



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113165255 B

(45) 授权公告日 2023.04.28

(21) 申请号 201880099481.2

(22) 申请日 2018.10.01

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113165255 A

(43) 申请公布日 2021.07.23

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.13

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2018/057622 2018.10.01

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/049115 EN 2019.03.14

(73) 专利权人 宙斯有限公司
地址 美国南卡罗来纳

(72) 发明人 J·M·林德萨 B·L·安尼奥克斯
J·R·卡姆帕纳里 E·A·弗雷
J·A·马洛

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038
专利代理师 王刚

B29C 63/06 (2006.01)

B32B 1/08 (2006.01)

B29C 63/18 (2006.01)

B29C 63/00 (2006.01)

A61F 2/91 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

B29K 105/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2005137678 A1, 2005.06.23

US 2005137678 A1, 2005.06.23

JP 2018051322 A, 2018.04.05

US 6290722 B1, 2001.09.18

US 2004044397 A1, 2004.03.04

US 8241554 B1, 2012.08.14

CN 107693854 A, 2018.02.16

EA 199800309 A1, 1998.10.29

US 2016263357 A1, 2016.09.15

US 4478898 A, 1984.10.23

审查员 刘泽泽

(51) Int. Cl.

B29C 55/26 (2006.01)

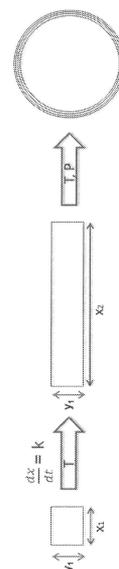
权利要求书3页 说明书21页 附图16页

(54) 发明名称

具有受控取向的聚合物管

(57) 摘要

本文提供了制备取向聚合物管的方法,例如适于活体内使用的生物可降解聚合物管。所公开的方法提供了对于常规的挤出/膨胀方法(通常通过其来生产用于这样的用途的取向聚合物管)的替代选择。有利地,所公开的方法可以在管壁内提供可结晶聚合物更均匀的分子取向,其可以赋予这样的聚合物管以提高的强度(例如抗压缩性)和韧度。



1. 生产多层管的方法,其包括:

获得至少一种经拉伸的聚合物材料和至少一种粘合性聚合物材料,该至少一种经拉伸的聚合物材料表现出至少部分的分子取向,其中:

获得该至少一种经拉伸的聚合物材料包括拉伸至少一种聚合物材料,

该至少一种聚合物材料包含第一尺寸和至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料,和以增大第一尺寸并实现受控水平的分子取向的方式来拉伸该至少一种聚合物材料;和使用该至少一种经拉伸的聚合物材料和该至少一种粘合性聚合物材料来形成该管,其中:

该管包含外表面,该外表面具有垂直于该管的长度的法线,该管表现出:基于第一压缩周期测量的15-26MPa的最大应力值;和通过在第五压缩周期开始时的x截距测量的值小于20%的改进的滞回性能。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中该拉伸包括平面拉伸。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中该至少一种聚合物材料的一种或多种是聚合物膜、聚合物单长丝、聚合物带和聚合物棒的一种或多种。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中:

该至少一种聚合物材料具有第二尺寸,和

拉伸该至少一种聚合物材料包括拉伸该至少一种聚合物材料来增大第二尺寸,

该至少一种经拉伸的聚合物材料包括经双轴拉伸的聚合物材料。

5. 根据权利要求1的方法,其进一步包括:

至少部分地基于将该至少一种粘合性聚合物材料与该至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料合并来获得该至少一种聚合物材料。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中该至少一种聚合物材料是包含分层形式的该至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料和该至少一种粘合性聚合物材料的复合聚合物材料。

7. 根据权利要求5所述的方法,其中在拉伸该至少一种聚合物材料之前、之中或之后,将该至少一种粘合性聚合物材料和该至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料合并。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中形成该管包括将该至少一种经拉伸的聚合物材料和该至少一种粘合性聚合物材料缠绕载体。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中该载体具有圆柱形、圆形、矩形、三角形、椭圆形、多边形和管形的一种或多种。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中该缠绕包括将该至少一种经拉伸的聚合物材料和该至少一种粘合性聚合物材料多次缠绕该载体,以使得该管包含多层的该至少一种经拉伸的聚合物材料和多层的该至少一种粘合性聚合物材料。

11. 根据权利要求8所述的方法,其中:

该至少一种经拉伸的聚合物材料包含多个经拉伸的聚合物材料的单元,

该多个经拉伸的聚合物材料的单元包含不同的聚合物材料或相同的聚合物材料;和

形成该管包括以堆叠方式和错列方式的至少一种将该多个经拉伸的聚合物材料的单元进行排列,并将经排列的多个经拉伸的聚合物材料的单元以偏角进行缠绕。

12. 根据权利要求8所述的方法,其中该载体是心轴,和该方法进一步包括从该心轴除去该管。

13. 根据权利要求8所述的方法,其中该载体包括装置。

14. 根据权利要求13所述的方法,其进一步包括至少部分地基于该管和该载体来形成所得复合物,和该所得复合物是医学装置。

15. 根据权利要求1所述的方法,其进一步包括至少部分地基于该管来形成医学装置。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中形成该医学装置包括:
将该管切割成支架。

17. 根据权利要求16所述的方法,进一步包括向该支架施用治疗剂、覆盖物和涂层的一种或多种。

18. 根据权利要求1所述的方法,其中形成该管包括使该至少一种经拉伸的聚合物材料经历热和压力的至少一种。

19. 根据权利要求1所述的方法,其中形成该管包括:
形成分层结构,形成分层结构包括:

将收缩管或收缩膜施用到该至少一种经拉伸的聚合物材料的至少一部分周围,来产生分层结构,和

使该分层结构经历热和压力中的至少一种。

20. 根据权利要求1所述的方法,其中形成该管包括:

将该至少一种经拉伸的聚合物材料的至少一部分插入模具中;

将该至少一种经拉伸的聚合物材料布置在可膨胀载体上;和

使该至少一种经拉伸的聚合物材料经历热和压力中的至少一种。

21. 根据权利要求1所述的方法,其中该至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料的一种或多种选自聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚(D-丙交酯)(PDLA)、聚(ϵ -己内酯)(PCL)、聚乙醇酸(PGA)、聚(对二氧杂环己酮)(PDO)、聚(羟基丁酸酯)、聚(羟基戊酸酯)、聚(碳酸四甲酯)、聚环氧乙烷(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG),及其共聚物和衍生物和组合。

22. 根据权利要求1所述的方法,其中形成该管包括使用该至少一种经拉伸的聚合物材料和至少一种粘合性聚合物材料,和其中该粘合性聚合物材料选自聚(ϵ -己内酯)、聚(碳酸三亚甲基酯)、聚(D,L-丙交酯)、聚(L-丙交酯-共聚- ϵ -己内酯)、聚(L-丙交酯-共聚-碳酸三亚甲基酯)、聚(ϵ -己内酯-共聚-碳酸三亚甲基酯)、聚乙二醇、聚(L-丙交酯-共聚-聚乙二醇),及其共聚物和衍生物和组合。

23. 根据权利要求1所述的方法,其中形成该管包括使用该至少一种经拉伸的聚合物材料和该至少一种粘合性聚合物材料,和该至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料和该至少一种粘合性聚合物材料包括相同的聚合物材料。

24. 根据权利要求1所述的方法,其中将该至少一种经拉伸的聚合物材料拉伸分别对应于该至少一种聚合物材料的最大拉伸比的至少10%。

25. 根据权利要求1所述的方法,其中拉伸该至少一种聚合物材料包括在拉伸过程中控制该至少一种聚合物材料的机械性质、热力学性质、化学性质、电性质和降解速率的一种或多种。

26. 根据权利要求1所述的方法,其中将该至少一种聚合物材料拉伸该至少一种聚合物材料的初始尺寸的300%至1000%。

27. 管,其包含:

至少一种经拉伸的聚合物材料,其表现出至少部分的分子取向,该至少一种经拉伸的聚合物材料至少部分地基于拉伸至少一种聚合物材料来获得,其中该至少一种聚合物材料包含第一尺寸和至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料,和其中该至少一种聚合物材料经过以增大第一方向并实现受控水平的分子取向的方式的拉伸,

其中:

该管包含外表面,该外表面具有垂直于该管的长度的法线,该管表现出:基于第一压缩周期测量的15-26MPa的最大应力值;和通过在第五压缩周期开始时的x截距测量的值小于20%的改进的滞回性能。

具有受控取向的聚合物管

技术领域

[0001] 本申请涉及具有特定分子取向的聚合物管,其应用于许多领域。

背景技术

[0002] 聚合物管广泛用于许多应用。特别地,聚合物生物可吸收管可以经设计来植入体内(例如植入血管和动脉内)来充当支架,以代替传统的金属支架。一些聚合物生物可吸收管用作神经导管和/或用作体内的占位器用以再生神经组织。其他聚合物生物可吸收管可以设计成排出管,用于从体腔或伤口排出流体和/或气体,例如来促进康复。有利地,聚合物生物可吸收管用生物可降解聚合物来制备,因此可以经时溶解或被身体吸收,这消除了在使用后外科除去这些管的需要。

[0003] 聚合物生物可降解管通常包含一种或多种生物可降解聚合物,例如包括但不限于聚(L-丙交酯)(PLLA),聚(D-丙交酯)(PDLA),聚(D,L-丙交酯)(PDLLA),聚(ϵ -己内酯)(PCL),聚乙醇酸(PGA),聚(对二氧环己酮)(PDO),聚(碳酸三亚甲基酯)(PTMC),聚(羟基丁酸酯),聚(羟基戊酸酯),聚(碳酸四甲酯),聚(环氧乙烷)(PEO),聚乙二醇(PEG),聚丙二醇(PPG),及其共聚物、混合物和衍生物。对于生产聚合物生物可吸收管的聚合物的选择可以基于形成的管的生物相容性/毒性和形成的管的物理/机械性质,例如降解速率,强度(例如径向强度)和反冲速率(recoil rate),来进行。

[0004] 生产这样的聚合物管(和特别是单层、厚壁的聚合物管)的一种常用手段包括挤出和环形膨胀方法。使用这样的方法,将聚合物挤出成管形,并且将形成的管形进行环形拉伸/膨胀来提供聚合物管。通过环形膨胀提供的聚合物管壁内的分子取向通常是有利的,因为它产生增加的强度和/或可热收缩性能。但是,已知的挤出和环形膨胀方法在聚合物管的整个可能壁厚的分子取向的程度方面固有地受限。此外,由于管状结构,在整个壁厚中可能存在分子取向的梯度,这是因为由于环形膨胀,管的内径总体上经历比管外径更大的拉伸/分子取向。同样,有益的是提供控制聚合物管壁内的分子取向的方法,和提供具有表现出这样的受控分子取向的壁的聚合物管。

发明内容

[0005] 本发明总体上涉及一种生产聚合物管的方法,和通过这样的方法生产的聚合物管。用于例如生物医学应用中的聚合物管通常以某种方式膨胀/拉伸,来引起管壁内的分子取向,这提供了增加的强度(例如抗径向压缩性)。本文公开的新方法,涉及生产聚合物管和使其中的聚合物分子取向来产生经取向的聚合物管,有利地采用平面拉伸和/或多层环形膨胀方法。如本文将公开的,通过改变将分子在聚合物管内取向的方法(涉及用于提供这样的取向聚合物管的典型的挤出/环形膨胀方法),可以提供这样的管,其表现出改性的结晶度特性,和在一些实施方案中相应的增加的强度(例如增加的抗径向压缩性)和/或受控的可热收缩性能。

[0006] 在一方面中,本发明提供一种生产经取向的聚合物管的方法,其包括:将包含可结

晶的生物可降解聚合物和具有第一尺寸的聚合物材料进行平面拉伸来增大第一尺寸,以产生表现出至少部分的分子取向的经拉伸的聚合物材料;和将该经拉伸的聚合物材料和粘合性聚合物材料形成管形(其也可以称作管或经取向的聚合物管)。作为一个例子,粘合性聚合物材料将经拉伸的聚合物材料的相邻层粘合到自身,或者粘合到管形的其他层。聚合物材料在一些实施方案中可以是聚合物膜,和在一些实施方案中可以是聚合物型材。

[0007] 在某些实施方案中,聚合物材料具有第二尺寸,并且平面拉伸步骤进一步包括拉伸该聚合物材料来增大第二尺寸,以产生将双轴取向的聚合物材料。粘合性聚合物材料在公开的方法的不同阶段可以与可结晶的生物可降解聚合物相关联。例如,在一个实施方案中,上述方法进一步包括在平面拉伸步骤之前,将粘合性聚合物材料与可结晶的生物可降解聚合物合并来产生聚合物材料,其是具有分层形式的该可结晶的生物可降解聚合物和该粘合性聚合物材料的复合聚合物材料。在另一实施方案中,上述方法进一步包括在形成步骤之前,将该粘合性聚合物材料与该经拉伸的聚合物材料合并。

[0008] 在某些实施方案中,形成步骤包括将聚合物材料和粘合性聚合物材料缠绕圆柱形。在一些实施方案中,这样的缠绕包括将聚合物材料和粘合性聚合物材料缠绕圆柱形多次,产生包含多层的经拉伸的聚合物材料和多层的粘合性聚合物材料的管。圆柱形可以变化,并且可以例如是心轴,其中该方法进一步包括从心轴除去管。在一些实施方案中,圆柱形包括装置。

[0009] 在另一方面中,本发明提供一种生产经取向的聚合物管的方法,其包括:获得至少两个聚合物管,每个聚合物管包含可结晶的生物可降解聚合物;使该至少两个聚合物管环形膨胀来产生至少两个经取向的聚合物管;和将该至少两个经取向的聚合物管和一种或多种粘合性聚合物材料合并为多层管形。在一些实施方案中,环形膨胀步骤在合并步骤之前进行。在一些实施方案中,合并步骤在环形膨胀步骤之前进行,和在一些实施方案中,合并步骤在环形膨胀步骤过程中进行(即至少两个经取向的聚合物管和粘合性聚合物材料在该至少两个聚合物管的环形膨胀过程中合并)。

[0010] 在一些实施方案中,该方法可以进一步包括在环形膨胀步骤之前,将粘合性聚合物材料与至少两个聚合物管的一个或多个合并来产生一个或多个聚合物管,其是具有分层形式的可结晶的生物可降解聚合物和粘合性聚合物材料的复合聚合物管。在一些实施方案中,该方法可以进一步包括将粘合性聚合物材料与至少两个聚合物管的一个或多个合并(在环形膨胀步骤之前或之后)来产生一个或多个聚合物管,其是具有分层形式的可结晶的生物可降解聚合物和粘合性聚合物材料的复合聚合物管。在某些实施方案中,前面提及和在后面更详细描述的方法进一步包括通过使多层管形经历热、压力或热和压力二者,来熔合该管形的步骤。压力可以是正压或负压,例如包括抽真空来形成管(例如通过穿孔心轴来施加真空)。熔合步骤可以例如包括在管形/分层结构经历热、压力或热和压力二者之前,在该管形周围施用收缩管或收缩膜来产生分层结构。收缩管或收缩膜的组成可以变化,并且可以包含例如选自以下的一种或多种材料:含氟聚合物(例如聚四氟乙烯),聚烯烃(例如低密度聚乙烯(LLDPE)),聚氨酯,和/或有机硅聚合物(例如聚二甲基硅氧烷,PDMS),及其组合。

[0011] 在本文公开的任何方法的上下文中,在某些实施方案中,可结晶的生物可降解聚合物选自聚(L-丙交酯)(PLLA),聚(D-丙交酯)(PDLA),聚(ϵ -己内酯)(PCL),聚乙醇酸

(PGA), 聚(对二氧杂环己酮) (PDO), 聚(羟基丁酸酯), 聚(羟基戊酸酯), 聚(碳酸四甲酯), 聚环氧乙烷 (PEO), 聚乙二醇 (PEG), 聚丙二醇 (PPG), 及其共聚物、混合物和衍生物。粘合性聚合物材料例如选自聚(ϵ -己内酯), 聚(碳酸三亚甲基酯), 聚(D,L-丙交酯) (PDLLA), 聚(L-丙交酯-共聚- ϵ -己内酯), 聚(L-丙交酯-共聚-碳酸三亚甲基酯), 聚(ϵ -己内酯-共聚-碳酸三亚甲基酯), 聚乙二醇, 聚(L-丙交酯-共聚-聚乙二醇), 及其共聚物和衍生物和组合。要注意的是, 这些列举并非意在排他性, 即相同的聚合物可以作为给定产物中的可结晶的生物可降解聚合物和粘合性聚合物二者而存在, 其可以在分子取向方面不同(例如, 其中具有较大分子取向的聚合物作为可结晶的生物可降解聚合物组分, 和具有较小分子取向的聚合物作为粘合性聚合物组分)。同样, 在某些实施方案中, 本发明包括方法和产物, 其中可结晶的生物可降解聚合物和粘合性聚合物材料包含具有不同取向(例如不同的取向量)的相同聚合物。

[0012] 本发明进一步提供根据本文公开的任何方法制备的经取向的聚合物管。一些这样的取向聚合物管主要包含可结晶的生物可降解聚合物, 具有最小量的粘合性聚合物材料。在一些实施方案中, 这样的经取向的聚合物管通过可结晶的生物可降解聚合物的分子取向来表征, 其在该经取向的聚合物管的壁中基本上一致。

[0013] 另一方面提供一种生产经取向的聚合物管的方法, 其包括: 确定经取向的聚合物管的期望的几何形状和分子取向样式; 选择包含生物可降解的可结晶聚合物的一个或多个聚合物管前体; 布置该一个或多个聚合物管前体; 和使该一个或多个聚合物管前体形成经取向的聚合物管, 其表现出期望的最终管状几何形状和分子取向样式。几何形状和分子取向样式可以例如基于以下的一种或多种来确定: (i) 要形成的经取向的聚合物管的期望的机械性质; (ii) 要形成的经取向的聚合物管的期望的热力学性质; 和 (iii) 要形成的经取向的聚合物管的期望的化学性质。

[0014] 在一些实施方案中, 一个或多个聚合物前体的至少一种至少部分地基于以下来选择: (i) 一个或多个聚合物前体的组成, (ii) 一个或多个聚合物前体的几何形状, (iii) 一个或多个聚合物前体的机械性质, (iv) 一个或多个聚合物前体的热力学性质, (v) 一个或多个聚合物前体的化学性质, (vi) 一个或多个聚合物前体的分子取向程度, (vii) 一个或多个聚合物前体相对于一个或多个轴的分子取向样式, (viii) 由一个或多个聚合物前体形成最终聚合物管的预定方法, 及其任意组合。在一些实施方案中, 一个或多个聚合物前体选自: (i) 一个或多个膜, (ii) 一个或多个管, 和 (iii) 一个或多个型材。

[0015] 在特定实施方案中, 一个或多个聚合物前体是一个或多个膜或者一个或多个管, 和其中该膜或管经过具体选择以有助于经取向的聚合物管的以下的一种或多种: (i) 一种或多种具体的机械性质, (ii) 一种或多种具体的热力学性质, (iii) 一种或多种具体的化学性质, 和 (iv) 一种或多种具体的降解速率。在其他特定实施方案中, 一个或多个聚合物前体是一个或多个型材, 其中该一个或多个型材具有截面形状, 其包括但不限于圆形, 矩形, 三角形, 椭圆形和管状。在一些实施方案中, 一个或多个聚合物前体是一个或多个型材, 其中该型材经过具体选择以有助于经取向的聚合物管的以下的一种或多种: (i) 一种或多种具体的机械性质, (ii) 一种或多种具体的热力学性质, (iii) 一种或多种具体的化学性质, 和 (iv) 一种或多种具体的降解速率。有利地, 在这些实施方案的一些中, 一个或多个聚合物前体进一步包含粘结层(tie layer)。

[0016] 在一些实施方案中,一个或多个聚合物前体的布置包括以下的一种或多种:(i) 一个或多个聚合物前体布置在心轴周围(或者如下所述的其他载体),和(ii) 一个或多个聚合物前体布置在模具内(其在某些实施方案中可以是可膨胀的,例如包括气囊)。布置在心轴周围可以包括例如使用选自缠绕,包鞘,卷绕,编织及其组合的技术布置在心轴周围。在一些实施方案中,心轴可以包括装置。一个或多个聚合物前体布置在模具内包括:(i) 将一个或多个聚合物前体布置在心轴上,然后将该心轴上的该一个或多个聚合物前体插入模具中,并且除去该心轴,(ii) 将一个或多个聚合物前体布置在心轴上,然后除去该心轴并将该一个或多个聚合物前体插入模具中,或者(iii) 在前体的一个或多个生产步骤过程中将一个或多个聚合物前体布置在模具中。

[0017] 一个或多个生产步骤例如选自管膨胀,吹塑,注入-拉伸吹塑,模头牵拉和心轴牵拉。布置包括例如两个或更多个聚合物前体的布置,其中每个聚合物前体的布置同时或依次进行。在某些实施方案中,形成可以进一步包括通过使一个或多个聚合物前体经历热,压力,或热和压力二者,来熔合该一个或多个聚合物前体。这样的熔合可以包括例如在一个或多个聚合物前体经历热,压力,或热和压力二者之前,将收缩管或收缩膜施用到该一个或多个聚合物前体周围。这样的熔合可以包例如使用模具和气囊使一个或多个聚合物前体经历热,压力,或热和压力二者。在一些这样的实施方案中,模具用该一个或多个聚合物前体加衬里,并且气囊的一部分将构成最终聚合物管的一部分。在这样的实施方案中,形成步骤可以例如在布置步骤之中或之后进行。在一些实施方案中,两个或更多个布置步骤和两个或更多个形成步骤同时或依次进行。有利地,在一些实施方案中,一个或多个聚合物前体包含生物相容的生物可降解聚合物,例如包括但不限于选自以下的一种或多种聚合物的聚合物:聚(L-丙交酯)(PLLA),聚(D-丙交酯)(PDLA),聚(ϵ -己内酯)(PCL),聚乙醇酸(PGA),聚(对二氧杂环己酮)(PDO),聚(羟基丁酸酯),聚(羟基戊酸酯),聚(碳酸四甲酯),聚环氧乙烷(PEO),聚乙二醇(PEG),聚丙二醇(PPG),及其共聚物、混合物和衍生物。

[0018] 本发明进一步提供一种根据本文所述的任何方法制备的经取向的聚合物管。根据本发明的管可以例如通过以下来表征:在经取向的聚合物管的壁中基本上一致的分子取向样式,在经取向的聚合物管的壁的预定部分中基本上一致的分子取向样式,特征在于在经取向的聚合物管的壁的预定部分中取向水平变化的分子取向样式,特征在于在经取向的聚合物管的壁的预定部分中取向轴变化的分子取向样式,特征在于从经取向的聚合物管的内径到外径穿过壁分子取向梯度增大的分子取向样式,特征在于从经取向的聚合物管的内径到外径穿过壁分子取向梯度减小的分子取向样式,在经取向的聚合物管的长度中基本上一致的分子取向样式,在经取向的聚合物管的长度的预定部分中基本上一致的分子取向样式,特征在于在经取向的聚合物管的长度的预定部分中取向水平变化的分子取向样式,和/或特征在于在经取向的聚合物管的长度的预定部分中取向轴变化的分子取向样式。

[0019] 根据本发明的管可以通过例如以下来表征:在经取向的聚合物管的壁中基本上一致的组成分布,在经取向的聚合物管的壁的预定部分中基本上一致的组成分布,特征在于在经取向的聚合物管的壁的预定部分中组成变化的组成分布,在经取向的聚合物管的长度中基本上一致的组成分布,在经取向的聚合物管的长度的预定部分中基本上一致的组成分布,和/或特征在于在经取向的聚合物管的长度的预定部分中组成变化的组成分布。根据本发明的管可以例如通过以下来表征:在经取向的聚合物管的壁中基本上一致的降解速率分

布,在经取向的聚合物管的壁的预定部分中基本上一致的降解速率分布,特征在于在经取向的聚合物管的壁的预定部分中降解速率变化的降解速率分布,特征在于从聚合物管的内径到外径穿过壁降解速率梯度增大的降解速率分布,特征在于从聚合物管的内径到外径穿过壁降解速率梯度减小的降解速率分布,在经取向的聚合物管的长度中基本上一致的降解速率分布,在经取向的聚合物管的长度的预定部分中基本上一致的降解速率分布,特征在于在经取向的聚合物管的长度的预定部分中降解速率变化的降解速率分布,和/或特征在于沿着经取向的聚合物管的长度的降解速率梯度的降解速率分布。

[0020] 本发明进一步提供一种生产经取向的聚合物管的方法,其包括:确定期望的管状几何形状,以及期望的组成分布和期望的分子取向样式的至少一种;选择一个或多个聚合物前体;布置该一个或多个聚合物前体;和将该一个或多个聚合物前体形成经取向的聚合物管,其表现出期望的管状几何形状,以及期望的组成分布和期望的分子取向样式的至少一种。

[0021] 某些具体实施方案如下:

[0022] 实施方案1:一种生产经取向的聚合物管的方法,其包括:获得至少一种经拉伸的聚合物材料,其表现出至少部分的分子取向,其中:获得该至少一种经拉伸的聚合物材料包括拉伸至少一种聚合物材料,该至少一种聚合物材料包含第一尺寸和至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料,和以增大第一尺寸的方式来拉伸该至少一种聚合物材料;和使用该至少一种经拉伸的聚合物材料来形成该经取向的聚合物管。

[0023] 实施方案2:前述实施方案的方法,其中该拉伸包括平面拉伸。

[0024] 实施方案3:前述实施方案中任一项的方法,其中该至少一种聚合物材料的一种或多种是聚合物膜、聚合物单长丝、聚合物丝带、聚合物带和聚合物棒的一种或多种。

[0025] 实施方案4:前述实施方案中任一项的方法,其中:该至少一种聚合物材料具有第二尺寸,和拉伸该至少一种聚合物材料包括拉伸该至少一种聚合物材料来增大第二尺寸,该至少一种经拉伸的聚合物材料包括双轴拉伸的聚合物材料。

[0026] 实施方案5:前述实施方案中任一项的方法,其中形成该管包括使用该至少一种经拉伸的聚合物材料和至少一种粘合性聚合物材料。

[0027] 实施方案6:前述实施方案的方法,其进一步包括:至少部分地基于将该至少一种粘合性聚合物材料与该至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料合并来获得该至少一种聚合物材料。

[0028] 实施方案7:前述实施方案的方法,其中该至少一种聚合物材料是包含分层形式的该至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料和该至少一种粘合性聚合物材料的复合聚合物材料。

[0029] 实施方案8:实施方案6的方法,其中在拉伸该至少一种聚合物材料之前、之中或之后,将该至少一种粘合性聚合物材料和该至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料合并。

[0030] 实施方案9:实施方案6的方法,其中形成该管包括将该至少一种经拉伸的聚合物材料和该至少一种粘合性聚合物材料缠绕载体。

[0031] 实施方案10:前述实施方案的方法,其中该载体具有圆柱形、圆形、矩形、三角形、椭圆形、多边形和管形的一种或多种:。

[0032] 实施方案11:实施方案9或10的方法,其中该缠绕包含将该至少一种经拉伸的聚合

物材料和该至少一种粘合性聚合物材料多次缠绕该载体,以使得该管包含多层的该至少一种经拉伸的聚合物材料和多层的该至少一种粘合性聚合物材料。

[0033] 实施方案12:实施方案9-11任一项的方法,其中:该至少一种经拉伸的聚合物材料包含多个经拉伸的聚合物材料的单元,该多个经拉伸的聚合物材料的单元包含不同的聚合物材料或相同的聚合物材料;和形成该管包括以堆叠方式和错列方式中的至少一种将该多个经拉伸的聚合物材料的单元进行排列,和将经排列的多个经拉伸的聚合物材料的单元以偏角进行缠绕。

[0034] 实施方案13:实施方案9-12任一项的方法,其中该载体是心轴,和该方法进一步包括从该心轴除去该管。

[0035] 实施方案14:实施方案9-12任一项的方法,其中该载体包括装置。

[0036] 实施方案15:实施方案14的方法,其进一步包括至少部分地基于该经取向的聚合物管和该载体来形成所得复合物,和该所得复合物是医学装置。

[0037] 实施方案16:前述实施方案中任一项的方法,其进一步包括至少部分地基于该经取向的聚合物管来形成医学装置。

[0038] 实施方案17:前述实施方案的方法,其中形成该医学装置包括:将该管切割成支架。

[0039] 实施方案18:前述实施方案的方法,进一步包括向该支架施用治疗剂、覆盖物和涂层的一种或多种:。

[0040] 实施方案19:前述实施方案中任一项的方法,其中形成该管包括将该至少一种经拉伸的聚合物材料经历热和压力中的至少一种。

[0041] 实施方案20:前述实施方案中任一项的方法,其中形成该管包括:形成分层结构,形成分层结构包括:将收缩管或收缩膜施用到该至少一种经拉伸的聚合物材料的至少一部分周围,来产生分层结构,和使该分层结构经历热和压力中的至少一种。

[0042] 实施方案21:前述实施方案中任一项的方法,其中形成该管包括:将该至少一种经拉伸的聚合物材料的至少一部分插入模具中;将该至少一种经拉伸的聚合物材料布置在可膨胀载体上;和使该至少一种经拉伸的聚合物材料经历热和压力中的至少一种。

[0043] 实施方案22:前述实施方案中任一项的方法,其中该至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料的一种或多种选自聚(L-丙交酯)(PLLA),聚(D-丙交酯)(PDLA),聚(ϵ -己内酯)(PCL),聚乙醇酸(PGA),聚(对二氧杂环己酮)(PDO),聚(羟基丁酸酯),聚(羟基戊酸酯),聚(碳酸四甲酯),聚环氧乙烷(PEO),聚乙二醇(PEG),聚丙二醇(PPG),及其共聚物和衍生物和组合。

[0044] 实施方案23:前述实施方案中任一项的方法,其中形成该管包括使用该至少一种经拉伸的聚合物材料和至少一种粘合性聚合物材料,和其中该粘合性聚合物材料选自聚(ϵ -己内酯),聚(碳酸三亚甲基酯),聚(D,L-丙交酯),聚(L-丙交酯-共聚- ϵ -己内酯),聚(L-丙交酯-共聚-碳酸三亚甲基酯),聚(ϵ -己内酯-共聚-碳酸三亚甲基酯),聚乙二醇,聚(L-丙交酯-共聚-聚乙二醇),及其共聚物和衍生物和组合。

[0045] 实施方案24:实施方案5-23中任一项的方法,其中形成该管包括使用该至少一种经拉伸的聚合物材料和至少一种粘合性聚合物材料,和该至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料和该至少一种粘合性聚合物材料包括相同的聚合物材料。

[0046] 实施方案25:前述实施方案中任一项的方法,其中将该至少一种经拉伸的聚合物材料拉伸分别对应于该至少一种聚合物材料的最大拉伸比的至少10%。

[0047] 实施方案26:前述实施方案中任一项的方法,其中拉伸该至少一种聚合物材料包括在拉伸过程中控制该至少一种聚合物材料的机械性质、热力学性质、化学性质、电性质和降解速率的一种或多种。

[0048] 实施方案27:前述实施方案中任一项的方法,其中将该至少一种聚合物材料拉伸该至少一种聚合物材料的初始尺寸的300%至1000%。

[0049] 实施方案28:一种方法,其包括:获得至少一种经拉伸的聚合物材料,其表现出至少部分的分子取向,其中:该至少一种经拉伸的聚合物材料对应于包含第一尺寸和至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料的至少一种聚合物材料,和该至少一种聚合物材料经过以增大第一尺寸的方式的拉伸;和使用该至少一种经拉伸的聚合物材料来形成管。

[0050] 实施方案29:一种管,其包含:至少一种经拉伸的聚合物材料,其表现出至少部分的分子取向,该至少一种经拉伸的聚合物材料至少部分地基于拉伸至少一种聚合物材料来获得,其中该至少一种聚合物材料包含第一尺寸和至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料,该至少一种聚合物材料,和其中该至少一种聚合物材料经过以增大第一方向的方式的拉伸。

[0051] 实施方案30:一种管,其中:该管包含至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料和外表面,该外表面具有垂直于该管的长度的法线,和该管表现出:基于第一压缩周期测量的约20MPa或更大的最大应力值;和该管在第一压缩周期之后在至少第一尺寸中变形17%或更小。

[0052] 实施方案31:前述实施方案的管,其中第一压缩周期包括:获得该管位于其间的两个平行板之间的初始距离,该两个平行板以该两个平行板基本上不在该管上提供负荷的方式接触该管的外表面;以该两个平行板的该初始距离的50%/分钟的速率将该板压缩到该初始距离的50%的距离,压缩该板引起该管在第一方向上变形,第一方向是该板被压缩的方向;和以该两个平行板的该初始距离的50%/分钟的速率释放该板在该管上的压缩。

[0053] 实施方案32:实施方案30或31的管,其中对应于第一压缩后该管的工程应力-应变曲线下的总能量值是至少138kgf·mm/cm。

[0054] 实施方案33:前述实施方案中任一项的管,其中该管具有施用到其上的治疗剂、覆盖物和涂层的一种或多种:。

[0055] 实施方案34:一种管,其中:该管包含至少一种可结晶的生物可降解聚合物材料和外表面,该外表面具有垂直于该管的长度的法线,该管表现出基于第一压缩周期测量的约20MPa或更大的最大应力值;和对应于第一压缩后该管的工程应力-应变曲线下的总能量值是至少138kgf·mm/cm。

[0056] 本发明的这些和其他特征、方面和优点将通过阅读下面的具体实施方式并结合下面简要描述的附图而变得清晰可见。本发明包括两种、三种、四种或更多种上述实施方案的任意组合以及本发明所述的任意两种、三种、四种或更多种特征或元素的组合,不论这样的特征或元素是否在本文所述的具体实施方案中明确组合。本发明意在整体上解读,以使得在任何它的不同的方面和实施方案中,所公开发明的任何可分离的特征或元素应当被认为意在可组合,除非上下文另有明确指示。本发明的其他方面和优点将由下面而变得清晰可

见。

附图说明

[0057] 为了提供对于本发明实施方案的理解,可以参考附图,其无需按比例绘制,并且其中附图标记指的是本发明的示例性实施方案的组分。附图仅是示例性的,不应当解释为限制本发明。

[0058] 图1是用于生产单层经取向的聚合物管的典型的挤出/膨胀方法的背景(现有技术)示意图;

[0059] 图2是本文公开的经由平面取向和环形布置来生产经取向的聚合物管的方法的示意图;

[0060] 图3A-3C是缠绕聚合物膜来形成聚合物管的不同技术的示意图;

[0061] 图4A和4B是对齐相邻聚合物膜来形成聚合物管的方法的示意图;

[0062] 图5A和5B是本文公开的经由多层环形取向和环形布置生产经取向的聚合物管的某些方法的示意图。

[0063] 图6A,6B,6C显示了实施例3和实施例4的管与对照管相比的来自于周期性压缩测试的最大应力、归一化能量和X截距。

[0064] 图7A,7B,7C显示了实施例1,3,5和7的管的来自于周期性压缩测试的最大应力、归一化能量和X截距。

[0065] 图8A,8B,8C显示了实施例2,4,6和8的管的来自于周期性压缩测试的最大应力、归一化能量和X截距。

具体实施方式

[0066] 现在将在下文参考附图来更充分地描述本发明,其中显示了本发明的一些、但非全部的实施方案。确实,这些本发明可以体现为许多不同的形式,并且不应当解释为局限于本文所列出的实施方案;相反,提供这些实施方案,以使得本发明将满足适用的法律要求。在全文中,类似的附图标记指的是类似的元素。

[0067] 本发明涉及生产聚合物管(例如生物可降解聚合物管)的方法和由此生产的聚合物管。具体地,本发明涉及生产包含可结晶聚合物的聚合物管的方法,其包括分子取向步骤来使管壁内的可结晶聚合物的分子的至少一些对齐/取向(产生经取向的聚合物管)。在不同的实施方案中,本文公开的方法提供了对于聚合物管壁内的结晶分子取向的控制,例如对于圆柱坐标系的全部三个轴的控制。在某些实施方案中,本文公开的方法包括选择预定的最终管状几何形状和相关的预定分子取向样式,和因此选择材料和方法步骤,例如通过布置和形成一个或多个前体来实现期望的最终管状几何形状和分子取向样式。公开的方法可以有利地提供经取向的聚合物管,其表现出足够的强度/抗径向压缩性,使得它们可用于广泛的应用,例如包括但不限于生物医学应用。公开的方法还可以有利地提供经取向的聚合物管,其表现出与通过传统挤出和环形膨胀生产的管(例如经取向的聚合物管)相比更为可控的和改进的可热收缩性能。

[0068] 如上所述,生产经取向的聚合物管的传统方法包括挤出和环形膨胀来提供单层管。在这样的方法中,聚合物管通过常规方法挤出,然后经历环形膨胀,如图1(现有技术)中

示意性显示。如图1所示,以给定的内径(ID,其经由等式 $OD=2\times r_{i1}$ 与内半径(以 r_{i1} 表示)相关联)和给定的外径(OD,其通过等式 $OD=2\times r_{o1}$ 与外半径(以 r_{o1} 表示)相关联)来生产挤出的管10。使挤出的管10膨胀(任选地在热和压力条件下,分别用T和P表示)来生产聚合物管12,其具有更大的ID(基于上述等式与 r_{i2} 相关联)和更大的OD(基于上述等式与 r_{o2} 相关联)。使用这样的膨胀方法,经挤出的管的ID所经历的拉伸度大于经挤出的管的OD所经历的拉伸度。在这样的方法中ID和OD所经历的膨胀速率和量的差异导致穿过管壁(即从ID到OD)的分子取向度的失衡。如上所述,典型的环形膨胀方法限制了整个的最终壁厚度的取向程度,导致从ID到OD降低的取向梯度。

[0069] 根据本发明,提供了不同的方法来生产经取向的聚合物管,其包含可结晶聚合物(例如生物可降解的可结晶聚合物,提供了形成的生物可降解的经取向的聚合物管)。在一些实施方案中,这样的管与通过传统挤出和环形膨胀生产的经取向的聚合物管相比可以表现出改性的分子取向性质和相应的改性的机械和/或热力学性质。就此而言,改性的分子取向性质可以表示在经取向的聚合物管的结晶区中更大百分比的分子取向,和/或在经取向的聚合物管的结晶区内分子取向分布中更大的规整度。例如,在一些实施方案中,公开的经取向的聚合物管的整个壁厚中的分子取向比通过图1所示的常规方法生产的经取向的聚合物管的壁分子取向更均匀(获得这样的改进的机械和热力学性质)。改性的机械性质可以表示更高的强度,更高的模量,更高的韧度,和/或更大的弹性。改性的热力学性质可以表示改性的可热收缩性质,其包括但不限于受控的收缩活化温度,收缩力和收缩比。

[0070] 平面取向和环形布置

[0071] 本文提供的一种方法包括使用经单轴或双轴取向的聚合物膜作为经取向的前体来形成经取向的聚合物管(本文称作“平面取向和环形布置”)。已知通过将它们拉伸成将单轴或双轴取向的膜来使聚合物分子取向来改进性质例如拉伸强度和韧度。参见例如“Understanding biaxially and monoaxially oriented films”,Packaging World,2013年10月20日。

[0072] 本文公开的方法的一个实施方案示意性显示在图2中。根据该方法,将包含可结晶的聚合物,具有给定尺寸 x_1 (在此认为是膜长度)的聚合物膜在平面方向拉伸来产生经拉伸的聚合物膜,其具有大于 x_1 的相应尺寸 x_2 (即经拉伸的聚合物膜的长度增大了)。经拉伸的聚合物膜本文称作“经取向的”聚合物膜,因为拉伸过程在聚合物膜的结晶区内产生至少某种分子取向度。

[0073] 聚合物膜可以是不同尺寸和厚度的,并且在一些实施方案中,拉伸量(涉及 x_1 和 x_2 值)可以基于经拉伸/经取向的膜期望的厚度(z ,图2未示出)相对于(未拉伸/未取向的)膜的初始厚度来确定。在一些实施方案中,拉伸量(涉及 x_1 和 x_2 值)可以基于经拉伸/经取向的膜期望的机械和/或热力学性质来确定。图2所示的实施方案提供了单轴拉伸(仅拉伸/增大尺寸 x);但是,在一些实施方案中,公开的方法包括双轴拉伸(拉伸/增大尺寸 x 和 y 二者,即长度和宽度)。在这样的实施方案中,在 x 和 y 方向二者上的拉伸速率和/或量可以彼此独立地改变。平面拉伸(在仅任一尺寸中,即单轴,或者在两个尺寸中,即双轴)有利地以受控方式进行,以使得“ k ”,即 dx/dt (图2)表示的拉伸速率恒定,并且形成的经拉伸/经取向的聚合物膜基本上均匀(例如在厚度方面)。在平面拉伸是单轴的情况中,如图2所示,要理解是另一轴(这里,沿着 y 轴)的拉伸速率 dy/dt 等于0(即沿着 y 轴不存在拉伸)。本领域技术人员

将认识到 dy/dt 非零,其中沿着y轴存在拉伸。

[0074] 经过拉伸的聚合物膜可以通过多种方法的任一种来生产,其包括但不限于挤出,挤涂,注塑/吹塑,熔体流延,溶剂流延或压塑(后两种方法与挤出相比允许使用更高分子量的聚合物)。在一些实施方案中,在拉伸步骤之前可以将材料如填料分散在聚合物膜中。在某些实施方案中,在拉伸之前,粘结层材料与聚合物膜相关联(以使得聚合物膜和粘结层材料二者一起拉伸),下面将进一步详述。要注意的是,虽然在经拉伸的聚合物膜(和如下所述的聚合物型材)的上下文中具体描述本申请,但是本发明并不意在受限于此。例如,在其他实施方案中,使用聚合物单长丝,聚合物条带,聚合物带或聚合物棒形式的聚合物材料。本领域技术人员熟知这些术语,并且将理解例如聚合物单长丝是线状合成纤维(该纤维可以具有变化的直径),聚合物带是聚合物材料的扁平条(该带可以具有变化的长度和宽度),和聚合物棒是三维结构(不过不限于是圆形直径)。作为一个例子,聚合物棒可以是圆柱结构。作为另一例子,聚合物棒可以是管状结构。

[0075] 存在本领域已知的在一个或两个尺寸上拉伸聚合物材料的多种方法,如上所述。在纵向(MD)拉伸中,将经挤出的膜流延到冷却辊上,然后重新加热并以超过挤出流延速度的速度经过轧辊送到张紧辊上,来拉伸材料。随后的横向(TD)拉伸可以如下来完成:将膜的侧面夹在夹子中,并且垂直于纵向牵拉夹子穿过拉幅机中的加热烘箱。可选地,MD和TD拉伸可以在能够同时双轴取向的拉幅机(例如由Brückner制造的LISIM生产线)中同时完成。控制线速度、温度和拉伸速率来实现期望的拉伸度,而不撕裂膜。同时拉伸聚合物材料还可以使用吹塑膜生产线来完成,其将聚合物材料通过环形模头挤出,然后将挤出物用空气膨胀来产生气泡,其用于在TD和MD方向二者上拉伸材料。如果需要另外的MD或TD拉伸,则可以调整吹塑膜生产线来提供第二气泡,以实现在MD和TD任一或二者上更高的拉伸度。存在许多的工业吹塑膜和双气泡生产线制造商,例如Hosokawa Alpine,GAP srl.或Kuhne Group。除了本文所述的连续方法之外,在一些实施方案中可以通过在全部侧面夹住所述聚合物膜,并且将它在烘箱中在MD和TD之一或二者上依次或同时拉伸来实现间歇拉伸。Brückner制造的Karo IV拉伸机提供了间歇膜拉伸机的一个例子。

[0076] 聚合物膜的拉伸度可以变化,如上所述。在一些实施方案中,将聚合物膜拉伸到分别对应于至少一种聚合物材料的最大拉伸比的至少10%。如本文所使用,“最大拉伸比”目的是表示在材料发生撕裂之前可能的最大拉伸。

[0077] 使用经拉伸经取向的聚合物膜作为前体来形成管形,将经拉伸经取向的聚合物膜以环形构造布置(例如卷绕或缠绕经拉伸经取向的聚合物膜)和任选地进一步加工来提供经取向的聚合物管(例如经取向的生物可降解聚合物管)。虽然本发明聚焦于通过卷绕/缠绕膜来将经拉伸的取向聚合物膜以环形构造布置以提供管形,但是本文也包括其他布置手段。

[0078] 经拉伸经取向的聚合物膜可以在这个步骤之前任选地进一步加工,例如通过将膜切割成单个期望的尺寸和/或通过将粘结层与之相关联,下面将进一步详述。虽然不意在限制,但是将经拉伸经取向的聚合物膜以环形构造布置的一种手段包括将膜缠绕/围绕成形心轴。要注意的是,对于成形心轴的形状没有特别限制。同样,如本文所使用,聚合物“管”被理解为不限于圆柱管。相反,根据公开的方法生产的聚合物“管”是任何中空的延长结构,其中该中空的延长结构的截面形状可以是但不限于圆形。

[0079] 公开的方法进一步不限于将膜缠绕/围绕心轴;相反,膜可以缠绕不同类型的载体。合适的载体包括但不限于具有圆柱形,圆形,矩形,三角形,椭圆形,多边形和管形的一种或多种的载体。在一些实施方案中,载体是装置或装置部件(例如包括但不限于支架)。在某些这样的实施方案中,本文公开的方法提供一种复合物,其包含载体和经布置经取向的聚合物膜,其可以为医学装置的形式。特别是在载体是装置和公开的方法提供医学装置的情况下,在一些实施方案中复合物可以进一步加工。例如,在一些实施方案中,将治疗剂,覆盖物和涂层的一种或多种施用到复合物。在一些实施方案中,将复合物切割成适于支架的尺寸。已知切割支架的不同方法,包括但不限于激光切割。

[0080] 在一些实施方案中,经取向的聚合物膜可以通过上述的围绕/缠绕来布置,以提供单层经取向的聚合物管,其聚合物膜的一个边与该膜的相对边具有很少重叠直至没有重叠(例如在两个膜端结合处具有仅小的接缝),或者可以通过多次围绕/缠绕膜来产生多层管。更优选地,形成多层管(例如具有“分层结构”的管),其具有任何数目的层,其中对于层数没有特别限制。示例性的这样的多层管具有2-20层的经取向的聚合物膜,其优选地包含经缠绕/围绕的单个经取向的聚合物膜,以产生期望的层数(例如实现形成的多层经取向的聚合物管的期望的壁厚)。要理解的是,在这样的实施方案中,更大数目的层/缠绕将提供壁更厚的聚合物管(假定使用相同厚度的经取向的聚合物膜)。同样,层/缠绕数目可以支配形成的经取向的聚合物管的壁厚。聚合物膜沿着其围绕/缠绕的轴可以不同于聚合物膜已经沿着其拉伸/取向的轴,如图3A-3C所示。圆形箭头指示缠绕方向。

[0081] 典型地,为了在这样的多层聚合物管(例如通过布置和形成一种或多种膜的多次缠绕而产生)的相邻的经取向的聚合物膜的层之间提供足够的粘附,将如下所述的粘结层(例如“粘合性聚合物材料”)包括在经取向的聚合物管内。在一些实施方案中,如下来引入粘结层:将粘结层材料与如上所述的(未拉伸/未取向的)聚合物膜相关联来提供复合聚合物膜,和使该复合聚合物膜经历上述的平面膨胀。这种关联可以例如如下来进行:将粘结层材料膜与(未拉伸/未取向的)聚合物膜对齐,或者用粘结层材料涂覆(未拉伸/未取向的)聚合物膜,例如将粘结层材料挤涂或溶液涂覆到聚合物膜上。这种方法提供了经拉伸形式的可结晶的聚合物膜和粘结层二者(在一些这样的实施方案中,这种方法能够在不仅聚合物膜中而且粘结层中提供分子取向)。

[0082] 在另一实施方案中,通过将粘结层材料与经拉伸/经取向的聚合物膜相关联来引入粘结层。在这样的实施方案中,如下来提供复合膜:使可结晶的聚合物膜经历拉伸/取向,随后将粘结层材料与经拉伸经取向的聚合物膜相关联。这种关联可以例如如下来进行:将粘结层材料膜与(经拉伸/经取向的)聚合物膜对齐,或者用粘结层材料涂覆(经拉伸/经取向的)聚合物膜,例如将粘结层材料挤涂或溶液涂覆到聚合物膜上。根据该实施方案提供的复合聚合物膜包含经拉伸/经取向形式的可结晶的聚合物膜,而粘结层为未拉伸/未取向的形式。还包括对于这些实施方案的其他调整,例如其中将聚合物膜和粘结层独立拉伸来产生经拉伸/经取向的聚合物膜和经拉伸的或经拉伸/经取向的粘结层,可以将其合并来产生复合聚合物膜。

[0083] 如上所简述,经取向的聚合物膜的组成和粘结层的组成可以相同或不同。同样,在某些实施方案中,经取向的聚合物膜的一个或多个的组成与一个或多个粘结层的组成相同,但是聚合物取向到不同的程度(例如经取向的聚合物膜的取向程度大于粘结层)。

[0084] 然后如上所提供那样的将复合聚合物膜形成经取向的聚合物管,以使得粘结层材料与经取向的聚合物膜的每“层”(或每次缠绕)相关联,并且将聚合物膜的相邻层粘合在一起。在一些实施方案中,粘合可能需要通过使最终聚合物管经历热和/或压力来对聚合物管进行处理。在一些实施方案中,压力是负压,即向管施加真空,例如通过聚合物管缠绕的心轴抽真空。在一些实施方案中,通过将聚合物管缠绕在收缩材料(例如包含线性低密度聚乙烯LLDPE的收缩管或收缩缠绕材料)中并加热经缠绕的聚合物管(例如将管置于烘箱中)来提供热和(正)压力。使用的烘箱温度、形成时间和形成压力可以取决于聚合物管的组分,并且这些加工变量每个可以受控来调节最终经取向的聚合物管性质。在一些实施方案中,可以使用其他粘合技术来代替或补充热/压力方法。例如,在一些实施方案中,粘合可以使用与一种或多种溶剂(例如氯仿)接触,和在一些实施方案中,粘合可以包括使用射频焊接。

[0085] 虽然上述的平面取向/环形布置方法公开为包括三个分开的步骤(平面取向例如拉伸聚合物膜,环形布置例如将经取向的聚合物膜布置在环形位置,和形成例如将经布置经取向的聚合物膜形成经取向的聚合物管),但是公开的方法可以调整来使这些步骤大的两个或全部三个致上同时进行。例如,在一些实施方案中,聚合物膜可以以未拉伸的形式提供,并且可以通过空气和/或液体压力依靠圆柱形成表面拉伸(和取向)来形成经取向的聚合物管。

[0086] 在一些实施方案中,并非利用经拉伸的聚合物膜作为聚合物管前体,而是将经取向的复合聚合物型材布置和形成管并且由此可以充当聚合物管前体。这种方法包括根据需要的取向样式将经取向的复合聚合物型材相对于全部三个圆柱轴进行布置。复合型材的布置可以包括但不限于缠绕,包鞘,卷绕或编织。使这种经布置的复合型材经历压力和/或温度,以使得粘结层粘附到复合型材的相邻层,由此形成粘着的多层经取向的聚合物管。

[0087] 聚合物型材是成形的聚合物形体(而非上述的聚合物膜),其包含本文公开的可结晶的聚合物。示例性的聚合物型材包括但不限于正方形,矩形,多边形,椭圆形或其他几何形状形式的截面型材,其在该形状的一个或多个表面上可以具有或不具有规则或断续的特征。复合型材是一种聚合物型材(包含上述的可结晶的聚合物),其进一步包含粘结层材料。

[0088] 在某些实施方案中,通过如本节所述,布置和形成经取向的膜或型材而生产的管表现出沿着管壁厚度的分子取向的一致性程度大于沿着经挤出和径向膨胀的单层管(如上所述生产和如图1所示意)的管壁厚度的分子取向的一致性程度。使用圆柱坐标系并且假定两个完全接触的表面(排除可忽略厚度的粘结层)在几何上连续,由布置来产生最大密度的圆形型材形成的这样的管将沿着全部三个轴在几何上不连续。就分子取向和赋予几何连续性而言,这样的管将沿着 θ 轴连续和沿着 r 轴和 z 轴不连续。由布置来产生最大密度的矩形型材形成的这样的管将沿着全部三个轴在几何上不连续。就分子取向和赋予几何连续性而言,这样的管将沿着全部三个轴连续。

[0089] 本文公开的平面取向/环形布置方法提供了与传统挤出/环形膨胀相比的许多优点。例如,根据公开的方法,每个聚合物膜(或型材)可以根据需要单轴或双轴拉伸,直到期望的程度。在一些实施方案中,多个聚合物可以作为复合结构中的单个层来合并,并且一起拉伸(和取向)。在一些实施方案中,多个聚合物可以以膜或型材形式独立提供,并且拉伸(和取向)到不同的程度,然后可以在形成聚合物管之前或之中将这些经取向的膜和/或型

材组合。

[0090] 不同的聚合物膜(或型材)可以组合的方式可以变化来实现不同的复合结构和不同的性质。例如,在一些实施方案中,可以在管形成过程中以偏角层叠多个膜(例如在成形心轴处),来满足关键的应用要求。在生产过程中可以获得不同构造的组分层。例如单个层可以彼此错列或堆叠。在本文上下文中,堆叠的构造(如图4A所示)包含彼此直接叠置的不同的膜,和错列的构造(如图4B所示)包含偏移的不同的膜,以使得当它们卷绕(或以其他方式形成管形)时,初始层是单个材料,随后是一层或多层的复合膜(或型材),随后是一层或多层的最终材料。给定的经取向的聚合物管可以进一步具有堆叠的层组和错列的层组。

[0091] 在一些实施方案中,可以为了非常具体的性能如强度,韧度,药物的包含/洗提,粘合性,表面官能,降解性等而选择单个膜/层,来为所得聚合物管提供这样的性质。可以在本文所述的生产方法的不同阶段将另外的组分引入到最终管内(例如在膜之间,其随后在形成步骤之前或之中用粘结层包封),另外的组分包括但不限于编织物,纤维,织造物,非织造物和/或嵌件。在一些实施方案中,经由本文公开的方法提供的经取向的聚合物管可以在随后的步骤中进一步调整,以生产医学装置(例如通过激光切割,卷边,膨胀等)。

[0092] 多层环形取向和环形布置

[0093] 本发明另一方面涉及包括多层环形取向和环形布置的方法,并且涉及由此产生的经取向的聚合物管。如上所述,环形膨胀方法的一个缺点是整个最终管壁厚度中的取向度受限,导致从ID到OD降低的取向梯度。这个问题可以通过使用环形取向方案来解决,但是会使得壁厚最小化,因为随着壁厚接近0,可实现的取向度的限度也接近0。所以,由经环形取向的管前体形成的多层管,其中在最终形成的经取向的聚合物管的壁厚形成中前体的壁厚成为累加,将表现出在整个管壁厚度中更高的取向度和在最终形成的聚合物管中从ID到OD降低的取向梯度。

[0094] 在这种多层环形取向和环形布置方案中,制备多个聚合物管(其可以是相同的组成或不同的组成),并且经历环形膨胀,由此生产具有至少某种分子取向度的取向管前体,如图5A所示(步骤14或18)。这样的聚合物管可以通过任何方法来制造,例如经由挤出,挤涂和/或注塑。在一个实施方案中,以步骤16所示的嵌套方式布置单个取向管前体。在另一实施方案中,以步骤20所示的嵌套方式布置经取向的管前体,然后经历步骤22所示的另外的环形膨胀(同时进行)。在这样的实施方案中,经取向的管前体的布置经由环形膨胀步骤来完成。最终管状几何形状的形成(产生经取向的多层聚合物管)可以经由环形膨胀步骤或在环形膨胀步骤之后来完成。

[0095] 在另一实施方案中,聚合物管的环形膨胀可以一个在另一个之内依次进行,如图5B所示。在第一管环形膨胀后(构成外部经取向的管前体),随后每个管的环形膨胀将另外的经取向的管前体布置于之前的经取向的管前体的ID内,形成全部经取向的管前体的环形布置。最终管状几何形状的形成(产生经取向的多层聚合物管)可以经由一个或多个管前体的环形膨胀或者在一个或多个管前体的环形膨胀之后完成。这些实施方案任一种的环形膨胀可以通过任何已知的管环形膨胀方法来完成。

[0096] 使用这种方法将多个未拉伸/未取向的聚合物管前体或经拉伸/经取向的管前体组合可以以不同的方式进行,例如通过在心轴上形成经取向的聚合物管(任选地施加热和/或压力),或者通过在模具内形成经取向的聚合物管(同样,任选地施加热和/或压力)。要注

意的是,这样的成形心轴和模具无需是圆形截面,并且同样,形成的多层经取向的聚合物管可以为中空的延长结构的形式,其可以是但不限于圆形截面。

[0097] 使用多层环形取向和环形布置方法,由于包括多个单层,同样典型地将粘结层引入相邻层之间来在其间提供足够的粘合性。在这些实施方案中,粘结层的包含可以例如如下来实现:将粘结层材料与一个或多个聚合物管前体相关联(来提供复合聚合物管前体),以使得当聚合物管前体经过膨胀/取向并且与其他前体组合(或者与其他前体组合然后经过膨胀/取向)时,粘结层也类似地经历这样的过程。同样,在一些实施方案中,粘结层类似地经历环形膨胀/取向。在其他实施方案中,粘结层在单个聚合物管已经膨胀/取向之后施用,并且在这样的实施方案中,粘结层不经历环形膨胀/取向。同样,通过粘合相邻层形成最终经取向的聚合物管(来源于多个管前体或多个经单个膨胀/取向的管的组合)可能需要通过使多层经取向的聚合物管经历热和/或压力来处理最终经取向的聚合物管。在一些实施方案中,热和压力如下来提供:将经取向的聚合物管缠绕在收缩管或收缩缠绕物中,并且例如通过将经缠绕经取向的聚合物管置于烘箱中来加热。施加的烘箱温度和形成压力每个可以进行控制来调节最终管性质。

[0098] 同样,在某些实施方案中(如图5A的步骤16和22所示),根据需要的取向样式在全部三个圆周轴方面布置至少两个经取向的管(其每个可以包含一个可结晶的聚合物层和任选的一个粘结层(产生复合的经取向的管))。经布置的管经历增大的压力和/或温度,以使得粘结层粘附到相邻层(即其任一侧上的经取向的聚合物层),由此形成粘着的多层经取向的聚合物管。在一些实施方案中,相对于包含可结晶的聚合物的外部和/或内部经膨胀/经取向的管(其可以包含或不包含粘结层)来布置复合的经拉伸经取向的管。

[0099] 在一些实施方案中(如图5B所示),非取向的复合管(包含可结晶的聚合物和粘结层材料二者)经过环形膨胀(例如在升高的温度和压力条件下),使可结晶的聚合物的至少一部分取向。经由这种环形膨胀过程,在一些实施方案中,粘结层材料会粘附到任何相邻层。例如,在这种实施方案中,一个相邻层是相同的非取向的复合管前体的可结晶的聚合物,和另一相邻层可以是第二可结晶的聚合物的已经取向的管(其可以与复合管前体中的可结晶的聚合物相同或不同),由此形成粘着的多层经取向的聚合物管。在这样的实施方案中,根据需要的取向样式相对于全部三个圆柱轴布置单个层。也可以相对于包含可结晶的聚合物的内部管前体布置复合管前体。

[0100] 本领域存在许多已知的环形膨胀聚合物管的方法,如上所述。在常规吹塑中,将经挤出的聚合物管置于模具内,加热到橡胶态,并加压来将管膨胀到模具中。在一些方法中,还在纵向上通过施加张力来拉伸经挤出的聚合物管。纵向拉伸在环形膨胀之前或之中完成。最终经膨胀的管几何形状典型地取决于模具的几何形状和工艺参数如温度和压力。最终经膨胀的管的性质典型地取决于工艺参数如环形膨胀比,环形膨胀速率,纵向拉伸比,纵向拉伸速率,温度和压力。

[0101] 本文公开的多层环形取向和环形布置方法提供了与传统挤出/环形挤出相比的诸多优点。例如,在形成多层经取向的聚合物管之前或之中,每个管前体可以根据需要经单轴或双轴取向,直到期望的程度,以满足应用要求。在一些实施方案中,可以将多个聚合物组合为复合结构中的单层,并且一起经过膨胀/取向。在一些实施方案中,多个聚合物可以独立提供为管形,并且膨胀(和因而取向)例如到不同的程度,然后可以在布置和形成多层经

取向的聚合物管过程中将所得经取向的管组合。在一些实施方案中,可以为了非常具体的性质例如强度,韧度,药物的包含/洗提,粘合性,表面官能,降解性等选择单个管和管前体,来为所得多层聚合物管提供这样的性质。可以在膨胀之前将另外的组分例如填料分散在管前体的一个或多个中。可以在本文所述的生产方法的不同阶段将另外的组分引入到最终多层聚合物管内(例如在管状层之间,其随后用粘结层材料包封),另外的组分包括但不限于编织物,纤维,织造物,非织造物和/或嵌件。在一些实施方案中,经由本文公开的方法提供的多层聚合物管可以在随后的步骤中进一步调整,以生产医学装置(例如通过激光切割,卷边,膨胀等)。

[0102] 使用圆柱坐标系并且假定两个完全接触的表面在几何上连续,这样的管(由前体环形几何形状形成)将沿着全部三个轴在几何上连续。就分子取向和赋予几何连续性而言,这样的管将沿着z轴和 θ 轴连续的和沿着r轴不连续。

[0103] 本文公开的经取向的聚合物管生产方法适用于广泛的可结晶的聚合物。这样的方法特别适用于生物可降解聚合物(不过不限于此)。同样,在优选的实施方案中,用来制备根据本发明的经取向的聚合物管的聚合物有利地是可结晶的生物可降解聚合物,和有利地能够表现出高的分子取向,应变诱导的结晶和高强度。

[0104] 生物可降解(通常也称作“生物可吸收”和/或“生物可消化”)聚合物是将在某些生物条件下经历破坏或分解成被认为作为正常生物过程的一部分无害/安全的化合物的那些聚合物。有利地,在它们经历的生物条件下,生物可降解聚合物逐渐降解和/或腐蚀,并且在体内吸收或消化。典型地,可用于本发明上下文中的生物可降解聚合物在生物条件下足够稳定,以在基本上降解之前,在体内保持一段时间(例如包括但不限于至多约1周,至多约1个月,至多约3个月,至多约6个月,至多约12个月,至多约18个月,至多约2年或更长)。典型地,这样的生物可降解聚合物也是生物相容的。

[0105] 可用于本发明上下文的示例性的可结晶聚合物包括但不限于聚(L-丙交酯)(PLLA),聚(D-丙交酯)(PDLA),聚(ϵ -己内酯)(PCL),聚乙醇酸(PGA),聚(对二氧杂环己酮)(PDO),聚(羟基丁酸酯),聚(羟基戊酸酯),聚(碳酸四甲酯),聚环氧乙烷(PEO),聚乙二醇(PEG),聚丙二醇,聚二氧环己酮,聚葡萄糖酸酯,及其共聚物、混合物和衍生物。可以根据公开的方法来使用的某些聚合物可以特征是聚(α -羟基酸)。一些聚合物是改性的纤维素聚合物,胶原质或其他结缔蛋白质(connective protein),黏着蛋白质,透明质酸,聚酸酐,聚磷酸酯,聚氨基酸,及其共聚物和衍生物。根据本文所述的方法加工的聚合物的分子量可以变化,并且会影响所得经取向的聚合物管的性质。通常要理解的是,聚合物的机械性质(例如强度和模量)通常随着分子量增大而改进,并且降解时间通常随着分子量增大而增加(即由低分子量聚合物制造的管典型地比由较高分子量聚合物制造的相当的管更快地降解)。同样,可以因此选择聚合物分子量来平衡这些性质,并且可以取决于具体的应用而广泛变化。

[0106] 如上所述,本文公开的经取向的聚合物管除了经取向的可结晶聚合物之外,通常还包含一种或多种粘结层材料(本文也称作“粘合剂”层材料)来足以将多层粘合在一起。这样的多个层可以包含多个相同材料的层(例如在通过缠绕产生多层材料的情况中),和/或可以包含不同材料的层。有利地,在一些实施方案中,粘结层将相邻层粘合在一起,以使得经取向的聚合物管在使用过程中表现出很少分层至没有分层(例如层间粘附使得经取向的聚合物管能够经历至少部分地降解,而不表现出较多的分层)。

[0107] 最终经取向的聚合物管中的粘结层的组成可以变化。粘结层典型地包含能够将两个相邻层粘合在一起的一种或多种聚合物,同样可以使用具有粘结性的不同的聚合物。用作粘结层的典型的粘合性聚合物表现出某种程度的流动性和/或粘性。在一些实施方案中(例如当最终产品经设计来植入体内时),构成粘结层的聚合物优选是生物相容的生物可降解聚合物。在一些实施方案中,构成粘结层的聚合物是非结晶的/基本上无定形的聚合物。适于充当(或包含在)根据本发明的粘结层中的示例性的聚合物包括但不限于聚(ϵ -己内酯),聚(碳酸三亚甲基酯),聚(D,L-丙交酯),聚(L-丙交酯-共聚- ϵ -己内酯),聚(L-丙交酯-共聚-碳酸三亚甲基酯),聚(ϵ -己内酯-共聚-碳酸三亚甲基酯),聚乙二醇,聚(L-丙交酯-共聚-聚乙二醇),及其共聚物和衍生物和组合。

[0108] 前述方法生产的管的性质可以变化。例如,下表1中比较了通过不同的方法制备的经取向的聚合物管的几何连续性和取向连续性。

[0109] 表1:根据所公开的方法制备的管的几何/取向连续性

	几何连续性			取向连续性		
	z 轴	r 轴	θ 轴	z 轴	r 轴	θ 轴
[0110] 围绕的膜	×	-	-	×	×	×
缠绕的圆形型材	-	-	-	-	-	×
缠绕的矩形型材	-	-	-	×	×	×
多层环形管	×	×	×	×	-	×

[0111] 根据公开的方法生产的经取向的聚合物管的形状和尺寸可以变化。如上所述,这样的管可以是圆柱形的,但是不限于此。经取向的聚合物管的壁厚也可以变化,并且可以基于例如聚合物膜(或型材)厚度(对于平面取向和环形布置方法),管/管前体厚度(对于多层环形取向和环形布置方法),施加到其上的伸长力的量,和组合来产生最终经取向的聚合物管的层的数目(例如缠绕的数目或者组合来生产多层管的管前体或管的数目)来调节。根据本发明提供的经取向的聚合物管的组成可以是基本均匀的(例如主要由单个经取向的可结晶聚合物组分组成),其中其多个层可以用相对少量的粘结层材料粘合在一起(在取向聚合物的相邻层之间形成粘合剂层/粘结层)。根据本发明提供的某些经取向的聚合物管可以是非均匀的,因为组成上不同的膜/型材/管可以组合(例如管可以包含不同的可结晶聚合物和/或不同的粘结层材料(其可以经拉伸或可以为未拉伸形式),可以包含/不含填料或其他组分等)。本文所述的方法广泛地适用于制备广泛的经取向的聚合物管。

[0112] 在一些实施方案中,根据公开的方法制备的经取向的聚合物管可以用沿着管的截面(即从管的ID到OD)的可结晶聚合物的分子取向度来表征。优选地,管壁内的可结晶聚合物的分子取向沿着经取向的聚合物管的截面基本上不变。例如,分子取向通常在相同的方向上,并且在根据本发明的经取向的聚合物管的ID附近与在其OD附近的分子取向大致相同。这样的取向特性可以例如使用x射线衍射来评价。

[0113] 具体地,在某些实施方案中,分子取向样式在经取向的聚合物管的整个壁中基本上一致,或者在经取向的聚合物管壁的预定部分中基本上一致。在一些实施方案中,管具有的分子取向样式的特征在于在经取向的聚合物管壁的预定部分中取向水平变化,和/或特

征在于在经取向的聚合物管壁的预定部分中取向轴变化。本文提供的一些管表现出其他样式,例如在经取向的聚合物管壁中从内径到外径分子取向梯度增大,或者在经取向的聚合物管壁中从内径到外径分子取向梯度减小。在一些实施方案中,分子取向样式沿着经取向的聚合物管的长度基本上一致,或者沿着经取向的聚合物管的长度的预定部分基本上一致。在一些实施方案中,管具有的分子取向样式的特征在于沿着经取向的聚合物管的长度取向水平变化,和/或特征在于沿着经取向的聚合物管的长度取向轴变化。

[0114] 在某些实施方案中,本文提供的经取向的聚合物管的组成分布在经取向的聚合物管的整个壁中基本上一致,或者在经取向的聚合物管壁的预定部分中基本上一致。在其他实施方案中,组成分布可以特征在于经取向的聚合物管壁的预定部分中的组成变化。类似地,在某些实施方案中,本文提供的经取向的聚合物管的组成分布沿着经取向的聚合物管的长度基本上一致,或者沿着经取向的聚合物管的长度基本上一致。在其他实施方案中,组成分布可以特征在于沿着经取向的聚合物管的长度组成变化。

[0115] 在某些实施方案中,降解速率分布会受到用于形成经取向的聚合物管的具体方法的影响。例如,本文提供的经取向的聚合物管,其特征在于降解速率分布在经取向的聚合物管的整个壁中基本上一致,特征在于降解速率分布在聚合物管壁的预定部分中基本上一致,或者特征在于降解速率分布的特征在于在经取向的聚合物管壁的预定部分中降解速率变化,包括特征在于在聚合物管壁从内径到外径降解速率梯度增大的降解速率分布,和特征在于在经取向的聚合物管壁从内径到外径降解速率梯度降低的降解速率分布。在一些实施方案中,本文提供的经取向的聚合物管,其特征在于降解速率分布沿着经取向的聚合物管的长度基本上一致,特征在于降解速率分布沿着经取向的聚合物管的长度基本上一致,或者特征在于降解速率的分布特征在于沿着经取向的聚合物管的长度降解速率变化,包括特征在于沿着经取向的聚合物管的长度的降解速率梯度的降解速率分布。

[0116] 有利地,根据本发明提供的经取向的聚合物管可以表现出例如用于活体内使用的足够的强度。这样的管可以特征在于具有足够的压缩强度/抗径向压缩性,以在期望的情况中起作用。例如,在一些实施方案中,根据公开的方法提供的经取向的聚合物管可以例如用作支架或作为支架部件。支架经历重负荷,例如当插入和留在血管中时,并且应当施加足以确保支架保留在收窄点并防止血管收缩的径向力。测试了通过前述方法制备的经取向的聚合物管(例如来评价周期性压缩),并且在下面描述从该测试获得的相关发现。根据平面取向/环形布置方法制备的某些经取向的聚合物管表现出比对比材料(经由本文所述的传统挤出/膨胀方法来制备)更高的能量吸收(壁厚归一化)。根据平面取向/环形布置方法制备的全部经测试的经取向的聚合物管表现出改进的滞回性能(hysteretic behavior),其通过在每个循环周期开始时的x截距来度量。

[0117] 还已经发现公开的方法(和公开的材料性质)的不同参数会导致所得经取向的聚合物管的物理性质中的差异,获得加工中的灵活性。例如,经取向的聚合物管的物理性质可以基于本发明来调整过,例如通过选择具有不同分子量和/或组成的聚合物(例如包括共聚物),通过调整平面取向/环形布置方法中膜的取向方式(例如单轴相比于双轴),在成形心轴周围以不同角度缠绕聚合物膜/型材(例如沿着轴或基于偏角),采用在心轴处缠绕在一起的不同的聚合物膜/型材,以不同方式缠绕这样的聚合物膜/型材(例如错列相比于堆叠)等来改变。在一些实施方案中,公开的方法包括以堆叠方式和错列方式的至少一种排列

多个经拉伸的聚合物材料(例如拉伸的膜/型材等)的单元,和以偏角缠绕经排列的多个经拉伸的聚合物材料的单元,其中偏角可以变化(包括 0°)。

[0118] 根据本发明提供的管的最终用途可以变化。如本文所述,通过公开的方法提供的分子取向有利地可以提供相对高强度(例如径向/压缩强度)的管,使得这些管特别可用于这样的高强度重要的地方。一种这样的应用属于医学植入物例如支架。根据公开的方法的某些实施方案提供的支架尺寸可以变化,并且可以合适地经设计来用于一种或多种具体应用。例如,在一些实施方案中,支架的长度L可以是约20mm-约200mm。例如,对于一些应用来说,支架的长度L可以是约40mm-100mm或其间的任意值,例如至少约50mm,60mm,70mm,80mm或90mm。在一些应用中,支架的长度L可以是约25mm-150mm或其间的任意值,例如至少约50mm,75mm,100mm或125mm。在其他支架应用中,支架还可以比这些示例性值更长或更短。同样,在一些实施方案中,支架的支杆厚度可以是约0.7mm-约0.4mm。例如,对于一些应用来说,支架的支杆厚度可以是约0.08mm-0.15mm或其间的任意值,例如至少约0.09mm,0.1mm,0.12mm,0.13mm或0.14mm。在一些应用中,支架的支杆厚度可以是约0.15mm-0.4mm或其间的任意值,例如至少约0.2mm,0.25mm,0.3mm或0.35mm。在其他支架应用中,支架的支杆厚度还可以大于或小于这些示例性值。同样,支架可以形成为多种直径。在一些实施方案中,支架的中部(midbody)直径(支架到每个端部等距离点处的直径)可以是约1.5mm-约40mm,例如中部内径是约2.5mm-16mm或该范围内的任意距离,例如约3mm-14mm,或约5mm-约10mm。

[0119] 支架通常是经常用于治疗动脉疾病的圆柱形装置。动脉疾病包括动脉内的脂质沉积和随后沿着动脉壁的斑块(plaque)形成。这些斑块损害可能是软的或者变硬和钙化,并且经时减少血管内的管腔空间,该过程被称为血管狭窄。为了治疗血管狭窄,通常将支架布设在治疗位置,用于保持血管的患病段的管腔的开放。支架必须具有足够的径向强度来为血管提供足够的径向支撑,来保持血管开放。

[0120] 通常通过将管激光切割成包含互连的结构元件或支杆的径向可膨胀几何形状来制造支架。在使用血管成形术气囊导管的常规布设过程中,支架支杆经历高的局部变形,这需要制造支架的材料是高度可变形的,同时保持高的强度和刚度(例如材料必须表现出高韧度)。在许多临床治疗应用中,要求支架仅是临时的,例如在关键的康复阶段保持开放或将活性剂或药物送到目标位置。

[0121] 同样,本文所述的管可以获得具体用作支架,因为在不同的实施方案中它们会表现出高的压缩/径向强度以及生物降解性/生物吸收性。如本文所公开,调节构成每个管的层的组成和物理性质的能力,能够生产表现出足够的压缩/径向强度以及生物降解性的管,其可以例如在它们的临床效用结束后被完全吸收。本文公开的管可以因此加工/调整,来在这方面用于期望的目的,例如通过切割成合适的尺寸/几何形状。

[0122] 在其他实施方案中,根据本发明提供的管可以用于其他情况中,例如包括但不限于充当热收缩管来置于其他管/管状结构周围,例如来帮助熔合这样的管状结构的组分。在一些实施方案中,根据公开的方法制备的这样的热收缩管表现出提高的热力学性质,包括但不限于改进的热收缩能力。

[0123] 虽然本发明聚焦于包含至少一种可结晶的(例如可结晶的生物可降解)聚合物的实施方案,但是要注意的是本文所述的原则不限于此。虽然本文所述的技术有利地用于这样的可结晶的聚合物的情形中来使其中的分子取向,以提高所得管形的强度,但是这些原

则还可以提供其他益处,其不限于可结晶的聚合物(并且可适用于例如无定形聚合物,包括但不限于生物可降解无定形聚合物)。同样,在一些实施方案中,本发明提供使包含无定形生物可降解聚合物的聚合物材料经历平面拉伸和环形取向或者经历本文总体上公开的多层环形膨胀和环形布置的方法。典型地,这样的包含无定形聚合物的产品不表现出相对于包含可结晶的聚合物的产品(其例如通过分子取向来增强)的如上所述的高强度值,因此可以例如用于其他管的加工(例如包括但不限于充当热收缩材料来熔合其他多层管,如上所述)和作为不同装置的组分,例如通过一种或多种另外的组分来增强。

[0124] 受益于前述说明书提出的教导,本发明所属领域的技术人员将能够想到本发明的许多改变和其他实施方案。所以,要理解的是,本发明不限于公开的具体实施方案,并且改变和其他实施方案意在包括在所附权利要求书的范围内。虽然在此使用具体术语,但是它们仅以总括和说明性含义来使用,并非用于限制目的。

[0125] 实施例1

[0126] 由PL32(购自Corbion Purac的聚丙交酯树脂)组成的样片(plaque),使用Carver压机经由压塑到125 μm 厚度而制成。然后在Brückner Lab拉伸机中将PL32样片单轴拉伸来产生约25 μm 的最终厚度。由PLC7015(获自Corbion Purac的丙交酯和己内酯的共聚物树脂)组成的样片,使用Carver压机经由压塑来产生约40 μm 的厚度而制成。然后在Brückner Lab拉伸机中将PLC7015样片双轴拉伸到约15 μm 的最终厚度。

[0127] 从两种膜每个上切割出矩形,并且彼此叠置和缠绕OD=2.8mm的金属心轴,其中PL32膜与心轴接触。缠绕膜,以使得PL32膜的拉伸方向在圆周方向上对齐。然后用线性低密度聚乙烯(LLDPE)膜(获自Sealed Air Corporation的**Cortuff®**收缩膜)紧密覆盖经缠绕的心轴,并且用胶带固定(taped into place)。随后将组件置于设定在80 $^{\circ}\text{C}$ 的热空气循环烘箱中30分钟。在组件从烘箱中取出后,除去收缩膜,并且将当时熔合的复合管从心轴上滑出。复合管的最终平均壁厚是约130 μm 。

[0128] 实施例2

[0129] 如下来重复实施例1的程序:从用购自Corbion Purac的PL65聚丙交酯制造的125 μm 样片开始,将其单轴拉伸到约30 μm 的最终厚度,和将用PLC7015制造的40 μm 样片双轴拉伸到约15 μm 的最终厚度。压力形成的管的壁厚是约140 μm 。

[0130] 实施例3

[0131] 使用120 $^{\circ}\text{C}$ 的烘箱温度来重复实施例1的程序。

[0132] 实施例4

[0133] 使用120 $^{\circ}\text{C}$ 的烘箱温度来重复实施例2的程序。

[0134] 实施例5

[0135] 使用160 $^{\circ}\text{C}$ 的烘箱温度来重复实施例1的程序。

[0136] 实施例6

[0137] 使用160 $^{\circ}\text{C}$ 的烘箱温度来重复实施例2的程序。

[0138] 实施例7

[0139] 使用180 $^{\circ}\text{C}$ 的烘箱温度来重复实施例1的程序。

[0140] 实施例8

[0141] 使用180 $^{\circ}\text{C}$ 的烘箱温度来重复实施例2的程序。

[0142] 周期性压缩测试

[0143] 在具有10磅测压元件的Instron机上的压缩中测试实施例1-8的复合管。布置管，以使得它的长度轴垂直于钳夹的移动。在测试过程中，夹到钳夹上的圆盘下降到管表面上。进行管的压缩，直到该管以它初始直径的50%/分钟的速率变形到它初始直径的50%，此后钳夹以相同速率移动回到它的起始位置。通过测压元件测量压缩样品所需的力，并且转化成应力。对每个管重复五次该程序，并且在周期之间没有暂停。记录的值是最大应力，对壁厚归一化的管在五个周期中吸收的能量，和作为压缩程度百分比的管的恢复率。这个最后的量是管在压缩周期之间的滞回性能的指示。

[0144] 图6A,6B,6C显示了实施例3和实施例4的管与对照管相比的来自于周期性压缩测试的最大应力，归一化能量和X截距。通过挤出和膨胀由来自于Corbion Purac的PL38 PLLA组成的输入管到2.8mm ID的最终尺寸和100 μ m的壁厚来制造对照管。然后将该管在120 $^{\circ}$ C退火30分钟来匹配实施例3和4的复合管的压力-形成时间。从图6A,6B,6C中，实施例4的管表现出在全部压缩周期的周期之间的最大应力，归一化能量和滞回性能明显优于对照管。实施例3的管表现出较低的最大应力值，但是周期之间的归一化能量和滞回性能有改进。

[0145] 图7A,7B,7C显示了实施例1,3,5和7的管来自于周期性压缩测试的最大应力，归一化能量和X截距。形成温度对于这些性质的效果清晰可见。对于实施例中公开的PL32/PLC7015复合结构来说，用于使最大应力和能量最大化的最佳形成温度是160 $^{\circ}$ C。

[0146] 图8A,8B,8C显示了实施例2,4,6和8的管来自于周期性压缩测试的最大应力，归一化能量和X截距。对于实施例公开的PL65/PLC7015复合结构来说，用于使最大应力和能量最大化的最佳形成温度是120 $^{\circ}$ C。

[0147] 实施例9

[0148] 如下来重复实施例3的程序：从用PL32制造的125 μ m样片开始，将其双轴拉伸到约10 μ m的最终厚度，和将用PLC7015制造的40 μ m样片双轴拉伸到约15 μ m的最终厚度。最终的复合管的平均壁厚是约120 μ m。

[0149] 实施例10

[0150] 如下来重复实施例3的程序：从用PL32制造的125 μ m样片开始，将其双轴拉伸到约10 μ m的最终厚度，和将用PLC8516(购自Corbion Purac的聚丙交酯-共聚-己内酯共聚物)制造的125 μ m样片双轴拉伸到约7 μ m的最终厚度。最终的复合管的平均壁厚是约50 μ m。

[0151] 实施例11

[0152] 如下来重复实施例4的程序：将用PLC8516制造的125 μ m样片单轴拉伸到约25 μ m的最终厚度，和将用PLC8516(购自Corbion Purac的聚丙交酯-共聚-己内酯共聚物)制造的125 μ m样片双轴拉伸到约7 μ m的最终厚度。最终的复合管的平均壁厚是约95 μ m。

[0153] 实施例12

[0154] 如下来重复实施例3的程序：将用PLC8516制造的125 μ m样片双轴拉伸到约7 μ m的最终厚度，和将用PC12(购自Corbion Purac的聚己内酯)制造的45 μ m样片双轴拉伸到约25 μ m的最终厚度。最终的复合管的平均壁厚是约100 μ m。

[0155] 实施例13

[0156] 将用PLC8516制造的125 μ m样片双轴拉伸到约7 μ m的最终厚度。从膜上切下矩形，并且缠绕OD=2.8mm的金属心轴。然后用LLDPE收缩膜紧密覆盖经缠绕的心轴，并且用胶带固

定。随后将组件置于设定在120℃的热空气循环烘箱中30分钟。在组件从烘箱中取出后,除去收缩膜,并且将当时熔合的复合管从心轴上滑出。复合管的最终平均壁厚是约90μm。

[0157] 实施例14

[0158] 将由PL32组成的样片模制成125μm的厚度,并且在Brückner Lab拉伸机中双轴拉伸来产生约15μm的最终厚度。将由PLC7015组成的样片模制来产生40μm的厚度,然后将它双轴拉伸来产生约15μm的最终厚度。将由PLC8516制成的125μm样片双轴拉伸到约7μm的最终厚度。从每个膜上切下矩形,以PL32/PLC7015/PLC8516的顺序堆叠,并且缠绕OD=2.8mm的金属心轴。PL32膜与心轴接触。然后用LLDPE膜紧密覆盖经缠绕的心轴,并且用胶带固定。随后将组件置于设定在120℃的热空气循环烘箱中30分钟。在组件从烘箱中取出后,除去收缩膜,并且将当时熔合的复合管从心轴上滑出。复合管的最终平均壁厚是约80μm。

[0159] 实施例15

[0160] 将由PL32树脂(PLA)制造的30μm壁厚,2.8mm ID的经挤出和经膨胀的管在心轴上滑动,和将实施例9的经双轴拉伸的PL32膜和PLC7015膜缠绕PLA管,其中PLC7015膜接触PLA管的外周。然后用LLDPE膜紧密覆盖经缠绕的心轴,并且用胶带固定。随后将组件置于设定在120℃的热空气循环烘箱中30分钟。在组件从烘箱中取出后,除去收缩膜,并且将当时熔合的复合管从心轴上滑出。复合管的最终平均壁厚是约130μm。

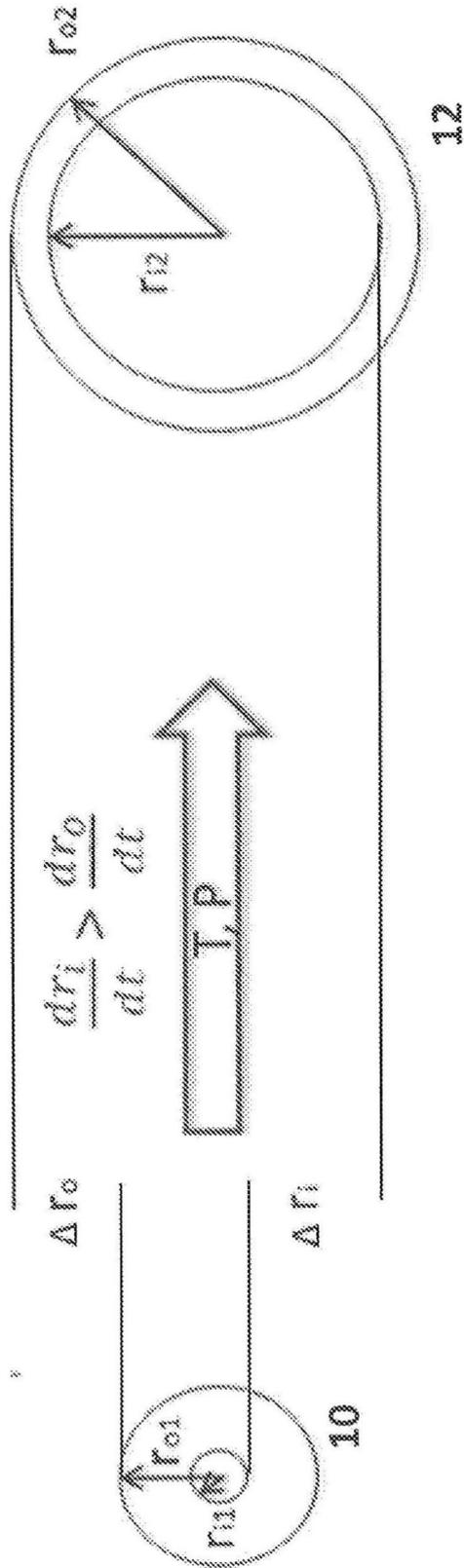


图1 (现有技术)

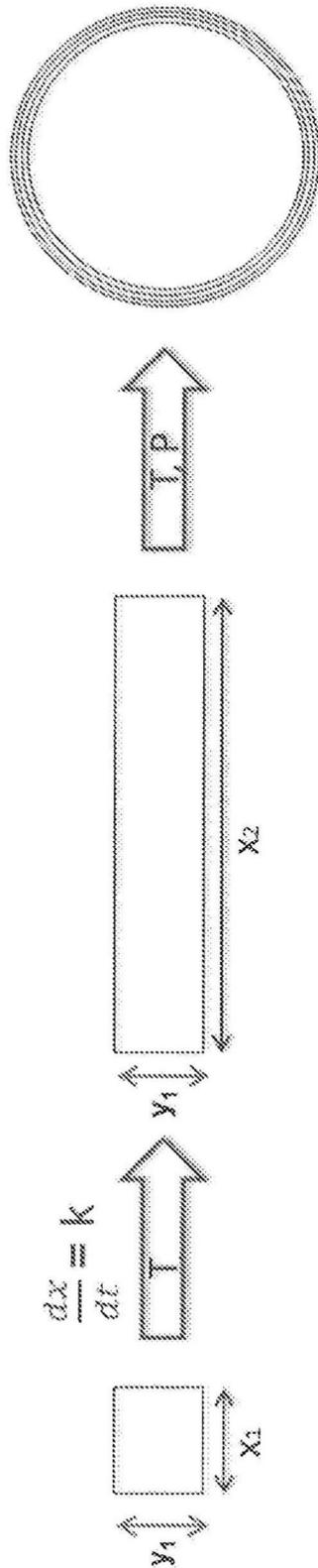


图2

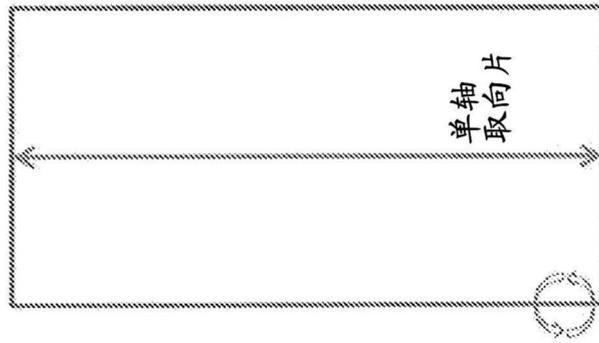


图3A

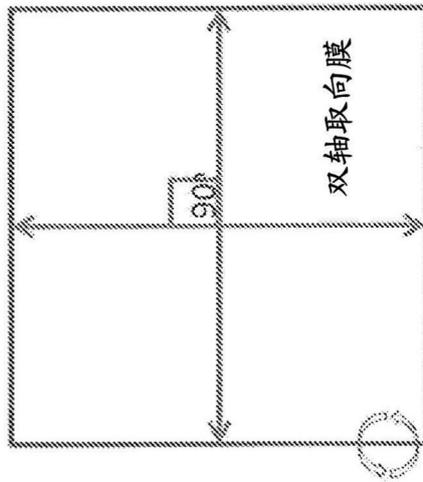


图3B

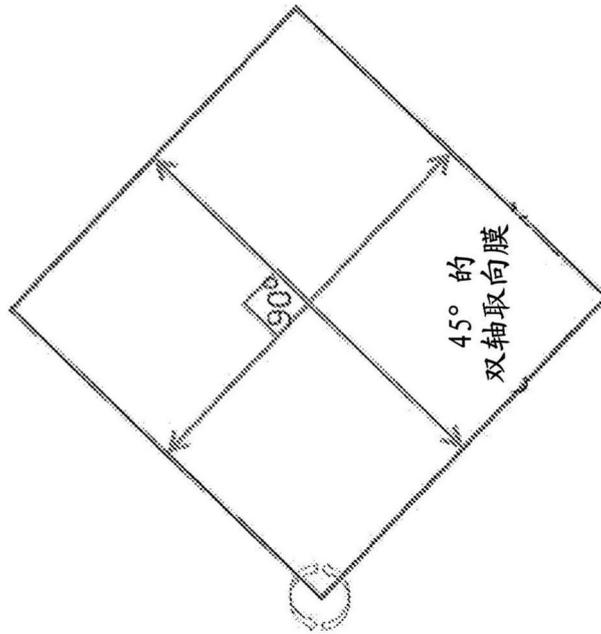


图3C

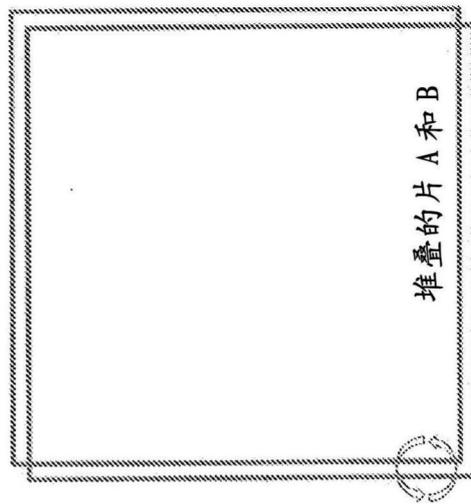


图4A

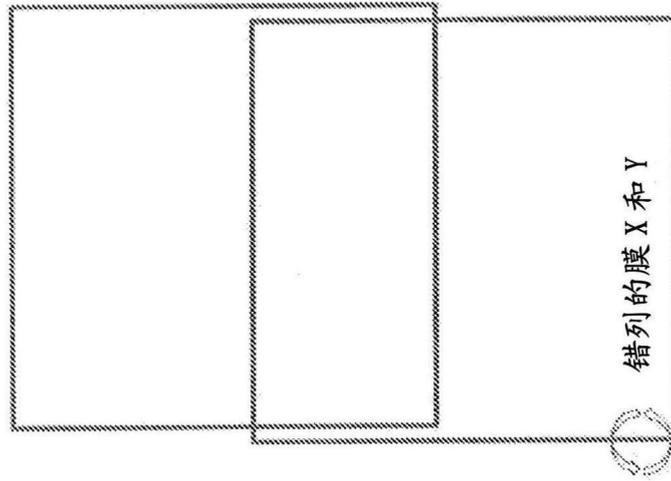


图4B

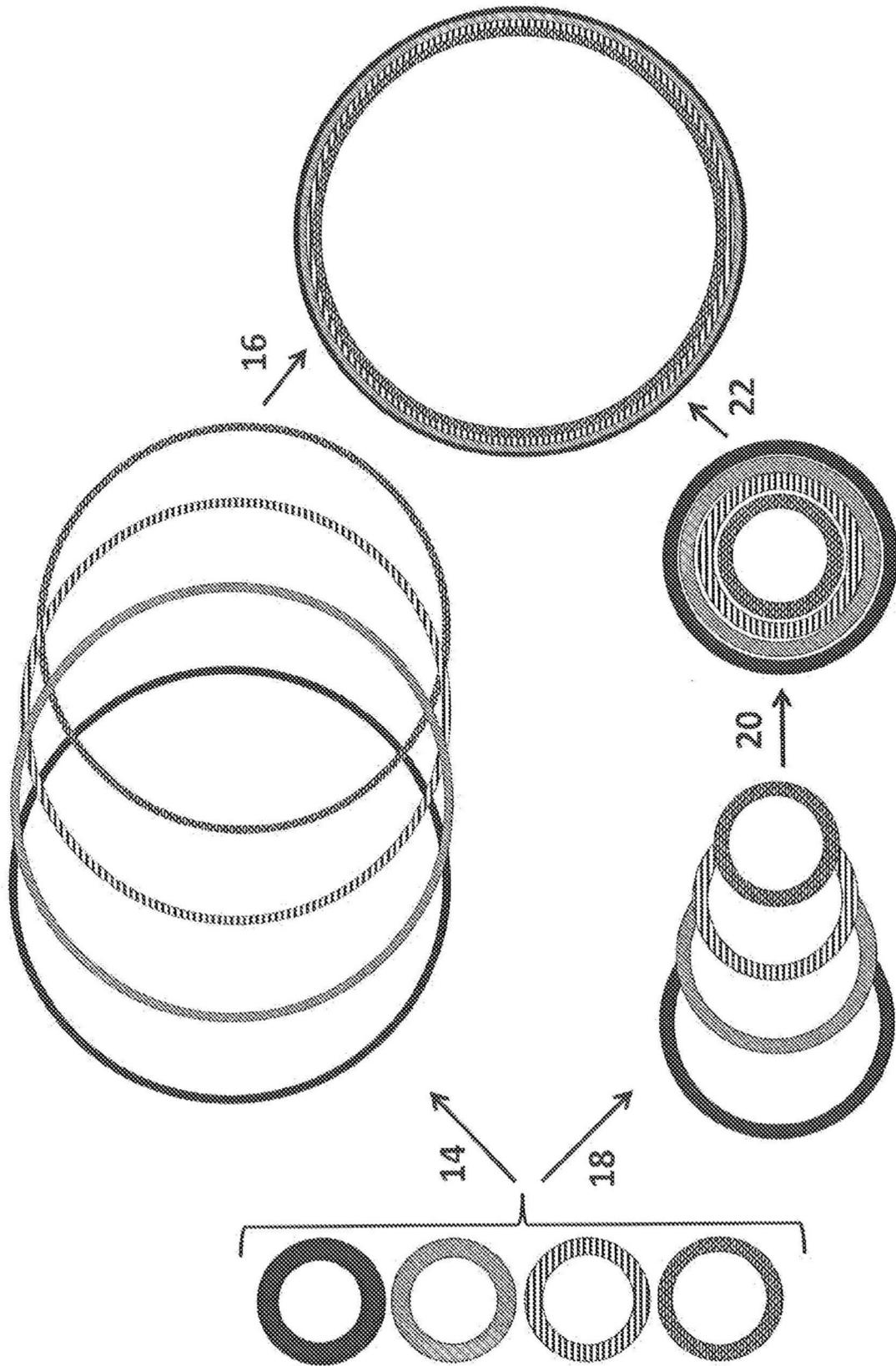


图5A

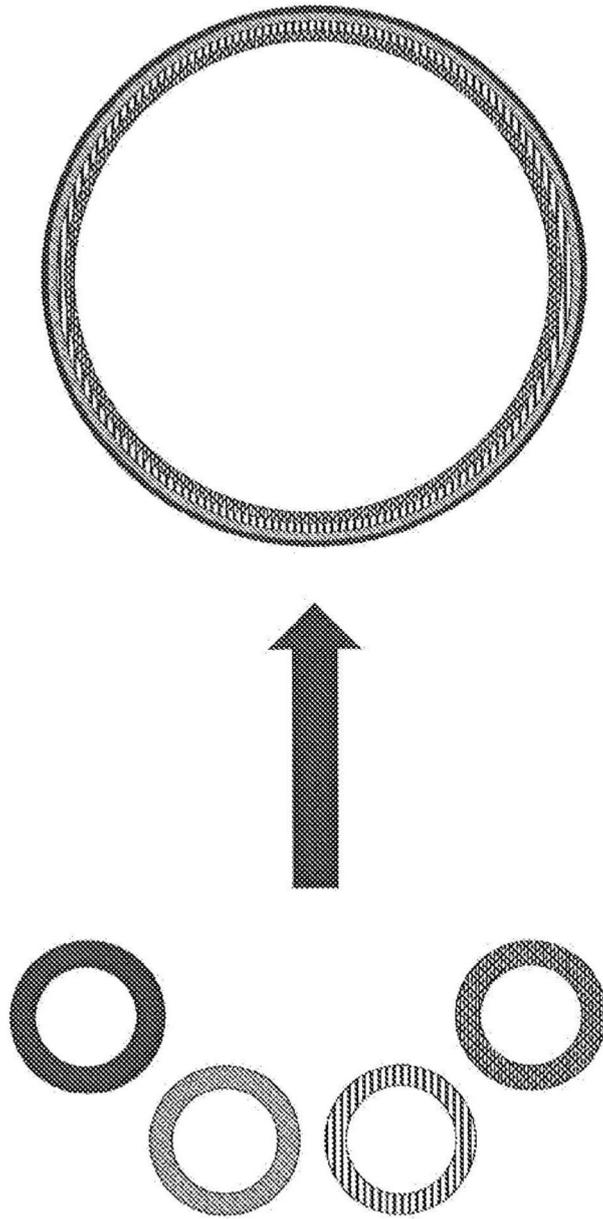


图5B

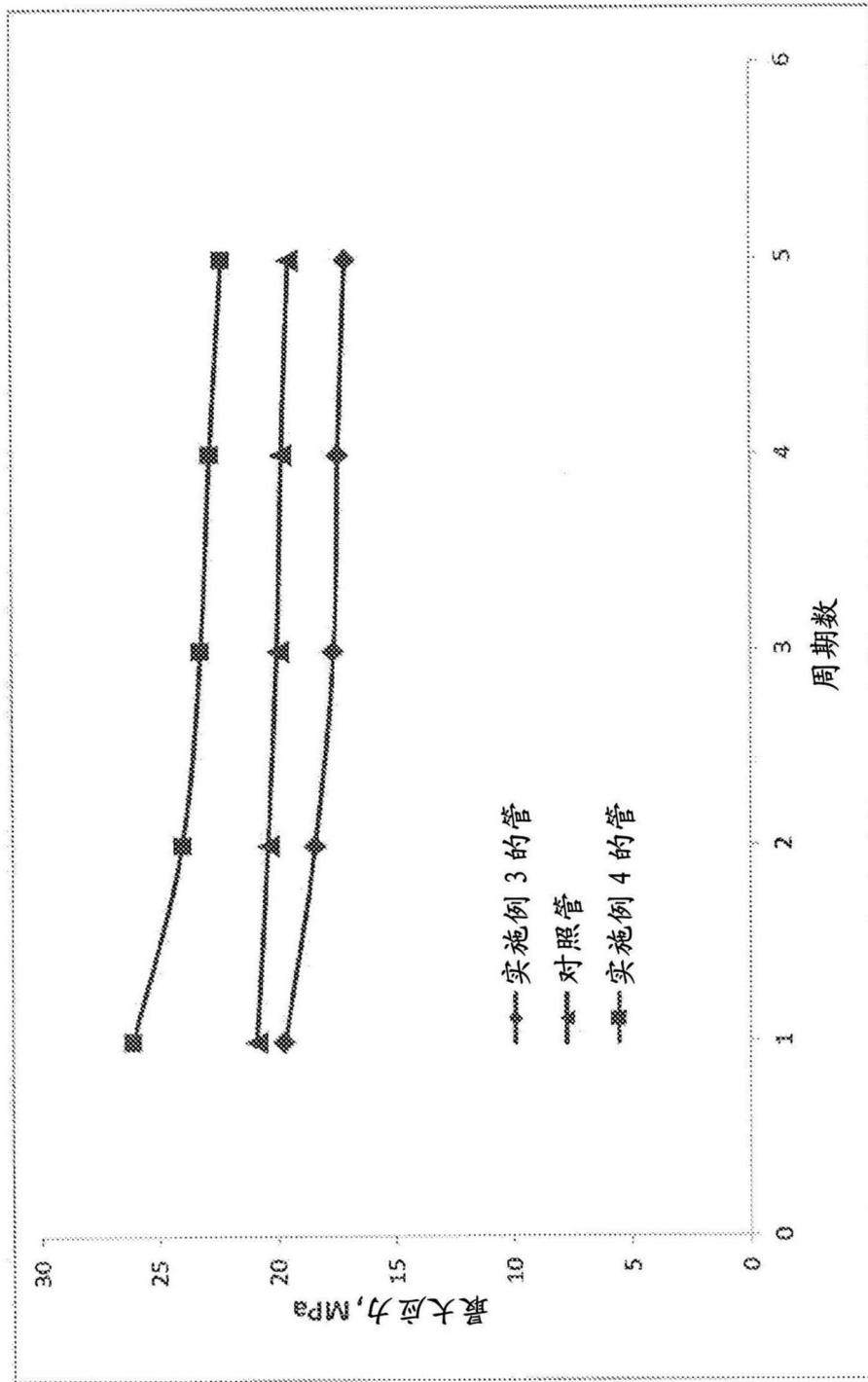


图6A

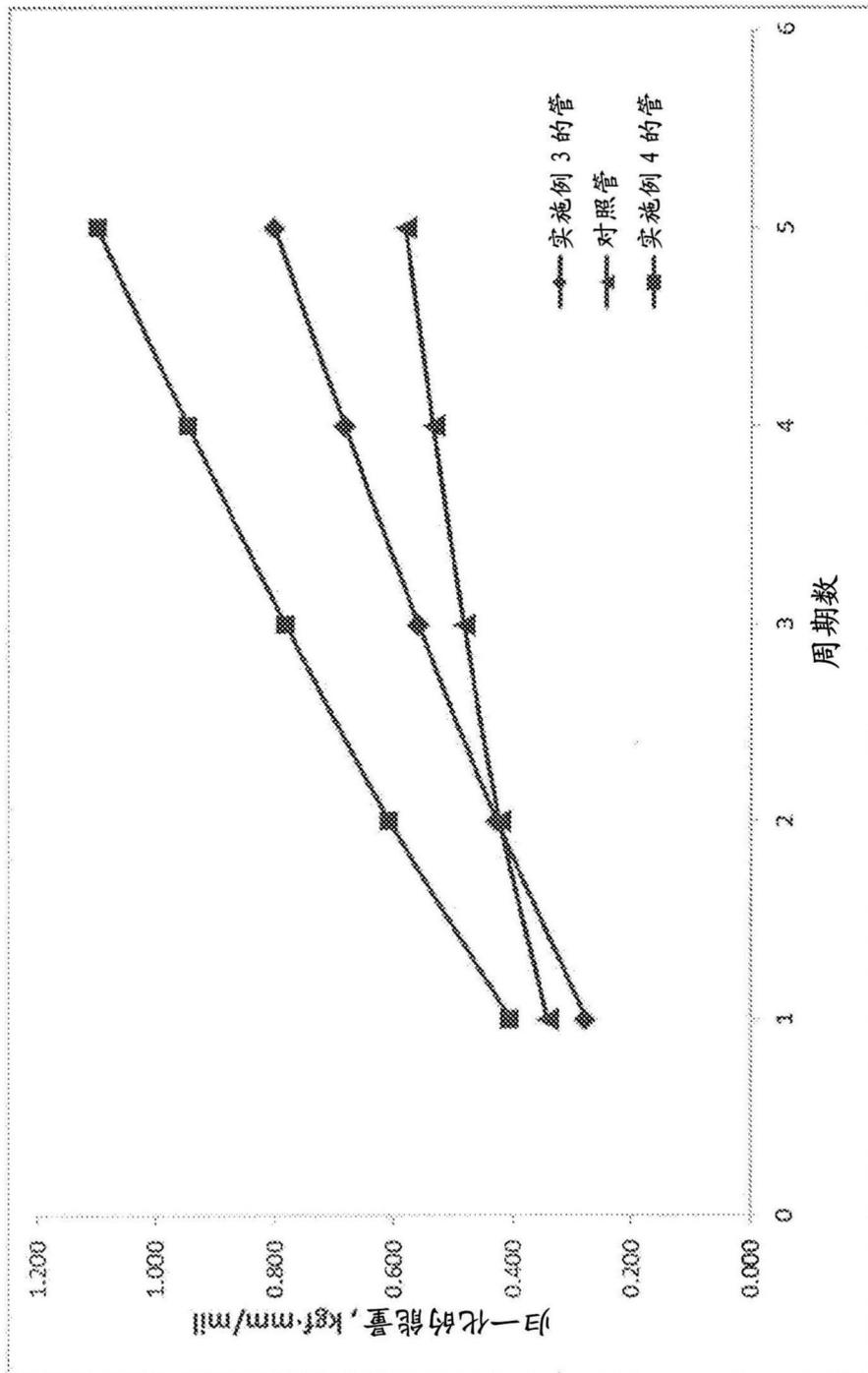


图6B

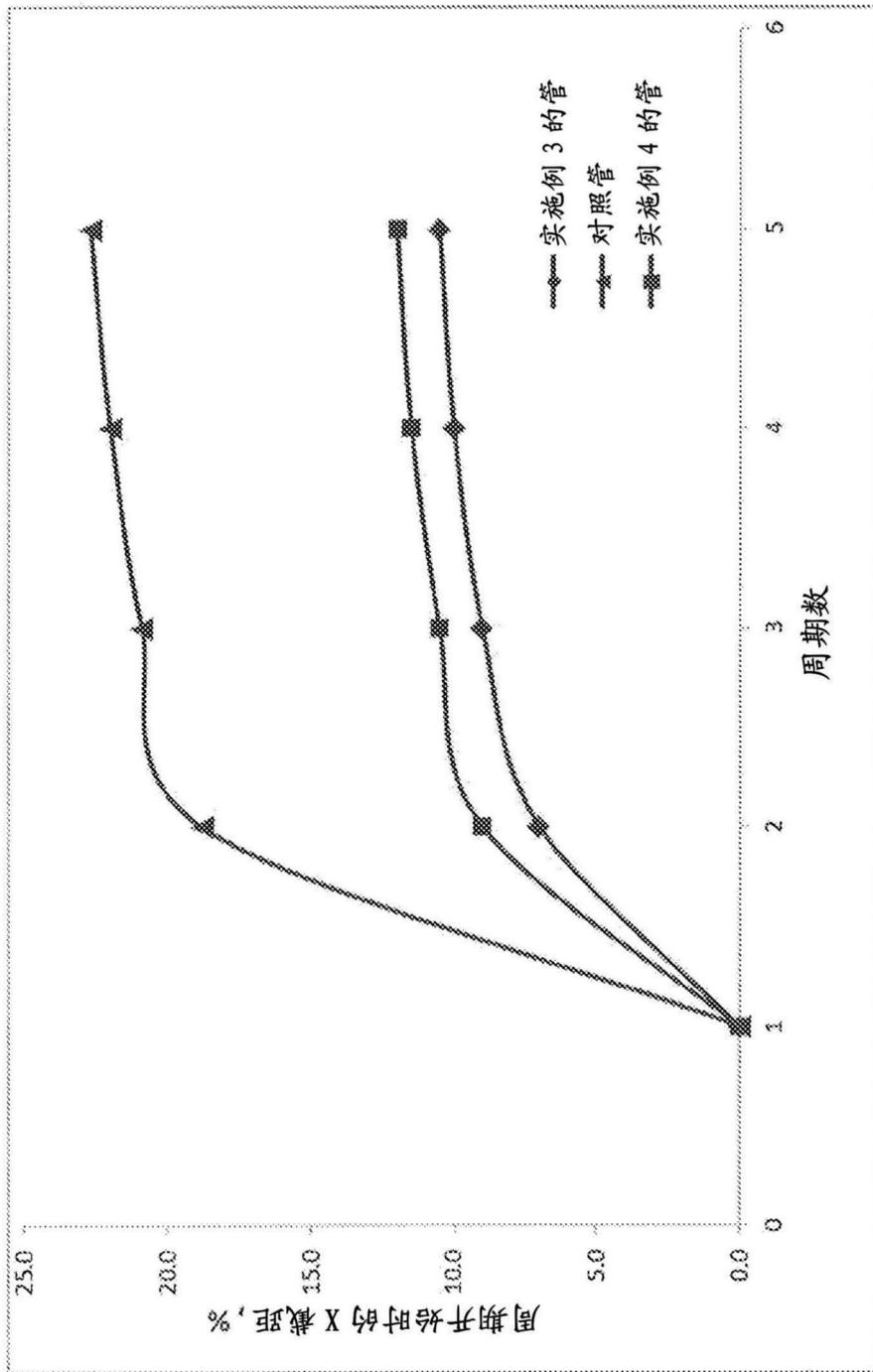


图6C

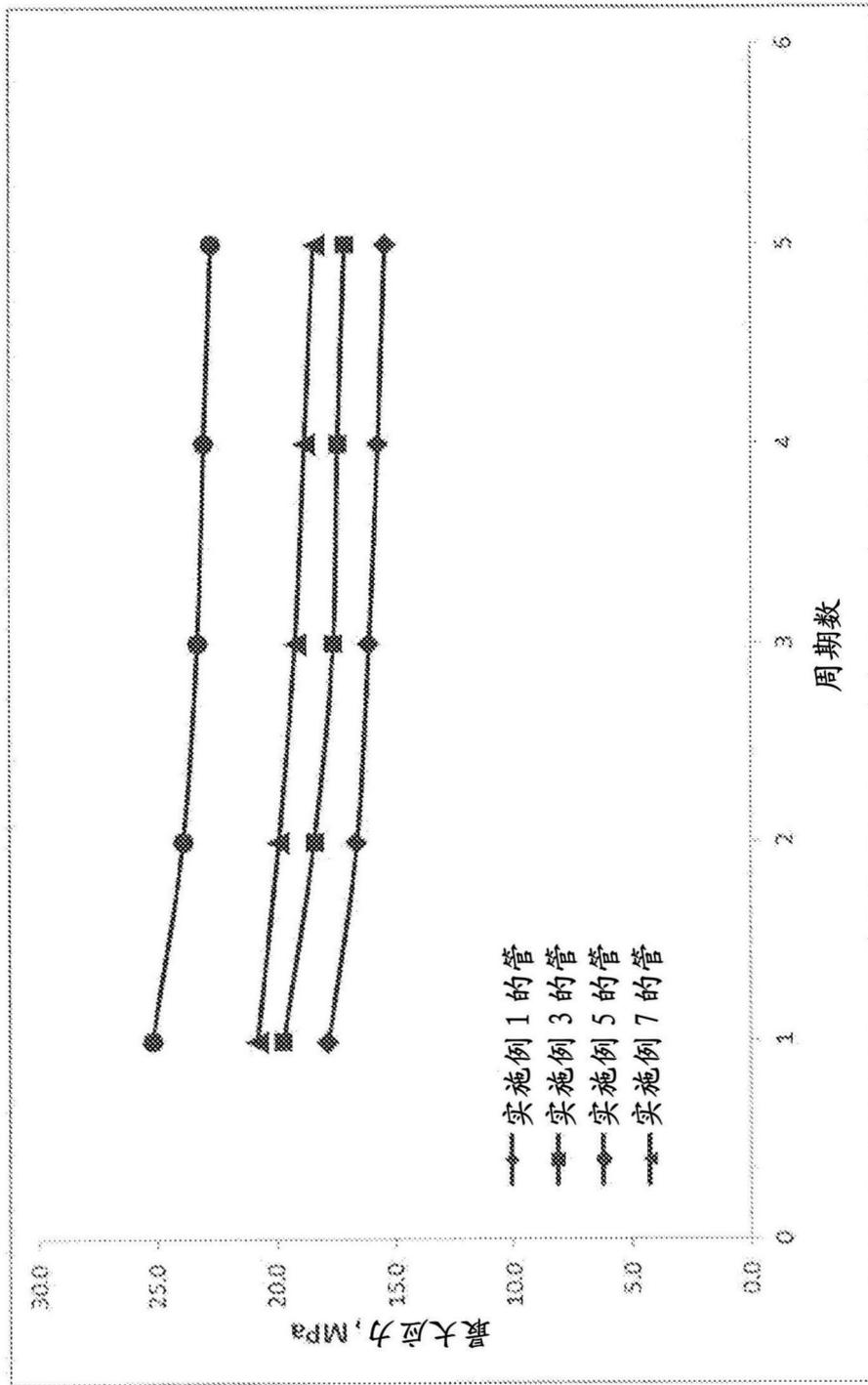


图7A

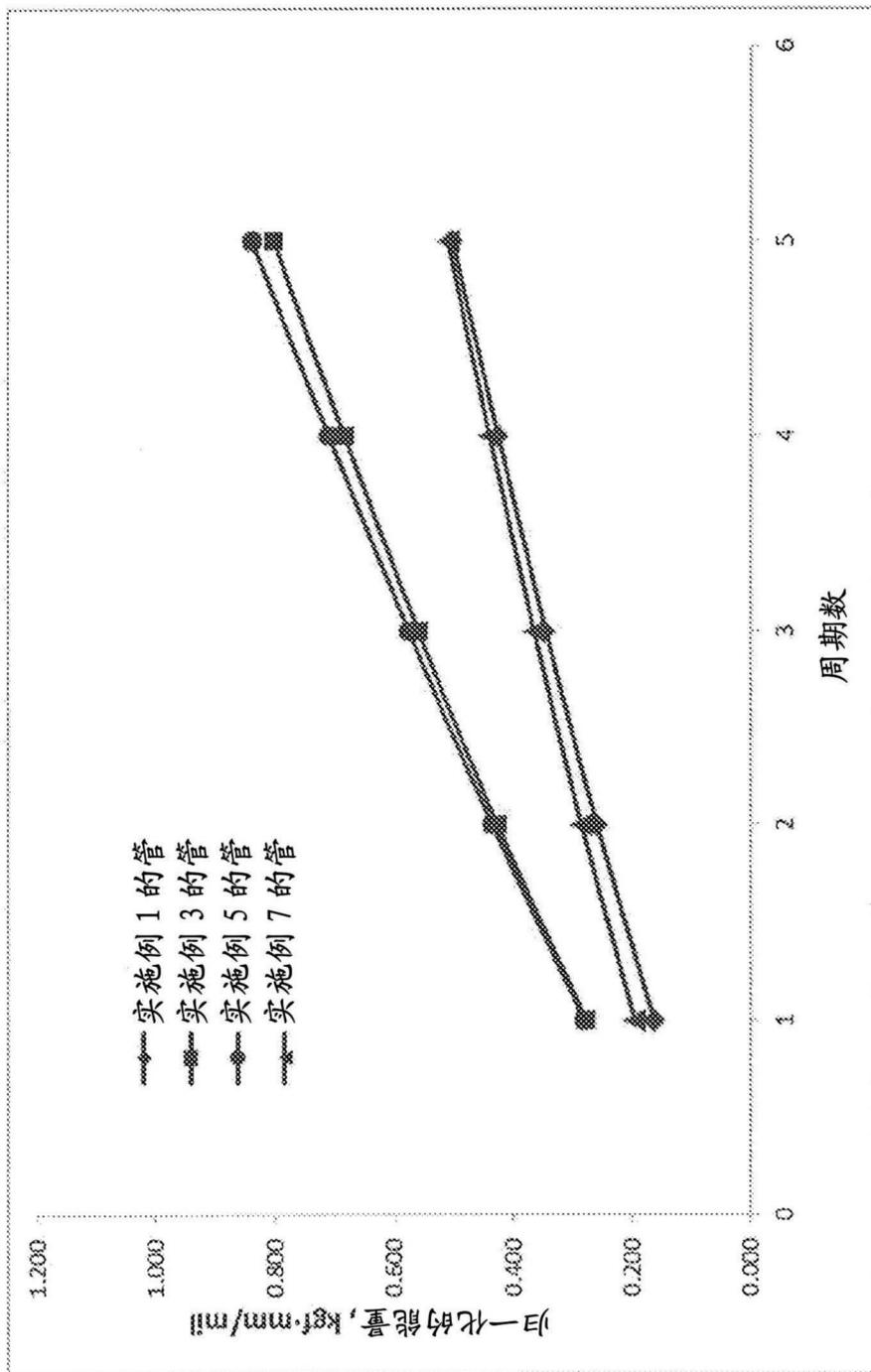


图7B

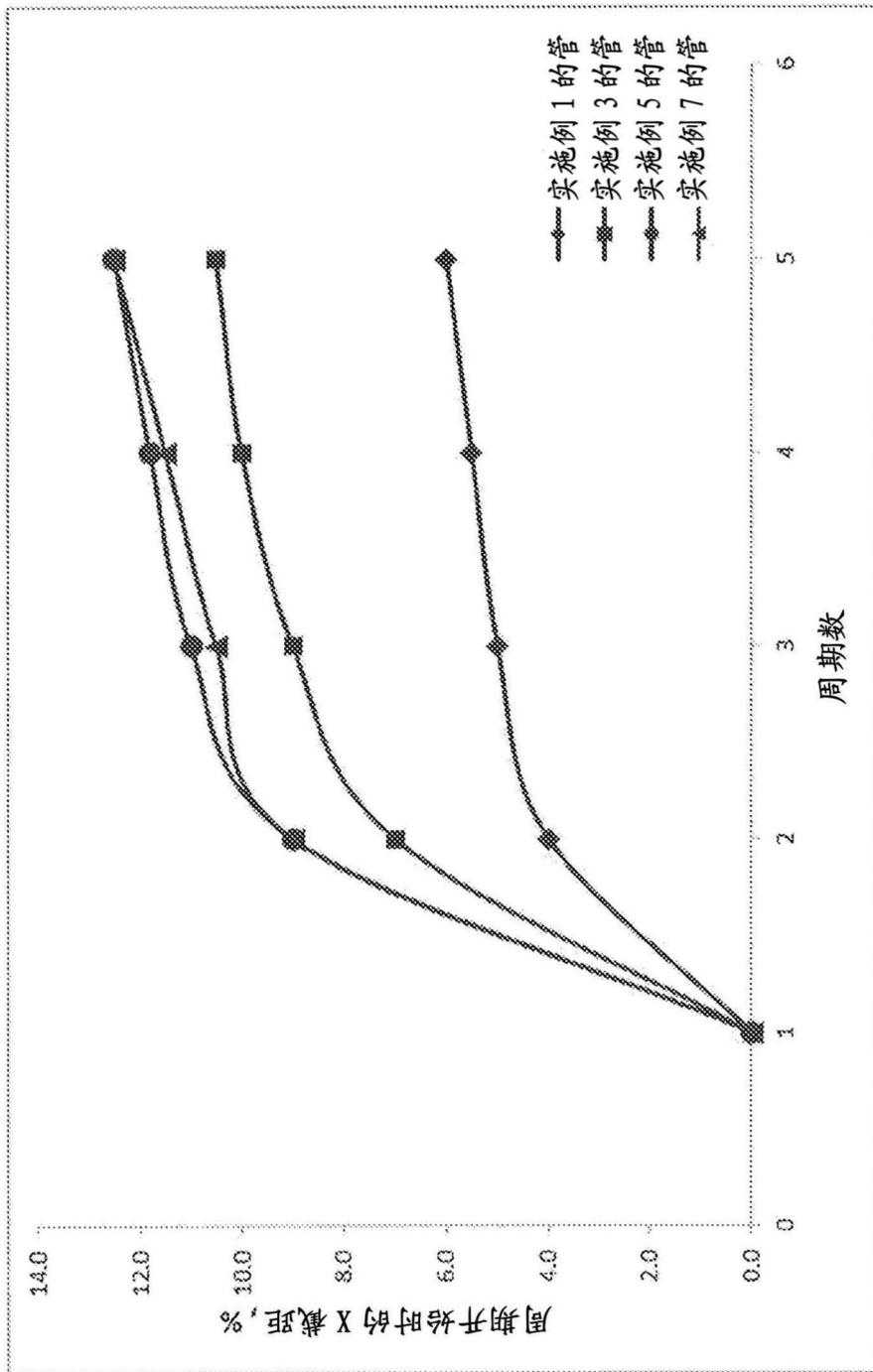


图7C

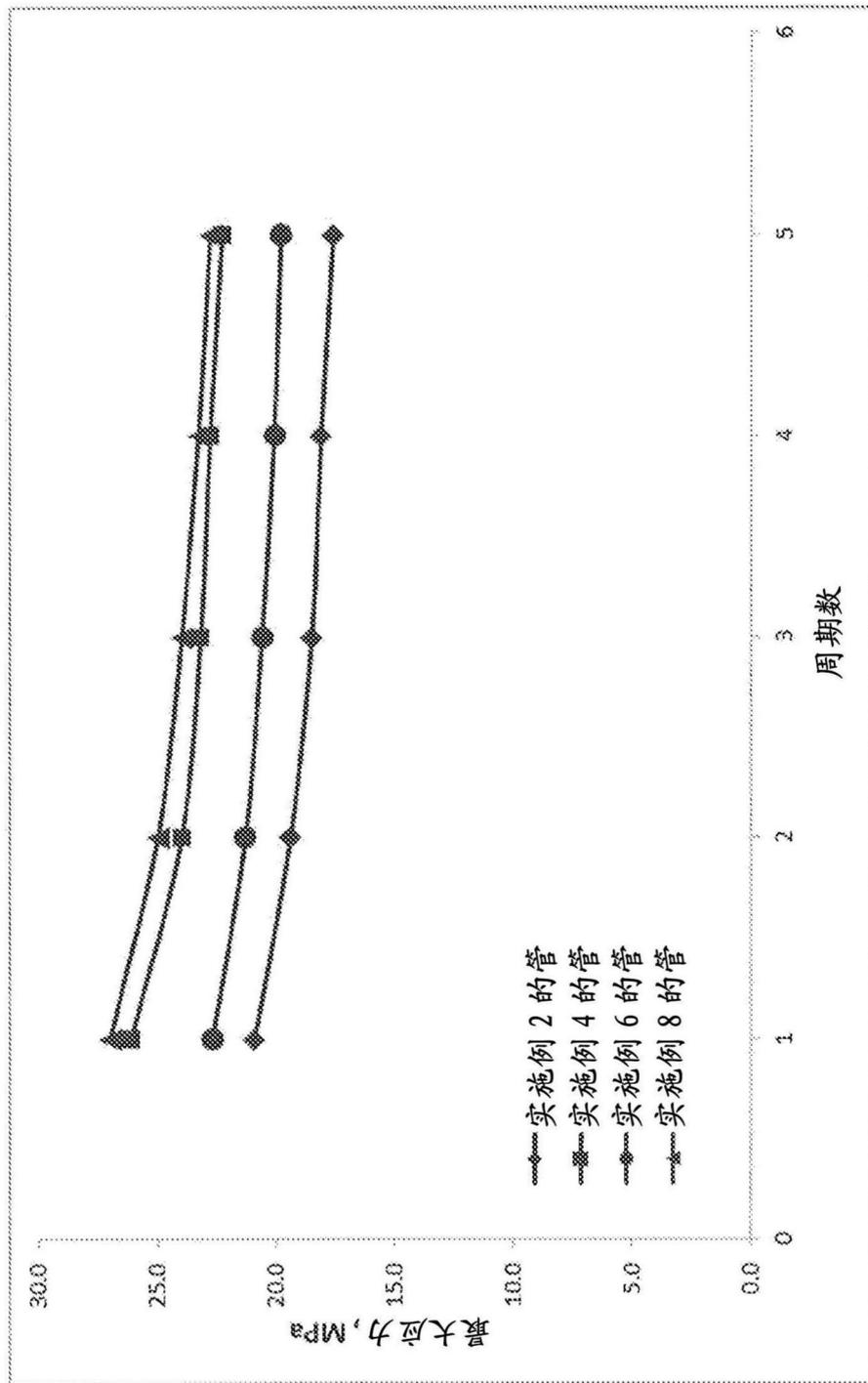


图8A

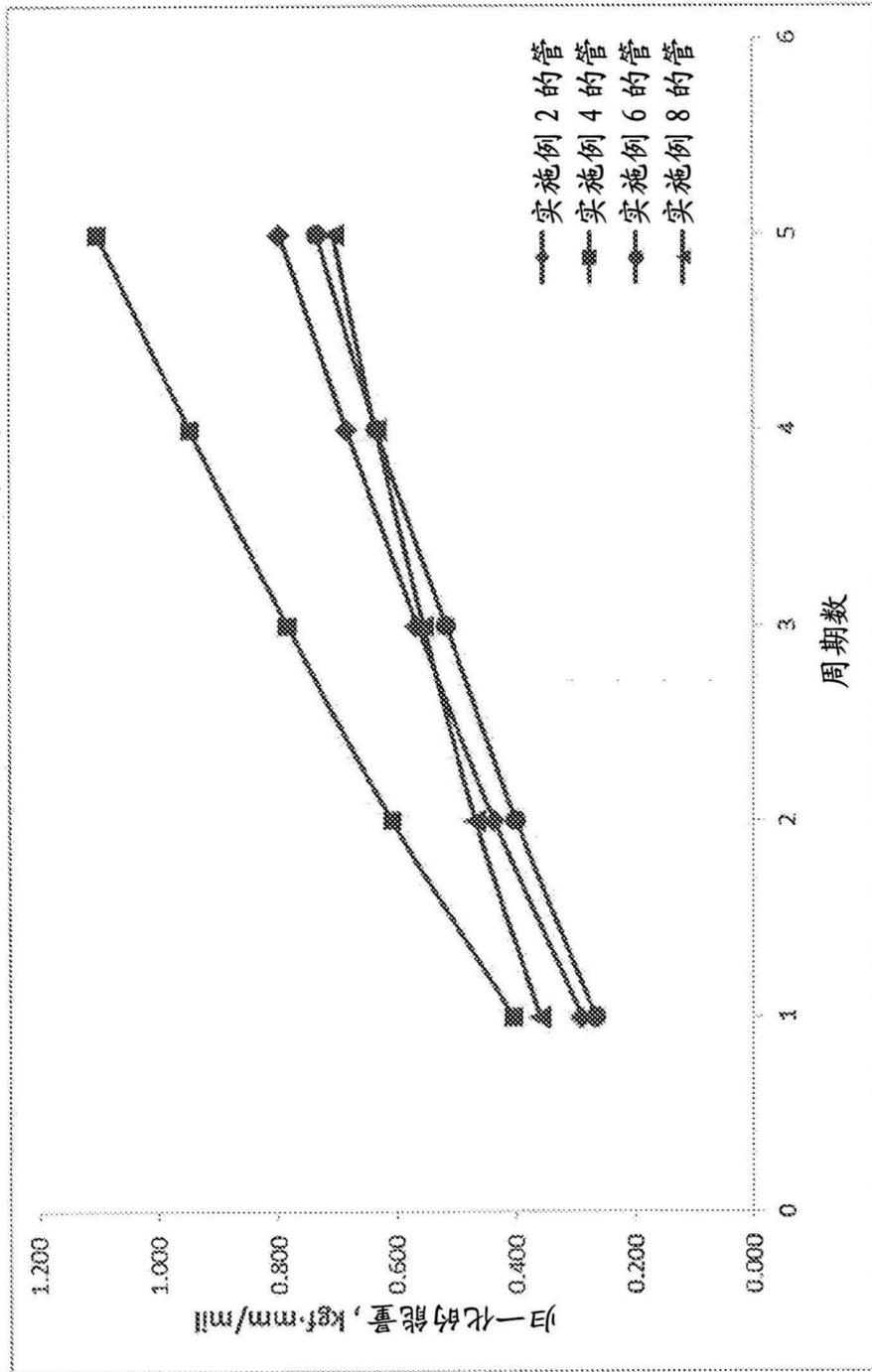


图8B

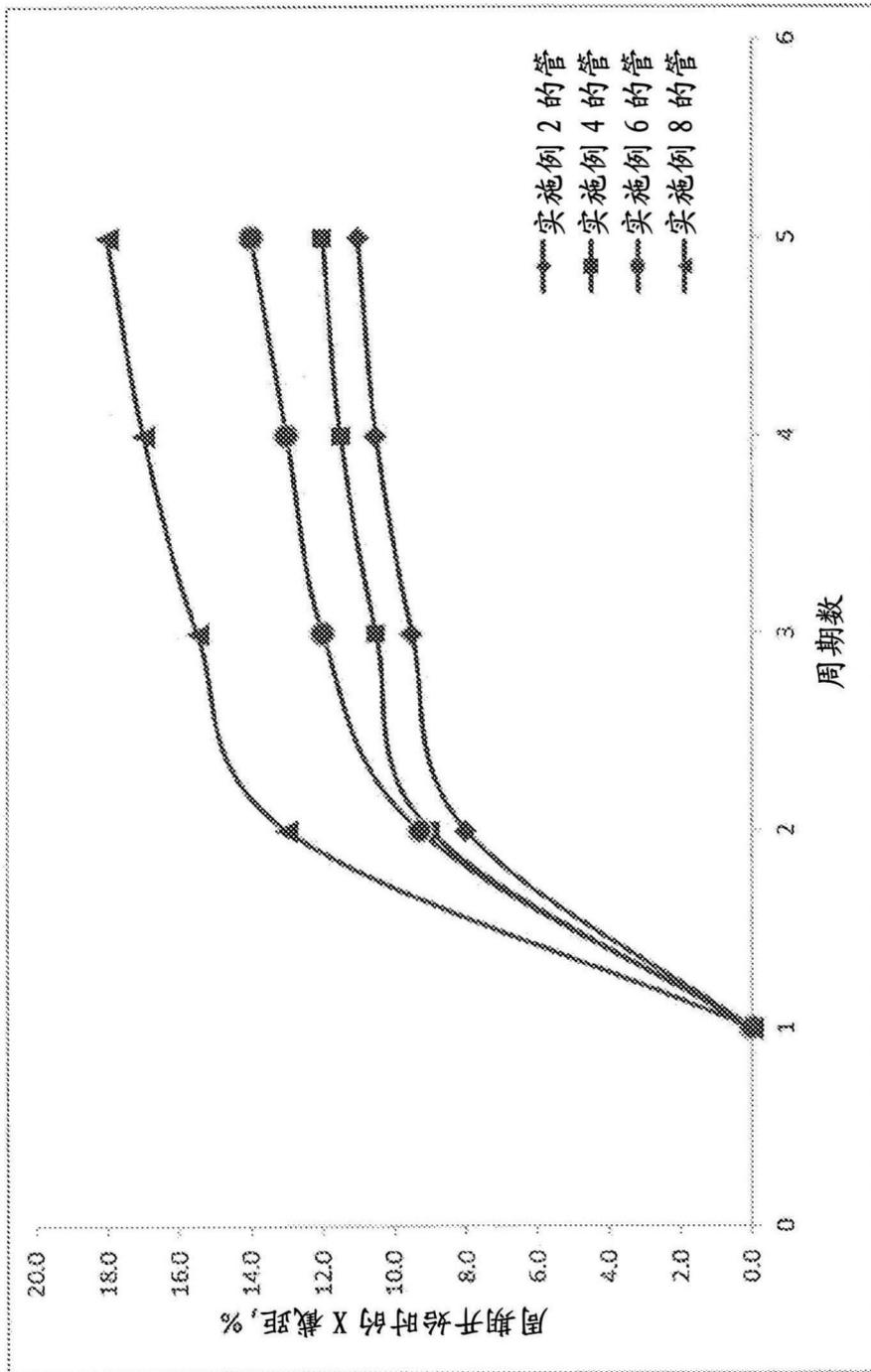


图8C