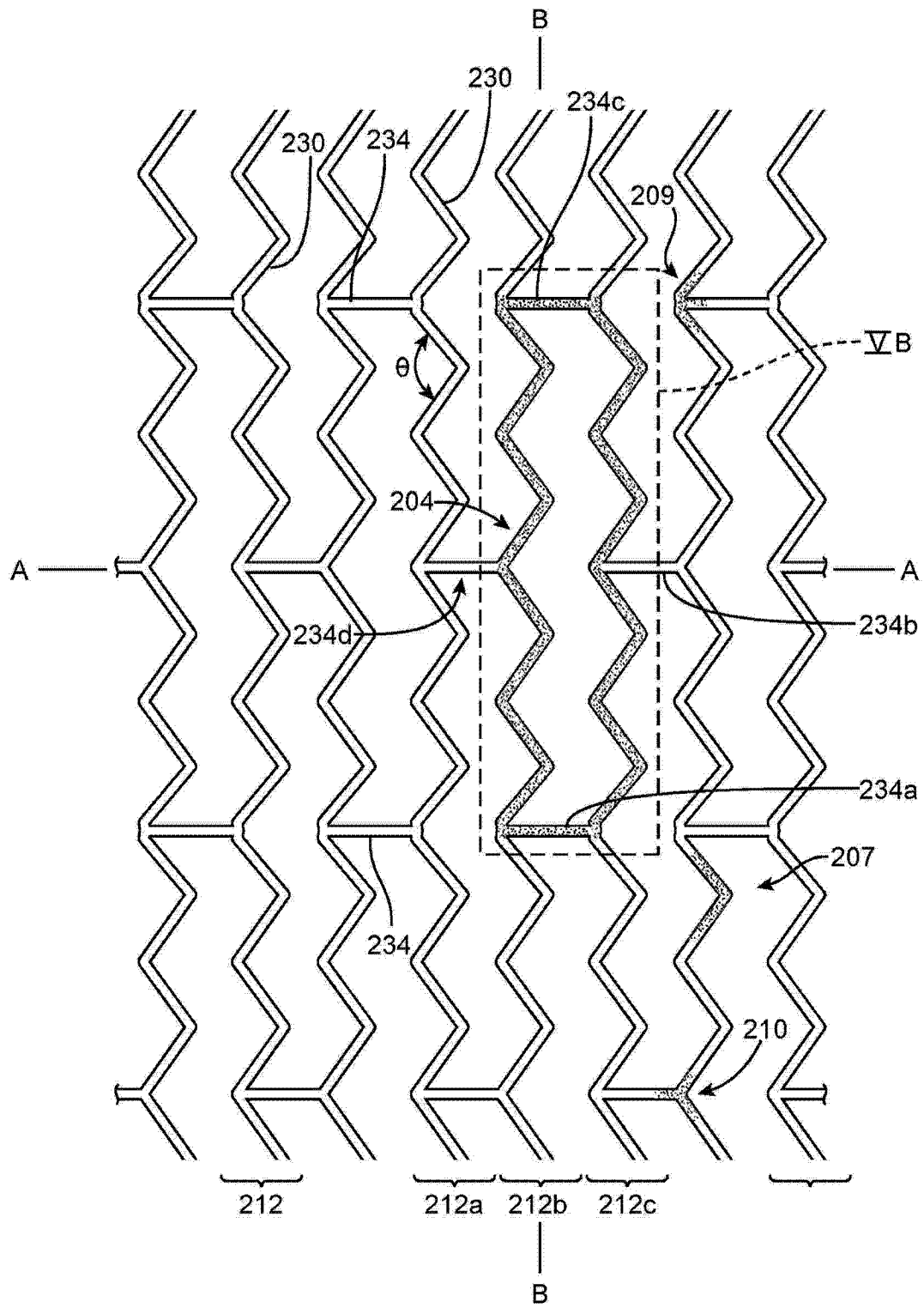


图 2

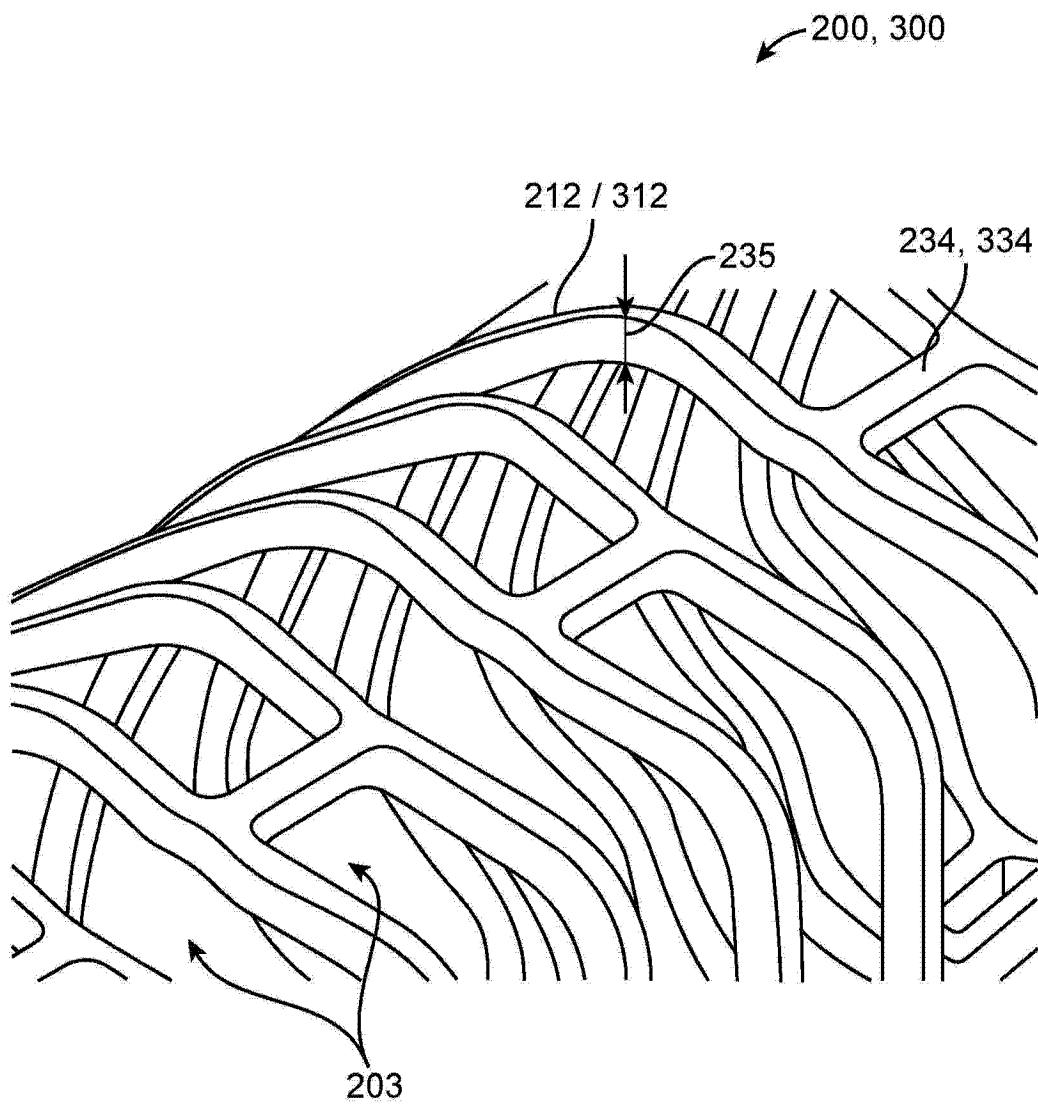


图 3

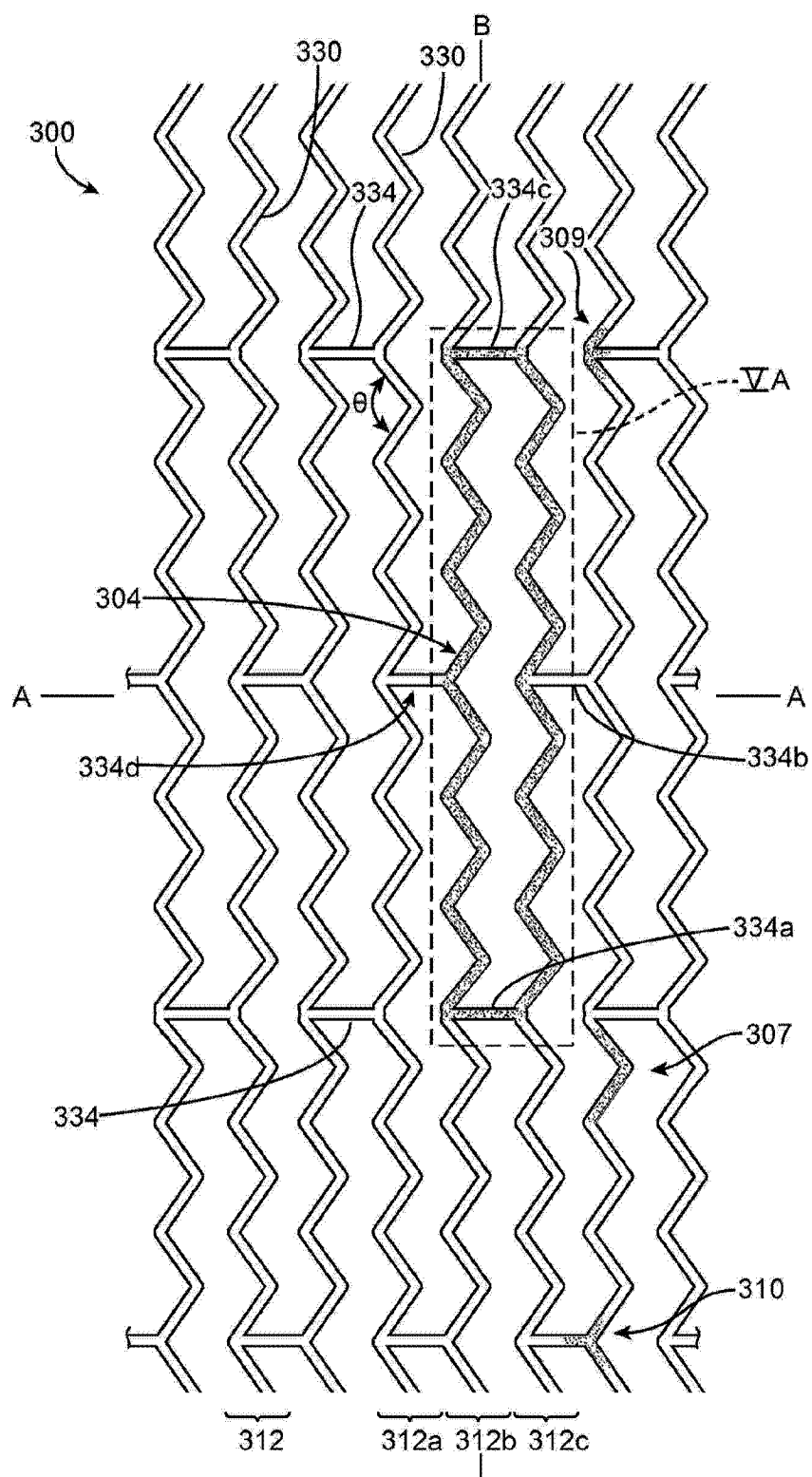


图 4

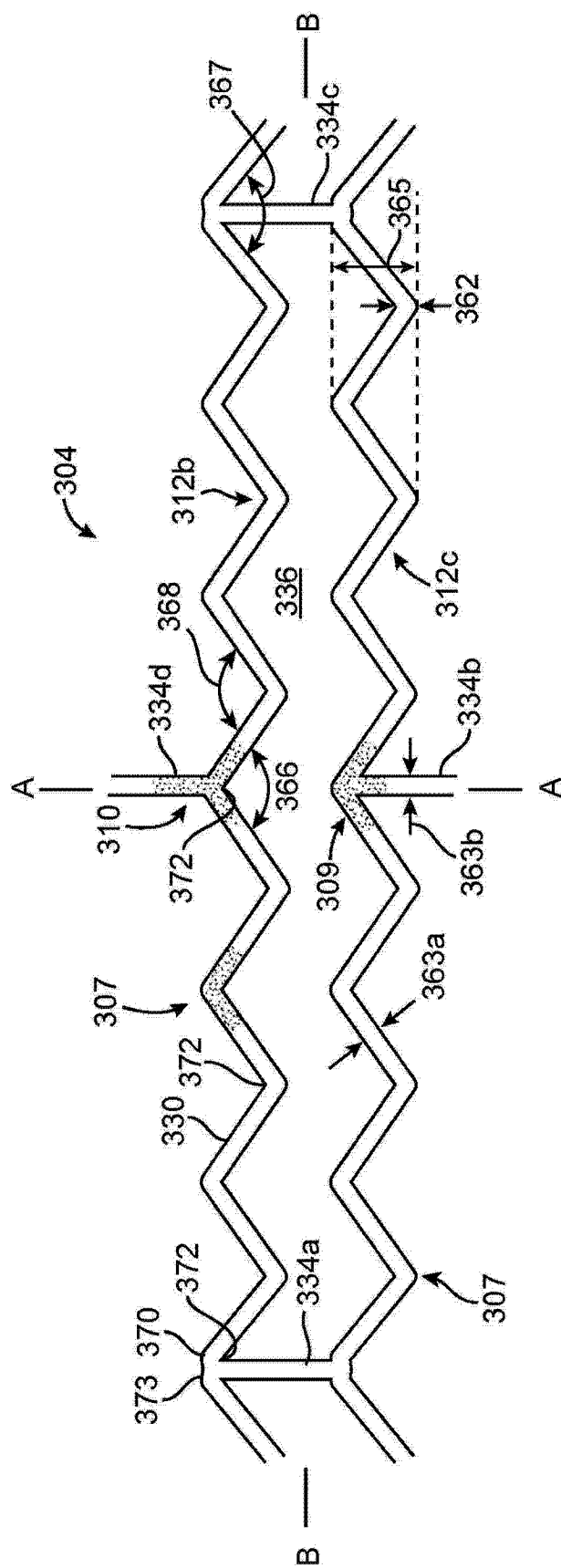


图 5A

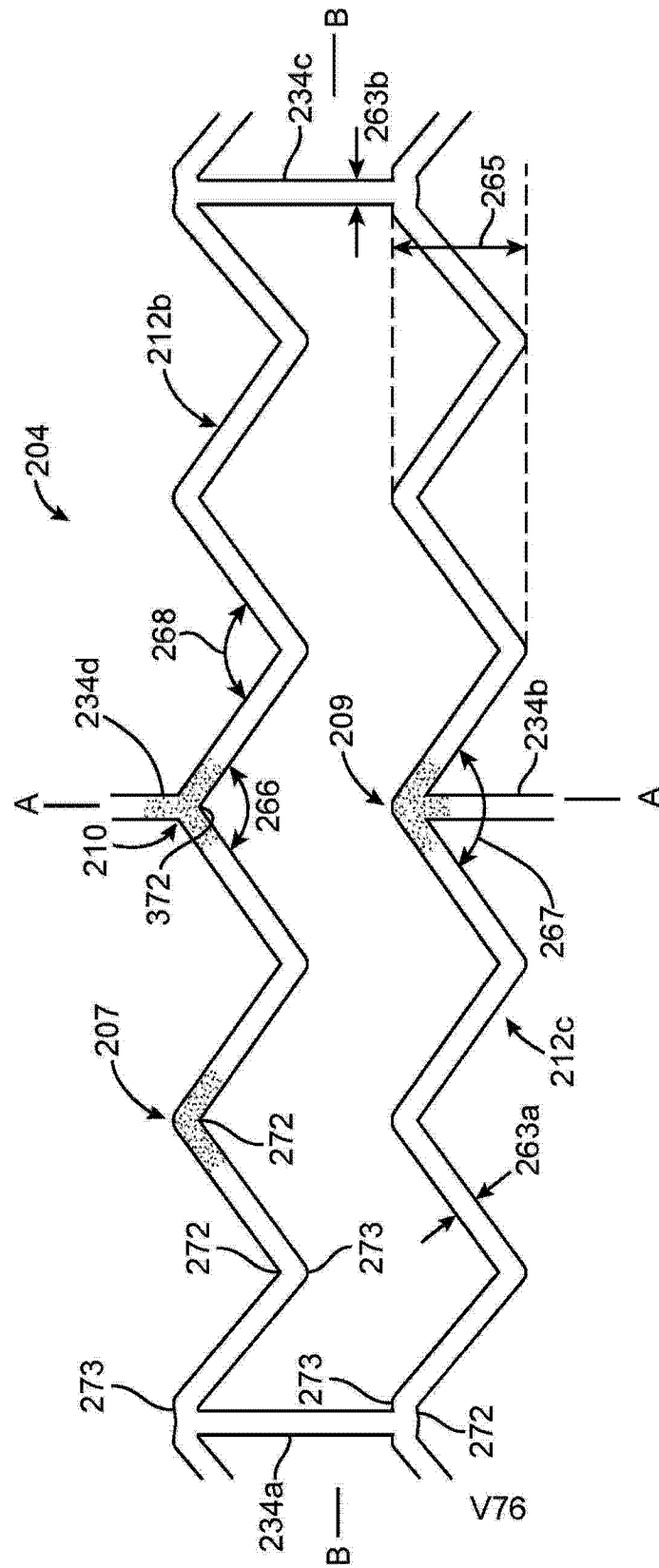


图 5B

属性	图 5A	v80			
		英寸	mm	其他	注释
总长度	—	1.51	38.3		40 mm球囊的标称, 无标记
环数目	—			17	
每个环的连接件数目	—			2	均匀分布
每个环的顶部数目	—			12	内部式样: UUWUUUWUUU
切割管OD	—	0.276	7.00		
壁厚	—	0.011	0.279		
支杆宽度	363	0.008	0.200		
连接件宽度	363	0.008	0.200		
支杆长度		0.047	1.200		
近端支杆长度		0.052	1.322		为主体的相似理论最大扩展而设计
角度 (U) - 度	368			81	基于7 mm管的角度
角度 (W) - 度	367			81	基于7 mm管的角度
角度 (Y) - 度	366			81	基于7 mm管的角度
内半径 (U)	372		0.12		
外半径 (U)	373		0.32		
内半径 (W)	372		0.12		
外半径 (W)	373		0.32		
内半径 (Y)	372		0.12		

图 6A

属性	图 5B 项目	v76		
		英寸	mm	其他
总长度	—	1.44	36.5	
环数目	—			17
每个环的连接件数目	—			2
每个环的顶部数目	—			8
切割管OD	—	0.28	7	
壁厚	—	0.011	0.279	
支杆宽度	263a	0.012	0.300	
连接件宽度	263b	0.008	0.200	
支杆长度		0.069	1.740	
角度 (U) -度	268			81
角度 (W) -度	267			81
角度 (Y) -度	266			81
内半径 (U)	272	0.007	0.18	
外半径 (U)	273	0.019	0.48	
内半径 (W)	272	0.007	0.18	
外半径 (W)	273	0.019	0.48	
内半径 (Y)	272	0.007	0.18	

图 6B

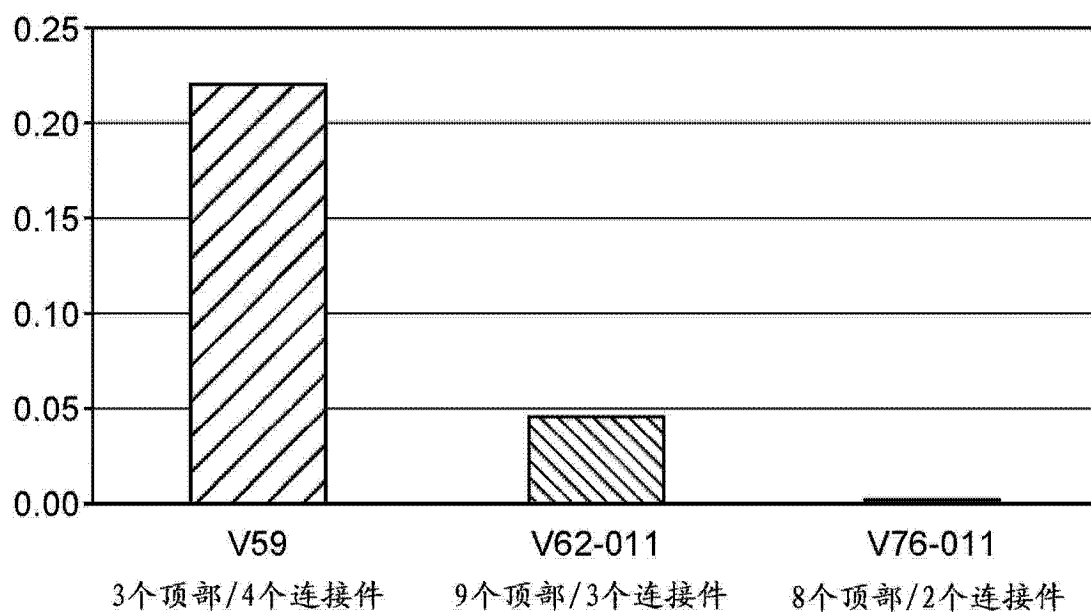


图 7

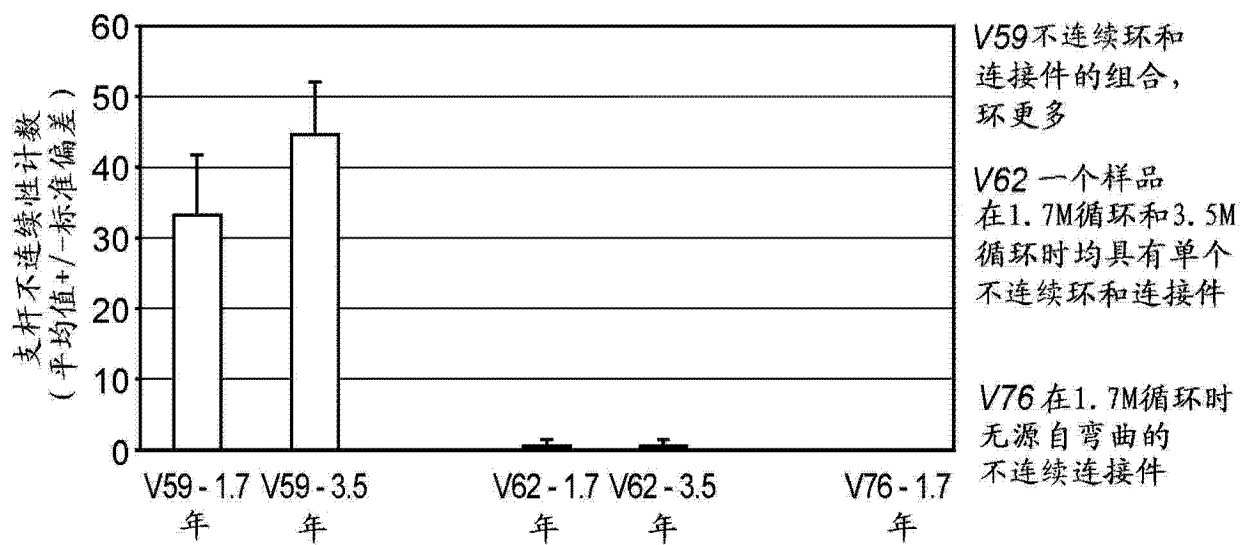


图 8

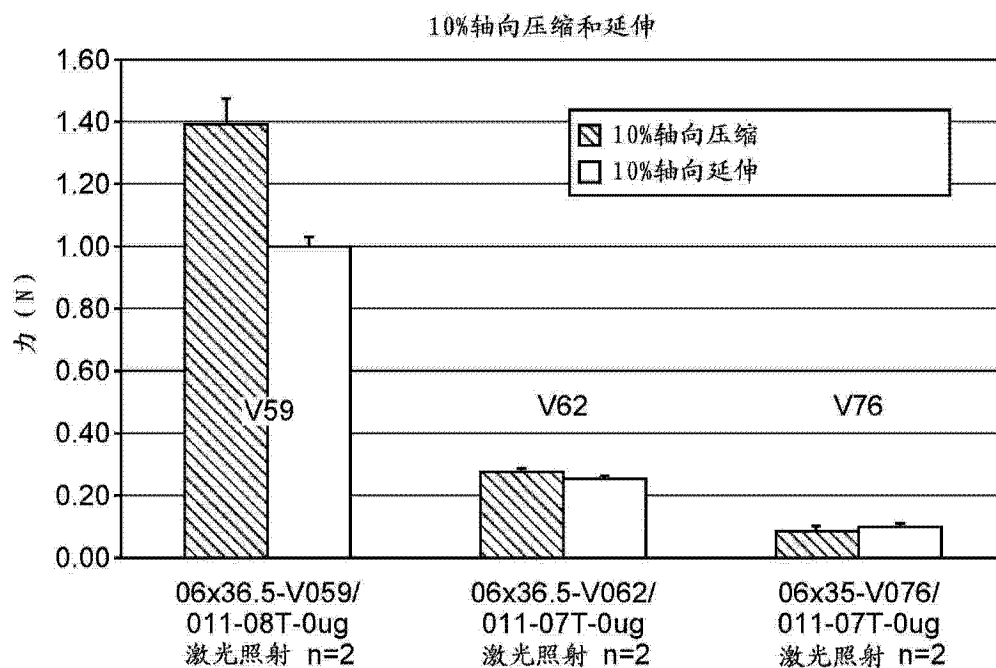


图 9

7%压缩 80,000 次循环 @ 1 Hz (1个月)	轴向压缩测试器 (Santa Clara)		
	断裂 @ 冠部	断裂 @ 连接件	总断裂
V76 (6 x 60 mm) N=5	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

7%压缩 500,000 次循环 @ 1 Hz (6个月)	轴向压缩测试器 (Santa Clara)		
	断裂 @ 冠部	断裂 @ 连接件	总断裂
V76 (6 x 60 mm) N=5	2.4 ± 2.30	2.2 ± 1.92	4.6 ± 2.19

图 10

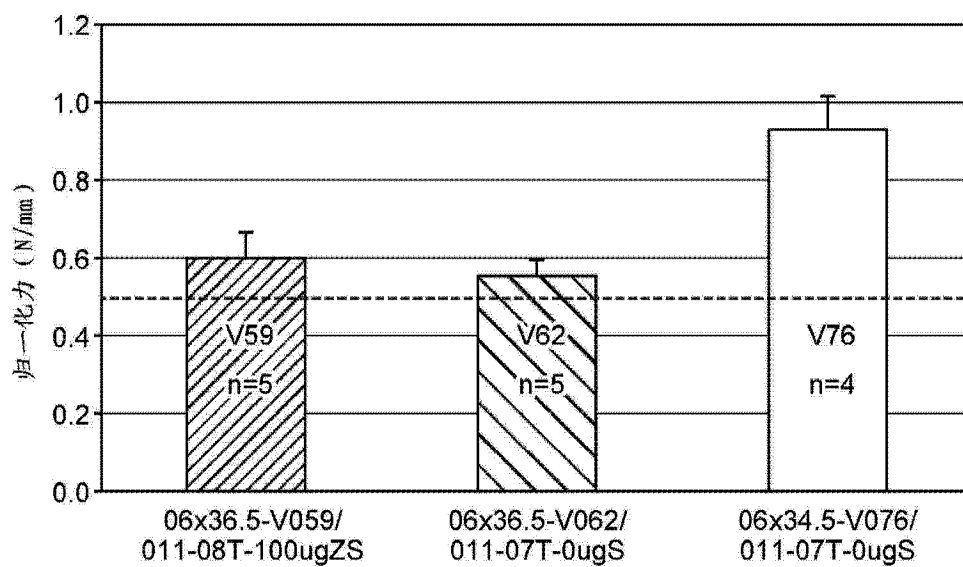


图 11

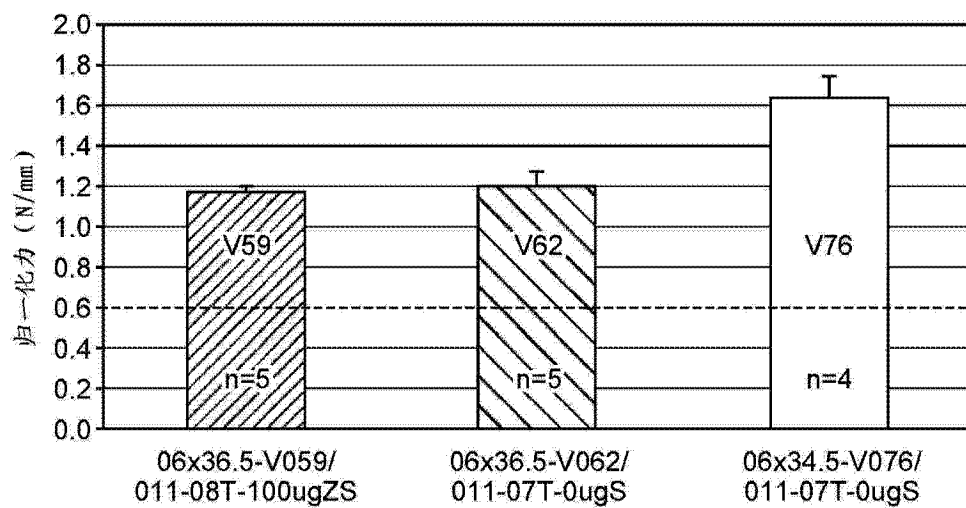


图 12

设计	急性回缩%
V59	$3.2 \pm 0.6\%$
V62	$3.8 \pm 0.6\%$
V2	$2.5 \pm 0.5\%$
V76	$3.3 \pm 0.6\%$

图 13

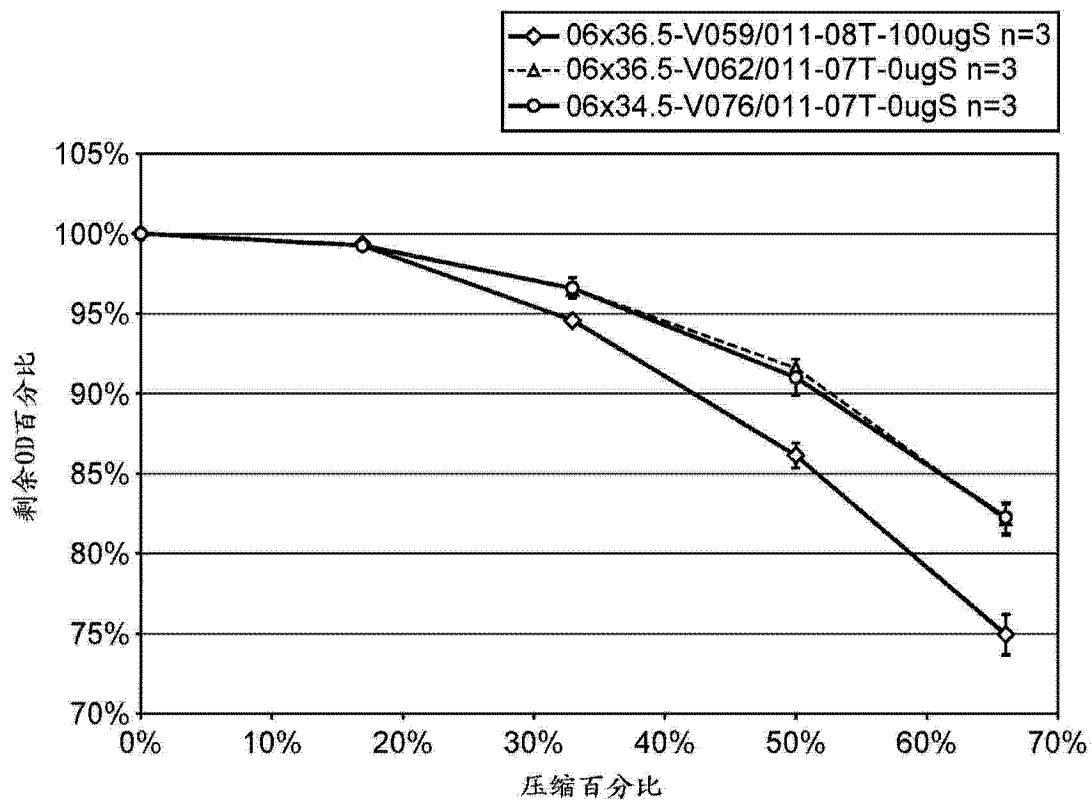


图 14

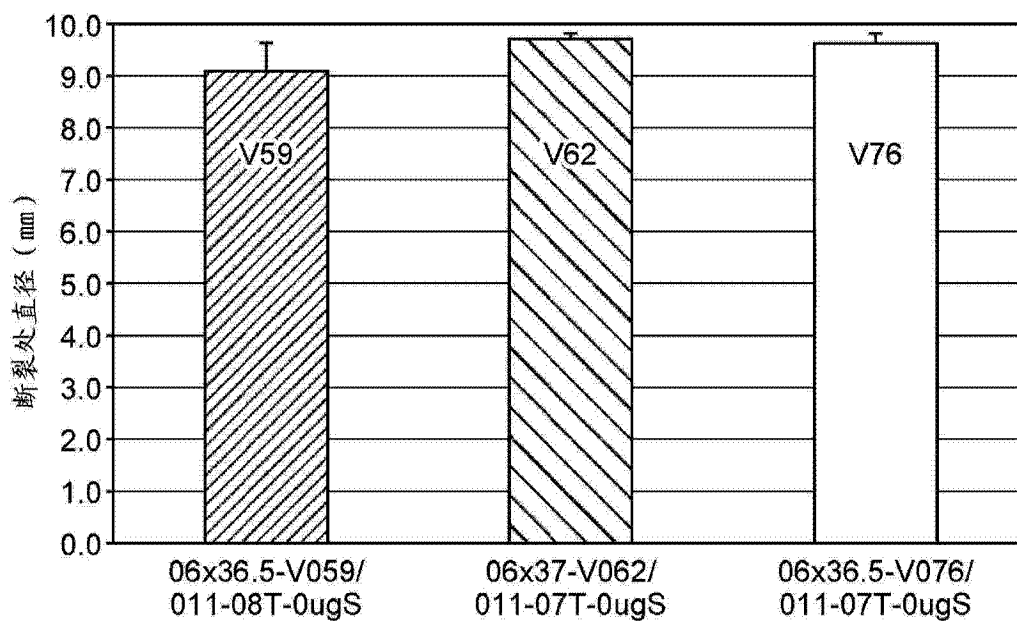


图 15

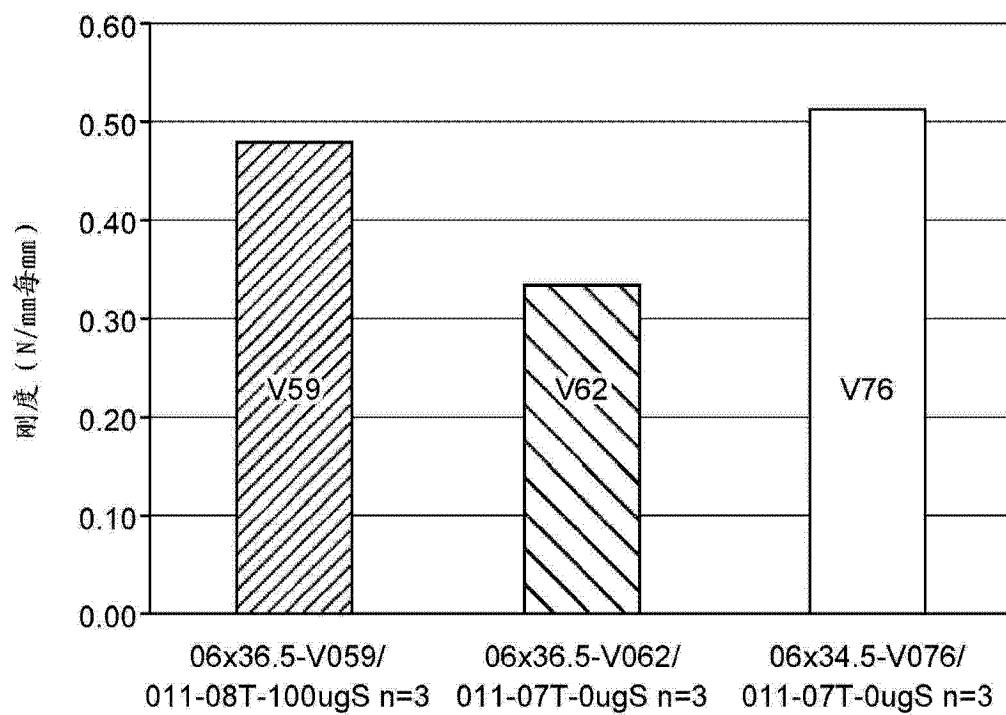


图 16

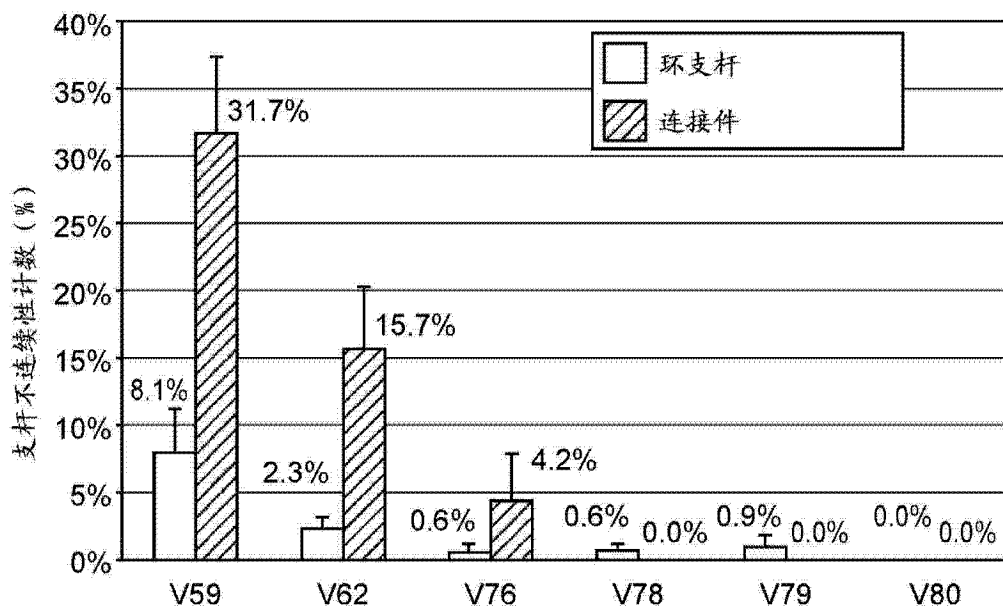


图 17

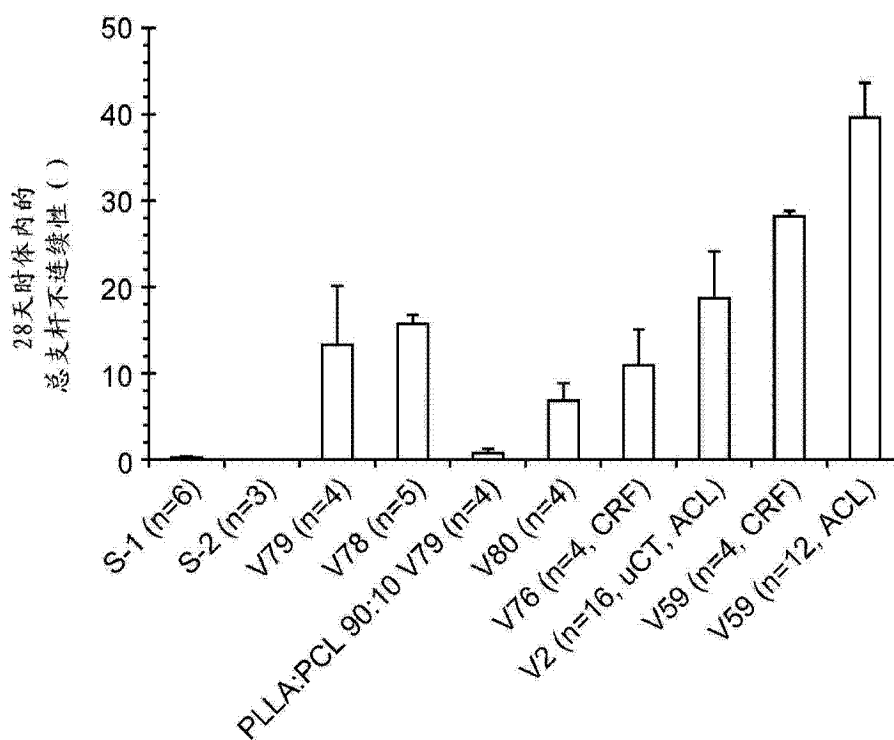


图 18

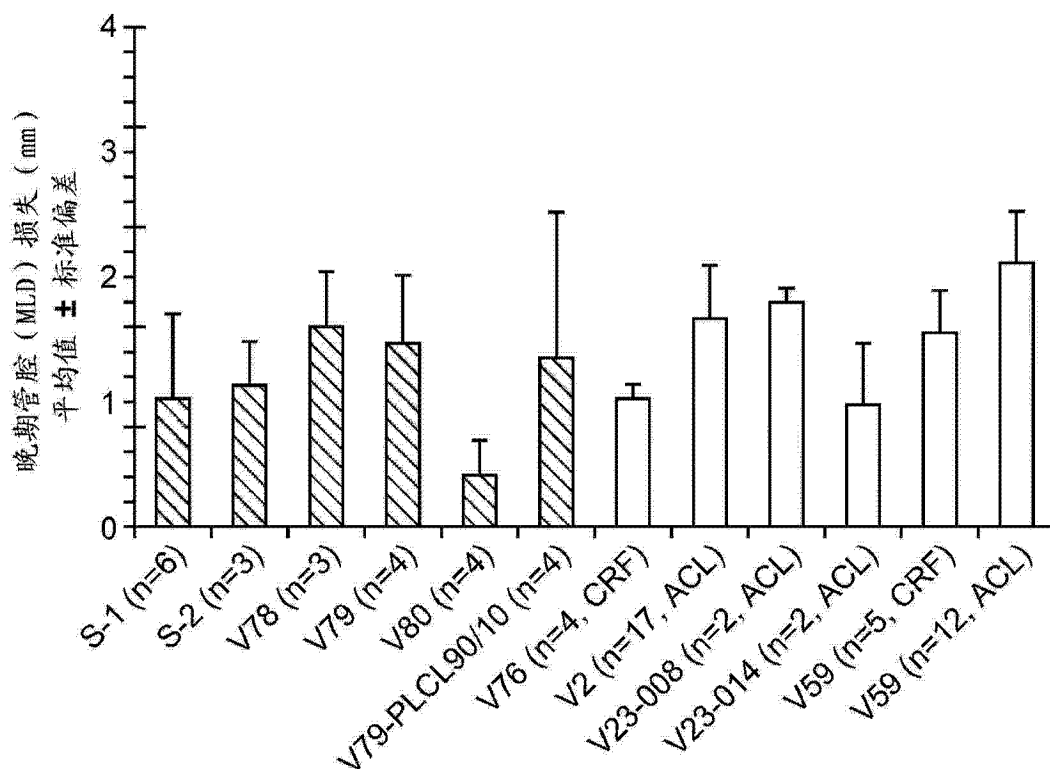


图 19

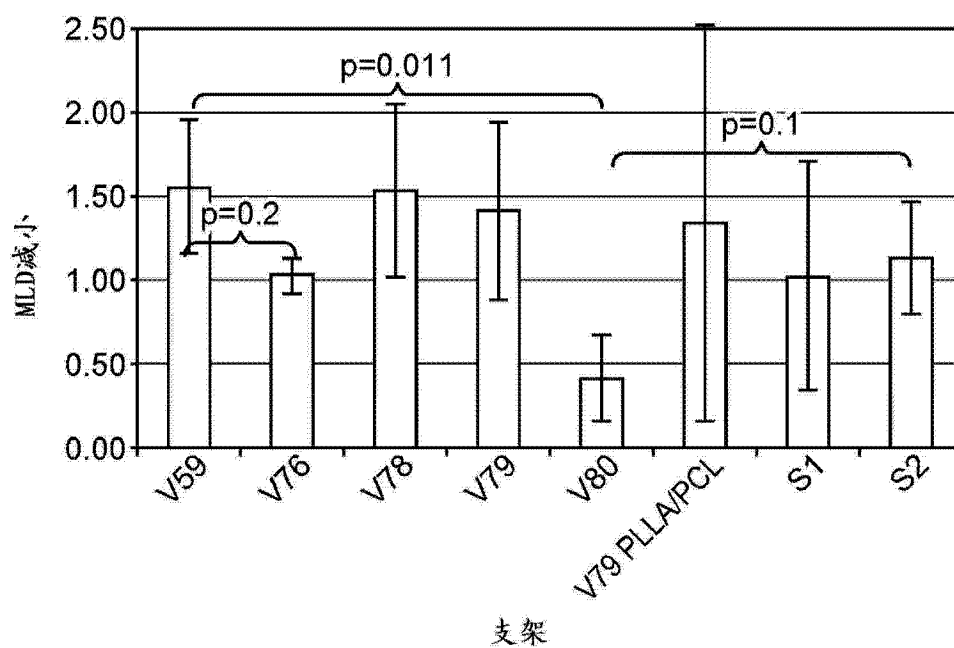


图 20

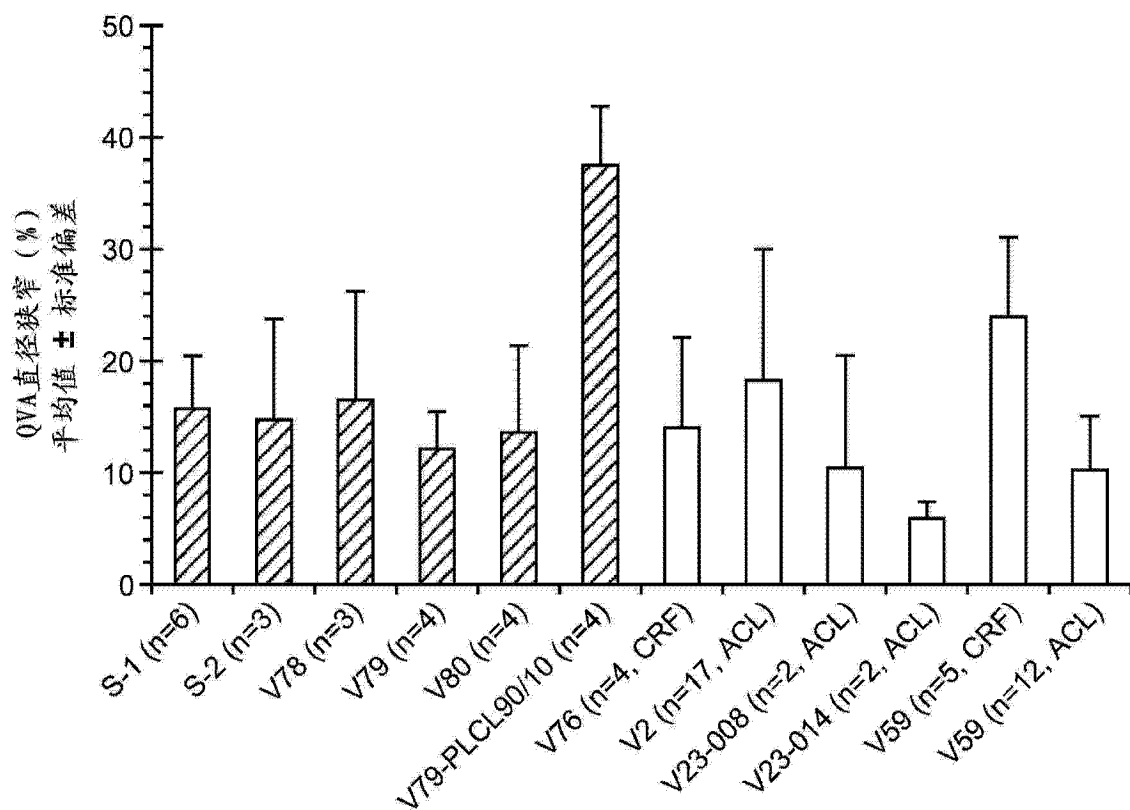


图 21

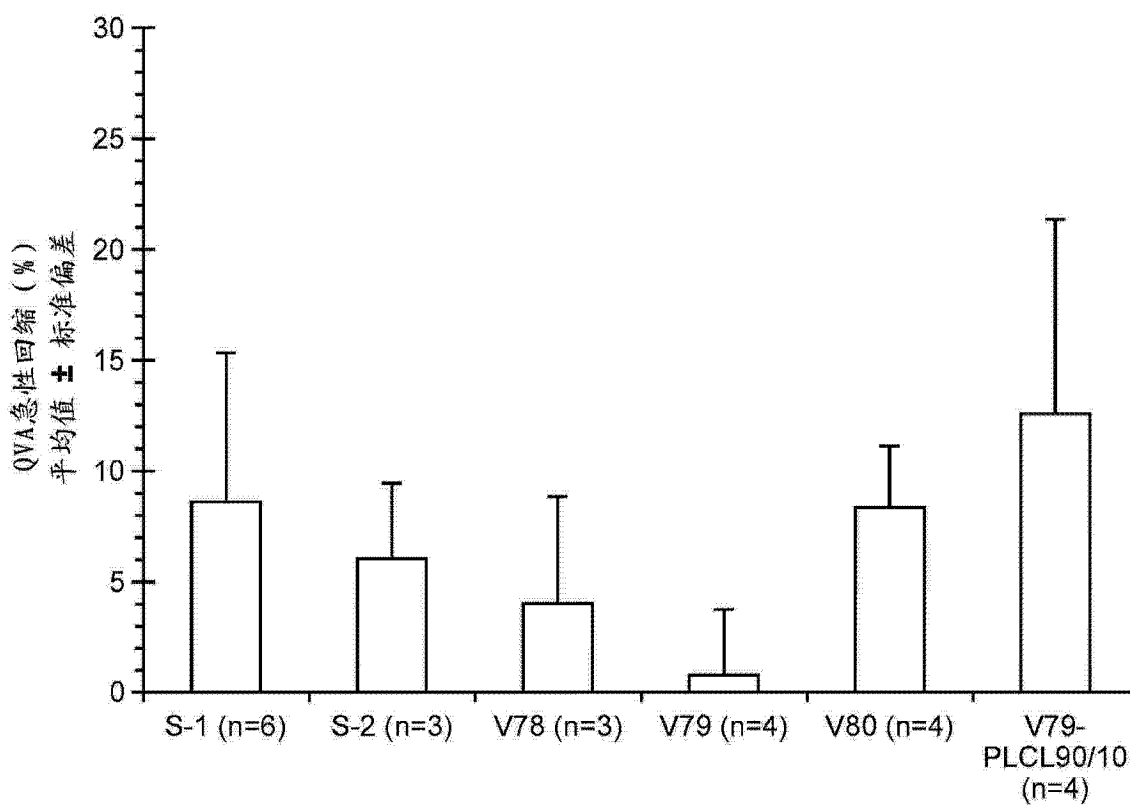


图 22

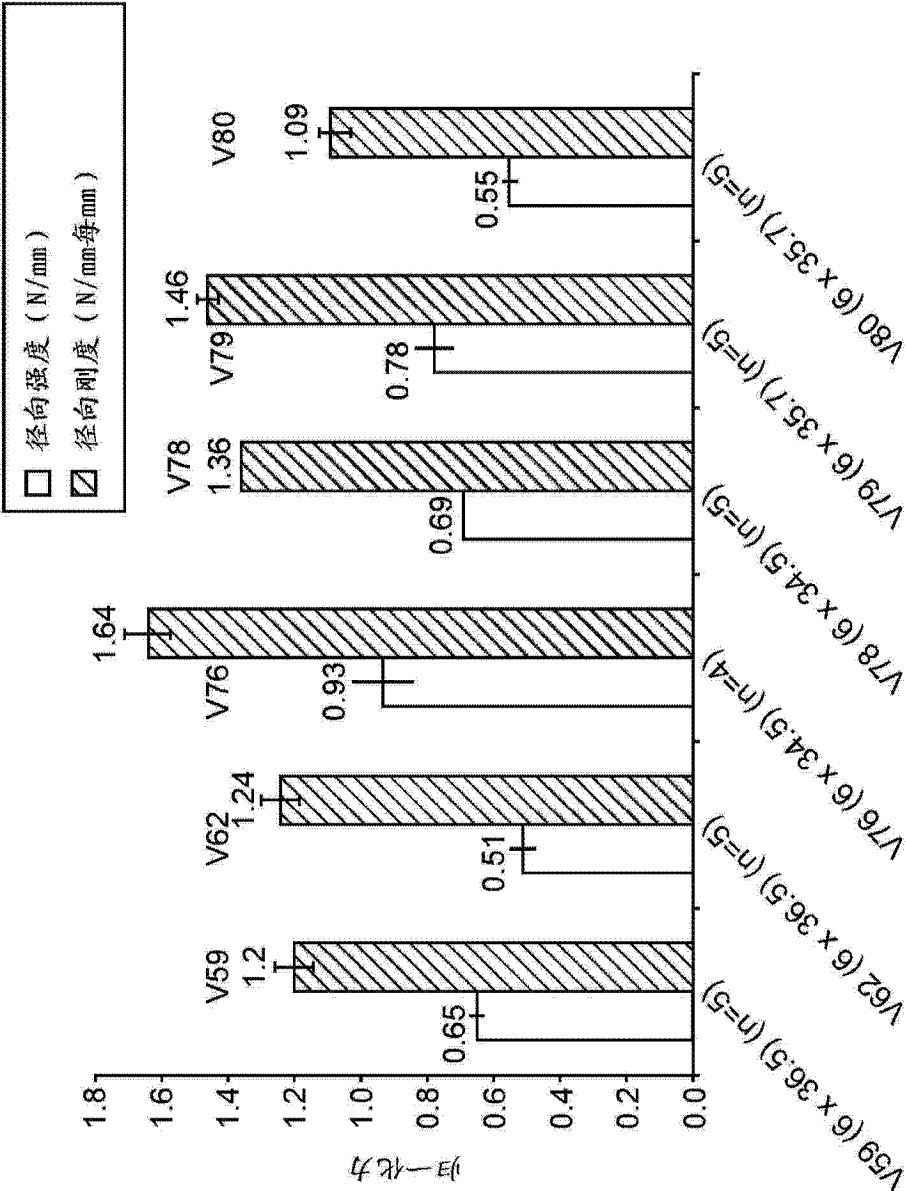


图 23

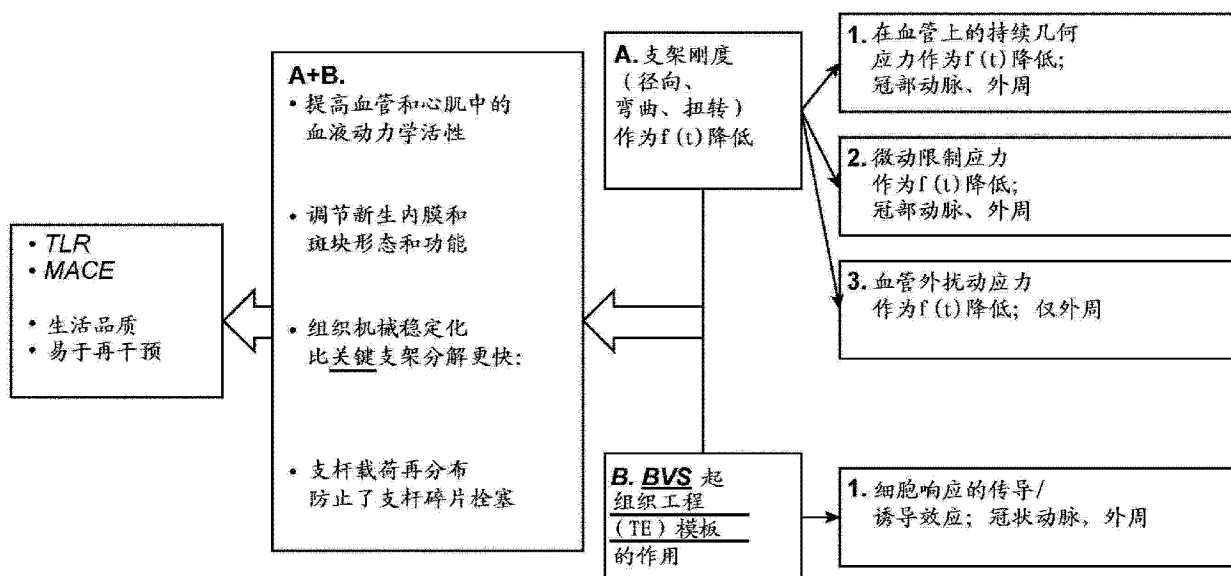


图 24

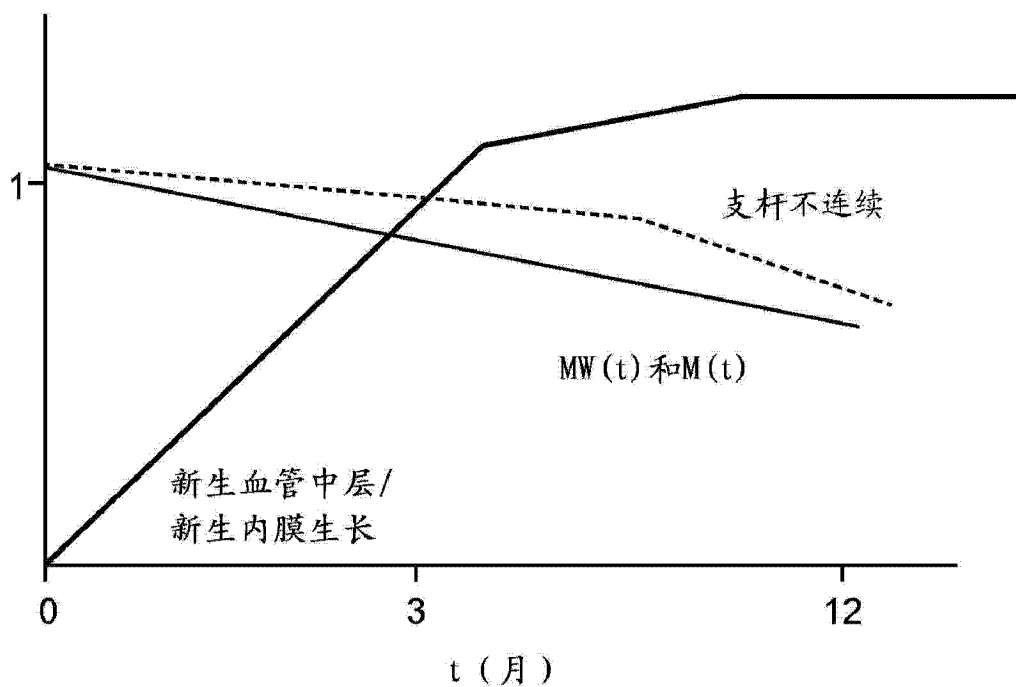


图 25A

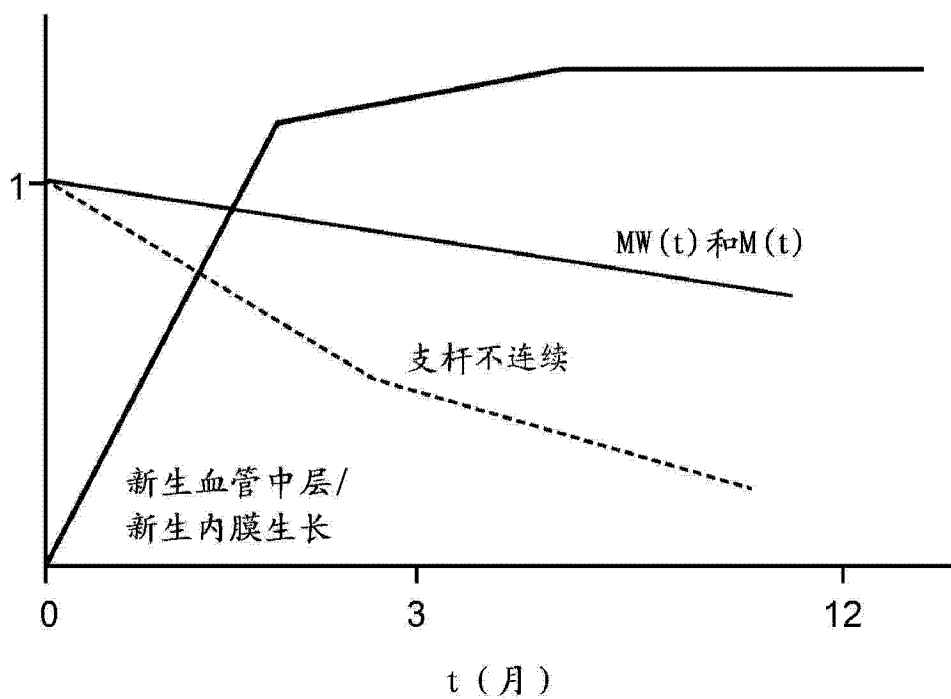


图 25B

S = 压溃和恢复的支架能量

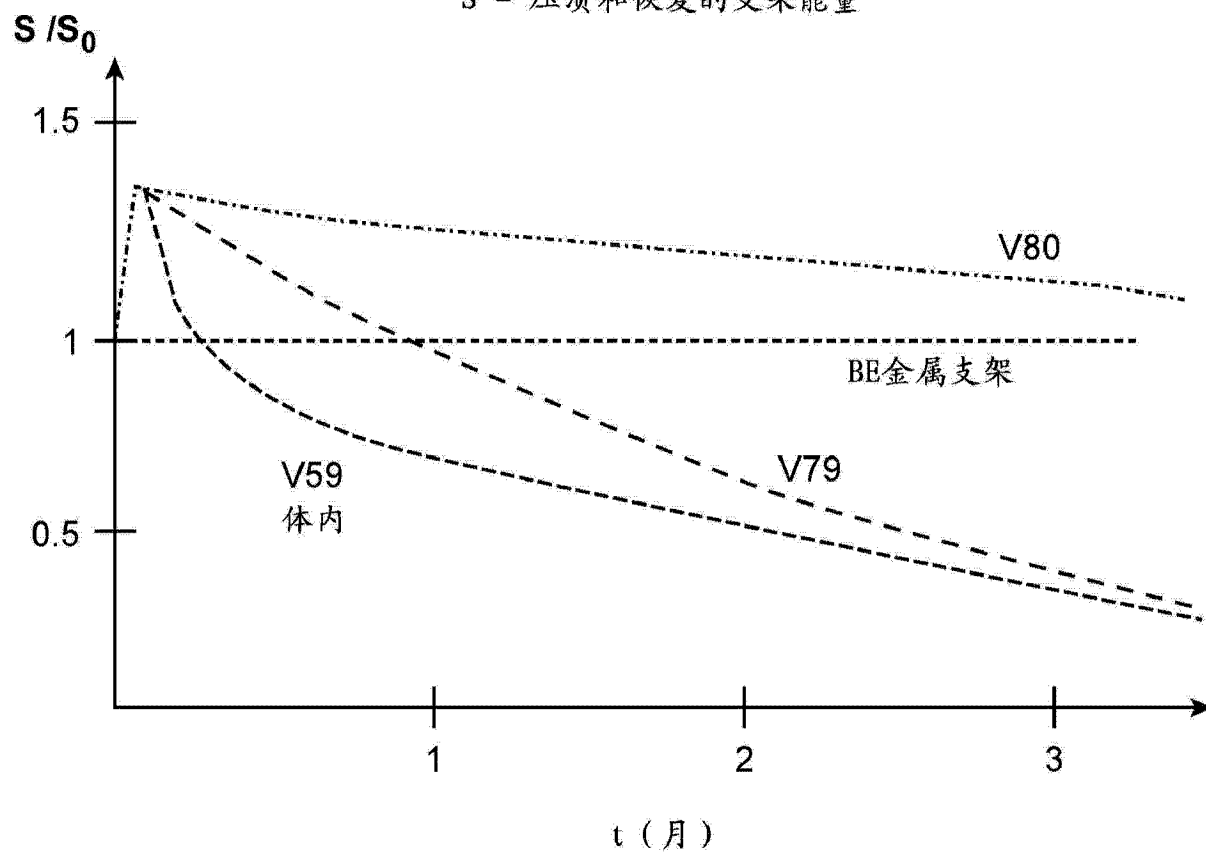


图 26A

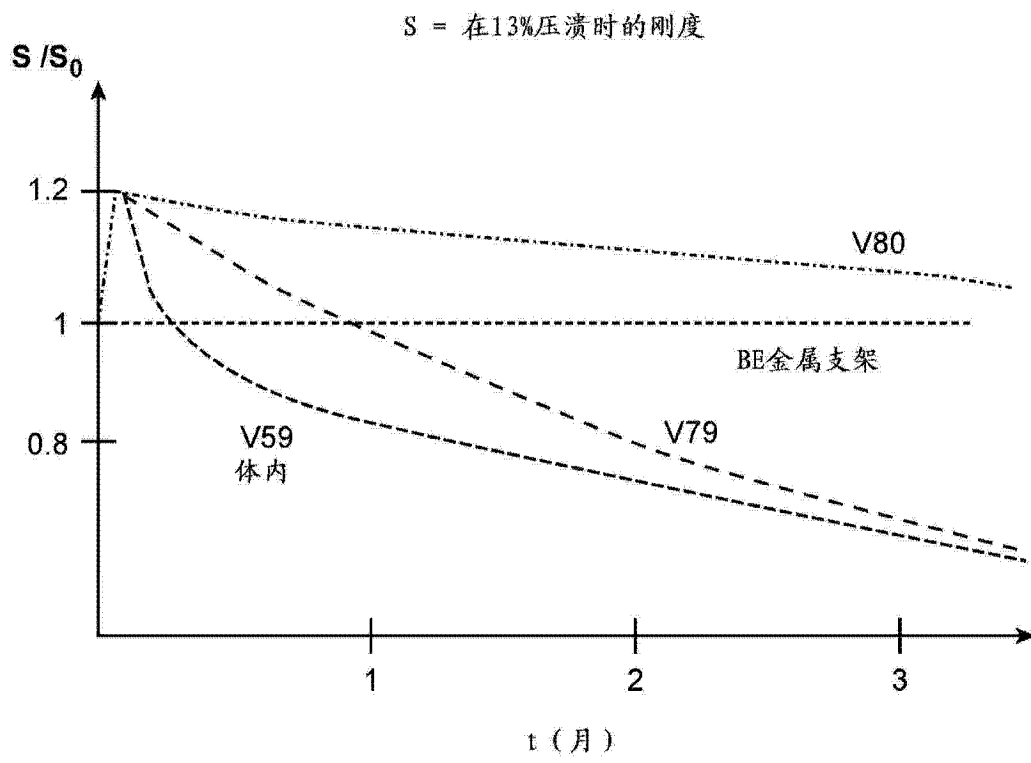


图 26B

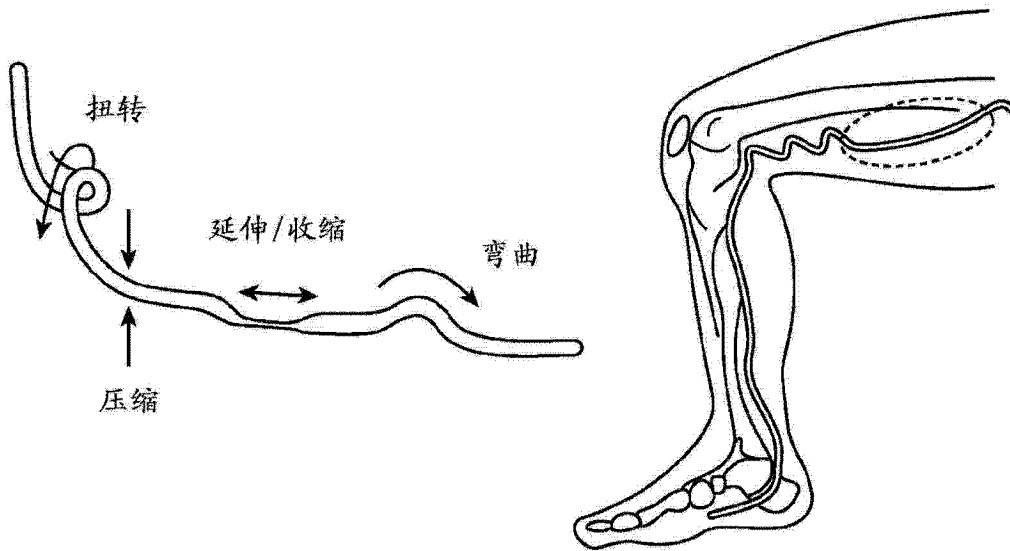


图 27A

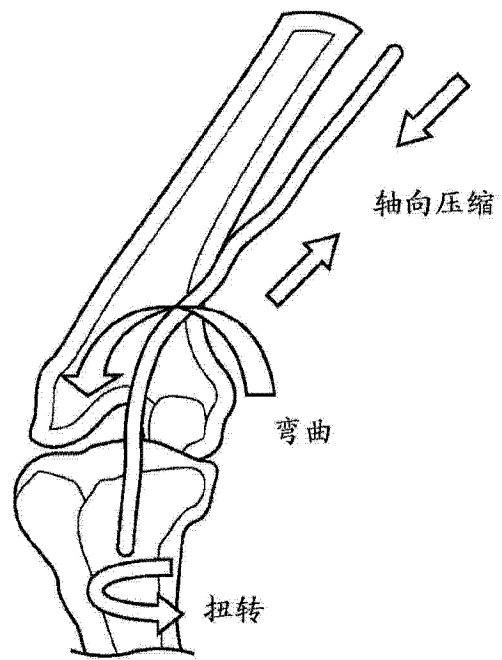


图 27B