

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101014642 B

(45) 授权公告日 2010.04.21

(21) 申请号 200580027574.7

(22) 申请日 2005.08.09

(30) 优先权数据

60/601,526 2004.08.13 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.02.13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/028228 2005.08.09

(87) PCT申请的公布数据

WO2006/020616 EN 2006.02.23

(73) 专利权人 雷瓦医药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·K·布兰德姆 J·策尔廷格

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 王旭

(51) Int. Cl.

C08G 64/12(2006.01)

C08G 65/40(2006.01)

C08G 63/685(2006.01)

审查员 李燕芳

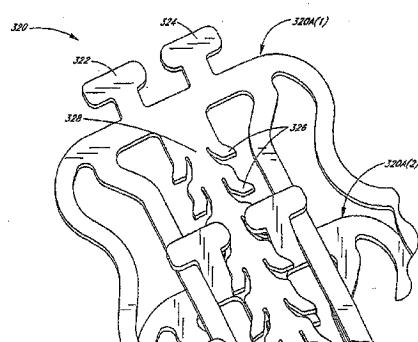
权利要求书 4 页 说明书 36 页 附图 1 页

(54) 发明名称

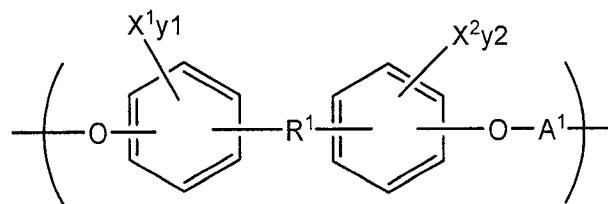
用于多种应用的固有不透射线的可生物再吸收的聚合物

(57) 摘要

本发明的优选实施方案涉及聚合的医疗装置，例如支架。更具体而言，这里公开的组合物包含含卤素的酚部分，它可以用作需要可生物再吸收和不透射线的和物理机械性质的医疗装置和其它用途。



1. 一种固有不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物，其中所述聚合物包含一个或多个式(I)的重复单元：



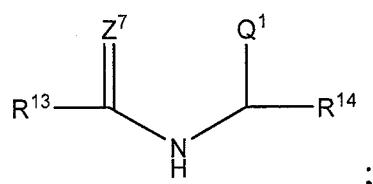
(I)

其中：

X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立选自 Br 和 I 组成的组；

y<sub>1</sub> 和 y<sub>2</sub> 各自独立是零或 1 至 4 范围内的整数，限制条件是 y<sub>1</sub> 和 y<sub>2</sub> 之和至少是 1；

R<sup>1</sup> 是



R<sup>13</sup> 和 R<sup>14</sup> 各自独立选自由 -CH = CH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-、-(CHJ<sup>1</sup>)-、-CHJ<sup>2</sup>-CHJ<sup>3</sup>-、-CH = CH-(CHJ<sup>1</sup>)-、和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-(CHJ<sup>1</sup>)- 组成的组；

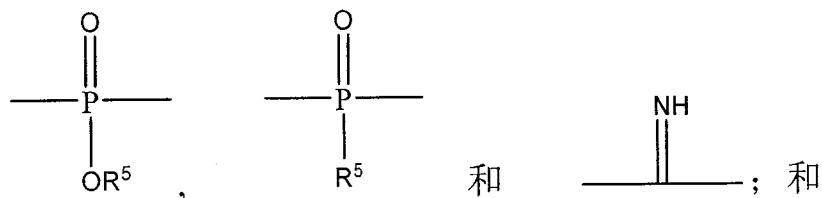
c 是零或 1 至 8 范围内的整数；

J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup> 和 J<sup>3</sup> 各自独立选自由 H、Br、I、-NH-Q<sup>2</sup> 和 -C(=Z<sup>8</sup>)-OQ<sup>3</sup> 组成的组；

Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup> 和 Q<sup>3</sup> 各自独立是 H 或包含 1 至 30 个碳的不结晶的基团；

Z<sup>7</sup> 和 Z<sup>8</sup> 各自独立是 O 或 S；

A<sup>1</sup> 选自由下列组成的组



R<sup>5</sup> 选自由 H、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基、和 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 杂烷基组成的组。

2. 医疗装置，其包含权利要求 1 所述的聚合物。

3. 权利要求 2 的医疗装置，其中使所述医疗装置的结构适于在选自脉管的、肌骨骼的 / 整形外科的、神经的、呼吸的、生殖的、泌尿的、消化的、内分泌的、造血的、或外皮的系统的区域中的放置。

4. 权利要求 2 的医疗装置，其中使所述医疗装置的结构适于在体内使用。

5. 权利要求 2 的医疗装置，其中使所述医疗装置的结构适于先体外后体内使用。

6. 权利要求 5 的医疗装置，其中使所述医疗装置的结构适于在体外使用。

7. 权利要求 2 的医疗装置，其中所述医疗装置包含支架。

8. 权利要求 7 的医疗装置，其中所述支架还包含选自由片状支架、编织的支架、自扩展

的支架、线状支架、可变形支架、和滑锁式支架组成的组的构造。

9. 权利要求 7 的医疗装置,其中所述支架包含至少两个排列形成管状构件的基本不变形元件,所述不变形元件是可滑动相互连接,以用于使所述管状构件从收缩的直径扩展成扩展的直径。

10. 权利要求 7 的医疗装置,其中所述支架还包含管状构件,所述管状构件包含一系列可滑动结合的径向元件和适于准许所述径向元件单向滑动的锁定机构,以致将所述管状构件配置成以最小反作用从第一收缩直径扩展到第二扩展直径。

11. 权利要求 2 的医疗装置,所述医疗装置还包含有效量的治疗剂。

12. 权利要求 11 的医疗装置,其中所述治疗剂选自由抗增殖剂、抗炎剂、抗基质金属蛋白酶试剂、降脂剂、胆固醇改性剂、抗血栓形成剂、和抗血小板剂组成的组。

13. 权利要求 11 的医疗装置,其中所述有效量足以提供选自由再狭窄抑制、血栓形成抑制、蚀斑形成抑制、蚀斑破裂抑制、炎症抑制、胆固醇降低、和促进愈合组成的组的效应。

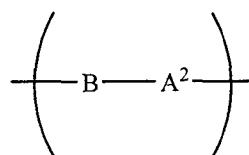
14. 权利要求 2 的医疗装置,其中 X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 是碘。

15. 权利要求 2 的医疗装置,其还包含非卤化的涂层。

16. 权利要求 2 的医疗装置,其中所述聚合物在至少一部分所述医疗装置上形成涂层。

17. 用于治疗脉管内部位的医疗装置,所述医疗装置包含权利要求 7 中所述的支架和具有展开装置的导管,其中所述导管适于将所述支架递送到所述部位,并且所述展开装置适于展开所述支架。

18. 权利要求 1 的聚合物,所述聚合物还包含一个或多个式 (II) 的重复单元 :



(II)

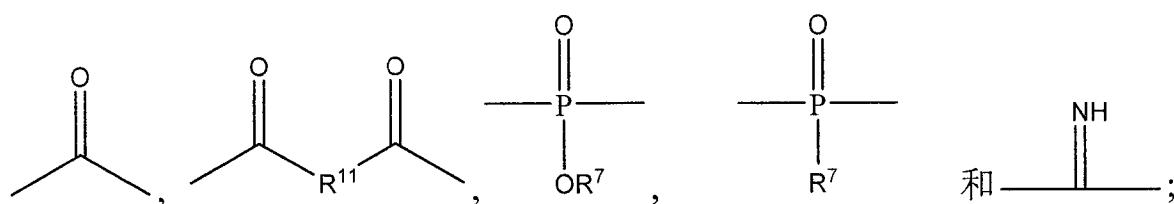
其中 :

B 是  $-O-(CHR^6)_p-O-$  ;

$R^6$  是 H 或 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基 ;

p 和 q 各自独立是 1 至 100 范围内的整数 ;

$A^2$  选自下列组成的组

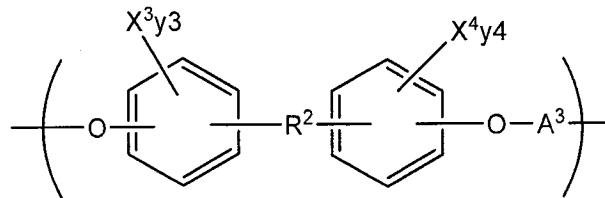


$R^7$  是 H 或 C<sub>1</sub> 至 C<sub>30</sub> 的烃 ; 并且

$R^{11}$  选自由 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 杂烷基、C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> 芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> 烷基芳基、和 C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 杂芳基组成的组。

19. 医疗装置,其包含权利要求 18 的聚合物。

20. 权利要求 18 的聚合物, 所述聚合物还包含一个或多个式 (Ia) 的重复单元:



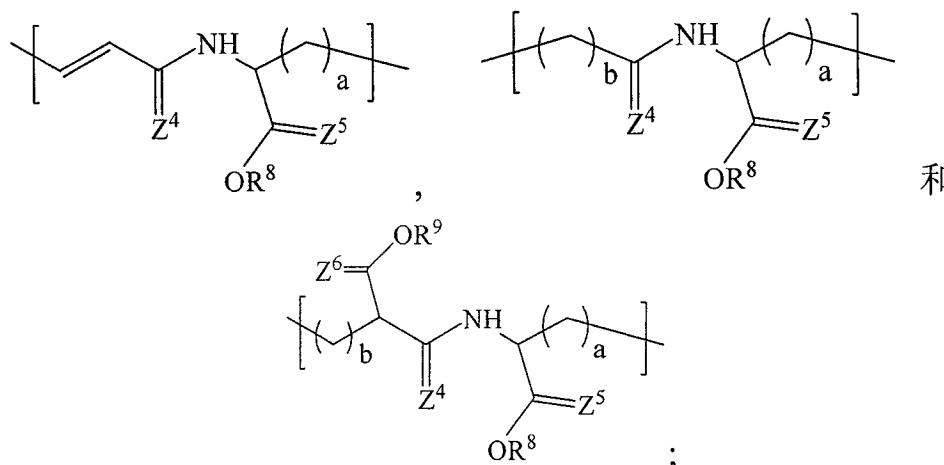
(Ia)

其中:

X<sup>3</sup> 和 X<sup>4</sup> 各自独立选自由 Br 和 I 组成的组;

y<sub>3</sub> 和 y<sub>4</sub> 各自独立是零或 1 至 4 范围内的整数;

R<sup>2</sup> 选自由下列组成的组

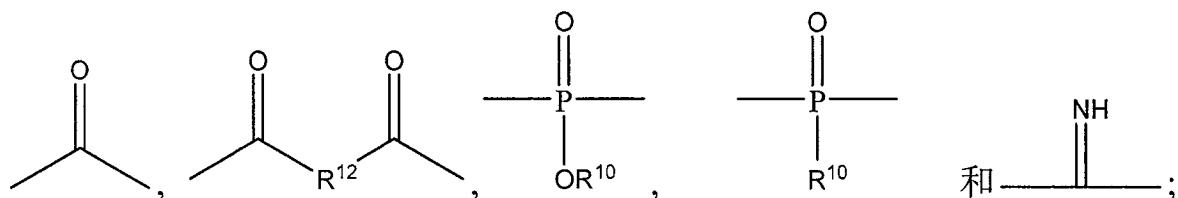


R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 各自独立是 H 或不结晶的 C<sub>1</sub> 至 C<sub>30</sub> 烃;

Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup> 和 Z<sup>6</sup> 各自独立是 O 或 S;

a 和 b 各自独立是 1 至 8 范围内的整数;

A<sup>3</sup> 选自由下列组成的组

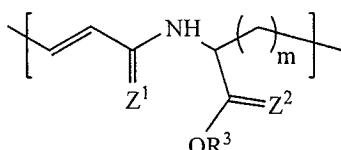


R<sup>10</sup> 选自由 H、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基、和 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 杂烷基组成的组; 并且

R<sup>12</sup> 选自由 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 杂烷基、C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> 芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> 烷基芳基、和 C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 杂芳基组成的组。

21. 医疗装置, 其包含权利要求 20 的聚合物。

22. 权利要求 1 的聚合物, 其中 R<sup>1</sup> 是:



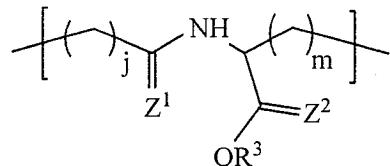
其中 R<sup>3</sup> 是 H 或不结晶的 C<sub>1</sub> 至 C<sub>29</sub> 烃；

Z<sup>1</sup> 和 Z<sup>2</sup> 各自独立是 O 或 S；并且

m 是 1 至 8 范围内的整数。

23. 医疗装置，其包含权利要求 22 的聚合物。

24. 权利要求 1 的聚合物，其中 R<sup>1</sup> 是：



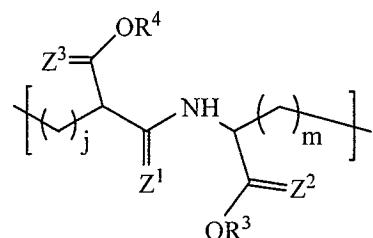
其中 R<sup>3</sup> 是 H 或不结晶的 C<sub>1</sub> 至 C<sub>29</sub> 烃；

Z<sup>1</sup> 和 Z<sup>2</sup> 各自独立是 O 或 S；并且

j 和 m 各自独立是 1 至 8 范围内的整数。

25. 医疗装置，其包含权利要求 24 的聚合物。

26. 权利要求 1 的聚合物，其中 R<sup>1</sup> 是：



其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自独立是 H 或不结晶的 C<sub>1</sub> 至 C<sub>29</sub> 烃；

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 各自独立是 O 或 S；并且

j 和 m 各自独立是 1 至 8 范围内的整数。

27. 医疗装置，其包含权利要求 26 的聚合物。

28. 权利要求 2 的医疗装置，所述医疗装置还包含有效量的不透射线的试剂。

29. 权利要求 2 的医疗装置，所述医疗装置还包含有效量的磁共振增强剂。

## 用于多种应用的固有不透射线的可生物再吸收的聚合物

### [0001] 有关申请的交叉引用

[0002] 根据 35U. S. C. § 119(e), 本申请要求 2004 年 8 月 13 日提交的美国临时专利申请号 60/601,526 的利益。

### [0003] 发明背景

#### 发明领域

[0004] 本发明的优选实施方案涉及用于制造医疗装置例如支架的固有不透射线的可生物再吸收的聚合物。更具体而言，所述聚合组合物包括含卤素的酚部分。

### [0005] 相关技术描述

[0006] 由金属或聚合物组成的医疗装置每天都用于许多的临床应用。金属医疗装置一般是不透射线的，原因在于材料的本性，然而聚合物医疗装置一般不是天然不透射线的。因此，对于另外的不透射线可生物再吸收的聚合的制剂存在需要，所述剂型用在提供为多种医疗程序提供不透射线性的优点。这样一种设备的主要实例包括如下所述的血管支架。

[0007] 血管支架 (Vascular stents) 广泛地用在多种的应用中，包括，特别是，在心脏病的治疗中。已经报道，在 1998 年，大约 6 千 1 百万美国人有某种形式的心脏病，自从约 1990 年，其已经是美国唯一的最主要的原因。一种类型的心脏病，冠心病 (CAD)，其特征至少部分在于，经由供血到心肌的动脉的血流抑制，原因在于蚀斑 (动脉硬化) 在所述动脉中的积累。怀疑 CAD 是美国发生的每 5 例死亡当中 1 例的原因。在 2001 年，大约一百一十万人具有新的或复现的心肌梗死 (由于冠心病的心脏病发作)。例如，参见美国心脏协会 (American Heart Association) 报告的 “Heartand Stroke Statistical Update”, 2001, American Heart Association, Dallas, TX。当前每年超过 500,000 美国人治疗阻塞的冠状动脉。考虑到老龄化的人口预计经过下一个 10 年这个数字将加倍。

[0008] 血管支架一般包含网筛管 (mesh tube)，在血管成形术过程期间已经用气囊将动脉扩张之后将所述网筛管插入到动脉以保持动脉开放。典型地，将血管支架安装在经由股动脉插入的气囊导管上并推进到冠状动脉中的所需位置。那里，所述气囊是膨胀的，因而展开所述支架并对着脉管壁挤压而将它锁定在适当位置。

[0009] 大多数支架构成自金属，包括，例如，不锈钢或镍钛金属互化物。当这样的金属支架拥有某些合乎需要的特征时，例如充分的径向强度以保持受试者动脉张开和不透射线性 (允许植入的支架是可见的并通过 X- 光射线摄影 / 荧光透视法监控)，金属支架也显示许多显著的缺点。例如，动脉中金属支架的插入和扩展趋于进一步损害患病的脉管，由平滑肌细胞和基质蛋白质通过支架支柱产生的向内生长潜在地导致内膜增生的发展和所述脉管的进一步的阻塞。与金属支架的使用有关的另一个缺点是一旦展开，则它们在脉管壁内成为永久居住者 - 在它们的有效性已经结束很久以后。实际上，支架的使用寿命估计是在约 6 至 9 个月的范围内。在这个时间以后，由永久的金属植入物施加在脉管结构上的长期应力和应变被认为是促进支架中再狭窄。与金属支架的使用有关的另一个缺点是在脉管之内多个永久金属支架的放置可以是对随后的外科旁路的障碍。此外，第一个金属支架的展开

可以成为后面的在相同脉管之内末端部位的第二支架递送的物理障碍。与金属支架相反，可生物再吸收的支架在脉管之内可以不比它的有效性耐久。而且，可生物再吸收的支架可以用于递送更大剂量治疗剂，因为可以将药物和 / 或生物制剂涂敷在支架上也可以埋置在所述装置本身中。此外，这种支架可以同时或在它生命周期的不同时间递送多样的药物和 / 或生物制剂，以治疗血管病的特定方面或情况。另外，可生物再吸收的支架也可以便于血管的相同大致区域的重再治疗。

[0010] 美国专利号 6,475,477 (“所述 ‘477 专利”) 教导由具有水解不稳定的聚合物骨架和促进聚合物降解和再吸收的悬垂自由羧酸基团的不透射线的生物相容聚合物形成的医疗装置；通过参考全部结合于此。不仅许多公开的聚合物对于在支架中的用途是不理想的，具有自由羧酸基团的聚合物是从具有苄基保护的游离酸部分制备的，所述游离酸部分是在钯催化剂和氢存在下经由氢解作用从所述聚合物选择性除去的。虽然这种方法用于除去具有很少或不具有聚合物骨架裂开的苄基保护基是有效的，但在其中使用的钯催化剂是相对昂贵的，并且痕量的钯难以从聚合物产品除去。

[0011] 已经在 2005 年 7 月 7 日提交的美国专利申请序号 11/176,638 和 2004 年 9 月 27 日提交的美国专利申请序号 10/952,274 中解决了 ‘477 专利的一些上述缺陷，二者都通过参考全部结合于此。然而，尚有另外的不透射线的可生物再吸收的聚合制剂的需要，所述制剂提供适合于在制造各种可植入的医疗装置中使用的有利物理化学性质。

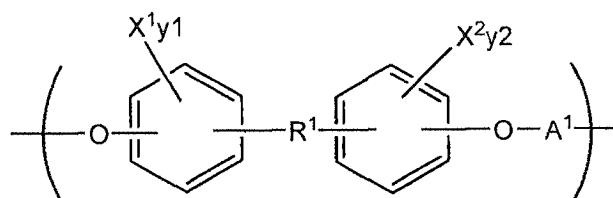
[0012] 参 考 :Hutmacher DW, Sittinger M, Risbud MV. Scaffold-based tissueengineering :rationale for computer-aided design and solid free-formfabrication systems. Trends Biotechnol. 2004 Jul ;22(7) :354-62.

### [0013] 发明概述

[0014] 为了概述本发明，本发明的某些方面、优点和新特征已经在上文描述于此。当然，应当理解依照本发明的任何具体的实施方案未必可以实现全部这样的优点。因而，可以以实现或最优化在这里教导或提出的一个优点或一组优点的方式实施或进行本发明，不必实现在这里可以教导或提出的其它优点。

[0015] 一个实施方案提供了固有不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物，其中所述聚合物包含一个或多个式 (I) 的重复单元：

[0016]



(I)

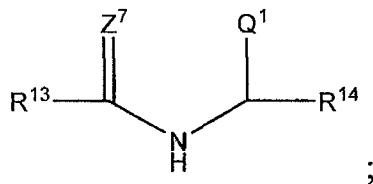
[0017] 其中：

[0018] X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立选自 Br 和 I 组成的组；

[0019] y<sub>1</sub> 和 y<sub>2</sub> 各自独立是零或 1 至 4 范围内的整数，限制条件是 y<sub>1</sub> 和 y<sub>2</sub> 之和至少是 1；

[0020] R<sup>1</sup> 是

[0021]



[0022]  $R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立选自由  $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_c-$ 、 $-(CHJ^1)-$ 、 $-CHJ^2-CHJ^3-$ 、 $-CH=CH-(CHJ^1)-$  和  $-(CH_2)_c-(CHJ^1)-$  组成的组；

[0023]  $c$  是零或 1 至 8 范围内的整数；

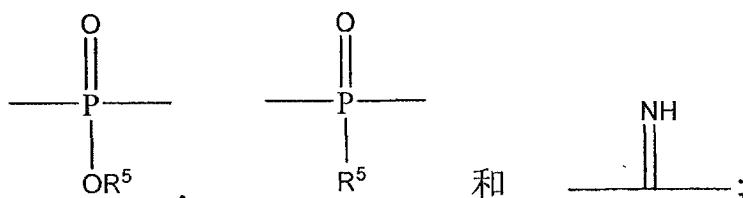
[0024]  $J^1$ 、 $J^2$  和  $J^3$  各自独立选自由 H、Br、I、 $-NH-Q^2$  和  $-C(=Z^8)-OQ^3$  组成的组；

[0025]  $Q^1$ 、 $Q^2$  和  $Q^3$  各自独立是 H 或包含约 1 至约 30 个碳的非结晶的基团；

[0026]  $Z^7$  和  $Z^8$  各自独立是 O 或 S；

[0027]  $A^1$  选自由下列组成的组

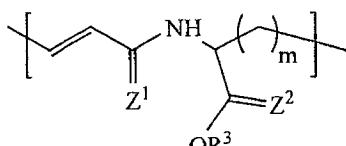
[0028]



[0029]  $R^5$  选自由 H、 $C_1-C_{30}$  烷基、和  $C_1-C_{30}$  杂烷基组成的组。在优选实施方案中，选择  $X^1$ 、 $X^2$ 、y1 和 y2 以便  $X^1$  和  $X^2$  以有效给予所述聚合物不透射线的量存在。

[0030] 在包含式 (I) 的重复单元的聚合物实施方案中，式 (I) 中的  $R^1$  是：

[0031]



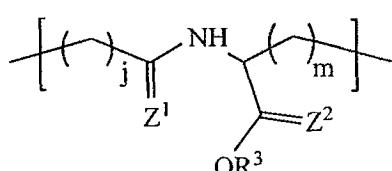
[0032] 其中  $R^3$  是 H 或不结晶的  $C_1$  至  $C_{29}$  烃；

[0033]  $Z^1$  和  $Z^2$  各自独立地是 O 或 S；和

[0034]  $m$  是 1 至 8 范围内的整数。

[0035] 在包含式 (I) 重复单元的聚合物的另一个实施方案中，式 (I) 中的  $R^1$  是：

[0036]



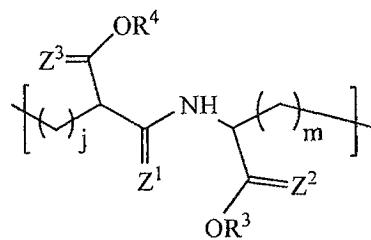
[0037] 其中  $R^3$  是 H 或不结晶的  $C_1$  至  $C_{29}$  烃；

[0038]  $Z^1$  和  $Z^2$  各自独立地是 O 或 S；和

[0039]  $j$  和  $m$  各自独立是 1 至 8 范围内的整数。

[0040] 在包含式 (I) 重复单元的聚合物的另一个实施方案中，式 (I) 中的  $R^1$  是：

[0041]



[0042] 其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自独立是 H 或不结晶的 C<sub>1</sub> 至 C<sub>29</sub> 烃；

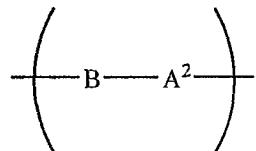
[0043] Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 各自独立是 O 或 S；和

[0044] j 和 m 各自独立是 1 至 8 范围内的整数。

[0045] 另一个实施方案提供包含固有不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物的医疗装置，其中所述聚合物包含一个或多个如上述式 (I) 的重复单元。在优选实施方案中，所述医疗装置包含支架。另一个实施方案提供了用于治疗脉管内部位的系统，其包含这样一种支架和具有展开装置的导管，其中所述导管适于将支架递送到所述部位并且所述展开装置适于展开支架。另一个实施方案提供了体腔的再治疗方法，包含沿着血管内的区域展开这样一种支架，其中这样一种支架停留一段时间；并且在稍后的时间沿着血管内近似相同的区域展开第二支架，以便再治疗所述血管。

[0046] 另一个实施方案提供了固有不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物，其中所述聚合物包含一个或多个如上面定义的式 (I) 的重复单元，并且还包含一个或多个式 (II) 的重复单元：

[0047]



(II)

[0048] 其中：

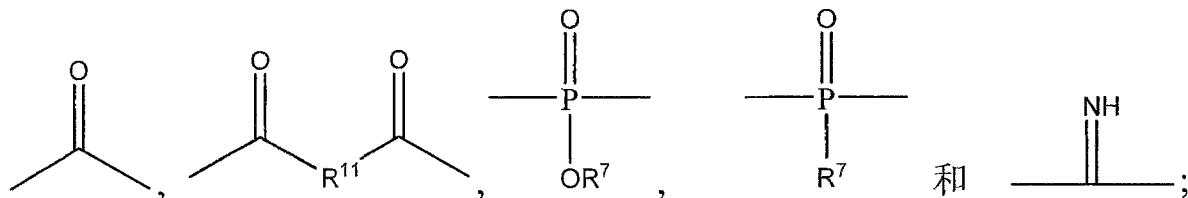
[0049] B 是 -O-(CHR<sup>6</sup>)<sub>p</sub>-O-<sub>q</sub>-；

[0050] R<sup>6</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基；

[0051] p 和 q 各自独立是约 1 至约 100 范围内的整数；

[0052] A<sup>2</sup> 选自下列组成的组

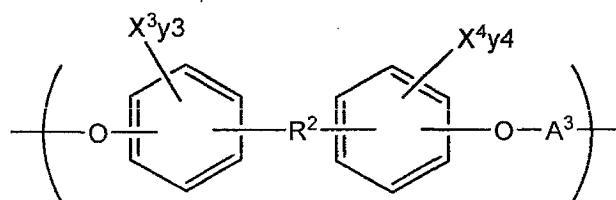
[0053]



[0054] 其中 R<sup>7</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub> 至 C<sub>30</sub> 的烃并且 R<sup>11</sup> 选自由 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 杂烷基、C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> 芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> 烷基芳基、和 C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 杂芳基组成的组。另一个实施方案提供了包含这样一种聚合物的医疗装置。在一个实施方案中，B 是脂肪族直链或支链二醇或聚（烷撑二醇）单元。

[0055] 另一个实施方案提供了固有不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物，其中所述聚合物包含一个或多个式(I)的重复单元和一个或多个式(II)的重复单元，各自如上面所定义，并且还包含一个或多个式(Ia)的重复单元：

[0056]



(Ia)

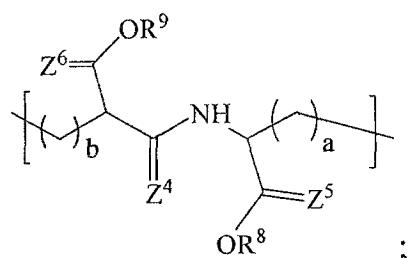
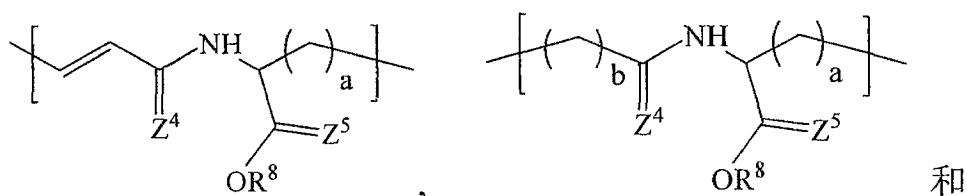
[0057] 其中：

[0058] X<sup>3</sup> 和 X<sup>4</sup> 各自独立选自由 Br 和 I 组成的组；

[0059] y<sub>3</sub> 和 y<sub>4</sub> 各自独立是零或 1 至 4 范围内的整数；

[0060] R<sup>2</sup> 选自由下列组成的组

[0061]



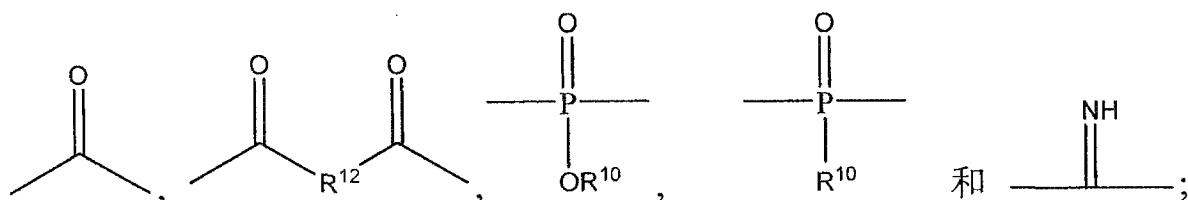
[0062] R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 各自独立是 H 或不结晶的 C<sub>1</sub> 至 C<sub>30</sub> 烃；

[0063] Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup> 和 Z<sup>6</sup> 各自独立是 O 或 S；

[0064] a 和 b 各自独立是 1 至 8 范围内的整数；

[0065] A<sup>3</sup> 选自由下列组成的组

[0066]

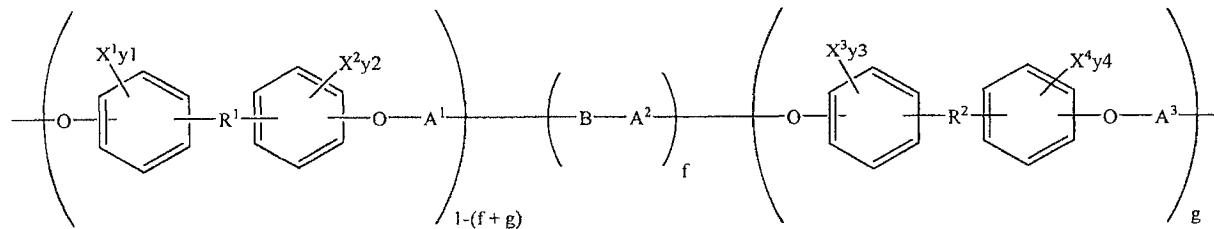


[0067] 其中 R<sup>10</sup> 选自由 H、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基、和 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 杂烷基组成的组；并且其中 R<sup>12</sup> 选自由 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 杂烷基、C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> 芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> 烷基芳基、和 C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 杂芳基组成的组。另一个实施方

案提供了包含这样一种聚合物的医疗装置。

[0068] 在某些实施方案中,所述聚合物可以包含一个或多个式(I)、(Ia)、和 / 或 (II) 的重复单元。例如,另一个实施方案提供了固有不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物,其中所述聚合物包含一个或多个式(III) 的重复单元:

[0069]



(III)

[0070] 其中  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $y1$ 、 $y2$ 、 $y3$ 、 $y4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  和 B 如上面所定义,并且其中 f 和 g 可以各自在 0 至 1 的范围内,例如,如组成的 / 性能需求所指示,限制性条件是 f 和 g 之和小于 1。另一个实施方案提供了包含这样一种聚合物的医疗装置。

[0071] 在上面概述的医疗装置的优选实施方案中,所述设备是支架。在变体中,支架还包含选自由片状支架、编织的支架、自扩展的支架、线状支架、可变形支架、和滑锁式支架组成的组的构造。在另一个变体中,所述支架包含至少两个排列形成管状构件的基本不变形元件,所述不变形元件是可滑动和 / 或可旋转相互连接的,用于使所述管状构件从收缩的直径扩展成扩展的直径。

[0072] 在所述支架的另一个变体中,它还包含含有一系列可滑动结合的径向元件的管状构件和适于准许所述径向元件单向滑动的锁定机构,以便将所述管状构件配置成在最小反作用 (recoil) 情况下从第一收缩直径扩展成第二扩展直径。

[0073] 在医疗装置的优选实施方案中,所述聚合物上的  $X^1$  和  $X^2$  基团是碘。

[0074] 在优选实施方案中,所述医疗装置还包含有效量的治疗剂。优选地,所述量足以抑制再狭窄、血栓形成、蚀斑形成、蚀斑破裂、和炎症,降低胆固醇,和 / 或促进愈合。

[0075] 在医疗装置的另一个变体中,所述聚合物在医疗装置的至少一部分上形成涂层。

[0076] 另一个实施方案提供用于治疗脉管内部位的系统。所述系统包含具有展开装置的导管,和如上概述的包含不透射线的、生物相容的、可生物再吸收聚合物的支架,其中所述导管适于将支架递送到所述部位并且展开装置适于展开所述支架。在一些优选实施方案中,所述导管选自由经导丝型 (over-the-wire) 导管、同轴快速交换导管、和多交换递送导管组成的组。

[0077] 另一个实施方案提供用于体腔再治疗的方法。所述方法包含下列步骤:沿着血管之内的区域展开第一支架,其中第一支架包含上述不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物,并且其中第一支架停留一段时间;和在随后时间沿着血管之内大致相同区域展开第二支架,其为可生物再吸收的或金属的或其它的,因此再治疗所述血管。

[0078] 在本发明的其它方面中,所述聚合物包含不是天然存在的骨架。备选地和 / 或另外地,所述聚合物可以包含含有至少一种氨基酸衍生物的骨架。

[0079] 在优选实施方案中,配置所述医疗装置用于在脉管的、肌骨骼的 / 整形外科的、神经的、呼吸的、生殖的、泌尿的、消化的、内分泌的、造血的、和 / 或外皮的系统的区域中的放置。在一个实施方案中,除了子宫肌瘤的治疗外,还配置所述医疗装置用于在生殖系统中放置使用。

[0080] 在另一个实施方案中,所述医疗装置包含非卤化涂层。

[0081] 从下面陈述的优选实施方案的详述,本发明的上述和其它目的、特征和优点是更显而易见的。

[0082] 附图简述

[0083] 图 1 是依照本发明的一个优选实施方案的滑锁式支架构造的详细视图,包含向下偏转的可偏转的齿以提供显示单向扩展的支架。

[0084] 优选实施方案详述

[0085] 为了符合关于可生物再吸收的、不透射线支架开发的重要需要,本发明人已经开发了某些包含式 (I) 重复单元的聚合材料。包含式 (I) 重复单元的优选聚合物含有选自二羧酸、去氨基酪氨酸 - 酪氨酸的卤化(例如,碘化或溴化)的衍生物和聚(烷撑二醇)的结构单元的衍生物的组合,其显示与它们在包括支架的医疗装置的制造中的使用相一致的合乎需要的物理机械和物理化学性质。例如,依照本发明的优选实施方案描述的支架:(a) 是充分不透射线的,通过常规的 X 光荧光透视法是可见的;(b) 具有充分的强度以在动脉或周围组织内医学上支持相关水平的径向压缩(radial compression);和 / 或 (c) 具有合乎需要的可以调节的再吸收模式以满足对于不同时间长度或对于治疗学洗脱(elution)而言需要存在支架的多种应用的需求。

[0086] 虽然本发明人不希望受任何特别的操作理论的限制,但是本发明人相信与本发明的医疗装置有关的性质的有益组合可归因于,至少部分地,从其制造所述装置的式 (I) 聚合物的某些特征。

[0087] 应当理解可以根据本发明的优选方面将描述于此的聚合物用作均聚物、共聚物、和 / 或聚合物掺合物。因此,在这里对式 (I) 聚合物的涉及应当理解为对包含式 (I) 重复单元的聚合物的涉及,其可以是均聚物、共聚物或掺合物。

[0088] 依照本发明的优选实施方案公开的可生物再吸收的、固有不透射线支架可以用于,例如,暂时治疗血管,如一般包括通过导管递送的常规应用中。

[0089] 申请人已经发现可以从含芳基的生物相容的、可生物再吸收的聚合物的广泛类别生产生物相容的、可生物再吸收的、固有不透射线的聚合物类别。例如,在下表中记录的全部生物相容的、可生物再吸收的聚合物中,通过由本领域普通技术人员容易采用的熟知的工艺在不用过度试验的情况下,根据提供于此的内容,可以将不透射线性经由卤化特别是溴化和碘化引入到所述芳环。美国专利号 6,475,477 揭示了以这种方式制造的固有不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物的广泛类别。可以将不透射线性以同样的方式给予表 1 中其它聚合物,例如,通过从其制造所述聚合物的单体的卤化和 / 或通过所述聚合物本身的卤化。表 1 中列出的每一专利的全部内容通过参考结合于此,并且特别为了描述制造不同聚合物的方式的目的。

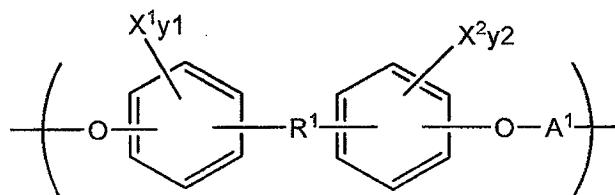
[0090] 表 1

[0091]

美国专利	专利标题	所教导的内容
4, 863, 735	Biodegradable polymeric drug delivery system with adjuvant activity	聚(亚氨基碳酸酯)合成法
4, 980, 449	Polyimino carbonates synthesis	聚亚氨基碳酸酯合成法
6, 238, 687	Biodegradable polymers, compositions, articles and methods for making and using the same	聚合物骨架中磷和去氨基酪氨酸酰 L- 酪氨酸连接的制备方法
5, 912, 225	Biodegradable poly(phosphoester-co-desaminotyrosyl L-tyrosine ester) compounds, compositions, articles and methods for making and using the same	含有磷和去氨基酪氨酸酰 L- 酪氨酸连接的聚合物的制备方法
4, 638, 045	Non-peptide polyaminoacid bioerodible polymers	含多个单体单元的聚合物, 所述单体单元具有两个或三个氨基酸

[0092] 例如, 一个实施方案提供了固有不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物, 其中所述聚合物包含一个或多个式(I)的重复单元:

[0093]



(I)

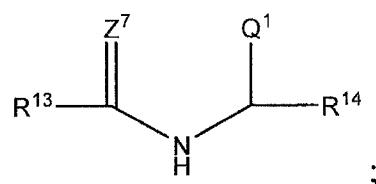
[0094] 其中:

[0095] X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 各自独立选自 Br 和 I 组成的组;

[0096] y<sub>1</sub> 和 y<sub>2</sub> 各自独立是零或 1 至 4 范围内的整数, 限制条件是 y<sub>1</sub> 和 y<sub>2</sub> 之和至少是 1;

[0097] R<sup>1</sup> 是

[0098]



[0099]  $R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立选自由  $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_c-$ 、 $-(CHJ^1)-$ 、 $-CHJ^2-CHJ^3-$ 、 $-CH=CH-(CHJ^1)-$  和  $-(CH_2)_c-(CHJ^1)-$  组成的组；

[0100]  $c$  是零或 1 至 8 范围内的整数；

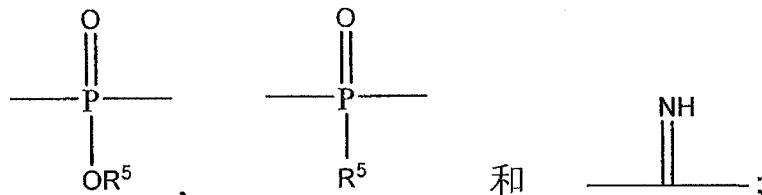
[0101]  $J^1$ 、 $J^2$  和  $J^3$  各自独立选自由 H、Br、I、 $-NH-Q^2$  和  $-C(=Z^8)-OQ^3$  组成的组；

[0102]  $Q^1$ 、 $Q^2$  和  $Q^3$  各自独立是 H 或包含约 1 至约 30 个碳的不结晶的基团；

[0103]  $Z^7$  和  $Z^8$  各自独立是 O 或 S；

[0104]  $A^1$  选自由下列组成的组

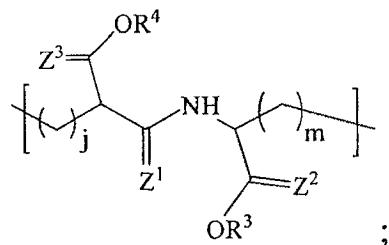
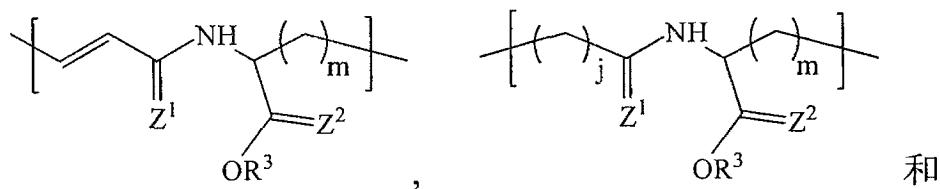
[0105]



[0106]  $R^5$  选自由 H、 $C_1-C_{30}$  烷基、和  $C_1-C_{30}$  杂烷基组成的组。在优选实施方案中，选择  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $y_1$  和  $y_2$  以便  $X^1$  和  $X^2$  以有效给予所述聚合物不透射线的量存在。

[0107] 在多种实施方案中， $R^1$  选自由下列组成的组

[0108]



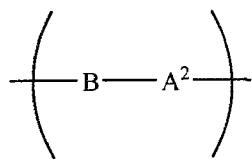
[0109] 其中  $R^3$  和  $R^4$  各自独立是 H 或不结晶的  $C_1$  至  $C_{30}$  烃；

[0110]  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  各自独立地是 O 或 S；和

[0111]  $j$  和  $m$  是 1 至 8 范围内的整数。

[0112] 另一个实施方案提供了固有不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物，其中所述聚合物包含一个或多个如上面所定义的式 (I) 的重复单元，并且还包含一个或多个式 (II) 的重复单元：

[0113]



(II)

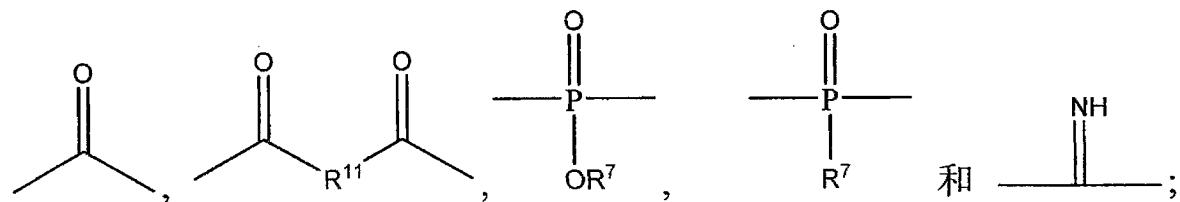
[0114] 其中：

[0115] B 是  $-O-(CHR^6)_p-O-$ ；[0116] R<sup>6</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基；

[0117] p 和 q 各自独立是约 1 至约 100 范围内的整数；

[0118] A<sup>2</sup> 选自下列组成的组

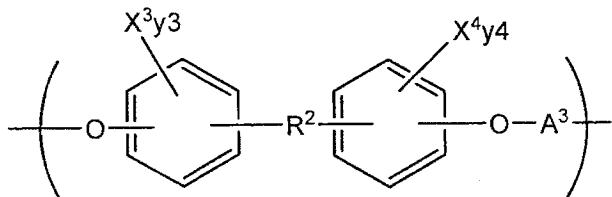
[0119]



[0120] 其中 R<sup>7</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub> 至 C<sub>30</sub> 的烃并且 R<sup>11</sup> 选自由 C<sub>1</sub>—C<sub>30</sub> 烷基、C<sub>1</sub>—C<sub>30</sub> 杂烷基、C<sub>5</sub>—C<sub>30</sub> 芳基、C<sub>6</sub>—C<sub>30</sub> 烷基芳基、和 C<sub>2</sub>—C<sub>30</sub> 杂芳基组成的组。另一个实施方案提供了包含这样一种聚合物的医疗装置。在一个实施方案中，B 是脂肪族直链或支链二醇或聚（烷撑二醇）单元。

[0121] 另一个实施方案提供了固有不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物，其中所述聚合物包含一个或多个式 (I) 的重复单元和 / 或一个或多个式 (II) 的重复单元，各自如上面所定义，和 / 或还包含一个或多个式 (Ia) 的重复单元：

[0122]



(Ia)

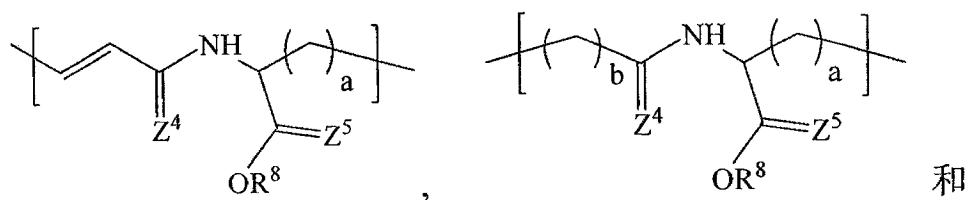
[0123] 其中：

[0124] X<sup>3</sup> 和 X<sup>4</sup> 各自独立选自由 Br 和 I 组成的组；

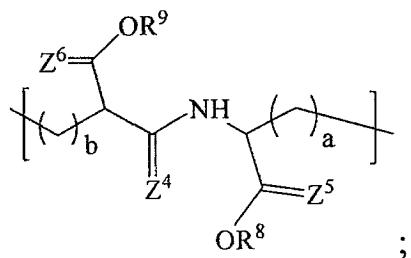
[0125] y3 和 y4 各自独立是零或 1 至 4 范围内的整数；

[0126] R<sup>2</sup> 选自由下列组成的组

[0127]



[0128]



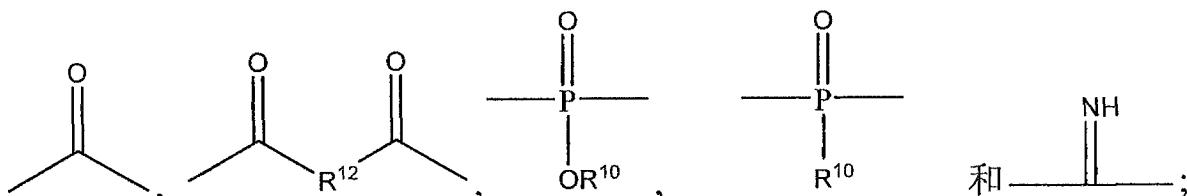
- [0129] R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 各自独立是 H 或不结晶的 C<sub>1</sub> 至 C<sub>30</sub> 烃；

- [0130]  $Z^4$ 、 $Z^5$  和  $Z^6$  各自独立是 0 或 S；

- [0131] a 和 b 各自独立是 1 至 8 范围内的整数；

- [0132] A<sup>3</sup> 选自由下列组成的组

- [0133]

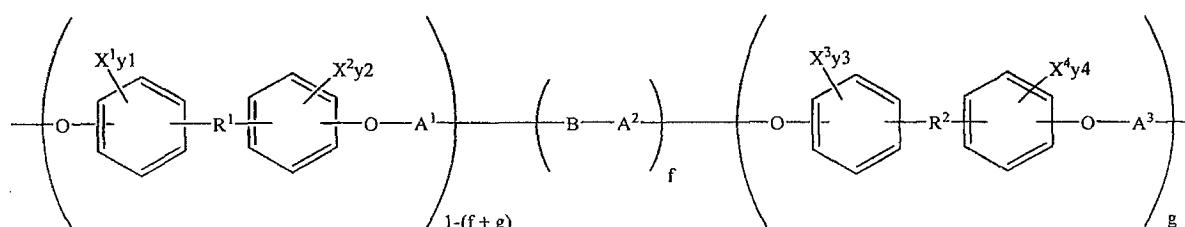


- [0134] 其中R<sup>10</sup>选自由H、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、和C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>杂烷基组成的组；并且其中R<sup>12</sup>选自由C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>杂烷基、C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub>芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub>烷基芳基、和C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>杂芳基组成的组。另一个实施方案提供了包含这样一种聚合物的医疗装置。

- [0135] 来自表 1 的上述聚合物的某些卤化组成的变体可以通常由式 (I) 还有叙述于此的其它结构式表示。应当注意,对于包含式 (I) 重复单元的聚合物描述于此的组成范围超过表 1 中描述的那些。因此,固有不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物的一些优选实例是包含由式 (I) 表示的重复单元的那些,包括还包含式 (Ia) 和 / 或式 (II) 的重复单元的聚合物。

- [0136] 例如，根据本发明的一个优选实施方案，公开了包含固有不透射线的、生物相容的、可生物再吸收的聚合物的医疗装置，所述聚合物包括其均聚物、共聚物及掺合物，其中所述聚合物包含一个或多个式 (III) 的重复单元：

- [0137]



(III)

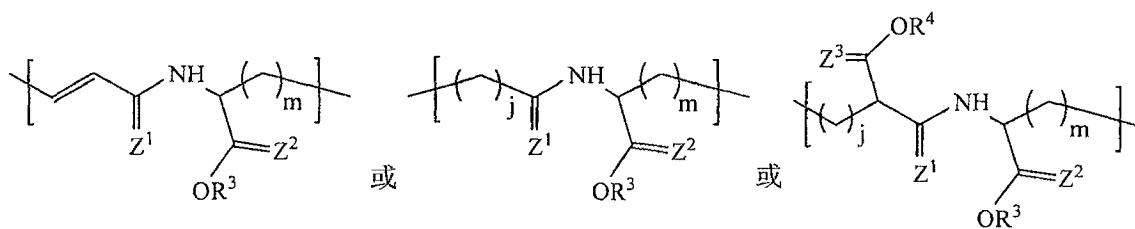
- [0138] 其中  $X^1, X^2, X^3$  和  $X^4$  各自独立是 I 或 Br；

- [0139]  $y_1, y_2, y_3$ , 和  $y_4$  各自独立是 0、1、2、3 或 4；

- [0140] 其中  $f$  和  $g$  可以在 0 至 1 之间的范围内, 限制性条件是  $f$  和  $g$  之和小于 1;

- [0141] 其中  $R^1$  和  $R^2$  独立是：

- [0142]



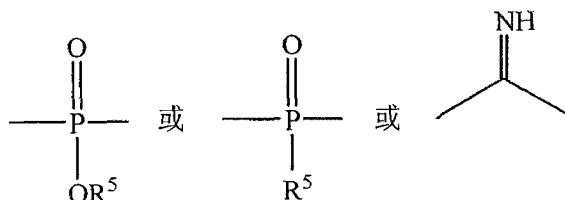
[0143] 其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自独立是 H 或不结晶的 C<sub>1</sub> 至 C<sub>30</sub> 烃；

[0144] 其中 j 和 m 独立地是 1 至 8 的整数；

[0145] 其中 Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、和 Z<sup>3</sup> 各自独立是 O 或 S；

[0146] 其中 A<sup>1</sup> 是：

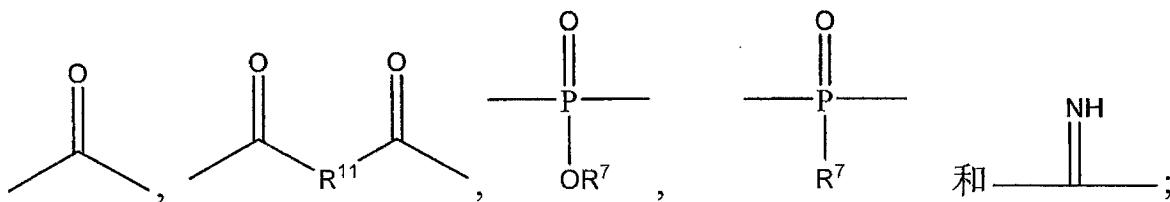
[0147]



[0148] 其中 R<sup>5</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub> 至 C<sub>30</sub> 烃；

[0149] 其中 A<sup>2</sup> 和 A<sup>3</sup> 各自独立选自由下列组成的组

[0150]



[0151] 其中 R<sup>7</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub> 至 C<sub>30</sub> 烃并且 R<sup>11</sup> 选自由 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 杂烷基, C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> 芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> 烷基芳基、和 C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 杂芳基组成的组；

[0152] 其中 B 是 -O-(CHR<sup>6</sup>)<sub>p</sub>-O-<sub>q</sub>-；

[0153] 其中 R<sup>6</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基；和

[0154] 其中 p 和 q 各自独立是在约 1 至约 100 范围内的整数。

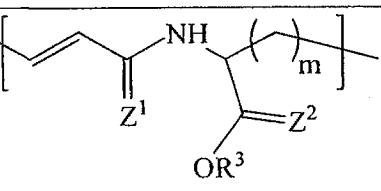
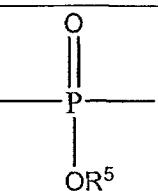
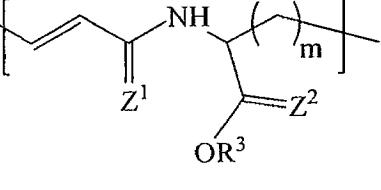
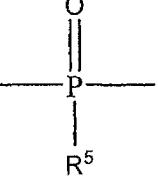
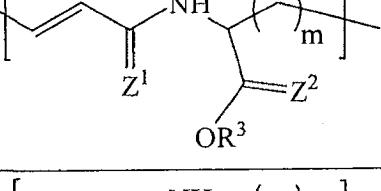
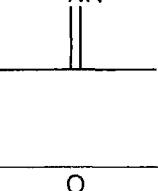
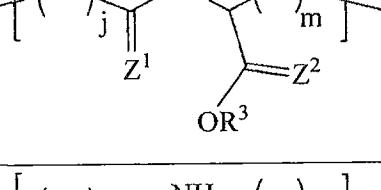
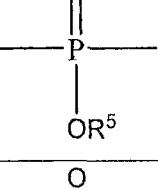
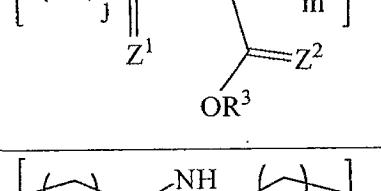
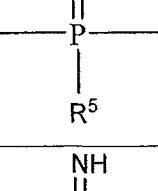
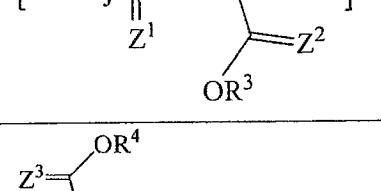
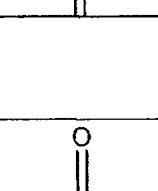
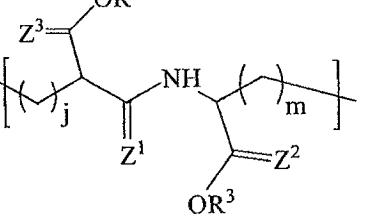
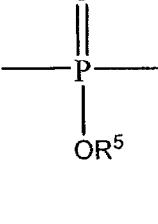
[0155] 优选地, 选择 X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、y1、y2、y3 和 y4 以便 X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> 以有效给予所述聚合物不透射线性的量存在。例如, 在一个实施方案中, y1、y2、y3、和 y4 之和至少是一。在另一个实施方案中, B 脂肪族直链或支链二醇或聚(烷撑二醇)单元。应当理解式 (III) 的重复单元包含如上所述的式 (I)、(II) 和 (Ia) 的重复单元。因而, 包含式 (III) 重复单元的聚合物是包含式 (I) 重复单元的聚合物的实例。

[0156] 可以如下面的实施例所描述并且通过美国专利号 6,475,477 中详述的常规方法实现芳族环的卤化;其通过参考并且特别为了描述卤化单体的方法的目的结合于此。将优选的聚合物充分卤化以给予所述聚合物不透射线性, 例如式 (I) 中的 y1 和 y2 可以独立地 = 0、1、2、3 或 4。芳族环的卤化是优选的。在一个实施方案中, y1 和 y2 之和至少是 1。也可以将聚合物内的多种其它基团卤化。

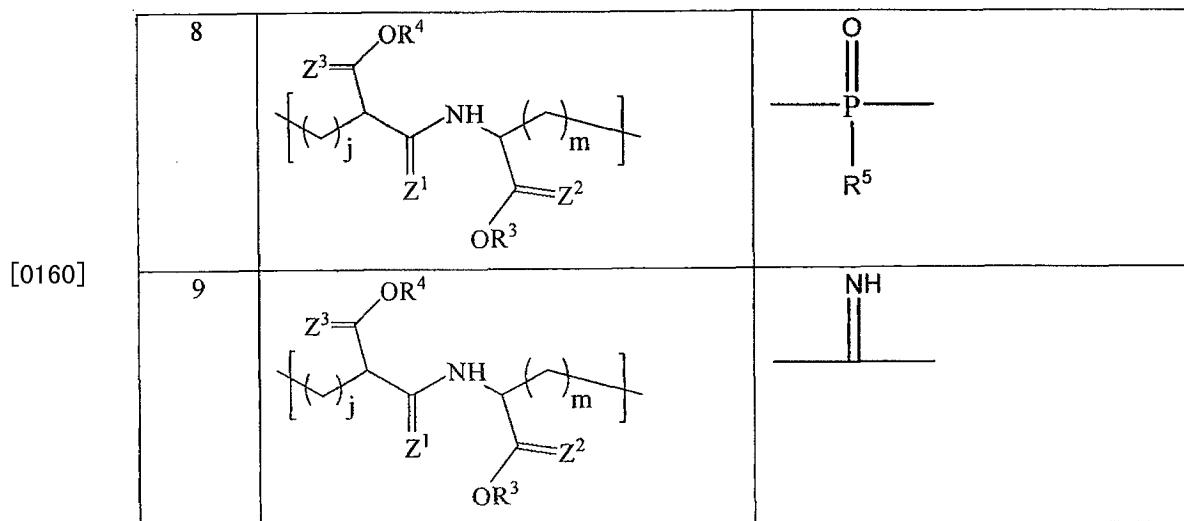
[0157] 在包含由式 (I) 表示的重复单元的卤化聚合物的广泛类别之内, 优选具有表 2 中

指出的 R<sup>1</sup> 和 A<sup>1</sup> 基团的聚合物：

[0158] 表 2

No.	R <sup>1</sup>	A <sup>1</sup>
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		

[0159]

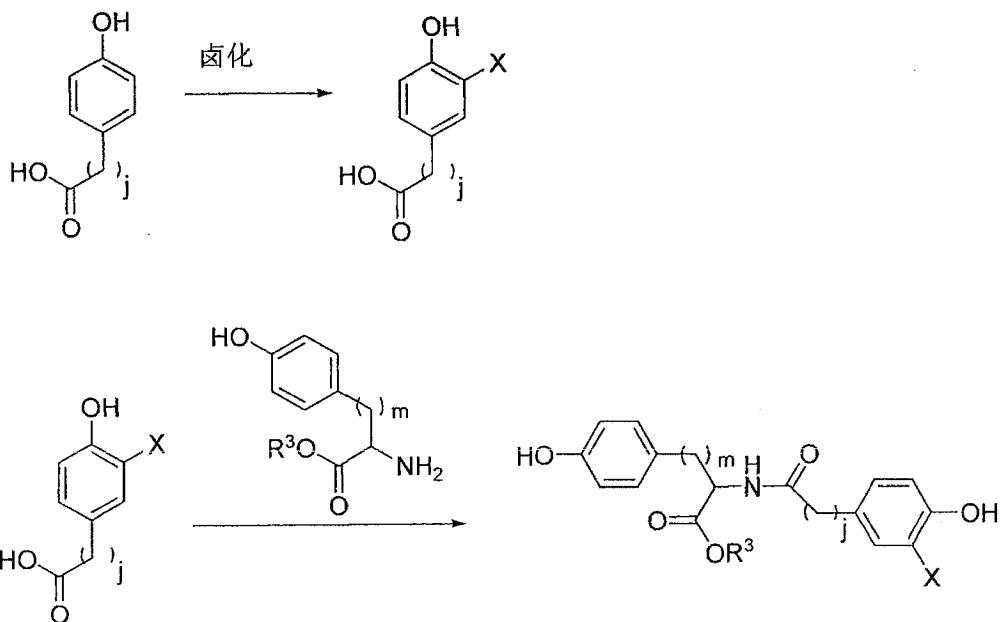


[0161] 根据本发明的一个方面，提供了含有一个或多个由式(I)描述的重复单元的卤素取代的聚合物。根据本发明优选实施方案，也包括描述于此的卤化单体的组合物。在一些实施方案中，包含式(I)重复单元的聚合物不含有可结晶基团，例如，不含有可结晶的侧链。例如，在上面描述的某些实施方案中，对于R<sup>1</sup>的式中Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>和Q<sup>3</sup>各自独立是H或包含约1至约30个碳的不结晶基团。在上面描述的其它实施方案中，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>8</sup>和/或R<sup>9</sup>各自独立是H或不结晶的C<sub>1</sub>至C<sub>30</sub>烃。通过控制侧链的长度、侧链的类型和侧链之间的间距，可以最小化或防止侧链结晶。随着侧链之间的间距增加，侧链成为可结晶的趋势趋于减小。同样，随着侧链柔性增加，侧链成为可结晶的趋势趋于减小。类似地，随着侧链长度减小，侧链成为可结晶的趋势也趋于减少。因而，包含式(I)重复单元的聚合物的某些实施方案不包括2005年7月7日提交的美国专利申请序号11/176,638中描述的侧链可结晶聚合物，其通过参考全部结合于此。

[0162] 单体和聚合物合成：通过多种本领域中已知的常规反应可以合成描述于此的聚合物（包括，例如，包含式(I)重复单元的聚合物）。例如，合成方案1-3图解了用于制造式(I)聚合物的卤化酚的单体的制备。

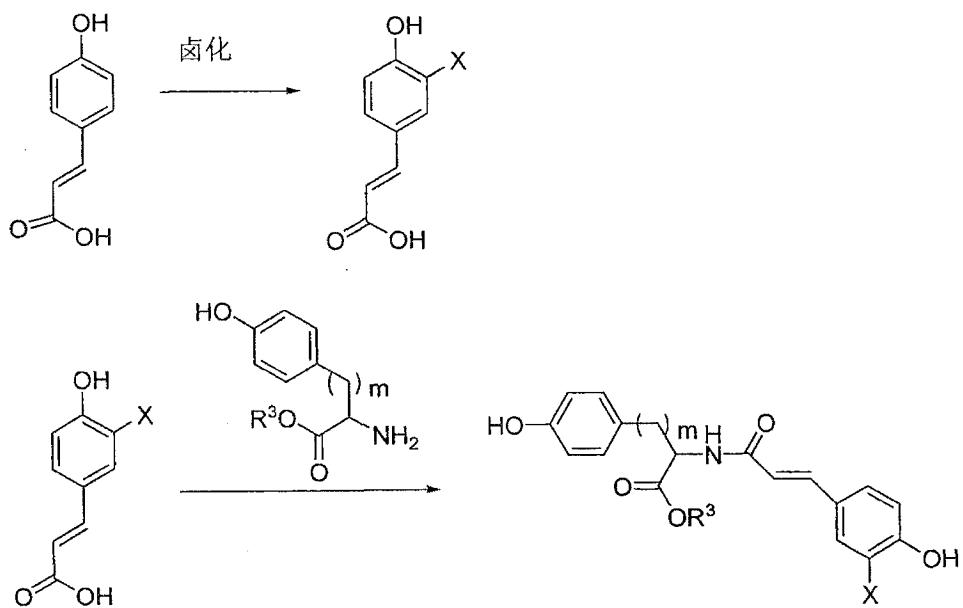
[0163] 合成方案1

[0164]



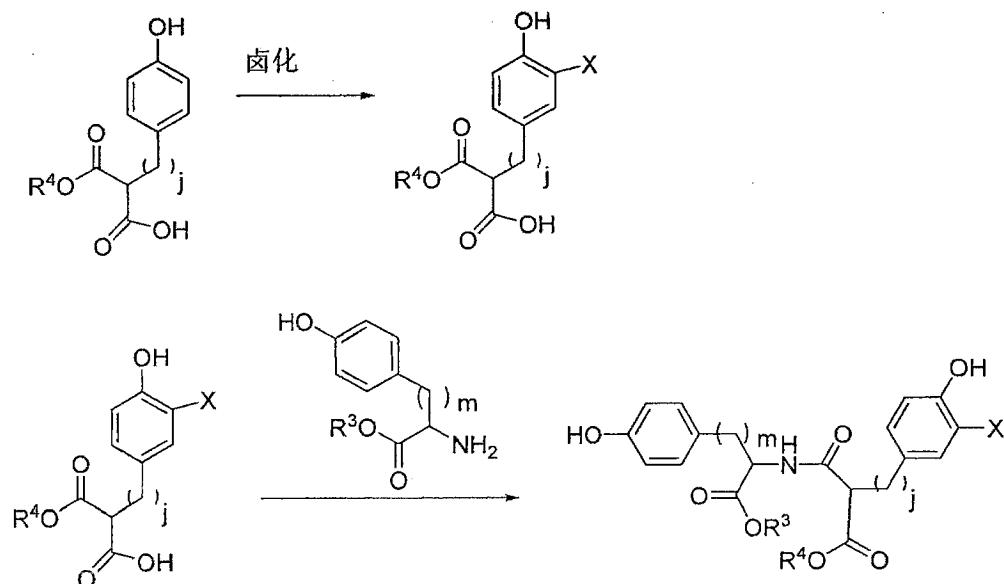
[0165] 合成方案 2

[0166]



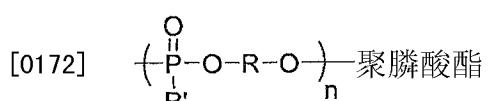
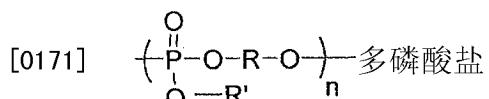
[0167] 合成方案 3

[0168]



[0169] 在上面的合成方案 1-3 中, X 可以是卤素, 例如碘代、溴代、氯代、或氟代。优选地, 所述卤素是碘代或溴代。卤化可以通过本领域中已知的常规反应进行。例如, 可以在芳基环上通过用 KI、ICl、IF、二氯化苄基三甲基铵、或 I<sub>2</sub> 在铜盐存在下的处理进行碘化。同样地, 溴化可以在芳基环上用溴在催化剂例如铁存在下的处理而进行。其它溴化试剂包括 HOBr 和溴代酰胺。合成方案 1-3 中图解的酸和胺的偶联也可以通过本领域中已知的常规反应进行。标准偶联剂, 包括 EDCI、HBTU、HOBT、等, 可以用于所述反应物的活化。

[0170] 然后可以将得到的卤化酚单体聚合而形成多种结合例如, 具有磷酸盐 (或酯) 键的聚合物, 例如多磷酸盐 (polyphosphate) 和聚 (膦酸酯) (polyphosphonate)。这些类别聚合物各自的结构如下, 每个具有连接到磷原子的不同侧链 :

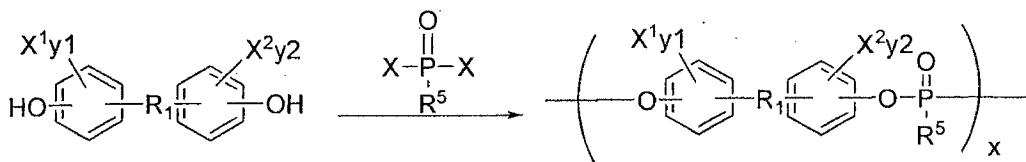


[0173] 这些聚合物的多功能性可以来自磷原子的多功能性, 这是因反应的多样性而众所周知的。它的结合可以涉及 3p 轨道数或多种 3s-3p 杂化物; 因为可接近的 d 轨道数, spd 杂化物也是可以的。因而, 聚 (磷酸酯) 的物理化学性质可以容易地通过改变 R 或 R' 基团而改变。所述聚合物的可生物降解性主要是由于所述聚合物骨架中的生理不稳定的磷酸酯键。通过操作骨架或侧链, 许多生物降解速率是可得到的。

[0174] 下列的合成方案 4-5 分别图解了聚 (膦酸酯) 和多磷酸盐的合成。

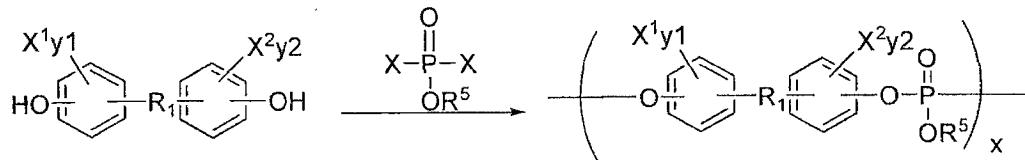
[0175] 合成方案 4

[0176]



[0177] 合成方案 5

[0178]



[0179] 可以根据下列方案通过磷酸二氯化物和二醇之间的脱氯化氢制备多磷酸盐：

[0180]

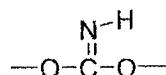


[0181] 可以通过适当取代的二氯化物和二醇之间的类似缩合制备聚（膦酸酯）。

[0182] 可以在两步缩合反应中从二元醇制备聚（亚磷酸酯）(polyphosphite)。20摩尔%过量的亚磷酸二甲酯优先用于与1,2-亚乙基二醇(glycol)反应，后面是用高温除去低聚物中的甲氧基磷酰端基。熔融缩聚的优点是它避免溶剂和大量其它添加剂的使用，因而使纯化更简单。它也可以提供相当高分子量的聚合物。也可以在溶液中进行聚合。可以使用氯化的有机溶剂例如氯仿、二氯甲烷、或二氯乙烷。为了实现高分子量，优先在等摩尔量的反应物，更优先，化学计量的酸受体或路易斯酸型催化剂存在下，进行溶液聚合。有用的酸受体包括叔胺例如吡啶或三乙胺。有用的路易斯酸型催化剂的实例包括氯化镁和氯化钙。可以通过在非溶剂中沉淀从所述溶液中分离产物，并通过本领域普通技术人员已知的常规工艺例如，通过用酸性水溶液如稀HCl洗涤来除去盐酸盐而纯化。

[0183] 也可以聚合卤化酚单体以形成如合成方案6中图解的聚亚氨基碳酸酯。聚亚氨基碳酸酯与聚碳酸酯是结构上相关的。聚亚氨基碳酸酯具有在通常由聚碳酸酯中的羰基氧占据的位置中的亚氨基。因而，聚亚氨基碳酸酯具有根据下式的键合：

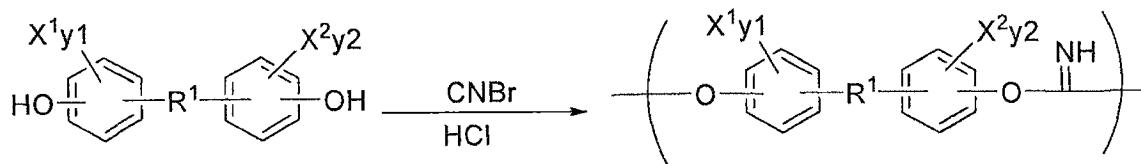
[0184]



[0185] 亚氨基碳酸酯键合的包含可以给予所述聚合物有效程度的水解不稳定性。聚亚氨基碳酸酯具有合乎需要的机械性质，类似于相应的聚碳酸酯的那些。

[0186] 合成方案 6

[0187]



[0188] 溶液聚合方法可以用于制造聚亚氨基碳酸酯。例如，溶液聚合方法可以包括下列步骤：将联苯酚与溶液中的二氰酸酯在基本纯的溶剂中，在选自由金属氢氧化物、金属氢化物和金属醇盐组成的组的催化剂存在下接触，并回收得到的聚亚氨基碳酸酯。优选所述溶剂选自丙酮和四氢呋喃（“THF”）组成的组。最优先地，所述溶剂是刚刚馏出的 THF。优选所述催化剂是碱金属氢氧化物或醇盐，例如氢氧化钠或叔丁醇钾。

[0189] 溶剂纯化、催化剂选择、和溶剂选择可以显著地影响溶液聚合反应中获得的结果。因而，即使标称的纯试剂等级或分析等级的溶剂，并特别是 THF，也可能含有残余水、稳定剂例如 2,6-二叔丁基对甲酚和过氧化物。这些污染物，即使以较少的量存在，也可能干扰溶液聚合反应。在提出的用于聚亚氨基碳酸酯的溶液聚合合成的广泛类别的催化剂中，金属氢氧化物、金属醇盐和金属氢化物，并特别是碱金属氢氧化物和醇盐，提供显著的优越结果。THF 和丙酮是优选的溶剂。

[0190] 界面聚合方法也可以用于聚亚氨基碳酸酯的生产。例如，界面聚合方法可以包括下述步骤：将卤化酚单体和碱性催化剂的水溶液和水-不互溶的有机溶剂中的溴化氰溶液混合，这通过在混合时将水溶液逐渐加入到有机溶剂中的溴化氰溶液来实施，和回收合成的聚亚氨基碳酸酯。加入的顺序可以是重要的，并且加入的速率也可以是重要的。

[0191] 上述合成方案中的反应可以用非卤化的方案进行。随后，可以进行聚合物的卤化。可以通过本领域已知的常规反应进行卤化。例如，可以在芳基环上通过用 KI、ICl、IF、二氯化苄基三甲基铵、或 I<sub>2</sub> 在铜盐存在下的处理进行碘化。例如，可以在芳基环上用溴在催化剂例如铁存在下的处理进行溴化。其它溴化试剂包括 HOBr 和溴代酰胺。聚合物的卤化可以是非选择性的，其在所述实施方案的范围内。

[0192] 描述于此的原材料是商业可得到的，是已知的，或可以通过本领域已知的方法制备。另外，未描述于此的原材料是商业可得到的，是已知的，或可以通过本领域已知的方法制备。

[0193] 原材料可以具有适当的取代基以最终将相应的取代基赋予所需产品。备选地，取代基可以在合成的任一点加入以最终将相应的取代基赋予所需产品。

[0194] 所述合成方案显示了可以用于制备优选实施方案的化合物的方法。本领域技术人员将理解许多不同的合成反应方案可以用于合成优选实施方案的化合物。此外，本领域技术人员将理解许多不同的溶剂、偶联剂和反应条件可以用在所述合成反应中而产生类似的结果。

[0195] 从展示的或者另外已知的类似反应，所述反应可以适当用在上面的方法中以制造优选实施方案的化合物，本领域技术人员将理解顺序的变化并且还将认可适当反应条件的变化。

[0196] 在这里描述的用于优选实施方案的化合物的制备方法中，保护基的要求一般是由有机化学领域技术人员充分承认的，并且因此适当保护基的使用是由这里的方案的方法必

然暗示的，虽然可以不特意图解这样的基团。这样适合的保护基的引入和除去在有机化学领域中是众所周知的；见例如，T. W. Greene，“Protective Groups in Organic Synthesis”，Wiley (New York), 1999。

[0197] 由常规方法分离这里所描述的反应产物，例如萃取、蒸馏、色谱法、等。

[0198] 上述合成方案的化合物的盐是通过将适当的碱或酸与化学计量当量的上述合成方案的化合物起反应而制备。

[0199] 这里所描述的聚合物，例如，包含式(I)重复单元的聚合物可以用于多种应用例如在医疗装置中。例如，多种优选实施方案提供包含式(I)聚合物的医疗装置。所述医疗装置可以多种方式包含所述聚合物。例如，所述医疗装置可以完全或部分地由所述聚合物构成，涂有所述聚合物，密封在所述聚合物之内，和/或所述装置可以含有所述聚合物。可以包含式(I)聚合物的医疗装置的非限制性实例包括用于脉管应用的支架、支架移植物、瓣环成形术环、脉管移植物、缝合、血管套、隔膜缺陷修复装置、心脏瓣膜、心脏瓣膜元件、心脏瓣膜修复装置、闭合装置、脉管系统和结缔组织增生的导流器、和组织工程化的植入物。在一些实施方案中，所述医疗装置不包括通过参考全部结合于此的 2004 年 9 月 27 日提出的 2005 年 5 月 19 日作为美国专利公布号 2005/0106119A1 公布的美国专利申请序号 10\952, 274 中描述的任何医疗装置（例如，栓塞治疗产品）。在一些实施方案中，所述医疗装置不包括通过参考全部结合于此的 2005 年 7 月 7 日提出的美国专利申请序号 11/176, 638 中描述的任何包含侧链可结晶聚合物的医疗装置。

[0200] 在一个优选实施方案中，所述医疗装置包含支架。所述支架可以包含多种构造，例如，选自由片状支架、编织的支架、自扩展的支架、线状支架、可变形支架、和滑锁式支架组成的组的构造。

[0201] 在优选实施方案中，所述支架包含至少两个安排形成管状构件的基本不变形元件，所述不变形元件是可滑动相互连接的，用于使所述管状构件从收缩的直径扩展成扩展的直径。在另一个变体中，管状构件包含一系列可滑动结合的径向元件和至少一个准许所述径向元件从第一收缩直径到第二扩展直径的单向滑动的锁定机构。

[0202] 导管上的支架通常一起称为支架系统。导管包括但不限于经导丝型导管、同轴快速交换设计和作为相对新的多交换递送平台的 Medtronic Zipper 工艺。这样的导管可以包括，例如，在美国专利号 4, 762, 129 ;5, 232, 445 ;4, 748, 982 ;5, 496, 346 ;5, 626, 600 ;5, 040, 548 ;5, 061, 273 ;5, 350, 395 ;5, 451, 233 和 5, 749, 888 中描述的那些。适合的导管设计的另外实例包括在美国专利号 4, 762, 129 ;5, 092, 877 ;5, 108, 416 ;5, 197, 978 ;5, 232, 445 ;5, 300, 085 ;5, 445, 646 ;5, 496, 275 ;5, 545, 135 ;5, 545, 138 ;5, 549, 556 ;5, 755, 708 ;5, 769, 868 ;5, 800, 393 ;5, 836, 965 ;5, 989, 280 ;6, 019, 785 ;6, 036, 715 ;5, 242, 399 ;5, 158, 548 ;和 6, 007, 545 中描述的那些。以上引用的专利内容又通过参考全部结合于此。

[0203] 导管可以专门用于多种用途例如产生超声效果、电场、磁场、光和/或温度效应。加热导管可以包括例如美国专利号 5, 151, 100, 5, 230, 349 ;6, 447, 508 ;和 6, 562, 021 还有 WO 90\14046 A1 中描述的那些。红外线放射导管可以包括例如在美国专利号 5, 910, 816 和 5, 423, 321 中描述的那些。以上引用的专利和专利出版物的内容又通过参考全部结合于此。

[0204] 在另一个优选的变体中，所述支架还包含足以发挥选择的治疗效果的适量治疗剂

(例如,药物试剂和 / 或生物试剂)。所述术语“药物试剂”,如这里所用,包括为疾病的缓解、治疗、或预防而设计的物质,其刺激特定的生理(代谢)应答。所述术语“生物试剂”,如这里所用,包括在生物系统中拥有结构和 / 或功能活性的任何物质,无限制性地包括,器官、组织或细胞基的衍生物,细胞,病毒,载体,在起源上是天然的和重组与合成的并且具有任何顺序和大小的核酸(动物、植物、微生物、和病毒),抗体,多核苷酸,寡核苷酸,cDNA的,癌基因,蛋白质,肽,氨基酸,脂蛋白,糖蛋白,脂质,碳水化合物,多糖,脂类,脂质体,或其它细胞组分或细胞器例如受体和配体。此外所述术语“生物试剂”,如这里所用,包括适用于人类疾病或损伤的预防、治疗、或治愈的病毒、血清、毒素、抗毒素、疫苗、血液、血液成分或衍生物、过敏原的产物、或类似的产物,或肿凡纳明或其衍生物(或任何三价的有机砷化合物)(根据 Public Health Service Act (42U.S.C. 262(a) 的 351(a) 款)。此外所述术语“生物试剂”可以包括 1) “生物分子”,如这里所用,包括由天然存在的或重组的有机体、抗体、组织或细胞系产生和纯化自它们的生物学活性的肽、蛋白质、碳水化合物、维生素、脂质、或核酸,或者这样分子的合成类似物;2) 如这里所用的“遗传物质”包括核酸(或者脱氧核糖核酸(DNA) 或者核糖核酸(RNA)、遗传元件、基因、因子、等位基因、操纵子、结构基因、调节基因、操纵基因、基因补体、基因组、遗传密码、密码子、反密码子、信使 RNA(mRNA)、转运 RNA(tRNA)、核糖体的染色体外遗传元件、细胞质基因、质粒、转座子、基因突变、基因序列、外显子、内含子,和 3) “加工的生物制剂”,如这里所用,例如已经经历操作的细胞、组织、或者器官。所述治疗剂也可以包括维生素或矿物质或者其它天然元素。

[0205] 对于放入脉管系统的装置,所述治疗剂的量优选是足以抑制再狭窄或血栓形成或者足以影响扩张的组织的一些其它状态,例如,治愈易损坏的蚀斑,和 / 或防止破裂或刺激内皮愈合。依照本发明的优选实施方案,所述试剂可以选自由抗增殖剂,抗炎剂,抗基质金属蛋白酶,和脂质降低的、胆固醇改性的、抗血栓形成的和抗血小板的试剂组成的组。在所述支架的一些优选实施方案中,当所述试剂与所述聚合物共混或用本领域技术人员已知的其它方式混合时将所述治疗剂包含在所述支架内。在所述支架的其它优选实施方案中,从支架表面的聚合物涂层递送所述治疗剂。在另一个优选的变体中,不借助于聚合物涂层递送所述治疗剂。在所述支架的其它优选实施方案中,从所述支架的至少一个区域或一个表面递送所述治疗剂。可以将所述治疗剂化学结合到所述聚合物或载体用于递送至少一部分支架的治疗剂和 / 或可以将所述治疗剂化学结合到包含至少一部分支架主体的聚合物。在一个优选实施方案中,可以递送超过一种治疗剂。

[0206] 用在支架制造中的优化聚合物应当达到下列标准的至少一些:

[0207] ● 不透射线性优选足以确保通过 X 光荧光透视法,临床中使用的标准方法,所述支架结构相对于人胸部背景的可见性。

[0208] ● 根据本发明方面的支架优选在具有壁的情况下形成,所述壁用于提供低的截面并且用于允许拥有优异的纵向柔性。在优选实施方案中,所述壁厚是约 0.0001 英寸至约 0.0250 英寸,并且更优选约 0.0010 至约 0.0100 英寸。然而,所述壁厚取决于,至少部分地,选择的材料。例如,对于塑料的和可降解的材料而言,所述厚度可以小于约 0.0060 英寸,对于金属材料而言可以小于约 0.0020 英寸。更具体而言,对于 3.00 毫米支架的应用,当使用塑料时,所述厚度优选在约 0.0040 英寸至约 0.0045 英寸的范围内。然而,对于胆管及其他外周脉管应用,具有多种直径的支架可以采用不同的厚度。已经发现上述厚度以通过包括

组件和展开的装置的全部方面提供优选的特征。然而，应当理解，关于本发明的范围，上述厚度范围不应当是限制性的而且可以将本发明的教导应用于具有这里未论述尺寸的装置。

[0209] ●优选所述支架是血相容的以防止急性血栓形成。因此，优选所述装置表面是耐蛋白质吸收和血小板 / 单核细胞附着的。此外，所述装置表面理想地有利内皮过度生长但是阻止平滑肌细胞（造成再狭窄发生）的附着和生长。

[0210] ●优选支架保持它们的机械强度（例如，环向强度）约 1-24 月，更优选约 3-18 月，还更优选约 3-12 月，并最优选约 3-6 月的时期。

[0211] ●优选支架具有合意的生物降解和可生物再吸收性能因此以便所述支架在体腔内停留一段时间，从而在稍后的时间任何支架，可生物再吸收的或金属的或其它的，可以用于再治疗所述血管的近似相同区域或允许其它形式的脉管再介入例如脉管旁路。

[0212] 在这里使用术语“可生物再吸收的”以指定经历生物降解（通过水和 / 或酶的作用以化学降解）并且至少一些降解产物被除去和 / 或为身体所吸收的聚合物。在这里使用术语“不透射线”以指定包含通过用于成像的体内分析技术可见的物体的物质或材料，所述用于成像的分析技术例如但不限于，例如 x 光辐射照相术、荧光透视法、其它形式的辐射、MRI、电磁能、结构成像（例如计算的或计算机处理的层析成像）、和功能成像（例如超声照相法）的方法。在这里使用术语“固有不透射线的”以指定本质不透射线的聚合物，原因在于卤素种类对所述聚合物的共价结合。因此，所述术语不包括其中不透射线性只是由于与卤化的种类或其它不透射线试剂例如金属和它们的络合物共混的未卤化聚合物。

[0213] 与依照本发明实施方案的优选卤化聚合物有关的性质的高度有益的组合是充分适合用于生产除支架以外的多种医疗装置，特别是在医疗应用中，由此用于治疗、修复、重建、化妆用扩充（cosmetically augment）、和愈合的所述装置和 / 或应用优选地是不透射线的、生物相容的、并具有多种可生物再吸收的时间。本发明可以施用在体内、在组织或器官之内或周围。同样地它可以先体外后体内（ex vivo）施用到离体的组织和器官表面上和 / 或供另一个装置或装置元件使用然后置于身体中。本发明可以与其它合成的底物和 / 或生物的或改造的底物和 / 或治疗剂联合施用。

[0214] 例如，申请人已经认定，在某些实施方案中除支架之外，这里所描述的聚合物适于在生产可植入的有和没有治疗剂的装置、有和没有治疗剂的装置元件和 / 或涂层中使用，用于其它心血管的和周边的脉管装置（例如，心脏、瓣膜、动脉和静脉血管和微脉管系统和心肌）。在一些优选实施方案中，目前的卤化聚合物可以有利地用于制造多种产品，其包括用于瓣环成形术环、支架移植植物、闭合装置、脉管移植植物、缝合、和血管套（用于多种重建、修复或治疗的脉管的外部）的治疗递送系统，隔膜缺陷修复装置，心脏瓣膜元件，瓣膜，瓣膜修复装置，和 / 或心脏闭合装置（例如，卵圆孔未闭）。另一个实施方案提供配置用于递送至少一种治疗剂例如干细胞、遗传物质、和组织的医疗装置，其中所述医疗装置包括包含式（I）重复单元的聚合物。

[0215] 此外，这里所描述的聚合物可以用于有和没有治疗剂的可植入医疗装置、有和没有治疗剂的装置元件和 / 或涂层，用在其它医疗系统中，例如，肌骨骼的或整形外科的系统（例如，腱、韧带、骨、软骨、骨骼、平滑肌）；神经系统（例如，脊髓、脑、眼睛、内耳）；呼吸系统（例如，鼻腔和鼻窦、气管、喉、肺）；生殖系统（例如，雄性或雌性生殖的）；泌尿系统（例如，肾、膀胱、尿道、输尿管）；消化系统（例如，口腔、齿、唾液腺、咽、食道、胃、小肠、结肠），

胰腺（外分泌功能、胆道、胆囊、肝、阑尾、直肠 - 肛管）；内分泌系统（例如，胰腺 / 胰岛、垂体、甲状旁腺、甲状腺、肾上腺和松果体），造血系统（例如，血液和骨髓、淋巴结、脾、胸腺、淋巴管）；和，皮肤系统（例如，皮肤、毛发、指甲、汗腺、皮脂腺）。

[0216] 可以包含式 (I) 聚合物的医疗装置的非限制性实例包括生物相容的整形外科的装置，其中实例描述在美国专利号 6,689,153 B1 和 6,280,473 B1 中，两者都通过参考结合于此。聚合物实施方案可以用于例如生物相容的针、螺钉、缝合、大头钉、夹具、和支座；髋假体和修复元件、多孔膜、用于重建的骨骼应用的板和栏（例如，上颌面骨折、骨折、和截骨术）。所述板可以一般是 H-、O-、T-、L-、X- 和 / 或 Y- 形板，或其它几何形状例如三角形的和长方形的，全部可以属于多种外形和尺寸；由 Sarver 等在美国专利号 5,868,747 中描述了这样的实施方案的设计、外形和尺寸，其通过参考结合于此。所述板可以用紧固件开口预成形或被设计用于钻孔和使用上的紧固。同样地生物相容的聚合物可以用作多种尺寸、几何形状和设计的膜、织物、网状物和纤维状形式，用于在身体内的任何非栓塞应用。可以包含式 (I) 聚合物的医疗装置的非限制性实例包括用于腱、韧带、关节、耳朵、鼻子、及其他软骨组织重建的装置，脉管的和止血的闭合装置，皮肤修复与扩充和伤口愈合，粘合屏蔽等。另外的实施方案可以包含式 (I) 的聚合物用于美容应用中（例如，为了使皱纹最小化的组织填充物）和作为密封例如在脉管和牙齿适应症中。

[0217] 包含式 (I) 聚合物的医疗装置可以包括一个或多个另外的元件。这样的另外元件的非限制性实例包括，例如，补充量的不透射线试剂，例如，选自由碘、溴、钡、铋、金、铂、钽、钨、及其混合物组成的组；磁共振增强剂；和 / 或有效量的至少一种治疗剂（例如，药物试剂和 / 或生物试剂），其足以发挥选择的治疗效果（例如，为了治疗感染（抗生素和抗菌剂和抗病毒剂）、提供局部麻醉、增强伤口愈合等的至少一种试剂），这取决于预期的应用。在优选实施方案中，在所述聚合材料内含有至少一部分治疗剂。在另一个实施方案中，在所述医疗装置表面上的涂层之内含有至少一部分所述治疗剂。

[0218] 而且，这里所描述的聚合物也可以用于身体的任何器官和组织系统中的肿瘤治疗。更多的可植入的、不透射线的圆片、塞子及其他装置可以用作“标记物”以跟踪治疗区域（例如在肿瘤除去的情况下）。与所述聚合物的生物适应性相联系的固有不透射线的特征便于它们用作对其他聚合物产品的添加剂以借助于不透射线性监控它们的位置和可能的持续时间。例如，不透射线聚合物可以用作导管上的标记带、导线上的涂层、起搏器导联或需要不透射线性的任何其它装置。所述不透射线聚合物可以用本领域技术人员已知的方法与非不透射线聚合物混合，以发生具有不透射线性的复合聚合物植人物。

[0219] 这里所描述的聚合物也可以用于填充身体空间或结构例如损伤的组织或器官，可以是小到大的外科活组织检查核心，由于肿瘤组织摘除和用于组织和器官增大例如在美容应用、乳房和阴茎放大中产生的区域。可以利用许多实施方案中的聚合物发明进行填充，例如借助于卤化的凝胶、泡沫、颗粒、纤维、或固体或半固体（例如，多种一致性或作为至少部分或全部多孔装置、层压材料和 / 或复合材料）。与本发明聚合物的生物适应性联系的固有不透射线特征可以特别适于治疗损伤的、破坏的或除去的结构，其可以用可注射的聚合物或可植入的装置产生；这样一种产品可用于重建乳房的乳头或外耳，如作为两个实例的癌症病人中。

[0220] 与这里所描述的聚合物的生物适应性联系的固有不透射线的特征可以特别适于

整形外科的和脊椎骨的应用。这些实施方案可以是许多形式,例如但不限于固体、半固体和 / 或非固体形式。这允许刚性的形式以提供充分固有的机械强度以经受来自相邻肌肉系统的压力并且不毁坏,因此柔性的变化对于软组织修复或运动的区域可以是更理想的。卤化的可模压的或预成型的装置、凝胶、料浆油灰和粘土的实例包括内外骨固定装置、骨针和螺钉和过盈螺钉,和支座、伤口闭合 U 形钉、大头钉、缝合、膜等;电镀系统、脊柱融合装置、骨置换、修复的韧带 / 腱修复和置换,并且甚至用于利用计算机辅助设计的复杂治疗以产生用于修复、扩充或相反的定做的患者特定装置例如颅面的板、下颚植入物、check bones 等。实施方案的其它实例包括所述聚合物作为可注射的粘固剂的使用,例如用于脊椎成形术 (vertebroplasty) 由此可注射的渗漏通过骨的间隙并埋置在小梁的气孔之间并且硬化从而增加骨密度。此外所述聚合物可以用作油灰或浆糊由此所述聚合物与去矿物质的骨、明胶、有或者没有治疗剂 (例如生长因子、骨形态生成蛋白、生长激素、成骨生长肽等的至少一种) 的其它生物材料或基底混合,其可以用于骨置换、重建和修复。

[0221] 如这里所详述,多种方法和工艺可以用于制作或制造本发明实施方案的医疗装置。这些包括注射成型、激光加工、激光切割、激光烧蚀、冲模 - 切割、化学蚀刻、等离子蚀刻或本领域已知的能够生产元件的其它方法,并且如有必要,将得到的切割部分装配到装置中。可以将描述的实施方案利用通过参考结合于此的美国专利号 5,490,962 和 6,530,958 B1 中并且由 Hutmacher 等 (2004) 描述的多种迅速原型 (RP) 工艺制作到装置中。应用于聚合物装置制造的 RP 工艺可以实现简单和复杂几何形状。RP 方法可以是计算机自动化的并且可以与成像工艺综合以产生在用于专门应用和用于个别病人而特制的大小与形状上定做的装置。这样的装置可以在愈合期间引导细胞和组织。一种也可以用机器人组件和自动 3D 细胞胶囊化工艺在骨架制造期间实现细胞的同时加入以开发具有这里描述的聚合物的组织工程构造。

[0222] 供这里描述的聚合物用的 RP 工艺的实例包括:1) 固体自由 - 形态制造 (SFF) (溶剂基的,无溶剂的和水基系统),其通过选择性增加物料、一层接一层,如由计算机程序所指定,制造部件。每个层在特定水平表现所述模型横截面的形状。SFF 工艺提供独特的办法以精确控制基体结构 (大小、形状、互连性、分支、几何形状和取向),产生在设计和材料组成上变化的仿生的结构,因此增强对所述支架的机械性能、生物效应和降解动力学的控制。SFF 也容许治疗剂的包含。2) 激光固化快速成型 (Stereolithography) (SLA) 是选择性的激光烧结工艺,它将 CO<sub>2</sub> 激光束使用到粉末聚合材料的烧结薄层,形成固体 3D 物体。3) 3-D 印刷 (3DP) 工艺利用‘喷墨’印刷头和沉积到粉末床上的粘合剂溶液一层接一层地形成装置。4) 形状沉积制造 (SDM) 涉及定做的几何形状中分层支架的制造,通过加工临床成像数据并且通过计算机数控切割机将其变换成所需支架层。5) 挤出工艺 - 基的系统例如熔融沉积成型 (FDM)、3-D 绘图、多相喷射固化 (MJS) 和精确挤出制造 (PEM) 采用分层方式材料的挤出以制造支架。和,6) 在设计装置中的固体基础固化 (SGC),通过利用光化学驱动的生物高分子胶凝工艺,所述生物高分子是用可光二聚的基团化学改性的。在随后的情况下,所述医疗装置可以是部分而不是全部可生物降解的,例如,如果包含这里所描述的聚合物和一个或多个下列光敏试剂:聚乙二醇 - 基的大分子、包括聚乙二醇 - 共 - 多羟基酸二丙烯酸酯和聚乙二醇 - 多溶素二丙烯酸脂的丙烯酸酯化聚乙二醇衍生物,其中两者都是用丙烯酰基封端。

[0223] 如在这里详述,多种装置递送的方法和工艺可以用于本发明的实施方案。在某些实施方案中,这里所描述的医疗装置是不包括通过参考全部结合于此的 2004 年 9 月 27 日提交的美国申请序号 10/952,274、2005 年 5 月 19 日公布为美国专利公布号 2005/0106119 A1 中所描述栓塞装置的非栓塞装置。装置可以配置成通过身体的外科插入、导管、注射、灌注、喷雾和 / 或喷射是可递送的,通过单个或多个孔挤入到哺乳动物身体区域。此外所述装置可以是热改变的(例如,例如通过参考结合于此的美国专利号 5,263,991 中描述的装置的冷 pak、水浴、微波、电热板、hotpak、和用途),并通过在模壳或心轴模塑成形和定形,并且修整供身体区域之用。同样地可以将所述聚合物制成流动的用于递送到身体区域中用于非 - 栓塞的适应症。可以将装置直接放置在身体组织或器官之中或之上,例如在皮下的和肌肉内的组织中。

[0224] 细胞向内生长或细胞和基体的选择性的集成到所述支架区域的促进或预防可以通过支架设计实现。例如,可以调节细胞类型生长成多孔支架的孔径大小。可植入的装置或支架可以具有孔大小为零微米(非多孔)至微孔性的(例如,1-200 微米)和大孔的(例如,200-1000 微米),如我们这里对于细胞和组织向内生长所限定。装置也可以设计有 1-1000 微米孔的腔室和无限更大(大孔的腔室孔 1000 微米或更大)的腔室,用于细胞和组织相互作用和重构。此外所述装置可以具有全部多孔、部分多孔或两者兼有的区域。Whang 提出了对于成年哺乳动物皮肤的再生,成纤维细胞内向生长的孔大小在 20 和 125 微米之间,对于骨的再生在 100-250 微米之间(Whang 等,1995)。已知光滑表面相对粗糙表面影响细胞代谢(Salthouse 和 Matlaga)。此外细胞粘合、排列和局部解剖的引导、迁移、附着和增殖与基体生产可以通过改变空隙率、表面粗糙度和纹理(例如,凸纹、螺旋、测地学图案(geodesic pattern)、球形、凹槽、凸面(convex)、凹面)改性(von Recum 等,1996;Curtis 和 Clark 1990)。治疗剂例如蛋白质的另外释放可以通过独特的微构造控制(Whang 等,1996)。一般地,孔径大小越大,例如直径为 30 或更多微米的那些,存在免疫细胞可以渗透所述外源支架并且可以形成毛细管的可能性。

[0225] 这里所描述的聚合物的这种装置可以具有大小和分布上充分的孔、腔室或缝隙以允许并优化由相邻的硬和软组织获得的脉管系统和结缔组织细胞的增殖,以渗透通过并基本上进入到所述缺陷以治愈所述区域。这样的装置可以化学配制并适于在从初始植入的近似 2 个月或更长的时期内在身体内生物降解。

[0226] 另外,这里所描述的聚合物可以用于体外以开发组织工程的植入物或用于直接植入到身体区域作为载体或腔室以递送细胞(例如,胶囊化的岛状细胞和 / 或悬浮细胞),其它材料(例如,治疗剂、生物制剂)和 / 或组织。

[0227] 而且,这里所描述的聚合物也可以用于软组织。一些实例包括用于心外膜的、腹部的和骨盆的粘合的抗粘合隔离物。在另一个优选实施方案中,这里所描述的聚合物可以用作可植入的网状物或基底用于柔软器官重建(例如,肠、肝、皮肤)和涂敷到用作植入物的任何装置的局部密封剂,并施用到任何切割和烧灼。

[0228] 而且这里所描述的聚合物也可以用于体外,例如,用于移植的细胞和组织的生产和改造,低温贮藏、免疫调节、免疫隔离的体外细胞培养研究,细胞(成熟的、分化的、胎儿的、多能干细胞)基因治疗、形态发生、用在生物反应器中的研究,细胞、组织、器官和改造的装置的动力学、输送和机械的研究,与聚合物和支架的细胞相互作用研究,和聚合物生物

降解研究。另外,这里所描述的聚合物可以用于体外诊断测试。作为非限制性实例,所述聚合物可以用作反应的测试试剂(例如,治疗剂、细胞及其他生物制剂)的支承表面。

[0229] 根据这里的公开,本领域技术人员将容易地能够制作包含一个或多个这里所描述聚合物(例如,包含式(I)重复单元的聚合物)的多种医疗装置。聚合以后,依照优选实施方案的聚合物的适当的整理可以通过任何多种已知的方法实现以生产多种适于多种应用的支架或其它医疗装置。例如,在某些优选实施方案中,将存在的聚合物经由包含挤出、压缩成型、注射成型、溶剂浇注、自旋铸造(spin casting)、它们的两种或以上的组合等方法成形到支架中。此外,支架可以包含至少一种纤维材料、可固化材料、层压材料、和/或纺织材料。

[0230] 这样的方法还可以包括二维的制造方法,例如经由激光切割、蚀刻、机械切削、或其它方法切割聚合物的挤塑片材,并将得到的断开部分装配到支架中,或来自固态形式的类似的三维制造方法。在某些其它实施方案中,将所述聚合物形成到可植入装置表面上的涂层中,所述可植入的装置特别是或者由本发明的聚合物或另一种材料例如金属制成的支架。这样的涂层可以经由例如浸渍、喷涂、它们的组合等工艺形成在支架上。

[0231] 根据本发明的优选方面生产的支架可以是适于特定应用的任何设计(例如,滑锁式支架、片状支架(有时称为胶体-卷支架)、可变形支架、和自扩展的支架)。优选地,将本发明的支架设计成在动物例如人的脉管或组织中是易于植入的,并且在经由医学程序例如血管成形术打开所述脉管之后是可扩展的和/或适于保持脉管张开的。在本发明中使用的适合的支架设计的实例包括“滑锁式”支架,包括在美国专利号6,033,436、6,224,626和6,623,521,和2004年12月17日提交的同时待决的美国专利申请号11/016,269中描述的那些,全部这些通过参考结合于此。

[0232] 适于在这里使用的其它适合的设计包括常规用在金属和聚合的支架中的那些,包括多种网状物、胶体-卷、片、锯齿形、和螺旋盘绕设计,例如,由Palma<sup>z</sup>例如美国专利号4,733,665的可变形支架和它的具有可控制扩展的后继者和一部分在超过弹性限度的力下变形的假体。其它支架设计包括下列设计和它们的后继者:Lau的美国专利号5,344,426,Fordenbacher的美国专利号5,549,662和5,733,328,Carpenter的美国专利号5,735,872和5,876,419,Wijay的美国专利号5,741,293,Ryan的美国专利号5,984,963,Khosravi的美国专利号5,441,515和5,618,299,Stack的美国专利号5,059,211;5,306,286和5,527,337,Sigwart的美国专利号5,443,500,Dayton的美国专利号5,449,382,Boatman的美国专利号6,409,752,等。

[0233] 这里所描述的聚合物在各式各样的治疗剂递送装置的生产中也是有用的。这样的装置可以适合于供多种治疗剂使用,包括,例如,药剂(即,药物)和/或如在前限定的生物试剂并包括生物分子、遗传物质、和加工的生物材料等。可以制成许多能将治疗剂递送到身体的运输系统,包括在癌症、血管内的问题、牙齿问题、肥胖、感染、生殖控制等治疗中用于治疗剂递送的装置。在某些实施方案中,任何这里所描述的上述装置可以适合于用作治疗剂递送装置(除它的任何其它功能之外)。可以制备受控的治疗剂递送系统,其中将生物或药物主动和/或被动试剂物理埋置或分散在聚合物基体之内或与本发明的聚碳酸酯或多芳基化合物物理混合。在不使用这些聚合物作为涂层、或使用其它用于所述涂层的聚合物或物质的情况下,也可以通过将所述治疗剂直接涂覆到可生物再吸收的支架装置(包含至

少一种本聚合物) 表面制备受控的治疗剂递送系统。

[0234] 在治疗剂递送应用中利用这里所描述的不透射线、可生物再吸收的聚合物的一个主要优点是监控治疗剂释放和可植入治疗剂递送系统存在的容易性。因为所述聚合物基体的不透射线性是由于共价附着卤素取代基, 不透射线性的水平直接与在植入后的任何特定时间在所述植入部位仍存在的降解治疗剂递送基体的剩余量相关。在优选实施方案中, 来自所述降解治疗剂递送系统的治疗剂释放速率将与聚合物再吸收的速率有关。在这样的优选实施方案中, 不透射线性的残留度的直接测量将为主治医师提供监控来自植入的治疗剂递送系统的治疗剂释放水平的方式。

[0235] 利用具有支持生物响应的功能性聚合物的支架表面涂层。除可以递送治疗剂的支架之外, 例如所述支架上的生物聚合物如防水的磷酸胆碱的递送, 所述支架还可以涂有其它预定促进对于某些临床效果所需的脉管腔中的生物响应的可生物再吸收的聚合物。所述涂层可以选自广泛类别的任何生物相容的可生物再吸收的聚合物, 其可以包括卤化的和 / 或非卤化的酪氨酸 - 来源的聚碳酸酯, 酪氨酸 - 来源的多芳基化合物, 聚(酯酰胺), 聚(酰胺碳酸酯), 环丙烷碳酸酯, 聚己酸内酯, 聚二噁烷, 聚羟基丁酸酯, 聚 - 羟基戊酸酯, 聚乙二醇、聚交酯和它们的立体异构体和共聚物例如乙交酯 / 丙交酯共聚物的任何一种或组合。在优选实施方案中, 所述支架涂有显示负电荷的聚合物, 它排斥带负电荷的红细胞的外膜从而减少凝块形成的风险。在另一个优选实施方案中, 所述支架涂有对细胞(例如, 内皮细胞)显示亲和力的聚合物以促进愈合。在又一个优选实施方案中, 所述支架涂有排斥特定细胞例如动脉成纤维细胞和 / 或平滑肌细胞的附着和 / 或增殖的聚合物, 以为减少再狭窄和 / 或炎性细胞例如巨噬细胞。

[0236] 上述是本发明的固有不透射线可生物再吸收的聚合物支架, 它可以用涂层改性以实现支持生物响应的功能性。同样地, 固有不透射线可生物再吸收的聚合物的其他上述医疗装置和 / 或装置元件也可以如上用涂层改性, 以实现支持生物响应的功能性。

#### [0237] 支架设计

[0238] 这里所描述的本发明的优选实施方案一般地涉及可扩展的医疗植入物, 保持体腔的支撑。经过数年, 已经提议了各式各样的支架类型。虽然支架的结构可以实质上改变, 但是实际上将全部支架配置成从具有小直径的收缩状态可扩展到具有更大直径的扩展状态。虽然在所述收缩状态中, 所述支架通常经由通过所述血管、或其它体腔的导管递送到治疗部位。在达到治疗部位以后, 所述支架放射状扩展成可植入的大小, 用于支撑所述血管壁。可以以多种不同的方式实现从收缩状态到扩展状态的所述支架的扩展。基于它们的结构和扩展方法, 在下面描述了多种类型的支架。至于另外的信息, 由 Balcon 等, " Recommendations on Stent Manufacture, Implantation and Utilization, " European Heart Journal(1997), 18 卷, 1536-1547 页, 和 Phillips 等, " The Stenter' s Notebook, " Physician' s Press(1998), Birmingham, Michigan 描述了多种支架类型, 其内容通过参考全部结合于此。

[0239] 以收缩状态制造气囊可扩展支架并用气囊将其扩展到所需直径。在递送期间, 典型地将气囊可扩展支架安装在沿着导管远端部分定位的可膨胀气囊的外部。在抵达治疗部位以后, 通过使所述气囊充气将所述支架从收缩状态扩展到所述扩展状态。典型地将所述支架扩展到大于或等于体腔内径的直径。如例如授予 PalmaZ 的美国专利号 4,733,665 中

所教导,可以通过支架机械变形将所述可扩展支架结构保持在所述扩展状态。备选地,如例如在授予 Kreamer 的美国专利号 4,740,207、授予 Beck 等的美国专利号 4,877,030 和授予 Derbyshire 的美国专利号 5,007,926 中所公开,通过支架壁相对于彼此的约束,气囊可扩展支架可以保持在所述扩展状态。还另外,如授予 Stack 等的美国专利号 5,059,211 所示,通过与所述支架中内皮生长一起的支架壁的单向约束,可以将所述支架保持在扩展状态。

[0240] 所述术语“径向强度”,如这里所用,描述在不招致临床显著损害的情况下支架能够经受的外部压力。由于它们的高径向强度,气囊可扩展支架通常用在冠状动脉中以确保所述脉管的开放。在体腔中的展开期间,可以调节所述气囊的膨胀用于将所述支架展开到具体的所需直径。因此,气囊可扩展支架可以使用在精确的放置和定型是重要的应用中。气囊可扩展支架通常也可以用于直接展幅,其中在支架展开以前没有所述脉管的预膨胀。更确切地,在直接展幅期间,可膨胀气囊的扩展使脉管膨胀同时也展开所述支架。

[0241] 如授予 Wallsten 的美国专利号 4,954,126 中所描述,临床使用的第一自扩展支架的一种是编织的“WallStent”。所述 WallStent 一般包含以中国手指套囊 (Chinese finger cuff) 形式的金属网状物。所述套囊提供不是超弹性的编织支架,但是技术上仍落在自扩展支架种类中。自扩展支架的另一个实例公开在授予 Wall 的美国专利号 5,192,307 中,其中类支架的假体由聚合的或片状金属形成的,它对于放置是可扩展的或可缩的。所述支架可以在开启位置中是偏置的并且在关闭位置是可锁定的或,备选地,可以对着关闭位置是偏置的并且在开启位置是可锁定的。在前面的情况下,可以用针将所述支架保持在收缩状态。除去所述针以容许所述支架呈现扩展状态。可以将一个或多个钩子形成到所述壁中用于锁定所述支架。所述钩子啮合在相反的壁中形成的互补凹处以将卷起的片机械互连而形成所述支架。

[0242] 热可扩展支架本质上类似于自扩展支架。然而,这类支架利用热的应用以产生所述支架结构的扩展。这类型的支架可以由形状记忆合金例如镍钛金属互化物形成。还有其它类型的热可扩展支架可以用镀锡的热可扩展线圈形成。可以将热可扩展支架递送到能接收热流体的导管上的受影响区。热盐水或其它流体可以通过所述支架位于其上的部分导管,从而将热量传递到所述支架并引起所述支架扩展。

[0243] 合乎需要的是,支架是气囊可扩展的,用于提供精确的放置并在治疗部位定径。也合乎需要的是,这样一种支架具有充分的径向强度以在经受实质的外力时保持所述腔的开放。也合乎需要的是,将这样一种支架配置成在径向膨胀期间显示很少或不显示纵向缩短。也合乎需要的是,这样一种支架沿着纵轴是充分可弯曲的以符合体腔的弯曲形状。也合乎需要的是,这样一种支架具有符合所述体腔内部的性能。

[0244] 虽然多种支架构造,无限制性地包括,片状支架、编织支架、自扩展支架、线状支架、可变形支架、和滑锁式支架,在本领域中是已知的,但是应当理解,所述描述仅是例举性的并且不应该以任何方式解释为限制本发明。实际上,这里所描述的不透射线、可生物再吸收的聚合物可以适用于多种本领域已知的其它支架设计。而且,本领域技术人员可以想到的本发明的多种应用及其修改也由这里所描述的一般概念所包括。

[0245] 一些优选实施方案涉及具有多个模块的可扩展滑锁式支架。所述模块具有多个滑动和锁定元件,准许径向元件从收缩直径到扩展 / 展开直径的单向滑动,但抑制来自扩展直径的径向退缩。一个优点是,所述模块和联锁装置的支架设计要点可以是变化的,以定制

强度、柔度、展开处的曲率半径和膨胀率的功能特征。在一些优选实施方案中，所述支架包含式 I 中描述的聚合物，因此所述支架包含不透射线、可生物再吸收的材料，其适合于随着时间的过去而消失。在一些实施方案中，所述支架用作治疗剂递送平台。

[0246] 一些实施方案涉及一种放射状可扩展支架用于在体腔中张开、或扩展目标区域。在一些实施方案中，所述组装支架包含具有纵轴长度和径向轴直径，具有适当的大小以插入到体腔中的管状构件。所述管状构件的长度和直径可以相当大地变化用于在不同的选定目标腔中的展开，取决于结构部件的数量和构造，如下所述。所述管状构件从至少一种第一收缩直径到至少一种第二扩展直径是可调节的。将一个或多个止动机构和啮合元件或接头结合到所述管状构件的结构部件中，由此将退缩（即，从扩展直径收缩到更收缩的直径）最小化到小于约 5%。

[0247] 依照一些实施方案的管状构件具有“完全通过 - 腔”，其规定不具有以收缩或扩展直径伸出到所述腔中的结构元件。此外，所述管状构件具有平滑边缘余量以使边缘效应的损伤最小。优选所述管状构件是薄壁的（壁厚取决于选定的原料，在小于约 635 至小于约 100 微米的范围内）和可弯曲的（例如，小于约 0.01 牛顿力 / 毫米偏转）以促进递送到小脉管和通过曲折的脉管系统。薄壁设计也将使血液湍流最小并因而使血栓形成的风险最小。依照一些实施方案的展开管状构件的薄外形也促进更迅速的所述支架的内皮愈合。

[0248] 所述管状构件的壁可以包含至少一种模块，其包含一系列滑动和锁定的径向元件。优选地，多个模块在纵轴上是经由连接元件连接的，所述连接元件结合在相邻模块之间的至少一些径向元件。优选将所述径向元件配置在每个模块之内以便限定所述管状构件的圆周。在模块之内每个径向元件优选是结构上离散的、单一的结构，它在所述模块之内与其它径向元件是物理上分开的，并且包含一个或多个在所述径向轴上扭曲的圆周肋以形成所述管状构件总圆周的一部分。每个径向元件中至少一个肋条具有一个或多个沿着所述肋条长度配置的止动机构。至少一些径向元件也具有至少一个铰接的机械装置用于从相邻的、圆周偏移的径向元件滑动啮合所述一个或多个肋条。在本发明的一个方面中，所述铰接的机械装置包括沿着所述滑动啮合相邻肋条配置的用于啮合所述止动机构的接头。在来自径向元件的接头和来自相邻径向元件的止动机构之间的铰接是这样的：形成锁定或渐进的机械装置，由此相邻的径向元件可以相互远离地圆周滑动，但基本上防止相互朝向地圆周滑动。因此，所述管状构件可以从较小的直径放射状扩展到较大的直径，但优选地通过所述锁定机构使退缩到较小直径最小化。

[0249] 滑锁式支架的其它优选实施方案包括但不限于具有沿着限定路径几何形状同时具有径向和轴向平移的径向元件的非致动的滑锁式支架；具有同时包含主动（滑锁式）和被动径向元件的纵向模块的滑锁式支架，其中所述径向元件具有多种特征，包括但不限于，弹簧元件、易碎的展开控制机构和装置伸展过度安全制动装置；具有非相称的开锁几何形状的滑锁式支架用于增强定径分辨率；具有被动锁定机构回路的致动滑锁式支架；具有主动锁定系统的致动滑锁式支架；提供另外的装置径向膨胀和 / 或增加装置安全性的可变形滑锁式支架；具有双面锁定特征的滑锁式支架；用于在递送气囊上增强的保留的可卷曲滑锁式支架；和具有为减少湍流并一般产生血液层流的优化的支柱或壁构造的滑锁式支架。更多的实施方案包括具有用于支撑的高表面积区域的滑锁式支架；具有侧分支脉管入口区域的滑锁式支架；和具有移植植物覆盖物的滑锁式支架。更多的实施方案包括由分层材料和

/ 或空间固定材料组成的滑锁式支架。

[0250] 现在关于图 1, 图解了优选的支架实施方案 320 的一部分, 其中径向元件 320(1)、320(2) 是滑动互连的。每个径向元件提供有具有多个可偏转的齿 326 的轨道 328。每一个齿是向上成角度的并且配置成向下偏转 (即, 在径向方向上)。当锁定接头 322、324 沿着可偏转的齿 326 滑动时, 致使所述齿向下偏转以允许接头 322、324 在展开期间通过齿 326。然而, 由于所述齿的角度, 所述锁定接头可以仅在一个方向上移动。更具体而言, 如果压缩力推进径向元件 320(1)、320(2) 向后对着所述收缩状态, 则锁定接头 322、324 将紧靠齿 326, 从而防止进一步地相对移动。

[0251] 在美国专利号 6,033,436、6,224,626 和 6,623,521, 和共同待决美国申请号 2004 年 7 月 21 日提交的 10/897,235 和 2004 年 12 月 17 日提交的 11/016,269 中公开了另外的支架实施方案的一些方面, 全部这些通过参考全部结合于此。

[0252] 虽然上面描述了由单一整体元件形成的支架作为具有特殊的用于将所述支架锁定在扩展状态的机械特性, 但是可以使用多种其它“滑锁式”机械装置。例如, 可以在授予 Lau 的美国专利号 5,344,426、授予 Carpenter 的美国专利号 5,735,872 和 5,876,419、授予 Wijay 的美国专利号 5,741,293、授予 Ryan 的美国专利号 5,984,963、授予 Khosravi 的美国专利号 5,441,515 和 5,618,299、授予 Stack 的美国专利号 5,306,286、授予 Sigwart 的美国专利号 5,443,500、授予 Dayton 的美国专利号 5,449,382、授予 Boatman 的美国专利号 6,409,752 等中找到其它适合的锁定机构。这些参考文献的每一个通过参考结合于此。另外, 上面的专利中公开的许多滑锁式机械装置可以适于供包含上述类型的可滑动互连元件的支架实施方案使用。

#### [0253] 递送治疗剂的支架

[0254] 可以将治疗剂结合到可生物再吸收的支架中和 / 或涂敷在所述支架表面的至少一个区域, 由此提供这种试剂的局部释放。在优选实施方案中, 所述治疗剂包含在支架内作为与所述聚合物共混或通过本领域技术人员已知的其它方法混合的试剂。在所述支架的另外优选实施方案中, 将所述治疗剂从支架表面上的聚合物涂层递送。在另一个优选变体中, 不经由聚合物涂层递送所述治疗剂。在支架的其它优选实施方案中, 从所述支架的至少一个区域或一个表面递送所述治疗剂。

[0255] 优选的治疗剂控制扩张的脉管的腔中的再狭窄 (包括新内膜增厚、内膜增生和支架内再狭窄或限制脉管平滑肌细胞过度生长)。血管支架应用和其它身体应用可以需要不同的治疗剂或超过一种治疗剂。

[0256] 认为多种化合物在控制脉管再狭窄和支架内再狭窄中是有用的。改善脉管开放性的这些优选试剂的一些无限制性地包括紫杉醇、雷帕霉素、ABT-578、依维莫司 (everolimus)、地塞米松、用于内皮功能的一氧化氮调节分子、他克莫司 (tacrolimus)、雌二醇、霉酚酸、C6- 神经酰胺、放线菌素-D 和埃坡霉素 (epothilones), 和每一种的衍生物和类似物。

[0257] 优选的治疗剂也可以限制或抑制血栓形成或影响一些其它状态的扩张的组织, 例如, 治愈易受损的蚀斑、抑制蚀斑破裂、刺激内皮愈合或限制其它细胞类型增殖和产生并沉积细胞外基质分子。所述试剂可以选自但不限于下列组: 抗增殖剂、抗炎剂、抗基质金属蛋白酶、降脂剂、抗血栓形成剂、和抗血小板剂, 根据本发明的优选实施方案。

[0258] 在优选的支架实施方案中，所述装置递送治疗剂以治疗易受损的蚀斑损伤例如抗炎的、降脂的 / 基体改变的治疗剂和 / 或抗增殖剂。所述抗炎剂可以包括阿司匹林、炎症的有效中和剂、洛沙坦 (losartan)、血管紧张肽受体阻断剂或普伐他汀、3- 羟基 -3- 甲基 - 戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂。作为 3-HMG-CoA 还原酶抑制剂的斯特汀例如普伐他汀和氟伐他汀的进一步递送可以间隙胶原基因表达并降低基体金属蛋白酶 (MMP-1、MMP-3、和 MMP-9) 表达以有效稳定易损坏的蚀斑损害。降脂试剂例如普伐他汀的局部支架递送也可以改善蚀斑稳定性。

[0259] 在优选的支架实施方案中，所述装置递送通过糖蛋白 IIb/IIIa 受体抑制或其它方法起作用的抗血小板试剂例如但不限于阿斯匹林、波立维 (氯吡格雷硫酸氢盐)、噻氯匹定、依替非特 (integrelin)、和潘生丁 (dipyridamole)。在另一个优选的支架实施方案中，所述装置递送通过凝血酶抑制或其它方法起作用的抗凝血酶试剂例如肝素、低分子量肝素 (LMWH)、葡聚糖硫酸酯和肝素共价结合的多胺、含有用于留置植入物的聚合物涂层 (通过 STS 生物聚合物的 MEDI-COAT) 的肝素、聚氨基甲酸酯脲 / 肝素、R- 水蛭素、水蛭肽 (Hirulog)、水蛭素 / 前列环素和类似物、阿加曲班 (argatroban)、依非加群 (efegatran)、和蜱抗凝血剂肽 (tick anticoagulant peptide)。另外的抗 - 凝血酶原物质和制剂可以包括但不限于内皮来源的松弛因子、前列腺素 I<sub>1</sub> sub. 2 (prostaglandin I<sub>1</sub> sub. 2)、血纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂、组织 - 类型的血纤维蛋白溶酶原活化剂 (tPA)、ReoPro : 抗 - 血小板糖蛋白 IIb/IIIa 整联蛋白受体、血纤维蛋白和血纤维蛋白肽 A, 降脂药物例如 Ω-3 脂肪酸，和通过 Chrysalis 脉管工艺 (Chrysalis Vascular Technologies) 的 Chrysalin (akaTRAP-508)。

[0260] 多种化合物应用于其它病理事件和 / 或脉管疾病。这些治疗靶向化合物的一些是治疗内皮损伤的试剂 (例如, VEGF ; FGF)，调节细胞活化和表型的试剂 (例如, MEF-2 & Gax modulators、NFKB 拮抗剂 ; 细胞周期抑制剂)，用于失调的 (dysregulated) 细胞生长的试剂 (例如, E2F 引诱 ; RB 突变体 ; 细胞周期抑制剂)，用于失调的细胞程序死亡的试剂 (例如, Bax 或 CPP32 诱导剂 ; Bcl-2 抑制剂 ; 整联蛋白拮抗剂) 和用于失常细胞迁移的试剂 (例如, 整联蛋白拮抗剂 ; PDGF 封阻剂 ; 血纤蛋白溶酶原活化剂抑制剂)。

[0261] 要涂敷或结合在本发明实施方案的支架聚合物之内的治疗剂可以依据它们在宿主中的作用部位分类。认为下列试剂在细胞外或在特定的膜受体部位发挥它们的作用。这些包括肾上腺皮质类脂醇及其他离子通道封阻剂、生长因子、抗体、受体封阻剂、融合毒素、细胞外基质蛋白质、肽、或其它生物分子 (例如, 激素、类脂类、基质金属蛋白酶等)、幅射、包括细胞因子例如白介素 -1 (IL-1) 的抗 - 炎性试剂，和肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、γ 干扰素 (干扰素 -γ )、和 Tranilast，其调节炎性反应。

[0262] 其它组的试剂在质膜处发挥它们的作用。这些包括涉及信号转导级联的那些，例如偶联蛋白质、膜有关的和胞浆蛋白激酶和效应物、酪氨酸激酶、生长因子受体、和粘附分子 (adhesion molecules) (选择蛋白和整联蛋白)。

[0263] 一些化合物在细胞质之内是活性的，包括例如，肝素、核酶、细胞毒素 (cytoxins)、反义寡核苷酸、和表达载体。将其它治疗途径对准细胞核。这些包括基因整合、原 - 致癌基因，特别是对于细胞分裂、核内蛋白、细胞周期基因、和转录因子是重要的那些。

[0264] 其它可以用作支架涂层的治疗物质和 / 或结合在可生物再吸收的支架内的储存

制剂包括抗体,例如,用于抑制单核细胞趋化性募集和粘附、巨噬细胞粘附和有关事件的 ICAM-1 抗体 (Yasukawa 等, 1996, Circulation) ;基于毒素的治疗例如控制脉管 SMC 增殖的嵌合毒素或单一毒素 (Epstein 等, 1991, Circulation) ;选择性终止在具有许多 FGF-2 受体的那些细胞之中的 SMC 增殖的 bFGF- 肥皂草毒蛋白 (Chen 等, 1995, Circulation), 通过阻塞 PDGF- 诱导的和 / 或促细胞分裂剂活化的蛋白激酶 (MAPK-AP-1)- 诱导的发信号抑制迁移和增殖的苏拉明 (suramin) (Hu 等, Circulation, 1999) ;贝前列素钠 (Beraprost Sodium), 化学稳定的前列腺环素类似物 (PGI2), 抑制内膜变厚和冠状动脉的鲁米那窄化 (Kurisu 等, Hiroshima J. Med Sci, 1997) ;戊脉安抑制新血管内膜 (neointimal) 平滑肌细胞增殖 (Brauner 等, J ThoracCardiovasc Surg 1997), 阻塞 CD 154 或 CD 40 受体的试剂可以限制动脉粥样硬化的进行 (E Lutgens 等, Nature Medicine 1999), 控制切应力响应元件或机械应力或应变元件或者热休克基因的响应的试剂;和用于 SMC 和炎性细胞的抗 - 化学引诱物。

[0265] 另外或在备选方案中,可以将细胞封闭在可生物再吸收的微球体中,或直接与聚合物或水凝胶混合。活细胞可用于连续递送分子,例如细胞因子和生长因子。根据本发明的这个方面可以使用任何来源的细胞。此外,可以使用非活体的细胞并且可以使用当再水化时维持它们用途的保存的或脱水的细胞。可以使用天然的、化学改性的(加工的)、和 / 或基因工程化的细胞。

[0266] 治疗剂可以是极性的或拥有净负或净正或者中性电荷;它们可以是疏水的、亲水的或两性离子的或者具有对于水的大亲合力。通过控释的机械装置,扩散,与通过静脉注射、烟雾化、或口腔递送的另一种试剂相互作用,可以发生释放。通过磁场、电场的施加,或超声的使用,也可以发生释放。

[0267] 本发明的另一个方面中,所述支架也可以结合或递送水凝胶或其它材料例如为了防止血细胞、血液蛋白或血液分子,细胞外基质或其它细胞类型的粘合而起作用的磷酸胆碱 (PC)。所述水凝胶可以递送治疗剂。

[0268] 合成的、天然的(植物、微生物、病毒或动物 - 来源的)和具有选择功能或化学性质的重组体试剂的使用可以与补充的物质(例如,抗 - 血栓形成的和抗 - 再狭窄物质;核酸和脂质络合物)混合。药理试剂也可以结合维生素或矿物质的使用。例如,通过包括氨基酸、核酸(DNA、RNA)、蛋白质或肽(例如, RGD 肽)、碳水化合物部分、多糖、脂质体、或其它细胞组分或细胞器例如受体和配体的相互作用或机理直接或间接起作用的那些。

[0269] 为了控制再狭窄的遗传途径无限制地包括:对 PDGFR- $\beta\beta$  mRNA 使用反义寡核苷酸以控制 PDGF 表达;对于细胞核抗原 c-myb 或 c-myc 癌基因的反义寡核苷酸的使用 (Bauters 等, 1997, Trends CV Med);为了控制脉管平滑肌细胞的细胞周期相对于 cdk 2 激酶(细胞周期蛋白依赖性激酶)的反义硫代磷酸寡脱氧核苷酸的使用 (Morishita 等, 1993, Hypertension);为了刺激重建的伤口愈合例如内皮愈合并降低新血管内膜生长的 VEGF 基因(或 VEGF 自身)的使用 (Asahara 等 1995);为了减少脉管平滑肌细胞增殖的一氧化氮合成酶基因(eNOS)的递送 (Von Der Leyen 等, 1995, Proc Natl Acad Sci);为了减少脉管平滑肌细胞迁移并因此减少再狭窄的腺病毒表达血纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂-1(PAI-1)的使用 (Carmeliet 等, 1997, Circulation);为了再平衡 LDL 和 HDL 的血清水平的脱脂载脂蛋白 A-1(ApoA1)过表达的刺激;为了促进细胞死亡(例如, 平滑肌细胞

的) 细胞凋亡基因产物和调控细胞分裂的细胞趋性基因产物的使用(肿瘤抑制剂蛋白 p53 和 Gax 同源框基因产物, 以抑制网状激活系统(ras); p21 过表达); 控制平滑肌细胞增殖的 NF-κB 活化(例如, p65) 的抑制(Autieri 等, 1994, Biochem Biophys Res Commun)。

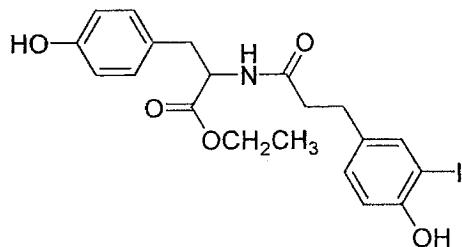
[0270] 上面描述的是本发明的固有不透射线可生物再吸收聚合物的递送治疗剂的支架。同样, 固有不透射线可生物再吸收聚合物的其它上述医疗装置和 / 或装置元件也可以如前所述递送治疗剂。

[0271] 除它们在医疗装置中的有用性之外, 这里描述的聚合物对于用细胞、组织、和 / 或器官和生物工程材料的体外测试、诊断和生产也可以是有用的。

[0272] 实施例 1

[0273] (*3-(3-碘-4-羟苯基)丙酸-酪氨酸乙酯*) 的合成

[0274]



[0275] 单体(*3-(3-碘-4-羟苯基)丙酸酪氨酸乙酯*)是在两个酚环之一的 3 位含有一个碘原子的双酚。这个双官能的分子可以如随后的实施例中所图解而聚合。这个实施例描述了用于将所述碘原子引入在(*4-羟苯基*)丙酸的芳族环中的方法, 和这个碘化的衍生物与酪氨酸乙酯的偶联, 以便获得(*3-(3-碘-4-羟苯基)丙酸-酪氨酸乙酯*)。

[0276] *3-(4-羟苯基)丙酸的碘化*

[0277] 溶液(a)的制备: 向 250mL 锥形瓶加入 100mL 的蒸馏水、24g 碘化钾、和 25g 的碘。将混合物搅拌过夜直到全部固体溶解。

[0278] 溶液(b)的制备: 将 16.6g(0.1 摩尔)的(*4-羟苯基*)丙酸放置在装有架空混合器和 125mL 附加漏斗的 3-颈 Morton- 型圆底烧瓶中。加入 140mL 的水中的 40% 三甲胺溶液, 并且搅拌所述混合物直到获得澄清溶液。

[0279] 将溶液(a)放置在附加漏斗中, 并且当有力搅拌时逐滴加入到溶液(b)。每一滴溶液(a)的加入将棕色赋予所述反应混合物。加入的速率是在全部颜色消失后加入下一滴。在最后加入后继续搅拌一小时, 然后将 50mL 的 0.1M 的硫代硫酸钠加入到所述反应容器。相同的溶液也用于洗涤附加漏斗。

[0280] 在有力搅拌情况下将 37% HCl 逐滴加入直到所述溶液对于石蕊是轻微酸性的, 并且形成固体。通过旋转蒸发将混合物浓缩到它体积的一半, 并且然后用醚将其萃取。经过硫酸镁干燥有机相, 并用兽炭脱色。然后将淤浆通过小层的硅胶过滤, 并蒸发至干燥。在甲苯中将白色固体重结晶两次, 用过滤回收, 在氮气流下并且然后在高真空下干燥。

[0281] 表征:DSC 分析表明熔点范围为 109–111°C。所述产物的 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO) 显示下列峰(ppm): 2.5(t, 2H), 2.7(t, 2H), 6.8(d, 2H), 7.06(d, 2H), 10.08(s, 1H), 12.05(s, 1H)。反相 HPLC 显示 3.8% 的原材料, 和 1.4% 的二碘化产物。

[0282] *步骤 2:(3-(3-碘-4-羟苯基)丙酸酪氨酸乙酯)的制备*

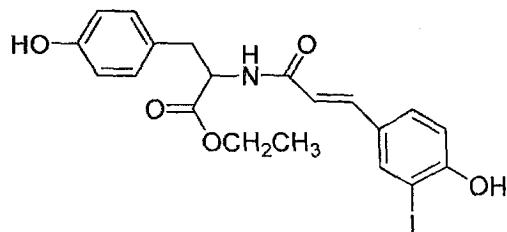
[0283] 向装有架空搅拌器的 250mL 的 3- 颈圆底烧瓶加入 17.0g(0.0582 摩尔) 的 3-(3- 碘 -4- 羟苯基 ) 丙酸、12.25g(0.0585 摩尔) 的酪氨酸乙酯、和 25mL 的 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮 (NMP) 。搅拌所述混合物直到获得澄清溶液。将所述烧瓶在冰水浴中冷却，然后在一部分中加入 11.84g(0.0619 摩尔) 的 1-(3- 二甲基氨基丙基 )-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI HC1) ，接着是 15mL 的 NMP 。在 2.5 小时后除去冷却浴，并且使所述反应在室温下继续过夜。加入 71mL 的乙酸乙酯，并继续搅拌另外 15 分钟。然后将粗产物转移到 500mL 的分离漏斗中，并用 75mL 的盐水、然后用两等分部分 (75 和 35mL) 的 3% NaHCO<sub>3</sub>/14% NaCl 、接着是 35mL 等分部分的 0.4M HCl/14% NaCl 、并最终用盐水萃取一次。经过硫酸镁干燥有机相并用活性炭处理、过滤并浓缩成浓浆，几小时后所述浓浆结晶成固体。在二氯甲烷中利用机械搅拌研磨产物，然后通过过滤将其回收并在氮气流接着是高真空下干燥。

[0284] 表征 :DSC 分析显示熔点范围为 110-113 °C 。 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO) 显示下列峰 (ppm) :1.1(t,3H), 2.35(t,2H), 2.65(m,2H), 2.85(m,2H), 4.05(q,2H), 4.35(m,1H), 6.65/6.75/6.95(m,6H), 7.5(s,1H), 8.25(d,1H), 9.25(s,1H), 10.05(s,1H) 。反相 HPLC 表明 2.2% 的非碘化的单体，并且无二碘化的产物。

[0285] 实施例 2

[0286] (3-(3- 碘 -4- 羟苯基 )-2- 丙酸 - 酪氨酸乙酯 ) 的合成

[0287]



[0288] 单体 (3-(3- 碘 -4- 羟苯基 )-2- 丙酸酪氨酸乙酯 ) 是在两个酚环之一的 3 位含有一个碘原子的双酚。这个双官能的分子可以如随后的实施例中所图解而聚合。这个实施例描述了可以用于将所述碘原子引入在 3-(4- 羟苯基 )-2- 丙酸的芳族环中的方法，和这个碘化的衍生物与酪氨酸乙酯的偶联，以便获得 (3-(3- 碘 -4- 羟苯基 )-2- 丙酸 - 酪氨酸乙酯 ) 。

[0289] 3-(4- 羟苯基 )-2- 丙酸的碘化

[0290] 溶液 (a) 的制备 : 可以向 250mL 锥形瓶加入 100mL 的蒸馏水、24g 碘化钾、和 25g 的碘。将混合物搅拌过夜直到全部固体溶解。

[0291] 溶液 (b) 的制备 : 将 16.6g 的 (3-(4- 羟苯基 )-2- 丙酸放置在装有架空混合器和 125mL 附加漏斗的 3- 颈 Morton- 型圆底烧瓶中。加入 140mL 的水中的 40% 三甲胺溶液，并且搅拌所述混合物直到获得澄清溶液。

[0292] 将溶液 (a) 放置在附加漏斗中，并且当有力搅拌时逐滴加入到溶液 (b) 。每一滴溶液 (a) 的加入将棕色赋予所述反应混合物。加入的速率可以是在全部颜色消失后加入下一滴。在最后加入后继续搅拌一小时，然后将 50mL 的 0.1M 的硫代硫酸钠加入到所述反应容器。相同的溶液也用于洗涤附加漏斗。

[0293] 在有力搅拌情况下可以将 37% HCl 逐滴加入直到所述溶液对于石蕊是轻微酸性

的，并且形成固体。通过旋转蒸发可以将混合物浓缩到它体积的一半，并且然后可以用醚将其萃取。可以经过硫酸镁干燥有机相，并用兽炭脱色。然后可以将淤浆通过小层的硅胶过滤，并蒸发至干燥。在甲苯中将白色固体重结晶两次，用过滤回收，在氮气流下并且然后在高真空下干燥。

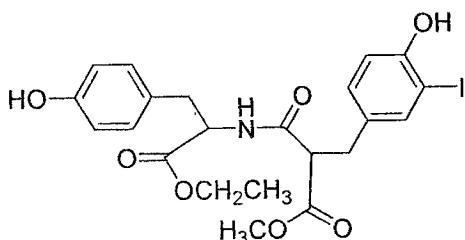
[0294] 步骤 2 : (3-(3- 碘 -4- 羟苯基 )-2- 丙酸 - 酪氨酸乙酯 ) 的制备

[0295] 可以向装有架空搅拌器的 250mL 的 3- 颈圆底烧瓶加入 17.0g (0.0582 摩尔) 的 3-(3- 碘 -4- 羟苯基 )-2- 丙酸、12.25g (0.0585 摆尔) 的酪氨酸乙酯、和 25mL 的 NMP。可以搅拌所述混合物直到获得澄清溶液。可以将所述烧瓶在冰水浴中冷却，然后可以在一部分中加入 11.84g (0.0619 摆尔) 的 EDCIHC1，接着是 15mL 的 NMP。可以在 2.5 小时后除去冷却浴，并且可以使所述反应在室温下继续过夜。可以加入 71mL 的乙酸乙酯，并可以继续搅拌另外 15 分钟。然后可以将粗产物转移到 500mL 的分离漏斗中，并用 75mL 的盐水、然后用两等分部分 (75 和 35mL) 的 3% NaHCO<sub>3</sub>/14% NaCl、接着是 35mL 等分部分的 0.4M HC1/14% NaCl、并最终用盐水萃取一次。可以经过硫酸镁干燥有机相并用活性炭处理、过滤并浓缩成浓浆，几小时后所述浓浆可以结晶成固体。可以在二氯甲烷中利用机械搅拌研磨产物，然后可以通过过滤将其回收并在氮气流接着是高真空下干燥。

[0296] 实施例 3

[0297] (2-(3- 碘 -4- 羟基苄基 ) 甲基丙二酸酯 - 酪氨酸乙酯 ) 的合成

[0298]



[0299] 单体 (2-(3- 碘 -4- 羟苄基 ) 甲基丙二酸酯酪氨酸乙酯 ) 是在两个酚环之一的 3 位含有一个碘原子的双酚。这个双官能的分子可以如随后的实施例中所图解而聚合。这个实施例描述了用于将所述碘原子引入在 (2-(4- 羟苄基 )) 甲基丙二酸酯的芳族环中的方法和这个碘化的衍生物与酪氨酸乙酯的偶联以便获得 (2-(3- 碘 -4- 羟苄基 ) 甲基丙二酸酯 - 酪氨酸乙酯 ) 。

[0300] 2-(4- 羟苄基 ) 甲基丙二酸酯的碘化

[0301] 溶液 (a) 的制备 : 向 250mL 锥形瓶加入 100mL 的蒸馏水、24g 碘化钾、和 25g 的碘。将混合物搅拌过夜直到全部固体溶解。

[0302] 溶液 (b) 的制备 : 可以将 22g 的 2-(4- 羟苄基 ) 甲基丙二酸酯放置在装有架空混合器和 125mL 附加漏斗的 3- 颈 Morton- 型圆底烧瓶中。加入 140mL 的水中的 40% 三甲胺溶液，并且搅拌所述混合物直到获得澄清溶液。

[0303] 可以将溶液 (a) 放置在附加漏斗中，并且当有力搅拌时逐滴加入到溶液 (b) 。每一滴溶液 (a) 的加入将棕色赋予所述反应混合物。加入的速率可以是在全部颜色消失后加入下一滴。在最后加入后可以继续搅拌一小时，然后可以将 50mL 的 0.1M 的硫代硫酸钠加入到所述反应容器。相同的溶液也可以用于洗涤附加漏斗。

[0304] 在有力搅拌情况下可以将 37% HCl 逐滴加入直到所述溶液对于石蕊是轻微酸性

的，并且形成固体。可以通过旋转蒸发将混合物浓缩到它体积的一半，并且然后可以用醚将其萃取。可以经过硫酸镁干燥有机相，并用兽炭脱色。然后可以将淤浆通过小层的硅胶过滤，并蒸发至干燥。可以在甲苯中将白色固体重结晶两次，用过滤回收，在氮气流下并且然后在高真空下干燥。

[0305] 步骤 2 : (2-(3- 碘 -4- 羟苄基 ) 甲基丙二酸酯 - 酪氨酸乙酯 ) 的制备

[0306] 可以向装有架空搅拌器的 250mL 的 3- 颈圆底烧瓶加入 23g 的 2-(3- 碘 -4- 羟苄基 ) 甲基丙二酸酯、12.25g(0.0585 摩尔 ) 的酪氨酸乙酯、和 25mL 的 NMP。可以搅拌所述混合物直到获得澄清溶液。可以将所述烧瓶在冰水浴中冷却，可以在一部分中加入 11.84g(0.0619 摩尔 ) 的 EDCI HCl，接着是 15mL 的 NMP。可以在 2.5 小时后除去冷却浴，并且可以使所述反应在室温下继续过夜。可以加入 71mL 的乙酸乙酯，并可以继续搅拌另外 15 分钟。然后可以将粗产物转移到 500mL 的分离漏斗中，并用 75mL 的盐水、然后用两等分部分 (75 和 35mL) 的 3% NaHCO<sub>3</sub>/14% NaCl、接着是 35mL 等分部分的 0.4M HCl/14% NaCl、并最终用盐水萃取一次。可以经过硫酸镁干燥有机相并用活性炭处理、过滤并浓缩成浓浆，几小时后所述浓浆结晶成固体。可以在二氯甲烷中利用机械搅拌研磨产物，然后可以通过过滤将其回收并在氮气流接着是高真空下干燥。

[0307] 实施例 4

[0308] 用 EOP 通过溶液聚合的聚 (3-(3- 碘 -4- 羟苯基 ) 丙酸 - 酪氨酸乙酯 )

[0309] 在氩气流下，可以将 5.5g 的 (3-(3- 碘 -4- 羟苯基 ) 丙酸 - 酪氨酸乙酯 )、5.07g 的 4- 二甲基氨基吡啶 (DMAP)、和 50ml 的二氯甲烷转移到装有漏斗的 250ml 烧瓶。可以将 30ml 二氯甲烷中的 3.07g 二氯化磷酸乙酯 (EOP) 的溶液加入到所述漏斗。可以在搅拌下将烧瓶中的溶液冷却直到 -40°C，并且可以通过漏斗逐滴加入 EOP 溶液。当所述加入完成时，可以将所述混合物逐渐提高到 45°C 的温度并且可以保持在回流温度过夜。

[0310] 然后可以将所述溶剂蒸发，并且当残渣温度保持在 120°C 时可以施加真空 (0.1mm Hg) 一小时。可以将残渣再溶解在 100ml 的氯仿中，用蒸馏水中的 0.1M 的 HCl 溶液洗涤，经过无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，并骤冷到 500ml 的醚中。可以收集得到的沉淀并在真空下干燥。

[0311] 实施例 5

[0312] 用 EOP 通过聚合的聚 (3-(3- 碘 -4- 羟苯基 )-2- 丙酸 - 酪氨酸乙酯 )

[0313] 在氩气流下，可以将 5.5g 的 (3-(3- 碘 -4- 羟苯基 )-2- 丙酸 - 酪氨酸乙酯 )、5.07g 的 4- 二甲基氨基吡啶 (DMAP)、和 50ml 的二氯甲烷转移到装有漏斗的 250ml 烧瓶。可以将 30ml 二氯甲烷中的 3.07g 二氯化磷酸乙酯 (EOP) 的溶液加入到所述漏斗。可以在搅拌下将烧瓶中的溶液冷却直到 -40°C，并且可以通过漏斗逐滴加入 EOP 溶液。当所述加入完成时，可以将所述混合物逐渐提高到 45°C 的温度并且可以保持在回流温度过夜。

[0314] 然后可以将所述溶剂蒸发，并且当残渣温度保持在 120°C 时可以施加真空 (0.1mm Hg) 一小时。可以将残渣再溶解在 100ml 的氯仿中，用蒸馏水中的 0.1M 的 HCl 溶液洗涤，经过无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，并骤冷到 500ml 的醚中。可以收集得到的沉淀并在真空下干燥。

[0315] 实施例 6

[0316] 用 EOP 通过聚合的聚 (2-(3- 碘 -4- 羟苄基 ) 甲基丙二酸酯 - 酪氨酸乙酯 )

[0317] 在氩气流下，可以将 7.8g 的 (2-(3- 碘 -4- 羟苄基 ) 甲基丙二酸酯 - 酪氨酸乙酯 )、5.07g 的 4- 二甲基氨基吡啶 (DMAP)、和 50ml 的二氯甲烷转移到装有漏斗的 250ml 烧

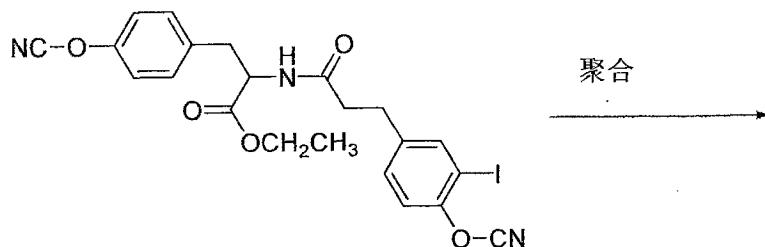
瓶。可以将 30ml 二氯甲烷中的 3.07g 二氯化磷酸乙酯 (EOP) 的溶液加入到所述漏斗。可以在搅拌下将烧瓶中的溶液冷却直到 -40℃，并且可以通过漏斗逐滴加入 EOP 溶液。当所述加入完成时，可以将所述混合物逐渐提高到 45℃ 的温度并且可以保持在回流温度过夜。

[0318] 然后可以将所述溶剂蒸发，并且当残渣温度保持在 120℃ 时可以施加真空 (0.1mm Hg) 一小时。可以将残渣再溶解在 100ml 的氯仿中，用蒸馏水中的 0.1M 的 HCl 溶液洗涤，经过无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，并骤冷到 500ml 的醚中。可以收集得到的沉淀并在真空下干燥。

[0319] 实施例 7

[0320] 用 CNBr 通过溶液聚合的聚 (3-(3-碘-4-羟苯基)丙酸-酪氨酸乙酯)

[0321]



[0322] 装有温度计、架空搅拌器和滴液漏斗的三颈、500ml 的圆底烧瓶可以充有溶解在 100ml 丙酮中的 21.4g 溴化氰溶液。可以通过 CaCl<sub>2</sub> 干燥管使所述系统防止潮湿并且通过外部的丙酮 - 干冰冷却混合物来冷却到 -10℃。将 71g 的 (3-(3-碘-4-羟苯基)丙酸-酪氨酸乙酯) 和 20.2g 的三乙胺溶解在 150ml 丙酮中并置于滴液漏斗中。在有力搅拌情况下，可以将 (3-(3-碘-4-羟苯基)丙酸-酪氨酸乙酯)/ 三乙胺溶液经过 20 分钟的时期加入到溴化氰溶液。可以将温度保持在 -5℃ 以下。搅拌可以继续另外 40 分钟；然后使所述反应混合物加温到 +10℃。在所述反应完成后，可以通过 Buchner 过滤除去三乙胺氢溴酸盐的致密沉淀。向澄清无色滤出液经过 5 分钟的过程缓慢加入 500ml 的冰冷水并搅拌。(3-(3-碘-4-羟苯基)丙酸-酪氨酸乙酯) 二氰酸酯的致密的结晶的沉淀可以形成，可以在 Buchner 漏斗上将其收集，用冰冷水洗涤，经过五氧化二磷在真空中快速干燥。可以从己烷重结晶所述粗原料。

[0323] (3-(3-碘-4-羟苯基)丙酸-酪氨酸乙酯) 二氰酸酯的聚合

[0324] 可以制备 (3-(3-碘-4-羟苯基)丙酸-酪氨酸乙酯) 和 (3-(3-碘-4-羟苯基)丙酸-酪氨酸乙酯)-二氰酸酯的精确化学计量的混合物的 44% (w/v) THF 溶液，接着加入 1M 叔 - 丁醇钾，足以产生 1.0 摩尔百分比的溶液浓度。可以在 23℃ 搅拌所述混合物并分光光度法监控二氰酸酯的转化。通过蒸发所述溶剂可以获得粗产物。可以用过量丙酮洗涤所述产物并在真空下干燥。

[0325] 应当将优选实施方案的上述描述作为说明，而不是限制如通过权利要求限定的本发明。将容易理解，在不背离如权利要求中叙述的本发明的情况下，可以利用上面叙述的特征的许多变化和组合。不认为这样的变化背离本发明的精神和范围，并且意欲将所有这样的变化包括在下列权利要求的范围内。

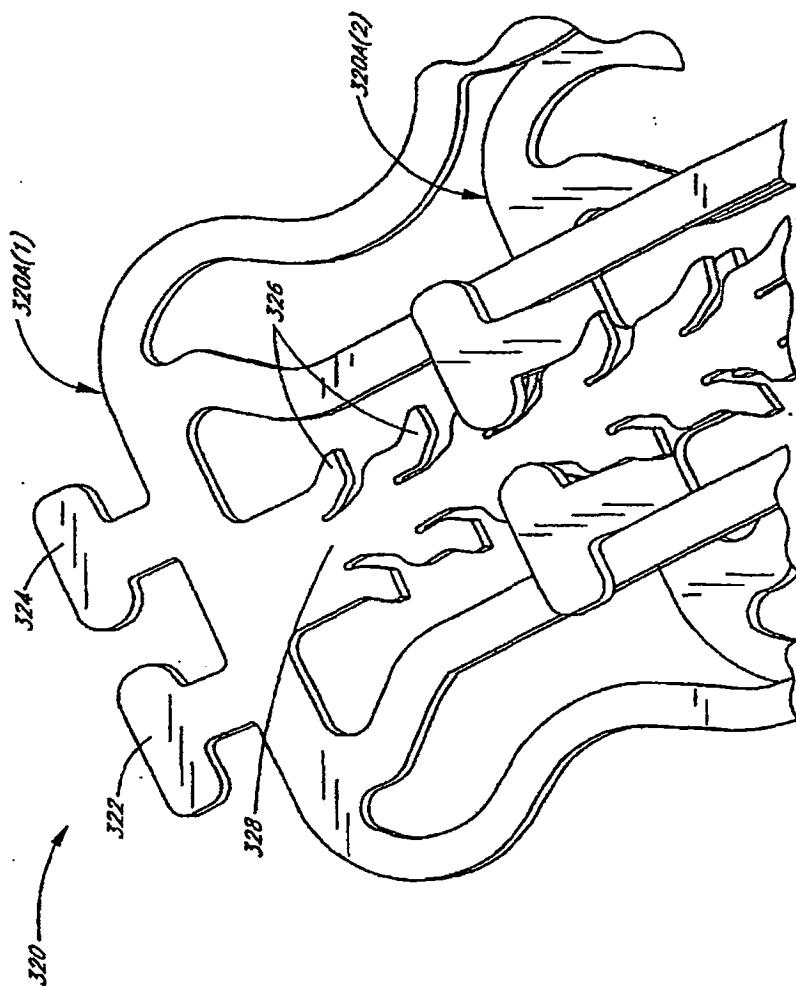


图 1