



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104135974 B

(45)授权公告日 2016.11.23

(21)申请号 201380010613.7

(22)申请日 2013.01.31

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104135974 A

(43)申请公布日 2014.11.05

(30)优先权数据

13/403,784 2012.02.23 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.08.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/024047 2013.01.31

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/126197 EN 2013.08.29

(73)专利权人 美敦力瓦斯科勒公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 D·汤普森

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 朱立鸣

(51)Int.Cl.

A61F 2/88(2006.01)

(56)对比文件

US 2011/0008405 A1, 2011.01.13, 权利要求1-44、说明书第[0027]-[0059]段、附图1-21.

US 2011/0070358 A1, 2011.03.24, 全文.

US 2012/0009325 A1, 2012.01.12, 全文.

US 2011/0067778 A1, 2011.03.24, 全文.

CN 101827567 A, 2010.09.08, 全文.

审查员 王萌萌

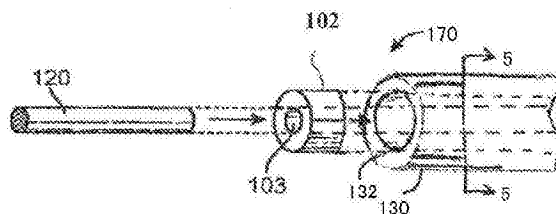
权利要求书2页 说明书14页 附图8页

(54)发明名称

镍钛诺支架的形成方法

(57)摘要

一种中空药物洗脱镍钛诺支架的形成方法,包括将复合线材(170)成形为支架型式,其中该复合线材包括内构件(120)、镍钛诺中间构件(102)以及外构件(130)。在将复合线材成形为支架型式之后,该复合线材被热处理,以将该镍钛诺中间构件设定到支架型式。在热处理之后,该复合线材被处理以去除外构件和内构件而不会不利地影响中间构件。可设置穿过中间构件的开口,且该中间构件的内腔可以填充有物质,该物质将通过该开口被洗脱。



1. 一种支架的形成方法,包括以下步骤:

将复合线材成形为支架型式,其中所述复合线材包括内构件、中间构件和外构件,其中所述中间构件是镍钛诺材料;

对支架型式的所述复合线材进行热处理;

在热处理步骤之后,处理所述复合线材,从而从所述中间构件周围去除所述外构件而不会不利地影响所述中间构件。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,还包括如下步骤:在热处理步骤之后,处理所述复合线材,从而从所述中间构件去除所述内构件而不会不利地影响所述中间构件。

3. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,还包括如下步骤:在去除所述内构件之后,用生物或药物活性物质填充所述中间构件的内腔。

4. 如权利要求3所述的方法,其特征在于,所述物质选自由抗肿瘤、抗有丝分裂药、抗炎药、抗血小板、抗凝、抗纤维蛋白、抗凝血酶、抗增殖、抗生素、抗氧化剂和抗过敏的物质以及它们的组合物所组成的组。

5. 如权利要求3所述的方法,其特征在于,还包括如下步骤:设置穿过所述中间构件而至所述中间构件的内腔的开口。

6. 如权利要求5所述的方法,其特征在于,设置穿过所述中间构件的开口的步骤包括用激光钻出穿过所述中间构件的开口。

7. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述外构件包括选自由钽和钼所组成的组的材料,且其中处理所述复合线材以去除所述外构件的步骤包括:使所述复合线材暴露于二氟化氙气体或氢氟酸。

8. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,所述外构件和所述内构件包括钽或钼,且其中,处理所述复合线材以去除所述外构件的步骤和处理所述复合线材以去除所述内构件的步骤包括:使所述复合线材暴露于二氟化氙气体。

9. 一种支架的形成方法,包括如下步骤:

将复合线材成形为支架型式,其中所述复合线材包括内构件、中间构件和外构件,其中所述中间构件是镍钛诺材料;

对支架型式的所述复合线材进行热处理;

在热处理步骤之后,处理所述复合线材,从而从所述中间构件周围去除所述外构件而不会不利地影响所述中间构件;

设置穿过所述中间构件而至所述中间构件的内腔的开口;以及

在热处理步骤之后,处理所述复合线材,从而从所述中间构件去除所述内构件而不会不利地影响所述中间构件。

10. 如权利要求9所述的方法,其特征在于,设置穿过所述中间构件的开口的步骤包括设置穿过所述外构件和所述中间构件的开口,且其中,处理所述复合线材从而去除所述外构件的步骤以及处理所述复合线材从而去除所述内构件的步骤以单个步骤执行。

11. 如权利要求9所述的方法,其特征在于,还包括如下步骤:在去除所述内构件之后,用生物或药物活性物质填充所述中间构件的内腔。

12. 如权利要求11所述的方法,其特征在于,所述生物或药物活性物质选自由抗肿瘤、抗有丝分裂药、抗炎药、抗血小板、抗凝、抗纤维蛋白、抗凝血酶、抗增殖、抗生素、抗氧化剂

和抗过敏的物质以及它们的组合组成的组。

13. 一种支架的形成方法,包括如下步骤:

将复合线材成形为支架型式,其中所述复合线材包括内构件和外构件,其中所述内构件是实心镍钛诺材料;

对支架型式的所述复合线材进行热处理;

在热处理步骤之后,处理所述复合线材,从而从所述内构件周围去除所述外构件而不会不利地影响所述内构件。

14. 如权利要求13所述的方法,其特征在于,所述外构件选自由钽、钼、钨、铌、锆、碳、锆、硅和它们的合金所组成的组。

15. 如权利要求13所述的方法,其特征在于,处理所述复合线材从而去除所述外构件的步骤包括将所述复合线材暴露于二氟化氙气体。

镍钛诺支架的形成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及支架的制造方法,且具体地涉及由镍钛诺线材制造支架的方法。

背景技术

[0002] 药物洗脱可植入医疗装置近来变得普及,这是由于它们能够执行其主要功能(例如结构支承)以及能够对它们所植入的区域进行医疗处理。另外,由形状记忆材料、尤其是镍钛诺制成的支架已经变得普遍。

[0003] 由镍钛诺形成的支架包括有效的支架所需要的很多特性。镍钛诺是通常包含约55-56%镍和44-45%钛的镍钛合金。镍钛诺是由美国海军军械实验室研制,并从它的组分和美国海军军械实验室(镍/钛/美国海军军械实验室)得到它的名字。具体地,已经发现由具有或不具有特定涂层的镍钛诺制成的支架具有化学和生物惰性,并抑制血栓形成。在一定条件下,镍钛诺还是超弹性的,这允许其经受大幅度变形而仍然能恢复其原来形状。此外,镍钛诺具有形状记忆,即,该金属会“记住”在特定热处理过程中所固定的特定形状,并且可以在适当的条件下回复到该形状。

[0004] 镍钛诺的超弹性及其形状记忆特性使得能够制造具有所需形状和尺寸的支架。一旦形成,该支架可以临时变形为用于插入到体内的窄得多的形状。一旦就位,该支架可以恢复其期望的形状和尺寸。一些镍和钛合金可以制作成在温度低于约30℃时为塑性,而在本体温度高于35℃时为弹性。这种合金被广泛用于制造医疗用支架,因为这些镍钛诺支架能够在正常体温下恢复其所需的形状,而不需要人为地加热该支架。

[0005] 虽然对于支架来说使用镍钛诺是理想的,但在支架本身的形成中,镍钛诺材料存在着一些困难。镍钛诺材料在冷加工或热处理后状态下都容易被剪切或冲压,但它们很难形成一个精确的几何形状,无论是通过形成线材形状或模压。因此,许多镍钛诺支架是由镍钛诺管制成,该镍钛诺管经激光切割而形成支架的形状,有时也称为管切槽支架。但是,很多支架通过将线材操纵成所需要的支架形状来制成。当由镍钛诺线材形成这样的支架时,在整个热定形或热处理加工周期需要复杂或特殊设计的固定装置来将镍钛诺线材固定在所需的型式。当形成用作支架的镍钛诺线材时,典型的处理步骤包括:使得镍钛诺线材符合固定装置的几何形状;在一设定温度下,将镍钛诺线材和固定装置放入“熔炉”或其他加热装置一段持续时间;从加热装置取出镍钛诺线材和固定装置并淬火(快速冷却);以及从该固定装置去除镍钛诺线材。可能需要为每个特定的支架设计定制的固定装置。对于简单和复杂的支架形式,这也常常难以产生符合成本效益的固定装置。用于由其它材料制成的支架的更简单的线材成形方法通常不能用于镍钛诺线材,该更简单的线材成形方法中,线材受控塑性变形成所需要的形状允许该线材在进一步的处理中保持其形状。例如且为非限制性的,Hoff等人的美国申请公开号2010/0269950和Mauch等人的美国申请公开号2011/007035,以及2011年7月26提交的共同待审批美国申请序列号13/191134和13/190775所述的在线材中形成波形的方法和设备不能有效地用于形成镍钛诺线材支架。

[0006] 因此,需要一种用于由镍钛诺线材形成支架的改进的方法,且具体地,用中空的镍

钛诺线材形成支架的改进的方法。

发明内容

[0007] 本文的各实施例涉及镍钛诺中空线材支架的形成方法。包含芯构件、中间镍钛诺构件以及外构件的复合线材形状被做成支架型式。该复合线材的外构件将该中间镍钛诺构件保持在支架型式直到施加热处理步骤。该复合线材被热处理,以将该支架型式设定到该复合线材的中间镍钛诺构件。然后处理该复合线材,从而诸如通过化学蚀刻而将围绕该中间构件的外构件去除而不会不利地影响该中间构件。可以设置穿过中间构件至该中间构件的内腔或者至该复合线材的芯构件的开口。也可对该复合线材进行处理,以从该中间构件的内腔去除芯构件而不会不利地影响该中间构件,且该内腔可被填充有生物或药理活性物质。

[0008] 本文的各实施例还涉及用实心镍钛诺线材形成支架的方法。包含实心镍钛诺构件和外构件的复合线材被成形为支架型式。该复合线材的外构件将该内部镍钛诺构件保持在支架型式,直到完成热处理步骤。该复合线材被热处理以将该镍钛诺内部构件设定到支架型式。然后,处理该复合线材,从而诸如通过化学蚀刻而将围绕该内部构件的外构件去除而不会不利地影响该中间构件,由此使得实心镍钛诺内部构件保留支架型式。

附图说明

[0009] 在本发明结合附图的以下详细描述中,本发明的前述和其它特征以及优点将变得显而易见。包含在本文中并形成说明书一部分的附图还用于解释本发明的原理,并使本领域普通技术人员能利用本发明。附图并未按比例绘制。

[0010] 图1是根据一示例实施例的示例性支架的示意图。

[0011] 图2是沿图1中剖线2-2所剖取的剖视图。

[0012] 图3是图1所示支架的线材的端部的纵剖视图。

[0013] 图4是包含芯构件、中间构件和外构件的复合线材的示意图。

[0014] 图5-9是图4的复合线材在中空镍钛诺线材支架的形成方法的实施例的各个阶段的剖视图。

[0015] 图10是说明中空镍钛诺线材支架的形成方法的实施例的流程图。

[0016] 图11是根据本文一实施例的示例性支架的示意图。

[0017] 图12是沿图11中剖线12-12所剖取的剖视图。

[0018] 图13是包含镍钛诺芯构件和外构件的复合线材的示意图。

[0019] 图14是图13的复合线材的剖视图。

[0020] 图15是说明镍钛诺线材支架的形成方法的实施例的流程图。

[0021] 图16是根据本文一实施例的支架的示意图。

[0022] 图17是沿图16中剖线17-17所剖取的剖视图。

[0023] 图18是包含芯构件和镍钛诺外构件的复合线材的示意图。

[0024] 图19是说明中空镍钛诺线材支架的形成方法的实施例的流程图。

[0025] 图20-23是图18的复合线材在图19的方法中各个阶段的剖视图。

具体实施方式

[0026] 现在参见附图来描述本发明的特定实施例,其中类似的附图标记指代相同的或功能类似的构件。

[0027] 在图1-3中示出本文所披露支架100的实施例。具体地,支架100由中空线材102、特别是中空镍钛诺线材102制成。本文所使用的术语“线材”意思是细长件或丝或一组细长件或丝,且不限于特定的横截面形状或材料,除非有特定指定。在图1所示的实施例中,中空支架102形成为一系列大体正弦波形,这些正弦波形包括由弯曲部段或冠顶108连结的大体平直部段或支撑件106。其中形成有波形的线材螺旋缠绕,以形成管,如图1所示。在图1所示的实施例中,纵向相邻的正弦波的选定冠顶108可例如由熔点110所连结。本发明因此并不限于如图1所示的型式。支架100的线材102可形成为适合于用作支架的任何型式。例如并且并不作限制,支架100的线材102可形成为在授予Gianturco的美国专利号4,800,882、授予Wiktor的美国专利号4,886,062、授予Wiktor的美国专利号5,133,732、授予Wiktor的美国专利号5,782,903、授予Boyle的美国专利号6,136,023以及授予Pinchuk的美国专利号5,019,090中所披露的型式,且每个专利的全部内容以参见的方式纳入本文。此外,不是使用单根一定长度的线材来形成支架型式,而是可将多根线材形成为二维波形并卷绕成单个圆柱形构件。然后,圆柱形构件可沿着共同的纵向轴线对准并连结以形成支架。

[0028] 如图2所示,支架100的中空线材102允许将生物和药物活性物质112沉积在中空线材102的内腔103内。虽然中空线材102被示作大体上具有圆形横截面,但中空线材102也可具有大体椭圆形或矩形横截面。中空线材102还包括沿其长度散布的切口或开口104,以允许生物和药物活性物质112从内腔103释放。开口104可仅仅设置在支架100的支撑件106上、仅仅设置在支架100的冠顶108上或者既设置在支撑件106也设置在冠顶108上。开口104可根据需要来设计尺寸和形状,以对来自支架100的生物和药物活性物质112的洗脱率进行控制。较大尺寸的开口104通常允许较快的洗脱率,而较小尺寸的开口104通常提供较慢的洗脱率。此外,开口104的尺寸和/或数量可沿支架100而改变,以使在支架100的不同部分处从支架100洗脱的生物和药物活性物质112的数量和/或速率变化。例如,但不作限制,开口104在直径上可以是5-30 μm 。开口104可如图2所示仅仅设置在支架100的面向外或外腔表面116上、仅仅设置在支架100的面向内或内腔表面118上、在两个表面上或者可设置在沿着线材102周长的任何位置处。开口104可在其整个深度上具有恒定的直径或者具有锥形或圆锥形的形状。

[0029] 如图3所示,线材102的端部114可闭合。可通过对线材102的过量材料进行压接来闭合端部114,以闭合内腔103。闭合端部114防止药物过早地从端部112释放。然而,在药物112可干燥、提供在聚合物基质内、封闭在衬垫(未示出)内或者以其它方式受保护而防止过早从端部114释放时,无需闭合端部114。此外,端部114可焊接、压接或以其它方式连接于线材102的其它部分,使得这些端部114并非自由端部。端部114可替代地设置成自由端部。进一步地,可以通过不将芯构件120从线材的端部去除而使端部114密封,如图3所示。

[0030] 图4-10示出根据本文的实施例的中空线材支架的形成方法。如图10所示,步骤200是利用具有外构件、中间构件和中心芯构件的线材。这些类型的线材有时称为芯线材、三层线材或复合线材。本文的复合线材170由外构件130、布置在外构件130的内腔132内的中间

构件102以及布置在中间构件102的内腔103内的内构件或芯构件120,如图4所示意性示出。中间构件102变成支架100的中空线材102,并由此被标记有相同的附图标记。复合线材170可以通过本领域已知的任何方法来形成,例如而非限制性地,拉制填充管工艺、挤出、包覆、材料沉积,或任何其他合适的方法。可以在授予Mayer的美国专利号5,630,840、授予Stinson的美国专利号6,248,190、授予Heath的美国专利号6,497,709以及授予Heath的美国专利号7,101,392中找到复合线材的实例和复合线材的形成方法,这些专利每个全部内容以参见的方式纳入本文。

[0031] 该实施例中,中间构件102由镍钛诺形成。如下面更详细解释的,中间构件102是将要变成成为支架100的中空线材102的留存材料。外构件130由比镍钛诺材料的中间构件102更塑性变形并足够刚性的材料形成,以将中间构件102保持在支架型式直到热处理步骤,如下面描述的。另外,用于外构件130的材料必须能够通过不损坏中间构件102的工艺来去除。类似地,芯构件120由牺牲性材料制成,该牺牲性材料可以通过不损坏镍钛材料中间构件102的工艺来去除。芯构件120可以是与外构件130相同材料,或可以是不同材料。在一个非限制性实施例中,芯构件120和外构件130由钽制成。芯构件120和外构件130的其它材料的示例包括但不限于钨(W)、钼(Mo)、铌(Nb)、铼(Re)、碳(C)、锗(Ge)、硅(Si)和它们的合金。

[0032] 图5示出复合线材170的横截面。中间构件102可以具有范围在0.0025至0.010英寸的外径D2和范围在0.0005英寸或更大的壁厚T2,取决于应用,例如该支架将用于何种腔或组织和何种目的。相应地,芯构件120可具有0.0005英寸至0.0095英寸的外径D1。外构件130可具有范围在0.0001英寸或更大的厚度T3,取决于复合线材170的每个构件所使用的材料。一个特定的非限制性示例中,芯构件120由钽制成并具有0.0020英寸的外径D1,中间构件102由镍钛诺制成并具有0.0025英寸的厚度T2和0.0070英寸的外径D2,以及外构件130由钽制成并具有0.0005英寸的厚度T3和0.0080英寸的外径D3。上面列出的各个值仅仅是示例且可根据例如所使用的材料、所需的支架形状和支架的目的或位置来使用其它直径和厚度。

[0033] 参考图10,步骤210是将复合线材170成形为支架型式。如上文讨论的,支架型式可以是图1所示的型式或由线材形成的任何其它合适型式。进一步地,虽然所有步骤的顺序不是严格的,但是步骤210必须在去除外构件130之前完成,如下面更详细解释的。但是,将复合构件170成形为支架型式的步骤不一定要包括将复合构件170成形为最终的支架型式。例如,将复合构件170成形为支架型式的步骤210可包括在如下描述的热处理步骤之前,仅在复合线材170中形成支撑件106和冠顶108。将复合线材170成形为支架型式同时将外构件130围绕镍钛诺中间构件102布置且将芯构件120布置在中间构件102内,这允许外构件130和芯构件120将镍钛诺中间构件“保持”在支架型式。如上所解释的,在热处理步骤之前,镍钛诺构件通常必须使用复杂的、定制设计的固定装置或夹具来保持在所需的支架型式。利用外构件130和芯构件120,则不需要这种复杂的、定制设计的固定装置或夹具。该保持功能主要通过外构件130来完成。因此,可以使用与用于对由不锈钢、MP35N或其它已知材料制成的常规支架成形的技术相同的技术来执行将复合线材170形状做成支架型式的步骤210。例如而非限制,将复合线材170成形为图1所示的支架型式大体包括如下步骤:将复合线材170成形为二维正弦型式,接下来使该型式卷绕在心轴周围,如本领域技术人员已知的。可例如使用Hoff等人的美国申请公开2010/0269950和Mauch等人的美国申请公开2011/0070358以及2011年7月26日提交的共同待审批美国申请系列号13/191,134和13/190,775中所描述的

技术来实现将复合线材170形成为二维波形,这些申请每个全部内容以参见的方式纳入本文。也可使用本领域的技术人员已知的其它技术。

[0034] 图10所示的步骤220是在成形的支架型式下热处理复合线材170。热处理该复合线材将镍钛诺中间构件102“设定”在支架型式,从而镍钛诺中间构件102“记忆”该支架型式。因此,当具有作为其中空线材的中间构件102的支架102诸如通过套筒而被操纵成径向压缩形态以插入体腔,在从套筒释放后,支架100将恢复至图1的支架形态,由此在治疗位置展开成径向膨胀形态,如本领域技术人员已知的。可以例如在熔炉或类似加热设备中执行热处理步骤220。本领域的技术人员已知热处理步骤220的条件。例如而非限制性地,复合线材170可以放置在400℃-500℃的熔炉内15分钟。本领域的技术人员已知适当的温度和热处理时间。

[0035] 当完成热处理步骤220时,可以从熔炉和复合线材所附连的任何固定装置、例如芯棒取出该复合线材170。步骤230是处理该复合线材,从而诸如通过化学蚀刻来去除外构件130而不会不利地影响该中间构件。可使用任何合适的工艺来执行步骤230,以去除外构件130而留下中间构件102。具体地,使复合线材170在低压(1-6托)和相对高温(大约150℃)下受二氟化氙(XeF_2)气体的影响会致使二氟化氙(XeF_2)气体与钽(Ta)外构件103反应,以形成 TaF_5 和Xe气体。二氟化氙(XeF_2)气体类似地与由钨、钼、铌、铪、碳、锆和硅制成的外构件130反应。可以使用其它方法来去除外构件130,例如在Birdsall的美国申请公开2011/0008405和Mauch的美国申请公开2011/0070358中描述的去除芯构件的方法,每个公开的申请全部内容以参见的方式纳入本文。合适的话,这种方法和材料同样可以用来去除外构件130。作为例子,而非限制性,对于适当的外构件/芯构件组合,可使用如湿化学溶解、增溶、升华和熔化的方法。

[0036] 在完成蚀刻外构件130的步骤230后,中间构件102和芯构件120保持在支架100的形状中。复合构件170的横截面包括中间构件102和芯构件120,如图6所示。可在此时进行对支架100进行抛光、精加工和消毒的进一步处理步骤,留下具有镍钛诺中间构件102和芯构件120的支架。这种情形中,芯构件120可以选择成改进镍钛诺中间构件102的特性。例如而非限制性地,芯构件120可以由不透射线材料形成,以改进支架的不透射线性。例如而非限制性地,芯构件120可以由钽或钼(其被认为是不透射线的材料)形成,以提高相对射线可透的镍钛诺中间构件102的不透射线性。

[0037] 但是,为了提供具有中空线材102的支架100,如参考图1-3所描述的,需要进一步的处理。具体地,步骤240是在中间构件102中设置穿至中间构件102内腔103的开口104。可以通过激光切割、钻孔、蚀刻或其它方式在中间构件102中设置开口104。步骤240无需在步骤230之后执行,也无需在步骤250之前执行,虽然优选的是在步骤250之前执行,如下面更详细解释的。如果在步骤230之后执行步骤240,则复合线材170的横截面将包括中间构件102、芯构件120和开口104,如图7所示。还应注意,可以在将外构件130化学蚀刻掉的步骤230之前,执行形成穿过中间构件102的开口104的步骤240。这种情形中,开口104可以延伸穿过外构件130和中间构件102,至中间构件102的内腔103。由此,将外构件130化学蚀刻掉的步骤230将与将芯构件120化学蚀刻掉的步骤250组合,如下面描述的。这种情形中,较佳的是外构件130和芯构件120的材料可通过相同的蚀刻剂、例如但不限于二氟化氙来同时蚀刻。

[0038] 步骤250是处理复合线材170从而诸如通过化学蚀刻将芯构件120从中间构件102的内腔103去除而不会不利地影响中间构件102。可使用任何合适的工艺来执行步骤250以去除芯构件120而留下中间构件102。具体地,使复合线材170在低压(1-6托)和相对高温(大约150℃)下受二氟化氙(XeF_2)气体的影响会使二氟化氙(XeF_2)气体与钽(Ta)芯构件120反应,以形成 TaF_5 和Xe气体,这些气体可从内腔103排出。二氟化氙(XeF_2)气体类似地与由钨、钼、铌、铪、锆和硅制成的芯构件120反应。但是,二氟化氙(XeF_2)气体不会与由镍钛诺形成的中间构件发生反应。可以使用其它方法来去除芯构件120,例如在Birdsall等人的美国申请公开2011/0008405和Mauch等人的美国申请公开2011/0070358中描述的去芯构件的方法,每个公开的申请全部内容以参见的方式纳入本文。作为例子,而非限制性地,对于适当的中间构件/芯构件组合,可使用如湿化学溶解、增溶、升华和熔化的方法。因此,在完成步骤250之后,中间构件102留下而芯构件120已经被去除,留下如图8所示的结构。如上所提到的,只要存在着将芯构件120暴露于蚀刻剂的方法,在去除芯构件120的步骤之前,不需要形成开口104。例如,该线材的端部114可以是开口的或者可以形成穿过中间构件102的临时端口以将芯构件120暴露于蚀刻剂。

[0039] 在已经去除芯构件120之后,可将生物和药物活性物质112引入中间构件102的内腔103,如图10中的步骤260所示。如图2和9所示,这产生了中空线材或中间件102和开口104,生物和药物活性物质112布置在中空线材或中间件102的内腔103中,而通过开口104可洗脱生物和药物活性物质112。可通过本领域技术人员已知的任何方式来完成用生物和药物活性物质填充内腔102。例如而非限制性地,Mitchell等人的美国申请公开2011/0070357以及2010年9月17日提交的共同待审批美国申请系列号12/884,362、12/884,451、12/884,501、12/884,578、12/884,596描述了填充中空线材的内腔的方法,每个申请全部内容以参见的方式纳入本文。

[0040] 生物或药物活性物质112可包括但不限于是抗肿瘤药、抗有丝分裂剂、消炎药、抗血小板剂、抗凝血剂、抗纤维剂、抗凝血酶、抗增殖剂、抗生素、抗氧化剂、抗过敏物质及其组合。这种抗肿瘤药和/或抗有丝分裂剂的例子包括紫杉醇(例如美国康涅狄格州斯坦福德的百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb Co.)的TAXOL®)、多西它赛(例如德国法兰克福的万安特公司(Aventis S.A.)的Taxotere®)、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、长春新碱、长春碱、氟尿嘧啶、盐酸多柔比星(例如美国新泽西州皮帕克的法玛西亚—普强公司(Pharmacia & Upjohn)的Adriamycin®)和丝裂霉素(例如美国康涅狄格州斯坦福德的百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb Co.)的Mutamycin®)。这些抗血小板剂、抗凝血剂、抗纤维剂以及抗凝血酶剂的例子包括肝素钠、低分子量肝素、类肝素、水蛭素、阿加曲班、福斯高林、伐哌前列素(vapiprost)、前列环素和前列环素类似物、葡聚糖、D-苯丙氨酸-脯氨酸-精氨酸-氯甲基酮(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、重组水蛭素以及例如Angiomax(TM)(美国麻萨诸塞州剑桥市的生物基因公司(Biogen, Inc.))的凝血酶抑制剂。这种细胞生长抑制剂或抗增殖剂的示例包括ABT-578(雷帕霉素的合成类似物)、雷帕霉素(西罗莫司)、佐他莫司、依维莫司、血管肽素、例如卡托普利(例如由美国康涅狄格州斯坦福德的百时美施贵宝公司生产的Capoten®和Capozide®)的血管紧张素转化酶抑制剂、西拉普利(cilazapril)或赖诺普利(Lisinopril)(例如由美

国新泽西州白宫站市的默克公司生产的Prinivil®和Prinzide®)、钙通道阻断剂(例如硝苯地平)、秋水仙素、纤维细胞生长因子(FGF)拮抗剂、鱼油(-3-脂肪酸)、组胺拮抗剂、洛伐他汀(美国新泽西州白宫站市的默克公司(Merck & Co., Inc.)生产的商标名Mevacor®的HMG-CoA还原酶抑制剂、降低胆固醇药物)、单克隆抗体(例如专用于血小板衍生生长因子(PDGF)受体的那些药物)、硝普盐、磷酸二酯酶抑制剂、前列腺素抑制剂、苏拉明、羟色胺阻断剂、类固醇、巯基蛋白酶抑制剂(thioprotease inhibitors)、三唑并嘧啶(triazolopyrimidine)(PDGF拮抗剂)以及一氧化氮。抗过敏试剂的一种示例是吡嘧司特钾(permirolast potassium)。可使用的其它生物或药物活性物质或制剂包括一氧化氮、干扰素、基因工程改造的表皮细胞和地塞米松。在其它例子中,生物或药物活性物质是用于放疗过程中使用的可植入器械的放射性同位素。放射性同位素的例子包括但不限于磷(P^{32})、钯(Pd^{103})、铯(Cs^{131})、铟(I^{192})和碘(I^{125})。虽然上述治疗生物或药物活性物质的预防和治疗性质是本领域普通技术人员熟知的,但这些生物或药物活性物质仅用于举例而不是为了限定。其它生物和药物活性物质也可相等地用于本文公开的方法和组合物。

[0041] 另外,载体也可与生物和药用活性物质一起使用。合适的载体的例子包括但不限于尿素、乙醇、丙酮、四氢呋喃、二甲亚砆及其组合,或其它本领域普通技术人员已知的载体。进一步地,生物或药物活性物质和溶剂可配制有表面活性剂以帮助洗脱该生物或药物活性物质。

[0042] 在血管成形术之后,通常可在身体的血管中使用支架100来支撑该血管。已知从支架洗脱的一些生物或药物活性物质可防止与血管成形术或支架有关的再狭窄或其他并发症。支架100也可用在身体的其他器官或组织中,用于递送生物或药物活性物质来治疗肿瘤、炎症、神经性情形或对于本领域技术人员明显的其它情形。

[0043] 图11-15示出使用实心镍钛诺线材302形成支架300的实施例。具体地,支架300由实心线材302形成,如图12所示。在图11所示的实施例中,支架300形成为一系列大体正弦波,这些正弦波包括由弯曲部段或冠顶308连结的大体平直部段或支撑件306。如图11所示,大体正弦波型式形成为管。在图11所示的实施例中,纵向相邻的正弦波的选定冠顶308可例如由熔点310所连结。本发明并不限于如图11所示的型式。支架300的线材302可形成为适合于用作支架的任何型式。例如并且并不作限制,线材302可形成为在授予Gianturco的美国专利4,800,082、授予Wiktor的美国专利号4,886,062、授予Wiktor的美国专利号5,133,732、授予Wiktor的美国专利号5,782,903、授予Boyle的美国专利号6,136,023以及授予Pinchuk的美国专利号5,019,090中所披露的型式,且每个专利的全部内容以参见的方式纳入本文。

[0044] 线材302的端部314可以是自由端,如图11所示,或者可以熔合、压接或以其它方式连接至线材302的其它部分,如本领域技术人员已知的。支架300可以涂覆有生物或药物活性物质(未图示)或者可以是光支架。可以在内腔表面316上、在外腔表面118上或在两者上布置涂层。

[0045] 如上所解释,在热处理或热定形工艺期间,由于需要复杂的定制固定装置或夹具来将镍钛诺线材固定在位,由镍钛诺线材形成支架通常是困难的。在参照图11-15描述的方法中,不需要这种复杂的定制固定装置或夹具。具体地,如图15所示,步骤400是利用具有外构件和中心芯构件的线材。这些类型线材有时称为芯线材或复合线材。这里的复合线材370

由外构件320和布置在外构件320的内腔303内的内构件或芯构件302形成,如图13和图14横截面示意性示出。芯构件302变成支架300的线材302,并由此被标记有相同的附图标记。复合线材370可以通过本领域已知的任何方法来形成,例如而非限制性地,拉制填充管工艺、在内构件上方挤出外构件或任何其他合适的方法。可以在授予Mayer的美国专利号5,630,840、授予Stinson的美国专利号6,248,190、授予Heath的美国专利号6,497,709以及授予Heath的美国专利号7,101,392中找到复合线材的实例和复合线材的形成方法,这些专利每个全部内容以参见的方式纳入本文。

[0046] 芯构件302是镍钛诺材料。上面提供了关于镍钛诺的细节。如下面更详细解释的,芯构件302是将来变成线材302的留存材料。外构件320可以是如下一种材料,该材料比镍钛诺更可塑性形变并足够刚性以在复合线材形变时支撑芯构件302从而芯构件302不会回复至其未形变形状。具体地,外构件320由具有选定厚度的一种材料形成从而在该复合线材370弯曲成支架型式之后,如下面更详细解释的,外构件320可将芯构件302“保持”在支架型式而不求助于复杂定制的固定装置或夹具。进一步地,外构件320由牺牲性材料制成,该牺牲性材料可以通过不损坏芯构件302材料的工艺来去除。外构件302的材料示例包括但不限于钽(Ta)、钨(W)、钼(Mo)、铌(Nb)、铼(Re)、碳(C)、锗(Ge)、硅(Si)和它们的合金。

[0047] 图14示出复合线材370的横截面。芯构件302可以具有范围在0.0025英寸至0.0100英寸的外径D1,这取决于应用场合,例如该支架将用于何种腔或组织中或何种目的。外构件320可以具有范围在0.0030英寸至0.0140英寸的外径D2和范围在0.0002至0.0020英寸的壁厚T2,这取决于芯构件的大小和外构件330所选择的材料。上面列出的各个值仅仅是示例且可根据例如所使用的材料、所需的支架形状和支架的目的或位置来采用其它直径和厚度。

[0048] 一个实例中,采用由环绕镍钛诺芯构件302的钽形成的外构件320时,该芯构件302可以占达到总外径D2的90%且钽外构件320将具有足够的刚度来在将复合线材370形状做成支架型式之后将镍钛诺芯构件“保持”在位。具体地,刚度的公式如下:

$$[0049] \quad \text{刚度} \equiv \frac{F}{\delta} = \frac{F}{\left(\frac{FL^3}{3EI} \right)} = \frac{3EI}{L^3} = \frac{3E \left(\frac{1}{4}\pi r_o^4 - \frac{1}{4}\pi r_i^4 \right)}{L^3}$$

[0050] 其中,对于实心圆形横截面(芯构件302), $I = 1/4\pi r^4 = 1/64\pi D^4$,而对于管状横截面(外构件320), $I = 1/4\pi r_o^4 - 1/4\pi r_i^4 = 1/64\pi D2^4 - 1/64\pi D1^4$ 。由此,刚度与EI成正比。下面的表以占镍钛诺芯构件和钽外构件320的总外径D2的百分比来示出镍钛诺芯构件302的内径D1。如可以看到的,即使镍钛诺芯构件302占总直径D2的90%,外构件302(外壳)刚性仍比芯构件302大。

[0051]

D1 为 D2 的 百分比	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%
镍钛诺 芯构件 的刚度 (EI) 为钽外 构件的 刚度的 百分比	0.06%	0.33%	1.06%	2.69%	6.01%	12.76%	28.01%	77.02%

[0052] 回到参考图15,步骤410是将复合线材370成形为支架型式。如上文讨论的,支架型式可以是图11所示的型式或由线材形成的任何其它合适型式。进一步地,虽然所有步骤的顺序不是严格的,但是步骤410必须在去除外构件320之前完成,如下面更详细解释的。将复合线材370成形为支架型式的同时外构件320围绕芯构件302,这允许外构件320将芯构件302“保持”在支架型式,直到完成下面讨论的热处理步骤。这就不需要复杂的定制固定装置或夹具来在热处理步骤期间将镍钛诺构件302保持在支架型式。将复合线材370形成为图11所示的支架型式大体包括如下步骤:将复合线材370成形为二维波形或正弦型式,接下来使该型式卷绕在心轴周围。可例如使用Hoff等人的美国申请公开2010/0269950和Mauch等人的美国申请公开2011/0070358以及2011年7月26日提交的共同待审批美国申请系列号13/191,134和13/190,775中所描述的技术来实现将复合线材370形成成二维波形,这些申请每个全部内容以参见的方式纳入本文。也可使用本领域的技术人员已知的其它技术。

[0053] 图15所示的步骤420是在成形的支架型式下对复合线材370进行热处理。对该复合线材进行的热处理将镍钛诺芯构件302“设定”在支架型式,从而镍钛诺芯构件302“记忆”该支架型式。因此,当以芯构件302作为其线材的的支架300诸如通过套筒而被操纵成径向压缩形态以插入体腔时,在从套筒释放后,支架300将恢复至图11的支架形态,由此在治疗位置展开成径向膨胀形态,如本领域技术人员已知的。可以例如在熔炉或类似加热设备中执行热处理步骤420。本领域的技术人员已知热处理步骤420的条件。例如而非限制性地,复合线材370可以放置在400℃-500℃的熔炉中15分钟。本领域的技术人员已知适当的温度和热处理时间。

[0054] 当完成热处理步骤420时,可以从熔炉和复合线材所附连的任何固定装置、例如芯棒取出该复合线材370。步骤430是处理复合线材370从而诸如通过化学蚀刻将外构件320从围绕芯构件302去除,而不会不利地影响芯构件302。可使用任何合适的工艺来执行步骤430以去除外构件320同时留下芯构件302。具体地,使由镍钛诺芯构件302和钽外构件302形成的复合线材370在低压(1-6托)和相对高温(大约150℃)下受二氟化氙(XeF₂)气体的影响,

这致使二氟化氙(XeF_2)气体与钽(Ta)外构件302反应,以形成 TaF_5 和Xe气体。二氟化氙(XeF_2)气体类似地与由钨、钼、铌、锆、碳、锆和硅制成的外构件302反应。可以使用其它方法来去除外构件320,例如在Birdsall等人的美国申请公开2011/0008405和授予Mauch等人的美国申请公开2011/0070358中描述的去芯构件的方法,每个公开的申请全部内容以参见的方式纳入本文。合适的话,这种方法和材料同样可以用来去除外构件320。

[0055] 去除外构件320后留下形成为支架型式的实心镍钛诺芯构件302,如图11和12所示。可对支架300执行诸如抛光、消毒和本领域技术人员已知的其它步骤的进一步处理来完成支架300。

[0056] 在图16-17中示出本文所披露支架500的实施例。具体地,支架500由中空线材502、具体地是中空镍钛诺线材502制成。本文所使用的术语“线材”意思是细长件或丝或一组细长件或丝且不限于特定的横截面形状或材料,除非特定指定。图16所示的实施例中,中空线材502形成一系列大体正弦波形,这些正弦波形包括由弯曲段或冠顶508接合的大致直线段或支撑件506,且其间形成有波形的该线材螺旋缠绕,以形成大体管状支架500。在图16所示的实施例中,纵向相邻的正弦波的选定冠顶508可例如由熔点510所连结。本发明并不限于如图16所示的型式。支架500的线材502可形成为适合于用作支架的任何型式。例如并且并不作限制,支架500的线材502可形成为在授予Gianturco的美国专利4,800,882、授予Wiktor的美国专利号4,886,062、授予Wiktor的美国专利号5,133,732、授予Wiktor的美国专利号5,782,903、授予Boyle的美国专利号6,136,023以及授予Pinchuk的美国专利号5,019,090中披露的型式,且每个专利的全部内容以参见的方式纳入本文。此外,不是使用单根一定长度的线材来形成支架型式,而是可将多根线材形成为二维波形并卷绕成单个圆柱形构件。然后,圆柱形构件可沿着共同的纵向轴线对准并连结,以形成支架。

[0057] 如图17所示,支架500的中空线材502允许将生物和药物活性物质512沉积在中空线材503的内腔502内。虽然中空线材502被示作大体具有圆形横截面,但中空线材502也可以具有大体椭圆形或矩形横截面。中空线材502还包括沿其长度散布的切口或开口504,以允许生物和药物活性物质512从内腔503释放。开口504可仅仅设置在支架500的支撑件506上、仅仅设置在支架500的冠顶508上或者既设置在支撑件506又设置在冠顶508上。开口504可根据需要来设计尺寸和形状,以对来自支架500的生物和药物活性物质512的洗脱率进行控制。较大尺寸的开口504通常允许较快的洗脱率,而较小尺寸的开口504通常提供较慢的洗脱率。此外,开口504的尺寸和/或数量可沿支架500而改变,以使在支架500的不同部分处从支架500洗脱的生物和药物活性物质512的数量和/或速率改变。例如,但不作限制,开口504在直径上可以是5-30 μm 。开口504可如图17所示仅仅设置在支架500的面向外或外腔表面516上、仅仅设置在支架500的面向内或内腔表面518上、在两个表面上或者可设置在沿着线材502周长的任何位置处。开口504可在其整个深度上具有恒定的直径或者具有锥形或圆锥形的形状。

[0058] 线材502的端部514可以是闭合的。可通过对线材502的过量材料进行压接来闭合端部114,以闭合内腔503。闭合端部514防止药物过早地从端部512释放。然而,在药物512为干燥的、提供在聚合物基质内、封闭在衬垫(未示出)内或者以其它方式受保护而防止过早从端部114释放时,无需闭合端部514。此外,端部514可焊接、压接或以其它方式连接于线材502的其它部分,使得这些端部514不是自由端部。端部514也可替代地设置成自由端部。进

一步地,可以通过不将芯构件520从线材的端部去除而使端部514密封。

[0059] 图18-23示出根据本文的实施例的中空镍钛诺线材支架500的形成方法。如图19所示,步骤600是利用具有外构件102和中心芯构件120的线材。这些类型的线材有时称为芯线材或复合线材。这里,复合线材570由外构件502和布置在外构件502的内腔503内的芯构件520形成,如图18所示意性示出。外构件502变成支架500的中空镍钛诺线材502,并由此被标记有相同的附图标记。复合线材570可以通过本领域已知的任何方法来形成,例如而非限制性地,拉制填充管工艺、挤出、包覆、材料沉积,或任何其他合适的方法。可以在授予Mayer的美国专利No.5,630,840、授予Stinson的美国专利No.6,248,190、授予Heath的美国专利No.6,497,709以及授予Heath的美国专利No.7,101,392中找到复合线材的实例和复合线材的形成方法,这些专利每个整体以参见的方式引入本文。

[0060] 该实施例中,外构件502由镍钛诺形成。如下面更详细解释的,外构件502是将要变成支架500的中空镍钛诺线材502的留存材料。芯构件520由如下一种材料形成,该材料在给定大小下具有足够刚性,以将镍钛诺外构件502保持在支架型式直到热处理步骤,如下面描述的。芯构件120也可如下一种材料形成,该材料比镍钛诺外构件502更可塑性变形。另外,用于芯构件520的材料必须能够通过不损坏镍钛诺外构件502的工艺来去除。一个非限制性实施例中,芯构件由钨制成。芯构件的其他材料的实例包括但不限于:钽、钼、铌及其合金。

[0061] 图20示出复合线材570的横截面。外构件502可以具有范围在0.0025至0.010英寸的外径D₂和范围在0.0005英寸或更大的壁厚T,取决于应用,例如该支架将用于什么腔或组织和什么目的。相应地,芯构件520可具有0.0005英寸至0.0095英寸的外径D₁。一个非限制性实例中,芯构件520由钨制成并具有0.0050的外径D₁,而外构件502由镍钛诺制成并具有0.0010的厚度T和0.0070的外径D₂。上面列出的各个值仅仅是示例且可根据例如所使用的材料、所需的支架形状和支架的目的或位置来使用其它直径和厚度。

[0062] $E_{芯}I_{芯} > E_{外}I_{外}$

[0063] $E_{芯}D_1^4 > E_{外}(D_2^4 - D_2^4)$

[0064] 其中, $E_{外}$ 是镍钛诺的弹性模量,以及

[0065] $E_{芯}$ 是内芯材料的弹性模量

[0066] 参考图19,步骤610是将复合线材570成形为支架型式。如上文讨论的,支架型式可以是图16所示的型式或由线材形成的任何其它合适型式。进一步地,虽然所有步骤的顺序不是严格的,但是步骤610必须在去除芯构件520之前完成,如下面更详细解释的。但是,将复合构件570成形为支架型式的步骤不一定要包括将复合构件570成形为最终的支架型式。例如,将复合构件570成形为支架型式的步骤610可包括在如下描述的热处理步骤之前,仅在复合线材570中形成支撑件506和冠顶508。将复合线材570成形为支架型式的同时将芯构件520布置在镍钛诺外构件502的内腔中,这允许芯构件520在如下描述的热处理步骤之前和热处理步骤期间,将镍钛诺外构件502“保持”在支架样式。如上所解释的,在热处理步骤之前,镍钛诺构件通常必须使用复杂的、定制设计固定装置或夹具来保持在所需的支架型式。利用芯构件520不需要这种复杂的、定制设计的固定装置或夹具。因此,可以使用与用于对由不锈钢、MP35N或其它已知材料制成的常规支架成形的技术相同技术来执行将复合线材570成形为支架型式的步骤610。例如而非限制,将复合线材570形成为图16所示的支架型式大体包括如下步骤:将复合线材570成形为二维正弦型式,接下来使该型式卷绕在心轴周

围,如本领域技术人员已知的。可例如使用授予Hoff等人的美国申请公开2010/0269950和授予Mauch等人的美国申请公开2011/0070358以及2011年7月26日提交的共同待审批美国申请系列号13/191,134和13/190,775中所描述的技术来实现将复合线材570形成为二维波形,这些申请每个全部内容以参见的方式纳入本文。也可使用本领域的技术人员已知的其它技术。

[0067] 图19所示的步骤620是在成形的支架型式下对复合线材570进行热处理。对该复合线材进行的热处理将镍钛诺外构件502“设定”在支架型式,从而镍钛诺芯构件302“记忆”该支架型式。因此,当具有作为其中空线材的镍钛诺外构件502的支架500诸如通过套筒而被操纵成径向压缩形态以插入体腔时,在从套筒释放后,支架500将恢复至图16的支架形态,由此在治疗位置展开成径向膨胀形态,如本领域技术人员已知的。可以例如在熔炉或类似加热设备中执行热处理步骤620。本领域的技术人员已知热处理步骤620的条件。例如而非限制性地,复合线材570可以放置在400℃-500℃的熔炉中15分钟。本领域的技术人员已知适当的温度和热处理时间。

[0068] 当完成热处理步骤620时,可以从熔炉和复合线材所附连的任何固定装置、例如芯棒取出该复合线材570。步骤630是在镍钛诺构件502中设置穿过镍钛诺外构件502而到达内腔503的开口504。可以通过激光切割、钻孔、蚀刻或其它方式在外构件502中设置开口504。步骤630并不必须在步骤620之后执行,也并不必须在步骤640之前执行,虽然优选的是在步骤640之前执行,如下面更详细解释的。如果在步骤620之后执行步骤630,则复合线材570的横截面将包括外构件502、芯构件520和开口504,如图21所示。应注意,可以在将复合线材570的形状做成支架样式的步骤610之前执行形成穿过外构件502的开口504的步骤630。

[0069] 步骤640是处理复合线材570,从而诸如通过化学蚀刻将芯构件520从外构件503的内腔503去除而不会不利地影响外构件502。可使用任何合适的工艺来执行步骤640以去除芯构件520而留下外构件502。具体地,使复合线材570在低压(1-6托)和相对高温(大约150℃)下受二氟化氙(XeF_2)气体的影响会使二氟化氙(XeF_2)气体与钨芯构件520反应,以形成 TaF_5 和Xe气体,这些气体可从内腔103排出。二氟化氙(XeF_2)气体类似地与由钽、钼、铌及其合金制成的芯构件120反应。但是,二氟化氙(XeF_2)气体不会与由镍钛诺形成的中间构件发生反应。可以使用其它方法来去除芯构件520,例如在Birdsall等人的美国申请公开2011/0008405和Mauch等人的美国申请公开2011/0070358中描述的去芯构件的方法,每个公开的申请全部内容以参见的方式纳入本文。作为例子,而非限制性,对于适当的外构件/芯构件组合,可使用如湿化学溶解、增溶、升华和熔化的方法。因此,在完成步骤640之后,外构件502留下而芯构件520已经被去除,留下如图22所示的结构。如上所提到的,只要存在着将芯构件520暴露于蚀刻剂的方法,就不需要在去除芯构件520的步骤之前形成开口504。例如,该线材的端部514可以是开口的或者可以形成穿过外构件502的临时端口以将芯构件520暴露于蚀刻剂。

[0070] 在已经去除芯构件520之后,可将生物和药物活性物质512引入外构件502的内腔503,如图19中的步骤650所示。如图17和23所示,这产生了中空线材或外部件502和开口503,生物和药物活性物质512设置在中空线材或外部件502的内腔503中,而通过开口504可洗脱生物和药物活性物质512。可通过本领域技术人员已知的任何方式来完成用生物和药物活性物质填充内腔503。例如而非限制性地,Mitchell等人的美国申请公开2011/0070357

以及2010年9月17日提交的共同待审批美国申请系列12/884,362、12/884,451、12/884,501、12/884,578、12/884,596描述了填充中空线材的内腔的方法,每个申请全部内容以参见的方式纳入本文。

[0071] 生物或药物活性物质512可包括但不限于是抗肿瘤药、抗有丝分裂剂、消炎药、抗血小板剂、抗凝血剂、抗纤维剂、抗凝血酶、抗增殖剂、抗生素、抗氧化剂、抗过敏物质及其组合。这种抗肿瘤药和/或抗有丝分裂剂的例子包括紫杉醇(例如美国康涅狄格州斯坦福德的百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb Co.)的**TAXOL®**)、多西它赛(例如德国法兰克福的万安特公司(Aventis S.A.)的**Taxotere®**)、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、长春新碱、长春碱、氟尿嘧啶、盐酸多柔比星(例如美国新泽西州皮帕克的法玛西亚—普强公司(Pharmacia & Upjohn)的**Adriamycin®**)和丝裂霉素(例如美国康涅狄格州斯坦福德的百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb Co.)的**Mutamycin®**)。这些抗血小板剂、抗凝血剂、抗纤维剂以及抗凝血酶剂的例子包括肝素钠、低分子量肝素、类肝素、水蛭素、阿加曲班、福斯高林、伐哌前列素(vapiprost)、前列环素和前列环素类似物、葡聚糖、D-苯丙氨酸-脯氨酸-精氨酸-氯甲基酮(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、重组水蛭素以及例如Angiomax(TM)(美国麻萨诸塞州剑桥市的生物基因公司(Biogen, Inc.))的凝血酶抑制剂。这种细胞生长抑制剂或抗增殖剂的示例包括ABT-578(雷帕霉素的合成类似物)、雷帕霉素(西罗莫司)、佐他莫司、依维莫司、血管肽素、例如卡托普利(例如由美国康涅狄格州斯坦福德的百时美施贵宝公司生产的**Capoten®**和**Capozide®**)的血管紧张素转化酶抑制剂、西拉普利(cilazapril)或赖诺普利(Lisinopril)(例如由美国新泽西州白官站市的默克公司生产的**Prinivil®**和**Prinzide®**)、钙通道阻断剂(例如硝苯地平)、秋水仙素、纤维细胞生长因子(FGF)拮抗剂、鱼油(-3-脂肪酸)、组胺拮抗剂、洛伐他汀(美国新泽西州白官站市的默克公司(Merck & Co., Inc.)生产的商标名**Mevacor®**的HMG-CoA还原酶抑制剂、降低胆固醇药物)、单克隆抗体(例如专用于血小板衍生生长因子(PDGF)受体的那些药物)、硝普盐、磷酸二酯酶抑制剂、前列腺素抑制剂、苏拉明、羟色胺阻断剂、类固醇、硫基蛋白酶抑制剂(thioprotease inhibitors)、三唑并嘧啶(triazolopyrimidine)(PDGF拮抗剂)以及一氧化氮。抗过敏试剂的一种示例是吡嘧司特钾(permirolast potassium)。可使用的其它生物或药物活性物质或制剂包括一氧化氮、干扰素、基因工程改造的表皮细胞和地塞米松。在其它例子中,生物或药物活性物质是用于放疗过程中使用的可植入器械的放射性同位素。放射性同位素的例子包括但不限于磷(P^{32})、钯(Pd^{103})、铯(Cs^{131})、铱(I^{192})和碘(I^{125})。虽然上述治疗生物或药物活性物质的预防和治疗性质是本领域普通技术人员熟知的,但这些生物或药物活性物质仅用于举例而不是为了限定。其它生物和药物活性物质也可相等地用于本文公开的方法和组合物。

[0072] 另外,载体也可与生物和药用活性物质一起使用。合适的载体的例子包括但不限于尿素、乙醇、丙酮、四氢呋喃、二甲亚砷及其组合,或其它本领域普通技术人员已知的载体。进一步地,生物或药物活性物质和溶剂可配制有表面活性剂以帮助洗脱该生物或药物活性物质。

[0073] 在血管成形术之后,通常可在身体的血管中使用支架500来支撑这种该血管。已知从支架洗脱的一些生物或药物活性物质可防止与血管成形术或支架有关的再狭窄或其他并发症。支架500也可用在身体的其他器官或组织中,用于递送生物或药物活性物质来治疗

肿瘤、炎症、神经性情形或对于本领域技术人员明显的其它情形。

[0074] 虽然上面描述了本发明的各种实施方式,但应理解它们只是说明和举例,不是为了限制。相关领域技术人员应理解可进行各种形式和细节的改变,而不违背本发明的精神和范围。因此,本发明的宽度和范围不应局限于任何上述示例性实施方式,而仅由所附权利要求书和其等价物来限定。还应理解的是,本文所描述每个实施例以及本文所引用每个文件的每个特征可结合任何其它实施例的特征来使用。此外,并没有意图要受限于在上述技术领域、背景、发明内容或下文详细描述中所具有的任何表述出的或隐含的理论。本文讨论的所有专利和公开文献全部内容以参见的方式纳入本文。

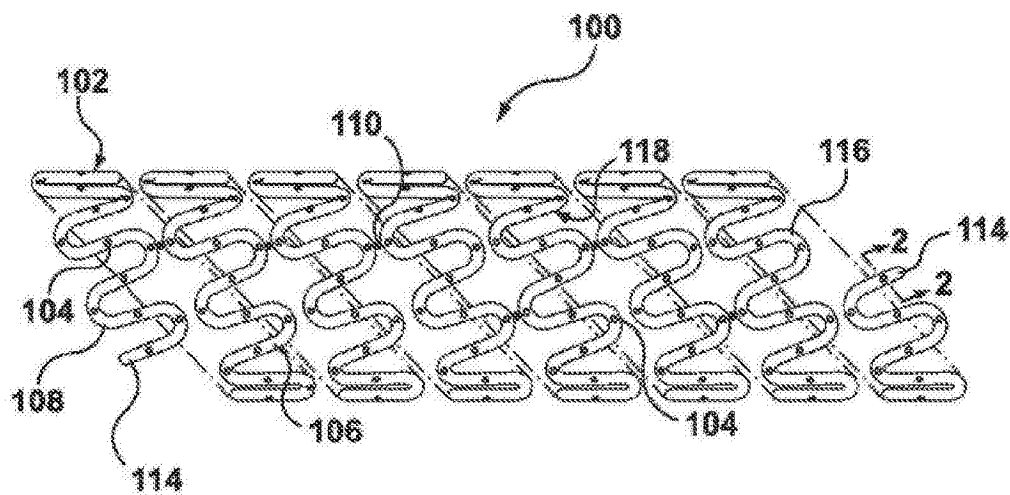


图1

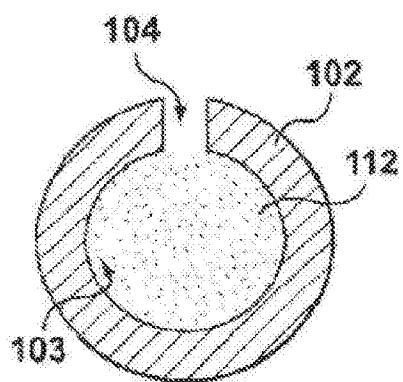


图2

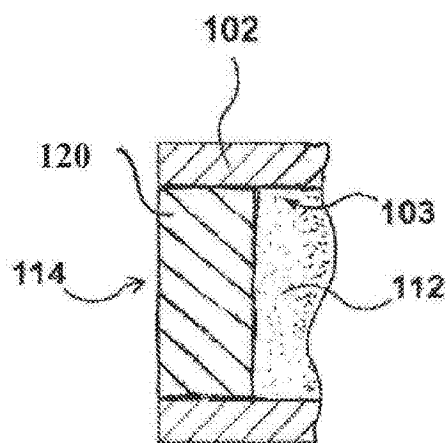


图3

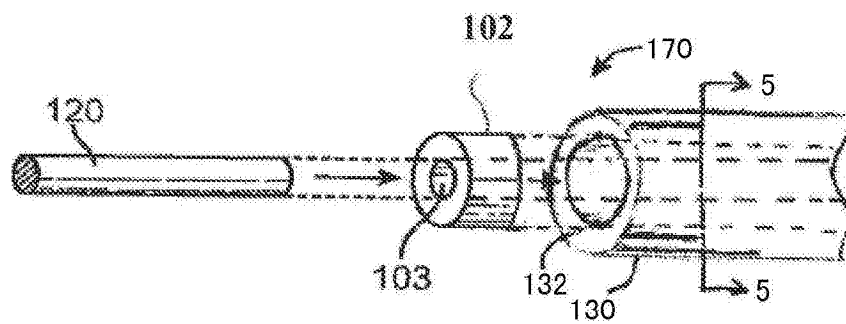


图4

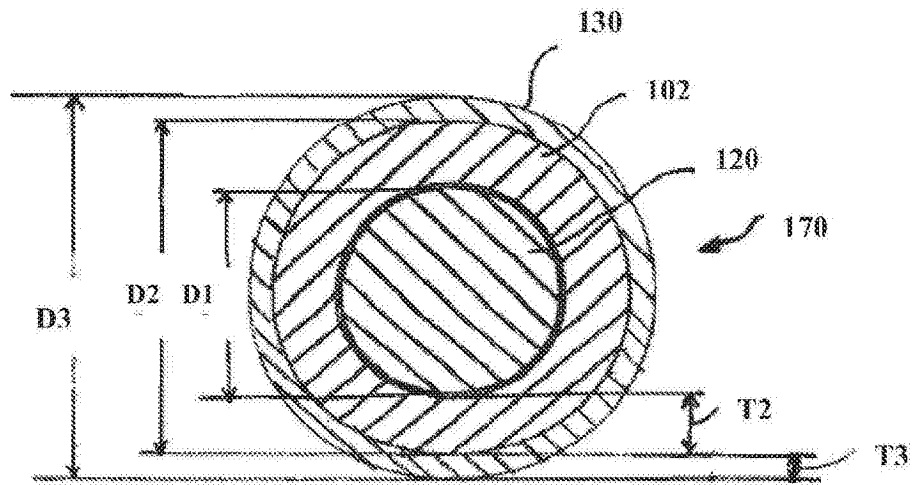


图5

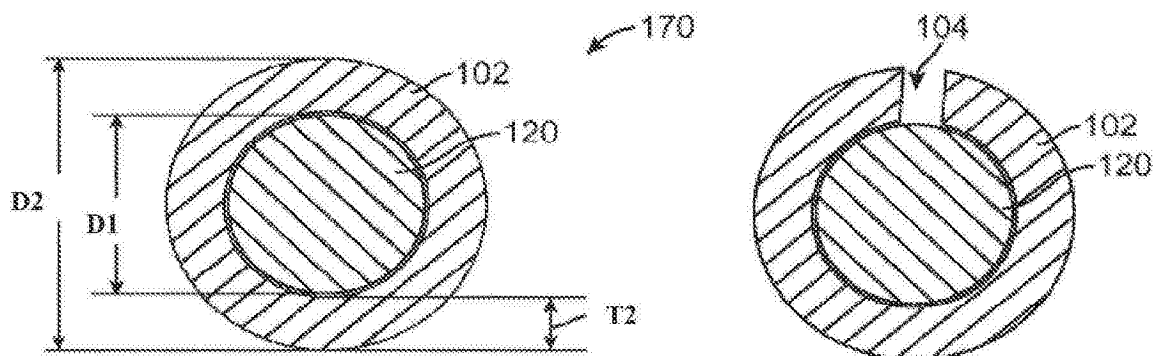


图6

图7

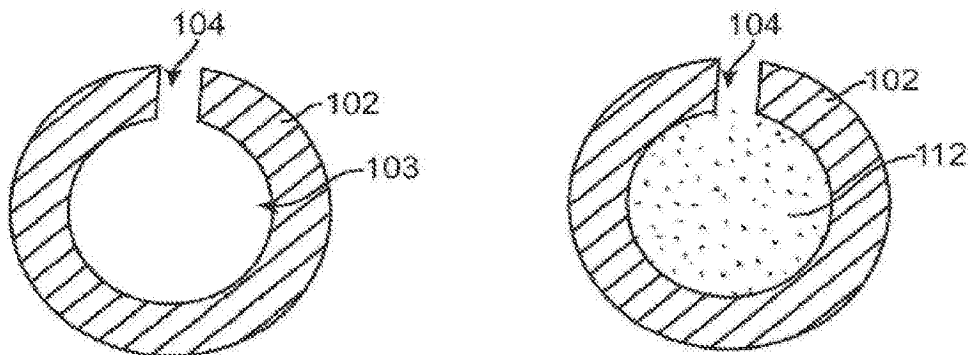


图8

图9

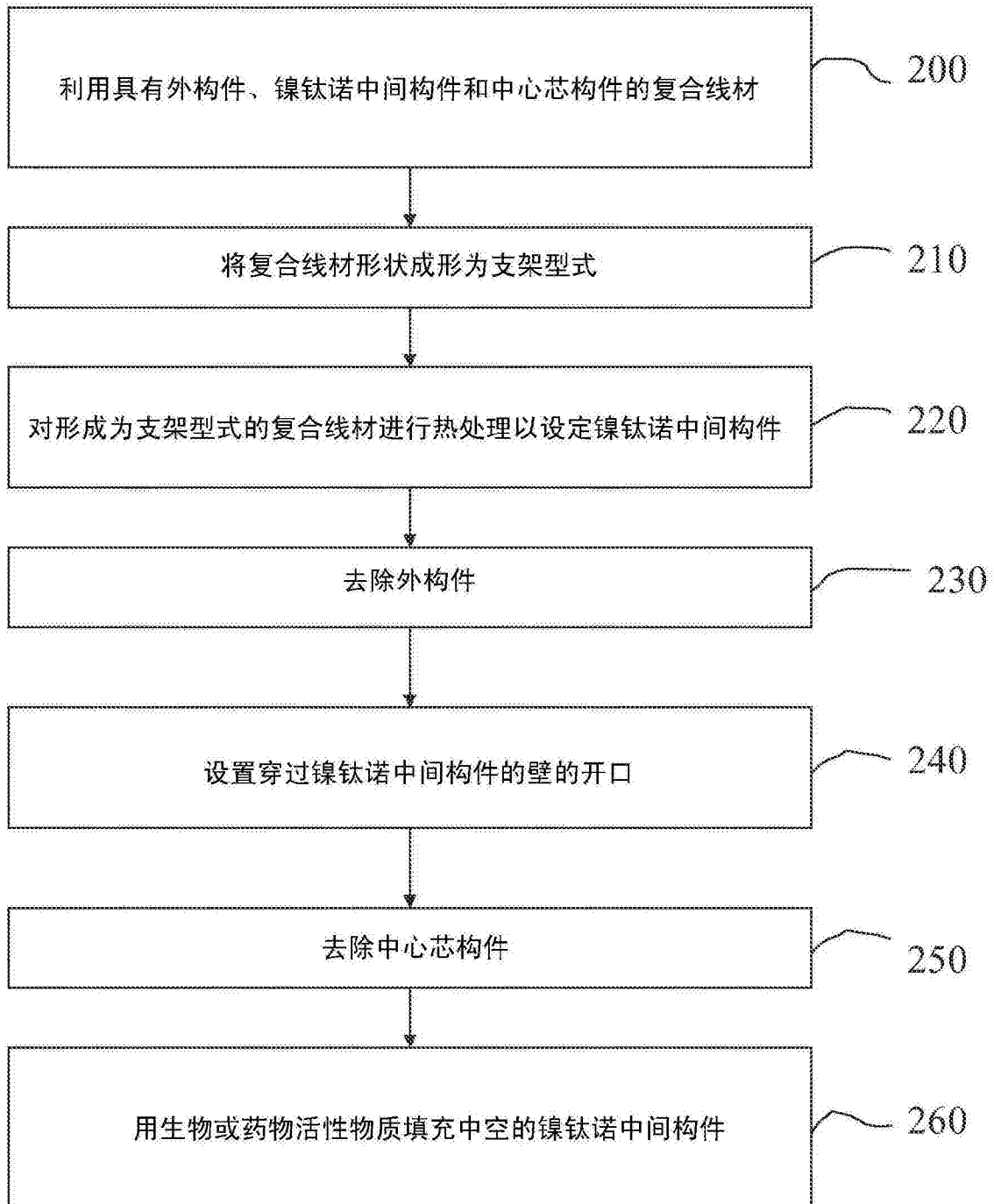


图10

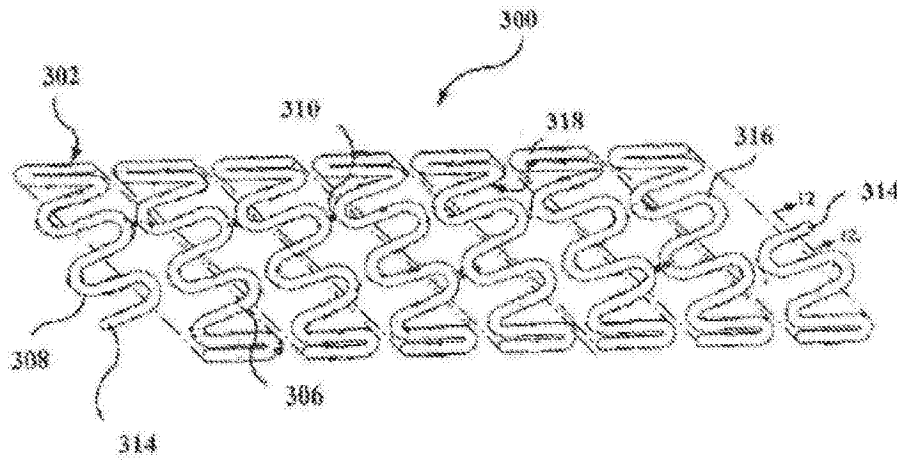


图11

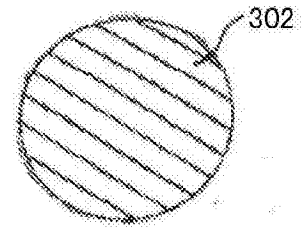


图12

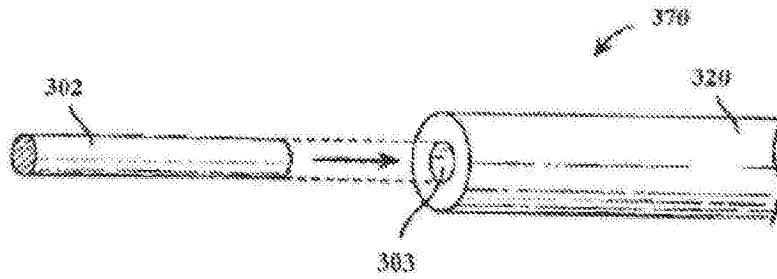


图13

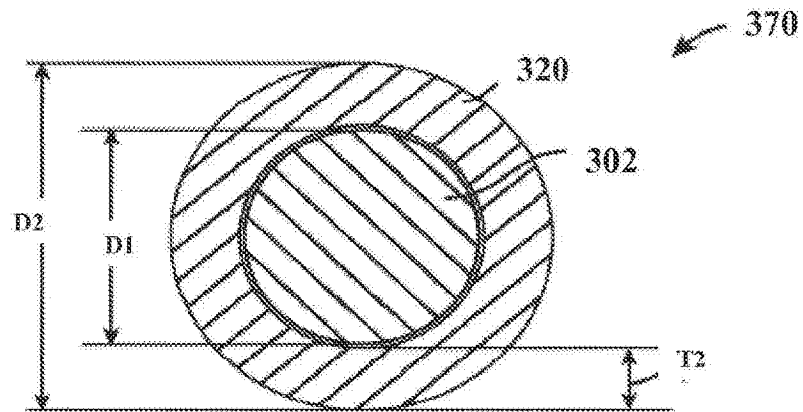


图14

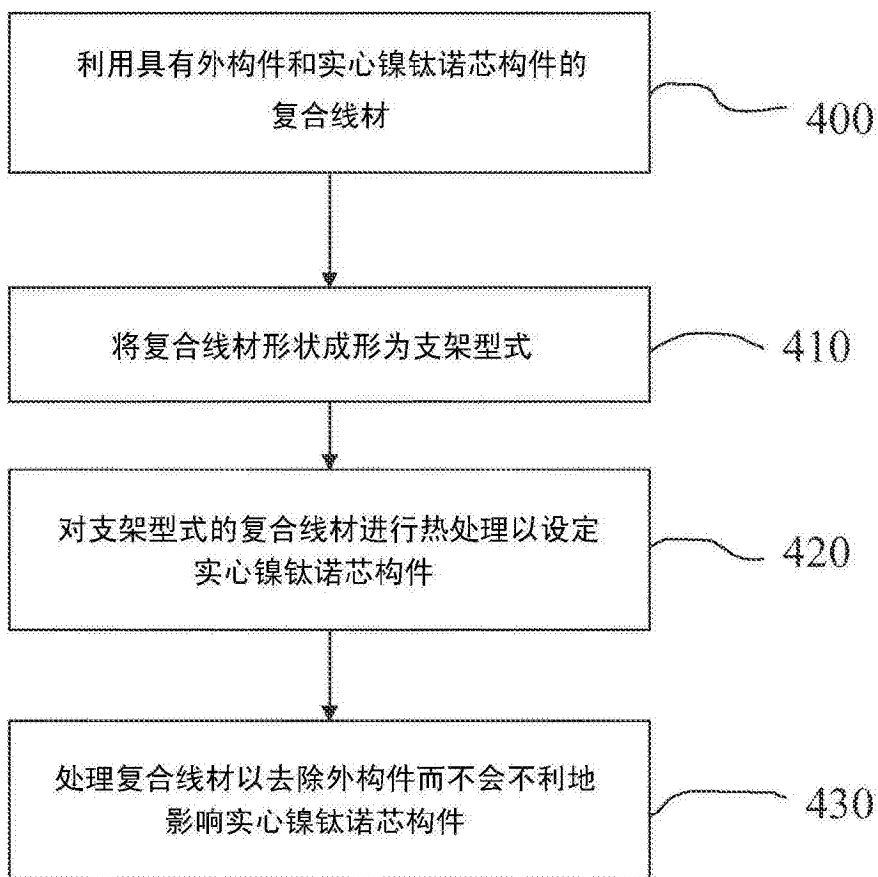


图15

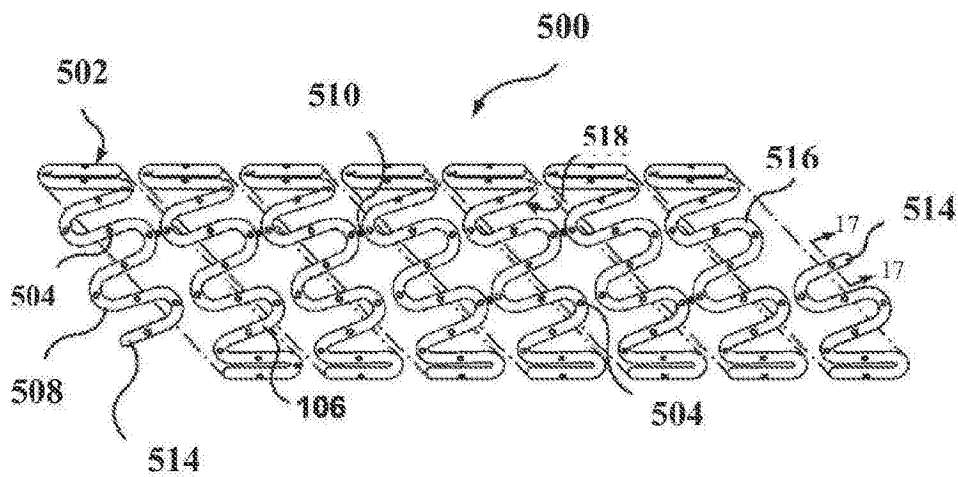


图16

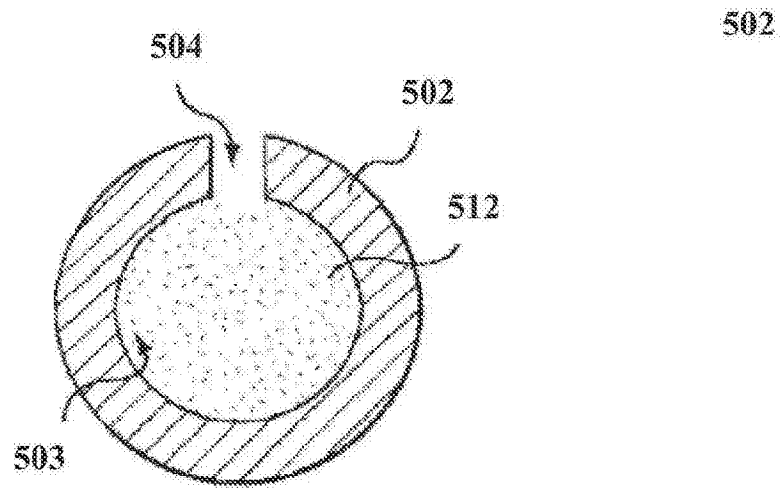


图17

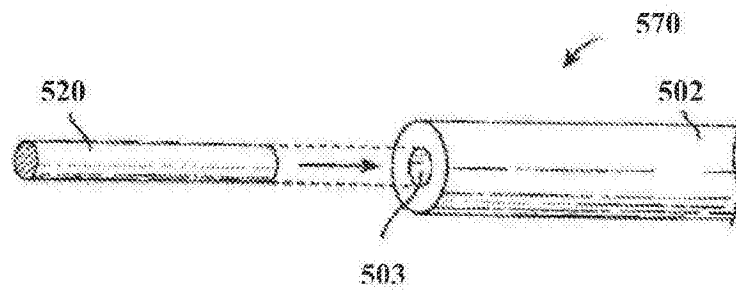


图18

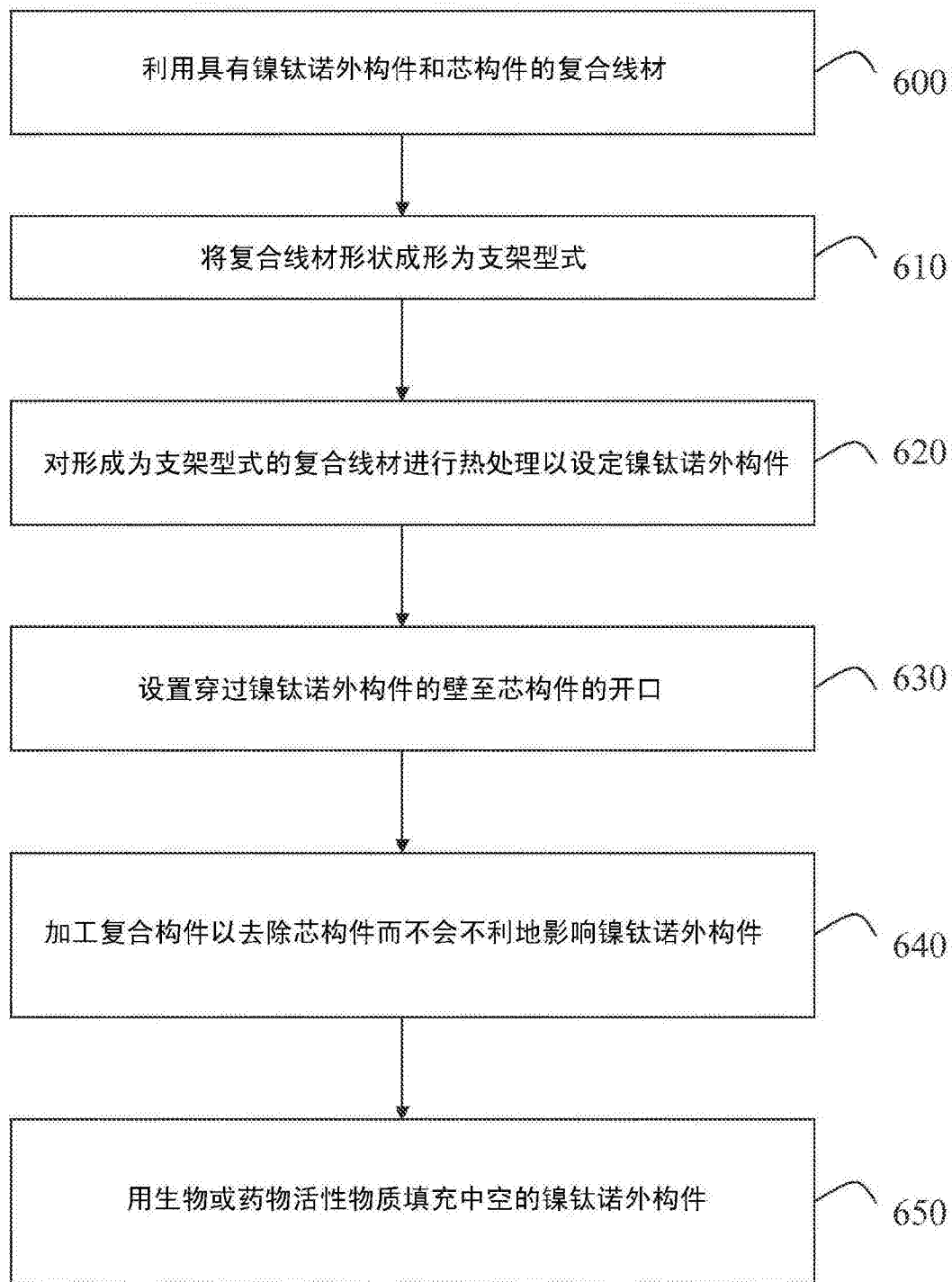


图19

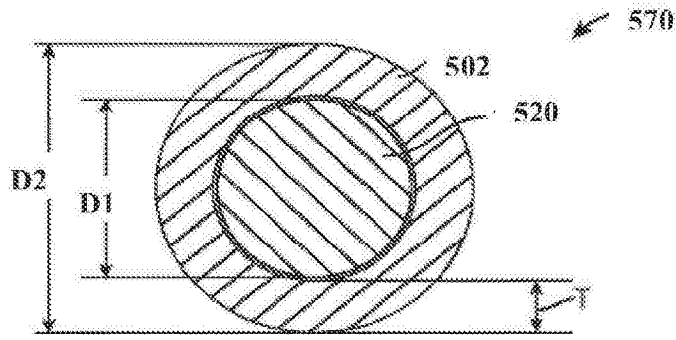


图20

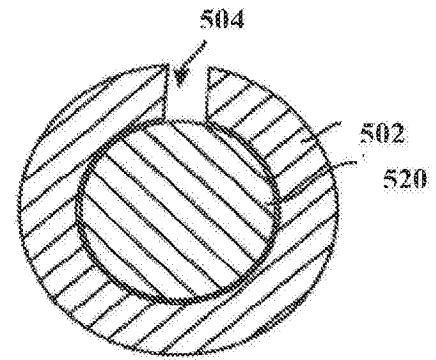


图21

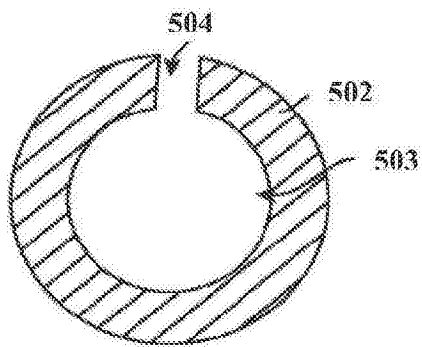


图22

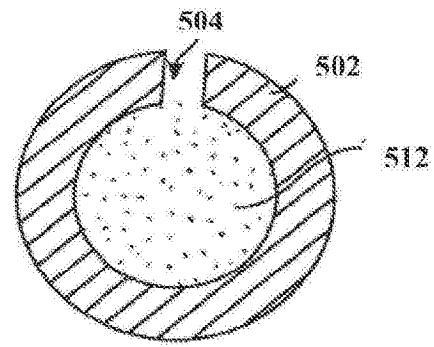


图23