



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103118715 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201180045244. 6

(22) 申请日 2011. 08. 16

(30) 优先权数据

12/860, 681 2010. 08. 20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 03. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/047974 2011. 08. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/024328 EN 2012. 02. 23

(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 洛塔尔·克莱纳 汤富为

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 顾晋伟 全万志

(51) Int. Cl.

A61L 31/06 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 5650485 A, 1997. 07. 22,

D. Milicevic et al.. Thermal and crystallization behaviour of gamma irradiated PLLA. 《Radiation Physics and Chemistry》. 2007, 第 76 卷 (第 8-9 期), 1376-1380.

审查员 谢林

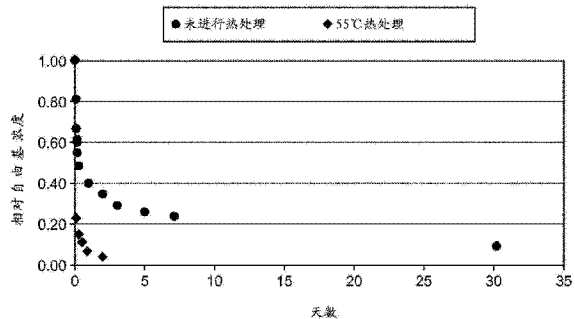
权利要求书1页 说明书10页 附图3页

(54) 发明名称

聚合物医疗装置的电子束后稳定化

(57) 摘要

公开了用于在灭菌后使聚合物支架化学稳定的方法。在辐射灭菌后将支架暴露于高于环境的温度一段时间。该暴露降低了由辐射产生的自由基的浓度。



1. 一种使支架稳定化的方法,包括:

利用辐射暴露对由聚合物制成的支架进行灭菌,其中所述辐射暴露在所述聚合物内产生自由基;

将所述支架暴露于高于环境且低于所述聚合物的 T_g 的温度以升高支架的温度,其中所述温度的升高降低了自由基的浓度并且增加了自由基的衰减动力学,导致其消失,从而降低了由所述灭菌导致的所述聚合物的化学降解,同时进一步抑制或避免结晶度、晶体尺寸和聚合物链对齐的改变。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述聚合物是聚(L-丙交酯)。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中所述暴露的温度为 50°C 至 55°C 。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中在升高的温度下的所述暴露保持 1 至 6 小时。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述辐射是电子束辐射。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述暴露的温度比所述聚合物的玻璃化转变温度低 $5-15^{\circ}\text{C}$ 。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述辐射暴露为 20 至 31kGy 。

8. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述支架容纳在密封的袋中。

9. 根据权利要求 1 所述的方法,其中将所述支架暴露于高于环境且低于所述聚合物的 T_g 的温度包括将所述支架暴露于温度循环,所述温度循环包括使暴露温度升高至高于环境且低于所述聚合物的 T_g 的特定温度,使所述暴露温度降低至最低温度;以及重复所述温度循环一次或更多次。

10. 根据权利要求 9 所述的方法,其中所述聚合物是聚(L-丙交酯)。

11. 根据权利要求 9 所述的方法,其中以每小时 10 至 15 个循环的速率进行所述温度循环。

12. 根据权利要求 9 所述的方法,其中将所述支架容纳在密封的袋中。

13. 根据权利要求 9 所述的方法,其中所述循环的持续时间能够为 1-10 分钟。

聚合物医疗装置的电子束后稳定化

技术领域

[0001] 本发明涉及由可生物吸收的聚合物制造支架的方法。

背景技术

[0002] 本发明涉及适于植入身体管腔的径向可扩张的内置假体。“内置假体”相当于放置在体内的人造装置。“管腔”是指管状器官（例如血管）的腔。这种内置假体的一个实例是支架（stent）。支架一般为圆柱形状的装置，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开放并且有时候使它们扩张。支架经常被用于治疗血管的动脉粥样硬化狭窄。“狭窄”是指身体的通道或口变窄或收缩。在这些治疗中，支架在血管系统的血管再生后加强血管并且防止再狭窄。“再狭窄”是指血管或心脏瓣膜在表现成功治疗（例如通过气囊血管成形术、支架术（stenting）或瓣膜成形术）后再次发生的狭窄。

[0003] 支架通常由包含相互连接的结构部件或支柱的图案或网络的骨架（scaffolding）构成，所述结构部件或支柱由卷曲成圆柱形状的材料线、管或片形成。因为骨架物理地保持通道的壁敞开和扩张（如果期望），所以其由此得名。通常，支架能够被压缩或卷曲在导管上，这样可以将它们递送至治疗位点并且在治疗位点展开。递送包括利用导管将支架插入穿过小的管腔，并且将其运输到治疗位点。展开包括一旦支架位于期望位置就将其扩展成较大的直径。相比于气囊血管成形术，利用支架的机械干预降低了再狭窄的比率。然而，再狭窄依然是显著问题。当支架处理段中发生再狭窄时，其治疗可能就受到挑战，因为相比于单独用气囊治疗的损伤，其临床选择更加受到限制。

[0004] 支架不仅用于机械干预，还作为提供生物治疗的载体。生物治疗使用加药的支架来局部施用治疗物质。加有药物的支架可以通过用包含有活性或生物活性剂或药物的聚合物载体包被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。

[0005] 另外，可能期望支架是可生物再吸收的。在很多治疗应用中，可能需要支架在体内存在有限的一段时间，直到完成其预期功能，例如，保持血管开放至使得血管壁能够以增加的直径重塑。因此，由可生物再吸收、可生物吸收和 / 或可生物腐蚀材料（例如聚合物）制造的支架应当被配置成仅在其临床需要结束后被完全吸收。

[0006] 但是，利用聚合物制成医疗装置的一个挑战是聚合物的性质可能在处理的过程中和处理后劣化。这些性质包括机械性质（例如强度和韧性）和生物再吸收动力学。支架制造过程中的处理步骤可被设计成在支架中保持或灌输对于利用支架的治疗关键的上述性质的具体范围。医疗装置（例如支架）在制造完成后通常储存不确定的一段时间，在这个过程中聚合物的性质可能随时间变而远离这些期望或关键的范围。因此，需要降低或消除了不期望的性质改变的方法。

发明内容

[0007] 本发明的多个实施方案包括使支架稳定的方法，其包括：通过辐射暴露对由聚合

物制成的支架进行灭菌,其中所述辐射暴露在聚合物中产生自由基;将支架暴露于高于环境的温度以升高支架的温度,其中温度的升高降低了自由基的浓度并且增加了自由基的衰减动力学,导致其消失,从而降低了由灭菌导致的聚合物的化学降解。

[0008] 本发明的另一些实施方案包括使支架稳定的方法,其包括:通过辐射对由聚合物制成的支架进行灭菌,其中辐射暴露在聚合物中产生自由基;将支架暴露于温度循环,所述温度循环包括使暴露温度升高至高于环境的特定温度,使温度降低至最低温度;重复温度循环一次或更多次,其中重复循环降低了自由基的浓度,从而降低了由灭菌导致的聚合物的化学降解。

附图说明

[0009] 图 1 示出由其制造支架的管。

[0010] 图 2 示出支架的一个实例。

[0011] 图 3 示出进行热处理的聚合物支架与未热处理的支架的相对自由基浓度。

[0012] 图 4 示出进行热处理的聚合物支架与未热处理的支架的相对自由基浓度。

具体实施方式

[0013] 本发明的实施方案涉及在电子束 (e-beam) 灭菌后使聚合物可植入医疗装置 (例如支架) 稳定化。更一般地,本发明的实施方案还可用于以下装置,包括但不限于:可自扩张的支架、可气囊扩张的支架、支架移植物、血管移植物、脑脊髓液分流装置或一般管状的可植入医疗装置。

[0014] 通常对医疗装置 (例如,支架和递送系统) 进行灭菌以降低生物负载。生物负载一般是指污染目标的微生物的数量。灭菌程度通常通过无菌保证水平 (SAL) 衡量,无菌保证水平是指灭菌后产物单位上存在活微生物的概率。产品所需的 SAL 取决于产品的预期用途。例如,待用于身体的流体路径内的产品被认为是 III 类装置。可以在来自维吉尼亚州 Arlington 的医疗仪器促进协会 (Association for the Advancement of Medical Instrumentation, AAMI) 的材料中找到各种医疗装置的 SAL。

[0015] 辐射灭菌是本领域一般技术人员公知的。可利用多种辐射对全部或部分由聚合物构成的医疗用品灭菌,所述辐射包括但不限于电子束 (e-beam)、伽马射线、紫外线、红外线、离子束、X-射线和激光灭菌。可通过选择提供所需 SAL 的剂量来确定灭菌剂量。可以将样品暴露于一道或多道的所需剂量。

[0016] 支架可具有与植入它的身体管腔相容的几乎任意结构图案。通常,支架由周向的并纵向延伸的相互连接的结构部件或支柱的图案或网络构成。一般而言,支柱排布在图案内,其被设计成与血管的管腔壁接触并且保持血管开放。本领域已知获得特定设计目的的大量支柱图案。支架的一些较重要的设计特征是径向或环结强度、断裂韧性、扩张比、覆盖区域和纵向弹性。本发明的实施方案可适用于几乎任意的支架设计,因此,不限于任何具体的支架设计或图案。支架图案的一个实施方案可包括由支柱构成的圆柱形环。圆柱形环可通过连接支柱连接。

[0017] 在一些实施方案中,支架可通过利用激光在管中切割支柱的图案而由管形成。这样的管通常通过挤出成型或注射成型的熔体加工方法或通过溶剂加工如冷溶剂挤出、溶剂

浇铸或浸渍涂覆形成。支架也可以通过以下步骤形成：利用激光切割金属或聚合物片，将图案卷制成圆柱体支架形状，以及提供纵向焊接以形成支架。另一些形成支架的方法是公知的，并且包括：化学腐蚀金属或聚合物片，卷制，然后将其焊接形成支架。

[0018] 图 1 示出管 10，其为具有外径 15 和内径 20 的圆筒。图 1 还示出管 10 的表面 25 和圆柱形轴 30。在一些实施方案中，在制造为可植入医疗装置前，聚合物管的直径可以为约 0.2mm 至约 5.0mm，或更狭窄地为约 1mm 至约 4mm。

[0019] 图 2 示出支架 50 的一个实例。支架 50 包括具有多个相互连接的结构部件或支柱 55 的图案。本文公开的实施方案不限于图 2 描绘的支架或支架图案。实施方案可容易地适用于其他图案和其他装置。图案中结构的变化几乎是不受限制的。

[0020] 一般而言，支架图案被设计成使得支架能够径向压缩（折皱）和径向扩张（以允许展开）。压缩和展开过程中所涉及的应力一般分布到支架图案的全部的多个结构部件上。随着支架扩张，支架的多个部分可变形以完成径向压缩或扩张。

[0021] 如图 2 所示，在整个结构中支架 50 的几何学或形状改变以允许径向扩张和压缩。图案可包括为直线或相对直线的支柱部分，一个实例是部分 60。另外，图案可包括包含有 65、70 和 75 所示的弧形或弯曲部分或冠状的支架。

[0022] 构成支架的图案使得支架可径向压缩和可扩张并且为纵向挠性的。随着支架图案的部分例如段 65、70 和 75 在径向扩张和压缩过程中弯曲，这些部分受到大幅变形。因此，这些部分趋向于最易断裂并且最终失效。

[0023] 支架中支柱的横截面可以是矩形或三角形的。支柱的横截面不限于这些，因此，其他横截面形状也适用于本发明的实施方案。此外，图案不应当局限于所描绘的，因为其他支架图案也容易适用于本发明的实施方案。

[0024] 支架骨架的支柱可部分或全部由可生物再吸收、可生物吸收或生物稳定的聚合物制成。在这种情况下，在植入时，由聚合物或主要由聚合物构成的骨架为脉管壁提供支撑或向外的径向力。用于制造支架的聚合物可以是生物稳定、可生物吸收、可生物再吸收或可生物腐蚀的。生物稳定是指不是可生物再吸收的聚合物。术语可生物再吸收、可生物吸收、可生物可腐蚀交换使用，是指在暴露于体液（例如血液）时能够完全降解和 / 或腐蚀并且能够逐渐被身体再吸收、吸收和 / 或除去的聚合物。聚合物的分解和吸收可由例如水解和代谢过程造成。

[0025] 对于可生物再吸收或可生物吸收的支架特别有用的聚合物包括半结晶或非晶的可生物再吸收的聚合物，例如可生物再吸收的聚酯。特别地，支柱可主要或全部由玻璃化转变温度 (T_g) 高于人体温（约 37°C ）的可生物再吸收的聚酯制成。其原因是，如下文所述， T_g 是聚合物的非晶区域从脆性玻璃态（也称作琉态）向固体可变形或延性状态转变的温度。因此，在植入后，由 T_g 大于体温的聚合物制成的支架体可保持刚性并且抵抗植入后的反弹。这样的聚合物包括例如聚（L-丙交酯）和聚（L-丙交酯-共-乙交酯）。

[0026] 本发明的管或支架体或骨架可全部或部分由可生物再吸收和可生物吸收的聚合物中的一种或其组合制成，所述可生物再吸收和可生物吸收的聚合物包括但不限于：聚（L-丙交酯）(PLLA)、polymandelide (PM)、聚（DL-丙交酯）(PDLLA)、聚乙交酯 (PGA) 和聚（L-丙交酯-共-乙交酯）(PLGA)。管或支架可以由上述聚合物与一种或更多种以下聚合物的无规共聚物、交替共聚物或嵌段共聚物制成：聚己酸内酯 (PCL)、聚（三亚甲基碳酸酯）

(PTMC)、聚二噁烷酮 (PDO)、聚(4-羟丁酸酯) (PHB) 和聚(丁二酸丁二醇酯) (PBS)。所使用的 PLGA 可以包含 L 丙交酯 (LLA) 与乙交酯 (GA) 的任意摩尔比。特别地, 支架可以由具有包括 85 : 15(或 82 : 18 至 88 : 12)、95 : 5(或 93 : 7 至 97 : 3) 的 (LA : GA) 摩尔百分比的 PLGA 或标示为具有这些摩尔比的市售 PLGA 产品制成。表 1 示出了一些聚合物的玻璃化转变温度。

[0027] 表 1. 聚合物的玻璃化转变温度

聚合物	玻璃化转变温度 (°C) ¹
PGA	35-40
PLLA	60-65
PDLLA	55-60
85/15 PLGA	50-55
75/25 PLGA	50-55
65/35 PLGA	45-50
50/50 PLGA	45-50

[0028]

[0029] ¹Medical Plastics and Biomaterials Magazine, 1998 年 3 月

[0030] 一个示例性实施方案是具有包含 PDLLA 和依维莫司 (everolimus) 的涂层的 PLLA 骨架。支柱的厚度可以为 140-160 微米, 涂层的厚度可以为 2 至 3.5 微米。

[0031] 支架的径向强度和聚合物支架材料的断裂韧性是支架恰当起作用的重要性质。如上文所述, 支架通过在可比支架的原切割直径 (as-cut diameter) 更大的脉管中的植入部位扩展至增加直径来展开。展开的支架必须具有足够的径向强度以施加向外的径向力来以增加直径支撑血管一段时间。在展开的过程中和展开后, 展开支架的冠状区域处于高应力和应变下, 因此易断裂。聚合物趋向于比金属具有更低的强度 - 重量比。因此, 重要的是增加结构部件的强度从而使支架具有足够的径向强度。

[0032] 聚合物支架的制造过程可包括增加聚合物结构部件的径向强度和断裂韧性的处理步骤。特别地, 制造过程还包括使管径向膨胀至膨胀直径并且在膨胀管中切割支架图案。使管径向膨胀以增加其径向强度, 其还可增加支架的径向强度。径向膨胀过程趋向于优先使聚合物链沿着径向或环向方向对齐, 其导致径向强度增加。径向膨胀步骤对于使具有薄支柱 (例如, 140-160 微米厚) 的支架骨架具有足够强度以在植入后使管腔开放并且保持管腔开放是关键。在膨胀处理中, 也可以同样对管进行轴向拉伸或延长以提供双轴取向。

[0033] 半结晶聚合物通过最小化结晶区域的尺寸、对齐分子链取向和获得期望或最佳的非晶 / 结晶比来增强断裂韧性。结晶度为聚合物提供支撑血管所需的强度和刚度 (高模量)。但是, 如果结晶度太高, 聚合物可能太脆并且更易于断裂。PLLA 骨架的结晶度应该为 10-40%, 或更狭窄地为 30-40%。

[0034] 由于晶体在半结晶聚合物的 T_g 与熔化温度之间成核和生长,所以结晶区域的尺寸和结晶度取决于径向膨胀处理的处理参数,例如膨胀温度、加热速率和在高于 T_g 的温度下消耗的时间。一般而言,在相对于熔化温度更接近于 T_g 的较低温度下有利于或产生较小的晶体。例如,对于 PLLA 管,优选 65–120°C 的膨胀温度。

[0035] 通过将管加热至高于 T_g 的温度,并且在半结晶聚合物的情况下加热至低于聚合物的熔点的温度,来使管径向膨胀。膨胀后,将管冷却至低于聚合物的 T_g ,通常冷却至环境温度,以保持管在膨胀直径。

[0036] 通过例如激光加工在膨胀管中切割支架图案。在膨胀管中切割支架图案后,此时可任选地用可包含聚合物和药物的药物递送涂层涂覆支架骨架。为了使支架准备好用于递送,将支架固定到递送气囊上。在这个过程中,将支架压缩至减小的直径或在气囊上形成折皱。在折皱的过程中和折皱状态下,支架的冠状区受到高的局部应力和应变。具体地,冠状的内部或凹陷区域受到高压应力和应变。因此,在折皱过程中和折皱状态下的支架易于开裂。在该状态下使开裂最小化很重要,因为这能对于支架在展开后支撑血管的能力产生不利影响。

[0037] 当支架安装到导管上后,将导管和支架放入包装中以储存至植入。支架和支架递送组合件通常在密封的储存容器中储存、运输和灭菌。这些容器适合保护组合件免受损坏和可能对支架具有不利影响的环境暴露(湿度、氧、光等)。用于支架和递送系统的储存容器可被设计成能够有效封闭容纳于其中的支架和递送系统组合件的任意合适形式或形状。但是,容器可以被压缩和定形从而使容器占据最小的储存空间。主要用于保护支架和递送系统免受环境暴露的容器可以是小袋或套管。

[0038] 在装置制造和包装后,装置通常在用于患者之前储存一段不确定的时期。储存期可以是数天、数周或数月,并且通常对每个单独装置不同。

[0039] 然后可通过暴露于辐射来对支架和导管灭菌。辐射暴露可降低聚合物和药物的性能。特别地,辐射可在聚合物和药物中产生活性物质和诱导化学反应。高能辐射例如电子束和伽马射线趋向于在聚合物分子中产生电离和激励。这些高能物质依次经过降低聚合物性能的解离、减损和加成反应,从而导致化学稳定。稳定化过程可发生在辐射期间、辐射之后立即发生或甚至是辐射之后数天、数周或数月,其通常导致物理和化学交联或断链。断链可导致分子量降低,在可降解聚合物的情况下,其可不利地影响机械性能和降解性能。所产生的物理变化可包括脆化、变色、产生气味、硬化和软化等。

[0040] 将聚合物暴露于电子束辐射导致在聚合物中产生自由基。聚合物性质的劣化与辐射暴露所导致的自由基产生相关联。所产生的自由基可被聚合物捕获。聚合物性能可随着初始辐射暴露后所捕获的自由基的持续衰减而持续劣化。“自由基”是指在另外的开放壳构型上具有未配对的电子的原子或分子物质。自由基可通过氧化反应形成。这些未配对的电子通常具有高反应性,因此自由基容易参与化学反应,诱导链式反应。由于辐射暴露形成的自由基可与聚合物链反应而造成断链。这些反应取决于电子束剂量、剂量率、电子束环境(气体的种类)、湿度和温度。

[0041] 已观察到在利用电子束辐射灭菌后 PLLA 的分子量降低。另外,已经监测到在灭菌 PLLA 中存在自由基,并且发现在电子束暴露后自由基的浓度随时间降低。据认为浓度的降低主要是因为自由基通过与聚合物链反应导致断链而终止。在惰性气体包装条件下自由基

浓度直到约 2 个月才降低至零,并且认为分子量的降低在整个所述时期内发生。

[0042] 因此,需要一种以降低或消除聚合物的断链的方式加快灭菌后自由基浓度的降低的方法。例如,需要促进自由基结合和终止而不是通过断链使自由基终止的方法。

[0043] 本发明的多个实施方案包括将由聚合物制成或包含聚合物的支架在利用辐射灭菌后暴露于高于环境的温度。暴露于升高的温度升高了支架的温度并且降低了灭菌导致的化学降解。因此,暴露于升高的温度使得支架的聚合物化学稳定。化学降解包括聚合物分子量的降低,其可由辐射暴露引起的断链导致。在电子束暴露后的温度升高降低了自由基的浓度并且加快了自由基衰减动力学。如以下所讨论的和示出的,将 PLLA 支架暴露于高于环境的温度明显地加快了辐射暴露后自由基浓度的降低。

[0044] 在一些实施方案中,在电子束灭菌后,通过将支架暴露于高于环境温度的特定温度的环境来对支架加热。例如,可以将支架暴露于温度受控的烘箱,在所述烘箱中的温度可精确控制在特定温度或温度范围内。

[0045] 灭菌可包括将支架暴露于电子束辐射或一些其他类型的辐射。辐射暴露可利用常规电子束辐射源来进行。在一些实施方案中,支架可暴露于 10-40、20-35 或 20-30kGy 的剂量。在另一些实施方案中,支架可暴露于 20-31kGy 的剂量,或更狭窄地 20-27.5kGy 的剂量。

[0046] 如以上所讨论的,在低于 T_g 时,聚合物链具有非常低的移动性。不受理论约束,据认为当在温度远低于其 T_g 的聚合物中产生自由基时,自由基被移动性非常低的聚合物链捕获,例如,在非晶-结晶界面处或附近的那些链。但是,据认为自由基甚至可以被完全非晶而无结晶度的聚合物捕获。自由基通常被在环境温度或附近灭菌的 T_g 高于体温的聚合物(例如,PLLA)捕获。由于产生的自由基具有非常低的移动性,所以自由基结合和终止的概率因为其低移动性而相对低。这种自我终止反应的概率比与捕获自由基的聚合物链的断链反应低得多。随着聚合物的温度升高接近于或高于 T_g ,聚合物链的移动性增加。自由基移动性的增加使得自我终止反应的概率增加。

[0047] 通过暴露于升高的温度导致的支架受热应当以抑制由径向膨胀和随后的压制步骤中产生的性能损失的温度和持续时间来进行。这些性能包括:由聚合物链对齐所导致的径向强度和韧性的增加、小结晶区域和结晶度。将由聚合物制成的支架暴露于高于聚合物的 T_g 的温度(特别是长的时间段)可改变这些性能。该暴露可对植入时支架的性能产生不利影响。在高于 T_g 的温度下加热支架聚合物可导致结晶度、晶体尺寸和聚合物链对齐的改变。

[0048] 因此,在一些实施方案中,暴露温度(因而支架温度)可以保持在低于支架中的聚合物的 T_g 的温度。特别地,温度可以保持在支撑结构(例如骨架)的聚合物的 T_g 下,以避免改变链取向、结晶度和晶体尺寸。在包含有 T_g 高于体温的聚合物嵌段的嵌段共聚物的情况下,暴露温度可以保持为低于这些嵌段的 T_g 。

[0049] 在一些实施方案中,支架暴露于特定的温度或温度范围并且保持一段时间,随后降低暴露温度,例如回到环境温度。

[0050] 在某些实施方案中, T_g 高于体温的无规聚合物的特定暴露温度(高至聚合物的 T_g)可以为 25-30、30-35、35-40、40-45、45-50、50-55、55-60、60-65、65-70、70-75、75-80、80-85、85-90、90-95、95-100 或高于 100 摄氏度。特定暴露温度可以在从 25°C 至聚合物 T_g 的 1 或 2 摄氏度增量的范围内。在支架的实际温度中也可以应用以上温度和本文其他地方

公开的温度。

[0051] PLLA 的特定暴露温度可以为 25-30、30-35、35-40、40-45、45-50、50-55、55-60 摄氏度。PLLA 的特定暴露温度也可以为 44-46、46-48、48-50、50-52、52-54、54-56、56-58、58-60℃。特定暴露温度可以是 25-60、60-62 和 62-64℃之间的任意温度。

[0052] 85/15PLGA 和 75/25PLGA 的特定暴露温度可以是 25-30、30-35、35-40、40-45 和 45-50。85/15PLGA 和 75/25PLGA 的特定暴露温度也可以是 34-36、36-38、38-40、40-42、42-44、44-46、46-48、48-50℃。特定暴露温度可以是 25-50、50-52 和 52-54℃之间的任意温度。

[0053] 与任意的所公开的温度实施方案结合的特定温度的暴露时间可以是 0.5 至 10 小时、小于 0.5 小时或大于 10 小时。与任意的所公开的温度实施方案结合的暴露时间可以是 0.5-1、1-1.5、1.5-2、2-2.5、2.5-3、3-3.5、3.5-4、4-4.5、4.5-5、5-5.5、5.5-6、6-6.5、6.5-7、7-7.5、7.5-8、8-8.5、8.5-9、9-9.5、9.5-10 小时。

[0054] 在另一些实施方案中,可通过循环暴露温度(因而支架的实际温度)来使支架中的聚合物稳定化。温度循环可通过升高暴露温度、降低暴露温度、然后重复升高和降低一次或更多次来进行。在这样的实施方案中,暴露温度可以升高至峰值温度然后降低至最低温度。峰值温度和最低温度可以每次循环相同或可以每次循环不同。

[0055] 暴露于支架的温度循环可以通过例如将支架放置在温度受控的烘箱中进行。烘箱可以被编程为将支架暴露于选择的时间-温度谱。

[0056] 在一些实施方案中,在达到峰值温度后立即降低暴露温度。在一些实施方案中,在达到最低温度后立即升高暴露温度。在另一些实施方案中,温度曲线可以在峰值温度、最低温度或两者处具有停留时间。在具有停留时间的实施方案中,将暴露温度在峰值温度保持停留时间然后降低温度。此外,在最低温度保持停留时间然后升高温度。

[0057] 在温度循环实施方案中,峰值暴露温度可以包括以上公开的温度或范围。峰值暴露温度也可以大于支架聚合物的 T_g。例如,PLLA 的峰值暴露温度可以是 65-70、70-75、80-85 或高于 85℃。但是,应当调节高于 T_g 的持续时间以使得支架聚合物的性能不受以上讨论的不利影响。

[0058] 最低温度可以是环境温度或高于环境温度。高于环境的温度可以是 25-30、30-35 或 35-40℃。

[0059] 在示例性实施方案中,支架可以进行两次、三次、四次或多于四次的循环。支架可以暴露于低于环境温度与低于聚合物的 T_g 的峰值温度之间的温度循环。在 PLLA 支架的情况下,循环可以在环境温度或高于上述公开环境范围中的温度与在 35-60℃之间的任意温度或温度范围之间进行。在一些实施方案中,循环的全部温度高于环境并且低于 T_g。

[0060] 在一些实施方案中,循环的持续时间可以从最低温度至最高温度然后返回最低温度的时间测量。循环的持续时间可以是 1-10 分钟。更狭窄地,循环的持续时间可以是 1-2、2-3、3-4、4-5、5-6、6-7、7-8、8-9、9-10、2-4、2-5、2-6、3-5、3-6 或 5-10 分钟。在一些实施方案中,温度循环的频率可以是每小时 5-30、5-20、5-10、10-20、12-20 或 15-20 个循环。

[0061] 据认为温度循环趋向于进一步加快聚合物的温度化,特别是加快自由基的减少。因此,利用温度循环的稳定化可以将自由基浓度降低至零或接近于零,其总暴露时间比在特定温度的连续暴露短。

[0062] 定义

[0063] 环境温度可对应于 20°C 至 30°C 之间的任意温度。

[0064] 公开的所有范围包括范围的端点。

[0065] “玻璃化转变温度” T_g 是在大气压力下聚合物的非晶区域从脆性玻璃态转变成固体可变形或延性状态的温度。换言之, T_g 对应于聚合物的链开始发生链段运动的温度。给定聚合物的 T_g 可取决于加热速率,并且可受聚合物的热史的影响。另外,聚合物的化学结构通过影响移动性而强烈影响玻璃化转变。

[0066] “应力”是指单位区域的力,即平面内通过小面积作用的力。应力可分为垂直或平行于平面的分量,分别称作法向应力和剪切应力。真实应力是指同时测量力和面积得到的应力。应用于拉伸试验和压缩试验的公称应力是力除以初始标距。

[0067] “强度”是指沿着材料断裂前所抵抗的轴的最大应力。极限强度由试验期间施加的最大负载除以初始横截面积来计算。

[0068] “模量”可定义为施加于材料的每单位面积应力或力的分量除以由施加力造成的沿着施加力的轴的应变的比例。模量是应力应变曲线的起始斜率,因此由曲线的线性胡克区域决定。例如,材料具有弹性模量和压缩模量两者。模量相对高的材料趋向于坚硬或刚性。相反,模量相对低的材料趋向于挠性。材料的模量取决于分子组成和结构、材料温度、变形的量、以及应变率或变形率。例如,在低于其 T_g 时,许多聚合物在高模量下趋向于易脆。随着聚合物的温度从低于 T_g 升高至高于 T_g ,其模量降低。

[0069] “应变”是材料中在指定的应力或负载下发生的伸长或压缩的量。

[0070] “伸长”可以定义为当材料受到应力时其长度的增加。其通常表示为初始长度的百分比。

[0071] 断裂伸长率是指当样品断裂时在样品上的应变。其通常以百分比表示。

[0072] “韧性”是指在断裂前吸收的能量总量,或等于使材料断裂所需功的总量。韧性的一个度量是指在应力应变 - 曲线下方从零应变至断裂时的应变之间的面积。应力与材料上的拉伸力成正比,而应变与其长度成正比。因此,曲线下方的面积与力相对于断裂前聚合物伸长的距离的积分成正比。该积分是使样品断裂所需的功(能量)。韧性是对样品断裂前样品所能吸收的能量的一个度量。韧性和强度之间有差异。坚硬但是不坚韧的材料被认为脆性。脆性材料坚硬但是在断裂前不能变形太多。

[0073] 实施例

[0074] 以下实施例阐述了辐射灭菌后将由聚合物制成的支架暴露于高于环境温度的温度对于自由基浓度的影响。用于该研究的支架是由 PLLA 制成的骨架。

[0075] 图 3 和表 2 示出电子束灭菌后热处理的支架与未进行热处理的支架的相对自由基浓度随时间变化情况。相对自由基浓度是刚好在电子束灭菌之后相对于初始浓度归一化的自由基浓度。利用 31kGy 剂量的电子束辐射对研究中的支架进行灭菌。将支架包装在由 Oliver-Tolas of Grand Rapids (MI) 制造的箔袋 (MarvelSeal360-Nylon/Aluminum/LDPE) 中。密封包装袋内,其内具有氩气氛。

[0076] 表 2. 电子束灭菌后未进行热处理的支架和进行热处理的支架的相对自由基浓度

[0077]

未进行热处理			55°C 热处理		
天数	小时	自由基浓度	天数	小时	自由基浓度
0	0	1.00	0	0	1.00
0.04	1	0.81	0.08	2	0.23
0.08	2	0.66	0.21	5	0.15
0.13	3	0.61	0.42	10	0.11
0.17	4	0.60	0.92	22	0.07
0.25	6	0.54	2.00	48	0.04
0.33	8	0.48			
1.00	24	0.40			
2.00	48	0.35			
3.00	72	0.29			
5.00	120	0.26			
7.13	171	0.23			
30.21	725	0.09			

[0078] 在电子束暴露后未进行热处理和进行热处理两者的每个数据点均由单独包装的支架样品产生。进行热处理的数据由在 55°C 的烘箱中热处理 2、5、10、22 和 48 小时的支架产生。利用 Abbott Vascular (Temecula, CA) 的电子自旋共振 (ESR) (也称为电子顺磁共振 (EPR)) 测量未进行热处理的支架样品和进行热处理的支架样品的自由基浓度。

[0079] 如图 3 所示, 进行热处理的自由基浓度比未进行热处理的情况下降低得更快。未进行热处理的自由基浓度在 35 天时仍然为约 0.09, 而自由基浓度仅在约 2 天后就低于前者的一半, 为 0.04。

[0080] 图 4 也描绘出了进行热处理的支架与未进行热处理的支架的相对自由基浓度。未进行热处理的数据与图 3 相同。图 4 中的进行热处理的一个数据点由在 55°C 的烘箱中热处理 5 小时的支架产生, 其来源于图 3。进行热处理的曲线另外的数据点通过模拟一级衰减动力学由在 55°C 热处理 5 小时后样品的自由基浓度预测。图 3 与图 4 的比较表明, 与实验数据相比, 动力学模型预测了较大的随时间变化的相对自由基浓度。因此, 模型可用于选择理想的热处理温度。例如, 可以测量多个温度的相对自由基浓度, 然后可由单一数据点计算衰减曲线。可预期衰减曲线提供多个温度的自由基浓度随时间的衰减的上限。

[0081] 尽管示出并描述了本发明的具体实施方案, 但是不脱离本发明的较宽方面做出的变化和修改对本领域技术人员是显而易见的。因此只要落在本发明的真实精神和范围内,

所附权利要求在其范围内包括所有这些变化和修改。

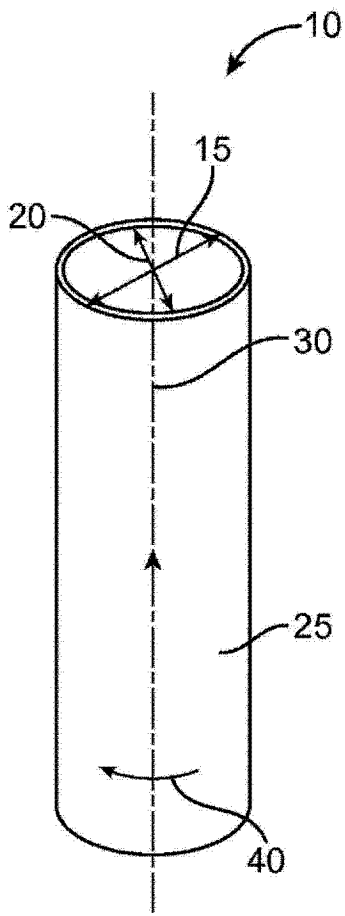


图 1

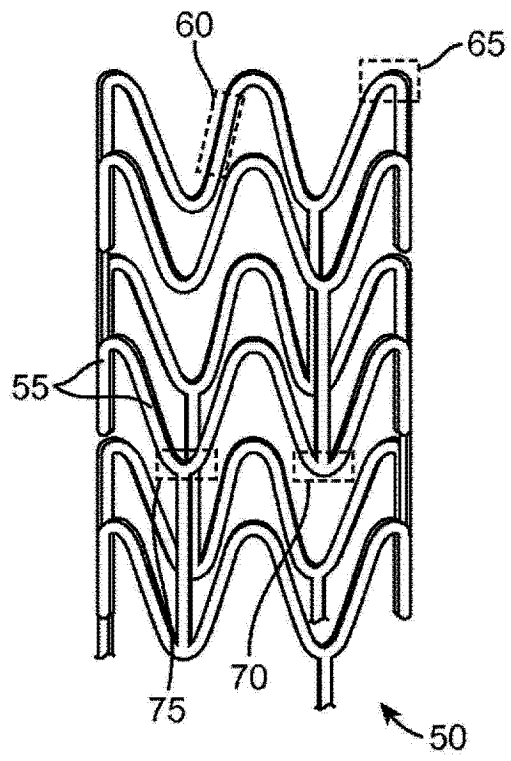


图 2

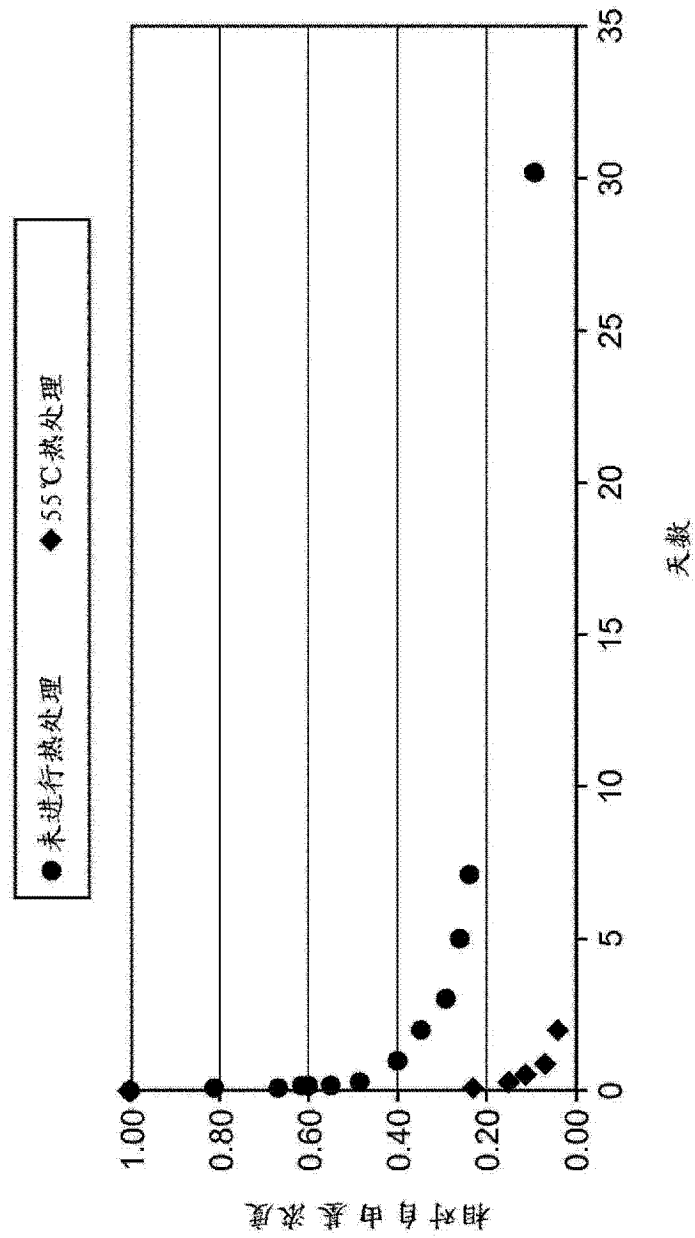


图 3

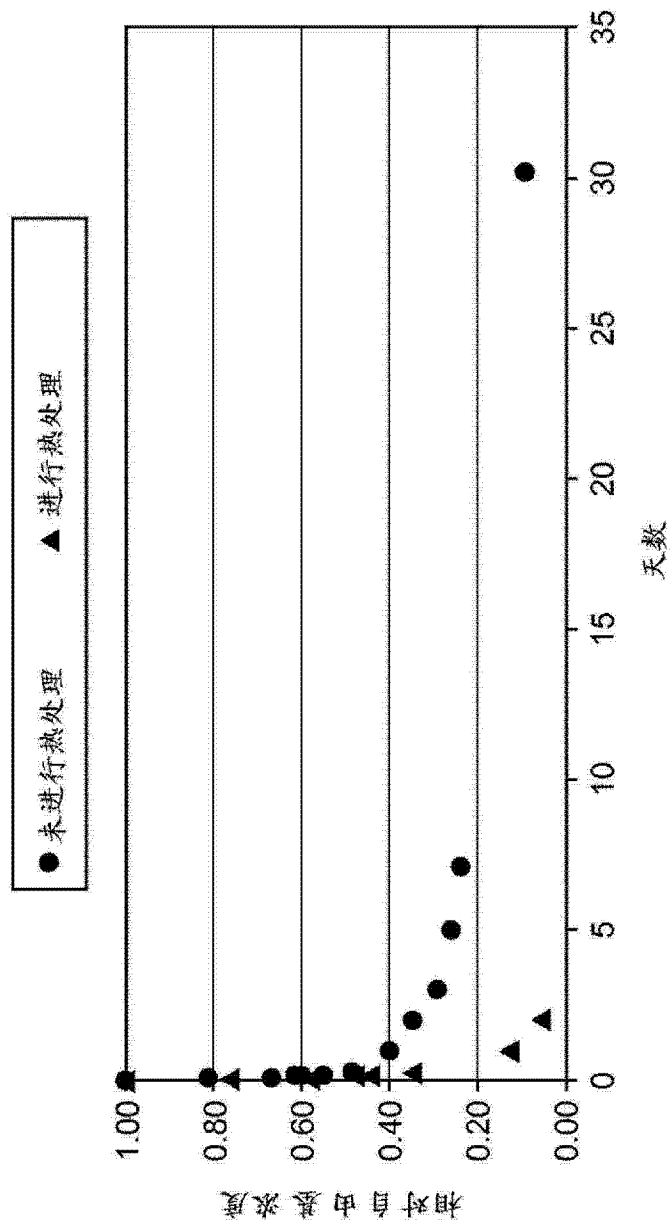


图 4