



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101443055 B

(45) 授权公告日 2013.05.08

(21) 申请号 200680051892.1

A61L 31/06(2006.01)

(22) 申请日 2006.11.27

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

102005056532.8 2005.11.28 DE

US 5716410 A, 1998.02.10, 权利要求 1-18.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.07.28

WO 2004/032799 A, 2004.04.22, 权利要求  
1-105.

DE 10357744 A1, 2005.01.05, 权利要求  
1-14.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2006/004247 2006.11.27

CN 1805718 A, 2006.07.19, 权利要求 1-15.

审查员 赵洁

(87) PCT申请的公布数据

W02007/132294 EN 2007.11.22

(73) 专利权人 盖斯特哈赫特 GKSS 研发有限公司

地址 德国盖斯特哈赫特

(72) 发明人 法伊特·奥托

阿里·阿卜杜拉·塔里克·哈桑

达格玛·博尔特斯多夫

(74) 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理

有限公司 11225

代理人 朱梅 师杨

(51) Int. Cl.

A61L 31/14(2006.01)

A61F 2/95(2013.01)

A61L 31/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书11页

(54) 发明名称

管状组织支持器的移除方法

(57) 摘要

本发明提供了一种在加热至低于转变温度  $T_{trans}$  的温度直到发生软化后，从人或者动物的中空器官中移除管状组织支持器（支架）的方法。

1. 一种管状组织支持器，其用于从人或动物的中空器官中移除管状组织支持器的方法，其中所述管状组织支持器由形状记忆聚合物组成，所述形状记忆聚合物具有物理或共价交联点和至少一个转化链段，所述物理或共价交联点决定所述组织支持器的永久形状，所述至少一个转化链段具有能够在转变温度  $T_{trans}$  引发形状记忆效应的转变温度  $T_{trans}$ ，其中所述至少一个转化链段的转变温度  $T_{trans}$  高于人或动物的体温且最高至 60°C，所述聚合物进一步具有在软化点的弹性模量为小于 200MPa 的软化点，其中所述软化点低于所述至少一个转化链段的转变温度  $T_{trans}$  0.5°C 至 10°C。

2. 根据权利要求 1 所述的管状组织支持器，其中，至少一个转化链段的转变温度  $T_{trans}$  高于体温且最高至 50°C。

3. 根据权利要求 1 所述的管状组织支持器，其中，所述的组织支持器由聚合物网络、共混物或者互穿网络组成。

4. 根据权利要求 1 所述的管状组织支持器，其中，所述的组织支持器由热塑性塑料或者混合互穿网络组成。

5. 根据权利要求 1 所述的管状组织支持器，其中，所述的组织支持器由选自聚氨酯、聚醚、聚酯、聚碳酸酯或者聚酰胺系列中的复合材料组成。

## 管状组织支持器的移除方法

[0001] 相关申请的参照

[0002] 本申请根据 35U.S.C § 119 条款要求了于 2005 年 11 月 28 日提交的德国申请 10 2005 056 532.8 号的优先权,在此特别并入该申请的全部内容作为参考。

[0003] 发明背景

### 技术领域

[0004] 本发明涉及将管状组织支持器(支架)从人和 / 或动物的中空器官中移除的方法。

### 背景技术

[0005] 支架(医学技术)是一种为了向外放射状地支撑器官壁而引入中空器官(例如,静脉或者动脉、胆管、气管或者食道)的移植植物。支架的应用实例为在冠状血管中用于在PTCA(经皮冠状动脉腔内成形术)之后预防再狭窄。

[0006] 支架是由金属或者聚合物组成的管状小网络结构,其通常用于血管成形术,其加宽了血管狭窄。在癌症治疗中,支架在其伸展后,用于防止呼吸道、胆管或者食道中由恶性肿瘤引起的狭窄闭合。

[0007] 支架通常是由一类线网(线盘设计)或管组成的圆柱状产品,其可以是穿孔的或未穿孔的(开槽管设计)。常规使用的支架的长度为 1 ~ 12cm,其直径为 1 ~ 12mm。

[0008] 支架符合多种要求。首先,支持器必须对需要支持的中空器官施加大的径向力。其次,支持器必须能够被径向压缩以使其易于引入中空器官而不会同时伤害血管壁或者周围组织。

[0009] 为了符合上述要求,以压缩形式使用支架且其不伸展直到达到恰当的位置。在压缩状态,直径明显小于伸展状态。原则上,这种操作也能用于支架的微创移除术。但是,此处一个可能的问题是,通常使用的金属材料不总是能够完全均匀的伸展和再压缩,并且存在损害相邻组织的最终潜在风险。

[0010] 两种不同技术用于微创支架用途:(1)球扩式支架(由气囊、导管、支架组成的系统)和(2)自膨胀支架(由引导套(防护套)、导管、支架组成的系统)。

[0011] 自膨胀支架通常由形状记忆材料(SM 材料)组成。形状记忆材料是根据外界刺激的影响而改变其外部形状的材料。例如,当升高温度超过所谓转化温度( $T_{trans}$ )时,该材料能够控制其形状的变化。形状记忆效应用于支架的直径的“自发”扩展,并且将支架固定在使用位置。

[0012] 形状记忆效应不是任何材料的特性。更确切地,其是结构和形态与加工 / 处理技术结合的直接结果。

[0013] 在形状记忆材料中,存在永久和临时形状之间的差异。通过使用常规加工方法(例如,挤出),材料首先转化为其永久形状。然后材料转化、再成形并固定成为所需的临时形状。这一过程也被称为处理。其或者由样品的加热、再成形和冷却步骤组成,或者另外由

在相对低的温度下的成形组成。永久形状已经被记忆,而实际上存在临时形状。将材料加热至高于用于改变形态的转变温度(转化温度)的温度而引起形状记忆效应,并且因此引起记忆的永久形状的恢复。

[0014] 例如,在综述性论文“形状记忆合金”(Scientific American, vol. 281, 74–82 (1979) 和 Angew. Chem., 114, 2138–2162 (2002)) 中,描述了通过施加外部刺激而控制材料形状的改变的形状记忆效应。

[0015] 所使用的金属 SM 材料的实例是镍钛金属互化物(由镍和钛组成的等原子比(equiatomic) 合金)(J. Appl. Phys., 34, 1475 (1963))。但是,当镍变态反应存在时,不能使用镍钛金属互化物。而且材料非常昂贵且该材料只有采用复合法才是可处理的。这一处理过程需要相当高的温度,并且因此不可能在体内进行处理。因此这种 SM 材料在体外进行处理(即,转化为其临时形状)。在植入后,引发形状记忆效应并且使支架伸展,即恢复其永久形状。而后,通过再利用形状记忆效应移除支架是不可能的。金属支架的其它时常发生的问题是发生再狭窄,这不仅发生在于脉管区(vascular sector)。

[0016] 相反,由 SM 材料组成的其它金属支架,例如美国专利 5,197,978 号所描述的内容,也采用了形状记忆效应用于移除支架。但是,这些金属材料的制备非常复杂并且不是总能确保组织相容性。由于支架机械性能配合较差,会发生炎症和疼痛。

[0017] 美国专利 5,716,410 号所描述的临时支架是由聚合的形状记忆材料(SMP) 组成的螺旋。所述 SMP 材料包括嵌入的加热丝。所述加热丝通过导管柄连接至电控制元件,柄的末端采取推入螺旋的一个末端的中空管的形式。如果植入的支架为其伸展状态,加热临时形状超过转化温度  $T_{trans}$ ,螺旋的直径减小。目的在于使支架容易移除。螺旋结构的缺点在于,径向力太小以致不能使管形腔伸展。螺旋的径向力仅分布在与组织接触的非常小的区域;存在超负荷的局部机械压力的危险,并且的确在一些情况下存在进入组织的切口。而且,因为首先导管柄必须被推入螺旋的一个末端,所以难以使导管柄(加热元件) 绑牢植入的螺旋的加热丝。

[0018] 美国专利 5,964,744 号描述了由聚合的形状记忆材料组成的用于泌尿生殖管区或胃肠道的例如管(tube) 和导管(catheter) 的植入物,所述聚合的形状记忆材料包含亲水聚合物。在水介质中,材料吸收湿气并因此软化和改变了其形状。该材料也能通过加热软化。在输尿管支架的情况下,为了在使用位置(例如,肾和膀胱) 上使支架的直端弯曲而利用该效应。结果是在使用位置上固定输尿管的支架,以便在组织蠕动的过程中不会使支架滑动。

[0019] WO 02141929 以胆管支架为例描述了也适于形状记忆的管状脉管植入物。所述材料为具有生物稳定性的基于脂肪族、聚碳酸酯的热塑性聚氨酯。

[0020] 由 DE 10357747 和 DE 10357744 已知的形状记忆聚合物支架由于其生物可降解性而不需要从身体上移除。用于支架的材料在此被描述为仅当其被加热超过聚合物的转化温度  $T_{trans}$  时是弹性的。

[0021] DE 10357743 和 DE 10357742 描述了临时形状记忆聚合物支架,该临时形状记忆聚合物支架被加热超过聚合物的转变温度  $T_{trans}$  而将其形状改变为其移动前的较小形式。

[0022] 美国专利 6,245,103 号描述了由编织细丝组成的生物可吸收的、自膨胀支架。这里,该支架通过外部径向力的施加而被压缩。该支架安装在导管上并且通过外部护套在加

压、压缩条件下夹持。当从这一设置中移除支架时,由于弹性材料的回弹其直径自发地扩展。这一变化不是通过外部刺激(例如,温度升高)引发的形状记忆效应。

[0023] 正如以上所指出的,伸展的支架的移除是困难的。当支架必须从管形腔中取出时,由于支架太大且具有锐利的边缘,存在周围组织在这一过程中将因擦伤而受到伤害的危险。因此,当依次移除支架时,形状记忆效应也被再次用于减小支架的直径。由具有形状记忆性能的金属组成的可移除支架的实例是已知的(参见例如,美国专利6,413,273号、美国专利6,348,067号、美国专利5,037,427号和美国专利5,197,978)。

## 发明内容

[0024] 当支架从中空器官中移除时,合意的是基本上保持支架的直径。在此的目的是也应该可以利用无形状记忆性能或者仅具有较弱的形状记忆性能的聚合物。相关器官所受的热应力应该是最小的。

[0025] 因此,本发明的一个目的是提供一种从中空器官中移除支架的方法,在所述中空器官中在其整个长度范围基本上保持了支架的直径(横截面)和三维形状以不妨碍体液的流动。

[0026] 本发明的进一步的目的是可用于本发明的方法支架和可用于制备这种支架的聚合物。

[0027] 已经发明了一种从人或动物的中空器官中移除管形组织支持器(支架)的方法,并且其特征在于,将植入的组织支持器加热至低于转化温度 $T_{trans}$ 的温度直到发生软化,然后承受从中空器官微创取出。转变温度可以是非结晶区的玻璃态转变温度或者结晶区的熔点。对于这一温度,以下使用常规术语 $T_{trans}$ 。

[0028] 根据本发明的方法,基本上保持了支架的直径,因此也保持了体液的流动。因为支架非常轻微的加热足以发生软化,所以器官承受了非常小的热应力。已经发现,通过加热支架至接近低于 $T_{trans}$ ,其足够柔软以致不会在移除时伤害身体。另一方面,相反,在处于或者高于 $T_{trans}$ 的情况下,支架足够稳定以保持其形状并且将不会垮塌或者皱叠,因此在移除支架的过程中将不会阻碍体液的流动。这一行为特别有利于从脉管中移除支架,在所述脉管中体液的连续流动是关键的。例如,通常的实例是血管,且特别重要的是冠状和大脑血管。

[0029] 为了本发明的目的,支架通常由一种或多种聚合的碳氢化合物组成,特别是由高弹体组成。例如,适当的聚合物可以选自聚氨酯、聚醚、聚酯、聚碳酸酯和聚酰胺系列。

[0030] 优选地,所述聚合物具有形状记忆性能(SMP材料),对于通常在柔软度和结构稳定性之间取得最佳折中这些材料可以被实施。

[0031] 为了本发明的目的,所述聚合物例如可以是热塑性塑料、共混物和网络(network),特别优选网络。由具有无机、可降解纳米粒子的生物可降解SMP组成的复合物也是适合的。

[0032] 为了本发明的目的,支架主要由聚合物组成且可以是生物可降解的。在此视支架的用途来决定其形状,例如,表面(微观结构)的类型或者存在涂层等。

## 具体实施方式

[0033] 已经形成支架的表面通过适当的涂层(例如,水凝胶涂层)或者表面微观结构以

便与使用位置的生理环境相容。在支架的设计过程中,必须考虑作为使用位置的函数的如 pH 和存在的微生物数的参数。

[0034] 于是,内皮细胞用于移植表面,并且如果适合,这可以通过适当地改性该表面(例如,涂层)而被促进。结果,内皮细胞的生长逐渐覆盖支架。

[0035] 在另一选择中,支架用来在安装后保持在内皮层外部,并且这可以通过适当的措施来实现,例如表面的选择、聚合材料的链段选择等。

[0036] 以下描述了用于本发明的支架的适合的材料。

[0037] 可以用于本发明目的的 SMP 材料可以依靠其化学和物理结构实施控制形状的变化。除了其实际的永久形状,材料可以具有另外可以临时在材料上留下印迹的形状。这些材料的特征在于两种结构特征:交联点(物理或者共价)和转化链段。

[0038] 具有热引发形状记忆效应的 SMP 具有至少一个具有转化温度形式的转变温度的转化链段。转化片段形成临时交联点,该交联点在加热超过转变温度时分离并在冷却时再次形成。对于如上所述的常规情况,转变温度可以是非晶区的玻璃态转变温度或者结晶区的熔点。对于这一温度,以下使用常规术语  $T_{trans}$ 。

[0039] 超过  $T_{trans}$ ,材料处于非结晶状态并且是非常有弹性的和可形变的。因此,如果将样品加热至转变温度  $T_{trans}$  以上,那么其在挠性状态下形变,将其在低于转变温度下再冷却,依靠固定自由度(处理)在形变状态下固定链段。不考虑是否应用外负荷,形成临时交联点(非共价),对于样品恢复其初始形状是不可能的。当再加热至超过转变温度的温度时,临时交联点再次分离并且样品恢复至其初始形状。可以通过恢复处理再次产生临时形状。恢复原始形状的精确度称为回复率。

[0040] 在可光转化 SMP 中,转化片段的作用通过能够经光照射彼此可逆地结合的光反应基团而呈现。在这一情况下,临时形状的处理和永久形状的再生依靠照射而无需任何温度变化而产生。

[0041] 原则上,所有 SMP 材料可以用于制备支架。例如,这里可以参照以下所述的材料和制备方法:DE 10208211A1、DE 10215858A1、DE10217351A1、DE 10217350A1、DE 10228120A1、DE 10253391A1、DE10300271A1、DE 10316573A1 和 EP 99934294A1 以及 EP 99908402A1。

[0042] 美国专利 6,388,043 号已经描述了具有两种或者多种临时形状的 SMP 材料,其公开内容在此以参考方式全部并入作为参考。当使用用于本发明的具有至少一种永久形状和两种临时形状的 SMP 材料时,临时形状中的一种可以对应用于展开支架的可放射状地扩展的形状,而第二种临时形状对应植入脉管之后的已伸展形状。如果需要可以引发进一步的临时形状或者永久形状以进一步使支架伸展或使其直径再次减小。如果脉管的内径大于诊断或再狭窄之后,进一步的伸展是有益的。引发的收缩也能够有益于更好地使支架与脉管相配合或者作为在根据本发明移除支架之前的单独步骤,该步骤在低于转变温度下进行。如果支架具有多于两种的临时形式,那么伸展和收缩二者均可以在给定时间引发,或者可以分步引发。当使用具有两种或者多种临时形状的 SMP 材料时,根据本发明移除支架优选在低于与任何所述形状有关的最低  $T_{trans}$  的温度下进行。

[0043] 可以优选使用热塑性高弹体以制备发明的支架。适当的热塑性高弹体以具有至少两个转变温度为特征。较高的转变温度能够归因于决定支架的永久形状的物理交联点。可

引发形状记忆效应的较低的转变温度能够归因于转化链段（转化温度， $T_{trans}$ ）。适当的热塑性高弹体的转化温度典型地为高于体温的大约 3 至大约 20℃。

[0044] 所述热塑性高弹体的实例为多嵌段共聚物 (multiblock copolymer)。优选多嵌段共聚物由分子量  $M_n$  为大约 250 至大约 500,000g/mol 的聚 ( $\epsilon$  - 己内酯) (PCL)、聚乙二醇 (PEG)、聚 (十五内酯) (poly(pentadecalactone))、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、聚丙二醇、聚四氢呋喃、聚二噁烷酮、聚丙交酯、聚乙交酯和聚 (丙交酯 - 共 - 乙交酯) (poly(lactide-ran-glycolide)) 的  $\alpha$ ,  $\omega$ -二醇聚合物或者上述化合物基于的单体的  $\alpha$ ,  $\omega$ -二醇共聚物组成的嵌段 (大分子二醇) 组成。在适当的双官能耦合试剂 (具体为脂肪族或芳香族二异氰酸酯或者二酰基氯或者光气) 的帮助下, 两种不同的大分子二醇结合以使热塑性高弹体的分子量  $M_n$  为大约 500 至大约 50,000,000g/mol。在相偏析聚合物中, 具有至少一个热转变 (玻璃化转变或熔融转变) 的相可分配在上述聚合物的各嵌段中, 独立于其它嵌段。

[0045] 给予由基于十五内酯 (PDL) 和  $\epsilon$  - 己内酯 (PCL) 以及二异氰酸酯的大分子二醇组成的多嵌段共聚物特别优选。通过 PCL 的嵌段长度可将转化温度 (在此情况下为熔点) 在大约 30 至大约 55℃ 的范围内调节。用于固定支架的永久形状的物理交联点由熔点为大约 87 至 95℃ 的第二结晶相形成。由多嵌段共聚物组成的混合物也是适合的。可能通过混合比控制调节转变温度。

[0046] 本发明的优选实施方案为使用包含互穿网络的 (IPN's) 的聚合物网络以制备本发明的支架。适当的聚合物网络以共价交联点和至少一个具有至少一个转变温度的转化链段为特征。所述共价交联点决定支架的永久形状。适当的 IPN 在热塑性聚合物存在下通过单体或预聚物的交联获得。

[0047] 也已发现, 当聚合物网络与助剂结合使用时, 由于通过形状记忆效应和伸展形式的机械稳定性显现的力仅被弱化至较小伸展, 所以聚合物网络特别适于在其中结合例如放射性标记物或者磁粉的助剂。在本发明的实施方案中, 支架包含最高至大约 25 重量%, 优选大约 1 至大约 20 重量%, 并且特别优选大约 5 至大约 15 重量% 的如放射性标记物或者如磁粉的颜料的助剂。所述助剂以尽可能少的可充分确保助剂功能 (例如, 在标记物的情况下充分确保可探测性) 的量使用。如果将磁粉结合在本发明的支架中, 将它们以充分加热支架的量诱导地使用。如上所述, 如果在其中结合上述指定量的助剂, 优选本发明的支架包含网络聚合物。

[0048] 为了制备共价聚合物网络, 在上述段落中描述的大分子二醇中的一种在多官能偶联试剂的帮助下交联。这种偶联试剂可以是至少三官能、低分子量化合物或者多官能聚合物。如果是聚合物, 其可以为具有至少三臂的星形聚合物、具有至少两个侧链的接枝聚合物、高分支聚合物或者树状结构。在低分子量和聚合化合物的情况下, 端基必须能与二醇反应。具体地, 异氰酸酯基可用于这一目的 (聚氨酯网络)。

[0049] 给予由三醇和 / 或四醇以及二异氰酸酯组成的非结晶聚氨酯网络为特别优选。可以通过加入氧化二丁锡 (IV) (DBTO) 作为催化剂, 使用羟基官能引发剂, 在单体的熔体中开环共聚外旋二丙交酯和二乙交酯, 制备所述星形预聚物, 例如寡 [(外旋 - 乳酸酯) - 共 - 甘醇酸酯] 三醇或者四醇。用于开环聚合反应的引发剂为乙二醇、1,1,1-三 (羟甲基) 乙烷和季戊四醇。近似地制备寡 (乳酸酯 - 共 - 羟基己酸酯) 四醇和寡 (乳酸酯羟基乙氧基乙

酸酯)四醇和〔寡(丙二醇)-嵌段-寡(外旋-乳酸酯)-共-甘醇酸酯〕四醇。可以在如二氯甲烷的溶液中,通过预聚物与二异氰酸酯(例如,与由2,2,4-和2,4,4-三甲基己烷1,6-=异氰酸酯(TMDI)组成的异构体混合物)反应,然后干燥,简单地制备本发明的网络。

[0050] 此外,在上述段落中描述的大分子二醇可以被官能化以得到相应的 $\alpha$ , $\omega$ -二乙烯基化合物,其可被热交联或者光化学交联。所述官能化优选通过无副产物的反应而使大分子单体共价键合。优选通过乙烯化不饱和单元有效地实施这种官能化,具体优选通过丙烯酸酯基团和甲基丙烯酸酯基团,后者为特别优选。具体地,此处给予 $\alpha$ , $\omega$ -大分子二甲基丙烯酸酯或者大分子二丙烯酸酯的反应可以通过在适当的碱的存在下与相应的酰基氯的反应进行。所述网络通过端基官能化的大分子单体的交联而获得。这种交联可通过包含端基官能化的大分子单体组分和,如果适合,如下说明的低分子量共聚单体组分的熔体的照射实现。其适当的工艺条件为在熔体中照射混合物,优选大约40至大约100°C的温度,优选采用大约30至大约500nm的波长的光。如果使用相应的引发剂,另一可能性为热交联。

[0051] 如果仅使用一种类型的大分子单体,如果上述大分子单体被交联,则产物为具有均一结构的网络。如果使用两种类型的单体,则获得AB型网络。如果官能化的大分子单体与适当的低分子量或低聚物化合物共聚合,也可以获得这种AB型网络。如果已经以丙烯酸酯基团或者甲基丙烯酸酯基团官能化大分子单体,那么能够共聚合的适当的化合物为低分子量丙酸酯、甲基丙烯酸酯、二丙烯酸酯或者二甲基丙烯酸酯。优选的这种类型化合物为例如丙烯酸丁酯或者丙烯酸己酯的丙烯酸酯以及例如甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸羟乙酯的甲基丙烯酸酯。

[0052] 基于由大分子单体和低分子量化合物组成的网络,能够与大分子单体共聚合的这些化合物的存在量可以为大约5至70重量%,优选大约15至大约60重量%。通过向需要交联的混合物中加入相应量的化合物,进行不同量的低分子量化合物的结合。加入网络的低分子量化合物的量与存在于交联混合物中的量相当。

[0053] 下面详细描述根据本发明使用的大分子单体。

[0054] 具有不同交联密度(或者链段长度)和机械性能的网络可以通过改变大分子二醇的分子量而实现。通过GPC分析确定的需要共价交联的大分子单体的数均分子量优选为大约2,000至大约30,000g/mol,优选大约5,000至大约20,000g/mol,并且特别优选大约7,500至大约15,000g/mol。需要共价交联的大分子单体优选在大分子单体链两端具有甲基丙烯酸酯基团。这种类型的官能化通过简单的光引发(照射)使大分子单体交联。

[0055] 大分子单体优选为聚酯大分子单体,特别优选基于 $\epsilon$ -己内酯的聚酯大分子单体。其它可能的聚酯大分子单体基于丙交酯单元、乙交酯单元、对-二噁烷酮单元及其混合物以及具有 $\epsilon$ -己内酯的混合物,这里具有己内酯单元的聚酯大分子单体为特别优选。其它优选聚酯大分子单体为聚(己内酯-共-乙交酯)和聚(己内酯-共-丙交酯)。转变温度可以通过共聚单体的定量比例调节,同样也能调节降解率。

[0056] 根据本发明使用的大分子单体特别优选大分子二甲基丙烯酸酯,其包括可交联的端基。根据本发明使用的特别优选的聚酯为基于 $\epsilon$ -己内酯或者十五内酯的聚酯,上述关于其分子量的描述是适用的。这类优选具有甲基丙烯酸酯基团的末端官能化的聚酯大分子单体实质上可以通过已知的简单合成制备。不顾本发明的其它实质聚合组分,这些网络显

现了半晶质性质，并且聚酯组分的熔点（可由 DSC 测定）视使用的聚酯组分的种类而定，因此也是可控制的。依据大分子单体的摩尔质量，对于基于己内酯单元链段的这一温度 ( $T_m$ ) 已知为大约 30 至大约 60°C。

[0057] 具有熔点作为转化温度的一个优选网络基于大分子单体聚（己内酯 - 共 - 乙交酯）二甲基丙烯酸酯。大分子单体可自身发生反应，或者可以与丙烯酸正丁酯共聚合以得到 AB 网络。支架的永久形状由共价交联点确定。所述网络的特征在于，其结晶相的熔点能够例如通过己内酯与乙交酯的共聚单体比而在大约 20 至大约 57°C 的范围内控制调节。作为实施例，丙烯酸正丁酯可用于优化支架的机械性能。

[0058] 具有玻璃转变温度作为转化温度的另一优选网络由作为大分子单体的 ABA 三嵌段二甲基丙烯酸酯获得，所述三嵌段二甲基丙烯酸酯的特征在于，由聚环氧丙烷组成中心嵌段，且由聚（外旋 - 丙交酯）组成末端嵌段 A。非晶网络具有非常宽的转化温度范围。

[0059] 用于本发明支架的特别优选聚合物网络的实施例在下文中进行了描述并且包括如 UV 交联的二甲基丙烯酸酯网络的半晶质形状记忆聚合物网络、混合 IPN 网络和聚氨酯网络。它们可通过本领域已知的方法合成。本发明的聚合物网络通常在混合 IPN 网络的情况下具有至少大约 60%，且优选至少大约 70% 的凝胶含量，并且对于 UV 交联二甲基丙烯酸酯网络或者聚氨酯网络具有至少大约 80%，且优选至少大约 90% 的较高凝胶含量。

[0060] 本发明优选的 UV 交联的二甲基丙烯酸酯网络具有至少大约 95 的高形状回复，大约 40 至大约 55°C 的转化温度，且在大约 37°C、pH 大约 7 至 8 下在大约 9 个月内未显现明显的生物可降解性。这类优选聚合物网络为可与如丙烯酸正丁酯共聚的聚（ε - 己内酯）二甲基丙烯酸酯或者聚氨酯二甲基丙烯酸酯网络，例如聚（ε - 己内酯）-10k-聚氨酯二甲基丙烯酸酯网络或者聚（ε - 己内酯）-10k-二甲基丙烯酸酯 / 丙烯酸正丁酯网络；聚（ε - 己内酯 - 共 - 乙交酯）聚氨酯二甲基丙烯酸酯网络，如聚（ε - 己内酯 - 共 - 乙交酯）-10k (97/3) 聚氨酯二甲基丙烯酸酯网络；低碳酸酯 - 聚己酸内酯嵌段共聚物聚氨酯二甲基丙烯酸酯网络，如低碳酸酯 - 聚己酸内酯 -10k 嵌段共聚物聚氨酯二甲基丙烯酸酯网络；聚（低碳酸酯 - 壴二酸酯）聚氨酯二甲基丙烯酸酯网络，如聚（低碳酸酯 - 壴二酸酯）-8k 聚氨酯二甲基丙烯酸酯网络和聚(1,6-亚己基 - 己二酸)-8k 聚氨酯二甲基丙烯酸酯网络，如聚(1,6-亚己基 - 己二酸)-8k 聚氨酯二甲基丙烯酸酯网络。缩写如“8k”或者“10k”意指交联的各预聚物的分子量各自为大约 8,000g/mol 或者大约 10,000g/mol，并且圆括号中的数字如 (97/3) 表示重量%。

[0061] 本发明优选的混合 IPN 网络具有至少大约 85%，并且典型的大约 88 至大约 94% 的形状回复，具有大约 45 至大约 55°C 的典型转化温度，并且在大约 37°C、pH 大约 7 至 8 下在大约 6 个月内未显示明显的生物可降解性。这些聚合物比前述在交联前与预聚物混合的纯 UV 交联二甲基丙烯酸酯网络和热塑性塑料更具有挠性且能够更易于加工（例如，挤出），并且能够用于调节混合 IPN 网络的性质。所述本发明优选的混合 IPN 网络的实例为前述优选的在热塑性塑料存在下，特别是在如 Carbothane ® 的热塑性聚氨基甲酸酯或者如 CAPA ® 的聚己酸内酯的存在下聚合的 UV 交联二甲基丙烯酸酯网络。本发明的特别优选的混合 IPN 网络为聚（ε - 己内酯）二甲基丙烯酸酯、聚氨酯二甲基丙烯酸酯或者聚氨酯四甲基丙烯酸酯网络，例如聚（ε - 己内酯）-10k 聚氨酯二甲基丙烯酸酯网络或者聚（ε - 己内酯）-16k 聚氨酯二甲基丙烯酸酯或四甲基丙烯酸酯网络，网络包括大约 10 至大

约 80, 大约 20 至 70 重量%, 且特别优选大约 25 至大约 55 重量% 如 Carbothane ® 的热塑性聚氨基甲酸酯或者如 CAPA ® 的聚己酸内酯, 其中热塑性聚己酸内酯通常具有至少大约 20,000g/mol, 优选大约 30,000 至大约 120,000g/mol, 且特别优选大约 40,000g/mol 至大约 80,000g/mol 的分子量。

[0062] 对于聚氨酯网络, UV 交联的是不必要的, 但是加工件通常需要通过反应性注射成形法处理。这种网络优选具有高于 95% 的形状回复, 大约 45 至大约 55°C 的转化温度, 并且在 37°C、pH 为 7 至 8 下在大约 15 个月内未显现明显的生物降解。优选的材料为聚(ε-己内酯)四醇或者用例如三甲基六亚甲基二异氰酸酯(TMDI)或者 1,6-己二异氰酸酯(HMDI)的脂肪族二异氰酸酯交联的聚(ε-己内酯)四醇和二醇的混合物, 例如聚(ε-己内酯)-16k 四醇/TMDI 网络或者(聚(ε-己内酯)-16k 四醇 / 聚(ε-己内酯)-10k 二醇)/TMDI 网络。

[0063] 用于制备具有两种形状记忆的支架的实例为互穿网络(IPNs)。在优选实施方案中, 共价网络基于作为大分子单体的聚(己内酯)二甲基丙烯酸酯, 互穿组分为由基于十五内酯(PDL)和 ε-己内酯(PCL)以及基于二异氰酸酯的大分子二醇组成的多嵌段共聚物。材料的永久形状通过共价交联点确定。两个转变温度——结晶相的熔点——可以用作各临时形状的转化温度。较低的转化温度  $T_{trans1}$  可通过 PCL 的嵌段长度在大约 30 至大约 55°C 的温度范围内调节。较高的转化温度  $T_{trans2}$  为大约 87 至大约 95°C。

[0064] 能够优先用于本发明的支架的生物材料, 且特别是生物可降解网络材料公开于, 例如, 美国专利 6,160,084 号、WO 2004/006885 和 WO

[0065] 2005/028534 中, 它们的全部内容在此并入。优选生物可降解形状记忆聚合物选自例如非结晶二甲基丙烯酸酯或者聚氨酯二甲基丙烯酸网络、非结晶聚氨酯网络和非结晶多嵌段共聚物。

[0066] 虽然易于生物可降解的支架通常不用来通过外科手术从身体中移除, 但是应该替代地溶解在体内, 如果发生并发症其移除有时是必需的。因此根据本发明优选使用的生物可降解支架被制备用于这种特定情况。

[0067] 生物可降解非结晶二甲基丙烯酸酯网络典型地具有高于大约 90% 的形状回复, 大约 20 至大约 55°C 的转化温度, 且在大约 37°C 和 pH 大约为 7 至 8 下在大约 9 个月内能够显现高于 70 重量% 的质量损失。这些聚合物的优选实例为聚(L-丙交酯-共-乙交酯)二甲基丙烯酸酯网络或者聚(L-丙交酯-共-乙交酯)二甲基丙烯酸酯/单丙烯酸酯网络, 其中聚(L-丙交酯-共-乙交酯)二甲基丙烯酸酯预聚物优选具有大约 3,000 至大约 10,000g/mol, 且特别是大约 4,000 至大约 7,000g/mol 的分子量, 且单丙烯酸酯选自例如丙烯酸正丁酯、丙烯酸正己酯或丙烯酸环己酯、柠檬酸三乙酯或者己内酯 2-(甲基丙烯酰氧)乙酯。这些聚合物中的一些非常硬且脆, 优选其通过已知方法增塑。

[0068] 生物可降解非结晶聚氨酯网络典型地具有高于大约 90% 的形状回复, 大约 40 至大约 65°C 的转化温度, 且在大约 37°C 和 pH 大约为 7 至 8 下少于大约 12 个月内的降解稳定性。这组优选材料基于三羟基封端或者四羟基封端的基于外旋-二丙交酯与乙交酯的共聚酯或对-二噁烷酮或己内酯和二异氰酸酯, 其中二异氰酸酯优选为如三甲基六亚甲基二异氰酸酯或者 1,6-己二异氰酸酯的脂肪族化合物。

[0069] 可生物降解的非结晶多嵌段共聚物典型地具有大约 10 至大约 40°C 的转化温度,

并且它们通常在 1 年内降解大于大约 50 重量%。优选材料为基于寡己内酯或寡（丙交酯 - 共 - 乙交酯）作为柔性链段和寡 - 对 - 二噁烷酮作为硬链段的共聚物。基于寡己内酯和寡 - 对 - 二噁烷酮的这种共聚物典型地具有大约 60 至大约 70% 的形状回复值，并且基于寡（丙交酯 - 共 - 乙交酯）和寡 - 对 - 二噁烷酮的共聚物具有大约 30 至大约 60% 的性质回复。

[0070] 也可使用光敏网络制备本发明的支架。适当的光敏网络为非结晶的，并且以确定支架的永久形状的共价交联点为特征。另一特征为确定支架的临时形状的光反应组分或者可逆的光转化单元。

[0071] 在光敏聚合物的情况下，使用包括沿非晶质链段的光敏取代基适当的网络。当 UV 照射时，这些基团能够与另一基团形成共价键。如果材料变形或者以适当的波长  $\lambda_1$  的光照射，则使初始网络另外交联。交联实现了在形变条件下临时固定材料（处理）。由于光交联是可逆的，所以具有另一波长  $\lambda_2$  的光的更新照射能够依次解除交联，并且因此恢复材料的原始形状（再生）。每当需要，可以重复这类光化学循环。光敏材料的基底为宽筛聚合物网络，如前所述，该网络相对于用来引发形状改变的照射是透明的（即，优选形成 UV 通过基质）。根据本发明，优选能够通过自由基路径聚合的基于低分子量丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的本发明的网络，特别是，C1-C6（甲基）丙烯酸酯和羟基衍生物，优选 丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟丙酯、丙烯酸羟丙酯、聚（乙二醇）甲基丙烯酸酯和丙烯酸正丁酯；优选使用丙烯酸正丁酯和甲基丙烯酸羟乙酯。

[0072] 用于制备本发明的聚合网络的共聚单体包括负责链段交联的组分。这一组分的化学性质自然地取决于单体的性质。

[0073] 对于上述优选描述的基于丙烯酸酯单体的优选网络，适当的交联剂为双官能丙烯酸酯化合物，所述双官能丙烯酸酯化合物对于链段的初始材料具有适当的反应性，以致它们可以一起反应。这些交联剂包括短的、双官能交联剂，例如二丙烯酸乙二酯；低分子量双或多官能交联剂；低聚、线性二丙烯酸酯交联剂，例如聚（氧乙烯）二丙烯酸酯或者聚（氧丙烯）二丙烯酸酯和具有丙烯酸酯端基的支链低聚物或聚合物。

[0074] 本发明的网络包括伴随负责引发形状的可控变化的光反应组分（基团）作为进一步的组分。这种作为通过适当的光，优选 UV 线激发的单元的光反应基团能够可逆地（与第二光反应基团）反应以产生或者分离共价键。优选的光反应基团为那些能够可逆的光二聚的基团。本发明的光敏网络中使用的优选的光反应组分为不同肉桂酸酯（CA）和肉桂基酰化产物（cinnamyl acylate）（GM）。

[0075] 已知肉桂酸及其衍生物在大约 300nm 的 UV 光下二聚，形成环丁烷。如果用大约 240nm 的较小波长的 UV 光照射二聚体，那么二聚体能够再次裂开。由于在苯环上的取代基，最大吸收可迁移，但是总保持在 UV 区内。能够光二聚的其它衍生物为 1,3- 二苯基 -2- 丙烯 -1- 酮（查耳酮）、肉桂基酰基酸（cinnamylacrylic acid）、4- 甲基香豆素、各种邻位取代的肉桂酸、肉桂基氧硅烷（肉桂醇的甲硅烷基醚）。

[0076] 肉桂酸及其类似衍生物的光二聚为双键的 [2+2] 环加成以得到环丁烷衍生物。E 型异构体和 Z 型异构体能够参与这种反应。在照射下，E/Z 异构化与环加成反应竞争。但是，E/Z 异构化在结晶态被抑制。异构体相对于彼此各种可能的排列理论上允许 11 种不同的立体异构产品（古柯间二酸、古柯邻二酸）。对于该反应，所需的两个肉桂酸基团的双键

的分离大约为 4 Å。

[0077] 所述网络以所需性质的数目为特征。总体上，网络是具有高回复值的良好 SMP 材料，这意味着，即使在经形状变化的循环的重复通道上，也能再次获得初始形状的通常超过 90% 的高百分比。在此也不发生任何机械性能的不利损耗。

[0078] 由于上述材料基于脂肪族聚酯，所以所使用的 SMP 材料为可水解或者可降解的。令人惊讶的是，已经发现，一方面这些材料以生物相容的方式分解（即，给予无毒降解产品），并且同时在降解过程中保持支架的机械完整性，确保支架足够长的功能性。

[0079] 本发明方法的聚合物优选具有最高至大约 60°C，优选最高至大约 50°C，并且更优选最高至大约 45°C 的转变温度  $T_{trans}$ 。所述转变温度的下限优选高于体温。在本发明的上下文中，体温是指当被植入时支架通常将具有的温度，并且特别是指当被植入时支架将具有的最高温度，其中后一种情况也包括例如发烧的病理性温度。因此，所述体温取决于支架植入的位置和其以医生已知的方式植入的种类。

[0080] 根据本发明，聚合物的软化点倾向于低于转变温度。因此，即使在 SMP 材料的情况下，总是可以保持支架的永久形状。

[0081] 在本发明方法的优选实施方案中，聚合物的软化点低于转变温度大约 0.5 至大约 10°C，特别优选大约 1 至大约 5°C，这意味着，在本发明的过程中，组织支持器被加热至低于用于组织支持器的聚合物转变温度大约 0.5 至大约 10°C，特别优选大约 1 至大约 5°C 的温度。

[0082] 在本发明方法的另一优选实施方案中，聚合物的软化点超过血液温度至少大约 0.5°C，优选至少大约 2°C，并且特别优选至少大约 5°C，这意味着，在本发明的方法中，组织支持器被加热至超过血液温度至少大约 0.5°C，优选至少大约 2°C，并且特别优选至少大约 5°C 的温度。

[0083] 本发明方法的一个具体实施方案的特征在于，使用聚合物作为形状记忆材料。

[0084] 在本发明方法的另一优选实施方案中，使用用于组织支持器的聚合物形状记忆材料，并且在此为植入组织支持器，通过将形状记忆材料加热至转变温度  $T_{trans}$  以上，将处于其永久形状的管转换为其临时形状并引入中空器官，然后经加热再次形成永久形状，并且为移除保持永久形状的组织支持器，组织支持器仅加热至低于转变温度  $T_{trans}$  的温度，直到发生软化，而后从中空器官中微创取出。

[0085] 软化点在此定义为根据本发明软化以从身体中移除支架而无严重伤害的温度，并且特别是尽可能无伤害。在本发明的优选实施方案中，本质上制成支架的材料在软化点的弹性模量 (E- 模量) 为小于大约 200 兆帕 (MPa)，优选小于大约 120MPa，且特别优选小于大约 80MPa。本发明的优选实施方案也可以为，本质上制成支架的材料在软化点的 E- 模量比在血液温度下的值低至少大约 10MPa，优选至少大约 30Mpa，且特别优选至少大约 60Mpa。

[0086] 从在此所述的聚合物中，可应用于本发明的优选聚合物可以通过模型实验选择，其中适当尺寸管形式的支架从聚合材料中挤出用以实验，然后在玻璃或塑料材料的管，特别是硅管中展开。对于这一实验，例如，通过环境水浴加热硅管至上述定义的血液温度。如果能够在血液和转变温度之间的温度将支架移除硅管之外，那么聚合物就通过了实验。

[0087] 实验也优选以较复杂和逼真的人体脉管模型进行以选择通过弯曲或分支而无断裂或粘附的特别优选的支架。

[0088] 在引入和从器官中移除的过程中,可用已知的方法控制组织支持器的温度。在本发明方法的一个具体实施方案中,组织支持器的温度可通过进入聚合物的加热丝控制。

[0089] 为了确定由 SMP 材料组成的支架的转变温度,不仅可通过可加热介质的帮助,而且可通过 IR 照射、NIR 照射的使用,通过振荡电场的应用和 / 或通过 UV 照射,引发形状记忆效应。

[0090] 本发明的支架的管长度通常为大约 1 至大约 15cm,其直径为大约 1 至大约 15mm。

[0091] 本发明的组织支持器的管的形状对应于需要支持的组织的形状。因此,它们可能具有直的或者弯曲的性质。

[0092] 可以通过以下所述的实例使支架微创植入中空器官:(1) 将配置在可控温气囊导管上的支架微创引入管(非血管性器官)中;(2) 通过导管将配合的支架加热至其  $T_{trans}$  以上(用热水(液体)或气体填充气囊),或者用小于 300nm 波长的光照射;并且(3) 此时,支架具有其永久形状(伸展)且可以移除气囊导管。