



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103476365 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 25

(21) 申请号 201280019262. 1

代理人 彭鲲鹏 郑斌

(22) 申请日 2012. 03. 16

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

13/090, 164 2011. 04. 19 US

A61F 2/915(2013. 01)

A61F 2/958(2013. 01)

B29C 55/26(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 10. 18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2012/029556 2012. 03. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02012/145106 EN 2012. 10. 26

(71) 申请人 艾博特心血管系统公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 迈克尔·H·恩戈

米卡埃尔·特罗尔萨斯

约翰·E·帕普 亨格·T·阮

杜德利·贾亚辛哈 罗恩·法恩巴赫

格雷戈里·C·奥尔

乔舒亚·史密斯 谢永金 库玉春

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

公司 11227

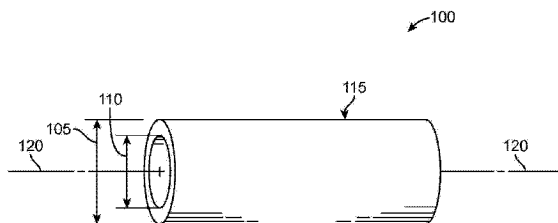
权利要求书2页 说明书29页 附图15页

(54) 发明名称

用于制造压溃可恢复聚合物支架的方法

(57) 摘要

描述了制造用于通过球囊导管递送的支架的方法。在支架的直径被箍缩或压溃 50% 后, 通过球囊展开后的支架提供约 90% 的压溃恢复能力。该支架结构具有包含不对称或对称闭合单元的图案, 以及连接这些闭合单元的连接件。



1. 用于制造包含卷曲到球囊 - 导管的支架的医疗装置的方法,其包括
双轴向扩展聚合物前体以形成经扩展的管 ;
使用激光由所述经扩展的管形成支架 ;
在比所述聚合物材料的玻璃化转变温度低约 1 度至 20 度的卷曲温度下将所述支架卷曲至球囊 - 导管 ;以及
在卷曲后立刻在所述支架上安装可移除护套以限制所述卷曲支架的弹回 ;
其中当所述卷曲支架展开时,所述卷曲支架在压溃至其直径的至少 75% 后能够恢复其直径的至少 90%。
2. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述聚合物为 PLLA,并且所述扩展温度为约 110 摄氏度至 120 摄氏度,使得在所述双向扩展的过程中所述聚合物的晶体成核速率高于其晶体生长速度。
3. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述聚合物为 PLLA,由至少 80% L- 丙交酯制成的聚合物、具有 PLLA 嵌段的嵌段共聚物或包含 PLLA 的聚合物共混物。
4. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述支架具有大于 0.008 英寸的壁厚并且使用皮秒绿光激光切割支架图案,其中所述形成步骤还包括基于至少 0.008 英寸的壁厚,使用两遍所述激光。
5. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述卷曲步骤以 2 :1、3 :1 或大于 3 :1 的倍数减少所述支架的直径。
6. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述护套包括在将所述医疗装置包装和灭菌后方便由专业医护人员将所述护套从卷曲支架除去的突出物。
7. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述支架在压溃至其直径的约 50% 后能够恢复其直径的超过 90%。
8. 用于制造用于植入身体的外周血管中的球囊可扩展医疗装置的方法,其包括 :
双轴向扩展聚合物前体以形成经扩展的管 ;以及
由所述经扩展的管形成支架,包括形成
在冠部结合的支杆以形成环,
在所述冠部的零角半径,和
通过所述环和连接所述环的连接件形成的对称封闭单元 ;
其中所述支架在压溃至其直径的约 50% 后能够恢复其直径的超过 90%。
9. 如权利要求 8 所述的方法,其中所述支架具有至少 0.011 的壁厚并且所述形成步骤包括使用绿光皮秒激光切割图案。
10. 如权利要求 9 所述的方法,其中所述零角对应于所述激光能够形成的最小角。
11. 如权利要求 9 所述的方法,所述形成步骤还包括在连接件上形成不透射线标记物储库,所述标记物储库垂直排列以尽可能减少容纳储库所需的连接件长度变化。
12. 用于卷曲球囊可扩展医疗装置的方法,其包括 :
形成卷曲前的支架,包括以下步骤 :
双轴向扩展 PLLA 前体以形成经扩展的管,包括施加约 100psi 至 120psi 的压力、约 0.5mm / 秒至 0.9mm / 秒的加热喷嘴速率和约 230 华氏度至 240 华氏度的温度的步骤,及使用皮秒激光,由所述经扩展的管形成支架,包括形成支杆以形成通过纵向连接件连

接的环结构,其中不超过四个连接件连接相邻环;以及将所述支架卷曲至球囊,包括使用比 PLLA 的玻璃化转变温度低约 5 度至 20 度的卷曲温度,和在卷曲过程中保持膨胀递送球囊以在卷曲过程中支撑所述支架的步骤;

其中所述支架在压溃至其直径的约 50% 后能够恢复其直径的超过 90%。

13. 如权利要求 12 所述的方法,其中所述支杆或连接件的宽度与壁厚的纵横比 (AR) 为 0.4 至 1.4。

14. 如权利要求 13 所述的方法,其中所述 AR 为 0.4 至 0.9,所述支架的壁厚为约 0.008 英寸至 0.014 英寸并且所述支架的扩展直径为约 5mm 至 8mm。

15. 如权利要求 13 所述的方法,其中所述 AR 为 0.8 至 1.4,所述支架的壁厚为 0.008 英寸至 0.014 英寸并且所述支架的扩展直径为 5mm 至 8mm。

16. 如权利要求 13 所述的方法,其中所述支杆通过冠部连接,并且当所述支架具有所述扩展直径时所述冠部具有约 90 度至 115 度的最大冠部角。

17. 如权利要求 12 所述的方法,其中通过冠部周围的支杆的接合减小环的直径,其中在环中存在不超过 9 个冠部并且不超过 3 个将所述环与相邻环连接的连接件;以及

其中在刚制成的状态下:

所述支架具有 8mm 至 10mm 的外径,所述支架之环的所述冠部角为 90 度至 115 度,并且所述支架具有至少 0.008 英寸的壁厚。

18. 如权利要求 17 所述的方法,其还包括在由所述经扩展的管形成支架后或形成所述经扩展的管后,将所述支架的温度提高至约 47 摄氏度保持约 1 至 3 周时间。

用于制造压溃可恢复聚合物支架的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物洗脱 (drug-eluting) 医疗装置 ;更具体地,本发明涉及通过递送球囊 (delivery balloon) 扩展的聚合物支架。

[0002] 优先权声明

[0003] 本申请作为 2011 年 1 月 27 日提交的第 13 / 015,474 号美国申请 (104584.10) 和 2011 年 1 月 27 日提交的第 13 / 015,488 号美国申请 (104584.15) 的部分后续申请要求优先权。该申请还要求 2010 年 9 月 23 日提交的第 61 / 385,891 号美国临时申请 (代理案卷号 104584.11) 和 2010 年 9 月 23 日提交的第 61 / 385,902 号美国临时申请 (代理案卷号 104584.13) 的优先权。

背景技术

[0004] 径向可扩展内置假体 (endoprostheses) 是适于植入解剖学管腔 (anatomical lumen) 的人工装置。“解剖学管腔”是指管状器官 (诸如血管、泌尿道和胆管) 的腔、管。支架 (stent) 是一一般为圆柱形状并且起到使一段解剖学管腔保持打开以及有时扩展的作用的内置假体的实例 (支架的一实例参见 Lau 等人的第 6,066,167 号美国专利)。支架经常被用于血管中动脉粥样硬化狭窄 (atherosclerotic stenosis) 的治疗。“狭窄”是指身体的通道或孔之直径的变窄或收缩。在这些治疗中,支架在血管系统中强化血管的壁并且防止在血管成形术之后再狭窄 (restenosis)。“再狭窄”是指血管或心脏瓣膜在其已取得明显成功的治疗 (例如通过球囊血管成形术 (balloon angioplasty)、支架术 (stenting) 或瓣膜成形术 (valvuloplasty) 之后再次发生狭窄。

[0005] 用支架对患病位点或损伤的治疗涉及支架的递送和展开二者。“递送”是指将支架引入并通过解剖学管腔运送至期望的治疗位点,诸如损伤。“展开”对应于该支架在治疗区域处的管腔内的扩展。支架的递送和展开通过以下完成:将所述支架放置于导管一端附近,将所述导管的端通过皮肤插入到解剖学管腔中,将所述解剖学管腔中的导管推进至期望治疗位置,使所述支架在治疗位置扩展,以及从所述管腔中移出所述导管。

[0006] 对于球囊可扩展支架,将支架安装于置于导管上的球囊附近。安装支架通常涉及在插入解剖学管腔中之前将支架压缩或卷曲在球囊上。在管腔内的治疗位点处,通过对球囊充气使支架扩展。然后可以使球囊放气并从支架和管腔撤回导管,将支架留在治疗位点。对于自扩展支架,可以经由可伸缩护套将支架固定到导管上。当支架处在治疗位点时,可以撤回该护套,使支架自扩展。

[0007] 支架必须能够满足若干基本的功能性要求。支架必须能够承受当支架在展开后由于支撑血管壁而施加在支架上的结构载荷,例如径向压缩力。因此,支架必须拥有足够的径向屈服强度。展开后,尽管可能产生各种力施加在支架上,支架必须在其整个使用寿命中充分保持其尺寸和形状。特别地,尽管承受这些力,支架在期望治疗时间内必须将血管充分保持在规定的直径。治疗时间可以对应于血管壁重塑所需的时间,在这之后支架对于血管保持期望直径不再是必要的。

[0008] 径向屈服强度（是支架抵抗径向压缩力的能力）涉及围绕支架圆周方向的支架径向屈服强度和径向刚度。支架的“径向屈服强度”或“径向强度”（为了本申请的目的）可以理解为压缩载荷，如果被超出，所述压缩载荷产生导致支架的直径不会回到其空载直径的屈服应力情形，即，出现不可恢复的支架变形。当超出径向屈服强度时，支架预计会屈服得更加严重并且仅仅极小的额外力也会造成重大变形。

[0009] 甚至在超出径向屈服强度之前，在径向压缩载荷下支架中也可能存在永久变形，但是在支架某处的这种程度的永久变形并未严重到足以对支架径向支撑血管的总体能力有显著影响。因此，在一些情况下，本领域可视“径向屈服强度”为最大径向载荷，超过该最大径向载荷支架刚度会显著变化。“径向屈服强度”单位有时为力除以支架长度，其为基于每单位长度的径向屈服强度的表达。因此，对于每单位长度的径向屈服强度（例如 $F \text{ N} / \text{mm}$ ），具有两个不同长度 $L1$ 和 $L2$ 的支架的径向载荷（如果超过该值，将导致支架刚度的明显变化）因此将分别为乘积 $F*L1$ 和 $F*L2$ 。然而， F 值在这两种情况下是相同的，使得可用一个方便的表达式来表示与支架长度无关的径向屈服强度。通常，当支架长度变化时，确定刚度损失点的径向力基于每单位长度并不会发生大的改变。

[0010] 植入冠状动脉的支架主要经受径向载荷，其一般本质上是周期性的，这是由于随着血液被跳动的心脏泵入和泵出的血管周期性收缩和扩展。然而，植入外周血管或冠状动脉外的血管（例如髂动脉、股动脉、腘动脉、肾动脉和锁骨下动脉）之支架必须能够经受径向力和压溃（crushing）载荷或箍缩载荷（pinching load）二者。这些支架类型被植入较为靠近体表的血管。由于这些支架靠近体表，所以它们特别容易受到压溃载荷或箍缩载荷的影响，所述压溃载荷或箍缩载荷可以使支架部分地或完全地崩溃进而阻塞血管中的流体流动。

[0011] 与为了抵抗主要为径向载荷而设计的冠状支架相比，外周支架必须考虑箍缩载荷或压溃载荷与径向载荷之间的显著差异，如 Duerig, Tolomeo, Wholey, Overview of superelastic stent Design, Min Invas Ther&Allied Technol9(3 / 4), pp. 235-246(2000) 和 Stoeckel, Pelton, Duerig, Self-Expanding Nitinol Stents-Material and Design Considerations, European Radiology(2003) 中所记载的。支架的相应压溃和径向刚度性质也可以显著变化。同样地，拥有一定程度的径向刚度的支架一般而言不表示该支架具有箍缩刚度的程度。这两种刚度性质不相同，或者甚至不相似。

[0012] 对于植入股动脉中的外周支架，预期在行走过程中的横截面压溃量，在年龄较大的患者的股动脉的上、中和下部估计约为 $5.8+ / -7\%$ 、 $6.5+ / -4.9\%$ 和 $5.1+ / -6.4\%$ ，并且对于较年轻的患者约为 $2.5+ / -7.7\%$ 、 $-0.8+ / -9.4\%$ 和 $-1.5+ / -10.5\%$ 。这些压溃估计可能与患者行走的时间有关。有时通过外力可以发生显著更大的压溃。对于外周支架的其它考虑是，在没有强度 / 刚度的机械损失时，支架可以承受的弯曲和轴向压缩程度。与冠状支架相比，例如当植入股浅动脉时，外周支架的长度通常为约 20mm 至 200mm。同样地，支架必须足够柔韧以承受轴向压缩和弯曲载荷而不失效。预期的弯曲和轴向压缩的量已在 Nikanorov, Alexander, M. D. 等的 Assessment of self-expanding Nitinol stent deformation after chronic implantation into the superficial femoral artery 中研究和报道。

[0013] 目前,最常用的外周支架类型是由诸如镍钛诺 (Nitinol) 的超弹性材料制成的自扩展支架。这种类型的材料以其在诸如压溃载荷或纵向弯曲的严重变形后恢复其原始结构的能力而已知。然而,这种自扩展支架具有不希望的特性,最突出的,超弹性材料的高弹性在支架支撑的血管上产生通常所称的“慢性外向力”(COF)。在 Schwartz, Lewis B. 等的 Does Stent Placement have a learning curve :what mistakes do we as operators have to make and how can they be avoided?, Abbott Laboratories ;Abbott Park, IL, USA 中讨论了由 COF 导致的并发症。据信,由自扩展支架在血管上施加的 COF 是通过自扩展支架治疗的损伤的高程度再狭窄的主要原因。已经证明,即使由药物洗脱自扩展支架递送的抗增殖药物也不能缓解由支架的 COF 造成的再狭窄。

[0014] 通过球囊塑性变形以支撑血管的支架没有这种缺点。事实上,相比于由超弹性材料制成的自扩展支架,球囊扩展的支架具有可展开至用于支撑血管的期望直径而不在血管上施加残余外向力的期望特点。然而,现有技术已推断塑性变形支架在外周动脉中一旦崩溃、箍缩或压溃,将保持原样,永久阻塞血管。因此,现有技术已推断塑性变形支架对患者造成不期望的病症,并且不应用于治疗外周血管。

[0015] 诸如 US2010 / 0004735 中所描述的聚合物支架由生物可降解、生物可吸收、生物可再吸收或生物可蚀性聚合物制成。术语生物可降解、生物可吸收、生物可再吸收、生物可溶解或生物可蚀性是指材料或支架在远离植入位点处降解、吸收、再吸收或侵蚀的性质。与金属支架不同,US2010 / 0004735 中描述的聚合物支架旨在在体内仅保留一段有限的时间。该支架由生物可降解或生物可蚀性聚合物制成。在许多治疗应用中,支架在体内存在一段有限的时间是必需的,直至完成其预定功能,例如保持血管通畅和 / 或药物递送。此外,据信,与金属支架相比生物可降解支架允许用于解剖学管腔的改进愈合,其可以导致晚期血栓的发病率降低。在这些情况中,与金属支架相比希望使用聚合物支架特别是生物可蚀性聚合物支架治疗血管,以便血管中假体仅存在有限的时间。然而,开发聚合物支架时还需要克服许多挑战。

[0016] 本领域人员了解当经受诸如压接 (crimping) 和球囊扩展力的外部载荷时影响聚合物支架保持其结构完整性和 / 或形状的能力的各种因素。这些相互作用很复杂,并且作用机理未完全理解。根据现有技术,区分由塑性变形扩展至展开状态的聚合物、生物生物可再吸收支架类型和功能相似的金属支架的特征有很多并且很显著。事实上,几种已接受用于预测金属支架特性的分析或经验方法 / 模型,作为用于可靠且一致地预测球囊可扩展支架的聚合物承载结构的高度非线性、与时间相关的特性的方法 / 模型,有不可靠的趋势,如果不是不合适。该模型通常不能提供为了在体内植入支架目的所要求的可接受的确信程度,或不能预测 / 预料经验数据。

[0017] 此外,已经认识到,在医疗装置相关的球囊制造中,例如用于支架展开和 / 或血管成形术的非相容型 (non-compliant) 球囊,目前技术水平仅提供了关于当聚合物材料被用于在生物体内经过由支杆相互连接的环的网状物的塑性变形来支撑管腔时该聚合物材料会如何表现的有限信息。简而言之,设计来改善充气的、薄壁球囊结构的机械性能 (当球囊充气并支撑管腔时,该机械性能最类似于预装膜 (pre-loaded membrane) 的机械性能) 的方法对展开的聚合物支架的特性仅提供极少的见解。例如,一个不同之处在于聚合物支架中破裂或开裂的发展倾向。因此,尽管在材料上有共享的相似性,本领域人员认识到机理问

题非常不同以致不能提供有帮助的见解。充其量,球囊制造技术仅为寻求改善球囊扩展的生物可吸收聚合物支架的特性提供了一般性指导。

[0018] 考虑用作聚合物支架的聚合物材料,例如聚(L-丙交酯)(“PLLA”)、聚(L-丙交酯-共-乙交酯)(“PLGA”)、D-丙交酯含量少于10%的聚(D-丙交酯-共-乙交酯)或聚(L-丙交酯-共-D-丙交酯)(“PLLA-共-PDLA”)以及 PLLD / PDLA 立体复合物(stereo complex),通过与用来形成支架的金属材料对比,可以用下面的一些方式进行描述。合适的聚合物具有低的强度/重量比,这意味着需要更多的材料以提供与金属相当的机械性能。因此,必须将支杆制备得更厚并且更宽以使支架具有以期望半径支撑管腔壁所需的强度。由这样的聚合物制成的支架也往往是易碎的或具有有限的断裂韧度。在使用聚合物,尤其是生物可吸收聚合物(如 PLLA 或 PLGA)时,材料所固有的各向异性以及与比率有关的非弹性性质(即,材料的强度/刚度随材料变形的比率而变化),只是加重了这种复杂性。

[0019] 因此,在通常尚未引起对材料平均机械性能中未曾预料的变化关注,或尚未要求仔细注意材料平均机械性能中未曾预料的变化金属支架上进行的工艺步骤或对所述金属支架所作的设计变化,由于在相似载荷条件下聚合物的非线性和有时机械性能不可预测的性质,也不可以应用于聚合物支架。有时是这种情况,需要在完全变得可能更加普遍地预测一种特定情况是由于一个还是另一个因素之前进行广泛校验-例如,缺陷是由制备过程的一个或更多个步骤,或在支架制备之后进行的过程中一个或更多个步骤,例如曲卷导致的吗?因此,对制备工艺、制备后的工艺的改变,乃至对支架图案设计的相对较小的改变,一般而言,必须经过比如果使用金属材料而不是聚合物更加彻底地研究。因此,由此得出的结论是,当为了对其进行改进而在不同的聚合物支架设计中选择时,作为用来指导远离无价值的路径、并且朝向对改进更有价值的路径的工具,与对金属支架做作出改变时相比,存在少得多的可用推论、理论或系统的发现法。

[0020] 因此,对于在使用各向同性且可塑的金属材料时,以前为本领域所接受的用于支架验证或可行性的推论,本发明人认识到这些推论可能不适合于聚合物支架。聚合物支架图案的变化可能不仅影响支架以其展开状态支撑管腔时的刚度或管腔覆盖范围,而且影响在将支架卷曲或展开时断裂发展的倾向。这意味着,与金属支架相比,关于变化的支架图案是否不会产生不良后果,或不会要求在工艺步骤方面(例如管成型、激光切割、卷曲等)的显著改变,一般不存在可以做出的假设。简言之,金属极其有利的固有性质(在变形率或负载方向和材料的延展性方面一般不变的应力/应变性质),简化了支架制备工艺,使得在变化的支架图案和/或工艺步骤与支架被可靠地制造(具有新图案且在被植入生物体时无缺陷)的能力之间更容易引出推论。

[0021] 令人遗憾的是,不能预测当卷曲并随后通过球囊展开时为塑性变形的聚合物支架的支杆和环的图案中的变化能达到与金属支架相同或相似的程度。事实上,已经认识到,在聚合物支架的制备步骤中可能会由变化的图案而导致出现未预期到的问题,如果图案换做由金属管制成,那么所述图案不必做任何改变。与金属支架图案的变化相反,聚合物支架图案的变化可能还需要在制备步骤或制备后处理工艺(如卷曲和灭菌)中进行其它修正。

[0022] 除满足上述要求之外,还希望支架不透射线或在 X 射线下荧光透视可见。支架递送的实时可视使易于准确放置支架。心脏病科医师或介入放射科医生能够追踪递送导管通过患者的脉管系统并且将支架准确放置在损伤位点。这通常通过荧光透视或类似的 X 射线

可视过程完成。为了使支架荧光透视可见,它对 X 射线必须比周围的组织更有吸收力。支架中的不透射线材料可以使得它直接可视。然而,生物可降解聚合物支架(以及一般由碳、氢、氧和氮组成的聚合物)的一个显著的不足在于,它们可以透过射线而没有放射不透性。生物可降解聚合物往往具有与身体组织相似的 X 射线吸收性。该问题的一种解决方式是,在支架的结构元件上附加不透射线标记物。可以将不透射线标记物以将该标记物固定到结构元件上的方式置于该结构元件内部。然而,在聚合物支架上使用支架标记物面临许多挑战。一个挑战涉及标记物插入困难。US2007 / 0156230 中讨论了这些挑战以及相关的困难。

[0023] 需要开发用于治疗外周血管的假体,所述假体具有球囊扩展支架的期望特点,所述球囊扩展支架不在血管上施加残余的外向力(如自扩展支架中的情况),而同时,所述假体还具有足够的回弹性以除了自冠状动脉支架通常不会经受的预期出现在外周血管内的其它载荷事件中恢复以外,还自外周血管中的箍缩载荷或压溃载荷中恢复。还需要制备聚合物支架,使得假体也能够具有至少支撑外周血管所需的最小径向强度和刚度、低横截面和在血管中的有限存在。还需要一种在其作用期间容易使用标准成像技术进行监控,并且能够大量生产的支架。

[0024] 发明概述

[0025] 本发明提供了用于制造适于解决前述需要的聚合物支架的方法,所述需要包括高压溃恢复能力,例如,在承受 50% 的压溃载荷后至少恢复约 90% 至 95%。将支架从聚合物管上切割下来并且卷曲到球囊上。相应地,本发明提供了用于制造球囊可扩展的、塑性变形的支架的方法,所述支架从管上切割下来并且适于用作外周支架。这样,通过实施本发明能够消除自扩展支架的缺点。

[0026] 迄今为止,本领域依赖于金属或合金以支撑和治疗外周血管。如上文所提到的,一旦将金属支架植入,它会永远留在体内,这是不期望的。因此,由在治疗堵塞的血管后溶解的材料制成的支架比起金属支架将更为可取。然而,聚合物比金属软得多。如果将它用作金属替代物,需要新的设计方案。

[0027] 聚合物支架中需要高径向力、小卷曲剖面以及压溃恢复性。如果不能对材料充分改进以满足这些要求,那么就需要对支架的支杆网络的设计进行修改。存在一些已知的增加径向屈服强度的方法。一种方法是增加壁的厚度,另一种方法是增加支杆的宽度。然而,这两种修改都会导致在卷曲状态时装置的更大的剖面。因此,必需使装置具有小的卷曲剖面以及增大的刚度和强度,并且这在本领域中一直未解决。

[0028] 应理解,通过本文描述的方法制造的聚合物支架的方面与先前本领域中关于球囊可扩展支架或在外周血管中使用的支架的适合性已得出的结论相矛盾。与自扩展支架有关的问题是已知的。因此,需要寻找替代物。然而,传统观点认为,与自扩展支架相反,具有足够的径向强度和刚度的球囊扩展支架并不是合适的替代物,尤其是在会给植入的假体强加高的弯曲和 / 或变形力的血管中。

[0029] 根据本发明,通过本文所描述方法制造的压溃可恢复的聚合物支架具有期望的径向刚度和屈服强度、断裂韧度以及卷曲直至目标递送直径的能力,将适当地平衡以下三个竞争的设计属性:径向屈服强度和刚度对断裂韧度,体内性能对适于递送到血管位点的紧密度,以及压溃恢复性对径向屈服强度和刚度。

[0030] 本文所公开的是用于制造支架方法的实施方案,所述支架可以有效地平衡这些竞争的需求,从而提供一种可承受慢性外向力的假体的替换物。从本公开内容可以理解,由本发明方法制备和测试了不同聚合物支架组合,以便更好地理解支架的特点,这些特点至少可以满足下列需要:不牺牲期望的最小径向刚度和强度、回缩(recoil)、展开能力和卷曲剖面的支架的压溃恢复能力;在展开阶段的急性回缩-通过球囊展开的1/2小时内直径减小的量;递送/展开剖面-即,在卷曲过程中当保持结构完整时支架尺寸能够减小的量;体外径向屈服强度和径向刚度;当支架卷曲并通过球囊扩展时,或当植入血管中并承受弯曲、轴向压缩、径向压溃和径向压缩载荷的组合时,最小裂缝形成/传播/断裂;当通过球囊扩展时,支架环展开的一致性;和充足的箍缩/压溃刚度。

[0031] 在视为本公开的一部分的相关美国申请第13/015,474号(案卷号104584.10)和第13/015,488号(案卷号104584.15)中也描述了根据如本文中所描述方法产生的压溃可恢复支架的各种属性,例如支架性能的不同比例,例如涉及压溃可恢复性的支杆和连接件尺寸(如本文所讨论)和关系;展开下的急性回缩;递送/展开剖面;体外径向屈服强度和径向刚度;径向屈服强度和刚度;当通过球囊扩展时,支架环展开的一致性;以及箍缩/压溃刚度。

[0032] 在本发明的一方面中,将一种压溃可恢复支架从7mm、8mm和9mm的外径卷曲到2mm的外径并且展开,支杆没有断裂和/或过分开裂,当使用聚合物,尤其是脆性聚合物(如PLLA)形成支架结构时,所述支杆的断裂和/或过分破裂是一种典型的问题。

[0033] 在本发明的另一方面中,用于支架的对称的、封闭的单元提高了展开一致性并减少了具有压溃恢复能力的支架的断裂问题。

[0034] 在本发明的另一方面中,用于制造包含卷曲于球囊导管的支架的医疗装置的方法包括以下步骤:双轴向扩展聚合物前体以形成经扩展的管,使用激光由所述经扩展的管形成支架,将所述支架在比聚合物材料的玻璃化转变温度低约1至10度的卷曲温度下卷曲至球囊导管以及在卷曲后立刻在所述支架上安装可移除护套以限制卷曲的支架的弹回,其中所述卷曲的支架当展开时在压溃至其直径的至少75%后,能够恢复其直径的至少90%。

[0035] 在本发明的另一方面中,用于制造用于植入身体的外周血管中的球囊可扩展医疗装置的方法包括以下步骤:双轴向扩展聚合物前体以形成经扩展的管,以及由所述经扩展的管形成支架,包括形成在冠部结合的支杆以形成环、在冠部的零角半径和通过所述环和连接所述环的连接件形成的对称封闭单元,其中所述支架在压溃至其直径的约50%后能够恢复其直径的超过90%。

[0036] 在本发明的另一方面中,用于卷曲球囊可扩展医疗装置的方法包括以下步骤:形成预卷曲支架,包括步骤双轴向扩展 PLLA 前体以形成经扩展的管,包括施加约 100 至 120psi 的压力、约 0.5 至 0.9mm / 秒的加热喷嘴速率和约 230 至 240 华氏度的温度,和使用皮秒激光,由所述经扩展的管形成支架,包括形成支杆以形成通过纵向连接件连接的环结构,其中不超过四个连接件连接相邻环;以及将支架安装至球囊,包括使用比 PLLA 的玻璃化转变温度低 5 至 15 度的卷曲温度,和在卷曲过程中保持膨胀递送球囊以在卷曲过程中支撑支架的步骤;其中所述支架在压溃至其直径的约 50% 后能够恢复其直径的超过 90%。

[0037] 引用并入

[0038] 本说明书中提到的所有出版物和专利申请在此处以同等程度通过引用并入,就像

每一出版物或专利申请被明确且单独地指出通过引用并入一样，并且就像每个所述的单个出版物或专利申请被完全在此列出一样，包括任何图。

附图说明

- [0039] 图 1 为变形的聚合物管的透视图。该管被成型为支架。
- [0040] 图 2A 至 2D 为描述用于形成图 1 的管之前体的径向和轴向扩展的方法之示意图。
- [0041] 图 3 为根据支架的第一实施方案的支架图案的部分平面视图。
- [0042] 图 4 为支架结构的部分透视图。
- [0043] 图 5 为根据支架的第二实施方案的支架图案的部分平面视图。
- [0044] 图 6A 为取自图 5 中支架图案的 VA-VA 部分的平面视图。
- [0045] 图 6B 为取自图 3 中支架图案的 VB-VB 部分的平面视图。
- [0046] 图 7A 和 7B 为示出根据本公开内容的方面的支架特征的实施例的表格。
- [0047] 图 8a 至 8B 示出了支架冠部在其扩展和卷曲状态下的构造。
- [0048] 图 8C 至 8D 示出了对于根据第一实施方案的支架，支架冠部在其扩展和卷曲状态下的构造。
- [0049] 图 8E 至 8F 示出了对于根据替代实施方案的支架，支架冠部在其扩展和卷曲状态下的构造。
- [0050] 图 9B、9C 和 9D 为支架冠部的扫描电镜 (SEM) 图片。所述冠部具有约 0.00025 英寸的内半径。该照片在所述支架通过球囊扩展之后拍摄。
- [0051] 图 9A、9F 和 9G 为支架冠部的扫描电镜 (SEM) 图片，所述冠部具有基本上比图 9B、9C 和 9D 中支架冠部内半径更大的内半径。该照片在所述支架通过球囊扩展之后拍摄。
- [0052] 图 10A 至 10B 示出了支架的第一实施方案，所述支架包括在连接环的连接件上形成的不透射线的标记物结构。图 10A 示出了扩展的形态，并且图 10B 示出了在卷曲的形态中不透射线的标记物相对于支架环的折叠支杆的位置。
- [0053] 图 11A、11B 和 11C 为描述支架的压溃恢复能力与壁厚之间关系的图解。图 11A 示出了支架在未变形（未加载）状态和在承受箍缩载荷时的变形状态（以虚线画出）的横截面。图 11B 至 11C 为当支架承受箍缩载荷时不同厚度的等价半圆柱形壳的模型，以显示出壁厚对压溃恢复能力的影响。连接在点 A 和 B 的弹性元件包含于图 11B 至 11C 中以用于说明（通过类推）当壁厚增加时在半壳端部相比于壳本身的以 % 计的应变能的变化（当支架的箍缩超过其恢复点时发生故障）。
- [0054] 实施方案详述
- [0055] 如下对本发明进行披露。首先，解释可能在后续公开过程中使用的术语的定义。其次，主要参考支架的两个实施方案解释制造所述支架的方法（参见图 3 至 7）。本公开内容还提供了测试根据本公开内容（本文中或通过参考相关申请引入的方式）制造的支架样品的结果。
- [0056] 描述了用于由挤出的聚合物前体制造扩展的聚合物管的扩展方法，随后是用于由经扩展的管形成支架主干的激光切割方法。图案的实例示于图 3 和 5 中。接下来描述了不透射线标记物的放置，随后是用于在支架上施加药物-聚合物涂层的方法。最后，描述了卷曲方法。在上述描述之后，本公开内容说明了通过一种或更多种上述方法制造的支架的期

望属性。最后,讨论了测试结果,包括支架屈服强度、刚度和压溃恢复的结果。

[0057] 为了本公开内容的目的,应用了下列术语和定义:

[0058] “膨胀直径”或“扩展直径”是指支架在其支撑球囊膨胀以将该支架从其卷曲形态扩展以在血管中植入该支架时所达到的最大直径。所述膨胀直径可指超出标称球囊直径的扩张后 (post-dilation) 直径,例如,6.5mm 的半顺应性 PEBAX 球囊具有约 7.4mm 的扩张后直径。所述支架直径在通过球囊压力达到其膨胀直径之后由于在球囊移除之后的回缩效应和 / 或由血管壁施加的压缩力会有一定程度的减小。例如,关于具有图 6B 中性质的 V59 支架的扩展,当被置于 6.5mm 的 PEBAX 球囊上并且球囊在血管外扩展到扩张后状态时,所述支架内径在发生急性回缩之前和之后将分别约为 7.4mm 和约 $(1-0.955) \times (7.4\text{mm})$ 。为了本公开内容的目的,所述膨胀直径可以为平均血管直径的约 1.2 倍,并且外周血管的直径通常为约 4mm 至 10mm。

[0059] “理论最小直径”是指支架基于其支杆长度、厚度和宽度的几何形状的最小直径。“理论最小直径”并不依照能在以后展开并作为球囊扩展假体正常工作的支架的最小卷曲剖面定义。相反,它仅是由几何形状,或在直径一致减小之后装置所能占据的最小空间体积来定义的定义。作为公式,所述“理论最小直径”(Dmin) 可以如下表示:

$$[0060] \quad D_{\min} = (\sum S_{wi} + \sum C_{rj} + \sum L_{wk}) * (\pi) - 1 + 2 * WT \quad (\text{等式 } 3)$$

[0061] 其中上面的数量均取自支架的横截面薄片。

[0062] $\sum S_{wi} (i=1 \dots n)$ 为 n 个环支杆所具有的宽度 S_{wi} 的总和;

[0063] $\sum C_{rj} (j=1 \dots m)$ 为 m 个冠部内半径 (乘以 2) 所具有的半径 C_{rj} 的总和;

[0064] $\sum L_{wk} (k=1 \dots p)$ 为 p 个连接件所具有的宽度 L_{wk} 的总和;并且

[0065] WT 为支架壁厚。

[0066] 等式 3 假设一对折叠的支杆 (例如如图 22B 中的支杆 420、422) 的宽度相同,不论是在靠近所述冠部 410 或是支杆中间宽度处测量。当所述冠部制备得更厚实,使得该处的宽度宽于环支杆中间宽度时, S_{wi} 将由所述冠部处的宽度测定。同样,支杆之间的最小空间定义为相邻的冠部 (或凹陷) 内半径的 2 倍,即 C_{rj} 。

[0067] 对于图 21 的支架尺寸,冠部宽度宽于支杆中间宽度。因此,使用等式 3, D_{\min} 为 $[16 * (0.013) + 12 * (0.0005) + 4 * (0.0115)] * (\pi) - 1 + 2 * (0.011) = 0.1048$ 英寸或 2.662mm (在穿过冠部的横截面处计算的最小直径)。假设代替地,横截面取自所述支杆中间宽度处 (0.0116 替换 0.013),则等式 3 得出 0.0976 英寸或 2.479mm。

[0068] 应该注意的是,等式 3 假设支杆基本具有方形的横截面。图 21 中的支架便是这种情况 (在冠部的支杆横截面尺寸为 0.011×0.013)。对于具有不规则四边形横截面的支杆的支架,例如,自较小直径切割而使得壁厚与外径之比比图 1 中的情况高得多的支架, D_{\min} 更准确的近似值将是 $(\sum S_{wi} + \sum C_{rj} + \sum L_{wk}) * (\pi) - 1$,因为在外表面处的支杆的边缘将在延伸超过支杆厚度的表面相互邻接之前在 D_{\min} 处邻接。

[0069] 所述玻璃化转变温度 (在此处称为“ T_g ”)是在大气压力下聚合物的非晶畴从易碎玻璃态转变为固体可变形或易延展状态的温度。换言之, T_g 相当于在聚合物链中链段运动 (segmental motion) 开始发生的温度。给定聚合物的 T_g 可以取决于加热速率并且可以被该聚合物的热经历 (thermal history) 影响。进一步,聚合物的化学结构通过影响聚合物链的移动而极大地影响玻璃化转变。

[0070] “应力”是指如同在对象材料内的平面内通过小区域作用的力中,单位面积上的力。应力可以被分为与平面垂直和平行的分力,分别称为法向应力和剪切应力。例如,拉伸应力为引起对象材料伸展(长度增加)的应力的法向分力。此外,压缩应力为导致对象材料压紧(长度减小)的应力的法向分力。

[0071] “应变”是指在给定的应力或载荷下,材料中发生伸展或压缩的量。应变可以表示为原始长度的分数或百分比,即,长度的变化除以原始长度。因此,应变对伸展是正的,对压缩是负的。

[0072] “模量”可以定义为作用于材料的单位面积上的应力或力的分力除以沿着作用力轴线的应变的比值,所述应变来自所述作用力。例如,材料具有拉伸模量和压缩模量两者。

[0073] “韧性”或“断裂韧性”是在断裂前所吸收的能量的量,或相当于,使材料断裂所需的功的量。一种测量韧性的方法是由从零应变到断裂点应变的应力-应变曲线之下的面积求得韧性。所述应力与材料上的拉伸力成比例,并且所述应变与其长度成比例。于是,所述曲线下的面积与力在聚合物破裂前伸展的距离上的积分成比例。该积分为使样品破裂所需的功(能量)。所述韧性是衡量样品在其破裂前可以吸收的能量的量度。所述韧性与强度之间存在差异。一种强度大但是韧性小的材料被认为是易碎的。易碎的材料强度大,但是在破裂前不能有很大变形。

[0074] 如在此处所使用的,术语“轴向的”和“纵向的”可以相互交换使用,并且是指与支架的中心轴或管状结构的中心轴平行或基本平行的方向、方位或线。术语“圆周的”是指沿着支架或管状结构的圆周的方向。术语“径向”是指与支架的中心轴或管状结构的中心轴垂直或基本垂直的方向、方位或线,并且有时被用于描述圆周性质,即径向屈服强度。

[0075] 术语“压溃恢复性(crush recovery)”用于描述所述支架如何从箍缩载荷或压溃载荷恢复,而术语“抗压溃性能”用于描述造成支架永久变形所需的箍缩力。不具有良好的压溃恢复性的支架在移除压溃力之后不会充分恢复其原始直径。如上文所提到的,具有期望的径向力的支架可能具有不可接受的压溃恢复性。而且,具有期望的压溃恢复性的支架可能具有不可接受的径向力。

[0076] 图4中示例的聚合物支架由图1中所描绘的聚(L-丙交酯)(“PLLA”)管101形成。用于形成管101的方法从管前体的挤出开始。然后将加热至高于聚合物熔化温度的原料 PLLA 树脂材料在 450 华氏度的优选挤出温度下通过模具挤出。所述方法的该步骤的进一步的细节描述于 US2011 / 0066222 (以下称为“222 公开”)。接着仔细控制形成的前体的径向和轴向扩展,优选使用吹塑成型的形式。从该前体开始使用该扩展方法以产生支架的期望机械性能。所述期望性能包括尺寸和形态的一致性,例如结晶度、壁厚和“圆度”、屈服强度、刚度和断裂韧度。然后使用激光切割方法将所得到的管 101 制成支架。

[0077] 在前体的扩展期间使用仔细控制包括压力、速率和温度的参数进行前体的扩展。扩展优选以预定量发生在轴向和径向上以达到期望的结果。将 PLLA 前体加热到 PLLA 玻璃化转变温度(即 60 摄氏度至 70 摄氏度)以上,但在熔融温度(165 摄氏度至 175 摄氏度)之下,优选约 110 摄氏度至 120 摄氏度。

[0078] 优选的吹塑成型方法沿着所述前体的纵轴以预定的纵向速度使前体逐渐变形。管变形方法旨在使聚合物链定向在径向和/或双轴方向。如上文所述,根据诸如压力、热(即温度)、变形速率的工艺参数的准确选择实施引起重排的定向或变形以在所述变形过程中

影响材料结晶性和结晶形成的类型。

[0079] 在一替代实施方案中,所述管可以由聚(L-丙交酯-共-乙交酯)、聚(D-丙交酯-共-乙交酯) (“PLGA”)、聚己内酯、 (“PCL”) 和其他合适的半结晶共聚物或这些聚合物的混合物制成。橡胶增韧材料还可以通过使用嵌段共聚物或上述材料与诸如聚己内酯、聚乙二醇和聚对二氧环己酮 (polydioxanone) 的低 T_g 材料组合的聚合物混合物来实现。或者,可以挤出多层结构。当考虑与许多外周血管的位置,特别是位置靠近四肢的那些相关的复杂的载荷环境时,材料的选择可能会受到限制。

[0080] 聚合物管经受的径向扩展的程度能够部分地表征诱导的圆周分子和晶体取向以及圆周方向上强度的程度。径向扩展的程度通过径向扩展 (“RE”) 比量化,定义为 $RE \text{ 比} = (\text{扩展后管的内径}) / (\text{管的原始内径})$ 。所述 RE 比也可以用百分数表示,定义为 $RE \% = (RE \text{ 比} - 1) \text{ 乘以 } 100\%$ 。所述聚合物管经受的轴向扩展的程度能够部分地表征诱导的轴向分子或晶体取向以及轴向上的强度。轴向延伸的程度通过轴向延伸 (“AE”) 比量化,定义为 $AE \text{ 比} = (\text{延伸后管的长度}) / (\text{管的原始长度})$ 。所述 AE 比也可以用百分数表示,定义为 $AE \% = (AE \text{ 比} - 1) \text{ 乘以 } 100\%$ 。

[0081] 吹塑成型包括首先将所述管前体 (或前体) 放置在中空的圆柱件或模具中。所述模具通过将所述前体的外径或表面的变形限制在所述模具的内径来控制所述前体的径向变形程度。同时在所述模具中,前体的温度高于 PLLA 的 T_g 以便于变形。该温度是称为“膨胀温度”或“工艺温度”的工艺参数。可以通过加热气体至膨胀温度和将加热过的气体排放至包含前体的模具的外表面来实现加热至膨胀温度。

[0082] 同时在模具中,将前体的一端密封或阻塞。因此,将气体引入前体的另一端会增加前体的外表面和模具的内表面之间的区域中相对于环境压力的内部流体压力。所述内部流体压力是被称为“膨胀压力”或“工艺压力”的工艺参数。可用于产生膨胀压力的气体的实例包括但不限于环境空气、基本上纯的氧、基本上纯的氮和其他基本上纯的惰性气体。与其他吹塑成型工艺参数相组合,所述膨胀压力影响所述前体径向和轴向变形以产生示于图 1 的管 101 的速率。吹塑成型可以包括拉伸所述前体的一端。将为另一个工艺参数的拉伸力施加至所述前体的一端,同时保持所述前体的另一端固定。

[0083] 然后可以在降低压力和 / 或减小拉力之前或之后将所述径向和轴向变形的管前体从 T_g 以上冷却至 T_g 以下。在控制的温度或降温速率下冷却,有助于确保管 101 在径向扩展和轴向延伸后,保持适当的形状、大小和长度。通过在温度 T_m 和 T_g 之间的缓慢冷却,可能导致非晶链取向的损失,并导致成品支架的断裂韧性的下降。优选,但不是必须的,所述变形的管前体可以在相对冷的气体或液体中快速冷却或骤冷至 T_g 以下的温度,以保持管在膨胀过程中形成的链取向。所述冷却后的管前体产生管 101,然后可以将其切割以产生描述于图 3、4、6B 和 7B 中的支架。

[0084] 图 2A-2D 示意性地描绘了用于聚合物管同时径向和轴向变形的成型系统 500。图 2A 描绘了位于模具 510 内的具有未变形的直径 505 的聚合物管 501 的轴向横截面。模具 510 将所述聚合物管 501 的径向变形限制在与所述模具 510 内径相应的直径 515。所述聚合物管 501 在远端 520 处闭合。将气体如由箭头 525 表示的方向输送进入所述聚合物管 501 的开口端 521 以增加管 501 内的内部流体压力。

[0085] 将拉伸力 522 以轴向方向施加到远端 520。在其他实施方案中,将拉伸力施加到其

近端 521 和远端 520。

[0086] 将所述聚合物管 500 的圆形带或段通过喷嘴 530 加热。所述喷嘴具有流体口, 其将诸如热空气的加热过的流体引导至模具 510 的两个圆周位置, 如箭头 535 和 540 所示。图 2B 描绘了径向横截面, 其示出模具 510 内的管 501, 以及由结构件 560 所支撑的喷嘴 530。额外的流体口可以位于模具 510 的其他圆周位置, 以便于在模具 510 和管 501 的圆周周围均匀加热。加热过的流体在模具 510 的周围流动, 如箭头 555 所示, 以加热模具 510 和管 501 至高于环境温度的预定温度。

[0087] 所述喷嘴 530 沿所述模具 510 的纵轴 573 平移, 如箭头 565 和 567 所示。即, 所述喷嘴 530 沿着平行于所述模具 510 的所述纵轴 573 的方向直线移动。随着喷嘴 530 沿着模具 510 的轴线平移, 管 501 径向变形。管 501 的升高的温度、所施加的轴向拉力和所施加的内部压力的组合引起管 501 的同时轴向和径向变形, 如图 2C 和 2D 中所描绘的那样。

[0088] 图 2C 描绘了具有聚合物管 501 的未变形部分 571、正在变形的部分 572, 和已变形的部分 570 的系统 500。从每个部分完全围绕中心轴 573 扩展的角度讲, 部分 570、571、572 中的每一个是圆形的。正在变形的部分 572 处于在径向方向上的变形过程中, 如箭头 580 所示, 并且处于在轴向方向上的变形过程中, 如箭头 582 所示。已变形的部分 570 已经变形并且具有与模具 510 的内径相同的外径。

[0089] 图 2D 描绘了图 2C 之后某时刻的系统 500。图 2D 中正在变形的部分 572 的位置超过图 2C 中未变形部分的位置。此外, 图 2D 中已变形的部分 570 的位置超过图 2C 中正在变形的部分 572 的位置。因此, 应当理解, 正在变形的部分 572 沿纵轴 573 直线传播, 与热源 530 移动的通常方向 565、567 相同。

[0090] 在图 2D 中, 正在变形的部分 572 已经从在图 2C 中的原先位置传播或转移轴向距离 574。已变形的部分 570 已经生长增长了相同的轴向距离 574。管 501 的变形以选定的纵向速率沿所述管的纵轴 573 逐渐发生。此外, 管 501 的长度已经比图 2C 增加了距离 523。

[0091] 根据其他工艺参数, 热源或喷嘴 530 在模具 510 上直线平移的速率可以对应于聚合物管 501 的传播的纵向速率 (也称为轴向传播速率)。因此, 热源 530 已移动的距离 574 与已变形的部分 570 增长的距离 575 相同。

[0092] 喷嘴 530 在模具 510 上直线平移的速率或速度是这样的工艺参数, 该参数涉及将一段聚合物管在膨胀温度下加热的时间量以及这样的加热在聚合物管段内的均匀性。

[0093] 应理解, 拉伸力、膨胀温度和膨胀压力同时施加到管 501, 同时喷嘴 530 以恒定的速度在模具上直线移动。此外, 所述“膨胀压力”是在聚合物管在模具内吹塑成型时聚合物管中的内部流体压力。在图 2A-2D 中, 所述“膨胀温度”是在吹塑成型过程中聚合物管的受限段被加热的温度。所述“受限段”是被喷嘴 530 包围的聚合物管的段。“受限段”可以包括正在变形的部分 572。可以通过将气体加热至膨胀温度并且将加热的气体从喷嘴 530 排放至包含聚合物管的模具 510 上来实现将聚合物管加热至膨胀温度。

[0094] 上述吹塑成型方法的工艺参数包括但不限于拉伸力、膨胀温度、膨胀压力和喷嘴平移速率或直线移动速度。预期管在吹塑成型过程中变形的速率至少取决于这些参数。变形速率同时具有径向分量 (由图 2C 和 2D 中的箭头 580 所示), 和轴向分量 (由箭头 582 所示)。据信, 径向变形速率更大地依赖于膨胀压力并且轴向分量更大地依赖于热源沿管之轴线的平移速率。此外, 预期变形速率依赖于未变形的部分 571 中聚合物预先存在的形

态。另外,由于变形率是随时间变化的过程,预期其对变形的管吹塑成形后所得到的聚合物形态有影响。

[0095] 术语“形态”是指所述聚合物的微观结构,其至少部分可以由聚合物的百分结晶度、聚合物中晶体的相对尺寸、聚合物中晶体空间分布的均匀性的程度、和分子和 / 或晶体的长程有序程度或优选取向表征。形态也可以指橡胶增韧材料中相分离的程度。结晶度百分比是指聚合物中结晶区域与无定形区域的比例。聚合物晶体可以在尺寸上不同,有时会围绕核几何排列,并且这种排列可以是具有或不具有优选方向的取向的。当额外的聚合物分子加入有序排列的聚合物分子链时,聚合物晶体可以从核向外生长。这种生长可能会沿优选方向的取向发生。

[0096] 申请人认为,所有上述工艺参数影响变形的聚合物管 501 的形态。如本文所用,“变形的管 501”和“吹塑成型的管 501”可以互换使用,并且指图 2C 和 2D 的聚合物管 501 之已变形的部分 570。不限于特定的理论,申请人认为,结晶度百分比的增加将增加聚合物的强度,但当结晶度百分比达到一定水平,也往往使得聚合物变脆和易于断裂。不限于特定的理论,申请人认为,使聚合物具有相对小的晶体尺寸具有更高的断裂韧性或抗断裂性。申请人还认为,使变形的管 501 在径向方向、轴向方向和圆周方向上具有空间均匀性也提高了由该变形的管制成的支架的强度和断裂韧性。

[0097] 应当指出,上述工艺参数是相互依赖的或彼此结合的。即,一个工艺参数的特定水平的选择影响其他工艺参数的适当水平的选择,这将导致产生具有改进的功能特性(如减少的支杆断裂发生率和减小的回缩)的支架的径向扩展、轴向延伸和聚合物形态的组合。例如,膨胀温度的变化也可能改变得到改进的支架功能性所需的膨胀压力和喷嘴平移速率。

[0098] 膨胀温度影响聚合物变形(径向和轴向)的能力,同时影响晶体成核速率和晶体生长速率,如‘222 公开的图 4 所示。其描绘了静态条件下结晶的示意图的示例,显示了作为温度函数的晶体成核速率(“RN”)和晶体生长速率(“RCG”)。晶体成核速率是新晶体形成的速率并且晶体生长速率是已形成的晶体生长的速率。在‘222 公开的图 4 中 RN 和 RCG 的示例性曲线有弯曲的钟式形状,与 PLLA 的 RN 和 RCG 曲线类似。静态结晶的整体速率(“RCO”)是曲线 RN 和 RCG 的总和。

[0099] 静态结晶可以从聚合物熔体发生,这区别于完全是由于聚合物变形而发生的结晶。在一般情况下,静态结晶往往在聚合物的 T_g 和 T_m 之间的温度下在半结晶聚合物中发生。在此范围内的静态结晶速率随温度而变化。 T_g 附近,成核速率相对较高而静态晶体生长速率相对较低;因此,在这些温度下聚合物往往会形成小晶体。 T_m 附近,成核速率相对较低而静态晶体生长速率相对较高;因此,在这些温度下聚合物会形成大晶体。

[0100] 正如前面所指出的,结晶还由于聚合物的变形而发生。变形拉长聚合物链,并且有时会导致通常在特定方向上取向的纤维结晶。通过在高于 T_g 的特定膨胀温度下吹塑成型使得由 PLLA 制成的聚合物管变形导致变形诱导结晶和温度诱导结晶的组合。

[0101] 如上所示,聚合物变形的能力依赖于吹塑成型温度(“膨胀温度”),以及依赖于所施加的内部压力(“膨胀压力”)和拉伸力。随着温度升至高于 T_g ,施加的压力更容易诱导分子取向。此外,当温度到达 T_m ,静态晶体生长速率增加且静态成核速率降低。因此,还应当理解,上述吹塑成型方法涉及工艺参数的复杂相互作用,所有的所述工艺参数同时影响

结晶度百分比、晶体尺寸、晶体分布的均匀性和优选的分子或晶体取向。

[0102] 正如前面提到的,在优选的实施方案中,PLLA 管完全由 PLLA 制成。以下给出了用于具有初始(吹塑成型前)高达约 20%,更窄地约 5%至约 15%的结晶度百分比的 PLLA 前体的吹塑成型加工参数的优选水平。申请人相信以下给出的吹塑成型工艺参数水平导致变形的 PLLA 管具有 50%以下和更窄地从约 30%至约 40%的结晶度百分比。

[0103] 以下描述了用于优选实施方案的工艺参数的近似值。表 1 提供的工艺条件用于从前体生产管 101。然后使管 101 形成图 3-7 中所描绘的支架。

[0104] 表 1 :用于生产管 101 的优选工艺条件

工艺参数	用于从挤出的 PLLA 前体形成管 101 的扩展参数
温度 (华氏度)	230 - 240
压力 (psi)	100 - 120
喷嘴速率 (mm/sec)	0.48 - 0.88
%RA	400
%RE	40-50
结晶度	40-50%

[0105] 扩展后,管 101 可以在升高的温度下经受膨胀时期。在一实施方案中,在用激光切割管以形成支架之前,PLLA 管 101 经受约 40 摄氏度至 50 摄氏度或约 47 摄氏度的温度。该步骤会在膨胀的管骤冷后发生。随后,可以包括于方法中的持续暴露于升高的温度下旨在比典型的退火过程慢得多地诱导变形的前体中内部应力的弛豫。该方法可以被认为是“冷结晶方法”。

[0106] 在优选的实施方案中,PLLA 管(或该管激光切割后的支架)在四周内经受约 47 摄氏度的温度。据信,该过程产生增强的强度和刚度特性。可以使用其他温度范围。可以想象,更高的温度将导致更快的退火过程。然而,优选不使温度上升至大大高于约 50 摄氏度,因为这会开始引起聚合物链的过度和不希望的运动或重排。对于 PLLA,发现在 37 摄氏度下的冷杀菌没有产生任何明显的差异。

[0107] 在膨胀之后将管 101 通过激光加工制成支架。从管的选定区域除去材料导致形成本文所述的图案。使激光束扫描管 101 的表面从而去除沿着管壁延伸的沟槽或切缝,使用激光扫描一遍或者两遍。在目前优选的平均壁厚为约 0.011 英寸的支架的实施方案中,扫描两遍以形成支架图案。在第二遍之后,在激光切缝相遇的开始和结束点,被切缝包围的区域被舍去,或通过辅助气体除去。在下面的表 2 中提供了用于在图 3-7 中描绘的支架的一组优选的激光参数。其他细节在美国申请第 12 / 797,950 号(代理案卷号 62571.404)中发现。

[0108] 表 2 :用于壁厚为约 0.008 英寸至 0.014 英寸的压溃可恢复聚合物支架的激光加工参数

[0109]

激光类型	515nm (Trumpf, 绿光)
管长 (mm)	80-250
壁厚 (英寸)	.008-.014
支架长度 (mm)	30-120
切割遍数	1-4
切割速度 (英寸 / min)	4-10
管的外径 (mm)	6-10
激光点 / 束尺寸 (μm)	10-20
激光重复速率 (kHz)	5-50
平均功率 (W)	.7-2.0
氦气流 (scfh)	10-30

[0111] 在一实施方案中,在激光加工之后形成具有多个形成如图 3 所示的图案 200 (图案 200 以平面视图例示) 的支杆 230 和连接件 234 的结构。图 3 所示的图案是关于所述支架在卷曲之前以及所述支架在血管内通过球囊扩展从其卷曲状态塑性或不可逆地变形至其展开状态之后的图案。因此,图 3 中所述图案 200 表现了管状支架结构 (如图 4 在三维空间中所部分示出的),使得轴线 A-A 平行于支架的中心轴或纵轴。图 4 示出了支架在卷曲前或展开后的状态。从图 4 能够看出,支架包括限定出通常为管状之主体的支杆和连接件的开放式框架。

[0112] 在优选的实施方案中,激光加工包括以下步骤:形成连接连接件的区域以固定不透射线的标记物珠,例如铂珠。在优选的实施方案中,用于固定标记物珠的结构描述于图 10A-10B 及下面随附的文字中。

[0113] 当支架被植入身体内时,标记物珠的尺寸与所述珠的可见性成比例。因此,标记物珠优选足够大,使得它可以容易地使用荧光透视看到。用于在图 10A 中的每对储库 500 中放置不透射线的标记物珠的方法包括以下步骤。珠由真空吸取装置吸住并且放置在储库 500 上。然后使用手持式的心轴将珠推入储库所形成的通道中。对于支架“V59”,例如 (图 7B),珠的直径 (例如约 0.009 英寸) 小于支架的壁厚。因此,可以放置珠,使得其不从支架的壁突出。这允许容易地将珠放置在储库内而无需使可锻珠变形的附加步骤 (因此形成与相邻的支架的腔内和腔外壁齐平的外表面)。因此,根据一实施方案的标记物珠方法可以包括将珠放置在储库内而不使得珠显著变形。然后可以通过涂层材料将珠固定在适当位置,例如,在支架的涂覆过程中涂敷的药物-聚合物层。

[0114] 在将标记物珠放置在支架中后,通过喷雾和干燥方法涂敷药物-聚合物涂层。使用喷雾嘴来涂敷涂层材料。以及使用干燥器以实施涂覆的遍间 (inter-pass) 干燥。术语

“遍间干燥”是指一、二、三或更多遍喷雾间的干燥或除去溶剂。优选对支架涂敷约 13 至 14 层以达到 100% 的涂层重量。美国申请第 12 / 554,820 号 (案卷号 104293.6) 中描述了喷雾和干燥支架的方法。美国申请第 13 / 039,192 号 (案卷号 50623.1411) 描述了从喷雾到支架上的溶液中除去气体的装置和方法。在喷雾步骤中,将支架固定在设计用来尽可能减少支架上的涂层缺陷数目的旋转心轴上。美国申请第 12 / 752,983 号 (案卷号 104584.6) 中描述了这样的心轴的实例。

[0115] 在已涂敷期望的涂层并除去期望量的溶剂后,通过卷曲方法将支架安装到球囊导管上。在卷曲过程中,对于这些材料,相对于它们的玻璃化转变温度 (T_g) 将温度精确控制在特定范围内,以提高在球囊上的保持力,而不会引起在以后通过球囊扩展时对聚合物支架的屈服强度和刚度特性的不利影响。此外,已经发现在低于但是接近 T_g 下的卷曲会减少支架支杆开裂的情况。美国申请第 12 / 772,116 号 (案卷号 62571.399) 和美国申请第 12 / 861,719 号 (案卷号 62571.448) 描述了卷曲支架的方法。

[0116] 表 3A 和 3B 总结了用于“V23”支架 (图 7A) 和“V59”支架 (图 7B) 的卷曲方法。在这些实施例中使用了低于 T_g 5 至 15 度的卷曲温度,更优选使用约 44 摄氏度至 52 摄氏度和 48 摄氏度的卷曲温度。

[0117]

表 3A - 用于“V23”支架的卷曲方法
阶段 1-使卷曲头以 0.5 英寸每秒 (in/s) 的速度闭合至 0.314 英寸然后立即进行阶段 2。
阶段 2-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.300 英寸并保持 30 秒。
阶段 3-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.270 英寸并保持 30 秒。转动阀门以从膨胀的支撑球囊导管释放压力。
阶段 4-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.240 英寸并保持 30 秒。
阶段 5-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.200 英寸并保持 30 秒。
阶段 6-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.160 英寸并保持 30 秒。激活卷曲站的加压模式以 50 psi 使支撑球囊膨胀,以排列任何在阶段 3 和阶段 5 之间错位的支杆。保持 30 秒后卷曲头打开,将支架/支撑球囊自卷曲头移出。移动部分卷曲的支架,将其放置在球囊导管 (“FG 球囊导管”) 的球囊上。将该组件插回卷曲头的中心。重启卷曲机。
阶段 7-使卷曲头以 0.25 英寸每秒的速度闭合至 0.160 英寸并且保持 30 秒。
阶段 8-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.130 英寸并且保持 50 秒。激活加压模式使 FG 球囊导管膨胀 50 psi,以产生提高支架保持的枕形效果,保持 50 秒。在 50 秒过去后停止加压模式。
阶段 9-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.074 英寸并且保持 150 秒。

[0118]

表 3B - 用于“V59”支架的卷曲方法

阶段 1-使卷曲头以 0.3 英寸每秒 (in/s) 的速度闭合至 0.3543 英寸然后立即进行阶段 2。
阶段 2-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.270 英寸并且保持 30 秒。
阶段 3-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.210 英寸并且保持 30 秒。
阶段 4-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.160 英寸并且保持 30 秒。
阶段 5-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.130 英寸并且保持 30 秒。激活卷曲站的加压模式以 50 psi 使支撑球囊膨胀, 以帮助重排任何在阶段 2 和阶段 4 之间产生的错位支杆。保持 30 秒后卷曲头打开, 将支架/支撑球囊自卷曲头移出。移动部分卷曲的支架, 将其放置在球囊导管 (“FG 球囊导管”) 的球囊上。将该组件插回卷曲头的中心。重启卷曲机。
阶段 6-使卷曲头以 0.05 英寸每秒的速度闭合至 0.140 英寸并且保持 5 秒。
阶段 7-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.130 英寸并且保持 30 秒。
阶段 8-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.100 英寸并且保持 30 秒。激活加压模式使 FG 球囊导管在保持期间膨胀至 50 psi。
阶段 9-使卷曲头以 0.005 英寸每秒的速度闭合至 0.0625 英寸并且保持 170 秒。

[0119] 美国申请第 12 / 861, 719 号 (案卷号 62571. 448) 的 [0072] 到 [0092] 段提供了用于 V23 的与表 3A 和 3B 类似的卷曲方法。在一实施方案中, 该卷曲方法可以包括维持内部的、升高的压力 (高于环境) 或当卷曲狭口将所述支架直径从第一直径移到第二直径时缓慢减小球囊压力值的步骤。

[0120] 在阶段 9 后即将支架放置在限制护套内以防止卷曲之后支架结构的回弹。当以后将其植入患者内时, 旨在不使护套与成品 (FG) 球囊导管留在一起。相反, 在将支架球囊引入到患者受影响的血管损伤之前除去护套。

[0121] 美国申请第 12 / 916, 349 号 (案卷号 104584. 7) 中描述了适合用于该目的之护套的实例。在此处给出的实例中, 各种缝隙、切口或弱化区域可以在护套内预先形成, 以方便由专业医护人员将护套从支架上撕除或除去, 而不将支架从球囊上去除。可移除护套可以具有优选设计的弱化区域, 以便其可以很容易地除去而不在卷曲支架上施加过大的拉力。

[0122] 参见图 3, 图案 200 包括由支杆 230 形成的纵向间隔的环 212。环 212 通过多根连接件 234 与相邻环连接, 每根连接件均平行于轴线 A-A 延伸。在支架图案的第一实施方案 (图案 200) 中, 四根连接件 234 将内部环 212 (所述内部环 212 是指图 3 中在其左侧和右侧均设有环的环) 与两个相邻环中的每一个连接。因此, 环 212b 通过四根连接件 234 与环 212c 连接, 并且通过四根连接件 234 与环 212a 连接。图 3 中环 212d 是仅与其左侧环连接的末端环。

[0123] 环 212 由在冠部 207、209 和 210 处连接的支杆 230 形成。连接件 234 在冠部 209 (W-冠部) 处和冠部 210 (Y-冠部) 处与支杆 230 连接。没有与冠部 207 (自由-冠部) 连接的连接件 234。优选地, 从冠部 207、209 和 210 延伸的与冠部中心成恒定角度的支杆 230, 即环 212, 呈近似 Z 字形 (zig-zag) 的形状, 与图案 200 的正弦曲线相对, 尽管在其它实施方案中考虑了具有弯曲支杆的环。这样, 在该实施方案中, 环 212 高度, 即相邻冠部 207 与 209 / 210 之间的纵向距离, 可以从在冠部连接的两根支杆 230 的长度和冠部角 θ 推导出。在一些实施方案中, 不同冠部处的角 θ 可以变化, 取决于连接件 234 连接至自由或无

连接冠部、W-冠部还是 Y-冠部。

[0124] 环 212 的 Z 字形变化主要绕支架的圆周（即沿着图 3 中的 B-B 方向）发生。支杆 212 形心轴主要位于与支架的纵轴大约相同的径向距离上。理想地，在卷曲和展开过程中，形成环的支杆间的基本上所有的相对运动也是轴向发生，而不是径向发生。但是，如下面所详细解释的，由于错位和 / 或所施加的不均匀径向载荷，聚合物支架通常不以这种方式变形。

[0125] 环 212 能够在卷曲过程中收缩至较小的直径，并且在血管内的展开过程中扩展至较大直径。根据本公开的一方面，卷曲前的直径（例如轴向和径向扩展的管的直径，支架切割自所述管）总是大于递送球囊在膨胀时可以或能够产生的最大扩展的支架直径。根据一实施方案，卷曲前的直径大于支架的扩展直径，甚至当递送球囊为高膨胀，或膨胀超过球囊导管的最大使用直径时。

[0126] 图案 200 包括四根连接件 237（每个末端两根，图 3 中仅示出一个末端），所述四根连接件 237 具有在每个由连接件 237 形成的横向间隔的孔对中接纳不透射线材料的结构。这些连接件以在卷曲期间避免干扰连接件上方支杆折叠的方式构造，如下文详细解释的那样，这对于能够卷曲到最多约为 D_{min} 直径的支架，或对于在卷曲时实际上没有空间可供不透射线标记物固定结构使用的支架，是必要的。

[0127] 支架结构的第二实施方案具有在图 5 中例示的图案 300。与图案 200 类似，图案 300 包含由支杆 330 形成的纵向间隔的环 312。环 312 通过若干连接件 334 与相邻环连接，每根连接件均平行于轴线 A-A 延伸。上文中关于图 3 的与环 212、支杆 230、连接件 234 和冠部 207、209、210 相关的结构的描述，也适用于第二实施方案的各个环 312、支杆 330、连接件 334 和冠部 307、309 和 310，除了在第二实施方案中，只有三根支杆 334 连接每个相邻的环对 (pair of ring)，而不是四根。因此，在第二实施方案中，环 312b 仅通过三根连接件 234 与环 312c 连接，并且仅通过三根连接件 334 与环 312a 连接。形成以接纳不透射线标记物的连接件，与连接件 237 相似，可以包含在环 312c 和环 312d 之间。

[0128] 图 6A 和 6B 分别描述了与每个图案 300 和图案 200 相关的闭合单元元件的重复图案的方面。图 6A 示出了以虚线框 VA 为界的部分图案 300，图 6B 示出了以虚线框 VB 为界的部分图案 200。在其中分别示出了单元 304 和单元 204。在图 6A、6B 中，垂直轴线基准由轴线 B-B 和纵轴 A-A 表示。在图案 200 中设有由每对环 212 形成的四个单元 204，例如，四个单元 204 由环 212b 和 212c 以及连接该环对的连接件 234 形成，另一组四个单元 204 由环 212a 和 212b 以及连接该环对的连接件形成，等。相反，在图案 300 中设有由环对和它们的连接连接件形成的三个单元 304。

[0129] 参见图 6A，单元 304 的空间 336 和 336a 以示出的纵向隔开的环 312b 和 312c 部分、以及周向隔开且平行的连接环 312b 与 312c 的连接件 334a 和 334c 为界。图 4 中连接件 334b 和 334d 分别与单元 304 右边和左边的相邻环连接。连接件 334b 在 W-冠部 309 处连接至单元 304。连接件 334d 在 Y-冠部 310 处连接至单元 304。“W-冠部”是指在冠部 310 处的支杆 330 与连接件 336 之间延伸的角为钝角（大于 90 度）的冠部。“Y-冠部”是指在冠部 309 处的支杆 330 与连接件 336 之间延伸的角为锐角（小于 90 度）的冠部。对于 Y-冠部和 W-冠部的相同定义也适用于单元 204。对于单元 304，存在八个连接的或自由的冠部 307，其可以理解为缺乏连接在冠部的连接件 334 的八个冠部。对于单元 304，在 Y-冠

部与 W-冠部之间存在一个或三个自由冠部。

[0130] 对于各个冠部 307、309 和 310,图 6A 中单元 304 的其他方面包括角。那些通常彼此不相等的角(见例如具有图案 300 的支架的“V2”和“V23”实施方案的图 7A)在图 5A 中被标识为分别与冠部 307、309 和 310 相关的角 366、367 和 368。对于具有图案 300 的支架,支杆 330 具有支杆宽度 361 和支杆长度 364,冠部 307、309、310 具有冠部宽度 362,而且连接件 334 具有连接件宽度 363。每个环 312 具有环高度 365。冠部处的半径通常彼此不相等。图 6A 中冠部的半径被标识为半径 369、370、371、372、373 和 374。

[0131] 单元 304 可以被认为是 W-V 闭合单元元件。“V”部分是指图 7A 中与字母 V 相似的阴影区 336a。剩余的无阴影部分 336,即“W”部分,与字母“W”相似。

[0132] 参见图 6B,单元 204 的空间 236 以示出的纵向隔开的环 212b 和 212c 部分以及周向隔开且平行的连接这些环的连接件 234a 和 234c 为界。图 3 中连接件 234b 和 234d 分别与单元 204 右边和左边的相邻环连接。连接件 234b 在 W-冠部 209 处连接至单元 236。连接件 234d 在 Y-冠部 210 处连接至单元 236。对于单元 204,设有四个冠部 207,其可以理解为缺乏连接在冠部的连接件 234 的四个冠部。对于单元 204,在每个 Y-冠部与 W-冠部之间仅存在一个自由冠部。

[0133] 对于各个冠部 207、209 和 210,图 6B 中单元 204 的其它方面包括角。那些通常彼此不相等的角(见例如具有图案 200 的支架的“V59”实施方案的图 7B)在图 5B 中被标识为分别与冠部 207、209 和 210 相关的角 267、269 和 268。对于具有图案 200 的支架,支杆 230 具有支杆宽度 261 和支杆长度 266,冠部 207、209、210 具有冠部宽度 270,而且连接件 234 具有连接件宽度 261。每个环 212 具有环高度 265。在冠部处的半径通常彼此不相等。在图 6A 中,冠部的半径被标识为内半径 262 和外半径 263。

[0134] 单元 204 可以被认为是 W 闭合单元元件。空间 236 以类似于字母“W”的单元 204 为界。

[0135] 对比图 6A 与图 6B,可以理解,W 单元 204 关于轴线 B-B 和 A-A 是对称的,而 W-V 单元 304 关于这些轴线是非对称的。W 单元 204 的特征在于在连接件 234 之间具有不超过一个冠部 207。因此,对于图案 200 的每个闭合单元,T-冠部或 W-冠部总是位于每个冠部 207 之间。从这层意义上说,图案 200 可以被理解为具有重复的闭合单元图案,每个具有不多于一个未被连接件 234 支撑的冠部。相反,W-V 单元 304 在 W-冠部和 Y-冠部之间具有三个未支撑的冠部 307。正如从图 6A 可以理解的,在连接件 334d 左边设有三个未支撑的冠部 307,并且在连接件 334b 右边设有三个未支撑的冠部 307。

[0136] 具有图案 200 与图案 300 的支架的机械特性在以下方面不同。这些不同点与下将讨论的其它不同点一起,在图 7A-7B 的支架之间的比较中可以被观察到,所述比较包括体内测试。在某些方面,这些测试展示了根据本发明的支架的机械方面,所述机械方面是意想不到的,并且与传统认识相反,比如当传统认识源于现有技术的金属支架或冠状动脉支架时。因此,对于具体的设计选择,无论是被临床、产率和 / 或递送剖面要求所驱动,应牢记以下特征。

[0137] 通常,压溃可恢复的聚合物支架具有期望的径向刚度和径向屈服强度、断裂韧性,并且能够被卷曲直至目标递送直径,例如,至少约为 D_{\min} ,平衡径向屈服强度和径向刚度对韧度、体内性能对适于递送到血管位点的紧密度以及压溃恢复性对径向屈服强度和径向刚

度这三个竞争的设计属性。

[0138] 体内性能对适于递送到血管位点的紧密度涉及将支架卷曲直至递送直径的能力。连接冠部以形成 W-单元 204 的环支杆 230 绕与腔外表面 (abluminal surface) 相切的轴线 (轴线 A-A) 的旋转更加受限制。在 W-V 单元 V 部分的情况中, 由于连接连接件 336 的个数减少, 冠部在特别的构造下可能倾向于绕轴线 A-A 扭转。环部分可以处于有效的“翻转”中, 所述“翻转”是指由于压曲而转动或偏转到平面外 (请注意: “平面外”是指在支架的拱形圆柱状表面的外侧的偏转; 参见图 5A, “平面外”意思是垂直于该图的表面偏转的支杆)。当如图 5B 中所示在每个冠部或凹陷处设有连接件 234 时, 使冠部压曲或翻转的倾向减小, 因为环支杆更加受连接件 236 限制。本质上, 连接件被用于更加均匀地平衡环上的载荷。

[0139] 对于根据图案 300 构造的支架, 在卷曲期间已观察到“翻转”现象, 如美国申请第 12 / 861, 719 号 (案卷号 62571. 448) 中更详细地解释和例示的。W-V 单元 304 在冠部 307 处缺乏邻近的连接件 334 以限制相邻的冠部或凹陷的过度扭曲。其实, 当连接件 334 之间设有两个冠部 307 时, 阻止环的 V 部分翻转或压曲的限制取决于单个环支杆 330 的压曲强度, 即聚合物支杆在扭曲方面的屈服强度和刚度。然而, 当设有连接至每个相邻的冠部 / 凹陷的连接件 234 时 (图 5B), 由于连接的连接件 234 所增加的弯曲刚度, 限制了在相邻冠部 207 处的扭曲, 冠部 207 处的平面外偏转更受限制。

[0140] 根据图案 200 的支架相应地比根据图案 300 的相似地构造的支架更硬。根据图案 200 的支架在轴向和纵向弯曲中更硬, 因为使用了更多连接件 236。然而, 增加的刚度可能并不是所期望的。较大的刚度比刚度较小的支架能产生更大的裂缝形成。例如, 由附加的连接件所增加的刚度能在由附加的连接件 234 相互连接的环上诱发更多的应力, 尤其当支架承受弯曲 (环相对于彼此运动) 和径向压缩和 / 或箍缩 (压溃) 的联合作用时。连接件 234 的存在除了使得环更硬之外, 还将额外的载荷路径引入环中。

[0141] 根据图案 200 的支架更能满足体内要求, 但根据图案 300 的支架可以更容易地被卷曲直至递送直径。其他因素也影响卷曲支架的能力。根据本公开, 发现对于卷曲前的支架, 小于约 115 度的冠部角与具有较大冠部角的支架 (与膨胀直径有关, 在一实例中为 6.5mm) 相比能产生较少的断裂以及相关的展开问题 (例如环支杆的不均匀的折叠 / 伸开)。支架被卷曲到球囊上, 所述球囊可以膨胀至最多约 7.4mm。因此, 当球囊过膨胀时, 支架达到最多约 7mm 的膨胀直径。对于根据本公开的球囊导管 - 支架组件, 球囊的最大膨胀直径小于或等于支架卷曲前的直径。如上面所提到的, 支架的最大膨胀直径优选小于支架卷曲前的直径。

[0142] 在设计具有期望卷曲剖面的压溃可恢复的聚合物支架的过程中, 发现当形成 8mm 直径的支架时, 难以将支架卷曲至期望的卷曲剖面, 例如, 难以将支架从 8mm 直径卷曲至约 2mm 的剖面, 因为两个原因。首先, 通过强加 350% 至 400% 的直径减小要求, 仅仅因为支架在承受这种大量的直径减小时所经受的应力水平, 聚合物材料更加易受裂缝形成和传播的影响。这种担心通过调整刚度加以解决, 例如减小支杆角、壁厚和 / 或冠部数量。此外, 用于形成管 (图 1) 的工艺步骤改善支架对裂缝形成和传播的抵抗能力, 正如先前所解释的。

[0143] 第二, 即使当调整支架尺寸以限制裂缝形成时, 对于支架, 在卷曲剖面内仍存在空间有限的问题。由于与卷曲的支架相关的大量材料, 在不造成不可接受的屈服应力或断裂的情况下, 用于将环压缩至期望的卷曲剖面的可用空间是不可能达到的。因此, 即使可以实

现 350–400% 的直径减小而没有裂缝或展开问题时, 支架图案也不会在不超过支架设计允许的连接范围的情况下允许进一步减小。

[0144] 根据本公开的另一方面, 对支架的冠部设计进行了修改, 旨在改善断裂韧性和 / 或减小支架的递送直径。研究发现, 对现有的支架图案的设计变化在于显著减小桥接形成冠部 / 凹陷的支杆之冠部或凹陷的内半径尺寸, 所述设计变化将克服对剖面减小的限制, 并且能使用易碎的聚合物 (如 PLLA 或 PLGA) 来实施。

[0145] 图 8A 和 8B 例示了一对靠近冠部 410 的支杆 420、422。在卷曲前的状态下, 支杆 420、422 被冠部角 Φ 分开, 并形成具有内半径 r_a 的冠部。这是冠部的典型设计。选择内半径以避免应力集中在冠部。如本领域所教的, 当转折点 (比如冠部) 的几何形状发生剧变时, 更有可能在转折点处形成裂缝或屈服 (从而影响径向屈服强度), 因为穿过冠部的弯曲的转动惯量是不连续的。

[0146] 在金属支架的情况中, 角 Φ 在卷曲前小于支架展开时的角。通过形成具有减小的直径的支架, 可以更容易地将支架卷曲至小剖面。由于内半径的存在, 在展开时能够超过角 Φ 而不损失径向刚度。然而, 如果该半径过小, 并且支杆角在展开时超过卷曲前的角, 即 Φ , 由于应力集中在内半径, 存在较大的可能性出现屈服或其它问题。由于金属的延性和弹性, 由金属制备的支架也可以比图 8B 中所示的更进一步卷曲。支杆 420、422 可以相互接触, 即 S 小于 $2 \times r_a$, 并且支架还仍然能够恢复并保持其径向刚度, 而不用考虑过度卷曲的情况。

[0147] 然而, 对于聚合物支架, 现已发现, 距离 S (图 8B) 通常不应小于半径 r_a 的允许值, 即 S 大于或等于 $2r_a$ 。对于聚合物支架, 如果迫使支杆 420、422 更加相互靠近, 即, S 变得小于 $2 \times r_a$, 则在支架展开时材料的脆性可能导致断裂问题。因此如果卷曲超过该半径允许的距离, 支架可能不能保持其径向刚度。当图 7B 中的距离 S 小于 $2 \times r_a$ 时, 如图 9A、9F 和 9G 所示, 扫描电镜 (SEM) 照片包括位于冠部的断裂。正如在这些照片中可见的, 在 W 冠部、自由冠部和 Y 冠部中存在显著的材料破坏。

[0148] 为了减小支杆 420、422 之间的距离 S (图 8B), 发明人决定尽可能减小半径 r_a , 而不考虑本领域在这方面给出的建议。令他们吃惊的是, 研究发现, 支架能够从卷曲状态恢复到扩展状态, 而径向屈服强度没有显著的、明显的、重新出现的或过高的损失。作为图 9B、9C 和 9D 提供的 SEM 示出了在卷曲之后通过球囊扩展的具有减小的半径的冠部 / 凹陷。在这些实例中, 冠部内半径被制成像切割工具 (如上所述的绿光皮秒激光) 所能提供的一样小。正如通过对比图 9A、9F 和 9G 与图 9B、9C 和 9D 所能看见的, 具有减小的直径的支架产生了一些空隙, 但不存在裂缝传播。保持了结构完整性。在这些照片中, 展开的支架保持了良好的径向刚度。

[0149] 图 8C 和 8D 例示了产生这些意想不到结果的冠部构造的实施方案。图 6B 和 7B 例示了 W 单元的一个实例, 所述 W 单元具有刚描述的冠部构造的减小的半径类型。半径 r_b 约为 0.00025 英寸, 与激光能够形成的最小半径相对应。该 0.00025 英寸的半径不应视作目标半径或是对半径大小的限制, 尽管对于该实施方案, 它已产生了期望的结果。相反地, 预期该半径可以尽可能接近零以实现减小的剖面尺寸。因此, 正如本领域普通技术人员将会理解的, 在实施方案中半径可以约为 0.00025 (取决于切割工具)、大于该半径或小于该半径以根据公开内容实践本发明。例如, 预期可以选择半径以按照期望减小卷曲尺寸。

[0150] 为了本公开的目的, 内半径约为零是指对于制造冠部结构的工具而言可能的最小

半径。根据某些实施方案,内半径是指允许距离 S 减小至约为零,即如图 8D 所示,支杆相邻和 / 或相互接触 (S' 为零,或约为零) 的半径。

[0151] 无意束缚于特殊理论,对于根据本发明的支架如何能够缩小直至理论最小直径然后展开而无强度损失,据信,对大于膨胀直径的起始直径的选择在该有利的结果中起到了作用。与先前的例子相反,在先前的例子中,金属支架由小于其膨胀直径的直径形成,可以选择该较小直径以有利于较小的卷曲剖面,根据优选的实施方案的聚合物支架由大于球囊导管-支架组件的最大膨胀直径的初始直径形成(较大的初始直径可能更利于减小急性回缩,如下面所解释的,和 / 或增强展开状态下的径向屈服强度特征,如之前在对图 1 的管的加工步骤中所解释的)。如此,卷曲前的支杆角优选地大于支架展开时的最大冠部 / 支杆角。换句话说,当球囊将支架从卷曲状态扩展到展开状态时,从未超过图 8C 中的冠部角(卷曲前的角)。压溃可恢复聚合物支架的这种特征,即卷曲前的冠部角大于展开的冠部角,被认为 SEM 照片中聚合物支架对于在冠部构造使用最小内半径时如何能够保持径向屈服强度提供了线索,与现有技术相反。据信,当被血管施加载荷时,支架的压缩,而不是扩展,不会引起进一步的弱化,尽管存在空隙。当冠部相对于其卷曲前的形状(图 8C) 仅经历压缩变形时,靠近内半径的潜在弱化区仅承受压缩应力,这不会有撕开冠部(即引起裂纹传播)的趋势。

[0152] 如美国申请第 12 / 861,719 号(案卷号 62571.448) 所详述的,支架的卷曲包括将聚合物材料加热到小于但接近该聚合物的玻璃化转变温度的温度。在一实施方案中,对于 PLLA,在卷曲期间将支架的温度升至比玻璃化转变温度低约 5 度至 10 度的温度。当卷曲到最后时,卷曲直径,卷曲狭口(crimping jaw) 在最后的保持期间(dwelling period) 被保持在最后的卷曲直径。这种用于卷曲具有压溃恢复性的聚合物支架的方法在释放卷曲狭口时,有利于减小回缩。然而,另一个意想不到的结果被发现与本公开的减小的内半径方面有关。研究发现,在保持期间聚合物支架的卷曲剖面能减小至小于理论最小剖面的剖面。

[0153] 根据之前给出的图 7B 的支架的实例, D_{min} 的值为 0.1048 英寸或 2.662mm。当根据上面总结的以及美国申请第 12 / 861,719 号(案卷号 62571.448) 中描述的卷曲过程卷曲该支架时,发现可以将支架最低减小至 0.079 英寸或 2.0066mm 的卷曲剖面。因此,对于该支架,卷曲剖面小于 D_{min} 。关于该剖面,能够在该支架上放置 0.085 英寸 OD 的保护壳。当支架上还没有药物涂层时,具有外壳的支架的剖面为 0.092 英寸。对于该支架,径向屈服强度的范围为 0.45N / mm 至 0.65N / mm,径向刚度的范围为 1.00N / mm 至 1.20N / mm 并且压溃恢复能力为约 90% (50%压溃)。

[0154] 据信,由于在保持期间内对材料的压缩,实现了减小的剖面小于 D_{min} 。本质上,保持期间在升高的温度下由卷曲狭口施加的压力导致形成环的支杆挤在一起,以进一步减小卷曲支架的剖面。根据这些实施方案,剖面小于其理论最小剖面的卷曲支架在体内成功地展开并被测试。该支架除了具有在 50% 的直径减小之后超过约 90% 的期望的压溃恢复性外,还具有期望的径向刚度性质。

[0155] 在本发明的另一方面中,压溃可恢复的聚合物支架的支杆和冠部构造被成型为图 8E 中描绘的形状,以实现卷曲剖面小于具有图 8A 中示出的冠部构造的支架的卷曲剖面。根据这些实施方案,形成具有示出的半径 r_c 的冠部。当该支架卷曲时,可以促使支杆靠近在一起,以便它们之间的距离接近零 (S'' 为零,或约为零)。与图 8C 的实施方案相反,半径 r_c

被制成一些有限的半径或比通过在支杆与冠部末端之间形成孔或扩大的区域而得的半径更大的半径。在冠部处的厚度, t_c' (沿其内表面形成内半径) 可以小于支杆的宽度 (在图 8C 的实例中, 冠部的厚度可以大于支杆的宽度)。这使得可以在冠部处使用较大的内半径而不增加卷曲剖面。

[0156] 在这些实施方案中, 具有图 8E-8F 中描绘的冠部构造的支架称为“钥匙孔”冠部构造。参见图 8F 无需进一步澄清便可理解该名称, 图 8F 示出了由内壁表面形成的钥匙孔狭缝或开口。在卷曲剖面中, 可以使接近冠部的支杆靠近在一起, 而具有半径 r_c 的孔或开口或多或少被保持在冠部。对于“钥匙孔”冠部构造, 距离“S”小于两倍的半径 r_c 。

[0157] 图 7A-7B 中提供了体现图案 300 和 200 的支架的实例 (称为具有 0.008 英寸壁厚的 V2 实施方案, 具有 0.008 英寸和 0.014 英寸壁厚的 V23 实施方案和具有 0.011 英寸壁厚的 V59 实施方案)。提供了对于图 6A-6B 的不同单元属性的特定值。

[0158] 具有 8mm 的卷曲前直径的支架 V59 (图案 200) 能够被卷曲至非相容型球囊, 其中卷曲剖面为约 2mm。在该实例中膨胀直径为约 6.5mm。分别具有 7mm 和 9mm 的卷曲前直径的支架 V2、V23 经由非相容型球囊扩展到约 6.5mm。V2 和 V23 支架能够被卷曲到约 0.092 英寸 (2.3mm) 的直径。

[0159] 根据本公开, 发现支架的支杆的纵横比 (AR) 可以为约 0.8 至 1.4, 连接件的 AR 可以为约 0.4 至 0.9, 或者连接件和支杆二者的 AR 都可以为约 0.9 至 1.1, 或约为 1。纵横比 (AR) 被定义为宽度与厚度的比例。因此, 对于具有 0.0116 宽度和 0.011 壁厚的支杆, AR 为 1.05。

[0160] 根据本公开, 具有压溃恢复能力的球囊扩展聚合物支架的径向屈服强度具有大于约 0.3N / mm、或约 0.32N / mm 至 0.68N / mm 的径向屈服强度, 以及大于约 0.5N / mm、或约 0.54N / mm 至 1.2N / mm 的径向刚度。根据本公开, 对于具有约 0.008 英寸至 0.014 英寸的壁厚、并配置为经由 6.5mm 非相容型球囊从约 2mm 的卷曲剖面展开, 或在球囊导管上从约 2mm 的横剖面展开至直径约 6.5mm 至 7mm 的支架, 压溃可恢复支架具有这些范围的刚度和屈服强度。

[0161] 生物可降解聚合物, 如 PLLA (和通常由碳、氢、氧和氮构成的聚合物) 是射线可透过的, 而没有辐射不透性。期望的支架是不透射线、或在 X 射线下荧光透视可见的, 使得通过支架主体、优选末端环的实时可视, 可以便于支架在血管内的准确放置。心脏病科医师或介入放射科医生通常会使用荧光透视或类似 X 射线可视程序追踪递送管道穿过患者的脉管系统, 并将支架准确地放置在损伤位点。为了使支架荧光透视可见, 它对 X 射线必须比周围的组织更有吸收力。支架中的不透射线材料可以使得它直接可视。将这些材料与生物可降解聚合物支架包括在一起的一种方式是将不透射线标记物附着到该支架的结构元件上, 比如使用美国专利申请第 11 / 325, 973 号 (案卷号 62571.45) 中讨论的技术。然而, 与其它支架相反, 根据本公开的具有压溃恢复能力的生物可降解、生物可吸收、生物可再吸收或生物可蚀并且外周植入的支架具有在已知领域还未充分解决的特殊要求。

[0162] 存在未满足的需要, 即在固定标记物的材料 (标记物结构) 附近保持期望的刚度性质而不增大最小卷曲直径, 例如 D_{min} 。固定标记物的材料必需不对极度有限的空间产生干扰, 所述极度有限的空间可用于实现递送导管上的卷曲支架所要求的横剖面或递送直径, 特别是当从所述起始、卷曲前的直径卷曲至递送直径, 和 / 或目标递送直径至多约为支

架的理论最小直径 (D_{min}) 时, 在具有 300% 至 400% 或更多的直径减小的支架的情况下。已经发现, 为了能够达到期望的递送直径, 例如, 在卷曲期间 300% 至 400% 或更多的直径减小, 标记物材料 (当位于连接件上时) 不应构成对支架环的支杆的折叠产生干扰。然而, 在不考虑对径向刚度的影响而解决该需要时, 发现在标记物结构的附近存在不可接受的刚度损失。

[0163] 参考图 10A 和 10B, 示出了根据图案 200 的支架部分。图 10A 示出了固定有不透射线材料 500 (标记物 500) 的连接件 237 所在的支架的部分。图 10B 示出了支架在成形为卷曲形态时的该相同部分。处于压缩、折叠或紧凑形态的环 212b、212c、212d 和 212f 分别被示出为卷曲环 212b'、212c'、212d' 和 212f'。因此, 环 212 的每一个可以具有相同的径向刚度性质 (忽略连接件连接), 标记物对 (pair of markers) 500 优选地设置在连接件 237 上, 相对地设置在环支杆 230 上。在其它实施方案中, 通过对环结构进行合适的调节, 标记物 500 可以设置在环 212 上。

[0164] 正如从图 10B 可以理解的, 为了保持最小直径, 例如至少约为卷曲支架的理论最小卷曲直径 (D_{min}), 标记物结构的存在优选地不影响折叠支杆 230 之间的距离。为实现该结果, 可以增加连接件 237 的长度, ($L_{237}=L_1+L_2$), 超过其它不带有标记物的连接件 234 的长度 L_1 (长度 L_2 约为容纳标记物结构 (储库 502 和标记物对 500) 所需的长度), 而不妨碍必要时对支杆 230 的折叠的限制以实现 300% 至 400% 或更多的直径减小。不具有紧密的卷曲直径要求的支架, 或在支架的结构元件之间不具有最小空间的支架, 相比之下, 可以具有连接环的连接件, 所述连接件在折叠的支杆下方尺寸增大以固定标记物 500, 因为在卷曲形态中对于标记物结构仍有可用空间。

[0165] 储库 502 可以在将支架从管上切割下来时形成。储库 502 设有孔, 该孔的尺寸略小于标记物 500 球体 (例如铂球体) 的直径, 使得在将药物-聚合物涂层涂敷于支架上时可以将球体放置在该孔中并固定在其中。该药物-聚合物涂层可以用作将标记物 500 保留在储库 502 的孔内的粘合剂或阻挡物。

[0166] 在本公开的一方面中, 为实现充分可见所必需的形成标记物 500 的球体的直径小于聚合物支架的壁厚 (235, 图 4)。如此, 可以将球体放置在该孔中然后在其上涂敷涂层。由于球体直径约等于或小于壁厚 235, 不必对球体进行重整或塑造以实现平整的外形。从而简化标记物的涂敷过程。

[0167] 然而, 根据图 10 的实施方案, 当增加具有标记物结构的连接件的长度以保持最小卷曲直径时, 相邻环由于被进一步分开, 其结合的径向刚度性质减小。为将刚度的这种损失最小化, 特别是在末端环方面 (末端环由于仅连接至一个相邻环, 其刚度本来就较小), 相对于环 212d 和 212f, 标记物结构位于连接件 212c 和 212f 之间。此外, 安排标记物结构, 使得标记物对 500 位于, 相对于纵向 (轴线 A-A), 沿垂直轴线 B-B 定位的储库 502a、502b 中。通过沿轴线 B-B 设置储库 502a 和 502b, 长度 L_2 优选地比如果标记物 500 纵向安排时小, 使得相邻的环 212c、212f (由连接件 237 的长度增加引起) 和末端环 212d 的结合的径向刚度的不期望损失最小。

[0168] 设计过程

[0169] 正如上文所提到的, 概括地说, 问题可以表述为实现三个竞争的设计驱动之间良好的平衡: 径向屈服强度 / 刚度对韧性、体内性能对适于递送到血管位点的紧密度和压溃

恢复性对径向屈服强度 / 刚度。

[0170] 发现具有图案 200 或 300 的实施方案产生了期望的结果,所述实施方案具有此处公开的参数的特殊组合,并根据本公开是容易再现的。还将认识到,不存在可以用作指导的已知的具有充分压溃可恢复性的已有球囊可扩展支架(其实,本领域已这种对外周支架的开发路径气馁)。同样地,基于以下性质制造了不同的聚合物支架组合,对以下性质进行了评估以理解最适于实现以下目标的关系:

[0171] 不牺牲期望的最小径向刚度和屈服强度、回缩、展开能力和卷曲剖面的支架的压溃恢复能力;

[0172] 在展开阶段的急性回缩 - 通过球囊展开的 1 / 2 小时内直径减小的量;

[0173] 递送 / 展开剖面 - 即,当保持结构完整时在卷曲过程中支架尺寸能够减小的量;

[0174] 体外的径向屈服强度和径向刚度;

[0175] 当支架卷曲并通过球囊扩展时,或当植入血管中并承受弯曲、轴向压缩和径向压缩载荷的组合时的裂缝形成 / 传播 / 断裂;

[0176] 当通过球囊扩展时,支架环展开的一致性;和

[0177] 箍缩 / 压溃刚度。

[0178] 这些主题已在上文中讨论过。以下提供了根据本公开的支架的附加实施例和对于其特性的结论,以便获得对所公开实施方案的方面的更深刻的理解。

[0179] 用与图案 300(图 5)相似的图案制备的支架具有良好的压溃恢复能力,然而,由于球囊扩展之后材料中的记忆,该支架的其它性质并不理想。初始由 6.5mm 管制成并且展开至大约相同直径的支架具有急性回缩问题 - 在展开至 6.5mm 后它回缩至约 5.8mm 的直径。该支架在展开期间也表现出问题,比如支架环的不规则扩展。

[0180] 解决该设计问题的一个尝试按下列方式进行。改变支架的性能以在保持期望的压溃恢复能力的同时解决刚度、屈服强度、结构完整性、展开和回缩问题。最终,设计出了在 50% 的箍缩变形之后保持良好压溃恢复能力(是指在压溃载荷之后,支架充分恢复其外径至,例如约 90% 至 95% 的能力,所述压溃载荷将该支架压至约等于其未变形高度的 50% 的高度)的同时,具有一组期望的支架性能的支架(根据本公开内容)。

[0181] 箍缩刚度(与径向刚度相对)最易受支架壁厚变化的影响,或对支架壁厚的变化最敏感。随着支架的壁厚增加,箍缩刚度增加。此外,支架的压溃恢复能力受下述应力的影响最大,即响应所施加的载荷在最向外偏离的部位产生的应力。正如以下所解释的,随着壁厚增加,压溃恢复能力由于在支架向外偏离的末端增加的应变能集中而降低。因此,对于压溃可恢复支架的设计,必需平衡用于增大箍缩刚度的壁厚与由增大的箍缩刚度造成的压溃恢复能力的减小。类似地,尽管径向刚度受壁厚变化的影响较小(因为在箍缩过程中,相对于平面外,载荷更主要地在平面内加载),但是当壁厚变化至影响压溃恢复能力时,则必需考虑径向刚度。当壁厚变化时,径向刚度变化。

[0182] 图 11A、11B 和 11C 中所画出的图解用于帮助解释壁厚与压溃恢复能力之间的关系。图 11A 示出了支架在其未变形(未载荷)状态和在承受箍缩载荷时变形状态的横截面(以虚线画出)。指定为“S”和“S'”的支架末端涉及具有最高应变能的区域,正如可以通过当支架承受箍缩载荷时这些区域中高弯曲度理解的那样。如果支架不会从箍缩载荷(F)恢复,或在从箍缩载荷(F)的恢复中有减小时,这将是由于这些区域中材料已经屈服,这阻

止或减小回到卷曲前直径的恢复。图 11A 中用力 F 表示的大小相等且方向相反的压溃力使支架高度从其未变形高度（即支架直径）偏离到以 δ 表示的变形高度。在施加压溃力 F 时会包含最高应变能的支架部位靠近用虚线示出的变形形状的对称轴。在以下的讨论中，在支架部位 S 和 S' 处的载荷反应或材料应力 / 应变状态将以应变能表示。

[0183] 图 11B 和 11C 为加载结构的简化模型，意在阐明当支架具有不同的壁厚时对部位 S 中应变能的影响。本质上，该模型试图利用图 11A 中变形形状的对称性以在部位 S 处按照具有弹簧常数 K 的弹簧构建线性的应力 - 应变表示。相应地，将支架性能建模为在两端支撑的弧 (arc) $10 / 20$ (圆圈或环的 $1 / 2$) 或半圆柱形壳。当施加强制位移 δ 时（由于图 11A 中的对称性，这被认为是可接受的边界条件），该弧不能向下移动 (Y 方向)。 X 方向的运动受到具有弹簧常数 K 的弹簧的约束。图 11C 中半球形弧 10 具有厚度 t_1 ，并且图 11B 中半球形弧 20 的厚度 $t_2 \gg t_1$ 。

[0184] 由于在图 11B 和 11C 中施加了箍缩载荷，弧 10 和 20 变形（如虚线所示）。这通过弧 $10 / 20$ 在其中心处的强制位移来模拟，所述强制位移约为如图 11A 中所示的增量 (δ)。然而，在施加强制位移时，弧 10 的变形在其曲率方面小于弧 20 ，因为其抗弯刚度高于弧 20 。由于弧 10 中曲率变化较小，由强制位移所造成的更多的应变能 % 将由末端的弹簧承载，这里弹簧力约束了在 S 处的向外运动。与末端处约束运动的弹簧不同，对于弧 20 ，由于旨在示出曲率的更大变化，弧中承载了更多应变能 %。

[0185] 因此，对于给定的作用力，弧 10 在末端处的应变能 % 将更大，因为弧 10 的抗弯刚度大于弧 20 。这通过弹簧的位移 ($x_2 > x_1$) 来描绘。约束弧 20 的弹簧的应变能 % (即， $1 / 2 \times K(x_2)^2 / (\text{弧 } 20 \text{ 中的总应变能}) \times 100$) 大于约束弹簧的弧 10 中的应变能 % (即， $1 / 2 \times K(x_1)^2 / (\text{弧 } 10 \text{ 中的总应变能}) \times 100$)。因此，从该实例中，可以得到对壁厚与压溃恢复能力之间关系的基本理解。

[0186] 在优选的实施方案中，发现对于 9mm 的支架卷曲前直径，0.008 英寸至 0.014 英寸，或更窄 0.008 英寸至 0.011 英寸的壁厚在保持 50% 的压溃恢复能力的同时，提供期望的箍缩刚度。一般而言，发现约 30 至 60，或约 20 至 45 的卷曲前或管的直径与壁厚之比，在显示出令人满意的箍缩刚度和径向刚度的同时，提供 50% 的压溃恢复能力。并且在某些实施方案中，发现约 25 至 50，或约 20 至 35 的膨胀直径与壁厚之比在显示出令人满意的箍缩刚度和径向刚度的同时，提供 50% 的压溃恢复能力。

[0187] 用于增加箍缩刚度的壁厚增加也可能受到保持期望的卷曲剖面的限制。随着壁厚增加，卷曲支架的最小剖面可能增加。因此，发现壁厚可以受到它可能具有的如刚刚解释过的对压溃恢复能力的不利影响，以及卷曲剖面的不期望增加的限制。

[0188] 为了测定不同的机械性能并且在支架的性能之间进行对比，以下提供的是对支架进行的不同测试的结果。测试中所用的支架是 **Cordis® S.M.A.R.T.® CONTROL®** 髌骨自扩展支架 (8×40mm) (“控制支架”)、lgaki-Tamai 的 REMEDY 支架 (6×40mm) (“lgaki-Tamai 支架”)，和 Omnilink Elite 支架 (6×40mm)。

[0189] 在表 4-5 (以下) 和美国申请第 13 / 015,474 号 (案卷号 104584.10) 中的表 4-6 中给出的用于支架 V2、V23 和 V59 的数据针对的是分别具有表 7A 和 7B 中列出的性能的支架。该支架被卷曲到递送球囊上，然后扩展到它们的膨胀直径。卷曲方法与美国申请第 12 / 861,719 号 (案卷号 62571.448) 的段落 [0071]-[0091] 所描述的方法相似。

[0190] 表 4-5 中给出的数据涉及支架在经由其递送球囊扩展后的性能。对于表 2-6 中报告的每个测试,以下除非另有说明否则统计数值为平均值。

[0191] 表 4 呈现了显示不同支架与其它类型支架相比压溃恢复性的百分数的数据。依据表中示出的各个数量,使用一对相对的扁平金属板来压溃支架,所述相对的扁平金属板移动到一起以压溃或箍缩支架。测试是在 20 摄氏度下进行的。

[0192] 表 4 将支架 V2、V23 和 V59 的压溃 - 恢复能力与 Igaki-Tamai 支架以及 Omnilink Elite(外径 6mm 并且长 40mm) 球囊可扩展支架进行了比较。压溃时间短暂(约 0 秒)。

[0193] 表 4:使用平板在 20 摄氏度下测试的近似的压溃恢复性(占起始直径的百分比,压溃后 12 小时测定)

[0194]

支架类型	当压溃至初始直径的18%时	当压溃至初始直径的33%时	当压溃至初始直径的50%时	当压溃至初始直径的65%时
V23 (.008 英寸壁厚)	99%	96%	89%	79%
V23 (.014 英寸壁厚)	99%	93%	84%	73%
V59 (.011 英寸壁厚)	99%	96%	88%	80%
Igaki-Tamai	99%	94%	88%	79%
Omnilink Elite	93%	80%	65%	49%

[0195] 从结果中可见,V2、V23 和 V59 压溃恢复性与 Omnilink Elite 的冠状动脉支架相比极为不同。当与 Igaki-Tamai 支架相比考虑这些支架的径向屈服强度和刚度性质时(见美国申请第 13 / 015,474 号(案卷号 104584.10)的表 5),V23(0.008 英寸壁厚)和 V59 支架取得了最好的结果。

[0196] 表 5 比较了具有 0.008 英寸壁厚(图 7A)的 V23 支架在 50%压溃之后的压溃恢复特性。该数据示出了在起始直径的 50%处短暂压溃(接近 0 秒)、1 分钟和 5 分钟的压溃之后,V23 支架的压溃恢复百分比。

[0197] 表 5:使用平板在 20 摄氏度下测试的 V23(0.008 英寸壁厚)的近似的压溃恢复性(占起始直径的百分比,压溃后 24 小时测定)

[0198]

压溃持续时间	当压溃至初始直径的25%	当压溃至初始直径的50%
压溃0秒	100%	99%
1分钟压溃	99%	86%
5分钟压溃	92%	83%

[0199] 图 13(参见美国申请第 13 / 015,474 号(案卷号 104584.10)) 示出了 V59 支架在压溃至其起始直径的 50% 时移除平板之后 24 小时期间的压溃恢复性能。示出了三个与 0 秒、1 分钟和 5 分钟的压溃持续时间之后支架的恢复对应的标绘图。在不同的时间点测定支架直径,直到撤回平板后最多 24 小时。从这些标绘图中可以看出,绝大多数的恢复发生在撤回平板后的大约 5 分钟内。因此,预期对于根据本公开内容构造的支架,对于较长的压溃时期,例如 10 分钟、1 / 2 小时或一小时,约 90% 的压溃恢复是可能的。

[0200] 当箍缩或压溃力仅施加短暂的时期(如美国申请第 13 / 015,474 号(案卷号 104584.10)的图 13 中“0 秒的保持时间(50%)”所指),测试表明恢复到其起始直径的约 95% 至 99%。当力保持 1 分钟或 5 分钟时,测试表明恢复能力变小。在图 13 的实施例中,发现支架恢复到其初始直径的约 90%。1 分钟和 5 分钟的时期基本相同表明当处于加载状态时粘弹性材料屈服于塑性或不能恢复的应变的任何影响大多已发生。

[0201] 根据本公开内容,压溃可恢复聚合物支架(具有足够的屈服强度和刚度性质,例如,美国申请第 13 / 015,474 号(案卷号 104584.10)的表 5 中的支架的刚度和屈服强度性质)当压溃至其初始直径的约 33% 时,具有超过约 90% 的压溃恢复能力,并且在偶然的压溃事件(例如,少于 1 分钟)之后压溃至其初始直径的约 50% 时,具有超过约 80% 的压溃恢复能力;压溃可恢复聚合物支架当压溃至其初始直径的约 25% 时,具有超过约 90% 的压溃恢复能力,并且当处于较长的持续压溃时期(例如约 1 分钟至 5 分钟,或长于约 5 分钟)压溃至其初始直径的约 50% 时,具有超过约 80% 的压溃恢复能力。

[0202] 观测到急性回缩问题。在一实施例中,支架由具有 0.008 英寸壁厚的 7mm 变形的管制成。当该支架通过球囊展开到 6.5mm 时,支架回缩至约 5.8mm。为解决该问题,由 8mm、9mm 和 10mm 的较大管制成支架。发现与预期的膨胀直径有关的较大的卷曲前直径在展开至 6.5mm 时显示小得多的回缩。据信,在制备变形的管时形成的材料记忆减小了急性回缩。

[0203] 例如,对于具有 7.4mm 的膨胀直径的支架,10mm 的初始管径与假设 8mm 的管相比应该显示较小的回缩,然而,这种较大的直径尺寸引入了不利于较大的管尺寸使用的其它问题。由于较大的直径,在卷曲过程中将直径减小到约 2mm 的期望卷曲直径变得困难,如果不是不可行的话。由于存在更多的材料和更大的直径减小,存在较少的可用于减少直径的空间。同样地,当起始直径超过临界值时,保持期望的卷曲剖面变得不可行。发现 9mm 的管尺寸得到了可接受的结果,因为存在较小的回缩并且仍然可以得到约 2mm 的卷曲剖面。

[0204] 过大的初始直径在展开期间可能引入其它问题。首先,当从初始直径到卷曲直径的直径减小太大时,在支架转折元件、冠部或槽中的局部应力相应地增加。由于聚合物材料往往是易碎的,如果应力水平过大,令人担忧的是支杆的破裂或断裂。发现直径 9mm 的初始直径支架(与其它支架尺寸一起)可以减小至最低 2mm 然后扩展至 7.4mm 的膨胀直径而没

有过多的破裂或断裂。

[0205] 如上文所讨论的,不像金属支架,对于聚合物支架的设计必须考虑在卷曲期间或当植入血管内时的断裂韧性。对于设置在外周动脉内的支架,除了支架所经受的箍缩或压溃力外,由于支架与皮肤表面接近,和 / 或其在身体的附器 (appendage) 内或靠近身体附器的位置,遭遇的载荷类型就弯曲载荷和轴向载荷来说通常比冠状动脉支架更严峻。例如见 Nikanorov, Alexander, M. D. 等, Assessment of self-expanding Nitinol stent deformation after chronic implantation into the superficial femoral artery。

[0206] 如本领域所知,设计成具有增加的径向刚度和屈服强度性能的支架,一般而言,也不会显示出为保持结构完整性所需的断裂韧性。对具有足够断裂韧性的外周植入聚合物支架的需求涉及在支架的支杆和连接件之中或之间维持较高度度的应变的需求,和在一定时期内维持重复、循环的加载事件的需求,所述加载事件是指疲劳失效。

[0207] 上文所讨论的用于形成支架的管的制造方法,倾向于增大支架材料的固有断裂韧性。然而,可以采用附加措施以通过减小连接件中的支架刚度、或通过将额外的转折点或冠部元件增加到环上而减小支架内断裂或破裂传播的情况。或者或此外,可以在支架中形成预定的断裂点,以防止断裂或破裂在支架更关键的区域传播。

[0208] 由于支架的不规则卷曲和 / 或展开,也可以观测到破裂 / 断裂问题。不仅从支架不能对血管提供均匀的径向支撑的角度,而且从导致体内屈服强度和 / 或刚度损失的裂缝传播、断裂和结构屈服的角度,不规则展开都是有问题的。不规则展开的实例包括冠部超过其设计角度扩展,和在极端的情形中冠部在展开或卷曲期间的翻转或压曲。这些问题在卷曲过程和展开期间都被观测到,美国申请第 12 / 861,719 号 (案卷号 62571.448) 中更详细地描述了这样的实例。

[0209] 图案 300 可能比图案 200 容易受到更多这类问题的影响。与图案 200 相比,该图案的连接件对形成 W-V 闭合单元 304 的 V 部分的环支杆提供较少的支撑。据信,由于其对称性,W 形闭合单元 204 更能展开且不会有不规则,比如翻转。在卷曲或展开期间,W-V 单元 304 中固有的不对称载荷更容易受到压曲问题的影响。然而,如果他们出现这些可能的潜在问题,可以通过对卷曲过程进行修改加以解决。

[0210] 例如,将具有 7mm 直径和不对称闭合单元 (图案 300) 的支架卷曲,然后展开而没有观测到任何支杆的翻转。随后将第二个 9mm 直径的支架卷曲到球囊上并展开。该支架具有与 7mm 支架相同的图案 300。支杆或冠部的角按直径的比例增大,即以 9 / 7 倍数增大,以补偿由增大的直径导致的径向刚度的变化。然而,当卷曲该 9mm 支架时,支架支杆中发生了翻转 (主要在 W-V 闭合单元的 V 部分中)。为解决该问题,对 W 闭合单元 (图案 200) 进行了测试。该修改帮助减少了翻转支杆的情况。出人意料地,在可比较的具有 W-V 闭合单元图案的金属支架中,没有观测到同样的不规则卷曲 / 展开问题。因此,得出结论,所述翻转问题 (特别地) 是聚合物支架独有的现象。

[0211] 为避免翻转现象,如果在金属支架中发生,可以考虑简单地调整支杆的转动惯量,以防止支杆的平面外 (拱形、腔外表面的外侧) 偏转。然而,如上文所提到的,聚合物材料引入了不存在于金属材料的自由度或限制。在通过修改支杆的弯曲力矩性能使支杆不期望的移动最小的情形中,需要注意,聚合物支杆必须,一般而言,比等效的金属支杆厚和 / 或宽。这意味着,在相邻的支杆之间存在较少的可用空间和与金属对应物相比早已较高的壁

厚。对于由展开形成的或大于支架展开尺寸的管制造聚合物支架的实施方案,该空间问题进一步加剧。为了迁移到与金属支架的情况中相同的血管位置,期望得到在卷曲过程中直径减小的支架。因此,对于卷曲支架,递送剖面应与金属支架大致相同。

[0212] 金属球囊可扩展支架可以切割自直径在展开直径与卷曲直径之间的管。如此,支杆间的空间更大并且更易于将支架压缩到球囊上,因为支架在卷曲前具有与卷曲直径更接近的直径。相反,聚合物支架可以切割自直径等于或大于展开状态的管。这意味着,对于聚合物支架,存在更多必须压入递送剖面的材料体积。因此,聚合物支架具有更多由卷曲剖面和起始管直径所推动的强加于它的约束,这限制了支杆宽度和厚度的设计选择。

[0213] 对于血管支撑假体,众所周知的设计要求是,由于管腔壁向内的径向力(包括由血管的收缩造成的预期的体内径向力)而保持期望的管腔直径的能力。参见图 7A-7B 中的实施例,支架的径向刚度和径向屈服强度受到支杆宽度、冠部半径和角度、在冠部与凹陷之间延伸的环支杆的长度、冠部个数和支架壁厚(图 4,厚度 235)的影响。如上文所解释的,后面的参数(壁厚)影响箍缩刚度。因此,在设计过程中,改变该参数以影响箍缩刚度和压溃恢复能力,尽管它也对径向刚度有影响。为了影响径向刚度,一个或多个前述的参数(冠部角、冠部半径、环支杆长度、冠部个数和支杆宽度)可以被改变,从而增大或减小径向刚度。

[0214] 举个例子,当发现 7mm 支架的回缩问题能够通过将初始管直径增大至 8mm、9mm 或甚至可能 10mm 来克服时,对支架图案尺寸的相应变化的初始近似值涉及按直径的比例(例如,8 / 7,当将 OD 从 7mm 增大至 8mm 时)增大特征,比如环支杆长度、冠部角和连接件。然而,发现该粗略的近似不足以保持其它期望的性质,比如压溃恢复能力。因此,还需要进一步的改进。

[0215] 径向刚度与上面提到的参数之间的关系是众所周知的。然而,如果在现有领域中完全已知,这些刚度更改参数与球囊可扩展支架(stent)的压溃恢复能力的关系并不广为人知,更不用说球囊可扩展支架(scaffold)。相应地,设计过程要求在更改刚度参数时在径向刚度、箍缩刚度和压溃恢复能力之间进行持续比较和评价(假设改变在卷曲或展开期间同样不引入屈服或断裂问题)以确定是否可以改善这些以及有关的支架性能而不会对压溃恢复能力有显著的不利影响。

[0216] 表 4-6 和美国申请第 13 / 015,474 号(104584.15)的随附文本提供了用本发明方法制造的支架的急性回缩、径向屈服强度及刚度和箍缩刚度的值,这被认为是本发明的一部分。

[0217] 虽然已经对本发明的具体实施方案进行了解释和描述,很显然,对于本领域技术人员来说,在不脱离本发明的前提下,可以在许多方面做出变化和改变。因此,附加的权利要求书旨在将所有落入本发明真实精神和范围的变化和改变纳入其保护范围。

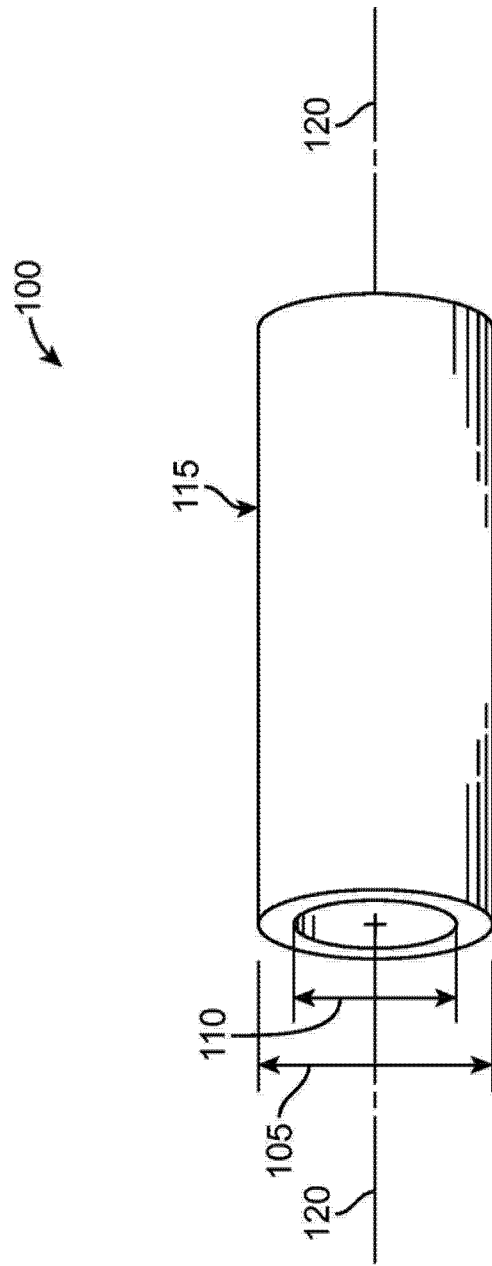


图 1

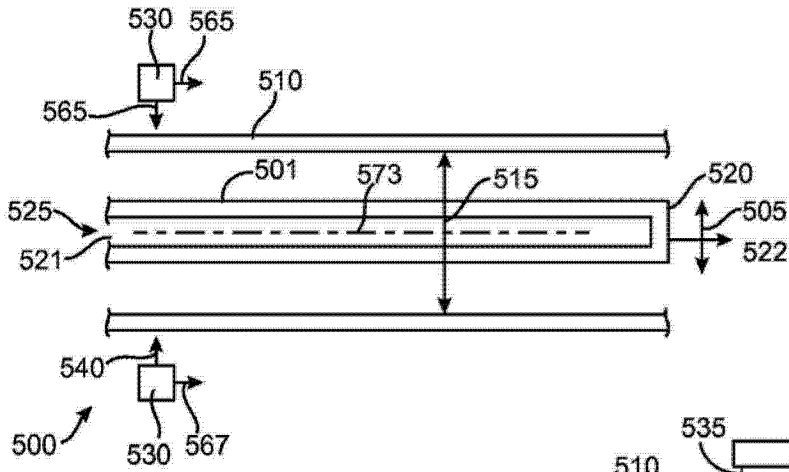


图 2A

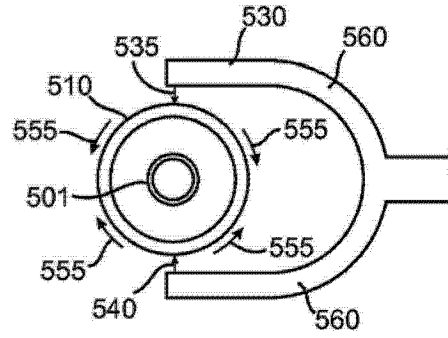


图 2B

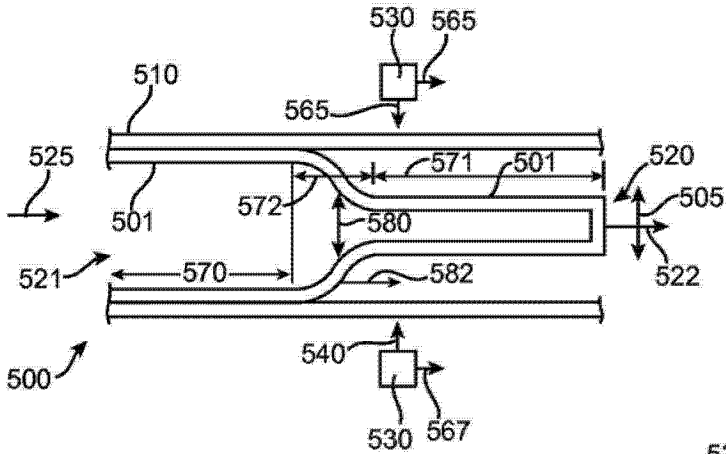


图 2C

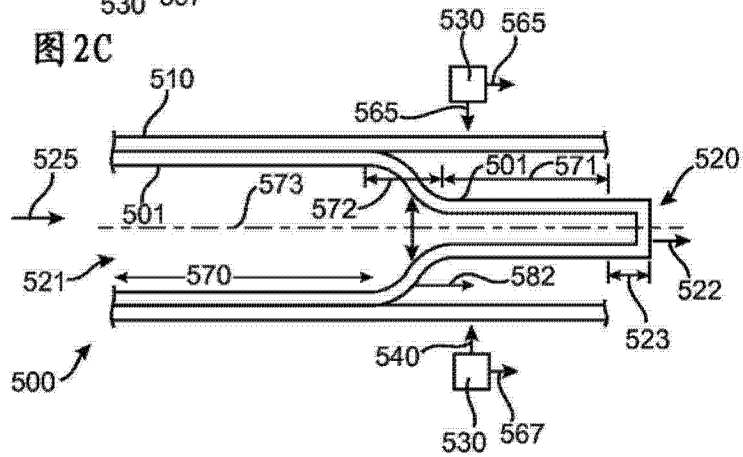


图 2D

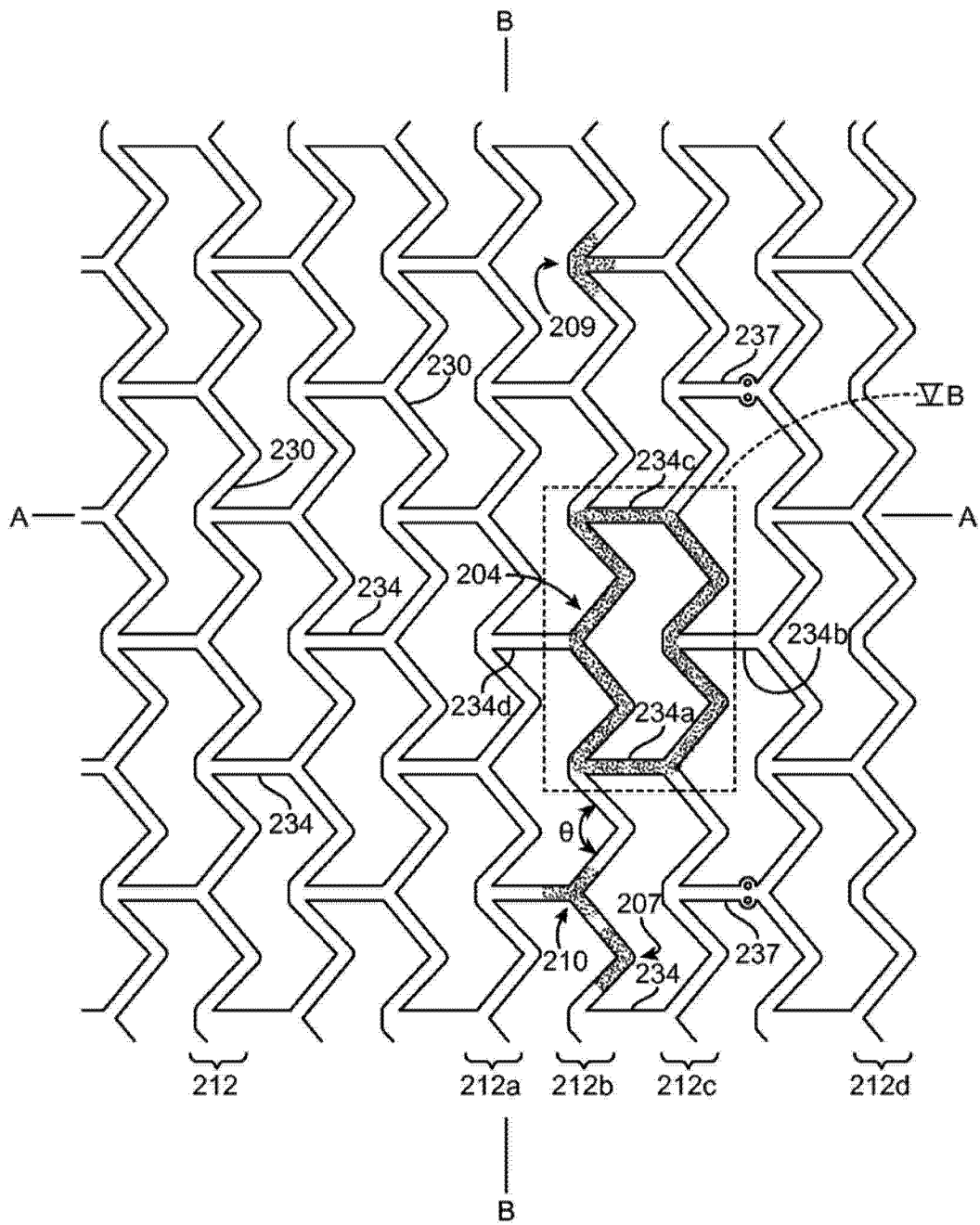


图 3

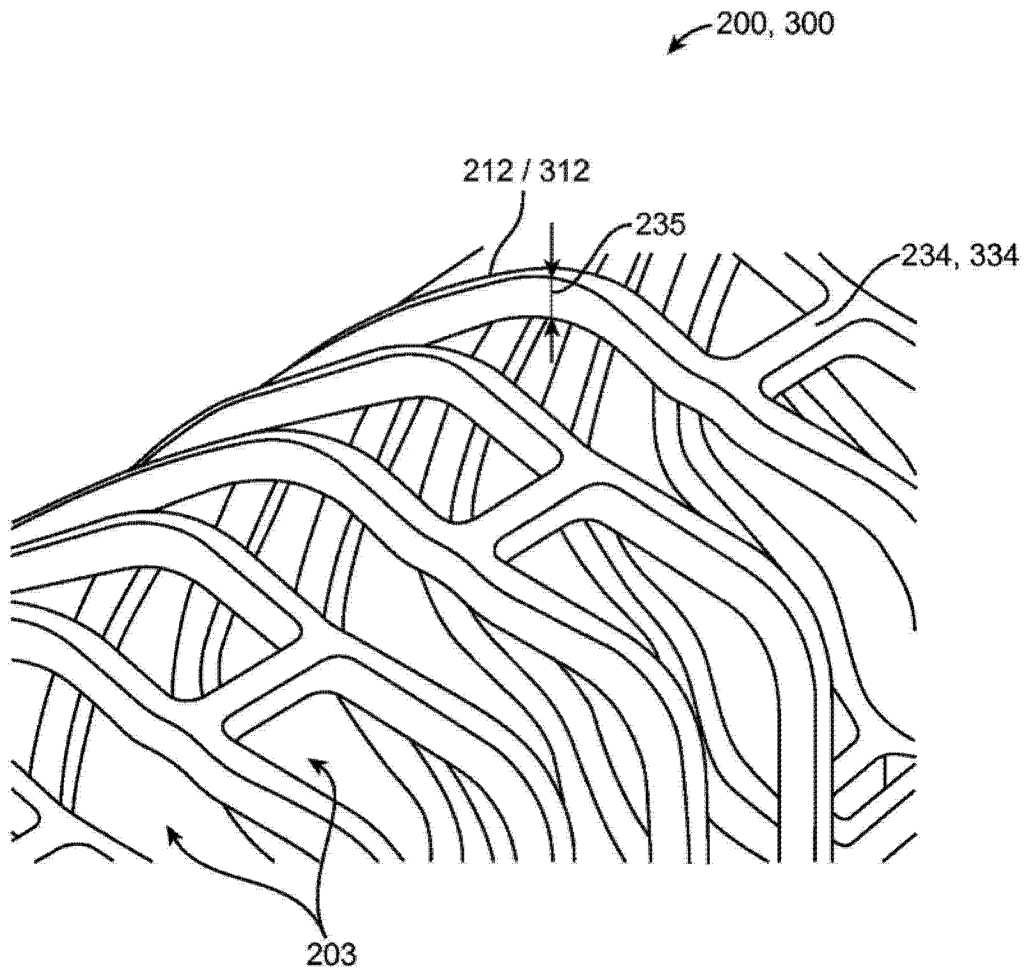


图 4

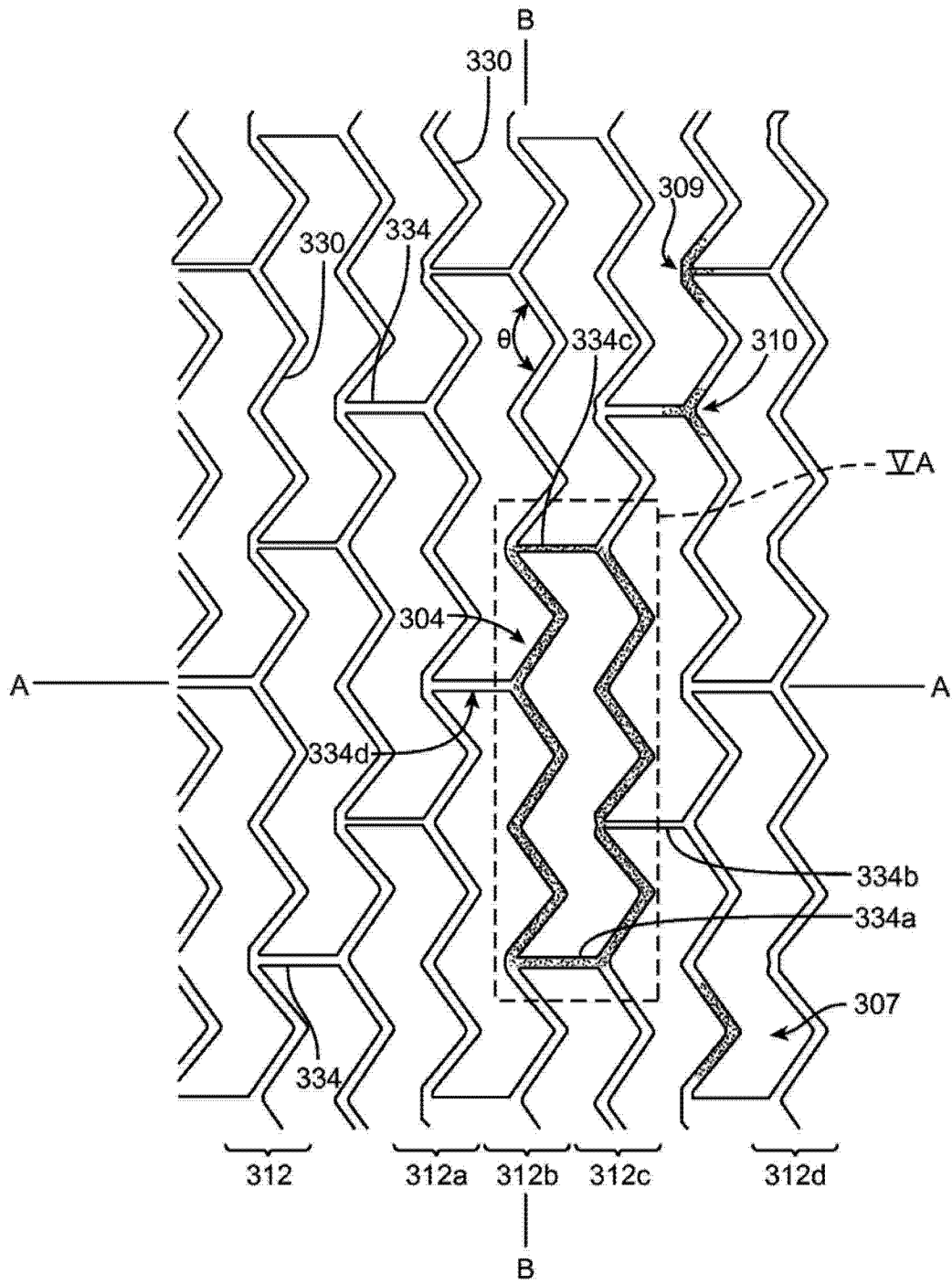


图 5

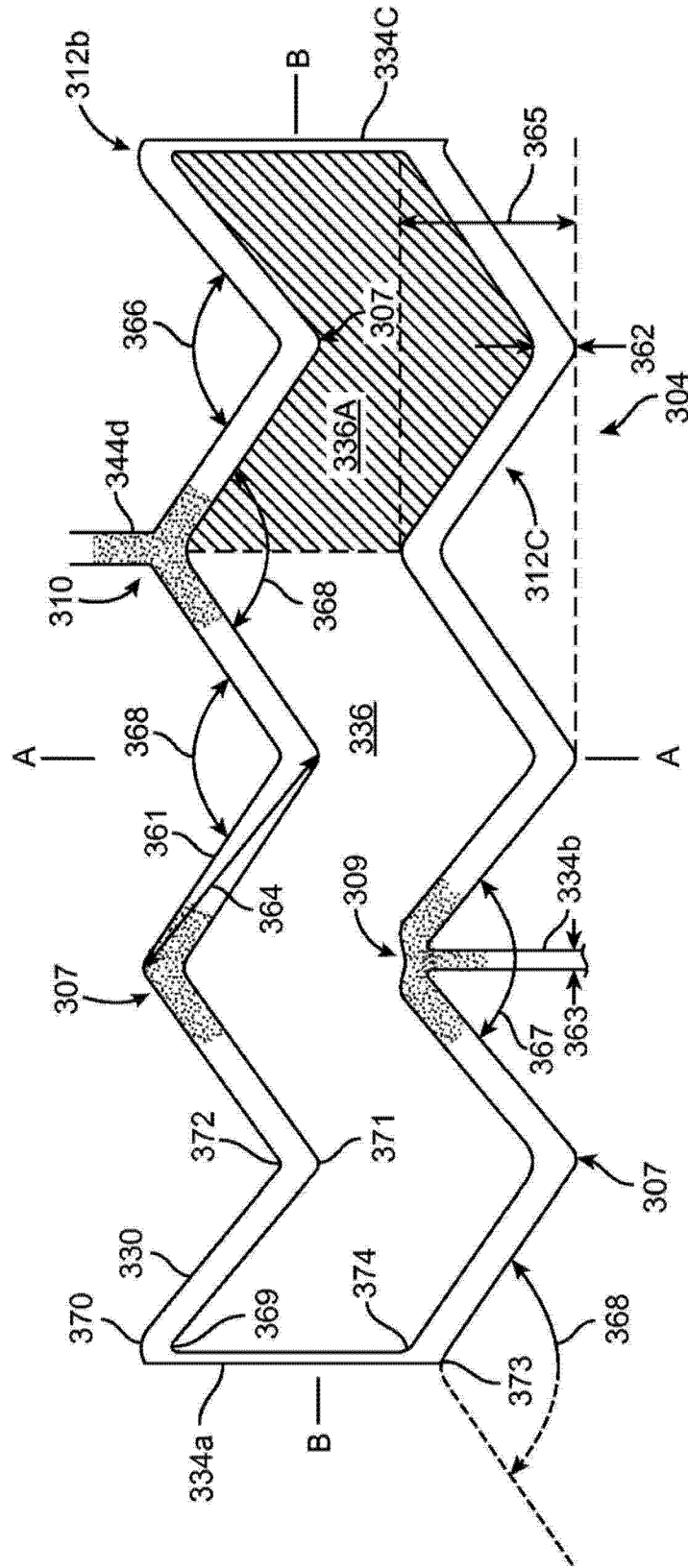


图 6A

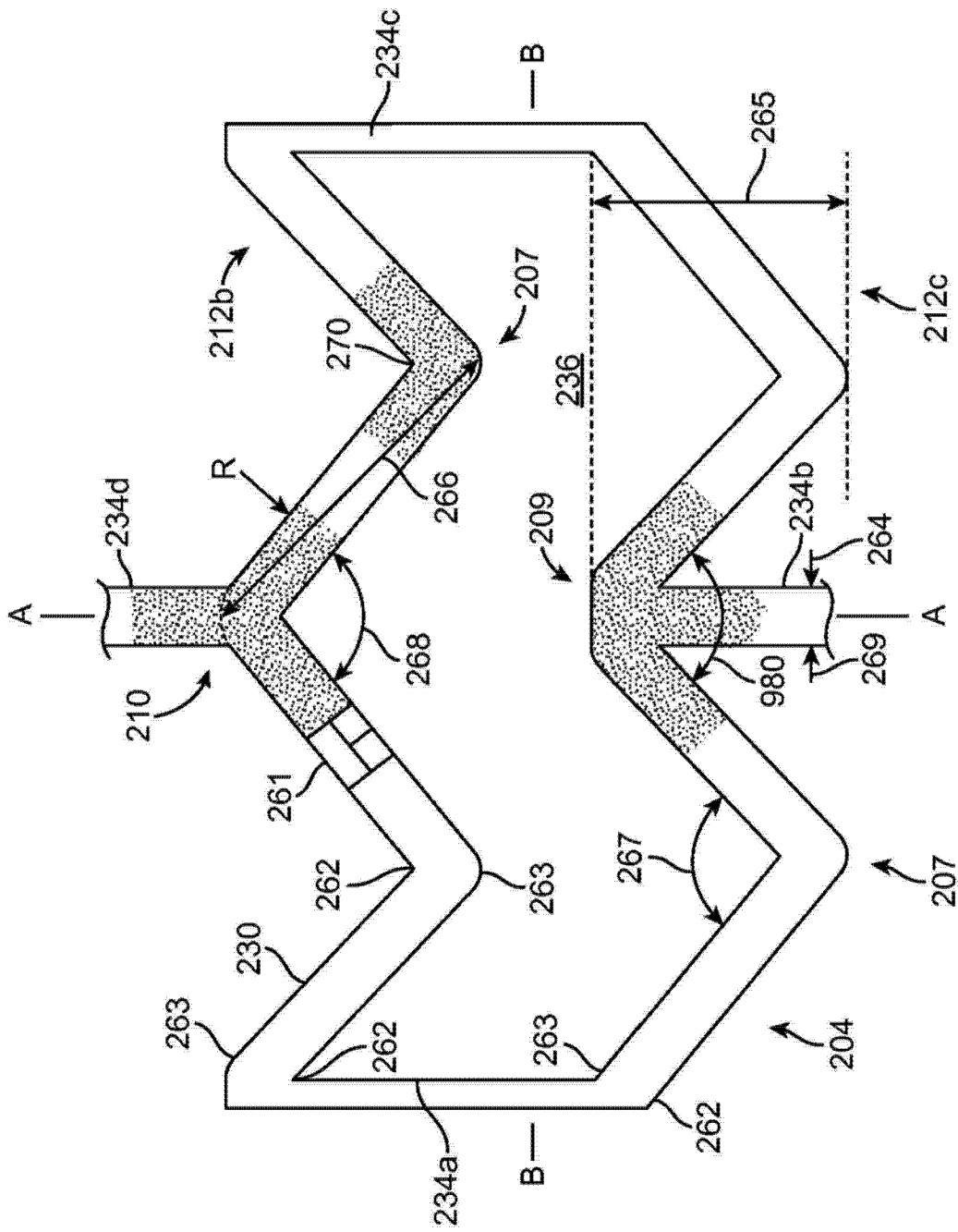


图 6B

属性	图4、5和6A	具有压溃恢复能力和减小 的卷曲剖面的支架实例		
		V2	V23/008	V23/014
总长度 (mm)		36	38	38
冠部数量	-	9	9	9
连杆数量	-	3	3	3
壁厚 (英寸)		.008	.008	.014
OD (mm)	235	7	9	9
支杆宽度 (英寸)		0.0085	0.011	0.011
冠部宽度 (英寸)	361	0.0085	0.011	0.011
连杆宽度 (英寸)	362	0.007	0.006	0.006
支杆长度 (英寸)	363	0.071	0.081	0.081
环高度 (英寸)	364	0.057	0.052	0.052
角 (度)	365	65	100	100
角 (度)	366	67	95	95
角 (度)	367	59	104	104
角 (度)	368	57	104	104
冠部半径 (英寸)		0.0067	0.006	0.006
冠部半径 (英寸)	369	0.0152	0.017	0.017
冠部半径 (英寸)	370	0.0078	0.008	0.008
冠部半径 (英寸)	371	0.0163	0.017	0.017
冠部半径 (英寸)	372	0.0081	0.0081	0.0081
冠部半径 (英寸)	373	0.0166	0.015	0.015
径向强度范围 (N/mm)	374	0.30-0.45	0.30-0.45	0.45-0.65
径向刚度范围 (N/mm)	-	0.50-0.70	0.50-0.70	0.90-1.10
50%撞缩后的压溃恢复 (%) 范围	-	87-95	87-95	80-85

图 7A

属性	图3、4和6B	具有压溃恢复能力和减小的卷曲剖面的支架实例 (“V59”)
卷曲前直径 (mm)	-	8
支架长度 (mm)	-	35.96
环数量	-	16
壁厚 (英寸)	235	0.011
中间支杆宽度 (英寸)	261	0.0116
内半径 (英寸)	262	0.00025
外半径 (英寸)	263	0.01325
连杆宽度 (英寸)	264	0.0115
环高度 (英寸)	265	0.0589
支杆长度 (英寸)	266	0.0857
角 (度)	267	101
角 (度)	268	105
角 (度)	269	98
每环的支杆数量	-	16
连接环对的连杆数量	-	4

图 7B

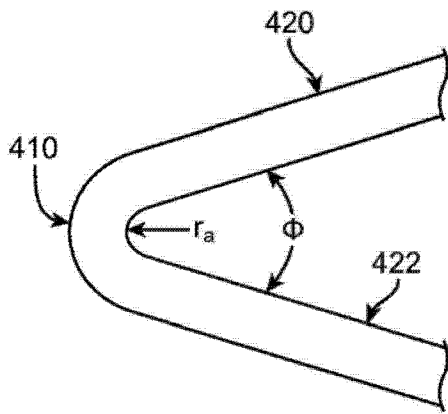


图 8A

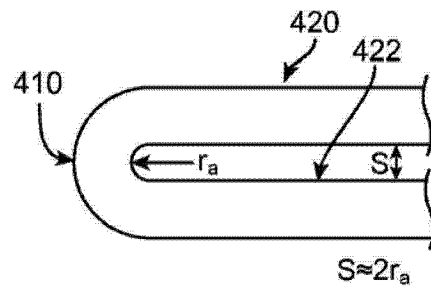


图 8B

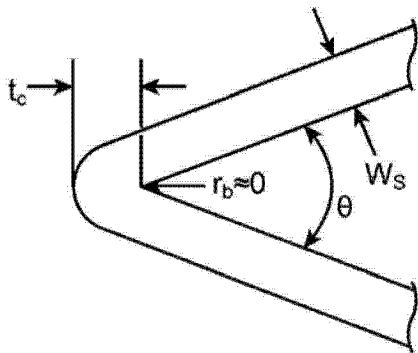


图 8C

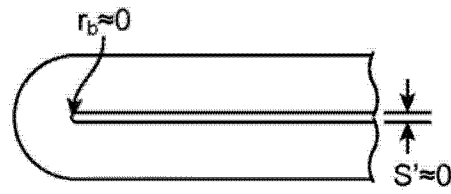


图 8D

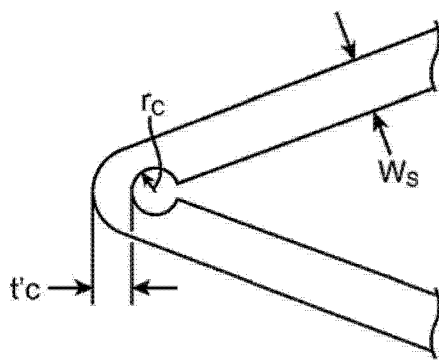


图 8E

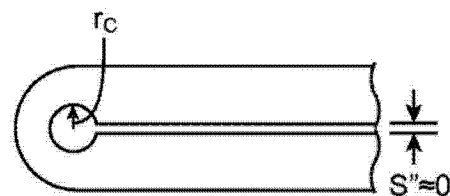


图 8F

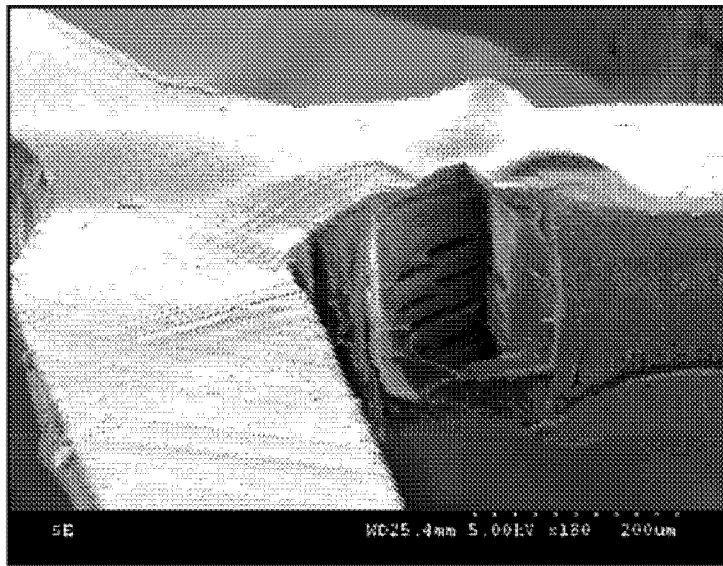


图 9A

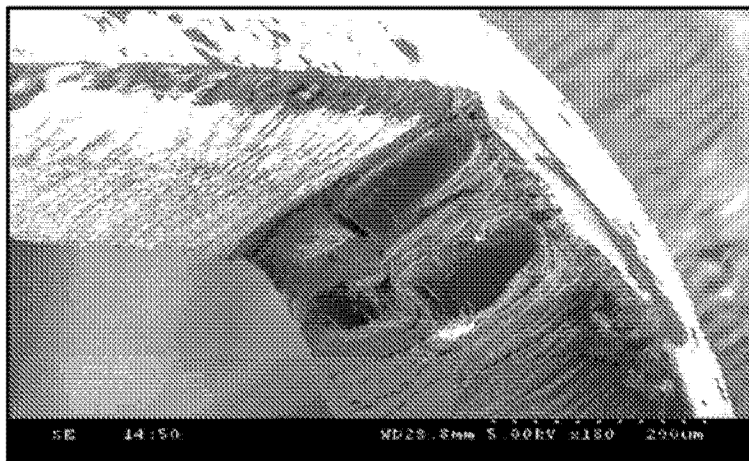


图 9B

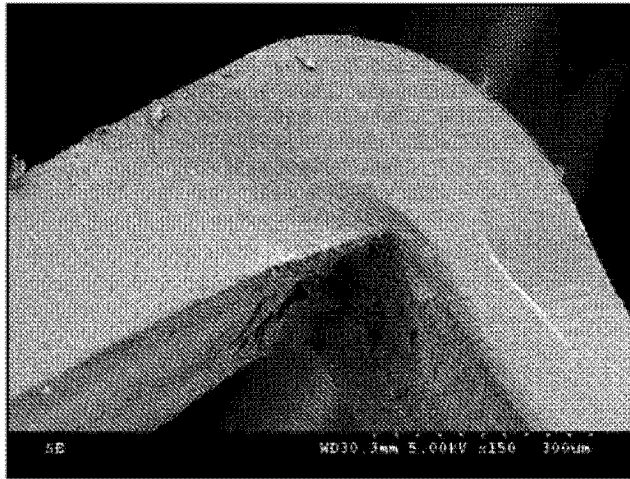


图 9C

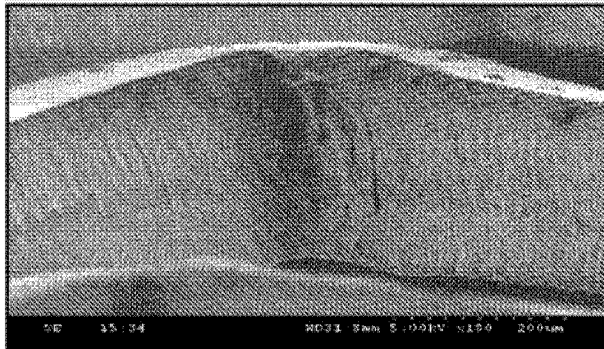


图 9D

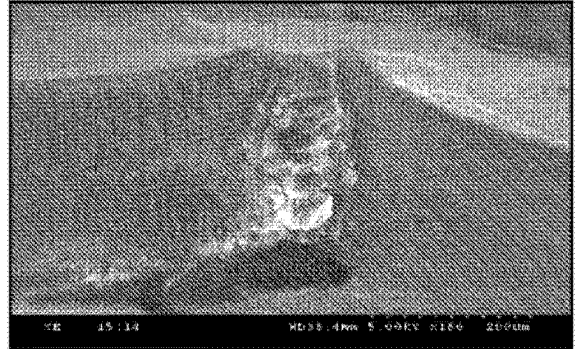


图 9E



图 9F

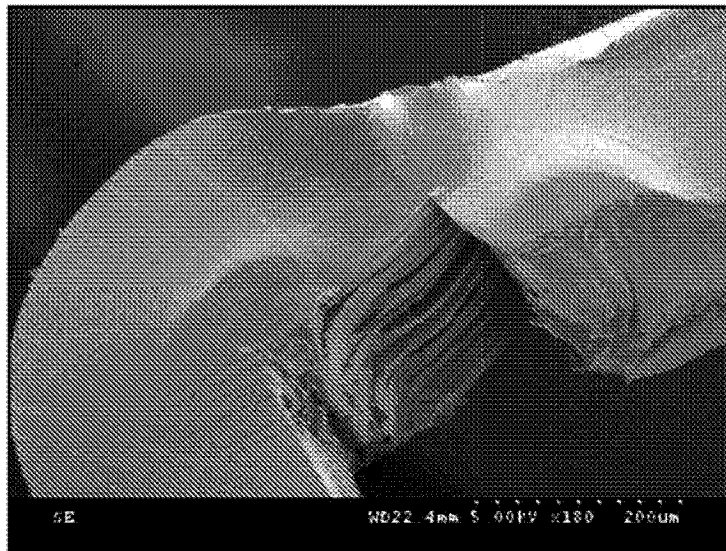


图 9G

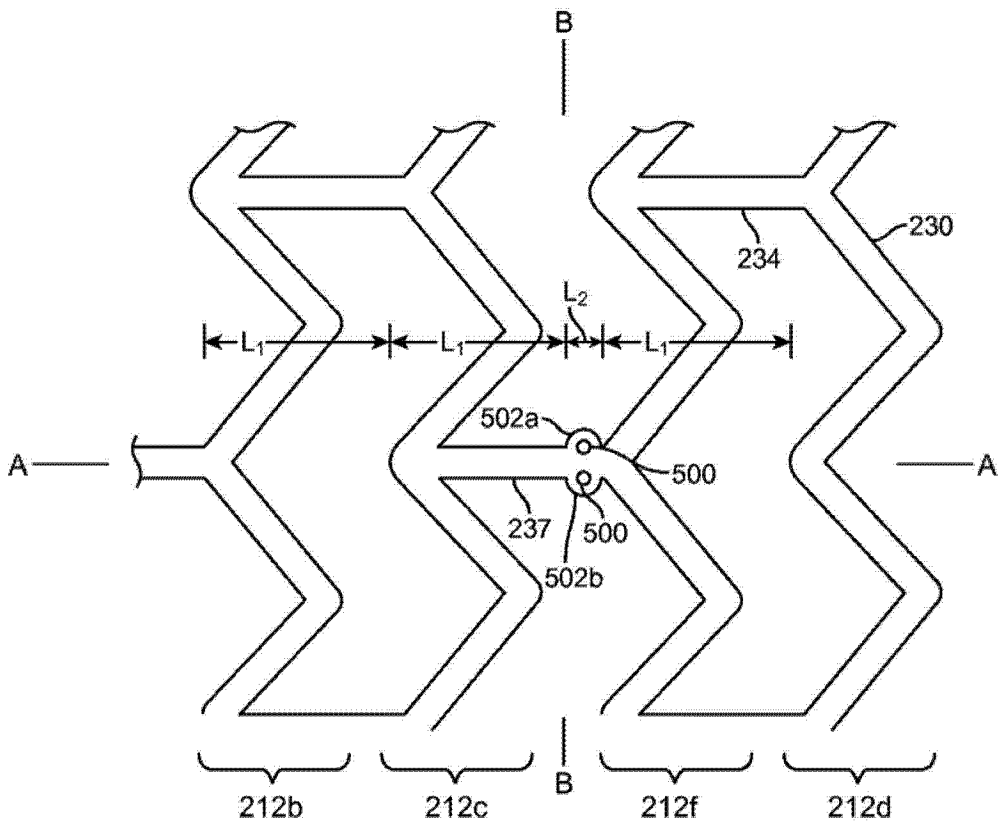


图 10A

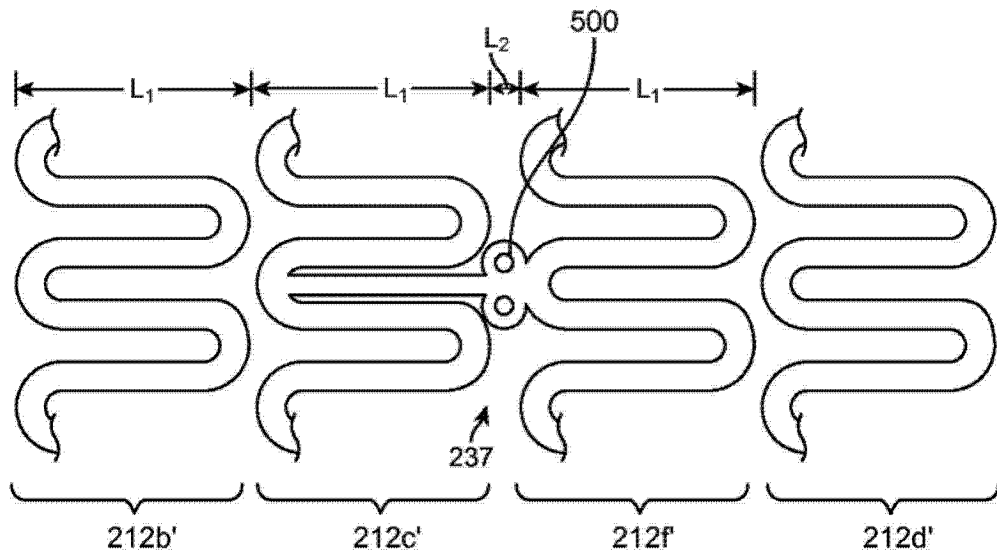


图 10B

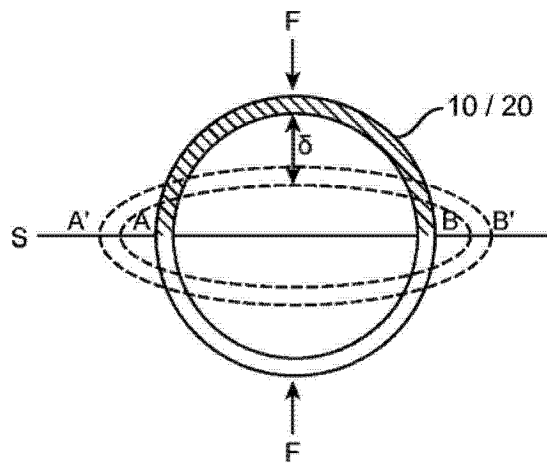


图 11A

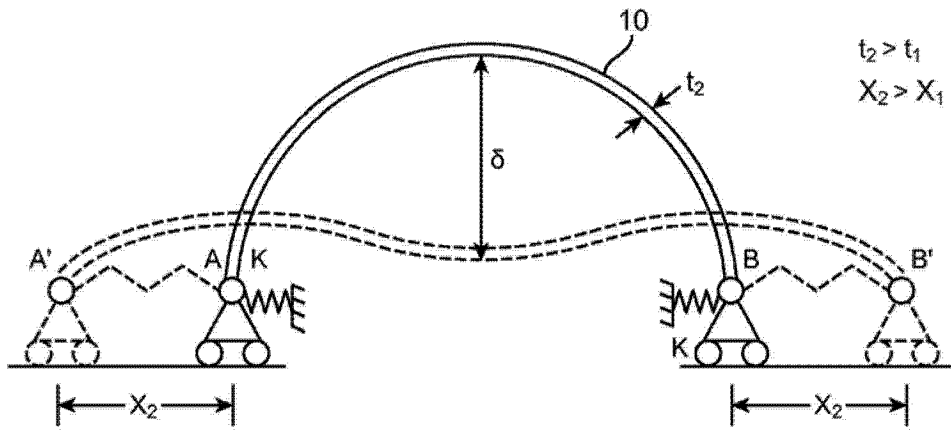


图 11B

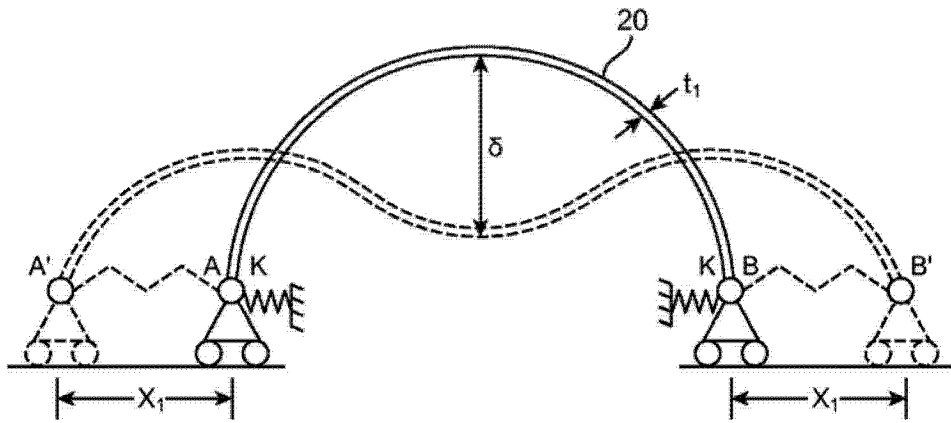


图 11C