



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104039370 B

(45)授权公告日 2017.02.22

(21)申请号 201280066441.0

(22)申请日 2012.09.05

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104039370 A

(43)申请公布日 2014.09.10

(30)优先权数据

61/560,659 2011.11.16 US

13/409,843 2012.03.01 US

13/603,296 2012.09.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.07.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/053758 2012.09.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/074185 EN 2013.05.23

(73)专利权人 W.L.戈尔及同仁股份有限公司

地址 美国特拉华州

(72)发明人 C·V·坎贝尔 R·L·克里克

D·L·克兰德尔 J·F·戴维森

P·D·德拉姆赫勒 C·L·哈特曼

T·A·霍兰德 T·L·克兰茨勒

M·李 G·罗斯特拉克

B·M·斯德恩豪瑟 B·M·特拉普

T·G·特里柏斯

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 江漪

(51)Int.Cl.

A61L 29/08(2006.01)

A61L 29/16(2006.01)

A61M 25/10(2013.01)

A61M 29/02(2006.01)

(56)对比文件

US 2005/0182361 A1,2005.08.18,说明书第[0006]-[0007]、[0014]、[0017]段,说明书附图1-4.

WO 03/015677 A1,2003.02.27,说明书第[0015]-[0031]、[0048]段、图1.

US 5269755 A,1993.12.14,说明书第4栏第66行至第6栏第24行、图7.

CN 101795630 A,2010.08.04,权利要求1-24.

审查员 张凌

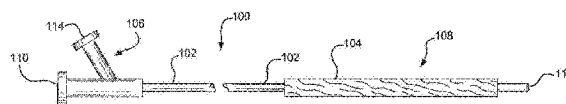
权利要求书2页 说明书56页 附图31页

(54)发明名称

洗脱医疗装置

(57)摘要

本发明涉及能将治疗剂持续“按需”递送至血管的洗脱医疗装置。本发明的医疗装置包括可扩张构件、在所述可扩张构件或结构层周围包括至少一种治疗剂的亲水涂层以及具有可变渗透性的微结构的外部护套。本文公开的设计和方法确保治疗剂的递送主要只在所述可扩张构件扩张过程中发生,从而最大程度地减少了涂层和/或治疗剂损失到血流中以及向治疗部位提供受控的递送。



1. 一种医疗装置,包括:

a. 可扩张构件;

b. 包括治疗剂的涂层,所述涂层设置在所述可扩张构件周围;以及

c. 护套,所述护套涂敷有润湿剂并且具有内表面和外表面,

其中所述护套设置在所述涂层周围,并且包括由原纤维互连的结点的可变渗透性的微结构,

其中,所述微结构构造成在所述护套不受应力时具有基本闭合的微结构,并且还构造成当所述可扩张构件扩张从而将应力施加于所述护套上时具有基本张开的微结构;

其中,所述润湿剂构造成允许由体液来置换基本闭合的微结构中的空气,并且允许体液穿过基本闭合的微结构进入所述涂层,以使得所述涂层水合或部分水合;

其中,所述治疗剂呈胶束、脂质体、微聚团、纳米球、微米球、纳米颗粒、微米颗粒、晶体或包含络合物的形式,且基本闭合的微结构构造成当所述涂层水合或部分水合时基本限制所述治疗剂通过所述基本闭合的微结构转移到位于所述护套外的区域;

其中,所述涂层设置在所述护套的所述内表面上;以及

其中,所述基本张开的微结构构造成当所述涂层水合或部分水合时允许所述治疗剂通过所述基本张开的微结构转移至位于所述护套外的所述区域。

2. 如权利要求1所述的医疗装置,其特征在于,所述润湿剂单独地或组合地选自如下组:肝素涂层、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚丙二醇、葡聚糖、琼脂糖、藻酸盐、聚丙烯酰胺、聚缩水甘油、聚(乙烯-共-乙烯醇)、聚(乙二醇-共-丙二醇)、聚(醋酸乙烯酯-共-乙烯醇)、聚(四氟乙烯-共-乙烯醇)、聚(丙烯腈-共-丙烯酰胺)、聚(丙烯腈-共-丙烯酸-共-丙烯腈)、聚丙烯酸、聚赖氨酸、聚乙烯亚胺、聚乙烯吡咯烷酮、聚羟基乙基甲基丙烯酸酯和聚砜以及它们的共聚物。

3. 如权利要求2所述的医疗装置,其特征在于,所述润湿剂是聚乙烯醇。

4. 如权利要求1所述的医疗装置,其特征在于,所述护套在扩张前浸润。

5. 如权利要求4所述的医疗装置,其特征在于,由于预插入准备步骤,所述护套经历润湿。

6. 如权利要求1所述的医疗装置,其特征在于,所述医疗装置包括导管。

7. 如权利要求1所述的医疗装置,其特征在于,所述护套限制尺寸大于25微米的颗粒移出所述护套。

8. 如权利要求1所述的医疗装置,其特征在于,所述可扩张构件是医疗囊体。

9. 如权利要求1所述的医疗装置,其特征在于,在所述可扩张构件的扩张过程中,所述护套快速浸润。

10. 如权利要求9所述的医疗装置,其特征在于,当所述可扩张构件和护套处于未扩张状态且被递送至血管中期望位置时,所述护套在血管中进行微观润湿。

11. 如权利要求9所述的医疗装置,其特征在于,当所述护套扩张时,体液基本上浸润该护套。

12. 如权利要求11所述的医疗装置,其特征在于,当所述护套扩张时,所述涂层也润湿该护套。

13. 如权利要求9所述的医疗装置,其特征在于,在所述护套完全扩张时基本上所有的

所述护套都被润湿。

14. 如权利要求9所述的医疗装置,其特征在于,当所述护套与血管壁接触时促进该护套的所述润湿。

15. 如权利要求1所述的医疗装置,其特征在于,所述护套包括选自下组的至少一种材料:含氟聚合物、聚酰胺、聚氨酯、聚烯烃、聚酯、聚乙醇酸、聚乳酸和碳酸亚丙基酯。

洗脱医疗装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是2012年3月1日提交的、要求2011年11月16日提交的美国临时申请第61/560,659号的优先权的美国专利申请第13/409,843号的部分后续申请,其全部内容以参见的方式纳入本文。

背景技术

[0003] 治疗剂的全身给药将身体作为整体治疗,尽管被治疗的疾病可能是局部性的。在某些局部性疾病的情况下,可能不需要全身给药,因为该药剂可能会对身体中将不进行治疗的部分带来有害影响,或者治疗身体中患病部分所需的药剂高浓度是通过全身给药无法实现的。

[0004] 因此常常需要把治疗剂只给药至身体内局部部位。需要这样做的常见例子包括局部性疾病(例如,冠心病)的情况以及闭塞、病变或身体内的其它疾病。已知多种用于局部性药物递送的装置和方法。在一个例子中,这些装置为药物递送囊体,以及它们的使用方法包括以下步骤:用药物和载体基质涂覆附连至囊体导管的囊体,将所述导管插入至血管,追踪所述囊体至所需位置,以及使囊体扩张抵靠于周围组织,从而在此把药物转移至目标治疗区域。

[0005] 局部性药物递送的潜在缺点之一是药物、载体基质和/或药物/载体基质组合物可能过早或不按预期地释放。这可发生于药物递送装置追踪和放置药物递送装置至治疗区域期间,以及当所述装置从身体取出的递送之后。这种意外释放可源于药物扩散、装置与治疗区域附近的区域接触、或由于血流而从递送装置表面把药物洗掉。当装置包括不用于释放至治疗区域以外的组织或血液时的类型或剂量的治疗剂时,这显得尤为引人注目。

[0006] 以此不按预期方式流出的药物或涂层组分可以是颗粒形式或可在溶液中。不想要颗粒的释放被称为“颗粒化”。大颗粒的颗粒化会导致问题,例如组织内、特别是由小直径血管供血的组织内的局部贫血。此外,由这种颗粒的生物分布导致的影响尚不太了解,可能会导致不利影响。

[0007] 当把药物与可植入装置结合时,该药物可以是固体形式(作为颗粒或晶体),但优选的作为溶解分子从该装置释放。认为局部性溶解的药物递送有以下优点:治疗区域处均匀的药物分布、熟知的药物生物分布以及避免颗粒化。

[0008] 考虑到目前局部性药物递送的潜在缺点,人们需要能将药剂、尤其是可溶剂受控地、局部地递送至哺乳动物体内的特定治疗区域的装置和方法,这种递送避免颗粒化以及从目标治疗区域的过早或意外地释放药物,同时确保达到所需剂量。

发明内容

[0009] 本发明涉及一种可扩张医疗装置,所述医疗装置将治疗剂递送至血管或腔体的其它内腔,它可实现该剂的持续“按需”递送,但在追踪所述装置至所需治疗部位时基本上不会洗脱或释放所述治疗剂。本发明所述的医疗装置包括可扩张构件、至少一层亲水涂层和

外部护套,所述可扩张构件有或没有作为所述可扩张构件上的基底的结构层,所述亲水涂层包括位于可扩张构件或结构层上的至少一种治疗剂,所述外部护套包括可变渗透性的微结构。使用过程中,下方的亲水涂层发生水合或部分水合,而且促进流体透过所述外部护套转移。然而,所述外部护套在未扩张状态下闭合的微结构阻止所述治疗剂有害的、过早的释放。扩张时,布置在可扩张构件或结构层上的所述外部护套从闭合的微结构转变成张开的微结构,该张开的微结构允许水合或部分水合的涂层以及所述治疗剂向外转移(例如,推)。一旦水合或部分水合的亲水涂层通过该护套,所述治疗剂就被递送至治疗部位。在另一实施例中,所述水合或部分水合的涂层包括可溶治疗剂,而且一旦所述外部护套扩张,所述治疗剂通过该护套转移。在另一实施例中,所述可扩张构件是医疗囊体。

[0010] 在另一实施例中,本发明包括一种医疗装置,所述医疗装置包括可扩张构件、布置在所述可扩张构件周围的包括治疗剂的涂层、布置在所述涂层周围的护套,其中,所述护套包括可变渗透性的微结构,初始时该微结构阻止或限制治疗剂意外通过该护套转移,其中所述涂层和治疗剂布置于所述可扩张构件的表面和所述护套之间,以及其中当所述可扩张构件和护套扩张时,所述护套允许所述涂层和治疗剂快速转移至所述护套之外的区域,当所述护套处于未扩张状态时,却能阻止尺寸大于约25微米的颗粒转移出所述护套。例如,处于第二直径的微结构的最大有效孔尺寸小于或等于约25微米。在另一些实施例中,尺寸大于约25微米的颗粒可通过所述护套转移。在一实施例中,所述可扩张构件是医疗囊体。在另一实施例中,所述医疗装置包括导管。在另一实施例中,所述护套允许所述涂层和治疗剂的快速转移,因为所述护套在扩张过程中会快速润湿。在另一实施例中,当所述囊体和护套处于未扩张状态且被追踪至血管中期望位置时,所述护套在血管中只进行微观润湿。在另一实施例中,当所述护套扩张时,体液基本浸润该护套。在另一实施例中,对所述护套进行更改,以包括亲水组分,该亲水组分位于所述护套的至少一部分内和/或所述护套的一部分或全部的外表面上。在另一实施例中,所述护套的所述亲水组分可在所述护套扩张前或扩张时也润湿该护套。在另一实施例中,在所述护套完全扩张时(即,扩张至额定直径或标称直径)基本上所有的所述护套都被润湿。在另一实施例中,允许所述护套之外的流体在所述护套扩张前或扩张时流经所述护套并与所述治疗剂接触。在另一实施例中,当所述护套与血管壁接触时可促进该护套的所述润湿。在另一实施例中,所述护套包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述外部护套在被插入患者之前通过规定的准备步骤浸润。在另一实施例中,所述护套包括微结构,该微结构包括由原纤维互连的结点。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线纵向对齐以及所述原纤维与所述轴线周向对齐。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线周向对齐以及所述原纤维与所述轴线纵向对齐。在另一实施例中,所述原纤维之间的距离随所述外部护套扩张而增大。在另一实施例中,所述结点之间的距离随所述外部护套扩张而增大。在另一实施例中,所述结点和/或原纤维的定向随所述外部护套扩张而改变。在另一实施例中,所述护套包括膨胀型聚合物,例如聚四氟乙烯(ePTFE)。在另一实施例中,所述涂层包括亲水组分。在另一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述涂层包括选自下组的至少一种化合物:苜蓿素氯铵、泊洛沙姆-188、聚乙烯醇、水杨酸钙和羟基丙基- β -环糊精。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述治疗剂是紫杉醇。在另一实施例中,所述可扩张构件还包结构层。在另一实施例中,所述结构层包括所述涂层和治疗剂。在另一实施例中,所述外部护套的微结构

随所述可扩张构件扩张而改变。

[0011] 在另一实施例中,本发明包括一种医疗装置,该医疗装置包括:可扩张构件;设置在所述可扩张构件周围的包括治疗剂的涂层;护套,所述护套具有内表面和外表面,其中所述护套包括可变渗透性的微结构,所述微结构最初在所述护套具有基本闭合的微结构时限制所述治疗剂意外通过所述护套转移;其中所述涂层设置在所述护套的所述内表面上;以及其中当所述可扩张构件和护套扩张时,所述护套具有张开的微结构并且允许所述治疗剂转移至所述护套之外的区域。在各实施例中,所述护套可阻止尺寸大于约25微米的颗粒转移至所述护套之外。例如,处于第二直径的微结构的最大有效孔尺寸小于或等于约25微米。在另一些实施例中,尺寸大于约25微米的颗粒可通过所述护套转移。在一实施例中,所述可扩张构件是医疗囊体。在另一实施例中,所述医疗装置包括导管。在另一实施例中,所述护套允许所述涂层和治疗剂的快速转移,因为所述护套就在扩张之前和/或在扩张期间会快速润湿。在另一实施例中,当所述囊体和护套处于未扩张状态且被追踪至血管中所需位置时,所述护套在血管中只进行微观润湿。在另一实施例中,当所述护套扩张时,体液基本浸润该护套。在另一实施例中,对所述护套进行更改,以包括亲水组分,该亲水组分位于所述护套的至少一部分内和/或所述护套的一部分或全部的外表面上。在另一实施例中,所述护套的所述亲水组分可在所述护套扩张前或扩张时辅助润湿该护套。在另一实施例中,在所述护套完全扩张时(即,扩张至额定或标称直径)基本上所有的所述护套都被润湿。在另一实施例中,所述护套之外的流体可在所述护套扩张前或扩张时流经所述护套并与所述治疗剂接触。在另一实施例中,当所述护套与血管壁接触时可促进该护套的所述润湿。在另一实施例中,所述护套包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述外部护套在被插入患者之前通过规定的准备步骤浸润。在另一实施例中,所述护套包括微结构,该微结构包括由原纤维互连的结点。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线纵向对齐以及所述原纤维与所述轴线周向对齐。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线周向对齐以及所述原纤维与所述轴线纵向对齐。在另一实施例中,所述原纤维之间的距离随所述外部护套扩张而增大。在另一实施例中,所述结点之间的距离随所述外部护套扩张而增大。在另一实施例中,所述结点和/或原纤维的定向、尺寸或适形性随所述外部护套扩张而改变。在另一实施例中,所述护套包括膨胀型聚合物,例如聚四氟乙烯(ePTFE)。在另一实施例中,所述涂层包括亲水组分。在另一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述涂层包括选自下组的至少一种化合物:苜蓿素氯铵、泊洛沙姆-188、聚乙烯醇、水杨酸钠和羟基丙基- β -环糊精。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述治疗剂包括紫杉醇。在另一实施例中,所述可扩张构件还包括结构层。在另一实施例中,所述结构层包括所述涂层和治疗剂。在另一实施例中,所述外部护套的微结构随所述可扩张构件扩张而改变。在构造上述实施例时,可将涂层施加到护套的外表面。一旦施加,则护套可外翻,以使得外表面变成内表面并围绕可扩张构件设置。

[0012] 本发明的另一实施例中包括囊体导管,所述囊体导管包括囊体、护套,所述囊体包括布置在所述囊体外表面周围的治疗剂和涂层,所述护套布置在所述囊体周围,其中,所述外部护套包括微结构,该微结构包括由原纤维互连的结点,其特征在于,该微结构阻止所述护套处于未扩张状态时发生宏观润湿,其中所述涂层和治疗剂布置于所述囊体的表面和所述外部护套之间,以及其中当所述囊体和护套扩张时,基本上所有的所述涂层和治疗剂快

速浸润并且允许所述涂层通过所述外部护套的快速转移。在一实施例中,所述涂层通过所述外部护套转移到目标组织之上或之内。在一实施例中,扩张时所述涂层以水合或部分水合的状态通过所述外部护套转移。在另一实施例中,在囊体和治疗部位之间的接触被基本消除之后,所述涂层仍基本上粘附至目标组织达1分钟以上。在另一实施例中,当所述囊体和护套处于未扩张状态且被递送至血管中所需位置时,所述护套在血管中进行微观润湿。在另一实施例中,当所述护套扩张时,体液基本浸润该护套。在另一实施例中,当所述护套扩张后,所述涂层也润湿该护套。在另一实施例中,在所述护套完全扩张时基本上所有的所述护套都被润湿。在另一实施例中,当所述护套与血管壁接触时可促进该护套的所述润湿。在另一实施例中,所述护套包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线纵向对齐以及所述原纤维与所述轴线周向对齐。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线周向对齐以及所述原纤维与所述轴线纵向对齐。在一实施例中,所述外部护套扩张时所述结点会铺展开,即,所述结点之间的距离会增大。在另一实施例中,位于所述原纤维之间的距离随所述外部护套扩张而增大。在另一实施例中,所述结点和/或原纤维的定向随所述外部护套扩张而改变。在另一实施例中,所述护套包括ePTFE。在另一实施例中,所述涂层包括亲水组分。在另一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述治疗剂是紫杉醇。在另一实施例中,所述囊体还包括结构层。在另一实施例中,所述结构层包括所述涂层和治疗剂。在另一实施例中,所述护套的微结构随所述囊体扩张而改变。

[0013] 本发明的另一实施例包括一种囊体导管,该囊体导管包括:包括设置在所述囊体外表面周围的治疗剂和涂层的囊体;设置在所述涂层周围的第一外部护套;以及设置在所述第一外部护套周围的第二外部护套,其中所述第二护套不妨碍所述护套在未扩张状态的宏观润湿,其中所述第一护套具有包括由原纤维互连的结点的微结构,并具有所述护套在未扩张状态阻止宏观润湿的特性,且当所述囊体和护套扩张时,所述护套形成开口,该开口露出下方涂层的各部分,并允许所述涂层通过外部护套的快速转移。在另一实施例中,所述第一护套构造成裂开或撕开以形成开口。在另一实施例中,所述第一护套可折叠或以其它方式构造在囊体上以使得多个开口不通过厚度露出,直到膨胀为止。在一实施例中,所述涂层通过所述第二护套转移到目标组织之上或之内。在一实施例中,扩张时所述涂层以水合或部分水合的状态通过所述第二护套转移。在另一实施例中,在囊体和治疗部位之间的接触被基本消除之后,所述涂层仍基本上粘附至目标组织达1分钟以上。在另一实施例中,当所述囊体和护套处于未扩张状态且被递送至血管中所需位置时,所述护套在血管中进行微观润湿。在另一实施例中,当所述第二护套与血管壁接触时可促进水合或部分水合的涂层的所述转移。在另一实施例中,所述第一护套包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述第二护套也包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线纵向对齐以及所述原纤维与所述轴线周向对齐。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线周向对齐以及所述原纤维与所述轴线纵向对齐。在另一实施例中,所述第一护套包括ePTFE。在另一实施例中,所述涂层包括亲水组分。在另一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述治疗剂是紫杉醇。在另一实施例中,所述囊体还包括结构层。在另一实施例中,所述结构层包括所述涂层和治疗剂。

[0014] 在另一实施例中,本发明包括一种医疗装置,该医疗装置包括可扩张构件和壳体,

该壳体包括围绕所述可扩张构件设置的内腔。所述壳体包括位于内腔内的涂层。该涂层包括治疗剂。在一实施例中,所述壳体可围绕可扩张构件螺旋形缠绕。在另一实施例中,所述壳体可包括围绕可扩张构件设置的环形形状。在一实施例中,壳体可纵向定向。在另一实施例中,多个所述壳体可围绕或沿着可扩张构件设置。在一实施例中,所述壳体具有微结构,该微结构包括由原纤维互连的结点,并具有在未扩张状态下防止所述壳体的宏观润湿的特性,其中所述涂层和治疗剂设置在壳体的内腔内,且其中所述可扩张构件扩张时,基本上所有的所述壳体快速浸润,并且允许所述壳体通过所述壳体快速转移。在一实施例中,所述涂层通过所述壳体转移到目标组织之上或之内。在一实施例中,扩张时所述涂层以水合或部分水合的状态透过所述壳体转移。在另一实施例中,在可扩张构件和治疗部位之间的接触被基本消除之后,所述涂层仍基本上粘附至目标组织达1分钟以上。在另一实施例中,当所述囊体和壳体处于未扩张状态且被递送至血管中所需位置时,所述壳体在血管中进行微观润湿。在另一实施例中,当所述壳体扩张时,体液基本浸润该壳体。在另一实施例中,当所述壳体扩张时,所述涂层也润湿该壳体。在另一实施例中,在所述壳体完全扩张时基本上所有的所述壳体都被润湿。在另一实施例中,当所述壳体与血管壁接触时可促进该壳体的所述润湿。在另一实施例中,所述壳体包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述结点与所述可扩张构件的纵向轴线纵向对齐以及所述原纤维与所述轴线周向对齐。在另一实施例中,所述结点与所述可扩张构件的纵向轴线周向对齐以及所述原纤维与所述轴线纵向对齐。在一实施例中,所述壳体扩张时所述结点会铺展开,即,所述结点之间的距离会增大。在另一实施例中,位于所述原纤维之间的距离随所述壳体扩张而增大。在另一实施例中,所述结点和/或原纤维的定向随所述壳体扩张而改变。在另一实施例中,所述壳体包括ePTFE。在另一实施例中,所述涂层包括亲水组分。在另一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述治疗剂是紫杉醇。在另一实施例中,所述可扩张构件还包括结构层。在另一实施例中,所述结构层包括所述涂层和治疗剂。在另一实施例中,所述壳体的微结构随所述可扩张构件扩张而改变。在另一实施例中,当所述可扩张构件扩张时所述壳体张紧,以便于水合或部分水合的涂层通过壳体转移。

[0015] 在另一实施例中,本发明包括一种医疗装置,该医疗装置包括可扩张构件和可颈缩壳体,该可颈缩壳体包括围绕所述可扩张构件设置的内腔。所述壳体包括位于内腔内的涂层。在另一实施例中,第二涂层可位于可扩张构件与可颈缩壳体之间。两涂层都可包括可相同或不同的治疗剂。在一实施例中,所述可颈缩壳体可围绕可扩张构件螺旋形缠绕。在另一实施例中,所述壳体可包括围绕可扩张构件设置的环形形状。在一实施例中,壳体可纵向定向。在另一实施例中,多个所述壳体可围绕或沿着可扩张构件设置。在一实施例中,所述壳体具有微结构,该微结构包括由原纤维互连的结点,并具有在未扩张状态下防止所述壳体的宏观润湿的特性,且其中当所述可扩张构件扩张时,基本上所有的所述壳体快速浸润并允许所述涂层通过壳体快速转移。在一实施例中,所述涂层通过所述壳体转移到目标组织之上或之内。在一实施例中,扩张期间壳体的颈缩便于将水合或部分水合的涂层通过壳体驱出。在另一实施例中,扩张时,可颈缩壳体横截面减小以将下方第二涂层的至少一部分暴露于周围组织。在一实施例中,扩张时所述涂层以水合或部分水合的状态转移到所述组织。在另一实施例中,在可扩张构件和治疗部位之间的接触被基本消除之后,所述涂层仍基本上粘附到目标组织达1分钟以上。在另一实施例中,当所述囊体和壳体处于未扩张状态且

被递送到血管中所需位置时,所述壳体在血管中进行微观润湿。在另一实施例中,当所述壳体扩张时,体液基本浸润该壳体。在另一实施例中,当所述壳体扩张后,两涂层也润湿该壳体。在另一实施例中,在所述壳体完全扩张时基本上所有的所述壳体都被润湿。在另一实施例中,当所述壳体与血管壁接触时可促进该壳体的所述润湿。在另一实施例中,所述壳体包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述结点与所述可扩张构件的纵向轴线纵向对齐以及所述原纤维与所述轴线周向对齐。在另一实施例中,所述结点与所述可扩张构件的纵向轴线周向对齐以及所述原纤维与所述轴线纵向对齐。在一实施例中,所述壳体扩张时所述结点会铺展开,即,所述结点之间的距离会增大。在另一实施例中,位于所述原纤维之间的距离随所述壳体扩张而增大。在另一实施例中,所述结点和/或原纤维的定向随所述壳体扩张而改变。在另一实施例中,所述壳体包括ePTFE。在另一实施例中,所述涂层包括亲水组分。在另一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述治疗剂是紫杉醇。在另一实施例中,所述可扩张构件还包结构层。在另一实施例中,所述结构层包括所述涂层和治疗剂。在另一实施例中,所述壳体的微结构随所述可扩张构件扩张而改变。在另一实施例中,当所述可扩张构件扩张时所述壳体张紧,以便于水合或部分水合的涂层通过壳体转移。

[0016] 本发明的其它实施例包括将治疗剂递送到血管内所需位置的一种方法,所述方法包括,将导管插入血管,所述导管包括可扩张构件、护套,所述可扩张构件包括具有治疗剂的涂层,所述护套布置在所述可扩张构件周围,其中,所述护套包括可变渗透性的微结构,该微结构阻止在处于未扩张状态时所述涂层通过基本上所有的所述护套而转移,以及其中所述涂层和治疗剂布置于所述可扩张构件的表面和所述护套之间;使所述导管前进至所述血管内所需的位置;以及在所述血管内所需的位置使可扩张构件和护套扩张,以及当所述护套处于未扩张状态时,基本上所有的所述护套允许所述涂层和治疗剂从可扩张构件的表面和所述护套之间转移至所述护套之外的区域,却能阻止尺寸大于约25微米的颗粒转移出所述护套。例如,处于第二直径的微结构的最大有效孔尺寸小于或等于约25微米。在另一些实施例中,尺寸大于约25微米的颗粒可通过所述护套转移。在一实施例中,所述可扩张构件是医疗囊体。在另一实施例中,所述护套允许所述涂层和治疗剂的快速转移,因为所述护套在扩张过程中会快速润湿。在另一实施例中,当所述囊体和护套处于未扩张状态且被递送至血管中所需位置时,所述护套在血管中进行微观润湿。在另一实施例中,当所述护套与血管壁接触时可促进该护套的所述宏观润湿。在另一实施例中,所述护套包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述护套包括微结构,该微结构包括由原纤维互连的结点。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线纵向对齐以及所述原纤维与所述轴线周向对齐。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线周向对齐以及所述原纤维与所述轴线纵向对齐。在另一实施例中,所述结点随所述外部护套扩张而扩张(伸长)。在另一实施例中,所述结点随所述外部护套扩张而铺展开。在另一实施例中,所述结点的定向随所述外部护套扩张而变化。在另一实施例中,所述原纤维随所述外部护套扩张而铺展开。在另一实施例中,所述原纤维随所述外部护套扩张而展开、伸直或重新定向。在另一实施例中,所述护套包括ePTFE。在另一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述治疗剂是紫杉醇。在另一实施例中,所述涂层是亲水性的。在另一实施例中,所述可扩张构件还包括结构层。在另一实施例中,所述结构层包括所述涂层

和治疗剂。在另一实施例中,所述护套的微结构随所述可扩张构件扩张而改变。在另一实施例中,包含治疗剂的所述水合或部分水合亲水涂层是组织粘合剂,并因此,甚至在所述可扩张构件从区域移除以后,所述药物继续吸附在组织内直到所述涂层和药物从该区域消散。该方法有效提高了对组织的总体药物递送时间。

[0017] 在本发明的另一实施例中,所述涂层包括疏水药物,该药物复合或螯合了一种或多种增溶剂。在另一实施例中,所述增溶剂帮助所述疏水药物转移至目标组织。在另一实施例中,所述增溶剂在被递送至目标组织区域时从所述药物分离并且所述药物与组织结合。

[0018] 本发明的另一实施例包括囊体导管,该囊体导管包括:囊体,其包括呈胶束、脂质体、微团聚体、纳米球、微米球、纳米颗粒、微米颗粒、晶体、包含络合物形式的相对低溶解度治疗剂,其与比治疗剂更快速水合或溶解的涂层材料组合或悬浮于其中;围绕所述囊体的外表面设置的治疗剂和涂层;围绕所述囊体设置的护套,其中所述涂层和治疗剂布置于所述囊体的表面和所述外部护套之间;以及其中当所述护套润湿,且所述涂层水合时,所述治疗剂的形式基本上保持不变;以及其中当所述囊体和护套扩张时,水合涂层和治疗剂通过护套转移到目标组织上或内。

[0019] 在本发明的另一实施例中包括布置在涂层周围的护套,该涂层布置在可扩张构件周围,其中所述护套故意在直径上尺寸过小或过大,以进一步调控经过所述外部护套转移的流体。

[0020] 在本发明的另一实施例中包括布置在涂层周围的护套,该涂层布置在可扩张构件周围,其中所述护套故意用润湿剂更改,以促进处于未扩张状态时所述护套的润湿。但是,即便浸润,所述更改的护套仍阻止处于未扩张状态时药物跨越所述护套转移。

[0021] 在另一实施例中,诸如是支架或支架移植物的可扩张装置可安装至本发明的“按需”的试剂洗脱构造,递送至体内的部位,在该部位中所述可扩张装置可用本发明的构造来扩张和放置。本发明的益处是治疗剂可沿另一治疗装置递送至治疗部位。

[0022] 在另一实施例中,根据本发明的“按需”剂洗脱构造的治疗,可将诸如支架、支架移植植物或其它内置假体的可扩张装置放置于治疗区域内,而且本发明的构造用于“修整(touch-up)”或更改到使至少一部分所述装置扩张的程度。

[0023] 在另一实施例中,使用本发明的治疗剂洗脱构造进行的放置和/或“修整”可包括将治疗剂从所述构造转移至所述内置假体(例如,通过吸附转移),由此,所述内置假体随后变成药物洗脱内置假体,其可在短或长的时间段内起治疗作用。

附图说明

[0024] 将结合附图对本发明的示例性实施例进行描述。附图用来帮助进一步理解本发明,纳入说明书中,构成说明书的一部分,附图示出本发明的实施例,与说明书一起用来解释本发明的原理。附图不按比例绘制。

[0025] 图1示出具有细长管状主体的常见囊体导管以及囊体。

[0026] 图2A和2B示出本发明所述药物递送囊体处于其第一未扩张状态(2A)和第二完全扩张状态(2B)的横截面。

[0027] 图3A至3D为包括ePTFE的两不同外部护套的扫描电镜图(SEM)。图3A和3B为外部护套1的SEM,而图3C和3D为护套2的SEM。图3A和3C分别示出外部护套1和外部护套2处于它们

具有闭合的微结构的第一状态,图3B和3D分别示出外部护套1和外部护套2处于它们的具有张开的微结构第二状态。

[0028] 图4A和4B示出在第一膨胀状态下具有三维表面的药物洗脱囊体的侧视图。

[0029] 图5示出与图2A类似的本发明所述药物洗脱囊体的横截面,该囊体增加有结构层。

[0030] 图6示出能够递送多个剂量的药物洗脱囊体构造的剖视图。中间设置有涂层的结构层和外部护套围绕该囊体定位,且示出其储存在囊体远侧位置处的附加一段。该多余长度可在囊体上滑动,以使囊体“重新加载”有新的药物洗脱覆盖件部分。

[0031] 图7A至7C示出首先在纵向中心处膨胀并然后朝向近端和远端逐渐膨胀的囊体横截面。

[0032] 图8A至8C示出首先在近端或远端处膨胀并然后朝向另一端逐渐膨胀的囊体横截面。

[0033] 图9A示出可用于递送治疗剂的导管构造。图9B示出图9A所示导管构造的横截面。图9C至9F示出使用图9A所示导管构造的方法。

[0034] 图10A至10G示出可用于递送治疗剂的药物洗脱套管构造。图10C示出套管的横截面。图9D至9G示出使用药物洗脱套管实施例的方法。

[0035] 图11A和11B示出具有亲水涂层的装置(装置8a,图11A)和没有涂层的装置(装置8b,图11B)在浸没于血液之后处于未扩张状态下的润湿度。

[0036] 图12A和12B示出具有亲水涂层的装置(装置8a,图12A)和没有涂层的装置(装置8b,图12B)在浸没于血液内并且在刚性管(用作模拟血管)内扩张到6个大气压并保持1分钟然后收缩并冲洗之后的润湿度。

[0037] 图13A和13B示出具有亲水涂层的装置(装置8a,图13A)和没有涂层的装置(装置8b,图13B)在浸没于血液内并在刚性管内扩张至12个大气压之后的润湿度。

[0038] 图14A和14B示出施加至装置9(图14A)和在扩张后从装置9释放(图14B)的PVA涂层的傅立叶红外光谱(FTIR)干涉图。

[0039] 图15A和15C示出装置9在如下情况时的润湿:未膨胀时(图15A),在血管内膨胀至12个大气压(atm)但没有血管接触(图15B),以及在用作模拟血管的刚性管内膨胀至12个大气压以提供血管接触(图15C)。

[0040] 图16示出来自有和没有外部护套的涂覆过的囊体的颗粒化。

[0041] 图17A和17B示出装置12在动脉内未扩张(图17A)和扩张(图17B)的润湿度。

[0042] 图18A至18D示出动脉的组织切片。图18A示出实施例12的对照动脉的组织学横截面的光学显微图。图18B显示如图18A所示的对照动脉的组织学横截面的荧光显微图。图18C示出实施例12的测试动脉在与包括德克萨斯红标记的葡聚糖在内的本发明的构造接触之后的组织学横截面的光学显微图。图18D显示如图18C所示的测试动脉的组织学横截面的荧光显微图。

[0043] 图19A和19B示出装置13以未扩张的状态(图19A)和扩张的状态(图19B)在犬动脉体内培养后之的润湿度。

[0044] 图20A至20D示出动脉的组织切片。图20A示出实施例13的对照髂动脉的组织学横截面的光学显微图。图20B显示如图20A所示的对照髂动脉的组织学横截面的荧光显微图。图20C示出实施例13的测试髂动脉在与包括德克萨斯红标记的葡聚糖在内的本发明的构造

接触之后的组织学横截面的光学显微图。图20D显示如图20C所示的测试髂动脉的组织学横截面的荧光显微图。

[0045] 图21示出没有预水合、在刚性管内、于血液中扩张至6个大气压(图21A)和12个大气压(图21B)之后的实施例14的装置14。

[0046] 图22示出处于第一状态时在血液中预水合并随后在刚性管内于血液中扩张至6个大气压保持1分钟(图22A)和最终在刚性管内于血液中扩张至12个大气压保持1分钟(图22B)之后的装置8a的润湿度。

[0047] 图23示出实施例15的装置15在犬股动脉内体内扩张之后的润湿度。

[0048] 图24A、24B和24C示出装置16在下述情况的润湿度:未膨胀(图24A),在血液中于刚性管内膨胀至6个大气压(图24B),以及在血液中于刚性管内膨胀至12个大气压(图24C)。

[0049] 图25示出如实施例18所述在用本发明的构造治疗的组织近侧的、治疗区域内的、远侧的或远离的组织部段中的药物浓度的治疗平均值(纳克(ng)药物/克(g)组织,每次治疗n=3个动脉)。

[0050] 图26示出如实施例21所述在用本发明的构造治疗的组织近侧的、治疗区域内的、远侧的或远离的组织部段中的紫杉醇浓度的24小时治疗平均值(ng药物/g组织,每次治疗n=2个动脉)。

[0051] 图27示出如实施例21所述在用本发明的构造治疗的组织近侧的、治疗区域内的、远侧的或远离的组织部段中的紫杉醇浓度的1小时治疗平均值(ng药物/g组织,每次治疗n=3个动脉)。

具体实施例

[0052] 本发明的某些实施例涉及包括用于递送至少一种治疗剂至哺乳动物体内所需部位的剂洗脱构造的导管。本发明的治疗剂洗脱构造包括确保将药物递送至目标区域而在装置追踪至目标部位过程中不会有明显的药物损失以及没有药剂的颗粒化的附加结构。在一实施例中,所述剂洗脱构造包括可扩张构件。在另一实施例中,所述可扩张构件是医疗囊体。(如本文所使用,除非另有说明,囊体和医疗囊体可互换使用)。

[0053] 为了清楚,本文的图、描述和实施例都描述和示出包括医疗囊体的剂洗脱构造。但是,本发明并不限于这一实施例。如下文所描述,其它可扩张构件也被设想作为本发明的一部分。

[0054] 下面详细参考本发明的各种实施例,这些实施例的例子在附图中示出。

[0055] 图1是具有细长管状主体102的囊体导管100和囊体104的示例细长管状主体。在一实施例中,所述囊体104可以是长度可调的囊体。长度可调的囊体可包括本领域已知的构造。在一实施例中,可外翻囊体可用于调节该长度。

[0056] 所述细长管状主体102具有控制近端106和功能远端108。所述囊体导管还有近侧引导线内腔110,该近侧引导线内腔110延伸穿过伸长管状主体102的长度,并在引导线端口112处离开所述远端。所述囊体导管是以“在线上”(Over The Wire)构型显示的,如本领域技术人员所常见。此外,所述导管的引导线端口可位于近端和远端的中间,并因此具有“快速交换”构型,如本领域技术人员所常见。所述囊体导管100还包括近侧膨胀端口114,该近侧膨胀端口114允许所述膨胀端口114和所述囊体104的内腔之间的流体连通。根据医疗装

置的期望应用来选择所述管状主体的长度、内直径和外直径。所述管状主体一般具有圆形横截面构型。但是,也可使用椭圆或其它横截面构型。在一实施例中,所述囊体导管与0.038英寸、0.035英寸、0.018英寸或0.014英寸、0.010英寸或类似常规引导线兼容。

[0057] 所述管状主体必须具有足够的结构完整性,以允许所述医疗装置前进至远侧血管位置,而在插入时不弯曲或弯折。已知多种技术用于制备所述管状主体。在一实施例中,所述管状主体通过挤出可生物相容的聚合物来制备。

[0058] 本发明还涉及可扩张医疗装置,所述医疗装置使用持续的“按需”递送来将治疗剂递送至血管部位,但在追踪所述装置至血管系统内的所需区域时不会基本上洗脱或释放所述治疗剂。本发明所述的医疗装置包括可扩张构件、至少一层亲水涂层和外部护套,所述可扩张构件上有(或没有)结构或基底层,所述亲水涂层包括布置在可扩张构件或结构层上的至少一种治疗剂,所述外部护套包括可变渗透的微结构。使用中,下方的亲水涂层发生水合或部分水合,而且促进流体透过所述外部护套转移。然而,所述外部护套的在未扩张状态下的闭合的微结构阻止所述治疗剂不期望的、过早的释放。扩张时,包括所述外部护套(布置在可扩张构件上)材料的微结构的定向或构型从基本闭合的微结构转变成基本张开的微结构,从而允许水合或部分水合的涂层向外转移。所述材料的微结构的这个特征是具有可变渗透微结构的材料的一个实施例。一旦水合或部分水合的亲水涂层透过所述外部护套,所述治疗剂就被递送至治疗部位。在一个实施例中,所述水合或部分水合的涂层包括治疗剂,而且一旦所述外部护套扩张,所述治疗剂就通过该护套转移。在另一实施例中,所述可扩张构件是医疗囊体。在另一实施例中,当所述外部护套上没有张力时,所述外部护套具有相对闭合的微结构。在另一实施例中,当所述外部护套受张力(即,直径上拉紧)时,所述外部护套具有更张开的微结构。所述外部护套上的张力可在扩张过程中通过所述可扩张构件来施加。

[0059] 本发明的剂洗脱构造包括多个方面以帮助治疗剂从可扩张构件受控递送。图2A是剂洗脱构造的横截面,所述剂洗脱构造包括处于第一未扩张状态的囊体。该构造包括囊体204、囊体204上的亲水涂层250和外部护套220。所述亲水涂层250还包括至少一种治疗剂230。还示出引导线内腔210,该内腔210延伸通过所述囊体的长度。在一实施例中,所述亲水涂层在将装置插入血管之前基本上脱水。或者,在其它实施例中,所述涂层在引入身体之前预溶剂化或预水合。在各实施例中,所述外部护套220由具有可变渗透性的微结构的材料制成。在另一实施例中,所述外部护套220以未膨胀的第一直径包覆或折叠在亲水涂层250上。

[0060] 具有可变渗透性的微结构的材料是本领域技术人员所已知的。这些包括但不限于原纤化结构,例如膨胀型含氟聚合物(例如,膨胀型聚四氟乙烯(ePTFE))或者膨胀型聚乙烯(如美国专利第6,743,388号所述,该文献通过引用纳入本文);纤维结构(如织造或编织的织物、非织造的纤维垫、微纤维垫、或纳米纤维垫);从诸如电纺或闪蒸纺丝的工艺制备的材料;由熔体或可溶液化加工材料组成的聚合物材料例如含氟聚合物、聚酰胺、聚氨酯、聚烯烃、聚酯、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)和三亚甲基碳酸酯(TMC)等等;具有开口的膜,这些开口可在加工(例如,激光一或机械一钻孔)过程中形成;开孔泡沫;微孔隔膜,该微孔隔膜包括含氟聚合物、聚酰胺、聚氨酯、聚烯烃、聚酯、PGA、PLA和TMC等等;多孔聚乙醇酸-共聚一三亚甲基碳酸酯(PGA:TMC)材料(如美国专利第8,048,503号所述,该文献通过引用纳入本文);或上述的组合。加工上述材料可用于调控、增强或控制在闭合的第一状态和扩张的

第二状态之间的渗透性。这种加工可在第一状态下帮助闭合所述微结构(因此具有低渗透性),而在第二状态下帮助张开所述微结构,或两者的组合。可帮助闭合所述微结构的这些加工可包括但不限于:压延、涂覆(不连续或连续)、压实、致密化、聚结、热循环或回缩等等。可帮助张开所述微结构的这些加工可包括但不限于:扩张、穿孔、纵切、带图案致密化和/或涂覆等等。在另一实施例中,所述材料在由原纤维互连的结点之间、例如在ePTFE中包括微孔。在另一实施例中,所述材料在基本没有结点的ePTFE中包括微孔,如美国专利第5,476,589号所述,该文献的全文通过引用纳入本文。

[0061] 在另一实施例中,所述护套材料的表面或向外构型可更改成具有纹理、凸起、线材、叶片、尖峰、刻线、沉陷、凹槽、涂层、颗粒等等。在另一实施例中,所述护套材料的表面或向外构型可更改成具有针、插管等等。这些改型可用于不同的目的,例如更改治疗剂将被(或已经被)递送到的组织,控制本发明所述系统的放置和引导流体转移。这样的纹理可帮助增大治疗剂更深地转移至组织上和/或转移到更深的组织内。可选地,涂层可有助于增强所述护套材料的微观或宏观湿润。在一实施例中,所述护套材料的所述涂层包括交联的聚乙烯醇(参见,例如美国专利第7,871,659号)。所述可变渗透性的微结构材料的所述涂层还可包括肝素涂层,如美国专利第4,810,784号、第6,559,131号所述,以上两篇的全部内容通过引用纳入本文。

[0062] 在另一实施例中,所述可变渗透性的微结构材料的位置可以变化。例如,护套可这样构造成仅其微结构的一部分是可变渗透性的。这样一种构造在不希望转移发生的地方是需要的,例如,在本发明可扩张医疗装置的一端或两端处。在下述情况需要这样:多个药物洗脱装置将被用于特定的解剖体,而且不希望重叠治疗区域,即递送过多的药物至具体部位。

[0063] 在另一实施例中,所述护套可包括或用射线不透标记物标记或者被构造成整体不透射线。临床医生通过这些不透射线的标记适当地追踪和放置本发明的可扩张医疗装置。

[0064] 如本文所使用,术语“可变渗透性的微结构”指这样的结构或材料,该结构或材料对液体转移的阻力在第一状态下高于同一结构或材料在第二状态下的阻力,该结构或材料的阻力在两种状态之间变化。本领域技术人员应理解到通过在第一状态下测试并与第二状态下进行的测试对比来表征渗透性变化的多种方法。这些方法包括但不限于:在给定压差下通过微结构的空气或液体流量的表征、决定不同流体击穿所述微结构时的压差的表征(如入水压力或泡点)、孔隙率的表征、可视化表征,诸如结点之间或原纤维之间的间隔,如从图像测量的那样(例如,从扫描电子显微镜或光学显微镜)。可变渗透性的材料的非限制性实施例包括如下材料,即,当所述材料未受张力时,该材料具有基本闭合的微结构,以及当所述材料受张力时具有更张开的微结构。

[0065] 如本文所使用,术语“微孔”和“微孔的”是指在材料中的开口,例如ePTFE结点和原纤维之间的区域。通常,如在ePTFE中情况,当所述材料没有“被润湿”时这些微孔包含空气。

[0066] 如本文所使用,术语“润湿(wet)”、“浸润(wet-out)”和“润湿的(wetted)”指用流体置换微孔材料中的空气。材料的润湿降低了后续流体转移的阻力以及促进了流体流经该微孔材料。此外,这些微孔材料用于开孔结构,表明该微孔是相互连接的,而且不是闭孔结构。这使得流体可以流经该材料。在润湿发生时,毛细作用对于流体流经材料也起了重要作用,尤其是对于互连小孔的高度多孔材料。外部护套的微结构可选择成使毛细效应最大化

以产生改进的水合,认识到这会影响在第二直径处实现提供最佳药物转移的微结构。润湿可通过添加至该流体的一种或多种表面活性剂来实现。所述表面活性剂可吸附至流体-蒸汽、固体-流体和固体-蒸汽界面上,这又更改了疏水材料的润湿特性。所述润湿也取决于该流体的粘度。

[0067] 如本文所使用,术语“涂层”布置在基底表面上的一种或多种材料。在本发明中,所述基底可包括结构层或基底或可扩张构件或外部护套。所述涂层可完全位于表面上或整体或部分地包含到存在于基底内的开口或孔中。后一种涂层构造常被本领域技术人员称为“浸吸的”或“填充的”材料。

[0068] 如本文所使用,术语“干涂层”或“脱水的涂层”指所述涂层无法独自通过置换微孔材料中的空气来充分润湿所述外部护套。某些干涂层的实施例可配制有至少一种组分,该组分在液态下以其纯净形式可引发浸润,但与其它组分结合后导致了干涂层。相反,本文使用的术语“预水合”是指在引入体内之前水合或部分溶化的涂层。预水合涂层可能不需要护套的预润湿。

[0069] 如本文所使用,术语“血管”指这些构造可用于的、位于体内的任何内腔或管状结构。这包括但不限于脉管血管、脉管缺陷,例如动静脉畸形、动脉瘤或其它、淋巴系统的血管、食道、肠道解剖体、蜿蜒内腔、子宫或其它。本发明的实施例也适于治疗血管内或与血管相连的恶性疾病(如癌症)。

[0070] 图2B示出与图2A相同的构造,除了所述剂洗脱构造处于其第二扩张状态以外。该图示出膨胀的囊体204,位于所述囊体204上的亲水涂层250和外部护套220,示出更张开的微结构(例如,如果所述护套包括ePTFE,所述张开的微结构包括各结点之间的增大距离和/或原纤维之间的增大距离和/或所述原纤维和/或结点的定向改变(原纤维和/或结点重新定向))。所述亲水涂层250还包括至少一种类型的治疗剂230。还示出引导线内腔210,该内腔210延伸通过所述囊体的长度。如该图所述,治疗剂230正从囊体204的表面进入和穿过外部护套220以及离开所述囊体构造。应理解,所述亲水涂层250在某些实施例中可穿过和进入外部护套220以及离开所述囊体构造。在另一实施例中,在扩张时,所述亲水涂层250以水合或部分水合的状态穿过和进入外部护套220。在另一实施例中,所述外部护套220在扩张后润湿。在另一实施例中,所述外部护套220在扩张之前就完全润湿。在另一实施例中,所述外部护套220在扩张之前部分润湿。在另一实施例中,一旦在所述护套220外面,涂层250是组织粘合剂且甚至在移除所述装置之后仍粘附至目标组织。本实施例允许从组织界面处的粘附涂层的持续药物转移,直到组织粘合剂涂层从目标区域消散,如共同待审和共同转让的美国专利公开第20100233266号所述。在另一实施例中,所述涂层包括触变凝胶。

[0071] 图3A、3B、3C、和3D是具有包括ePTFE的可变渗透性微结构的两种不同外部护套的扫描电子显微镜(SEM)。具体的,图3A和3C分别示出当这些剂洗脱构造处于它们第一未扩张状态时的外部护套1和外部护套2。如图3A和3C所示,这些外部护套的微结构相对紧实,原纤维和结点位置相互紧邻。这些结构中存在非常少和/或非常小的微孔。

[0072] 图3B和3D示出图3A和3C的外部护套1和外部护套2分别处于它们第二扩张状态。如这些显微图片所示,所示微结构比图3A和3C所示的明显更加张开。换句话说,结点之间的距离和/或原纤维之间的距离已增大。如这些图所示,结点之间的距离增大了而且原纤维的定向改变了。因此,微孔变得更大(与图3A和3C相比)。因为图3B和3D的微孔大于图3A和3B的微

孔,流体可渗透且(至少部分的)置换微孔中的空气。当这发生时,所述外部护套被润湿。

[0073] 许多微孔材料在植入后都最终会被体液浸润。但是,该过程可能需要相当长的时间(几小时到几天)。至于一些含氟聚合物,例如ePTFE,它的疏水性可大大减缓液体置换空气的过程,可减缓或完全限制治疗剂从位于外部护套下方的涂覆过的可扩张构件、例如囊体释放。但是,如果该ePTFE润湿过快(这在微孔过大时会发生),那么在囊体导管被定位在所需位置之前会发生过早的药物释放。

[0074] 在一实施例中,本发明公开的实施例通过使用根据所述可扩张构件的扩张来控制药物洗脱的“切换”机理解决了这个两难困境。该控制切换机理起于所述外部护套内的可扩张微孔材料与所述外部护套下方的水合亲水涂层的新颖组合。在一实施例中,一旦所述亲水涂层开始变得完全水合或者为完全水合,在其第一状态下的所述外部护套的致密孔隙率如图3A和3C所示将起到对水合或部分水合的涂层和/或其相关联的治疗剂的大量流体转移屏障的作用。但是,在扩张时(即,医疗囊体的膨胀),如图3B和3D所示,微孔开口与在压力驱动的扩张组合,以及所述水合或部分水合的涂层快速置换外部护套的至少一部分内的空气(即,该涂层浸润外部护套),所述涂层或涂层与治疗剂发生转移。无颗粒化地发生这种转移。同时,当外部护套扩张时,体液也将置换所述外部护套中的空气,从而使得体液流入,这将进一步水合所述涂层;而且这样又帮助所示涂层置换所述外部护套中的空气。在本实施例中,所述亲水涂层选自如下组,即,该组在亲水时也与该护套材料相容,以影响护套润湿,以及随后使涂层有效地转移到护套的微结构内并转移通过该微结构。涂层与护套材料的这种相容性可定制为满足所需的润湿特征(参见美国专利第5,874,165号,该文献的全部内容通过引用纳入本文)。

[0075] 该“切换”现象是可行的,这是因为包括治疗剂的水合亲水涂层与可变渗透性的可扩张外部护套的独特组合。所述组合导致如下的剂洗脱构造,即,所述剂洗脱构造可阻止在第一状态下治疗剂的转移,但允许在第二状态(所述剂洗脱构造呈现外部护套的孔尺寸增大)下治疗剂的转移。不受限于特定理论,治疗剂的转移可涉及两主要驱动力:用作润湿剂的所述亲水涂层;以及扩张发生时所述外部护套和涂层的界面处的剪切力。

[0076] 所述切换机理代表了动态连续动作,因为所述外部护套的可变渗透性微结构响应于润湿和/或扩张力而改变。当所述微结构响应于所述扩张力而张开时,也有足够的力驱动流体转移。当这发生时,本发明的剂洗脱构造被称为从治疗剂和/或涂层不能通过护套的“关”状态“切换”至它能通过的“开”的状态。应理解,本发明的剂洗脱构造在其操作中不是两元的。相反,流体转移可在离散的时间点开始,但转移速率可根据外部护套的微结构改变、例如张开和/或闭合、润湿或仍部分润湿等等的程度(和时间段)来变化。这种变化例如通过改变半柔顺性可扩张构件的压力是受控的。这种转移速率也可跨越外部护套的表面可变地分布。例如,通过选择在一区域内相比另一区域提供不同的孔大小或孔密度的外部护套材料,每个区域之间的转移速率会不同。在另一实例中,外部护套可包括材料的复合物或组合,材料中的每一种具有其自身的孔特征。具有基本上均匀孔大小和密度的外部护套也可更改成通过例如在护套的一表面区域上形成微孔而使其余区域不更改来提供可变分布的转移。本文使用的微孔是直接穿过护套的成形孔,并可通过例如激光穿孔的任何已知技术形成。相比较而言,微孔通常蜿蜒的,且是材料的微结构的一部分。

[0077] 在所述可扩张构件为囊体以及所述外部护套包括ePTFE的一实施例中,当该囊体

处于其第一状态时,组成外部护套的ePTFE具有基本闭合的微结构,如图3A和3C所示,这是因为所述护套塌陷在所示囊体周围。因此,所述微孔非常小而且在典型临床使用治疗干预的时间过程中不容易:允许体液基本横穿所述外部护套、允许下置的涂层(即使水合或部分水合)的流体转移、或允许治疗剂和/或涂层颗粒化。(如下文所述,下置的涂层可能存在部分和/或全部水合,这是因为少量流体通过想外部护套添加润湿剂而增强的护套向内转移)。一旦本发明的药物递送囊体位于患者体内所需的位置,使囊体膨胀,因此使所述外部护套扩张至张开微结构,如图3B和3D所示。当所示微结构扩张时,微孔变大,体液(例如,血液,浆体)置换所述微结构中的空气,而且这些流体开始向内流经所述外部护套。下方的亲水涂层现在暴露于所述体液的入流。当体液水合亲水涂层时,所述涂层又将促进所述外部护套通过体液快速润湿。不限于特定理论,该机理提供反馈回路,该回路赋予了所述外部护套的快速浸润和所述亲水涂层的水合。当所述外部护套浸润和所述亲水涂层水合时,所述治疗剂在所述囊体膨胀时通过水合或部分水合的涂层的大量流体流动透过所述外部护套传输。这又将引起ePTFE的进一步润湿和进一步减少对所述治疗剂转移的屏障。本实施例实现了持续的、受控的按需药物递送至目标区域(例如,体内血管)。在另一实施例中,所述水合或部分水合的涂层将通过使囊体扩张而施加的压力而受迫通过所述外部护套。

[0078] 在其它实施例中,外部护套与可扩张构件之间的空间可与灌注内腔流体连通。在这些实施例中,所述涂层可通过灌注流体代替或附加于从周围体液向内通过护套的流体传递来进行水合或溶解。在各种实施例中,结构层可包括本文所述的芯吸材料,以便于灌注流体围绕可扩张构件的外表面分布。此外,治疗剂可经由所述灌注内腔递送。在另一实施例中,流体可包括构成治疗剂的胶或粘性流体。

[0079] 在另一实施例中,覆盖件可能包围本发明的所述药物洗脱囊体导管的全部或部分。这样的覆盖件可用于在运输和储存或使用过程中、例如在导管追踪至治疗部位过程中使囊体导管与外部环境隔离。在一实施例中,所述覆盖件包括通过缝合(如美国专利第6,352,553号所述的缝合)保持到位的膜覆盖件。在另一实施例中,所述覆盖件包括膜,该膜可远离药物洗脱囊体外翻。

[0080] 在另一实施例中,诸如是支架或支架移植物的可扩张装置可安装至本发明的剂洗脱构造,递送至体内的部位,所述可扩张装置在该部位内扩张和放置。本申请的益处是治疗剂可在递送所述可扩张装置的同时递送至治疗部位。这防止临床医生必须在支架递送囊体和药物递送囊体之间切换。在一实施例中,所述支架由可囊体扩张的材料、例如不锈钢制成。在一实施例中,所述支架由自扩张材料、例如镍钛诺制成。在另一实施例中,所述支架由生物降解材料、例如可生物降解聚合物、金属或金属合金制成。在另一个实施例中,所述支架包括移植物。在另一实施例中,所述移植物包括ePTFE。

[0081] 在另一实施例中,亲水涂层或亲水涂层与治疗剂的组合以不连续的方式施加于可扩张构件的仅一部分,例如所述囊体的表面。“切换”时,所述涂层和/或治疗剂被递送至所述外部护套之外的离散的或更局部性区域。相反,当所述涂层和/或治疗剂均匀分布地施加至所述可扩张构件的整个表面时,扩张(例如,“切换”)可实现所述涂层和/或治疗剂从所述可扩张构件的整个圆周的均匀递送。

[0082] 如下实例所述,通过使扩张外部护套与血管壁接触也可帮助透过所述外部护套的流体转移。在这种情况下,外部护套与血管的接触可致使周围的体液压力超出所述外部护

套的流体进入压力。换句话说,所述血管可将所述外部护套之外的流体推入所述护套的微孔中。因此,在一实施例中,当所述外部护套与血管壁接触时促进了所述外部护套的流体转移。

[0083] 还如下实例所述,可制备具有第二直径的外部护套,第二直径小于或大于下方可扩张构件的标称直径,以有助于调节流体转移。例如,在一实施例中,外部护套的第二直径小于下方可扩张构件的标称直径。这样,外部护套可提供例如是囊体的下方可扩张构件的标称直径以上的生长阻力。这可又促进所述外部护套快速润湿,这帮助通过外部护套的流体/涂层/治疗剂转移。因此,在一实施例中,当囊体膨胀至标称直径时,所述水合或部分水合的涂层被截留在正增大的下置囊体和抵抗这种增大的外部护套之间。这为通过所述外部护套的水合或部分水合的涂层的大量流体转移提供一些驱动力。在其它实施例中,外部护套材料的顺应性也可改变,以也调节流体转移。

[0084] 类似地,医疗装置可构造成沿外部护套的长度提供张力。在可扩张构件膨胀之前、期间或之后,可对外部护套施加张力(例如轴向张力),这可减小其径向尺寸,从而在下方囊体上提供增加的应力。由于可扩张构件与受张力护套之间增加的压力,该增加的应力可进一步辅助将流体/涂层/治疗剂通过外部护套转移。例如,在一实施例中,外部护套的近端和远端可附连到两个不同的细长构件。这两个细长构件同轴并可相对于彼此滑动。该结构可用于通过相对于外部细长构件拉伸内部细长构件来跨越外部护套施加张力。在其它实施例中,外部护套可构造成在施加轴向张力时“颈缩”。例如,外部护套可包括编织构件或两个相对定向的螺旋缠绕件。在施加张力时,编织元件或螺旋缠绕件与纵向轴线之间的角度会减小,从而造成直径的相应减小。

[0085] 此外,因为所述外部护套的微结构的尺寸,当所述囊体被追踪至治疗区域时并且在膨胀过程中,基本上不释放大于约25微米的涂层颗粒。在另一实施例中,非常少量的大于约5微米、约10微米、约15微米或约25微米的涂层颗粒通过所述外部护套释放。因此,所述药物和/或涂层基质的颗粒化被最小化。在另一实施例中,所述外部护套扩张,但不会撕裂或断裂。

[0086] 因此,本发明的一实施例包括药物递送系统,该药物递送系统包括可扩张构件、包括至少一种治疗剂的至少一种水合或部分水合的涂层以及外部护套。所述可扩张构件例如是囊体并可包括结构层和/或基底,所述涂层位于可扩张构件或结构层和/或基底上,所述外部护套具有可通过可扩张构件扩张的可变渗透性微结构。在其未扩张状态下,所述护套具有更低的渗透性。在其扩张时,它变得更可渗透。在一实施例中,所述亲水涂层在所述护套扩张前变得至少部分水合,但所述涂层和所述治疗剂不穿过(或基本上穿过)所述未扩张的外部护套。在另一实施例中,必须有足以跨越所述护套转移所述涂层的驱动力。在另一实施例中,当所述护套扩张且其微结构张开时,所述水合或部分水合的涂层降低了所述护套的流体进入压力;并且这结合所述护套的增大的孔尺寸和由所述可扩张构件提供的更高驱动力致使所述涂层和/或所述治疗剂透过所述护套进行流体转移。一旦水合或部分水合的亲水涂层透过该护套,所述涂层中的所述治疗剂就被递送至治疗部位。在本发明的另一实施例中,所述护套的流体进入压力的降低受通过所述外部护套的润湿来影响,该润湿通过将润湿剂施加于所述外部护套来实现。在另一实施例中,所述外部护套上的所述润湿剂包括聚乙烯醇(PVA)或肝素涂层。

[0087] 在本发明的另一实施例中,护套的流体进入压力可通过选择根据本发明不需要润湿剂起作用的适当多孔、亲水材料来确定。例如,包括膨胀功能TFE共聚物的亲水隔膜可用于构造护套。这些隔膜在美国专利公开2012/0035283中被公开,该专利公开全文以参见的方式纳入本文。

[0088] 在本发明的另一实施例中,用一种或更多种增溶剂螯合或复合疏水性药物,以使得当被递送至目标组织部位时,所述药物与增溶剂解离并与组织结合。在各实施例中,涂层可包括增溶剂,诸如螯合剂、表面活性剂、水溶助长剂或润湿剂。增溶剂是本领域已知的(参见例如美国专利公开2008/0118544,其全文以参见的方式纳入本文)。

[0089] 可选地,参照图4A和4B,下方可扩展构件1404或结构层1440可构造成在膨胀到第一直径时呈三维表面,所述表面包括至少一个凸起106和围绕凸起或在凸起之间的区域(“通道”1408),当水合时或当水合好时,涂层可收集在该区域内。该三维表面可通过用多个约束件(例如纤维或线材)或模板1407覆盖可扩展构件1404或结构层1440而形成,该模板1407限定在膨胀期间供下方囊体1404或结构层1440会突出穿过的孔。这些约束件或模板1407通常比下方的可扩展构件1404顺应性低。在一实施例中,可扩展构件1404内的压力可增加到一定压力阈值,在该压力阈值下克服约束件或模板1407的约束力,因此当受约束区域尺寸增加时使突起1406减小或消除。收集在通道内的流体然后被驱动通过外部护套1420。模板或约束件1407可例如由脆性材料构成,该脆性材料构造成在一定压力阈值下释放,由此消除突起。在一实施例中,模板或约束件1407可构造成在不同膨胀压力下释放。在一实施例中,在这些约束件1407上方的位置,保持在可扩展构件1404的表面的涂层将在约束件1407释放时递送,从而允许随后递送治疗剂。在另一实施例中,可如本文所述对外部护套1420施加张力,从而使突起1406的高度减小或消除且涂层被释放。

[0090] 本发明的另一实施例包括医疗装置,所述医疗装置包括可扩展构件、涂层、护套,所述涂层包括布置在所述可扩展构件周围的治疗剂,所述护套布置在所述涂层周围,其中,所述护套具有可变渗透性的微结构,该微结构开始时阻止或限制治疗剂意外透过该护套转移,其中所述涂层和治疗剂布置于所述可扩展构件的表面和所述护套之间,以及其中当所述可扩展构件和护套扩张时,所述护套允许所述涂层和治疗剂转移至所述护套之外的区域,同时阻止尺寸大于约25微米的颗粒转移出所述护套。例如,处于第二直径的微结构的最大有效孔尺寸小于或等于约25微米。在另一些实施例中,尺寸大于约25微米的颗粒可通过所述护套转移。在一实施例中,所述可扩展构件是医疗囊体。在另一实施例中,所述医疗装置包括导管。在另一实施例中,在扩张过程中所述护套快速浸润,而且所述护套允许所述涂层和治疗剂的快速转移。在另一实施例中,当所述囊体和护套处于未扩张状态且被递送至血管中所需位置时,所述护套在血管中经历微观润湿。在另一实施例中,当所述护套正在扩张时,体液基本浸润该护套。在另一实施例中,当所述护套正在扩张时,所述亲水组分也润湿该护套。在另一实施例中,在所述护套完全扩张时基本上所有的所述护套都被润湿。在另一实施例中,所述护套之外的流体被允许流经所述护套,并与所述治疗剂接触。在另一实施例中,当所述护套与血管壁接触时可促进该护套的所述润湿。在另一实施例中,所述外部护套的润湿通过将润湿剂施加于所述外部护套来促进。在另一实施例中,所述护套的所述润湿剂包括聚乙烯醇(PVA)或肝素涂层。在另一实施例中,所述护套包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述护套包括微结构,该微结构包括由原纤维互连的结点。在另一实施例中,所

述结点与所述囊体导管的纵向轴线纵向对准以及所述原纤维与所述轴线周向对准。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线周向对准以及所述原纤维与所述轴线纵向对准。在另一实施例中,所述结点随所述外部护套扩张而铺展开。在另一实施例中,所述结点的定向随所述外部护套扩张而变化。在另一实施例中,所述原纤维随所述外部护套扩张而铺展开。在另一实施例中,所述原纤维随所述外部护套扩张而展开、伸直或改向。在另一实施例中,所述涂层包括亲水组分。在另一实施例中,所述涂层包括选自下组的至少一种化合物:苜蓿素氯铵、泊洛沙姆-188、聚乙烯醇、水杨酸钠、和羟基丙基- β -环糊精。在另一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述治疗剂是紫杉醇或紫杉烷衍生物-结合药。在另一实施例中,所述可扩张构件还包结构层。在另一实施例中,所述结构层包括所述涂层和治疗剂。在另一实施例中,所述护套的微结构随所述可扩张构件扩张而改变。

[0091] 在一些实施例中,如果所述护套和/或所述结构层包括薄膜,其中所述薄膜包括由原纤维互连的结点的微结构,那么与挤出管不同,所述结点不会穿过所述结构层和/或护套的整个厚度。所述结点只与所述膜一样厚。因此,沿有多道膜的膜管(即,通过缠绕膜形成的管)的厚度,将有只和所述膜一样厚的并且沿所述膜管的厚度随机放置的多个结点。出于本发明之目的,术语“周向对准的结点”指如果大多数结点的长度比所述结点的宽度更长,那么所述结点的长度将沿缠绕的管状结构(例如结构层和/或护套(参见,例如图3C))的周向对准。出于本发明之目的,术语“纵向对准的结点”指如果大多数结点的长度比所述结点的宽度长,那么所述结点的长度将与缠绕的管状结构(例如结构层和/或护套)的纵向轴线对准。在另一实施例中,如果管状结构由膜制成,其中所述膜包括由原纤维互连的结点的微结构而且所述结点沿周向对准,那么当所述管扩张时,所述结点的长度会增大。由膜制备管的方法如下所述。

[0092] 可变渗透性微结构可选择成使得在第二直径下流动阻力减小。在各实施例中,处于第二直径的可变渗透性微结构可具有每单位覆盖区域的较小的表面面积,由此减小治疗剂的总体流动阻力。当可变渗透性的微结构扩张时打开并张紧时,每单位覆盖面积的比表面积减小。

[0093] 本发明的另一实施例包括护套,所述护套布置在涂层周围,该涂层布置在可扩张构件上,其中所述护套故意在直径上尺寸过小或过大,以进一步调控经过所述外部护套的流体转移。“尺寸过小”是指护套在没有拉伸情况下不会扩张至大于下方可扩张构件的标称直径。这非常有用,因为它可以阻止囊体破裂而且也可限制涂层和/或治疗剂的体积,从而帮助驱动所述涂层和/或治疗剂通过所述外部护套转移。“尺寸过大”是指护套的直径可扩张至超过(或构造成)下方可扩张构件的标称直径。

[0094] 在另一实施例中,所述外部护套的所述可变渗透性微结构可被选择和控制,从而改变膨胀压力怎样影响所述治疗剂的释放。例如,可选择允许所述涂层和/或治疗剂在较窄的膨胀压力范围内转移的护套。相反地,所述护套可被构造成在更大的膨胀压力范围内提供转移。此外,所述护套可构造成与因膨胀压力变化而改变所述剂洗脱装置的直径相结合而定制传输。例如,所需可变性可通过给所述外部护套使用不同的材料和/或所述材料不同的厚度和/或所述材料的不同定向和/或所述材料的不同加工实现。

[0095] 如本文所使用,术语“快速”和“快速地”指临床相关的时间期限,例如小于约5.0分

钟。在一实施例中,本文所定义的术语“快速”和“快速地”指约90、约60、约50、约45、约30、约20、或约10秒钟。

[0096] 在一些实施例中,所述外部护套不会被完全浸润。如下文进一步描述,所述外部护套的很小、微观的区域可被浸润。如本文所使用,“微观润湿”指所述外部护套的润湿(即,液体置换了空气)的小区域,但这些润湿区域太小了以至于这样的润湿(可通过所述被润湿材料的半透明度来指示)对裸眼是不可见的。在一实施例中,所述外部护套包括可进行微观润湿的ePTFE,并且因此所述外部护套将不会变得半透明。微观润湿可发生于当所述外部护套处于其第一直径时,并且可作用于所述涂层的预水合。如下文所进一步描述,润湿发生于所述外部护套的所述微孔大到足以允许流体置换空气的区域。

[0097] 如本文所使用,术语“宏观润湿”是当所述外部护套被润湿且润湿可被裸眼检测,例如组成外部护套的至少一部分的ePTFE变得半透明。

[0098] 在一些情况下,通过设计或因制造变化,所述外部护套可具备允许由流体来微观润湿的孔。这样允许该流体通过外部护套进入达到所述涂层,因此预水合所述涂层。因此,当本发明的所述剂洗脱构造被追踪至所需位置时,体液可预水合所述水合或部分水合的涂层。下面的实施例表明预浸泡本发明的囊体构造可有助于实现所述外部护套的快速和全部浸润。因此,本发明的一实施例提供了当本发明的剂洗脱构造被追踪至目标部位时通过体液提供的所述亲水涂层的预水合。如本文所使用,术语“预水合”指当所述可扩张构件和所述外部护套处于它们的第一未扩张状态时,所述亲水涂层被水合或部分水合。在本实施例中,当处于它们第一未扩张状态时,所述涂层和/或治疗剂不会大量释放至所述外部护套之外的区域。本领域技术人员应理解,在引入患者体内之前的装置制备过程中,可全部或者部分实现所述预水合。

[0099] 如上所述,使一些流体转移进入或通过所述外部护套从而使所述亲水涂层预水合可以是有益的,这主要是取决于所述涂层和/或治疗剂配方。但是,依靠微结构(如ePTFE)制造时的变化产生的孔可能不足以在扩张时引发所述亲水涂层的预水合和所述外部护套的快速浸润。因此,在一实施例中,用润湿剂处理所述外部护套(外部区域)的一部分。合适的润湿剂包括亲水涂层或本领域技术人员所知的其它润湿剂。所述外部护套中被所述润湿剂“浸吸的”、“填充的”或处理的部分当与体液接触(“点润湿”)时将瞬间(即,在小于约10秒钟)浸润。这进而允许所述体液透过所述外部护套进入亲水涂层,因此致使所述涂层水合或部分水合。在另一实施例中,即使使用了这样的“点润湿”,所述亲水涂层也将全部水合。这是因为与所述涂层接触的至少量的体液会被快速传输至整个所述涂层,从而将涂层水合到一定程度。因为所述护套的其余部分仍然未扩张和/或未润湿,现已水合或部分水合的涂层仍基本在所述外部护套内侧,直到它通过上述机理扩张。在另一实施例中,所述流体是可通过所述外部护套且在脱水涂层上冷凝的蒸汽。在本实施例中,所述外部护套可以不润湿但允许涂层水合。在另一实施例中,用润湿剂调节所述外部护套可沿所述外部护套的长度和表面区域进行变化和/或图案化,从而所述外部护套的润湿是不均匀的。这可帮助调节润湿速率、递送速率和/或被递送的所述治疗剂/涂层的量。在一实施例中,用润湿剂以沿护套表面的样式加湿所述外部护套,以实现“接近瞬间”润湿(即,少于约20秒钟)。

[0100] 在另一实施例中,整个所述外部护套用能交联的润湿剂处理、涂敷、浸吸和/或填充以实现所述外部护套在与水相介质接触后的瞬间润湿(即,少于约10秒钟),如美国专利

第7,871,659号和第5,897,955号所述,以上两篇的全部内容通过引用纳入本文。在一实施例中,所述润湿剂单独或组合地包括但不限于:聚(乙烯醇)、聚乙二醇、肝素、肝素涂层(如美国专利第6,461,665号所述)、聚丙二醇、葡聚糖、琼脂糖、藻酸盐、聚丙烯酰胺、聚缩水甘油、聚(乙烯醇-共-乙烯)、聚(乙二醇-共-丙二醇)、聚(醋酸乙烯酯-共-乙烯醇)、聚(四氟乙烯-共-乙烯醇)、聚(丙烯腈-共-丙烯酰胺)、聚(丙烯腈-共-丙烯酸-共-丙烯腈)、聚丙烯酸、聚赖氨酸、聚乙烯亚胺、聚乙烯吡咯烷酮、聚羟基乙基甲基丙烯酸酯和聚砒以及它们的共聚物。在另一实施例中,所述润湿剂包括二醇类、脂肪酸盐、以及脂肪族醇,以及它们的组合。但是,所述水合或部分水合的涂层和/或治疗剂不会通过处于其第一未扩张状态的所述外部护套大量转移(或可只有少量的转移),这是因为所述外部护套有闭合的微结构和/或因为没有迫使所述水合或部分水合的涂层向外转移(例如,推)的背压。

[0101] 在其它各实施例中,用润湿剂处理、涂敷、浸吸和/或填充的外部护套会呈从施加润湿剂之前的护套材料缩小的厚度。

[0102] 在另一实施例中,所述外部护套具有小的穿孔、洞、裂缝、更大的孔或允许体液预水合所述亲水涂层的任何其它缺陷,但不会大量允许任何治疗剂或涂层颗粒在所述囊体处于第一状态时释放到血流中。在另一实施例中,来自下方的囊体的膨胀介质的受控释放也可用于预水合所述涂层。在另一实施例中,所述预水合因可扩张构件和所述外部护套之间的密封有目的的泄漏而发生。在另一实施例中,所述外部护套在扩张过程中不会撕裂或破碎。如上所述和如下面的实例数据所揭示的,预水合可帮助所述外部护套在其扩张时快速和完全润湿。但是,这可取决于所述涂层的制剂。

[0103] 在另一实施例中,所述外部护套的微孔性质和/或“可润湿性”可只分布在所述外部护套的一个或多个部分上。例如,该微孔护套材料表面上的某些位置可用另一种材料(例如,硅酮和/或聚氨酯)填充,以及变得非微孔和/或不可润湿,但未填充的区域仍是微孔的。类似的,护套表面结构的变化(例如,由于所述表面的“图案化”)也可选择性地定位成形成所述护套中不可润湿的区域。对所述护套的这种更改在只从所述护套的某些位置使治疗剂传送通过所述护套的情况下是有用的。在一实施例中,这个方法用于只从所述护套的一部分递送治疗剂,例如用于只治疗血管径向直径的一部分,当存在偏心病变时这尤其有用。这样的病变占有流动一限制的血管内病变的约70%。在另一实施例中,所述分布的可润湿性可控制所述外部护套润湿的速率。因此,可以更改所述外部护套使其整个外部护套具有差异化的可渗透性,或者以这样的方式图案化所述外部护套以允许整个所述外部护套的不同位置具有差异化的可渗透性。本实施例允许治疗剂和/或涂层的均匀和/或图案化的递送。

[0104] 在另一实施例中,所述外部护套在被插入患者之前通过规定的准备步骤浸润。在本实施例中,所述剂洗脱构造可用所述构造所提供的或患者自身血液中的无菌液体(例如,盐水)预润湿。

[0105] 本发明的另一实施例中,如图5所示,包括处于第一未扩张状态的剂洗脱构造的横截面。在本实施例中,所述构造包括囊体404、基底或结构层或覆盖件440、囊体404上的亲水涂层450和外部护套420。所述亲水涂层450还包括至少一种治疗剂430。还示出引导线内腔410,该内腔210延伸通过所述囊体的长度。结构层440可用于许多功能。它的功能之一是可用作均匀地将所述亲水涂层450施加至下方囊体404的基底。因为一些囊体材料可能不利于

均匀地涂覆,所述结构层可用作支架以获得均匀涂层。此外,如果所述结构层包括弹性体,所述结构层可帮助下方囊体的再压实(参见,例如美国专利第6,120,477号,坎贝尔等,该文的全部内容通过引用纳入本文)。在另一实施例中,所述结构层在放置在可扩张构件上之前可用所述亲水涂层和所述治疗剂涂覆。通过这样预制造的涂层构造,任何囊体都可转变为本发明的剂洗脱构造。因此,本发明的一实施例包括使用涂覆的结构层以及将它放置在任何“成品”或OEM囊体上,从而将该囊体制成药物递送囊体。在另一实施例中,所述亲水涂层被涂覆在结构层440上而且随后被脱水或部分脱水。在另一实施例中,所述脱水或部分脱水的亲水涂层包括至少一种治疗剂。在一实施例中,所述结构层440和/或外部护套420在第一未膨胀直径下缠绕或折叠。

[0106] 例如根据下面实施例制备的结构层也可提供将在第一状态下进行涂覆的均匀管,该管将同心/均匀地扩张至第二状态。相反,常规的经皮腔内血管成形术(PTA)囊体必须在第二状态(处于它们模制的形状)下涂覆,且随后被压实至第一状态。可与所述导管或囊体独立地将结构层涂覆到芯轴上,以及随后将其装配到囊体上,从而具有增高的制造产率、更低的成本和更高的均匀性。如上所述,所述结构层上的所述涂层可用外部护套覆盖。当所述囊体膨胀至其第二状态时,所述涂层将变得水合或部分水合。所述水合或部分水合的涂层在所述囊体膨胀时可在所述结构层周围流动。

[0107] 所述结构层可由能与所述涂层相容且能扩张以容纳所述囊体的扩张的任何材料制成。这些材料包括但不限于:ePTFE、含氟聚合物,膨胀型聚乙烯、聚氯乙烯、聚氨酯、硅酮、聚乙烯、聚丙烯、聚氨酯、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、弹性体和它们的混合物、共混物和共聚物,全都是合适的。在一实施例中,所述结构层包括ePTFE。在另一实施例中,所述ePTFE浸吸有弹性体,诸如四氟乙烯与全氟烷基乙烯基的热塑性共聚物,其可不含交联单体和固化剂,如美国专利第8,048,440号描述的,其全部内容以参见的方式纳入本文。

[0108] 在另一实施例中,所述结构层的表面或向外构型(或如果不使用结构层则是可扩张构件)可包括:纹理、折痕、折翼、内陷、波纹、褶皱、凸起、尖峰、刻痕、沉陷、凹槽、孔、涂层、颗粒等等或它们的组合。在另一实施例中,所述沉陷、波纹、褶皱、凹槽和/或孔可用于增大可供涂层放置的有效表面区域。这些表面可进行蚀刻以增大有效表面面积。在其它实施例中,结构层可包括原纤化的微结构。原纤维可以包括折痕/微褶,以增大有效表面面积。这可有助于增强溶合或水合周期。这还可有助于减小整个医疗装置轮廓的长度。在另一实施例中,结构层可包括芯吸材料。芯吸材料可促进涂层的水合。当发生微润湿时,芯吸材料可分布流体。在其它实施例中,在沿医疗装置的一个或多个部位处,芯吸材料可部分露出,即不被外部护套覆盖。露出的部位允许体液迁移到芯吸材料内并水合涂层。在一实施例中,芯吸层有助于将流体从可扩张构件外部的源、例如从导管毂输送到涂层。在一实施例中,芯吸层可包括具有PTFE的开孔隔膜的材料,诸如Branca等人的题为“Strong, Air Permeable Membranes of Polytetrafluoroethylene(聚四氟乙烯的牢固透气隔膜)”的美国专利5,814,405中描述的,该专利以参见的方式纳入本文进行进一步描述。其它材料可包括开孔聚氨酯泡沫、开孔硅泡沫、开孔含氟聚合物或包含微观或宏观通道以允许灌注的任何其它柔韧材料。芯吸材料可包含本文描述的润湿剂以改进流体的分布。芯吸材料也可用作保持治疗剂的海绵,直到身体表面与可扩张构件之间的足够压力将治疗剂从芯吸材料排出从而迫使其穿过外部护套为止。

[0109] 在另一实施例中,参照图6,包括涂层(未示出)的结构层640和可选的外部护套620可包括大于可扩张构件604的长度,其中多余长度可储存在可扩张构件604近侧或远侧的位置,并可根据需要通过临床医师滑动到可扩张构件604的工作长度上方的位置。这样,一旦涂敷的结构层的一部分已将治疗剂施加到周围组织,结构层640用过的部分就可通过将结构层640轴向移位而用新的部分代替。在一实施例中,如图6所示,多余长度641可储存在可扩张构件604远侧的位置,且缩回轮609或任何缩回机构可沿近侧方向牵拉结构层。在其它实施例中,多余长度可储存在可扩张构件近侧的位置,且可滑动的同轴细长构件可沿远侧方向延伸以沿远侧方向牵拉结构层。

[0110] 在本发明的另一实施例中且作为涂覆随后与可扩张构件结合的结构层的替代,所述涂层材料自身可形成与可扩张构件结合的结构组件。这样的构造消除了结构层本身的需要,却完全保存了本发明的所述涂层提供的关键功能。这样的构造还可提高可制造性以及可与大多数任何可扩张构件、诸如囊体结合。例如,当所述可扩张构件包括囊体时,可从所述涂层的一种或更多种材料浇铸或以其它方式形成管状形状,而且在放置所述外部护套之前将其布置在该囊体上。在一实施例中,这样的管状形状可通过将所述涂层材料溶剂化成粘性状态以及通过本领域技术人员已知的工艺(例如,凝胶挤出、浇铸、模制或溶液浇铸/成形)形成所需的管状形状来制备。基本上去除使用的溶剂,以干燥或部分干燥所述管,并使其易于布置在所述囊体上。与本发明所述和所使用的所述涂层非常类似,所述管在使用中被重新水合。

[0111] 在其它实施例中,结构层用润湿剂处理、涂敷、浸吸和/或填充,该润湿剂可交联,以允许在外部护套与水相介质接触后的快速润湿(即,少于约10秒钟)。这些润湿剂包括美国专利7,871,659和美国专利5,897,955中描述的那些,两者都出于所有目的全文以参见的方式纳入本文。在一实施例中,所述润湿剂单独或组合地包括但不限于:聚乙烯醇、聚乙二醇、肝素、肝素涂层(如美国专利第6,461,665号所述)、聚丙二醇、葡聚糖、琼脂糖、海藻酸、聚丙烯酰胺、聚缩水甘油、聚(乙烯醇-共-乙烯)、聚(乙二醇-共-丙二醇)、聚(醋酸乙烯酯-共-乙烯醇)、聚(四氟乙烯-共-乙烯醇)、聚(丙烯腈-共-丙烯酰胺)、聚(丙烯腈-共-丙烯酸-共-丙烯腈)、聚丙烯酸、聚赖氨酸、聚乙烯亚胺、聚乙烯吡咯烷酮、聚羟基乙基甲基丙烯酸酯和聚砒,以及它们的共聚物。在另一实施例中,所述润湿剂包括二醇类、脂肪酸盐以及脂肪族醇及它们的组合。

[0112] 所述外部护套和/或所述结构层可由上述任何合适的材料制成。这些结构可通过挤出或分层上述任何材料、例如ePTFE而制成。一层是指一厚度的材料,该材料可缠绕、折叠、铺放或编织在另一厚度上面、周围、旁边或下方。纵向道包括缠绕形成与周围或相邻部分不同的范围或区域的不同材料层或不同系列的材料层。例如,一道可包括相对于纵向轴线以所需角度缠绕的多层材料。然后,该示例性的道可由相对于纵向轴线以不同角度缠绕的多层囊体材料来侧接,从而限定所述道的边界。这些层可螺旋或周向(或相对于纵向轴线成90度)定向。此外,护套或结构层可以较小或较大的角度螺旋缠绕。较小的角度缠绕可产生比较大角度缠绕更可膨大的缠绕结构,如果其它都相同。缠绕角度也可改变储存长度/缩短的量。用于制备所述结构层和外部护套的方法将在下面的实施例描述。在一实施例中,所述结构层和/或外部护套的厚度可沿它们的纵向轴线变化。这将实现在膨胀的第二直径时具有不同的形状,以及还可改变通过所述外部护套转移的涂层和/或治疗剂的量和/或速

率。在另一实施例中,所述ePTFE层的轴向(machine direction)沿所述医疗装置的纵向轴线定向。在另一实施例中,所述结构层和/或外部护套的厚度包括不同的材料以定制治疗剂洗脱和整体系统性能。在另一实施例中,所述结构层和/或外部护套的构造沿组件的纵向轴线是不连续的,例如所述外部护套的一部分更厚或包括不同的材料,或比其它部分更薄。在另一实施例中,更改了所述结构层和/或外部护套的端部以降低所述剂洗脱构造在下方导管上、供所述结构层和/或外部护套附连的位点处的轮廓。例如,如果所述结构层和/或外部护套被构造成管,切削它们端部的周缘的一部分以切开所述管,即,使所述管的端部只为它们的原始全周缘的一部分。然后,这些端部“凸片”与所述导管相连(使用下述方法)。因为这些凸片包括更少的材料,它们附连区域处的轮廓也减小了。在另一实施例中,在所述外部护套中形成离散的穿孔,从而进一步调控其洗脱涂层和/或治疗剂的容量。

[0113] 在各实施例中,结构层可包括可承受高压的加固材料。诸如纤维、细丝或线材的加强股可包含到结构层内,以防止使用期间、尤其是在高压PTA过程中发生故障。

[0114] 在各实施例中,外部护套可在所需位置可选地附连到结构层。各附连部位可限定可扩张构件上的药物递送区域的边界。例如,外部护套可在其近端或远端、或在膨胀期间球囊肩部(或“锥体”)形成的部位处或附近附连到结构层或囊体。这种结构可限制溶解药物在囊体的工作长度上的定位并且限制或消除其流入和流出肩部区域上方的护套。在其它实施例中,附连部位可限定较佳进行药物递送的多个离散的封围区域或“凹腔”。例如,外部护套可沿囊体的中部和在膨胀期间囊体肩部形成的部位处或附近进行附连,从而在囊体的工作长度的近侧和远侧区域处形成药物递送区域。这些构造可有助于确保药物均匀递送到结构上和解剖学上变化的组织和身体部位,例如如锥形、狭窄、偏心病变、非对称斑等的非均匀血管疾病的区域。不同于其中水合涂层占据可扩张构件和外部护套之间或结构覆盖件与外部护套之间的环形空间的实施例,在这些实施例中该涂层被隔离成更小的区域。在洗脱结构扩张且与形状可变的目标组织接触时,而不是涂层运动到较小接触压力的区域(例如当结构中心定位在病变处时向远侧和向近侧),涂层保持更靠近目标组织,尤其是在相对高的组织接触压力的区域内。在其它实施例中,在各较佳位置到结构层的附连可有助于外部护套的重新压紧(例如,当结构层包括弹性体时),因此促进更小的收缩轮廓。在各实施例中,可使用弹性粘合剂来形成附连部位,例如四氟乙烯与全氟烷基乙烯基的热塑性共聚物。在其它实施例中,结构层到外部护套的选择性附连可提供制造优点,这是因为涂层和/或药物可包封在包括结构覆盖件、药物和/或涂层和护套的子组件内。该子组件然后可附连到可提供多个优点的导管。例如,这种制造方法可允许对于子组件和导管使用不同的灭菌方法,接着将它们无菌组装在一起成为成品。

[0115] 为了制备本发明的剂洗脱构造,通过应用包括治疗剂的亲水物质在可扩张构件或结构层上形成亲水涂层。所述亲水涂层被施加至所述囊体或结构层的表面。然后,所述亲水物质例如通过交联可选择性地结合到位。对于多孔表面,所述亲水层可选地吸附到所述表面的多孔中空空间内。涂覆囊体或结构层的某些方法将在下面的实施例中详细描述。

[0116] 用于亲水涂层的合适的组分单独或组合地包括但不限于:离子型表面活性剂,其包括苄索氯铵(例如HYAMINE®)、苯扎氯铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基二甲基苄基氯化铵、月桂基三甲基溴化铵、十四烷基三甲基溴化铵、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基三甲基溴化胺、司拉氯铵(Stearalkonium Chloride)、N,N-二乙基烟酰胺、胆固醇、水杨酸

钙、水杨酸甲酯、水杨酸钠、苯甲酸钠、苯甲酸、 α -生育酚、硫胺、烟酰胺、二甲亚砷、癸基甲基亚砷、泊洛沙姆(诸如101,105,108,122,123,124,181,182,183,184,185,188,212,215,217,231,234,235,237,238,282,284,288,331,333,334,335,338,401,402,403和407)、脱水山梨醇单月桂酸酯、山梨糖醇单硬脂酸酯、山梨糖醇三硬脂酸酯、辛苯聚醇(诸如Triton X-100和Triton X-405)、聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯60、聚山梨酯80、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇(PEG,分子量范围为400-50000,优选的为700-15000)、PEG-胺、PEG-改性的生物药物和/或分子、PEG胺类(包括叠氮PEG胺和PEG二胺)、商标为JEFFAMINES®的聚氧化烯胺、季铵化合物、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷脂酰-rac-(1-丙三醇)、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸酰胆碱、聚丙二醇、肝素或肝素衍生物、葡聚糖、乳酸、柠檬酸、抗坏血酸棕榈酸酯、甘露醇、棕榈酸、聚丙烯酸(卡波姆)、龙胆酸、脱氧胆酸、葡萄糖醛酸、氨基酸、(诸如组氨酸,赖氨酸,精氨酸,谷氨酸等)、聚合链氨基酸(诸如聚精氨酸,聚谷氨酸酯)、葡萄糖内酯、琼脂糖、硬脂酸、硬脂醇、乙二胺四乙酸二钠脱水物依地酸、羟乙基淀粉、磷脂、胆固醇、脂质体包合络合物如环状低聚寡糖如环糊精及其衍生物包括羟基丙基- β -环糊精(HPBCD)、Captisol®(塞得制药有限公司(CyDex Pharmaceuticals, Inc.)的商标)、二甲基- β -环糊精 α -环糊精(α CD)、藻酸盐、聚丙烯酰胺、聚缩水甘油、聚(乙醇醇-共-乙烯)、聚(乙二醇-共-丙二醇)、聚(醋酸乙烯酯-共-乙醇醇)、聚(四氟乙烯-共-乙醇醇)、聚(丙烯腈-共-丙烯酰胺)、聚(丙烯腈-共-丙烯酸-聚-丙烯腈)、聚丙烯酸、聚赖氨酸、聚乙烯亚胺、聚乙烯吡咯烷酮、聚羟基乙基甲基丙烯酸酯、环糊精、 γ -环糊精、磺基丁基醚- β -环糊精和聚砷、多糖、以及它们的共聚物、紫胶酸、碘普罗胺(ipromide)、脲。其它涂层也是本领域技术人员已知的,参见例如美国专利公开第20100233266号也可用作本发明的一部分,该文献的全部内容通过引用纳入本文。在另一实施例中,所述亲水涂层是肝素涂层,如美国专利第4,810,784号和第6,559,131号所述。

[0117] 在另一实施例中,可在所述涂层中包括吸湿物质以加速流体摄取。这些材料包括但不限于:糖、二甲亚砷、聚乙烯醇、癸基甲基亚砷、丙三醇、多种盐包括但不限于:氯化钠、氯化锌和氯化钙。这样的吸湿物质将从周围环境通过浸吸或吸附来吸引和保持水分子,且帮助水合所述脱水涂层。这样的吸湿物质可任何本文所述和/或本领域技术人员常见的赋形剂结合。

[0118] 在另一实施例中,涂层可包括用于将药物颗粒彼此结合的药物结合剂。

[0119] 在另一实施例中,涂层可包括组织摄取增强剂以增加治疗剂在组织上的驻留时间、治疗剂的组织摄取或药物疗效。组织摄取增强剂包括整合素、凝集素、渗透剂、膜干扰物、血管扩张剂或聚乙二醇结合物。这样的摄取增强剂还可包括但不限于甘露糖醇、癸基甲基亚砷、二甲亚砷、组氨酸、赖氨酸、赖氨酸醋酸盐、精氨酸、聚精氨酸、聚谷氨酸、聚(谷氨酸-PEG)、山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨醇三硬脂酸酯、棕榈酸抗坏血酸酯、棕榈酸、聚丙烯酸(卡波姆)、脱氧胆酸、葡萄糖醛酸。另一实施例中,治疗剂可络合有或结合到组织摄取增强剂。

[0120] 在其它实施例中,涂层可包括触变剂、粘膜粘合剂或其它药剂,以提高涂层保持与目标组织接触的时间量,即“驻留时间”。这些触变剂或粘膜粘合剂可包括但不限于羟乙基淀粉、藻酸盐、聚丙烯酸(卡波姆)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇和环糊精的包合配合物

以及生化反应的PEG。在其它实施例中,药剂可包含到用于将治疗剂的颗粒结合到目标组织的涂层内。

[0121] 在另一实施例中,涂层可包括诸如抗氧化剂或其它已知防腐剂的稳定剂以延长装置的“保质期”。

[0122] 差示扫描量热法(DSC)可用于识别和表征复合物和所述涂层的其它物理状态。傅立叶红外光谱(FTIR)或核磁共振(NMR)也可用于进一步表征复合物形成、胶束形成、水性助溶(hydrotrophs)、和改变所述治疗剂形态的其它形成,以及表征所述涂层。

[0123] 如本文所使用,与术语“药物”互换使用的术语“治疗剂”是诱导生物活性反应的剂。这样的剂包括但不限于:西洛他唑、热激蛋白、双香豆素、佐他莫司、卡维地洛、抗血栓剂如肝素、肝素类衍生物、尿激酶、右旋苯丙氨酸脯氨酸精氨酸氯甲基酮(dextrophenylalanine proline arginine chloromethylketone);消炎剂如地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺吡啶和美沙拉秦、西罗莫司、和热激蛋白(及相关的类似物);抗肿瘤/抗增殖/抗有丝分裂剂如紫杉烷主域-结合药物,例如紫杉醇及其类似物、大环内酯、浙皮海绵内酯、多西他赛、紫杉醇蛋白质结合的颗粒如 **ABRAXANE®** (阿贝拉散(ABRAXANE)是阿贝拉克斯有限公司(**ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC**)的注册商标)、紫杉醇与合适的环糊精(或像环糊精的分子)的复合物、雷帕霉素及其类似物、雷帕霉素及其类似物与合适的环糊精(或像环糊精的分子)的复合物、17 β 雌二醇、17 β 雌二醇与合适的环糊精的复合物、双香豆素、双香豆素与合适的环糊精的复合物、 β -拉帕醌及其类似物、5-氟尿嘧啶、顺铂、长春花碱、长春新碱、大环内酯、内皮他丁、血管他丁、血管肽素、能够阻断平滑肌细胞增殖的单克隆抗体和胸腺嘧啶抑制剂;溶解剂;麻醉剂如利多卡因、布比卡因和罗哌卡因;抗凝血剂如D-Phe-Pro-Arg氯基甲酮、含有RGD的肽化合物、模拟HSP20的细胞肽AZX100(美国卡普斯通治疗公司(Capstone Therapeutics Corp.))、肝素、水蛭素、抗凝血酶化合物、血小板受体拮抗剂、抗凝血酶抗体、抗血小板受体抗体、阿司匹林、前列腺素抑制剂、血小板抑制剂、和蟬抗血小板肽;血管细胞生长促进因子如生长因子、转录激活子和翻译启动子;血管细胞生长抑制剂如生长因子抑制剂、生长因子抗体拮抗剂、转录阻抑物、辅助抑制剂、抑制性抗体、针对生长因子的抗体、由生长因子和细胞毒素组成的双功能性分子、由抗体和细胞毒素组成的双功能性分子;蛋白质激酶和酪氨酸激酶抑制剂(例如,酪氨酸磷酸化抑制剂、染料木黄酮、喹啉);前列环素类似物;降胆固醇剂;血管生成素;杀菌剂如三氯生、头孢菌素、氨基葡萄糖苷和呋喃妥因;细胞毒剂、细胞生长抑制剂和细胞增殖影响因子;血管舒张剂;干扰内源血管作用机理的剂;白细胞募集抑制剂单克隆抗体;细胞因子;激素及其组合。在一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述治疗剂是紫杉醇。

[0124] 在本发明的另一实施例中,所述涂层包括能提高疏水性治疗剂的溶点的至少一种亲水组分。如本文所使用,术语“提高疏水性治疗剂的熔点”指在室温和标准大气压下,疏水性治疗剂在纯净去离子水中的浓度比所述治疗剂的最大溶解度增大了至少10%。这通常是因为存在允许增强溶解度的额外剂(即,所述涂层中的亲水组分)。这还允许所述治疗剂的一部分不溶解进水中。例如,室温下紫杉醇在纯净去离子水中的溶解极限为约0.4 μ M(在水中)。将羟基丙基- β -环糊精以60%(重量/体积(在水中))的浓度添加时,紫杉醇在溶液中溶解的浓度提高至约4mM,溶解浓度的增大远远超过10%(沙马等人,《制药科学》(Journal of

Pharmaceutical Sciences), 1995年第84期第1223页)。

[0125] 如本文所使用,重量百分数(重量%)指去除溶剂后涂层和/或治疗剂的干重量。在一实施例中,制剂包括苄索氯铵和疏水剂如紫杉醇,所述疏水剂的优选范围为从约1重量%至约70重量%。在另一实施例中,所述疏水剂、诸如紫杉醇的范围为从约40重量%至约70重量%。在另一实施例中,所述疏水剂、诸如紫杉醇的范围为从约20重量%至约40重量%。在另一实施例中,所述疏水剂、诸如紫杉醇的范围为从约1重量%至约20重量%。在另一实施例中,所述制剂包括苄索氯铵和疏水剂、诸如紫杉醇,所述疏水剂如紫杉醇小于20重量%。在另一实施例中,所述疏水性治疗剂选择由紫杉烷(taxane)域一结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。

[0126] 在另一实施例中,所述制剂包括泊洛沙姆和诸如紫杉醇的疏水剂,诸如紫杉醇的所述疏水剂的范围为从约1重量%至约70重量%,约1重量%至约50重量%,约1重量%至约40重量%,约10重量%至约20重量%。

[0127] 在另一实施例中,制剂包括泊洛沙姆、PEG和诸如紫杉醇的疏水剂,疏水剂的范围为从约1重量%至约70重量%,约1重量%至约50重量%,或者约8重量%至约40重量%;PEG的范围为从约1重量%至约55重量%,约1重量%至约40重量%,或者约5重量%至约30重量%;泊洛沙姆、例如泊洛沙姆-188的范围为从约1重量%至约70重量%,约20重量%至约70重量%,约20重量%至约60重量%。在另一实施例中,所述疏水性治疗剂选择由紫杉烷(taxane)域一结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。

[0128] 在一实施例中,本发明的所述剂洗脱构造包括涂层,所述涂层包括苄索氯铵和疏水治疗剂,其中所述疏水治疗剂小于干涂层的40重量%。在另一实施例中,所述疏水治疗剂为干涂层的约10重量%至约20重量%以及苄索氯铵为干涂层的约80重量%至约90重量%。在另一实施例中,所述疏水性治疗剂选择由紫杉烷(taxane)域一结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。

[0129] 在另一实施例中,本发明的所述剂洗脱构造包括涂层,所述涂层包括泊洛沙姆-188和疏水治疗剂,其中所述疏水治疗剂小于干涂层的60重量%。在另一实施例中,所述疏水治疗剂为干涂层的约10重量%至约30重量%以及泊洛沙姆-188为干涂层的约60重量%至约75重量%。在另一实施例中,所述疏水性治疗剂选择由紫杉烷(taxane)域一结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。

[0130] 在另一实施例中,本发明的所述剂洗脱构造包括涂层,所述涂层包括泊洛沙姆-188、PEG和疏水治疗剂,其中所述疏水治疗剂小于干涂层的50重量%。在另一实施例中,所述疏水治疗剂小于干涂层的约50重量%以及PEG小于干涂层的约30重量%。在另一实施例中,所述疏水治疗剂为干涂层的约10重量%至约30重量%以及PEG为干涂层的约10重量%至约20重量%。在另一实施例中,所述疏水治疗剂为干涂层的约10重量%至约20重量%,PEG为干涂层的约10重量%至约20重量%,以及泊洛沙姆-188为干涂层的约50重量%至约65重量%。在另一实施例中,所述疏水性治疗剂选择由紫杉烷(taxane)域一结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。

[0131] 在另一实施例中,本发明的所述剂洗脱构造包括涂层,所述涂层包括苄索氯铵、PEG和疏水治疗剂,其中所述PEG小于干涂层的30重量%以及所述疏水治疗剂小于干涂层的50重量%。在另一实施例中,所述PEG为干涂层的约10重量%至约20重量%以及疏水治疗剂

为干涂层的约10重量%至约25重量%。在另一实施例中,所述PEG为干涂层的约10重量%至约20重量%,所述疏水治疗剂为干涂层的约10重量%至约25重量%,以及所述苄索氯铵为干涂层的约50重量%至约65重量%。在另一实施例中,所述疏水性治疗剂选择由紫杉烷(taxane)域—结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。

[0132] 在另一实施例中,本发明的所述剂洗脱构造包括涂层,所述涂层包括苄索氯铵和泊洛沙姆—188、和疏水治疗剂,其中所述泊洛沙姆—188小于干涂层的30重量%以及所述疏水治疗剂小于干涂层的50重量%。在另一实施例中,所述泊洛沙姆—188为干涂层的约10重量%至约20重量%以及疏水治疗剂为干涂层的约10重量%至约35重量%。在另一实施例中,所述泊洛沙姆—188为干涂层的约10重量%至约20重量%,所述疏水治疗剂为干涂层的约10重量%至约25重量%,以及苄索氯铵为干涂层的约50重量%至约65重量%。在另一实施例中,所述疏水性治疗剂选择由紫杉烷(taxane)域—结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。

[0133] 在另一实施例中,本发明的所述剂洗脱构造包括涂层,所述涂层包括羟基丙基- β -环糊精和疏水治疗剂,其中所述羟基丙基- β -环糊精等于小于干涂层的98重量%。在另一实施例中,所述羟基丙基- β -环糊精小于干涂层的80重量%。在另一实施例中,所述疏水性治疗剂选择由紫杉烷(taxane)域—结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。

[0134] 在另一实施例中,本发明的所述剂洗脱构造包括涂层,所述涂层包括水杨酸钠和疏水治疗剂,其中所述水杨酸钠干涂层的约75重量%至约95重量%。在另一实施例中,所述水杨酸钠小于干涂层的80重量%。在另一实施例中,所述疏水性治疗剂选择由紫杉烷(taxane)域—结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。

[0135] 所述治疗剂与本发明的系统结合能以下述多种结构形式递送至组织,这些结构形式包括但不限于:胶束、脂质体、微聚团、纳米球、微米球、纳米颗粒、微米颗粒、晶体、包合络合物、乳液、凝胶、泡沫、乳膏、悬浮液、液体和溶液或它们的任意组合。在一实施例中,所述剂以溶解的形式递送至组织。在一实施例中,所述剂以凝胶形式递送至组织。在另一实施例中,所述剂以溶液形式递送至组织,该溶解的形式可从溶液中沉淀成固定形式。在另一实施例中,所述剂作为溶解的形式和固体形式的组合递送至组织。

[0136] 根据本发明的“可扩张构件”可以是囊体、可扩张导管、支架、支架移植物、自扩张构造、可囊体扩张构造、自扩张和可囊体扩张构造的组合、血管移植物或可通过例如施加扭力或纵向力而扩张的径向扩张的机械装置。可扩张构件还可包括由于气动压力或液压而扩张的可扩张构件、由于磁力而扩张的可扩张构件、由于能量(例如电或超声(压电)能)施加而扩张的可扩张构件、以及由于渗透而扩张的可扩张构件。通过使所述装置扩张可将可扩张构件暂时放置于任何内腔(例如,血管)中,以及随后通过扭力或纵向力使所述装置塌缩以移除该装置。在一实施例中,结构层和外部护套被放置在所述装置上,从而当它扩张时可递送治疗剂。在一实施例中,所述可扩张构件在植入所述血管时允许在血管系统下游进行血液灌注。这个特征可实现更长的植入耐久性。在一实施例中,所述可扩张构件可在体内从放置装置(如,导管)分离和选择性撤回。例子可参见美国专利3,996,938、4,650,466、5,222,971和6,074,339。在一实施例中,所述可扩张构件是医疗囊体。本发明使用的囊体可以是吹塑成型的、可以是柔顺的或半柔顺的,以及可以是各种形状,例如所谓的“可适形的”或“适形”或“可转向”囊体。”在其它实施例中,可扩张构件可包括囊体,所述囊体由缠绕的膜

构成、用纤维缠绕、具有不同的长度、分段、和/或具有受控或可变的膨胀轮廓。所述膨胀轮廓可以是例如中间膨出,即,囊体的中间直径先增大)、然后朝向端部膨胀并最终包括端部;从远侧到近侧膨胀,即,远端首先膨胀并逐渐向近侧膨胀;从近侧向远侧膨胀,即,囊体的近端首先膨胀且逐渐向远侧膨胀;或者两端向中间膨胀,即,囊体的两端首先膨胀,并逐渐朝向囊体中间膨胀。受控的或可变膨胀轮廓可用于将流体以优选方式从囊体之外通过护套转移。例如,参照图7A至7C,首先沿其纵向中心区域膨胀并然后逐渐在中心区域近侧和远侧的端部膨胀的囊体700。这种构造的优点是在大部分治疗剂穿过护套之前闭塞或限制流过血管。(换言之,一旦囊体的中心部分与周围组织配合则形成“无流动”或“限制流动”环境。)此外,该构造可具有在其扩张时使某些下方溶解的治疗剂从囊体700的中间部分推到近侧和远侧边缘的效果。外部护套可在边缘处附连到下方囊体或结构层,从而形成屏障件。因此,通过外部护套递送的治疗剂的量在近侧和远侧部分上比在中间部分更大。这样集中递送可用在治疗支架再狭窄的情况,这通常发生在支架端部处。在其它实施例中,涂层可仅定位在近侧和远侧区域,以将递送集中在这些区域周围。此外,外部护套可附连到囊体或结构层以形成本文描述的封围区域。这会是更有效的药物施加,因为与常规端部到中部的展开相比,药物在囊体端部处并没有洗脱那么多,因为药物在囊体端部处释放和施加期间血液不流动。

[0137] 在其它实施例中,参照图8A至8C,囊体800可优选地在远侧或近侧区域内膨胀,相对区域随后膨胀。这种构造提供在大量治疗剂穿过护套且将药物集中在囊体800一端之前闭塞或限制流过血管的优点。(换言之,一旦囊体800的近侧或远侧部分与周围组织配合则形成“无流动”或“限制流动”环境。)此外,该实施例可在囊体扩张时迫使某些下方治疗剂和/或涂层从囊体800的首先与血管接触的区域到达囊体800的其余区域。这种实施例的特征是将治疗剂和/或涂层保存和集中在囊体800一端处、但利用涂层和/或治疗剂水合的更大表面的优点。这种实施例还可减少或阻塞涂层和/或治疗剂的下游转移,因为近侧血流受限或受阻。这种实施例还保留适于在同一展开中进一步药物递送的囊体的最大表面面积。

[0138] 具有受控或可变膨胀轮廓的囊体可构造如下。在一实施例中,覆盖件可通过将膜隔膜围绕囊体缠绕而形成。缠绕层数沿囊体的长度变化,较少的层定位在囊体的需要首先发生扩张的位置。例如,中间膨出的膨胀通过将更多层缠绕在囊体的远端和近端上从而在囊体的中部留下较少层来实现。囊体膨胀期间由囊体施加在覆盖层上的应力满足该情况下囊体中部的较低阻力,从而允许中部首先扩张。该相同构思可仅通过相应改变包括覆盖件的各层适来控制沿由远侧向近侧、由近侧向远侧、或两端向中间的方向的膨胀,以使得在需要优选膨胀处使用较少的层。

[0139] 在另一实施例中,通过对囊体一部分的预调节可实现囊体扩张轮廓的控制。可经由在不同尺寸的模具内重复吹塑来进行预调节,或者可经由囊体的一部分的一次或多次部分或完全膨胀来进行预调节。囊体的预调节区域优选地在非预调节区域之前膨胀,因为预调节减小了开始直径增加所需的力。约束件(例如,刚性金属环)可用作制造辅助件,以抑制囊体所选区域内的膨胀预调节。

[0140] 所述药物洗脱构造可构造成使得囊体扩张轮廓的控制独立于囊体的最终(标称)直径。在一实施例中,结构层可构造成使得尽管囊体的各部分可以变化的次序膨胀,但囊体的所有区域最终将达到相同的最终直径。例如,具有中部膨出的膨胀轮廓的药物洗脱构造

可设计成使得囊体的中部在两个大气压下开始膨胀。相同的药物洗脱构造的端部可设计成在四个大气压下增大直径。在八个大气压下,囊体可构造成使得囊体端部达到基本上等于中部直径的直径。在这种膨胀压力下,囊体沿其长度具有基本上相等的直径。这可例如通过经由结构层控制扩张轮廓、但使用下方囊体来控制完全膨胀时的最终直径来实现。

[0141] 所述可扩张构件的物理性质可进行更改,例如它们之间的模量值可以相互不同。在各实施例中,医疗囊体可以是长度可调的。

[0142] 本发明的所述剂洗脱构造包括结构层和/或所述可扩张构件,所述结构层和/或可扩张构件在其表面上包括涂层(可包括或可不包括至少一种治疗剂)。所述涂层可使所述剂洗脱构造变得非常刚性。由于它的刚性,所述剂洗脱构造很难追踪通过曲折的解剖结构。因此,在一实施例中,在将涂层施加至所述结构层和/或可扩张构件后,将所述外部护套滑至所述结构层和/或可扩张构件上,而且随后通过对外部护套构造预加应力、诸如通过膨胀、弯曲和/或扭曲所述结构层和/或可扩张构件来使所述涂层裂开。例如结构层的涂层基材可工程上设置成通过如下方式来促进裂开,即,通过提供粗糙表面或者有助于将应力集中在涂层上的局部区域的表面、诸如是具有不可膨大的小区域或较高膨大区域的覆盖件。这使得所述剂洗脱构造更加可适形(conformable),却不使任何颗粒在治疗前逃出所述外部护套。在另一实施例中,代替全部涂覆所述结构层和/或可扩张构件,所述涂层以涂层“环”的方式施加,从而所述结构层和/或可扩张构件在涂层的所述“环”之间是可适形的,并且允许所述结构层和/或可扩张构件在未涂覆区域处弯曲(允许挠曲)。所述环还可通过最大化所述涂层与水合流体接触的表面区域来减少水合时间。减少的水合时间可提高整体系统性能(例如,完成递送的时间、药物摄取程度等等)。在另一实施例中,所述涂层和/或治疗剂作为挤出的、螺旋放置的、连续珠粒而不是“环”的形式施加至所述结构层和/或可扩张构件。在另一实施例中,所述涂层和/或治疗剂以离散点或其它形状或离散的图案而不是“环”的形式施加至所述结构层和/或可扩张构件。在另一实施例中,涂层的所述环可包括相同的治疗剂和/或不同的治疗剂和/或不同的涂层。在另一实施例中,涂层和/或治疗剂施加到在其外表面上具有多孔微结构的结构层。当存在流体来水合涂层时,它们可行进穿过该微结构以从涂层下方增强水合。在一实施例中,结构层包括其上可施加涂层的ePTFE材料。

[0143] 在另一实施例中,所述涂层和/或治疗剂以不连续的方式施加至所述结构层和/或可扩张构件。例如,所述涂层的量或厚度在所述基底表面上是变化的。在仅在支架的近端和远端期望药物递送的情况下,例如,涂层只施加于所述结构层、可扩张构件和/或外部护套的近侧部分和远侧部分(从而使中部未涂覆)是需要的,尤其是对于治疗或预防支架端部狭窄。涂层和/或治疗剂化合物也可在厚度和/或结构层和/或可扩张构件上的面积方面作变化。

[0144] 在另一实施例中,选择所述涂层和/或治疗剂的粘度以定制透过所述外部护套的药物递送速率。如果需要,所述粘度也可变化以增加或减少治疗剂在组织上的驻留时间。在一实施例中,涂层可包括增厚剂,例如胶凝剂。此外,外部护套的微结构构造成在扩张期间扩张到第二直径并允许粘性和/或胶凝涂层的转移。

[0145] 在另一实施例中,所述剂洗脱构造包括下方的医疗囊体、结构层(可选的)、包括治疗剂的涂层以及外部护套,其中所述各部件安装在导管上。在一实施例中,所述囊体的扩张直径为约4毫米、约5毫米、约6毫米、约7毫米、约8毫米、约9毫米或约10毫米(直径),长度范

围为从约30至约150毫米。在另一实施例中,所述囊体导管的长度范围为从约90至约150厘米。在另一实施例中,本发明的所述洗脱囊体在引入体内血管、腔体或管道之前尺寸为5,6,7,8,9或10弗仑奇(Fr,法国规格)。

[0146] 在另一实施例中,所述剂洗脱构造包括下方的医疗囊体、结构层(可选的)、包括治疗剂的涂层以及外部护套,其中所述各部件安装在导管上,但为了短期或长期植入可从所述导管分离。

[0147] 根据本发明,所述囊体可用本领域技术人员已知的任何材料形成。通常使用的材料包括热塑性弹性体和非弹性体聚合物以及热固性材料。

[0148] 合适材料的示例包括但不限于:聚烯烃、聚酯、聚氨酯、聚酰胺、聚醚嵌段酰胺、聚酰亚胺、聚碳酸酯、聚苯硫醚、聚苯醚、聚醚、聚硅氧烷、聚碳酸酯、苯乙烯类聚合物、它们的共聚物、以及它们的混合物。这些类型中的一些可同时以热固性或热塑性聚合物的形式获得。例如,参见美国专利5,500,181。如本文所使用,术语“共聚物”用于指从两种或更多种单体、例如2、3、4、5个等等单体形成的任何聚合物。

[0149] 可用的聚酰胺包括但不限于:尼龙12、尼龙11、尼龙9、尼龙6/9、和尼龙6/6。例如,这些材料的使用在美国专利第4,906,244号中所述。

[0150] 这些材料的一些共聚物的例子包括聚醚嵌段酰胺,它可从北美费城艾弗阿托科密公司(Elf Atochem)购买,商标为PEBAX®。另一种合适的共聚物是聚醚酯酰胺(polyetheresteramide)。

[0151] 合适的聚酯共聚物包括例如聚对苯二甲酸乙二酯、聚对苯二甲酸丁二酯、聚酯醚以及聚酯弹性体共聚物,诸如可从美国威尔明顿(Wilmington)杜邦(DuPont)公司购买的那些,商标为海特尔(HYTREL®)。

[0152] 如那些包括从丁二烯、异丙烯、乙烯/丁烯、乙烯/丙烯形成的苯乙烯端部嵌段和中部分嵌段的那些共聚物等的嵌段共聚物弹性体可在本文中使用。其它苯乙烯嵌段共聚物包括丙烯腈-苯乙烯和丙烯腈-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物。此外具体的热塑性弹性体嵌段共聚物也可在本文使用,其中所述嵌段共聚物由聚酯或聚酰胺硬段和聚醚软段组成。

[0153] 聚酯/聚醚嵌段共聚物的具体例子是聚对苯二甲酸丁二酯-嵌段-聚四氢呋喃聚合物,例如可从帝斯曼(DSM)工程塑料公司购买的阿伦特尔EM740(ARNITEL®)以及上述的可从杜邦(DuPont)公司购买的海特尔(HYTREL®)聚合物。

[0154] 可用于囊体形成的合适材料还可参见以下各篇文献,例如美国专利第6,406,457号、美国专利第6,284,333号、美国专利第6,171,278号、美国专利第6,146,356号、美国专利第5,951,941号、美国专利第5,830,182号、美国专利第5,556,383号、美国专利第5,447,497号、美国专利第5,403,340号、美国专利第5,348,538号、以及美国专利第5,330,428号。

[0155] 上述材料只用于示例性说明,并无意限制本发明的范围。可使用的合适的聚合物材料数量太多以致于不能在此一一列举,且是本领域技术人员所已知的。

[0156] 囊体的形成可以使用已知的挤出、吹塑成型和其它模制技术以任何常规的方式实施。通常,在这个过程中有三个主要步骤,这些步骤包括挤出管状预制件、模制所述囊体和退火所述囊体。取决于使用的囊体材料,所述预制件在吹塑前可沿轴向拉伸。用于囊体形成的技术如美国专利第4,490,421号RE32,983、RE33,561和美国专利第5,348,538号所述。

[0157] 所述囊体可通过本领域技术人员已知的多种粘合装置附连至所述管状主体。示例包括但不限于：溶剂粘合、激光焊接、热胶粘剂粘合和热收缩或热密封。粘合技术的选择取决于制备所述可扩张构件和管状主体的材料。参见Wang的美国专利第7,048,713号以了解使囊体粘合至导管相关的一般技术。

[0158] 在另一实施例中，除了囊体可用作本发明的实施例的可扩张构件以外，也可使用其它可扩张装置。例如，可将可溶胀的凝胶管置于导管周围。然后，可将涂层和/或治疗剂施加至所述凝胶管的所述外部护套。可选的，结构层可定位在所述凝胶管和所述涂层和/或治疗剂之间。然后，将外部护套施加至所述构造上并密封地附连到所述导管。在治疗过程中，提供一种用于在合适的时间水合所述凝胶管的系统。水合时，所述凝胶管的直径会扩张并驱动水合的涂层和/或治疗剂通过所述外部护套并且与将治疗的组织接触。在另一实施例中，所述凝胶管的水合也水合（或帮助水合）所述涂层和/或治疗剂，以使其能透过所述外部护套转移。

[0159] 本发明的剂洗脱构造适于许多应用，包括例如多种体内的医疗应用。示例性应用包括：作用于转移药物或放置或“润色”植入血管移植物、支架、支架移植物、永久或临时假体或其它类型医学植入物的导管囊体、治疗体内的目标组织、治疗任意体腔、空间、或空心器官通道，诸如血管、泌尿道、肠道、鼻腔、神经鞘、椎间区域、骨腔、食道、宫内空间、胰腺和胆管、直肠、和那些之前已植入血管移植物、支架、支架移植物、假体或其它类型医学植入物的被干预的体内空间。其它例子包括将剂洗脱构造，其用于从血管内去除诸如血栓和栓塞的障碍物，用作恢复闭塞的体内通道畅通的扩开装置，用作选择性递送装置以阻塞或填充通道或空间的闭塞装置，以及作为像是导管的腔内仪器的对中机构。在一实施例中，本发明提供的剂洗脱构造可用于治疗支架再狭窄或在之前放置的剂洗脱构造失效之处治疗组织部位。在另一实施例中，本文所述的剂洗脱构造可用于形成或维持动静脉进入位点，例如在肾透析过程中使用的那些。在一实施例中，所述剂洗脱构造包括医疗囊体，该医疗囊体用于在具有外周动脉的障碍性疾病的患者中进行经皮腔内血管成形术(PTA)。在另一实施例中，所述药剂洗脱结构包括用于经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)的医疗囊体。在另一实施例中，本发明提供的剂洗脱构造可用于治疗冠状动脉狭窄或障碍。

[0160] 本发明的另一实施例包括囊体导管，所述囊体导管包括囊体和护套，所述囊体包括涂层和布置在所述囊体的外表面周围的治疗剂，所述护套布置在所述囊体周围，其中，所述护套具有微结构，该微结构包括由原纤维互连的结点，该微结构阻止所述护套处于未扩张状态时发生宏观润湿，其中所述涂层和治疗剂布置于所述囊体的表面和所述护套之间，以及当所述囊体和护套扩张时，基本上所有的所述护套快速浸润，并且允许所述涂层通过所述外部护套的快速转移。在一实施例中，所述涂层透过所述外部护套转移到目标组织之上。在另一实施例中，在囊体收缩后，所述涂层仍然基本粘附至所述目标组织长于1分钟。在另一实施例中，当所述囊体和护套处于未扩张状态且被递送至血管中所需位置时，所述护套在血管中进行微观润湿。在另一实施例中，当所述护套扩张时，体液基本浸润该护套。在另一实施例中，当所述护套扩张后，所述涂层也润湿所述护套。在另一实施例中，在所述护套完全扩张时基本上所有的所述护套都被润湿。在另一实施例中，当所述护套与血管壁接触时可促进该护套的所述润湿。在另一实施例中，所述护套包括润湿剂以促进该护套的润湿。在另一实施例中，所述护套包括润湿剂聚乙烯醇以促进该护套的润湿。在另一实施例

中,所述护套包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线纵向对齐以及所述原纤维与所述轴线周向对齐。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线周向对齐以及所述原纤维与所述轴线纵向对齐。在另一实施例中,所述结点随所述外部护套扩张而扩张(伸长)。在另一实施例中,所述结点随所述外部护套扩张而铺展开。在另一实施例中,所述结点的定向随所述外部护套扩张而变化。在另一实施例中,所述原纤维随所述外部护套的膨胀而铺展开。在另一实施例中,所述原纤维随所述外部护套的膨胀而展开、伸直或改向。在另一实施例中,所述护套包括ePTFE。在另一实施例中,所述涂层包括亲水组分。在另一实施例中,所述亲水涂层包括选自下组的至少一种亲水组分: 苜蓿氯铵、PEG、泊洛沙姆、水杨酸钠、和羟基丙基- β -环糊精。在另一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述疏水剂选自由紫杉烷域-结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。在另一实施例中,所述囊体还包结构层。在另一实施例中,所述结构层包括所述涂层和治疗剂。在另一实施例中,所述护套的微结构随所述囊体的膨胀而改变。

[0161] 本发明的其它实施例包括将治疗剂递送至血管内所需位置的一种方法,所述方法包括:将导管插入血管,所述导管包括可扩张构件和护套,所述可扩张构件包括有治疗剂的亲水涂层,所述护套布置在所述可扩张构件周围,其中,所述护套包括可变渗透性微结构,该微结构基本阻止处于未膨胀状态时所述涂层和所述治疗剂通过所述护套而转移,以及其中所述涂层和治疗剂布置于所述可扩张构件的表面和所述护套之间;使所述导管前进至所述血管内的期望位置;以及在所述血管内的期望位置使可扩张构件和护套扩张;以及其中基本上所有的所述扩张的护套允许所述涂层和治疗剂从可扩张构件的表面和所述护套之间转移至所述护套之外的区域,同时阻止尺寸大于约25微米的颗粒转移出所述护套。例如,处于第二直径下的微结构的最大有效孔尺寸小于或等于约25微米。在另一些实施例中,尺寸大于约25微米的颗粒可通过所述护套转移。在一实施例中,所述可扩张构件是医疗囊体。在另一实施例中,在扩张过程中所述护套快速浸润,而且允许所述涂层和治疗剂的快速转移。在另一实施例中,当所述囊体和护套处于未扩张状态且被递送至血管中的期望位置时,所述护套在血管中进行微观润湿。在另一实施例中,当所述护套与血管壁接触时可促进该护套的所述润湿。在另一实施例中,所述护套包括润湿剂以促进该护套的润湿。在另一实施例中,所述护套包括润湿剂聚乙烯醇以促进该护套的润湿。在另一实施例中,所述护套包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述护套包括微结构,该微结构包括由原纤维互连的结点。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线纵向对齐以及所述原纤维与所述轴线周向对齐。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线周向对齐以及所述原纤维与所述轴线纵向对齐。在另一实施例中,所述结点随所述外部护套扩张而膨胀(伸长)。在另一实施例中,所述结点随所述外部护套扩张而铺展开。在另一实施例中,所述结点的定向随所述外部护套扩张而变化。在另一实施例中,所述原纤维随所述外部护套扩张而铺展开。在另一实施例中,所述原纤维随所述外部护套扩张而展开、伸直或改向。在另一实施例中,所述护套包括ePTFE。在另一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述疏水剂选自由紫杉烷域-结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。在另一实施例中,所述亲水涂层包括选自下组的至少一种亲水组分: 苜蓿氯铵、PEG、泊洛沙姆、水杨酸钠、和羟基丙基- β -环糊精。在另一实施例中,所述可扩张构件

还包结构层。在另一实施例中,所述结构层包括所述涂层和治疗剂。在另一实施例中,所述护套的微结构随所述可扩张构件扩张而改变。

[0162] 本发明的另一实施例包括囊体导管,所述囊体导管包括灌注囊体和护套,灌注囊体包括涂层和布置在所述灌注囊体的外表面周围的治疗剂,护套布置在所述灌注囊体周围,其中,所述护套包括微结构,该微结构包括由原纤维互连的节点,该微结构阻止所述护套处于未扩张状态时发生宏观润湿,其中所述涂层和治疗剂布置于囊体的表面与护套之间,以及其中在囊体和护套扩张期间,护套的微结构改变,且所述囊体灌注膨胀流体。在一实施例中,所述涂层通过所述外部护套转移到目标组织上,这由膨胀流通灌注通过所述囊体来促进。在另一实施例中,所述囊体直到达到或超过阈值压力才开始灌注。阈值压力可低至约1-2大气压或高至约60大气压。在一实施例中,灌注囊体可包括存在于以其它方式可渗透的囊体材料中的大孔隙。或者,灌注囊体可包括微孔或大孔隙隔膜,例如ePTFE。在另一实施例中,当所述囊体和护套处于未扩张状态且被递送至血管中所需位置时,所述护套在血管中进行微观润湿。在另一实施例中,当所述护套扩张后,体液基本浸润该护套。在其它实施例中,膨胀流体灌注通过所述囊体以水合涂层。在另一实施例中,当所述护套扩张后,所述涂层也润湿所述护套。在另一实施例中,在所述护套完全扩张时基本上所有的所述护套都被润湿。在另一实施例中,当所述护套与血管壁接触时可促进该护套的所述润湿。在另一实施例中,所述护套包括润湿剂以促进该护套的润湿。在另一实施例中,所述护套包括润湿剂聚乙烯醇以促进该护套的润湿。在另一实施例中,所述护套包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线纵向对齐以及所述原纤维与所述轴线周向对齐。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线周向对齐以及所述原纤维与所述轴线纵向对齐。在另一实施例中,所述结点随所述外部护套扩张而膨胀(伸长)。在另一实施例中,所述结点随所述外部护套扩张而铺展开。在另一实施例中,所述结点的定向随所述外部护套扩张而变化。在另一实施例中,所述原纤维随所述外部护套扩张而铺展开。在另一实施例中,所述原纤维随所述外部护套扩张而展开、伸直或改向。在另一实施例中,所述护套包括ePTFE。在另一实施例中,所述涂层包括亲水组分。在另一实施例中,所述亲水涂层包括选自下组的至少一种亲水组分:苕索氯铵、PEG、泊洛沙姆、水杨酸钠、和羟基丙基- β -环糊精。在另一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述疏水剂选自由紫杉烷域-结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。在另一实施例中,所述囊体还包括多孔结构层,多孔结构层允许膨胀流体穿过该层。此外,结构层可包括芯吸材料以帮助确保流体均匀地散布在囊体外部周围。在另一实施例中,所述结构层包括所述涂层和治疗剂。

[0163] 在本发明的另一实施例中,本发明的剂洗脱构造可应用于除了那些径向为圆形以外的构型。例如,本发明可与平坦装置组合使用,平坦装置例如是伤口敷料、可植入贴片(包括血管和疝气贴片)、透皮贴片、过滤件、各种装置递送部件、闭塞件和矫形植入物。在一实施例中,如果引线可与可扩张构件相容,例如该导线具有可定位在可扩张构件的内腔或凹穴,本发明的系统可包含到可植入引线(例如,心脏或神经刺激引线)内。

[0164] 本发明的另一实施例包括一种囊体导管,该囊体导管包括:包括涂层和设置在所述囊体的外表面周围的治疗剂的囊体;设置在所述涂层周围的第一外部护套;以及设置在所述第一外部护套周围的第二外部护套,其中所述第二护套不防止所述护套在未扩张状态

下的宏观润湿,其中所述第一护套具有微结构包括原纤维互连的结点,并具有防止所述护套在未扩张状态宏观润湿的特性,且当所述囊体和护套扩张时,所述第一护套形成开口,该开口露出下方涂层的各部分并允许所述涂层通过外部护套的快速转移。在另一实施例中,所述第一护套构造成裂开或撕开以形成开口。在另一实施例中,所述第一护套可折叠或以其它方式构造在囊体上以使得多个开口直到膨胀才会通过厚度露出。在一实施例中,所述涂层透过所述第二护套转移到目标组织之上或之内。在一实施例中,扩张时,所述涂层以水合或部分水合的状态通过所述第二护套转移。在另一实施例中,在囊体和治疗区域的接触被基本消除之后,所述涂层仍然基本上粘附至目标组织达1分钟以上。在另一实施例中,当所述囊体和护套处于未扩张状态且被递送至血管中所需位置时,所述护套在血管中进行微观润湿。在另一实施例中,当所述第二护套与血管壁接触时可促进水合或部分水合的涂层的所述转移。在另一实施例中,所述第一护套包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述第二护套也包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线纵向对齐以及所述原纤维与所述轴线周向对齐。在另一实施例中,所述结点与所述囊体导管的纵向轴线周向对齐以及所述原纤维与所述轴线纵向对齐。在另一实施例中,所述第一护套包括ePTFE。在另一实施例中,所述涂层包括亲水组分。在另一实施例中,所述治疗剂为亲水剂。在另一实施例中,所述治疗剂为疏水剂。在另一实施例中,所述治疗剂是紫杉醇。在另一实施例中,所述囊体还包结构层。在另一实施例中,所述结构层包括所述涂层和治疗剂。

[0165] 考虑到多个所述实施例可附连到单个导管以促进多个药物递送事件或剂量并且可使用单个装置递送。在囊体实施例的情况下,导管可包括用于每个囊体的离散的膨胀内腔或用于限制或控制对特定囊体膨胀的某些其它机构。

[0166] 可选地,所述各实施例可构造成施加治疗振动能量、射频能量等以增强药物递送。类似地,离子电渗疗法可用于辅助治疗剂跨越外部护套转移到周围组织内。在各实施例中,可扩张构件内的压力水平可脉动以形成多个增加的压力事件,这可促进治疗剂的转移和/或形成多个药物递送事件。

[0167] 本发明的其它实施例包括亲水涂层,所述亲水涂层包括施加至可扩张导管、支架、支架移植物或血管移植物的外表面的至少一部分的至少一种治疗剂,在其上还放置了具有可变渗透性的微结构的外部护套。递送期间或当可扩张导管、支架、支架移植物或血管移植物暴露于体液时,发生涂层的微润湿。当所述导管、支架、支架移植物或移植物扩张时,布置在所述可扩张装置上的所述外部护套从闭合的微结构转变至张开的微结构,而且水合或部分水合的涂层被向外传输。在一实施例中,涂层可位于可扩张导管、支架、支架移植物或血管移植物的近侧部分和远侧部分上,例如以有助于减少边缘再狭窄的发生或防止边缘再狭窄。

[0168] 在另一实施例中,本发明的所述可扩张医疗装置与闭塞装置结合,闭塞装置诸如是靠近所述装置的囊体。所述闭塞装置可减少药物远离所述治疗部位的运动。在一实施例中,在移除所述系统之前,可通过抽吸把被所述系统隔离的体液从身体内取出。

[0169] 本发明的另一实施例包括套件,所述套件包括包含脱水或部分脱水的涂层(还可包括治疗剂)的结构层以及所述结构层上的外部护套。这样的套件可把成品囊体导管或导管转换成本发明的剂洗脱构造。在另一实施例中,所述套件包括用于将所述结构层和外部护套粘合至囊体导管或导管的胶粘剂(包括胶带和液体胶粘剂)。在另一实施例中,所述结

构层、外部护套和胶粘剂是无菌的,放置于容器中,该容器具有解释怎样将所述结构层和外部护套施加至所述囊体导管的说明手册。在另一实施例中,所述囊体导管也是无菌的。

[0170] 本发明的另一实施例包括沿导管的主要长度延伸的PTA或PTCA囊体导管护套。远侧部分处的护套包括在PTA或PTCA囊体的位置处围绕PTA或PTCA囊体导管护套的外部护套、药物涂层和结构层。

[0171] 本发明的另一实施例包括医疗装置,所述医疗装置包括质量传输屏障件(mass transport barrier)和溶解的治疗剂,其中所述质量传输屏障具有对体液基本可渗透且对溶解的治疗剂不可渗透的第一构型以及对溶解的治疗剂基本可渗透但对大于约25微米的颗粒不可渗透的第二构型。在一实施例中,用如上所述的润湿剂处理所述质量传输屏障。

[0172] 本发明的另一实施例包括将生物活性剂通过质量传输屏障递件送至生物目标的方法,所述方法包括质量传输屏障件和溶解的治疗剂,其中所述质量传输屏障具有对体液基本可渗透且对溶解的治疗剂不可渗透的第一构型和对溶解的治疗剂基本可渗透但对大于约25微米的颗粒不可渗透的第二构型,其中当向该质量传输屏障件施加机械力时可引发其在第一和第二构型之间变化,借此实现溶解的治疗剂通过质量传输屏障件的受控渗透。在一实施例中,用如上所述的润湿剂处理所述质量传输屏障件。

[0173] 因为所递送的一些药物的毒性,将治疗剂递送至特定目标是非常重要的。此外,如果治疗剂递送是针对多个区域,重叠治疗(即,区域可得到多个剂量的治疗剂)的问题以及替换多个药物洗脱囊体导管的需求是主要关注的问题。克服这个缺陷的方法之一如图9A和9B所示。图9A示出了可追踪至目标区域而且还可通过诸如医疗囊体的可扩张装置扩张的导管。导管2000包括与引导线2011交界的末端2003。引导线2011还可包括引导线止挡件2007。引导线止挡件2007可与末端2003配合,并使得可以张紧所述导管以更好地追踪囊体。导管2000还包括未涂覆部分2100、涂覆部分2200和更刚性的管部分2300。图9A还示出在囊体导管的远端处具有囊体2004的囊体导管。具有囊体2004的所述囊体导管可放置在所述导管2000内。更刚性的管部分2300使得所述囊体导管更易于插入导管2000。

[0174] 图9B示出涂覆部分2200在线A-A处的横截面。图9B示出可扩开层2040(与上述结构层类似)、涂层(包括治疗剂)2050、外部护套2020和引导线2011。

[0175] 图9C至9F示出使用本实施例的一方法的程序步骤。将导管2000追踪和放置到需治疗的目标血管内。然后,将囊体2004追踪到导管2000内至所述导管2000内所需的位置,如图9C所示。在一实施例中,将囊体2004追踪进入未涂覆部分2100并膨胀以递送标准的经皮腔内血管成形术(PTA)治疗,如图9D所示。然后,囊体2004在PTA后收缩,向远侧推进导管2000以将涂覆部分2200定位于PTA区域,以及将囊体2004重新定位在涂覆部分2200下方,如图9E所示。然后,囊体在涂覆部分2200内膨胀,如图9F所示。这将促进治疗剂和/或涂层至血管的递送。在另一实施例中,将所述囊体收缩、重新放置于涂覆部分的另一区域,以递送另一剂量的治疗剂。在另一实施例中,为了帮助临床医生的观察,将不透辐射的或其它成像标记物包含到导管2000和/或囊体导管2004内。在另一实施例中,通过重新放置囊体2004和/或导管2000可把多个剂量递送在血管内不同的区域。制备所述导管、加载和递送所述涂层和治疗剂的机理如上所述。在另一实施例中,所述导管包括弹性体元件(如上所述),因此在囊体膨胀之后,导管2000可再压实至或接近其递送直径。

[0176] 因此,本发明的一实施例包括递送治疗剂的系统,所述系统包括:导管,所述导管

包括可扩张层、布置在所述可扩张层周围的包括治疗剂的涂层,以及在所述可扩张层和所述涂层上的外部护套;其中所述外部护套具有可以阻止治疗剂通过所述外部护套进行不按预期转移的可变渗透性的微结构、医疗囊体导管,其中所述医疗囊体在导管的远端上;其中所述医疗囊体可放置于所述导管内;以及其中当所述医疗囊体在所述导管内膨胀时,它将使所述可扩张层和外部护套扩张,从而允许所述涂层和治疗剂快速转移至所述外部护套之外的区域。在一实施例中,所述外部护套阻止尺寸大于约25微米的颗粒转移至所述护套外。例如,处于第二直径的微结构的最大有效孔尺寸小于或等于约25微米。在另一些实施例中,尺寸大于约25微米的颗粒可通过所述护套转移。在另一实施例中,在扩张过程中所述外部护套快速浸润,而且所述外部护套允许所述涂层和治疗剂的快速转移。在另一实施例中,当所述囊体和护套处于未扩张状态且被递送至血管中所需位置时,所述护套在血管中进行微观润湿。在另一实施例中,所述护套包括润湿剂,且在以第一直径与流体接触时将全部浸润。在另一实施例中,当所述护套处于第一直径时,所述涂层会水合。在另一实施例中,所述外部护套包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述外部护套包括ePTFE。在另一实施例中,所述疏水剂选自自由紫杉烷域-结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。在另一实施例中,所述亲水涂层包括选自下组的至少一种亲水组分:苜蓿氯铵、PEG、泊洛沙姆、水杨酸钠、和羟基丙基- β -环糊精。

[0177] 可减少交换多个装置的需要并可用于处理血管的曲折长度的另一类似实施例可包括药物洗脱套管,该药物洗脱套管具有设置在套管内并沿套管长度可滑动的可扩张构件。可扩张构件可沿套管的长度扩张和收缩和/或在保持在扩张状态的同时可滑动地缩回或前进。图10A和10B示出药物洗脱套管1000的近端,该近端可追踪到目标区域并还可通过诸如医疗囊体的可扩张装置沿一部分扩张。图10C示出所述套管1000的横截面。所述套管1000包括结构层1100、带涂层部分1200以及可选地外部护套1300。所述套管1000是具有延伸穿过其中的内腔的细长柔性形式。可扩张构件可沿内腔的长度轴向重新定位。在一实施例中,在其近端或远端,所述套管1000还可包括自扩张环形框架1300,例如小型自扩张支架框架。该框架构造成保持套管打开,这可便于囊体1004进入套管内腔内和/或允许血液流入套管1000的内腔内以填充套管,以使得套管压抵血管壁。此外,在自扩张环形框架1300大于套管1000以促进与周围血管接触的实施例中,自扩张环形框架1300可用于促进远侧向近侧展开,由此,在装置向近侧缩回以张开套管1000、减少其起皱和/或减少其聚束的同时将远侧环形框架1300安置到血管壁(或者以相同方式可实现近侧向远侧展开)。此外,自扩张环形框架1300可沿装置的全长度延伸,以促进所述套管1000的完全打开和扩张,并降低所述套管1000起皱、聚束或弯折的倾向。血液流入内腔还可用于润湿涂层的底面。例如,所述套管包括可润湿或可芯吸结构层1100作为基层层。

[0178] 在一实施例中,参照图10D,所述套管1000可包括与引导线1011交界的末端1003。引导线1011还可包括引导线止挡件1007。引导线止挡件1007可与末端1003配合并使得可以拉伸所述套管1000以更好地定位或追踪囊体。在一实施例中,在囊体导管的远端处具有囊体1004的囊体导管可放置在所述套管1000内,并沿套管1000的长度轴向滑动,从而膨胀和收缩,以将套管牢固地压抵于周围组织并将治疗剂递送到所需区域。可选地,囊体1004可保持膨胀并在膨胀状态下沿套管的长度轴向滑动。在一实施例中,囊体1004递送标准经皮腔内血管成形术(PTA)治疗。

[0179] 为了确保所述套管1000沿血管的长度适当定位并防止所述套管1000的可能聚束,所述套管1000可包括可膨胀内腔或位于套管1000的侧壁内的引导线内腔1009,从而增加其相对刚性以促进适当的装置放置,如图10C所示。可膨胀内腔1009与导管毂流体连通,并可接纳辅助展开套管、减少套管褶皱和/或减少其聚束的加压流体。

[0180] 类似地,在一实施例中,围绕所述套管1000的递送导管可用于追踪所述套管1000。一旦就位,就收回递送导管。

[0181] 在另一实施例中,如图10D所示,套管的远侧部分可在囊体1004的远侧上联接到囊体导管。因此,当囊体1004沿引导线缩回时,其将套管的用过部分翻转。

[0182] 在另一实施例中,为了帮助临床医生的观察,将不透辐射的或其它成像标记物包含到套管1000和/或囊体导管内。在另一实施例中,通过重新放置囊体1004和/或套管1000可把多个剂量递送到血管内不同的区域。制备所述套管、加载和递送所述涂层和治疗剂的机理如上所述。

[0183] 图10D和10G示出采用药物洗脱套管实施例的一使用方法的程序步骤。所述实施例包括药物洗脱套管1000,该药物洗脱套管1000具有位于套管的远端内的囊体1004,其沿远侧方向被追踪并被放置于目标血管内以进行治疗。在一实施例中,自扩张环形框架扩张且血液可流入套管。在一实施例中,囊体1004膨胀以将所述药物洗脱套管1000的第一部分压抵于血管壁,如图10E所示。这将促进治疗剂和/或涂层递送到所述套管1000的第一部分周围的血管。然后,囊体1004至少部分收缩并缩回一距离,以使得囊体沿所述套管1000的第二部分定位,如图10F所示。囊体1004然后重新膨胀,以将所述药物洗脱套管1000的第二部分压抵于血管壁,如图10G所示。可对第三部分、第四部分等进行重复操作。

[0184] 或者,在另一实施例中,所述囊体1004不收缩以重新定位,而是在膨胀状态沿套管的长度沿近侧或远侧方向滑动,从而将药物递送套管1000以连续方式压抵于血管壁。在一实施例中,为了在囊体膨胀时便于这种滑动缩回或前进,套管的内表面和/或所述囊体1004的外表面可包括润滑表面或涂层。

[0185] 利用可扩张构件1004的压力跨越单个套管1000释放治疗剂的该技术允许根据需要利用较长的装置来治疗较短的段。这会允许可为20cm的套管1000定制成治疗仅18cm的疾病组织段。此外,由单个套管1000治疗的血管直径范围会取决于通过操作者选择的可扩张构件直径,从而允许由单个套管1000治疗的更大范围的血管直径。即是说,根据技术规格,4mm直径的装置可用于治疗4mm、5mm、6mm或更大的直径。

[0186] 因此,一药物洗脱套管实施例包括递送治疗剂的系统,所述系统包括:柔性套管,该柔性套管包括结构层;涂层,该涂层包括设置在所述结构层的外表面上的治疗剂;以及可选地包括外部护套,所述外部护套在所述套管和所述涂层上;其中所述外部护套具有可以阻止治疗剂通过所述外部护套进行非预期转移的可变渗透性的微结构;医疗囊体导管,其中所述医疗囊体在导管的远端上;其中所述医疗囊体位于所述套管的远端处;以及其中当所述医疗囊体在所述套管内膨胀时,它会扩开所述套管,从而允许所述涂层和治疗剂快速转移至所述外部护套之外的区域。在一实施例中,所述外部护套阻止尺寸大于约25微米的颗粒转移至所述护套之外。例如,处于第二直径下的微结构的最大有效孔尺寸小于或等于约25微米。在其它实施例中,尺寸大于约25微米的颗粒可通过所述护套转移。在另一实施例中,在扩张过程中所述外部护套快速浸润,而且所述外部护套允许所述涂层和治疗剂的快

速转移。在另一实施例中,当所述囊体和护套处于未扩张状态且被递送至血管中所需位置时,所述护套在血管中进行微观润湿。在另一实施例中,所述护套包括润湿剂,并且在以第一直径与流体接触时将全部浸润。在另一实施例中,当所述护套处于第一直径时,所述涂层会水合。在另一实施例中,所述外部护套包括含氟聚合物。在另一实施例中,所述外部护套包括ePTFE。在另一实施例中,所述疏水剂选自自由紫杉烷域-结合药物组成的组,例如紫杉醇和雷帕霉素。在另一实施例中,所述亲水涂层包括选自下组的至少一种亲水组分:苜蓿氯铵、PEG、泊洛沙姆、水杨酸钠、和羟基丙基- β -环糊精。

[0187] 虽然本文阐述和说明了本发明的具体实施例,但本发明并不限于这些阐述和说明。显而易见的是,在所附权利要求书的范围内,改变和改进可包括在本发明中,作为本发明的一部分实施。给出以下实施例以进一步阐述本发明。

[0188] 实例

[0189] 实例1:结构覆盖件的制备

[0190] 使用美国专利第6,120,477号(Campbell等人)主要揭示的方法制备结构覆盖件。通过在不锈钢芯轴上以与管轴线成 83.4° 的角度螺旋缠绕20层高度原纤化的、5微米厚的ePTFE膜(Bacino的美国专利第5,476,589号)制备膜管。10层ePTFE沿一方向缠绕,然后另外10层以相反的方向缠绕。将芯轴在温度设定为 380°C 的烘箱中烘烤6分钟以使所述各层熔合在一起。将由此得到的管从芯轴移除并且“颈缩”(轴向拉伸)至直径小于2.2毫米。将颈缩后的管放置于2.2毫米不锈钢芯轴上,且用约5层牺牲性ePTFE膜外裹所述管以防止该管在后续步骤中起皱。下一步,所述管构造被均匀压缩至其原始长度的约65%。将该构造在温度设定为 380°C 的烘箱中放置1分钟,且随后移除所述牺牲性ePTFE层。将该构造从所述芯轴移除,并将其切割成65.0毫米长。在其它实施例中,这个结构层可包括帮助下方的囊体再压实的弹性体(例如参见Campbell等人的美国专利第6,120,477号)。

[0191] 实例2:结构覆盖件至囊体导管上的组装

[0192] 半柔顺性囊体导管购自德国奥贝普法拉霍芬(Oberpfaffenhofen)的巴伐利亚梅金技术(Bavaria Medizin Technologie)公司(型号为BMT-035、零件号为08PL-604A、囊体尺寸为6.0毫米*40毫米)。该囊体具有以下规格:标称膨胀压力为6个大气压(atm)、额定破裂压力为14个大气压、标称直径为6毫米的、囊体工作长度为40毫米的、安装在0.9毫米引导线兼容导管上的尼龙囊体。

[0193] 将如实例1所述的结构管在所述半柔顺性囊体上居中以及用乐泰(Loctite)7701引物(德国杜塞尔多夫的汉高(Henkel AG&Co. KgaA)公司)润湿其端部。然后,用5层6.4毫米宽的ePTFE膜将其端部固定附连至导管,在将乐泰(Loctite)4981引物(德国杜塞尔多夫的汉高公司)施加于膜时,使所述五层ePTFE膜沿周向缠绕在所述囊体端部周围。

[0194] 用Sharpie®永久标记物(美国伊利诺伊州奥克布鲁克的斯坦福公司(Sanford Corporation))把所述结构覆盖件染成黑色。对结构覆盖件的染色用于显示外部护套的润湿程度,如下文所进一步详细描述。所述结构管在本文中也称为“结构覆盖件”,尤其是当它放置和固定在囊体上时。

[0195] 实例3:将亲水涂层施加至结构覆盖件

[0196] 制备5%(以重量计)的聚乙烯醇(PVA, USP级,美国加利福尼亚州加迪纳的光谱化学品&实验室产品(Spectrum Chemicals&Laboratory Products)公司)水溶液。本文将该

溶液称为溶液3。如实例2所述,将结构管组装至囊体导管上,而且在旋转时用溶液3浸涂所述结构覆盖件30秒钟。30秒钟后,将所述装置从溶液3移除。在旋转该装置时,用加热枪向装置上吹约3分钟的暖空气(约为40℃)。将该过程再重复两次。下一步,将所述装置在温度设定为60℃的烘箱中放置约10分钟。

[0197] 由此得到的涂覆结构外直径(OD)小于3.2毫米。

[0198] 实例4:外部护套的制备

[0199] 用下述方法制备外部护套层。通过在6毫米的不锈钢芯轴上以与管轴线成75°的角度螺旋缠绕4层ePTFE薄膜(如Branca等人的美国专利第5,814,405号所述)来形成膜管。2层ePTFE沿一方向缠绕,然后另外2层以相反的方向缠绕。将包括ePTFE层的芯轴在温度设定为380℃的烘箱中烘烤6分钟以使所述各层熔合在一起。将由此得到的管从芯轴移除并且颈缩至直径小于3.2毫米。通过将所述管滑至3.2毫米的不锈钢芯轴来拉伸所述颈缩的管。然后,用约5层牺牲性ePTFE膜外裹所述管以防止该管在后续步骤中起皱。下一步,所述管构造被均匀压缩至其原始长度的约90%。然后,将该构造在温度设定为380℃的烘箱中放置1分钟。烘烤该构造后,移除所述牺牲性ePTFE。然后,将该构造从所述芯轴移除,并将其切割成65毫米长以形成外部护套层。

[0200] 实例5:将ePTFE外部护套组装到涂覆的囊体导管上

[0201] 然后,使如实例4所制备的外部护套层在如实例3所述的囊体的涂覆部分居中,并且用乐泰(Loctite)7701引物(德国杜塞尔多夫的汉高公司)润湿其端部。然后,用5层6.4毫米宽的ePTFE膜将所述外部护套层的端部固定附连至囊体。更具体地,所述ePTFE膜沿周向缠绕在所述囊体端部周围同时将乐泰(Loctite)4981引物(德国杜塞尔多夫的汉高公司)施加于该膜。

[0202] 实例6:将外部护套组装到未涂覆的囊体导管上

[0203] 将如实例4所制备的外部护套层在如实例2所述的囊体未涂覆部分上居中,并且用乐泰(Loctite)7701引物(德国杜塞尔多夫的汉高公司)润湿其端部。然后,用5层6.4毫米宽的ePTFE膜将所述外部护套层的端部固定附连至囊体。更具体地,所述ePTFE膜沿周向缠绕在所述囊体端部周围,同时将乐泰(Loctite)4981引物(德国杜塞尔多夫的汉高公司)施加于该膜。

[0204] 实例7:表征囊体导管在血液中体外润湿的方法

[0205] 如上所述,润湿是用流体置换ePTFE结构中的空气。本领域技术人员已知,当没有被流体润湿时,ePTFE的外观是白色的或不透明的。本领域技术人员还已知,当被流体宏观润湿时,ePTFE的外观是半透明的。因此,如果如实例4所制备的囊体导管的外部护套被血液或其它流体润湿,所述外部护套将变成半透明的而且下方的结构覆盖件(之前已染黑,参见实例2)变得可见。

[0206] 下述的测试方法用于测试囊体覆盖件的润湿。具体地,下述的测试方法用于确定剂洗脱构造的所述外部护套在该构造处于第一状态(未扩张状态)时放置于血液中之后的润湿程度,以及所述外部护套在加压(扩张状态)且与模拟血管壁接触之后的润湿程度。

[0207] 从犬中收集血液,加入枸橼酸(citrated)以防止凝固,并放入50毫升的瓶子。当囊体导管构造处于收缩状态(第一状态)时,将其在包含枸橼酸的犬血液中完全浸没20分钟。20分钟后,移除囊体并用生理盐水充分冲洗。

[0208] 肉眼检查所述囊体构造,以观察所述外部护套的润湿迹象。拍摄照片,且结果标注为“第一状态的润湿程度”。护套润湿的可视迹象包括沿囊体的黑色区域的外观。当所述外部护套润湿且变得半透明时,这些黑色区域变得明显,从而可以看见下方的黑色的结构覆盖件。用一主观的评级标准标记润湿程度,其中完全润湿的护套为‘10’以及完全未润湿的护套为‘0’。部分润湿的级别对应于润湿程度。

[0209] 评级之后,将相同的囊体导管放置于浸没在枸橼酸化的犬血液中的直径5.9毫米且长70毫米的刚性管中。然后,将所述囊体导管(其标称膨胀直径为6毫米)膨胀至6个大气压保持1分钟。在这个压力下,所述囊体导管实现了完全并置于刚性管的管壁。在1分钟的膨胀期后,收缩所述囊体导管,并将其从所述管移除,以及用生理盐水冲洗该囊体导管。冲洗后,给所述囊体导管拍照,并再次膨胀至6个大气压并进行肉眼检查。

[0210] 拍摄照片,且将结果标注为6个大气压膨胀的润湿度,如上所述。

[0211] 将所述囊体导管再次插入浸没在包含枸橼酸的犬血液中的直径为5.9毫米且长70毫米的刚性管中。然后,将所述囊体导管(其标称膨胀直径为6毫米)膨胀至12个大气压保持1分钟。在这个压力下,所述囊体导管实现完全并置于刚性管的管壁。在1分钟的膨胀期后,收缩所述囊体导管,并将其从所述管移除,以及用生理盐水冲洗该囊体导管。冲洗后,给所述囊体导管拍照,并再次膨胀至12个大气压并进行肉眼检查。

[0212] 拍摄照片,且结果标注为12个大气压膨胀的润湿程度。

[0213] 实例8:亲水涂层对血液中与血管接触的外部护套润湿的影响

[0214] 将PVA涂层施加至囊体导管上的结构覆盖件(如实例3所述)。这个囊体导管在本文中称为装置8a。第二囊体导管(本文称为装置8b)的结构覆盖件不进行涂覆。

[0215] 按照如实例4所述制备外部护套。然后,按照如实例5所述,将外部护套组装至装置8a上。然后,按照如实例6所述,将外部护套组装至装置8b上。

[0216] 按照如实例7所述的方法,对装置8a和8b进行体外血液润湿测试。该实验的结果详见表1和图11至13。

[0217] 表1:有或没有亲水涂层的囊体导管的润湿程度

[0218]

润湿程度	装置 8a (有亲水涂层)	装置 8b (无亲水涂层)
第一状态下	1	1
6 个人气压下膨胀	5	2
12 个大气压下膨胀	10	3

[0219] 如图11和表1所示,当装置8a(图11A)和装置8b(图11B)以未扩张状态浸没在血液中时,这些装置的外部护套没有实质性润湿以及没有变得半透明。因此,透过所述外部护套看不见所述外部护套下方的染色的(黑色)结构覆盖件。

[0220] 如图12和表1所示,当装置8a(图12A)和装置8b(图12B)浸没在血液中并且扩张至6个大气压的压力(如上所述)时,装置8a的外部护套基本上润湿,而装置8b的外部护套只部分润湿。

[0221] 如图表1所示,当装置8a(图13A)和装置8b(图13B)浸没在血液中且扩张至12个大气压(如上所述)的压力时,装置8a的外部护套完全润湿,但装置8b的外部护套不完全润湿。因此,这些数据表明装置8a的所述亲水涂层促进快速的覆盖件润湿。

[0222] 实例9:血管接触对囊体导管体外润湿程度的影响

[0223] 这里描述的实验用于确定血管接触对囊体导管润湿的影响。

[0224] 将包括PVA(即,亲水涂层)的涂层施加到结构覆盖件(如实例3所述)。用傅立叶变换红外光谱(FTIR)分析涂覆过程中使用溶液的样品。图14A为该分析的干涉图谱。将外部护套(如实例4所制备)放置于所述囊体导管上(如实例5所述)。这个囊体导管在本文中称为装置9。根据下述方法对装置9进行体外血液润湿测试。

[0225] 从犬中收集血液,加入枸橼酸以防止凝固,并放入50毫升的瓶子。当处于第一状态(未扩张)时,将装置9在血液中完全浸没20分钟。20分钟后,将装置9从血液中去掉,并用生理盐水充分冲洗,以及拍照(图15A)。

[0226] 将装置9(其标称膨胀直径为6毫米)再次浸没在血液中并膨胀至12个大气压保持1分钟。在1分钟的膨胀期后,收缩所述装置9,并将其从血液中去掉,以及用生理盐水冲洗装置9。冲洗后,将装置9再次膨胀至12个大气压,肉眼检查,以及拍照(图15B)。然后收缩装置9。

[0227] 下一步,将装置9插入浸没在包含枸橼酸的犬血液中的直径为5.9毫米且长70毫米的刚性管中。将装置9再次膨胀至12个大气压保持1分钟。在这个压力下,装置9实现了完全并置于所述管壁。在1分钟的膨胀期后,收缩所述装置9,并将其从血液中去掉,以及用生理盐水冲洗装置9。冲洗后,将装置9再次膨胀至12个大气压,肉眼检查,以及拍照(图15C)。这时,用显微镜载玻片擦过装置9最外面的表面,以收集通过所述外部护套迁移的任何涂层。用FTIR、即傅立叶变换红外光谱分析显微镜载玻片。图14B为该分析的干涉图谱。比较图14A和14B,数据表明来自装置9上涂层的PVA在膨胀时通过所述外部护套传输。

[0228] 如图15A至15C所示,装置9的所述外部护套在与所述刚性管接触后进行了更加完全的血液润湿,如图15C所示。

[0229] 实例10:外部护套对来自囊体导管的涂层颗粒化的影响

[0230] 这里描述的实验表征来自涂覆的囊体导管的颗粒化,这些囊体导管组装有或者没有位于涂层上的外部护套。

[0231] 按照如实例1所述制备了4种结构覆盖件。每个结构覆盖件都分别组装至不同的囊体导管上(如实例2所述)。所述4种囊体导管的覆盖件通过下述方法涂覆。

[0232] 制备5%(以重量计)的PVA(USP级,美国加利福尼亚州加迪纳的光谱化学品&实验室产品(Spectrum Chemicals&Laboratory Products)公司)水溶液。本文中将该溶液称为溶液10。

[0233] 下一步,将下述添加剂添加至16.3克的溶液10:3.0克羟基丙基- β -环糊精(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)、0.3克的2微米的聚苯乙烯微球(美国宾夕法尼亚州沃灵顿的皮力赛斯(Polysciences)公司)、0.3克5微米的聚苯乙烯微球(美国宾夕法尼亚州沃灵顿的皮力赛斯(Polysciences)公司)、0.9克10微米的聚苯乙烯微球(美国宾夕法尼亚州沃灵顿的皮力赛斯(Polysciences)公司)、以及0.9克25微米的聚苯乙烯微球(美国宾夕法尼亚州沃灵顿的皮力赛斯(Polysciences)公司)。本文将由此得到

的制剂称为制剂10B。

[0234] 下一步,将组装了结构覆盖件的所述囊体导管于旋转时在制剂10B中浸30秒。30秒钟后,将所述装置从制剂10B中去除。在旋转这些装置时,用一加热枪向这些装置上吹约3分钟的暖空气(约为40℃)。将该过程再重复两次。然后,将所述装置在温度设定为60℃的烘箱中放置约10分钟。

[0235] 涂覆后,所述囊体导管中的两种没有安装外部护套。在本文中,将这些涂覆的、无护套的囊体导管定义为装置11C和11D。

[0236] 涂覆后,给其它2种囊体导管安装外部护套。具体的,根据实例4制备2种独立的外部护套。然后,将每个外部护套在所述囊体导管涂覆部分上居中以及用乐泰(Loctite)7701引物润湿其端部。然后用增强膜缠绕物将端部固定连接。所述膜缠绕物包括沿所述囊体端部周向缠绕的5层宽为6.4毫米的ePTFE膜,且该膜应用了乐泰(Loctite)4981。本文将由此得到的附连有外部护套的、涂覆的囊体导管定义为装置11e和11f。

[0237] 下一步,使用下述方法对全部四种装置进行颗粒化测试。

[0238] 使25%(以重量计)的异丙醇(在水中)溶液穿过0.2微米的过滤器,并且收集在100毫升的玻璃量筒中。本文将该溶液称为收集介质。将测试装置放入量筒中,使所述囊体浸没在收集介质中。将所述装置立即膨胀至6个大气压保持1分钟。然后,收缩所述装置,并立即将其从量筒中去除。然后,用阿库赛兹(Accusizer)粒度仪(美国加利福尼亚圣塔芭芭拉的西斯普斯尼科普(SIS PSS NICOMP)公司,型号为780),根据如《美国药典》(USP)用于小体积可注射物专论788所述的测试方法分析所述收集介质中的颗粒。

[0239] 如上所述,分析了2个治疗组,且每治疗组2种样本大小。这些治疗组是:涂覆的无护套囊体导管(装置11c和11d);具有连接外部护套的、涂覆的囊体导管(装置11e和11f)。

[0240] 图16针对这3个治疗组以平均颗粒分布的方式总结了这些数据。如图所示,所述外部护套减少了该涂覆的装置的颗粒化。

[0241] 实例11:将德克萨斯红(Texas Red)涂层施加到结构覆盖件

[0242] 制备5%(重量/体积)的PVA(USP级,P1180,美国加利福尼亚州加迪纳的光谱化学品&实验室产品(Spectrum Chemicals&Laboratory Products)公司)水溶液。然后,将0.0833克的葡聚糖(101509,美国俄亥俄州的梭仑的MP生物医药(MP Biomedicals)公司)添加至5%(重量/体积)的PVA溶液。本文将该溶液称为溶液11b。下一步,将10毫克德克萨斯红标记的葡聚糖(D3328,美国加利福尼亚州卡尔斯巴德的英杰(Invitrogen)公司)添加至2克的PVA/葡聚糖溶液。本文将该溶液称为溶液11c。将溶液11c涡旋约1分钟。

[0243] 按照如实例1所述制备结构覆盖件,以及随后按照如实例2所述将其组装至囊体导管上。然后,根据下述方法用溶液11c涂覆该装置。

[0244] 将约0.33毫升的溶液11c在旋转时施加到该装置。然后,将该装置在热空气下干燥10分钟。将该过程再重复两次。然后,将该装置在40℃下过夜干燥。

[0245] 实例12:将德克萨斯红标记的葡聚糖从涂覆的囊体导管递送至外植的血管

[0246] 通过混合100毫升牛血清(35022-CV,美国弗吉尼亚州马纳萨斯的密迪亚泰克(Mediatech)公司)、12.8毫升DMSO(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及3.86克蔗糖(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)制备冷冻保护剂溶液。收集犬颈动脉的2个部段,并且放入包含所述冷冻保

护剂溶液的2个独立的瓶子。这些瓶子在20℃下保存直到测试。

[0247] 将结构覆盖件(如实例1所制备)组装至囊体导管上(如实例2所述)。然后,按照如实例11所述,将亲水涂层施加到所述囊体导管。如实例11所注释,该涂层包括一荧光分子(德克萨斯红标记的葡聚糖)。将外部护套层(之前如实例4所制备)组装至所述涂覆的囊体导管上(根据实例5)。这个囊体导管在本文中称为装置12。

[0248] 测试的时候,解冻包含一段冷冻保存动脉的瓶子之一。将该动脉从瓶子中取出,并且浸没在肝素化的犬血液中(37℃)。

[0249] 将装置12在肝素化的犬血液中(37℃)放置5分钟。5分钟之后,装置12没有浸润,且在用生理盐水冲洗后拍照(图17A)。

[0250] 然后,将装置12插入所述动脉并膨胀至6个大气压保持1分钟。收缩装置12,将其从动脉去除并拍照(图17B)。在1分钟的膨胀后,观察到装置12已浸润。用25毫升肝素化的犬血液将所述动脉冲洗5分钟。然后,用另外25毫升肝素化的犬血液将所述动脉培养5分钟。然后,将所述动脉放入缓冲福尔马林溶液(10%的中性缓冲福尔马林,目录号BDH0502-20L,宾夕法尼亚州西切斯特的VMR公司)以固定和保存。本文将该动脉定义为测试动脉。

[0251] 解冻包含一段冷冻保存动脉的第二个瓶子。然后,将所述动脉从瓶中取出并且放入缓冲福尔马林溶液(10%的中性缓冲福尔马林,目录号BDH0502-20L,宾夕法尼亚州西切斯特的VMR公司)以固定和保存。该动脉用作对照动脉段,且与装置12无接触。本文将该动脉定义为对照动脉。

[0252] 将测试和对照动脉分别切成约1厘米的样品并放入OCT化合物(4583,组织技术(Tissue-Tek),美国加利福尼亚州托兰斯的樱花医疗(Sakura Finetek)集团)。将测试和对照动脉试样冷冻在异戊醇/液氮溶液中(2-甲基丁烷,M32631-4L,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)。

[0253] 冷冻时,使用低温恒温器获得测试和对照动脉试样的组织学切片。将由此得到的测试和对照动脉试样的组织切片安装至载玻片上,并且用氟冒特(Fluoromount-G™)溶液(17984-25,宾夕法尼亚州亨特来市的电子显微科学(Electron Microscopy Sciences)公司)盖上。

[0254] 所述测试和对照动脉的组织切片分别如图18A和18C所示。这些图像的荧光显微图谱(596纳米激发,615纳米发射)分别如图18B和18D所示。所述测试动脉切片示出荧光(图18D,如箭头1401所示),这是因为所述德克萨斯红标记的葡聚糖在装置12膨胀时转移至该动脉。所述对照动脉切片(图18B)与装置12没有接触且没有显示荧光,因此该图是黑色的。

[0255] 实例13:将德克萨斯红标记的葡聚糖从涂覆的囊体导管体内递送至犬动脉

[0256] 将结构覆盖件(如实例1所制备)组装至囊体导管上(如实例2所述)。然后,按照如实例11所述,将亲水涂层施加到所述囊体导管。如实例11所注释,该涂层包括荧光分子(德克萨斯红标记的葡聚糖)。将外部护套层(之前如实例4所制备)组装至所述涂覆的囊体导管上(根据实例5)。这个囊体导管在本文中称为装置13。

[0257] 将装置13插入犬动脉,并在没有膨胀的情况下允许其驻留15分钟。然后,将装置13从该动物去除并拍照(图19A)。这时,装置13没有完全润湿。

[0258] 然后,将装置13插入该髂动脉。将囊体膨胀至12个大气压保持1分钟。然后,收缩装置13,将其从犬中去除并拍照(图19B)。这时,装置13是黑色的,表明已完全润湿。

[0259] 所述动物还存活了约4小时。然后,对所述动物进行安乐死。然后,收集囊体膨胀的髂动脉切片并且放入缓冲福尔马林溶液(10%的中性缓冲福尔马林,目录号BDH0502-20L,宾夕法尼亚州西切斯特的VMR公司)。本文将该动脉定义为测试髂动脉。收集未处理的髂动脉切片并且放入缓冲福尔马林溶液(10%的中性缓冲福尔马林,目录号BDH0502-20L,宾夕法尼亚州西切斯特的VMR公司)。本文将该动脉定义为对照髂动脉。

[0260] 将所述测试和对照髂动脉独立切片。所述测试和对照动脉的光学显微图片分别如图20C和20A所示。检测了所述组织切片并且用荧光显微镜(596纳米激发,615纳米发射)拍照。所述测试髂动脉切片(图20C)示出荧光(图20D,如箭头1601所示),因为所述德克萨斯红标记的葡聚糖在装置13膨胀时转移至该动脉。所述对照切片(图20A)与装置13没有接触且没有显示荧光(图20B),因此该图是黑色的。

[0261] 实例14:第一和第二膨胀前该PVA涂层预水合的体外评价

[0262] 根据实例5建造装置14(如图21A和21B所示)并用与实例7类似的方式测试之,除了该装置在处于第一状态时没有在血液中预浸泡20分钟之外,以避免所述PVA涂层在第一膨胀前进行预水合的任何可能性。该实验的结果详见表2和图21A和21B。

[0263] 测试开始于在血液中的刚性管中膨胀至6个大气压保持1分钟。然后,标注润湿程度,以及给装置14拍摄照片(图21A)。接着,在血液中的刚性管中后续的膨胀至12个大气压保持1分钟。记录润湿程度,并且拍摄照片(图21B)。

[0264] 为了比较,表2总结了有和没有预水合的装置(分别为装置8a和14)的润湿程度。如上所解释,通过将该装置在处于其第一状态时且在装置膨胀前在血液中培养20分钟,以促进装置8a的预水合。装置14在处于其第一状态时且在装置膨胀前没有在血液中培养。

[0265] 表2—有和没有预水合的润湿程度

[0266]

	以下条件之后的润湿程度:		
	20 分钟 驻留	6 个大气 压 - 1 分钟	12 个大气压 - 1 分钟
装置 14 无预水合	不适用	1 (图 21A)	5 (图 21B)
装置 8a 有预水合	1	5 (图 22A)	10 (图 22B)

[0267] 这个实例表明:所述外部护套在处于第一状态时的20分钟的驻留中实现了一定程度的涂层水合,虽然所述水合没有引起处于第一状态时(表2)的过量和过早的浸润,它的确在第一和第二膨胀至完全直径时实现了更快速的润湿。

[0268] 实例15:将德克萨斯红标记的葡聚糖从涂覆的囊体导管体内递送至股动脉

[0269] 将结构覆盖件(如实例1所制备)组装至囊体导管上(如实例2所述)。然后,按照如实例11所述,将亲水涂层施加到所述囊体导管。如实例11所注释,该涂层包括荧光分子(德克萨斯红标记的葡聚糖)。将外部护套层(之前如实例4所制备)组装至所述涂覆的囊体导管

上(根据实例5)。这个囊体导管在本文中称为装置15。

[0270] 将装置15插入犬股动脉,并立即膨胀至6个大气压保持1分钟。然后,将装置15从该动物去除,用生理盐水冲洗,再次膨胀至6个大气压并拍照(图23)。这时,装置15被浸润。如图24所示,可在所述装置最外部的表明看见德克萨斯红标记的葡聚糖,表明所述涂层变成水合的且透过所述外部护套转移。

[0271] 实例16:涂覆了触变性凝胶的囊体导管的体外润湿

[0272] 本实例描述了将触变性凝胶材料从涂覆的囊体递送至血管区域。

[0273] 通过搅拌和加热(60℃),将含有0.40克/毫升羟丙基-β环糊精(HPBD)(密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO))的磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)(0.15M NaCl, pH7.4, 加利福尼亚州卡尔斯巴德的英杰公司(Invitrogen Corporation))、和0.20克/毫升α-环糊精(α-CD)(密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)混合制备第一溶液(本文中称为溶液16A)。

[0274] 第二溶液(在本文中称为溶液16B)的制备方法如下:用PBS溶解平均Mn = 8kDa (0.26克/毫升)的聚乙二醇(PEG, 密歇根州米德兰的陶氏化学公司(Dow Chemical))。

[0275] 通过混合,将等体积的溶液16A和溶液16B组合形成凝胶材料A。凝胶材料A是浑浊的、不透明的且外观是白的。

[0276] 按照如实例1所述制备结构覆盖件以及随后按照如实例2所述将其组装至囊体导管上。然后,根据下述方法用凝胶材料A涂覆该装置(装置16)。

[0277] 在旋转时,将装置16在凝胶材料A中浸渍约10秒钟。然后,将所述装置从凝胶材料A移除。在旋转该装置时,用加热枪向该装置上吹约3分钟的暖空气(约为40℃)。将该过程再重复两次。下一步,将该装置过夜风干。

[0278] 按照如实例4所述制备外部护套,以及随后按照如实例5所述将其组装至装置16上。根据下述方法对装置16进行体外血液润湿测试。

[0279] 从犬中收集血液,加入枸橼酸以防止凝固,并放入50毫升的瓶子。当处于第一状态(未扩张)时,将装置16在血液中完全浸没20分钟。20分钟后,将装置16从血液去除,并用生理盐水充分冲洗,以及拍照(图24A)。

[0280] 将装置16(其标称膨胀直径为6毫米)插入在血液中的直径为5.9毫米且长70毫米的刚性管中。将装置16立即膨胀至6个大气压保持1分钟。然后,收缩装置16,将其从血液去除,并用生理盐水冲洗,以及拍照(图24B)。冲洗后,将装置16再次插入在血液中的直径5.9毫米且长70毫米的刚性管中,以及再次膨胀至12个大气压保持1分钟。然后,收缩装置16,将其从血液去除,并用生理盐水冲洗,以及拍照(图24C)。如图24C所示,装置16此时已完全润湿。

[0281] 本实例表明触变性凝胶涂层制剂能使该剂洗脱发明的装置润湿。

[0282] 实例17:其它制剂

[0283] 实例16所详细描述涂层制剂可更改成包括一种或更多种治疗剂。预期该剂洗脱发明的装置用更改后的制剂涂覆后将用作如实例16所述的装置,并且将一有效剂量的所述治疗剂递送至目标组织。

[0284] 通过搅拌和加热(60℃)将含有0.40克/毫升羟丙基-β环糊精(HPBD)(密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO))的磷酸盐缓冲生理盐水

(PBS)(0.15M NaCl, pH7.4, 加利福尼亚州卡尔斯巴德的英杰公司(Invitrogen Corporation))、和0.20克/毫升 α -环糊精(α -CD)(密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)混合,然后通过搅拌和加热(60℃)添加20毫克/毫升的地塞米松(密歇根州卡拉马祖的法码&厄普约翰公司(Pharmacia&Upjohn Company)制备第一制剂(本文中称为“制剂17A”)。

[0285] 第二制剂(在本文中称为“制剂17B”)的制备方法如下:用PBS溶解平均Mn=8kDa(0.26克/毫升)的聚乙二醇(PEG,密歇根州米德兰的陶氏化学公司(Dow Chemical)。

[0286] 通过混合将等体积的制剂17A和制剂17B组合形成凝胶,本文称为“材料B”。

[0287] 按照如实例1所述制备结构覆盖件以及按照如实例2所述将其组装至囊体导管上。然后,根据实例16所述的方法,用材料B涂覆该装置(后文称为“装置17”)。根据实例16所述方法为了体外血液润湿而对装置17进行测试。

[0288] 可通过如下所述只改变所述“第一制剂”(如上所详述)的组成,重复本实例。

[0289] 通过搅拌和加热(60℃),将含有0.40克/毫升羟丙基- β -环糊精(HPBD)(密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich, St. Louis))的磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)(0.15M NaCl, pH7.4, 加利福尼亚州卡尔斯巴德的英杰公司(Invitrogen Corporation))、和0.20克/毫升 α -环糊精(α -CD)(密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)混合,然后通过搅拌和加热(60℃)添加17 β -雌二醇(20毫克/毫升)(西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)制备替代的第一制剂。

[0290] 通过搅拌和加热(60℃)将含有0.40克/毫升羟丙基- β -环糊精(HPBD)(密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich, St. Louis))的磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)(0.15M NaCl, pH7.4, 加利福尼亚州卡尔斯巴德的英杰公司(Invitrogen Corporation))、和0.20克/毫升 α -环糊精(α -CD)(密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)混合,然后通过搅拌和加热(60℃)添加双香豆素(0.67毫克/毫升)(西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司),制备另一替代的第一制剂。

[0291] 通过搅拌和加热(60℃)将含有0.40克/毫升羟丙基- β -环糊精(HPBCD)(密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich, St. Louis))的磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)(0.15M NaCl, pH7.4, 加利福尼亚州卡尔斯巴德的英杰公司(Invitrogen Corporation))、和0.20克/毫升 α -环糊精(α -CD)(密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)混合,然后通过搅拌和加热(60℃)添加雷帕霉素(0.40毫克/毫升)(西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司),制备替代的第一制剂。

[0292] 通过搅拌和加热(60℃)将含有0.40克/毫升羟丙基- β -环糊精(HPBCD)(密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich, St. Louis))的磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)(0.15M NaCl, pH7.4, 加利福尼亚州卡尔斯巴德的英杰公司(Invitrogen Corporation))、和0.20克/毫升 α -环糊精(α -CD)(密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)混合,然后通过搅拌和加热(60℃)添加依维莫司(0.20毫克/毫升)(西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)制备另一第一制剂。

[0293] 实例18:体内药物递送

[0294] 本实例演示了使用本发明几种不同的药物洗脱囊体导管的体内递送。

[0295] 建造了12种药物洗脱囊体导管且按照如下所述在体内展开。

[0296] 按照下述制备12种结构覆盖件。对于每个结构覆盖件,根据如共同转让、共同待审的题为INFLATABLE IMBIBED POLYMER DEVICES(可膨胀浸吸的聚合物装置)的美国专利公开第20080125710号所述,由浸吸有弹性体ePTFE膜来制备一膜管。将7层宽20厘米的膜在1.9毫米的不锈钢芯轴上纵向缠绕,所述膜的机器方向平行于所述芯轴的纵向轴线。用约2层牺牲性ePTFE膜外裹所述膜管,以防止该管在后续步骤中起皱。将所述芯轴在温度设定为225℃的烘箱中加热1.75分钟,且随后去除所述牺牲性ePTFE层。将每个结构覆盖件构造从所述芯轴去除,并将其切割成6.0厘米长。

[0297] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.40克/克去离子水、0.56克/克羟基丙基-β-环糊精(HPβCD,美国密苏里州圣路易市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.03克/克地塞米松(新泽西州布里奇沃特的法码&厄普约翰公司(Pharmacia&Upjohn Company))的地塞米松涂层制剂。本文将该制剂称为制剂Dex-ACD。

[0298] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.62克/克去离子水、0.37克/克羟基丙基-β-环糊精(HPβCD,美国密苏里州圣路易市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及1.41毫克/克紫杉醇(马萨诸塞州沃本的LC实验室)的紫杉醇涂层制剂。本文将该制剂称为制剂Ptx-ACD。

[0299] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.73克/克甲醇、0.22克/克羟基丙基-β-环糊精(HPβCD,美国密苏里州圣路易市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及58.58毫克/克紫杉醇(马萨诸塞州沃本的LC实验室)的紫杉醇涂层制剂。本文将该制剂称为制剂Ptx-MCD+。

[0300] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.75克/克甲醇、0.19克/克水杨酸钠(美国密苏里州圣路易市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及59.29毫克/克紫杉醇(马萨诸塞州沃本的LC实验室)的紫杉醇涂层制剂。本文将该制剂称为制剂Ptx-MNS。

[0301] 将每个结构覆盖件(如上所述制备)单独地滑至后续将被旋转的芯轴上。当所述覆盖件在旋转时,根据表3所示的安排,将100微升的Dex-ACD、Ptx-ACD、Ptx-MCD+或Ptx-MNS制剂之一施加至所述结构覆盖件的40毫米长的中部。然后,将每个涂覆覆盖件在约为75摄氏度的烘箱中干燥20分钟。

[0302] 获取具有下述特征的ePTFE膜:宽度(与机器方向平行):10厘米。基质拉伸强度(机器方向):101,087psi(磅/平方英寸)。密度:0.52克/毫升。密度:0.415克/立方厘米。该膜材料的典型的估计平均原纤长度为32微米,这是通过检测所述材料的扫描电子显微镜图片得到的。

[0303] 该ePTFE膜用于根据下述制备12个外部护套。针对每个护套,通过将2层具有上述特征的膜纵向缠绕到2.5毫米直径的芯轴上来膜管,所述膜的机器方向平行于所述芯轴的纵向轴线。用约1层牺牲性ePTFE外裹所述膜。将覆盖有膜的芯轴在温度设定为380摄氏度的烘箱中加热6分钟,随后移除所述牺牲性ePTFE层。将护套构造从所述芯轴移除,并将其切割成6厘米长。

[0304] 使用如共同转让的题为“Defibrillation Electrode Cover(除颤电极覆盖件)”的美国专利第7,020,529号所述的方法、用亲水涂层更改全部的12个外部护套。将护套在100%异丙醇浴中完全浸没30秒钟,然后转移到包含在去离子水中的2%聚乙烯醇(克/毫

升)的浴中,且驻留20分钟。然后,用去离子水将护套冲洗15分钟。冲洗完成后,将所述护套转移至包含在去离子水中的2%戊二醛(毫升/毫升)和1.0%氢氯酸(毫升/毫升)的浴中。所述护套在该浴中保持15分钟,然后转移至用去离子水再冲洗15分钟。所有的护套都在大气中干燥约2小时。

[0305] 获取12个囊体导管(德国奥贝普法拉霍芬(Oberpfaffenhofen)的巴伐利亚梅金技术(Bavaria Medizin Technologie)公司,型号为BMT-035)、囊体尺寸为6.0毫米*40毫米)。将一涂覆的结构覆盖件(见下面的表3)在每个囊体上居中,从而使所述药物涂层的远端和近端与囊体标记物带对齐。将乐泰(Loctite)7701引物(德国杜塞尔多夫的汉高(Henkel)公司)施加至所述涂覆的结构层的端部,并包围导管。然后,用约5层约为6.4毫米宽的ePTFE增强膜将所述涂覆的结构层的端部固定附连至囊体导管。所述增强膜层沿周向缠绕在所述覆盖件的端部周围,同时将乐泰(Loctite)4981施加至膜。

[0306] 然后,将一外部护套放置在所述涂覆的结构层(现未与囊体导管连接)上,且对齐它们的端部。将乐泰(Loctite)7701引物(德国杜塞尔多夫的汉高(Henkel)公司)施加至外部护套的端部,包围导管。然后,用约5层约6.4毫米宽的ePTFE增强膜将所述外部护套的端部固定附连至囊体导管。所述增强膜层沿周向缠绕在所述外部护套的端部周围,同时将乐泰(Loctite)4981施加至膜。

[0307] 将每个囊体导管按照如下述在猪股动脉中展开。

[0308] 在外科手术前,使用每个治疗部位的血管造影术得到血管直径和长度测量值,并且确定使其过大约20-30%所需的适当的囊体膨胀压力。将每个囊体导管追踪至所述治疗部位并且膨胀60秒钟,随后收缩并从动物移除。所述动物在麻醉下还存活了至少1小时,存活时仍有血液流经所述治疗部位。

[0309] 然后,对每个动物进行安乐死。然后,将治疗的动脉血管段暴露、附连到纵向保持装置,并切除。还收集未治疗的、远处的动脉(颈动脉)以评估到远处部位的潜在的全身药物递送。

[0310] 从每个收集的动脉段的外膜去除脂肪组织。然后,小心地从每个经治疗动脉和对照动脉切割径向横截面($100 \pm 50\text{mg}$)。标注每个切片的重量及其沿治疗长度的位置。还收集了所述治疗区域远侧和近侧的血管切片。

[0311] 用LC/MS-MS分析经包括紫杉醇(见表3)的装置处理的动脉的紫杉醇浓度。用LC/MS-MS分析经包括地塞米松的装置处理的动脉的地塞米松浓度。对于每个治疗的动脉,将近侧的、经治疗的、远侧的和远处段中的平均药物浓度计算为所示段(表3)内所有切片的平均药物浓度。然后,治疗平均值(图25)通过平均所述段平均值计算,每个治疗组有 $n=3$ 个动脉。

[0312] 表3:通过囊体导管展开治疗的组织近侧的、治疗部位内的、远侧的、或远离的动脉段中的药物浓度(纳克药物/克组织)的总结

[0313]

每段平均地塞米松（纳克药物/克组织）						
结构覆盖件/ 装置标识号	囊 体 导管上的涂 层制剂	动 脉	近 侧	治 疗 部 位	远 侧	远 处
1498-166-19	制 剂 Dex-ACD	1	69	280	131	0
1498-166-25		2	81	1408	168	23
1498-166-26		3	322	711	94	49
每段平均紫杉醇（纳克药物/克组织）						
结构覆盖 件/装置标识号	在囊体导管 上的涂层制剂	动 脉	近 侧	治 疗 部 位	远 侧	远 处
DEB356	制 剂 Ptx-ACD	4	48	355	0	0
DEB358		5	37	327	49	0
DEB353		6	13	456	15	0
DEB502	制 剂 Ptx-MCD	7	178	4905	273	0
DEB506		8	325	5800	107	0
DEB504		9	451	8080	227	0
DEB496	制 剂 Ptx-MNS	10	2256	48750	3121	0
DEB494		11	286	3680	211	0
DEB495		12	1446	31750	1968	0

[0314] 如表3和图25所示,每个囊体导管的展开都成功将药物递送至所述治疗部位,并将至相邻(近侧的或远侧的)或远离的血管组织部位的药物递送减到最少。

[0315] 实例19:可选的制剂

[0316] 本实例示出使用本发明的药物洗脱囊体导管的体内药物递送,该实例使用的治疗剂制剂与实例18中使用的不同。

[0317] 按照如上面的实例18所述,体内构造和展开药物洗脱囊体导管。但是,下面的药物制剂可取代实例18所述的那些。

[0318] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.62克/克去离子水、0.37克/克羟基丙基-β-环糊精(HPBCD,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及1.41毫克/克17β-雌二醇(西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的17β-雌二醇涂层制剂。

[0319] 通过将合数量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.73克/克甲醇、0.22克/克羟基丙基-β-环糊精(HPBCD,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及50.0毫克/克17β-雌二醇(西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的17β-雌二醇涂层制剂。

[0320] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.75克/克甲醇、0.19克/克水杨酸钠(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及50.0毫克/克17 β 雌二醇(西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的17 β -雌二醇涂层制剂。

[0321] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.62克/克去离子水、0.37克/克羟基丙基- β -环糊精(HPBCD,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.40毫克/克双香豆素(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的双香豆素涂层制剂。

[0322] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.73克/克甲醇、0.22克/克羟基丙基- β -环糊精(HPBCD,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.40毫克/克双香豆素(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的双香豆素涂层制剂。

[0323] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.75克/克甲醇、0.19克/克水杨酸钠(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.40毫克/克双香豆素(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的双香豆素涂层制剂。

[0324] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.62克/克去离子水、0.37克/克羟基丙基- β -环糊精(HPBCD,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.40毫克/克雷帕霉素(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的雷帕霉素涂层制剂。

[0325] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.73克/克甲醇、0.22克/克羟基丙基- β -环糊精(HPBCD,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.40毫克/克雷帕霉素(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的雷帕霉素涂层制剂。

[0326] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.75克/克甲醇、0.19克/克水杨酸钠(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.40毫克/克雷帕霉素(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的雷帕霉素涂层制剂。

[0327] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.62克/克去离子水、0.37克/克羟基丙基- β -环糊精(HPBCD,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.20毫克/克依维莫司(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的依维莫司涂层制剂。

[0328] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.73克/克甲醇、0.22克/克羟基丙基- β -环糊精(HPBCD,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.20毫克/克依维莫司(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的依维莫司涂层制剂。

[0329] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.75克/克甲醇、0.19克/克水杨酸钠(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.20毫克/克依维莫司(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-

Aldrich)公司)的依维莫司涂层制剂。

[0330] 实例20:微结构的变化

[0331] 下面的实例示出本发明的药物洗脱囊体扩张时发生的微结构的变化。

[0332] 按照如实例18所述制备药物洗脱囊体,但没有用包含治疗剂的制剂涂覆该结构覆盖件。图3C是所述膜的扫描电镜图片(放大倍数为500x),所述膜包括被安装至组装好的囊体上并且膨胀之前的所述外部护套。应注意,所述微结构处于第一状态并具有闭合的微结构。随后,将所述囊体扩张其标称直径(6.0毫米),以及包括处于所述扩张状态时的所述外部护套的膜的扫描电镜图片在图3D中示出。可明显看出,第二状态由扩张产生,即,具有更加张开微结构的膜。

[0333] 实例21:从不同紫杉醇涂层制剂的体内药物递送:

[0334] 构造14药物洗脱囊体导管且按照如下所述在体内展开。

[0335] 按下述制备8种结构覆盖件(结构覆盖件的标识号(ID)请参见表5)。对于每个结构覆盖件,根据如共同转让、共同待审的题为“INFLATABLE IMBIBED POLYMER DEVICES(可膨胀的浸吸的聚合物装置)”的美国专利公开第20080125710号所述,由浸吸有弹性体ePTFE膜制备膜管。将7层宽20厘米的所述膜纵向缠绕在1.9毫米的不锈钢芯轴上,所述膜的机器方向平行于所述芯轴的纵向轴线。用约2层牺牲性ePTFE膜外裹所述膜管以防止该管在后续步骤中起皱。将所述芯轴在温度设定为225摄氏度的烘箱中烘烤1.75分钟,且随后去除所述牺牲性ePTFE层。将每个结构覆盖件构造从所述芯轴去除,并将其切割成6.0厘米长。

[0336] 按下述制备6个结构覆盖件(结构覆盖件的标识号请参见表5)。对于每个结构覆盖件,根据如共同转让、共同待审的题为“INFLATABLE IMBIBED POLYMER DEVICES(可膨胀的浸吸的聚合物装置)”的美国专利公开第200801257号所述,由浸吸有弹性体ePTFE膜制备膜管。将5层宽20厘米的所述膜纵向缠绕在1.7毫米的不锈钢芯轴上,所述膜的机器方向平行于所述芯轴的纵向轴线。用约2层牺牲性ePTFE膜外裹所述膜管以防止该管在后续步骤中起皱。将所述芯轴在温度设定为225摄氏度的烘箱中烘烤1.75分钟,且随后去除所述牺牲性ePTFE层。将每个结构覆盖件构造从所述芯轴去除,并将其切割成6.0厘米长。

[0337] 制备下面的紫杉醇涂层制剂,并在表4中总结。

[0338] 通过将合适量的各组分放入烧杯并搅拌直到溶解来制备包含0.72克/克甲醇、0.21克/克羟基丙基-β-环糊精(HPBCD,美国密苏里州圣路易市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)、0.01克/克二甲亚砜(DMSO,美国密苏里州圣路易市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及58.6毫克/克紫杉醇(马萨诸塞州沃本的LC实验室)的紫杉醇涂层制剂。本文将该涂层制剂定义为制剂Ptx-MCD+。

[0339] 通过将合适量的各组分放入烧杯并搅拌直到溶解来制备包含0.70克/克甲醇、0.19克/克水杨酸钠(NS,美国密苏里州圣路易市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)、0.36克/克DMSO以及69.4毫克/克紫杉醇的紫杉醇涂层制剂。本文将该涂层制剂定义为制剂Ptx-MNS4+。

[0340] 通过将合适量的各组分放入烧杯并搅拌直到溶解来制备包含0.74克/克乙醇(美国马萨诸塞州罗克兰的EMD公司)、0.07克/克水、20.0毫克/克紫杉醇、0.07克/克HPBCD、3.2毫克/克DMSO以及0.10克/克泊洛沙姆-188(Lutrol F68,新泽西州哈林顿的穆切公司(Mutchler Inc))的紫杉醇涂层制剂。本文将该涂层制剂定义为制剂Ptx-Pol/CD/DMSO-30。

[0341] 通过将合适量的各组分放入烧杯并搅拌直到溶解来制备包含0.72克/克乙醇(美国马萨诸塞州罗克兰的EMD公司)、0.04克/克水、30.5毫克/克紫杉醇、0.05克/克HPBCD、18.9毫克/克DMSO、以及0.14克/克泊洛沙姆-188的紫杉醇涂层制剂。本文将该涂层制剂定义为制剂Pt_x-Po_l/CD/DMSO-40。

[0342] 通过将合适量的各组分放入烧杯并搅拌直到溶解来制备包含0.76克/克甲醇、39.6毫克/克紫杉醇、0.20克/克海麦(HYAMINE®)-1622(产品号53751,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的紫杉醇涂层制剂。本文将该涂层制剂定义为制剂Pt_x-HYA。

[0343] 通过将合适量的各组分放入烧杯并搅拌直到溶解来制备包含0.87克/克甲醇、43.5毫克/克紫杉醇、0.08克/克泊洛沙姆-188以及0.02克/克聚乙二醇(PEG, $M_w=3350\text{Da}$, 产品号166978,加利福尼亚州匹兹堡的陶氏化学公司(Dow Chemical))的紫杉醇涂层制剂。本文将该涂层制剂定义为制剂Pt_x-PoPEG。

[0344] 搅拌完成后,所有的涂层制剂都是透明的溶液,而没有任何肉眼可见的沉淀。

[0345] 表4:实例21中检测的紫杉醇涂层制剂

[0346]

制剂	紫杉醇涂层制剂 (g组分/g总量)									
	乙醇	水	紫杉醇	HPBCD	NS	DMSO	泊洛沙姆	海藻	PEG	
Ptx-MCD+	0.7214	-	-	0.0586	0.2100	-	0.0100	-	-	
Ptx-MNS+	0.7030	-	-	0.0594	-	0.1918	0.0386	-	-	
Ptx-PolCD/DMSO-30	-	0.7428	0.0687	0.0300	0.0690	-	0.0032	0.0095	-	
Ptx-PolCD/DMSO-40	-	0.7173	0.0442	0.0305	0.0490	-	0.0185	0.1400	-	
Ptx-HYA	0.7610	-	-	0.0366	-	-	-	0.1994	-	
Ptx-PolPEG	0.8718	-	-	0.0435	-	-	0.0849	-	0.0241	

[0347] 将每个结构覆盖件(如上所述制备的)单独地滑至后续将被旋转的芯轴上。当所述覆盖件在旋转时,根据表5所示的安排,将100微升上述(及如表4所示)的紫杉醇涂层制剂之一施加至所述结构覆盖件的40毫米长的中部。然后,将每个涂覆的覆盖件在约为75摄氏度的烘箱中干燥20分钟。

[0348] 获取具有下述特征的ePTFE膜带:宽度(与机器方向平行):10厘米。基质拉伸强度(机器方向):92,000psi(磅/平方英寸)。基质拉伸强度(横向):570psi。密度:0.52克/毫升。平均原纤长度:30微米,这通过检测所述材料的扫描电子显微镜图片得到。

[0349] 该ePTFE膜带用于根据下述制备14个外部护套。对于每个护套,通过将2层具有上述特征的膜带纵向缠绕在直径为2.5毫米的芯轴上来形成膜管,所述膜的机器方向平行于所述芯轴的纵向轴线。用约1层牺牲性ePTFE外裹所述膜。将覆盖有膜的芯轴在温度设定为380摄氏度的烘箱中烘烤6分钟,且随后去除所述牺牲性ePTFE层。将护套构造从所述芯轴去除,并将其切割成6厘米长。

[0350] 使用下述方法,用亲水涂层更改全部的14个外部护套。将护套在100%异丙醇浴中完全浸没30秒钟,然后转移到包含在去离子(DI)水中的2%聚乙烯醇(克/毫升)的浴中,且驻留20分钟。然后,用去离子水将护套冲洗15分钟。冲洗完成后,将所述护套转移至包含在去离子水中的2%戊二醛(毫升/毫升)和1%氢氯酸(毫升/毫升)的浴中。所述护套在该浴中保持15分钟,然后转移至用去离子水再冲洗15分钟。所有的护套都在大气中干燥约2小时。

[0351] 从巴伐利亚梅金技术(Bavaria Medizin Technologie)公司(BMT,德国奥贝普法拉霍芬(Oberpfaffenhofen),型号为BMT-035、囊体尺寸为6.0毫米×40毫米)或克里格医疗

(Creagh Medical)有限公司(爱尔兰戈尔韦,型号为PN00084-540L,囊体尺寸为5.0毫米×40毫米)(见表5)获取14个囊体导管。

[0352] 将涂覆的结构覆盖件(见表5)在每个囊体上居中,从而使所述药物涂层的远端和近端与囊体标记物带对齐。将乐泰(Loctite)7701引物(德国杜塞尔多夫的汉高(Henkel)公司)施加至所述涂覆的结构层的端部,包围导管。然后,用约5层6.4毫米宽的ePTFE增强膜将所述涂覆的结构层的端部固定附连到囊体导管。所述增强膜层沿周向缠绕在所述盖端部周围,且将乐泰(Loctite)4981施加至膜。

[0353] 然后,将外部护套在所述涂覆的结构覆盖件(现未与囊体导管附连)上居中,且使它们的端部对准。将乐泰(Loctite)7701引物(德国杜塞尔多夫的汉高(Henkel)公司)施加至所述涂覆的结构层的端部,包围导管。然后,用约5层约6.4毫米宽的ePTFE增强膜将所述外部护套的端部固定附连至囊体导管。所述增强膜层沿周向缠绕在所述外部护套端部周围,同时将乐泰(Loctite)4981施加至膜。

[0354] 将每个囊体导管按照如下述在猪股动脉中展开。

[0355] 在外科手术前,使用每个治疗部位的血管造影术来获得血管直径和长度测量值,并且确定使其过大约20-30%所需的适当的囊体膨胀压力。将每个囊体导管追踪至所述治疗部位并且膨胀60秒钟,随后将其收缩并从动物移除。所述动物还存活了1小时或24小时,这时仍有血液流经所述治疗部位

[0356] 然后,对每个动物进行安乐死。然后,将治疗的动脉血管段暴露、附连到纵向保持装置,并切除。还收集了未治疗的、远处的动脉(颈动脉)以评估到远处区域的潜在的全身药物递送。

[0357] 从每个收集的动脉段的外膜去除脂肪组织。然后,小心地从每个经治疗动脉和对照动脉切割径向横截面($100 \pm 50\text{mg}$)。标注每个切片的重量及其沿治疗长度的位置。还收集了所述治疗区域远侧和最近侧的血管切片。

[0358] 用LC/MS-MS分析经血管切片的紫杉醇浓度。对于每个治疗的动脉,将近侧的、经治疗的、远侧的和远处段的平均药物浓度值计算为所示部段(表5)中所有切片的平均的药物浓度值。治疗平均值通过平均段平均值计算,对于24小时的治疗组(图26)有 $n=2$ 个动脉,且对于1小时的治疗组(图27)有 $n=3$ 个动脉。

[0359] 如表5和图26和27所示,每个囊体导管的展开都成功将药物递送至所述治疗部位,并将至相邻或远离的血管组织区域的药物递送减到最少。

[0360] 表5:在展开后1小时或24小时,与囊体导管展开治疗的组织近侧的、治疗区域内的、远侧的、或远处的动脉段中的紫杉醇浓度(纳克药物/克组织)的总结

[0361]

结构覆盖件/装置 标记号		涂层制剂	囊 体 制 造商，直 径	时 间 （ 展 开后）	动脉	每段平均紫杉醇（纳克药物/克组 织）				
标记号	#膜层 数，内 直径					近侧	治疗区	远侧	远 处	
DEB585	7 层，	Ptx-MNS4+	BMT， 5 毫米	24 小 时	1203-L	41	97	83	0	
DEB588	1.9 毫				1204-R	61	320	18	0	
DEB532	米 直	Ptx-MCD+	BMT， 6 毫米		1201-R	9	581	18	0	
DEB531	径（未				1201-L	14	1218	44	0	
DEB597	膨胀）	Ptx-Pol/CD/	BMT， 5 毫米		1203-R	269	264	81	0	
DEB601		DMSO-40			1204-L	33	254	63	0	
DEB529		Ptx-Pol/CD/			1219-R	111	695	120	0	
DEB530		DMSO-30			1219-L	65	988	92	0	

[0362]

DEB746	5 层,	Ptx-PoPEG	Creagh, 5 毫米	1 小 时	1239-R	482	75790	15746	0
DEB747	1.7 毫				1246-L	2424	5120	567	0
DEB745	米 直				1241-R	340	11500	705	0
DEB736	径(未 膨胀)	Ptx-HYA	1239-L		12726	949000	14367	0	
DEB738			1246-R		24830	891500	16300	0	
DEB737			1241-L		5638	351500	12800	0	

[0363] 实例22:紫杉醇涂层制剂

[0364] 按照如下所述制备下面的紫杉醇涂层制剂(并在表6中总结)。

[0365] 通过将合适量的各组分放入烧杯并搅拌直到溶解来制备包含0.87克/克甲醇、44.4毫克/克紫杉醇、0.09克/克泊洛沙姆-188的紫杉醇涂层制剂。本文将该涂层制剂定义为制剂Ptx-POLO。

[0366] 通过将合适量的各组分放入烧杯并搅拌直到溶解来制备包含0.86克/克甲醇、41.7毫克/克紫杉醇以及0.10克/克维生素B3(烟酰胺, USP级, 美国加利福尼亚州加迪纳的光谱化学品&实验室产品(Spectrum Chemicals&Laboratory Products)公司)的紫杉醇涂层制剂。本文将该涂层制剂定义为制剂Ptx-VB。

[0367] 通过将合适量的各组分放入烧杯并搅拌直到溶解来制备包含0.82克/克甲醇、39.5毫克/克紫杉醇、0.04克/克维生素E(α -生育酚, 产品号T3251, 美国密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.10克/克维生素B3的紫杉醇涂层制剂。

本文将该涂层制剂定义为制剂Ptx-VBE。

[0368] 搅拌完成后,所有的涂层制剂都是透明的溶液,没有任何肉眼可见的沉淀。

[0369] 表6:实例22中检测的紫杉醇涂层制剂

[0370]

制剂	紫杉醇涂层制剂 (g组分/g总量)				
	甲醇	紫杉醇	维生素E	维生素 B3	泊洛沙姆
Ptx- POLO	0.8676	0.0444	-	-	0.0880
Ptx-VBE	0.8204	0.0395	0.0399	0.1002	-
Ptx-VB	0.8550	0.0417	-	0.1033	-

[0371] 按照如实例21所述的方法,以及如表7所详细说明,制备结构覆盖件。将每个结构覆盖件单独地滑至后续将被旋转的芯轴上。当所述覆盖件在旋转时,将100微升如表6所示的紫杉醇涂层制剂之一施加至所述结构覆盖件的40毫米长的中部。然后,将每个涂覆的覆盖件在为75摄氏度的烘箱中干燥20分钟。

[0372] 根据实例21的方法,将每个涂覆的结构覆盖件用于构造剂洗脱囊体。简而言之,按照如实例21所述制备外部护套。使用如实例21所述的方法,用亲水涂层更改每个外部护套。

[0373] 从巴伐利亚梅金技术(Bavaria Medizin Technologie)公司(BMT,德国奥贝普法拉霍芬(Oberpfaffenhofen),型号为BMT-035、囊体尺寸为6.0毫米×40毫米或者5.0毫米×40毫米)或克里格医疗(Creagh Medical)有限公司(爱尔兰戈尔韦,型号为PN00084-540L,囊体尺寸为5.0毫米×40毫米)获取囊体导管。

[0374] 然后,使用如实例21所述的方法,将涂覆的结构覆盖件附连到囊体导管。然后,将外部护套放置在所述涂覆的结构覆盖件(现未与囊体导管附连)上,且使它们的端部对准。根据如实例21所述的方法,将所述外部护套附连到所述囊体导管。

[0375] 表7:用实例22中检测的制剂构造的剂洗脱囊体

[0376]

结构覆盖件/装置标记号		涂层制剂	囊体制造商, 直径
标记号	#膜层数, 内直径		
DEB629	7 层, 1.9 毫米直径 (未膨胀)	Ptx-VB	BMT, 5 毫米
DEB630			
DEB631			

[0377]

DEB642		Ptx-VBE	BMT, 5 毫米
DEB643			
DEB641			
DEB727	5 层, 1.7 毫米直径 (未膨胀)	Ptx-POLO	Creagh, 5 毫米
DEB728			
DEB729			

[0378] 实例23:替代的制剂

[0379] 下面的药物制剂可取代实例21中所述的那些。

[0380] 通过将合适量的各组分放入气密烧杯并搅拌过夜来制备包含0.76克/克甲醇、39.6毫克/克雷帕霉素(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司),0.20克/克海麦(HYAMINE®)-1622(产品号53751,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的雷帕霉素涂层制剂。

[0381] 通过将合适量的各组分放入气密烧杯并搅拌过夜来制备包含0.87克/克甲醇、43.5毫克/克雷帕霉素(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)、0.08克/克泊洛沙姆-188、以及0.02克/克聚乙二醇(PEG, $M_w=3350$ Da, 产品号166978, 加利福尼亚州匹兹堡的陶氏化学公司(Dow Chemical))的雷帕霉素涂层制剂。

[0382] 通过将合适量的各组分放入气密烧杯并搅拌过夜来制备包含0.76克/克甲醇、39.6毫克/克依维莫司(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.20克/克海麦(HYAMINE®)-1622的依维莫司涂层制剂。

[0383] 通过将合适量的各组分放入气密烧杯并搅拌过夜来制备包含0.87克/克甲醇、43.5毫克/克依维莫司(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)、0.08克/克泊洛沙姆-188、以及0.02克/克聚乙二醇(PEG, $M_w=3350$ Da, 产品号166978, 加利福尼亚州匹兹堡的陶氏化学公司(Dow Chemical))的依维莫司涂层制剂。

[0384] 通过将合适量的各组分放入气密烧杯并搅拌过夜来制备包含0.76克/克甲醇、39.6毫克/克双香豆素(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)、0.20克/克海麦(HYAMINE®)-1622(产品号53751,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的双香豆素涂层制剂。

[0385] 通过将合适量的各组分放入气密烧杯并搅拌过夜来制备包含0.87克/克甲醇、43.5毫克/克双香豆素(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)、0.08克/克泊洛沙姆-188、以及0.02克/克聚乙二醇(PEG, $M_w=3350$ Da, 产品号166978, 加利福尼亚州匹兹堡的陶氏化学公司(Dow Chemical))的双香豆素涂层制剂。

[0386] 通过将合适量的各组分放入气密烧杯并搅拌过夜来制备包含0.76克/克甲醇、39.6毫克/克佐他莫司(马萨诸塞州沃本的LC实验室)、0.20克/克海麦(HYAMINE®)-1622(产品号53751,美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的佐他莫司涂层制剂。

[0387] 通过将合适量的各组分放入气密烧杯并搅拌过夜来制备包含0.87克/克甲醇、43.5毫克/克佐他莫司(马萨诸塞州沃本的LC实验室)、0.08克/克泊洛沙姆-188、以及0.02克/克聚乙二醇(PEG, $M_w=3350\text{Da}$, 产品号166978, 加利福尼亚州匹兹堡的陶氏化学公司(Dow Chemical))的佐他莫司涂层制剂。

[0388] 通过将合适量的各组分放入气密烧杯并搅拌过夜来制备包含0.76克/克甲醇、39.6毫克/克多西他赛(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)、0.20克/克海麦(HYAMINE®)-1622(产品号53751, 美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的多西他赛涂层制剂。

[0389] 通过将合适量的各组分放入气密烧杯并搅拌过夜来制备包含0.87克/克甲醇、43.5毫克/克多西他赛(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)、0.08克/克泊洛沙姆-188、以及0.02克/克聚乙二醇(PEG, $M_w=3350\text{Da}$, 产品号166978, 加利福尼亚州匹兹堡的陶氏化学公司(Dow Chemical))的多西他赛涂层制剂。

[0390] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.62克/克DI水、0.37克/克羟基丙基- β -环糊精(HPBCD, 美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.40毫克/克多西他赛(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的多西他赛涂层制剂。

[0391] 通过将合适量的各组分放入烧杯并在室温下搅拌过夜来制备包含0.73克/克甲醇、0.22克/克羟基丙基- β -环糊精(HPBCD, 美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)以及0.40毫克/克多西他赛(美国密苏里州圣路易斯市的西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司)的多西他赛涂层制剂。

[0392] 前面的描述已经给出了本发明的许多特征和优点, 包括优选和可选的实例, 以及本发明的结构和功能的细节。本文所述仅表示示例性的且同样并不表示为排它性的。本领域的技术人员明白, 在本发明的主题范围内, 根据对所附权利要求书所表达的词语的广泛、通用含义的理解, 可以做出许多修改, 特别是结构、材料、元素、组分、形状、尺寸以及各部分的安排。在这些多种改变不偏离所附权利要求书精神和范围的程度上, 它们属于本发明范围内。除了涉及上文所描述和下面要求专利权的实例外, 本发明还涉及具有上面所描述和下面要求专利权的特征的不同组合的实例。因此, 本发明还涉及具有下面要求专利权的从属特征的其它任意组合的其它实例。

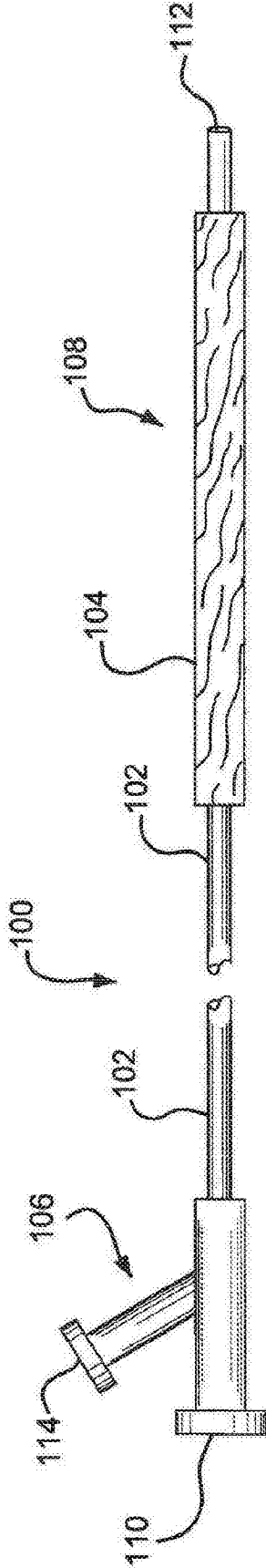


图1

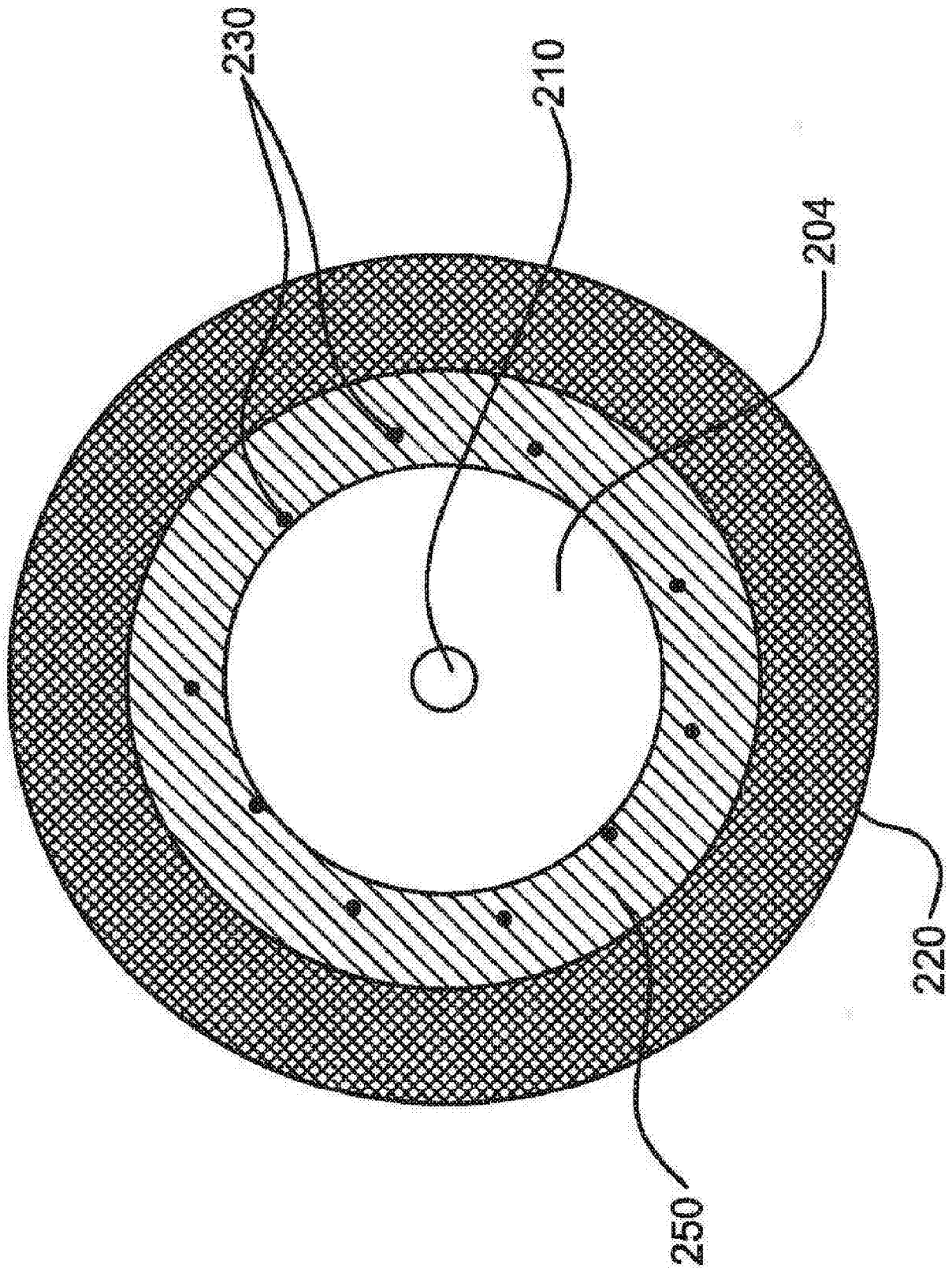


图2A

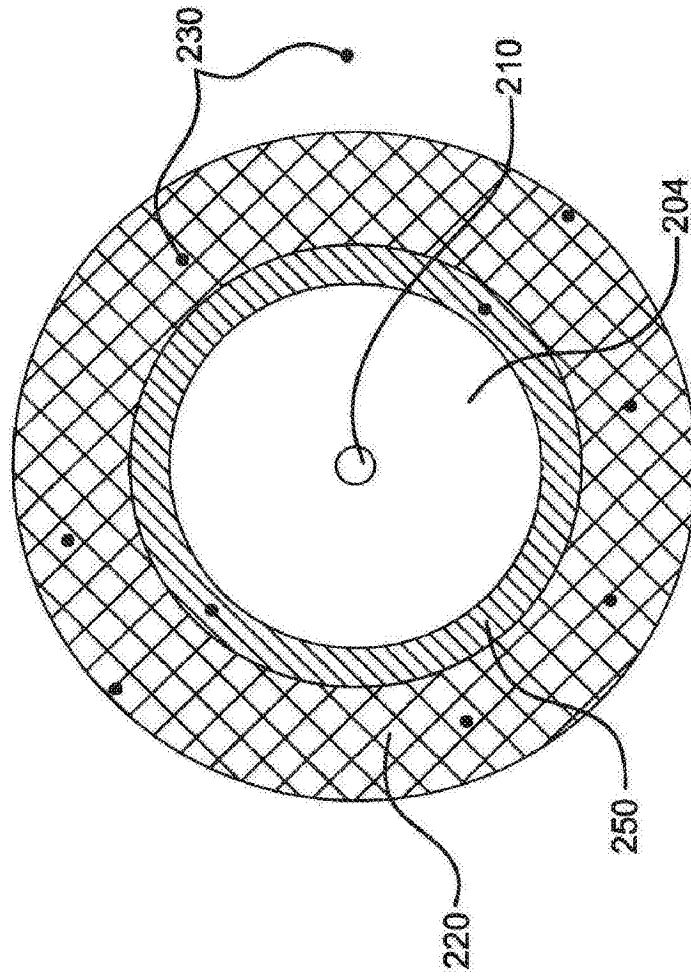


图2B

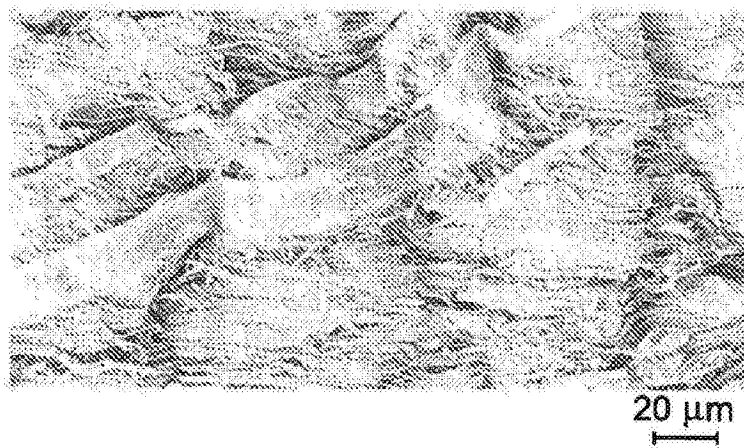


图3A

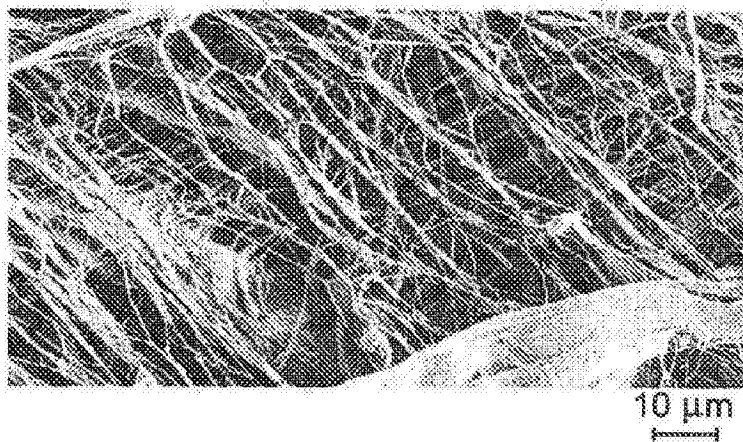


图3B

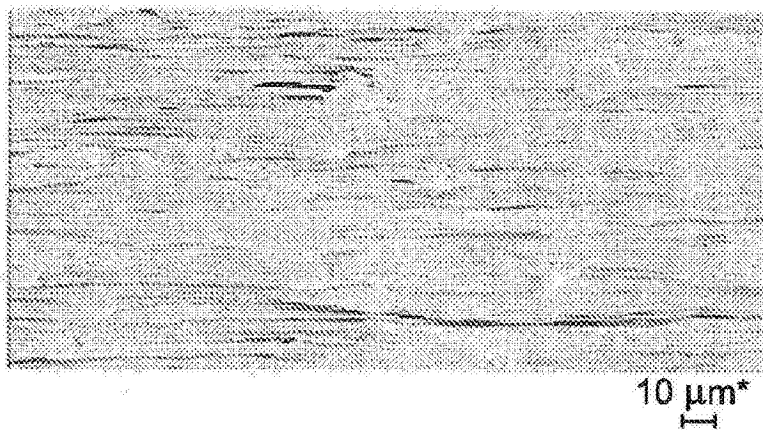


图3C

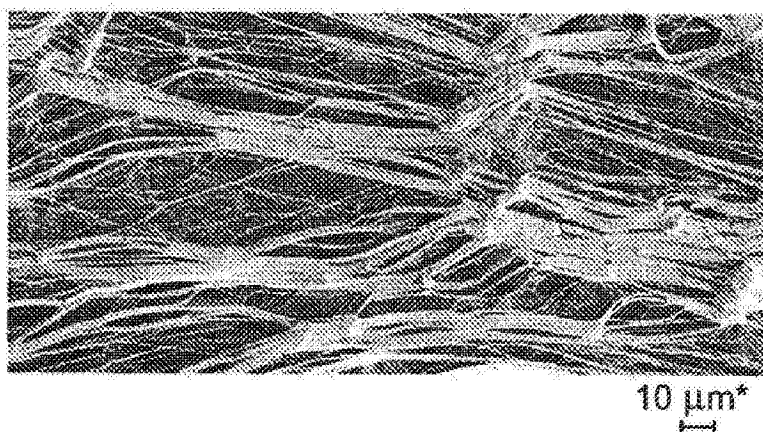


图3D

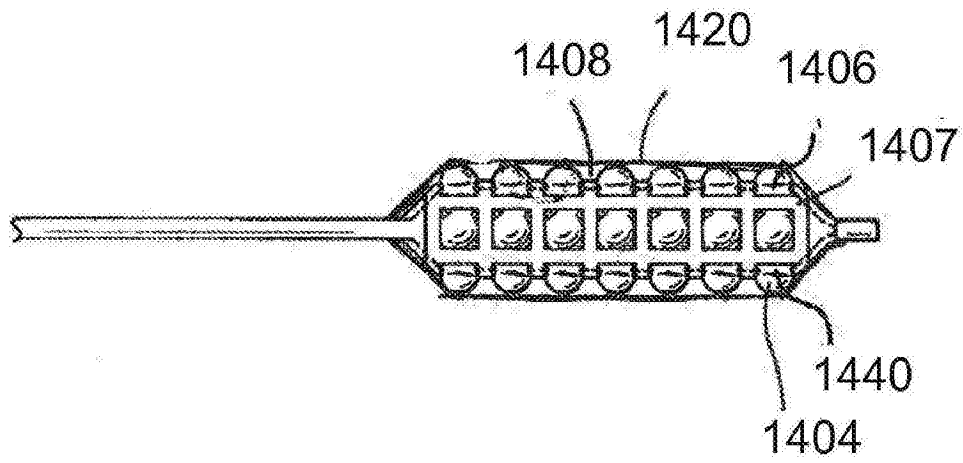


图4A

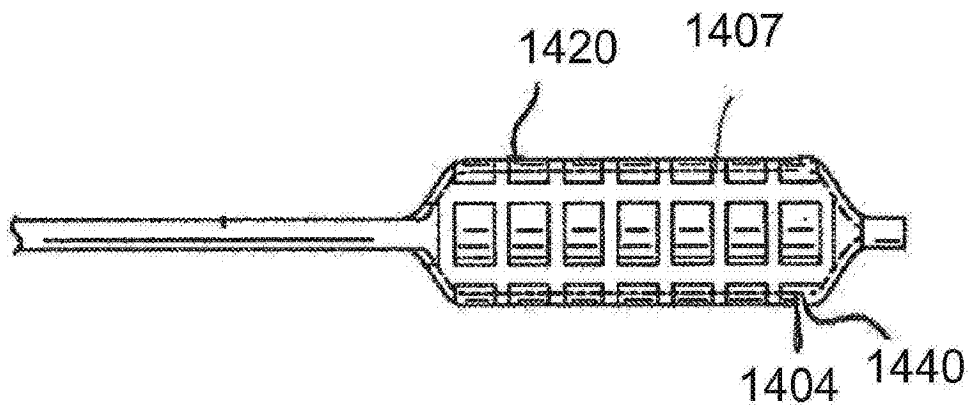


图4B

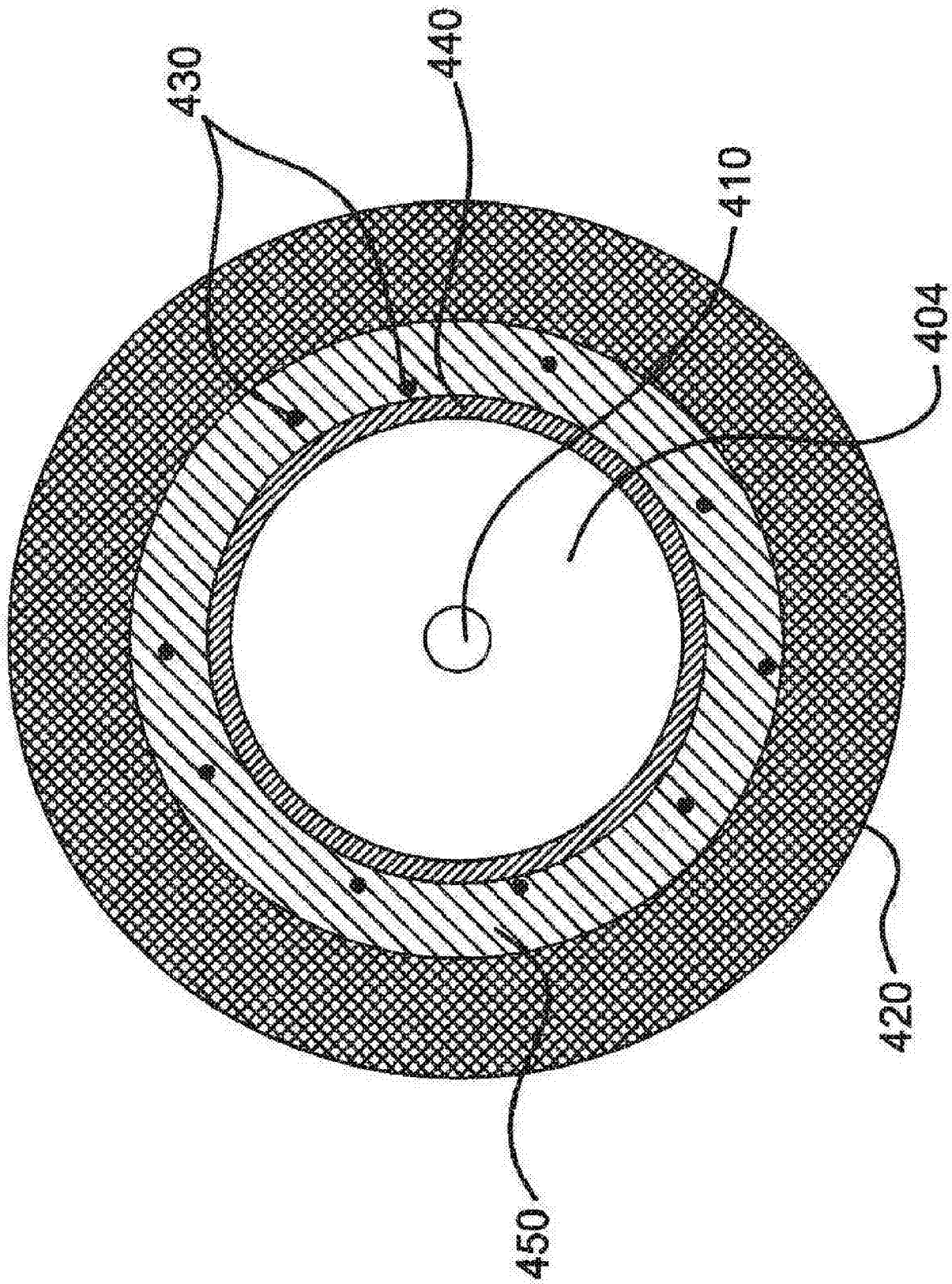


图5

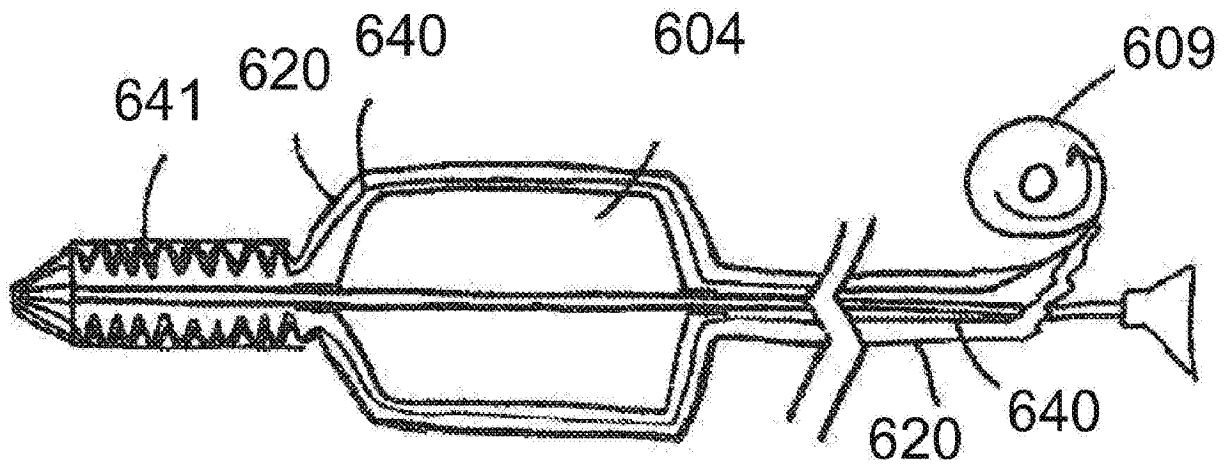


图6

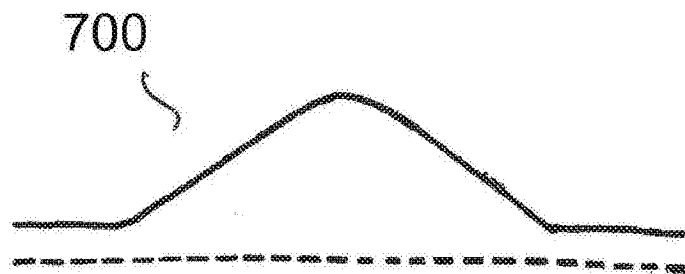


图7A

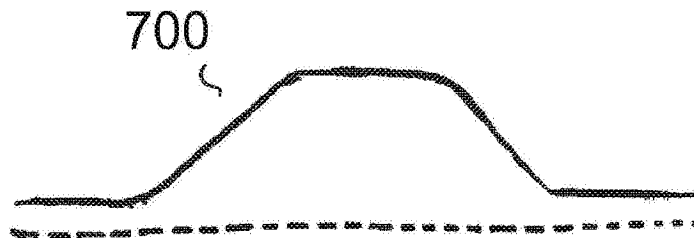


图7B

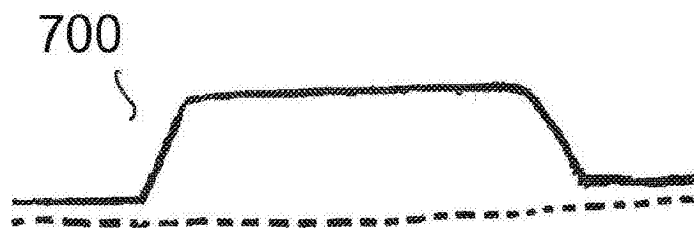


图7C

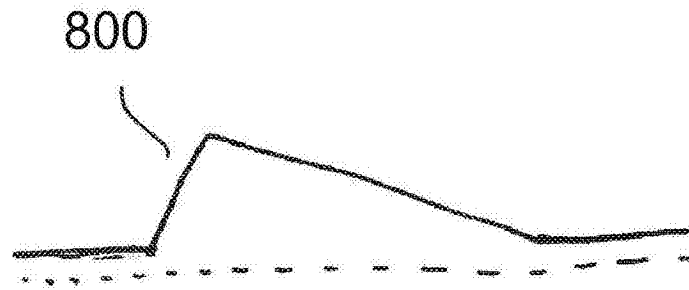


图8A

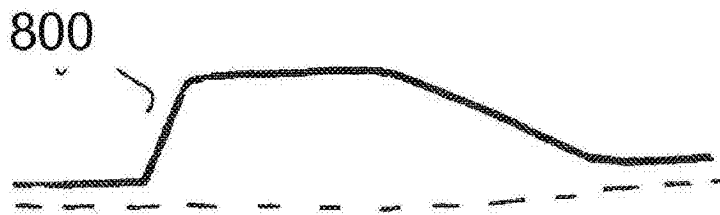


图8B



图8C

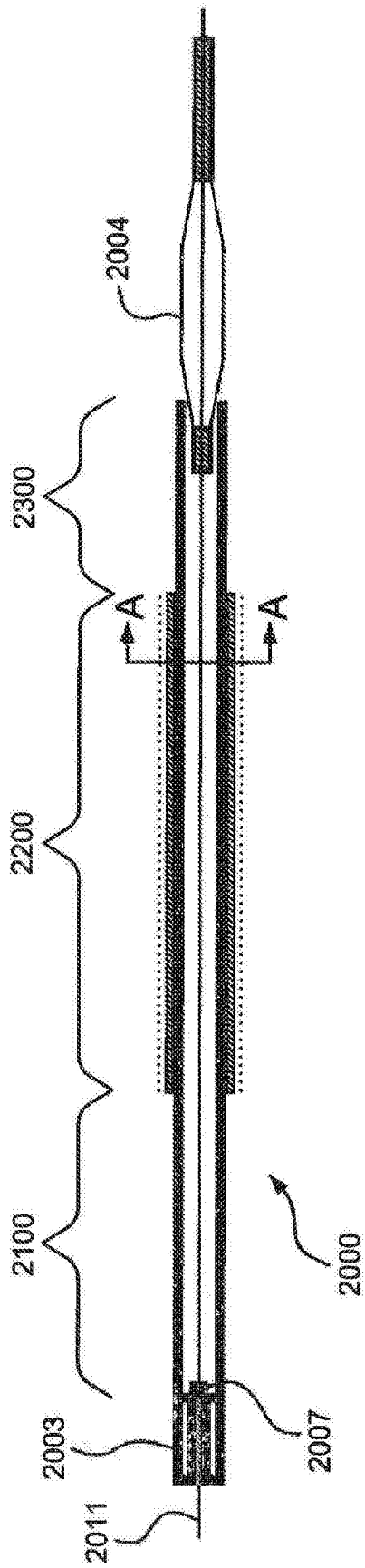


图9A

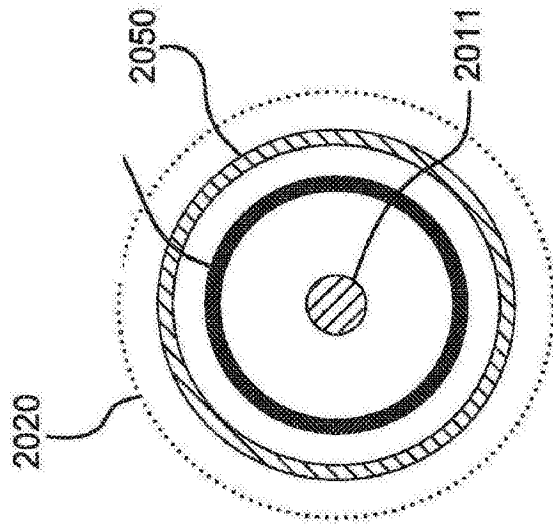


图9B

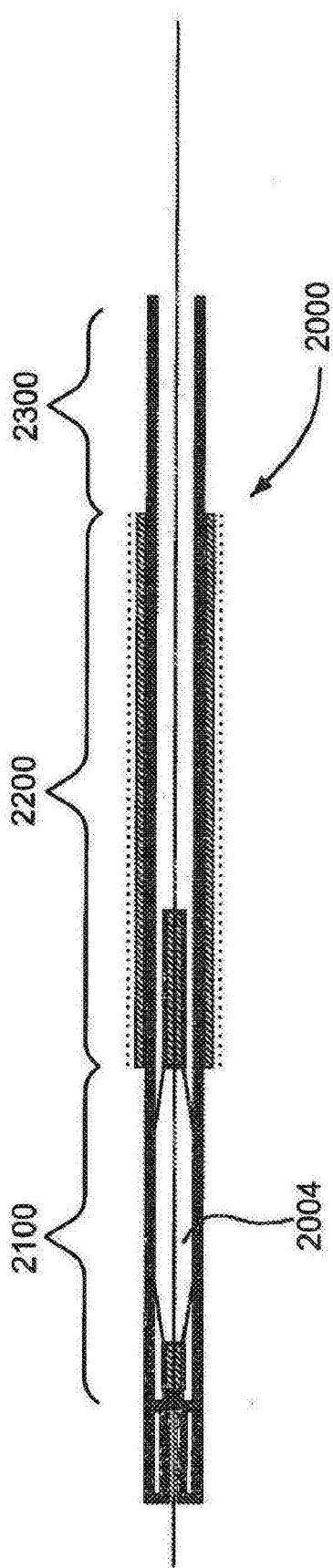


图9C

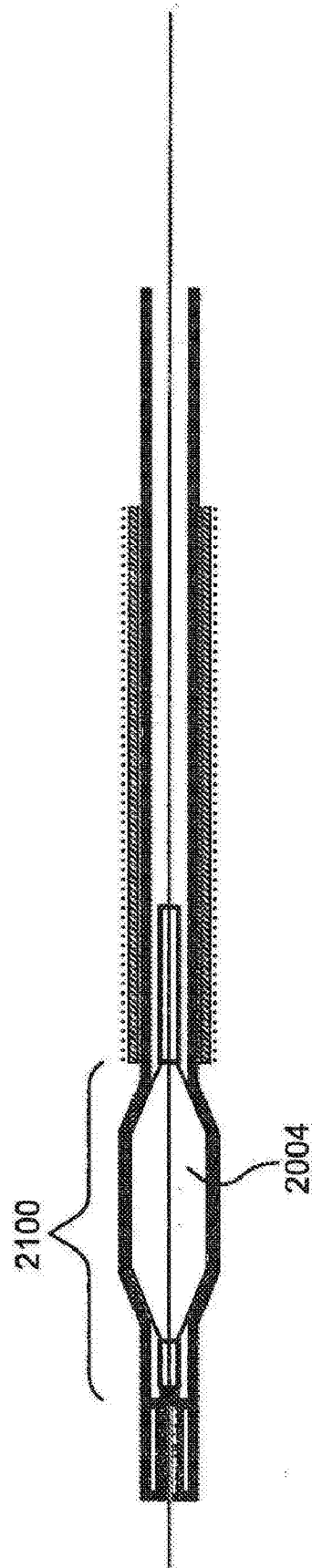


图9D

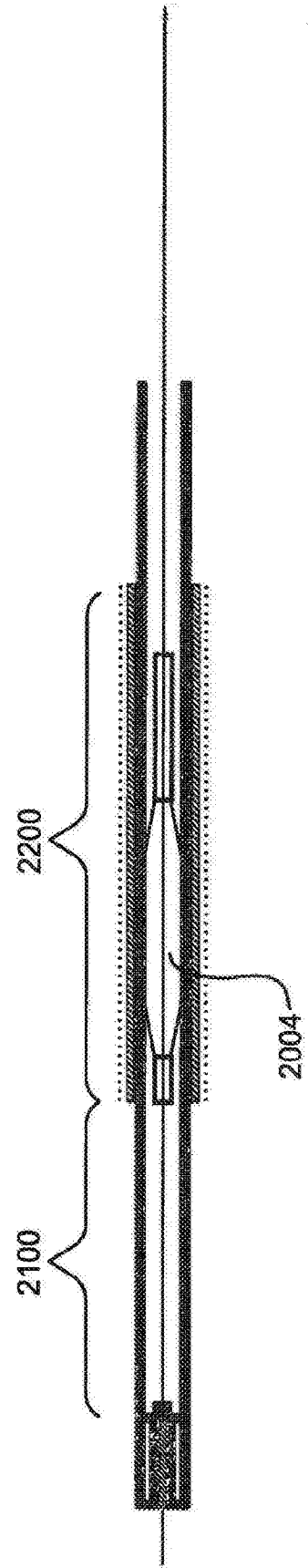


图9E

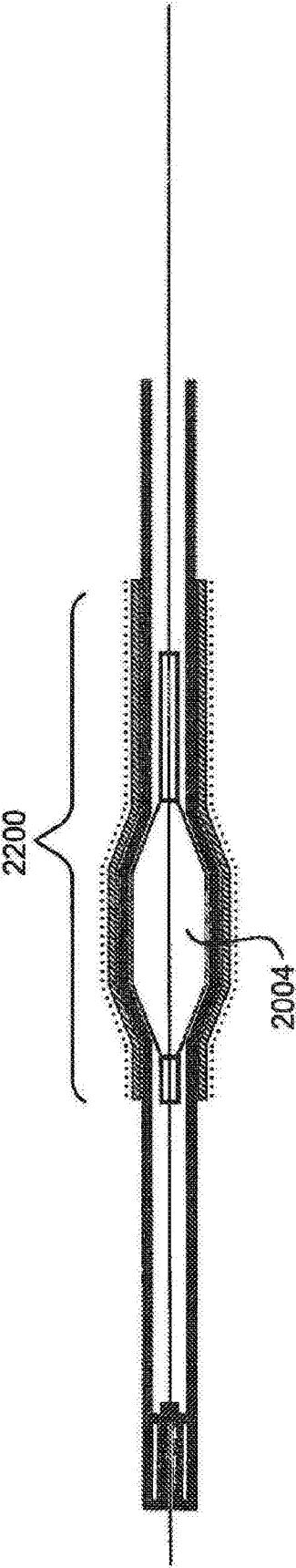


图9F

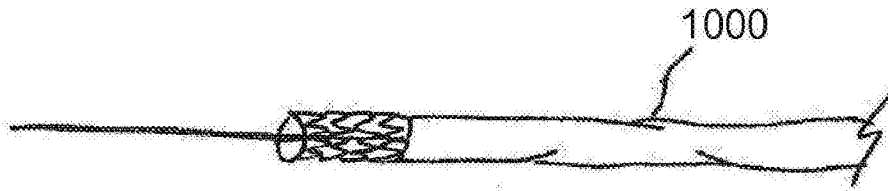


图10A

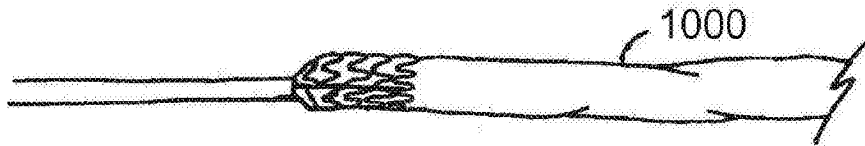


图10B

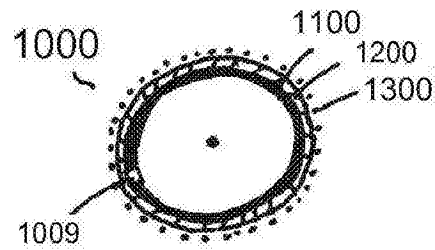


图10C

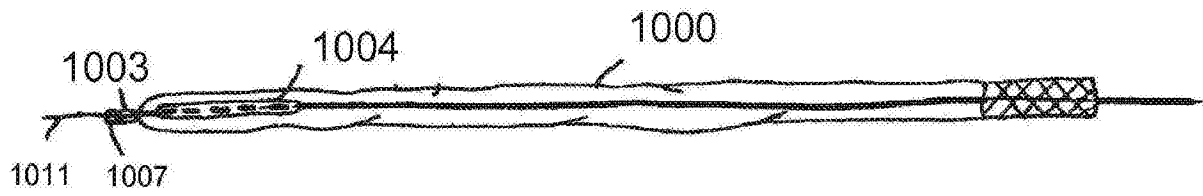


图10D

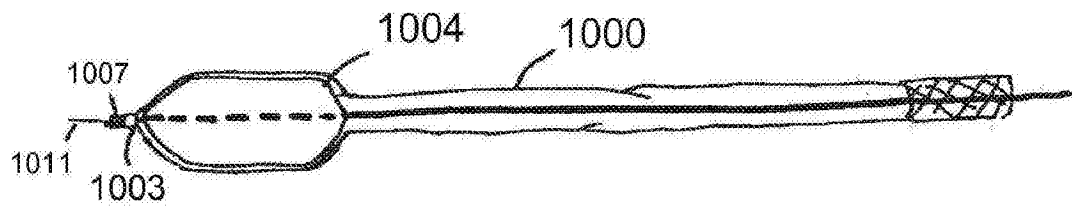


图10E

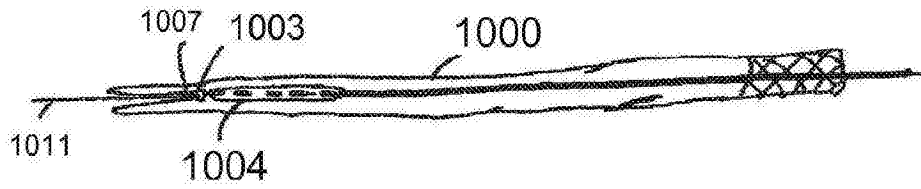


图10F

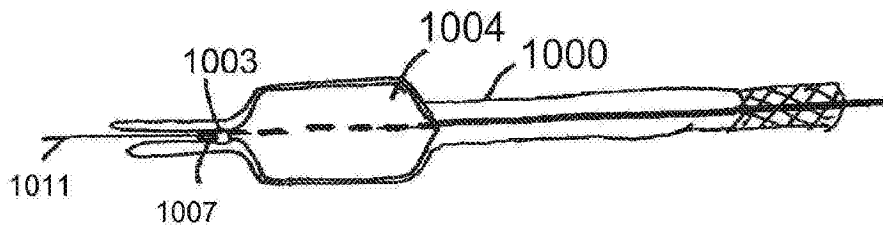


图10G

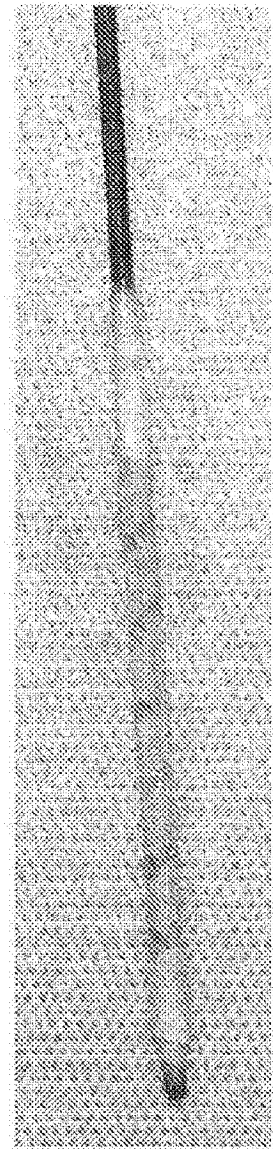


图11A

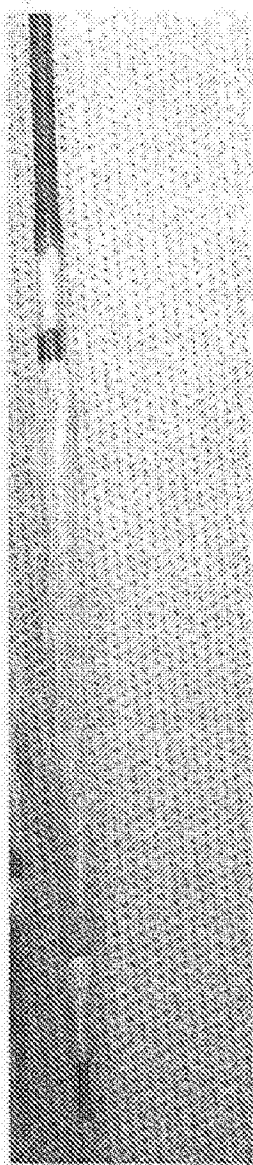


图11B

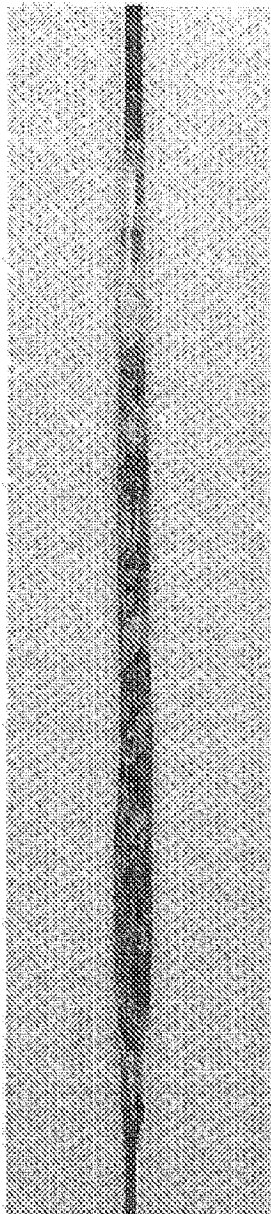


图12A

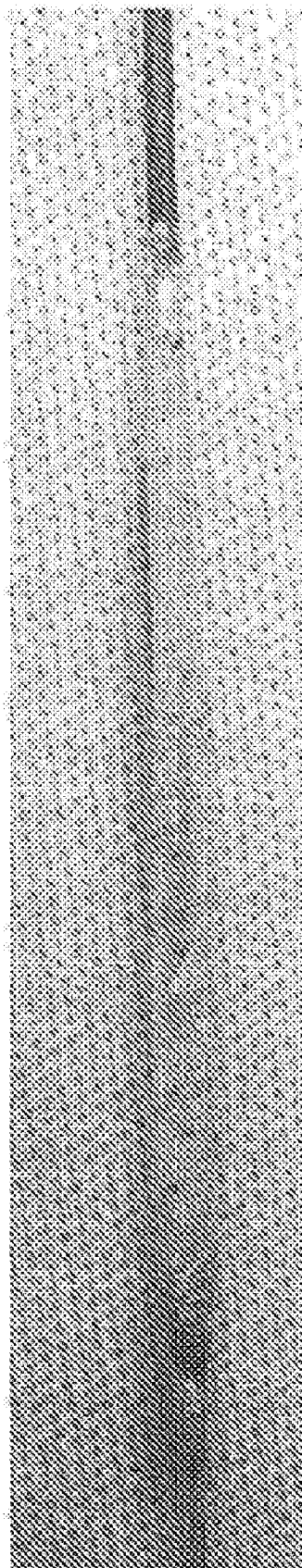


图12B

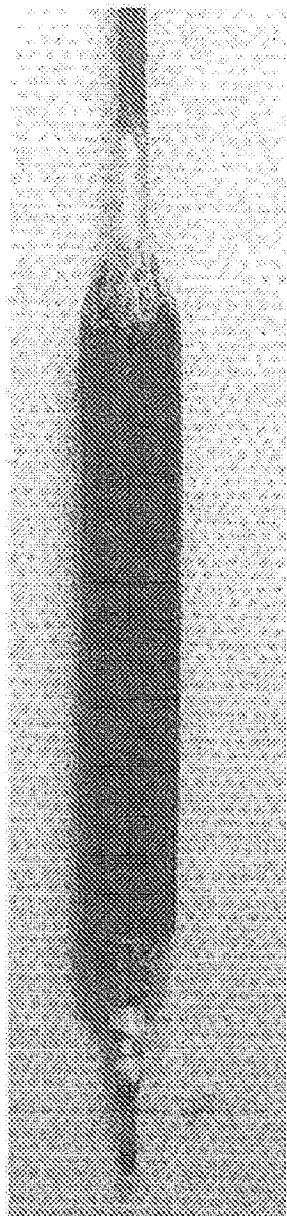


图13A

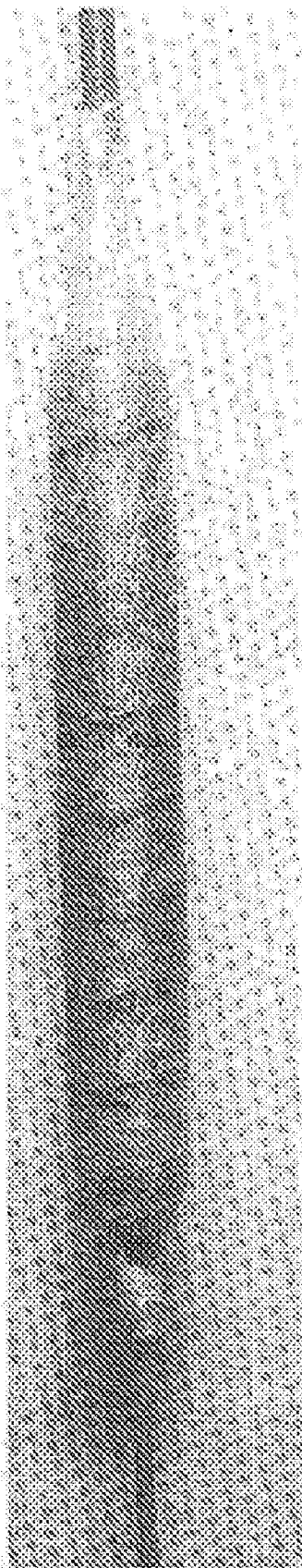


图13B

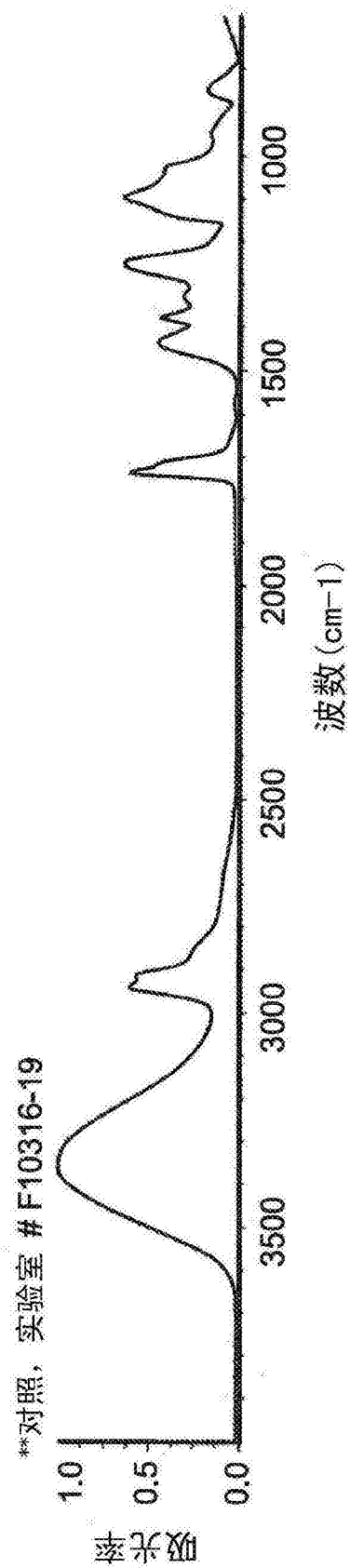


图14A

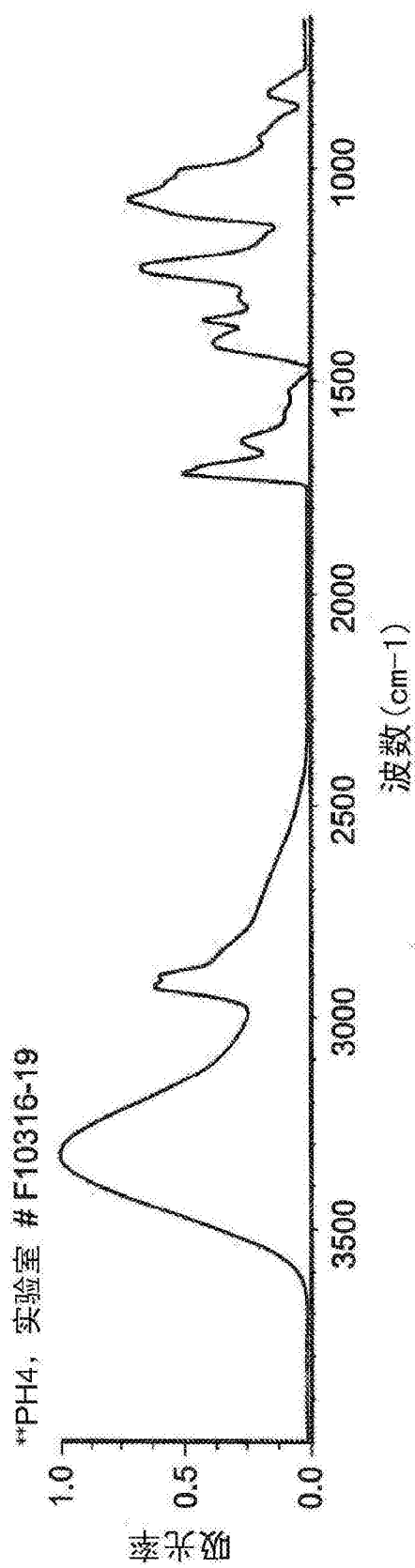


图14B

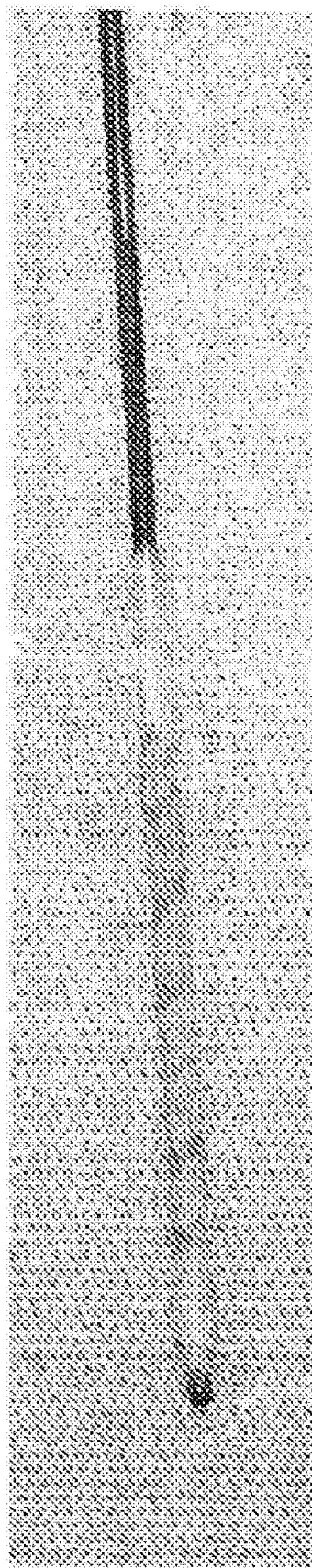


图15A

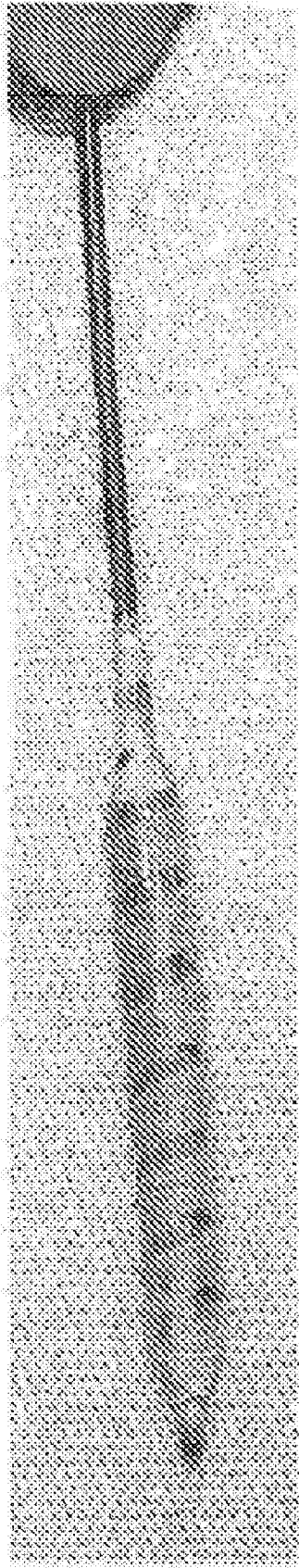


图15B

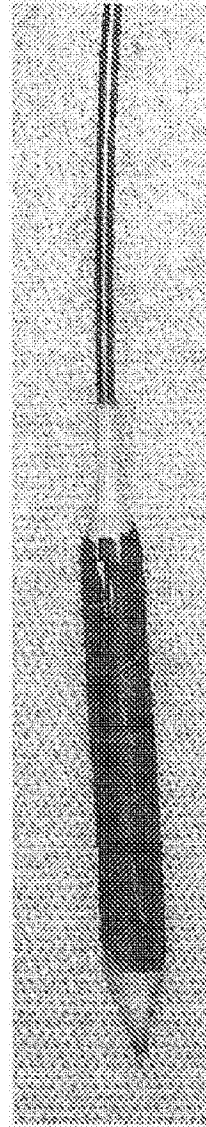


图15C

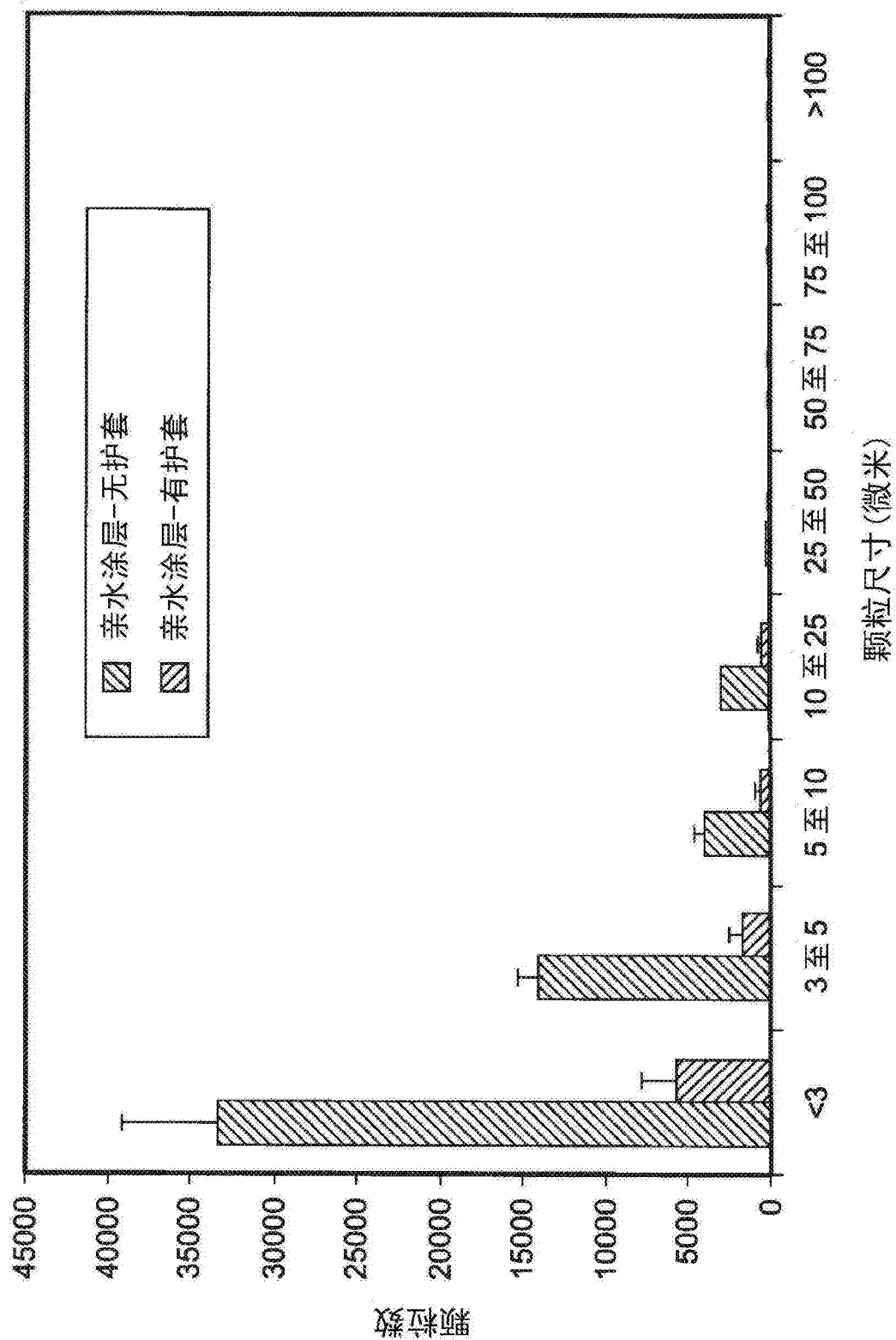


图16

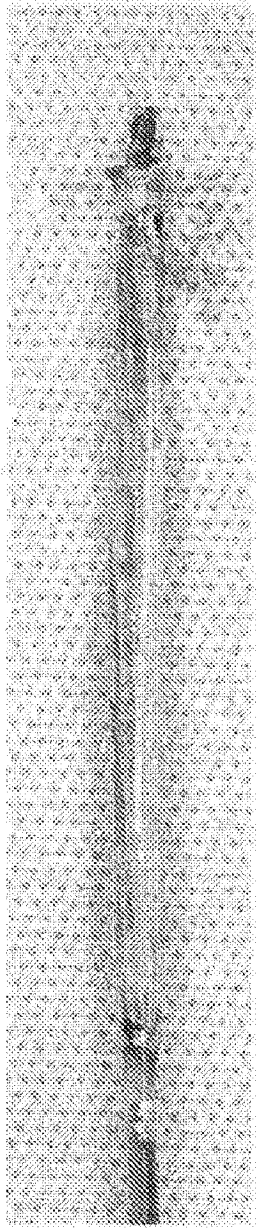


图17A

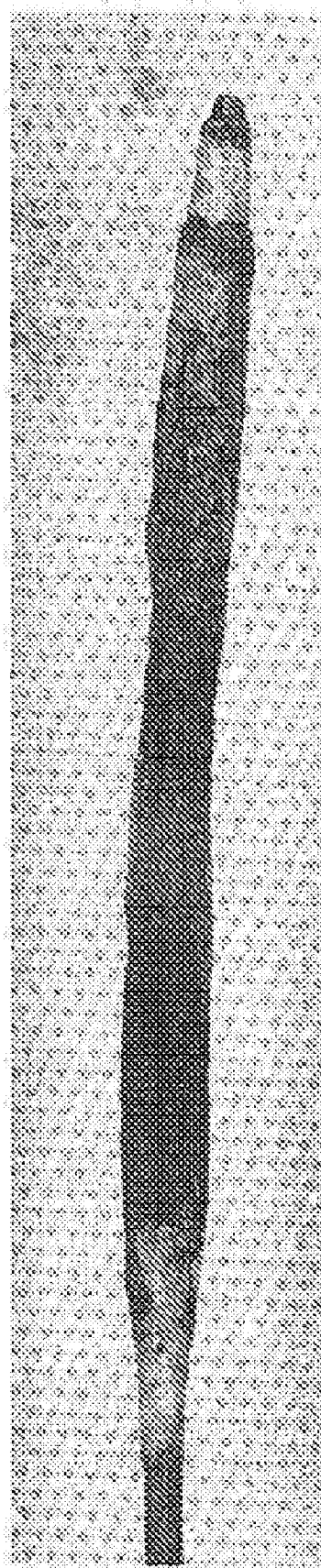


图17B

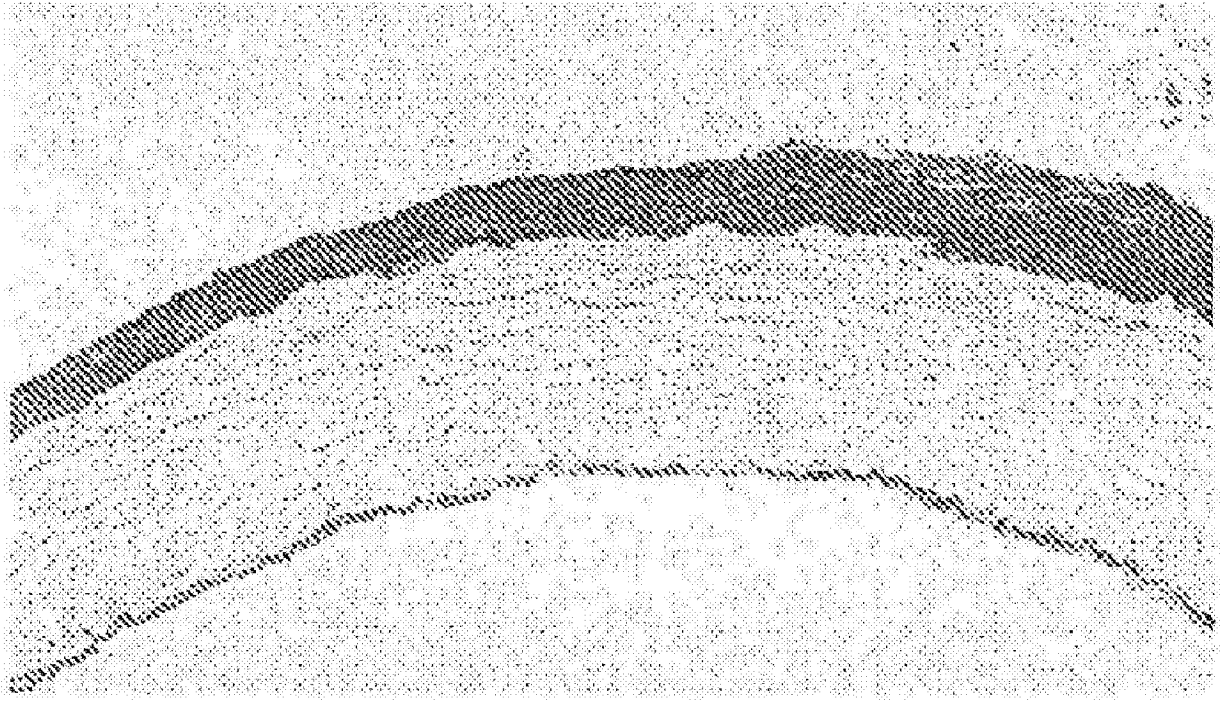


图18A

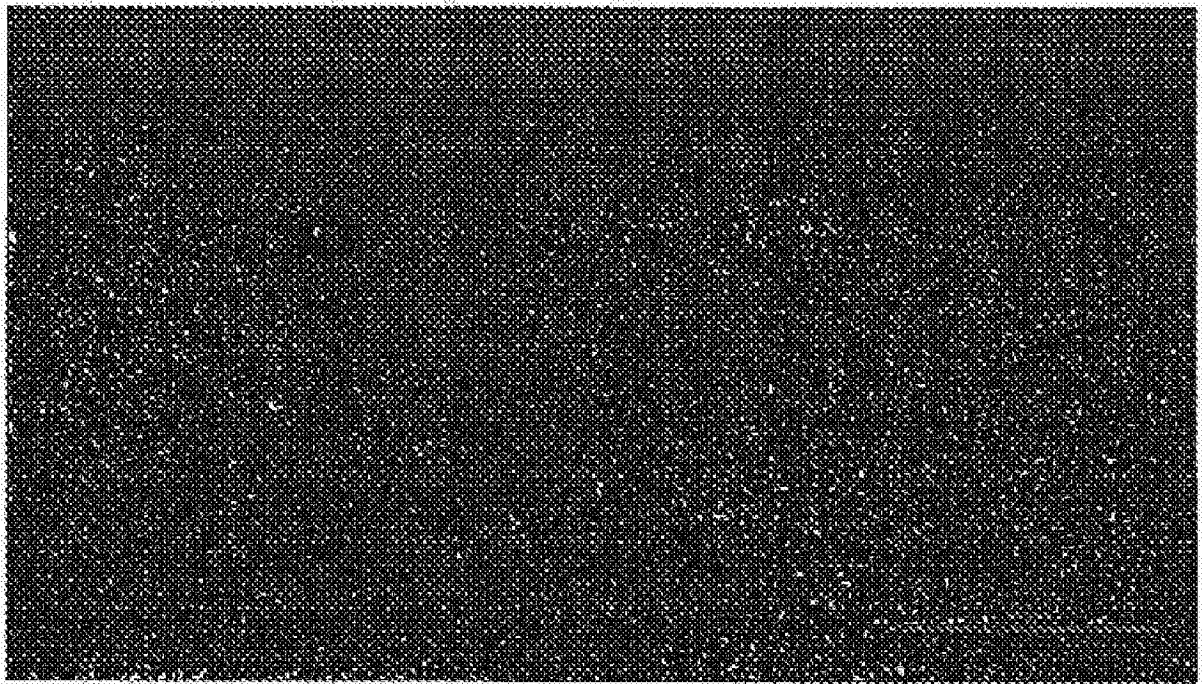


图18B

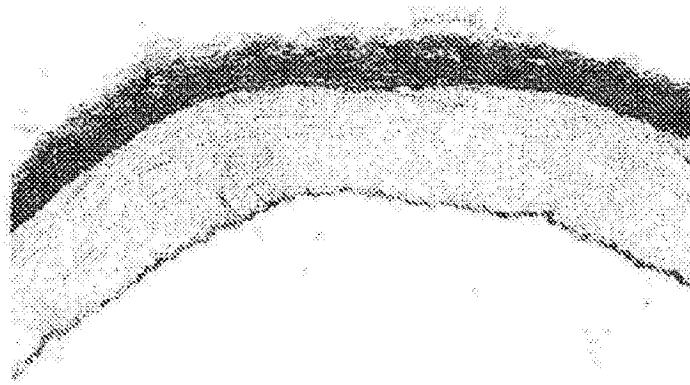


图18C

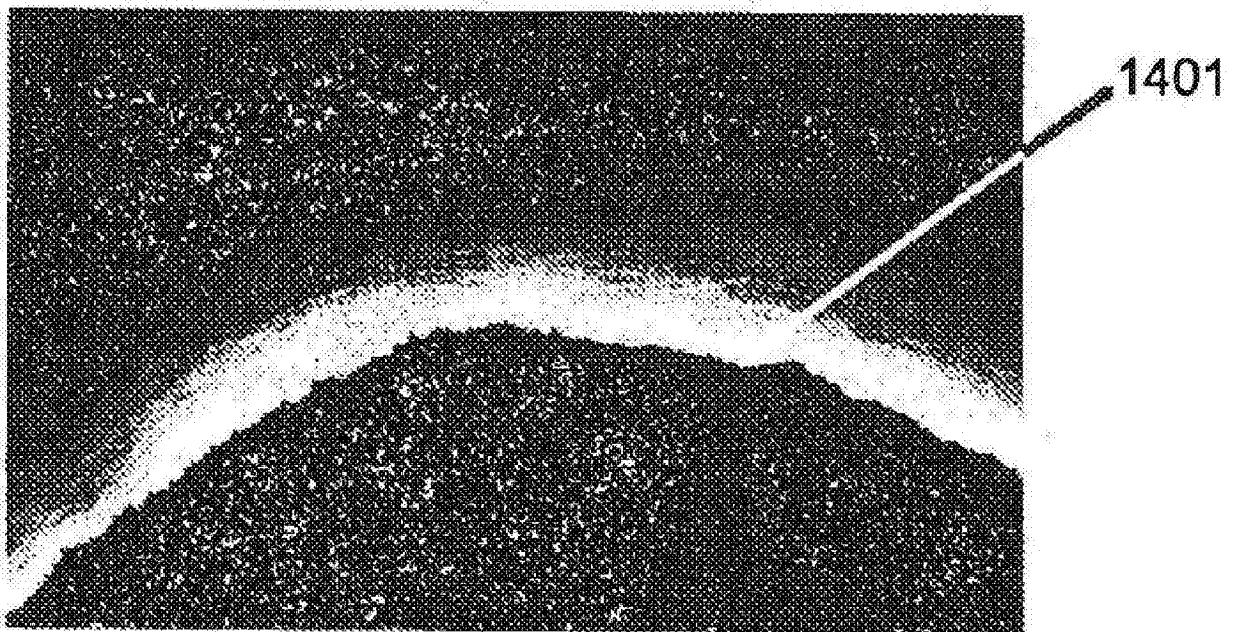


图18D

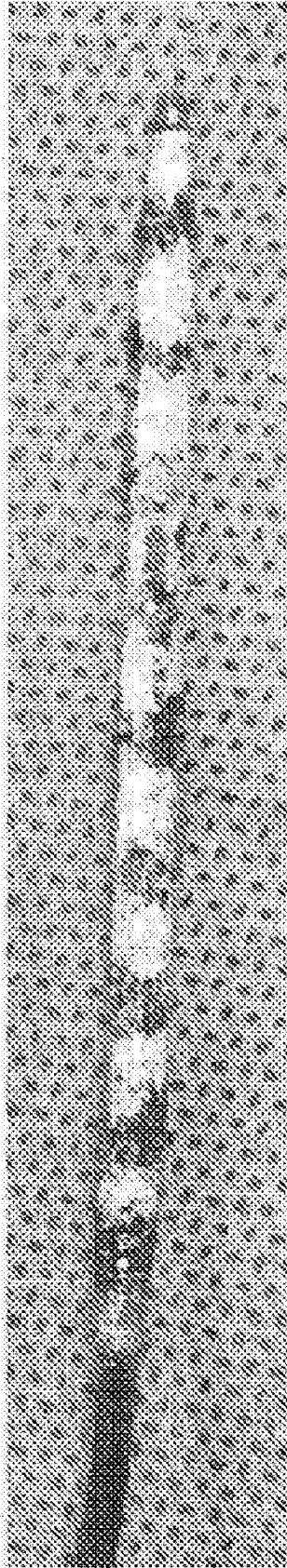


图19A

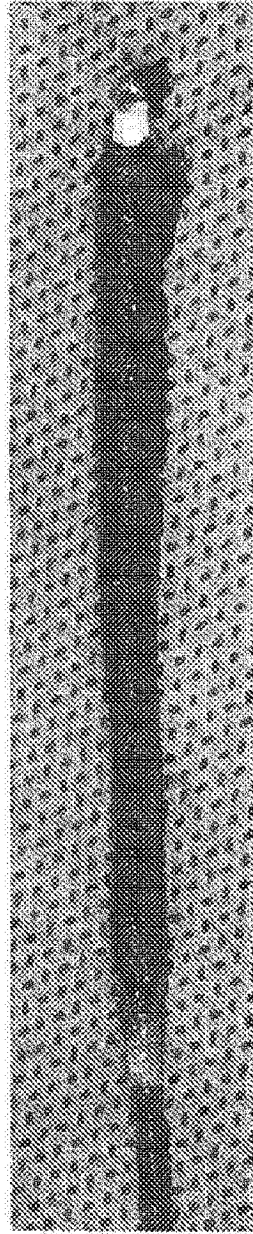


图19B

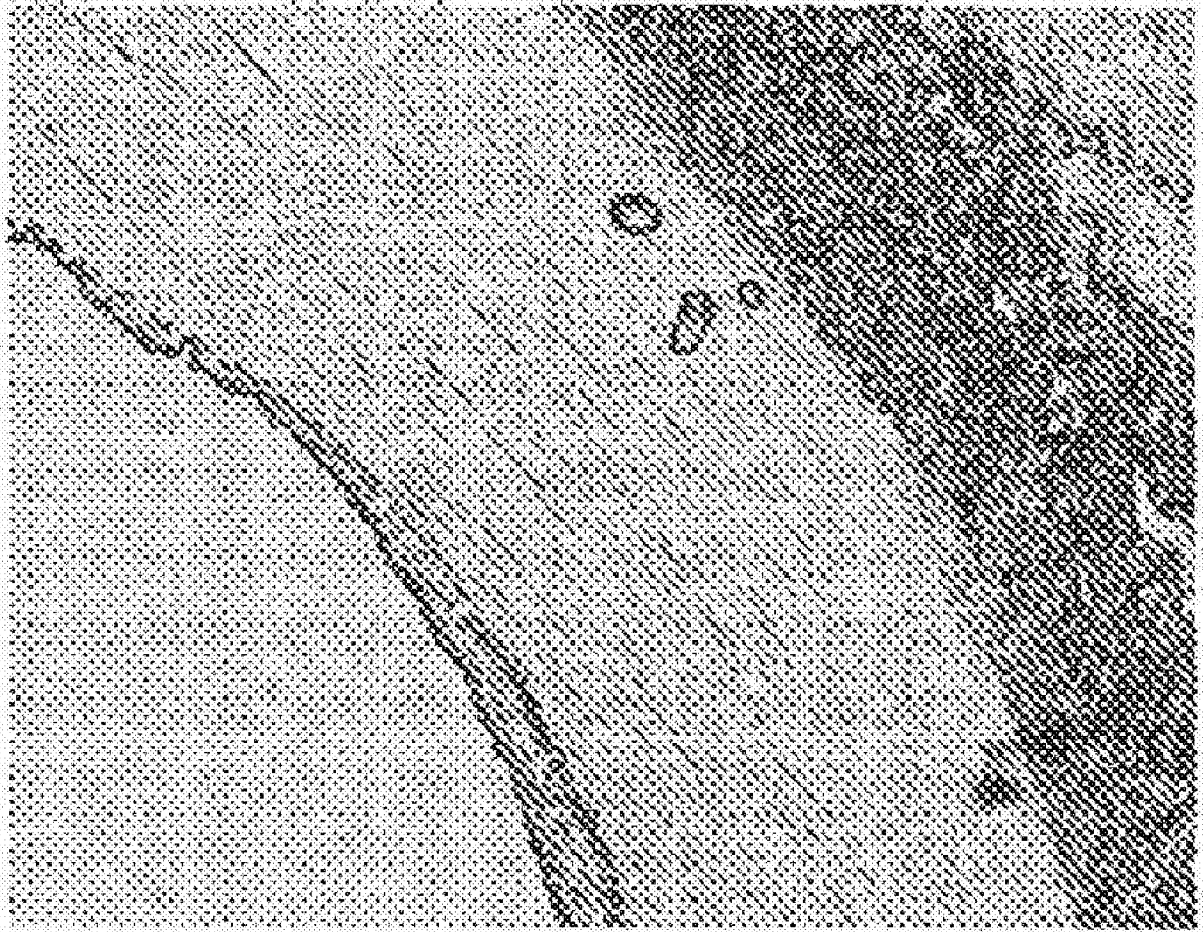


图20A

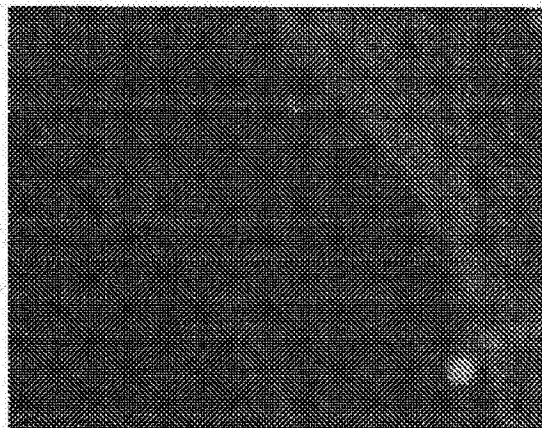


图20B

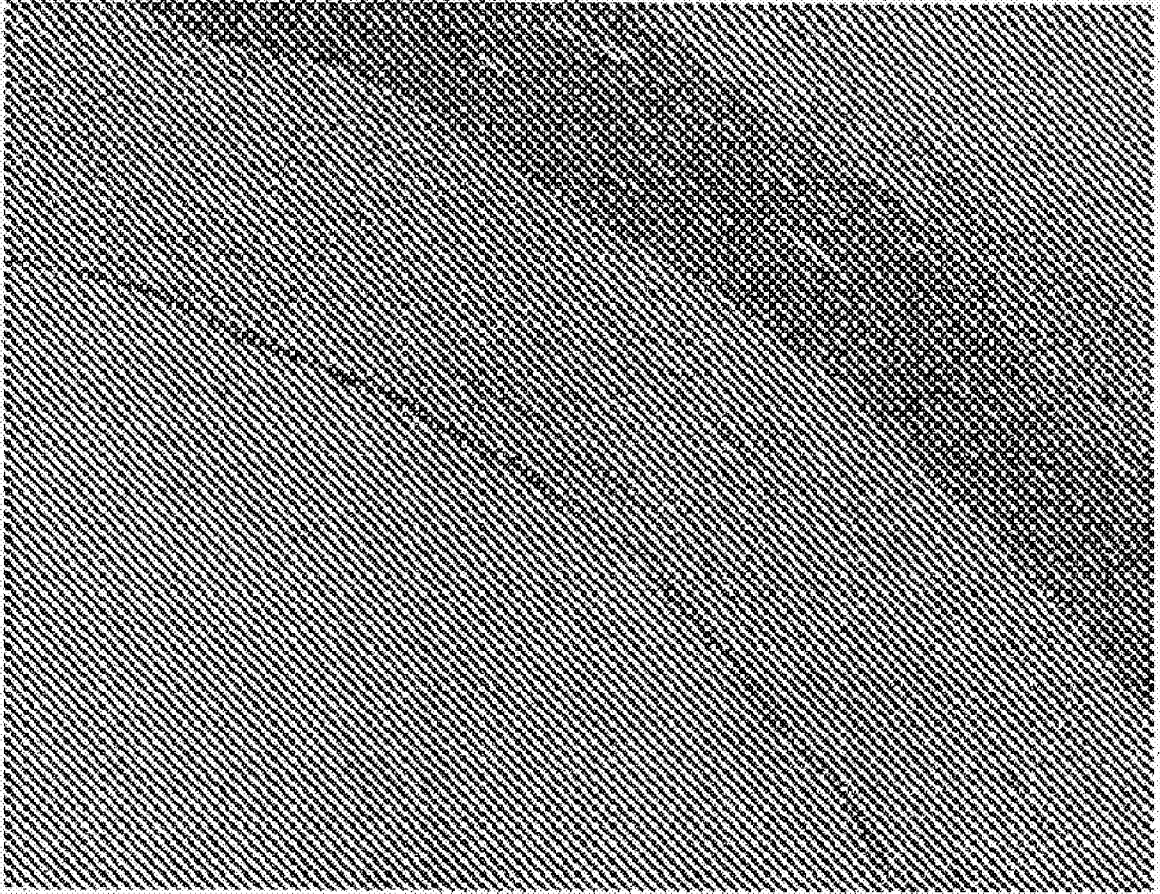


图20C

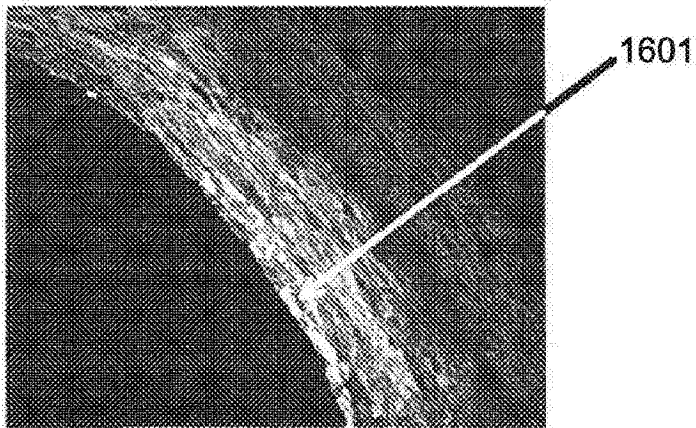


图20D

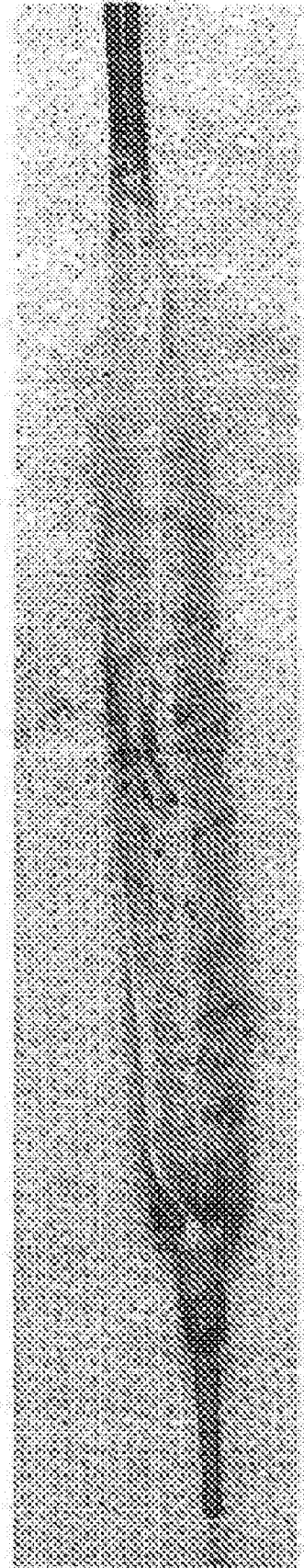


图21A

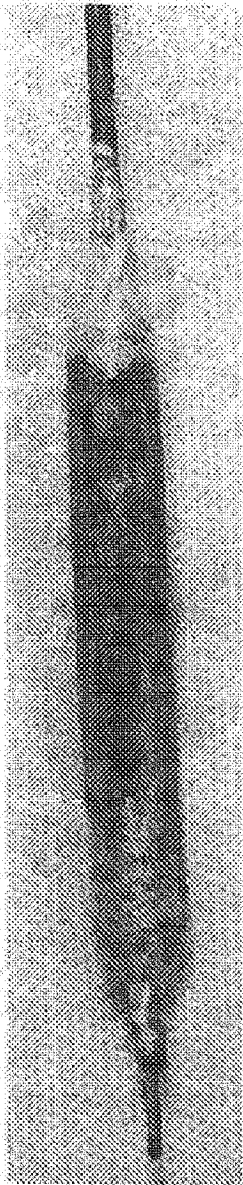


图21B

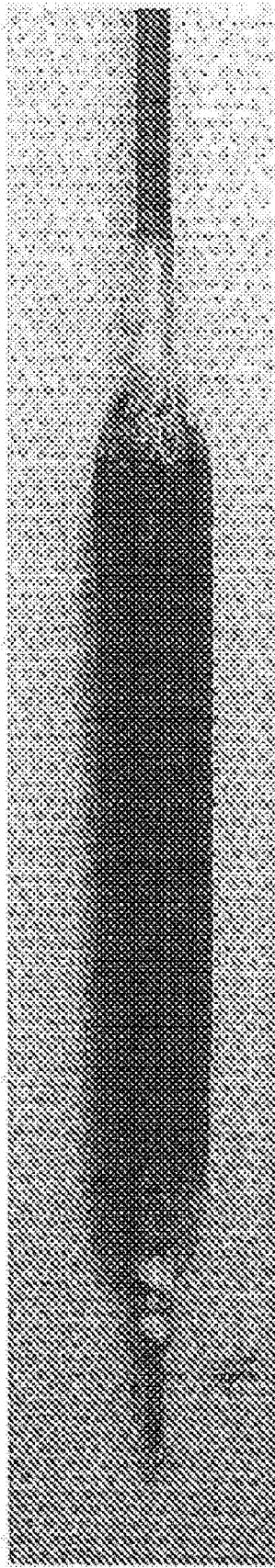


图21B

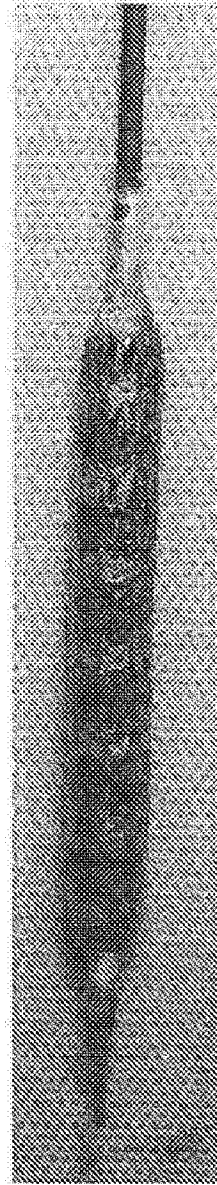


图22A

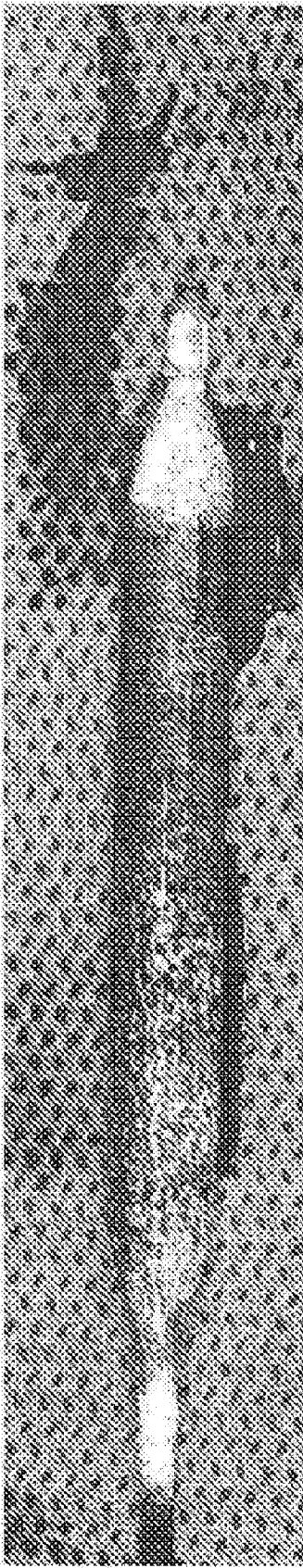


图23

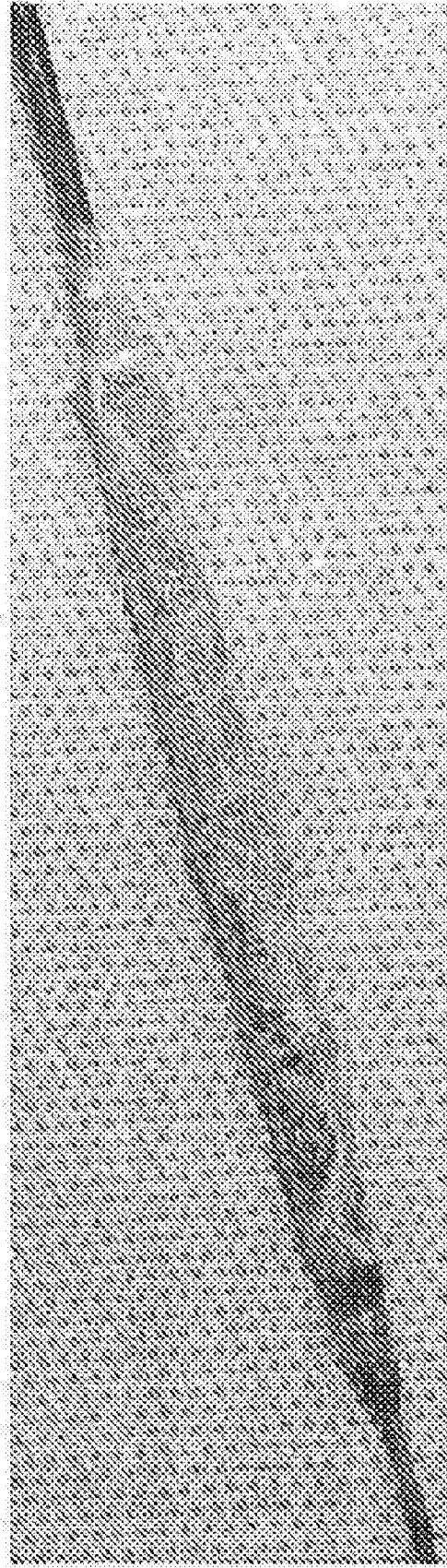


图24A

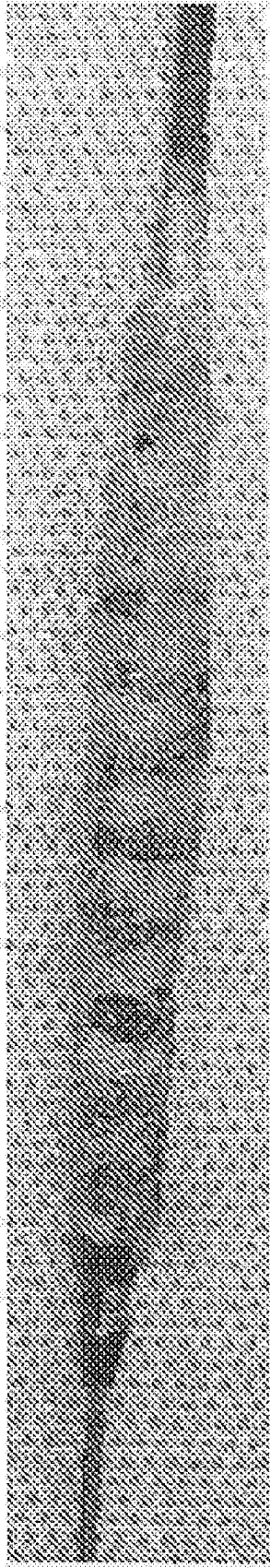


图24B

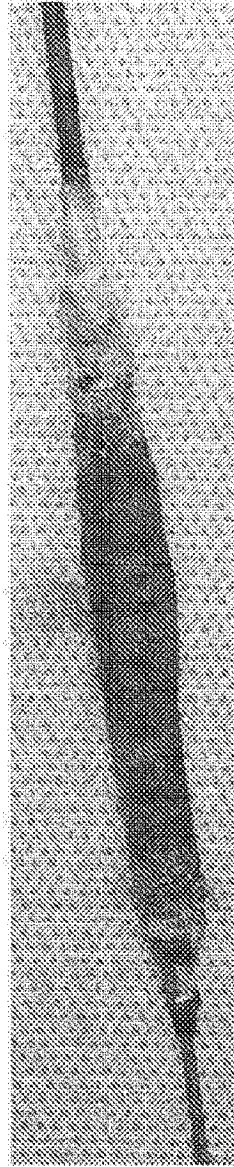


图24C

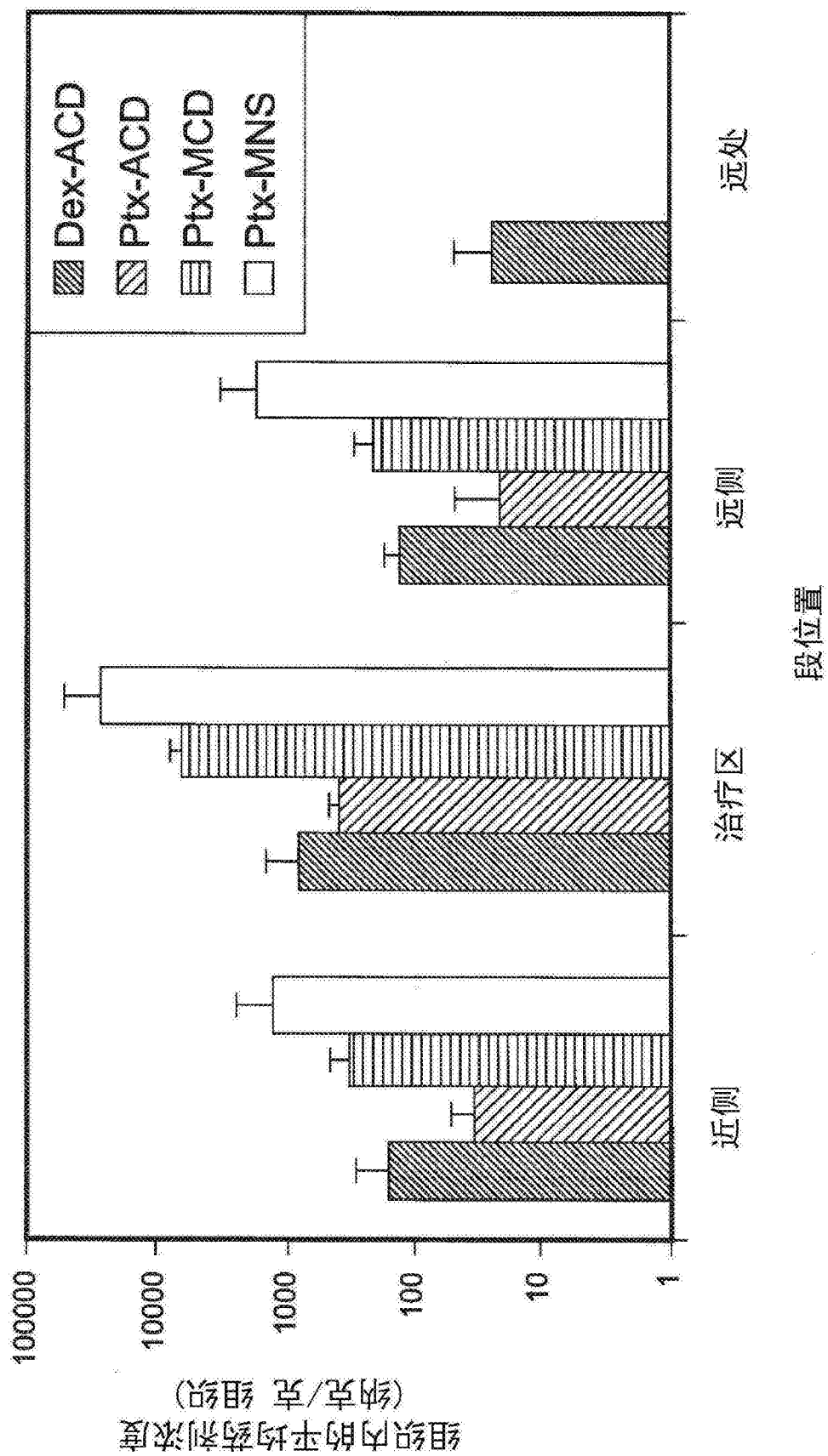


图25

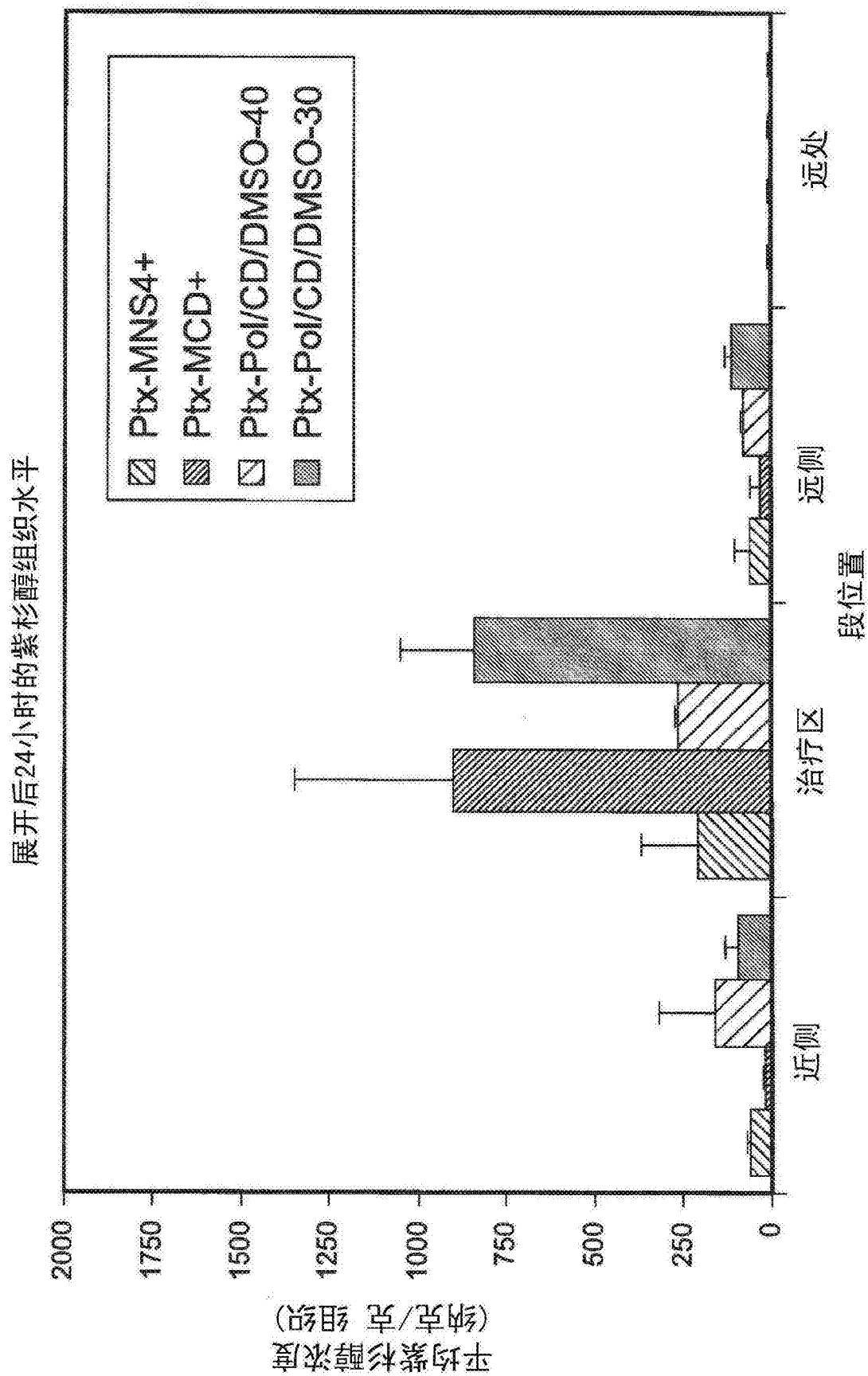


图26

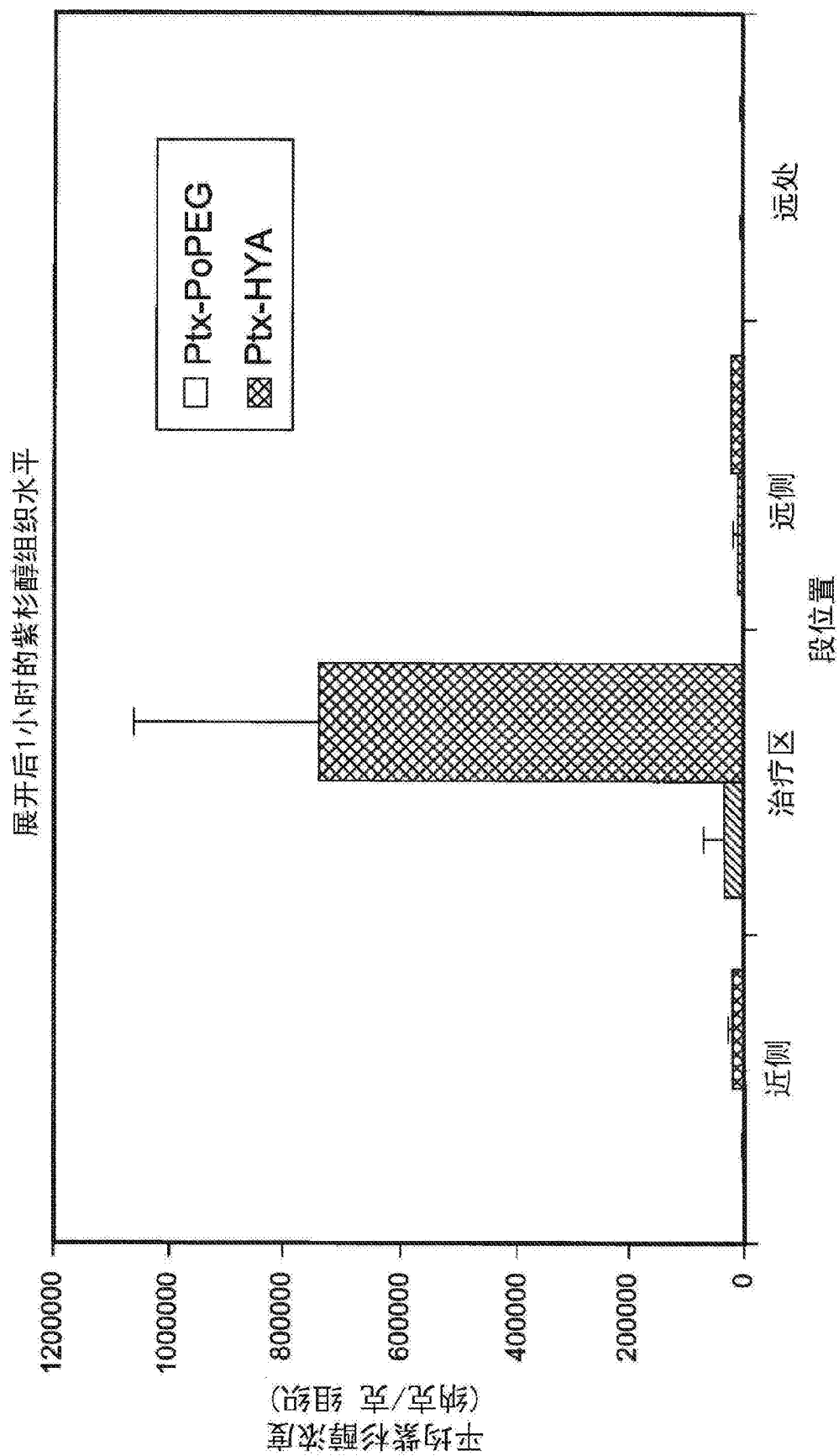


图27