

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016 年 12 月 1 日 (01.12.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/188303 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61L 31/08 (2006.01) A61L 31/16 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/080746
- (22) 国际申请日: 2016 年 4 月 29 日 (29.04.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510276542.6 2015 年 5 月 26 日 (26.05.2015) CN
- (71) 申请人: 先健科技(深圳)有限公司 (LIFETECH SCIENTIFIC (SHENZHEN) CO., LTD) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园北区朗山二路赛霸科研楼 1-5 层, Guangdong 518057 (CN)。
- (72) 发明人: 谢琦宗 (XIE, Qizong); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园北区朗山二路赛霸科研楼 1-5 层, Guangdong 518057 (CN)。 卢金华 (LU, Jinhua); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园北区朗山二路赛霸科研楼 1-5 层, Guangdong 518057 (CN)。

(74) 代理人: 广州华进联合专利商标代理有限公司 (ADVANCE CHINA IP LAW OFFICE); 中国广东省广州市天河区花城大道 85 号 3901 房, Guangdong 510623 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

[见续页]

(54) Title: DRUG COATING LAYER BALLOON CATHETER

(54) 发明名称: 药物涂层球囊导管

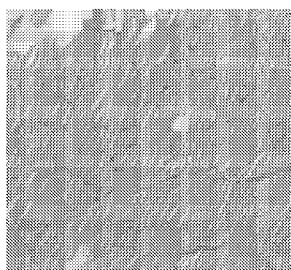


图 2

(57) Abstract: Disclosed is a drug coating layer balloon catheter, comprising a balloon and a drug coating layer covering the surface of the balloon. The drug coating layer comprises active drugs and a carrier, the active drugs are paclitaxel, rapamycin, a paclitaxel derivative or a rapamycin derivative, and the carrier comprises an organic acid salt and a polyol. The mass ratio of the active drugs and the carrier is (0.5-49):1, and the mass ratio of the organic acid salt and the polyol is (3-50):1. The organic acid salt and the polyol in the drug coating layer can prevent the drug from being released too early before the balloon catheter is placed into the target position, and promote the fast release of the drug from the surface of the balloon and the fast release into the target issue. Drugs having a small particle diameter in the drug coating layer can reduce the amount of drug particles being rushed out by blood during the transport process.

(57) 摘要: 一种药物涂层球囊导管, 包括球囊和覆盖在球囊表面的药物涂层。所述药物涂层包括活性药物和载体, 所述活性药物为紫杉醇、雷帕霉素、紫杉醇衍生物或雷帕霉素衍生物, 所述载体包括有机酸盐和多元醇。活性药物与载体的质量比为 (0.5-49):1, 有机酸盐与多元醇的质量比为 (3-50):1。药物涂层中的有机酸盐和多元醇能够防止球囊导管置入靶位前的药物过早释放, 促进药物从球囊表面快速释放并快速释放进入靶组织。药物涂层中的小粒径药物能够减少在输送过程中血液冲脱的药物颗粒的量。



WO 2016/188303 A1



本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

药物涂层球囊导管

技术领域

5 本发明属于介入型医疗器械领域，具体涉及药物涂层球囊导管。

背景技术

心血管介入治疗领域从上个世纪70年代到现在，经历了三个里程碑式的飞跃。1977年人类第一次使用球囊扩张冠状动脉狭窄病变，此为第一个里程碑。
10 虽然球囊扩张可以消除冠脉狭窄，但由于血管管壁的弹性回缩、内膜过度增生及管壁内膜撕裂等可促发血管再狭窄，靶血管术后3~6个月再狭窄率高达30~50%。1986年裸金属支架（简称：BMS）问世，它不仅消除了即刻血管狭窄，同时大大降低了急性再闭塞的发生率，它成为介入治疗的第二个里程碑，但靶血管再狭窄的发生率仍高达30%。2001年药物洗脱支架（简称DES）问世，使
15 靶血管再狭窄率降至3%以下，称为第三个里程碑。

支架的发明对于解决动脉粥样硬化和血管内狭窄提供了比较好的解决方案，使治疗效率大为提高，但同时出现了血管内和支架内再狭窄，对于小血管，分叉血管及原位病变等的治疗效果并不理想等缺点，由于接受PCI治疗的患者数量逐年上升，发生支架再狭窄的患者的绝对数量相当可观。目前针对再狭窄而
20 采用的方法包括：单纯球囊的再次扩张、定向斑块旋切术、旋磨术、血管内放射治疗及重复支架植入等，现有的裸球囊和药物支架都存在一定的局限性，裸球囊的再狭窄率偏高，而药物支架对于小血管和分叉血管的治疗效果也不佳，二者均未能显示其理想的有效性或安全性。

药物洗脱球囊（简称DEB）的出现为解决再狭窄带来了新的希望。药物洗
25 脱球囊与DES类似，本质上源于以导管为基础的局部药物输送装置理念，通过球

囊携带的药物抑制内膜增生,只是携带药物的方式以及局部药物作用时间不同。

药物涂层球囊是将抗增生性的药物,如紫杉醇或雷帕霉素和添加剂的组合物,涂层于球囊表面。当球囊输送到病变血管壁并被撑开、扩张、与血管壁内膜接触时,通过撕裂血管壁内膜并加压快速释放、转移药物至局部血管壁内。

- 5 药物在局部起到抗血管内膜增生的作用,从而预防血管介入术后的血管再狭窄。

药物球囊的核心并起治疗作用的是药物涂层。由于起作用的抗增生性药物为亲脂性药物,难溶于水,且容易团聚结块,形成大的微粒,在输送过程中这些大的药物微粒容易被血液冲脱。若脱落的微粒数量多,很容易引起远端血管闭塞、血栓等并发症,严重者会导致截肢。

10

发明内容

- 针对上述现有技术的不足,需要开发满足以下条件药物涂层球囊: 1.可以在临床过程中或之后将活性药物快速直接输送到局部组织区域; 2.在所需的靶位置以有效且高效的方式快速地释放活性药物,使之可以快速地渗入靶组织以
- 15 治疗疾病; 3.药物涂层中药物粒径小,在输送至靶位置的过程中以及在靶位置治疗时,药物颗粒被血液冲脱少。

- 本发明提供一种具有快速药物释放涂层、且药物涂层中药物粒径小的药物涂层球囊导管。该药物涂层球囊导管的药物涂层中含有活性药物和载体,该载体用于加快活性药物从球囊上的释放速度,能使药物在非常短的时期内释放并
- 20 快速渗透进入患病部位处的组织,提高药物在血管系统或其他身体管腔的患病组织中的吸收率,从而实现解决在临床使用输送过程中的药物损失和球囊扩张之后药物向靶病变部位的快速转载。另外,通过配方设计,达成药物颗粒粒径较小,且在输送至靶位置的过程中以及在靶位置治疗时,药物颗粒被血液冲脱少。

- 25 该药物涂层球囊导管,包括球囊和覆盖在球囊外表面的药物涂层,所述药物涂层包括活性药物和载体;所述活性药物为紫杉醇、雷帕霉素、紫杉醇衍生

物或雷帕霉素衍生物；所述载体包括有机酸盐和多元醇，所述药物涂层中的活性药物与载体的质量比为0.5~49，所述有机酸盐与多元醇的质量比为（3~50）：1。

所述有机酸盐为乙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、抗坏血酸盐、
5 柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、草酸盐、天冬氨酸盐、烟酸盐、葡萄糖酸盐、硬脂酸盐、谷氨酸盐、香草酸盐或乳糖酸盐中的一种或两种以上；所述多元醇为聚乙二醇、氨丁三醇、木糖醇、山梨醇、甘露醇或氨基醇中的至少一种。

所述活性药物在球囊导管外表面的含量为0.5~20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。

所述球囊导管的材料为尼龙、尼龙弹性体、PET或聚乙烯。

10 所述球囊导管用于将活性药物输送到血管或管腔的靶位点，治疗血管或管腔内的狭窄、防止内膜或上皮增生；所述血管为冠状动脉血管、外周动脉血管或脑动脉血管；所述管腔为食道、气道、肠道、胆道、泌尿道、前列腺或脑通道。

本发明球囊导管表面的药物涂层中，载体由亲水亲脂性物质有机酸盐和亲
15 水性物质多元醇组成，两者在药物输送以及转载这两个过程中皆产生协同作用加快了药物的洗脱释放和吸收并大大减少输送微粒脱落，降低涂层安全性。具体地，所用载体具有以下作用：

1、作表面活性剂；

载体的亲水亲脂性物质首先会与雷帕霉素或紫杉醇等亲脂性药物结合，从
20 而降低了涂层表面张力，有利于增加涂层的亲水性，进一步地有利于药物向组织转载；

2、作分散剂间隔药物晶体颗粒，有助于药物洗脱和转载；

亲脂性的抗增生性药物容易相互聚集，亲水亲脂载体由于具有亲脂性可快速与之结合后，使得药物分子间产生间隔作用，从而大大降低了药物分子间团
25 聚的几率，防止了药物分子间大面积的团聚，以及聚集在器械上。也因此减小了药物颗粒的尺寸和数量，更进一步的减少了微粒脱落的尺寸和数量，大大的

提高了涂层的安全性。

3、作助溶剂具有细胞渗透作用，有利于药物吸收。

5 亲水亲脂性载体与亲脂性药物分子结合后，因其具有亲水性，同时因为间隔作用，增加了涂层的比表面积从而增加了药物在细胞间隙中的溶解度，加速药物到达靶组织细胞膜的脂双层，而在医疗器械与组织接触之后，载体的亲水物质被快速地释放，促进药物在球囊导管置入靶位点的过程中更为快速地释放，从而加速药物向组织中的扩散并且增加药物向组织中的穿透，药物更易被组织吸收。

本发明与现有技术相比，具有以下优点和有益效果：

10 (1) 本发明的药物涂层中含有有机酸盐和多元醇，二者在球囊导管的置入过程中共同发挥作用，促进药物从球囊表面快速释放并且被靶组织吸收，同时防止在药物球囊导管被置入到靶位点之前过早释放，因此药物球囊导管可以产生比较好的药物转载效果，同时减小了药物颗粒的尺寸和数量，更进一步的减少了微粒脱落的尺寸和数量，大大的提高了涂层的安全性。

15 (2) 本发明的球囊导管使用的原材料均可用于静脉注射，安全性和生物相容性较好。

附图说明

图1为实施例1~6及对比例1~4的药物释放曲线图。

20 图2为实施例1制备的药物球囊导管远端骨骼肌28天病理切片图。

图3为实施例2制备的药物球囊导管远端骨骼肌28天病理切片图。

图4为实施例3制备的药物球囊导管远端骨骼肌28天病理切片图。

图5为实施例4制备的药物球囊导管远端骨骼肌28天病理切片图。

图6为实施例5制备的药物球囊导管远端骨骼肌28天病理切片图。

25 图7为实施例6制备的药物球囊导管远端骨骼肌28天病理切片图。

图8为经过对比实施例1制备的药物球囊导管远端骨骼肌28天病理切片图。

图9为经过对比实施例2制备的药物球囊导管远端骨骼肌28天病理切片图。

图10为经过对比实施例3制备的药物球囊导管远端骨骼肌28天病理切片图。

图11为经过对比实施例4制备的药物球囊导管远端骨骼肌28天病理切片图。

5 具体实施方式

以下结合附图和实施例对本发明的具体实施方式作进一步详细说明，但是本发明要求保护的内容并不局限于此。

实施例1

将250mg紫杉醇，5.0mg柠檬酸盐，0.1mg氨基醇，10ml乙醇，4ml纯化水混合配制涂层溶液，其中活性药物和载体的质量比为49；将PTA球囊导管（直径4mm，长40mm）在万级洁净环境中折翼三折后，在百级洁净环境下将涂层溶液用精密注射器（精确到2 μ l）滴涂到折翼后的聚酯球囊表面，然后使所述球囊干燥，重复滴涂直至所述球囊表面药物浓度达到20 μ g/mm²，干燥24小时后，包装，环氧乙烷灭菌。

15 实施例2

将11mg雷帕霉素，17mg乳酸盐，5mg甘露醇，7ml乙醇，3ml纯化水混合配制溶液，其中活性药物和载体的质量比为0.5；将PTA球囊导管（直径4mm，长40mm）在万级洁净环境中折翼三折后，在百级洁净环境下，将涂层溶液用精密注射器（精确到2 μ l）滴涂到聚酯球囊的表面上，然后使所述球囊干燥，重复滴涂直至所述球囊表面药物浓度达到3 μ g/mm²，干燥24小时后，包装，环氧乙烷灭菌。

实施例3

将120mg紫杉醇，36mg苯甲酸钠，12mg聚乙二醇2000，10ml乙醇，4ml纯化水混合配制涂层溶液，其中活性药物和载体的质量比为2.5；将PTA球囊导管（直径4mm，长40mm）在万级洁净环境中折翼三折后，在百级洁净环境下将涂层溶液用喷涂设备喷涂到折翼后的聚酯球囊表面上，使球囊表面药物浓度达

到 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，干燥，包装，环氧乙烷灭菌。

实施例4

将100mg紫杉醇，50mg苯甲酸钠，5mg聚乙二醇2000，10ml乙醇，4ml纯化水混合配制溶液，其中活性药物和载体的质量比为1.82；将PTA球囊导管（直径4mm，长40mm）在万级洁净环境中折翼三折后，在百级洁净环境下将涂层溶液用喷涂设备喷涂到折翼后的聚酯球囊表面上，使球囊表面药物浓度达到 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，干燥，包装，环氧乙烷灭菌。

实施例5

将12mg紫杉醇，20mg硬脂酸镁，4mg聚乙二醇2000，10ml乙醇，4ml纯化水混合配制溶液，其中活性药物和载体的质量比为0.5；将PTA球囊导管（直径4mm，长40mm）在万级洁净环境中折翼三折后，在百级洁净环境下将涂层溶液用喷涂设备喷涂到折翼后的聚酯球囊表面上，使球囊表面药物浓度达到 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，干燥，包装，环氧乙烷灭菌。

实施例6

将96mg紫杉醇，40mg硬脂酸钠，10mg聚乙二醇2000，10ml乙醇，4ml纯化水混合配制溶液，其中活性药物和载体的质量比为1.92；将PTA球囊导管（直径4mm，长40mm）在万级洁净环境中折翼三折后，在百级洁净环境下将涂层溶液用喷涂设备喷涂到折翼后的聚酯球囊表面上，使球囊表面药物浓度达到 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，干燥，包装，环氧乙烷灭菌。

20 对比例1

将50mg紫杉醇，20mg碘普罗胺，5ml乙醇混合配制溶液；将PTA球囊导管（直径4mm，长40mm）在万级洁净环境中折翼三折后，在百级洁净环境下将涂层溶液用喷涂设备喷涂到折翼后的聚酯球囊表面上，使涂层中药物浓度为 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，自然晾干24小时，包装，环氧乙烷灭菌。

25 对比例2

将100mg紫杉醇，0.5mg苯甲酸钠，0.5mg山梨醇，10ml乙醇，4ml纯化水混

合配制溶液，其中活性药物和载体的质量比为100；将PTA球囊导管（直径4mm，长40mm）在万级洁净环境中折翼三折后，在百级洁净环境下将涂层溶液用喷涂设备喷涂到折翼后的聚酯球囊表面上，使球囊表面药物浓度达到 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，干燥，包装，环氧乙烷灭菌。

5 对比例3

将75mg紫杉醇，0.74mg柠檬酸钠，0.26mg聚乙二醇1000，10ml乙醇，4ml纯化水混合配制溶液，其中活性药物和载体的质量比为75；将PTA球囊导管（直径4mm，长40mm）在万级洁净环境中折翼三折后，在百级洁净环境下将涂层溶液用喷涂设备喷涂到折翼后的聚酯球囊表面上，使球囊表面药物浓度达到 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，干燥，包装，环氧乙烷灭菌。

对比例4

将4.4mg雷帕霉素，3.7mg乙酸钠，18.3mg甘露醇，8ml乙醇，3ml纯化水混合配制溶液，其中活性药物和载体的质量比为0.2；将PTA球囊导管（直径4mm，长40mm）在万级洁净环境中折翼三折后，在百级洁净环境下，将涂层溶液用精密注射器（精确到 $2\mu\text{l}$ ）滴涂到聚酯球囊的表面上，然后使所述球囊干燥，重复滴涂直至所述球囊表面药物浓度达到 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，干燥24小时后，包装，环氧乙烷灭菌。

输送过程损失模拟测试

用猪冠脉血管模拟冠状动脉系统的靶血管进行输送过程损失模拟测试，测试在球囊充盈之前，即球囊导管插入并且移动到靶位点的过程中的药量损失。

分别将实施例1~6和对比例1~4制备的球囊导管插入体外模拟血管模型中。在模拟血管系统中漂浮时间为90秒，然后取出导管。利用HPLC分析球囊导管上残余的药物，HPLC测试条件为：日本岛津LC-20A高效液相色谱仪，色谱柱：Agilent ZOBAX SB-C18 $4.6\times 250\text{mm}$ ， $5\mu\text{m}$ ，流动相：甲醇：乙腈：水 = 230:360:410，柱温： 30°C ，紫外检测器，检测波长227nm，流速：1.0 ml/min。

HPLC测定结果如表1所示：

表1 输送过程损失模拟测试结果

编号	初始药物含量 ($\mu\text{g}/\text{mm}^2$)	输送过程药物损失量 %
实施例1	3	45.2
实施例2	3	41.5
实施例3	3	40.3
实施例4	3	30.1
实施例5	3	35.6
实施例6	3	38.4
对比例1	3	61.3
对比例2	3	30.5
对比例3	3	29.9
对比例4	3	38.1

表1结果表明：与对比例1未添加载体的药物涂层球囊相比，本发明的药物球囊在移动到治疗性介入位点的过程中，减少了药物在血管系统中的损失，说明本发明的球囊导管与药物涂层之间的粘结力较大。而与对比例2~4相比药物损失量则基本相当。

体外模拟测试

用猪冠脉血管作靶血管在体外模拟设备进行体外模拟测试。

分别将实施例1~6和对比例1~4制备的PTA球囊导管插入模拟靶血管中，对球囊液充至约12atm。过渡伸展率（即：球囊直径与血管直径的比例）约为1.10~1.20。药物在30~60秒的液充时间内被输送到靶组织中，然后将球囊导管放气并从体外模拟测试系统中取出，收集靶血管组织。通过组织提取和HPLC，分析分子靶组织中的药物含量以及球囊上保留的残余药量，测试条件同上，结果如表2所示。

表2 体外模拟测试结果

编号	初始药物含量 ($\mu\text{g}/\text{mm}^2$)	球囊表面残留 药物/初始药物%	组织中的药 物/初始药物%
实施例1	3	10.6	12.0
实施例2	3	5.5	15.1
实施例3	3	3.7	10.5

实施例4	3	7.5	14.5
实施例5	3	3.9	8.9
实施例6	3	5.4	9.7
对比例1	3	15.6	4.5
对比例2	3	9.8	4.9
对比例3	3	11.8	5.1
对比例4	3	8.1	4.6

由表2可知：与对比例1未添加载体的药物涂层球囊相比，本发明的药物球囊在导管扩张过程中，血管组织对药物的吸收率有所提高，与对比例2~4相比，血管组织对药物的吸收率也有所提高，吸收率和活性药物与载体的质量比有关。

微粒脱落测试

5 在体外模拟测试（纯化水，37℃，300ml/min）环境下，模拟输送，扩张球囊，洗脱球囊表面，检测药物涂层脱落的微粒，通过微粒检测仪检测脱落的微粒大小和数量。并通过显微镜法观察测定大尺寸微粒（>100μm）的具体大小及形貌。

表3 体外模拟微粒脱落测试结果

样品编号	10μm-25μm	25μm-50μm	50μm-100μm	>100μm	最大尺寸μm	最大尺寸均值μm
实施例1	240,880	27,194	3,133	271	319.28	297.20
实施例2	233,799	25,859	2,829	157	366.00	281.50
实施例3	336,077	27,385	1,947	88	324.47	292.49
实施例4	215,834	20,617	1,765	53	308.78	260.83
实施例5	231,062	19,213	2,059	229	304.18	270.75
实施例6	260,730	17,257	1,240	160	316.71	258.70
对比例1	860,130	36,217	1,569	456	450.12	415.56
对比例2	460,140	46,318	1,970	199	359.72	315.16
对比例3	560,134	26,419	1,161	216	390.13	309.86
对比例4	360,170	29,423	1,668	301	400.19	375.57

10 由表3可知：与对比例1~4的药物涂层球囊相比，本发明的药物球囊在导管模拟路径扩张过程中，微粒脱落水平相比于对比例1~4远远要好（最大粒径尺寸比其小，各尺寸范围微粒数量比其少）。从而可知，微粒脱落的尺寸和数量跟活性药物与载体的质量比，以及载体之间的质量比也有重大关系，在本发明实施例范围内能获得更小的药物颗粒尺寸和更少的微粒脱落数量。

15 药物释放试验

测试在球囊充盈过程中药物的损失量。

将实施例1~6和对比例1~4制备的球囊导管于健康小型猪体内，外周动脉血管扩张，分别在30min，24h，7天，28天后随访，取球扩段血管，清洗干净，于HPLC测量药物含量：药物释放曲线如图1所示。

- 5 图1结果表明：与没有载体的药物涂层球囊导管（对比实施例1~4）相比，本发明的药物球囊导管药物转载效果以及生物可利用度明显要好。更进一步说明，本发明制备药物球囊导管药物释放效果较对比例明显要好。

安全性研究试验

- 10 在健康小型猪左右股浅动脉上，分别使用实施例1~6制备的药物球囊导管和对比例1~4制备的药物球囊导管进行1:(1.1~1.2)的血管扩张，28天后取出远端骨骼肌组织，石蜡切片制备（RM2235型石蜡切片机，德国Leica公司），应用光学显微镜（DM2500型显微测量系统，德国Leica公司）和图像分析软件进行图像分析，观察骨骼肌内血管血栓，闭塞情况以及局部缺血，骨骼肌细胞坏死等并发症。

- 15 结果表明：经过本发明的药物球囊导管经过血管扩张后，其远端骨骼肌组织没发现任何变化（图2~图7），也没有发现血栓、局部缺血以及细胞坏死等并发症；对比例2~4的药物球囊导管经过血管扩张后，球扩段血管，远端骨骼肌组织没发现任何变化（图9~11），也未发现血栓、局部缺血以及细胞坏死等并发症；而经过对比例1的药物球囊导管经过血管扩张后发现了局部梗塞（图8），
20 以及梗塞周围组织细胞坏死现象。进一步地说明，本发明制备药物球囊导管微粒脱落较少，更安全。

权利要求书

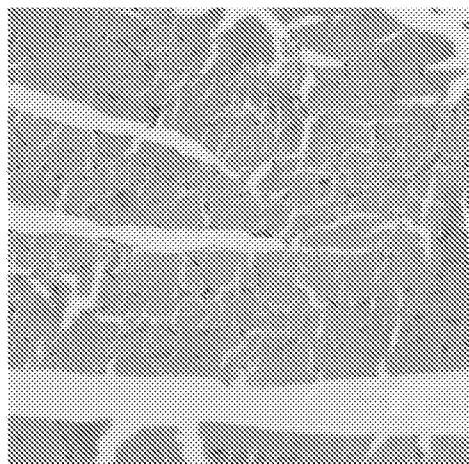
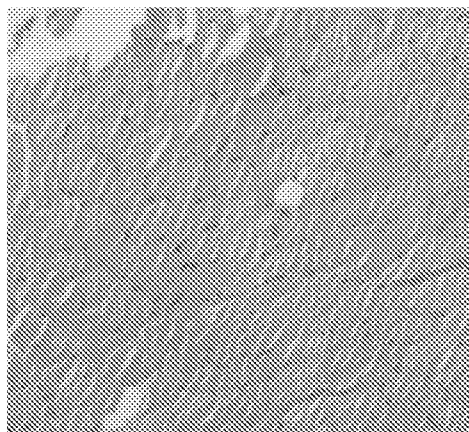
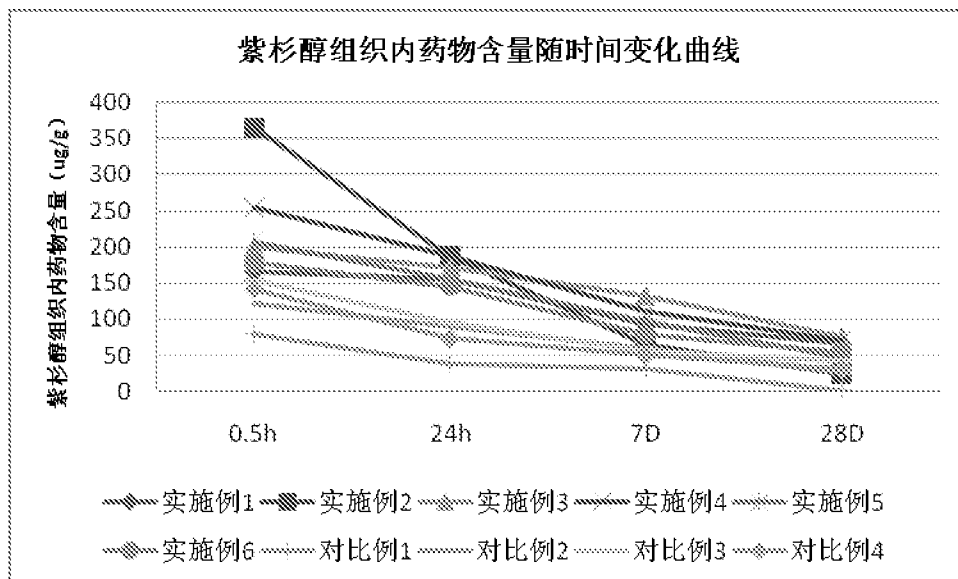
1、一种药物涂层球囊导管，包括球囊和覆盖在球囊外表面的药物涂层，其特征在于，所述药物涂层包括活性药物和载体；所述活性药物为紫杉醇、雷帕霉素、紫杉醇衍生物或雷帕霉素衍生物；所述载体包括有机酸盐和多元醇，所述药物涂层中的活性药物与载体的质量比为0.5~49，所述有机酸盐与多元醇的质量比为（3~50）：1。

2、根据权利要求1所述的药物涂层球囊导管，其特征在于，所述有机酸盐为乙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、抗坏血酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、草酸盐、天冬氨酸盐、烟酸盐、葡萄糖酸盐、硬脂酸盐、谷氨酸盐、香草酸盐、乳糖酸盐中的至少一种；所述多元醇为聚乙二醇、氨丁三醇、木糖醇、山梨醇、甘露醇、氨基醇中的至少一种。

3、根据权利要求1所述的药物涂层球囊导管，其特征在于，所述有机酸盐为苯甲酸盐；所述多元醇为聚乙二醇。

4、根据权利要求1所述的药物涂层球囊导管，其特征在于，所述活性药物在球囊外表面的含量为0.5~20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。

5、根据权利要求1~4之任一项所述的药物涂层球囊导管，其特征在于，所述球囊导管的材料为尼龙、尼龙弹性体、PET或聚乙烯。



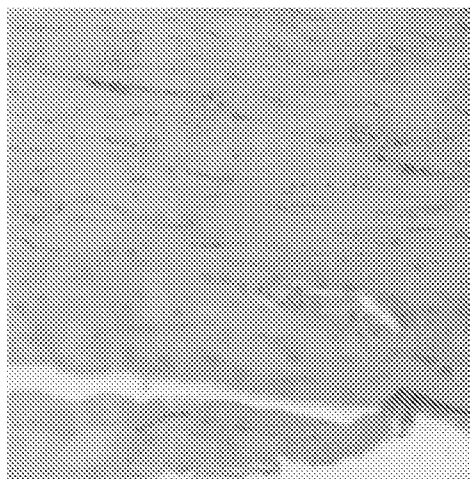


图 4

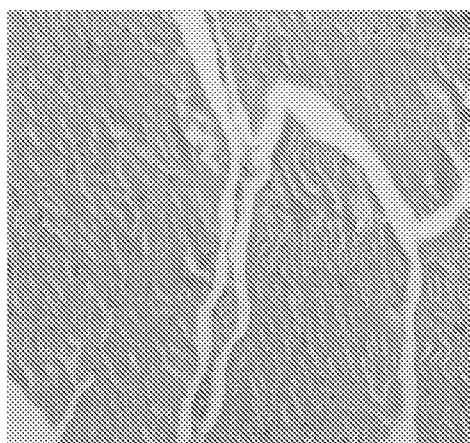


图 5

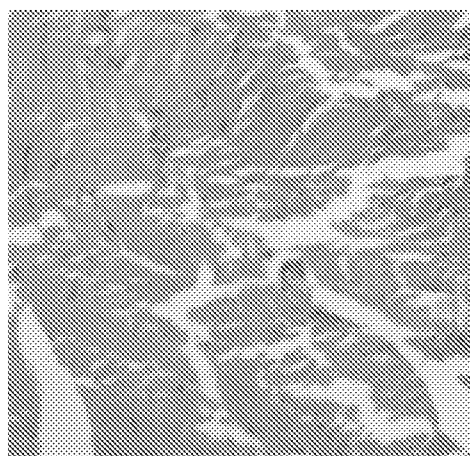


图 6

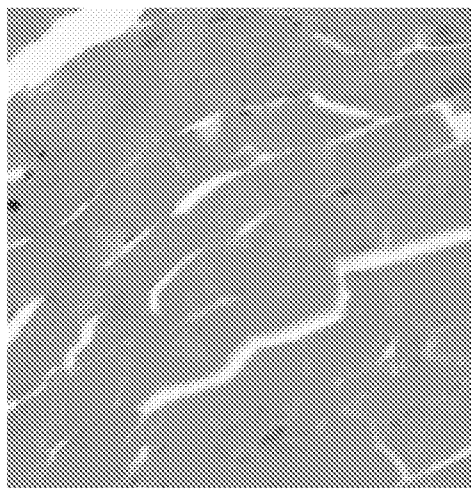


图 7

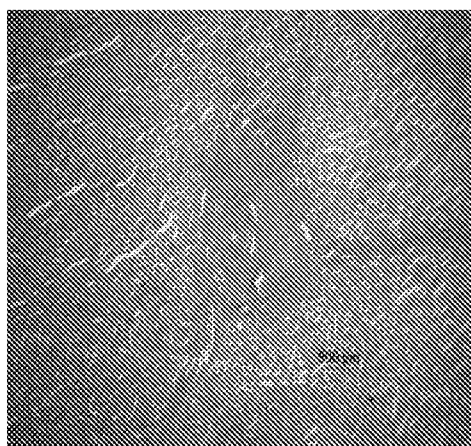


图 8

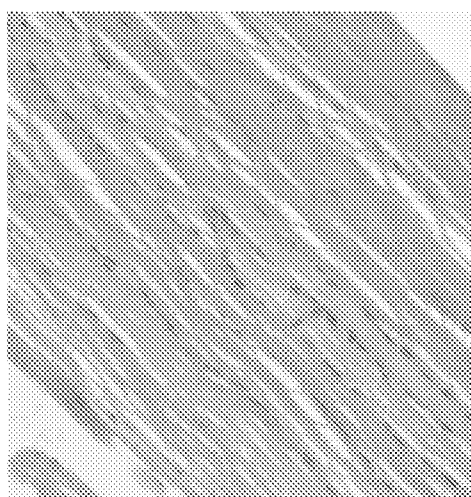


图 9

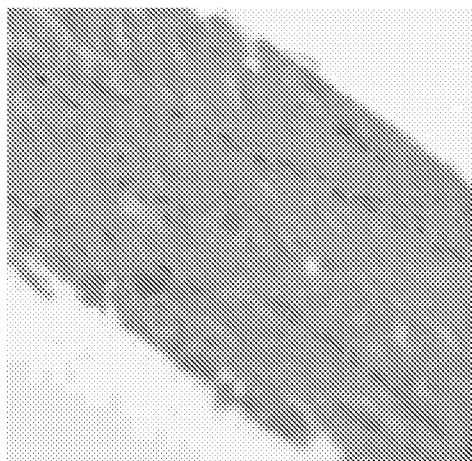


图 10

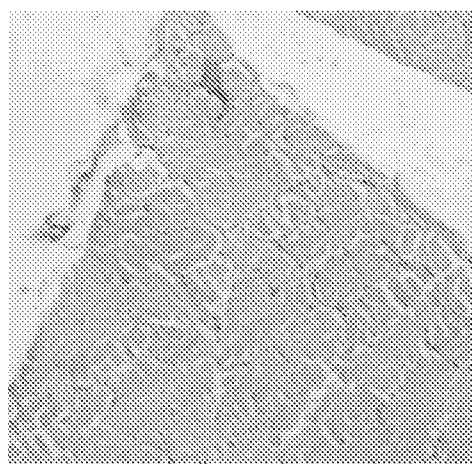


图 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/080746

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 31/08 (2006.01) i; A61L 31/16 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; CNPAT; WPI; EPODOC: ballon, sacculus, acetate, benzoate, maleate, succinate, ascorbate, citrate, tartrate, lactate, oxalate, aspartate, nicotinate, gluconate, stearate, glutamine, vanillate, lactobionate, organic acid, polyhydric alcohol, polyethylene glycol, tromethamine, xylitol, sorbitol, mannitol, amino alcohol

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103736154 A (LIFETECH SCI SHENZHEN CO., LTD.) 23 April 2014 (23.04.2014) claims 1-5, description, paragraphs [0011]-[0022]	1-5
X	CN 103611212 A (LIFETECH SCI SHENZHEN CO., LTD.) 05 March 2014 (05.03.2014) description, paragraphs [006]-[0008], [0011]-[0021] and [0037]-[0040]	1-5
X	CN 101610798 A (LUTONIX INC.) 23 December 2009 (23.12.2009) claims 1-25	1-5
X	WO 2008087488 A2 (PERELSON O) 24 July 2008 (24.07.2008) claims 1-15	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 25 July 2016	Date of mailing of the international search report 10 August 2016
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer YANG, Jinhui Telephone No. (86-10) 62084764

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/080746

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 104353132 A (ZHEJIANG GUICHUANG MEDICAL INSTR CO., LTD.) 18 February 2015 (18.02.2015) the whole document	1-5
A	CN 101808646 A (INVATEC TECHNOLOGY CENT GMBH) 18 August 2010 (18.08.2010) the whole document	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/080746

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103736154 A	23 April 2014	CN 103736154 B	17 June 2015
		WO 2015096614 A1	02 July 2015
CN 103611212 A	05 March 2014	CN 103611212 B	28 October 2015
CN 101610798 A	23 December 2009	EP 2500044 A3	23 January 2013
		EP 2500045 A2	19 September 2012
		US 2008175887 A1	24 July 2008
		US 9283358 B2	15 March 2016
		EP 2073859 A1	01 July 2009
		US 8404300 B2	26 March 2013
		EP 2500045 A3	23 January 2013
		EP 2500046 A2	19 September 2012
		US 2008118544 A1	22 May 2008
		US 8998847 B2	07 April 2015
		EP 2500046 A3	23 January 2013
		HRP 20140916 T1	05 December 2014
		EP 2500047 A2	19 September 2012
		US 2013197436 A1	01 August 2013
		EP 2073858 A1	01 July 2009
		JP 2010540159 A	24 December 2010
		JP 2014131748 A	17 July 2014
		EP 2073860 A1	01 July 2009
		PT 2073860 E	25 July 2014
		EP 2500047 A3	23 January 2013
		US 2011159169 A1	30 June 2011
		DE 202008018336 U1	18 January 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/080746

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		WO 2009051614 A1	23 April 2009
		ES 2504541 T3	08 October 2014
		WO 2009051615 A1	23 April 2009
		WO 2009051616 A1	23 April 2009
		US 8403910 B2	26 March 2013
		US 8366660 B2	05 February 2013
		SI 2073860 T1	30 September 2014
		DK 2073860 T3	25 August 2014
		WO 2009051618 A1	23 April 2009
		EP 2073860 B1	09 July 2014
		US 2013253475 A1	26 September 2013
		US 2011166548 A1	07 July 2011
		US 2015209553 A1	30 July 2015
		CN 101610798 B	17 July 2013
		EP 2241341 A3	05 January 2011
		US 2011160658 A1	30 June 2011
		US 8414909 B2	09 April 2013
		EP 2241341 A2	20 October 2010
		EP 2500044 A2	19 September 2012
		JP 5547079 B2	09 July 2014
WO 2008087488 A2	24 July 2008	EP 1913962 A1	23 April 2008
		WO 2008087488 A3	30 April 2009
CN 104353132 A	18 February 2015	CN 104353132 B	18 May 2016
CN 101808676 A	18 August 2010	RU 2010107669 A	10 September 2011
		EP 2682138 B1	02 December 2015
		EP 2170421 A2	07 April 2010
		IL 203496 A	27 February 2014
		CN 101808676 B	04 June 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/080746

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AU 2008286080 B2	06 June 2013
		RU 2471508 C2	10 January 2013
		HK 1139879 A1	13 May 2016
		KR 20100049611 A	12 May 2010
		DE 112008002791 A5	15 July 2010
		CN 104014001 A	03 September 2014
		WO 2009018816 A3	21 January 2010
		KR 101550470 B1	04 September 2015
		US 2011238011 A1	29 September 2011
		AU 2008286080 A1	12 February 2009
		WO 2009018816 A2	12 February 2009
		EP 2682138 A2	08 January 2014
		US 9220875 B2	29 December 2015
		DE 102007036685 A1	05 February 2009
		EP 2170421 B1	22 July 2015
		EP 2682138 A3	13 August 2014
		US 2014155825 A1	05 June 2014
		JP 2010535074 A	18 November 2010
		BRPI 0815385 A2	10 February 2015
		MX 2010001401 A	10 March 2010
		CA 2695089 A1	12 February 2009
		US 8608689 B2	17 December 2013

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/080746

A. 主题的分类

A61L 31/08(2006.01)i; A61L 31/16(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61L

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS; CNPAT; WPI; EPDOC; 球囊, 有机酸, 多元醇, 乙酸, 苯甲酸, 马来酸, 琥珀酸, 抗坏血酸, 酒石酸, 乳酸, 草酸, 天冬氨酸, 烟酸, 葡萄糖酸, 柠檬酸, 硬脂酸, 谷氨酸, 香草酸, 乳糖酸, 聚乙二醇, 氨丁三醇, 木糖醇, 山梨醇, 甘露醇, 氨基醇, ballon, sacculus, acetate, benzoate, maleate, succinate, ascorbate, citrate, stearate, glutamate, vanillate, tartrate, lactate, oxalate, aspartate, nicotinate, gluconate, lactobionate, organic acid, polyhydric alcohol, polyethylene glycol, tromethamine, xylitol, sorbitol, mannitol, amino alcohol

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 103736154 A (先健科技深圳有限公司) 2014年 4月 23日 (2014 - 04 - 23) 权利要求第1-5项, 说明书第11-22段	1-5
X	CN 103611212 A (先健科技深圳有限公司) 2014年 3月 5日 (2014 - 03 - 05) 说明书第6-8, 11-21和37-40段	1-5
X	CN 101610798 A (美国乐通公司) 2009年 12月 23日 (2009 - 12 - 23) 权利要求第1-25项	1-5
X	WO 2008087488 A2 (PERELSON O) 2008年 7月 24日 (2008 - 07 - 24) 权利要求第1-15项	1-5
A	CN 104353132 A (浙江归创医疗器械有限公司) 2015年 2月 18日 (2015 - 02 - 18) 全文	1-5
A	CN 101808676 A (因瓦泰克技术中心有限公司) 2010年 8月 18日 (2010 - 08 - 18) 全文	1-5

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2016年 7月 25日

国际检索报告邮寄日期

2016年 8月 10日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

杨金辉

电话号码 (86-10)62084764

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/080746

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103736154	A	2014年 4月 23日	CN	103736154	B	2015年 6月 17日
				WO	2015096614	A1	2015年 7月 2日
CN	103611212	A	2014年 3月 5日	CN	103611212	B	2015年 10月 28日
CN	101610798	A	2009年 12月 23日	EP	2500044	A3	2013年 1月 23日
				EP	2500045	A2	2012年 9月 19日
				US	2008175887	A1	2008年 7月 24日
				US	9283358	B2	2016年 3月 15日
				EP	2073859	A1	2009年 7月 1日
				US	8404300	B2	2013年 3月 26日
				EP	2500045	A3	2013年 1月 23日
				EP	2500046	A2	2012年 9月 19日
				US	2008118544	A1	2008年 5月 22日
				US	8998847	B2	2015年 4月 7日
				EP	2500046	A3	2013年 1月 23日
				HR	P20140916	T1	2014年 12月 5日
				EP	2500047	A2	2012年 9月 19日
				US	2013197436	A1	2013年 8月 1日
				EP	2073858	A1	2009年 7月 1日
				JP	2010540159	A	2010年 12月 24日
				JP	2014131748	A	2014年 7月 17日
				EP	2073860	A1	2009年 7月 1日
				PT	2073860	E	2014年 7月 25日
				EP	2500047	A3	2013年 1月 23日
				US	2011159169	A1	2011年 6月 30日
				DE	202008018336	U1	2013年 1月 18日
				WO	2009051614	A1	2009年 4月 23日
				ES	2504541	T3	2014年 10月 8日
				WO	2009051615	A1	2009年 4月 23日
				WO	2009051616	A1	2009年 4月 23日
				US	8403910	B2	2013年 3月 26日
				US	8366660	B2	2013年 2月 5日
				SI	2073860	T1	2014年 9月 30日
				DK	2073860	T3	2014年 8月 25日
				WO	2009051618	A1	2009年 4月 23日
				EP	2073860	B1	2014年 7月 9日
				US	2013253475	A1	2013年 9月 26日
				US	2011166548	A1	2011年 7月 7日
				US	2015209553	A1	2015年 7月 30日
				CN	101610798	B	2013年 7月 17日
				EP	2241341	A3	2011年 1月 5日
				US	2011160658	A1	2011年 6月 30日
				US	8414909	B2	2013年 4月 9日
				EP	2241341	A2	2010年 10月 20日
				EP	2500044	A2	2012年 9月 19日
				JP	5547079	B2	2014年 7月 9日
WO	2008087488	A2	2008年 7月 24日	EP	1913962	A1	2008年 4月 23日
				WO	2008087488	A3	2009年 4月 30日
CN	104353132	A	2015年 2月 18日	CN	104353132	B	2016年 5月 18日
CN	101808676	A	2010年 8月 18日	RU	2010107669	A	2011年 9月 10日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/080746

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		EP 2682138 B1	2015年 12月 2日
		EP 2170421 A2	2010年 4月 7日
		IL 203496 A	2014年 2月 27日
		CN 101808676 B	2014年 6月 4日
		AU 2008286080 B2	2013年 6月 6日
		RU 2471508 C2	2013年 1月 10日
		HK 1139879 A1	2016年 5月 13日
		KR 20100049611 A	2010年 5月 12日
		DE 112008002791 A5	2010年 7月 15日
		CN 104014001 A	2014年 9月 3日
		WO 2009018816 A3	2010年 1月 21日
		KR 101550470 B1	2015年 9月 4日
		US 2011238011 A1	2011年 9月 29日
		AU 2008286080 A1	2009年 2月 12日
		WO 2009018816 A2	2009年 2月 12日
		EP 2682138 A2	2014年 1月 8日
		US 9220875 B2	2015年 12月 29日
		DE 102007036685 A1	2009年 2月 5日
		EP 2170421 B1	2015年 7月 22日
		EP 2682138 A3	2014年 8月 13日
		US 2014155825 A1	2014年 6月 5日
		JP 2010535074 A	2010年 11月 18日
		BR PI0815385 A2	2015年 2月 10日
		MX 2010001401 A	2010年 3月 10日
		CA 2695089 A1	2009年 2月 12日
		US 8608689 B2	2013年 12月 17日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)