



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104427957 B

(45)授权公告日 2016.11.02

(21)申请号 201380037006.X

(22)申请日 2013.02.13

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104427957 A

(43)申请公布日 2015.03.18

(30)优先权数据
13/549,366 2012.07.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.01.12

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/025975 2013.02.13

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/011214 EN 2014.01.16

(73)专利权人 雅培心血管系统公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 艾瑞克·D·埃利

迈克尔·H·恩格 M·特罗尔萨斯
赛义德·霍萨尼
约书亚·T·史密斯
达留士·达瓦连

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003

代理人 吴小瑛 张福根

(51)Int.Cl.
A61F 2/915(2006.01)

(56)对比文件
US 2011/0190871 A1,2011.08.04,
US 2006/0235505 A1,2006.10.19,
US 2008/0065194 A1,2008.03.13,
US 2007/0073384 A1,2007.03.29,
US 2011/0066222 A1,2011.03.17,

审查员 郝星

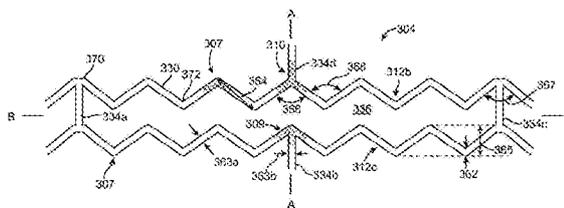
权利要求书1页 说明书15页 附图17页

(54)发明名称

用于外周血管的聚合物支架

(57)摘要

一种医疗器械,其包括聚合物支架,该聚合物支架卷曲至具有扩张球囊的导管。该支架具有当植入外周血管内时产生低后期管腔损失的结构并且还表现出高轴向疲劳寿命。在一个优选的实施方案中,该支架形成通过联接件互连的环结构,其中环具有12个冠部和连接相邻环的至多两个联接件。



1. 一种外周-植入的医疗器械,其包含:
由双轴线扩张的聚合物管形成的球囊-扩张的支架;
所述支架形成通过联接件互连的环的网络,其包括
每个环12个冠部,和
至多2个联接件,其连接基本上所有对的相邻环,
其中对于所述支架的任何环,在连接至联接件的每个冠部的每一侧上存在相同数目的非支撑的冠部;和
其中对于具有5-6mm归一化的管腔直径的血管,存在至多0.5mm、0.4mm至0.6mm、或小于1mm的后期管腔损失,所述后期管腔损失可在所述医疗器械植入身体的外周血管内后的第一个月内观察到。
2. 根据权利要求1所述的器械,其中所述支架由从以下工艺所得的具有半结晶结构的聚合物管形成:在所述工艺中,将挤出的聚合物管使用超过400%的径向拉伸比径向扩张,以产生在径向扩张之后具有小于10微米的平均晶体大小的径向扩张的管。
3. 根据权利要求2所述的器械,其中所述聚合物为PLLA。
4. 根据权利要求1所述的器械,其中所述支架被卷曲至6mm递送球囊并且从具有至少7mm外径的管上切割出来。
5. 根据权利要求1所述的器械,其中所述支架被卷曲至递送球囊。
6. 根据权利要求1所述的器械,其中所述支架具有0.011in的壁厚度。
7. 根据权利要求1所述的器械,其中所述支架具有100mm的长度和3.5mm的外壁直径。
8. 根据权利要求1所述的器械,其中形成环结构的支撑单元的支撑单元宽度与壁厚度的纵横比(AR)为0.7。
9. 根据权利要求1所述的器械,其中连接性联接件宽度与壁厚度的纵横比(AR)为0.7。
10. 根据权利要求1所述的器械,其中支架在卷曲至球囊之前的冠部角度为80度。
11. 根据权利要求1所述的器械,其中连接第一和第二环的第一对联接件相隔180度,并且连接所述第二环和第三环的第二对联接件相隔180度并且被设置为与所述第一对连接性联接件成90度。
12. 根据权利要求1所述的器械,其中所述支架的单元在每个Y冠部和W冠部之间具有两个U-冠部并且形成W和Y冠部的所述联接件彼此平行。
13. 根据权利要求1所述的器械,其中所述支架被卷曲至球囊,所述卷曲的支架结构的特征在于
 - (1)所述支架具有由所述支架的双轴线扩张而产生的基本上径向对准的聚合物链,和
 - (2)所述支架从起始或卷曲前直径卷曲到比其起始直径减少至少2-3倍的直径。
14. 根据权利要求13所述的器械,其中所述支架由PLLA制成。
15. 根据权利要求13所述的器械,其中所述支架在卷曲之前形成80度的冠部角度,并且当卷曲时,所述冠部角度小于10度、或小于5度、或零度。

用于外周血管的聚合物支架

技术领域

[0001] 本发明涉及药物释放医疗器械；更具体地讲，本发明涉及通过递送球囊而扩张的聚合物支架。

背景技术

[0002] 径向可扩张的内假体为适于植入解剖管腔内的人工装置。“解剖管腔”是指管状器官如血管、尿路和胆管的腔体、管道。支架为这样的内假体的实例：其为一般圆筒形并且作用于使解剖管腔的区段保持开放并且有时扩张（支架的一个实例见于Lau等人的美国专利No.6,066,167）。支架常用于治疗血管中的动脉粥样硬化狭窄。“狭窄”是指身体通道或开口的直径的变窄或收缩。在这种治疗中，支架增强血管的壁并且防止血管系统在血管成形术之后的再狭窄。“再狭窄”是指在明显成功被治疗之后（如经球囊血管成形术、支架植入术、或瓣膜成形术）血管或心瓣膜中再次发生狭窄。

[0003] 用支架对患病部位或损伤的治疗涉及支架的递送和部署。“递送”是指将该支架穿过解剖管腔引入和运输到所需治疗部位，例如损伤。“部署”对应于支架在治疗区域处的管腔内的扩张。通过以下来完成支架的递送和部署：使支架在导管的一端周围定位，将导管的末端穿过皮肤插入到解剖管腔中，将导管在解剖管腔中推进到所需治疗位置，使支架在治疗位置扩张，以及从管腔中移除导管。

[0004] 就球囊可扩张支架而言，将支架安装在设置在导管上的球囊周围。安装该支架通常涉及将该支架压缩或卷曲到球囊上，然后插入到解剖管腔中。在管腔内的治疗部位处，支架通过使球囊膨胀而扩张。随后可以使球囊收缩并且将导管从支架和管腔中撤回，将支架留在治疗部位。就自扩张支架而言，支架可以经由可收回的护套而被固定至导管。当支架在治疗部位处时，护套可以被撤回，这允许支架自扩张。

[0005] 支架必须能够满足多个基本的功能性要求。支架必须能够承受结构负载，例如，当支架在部署之后支撑血管的壁时施加在其上的径向压缩力。因此，支架必须具有足够的径向强度。在部署之后，尽管支架可能承受各种力，但其必须在其整个使用寿命内充分保持其大小和形状。具体而言，尽管有这些力，支架必须以指定直径使血管充分维持所需的治疗时间。治疗时间可能对应于使血管壁重建所需的时间，在此之后支架对于血管维持所需直径不再必需。

[0006] 径向强度是支架抵抗径向压缩力的能力，其涉及支架的径向屈服强度和围绕支架的环向的径向刚度。支架的“径向屈服强度”或“径向强度”（对本申请而言）可以理解为压缩负载，如果超过该压缩负载，则产生屈服应力状况，导致支架直径不能回到其未负载的直径，即，存在支架的不能恢复的变形。当超过径向屈服强度时，预期支架屈服更严重并且仅需要最小的力来引起大的变形。

[0007] 在径向压缩负载之后，甚至在超出径向屈服强度之前，支架中可能存在永久性变形，但支架中某处的该永久性变形的程度尚不足够严重到对支架径向支撑血管的总体能力具有显著影响。因此，在一些情况下，本领域中可能将“径向屈服强度”视为最大径向负载，

超出该最大径向负载后,支架刚度急剧改变。“径向屈服强度”单位有时为力-除以-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 N/mm,径向负载(如果其超出该值,则会导致具有两个不同长度L1和L2的支架的刚度的显著改变)会因此分别为 $F*L1$ 和 $F*L2$ 的结果。然而,值F在这两种情况下相同,从而可以使用简便的表达来理解径向屈服强度,而不依赖于支架的长度。通常,当支架长度改变时,标识刚度损失的位点的径向力基于每单位长度没有太大改变。

[0008] 外周支架的常用类型为由超弹性材料(例如镍钛诺(Nitinol))制成的自扩张支架。此类型材料因其在严重变形(例如压溃负载(crushing load)或纵向弯曲)之后回复其初始构造的能力而为人所知。然而,这类自扩张支架具有不可取的品质;最要注意的是,超弹性材料的高回弹力在由支架支撑的血管上产生所谓“慢性外向力”(COF)。COF引发的并发症在以下文献中有所讨论:Schwartz, Lewis B.等人. 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。据信,通过自扩张(self-expanding)支架在血管上施加的COF是通过自扩张支架治疗的病变的高程度再狭窄的主要贡献者。已经表明,即便从药物释放自扩张支架上递送的抗增殖药物也不能减轻由支架的COF导致的再狭窄。通过球囊塑性变形以支撑血管的支架不具这一缺点。实际上,与由超弹性材料制成的自扩张支架相反,球囊扩张支架具有可展开至所需直径以支撑血管而不对血管施加残余外向力的理想品质。

[0009] 球囊扩张聚合物支架(例如US 2010/0004735中所述)由生物可降解、生物可吸收、生物可再吸收、或生物可侵蚀的聚合物制成。术语“生物可降解、生物可吸收、生物可再吸收、生物可溶或生物可侵蚀”是指材料或支架从植入部位降解、吸收、再吸收、或腐蚀掉的性质。与金属支架相反,US 2010/0004735中所述的聚合物支架旨在留存于身体中仅有限的时间段。该支架由生物可降解或生物可侵蚀的聚合物制成。在许多治疗应用中,身体中支架的存在可以必须达到有限的时间段,直至达成其预期功能(例如,维持脉管不闭合和/或药物递送)。此外,已经表明,与金属支架相比,生物可降解支架允许解剖管腔的愈合得到改善,其可能使晚期血栓症的发生率减少。在这些情况下,与金属支架相反,期望使用聚合物支架、特别是生物可侵蚀的聚合物支架来治疗血管,使得假体在血管中存在有限的持续时间。然而,在开发聚合物支架时,有许多挑战要克服。

[0010] 本领域中认识到影响聚合物支架在经受外部负载如卷曲和球囊扩张力时保持其结构完整性和/或形状的能力的多种因素。这些相互作用很复杂并且作用的机制未被完全理解。根据现有技术,区分该类型的通过塑性变形而扩张至部署状态的聚合物、生物可吸收支架与类似功能的金属支架的特性十分多样并且显著。实际上,用于预测金属支架的行为的若干所接受的分析性或经验性方法/模型在用作可靠地和连贯地预测球囊可扩张支架的聚合物承载结构的高度非线性、时间依赖性行为的方法/模型时往往不可靠或者不合适。该模型一般不能够提供为了在身体内植入支架或预测/预期经验数据所需要的可接受程度的确定性。

[0011] 通过以下文的一些方式与用于形成支架的金属材料进行比较,可以描述被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”)、具有小于10%的D-丙交酯的聚(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 立体络合物。合适的聚合物具有低的强度-重量比,这意味着需要更多材料来提供与金属等同的机械性质。因此,支撑单元必须被制作得更厚和更宽,以具有所需强度以便支架在所需半径下支撑管腔壁。由这种聚合物制成的支架还往往易碎或具有有限的断裂韧度。在与聚合物、特别是诸如 PLLA 或 PLGA 的生物可吸收聚合物一起工作时,材料中固有的各向异性与速率-依赖性非弹性性质(即,材料的强度/刚度根据材料变形的速率而变化)仅加重该复杂度。

[0012] 因此,由于聚合物在类似负载条件下的机械性质的非线性和有时不可预测的性质,对金属支架进行的处理步骤和设计改变(其对材料的平均机械性质的非预期改变通常尚未引起关注或未需要谨慎注意)可能不适用于聚合物支架。有时的情况是这样,在有可能更一般性地预测具体状况是否是由于一个因素或另一个因素之前,需要进行广泛验证-例如,缺陷是由制造方法的一个或多个步骤、或支架制造之后发生的方法中的一个或多个步骤(例如卷曲)导致的吗?因此,一般而言,与使用金属材料而非聚合物相比,必须更充分研究对制造方法、后制造方法的改变或对支架图案设计的甚至相对次要的改变。因此,结果就是在用于改进的不同聚合物支架设计中进行选择时,极少存在发现性的推断、理论、或系统性方法,以用作指导人们清除无价值途径并找到与进行金属支架的改变时相比更有价值的改进途径的工具。

[0013] 因此,本发明人认识到,尽管在使用各向同性和可延展金属材料时,本领域中存在在此前接受的对支架验证或可行性的推断,但那些推断可能不适于聚合物支架。聚合物支架图案的改变可能不仅影响支架在其支撑管腔的部署状态下的刚度或管腔覆盖性,而且在支架卷曲或被部署时影响断裂发展的倾向。这意味着,与金属支架相比,对于改变的支架图案是否不产生不良后果,或不需要处理步骤的显著改变(例如管形成、激光切割、卷曲等),一般不能作出假设。简单而言,简化支架制造方法的金属的高度有利的固有性质(相对于变形的速率或负载的方向一般不变的应力/应变性质,以及材料的可延展性质)允许更容易地在改变的支架图案和/或处理步骤和用新图案可靠地制造支架并且在植入活体内时无缺陷的能力之间进行推断。

[0014] 遗憾地,在卷曲至球囊时和随后通过球囊部署时,对塑性变形的聚合物支架的支撑单元和环的图案的改变,不能以与金属支架相同或类似的程度进行预测。实际上,已经认识到,在聚合物支架制造步骤中可能由改变的图案引起意外问题,如果图案是由金属管形成的,则改变的图案不一定导致任何改变。与金属支架图案的改变相反,聚合物支架图案的改变可能必须导致制造步骤或后制造处理(例如卷曲和消毒)的其它修改。

[0015] 大多数情况下,用于治疗冠状动脉血管的支架主要经历径向负载。然而,预期用于外周血管的支架经历十分不同的负载,其程度使得支架的适用性的传统度量(即,其径向强度/刚度)并非是支架是否会具有足够强度以在外周血管内以所需持续时间提供机械支撑的准确度量。这是因为周边支架被放入与冠状动脉支架显著不同的环境中。该血管的大小更大。并且血管存在更多的运动,尤其是当其位于附属器官附近时。因此,预期用于外周血管的支架会需要能够维持更复杂的负载,包括轴向、弯曲、扭转和径向负载的组合。参见例如 Bosiers, M. and Schwartz, L., Development of Bioresorbable Scaffolds for the Superficial Femoral Artery, SFA: Contemporary Endovascular Management (‘Interventions in the SFA’ section)。外周植入支架和骨架所面临的这些和相关的挑

战在美国申请序列号No.13/015,474(代理人案卷号104584.10)中也有所描述。

[0016] 需要开发一种用于治疗外周血管的假体,其可保持其结构完整性足够长的时间段,以便为血管提供机械支撑,直至不再需要该支撑。还需要开发这样的假体,其在例如植入后第一个月内使血管的后期管腔损失和狭窄最小化,从而提供改善的脉管不闭合性。

发明内容

[0017] 响应于这些需要,提供了一种外周可植入和生物可侵蚀的聚合物支架,其具有较低的断裂率、不连续性或破碎结构的百分比。该支架能够充分地维持其在植入后对血管壁支架支撑至多约1个、2个和3个月的时间,然后支架开始降解,因为应该不再需要其来保持脉管不闭合。令人惊讶和意外地,在植入约28天后,根据一个实施方案的聚合物支架能够比早前的支架设计产生显著更低的后期管腔损失。

[0018] 根据本发明的一个方面,存在形成环结构的球囊可扩张支架。每个环通过不超过两个联接件而连接至相邻的环,并且每个环具有由支撑元件形成的至少8个冠部,并且优选12个冠部。据信,优选实施方案中冠部的高数目提供支撑血管的支撑元件的更高密度,使得提供用于支撑血管的表面积相对于具有更少冠部的支架有所提高。另外,对于支架中发生的破裂或断裂的相同数目(与具有更少冠部的支架相比),在冠部处破裂的总体百分比减少。据信,对血管壁的支撑表面积的增加以及破裂与非破裂或功能性冠部的低百分比的这种组合是对后期管腔损失的减少和血管的减少的狭窄有贡献的显著因素。

[0019] 根据本发明的另一方面,通过以减少支架的径向强度为代价来增加支架的表面积覆盖性,支架提供所需的脉管不闭合性。在一个实例中,支架图案的特征在于减少的支撑单元长度以及环结构的冠部的增加的数目。对于此支架,由于与更径向刚性的支架相比更高数目的这种结构,与更径向刚性的支架相同的断裂数目产生更低百分比的功能性-与非功能性冠部-支撑单元结构。

[0020] 根据本发明的另一方面,提供了一种支架,其具有连接相邻环结构的至多两个联接件,并且具有或不具有增加数目的冠部,以便在需要支架来对血管提供机械支撑的时间段期间(例如在植入后约前一个、前两个或前三个月期间内)延长支架的疲劳寿命。测试表明,对于外周-植入支架,特别是对于位于附属器官的动脉内的支架,由于重复的轴向压缩/延伸和弯曲,最常发生支架结构的故障。虽然支架一般经受径向、轴向、弯曲和扭转负载的复杂的和随时间变化的组合,但已经发现的是,早前支架设计主要最易受到由于重复循环的轴向和弯曲负载(例如,500,000次循环的7%轴向压缩/延伸,这被认为等同于六个月时间内的行走)引起的破裂形成的影响。基于体内研究,未发现环结构之间的重复冲击、联接件的纵向屈曲(弯曲)或可能由轴向和弯曲刚度的降低而引起的其它行为对血管支撑或支架完整性具有显著的负面影响。

[0021] 作为弯曲-诱发的断裂的实例,较早的设计V59(其描述于W02011094621中)通过比较在高达170万次循环的弯曲疲劳测试(90度弯曲,水下37摄氏度,1Hz)期间显示更多的断裂。这些故障的原因是支架在弯曲时过于刚性,或其在弯曲中的断裂韧度对测试负载环境而言不足。V59具有连接相邻环结构的四个联接件。当使用两个联接件设计时,例如V76或V80,相同测试表明显著更少的断裂。

[0022] 再次指出,实际体内负载环境十分复杂,涉及轴向、弯曲、扭转和径向负载。然而,

通过与体内数据对比的对四个联接件与两个联接件设计的单独弯曲和轴向负载的实验室测试,表明当弯曲和轴向负载诱发的断裂在实验室测试中均减少时,两个联接件与四个联接件支架相比,移出支架的断裂计数也显著减少。这表明,与其说是径向负载,不如说是通常与关键性支架机械功能不相关的其它负载,才是球囊可扩张的和外周可植入的支架设计的关键驱动因素。

[0023] 根据一个实施方案,外周-植入医疗器械包括由径向扩张的聚合物管形成的球囊-扩张支架,该支架形成由联接件互连的环的网络,每个环包括至少8个或12个冠部,以及连接基本上所有对的相邻环的至多2个联接件,其中对于支架的任何环,在连接至联接件的每个冠部的每一侧上存在相同数目的非支撑的冠部。两个联接件允许结构更佳地吸收/分配在组合的轴向负载和弯曲期间诱发的应力。此外已发现,当使用两个联接件时,结构的总体疲劳寿命显著增加。另外,围绕联接件的冠部或顶部的对称性有助于更平等地分配应力,或减小冠部附近的应力集中以提高在轴向负载和弯曲期间的疲劳寿命。

[0024] 根据本发明的另一方面,存在一种治疗外周血管的方法,其包括在血管部位处植入聚合物支架,该支架具有通过联接件互连的环的网络,每个环包括12个冠部,以及连接基本上所有对的相邻环的至多2个联接件,其中该支架在28天之后产生显著减少的后期管腔损失。例如,对于5-6mm的平均血管大小,后期管腔损失为约0.4mm或小于1mm。临床上来看,预期这会导致在SFA中在6至9个月时至多0.5mm的支架内后期损失,与释放西罗莫司(sirolimus)的SMART支架的约0.4-0.6mm或裸金属支架的>1.0mm形成对比。

[0025] 以引用的方式并入

[0026] 本说明书中提及的所有出版物和专利申请均以引用的方式并入本文,并入的程度与单独和特别指明每一单个出版物和专利申请以引用的方式并入本文的程度相同。在并入的出版物或专利与本说明书之间存在对用词和/或短语的使用有任何不一致的情况下,这些用词和/或短语会具有与它们在本说明书中所用的方式一致的含义。

附图说明

[0027] 图1为变形的聚合物管的透视图。该管被成型为支架。

[0028] 图2为根据支架的第一实施方案的支架图案的局部平面图。

[0029] 图3为支架结构的局部透视图。

[0030] 图4为根据支架的第二实施方案的支架图案的局部平面图。

[0031] 图5A为在截面VA-VA处取得的图4的支架图案的一部分的平面图。

[0032] 图5B为在截面VB-VB处取得的图2的支架图案的一部分的平面图。

[0033] 图6A和6B为示出根据本发明的方面的支架特征的实例的表。

[0034] 图7比较了V76支架设计与V62支架和W02011094621中所述的V59支架的三点弯曲测试的结果。

[0035] 图8比较了V76、V62和V59支架之间的弯曲疲劳测试的结果。

[0036] 图9比较了V76、V62和V59支架之间的10%静态压缩和延伸的轴向力。

[0037] 图10示出当V76支架包含在股动脉的模型内时,对其轴向负载的一个月 and 六个月模拟所得到的冠部和联接件上的平均和标准偏差断裂。

[0038] 图11比较了V76、V62和V59支架之间的径向强度。

- [0039] 图12比较了V76、V62和V59支架之间的径向刚度。
- [0040] 图13比较了V76支架与V59和V62支架以及W02011094621中所述的V2支架之间的急性回弹。
- [0041] 图14比较了V76、V62和V59支架之间的压溃-恢复率。
- [0042] 图15比较了V76、V62和V59支架之间的部署-断裂。此图表明V76在比V59更高的直径下开始出现临界断裂。
- [0043] 图16比较了V76、V62和V59支架之间的夹紧刚度(pinching stiffness)。
- [0044] 图17比较了具有不同数目的冠部和/或连接环结构的联接件的若干支架设计之间的支撑单元和联接件的不连续性、断裂或故障的百分比。
- [0045] 图18计算了图17的若干支架设计中的支撑单元和联接件的不连续性、断裂或故障的总数。
- [0046] 图19比较了若干支架设计之间在28天植入之后的体内后期管腔损失。
- [0047] 图20提供了图19中的后期管腔损失的统计学显著性值(t检验)。
- [0048] 图21比较了不同支架在植入28天后的直径狭窄百分比。
- [0049] 图22比较了若干不同支架的急性回弹百分比。
- [0050] 实施方案的详细说明
- [0051] 如下进行本公开。首先,解释了在后续公开内容中可能使用的术语的定义。提供了用于由前体形成变形的聚合物管的方法的实施方案。根据本发明,从通过旨在提高支架的机械性质(包括断裂韧度)的方法形成的管(图1)中切割出压溃可恢复的和球囊可扩张的支架。接着讨论根据若干实施方案的支架图案。提供了支架图案的实例。在该讨论中,参考支架的以下方面:这些方面被发现在聚合物支架的刚度、强度、卷曲和部署中起重要作用。最后,讨论实验室和体内测试的结果,包括本发明的实施方案的示例性实例,和对观察到的结果和所克服的问题的解释。在这些实例中,可以获得对发明的方面的进一步认识——球囊-可扩张聚合物支架在外周动脉中具有增加的柔韧性和较低的断裂率或百分比以及较低的后期管腔损失。
- [0052] 对于本发明,以下术语和定义适用:
- [0053] “参考血管直径”(RVD)为与血管的患病部分相邻的、看起来正常或仅最低程度地患病的区域中的血管的直径。
- [0054] “最小管腔直径”(MLD)为在直径最大下降的部位处血管的患病部分的直径。
- [0055] %“直径再狭窄”(%DS)为参考血管直径和最小管腔直径之间的差值百分比:
(RVD-MLD)/RVD
- [0056] “急性增益”定义为术前和术后最小管腔直径之间的差值。
- [0057] “后期损失”定义为手术之后或经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后的最小管腔直径与随访时最小管腔直径之间的差值。
- [0058] “急性回弹”定义为在血管内植入后约前1/2小时内支架直径降低的百分比。
- [0059] “膨胀直径”或“扩张直径”是指当支架的支撑球囊被膨胀以将该支架从其卷曲构造扩张而在血管内植入该支架时其达到的最大直径。膨胀直径可以指超过标称球囊直径的膨胀后直径,例如6.5mm的半-依从性PEBAX球囊具有约7.4mm的膨胀后直径。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弹效应和/或由血管的壁施加的压缩力,支

架直径会在一定程度上降低直径。

[0060] 玻璃化转变温度(本文称为“ T_g ”)为聚合物的非结晶域在大气压力下从易碎的玻璃质状态改变为固体可变形或可延展状态的温度。换句话说, T_g 对应于聚合物的链中开始发生链段运动的温度。给定聚合物的 T_g 可取决于加热速率并且可被聚合物的热史影响。此外,聚合物的化学结构通过影响聚合物链的移动性而严重地影响玻璃化转变。

[0061] “应力”是指每单位面积的力,如通过所讨论的材料内的平面内的小区域作用的力。应力可分为正交于和平行于平面的分量,分别称为正交应力和剪切应力。例如,拉伸应力为引起所讨论的材料的扩张(长度增加)的应力的正交分量。另外,压缩应力为导致所讨论的材料的压紧(长度减小)的应力的正交分量。

[0062] “应变”是指在给定应力或负载下材料中发生的扩张或压缩的量。应变可以表达为初始长度的分数或百分比,即,长度的改变除以初始长度。因此,应变对扩张为正,而对压缩为负。

[0063] “模量”可以定义为施加于材料的应力或每单位面积的力的分量除以由作用力引起的沿作用力的轴线的应变的比率。例如,材料具有拉伸和压缩模量。

[0064] “韧度”或“断裂韧度”为断裂之前吸收的能量的量,或换句话说,使材料断裂所需的功的量。韧度的一个度量为从零应变至断裂处应变的应力-应变曲线下的面积。应力与材料上的拉伸力成比例,并且应变与其长度成比例。因此曲线下面积与聚合物在破碎之前拉伸的距离上的力的积分成比例。该积分为使样品破裂所需的功(能量)。韧度为在样品破碎之前可吸收的能量的度量。在韧度和强度之间存在差异。认为有强度但无韧度的材料是易碎的。易碎材料有强度,但在破碎之前不能变形太多。

[0065] 本文所用的术语“轴向”和“纵向”可交换地使用并且是指平行或基本上平行于支架的中心轴线或管状构造的中心轴线的方向、取向、或线。术语“环向”是指沿支架或管状构造的圆周的方向。术语“径向”是指垂直或基本上垂直于支架的中心轴线或管状构造的中心轴线的方向、取向、或线并且有时用于描述环向性质(即,径向强度)。

[0066] 术语“压溃恢复率”用于描述支架如何从夹紧或压溃负载中恢复,而术语“抗压溃性”用于描述导致支架的永久性变形所需的力。不具有良好压溃恢复率的支架或骨架在移除压溃力之后基本上不回复至其初始直径。如前所示,具有所需径向力的支架或骨架可以具有不可接受的压溃恢复率。并且具有所需压溃恢复率的支架或骨架可以具有不可接受的径向力。支架的压溃恢复率和抗压溃性方面在US20110190871中有更详细描述。

[0067] 图2中所示聚合物支架由聚(L-丙交酯)(“PLLA”)管形成。用于形成该PLLA管的方法可以为美国专利申请No.12/558,105(代理人案卷号62571.382)中所述的方法。提及一种前体,其被“变形”以便产生具有如下所设定的所需支架直径、厚度和材料性质的图1的管。在该管变形之前或者在一些实施方案中被扩张以产生用于支架的起始管的所需性质之前,形成前体。前体可以通过挤出工艺形成,该工艺开始于在聚合物的熔融温度以上加热的粗PLLA树脂材料,然后将该材料通过模具挤出。然后,在一个实例中,用于形成扩张的PLLA管的扩张工艺包括在PLLA玻璃化转变温度(即60-70°C)以上但在熔融温度(165-175°C)以下(例如约110-120°C)加热PLLA前体。

[0068] 通过吹模工艺在径向和轴向方向上使前体管变形,其中变形以预定的纵向速度沿着管的纵轴逐渐地发生。如下文所解释的,在管成型为图2的支架之前,该变形改善管的机

械性质。管变形工艺旨在使聚合物链在径向和/或双轴线方向上取向。导致再对准的取向或变形根据处理参数(例如压力、热量(即温度)、变形速率)的精确选择来进行,以在变形工艺期间影响材料结晶度和结晶形成的类型。

[0069] 在另一实施方案中,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”)、组合任何这些单体的任何半结晶共聚物、或这些聚合物的任何共混物制成。用于支架的材料选择应该考虑到与多个外周血管位置(特别是靠近肢体(limb)的那些位置)相关的复杂负载环境。实例在美国专利申请No.13/525,145(代理人案卷号104584.43)中有所描述。

[0070] 股动脉为血管植入物提供动态环境,因为各种力可能同时地压溃、扭曲、延伸、或缩短该器械。力的施加可以在点负载至分布负载或它们的组合之间变化并且还可以随时间变化。最近结果已表明,由高度结晶的PLLA制成的生物可再吸收的支架可提供压溃恢复率,而不在血管上导致永久的和恒定的外向径向力。永久的和恒定的外向径向力可能是镍钛诺自扩张支架的后期临床问题的原因。然而,生物可再吸收的支架剩下的挑战是使它们随着时间而最佳地抗断裂;也就是说,是提高它们的疲劳寿命或在多种动态负载环境下的生存性。一直需要提高支架的断裂韧度;并且特别是外周植入支架的断裂韧度。

[0071] 血管支架的抗断裂性不仅取决于设计和材料,而且还取决于制造方法和部署参数。因此,特别必要的是有一种允许支架均匀扩张和部署的方法、设计和递送系统。由于不均匀的部署,支架的各种支撑单元和冠部会潜在地暴露于非常不同的力和运动之下,这对疲劳寿命具有有害的影响。

[0072] 改善疲劳性质的另一方法是通过引入轴向柔韧性和使用预先设计的断裂点,特别是在连接器联接件中。断裂点可以充当实际断裂的前体,例如,分布于植入物中的裂纹和裂缝或小尺寸的断裂。当经受特定负载(例如扭转、径向力、拉伸等)时,裂纹或裂缝的分布或图案可能支配或给出支架的一种预期韧度。虽然了解由于裂缝形成与组合的负载环境(即,同时施加的和随时间变化的弯曲、扭转和轴向负载)之间的一般高度非线性的关系,但这种预测方法可能不适用于所有情况。

[0073] 改善疲劳性质的另一方法是通过引入轴向柔韧性和使用预先设计的断裂点,特别是如下文更详细讨论的在连接器联接件中或附近的断裂点。

[0074] 对于直径为约7mm和壁厚度为200微米以上并且更具体地讲直径为8mm并且壁厚度为280微米的图1的管,扩张温度为235+/-5华氏度,扩张压力为110+/-10psi并且扩张速度为0.68+/-0.20mm/sec。

[0075] 聚合物管经历的径向扩张的程度可以部分地表征诱发的环向分子和晶体取向的程度以及环向上的强度。径向扩张的程度通过径向扩张(“RE”)比来定量,且定义为RE比=(扩张的管的内径)/(管的初始内径)。RE比还可以表达为百分比,其定义为RE%=(RE比-1)×100%。聚合物管经历的轴向延伸的程度可以部分地表征诱发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”)比来定量,其定义为AE比=(延伸的管的长度)/(管的初始长度)。AE比还可以表达为百分比,其定义为AE%=(AE比-1)×100%。在优选的实施方案中,RE为约400%并且AE为40-50%。

[0076] 图1的强化和韧化的圆筒形聚合物管被成型为支架结构,在一个实施方案中,被成型为具有形成如图2所示图案200的多根支撑单元230和联接件234的结构(图案200以平面

图或扁平图示出),其为在卷曲之前和在支架通过球囊扩张在血管内从其卷曲状态塑性、或不可逆地变形至其部署状态之后用于支架的大致图案。因此,图2的图案200代表管状支架结构(如在图3中以三维空间所部分示出的),从而轴线A-A平行于支架的中心或纵向轴线。图3示出支架在卷曲之前或部署之后的状态。从图3中可见,支架包含定义一般为管状体的支撑单元和联接件的框架。图1的圆筒形变形管可以通过激光切割装置(优选是在切割期间使用氦气作为冷却剂的皮秒绿光激光器)成型为图2-3中所述的支撑单元和联接件的这种开放框架。

[0077] 参见图2,图案200包括由支撑单元230形成的纵向间隔的环212。存在由支撑单元形成的八个冠部或顶部。环212通过不超过两个联接件234连接至相邻环,每个联接件234平行于轴线A-A延伸。在支架图案(图案200)的第一实施方案中,两个联接件234将内部环212(其是指图2中在其左侧和右侧具有环的环)连接至两个相邻环中的每一个。因此,环212b通过两个联接件234连接至环212c和通过两个联接件234连接至环212a。末端环(未示出)为连接至仅一个其它环的末端环。

[0078] 环212由在冠部207、209和210处连接的支撑单元230形成。联接件234在冠部209(W-冠部)处和在冠部210(Y-冠部)处与支撑单元230接合。冠部207(自由冠部)不具有与其连接的联接件234。优选地,支撑单元230以与冠部中心的恒定角度从冠部207、209和210延伸,即环212为大致锯齿形,与图案200的正弦形形成对照。因此,在该实施方案中,环212高度(其为相邻冠部207和209/210之间的纵向距离)可能来源于在冠部处连接的两个支撑单元230的长度以及冠部角度 θ 。在一些实施方案中,取决于联接件234是否连接至自由或未连接冠部、W-冠部或Y-冠部,不同冠部处的角度 θ 会变化。

[0079] 环212的锯齿形变化主要发生在支架的环向(即沿图2中的B-B方向)上。支撑单元212重心轴线主要位于离支架的纵轴线约相同的径向距离处。理想的是,在形成环的支撑单元中基本上所有相对移动在卷曲和部署期间也轴向地而非径向地进行。但是,如下文更详细解释的,由于未对准和/或施加的不均衡径向负载,聚合物支架常常不以此方式变形。

[0080] 环212能够在卷曲时塌缩至较小直径,并且在血管中部署时扩张至较大直径。根据本发明的一个方面,卷曲前的直径(例如,由其上切割出支架的轴向和径向伸展管的直径)始终大于或等于递送球囊在膨胀时可以或能够产生的最大扩张支架直径。

[0081] 支架结构的第二实施方案具有图4中所示的图案300。与图案200类似,图案300包括由支撑单元330形成的纵向间隔的环312。对于每个环312,有十二个由支撑单元形成的顶部或冠部。环312通过不超过两个联接件334连接至相邻环,每个联接件334平行于轴线A-A延伸。上文结合图2对与环212、支撑单元230、联接件234和冠部207、209、210相关的结构的说明也适用于第二实施方案的各自的环312、支撑单元330、联接件334和冠部307、309和310,不同的是在第二实施方案中,图案300的每个环312中有12个而不是8个顶部或冠部。

[0082] 图5A和5B示出分别与图案300和200中的每一个相关的闭合单元元件的重复图案的方面。图5A示出由虚线框VA限定的图案300的部分,并且图5B示出由虚线框VB限定的图案200的部分。其中分别示出单元304和单元204。在图5A、5B中,垂直轴基准由轴线B-B指示且纵轴基准由轴线A-A指示。在图案200中有两个由每对环212形成的这种单元204,例如,由环212b和212c和连接该环对的联接件234形成两个单元204,由环212a和212b和连接该环对的联接件形成另两个单元204,等等。类似地,存在由环312b和312c和连接该环对的联接件334

形成的两个单元304,由环312a和312b和连接该环对的联接件形成另两个单元304,等等。

[0083] 参见图5A,单元304的空间336由所示的纵向间隔的环312b和312c部分,以及连接环312b和312c的环向间隔且平行的联接件334a和334c限定。联接件334b和334d彼此平行地延伸并且将单元304分别连接至图4中的右侧和左侧相邻环。联接件334b在W-冠部309处连接至单元304。联接件334d在Y-冠部310处连接至单元304。“W-冠部”是指这样的冠部:在冠部310处,在支撑单元330和联接件336之间延伸的角为锐角(小于90度)。“Y-冠部”是指这样的冠部:在冠部309处,在支撑单元330和联接件334之间延伸的角为钝角(大于90度)。对Y-冠部和W-冠部的相同定义也适用于单元204。单元304中有八个未连接的冠部或“U-冠部”307,其可被理解为八个缺乏连接在冠部处的联接件334的冠部。单元304中在Y-冠部或W-冠部之间始终存在两个U-冠部。

[0084] 图5A的单元304的另外的方面包括各自冠部307、309和310的角度。在图6A中指明了所述角度。对于具有图案300的支架,支撑单元330具有支撑单元宽度363和支撑单元长度364,并且联接件334具有联接件宽度363。各环312具有环高度365。冠部处的半径一般彼此不相等。在图6A中指明了冠部的半径。图案300的单元304可被视为对称单元,因为如图所示其在W-冠部和Y-冠部的每一侧始终具有两个U-冠部。

[0085] 参见图5B,单元204的空间236如图所示由纵向间隔的环212b和212c的部分,以及连接这些环的环向间隔且平行的联接件234a和234c限定。联接件234b和234d将单元204分别连接至图2中的右侧和左侧相邻环。联接件234b在W-冠部209处连接至单元236。联接件234d在Y-冠部210处连接至单元236。单元204中有四个冠部207,其可理解为四个缺乏连接在冠部处的联接件234的冠部。单元204也可被视为对称单元,因为如图所示其在W-冠部和Y-冠部的每一侧上始终具有一个U-冠部。

[0086] 图5B的单元204的另外的方面包括各自冠部207、209和210的角度。在图5B中将所述角度指明为分别与冠部207、209和210相关的角267、269和268。对于具有图案200的支架,支撑单元230具有支撑单元宽度263a和支撑单元长度264,冠部207、209、210具有冠部宽度270,并且联接件234具有联接件宽度263b。各环212具有环高度265。在图5A中将冠部的半径指明为内半径272和外半径273。

[0087] V76和V80均具有对称单元设计。“对称”单元设计(如图5A和5B所示)在W-冠部或Y-冠部的每一侧具有相同数目的U-冠部。不对称单元设计的实例可以是V23支架图案,如US2011/0190871中所述。

[0088] V80和V76之间的显著差异在于,V76(以及下文所述的其它设计)具有八个冠部和两个联接件,而V80设计具有十二个冠部和两个联接件。V80具有更多冠部并且因此比其它设计具有更短的杆臂,具有更高密度的支撑单元。例如,60mm V80支架具有33个环和总计396个环支撑单元/支架,这可以与V76设计的总计216个环支撑单元(27个环×每环8个支撑单元)/支架相比较,以及与V59的200个环支撑单元/支架相比较。体内测试表明,采用高密度的支撑单元,V80的后期管腔损失更低。

[0089] 支架的卷曲(如美国申请No. 13/194,162(代理人案卷号104584.19)中所详述)包括将聚合物材料加热至低于但接近聚合物的玻璃化转变温度的温度。在一个实施方案中,支架的温度在卷曲期间升高到PLLA的玻璃化转变温度以下约5至10度。当卷曲至最终卷曲的直径时,将卷曲夹具在最终卷曲直径下保持最终停留期(final dwell period)。用于卷

曲具有压溃恢复率的聚合物支架的该方法有利于在释放卷曲夹具时降低回弹。在最终停留期之后,将支架从卷曲器上移除并且立即将约束护套置于支架上以使回弹最小化。这种护套的实例在美国申请No.13/118,311(62571.534)中有所描述。

[0090] 支架设计的测试

[0091] 表1提供在体外和体内中测试的各种支架的特性的概述,以评估和比较各种性能特性,如在图7-22和以下说明中所描述的。

[0092]

表 1- 支架类型					
支架类型	图案				
	壁厚度(in)	管外径(mm)	冠部的数目	连接相邻环的联接件	材料
S-1, S-2	参见美国申请 no. 13/252,121 (代理人案卷号 104584.22)				
V2	0.008	7	9	3	PLLA
V23-008	0.008	7	9	3	PLLA
V23-014	0.014	9	9	3	PLLA
V59	0.011	8	8	4	PLLA

[0093]

V62	0.011	7	9	3	PLLA
V76	0.011	7	8	2	PLLA
V78	0.011	7	8	2	PLLA
V79	0.011	7	8	2	PLLA
V79	0.011	8	8	2	PLLA-PCL (90/10)
V80	0.011	7	12	2	PLLA

[0094] 图7-16示出各种体外测试的结果,其用于比较V76和V62支架与V59支架的机械性质(对V59的完整说明,参见US2011/0190871)。这些测试涉及确定在支架的重复负载之后该支架的径向强度和/或刚度、急性回弹、压溃恢复率、夹紧刚度和疲劳或断裂。

[0095] 将支架卷曲至约0.085in的外径(在卷曲器头内),通过电子束辐射灭菌,然后在开始测试之前使用6.0mm球囊扩张至6.4mm外径。支架由PLLA制成并且使用先前所述方法从双轴线扩张管上切割。进行测试以评价在不同测试条件下出现在V59、V62和V76支架中的断裂韧度或不连续的、裂缝的或破碎的支撑单元的数目。

[0096] 图7在V59、V62和V76支架之间比较三点弯曲测试的结果。图8在V59、V62和V76支架之间比较弯曲疲劳测试的结果。对于三点弯曲测试和弯曲疲劳测试,弯曲轴线被视为随机的,即,统计结果示出绕通过和垂直于支架的弯曲轴线的任何轴的弯曲轴线的疲劳数据。

[0097] 图9为与V59和V62支架比较,比较了V76支架的10%静态压缩和延伸的轴向力。

[0098] 图10的表格示出当植入到股动脉内时,对于V76支架的轴向负载的一个月 and 六个月模拟,在V76支架的冠部和联接件处的断裂的平均值和标准偏差。对于这些测试,V76支架

在37°C下在模拟股动脉的轴向负载的负载硅胶管内经受7%轴向压缩和延伸。

[0099] 图11比较了V76和V62支架与V59支架的径向强度。

[0100] 图12比较了V76和V62支架与V59支架的径向刚度。

[0101] 图13比较了V76支架与V59、V2(如US2011/0190871中所述)和V62支架的急性回弹。

[0102] 图14比较了V76支架与V59支架和V62支架的压溃恢复率。

[0103] 图15比较了V76支架与V59支架和V62支架的部署-断裂。此图显示,V76在比V59更高的直径下开始产生临界断裂。图16比较了V76支架与V59支架和V62支架的夹紧刚度。

[0104] 图17示出在支架的500,000次循环的7%轴向压缩(等同于6个月行走)之后,V59、V62、V76、V78、V79和V80支架的不连续性(裂缝或破碎的支撑单元和联接件)的总百分比。

[0105] 体内测试

[0106] 图18-21比较了表1中每个支架在植入28天后的最小管腔直径(MLD)或后期损失和狭窄的百分比。各支架被植入到健康猪模型的髂股动脉中,并且在28天之后,获得移出物,以便评估和比较聚合物支架在维持脉管不闭合性方面的有效性。植入的支架通过猪而经受各种程度的髋关节伸展和屈曲,这据信在最大髋和膝屈曲期间造成植入支架的约90度弯曲,和约3-15%的轴向压缩。

[0107] 将支架卷曲至约0.085in的外径(在卷曲器头内),通过电子束辐射灭菌,使用标准操作引入到动物模型中,然后在动脉内使用6.0mm球囊扩张至6.4mm的外径。支架由PLLA制成(除了V79,其由PLLA-PCL制成)并且使用先前所述方法从双轴线扩张管上切割。

[0108] 使用定量血管分析(QVA)获得图18-21中的数据,以确定MLD和狭窄百分比。图中数目“n”代表用于达到图18-21中提供的平均值和标准偏差值的移出物的数目。

[0109] 图18计算了在V59、V62、V76、V79和V80支架的移出物中发现的支撑单元不连续性的总数。

[0110] 图19比较了V59、V62、V76、V79和V80支架的移出物中的后期管腔损失或最小管腔直径(MLD)。

[0111] 图20用支架之间指示的统计学显著性示出图19的后期管腔损失。与V59支架数据比较,V80支架数据存在0.011的p值(t检验)。下表2提供了支架的特性的概述。“ACL”和“CRF”指示体内测试的不同位置。

[0112]

支架类型	狭窄 (28 天) (%)	后期管腔 损失(28 天) (mm)	轴向疲劳% (6 个月)		刚度 (N/mm)	体内断裂 % (28 天)	急性回弹 (%)
			支撑单元	联接件			
	图 21	图 19	图 17	图 17	图 16	图 18	图 13 和 22
V2	18 (ACL)	1.6 (ACL)	-	-	0.15*	19	2.5
V23-008	10 (ACL)	1.8 (ACL)	-	-	0.20*	18	-
V23-014	6 (ACL)	1.0 (ACL)	-	-	0.39*	-	-
V59	24 (CRF) / 10 (ACL)	1.5 (CRF) / 2.1 (ACL)	8.1	31.7	0.54*	38 (ACL) / 28 (CRF)	3.2
V62	-	-	2.3	15.7	0.34	-	3.8
V76	13 (CRF)	1.0 (CRF)	0.58	4.23	0.50	11	3.3
V78	16	1.6	0.60	0.00	-	16	4
V79	12	1.4	0.89	0.00	-	13	1
V79 (PLLA-PCL)	37	1.3	-	-	-	1	13
V80	12	0.4	0.00	0.00	-	8	8

[0113] 参见图17,高数目的顶部向V80支架提供独特的柔韧性,并因此当使用7%压缩通过500,000次循环(等同于6个月行走)来评估轴向疲劳性质时,比其它支架更抗断裂。低断裂率也被良好地转换并且表现出与体内测试的良好相关性,如图18中所示。

[0114] 因为V80支架比其它支架具有更多的支撑单元/支架-长度,支撑单元需要更小宽度,并因此V80支架的径向强度显著低于其它两个联接件的支架(V76-V79)。

[0115] 径向强度和刚度有时被认为与支架性质同义。根据这一观点,与其它支架相比,V80设计因此保持不闭合性的能力似乎会很差。然而,如图19中所见,V80支架示出比其它更径向刚性的支架显著更低的后期损失,甚至在断裂百分比和/或断裂率类似的情况下也是如此,例如V79与V80比较。如图20中所示,较低的后期损失表明在28天时相对于其它支架设计的统计学显著性。

[0116] 虽然不希望受任何具体理论束缚,但据信对于为何V80设计表现显著更低的后期损失的解释在于更高数目或密度的支撑单元。采用更大数目的支撑单元,V80提供更多支持(更高表面积和更多支撑)。具体来说,当支撑单元断裂时,仍存在显著的支撑以回推血管。V80的这一方面可以按以下方式理解。对于相同数目的断裂,支撑单元冠部结构的总数中存在较低百分比的非功能性支撑单元-冠部结构。因此,虽然在其它设计中可能存在相同数目的断裂,但V80能够对血管管腔表面提供更佳或更一致的支持,因为其相对于每个失效的冠

部-支撑单元结构,具有更大数目的完整的冠部-支撑单元结构。

[0117] 图21表明,V23-014支架(其具有更低数目的冠部但较高的壁厚度)产生比V80更低的狭窄百分比。这可以通过支架支撑单元的疲劳寿命增加(即更少断裂)来解释,因为对于相同负载条件来说,较厚的壁降低支撑单元的平均应力。

[0118] 图22示出V78、V79、V80和V79支架的急性回弹。

[0119] 膝盖以下(BKN)应用

[0120] 在一个实施方案中,支架对于膝盖下(BTK)应用的特征为灵活、长和生物可再吸收。

[0121] 严重肢体局部缺血(CLI)代表外周疾病(PAD)的最严重临床表现。CLI为慢性疾病过程,其最终导致无法治疗的肢体丧失,以及也许由于败血症发展而导致的死亡。CLI病例的大约30%的病变限于BTK动脉中并且大多数操作包括更近侧的股骨和腘段。胫骨动脉中的疾病往往是扩散性的并且通常伴有长段狭窄和闭塞。动脉的小口径、重度钙化、远侧基座的缓慢(slow of distal beds)和弱径流血管(poor run-off vessel)代表对血管内干预的显著挑战。存在许多血管成形技术,例如具有相当高技术成功率的BTK球囊血管成形术、低温血管成形术(Endovascular cryoplasty)(Boston Scientific)、切割式球囊血管成形术、药物释放球囊、准分子激光斑块旋切术、旋转旋切术是这些技术中可提及的极少数。

[0122] PTA之后再狭窄仍然是显著影响中长期后果的问题。然而,与髂股疾病相比,支架未广泛用于BTK血管中。主要原因是这些血管的小口径和缓慢流速增加支架血栓症和内膜增生的风险。传统上使用支架术是为了失败或不成功的血管成形术(例如限流解剖或弹性回弹)之后的救助。640位患者的统计分析表明,失败或不成功的球囊血管成形术之后的BTK支架植入在患有CLI的患者中伴随着有利的临床结果。随着支架技术的进步,存在日益增加的证据来支持具有BTK疾病的CLI中的首要支架。已使用球囊可扩张的裸金属支架和DES自扩张的镍钛诺支架。在这两种情况下,如果由于外力造成损害或需要在肢体的远侧位置植入另一个支架,患者需要进行手术或截肢。

[0123] 作为用于BTK的支架的实例,将聚乳酸管扩张至3.5mm外径并且切割成100mm长度的小件。管被激光切割。对于“BTK_01x 100mm”的支架设计与V76、V78和V79相同(即,两个联接件,同相,对称,八个冠部)。设计概念为对称,意味着在联接的W-V的任一侧上(一侧或两侧)存在均衡数目的U-冠部。所示的概念在任一侧上具有一个U-冠部。BTK_01x 100mm可以替代性地采用V80图案。这些设计的优点在于,它们在轴向负载期间具有更佳和更对称的变形。

[0124] 目前,ABSORB BTK使用“非对称的”28mm长度的支架。“BTK_01x100mm”设计更长(100mm,如所示)。与其它支架设计相比(表3):

[0125]

	V79	ABSORB BTK	BTK_01 x 100mm
设计	8C-2L.	6C-3L	8C-2L
长度(mm)	NA	28	100
管(mm)	7.0 x 0.279	3.5 x 0.152	3.5 x 0.152
BA 长度(mm)	1.74	0.86	0.78
支撑单元宽度(mm)	0.300	0.165	0.130
联接件宽度(mm)	0.300	0.127	0.110
内半径(mm)	0.18	0.31/0.07	0.10
理论最小卷曲(mm)	02.28	1.06	1.04

[0126]

理论最大扩张(mm)	9.60	3.87	4.25
------------	------	------	------

[0127] BTK_01x 100mm虽然在概念上与V79(8C-2L对称)类似,是从与ABSORB BTK相同的管上切割出来,且被设计用于类似的动脉直径。BTK_01x 100mm具有类似理论最小卷曲和最大扩张直径。提供略微更大的最大扩张直径,以适应沿较长血管长度逐渐变细。

[0128] 虽然已示出和描述了本发明的具体实施方案,但对本领域的技术人员来说显而易见的是,可进行改变和修改,而在更广泛方面中不偏离本发明。因此,随附的权利要求书在其范围内会涵盖落在本发明的真实精神和范围内的所有这种改变和修改。

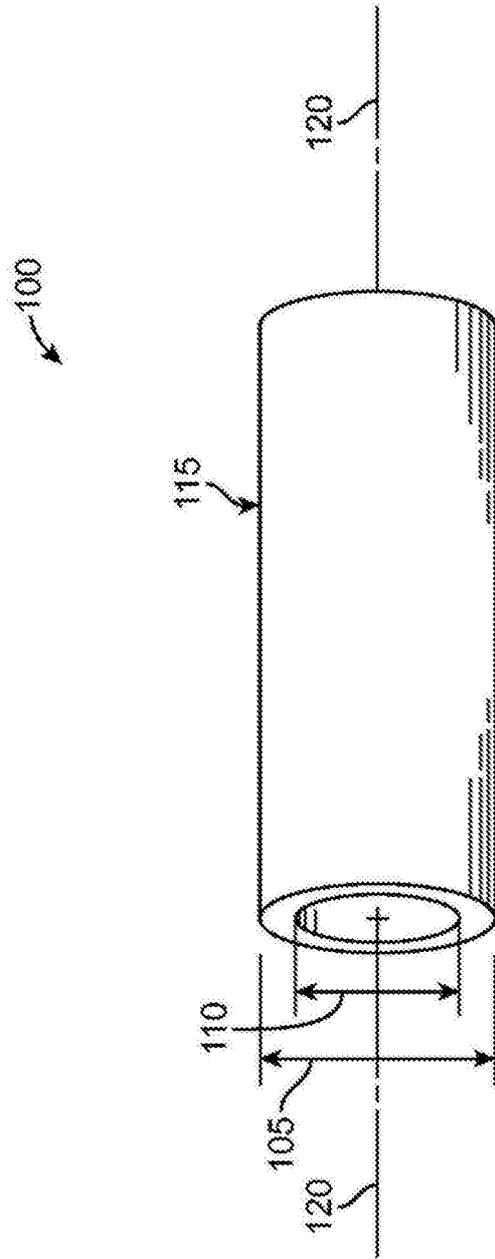


图1

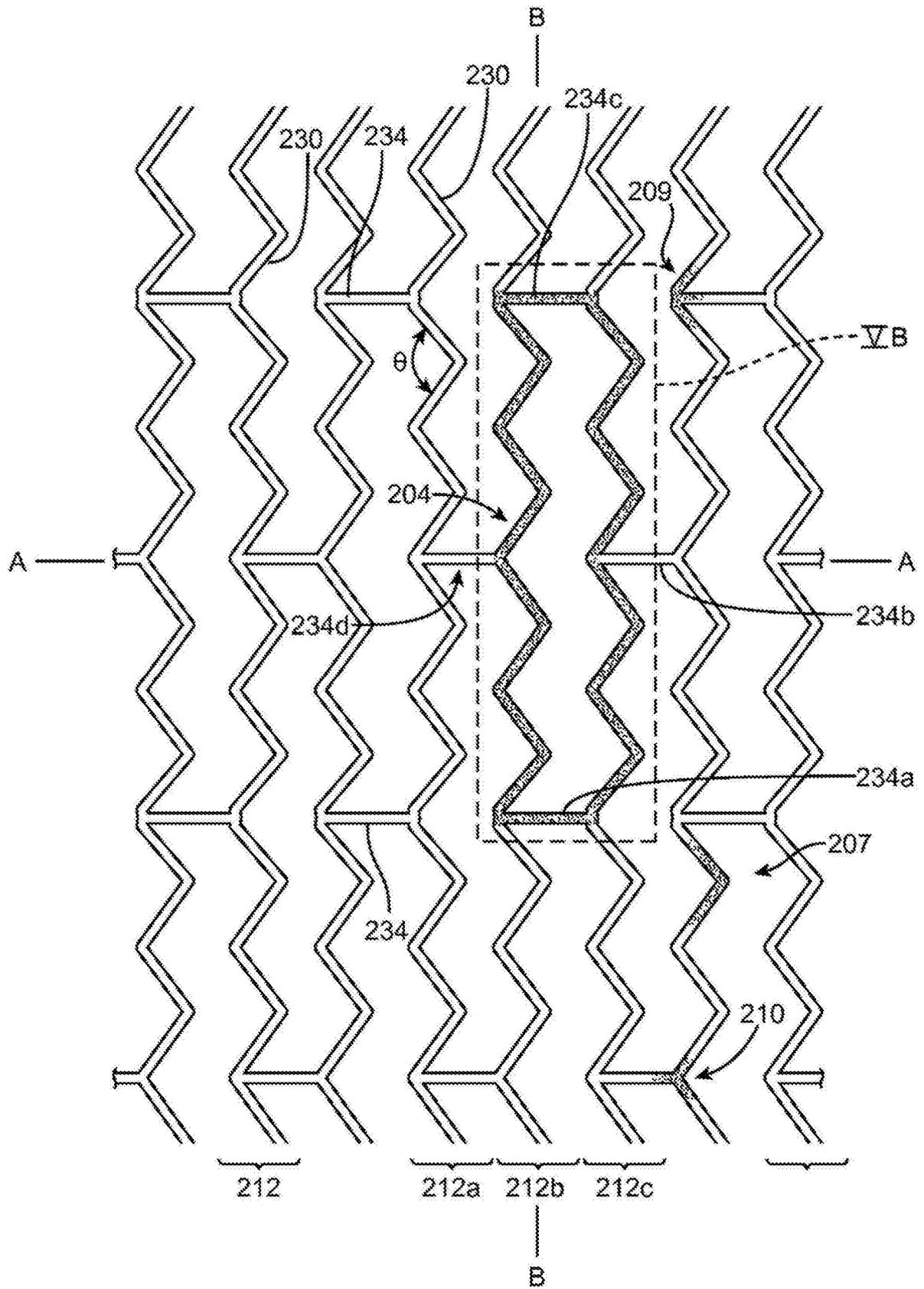


图2

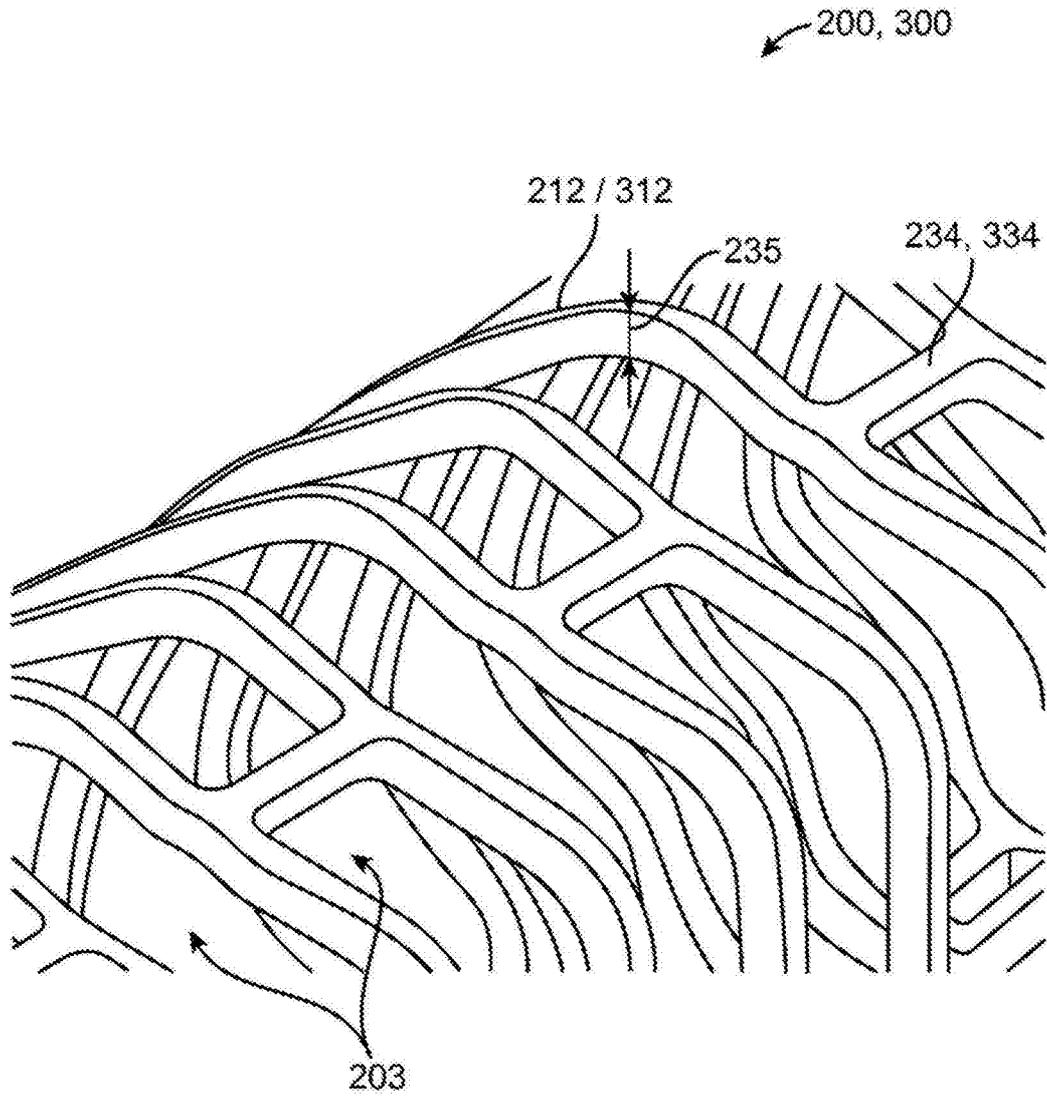


图3

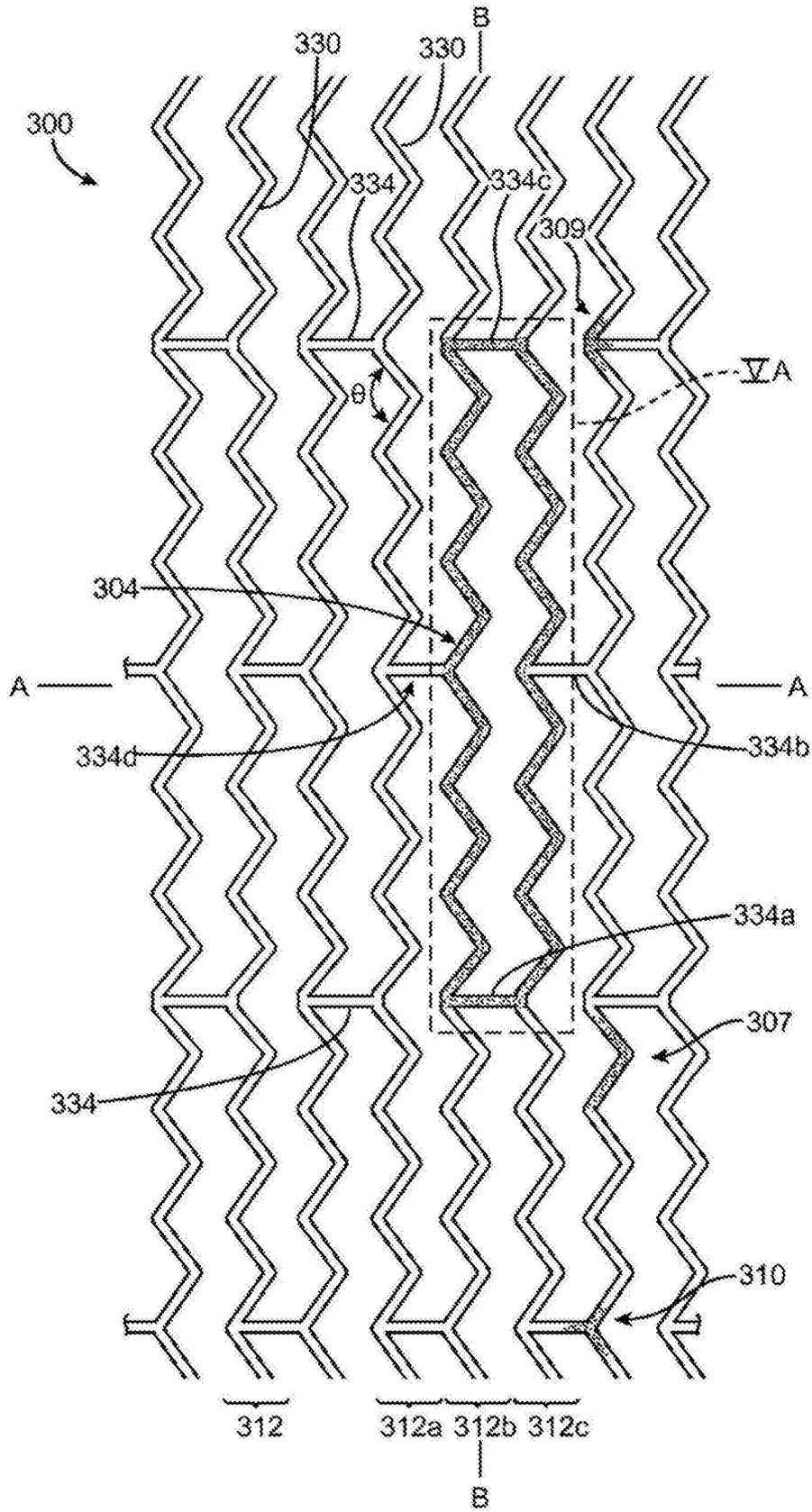


图4

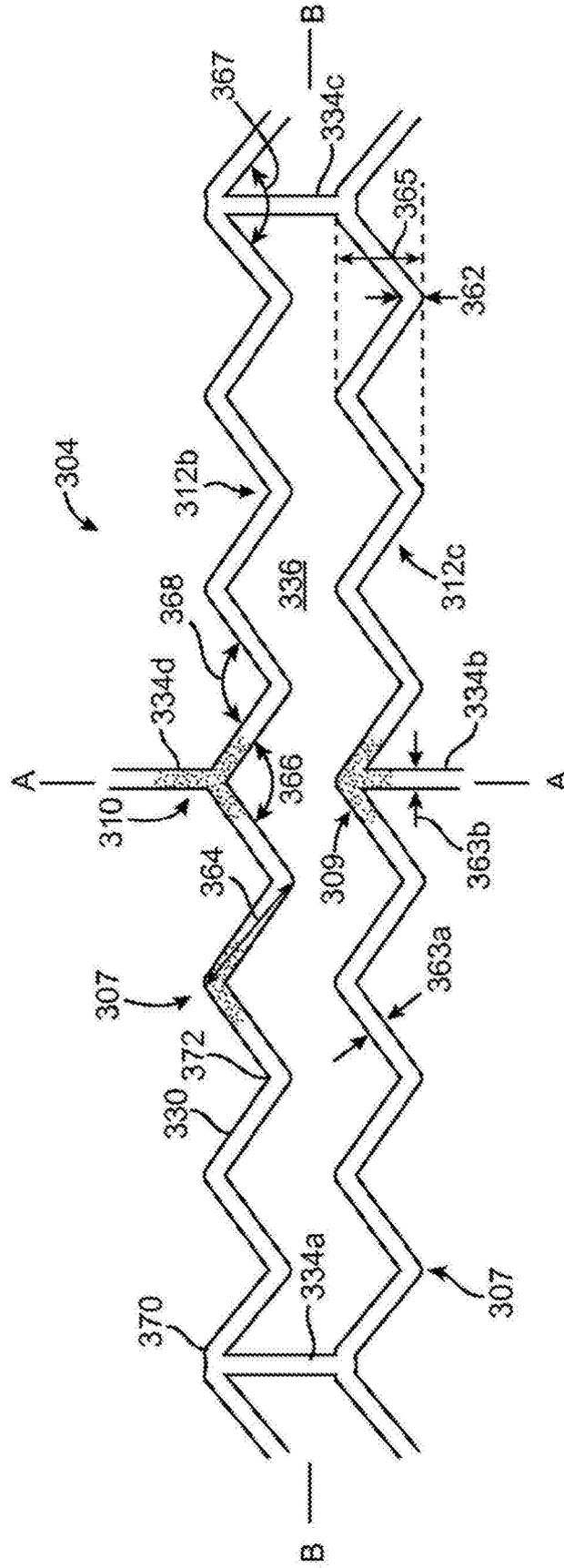


图5A

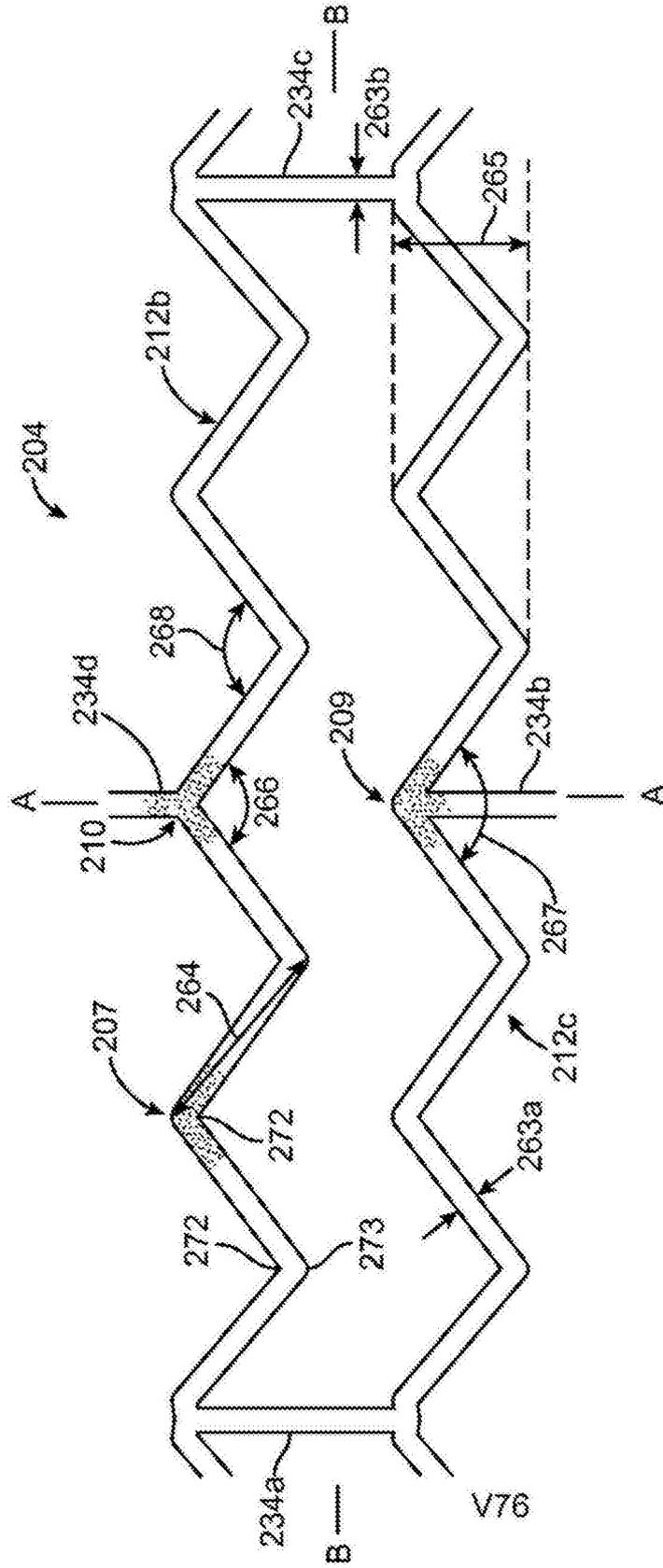


图5B

属性		图5A				v80	
	项目	in	mm	其它	注解		
总长度	-	0.00			40mm球囊的标称, 无标记		
环数目	-			17			
每个环的联接件数目	-			2	均匀分布		
每个环的顶部数目	-			12	内部图案:U U W U U V U U W U U Y		
切割管OD	-	0.276	7				
壁厚度	-	0.011	0.279				
支撑单元宽度	363	0.008	0.200				
联接件宽度	363	0.008	0.200				
支撑单元长度	364	0.047	1.200				
近侧支撑单元长度		0.052	1.322		设计为用于与本体相同的理论最大扩张		
角(U)-度	368			81	基于7 mm管的角度		
角(W)-度	367			81	基于7 mm管的角度		
角(Y)-度	366			81	基于7 mm管的角度		
				66			
				66			
内半径(U)	372	0.007	0.18				
外半径(U)	372	0.015	0.38				
内半径(W)	372	0.007	0.18				
外半径(W)	372	0.015	0.38				
内半径(Y)	372	0.007	0.18				
外半径(Y)	372	0.015	0.38				

图6A

属性	图58 项目	v76		
		in	mm	其它
总长度	--	1.44	36.5	
环数目	--			17
每个环的联接件数目	--			2
每个环的顶部数目	--			8
切割管OD	--	0.28	7	
壁厚度	--	0.011	0.279	
支撑单元宽度	263a	0.012	0.300	
联接件宽度	263b	0.008	0.200	
支撑单元长度	264	0.069	1.740	
角(U)-度	268			81
角(W)-度	267			81
角(Y)-度	266			81
内半径(U)	272	0.0071	0.18	
外半径(U)	273	0.019	0.48	
内半径(W)	272	0.0071	0.18	
外半径(W)	273	0.019	0.48	
内半径(Y)	272	0.0071	0.18	
外半径(Y)	273	0.019	0.48	

图6B

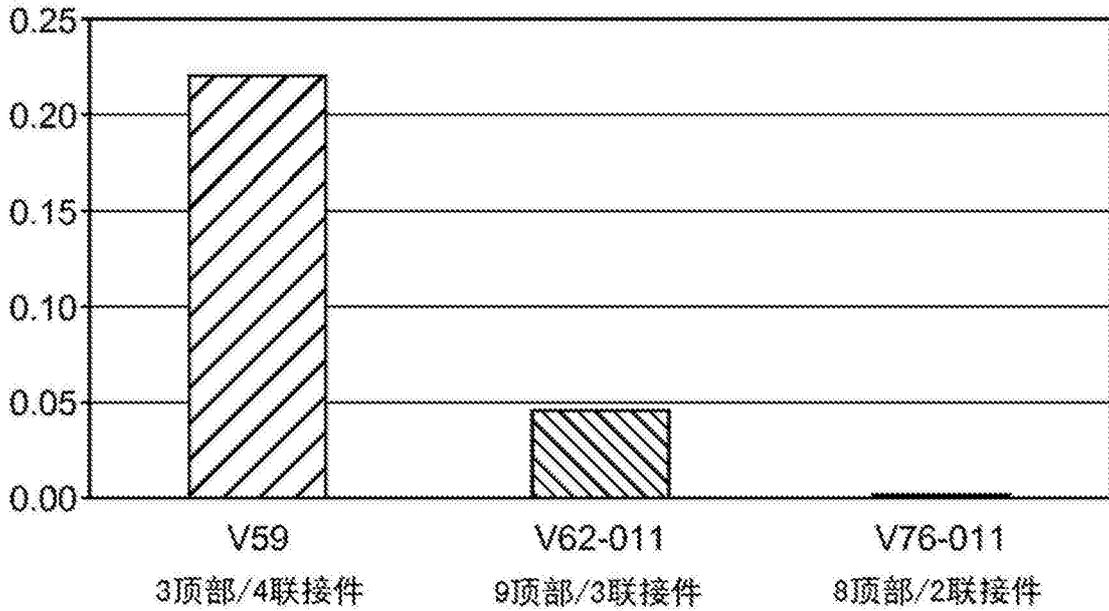


图7

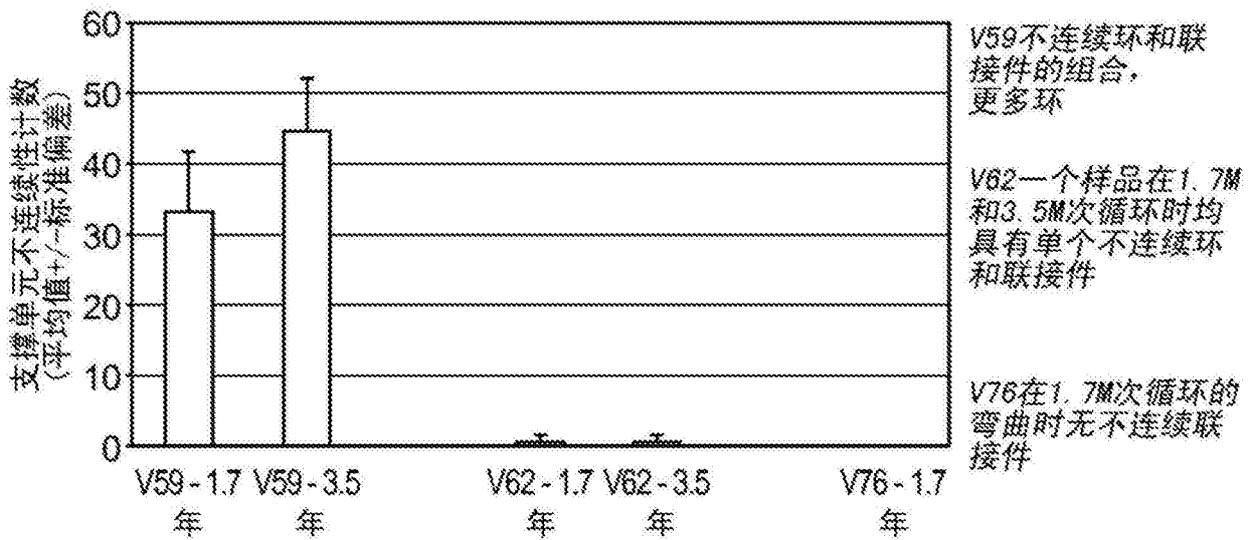


图8

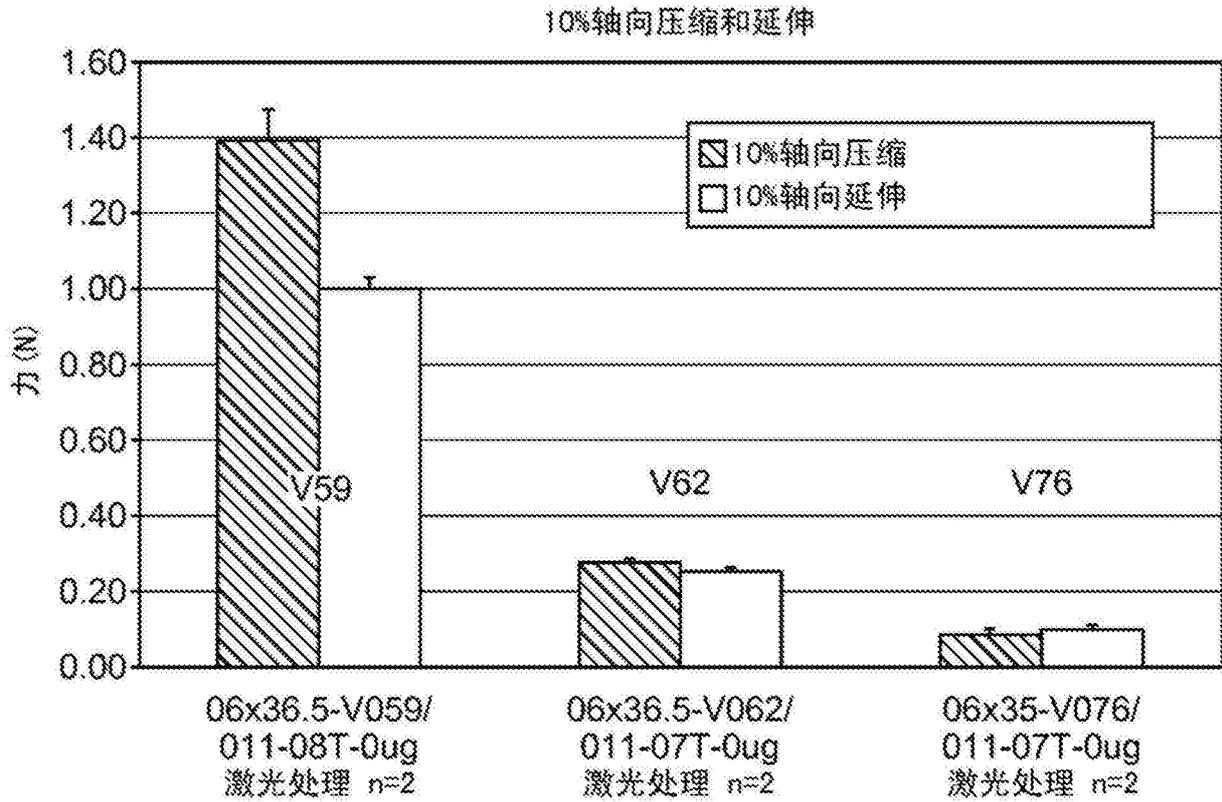


图9

7%压缩 在1 Hz下80,000次循环 (1个月)	轴向压缩测试器 (Santa Clara)		
	冠部处断裂	连接器联接件 处断裂	总断裂
V76 (6 x 60 mm) N=5	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

7%压缩 在1 Hz下500,000次循环 (6个月)	轴向压缩测试器 (Santa Clara)		
	冠部处断裂	连接器联接件 处断裂	总断裂
V76 (6 x 60 mm) N=5	2.4 ± 2.30	2.2 ± 1.92	4.6 ± 2.19

图10

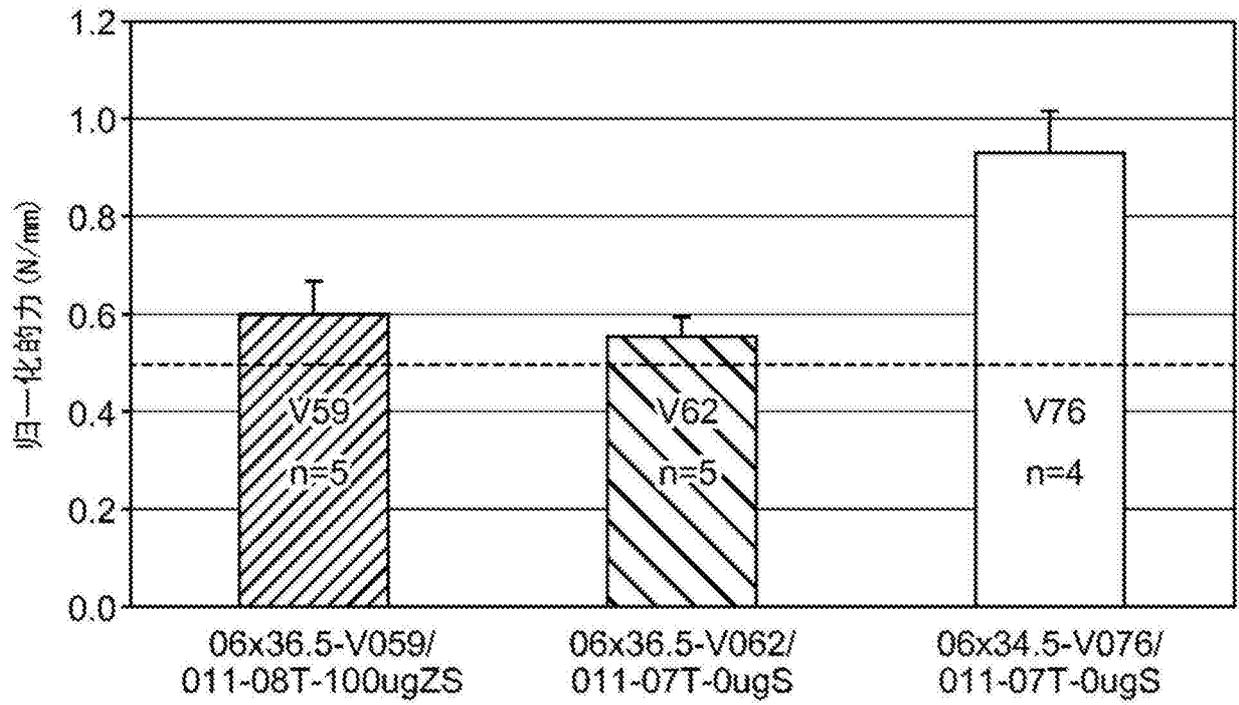


图11

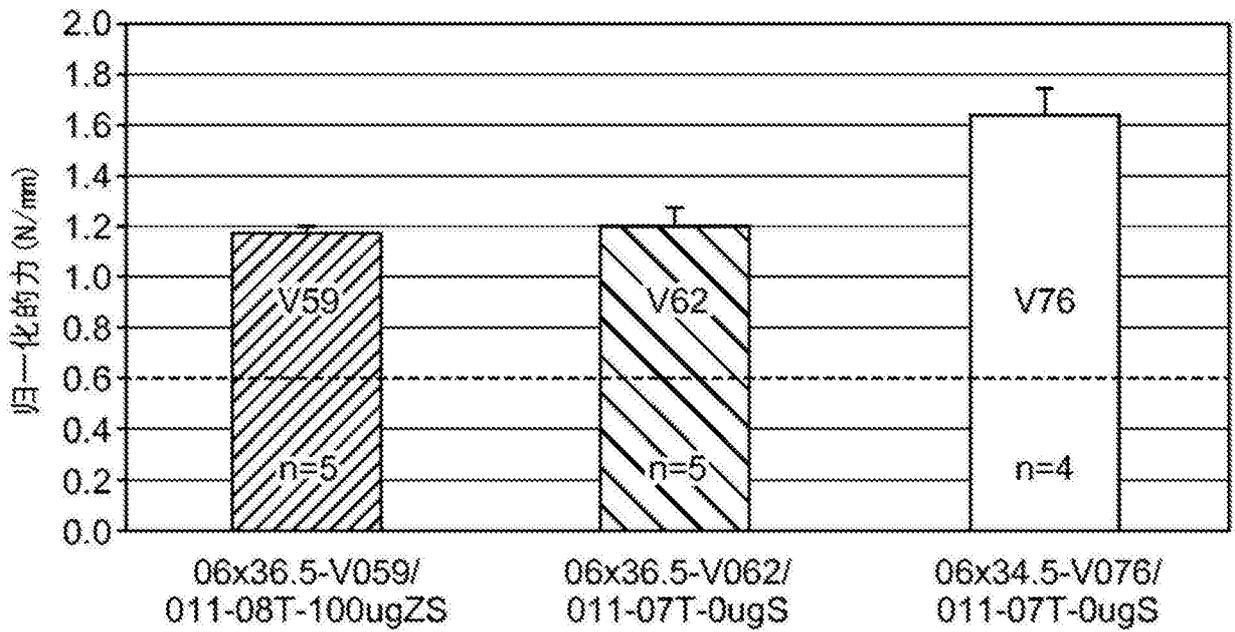


图12

设计	急性回弹%
V59	3.2 ± 0.6%
V62	3.8 ± 0.6%
V2	2.5 ± 0.5%
V76	3.3 ± 0.6%

图13

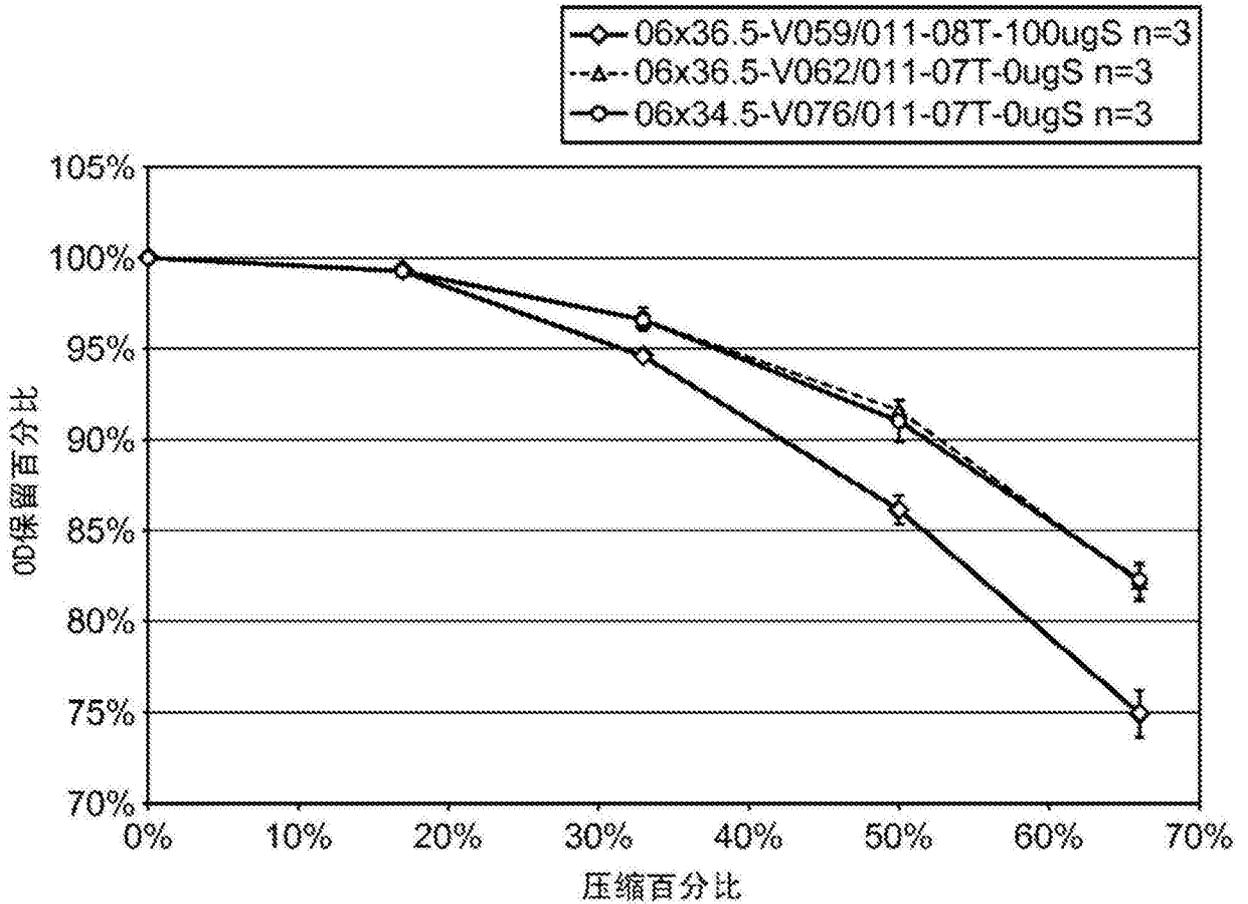


图14

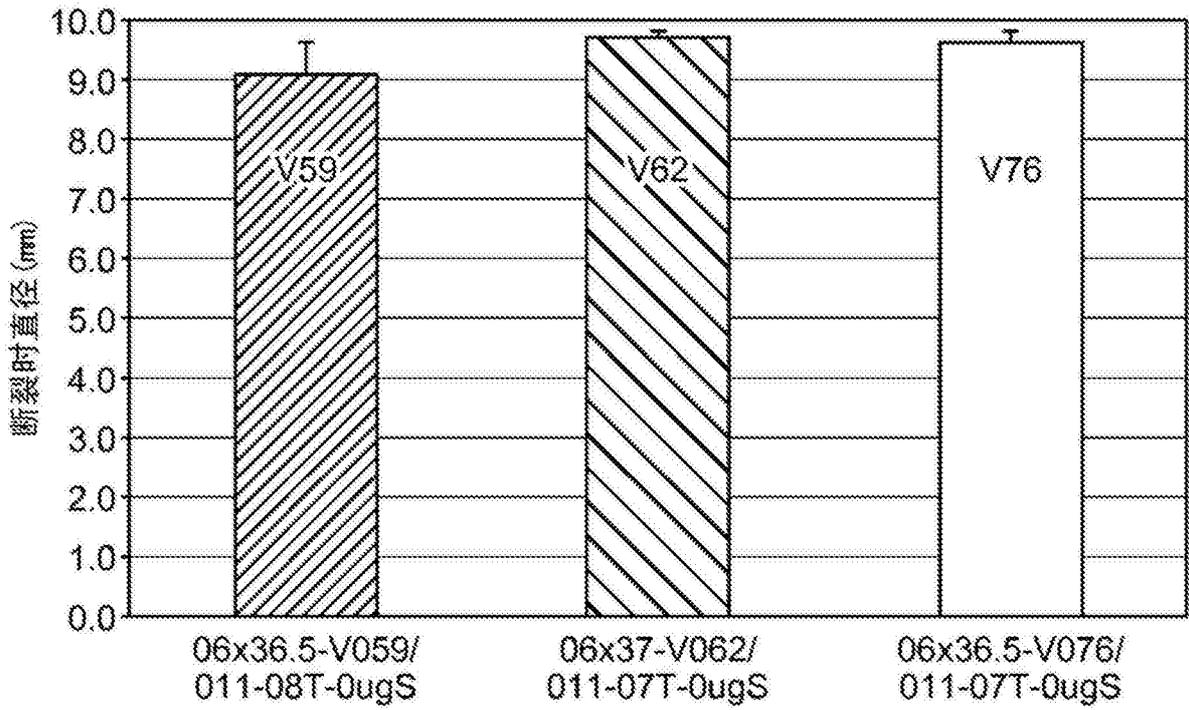


图15

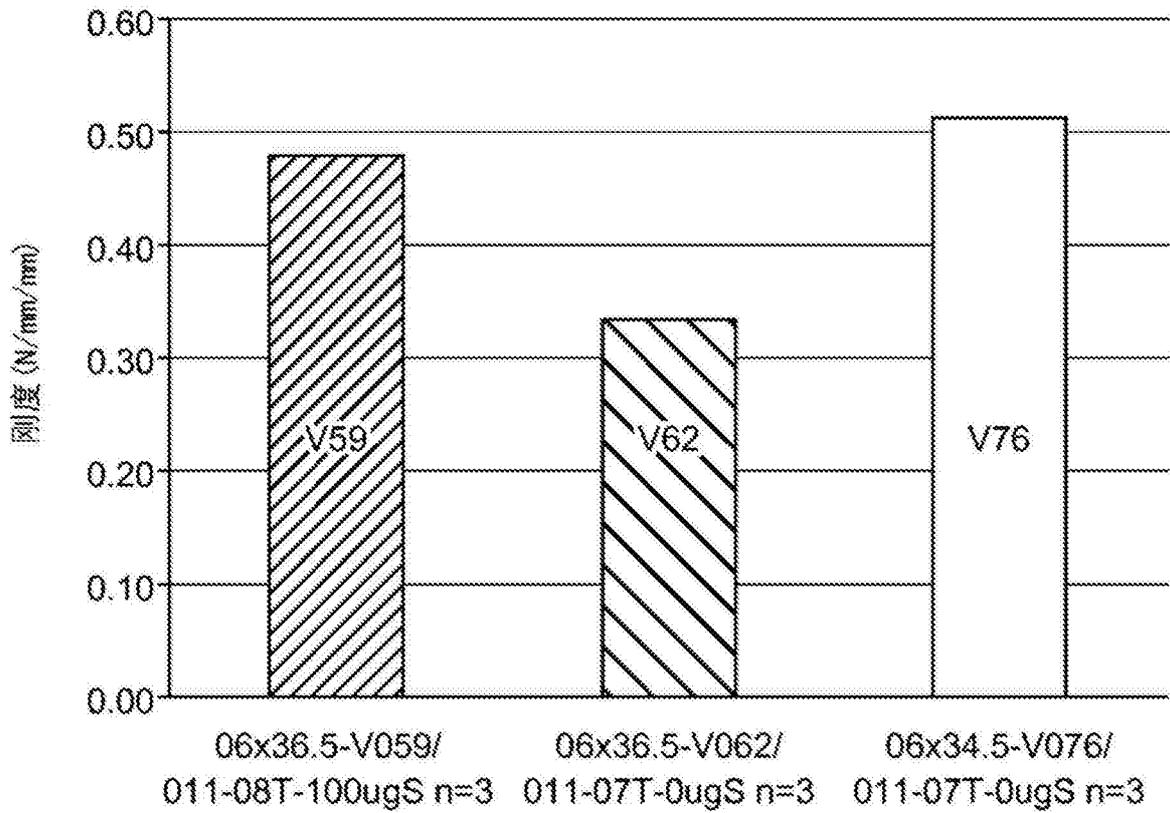


图16

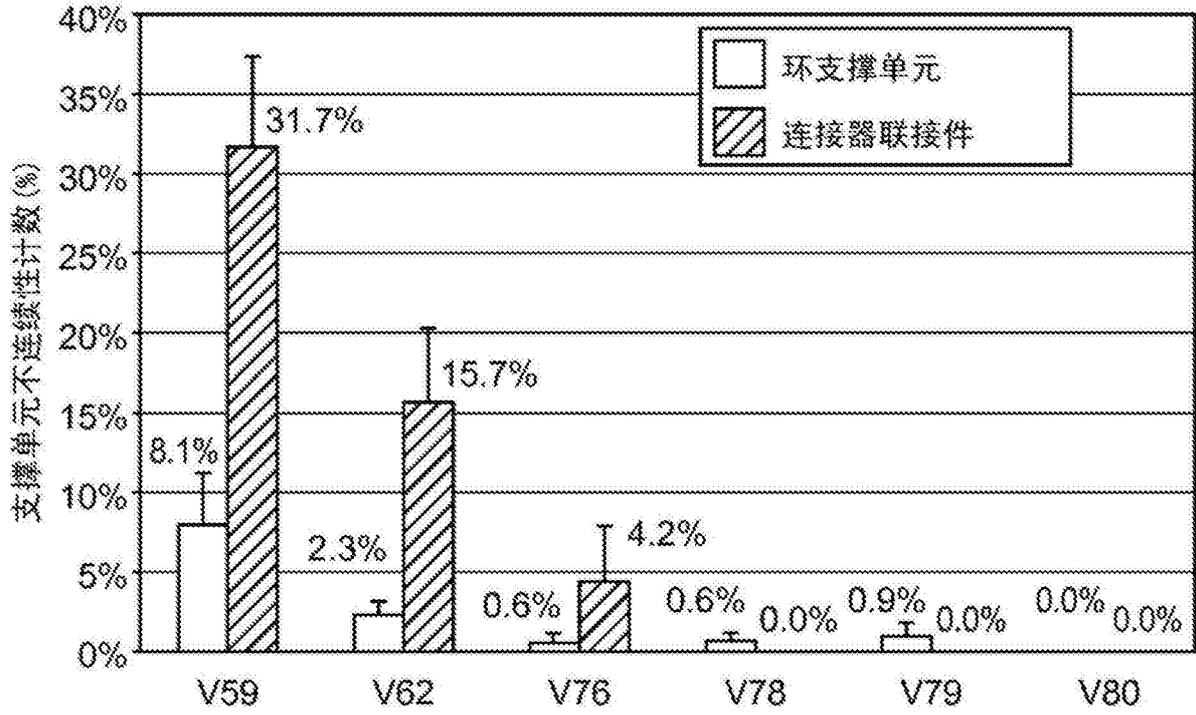


图17

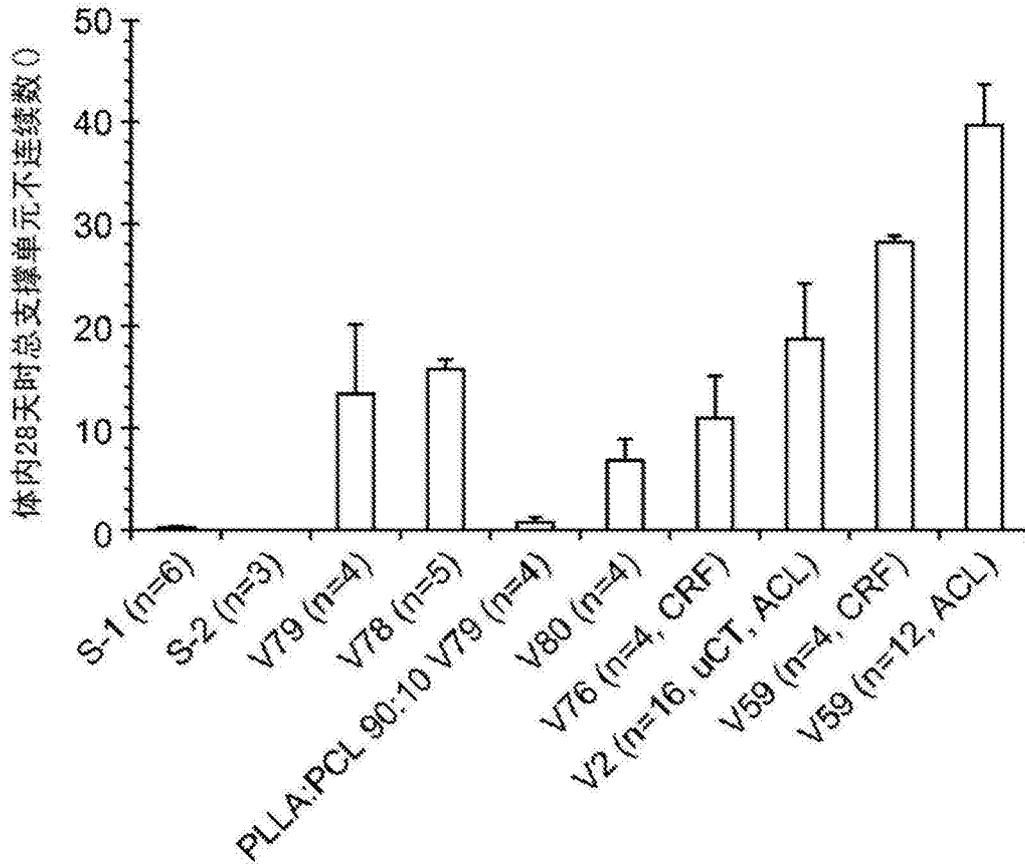


图18

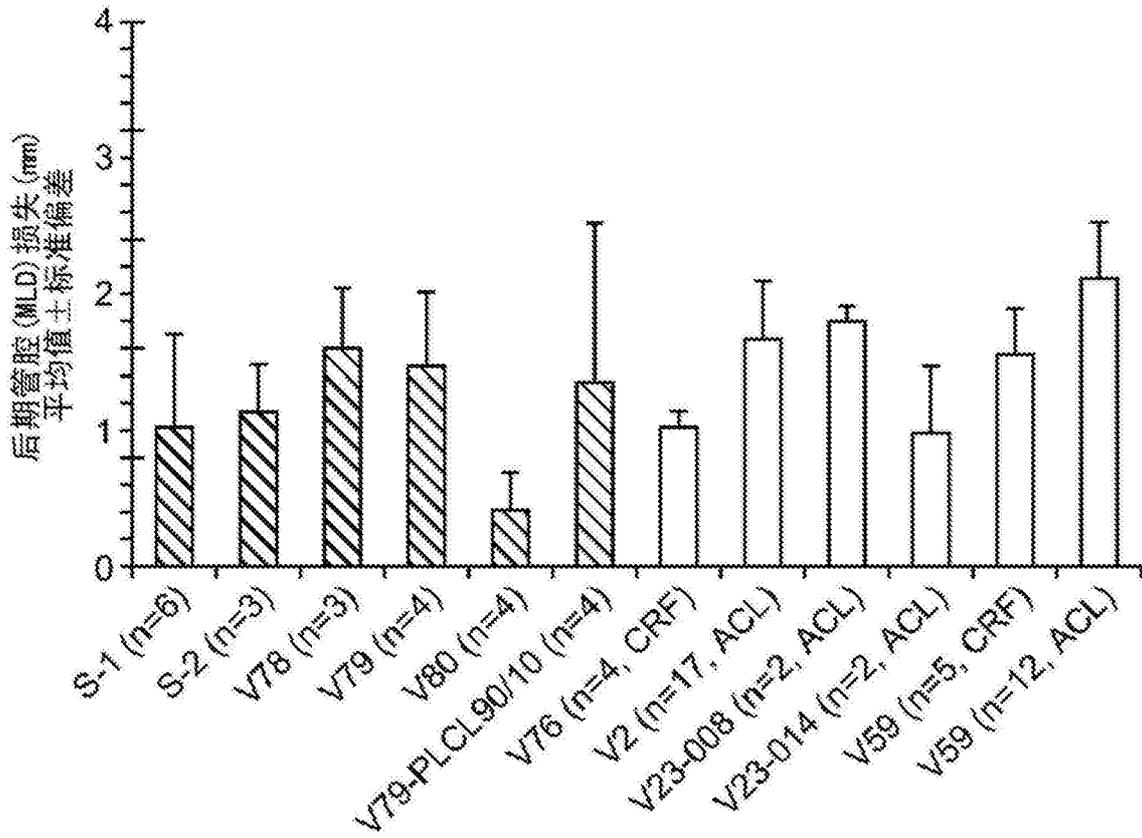


图19

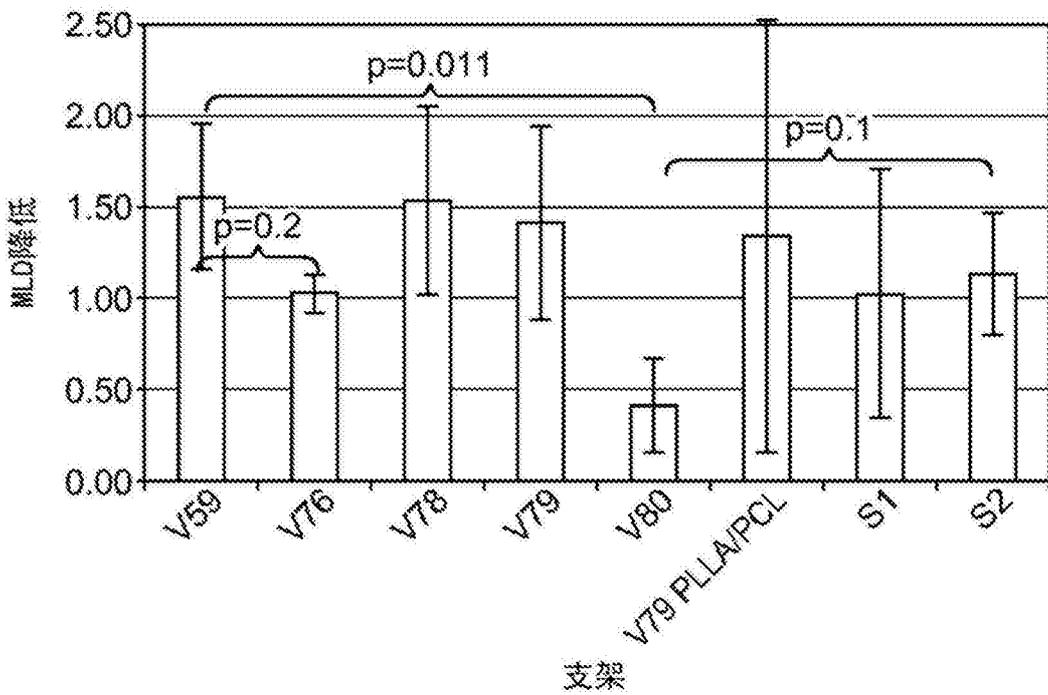


图20

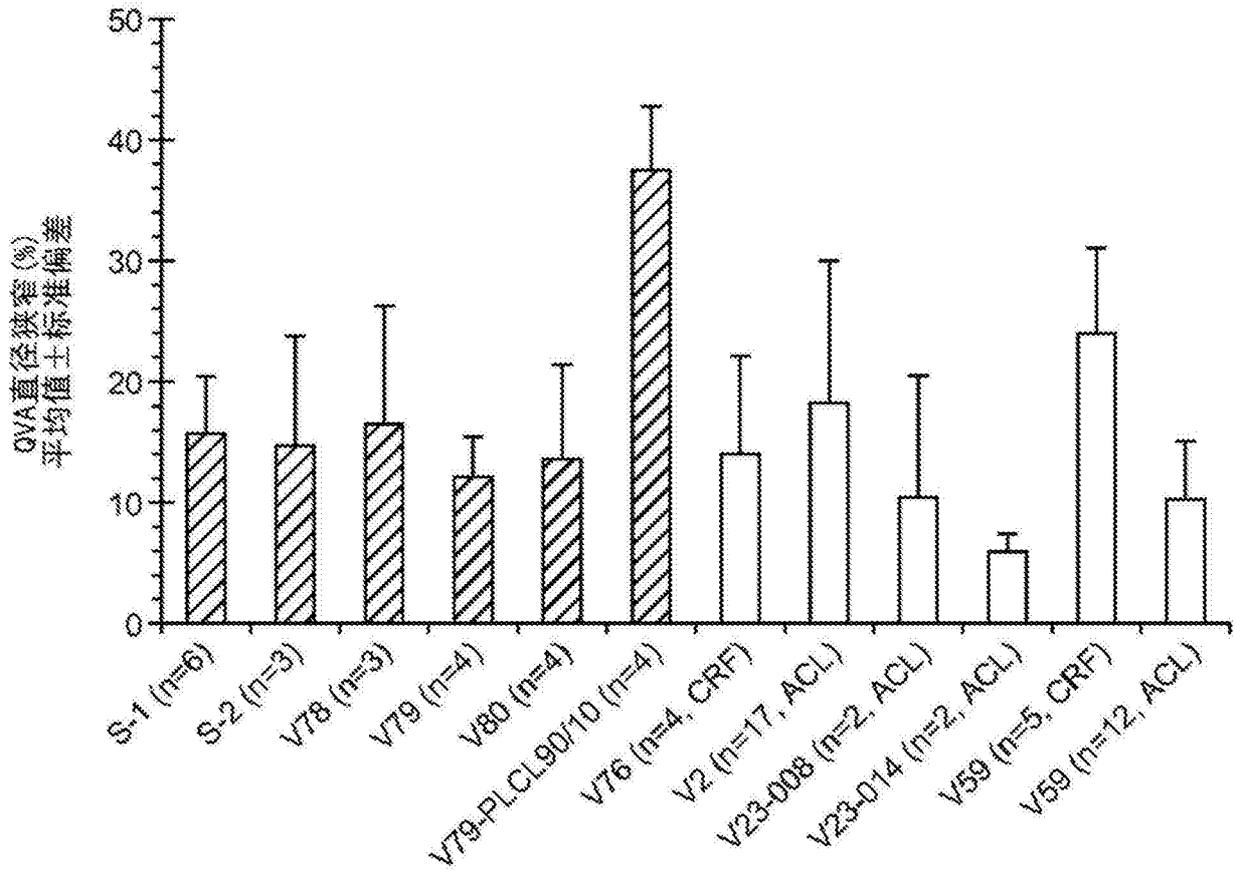


图21

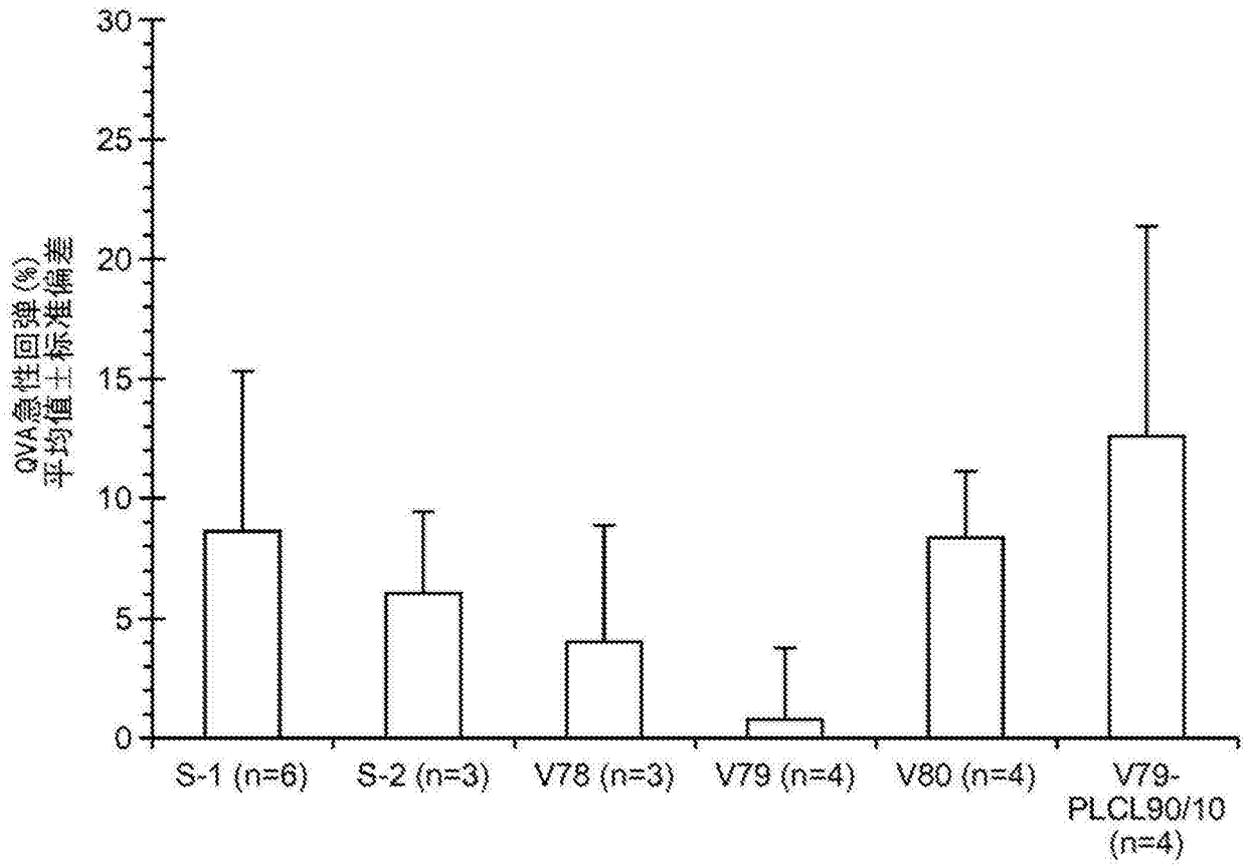


图22