(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117222446 A
(43)申请公布日 2023.12.12

(21)申请号 202180097005.9
(22)申请日 2021.04.12
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.10.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2021/086402 2021.04.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/217398 EN 2022.10.20
(71)申请人 业聚医疗器械(深圳)有限公司
地址 518000 广东省深圳市福田区福田保税区金葵路1号
(72)发明人 徐松云 万林 朱靖静 龚伊容 彭畅 李勉 韦雪影
(74)专利代理机构 上海德昭知识产权代理有限公司 31204
专利代理师 郁旦蓉
(51)Int.Cl.
A61M 25/10(2013.01)

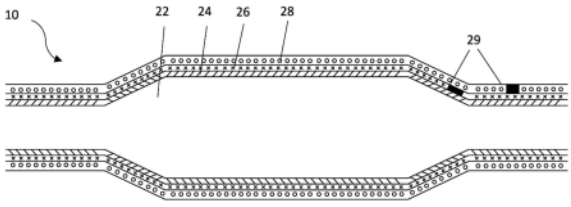
权利要求书1页 说明书13页 附图15页

(54)发明名称

可扩张球囊导管

(57)摘要

披露了一种具有涂层的球囊导管(22),该涂层包含:包含至少一种或多种基本上亲水性化合物的底涂层(24);包含包合物的第一层(26);以及包含疏水性聚合物、活性治疗剂和包合物的混合物的第二层(28)。



CN 117222446 A

1.一种球囊导管,所述球囊导管包含:

细长主体上的可扩张部分,所述可扩张部分具有基本上绕至少所述可扩张部分的外部外表面延伸的涂层;

其中所述涂层包含:

在所述可扩张部分的表面上的底涂层,所述底涂层包含至少一种或多种基本上亲水性化合物,

基本上覆盖所述底涂层并包含包合物的第一层;

基本上覆盖所述第一层并包含疏水性聚合物、活性治疗剂和所述包合物的混合物的第二层。

2.根据权利要求1所述的球囊导管,其中顶层的所述活性治疗剂选自包含西罗莫司、依维莫司、紫杉醇和紫杉酚并包括其衍生物、水合物、酯、盐、多晶型物或类似物的组。

3.根据权利要求1所述的球囊导管,其中所述包合物与疏水性聚合物的质量比为1:1-1:10。

4.根据权利要求1所述的球囊导管,其中所述球囊的表面的涂层中活性治疗剂的总负载量为1-3μg/mm^2。

5.根据权利要求1所述的球囊导管,其中所述底涂层的至少一种或多种亲水性化合物选自包含聚氨酯丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚丙烯酸的组。

6.根据权利要求1所述的球囊导管,其中所述第二层包含所述疏水性聚合物、活性治疗剂和所述包合物的均匀混合物。

7.根据权利要求1所述的球囊导管,其中所述第二层包含其中包封有所述活性治疗剂的微球。

8.根据权利要求1所述的球囊导管,其中所述包合物为壳聚糖、β-环糊精、羟丙基-β-环糊精、羟丙基-γ-环糊精、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、碘普罗胺及其衍生物和葡聚糖。

9.根据权利要求1所述的球囊导管,其中所述疏水性聚合物载体选自聚乳酸、聚丙交酯六丙交酯和聚乙交酯丙交酯,并且分子量为1-100kDa。

10.一种对球囊导管进行涂覆的方法,所述方法包括:

向球囊导管的表面施用包含由乙醇、丙酮、异丙醇、丙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈组成的组中的至少再一种和选自由聚氨酯丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚丙烯酸组成的组的一种或多种亲水性化合物的第一溶液;

在热气或紫外光下固化经涂覆导管;

向所述经涂覆导管施用包含其中溶解包合物的包含乙醇、水、丙酮和异丙醇的组中至少一种或多种溶剂的第二溶液;

干燥所述经涂覆导管;以及

向所述经涂覆导管施用包含治疗性化合物和聚合物在溶剂中的溶液的第三溶液,所述溶剂选自包含乙醇、水、丙酮、异丙醇、二氯甲烷、三氯甲烷和四氢呋喃的组。

11.根据权利要求10所述的对球囊导管进行涂覆的方法,其中向所述导管施用所述溶液是通过在所述导管上浸涂、喷涂或涂刷所述溶液来进行的。

12.根据权利要求10所述的对球囊导管进行涂覆的方法,其中微球是通过所述治疗性化合物、所述聚合物和所述包合物的聚集而形成的。

可扩张球囊导管

技术领域

[0001] 本披露内容涉及可扩张“球囊”导管,用于递送与体腔壁接触时释放的药学活性剂。特别地,本披露内容涉及具有改进涂层的可扩张球囊导管及其涂覆方法。

背景技术

[0002] 患病血管在一个或多个部位的管腔直径狭窄或缩小/阻塞通常通过使用微创技术(例如经皮腔内血管成形术(PTA)和其他类似技术)对受限部位施加机械扩张力来治疗。

[0003] 这些技术通常使用小型柔性塑料管或导管来提供导丝或其他仪器(例如“球囊”导管)的通道,以进入流动受限的部位。在血管中受限部位附近的适当位置,球囊导管的远端可以充气一小段时间,以在抽出之前向患病血管壁施加扩张性机械力。任选地,在抽出球囊导管后,可以插入支架以维持血管腔,但是支架的存在与从急性支架内血栓形成到再狭窄(管腔直径减小超过50%)的多种严重并发症有关。

[0004] 对患病区域施加扩张性机械力引发组织的生物反应,包括触发血管壁中休眠平滑肌细胞的增殖。这些平滑肌细胞迁移到血管的最内层内皮层(中膜),作为愈合反应的一部分。平滑肌细胞的增殖和迁移被称为新生内膜增生,与弹性反冲一起导致血管管腔空间减小或血管再狭窄。因此,再狭窄对血管成形术的有效性提出了重大挑战。

[0005] 已经有尝试对再狭窄问题进行解决。一种方法是通过使用经涂覆球囊,经涂覆球囊在向患病血管中流动受限部位施加扩张力的同时递送抗增殖/抗炎治疗剂或药物。

[0006] 然而,必须平衡许多要求,例如无毒性的最大治疗剂量、药物的释放特性、在与血管壁短暂接触期间药物的有效转移、以及在球囊导管被操纵到手术部位时药物的保留。遗憾的是,许多现有技术中的解决方案不能平衡这些诸多(通常是相互冲突的)要求,这反过来意味着此类装置在减少再狭窄方面是无效的。

[0007] 因此,本披露内容的目的是解决或至少改善上述一些问题或至少提供替代选择。

发明内容

[0008] 本披露内容的特征和优点将在下文描述中被阐述,并且部分将从该描述中显而易见,或者可以通过实践本文中披露的原理而习得。本披露内容的特征和优点可以通过在所附权利要求中特别指出的仪器和组合来实现和获得。

[0009] 根据本披露内容的第一方面,提供了球囊导管,该球囊导管包含:细长主体上的可扩张部分,该可扩张部分具有基本上绕至少该可扩张部分的外部外表面延伸的涂层;其中该涂层包含:

[0010] 在该可扩张部分的表面上的底涂层(24),该底涂层包含至少一种或多种基本上亲水性化合物,

[0011] 基本上覆盖该底涂层并包含包合物的第一层(26);

[0012] 基本上覆盖该第一层并包含疏水性聚合物、活性治疗剂和该包合物的混合物的第二层(28)。

[0013] 在一个实施例中,顶层的活性治疗剂选自包含西罗莫司、依维莫司、紫杉醇和紫杉酚并包括其衍生物、水合物、酯、盐、多晶型物或类似物的组。在一个实施例中,其中包合物与疏水性聚合物的质量比为1:1-1:10,

[0014] 优选地,该球囊的表面的涂层中活性治疗剂的总负载量为1-3μg/mm^2。

[0015] 在一个实施例中,该底涂层的至少一种或多种亲水性化合物选自包含聚氨酯丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚丙烯酸的组。

[0016] 在一个实施例中,该第二层包含该疏水性聚合物、活性治疗剂和该包合物的均匀混合物。在一个替代实施例中,该第二层包含其中包封有该活性治疗剂的微球。

[0017] 有利地,该包合物为壳聚糖、β-环糊精、羟丙基-β-环糊精、羟丙基-γ-环糊精、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、碘普罗胺及其衍生物和葡聚糖。疏水性聚合物载体可选自聚乳酸、聚丙交酯六丙交酯和聚乙交酯丙交酯,并且分子量为1-100kDa。

[0018] 在本披露内容的另一方面中,提供了对球囊导管进行涂覆的方法,该方法包括以下步骤:

[0019] 向球囊导管的表面施用包含由乙醇、丙酮、异丙醇、丙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈组成的组中的至少再一种和选自由聚氨酯丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚丙烯酸组成的组的一种或多种亲水性化合物的第一溶液;

[0020] 在热气或紫外光下固化经涂覆导管;

[0021] 向该经涂覆导管施用包含其中溶解包合物的包含乙醇、水、丙酮和异丙醇的组中至少一种或多种溶剂的第二溶液;

[0022] 干燥该经涂覆导管;以及

[0023] 向该经涂覆导管施用包含治疗性化合物和聚合物在溶剂中的溶液的第三溶液,所述溶剂选自包含乙醇、水、丙酮、异丙醇、二氯甲烷、三氯甲烷和四氢呋喃的组。

[0024] 优选地,向该导管施用这些溶液的步骤是通过在其上浸涂、喷涂或涂刷这些溶液来进行的。在一个实施例中,微球是通过该治疗性化合物、该聚合物和该包合物的聚集而形成的。

附图说明

[0025] 为了描述可以获得本披露内容的上述和其他优点和特征的方法,将通过参考在附图中展示的本披露内容的具体实施例来呈现对以上简要描述的原理的更具体描述。应理解这些附图仅描绘了本披露内容的示例性实施例,因此,不限制本披露内容的范围,将通过使用附图来以附加特定性和细节来描述和说明本文中的原理。

[0026] 下文将通过示例并参考附图来进一步详细解释本披露内容的优选实施例,在附图中:-

[0027] 图1A描绘了具有两个层的示例性导管球囊。

[0028] 图1B描绘了在本披露内容实施例中具有三个层的示例性球囊。

[0029] 图1C描绘了在未扩张状态下定位在导丝上的图1A或1B的示例性球囊。

[0030] 图2A描绘了根据图1A所描绘的实施例的示例性球囊,其上直接涂覆环糊精。

[0031] 图2B(i)-(ii)描绘了在折叠之前将第二层(药物涂层)施用在环糊精层之上后的图2A的示例性球囊。所描绘的球囊用浓度为50mg/ml(左)和100mg/ml(右)的β环糊精涂覆,

然后球囊用药物/聚合物/糊精溶液进一步涂覆。

[0032] 图2C(i)-(ii)描绘了将经环糊精和药物涂覆的球囊折叠后的图2A所描绘的实施例的示例性球囊。

[0033] 图3A描绘了根据图1B中描绘的示意性布置制备的球囊,在充气球囊外表面上对第一层进行亲水性涂层处理,对第二层进行环糊精涂层处理。经环糊精涂覆的球囊表面是均匀且透明的。

[0034] 图3B描绘了在折叠经涂覆球囊之前施用药物/聚合物/环糊精的第三层涂层的图3A的球囊,

[0035] 图3C描绘了图3B的药物/聚合物/环糊精球囊在未打开状态下折叠。

[0036] 图3D描绘了药物/聚合物/环糊精涂覆和折叠的球囊(如图3C所示)充气为8个大气压。

[0037] 图4A(i)描绘了在经涂覆球囊折叠之前处于2个大气压的充气状态的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67%。

[0038] 图4B(i)描绘了在经涂覆球囊折叠之前处于2个大气压的充气状态的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为50.0%。

[0039] 图4C(i)描绘了在经涂覆球囊折叠之前处于2个大气压的充气状态的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为37.5%。

[0040] 图4A(ii)描绘了在经涂覆球囊折叠之后的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中经涂覆球囊折叠之前的西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67%。

[0041] 图4B(ii)描绘了在经涂覆球囊折叠然后将球囊充气至8个大气压之后的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为50.0%。

[0042] 图4C(ii)描绘了在经涂覆球囊折叠然后将球囊充气至8个大气压之后的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为37.5%。

[0043] 图5A(i)描绘了在经涂覆球囊折叠之前处于2个大气压的充气状态的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中西罗莫司与聚合物PLGA(MW 14300)的重量比为50.0%。

[0044] 图5B(i)描绘了在经涂覆球囊折叠之前处于2个大气压的充气状态的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中西罗莫司与聚合物PLGA(MW 14300)的重量比为44.44%。

[0045] 图5C(i)描绘了在经涂覆球囊折叠之前处于2个大气压的充气状态的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中西罗莫司与聚合物PLGA(MW 14300)的重量比为37.5%。

[0046] 图5A(ii)描绘了在经涂覆球囊折叠然后将球囊充气至8个大气压之后的根据图1B

中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中西罗莫司与聚合物PLGA(MW 14300)的重量比为50.0%。

[0047] 图5B(ii)描绘了在经涂覆球囊折叠然后将球囊充气至8个大气压之后的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中西罗莫司与聚合物PLGA(MW 14300)的重量比为44.4%。

[0048] 图5C(ii)描绘了在经涂覆球囊折叠然后将球囊充气至8个大气压之后的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中西罗莫司与聚合物PLGA(MW 14300)的重量比为37.5%。

[0049] 图6A描绘了在经涂覆球囊折叠之前处于2个大气压的充气状态的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中紫杉醇与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67%。

[0050] 图6B描绘了在经涂覆球囊折叠之后的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中紫杉醇与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67%。

[0051] 图6C描绘了在经涂覆球囊折叠然后将球囊充气至8个大气压之后的根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊,其中紫杉醇与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67%。

[0052] 图7A(i)显示了根据图1B中描绘的示意性布置制备的球囊实施例的折叠过程之后,球囊表面进行亲水性涂层处理的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊的6.52%药物损失。

[0053] 图7A(ii)显示了根据图1B中描绘的示意性布置制备的球囊实施例的折叠过程之后,球囊表面不进行亲水性涂层处理的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊的43.96%药物损失。

[0054] 图7B显示了根据图1B中描绘的示意性布置制备的经涂覆球囊折叠之前/之后,西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67%、50.0%、37.5%的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊的药物损失率。

[0055] 图7B显示了根据图1B中描绘的示意性布置制备的经涂覆球囊折叠之前/之后,西罗莫司与聚合物PLGA(MW 14300)的重量比为50.0%、44.4%、37.5%的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊的药物损失率。

[0056] 图8A描绘了根据图1B中描绘的示意性布置制备的西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67%、50.0%、37.5%的经涂覆球囊的药物洗脱速率在37摄氏度在120RPM振荡下在PBS缓冲溶液中随时间变化的图。结果表明,西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67%的经涂覆球囊显示出最佳洗脱速率。

[0057] 图8B描绘了根据图1B中描绘的示意性布置制备的西罗莫司与聚合物PLGA(MW 14300)的重量比为50.0%、44.4%、37.5%的经涂覆球囊的药物洗脱速率在37摄氏度在120RPM振荡下在PBS缓冲溶液中随时间变化的图。

[0058] 图9A描绘了根据图1B中描绘的示意性布置制备的西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)、PLGA(MW 14300)和PLA(MW 15500)的重量比为66.67%的经涂覆球囊表面的通过SEM分析的粒径分布。

[0059] 图9B描绘了根据图1B中描绘的示意性布置制备的西罗莫司与聚合物PLGA(MW

49700)的重量比为66.67％的经涂覆球囊的通过扫描电子显微照片分析的粒径分布。

[0060] 图10A描绘了根据图1B中描绘的示意性布置制备的西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67％的经涂覆球囊的视觉实例,其中折叠过程为20倍大小。

[0061] 图10B描绘了根据图1B中描绘的示意性布置制备的西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67％的经涂覆球囊的视觉实例,其中在8个大气压下充气。

[0062] 图10C(i)描绘了在50倍放大倍数下的图9B中所示的西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67％的经涂覆球囊。

[0063] 图10C(ii)描绘了在200倍放大倍数下的图9B中所示的西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67％的经涂覆球囊。

[0064] 图11A描绘了用引导导管和二氧化硅血管模拟体内条件以评估从西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67％的经涂覆球囊转移到二氧化硅血管的药物含量的示例性实验布置。

[0065] 图11B是图10A中描绘的实验设置中使用的人造二氧化硅血管的放大图。

[0066] 图11C(i)描绘了在20倍放大倍数下药物/聚合物从根据图1B中描绘的示意性布置制备的示例性球囊转移的模拟血管(二氧化硅血管)。

[0067] 图11C(ii)描绘了在100倍放大倍数下药物/聚合物从根据图1B中描绘的示意性布置制备的示例性球囊转移的模拟血管(二氧化硅管)。

[0068] 图12A是模拟使用图11A的实验布置和根据示意图1B中描绘的布置生产的球囊确定的模拟血管中药物含量条件的一系列测量。

[0069] 图12B是模拟使用图11A的实验布置和具有不同化合物组合的根据示意图1B中描绘的布置生产的球囊确定的模拟血管中药物含量条件的另一系列测量。

具体实施方式

[0070] 下面详细讨论本披露内容的各种实施例。虽然讨论了具体实施方式,但应理解,这仅仅是为了说明目的而进行的。相关领域的技术人员将认识到,在不脱离本披露内容的范围的情况下可以使用其他部件和配置。

[0071] 所披露的技术解决了本领域对平衡各种要求的球囊导管的改进涂层的需求

[0072] 如本文所用,术语“药学活性剂”可与术语“药物制剂”或“药物”互换。

[0073] 可以用本球囊治疗的疾病包括但不限于冠状动脉和外周动脉疾病以及其他疾病。可以用本球囊或方法治疗的疾病或病症的非限制性实例包括动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化疾病(CAD)、外周动脉粥样硬化疾病(PAD)、动脉狭窄等。

[0074] 动脉粥样硬化是世界上死亡和残疾的主要原因之一。动脉粥样硬化涉及脂肪斑块在动脉管腔表面沉积。脂肪斑块在动脉管腔表面沉积导致动脉横截面变窄。最终,这种沉积会阻止病变远端的血流,对动脉供应的组织造成缺血性损伤。冠状动脉为心脏供血。冠状动脉粥样硬化疾病(CAD)是美国最常见、严重、慢性、危及生命的疾病之一。根据美国疾病控制中心(Centers for Disease Control),每年有370,000人死于CAD,735,000名美国人患有心脏病发作或心肌梗塞(https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm,2017年2月5日检索)。冠状动脉管腔变窄导致心肌破坏,首先导致心绞痛,然后是心肌梗塞,最后导致死亡。

[0075] 动脉狭窄可发生在冠状动脉以外的血管中,包括颈动脉、髂动脉、腹股沟下动脉、股深远端动脉、腘窝远端动脉、胫骨动脉、锁骨下动脉和肠系膜动脉。外周动脉粥样硬化疾病(PAD)的患病率取决于受影响的特定解剖部位以及用于诊断闭塞的标准,但据估计,美国有多达850万人患有PAD(https://www.cdc.gov/dhdsp/data_statistics/fact sheets/fs_pad.htm,2017年2月5日检索)。传统上,医生使用间歇性跛行测试来确定是否存在PAD。

[0076] 本发明还提供了通过将药学活性剂从可充气球囊通过可扩张盖释放到除血管空间以外的体腔中来治疗任何体腔的方法。例如,泌尿生殖系统,包括尿道、膀胱、输尿管、阴茎和阴道、胃肠道系统,如食道、胃、小肠或结肠、呼吸系统,包括气管、支气管和肺泡可以用本发明的球囊治疗。也可以治疗除冠状动脉以外的血管空间,包括主动脉、腔静脉(下腔静脉和上腔静脉)或神经血管动脉,例如颈动脉、基底动脉。本发明的经涂覆球囊还可用于在体内的潜在空间(例如肌肉、血管内膜或纤维化组织)内创建空腔。然后将药学活性剂释放到从潜在空间(例如肌肉内)创建的新体腔中。

[0077] 可以用本发明的经涂覆球囊治疗其他疾病,包括炎症性疾病和癌症。可以用本发明的经涂覆球囊治疗的癌症包括但不限于膀胱癌、肺癌、耳鼻喉癌、白血病、结肠癌、黑色素瘤、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、乳腺癌、造血癌、卵巢癌、基底细胞癌、胆道癌;膀胱癌;骨癌;乳腺癌;子宫颈癌;绒毛膜癌;结肠癌和直肠癌;结缔组织癌;消化系统癌症;子宫内膜癌;食道癌;眼癌;头颈部癌症;胃癌;上皮内肿瘤;肾癌;喉癌;白血病,包括急性髓系白血病、急性淋巴系白血病、慢性髓系白血病、慢性淋巴系白血病;肝癌;淋巴瘤,包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤;骨髓瘤;纤维瘤、成神经细胞瘤;口腔癌(例如唇癌、舌癌、口腔癌和咽癌);卵巢癌;胰腺癌;前列腺癌;视网膜母细胞瘤;横纹肌肉瘤;直肠癌;肾癌;呼吸系统癌症;肉瘤;皮肤癌;胃癌;睾丸癌;甲状腺癌;子宫癌;泌尿系统癌症以及其他癌和肉瘤。

[0078] 炎症性疾病包括但不限于类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、克罗恩病或其他胶原血管疾病。由细菌、病毒或朊病毒引起的传染病也可以用本发明的球囊治疗。

[0079] 如本文所用,w/w是指在任何时间(t)释放的药学活性剂的重量,相对于涂覆在球囊上的药学活性剂的总重量;%w/w是指w/w×100。

[0080] 本发明可以与任何球囊导管支架递送系统一起使用,包括美国专利号6,168,617、6,222,097;6,331,186;6,478,814;7,169,162或20090254064中描述的球囊导管支架递送系统。诸如美国专利公开号20040006359中描述的那些球囊导管也可以与本发明的方法一起使用。

[0081] 涂层可以在球囊被压实以插入之后或在插入之前施用在球囊上。球囊通过例如卷曲或折叠来压实。美国专利号5,350,361、7,308,748或7,152,452。通过诸如导管的递送装置将球囊递送到介入部位。

[0082] 球囊可以通过本领域公知的方法在递送和/或移除过程中进行递送、移除和可视化,参见例如美国专利号6,610,013或7,171,255。本发明的球囊可以包括,顺应(扩张,例如16%-40%,当加压时)、半顺应(扩张,例如7%-16%,当加压时)和不顺应的球囊(扩张,例如2%-7%,当加压时)。各种特性(例如最大膨胀,即从标称直径到爆裂的膨胀)是变化的且是本领域公知的。也用于血管成形术的切割球囊可以与本发明的方法和装置一起使用。将球囊充气至设定充气压力,该设定充气压力由操作员根据球囊的部位和类型确定。球囊的“额定爆裂压力”或“RBP”是球囊可以充气而不会故障的最大保证压力。

[0083] 任选地,球囊可以在施用药学活性剂之前或之后用润滑剂涂层涂覆,以降低药学活性剂和球囊之间的摩擦系数,即粘附。润滑剂涂层可以是亲水性或疏水性涂层。用于降低医疗装置中使用的摩擦系数的润滑剂的实例包括:硅酮;水和卵磷脂的胶体溶液;作为电连接器润滑剂的聚苯醚;以及固体润滑剂二硫化钼、PTFE或粉末状石墨和氮化硼。摩擦系数可以降低到0.001或更低。替代地,具有非粘性表面的聚合物可以通过使用具有用于耐化学溶剂性和非粘性表面的乙烯基末端或侧基的表面改性化合物如Teflon®、含氟聚合物和共聚物等来生产。具有亲水表面的聚合物可以通过使用表面改性化合物如聚乙烯吡咯烷酮、PVA、PEG等来生产。此外,具有低表面摩擦的聚合物可以通过使用表面改性化合物如聚乙烯吡咯烷酮、PVA、PEG、Teflon®等来生产。

[0084] 在图1A和图1B中描绘的示意性实施例中,可以看出,描绘了包含可扩张球囊导管12的医疗装置10。

[0085] 参考图1A和1B中示意性描绘的实施例,将第一层16,26施用到球囊的外表面12,22。第一层16,26含有包合物,该包合物选自由壳聚糖、β-环糊精、羟丙基-β-环糊精、羟丙基-γ-环糊精、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素和葡聚糖组成的组。然而,在下面进一步讨论的实例中,第一层包含β-环糊精、羟丙基-β-环糊精或羟丙基-γ-环糊精。

[0086] 通过浸涂、喷涂或涂刷在该层16,26之上施用的溶液是第二层18,28的疏水性聚合物、活性治疗剂和包合物的混合物。优选地,疏水性聚合物载体选自聚乳酸、聚丙交酯六丙交酯和聚乙交酯丙交酯,并且分子量为1-100kDa,更优选地50kDa。

[0087] 在一个替代实施例中,将包含碘普罗胺作为包合物的顶层作为疏水性聚合物、活性治疗剂和碘普罗胺的混合物施用。在该实施例中,碘普罗胺作为第二层的包合物存在。预期可以实现与环糊精相同的功能。

[0088] 有利地,该层的活性治疗剂选自包含西罗莫司、依维莫司、紫杉醇和紫杉酚并包括其药学上可接受的衍生物、水合物、酯、盐、多晶型物或类似物的组。

[0089] 优选地,包合物和疏水性聚合物的质量比为1:1-10:1,更优选地1-3:1,例如,质量比可以为3-1。

[0090] 有利地,球囊的表面的活性治疗剂的总负载量为0.1-20μg/mm^2,优选地1-3μg/mm^2,更优选地1-2μg/mm^2,最优选地1.7μg/mm^2。

[0091] 如下文进一步讨论的,1.7μg/mm^{2}的药物负载量能够达到最佳结果,从而发现经药物涂覆的球囊在递送过程中导致最小的药物损失,并且药物可以有效地转移到模拟血管壁(超过40%),在球囊上留下最少的残留药物。

[0092] 在图1B中描绘的实施例中,将额外层亲水性底涂层24施用到可扩张部分12的外表面的至少大部分上。有利地,底涂层24是包含亲水性材料的涂层,该亲水性材料选自聚氨酯丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚丙烯酸。

[0093] 图1B中描绘的实施例中施用以基本上覆盖底涂涂层24,第一层26通过本领域技术人员已知的方法施用,包括在其上浸涂、喷涂或涂刷溶液。有利地,第一层含有包合物,其选自由壳聚糖、β-环糊精、羟丙基-β-环糊精、羟丙基-γ-环糊精、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素和葡聚糖组成的组。然而在下面进一步讨论的实例中,第一层是β-环糊精、羟丙基-β-环糊精、羟丙基-γ-环糊精。

[0094] 据信,在亲水性引物的存在下,环糊精有助于在球囊表面形成顶层的药物/聚合物

颗粒。这些聚合物/药物颗粒的尺寸足够大,使得它们粘附到球囊表面并与球囊粘附,而不会在其被操纵到治疗部位时被血液冲走。由于治疗部位的血管压迫和球囊扩张,药物可以有效地转移到血管壁。

[0095] 顶涂层或第二涂层28可以通过在其上浸涂、喷涂或涂刷溶液来施用,以基本上覆盖第二层。优选地,第二层包含疏水性聚合物、活性治疗剂和第一层的包合物的混合物。优选地,疏水性聚合物载体选自聚乳酸、聚丙交酯六丙交酯和聚乙交酯丙交酯,并且分子量为1-100kDa。

[0096] 有利地,顶层的活性治疗剂选自包含西罗莫司、依维莫司、紫杉醇和紫杉酚并包括其衍生物、水合物、酯、盐、多晶型物或类似物的组。

[0097] 优选地,包合物与疏水性聚合物的质量比为1:1-10:1,更优选地3-1。

[0098] 有利地,球囊的表面的活性治疗剂的总负载量为0.1-20μg/mm^2,优选地1-3μg/mm^2,更优选地1-2μg/mm^2,最优选地1.7μg/mm^2。

[0099] 可包括在本发明中的活性治疗剂优选是实质上疏水的小分子。例如,优选的治疗剂之一西罗莫司是疏水性小分子,其可以抑制血管中平滑肌的增殖并防止血管变窄。所选择的疏水性聚合物是能够使活性治疗剂在血管中缓慢释放的大分子。

[0100] 治疗剂和聚合物都是疏水性化合物,允许它们共溶并形成特定的化合物。另一方面,通常,包合物(例如环糊精)实质上是亲水性的,并且通常不与治疗剂和聚合物一起溶解。包合物的存在有助于聚合物和活性治疗剂在体内形成颗粒。这三种化合物只能在体内的特定溶剂系统(例如由乙醇、二氯甲烷和水组成的溶剂系统)中溶解在一起。如果溶剂挥发并且平衡中断,聚合物和治疗剂将与环糊精分离。

[0101] 所选的包合物,包括环糊精,在37℃下在血液或缓冲盐溶液中表现出高溶解性,因此放置在人体内时可以快速溶解。因此,停留在球囊表面的聚合物和药物的混合物在与血管接触时,特别是在血管压迫时,可以容易地从球囊转移到血管壁,从而发挥药物的治疗效果。

[0102] 可以设想,在包合物(例如亲水性环糊精)存在下,包合物、活性治疗剂和疏水性聚合物一起形成均匀溶液。在有机溶剂(其可以是乙醇和/或二氯甲烷)和水挥发时,疏水性聚合物和活性药物分子(药物)聚集在一起形成各种尺寸的球体。

[0103] 据信,由于环糊精的存在,聚合物和药物(其通常会形成“饼状”或“竹笋状”结构)以小颗粒存在。聚集后形成的球形颗粒如图9B所示,它们能够快速溶解在水、血液或缓冲盐溶液中。药物/包合物/聚合物聚集体的这些新特征允许将药物转移到血管壁,使得可以实现药物对平滑肌的抑制作用。

[0104] 实例

[0105] 实例1无底涂层的比较球囊外观

[0106] 在根据图1A的实施例中,用β环糊精直接涂覆图2A的球囊(即,不对球囊表面施用亲水性涂层处理)。在这个阶段,这些球囊在环糊精层之上没有施用药物涂层。

[0107] 如图2A所描绘,顶部球囊32用浓度50mg/ml的β环糊精涂覆,而底部球囊用浓度100mg/ml的β环糊精涂覆。从图2A可以看出,当将β环糊精直接涂覆在球囊上时,β环糊精在这些球囊上的分布不均匀。如图2B(i)、图2B(ii)中所描绘的,在用β环糊精涂覆第一涂层并涂覆包含药物/聚合物和β环糊精的顶层或第二层后,导管球囊的视觉外观分别在50mg/ml、

100mg/ml初始涂层的不同浓度下可见。

[0108] 折叠后用PLGA49700-西罗莫司和PLGA14300-西罗莫司制备的图1A中描绘的实施例的示例性球囊显示在图2C中。将经环糊精和药物涂覆的球囊折叠后,用第一50mg/mlβ-环糊精涂层和第二西罗莫司/聚合物PLGA/环糊精溶液(图2C(i))和第一100mg/mlβ-环糊精涂层和第二西罗莫司/聚合物PLGA/环糊精溶液(图2C(ii))制备球囊。

[0109] 可以看出,球囊上的药物/聚合物/环糊精涂层通过折叠和展开过程破裂,大量药物/聚合物/环糊精涂层丢失。

[0110] 实例2具有底涂层的球囊外观

[0111] 参考图3,更详细地描绘了根据图1B所描绘的实施例的球囊的各个阶段。

[0112] 如图3A所描绘,球囊的大部分用含有聚乙烯吡咯烷酮处理的亲水涂层涂覆。涂层的组成在US20200339906A1中描述(通过引用并入本文)。

[0113] 接下来,如图3B所描绘,将西罗莫司涂层(药物浓度为1.7μg/mm^2)施用到球囊的外表面,以覆盖球囊的大部分。用药物/聚合物/环糊精溶液涂覆的球囊表面均匀、平坦且半透明。球囊上的药物浓度通过高效液相色谱法测定。特别地,通过HPLC测量球囊的药物总量,然后除以球囊的总表面积,得到球囊表面药物的浓度。然后,如图3C所示,通过标准自动折叠装置(例如MSI FFS1075S)将图3B的球囊以未扩张状态折叠在其自身上。然后如图3D所示将球囊扩张。可以看出,尽管球囊发生折叠和随后扩张,但仍有大量药物涂层保留在球囊上,尽管球囊上的药物/聚合物/环糊精涂层表面上可见一些裂纹。药物/聚合物/环糊精涂层在形状上保持均匀,并牢固地粘附在球囊表面上。

[0114] 下表提供了根据图1B中描绘的实施例制备的各种球囊上保留的药物的测量值,表明即使在折叠后也没有显著药物损失。

[0115]

组	球囊上的药物剂量(μg)					平均值(μg)	SD	RSD(%)
	1	2	3	4	5			
展开	203.40	204.73	201.32			203.15	1.40	0.69
折叠后机器卷动	199.52	202.09	201.84	200.68	203.13	201.45	1.24	0.62
折叠后手动卷动	205.17	203.28	204.08	204.27	202.82	203.93	0.82	0.40

[0116] 实例3用西罗莫司和紫杉醇涂覆的球囊外观

[0117] 使用标准光学显微镜技术,在20:20放大倍数下捕获西罗莫司的图3A-3C和4A-4C以及图5A-5C和紫杉醇的图6A-C中描绘的图像。

[0118] 如图4A(i)-4C(i)所描绘,当根据图1B所示的实施例制备时,具有包括66.67%、50%、37.5%西罗莫司浓度以及PLGA49700的各种球囊的照片以扩张状态呈现。图4A(ii)-图4D(ii)描绘了球囊折叠和重新扩张后的情况。从视觉检查中可以看出,大部分涂层被保留。

[0119] 类似地,如图5A(i)-5C(i)所描绘,当根据图1B所示的实施例制备时,具有包括50%、44.44%、37.5%西罗莫司浓度以及PLGA 14300的各种球囊的照片以扩张状态呈现。

图5A(ii)-图5C(ii)描绘了球囊折叠和重新扩张后的情况。从视觉检查中可以看出,大部分涂层被保留。

[0120] 图6A-C显示了根据图1B中描绘的示意性布置制备的经药物/聚合物/环糊精涂覆的球囊在不同阶段的各种照片,其中紫杉醇与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67%:折叠(图6A);展开(图6B)和从折叠到放气(图6C)。

[0121] 结果证实,亲水性底涂层的存在促进药物/聚合物在所示球囊表面的均匀分布。

[0122] 通过扫描电子显微照片(SEM)分析颗粒计数仪器,图9A中说明了在球囊上发现的由各种分子量的聚合物(PLA 15500、PLGA 4300、PLGA 49700)和不同浓度的药物形成的颗粒尺寸的频率分布。已发现,球囊上的颗粒符合CFDA法规的要求。该分析根据图1B中描绘的球囊(具有指定浓度的西罗莫司和聚合物)进行。

[0123]

样品批号	7400212011 (3.25 X 15)

[0124]

测试样品数量(个)		3
空白对照(N_b)		0
3个样品池洗脱液中颗粒的污染指数(N)		41
验收标准	N_b	≤1.8
	N	≤270
测试结果		通过

[0125] 验收标准:100mL空白对照测试中的颗粒数应满足Nb≤1.8;3个样品的污染指数应满足N≤270。

[0126] 结果:通过WI-00414方法测量的3个样品的污染指数为41,低于验收标准270,表明3个样品均通过。

[0127] 在37摄氏度下将经涂覆球囊以120RPM的振荡速度浸入PBS溶液中2分钟后进行SEM分析。如图9A所示,西罗莫司与聚合物PLGA(MW 49700)的重量比为66.67%的经涂覆球囊在300-500nm尺寸处显示出最佳粒径分布。

[0128] 根据图1B中描绘的示意性布置制备的球囊的扫描电子显微照片在图9B中提供。药物/聚合物的颗粒以允许更好地粘附于球囊的合适尺寸形成。

[0129] 实例4-折叠对球囊状态的影响

[0130] 如本领域已知,一旦制备了带有药物洗脱涂层的球囊,就必须折叠球囊以使球囊轮廓最小化并保护其免受损坏/交叉污染。通常,此操作通过自动机器(例如MSI FFS1075S药物洗脱球囊打褶和折叠设备或类似设备)执行。

[0131] 不幸的是,球囊的折叠是药物涂层可能被损坏的另一个阶段,因此重要的是,即使在进行折叠后,施用到球囊上的涂层也基本上保留在球囊上。这可以通过光学检查或其他分析技术进行验证,如下进一步讨论。

[0132] 本实例说明了折叠对经过和不经过表面处理制备的球囊的影响。球囊用

PLGA49700聚合物和西罗莫司的混合物制备的涂层制备,无论是否经过表面处理,即如上文实例2所述亲水性底涂层的涂层。这些球囊上的药物含量在折叠前为1.7μm/mm^2。比较折叠过程引起的药物损失量。

[0133] 如图7A(i)所示,在没有用亲水性底涂层对球囊表面进行表面处理的情况下,使用标准自动折叠机(例如MSI FFS1075S)折叠球囊后,以0.95μm/mm^{2}测量球囊上的药物。药物浓度从1.7μm/mm^{2}降低到0.95μm/mm^{2}表示约43.96%的损失。

[0134] 另一方面,如图7A(ii)所示,当根据本披露内容的实施例1B制备示例性球囊时(即通过亲水性底涂层进行表面处理),折叠后球囊上的药物含量测量为1.59μm/mm^2。药物浓度从1.7μm/mm^{2}降低到1.59μm/mm^{2}表示药物含量的降低要小得多,为6.52%。

[0135] 以上比较清楚地证明了亲水性底涂层在将药物保留在球囊上的重要性,并且这种效果被证明能够承受球囊的折叠作用。图7B进一步证明了球囊表面的表面处理即使在折叠后也能保留药物的重要性,此图中描绘了折叠前后不同浓度的西罗莫司和聚合物,表明即使在折叠发生后,药物从导管球囊的损失也相对较低,无论制备药物洗脱球囊中使用的药物浓度如何。

[0136] 实例5-药物浓度对洗脱比的影响

[0137] 通过参考图8A可以看出,根据图1B所描绘的多个层的布置制备了许多不同浓度的西罗莫司与PLGA 49700的组合。药物的洗脱速率(药物西罗莫司相对于聚合物的比率)通过使用在PBS溶液中进行的药物洗脱测试使用振荡仪器以120RPM的振荡速度和37℃来测定。

[0138] 类似地,如图8B所示,西罗莫司与PLGA 14300组合的多种不同组合也根据图1B所描绘的多个层的布置制备。同样,药物的洗脱速率(药物西罗莫司相对于聚合物的比率)根据如上所述的相同药物洗脱测试来测定。

[0139] 将经药物涂覆的球囊浸入37℃的50mM PBS中。将经药物涂覆的球囊洗脱系统以120RPM的速度振荡。然后在时间1分钟、3分钟和10分钟收集样品溶液进行HPLC分析。

[0140] 实例6球囊结构特征分析

[0141] 折叠后根据图1B中描绘的示意性布置制备的示例性球囊如图10A所示。在本实例中,将球囊在PBS缓冲溶液(x20)中浸泡并在120RPM振荡下振荡2分钟。

[0142] 根据图1B中描绘的示意性布置制备的示例性球囊在其展开状态下如图10A所示。在本实例中,将球囊在PBS缓冲液中浸泡并在37摄氏度下振荡2分钟,并在8个大气压下以20倍大小进一步充气。

[0143] 图10C(i)和图10C(ii)分别以50倍放大倍数和200倍放大倍数显示了图10B所示的球囊。

[0144] 实例7-人造心脏血管中扩张经涂覆球囊

[0145] 图11A和图11B中描绘的体外实验布置用于通过将根据图1B中描绘的实施例涂覆有药学活性剂(西罗莫司)的球囊与三个层一起孵育来模拟药学活性剂向血管空间中的体内释放,其中糊精用作包合物并包括如上所述的基于PVP的亲水层。

[0146] 将由二氧化硅制备的模拟血管固定在板之间,然后用PBS或pH+7.4(+/-0.2)的类似物填充。

[0147] 将导丝穿过模拟血管,并将示例性导管球囊引入包括缓冲液(例如磷酸盐缓冲盐水(PBS))的水浴中。

[0148] 然后测定球囊扩张后药学活性剂向水浴(例如缓冲液)的释放。测量药学活性剂的释放曲线,绝对w/w和动力学J＝-DdC/dx(见下文讨论)。

[0149] 药学活性剂在水性环境中的浓度可以使用任何手段来测量,包括但不限于高压液相色谱法(HPLC)或特异性免疫测定。

[0150] 例如,当在诸如PBS、血浆、血液、体液或其他水性介质的水性环境中在约20℃-25℃或约37℃下孵育时,测定在约1小时内通过可扩张盖释放的药学活性剂的量。

[0151] 当球囊处于未扩张状态或扩张状态时,可以使用各种时间点来评估药学活性剂的释放,包括但不限于在约30秒内、约1分钟内、约2分钟内、约3分钟内、约4分钟内、约5分钟内、约6分钟内、约8分钟内、约9分钟内、约10分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约25分钟内、约30分钟内、约35分钟内、约40分钟内、约45分钟内、约50分钟内、约55分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约1-10分钟内、约10-100分钟内或约50-200分钟内。

[0152] 如图11C(i)和(ii)所示,药物/聚合物从药物洗脱球囊转移到模拟血管中。药物含量如图8C所示。

[0153] 图12A显示了由不同浓度的糊精和西罗莫司形成的球囊孵育后模拟血管中西罗莫司的含量。在图12A中,“150X 1-6-4-3”是指150mg/ml糊精,数字“6”是指第一层药物涂层溶液中6mg/ml的糊精浓度,数字“4”是指第二层药物涂层溶液中4mg/ml的糊精浓度,数字“3”是指第三层药物涂层溶液中3mg/ml的糊精浓度。药物浓度为3mg/ml,聚合物浓度为1.5mg/ml。

[0154] 当用紫杉醇重复实验时,获得下表所示的类似结果,证实了通过本发明的球囊有效地将药物递送到模拟血管中。

[0155]

	样品号	紫杉醇的平均量(ug)
模拟血管上的药物量	1	74.27
	2	
球囊上的药物量(递送后)	1	109.58
	2	
球囊上最初提供的药物量	1	250.84
	2	

[0156] 还基于由不同浓度的糊精制备的球囊使用模拟心脏血管进行进一步的实验,以模拟血管中的药物量。这些结果如图12B所示。

[0157] 以上实施例仅是通过示例来描述的。在不脱离如所附权利要求中限定的本披露内容的范围的情况下,许多变型是可能的。

[0158] 虽然使用多种示例和其他信息来解释所附权利要求的范围内的方面,但是不应基于这样的示例中的特定特征或布置来暗示对权利要求的限制,因为本领域的普通技术人员将能够使用这些示例得出各种各样的实施方式。进一步地,并且尽管可能已经以特定于结构特征和/或方法步骤的示例的语言描述了某个主题,但是应理解,所附权利要求中限定的主题不一定限于这些所描述的特征或动作。例如,这种功能可以不同地分布或在除本文所

标识的部件之外的部件中执行。而是,所描述的特征和步骤被披露为在所附权利要求的范围内的系统部件和方法的示例。

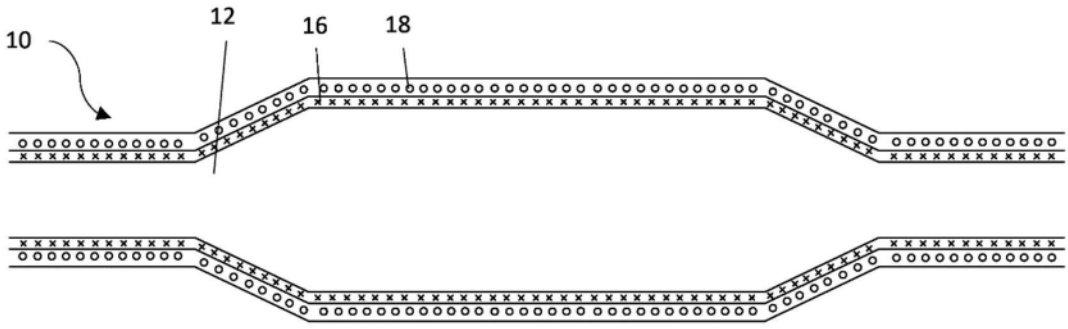


图1A

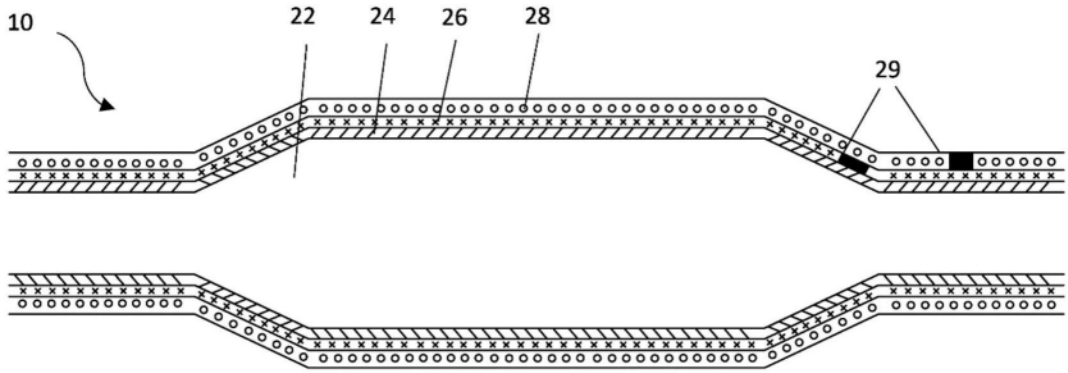


图1B

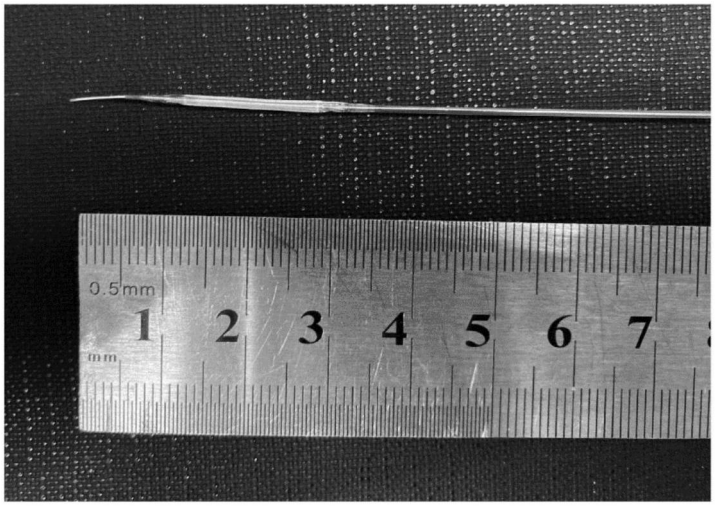


图1C

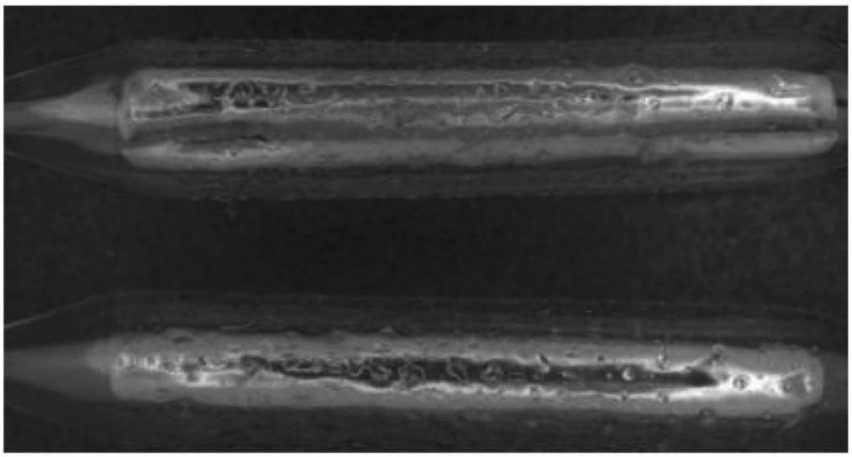


图2A

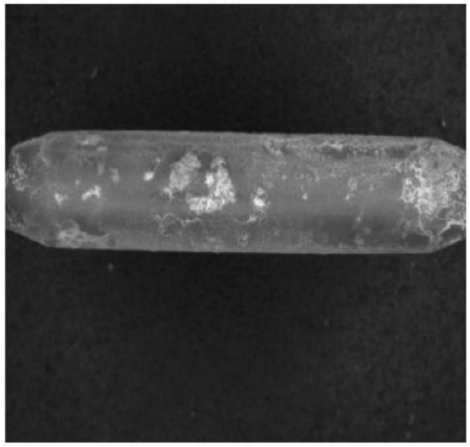


图2B(i)

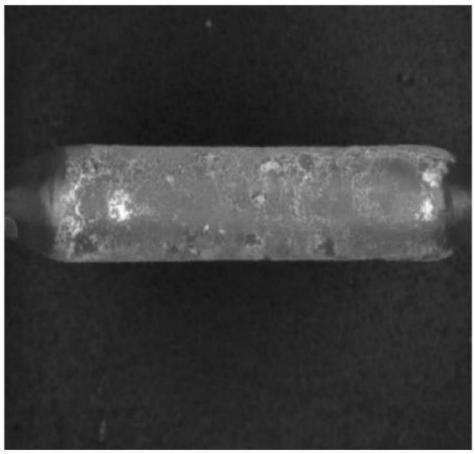


图2B(ii)

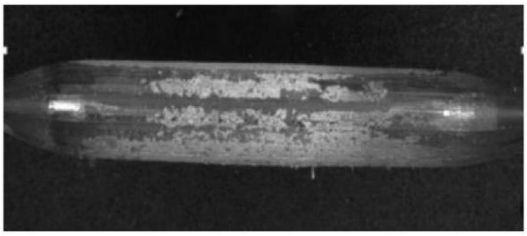


图2C(i)

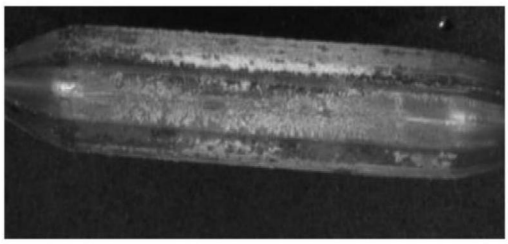


图2C(ii)

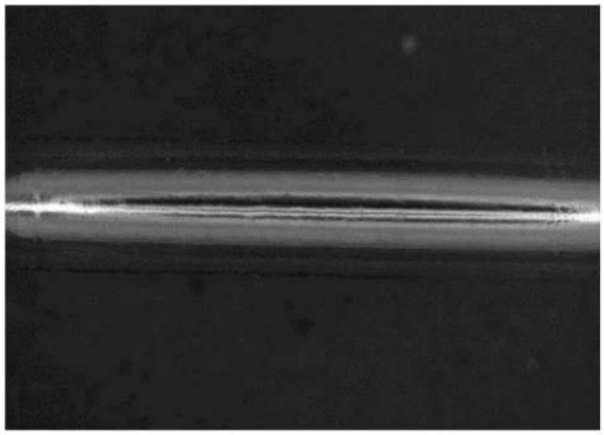


图3A

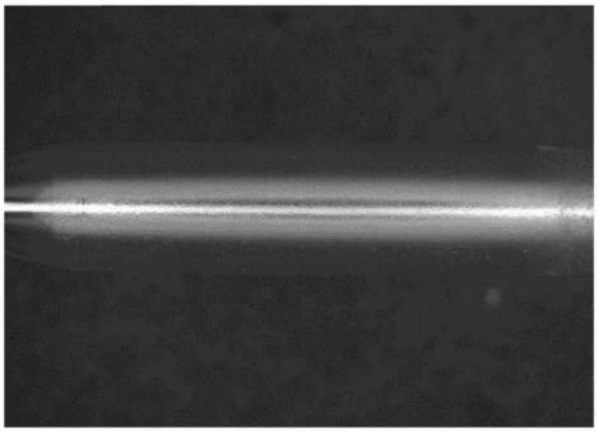


图3B

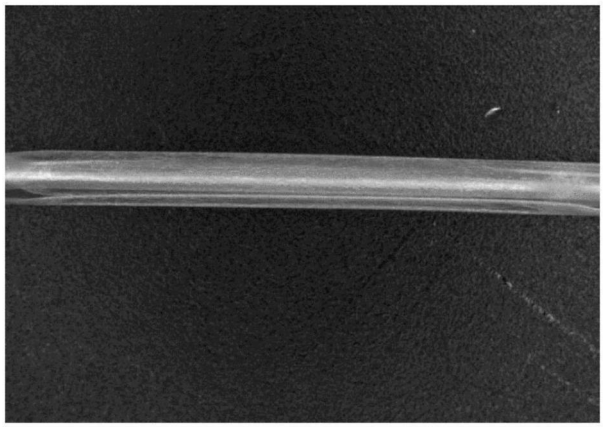


图3C

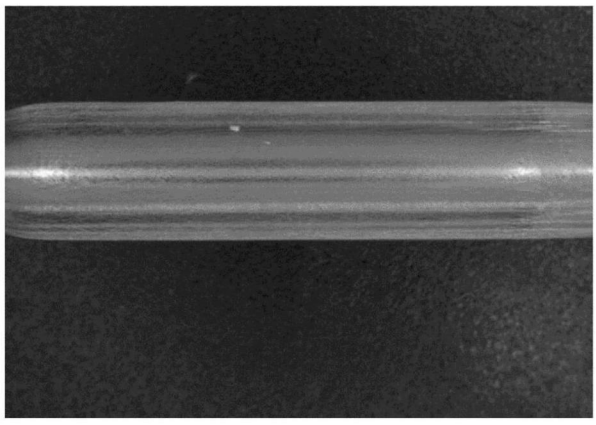


图3D

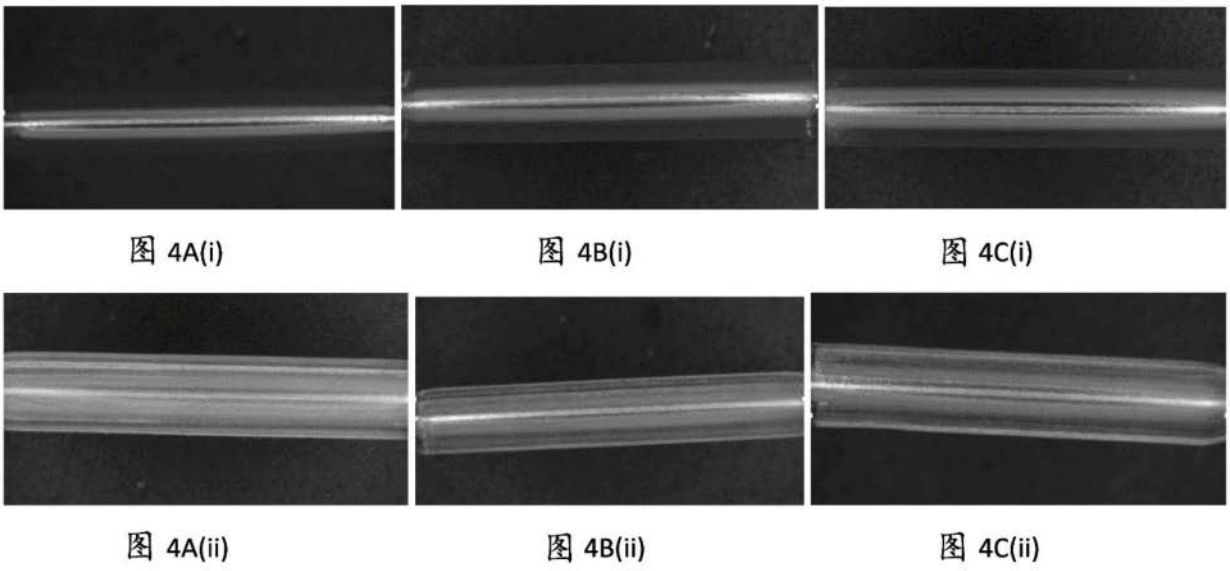


图4

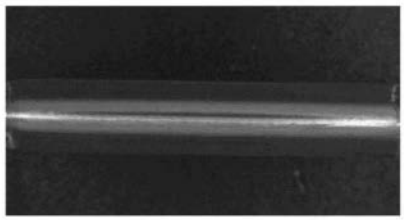


图5A(i)

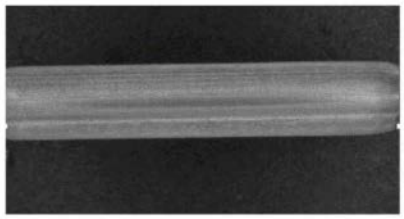


图5A(ii)

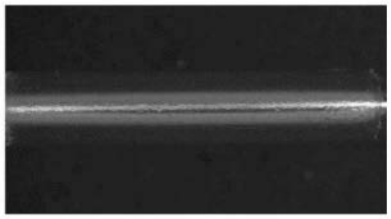


图5B(i)

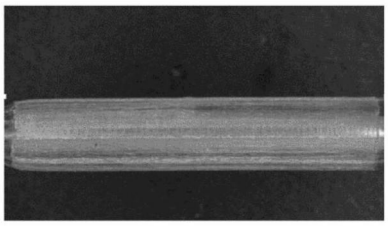


图5B(ii)

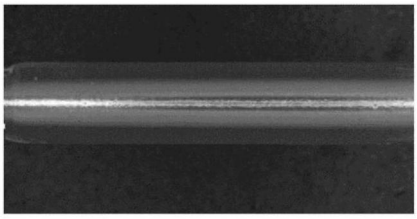


图5C(i)

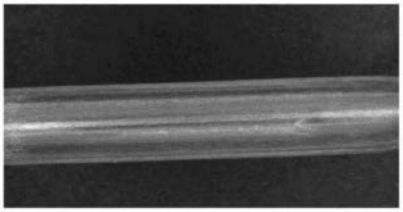


图5C(ii)

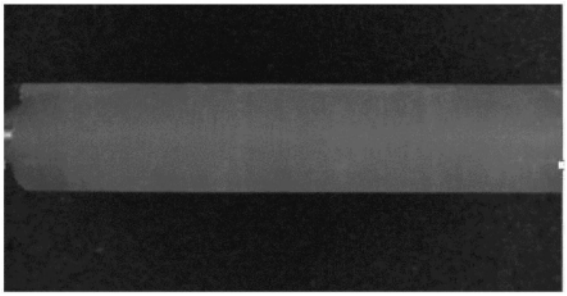


图6A

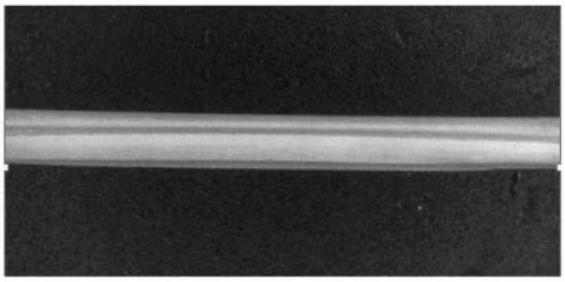


图6B

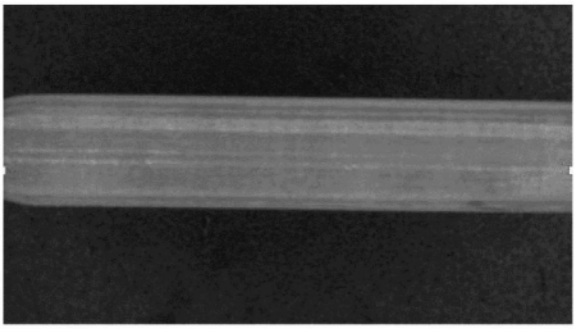


图6C

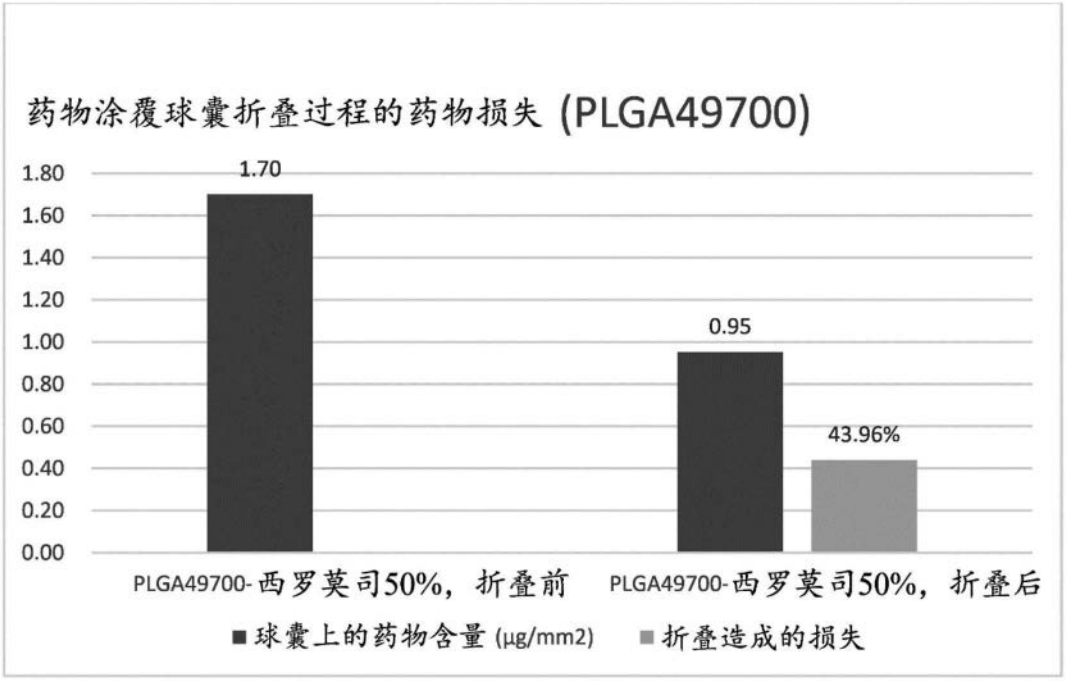

药物涂覆球囊折叠过程的药物损失 (PLGA49700)
1.80
1.60
1.40
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
1.70
0.95
43.96%
PLGA49700-西罗莫司50%，折叠前
PLGA49700-西罗莫司50%，折叠后
球囊上的药物含量 (μg/mm2)
折叠造成的损失

图7A(i)

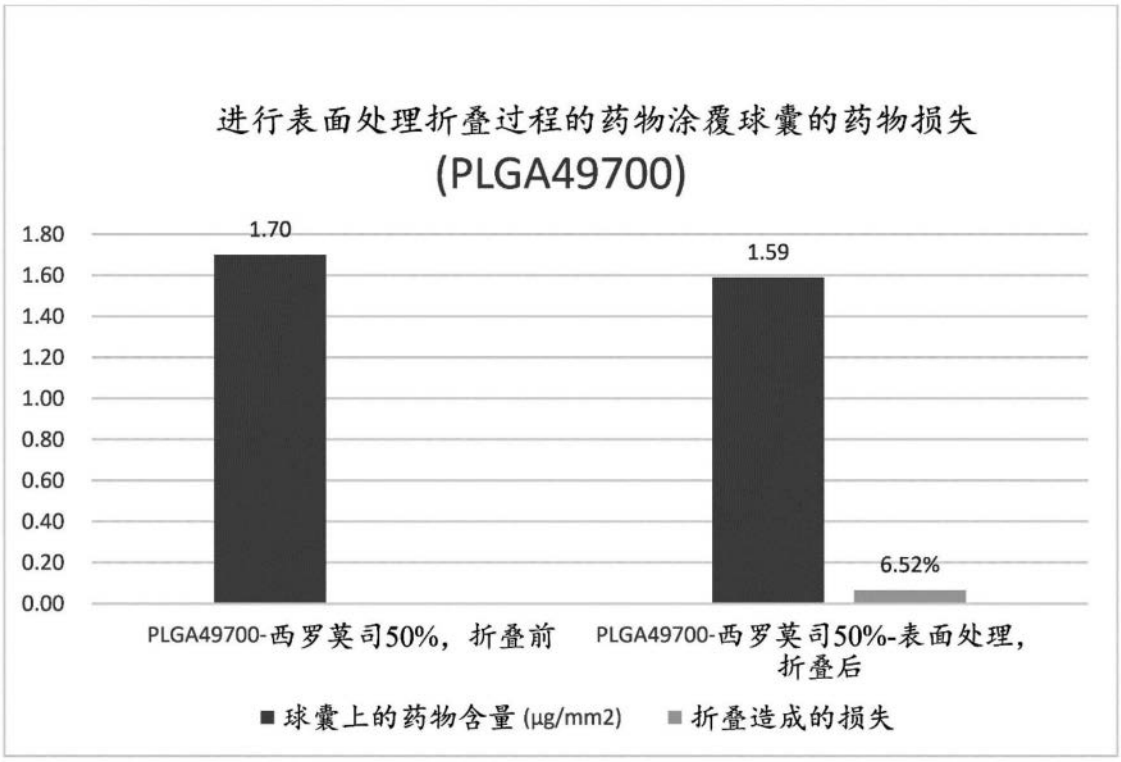

进行表面处理折叠过程的药物涂覆球囊的药物损失
(PLGA49700)
1.80
1.60
1.40
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
1.70
1.59
6.52%
PLGA49700-西罗莫司50%，折叠前
PLGA49700-西罗莫司50%-表面处理，折叠后
球囊上的药物含量 (μg/mm2)
折叠造成的损失

图7A(ii)

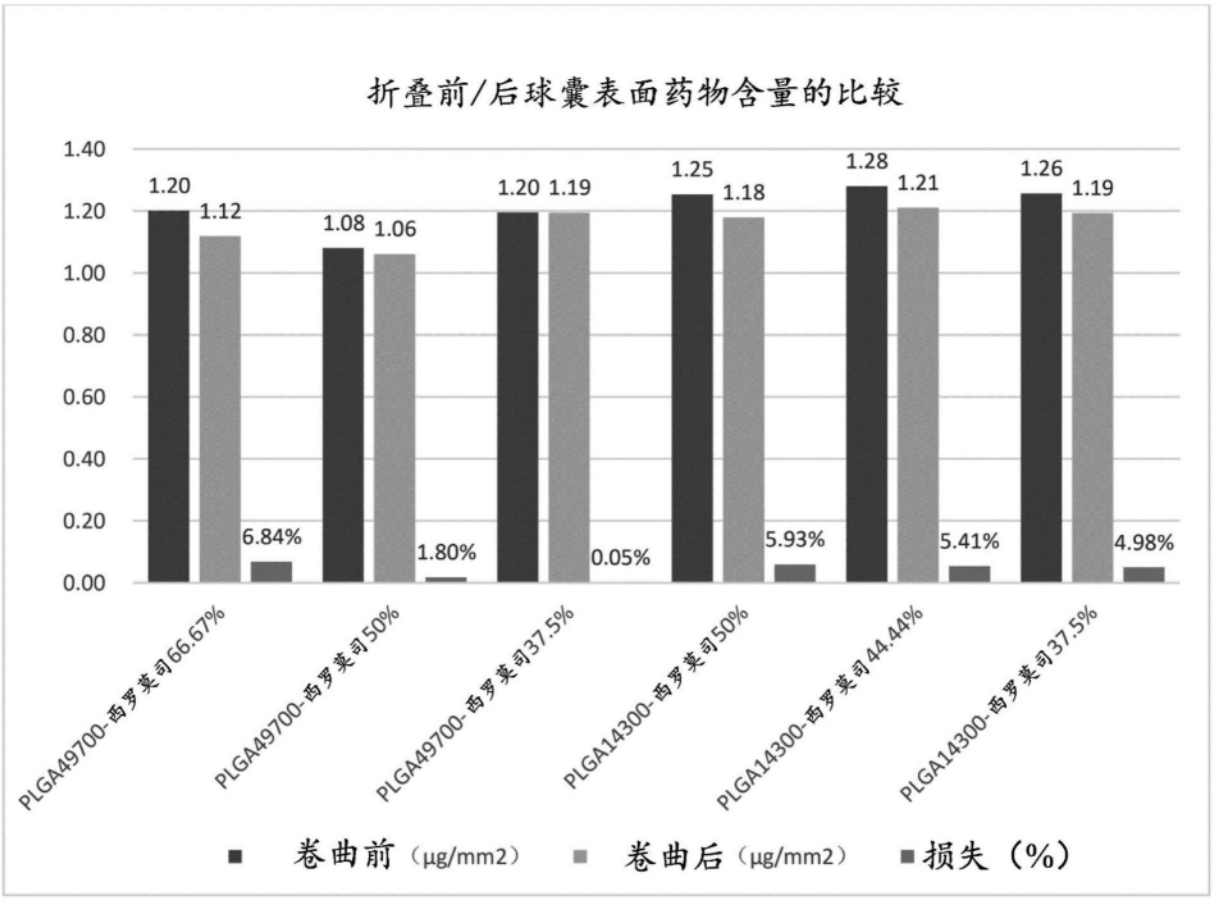

折叠前/后球囊表面药物含量的比较
1.40
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
1.20
1.12
6.84%
1.08
1.06
1.80%
1.20
1.19
0.05%
1.25
1.18
5.93%
1.28
1.21
5.41%
1.26
1.19
4.98%
PLGA49700-西罗莫司66.67%
PLGA49700-西罗莫司50%
PLGA49700-西罗莫司37.5%
PLGA14300-西罗莫司50%
PLGA14300-西罗莫司44.44%
PLGA14300-西罗莫司37.5%
卷曲前（μg/mm2）
卷曲后（μg/mm2）
损失（%）

图7B

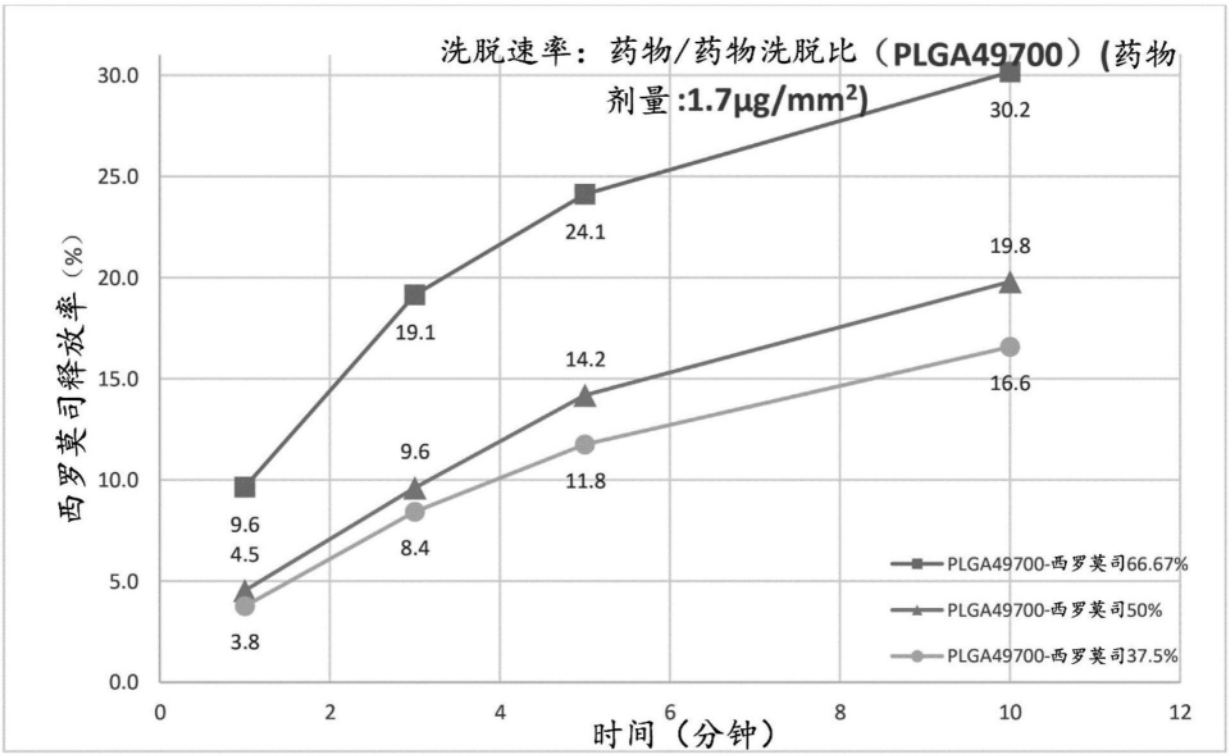

洗脱速率：药物/药物洗脱比（PLGA49700）(药物剂量:1.7μg/mm²)
西罗莫司释放率（%）
时间（分钟）
PLGA49700-西罗莫司66.67%
PLGA49700-西罗莫司50%
PLGA49700-西罗莫司37.5%
9.6
19.1
24.1
30.2
4.5
9.6
14.2
19.8
3.8
8.4
11.8
16.6

图8A

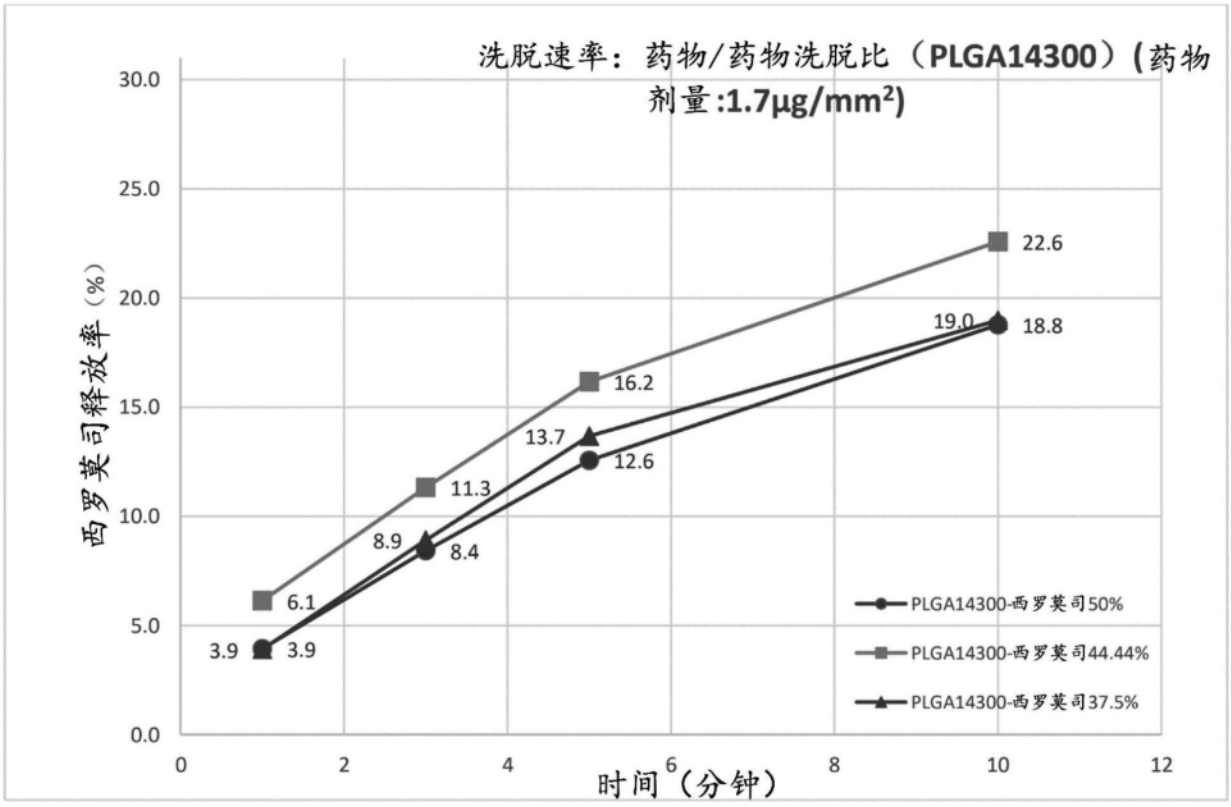

洗脱速率：药物/药物洗脱比（PLGA14300）(药物剂量:1.7μg/mm²)
西罗莫司释放率（%）
时间（分钟）
PLGA14300-西罗莫司50%
PLGA14300-西罗莫司44.44%
PLGA14300-西罗莫司37.5%
6.1
11.3
16.2
22.6
3.9
8.9
13.7
19.0
3.9
8.4
12.6
18.8

图8B

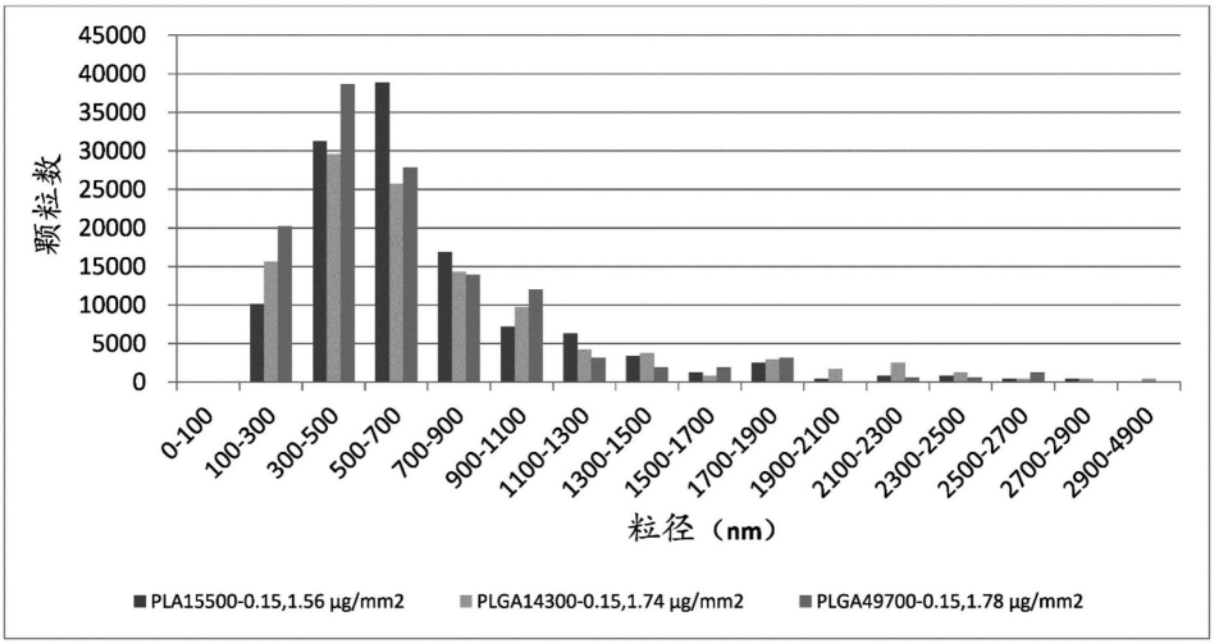

45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
颗粒数
0-100
100-300
300-500
500-700
700-900
900-1100
1100-1300
1300-1500
1500-1700
1700-1900
1900-2100
2100-2300
2300-2500
2500-2700
2700-2900
2900-4900
粒径（nm）
PLA15500-0.15,1.56 μg/mm2
PLGA14300-0.15,1.74 μg/mm2
PLGA49700-0.15,1.78 μg/mm2

图9A

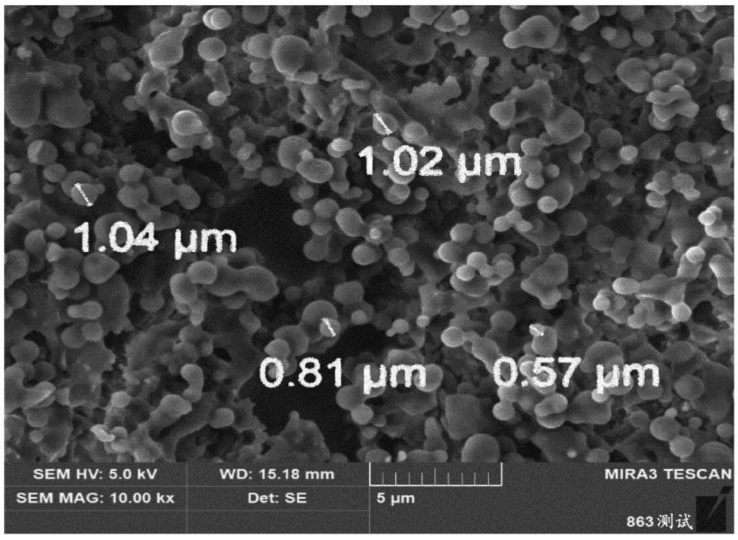

1.02 μm
1.04 μm
0.81 μm
0.57 μm
SEM HV: 5.0 kV
WD: 15.18 mm
MIRA3 TESCAN
SEM MAG: 10.00 kx
Det: SE
5 μm
863测试

图9B

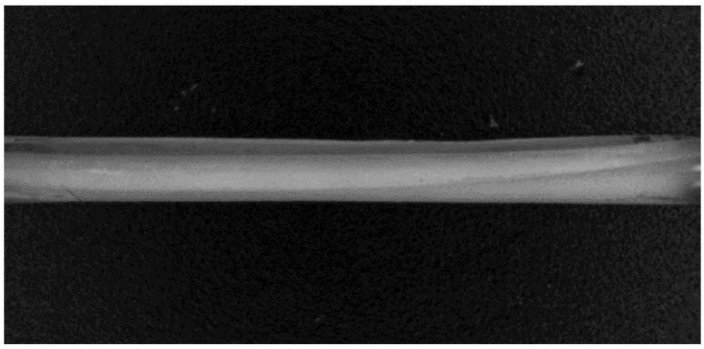


图10A

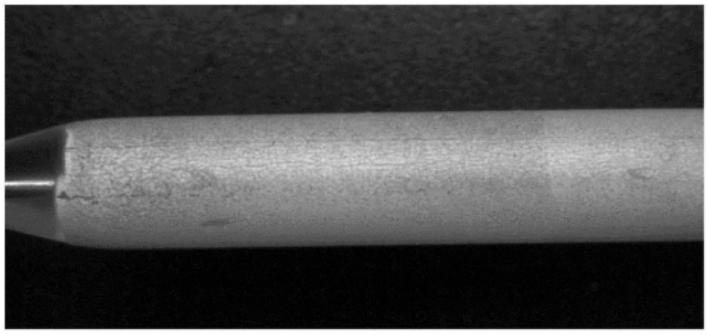


图10B

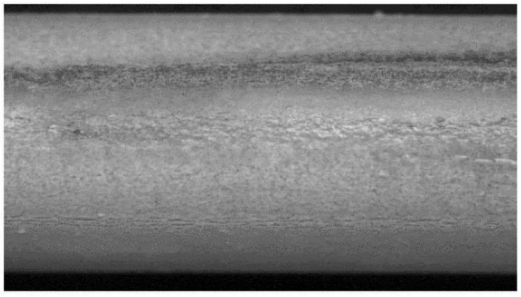


图10C(i)

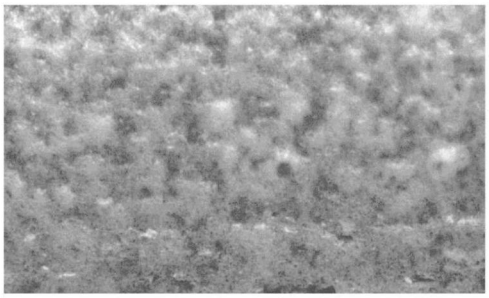


图10C(ii)

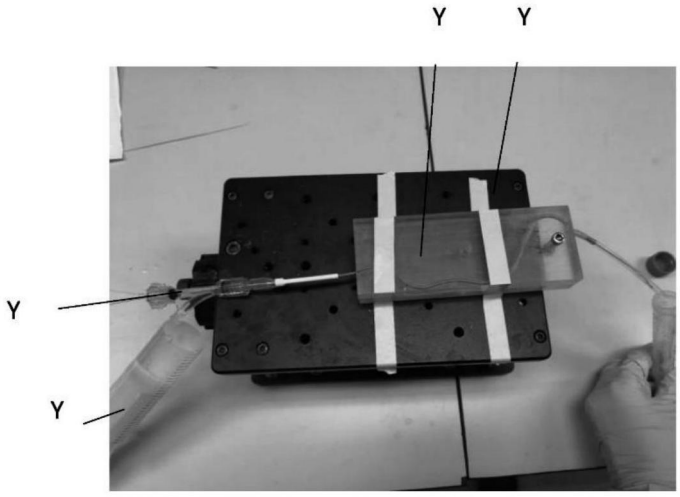


图11A

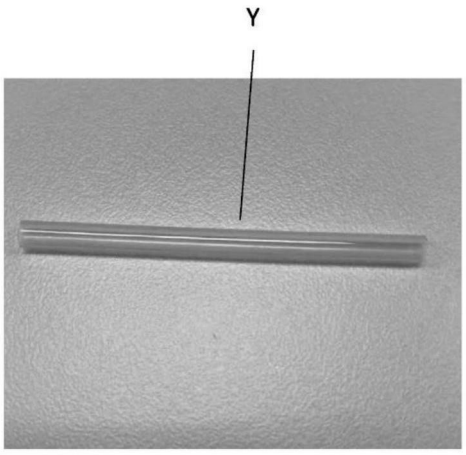


图11B

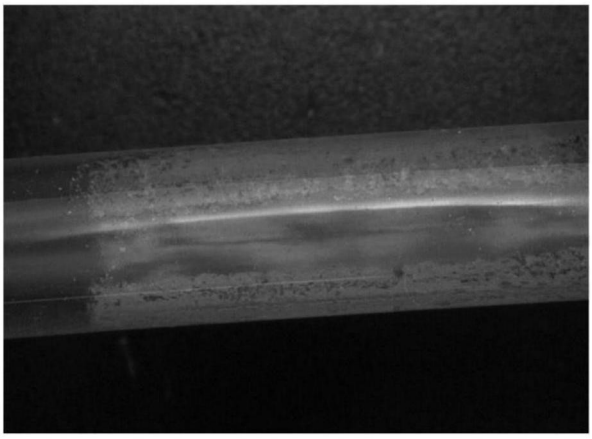


图11C(i)

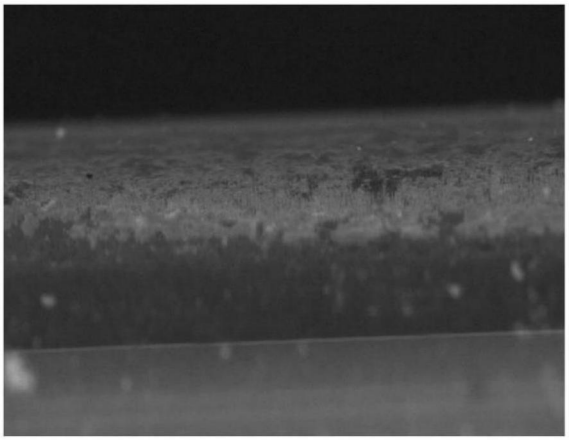


图11C(ii)

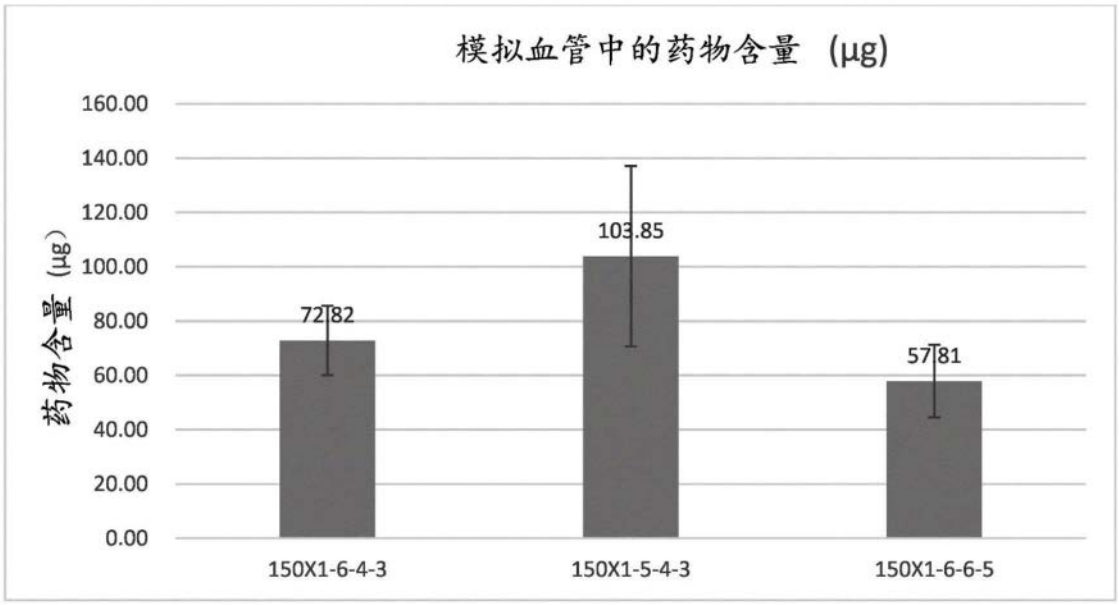

模拟血管中的药物含量 (μg)
药物含量（μg）
160.00
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
72.82
103.85
57.81
150X1-6-4-3
150X1-5-4-3
150X1-6-6-5

图12A

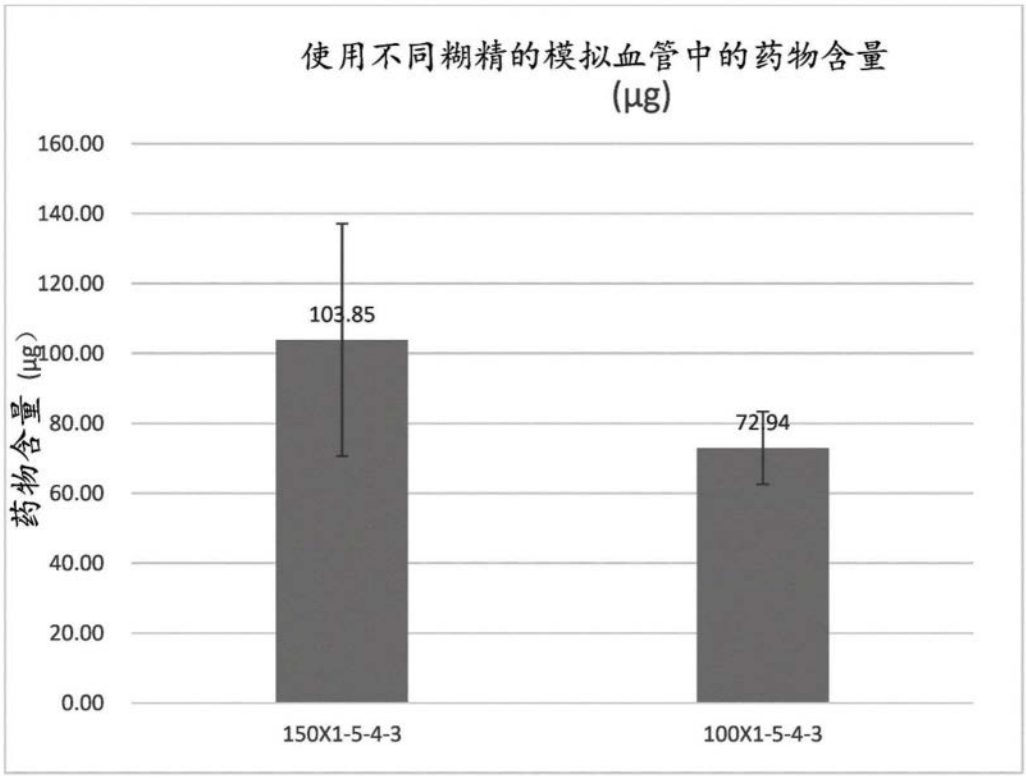

使用不同糊精的模拟血管中的药物含量
(μg)
药物含量（μg）
160.00
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
103.85
72.94
150X1-5-4-3
100X1-5-4-3

图12B