



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103619568 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 09

(21) 申请号 201180071619. 6

A61L 31/06(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 10. 26

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

13/093, 755 2011. 04. 25 US

CN 102006837 A, 2011. 04. 06,

CN 101631518 A, 2010. 01. 20,

CN 101133973 A, 2008. 03. 05,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 11. 28

US 2010/0036478 A1, 2010. 02. 11,

WO 2010/017090 A2, 2010. 02. 11,

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/057932 2011. 10. 26

审查员 张静

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/148452 EN 2012. 11. 01

(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 马潇 汤富为 丁尼

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(51) Int. Cl.

B29C 71/02(2006. 01)

A61F 2/90(2013. 01)

A61L 2/08(2006. 01)

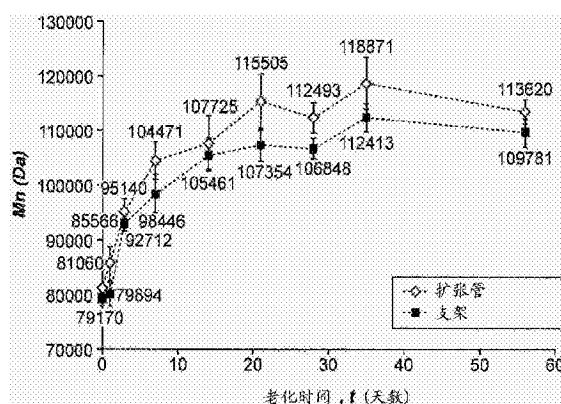
权利要求书1页 说明书20页 附图4页

(54) 发明名称

聚合物医疗装置的电子束后调节

(57) 摘要

本发明公开了用于在灭菌之后和 / 或卷曲之后并且在包装之前调节聚合物支架从而使聚合物支架的性质落在值的更窄范围内的方法。在辐射灭菌之后和 / 或在卷曲之后并且在灭菌之前将支架暴露于环境温度或高于环境温度的控制温度一段时间。结果是, 聚合物支架性质 (特别是聚合物支架的径向强度和聚合物的数均分子量) 落在更窄的范围内。



1. 用于调节聚合物支架的方法,所述方法包括:

将具有聚合物骨架的聚合物支架暴露于等于、约等于或高于 30℃ 并且不高于比所述聚合物骨架之玻璃化转变温度低 15℃ 的温度一段持续时间,所述持续时间为至少 8 小时;

其中在所述暴露之前已将所述聚合物支架卷曲到递送装置上、包装并灭菌;

其中所述聚合物骨架由聚合物制品形成,所述聚合物制品已通过高于所述聚合物制品之玻璃化转变温度的温度下施加应力而变形;

其中所述聚合物制品的玻璃化转变温度高于 25℃ ;并且

其中所述暴露温度控制在 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 内。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述聚合物制品是聚合物管并且在应力下的所述变形包括所述聚合物管的径向扩张。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述聚合物骨架包含选自以下的聚合物:聚(L-丙交酯)、聚扁桃内酯、聚(DL-丙交酯)、聚乙交酯、聚(L-丙交酯-co-乙交酯)及其所有比例的所有组合。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述暴露温度不高于比所述聚合物骨架的玻璃化转变温度低 20℃ 的温度。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中暴露的所述持续时间为 8 小时至 20 天,并且所述暴露温度为 32℃ 至 40℃ 。

6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中暴露的所述持续时间为 1 天至 10 天。

7. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述暴露的持续时间是 2 天至 6 天。

8. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述暴露温度在 35℃ 至 40℃ 的范围内。

9. 根据权利要求 1 所述的方法,其还包括在已将所述聚合物支架卷曲到递送装置上之后,但在对所述聚合物支架进行灭菌之前,将具有所述聚合物骨架的所述聚合物支架暴露于等于或高于 35℃ 并且不高于比所述聚合物骨架之玻璃化转变温度高 10℃ 的温度一段持续时间,所述持续时间在 4 小时至 10 天的范围内;并且

其中在卷曲之后并且在灭菌之前的所述暴露的所述温度控制在 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 内。

10. 根据权利要求 9 所述的方法,其中在卷曲之后并且在灭菌之前的所述暴露的所述持续时间为 16 小时至 48 小时,并且在卷曲之后且灭菌之前的所述暴露的所述温度为 45℃ 至 65℃ 。

11. 根据权利要求 10 所述的方法,其中在卷曲之后并且在灭菌之前的所述暴露的所述持续时间为 16 小时至 32 小时,并且在卷曲之后且在灭菌之前的所述暴露的所述温度为 50℃ 至 65℃ 。

12. 根据权利要求 1 所述的方法,其中在范围为 45℃ 至 50℃ 的温度下将所述聚合物支架卷曲到递送装置上。

13. 根据权利要求 12 所述的方法,其中灭菌后暴露温度为 33℃ 且不高于 37℃,并且所述灭菌后暴露的所述持续时间在 32 小时至 84 小时的范围内。

14. 根据权利要求 13 所述的方法,其中在 48℃ 的温度下将所述聚合物支架卷曲到递送装置上,并且其中所述灭菌后暴露温度为 35℃,所述灭菌后暴露的所述持续时间在 48 小时至 72 小时的范围内。

聚合物医疗装置的电子束后调节

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是 2010 年 8 月 20 日提交的共同未决的美国申请序列号 12/860,681 的部分继续申请,并且也是 2010 年 4 月 21 日提交的共同未决的美国申请序列号 12/764,803 的部分继续申请。这些申请均通过引用整体(包括任何附图)并入本文。

[0003] 发明背景

技术领域

[0004] 本发明涉及由可生物吸收的聚合物制造支架(stent)的方法。

背景技术

[0005] 本发明涉及适于植入身体管腔(bodily lumen)的径向可扩张的内置假体(endoprosthesis)。“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。支架一般为圆筒形状的装置,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)开放并且有时使其扩张。支架经常被用于治疗血管的动脉粥样硬化性狭窄(atherosclerotic stenosis)。“狭窄”是指身体的通道或孔口变窄或收缩。在这样的治疗中,支架在血管系统中的血管成形术(angioplasty)后加强身体血管并且防止再狭窄。“再狭窄”是指血管或心脏瓣膜在表观成功治疗(例如通过气囊血管成形术、支架术(stenting)或瓣膜成形术(valvuloplasty))后再次发生的狭窄。

[0006] 支架通常由包含相互连接之结构元件或支柱的图案或网状物的骨架(scaffolding)构成,所述结构元件或支柱可由卷曲成圆筒形状的材料线、管或片形成。该骨架物理地保持通道或管腔的壁开放和扩张(如果期望),其由此得名。通常,支架能够被压缩或卷曲到导管上,使得支架可被递送至治疗部位并且在治疗部位展开。递送包括利用导管将支架插入穿过小的管腔(例如,血管),并且将其运输到治疗部位。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。与气囊血管成形术相比,使用支架的机械介入降低了再狭窄的比率。然而,再狭窄依然是显著问题。当经支撑的区段发生再狭窄时,其治疗可能受到挑战,因为与单独用气囊治疗的损伤相比,经支撑的区段发生再狭窄的临床选择更加受限。

[0007] 支架不仅用于机械介入,还作为载体提供生物治疗。生物治疗使用加有药物的支架来局部施用药物。加有药物的支架可以通过用包含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药物的载体。

[0008] 可以期望支架是可生物降解的。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,保持血管通畅和/或完成药物递送)。因此,由可生物降解材料、可生物吸收材料和/或可生物腐蚀材料(例如生物可吸收的聚合物)制造的支架应当被设置为仅在其临床需要结束后被完全腐蚀。

[0009] 利用聚合物制造医疗装置的挑战之一是聚合物的性质可在处理期间和处理后改

变。这些性质包括机械性质（例如强度和韧性（toughness））和生物再吸收动力学。支架制造方法中的处理步骤可被设计成在支架中保持或注入对于使用支架的治疗至关重要的强度、韧性和生物再吸收的特定范围。在一些情况下，聚合物的性质可在另外的处理操作期间改变和 / 或在储存期间作为时间的函数而改变。因此，需要降低或消除不期望的性质改变和 / 或减弱其影响的方法。

发明内容

[0010] 本发明的多个实施方案包括用于调节聚合物支架的方法。所述方法可包括以下操作：将具有聚合物骨架的聚合物支架暴露于等于、约等于或高于 30℃ 并且不高于比聚合物骨架之玻璃化转变温度（glass transition temperature）低约 15℃ 的温度一段持续时间。持续时间可以是至少 8 小时。可在暴露之前将聚合物支架卷曲到递送装置上，包装并灭菌。聚合物骨架可由聚合物制品（polymeric article）形成，所述聚合物制品已通过在高于聚合物制品的玻璃化转变温度的温度下施加应力而变形，并且所述聚合物制品的玻璃化转变温度可以高于 25℃。暴露温度可控制在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 内。

[0011] 在本发明的一个方面，聚合物制品可以是聚合物管，并且在应力下的变形可包括聚合物管的径向扩张（radial expansion）。

[0012] 在本发明的另一个方面，聚合物骨架可包含选自以下的聚合物：聚（L-丙交酯）、聚扁桃内酯（polymandelide）、聚（DL-丙交酯）、聚乙交酯、聚（L-丙交酯-co-乙交酯）（poly（L-lactide-co-glycolide））以及所有比例的所有组合。

[0013] 在本发明的另一个方面，暴露温度可不高于比聚合物骨架的玻璃化转变温度低 20℃ 的温度。

[0014] 在本发明的另一个方面，暴露的持续时间可以是约 8 小时至约 20 天，并且暴露温度可以是约 32℃ 至约 40℃。

[0015] 在本发明的另一些方面中，暴露的持续时间可以是约 1 天至约 10 天，或约 2 天至约 6 天。

[0016] 在本发明的另一个方面，暴露温度可以在约 35℃ 至约 40℃ 的范围内。

[0017] 在本发明的另一个方面，所述方法还可包括将聚合物支架暴露于等于或高于 35℃ 并且不高于比聚合物骨架之玻璃化转变温度高约 10℃ 的温度一段持续时间，其中所述持续时间可以在约 4 小时至约 10 天的范围内，并且暴露可在将聚合物支架卷曲到递送装置上之后，而在对聚合物支架进行灭菌之前发生。在卷曲之后并且在灭菌之前的暴露温度可控制在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 中。

[0018] 在本发明的另一个方面，在卷曲之后并且在灭菌之前暴露的持续时间可以是约 16 小时至约 48 小时，并且在卷曲之后且在灭菌之前暴露的温度是约 45℃ 至约 65℃。

[0019] 在本发明的另一个方面，在卷曲之后并且在灭菌之前暴露的持续时间可以是约 16 小时至约 32 小时，并且在卷曲之后且在灭菌之前暴露的温度可以是约 50℃ 至约 65℃。

[0020] 在本发明的另一个方面，可将聚合物支架卷曲到递送装置上并且卷曲可在范围为约 45℃ 至约 50℃ 的温度下进行。

[0021] 在本发明的另一个方面，聚合物支架可在约 40℃ 至约 55℃ 的范围内卷曲，灭菌后暴露温度可以是约 33℃ 且不高于约 37℃，并且暴露的持续时间可以在约 32 小时至约 84 小

时的范围内。

[0022] 在本发明的另一个方面,可将聚合物支架卷曲到递送装置上并且卷曲可在约 48℃ 的温度下进行,灭菌后暴露温度可以是约 35℃ 并且暴露的持续时间可以在约 48 小时至约 72 小时的范围内。

[0023] 本发明的多个实施方案包括用于调节聚合物支架的方法。所述方法包括以下操作:将具有基本由聚(L-丙交酯)组成之聚合物骨架的聚合物支架暴露于等于、约等于或高于 30℃ 并且不高于约 55℃ 的温度一段持续时间。所述持续时间可以是至少 8 小时。可在暴露之前将聚合物支架卷曲到递送装置上,包装并灭菌。聚合物骨架可由基本由聚(L-丙交酯)组成之聚合物管形成,所述聚合物管已通过在高于聚合物管之玻璃化转变温度的温度下聚合物管的径向扩张而变形。暴露温度可控制在 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 内。

[0024] 在本发明的一个方面,灭菌之后暴露的持续时间可以是约 8 小时至约 20 天,并且暴露温度可以是约 32℃ 至约 40℃。

[0025] 在本发明的一个方面,灭菌之后暴露的持续时间可以是约 1 天至约 10 天。

[0026] 在本发明的一个方面,灭菌之后暴露的持续时间可以是约 2 天至约 6 天,并且其中暴露温度可以在约 35℃ 至约 40℃ 的范围内。

[0027] 本发明的一个方面,暴露聚(L-丙交酯)骨架的方法还可包括在将聚合物支架卷曲到递送装置上之后而在对聚合物支架进行灭菌之前,将具有聚合物骨架的聚合物支架暴露于等于或高于 35℃ 并且不高于约 70℃ 的温度一段持续时间,其中所述持续时间可以是约 4 小时至约 6 天。在卷曲之后并且在灭菌之前暴露的温度可控制在 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 内。

[0028] 在本发明的一个方面,对于具有聚(L-丙交酯)骨架的聚合物支架,在卷曲之后并且在灭菌之前暴露的持续时间可以是约 16 小时至约 48 小时,并且在卷曲之后且在灭菌之前暴露的温度可以是约 45℃ 至约 65℃。

[0029] 在本发明的一个方面,对于具有聚(L-丙交酯)骨架的聚合物支架,在卷曲之后并且在灭菌之前的暴露持续时间可以是约 16 小时至约 32 小时,并且在卷曲之后且在灭菌之前暴露的温度可以是约 50℃ 至约 65℃。

[0030] 在本发明的一个方面,对于具有聚(L-丙交酯)骨架的聚合物支架,可在范围为约 45℃ 至约 50℃ 的温度下将聚合物支架卷曲到递送装置上。

[0031] 在本发明的一个方面,对于具有聚(L-丙交酯)骨架的聚合物支架,灭菌后暴露温度可以在约 33℃ 并且不高于约 37℃ 的范围内,并且暴露的持续时间可以在约 32 小时至约 84 小时的范围内。

[0032] 在本发明的一个方面,对于具有聚(L-丙交酯)骨架的聚合物支架,可在约 48℃ 的温度下将聚合物支架卷曲到递送装置上,并且灭菌后暴露温度可以是约 35℃,灭菌之后暴露的持续时间可以在约 48 小时至约 72 小时的范围内。

[0033] 本发明的多个实施方案包括用于调节聚合物支架的方法。所述方法可包括以下操作:将具有聚合物骨架的聚合物支架暴露于等于、约等于或高于 30℃ 并且不高于约 55℃ 的温度一段持续时间直至径向强度降低至少 10%。持续时间可以是至少 30 分钟,并且可在暴露之前将聚合物支架卷曲到递送装置上,包装并灭菌。聚合物骨架可由聚合物管形成,所述聚合物管已通过在高于聚合物管之玻璃化转变温度的温度下聚合物管的径向扩张而变形,并且暴露温度可控制在 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 内。聚合物骨架的玻璃化转变温度可高于 25℃。

附图说明

[0034] 图 1 示出一个示例性支架。

[0035] 图 2 示出作为温度之函数的聚合物的比容。

[0036] 图 3 示出经热处理的聚合物支架与未经热处理的支架的相对自由基浓度。

[0037] 图 4 示出经热处理的聚合物支架与未经热处理的支架的相对自由基浓度。

[0038] 图 5 示出电子束灭菌之后作为时间之函数的聚合物支架之聚合物的数均分子量。

[0039] 图 6 示出电子束灭菌之后作为时间之函数的聚合物支架之径向强度。

[0040] 图 7 示出作为时间之函数的聚合物之热容。

[0041] 发明详述

[0042] 使用术语“本文中”涵盖本申请的说明书、摘要和权利要求书。

[0043] 除非另有明确规定或者由上下文明显看出不旨在于此的，否则本文中没有量词修饰的名词表示一个 / 种或更多个 / 种。即，没有量词修饰的任何事物表示一个 / 种或更多个 / 种。例如，“药物”包括一种药物、两种药物等。同样地，“聚合物”可以指一种、两种或更多种聚合物，并且“装置”可意指一个 / 种装置或多个 / 种装置。出于同样的原因，同样，除非另有明确规定或者由上下文明显看出不旨在于此的，否则词语例如但不限于“聚合物”和“装置”将指一种聚合物或一个 / 种装置以及多种聚合物或多个 / 种装置。

[0044] 如本文所使用的，除非另有具体定义，否则任何对近似的表述，例如但不限于“约”、“基本”、“基本上”等意指如此修饰的要素不需要精确地是所述内容，而是可不同于描述。描述的程度可根据可进行改变的程度而不同，并且本领域普通技术人员已认识到修饰版本仍具有所修饰词语或短语的性质、特征和能力。一般来说，但是考虑先前的讨论，除非另有明确规定，否则本文中由近似的表述修饰的数值可由所述值变化 $\pm 15\%$ 。

[0045] 本发明的一些实施方案涉及在辐射灭菌（例如，电子束（e-beam）灭菌）之后且在将装置卷曲到递送装置上之后而在灭菌之前调节聚合物医疗装置（例如支架）。所述调节改良了产品，使得产品性质在更窄的范围内。

[0046] 虽然以下讨论集中于支架作为医疗装置的一个实例，但是本文所述实施方案容易地适用于其他装置，包括可植入（implantable）和可插入（insertable）医疗装置。更一般地，本发明的实施方案还可用于其他装置，包括但不限于，可自扩张的支架、气囊可扩张的支架、支架移植物、血管移植物、脑脊液分流装置或一般管状的可植入医疗装置（包括导管）。

[0047] 支架通常由圆周和纵向延伸的相互连接之结构元件或支柱的图案或网状物构成。支柱的图案或网状物形成支架的骨架或装置体。一般来说，支柱的图案被设计成接触血管的管腔壁并且维持血管畅通。一般来说，支架图案被设计成使得支架可径向压缩（卷曲）和径向扩张（以允许展开）。本发明的实施方案适用于几乎任何的支架设计，并因此不限于任何特定的支架设计或图案。支架图案地一个实施方案可包括由支柱构成的圆筒形环。圆筒形环可通过连接支柱相连接。

[0048] 图 1 示出了支架 50 的一个实例，其包含设置为相对于彼此移动的多个相互连接的支架支柱 52。支架支柱 52 可以例如布置为正弦形（sinusoidal）或蛇纹图案。支架支柱 52 可形成可轴向布置的多个圆周环（circumferential ring）54，以形成设置为在植入支架

之后支撑生物组织的管状骨架。环可通过连接支柱 56 相连接。每个环可有少至一个连接支柱 56,但是可存在两个、三个或更多个,或者如图 1 所示的多得多的连接支柱 56。虽然支架中支柱的横截面显示为矩形,但是支柱的横截面不限于所示出的那些,而可以是圆形、椭圆形或另一种横截面形状。

[0049] 所有的、基本上所有的或一些部分的支架骨架之支柱可部分或完全由可生物降解聚合物、生物稳定聚合物或其组合制成。在这样的情况下,由聚合物构成或主要由聚合物构成的骨架在植入时为血管壁提供了支撑或向外的径向力。本文使用的术语可生物降解的、可生物吸收的、可生物再吸收的和可生物腐蚀的可互换使用,并且指当暴露于体液(如血液)时能够被完全降解和/或腐蚀并且可被身体逐步再吸收、吸收和/或消除的材料(例如聚合物)。材料分解和吸收的过程可例如由水解和代谢过程引起。生物稳定的指不可生物降解的材料,例如聚合物。

[0050] 本文使用的“聚合物支架”指这样的支架,其具有完全、或基本上完全由聚合物制成的骨架,或者由包含聚合物和另一种材料的组合物制成的骨架。如果骨架由包含聚合物和另一种材料的组合物制成,则聚合物是骨架的连续相(continuous phase),所述骨架是按重量计至少 50%的聚合物,或者所述骨架是按体积计至少 50%的聚合物。在一些实施方案中,聚合物支架可具有由包含聚合物和另一种材料的组合物制成的骨架,所述骨架是按体积计或按重量计至少 70%、至少 80%、至少 90%或至少 95%的聚合物。类似定义适用于聚合物管或聚合物医疗装置,除了涉及骨架时用“管”代替聚合物管和用“装置体”代替医疗装置以外。医疗装置的“装置体”是功能性装置,其不合不同于已施用的制造装置体之材料的材料涂层或层。如果装置是多层结构,则装置体是形成功能性装置的层,并且对于支架,其是支撑身体管腔的层。

[0051] 本发明实施方案的骨架可全部由或部分由可生物降解聚合物的一种或组合制成,所述聚合物包括但不限于聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚扁桃内酯(PM)、聚(DL-丙交酯)(PDLLA)、聚乙交酯(PGA)和聚(L-丙交酯-co-乙交酯)。管或支架骨架也可由以下的任何一种制成:以上聚合物的两种或更多种的随机共聚物、交替共聚物或嵌段共聚物;以上聚合物的一种或更多种与以下中的一种或更多种的随机共聚物、交替共聚物或嵌段共聚物:聚己酸内酯(PCL)、聚(三亚甲基碳酸酯)(PTMC)、聚二氧六环酮(PDO)、聚(4-羟丁酸酯)(PHB)、聚乙二醇(PEG)和聚(丁二酸丁二醇酯)(PBS);或其任意组合。所使用的 PLGA 可包含任意摩尔比的 L-丙交酯(LLA)与乙交酯(GA)。特别地,支架可以由 PLGA 制成,其中(LA:GA)摩尔比包括 85:15(或 82:18 至 88:12)、95:5(或 93:7 至 97:3),或者支架可以由鉴定为具有这些摩尔比的市售 PLGA 产品制成。可使用聚合物的组合并且可以以任意比例使用。

[0052] 可用于可生物吸收支架或其他医疗装置之支柱的聚合物包括半结晶的可生物再吸收的聚合物,例如可生物降解的聚酯。特别地,支柱和/或骨架可基本或全部由可生物降解聚酯或包含可生物降解聚酯的组合物制成,所述可生物降解聚酯的玻璃化转变温度(T_g)高于体温(对于人来说约 37°C)(但是,本发明的实施方案也包括其他动物)。例如,可生物降解聚酯包括 PLLA 和 PLGA。在一些实施方案中,聚合物是玻璃化转变温度高于 25°C、30°C、35°C、40°C、45°C 或 50°C 的聚合物。在一些实施方案中, T_g 不高于 70°C、75°C 或 80°C。

[0053] 下表 1 提供了一些以上聚合物的 T_g 。

[0054] 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

[0056] ¹Medical Plastics and Biomaterials Magazine, 1998 年 3 月

[0057] 一个示例性实施方案是具有包含 PDLLA 和依维莫司 (everolimus) 之涂层的 PLLA 骨架。另一个示例性实施方案是具有包含 PDLLA 和佐他莫司 (zotarolimus) 之涂层的 PLLA 骨架。另一些示例性实施方案包括具有包含 PDLLA 和依维莫司和 / 或佐他莫司之涂层的 PLGA 的骨架, PLGA 中 (LA :GA) 摩尔比为 85 :15 (或 82 :18 至 88 :12), 或 PLGA 中 (LA :GA) 摩尔比为 95 :5 (或 93 :7 至 97 :3)。

[0058] 支架的几个更重要的设计特征是径向强度或箍强度 (hoop strength)、扩张比、覆盖范围 (coverage area) 和纵向柔性 (longitudinal flexibility)。由于断裂韧性在将支架卷曲用于递送和 / 或在展开期间扩张时使破裂最小化或减少破裂, 所以断裂韧性也是重要的特征。材料的选择和具体的处理步骤的使用确保了符合支架的设计特征。

[0059] 在一些实施方案中, 支架可由聚合物管或金属管通过激光切割管中支架的图案而形成。这样的管通常通过例如但不限于挤出成型或注射成型以及其他常规工艺的方法形成。支架也可通过以下方法形成: 激光切割金属片或聚合物片, 将图案轧制成圆筒形支架的形状, 并且进行纵向焊接以形成支架。形成支架的另一些方法是公知的并且包括化学刻蚀金属片或聚合物片并轧制, 然后将其焊接以形成支架。

[0060] 在另一些实施方案中, 也可将金属或聚合物细丝或线盘绕以形成支架。聚合物细丝可以是挤出的、熔融纺丝 (melt spin) 的、溶液纺丝的或静电纺丝 (electrospun) 的。然后可切割这些细丝, 形成环元件, 焊接封闭, 使其起皱以形成冠状物 (crown), 然后通过热或溶剂使冠状物焊接在一起以形成支架。在另一些实施方案中, 可编织和 / 或交织线或细丝以形成支架的骨架。

[0061] 制造方法可还包括使管径向扩张至扩张直径并且在扩张管内切割支架图案。使管径向扩张以增加其径向强度, 这也可使后续由扩张管形成的支架的径向强度提高。径向扩张过程倾向于使聚合物链沿径向或箍方向优先排列, 这导致增强的径向强度。径向扩张步骤对于制备足够强以在植入后支撑管腔之具有薄支柱的支架骨架至关重要。在一些优选的实施方案中, PLLA 骨架由挤出的聚合物管形成, 扩张之前, 管可以是完全无定形的或者具有相对低的结晶度 (例如, 小于 20%, 小于 10% 或小于 5%)。

[0062] 可通过将管加热至 T_g 与聚合物熔点之间的温度使管径向扩张。在高于 T_g 的温

度下,物质(例如聚合物)的无定形区域由易碎的玻璃态变为固体可变形或塑型状态。扩张后,将管冷却至聚合物的 T_g 以下,通常至环境温度,此时由于低于 T_g 时聚合物变为易碎之玻璃态的事实,管基本维持在扩张直径。换言之, T_g 相当于聚合物链中的节段运动(segmental motion)开始发生的温度。例如,对于 PLLA 管,优选 65°C 至 120°C 的扩张温度以优化结晶度和晶体大小。

[0063] 除径向扩张之外,也可在径向扩张过程之前、径向扩张过程期间和 / 或径向扩张过程之后(但优选径向扩张过程期间)使管轴向拉长或延伸。径向扩张百分比定义为 $\text{RE}\% = (\text{RE 比值} - 1) \times 100\%$, 其中 $\text{RE 比值} = (\text{扩张管的内径}) / (\text{管的原始内径})$ 。聚合物管经历的轴向延伸百分比定义为 $\text{AE}\% = (\text{AE 比值} - 1) \times 100\%$, 其中 $\text{AE 比值} = (\text{延伸管的长度}) / (\text{管的原始长度})$ 。

[0064] 在一些优选实施方案中,径向扩张百分比可以为约 200% 至 500%, 优选 400% 至 500%, 或者这些范围内任意一个内的任何具体值。轴向延伸扩张百分比可以为约 20% 至约 200%, 优选约 20% 至约 120%, 或者这些范围内任意一个中的任何具体值。在一些优选实施方案中,管是 PLLA 管。

[0065] 管可在径向扩张和 / 或轴向扩张之后任选地进行退火。可进行退火以减轻残留应力和 / 或以稳定聚合物。使支架或管的温度升高至高于环境,这可引起径向收缩(直径减小)或者一般来说形状改变(例如沿支架或管的轴弯曲)。该形状改变的原因可以是处理期间发生之残留应力的释放。因此,在另一些实施方案中,可通过在处理期间通过例如且不限于将管或支架放置在心轴之上束缚支架或管来降低或防止径向收缩(应变恢复(strain recovery))或形状改变。

[0066] 聚合物是展现出应力弛豫和应变恢复的粘弹性材料。当使理想的弹性材料经历应力,然后在一段时间后释放时,材料恢复原始形状。橡胶带(rubber band)是该理想完美弹性材料的非常近似的材料。当使理想的粘性材料经历应力,然后在一段时间后释放时,材料不恢复原始形状,而是保持变形的形状。液体是纯粘性材料的近似材料。当使粘弹性材料经历应力,然后在一段时间后释放时,应变(即,变形)缓慢恢复,但是不完全恢复至其最初的形状。缓慢恢复导致尺寸随时间而变化。当使粘弹性材料维持在恒定应变或恒定变形时,发生应力弛豫,并且由于聚合物链重排,应力随时间降低或“弛豫(relax)”。

[0067] 退火还可影响断裂韧性,对于半结晶聚合物来说,通过使结晶区域大小最小化并实现最优无定形 / 结晶比增强断裂韧性。结晶度为支撑血管所需的聚合物提供强度和硬度(高模量)。但是,如果结晶度太高,则聚合物可能太易碎并且更易于断裂。在一些实施方案中,对于 PLLA 骨架,结晶度可以是约 10% 至约 40%, 或更窄地, 30% 至 40%。

[0068] 退火还可有助于稳定聚合物和 / 或减弱物理老化的作用。当无定形区的玻璃转变高于储存温度时,无定形和半结晶聚合物一般在储存期间经历物理老化。如图 2 所示,如果冷却是在非平衡速率下,则随着聚合物冷却,无定形或部分无定形的并且高于其玻璃化转变温度的材料将表现出拐点或偏离比容与温度之间的线性关系。在冷却期间的某点处,聚合物链没有足够的“时间”重排为平衡状态,并因此困于非平衡状态下。在拐点(图 2 标示为 T_g 的实验观察到的玻璃化转变温度)之后,比容遵循与温度的不同的线性关系。如果冷却速率不是平衡速率,则在低于玻璃化转变温度的温度下的聚合物维持(“老化”)将随时间致密化。在实际应用中,冷却速率几乎总是非平衡速率。该致密化由图 2 所示箭头示出。

随着材料致密化,机械性质也改变,一般变得更易碎并且弹性更小。机械性质和致密化的这种逐渐改变称为“物理老化”的现象。

[0069] 在将支架图案切割成扩张管之后,支架骨架可然后任选地包被有可包含聚合物和另一种物质(例如不透射线的试剂和/或药物)的涂层。在一些实施方案中,涂层是不含聚合物的。通常,可通过将溶解和/或分散在溶剂中的包含聚合物和/或药物和/或其他材料的涂层组合物施用或沉积在支架骨架表面上来形成支架上的涂层。涂层组合物可通过多种方法施用于支架骨架,所述多种方法例如,浸渍包被、刷涂或喷涂。喷涂支架通常包括将支架安装或设置在支撑物上,然后由喷嘴以一个或多个通口(pass)将涂层组合物喷涂到安装的支架上,通口之间移除大量溶剂,所述通口可涉及施加热。

[0070] 为了制作待用于递送的支架,将支架固定至递送气囊。在该过程中,将支架压缩至较小直径或者卷曲到气囊上,导致支架上的高应力和应变。在卷曲期间加热支架可减少或消除卷曲支架的径向向外的可导致对于递送不可接受之情况的弹回。卷曲也可在环境温度下发生。因此,卷曲可在范围为 25℃至 60℃或更高的温度下发生,保持约 60 秒至约 5 分钟的持续时间。

[0071] 一旦支架卷曲至支撑元件(例如并且不限于,导管气囊)上,就将支架递送装置包装在密封储存容器中。这样的容器适于保护组件免受可对支架具有不良作用的损害和环境暴露(湿度、氧、光等)。用于支架和递送系统的储存容器可设计成允许有效封装其中包含支架和递送系统组件的任何方便的形式或形状。主要旨在保护支架和递送系统免受环境暴露的容器可以是小袋(pouch)或套管(sleeve)。在一些优选实施方案中,容器是基于铝的小袋并且小袋填充了氩气或其他惰性气体。因此,将卷曲支架包装在不含氧的环境中。

[0072] 包装支架之后,对其进行灭菌。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(sterility assurance level, SAL)测量,无菌保证水平是指灭菌后产品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。

[0073] 辐射灭菌是本领域普通技术人员公知的。可利用多种辐射对全部或部分由聚合物构成的医疗制品灭菌,所述辐射包括但不限于电子束(e-beam)、 γ 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。可以将样品以一个或多个通口暴露于所需剂量。

[0074] 可通过暴露于电子束(e-beam)辐射或一些其他类型的辐射来对支架进行灭菌。可使用常规电子束辐射源进行辐射暴露。在一些实施方案中,可将包装支架暴露于 10 至 40、20 至 35 或 20 至 30kGy 之间的剂量。在另一些实施方案中,可将支架暴露于 20 至 31kGy,或更狭窄地 20 至 27.5kGy 之间的剂量。

[0075] 辐射暴露可降低聚合物和药物的性质。特别地,辐射可在聚合物和药物中产生活性物质并诱导化学反应。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发。这些富含能量的物质依次经过降低聚合物性能的解离、减损和加成反应,导致化学稳定性。稳定化过程可发生在辐射期间、辐射之后立即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(chain scission)。断链可导致分子量降低,这可不利地影响机械性质和在可降解聚合物情况下的劣化性质。相反地,交联倾向于增加聚合物

的分子量。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。

[0076] 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有关。所产生的自由基可被捕获在聚合物内。聚合物性质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改变。“自由基”是指在另外的开放壳排布上具有未配对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,包括链式反应。由于辐射暴露形成的自由基可潜在地与聚合物链反应而引起断链。这些反应取决于电子束剂量(更一般地,辐射剂量)、剂量率、以及照射环境(例如电子束环境,包括存在气体的种类、湿度和温度)。

[0077] 由以上过程产生的支架的特征示出灭菌之后骨架之聚合物的数均分子量降低,所述以上过程即,挤出聚合物管,对其进行轴向和径向扩张并任选地进行退火,激光切割以形成支架图案,用包含聚合物和药物的药物递送涂层包被,卷曲至递送装置上,包装在惰性气体(例如氩气)中,并通过电子束灭菌进行灭菌。灭菌之后,PLLA 骨架的 PLLA 分子量低于灭菌之前 PLLA 骨架的 PLLA 分子量。因此,灭菌过程降低了 PLLA 聚合物的分子量。

[0078] 此外,已经监测到在灭菌的 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。认为浓度降低主要是自由基通过与可导致断链的聚合物链反应而终止。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。

[0079] 而且,如上所述产生的 PLLA 支架表现出产品性质在批次之间的大的变化。特别地,如所测试的,最终产品表现出聚合物骨架之 PLLA 聚合物的数均分子量以及聚合物支架之径向强度的广泛变化。

[0080] 出乎意料地发现,聚合物支架在电子束灭菌的最后操作之后继续变化。因此,聚合物支架骨架的性质从一步加工至另一步加工中没有变化,但是变化的是实验测试方案。具体地,由于性质随时间的改变,由制造到评价的时间的变化导致产物明显地表现出产物性质的大的变化。关于 PLLA 聚合物的数均分子量,在已用电子束辐射灭菌的 PLLA 支架分子量之最初降低之后,出乎意料地发现,在灭菌之后分子量随后增加一段时间。图 5 提供了作为时间之函数的 PLLA 支架和 PLLA 管中 PLLA 聚合物在通过电子束进行灭菌之后之数均分子量的一个实例。电子束灭菌后立即测定的聚合物之数均分子量低于电子束灭菌之前聚合物的数均分子量。

[0081] 出乎意料地,除了数均分子量的改变,还观察到灭菌之后径向强度随时间的降低。图 6 阐明了通过电子束灭菌之后随着时间的径向强度。

[0082] 因此,需要通过提供导致产品性质在更窄范围内并且特别地产物释放在更窄范围的方法来改善产品的方法。本发明的多个实施方案包括“调节”经包装和灭菌的支架和/或卷曲的支架的方法以得到这样的改善。

[0083] “调节”产品可以是将产品暴露于具有约 28℃ 的控制温度或高于 28℃ 的具体控制温度的环境至少 0.5 小时。暴露导致产品,并因此导致形成产品的材料被加热至暴露温度,随后在暴露温度下维持一段持续时间。暴露的持续时间大于产品在具体控制温度下维持的持续时间,这是因为将产品加热至暴露温度花费了一些时间。暴露可在灭菌之后和/或卷曲之后发生。“调节”可以是将产品在控制环境下加热至 28℃ 或高于 28℃ 的温度,并随后将产品在控制环境中的该温度下维持至少 0.5 小时。控制环境可以是其中温度控制在具体范围内的环境,或者其中温度、压力和/或一些其他变量控制在具体范围内的环境。“调节”可

以是将产品暴露于控制温度在 28℃或高于 28℃的环境,并且可能地环境也在控制压力下,和/或在环境中控制另一些特征(例如%氧和/或湿度),维持足以达到性质之特定值的一段持续时间。特定值可以是性质的“稳定”值(即拟稳态值),或者其可以是部分稳定的值。在一些实施方案中,根据性质的伪稳态或平台值确定特定值。作为非限制性实例,如图 6 所示,从初始时间到其达到伪稳态或平台值的约 60 天中径向强度改变。特定值可以从初始值到平台值的总变化的一些特定百分比。例如,特定值可以是表示从初始值到平台值之变化的至少 25%,至少 30%或至少 50%的值。作为一个示例性且非限制性的实例,如果初始径向强度是 850mmHg 并且平台值是 600mmHg,则总降低为 250mmHg,因此,800mmHg 径向强度的值将表示径向强度由初始降低了总降低的 20% ($850 - 0.2 \times 250$)。对于聚合物支架,初始值可以是恰在卷曲之前、在卷曲之后但灭菌之前、或在灭菌之后的值。特定值也可以是从初始值的百分比增加或减少而不参照平台值。

[0084] 不受缚于理论,认为暴露于提高的温度使支架的聚合物化学稳定并且加速了自由基的丢失。如以下所讨论和示出的,将 PLLA 支架暴露于高于环境的温度显著地加快了辐射暴露后自由基浓度的降低。另外,不受缚于理论,认为由暴露引起的提高的支架温度使应力弛豫速率增加。选择用于调节的中间温度和时间方案导致两种性质部分稳定的最优值,并且有助于改善产品,这是因为在调节之后聚合物支架的性质落在更窄的范围内。

[0085] 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(mobility)。不受理论约束,认为当远低于其 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,所述聚合物链例如在无定形-结晶界面处或附近的那些链。但是,认为自由基甚至可以被完全无定形而无结晶度的聚合物捕获。自由基通常被在环境温度或接近环境温度灭菌的具有高于体温之 T_g 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,所以自由基组合和终止的概率因其低移动性而相对低。随着聚合物的温度提高接近于或高于 T_g ,聚合物链的移动性提高。自由基移动性的提高使得自我终止反应的概率提高。

[0086] 不受缚于理论,认为通过辐射进行灭菌之后所观察到的径向强度的改变由应力弛豫造成。当将聚合物支架卷曲到递送装置上时,使其经历应力。由于支架维持在卷曲状态,所述聚合物链随时间缓慢重排,并因此在一段时间之后,聚合物链与刚刚进行卷曲操作之前的构造不相同。不受缚于理论,链方向可以部分丢失并且径向强度可因链重排而导致降低。如上述讨论,聚合物链的移动性随着聚合物的温度接近并超过 T_g 而增加。因此,应力弛豫的速率是温度的函数。

[0087] 另一方面,将聚合物暴露于高于 T_g 且低于熔化温度(T_m)的温度或者将聚合物加热至高于 T_g 且低于 T_m 的温度可导致结晶度、晶体大小和聚合物链之排列(alignment)的改变。因此,暴露或加热至高于 T_g 也可导致微结构不期望的改变。这样的改变可包括晶体大小和结晶度的提高以及径向排列的丢失。类似地,将聚合物暴露于“接近” T_g 的温度或者将聚合物加热至“接近” T_g 的温度,特别地持续一段时间,可使得聚合物改变,并且特别地使链方向丢失,这是因为链重排为更随机且因此更加熵有利的构象。因此,调节(即,暴露于较高温度,然后进行加热支架)应在一定温度下进行并且持续一段时间,或者在稍后的压缩步骤中抑制由径向和/或轴向扩张产生的机械性质的丢失或抑制机械性质的显著丢失。

[0088] 在一些实施方案中,在辐射灭菌(例如但不限于电子束灭菌)之后,通过由暴露于高于环境温度的特定温度下(例如在 28℃或高于 28℃)的环境引起的加热来调节支架,并

且将其在环境中暴露不少于 0.5 小时的持续时间。例如,可将支架暴露在温度控制炉中,其中温度可被精确地控制在特定温度下或温度范围内。

[0089] 因此,在一些实施方案中,暴露温度以及因此支架加热至并维持的温度可以是约 28°C,或者在 28°C 至低于支架之聚合物骨架 T_g 约 15°C 的范围内的温度。在一些优选实施方案中,暴露的特定温度不高于比支架之聚合物骨架的 T_g 低约 20°C 的温度。在一些实施方案中,暴露的特定温度不高于比支架之聚合物骨架的 T_g 低约 25°C 的温度。

[0090] 如本文所使用的,骨架之聚合物骨架的 T_g 指如通过标准差示扫描量热法测量的或者如图 7 所示的热容相对于温度之绘图中所确定的热容改变之中点的聚合物支架之骨架的 T_g ,所述标准差示扫描量热法(经调制或未调制)的温度斜坡为 5 至 40°C / 分钟,并且如果是经调制的,则温度调制为 0.01 至 10°C,调制时间为 1 至 100 秒,其中采用流速为 20 至 200ml / 分钟的氮气或氩气。图 7 中的热容通过在玻璃化转变区域中相对于温度的 DSC 而得到。如图 7 所示,低于玻璃化转变的低温下的热容是线性的,并且随着温度提高,存在斜率大大提高的另一个线性区域,然后在较高温度下斜率降低。斜率在低温下改变的变化通过中间区域至在较高温度下斜率的变化温度范围是玻璃化转变区域。玻璃化转变温度可通过以下步骤来确定:由低温下的线性区域拟合的线(线 X)外推,由高温下的线性区域拟合的线(线 Z)外推,并且将沿着陡峭线性区域拟合的线(线 Y)外推至更高和更低温度使得线 Z 在 A 处与线 X 交叉并且在 B 处与线 Y 交叉。A 处的温度称为 $T_{g, 开始}$, B 处的温度称为 $T_{g, 结束}$ 。 $T_{g, 开始}$ 和 $T_{g, 结束}$ 沿着线 Z 的中点(点 C)是 $T_{g, 中点}$,其由 $T_{g, 开始} + 1/2(T_{g, 开始} - T_{g, 结束})$ 计算得到。一些文献将 T_g 定义为 $T_{g, 开始}$,而另一些文献将 T_g 定义为 $T_{g, 中点}$ 。除非另有规定,否则在本申请中 T_g 是指 $T_{g, 中点}$ 。当使用经调制的 DSC 时,热容确定通常更精确。测量的 T_g 是在“处理条件”下聚合物骨架的 T_g ,所述聚合物骨架包括骨架中任何其他的添加物,但是不包括骨架上的任何涂层。换言之,聚合物骨架的 T_g 可能不等于用于“接收(as received)”条件下用于制造骨架之聚合物的 T_g 。

[0091] 聚合物骨架可由聚合物的混合物或共聚物(随机或嵌段共聚物)制成。在一些聚合物混合物和共聚物中,并且特别地对于嵌段共聚物,观察到两种或更多种玻璃化转变温度(T_g)。一般来说,如果仅有一种高于体温(对于人为约 37°C,但是本发明的实施方案不限于人类作为患者),则以上温度界限适用于高于体温的 T_g 。在一些实施方案中,两种或更多种 T_g 可高于体温,并且在这样的实施方案中,特定温度可以不高于比最低 T_g 低约 15°C 的温度。一般来说,特定温度可不高于比聚合物之 T_g 低约 15°C 的温度,这最大程度地有助于支架的径向强度和韧性,但是如果两种或更多种聚合物具有大约相同的贡献,则参照这两种聚合物的最低 T_g 确定特定温度。本领域技术人员能够基于本文的公开内容确定聚合物骨架的相关 T_g 。

[0092] 本文公开的调节方法不同于仅将经灭菌和包装的聚合物支架放置储存一段时间。标准美国药典(USP)储存条件允许在例如 15°C 至 30°C 的温度的宽范围。在不精确控制的条件下储存经包装的支架可导致产品性质落在窄范围内。换言之,如果不控制条件,产品性质可稳定或以不同量改变,导致释放时产品性质的更广分布。为了通过在产品释放时使产品性质在更窄的范围内来改善产品,可在控制条件下调节产品。因此,本发明的实施方案包括在精确控制的条件下储存或暴露。在一些实施方案中,特定温度可控制在 $\pm 5^\circ\text{C}$ 内,优选 $\pm 3^\circ\text{C}$ 内,更优选 $\pm 2^\circ\text{C}$ 内并且甚至更优选 $\pm 1.5^\circ\text{C}$ 内。

[0093] 在一些实施方案中,在特定温度或温度范围下将支架调节(即,将其暴露于特定温度或温度范围)一段持续时间,然后降低暴露温度,例如,回到环境温度。

[0094] 在一些实施方案中,对于 T_g 高于体温的任意聚合物,用于调节的特定温度(即,支架暴露的温度和/或支架加热至并且随后维持的温度)(高至低于聚合物 $T_g 15^{\circ}\text{C}$),可以为 25 至 30、30 至 35、35 至 40、40 至 45、45 至 50、50 至 55、55 至 60、60 至 65、65 至 70、70 至 75、75 至 80、80 至 85、85 至 90、90 至 95、95 至 100 或高于 100 的摄氏度。用于调节的特定温度可以在从 25°C 至低于聚合物骨架 $T_g 15^{\circ}\text{C}$ 之温度的 1 或 2 摄氏度增量的范围内。温度范围可以是 32°C 至 40°C 、 33°C 至 37°C 或 35°C 至 40°C 。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。

[0095] 用于调节 PLLA 的特定温度可以为 25 至 30、30 至 35、35 至 40、40 至 45 或 45 至 50 摄氏度。用于调节 PLLA 的特定温度还可以在 28 至 30、30 至 32、32 至 34、34 至 36、36 至 38 或 38 至 40 摄氏度的范围内。用于调节的特定温度可以是 25 至 40 摄氏度之间的任意温度。

[0096] 用于调节 85 / 15PLGA 和 75 / 25PLGA 的特定温度可以在 25 至 30、30 至 35 或 35 至 40 摄氏度的温度范围内。用于调节 85 / 15PLGA 和 75 / 25PLGA 的特定温度也可以在 30 至 32、32 至 34、34 至 36、36 至 38、38 至 40、40 至 42、42 至 44、44 至 46、46 至 48 或 48 至 50 摄氏度的温度范围内。用于调节的特定温度可以是 25 至 50°C 之间的任意温度。

[0097] 本发明的实施方案还包括以上范围的组合,所述组合导致连续范围。作为非限制性实例,可组合以下温度范围:32 至 34、34 至 36、36 至 38 和 38 至 40 摄氏度,以得到同样以摄氏度表示的 32 至 40 的温度范围。

[0098] 与所公开温度实施方案的任意一个相组合,调节的持续时间(即,其可以是在特定温度下暴露的持续时间,或者其可以是将支架加热至特定温度之后在特定温度下维持的持续时间)可以是 4 小时至 20 天、少于 4 小时或多于 20 天。与所公开温度实施方案的任意一个相组合,暴露的持续时间或支架加热的持续时间可以是 0.5 小时至 1 小时、0.5 小时至 2 小时、0.5 小时至 24 小时、0.5 小时至 32 小时、4 小时至 8 小时、8 小时至 16 小时、8 小时至 18 小时、8 小时至 20 小时、8 小时至 36 小时、4 小时至 32 小时、8 小时至 48 小时、16 小时至 32 小时、16 小时至 48 小时、16 小时至 72 小时、36 小时至 120 小时、36 小时至 4 天、0.5 天至 1 天、0.5 天至 2 天、0.5 天至 3 天、0.5 天至 4 天、0.5 天至 5 天、0.5 天至 10 天、0.5 天至 12 天、0.5 天至 15 天、0.5 天至 20 天、1 天至 2 天、1 天至 3 天、1 天至 4 天、1 天至 5 天、1 天至 6 天、1 天至 8 天、1 天至 10 天、1 天至 12 天、1 天至 15 天、1 天至 20 天、1 天至 21 天、2 天至 3 天、2 天至 4 天、2 天至 5 天、2 天至 6 天、2 天至 7 天、2 天至 8 天、2 天至 9 天、2 天至 10 天、2 天至 12 天、2 天至 15 天、2 天至 20 天、3 天至 4 天、3 天至 5 天、3 天至 6 天、3 天至 7 天、3 天至 8 天、3 天至 9 天、3 天至 10 天、3 天至 12 天、3 天至 15 天、3 天至 20 天、4 天至 5 天、4 天至 6 天、4 天至 8 天、4 天至 10 天、4 天至 12 天、4 天至 15 天、4 天至 16 天、4 天至 20 天、4 天至 5 天、5 天至 6 天、5 天至 7 天、5 天至 8 天、5 天至 10 天、5 天至 15 天、5 天至 18 天、5 天至 20 天、6 天至 8 天、6 天至 10 天、6 天至 12 天、6 天至 15 天、6 天至 18 天、6 天至 20 天、7 天至 8 天、7 天至 9 天、7 天至 10 天、7 天至 12 天、7 天至 14 天、7 天至 18 天、7 天至 20 天、8 天至 9 天、8 天至 10 天、8 天至 12 天、8 天至 14 天、8 天至 15 天、8 天至 16 天、8 天至 18 天、8 天至 20 天、9 天至 10 天、9 天至 11 天、9 天至 15 天、9 天至 16 天、9 天至 18 天、9 天至 20 天、10 天至 11 天、10 天至 12 天、10 天至 14 天、10 天至 15 天、10 天至 20 天、10 天至 11 天、

10 天至 12 天、10 天至 14 天、10 天至 15 天、10 天至 16 天、10 天至 18 天、10 天至 20 天、11 天至 12 天、11 天至 15 天、11 天至 20 天、12 天至 13 天、12 天至 14 天、12 天至 15 天、12 天至 16 天、12 天至 18 天、12 天至 20 天、15 天至 16 天、15 天至 18 天、15 天至 20 天、16 天至 18 天、16 天至 20 天或 18 天至 20 天。本发明的实施方案还包括其中上述下限和上限中每一种都有“约”作为前缀的持续时间。例如,约 18 天至约 20 天。

[0099] 在一些优选实施方案中,聚合物骨架完全由或者基本完全由 PLLA、(LA:GA) 摩尔比 85:15(或在 82:18 至 88:12 范围内)的 PLGA、或 (LA:GA) 摩尔比 95:5(或在 93:7 至 97:3 范围内)的 PLGA 制成,调节的特定温度是 30℃至 35℃,控制在至少 $\pm 3^\circ\text{C}$ 或至少 $\pm 2^\circ\text{C}$ 内,并且调节持续时间是 1 天至 12 天,优选 3 天至 8 天,并且更优选 5 天至 7 天。

[0100] 在另一些优选实施方案中,聚合物骨架完全由或基本完全由 PLLA、(LA:GA) 摩尔比 85:15(或在 82:18 至 88:12 范围内)的 PLGA、或 (LA:GA) 摩尔比 95:5(或在 93:7 至 97:3 范围内)的 PLGA 制成,调节的特定温度是 28℃至 32℃,例如但不限于 30℃,并且特定温度控制在至少 $\pm 3^\circ\text{C}$ 或至少 $\pm 2^\circ\text{C}$ 内,调节持续时间是 0.5 天至 20 天,优选 1 天至 15 天,更优选 2 天至 10 天,并且甚至更优选 3 天至 8 天。

[0101] 在另一些优选实施方案中,聚合物骨架完全由或基本完全由 PLLA、(LA:GA) 摩尔比 85:15(或在 82:18 至 88:12 范围内)的 PLGA、或 (LA:GA) 摩尔比 95:5(或在 93:7 至 97:3 范围内)的 PLGA 制成,调节的特定温度是 32℃至 37℃,例如但不限于 35℃,控制在至少 $\pm 3^\circ\text{C}$ 或至少 $\pm 2^\circ\text{C}$ 内,并且调节持续时间是 0.5 天至 15 天,优选 1 天至 10 天,更优选 1 天至 8 天,并且甚至更优选 1 天至 6 天。

[0102] 在另一些优选实施方案中,聚合物骨架完全由或基本完全由 PLLA、(LA:GA) 摩尔比 85:15(或在 82:18 至 88:12 范围内)的 PLGA、或 (LA:GA) 摩尔比 95:5(或在 93:7 至 97:3 范围内)的 PLGA 制成,调节的特定温度是 30℃至 36.℃,例如但不限于 33.℃,控制在至少 $\pm 3^\circ\text{C}$ 或至少 $\pm 2^\circ\text{C}$ 内,并且调节持续时间是 0.5 天至 15 天,优选 1 天至 10 天,更优选 1 天至 8 天,并且甚至更优选 1 天至 6 天。

[0103] 在另一些实施方案中,可在两个“调节”阶段中调节聚合物支架,一个阶段是在卷曲之后但在灭菌之前,另一个阶段是在灭菌之后。卷曲之后的调节阶段可以在包装之前或之后。对于卷曲之后的调节阶段,调节的特定温度可以是约 32℃至比聚合物的玻璃化转变温度高约 15℃,并且暴露和 / 或加热并维持的持续时间可以是至少 0.5 小时。

[0104] 在在卷曲之后并且在灭菌之前调节的一些实施方案中,用于调节 T_g 高于体温(高至 15℃高于聚合物 T_g)之任意共聚物的特定温度可以在 33 至 35、35 至 40、40 至 45、45 至 50、50 至 55、55 至 60、60 至 65、65 至 70、70 至 75、75 至 80、80 至 85、85 至 90、90 至 95、95 至 100 或高于 100℃的范围内。用于调节的特定温度可以在 35℃至高于聚合物骨架 15℃之温度的 1 或 2 摄氏度的增量范围内。在一个优选实施方案中,用于调节的温度可以是不高于比聚合物骨架之 T_g 高 10℃的温度。

[0105] 用于调节 PLLA 的特定温度可以为 33 至 35、35 至 40、40 至 45、45 至 50、50 至 55、55 至 60、60 至 65、65 至 70、70 至 75 或 75 至 80 摄氏度。用于调节 PLLA 的特定温度也可以在 32 至 34、34 至 36、36 至 38、38 至 40、39 至 40、40 至 42、42 至 44、44 至 46、46 至 48、48 至 50、50 至 52、52 至 54、54 至 56、56 至 58、58 至 60、60 至 62、62 至 64、64 至 66、66 至 68、68 至 70、70 至 72、72 至 74、74 至 76、76 至 78 或 78 至 80 摄氏度的范围内。用于调节的特

定温度可以是 25 至 80 摄氏度之间的任意温度。

[0106] 调节阶段在卷曲之后但灭菌之前的优选实施方案中,用于调节的特定温度在 50℃ 至 65℃ 的范围内,并且持续时间是 1 小时至 32 小时,并且还可包括灭菌之后的调节阶段,其中特定温度在 33℃ 至 37℃ 的范围内,并且持续时间为 16 小时至 80 小时,20 小时至 76 小时或 24 小时至 72 小时。

[0107] 在用于两个阶段调节的优选实施方案中,聚合物骨架完全或者基本完全由 PLLA、(LA:GA) 摩尔比 85:15 (或在 82:18 至 88:12 范围内) 的 PLGA、或 (LA:GA) 摩尔比 95:5 (或在 93:7 至 97:3 范围内) 的 PLGA 制成,并且对于在卷曲之后并且在灭菌之前的最初调节阶段,调节的特定温度在 50℃ 至 65℃ 的范围内,例如但不限于 55℃,控制在至少 $\pm 3^\circ\text{C}$ 或至少 $\pm 2^\circ\text{C}$ 内,并且调节持续时间是 0.5 小时至 32 小时,优选 1 小时至 28 小时,并且更优选 1 小时至 24 小时。对于灭菌之后的第二调节阶段,调节的特定温度在 33℃ 至 37℃ 的范围内,例如但不限于 35℃,控制在至少 $\pm 3^\circ\text{C}$ 或至少 $\pm 2^\circ\text{C}$ 内,并且持续时间是 0.5 天至 10 天,优选 1 天至 8 天,更优选 1 天至 6 天,并且甚至更优选 36 小时至 80 小时。

[0108] 在任意一个实施方案中,可通过循环暴露温度 (因而支架的实际温度) 来进行调节。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。每次循环峰值温度和最低温度可以相同或者可以不同。温度可在峰值温度和 / 或最低温度下保持恒定一段时间。保持时间段可根据每次循环而变化,或者可在一些或所有循环中保持恒定。在一些实施方案中,暴露和 / 或加热的持续时间可通过仅包括峰值温度下的时间段来确定。在一些替代实施方案中,暴露和 / 或加热的持续时间可通过包括循环期间的所有时间来确定。在另一些实施方案中,暴露的持续时间可确定为超过最低温度与峰值温度之间的任意特定温度的循环的部分。在一些实施方案中,峰值温度和最低温度都在等于或约等于 25℃ 至低于聚合物骨架 T_g 15℃ 的范围内,并且持续时间通过包括循环中的所有时间来确定。如果暴露通过温度循环进行,则温度控制在设定点或预期温度谱的 $\pm 5^\circ\text{C}$ 内,优选 $\pm 3^\circ\text{C}$ 内,更优选 $\pm 2^\circ\text{C}$ 内,并且甚至更优选 $\pm 1.5^\circ\text{C}$ 内。

[0109] 在具有两个调节阶段的实施方案中,两个阶段都可不包括温度循环,任意一个可包括温度循环或者两个都可包括温度循环。如果两个阶段都包括温度循环,则循环的方式和数目在每个阶段中可相同或不同。

[0110] 支架暴露于温度循环可例如通过将支架放置在温度控制烘箱中进行。可将烘箱程序化为使支架暴露于相对于温度谱的所选时间。

[0111] 在任意一个调节实施方案中,控制环境可包括除温度之外还控制另一些变量。控制环境可以是压力为一个大气压。控制环境可以是基本无湿度的 (小于 5% 相对湿度 (relative humidity, rh), 小于 1% rh 或小于 1000ppm 水 (其中 ppm 可以是按质量计或按体积计的), 或者其可以是低湿度环境,例如但不限于在 5% 与 15% rh 之间,5% 与 20% rh 之间或 10% 与 30% rh 之间。控制环境可以是不含氧的或基本不含氧的 (小于 1000ppm 的氧或小于 100ppm 的氧,其中 ppm 可以是按体积计或按质量计)。

[0112] 在另一些实施方案中,可在 43℃ 至 53℃ 的特定温度下将聚合物支架卷曲到递送装置上,例如在任何以下温度范围中或在这些温度范围的组合中:43 至 44、44 至 45、45 至 46、46 至 47、47 至 48、48 至 49、49 至 50、50 至 51、51 至 52 或 52 至 53 摄氏度。本发明的

另一些实施方案包括在 44℃ 至 52℃、45℃ 至 51℃、46℃ 至 50℃ 和 47℃ 至 49℃ 的范围内的温度下卷曲。在另一些实施方案中,卷曲发生在约 48℃ 下。对于任意一个以上卷曲实施方案,也可根据用于在灭菌后调节的任何一个以上实施方案来在灭菌之后调节支架。

[0113] 在一些优选实施方案中,卷曲在任何一个以上温度范围中进行,并且聚合物支架在灭菌之后调节,其中暴露的特定温度和 / 或支架加热并随后维持的特定温度在 33℃ 至 37℃ 的范围内,例如但不限于 35℃,控制在至少 $\pm 3^\circ\text{C}$ 或至少 $\pm 2^\circ\text{C}$ 内,并且持续时间是 0.5 天至 10 天,优选 1 天至 8 天,更优选 1 天至 6 天,并且甚至更优选 36 小时至 80 小时。

[0114] 在一些实施方案中,卷曲在任何一个以上温度范围中进行,并且进行任何一个以上实施方案中所述的两个阶段的调节。但是,在一些优选实施方案中,仅在灭菌之后调节聚合物支架;或者在进行灭菌之后调节聚合物支架;在特定温度范围内卷曲,或者在卷曲之后但在灭菌之前进行调节,但是两者不都进行。

[0115] 在一些实施方案中,作为调节的结果,无论是一个阶段还是两个阶段,有或没有温度循环,以及在特定温度范围内有或没有卷曲,支架的径向强度可比初始径向强度低至少 10%,其中初始径向强度是在完成用于一阶段调节的电子束灭菌后约 8 至 12 小时内测量的径向强度,或者在完成用于两阶段调节的卷曲操作后约 8 至 12 小时内测量的径向强度。在另一些实施方案中,支架的径向强度可比初始径向强度低 10% 至 20%,比初始径向强度低 20% 至 30%,比初始径向强度低 30% 至 40% 或比初始径向强度低 20% 至 40%。

[0116] 在一些实施方案中,径向强度的改变确定为由初始径向强度至平台径向强度的总降低(由图 6 中约 60 天后的值说明)的百分比。在一些实施方案中,作为调节的结果,径向强度是表示由初始值到平台的总降低的约 20% 至约 30% 的值,表示由初始值到平台的总降低的约 20% 至约 40% 的值,表示由初始值到平台的总降低的约 30% 至约 50% 的值,或者表示由初始值到平台的总降低的约 40% 至约 60% 的值。

[0117] 在一些实施方案中,作为调节的结果,无论是一阶段还是两阶段,有或没有温度循环,以及在特定温度范围内有或没有卷曲,聚合物骨架中聚合物的数均分子量可以比初始数均分子量大至少 10%,其中所述初始数均分子量是在对一阶段或两阶段调节完成电子束灭菌后约 8 至 12 小时内测量的数均分子量。在另一些实施方案中,聚合物骨架中聚合物的数均分子量可以比初始数均分子量大 10% 至 20%,比初始数均分子量大 20% 至 30%,比初始数均分子量大 20% 至 40%,或者比初始数均分子量大 30% 至 50%。对于其中聚合物骨架包含聚合物混合物的那些实施方案,数均分子量指最显著地有助于支架的径向强度和韧性的聚合物的数均分子量,但是,如果两种或更多种聚合物具有大约相等的贡献,则数均分子量可以是两种或更多种聚合物的平均值(要记得计算聚合物分子量之平均值正确方法)。本领域技术人员能够基于本文公开内容确定聚合物骨架中聚合物的相关数均分子量。

[0118] 在一些实施方案中,数均分子量的改变测量为由初始值至由图 5 中约 21 天后的值指明的拟稳态值或平台值的总增加的百分比。在一些实施方案中,作为调节的结果,数均分子量是表示由初始值至平台的总增加的约 20% 至约 30% 的值,表示由初始值至平台的总增加的约 20% 至约 40% 的值,表示由初始值至平台的总增加的约 30% 至约 50% 的值,或者表示由初始值至平台的总增加的约 40% 至约 60% 的值。

[0119] 在另一些实施方案中,无论是一阶段还是两阶段,有或没有温度循环,并且任选地与在特定温度范围内的卷曲组合,调节可在特定温度下进行一段持续时间,使得与初始径

向强度相比, 聚合物支架的径向强度降低不少于 10%, 10% 至 15%, 10% 至 15%, 15% 至 20%, 20% 至 25% 或多于 25%, 例如 25% 至 50%。

[0120] 在另一些实施方案中, 无论是一阶段还是两阶段, 有或没有温度循环, 并且任选地与在特定温度范围内的卷曲组合, 调节可在特定温度下进行一段持续时间, 使得与初始数均分子量相比, 聚合物骨架中聚合物的数均分子量增加至少 10%, 约 10% 至约 20%、约 20% 至约 30%、约 30% 至约 40% 或约 40% 至约 60%。

[0121] 在另一些实施方案中, 无论是一阶段还是两阶段, 有或没有温度循环, 并且任选地与在特定温度范围内的卷曲组合, 调节可在特定温度下进行一段持续时间, 使得聚合物支架的径向强度是表示由初始值至平台的总降低的约 20% 至约 30% 的值, 表示由初始值至平台的总降低的约 20% 至约 40% 的值, 表示由初始值至平台的总降低的约 30% 至约 50% 的值, 或者表示由初始值至平台的总降低的约 40% 至约 60% 的值。

[0122] 在另一些实施方案中, 无论是一阶段还是两阶段, 有或没有温度循环, 并且任选地与在特定温度范围内的卷曲组合, 调节可在特定温度下进行一段持续时间, 使得聚合物骨架中聚合物的数均分子量是表示由初始值至平台的总增加的约 20% 至约 30% 的值, 表示由初始值至平台的总增加的约 20% 至约 40% 的值, 表示由初始值至平台的总增加的约 30% 至约 50% 的值, 或者表示由初始值至平台的总增加的约 40% 至约 60% 的值。

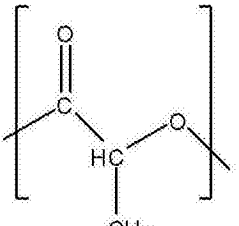
[0123] 定义

[0124] 环境温度可对应于 20°C 与 25°C 之间的任意温度。

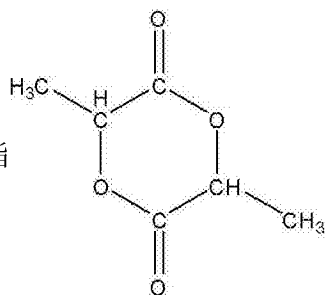
[0125] 所公开的任何范围包括范围的端点。

[0126] 本文使用的“聚合物”指实际上或概念上由重复“结构单元 (constitutional unit)”构成的分子。结构单元来源于单体的反应。作为非限制性实例, 乙烯 ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$) 是可聚合以形成聚乙烯 $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CH}_3$ (其中 n 是整数) 的单体, 其中结构单元是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 乙烯由于聚合反应失去了双键。虽然聚(乙烯)通过乙烯的聚合形成, 但是其可在概念上认为是由 $-\text{CH}_2-$ 重复单元构成, 并因此, 概念上来说聚合物可表示为式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$, 其中 m 是整数, 会等于对于反应形成聚合物之乙烯单元当量数的 $2n+2$ 。聚合物可来源于两种或更多种单体的聚合, 并因此可包含两种或更多种不同的结构单元。这样的聚合物称为“共聚物”。“三元共聚物 (terpolymer)”是“共聚物”的子集, 其中存在三种不同的结构单元。结构单元自身可以是其他化合物反应的产物。给定具体的聚合物, 本领域技术人员容易知道所述聚合物的结构单元并且同样地容易知道结构单元来源的单体结构。聚合物可以是直链或支链的, 星状或树枝状的, 或者一种聚合物可连接 (接枝) 到另一种聚合物上。聚合物可具有沿链随机分布的结构单元, 结构单元可作为离散段存在, 或者可如此布置结构单元使得形成沿聚合物链的浓度梯度。聚合物可交联以形成网状物。

[0127] 如本文使用的, 聚合物的链长为 50 个结构单元或更多, 并且链长小于 50 个结构单元的那些化合物称为“寡聚物”。本文中用于区别寡聚物和聚合物, 结构单元将是最小的独

特重复单元。例如, 对于聚(丙交酯), 结构单元是  即使所述聚合物可通

过环状二聚体丙交酯



反应形成。类似地,对于聚(乙烯),用于对结

构单元“数目”进行计数的结构单元是 $-\text{CH}_2-$ 单元,即使常规地,结构单元是指 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,这是因为其总是来源于乙烯的反应。

[0128] “玻璃化转变温度” T_g 是在大气压下物质(通常是聚合物)的无定形区域由易碎玻璃态改变为固体可变形或可塑性状态的温度。换言之, T_g 相当于聚合物链的节段运动开始发生的温度。此外,聚合物的化学结构通过影响移动性大大影响玻璃化转变。

[0129] 聚合物的“熔化温度” T_m 是在 DSC 测量中观察到吸热峰以及至少一些晶体开始变得无序的温度。由于晶体的大小以及杂质和 / 或增塑剂的存在影响所测量的聚合物的熔点,所测量的熔化温度可在一定温度范围内发生变化。

[0130] 如本文所使用的,提及聚合物结晶度是指通过标准 DSC 技术所测量的结晶度。

[0131] “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(normal stress)和剪切应力(shear stress)。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常规或工程应力是力除以初始标距(original gauge length)。

[0132] “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。

[0133] 支架的“径向强度”定义为支架经历不可复原之变形的应力。径向强度丧失之后是机械完整性逐渐降低。

[0134] “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之轴的应变的比值。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(hookean region)确定。例如,材料具有弹性模量、压缩模量和剪切模量。

[0135] “应变”是指材料中在指定的应力或负载下发生的伸长或压缩的量,或者换言之,变形的量。

[0136] “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。

[0137] “韧性”是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。韧性的一个度量是在应力-应变曲线下方从零应变至断裂时应变之间的面积。应力与材料上的拉伸力成比例,而应变与其长度成比例。那么,曲线下方的面积与力相对于断裂前聚合物伸长之距离的积分成比例。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度量。韧性和强度之间有区别。坚硬但是不坚韧的材料被认为是易碎的。易碎物质坚硬但是在断裂前不能太多地变形。

[0138] 本文使用的“药物”指当以治疗有效量施用于患有疾病或病症的患者时,对患者的健康和舒适具有治疗性有益作用的物质。对患者的健康和舒适的治疗性有益作用包括但不限于:(1)治愈疾病或病症;(2)减缓疾病或病症的进展;(3)导致疾病或病症消退;或(4)

减轻疾病或病症的一种或更多种症状。

[0139] 本文使用的“药物”还包括当以预防有效量施用于已知或怀疑对疾病特别易感的患者时,对患者的健康和舒适具有预防性有益作用的任何物质。结论是,对患者的健康和舒适的预防性有益作用包括但不限于:(1) 首先预防或延迟疾病或病症的发生;(2) 一旦通过治疗有效量的物质实现消退水平,就使疾病或病症维持在这样的水平上,所述治疗有效量的物质可与以预防有效量使用物质相同或不同;或(3) 在治疗有效量的物质的治疗疗程之后,预防或延迟疾病或病症的复发,所述治疗有效量的物质可与以预防有效量使用物质相同或不同。

[0140] 本文使用的“药物”还指本文具体提到的那些药物的可药用的、药理学活性的衍生物,包括但不限于盐、酯、酰胺等。

实施例

[0141] 以下所述的实施例仅是说明性目的并且决不意味着限制本发明。给出以下实施例以帮助理解本发明,但不应理解为本发明限制于特定实施例。参数和数据不应解释为限制本发明实施方案的范围。

[0142] 实施例 1:电子束照射后的自由基浓度

[0143] 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。

[0144] 图 3 和表 2 示出电子束灭菌后作为时间之函数的进行热处理之支架与未进行热处理之支架的相对自由基浓度。相对自由基浓度是恰在电子束灭菌之后相对于初始浓度归一化的自由基浓度。使用 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 (MARVELSEAL™360- 尼龙 / 铝低密度聚乙烯 (LDPE)) 中。密封包装,其内具有氩气氛。

[0145] 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

[0146]

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			

[0147] 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个包装的支架样品产生。进行热处理的数据由在 55℃ 的烘箱中对支架进行热处理 2、5、10、22 和 48 小时产生。使用 Abbott Vascular (Temecula, CA) 内的电子自旋共振 (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。

[0148] 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得更快得多。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。

[0149] 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 5 中相同。图 4 中的进行热处理的一个数据点由在 55℃ 的烘箱中对支架进行热处理 5 小时产生, 其来自图 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℃ 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, 然后可由这些单个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相对于时间之衰减的上界 (upper bound)。

[0150] 实施例 2: 电子束照射之后的数均分子量

[0151] 由聚 (L- 丙交酯) (PLLA) 制造聚合物支架。通过挤出聚合物管从由 Boehringer Ingelheim 提供的聚 (L- 丙交酯) (PLLA) **RESOMER[®]** L210S 中挤出聚合物管, 使聚合物管双轴向扩张使得径向扩张在约 400% 至约 500% 内并且轴向扩张在约 20% 至约 120% 内, 并且将支架图案激光切割成管以形成支架。随后, 将不透射线标志物放置在支架内, 然后施用包含聚合物和药物 (PDLLA 和依维莫司) 的药物递送涂层。在约 40℃ 至约 55℃ 的温度下将支架卷曲到气囊导管上。将支架包装在由 Oliver-Tolas of Grand Rapids, MI 制造的箔袋 (MARVELSEAL[™]360- 尼龙 / 铝 / LDPE) 中。密封包装, 其内具有氩气氛。使用 31kGy 剂量的电子束辐射对研究中的支架进行灭菌。

[0152] 按照灭菌后时间的函数确定数均分子量。灭菌之前的数均分子量是约 180 至约 200 千道尔顿。灭菌后立即测量数均分子量为约 78 千道尔顿。如图 5 所示, 灭菌后, 数均分子量随时间增加, 当在室温 (25℃ ± 3℃) 下储存约 21 天后达到约 115 千道尔顿的平台。

[0153] 实施例 3: 电子束照射之后的径向强度

[0154] 如实施例 2 所述, 由聚 (L- 丙交酯) (PLLA) 制造聚合物支架, 对其进行包被, 卷曲, 并灭菌。通过在观察到不可复原变形的压力下测定径向强度。测试利用 MSI RX550[™] 径向力测试仪器, 速率为 0.5mm / 秒, 并且在 37℃ 下进行测试。灭菌之后, 作为时间之函数测量聚合物支架的径向强度。从灭菌至测量的时间, 支架维持在室温 (25℃ ± 3℃) 下。如图 6 所示, 灭菌之后, 径向强度作为时间之函数而降低, 在约 60 天时达到“拟稳态”、“拟平衡”或平台值。

[0155] 尽管示出并描述了本发明的具体实施方案, 但是对本领域技术人员明显的是可在不脱离本发明的情况下在更宽的方面内做出变化和修改。因此, 所附权利要求应包括在其范围内的按照落在本发明的真实精神和范围内的所有这些变化和修改。而且, 虽然关于一个实施方案可呈现出单个方面或性质, 但是对于一个实施方案的一个方面的引述, 或一般而言一个方面的引述, 旨在公开其在其中可在没有不适当实验的情况下包含所述方面或特

征的所有实施方案中的用途。另外,本发明的实施方案具体地包括由将其后的任何从属权利要求看作是所有在先权利要求的多个从属形式替代书写产生的实施方案,所述在先权利要求具有这些从属权利要求中所引用的所有前提 (antecedent) (例如,直接从属于权利要求 1 的每条权利要求应替代性地视为从属于任何在先的权利要求)。

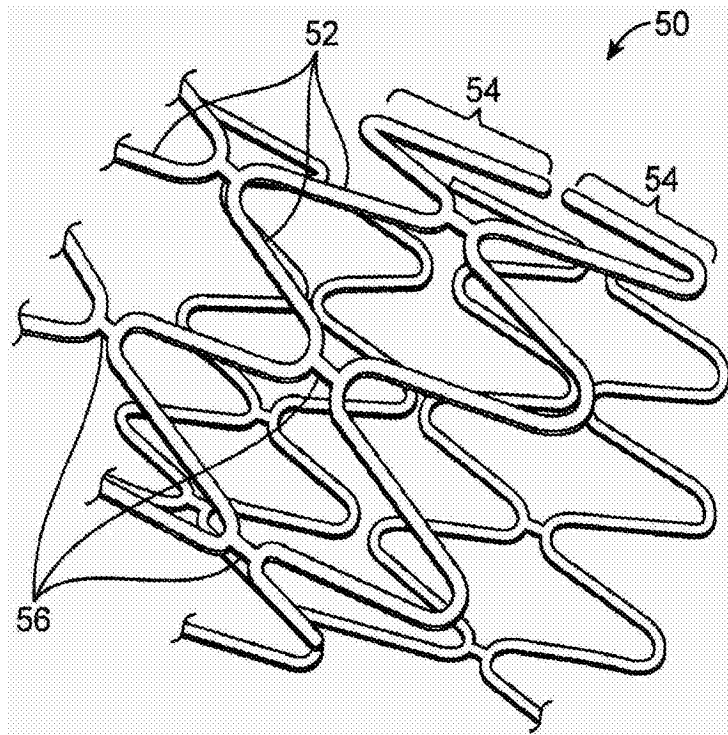


图 1

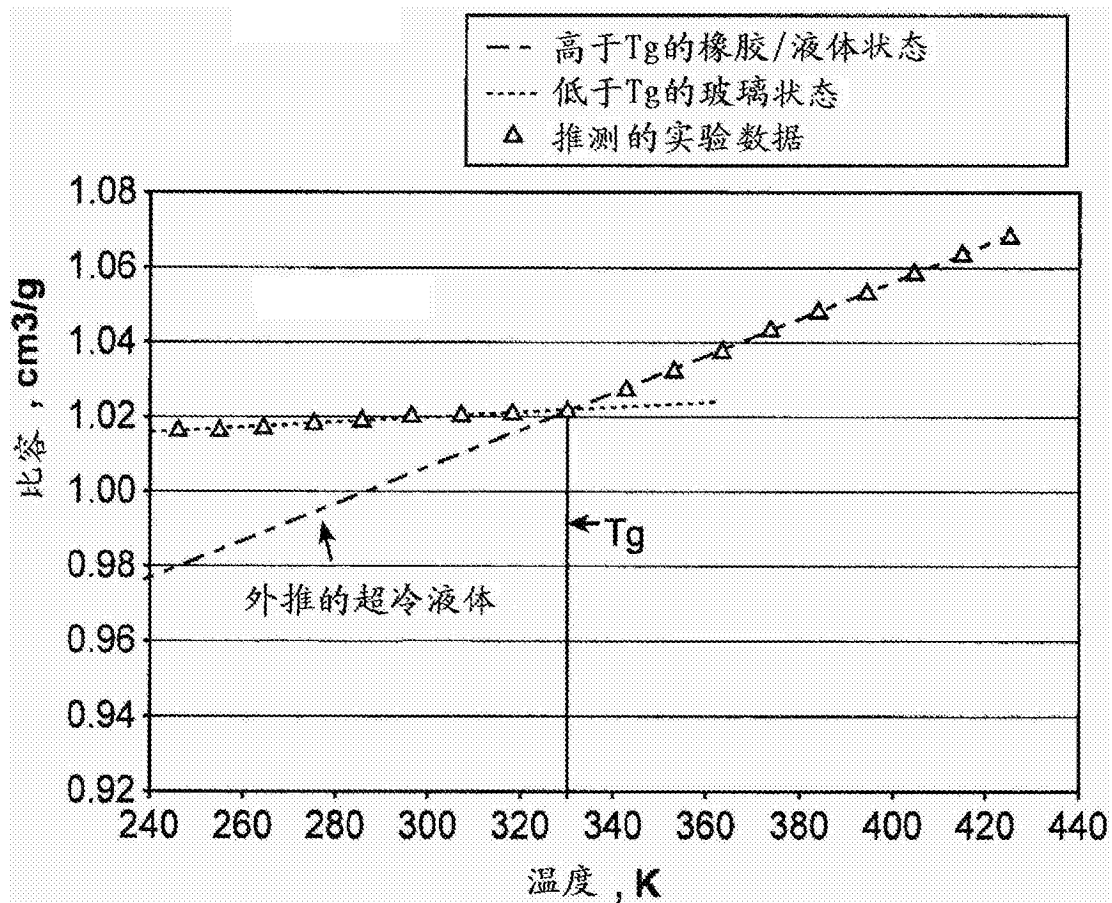


图 2

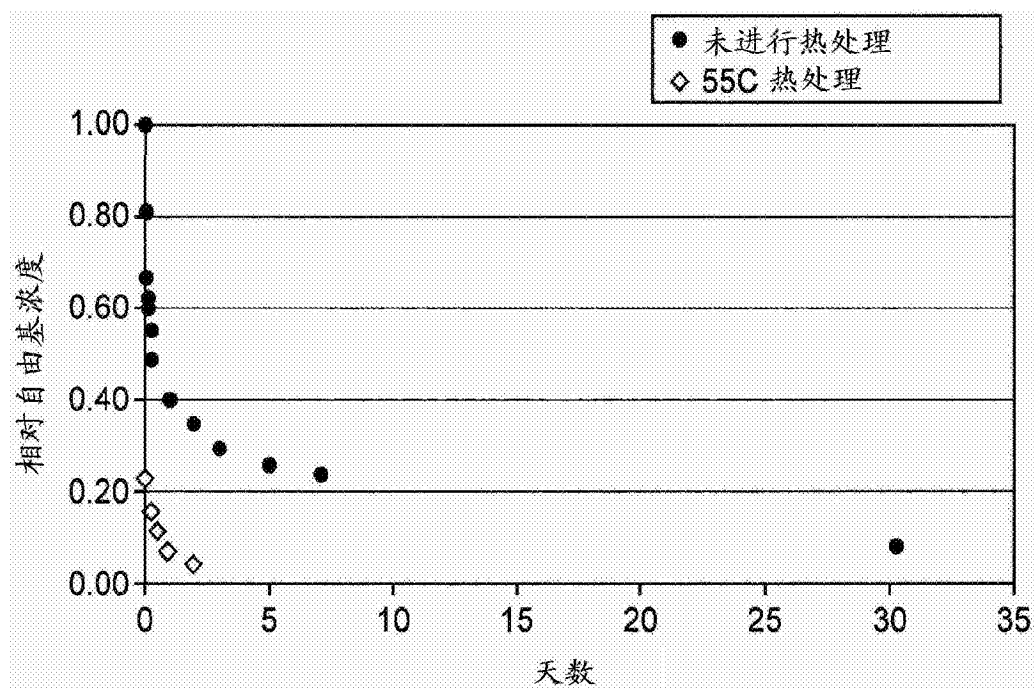


图 3

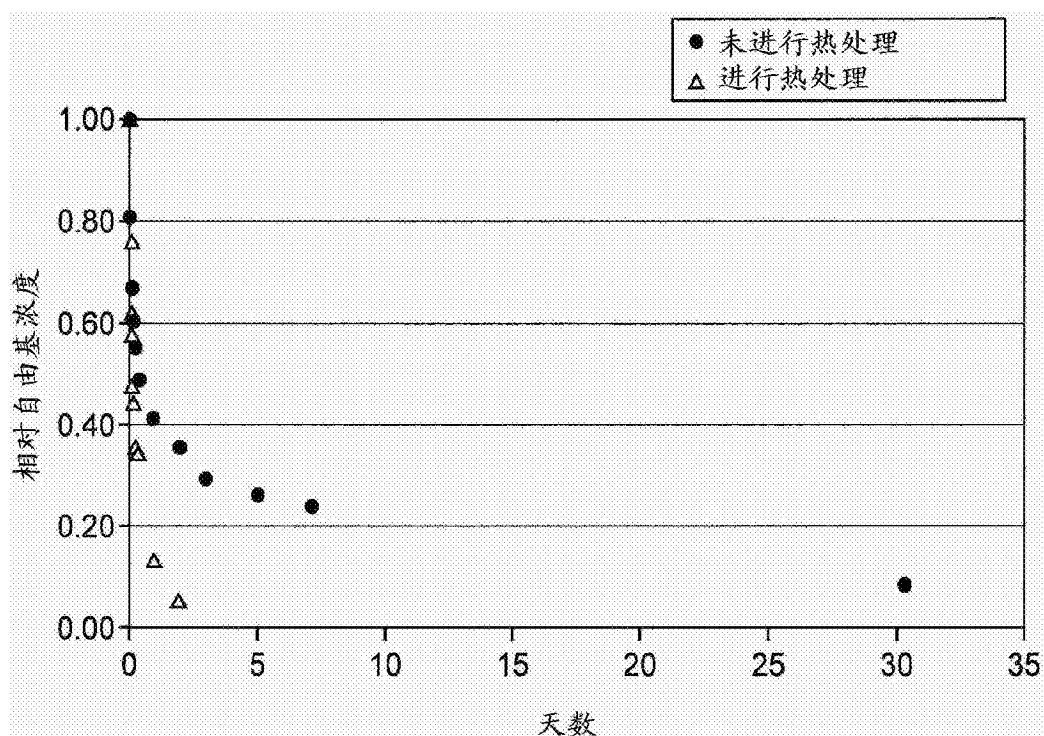


图 4

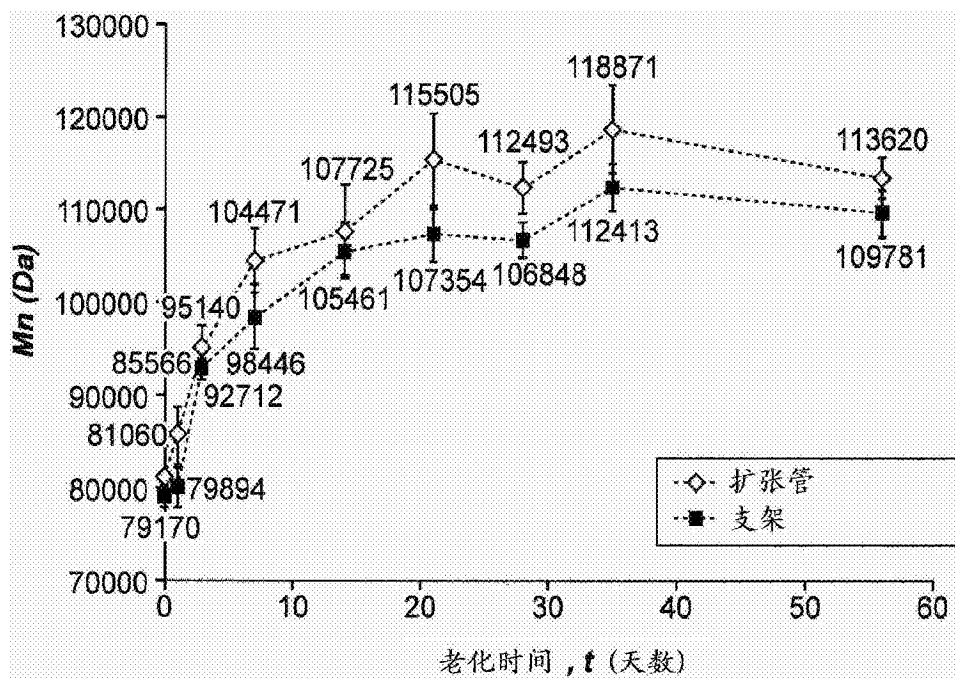


图 5

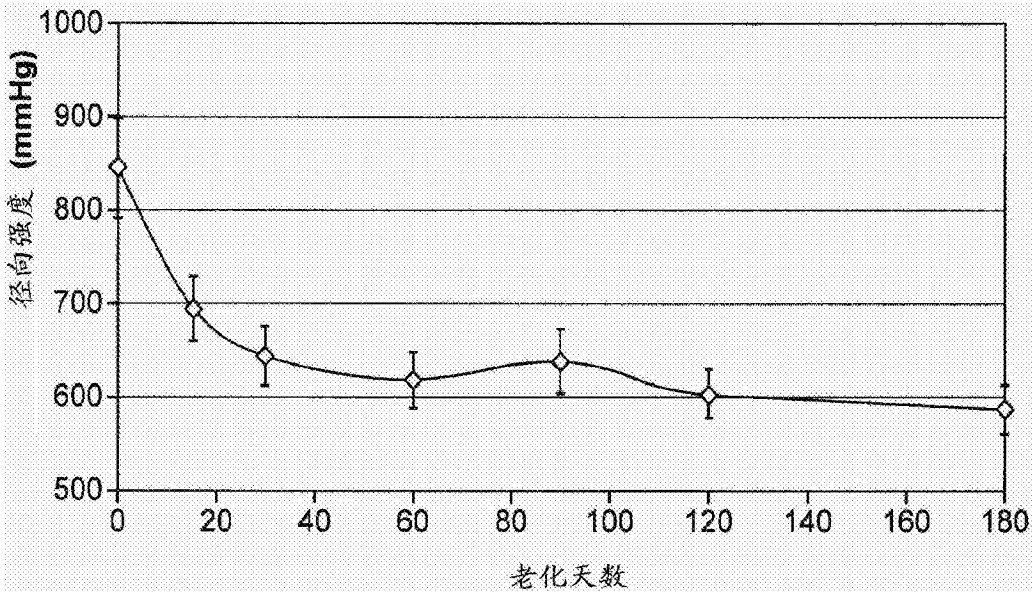


图 6

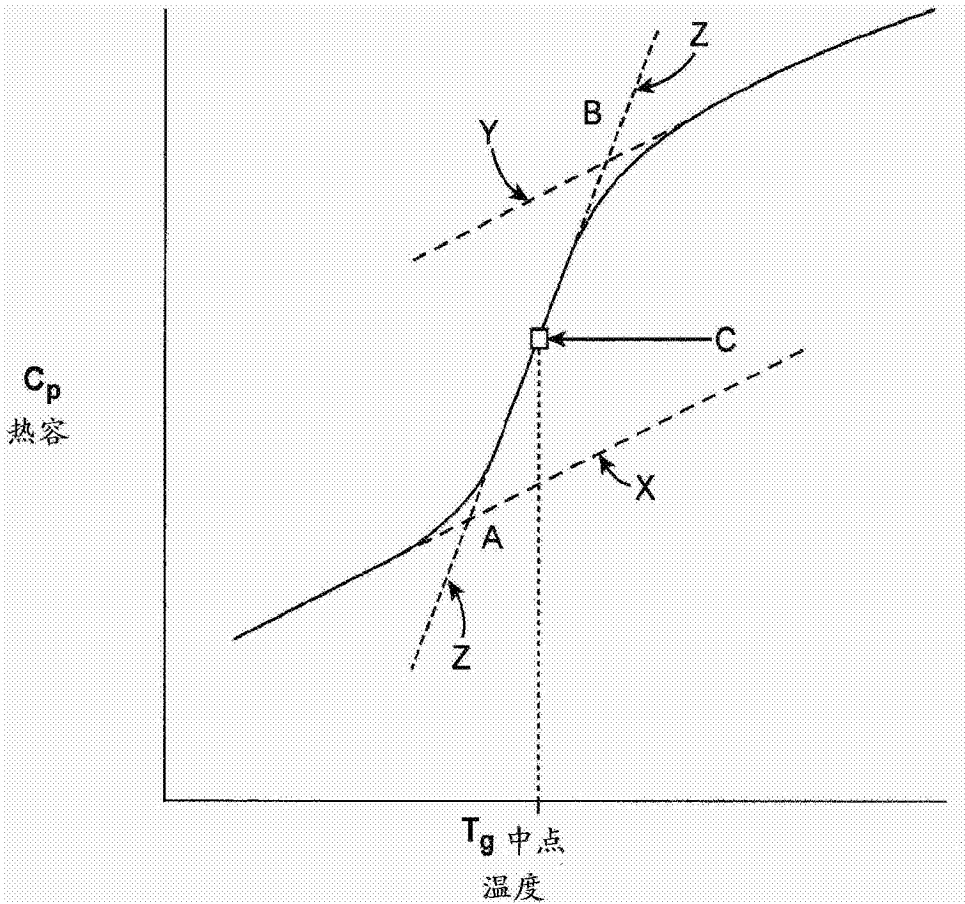


图 7