



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105025945 B

(45)授权公告日 2017.07.28

(21)申请号 201380074437.3

马尼什·加达

(22)申请日 2013.12.18

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105025945 A

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(43)申请公布日 2015.11.04

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据  
13/802,098 2013.03.13 US

A61L 31/14(2006.01)

A61L 31/16(2006.01)

A61L 31/04(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.09.09

(56)对比文件

US 2008147165 A1,2008.06.19,

US 2003208259 A1,2003.11.06,

CN 101374475 A,2009.02.25,

CN 101522754 A,2009.09.02,

CN 101636187 A,2010.01.27,

WO 0200092 A2,2002.01.03,

CN 102740806 A,2012.10.17,

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2013/076302 2013.12.18

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/158261 EN 2014.10.02

审查员 郭翔

(73)专利权人 艾博特心血管系统公司  
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 王云兵 詹姆斯·奥伯豪泽尔

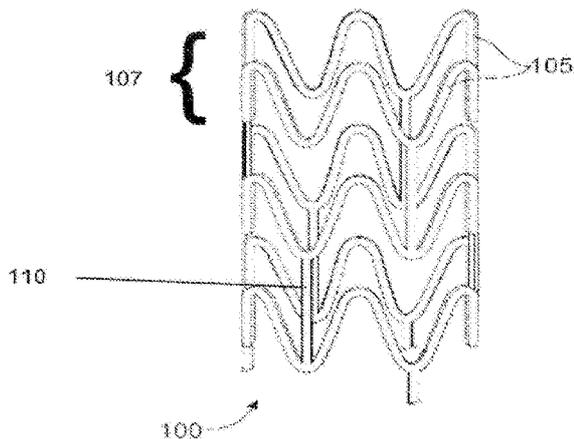
权利要求书2页 说明书13页 附图1页

(54)发明名称

用于外周动脉疾病的药物递送装置

(57)摘要

公开了由生物可吸收聚合物构成的可植入身体外周血管内的医疗装置。所述装置具有高断裂抗性,非常柔韧,并且当经历压溃力、轴向力或扭转力时具有高压溃恢复性。



1. 可植入身体外周血管内的医疗装置,其包含:

由聚合物配料形成的圆柱形径向可扩张主体,所述聚合物配料包含大于所述主体的60wt%的生物可吸收弹性材料和小于所述主体的40wt%的生物可吸收刚性材料,所述刚性材料形成分散在整个弹性材料基质中的刚性域,和

抗再狭窄药物,其与所述主体缔合用于在所述医疗装置植入外周血管后递送至所述血管,

其中所述弹性材料具有 $<25^{\circ}\text{C}$ 的玻璃化转变温度( $T_g$ )且刚性材料具有大于 $37^{\circ}\text{C}$ 的 $T_g$ ,

其中所述弹性材料包含选自聚(4-羟基丁酸酯)(P4HB)、聚己内酯(PCL)、聚(碳酸丙二酯)(PTMC)、聚(琥珀酸丁二酯)(PBS)和聚(对二氧环己酮)(PDO)的弹性聚合物或链段,并且

其中所述主体被配置成在所述外周血管内与血管壁相接触地由卷曲状态扩张至扩张状态。

2. 权利要求1所述的装置,其中所述刚性材料包含选自聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚乙交酯(PGA)和聚(L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)的刚性聚合物或链段。

3. 权利要求1所述的装置,其中所述聚合物配料是作为所述弹性材料的弹性聚合物以及包含作为所述刚性材料的刚性聚合物链段和弹性聚合物链段的嵌段或无规共聚物的聚合物共混物,其中所述共混物的弹性聚合物包含PCL、PTMC、PDO或P4HB,所述共聚物的刚性聚合物链段包含PLLA或PGA,并且所述共聚物的弹性聚合物链段包含PCL、PTMC、PDO或P4HB。

4. 权利要求1所述的装置,其中所述聚合物配料是作为所述弹性材料的弹性聚合物、作为所述刚性材料的刚性聚合物和小于所述主体5wt%的嵌段共聚物的聚合物共混物,所述嵌段共聚物包含分别对应于所述弹性聚合物和所述刚性聚合物的弹性聚合物链段和刚性聚合物链段,所述嵌段共聚物作为所述弹性聚合物与所述刚性聚合物之间的增容剂,其中所述弹性聚合物包含PCL、PTMC、PDO或P4HB,所述共聚物的刚性聚合物链段包含PLLA或PGA。

5. 权利要求1所述的装置,其中所述聚合物配料是包含作为所述弹性材料之弹性聚合物链段与刚性聚合物链段的弹性嵌段或无规共聚物以及作为所述刚性材料的刚性聚合物的聚合物共混物,其中所述共聚物的弹性聚合物链段包含PCL、PTMC、PDO或P4HB,所述共聚物的刚性聚合物链段包含PLLA或PGA,并且所述刚性聚合物包含PLLA或PGA。

6. 权利要求1所述的装置,其中所述聚合物配料是包含作为所述弹性材料的弹性聚合物链段和作为所述刚性材料的刚性聚合物链段的嵌段共聚物,其中所述共聚物的弹性聚合物链段包含PCL、PTMC、PDO或P4HB,并且所述共聚物的刚性聚合物链段包含PLLA或PGA。

7. 权利要求1所述的装置,其中所述弹性材料具有大于50%的断裂伸长率和小于1GPa的弹性模量。

8. 权利要求1所述的装置,其中所述刚性材料具有小于5%的断裂伸长率和大于3GPa的弹性模量。

9. 权利要求1所述的装置,其中所述装置的径向强度是10至150mm Hg。

10. 权利要求1所述的装置,其中所述装置的压溃恢复性使得装置在被压溃至压溃前直径的至少50%之后达到其直径的大于80%或90%。

11. 权利要求1所述的装置,其中所述装置在扩张状态具有7至9mm的扩张直径。

12. 权利要求1所述的装置,其中当所述装置通过球囊扩张至扩张直径时,装置塑性形变。

13. 权利要求1所述的装置,其中当所述装置扩张至扩张直径装置时,所述装置自扩张并且弹性形变。

14. 权利要求1所述的装置,其中所述抗再狭窄药物包含抗增殖药物、抗炎药物或这两者。

15. 权利要求1所述的装置,其中所述装置在扩张状态下的径向强度至多为用于使所述装置与血管壁保持接触的径向压力。

16. 权利要求1所述的装置,其中所述聚合物配料中的所述弹性材料为交联弹性材料。

17. 权利要求16所述的装置,其中所述交联弹性材料包含PCL、PTMC、PDO或P4HB。

18. 权利要求16所述的装置,其中所述聚合物配料是交联嵌段或无规共聚物,所述共聚物包含弹性聚合物链段和刚性聚合物链段,其中所述弹性聚合物链段包含PCL、PTMC、PDO或P4HB,并且所述刚性聚合物链段包含PLLA或PGA。

19. 权利要求16所述的装置,其中所述装置在扩张状态下的径向强度至多为用于使所述装置与血管壁保持接触的径向压力。

## 用于外周动脉疾病的药物递送装置

### 技术领域

[0001] 本发明涉及聚合物医疗装置,特别是生物可吸收的支架或支架骨架。

### 背景技术

[0002] 本发明涉及适于植入身体管腔的径向可扩张内置假体。“内置假体”对应于放置在身体内部的人造装置。“管腔”是指管状器官(例如血管)的腔。支架是这种内置假体的一个实例。支架一般为圆柱形装置,其功能是保持一段血管或其他解剖学管腔(如泌尿道和胆管)敞开以及有时使其扩张。支架经常被用于治疗血管中的动脉粥样硬化性狭窄。“狭窄”是指身体的通道或孔口(orifice)变窄或缩窄。在这种治疗中,支架在血管系统中的血管成形术(angioplasty)之后加固身体的血管并防止再狭窄。“再狭窄”是指经明显成功地治疗(例如通过球囊血管成形术(balloon angioplasty)、支架术(stenting)或瓣膜成形术(valvuloplasty))之后在血管或心脏瓣膜中再次发生的狭窄。

[0003] 支架通常由骨架(scaffold或scaffolding)构成,所述骨架包括由卷曲成圆柱形的材料的线(wire)、管(tube)或片(sheet)形成的相互连接的结构元件或支柱(strut)的式样(pattern)或网络(network)。由于其物理地保持通道的壁敞开并且(如果期望)使其扩张,骨架因此而得名。通常,支架能够被压缩或卷曲在导管(catheter)上,从而可以将所述支架递送至治疗部位并且在治疗部位展开(deploy)。

[0004] 递送包括利用导管将支架通过小的管腔插入,并且将其运送到治疗部位。展开包括当支架位于期望位置时将其扩张成较大的直径。相比于球囊血管成形术,利用支架的机械介入降低了再狭窄率。然而,再狭窄仍然是一个显著的问题。当再狭窄在含支架段发生时,其治疗可以是挑战性的,因为临床选择比仅用球囊治疗的那些病变更有限。

[0005] 支架不仅用于机械介入,而且还作为用于提供生物治疗的载体。生物治疗使用含药支架以局部施用治疗物质。含药支架可以通过用包含活性或生物活性剂或者药物的聚合物载体涂覆金属或聚合物骨架的表面来制造。聚合物骨架也可以作为活性剂或药物的载体。活性剂或药物还可以在不被纳入聚合物载体的情况下被包含在支架上。

[0006] 支架一般被制成为承受施加在骨架上的结构载荷,即径向压缩力,因为其支持血管。因此,支架必须具有足够的径向强度。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和径向刚度。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或压力,其如果被超出会产生导致支架的直径不回到其空载直径的屈服应力情形,即出现不可恢复的支架形变。参见T.W.Duerig等,Min Invas Ther&Allied Technol 2000:9(3/4)235-246。刚度是装置对施加载荷的弹性响应的量度,因此将反映支架抵抗由于血管回缩和其他机械事件产生的直径损失的有效性。管状装置(例如支架)的径向刚度可以被定义为每单位长度(的装置)弹性地改变其直径所需要的箍缩力(hoop force)。径向刚度的倒数可以被称为柔量(compliance)。参见T.W.Duerig等,Min Invas Ther&Allied Technol 2000:9(3/4)235-246。

[0007] 当径向屈服强度被超过时,支架预计屈服更严重,并且仅需要最小的力来导致重

大形变。径向强度通过施加压缩载荷至平板之间的支架或通过施加内向径向载荷至支架来测量。

[0008] 一旦扩张,该支架必须在整个使用寿命中充分保持其尺寸和形状,尽管各种力可能来压迫它,包括由跳动的心脏引起的循环载荷。例如,径向力可能趋于导致支架向内回缩。此外,该支架必须具有足够的柔韧性,以允许卷曲、扩张和循环载荷。

[0009] 一些利用支架的治疗仅在一段有限的时间内需要其存在。一旦治疗(其可以包括结构组织支持和/或药物递送)完成,可以期望支架被移除或从治疗位置消失。一种使支架消失的方式可以是由通过暴露于身体内的条件而侵蚀或分解的材料制造全部或部分支架。由生物可降解、生物可吸收(bioabsorbable)、生物可吸收(bioresorbable)和/或生物可蚀性的材料(例如生物可吸收聚合物)制造的支架可以设计为仅在对它们的临床需要结束之后才完全侵蚀。

[0010] 在下肢经皮治疗外周血管疾病在目前的技术下是挑战。长期的结果是次优的,因为血管和植入物的不断运动(作为每日生活情形的一部分)引起慢性损伤。为降低慢性损伤,可以使用用于股浅动脉(superficial femoral artery,SFA)和/或腘动脉的生物可吸收骨架,使得骨架在其导致任何显著长期损害之前消失。然而,对于即将暴露于远端股动脉和潜在地腘动脉的股动脉骨架(尤其是较长长度的骨架(4-25cm)的开发的挑战之一是疲劳运动的存在,其在预计生物吸收时间之前(尤其是当植入股浅动脉时)可以导致慢性回缩和支柱断裂(尤其是在股浅动脉中)。

[0011] 在SFA和/或腘动脉中的骨架经历多种非脉动的力,例如径向压缩、扭转、弯曲和轴向伸展和压缩。这些力对骨架的机械性能有高要求,并且可以使骨架比要求较低的解剖结构更容易断裂。用于外周血管(例如SFA)的支架或骨架需要高度的压溃恢复性(crush recovery)。术语“压溃恢复性”用于描述骨架如何从箍缩或压溃载荷恢复,而术语“压溃抗性”用于描述引起骨架永久形变所需的力。据信对于SFA治疗的支架的要求是径向强度足够高,以将血管保持在扩张直径。将这种高径向强度、高压溃恢复性和高断裂抗性相组合的支架是很大的挑战。

[0012] 血管介入的有利结果是在介入点长期保持健康的血管直径。因此,对于SFA和/或腘动脉治疗的重要目标是开发实现该目标的具有高压溃恢复性和高断裂抗性的生物可吸收支架。

[0013] 通过引用并入

[0014] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请通过引用并入本文,其程度如同每个单独出版物、专利或专利申请具体且单独地指明通过引用并入,并且如同在本文中完整地(包括任何附图)列出每个所述单独出版物、专利或专利申请。

[0015] 发明概述

[0016] 本发明的一些实施方案包括可植入身体外周血管内的医疗装置,其包含由聚合物配料(polymer formulation)形成的圆柱形径向可扩张主体和抗再狭窄药物,所述聚合物配料包含大于主体的60wt%的生物可吸收弹性材料和小于主体的40wt%的生物可吸收刚性材料,所述刚性材料形成分散在整个弹性材料基质中的刚性域(rigid domain),所述抗再狭窄药物与主体缔合,用于在医疗装置植入外周血管后递送至血管,其中弹性材料具有<25°C的玻璃化转变温度(glass transition temperature,Tg)且刚性聚合物或链段具有

大于37℃的Tg,并且其中主体被配置成在外周血管内与血管壁相接触地由卷曲状态扩张至扩张状态。

[0017] 本发明的一些实施方案包括可植入身体外周血管内的医疗装置,其包含由聚合物配料形成的圆柱形径向可扩张主体和抗再狭窄药物,所述聚合物配料包含交联弹性材料,所述抗再狭窄药物与主体缔合,用于在医疗装置植入外周血管后递送至血管,其中弹性材料具有<25℃的玻璃化转变温度(Tg)且刚性聚合物或链段具有大于37℃的Tg,并且其中主体被配置成在外周血管内与血管壁相接触地由卷曲状态扩张至扩张状态。

[0018] 附图简述

[0019] 图1绘出示例性骨架的视图。

[0020] 发明详述

[0021] 在许多使用支架的治疗应用(例如冠状动脉介入术)中,支架扩张血管的变窄部分并且使其保持敞开。为了实现这一点,支架必须在扩张状态下具有足够高并且可持续地保持被扩张的血管尺寸数周或数月时间的径向强度。这一般需要高强度的刚性材料。在生物可吸收聚合物支架的情况下,硬性和刚性的生物可吸收聚合物已被提出并用于冠状动脉介入术的支架中。这种聚合物在人体内的生理条件下是硬性或刚性的。这些聚合物往往是半结晶聚合物,其具有足够高于人体温度(约37℃)使得聚合物在这些条件下是硬性或刚性的玻璃化转变温度(Tg)。聚(L-丙交酯)(PLLA)是此类在人体温度下保持硬性和刚性的材料的实例,其有利于支架将管腔保持在展开直径或接近展开直径的能力。

[0022] 但是此类聚合物可能具有在脆性断裂机制下失效的倾向,使得断裂在相对低的应变下发生,意味着其具有相对低的断裂伸长率。因此,由这种高强度刚性聚合物制成的支架如果反复经历足够高的应变可能容易断裂。对于冠状动脉的应用,由于小的血管循环形变,断裂的风险可能少有或没有问题。

[0023] 然而对于外周应用,由于腿的不断运动,对装置的柔性或断裂抗性和压溃恢复性的要求比对其刚度的要求高得多。特别地,在大幅度的形变下保持长期的结构完整性并且消除疲劳断裂的可能性的能力变得比保持急性径向强度和径向刚度更重要。

[0024] 药物-递送支架的替代方案是抗再狭窄药物涂覆的球囊(drug coated balloon, DCB)。DCB试图解决在利用无药物球囊的常规血管成形术之后被拉伸动脉壁的弹性回缩。动脉壁的回缩可以消除大部分的球囊血管成形术完成的工作,其导致再狭窄,被治疗动脉的重新堵塞。在DCB治疗中,包含药物的涂层在球囊外部形成。当球囊在血管内的目标部位膨胀并且球囊壁接触血管壁时,药物被释放至血管壁。在实践中,大多数药物在球囊膨胀期间(其可以是数秒至数分钟)从球囊表面释放。与血管成形术类似,然后移除球囊,使被治疗血管壁不再有机械支持。

[0025] 最近的临床研究表明,利用药物涂覆球囊(DCB)的血管介入术对于外周血管疾病的治疗可以是有效的。特别地,患者的SFA使用了紫杉醇涂覆的球囊治疗。Micari A, et al. J Am Coil Cardiol Intv. 2012;5:331-338。在1年的治疗后,仍然存在大于70%的管腔通畅率。尽管由DCB提供短时间的药物释放并且在球囊介入术之后缺乏血管支持,仍实现了这一点。可以由该研究得出的假设是,通过在DCB被移除并且留在该部位的剩余药物被释放之后的长期药物释放,可以进一步改进该结果。

[0026] 基于DCB的成功和期望消除装置对高强度刚性支架的断裂的敏感性,本发明人提

出具有较长时间的药物释放,具有良好的柔韧性、良好的压溃恢复性和高疲劳断裂抗性的可植入生物可吸收装置。然而所提出的装置不一定具有足够的径向强度以防止直径变化,如市售药物洗脱支架。所提出的装置可具有足够的径向强度以提供有限的管腔支持。

[0027] 本发明的一些实施方案是用于植入外周血管(例如SFA)的圆柱形、径向可扩张装置,其并入用于治疗再狭窄的一种或更多种药物。该装置具有高断裂抗性、低径向刚度和高压溃恢复性。该装置还可以具有非常低的径向强度。药物可包括抗增殖药物、抗炎药物和本文所公开的其他药物。

[0028] 在一些实施方案中,所述装置还可以具有相对低的径向强度,其不足以对血管壁提供机械支持。例如,如果血管壁在植入后具有向内移动的趋势,则该装置可能没有足够的向外的力以防止向内运动。在这样的情况下,血管的向内压力超过了装置的径向强度,并且装置显示出不可恢复的向内径向形变。在某些实施方案中,由装置施加的向外的力可以仅足以保持其与血管壁接触的位置。因此,在这样的一些实施方案中,装置充当在血管壁上的弹性衬里,用于提供对血管壁的持续药物递送。

[0029] 在另一些实施方案中,该装置可以具有足够高以提供对血管壁的一定机械支持的径向强度。在这种情况下,装置可以防止或降低血管壁向内运动的程度,因为径向强度超过了血管壁的向内力或压力。

[0030] 然而,由于装置的径向刚度相对低,即使当装置的径向强度比血管壁的向内压力更高时,血管壁的向内的力也可以导致血管的直径减小。在这种情况下,装置的向内形变是可恢复的,因为其是向内的弹性形变。由于是可恢复的形变,该装置在减小的直径下表现出长期的向外的力。

[0031] 装置材料的材料性能和装置性能(例如径向强度和径向刚度)将随着植入后装置的降解而变化。然而,随着装置减小,装置将变为嵌入内皮细胞。因此,由于性能劣化且装置损失机械完整性和质量,装置将不会发生危险的栓塞事件。

[0032] 在某些实施方案中,装置可以设计成使得其初始径向刚度或柔量接近、相同于或小于将其植入的血管的径向刚度。例如,装置可以具有血管的70%至90%或血管的100%至130%的柔量。血管柔量可以被视为在植入部位的健康血管的柔量。

[0033] 在一些实施方案中,装置被安装在处于减小的外形下的递送球囊,并且可以被递送至植入部位且通过球囊扩张至扩张直径。植入部位可以是动脉的变窄部分,并且变窄部分可以由装置的扩张来扩张。植入装置的主要目的是提供持续的药物递送,并且可以不对在植入部位的管腔提供机械支持或通畅性。因此,在装置的递送和球囊的移除后,该装置可以不防止血管壁的任何弹性回缩。血管的递送后直径可以完全是由于血管壁的天然强度。

[0034] 该装置可以部分或完全地由生物可降解、生物可吸收或生物可吸收的聚合物制成。该装置可以包括一些生物稳定的聚合物。该装置可以被配置成最终由植入部位完全吸收。该装置一旦植入就可以提供药物递送,对血管不提供机械支持,然后被逐渐完全吸收掉。该装置可以被配置成在6个月、6至12个月、12至18个月、18个月至2年或大于2年之内完全侵蚀掉。

[0035] 完全生物可吸收的装置仍可以包含一些非生物可降解的要素,例如不透射线的标记物或颗粒附加剂。用于制造支架的聚合物可以是生物稳定、生物可吸收、生物可吸收、生物可降解或生物可蚀性的。生物稳定是指非生物可降解的聚合物。术语生物可降解、生物可

吸收、生物可吸收和生物可蚀性可互换使用,并且是指当暴露于体液(例如血液)时能够完全降解和/或侵蚀至不同程度的分子水平,并且可以逐渐被身体吸收(resorb)、吸收(absorb)和/或消除的聚合物。分解和吸收聚合物的过程可以由例如水解和代谢过程引起。

[0036] 血管可以具有在刚植入后(即植入后小于约30分钟)以及在数天、数周或数月的时间内直径减小或回缩的趋势。一旦植入之后,该装置可能不具有足以减小或防止立即或长期回缩的径向强度。

[0037] 在一些实施方案中,装置的径向强度相对较低。装置在血管中扩张至预计展开直径之后即刻的径向强度可以至多是装置保持与血管壁接触所需要的径向压力。径向强度可以小于防止平滑肌运动的最小压力。径向强度可小于150mm Hg、100至150mm Hg、1至10mm Hg或小于100mm Hg。径向强度可以基于在卷曲和扩张之前的制造装置的直径或在其卷曲和扩张至预计展开直径之后装置的直径。

[0038] 在另一些实施方案中,径向强度可以足够高以提供对血管的机械支持并且防止或减小血管的直径降低,或足够高以使血管不引起不可恢复的形变。在这样的一些实施方案中,径向强度可以大于200mm Hg、200至300mm Hg或高于300mm Hg。

[0039] 该装置的主体具有高断裂抗性,断裂可以来自在卷曲和展开期间和在展开之后施加在装置上的力。装置的主体可以大部分或完全由生物可吸收的聚合物材料或配料制成。大多数聚合物配料可以包括高韧性的弹性材料,其为弹性聚合物或聚合物链段或嵌段。主体可以由呈链段、嵌段、聚合物或其组合的形式的至少60wt%的弹性材料构成。

[0040] 制剂的弹性材料可以通过若干性能表征,并且可以具有这样的性能的一种或任意组合。弹性材料可以具有大于30%、50%、80%、100%、500%或高于500%的断裂伸长率。弹性聚合物材料可以是在25℃、37℃或在25℃至37℃的范围内具有小于1.5GPa、1GPa或0.5GPa,或可以是0.5GPa至1GPa的弹性模量的柔韧材料。此外,弹性材料可以具有低于体温或37℃、低于25℃或低于0℃的T<sub>g</sub>。

[0041] 可以构成装置主体的全部或一部分的装置之聚合物配料也可以通过若干性能表征,并且可以具有这样的性能的一种或任意组合。聚合物配料可以具有大于30%、50%、80%、100%、500%或高于500%的断裂伸长率。聚合物配料可以在25℃、37℃或在25℃至37℃的范围内具有小于1.5GPa、1GPa或0.5GPa,或0.5GPa至1GPa的弹性模量。

[0042] 该装置可以由具有作为基质的弹性材料与刚性材料(刚性聚合物或链段)的材料制成,刚性材料形成分散在整个基质中的刚性域,其充当物理交联点(cross-linking net point)。弹性基质提供了高柔韧性和良好的疲劳断裂抗性。刚性域充当物理交联点以确保高压溃恢复性。该刚性域还可以提供少量的管腔支持。基质可以具有弹性材料的T<sub>g</sub>,并且刚性域可以具有刚性材料的T<sub>g</sub>。

[0043] 刚性域可以包括刚性聚合物或链段(例如PLLA和聚乙交酯)或由其构成。刚性域可以具有1至5微米或0.1至1微米的尺寸(即直径)。

[0044] 生物可降解的弹性聚合物或链段的实例包括但不限于:聚(4-羟基丁酸酯)(P4HB)、聚己内酯(PCL)、聚(碳酸丙二酯)(PTMC)、聚(琥珀酸丁二酯)(PBS)、聚(对二氧环己酮)(PDO)。该装置材料可以包含弹性聚合物与刚性聚合物或其他弹性聚合物的共混物、弹性聚合物与刚性聚合物或其他弹性聚合物的共聚物(嵌段、无规或交替),或其任意组合。

[0045] 刚性聚合物或链段可以通过若干性能表征,并且可以具有这样的性能的一种或任

意组合。刚性聚合物或链段可以具有小于20%、10%、5%或3%的断裂伸长率。刚性聚合物或链段可以具有大于3GPa、5GPa或7GPa的弹性模量。此外,刚性聚合物或链段可以具有高于体温或37℃,或比人体温度或37℃高出大于10℃或大于20℃的T<sub>g</sub>。刚性聚合物或链段可以具有这样的性能的一种或任意组合。

[0046] 其他刚性生物可吸收的聚合物或链段包括聚(D-丙交酯)(PDLA)和聚(L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)。PLGA包括具有85:15(或82:18至88:12的范围)、95:5(或93:7至97:3的范围)的(LA:GA)摩尔%的那些,或被鉴定为85:15或95:5PLGA的市售PLGA产品。

[0047] 来自装置的药物递送可以由装置的主体表面上的涂层提供。涂层可以呈纯药物的形式。或者,涂层包括聚合物基质,药物与聚合物混合或溶解在聚合物中。聚合物基质可以是生物可吸收的。用于药物递送聚合物的合适的聚合物可以包括聚(DL-丙交酯)、聚己内酯、聚(L-丙交酯)、聚乙交酯或聚(乙交酯-共-己内酯)。

[0048] 涂层可以通过在溶剂中混合聚合物和药物,并将溶液施用至装置表面来形成。药物释放速率可以通过调节药物与聚合物涂覆材料的比例来控制。药物可以在植入后一至两周、最多一个月或最多三个月的时间内从涂层释放。装置主体上的涂层厚度可以是1至20微米、1至2微米、1至5微米、2至5微米、3至5微米、5至10微米或10至20微米。在一些实施方案中,装置主体包含药物释放涂层,并且主体在除了药物由涂层至主体的任何偶然迁移之外不含药物。

[0049] 作为替代或补充,药物也可以嵌入或分散到装置的主体中,并且缓慢地释放最多数月(例如植入后三个月),同时装置降解。在这种情况下,当形成用于形成装置的管时可以与聚合物一起包含药物。例如,当由浸渍或喷洒或铸造形成管时,药物可以被包括在挤出或注射成型期间的聚合物熔体中或在溶液中。

[0050] 存在若干包含弹性聚合物或链段和刚性聚合物或链段的装置材料或聚合物配料的一些实施方案。

[0051] 第一组实施方案是作为基质的弹性聚合物和包含刚性链段和弹性链段的共聚物的聚合物共混物。该共混物可以包含大于60wt%的弹性聚合物和小于40wt%的共聚物。该共聚物的弹性链段充当锚链以确保该共聚物与弹性基质材料的相容性,而形成刚性域的刚性链段充当物理交联点。

[0052] 该共混物的弹性材料可以包括PCL、PTMC、PDO和P4HB,而共聚物可以是PLLA-PCL、PLLA-PTMC、PLLA-PDO或PGA-PCL共聚物,其中基质的弹性聚合物与具有弹性聚合物作为链段的共聚物配对。该共聚物可以是嵌段共聚物或无规共聚物。至少一些刚性链应当足够长,以一起形成物理交联。

[0053] 在该第一组实施方案中,弹性材料的分子量(molecular weight,MW)可以大于50kDa,例如50至100kDa。该共聚物的MW可以大于50kDa,例如50至100kDa。共聚物的刚性和弹性链段的MW可以均高于20kDa,例如20至80kDa。

[0054] 弹性材料和共聚物的优选组合可以是分别为70wt%和30wt%,范围分别为60wt%至80wt%和20wt%至40wt%。共聚物的刚性和弹性链段的组合物可以各自小于共聚物的20wt%。

[0055] 第二组实施方案是作为基质的生物可吸收弹性聚合物(高于60wt%,或60至80wt%)与形成充当物理交联点的刚性域的刚性聚合物(低于40wt%或20至40wt%)的聚

合物共混物。该共混物还可以包含含有刚性链段和弹性链段作为增容剂的嵌段共聚物(小于5wt%,或3至5wt%)。该共聚物可以充当锚链以确保弹性基质材料与刚性域的相容性。刚性材料充当物理交联点,并且其结晶度通过退火或形变提高。共混物的弹性材料可以是PCL、PTMC、PDO、P4HB,而刚性材料可以是PLLA或PGA。该共聚物可以是PLLA-PCL、PLLA-PTMC、PLLA-PDO或PGA-PCL嵌段共聚物,其中共聚物与对应于共聚物链段的共混物配对。共混物可以通过熔体共混或溶液共混来制备。

[0056] 在第二组实施方案中,弹性材料的MW可以大于50kDa,例如50至100kDa。刚性材料的MW可以大于50kDa,例如50至100kDa。共聚物的MW可以大于50kDa,例如50至100kDa。共聚物的刚性和弹性链段的MW可以均高于20kDa,例如20至80kDa。

[0057] 弹性材料、刚性材料和共聚物的优选组合可以分别为80wt%、17wt%和3wt%。

[0058] 第三组实施方案是作为基质的生物可吸收弹性共聚物材料(高于80wt%,或80至90wt%)和形成充当物理交联点的刚性域的刚性材料(低于20wt%或10至20wt%)的聚合物共混物。弹性共聚物的刚性链段充当锚链以确保共聚物基质和刚性材料的相容性。刚性材料可以是PLLA、PGA,而共聚物可以是PCL-PLLA、PTMC-PLLA、PDO-PLLA或PCL-PGA共聚物,其中刚性聚合物与具有相同刚性聚合物组分的弹性共聚物配对。弹性共聚物可以是嵌段共聚物或无规共聚物。

[0059] 在无规共聚物的情况下,“链段”可以指来自聚合物的单个单元,或来自单体单元的若干化学键合单元。在嵌段共聚物的情况下,“嵌段”可以指来自单体单元的具有至少50kDa的MW的若干化学键合。在共聚物基质中的弹性链段可以高于80wt%。

[0060] 在该第三组实施方案中,弹性共聚物的MW可以大于50kDa,例如50至100kDa。刚性材料的MW可以大于50kDa,例如50至100kDa。弹性共聚物刚性和弹性链段的MW可以均高于20kDa,例如20至80kDa。

[0061] 第四组实施方案是具有高于60wt%的弹性链段含量和低于40wt%的结晶刚性链段(形成充当物理交联点的域)的生物可吸收嵌段共聚物。该共聚物可以是例如PCL-PLLA、PTMC-PLLA、PDO-PLLA或PCL-PGA共聚物。为了确保刚性链段担任物理交联点,在各个嵌段共聚物链中的刚性链段的分子量应当比其缠结分子量更高,并且优选比其缠结分子量高超过两倍。对于PCL-PLLA或PDO-PLLA共聚物,PLLA链段的分子量优选至少高于20kDa。在共混之后,通过例如挤出或溶液铸造形成管。

[0062] 在该第四组实施方案中,嵌段共聚物的MW可以大于80kDa,例如80至100kDa。弹性链段的MW可以高于50kDa,例如50至70kDa,并且刚性链段的MW可以高于30kDa,例如30至50kDa。

[0063] 上述聚合物共混物可以通过熔体混合或溶液混合制备。在制成装置材料之后,通过挤出、溶液铸造、浸渍(dipping)或注射成型来形成管。

[0064] 第五组实施方案是包含交联的生物可吸收弹性聚合物的聚合物配料。装置可以由弹性聚合物形成,所述弹性聚合物具有在暴露于热或辐射后可以形成交联的活性端基或侧基。或者,装置可以由包含交联剂的弹性聚合物形成,所述交联剂可以在暴露于热或辐射后形成交联。

[0065] 为了制造该装置,管可以通过挤出或溶液铸造由弹性聚合物形成,然后通过激光切割以在管中形成式样。在这之后,交联通过高能电子束,或通过UV光或通过加热引发以形

成化学交联网点。辐射或加热引发活性端/侧基的相互反应,或通过交联剂引发交联。或者,交联步骤可以在激光切割之前进行。交联之后,该管可以被激光切割。

[0066] 可以以这种方式交联的聚合物类型包括PCL、PTMC、PDO或共聚物,例如PCL-PLLA或PCL-PGA。活性端/侧基包括二异腈酸酯或二丙烯酸酯基团。示例性交联剂包括三烯丙基异氰脲酸酯(triallyl isocyanurate,TAIC)、三甲代烯丙基异氰脲酸酯(trimethallyl isocyanurate,TMAIC)和三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(trimethylolpropane triacrylate,TMPTA)。制造交联的生物可吸收脂族聚酯的示例性方法在US2010-0262223中公开。

[0067] 刚性域可以是具有10%至50%、10%至20%、20%至30%、30%至40%、40%至50%或大于50%的结晶度的半晶体。形成管之后,域的结晶度可以通过使管在高于刚性聚合物或链段的T<sub>g</sub>的温度下退火而提高。作为替代或补充,管可以在高于刚性聚合物或链段的T<sub>g</sub>的温度下径向扩张以提高结晶度。

[0068] 形成的管可以在内表面和外表面之间没有或基本上没有孔。装置可以利用激光切割由所形成的管制造,其形成在内表面和外表面之间在管壁中具有由激光切割形成的结构元件和间隙的管状装置。

[0069] 最终的装置可以是球囊可扩张或可自扩张的。在球囊可扩张装置的情况下,该装置的几何形状可以是类似于本文所公开支架式样的开孔结构(open-cell structure)或闭孔结构(close cell structure),各自通过激光切割管形成。在球囊可扩张装置中,当装置在球囊上由制造直径卷曲至卷曲或递送直径时,结构元件塑性形变。除偶然向外回缩外,装置由于塑性形变的结构元件而在卷曲装置上没有向内的力的情况下保持卷曲直径。当该装置通过球囊扩张时,结构元件塑性形变。装置扩张至预计扩张或展开直径并且保持预计扩张直径或由于偶然向内回缩保持稍小的直径,向内回缩是由于来自血管的向内压力、应力松弛或这两者。在最终的扩张直径下,装置不施加任何长期向外的力,其为超过由血管施加在装置上的径向向内力的由装置施加的径向向外力。

[0070] 在可自扩张装置的情况下,当装置在球囊上由制造直径卷曲至卷曲或递送直径时,结构元件弹性形变。因此,为了使装置保持在卷曲直径,装置利用向内的力(例如利用鞘或带子)以某种方式被约束。卷曲装置通过除去向内约束力而扩张至预计扩张或展开直径,这允许装置自扩张至预计展开直径。结构元件随着装置的自扩张而弹性形变。如果最终扩张直径与制造直径相同,装置不施加任何长期向外的力。如果最终扩张直径小于制造直径,装置确实施加长期向外的力。可自扩张装置的几何形状可以通过激光切割而产生的包含一组螺旋盘管(spiral coil)的螺旋形构造,或其也可以类似于通过编织被挤出且退火的纤维而产生的盘管。

[0071] 装置的几何结构不限于任何特定的支架式样或几何形状。装置可以具有由多个环支柱和连接支柱构成的管状骨架结构的形式。环支柱形成多个围绕圆柱形轴排列的圆柱形环。环通过连接支柱连接。骨架包含支柱和连接件的开放框架,其限定了大体为管状的主体,在主体中具有由环和支柱限定的间隙。

[0072] 薄壁圆柱形管可以通过激光切割装置来形成所述支柱和连接件的这种开放框架,所述激光切割装置将这种式样切割成最初管壁中可以没有间隙的薄壁管。该骨架还可以通过轧制和粘结片材以形成管来由片材制造。

[0073] 图1绘出示例性骨架100的视图,其包含互连结构元件105的式样或网络。图1举例

说明了对许多支架式样而言典型的包含通过连接元件110连接的圆柱形环107的特征。圆柱形环由于其响应于在骨架上向内的力而提供径向力因而是荷载的。连接元件的一般功能是保持圆柱形环在一起。示例性骨架在US2008/0275537、US2011/0190872和US2011/0190871中公开。

[0074] 该装置在制造时或在植入例如股浅动脉时可以具有12至18mm、18至36mm、36至40mm或甚至40至200mm的长度。装置可以具有5至10mm、6至8mm或在这些端点之间和包括这些端点的任何值的卷曲前或制造直径。该装置可以具有约100至150微米、150至200微米、200至250微米、250至300微米、300至350微米、350至400微米或大于400微米的壁厚。

[0075] 该装置可以被配置为通过非柔性或半柔性球囊由约1.8至2.2mm直径(例如2mm)的卷曲外形展开。示例性球囊尺寸包括5mm、5.5mm、6mm、6.5mm、7mm或8mm,其中球囊尺寸是指球囊的标称膨胀直径。装置可以展开至4mm至10mm、7至9mm或在端点之间和包括端点的任何值的直径。本发明的实施方案包括在缩小的导管球囊之上并与其接触的具有卷曲直径的装置。

[0076] 预计展开直径可以对应于但不限于被配置为扩张骨架的导管球囊的标称展开直径。装置骨架可以由小于预计展开直径的管(即预切管)激光切割。在这种情况下,预切管的直径可以是预计展开直径或在端点之间和包括端点的任何值的0.7至1倍。

[0077] 装置骨架可以由大于预计展开直径的管(即预切管)激光切割。在这种情况下,预切管的直径可以是预计展开直径或在端点之间和包括端点的任何值的1至1.5倍。

[0078] 本发明的装置具有高压溃恢复性和抗压性。压溃恢复性描述经历箍缩或压溃载荷的管状装置的恢复性。特别地,压溃恢复性可以描述为由一定百分比的压溃形状或直径恢复至装置的压溃前形状或直径的恢复百分比。抗压性是导致骨架永久形变所需的最小力。压溃恢复性和抗压性可以基于制造装置在卷曲和扩张之前的压溃前形状或直径,或在其被卷曲和扩张至预计展开直径的装置。装置的压溃恢复性可以使得装置在被压溃至其压溃前直径的至少50%之后达到大于其直径的约80%或90%。

[0079] 用于制造装置的步骤可以包括以下步骤:

[0080] (1) 利用挤出形成聚合物管,

[0081] (2) 使所形成的管径向形变,

[0082] (3) 通过利用激光切割在形变管中激光加工支架式样来由形变管形成支架骨架,

[0083] (4) 任选地在骨架上形成治疗涂层,

[0084] (5) 在递送球囊上卷曲支架,和

[0085] (6) 利用电子束(E-Beam)辐射来灭菌。

[0086] 在挤出步骤中,将聚合物在挤出机中在高于共聚物的融化温度下处理。在上述步骤(2)中,挤出的管可以径向形变以提高管的径向强度,从而提高成品支架的径向强度,以及提高结晶度。生物可吸收性支架的制造方法的详细讨论可以在其他地方(例如美国专利公开No.20070283552和No.20120073733)找到。

[0087] 装置主体可以包含或可以涂覆有一种或更多种治疗剂,其包括抗增殖剂、抗炎剂或免疫调节剂、抗迁移剂、抗血栓剂或其他促愈合剂,或其组合。抗增殖剂可以是天然蛋白质剂,例如细胞毒素或合成分子或其他物质例如放线菌素D,或其衍生物和类似物(由Sigma-Aldrich 1001West Saint Paul Avenue,Milwaukee,WI 53233制造;或购自Merck的

COSMEGEN) (放线菌素D的同义词包括更生霉素、放线菌素IV、放线菌素I1、放线菌素X1和放线菌素C1);所有紫杉烷类,例如泰素、多西他赛、紫杉醇、紫杉醇衍生物;所有莫司类药物(olimus drug),例如大环内酯类抗生素、雷帕霉素(rapamycin),依维莫司(everolimus)、雷帕霉素的结构衍生物和功能类似物、依维莫司的结构衍生物和功能类似物、FKBP-12介导的mTOR抑制剂、比欧莫司(biolimus)、吡非尼酮(pirfenidone)、其前药、其复合药物(co-drug)、及其组合。代表性的雷帕霉素衍生物包括40-0-(3-羟基)丙基-雷帕霉素、40-0-[2-(2-羟基)乙氧基]乙基-雷帕霉素或40-0-四唑-雷帕霉素、40-表-(N1-四唑基)-雷帕霉素(由Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois制造的ABT-578),其前药、其复合药物、及其组合。

[0088] 抗炎剂可以是甾体抗炎剂、非甾体抗炎剂或其组合。在一些实施方案中,抗炎药物包括但不限于:阿氯芬酸(alclofenac)、二丙酸阿氯米松(alclometason dipropionate)、阿孕奈德(algestone acetonide)、 $\alpha$ 淀粉酶,安西法尔(amcinafal)、安西非特(amcinafide)、氨芬酸钠(amfenac sodium)、盐酸氨普立糖(amiprilose hydrochloride)、阿那白滞素(anakinra)、阿尼罗酸(anirolac)、阿尼扎芬(anitrazafen)、阿扎丙宗(apazone)、巴柳氮二钠(balsalazide disodium)、苜达酸(bendazac)、苯洛芬(benoxaprofen)、盐酸苜达明(benoxaprofen hydrochloride)、菠萝蛋白酶(bromelain)、溴哌莫(broperamol)、布地奈德(budesonide)、卡洛芬(carprofen)、环洛芬(cicloprofen)、辛喷他宗(cintazone)、克利洛芬(cliprofen)、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、丁酸氯倍他松(clobetasone butyrate)、氯吡酸(clopirac)、丙酸氯硫卡松(cloticasone propionate)、乙酸可米松(cormethasone acetate)、可托多松(cortodoxone)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羟米松(desoximetasone)、二丙酸地塞米松(dexamethasone dipropionate)、双氯芬酸钾(diclofenac potassium)、双氯芬酸钠(diclofenac sodium)、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、二氟米酮钠(diflumidone sodium)、二氟尼柳(diflunisal)、二氟泼尼酯(difluprednate)、地弗他酮(diftalone)、二甲基亚砷、羟西奈德(drocinonide)、恩甲羟松(endrysone)、恩莫单抗(enlimomab)、依诺利康钠(enolicam sodium)、依匹唑(epirizole)、依托度酸(etodolac)、依托芬那酯(etofenamate)、联苯乙酸(felbinac)、非那莫(fenamole)、芬布芬(fenbufen)、芬氯酸(fenclofenac)、苯克洛酸(fenclorac)、芬度柳(fendosal)、奋匹帕隆(fenpipalone)、芬替酸(fentiazac)、夫拉扎酮(flazalone)、氟扎可特(fluzacort)、氟芬那酸(flufenamic acid)、氟咪唑(flumizole)、乙酸氟尼缩松(flunisolid acetate)、氟尼辛(flunixin)、氟尼辛葡甲胺(flunixin meglumine)、氟考丁酯(flucortin butyl)、乙酸氟米龙(fluorometholone acetate)、氟喹宗(flucquazone)、氟比洛芬(flurbiprofen)、氟瑞托芬(fluretofen)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、呋喃洛芬(furaprofen)、呋罗布芬(furobufen)、哈西奈德(halcinonide)、丙酸卤贝他索(halobetasol propionate)、乙酸卤泼尼松(halopredone acetate)、异丁芬酸(ibufenac)、布洛芬(ibuprofen)、布洛芬铝(ibuprofen aluminum)、布洛芬吡甲酯(ibuprofen piconol)、伊洛达普(ilonidap)、吲哚美辛(indomethacin)、吲哚美辛钠(indomethacin sodium)、吲哚洛芬(indoprofen)、吲哚克索(indoxole)、吲四唑(intrazole)、乙酸异氟泼尼松(isoflupredone acetate)、伊索克酸(isoxepac)、伊索昔康

(isoxicam)、酮洛芬(ketoprofen)、盐酸洛非咪唑(lofemizole hydrochloride)、氯诺昔康(lomoxicam)、依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)、甲氯芬那酸钠(meclofenamate sodium)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、二丁酸甲氯松(meclorison dibutyrate)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美沙拉嗪(mesalamine)、美西拉宗(meseclazone)、磺庚甲泼尼龙(methylprednisolone suleptanate)、momiflumate、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、萘普生钠(naproxen sodium)、萘普索(naproxol)、尼马宗(nimazone)、奥沙拉嗪钠(olsalazine sodium)、奥古蛋白(orgotein)、奥帕诺辛(orpanoxin)、奥沙普秦(oxaprozin)、羟布宗(oxyphenbutazone)、盐酸瑞尼托林(paranyline hydrochloride)、戊聚糖多硫酸钠、甘油保泰松钠(phenbutazone sodium glycerate)、吡非尼酮(pirfenidone)、吡罗昔康(piroxicam)、肉桂吡罗昔康(piroxicam cinnamate)、吡罗昔康乙醇胺(piroxicam olamine)、吡洛芬(pirprofen)、泼那扎特(prednazate)、普立非酮(prifelone)、普罗度酸(prodolic acid)、普罗喹宗(proquazone)、普罗沙唑(proxazole)、枸橼酸普罗沙唑(proxazole citrate)、利美索龙(rimexolone)、氯马扎利(romazarit)、柳胆来司(salcolex)、沙那西定(salnacedin)、双水杨酯(salsalate)、血根氯铵(sanguinarium chloride)、司克拉宗(seclazone)、丝美辛(sermetacin)、舒多昔康(sudoxicam)、舒林酸(sulindac)、舒洛芬(suprofen)、他美辛(talmetacin)、他尼氟酯(talniflumate)、他洛柳酯(talosalate)、特丁非隆(tebufelone)、替尼达普(tenidap)、替尼达普钠(tenidap sodium)、替诺昔康(tenoxicam)、替昔康(tesicam)、苜叉异噻酮(tesimide)、四氢甲吲胺(tetrydamine)、硫平酸(tiopinac)、特戊酸替可的松(tixocortol pivalate)、托美丁(tolmetin)、托美丁钠(tolmetin sodium)、三氯奈德(triclonide)、三氟米酯(triflumidate)、齐多美辛(zidometacin)、佐美酸钠(zomepirac sodium)、阿斯匹林(乙酰水杨酸)、水杨酸、皮质类固醇、糖皮质激素、他克莫司(tacrolimus)、匹美克莫司(pimecorlimus)、其前药、其复合药物、及其组合。

[0089] 这些试剂还可以具有抗增殖和/或抗炎特性,或可以具有其他特性,例如抗肿瘤剂、抗血小板剂、抗凝血剂、抗纤维蛋白剂、抗血栓形成剂、抗有丝分裂剂、抗生素、抗变态反应剂、抗氧化剂和细胞生长抑制剂。合适的治疗和预防剂的实例包括具有治疗、预防或诊断活性的合成的无机和有机化合物、蛋白质和肽、多糖和其他糖、脂质、以及DNA和RNA核酸序列。核酸序列包括基因、与互补DNA结合以抑制转录的反义分子和核酶。其他生物活性剂的一些其他实例包括抗体、受体配体、酶、粘附肽、凝血因子、抑制剂或凝块溶解剂(例如链激酶和组织纤维蛋白溶酶原激活剂)、用于免疫的抗原、激素和生长因子、寡核苷酸(例如反义寡核苷酸和核酶)和用于基因治疗的逆转录病毒载体。抗肿瘤剂和/或抗有丝分裂剂的实例包括氨甲喋呤、硫唑嘌呤、长春新碱、长春碱、氟尿嘧啶、盐酸多柔比星(例如来自Pharmacia&Upjohn,Peapack N.J.的**Adriamycin®**)、以及丝裂霉素(例如来自Bristol-Myers Squibb Co.,Stamford,Conn.的**Mutamycin®**)。此类抗血小板剂、抗凝血剂、抗纤维蛋白剂和抗凝血酶剂的实例包括肝素钠、低分子量肝素、类肝素、水蛭素、阿加曲班(argatroban)、毛喉素(forskolin)、伐哌前列素(vapiprost)、前列环素和前列环素类似物、葡聚糖、D-phe-pro-arg-氯甲基酮(合成抗凝血酶)、双嘧达莫(dipyridamole)、糖蛋白IIb/IIIa血小板膜受体拮抗剂抗体、重组水蛭素、凝血酶抑制剂(例如比伐卢定 )

**Angiomaxä**) (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.)、钙通道阻滞剂(例如硝苯地平)、秋水仙碱、成纤维细胞生长因子(FGF)拮抗剂、鱼油( $\omega$ 3-脂肪酸)、组胺拮抗剂、洛伐他汀(HMG-CoA还原酶的抑制剂,降低胆固醇的药物,商标名**Mevacor®**,来自Merck&Co., Inc., Whitehouse Station, NJ)、单克隆抗体(例如对血小板衍生生长因子(PDGF)受体特异的那些)、硝普盐(nitroprusside)、磷酸二酯酶抑制剂、前列腺素抑制剂、苏拉明(suramin)、血清素阻滞剂、类固醇、巯基蛋白酶(thioprotease)抑制剂、三唑并嘧啶(PDGF拮抗剂)、一氧化氮或一氧化氮供体、超氧化物歧化酶、超氧化物歧化酶模拟物、4-氨基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(4-氨基-TEMPO)、雌二醇、抗癌剂、膳食补充剂(例如多种维生素)、及其组合。这种抑制细胞生长的物质的实例包括血管肽(angiopeptin)、血管紧张素转化酶抑制剂,例如卡托普利(captopril)(例如来自Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.的**Capoten®**和**Capozide®**)、西拉普利(cilazapril)或赖诺普利(lisinopril)(例如来自Merck&Co., Inc., Whitehouse Station, NJ的**Prinivil®**和**Prinzide®**)。抗变态反应剂的实例是吡嘧司特钾(pemirolast potassium)。其他可以适用的治疗物质或治疗剂包括 $\alpha$ -干扰素和遗传改造的上皮细胞。前述物质通过举例列举,并且并不旨在为限制性的。目前可得的或可以在将来开发出的其他活性剂同样适用。

[0090] “分子量”是指数均分子量(number average molecular weight, Mn)或重均分子量(weight average molecular weight, Mw)。除非另有说明,本文中提及分子量(MW)是指Mn或Mw。

[0091] “半结晶聚合物”是指具有或可以具有结晶分子结构区域和无定型区域的聚合物。结晶区域可以被称为微晶(crystallite)或球晶(spherulite),其可以分散于或嵌入无定型区域内。

[0092] “玻璃化转变温度”T<sub>g</sub>是在大气压下使聚合物的无定型域(amorphous domain)由易碎的玻璃态变成固体的可形变或可延展状态的温度。换言之,T<sub>g</sub>对应于聚合物链中的链段运动(segmental motion)开始发生的温度。当无定型或半结晶聚合物暴露于升高的温度时,聚合物的膨胀系数和热容量均随着温度升高而提高,表明分子运动增强。随着温度升高,热容量提高。提高的热容量对应于通过运动的热耗散(heat dissipation)提高。给定聚合物的T<sub>g</sub>可以取决于加热速率,并且可以受聚合物的热历史(thermal history)及其结晶度的影响。此外,聚合物的化学结构通过影响流动性而强烈地影响玻璃化转变。

[0093] T<sub>g</sub>可以作为发生玻璃化转变的温度范围的近似中点来确定。[ASTM D883-90]。最频繁使用的T<sub>g</sub>定义应用了差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)中加热时的能量释放。本文中使用的T<sub>g</sub>是指以20°C/分钟的加热速率通过差示扫描量热法(DSC)测量的玻璃化转变温度。

[0094] “融化温度”(melting temperature, T<sub>m</sub>)是材料由固态变成液态的温度。在聚合物中,T<sub>m</sub>是半结晶相融化成无定型态的峰值温度。这种融化过程通常发生在相对窄的范围(<20°C)内,因此,将T<sub>m</sub>作为单一值报告是可接受的。

[0095] “弹性形变”是指主体的形变,其中所施加的应力足够小使得一旦释放应力后,该物体保持、基本保持或移向其原始尺寸。

[0096] 术语“塑性形变”是指在应力下在超过弹性极限之后发生在材料中的永久形变。

[0097] “应力(stress)”是指每单位面积上的力,如在平面内通过小区域作用的力。应力可以分成与平面垂直和平行的分力,分别称为法向应力(normal stress)和剪切应力(shear stress)。例如,拉伸应力为引起扩张(长度增大)所施加的应力的法向分力。此外,压缩应力为施加至材料导致其紧密(长度减小)的应力的法向分力。应力可导致材料形变,这是指长度改变。“扩张”或“压缩”可以被定义为当样品经受应力时,材料样品的长度的增大或减小。

[0098] “应变(strain)”是指在给定的应力或载荷下,在材料中发生的扩张或压缩的量。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,应变对扩张而言是正的,而对压缩而言是负的。

[0099] “强度”是指材料在断裂之前将经受的沿轴最大应力。极限强度由在试验期间所施加的最大载荷除以原始横截面积来计算。

[0100] “模量”和“刚度”可以定义为施加于材料的每单位面积上的应力或力的分力除以由施加的力产生的沿施加的力的轴的应变的比值。模量或刚度通常是应力-应变曲线在低应变下在线性区域的初始斜率。例如,材料具有拉伸模量和压缩模量这两者。

[0101] 材料上的拉伸应力可以提高直至其达到“拉伸强度”,其是指材料在断裂之前将经受的最大拉伸应力。极限拉伸强度由在试验期间所施加的最大载荷除以原始横截面积来计算。类似地,“压缩强度”是材料承受轴向推力的能力。当达到压缩强度的极限时,材料被压溃。

[0102] “断裂伸长率”是在拉伸伸长试验中在试样断裂时记录的伸长率,表示为原始长度或应变的百分比。

[0103] “韧性”是在断裂之前所吸收的能量的量,或等同地,使材料断裂所需要的功的量。韧性的一种量度是由零应变至断裂应变的应力-应变曲线下面积。在这种情况下,韧性的单位是每单位体积材料的能量。参见例如L.H.Van Vlack,“Elements of Materials Science and Engineering,”270-271页,Addison-Wesley (Reading,PA,1989)。

[0104] 虽然本发明的一些特定实施方案已被示出并描述,但本领域技术人员显然可以做出改变和修改,而不在本发明更宽的方面偏离本发明。因此,所附权利要求将在其范围内涵盖落入本发明的真正精神和范围内的所有这样的改变和修改。

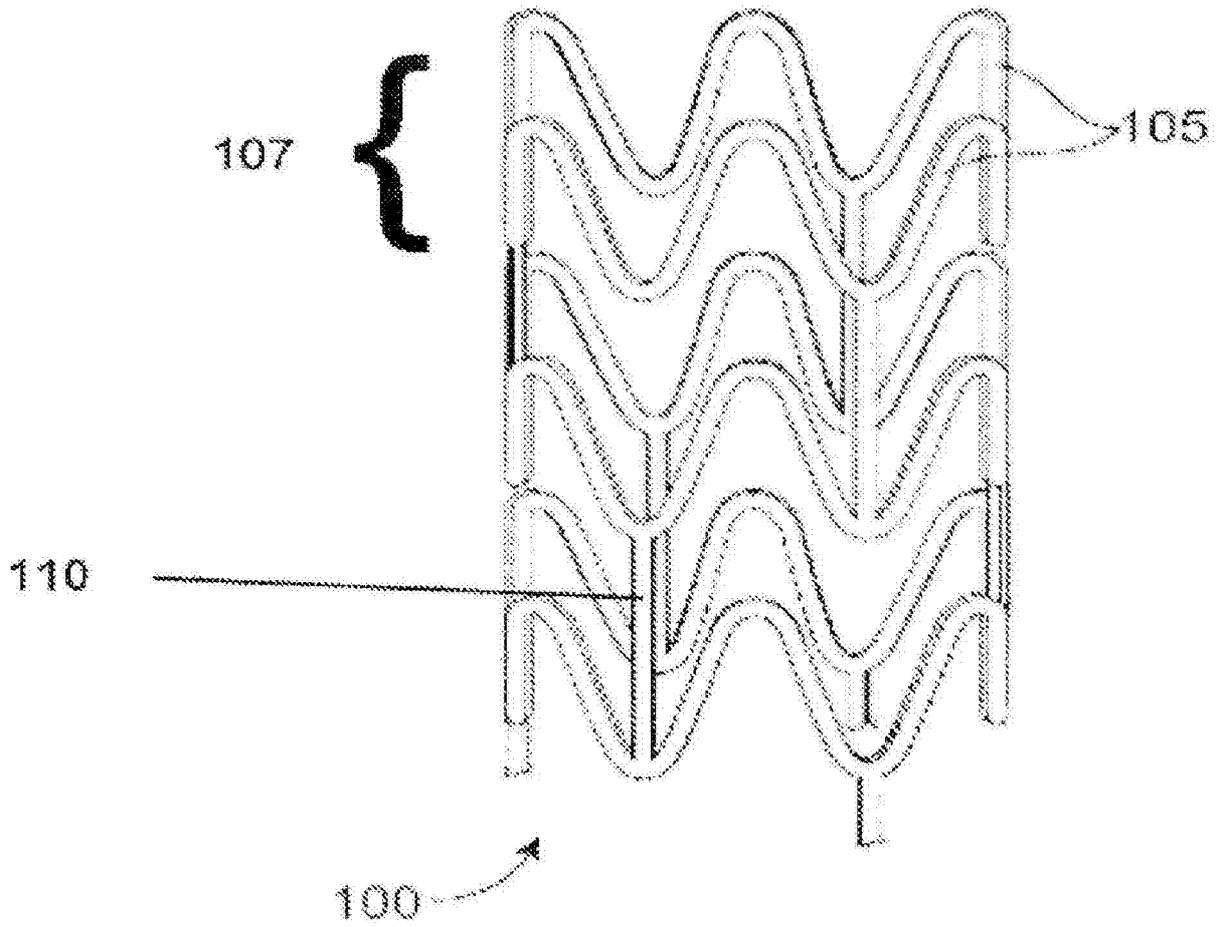


图1