



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102176932 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 01

(21) 申请号 200980134724. 2

(22) 申请日 2009. 07. 09

(30) 优先权数据

12/172, 168 2008. 07. 11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 03. 04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/004006 2009. 07. 09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/005575 EN 2010. 01. 14

(73) 专利权人 耐克森麦德系统有限公司

地址 美国西弗吉尼亚州

(72) 发明人 马克·C·贝茨

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 赵蓉民

(51) Int. Cl.

A61L 29/12(2006. 01)

A61L 29/16(2006. 01)

(56) 对比文件

US 6485500 B1, 2002. 11. 26, 说明书第 4-5 栏, 第 10-11 栏, 图 1-3.

US 2005/0261670 A1, 2005. 11. 24, 说明书 [28]-[35] 段, 图 1-3.

US 6635027 B1, 2003. 10. 21, 说明书第 3-4 栏, 第 11 栏 50-56 行.

CN 2618618 Y, 2004. 06. 02, 全文.

CN 1646185 A, 2005. 07. 27, 全文.

US 2004/0197638 A1, 2004. 10. 07, 全文.

审查员 潘艺茗

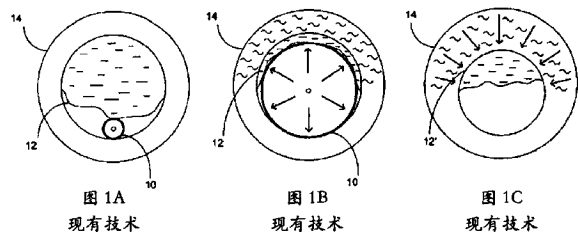
权利要求书1页 说明书17页 附图18页

(54) 发明名称

用于在血管壁内或超出血管壁传递治疗剂的纳米管强化气球、以及制造和使用纳米管强化气球的方法

(57) 摘要

提供了一种用于在体腔内传递治疗剂的扩张导管,所述体腔具有有厚度的壁,所述扩张导管包括具有柔性壁的气球,所述柔性壁包括具有散布的纳米管的聚合物和孔,所述孔配置为在预定压力之下闭合并且在预定压力之上打开。在一些实施例中,提供致动器,用于可控地用处于足以导致所述气球的所述柔性壁与所述体腔的壁的至少一部分接触但是处于所述预定压力之下的压力的流体使所述气球膨胀,并且用于可控地以足以从所述孔传递所述治疗剂并且通过所述体腔的壁的厚度的至少一部分的速率和力量,将膨胀的气球内的流体的压力增加到至少所述预定压力。



CN 102176932 B

1. 一种用于传递治疗剂进入体腔的壁内的导管,所述壁具有厚度,所述导管包括:
伸长的杆,其具有近端和远端以及在近端和远端之间的腔;以及
气球,其在所述远端附近固定到所述伸长的杆,所述气球具有柔性壁,所述柔性壁包括聚合物,多个纳米管散布在所述聚合物中,并且所述柔性壁具有限定在其中的多个孔,所述孔配置为在预定压力之下闭合和在所述预定压力或之上打开;
经由所述杆中的所述腔与所述气球流体相通的流体的加压贮存器;以及
致动器,用于可控地用处于足以导致所述气球的所述柔性壁与所述体腔的壁的至少一部分接触但是在所述预定压力之下的压力的流体使所述气球膨胀,并且所述致动器用于可控地以足以从所述孔传递治疗剂并且通过所述体腔的壁的厚度的至少一部分的速率和力量,将所述膨胀的气球内的流体的压力增加到至少所述预定压力,
其中所述治疗剂是颗粒并且布置在所述孔内。
2. 如权利要求 1 所述的导管,其中所述致动器可控地以足以从所述孔传递所述治疗剂并且通过所述体腔的内膜、中膜、以及外膜中的至少一个的全部的速率和力量,将所述膨胀的气球内的流体的压力增加到选择的压力。
3. 如权利要求 1 所述的导管,其中所述纳米管形成所述柔性壁内的强化网。
4. 如权利要求 1 所述的导管,其中所述纳米管基本上均匀地散布在所述聚合物中。
5. 如权利要求 1 所述的导管,其中所述纳米管以小于 5% w/w 的浓度存在于所述聚合物中。
6. 如权利要求 1 所述的导管,其中所述预定压力至少部分基于所述孔的尺寸、所述柔性壁的厚度、所述聚合物的成分、以及所述聚合物中纳米管的浓度。
7. 如权利要求 1 所述的导管,其中所述治疗剂从由以下构成的组选择:抗血栓形成剂、溶解血栓剂、抗增生剂、抗炎剂、生长因子、平滑肌细胞迁移和基质降解抑制剂、以及再内皮化剂。

用于在血管壁内或超出血管壁传递治疗剂的纳米管强化气球、以及制造和使用纳米管强化气球的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请对于 2008 年 7 月 11 日提交的题为“用于在血管壁内或超出血管壁传递治疗剂的纳米管强化气球、以及制造和使用纳米管强化气球的方法”的美国专利申请 No. 12/172, 168 主张权益和优先权, 在此通过引用并入其全部内容。

技术领域

[0003] 本申请一般涉及用于在血管内传递治疗剂的气球 (balloon)。

背景技术

[0004] 经皮冠状动脉腔内成形术 (PTCA) 是一种对于具有由于动脉粥样硬化和其它疾病和情况导致的血管变窄的病人具有较少侵入性的外科手术。在传统的 PTCA 过程中, 在局部麻醉下扩张导管被插入心血管系统中, 到达问题血管内的希望位置。该导管包括在其远端的由非渗透膜形成的可膨胀气球, 以及用于使该气球膨胀的装置。如图 1A 所示, 放置气球 10, 使得它穿过或越过动脉 14 中的狭窄损害 12。如图 1B 所示, 然后以相对低压用不透过射线的液体使气球 10 膨胀。该液体向损害 12 压缩气球 10, 并且在一般垂直于动脉 14 的壁的方向上扩展动脉 14, 从而扩张动脉的腔。这样的压缩可能导致动脉壁内的损伤, 如图 1B 中的波纹线所示。在该过程之后, 使气球 10 收缩并且抽回导管。

[0005] 尽管 PTCA 的普遍成功, 但是扩张的损害可能经历侵略性的内膜增生愈合响应, 导致扩张后第一年内的再狭窄, 如图 1C 所示。这样的再狭窄可能被由损害的弹性、血管分解、血管痉挛等 (例如, 由对于动脉壁的内膜或中膜的损伤产生) 产生的动脉 14 的突然退回所放大。或者, 或此外, 动脉的再狭窄可能出现。例如, 对于 PTCA 的炎症反应 (例如, 由于对于动脉的损伤) 可能引起狭窄损害的部位周围的组织增生 12。血栓形成的梗塞还可能阻塞狭窄损害的部位附近的动脉。如图 1C 所示, 动脉的再狭窄可能源自动脉壁的变厚和 / 或动脉的内腔的变窄, 并且接受治疗者可能需要额外治疗以便恢复开放。

[0006] 内支架术 (stenting) 是用于设法避免和 / 或治疗再狭窄的平常技术, 并且频繁用作对于 PTCA 的辅助。在内支架术过程期间, 相对于扩张的动脉部署金属网 (内支架 (stent)), 并且用作支撑动脉打开的棚架 (scaffold)。然而, 内支架可能由于血栓形成或者内支架中凝块的形成而阻塞。因为内支架是外来物, 所以身体的免疫系统也可能以细胞增殖作为反应, 导致再狭窄。可以通过用诸如紫杉醇的药物覆盖内支架来减少内膜增生疤痕组织的生长, 减少这样的增殖, 但是这样的药物也限制了动脉壁的愈合, 并因此增加了延迟的凝块形成的机会。

[0007] 已经建议可以通过在 PTCA 过程期间将药物直接施加到损害来减少再狭窄。例如, March 等人的美国专利 5, 306, 250 公开了一种被机械地或液压地扩展到与狭窄损害接触的渗透膜。在扩展该膜之后, 使得包含诸如肝素或秋水仙碱的药物的液体流过膜的孔并且与损害接触。该扩展和药物传递机制相互独立, 以避免药物通过孔泄漏, 直到膜被完全扩展。

[0008] Racchini 等人的美国专利 No. 5, 458, 568 公开了一种可选择性渗透的气球, 其扩张通道并且传递诸如固定剂的药物。通过使用基于液体的表面张力、液体与膜的接触角和孔直径的压力来湿润膜的孔, 和 / 或施加电流, 和 / 或施加高频声波, 来控制该气球的渗透性。该固定剂快速杀死或使得组织无活性, 并且使扩展条件下的脉管结构硬化。Racchini 等人公开了: 这样的固定避免或减少了由于血管痉挛造成的再闭合, 并且还阻碍或停止了导致再狭窄的生物过程。

[0009] Hofling 的美国专利 5, 354, 279 公开了一种包括空心针的导管, 该空心针用于将药注入血管壁。

[0010] 尽管将诸如肝素的药物传递到狭窄损害可能是有用的, 但是流过动脉的血液可能快速地将药物从受影响区域洗去, 因此降低了治疗的效力。这样的药物还对于血管退缩和血管痉挛影响很少。尽管 Hofling 公开了用于将药物直接注入血管壁的针, 但是可以使用的针的数目是有限的, 因此限制了药可以被传递的程度。此外, 使用的针的口径相对大, 这增加了分解的风险。尽管如 Racchini 等人公开的对动脉的固定可能减少再狭窄和退缩的机会, 但是实现该固定的机制 (杀死和使动脉组织硬化) 损害了动脉愈合其自身的能力, 并且可能潜在地损伤周围的健康组织。

[0011] 鉴于前述, 有用的是提供一种气球, 其扩张血管, 并且其可以用于将治疗剂传递到扩张的血管, 而不使气球或血管破裂。

[0012] 同样有用的是提供一种气球, 其以足够的压力和速度传递治疗剂, 以便穿过扩张的血管的壁内受控的深度或甚至超过该扩张的血管的壁, 而不使气球或血管破裂。

[0013] 同样有用的是提供一种治疗剂, 当该治疗剂被传递到扩张的血管的壁内的受控深度或甚至超过该扩张的血管的壁时, 其抑制血管的退缩和再狭窄, 而不杀死该血管的一部分。

发明内容

[0014] 鉴于前述, 本发明的一个目的是提供一种气球, 其扩张血管, 并且其可以用于将治疗剂传递到扩张的血管, 而不使气球或血管破裂。

[0015] 本发明还有一个目的是提供一种气球, 其以足够的压力和速度传递治疗剂, 以便渗透到扩张的血管的壁内的受控深度或甚至超过扩张的血管的壁, 而不使气球或血管破裂。

[0016] 本发明还有一个目的是提供一种治疗剂, 当该治疗剂被传递到扩张的血管的壁内的受控深度或甚至超过扩张的血管的壁时, 其抑制血管的退缩和再狭窄, 而不杀死血管的一部分。

[0017] 通过提供一种用于在体腔内传递治疗剂的扩张导管实现了本发明的这些和其它目的, 所述体腔具有有厚度的壁。所述扩张导管包括: 伸长的杆, 其具有近端和远端以及在近端和远端之间的腔; 以及在所述远端附近固定到所述伸长的杆的气球。所述气球具有柔性壁, 所述柔性壁包括具有散布在其中的多个纳米管或其它加固结构的聚合物。所述柔性壁具有限定在其中的多个孔, 所述孔配置为在预定压力之下闭合并且在预定压力之上打开。

[0018] 一些实施例还包括经由所述杆中的所述腔与所述气球流体相通的流体的加压贮

存器；以及致动器，用于可控地用处于足以导致所述气球的所述柔性壁与所述体腔的壁的至少一部分接触但是在所述预定压力之下的压力的流体使所述气球膨胀，并且用于可控地以足以从所述孔传递所述治疗剂并且通过所述体腔的壁的厚度的至少一部分的速率和力量，将膨胀的气球内的流体的压力增加到至少所述预定压力。在一些实施例中，所述致动器可控地以足以从所述孔传递所述治疗剂并且通过所述体腔的内膜、中膜、以及外膜中的至少一个的全部的速率和力量，将膨胀的气球内的流体的压力增加到选择的压力。在一些实施例中，所述治疗剂是微粒并且布置在所述孔内，这使得所述致动器的动作可控地以足以从所述孔喷射所述治疗剂并且通过所述体腔的壁的厚度的至少一部分的速率和力量，将膨胀的气球内的流体的压力增加到至少所述预定压力。

[0019] 在一些实施例中，所述纳米管或其它结构形成所述气球的所述柔性壁内的强化网。在一些实施例中，所述纳米管基本均匀地散布在所述聚合物中。在一些实施例中，所述纳米管以小于 5% w/w 的浓度存在于所述聚合物中。在一些实施例中，所述预定压力至少部分基于所述孔的尺寸、所述柔性壁的厚度、所述聚合物的成分、以及所述聚合物中纳米管或结构的浓度。

[0020] 在一些实施例中，所述流体包括所述治疗剂和药学上可接受的载体，使得所述致动器的动作可控地以足以喷射液体、使其通过所述孔并且通过所述体腔的壁的厚度的至少一部分的速率和力量，将膨胀的气球内的流体的压力增加到至少所述预定压力。在一些实施例中，所述治疗剂包括用于在所述体腔的壁内创建原位支架的药剂。在一些实施例中，所述药剂包括选择来改变细胞间基质的弹性的酶、交联剂、小分子、蛋白质或抗体中的至少一个。在一些实施例中，所述治疗剂从由以下构成的组中选择：抗血栓形成剂、血栓溶解剂、抗增生剂、抗炎剂、生长因子、平滑肌细胞迁移和基质降解抑制剂、以及再内皮化剂。

[0021] 根据本发明的另一方面，提供一种在体腔内传递治疗剂的方法，所述体腔具有有厚度的壁。所述方法包括：将扩张导管的至少一部分插入所述体腔，所述扩张导管包括：伸长的杆，其具有近端和远端以及在近端和远端之间的腔；以及在所述远端附近固定到所述伸长的杆的气球。所述气球具有柔性壁，所述柔性壁包括具有散布在其中的多个纳米管或结构的聚合物。所述柔性壁还具有限定在其中的多个孔，所述孔配置为在预定压力之下闭合并且在预定压力或在预定压力之上打开。所述方法包括可控地用处于足以导致所述气球的所述柔性壁与所述体腔的壁的至少一部分接触但是在所述预定压力之下的压力的流体使所述气球膨胀；以及可控地以足以从所述孔传递所述治疗剂并且通过所述体腔的壁的厚度的至少一部分的速率和力量，将膨胀的气球内的流体的压力增加到至少所述预定压力。

附图说明

[0022] 在结合附图考虑以下详细描述时，本发明的以上和其它目的将显而易见，在所有附图中类似的参考符号指示类似的部件，并且在附图中：

[0023] 图 1A 图示位置邻近于动脉中的狭窄损害的收缩的传统气球的横截面图。

[0024] 图 1B 图示压缩动脉中的狭窄损害的膨胀的传统气球的横截面图。

[0025] 图 1C 图示在用传统气球治疗后经历再狭窄的动脉的横截面图。

[0026] 图 2A 图示根据本发明的一些实施例的扩张导管的高层次平面图，该扩张导管包括能够在血管壁内传递流体状治疗剂的纳米管强化气球。

- [0027] 图 2B 图示图 2A 的纳米管强化气球的纵向截面图。
- [0028] 图 2C 图示图 2A 的纳米管强化气球的纵向截面图。
- [0029] 图 2D 图示图 2A 的纳米管强化气球的替代实施例的平面图。
- [0030] 图 2E 图示图 2A 的纳米管强化气球的替代实施例的纵向截面图。
- [0031] 图 3A 图示根据本发明的一个实施例的、使用纳米管强化气球在血管壁内传递治疗剂的方法。
- [0032] 图 3B 图示动脉的生理学特征的详细横截面图。
- [0033] 图 3C 图示根据本发明的一些实施例的、可以用于使纳米管强化气球膨胀并且从膨胀的纳米管强化气球中的孔传递治疗剂的示例性压力曲线。
- [0034] 图 3D-3E 图示根据本发明的一些实施例的、可以用于使纳米管强化气球膨胀并且从膨胀的纳米管强化气球中的孔传递治疗剂的压力可控的流体源。
- [0035] 图 4A 图示根据本发明的一些实施例的、位置邻近于动脉中的狭窄损害的收缩的纳米管强化气球的横截面图。
- [0036] 图 4B 图示根据本发明的一些实施例的、压缩动脉中的狭窄损害的膨胀的纳米管强化气球的横截面图。
- [0037] 图 4C 图示根据本发明的一些实施例的、在动脉壁内传递流体状治疗剂的膨胀的纳米管强化气球的横截面图。
- [0038] 图 4D 图示根据本发明的一些实施例的、使用纳米管强化气球在动脉壁内传递流体状治疗剂之后的动脉的横截面图。
- [0039] 图 5 图示根据本发明的一些实施例的、形成图 2A-2C 的纳米管强化气球的方法。
- [0040] 图 6A 图示可以用在图 2A 的扩张导管中的、能够传递流体状治疗剂的纳米管强化气球的替代实施例的纵向截面图。
- [0041] 图 6B 图示可以用在图 2A 的扩张导管中的、能够传递流体治疗剂的纳米管强化气球的另一替代实施例的纵向截面图。
- [0042] 图 7A 图示根据本发明的一些实施例的、可以用在图 2A 的扩张导管中的能够传递固体治疗剂的纳米管强化气球的纵向截面图。
- [0043] 图 7B 图示在喷射固体治疗剂时图 7A 的纳米管强化气球。
- [0044] 图 8A 图示可以用在图 2A 的扩张导管中的、能够传递固体治疗剂的纳米管强化气球的替代实施例的纵向截面图。
- [0045] 图 8B 图示可以用在图 2A 的扩张导管中的、能够传递固体治疗剂的纳米管强化气球的另一替代实施例的纵向截面图。

具体实施方式

[0046] 本发明的实施例提供用于在血管壁内或超出血管壁传递治疗剂的纳米管强化气球、制造纳米管强化气球的方法、以及使用纳米管强化气球的方法。

[0047] 具体地,本发明的实施例提供了具有柔性壁的气球,该柔性壁由具有限定在其中的多个治疗剂分发孔的聚合物纳米管基质制成。使纳米管强化气球膨胀以扩展血管(例如,至少部分被狭窄损害闭合的动脉),然后使其经受超过预定阈值的压力脉冲。该压力脉冲使得气球从孔中迅速喷射治疗剂,并且通过血管壁的至少一部分厚度,或者可选地通过

血管壁的整体厚度。因此,治疗剂变成嵌入在血管壁中,或者设置在血管壁外部,从而执行其预想的功能而,而没有被流过血管的血液洗去的实质风险。

[0048] 纳米管强化气球中的孔被配置为当气球内的流体在预定阈值压力之下时闭合。这抑制了当气球位于血管内并且用液体使气球膨胀以扩张血管时治疗剂从孔泄漏出来。纳米管强化气球中的孔被配置为仅当气球内的流体到达或超过预定阈值压力时才打开。一旦流体到达该阈值压力,孔就迅速打开并且以足以穿透血管壁至希望的厚度的压力和速度发射或喷射治疗剂。在发射或喷射治疗剂之后,一旦压力再次降到该阈值压力之下时,孔就闭合。因此,纳米管强化气球中的孔是仅在预定压力处打开否则保持闭合的阀。而美国专利 5,354,279 公开了一种机械针,其因此在数目上受限并且具有相对大的尺寸,纳米管强化气球 30 可以被设想为具有大量能够在血管壁内传递治疗剂的微小的“虚拟针”。

[0049] 其中限定孔的柔性壁由具有基本上均匀散布在其中的多个碳纳米管的聚合物形成。这样散布的碳纳米管提供了对撕扯的传播的阻碍,并且因此使得孔能够承受迅速的的压力变化而不破裂。碳纳米管具有特别高的抗张强度和弹性模量,并且可以用于在气球壁内形成坚固的、互连的强化网,其阻止撕扯从孔传播。对纳米管的适当浓度、聚合物成分和壁厚进行选择允许在壁中形成任何希望尺寸的孔,以便被充分加压来将治疗剂传递到血管壁中的希望的深度,而不发生破裂。

[0050] 在一些实施例中,孔发射包括治疗剂和药学上可接受的载体的加压流体的喷流。这样的孔限定在气球的柔性壁内,并且从气球的内部延伸到外部。通过以处于低于预定阈值压力的压力的流体来填充气球的内部,以使气球膨胀,使得孔保持闭合。然后,气球的内部中流体的压力被迅速增加到至少与预定阈值压力一样高的压力,这导致孔打开。然后流体从气球的内部部分喷射到血管壁中,从而将治疗剂传递到血管壁内限定的厚度,或者甚至超出血管壁。在一些实施例中,该治疗剂是亲脂性的。

[0051] 在其它实施例中,孔喷射可能与固体的、微粒的、药学上可接受的载体混合的固体的、微粒状的治疗剂。类似于传输流体的孔,这样的孔布置在气球的柔性壁内,并且延伸通过气球壁的厚度。多个囊被固定到气球内的柔性壁,每个孔用一个囊。每个囊具有内部部分,其保存固体的、微粒的治疗剂,并且由孔保持封闭直到气球的动作。通过用处于低于预定阈值压力的压力的流体填充气球的内部来使该气球膨胀。孔在该压力处保持闭合。然后,气球的内部中的流体的压力被迅速增加到至少与预定阈值压力一样高的压力。这使孔打开,而孔将来自囊的内部部分的固体的、微粒的治疗剂喷射到血管壁中,从而将治疗剂传递到血管壁内限定的厚度,或者甚至超出血管壁。

[0052] 本发明的纳米管强化气球使得血管能够被使用迄今不可用的方法进行治疗处理。例如,纳米管强化气球可以被用于创建血管壁内的原位支架 (in-situ stent)。通过“原位支架”意味着血管壁的机械特性被更改(例如,血管的弹性减小),以便抑制血管的再狭窄和退缩。创建原位支架可以通过在血管壁内创建即使血管痉挛出现也具有足够强度以保持血管打开的区域来抑制退缩。原位支架的另一特别有用的方面在于血管本身保持活的。例如,可以通过使用纳米管强化气球在壁内指定深度(例如,在血管的中膜中)传递一个或多个选择的治疗剂来更改血管壁的机械特性,从而例如通过降低壁的弹性(增加硬度)来更改壁的机械特性。在一些实施例中,治疗剂改变了预先选择的深度处的细胞间基质,但是不损伤或影响细胞本身。

[0053] 用于创建原位支架的适当的治疗剂可以包括例如选定的酶、选定的交联剂、选定的小分子、选定的蛋白质或选定的抗体。适当的治疗剂的一个例子是在存在细胞间基质的情况下交联的聚合物。适当的治疗剂的另一个例子是改变细胞间基质弹性的酶或交联剂。适当的治疗剂的另一个例子是由细胞间基质中的分子激活的抗体激活复合物。除了导致原位支架的形成的治疗剂之外,在血管壁中也可以沉积其它治疗剂,例如抑制再狭窄的制剂。

[0054] 图 2A 图示根据本发明的一些实施例构造的扩张导管的高层次平面图。扩张导管 20 包括杆 21、近端 22、远端 23、膨胀端口 24、歧管 25、引导线 26、流体源 27、膨胀腔 28、以及纳米管强化气球 30。

[0055] 流体源 27 通过膨胀腔 28 与气球 30 流体相通。流体源 27 (例如,诸如二氧化碳(CO₂)、空气、或其它气体的加压气体或流体) 可以被直接附接到膨胀端口 24, 或者可以首先通过调节设备以便控制压力、流速和 / 或其它流体特性。如在下面更详细描述, 流体源 27 的压力可以随着时间变化, 以便使纳米管强化气球 30 膨胀, 并且一旦使气球 30 膨胀就将治疗剂传递到血管壁中。在一些实施例中, 流体源 27 是加压液体, 其包括允许使用射线照相术原位成像扩张导管的造影剂, 以及要传递到血管壁中的治疗剂。

[0056] 如图 2B 中更详细示出的, 纳米管强化气球 30 包括固定到杆 21 的柔性壁 33。膨胀腔 28 通过杆 21 的壁 21, 使得膨胀腔 28 的远端与限定在杆 21 的外表面和柔性壁 33 的内表面之间的空间相通。膨胀腔 28 的近端耦合到膨胀端口 24。膨胀端口 24 耦合到流体源 27 (图 2B 中未示出), 流体源 27 包含治疗剂, 并且可选地还包括造影剂。

[0057] 纳米管强化气球 30 的柔性壁 33 由包括多个碳纳米管 31 的合成物形成, 该多个碳纳米管 31 基本上均匀地散布在聚合物基质中。孔 32 限定在气球 30 的柔性壁 33 中, 并且延伸通过壁 33 的厚度。配置孔以便保持使其闭合, 直到气球内的压力满足或超过预定阈值压力。该特征允许气球膨胀到第一较低压力 (例如, 小于 10atm、小于 8atm、或小于 4atm、或小于 2atm), 以便扩张血管和 / 或破坏狭窄损害, 而不使孔打开。如图 2C 所示, 当气球 30 内的流体的压力超过预定阈值压力 (例如, 大于 10atm、或大于 15atm、或大于 20atm、或大于 25atm、或大于 30atm、或大于 35atm) 时, 孔 32 打开, 并且流体从气球 30 的内部喷射到气球 30 的外部。

[0058] 随着将压力施加到纳米管强化气球 30, 柔性壁 33 稍微变形。选择孔 32 的尺寸和形状, 使得其中限定孔 32 的柔性壁 33 的区域仅在预定压力处或高于预定压力才充分变形以打开孔 32。除了孔 32 的尺寸和形状之外, 影响打开孔 32 的压力的其它因素包括柔性壁 33 的厚度、聚合物的成分、纳米管的浓度和类型、壁 33 中孔的数目、分布和密度、以及加压流体的粘性。例如, 不同类型的治疗剂、药理学上可接受的载体和 / 或造影剂可以在一些情况下改变孔对被打开的阻碍, 所以可以预先选择流体的特定成分以便与希望治疗剂在血管壁内传递到的深度兼容。

[0059] 不希望被理论束缚, 认为气球中孔对于被打开的阻碍 (R_{pore}) 部分地基于携带治疗剂的流体的粘性 (V_{rx})、孔的尺寸 (D_{pore})、孔的密度 (ρ_{pore}) 如下:

$$[0060] \quad R_{\text{pore}} = V_{\text{rx}} / (\rho_{\text{pore}} D_{\text{pore}})$$

[0061] 在许多实施例中, 孔的尺寸 D_{pore} 随着压力变化; 也就是说, D_{pore} 是压力 P 的函数, $D_{\text{pore}}(P)$ 。从而, 由于 D_{pore} 随着压力改变 (即, 随着压力增加而增加), 气球中的孔对于被打开的阻碍下降。对于壁 33 中给定的孔的数目、分布和密度以及加压流体的粘性, 选择柔性

壁 33 的厚度、聚合物的成分、纳米管的浓度和类型、以及孔的初始尺寸 $D_{\text{pore}}(P=0)$ ，使得低于阈值压力 PT 时，孔保持低于阈值尺寸，并且因此不传输携带治疗剂的流体，并且使得高于阈值压力 PT 时，孔超过阈值尺寸，并且因此传递治疗剂到血管壁内的限定距离。

[0062] 在一些实施例中，打开之前孔直径在 1nm 和 3,000nm 之间，例如，1nm 和 100nm 之间、10nm 和 50nm 之间、50nm 和 250nm 之间、或者 250nm 和 1,000nm 之间。在一些实施例中，打开之后孔直径在 5nm 和 10,000nm 之间，例如，5nm 和 100nm 之间、10nm 和 50nm 之间、50nm 和 250nm 之间、250nm 和 1,000nm 之间、1,000nm 和 3,000nm 之间、或者 1,000nm 和 5,000nm 之间。在一些实施例中，孔具有每平方厘米 10 到 500,000,000 之间的密度，例如，每平方厘米 10 到 200 之间、每平方厘米 200 到 5000 之间、每平方厘米 5000 到 100,000 之间、或者每平方厘米 100,000 到 500,000,000 之间。在一些实施例中，柔性壁 33 的厚度在 0.05-0.1mm 之间。

[0063] 尽管图 2A-2C 图示纳米管 31 为具有相对于气球 30 的非受限对准，纳米管 31 可以替代地相对于气球 30 对准，这可以帮助抑制撕扯气球 30 的一个或多个潜在方式。例如，图 2D 图示其中纳米管 31 相对于气球 30 纵向对准的实施例。纳米管 31 的纵向取向帮助抑制撕扯气球 30 的潜在径向方式。在另一实施例中（未示出），纳米管 31 相对于气球 30 径向对准，这帮助抑制撕扯气球 30 的潜在纵向方式。

[0064] 在图 2D 所示的实施例中，纳米管 31 的至少一个子集通常在气球 30 的第一端 35 和气球 30 的第二端 36 之间延伸。然而，不是所有纳米管 31 需要延伸第一和第二端 35 和 36 之间的整个距离；例如，一些或所有纳米管 31 可以相对于气球 30 纵向取向，但是可以仅延伸一和第二端 35 和 36 之间的一部分距离。即使没有纳米管 31 延伸端 35 和 36 之间的整个距离，邻近任何给定孔 32 的壁 33 的那部分仍通过对准的纳米管得到强化，该对准的纳米管抑制了孔 32 周围的气球的径向撕扯。纳米管 31 也不需要相对于气球 30 精确取向。例如，每个个体的纳米管 31 的取向可以偏离假想线 37 超过 1%、超过 2%、超过 5%、或者甚至超过 10%，该假想线 37 代表相对于气球 30 的精确纵向的取向。径向对准的纳米管可以具有与对于纵向对准的纳米管的描述类似的长度和 / 或对准。

[0065] 纳米管 31 可以使用任何适当的技术（例如，凝胶纺丝或静电纺丝）来相对于气球 30 纵向和 / 或径向对准。在凝胶纺丝中，纳米管 31 被散布在适当的熔融聚合物内（例如，如下面结合图 5 所述）。熔融纳米管 / 聚合物混合物通过适当形状的模具而被挤压出来，并且挤压端被拉伸（extruded end pulled upon），这导致聚合物和纳米管的链对准为基本与挤压方向平行。为了形成具有纵向取向的纳米管 31 的气球 30，模具呈圆柱形，并且包括用于形成气球 30 内的腔的心轴（mandrel）。为了改为形成具有径向取向的纳米管 31，模具被成形为挤压出片或带；在挤压之后，该片或带可以被卷成圆柱体并且边缘被密封（例如，用热和压力）以形成气球 30。静电纺丝包括在使纳米管取向的挤压期间施加电场。

[0066] 在气球 30（图 2E 中标明为 30）的另一个实施例中，倚靠杆 21 的壁 21 布置膨胀腔。端口 22 存在于柔性壁 33 中，并且膨胀腔 28 可以穿过端口 22 并且在气球 30 内终止。或者，膨胀腔 28 的远端可被固定到柔性壁 33，使得它提供通过端口 22 的相通。

[0067] 图 3A 图示根据本发明的一些实施例的、使用纳米管强化气球在血管壁内传递治疗剂的方法 300 的步骤。首先，获得根据本发明的实施例构造的扩张导管（310），该扩张导管包括多孔纳米管强化气球。在图 2A-2C 中图示的实施例中，该气球与包含要在血管壁内

传递的治疗剂的流体源流体相通。配置该流体源,使得该气球内的流体的压力可以随着时间从低压变化到高压,该低压足以使气球膨胀并且扩展血管同时足够低以使孔保持闭合,该高压足以使孔打开并且通过孔喷射治疗剂到血管壁内。

[0068] 将扩张导管插入接受治疗者(320)。例如,可以使用已知技术将扩张导管插入接受治疗者的血管(例如,静脉或动脉),并且位于血管中的希望位置(例如,邻近狭窄损害)。可选地,包含治疗剂的流体还包含造影剂,并且在确定位置前,用流体部分地充满纳米管强化气球,然后使用传统射线照相术成像以便辅助确定气球的位置。

[0069] 然后,用处于低于预定阈值压力的压力的包含治疗剂的流体使扩张导管的气球膨胀,但是该压力足以促使气球的孔邻近血管壁(330)。

[0070] 然后,流体的压力迅速增加到至少预定阈值压力,从而打开气球的孔并且通过孔喷射流体到血管壁内(340)。可选地,流体的压力增加到足以将流体传递超出血管壁的压力。

[0071] 在喷射流体到血管壁内或超出血管壁之后,可以可选地将气球以膨胀状态保留在适当的位置,直到血管至少部分地对治疗剂作出反应(350)。例如,如果治疗剂是用于在血管内创建原位支架的交联酶,则气球被以膨胀状态保留在适当的位置,直到已经形成具有足够强度的原位支架,以便在移除气球之后支撑血管打开。然后,从接受治疗者移除扩张导管(360)。

[0072] 为了帮助更好地理解治疗剂被传递到的不同深度,图3B图示了动脉14的生理学特征的详细横截面图。如本领域的技术人员熟悉的,认为动脉14具有三层:内膜(或“内膜”)34、中膜(或“中膜”)37、以及外膜(或“外膜(adventitia)”,也称为“外膜(tunica externa)”)39。内膜34是动脉14的最内层,并且直接接触血液。内膜34包括沿动脉14的腔排列成行的内皮细胞35,以及将内皮细胞35附着到中膜37的内弹性膜36。中膜37包括平滑肌肉细38和弹性组织(未示出)。外膜39包括由胶原纤维和血管滋养管(未示出)形成的基质40,以及成纤维细胞41。通过适当地选择从纳米管强化气球的孔喷射出的流体的压力,可以将治疗剂传递到动脉14内的希望深度,例如,到内膜34、到中膜37和/或到外膜39中的一个或多个。例如,可以将治疗剂传递到外膜39内,外膜39包含本身提供血液到动脉的血管,因此帮助将治疗剂分布到动脉的局部区域。治疗剂甚至可以被传递到外膜以外,例如,使得治疗剂接触或覆盖动脉14的壁的外部。

[0073] 图3C图示了纳米管强化气球可能经历的流体压力的示例性序列(A、B、I),以便首先使气球膨胀,然后将治疗剂从气球的孔传递到血管壁中。图3C中图示的时间和压力没有依比例确定,并且仅仅作为说明性的。在初始时间 T_0 开始,气球位于血管中,同时处于收缩状态(A)。可选地,以低和恒定压力用包含造影剂的流体使气球部分膨胀,并且在确定气球的位置的同时使用射线照相术成像该气球。

[0074] 在时间 T_1 开始,在已经确定气球位置之后,气球内的压力增加至低于阈值压力 P_T 的压力 P_1 ,气球中的孔配置为在该阈值压力 P_T 打开(B)。在时间 T_2 ,已经到达压力 P_1 并且保持稳定(C)。在时间 T_3 开始,压力迅速增加到至少与阈值压力 P_T 一样大的目标压力 P_2 (D)。在时间 T_4 ,当压力到达 P_T 时,孔打开。在时间 T_5 ,到达目标压力 P_2 ,并且保持稳定直到时间 T_6 (E)。然后压力减小,例如随着从孔释放出额外的流体,自然地减小了气球内的压力(F)。一旦压力在时间 T_7 正好降到 P_T 之下,孔就停止传递流体,而这稳定了压力(G)。

然后,在时间 T8 开始,减小压力以便从气球抽回流体 (G)。一旦气球在时间 T9 充分或完全收缩,就从血管取回气球 (I)。在时间 T10,从接受治疗者取回扩张导管。

[0075] 图 3C 仅是可以使用的压力序列的一个示例。例如,气球可以在单个步骤中从低压加压到 P2 (从而省略序列的片段 C)。在一些实施例中,在到达目标压力 P2 之后,压力不保持稳定在 P2,而是允许下降 (从而省略序列的片段 E)。在一些实施例中,当压力下降到 PT 之下时,孔不再次闭合,并且所以压力将不会刚好稳定在 PT 之下 (从而省略序列的片段 G)。而且,压力可以随着时间平滑地变化,而不是象图 3C 所示的那样线性地变化。

[0076] 在一些实施例中,膨胀压力 P1 在大约 1atm 到 4atm、或者大约 1atm 到 3atm、或者大约 1atm 到 2atm、或者大约 2atm 到 3atm、或者大约 2atm 到 4atm 的范围中。在一些实施例中,阈值压力 PT 和目标压力 P2 的一个或两者在大约 4 到 16atm、或者大约 4 到 8atm、或者大约 4 到 6atm、或者大约 6 到 8atm、或者大约 8 到 16atm、或者大约 8 到 12atm、或者大约 10 到 12atm、或者大约 12 到 16atm、或者大约 16 到 18atm 的范围中。在一些实施例中,膨胀压力 P1 在大约 4 到 10atm、或者 4 到 8atm、或者 4 到 6atm、或者大约 6 到 10atm、或者大约 8 到 10atm 的范围中。在一些实施例中,阈值压力 PT 和目标压力 P2 的一个或两者在大约 10 到 35atm、或者 10 到 20atm、或者 15 到 25atm、或者 20 到 30atm、或者 30 到 35atm 的范围中。在一些实施例中,治疗剂的初始速度在大约 200-2500m/s 的范围中,动量密度在 4-7kg/s/m 的范围中。

[0077] 可以使用多种机制来可控地改变气球内的压力。图 3D-3E 图示了压力可控流体源 27,其适用于在使纳米管强化气球膨胀中使用并且用于从膨胀的纳米管强化气球中的孔传递治疗剂。流体源 27 包括空心加压器主体 380、流体贮存器 379 和致动器 377。流体源还经由膨胀腔 28 附接到扩张导管 20 的杆 21,通过膨胀腔 28 可以可控地使纳米管强化气球 30 膨胀,并且用于将治疗剂传递到血管壁中 (如图 2A 所示)。扩张导管 20 还可以包括接口,其允许膨胀腔 28 内的压力被控制,例如,增加或减小施加到气球 30 的流体的压力和 / 或改变压力变化的速率。

[0078] 空心加压器主体 380 包括活塞 373,其可在第一位置 371 和第二位置 372 之间移动。随着活塞 373 在第一和第二位置之间移动,柔性封口 374 (例如,由生物相容聚合物制成的 o 形圈) 帮助在空心加压器主体 380 和活塞 373 之间创建紧密的密封。流体贮存器 379 经由腔 378 与空心加压器主体 380 流体相通。流体贮存器 379 包括包含治疗剂,并且可选地还包含造影剂的流体。致动器 377 可操作地耦合到活塞 373,并且例如可以是气体 (例如, CO₂) 的加压筒、弹簧、手泵、或加压器 (indeflator) (Abbott 实验室, Abbott Park, IL)。

[0079] 如图 3D 所示,活塞 373 从第一位置 371 移动到第二位置 372,以便通过腔 378 从流体贮存器 379 抽取流体,并且进入空心加压器主体 380 中。在用流体填充空心加压器主体 380 时,可以使用阀 (未示出) 暂时停用空心加压器主体 380 和膨胀腔 28 之间的流体相通。在一个实施例中,响应于致动器 377 的动作,活塞 373 从第一位置 371 移动到第二位置 372。这里,致动器 377 将活塞 373 从第一位置移动到第二位置,这在空心加压器主体 380 中建立了真空,其通过腔 378 从流体贮存器 379 抽取流体。在另一实施例中,响应于流体贮存器 379 的加压,活塞 373 从第一位置 371 移动到第二位置 372。这里,出口 375 为加压器主体 380 中的气体提供了随着加压流体从流体贮存器 379 移动并通过腔 378 进入加压器主体 380 而离开的流体路径。

[0080] 如图 3E 所示, 响应于致动器 377 的动作, 活塞 373 从第二位置 372 移动到第一位置 371, 以便经由膨胀腔 28 将流体从空心加压器主体 380 传递到纳米管强化气球 30。在流体被传递到纳米管强化气球 30 时, 可以使用阀 (未示出) 暂时停用空心加压器主体 380 和流体贮存器 379 之间的流体相通。活塞 373 在流体中创建的压力和压力增加的速率至少部分地基于活塞 373 响应于致动器 377 而移动到第一位置 371 的力量和快捷程度。该活塞可以机械地、气动地、液压地、压电地或以其它方式移动到第一位置。

[0081] 请注意, 流体贮存器 379 和杆 21 不需要同时连接到加压器主体 380。例如, 加压器主体 380 可以包括连接到流体贮存器 379 或连接到杆 21 的单个连接器。

[0082] 致动器 377 可以是手动的、自动的或部分自动的。例如, 致动器 377 可以自动推动活塞 373 首先以足以使纳米管强化气球膨胀到低于阈值压力 (P1) 的第一压力的速率和力量移动, 然后以足以打开气球中的孔并且将药物传递到血管壁中的限定距离的速率和力量 (P2) 移动。或者, 例如, 可以使用传统的方法手动地使气球膨胀到低于阈值压力的第一压力 (P1), 可选地使用来自射线照相术的反馈, 并且致动器 377 然后动作以便自动增加压力以打开孔并且将药物传递到血管壁 (P2)。或者, 例如, 可以手动地使气球膨胀, 然后通过控制致动器 377 的一个或多个设置将压力手动地调整到阈值压力之上 (到 P2)。

[0083] 可以使用其它类型的压力可控流体源 27。例如, 可以传统地将气球加压到低于阈值压力的压力 (P1)。然而, 可以提供与气球流体相通的分开腔, 其可以例如使用 CO₂ 筒或其它声能传递系统来迅速加压。

[0084] 图 4A-4D 图示使用以上结合图 2A-2C 描述的纳米管强化气球 30 来治疗动脉 14 的横截面图。如图 4A 所示, 放置气球 30, 使得使得它穿越或穿过动脉 14 中的狭窄损害 12。如图 4B 所示, 然后以相对低压的包含治疗剂的流体使气球 30 膨胀。该流体将气球 10 压到损害 12 上, 并且在基本垂直于动脉 14 的壁的方向上扩展动脉 14, 从而扩张动脉的腔。在气球 30 的膨胀期间, 流体的压力保持在预定阈值压力之下, 而孔 32 配置为在该预定阈值压力处被打开。

[0085] 如图 4C 所示, 在使孔 32 邻近动脉 14 的壁之后, 然后迅速增加气球 30 内的压力到预定阈值压力之上, 这导致孔 32 被打开。如由箭头所示, 孔从气球 30 的内部发射包含治疗剂的流体, 并且进入 (或甚至超出) 动脉 14 的壁。可以将气球保持在适当的位置一定的时间, 该时间被选择为允许治疗剂适当地与动脉 14 的壁起反应。例如, 在治疗剂形成原位支架的实施例中, 选择该时间量以允许治疗剂充分地增强动脉 14 的壁的机械特性, 使得动脉不易于退缩或再狭窄。或者, 例如, 在治疗剂是抗增生药物的实施例中, 气球不需要保持在适当的位置, 并且可以简单地被移除。

[0086] 图 4D 图示了用治疗剂进行治疗并且取回气球 30 之后的动脉 14。在图示的实施例中, 已经增强了动脉 14 的壁的机械特性 (图示为 “x”) 以形成原位支架。尽管可能出现少量组织增生 12, 但是动脉 14 显然比传统 PTCA 之后更为开放和稳定。

[0087] 图 5 图示了根据一些实施例的、形成图 2A-2C 的纳米管强化气球的方法 500。首先, 例如从商业上可得到的来源获取纳米管 (510), 或者制作纳米管。纳米管可以包括单壁碳纳米管 (SWNT) 和 / 或多壁碳纳米管 (MWNT)。碳纳米管可以包括导电和 / 或半导电的纳米管。碳纳米管可以是 “原始的”, 也就是说, 没有功能化、衍生化、或以其他方式修改的 (例如, 基本不包括除碳之外的原子)。或者, 一个或多个碳纳米管可以被功能化或衍生化以具

有希望的治疗特性,或者增强它们在聚合物中的散布。

[0088] 除了纳米管之外,或者替代纳米管,在气球中可以使用其它类型的材料。例如,无机纳米管(例如,二硫化钨、氮化硼、硅、二氧化钛、二硫化钼、铜、或者铋纳米管)可以用于强化气球的柔性壁。或者,例如,石墨烯纤维可以用于强化气球的柔性壁。或者,例如,凯夫拉尔(聚对苯二甲酰对苯二胺、特氟纶(聚四氟乙烯)、特纶(聚对-亚苯基苯并二噁唑)、柴隆(聚对苯撑苯并二噁唑)、聚醚嵌段酰胺、以及维克特拉(液晶聚合物)的纤维可以用于强化气球的柔性壁。所选的材料必须足以加强气球,使得将气球加压到其中限定的孔的阈值压力或阈值压力之上而不撕破孔或气球。

[0089] 然后将适当的聚合物加热到它的熔融点之上(520)。适当的聚合物包括聚酯、聚烯烃、诸如聚四氟乙烯(PTFE,商品名Goretex)的含氟聚合物、尼龙、氨基甲酸乙酯、聚安酯、聚氯乙烯(PVC)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET,商品名Dacron、Dupont、Wilmington DE)、聚邻苯二甲酸酯、聚萘二酸丁醇酯、聚乙烯、聚丙烯、聚酰亚胺、诸如Pebax的聚酰胺、或者其它聚合物,其是生物相容的,纳米管散布在其中,并且其具有适当的机械特性,当与纳米管混合时,形成可以经受迅速加压的气球。一些适当的聚合物的示例可以在题为“具有高压/低顺从气球的医用导管”的美国专利5,871,468中找到,在此通过引用并入其整个内容。也可以使用四氟乙烯与乙烯的共聚物、氯三氟乙烯、全氟烷氧基四氟乙烯(perfluoroalkoxy tetrafluoroethylene)、或者诸如六氟丙烯的氟化的丙烯。

[0090] 然后将纳米管混合到熔融的聚合物中,同时聚合物被保持在高于它的熔融点的温度(530)。以足以使由聚合物-纳米管的混合物形成的气球具有足够的机械特性来承受迅速加压的量添加纳米管到聚合物。例如,可以以小于大约5% w/w、或者小于大约4% w/w、或者小于大约3% w/w、或者小于大约2% w/w、或者小于大约1% w/w、或者小于大约0.5% w/w、或者小于大约0.25% w/w、或者小于大约0.1% w/w的量添加纳米管到聚合物。

[0091] 然后,将纳米管完全地且基本上均匀地分布(散布)到聚合物中(540),形成聚合物/纳米管溶液。这可以使用机械搅拌(例如,使用超声均化器(超声波破碎仪(sonicator)))、使用材料混合器、移动保存聚合物/纳米管溶液的容器、搅动聚合物/纳米管溶液、或者通过将聚合物/纳米管溶液保持在聚合物熔融温度上更多的时间来实现。

[0092] 本领域的技术人员将认识到,由于范德瓦尔斯力和其它吸引力的原因,纳米管趋于“结块”在一起,并且从而可以形成由纳米管的束构成的“纳米绳(nanorope)”。因此,聚合物/纳米管溶液可以包括一个或多个这样的纳米绳。尽管在许多实施例中该溶液包括相对均匀的纳米管分布,但是不认为偶然的纳米绳的存在会有害地影响由溶液最终形成的纳米管强化气球的特性。一些实施例包括聚合物中相对均匀的纳米绳分布。

[0093] 一旦纳米管在聚合物中分布到满意的程度,就允许聚合物/纳米管溶液冷却(550),这形成了聚合物/纳米管合成物。然后,通过例如挤压合成物来从合成物形成纳米管强化气球(560)。应该理解,在形成气球之前,聚合物/纳米管合成物可选地被颗粒化和重新挤压,或者使用已知技术另外形成。

[0094] 接下来,在纳米管强化气球中形成孔(570)。孔例如可以是圆形、椭圆形、方形、狭缝、或者圆锥形。可以通过用适当聚焦的激光照射壁的选定区域来形成孔。或者,可以通过用针轻刺气球来形成孔。作为又一种选择,可以在气球的壁中形成微泡(例如,通过在步骤550期间适当地将空气混合到合成物中),并且在步骤570破坏微泡(例如,通过声波处理

气球) 来形成孔。还可以使用机械打孔、机械钻孔、离子束钻孔、电子束钻孔和其它技术, 只要它们形成适当尺寸和特征的孔, 使得在预定阈值压力之下治疗剂不从气球泄漏。

[0095] 然后将纳米管强化气球固定到扩张导管的杆 (580), 使得气球与包含合适的治疗剂的加压流体源流体相通。

[0096] 可选地, 可以由聚合物 / 纳米管合成物形成扩张导管的其它部分。例如, 合成物可以用于形成图 2A 所示的扩张导管 20 的杆 21。如果在杆 21 中使用, 则纳米管可以为扩张导管 20 提供增加的轴向强度和可推性, 从而允许以减小的尺寸产生杆 21, 同时减少传统上可能伴随扩张导管部件的尺寸减小的扭曲、捆绑或类似问题的可能性。或者, 例如, 纳米管可以提供“可操纵性”给杆 21 和 / 或引导线 26。对于进一步细节, 参见 2005 年 11 月 3 日提交的题为“不透射线的气球扩张导管”的美国专利 11/267, 226, 在此通过引用并入其整个内容。可以相互独立地选择在气球 30 中和在扩张导管 20 的其它部分中使用的纳米管的类型和聚合物的类型。

[0097] 在使用纳米管 - 聚合物混合物制造纳米管强化气球 30 和杆 21 两者的实施例中, 可以使用纳米管来增强气球 30 和杆 21 之间的接合。具体地, 纳米管具有当相互接近时锁在一起的倾向。可以使用允许两个组件中的纳米管锁在一起的技术将纳米管强化气球 30 和杆 21 接合在一起, 例如通过使两个组件相互邻近然后加热聚合物 / 纳米管合成物到正好高于聚合物的熔融点来允许两个组件中的纳米管锁在一起。当加热聚合物时, 一个组件中的纳米管可以移动通过合成物并且与另一组件中的纳米管锁在一起。可选地, 电磁场可以用于有选择地使纳米管取向和 / 或增强纳米管从一个组件到另一组件的传输。

[0098] 图 6A 图示了可以在图 2A 的扩张导管中使用的纳米管强化气球的另一实施例的纵向截面图。气球 60 包括固定到杆 21 的柔性壁 63。膨胀腔 28 穿过杆 21 的壁 21, 使得膨胀腔 28 的远端与限定在杆 21 的外表面和柔性壁 63 的内表面之间的空间相通。膨胀腔 28 的近端耦合到膨胀端口 24。膨胀端口 24 耦合到流体源 27 (图 6A 中未示出), 流体源 27 包含治疗剂, 并且可选地还包括造影剂, 可以控制流体源 27 的压力。

[0099] 纳米管强化气球 60 的柔性壁 63 从包括多个碳纳米管的合成物形成, 该多个碳纳米管基本上均匀地散布在聚合物基质中。多个微泡 62 限定在气球 60 的柔性壁 63 中。微泡 62 被配置为保持完整, 直到气球内的压力满足或超过预定阈值压力, 微泡 62 在该预定阈值压力破裂, 并因此提供流体路径, 气球 60 内部的流体可以通过该流体路径作为高速射流 (jet) 离开。该特征允许气球首先以相对低的压力膨胀, 这导致微泡 62 邻近血管壁, 并且随后经历超过预定阈值压力的压力, 这允许治疗剂从破裂的微泡喷射并且进入血管壁。如以上结合图 5 所述, 可以通过例如使用超声波破碎仪在步骤 540 将空气混合到加热的聚合物 / 纳米管溶液来形成微泡 62。例如, 可以通过调整超声处理的频率和溶液经历超声处理的时间来控制微泡的尺寸和密度。

[0100] 图 6B 图示了可以在图 2A 的扩张导管中使用的纳米管强化气球的另一替代实施例的纵向截面图。气球 60 包括固定到杆 21 的内部柔性壁 64 和外部柔性壁 65。膨胀腔 28 穿过杆 21 的壁 21, 使得膨胀腔 28 的远端与限定在杆 21 的外表面和内部柔性壁 64 的内表面之间的空间相通。膨胀腔 28 的近端耦合到膨胀端口 24。膨胀端口 24 耦合到流体源 27 (图 6B 中未示出), 流体源 27 包含治疗剂, 并且可选地还包括造影剂, 可以控制流体源 27 的压力。

[0101] 纳米管强化气球 60 的内部柔性壁 64 和外部柔性壁 65 中的至少一个从包括多个碳纳米管的合成物形成, 该多个碳纳米管基本上均匀地散布在聚合物基质中。外部柔性壁 65 比内部柔性壁 64 更牢固(例如, 具有更高的弹性模量)。例如, 可以由包括聚异戊二烯的合成物制造内部柔性壁。孔 67 限定在外部柔性壁 65 中, 并且不发射流体, 直到气球内的压力满足或超过预定阈值压力, 内部柔性壁 64 在该预定阈值压力处被破坏。然后, 流体通过孔 67 从气球 60 的内部喷射。该特征允许气球首先以相对低的压力膨胀, 这导致外部柔性壁 65 中的孔 67 邻近血管壁, 并且随后经历超过预定阈值压力的压力, 这允许治疗剂从孔 67 喷射并且进入血管壁。

[0102] 气球 60 可以部分地使用图 5 的方法制作, 但是包括用于制作内部柔性壁 64 并且将内部柔性壁附加到外部柔性壁 65 的额外步骤。可以使用方法 500 的步骤 510-560 独立地制作内部柔性壁 64 和外部柔性壁 65 两者。然而, 内部和外部壁所使用的聚合物和在聚合物中分布的纳米管的量(如果有的话)可以相互不同, 因此导致不同的弹性特性。然后, 步骤 570 仅应用于外部柔性壁 65, 形成孔 67。然后, 例如通过将使用内部柔性壁 64 形成的气球插入使用外部柔性壁 65 形成的气球的内部, 将外部柔性壁 65 布置在内部柔性壁 64 上。可选地, 例如通过将温度升高到在一个或两个气球中使用的聚合物的熔融点之上, 或者通过在将内部气球插入外部气球之前在两个气球之间施加粘合剂来粘结两个气球。

[0103] 在气球 60 的另一个实施例中(未示出), 内部柔性壁 64 具有限定在其中的孔, 并且外部柔性壁 65 不包括孔。内部柔性壁 64 比外部柔性壁 65 更牢固。限定在内部柔性壁 64 中的孔不发射流体, 直到气球内的压力满足或超过预定阈值压力, 外部柔性壁 65 在该预定阈值压力处被破坏。然后, 流体通过限定在内部柔性壁 64 中的孔从气球的内部喷射。可以如以上对于气球 60 所述的那样制作该替代实施例, 但是是在内部柔性壁 64 中而不是在外部柔性壁 65 中形成孔。

[0104] 如上所述, 在一些实施例中, 纳米管强化气球被配置为将固体治疗剂喷射到血管壁中。图 7A 图示了可以在图 2A 的扩张导管中使用的这种纳米管强化气球的实施例。纳米管强化气球 70 包括固定到杆 21 的柔性壁 73。膨胀腔 28 穿过杆 21 的壁 21, 使得膨胀腔 28 的远端与限定在杆 21 的外表面和柔性壁 73 的内表面之间的空间相通。膨胀腔 28 的近端耦合到膨胀端口 24。在该实施例中, 膨胀端口 24 耦合到流体源 27(图 6A 中未示出), 不同于图 2B-2D 和 6A-6B 的流体传递设备, 该流体源 27 不需要包含治疗剂, 因为不传递流体到血管壁。可选地, 流体源 27 包括造影剂。

[0105] 纳米管强化气球 70 的柔性壁 73 从包括多个碳纳米管 31 的合成物形成, 该多个碳纳米管 31 基本上均匀地散布在聚合物基质中。囊 72 限定在气球 70 的柔性壁 73 中和/或附加到气球 70 的柔性壁 73。每个囊具有包含颗粒状的治疗剂的内部分 74, 以及可以基本与以上结合图 2B-2D 和 6A-6B 描述的孔相同的外部部分 75。配置这些孔以便使其保持闭合直到气球内的压力满足或超过预定阈值压力。该特征允许气球首先被以相对低的压力膨胀, 以便使孔达到邻近狭窄损害的位置, 而孔不打开。如图 7B 所示, 当气球 70 内的流体的压力超过预定阈值压力时, 孔 75 打开并且该颗粒状的治疗剂从囊 72 的内部分 74 喷射到气球 70 的外部。

[0106] 纳米管强化气球 70 可以使用以上结合图 5 描述的用于制作图 2B-2C 的气球的步骤 510-580 来制作, 但是包括用于形成包含颗粒状的治疗剂的囊 72 并且将这样的囊附加到

柔性壁 73 的额外步骤。例如,使用本领域已知的微封装技术形成这样的囊,且然后使用粘合剂或者通过将壁 73 升高到聚合物的熔融点之上并且然后将囊与壁 73 接触,来将囊固定到柔性壁 73。或者,例如,可以使用上述微泡技术将这样的液囊直接限定在柔性壁 73 内,并且然后用治疗剂填充微泡。

[0107] 图 8A 图示了可以在图 2A 的扩张导管中使用的纳米管强化气球的替代实施例的纵向截面图,并且该纳米管强化气球喷射颗粒状的治疗剂。气球 80 包括固定到杆 21 的内部柔性壁 84 和外部柔性壁 85。膨胀腔 28 穿过杆 21 的壁 21,使得膨胀腔 28 的远端与限定在杆 21 的外表面和内部柔性壁 84 的内表面之间的空间相通。膨胀腔 28 的近端耦合到膨胀端口 24。膨胀端口 24 耦合到流体源 27(图 8A 中未示出),该流体源 27 包含治疗剂,并且可选地还包括造影剂,可以控制流体源 27 的压力。

[0108] 纳米管强化气球 80 的内部柔性壁 84 和外部柔性壁 85 中的至少一个从包括多个碳纳米管的合成物形成,该多个碳纳米管基本上均匀地散布在聚合物基质中。外部柔性壁 85 比内部柔性壁 84 更牢固(例如,具有更高弹性模量)。多个孔 87 限定在外部柔性壁 85 中,并且包含颗粒状的治疗剂 82。然而,不传递颗粒状的治疗剂 82 直到气球内的压力满足或超过预定阈值压力,内部柔性壁 84 在该预定阈值压力处被破坏,从而发射气球内的流体,其将微粒治疗剂 82 推入到血管壁中。或者,在该预定阈值压力处,内部柔性壁迅速向外弯曲,因此将颗粒状的治疗剂 82 推入到血管壁中。

[0109] 可选地,孔 87 和 / 或内部柔性壁 84 的外表面具有对于颗粒状的治疗剂 82 的亲合力,其强到足以将该治疗剂 82 约束在孔 87 内,直到治疗剂 82 被喷射到血管中。例如,如果剂 82 是亲脂性的,则可以制作孔 87 和 / 或内部柔性壁 84 的外表面,使得它们是亲脂性的,从而吸引剂 82。或者,例如,如果剂 82 是亲水性的,则可以制作孔 87 和 / 或内部柔性壁 84 的外表面,使得它们是亲水性的,因此吸引剂 82。剂 82 和孔 87 和 / 或壁 84 之间的这种亲合力使得通过简单地将气球 80 浸入包含颗粒 82 的贮存器中即可将剂 82 插入孔 87 内。可以在将气球 80 插入接受治疗者之前的任何时间,甚至紧接在将气球 80 插入接受治疗者之前执行这样的插入。在颗粒状的治疗剂 82 呈放射性的实施例中,如下所述,紧接在将气球 80 插入接受治疗者之前将剂 82 插入孔 87 中是有用的,因为它免除了在被装配以用来处理放射的设施中构造气球 80 的需要,并且还减少了在制作时间和插入时间之间颗粒经历的放射性衰变的量。

[0110] 可以将图 8A 所示的气球 80 制作成类似于图 6A 所示的气球 60,但是其包括将治疗剂布置在孔 87 内的额外步骤。

[0111] 图 8B 图示了可以在图 2A 的扩张导管中使用的纳米管强化气球的另一替代实施例的纵向截面图,并且该纳米管强化气球喷射颗粒状治疗剂。气球 80 基本与气球 80 相同,包括内部柔性壁 84 和外部柔性壁 85,该外部柔性壁 85 具有限定在其中的包含颗粒状治疗剂 82 的多个孔 87。气球 80 还包括保护外层 86,其封装孔 87 并且避免治疗剂 82 漏出孔 87,直到气球的适当动作。

[0112] 纳米管强化气球 80 的内部柔性壁 84、外部柔性壁 85 和保护层 86 中的至少一个从包括多个碳纳米管的合成物形成,该多个碳纳米管基本上均匀地散布在聚合物基质中。外部柔性壁 85 比内部柔性壁 84 更牢固(例如,具有更高的弹性模量)。保护层 86 比外部柔性壁 85 和内部柔性壁 84 更脆弱(例如,具有更低的弹性模量)。不传递颗粒状的治疗剂

82,直到气球内的压力满足或超过预定阈值压力,内部柔性壁 84 在该预定阈值压力处被破坏,从而发射气球内的流体,其推动颗粒状的治疗剂 82 通过保护层 86 并且进入血管壁中。或者,在预定阈值压力处,内部柔性壁迅速向外弯曲,从而推动颗粒状的治疗剂 82 通过保护层 86 并且进入血管壁中。

[0113] 可以将图 8B 所示的气球 80 制作成类似于图 8A 所示的气球 80,但是其包括在将治疗剂 82 布置在孔 87 中之后将保护层 86 布置在外部柔性壁 85 上的额外步骤。例如可以通过喷涂、浸涂、层压、跟随有退火的粉末涂覆等将保护层 86 布置在外部柔性壁 85 上。或者,可以使用图 5 所示的步骤 510-560 形成使用保护层 86 形成的额外气球(可选地省略添加纳米管到聚合物),并且将所述额外气球应用在使用外部柔性壁 85 形成的气球上。

[0114] 可以使用在本文中描述的纳米管强化气球来传递用于处理多种疾病或情况的多治疗剂,包括但不限于,用于处理再狭窄的治疗剂。如在此使用的,“处理”指避免疾病或情况,减少或消除与疾病或情况相关联的症状,或者基本上或完全消除疾病或情况。优选的接受治疗者是有脊椎的接受治疗者,并且更优选的是哺乳动物的接受治疗者,并且更优选的是人类接受治疗者。

[0115] 可以使用本发明的纳米管强化气球来传递多种治疗剂。该治疗剂的一些例子包括药物、蛋白质、肽、核苷、碳水化合物、多醣、粘多糖、单糖、糖胺多糖和类固醇。例如,可以使用诸如凝血酶抑制剂的抗血栓形成剂,包括水蛭素、竹叶青蛇毒去整合素(trigramin)、环前列腺素和环前列腺素相似物、右旋糖酐、水杨酸盐、PPACK、水蛭肽、肝素、类肝素、阿加曲班、毛喉素、伐哌前列素、D-苯丙氨酰脯氨酰精氨酰氯甲酮(D-phe-pro-arg-chloromethylketone,合成抗凝血酶)、双嘧达莫、比伐卢定(Biogen Idec,剑桥,马萨诸塞州)、以及诸如 7E3 的血小板抑制剂或血小板受体 GPIIb/IIIa 的其它抑制剂。溶解血栓剂可以包括链激酶、尿激酶、组织型纤溶酶原激活剂(TPA)和甲氧苯甲酰纤溶酶原链酶激活剂复合物(APSAC)。抗增生剂可以包括反义寡核苷酸、肝素、血管抑肽、诸如卡托普利(例如,来自百时美施贵宝公司的开博通和卡托普利氢氯噻嗪片)的血管紧张素转换酶抑制剂、西拉普利或赖诺普利(例如,来自 Merck&Co 有限公司的赖诺普利和赖诺普利氢氯噻嗪片,怀特豪斯站,新泽西州)、以及苏拉明。或者,例如,可以使用抗炎剂、生长因子、平滑肌细胞迁移和基质降解抑制剂、再内皮化剂、或者消除、减少或者以其他方式抑制血管的再狭窄的任何其它药物和制剂。

[0116] 治疗剂的一些例子(至少它们中的一些已经被辨识为用于抑制血管的重新闭合(例如,由于再狭窄)的候选者)包括但不限于:西罗莫司、他克莫司、依维莫司、环孢霉素、诸如地塞米松的天然和合成皮质激素类、M-泼尼松龙、来氟米特、麦考酚酸、咪唑立宾、曲尼司特、脂质体阿仑膦酸钠(biorest)、雌二醇、施德丁(statins)、紫杉醇(例如,百时美施贵宝公司的泰素(Taxol),斯坦福,康涅狄格州)、多西他赛(例如,来自 Aventis S.A 的泰索帝,法兰克福,德国)、Epo D 放线菌素(例如,放线菌素 D)、硫唑嘌呤、五氟尿嘧啶、盐酸阿霉素(例如,来自 Pharmacia&Upjohn 的多柔比星,Peapack,新泽西州)、格尔德霉素、西洛他唑、甲氨蝶呤、血管抑肽、长春新碱、长春花碱、丝裂霉素(例如,来自百时美施贵宝公司的突变霉素)、QP-2、反义 C-MYC 引物、ABT-578(Abbott 实验室)、restenASE、氯脱氧腺苷、PCNA 核酶、巴马司他、脯氨酰羟化酶抑制剂、卤夫酮、C-蛋白酶抑制剂、普罗布考、曲匹地尔、脂质体前列腺素-E、Resten-NG、Ap-17、阿昔单抗、克拉屈滨、氯匹多瑞、利多格雷、诸如硝苯

吡啶的硝酸盐和钙拮抗剂、秋水仙素、纤维原细胞生长因子 (FGF) 拮抗剂、鱼油 (Ω -3 脂肪酸)、组胺拮抗剂、洛伐他汀 (HMG-CoA 还原酶的抑制剂, 降胆固醇药物, 来自 Merck&Co, 品牌名 Mevacor)、单克隆抗体类 (诸如那些专用于血小板衍生生长因子 (PDGF) 受体的)、硝普盐、磷酸二酯酶抑制剂、前列腺素抑制剂、苏拉明、血清素阻断剂、硫醇蛋白酶抑制剂、三唑嘧啶磺酰胺 (PDGF 拮抗剂)、一氧化氮、 α 干扰素、经过基因工程的上皮细胞、地塞米松、吡嘧司特钾、白细胞介素、以及转化生长因子 b。也可以使用抗炎剂 (甾体的和非甾体的以及其它药剂, 其可以调节脉管紧张度、功能、动脉硬化、和对脉管或器官损伤后干预的康复响应)。这样的抗炎剂对诸如肠炎病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、病灶 GI 炎症 (focal GI inflammatory disease) 也是有用的。还可以传递基因载体药物、缓释药物和抗癌药物。在题为“用于传递治疗剂的医疗设备”的美国专利公开 2004/0106987 中陈述了其它合适的治疗剂的一些例子, 在此通过引用并入其整个内容。

[0117] 在一个例子中, 与干细胞相关联的微球体 (如在美国专利 7, 338, 657 中描述的, 通过引用并入其整个内容) 以固体形式传递并且使用如图 7A-8N 所示的气球传递, 或者溶解在液体中并且使用如图 2B-2D 或 6A-6B 所示的气球传递。

[0118] 还可以使用放射性治疗剂。例如, 某些类型的放射线治疗可以减小再狭窄的风险。已经发现暴露在诸如钴 -60、铯 -90、磷 -32、钷 -103、铯 -137、碘 -125、钷 -114m 或铯 -131 下的血管比没有暴露在这样的放射性物质下的血管经历较少的再狭窄。传统上, 使用特制的放射性引导线、气球或内支架, 已经将血管暴露在放射性物质下。参见题为“用于防止血管成形术后的再狭窄的方法和装置”的美国专利 5, 213, 561, 以及题为“用于制造近距离放射源材料的方法、近距离放射源材料和封装的近距离放射源”的美国专利 7, 311, 655, 在此通过引用并入两篇专利的整体内容。相比之下, 本发明的纳米管强化气球可以用于在血管壁内或超出血管壁传递流体的或颗粒状的放射性治疗剂, 这使得血管能连续暴露在适当的放射水平下, 而不要求插入放射性内支架或将接受治疗者暴露在单一的大剂量放射下。这样的放射性治疗剂可以传递到其它类型的体腔以治疗癌症。

[0119] 该治疗剂可以是任何形式, 包括但不限于: 诸如溶液、乳状液、微粒悬浮液、凝胶体和流体颗粒的流体, 以及诸如小球、小粒、颗粒、小珠、微囊、微球、纳米球、微粒、纳米颗粒和粉末的颗粒固体。适当的颗粒固体可以具有范围例如在 0.1 和 250 μ m 之间 (例如, 10-15 μ m, 或者小于 10 μ m) 的尺寸。也可以传递大于大约 250 μ m 的微粒。微粒可以具有大约在 0.1 和 25g/cm³ 之间 (例如, 大约在 0.9 和 1.5g/cm³ 之间) 的密度, 并且可以以大约在 200 和 3000m/s 之间的速度注入。

[0120] 在一些实施例中, 治疗剂是亲脂性的、而在其它实施例中, 治疗剂是亲水性的, 而在其它实施例中, 治疗剂是两亲性的。

[0121] 治疗剂可以散布在任何适当的药学上可接受的载体中。例如, 紫杉醇可以散布在聚氧乙烯蓖麻油 (聚氧乙烯蓖麻油 (polyethoxylated castor oil), CAS 号 61791-12-6, BASF 有限公司) 中, 聚氧乙烯蓖麻油是合成的非离子表面活性剂。或者, 紫杉醇可以附着到诸如白蛋白 (其可以在商品名 Abrexane (Abraxis Bioscience 公司) 下购买) 的蛋白质。其它适当的药学上可接受的载体包括生物相容溶剂二甲亚砜、二甲亚砜的类似物 / 同系物、乙醇、丙酮、乳酸乙酯等。还可以使用诸如水或盐水的水溶液。

[0122] 用于颗粒状治疗剂的固体载体的例子包括诸如明胶的生物可降解聚合物、聚交酯

酸、聚乙醇酸、聚己酸内酯、聚对二氧环己酮 (polydioxanon)、淀粉、明胶、以及诸如苯乙烯或丙烯醛的聚酞类或不可降解聚合物。还可以使用包含药物的脂质体。还可以使用例如具有 0.2 和 3 μm 之间直径的钨、金、铂、和铱载体微粒。

[0123] 使用纳米管强化气球来进行处理的适当的血管的例子包括肾的、髌骨的、股骨的、远端腿部 (distal leg) 和颈的动脉以及用于血液透析的大隐静脉桥 (saphenous vein graft)、人工血管 (synthetic graft) 和动静脉分流管 (arteriovenous shunt)。设想本文中描述的纳米管强化气球导管对于任何其它类型的身体通道均具有可应用性, 这些通道包括但不限于尿道、前列腺、前列腺部尿道、食道、输卵管、直肠、肠、支气管、肾管、气管、胰腺管、胆囊管、脑实质等。

[0124] 术语“造影剂”指能在例如通过射线照相术而被注入接受治疗者期间能够被监视的生物相容的不透射线的物质。造影剂可以是可溶于水或不可溶于水的, 并且在一些实施例中不包含高于在采用的元件中自然出现的原生的或内生的数量的放射性。可溶于水的造影剂的例子包括甲泛葡酸、碘帕醇、碘酞钠、iodomide sodium 和 megalumine。不可溶于水的造影剂的例子包括钽、氧化钽和硫酸钡, 每一种对于包括大约 10 μm 或更小的微粒尺寸的活体内使用以适当的形式商业可用。其它不可溶于水的造影剂包括金、钨和铂粉末。

[0125] 尽管以上描述了本发明的各种实施例, 但对于本领域的技术人员而言, 可以对这些实施例进行各种改变和修改而不背离本发明是显而易见的。意在使所附权利要求覆盖落入本发明的真实精神和范围内的所有这样的改变和修改。

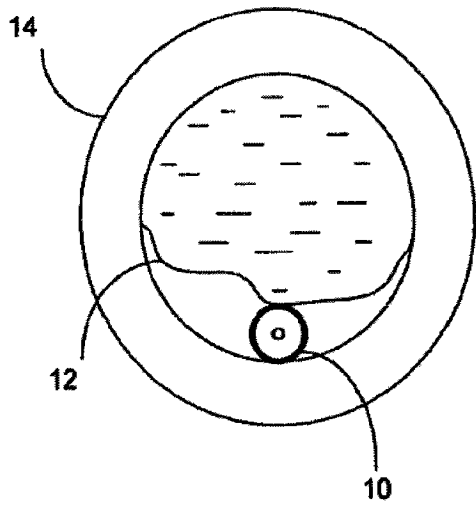


图 1A 现有技术

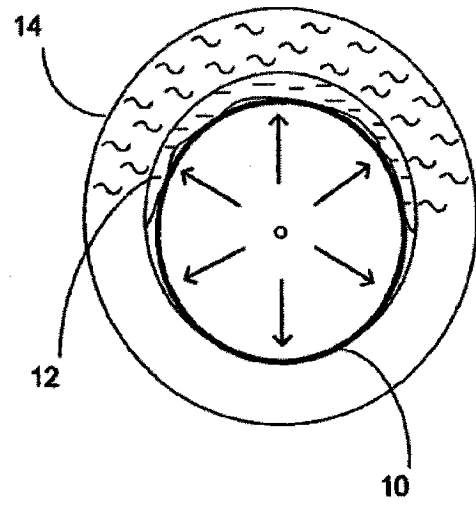


图 1B 现有技术

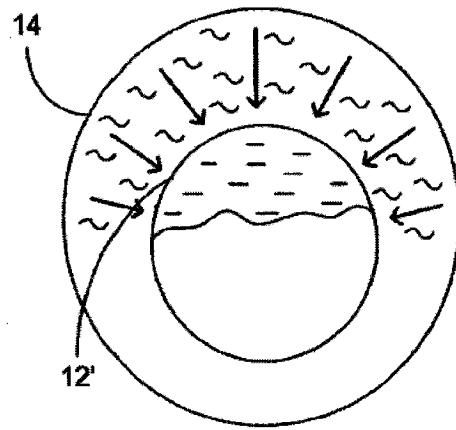


图 1C 现有技术

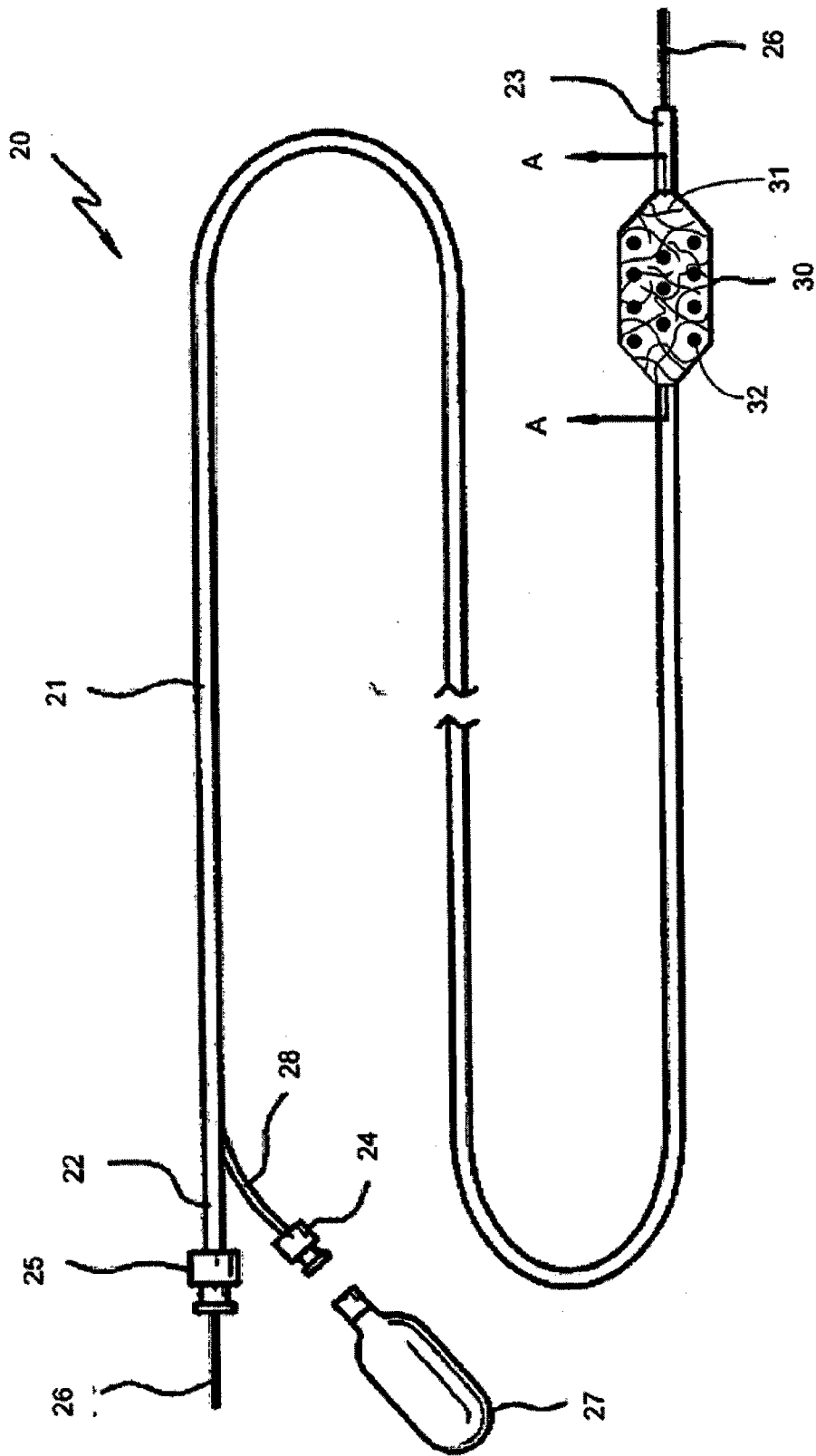


图 2A

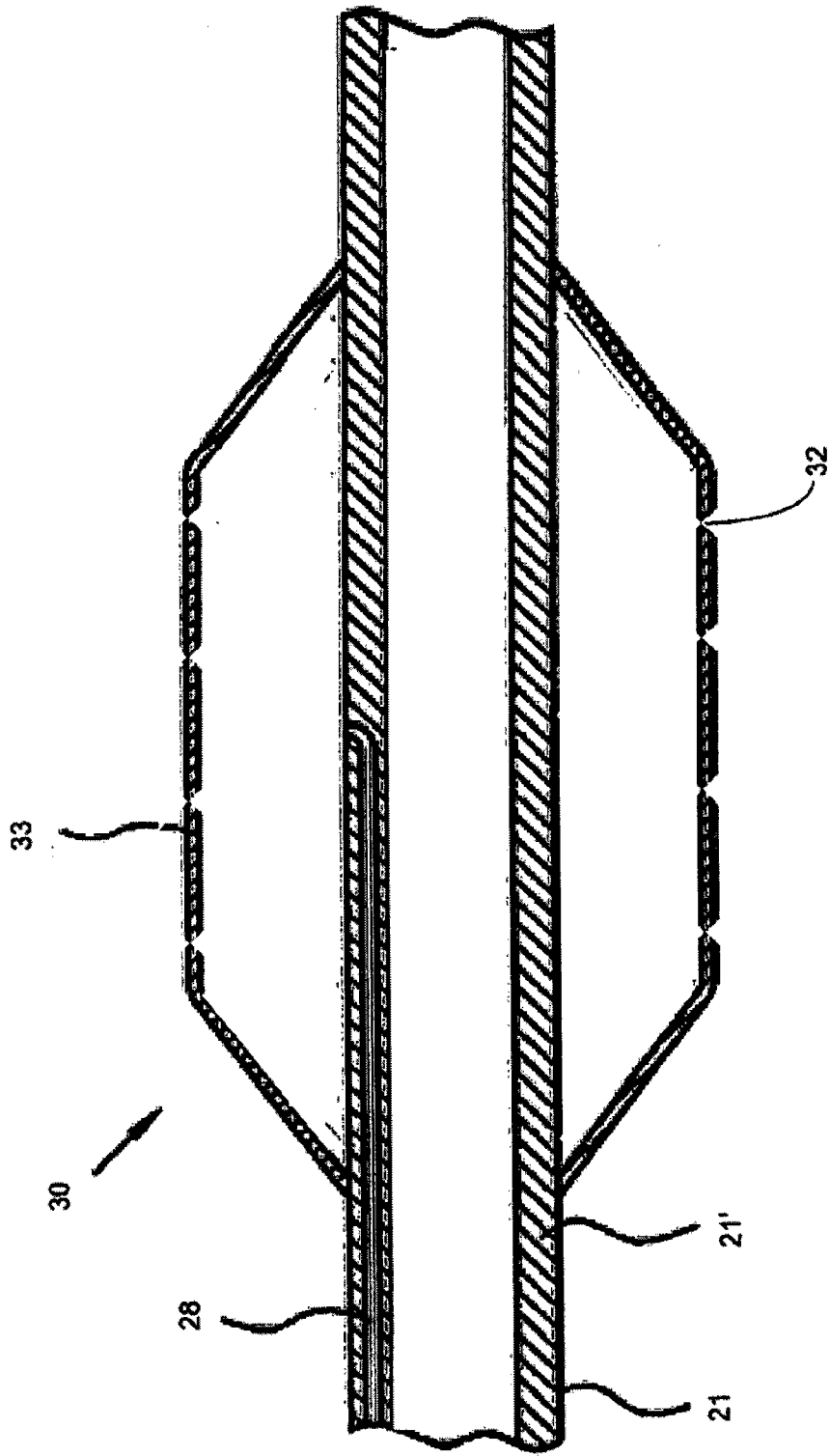


图 2B

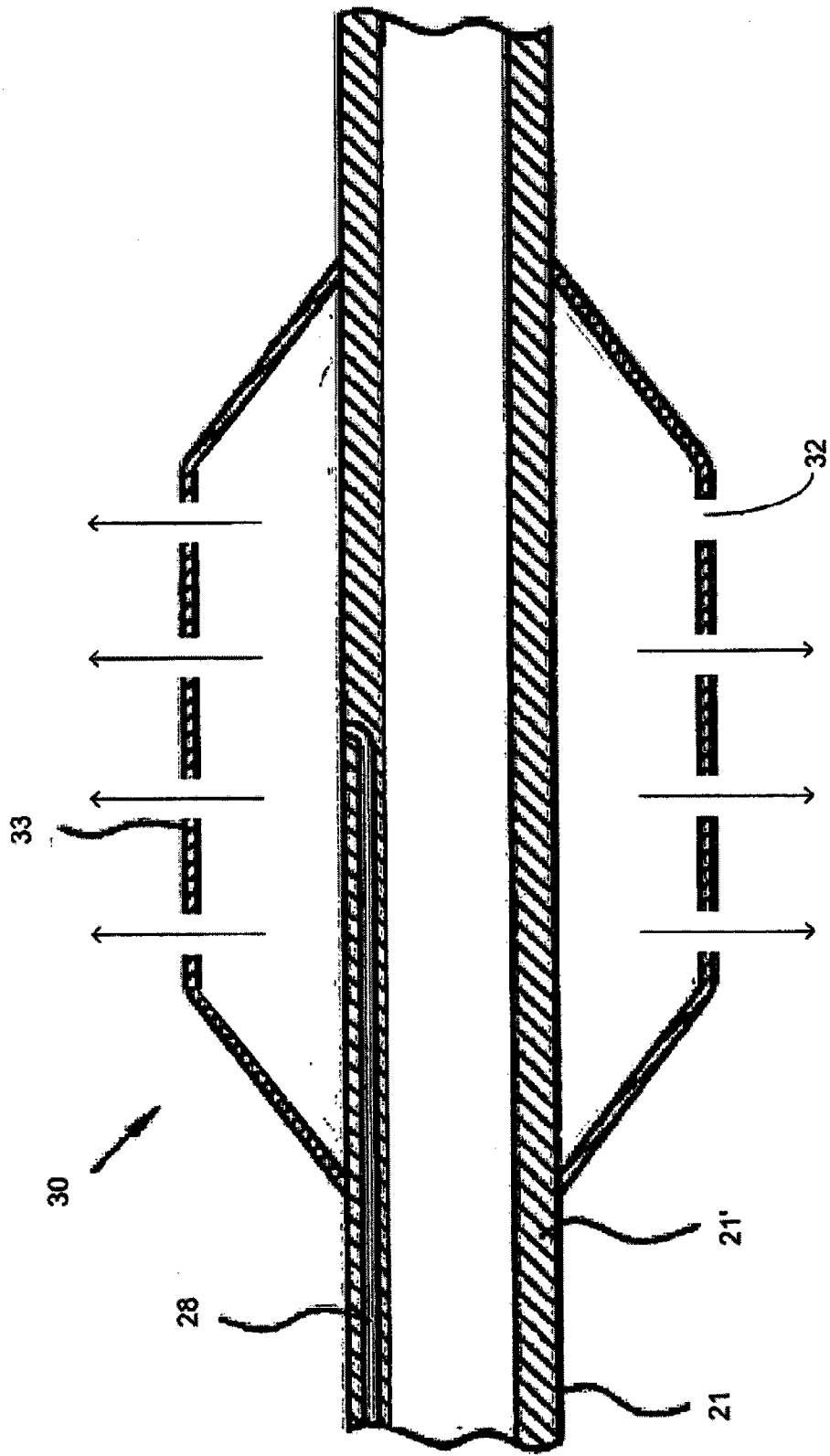


图 2C

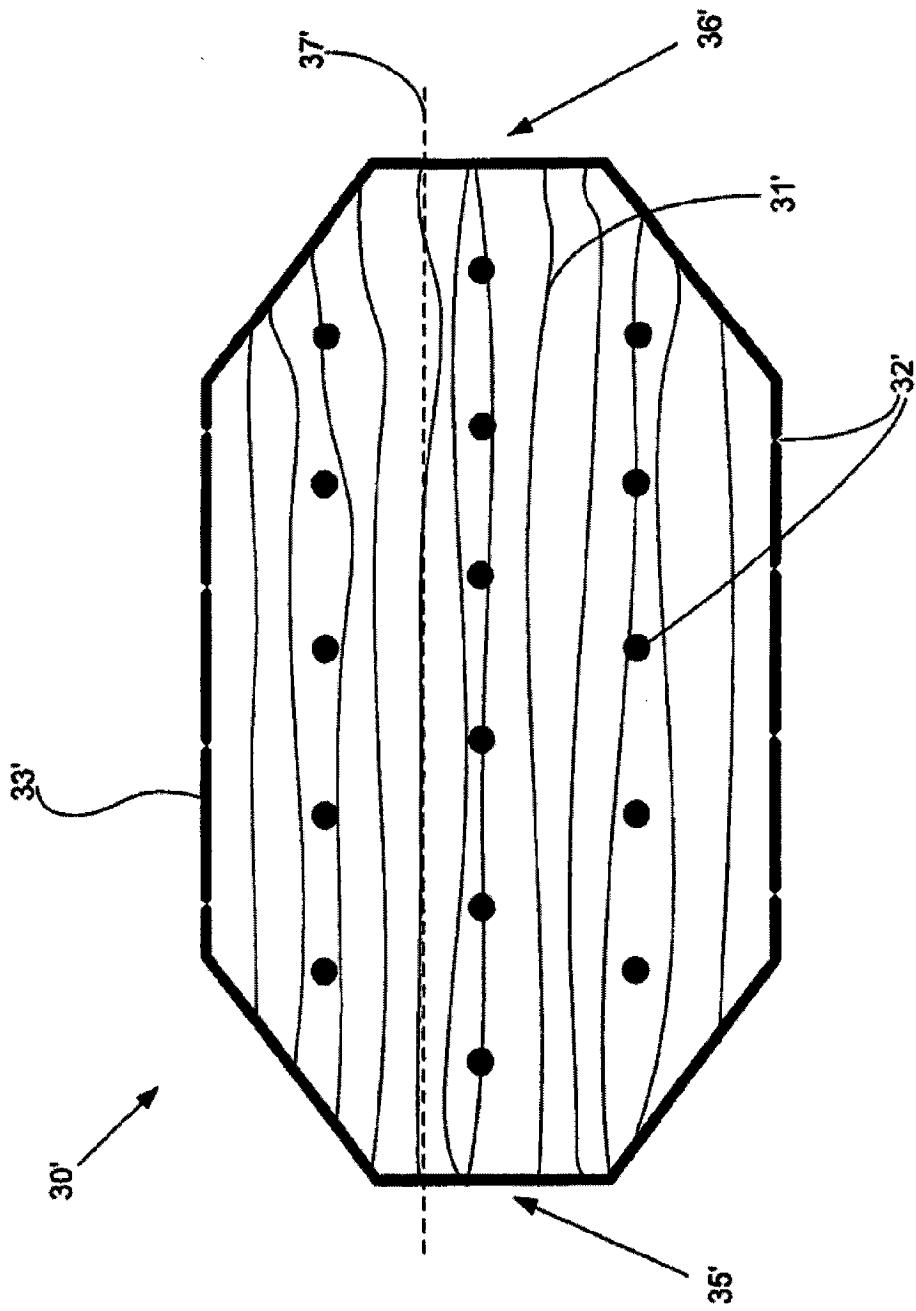


图 2D

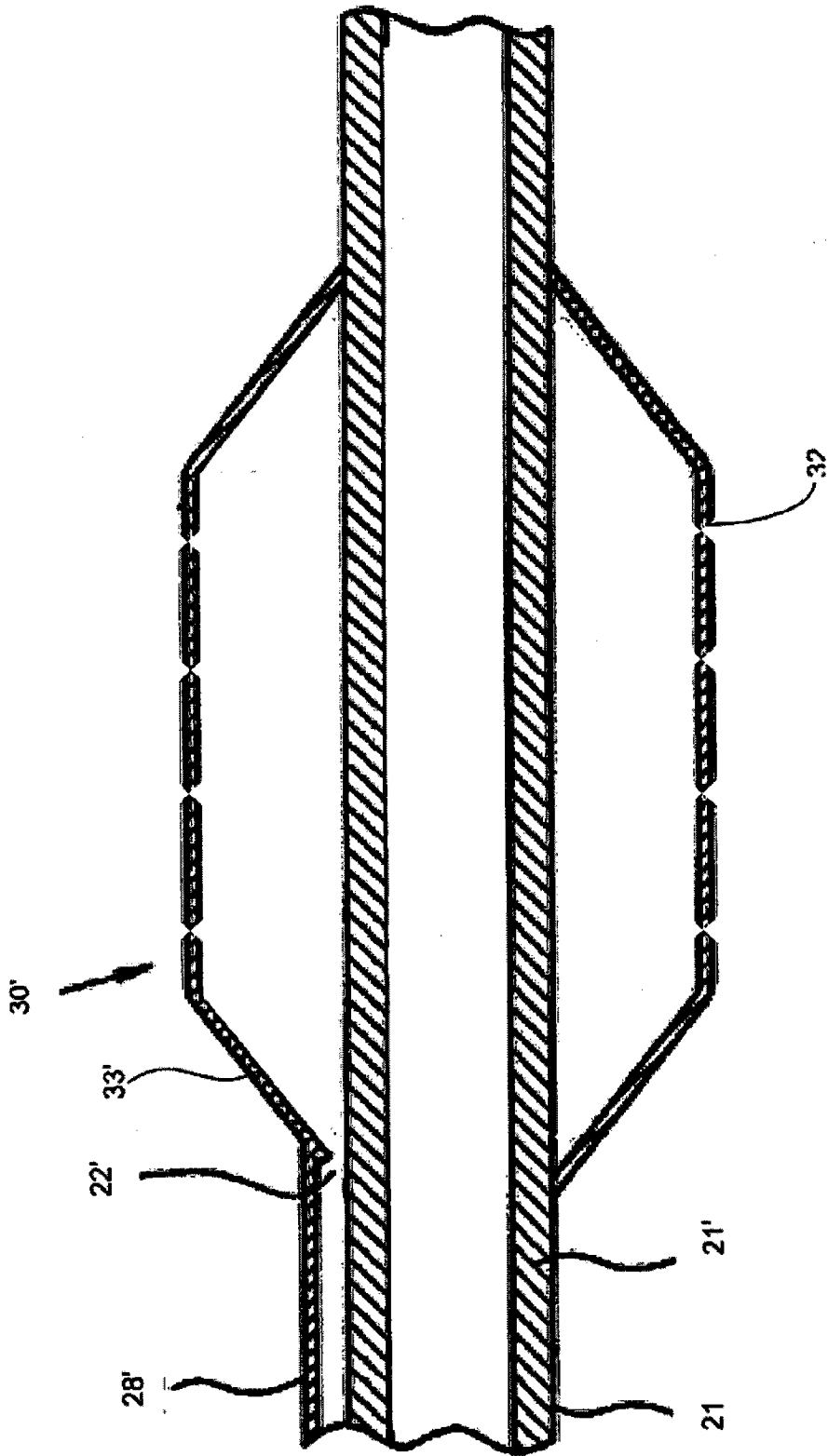


图 2E

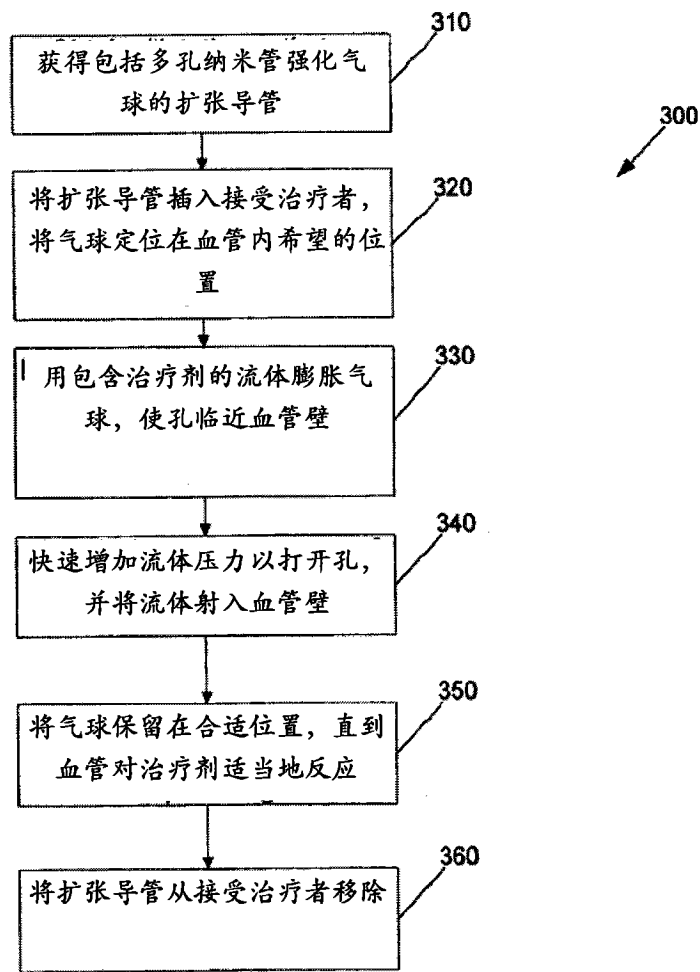


图 3A

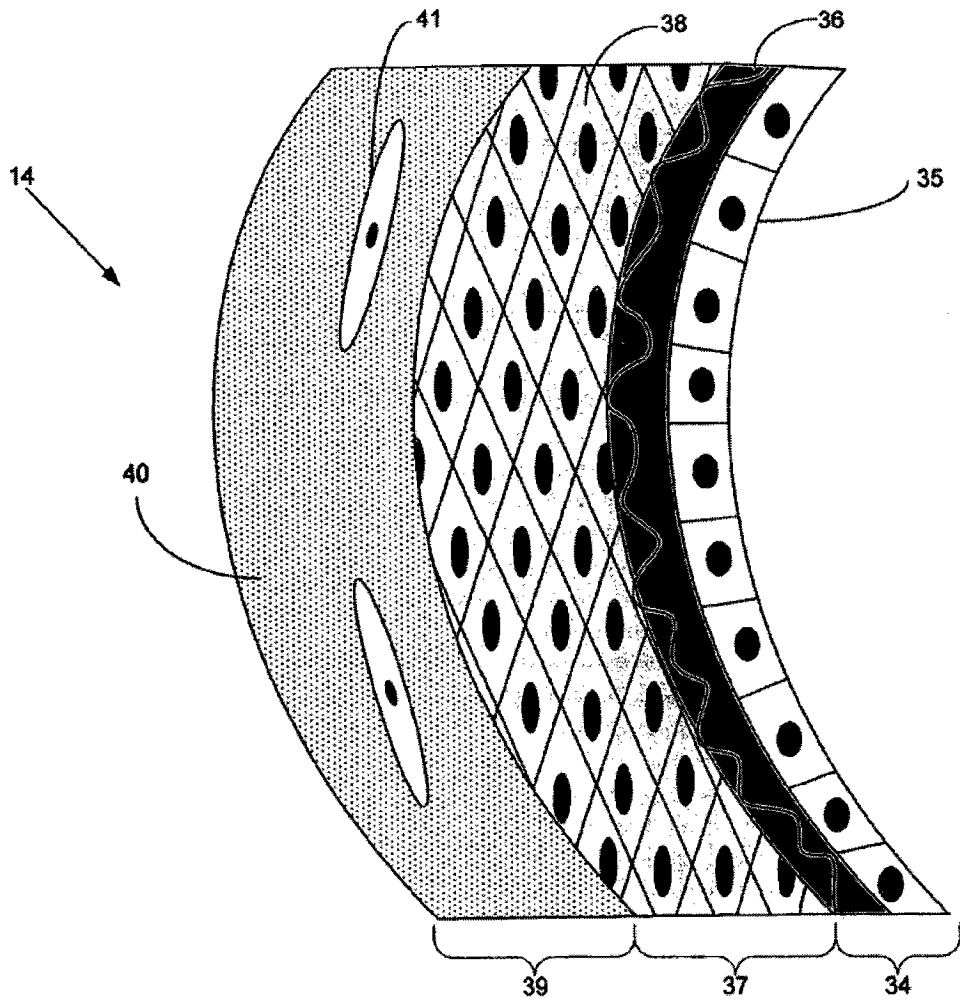


图 3B

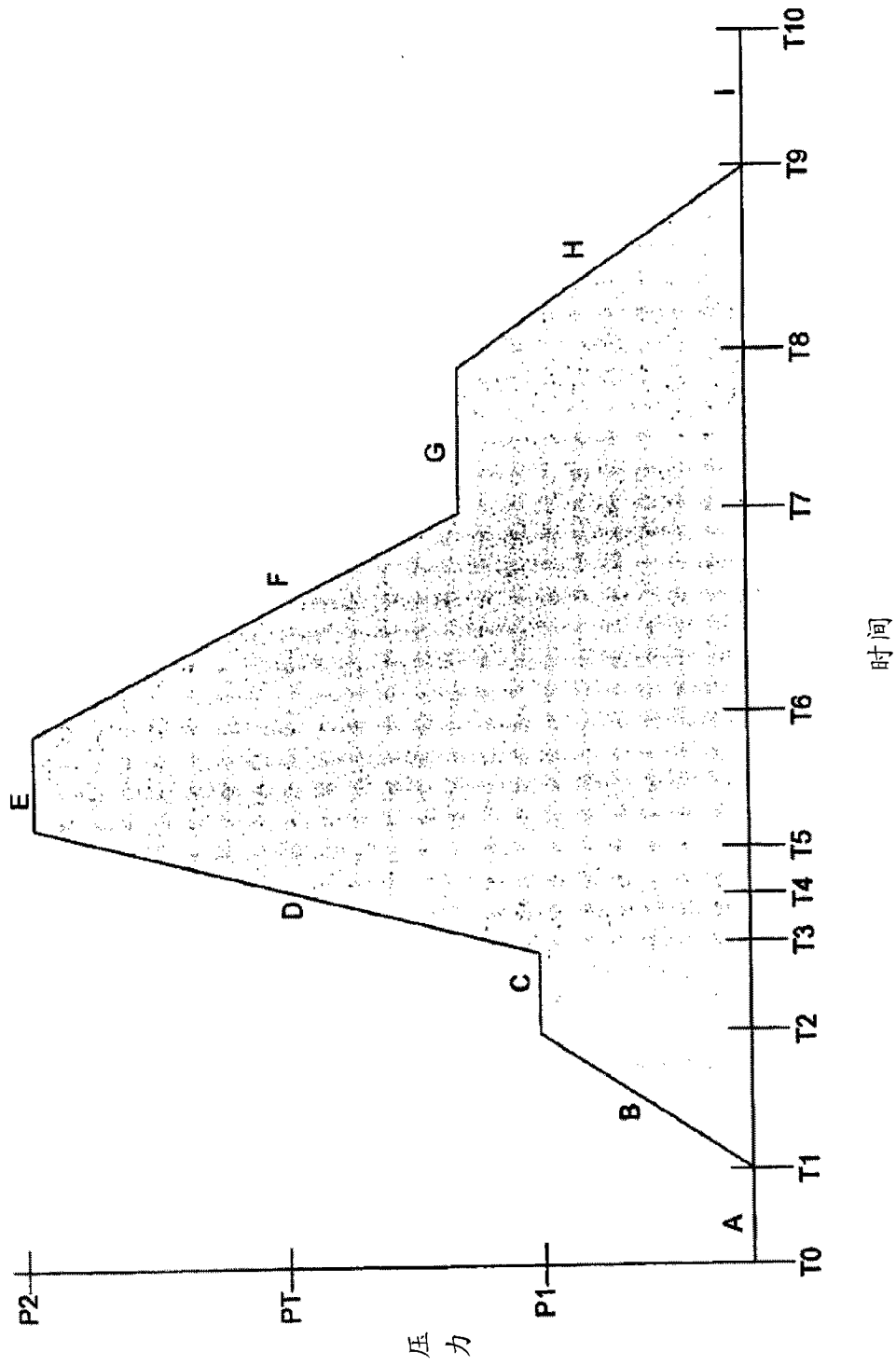


图 3C

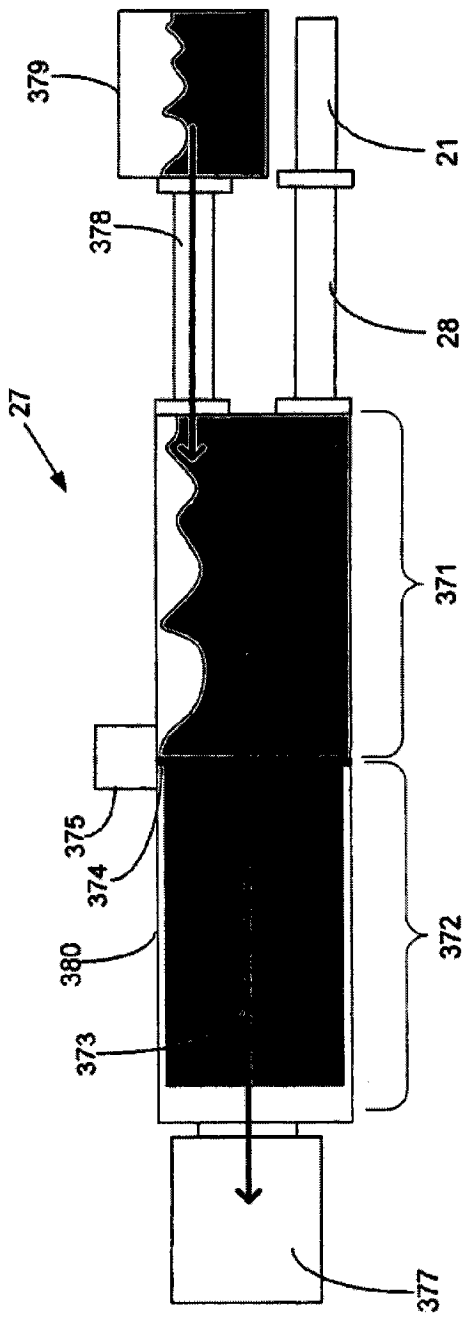


图 3D

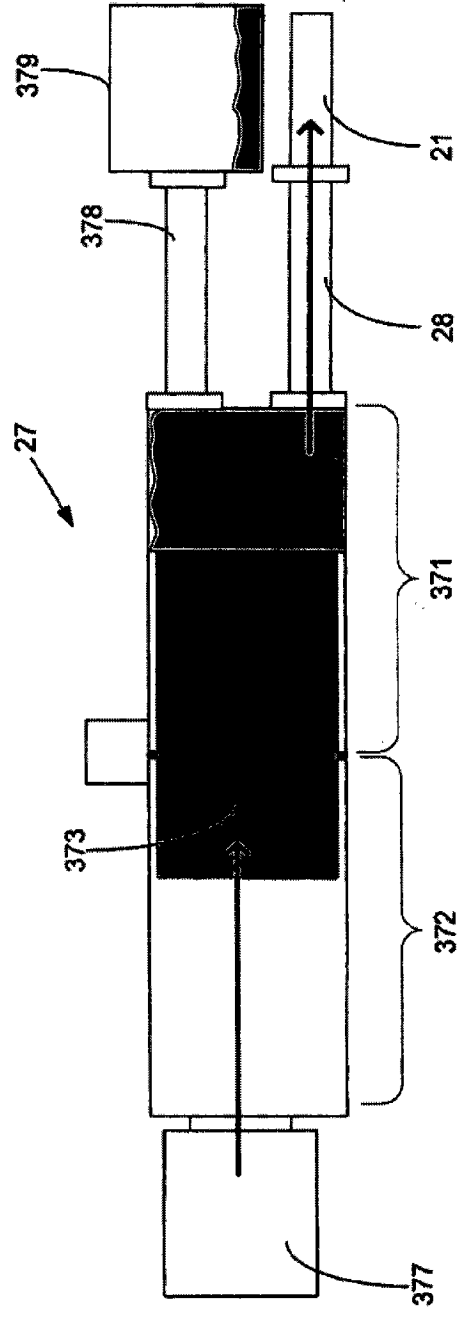


图 3E

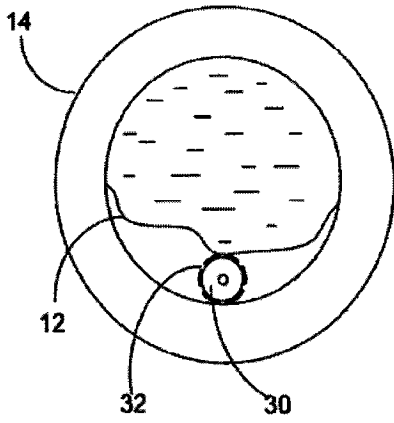


图 4A

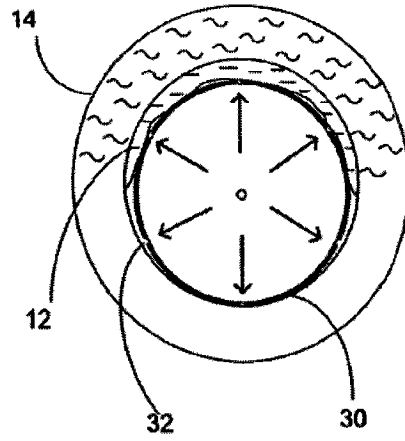


图 4B

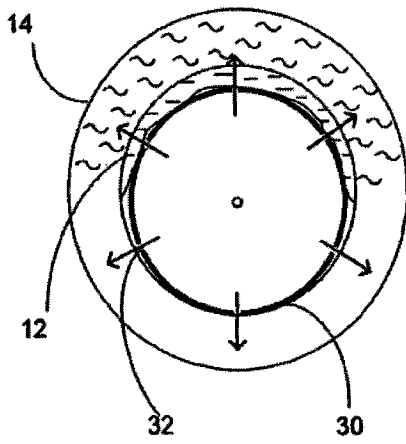


图 4C

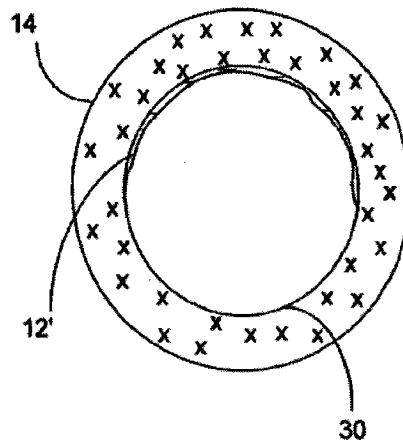


图 4D

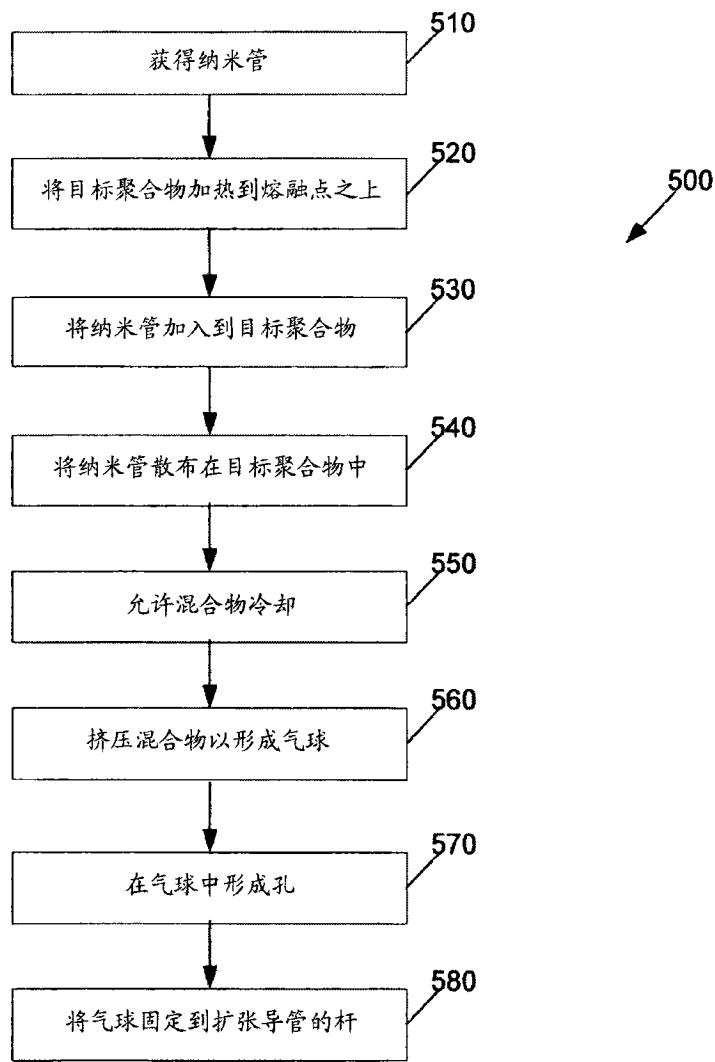


图 5

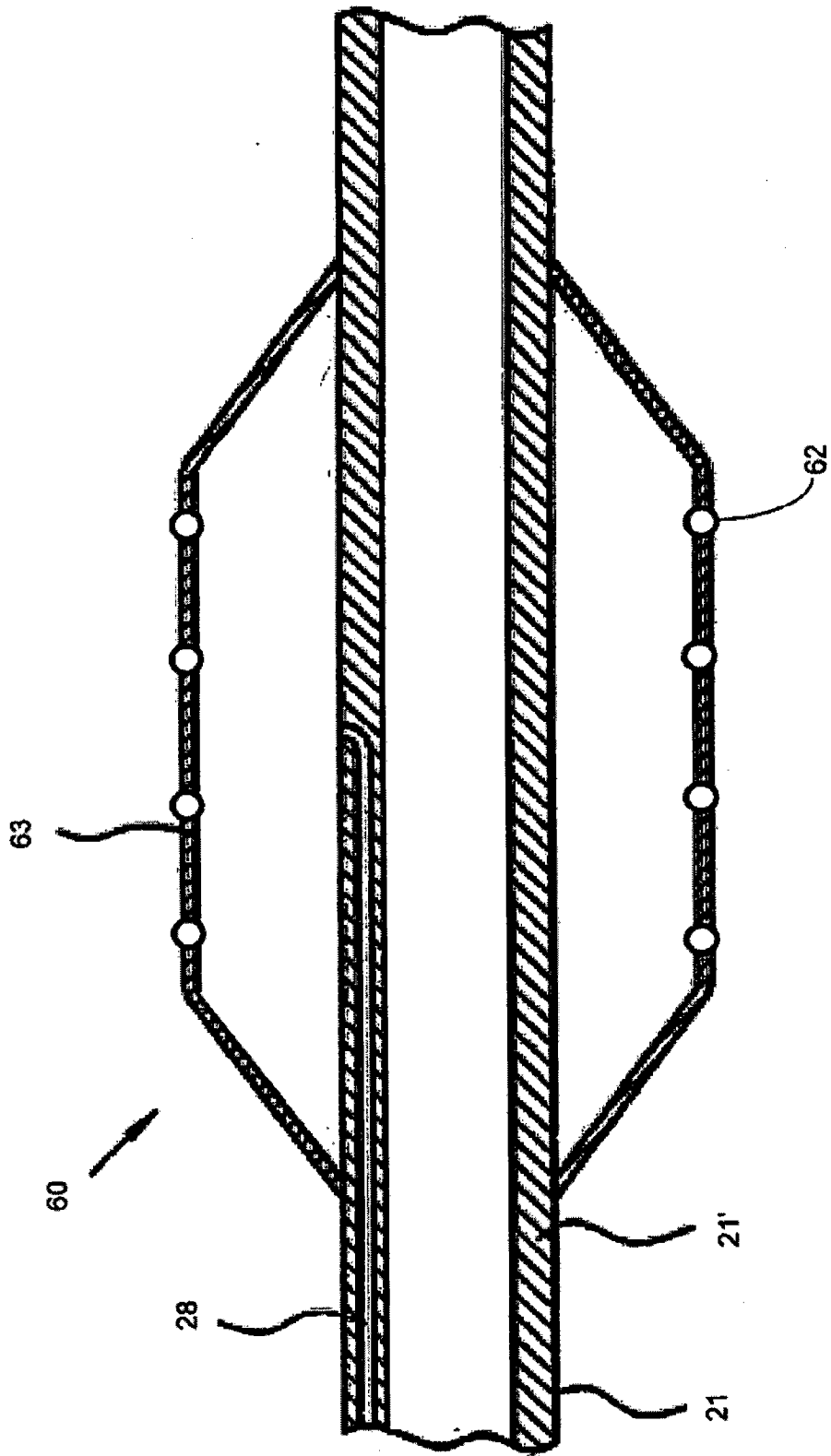


图 6A

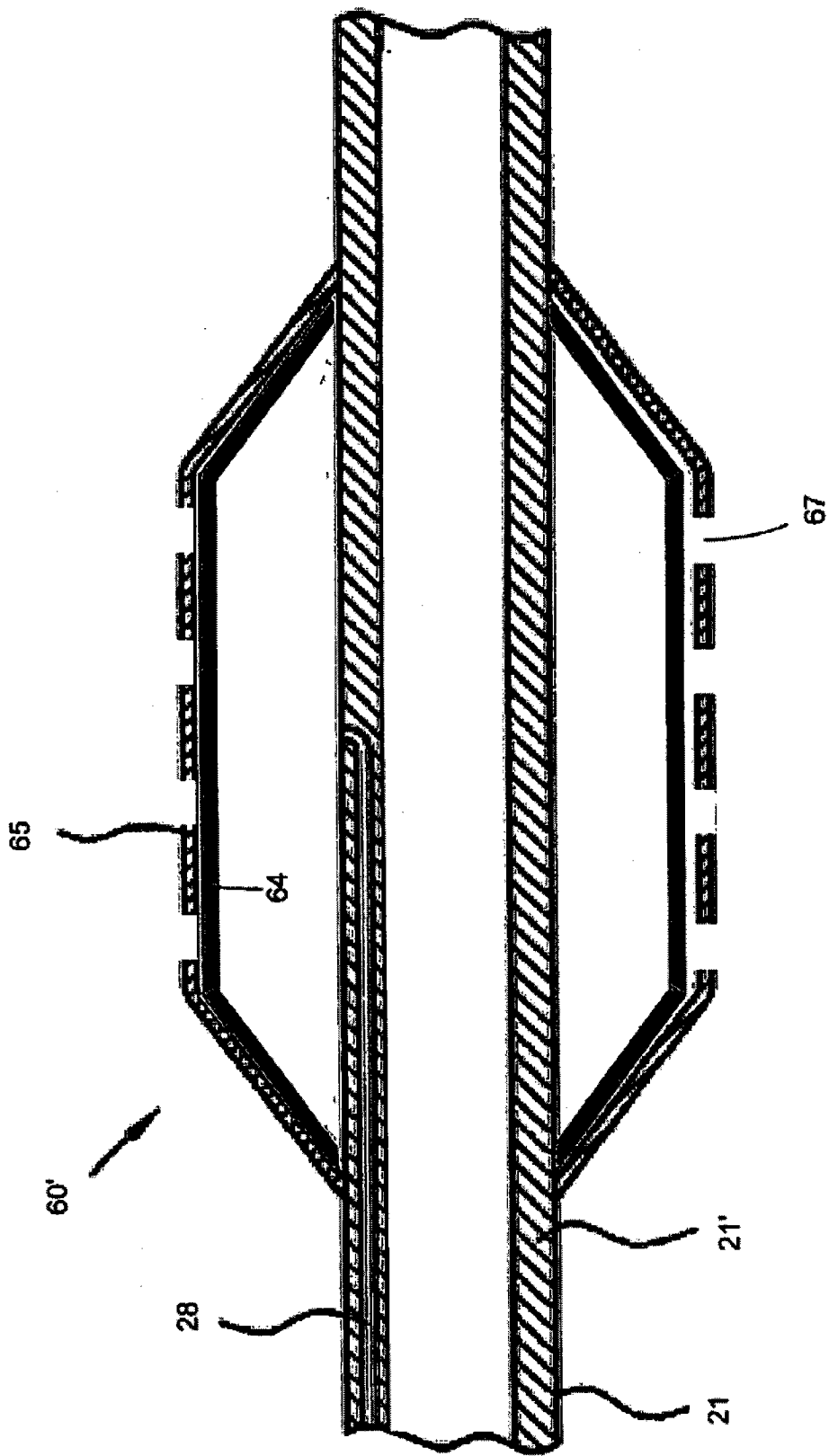


图 6B

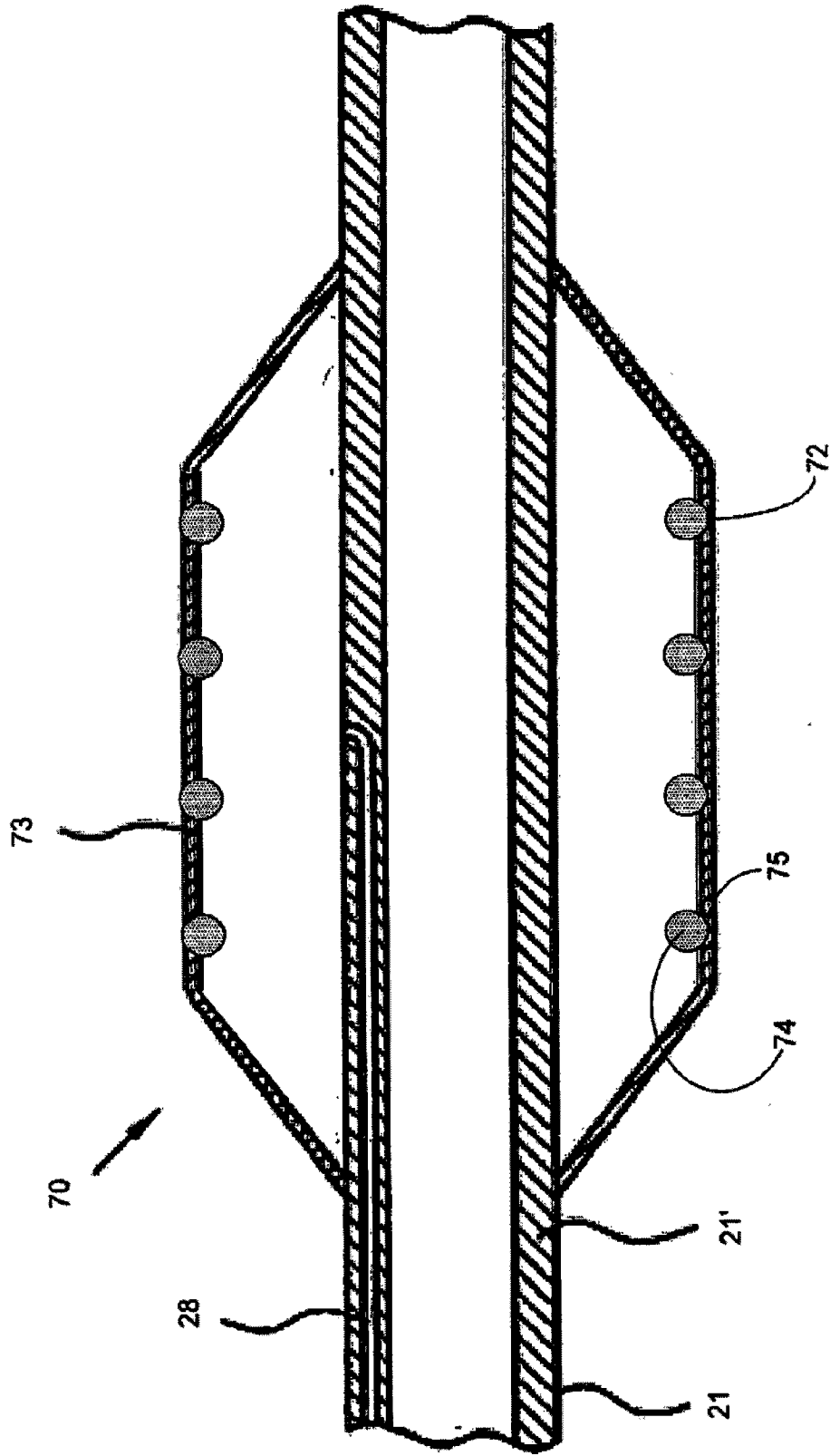


图 7A

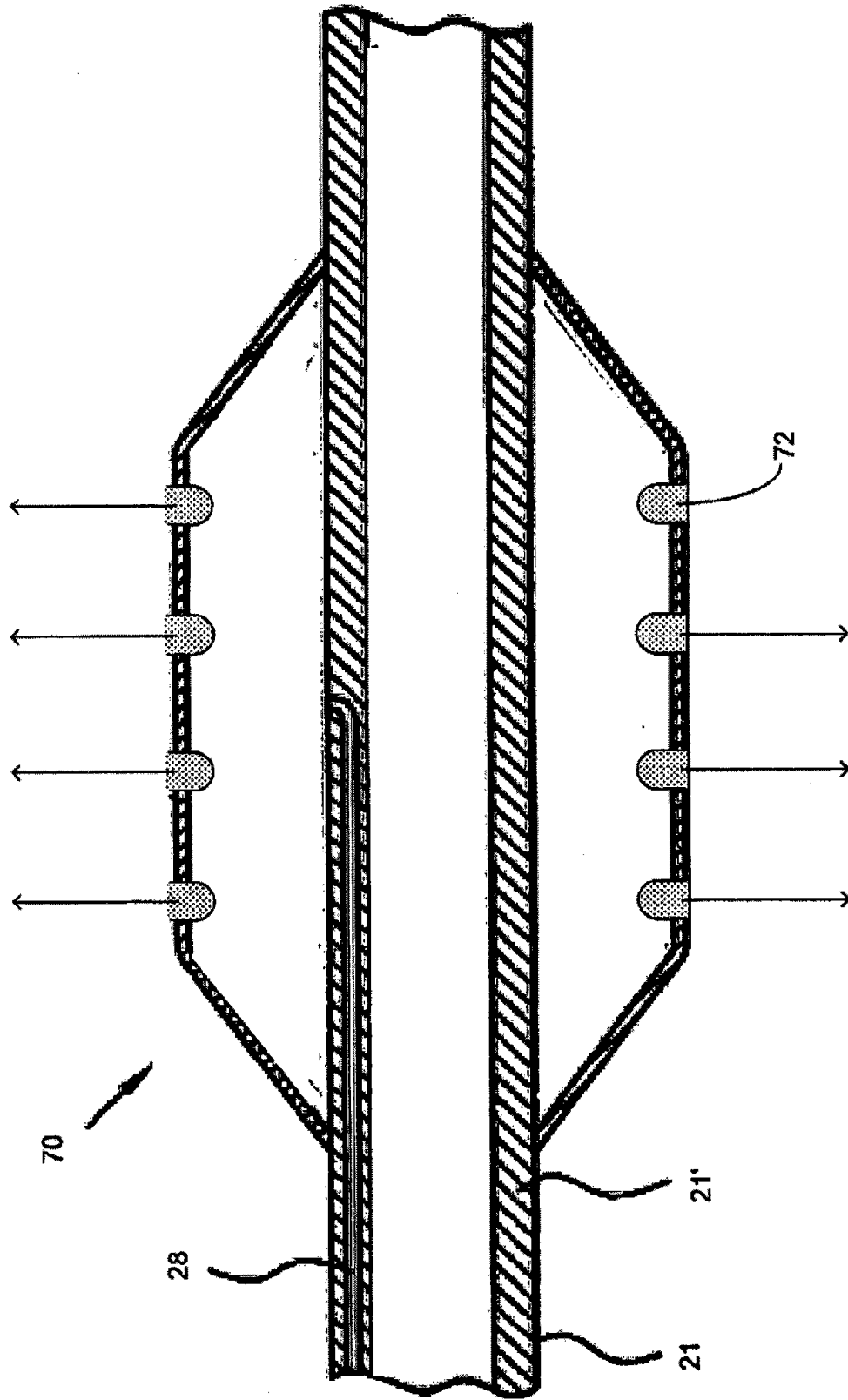


图 7B

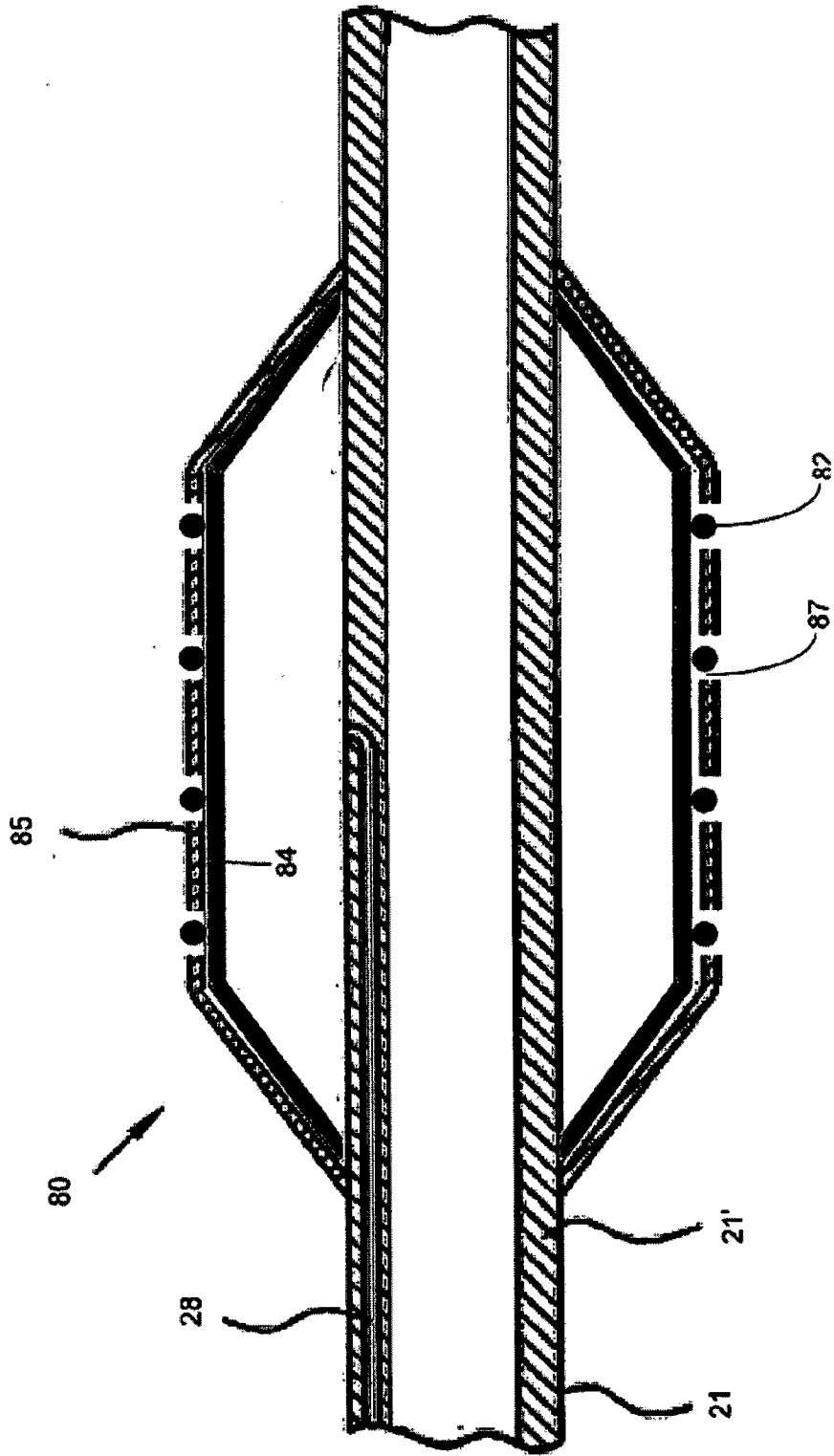


图 8A

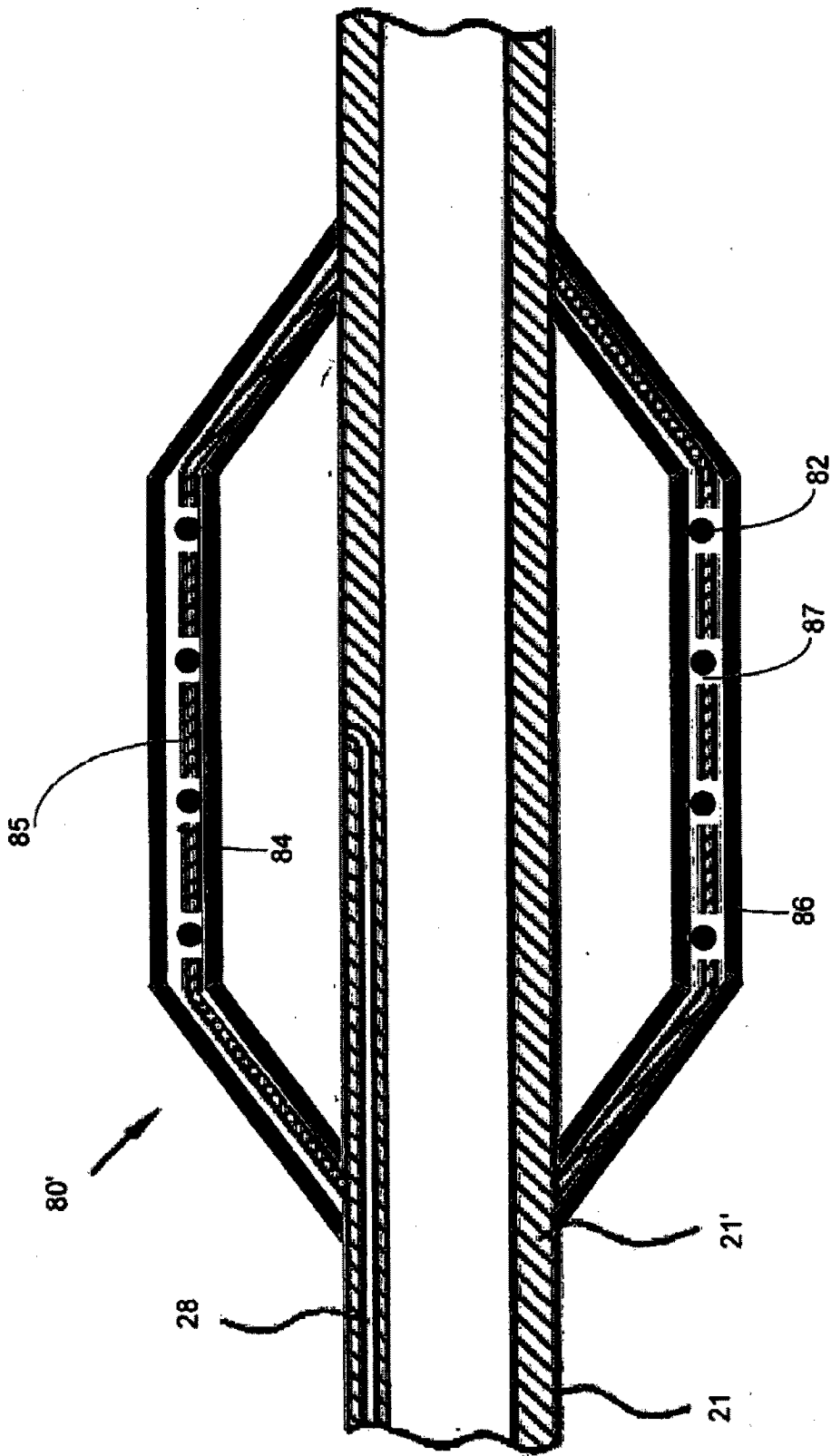


图 8B