

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103260665 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 19

(21) 申请号 201180061632. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 12. 20

A61L 31/06(2006. 01)

A61L 31/14(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/425, 175 2010. 12. 20 US

(56) 对比文件

61/427, 773 2010. 12. 28 US

WO 2007115208 A2, 2007. 10. 11,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

US 2008319540 A1, 2008. 12. 25,

2013. 06. 20

US 5163952 A, 1992. 11. 17,

审查员 谢林

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/066265 2011. 12. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/088162 EN 2012. 06. 28

(73) 专利权人 微温森公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 狩野涉 史蒂芬·普罗塔金

格雷戈里·M·克鲁斯

史蒂夫·特罗姆

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

代理人 柳春雷

权利要求书2页 说明书12页 附图10页

(54) 发明名称

聚合物支架及其制造方法

(57) 摘要

公开形成和 / 或制造聚合物支架的方法。还公开了聚合物支架。



1. 一种形成聚合物支架的方法,所述方法包括如下步骤:

通过使用在第一管沿横轴旋转时所提供的离心力迫使包含甲基丙烯酸甲酯和乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯的预聚物溶液到达所述第一管的纹理表面上;

开始所述预聚物溶液的聚合以在所述纹理表面上形成聚合物管以形成纹理聚合物;以及

将所述聚合物管修改成期望的形状或图案从而形成聚合物支架,其中,所述聚合物支架具有1gf至50gf的水合径向力。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述纹理表面具有交叉影线图案。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述迫使通过当所述第一管安装在第二管内时将所述预聚物溶液注射在所述第一管周围来实现。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述第一管大致安装在所述第二管内。

5. 根据权利要求3所述的方法,其中所述纹理表面紧靠所述第一管的外表面安装,并且所述预聚物被注射在由所述纹理表面在所述第一管与所述第二管之间所产生的空隙内。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述修改包括将所述聚合物支架激光切割成合适的长度。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述修改包括将所述聚合物支架机械加工成合适的规格。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述修改包括将所述聚合物支架蚀刻成期望的图案。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述预聚物溶液包括单体、大分子单体和交联剂。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述预聚物溶液包括单体和交联剂。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中开始所述预聚物溶液的聚合通过使用加热来实现。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中开始所述预聚物溶液的聚合通过使用紫外光来实现。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中所述预聚物溶液还包括乙二醇二甲基丙烯酸酯。

14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述预聚物溶液还包括季戊四醇三丙烯酸酯。

15. 根据权利要求1所述的方法,其中所述预聚物溶液还包括二(三羟甲基丙烷)四丙烯酸酯。

16. 根据权利要求1所述的方法,其中所述预聚物溶液还包括二(三羟甲基丙烷)四丙烯酸酯和甲基丙烯酸羟乙酯。

17. 根据权利要求1所述的方法,其中所述预聚物溶液还包括二乙烯基苯和甲基丙烯酸羟乙酯。

18. 根据权利要求1所述的方法,其中所述预聚物溶液还包括乙二醇二乙酸酯和异丙醇。

19. 一种形成聚合物支架的方法,所述方法包括如下步骤:

通过使用离心力将包含甲基丙烯酸甲酯和乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯的预聚物溶液分散到管的内纹理表面上;

通过使用加热来开始所述预聚物溶液的聚合;

在所述内纹理表面上形成纹理聚合物支架；以及
使所述纹理聚合物支架从所述管移开从而形成聚合物支架，其中，所述聚合物支架具有 1gf 至 50gf 的水合径向力。

20. 一种形成聚合物支架的方法，所述方法包括如下步骤：

通过在管的外纹理表面与第二管的内表面之间注射包含甲基丙烯酸甲酯和乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯的预聚物溶液来将所述预聚物溶液分散到所述外纹理表面上，其中所述第二管大致绕所述外纹理表面安装；

通过使用加热来开始所述预聚物溶液的聚合；

在所述外纹理表面上形成聚合物支架；以及

使所述聚合物支架从所述管移开从而形成聚合物支架，其中，所述聚合物支架具有 1gf 至 50gf 的水合径向力。

21. 一种形成聚合物支架的方法，所述方法包括如下步骤：

通过在管的内纹理表面与第二管的外表面之间注射包含甲基丙烯酸甲酯和乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯的预聚物溶液来将所述预聚物溶液分散到所述内纹理表面上，其中所述第二管大致安装在所述内纹理表面内部；

通过使用加热来开始所述预聚物溶液的聚合；

在所述内纹理表面上形成聚合物支架；以及

使所述聚合物支架从所述管移开从而形成聚合物支架，其中，所述聚合物支架具有 1gf 至 50gf 的水合径向力。

22. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述预聚物溶液包括 20 重量% 甲基丙烯酸烷基酯、60 重量% 乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯和 20 重量% 乙二醇二甲基丙烯酸酯。

23. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述预聚物溶液包括 60 重量% 甲基丙烯酸烷基酯、10 重量% 乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯和 30 重量% 季戊四醇三丙烯酸酯。

24. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述预聚物溶液包括 60 重量% 甲基丙烯酸烷基酯、10 重量% 乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、10 重量% 甲基丙烯酸羟乙酯和 20 重量% 二（三羟甲基丙烷）四丙烯酸酯。

25. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述预聚物溶液包括 50 重量% 甲基丙烯酸烷基酯、20 重量% 乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、20 重量% 二（三羟甲基丙烷）四丙烯酸酯和 10 重量% 甲基丙烯酸羟乙酯。

26. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述预聚物溶液包括 40 重量% 甲基丙烯酸烷基酯、40 重量% 乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、10 重量% 二乙烯基苯和 10 重量% 甲基丙烯酸羟乙酯。

27. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述预聚物溶液包括 18 重量% 甲基丙烯酸烷基酯、55 重量% 乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、18 重量% 乙二醇二乙酸酯和 9 重量% 异丙醇。

聚合物支架及其制造方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有于 2010 年 12 月 28 日提出的美国临时专利申请号 61/427,773 以及于 2010 年 12 月 20 日提出的美国临时专利申请号 61/425,175 的优先权，在此通过引用将每一者的整体内容包含在本说明书中。

背景技术

[0003] 为了治疗目的，如维持血管的通畅或治疗动脉瘤，支架常被植入在病人的血管内。通常，支架主要由能够使该支架在血管内从压缩构造开始扩展的金属或金属合金，如镍钛合金 (Nitinol)、不锈钢或钴铬构成。通常，金属由于其金属性能和耐久性依然是支架构造的材料选择。

发明内容

[0004] 本文总体上描述了聚合物支架和用于形成和 / 或制造聚合物支架的方法。一种形成聚合物支架的方法，所述方法包括：迫使预聚物溶液到达例如管的表面上；开始所述预聚物溶液的聚合以在所述表面上形成聚合物管；以及使所述聚合物管从形成所述聚合物管的管移开。该聚合物管能够可选地通过使用本文所描述的技术来修改。在一个实施例中，通过将该聚合物管激光切割成能够用作聚合物支架的形状和 / 或图案来修改该聚合物管。在其它实施例中，该表面可被纹理化，从而在不需要进行修改的情况下直接形成聚合物支架。

[0005] 在另一实施例中，聚合物支架可通过将聚合物图案切割成合适长度的聚合物管、机械加工成合适的规格、蚀刻成期望的图案及其组合来制备。这样的聚合物管可通过迫使预聚物溶液到达管的表面上，开始所述预聚物溶液的聚合以在该表面上形成聚合物管，并且使该聚合物管从管移开来产生。支架可完整地由聚合物管被激光切割而成，或者只有该聚合物管的一部分可被激光切割。换言之，可以使用成型技术和激光切割的组合来形成最后的聚合物支架。

[0006] 在另一实施例中，所述表面可以是纹理表面和 / 或可具有交叉影线图案。实施例可通过使用在所述管沿横轴旋转时所提供的离心力来实现该迫使步骤。其它实施例可通过当所述管安装在第二管内时将所述预聚物溶液注射在所述管周围来实现该迫使步骤。

[0007] 在其它实施例中，所述管大致安装在所述第二管内。所述纹理表面也可紧靠所述管的内表面安装，并且所述预聚物可被注射在由所述纹理表面在所述管与所述第二管之间所产生的空隙内。

[0008] 在一个实施例中，所述预聚物溶液包括单体、大分子单体和交联剂。在其它实施例中，所述预聚物溶液包括单体和交联剂。开始所述预聚物溶液的聚合可通过使用加热和 / 或紫外光来实现。

[0009] 在一些实施例中，所述预聚物溶液包括如下各项并且最终聚合物可由如下各项形成：甲基丙烯酸烷基酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯利乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯。在

其它实施例中，所述预聚物溶液包括甲基丙烯酸烷基酯、季戊四醇三丙烯酸酯和乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯。此外，在其它实施例中，所述预聚物溶液包括甲基丙烯酸烷基酯、二（三羟甲基丙烷）四丙烯酸酯和乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯。在一些实施例中，所述预聚物溶液包括甲基丙烯酸烷基酯、二（三羟甲基丙烷）四丙烯酸酯、甲基丙烯酸羟乙酯和乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯。在其它实施例中，所述预聚物溶液包括甲基丙烯酸烷基酯、二乙烯基苯、甲基丙烯酸羟乙酯和乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯。在另一实施例中，所述预聚物溶液包括甲基丙烯酸烷基酯、乙二醇二乙酸酯、异丙醇和乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯。

[0010] 本文还描述了形成聚合物支架的方法，所述方法包括：通过使用离心力将预聚物溶液分散到管的内表面上；通过使用加热来开始所述预聚物溶液的聚合；在所述内表面上形成聚合物管；使所述聚合物管从所述管移开；以及将在所述聚合物管内激光切割图案从而形成聚合物支架。

[0011] 本文还描述了形成聚合物支架的方法，所述方法包括：通过在管的外纹理表面与第二管的内表面之间注射预聚物溶液来将所述预聚物溶液分散到所述外纹理表面上，其中所述第二管大致绕所述外纹理表面安装；通过使用加热来开始所述预聚物溶液的聚合；在所述外纹理表面上形成聚合物支架；以及使所述聚合物支架从所述管移开。

[0012] 同样，本文还描述了形成聚合物支架的方法，所述方法包括：通过在管的内纹理表面与第二管的外表面之间注射预聚物溶液来将所述预聚物溶液分散到所述内纹理表面上，其中所述第二管大致安装在所述内纹理表面内部；通过使用加热来开始所述预聚物溶液的聚合；在所述内纹理表面上形成聚合物支架；以及使所述聚合物支架从所述管移开。

[0013] 本文描述了形成聚合物支架的方法，所述方法包括：通过使用离心力将预聚物溶液分散到管的内表面上；通过使用加热和/或紫外光来开始所述预聚物溶液的聚合；在所述内表面上形成聚合物管；使所述聚合物管从所述管移开；以及在所述聚合物管内激光切割支架图案。

[0014] 本文还描述了形成聚合物支架的方法，所述方法包括：将预聚物溶液分散到管的模具中；通过使用加热和/或紫外光来开始所述预聚物溶液的聚合；在所述内表面上形成聚合物管；使所述聚合物支架从所述管移开；以及在所述聚合物管内激光切割支架图案。

[0015] 还描述了包括各种组合物的反应产物和各种浓度预聚物溶液成分的聚合物支架，其中预聚物溶液成分包括甲基丙烯酸烷基酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、季戊四醇三丙烯酸酯、二（三羟甲基丙烷）四丙烯酸酯、甲基丙烯酸羟乙酯、二乙烯基苯和异丙醇。

附图说明

- [0016] 图 1A- 图 1D 示出了示例性聚合物支架制造技术中的步骤，
- [0017] 图 2 示出了包含使填充有预聚物的管旋转的附加制造处理。
- [0018] 图 3A- 图 F 示出了另一示例性聚合物支架制造技术中的步骤。
- [0019] 图 4 示出了聚合物支架。
- [0020] 图 5 示出了另一聚合物支架。
- [0021] 图 6 示出了可用作动脉瘤的分流器以使血流分流进入到动脉瘤中的聚合物支架

的示例性构造。

[0022] 图 7 示出了分流器聚合物支架的放大视图。

[0023] 图 8 示出了在植入根据示例 1 的聚合物支架 28 天后兔子的全部两个髂动脉中的良好血流。

[0024] 图 9 示出了图 8 中所放大的动脉的扫描电子显微图像。

[0025] 图 10 示出了通过根据示例 1 的聚合物支架而保持畅通的动脉的组织样本。

[0026] 图 11 示出了兔子的髂动脉的三个月后聚合物支架插入血管造影片。静脉袋动脉瘤通过全聚合物栓塞设备来治疗。

[0027] 图 12 示出了图 11 的兔子的髂动脉的三个月后聚合物支架插入 MR 重构。

[0028] 图 13 示出了图 11 的兔子的髂动脉的三个月后聚合物支架插入 CT 血管造影片。

[0029] 图 14 示出了兔子的髂动脉的三个月后聚合物支架插入 CT 重构。

[0030] 图 15 示出了图 11 的兔子的髂动脉的三个月后聚合物组织样本表明该支架有助于保持血管畅通和动脉瘤中的线圈。

具体实施方式

[0031] 本文描述了由聚合物材料形成和 / 或组成的支架。还描述了形成这些支架的方法。应理解，这些支架可以单独使用，或者与其它支架组件（如内涂层、外涂层、内层、外层、锚固机构、导管和微导管等）结合使用。这些附加的支架组件也可以由聚合物或任何其它类型的材料构成。

[0032] 本文所披露的支架实施例可大致由聚合物构成。聚合物可包括水凝胶、丙烯酸酯、PET（涤纶）、尼龙、聚氨酯、聚四氟乙烯或 PGA/PGLA。

[0033] 聚合物支架可通过在期望形状的壳体、管或模具内聚合预聚物溶液来制造。通常，液体预聚物溶液可被传送到期望形状的容器，被选择性地处理，并且接着通过使用本文所描述的方法被聚合。

[0034] 在一些实施例中，被聚合的制品接着能够被激光切割成合适的构造、图案、形状或其组合。在其它实施例中，预聚物溶液能够被聚合在特定构造、图案、形状或其组合的模具中。

[0035] 预聚物溶液可包括至少一个单体和 / 或大分子单体和 / 或交联剂。本文所列举的预聚物成分可被用来形成最终的聚合物，正因为如此，最终的聚合物可以是所列举成分的反应产物。

[0036] 预聚物溶液可包括浓度为约 5% 至约 80%、约 10% 至约 70%、约 20% 至约 60%、约 30% 至约 50%、约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、约 70% 或约 80%w/w 或者所列举数值内的任何百分比或由这些数值的一者所形成的任何范围的（多个）单体。

[0037] 预聚物溶液可包括浓度为约 5% 至约 80%、约 10% 至约 70%、约 20% 至约 60%、约 30% 至约 50%、约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 55%、约 60%、约 70% 或约 80%w/w 或者所列举数值内的任何百分比或由这些数值的一者所形成的任何范围的（多个）大分子单体。

[0038] 预聚物溶液可包括浓度为约 5% 至约 30%、约 10% 至约 20%、约 5%、约 7%、约 10%、约 12%、约 15%、约 17%、约 20%、约 22%、约 25%、约 27% 或约 30%w/w 或者所列举数值内的任何百分比或由这些数值的一者所形成的任何范围的（多个）交联剂。

[0039] 在一些实施例中，丙烯酸单体或大分子单体可被用在用于形成聚合物的预聚物溶液中。在一些情况下，单体的选择可通过产生更结晶化的而非无定形化的共聚物的期望来引导，或者在一些情况下，可能期望更无定形化的共聚物。在其它实施例中，聚合物制剂可以是由疏水性单体和交联剂制备的紧密交联的网状物。

[0040] 用于形成聚合物支架的疏水性单体可包括丙烯酸酯，如烷基丙烯酸酯、羟烷基丙烯酸酯，烷基碱性丙烯酸酯(alkacrylate)或羟烷基碱性丙烯酸酯。丙烯酸酯可包括，但不限于甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟丙酯、羟丁基丙烯酸甲酯、丙烯酸叔丁酯、丙烯酸乙酯、其衍生物及其组合。

[0041] 大分子单体也可用来给予聚合物单体以物理性能。大分子单体可包括乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯604、乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯428或其组合。

[0042] 交联剂可包括N,N'-亚甲基双丙烯酰胺、二乙烯基苯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、乙二醇二丙烯酸酯及其衍生物。其它交联剂可包括丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、乙氧基三羟甲基丙烷的丙烯酰胺衍生物、乙氧基季戊四醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚四氢呋喃、二乙氧基三羟甲基丙烷、乙氧基甘油、丙氧基化(propoxylated)甘油、三羟甲基丙烷、季戊四醇和甘油。

[0043] 在一些实施例中，预聚物溶液包括甲基丙烯酸烷基酯(如甲基丙烯酸甲酯)、乙二醇二甲基丙烯酸酯和乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯。在另一实施例中，预聚物溶液包括甲基丙烯酸烷基酯、季戊四醇三丙烯酸酯和乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯。预聚物溶液还可包含甲基丙烯酸烷基酯、二(三羟甲基丙烷)四丙烯酸酯利乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯。还可考虑包括甲基丙烯酸烷基酯、二(三羟甲基丙烷)四丙烯酸酯、甲基丙烯酸羟乙酯和乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯的预聚物溶液。在其它实施例中，预聚物溶液包括甲基丙烯酸烷基酯、二乙烯基苯、甲基丙烯酸羟乙酯和乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯。预聚物溶液还可包含烷基甲基丙烯酸酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、异丙醇和乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯。

[0044] 一些单体和交联剂是具有普通混溶性(miscibility)的液体。在一些实施例中，溶剂可被要求来溶解化合物或者被期望来控制所得聚合物的机械性能。可以使用聚合性化合物可溶解于其中的溶剂。溶剂可包括异丙醇、水和甲醇。

[0045] 在一些实施例中，可以使用热固性聚合物和共聚物。在一个实施例中，聚合物支架可由丙烯酸单体和大分子单体制备。

[0046] 预聚物溶液的聚合可通过任何方便的机理来完成。该聚合可通过氧化还原、辐射、热或本领域的任何其它方法来开始。预聚物溶液的辐射交联可利用合适引发剂通过紫外光或可见光实现，或者没有引发剂的电离辐射(例如，电子束和 γ 射线)来实现。聚合可通过应用热，或者通过使用热源诸如热井来常规地加热溶液，或者通过对该预聚物溶液施加红外光来实现。所选择的引发剂可以溶解到预聚物溶液中或者可以依然为颗粒。

[0047] 在上述聚合之后，可从反应容器中移出聚合物支架或聚合物管，进行洗涤、必要时进行激光切割、进行消毒并准备使用。

[0048] 聚合物支架可具有约1gf至约50gf、约5gf至约40gf、约10gf至约30gf、约1gf、约2gf、约5gf、约8gf、约10gf、约11gf、约13gf、约15gf、约18gf、约20gf、约22gf、约25gf、约27gf、约30gf、约35gf、约36gf、2±1gf、8±1gf、11±1gf、18±1gf、22±1gf、27±4gf、

36±2gf 的水合径向力或所列举数值内的任何径向力。

[0049] 一旦形成，聚合物支架在扩展构造中可具有约 2mm 至约 25mm、约 2.5mm 至约 20mm、约 5mm 至约 15mm、约 7mm 至约 12mm、约 2mm、约 4mm、约 6mm、约 8mm、约 10mm、约 12mm、约 14mm、约 16mm、约 18mm、约 20mm、约 22mm、约 24mm、约 25mm、约 26mm 的直径或所列举数值内或之间的任何直径。该直径可通过改变被用来形成聚合物支架的管的尺寸来发生改变。

[0050] 为了部署聚合物支架，可以将其收缩 (collapse) 到导管上。被收缩的聚合物支架可具有约 0.5mm 至 6mm、约 1mm 至约 5mm、约 2mm 至约 4mm、约 0.5mm、约 1mm、约 1.5mm、约 2mm、约 2.5mm、约 3mm、约 3.5mm、约 4mm、约 4.4mm、约 5mm、约 5.5mm、约 6mm 的直径或所列举数值内或之间的任何直径。该支架可被收缩到导管上，其中该导管具有约 0.021Fr 至约 22Fr、约 0.05Fr 至约 8Fr、约 0.5Fr 至约 4Fr、约 0.020Fr、约 0.05Fr、约 0.05Fr、约 1Fr、约 2Fr、约 5Fr、约 10Fr、约 15Fr、约 16Fr、约 20Fr、约 22Fr 的尺寸或这些数值内或之间的任何尺寸。

[0051] 本文所描述的聚合物支架可具有约 5mm 至约 50mm、约 10mm 至约 40mm、约 20mm 至约 30mm、约 5mm、约 10mm、约 15mm、约 20mm、约 25mm、约 30mm、约 35mm、约 40mm、约 45mm、约 50mm 的长度或这些数值内或之间的任何长度或由这些数值所形成的任何范围的长度。在一个实施例中，聚合物支架可具有约 10mm 至约 40mm 的长度。

[0052] 在一些情况下，聚合物支架需要尽可能得薄，但是仍然呈现出合适的结构性能，例如但不限于，径向力。本文所描述的聚合物支架可具有约 10 μm 至约 300 μm、约 50 μm 至约 250 μm、约 100 μm 至约 200 μm、约 10 μm、约 25 μm、约 50 μm、约 75 μm、约 100 μm、约 125 μm、约 150 μm、约 175 μm、约 200 μm、约 225 μm、约 250 μm、约 275 μm、约 300 μm 的厚度或这些数值内或之间的任何厚度或由这些数值所形成的任何范围的厚度。在一个实施例中，聚合物支架具有约 150 μm 的厚度。

[0053] 扩展直径和收缩直径这两者的尺寸可基于支架被传送到的血管的尺寸来定制。本文所描述的聚合物可用在尺寸从小神经血管到冠状动脉到腹主动脉的血管中。

[0054] 图 1A-1D 示出了聚合物支架制造技术的一个示例。在图 1A 中，总体上呈圆柱形的心轴 102 被放置在管 100 内。心轴 102 可在管 100 的至少一个端部 104 上产生流体密封。在一些实施例中，管 100 的相对端部 106 也被闭合并被密封。

[0055] 在图 1B 中，液体预聚物 108 被注射到产生在心轴 102 与管 100 之间的空间 110 内。在预聚物溶液 108 中诱导聚合（例如，在 40-80°C 下加热 12 小时）。一旦发生聚合，管 100 和心轴 102 就被移除从而剩下固体聚合物管 112，如图 1C 所示。管 112 可被洗涤以消除残留的单体，并且在心轴上被干燥以维持形状。聚合物管 112 可接着通过激光切割、计算机数值控制 (CNC) 机械加工、蚀刻被修改或以其它方式被成型为期望的图案，如图 1D 所看到的图案。

[0056] 事实上，任何图案可在制造处理过程中或之后被蚀刻、机械加工或激光切割到聚合物管内或聚合物管上。例如，最终支架的长度和厚度可在制造处理过程中通过改变管 100 的内径或长度或者心轴 102 的外径或长度或者这两者来修改。如果在特定的过程中需要较大直径的支架，则可以增加心轴 102 的外径以及大约等同地增加管 100 的内径。可以执行相反的操作以产生具有较窄直径的聚合物支架。同样，在一些实施例中，整个支架图案可被蚀刻、机械加工或激光切割到如本文所述制造的聚合物管内。

[0057] 图 2 示出了聚合物支架制造处理的另一示例。离心力可被用来沿注射器管 204 的

内侧分散预聚物溶液 202。在一个实施例中，柱塞 206 可被布置在管 204 中，并且一定数量或预定数量的预聚物溶液 202 被吸入到注射器管 204 内。柱塞 206 可向后运动 208，从而使柱塞头 210 相对于填充了预聚物溶液的注射器管部分移动。注射器管 204 可被连接到使注射器管 204 沿水平取向旋转 212 的机构（例如，其旋转部件连接到注射器管 204 的、水平放置的过顶（overhead）搅拌器）。

[0058] 一旦注射器管 204 达到足够的转速，可将柱塞 206 从注射器管 204 的端部 214 拉出（柱塞头 210 朝着端部 214），以吸入空气。由于预聚物溶液现在可有更多的空间展开，所以离心力会使在注射器管 204 的壁上形成均匀涂层。聚合可通过使用热源来开始，并且接着被加热（例如，在 40–80°C 下持续 12 小时）。接着可从注射器管 204 中移出固体聚合物支架，进行洗涤以消除残留的单体，在心轴上进行干燥，并接着进行激光切割、CNC 机械加工、蚀刻或以其它方式成型为期望的图案。

[0059] 足够的转速可以是能够实现由离心力所引起的期望支架厚度的任何速度。例如，足够的转速可以为约 100rpm（转 / 分钟）至约 2500rpm、约 500rpm 至约 1500rpm、约 1000rpm 至约 1500rpm、约 100rpm、约 200rpm、约 300rpm、约 400rpm、约 500rpm、约 600rpm、约 700rpm、约 800rpm、约 900rpm、约 1000rpm、约 1100rpm、约 1200rpm、约 1300rpm、约 1400rpm、约 1500rpm、约 1600rpm、约 1700rpm、约 1800rpm、约 1900rpm、约 2000rpm、约 2100rpm、约 2200rpm、约 2300rpm、约 2400rpm、约 2500rpm 或所列举数值所包含的任何转速或转速范围。在一个实施例中，转速为约 1500rpm。

[0060] 在一些实施例中，在制造过程中所吸入的空气可以是氩气、氮气、氦气或者甚至是可有助于预聚物溶液的聚合的气体。

[0061] 热源可包括（多个）热枪、加热的内心轴、加热的外管、加热的柱塞、加热的空气、加热的外罩、加热的腔室或其任何组合。

[0062] 图 3A-F 示出了第三方法。在该处理中，首先转向图 3A，塑料和 / 或可降解杆 302 被放置在管 304 中，并且第一鲁尔 (luer) 适配器 306 和第二鲁尔适配器 308 可被连接到管 304 的第一端部 310 和第二端部 312 处的开口。杆 302 在最终聚合物支架所期望的图案或其任何部分中的外表面上可具有被雕刻或凹陷的图案（例如，通过激光加工、CNC 加工或其它合适的方法来产生）。同样，被雕刻或凹陷的部分可以由于有助于制备后形成蚀刻或机械加工而是部分的。

[0063] 当杆 302 被放置在管 304 中时，这些图案或纹理可形成杆 302 的外表面与管 304 的内表面之间的通道，这些通道后来被预聚物溶液所填充。在一些实施例中，形成在杆 302 的外表面与管 304 的内表面之间的通道可以全部填充有预聚物溶液，以形成最后的支架。在其它实施例中，预聚物溶液可被填充到超出通道外，以形成具有蚀刻或凹陷表面的、更大的固体支架结构。

[0064] 在另一实施例中，图案或纹理可位于管 304 的内表面上，并且杆 302 具有扁平表面。在这里，这些图案或纹理以相反的方式形成了杆 302 的外表面与管 304 的内表面之间的通道。这些通道后来可被预聚物溶液所填充。

[0065] 接着，如图 3B 所示，注射器 314 可被插入到第二鲁尔适配器 308 中，并且预聚物溶液 316 被注射 308 到管 304 中，如图 3C 所示。在一些实施例中，注射器被用来引入预聚物溶液，并且在其它实施例中，必要时，注射通道可以连续地传送预聚物溶液。预聚物溶液 316

可以填充到杆 302 的表面上的图案中。注射器 314 可从第二鲁尔适配器 308 移开，并且聚合可通过加热预聚物溶液 316 来完成（例如，在 40–80°C 下持续约 12 小时）。

[0066] 接着，如图 3D 所示，第二鲁尔适配器 308 可从管 304 移开，并且杆 302 可从管 304 移开（例如滑开）。同样，额外部分 318 可被从该结构的其余部分上切掉。如图 3E 所示，杆 302 可被放置在有机溶剂浴池 302 中，其中该杆 302 的通道填充有被聚合的聚合物。有机溶剂浴池 318 可溶解杆 302，只留下聚合物支架 322（图 3F），其中该聚合物支架 322 具有与杆 302 的表面相同的图案。

[0067] 在一个实施例中，杆 302 可以由聚酯材料形成。杆 302 可被溶解在苯酚 – 氯仿溶液（如 20%）中。当杆被溶解时，苯酚溶液可被换成氯仿、并且被再次洗涤。也可用其他液体如乙醇或甲醇来执行冲洗。在溶解杆 302 之后可对该支架进行干燥。可以使用能够实现相同结果或相似结果的不同杆溶剂组合。

[0068] 应注意，聚合物支架 322 的不同方面可通过改变在杆 302 的表面上的图案、杆 302 的外径及管 304 的内径、杆 302 和管 304 的长度及类似维度来控制。也可通过激光切割、CNC 加工、蚀刻或类似处理来进行附加的修改。

[0069] 用于本文所描述的方法的加热时间和温度可随所使用的聚合物、所使用的机器、加热源或局部加热等发生变化。通常，所使用的温度可以是基本不降解形成支架的聚合物的温度。同样，只要聚合物在加热处理之后被充分固化，加热就可以是缓慢渐进的或者快速升高的。

[0070] 聚合物支架本身一旦被制造，就可以用于不同的医疗过程。例如，支架可用在贯穿身体的管腔内。由于聚合物支架是生物相容的，所以它们几乎可用在任何管腔内。

[0071] 图 4 示出了可用作“线圈助理”支架以保持动脉瘤内的一个或多个微线圈的聚合物支架的示例结构。在本例中，支架可以由当暴露给某些流体时会发生扩展的水凝胶形成，但是，可以使用任何聚合物。图 5 中可看到该示例性水凝胶支架的扩展形式。供参考，该聚合物支架在其扩展状态下为约 22cm 长。

[0072] 图 6 示出了可用作动脉瘤的分流器以使血流分流而不进入到动脉瘤中的聚合物支架的示例性构造。该分流器支架可被单独使用或可被附接到另一个支架（例如，图 4 和 5 的支架）作为附加层。图 7 示出了图 6 中的分流器支架的图案的放大视图。该示例性支架也可以由当暴露给某些流体时会发生扩展的水凝胶形成，但是，可以使用任何聚合物。

[0073] 示例 1

[0074] 利用成型法来制备聚合物支架

[0075] 通过在小瓶中混合 0.5g 甲基丙烯酸甲酯、0.5g 乙二醇二甲基丙烯酸酯、1.5g 乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 604 和 40mg 2,2'-偶氮二异丁腈（2-甲基丙腈）并且进行搅拌直到固体被溶解来制备预聚物溶液。

[0076] 通过移除 1mL 聚碳酸酯注射器的柱塞并且在鲁尔锁（Luer-Lok）配件上放置帽盖来制备模具。将 Grilamide 管（0.137" IDX0.183" OD）插入到该注射器腔内。吸取预聚物溶液（0.2mL），并且将心轴（3.1mmOD）插入到该注射器腔内。将该模具组件放置在 65°C 下达 2.5 小时。在聚合之后，将 Grilamide 管从注射器移开，并且将心轴从 Grilamide 管移开。将聚合物管放置在 65°C 下达 12 小时以使其完全聚合。最后，获得并剥掉 Grilamide 管，留下聚合物管。随后对该聚合物管进行激光切割以产生成品聚合物支架。

[0077] 示例 2

[0078] 利用旋转法来制备聚合物支架

[0079] 通过在小瓶中混合 0.5g 甲基丙烯酸甲酯、0.5g 乙二醇二甲基丙烯酸酯、1.5g 乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 604 和 40mg 2,2'-偶氮二异丁腈 (2- 甲基丙腈) 并且进行搅拌直到全部固体被溶解来制备预聚物溶液。

[0080] 通过移除 1mL 聚碳酸酯注射器的柱塞来制备模具。将 Grilamide 管 (0.137" ID X 0.183" OD) 插入到该注射器腔内。在修剪了该柱塞之后，将其重新插入到注射管腔内以放置预聚物溶液从该模具中泄露。通过该注射器的鲁尔锁配件将预聚物溶液 (0.1mL) 吸取到该注射器腔内，并且接着给该鲁尔锁配件加上帽盖。将该注射器放置在过顶搅拌器中，并且使其以 2,500rpm 的转速旋转。在 100°C 下利用来自热枪的热空气对该模具进行处理达 1 小时，以使聚合物管进行聚合。最后，获得并剥掉 Grilamide 管，留下聚合物管。随后对该聚合物管进行激光切割以产生成品聚合物支架。

[0081] 示例 3

[0082] 利用另一种制剂来制备聚合物支架

[0083] 通过在小瓶中混合 0.5g 甲基丙烯酸甲酯、0.5g 乙二醇二甲基丙烯酸酯、1.5g 乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 604、0.25g 异丙醇和 40mg 2,2'-偶氮二异丁腈 (2- 甲基丙腈) 并且进行搅拌直到全部固体被溶解来制备预聚物溶液。

[0084] 通过移除 1mL 聚碳酸酯注射器的柱塞并且在鲁尔锁 (Luer-Lok) 配件上放置帽盖来制备模具。将 Grilamide 管 (0.137" ID X 0.183" OD) 插入到该注射器腔内。吸取预聚物溶液 (0.2mL)，并且将心轴 (3.1mm OD) 插入到该注射器腔内。将该模具组件放置在 65°C 下达 2.5 小时。在聚合之后，将 Grilamide 管从注射器移开，并且将心轴从 Grilamide 管移开。将聚合物管放置在 65°C 下达 12 小时以使其完全聚合。最后，获得并剥掉 Grilamide 管，留下聚合物管。随后对该聚合物管进行激光切割以产生成品聚合物支架。

[0085] 示例 4

[0086] 不同配方的聚合物支架的特征

[0087] 示例 1 和 2 中所描述的过程被用来制备各种化学成分的聚合物管，其中这些聚合物管随后被激光切割以产生聚合物支架。聚合物支架的径向力通过 Instron 材料测试机来确定。每个支架被放置在 37°C 的硼酸缓冲盐水中，并且探头被放置在该支架上。该探头前行 1mm，并且记录最大压缩载荷。对每个支架而言，该测试重复三次，其中该支架在两次评估之间旋转 60°。径向力测量结果的平均值和标准偏差列于下表。

[0088]

配方	预聚物成分 (w/w)	水合径向力 (gf)
1	20%甲基丙烯酸甲酯 20%乙二醇二甲基丙烯酸酯 60%乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 604	18±1
2	60%甲基丙烯酸甲酯 10%乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 428 30%季戊四醇三丙烯酸酯	36±2
3	60%甲基丙烯酸甲酯 10%甲基丙烯酸羟乙酯 20%二(三羟甲基丙烷)四丙烯酸酯 10%乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 604	27±4
	50%甲基丙烯酸甲酯	

[0089]

4	10%甲基丙烯酸羟乙酯 20%二(三羟甲基丙烷)四丙烯酸酯 20%乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 428	22±1
5	20%甲基丙烯酸甲酯 30%甲基丙烯酸羟乙酯 10%二乙烯基苯 40%乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 428	11±1
6	40%甲基丙烯酸甲酯 10%甲基丙烯酸羟乙酯 10%二乙烯基苯 40%乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 428	18±1
7	50%甲基丙烯酸甲酯 10%甲基丙烯酸羟乙酯 20%二(三羟甲基丙烷)四丙烯酸酯 20%乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 604	22±1
8	20%甲基丙烯酸甲酯 20%乙二醇二乙酸酯 60%乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 604	8±1
9	18%甲基丙烯酸甲酯 18%乙二醇二甲基丙烯酸酯 55%乙氧基三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 604 9%异丙醇	2±1

[0090] 示例 5

[0091] 聚合物支架在兔子髂骨内的临床评估

[0092] 在三只兔子的髂动脉内对示例 1 的聚合物支架进行评估。在进行激光切割之后，将该聚合物支架压缩在将许可 0.014" 导线穿过的塑料管上，并且将其装填到 5Fr 导管（位于 Tustin, CA 的 MicroVention, Inc. 的 Chaperon）的远端内。通过使用推行器将该 5Fr 导管从颈动脉推到髂动脉，并且将其展开。在展开之后，并且在随后进行血管造影（图 8）的 28 天里，观察到所有 6 个髂动脉中的良好血流。通过使用扫描电子显微镜学（图 9）和组织学（图 10）对这些动脉进行采集和评估。图 10 中所示的组织样品表明，示例 1 的聚合物支架能够保持血管通畅。

[0093] 示例 6

[0094] 聚合物支架在兔子侧壁动脉瘤内的临床评估

[0095] 将示例 1 的支架放置在被附接到六只兔子的颈动脉的侧壁动脉瘤的颈上。在进行激光切割之后,将该聚合物支架压缩并装填到 5Fr 导管(位于 Tustin, CA 的 Micro Vention, Inc. 的 Chaperon)的远端内。在对该动脉瘤进行栓塞治疗之后,使 6Fr 导管(Chaperon)前行到该动脉瘤远端的点。通过使用推行器使装载有支架的 5Fr 导管前行穿过 6Fr 导管,并且将其展开。经过三个月的后期处理,通过使用血管造影(图 11)、MR 重构(图 12)、CT 血管造影重构(图 13)、CT(图 14)和组织学(图 15)来对这些动脉瘤进行评估。随后,通过使用扫描电子显微镜学和组织学对这些动脉进行采集和评估。

[0096] 图 11-14 示出了在支架已经绕动脉瘤区域植入的情况下,到动脉瘤的血流的减少但血流依旧通过颈动脉。图 15 中的组织样品表明,该支架可具有足够的径向强度,并且它有助于保持血管的畅通和血液的流动。

[0097] 尽管已经依据特定的实施例和应用描述了本发明,但是本领域普通技术人员可在不脱离所要求保护的发明的实质或者在不超出所要求保护的发明的范围的情况下,依据该启示产生附加的实施例和修改例。因此,应理解,本文的附图和描述通过示例的方式被提出,以便于理解本发明,并且不应该理解为对其范围的限制。

[0098] 除非另作说明,表示成分、性能的量如说明书和权利要求书中所使用的分子量、反应条件等等的所有数字,应被理解为在所有情况下通过术语“约”来修改。因此,除非有相反说明,说明书和所附权利要求中所提及的数值参数是可随本发明所要获得的期望性能要求发生改变的近似值。至少,并不是试图来限制权利要求范围的等同原则的应用,每个数值参数应该至少被理解为基于所报告的明显数字并且应用了普通的舍入技术。尽管本发明的较宽范围所提及的数值范围和参数为近似值,但是具体示例中所提及的数值被尽可能精确地报告。但是,任何数值本身必须包含由各自测试测量结果中的标准偏差所引起的某些误差。

[0099] 描述本发明的上下文中(尤其是权利要求中)所使用的术语“一”、“一个”“这个”及类似符号应被解释为涵盖单个和多个,除非另作说明外或与上下文明显矛盾。对本文数值的范围的详述仅意在充当各自参考落在该范围内的每个单独数值的速记法。除非另作说明,每个数值被包含在本发明中,如同它在本文被单独详述一样。本文所描述的方法可以任何合适的次序来执行,除非另作说明外或与上下文明显矛盾。本文所提供的任何及全部实力或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅意在更好地解释本发明,并不构成对本发明范围的限制,除非另作说明。说明书中的语言不应被理解为指示实践本发明所必需的任何非保护的元素。

[0100] 本文所披露的本发明的可替换性元素或实施例的群组不应被理解为限制。各个群组的成分可被单独引用或保护,或者可与该群组的其它成分或本文中的其它元素结合引用或保护。为了便利性和/或专利性,期望群组的一个或多个成分可包含在一个群组中,或者可从一个群组中删除。当任何这样的包含或删除发生时,本说明书被视为包含所修改的群组,从而满足了所附权利要求中所使用的全部马库什群组的撰写描述。

[0101] 本文描述了本发明的某些实施例,包括发明人所公知的、用于实施本发明的最佳方式。当然,在阅读上面的描述之后,对这些所述实施例的变体对本领域普通技术人员而言是显而易见的。发明人希望有经验的技术人员适当地利用这些变体,而且发明人希望本发

明以本文所述具体实施例以外的方式来实践。因此，在适用法律所许可的情况下，本发明包括所附权利要求中所引用的主题的全部修改和等同物。此外，除非另作说明或者除非与上下文明显矛盾，本发明所有可行变体中的上述元素的任何组合均包含在本发明中。

[0102] 最后，应理解，本文所披露的本发明的实施例解释了本发明的原理。可被采用的其它修改均落在本发明的范围内。因此，可通过示例而非限制的方式，根据本文的启示来采用本发明的可替换性构造。因此，准确地说，本发明并不限于所示出和描述的这些示例。

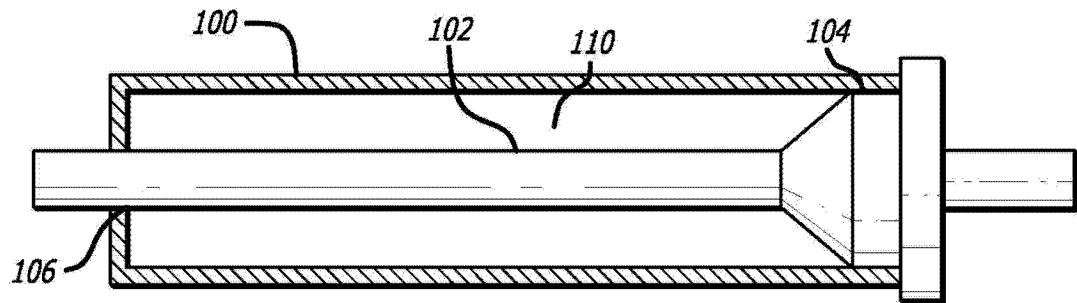


图 1A

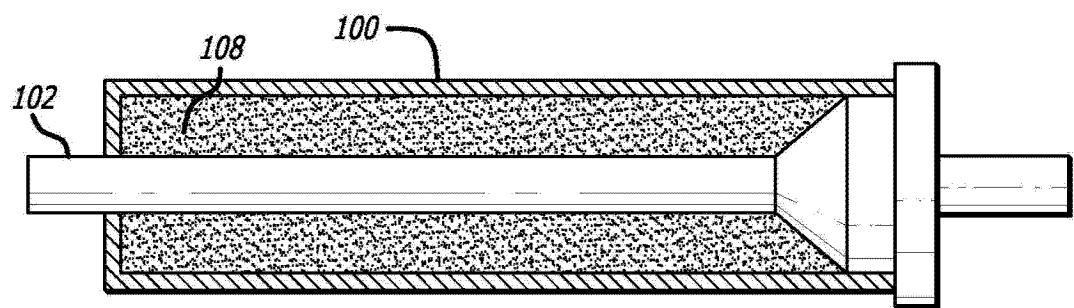


图 1B

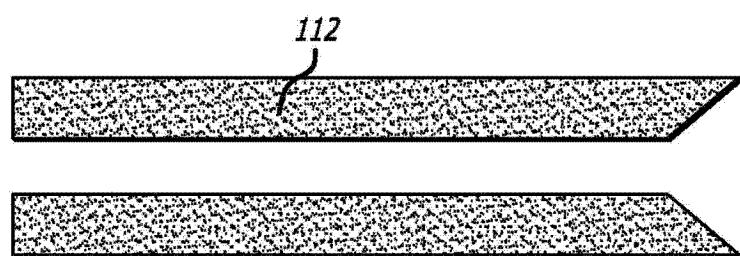


图 1C

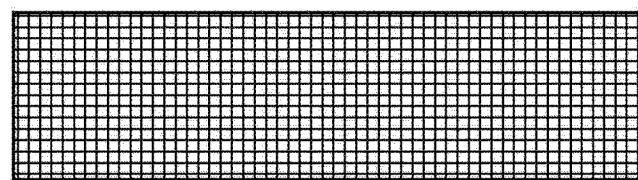


图 1D

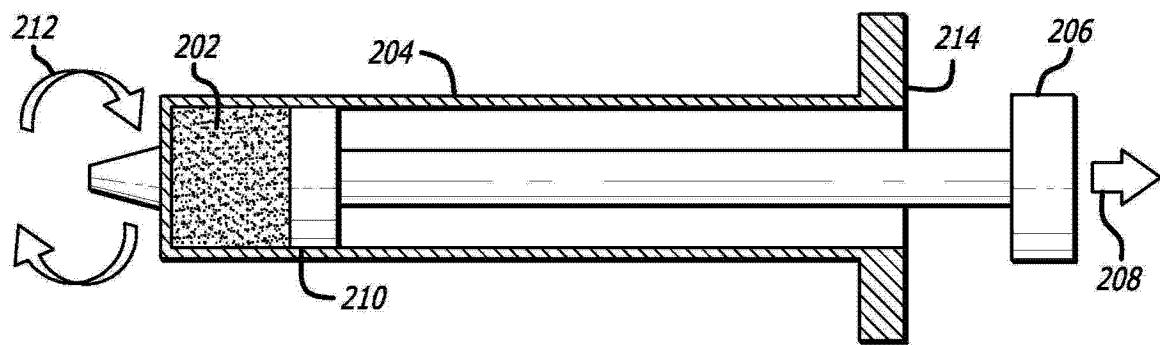


图 2

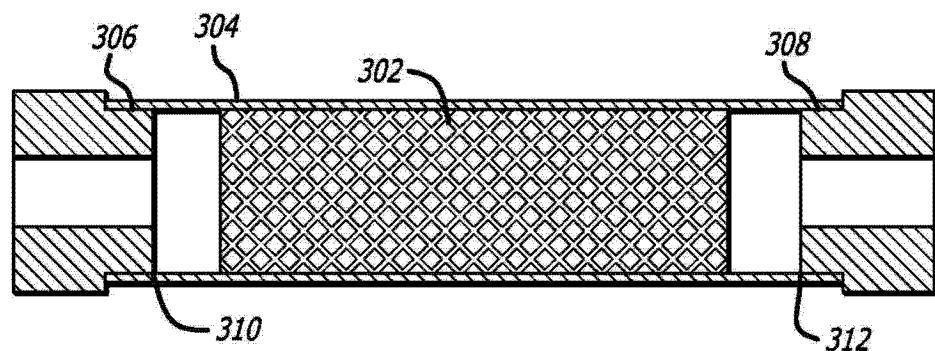


图 3A

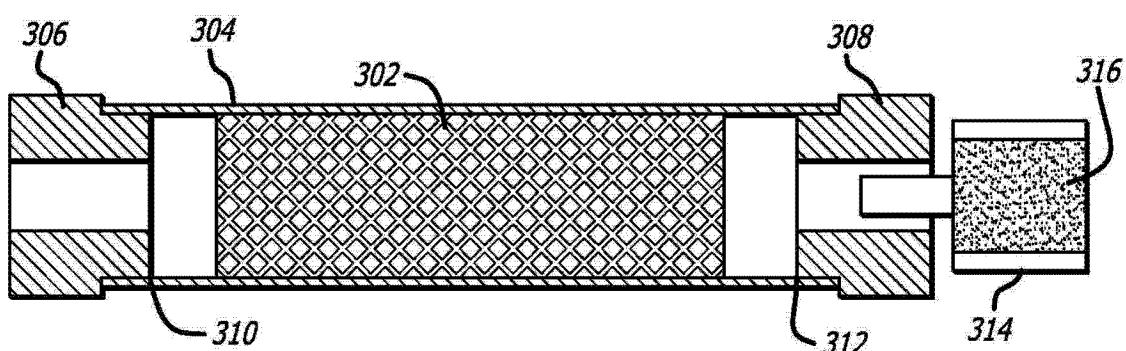


图 3B

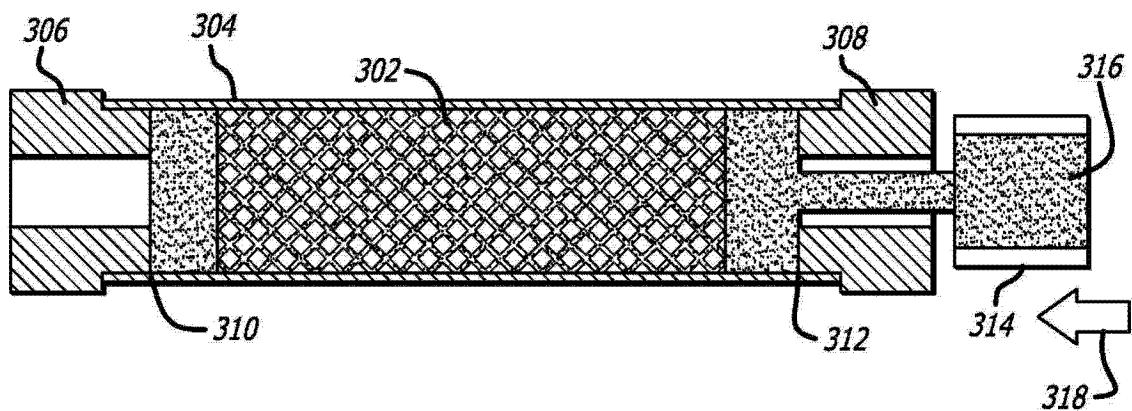


图 3C

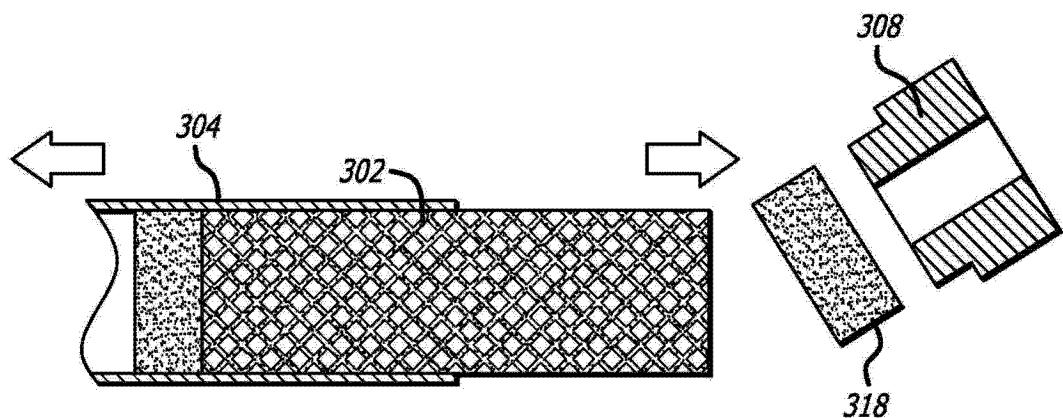


图 3D

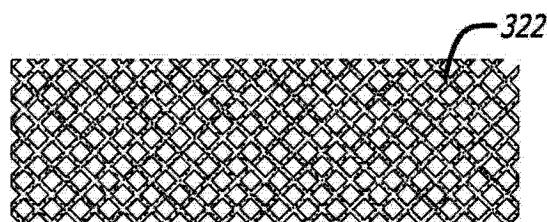
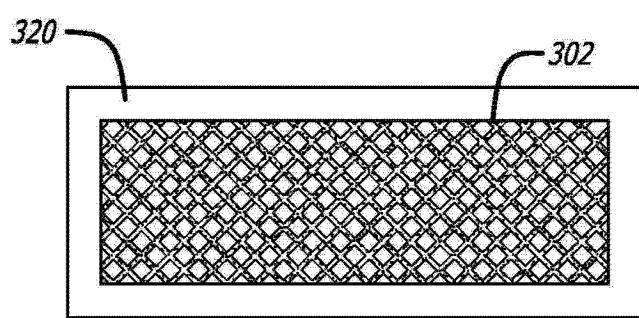


图 3F

图 3E

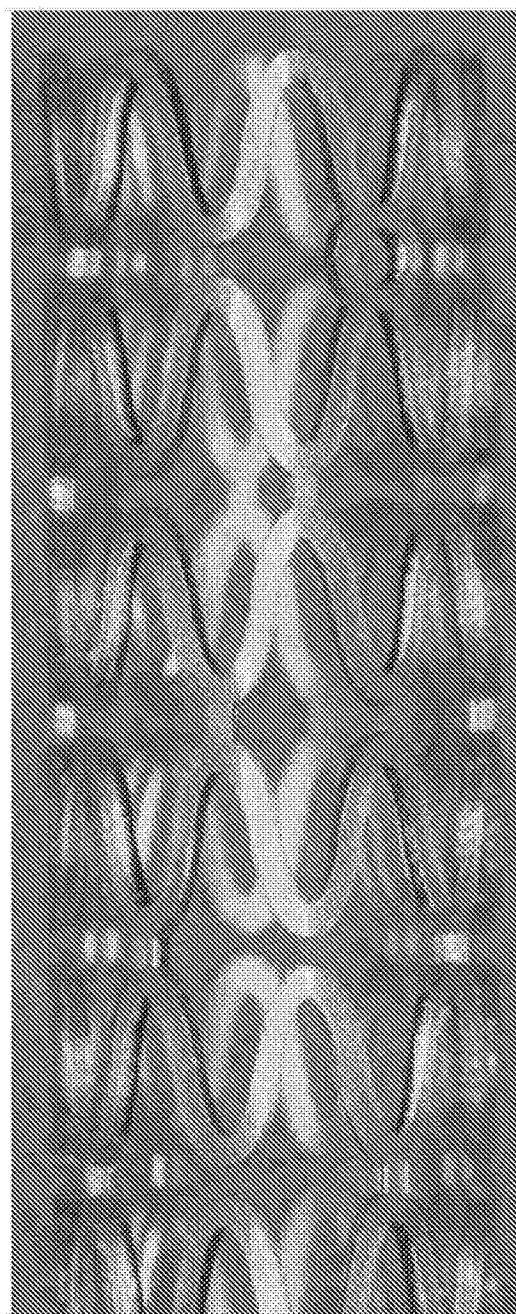


图 4

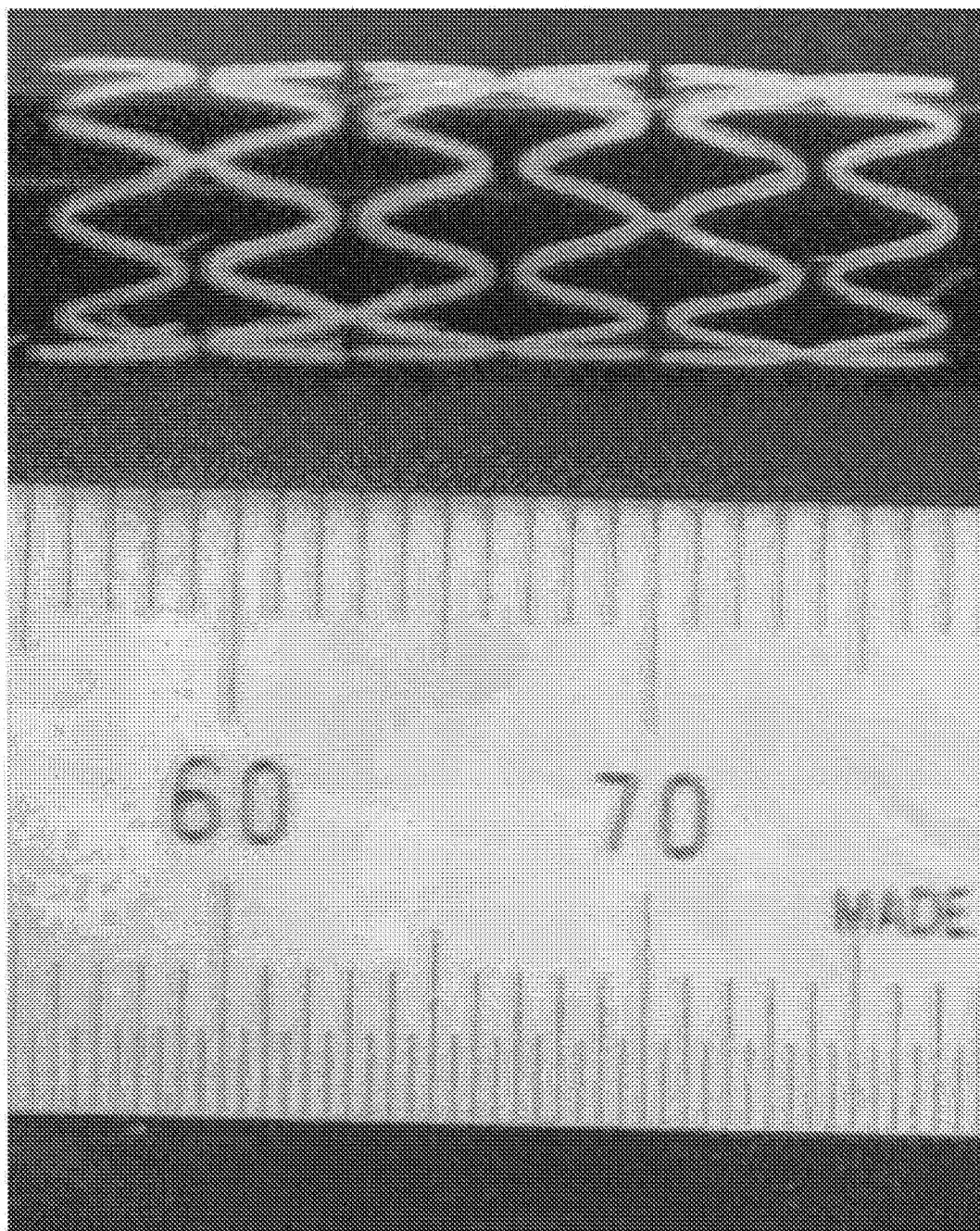


图 5

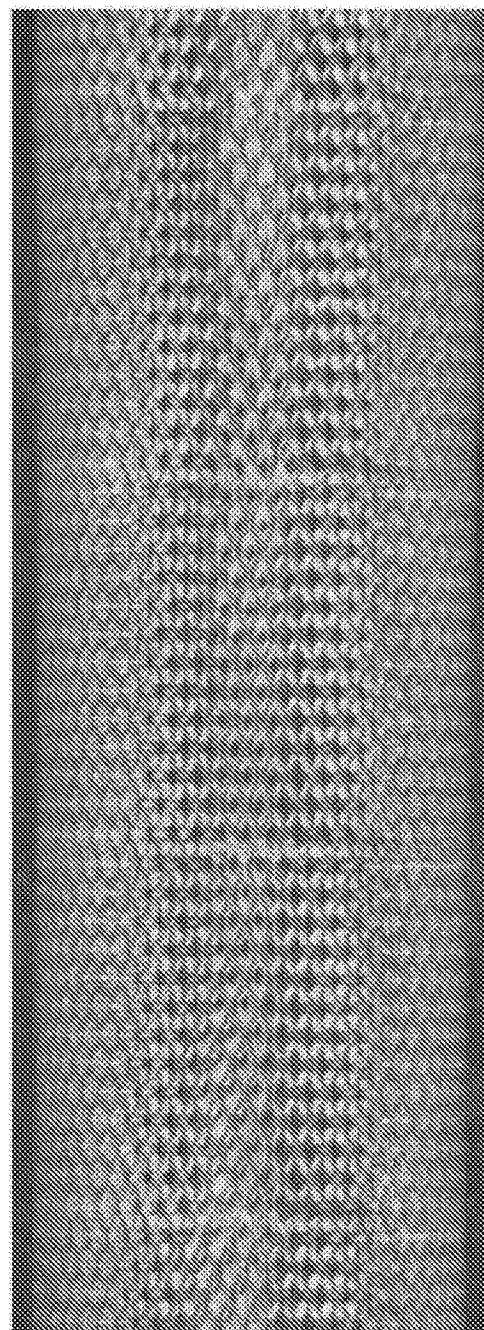


图 6

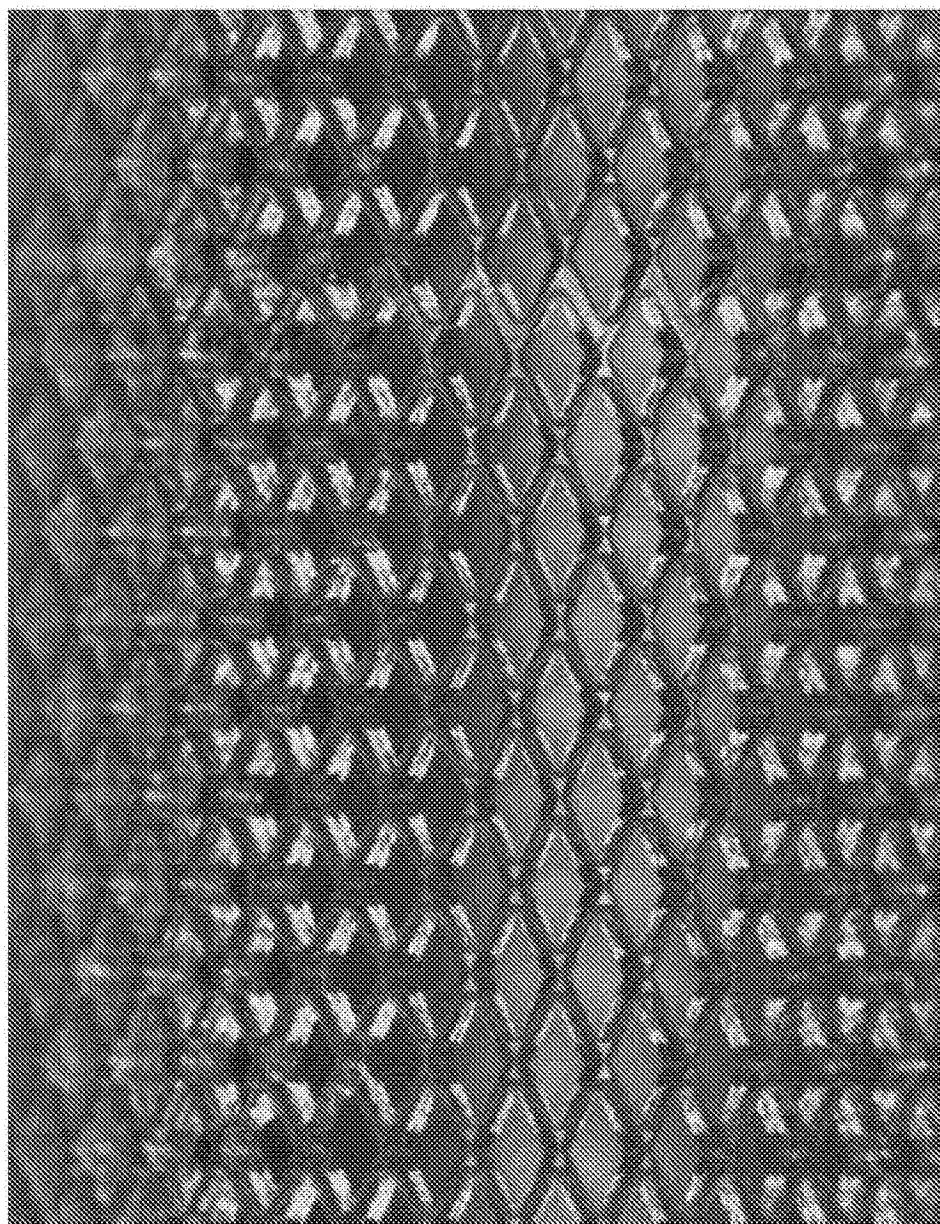


图 7

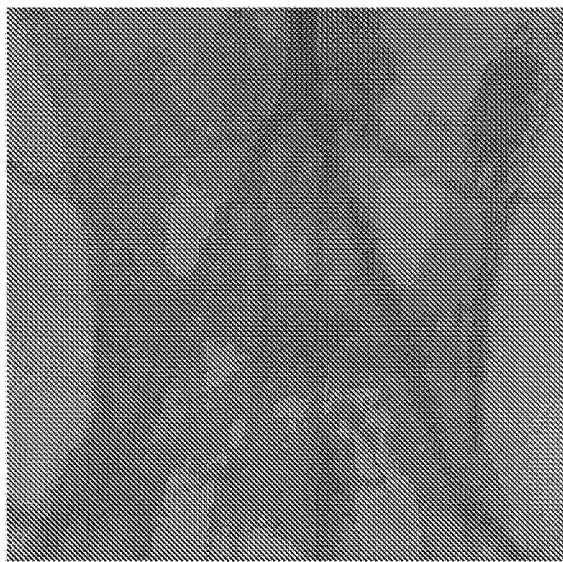


图 8

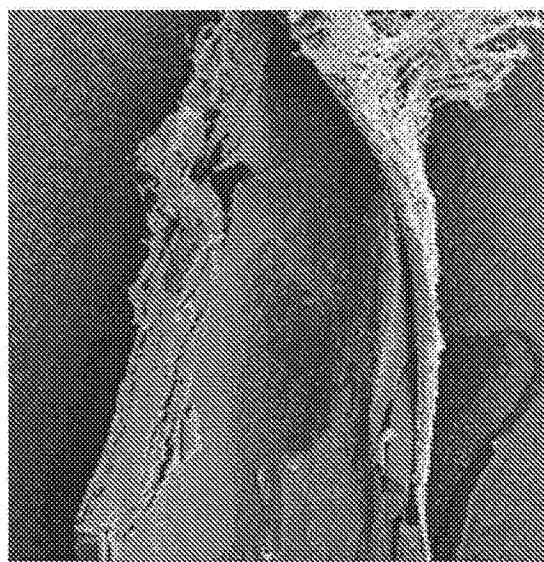


图 9

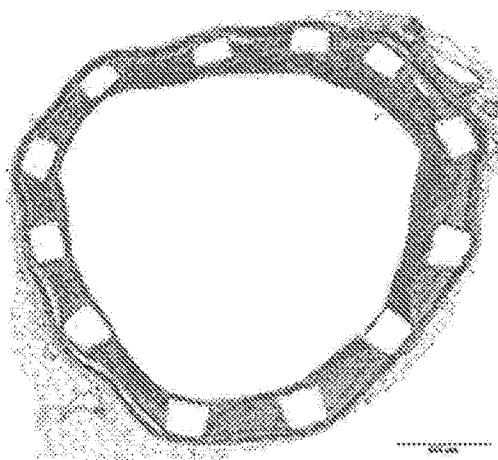


图 10

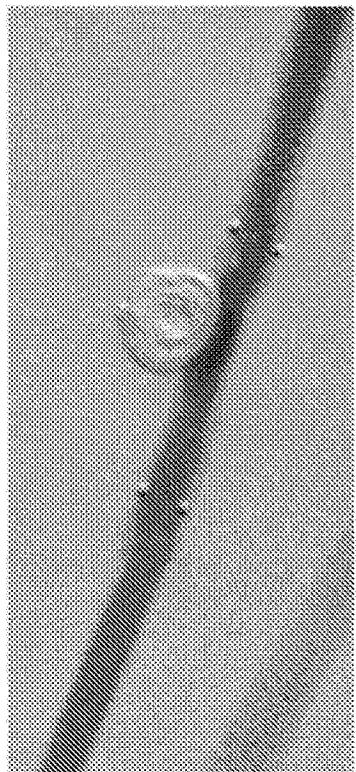


图 11



图 12



图 13



图 14

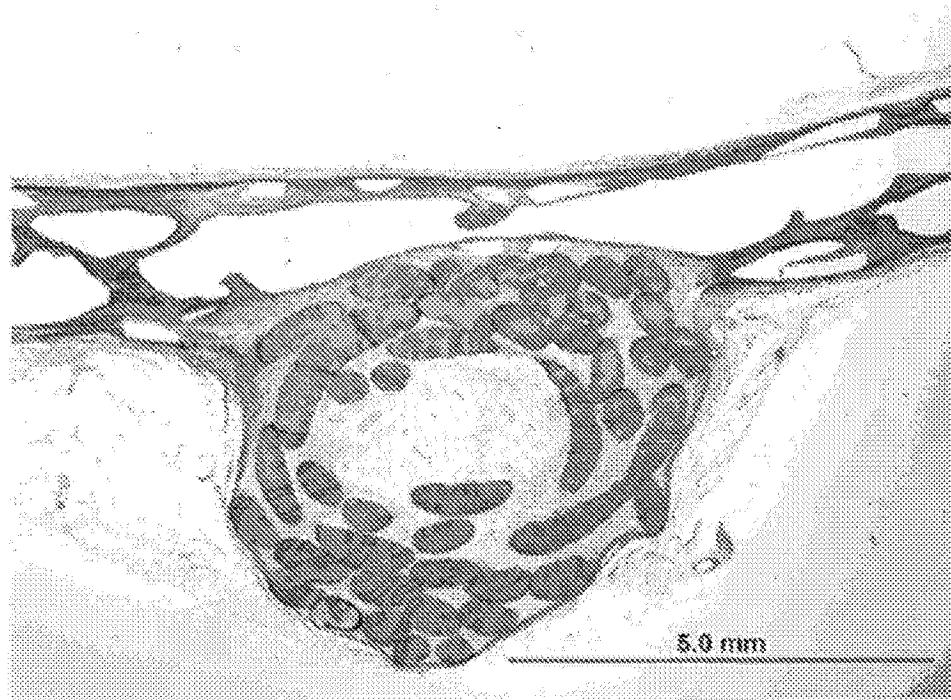


图 15