



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105121132 B

(45)授权公告日 2019.09.13

(21)申请号 201380059970.2

(22)申请日 2013.09.24

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105121132 A

(43)申请公布日 2015.12.02

(30)优先权数据
1217018.9 2012.09.24 GB
61/704,795 2012.09.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.05.15

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2013/052499 2013.09.24

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/045068 EN 2014.03.27

(73)专利权人 阿特里斯有限公司
地址 英国西约克郡

(72)发明人 卡达姆·阿尔-拉密
艾德里安·凯莉
菲利普·D·科茨
格伦·P·汤普森
菲尔·卡顿-罗斯

(74)专利代理机构 北京市磐华律师事务所
11336

代理人 董巍 谢构

(51)Int.Cl.
B29C 55/26(2006.01)
A61F 2/82(2013.01)

审查员 陈力

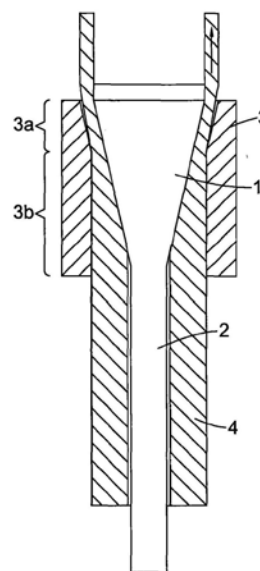
权利要求书3页 说明书35页 附图8页

(54)发明名称

用于在支架形成中使用的管及其制备方法

(57)摘要

适于在支架中使用的可生物再吸收性聚合物管通过使用模具拉伸技术来制备,包括:通过将其在心轴(1)上和/或通过模具(3)拉伸使得可取向的热塑性聚合物管(4)在固相中变形,其中所述心轴(1)具有头端和出口端,以及所述模具(3)具有入口侧和出口侧,其中拉伸机构将拉伸张力从心轴(1)的出口端和/或模头(3)的出口侧施加到管(4),所述张力不足以导致管被拉伸断裂但足以使得管变形,从而在心轴(1)上和/或通过模头(3)对在固相中的管进行拉伸以便诱导聚合物的单轴或双轴取向;以及从心轴(1)的出口端和/或模头(3)的出口侧收集变形后的管。



1. 用于在支架形成中使用的管的生产方法,所述方法包括:

通过将可定向的热塑性聚合物管在心轴上拉伸使其在固相中变形,其中所述心轴具有头端和出口端,并且通过模具拉伸,其中,所述模具具有入口侧和出口侧,其中:

拉伸机构将拉伸张力从所述心轴的所述出口端和所述模具的所述出口侧施加到所述管,所述张力不足以导致所述管的拉伸断裂但足以使得所述管变形,从而在所述心轴上并通过所述模具在固相中对所述管进行拉伸以便诱导所述聚合物的单轴或双轴取向;以及

从所述心轴的所述出口端和所述模具的所述出口侧收集所述变形后的管;

其中所述可定向的热塑性聚合物管具有从0.5毫米到4.0毫米的内径,以及从0.9毫米到15毫米的外径;

其中所述心轴在其最宽位置处的直径为从0.01到15毫米;

所述变形后的管的壁厚在75到300微米之间;并且

其中所述模具是发散模具或并行模具。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述可定向的热塑性聚合物管处于高于所述热塑性聚合物的玻璃化转变温度且低于所述热塑性聚合物的熔融温度的温度下。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述聚合物管的本体横截面面积通过在所述心轴上拉伸所述管而减小。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述聚合物管的本体横截面面积通过在所述心轴上和通过所述模具拉伸所述管而减小。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述可定向的热塑性聚合物管具有垂体部分,以及所述拉伸机构包括牵引器,所述牵引器包括将所述垂体部分夹紧在其中的夹紧机构。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述热塑性聚合物管由聚合物熔体挤出而成。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述热塑性聚合物管是生物可吸收的。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述热塑性聚合物管包括聚合物材料,所述聚合物材料是白蛋白,胶原蛋白,透明质酸和其衍生物,藻酸钠及其衍生物,壳聚糖及其衍生物,明胶,淀粉,纤维素聚合物,酪蛋白,葡聚糖及其衍生物,多糖,纤维蛋白原,聚(戊内酯),聚二噁烷酮,和丙交酯和1,4-二噁烷-2-酮的共聚物,聚(羟基丁酸酯),聚(羟基戊酸酯),聚(羟基丁酸酯-共-羟基戊酸酯)共聚物,聚(烷基碳酸酯),基于酪氨酸的聚碳酸酯和聚芳酯,聚(对苯二甲酸乙二醇酯),聚(酯-酰胺),聚磷腈,聚(氨基酸),聚L-乳酸,聚-D,L-乳酸,聚乙醇酸,L-乳酸和乙醇酸的共聚物,聚己内酯,聚(4-羟基丁酸酯),聚二噁烷酮,聚(三亚甲基碳酸酯),聚(羟基丁酸酯-羟基戊酸酯),聚原酸酯;聚(酯酰胺),聚酞,聚(酸酐-共-酰亚胺),聚(富马酸丙二醇酯),伪聚(氨基酸),聚(氰基丙烯酸烷基酯),和聚磷酸酯。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述聚合物材料是聚(L-丙交酯),聚(D,L-丙交酯)或聚(乙交酯)。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述心轴的所述头端是锥形的和/或所述心轴的所述出口端是锥形的。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述心轴是扩张的锥形心轴。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述锥形的倾角为从5度到60度。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述锥形的所述倾角为从20到40度。

14. 根据权利要求4所述的方法,其中所述模具的所述入口侧具有从0.4到8.0毫米的直

径和/或所述模具的所述出口侧具有从1.0到15毫米的直径。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述模具的所述入口侧具有从2.0到4.0毫米的直径。

16. 根据权利要求1所述的方法,其中所述模具入口和/或出口的半角为从0到50度。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述半角为从20到40度。

18. 根据权利要求1所述的方法,其中所述心轴的所述头端是锥形的和/或所述心轴的所述出口端是锥形的以及所述模具入口或出口角度与所述锥形的倾角的比率在1:1到10:1的范围内。

19. 根据权利要求18所述的方法,所述模具入口或出口角度与所述锥形的倾角的比率在1:1到5:1的范围内。

20. 根据权利要求1所述的方法,其中所述心轴保持在所述可定向的热塑性聚合物管中所使用的所述聚合物的玻璃化转变温度和熔融温度之间的温度下。

21. 根据权利要求1所述的方法,所述模具或所述模具和所述心轴保持在所述可定向的热塑性聚合物管中所使用的所述聚合物的玻璃化转变温度和熔融温度之间的温度下。

22. 根据权利要求1所述的方法,其中所述拉伸速度为从0.00001到15000毫米每分钟。

23. 根据权利要求1所述的方法,其中内侧环向拉伸比至少为1.5。

24. 根据权利要求1所述的方法,其中轴向拉伸比为从1.5:1到15:1。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述轴向拉伸比为从2.5:1到4:1。

26. 根据权利要求1所述的方法,其中轴向拉伸比与内侧环向拉伸比的比率在0.5:1到10:1的范围内。

27. 根据权利要求1所述的方法,还包括在所述变形步骤之前将所述热塑性聚合物管从上游挤出机挤出的步骤。

28. 根据权利要求1所述的方法,其中还包括将所述热塑性聚合物管预先加热到在所述聚合物的玻璃化转变温度和熔融温度之间的温度的步骤,其中所述管在变形之前在所述温度下持续1到60分钟。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述温度持续1到10分钟。

30. 根据权利要求1所述的方法,其中所述可定向的热塑性聚合物管在与所述心轴接触时或紧接在所述管在所述心轴上拉伸之后开始冷却。

31. 根据权利要求1所述的方法,其中所述可定向的热塑性聚合物管在与所述模具和/或心轴接触时或紧接在所述管在所述心轴上和/或通过所述模具拉伸之后开始冷却。

32. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所生产的管的结晶度为从5%到90%。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中所生产的管的结晶度为从30%到70%。

34. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法是连续的。

35. 根据权利要求1所述的方法,其中适于在所述方法中使用的所述可定向的热塑性聚合物管具有0.1毫米到1.0毫米的壁厚。

36. 根据权利要求2所述的方法,其中所述温度高于所述热塑性聚合物的玻璃化转变温度且低于所述热塑性聚合物的熔融温度为从75°C到95°C。

37. 根据权利要求36所述的方法,其中所述温度为85°C。

38. 根据权利要求1所述的方法,还包括从收集的所述变形后的管来制备支架。

用于在支架形成中使用的管及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及适于用作支架的包括聚合物材料的管,以及用于制造所述管的方法。

背景技术

[0002] 在本说明书中的对显然在先公开文献的列表或论述不应必然地视为承认该文献是现有技术状态的一部分或是公知常识。

[0003] 存在需要或期望在患者体内植入支架以防止或抵抗血管或通道中自然发生的缩窄的许多医疗情况。在该上下文中,“支架”为人造管状结构,其能够在患者的血管或通道上径向向外地施加力,以便保持所述血管或通道的通畅并允许流体流过血管或通道。

[0004] 支架的主要用途之一是用于治疗心血管疾病,其是在发达国家中导致死亡的主要原因。冠心病是人们最为关心的问题,以及患有此类疾病的患者通常在一个或多个冠状动脉中具有缩窄现象。一种治疗方法是冠状动脉支架(术),其包括将支架安置在急性动脉闭合的部位。这种类型的做法已被证明在恢复血管通畅以及减少心肌缺血方面是有效的。

[0005] 支架也常用于治疗由血管缩窄所导致的其它病况,例如外周动脉疾病以及肾血管性高血压。

[0006] 当前的支架技术基于使用永久性的支架,其由耐腐蚀的金属(诸如316L不锈钢)或金属合金(诸如钴铬或镍钛合金)制成。金属的固有强度意味着由这类金属管制成的支架可以采取低剖面(Low Profile),而在保持低剖面的同时具有保持血管开放(即保持血管处于开放和通畅的状态)所需的径向强度。支架的剖面应被理解成与其物理尺寸,特别是其壁厚和直径有关。

[0007] 然而,尽管它们的低剖面和径向强度特性,仍存在与永久金属植入物的使用相关联的许多缺陷。尤其是,目前使用的金属支架暴露于流动的血液可导致血栓形成、平滑肌细胞增殖和支架的急性血栓闭塞。此外,金属支架具有限制它们在整个身体内广泛使用的具体缺陷。这些限制包括长期内皮功能障碍、再内皮化延迟、促凝性(thrombogenicity)、永久性的物理刺激、慢性炎症局部反应、在植入支架和未植入支架的血管区域之间的力学性能不匹配、无法适应年轻患者的生长、以及重要的是对于以后手术血管重建而言不容许或不利的特性。

[0008] 支架植入的主要效果是由其支架作用所提供的,其需要持续6到12个月之间,在此时间期间,血管开放可恢复到接近正常水平。在该时间段之后,从长远来看支架存在于血管内通常不能提供除了关于作为支撑结构作用之外的任何有益作用。

[0009] 鉴于与永久性金属支架相关联的缺陷,在近年来在执业医师中的普遍共识是希望远离使用永久性支架和转向使用非永久性的可生物降解的支架发展。

[0010] 为了使得在临床环境中使用可生物降解的支架得以实现,它们必须具备以下几点:(1)机械强度-可生物降解的支架必须显示接近金属支架的机械强度,以便其可保持低剖面,同时能够承受在血管环境中施加到其上的径向压力;(2)最佳的降解剖面-支架必须保持在所在地并保持其结构完整性足够长的时间以便恢复血管通畅。然而,一旦支撑血管

的任务已经完成,则支架的降解需要适当地迅速,从而防止发生任何不希望的作用。应当指出的是,该平衡作用并不像其首先显现出来的那样直接;以及(3)生物相容性-许多生物可吸收性化合物的降解产物能够引发免疫炎症反应。因此,构成支架的材料和它们的降解产物必须是生物相容的,因为它们不会引发这种反应。

[0011] 许多可生物降解的支架正在进行改进,以及许多完全可生物降解的支架目前正在一些临床试验中进行检查。除了在血管内采用纯粹的支撑作用之外,许多可生物降解支架也设计成药物洗脱。这类支架在临床试验中进行了评估,并包括Abbot的BVS支架(Ormiston J.A.,等人,Lancet,2008,371,第899-907页)和Biotronic的镁支架(Erbel R.,等人,Lancet,2007,369,第1869-1875页)。通过特定示例的方式,Abbot的BVS支架由衍生自乳酸(聚-L-乳酸,聚乳酸)的可生物降解的聚酯制成,其具有涂层以便控制药物依维莫司的释放,从而防止排斥反应和再次堵塞。非药物洗脱的可生物降解支架的一个示例是Igaki Medical的Igaki-Tamai支架(Tamai H.,等人,Circulation,2000年,102,第399-404页),其也由PLLA制成。

[0012] 为了使得支架有效地发挥作用,它们必须具有能够承受由血管的腔壁所施加的径向压缩力的径向强度。此外,它们必须具有足够的柔性以便允许通过曲折的血管网络压到球囊导管上到达展开位置,并在所述展开位置处扩张。

[0013] 临时性支架由可生物降解的金属管制成,例如,Biotronic的镁支架。该支架是管状的开槽支架,其通过激光从可生物降解的镁合金管雕刻而成。像永久不锈钢支架,它具有低的弹性回缩性,在膨胀之后具有最低程度的缩短。尽管具有这些特性,但是在临床试验中只观察到有限的成功。这在一定程度上归因于60到90天的相对快的降解速率。

[0014] 鉴于与这类可生物降解的金属支架的快速降解相关联的问题,由可生物降解的聚合物管制成的支架是有吸引力的。首先,与可生物降解的金属相比,无数的聚合物材料在本领域内已知,可生物降解的金属基本上限于使用镁和铁。其次,可生物降解聚合物的降解速率在几个月和几年的范围内,因此通常比可生物降解金属的降解速率慢,其通常用周来进行测量。此外,通过调节所用的聚合物或聚合物混合物的组成可改变聚合物材料的降解速率以便满足特定需要。然而,尽管具有这些优点,但是存在很多需要克服的问题,以便使得由可生物降解的聚合物制成的支架可行地代替金属支架。

[0015] 金属的固有性质意味着它们用于生产低剖面的支架是理想的,所述支架显示用于维持血管的管腔开放所需的径向强度。相比于金属和金属合金,聚合物具有较差的强度重量比。因此,如果聚合物支架与具有类似的开槽/网格尺寸和支柱/壁厚的金属支架相比,聚合物支架将缺乏承受由血管壁施加到其上的径向力所需的机械强度。存在用于补偿该强度差异的各种解决方案,但是没有一个是理想的。

[0016] 聚合物支架的径向强度可通过减小网格的单元尺寸来增加。但是,伴随减小单元尺寸的问题是,所述支架的柔性降低,这会使得支架植入困难,因为血管在形状上不完全是圆柱形的,因此当支架植入时可能会丧失血管的天然构造。

[0017] 径向强度也可通过增加支架壁支柱的厚度来提高。然而,这增加了支架的剖面,并且有证据表明具有在网格支架中具有更厚的支柱导致在植入支架之后再狭窄的可能性更大。

[0018] 因此,制备由下述可生物降解材料制成的管将是非常理想的,所述材料具有机械

强度特性,这样其可被制成支架,所述支架具有与临床中目前所使用的永久性金属支架类似的支柱和网格尺寸。

[0019] 例如通过将聚合物熔融物从单或双螺杆挤出机挤出形成的聚合物管显示出聚合物分子的最小程度的对准。这些分子在径向和轴向上的对准提高了管的整体性能。诸如吹塑和模拉的许多技术会使得聚合物管变形,从而诱发聚合物分子以单向或双向方式的分子取向,从而增强所述管。

[0020] 在聚合物管的情况下,吹塑是这样的一种工艺,由此通过某种形状的夹具固定在两端部处且保持在圆柱形模具内的管被加热到在其玻璃化转变和熔融温度之间的温度。为了达到目标直径,气体然后被泵送通过被加热的管以便将管壁推靠到由模具所产生的边界。

[0021] 之前已经使用吹塑来制造适于在可生物降解支架中使用的聚合物管。对于吹塑技术的实例而言,参见US 2010/00258894A1,US 2010/0198331A1,US7,971,333B2和US2011/0062638A1。鉴于这些吹塑技术的性质,它们不能以连续方式制备支架所需的尺寸。此外,在固定装置内留有相当大量的废料。

[0022] 模拉是这样的一种工艺,由此聚合物材料被加热到其玻璃化转变和熔融温度之间的温度,并通过模具拉伸以改变其横截面面积。在横截面面积上的这种变化期间的变形导致聚合物分子的取向和对准,这在强度和刚度方面得以提高。不同于吹塑技术,模拉还可以连续的方式制备管,因为该模拉工艺不需要管在两端部固定。然而,模拉从未用于制备能够用于支架的管。

[0023] 在US 4,801,419中,使用模拉工艺来制备取向的聚合物管。在一个示例中,具有32毫米内径和42毫米外径的一定长度的未增塑的PVC厚壁管在心轴的膨胀圆锥体上拉伸并通过模具,以得到具有3.7毫米壁厚的模拉管。类似地,在US 5,650,114中制备具有0.225毫米壁厚的管,通过使管在膨胀前体(心轴)上变形。通过这些方法所制备的所得管在气体管道等领域内是有用的,但是由于它们的较大尺寸这些管不适于在支架中使用。

[0024] 模拉是一种热工艺。因此,将这类工艺缩放,尤其是缩小,由于在所涉及的体积、表面积和传热率方面的差异是不可行的。在生物可吸收性支架中所使用的聚合物材料对较高的温度和湿度是敏感的,这更增加了通过模拉来制备适于在支架中使用的管的难度。这与在上述模拉过程中使用的常规管级塑料是相反的。

[0025] 通常而言,通过使用激光来切掉管壁以形成支架所需的网状支架结构来从聚合物管制备支架。由于激光切割对于管壁厚度的波动特别敏感,因此为了使得工艺成功,所述管沿其长度必须具有均匀形状和一致的壁厚。而吹塑可以没有显著困难的方式实现所需的均匀尺寸,但是通过模拉技术很难实现均匀性。

[0026] 鉴于上述情况,因为未公开下述模拉工艺,因此这样的技术将是有益的,所述技术将一致性地制备具有适于在支架内使用的尺寸的管,即小于150微米的壁厚和1-3毫米的外径。

[0027] 因此,为了解决上述问题,本申请的发明人提出用于制备适于在支架内使用的聚合物管的模拉方法,所述管具有最佳的、或以其它方面提高的机械强度和形状特性。

[0028] 上述论述集中在适于在冠状、外周、心胸、和神经血管的支架内使用的管,但应当理解的是,本发明不限于此。适于除了血管支架之外的支架的管也与本发明相关,所述管诸

如适于输尿管、尿道、十二指肠、结肠和胆道支架的管。

发明内容

[0029] 为了避免疑义,当在本文中使用时,所呈现的范围都包括端点。

[0030] 根据本发明,提供适于在支架内使用的管,所述管包括聚合物材料,具有从75微米到150微米的壁厚,任选地,其中所述管具有从2500到6000兆帕的拉伸模量,从90到600兆帕(例如90到300兆帕)的拉伸屈服强度。

[0031] 当在本文中使用时,术语“管”(“tube”或“tubing”)涉及中空且基本圆柱形的对象。

[0032] 当在本文中使用时,术语“拉伸模量”是指拉伸应力与拉伸应变的比率,在适于其的范围内该比率是恒定的。当在本文中提及,该术语也可与术语“弹性模量”、“弹性的模量”和“杨氏模量”互换使用。

[0033] 当在本文中使用时,术语“拉伸屈服强度”是材料在此处开始塑性变形的应力的量度。当在本文中使用时,该术语也可与术语“屈服强度”和“屈服点”互换使用。

[0034] 本发明的实施例包括其中聚合物材料是可生物再吸收性的和分解产物是生物相容性的那些。

[0035] 当在本文中使用时,术语“生物可吸收的”是指下述聚合物,当暴露于体液(诸如血液)时所述聚合物能够被完全地或部分地降解和/或腐蚀,并且可通过身体逐渐再吸收、吸附、和/或排出。当在本文中使用时,该术语可与术语“可生物降解的”、“可生物腐蚀的”、“可生物吸收性的”互换使用。

[0036] 当在本文中使用时,术语“生物相容性的”是指聚合物和聚合物降解产物对于哺乳动物有机体是无毒的,并且不会对生物系统导致有害影响,诸如炎症。

[0037] 在其它实施例中,聚合物材料在管的轴向和径向方向上取向。

[0038] 当在本文中使用时,术语“取向”是指存在聚合物分子中的分子排列。

[0039] 在本发明的进一步的实施例中,管的极限拉伸强度为从90到800兆帕(例如,从90兆帕到800兆帕,诸如120兆帕到600兆帕,150兆帕到400兆帕,或者200兆帕到300兆帕)。

[0040] 当在本文中使用时,术语“极限拉伸强度”是指由所施加的负载拉伸或拉动时材料可承受的最大应力。

[0041] 在本发明的实施例中,管的挠曲强度为从50兆帕到1000兆帕(例如从50兆帕到500兆帕,例如80兆帕到400兆帕,100兆帕到300兆帕,或120兆帕到250兆帕)。

[0042] 当在本文中使用时,术语“挠曲强度”被限定为在挠曲变形期间特定横截面的材料能够承受的最大挠曲应力。

[0043] 在本发明的实施例中,管的挠曲弹性模量为2000兆帕到10000兆帕(例如从2000兆帕到8000兆帕,例如2500兆帕到7000兆帕,3000兆帕到6500兆帕,或3500兆帕到6000兆帕)。

[0044] 当在本文中使用时,术语“挠曲模量”被限定为在其弹性限度内挠曲变形时的应力与应变的比率。换言之,其是材料在挠曲负载下的刚度的一种量度。

[0045] 在本发明的某些实施例中,管的环向屈服强度为从50到800兆帕(例如,从50兆帕到500兆帕,例如80兆帕到300兆帕,80兆帕到160兆帕,或100兆帕到160兆帕)。

[0046] 当在本文中使用时,术语“环向屈服强度”是指应力的一种量度,在该应力下管材

料当由所施加的负载拉伸或拉动时开始塑性变形,所述负载将周向力施加到所述材料上。

[0047] 在本发明的进一步的实施例中,管的极限环向强度是从90到800兆帕(例如,从90兆帕到500兆帕,例如100兆帕到300兆帕,100兆帕到180兆帕或1兆帕10到160兆帕)。

[0048] 当在本文中使用时,术语“极限环向强度”是指材料在当由所施加的负载拉伸或拉动时能够承受的最大应力,所述负载将周向力施加到所述材料上。

[0049] 在本发明的另一个实施例中,管具有从0.5到4.0毫米的内径,从0.9毫米到15毫米的外径,诸如内径从1.70到2.10毫米或从1.2到1.8毫米,以及外径从1.5毫米到2.5毫米或从2.00到2.30毫米。

[0050] 在又一个实施例中,本发明的管具有75,100和150微米的壁厚。

[0051] 在其它实施例中,所述管包括聚合物材料,其中所述聚合物材料是白蛋白,胶原蛋白,透明质酸和其衍生物,藻酸钠及其衍生物,壳聚糖及其衍生物,明胶,淀粉,纤维素聚合物,酪蛋白,葡聚糖和其衍生物,多糖,纤维蛋白原,聚(戊内酯),聚二噁烷酮,丙交酯和1,4-二噁烷-2-酮的聚合物,聚(羟基丁酸酯),聚(羟基戊酸酯),聚(羟基丁酸酯-共-羟基戊酸酯)共聚物,聚(烷基碳酸酯),聚(原酸酯),基于酪氨酸的聚碳酸酯和聚芳酯,聚(对苯二甲酸乙二醇酯),聚(酸酐),聚(酯-酰胺),聚磷腈,聚(氨基酸),聚L-乳酸(PLLA),聚-D,L-乳酸(PDLLA),聚乙醇酸(PGA),聚乳酸的聚合物,聚乙醇酸(PLGA),聚己内酯,聚(4-羟基丁酸酯)(P4HB),聚二噁烷酮,聚(三亚甲基碳酸酯),聚羟基丁酸酯-羟基戊酸酯共聚物,聚原酸酯;聚(酯酰胺),聚(原酸酯),聚酸酐,聚(酸酐酰-共--酰亚胺),聚(富马酸丙二醇酯),伪聚(氨基酸),聚(氰基丙烯酸烷基酯),聚磷腈,和聚磷酸酯,诸如聚(D,L-丙交酯),聚(乙交酯)或其共聚物和/或共混物(例如,聚(L-丙交酯))。

[0052] 在某些实施例中,所述聚合物材料是聚(L-丙交酯),聚(D,L-丙交酯)或聚(乙交酯)或其共聚物和/或共混物,诸如聚(L-丙交酯)。

[0053] 在另一个实施例中,所述管包括聚合物材料,其中所述聚合物材料具有5%或以上的结晶度,诸如从10%到90%,从20%到80%,从30%到70%,从40%到60%,或从30%到50%(例如45%)。

[0054] 在其它实施例中,所述管的平均分子量(Mw)为从10,000到10,000,000克/摩尔,例如从10,000到5,000,000克/摩尔,从40,000到3,000,000克/摩尔,从43,000到2,600,000克/摩尔,从100,000到1,000,000克/摩尔,从200,000到600,000克/摩尔,从225,000到500,000克/摩尔,从250,000到450,000克/摩尔,以及从400,000到450,000克/摩尔(例如425,000克/摩尔)。

[0055] 本发明的进一步的方面涉及由本发明的管所构成的支架。

[0056] 在某些实施例中,支架用作血管支架,输尿管支架,尿道支架,十二指肠支架,结肠支架或胆道支架,特别是该支架是冠状支架或外周血管支架(例如,支架是冠状动脉支架)。

[0057] 在另一个实施例中,该支架是可扩张的。

[0058] 在本发明的实施例中,当对于冠状动脉支架而言扩张时,支架的内径为诸如从0.5到4.5毫米,或从2.0到4.5毫米,或当对于周围血管支架而言扩张时支架的内径为从4.0到10.0毫米(例如从5.0到8.0毫米)。

[0059] 在其它实施例中,支架在植入到生物体内之后6个月到36个月(例如,8个月到18个月,诸如10个月到12个月)的时间段内生物降解。

[0060] 在进一步的实施例中,该支架能够承受从5到20巴的扩张压力(例如7到15巴,诸如10到12巴)。

[0061] 在本发明的又一个进一步的实施例中,该支架包括选自于下述的不透射线的标记物:铂,钽,钨,碳酸钡,氧化铋,硫酸钡,甲泛葡胺(metrazimide),碘帕醇,碘海醇,碘普胺,碘比醇,碘美普尔,碘喷托,佛醇,碘普兰,碘克沙醇,碘曲仑,醋碘苯酸衍生物,泛影酸衍生物,碘拉酸衍生物,碘羟拉酸(ioxithalamic)酸衍生物,甲泛影酸衍生物,碘茶碱衍生物,碘-双嘧达莫衍生物,碘莫派达醇(mopdamol)衍生物,碘达酸,亲脂性制剂(lypophylic),胆影酸和碘甘卡(ioglycamic)酸或通过添加呈现声学界面的微球或气泡的一种或多种。

[0062] 在又一个进一步的实施例中,所述支架还包括生物活性剂。

[0063] 当在本文中使用时,术语“生物活性剂”包括对活的生物体具有有益效果的化学和天然物质。当在本文中使用时,该术语可与术语“药学活性剂”互换使用。

[0064] 在本发明的实施例中,生物活性剂选自于一种或多种药剂,所述药剂选自于抗增殖剂,抗凝血剂,冠状血管扩张药,消炎药,细胞毒性剂,抗生素和放射性试剂或其用于局部放射治疗的靶向物。

[0065] 当在本文中使用时,术语“抗增殖剂”包括抑制体内细胞增殖的药剂。

[0066] 当在本文中使用时,术语“冠状血管扩张药”包括下述药剂,其导致冠状血管扩张,并因此减轻与冠状动脉疾病相关联的冠状动脉血流量减少的症状。

[0067] 在其它实施例中,该支架还包含酸清除剂。

[0068] 当在本文中使用时,术语“酸清除剂”包括下述药剂,其可在体内发挥作用以便中和构成所述支架的聚合物的酸性降解产物。

[0069] 在一个优选的实施例中,酸清除剂是茶碱,双嘧达莫,莫派达醇或衍生物或其这些化合物的碘-衍生物。莫派达醇(和具有相同的嘧啶并-嘧啶结构的衍生物)具有酸清除作用和抗增殖作用。

[0070] 根据本发明,提供用于在支架形成中使用的管的制备方法,所述方法包括:

[0071] 通过在心轴上和/或通过模具拉伸可取向的热塑性聚合物管使其在固相中变形,其中所述心轴具有头端和出口端,其中所述模具具有入口侧和出口侧,其中:

[0072] 其中拉伸机构将拉伸张力从心轴的出口端和/或模具的出口侧施加到管,所述张力不足以导致管被拉伸断裂但足以使得管变形,从而在心轴上和/或通过模具对在固相中的管进行拉伸以便诱导聚合物的单轴或双轴取向;以及

[0073] 从心轴的出口端和/或模具的出口侧收集变形后的管。

[0074] 当在本文中使用时,术语“热塑性”是指下述聚合物,其在特定温度(例如其玻璃熔融温度)以上变得柔软或可塑,以及在冷却到特定温度以下时恢复回到固体状态。

[0075] 在某些实施例中,可取向的热塑性聚合物管的分子量(M_w)为从10,000到10,000,000克/摩尔,诸如从10,000到5,000,000克/摩尔,从40,000到3,000,000克/摩尔,从43,000到2,600,000克/摩尔,从100,000到1,000,000克/摩尔,从200,000到600,000克/摩尔,从225,000到500,000克/摩尔,从250,000到450,000克/摩尔,以及从400,000到450,000克/摩尔(例如425,000克/摩尔)。

[0076] 在本发明的其它实施例中,可取向热塑性聚合物管当在本文所公开的方法中使用时处于热塑性聚合物玻璃化转变温度(T_g)以上并低于所述热塑性聚合物的熔融温度(T_m)的

温度下。

[0077] 当在本文中使用时,术语“玻璃化转变温度”是指下述温度,在所述温度下聚合物从其坚硬状态转变成柔软或橡胶状的状态。

[0078] 当在本文中使用时,术语“熔融温度”是指在其下聚合物液化成熔融状态的温度。

[0079] 替代性地或另外地,当在本文中使用时, T_m 是聚合物的晶体熔融温度,晶体熔化温度是这样的温度,在其下晶体熔融并且结晶聚合物类似于不具有短程有序的无定形聚合物。

[0080] 在进一步的实施例中,可取向的热塑性聚合物管处于以下温度,即从40°C到150°C,诸如从60°C到120°C,从70°C到100°C,或从75°C到95°C(例如85°C或90°C)。

[0081] 在其它实施例中,管的所得壁厚为从75到150微米,诸如从90到110微米(例如100微米),或从110到150微米。在其它实施例中,所得壁厚为从75到300微米。

[0082] 在本发明的实施例中,聚合物管的本体(bulk)横截面面积通过将聚合物管在心轴上和/或通过模具拉伸而降低。

[0083] 当在本文中使用时,术语“本体横截面面积”是指大致垂直于其纵向轴线的管的本体区域。

[0084] 进一步的实施例包括一种方法,其中所述可取向的热塑性聚合物管在变形之前基本上未取向的。

[0085] 在本发明的又一个进一步的实施例中,在所述方法中使用的可取向的热塑性聚合物管具有垂体(tag)部分,以及拉伸机构包括牵引器,所述牵引器包括将垂体部分夹紧在其中的夹紧机构。

[0086] 在本发明的一个实施例中,热塑性聚合物管由聚合物熔体挤出而成。

[0087] 在另一个实施例中,在本发明方法中使用的可取向的热塑性聚合物管具有从0.5到4.0毫米的内径,以及从0.9毫米到15毫米的外径,诸如内径从1.0到1.8毫米(例如1.2毫米)以及外径从1.5到3.0毫米(例如2.4毫米)。

[0088] 在进一步的实施例中,在本发明方法中使用的可取向的热塑性聚合物管具有从0.1毫米到4.5毫米的壁厚,诸如从0.1毫米到1.0毫米,从0.2毫米到0.8毫米,从0.3毫米到0.8毫米或从0.4到0.8毫米。

[0089] 在另一个实施例中,可取向的热塑性聚合物管是可生物再吸收性的。

[0090] 在其它实施例中,热塑性聚合物管包括聚合物材料,其中所述聚合物材料是白蛋白,胶原蛋白,透明质酸和其衍生物,藻酸钠及其衍生物,壳聚糖及其衍生物,明胶,淀粉,纤维素聚合物,酪蛋白,葡聚糖和其衍生物,多糖,纤维蛋白原,聚(戊内酯),聚二噁烷酮,丙交酯和1,4-二噁烷-2-酮的聚合物,聚(羟基丁酸酯),聚(羟基戊酸乙酯),聚(羟基丁酸酯-共-羟基戊酸乙酯)共聚物,聚烷基碳酸酯的共聚物,聚(原酸酯),基于酪氨酸的聚碳酸酯和聚芳酯,聚(对苯二甲酸乙二醇酯),聚(酸酐),聚(酯-酰胺),聚磷腈,聚(氨基酸),聚L-乳酸(PLLA),聚-D,L-乳酸(PDLLA),聚乙醇酸(PGA),聚乳酸的聚合物,聚乙醇酸(PLGA),聚己内酯,聚(4-羟基丁酸酯)(P4HB),聚二噁烷酮,聚(三亚甲基碳酸酯),聚(羟基丁酸酯-羟基戊酸酯),聚原酸酯;聚(酯酰胺),聚(原酸酯),聚酸酐,聚(酸酐-共-酰亚胺),聚富马酸丙二醇酯,伪聚(氨基酸),聚(氰基丙烯酸烷基酯),聚磷腈,和聚磷酸酯,诸如聚(D,L-丙交酯),聚(乙交酯)或其共聚物和/或共混物。(例如,聚(L-丙交酯))。在进一步的实施例中,热塑性聚

合物是聚(L-丙交酯),聚(D,L-丙交酯)或聚(乙交酯)或其共聚物和/或共混物,诸如聚(L-丙交酯)。

[0091] 在另一个实施例中,心轴在其最宽位置处的直径可为从0.01毫米到15毫米,诸如从0.1毫米到10毫米,从1毫米到5毫米,或从2毫米到3毫米(例如2.2毫米)。

[0092] 在其它实施例中,所述心轴在其最宽位置处的直径可从0.01毫米到15毫米,诸如从0.1毫米到10毫米,从1毫米到5毫米,从1毫米到4毫米,从1.50毫米到3.00毫米,从1.80毫米到2.60毫米(例如1.84毫米或1.85毫米),或从2.00毫米到2.60毫米(例如2.01毫米,2.18毫米或2.20毫米)。

[0093] 当在本文中使用时,术语“心轴”被解释为可与术语“心轴头”互换使用。

[0094] 在其它实施例中,心轴的头(前)端是锥形的和/或心轴的出口(尾)端是锥形的。

[0095] 在又一个进一步的实施例中,心轴的头端和/或出口端的锥形倾角为从5度到60度,例如从10到30度,以及从10到20度(例如15度)。

[0096] 当在本文中使用时,术语“倾角”是相对于所述心轴纵向轴线的。因此,其是指在心轴外表面的平面和所述心轴的纵向轴线之间的角度。

[0097] 在某些实施例中,心轴是锥体胀开式心轴。

[0098] 在进一步的实施例中,锥体的锥形倾角为从5度到60度,例如从10到30度,以及从10到20度(例如15度)。

[0099] 在某些实施例中,心轴附接到支撑装置。

[0100] 当在本文中使用时,术语“支撑装置”是指能够将心轴保持在轴向位置的任何装置。这类装置可以是心轴的轴或限制型缆线。

[0101] 当在心轴的上下文中使用时,术语“横截面面积”是指在所述心轴最宽位置处的横截面面积。

[0102] 当在本文中使用时,术语“内部横截面面积”是管的中空芯部的横截面面积,其由管的内壁界定。

[0103] 在本发明的实施例中,模具的入口侧具有从0.4到8.0毫米(例如,0.8到6.0毫米,例如1.5到3.5毫米)的直径和/或所述模具的出口侧具有从0.8到15毫米(例如,1.0到10.0毫米,例如2.0到5.0毫米)的直径。

[0104] 在本发明的其它实施例中,所述模具选自锥形模具;会聚(减小)模具;发散(扩张)模具;和并行(整形)模具(例如圆锥形模具)。

[0105] 当在本文中使用时,术语“会聚”是指管在通过模具拉伸之后的外径引起减小。因此该术语可与术语“减小”互换使用。

[0106] 当在本文中使用时,术语“发散”是指当与合适的心轴一起使用时管通过模具拉伸之后的外径引起增加。因此该术语可与“扩张”互换使用。

[0107] 在某些实施例中,模具半角为从0到50度,诸如从20度到40度,从25到35度(例如30度)。

[0108] 当在本文中使用时,术语“半角”是指模具半角,并且是在模具的垂直轴和模具的内壁之间的夹角。

[0109] 在某些实施例中,模具半角和心轴锥形倾角的比率在从1:1到10:1(例如,从1:1到5:1,诸如从1:1到3:1,例如1:1)的范围内。

[0110] 在某些实施例中,心轴和/或所述模具保持处于在可取向的热塑性聚合物管中所使用的聚合物的玻璃化转变温度和熔融温度之间的温度下。

[0111] 在进一步的实施例中,心轴和/或所述模具保持处于从10°C到150°C的温度下,诸如从40°C到150°C,60°C到120°C,从70°C到100°C,或从75°C到95°C(例如85°C或90°C)。

[0112] 在某些实施例中,拉伸速度为从0.00001到15000毫米每分钟,诸如从0.01到15000毫米每分钟,从1到15000毫米每分钟,从10到10000毫米每分钟,从500到10000毫米每分钟,或从700到9000毫米每分钟。

[0113] 在其它实施例中,拉伸速度为从0.00001到15000毫米每分钟,诸如从0.01到15000毫米每分钟,从1到15000毫米每分钟,从10到10000毫米每分钟,从10到1000毫米每分钟,从10到500毫米每分钟,从50到500毫米每分钟,从100到500毫米每分钟,或者从100到300毫米每分钟,诸如100,200或300毫米每分钟。

[0114] 在某些实施例中,拉伸后的管的内侧环向拉伸比至少为1.5。

[0115] 在某些其它实施例中,拉伸后的管的内侧环向拉伸比至少为1.2。

[0116] 当在本文中使用时,术语“内侧环向拉伸比”是输出管内径与输入管内径的比率。

[0117] 在某些实施例中,轴向拉伸比为从1.5:1到15:1,诸如从2:1到10:1或从2.5:1到4:1。

[0118] 当在本文中使用时,术语“轴向拉伸比”是在拉伸过程中管所经受的伸长程度的标示。

[0119] 在某些实施例中,轴向拉伸比与内侧环向拉伸比的比率在0.5:1到10:1(例如,从0.75:1到5:1,诸如从1:1到2:1)的范围内。

[0120] 在某些实施例中,本发明的方法包括进一步的步骤,包括在变形步骤之前将热塑性聚合物管从上游挤出机(例如单或双螺杆挤出机)挤出,任选地进一步包括冷却所挤出的管。

[0121] 在本发明的进一步的实施例中,所挤出的管的内径为从0.5到4.0毫米,诸如从1.0毫米到3.0毫米,从1.0毫米到2.0毫米,从1.0毫米到1.8毫米,或从1.1毫米到1.3毫米(例如1.2毫米),以及所挤出的管的外径为从0.9毫米到15毫米,诸如从0.9毫米到8.0毫米,从1.5毫米到5.0毫米,从1.5毫米到3.0毫米,或从2.2毫米到2.8毫米(例如2.4毫米)。

[0122] 在某些实施例中,该方法包括进一步的步骤,包括将热塑性聚合物管预先加热到在聚合物的玻璃化转变温度和熔融温度之间的温度,其中所述管在变形之前保持在所述温度下1到60分钟,诸如持续2到10分钟。

[0123] 在进一步的实施例中,热塑性聚合物管在变形之前预先加热到从40°C到150°C的温度,诸如从60°C到120°C,从70°C到100°C,或从75°C到95°C(例如85°C或90°C)。

[0124] 在某些实施例中,可取向的热塑性聚合物管在与模具和/或心轴接触时或所述管在心轴上和/或通过模具拉伸之后立即开始冷却。

[0125] 在某些实施例中,该方法包括使用心轴。

[0126] 在某些实施例中,该方法包括使用模具。

[0127] 在某些实施例中,该方法包括使用模具和心轴两者。

[0128] 在某些实施例中,该方法是连续的。

[0129] 在某些实施例中,拉伸温度为从40°C到150°C,诸如从60°C到120°C,从70°C到100

℃,或从75℃到95℃(例如,85℃或90℃)。

[0130] 当在本文中使用时,术语“拉伸温度”是指在模具拉伸过程中该聚合物的温度。

[0131] 在某些实施例中,该方法还包括从经历本发明所述方法工艺的管来制备支架。

[0132] 另一个方面是通过本发明方法所制备的管。

附图说明

[0133] 图1:示出第一实施例的模具拉伸设备的横截面视图的示意图。

[0134] 图2a:示出第二实施例的模具拉伸设备的横截面视图的示意图。

[0135] 图2b:示出第二实施例的替代性布置的模具拉伸设备的横截面视图的示意图。

[0136] 图3:示出用于进行模具拉伸的设备的示意图。

[0137] 图4:将从实例1得到的模具拉伸(A)和挤出(B)的PLLA管进行比较的拉伸试验数据。

[0138] 图5:将模具拉伸管(A)(OD:2.0, ID:1.8毫米)和Zeus挤出管(B)(OD:1.6毫米, ID:1.0毫米)进行比较的挠曲试验结果。

[0139] 图6:将从实例2得到的模具拉伸(A)和挤出(B)的PLLA管进行比较的拉伸试验数据。

[0140] 图7:将从实例2得到的模具拉伸(A)和挤出(B)的PLLA管进行比较的挠曲试验数据。

[0141] 图8:示出在不同拉伸速度下的模具拉伸管的内径和外径以及心轴直径之间关系的曲线图。目标内径=1.8毫米;目标外径=2.0毫米。

[0142] 图9:将模具拉伸的非商业化的挤出管(实例4a到4c)和模具拉伸的商业化(Zeus)挤出管(实例4d和4e)进行比较的拉伸试验数据。

[0143] 图10:将模具拉伸的非商业化的挤出管(实例4a到4c)和模具拉伸的商业化(Zeus)挤出管(实例4d和4e)进行比较的挠曲试验数据。

[0144] 图11:实例4a到4c的模具拉伸管的环向测试数据。

具体实施方式

[0145] 在一个实施例中,本发明的聚合物管具有150微米或更小的壁厚,其在通常适用于金属支架的范围内。优选地,壁厚为从75微米到150微米,更优选从90微米到110微米,以及最优选地,所述管具有约100微米的壁厚。

[0146] 在优选的实施例中,聚合物管具有从2500到6000兆帕的拉伸模量,更优选从3000到6000兆帕,最优选从4000到5500兆帕。拉伸模量可通过任何已知的方法来测量,诸如ASTM D638,其是用于硬质塑料材料拉伸性能的标准试验方法。拉伸模量在 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 和在 $50 \pm 5\%$ 的湿度下进行测量。

[0147] 在其它优选的实施例中,聚合物管具有从90到600兆帕(例如90到300兆帕)的拉伸屈服强度,更优选从120到250兆帕。在某些其它优选的实施例中,聚合物管具有从90到150兆帕的拉伸屈服强度,更优选为从110到130兆帕。屈服强度可通过任何已知的方法来测量,诸如ASTM D638,这是用于硬质塑料材料拉伸性能的标准试验方法。屈服强度在 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 和在 $50 \pm 5\%$ 的湿度下进行测量。

[0148] 本发明的聚合物管具有从0.5到4.0毫米的内径,优选为从1.0毫米到1.5毫米或从1.20毫米到1.80毫米或从1.70毫米到2.10毫米,以及从0.9毫米到15毫米的外径,优选从1.5毫米到3.5毫米,更优选从1.5毫米到2.5毫米,以及甚至更优选从2.00毫米到2.30毫米。管的尺寸可通过任何已知的方法来测量。例如,外径可使用千分尺来测量以及内径可使用销规来测量。管的同心度和壁厚可使用已知的方法来验证,例如通过使用高分辨率的平板扫描器来进行。

[0149] 在本发明的实施例中,管具有从90兆帕到800兆帕(例如,从120兆帕到600兆帕)的极限拉伸强度。优选地,极限拉伸强度为从120兆帕到400兆帕,或者更优选为从150兆帕到400兆帕(例如,从120兆帕到200兆帕或从200兆帕到300兆帕)。在本发明的上下文中,“极限拉伸强度”是聚合物管承受拉伸应力能力的一种量度。极限拉伸强度可通过任何已知的方法来测量,诸如ASTM D638,其是用于硬质塑料材料拉伸性能的标准试验方法。极限拉伸强度在 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 以及在 $50 \pm 5\%$ 的湿度下进行测量。

[0150] 在本发明的实施例中,管的挠曲强度可为从50兆帕到1000兆帕,优选为从50MPa到500兆帕,更优选为从80兆帕到400兆帕,更优选为从100兆帕到300兆帕,以及最优选为从120兆帕到250兆帕。挠曲强度在 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 以及在 $50 \pm 5\%$ 的湿度下进行测量。

[0151] 在本发明的实施例中,管的挠曲模量可为从2000兆帕到10000兆帕,优选为从2000兆帕到8000兆帕,更优选为从2500兆帕到7000兆帕,更优选为从3000兆帕到6500兆帕,最优选为从3500兆帕到6000兆帕。挠曲模量在 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 以及在 $50 \pm 5\%$ 的湿度下进行测量。

[0152] 在本发明的某些实施例中,管可具有从50兆帕到800兆帕环向屈服强度,优选为从50兆帕到500兆帕、更优选为从80兆帕到300兆帕、更优选为从80兆帕到160兆帕。最优选地,环向屈服强度为从100兆帕到160兆帕。环向屈服强度在 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 以及在 $50 \pm 5\%$ 的湿度下进行测量。

[0153] 在本发明的其它实施例中,管可具有从90到800兆帕的极限环向强度、优选为从90兆帕到500兆帕、更优选为从100兆帕到300兆帕、更优选为从100兆帕到160兆帕。最优选地,极限环向强度为从110兆帕到160兆帕。极限环向强度在 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 以及在 $50 \pm 5\%$ 的湿度下进行测量。

[0154] 环向屈服强度和极限环向强度可例如通过在US 2010/0025894A1中所述的方法来进行测量。

[0155] 在一个实施例中,本发明的管是生物可吸收的,并且其分解产物是生物相容性的。适用于本发明管的聚合物的示例是天然来源的聚合物或合成的可生物降解的聚合物和共聚物。可生物降解的聚合物是水解降解的聚合物或酶降解的聚合物。

[0156] 天然来源的聚合物的代表性示例包括白蛋白,胶原蛋白,透明质酸及其衍生物,藻酸钠及其衍生物,壳聚糖和衍生物,明胶,淀粉,纤维素聚合物(例如,甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素,邻苯二甲酸乙酸纤维素,纤维素醋酸琥珀酸酯,羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯),酪蛋白,葡聚糖及其衍生物,多糖和纤维蛋白原。

[0157] 合成的可生物降解的聚合物和共聚物由一种或多种环状单体(例如D-丙交酯,L-丙交酯,D,L-丙交酯,内消旋丙交酯,乙交酯, ϵ -己内酯,三亚甲基碳酸酯(TMC),对二噁烷酮(例如,1,4-恶烷-2-酮或1,5-二氧杂环庚烷-2-酮),或吗啉二酮)形成。在某些实施例中,所述管包括聚合物纤维,所述聚合物纤维包括多种乙交酯和丙交酯(例如,L-丙交酯,D-丙交

酯,或它们的混合物,也被称为D,L-丙交酯)残基或内消旋丙交酯)。在共聚物中乙交酯与丙交酯的残基之比根据纤维的所需性能来变化。例如,聚合物具有大于约80的乙交酯残基的摩尔比;或大于约85;或大于约90;或大于约95。纤维由下述聚合物形成,所述聚合物具有3:97摩尔比的丙交酯(例如,D,L-丙交酯)与乙交酯,或5:95摩尔比的丙交酯与乙交酯,或10:90摩尔比的丙交酯与乙交酯。

[0158] 其它合适的聚合物包括共聚物,其由己内酯和/或丙交酯和/或乙交酯和/或聚乙二醇(例如, ϵ -己内酯和丙交酯的共聚物,以及乙交酯和 ϵ -己内酯的共聚物),聚(戊内酯),聚二噁烷酮,以及丙交酯和1,4-二噁烷-2-酮的共聚物来制备。可生物降解材料的其它示例包括聚(羟基丁酸酯),聚(羟基戊酸酯),聚(羟基丁酸酯-共-羟基戊酸酯)共聚物,聚(烷基碳酸酯),聚(原酸酯),基于酪氨酸的聚碳酸酯和聚芳酯,聚(对苯二甲酸乙二醇酯),聚(酸酐),聚(酯-酰胺),聚磷腈,或聚(氨基酸)。

[0159] 以下水解降解的聚合物在支架的制备中是特别优选的:聚乳酸,包括聚L-乳酸(PLLA)和聚D,L-乳酸(PDLLA),聚乙醇酸(PGA),和聚乳酸的共聚物,聚乙醇酸(PLGA);聚己内酯(PCL),聚(4-羟基丁酸酯)(P4HB);聚二噁烷酮;聚三亚甲基碳酸酯;聚(羟基丁酸酯-羟基戊酸酯);聚原酸酯;聚(酯酰胺);聚(原酸酯);聚酸酐;聚(酸酐-共-酰亚胺);聚(富马酸丙二醇酯);伪聚(氨基酸);聚(氰基丙烯酸烷基酯);聚磷腈;聚磷酸酯。这些材料中的许多都在Nair等人(2007)高分子科学中的研究进展(Process in Polymer Science) 32,762-798中有所论述,包括聚合物的结构以及它们如何制备或成为来源。

[0160] 优选地,所述管包括聚L-乳酸(PLLA)和聚-D,L-乳酸(PDLLA),聚乙醇酸(PGA),或其共聚物和/或共混物。更优选地,所述管包括可市购(来自Purac公司,www.purac.com)等级的PLLA,诸如Purasorb™ PL18, Purasorb™ PL2, Purasorb™ P32, Purasorb™ PL38, Purasorb™ PL49和Purasorb™ PL65。甚至更优选地,所述管包括Purasorb™ PL38。PL38是半结晶PLLA的挤出等级的并且该等级的聚合物在本领域内用来制备医用等级的管。

[0161] 在这类聚合物管中包括可生物降解的添加剂以便协助它们最终形成支架;例如,聚(乙二醇)(PEG, MW2000)可用作增塑剂,以增加PLGA的柔性并降低脆性的机械性质。

[0162] 可生物降解的管可包括一种以上的可生物降解的材料。例如,支架具有一种类型材料(例如PLLA)的骨架,其涂覆有另一种可生物降解的材料,例如PDLLA;该支架具有多层基质,例如PLLA/PLGA结构。材料还可以是一种以上聚合物的共混物,例如,PLLA和P4HB的共混物,或PLLA和PCL的共混物。

[0163] 如上所述,PLGA是L-丙交酯/乙交酯共聚物。各种L-丙交酯与乙交酯单体的不同比率可制备成PLGA。优选的比率为85/15的L-丙交酯/乙交酯。PLGA和PLLA的制备在本领域内是公知的,以及许多常规实验室协议也是已知的,因此本领域内的技术人员可容易地制备不同分子量的PLGA或PLLA,而无需付出任何创造性的劳动。此外PLGA和PLLA的可生物降解的聚合物材料可市购到以及经食品及药物管理局(FDA)批准,例如分别作为产品型号Purasorb™ PLG 8523和Purasorb™ PL 38从Purac公司(www.purac.com)购得。

[0164] 在本发明的优选的实施例中,聚合物材料在管的轴向和径向方向两者上进行取向。在替代性的实施例中,聚合物只在管的轴向或径向方向的一个上对准。可使用任何已知的方法来测量分子排列/取向的量。例如,参见在下述文献中所述的测量方法,在Ward I.M.等人,J.Polym.Sci.Pol.Sym.,1977,58,第1-21页和Van Horn B.L.等人,Macromolecules,

2003,36,第8513-8521页。

[0165] 聚合物管的结晶度可为从5%到90%，优选为从20%到80%，更优选为从30%到70%，甚至更优选为从40%到60%，最优选为从40%到50%（例如45%）。管的结晶度可通过本领域内已知的任何合适方法来进行测量，诸如微分扫描量热法（DSC）。

[0166] 在一个优选的实施例中，本发明的管具有从1.80毫米到2.30毫米的外径，从1.70毫米到2.10毫米的内径，以及从0.10毫米到0.15毫米的壁厚。

[0167] 在本发明的实施例中，支架由本发明的管来制备。任何已知的方法可用于制备支架，诸如激光切割或化学蚀刻。优选地，通过激光切割管以便形成网格或开槽的管支架、优选网格支架来制备支架。所得的切割支架可具有本领域内已知的任何图案。优选地，图案是在图1到图10中和PCT/GB2012/050882的随附的说明书中所公开的或在PCT/GB2012/050882的权利要求1范围内的那些中的任何一种。至于支架，包括大致管状的医疗装置，其可植入到人体中的管腔内。支架通常用于防止或消除管腔内的导致疾病的局部流动狭窄。从本发明的管制备的支架优选适于在血管管腔（例如血管）内使用。优选地，支架是冠状支架或周围血管支架。

[0168] 在某些实施例中，该支架可以是自扩张或优选球囊扩张的。支架应该能够在从5到20巴的压力、优选从6到16巴的压力下扩张，并且还能够在上述压力下。

[0169] 当预期在冠状动脉内使用时，扩张后支架的内径为从0.8到4.5毫米，而当预期在周围动脉内使用时，扩张后支架的内径为从2.0到10.0毫米。

[0170] 在本发明的其它实施例中，从聚合物管制成的支架还包括一种或多种药物活性剂。这些药剂可被涂覆在支架的表面上，或者它们可被混入到构成所述支架的聚合物材料内，即溶解在聚合物内，或以均匀或者不均匀的方式分布在聚合物基质内。在后者的实例中，药剂将随着支架生物降解引入到人体内。

[0171] 至于“溶解在聚合物内”是指可生物降解材料和药剂的配方被加热，使得药剂与可生物降解材料溶混，并均匀混合并溶解在可生物降解材料内。

[0172] 此类药物试剂的示例包括以下类的药物：抗增殖剂，诸如免疫抑制剂（例如雷帕霉素），抗癌剂（例如紫杉醇），生长因子拮抗剂，迁移抑制剂，生长抑素类似物，ACE抑制剂，降脂药物；抗凝血剂，诸如抑制凝血级联的直接抗凝血剂，抑制凝血因子的合成的间接抗凝剂，抗血小板（聚集）药物，诸如血栓素A₂抑制剂或拮抗剂，腺苷抑制剂，糖蛋白受体11b/111a拮抗剂，凝血酶抑制剂；血管扩张药，包括血管收缩拮抗剂，诸如ACE抑制剂，血管紧张素II受体拮抗剂，5-羟色胺受体拮抗剂和血栓素A₂合成酶抑制剂，以及其它血管扩张剂；消炎药；细胞毒性剂，诸如抗肿瘤剂，烷化剂，抗代谢物，有丝分裂抑制剂，和抗生素抗肿瘤药；以及放射性试剂或其用于局部放射治疗的靶向物。

[0173] 所述支架还可以包括不透射线的标记物，回声材料和/或磁共振成像（MRI）响应材料（即，MRI造影剂），以便协助在进行超声、荧光透视和/或MRI的过程中所述装置的可视化。例如，支架可由可生物降解聚合物在其中混合不透射线材料或涂覆回声或不透射线的组分制成，例如，由下述材料制成为回声或不透射线的，所述材料诸如粉状的钽，钨，碳酸钡，氧化铋，硫酸钡，甲泛葡胺（metrazimide），碘帕醇，碘海醇，碘普胺，碘比醇，碘美普尔，碘喷托，佛醇，碘普兰，碘克沙醇，碘曲仑，醋碘苯酸衍生物，泛影酸衍生物，碘拉酸衍生物，羟拉酸（ioxithalamic）酸衍生物，甲泛影酸衍生物，碘达酸，亲脂性（lypophylic）制剂，胆影酸

和碘甘卡 (ioglycamic) 酸或通过添加呈现声学界面的微球或气泡。使用回声涂层来实现通过超声波成像的装置的可视化。回声涂层在本领域内是众所周知的。为了在MRI下可视化,造影剂(例如钆(III)螯合物或氧化铁化合物)混合到装置内或其上,诸如像作为装置涂层内的组分或存在于空隙体积内(例如管腔内,囊内,或在用于形成装置的结构材料内)。在一些实施例中,医疗装置包括不透射线的或MRI可视的标记物(例如,带),其用于在植入手术操作期间使得取向和引导装置。在另一个实施例中,这些试剂可作为化合物包含在同一涂层内,或者它们均包含在涂层(如上所述)内,所述涂层为包含化合物的组合之前或之后施加这些涂层。

[0174] 在另一个实施例中,支架包含在支架结构内的酸清除剂,或用酸清除剂进行涂覆。至于“酸清除剂”包括在体内起作用以便中和本文所公开聚合物支架的酸性降解产物的试剂。

[0175] 具有这种效果的许多化合物是已知的,并且可用作酸清除剂。下面是这类试剂的示例。嘧啶并嘧啶化合物及其衍生物,诸如双嘧达莫(2,6-双(二硫代乙醇氨基)-4,8-二嘧啶基嘧啶并[5,4-d]嘧啶)和莫哌达醇(2,2',2'',2'''-(4-(1-哌啶基)嘧啶并(5,4-d)嘧啶-2,6-二基)双次氨基)四乙醇),及衍生物或具有相同嘧啶并嘧啶结构的双嘧达莫和莫哌达醇。嘧啶并嘧啶化合物也包括如在J Clin Pathol, (1972), 第25卷,427-432中所述的VK 744和VK 774。嘧啶并嘧啶衍生物包括嘧啶并[5,4-d]嘧啶,四氯(2,4,6,8-四氯嘧啶并[5,4-d]嘧啶(从Bepfarm Ltd购得(www.bepfarm.com))。此外,RA25,其具有在所述嘧啶并嘧啶环的氮原子嘧啶环所有位置上的相同取代基。其它合适的试剂包括在下述文献中所公开的那些嘧啶并嘧啶化合物及其衍生物,即在Schenone等人,(2008),Current Drug Therapy, 第3卷,158-176;Walland,(1979)Pharmaceutisch Weekblad,913-917;以及US 7,799,772。

[0176] 另外的酸清除剂包括冠状血管扩张药或含有叔胺基的抗增殖剂;含有氨基的支气管扩张剂,诸如茶碱及其衍生物。

[0177] 双嘧达莫(潘生丁)和莫哌达醇是众所周知的化合物,其容易可市购到或用标准的合成技术合成。优选地,酸清除剂是双嘧达莫和/或莫哌达醇。

[0178] 在其它方面,由本发明的管制成的支架植入到患有疾病(诸如心血管疾病)的人类或动物对象内,为了治疗所述疾病的目的。

[0179] 在另一个方面,本发明涉及用于制造用于在支架内使用的聚合物管的方法。该方法包括通过将其在心轴上和/或通过模具拉伸使得可取向的热塑性聚合物管在固相中变形,其中所述心轴具有头端和出口端,其中所述模具具有入口侧和出口侧,其中拉伸机构将拉伸张力从心轴的出口端和/或模具的出口侧施加到管,所述张力不足以导致管被拉伸断裂但足以使得管变形,从而在心轴上和/或通过模具对在固相中的管进行拉伸以便诱导聚合物的单轴或双轴取向;以及从心轴的出口端和/或模具的出口侧收集变形后的管。

[0180] 在该方法的一些实施例中,可取向的热塑性聚合物是挤出的聚合物管。挤出聚合物材料以形成挤出管的工艺对于本领域内的那些技术人员而言是众所周知的,并且同时可以使用任何挤出方法,单或双螺杆挤出方法是优选的。通常,所述聚合物在熔融状态下经历挤出。

[0181] 挤出的聚合物管在变形之前基本上未定向。术语“基本上未定向”当在本文中使用时是指在挤出聚合物管内的聚合物分子还没有到达由挤出工艺所导致的发生定向的量。

[0182] 在本发明的某些实施例中,可取向的热塑性聚合物管可具有从10,000到10,000,000克/摩尔的平均分子量,优选为从10,000到5,000,000克/摩尔,更优选为从40,000到3,000,000克/摩尔,更优选为从43,000到2,600,000克/摩尔,更优选为从100,000到1,000,000克/摩尔,更优选为从200,000到600,000克/摩尔,更优选为从250,000到450,000克/摩尔,甚至更优选为从400,000到450,000克/摩尔,且最优选为约425,000克/摩尔。

[0183] 在本发明的实施例中,在本发明方法中所使用的可取向的热塑性聚合物管具有:从0.5毫米到4.0毫米的内径,优选为从1.0毫米到3.0毫米,更优选为从1.0毫米到2.0毫米,更优选为从1.0毫米到1.8毫米,以及最优选为从1.1毫米到1.3毫米(例如1.2毫米);并且从0.9毫米到15毫米的外径,优选为从0.9毫米到8.0毫米,更优选为从1.5毫米到5.0毫米,甚至更优选为从1.5毫米到3.0毫米,以及最优选为从2.2毫米到2.8毫米(例如2.4毫米)。

[0184] 在某些优选的实施例中,在本发明方法中所使用的可取向的热塑性聚合物管可具有从1.1毫米到1.3毫米(例如1.2毫米)的内径以及从2.2毫米到2.8毫米(例如2.4毫米)的外径。

[0185] 在其它实施例中,在本发明方法中所使用的热塑性聚合物管可具有的从0.1毫米到4.5毫米的壁厚,诸如为从0.1毫米到1.0毫米,诸如为从0.2毫米到0.8毫米,为从0.3毫米到0.8毫米或为从0.4毫米到0.8毫米(例如0.6毫米)。

[0186] 在方法实施例中其中拉伸设备包括心轴的心轴,所述心轴可以是在本领域内已知的任何心轴。在一些实施例中,所述心轴在其最宽位置处的直径可为从0.01毫米到15毫米,优选为从1.5毫米到4.0毫米。在其它实施例中,直径可为从0.01毫米到15毫米,优选为从1.50毫米到3.00毫米,更优选为从1.80毫米到2.60毫米,甚至更优选为从2.00毫米到2.60毫米。

[0187] 在本发明的使用模具的实施例中,心轴同轴地位于所述模具内,并且在正常的拉伸工艺中,心轴在模具内自行居中。心轴在拉伸设备内的位置可在轴向上进行调节。在一些实施例中,心轴设置成使得顶端或头端(取决于心轴是否是扩张圆锥)存在于模腔的外部 and 模具入口孔的上游。当在本文中使用时,术语“顶端”是指心轴与圆锥顶点相邻的部段。在其它实施例中,心轴设置成使得心轴的基端或出口端存在于模腔的外部 and 模具出口孔的下游。当在本文中使用时,术语“基端”是指心轴与圆锥基部相邻的部段。还在其它实施例中,心轴完全存在于模腔内。心轴在模具内的位置可由用户来选择。心轴相对于模具的位置可通过常规实验来改变以获得所需的管的几何形状。

[0188] 所述心轴可附接到支撑装置,其示例包括心轴的轴或限制缆线。在优选的实施例中,当设备处于操作模式(即管正在被拉伸)下时,支撑装置是如此的以至于其可将心轴限制到轴向上。

[0189] 在某些优选的实施例中,心轴具有头(前)端和出口(尾)端(参见图1)。优选地,心轴的头端和/或所述心轴的出口端是锥形的。锥形的倾角为从5到60度,优选为从7到40度,最优选为从10到40度。

[0190] 在其它优选的实施例中,心轴是锥形扩张的心轴,即其是圆锥形心轴(参见图2a和2b)。圆锥形心轴具有顶端和基端。锥体的锥形倾角可为从5到60度,优选为从7到40度,最优选为从10到40度。

[0191] 在其中拉伸设备包括模具的方法实施例中,模具可以是本领域内已知的任何模

具,诸如平模或圆锥形模具。

[0192] 在本发明的实施例中,模具具有入口侧和出口侧,其中入口侧的直径为从0.4到8.0毫米,优选为从2.0到4.0毫米,和/或出口侧的直径为从0.8到15毫米,优选为从2.0到6毫米。

[0193] 在某些优选的实施例中,模具是圆锥形模具。至于圆锥形模具,其是指模具包括圆锥形空腔并且所述空腔的壁是锥形的。圆锥形模具可具有从0到50度的半角,优选为从5到40度,最优选为从10到40度。

[0194] 在其中所述设备还包括心轴的本发明实施例中,圆锥形模具也是优选的。圆锥形模具可以是会聚(减小)模具,或替代性地,圆锥形模具可以是发散(扩张)模具。在优选的实施例中,圆锥形模具是发散模具。

[0195] 在其中模具是发散的本发明实施例中,入口侧的直径为从0.4到8.0毫米,优选为从2.0到4.0毫米,更优选为从2.0到3.0毫米,甚至最优选为从2.5到3.0毫米。

[0196] 在其中模具是发散的本发明的进一步实施例中,最合适的是使用扩张的圆锥形心轴。

[0197] 优选地,模具半角与锥形心轴倾角的比率在从1:1到10:1(例如,从1:1到5:1)的范围内。更优选地,所述比率为接近1:1。

[0198] 在本发明的一个优选实施例中,未取向的管在心轴上进行拉伸,所述心轴在其最宽位置处具有的横截面面积至少为该管的内部横截面面积。因此在工艺开始之前,该管供给到心轴(和心轴支撑装置,如果存在的话)上。为了实现这些,该管的端部具有垂体,优选为钟形垂体。该垂体通过将管的部分加热到玻璃化转变温度以上而形成。然后空气或气体(例如惰性气体)沿着管的中空部吹送,以便形成扩张部段。在冷却之后,然后将管沿着扩张部分切断以暴露钟形垂体部分。

[0199] 在其中存在模具和心轴两者的实施例中,该管的垂体部分可被供给到心轴上以便通过模具的出口侧伸出并固定到从模具的出口侧施加的拉紧装置上。在其它实施例中,当不存在模具时,该管只需要达到其被固定到拉紧装置的位置。

[0200] 对于拉紧装置而言,合适的布置包括牵引器(hauloff),所述牵引器包括一对锯齿夹爪,垂体被夹紧在其中;高拉伸性缆线,该缆线的一端附接到夹爪,另一端附接到绞盘或装载站,转动力矩或质量被施加到绞盘或装载站,从而将轴向张力(原本被称为拉伸张力)施加到垂体。替代性地,代替缆线,所述牵引器包括在拉伸过程中使用的任何拉力传递装置,包括链条,齿条和小齿轮机构,丝杠机构和液压操作的拉伸机构。所述牵引器还任选地包括一对连续的相反旋转的摩擦皮带,通常称为“CaterpillarTM”。

[0201] 拉伸张力应当足以将管拉动通过模具,但不足以导致管被拉伸断裂。即,拉伸张力应该是如此的以至于在产品任何位置处的真实应力不超过其在该位置处的断裂应力。

[0202] 在本发明方法的实施例中,管由拉紧装置在其下拉伸的速度为从0.00001到15000毫米每分钟,优选为从0.01到15000毫米每分钟,更优选为从1到15000毫米每分钟,更优选为从10到10000毫米每分钟,甚至更优选为从500到10000毫米每分钟,或最优选为从700到9000毫米每分钟。

[0203] 在本发明方法的其它实施例中,管由拉紧装置在其下拉伸的速度为从0.00001到15000毫米每分钟,优选为从0.01到15000毫米每分钟,更优选为从1到15000毫米每分钟,更

优选为从10到10000毫米每分钟,更优选为从10到1000毫米每分钟,更优选为从10到500毫米每分钟,甚至更优选为从50到500毫米每分钟,还更优选为从100到500毫米每分钟,或最优选为从100到300毫米每分钟(诸如100,200或300毫米每分钟)。

[0204] 在本发明方法的某些实施例中,将挤出管在心轴上和/或通过模具拉伸之前将其在其玻璃化转变温度和熔融温度之间的温度下均热处理是可取的。当在本文中使用时,术语“均热处理”是指将管暴露到环境温度以上的温度下一时间段而导致管温度升高。均热处理可确保管处于所需的变形温度下。变形温度是指该管在其下将要变形的温度。优选地,变形温度是比管将要变形的熔融温度低2到50℃。均聚物和共聚物的玻璃化转变温度和熔融温度对于本领域内的技术人员而言是所熟知的。

[0205] 在其它优选的实施例中,变形温度为从40℃到150℃,更优选为从60℃到120℃,更优选为从70℃到100℃,最优选为从75℃到95℃(例如85℃或90℃)。

[0206] 在某些实施例中,拉伸温度可为从40℃到150℃,优选为从60℃到120℃,更优选为从70℃到100℃,或甚至更优选为从75℃到95℃。在其中可取向的热塑性聚合物包括聚L-乳酸的本发明实施例中,拉伸温度优选为从75℃到95℃,更优选为从80℃到90℃,甚至更优选为从82℃到88℃,并且甚至更优选为从84℃到86℃(例如85℃)。

[0207] 对于均热处理时间而言,合适的时间为从1分钟到60分钟,优选为从2到10分钟。如由本领域内的技术人员所理解到的那样,没有必要在本发明的所有实施例中都包括均热时间。即,均热时间可为0分钟。

[0208] 在其它实施例中,工艺温度通过利用加热的心轴和/或加热的模具来进一步控制,这些被加热到管所需的变形温度。

[0209] 在优选的实施例中,拉伸设备的温度控制到±1℃的精度,诸如用恒温器。

[0210] 在本发明的某些实施例中,一旦管已经经历变形,冷却被拉伸的管,以防止发生进一步的变形是可取的。通常情况下,在管与模具和/或心轴接触(即当这些组件未被加热时)的同时或所述管已经在心轴和/或模具上拉伸之后立即(如果这些组件被加热)开始冷却。

[0211] 冷却在张力下以非连续间歇工艺生产的管是可取的。冷却可以是主动的或被动的。当在本文中使用时,术语“主动冷却”是指通过将管暴露于低于环境温度的条件下来冷却所述管,例如通过使用冷却装置,诸如位于模具下游侧的空气冷却环。当在本文中使用时,术语“被动冷却”是指通过允许管与环境温度平衡来冷却所述管。通过连续工艺生产的模具拉伸的管可通过任何已知方法来主动或被动地冷却。

[0212] 聚合物管的本体横截面面积通过将聚合物管在心轴上和/或通过模具拉伸来降低。

[0213] 拉伸管的结晶度可为5%或以上,优选为从5%到90%,更优选为从20%到80%,甚至更优选为从30%到70%,以及最优选为从40%到60%(诸如从40%到50%,例如,45%)。

[0214] 通过本文所公开的方法生产的模具拉伸管相比于传统的挤压管具有较高百分比的结晶度。虽然不希望受到理论的束缚,但是从本发明的模具拉伸管所生产的支架将会通过表面侵蚀过程而不是通过在聚合物支架中通常遇到的本体侵蚀过程来进行生物降解。对于根据本发明工艺制成的管和支架而言,降解只在表面发生,并以可预测的方式接近内部。相比之下,本体降解以不受控制的方式发生,并且这种类型的降解可在植入部位周围的组织内引起炎症反应。

[0215] 在另一个实施例中,拉伸管的内部环向拉伸比可为至少1.5,以及优选为从1.5到10.0(例如,从1.5到8.0)。

[0216] 在另一个进一步的实施例中,拉伸管的内部环向拉伸比可为至少1.2,优选为从1.2到10.0,更优选为从1.2到8.0,更优选为从1.2到5.0,更优选为从1.2到3.0,以及且最优选为从1.2到2.0。

[0217] 在进一步的实施例中,轴向拉伸比可为从1.5:1到15:1(例如,从1.5到10:1,诸如从2:1到7:1),以及优选地,轴向拉伸比为从2.5:1到4:1。

[0218] 在又一个进一步的实施例中,轴向拉伸比与内部环向拉伸比的比率可在0.5:1到10:1(例如0.5:1到6:1,诸如0.5:1到2:1)的范围内。心轴、模具和管的几何形状影响到在拉伸工艺过程中施加到管上的压缩(径向)和拉伸(轴向)力的平衡。因此,轴向拉伸比与内部环向(径向)拉伸比的比率可通过常规实验通过改变下述来改变,即通过改变:心轴和/或心轴和/或挤出管的几何形状;和/或拉伸温度;和/或拉伸速度。

[0219] 在其它实施例中,本发明的方法是连续的。通常情况下,所述牵引器包括一对连续的反转摩擦皮带,但是可以设想到其它类似的装置。为了实现连续的工艺,挤出机与拉伸设备设置一致。在一些实施例中,优选处于其玻璃化转变和熔融温度之间的刚挤出的管离开挤出机机筒并且直接送入到模具拉伸设备内。在其它实施例中,由挤出机所生产的管在被送入到再加热腔室内之前被冷却(例如,通过冷却浴),其中所述腔室将挤出管加热到该聚合物材料的玻璃化转变和熔融温度之间的温度。该加热后的管接着被送入到模具拉伸设备内。在其中不存在挤出机的进一步实施例中,挤出的管以其它方式(例如从电动滑阀)被供应到拉伸设备。

[0220] 在本发明方法的一个优选实施例中,在方法中使用的可取向的热塑性管具有从1.0毫米到1.5毫米的内径,从2.0毫米到3.0毫米的外径;拉伸温度为从70°C到100°C;拉伸速度为从100到300毫米每分钟以及心轴直径为从1.80毫米到2.40毫米。在该优选实施例中,心轴锥形倾角和模具半角中的每个可独立地为从15度到50度。

[0221] 在方法的一个更优选的实施例中,在方法中使用的可取向的热塑性管具有从1.1毫米到1.3毫米(例如,1.2毫米)的内径和从2.2毫米到2.8毫米(例如2.4毫米)的外径;拉伸温度为从80°C到90°C(例如85°C);拉伸速度为从100到300毫米每分钟以及心轴直径为从1.80毫米到2.40毫米。在该更优选的实施例中,心轴锥形倾角和模具半角中的每个可独立地为从20度到40度(例如30度),和/或模具半角与心轴锥形倾角的比率可为1:1。优选地,模具入口直径为从2.0到8.0毫米,更优选为从2.0毫米到6.0毫米,更优选为从2.0毫米到4.0毫米,以及甚至更优选为从2.0毫米到3.0毫米。

[0222] 在方法的一个进一步优选的实施例中,在方法中使用的可取向的热塑性管具有从1.1毫米到1.3毫米的内径,从2.2毫米到2.8毫米的外径,从0.50到0.60毫米(例如0.55到0.60毫米)的壁厚;拉伸温度为从80°C到90°C;拉伸速度为从100到300毫米每分钟;心轴直径为从1.80毫米到2.40毫米;模具入口直径为从2.50毫米到3.00毫米。在该进一步优选的实施例中,心轴锥形倾角和模具半角中的每个可独立地为从20到40度,和/或模具半角与心轴锥形倾斜的比率可为1:1。

[0223] 在某些优选的实施例中,由本发明方法所生产的管具有从1.80毫米到2.30毫米的外径,从1.70毫米到2.10毫米的内径,从0.10毫米到0.15毫米的壁厚。

[0224] 在本发明的进一步的实施例中,支架从由本发明方法所生产的管来制备。任何已知的方法可用于制备支架,诸如激光切割或化学蚀刻。优选地,支架通过激光切割来制备。至于支架,包括大致管状的医疗装置,其可植入到人体中的管腔内。支架通常用于防止或消除管腔内的导致疾病的局部流动狭窄。从本发明的管制备的支架优选适于在血管管腔(例如血管)内使用。优选地,支架是冠状支架或周围、心胸和神经血管支架。

[0225] 在图1中描绘了适于执行本发明方法的设备。所述设备包括第一加热区(5),第二加热区(6),心轴(1),心轴的轴(2),模具(3),和牵引装置(7)。模具(3)嵌入在第二加热区(6)内,以及心轴的轴嵌入在第一加热区(5)和第二加热区(6)内。

[0226] 第二加热区(6)位于第一加热区(5)的顶部上并且部分地嵌入在其中。然而,在另一个实施例中,第二加热区可位于第一加热区的上方,以便第二加热区直接位于第一加热区上。在进一步的实施例中,可以存在仅仅一个加热区。加热区可独立地被加热到从40°C到150°C的温度,更优选为从60°C到120°C,更优选为从70°C到100°C,或最优选为从75°C到95°C(例如85°C或90°C)。在又一个进一步的实施例中,可不存在加热区。

[0227] 如图1中所示,心轴(1)在与模具(3)相邻的端部处连接到心轴的轴(2)。心轴的轴的基部可锚固定到拉紧装置(未示出)的基部。所述心轴(1)具有锥形头(前)端边缘和出口端(尾端)边缘(分别为1a和1b)。锥形倾角可为从5到60度,优选为从10到40度,以及更优选为从10到20度。

[0228] 图1中所描绘的锥形模具(3)为发散(扩张)模具。即,模具出口的直径大于模具入口的直径。模具入口直径可为从0.4到8.0毫米,以及模具出口直径可为从1.0到15毫米。模具半角可为从0到50度,优选为从10到40度,以及更优选为从10到20度。替代性地,所述模具可为会聚(减小)模具(未示出)。即,模具入口的直径大于模具出口的直径。在替代性的实施例中,模具出口直径可为从0.4到8.0毫米,优选为从,以及模具入口直径可为从1.0到15毫米。模具半角可为从0到50度,优选为从10到40度,以及更优选为从10到20度。

[0229] 所述心轴(1)是合适的以便其同轴地位于模具内。心轴可在其轴向方向上进行调节以改变心轴头部在模具内的位置。例如,在另一实施例中,心轴在模具内是合适的,以使其出口边缘通过模具的出口侧伸出并离开模具的出口侧。然而在使用中,优选的是心轴是固定的,使得它无法在轴向上移动。心轴在其最宽位置处的直径可为从0.01毫米到15毫米,优选为从1.5毫米到4.0毫米。替代性地,所述直径可为为0.01毫米到15毫米,优选为从1.50毫米到3.00毫米,更优选为从1.80毫米到2.60毫米,甚至更优选为从2.00毫米到2.60毫米。

[0230] 所述牵引装置(7)位于模具的下游。所述牵引装置可以是本文所提及的任何装置或对于本领域内的技术人员而言已知的任何替代性方法。

[0231] 在使用图1所示设备的典型方法中,具有钟形垂体的聚合物管被提供到心轴上,以及心轴头部和钟形垂体被夹紧在牵引装置(7)的夹爪内。为了开始拉伸工艺过程,拉紧装置(未示出)施加力以首先缓慢地移动牵引装置轴向的远离模具出口,使得聚合物管的塑性应变增大,但不导致拉伸断裂。拉伸速度然后逐渐增大,直到建立稳定的拉伸速度。合适的拉伸张力通过常规实验通过改变拉紧装置的拉伸速度来确定。关于拉伸速度,其可为从0.00001到15000毫米每分钟,优选为从0.01到15000毫米每分钟,更优选为从1到15000毫米每分钟,更优选为从10到10000毫米每分钟,甚至更优选为从500到10000毫米每分钟,或最优选为从700到9000毫米每分钟。替代性地,拉伸速度可为从0.00001到15000毫米每分钟,

优选为从0.01到15000毫米每分钟,更优选为从1到15000毫米每分钟,更优选为从10到10000毫米每分钟,更优选为从10到1000毫米每分钟,甚至更优选为从10到500毫米每分钟,甚至更优选为从50到500毫米每分钟,甚至更优选为从100到500毫米每分钟,或最优选为从100到300毫米每分钟。在最优选的实施例中,拉伸速度可为100,200或300毫米每分钟。一旦管离开模具,其可如前所述被冷却。

[0232] 图2a示出适于执行本发明方法的心轴和模具布置的第二实施例。由于图2a着重于替代性的模具和心轴结构,为了确保清晰,将图1中所描绘的第一和第二加热区以及牵引装置省略。

[0233] 如图2a中所描述的设备包括心轴(1),心轴的轴(2),和模具(3)。在图2b中示出该实施例的替代性结构。心轴(1)的头部呈圆锥形扩张。如图2a中描述的锥形锥度大约为13度,但其也可为从5到60度,优选为从10到40度,以及更优选为从10到30度。心轴头部全部或部分地存在于由模具(2)的壁所形成的空腔内。心轴的头部由心轴的轴(2)支撑,心轴的轴(2)用于将心轴限制和设置在轴向方向上。心轴的轴可从心轴头部拆卸下来。心轴(1)的头部设置成使其同轴地位于模具(3)内。

[0234] 如图所示,所述模具(3)是圆锥形模具,其半角与圆锥形扩张的心轴头部的锥形角度互补,即模具半角与心轴锥形倾角的比率约为1:1。在其它实施例中,模具半角与心轴锥形倾角的比率为从1:1到5:1(例如,从1:1到3:1)。如图2a中所描述的模具(3)是发散(扩张)模具。也就是说,模具出口直径大于模具入口直径。模具入口直径可为从0.4到8.0毫米,模具出口直径可为从1.0到15毫米。在其它实施例中,模具可为会聚(减小)模具。

[0235] 在图2a中,所述模具(3)具有上部和下部区域。上部区域(3a)邻近于所述模具出口并且在形状上为圆锥形,因此该模具是圆锥形模具。下部区域(3b)邻近于模具入口并且在形状上是圆柱形的。换言之,模具下部区域的半角有效地为0度。在其它类似的实施例中,模具的上部区域在形状上可以是圆柱形的,以及下部区域可以是圆锥形的。

[0236] 图2a还示出管(4)通过所述设备被拉伸的长度。挤出管可被加载到如前所述的心轴上。管(其可处于其玻璃化转变和熔融温度之间的温度下)被拉动到心轴的轴上,通过模具,并通过牵引装置(未示出)拉动到心轴头部上。由牵引装置的拉紧装置所施加的轴向力导致管在轴向上变形。在到达心轴头部的扩张锥体时,管的聚合物材料被迫在所述环向(径向)方向上扩张。通过在心轴头部的表面和模具下部区域的内壁之间区域的逐渐变窄导致该径向变形。径向变形的量继续增大,直到管到达模具的圆柱形下部区域和圆锥形上部区域之间的边界。一旦管越过这一边界,则径向变形量迅速减少,然而,管继续在轴向方向上变形。一旦管离开模具并冷却到其玻璃化转变温度以下则变形停止。

[0237] 实例

[0238] 已经使用图3中所描述设备进行了许多实验来证明本发明方法生产显示所需特性的聚合物管。

[0239] 图3中的设备包括能够被加热的第一区(5)和第二加热区(6),心轴(1),模具(3),心轴的轴(2),和用于将所述设备附接到拉伸试验机器基部的配件(8)。

[0240] 对于这些实验,选择由可市购等级的PLLA(Purasorb™ PL38)制成的挤出管。这种等级的聚合物用于生产医用等级的管,以便用于诸如聚合物支架。PL38是半结晶PLA等级的挤出,其以不均匀的粒料形式供应,其具有188℃的熔融温度。为了这些实验的目的,本发明

人购得由美国Zeus Inc. 供应的可市购挤出管。本发明人还使用非商业的挤出管,其使用实验室规模的单螺杆挤出机(Dr Collin Teachline, 螺杆直径16毫米)从Purasorb™ PL38粒料制备。现在将更详细地描述该挤出工艺过程。

[0241] Purasorb™ PL38由于其高的工艺温度(200℃以上)和高粘度而是相对难以加工的一种聚合物。因此,使用标准方法将粒料送入挤出机螺杆内被发现是有问题的。本发明人发现通过下述可以改进挤出工艺:1) 在挤出之前将粒料干燥一整夜;2) 将氮气送入到挤出机的料斗内以用氮气层覆盖粒料,从而减少氧气诱导降解的可能性;和3) 将所述挤出的管切割成优选长度的部分,并在氮气环境下对它们进行干燥。

[0242] 对挤出管的尺寸进行测量。具体而言,使用千分尺来测量外径(OD)以及使用销规来测量内径(ID)。使用高分辨率平板扫描器来验证同心度和壁厚。

[0243] 下面在表1至表3中示出用于生产具有优选特性的挤出管的典型挤出条件:

[0244]	设定温度(℃)	1 区	2 区	3 区	4 区	5 区	6 区
		40	205	210	215	220	220

[0245] 表1: 设定挤出机温度

[0246]

尺寸(毫米)	模具直径	销直径	校准器直径
	5	2.5	3.0

[0247] 表2: 模具、销和校准器尺寸

[0248]	速度	螺杆旋转速度(转/分)	牵引速度(米/分)	真空压力(巴)
--------	----	-------------	-----------	---------

[0249]		7.0	1.0	无
--------	--	-----	-----	---

[0250] 表3: 设定挤出机速度

[0251] 挤出一系列的管。管的尺寸可通过挤出机螺杆速度、熔融长度和牵引速率的轻微变化来控制。在表4中示出所生产的管的细节(OD=外径; ID=内径; WT=壁厚)。

[0252]

螺杆速度(转/分)	熔融长度(毫米)	牵引速度(米/分)	OD(毫米)	ID(毫米)	WT(毫米)
6	20	1	2.4	1.2	0.6
7	20	1	2.5	1.25	0.625
12	50	1	2.8	1.4	0.7
12	60	1.2	2.3	1.2	0.55

[0253] 表4:在工艺改变之后挤出管的尺寸

[0254] 在实例1至实例3中的挤出管和模具拉伸管的特性

[0255] 拉伸试验

[0256] 为了比较挤出管和模具拉伸管的机械性能,使用具有100N测力传感器的Instron张力计通过拉伸试验来检验样品。试验程序遵循由Zeus Inc.所使用的试验程序,Zeus Inc.是商业医疗用管挤出公司。将70毫米长度的挤出管通过将端部直接夹在张力计夹具的夹爪之间而被夹紧,使用一层砂纸包绕管的端部来提高夹紧力。试验在50毫米/分钟的延伸速率以及50毫米的夹紧长度下进行。使用管的尺寸、变形率和所测得载荷从每个试验得出应力-应变曲线,并计算下列参数:断裂时的极限拉伸强度,弹性模量,屈服强度和延伸率。

[0257] 挠曲试验

[0258] 使用以3点弯曲模式配备的相同张力计也对挠曲性能进行检验。对于每个试验而言,将管的样品支撑在两个点处并将载荷施加到中央以便使得管变形。记录延伸数据以及相对的载荷,并且从所记录的数据和样品的横截面面积来计算挠曲应力和应变。

[0259] 结晶试验

[0260] 为了确定结晶度,在40°C到170°C之间的温度范围内进行调制的DSC。调制振幅设定到0.7°C,其中加热速率为5°C/分钟以及调制时间为1分钟。获得可逆和不可逆热流的曲线。从不可逆热流曲线上可见的放热计算冷结晶和重结晶的标准焓,而从可逆热流曲线上的吸热积分获得熔化的标准焓。利用下面的等式来计算百分比结晶度:

[0261] $\% \text{结晶度} = [\Delta H_{\text{熔化}} - (\Delta H_{\text{冷结晶}} + \Delta H_{\text{再结晶}})] / \text{适于} 100\% \text{结晶PLA的} \Delta H_{\text{熔解}} (\text{fusion})$

[0262] 100%结晶的PLA熔化的焓为93焦耳/克。

[0263] 由本发明人使用所公开的装置装备执行以下模具拉伸方法。

[0264] 实例1

[0265] 在该示例中使用图2a所示的心轴/模头结构,其中心轴部分位于第二加热区内。

[0266] 可市购到的挤出管(来自Zeus Inc.)的尺寸具有3.00毫米的外径,1.20毫米的内径和0.90毫米的壁厚的大小。用于该组实验的参数在下表5中示出:

[0267]

开始OD(毫米)	3.00
开始ID(毫米)	1.20
温度(°C)	60-90
模头直径(毫米)[角度(度)]	3.3[15]
心轴直径(毫米)[角度(度)]	2.85[15]
拉伸速度(毫米每分钟)	10-1000
测得的载荷(N)	20-80
拉伸后OD(毫米)	2.15
拉伸后ID(毫米)	1.6

[0268] 表5

[0269] 实验步骤如下:

[0270] 1、如上所述在部分挤出管内产生扩张部分。

[0271] 2、在固化后,将管在扩张部分的位置处切断,以形成垂体。

[0272] 3、将180毫米长度的管送到心轴的轴上,使得胀大的垂体放置到心轴头部上。然后将心轴和心轴的轴放到张力计内部的温度控制烘箱内,使得心轴头部同轴地设置在模头内并将扩大的垂体充满在心轴头部和模头之间。

[0273] 4、然后将扩大的垂体保持在张力计十字头的夹具内(牵引)。

[0274] 5、将管的样品在封闭的第一和第二加热区内预热持续10分钟的均热处理时间。

[0275] 6、在均热处理时间之后,将张力计十字头设定成以恒定速度延伸样品。

[0276] 7、管的全长在芯轴上拉伸到500毫米的最终延伸长度。

[0277] 8、将拉伸的管在张力下冷却20分钟的时间段。

[0278] 实例1的结果

[0279] 拉伸试验

[0280] 在图4中显示从拉伸和挤出PLLA管的拉伸试验所得到的典型结果(A=模头拉伸管;B=挤出管)。拉伸管和挤出管的应力-应变行为之间的显著差异是明显的。挤出管在约4%的延伸下弹性变形到约50兆帕的峰值拉伸应力,然后下降到30兆帕的恒定水平。在约40%的延伸下在样品断裂之前发生应变硬化共振效应。模具拉伸材料在达到约160兆帕的初始峰值(屈服)应力之前表现出在弹性区域内的较高模量(梯度)。在约17%的延伸下断裂之前,在高于20%延伸的较高应变下,应力呈线性增加到高达约195兆帕。

[0281] 如表6中所示,在模具拉伸约190%之后,拉伸屈服强度增加。极限(最大)拉伸强度比挤出管的值增加了250%。发现在模头拉伸约61%之后,拉伸模量降低。

[0282]

样品	拉伸试验结果(平均±标准误差)			
	拉伸模量(兆帕)	屈服强度(兆帕)	极限拉伸强度(兆帕)	在断裂时的伸长率(%)
挤出管	2708±12.08	55.03±0.81	55.03±0.81	51.80±9.22
拉伸管(实例1)	4362±92.26	~160	194.20±4.20	16.55±0.50

[0283]

挤出管	2708±12.08	55.03±0.81	55.03±0.81	51.80±9.22
拉伸管(实例1)	4362±92.26	~160	194.20±4.20	16.55±0.50

[0284] 表6:挤出PLLA管和模头拉伸PLLA管进行比较的拉伸试验结果(五个试验取平均,标准偏差在括号内示出)。

[0285] 挠曲结果

[0286] 在图5中显示从拉伸PLLA管和挤出PLLA管的挠曲试验所得到的典型结果(A=模头拉伸管;B=挤出管)。

[0287] 综上所述,实例1的一批模头拉伸方法在60-80℃的温度下生产具有约3:1拉伸比的取向的小口径PLLA管。模具拉伸管的拉伸屈服强度比挤出管高约190%,以及最大拉伸强度高约250%。拉伸模量比挤出管增大约61%。该项研究表明,通过在能够用于形成支架的

聚合物管上使用模具拉伸工艺可实现PLLA管机械性能上的显著改善。

[0288] 实例2

[0289] 可市购到的挤出管(来自Zeus Inc.)的尺寸具有1.6毫米的外径,1.0毫米的内径和0.3毫米的壁厚的大小。用于该组实验的参数在下表7中示出:

	开始 OD (毫米)	1.6
	开始 ID (毫米)	1.0
	温度 (°C)	65
	模具直径(毫米)	3.0
	[角度(度)]	[15]
[0290]	心轴直径(毫米)	2.2
	[角度(度)]	[15]
	拉伸速度(毫米每分钟)	50-70
	测得的载荷(N)	~25
	在试验之前停顿(分钟)	5
	在试验之后停顿(分钟)	10
[0291]	拉伸 OD(毫米)	1.85
	拉伸 ID(毫米)	1.65

[0292] 表7

[0293] 实验步骤如下:

[0294] 1、通过加热管的一小部分并将吹空气穿过它在挤出管的端部部分内制备垂体。

[0295] 2、在固化后,将管在气泡位置处切断,以形成垂体。

[0296] 3、将180毫米长度的管送到心轴的轴上,使得胀大的垂体放置到心轴头部上。然后将心轴和心轴的轴放到张力计内部的温度控制烘箱(第一和第二加热区)内,使得心轴头部同轴地设置在模具内并将扩大的垂体充满在心轴头部和模具之间。

[0297] 4、然后将扩大的垂体保持在张力计十字头的夹具内(牵引)。

[0298] 5、将管的样品在封闭的第一和第二加热区内预热持续5分钟的均热处理时间。

[0299] 6、在均热处理时间之后,将张力计十字头设定成以恒定速度使得样品延伸。

[0300] 7、管的全长心轴上拉伸至500毫米的最终延伸长度。

[0301] 8、将拉伸的管在张力下冷却10分钟的时间段。

[0302] 实例2的结果

[0303] 拉伸试验

[0304] 在图6中显示从实例2的模具拉伸管和挤出PLLA管的拉伸试验所得到的典型结果(A=模具拉伸管;B=挤出管)。两种管的应力-应变行为之间的显著差异是明显的。挤出管在约4%的延伸下弹性变形到约50兆帕的峰值拉伸应力,然后下降到30兆帕的恒定水平。在

约40%和85%之间的延伸下在样品断裂之前发生应变硬化共振效应。模具拉伸材料在达到约95兆帕的初始峰值(屈服)应力之前表现出在弹性区域内的较高模量(梯度)。在约30%的延伸下断裂之前,在高于15%延伸率的较高应变下,应力呈线性增加到高达约125兆帕。

[0305] 表8中总结了从每个管的三个样品所得到的平均结果。在模具拉伸71%之后,拉伸屈服强度增加。极限(最大)拉伸强度比挤出管的值增加了136%。发现在模具拉伸约23%之后,拉伸模量增加。断裂时的伸长在模具拉伸之后降低了约60%。

[0306]

样品	拉伸试验结果(平均±标准误差)			
	拉伸模量(兆帕)	屈服强度(兆帕)	极限拉伸强度(兆帕)	在断裂时的应变
挤出管	2649.47±17.71	55.41±0.66	52.17±0.38	0.64±0.12
拉伸管(实例2)	3259.97±15.33	94.15±0.32	123.38±2.36	0.26±0.01

[0307] 表8:挤出PLLA管和模具拉伸PLLA管进行比较的拉伸试验结果

[0308] 弹性模量和极限拉伸强度的值低于针对模具拉伸的管的该项目中以前报告的一些值。这是因为在此所使用的拉伸管的尺寸为在给定0.335毫米壁厚的情况下,OD为2.33毫米以及ID为10.66毫米。

[0309] 挠曲试验

[0310] 在图7中显示从挠曲(3点弯曲)试验数据所得到的结果(A=模具拉伸管;B=挤出管)。实例2的模具拉伸管显示出高于挤出管79%的挠曲模量。由挠曲应力的稳定区段所限定的挠曲强度也比拉伸管高34%。这些结果总结于表9内。

[0311]

样品	挠曲试验结果(平均±标准误差)		
	挠曲模量(兆帕)	挠曲强度(兆帕)	在应力稳定区段下的挠曲应变
挤出管	1712.13±23.30	41.053±0.046	0.0299±0.000795
拉伸管(实例2)	3070.73±51.28	54.953±0.332	0.0198±0.000405

[0312] 表9:挤出PLLA管和模具拉伸PLLA管进行比较的挠曲试验结果

[0313] 结晶度试验

[0314] 从调制DSC实验的结果发现对于挤出管的结晶度值是13.75±1.94(平均值±标准误差),而对于模具拉伸管的该结晶度值增加到40.94±4.83。结晶度的这种显著增加可由在试验期间管所暴露的升高温度以及在所述模具拉伸工艺期间诱导结晶的张力所导致。

[0315] 实例3

[0316] 可市购到的挤出管(来自Zeus Inc.)的具有3.0毫米的外径,1.2毫米的内径和0.9毫米的壁厚的大小。用于该组实验的参数在下表10中示出:

	开始 OD (毫米)	3.0
	开始 ID (毫米)	1.2
	温度 (°C)	80
	模具直径(毫米)	3.3
	模具半角度(度) (模具入口半角)	15
[0317]	心轴直径 (毫米)	2.85
	心轴锥度 (度)	15
	拉伸速度(毫米每分钟)	900
	测得的载荷(N)	30-40
	在试验之前停顿(分钟)	10
	拉伸 OD(毫米)	2.15
	拉伸 ID(毫米)	1.6

[0318] 表10

[0319] 实验步骤如下：

[0320] 1、通过施加空气压力并加热管的一小部分来在部分挤出管内制备垂体。

[0321] 2、在固化后,将管在气泡位置处切断,以形成垂体。

[0322] 3、将180毫米长度的管送到心轴的轴上,使得胀大的垂体放置到心轴头部上。然后将心轴和心轴的轴放到张力计内部的温度控制烘箱(第一和第二加热区)内,使得心轴头部同轴地设置在模具内并将扩大的垂体充满在心轴头部和模具之间。

[0323] 4、然后将扩大的垂体保持在张力计十字头的夹具内(牵引)。

[0324] 5、将管的样品在封闭的为80°C的第一和第二加热区内预热持续10分钟的均热处理时间。

[0325] 6、在均热时间处理之后,将张力计十字头的拉伸速度逐渐增大直到达到900米每分钟的速度。

[0326] 7、管的全部长度在心轴上拉伸到500毫米的最终延伸长度。

[0327] 8、将拉伸的管在张力下冷却。

[0328] 模具拉伸试验

[0329] 当使用模具拉伸管以制备支架时,优选的是拉伸管的外径为约2.0毫米,内径为约1.8毫米,从而给定约0.1毫米(100微米)的壁厚。采用所选范围的心轴几何形状、拉伸速度和设定温度来执行一系列的模具拉伸实验试验以便研究某些拉伸参数和最终的拉伸管尺寸之间的关系,以为了实现优选的管尺寸。在这些试验中所用的挤出管通过本发明人使用先前所述的单螺杆挤出方法来制备。挤出管具有2.65毫米的外径和1.20毫米的内径。

[0330] 使用如图3中所示的模具拉伸夹具来实施这些试验以及针对所有的试验采用85°C的拉伸温度。通常的试验步骤如下：

- [0331] 1、通过施加空气压力并加热管的一小部分在部分挤出管内制备气泡。
- [0332] 2、在固化后,将管在气泡位置处切断,以形成垂体。
- [0333] 3、将180毫米长度的管装载到张力计内部的温度控制烘箱内,其中胀大的垂体放置到心轴上方。
- [0334] 4、在5分钟的均热处理时间之后,将张力计十字头设定成以恒定速度使得样品延伸。
- [0335] 5、管的全长在心轴上拉伸到500毫米的最终延伸长度。
- [0336] 6、将拉伸的管在张力下冷却10分钟的时间段。
- [0337] 模具拉伸试验的结果
- [0338] 图8示出拉伸管的内径和外径如何根据心轴的直径和拉伸速度来变化,以及其结果总结在表11中。结果表明心轴直径在1.8毫米和2.6毫米之间以及拉伸速度在100毫米/分钟和300毫米/分钟之间是优选的,以实现2.0毫米外径和1.8毫米内径的目标管尺寸。
- [0339]

心轴 (毫米)	温度 (°C)	拉伸速度 (毫米每分钟)	ID (毫米)	OD (毫米)	WT (毫米)
3.01	85	200	2.54	2.84	0.15

[0340]

3.01	85	400	2.44	2.74	0.15
2.65	85	200	2.36	2.67	0.155
2.65	85	400	2.14	2.48	0.17
2.01	85	200	1.18	1.86	0.34
2.01	85	400	0.9	1.58	0.34
1.82	85	200	1.08	2.6	0.76
1.82	85	400	1.08	2.58	0.75

[0341] 表11

[0342] 使用在模具拉伸试验中确定的心轴直径和拉伸速度的优选范围来进行下述实例。

[0343] 实例4

[0344] 在该示例中使用图2b中所示的心轴/模具布置,其中心轴部分地位于所述第二加热区内以便产生85°C的拉伸温度。该试验的步骤如下:

[0345] 1、如上所述,在部分挤出管内制备扩张部分。

[0346] 2、在固化后,将管在扩张部分的位置处切断,以形成垂体。

[0347] 3、将180毫米长度的管送到心轴的轴上,使得扩大的垂体放置到心轴头部上。然后将心轴和心轴的轴放到张力计内部的温度控制烘箱内,使得心轴头部同轴地设置在模具内并将扩大的垂体充满在心轴头部和模具之间。

- [0348] 4、然后将扩大的垂体保持在张力计十字头的夹具内(牵引)。
- [0349] 5、将管的样品在封闭的第一和第二加热区内预热持续10分钟的均热处理时间。
- [0350] 6、在均热处理时间之后,将张力计十字头设定成以恒定的速度使得样品延伸。
- [0351] 7、管的全部长度在心轴上拉伸到500毫米的最终延伸长度。
- [0352] 8、将拉伸的管在张力下冷却20分钟的时间段。
- [0353] 适用于该组试验的参数和所得的拉伸管尺寸在下表12中示出。
- [0354] 实例4a,4b和4c的模具拉伸管从非商业的挤出PLLA管制成,而实例4d和4e的模具拉伸管从由美国的Zeus Inc.所供应的商业挤出PLLA管制成。
- [0355]

示例号	4a	4b	4c	4d	4e
开始时的 OD (mm)	2.37	2.37	2.4	2.36	2.37
开始时的 ID(毫 米)	1.26	1.26	1.24	1.20	1.26
开始时的 WT (毫米)	0.56	0.58	0.58	0.58	0.58
温度(°C)	85	85	85	85	85
模具入口直径 (毫米)[角度 (度)]	2.75 [30]	2.75 [30]	2.75 [30]	2.75 [30]	2.75 [30]
直径(毫米) [角度(度)]	1.84 [30]	2.01 [30]	2.18 [30]	1.85 [30]	2.20 [30]
拉伸速度(毫米 每分钟)	100	200	100	200	300
拉伸 OD(毫米)	2.00	2.14	2.28	2.00	2.22
拉伸 ID(毫米)	1.70	1.86	2.04	1.70	1.94
拉伸 WT(毫米)	0.15	0.14	0.12	0.15	0.14

[0356] 表12

[0357] 在实例4中的模具拉伸管的特性

[0358] 拉伸试验

[0359] 使用具有100N测力传感器的Instron张力计通过拉伸试验来检验挤出管和拉伸管的样品。试验程序遵循由Zeus Inc.所使用的试验程序,Zeus Inc.是商业医疗用管的挤出公司,但夹紧方法必须改进以确保拉伸管不打滑,以及在标距长度内而不是在夹紧位置处

断裂。使用90mm长度的管,并且将两个紧密装配的销规插入到管的每个端部内,以便它们在中心处相遇。制作特定改变的夹具以包含管的半径。在30mm的标距长度下以5毫米/分钟的延伸速率进行试验。使用管的尺寸、变形率和所测得载荷从每个试验得出应力-应变曲线,并计算下列参数:断裂时的极限拉伸强度,弹性模量,屈服强度和延伸率。该方法被认为适于挤压管和拉伸管两者。

[0360] 挠曲试验

[0361] 使用为3点弯曲模式的相同张力计也对挠曲性能进行检验。对于每个试验而言,将管的样品支撑在分隔开25毫米的两个点处并将载荷施加到中央以便使得管以1毫米每分钟的速率变形。记录延伸数据以及相对的载荷,并且从所记录的数据和管尺寸来计算挠曲应力和应变。

[0362] 环向试验

[0363] 夹具设计和制造成测试挤出管和模具拉伸管的环向强度。试验样品是环状管,其具有适于环向强度测试的四个凹口,环状管作为切片从模具拉伸管切断。测试样品具有2毫米的宽度,和两个双面凹口,其中所述凹口之间具有1.0mm的距离(类似于在US 2010/0025894A1中所使用的测试样品)。试验在5毫米每分钟的拉伸速率下进行。

[0364] 结晶试验

[0365] 采用与测试实例1至实例3的管结晶度相同的试验。

[0366] 实例4的结果

[0367] 拉伸试验

[0368] 从实例4的拉伸管的拉伸试验所得到的结果显示在图9中,并总结于表13中。所有的样品在线性(弹性)变形区域内表现出类似的行为。对于所有样品而言在110和130兆帕之间的拉伸应力下发生屈服,并在200和250兆帕之间范围内的拉伸应力下发生断裂。

[0369] 实例4d和4e的样品(模具拉伸商业管)相比于实例4a和4c的样品(模具拉伸非商业管)而言断裂应变更低。对分别具有0.14毫米和0.15毫米壁厚的实例4a和4b的样品测量断裂时的最高应变。将所有样品的拉伸性质进行比较。对实例4b和4c测量最高的拉伸模量和极限拉伸强度(UTS),其中在实例4d和4e中观察到最高的屈服强度。

[0370]

样品	屈服强度(兆帕)	UTS(兆帕)	拉伸模量(兆帕)	断裂应变
实例4a	124.2	225.5	5155.4	0.37
实例4b	117.7	231.7	5242.9	0.45
实例4c	126.9	230.3	5324.5	0.31
实例4d	128.5	210.4	4833.1	0.29
实例4e	128.4	222.3	5019.8	0.27

[0371] 表13:将模具拉伸的非商业的挤出PLLA管(实例4a,4b和4c)与模具拉伸的商业(Zeus)挤出PLLA管(实例4d和4e)相比较得到的拉伸试验结果。值是3次重复实验的平均值。

[0372] 挠曲试验

[0373] 从3点弯曲试验所得到的结果在图10中示出,并总结于表14中。所有的样品在弯曲上都表现出类似的行为,但是在挠曲强度上具有显著的变化,这被认为主要取决于壁厚。弯曲模量在从3965到5999兆帕的范围内。实例4d的拉伸管表现出最高的挠曲强度和最高的挠

曲模量。

[0374]

样品	挠曲模量 (兆帕)	挠曲强度 (兆帕)
实例4a	4749.6	194.1
实例4b	5280.2	163.1
实例4c	3965.2	127.8
实例4d	5998.7	247.6
实例4e	4058.4	144.0

[0375] 表14: 将模具拉伸的非商业的挤出PLLA管 (实例4a, 4b和4c) 与模具拉伸的商业 (Zeus) 挤出PLLA管 (实例4d和4e) 相比较得到的挠曲试验结果。值是重复3次实验的平均值。

[0376] 环向强度试验

[0377] 环向强度测量只对于模具拉伸的非商业的挤出PLLA管 (实例4a, 4b和4c) 是可能的, 因为这些都是通过激光切割成所需几何形状的最适当的管。这些试验的结果在图11中示出, 并总结于表15中。由于用于这一试验的拉伸管样品的尺寸 (具有两个半圆形切口的0.5mm的环状物), 在试验过程中对样品未进行预先拉紧。这解释了对于图11中所示的一些样品而言为何在应力开始上升之前存在延迟。在达到峰值之前所有样品在应力方面都表现出线性上升。由于测试样品的窄的部分的圆形几何形状, 不可能计算弹性模量。

[0378] 表15中的结果表明, 环向强度 (屈服和极限强度两者) 随着拉伸管的壁厚减小而增加。这表明环向强度与施加到管上的拉伸比成正比。

[0379]

样品	环向屈服强度 (兆帕)	极限环向强度 (兆帕)
实例4a	112.1	117.3
实例4b	124.1	131.3
实例4c	149.5	155.8

[0380] 表15: 对于模具拉伸非商业挤出PLLA管 (实例4a, 4b和4c) 的环向试验结果

[0381] 环向强度的这些测量值可直接与US 2010/0025894A1中所呈现的那些进行比较, 该文献详细地介绍了由Abbott Cardiovascular Inc. 所开发的管扩张工艺。由本发明方法所制成的模具拉伸管的极限环向强度 (117~156兆帕) 高于US 2010/0025894A1的径向扩张管的极限环向强度 (75到116兆帕)。

[0382] 结晶度试验

[0383] 从调制的DSC试验所得到的结果显示在表16中。结晶度值在从37到47%的范围内。实例4d和4e的模具拉伸管材表现出分别比实例4a和4b的模具拉伸管高约5%的结晶度。

[0384]

样品	结晶度 (%)	标准偏差 (%)
实例4a	36.7	0.92
实例4b	41.4	0.23
实例4c	44.8	0.25
实例4d	41.0	1.02
实例4e	46.6	0.36

[0385] 表16: 模具拉伸的非商业的挤出PLLA管(实例4a, 4b和4c)和模具拉伸的商业(Zeus)挤出PLLA管(实例4d和4e)所测得的结晶度。

[0386] 模具拉伸管与挤出管的比较

[0387] 将从示例4a至4e的模具拉伸管的物理性质与下述的物理性质进行比较:A)非商业的挤出PLLA管(比较例1);和B)商业(Zeus)的挤出PLLA管(比较例2)。比较例1的管具有0.575毫米的壁厚(外径:2.35毫米;ID1.2毫米),以及比较例2的管具有0.59毫米的壁厚(外径:2.38毫米;ID1.2毫米)。该结果总结于表17中。

[0388]

样品	UTS (兆帕)	拉伸模量 (兆帕)	断裂应变	挠曲模量 (兆帕)	环向强度 (兆帕)	结晶度 (%)
比较例 1	64.2	2929.0	0.12	3676.4	-	9.6
比较例 2	69.9	2949.4	0.12	3683.9	-	13.8
示例 4a	225.5	5155.4	0.37	4453.8	117.3	36.7
示例 4b	231.7	5242.9	0.45	4550.1	131.3	41.4
示例 4c	230.3	5324.5	0.31	3018.8	155.8	44.8
示例 4d	210.4	4833.1	0.29	5998.7	-	41.0
示例 4e	222.3	5019.8	0.27	3438.8	-	46.6

[0389] 表17: 挤出管(比较例1和2)和模具拉伸管(实例4a到4e)的物理性质的总结

[0390] 在拉伸模量上存在显著增加。在极限拉伸强度上发生最显著的变化,在模具拉伸后其增加了3-4倍。对于比较例1和2而言未测量环向强度。

[0391] 应当理解,并不意旨将本发明仅仅限制到上述示例,在不脱离所附权利要求的范围的情况下,其它实施例对于本领域内的那些技术人员而言是显而易见的。

[0392] 本发明的其它方面包括以下:

[0393] 方面

[0394] 方面1.用于在支架形成中使用的管的生产方法,所述方法包括:

[0395] 通过将其在心轴上和/或通过模具拉伸使得可取向的热塑性聚合物管在固相中变形,其中所述心轴具有头端和出口端,其中所述模具具有入口侧和出口侧,其中:

[0396] 拉伸机构将拉伸张力从心轴的所述出口端和/或模具的出口侧施加到管,所述张力不足以导致管的拉伸断裂但足以使得管变形,从而在心轴上和/或通过模具对在固相中对管进行拉伸以便诱导聚合物的单轴或双轴取向;以及

[0397] 从心轴的出口端和/或模具的出口侧收集变形后的管。

[0398] 方面2.根据方面1所述的方法,其中所述可取向的热塑性聚合物管处于高于热塑性聚合物玻璃化转变温度和低于所述热塑性聚合物的熔融温度的温度下。

[0399] 方面3.根据方面1或2所述的方法,其中所述管的所得壁厚在75到150微米之间。

[0400] 方面4.根据方面1到3中任一项所述的方法,其中聚合物管的本体横截面面积通过

在心轴上和/或通过模具拉伸所述管而减小。

[0401] 方面5.根据方面1至4中任一项所述的方法,其中所述可取向的热塑性聚合物管具有垂体部分,以及拉伸机构包括牵引器,所述牵引器包括将垂体部分夹紧在其中的夹紧机构。

[0402] 方面6.根据方面1至5中任一项所述的方法,其中热塑性聚合物管由聚合物熔体挤出而成。

[0403] 方面7.根据方面1至6中任一项所述的方法,其中热塑性聚合物管是生物可吸收性的。

[0404] 方面8.根据方面1至7中任一项所述的方法,其中热塑性聚合物是白蛋白,胶原蛋白,透明质酸和其衍生物,藻酸钠及其衍生物,壳聚糖及其衍生物,明胶,淀粉,纤维素聚合物,酪蛋白,葡聚糖以及它们的衍生物,多糖,纤维蛋白原,聚(戊内酯),聚二噁烷酮,和丙交酯和1,4-二噁烷-2-酮的共聚物,聚(羟基丁酸酯),聚(羟基戊酸酯),聚(羟基丁酸酯-共-羟基戊酸酯)共聚物,聚(烷基碳酸酯),聚(原酸酯),基于酪氨酸的聚碳酸酯和聚芳酯,聚(对苯二甲酸乙二醇酯),聚(酸酐),聚(酯-酰胺),聚磷腈,聚(氨基酸),聚L-乳酸(PLLA),聚-D,L-乳酸(PDLLA),聚乙醇酸(PGA),聚乳酸的共聚物,聚乙醇酸(PLGA),聚己内酯,聚(4-羟基丁酸酯)(P4HB),聚二噁烷酮,聚(三亚甲基碳酸酯),聚(羟基丁酸酯-羟基戊酸酯),聚原酸酯;聚(酯酰胺),聚(原酸酯),聚酐,聚(酸酐-共-酰亚胺),聚(富马酸丙二醇酯),伪聚(氨基酸),聚(氰基丙烯酸烷基酯),聚磷腈,和聚磷酸酯。

[0405] 方面9.根据方面8所述的方法,其中热塑性聚合物是聚(L-丙交酯),聚(D,L-丙交酯)或聚(乙交酯)。

[0406] 方面10.根据方面1至9中任一项所述的方法,其中心轴在其最宽位置处的直径为从0.01毫米到15毫米。

[0407] 方面11.根据方面9所述的方法,其中心轴的头端是锥形的和/或心轴的出口端是锥形的。

[0408] 方面12.根据方面9所述的方法,其中心轴是扩张的锥形心轴。

[0409] 方面13.根据方面11或12所述的方法,其中锥形倾角为从5度到60度,任选地,其中锥形的倾角为从20到40度。

[0410] 方面14.根据方面1至13中任一项所述的方法,其中模具的入口侧具有从0.4到8.0毫米的直径和/或所述模具的出口侧具有从1.0到15毫米的直径,任选地,其中模具的入口侧具有从2.0到4.0毫米的直径。

[0411] 方面15.根据方面1至14中任一项所述的方法,其中所述模具选自:锥形模具;会聚(减小)模具;发散(扩张)模具;和并行(整形)模具,任选地,其中所述模具是发散模具。

[0412] 方面16.根据方面1至15中任一项所述的方法,其中模具入口和/或出口的半角为从0到50度,任选地,其中所述半角为从20度到40度。

[0413] 方面17.根据方面10至16中任一项所述的方法,其中模具入口和/或出口的半角和锥形心轴的倾角的比率在从1:1到10:1的范围内,任选地在从1:1到5:1的范围内。

[0414] 方面18.根据方面1至17中任一项所述的方法,其中心轴和/或所述模具保持在可取向的热塑性聚合物管中所使用的聚合物的玻璃化转变温度和熔融温度之间的温度下。

[0415] 方面19.根据方面1至18中任一项所述的方法,其中拉伸速度为从0.00001到15000

毫米每分钟。

[0416] 方面20.根据方面1至19中任一项所述的方法,其中内侧环向拉伸比至少为1.5。

[0417] 方面21.根据方面1至20中任一项所述的方法,其中轴向拉伸比为从1.5:1到15:1。

[0418] 方面22.根据方面21所述的方法,其中轴向拉伸比为从2.5:1到4:1。

[0419] 方面23.根据方面1至22中任一项所述的方法,其中轴向拉伸比与内侧环向拉伸比的比率在0.5:1到10:1的范围内。

[0420] 方面24.根据方面1至23中任一项所述的方法,还包括在变形步骤之前将热塑性聚合物管从上游挤出机挤出的步骤。

[0421] 方面25.根据方面1至24中任一项所述的方法,其中还包括将热塑性聚合物管预先加热到在聚合物的玻璃化转变温度和熔融温度之间的温度的步骤,其中所述管在变形之前在所述温度下持续1到60分钟。

[0422] 方面26.根据方面25所述的方法,其中在所述温度持续1到10分钟。

[0423] 方面27.根据方面1至26中任一项所述的方法,其中可取向的热塑性聚合物管在与模具和/或心轴接触时或紧接所述管在心轴上和/或通过模具拉伸之后开始冷却。

[0424] 方面28.根据方面1至27中任一项所述的方法,其中所述方法包括使用模具和心轴两者。

[0425] 方面29.根据方面1至28中任一项所述的方法,其中所生产的管的结晶度为从5%到90%,任选地为从30%到70%。

[0426] 方面30.根据方面1至29中任一项所述的方法,其中所述方法是连续的。

[0427] 方面31.根据方面1至30中任一项所述的方法,其中适于在所述方法中使用的所述可取向的热塑性聚合物管具有从0.5毫米到4.0毫米的内径,以及从0.9毫米到15毫米的外径。

[0428] 方面32.根据方面1至31中任一项所述的方法,其中适于在所述方法中使用的所述可取向的热塑性聚合物管具有0.1毫米到1.0毫米的壁厚。

[0429] 方面33.根据方面2至32中任一项所述的方法,其中温度为从约75°C到约95°C,任选地,其中温度为约85°C。

[0430] 方面34.根据方面1至33中任一项所述的方法,还包括从经受所述方面工艺的管来制备支架。

[0431] 方面35.适于在支架内使用的管,所述管包括聚合物材料,所述管具有从75微米到150微米的壁厚,任选地,其中所述管具有从2500到6000兆帕的拉伸模量,以及从90到600兆帕的拉伸屈服强度。

[0432] 方面36.根据方面35所述的管,其中聚合物材料是生物可吸收性的,并且分解产物是生物相容性的。

[0433] 方面37.根据方面35或方面36所述的管,其中聚合物材料在管的轴向和径向方向上取向。

[0434] 方面38.根据方面37所述的管,其中所述管通过用心轴和/或模具的模具拉伸而经受取向。

[0435] 方面39.根据方面35到38中任一项所述的管,其中极限拉伸强度为从120到800兆帕。

[0436] 方面40.根据方面35到39中任一项所述的管,其中所述管具有从0.5到4.0毫米的内径,以及从1.5毫米到15毫米的外径。

[0437] 方面41.根据方面35到40中任一项所述的管,其中壁厚为100微米。

[0438] 方面42.根据方面35至41中任一项所述的管,其中聚合物材料是:白蛋白,胶原蛋白,透明质酸和其衍生物,藻酸钠及其衍生物,壳聚糖及其衍生物,明胶,淀粉,纤维素聚合物,酪蛋白,葡聚糖以及它们的衍生物,多糖,纤维蛋白原,聚(戊内酯),聚二噁烷酮和丙交酯;丙交酯和1,4-二噁烷-2-酮的共聚物,聚(羟基丁酸酯),聚(羟基戊酸酯),聚(羟基丁酸酯-共-羟基戊酸酯)共聚物,聚(烷基碳酸酯),聚(原酸酯),基于酪氨酸的聚碳酸酯和聚芳酯,聚(对苯二甲酸乙二醇酯),聚(酸酐),聚(酯-酰胺),聚磷腈,聚(氨基酸),聚L-乳酸(PLLA),聚-D,L-乳酸(PDLLA),聚乙醇酸(PGA),聚乳酸的共聚物,聚乙醇酸(PLGA),聚己内酯,聚(4-羟基丁酸酯)(P4HB),聚二噁烷酮,聚(三亚甲基碳酸酯),聚(羟基丁酸酯-羟基戊酸酯),聚原酸酯;聚(酯酰胺),聚(原酸酯),聚酐,聚(酸酐-共-酰亚胺),聚(富马酸丙二醇酯),伪聚(氨基酸),聚(氰基丙烯酸烷基酯),聚磷腈,和聚磷酸酯。

[0439] 方面43.根据方面42所述的管,其中聚合物材料是聚(L-丙交酯),聚(D,L-丙交酯)或聚(乙交酯),或它们的共聚物和/或共混物。

[0440] 方面44.根据方面43所述的管,其中聚合物材料是聚(L-丙交酯)。

[0441] 方面45.根据方面35到44中任一项所述的管,其中聚合物材料具有从5到90%的结晶度,优选为从30到70%。

[0442] 方面46.通过方面1到33中任一项所述的方法生产的管。

[0443] 方面47.根据方面46所述的管,其中管如按照方面35到45中任一项所述那样进行限定。

[0444] 方面48.从方面35到47中任一项所述的管形成的支架,任选地,其中所述支架是血管支架,输尿管支架,尿道支架,十二指肠支架,结肠支架或胆道支架。

[0445] 方面49.根据方面48所述的支架,其中所述支架是冠状动脉支架或外周、心胸和神经血管支架,优选地,其中支架是可扩张的。

[0446] 方面50.根据方面48或方面49所述的支架,其中所述支架经受表面侵蚀过程。

[0447] 方面51.根据方面48到50中任一项所述的支架,其中当对于冠状动脉支架而言扩张时,支架的内径为从0.5到4.5毫米,或当对于周围血管支架而言扩张时支架的内径为在2.0到10.0毫米之间。

[0448] 方面52.根据方面48到51中任一项所述的支架,其中支架在植入到生物体内之后的6个月到36个月的时间段内生物降解。

[0449] 方面53.根据方面48到52中任一项所述的支架,能够承受在5到20巴之间的扩张压力。

[0450] 方面54.根据方面48到53中任一项所述的支架,还包括不透射线的标记物。

[0451] 方面55.根据方面54所述的支架,其中不透射线的标记物选自于以下的一种或多种:铂,钽,钨,碳酸钡,氧化铋,硫酸钡,甲泛葡胺(metrazimide),碘帕醇,碘海醇,碘普胺,碘比醇,碘美普尔,碘喷托,碘佛醇,碘昔兰,碘克沙醇,碘曲仑,醋碘苯酸衍生物,泛影酸衍生物,碘-嘧啶并-嘧啶衍生物,碘茶碱衍生物,碘钛酸衍生物,碘羟钛酸衍生物,甲泛影酸衍生物,碘达酸,亲脂性(lipophilic)制剂,胆影酸和碘甘卡(ioglycamic)酸或通过添加呈现

声学界面的微球或气泡。

[0452] 方面56.根据方面48到55中任一项所述的支架,还包括生物活性剂。

[0453] 方面57.根据方面56所述的支架,其中所述生物活性剂选自于一种抗增殖剂,抗凝血剂,血管扩张药,消炎药,细胞毒性剂,抗生素和放射性试剂或其用于局部放射治疗的靶向物。

[0454] 方面58.根据方面48到57中任一项所述的支架,还包括酸清除剂,任选地,其中所述酸清除剂是莫派达醇或其衍生物。

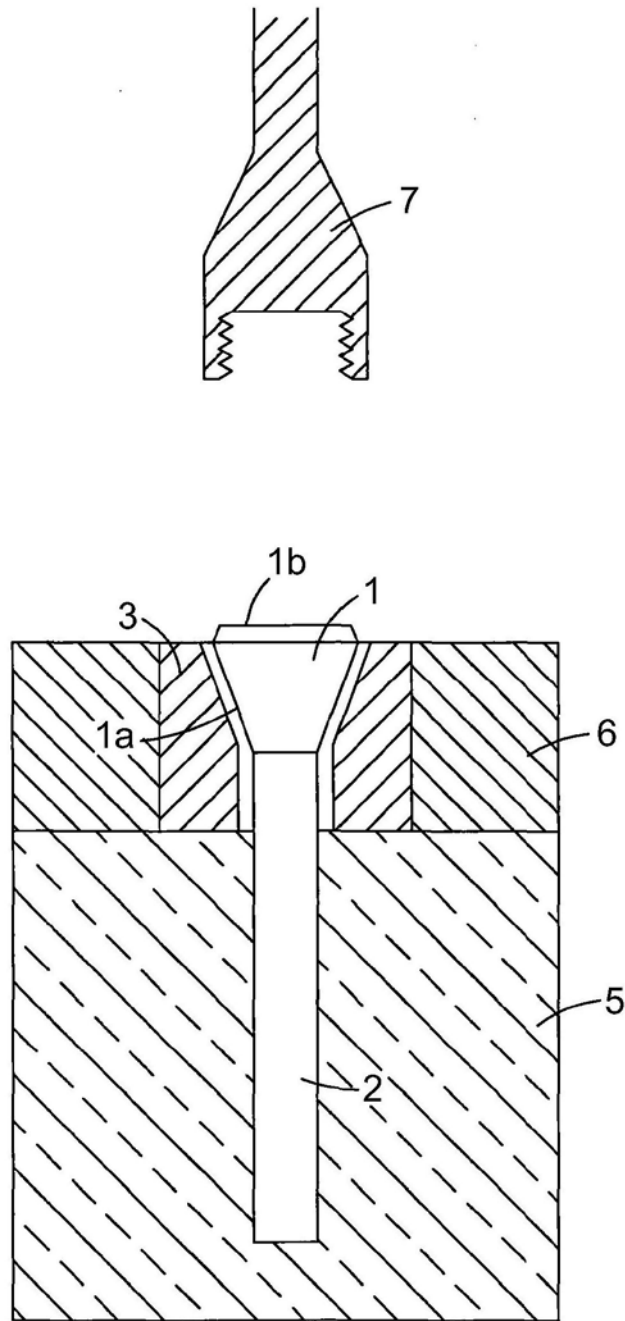


图1

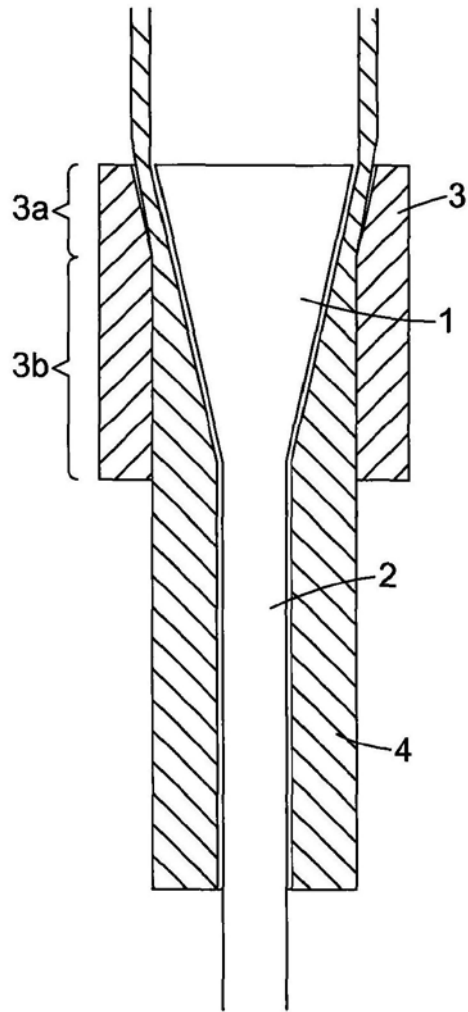


图2a

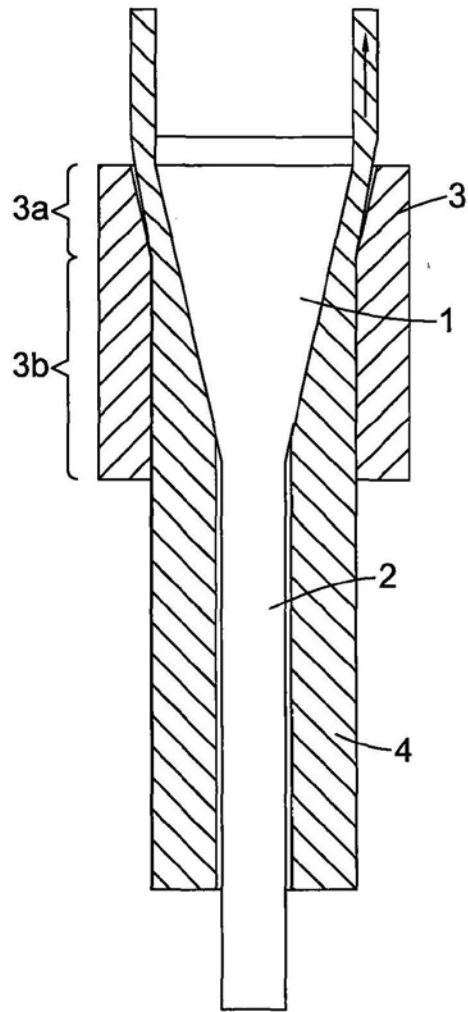


图2b

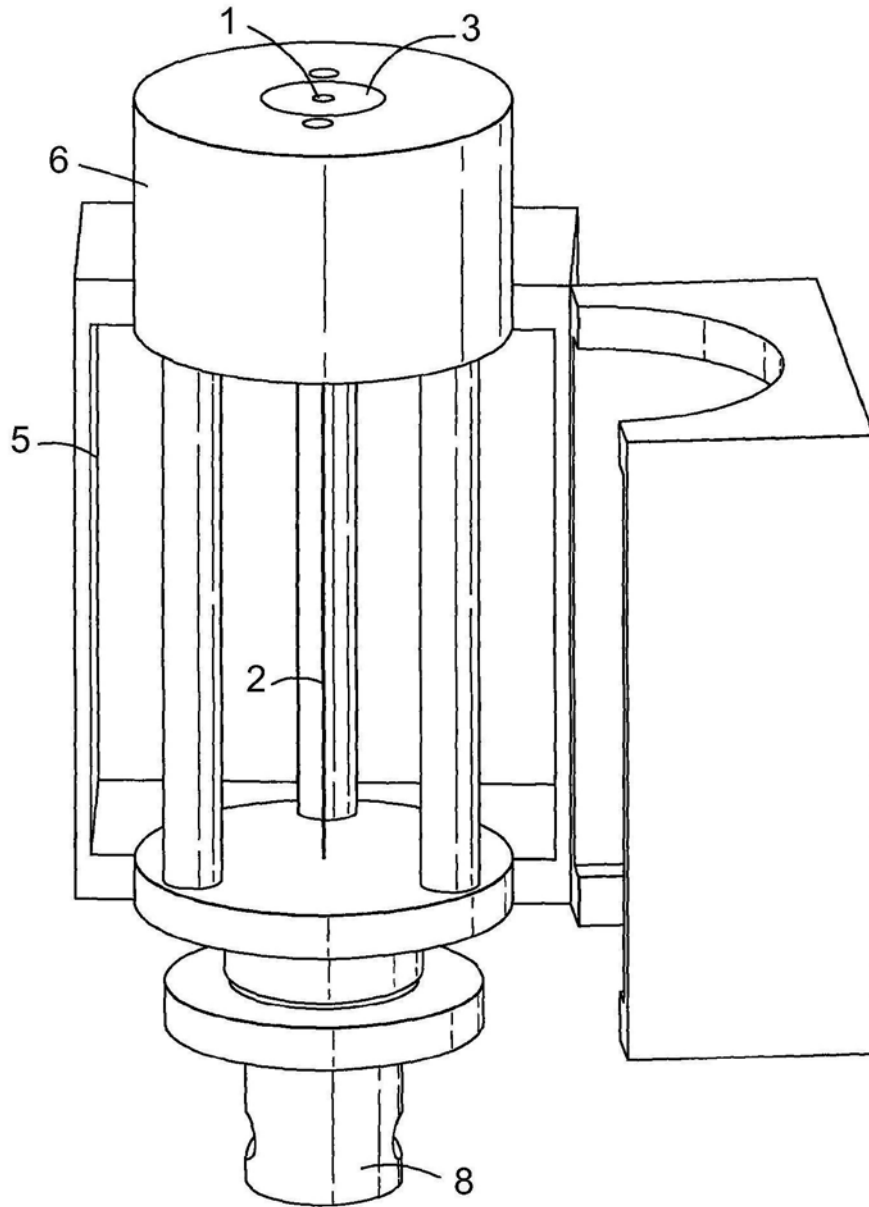


图3

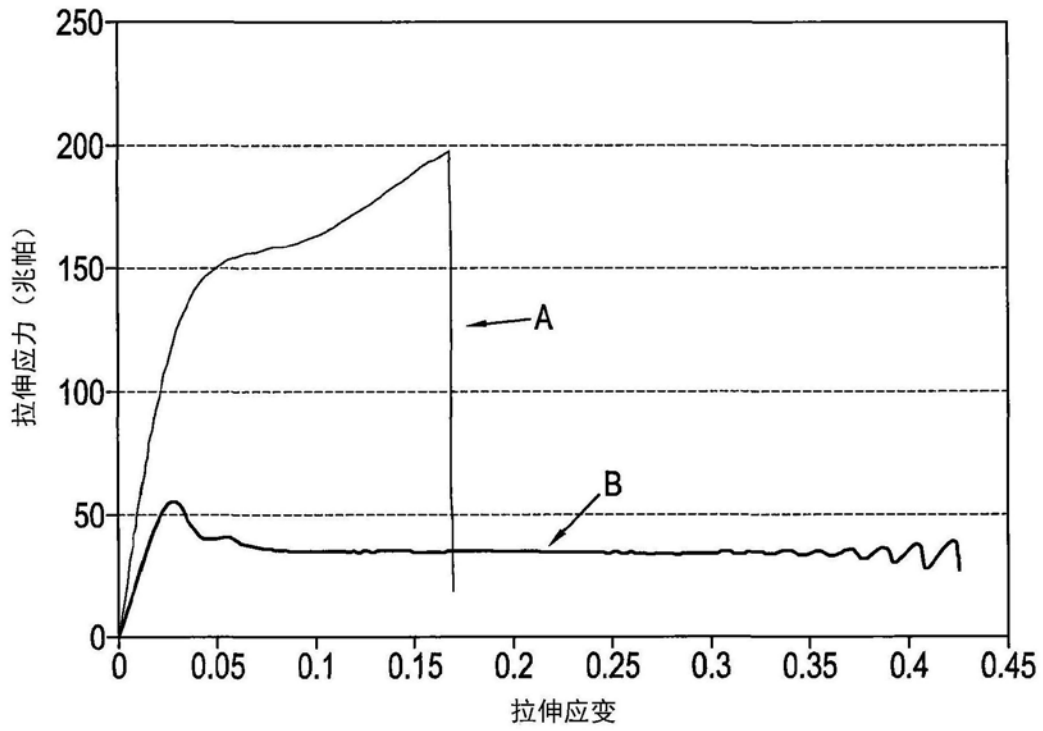


图4

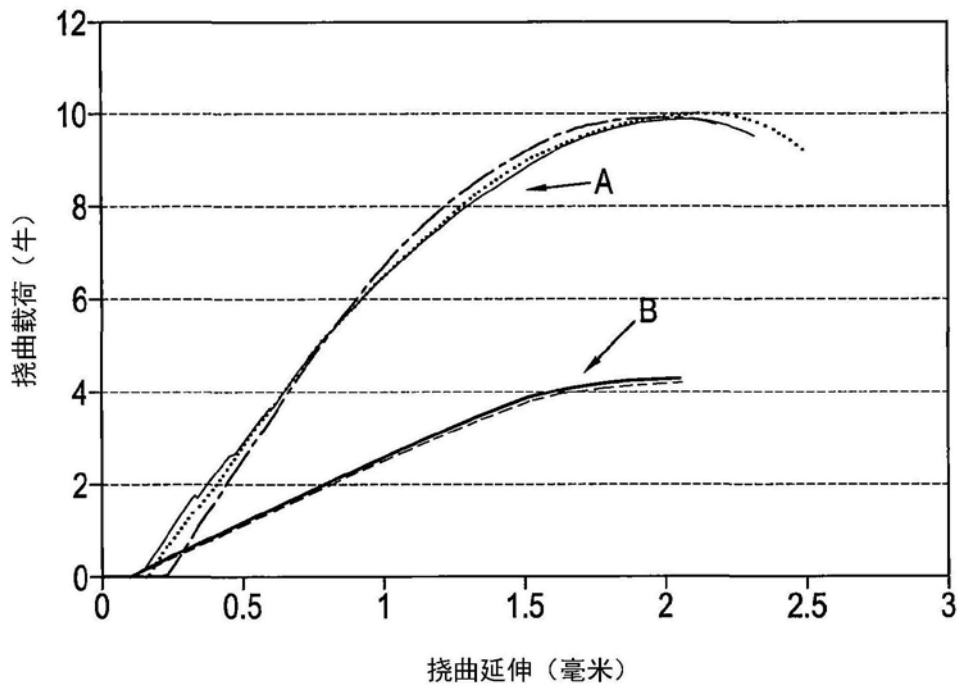


图5

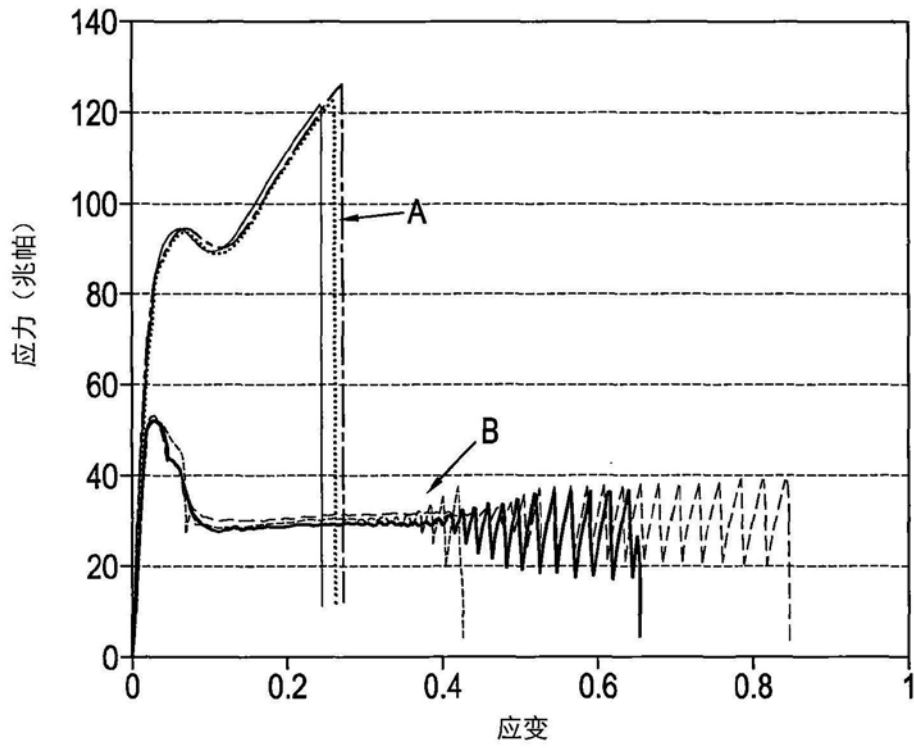


图6

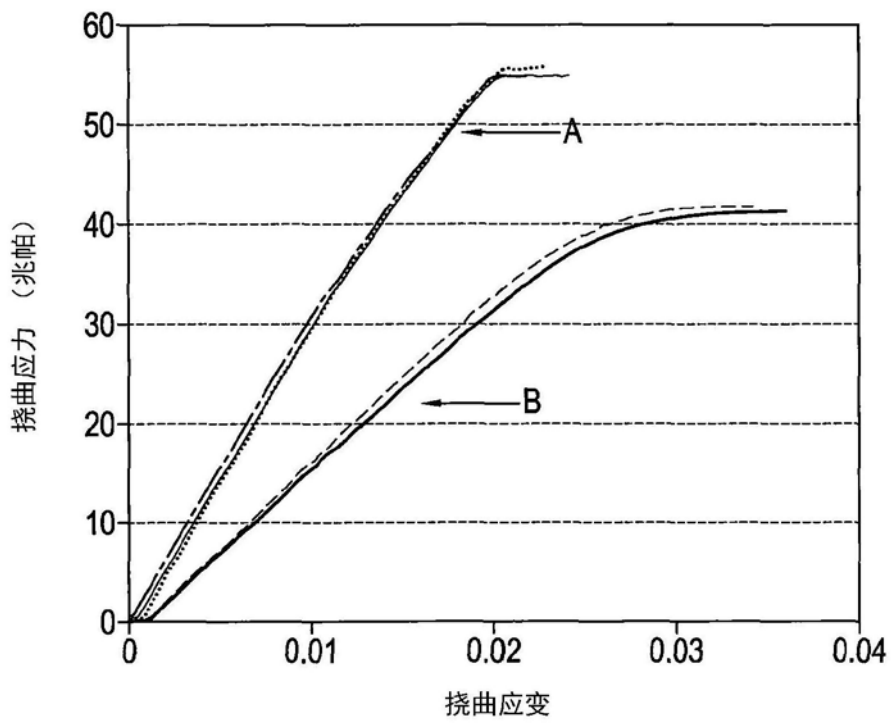


图7

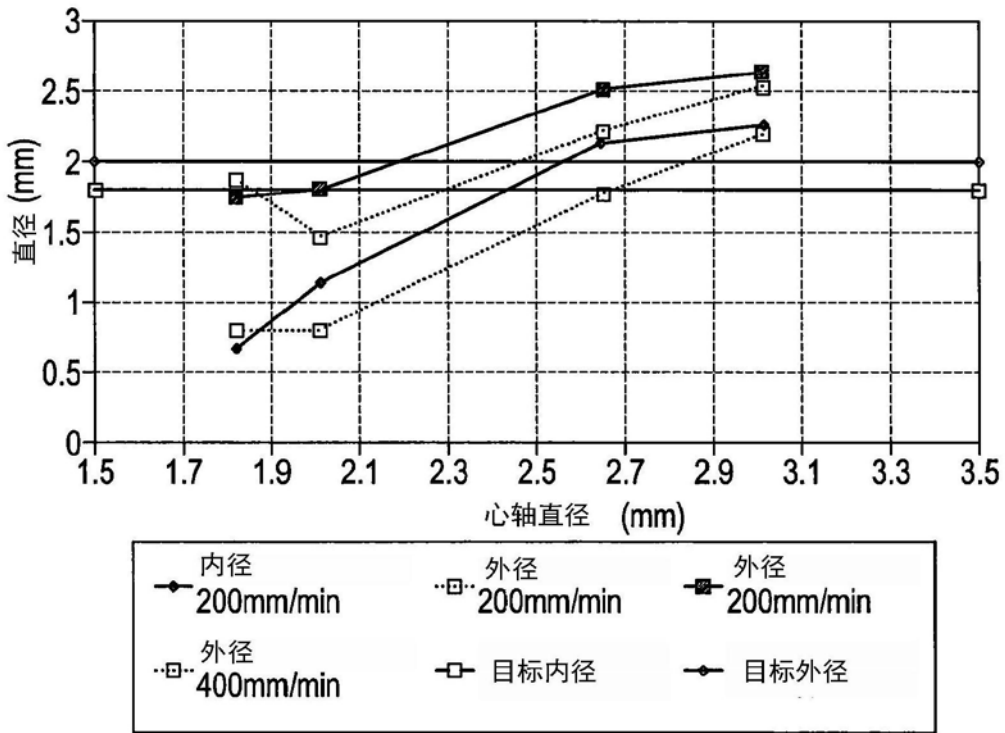


图8

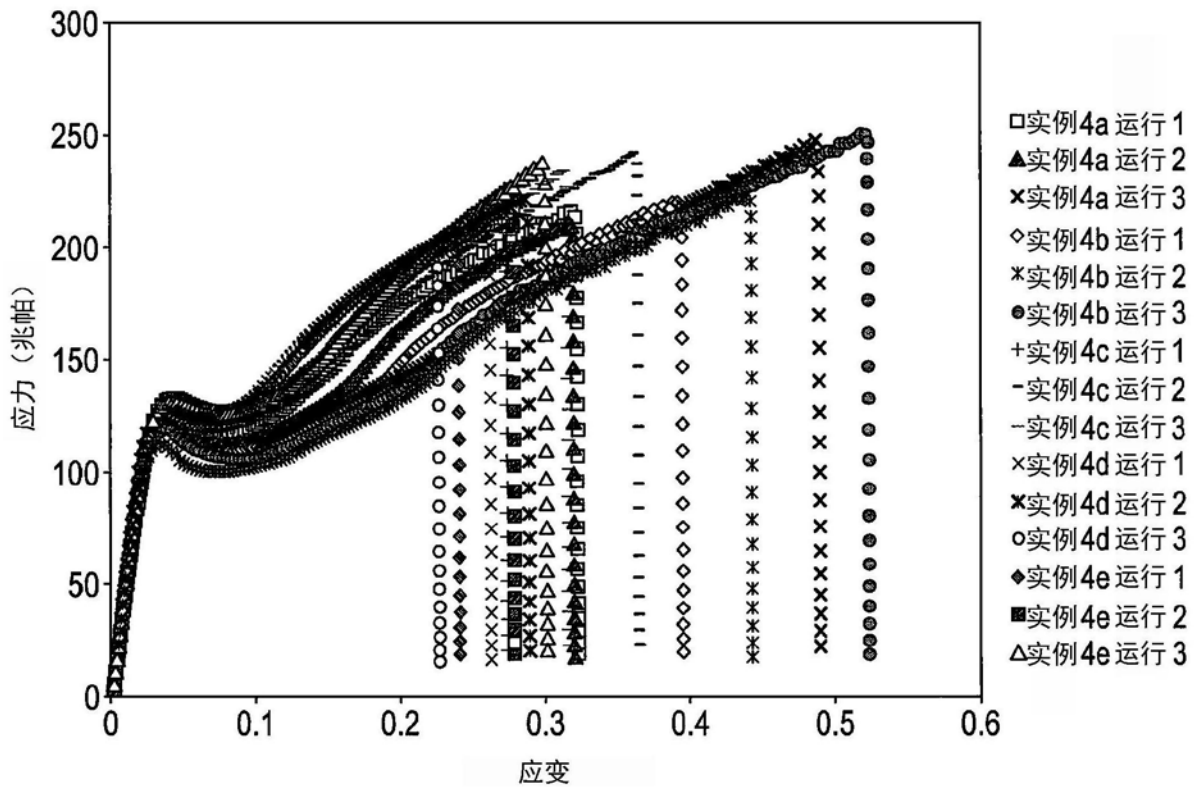


图9

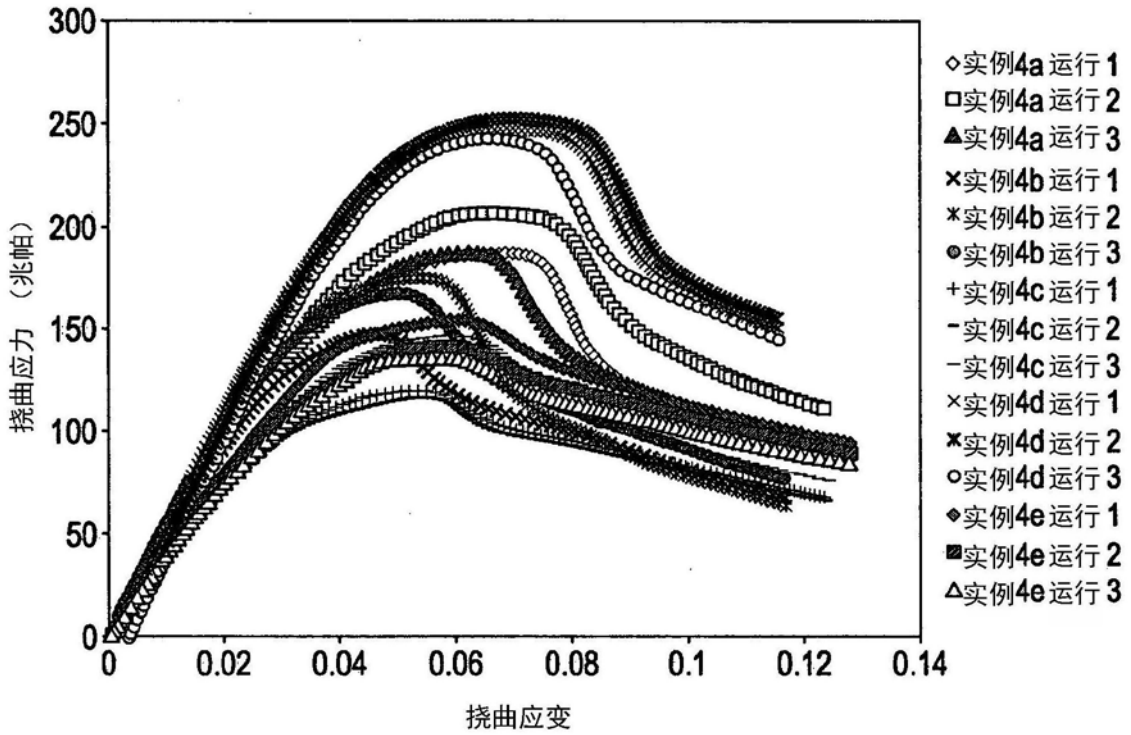


图10

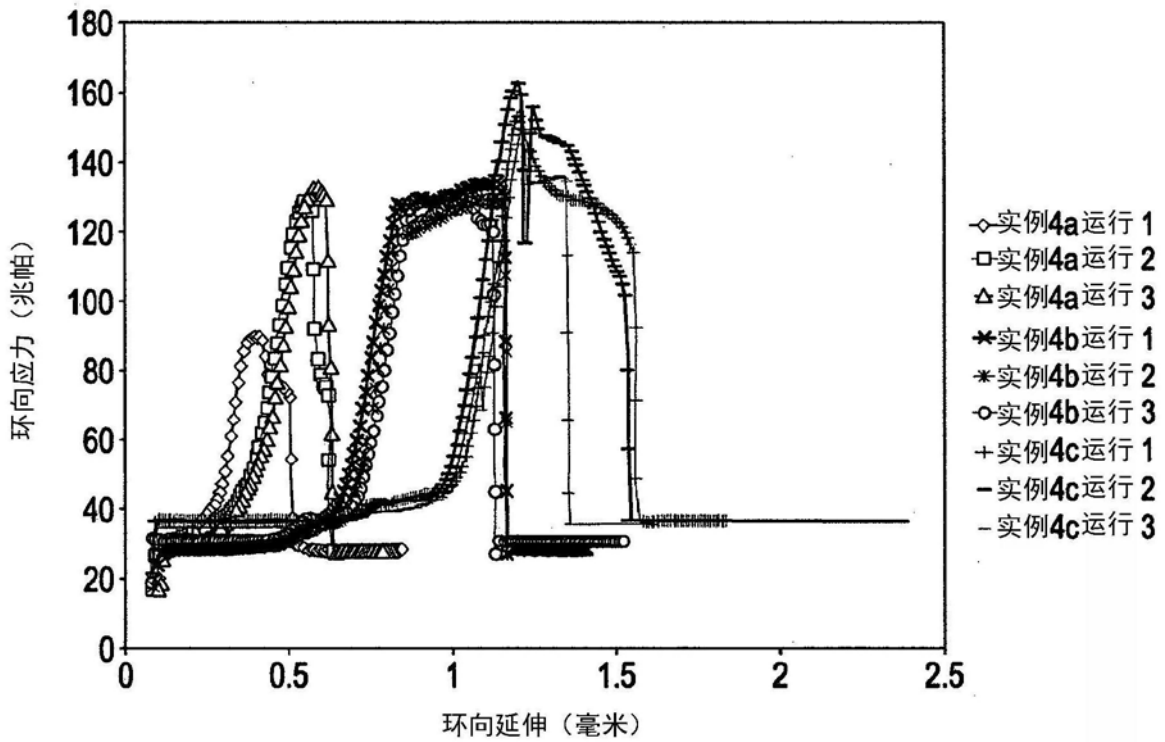


图11