



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102885665 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 11

(21) 申请号 201210288671. 3

(22) 申请日 2007. 10. 24

(30) 优先权数据

60/862, 939 2006. 10. 25 US

11/693, 684 2007. 03. 29 US

(62) 分案原申请数据

200780046519. 1 2007. 10. 24

(73) 专利权人 生物传感器国际集团有限公司

地址 英属百慕大哈密尔顿

(72) 发明人 S-H·苏 J·E·舒尔茨 D·杜塔

J·阮

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 安佩东 黄革生

(51) Int. Cl.

A61F 2/915(2013. 01)

A61F 2/91(2013. 01)

A61M 31/00(2006. 01)

审查员 王萌萌

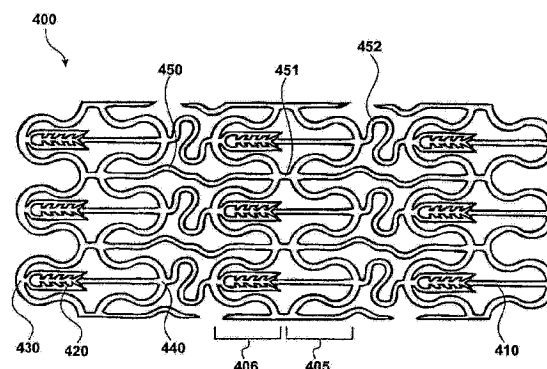
权利要求书3页 说明书17页 附图9页

(54) 发明名称

临时性管腔内支架及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及临时性管腔内支架及其制备和使用方法,具体地讲,本发明描述了一种具有射线不透性的可生物降解的聚合物支架及其制备方法,和对于体腔内的应用的具有增强的机械强度和/或可控的降解性能的支架的使用方法。



1. 一种具有增强的机械强度的聚合物支架,其通过包括以下步骤的方法制备:

(a) 使用含有一种或多种生物相容性聚合物的溶液对心轴进行浸涂,以形成聚合物管;

(b) 沿纵轴方向对所述聚合物管进行旋转干燥;

(c) 对所述聚合物管进行溶剂抛光和真空干燥;

(d) 重复所述步骤(a)-(c)直至所述聚合物管达到期望的厚度;

(e) 通过一次或多次牵引支撑所述聚合物管的心轴经过直径减小的缩口模具而对所述聚合物管进行缩口,其中,所述缩口是在所述聚合物的玻璃转化温度以上并在所述聚合物的熔化温度以下进行的;

(f) 在惰性气氛下使所述聚合物管退火;

(g) 从所述心轴上取下所述聚合物管;以及

(h) 在所述聚合物管中形成图案。

2. 根据权利要求1所述的聚合物支架,该聚合物支架包括:

由聚合物形成的管状结构,该管状结构包括一个或多个强度组件,该强度组件包括一个或多个能径向扩张的管状元件,所述强度组件通过用于实现支架灵活性的一个或多个轴式连接元件而相互连接,其中,所述管状结构至少能够在未扩张的直径与扩张的直径之间径向地扩张,并且

其中至少一个所述强度组件具有锁定装置,该锁定装置包括第一锁定部件和第二锁定部件,所述第一锁定部件固定附着在所述管状元件的谷底,所述第二锁定部件固定附着在所述管状元件的谷底,其中所述第一锁定部件和第二锁定部件在所述能径向扩张的管状元件上以彼此相反的方向固定,从而在所述管状结构处于未扩张的直径时,使所述第一锁定部件和第二锁定部件彼此不发生互锁,而在所述管状结构处于扩张的直径时,使第一锁定部件和第二锁定部件彼此互锁,其中,所述管状结构能够在所述未扩张的直径与两个或大于两个不连续的扩张的直径之间径向地扩张,且管状结构能够固定在所述两个或大于两个不连续的扩张的直径中的任何一处上。

3. 根据权利要求1所述的聚合物支架,其中,该聚合物支架是由生物可降解的聚合物形成的。

4. 根据权利要求1所述的聚合物支架,其中,该聚合物支架是由生物可吸收的聚合物形成的。

5. 根据权利要求1所述的聚合物支架,其中,该聚合物支架是由生物可蚀解的聚合物形成的。

6. 根据权利要求1所述的聚合物支架,其中,该聚合物支架还包括:掺入在所述聚合物中的至少一种选自抗再狭窄药物、抗增殖药物、免疫抑制化合物、抗血栓形成药物、抗纤维化/纤维蛋白溶解作用化合物、细胞毒素化合物或抗炎剂的药剂,该药剂能够从所述聚合物中释放出。

7. 根据权利要求1所述的聚合物支架,其中,用含碘造影剂至少在聚合物支架的近腔室表面上进行包覆。

8. 根据权利要求1所述的聚合物支架,其中的聚合物是脂肪族聚酯聚合物。

9. 根据权利要求8所述的聚合物支架,其中的脂肪族聚酯聚合物是聚-L-丙交酯。

10. 根据权利要求 2 所述的聚合物支架,其中,该聚合物支架还包括:具有至少两个环状约束带的强度组件,所述环状约束带面向能够扩张的所述管状元件的冠形的谷底,所述能够扩张的管状元件具有四个或更少的顶峰,其中当支架扩张时且每个环状约束带的长度小于所述能够扩张的管状元件的长度时,所述环状约束带的长度限定了所述支架的尺寸。

11. 根据权利要求 1 所述的聚合物支架,其中,该聚合物支架是通过激光切割聚合物管而制备得到的。

12. 根据权利要求 1 所述的聚合物支架,其中至少一种聚合物包含含碘造影剂。

13. 一种具有增强的机械强度的聚合物支架的制备方法,该方法包括以下步骤:

(a) 使用含有一种或多种生物相容性聚合物的溶液对心轴进行浸涂,以形成聚合物管;

(b) 沿纵轴方向对所述聚合物管进行旋转干燥;

(c) 对所述聚合物管进行溶剂抛光和真空干燥;

(d) 重复所述步骤 (a)-(c) 直至所述聚合物管达到期望的厚度;

(e) 通过一次或多次牵引支撑所述聚合物管的心轴经过直径减小的缩口模具而对所述聚合物管进行缩口,其中,所述缩口是在所述聚合物的玻璃转化温度以上并在所述聚合物的熔化温度以下进行的;

(f) 在惰性气氛下使所述聚合物管退火;

(g) 从所述心轴上取下所述聚合物管;以及

(h) 在所述聚合物管中形成图案。

14. 根据权利要求 13 所述的方法,其中,所述含有一种或多种生物相容性聚合物的溶液还含有一种或多种活性药物组分。

15. 根据权利要求 13 所述的方法,其中,所述含有一种或多种生物相容性聚合物的溶液包括至少两种溶液,并且所述重复的步骤包括:每次重复中在不同的溶液中对所述心轴进行浸涂。

16. 一种含有生物相容性聚合物的管状支架,其中该支架通过包括以下步骤的方法制备:

(a) 使用含有一种或多种生物相容性聚合物的溶液对心轴进行浸涂,以形成聚合物管;

(b) 沿纵轴方向对所述聚合物管进行旋转干燥;

(c) 对所述聚合物管进行溶剂抛光和真空干燥;

(d) 通过一次或多次牵引支撑所述聚合物管的心轴经过直径减小的缩口模具而对所述聚合物管进行缩口,其中,所述缩口是在所述聚合物的玻璃转化温度以上并在所述聚合物的熔化温度以下进行的。

17. 根据权利要求 16 所述的管状支架,其具有以齿状或倒刺的方式发生互锁的第一锁定部件和第二锁定部件。

18. 根据权利要求 16 所述的管状支架,其中,该管状支架是由生物可降解的聚合物形成的。

19. 根据权利要求 16 所述的管状支架,其中,该管状支架是由生物可吸收的聚合物形成的。

20. 根据权利要求 16 所述的管状支架,其中,该管状支架是由生物可蚀解的聚合物形成的。

21. 根据权利要求 16 所述的管状支架,其中,该管状支架还包括:掺入在所述聚合物中的至少一种选自抗再狭窄药物、抗增殖药物、免疫抑制化合物、抗血栓形成药物、抗纤维化/纤维蛋白溶解作用化合物、细胞毒素化合物或抗炎剂的药剂,该药剂能够从所述聚合物中释放出。

22. 根据权利要求 16 所述的管状支架,其中,用含碘造影剂至少在管状支架的近腔室表面上进行包覆。

23. 根据权利要求 16 所述的管状支架,其中,该管状支架还包括:具有至少两个环状约束带的强度组件,该强度组件包括一个或多个能径向扩张的管状元件,所述环状约束带面向能够扩张的所述管状元件的冠形的谷底,所述管状元件具有四个或更少的顶峰,其中当支架扩张时且每个环状约束带的长度小于所述管状元件的长度时,所述环状约束带的长度限定了所述支架的尺寸。

24. 根据权利要求 16 所述的管状支架,其中,该管状支架是通过激光切割聚合物管而制备得到的。

25. 根据权利要求 16 所述的管状支架,其中,至少一种聚合物含有含碘造影剂。

临时性管腔内支架及其制备方法

[0001] 本申请为 2007 年 10 月 24 日提交的申请号为 PCT/US2007/022577、发明名称为“临时性管腔内支架及其制备和使用方法”的国际申请的分案申请,该国际申请于 2009 年 6 月 16 日进入中国国家阶段,申请号为 200780046519.1。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种具有射线不透性的可生物降解的聚合物支架及其制备和使用方法。

背景技术

[0003] 支架是内膜修复性植入物,通常为管状,典型地具有开放的或格子状的管状结构,该管状结构是可扩张的能够插入到解剖内腔中以对内腔提供机械支持,并在所述内腔内维持或重建流动通道。例如,已知支架可用于血管(如主动脉、颈动脉、冠状动脉或动脉)以治疗动脉阻塞或动脉瘤。此外,已知支架可以用于维持体腔或血管以及除血管以外的其它通路的开放性,这些支架包括胆管支架、尿道支架等等。例如,在血管成形术过程中血管内支架可以插入到血管中,并可以被设计成能够防止由血管形成术过程引发的衰弱的或损伤的血管的早期萎缩。血管内支架的插入在当受损血管壁的愈合经历数月的期间中显示出能够减少不良的血管重塑。

[0004] 在愈合过程中,由血管形成术和支架植入物的损伤引起的炎症经常引发平滑肌细胞的增殖和在支架中的再生长,由此使流通通道局部性地闭合,从而降低了或抵消了血管形成术/支架操作的有益效果。这种过程被称作再狭窄。由于支架表面的血栓形成属性,甚至在使用生物相容性材料来制备支架时,血栓也可以在新植入的支架内形成。在血管形成术操作本身或即刻的后操作期间由于向血液循环中注入强力的抗血小板药物的当前实践而未形成较大血栓的情况下,至少在支架表面的微观水平始终还存在一些血栓症,这些血栓症在由在所述支架的表面设置生物相容性的基质(平滑肌细胞可以移动到支架表面上和增殖)引发的再狭窄的早期阶段中起到重要的作用。

[0005] 所述支架可以是永久性和或临时性的。由生物可降解的材料制成的临时性支架是有益的,特别是在期望在最初植入支架的位置处或该位置附近植入后续支架的再发性血管狭窄的情况下,或者是仅仅需要能够抵抗可引发体腔阻塞的术后肿胀的临时性支架时,例如,前列腺手术后的尿道阻塞。

[0006] 生物可吸收的/生物可降解的/生物可蚀解的支架典型地由生物相容性的以及能够通过生物方法降解掉的合成聚合物制成。生物可降解的支架是已知的,其中,聚合物材料的外表面或者甚至全部主体是多孔结构。例如,与本发明属于同一申请人(美国)的 PCT 公布 NO. WO 99/07308 公开了这样的支架,该专利的全文在以一并引入作为参考。

[0007] 还已知含有 APIs(活性药物组分)的支架,这种支架通常用于降低或消除血栓症或再狭窄。这种 APIs 通常分散在或溶解在持久性的或生物可降解的聚合物基质中,这种聚合物基质用于对丝体表面(filament surface)的至少一部分进行包覆。在植入后,所述 API

从聚合物基质中扩散出来并优先进入周边的组织。

[0008] 已经提出了声称能够从血管内支架中释放出来的多种特异性地抑制平滑肌细胞增殖从而抑制再狭窄的试剂。雷帕霉素（西罗莫司），一种报道用于抑制平滑肌细胞和内皮细胞生长的免疫抑制剂，当从包覆在支架上的聚合物中释放出时显示出抗再狭窄的作用（例如，参见美国专利 Nos. 5, 288, 711 和 6, 153, 252）。此外，PCT 公布 No. WO 97/35575 和 WO 2003/090684 公开了大环三烯（macrocyclic triene）免疫抑制化合物依维莫司及相关化合物，提出将它们用于治疗再狭窄。美国专利 No. 6, 159, 488 公开了喹唑酮衍生物的应用；美国专利 No. 6, 171, 609 和美国专利 No. 5, 716, 981 公开了紫杉醇（泰素）的应用。美国专利 No. 5, 288, 711 公开了肝磷脂和雷帕霉素的应用。美国专利 No. 5, 733, 327 公开了具有抗炎性能的膜稳定剂曲尼司特。如美国专利 No. 6, 231, 600 中描述的，可以将聚合物与治疗性物质的混合物包覆在支架的表面，然后使用聚合物的第二涂层对所述支架进行包覆。第一涂层可以含有已混合有治疗性物质的聚合物，所述第二涂层可以含有已混合有肝磷脂的聚合物。在美国专利 No. 6, 939, 376 中，Shulze 等公开了用于抑制再狭窄的支架，该支架是由支架主体和能够释放生物可降解的药物的涂层组成，所述能够释放生物可降解的药物的涂层含有聚（D, L- 丙交酯）聚合物和免疫抑制剂化合物，该免疫抑制剂化合物随着时间在受损的血管位置被洗脱。美国专利 No. 6, 808,536 公开了雷帕霉素或它的类似物以下述方式从血管内支架中被局部地释放：或直接从位于支架主体的小微孔或通道中释放出来；或混合于或者结合于施覆在支架上、尺寸小于支架支杆的凹槽或通道上的聚合物涂层。此外，美国专利 No. 6, 904, 658 包括了关于可以存有并洗提出治疗性药物的多孔的镀层的应用的参考。

[0009] 很难想象出非金属的聚合物系的支架，因为它们是射线可透性的。由于最理想的支架安置需要实时显像，以允许心脏病学家在体内跟踪所述支架，因此，需要增加非金属的聚合物系的支架的射线不透性。含碘造影剂是一种常用类型的静脉内 X 射线染料，该染料含有在 X 射线操作过程中能够增强血管结构的可视性的碘。

[0010] 现有支架的几何形状的变化很大。聚合物管状支架的坯料通常被注射成型或被挤出，然后通过模具切割、机械加工、或激光切割得到期望的几何形状或镂空状（openwork）。选择性地，将一个或多个金属板或聚合物板进行辊压可以形成管状的金属支架或聚合物支架的坯料。所述支架还可以由挤出的聚合物丝状体组成，所述丝状体编织成织样结构（参见美国专利 No. 6, 368, 346）。为了获得网状的或镂空性质的支架主体，所述支架通常包括径向可扩张的管状元件或“带”，它们通常具有 Z 字形（zigzag）或正弦曲线状（sinusoidal）的结构，并且通过典型地通常在纵向方向上运动的连接元件或“衔接物”彼此互连在一起。

[0011] Steinke（美国专利 6, 623, 521）公开了一种可降解的锁定支架（lockingstent）。该支架是由平板块状的（flat sheet）或板块状的（sheets）金属或塑料制成，并且负载有滑动的和锁定的径向元件或支杆（struts）。所述径向元件可以负载有允许该径向元件单向滑动的棘轮装置（ratcheting mechanism）。

[0012] 美国专利 6, 022, 371（Killion）公开了一种具有整体式形成的锁定臂的连续外围的管状支架，所述锁定臂将支架选择性地锁定在期望的直径上。

[0013] 美国专利 6, 540, 777（Stenzel）公开了一种支架，该支架包括多个互连的单元（cell），它们中的至少一个是具有可以互相锁定的第一和第二锁定部件的可锁定单元。还

公开了一种包括多个互连的带的支架,所述多个互连的带具有钳状锁定部件,该钳状锁定部件延伸向临近的具有舌状锁定部件的带。

[0014] 美国专利 6,156,062 (McGuinness) 公开了一种支架,该支架包括条状材料,该条状材料在其一侧边缘上具有凹槽且在另一侧边缘上具有舌状物,以维持螺旋状的结构。但并没有公开锁定装置。

[0015] 申请序列号为 No. U. S. 2004/0249442A1 (Fleming) 公开了一种支架,该支架包括具有封闭和开启构型的格状结构 (lattice)。该格状结构由环箍或支杆组成,当由封闭构型向开启构型转移时,所述环箍或支杆彼此互相锁定,并且所述环箍通过支杆上的齿的方式彼此互相锁定。

[0016] 美国专利 No. 6,368,346 (Jadhav) 公开了一种生物相容的且生物可降解的支架,该支架由混合的聚合物制成。

[0017] 美国专利 No. 5,441,515 (Khosravi) 公开了一种棘轮支架,该支架包括具有互锁在一起的重叠边缘的柱状板块。所述支架是生物可降解的并且可以释放出药物。

[0018] 美国专利 No. 5,817,328 和美国专利 No. 6,419,945 公开了一种用于骨修复的缓式可吸收的体内固定用聚合物设备。

[0019] 美国专利 No. 6,932,930 公开了一种增强用于支架的合成聚合物的方法。

[0020] 与传统的金属支架不同,生物可降解的支架具有负载大量的多种 APIs 的能力,并且可以作为临时性的埋植物。然而,生物可降解的支架具有以下典型的缺点:缺乏机械强度和/或具有不希望的物理/机械的弹性聚合物的反冲作用。此外,这种支架的降解时间是不可控的,主要取决于所用聚合物树脂的分子量。本发明的支架和方法提供了调节聚合物降解速率的方法和/或增强用于生物可降解支架的制备的聚合物管或纤维的机械强度的途径。

发明内容

[0021] 本发明的支架优选具有以下特征中的至少一种:(1) 具有与传统的金属支架的机械功能相似的全聚合物结构;(2) 具有能够被定制为符合各种需要的伸展率的可扩张性;(3) 可以在体温下以较低膨胀压力展开 (3atm);(4) 为临时性的且完全生物可降解的植入物;(5) 具有可调节的降解速率,这是由于能够加速水解作用的生物相容性缓冲物的作用;(6) 可以作为局部的药物或基因释放装置;(7) 可以作为局部的放射性治疗装置;以及 (8) 可以包括具有多种功能的纤维(机械支撑、快速药物释放、长期的药物释放等等),从而使多种治疗选择成为可能(包括使用单支架及使用单支架的植入操作的多重功能)。

[0022] 可供选择的实施方式优选具有以下特征中的至少一种:(1) 具有与传统的金属支架的机械功能相似的全聚合物结构;(2) 具有能够被定制为符合各种需要的伸展率的可扩张性;(3) 可以在体温下以较低膨胀压力展开 (3atm);(4) 为临时性的且完全生物可降解的植入物;(5) 具有可调节的降解速率,这是由于能够加速水解作用的生物相容性缓冲物的作用;(6) 可以作为局部的药物或基因释放装置;(7) 可以作为局部的放射性治疗装置;(8) 具有增强的机械强度,该机械强度是通过浸涂 (dip-coating) 和缩口 (necking) 方法形成的;(9) 在低温下形成,该温度低于所述聚合物的熔点温度并且高于所述聚合物的玻璃转化温度;以及 (10) 可以包括具有多种功能的纤维(机械支撑、快速药物释放、长期的药物

释放等等),从而使多种治疗选择成为可能(包括使用单支架及使用单支架的植入操作的多重功能)。

[0023] 可供选择的实施方式优选具有以下特征中的至少一种:(1)具有与传统的金属支架的机械功能相似的全聚合物结构;(2)具有能够被定制为符合各种需要的伸展率的可扩张性;(3)可以在体温下以较低膨胀压力展开(3atm);(4)为临时性的且完全生物可降解的植入物;(5)具有可调节的降解速率,这是由于能够加速水解作用的生物相容性缓冲物的作用;(6)可以作为局部的药物或基因释放装置;(7)可以作为局部的放射性治疗装置;(8)可以包括用于增加能见度的临时性的含碘造影剂;以及(9)可以包括具有多种功能的纤维(机械支撑、快速药物释放、长期的药物释放等等),从而使多种治疗选择成为可能(包括使用单支架及使用单支架的植入操作的多重功能)。

[0024] 一方面,所述支架是临时性的植入物。这种临时性的植入物使对血管壁的应力减小,其中,并不是必要地特别对年轻人群和易感患者(如糖尿病患者)进行后续的介入。

[0025] 另一方面,所述支架具有释放装载于支架主体中的和/或包覆在聚合物表面的治疗剂的能力。

[0026] 另一方面,本发明的支架能够通过对所述聚合物组合物、聚合物的分子量、纤维束的直径以及操作条件进行选择,而用于多种应用并且能够控制所述支架的降解,由此来控制降解速率、药物的释放速率和机械支撑的周期。

[0027] 另一方面,本发明的支架具有改善的射线不透性,在使得介入操作过程中允许可见地对支架进行示踪。

[0028] 通过以下优选实施方式的详细的说明并结合附图,本发明的这些及其它方面和优点对本领域的普通技术人员来说是显而易见的,其中在多个视图中相同的编号表示相应的部分。

附图说明

[0029] 图1为扩张的纤维支架的三维结构的透视图;

[0030] 图2为图1所示的纤维支架的侧视图的透视图;

[0031] 图3为图1所示的纤维支架的横截面的侧视图;

[0032] 图4为图1所示的纤维支架的放大的横截面视图;

[0033] 图5为制备管支架的方法的平面示意图;

[0034] 图6为扩张的管支架的三维结构的透视图,所述管支架在面向冠形的谷底(crown valleys)的方向具有环状的约束装置(restraint mechanism);

[0035] 图7为图6所示管支架的侧面图;

[0036] 图8为显示了图6所示的管支架的放大的平面图;

[0037] 图9为管支架的扫描图像,该管支架在卷曲在囊体导管上;

[0038] 图10为处于扩张状态的管支架的扫描图像;

[0039] 图11为具有轴向锁定设计的支架的平面图;

[0040] 图12为柱状图,该柱状图中对在水中预浸渍0个月和5个月时纯聚丙交酯(PLLA)管(■)的和含有PLLA的磷酸盐管(□)的挤压拉伸(cm(N))的平均负载检测到的挤压拉伸进行了比较;

[0041] 图 13 为 PLLA 支架 (#1)、由含 26 重量%的碘海醇的 PLLA 形成的支架 (#2)、由含 50 重量%的碘海醇的 PLLA 形成的支架 (#3) 和包覆有碘海醇的 PLLA 支架 (#4) 与导引导管的 X 射线图像；

[0042] 图 14 显示了 PLLA 支架 (#1 和 #4) 的 X 射线图像、包覆有碘海醇和 BA9-PLLA 的支架在水中浸渍 2 分钟后 (#2) 和在水中浸渍 30 秒后 (#3) 和导引导管的 X 射线图像。

具体实施方式

[0043] I、定义

[0044] 除非另有说明，以下术语具有在此给出的定义。

[0045] “抑制再狭窄”是指减少血管“过度拉伸”伤害后观察到的再狭窄程度，如通过植入支架后所选时间（例如，1-6 个月）减少的血管狭窄的平均百分比来判断。

[0046] “射线不透性”是指具有以下特性的材料：能够防止电磁辐射的通过以使该材料在 X- 射线能够荧光显示的材料。

[0047] II、支架

[0048] A. 材料

[0049] 本发明的支架由一种或多种聚合物或共聚物形成。在一种实施方式中，如以下的进一步描述，支架主体由多个通过丝连接的管状构件形成。所述支架的主体可以由可生物降解的（包括但不限于：生物可再吸收的 (resorbable)、生物可吸收的 (bioabsorbable) 或生物可蚀解的 (bioerodible)）生物相容性聚合物形成。多种天然的、合成的、以及生物合成的聚合物均是生物可降解的。通常，多种聚合物中，含有例如如酐键、酯键或酰胺键的化学键的聚合物骨架均是生物可降解的 (www.sigmaaldrich.com)。降解的机制通常是对这些键进行水解或酶切，从而导致聚合物骨架的断裂。聚合物的生物蚀解通常是通过将至少部分非水溶性的聚合物转换成至少部分水溶性的聚合物来起作用的。当所述聚合物与治疗剂混合在一起时，随着围绕在药物周围的聚合物被蚀解，从而释放出药物。

[0050] 在一些实施方式中，所述支架是由生物可降解的聚合物形成的。可以通过一些因素来控制生物可降解的速率，包括但不限于：结晶的程度、材料的分子量、以及通过溶解途径来减缓 pH 在降解位置的改变和加速水解的生物相容性缓冲物的使用。在一些实施方式中，所述聚合物支架释放出一种或多种治疗剂，该治疗剂能够以期望的顺序和期望的速率释放出来。

[0051] 生物可降解材料的应用能够允许所述支架在组织中被降解和再吸收，和 / 或被细胞所吸收。如下所述，这种材料包括但不限于线性脂肪族聚酯与乙交酯族的聚合体。用于本发明支架的实施方式的其它材料包括：生物相容性聚合物，例如，选自聚乙烯、聚酯和聚丙烯族的类型；以及塑料，例如选自线性脂肪族聚酯族的聚合物。示例性的聚合物包括但不限于：聚（乳酸）、聚（乙醇酸）、聚己酸内酯、以及它们的相关共聚物；可降解聚合物，如聚原酸酯、聚酐、聚二恶烷酮 (polydioxanone) 以及聚羟基丁酯 (polyhydroxybutyrate)；或它们的组合。

[0052] 代表性的生物相容的可吸收聚合物包括：聚（乳酸）（简称为 PLA）、聚（L- 乳酸）、聚（D, L- 乳酸）、聚乙醇酸 (PGA)、D- 乳酸 - 乙醇酸共聚物 (poly(D-lactic-co-glycolic acid))、L- 乳酸 - 乙醇酸共聚物、D, L- 乳酸 - 乙醇酸共聚物、聚（ε - 己内酯）、聚（戊内酯）、

聚(羟基丁酯)(polyhydroxybutyrate)、聚二恶烷酮、聚(羟基丁酸酯)(poly(hydroxyl butyrate))、聚(羟基戊酸酯)(poly(hydrovalerate))等,其中包括共聚物,例如,丙交酯乙交酯共聚物(polyglactin)(乳酸与乙醇酸的共聚物(PGA-PLA))、聚甘醇碳酸酯(polyglyconate)(三亚甲基碳酸酯(trimethylene carbonate)与乙交酯的共聚物)、聚乙醇酸与 ϵ -己内酯的共聚物、聚(乳酸)与 ϵ -己内酯的共聚物、聚(乳酸)-聚(乙二醇)嵌段共聚物、以及聚(环氧乙烷)-聚(对苯二甲酸丁二醇酯)、乳酸-三亚甲基碳酸酯共聚物、聚(ϵ -己内酯共聚物)、聚(L-乳酸共聚物)等等。可以理解的是,生物可降解的支架可以由单聚物或共聚物(例如,美国专利 No. 5, 670, 161 中描述的 L-乳酸和 ϵ -己内酯的共聚物,或美国专利 No. 5, 085, 629 中描述的 L-丙交酯、乙交酯和 ϵ -己内酯的三聚物)制成。生物可降解的支架还可以由例如在美国专利 No. 6, 368, 346 中描述的混合均聚物制成,包括具有与上述共聚物相似的组合物的掺混物。均聚物、混合聚合物以及共聚物可以具有不同的特性(包括对水解作用具有不同的敏感性),因此,在期望更快吸收或更慢吸收的环境下可以优选使用它们。

[0053] 所述聚合物支架的其它显著的优点在于它们更适合于 MRI(核磁共振)成像,这是因为所述聚合物是非铁磁体材料的。这种性质使聚合物在成像过程中很少引起信号损失,并能够维持血管内腔的可视性。此外,可以以非侵入的方式进行随后的分析。

[0054] 如美国专利 No. 6, 368, 356 中所描述的,所述支架还可以包括在支架形成前加入聚合物中的无毒的射线不透性标记物(例如,硫酸钡或三氧化铋),以提高所述支架的辐射不透性。在优选实施方式中,所述支架包覆有一层或多层射线不透性的无毒的且水溶性的含碘造影剂,所述含碘造影剂的分子量约为 1 毫克(+/-20%)且厚度约为 0.5-5 微米。在一种实施方式中,所述射线不透性层较薄且为临时性从而可被生物吸收。优选情况下,所述含碘造影剂是水溶性的用以被身体组织快速吸收。典型地,所述造影剂介质还具有较低的渗透压以降低张力、化学毒性、超敏性、以及其它潜在的副作用。应该理解的是,可以在同一层中或分别在不同的层中使用造影剂的组合。还应该理解的是,所述支架聚合物中可以包括一种或多种造影剂,并且所述支架上可以包覆有一种或多种不同的或相同的造影剂。选择性地,所述造影剂可以为疏水性的。输水性的造影剂介质可以用于需要较低的降解率或排泄率的应用中。授予 Kitaguchi 的美国专利 7008614 中公开了这样的例子。

[0055] 目前的支架具有内含的重金属涂层以提供辐射不透性。然而,一旦所述生物可降解的支架被组织吸收后,这些涂层并不会消失。本发明的射线不透性涂层形成的具有临时性射线不透性的生物可降解支架不会向人体内引入永久性的有害材料。在一种实施方式中,在约 2-3 分钟后,仅很少或没有射线不透性材料残留在组织中。

[0056] 可以用于向生物可降解的支架提供射线不透性的造影剂包括但不限于:碘帕醇(iopamidol)、碘海醇(iohexol)、碘普罗胺(iopromide)、以及碘克沙醇(iodixanol)。这些制剂的分子结构既为患者提供了舒适性又为心脏病专家提供了需要的可视性。通常,由亲水区域掩盖的疏水区域组成的化学结构能够增加水溶性并降低其与血液或其它血管组分的结合。优选的造影剂为碘海醇(iohexol)。

[0057] 所选的射线不透性化合物可以直接包覆在聚合物支架上、内含在聚合物涂层中、浸渍在所述支架的结构中、夹在所述支架与另外的涂层之间、或者以上这些技术的任意的结合。优选情况下,所选的射线不透性化合物被掺入到生物可降解的聚合物中。

[0058] 当所述造影剂包覆在支架上时,所述造影剂可以被配制为位于溶剂(例如,如实施例 3 所描述的甲醇系溶剂)中的溶液剂型。然后,通过任何合适的方法(例如喷雾法)将所述溶液包覆在支架上。使所述溶剂挥发以在所述支架的至少部分上形成射线不透性材料的薄层。在优选实施方式中,近腔支架(abluminal stent)的表面被完全覆盖。所得到的支架在典型的显影技术下是射线不透性的。如图 13(#4) 所示,包覆有碘海醇的支架是成像可视的。

[0059] 所述支架的实施方式还可以任选地包括将所述射线不透性的化合物与所述生物可降解的聚合物结合在一起的方法。可以通过以下方法来施覆造影剂介质的涂层:喷涂(spray coating)、浸涂(dip-coating)、共挤出法(co-extrusion)、塑压成型(compress molding)、电镀(electroplating)、涂抹(painting)、等离子体气相沉积(plasma vapor deposition)、溅射(sputtering)、蒸发(evaporation)、离子注入(ion implantation)、或使用流化床。在优选实施方式中,所述支架的聚合物骨架浸有造影剂,随后使用前述方法之一在支架顶部施覆药物。如实施例 5 所描述的,所述造影剂悬浮在具有所述聚合物的溶液中直至期望的最终重量。如图 13(#2 和 #3) 所示,经浸渍的支架的射线不透性表现出随着造影剂的重量百分比的增加而增加。在一种替换性实施方式中,所述临时性的含碘造影剂被夹在位于支架骨架上的药物与位于近腔表面上的薄层聚合物(PLLA 或其它生物可降解的聚合物)之间。在实施例 4 中描述的示例性方法中,所述聚合物支架首先包覆有造影剂。随后使所述支架包覆上治疗剂或者位于聚合物涂层中的治疗剂。

[0060] 在示例性的实施方式中,使用碘海醇(一种含碘造影剂)作为射线不透性材料。如实施例 5 所示,碘海醇掺入在聚(L-乳酸)(简称为 PLLA) 聚合物中并包覆在支架上。这些支架在暴露在水中 30 秒和 2 分钟后仍然保留有射线不透性。

[0061] B. 活性药物组分

[0062] 本发明的支架还可以用于释放一种或多种 APIs。为了使对宿主细胞的响应具有期望的效果,这些制剂可以以期望的顺序以及可控的时机从所述支架中释放出。多种 APIs 可以与所述聚合物溶液以所期望的重量百分比 0.1-55 重量%混合在一起。本发明的支架的制备不需要用于聚合物挤出法的极端加热,由此减少了任何对温度敏感的治疗剂发生热失活的可能性。在一种实施方式中,所述生物可降解的聚合物与一种或多种不同的 APIs 或治疗剂混合在一起。在其它的实施方式中,APIs 可以单独地或者与混合在支架聚合物中的其它 APIs 一起地沉积在纤维的表面或者沉积在中空纤维的内腔中。应该理解的是,通过在纺造纤维时或组装支架时添加荧光的不透性制剂,引入有管腔(luminal) 支架的状态可以通过常规的荧光设备而观察到。用于本发明支架的治疗剂的非限制性例子包括:抗再狭窄药物、抗增殖药物、免疫抑制化合物、抗血栓形成药物、抗纤维化/纤维蛋白溶解作用化合物、以及细胞毒素化合物。在优选的实施方式中,所述治疗剂为:抗再狭窄药物;抗增殖药物,如雷帕霉素(西罗莫司)(rapamycin(sirolimus))、依维莫司(everolimus)、紫杉醇(paclitaxel)、佐他莫司(zotarolimus)、Biolimus **A9**[®]、吡美莫司(pimecrolimus)、以及他克莫司(tacrolimus);抗血栓形成/抗凝固药物,如肝磷脂/依诺肝素/低分子量肝磷脂(heparin/enoxaparin/low-molecular-weight heparin)、水蛭素/比伐卢定/来匹卢定/重组水蛭素(hirudin/bivalirudin/lepirudin/recombinant hirudin)、抑蛋白酶肽、氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、阿加曲班(argatroban);抗纤维

化或纤维蛋白溶解作用的药物,如曲尼司特(tranilast)、秋水仙碱、链激酶、双链尿激酶型(tcu- 纤溶酶原活化因子,尿激酶)、组织型纤溶酶原活化因子 PA(t-PA)、以及单链尿激酶型 PA(scu- 纤溶酶原活化因子)。如果所述聚合物是生物可降解的,除了可以通过扩散过程释放药物以外,还可以在所述聚合物降解或分解时释放出 API,以使所述治疗剂更加方便地到达周围组织环境中。当使用生物可降解的聚合物作为药物递送覆膜时,显示出不同的孔隙率以有助于组织向内生长,使所述聚合物的腐蚀更加具有预测性,和 / 或有规律性或增强药物释放的速率,例如在美国专利 Nos. 6, 099, 562、5, 873, 904、5, 342, 348、5, 707, 385、5, 824, 048、5, 527, 337、5, 306, 286、以及 6, 013, 853 中所公开的。

[0063] C. 机械强度

[0064] 本发明的支架不仅具有对于支架的结构上的优点从而对患者有利,还 使得所述支架能够以使用较少聚合物材料的方式而制备,从而具有成本优势以及减少外源材料在患者体内暴露的优势。增强的机械强度是通过高度定向的聚合物分子来提供的。

[0065] 此外,如下文和图 5 所描述的,通过制备具有增强的机械强度的聚合物支架的过程可以形成管支架。所述过程包括:旋转干燥 (spin drying) 240 和缩口 (necking) 260 步骤,这些步骤使所述管的聚合物链分别在径向方向和轴向上定向。此外,所述过程的步骤不需要对于典型地用于形成支架的热挤出技术来说所必需的极端加热。特别是在待释放的温度敏感性 API 通过生物可降解的管支架 200 进行递送时,温和的制备温度体现出了优势。例如,典型地用于制备聚合物支架的热挤出必须在高于所述聚合物的熔化温度 (T_m) 的温度下进行,当聚合物为聚 L- 乳酸的情况下约为 173°C。相反,本发明的缩口 260 过程在位于玻璃转化温度 (T_g) 和 T_m 之间的温度下进行,或者对于聚 L- 乳酸而言约为 55-60°C 下进行,并且先于缩口步骤 260 的制备步骤是在室温下进行的。

[0066] 应该理解的是,所述纤维支架的纤维也可以由此过程形成。在另一种实施方式中,所述纤维支架的机械强度可以通过将在下文描述的纤维的构造、和 / 或通过制备过程得以增强。

[0067] D. 缓冲物

[0068] 本发明的支架还可以以支架的再吸收率是可控的方式进行制备。在一种实施方式中,是通过添加缓冲物盐来改变支架的再吸收速率来实现的。在该实施方式中,一种或多种缓冲物(包括但不限于:磷酸盐缓冲物、柠檬酸盐缓冲物或 NaCl 缓冲物)可以单独地存在于聚合物溶液中或者与一种或多种 APIs 一同位于聚合物溶液中,以调节所述聚合物的降解,从而调节支架的降解。并非作为理论性的限制,应该理解的是,认为当所述支架与液体接触时,掺入在所述聚合物中的缓冲物从所述支架中快速地扩散出来,由此产生了微孔或通道。随后,水分子可以通过这些孔或通道渗入所述支架中。例如,PLLA 聚合物的降解作用是由水解作用驱使的并受到水 含量的影响。当较长的分子链断裂成多个单个分子形成乳酸并随后所述乳酸被附近的细胞吸收时,发生聚合物的再吸收。因此,对负载于聚合物溶液中的缓冲物粉末的量、缓冲物盐的扩散速率、以及所述支架的再吸收速率的控制是可控的。

[0069] 所述缓冲物盐的浓度通常约为所述支架的 0.01-15 重量%,优选为 0.01-10 重量%,更优选为 2-8 重量%。如实施例 1 所描述的,由 PLLA 形成的聚合物支架具有 6 重量%的磷酸盐。参见图 12,与不具有缓冲物的 PLLA 管支架相比,具有 6 重量%的磷酸盐缓冲物

的 PLLA 管支架在 5 个月时可检测到明显快得多的降解。

[0070] E. 支架的几何形状

[0071] 1、纤维支架

[0072] 图 1 显示了根据本发明构造的由一种或多种聚合物纤维制成的纤维支架 100。优选情况下,所述纤维支架为由通过“编织”生物可降解的聚合物纱、纤维或束制得的管状部件构成的管腔支架。这种纤维支架优选从包括管腔支架的管腔支架展开设备中展开,所述管腔支架安装在释放导管的远端附近的形成有囊体 (balloon) 的部分上。

[0073] 在优选的实施方式中,所述纤维是能够降解的且能够被组织吸收的“生物可降解的”纤维。所述纤维可以是固体的、中空的、或固体与中空的结合。优选情况下,当植入体内以后,所述纤维在约 1-60 个月内被降解,更优选在约 3-15 个月内被降解,进一步优选在约 6-12 个月内被降解。所述生物可降解的纤维可以由如上所述的生物可降解材料形成。在优选的实施方式中,所述聚合物纤维由 PLLA 形成。在非限制性的实施方式中,这些纤维通常为直径约为 5-1000 μm 的纤丝 (filament thread)。优选情况下,所述纤丝的尺寸使得由这些纤维制成的支架足够坚固以容易地维持柱状形式。此处特别优选使用单纤丝 (monofilament threads)。优选的生物可降解的聚合物的平均分子量约为 10,000 至 800,000DA。应该理解的是,所述生物可降解的聚合物的选择取决于支撑多种大小的血管内腔所需要的总的径向强度。所述聚合物纤维可以通过任何适合的方法形成。在一种实施方式中,所述聚合物纤维是通过本领域已知的热挤出法形成的。在另一种实施方式中,所述纤维是通过上文所描述的且在图 5 中说明的方法形成的。

[0074] 应该理解的是,所述支架的聚合物纤维的至少一部分可以与如上所描述的一种或多种 APIs 混合在一起。还应该理解的是,所述聚合物纤维的至少一部分可以被一种或多种 APIs 所包覆。

[0075] 在一些实施方式中,用于支架制造的聚合物纤维负载有非类固醇类抗炎剂,例如,单独使用姜黄或与另外的 API(s) 结合。负载有姜黄的纤维通过减少炎症细胞的附着从而显著地减轻了支架植入位点的炎症。注入的或包覆的 APIs 可以制备成在预定时间内可控释放的剂量。

[0076] 此外,利用了由生物可降解的聚合物纤维制成的纤维支架在预定时间后能够从其植入的位点完全地降解的优点,可以将抗癌剂和抗血栓形成剂混合至用于集中给药这些药剂至受损位点的纤维中或附着在所述纤维上。

[0077] 本发明的纤维支架提供了在介入操作后足以支撑血管内腔的机械强度。此外,所述纤维支架通过在可控的期间内被吸收,避免了血管壁的慢性机械性疾病。当所述支架被水解且所述纤维被内皮化时,对血管壁的剩余应力消失。当维持了目标损伤处的水解作用和有效浓度时,所述纤维支架的 APIs 以可控的形式被释放出。

[0078] 通过安装有囊体的导管可以将所述纤维支架引入并放置到进行血管形成术的位置,并且通过使所述囊体膨胀或本领域公知的任何其它方法可以使所述纤维支架展开。植入以后,所述纤维支架可以维持其形状几周至几个月,通常为约 2 个月至约 2 年,并可以在几个月内被水解,通常为约 6-12 个月。应该理解的是,所述支架可以在较长的时间后被水解,例如,2 年。

[0079] 所述纤维支架的使用方法的目的在于为身体内腔的内部提供结构支撑以及任选

地进行局部的药物给药。在一种实施方式中,设计所述方法以使局部血管受到损伤的患者或者存在血管栓塞危险的患者的再狭窄的危险和 / 或程度最小化。典型地,在进行血管造影操作以打开局部栓塞的血管(例如,冠状或周围动脉血管)的过程中,会产生血管损伤。在血管造影操作中,囊体导管被设置在栓塞的位置,并且远端的囊体通过膨胀和缩小一次或多次来迫使栓塞的血管打开。特别涉及血管壁的表面损伤(在该处可能除去了血小板(plaque))的这种血管扩展经常产生很多的局部损伤使得血管由于炎症、导致正性重构的平滑肌细胞的增殖、以及再闭塞而随着时间产生的应答)。并不惊奇地,称作再狭窄的这种过程的发生或严重程度通常与血管的拉伸程度和由血管造影操作产生的损伤程度有关。特别当过度拉伸达到 35% 或者更高时,再狭窄发生的频率很高并且基本上很严重,即,产生血管栓塞。

[0080] 典型地,所述纤维支架以其收缩的状态被设置在所述导管的远末端,或者是位于所述导管的内腔中,或者是以收缩的状态位于远末端的囊体上。随后,引导所述导管的远末端到损伤位置或到潜在发生栓塞的位置,并从所述导管中释放出,例如,如果所述支架是自扩张的可以通过使用绊网(trip wire)将所述支架释放至所述位置,或者通过囊体膨胀而在囊体上使所述支架扩张至支架与血管壁有效接触而完成在所述位置将所述支架植入到组织壁中。

[0081] 图 1-4 显示了示例性的纤维支架。现在参见图 1,所述纤维支架 100 由卷曲的纤维材料组成。所述纤维材料为如上所述的聚合物纤维或多种聚合物纤维叠层(ply)。优选情况下,所述聚合物包括 PLLA。使用 PLLA 来制造纤维支架是有益的,因为它是生物可降解的。所述纤维支架的降解机制通常是通过在酯键位置进行水解。所述降解可以在约三个月至三年的时间后发生,这取决于多种因素,特别是所述聚合物的分子量和所用的缓冲物的种类。由于 PLLA 可以浸渍和 / 或包覆有利于对支架植入的位置的组织进行局部治疗的药物或其它治疗剂,因此,PLLA 是具有优势的。应该理解的是,其它生物可降解的聚合物可以具有如 PLLA 描述的优点。

[0082] 所述纤维材料为卷曲的以形成至少一个较大的中叶(central lobe)160,该中叶 160 还包括:位于该较大的中叶 160 中的多个周边叶 180;以及排列在所述周边叶 180 之间的连接段 130。在优选的实施方式中,多个周边叶包括:至少三个周边叶 / 中叶。在可替换的构型中,所述周边叶 180 可以排列在较大的中叶 160 的近腔室侧(未示出)。任意的带 120 确定了每个周边叶 180 的推定起始点和终止点。所述较大的中叶 160 形成所述纤维支架 100 的超结构(super structure)。优选使用具有粘性的 PLLA- 氯仿溶液使至少三个纵向柱 170 附着在所述较大的中叶 160 的近腔室表面上。所述纵向柱 170 可以由与较大的中叶 160 和周边叶 180 的材料相同的材料组成。在如图 1 所示的实施方式中,所述支架包括 9 个中叶 160,该中叶 160 由通过连接带 130 连接的三个周边叶 180 组成。所述周边叶排列在所述中叶的管腔侧。所述支架还包括排列在所述纤维支架的近腔室表面的至少一个纵向柱或补强柱 170。优选情况下,所述纤维支架的近腔室表面上排列有两个或两个以上的纵向柱。更优选情况下,所述纤维支架的近腔室表面上排列有三个或三个以上的纵向柱。所述纵向柱可以沿着支架在多个点与一个或多个中叶连接在一起。如图所示,所述中叶具有大致相同的尺寸并连续间隔地排列以限定所述支架的纵轴。每个中叶均具有前导端 162 和尾端(未示出)。除了首个中叶和最后一个中叶以外,每个中叶的尾端与下一个后续中叶的前

导端相连。应该理解的是,所述支架可以由连续的纤维形成,其中,每个中叶的尾端连续地引入到下一个后续中叶的前导端。如图进一步所示地,所述周边叶可以有规律地或基本上有规律地间隔位于所述中叶的周围。在另一个实施方式中,所述周边叶可以不规则地间隔位于所述中叶的周围(未示出)。多数的周边叶还包括:位于所述中叶的前导端之后的前导周边叶;以及在所述中叶的尾端之前的尾端周边叶。在所述前导周边叶和尾端周边叶之间还可以具有一个或多个另外的周边叶。优选情况下,所述前导周边叶毗连所述中叶的前导端,所述尾端周边叶毗连所述中叶的尾端。

[0083] 图 2-4 说明了聚层纤维支架 110 的选择性实施方式,其中,所述较大的中叶 161、周边叶 181、以及纵向柱 171 可以包括多纤维的叠层材料。例如,较大的中叶 161 和周边叶 181 可以由双纤维或更高叠层的材料形成,至少三个纵向柱 171 中的每一个可以由三纤维叠层材料形成以提高硬度。此外,聚层纤维支架 110 可以具有能够储藏在植入后释放出的 APIs 的中空内腔 150。

[0084] 此外,以举例的方式,优选的实施方式的长度为 18mm,初始直径为 1.9mm。在该实施方式中,所述囊体扩张后的最终直径优选为约 3.25mm。优选情况下,所述支架的长度约为 8-30mm。在一些实施方式中,所述支架的长度最大为约 60mm。典型的冠状动脉的直径约为 2-4mm,因此冠状支架的扩张直径通常为适合的尺寸。应该理解的是,其它的体内内腔可以具有最大至 1cm 的直径,用于这些内腔的支架具有合适的扩张直径。所述纤维支架 110 的长度可以通过增加所述较大的中叶 161 和周边叶 181 的数量得以增加。可以对所述周边叶 181 和较大的中叶 161 的直径进行调整,以确定所述支架的最终直径。例如,商业应用的冠状支架的最终扩张直径为 2-5mm。应该理解的是,所述支架可以具有用于内腔和/或应用的适当的尺寸。

[0085] 在进行本发明的过程中,支架以其收缩的状态被放置,其中支架的中叶处于卷曲的小直径状态下。典型地,所述支架位于导管的远末端,或者可以位于导管的内腔内,或者也可以以收缩的状态位于远端的囊体上。随后,引导所述导管的远末端进入受损位置,或进入存在潜在发生栓塞的位置,并从所述导管中释放出,例如,如果支架是自扩张的可以通过使用绊网将所述支架释放至所述位置,或者通过囊体的膨胀而在囊体上使所述支架扩张,直至所述支架与血管壁有效接触而完成在所述位置将所述支架植入到组织壁中。

[0086] 一旦在所述位置展开,所述支架开始向血管位置的细胞释放活性化合物,以抑制细胞增殖。

[0087] 2、管支架

[0088] 在另一种实施方式中,所述支架为生物可降解的聚合物管支架。典型地,根据图 5 所示的方法,所述支架以柱状板(cylindrical sheet)的形式形成。使用受激准分子激光技术在小于约 310nm 的波长处对管进行激光切割 280。

[0089] 在心轴 210 上逐层地形成所述生物可降解的聚合物管。典型地,所述心轴为 **Teflon**[®] 心轴或包覆 **Teflon**[®] 的金属心轴。应当理解的是,可以使用能够支持支架形式的其它心轴或结构。通过将生物可降解的聚合物树脂溶于合适的溶剂(例如但不限于:氯仿或二噁烷)中,可以制得生物可降解的聚合物溶液 220。所述溶液的粘度通常约为 1-2000 厘泊,优选为约 10-500 厘泊。

[0090] 所述缓冲物(例如磷酸盐缓冲物或柠檬酸盐缓冲物)可以单独地加入所述聚合物

溶液中或者与一种或多种 APIs 结合地加入所述聚合物溶液中。医药领域的技术人员容易想到的其它生物相容性的缓冲物盐包括但不限于：林格氏液 (ringers solution) 和乳糖。

[0091] 所述管支架可以通过将所述心轴置于生物可降解的聚合物溶液中进行一次或多次的浸涂 230, 直至所述聚合物涂层达到期望的厚度。所述浸涂 230 的速度通常为约 1 毫米 / 分钟至约 10 米 / 分钟。典型的速度范围为 1-5 米 / 分钟。然后将包覆后的心轴进行干燥 240。优选情况下, 在层流净化罩 (laminar flowhood) 中, 环绕着所述心轴的纵轴对包覆后的心轴进行旋转干燥 240, 在蒸发掉溶剂后得到聚合物薄层。所述旋转干燥 240 的速度为约 1-100000rpm, 典型的速度范围为 100-4000rpm。所述旋转干燥 240 步骤增强了所述聚合物管周围取向的径向强度。所述旋转干燥 240 步骤的取向可以在一个方向上重复或者该取向可以改变, 例如, 从顺时针方向转向逆时针方向。然后, 对该聚合物层进行一次或多次的溶剂抛光 250 和干燥 240, 形成薄且平滑的聚合物管 (未示出) 的层。优选情况下, 溶剂抛光 250 使用纯溶剂, 该纯溶剂可以与用于制备聚合物溶液 220 的溶剂相同或不同。代表性的溶剂是氯仿。包括浸涂 230、旋转干燥 240、以及溶剂抛光 250 的整个循环优选在大约为室温的温度下进行 (10-30℃)。然而, 应该理解的是, -20℃至 80℃的温度范围也是可以的。优选重复浸涂、干燥、以及抛光的循环, 以将管的厚度增加至达到期望的厚度, 例如, 0.0875-1.25 毫米。在一种实施方式中, 重复所述循环直至形成了至少 46 个聚合物层以形成完整的管。如上所述, 不同的循环不需要使用相同的聚合物溶液 220 来进行。通过上述说明的连续的浸涂 230, 层与层之间的所述聚合物、缓冲物和 / 或 API 的性质或浓度可以不同。

[0092] 通过进一步的缩口 260 和退火 270 步骤可以对聚合物管进行机械强化。在缩口 260 处理过程中, 当所述管通过缩口模具 (necking dies) (未示出) 被拉伸时, 所述管的外径厚度减小, 而内径保持恒定。所述缩口 260 过程通过沿着纵轴方向排列聚合物分子而增强了所述管的轴强度。所述缩口 260 过程在高于聚合物的玻璃转化温度 T_g 且低于聚合物的熔化温度 T_m 的温度下进行。例如, 聚 L- 乳酸的缩口温度约为 55-60℃。然后, 当缩口后的管离开缩口模具后, 通过向缩口后的管的表面吹空气来对缩口后的管进行退火 270。可以重复进行缩口 260 和退火 270, 直至得到期望的管外直径。

[0093] 应该理解的是, 缩口 260 步骤中的面积缩小比 (area drawn down ratio) 能够影响强化效果。所述面积缩小比约为 1.01-20.00, 优选为 3.5-6.0。所述面积缩小比是通过以下公式计算得到的:

[0094] X 为缩口之前由聚合物包覆的心轴的直径;

[0095] Y 为所述心轴的直径;

[0096] Z 为缩口之后由聚合物包覆的心轴的直径。

[0097]

$$\text{面积缩小比 (R)} = \frac{X^2 - Y^2}{Z^2 - Y^2}$$

[0098] 进行缩口 260 以后, 使用纯惰性气体对所述管进行典型的退火 270。合适的惰性气体包括但不限于: 氮气、氩气、氦气、氖气、或其它稀有气体。退火 270 还可以通过增加所述聚合物的结晶度来增加机械强度, 并且还能够调节用于水解的水的引入。

[0099] 与常规热挤出的管支架相比,通过这种方法形成的管支架具有显著增强的机械强度。壁厚为 0.007" 的热挤出的聚(L-乳酸)(简称为 PLLA)的断裂最大负载为 $46.33 \pm 1.66\text{NT}$ 。由本发明的方法制成的相同规格的管的最大负载为 $153.13 \pm 1.66\text{NT}$ 。

[0100] 通常,当水解作用开始后所述管支架的强度减小。例如,当水解速率增加时 PLLA 变脆弱。在实施例 1 中描述的压伸对比实验中,首先将含磷酸盐的 PLLA 样品和纯 PLLA 样品浸入在水中 5 个月,并检测径向强度。图 12 显示了降解的含磷酸盐的 PLLA 管比降解的纯 PLLA 管弱 49.8%。图 12 表明了含磷酸盐的 PLLA 管能够更快的水解,从而导致径向强度的加速损失。

[0101] 在选择性的实施方式中,制备具有增强的机械强度的聚合物管支架的方法包括:反复的浸涂过程 230;在高于所述聚合物的玻璃转化温度并低于所述聚合物的熔化温度的温度下对所述聚合物管进行缩口 260;对所述聚合物管进行退火 270 并通过受激准分子激光由所述聚合物管按期望的设计进行切割;以及最终的切割 280,以当扩张时形成周边抗力。

[0102] 如图 8 所示,本发明的聚合物管支架 300 包括:正弦曲线状支杆带 320 和环状的约束带 330(restraint band)。毗邻的带通过固定的轴连接物 340 或韧性的轴连接物 350 连接。如图 9 所示,两个临近的可径向扩张的环状约束带 330 在它们各自的谷底处通过韧性的轴连接物 350 而彼此连接在一起。所述正弦曲线状支杆带 320 在它们各自的顶部(crowns)通过固定的轴连接物 340 而与环状约束带 330 连接。所述正弦曲线状支杆带包括:基本上为正弦波的结构,该结构在所述支架的周围具有至少一个波峰和波谷。优选地,所述正弦支杆带在所述支架的周围具有多于一个顶峰和谷底。当所述聚合物管支架 300 由未扩张的状态向扩张的状态扩张时,可径向扩张的环状约束带 330 伸直以补充径向直径的增加。如图 10 所示,可径向扩张的环状约束带 330 伸直以形成完整的环箍,该环箍能够与血管内腔接触。当可径向扩张的环状约束带 330 伸直时,它以扩张的状态锁定所述聚合物管支架 300。本发明的聚合物管支架 300 每个环可以具有很少的峰(如四个峰),由此提高了每一个带 330、340 的弯曲半径、或增加了尽量多的 12 个(或更多)的峰以适应更大血管内腔。可以调整位于带 330、340 上的峰的数量,以降低所述带的机械应力和疲劳水平,特别是在展开过程中。

[0103] 在另一种实施方式中,所述支架包括一个或多个强度组件,该强度组件包括一个或多个可径向扩张的管状元件。优选情况下,所述径向扩张的管状元件包括基本上为正弦波的结构,该结构包括至少一个冠形的顶峰和冠形的谷底。在一种实施方式中,所述可扩张的管状元件具有 4 个或更少的冠形的顶峰。所述强度组件通过一个或多个轴式连接元件彼此互连,所述轴式连接元件能够提高所述强度组件的灵活性。所述强度组件还具有至少两个环状约束带,该约束带面向扩张的管状元件的冠形的谷底。在一种实施方式中,当所述支架扩张时,所述环状约束带的长度确定了所述支架的尺寸。在该实施方式中,每个环状约束带的长度小于可扩张的管状元件的长度。

[0104] 在选择性的实施方式中,包括如图 11 所示的由弹性聚合物制成的生物锁定(biolock)聚合物支架 400。所述聚合物支架 400 由管状结构制成,该管状结构由一个或多个通过长固定连接物 450、短固定连接物 451、以及簧连接物 452 而彼此连接在的可径向扩张的带 405、406,从而使所述聚合物支架 400 可以通过锁定装置在未扩张的直径和至少

一个扩张的直径之间径向扩张,所述锁定装置由第一锁定部件(如轴式突出部 410(axial peg))和第二锁定部件(轴式受体 420(axial receiver))组成。轴式突出部 410 从带 406 的谷底 430 中伸出,并面向结合在带 405 的谷底 440 的轴式受体 420。当所述支架从其未扩张的状态向其扩张的状态扩张时,轴式突出部 410 与轴式受体 420 接触并啮合,从而使所述支架锁定在扩张的直径上。当所述聚合物支架 400 处于未扩张的直径时,所述锁定装置并不进行啮合,而当所述管状结构处于扩张的直径时所述锁定装置开始进行啮合。簧连接物 452 排列在轴式突出部 410 和轴式受体 420 对之间以提高径向的灵活性。

[0105] 在一些实施方式中,所述聚合物支架 400 可以以多种扩张的直径被锁定,在一些实施方式中所述锁定是不可逆的。在一种实施方式中,所述轴式突出部包括尺寸适合于轴式受体的齿状物或倒刺。所述轴式受体还可以为具有一个或多个用以容纳轴式突出部的倒刺位置并能够在该位置固定所述轴式突出部。在这种方式中,所述支架可以在一个或多个位置扩张或被锁定。应该理解的是,所述支架可以最初被锁定在第一位置,然后再进一步膨胀以在第二位置、或任意多的位置处扩张。因此,所述支架的扩张可以被增强并通过轴式突出部和轴式受体的锁定而被锁定在所需位置。由于增加了对力的分担,所述聚合物支架 400 具有增强的径向强度。所述径向力在锁定装置中的轴式突出部 410 和轴式受体 420 的内表面上分担,而不是单独地作用于所述支架支杆的周向强度上。

[0106] 所述管支架还可以包括用于控制聚合物管的再吸收速率的装置,从而控制所述支架的再吸收速率。缓冲物粉末可以掺入在随后用于形成管支架的聚合物溶液中。当与液体接触时,这些缓冲物能够从所述管支架中快速地扩散出,从而形成微孔。然后水分子能够通过这些孔渗入到管支架中。PLLA 聚合物的降解作用是由水解驱动的且受到水含量的影响。当长链分子断裂成许多单个分子形成乳酸且附近的细胞开始吸收所述乳酸时,发生聚合物的再吸收。因此,通过控制加入聚合物溶液中的缓冲物粉末的量,能够控制所述缓冲物盐的分散速率和所述管支架的再吸收速率。

[0107] 所述管支架的实施方式还可以任选地包括:在管的合成期间以分层的形式向聚合物管中加载不同浓度的多种 API 或单一的 API 的方法。此外,希望在所述支架的不同层中提供不同的 APIs。例如,可以在所述支架的外部涂层或侧面涂层中提供免疫抑制剂或抗再狭窄制剂,在所述支架的中间涂层(一层或多层)中提供抗炎制剂,以及在所述支架的中部(内部)涂层(一层或多层)中提供抗血栓形成制剂。当通过浸涂构建所述聚合物管(最终将成为支架)的多个涂层时,可以通过改变含有在聚合物中的药物含量来实现上述方案。可以通过调节 API、缓冲物和聚合物的顺序,来调整释放动力学的周期和持续时间。此外,如上所述,可以在允许使用尽可能广泛的能够与热挤出聚合物同时使用的 APIs 的温和的温度下,进行所述聚合物支架的制备。

[0108] 虽然本发明公开了具体的实施方式和应用,但应该理解的是,在不背离本发明的情况下可以进行各种改变和修改。以下的实施例说明了制备和使用本发明的支架的多个方面。但并不限制本发明的范围。

[0109] III. 实施例

[0110] 材料与方法

[0111] 碘海醇(Iohexol) 购买自 Amersham 公司(产品编号 #0407-1414-80)。

[0112] 甲醇购买自 EMD 公司(产品编号 #MX0488)。

[0113] 磷酸酐胆碱购买自 Sigma-Aldrich 公司 (PN P3556, 20mg)。

[0114] X 射线图像是通过具有放大装置 MAG2 的 OEC Model 9600ESPC-ARM 60Hz 进行的。

[0115] 实施例 1

[0116] 生物可降解的聚合物管的制备

[0117] 所述生物可降解的聚合物管是通过将心轴浸入在生物可降解的聚合物溶液 (12 重量%的 PLLA 的 CCl_3H (氯仿) 溶液) 中而在心轴上逐层形成涂层而制成的。所述心轴以约 0.1 米 / 秒的速率在 PLLA 溶液中浸涂 46 次。

[0118] 然后在层流净化罩中, 环绕着所述心轴的纵轴对浸涂后的心轴进行旋转干燥, 在蒸发掉溶剂后得到聚合物薄层。重复进行旋转干燥。最终的聚合物管的厚度约为 0.2mm 并具有 6 重量%的磷酸盐缓冲物。然后, 使用氯仿或能够使所述聚合物溶解并在干燥后能够得到薄且平滑的聚合物管涂层的纯溶剂, 对所述聚合物涂层进行溶剂抛光。

[0119] 通过将所述管支架从缩口模具中拉伸, 在保持所述支架的内径不变的情况下, 使所述支架的外径的厚度减小。

[0120] 在缩口以后, 使用纯的惰性氮气对所述管进行退火。

[0121] 在 Instron (Norwood, MA) 压力递送 / 检测系统上进行径向压力检测时, 在浸入到水中之前和浸入后 5 个月, 检测压缩的平均负荷。对具有和不具有缓冲物的支架的压缩的平均负载进行检测, 结果如图 12 所示。

[0122] 实施例 2

[0123] 支架的设计和制备

[0124] 使用 CAD 软件设计支架的模式。平面设计图样和未切割的生物可降解的聚合物管被送至激光操作间进行激光切割。可以使用多种商业上可用的激光切割设备, 例如, Resonetics (Nashua, NH) 和 Spectralytics (Dassel, MN)。在波长小于 310nm 处用受激准分子激光由生物可降解的聚合物管支架切割出支架设计。

[0125] 本领域技术人员应该理解到, 在所公开的实施方式或它们的变体中公开的本发明的支架具有优于常规支架的机械和治疗优点。此外, 有益的治疗将会建议本领域的从业者考虑到本发明前述的描述而采用它们。由于本发明支架的生物可降解的聚合物属性的优势, 如果需要可以在稍后的时间对相同的血管位置进行重复处理, 包括患者发展过程中的阶段操作。相似地, 使用所公开的支架能够使尺寸变化的连续的组织处理变得容易。应该注意的是, 本发明的支架能够植入在健康组织的位置, 以对临近的组织进行诊断或治疗。

[0126] 实施例 3

[0127] 具有含碘造影剂的射线不透性支架

[0128] 使用 PLLA 纤维直径为 0.01905cm 纤维长度为 15-22cm 的长度为 0.8-1.2cm 的 PLLA 聚合物支架。将碘海醇溶解于甲醇中至浓度为 350mg/mL。然后, 将纯的碘海醇溶液喷在 PLLA 支架的顶层上, 使包覆厚度为约 0.01"。全部支架样品上所测得的剂量为 1000 μm / 支架。当甲醇蒸发后, 碘海醇完全覆盖了近腔室支架的表面。在暴露在水中 30 秒后, 在 C 型臂 (c-arm) 下观察包覆后支架的射线不透性, 结果如图 13 (#4) 所示。并检测由纯 PLLA 制成的对照支架的射线不透性 (#1)。

[0129] 实施例 4

[0130] 在产生射线不透性的含碘造影剂涂层上具有 BA9-PLLA 溶液涂层支架

[0131] 使用碘海醇对 PLLA 纤维直径为 0.01905cm 纤维长度为 15-22cm 的长度为 0.8-1.2cm 的 PLLA 聚合物支架进行包覆。该支架的特征如表 1 所示。

[0132] 表 1 : 支架特征

[0133]

支架长度 (cm)	0.8	1.2
总纤维长度 (cm)	15	22
数量	1	3

[0134] 首先将碘海醇溶解于甲醇中直至浓度为 350mg/mL。然后,将纯的碘海醇溶液喷涂在 PLLA 支架上。全部支架样品上所测得的剂量为 1000 μ g/ 每 cm 长支架。将 BAS-PLLA 包覆溶液喷涂在碘海醇涂层上以完全覆盖近腔室的表面。然后,在观察前将包覆后的支架浸入在水中 30 秒或 2 分钟。

[0135] 表 2 : 包覆后的支架

[0136]

支架	1	2	3	4
纤维长度(cm)	16	16	22	23
支架裸重(mg)	2.457 2.455 2.456	2.287 2.29 2.289	2.504 2.506 2.506	2.338 2.339 2.338
平均标准偏差	2.456 0.001	2.288667 0.001528	2.505333 0.00115	2.338333 0.000577
最终的碘海醇 涂覆重量(mg)	3.396 3.399 3.399	3.486 3.49 3.49	3.545 3.542 3.542	3.601 3.603 3.603
平均标准偏差	0.942 0.001732	1.2 0.002309	1.037667 0.001732	1.264 0.001155
估计的碘海醇 重量(mg)	0.277222	0.343971	0.292878	0.350884
最终的 BA9 涂 覆重量(mg)	0.818 3.817 3.817	4.011 4.013 4.013	3.96 3.96 3.96	4.152 4.15 4.15
平均标准偏差	0.419333 0.000577	0.523667 0.001155	0.417 0	0.54833 0.001155
估计的 BA9 重 量(mg)	0.209667	0.261833	0.2085	0.274167

[0137] 当暴露在水中 30 秒、2 分钟后,对包覆后的支架和由纯 PLLA 形成的两个对照支架的射线不透性进行检测,结果如图 14 所示。

[0138] 实施例 5

[0139] 向支架注入含碘造影剂以产生射线不透性

[0140] 将造影剂注入到所述支架的 PLLA 骨架中。将碘海醇的细粉末悬浮在 PLLA- 氯仿溶液中直至最终浓度为 26-50 重量%的碘海醇。在暴露在水中 30 秒后,在 C 型臂 (c-arm)

下观察支架的射线不透性,结果如图 13(#2 和 #3) 所示。并检测由纯 PLLA 制成的对照支架的射线不透性(#1))。如图所示,射线不透性随着碘海醇的重量百分比的提高而提高。

[0141] 虽然公开了优选的实施方式并进行了说明,但应该理解的是,在不背离所附权利要求所定义的本发明的精神和范围的前提下,本发明可以进行多种改变、取代和替换。

[0142] 实施例 6

[0143] 疏水性碘海醇的涂覆

[0144] A. 磷脂酰胆碱 - 碘海醇脂质体的制备

[0145] 将磷脂酰胆碱 (PC, 获得自 Sigma-Aldrich, 产品编号 P3556, 20mg) 溶解于位于具有长颈的 50ml 的圆底烧瓶中的 10ml 的氯仿中,然后在减压下通过旋转蒸发器将氯仿除去。然后,使用氮气对所述体系进行净化,并将 PC 再次溶解于氯仿中以形成溶液相。

[0146] 然后加入水相 (50mg 的碘海醇溶于 1ml 的蒸馏水中),将该体系持续地保持在氮气中,并在水浴型超声破碎器 (Bransonic Ultrasonic Cleaner, 1510R-MTH) 中对得到的两相体系进行短暂的超声处理 (2-5 分钟),直至混合物变成在超声处理后至少 30 分钟后不发生分离的清澈的单相分散相和均匀的乳色分散相。超声处理的温度为 20-25℃。然后将混合物置于旋转蒸发器上,并在减压条件下 (吸水器) 于 20-25℃ 下,转速接近 200rpm 下,将氯仿除去。

[0147] 在氯仿的蒸发过程中,该体系通常会产生气泡。当大多数的溶剂被除去时,所述材料首先形成粘性凝胶并随后 (5-10 分钟内) 形成水悬浮液。此时可以加入过量的水 (但不必须) 并使该悬浮液在 20℃ 下再蒸发 15 分钟,以除去痕量的溶剂。然后,将制剂进行离心以去除未进行包膜的碘海醇和残余的氯仿。最后,将 PC-碘海醇脂质体在 450℃ 下保持至少 30 分钟以完全地去除去水。估计每 mg 的 PC 有 1.7-2.5mg 的碘海醇。

[0148] B. 在生物可降解的支架上喷涂 PC-碘海醇

[0149] 将 PC-碘海醇脂质体 (10mg) 悬浮在 (3ml) 醋酸乙烯酯中并超声处理 30 分钟。然后将所述溶液喷涂在支架上。持续进行所述喷涂的过程直至涂层净重量达到每个支架 1.5mg 时。将所述支架真空干燥 48 小时以去除醋酸乙烯酯。

[0150] 参考文献:

[0151] Reverse phase evaporation method(逆相蒸发法). Henze et al., Radio-opaque liposomes for the improved visualization of focal liver disease by computerized tomography. Comput Med Imaging Graph. 1989Nov-Dec;13(6):455-62。

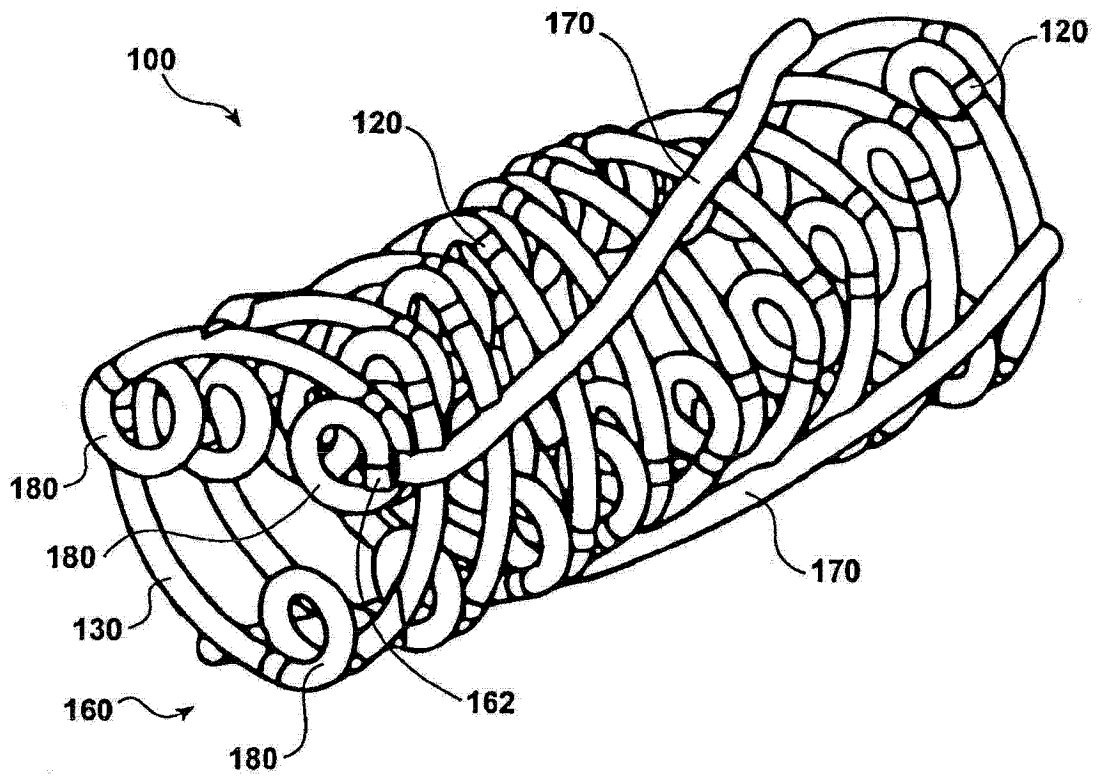


图 1

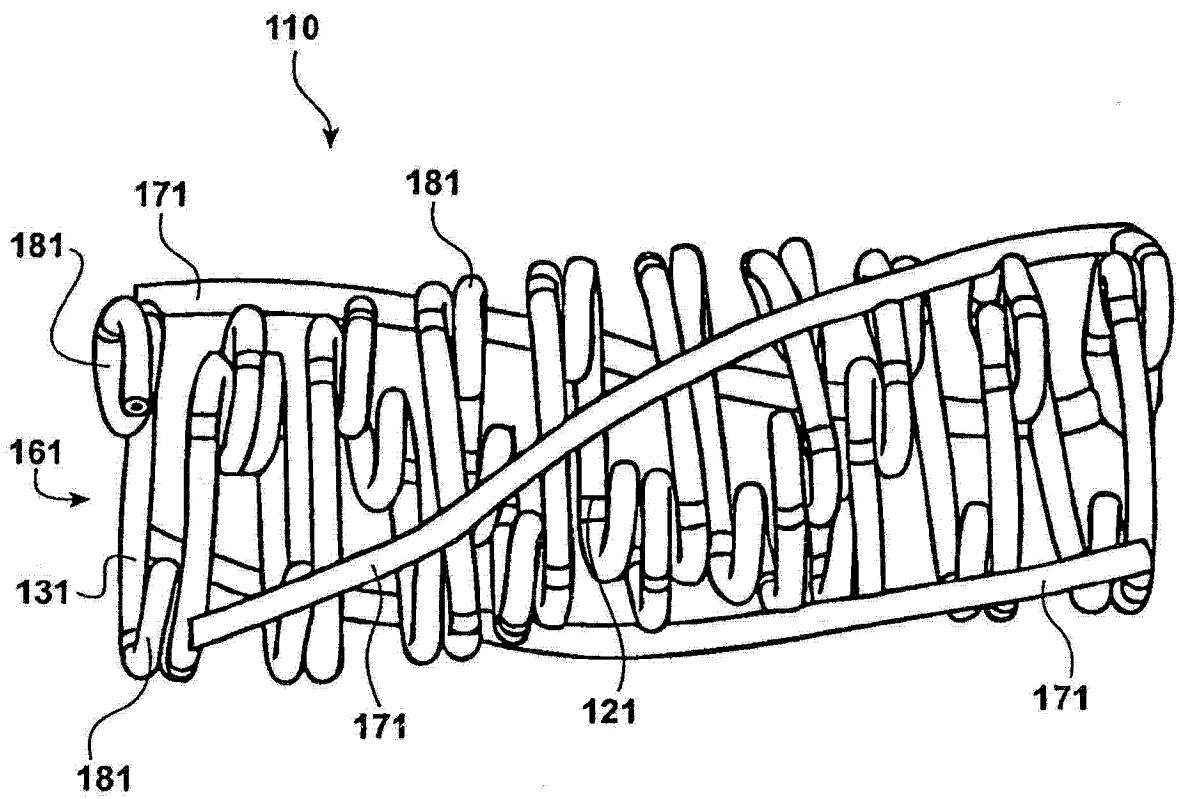


图 2

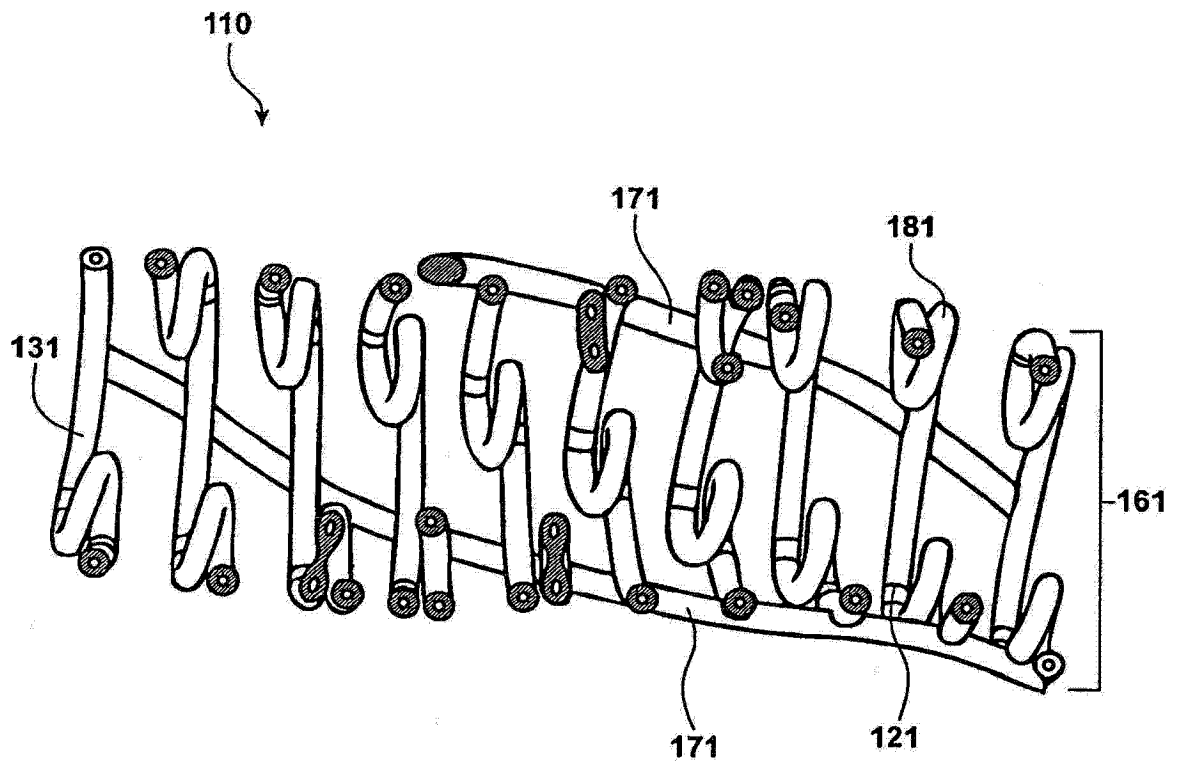


图 3

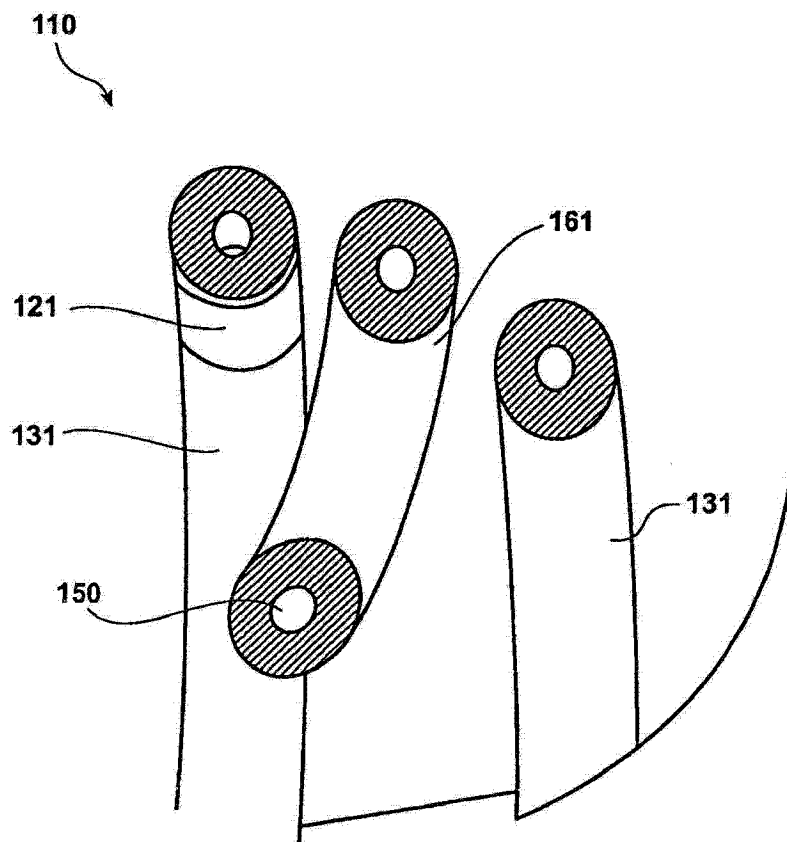


图 4

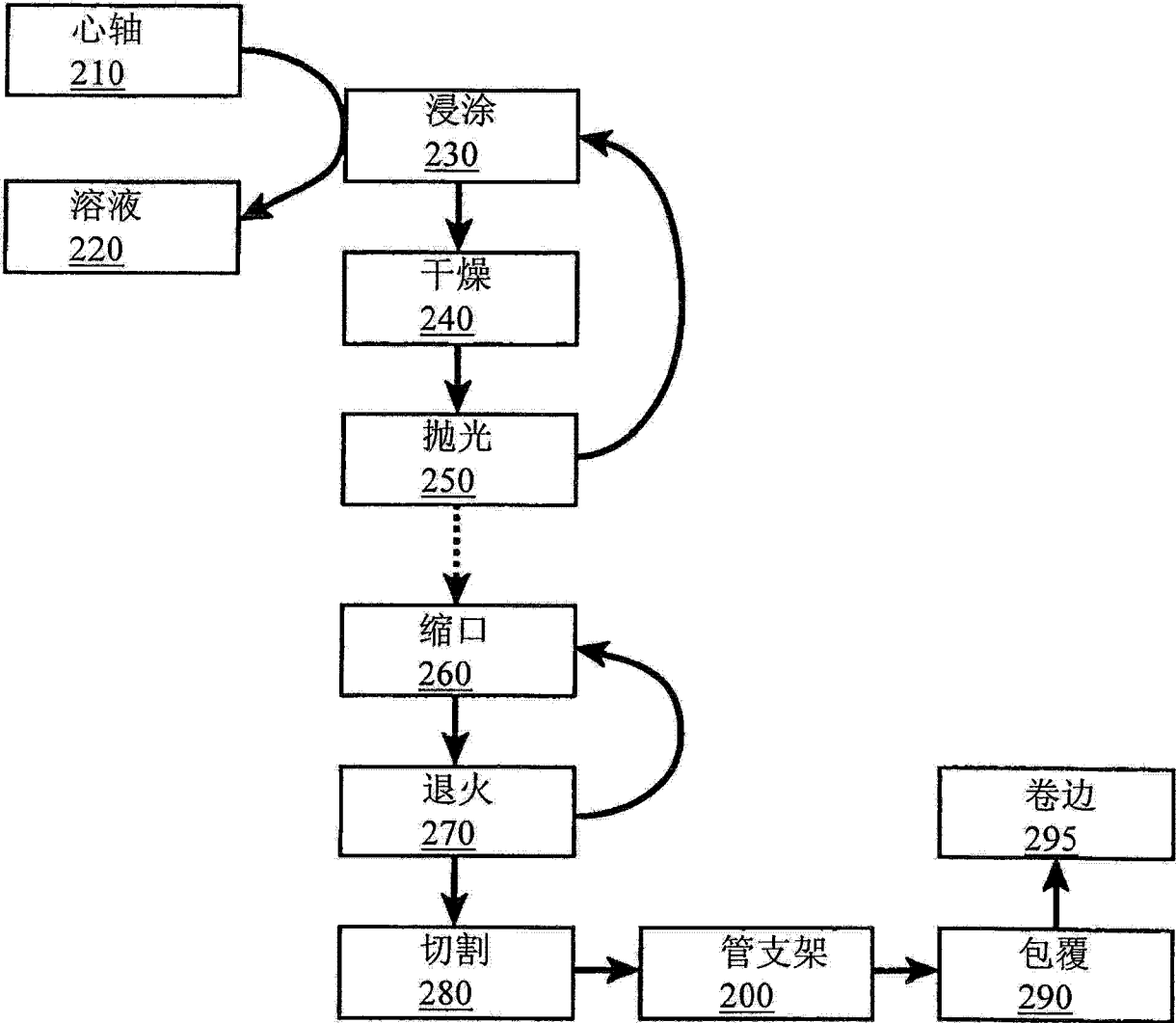


图 5

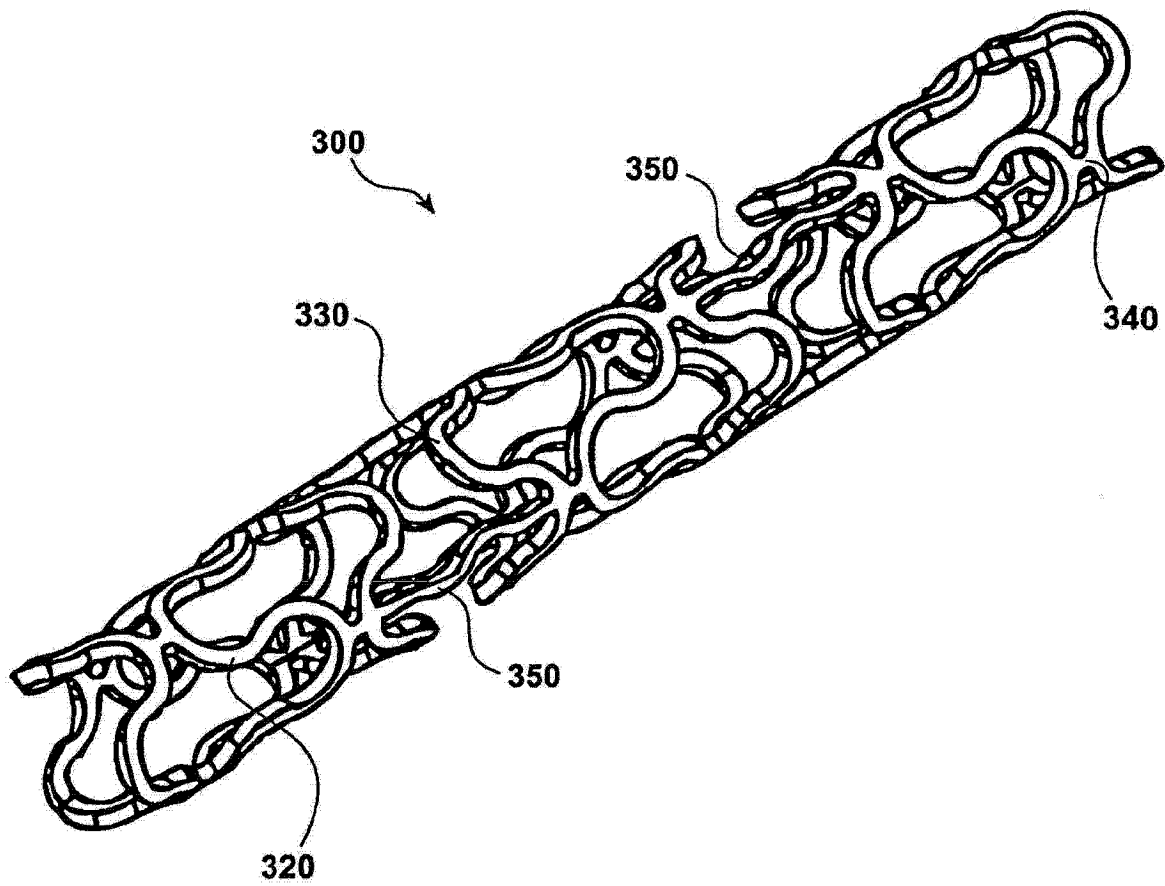


图 6

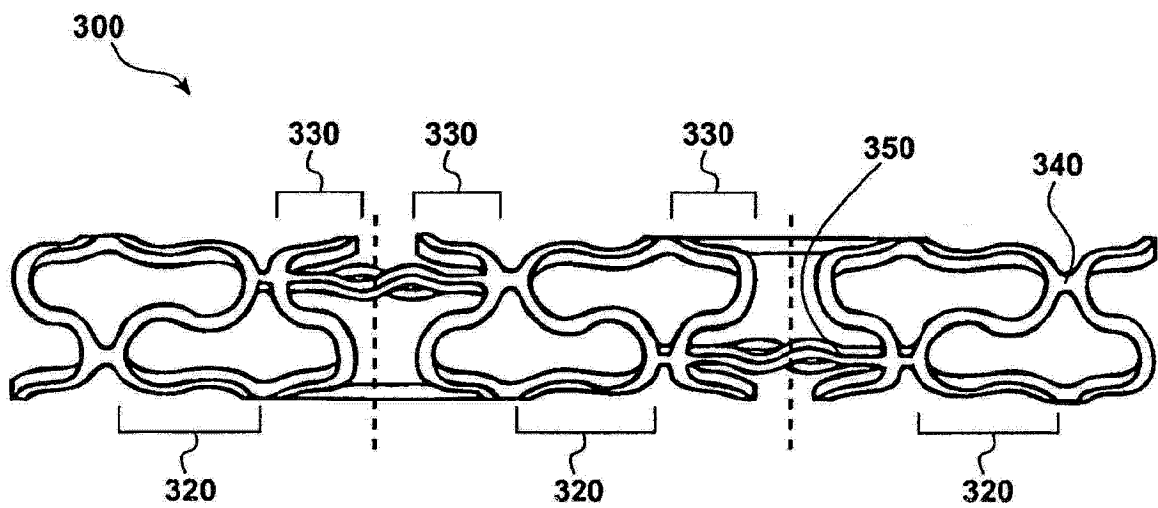


图 7

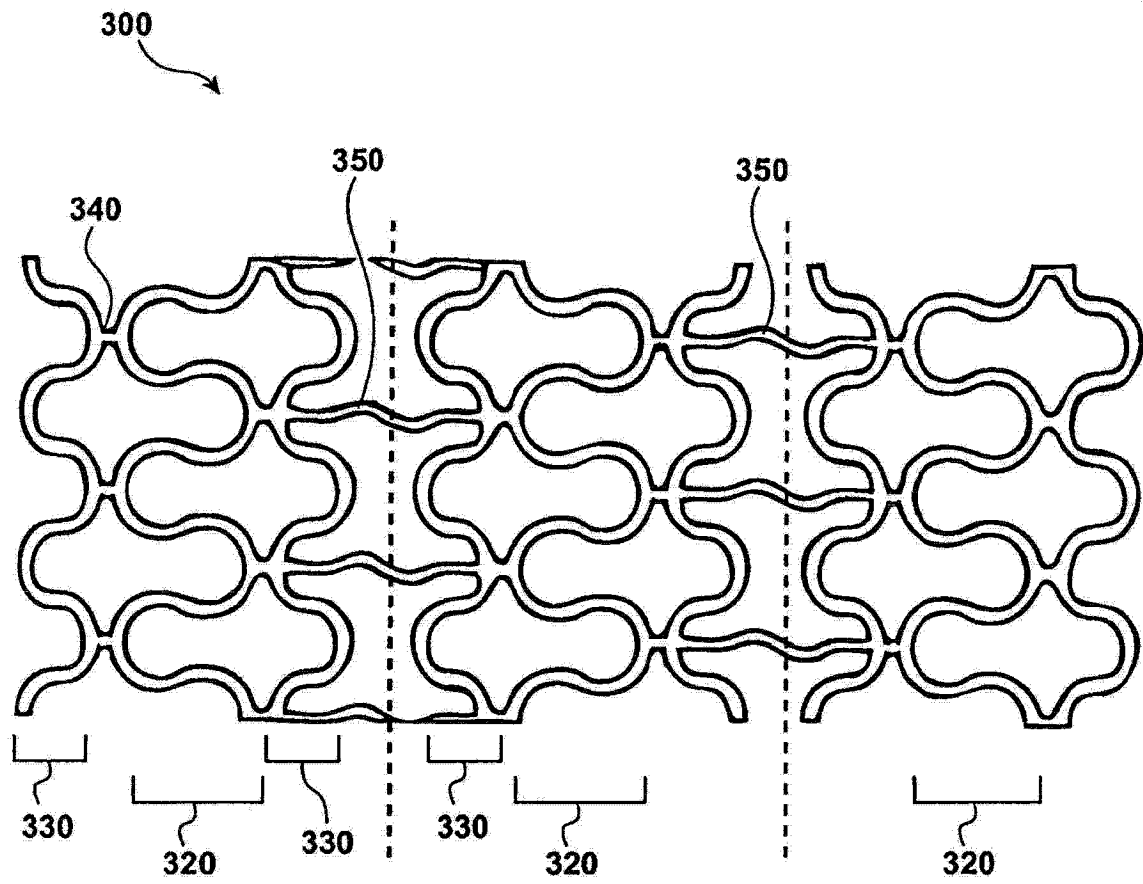


图 8

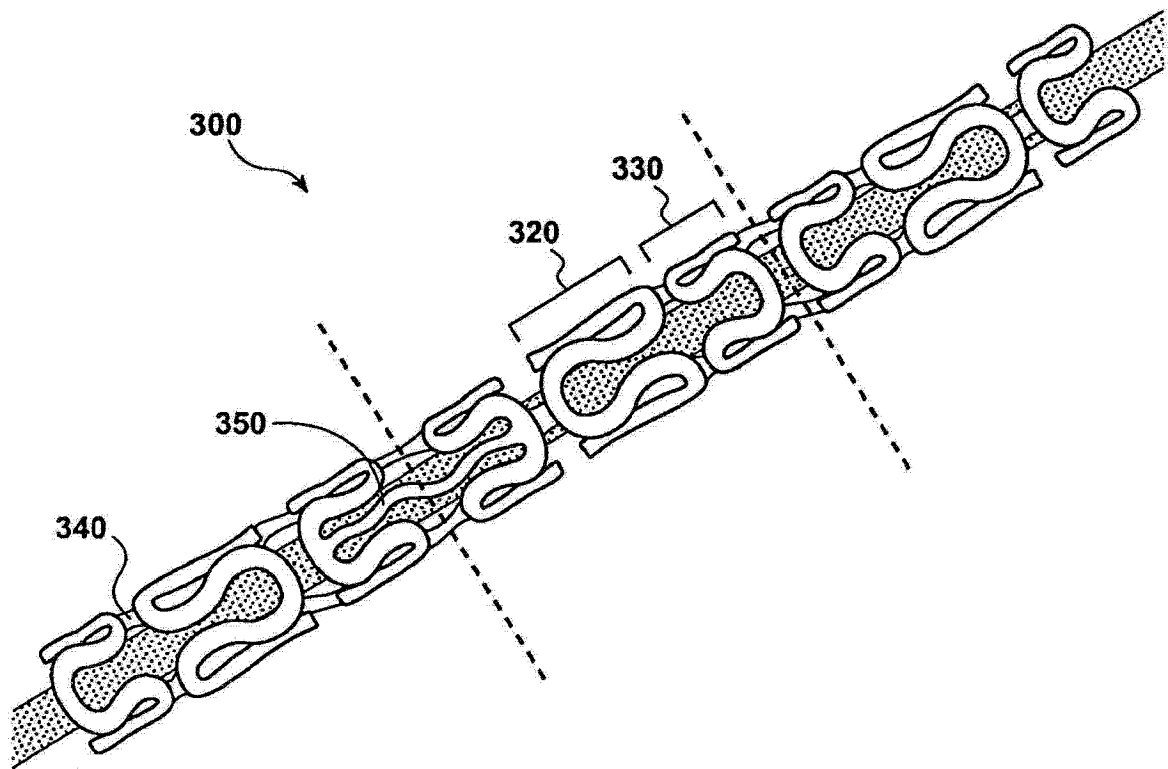


图 9

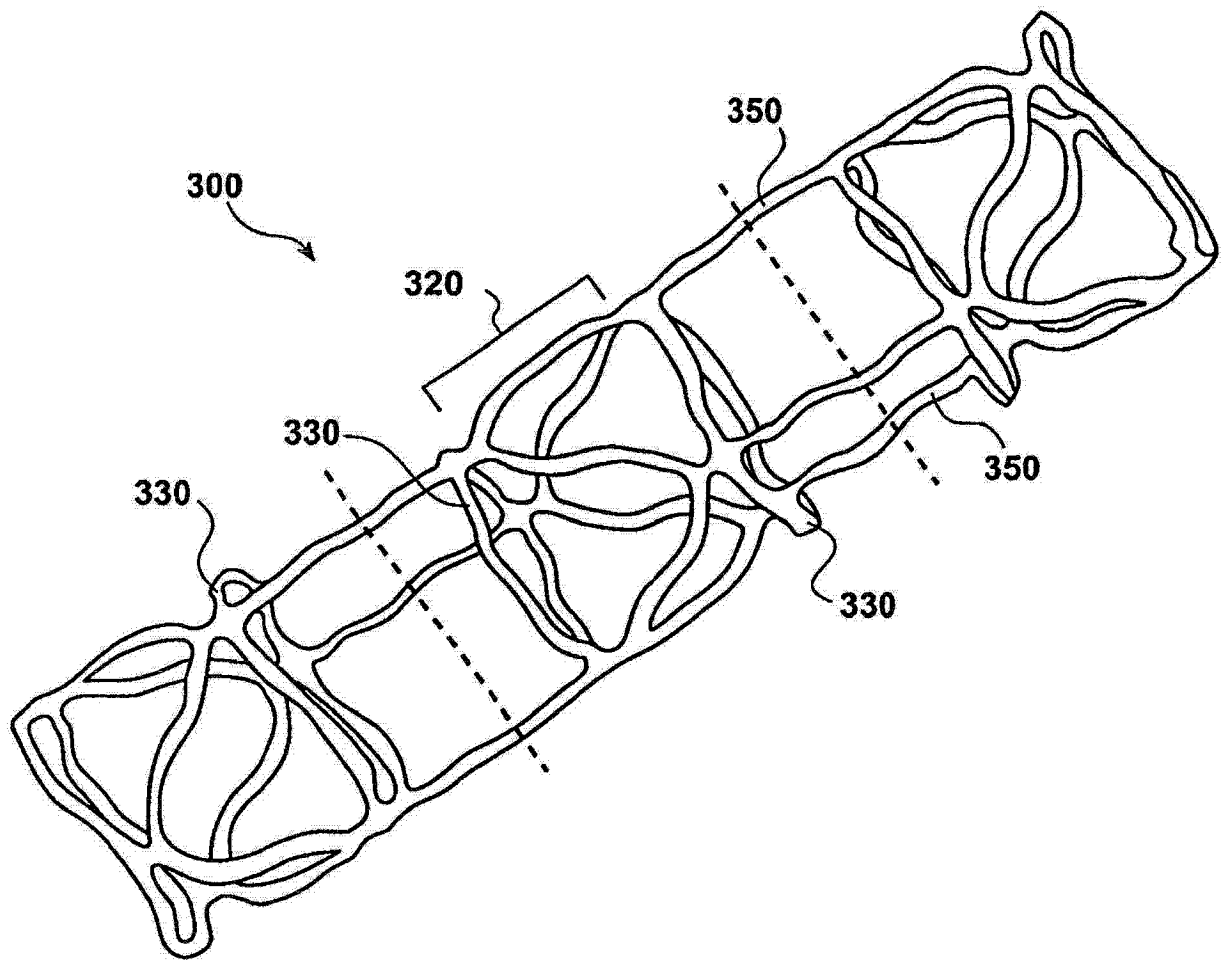


图 10

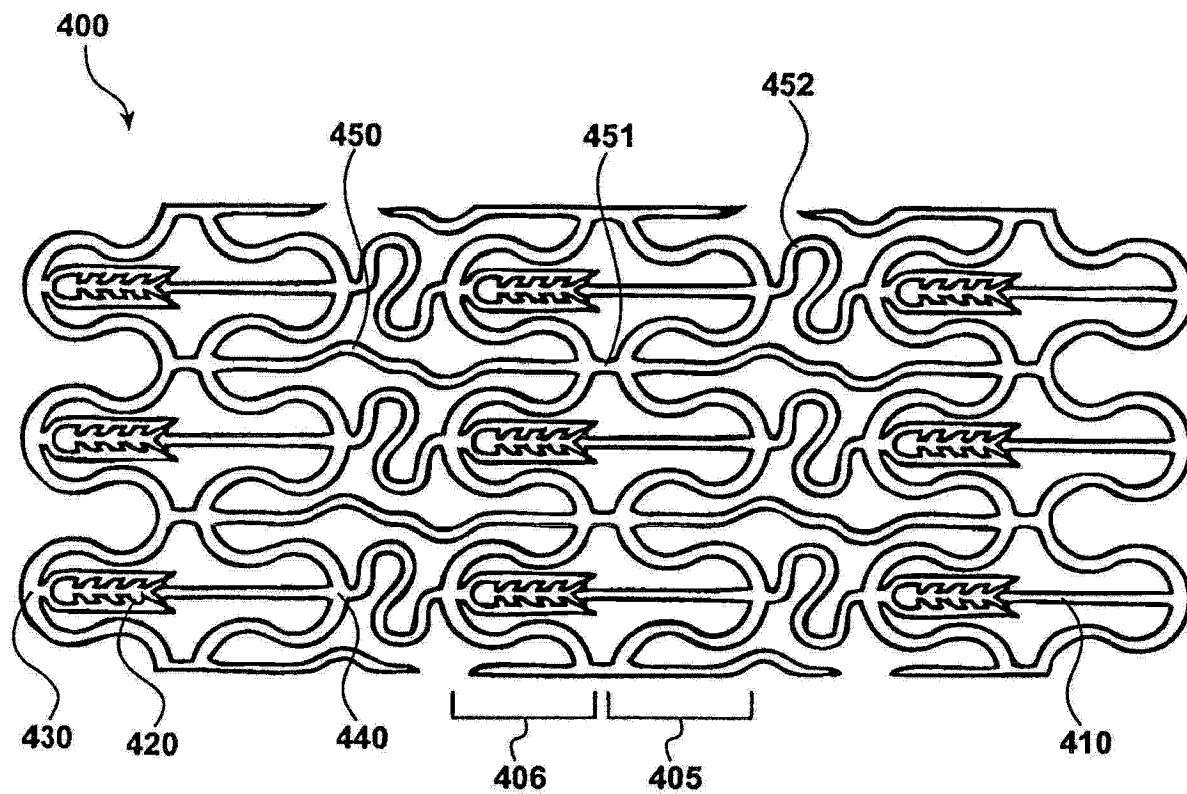


图 11

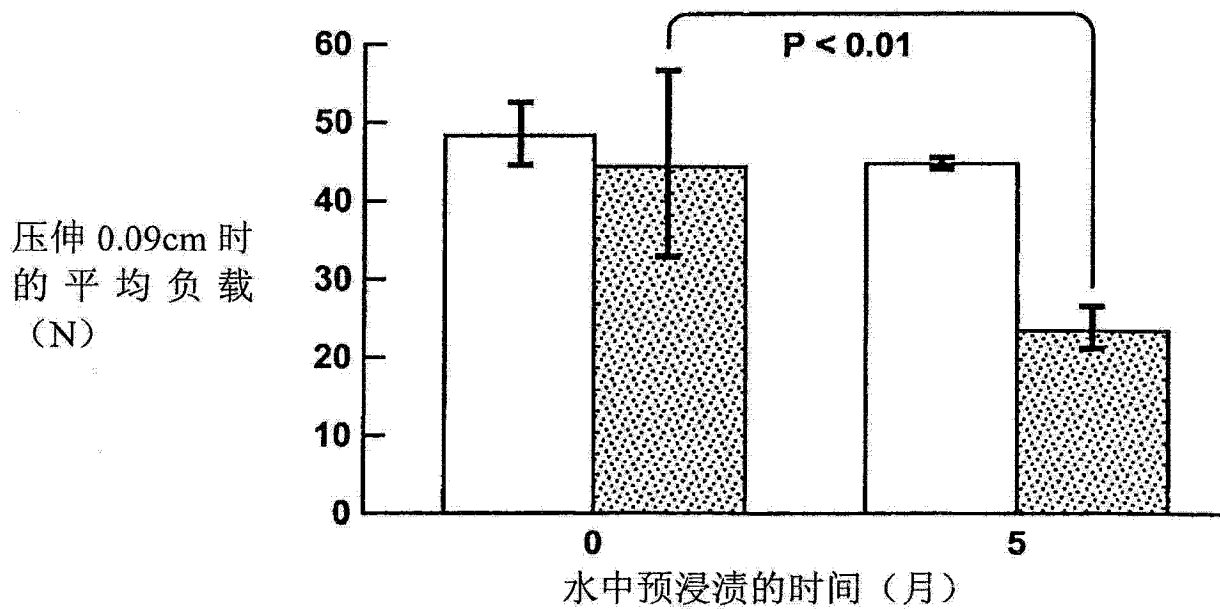


图 12

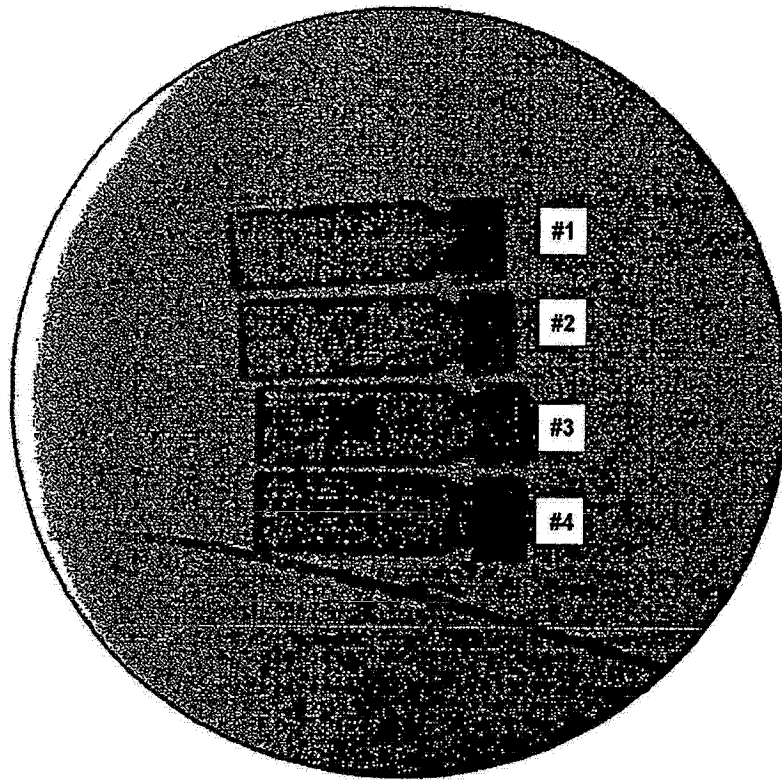


图 13

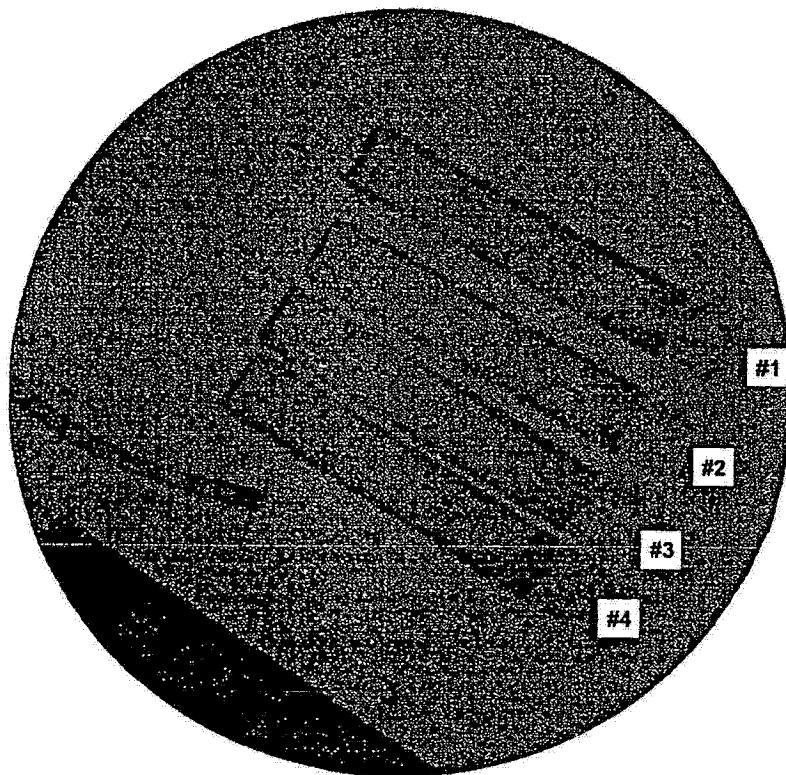


图 14