

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61F 2/06 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480016931.5

[43] 公开日 2006 年 8 月 2 日

[11] 公开号 CN 1812754A

[22] 申请日 2004.6.15

[74] 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限公司  
代理人 肖善强

[21] 申请号 200480016931.5

[30] 优先权

[32] 2003.6.16 [33] US [31] 60/478,887

[86] 国际申请 PCT/SG2004/000180 2004.6.15

[87] 国际公布 WO2004/110315 英 2004.12.23

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.16

[71] 申请人 南洋理工大学

地址 新加坡新加坡市

[72] 发明人 萨伯曼尼恩·文卡特拉曼 梅彦昌

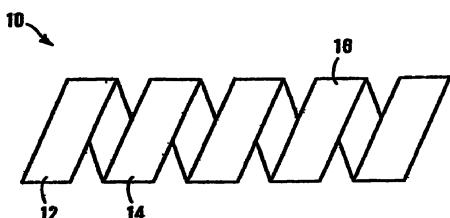
权利要求书 9 页 说明书 22 页 附图 8 页

[54] 发明名称

聚合物支架和其制造方法

[57] 摘要

本发明公开了一种由聚合物材料形成的支架，可用于内腔的扩张和原位地输送一种或多种治疗剂。支架可以是多层的，并且可以在由形成所述层的材料所控制的状态转变温度下改变形状。还公开了使用和制造方法。



1. 一种包括第一层和第二层的支架，所述第一层包含第一聚合物，所述第一聚合物为至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g1}$ ，所述第二层包含第二聚合物，所述第二聚合物为至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g2}$ ，所述支架被形成为在较低温度  $T_2$  下具有第一形状并且在较高温度  $T_1$  下具有第二形状，并且所述支架被构造为在等于或者大于转变温度  $T_3$  的温度下从所述第一形状变化到所述第二形状，其中所述转变温度  $T_3$  至少部分地依赖于  $T_{g1}$  和  $T_{g2}$  中的至少之一。

2. 如权利要求 1 所述的支架，还包括至少一个附加第三层，所述第三层包含第三聚合物，所述第三聚合物为至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g3}$ 。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的支架，其中， $T_3 \leq 37^\circ\text{C}$ 。

4. 如权利要求 1 到 3 中任一项所述的支架，其中，所述第一聚合物包含治疗剂。

5. 如权利要求 4 所述的支架，其中，所述治疗剂选自由药物、抗生素、消炎剂、抗凝固因子、荷尔蒙、核酸、肽、细胞因子、细胞表面受体的配体、抗增生剂、抗血栓剂、抗微生物生剂、抗病毒剂、化学治疗剂、以及抗高血压剂组成的组。

6. 如权利要求 4 或 5 所述的支架，其中，所述第一聚合物和所述第二聚合物各自包含不同的治疗剂。

7. 如权利要求 1 到 6 中任一项所述的支架，其中，所述第一层是外层并且所述第二层是内层，使得所述外层比所述内层距离所述支架的中心纵轴更远，并且  $T_{g1} < T_{g2}$ 。

8. 如权利要求 7 所述的支架，其中， $T_{g1}$  在约  $25^\circ\text{C}$  到约  $60^\circ\text{C}$  之间，并且  $T_{g2}$  在约  $60^\circ\text{C}$  到约  $100^\circ\text{C}$  之间。

9. 一种包括第一层和第二层的支架，所述第一层包含第一聚合物和第一治疗剂，所述第二层包含第二聚合物和第二治疗剂，所述支架被形成为在较低温度  $T_2$  下具有第一形状并且在较高温度  $T_1$  下具有第二形状。

10. 如权利要求 9 所述的支架，其中，所述第一治疗剂和所述第二治疗剂独立地选自由药物、抗生素、消炎剂、抗凝固因子、荷尔蒙、核酸、肽、细胞因子、细胞表面受体的配体、抗增生剂、抗血栓剂、抗微生物生剂、抗病毒剂、化学治疗剂、以及抗高血压剂组成的组。

5 11. 如权利要求 1 到 10 中任一项所述的支架，其中，所述第一形状为具有螺旋宽度  $D_2$  的基本螺旋形形状，且所述第二形状为具有螺旋宽度  $D_1$  的基本螺旋形形状，并且其中  $D_1 > D_2$ 。

12. 如权利要求 1 到 11 中任一项所述的支架，其中，所述第一聚合物是交联的。

10 13. 如权利要求 1 到 12 中任一项所述的支架，其中，所述第一层是上层并且所述第二层是下层，使得所述上层与所述下层基本平行，并且在所述支架被形成为所述第一形状之前，所述上层和所述下层横贯所述支架的长度。

15 14. 如权利要求 1 到 12 中任一项所述的支架，其中，所述第一层是外层并且所述第二层是内层，使得所述外层比所述内层距离所述支架的中心纵轴更远。

15. 如权利要求 7、8 和 12 中任一项所述的支架，其中，所述内层与所述外层的厚度比在约 3: 1 到约 1: 3 之间。

20 16. 如权利要求 1 到 15 中任一项所述的支架，其中，所述第一聚合物是生物稳定的。

17. 如权利要求 16 所述的支架，其中，所述第二聚合物是生物稳定的。

25 18. 如权利要求 17 所述的支架，其中，所述第一聚合物和所述第二聚合物独立地选自由聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET)、聚氨酯、聚醚型氨酯、聚酯型氨酯、聚氯乙烯、聚醋酸乙烯酯 (PVAc)、聚 (乙烯-co-醋酸乙烯酯) (PEVAc)、聚己内酯和尼龙 6,6 组成的组。

19. 如权利要求 1 到 15 中任一项所述的支架，其中，所述第一聚合物是可生物吸收的。

20. 如权利要求 19 所述的支架，其中，所述第二聚合物是可生物吸收

的。

21. 如权利要求 20 所述的支架，其中，所述第一聚合物和所述第二聚合物独立地选自由聚-L-丙交酯（PLLA）、聚-D-丙交酯（PDLA）、聚乙交酯（PGA）、聚丙交酯-co-乙交酯（PLGA）、聚二氧杂环己酮、聚葡萄糖酸酯、聚乳酸-聚环氧乙烷共聚物、改性纤维素、胶原质、聚（羟基丁酸酯）、聚酸酐、聚磷酸酯和聚氨基酸组成的组。  
5

22. 如权利要求 7、8、14、15、20 和 21 中任一项所述的支架，其中，所述外层以不同于所述内层的速率降解。

23. 如权利要求 9 到 22 中任一项所述的支架，其中，所述支架沿螺旋轴延伸，并且所述第一层形成所述支架的外部层，所述第二层形成所述支架的内部层，使得所述第一治疗剂被远离所述轴释放，所述第二治疗剂被朝向所述轴释放。  
10  
15

24. 一种制造支架的方法，包括：

形成具有第一层和第二层的聚合物膜条，所述第一层包含至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g1}$  的聚合物，所述第二层包含至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g2}$  的聚合物；  
15

在温度  $T_1$  下将所述条成型为第一形状，其中， $T_1=T_{g1}+X^{\circ}\text{C}$ ，并且 X 为从约-20 到约+120。

25. 如权利要求 24 所述的方法，还包括：

20 在温度  $T_2$  下，将所述条成型为第二形状，其中  $T_2= T_1-Y^{\circ}\text{C}$ ，并且 Y 为从约 5 到约 80。

26. 如权利要求 25 所述的方法，其中，所述将所述条成型为第一形状的操作包括将所述条卷绕成具有螺旋宽度  $D_1$  的螺旋形形状，并且其中，所述将所述条成型为第二形状的操作包括将所述条卷绕成具有螺旋宽度  $D_2$  的螺旋形形状，其中  $D_2 < D_1$ 。  
25

27. 如权利要求 24 到 26 中任一项所述的方法，还包括在形成所述聚合物膜条之前，将增塑剂添加到所述第一聚合物。

28. 如权利要求 27 所述的方法，还包括在形成所述聚合物膜条之前，将增塑剂添加到所述第二聚合物。

29. 如权利要求 24 到 28 中任一项所述的方法，其中，所述第一层是外层并且所述第二层是内层，使得所述外层比所述内层距离所述支架的中心纵轴更远，并且  $T_{g1} < T_{g2}$ 。

30. 如权利要求 24 到 29 中任一项所述的方法，其中，所述聚合物膜通过共挤出所述第一层和所述第二层而形成。

31. 如权利要求 24 到 29 中任一项所述的方法，其中，所述聚合物膜通过溶剂浇铸所述第一层和所述第二层而形成。

32. 如权利要求 24 到 29 中任一项所述的方法，其中，所述聚合物膜通过旋涂浇铸所述第一层和所述第二层而形成。

33. 如权利要求 31 或 32 所述的方法，其中，所述用于浇铸所述第二层的溶剂不溶解所述第一层。

34. 如权利要求 31 到 32 中任一项所述的方法，还包括在浇铸之前将治疗剂添加到所述第一聚合物。

35. 如权利要求 34 所述的方法，其中，所述治疗剂选自由药物、抗生素、消炎剂、抗凝固因子、荷尔蒙、核酸、肽、细胞因子、细胞表面受体的配体、抗增生剂、抗血栓剂、抗微生物生剂、抗病毒剂、化学治疗剂、以及抗高血压剂组成的组。

36. 如权利要求 34 或 35 所述的方法，还包括在浇铸之前将治疗剂添加到所述第二聚合物。

37. 如权利要求 36 所述的方法，其中，在浇铸之前，不同的治疗剂被分别添加到所述第一聚合物和所述第二聚合物中的每一个。

38. 如权利要求 24 到 37 中任一项所述的方法，其中，所述第一聚合物是生物稳定的。

39. 如权利要求 38 所述的方法，其中，所述第二聚合物是生物稳定的。

40. 如权利要求 39 所述的方法，其中，所述第一聚合物和所述第二聚合物独立地选自由聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）、聚氨酯、聚醚型氨酯、聚酯型氨酯、聚氯乙烯、聚醋酸乙烯酯（PVAc）、聚（乙烯-co-醋酸乙烯酯）（PEVAc）、聚己内酯和尼龙 6,6 组成的组。

41. 如权利要求 24 到 37 中任一项所述的方法，其中，所述第一聚合物是可生物吸收的。

42. 如权利要求 41 所述的方法，其中，所述第二聚合物是可生物吸收的。

5 43. 如权利要求 42 所述的方法，其中，所述第一聚合物和所述第二聚合物独立地选自由聚-L-丙交酯（PLLA）、聚-D-丙交酯（PDLA）、聚乙交酯（PGA）、聚丙交酯-co-乙交酯（PLGA）、聚二氧杂环己酮、聚葡萄糖酸酯、聚乳酸-聚环氧乙烷共聚物、改性纤维素、胶原质、聚（羟基丁酸酯）、聚酸酐、聚磷酸酯和聚氨基酸组成的组。

10 44. 如权利要求 41 到 43 中任一项所述的方法，其中，所述第一聚合物以不同于所述第二聚合物的速率降解。

45. 一种对需要扩张内腔的对象进行治疗或预防的方法，包括：

将支架引入到所述对象中在所述内腔内期望被扩张的位置处，其中所述支架包括第一层，所述第一层包含至少部分非晶态的第一聚合物和第一治疗剂，由此将所述第一治疗剂输送到所述对象，所述支架被形成为在较低温度  $T_2$  下具有第一形状并且在较高温度  $T_1$  下具有第二形状；以及

使得所述支架变化到所述第二形状。

46. 如权利要求 45 所述的方法，其中，所述支架包括第二层，所述第二层包含至少部分非晶态的第二聚合物和第二治疗剂。

47. 一种对需要扩张内腔的对象进行治疗或预防的方法，包括：

将支架引入到所述对象中在所述内腔内期望被扩张的位置处，其中所述支架包括第一层和第二层，所述第一层包含第一聚合物，所述第一聚合物为至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g1}$ ，所述第二层包含第二聚合物，所述第二聚合物为至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g2}$ ，所述支架被形成为在较低温度  $T_2$  下具有第一形状并且在较高温度  $T_1$  下具有第二形状，并且所述支架被构造为在等于或者大于形状转变温度  $T_3$  的温度下从所述第一形状变化到所述第二形状，并且其中所述引入操作在低于  $T_3$  的温度下执行，使得所述支架处在所述第一形状；以及

部分地通过允许所述支架平衡到等于或者大于  $T_3$  的温度，使得所述支

架变化到所述第二形状。

48. 如权利要求 47 所述的方法，还包括将第一治疗剂输送到所述对象，其中所述第一治疗剂被包含在所述支架的所述第一层中。

49. 如权利要求 48 所述的方法，还包括将第二治疗剂输送到所述对象，其中所述第二治疗剂被包含在所述支架的所述第二层中。  
5

50. 如权利要求 45 到 49 中任一项所述的方法，其中，所述第一形状为具有螺旋宽度  $D_2$  的基本螺旋形形状，且所述第二形状为具有螺旋宽度  $D_1$  的基本螺旋形形状，并且其中  $D_1 > D_2$ 。

51. 如权利要求 45、46 和 48 到 50 中任一项所述的方法，其中，所述第一治疗剂独立地选自由药物、抗生素、消炎剂、抗凝固因子、荷尔蒙、核酸、肽、细胞因子、细胞表面受体的配体、抗增生剂、抗血栓剂、抗微生物生剂、抗病毒剂、化学治疗剂、以及抗高血压剂组成的组。  
10

52. 如权利要求 46 或 49 所述的方法，其中，所述第二治疗剂独立地选自由药物、抗生素、消炎剂、抗凝固因子、荷尔蒙、核酸、肽、细胞因子、细胞表面受体的配体、抗增生剂、抗血栓剂、抗微生物生剂、抗病毒剂、化学治疗剂、以及抗高血压剂组成的组。  
15

53. 如权利要求 46、49 和 52 中任一项所述的方法，包括以两阶段的方式将治疗剂输送到对象，其中，所述第一治疗剂和所述第二治疗剂是相同的，并且所述治疗剂从所述第一层的扩散速率不同于从所述第二层的扩散速率。  
20

54. 如权利要求 45 到 53 中任一项所述的方法，其中，所述支架是生物稳定的。

55. 如权利要求 45 到 53 中任一项所述的方法，其中，所述支架是可生物吸收的。

25 56. 如权利要求 46、49、52 和 53 中任一项所述的方法，其中，所述支架沿螺旋轴延伸，且所述第一层形成所述支架的外部层，所述第二层形成所述支架的内部层，并且所述方法还包括远离所述轴地释放第一治疗剂，和朝向所述轴释放所述第二治疗剂。

57. 一种支架，所述支架包括包含聚合物的基材和包含在所述聚合物

中的治疗剂，所述聚合物为至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_g$ ，所述支架被形成为在较低温度  $T_2$  具有第一形状并且在较高温度  $T_1$  具有第二形状，并且被构造为在等于或者大于转变温度  $T_3$  的温度下从所述第一形状变化到所述第二形状。

5 58. 如权利要求 57 所述的支架，其中，所述第一形状为具有螺旋宽度  $D_2$  的基本螺旋形形状，且所述第二形状为具有螺旋宽度  $D_1$  的基本螺旋形形状，并且其中  $D_1 > D_2$ 。

59. 如权利要求 57 或 58 所述的支架，其中，所述聚合物是交联的。

60. 如权利要求 57 到 59 中任一项所述的支架，其中， $T_3 \leq 37^\circ\text{C}$ 。

10 61. 如权利要求 57 到 60 中任一项所述的支架，其中，所述聚合物是生物稳定的。

62. 如权利要求 61 所述的支架，其中，所述聚合物选自由聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）、聚氨酯、聚醚型氨酯、聚酯型氨酯、聚氯乙烯、聚醋酸乙烯酯（PVAc）、聚（乙烯-co-醋酸乙烯酯）

15 （PEVAc）、聚己内酯和尼龙 6,6 组成的组。

63. 如权利要求 57 到 60 中任一项所述的支架，其中，所述聚合物是可生物吸收的。

64. 如权利要求 63 所述的支架，其中，所述聚合物选自由聚-L-丙交酯（PLLA）、聚-D-丙交酯（PDLA）、聚乙交酯（PGA）、聚丙交酯-co-乙交酯（PLGA）、聚二氧化杂环己酮、聚葡萄糖酸酯、聚乳酸-聚环氧乙烷共聚物、改性纤维素、胶原质、聚（羟基丁酸酯）、聚酸酐、聚磷酸酯和聚氨基酸组成的组。

25 65. 如权利要求 57 到 64 中任一项所述的支架，其中，所述治疗剂选自由药物、抗生素、消炎剂、抗凝固因子、荷尔蒙、核酸、肽、细胞因子、细胞表面受体的配体、抗增生剂、抗血栓剂、抗微生物生剂、抗病毒剂、化学治疗剂、以及抗高血压剂组成的组。

66. 一种制造支架的方法，包括：

将治疗剂添加到聚合物，所述聚合物为至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度；

由所述聚合物形成聚合物膜条；

在温度  $T_1$  下将所述条成型为第一形状，其中， $T_1=T_g+X^{\circ}\text{C}$ ， $T_g$  为所述聚合物的玻璃化转变温度，并且 X 为从约 -20 到约 +120；以及

在温度  $T_2$  下，将所述条成型为第二形状， $T_2= T_1-Y^{\circ}\text{C}$ ，并且 Y 为从约 5 到约 80。

67. 如权利要求 66 所述的方法，其中，所述将所述条成型为第一形状的操作包括将所述条卷绕成具有螺旋宽度  $D_1$  的螺旋形形状，并且其中，所述将所述条成型为第二形状的操作包括将所述条卷绕成具有螺旋宽度  $D_2$  的螺旋形形状，其中  $D_2 < D_1$ 。

10 68. 如权利要求 66 或 67 所述的方法，还包括在形成所述聚合物膜条之前，将增塑剂添加到所述聚合物。

69. 如权利要求 66 到 68 中任一项所述的方法，其中，所述聚合物膜通过挤出所述层而形成。

15 70. 如权利要求 66 到 68 中任一项所述的方法，其中，所述聚合物膜通过溶剂浇铸所述层而形成。

71. 如权利要求 66 到 68 中任一项所述的方法，其中，所述聚合物膜通过旋涂浇铸所述层而形成。

72. 如权利要求 66 到 71 中任一项所述的方法，其中，所述治疗剂选自由药物、抗生素、消炎剂、抗凝固因子、荷尔蒙、核酸、肽、细胞因子、细胞表面受体的配体、抗增生剂、抗血栓剂、抗微生物生剂、抗病毒剂、化学治疗剂、以及抗高血压剂组成的组。

73. 如权利要求 66 到 72 中任一项所述的方法，其中，所述聚合物是生物稳定的。

25 74. 如权利要求 73 所述的方法，其中，所述聚合物选自由聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）、聚氨酯、聚醚型氨酯、聚酯型氨酯、聚氯乙烯、聚醋酸乙烯酯（PVAc）、聚（乙烯-co-醋酸乙烯酯）（PEVAc）、聚己内酯和尼龙 6,6 组成的组。

75. 如权利要求 66 到 72 中任一项所述的方法，其中，所述聚合物是可生物吸收的。

76. 如权利要求 75 所述的方法，其中，所述聚合物独立地选自由聚-L-丙交酯（PLLA）、聚-D-丙交酯（PDLA）、聚乙交酯（PGA）、聚丙交酯-co-乙交酯（PLGA）、聚二氧杂环己酮、聚葡萄糖酸酯、聚乳酸-聚环氧乙烷共聚物、改性纤维素、胶原质、聚（羟基丁酸酯）、聚酸酐、聚磷酸酯和聚氨基酸组成的组。  
5

77. 如权利要求 24 到 44 或者权利要求 66 到 76 中任一项所述的方法，其中，X 为从约 0 到约 40。

---

## 聚合物支架和其制造方法

### 5 相关申请交叉引用

本申请要求 2003 年 6 月 16 日递交的美国临时专利申请 No. 60/478,887 的优先权，在此通过引用将该专利申请的内容包括在本文中。

### 技术领域

10 本发明一般地涉及用于植入病人中的医疗器件，并且具体地涉及可以自扩张并且可以输送治疗剂的支架。

### 背景技术

通常被称为支架（stent）的可扩张医疗修补物是公知并且可商购的。15 它们例如被一般公开于美国专利 No. 4655771（Wallsten）、美国专利 No. 5061275（Wallsten 等）和美国专利 No. 5645559（Hachtmann）等中。支架被使用于人类人体脉管内，用于各种医疗应用。实例包括用于治疗狭窄症的血管支架、用于保持尿道、胆道、气管支气管、食道以及肾管和下腔静脉中的开口的支架。

20 通常，将支架保持在其压缩状态的输送器件被用于通过人体中的脉管将支架输送到治疗位置。支架往往被设计成可以小的半径弯曲，以便可以允许输送通过较小和弯曲的脉管。在经皮经腔血管成形术中，可植入的内修补物被通过小的经皮刺穿位置、通气孔或者端口引入，并且穿过各种人体脉管到达治疗位置。在支架被定位在治疗位置之后，启动输送器件，以25 释放支架，并且支架通常在可膨胀气球的帮助下被机械地扩张，以由此在人体脉管内扩张。然后将输送器件从支架卸下，从病人处取出。支架保留在脉管内治疗位置处，作为植入物。

用于已知支架细丝的常用材料包括 Elgiloy<sup>TM</sup> 和 Phynox<sup>TM</sup> 金属弹性合金。其他可以用于可扩张支架细丝的金属材料为 316 不锈钢、MP35N 合金

和超级弹性 Nitinol 镍-钛。另一中可扩张支架具有射线不透明包覆层组合物结构，诸如在 Mayer 提出的美国专利 No. 5630840 中所示出的。可扩张支架也可以由钛合金制成。

内腔支架的植入可能在执行其功能的同时引起内腔壁的一定量的急性 5 和慢性损伤。对壁施加柔和的径向力并且随着内腔的运动可贴合和可弯曲的支架优先用于患病的、虚弱的或者脆性的内腔。支架优先能够承受来自肿瘤、粥样斑和内腔回缩和重塑型的径向咬合压力。

某些支架设计往往在插入内腔中时自扩张。例如，EP 1287790 10 (Schmitt 和 Lentz) 描述了一种轴向可弯曲编织支架，其由于编织聚合物纤维的弹性记忆而可自扩张。经编织的纤维在聚合物的熔融温度或者刚刚低于熔融温度下被成形为管，然后在冷却时被纵向拉伸。支架在被拉伸的情况下被插入，并且一旦被插入拉伸应力就被释放，允许管在插入时发生径向扩张。

但是，已知的自扩张支架通常必须在受约束的情况下被插入。而且， 15 常常难以，不然就是不可能将它们取出。

因此，存在对于经改进的可扩张医疗支架的需要，所述支架插入简单并且可以简单地取出。

## 发明内容

20 当非晶体或者至少部分非晶态 (amorphous) 的聚合物经过称为玻璃化转变温度 ( $T_g$ ) 的特定温度时，该聚合物将发生从柔软的弹性的状态 (在较高温度下) 到脆性玻璃状状态 (在较低温度下) 的转变。取决于侧链的尺寸和柔顺性，以及主链键的柔顺性和结合到聚合物主链中的功能团的尺寸，给定聚合物的玻璃化转变温度将不同。在  $T_g$  以下，聚合物将保留一定的柔性，并且可以被变形到一个新的形状。但是，温度越低于  $T_g$ ，当 25 聚合物被变形时对其成型所需要的力越大。

此外，当非晶态或者部分非晶态聚合物在较高温度下被定型为特定形状时，其具有弹性记忆或者形状记忆，使得当聚合物被冷却和压缩成更小形状时，其将在加热到高于状态转变温度时扩张回原来的形状。在本文中

对于聚合物所使用的术语“形状记忆”、“弹性记忆”和“记忆效应”是可互换的，并且是指在具有  $T_g$  的聚合物已经在高于  $T_g$  下被预先定型为第二形状的情况下，当被加热到高于  $T_g$  时该聚合物从一个低于  $T_g$  时所保持的形状回复到第二形状的特性。

5 非晶态或者半晶态聚合物的此特性被用于本发明的自扩张支架。因此，在一个方面中，本发明提供一种支架。在本文中使用的术语“支架”意在一般地表示可扩张的医疗修补物，包括纵向延伸的支架、支架移植物、移植物（graft）、过滤器、闭塞器件、阀等。支架可以是任何实现作为医疗修补物的期望功能所需的合适形状。例如，支架可以是基本管状或者基本螺旋形。  
10

作为示例，支架可以是可植入的、螺旋形管状构件，其为包括至少一个聚合物层的轴向可弯曲并且径向自扩张的结构。支架在扩张状态或者未扩张状态具有基本管状的形式。

15 这样的支架可以用于输送治疗剂，并且更具体地，以多种扩散速率输送多种治疗剂。该支架可以是生物稳定的（biostable）或可生物吸收的（bioabsorbable）。

因此，在一个方面，本发明提供一种支架，所述支架包括包含聚合物的基材和包含在所述聚合物中的治疗剂，所述聚合物是至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_g$ 。所述支架被形成为在较低温度  $T_2$  具有第一形状并且在较高温度  $T_1$  具有第二形状，并且被构造为在等于或者大于转变温度  $T_3$  的温度下从所述第一形状变化到所述第二形状。  
20  
25

可以形成具有多个层的示例性的支架。该多个层可以相对于螺旋宽度被依次布置，由此形成一个外层和一个或者多个内层。在实施例中，多层支架具有这样的外层，所述外层由具有小于形成至少一个内层的聚合物的  $T_g$  的玻璃化转变温度 ( $T_g$ ) 的非晶态聚合物形成。

因此，在一个方面，本发明提供一种至少包括第一层和第二层的支架。所述第一层包含第一聚合物，所述第一聚合物为至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g1}$ 。所述第二层包含第二聚合物，所述第二聚合物为至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g2}$ 。所述支架被形成为

在较低温度  $T_2$  下具有第一形状并且在较高温度  $T_1$  下具有第二形状，并且所述支架被构造为在等于或者大于转变温度  $T_3$  的温度下从所述第一形状变化到所述第二形状，其中所述转变温度  $T_3$  至少部分地依赖于  $T_{g1}$  和  $T_{g2}$  中的至少之一。

5 在另一个方面，本发明提供了一种至少包括第一层和第二层的支架。所述第一层包含第一聚合物和第一治疗剂。所述第二层包含第二聚合物和第二治疗剂。所述支架被形成为在较低温度  $T_2$  下具有第一形状并且在较高温度  $T_1$  下具有第二形状。

将一个或者多个聚合物层包含在支架中可以提供若干优点：自扩张速率可以通过选择合适的聚合物来控制；通过使用以不同速率降解的聚合物提供了以两种或更多种不同速率输送相同药物的能力；例如通过将不同药物加入到不同层中还提供了输送两种或更多种不同药物的能力；以及当药物被加入时，可以容易地使用不会使药物降解的制造工艺。本发明还考虑了制造该支架的方法。在一个方面中，本发明提供了一种制造支架的方法，包括：形成具有第一层和第二层的聚合物膜条，所述第一层包含至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g1}$  的聚合物，所述第二层包含至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g2}$  的聚合物；以及在温度  $T_1$  下将所述条成型为第一形状，其中， $T_1=T_{g1}+X^\circ\text{C}$ ，并且  $X$  为从约-20 到约+120。此外，该方法还可包括在温度  $T_2$  下，将所述条成型为第二形状，其中  $T_2=T_1-Y^\circ\text{C}$ ，并且  $Y$  为从约 5 到约 80。

在另一个方面，本发明提供了一种制造支架的方法，包括：将治疗剂添加到聚合物，所述聚合物为至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度；由所述聚合物形成聚合物膜条；在温度  $T_1$  下将所述条成型为第一形状，其中， $T_1=T_g+X^\circ\text{C}$ ， $T_g$  为所述聚合物的玻璃化转变温度，并且  $X$  为从约-20 到约+120；以及在温度  $T_2$  下，将所述条成型为第二形状， $T_2=T_1-Y^\circ\text{C}$ ，并且  $Y$  为从约 5 到约 80。

这样的支架可以用于其中希望将身体内腔（body lumen）、中空器官或者其他腔去除约束或者去除限制的各种医疗应用中。因此，这样的支架可特别用于血管、尿道、胆道、气管支气管、食道和肾管的堵塞或潜在堵

塞的治疗和/或再狭窄的防止。在一个实施例中，支架的螺旋形形状便于支架的插入和维持内腔的开口状态。

因此，在另一个方面，本发明提供了一种对需要扩张内腔的对象进行治疗或预防的方法，包括：将支架引入到所述对象中在所述内腔内期望被扩张的位置处，其中所述支架包括第一层，所述第一层包含至少部分非晶态的第一聚合物和第一治疗剂，由此将所述第一治疗剂输送到所述对象，所述支架被形成为在较低温度  $T_2$  下具有第一形状并且在较高温度  $T_1$  下具有第二形状；以及使得所述支架变化到所述第二形状。

在另一个方面，本发明提供了一种对需要扩张内腔的对象进行治疗或预防的方法，包括：将支架引入到所述对象中在所述内腔内期望被扩张的位置处，其中所述支架包括第一层和第二层，所述第一层包含第一聚合物，所述第一聚合物为至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g1}$ ，所述第二层包含第二聚合物，所述第二聚合物为至少部分非晶态的并且具有玻璃化转变温度  $T_{g2}$ ，所述支架被形成为在较低温度  $T_2$  下具有第一形状并且在较高温度  $T_1$  下具有第二形状，并且所述支架被构造为在等于或者大于转变温度  $T_3$  的温度下从所述第一形状变化到所述第二形状，并且其中所述引入操作在低于  $T_3$  的温度下执行，使得所述支架处在所述第一形状；以及部分地通过允许所述支架平衡到等于或者大于  $T_3$  的温度，使得所述支架变化到所述第二形状。

在接合附图阅读本发明的具体实施例的下述描述后，本发明的其他方面和特征将对于本领域普通技术人员变得清楚。

### 附图说明

在附图中，仅仅作为示例示出了本发明的实施例，其中，

图 1 是作为本发明的实施例的示例的处于具有螺旋宽度  $D_1$  的第一状态的支架的侧视图；

图 2 是图 1 的端视图；

图 3 是处于具有螺旋宽度  $D_2$  的第二状态的图 1 的支架的侧视图；

图 4 是图的端视图；

图 5 是示出了制造作为本发明的实施例的示例的支架的方法的工艺流程图；

图 6 是作为本发明另一实施例的示例的处于具有螺旋宽度  $D_1$  的第一状态的支架的侧视图；

图 7 是图 6 的端视图；

图 8 是图 6 的处于具有螺旋宽度  $D_2$  的状态的支架的侧视图；

图 9 是图 8 的端视图；

图 10 是由两个并排的层形成的支架的侧视图；

图 11 是通过将支架引入到病人内腔中的对病人的预防和治疗方法的流程图；

图 12 是在 3mm 的目标螺旋宽度下 37°C 时特定单层和双层支架的自扩张速率的图线；以及

图 13 是包括用于布置螺旋医疗支架的气球机构的导管器件的示图。

15

### 具体实施方式

图 1-4 示出了作为本发明的一个实施例的示例的支架 10。如图所示，支架 10 包括至少部分由非晶态聚合物 14 形成的基材 12。

如将被理解的，在分子级水平，非晶态聚合物具有至少一部分处在无序状态的聚合物链。分子被无规则排布，不具有长程有序性，不像在结晶材料中被周期性排布。如将被理解的，这样的聚合物因此包括完全非晶态的、部分非晶态的和半结晶的聚合物。非晶态聚合物具有玻璃化转变温度  $T_g$ ，在高于玻璃化转变温度  $T_g$  时，聚合物将是柔性的，因为当聚合物受力时聚合物链将能够相对于彼此移动，在低于玻璃化转变温度  $T_g$  时，聚合物将是相对脆性的，因为当聚合物受力时聚合物链将不容易相对于彼此移动。就是说，在  $T_g$  以下，材料是固体，并且不具有长程分子有序性，因此是非晶态的。换句话说，该材料是非晶态固体，或者说是玻璃。虽然是脆性的，但是聚合物仍然可以被形成为另一形状。进行成型的温度越低于  $T_g$ ，成型聚合物所需的力的大小就越大。每一种聚合物的玻璃化转变温度

$T_g$  是不同的。

一般来说，任何具有  $T_g$  的聚合物可以被用来形成支架 10。可以用于形成支架 10 的示例性聚合物包括聚-L-丙交酯（PLLA）、聚-D-丙交酯（PDLA）、聚乙交酯（PGA）、聚（丙交酯-co-乙交酯）、聚二氧杂环己酮（polydioxanone）、聚己内酯、聚葡萄糖酸酯、聚乳酸-聚环氧乙烷共聚物、改性纤维素、胶原质、聚（羟基丁酸酯）、聚酸酐、聚磷酸酯、聚（氨基酸）或者相关的共聚物材料、包括物理交联的醚型或者酯型聚氨酯的聚氨酯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）、或者尼龙 6,6。

在低于  $T_g$  的温度下，支架 10 被形成为其第一状态：图 3 和 4 中所示的螺旋宽度为  $D_2$  的基本螺旋管状形状 16。在高于  $T_g$  的第二温度下，支架 10 被形成为其第二状态：图 1 和 2 中所示的螺旋宽度为  $D_1$  的第二基本螺旋管状形状 18。在所述实施例中，形状 16 具有基本圆形的横截面。这样，螺旋宽度  $D_1$  和  $D_2$  等于两个螺旋形状 16 和 18 的螺旋直径。而且， $D_1/D_2 > 1$ 。于是，在被称为支架 10 的状态转变温度的给定温度下，支架 10 能够从其第一状态自扩张到其第二状态。

支架 10 可以根据图 5 中所示的方法 S500 来形成。如图所示，在步骤 S502，首先形成基材 12 作为聚合物膜条。

该聚合物膜可以由一种或者多种聚合物形成，并且可以使用本领域公知的常规方法（包括聚合物的溶剂浇铸或者挤出）来形成。

例如，可以将待挤出的聚合物升高到其熔点以上的温度。例如，PLLA 可以被加热到 210°C 和 230°C 之间。然后，利用合适的口模，该聚合物在该升高的温度下以约 3 到 4 英尺/分钟的速率被挤出成连续的基本平坦的膜。然后，可以例如通过使膜通过成核水浴，将所述连续的膜冷却到  $T_1$  或者  $T_1$  以下。如果必要的话，将膜切割成具有所期望宽度的条。

在步骤 S504，使膜处在一定的温度下，并且定型成具有螺旋直径  $D_1$  的螺旋形状。通常，使用烘箱来加热膜。 $T_1$  被选择成大致高于聚合物的  $T_g$ （即， $T_1 = T_g + X^\circ C$ ）。X 的值从约 -20 到约 +120，通常从约 0 到约 30 或者从约 0 到约 20。对于 PLLA，烘箱温度可以在约 60°C 和约 90°C 之间（优选 70°C）。

将膜在温度  $T_1$  下保持定型具有直径  $D_1$  的形状所需的时间。定型  $D_1$  所需的时间将根据  $T_1$ 、 $T_g$  和膜厚度而变化，并且可以为 30 分钟和 24 小时之间。

一旦在较高的温度  $T_1$  下定型，在 S506，支架被冷却到通常低于  $T_g$  的较低温度  $T_2$ （即， $T_2=T_1-Y^{\circ}\text{C}$ ）。在此温度下，仍然可以使聚合物变形，并且使其成型为具有更小螺旋宽度  $D_2$  的螺旋，其中  $D_2 < D_1$ 。此直径的减小一般通过在拉伸螺旋支架时增大其长度来实现。 $Y$  的值从约 5 到约 80，通常从约 5 到约 50，更优选从约 5 到 30。通常， $T_2$  虽然低于  $T_g$  但是接近  $T_g$ ，例如为低于  $T_g$  5 到 20°C。通常， $T_2$  越接近  $T_g$ ，聚合物可以越容易地成型为  $D_2$ 。以此更小的螺旋宽度，支架 10 作好了投入使用的准备。

最后，膜被收集在具有所期望长度的卷筒上。

因此，这样形成的支架 10 具有两个状态：一个状态具有直径为  $D_2$  的螺旋形状（图 3 和 4）；另一状态具有直径为  $D_1$  的螺旋形状（图 1 和 2）。并且，在状态转变温度  $T_3$  下或者附近，支架 10 将从其第一状态转变到其第二状态。 $T_3$  是在此温度下支架 10 将扩张的优选温度，但是取决于  $T_3$  接近  $T_g$  的程度，支架可以在此温度以上或者以下扩张。值得注意的是， $T_1 < T_3 < T_2$ 。 $T_3$  与用于形成支架 10 的聚合物的玻璃化转变温度相关。 $T_3$  可以表示为  $T_3=T_g+Z$ ，其中  $Z=-30$  到  $+30$ 。在图 1-4 中所描绘的实施例中，支架 10 由均一的膜形成，该膜由同一聚合物制成。在此例子中， $T_3$  大致等于  $T_g$ 。

$T_3$  取决于所选的聚合物和/或任何添加剂。优选地，其是一生物相关温度。例如， $T_3$  可以是体温或者体温以下。或者，可以选择具有  $T_g < 37^{\circ}\text{C}$  的聚合物， $T_3$  可以等于  $T_1$ 。如果  $T_3 < 37^{\circ}\text{C}$ ，则在使用之前可能需要特殊的储存条件，诸如在低于环境温度（或者至少等于或者低于  $T_2$ ）下储存或者在受限状态下储存。

可选地，治疗剂可以被包括在这样形成的支架中。治疗剂可以在挤出之前包括在聚合物内。膜的挤出允许将可以承受挤出温度的药物或者药剂加入。治疗剂可以是任何被设计具有治疗或者预防效果的药剂。例如，治疗剂可以是药物、抗生素、消炎剂、抗凝固因子、荷尔蒙、核酸、肽、细

胞因子或者细胞表面受体的配体。并且，治疗剂不应明显干扰将其包括在内的聚合物的物理或化学性质。

具体考虑到的治疗剂包括：抗增生剂，诸如瑞帕霉素（sirolimus）及其衍生物包括 everolimus、以及紫杉醇（paclitaxel）及其衍生物；抗血栓剂，诸如肝磷脂；抗微生物生剂，诸如羟氨苄青霉素（阿莫西林）；化学治疗剂，诸如 spaclitaxel 或阿霉素；抗病毒剂，诸如更昔洛韦（ganciclovir）；抗高血压剂，诸如利尿剂(diuretics)或者 verapramil 或者可乐定(clonidine)，以及诸如 simvastatin 的斯达汀(statin)。

优选地，包括旋涂浇铸的溶剂浇铸可以被用来形成膜 16，因为这样的浇铸不使用可能使许多治疗剂降解的高温。这样的浇铸可以便于加入多种附加治疗剂。这样，当治疗剂将被加入时，溶剂浇铸比挤出或者共挤出更加优选，因为大多数治疗剂可能在挤出温度下降解。

可选地，为了减小  $T_g$ ，在将聚合物形成为膜之前，可以将增塑剂添加到聚合物中。一般来说，增塑剂是任何可以所使用的比例与聚合物混溶的固体或者高沸点液体，并且当增塑剂具有被称为  $T_{gp}$  的  $T_g$  时，则  $T_{gp}$  低于聚合物的  $T_g$ 。可接受的增塑剂包括低分子量液体或者固体，例如甘油、聚乙二醇、二硫化碳或者柠檬酸三乙酯。

在第二实施例中，如图 6-9 所示，支架 20 可以由一个或者多个聚合物层 22, 24 形成。如图所示，层 22 和 24 可以彼此层叠地形成。

层 22 被布置作为内层（更靠近螺旋的轴），而层 24 是所形成的螺旋的外层。形成该多个层的聚合物具有不同的玻璃化转变温度  $T_g$ 。外层 24 由具有玻璃化转变温度  $T_{g1}$  的第一聚合物 28 形成；内层 22 由具有不同的玻璃化转变温度  $T_{g2}$  的第二聚合物 26 形成。在所述的实施例中，内层的  $T_{g2}$  大于外层的  $T_{g1}$ 。例如，支架最外层的  $T_{g1}$  可以在约 25°C 和 60°C 之间，内层可以在 60°C 和 100°C 之间。

当高于外层的  $T_{g1}$  时，外层朝着扩张状态拉可能处于低于其  $T_{g2}$  下的内层，而内层起到阻尼支架的扩张的作用，影响  $T_3$  和扩张速率。

同样，可以形成支架 20 的层 22、24 的合适聚合物包括非晶态聚合物、部分非晶态聚合物和半结晶聚合物。聚合物也可以是诸如通过辐射、

化学处理或者物理压力或者操作所生成的交联聚合物。

支架 20 可以与支架 10 (图 1-4) 大致相同的、如图 5 中所示的方法来形成。但是，多个层可以在步骤 S502 中被共挤出，由此形成多层膜，而不是挤出一种聚合物以形成膜。界面粘接剂可以被用来增大层间粘附。

5 例如，可以添加诸如 Poloxamer® 的固体表面活性剂，以增大界面粘附。例如，表面活性剂可以在挤出之前被添加。所得的膜因此将具有彼此层叠的两个或者更多个聚合物层。

或者，可以溶剂浇铸多个层中的每一层。这样的浇铸得到良好的界面粘附。第二层由不会溶解已被浇铸的层的溶剂来浇铸。例如，用于形成第一层的聚氨酯可以被溶解在二甲基甲酰胺中，而用于形成第二层的 PET 可以被溶解在氯仿中。一旦第一层干燥，可以将第二溶液铺展在其上，并且将溶剂蒸发掉。同样，在浇铸之前，可以将表面活性剂添加到聚合物溶液。所得的多个层在层之间具有牢固的粘接。

或者，可以利用高速旋涂装置旋涂浇铸所述多个层。这样装置将聚合物溶液旋涂到基材上，并且将溶剂蒸发掉。通过此方法生产的膜可以比通过溶剂浇铸所生产的膜更薄。此方法可以用于生产多层聚合物膜。使用此方法，可以生产例如具有 0.1 到 0.2mm 的总厚度的非常薄的膜，该膜包含多达 20 的不同的聚合物层，同时在相邻的层之间具有良好的界面粘接。

制备聚合物膜的另一选择是挤出或者浇铸内层，然后在内层上溶剂浇铸或者旋涂浇铸可交联层。然后可以通过加热、加压或者通过使用催化剂或者通过光引发，实现交联。

如对于支架 10 所描述的，在形成多层支架 20 之前，可以将合适的增塑剂添加到所述聚合物的一种或者多种中，以便减小  $T_g$ ，并且如果增塑剂被添加到不止一种聚合物中，则可以将相同或者不同的增塑剂添加到各个聚合物中。

在优选实施例中，通过用诸如二氯甲烷的溶剂溶剂浇铸 PLLA 内层，来制备多层的螺旋支架。使用诸如丙酮的将不会溶解 PLLA 的溶剂制备诸如 PLGA 的外层。然后将溶液浇铸在内层聚合物上，并且进行干燥以产生两层的支架膜。然后如上所述，将该膜成型为螺旋状。

一旦多层膜被形成，其被再次加热到  $T_1$ ，并且形成为具有螺旋直径  $D_1$  的螺旋形状。之后，其被冷却到  $T_2$ ，并且被重新形成为具有直径  $D_2$  的螺旋形状。对于多层支架 20，对于  $T_1$  和  $T_2$  的限定是基于外聚合物层的  $T_g$ ，即  $T_{g1}$  的。

5 通常，成形的支架从一个状态转变到另一个状态的温度，即  $T_3$  受到多层聚合物的多个  $T_g$ （在两层的情况下，为第一聚合物 28 的  $T_{g1}$  和第二聚合物 26 的  $T_{g2}$ ）的影响。通常， $T_3$  更接近  $T_{g1}$ 。

类似地，扩张速率（即，在支架 20 温度已经升高超过状态转变温度之后支架 20 自扩张的速率）可能依赖于聚合物的组合。例如，一种单独的聚合物一般具有慢的扩张速率。例如，具有中等分子量的聚-L-丙交酯（PLLA）在 37°C 下 300 小时后扩张到其最终的螺旋宽度（ $D_1$ ）（开始的 135% 的扩张发生在 120 分钟内）。但是，具有由例如 PLLA 和共聚丙交酯乙交酯（PLGA）形成的两层的医疗器件在 37°C 下在 9 分钟内完全扩张。对于诸如泌尿学应用之类的许多应用而言，扩张速率可能不是最重要的，其中在上述泌尿学应用中，24 到 48 小时的扩张速率可以是合适的。对于其他应用，诸如对于冠状动脉应用，扩张速率可能是更重要的。通过仔细选择具有特定  $T_g$  的层，本领域技术人员将了解  $T_3$  和器件的扩张速率。

一般来说，扩张速率与  $T_3$  和  $T_g$  之间的差相关。 $T_3$  越高于  $T_{g1}$ ，扩张速率越快。包含具有  $T_{g2} > T_{g1}$  的内层将影响多层支架 20 在扩张状态下的机械强度，因为外层的聚合物处于高于  $T_{g1}$ ，因而缺少玻璃态的刚度。内层可以处于低于  $T_{g2}$ ，因此仍然处在玻璃态，因而内层可以为扩张的支架提供刚度。

同样，适用于螺旋支架 20 中的一个或者多个层的聚合物包括聚-L-丙交酯（PLLA）、聚-D-丙交酯（PDLA）、聚（丙交酯-co-乙交酯）（PLGA）、聚乙交酯（PGA）、聚二氧杂环己酮、聚己内酯、聚葡萄糖酸酯、聚乳酸-聚环氧乙烷共聚物、改性纤维素、胶原质、聚（羟基丁酸酯）、聚酸酐、聚磷酸酯、聚（氨基酸）或者相关的共聚物材料、包括物理交联的醚型或者酯型聚氨酯的聚氨酯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯

(PET)、或者尼龙 6,6。

在一个实施例中，医疗器件具有至少两层。例如，外层可以由  $T_g$  为约 35°C 和约 60°C 之间的非晶态聚合物，或者由  $T_g$  在约 -10°C 和 60°C 之间的交联聚合物形成，第二内层 22 由  $T_g$  在约 60°C 和约 110°C 之间的非晶态或半结晶的聚合物形成，其中对于半结晶态，其晶体熔点高于 100°C。在一个实施例中，外层由 PLGA 53/47 制成，并且内层由 PLA 8.4 或者 PLGA 80/20 制成。对于后面提到的 PLGA 共聚物，在聚合物名称后所给出的第一个数字是指 PLA 的含量（53% 或者 80%），而第二个数字是指 PGA 的含量（47% 或者 20%）。也可以使用经增塑的 PLA 8.4（或者其他 PLA）作为外层，使得其  $T_{g2}$  处在 40-60°C 之间。

使用交联聚合物，特别是在外层 24 中使用交联聚合物是有用的，因为交联聚合物的  $T_g$  可以处在从低于体温到高于体温的范围，诸如处在约 -10°C 和约 60°C 之间，或者更具体地处于约 0°C 和约 40°C 之间。

外层 24 和内层 22 的相对厚度可以是变化的，使得在不同的实施例中，器件具有不同厚度的内层 22 和外层 24，虽然该器件具有相同的经组合的多层的总厚度。对于两层的支架，内层 22 与外层 24 的比值可以在 3: 1 和 1: 1 之间。

在另一实施例中，支架 20 可以包括由附加聚合物形成的附加层。同样，这些层优选彼此层叠地形成。包含每一个由具有不同玻璃化转变温度的聚合物形成的多个层允许对于  $T_3$ （即器件的状态转变温度）以及器件扩张到  $D_1$  的速率的精细调控。如果在支架 20 中包含附加的层，则每一个逐渐更靠内的层的  $T_g$  将大于前面的更靠外的层的  $T_g$ ，使得最内侧的层具有最大的  $T_g$ 。

在图 10 中所示的另一个实施例中，两层的支架 30 可以形成有相邻的聚合物层而不是交叠的多个层。如图所示，相对于第二层 34 并排地定位第一层 32，使得该两个层沿螺旋的长度旋绕，并且使得相对于螺旋的纵轴，第一层 32 处在上方，成为上层，第二层 34 成为下层。同样，支架 30 具有基本螺旋状的形状，在温度  $T_1$  下具有螺旋直径  $D_1$ 。此后，其被重新成形为在温度  $D_2$  下具有直径  $D_2$  的基本螺旋状的形状。

支架 30 可用于输送两种或者更多种治疗剂，或者用于以不同速率输送一种治疗剂。因此，支架 30 可以包含一种或者多种治疗剂。例如，每一层可以分别包含不同的治疗剂，或者每一层可以包含相同的治疗剂，所述治疗剂依赖于用于形成每一层的聚合物和聚合物的不同的  $T_g$ ，将以不同的速率分散。因为所述层被并排地形成，所以治疗剂将沿同一方向被输送。  
5

如上所述的，利用共挤出或者溶剂浇铸或者旋涂浇铸形成支架 30。用于形成各个层的聚合物可以被共挤出，以形成具有由各聚合物形成的相邻带的聚合物条，使得当支架被卷绕成螺旋时将具有沿螺旋的长度旋绕的相邻的多个层。或者，通常可以利用在聚合物条的末端的小程度的交叠，并排地浇铸多个层。  
10

对于医疗应用，用于形成支架 10（或支架 20、30）的聚合物通常是生物相容性的、无细胞毒性的并且不引起过敏的，当聚合物置入人体内腔时导致对于组织的最小的刺激。

15 在某些实施例中，所应用的聚合物或者多种聚合物可以是生物稳定的，或者是非生物降解的，并且在体内不会降解。就这样的聚合物的腐蚀速率通常为数年的量级而不是数月而言，该聚合物被认可是基本不可腐蚀的。对于用于长时间的内腔去除限制（de-restriction）或者去除约束（de-constriction）的应用，例如在冠状动脉应用或者泌尿学应用中，或者对于  
20 用于颅动脉瘤（cranial aneurysms），由生物稳定的聚合物形成的支架 10（或支架 20、30）特别有用。合适的生物稳定聚合物包括聚氨酯、聚醚型氨酯、聚酯型氨酯、聚己内酯、经增塑的 PVC、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚醋酸乙烯酯（PVAc）、聚乙烯-co-醋酸乙烯酯（PEVAc）或者尼龙 6,6。  
25

当由生物稳定聚合物构造时，支架 10（或支架 20、30）较诸如金属支架的已知器件提供了某些优点，包括经过长时间自然分解成无毒的化学物质。可生物吸收的器件在其在脉管内的使用寿命之后无需使用第二过程被取回。并且，可生物吸收的聚合物支架可以以较低的成本制造，因为不需要进行常用于金属支架制造中的真空加热处理和化学清洁处理。但是，  
25

可能存在某些情况，例如在心血管应用中，生物稳定的支架是优选的选项，用于超过 6 个月时间的更大安全性。

支架 10（或支架 20、30）被设计为具有良好的破坏强度（collapse strength）（与金属支架相比）、纵向柔性（容易插入）和易于扩张性，因此其可以在脉管或者腔内扩张，然后仅仅通过对气球放气而被布置。自扩张过程是螺旋设计所独有的。支架机械性能和自扩张正比于材料的拉伸模量。本发明有利地为聚合物支架提供了能够支撑开口内腔结构所需的机械性能。

在示例性的生物稳定两层支架 10 中，外层 24 由聚氨酯制成，所述聚氨酯可以是物理交联的，例如为聚醚型氨酯或者聚酯型氨酯，并且内层 22 由聚对苯二甲酸乙二醇酯或者尼龙 6,6 制成。

或者，一层或者多层支架 20（或支架 30）可以是可生物吸收的。就是说，各种聚合物在体内降解，但是允许单体或者副产物被吸收。可生物吸收的 PLLA 和 PGA 材料例如通过水解断链在活的有机体内分别降解成乳酸和羟基乙酸，乳酸和羟基乙酸会转变成 CO<sub>2</sub>，然后通过呼吸被从体内排出。

因为半结晶聚合物具有非晶态和结晶区域，所以这样的材料通常例如通常发生异相降解。在非晶态区域，降解比在结晶区域进行得更快。这导致产品的强度比其质量下降更快。与具有结晶和非晶态区域的材料相比，完全非晶态的、物理交联的聚酯表现出随时间的流逝更线性的强度随质量的减小。降解时间受到化学组成和聚合物链结构的不同以及材料加工的影响。

合适的可生物吸收聚合物包括聚-L-丙交酯（PLLA）、聚-D-丙交酯（PDLA）、聚乙交酯（PGA）、丙交酯乙交酯共聚物（PLGA）、聚二氧化杂环己酮、聚葡萄糖酸酯、聚乳酸-聚环氧乙烷共聚物、改性纤维素、胶原质、聚（羟基丁酸酯）、聚酸酐、聚磷酸酯、聚（氨基酸）或者相关的共聚物材料，它们中的每一种具有在体内的特征降解速率。例如，PGA 和聚二氧化杂环己酮是较快的生物吸收材料（数周到数月），并且 PLLA 和聚己内酯是较慢的生物吸收材料（数月到数年）。因此，本领域技术人员将能

够选择适当的可生物吸收材料，该可生物吸收材料具有适合于所期望的应用的降解速率。

还应该注意，两层支架的破坏压力（collapse pressure）一般低于单层支架，诸如低于一半或是更多。

5 一般来说，聚合物的机械强度随着分子量的增大而增大。例如，PLLA 的强度和拉伸模量随着分子量的增大而增大。PLLA、PDLA 和 PGA 具有从约 40 千磅/平方英寸（ksi）（276 MPa）到约 120 ksi（827 MPa）的拉伸强度；80 ksi（552 MPa）的拉伸强度是典型的，并且优选的拉伸强度是从约 60 ksi（414 MPa）到约 120 ksi（827 MPa）。聚二氧杂环己酮、聚己内酯和聚葡萄糖酸酯具有从约 15 ksi（103 MPa）到约 60 ksi（414 MPa）的拉伸强度；35 ksi（241 MPa）的拉伸强度是典型的，并且优选的拉伸强度是从约 25 ksi（172 MPa）到约 45 ksi（310 MPa）。

10 PLLA、PDLA 和 PGA 具有从约 400,000 磅/平方英寸（psi）（2758 MPa）到约 2,000,000 psi（13790 MPa）的拉伸模量；900000 psi（62606 MPa）的拉伸模量是典型的，并且优选的拉伸模量是从约 700000 psi（4827 MPa）到约 1200000 psi（8274 MPa）。聚二氧杂环己酮、聚己内酯和聚葡萄糖酸酯具有从约 200000 psi（1379 MPa）到约 700000 psi（4827 MPa）的拉伸模量；450000 psi（3103 MPa）的拉伸模量是典型的，并且优选的拉伸模量是从约 350000 psi（2414 MPa）到约 550000 psi（3792 MPa）。

15 与可以用于制造编织支架的金属合金线（例如 ELGILOY<sup>TM</sup>）相比，PLLA 条具有更低的拉伸强度和拉伸模量。PLLA 的拉伸强度是 ELGILOY<sup>TM</sup> 的拉伸强度的约 22%。PLLA 的拉伸模量是 ELGILOY<sup>TM</sup> 的拉伸模量的约 3%。

20 支架 10（或支架 20、30）一般是射线可透的，并且聚合物的机械性能一般低于结构金属合金。可生物吸收或者生物稳定的支架可能需要射线不透明的标记，并且可能具有在输送导管上和在体腔内的更大外形，以补偿较低的材料性能。

例如，内层可以是没有增塑的，由此具有高的  $T_g$ ，并且具有较低  $T_g$

的外层可以通过可接受的增塑剂预先增塑相同或者相似的聚合物来制备。例如，PLLA 可以用甘油增塑，并且浇铸或者挤出到 PGA 层上。在此实例中，增塑水平高至使得 PLLA 是非晶态的，并且使其在可接受的溶剂中有更好的可溶性。

5 在一个实施例中，支架 20 被用于以两阶段模式输送治疗剂。支架 20 由其中每一层具有不同  $T_g$  的两个或者更多个层形成，使得相同的治疗剂可以被溶解或者分散在所述两个或者更多个层中，由此以不同的速率扩散出。所释放的药物的总量可以通过调节其中包埋有药物的层的厚度、 $T_g$  和总面积来调控。本领域技术人员使用常规实验，将能够确定包含在特定层 10 中的合适的治疗剂量，以便获得所期望的治疗剂释放速率，由此随时间输送特定剂量的治疗剂。

通常，支架 20 的最内层朝向支架 20 围绕其旋绕的纵轴释放其中的治疗剂。类似地，支架 20 的最外层将远离支架 20 围绕其旋绕的纵轴，并且一般远离支架 20 地释放其中的治疗剂。

15 在支架 20（或 30）由多个层形成的情况下，如果这些层都是可生物降解的，则生物降解的速率也影响药物释放速率。在一个实施例中，外层 24 由具有较低的  $T_g$  和较快的降解速率的第一聚合物 28 制成，而内层 22 由具有较高的  $T_g$  和较慢的降解速率的第二聚合物 26 制成。当被插入体腔内时，外层 24 一般将降解更快，导致初始快的药物释放速率。内层 22 一般将具有更长的半衰期，由此保留作为基材，以在所期望的时间长度内保持内腔开口，同时随时间缓慢地释放药物。

20 或者，作为本发明的实施例的一个示例的支架 20 允许以受控的方式输送两种或者更多种不同的治疗剂。在一个实施例中，多层支架 20 的每一层由填充有一种或者多种治疗剂的聚合物形成，多层次支架 20 的每一层 25 中包含的一种治疗剂或者多种治疗剂与其他层中的不同。可以设计每一层的降解速率和厚度，使得一旦被插入内腔中，每一层的一种或者多种治疗剂就以特定速率或者特定时间段从支架 20 释放。

例如，在心血管应用的情况下，两层支架 20 被设计成抗增生药物开始以较快的速率从外层 24 释放，然后从内层 24 以慢得多的速率释放，以

防止后阶段的再狭窄。此外，内层 22 可以用于向内腔侧面输送不同类型的药物，诸如抗凝血剂。本领域技术人员将理解，对于本发明的器件的两阶段释放特性，存在其他的类似的应用。

在使用时，支架 10（或支架 20、30）可以被用于需要扩张内腔的对象的预防或治疗，如图 11 所示。具体地，在步骤 S1102 中，支架 10 被引入到对象的内腔中需要被扩张的位置。引入操作一般通过插入处在低于  $T_3$  的温度下同时具有螺旋宽度  $D_2$  的支架 10 来完成。可以利用常规的导管，容易地将支架 10 布置在内腔中。

如将被理解的，在本文中所使用的“内腔”是指管状器官的内部开口空间或者腔，包括血管的腔、胃肠道管、诸如胆汁排泄管的排泄管、以及尿道腔、从肾通向膀胱的管。

在步骤 S1104 中，一旦处在所期望的位置处，支架 10 被扩张。这可以通过将支架 10 的温度升高到  $T_3$  来完成。如果  $T_3$  已经被选择为体温或者低于体温，则该器件在其温度与植入位置的温度平衡时可以自扩张。

但是，虽然支架 10 被设计为自扩张，但是可以使用附加的扩张方式，诸如例如通过径向扩张和升高温度的组合的两阶段扩张。如果使用物理扩张，则这样的扩张可以是如本领域已知的通过气球或者偏压调节的扩张。

在布置之后并且如果通过物理扩张的话可选地在扩张之后，取出任何的布置和扩张助件。通常，当通过气球帮助扩张时，气球被放气并且被取出。修补器件通过与其接触的组织和其自身的扩张张力被保留在适当位置。

支架 10 可以利用气球被部分扩张，然后以扩张状态留在适当位置。支架 10 可以继续扩张到规定的最终螺旋直径  $D_1$ ，并且如果  $T_3$  被设计为等于或者小于  $37^\circ\text{C}$ ，则不需要加热来开始自扩张过程。这样的螺旋支架布置操作将确保封闭脉管或者中空器官被打开，并且在植入持续时间内保持打开，而不会有由脉管或者中空器官的回缩导致的并发症。

一旦被布置，与布置之前相比，支架 10 的长度一般更短并且螺旋宽度更大。例如，在一个实施例中，器件可能开始具有约 20mm 的长度和

1.5mm 的螺旋宽度，并且在布置之后，长度可以减小约 15% 并且螺旋宽度增大到约 3mm。作为比较，可扩张的金属支架在装载之前和布置之后一般具有大致相同的纵向尺寸。

如现在将被理解的，支架 10 可以用于各种医疗应用，包括长期和短期的植入，在这两种应用中，生物稳定缓慢降解的器件和可生物吸收快速降解的器件分别是所期望的。可选地，这样支架可以在植入位置释放一种或多种治疗剂。例如，支架 10 可以利用具有或者不具有药物携带能力的可生物吸收聚合物用于心脏病治疗，以防止再狭窄。其他应用包括将本支架运用于胸外科手术中，以为患有支气管狭窄的病人保持通气开口，或者运用于泌尿科，以保持尿道开口。

于是，在 S1106 中，如果器件包含分散在用于形成该器件的一种或者多种聚合物中的一种或者多种治疗剂，如上所述，则支架 10（支架 20、30）将该治疗剂输送到植入位置。

通常，药物通过非晶态或者部分非晶态的聚合物的扩散受到聚合物  $T_g$  的影响；在较低  $T_g$  的聚合物中，药物的扩散速率较高。当然，在如上所述的各个实施例中的支架 10、20 或 30 可以被包装用于销售，并且在具有使用说明和没有使用说明的情况下售出。

虽然在本文中描述的实施例涉及螺旋形支架，但是本领域技术人员将理解本发明不限于此，并且在本文中描述的具有自扩张性能的多层聚合物支架和包含治疗剂的支架可以被形成为不同于螺旋形的形状，包括管形。

根据下面的非限制性示例，可以进一步理解本发明的实施例。

### 示例

#### 示例 1：支架的制造

通过常用方法（溶剂浇铸或者挤出）制备聚合物膜条。接着，将该条卷绕成螺旋形形状，并且被在较高温度 ( $T_1$ ) 下被定型成此形状（螺旋宽度为  $D_1$ ）。 $T_1$  的选择取决于聚合物的  $T_g$ ：一般的规则是选择  $T_1$ ，使得  $T_1$  为从  $T_g$  到约  $T_g+40^{\circ}\text{C}$ 。一旦在较高的温度 ( $T_1$ ) 下被定型后，支架通常在较低温度 ( $T_2$ ) 下被制成具有更小螺旋宽度 ( $D_2$ ) 的螺旋； $D_1/D_2$  的比值

一般大于 1，诸如从 6 到 2；同样， $T_2$  可以处在低于  $T_1$  约 5 到 80°C 的范围。

在此较小的螺旋宽度下，可以通过常规的导管容易地布置支架。一旦置入人体脉管或者体腔内，可以通过利用压力和升高的温度（此温度通常在  $T_1$  和  $T_2$  之间并且被称为  $T_3$ ，即  $T_1 > T_3 > T_2$ 。）两者来扩张支架。在这样的条件下，支架首先由于物理扩张方法而快速扩张，然后由于支架的自扩张性质较缓慢地扩张到在  $T_1$  下定型的螺旋宽度。

在初始扩张之后，气球被放气并被收回。支架通过与其接触的组织和其自身的扩张张力保留在适当位置。

一般来说，在使用中支架首先由气球扩张，然后被允许在体温下自扩张。在  $T_g$  低于体温的情况下，在体温下的扩张速率一般比在  $T_3$  下更慢。图 1-4 提供了具有螺旋宽度  $D_1$  和  $D_2$  的支架的图示表示。

## 示例 2：多层支架的生产

支架的优选结构是多层螺旋形支架，其中（多个）外层由  $T_g$  在 40°C 和 60°C 之间的非晶态聚合物制成，同时内层由具有更高  $T_g$  (60-100°C)、并且晶体熔点大于 100°C 的的非晶态或者半结晶的聚合物制成。这确保了快速的可扩张性。

为了制造两层支架，采用了下面的工序。

内层（例如由 PLA 制成）通过从二氯甲烷溶液浇铸该聚合物来制备。标准溶液涂布机被用于此目的。接着，制备外层聚合物（一般来说 PLGA）在不会溶解已经浇铸的内层聚合物的溶剂中的溶液。这样的溶剂的示例是丙酮。该溶液然后被浇铸到内层聚合物上，干燥以制备两层支架膜。该膜然后利用上面已经概述的工艺被成型为螺旋形支架。

两个层，如果由可生物降解聚合物制成的话，将以不同速率降解，这可以被加以利用。例如，在防止再狭窄时，看起来快速的新内膜细胞增生出现在最初的 2—4 周内。因此，外层可以被设计来在此时间段内降解，在该同一时间段内释放所有的药物量。第二层于是可以被设计为以慢得多的速率降解，以防止后面阶段的再狭窄。其还可以被用于输送另一种药

物，诸如抗凝血剂。

对于两层（或者多层）体系，聚合物可以被彼此层叠或者是并排的。外层具有比内层更低的  $T_g$ 。在此情况下， $T_1$  的范围通常为从外层的  $T_g$  到约  $T_g+40^\circ\text{C}$ 。如果外层聚合物的  $T_g$  接近  $37^\circ\text{C}$ ，则扩张速率在体温下很快。  
5 在此情况下， $T_3$  可以是  $37^\circ\text{C}$ 。对于其  $T_g$  为大致  $37\text{-}38^\circ\text{C}$  的 PLA 和 PGA 的 50/50 的共聚物或 PLGA 53/47，就是这样的情况。

表 1 提供了  $T_1$ 、 $T_2$  和  $T_3$  的代表值。聚乙二醇被用作增塑剂，如果指明使用了增塑剂的话。

10 表 1： $T_1$ 、 $T_2$  和  $T_3$  的值

聚合物	$T_1$	$T_2$	$T_3$
PLLA8.4( $T_g=65^\circ\text{C}$ ) 单层	50°C	25°C	37°C
	70°C	40°C	45°C(更快)或 37°C
PLGA 80/20 ( $T_g=51^\circ\text{C}$ ) 单层	50°C	25°C	37°C
	70°C	40°C	45°C(更快)或 37°C
PLLA8.4/ 经 增 塑 的 PLGA 80/20( $T_g=44^\circ\text{C}$ )	37°C	25°C	37°C
PLGA 80/20/经增塑的 PLGA 80/20( $T_g=44^\circ\text{C}$ )	50°C	25°C	37°C

### 示例 3：支架扩张

图 12 是示出了在  $37^\circ\text{C}$  下单层和双层支架的扩张速率数据的图示表示。

15

### 示例 4：支架的使用

图 13 是正被放置就位的支架的图示。

### 示例 15：治疗剂的输送

支架中的一种或者多种聚合物可以被填充治疗剂或者药物。这样的药剂的示例包括：抗增生剂，诸如瑞帕霉素（sirolimus）及其衍生物包括 everolimus、以及紫杉醇及其衍生物；抗血栓剂，诸如肝磷脂；抗微生物 5 生剂，诸如羟氨苄青霉素；化学治疗剂，诸如紫杉醇或阿霉素；抗病毒剂，诸如更昔洛韦；抗高血压剂，以及诸如利尿剂(diuretics) 或者 verapramil 或者可乐定(clonidine)。

虽然本文所描述的螺旋形形状是优选的，但是可以提供完全管状的支架，其可以在高于任意一种聚合物的  $T_g$  的温度下被拉伸至更小的螺旋宽度。这可能需要更大的力。然后，螺旋宽度可以在  $T_3$  下扩张，以提供功能 10 性支架。

### 示例 6：双层支架

对于生物稳定的 PET/聚醋酸乙烯酯（PVA）支架，其中 PVA（外 15 层）的  $T_g=28^\circ\text{C}$  并且 PET（内层）的  $T_g=+60^\circ\text{C}$ ，并且其中  $T_1=37^\circ\text{C}$  且  $T_2=25^\circ\text{C}$ ，自扩张支架具有厚度=0.18mm 的 PET 层和厚度=0.07-0.15mm 的 PVA 层。

0.18mm 厚的 PET 挤出片被用作内层。利用 PVA 在二氯甲烷中的溶液，在此内层上浇铸 PVA 膜。PVA 浇铸层的厚度为约 0.10mm。此双层膜 20 在 37°C 下用 1 小时被定型为螺旋宽度为 3mm 的螺旋形支架，并且在 25°C 下被定型为 1mm 的更小螺旋宽度。此支架可以通过气球扩张，并在 37°C 下自扩张。

如现在将理解的，上述的实施例可以容易地进行许多修改。例如，示 25 例性的支架可以形成为非螺旋形形状。示例性支架可以形成为具有基本呈圆筒形的形状，在两个温度下形成两个不同形状，或者在一个温度下形成不定形状。类似地，示例性支架可以形成有处在第一和第二层之间的第三层、第四层和附加层。多个层中的每一层或者某些层可以包括所述的治疗剂。

如本领域技术人员可以理解的，可以对本文所描述的示例性实施例进

---

行修改。本发明意在将所有这样的修改包括在如权利要求所限定的本发明的范围内。本发明还包括在此说明书中单独或者共同地提及或者指明的步骤、特征、组合物和化合物中的全部，以及这些步骤或者特征中任意两者或者更多的任何组合和全部组合。

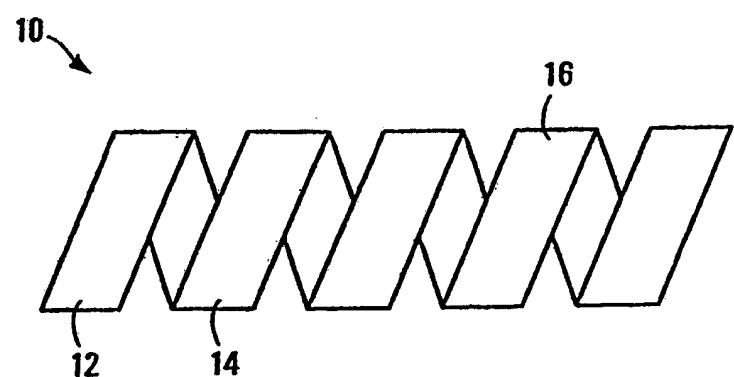


图 1

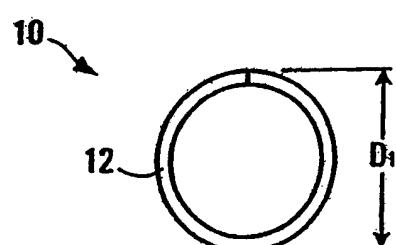


图 2

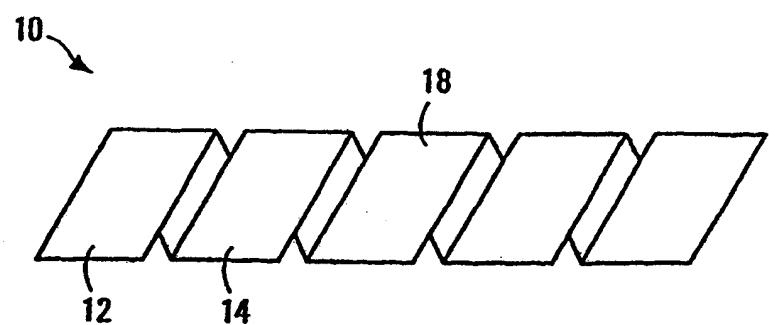


图3

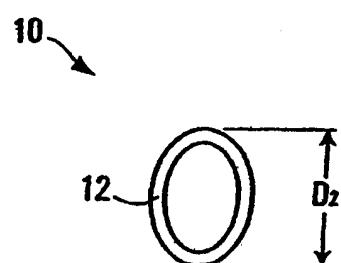


图4

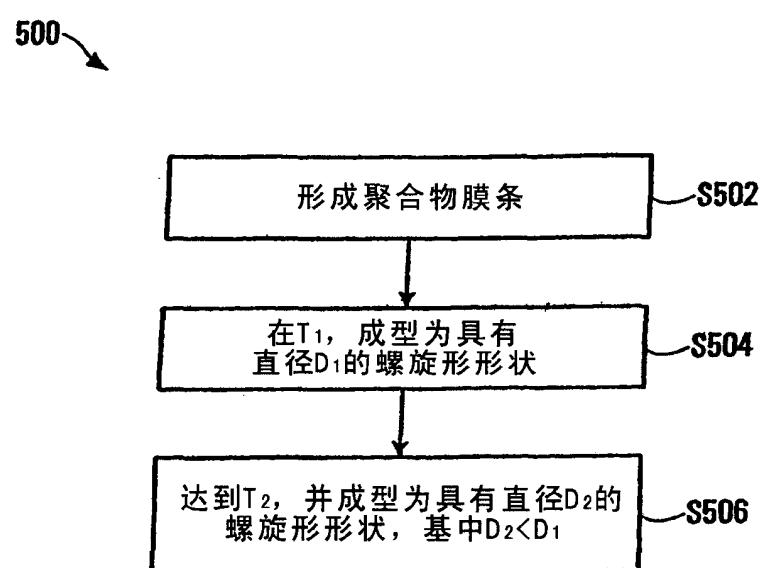


图5

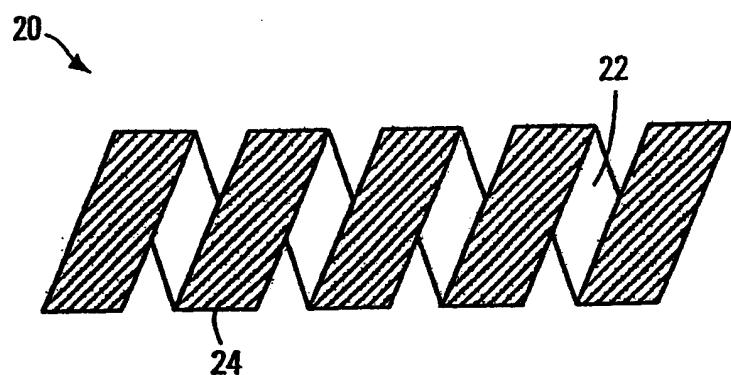


图6

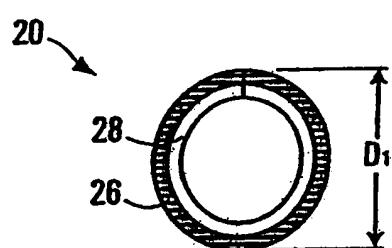


图2

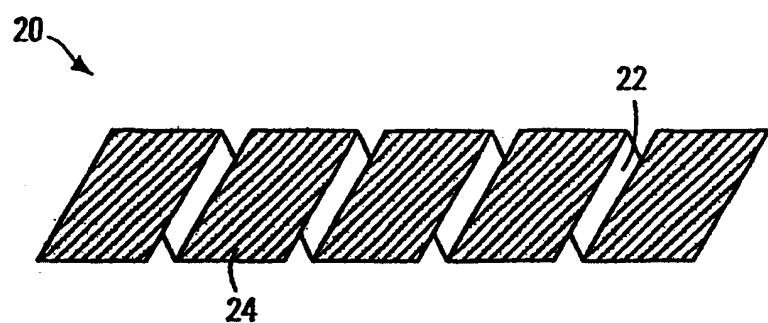


图8

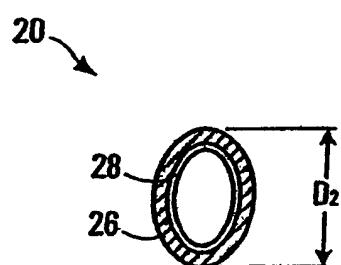


图9

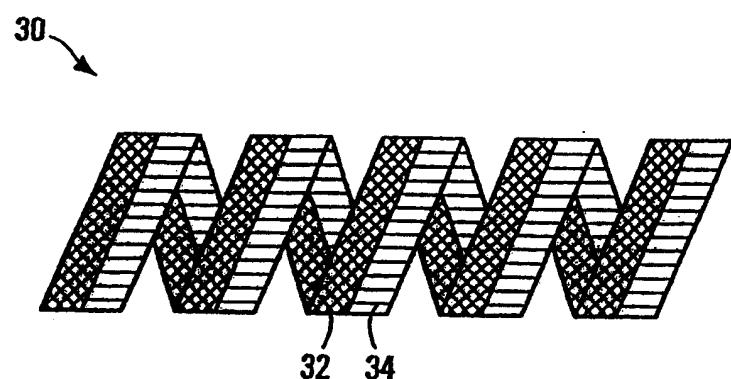


图 10

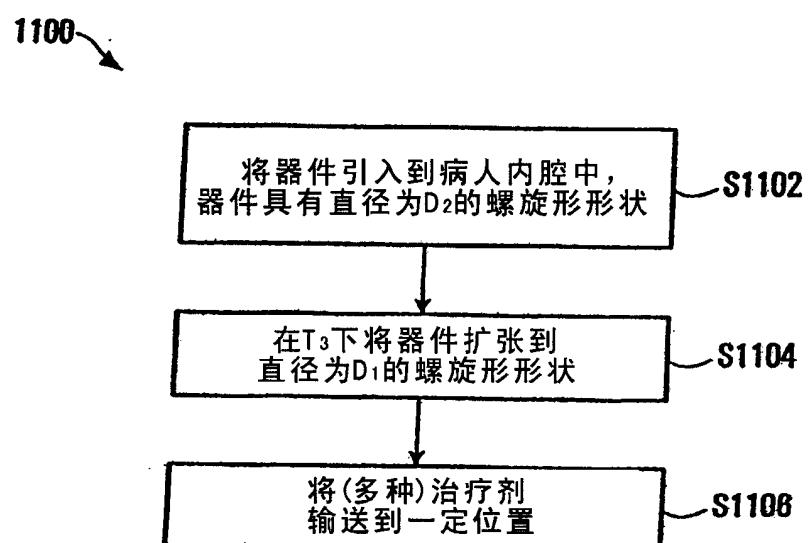


图 11

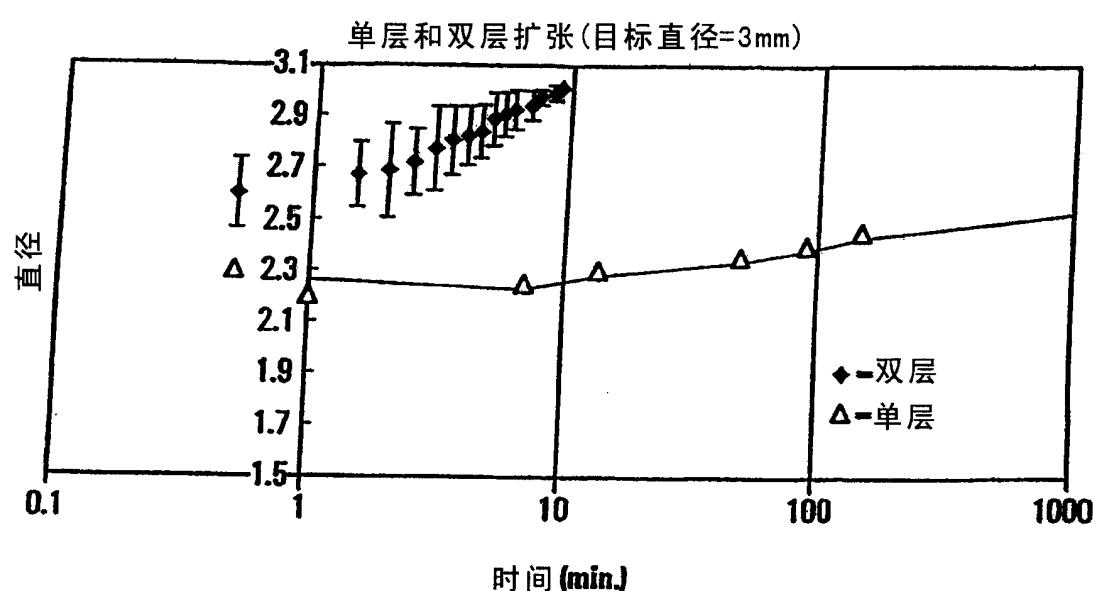


图12

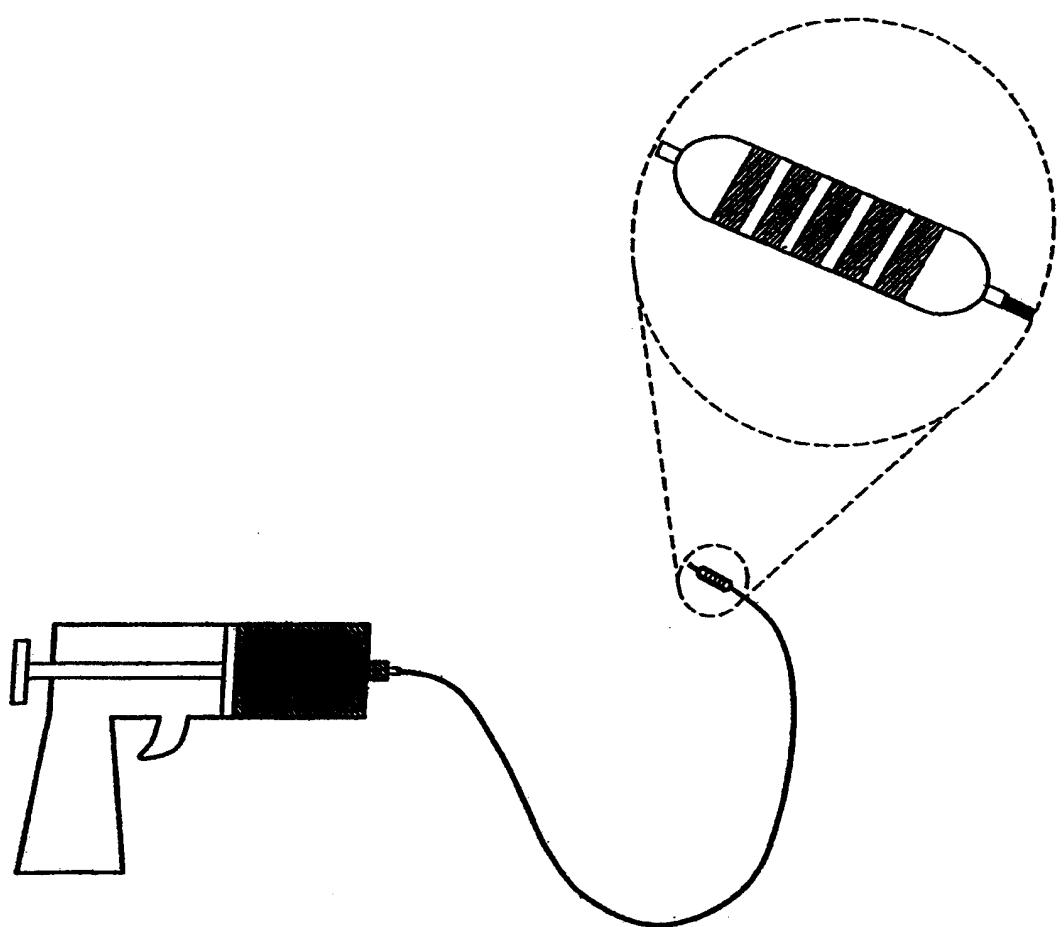


图13