



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102892442 B

(45) 授权公告日 2015. 06. 10

(21) 申请号 201180017582. 9

(22) 申请日 2011. 02. 16

(30) 优先权数据

12/751, 773 2010. 03. 31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 09. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/025074 2011. 02. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/123194 EN 2011. 10. 06

(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 马晓

(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 顾晋伟 彭鲲鹏

(51) Int. Cl.

A61L 31/04(2006. 01)

A61L 31/14(2006. 01)

A61L 31/06(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1366456 A, 2002. 08. 28,

Dieter Bendix. Chemical synthesis of polylactide and its copolymers for medical applications. 《Polymer Degradation and Stability》. 1998, 第 59 卷

T. L. J. TAMMELA et al. Biodegradable urethral stents. 《BJU INTERNATIONAL》. 2003,

审查员 邹鑫

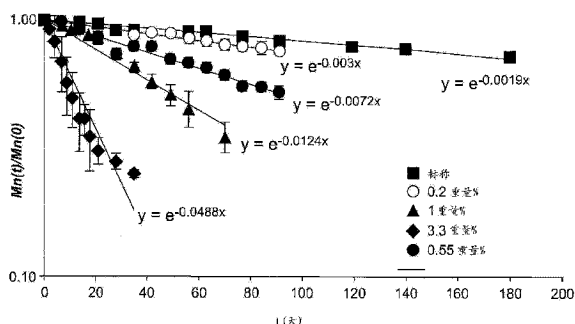
权利要求书1页 说明书14页 附图4页

(54) 发明名称

降解速率可调的聚(L-丙交酯)支架的制造方法

(57) 摘要

公开了由聚(L-丙交酯)和低浓度的L-丙交酯单体制造生物可降解聚合物支架的方法。调节L-丙交酯的浓度以提供适于包括冠状的、外周的和鼻的不同治疗应用的降解行为。所述方法包括通过控制 PLLA 合成中的聚合条件、控制后处理条件或同时控制二者制造用于支架的具有均匀分布的L-丙交酯单体的聚(L-丙交酯)材料。



1. 一种制造支架的方法,包括:

利用 LLA 单体的聚合反应制造 PLLA 聚合物材料,其中所述 PLLA 聚合物材料的 LLA 单体含量大于 4 重量%;

处理所述 PLLA 聚合物材料以使 LLA 单体含量降低至 0.01-2 重量%;以及由所述处理的 PLLA 聚合物材料制造聚合物支架体,

其中利用所述聚合反应制造所述 PLLA 聚合物材料包括:

在低于 160℃的反应温度下进行第一段时间的聚合反应,之后,

在 180-200℃的温度下进行聚合反应以获得 LLA 单体含量大于 4 重量%的所述 PLLA 聚合物材料。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中调节所述聚合反应的温度以获得大于 4 重量%的单体含量。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述处理包括用降低所述单体含量的溶剂处理合成的 PLLA。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述处理包括液体溶剂提取过程,其中所述 PLLA 聚合物材料的暴露使得从所述材料中提取 LLA 单体。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述处理选自超临界 CO₂提取和真空/高温提取。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述处理的 PLLA 材料的 LLA 单体含量为 0.01-1 重量%。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述处理的 PLLA 材料的 LLA 单体含量为 0.01-0.5 重量%。

8. 一种制造支架的方法,包括:

利用 LLA 单体的聚合反应制造 PLLA 聚合物材料,其中所述 PLLA 聚合物材料的 LLA 单体含量低于 0.5 重量%;

提高所述 PLLA 聚合物材料的反应温度以引起解聚反应,其将单体含量提高至占 PLLA 的 0.01-2 重量%的目标 LLA 单体含量;以及

由具有提高的单体含量的 PLLA 聚合物材料制造支架体。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,其中将所述温度提高至目标温度并且调节反应时间以获得所述目标单体含量。

10. 根据权利要求 8 所述的方法,其中将所述反应温度由 120-140℃的温度提高至高于 180℃的温度。

11. 根据权利要求 8 所述的方法,其中将单体含量提高至占 PLLA 的 0.05-1 重量%的目标 LLA 单体含量。

降解速率可调的聚(L-丙交酯)支架的制造方法

[0001] 发明背景

技术领域

[0002] 本发明涉及利用生物可吸收的聚合物的医疗装置（特别是支架）处理血管的方法。

背景技术

[0003] 本发明涉及适于植入身体管腔(lumen)的径向可扩张的内置假体(endoprostheses)。“内置假体”相当于放置在体内的人造装置。“管腔”是指管状器官（例如血管）的腔。这种内置假体的一个实例是支架(stent)。支架一般为圆柱形状的装置，其功能是保持一段血管或其他解剖学管腔如泌尿道和胆管敞开并且有时候使它们扩张。支架经常被用于治疗血管的动脉粥样硬化狭窄(atherosclerotic stenosis)。“狭窄”是指身体的通道或口变窄或收缩。在这些治疗中，支架在血管系统的血管再生后加强血管并且防止再狭窄(restenosis)。“再狭窄”是指血管或心脏瓣膜在表观成功治疗（例如通过气囊血管形成术(balloon angioplasty)、支架术(stenting)或瓣膜成形术(valvuloplasty))后再次发生的狭窄。

[0004] 支架通常由包含相互连接的结构部件或支柱的图案或网络的骨架构成，所述结构部件或支柱由卷曲成圆柱形状的材料线、管或片形成。因为骨架物理地保持通道的壁敞开和扩张（如果期望），所以其由此得名。通常，支架能够被压缩或卷曲在导管上，这样可以将它们递送至治疗位点并且在治疗位点展开。

[0005] 递送包括利用导管将支架插入穿过小的管腔，并且将其运输到治疗位点。展开包括一旦支架位于期望位置就将其扩展成较大的直径。相比于气囊血管成形术(balloon angioplasty)，利用支架的机械干预降低了再狭窄的比率。然而，再狭窄依然是显著问题。当支架处理段中发生再狭窄时，其治疗可能就受到挑战，因为相比于单独用气囊治疗的损伤，其临床选择更加受到限制。

[0006] 支架不仅用于机械干预，还作为提供生物治疗的载体。生物治疗使用加药的支架来局部施用治疗物质。治疗物质还可以减轻针对支架的存在的不利生物应答。治疗位点处的有效浓度需要全身性药物施用，其经常产生不利的或者甚至有毒的副作用。局部递送是优选的治疗方法，因为其比全身性的方法施用的总药物水平少，但是药物集中在特定位点。因此局部递送产生较少的副作用并且实现较好的结果。

[0007] 加有药物的支架可以通过用包含有活性或生物活性剂或药物的聚合物载体包被金属或聚合物骨架的表面来制造。聚合物骨架也可以作为活性剂或药物的载体。

[0008] 支架必须能够满足若干机械需求。支架必须具有足够的径向强度，以使得当支架支撑管壁时，支架能够承受施加在其上的结构负载，即径向压缩力。一旦扩张，支架必须在治疗所需的时间内充分提供管腔支撑，而不管可能开始施加在其上的各种力，包括心脏跳动引起的循环负载。此外，支架必须具有对破裂有一定耐受性的充分挠性。

[0009] 由生物稳定或非易蚀材料（如金属）制成的支架已经成为了经皮冠状动脉介入（percutaneous coronary intervention, PCI）和外周应用如股浅动脉（superficial femoral artery, SFA）治疗的标准，因为已经表明这样的支架能够防止早期和晚期的反弹和再狭窄。

[0010] 为了不影响对病变血管的治疗，支架的存在仅对于有限的时间是必须的。血管中永久植入的存在具有某些缺点，例如屈从于支架与血管之间的不匹配以及栓塞现象的风险。为了减轻这些缺点，可以由暴露至体内的环境后腐蚀或分解的材料制造支架。因此，在治疗完成后，支架的易蚀部分可以从植入区域消失，留下治愈的血管。由生物可降解、生物可吸收和 / 或生物可腐蚀材料如生物可吸收聚合物制成的支架可以被设计成当对它们的临床需要结束后即完全腐蚀。

[0011] 与持久支架一样，生物可降解支架必须满足依赖于时间的机械需要。例如，其必须提供最短时间的开放（patency）。但是，生物可降解支架在特定时间内完全从植入部位降解也是重要的。能够提供机械需求的生物可降解材料可能不具有需要或期望的降解时间。此外，所需要或期望的降解时间随着应用类型（即，冠状动脉或外周）而变。

发明内容

[0012] 本发明的多个实施方案包括制造支架的方法，该方法包括：利用 LLA 单体的聚合反应制造 PLLA 聚合物材料，其中 PLLA 聚合物材料具有大于 4 重量%的 LLA 单体含量；处理 PLLA 聚合物材料，以使 LLA 单体含量降低至不大于 2 重量%；以及，由所处理的 PLLA 制造聚合物支架体。

[0013] 本发明的另一些实施方案包括制造支架的方法，该方法包括：获得 LLA 单体含量大于 4 重量%的 PLLA 聚合物材料；处理 PLLA 聚合物，以使 LLA 单体含量降低至不大于 2 重量%；以及由所处理的 PLLA 制造聚合物支架体。

[0014] 本发明的另一些实施方案包括制造支架的方法，该方法包括：利用 LLA 单体的聚合反应制造 PLLA 聚合物材料，其中 PLLA 聚合物材料具有低于 0.5 重量%的 LLA 单体含量；提高 PLLA 聚合物材料的反应温度以引起解聚反应，其将单体含量提高至占 PLLA 的 0.5 重量%至 2 重量%的目标 LLA 单体含量；以及由具有提高的单体含量的 PLLA 聚合物材料制造支架体。

[0015] 本发明的另一些实施方案包括制造支架的方法，该方法包括：在 120℃至 180℃之间选择由 LLA 单体向 PLLA 进行聚合反应的反应温度；在 0.5 重量%至 2 重量%之间选择来自聚合反应的 PLLA 聚合物材料的目标 LLA 单体含量；进行不同反应时间的聚合反应，以确定提供具有目标 LLA 单体含量的 PLLA 聚合物材料的目标反应时间；由在目标反应温度经过目标反应时间的聚合反应制造具有目标 LLA 单体含量的 PLLA 聚合物材料；以及由具有目标 LLA 单体的 PLLA 聚合物材料制造支架。

[0016] 本发明的另一些实施方案包括制造支架的方法，该方法包括：在 1 至 100 小时之间选择由 LLA 单体向 PLLA 进行聚合反应的反应时间；在 0.5 重量%至 2 重量%之间选择来自聚合反应的 PLLA 聚合物材料的目标 LLA 单体含量；在 120℃至 180℃之间进行不同反应温度的聚合反应，以确定提供目标 LLA 单体含量的目标反应温度；由在目标反应温度经过目标反应时间的聚合反应制造具有目标 LLA 单体含量的 PLLA 聚合物材料；以及由具有目标单

体含量的 PLLA 聚合物材料制造支架。

[0017] 附图的简要说明

[0018] 图 1 示出了一个示例性支架。

[0019] 图 2 示出了具有不同浓度的 L- 丙交酯单体的 PLLA 支架的体外降解行为的图。

[0020] 图 3 示出了基于图 2 数据的降解速率常数对 L- 丙交酯单体浓度的图。

[0021] 图 4 示出了对于不同温度下的 L- 丙交酯的自体聚合反应, 单体转化对反应时间的依赖性。

[0022] 发明详述

[0023] 冠状动脉一般是指由大动脉分出的向心肌供应含氧血液的动脉。外周动脉一般是指心脏和脑以外的血管。

[0024] 在冠状动脉疾病和外周动脉疾病二者中, 动脉变得硬化和狭窄 (narrowed 或 stenotic) 并使血流受限制。在冠状动脉的情况下, 向心脏的血流受限, 而在外周动脉中, 通向肾脏、胃、胳膊、腿和脚的血流受限。变窄是由胆固醇和被称为血小板的其他物质积累在血管的内壁上造成的。这些变窄或狭窄部位经常被称作病灶 (lesion)。动脉疾病还包括血管成形治疗后再次出现的狭窄或再狭窄。尽管可能有若干导致动脉再狭窄的机制, 但是炎症反应是重要的一个, 其诱导血管形成部位周围的组织增生。炎症反应可以由用于使血管敞开的气囊扩张物或 (如果放置支架) 支架本身的外源物质造成。

[0025] 本发明的实施方案适于治疗包括股浅动脉、髂动脉和颈动脉在内的冠状动脉和多种外周血管中的冠状和外周疾病, 实施方案还适于多种支架类型, 例如自身可扩张和气囊可扩张支架。实施方案还适于多种支架设计, 包括由管、线结构和机织网状结构形成的骨架结构。

[0026] 在本发明的实施方案中, 支架包括与连接部件连接或耦接的多个圆柱环。当在一段血管中展开后, 由于血管中的循环压力, 圆柱环以扩张的直径或直径范围承载和支撑血管壁。承载是指支撑由径向向内的力所施加的负荷。结构部件, 例如连接部件或支柱, 不承受负载, 作用是维持环之间的连接性。例如, 支架可以包括由相互连接的结构部件或支柱的图案或网络组成的骨架。

[0027] 图 1 示出了示例性支架 100 的图。在一些实施方案中, 支架可以包括具有相互连接的结构部件 105 的图案或网络的主体、支柱或骨架。支架 100 可以由管 (未示出) 形成。图 1 示出了很多支架图案的典型特征, 包括由连接部件 110 连接圆柱环 107。如上所述, 圆柱环是承载的, 其提供径向方向的力, 以支撑血管壁。连接部件一般功能是将圆柱环保持在一起。

[0028] 图 1 的结构图案仅是示例性的, 作用是描述支架图案的基本结构和特征。支架 (例如, 支架 10) 可以由聚合物管或片 (通过辊压和结合将片形成管) 制造。管或片可以通过挤出或注射成型形成。支架图案 (如图 1 所示的图案) 可以利用激光切割或化学蚀刻技术在管或片上形成。之后可以将支架折成气囊或管道, 以递送到身体管腔中。

[0029] 生物可降解聚合物降解的主要机理是水解不稳定骨架的化学水解。在自体腐蚀聚合物中, 聚合物化学降解, 整个聚合物体积中材料流失。随着聚合物的降解, 分子量降低。分子量降低后, 机械性能降低, 然后是腐蚀或质量损失。机械性能的降低最终导致机械完整性 (mechanical integrity) 的损失 (其由装置的破碎证明)。酶攻击 (enzymatic attack)

和碎片代谢 (metabolization of the fragments) 的发生导致聚合物质量的迅速损失。

[0030] 利用本发明的支架治疗动脉疾病具有时间依赖性,一旦被植入,其能够治疗和治愈血管的疾病区域。具体地,分子量、机械性质、机械完整性和质量随时间改变。在病变的动脉段展开后,支架以增加的直径支持该段一段时间。因为分子量降低,径向强度退化,直至支架不能够再支持该段血管壁。支架的“径向强度”定义为使支架受到不可逆形变的压力。径向强度损失之后就是机械完整性的逐渐下降。

[0031] 机械完整性是指支架的结构部件的大小、形状和连接性。例如,形状是指由图案的连接部件连接的圆柱形环所形成的支架的一般管状形状。当由于化学降解(分子量下降),破裂在支架结构部件中出现或扩展,机械完整性就开始损失。当结构部件中的连接发生破裂或损失时,出现机械完整性的进一步损失。

[0032] 任何支架最重要的临床需要是提供机械支撑,以在展开的直径或其附近维持开放或保持血管打开。由支架提供的开放允许支架处理的血管段以增加的展开直径经历正向重塑 (positive remodeling)。通过在这个阶段维持支架处理段的开放,支架防止负向重塑 (negative remodeling)。重塑一般是指管壁中的结构改变,其提高管壁的承载能力,这样在不存在支架支撑时,支架处理段的管壁能够维持增加的直径。需要开放一段时间,以便获得永久的正向重塑。

[0033] 在这个时期,支架抑制或阻止血管的天然脉动功能。支架结构阻止弹回并且维持圆形管腔,同时血管自身重塑并塑造成支架处理的直径,其相当于正向重塑。充分塑造前发生早期弹回可导致负向重塑,是指经支架成型的直径显著低于最初支架处理的直径,例如最初展开直径的 50%或更少。

[0034] 随着支架聚合物的降解,支架的径向强度降低,血管的负载逐渐由支架转移到重塑的血管壁。在支架的径向强度损失后,管壁继续重塑。在支架机械完整性损失之前,期望支架结构部件通过内皮层与管壁成为一体。之后支架破裂,其允许血管舒缩。随着血管舒缩导致的血管的运动,血管壁继续重塑。最终支架完全腐蚀掉,留下具有增加的直径的治愈的血管,其可以表现出与健康血管段相同或相似的血管舒缩。

[0035] 聚(L-丙交酯)(PLLA)作为支架材料很有吸引力,这是因为其在约 37℃ 的人体温度下的相对高的强度和刚性。因为其具有约 60℃ 至 65℃ 的玻璃化转变温度 (Medical Plastics and Biomaterials Magazine, 1998 年 3 月),其在人体温度下保持坚硬和刚性。该性质有助于支架将管腔维持在展开直径或其附近而不显著弹回 (recoil) 的能力。

[0036] PLLA 具有高至 3 年的体外降解时间 (Medical Plastics and Biomaterials Magazine, 1998 年 3 月; Medical Device Manufacturing & Technology 2005)。降解时间是聚合物结构(例如,支架)的质量完全损失所需的时间。体内降解时间较短并且取决于动物模型。除了腐蚀特征 (erosion profile) 外,PLLA 支架具有相关联的分子量和机械性质(例如强度)特征。如上所表明的,机械性质和机械完整性的时间依赖性在治疗病变血管中很重要。PLLA 的降解性质与特定治疗应用所需或所期望的一般不一致。例如,对于冠状动脉应用,期望 PLLA 支架具有约 2 年(例如,22 至 26 个月)的降解时间,对于外周应用(例如,股浅动脉 (superficial femoral artery, SFA)) 为约 18 个月(例如,16 至 20 个月),对于鼻的应用为小于 1 年。对于冠状和外周应用,径向强度应当维持 1 至 6 个月,其中维持径向强度是指支架将支架处理段维持在最初展开直径的至少 50% 直径的能力。对于冠状和

外周应用,至少在 2 至 4 个月前不应当出现机械完整性损失的开始,这里开始发生机械完整性损失的开始相当于结构部件的破碎。

[0037] 期望在各种应用中采用 PLLA 支架,这样其具有适于各应用的降解行为,而不明显改变支架的组成。本发明的实施方案涉及通过在由 PLLA 构成的支架体中包含 L- 丙交酯 (LLA) 单体来调节 PLLA 支架的依赖于时间的降解行为。

[0038] 支架的实施方案可以包括具有目标量 LLA 单体的由 PLLA 构成的主体或骨架。主体可以由目标量的 LLA 构成,主体的其余部分可以是 100% 的 PLLA。另外,主体可以由目标量的 LLA、其他组分和主体其余量的 100% PLLA 构成。主体可以为 95 重量%或更多,其余的主体可以是目标量的 LLA 和任选的其他组分。其他组分可以是药物、聚合物或填充材料如生物陶瓷颗粒。本发明包括不含其他组分或不含一种或更多种上述其他组分的实施方案。

[0039] 在另一些实施方案中,PLLA 支架体可以额外地或可替代地包含 Mn 低于 1000g/mol 的 d- 丙交酯、内消旋丙交酯、乙交酯、乳酸或其低聚物。这些额外单体的浓度可以与所公开的 L- 丙交酯的相同。

[0040] 支架还可以包含主体或骨架上的涂层。在一个实施方案中,涂层可以是聚合物和药物混合物。例如,涂层可以是聚 (D,L- 丙交酯),药物可以是抗细胞增生药剂如依维莫司。除了附带的植入或扩散进涂层的 LLA 外,涂层可以无 LLA 单体。

[0041] 低分子量的 PLLA 低聚物也可以提高降解速率,因此调节降解行为。但是,该提高主要是由于酸性端基团,其作为催化剂提高 PLLA 的降解速率。因此,低聚物越大,PLLA 中所需要的低聚物的重量百分比就越高。因此,对于和低聚物相似的效果,所需要的 LLA 单体的重量百分比比给定低聚物的低很多。高重量百分比的低聚物可以不利地影响支架的机械性质。

[0042] 不知道 LLA 单体对 PLLA 降解行为的定性的和精确的影响。例如,不知道实现期望降解行为所需的单体的量。这可能至少部分由于以下事实:由半结晶可降解聚酯如 PLLA 制成的支架的降解行为是原料和支架体的若干性质的复杂函数。这些性质包括聚合物的固有水解速率(即,聚合物骨干的断链反应)、结晶度、形貌(无定形基质中微晶域的大小和分布)、分子量(如由特性粘度、数量或重均分子量测量)和支架体参数(图案、支柱尺寸以及表面与体积的比例)。

[0043] 半结晶聚合物一般可能不具有提供血管的足够和安全治疗的足够的强度和断裂韧性。本发明支架的制造包括提高最终支架产品的强度和断裂韧性的处理。该处理提供了影响降解行为的某些性质,例如,结晶度、形貌。通过诱导聚合物在环或圆周和/或轴向方向的双轴取向,结晶度的特定范围以及小的微晶分布提高强度和断裂韧性。

[0044] 支架由经过径向扩张和轴向拉伸的挤出 PLLA 聚合物管形成,以提供诱导取向。聚合物管通过吹塑扩展,具有 200%至 500%的径向扩展百分比,20%至 200%的轴向拉伸百分比。挤出的 PLLA 管具有 100%至 400%的轴向拉伸百分比。支架由扩展的管通过在其扩展状态用激光切割管形成。

[0045] 此外,以导致小的微晶分布在无定形基质中的方式进行吹塑过程。膨胀之前,将管加热至 70℃至 95℃的温度,以诱导增强断裂韧性的较小微晶的形成。扩展后将管在玻璃化转变温度 (T_g) 以下淬火,以防止进一步的晶体生长。结晶度为 30-50%。结晶度低于 30%,支架体可能不具有足够强度,而结晶度高于 50%,支架体可能太脆。终产物中骨架材料的数

均分子量 (M_n) (g/mol) 为 60,000 至 300,000, 或更狭窄的 80,000 至 200,000。

[0046] 示例性支柱横截面可以是矩形, 例如 $140 \times 140 \mu\text{m}$ 至 $160 \times 160 \mu\text{m}$, 或 $20,000$ 至 $25,000 \mu\text{m}^2$ 的横截面积。

[0047] 在本发明的一个实施方案中, 支架由 PLLA 与少于 1 重量%的 LAA 单体构成。在本发明的一个更优选实施方案中, 支架包含少于 0.9 重量%, 少于 0.7 重量%, 少于 0.5 重量%, 少于 0.4 重量%, 少于 0.3 重量%, 少于 0.2 重量%或少于 0.1 重量%的 LLA 单体。在另一些实施方案中, 支架具有 0 至 1 重量%的 LLA、1-2 重量%的 LLA、2-3 重量%的 LLA、3-4 重量%的 LLA。但是, 如下所述, 预期大于 1 重量%或大于 2 重量%的 LLA 含量将导致支架不能维持有效治疗病变血管段的足够的径向强度和机械强度。

[0048] LLA 单体可以以粉末或特定颗粒的形式分散在支架体的整体或部分中。这种颗粒的大小可以是小于 100nm、100nm 至 200nm 之间、或大于 200nm, 此处大小可以是指直径或某些其他特征长度。或者, LLA 单体可以在分子水平上与 PLLA 混合或溶解。

[0049] 已经从具有 L- 丙交酯单体的 PLLA 支架的体外和体内降解研究中观察到 (在以下讨论), LLA 在支架的降解速率中提供了剧烈的未预料的提高, 特别是大于约 1 重量%。具有大于约 1 重量%的 LLA 单体成分的支架很快损失机械强度, 损失机械完整性, 并腐蚀掉。此外, 低浓度 LLA 很有利, 因为聚合物中的分散单体对于聚合物的机械性质无或有最小的影响。

[0050] 此外, 重要的是 LLA 单体均匀或基本上均匀地分散在支架的整个 PLLA 中, 以提供在整个支架体中的均匀的降解行为。已经观察到对于这种低浓度的 LLA 单体来说, 分布的均匀性高度依赖于 LLA 的混合或分散方式。因此, 另一些实施方案包括在 PLLA 支架材料中混合 LLA 的方法。

[0051] 可以利用降解行为的体外和体内研究来评估 LLA 浓度对 PLLA 支架的降解行为的影响。此外, 可以利用理论模型评估该影响。

[0052] 脂肪族聚酯的水解降解模型的形式为 $M_n(t) = M_n(0) \exp(-Kt)$, 其中 $M_n(t)$ 是在时间 t 时的数均分子量, $M_n(0)$ 是 $t = 0$ 时的数均分子量, K 是水解降解速率常数。Pitt, C.G., J. of Applied Polymer Science 26, 3779-3787 (1981); Pitt, C.G., Biomaterials 2, 215-220 (1981); Weir, N.A., Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: J. of Engineering in Medicine 218, 307-319 (2004); Weir, N.A., Part H: J. of Engineering in Medicine 218, 321-330 (2004)。模型内在的假设合理地提供: 未发生质量损失, 因为质量损失可能影响样品中水和羧基端基的浓度。该方程式也可以写成: $\ln[M_n(t)/M_n(0)] = -Kt$ 。因此, 通过在对数线性图上描绘 $M_n(t)/M_n(0)$ 对 t 的数据, 可以从连接点的斜率推断水解降解速率。

[0053] 已经产生了具有不同 LLA 单体浓度的 PLLA 支架的体外和体内降解数据, 以研究其对 PLLA 支架的降解行为的影响。利用动物模型得到了体内数据。已经监测的参数和行为包括 M_n 、径向强度、支架支柱中的破裂或断裂的出现 (结构 / 机械完整性) 和降解时间。在全部研究中, 支架如上述进行处理。支架的参数在下表 1 示出。支架包含在骨架上的由聚 (DL- 丙交酯) 和依维莫司构成的涂层。

[0054] 表 1 降解研究中总结的支架参数

[0055]

明细	值
骨干聚合物 (PLLA)	
Mw	180,000–200,000
Mn	90,000–100,000
支架质量 (18mm 长)	9.0mg
质量 / 单位长度	0.5mg/mm
结晶度	45% (通过 DSC 测量)
支柱横截面	150 微米 × 150 微米
涂层厚度	3 微米
涂层质量	308 μ g (1 : 1 聚合物 : 依维莫司)

[0056]

涂层聚合物	
Mw	66,000
Mn	39,000
吹塑 :	
径向扩展百分比	400%
轴向拉伸百分比	20%
激光加工	120fs 激光

[0057] 在 37°C 的磷酸盐缓冲盐水 (PBS 缓冲液) 中进行体外研究。支架的 Mn 通过 GPC 利用聚苯乙烯标准品测量。体内研究的动物模型为 Yucatan 小型猪。

[0058] 在体外研究中, 依赖于时间的 Mn 以 $\ln[Mn(t)/Mn(0)]$ 对时间的形式绘图, 以评估模型的预期水解降解能力。之后利用模型评估 LLA 对 PLLA 的降解的影响。

[0059] 在体外研究中, 还测量了具有不同 LLA 单体浓度的 PLLA 支架的作为时间函数的 Mn。在这些研究中, 以本文所述方式将 LLA 单体加入到 PLLA 树脂中。图 2 示出了这样一套 4 组支架的 $\ln[Mn(t)/Mn(0)]$ 对时间的图: PLLA 中标称 (0.05 重量%的 LLA)、0.2 重量%的 LLA、0.55 重量%的 LLA、1 重量%的 LLA 和 3.3 重量%的 LLA 单体。

[0060] 将各个浓度的数据用直线拟合, 其斜率提供了降解模型的速率常数 K。各浓度的 LLA 单体速率常数 K 归纳在表 2 和图 3 中。

[0061] 表 2 体外数据的降解模型的速率常数 K

[0062]	支架组: 重量% LLA	$k (\times 10^3) (\text{天}^{-1})$	R2
	标称	1.9	0.962
	0.2	3.0	0.972
	0.55	7.2	0.969
	1	13.4	0.960
	3.3	48.8	0.989

[0063] 给出了每一组数据的决定系数 R2, 以评估线性降解模型的可预测性。R2 越接近 1, 模型的预测能力越可靠。表 2 中的数据表明 LLA 单体含量对支架的降解具有未预料的巨大影响。例如, 当 LLA 浓度由 0 附近提高至 0.55 重量%时, K 提高了近 3 倍, 由 0 附近提高至 1 重量%时, 速率常数提高近 6 倍。随着 LLA 浓度的提高, 分子量随时间变化的差异也很剧烈。表 3 示出了基于 1 重量%的 PLLA 的第二组数据的模型预测的 Mn 降低百分比和在时间点的 Mn。

[0064] 表 3 具有 1 重量%的 PLLA 的 PLLA 的随时间的分子量变化

[0065]

天	Mn 降低	Mn
20	23%	77k
40	41%	59k
60	55%	45k
80	65%	35k
120	80%	20k

[0066] 如上所示, 机械完整性的损失开始于重量损失之前。此外, 径向强度损失在机械完整性损失之前或同时发生。在约 17,000 的缠结分子量下, 聚合物不再具有机械性质并且在所施加的负载下破碎。支架正好在缠结分子量之前丧失机械完整性。

[0067] 如上所标明的, 预期体外质量损失的开始是体内降解的上限, 即, 体内质量损失开始得更早。另外, 体内的机械完整性的损失和径向强度的损失的开始也可能比体外早。表 4 示出了不具有 LLA 单体的 PLLA 支架的体内和体外质量损失数据。

[0068] 表 4 不具有 LLA 单体的 PLLA 支架的体内与体外质量损失的比较

[0069]

时间 (月)	体外 质量损失	体内 质量损失
9	0%	20%
12	0%	30%
18	-	35%
21	9%	-

[0070] 对于冠状和外周应用,认为植入后机械完整性应当至少在 2 至 4 个月保持完整而不严重破裂(例如,支柱的破坏),以允许将支架合并进血管壁。此外,认为径向强度应当保持至少约一个月,以防止反向重塑。预期径向强度的损失早于机械完整性,并且预期机械完整性的开始损失早于质量损失。机械完整性的开始损失的前序 (prelude) 对应于支架中破裂的形成。因此,基于该体外数据,支架的 LLA 浓度应当少于 1 重量%,以在冠状和外周应用的期望时间维持径向强度和机械完整性。

[0071] 在另一组体外研究中,研究了在 PLLA 中具有接近 0 重量%、0.2 重量%、0.55 重量%、1 重量%和约 3 重量% LLA 的支架组,并且追踪了多于 4 个月。在这些研究中,追踪了径向强度和支架完整性。表 5 归纳了在对不同组进行径向强度测试后观察到的径向强度和机械完整性的变化。如表 5 所示,对于接近 0 重量%、0.2 重量%和 0.55 重量%的 LLA,径向强度保持多至超过 4 个月,在多至超过 4 个月中未观察到破裂。对于 1 重量%的 LLA,径向强度表现为在约 11/2 个月至约 3 个月持续降低。径向强度的降低可能在体外很快发生。此外,在仅 42 天的显著破裂表明径向强度和机械完整性的较早损失。这些结果表明具有多于 1 重量%的 LLA 的支架可能不是冠状或外周应用的好的候选者。具有约 3 重量%的 LLA 的支架中径向强度的降低和显著破裂表明具有该浓度的 PLLA 支架完全不合适。

[0072] 表 5 具有不同 LLA 单体浓度的 PLLA 支架的径向强度和机械完整性

[0073]

LLA 浓度 (重量%)	径向强度	机械完整性
0.05	维持多至超过4个月 (126 天)	在多至 4 个月中无破裂 (126 天)
0.2	维持多至超过4个月 (126 天)	在多至 4 个月中无破裂 (126 天)
0.55	维持多至超过4个月 (126 天)	在多至 4 个月中无破裂 (126 天)
1.0	在~1 ½ 个月至约 3 个月持续降低	在 42 天观察到支架破裂的片段
~3	在约 2 星期开始持续降低	在 14 天观察到支架破裂的片段

[0074] 植入后,得到了具有0重量%、0.1重量%、0.4重量%的LLA、约0.6重量%的LLA、1重量%的LLA和3.8重量%的LLA的支架组的多至28天的临床体内(动物)结果。对于具有0.4重量%LLA和约0.6%的支架,在植入后28天未观察到破裂。对于具有1重量%的LLA的支架,在植入后28天观察到破裂。对于具有3.8重量%的LLA的支架,仅在7天就有显著的破裂,并且支架在28天后破裂成碎片。

[0075] 本发明人观察到,通过将所需量的LLA机械共混入PLLA中,以形成旨在具有0.05-0.5重量%的LLA的PLLA管,其不能形成LLA共混均匀的管。观察到以这种方式由管形成的支架之间的LLA浓度具有大的变化。

[0076] 在一些实施方案中,可以通过使用溶剂共混将LLA与PLLA混合。溶剂共混可以包含制造具有比目标浓度大的LLA浓度的PLLA和LLA混合物的母料。母料通过将LLA和PLLA溶解在溶剂如氯仿中制造。将氯仿蒸发以形成作为PLLA和LLA的均匀混合物的母料。之后通过熔融处理(例如在挤出机中)使母料与足量的PLLA混合,获得目标LLA浓度。该方法通过以下实例描述:

[0077] 步骤1:将2g LLA单体和8g PLLA溶解在400ml 氯仿中。

[0078] 步骤2:将氯仿蒸发以形成具有25重量%的LLA的PLLA和LLA的均匀混合物。

[0079] 步骤3:在挤出机中将25重量%的LLA混合物与390g PLLA共混,以获得PLLA中0.5重量%的LLA。

[0080] 在另一些实施方案中,可以使用喷涂将LLA与PLLA混合。喷涂可包括制备LLA在PLLA中的均匀混合物,其包括将LLA溶解在溶剂如甲醇中以形成溶液,并将所述溶液喷在PLLA丸粒上。除去溶剂,留下沉积在PLLA丸粒上的LLA。对PLLA丸粒进行熔融处理(例如,在挤出机中),以形成具有PLLA中LLA目标浓度的管。所述方法通过以下实例描述:

[0081] 步骤1:将5g LLA溶解在100ml 无水氨基醇中,以形成溶液。

[0082] 步骤 2:将溶液喷涂在 1kg 的 PLLA 丸粒上并且搅拌。

[0083] 步骤 3:将丸粒放置在真空烘箱中,以除去溶剂。

[0084] 步骤 4:将丸粒放置在挤出机中,并且形成具有 0.5 重量%的 LLA 的管。

[0085] 在低浓度 LLA(例如,低于 1 重量%),熔融共混可能导致 LLA 单体和 PLLA 聚合物的不均匀混合。尤其是,从 PLLA 中发生 LLA 的相分离,并且已经被被发明人所观察到。相分离很可能是由于 LLA 单体和 PLLA 之间大的密度变化所致。不均匀分布可能导致由 PLLA 制造的终产品的降解速率的变化。

[0086] 为了克服这些,制造用于制备支架或其他医疗装置的具有均匀 LLA 单体含量的 PLLA 材料的另一些实施方案包括,在 PLLA 合成中控制聚合条件,控制后处理条件,或同时包括二者。这些实施方案可以提供用于加工成支架的 PLLA 丸粒,其在低浓度和高浓度(即,0.01 重量%至 5 重量%)LLA 二者时具有均匀的 LLA 单体分布。

[0087] 在传统的医疗级别的 PLLA 聚合物原料合成中,其基本目标或需要是得到具有非常低 LLA 单体含量的高纯度 PLLA 树脂。进行具有该目标的聚合过程,以使终产物中的 LLA 单体含量尽可能小,因为一般认为对于一些应用,大量单体可能在体内造成刺激。此外,任何杂质都可能使取决于应用的下游处理变复杂,这是一般常识。聚合温度和反应时间是聚合过程的两个变量,其显著影响 LLA 向 PLLA 的转化,因此影响 PLLA 产物中的 LLA 含量。

[0088] PLLA 合成的一个实例是在体相(bulk phase)中利用辛酸亚锡(2-乙基己酸锡(II))作为催化剂的 L-丙交酯的开环聚合。Hyon 等(S.Hyon 等, Biomaterials 16(1997)1503-1508)介绍了在 120℃至 220℃的温度范围进行聚合的作为时间函数的 PLLA 的单体转化。图 4(Hyon 等的图 4)示出了在不同温度下(催化剂=0.05 重量%)的 L-丙交酯本体聚合的单体转化对反应时间的依赖性。图表明在所有温度下,在聚合的最初阶段 LLA 单体向所得 PLLA 的转化率随时间而提高。在该最初阶段,产生聚合物的转化表现为几乎线性的增长,至多约 80%的单体转化率。在稍后阶段(或较长反应时间)单体转化率逐渐降低,其在较高温度(即,高于 180℃)变得更加显著。

[0089] 为了满足低 LLA 单体含量的需要,按照传统在相对低的温度(低于 180℃,优选 140-160℃)下以较短的反应时间(少于 16 小时)进行聚合反应。较低温度和短反应时间降低或防止再生单体的解聚反应。有时候在稍后的聚合阶段降低反应温度,以消除任何解聚反应。

[0090] 一般而言, PLLA 的聚合温度为 120-180℃,优选 140-160℃。产物的分子量也受温度和反应时间的影响,但是也受单体/引发剂的比率的控制。通常引发剂为醇,如十二烷醇或己醇。为了获得平均分子量为 200 至 600kg/mole 的 PLLA 产物,可以使用摩尔比率为 1500:1 至 4000:1(摩尔)的单体/引发剂。此外,使用重量比率为 1000:1 至 2000:1(重量)的单体/引发剂。聚合之后,将终产物切成非常小的丸粒,例如,丸粒可以为约 0.1g。

[0091] 此外,通过对聚合物进行从所合成的聚合物中提取单体的后处理降低残余单体含量。有数种使用的单体提取后处理方法,例如溶剂提取、超临界 CO₂提取、真空/高温提取。在溶剂提取中,将聚合物浸泡在单体的溶剂(其对于聚合物来说是非溶剂)中。在 CO₂提取中,将聚合物暴露至超临界二氧化碳中,其从材料中提取 LLA 单体。在真空/高温提取中,在非常低的压力(低于 0.1 大气压)下将 PLLA 样品暴露至 140-160℃的温度。在这些处

理中,每一个都有若干影响单体提取度的处理变量。但是,最主要的变量是暴露于处理的时间。暴露时间越长,单体去除越高。

[0092] 从 PLLA 中提取 LLA 的提取剂包括甲醇、乙醇等,它们是 LLA 的溶剂但对于 PLLA 是不良溶剂或非溶剂。提取的量是在溶剂中的浸泡时间的函数。不同浸泡时间导致具有不同单体含量的终产物。浸泡时间越长,单体的去除越高,所得产物中单体的含量越低。因为丸粒尺寸很小,提取导致丸粒中单体的含量均匀。例如,对于 5 重量%的起始 LLA 单体浓度,得到在溶剂如甲醇中低于 0.1%的目标单体浓度所需的暴露时间可以至少为 24 小时。

[0093] 因此,传统上进行聚合,以获得具有尽可能低单体含量的产物。此外,使用传统单体提取以从聚合物中去除所有单体或实际尽可能多的单体。

[0094] 在所披露的多个方面,单独或与后处理提取结合地进行聚合以有意地获得 LLA 单体含量比传统期望高的 PLLA 聚合物材料,其目的是提供或控制由所述 PLLA 材料制成的支架的降解速率。此外,可以单独或与聚合作用结合地应用单体后处理提取,以提供具有该单体含量的 PLLA 产物。在一些实施方案中,由于聚合作用、后处理或二者共同导致的目标 LLA 单体浓度为 0.01 重量%至 2 重量%、0.05 重量%至 5 重量%、0.05 重量%至 2 重量%、0.05 重量%至 1 重量%、或 0.5 重量%至 2 重量%。

[0095] 在另一些实施方案中,目标 LLA 单体浓度为低于 2 重量%、低于 1 重量%、低于 0.9 重量%、低于 0.7 重量%、低于 0.5 重量%、低于 0.4 重量%、低于 0.3 重量%、低于 0.2 重量%或低于 0.1 重量%的 LLA 单体。在另一些实施方案中,目标 LLA 单体浓度为 0 至 1 重量% LLA、1-2 重量% LLA 或 2-3 重量% LLA。

[0096] 在本发明的一些实施方案中,通过控制后处理来控制 PLLA 产物的 LLA 的目标浓度。尤其是,通过处理如溶剂提取、超临界 CO₂提取、或真空 / 高温提取中的 PLLA 丸粒的暴露时间控制 LLA 单体含量。对于溶剂提取,暴露时间对应于 PLLA 丸粒浸泡在提取溶剂中的时间。对于超临界 CO₂提取,暴露时间对应于在提取条件下 PLLA 丸粒暴露于超临界 CO₂的时间。对于真空 / 高温提取,暴露时间对应于 PLLA 丸粒暴露于真空 / 高温提取条件的条件的时间。

[0097] 在这些实施方案中,获得具有相对高的 LLA 单体含量的 PLLA 聚合物材料。LLA 含量可以是例如大于 3 重量%、大于 4 重量%或大于 5 重量%的 LLA。将 PLLA 暴露于提取条件,经过 LLA 从 PLLA 中被提取的目标暴露时间,然后终止提取。终止提取可以相当于从溶剂或提取室中除去 PLLA 或将提取室的条件改变成不能提取 LLA 的条件。在另一些实施方案中,可以在达到目标 LLA 含量之前就终止提取的方式进行提取,然后再暴露一段或更多段额外时间,直到达到目标 LLA 含量。

[0098] 在提取完成之后,因为暴露的 LLA 提取,PLLA 具有目标 LLA 含量。目标暴露时间是导致 PLLA 聚合物材料中目标 LLA 单体含量(其范围在以上给出)的暴露时间。可以通过将多个 PLLA 样品暴露于不同的暴露时间来确定目标暴露时间。例如,可以选择样品的起始暴露时间,然后可以将另外的样品暴露至渐渐更长的暴露时间,直至达到提供目标 LLA 单体含量的暴露时间。

[0099] 在另一些实施方案中,通过将控制聚合作用与控制单体后处理提取条件结合来获得具有目标 LLA 含量的 PLLA 材料。在这些实施方案中,通过控制聚合作用条件,首先制备具有相对高单体含量的 PLLA 聚合物材料。PLLA 聚合物材料是指 PLLA 聚合物、LLA 单体和任何其他杂质或残余物。

[0100] 通过反应时间和温度的不同组合,可以由聚合作用实现具有这些 LLA 单体含量的 PLLA 聚合物材料的制造。可以制造 LLA 单体含量例如大于 3 重量%、大于 4 重量%或大于 5 重量%的 PLLA 聚合物材料。在一个实施方案中,利用相对低的反应温度和短的反应时间可以实现相对高的 LLA 单体含量。在另一个实施方案中,利用高的反应温度和相对长的反应时间可以实现相对高的 LLA 单体含量。在第三实施方案中,可以通过两个步骤实现相对高的 LLA 单体含量。在第一个阶段中利用相对低的反应温度和足够长的反应时间实现高的 LLA 消耗,然后在后面的聚合作用阶段充分提高反应温度并且延长反应时间,以获得期望的 LLA 单体含量。例如,在第一阶段反应温度可以低于 160℃,同时反应时间低于 20 小时。第一阶段末的 LLA 单体含量可以是低于 1%、低于 0.5%或低于 0.1%。在第一阶段之后进行第二阶段,其温度高于 180℃或为 180-220℃,反应时间多于 4 小时。PLLA 聚合物材料在第二阶段末的 LLA 单体含量可以高于 4 重量%、高于 5 重量%、5-7 重量%、7-10 重量%或高于 10 重量%。

[0101] 之后可以将第二阶段末具有相对高单体含量的 PLLA 聚合物材料进行后处理提取,以将 LLA 含量降低至目标 LLA 单体含量。可以通过提取将 LLA 单体浓度降低至任何公开的目标 LLA 含量范围的值、或 100ppm 至 5 重量%之间的任何值。

[0102] 在另一些实施方案中,可以通过包括 2 个阶段的聚合方案制造具有目标 LLA 含量的 PLLA 聚合物材料。在第一阶段,具有相对高转化的聚合导致具有相对低 LLA 单体含量的 PLLA 材料。相对低的 LLA 单体含量可以低于所公开的目标 LLA 单体含量范围或在该范围内。在第二阶段,提高反应温度,以引起解聚反应,其将 LLA 单体含量提高至目标 LLA 单体含量。

[0103] 例如,第一阶段聚合作用的转化率可以高于 98%、99%或 99.5%。在第一阶段末的 LLA 单体含量可以低于 2%、1%或 0.5%。在第二阶段,解聚反应造成 LLA 单体含量提高至目标 LLA 单体含量的公开范围内的任何范围或任何值。

[0104] 之后,可以将从解聚反应阶段所得到的 PLLA 材料用于制造支架,而无降低 LLA 单体含量的任何后处理提取过程。任选地,可以在 PLLA 上进行后处理提取,以进一步使 LLA 单体含量降低至较低的目标 LLA 单体含量。

[0105] 在第一阶段,利用温度和反应时间的多个组合,可以实现得到转化率高的聚合作用。可以在 120-160℃、125-150℃或 140-150℃的温度下进行聚合作用。足够的反应时间,以实现期望的高转化率,例如,反应时间可以高于 10 小时、15 小时、20 小时或高于 20 小时。反应时间的范围可以对应于任何上述温度反应范围。第二阶段的反应温度可以高于 180℃、180-200℃或高于 200℃。足够的反应时间,以将 LLA 单体含量提高至目标 LLA 单体含量。例如,反应时间可以低于 6 小时、低于 1 小时、1-2 小时、2-3 小时、3-4 小时或 4-6 小时。

[0106] 在另一些实施方案中,可以通过在导致 PLLA 材料具有目标 LLA 含量的所选择的反应温度下进行所选择的一段反应时间的聚合反应实现具有目标 LLA 含量的 PLLA 材料。在该实施方案中,聚合反应提供 PLLA 材料,而无进一步的 LLA 单体后处理提取。任选地,可以在 PLLA 上进行后处理提取,以进一步使 LLA 单体含量降低至较低的目标 LLA 单体含量。实施方案包括 120-180℃之间的任何温度和 1 小时至 100 小时之间的任何反应时间,以及这些温度和反应时间的任何组合,其提供具有所公开的目标 LLA 单体含量的这些范围内的任何范围和值的 PLLA 聚合物材料。

[0107] 可以以至少两种方式来确定提供目标 LLA 单体含量的反应温度和反应时间。一种方式是固定反应温度进行不同反应时间的聚合反应,以确定在选择反应温度提供目标 LLA 单体含量的反应时间。例如,目标 LLA 单体含量可以是 0.5%重量%,所选择的反应温度可以是 140℃。然后可以进行聚合反应至少 6 小时至 30 小时的反应时间。所选择的反应时间对应于提供 0.5 重量%的目标 LLA 单体含量的反应时间。

[0108] 确定提供目标 LLA 单体含量的所选反应温度和反应时间的另一种方式是固定反应时间在不同的反应温度下进行聚合反应,以确定在所选择的反应时间提供目标 LLA 单体含量的反应温度。例如,目标 LLA 单体含量可以是 0.5 重量%,所选择的反应时间可以是约 20 小时。然后可以在至少 120℃至 170℃的反应温度下进行聚合反应。所选择的聚合温度为对应于提供 0.5 重量%目标 LLA 单体含量的反应温度。如果反应时间太短,可能不能提供目标 LLA 单体含量(见图 4)。此外,由于解聚反应,在较高温度具有 LLA 含量的下限(见图 4)。

[0109] 尽管示出并描述了本发明的具体实施方案,但是不脱离本发明的较宽方面做出的变化和修改对本领域技术人员是显而易见的。因此只要落在本发明的真实精神和范围内,所附权利要求在其范围内包括所有这些变化和修改。

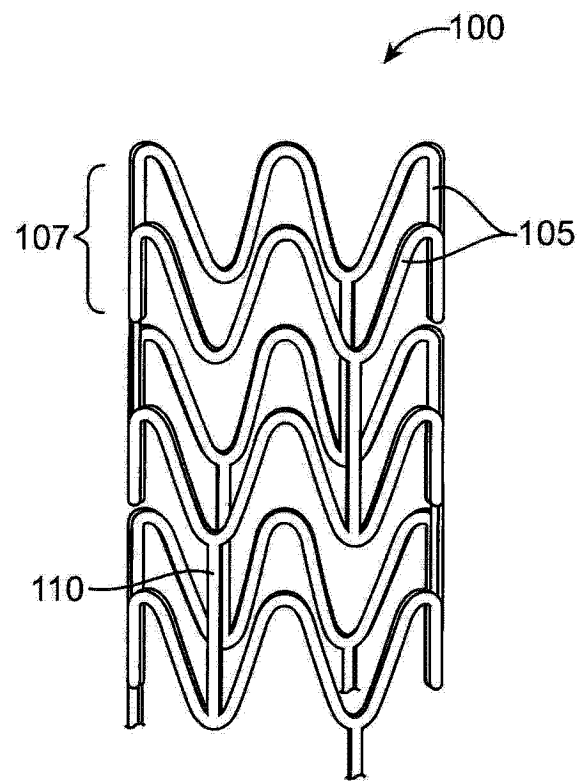


图 1

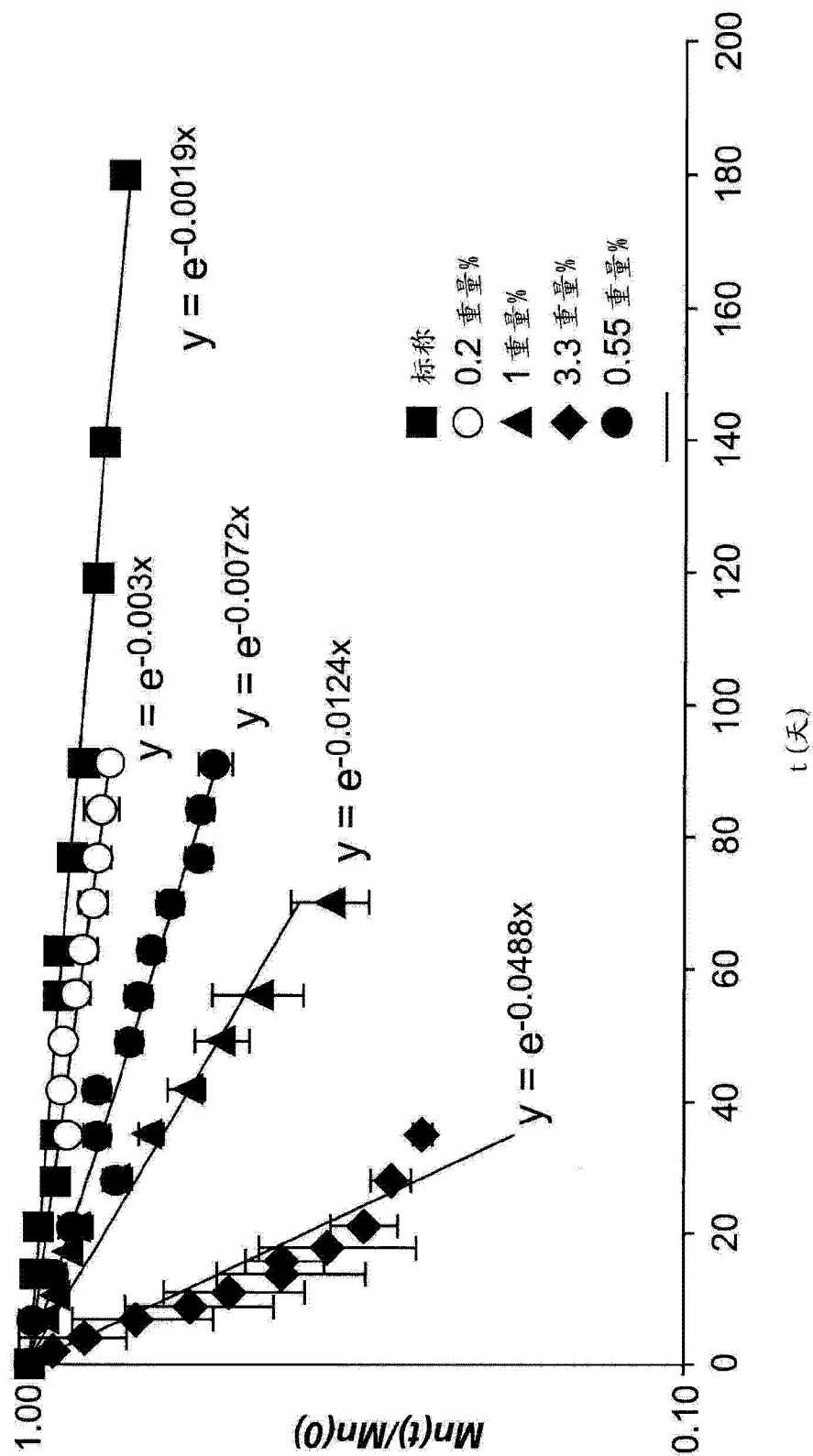


图 2

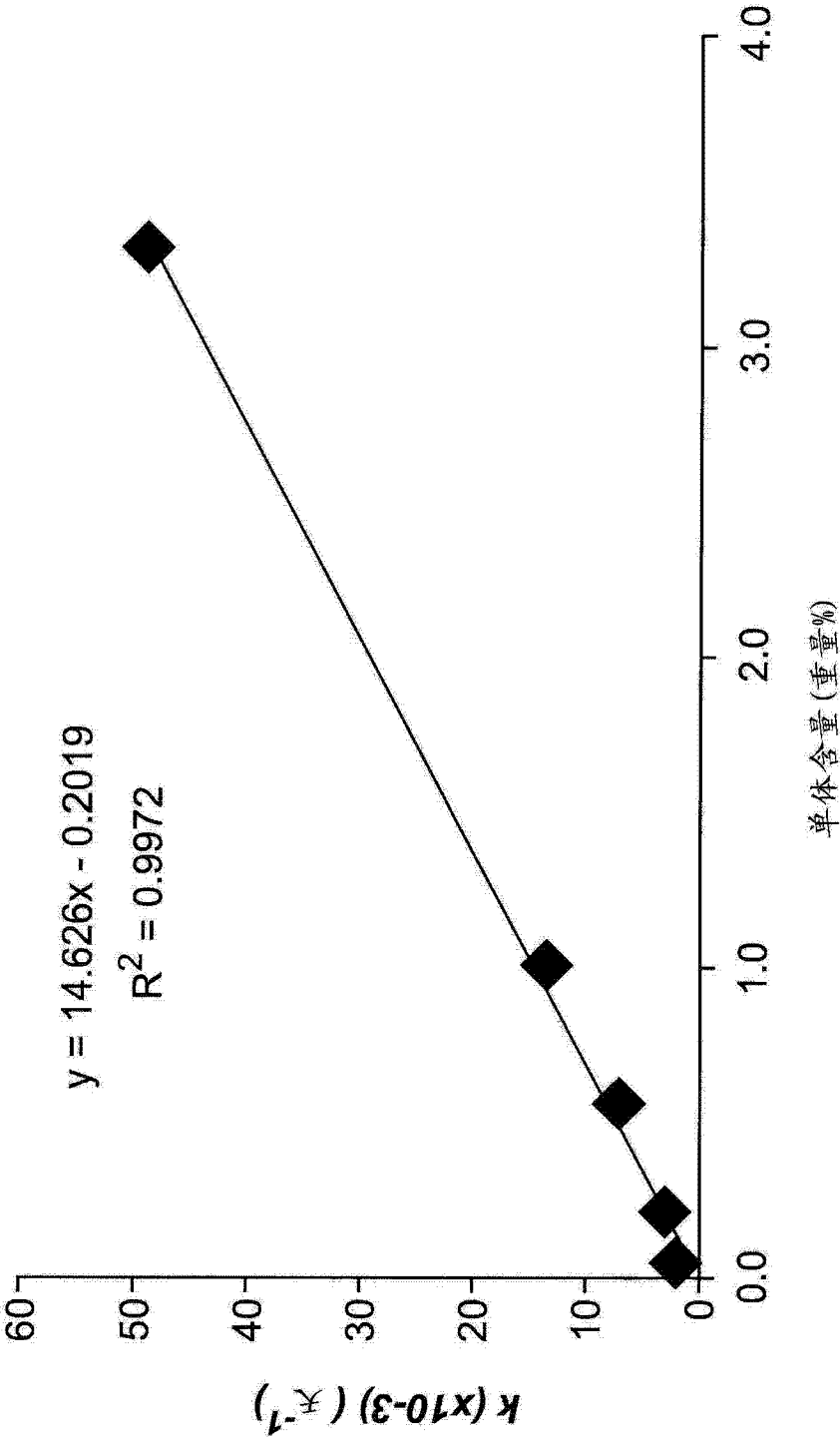


图 3

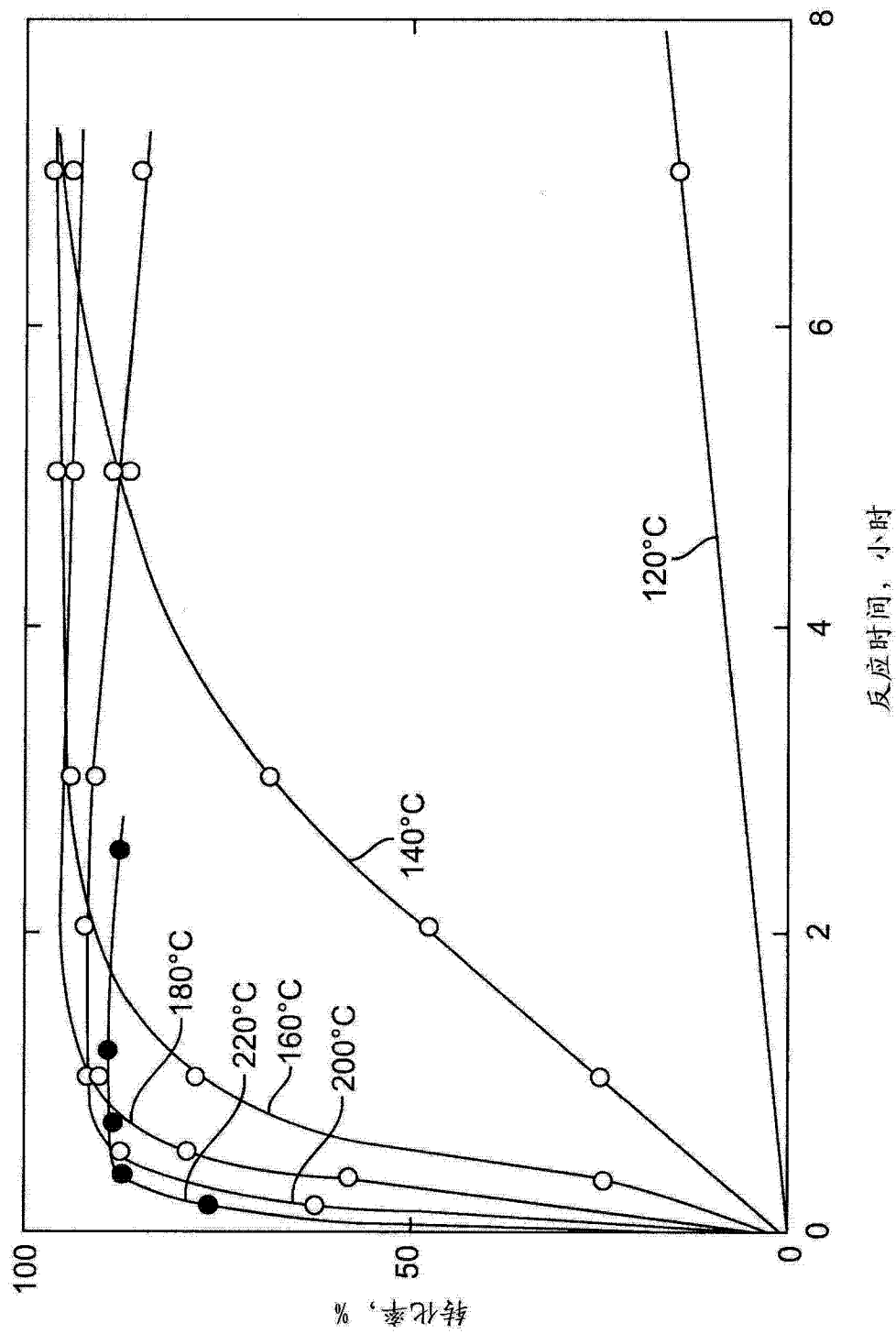


图 4