



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105246521 A

(43) 申请公布日 2016.01.13

(21) 申请号 201380074651.9

A61L 29/16(2006.01)

(22) 申请日 2013.03.15

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015.09.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/032547 2013.03.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/143043 EN 2014.09.18

(71) 申请人 雅培心血管系统有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J. 斯坦库斯 M. 特罗尔萨斯

S. 侯赛尼

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 杜艳玲 黄希贵

(51) Int. Cl.

A61L 29/08(2006.01)

A61L 29/14(2006.01)

权利要求书2页 说明书14页 附图3页

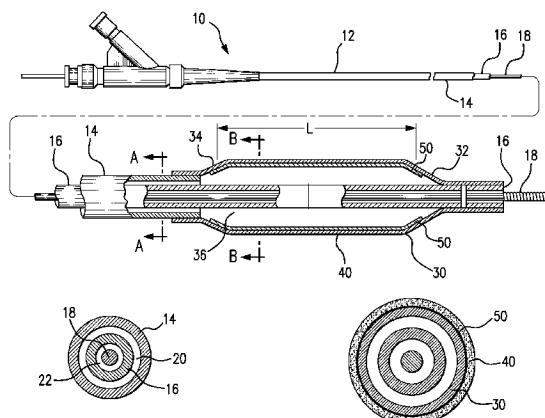
按照条约第19条修改的权利要求书1页

(54) 发明名称

经由球囊递送的交联涂层

(57) 摘要

本发明涉及用于通过提供能够在腔内释放至血管壁后交联的化合物使得治疗剂被交联的化合物暂时保留在递送部位从而将治疗剂递送至体腔的血管壁的系统和相应方法。



1. 将治疗剂递送至体腔的血管壁的系统,其包括 :
 - (a) 具有远端、近端和两者之间的工作段的可膨胀构件 ;
 - (b) 沿着所述工作段的至少一部分布置的用于在所述可膨胀构件膨胀之后由其腔内释放的交联性化合物,所述交联性化合物能够在腔内释放至血管壁上之后进行交联 ;和
 - (c) 沿着所述工作段的部分布置以便在腔内释放至所述血管壁之后被所述交联性化合物暂时保留的至少一种治疗剂。
2. 权利要求 1 的系统,其中所述交联性化合物作为涂层布置在所述可膨胀构件上,任选地,其中所述涂层包括包含所述至少一种治疗剂的外层。
3. 权利要求 1 的系统,其中所述可膨胀构件沿着所述工作段的部分具有含有限定在其中的储库的外表面,所述交联性化合物被布置用于在储库内腔内释放,任选地,其中所述至少一种治疗剂被布置用于在储库内腔内释放。
4. 权利要求 1 的系统,其中所述可膨胀构件沿着所述工作段的部分具有限定在其中的孔,所述交联性化合物被布置用于通过所述孔腔内释放,任选地,其中所述至少一种治疗剂被布置用于通过所述孔腔内释放。
5. 前述权利要求中任一项的系统,其中所述至少一种治疗剂与所述交联性化合物组合。
6. 前述权利要求中任一项的系统,其中所述交联性化合物通过热处理交联,任选地,其中所述交联性化合物在等于或高于约 37 摄氏度交联,进一步任选地,其中所述交联性化合物选自基于丝 - 弹性蛋白样蛋白的聚合物、普朗尼克 F127、普朗尼克 F68、聚 NIPAAM、NIPAAM- 丙烯酸共聚物、PEG-PEG-PLA-PEG、PLGA-PEG-PLGA、溶解的细胞外基质、自组装肽、羟丙基甲基纤维素及其组合。
7. 权利要求 1-5 的系统,其中所述交联性化合物通过熔融热处理交联,任选地,其中所述交联性化合物在等于或低于约 37 摄氏度交联,且所述系统进一步包括热源来将所述交联性化合物加热高于约 37 摄氏度,进一步任选地,其中所述交联性化合物选自聚 (ε - 己内酯)、聚 (原酸酯)、聚酐及其组合。
8. 权利要求 1-5 的系统,其中所述交联性化合物通过溶剂化交联,任选地,其中所述交联性化合物选自聚 (酯酰胺)、PLGA、PDLLA、PLLA、PLGA-PEG-PLGA、PLLA-PEG-PLLA、N- 甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、二氯甲烷及其组合。
9. 权利要求 1-5 的系统,其中所述交联性化合物是剪切敏感的,以便在去除与腔内释放至所述血管壁相关的剪切之后交联,任选地,其中所述交联性化合物选自透明质酸钠、海藻酸钠,和轻度交联的水凝胶,包括轻度交联的海藻酸钠、透明质酸钠甲基纤维素掺合物及其组合。
10. 权利要求 1-5 的系统,其中所述交联性化合物在约 6.8 至约 7.4 的 pH 范围内交联,任选地,其中所述交联性化合物选自酸可溶性胶原蛋白、壳聚糖、聚丙烯酸及其组合。
11. 权利要求 1-5 的系统,其中所述交联性化合物通过与沿着所述可膨胀构件的工作段的至少一部分布置的第二化合物化学反应而交联,任选地,其中所述交联性化合物选自 PEG NHS 酯、PEG 丙烯酸酯、PEG 胺、PEG 硫醇、透明质酸丙烯酸钠、透明质酸盐 - 硫醇、纤维蛋白、甲基丙烯酸酯改性的丙烯酸酯及其组合,并且所述第二化合物在具有预定 pH 的环境中与第一交联性化合物化学反应,且进一步任选地,其中所述预定 pH 为至少约 7。

12. 权利要求 1-5 的系统, 其中所述交联性化合物通过光活化交联, 所述系统进一步包括光源, 任选地, 其中所述交联性化合物是 PEG 二丙烯酸酯, 且进一步任选地, 其中所述系统包括沿着所述可膨胀构件的工作段的至少一部分布置的第二化合物, 所述第二化合物选自 2- 羟基 -1-[4-(羟基乙氧基) 苯基]-2- 甲基 -1- 丙酮、PEG 丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯改性的藻酸盐、甲基丙烯酸酯改性的透明质酸及其组合。

13. 权利要求 1-5 的系统, 其中所述交联性化合物通过离子交联交联, 任选地, 其中所述交联性化合物选自海藻酸钠、果胶、芦荟果胶及其组合, 且进一步任选地, 其中所述系统包括沿着所述可膨胀构件的工作段的至少一部分布置的第二化合物, 所述第二化合物选自氯化钙、氯化钡及其组合。

14. 前述权利要求中任一项的系统, 其中所述至少一种治疗剂选自抗血栓剂、抗凝血剂、抗血小板剂、抗脂质剂、溶栓剂、抗增殖剂、抗炎剂、抑制增生剂、平滑肌细胞抑制剂、抗生素、生长因子抑制剂、细胞粘附抑制剂、细胞粘附促进剂、抗有丝分裂剂、抗纤维蛋白剂、抗氧化剂、抗肿瘤药、促进内皮细胞恢复的药剂、抗过敏物质、病毒载体、核酸、单克隆抗体、反化合物、寡核苷酸、细胞渗透增强剂、不透射线剂标记、HMG CoA 还原酶抑制剂、前体药物及其组合。

15. 将治疗剂递送至体腔的血管壁的方法, 其包括 :

提供根据前述权利要求中任一项的系统 ;

将可膨胀构件定位于体腔中 ;

使所述可膨胀构件膨胀以接触所述血管壁用于将交联性化合物腔内释放至所述血管壁上 ; 和

使所述血管壁上的所述交联性化合物与由所述交联性化合物暂时保留的至少一种治疗剂交联, 用于递送至所述血管壁。

经由球囊递送的交联涂层

发明领域

[0001] 本公开的主题涉及从介入性医疗装置递送治疗剂。更具体地，本公开的主题涉及使用能够在血管壁上交联的交联性化合物从可膨胀构件诸如球囊 (balloon) 递送治疗剂。

[0002] 发明背景

动脉粥样硬化是影响动脉血管的综合征。其导致在动脉的壁中的慢性炎性响应，其大部分是由于脂质、巨噬细胞、泡沫细胞的累积以及在动脉壁中形成斑所导致。动脉粥样硬化通常称为动脉硬化，尽管疾病的病理生理学本身显现几种不同类型的病变，范围从纤维化到充满脂质 (lipid laden) 到钙化。血管成形术是涉及使通常由动脉粥样硬化引起的阻塞的血管机械增宽的血管介入技术。

[0003] 在血管成形术过程中，将具有紧密折叠的球囊的导管插入患者的脉管系统中，且通向血管的变窄的位置，在该点使用膨胀流体（通常为血管造影术造影介质的溶液）将球囊膨胀至固定尺寸。经皮冠脉介入 (PCI)，通常称为冠脉血管成形术，是用于治疗通常在冠心病中发现的心脏的狭窄的冠状动脉的治疗程序。

[0004] 与此相反，外周血管成形术，通常称为经皮经腔血管成形术 (PTA)，是指利用除了冠状动脉以外的血管的机械增宽。PTA 最通常用于治疗腿部，尤其是，髂骨、外部髂骨、表面股骨和腘动脉的动脉变窄。PTA 也可治疗静脉和其他血管的狭窄。

[0005] 确定在血管成形术之后，尽管将成功地使血管变宽，但是有时经治疗的血管壁在球囊膨胀或扩张后由于急性弹回或痉挛而经历突然闭合。介入心脏病专家通过为血管做支架以防止急性弹回和血管痉挛来解决该问题。支架 (stent) 是一种装置，通常为金属管或支架 (scaffold)，在血管成形术后将其插入血管中，以保持血管打开。

[0006] 尽管支架的出现消除了在血管成形术程序后突然血管闭合的许多并发症，在做支架约六个月内，可形成血管的再变窄，这是称为再狭窄的状况。发现再狭窄对血管成形术程序的损伤有响应，并且其特征在于平滑肌细胞的生长—与在损伤上的伤疤形成类似。作为一种方案，开发了药物洗脱支架来解决血管变窄的再次发生。药物洗脱支架的一个实例是金属支架，所述金属支架已涂覆已知干扰再狭窄过程的药物。某些药物洗脱支架的潜在缺点称为后支架血栓形成，这是在支架内血凝块形成的事件。

[0007] 药物涂覆球囊据信是药物洗脱支架在治疗动脉粥样硬化中的可行的替代方案。在评估用药物涂覆球囊和药物洗脱支架治疗的患者中的再狭窄和主要不良心脏事件（诸如心脏病发作、旁路 (bypass)、重复狭窄或死亡）的比率的研究中，与用药物洗脱支架治疗的患者（其中再狭窄为 20.8% 并且 MACE 比率为 22.0%）相比，用药物涂覆球囊治疗的患者仅经历 3.7% 再狭窄和 4.8% MACE。（参见，PEPCAD II 研究，Rotenburg, 德国）。

[0008] 尽管药物涂覆球囊是可行的替代方案，并且如 PEPCAD II 研究所提出，在一些情况下可能具有比药物洗脱支架更大的效力，但由于在药物涂覆球囊表面和血管壁之间非常短的接触时期，药物涂覆球囊存在挑战。药物涂覆球囊的药物递送时间段不同于受控释放药物洗脱支架的药物递送时间段，其通常为数周至数月。具体而言，对于冠状动脉，球囊可能仅被膨胀小于一分钟，并且通常膨胀仅三十秒。因此，有效的治疗量的药物必须在三十秒至

一分钟时间段内转移至血管壁。对于外周脉管系统,可允许的膨胀时间可大于一分钟,但是仍以分钟测量。因此,因为需要短的膨胀时间,药物或涂层转移的时间因此较短,所以特别针对经由药物涂覆球囊进行的药物递送存在挑战 -- 一个在一旦植入就保留在患者的脉管系统中的药物洗脱支架中不呈现的挑战。

[0009] 已提出药物涂覆球囊的各个实施方案来解决这些需求,包括具有直接在球囊表面上布置的治疗剂的球囊和具有各种保护鞘 (protective sheaths) 的球囊。然而,不是所有的实施方案在降低球囊和 / 或裸金属支架创伤后的再狭窄中都导致有效的响应。

[0010] 此外,在球囊膨胀和涂层释放至递送部位后将药物保留在血管壁上是期望的。组织保留将取决于几个因素,包括治疗剂的特征和球囊涂层的配制。此类保留将允许更大的局部药物摄取,从而改善治疗效果,且减少全身暴露于治疗剂。

[0011] 因此,仍然需要且所公开的主题的目的涉及用于药物递送球囊的涂层组合物和相应的方法,其允许通过化学改变递送部位的涂层而增强递送部位的涂层的保留。

[0012] 发明概述

所公开主题的目的和优点将在以下的说明中进行描述,并且根据以下的说明是显然的,以及将由所公开主题的实践所得知。通过在本文的书面说明书和权利要求以及由附图中具体指出的方法和系统,将实现和获得所公开主题的额外优点。

[0013] 为了实现这些和其他优点,且根据所公开的主题的目的,如实施和广泛描述,所公开的主题包括用于将治疗剂递送至体腔的血管壁的系统和方法。根据所公开的主题,系统包括具有远端、近端和两者之间的工作段的可膨胀构件,沿着所述工作段的至少一部分布置的能够在腔内释放至血管壁上之后交联的交联性化合物,和沿着所述工作段的部分布置以便腔内释放至血管壁之后被交联性化合物暂时保留的至少一种治疗剂。

[0014] 在所公开的主题的一些实施方案中,所述治疗剂选自抗血栓剂、抗凝血剂、抗血小板剂、抗脂质剂、溶栓剂、抗增殖剂、抗炎剂、抑制增生剂、平滑肌细胞抑制剂、抗生素、生长因子抑制剂、细胞粘附抑制剂、细胞粘附促进剂、细胞生长抑制药、抗有丝分裂剂、抗纤维蛋白剂 (antifibrins)、抗氧化剂、抗肿瘤药、促进内皮细胞恢复的药剂、抗过敏物质、病毒载体、核酸、单克隆抗体、反义化合物、寡核苷酸、细胞渗透增强剂、不透射线剂标记、HMG CoA 还原酶抑制剂、前体药物及其组合。

[0015] 根据本公开的主题的一个方面,交联性化合物可以布置为可膨胀构件上的涂层,诸如含有一种或多种治疗剂的外层。另外或可替代地,可膨胀构件可以具有含有储库的外表面,所述储库含有用于腔内释放的交联性化合物。可替代地或同时,可膨胀构件可以具有沿着工作段的部分的孔,使得所述交联性化合物通过所述孔释放。一种或多种治疗剂还可以位于所述储库或孔内,用于在膨胀后的腔内释放。

[0016] 在某些实施方案中,交联性化合物通过热处理交联。所述化合物可以在 37 摄氏度或以上的温度交联。此类实施方案的化合物可以选自基于丝 - 弹性蛋白样蛋白的聚合物 (silk-elastin-like protein-based polymers)、普朗尼克 F127、普朗尼克 F68、聚 N- 异丙基丙烯酰胺 (“聚 NIPAAM”)、NIPAAM- 丙烯酸共聚物 (polyNIPAAM-co-acrylic acid)、PEG-PEG-PLA-PEG、PLGA-PEG、PLGA、溶解的细胞外基质、自组装肽、羟丙基甲基纤维素或其组合。也可以用这些实施方案的系统提供热源,以便在腔内递送后将血管壁上的化合物加热至高于 37 摄氏度的温度。

[0017] 在本发明的其他实施方案中，交联性化合物通过熔融热处理交联。此类实施方案的交联性化合物可以在等于或低于约 37 摄氏度交联。这些实施方案的化合物可以选自聚(ϵ -己内酯)、聚(原酸酯)和聚酐。也可以用这些实施方案的系统提供热源，以便将化合物加热至高于 37 摄氏度的温度用于从球囊腔内释放，且随后冷却和交联在血管壁上。

[0018] 在其他实施方案中，本发明的交联性化合物通过溶剂化交联。这些实施方案的化合物可以选自聚(酯酰胺)、乳酸-乙醇酸共聚物(“PLGA”)、聚-DL-丙交酯(“PDLLA”)、聚-L-丙交酯(“PLLA”)、PLGA-聚乙二醇(“PEG”)-PLGA、PLLA-PEG-PLLA 及其组合。用于这些实施方案的合适溶剂包括 N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜和二氯甲烷。在该实施方案中，溶剂和交联性化合物可以沿着可膨胀构件的工作段独立递送，例如在上述储库中，并且分别作为涂层应用，并且在递送部位组合。

[0019] 在所公开的主题的其他实施方案中，交联性化合物是剪切敏感的，以便在去除与递送部位的膨胀和/或腔内释放至血管壁相关的剪切之后交联。这些实施方案的交联性化合物可以选自透明质酸钠、海藻酸钠和某些轻度交联的水凝胶，诸如轻度交联的海藻酸钠、轻度交联的透明质酸钠/甲基纤维素掺合物，或其组合。

[0020] 对于某些其他实施方案，提供能够在约 6.8 至约 7.4 的 pH 范围内交联的交联性化合物。这些实施方案的交联性化合物可以选自酸可溶性胶原、壳聚糖、聚丙烯酸或其组合。

[0021] 在所公开的主题的其他实施方案中，交联性化合物通过与第二化合物的化学反应交联。所述第二化合物沿着可膨胀构件的工作段的至少一部分布置。这些实施方案的交联性化合物可以选自 PEG N-羟基琥珀酰胺(“NHS”)酯、PEG 丙烯酸酯、PEG 胺、PEG 硫醇、透明质酸丙烯酸钠(sodium hyaluronate acrylate)、透明质酸硫醇、纤维蛋白和甲基丙烯酸酯改性的丙烯酸酯。可以选择这些实施方案的化合物，以便在具有预定 pH 范围的环境内是化学反应的。在一个方面，预定 pH 为至少约 6.8。

[0022] 在所公开的主题的其他实施方案中，交联性化合物通过光活化交联。这些实施方案的交联性化合物可以选自 2-羟基-1-[4-(羟基乙氧基)苯基]-2-甲基-1-丙酮、PEG 丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯改性的藻酸盐(methacrylate modified alginate)、甲基丙烯酸酯改性的透明质酸及其组合。此类实施方案的系统可以包括光源以便通过光活化交联化合物。可通过光活化交联的第二化合物也可以沿着可膨胀构件的工作段布置。

[0023] 在还有其他实施方案中，交联性化合物可以通过离子交联交联。合适的交联性化合物可以选自海藻酸钠、果胶、芦荟果胶及其组合。第二化合物可以任选地布置所述可膨胀构件的工作段的至少一部分，其中所述第二化合物选自氯化钙、氯化钡及其组合。以这种方式，所述第二化合物解离成相应的组分以便交联递送部位的交联性化合物。

[0024] 此外，所公开的主题包括将治疗剂递送至体腔的血管壁的方法。所述方法包括提供对应于上述实施方案的系统，将所述可膨胀构件定位在体腔中，膨胀可膨胀构件以接触血管壁用于将交联性化合物腔内释放至血管壁上，且将交联性化合物交联在血管壁上，使得一种或多种治疗剂被交联的化合物暂时保留在血管壁。

[0025] 附图简述

图 1A 是根据所公开的主题的一个代表性球囊导管的示意图。图 1B 是沿着图 1A 中的线 A-A 所取的示意性横截面端视图(cross-sectional end view)。图 1C 是沿着图 1A 中的线 B-B 所取的示意性横截面端视图。

[0026] 图 2 是所公开的用于将治疗剂递送至体腔的方法的示意性侧视图表示, 其中图 2A 是狭窄的动脉血管的示意性侧视图; 图 2B 是插入图 1 的可膨胀构件导管之后的相同血管的示意性侧视图; 图 2C 是可膨胀构件导管膨胀和治疗剂和交联性化合物的腔内释放之后血管的示意性侧视图; 且图 2D 是可膨胀构件导管膨胀之后具有在血管壁上交联的交联性化合物的血管的示意性侧视图。

[0027] 图 3 是图 2 所公开的方法的示意性横截面表示, 其中图 3A 是狭窄的动脉血管的示意性横截面图; 图 3B 是插入图 1 的可膨胀构件导管之后的相同血管的示意性横截面图; 图 3C 是可膨胀构件导管膨胀和治疗剂和交联性化合物的腔内释放之后血管的示意性横截面图; 且图 3D 是可膨胀构件导管膨胀之后具有在血管壁上交联的交联性化合物的血管的示意性横截面图。

[0028] 详述

现在将详细参考所公开的主题的实施方案。将结合所公开的主题的系统的详述来描述所述方法和相应步骤。

[0029] 本文呈现的方法和系统可用于将治疗剂递送至体腔的血管壁。所公开的主题特别适合用于以促进将治疗剂保留在递送部位的方式将治疗剂应用于体腔的血管壁。

[0030] 所公开的主题提供将治疗剂应用于体腔的血管壁、由此通过交联性化合物将治疗剂保留在递送部位的系统和相应方法。递送系统和相应方法经由可膨胀构件将治疗剂递送至体腔。可膨胀构件通过与体腔的血管壁的暂时接触而沉积治疗剂和交联性化合物。在如本文所公开递送至体腔之后交联交联性化合物, 以促进治疗剂在递送部位的保留和递送。

[0031] 根据所公开的主题的一个方面, 提供了用于将治疗剂递送至体腔的血管壁的系统。所述系统包括具有远端、近端和两者之间的工作段的可膨胀构件。可膨胀构件具有沿着其工作段的至少一部分布置的用于在膨胀后从可膨胀构件腔内释放的交联性化合物。所述系统的交联性化合物能够在腔内释放至血管壁上后进行交联。可膨胀构件还包括沿着其工作段的一部分布置、以便在腔内释放至血管壁后被交联性化合物暂时保留的至少一种治疗剂。

[0032] 根据所要求保护的发明的另一个方面, 提供了将治疗剂递送至体腔的血管壁的方法。所述方法提供包括具有远端、近端和两者之间的工作段的可膨胀构件的系统。沿着可膨胀构件的工作段的至少一部分布置的交联性化合物, 和沿着所述工作段的部分布置以便腔内释放至血管壁之后被交联性化合物暂时保留的至少一种治疗剂。所述可膨胀构件被定位在体腔内, 然后膨胀以接触血管壁用于将交联性化合物腔内释放至血管壁。交联性化合物与被用于递送至血管壁的交联化合物暂时保留的至少一种治疗剂交联在血管壁上。

[0033] 现在详细参考所公开的主题的各方面。所公开的主题的方法将结合本文提供的系统、附图和实施例的详细说明进行描述。

[0034] 除非另有定义, 本文所用的所有技术和科学术语和所公开的主题所属领域的普通技术人员通常理解的具有相同含义。尽管与本文所述的方法或材料相同或等效的方法或材料可以用于其实施中, 但下面描述合适的方法和材料。

[0035] 应注意, 术语“一个 / 种 (a)”实体或“一个 / 种 (an)”实体是指一个 / 种或多个 / 种该实体。因此, 术语“一个 / 种 (a)”, “一个 / 种 (an)”, “一个 / 种或多个 / 种”和“至少一个 / 种”在本文中可互换使用。术语“包含”、“包括”和“具有”也可互换使用。此外, 术

语“量”和“水平”也是可互换的，并且可用于描述浓度或特定量。此外，术语“选自”是指在后面所列的组中的一个或多个成员，包括两个或更多个成员的混合物（即组合）。

[0036] 术语“约”或“大约”意指在如本领域普通技术人员确定的具体值的可接受的误差范围内，其将部分取决于该值如何测量或确定，即，测量系统的限制。例如，根据本领域的实践，“约”可意指在 3 个或多于 3 个标准偏差内。或者，“约”可意指给定值的最多 +/−20%、或最多 +/−10%、或最多 +/−5%、或最多 +/−1% 的范围。或者，具体关于生物学系统或过程，该术语可意指在值的数量级内，或在 5 倍内，或在 2 倍内。关于药物组合物，术语“约”是指对于由监管部门批准的产品的质量控制标准的可接受的范围。

[0037] 呈现的方法和系统可用于将治疗剂递送至受试者的血管壁。本文呈现的方法和系统也可用于制造和装配医疗设备诸如药物涂覆球囊导管。尽管所公开的主题参考治疗剂的应用，但应当理解的是，如所期望，各种涂层，包括聚合涂层、治疗性涂层或基质涂层，可应用于医疗设备的各个表面。

[0038] 参考图 1，为了说明而非限制的目的，根据所公开的主题的球囊导管装置的示例性实施方案示意性地显示于图 1A 和 1B。如图 1A 和 1B 中所述，球囊导管装置 10 通常包括具有近端且具有远端的延长的导管轴 12 和位于最接近导管轴的远端的可膨胀构件或球囊 30。根据所公开的主题，交联源 50 被应用于球囊导管的工作段的至少一部分。可膨胀球囊具有在导管轴的远端部分布置的外表面和内表面。

[0039] 为了说明而非限制的目的，显示具有包含外部管状构件 14 和内部管状构件 16 的同轴排列的延长导管轴 12。外部管状构件 14 限定在导管轴 12 的近端部分和远端部分之间布置的膨胀腔 20。例如，且如图 1B 所说明，在内部管状构件 16 和外部管状构件 14 之间的共轴关系限定环形膨胀腔 20。可膨胀构件 30 与膨胀腔 20 流体连通。两者之间的膨胀腔可以在压力下向可膨胀构件 30 供给流体，且建立负压以便从可膨胀构件 30 抽出流体。可膨胀构件 30 可因此膨胀和收缩。延长的导管制成一定尺寸并且设置用于通过弯曲的解剖学结构递送，并且可进一步包括导线腔 22，所述导线腔 22 允许它沿着导线 18 递送。如图 1B 所说明，内部管状构件 16 限定用于导线 18 的导线腔 22。尽管图 1A 和 1B 说明导线腔具有沿着导线 (over-the-wire) (OTW) 结构，但导线腔可设置为快速 - 交换 (RX) 结构，这是本领域众所周知的。类似地，所述轴可以被提供为多腔构件，或两种或更多种管状构件的组成，如本领域已知。

[0040] 如图 1A 中进一步描绘，可膨胀构件或球囊 30 具有远端 32、近端 34 和两者之间的工作段“L”。本文实施的可膨胀构件具有与延长轴 12 的可膨胀腔 20 流体连通的内部室 36。可以使用任何多种合适的可膨胀构件结构和形状，如下面进一步描述。

[0041] 根据所公开的主题，至少一种治疗剂 40 沿着可膨胀构件 30 的工作段“L”的至少一部布置。所述工作段的至少一部分可以是所述工作段的所选段或所述工作段的全部。此外，所述至少一部分可以参考所述工作段的表面上的图案，诸如环、点、线性或曲线区段、或另一设计。所述至少一种治疗剂可以允许从可膨胀构件释放至血管壁的任何合适的方式沿着可膨胀构件的工作段的部分布置。例如，所述至少一种治疗剂可以作为涂层应用至可膨胀构件的外表面。另外或可替代地，所述可膨胀构件可以提供有储库或类似的表面特征以含有治疗剂用于从其释放。此外，孔或通道可以沿着工作段的部分限定，用于从其输注型释放治疗剂。所述至少一种治疗剂可以单独（例如，未掺其他组分）布置，或与合适的添

加剂（诸如表面活性剂、增塑剂等）组合布置。此外，且如下面进一步描述，所述至少一种治疗剂可以组合交联性化合物 60 布置用于递送。例如，所述治疗剂可以作为交联性化合物层上的层应用，和 / 或所述治疗剂可以适当时与交联性化合物混合。

[0042] 进一步根据所公开的主题，交联性化合物沿着可膨胀构件的至少一部分布置。在体腔内的可膨胀构件膨胀后，所述交联性化合物从可膨胀构件的外表面转移至腔壁。以这种方式，从可膨胀构件转移至体腔时或之后，交联性化合物可以交联，以便将所述治疗剂保留在递送部位。正如治疗剂，如下面进一步详细公开，交联性化合物可以各种合适的方式沿着工作段的部分布置。例如，而非限制，交联性化合物可以作为涂层应用至可膨胀构件的外表面，和 / 或可以限于外表面中限定的储库等中。此外，交联性化合物可以布置用于通过可膨胀构件上限定的孔、通道等从所述可膨胀构件递送。

[0043] 此外，且如图 1 中示意性描绘，可以提供交联源 50，以便在从可膨胀构件递送或释放之后将交联性化合物 60 交联至血管壁上（如果需要）。交联源 50 将取决于待使用的交联性化合物 60，如下面进一步描述。此类交联源的实例可以包括，但不限于，热源、光源和 / 或递送溶剂或交联剂的独立源，如下面进一步描述。尽管本文描绘的交联源 50 被提供在用于递送治疗剂 40 和 / 或交联性化合物 60 的可膨胀构件上，但应当认识到，交联源 50 可以与可膨胀构件间隔提供，或者当期望或适当时可以提供在单独的导管上。

[0044] 现在参考各种交联化合物、布置、技术和交联源。应当理解的是，此类实例，当期望和适当时，可以组合和 / 或互换。

[0045] 为了说明而非限制的目的，交联性化合物可以作为涂层布置在可膨胀构件的外表面上。如上所述，可膨胀构件的涂层可以进一步包括含有至少一种治疗剂的外层。此外或可替代地，治疗剂可以与交联性化合物组合或混合为可膨胀构件的外表面上的涂层。在可膨胀构件膨胀后，含有至少一种治疗剂的涂层转移至体腔壁。如果治疗剂作为单独的外层布置，则所述交联化合物被布置在血管壁上的治疗剂上。交联性化合物随后交联，以便将治疗剂暂时保留在递送部位。递送部位可以是，例如，狭窄病变，尽管所述部位可以是期望递送治疗剂的任何合适的体腔。

[0046] 为了理解而非限制的目的，该过程在图 2 和图 3 中示意性地说明。图 2A 和 3A 显示狭窄动脉血管。引入根据本发明的可膨胀构件 30，如图 2B 和 3B 中所示。可膨胀构件 30 如图 2C 和 3C 中所示膨胀，以便将治疗剂 40 和交联性化合物 60 递送至血管壁。具体地，且参考上述具有治疗剂的外层和交联性化合物的下层的实施方案，治疗剂 40 被转移至血管壁，且交联性化合物 60 被布置在血管壁上的治疗剂上。交联性化合物 60 然后可以使用布置在可膨胀构件上或单独的导管上（当期望时）的合适的交联源 50 进行交联。如图 2D 和 3D 中所描绘，交联性化合物 60 因此在去除可膨胀构件之后保留在血管壁上，且治疗剂 40 然后可以吸附在递送部位。

[0047] 尽管上面参考在可膨胀构件上使用涂层，但额外和 / 或替代的技术可用于沿着工作段的一部分布置治疗剂和 / 或交联化合物。例如，且如本文所实施，可膨胀构件可以具有沿着所述构件的工作段的一部分限定的具有储库或类似特征的外表面。交联性化合物因此可以布置用于储库内的腔内释放。在可膨胀构件膨胀后，交联性化合物和 / 或至少一种治疗剂从储库释放且转移至体腔的血管壁。例如，交联性化合物可以布置在第一组储库中，且治疗剂可以布置在第二组储库中。或者，交联性化合物可以与储库内的第一层混合或布置

为储库内的第一层,且治疗剂可以布置为与交联化合物相同储库内的第二层。

[0048] 此外或可替代地,输注技术可用于递送交联性化合物和 / 或治疗剂。例如,可膨胀构件沿着工作段的部分可以具有限于其中的孔或通道,其中所述交联性化合物和 / 或至少一种治疗剂被布置用于通过所述孔的腔内释放。在可膨胀构件膨胀后,交联性化合物和 / 或至少一种治疗剂可以挤出,或者另外通过孔或通道释放且转移至体腔的血管壁。交联性化合物和治疗剂可以被布置用于通过单独孔释放,或者混合用于通过相同孔一起递送。

[0049] 本领域技术人员应当理解的是,至少一种治疗剂可以组合交联性化合物递送,其中一种或多种治疗剂在交联后被捕获在交联化合物内。当期望时,一种或多种治疗剂因此可以随着时间释放至血管壁。此外或可替代地,一种或多种治疗剂可以根据提供的示例性实施方案递送,以便被交联材料限于血管壁或被迫进入血管壁。

[0050] 根据所公开的主题,交联性化合物可以通过热处理交联。“热处理”通常是指热能从外源或内源转移至交联性化合物。可通过热处理交联的合适的化合物包括,但不限于,基于丝 - 弹性蛋白样蛋白的聚合物、普朗尼克 F127、普朗尼克 F68、聚 NIPAAM、NIPAAM - 丙烯酸共聚物、PEG-PEG-PLA-PEG、PLGA-PEG、PLGA、溶解的细胞外基质、自组装肽、羟丙基甲基纤维素及其组合。此类热交联性化合物通常可以在等于或高于约 37 摄氏度,诸如通过在可膨胀构件上或邻近布置的热源,进行交联。

[0051] 此类热交联性化合物是有利的,因为只有一种化合物需要用于交联,尽管额外的添加剂或潜在反应性化合物可以使用,但的确是必需的。关于丝 - 弹性蛋白样蛋白聚合物的非限制性实例,交联性化合物通过,例如,上述示例性技术之一递送,并且随后通过在可膨胀构件上的热丝或其他合适的热源交联在递送部位,以不可逆地结晶成 β - 折叠构型。此类稳定的交联构型提供了交联性化合物和治疗剂在血管壁上的改善保留。关于普朗尼克 F127 的另一非限制性实例,交联性化合物可以在室温是液体且在体温凝胶化。导管递送和膨胀后,在体温的胶凝化允许化合物保留在递送部位。

[0052] 根据所公开的主题的额外实施方案,交联性化合物可以通过熔融热处理交联。如本文所使用的“熔融热处理”通常是指聚合物在体内或先体外后体内的热熔融。合适的熔融热聚合物随后当它们再固化时交联。熔融热交联性化合物包括但不限于聚 (ϵ - 己内酯)、聚 (原酸酯)、聚酐及其组合。此类熔融热交联性化合物可以在等于或低于约 37 摄氏度交联。如本文所实施,用于此类熔融热交联性化合物的交联源可包括热源,所述热源在从可膨胀构件递送和释放之前将熔融热交联性化合物加热至高于约 37 摄氏度的温度。以这种方式,且参考聚 (ϵ - 己内酯) 的非限制性实例,交联性化合物可以高于约 60 摄氏度的 T_m 的聚合物熔融物的形式递送,或原位加热至高于约 60 摄氏度的温度。从可膨胀构件释放至血管壁后,交联性化合物然后在体温固化且交联,以允许化合物保留在递送部位。

[0053] 在根据所公开的主题的还有其他实施方案中,交联性化合物通过光活化交联。如本文所使用的“光活化”通常是指在递送过程中或之后将合适的波长和强度的光或电磁能量(诸如电磁波谱的可见或紫外部分)应用于交联性化合物。能够通过光活化交联的合适的交联性化合物包括,但不限于,PEG 二丙烯酸酯和 2- 羟基 -1-[4-(羟基乙氧基) 苯基]-2- 甲基 -1- 丙酮 (Irgacure 2959[®])。此类化合物的合适光活化剂包括,但不限于,紫外光。当交联性化合物通过光活化交联时,交联源被提供为光源作为导管装配体的组件,或作为单独的导管组件。

[0054] 在根据所公开的主题的其他实施方案中,交联性化合物通过溶剂化交联。如本文所使用的“溶剂化”通常是指在递送之前、过程中或之后将溶剂引入或应用至交联性化合物。通过溶剂化交联的合适交联性化合物包括,但不限于:聚(酯酰胺)(“PEA”)、PLGA、PDLLA、PLLA、PLGA-PEG-PLGA、PLLA-PEG-PLLA、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、二氯甲烷及其组合。此类化合物容易溶解疏水性药物,因此在某些适应症中可以是有利的。通过用载药溶剂溶剂化交联性化合物,可以在球囊膨胀部位形成并入期望疏水性药物的交联制剂。通过实例而非限制的方式,根据本发明的某些示例性实施方案,PEA可以根据本文所述的递送系统递送至体腔的血管壁,且使用N-甲基吡咯烷酮通过溶剂化交联以形成在递送部位的血管壁上保留的交联制剂。在该示例性实施方案中,交联源可以是用于将溶剂释放至交联性化合物一个或多个孔或与交联性化合物组合。

[0055] 在根据所公开的主题的还有其他实施方案中,提供的交联性化合物是剪切敏感的,以便在去除剪切应力后交联。例如,剪切应力的去除可以在交联性化合物腔内释放至血管壁之后发生。合适的剪切敏感的交联性化合物包括但不限于:透明质酸钠(例如,Healon⁵)和海藻酸钠,以及某些轻度交联的水凝胶,诸如轻度交联的海藻酸钠和透明质酸钠甲基纤维素掺合物及其组合。这些化合物在去除剪切后立即凝胶化,因此可以保留在递送部位的血管壁上。当在递送之前期望光交联时,可以在将轻度交联的化合物并入提供的系统之前,而不是在体内,实现此类初步交联。

[0056] 在根据所公开的主题的其他实施方案中,可以选择交联性化合物,以便当暴露于约6.8至约7.4的pH范围内的环境时进行交联。在约6.8至约7.4的pH范围内交联的合适的交联性化合物包括,但不限于,酸可溶性胶原、壳聚糖、聚丙烯酸及其组合。通过实例而非限制的方式,酸性重组胶原蛋白可以根据本文提供的实施方案递送至体腔的血管壁。在与血管壁的中性体pH接触之后,酸性胶原蛋白溶液中和且凝胶化,且治疗剂捕获于其中。胶凝化的胶原蛋白溶液被保留在递送部位的血管壁上,且治疗剂捕获于其中。

[0057] 在根据所公开的主题的还有其他实施方案中,交联性化合物通过与一种或多种额外化合物的化学反应进行交联。可以选择额外化合物以便与第一交联性化合物化学反应。这些额外化合物可以沿着可膨胀部件的工作段的至少一部分布置和/或从可膨胀部件的工作段的至少一部分释放。通过实例的方式,额外化合物可以布置在顶部涂层或基层中。此外或可替代地,额外化合物可以从可膨胀构件中限定的储库或孔释放,与上述溶剂类似。在可膨胀构件膨胀和针对血管壁压缩涂层后,将交联性化合物和额外一种或多种化合物机械混合,以促进混合物在血管壁上的交联。或者,额外化合物可以经由第二可膨胀球囊或经由第一球囊中的储库或通道进行递送。

[0058] 通过实施的方式,且如下所述,用于通过球囊递送以暂时保留一种或多种治疗剂的化学交联性化合物包括亲水性聚合物、肽水凝胶、碳水化合物水凝胶及其组合。用于化学交联的合适的亲水聚合物包括,但不限于,聚乙二醇(“PEG”)、PLLA-PEG-PLLA共聚物、PLDA-PEG-PLDA共聚物、PLGA-PEG-PLGA共聚物、PEG-PLLA共聚物、PEG-PLDA共聚物、PEG-PLGA共聚物及其组合。用于化学交联的合适的肽和碳水化合物水凝胶组分包括藻酸盐、透明质酸、胶原蛋白、层粘连蛋白、聚-L-赖氨酸、纤维蛋白、纤维蛋白原、明胶及其组合。

[0059] 此外,亲水性聚合物、肽和碳水化合物水凝胶组分,且可以与反应性官能团官能化

以促进化学交联。合适的官能团包括,但不限于,硫醇、乙烯基、氨基、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、醛、乙烯砜、琥珀酰亚胺基、羟基琥珀酰亚胺基、硝基苯酚盐 (nitrophenolate) 和碳酰肼部分。根据所公开的主题的一些实施方案,交联性化合物用反应性官能团官能化。在额外实施方案中,交联性化合物和额外一种或多种化合物都用反应性官能团官能化。在又进一步实施方案中,只有额外一种或多种化合物用反应性官能团官能化。

[0060] 在所公开的主题的一些实施方案中,交联性化合物通过迈克尔加成反应交联。例如,交联性化合物可以用亲核体官能化,且额外化合物用亲电体官能化。当交联性化合物和额外化合物彼此接触(例如,如上所述,通过从孔输注和/或在通过球囊膨胀机械混合之后)时,迈克尔加成反应在亲核化合物与亲电化合物之间原位发生,以便在球囊膨胀的部位的血管壁上形成交联复合物。迈克尔反应相对快进行,数量级为几秒至几小时,并且相应地非常适合于原位交联以便治疗剂保留在血管壁。

[0061] 在额外实施方案中,交联性化合物可以通过在氧化反应中形成二硫键进行交联。例如,交联性化合物可以用在氧化条件下形成二硫键的硫醇残基官能化。额外化合物可以是促进原位形成二硫键的氧化性化合物。

[0062] 选择额外一种或多种化合物,以便在具有预定 pH(其在某些实施方案中为至少约 6.8)的环境中与第一交联性化合物化学反应。在一些实施方案(包括但不限于其中期望相对快速速率的交联的实施方案)中,可以提供额外化合物以活化反应性官能团。通过实例而非限制的方式,可以在球囊上的储库或球囊中的通道中提供碱性缓冲液,以便通过起始亲核官能团的去质子化加速交联性化合物的交联。在某些实施方案中,该缓冲液具有约 7.0 至约 10.0 的 pH。

[0063] 通过实例而非限制的方式,根据所公开的主题的某些实施方案,交联性化合物是由多臂 PEG 单体构成的 PEG 聚合物,其中每个 PEG 臂用亲核官能团官能化。提供由 PEG 聚合物组成的额外化合物,所述 PEG 聚合物由多臂 PEG 单体构成,其中每个 PEG 臂用亲电官能团官能化。通过实例的方式,合适的亲核官能团包括,但不限于,硫醇、氨基、羟基和 CO-NH-NH₂ 基团,而合适的亲电官能团包括,但不限于,丙烯酸酯、乙烯砜和 N- 羟基琥珀酰亚胺基团。在一些实施方案中,聚合物间的交联化学反应导致形成可生物降解的共价键,诸如酯键。例如,PEG- 丙烯酸酯和 PEG- 硫醇的反应导致形成硫酯键,其在体内容易水解。

[0064] 在一些实施方案中,多臂 PEG 交联性化合物具有 1 至 16 个臂,且具有直链、梳状、支链或星形构型。PEG 交联性化合物也可以具有约 2 至 40 kDa 的分子量。在额外实施方案中,额外的多臂 PEG 交联性化合物具有 1 至 16 个臂,且具有直链、梳状、支链或星形构型,且具有 2 至 40 kDa 的分子量。

[0065] 在进一步实施方案中,交联性化合物是如上所述的多臂 PEG,而额外化合物是肽或碳水化合物聚合物。在一个此类示例性实施方案中,PEG-NHS 酯作为交联性化合物递送至体腔,且明胶作为额外化合物提供。明胶,例如,沿着可膨胀构件布置,且与 PEG-NHS 酯化学反应以便在原位凝胶化,以促进交联性化合物暂时保留在递送部位。在进一步实施方案中,交联性化合物是用反应性官能团官能化的碳水化合物。通过实例而非限制的方式,交联性碳水化合物可以是透明质酸丙烯酸钠、透明质酸 - 硫醇或甲基丙烯酸酯改性的藻酸盐。

[0066] 在根据所公开的主题的其他实施方案中,提供的交联性化合物通过离子交联交联。例如,可以提供第二化合物,以实现交联性化合物的离子交联,并且可以沿着可膨胀构

件的工作段的一部分布置。通过离子交联交联的合适交联性化合物包括,但不限于:海藻酸钠、果胶、芦荟果胶、藻酸盐缀合物,包括藻酸盐-胶原蛋白和藻酸盐层粘连蛋白,及其组合。用于离子交联的合适的第二化合物包括但不限于:氯化钙、氯化钡、氯化镁及其组合。以这种方式,且如上述溶剂实施方案,分开化合物可以作为分开层和/或通过经由分开孔输注,和膨胀后机械混合,或通过分开的可膨胀构件,进行递送。

[0067] 各种合适的治疗剂可以通过本文公开的系统和方法递送。根据所公开的主题,且为了说明而非限制的目的,治疗剂或药物可以包括任何多种合适的抗增殖剂、抗炎剂、抗肿瘤剂、抗血小板剂、抗凝血剂、抗纤维蛋白剂、抗血栓形成剂、抗有丝分裂剂、抗生素、抗过敏剂和抗氧化剂化合物。因此,治疗剂可以是,同样不限于,合成的无机或有机化合物、蛋白、肽、多糖和其他糖、脂质、DNA 和 RNA 核酸序列、反义寡核苷酸、抗体、受体配体、酶、粘附肽、凝血剂包括链激酶和组织纤溶酶原激活物、抗原、激素、生长因子、核酶和逆转录病毒载体。

[0068] 如本文所使用的术语“抗增殖剂”意指用于抑制细胞生长的药剂,诸如化疗药物。抗增殖药物的一些非限制性实例包括紫杉烷类、紫杉醇、多西紫杉醇和 protaxel。抗增殖剂可以是抗有丝分裂的。如本文所使用的术语“抗有丝分裂剂”意指用于抑制或影响细胞分裂、由此通常参与细胞分裂的过程不发生的药剂。抗有丝分裂剂的一个亚类包括长春花生物碱。长春花生物碱的示例性实例包括但不限于长春新碱、紫杉醇、依托泊苷、诺考达唑、靛玉红和蒽环类衍生物,包括,例如柔红霉素、道诺霉素和普卡霉素。抗有丝分裂剂的其他亚类包括抗有丝分裂烷化剂,包括,例如牛磺莫司汀、波味莫司汀和福莫司汀,和抗有丝分裂代谢产物,包括例如甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、5-溴脱氧尿苷、6-氮胞苷和阿糖胞苷。抗有丝分裂烷化剂通过共价改变 DNA, RNA 或蛋白而影响细胞分裂,由此抑制 DNA 复制、RNA 转录、RNA 翻译、蛋白合成或上述的组合。抗有丝分裂剂的实例包括,但不限于,紫杉醇。如本文所使用,紫杉醇包括生物碱本身和其天然存在的形式和衍生物,以及其合成和半合成的形式。

[0069] 抗血小板剂是治疗实体,通过下列方式起作用:(1)抑制血小板粘附至表面、通常血栓形成表面,(2)抑制血小板聚集,(3)抑制血小板活化,或(4)上述的组合。血小板的活化是这样的过程,通过该过程,血小板从静止、不活动状态转化为其中血小板经历通过与血栓形成表面接触而诱导的许多形态变化的状态。这些变化包括血小板形状的变化,伴随着伪足的形成,与膜受体的结合,和小分子和蛋白(包括例如 ADP 和血小板因子 4)的分泌。充当血小板粘附的抑制剂的抗血小板剂包括,但不限于,埃替非巴肽、替罗非班、抑制与 gpIIbIIIa 或 avb3 的结合的基于 RGD (Arg-Gly-Asp) 的肽,阻断与 gpIIaIIIb 或 avb3 结合的抗体、抗 P- 选择素抗体,抗 E- 选择素抗体,阻断 P- 选择素或 E- 选择素结合至其各自配基的化合物、乳清酸和抗 von Willebrand 因子抗体。抑制 ADP 介导的血小板聚集的药剂包括但不限于 disaggregin 和西洛他唑。

[0070] 如上所讨论,至少一种治疗剂可以是抗炎剂。抗炎剂的非限制性实例包括强的松、地塞米松、醋酸地塞米松、氢化可的松、雌二醇、曲安西龙、莫美他松、氟替卡松、氯倍米松和非类固醇类抗炎药,包括,例如醋氨酚、布洛芬、萘普生、阿达木单抗和舒林酸。花生四烯酸代谢产物环前列腺素或环前列腺素类似物是血管活性抗增殖剂的实例。这些药剂的其他实例包括阻断细胞因子活性或抑制细胞因子或趋化因子结合至同源受体以抑制细胞因子或趋化因子转导的促炎性信号的药剂。这些药剂的代表性实例包括但不限于抗 -IL1、抗 -IL2、抗 -IL3、抗 -IL4、抗 -IL8、抗 -IL15、抗 -IL18、抗 -MCP1、抗 -CCR2、抗 -GM-CSF、和

抗-TNF 抗体。

[0071] 抗血栓制剂包括可以在凝结途径的任何阶段进行干预的化学和生物实体。具体实体的实例包括,但不限于,抑制因子 Xa 的活性的小分子。此外,可以直接或间接抑制 FXa 和凝血酶的类肝素型药剂,包括,例如肝素、硫酸肝素、低分子量肝素,包括,例如具有商标 Clivarin® 的化合物和合成的寡糖,包括,例如具有商标 Arixtra® 的化合物。还包括直接凝血酶抑制剂,包括,例如美拉加群、希美加群、阿加曲班、伊诺加群和凝血酶的 Phe-Pro-Arg 纤维蛋白原底物的结合位点的肽模拟物。另一类可以递送的抗血栓剂是因子 VII/VIIa 抑制剂,包括,例如抗因子 VII/VIIa 抗体、rNAPc2 和组织因子途径抑制物 (TFPI)。

[0072] 溶栓剂,可定义为帮助降解血栓(凝块)的药剂,因为裂解凝块的作用可以帮助分散捕获在血栓纤维蛋白基质内的血小板,所以溶栓剂也可以用作辅助剂。溶栓剂的代表性实例包括,但不限于,尿激酶或重组尿激酶、尿激酶原或重组尿激酶原、组织纤溶酶原激活物或其重组形式以及链激酶。

[0073] 此外,所述治疗剂包括细胞生长抑制剂。如本文所使用的术语“细胞生长抑制剂”意指减轻细胞增殖、允许细胞迁移且不诱导细胞毒性的药剂。为了说明而非限制的目的,这些细胞生长抑制剂包括,大环内酯类抗生素、佐他莫司、西罗莫司、雷帕霉素、依维莫司、biolimus、myolimus、novolimus、替西罗莫司 (temsirolimus)、deforolimus、merilimus、西罗莫司衍生物、他克莫司、吡美莫司、其衍生物和类似物、任何大环内酯免疫抑制药物及其组合。其他治疗剂包括细胞毒性药物,包括,例如,细胞凋亡诱导剂,包括 TGF, 和拓扑异构酶抑制剂,包括,10-羟基喜树碱、伊立替康和阿霉素。

[0074] 抗炎药的实例包括甾体和非甾体抗炎药 (NSAID) 诸如,但不限于,氯倍他索、阿氯芬酸、阿氯米松二丙酸酯、丙缩阿尔孕酮 (algestone acetonide)、 α 淀粉酶、安西法尔、安西非特、氨芬酸钠、盐酸氨普立糖、阿那白滞素、阿尼罗酸 (anirolac)、阿尼扎芬、阿扎丙宗、巴柳氮二钠、苯达酸、苯恶洛芬、盐酸苯达明、菠萝蛋白酶、溴哌莫、布地奈德、卡洛芬、环洛芬、辛喷他宗、克利洛芬、丙酸氯倍他索、丁酸氯倍他松、氯吡酸、丙酸氯硫卡松、醋酸三氟米松、可托多松、地夫可特、地奈德、去羟米松、地塞米松、二丙酸地塞米松、醋酸地塞米松、磷酸地塞米松、momentasone、可的松、醋酸可的松、氢化可的松、泼尼松、醋酸泼尼松、倍他米松、醋酸倍他米松、双氯芬酸钾、双氯芬酸钠、二醋酸二氟拉松、二氟米酮钠、二氟尼柳、二氟泼尼酯、地弗他酮、二甲亚砜、羟西缩松、恩甲羟松、恩莫单抗、依诺利康钠、依匹唑、依托度酸、依托芬那酯、联苯乙酸、非那莫、苯布芬、芬氯酸、苯克洛酸、芬多沙、奋匹帕隆、芬替酸、夫拉扎酮、氟扎可松、氟芬那酸、氟鲁咪唑、醋酸氟尼缩松、氟尼辛、氟尼辛葡甲胺、氟考丁酯、醋酸氟米龙、氟喹宗、氟比洛芬、氟瑞托芬、丙酸氟替卡松、呋喃洛芬、呋罗布芬、哈西奈德、丙酸卤贝他索、醋酸卤泼尼松、异丁芬酸、布洛芬、布洛芬铝、皮考布洛芬、伊洛达普、吲哚美辛、吲哚美辛钠、吲哚洛芬、吲哚克索、吲四唑、醋酸异氟泼尼松、伊索克酸、伊索昔康、酮洛芬、罗非咪唑盐酸盐、氯诺昔康、依碳酸氯替泼诺、甲氯芬那酸钠、甲氯芬那酸、甲氯松二丁酯、甲灭酸、美沙拉嗪、美西拉宗、磺庚甲泼尼龙、momiflumate、萘丁美酮、萘普生、萘普生钠、萘普索、尼马宗、奥沙拉秦钠、奥古蛋白、奥帕诺辛、奥沙普秦、羟布宗、瑞尼托林盐酸盐、戊聚糖多硫酸钠、甘油保泰松钠、吡非尼酮、吡罗昔康、肉桂酸吡罗昔康、吡罗昔康乙醇胺、吡洛芬、泼那扎特、普立非酮、普罗度酸、普罗喹宗、普罗沙唑、柠檬酸普罗沙唑、利美索龙、氯马扎利、柳胆来司、沙那西定、双水杨酯、血根氯铵氯化物 (sanguinarium chloride)、

司克拉宗、丝美辛、舒多昔康、舒林酸、舒洛芬、他美辛、氟烟酰酯、他洛柳酯、特丁非隆、替尼达普、替尼达普钠、替诺昔康、替昔康、tesimide、四氢甲吗胺 (tetrydamine)、硫平酸、新戊酸替可的松、托美丁、托美丁钠、三氯奈德、三氟米酯、齐多美辛、佐美酸钠、阿司匹林 (乙酰水杨酸)、水杨酸、皮质类固醇、糖皮质激素、他克莫司和吡美莫司。

[0075] 此外或可替代地，所述药剂可以包括其他化合物或添加剂，诸如赋形剂、结合剂、增塑剂、溶剂、表面活性剂、添加剂、填料等。可能化合物的实例包括聚乙烯吡咯烷酮、明胶、麦芽糖糊精、淀粉、羟丙基甲基纤维素、甘油、聚乙二醇、聚山梨醇酯、吐温、泊洛沙姆、维生素 E 生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (“TPGS”)、脂肪醇、脂肪酸酯、生育酚和磷脂。在一些实施方案中，当期望时，可以选择这些添加剂以调节交联后交联化合物的溶解速率。在一个实施方案中，治疗剂可以以液体形式提供或溶解在适合的溶剂中。在进一步实施方案中，治疗制剂作为微粒提供，且混合在适合的载体中，用于作为流体应用。

[0076] 尽管本文在某些示例性实施方案的方面描述了所公开的主题，但本领域技术人员将认识到可在不背离其范围的情况下对所公开的主题进行各种改变和改进。此外，尽管所公开的主题的一个实施方案的独立特征可在本文中讨论或在一个实施方案的图中显示，而未在其他实施方案中显示，但应当明显的是，一个实施方案的独立特征可与另一个实施方案的一个或多个特征或与来自多个实施方案的特征组合。

[0077] 除了以下要求保护的具体实施方案以外，所公开的主题还涉及具有以下要求保护的从属特征与上面公开的那些的任何其他可能组合的其他实施方案。因此，从属权利要求中呈现和上面公开的特定特征可以在所公开的主题的范围内以其他方式彼此组合，使得所公开的主题应当被视为也具体涉及具有任何其他可能组合的其他实施方案。因此，已经为了说明和描述的目的呈现了所公开的主题的特定实施方案的以上描述。其并非旨在是详尽的或并不旨在将所公开的主题限于所公开的那些实施方案。

[0078] 各种各样的球囊导管和球囊构建体是已知的并且适用于根据所公开的主题使用。为了说明而非限制的目的，可膨胀构件由聚合材料制成，所述聚合材料诸如柔顺的 (compliant)、非柔顺的 (non-compliant) 或半柔顺的 (semi-compliant) 聚合材料或聚合物掺合物 (例如，聚合物的混合物)。在一个实施方案中，聚合材料为柔顺的，诸如但不限于聚酰胺 / 聚醚嵌段共聚物 (通常称为 PEBA 或聚醚 - 嵌段 - 酰胺)。在一些实施方案中，嵌段共聚物的聚酰胺和聚醚区段可通过酰胺或酯键连接。聚酰胺嵌段可选自本领域已知的各种脂族或芳族聚酰胺。在一些实施方案中，聚酰胺是脂族的。一些非限制性实例包括尼龙 12、尼龙 11、尼龙 9、尼龙 6、尼龙 6/12、尼龙 6/11、尼龙 6/9 和尼龙 6/6。在一些实施方案中，聚酰胺是尼龙 12。聚醚嵌段可选自本领域已知的各种聚醚。聚醚区段的一些非限制性实例包括聚 (四亚甲基醚)、四亚甲基醚、聚乙二醇、聚丙二醇、聚 (五亚甲基醚) 和聚 (六亚甲基醚)。也可利用市售可得的 PEBA 材料，诸如，例如，由 Arkema (法国) 供应的 PEBAX® 材料。用于由聚酰胺 / 聚醚嵌段共聚物形成球囊的各种技术是本领域已知的。一种此类实例公开于 Wang 的美国专利号 6,406,457，其内容通过引用并入。

[0079] 在额外的实施方案中，球囊材料由聚酰胺形成。在一些实施方案中，聚酰胺具有相当大的拉伸强度、对起针孔 (pin-holing) 耐受，甚至在折叠和解折叠后，并且通常是耐划痕的，诸如公开于 Pinchuk 的美国专利号 6,500,148 的那些，其公开内容通过引用并入本文。适用于球囊的聚酰胺材料的一些非限制性实例包括尼龙 12、尼龙 11、尼龙 9、尼龙 69 和

尼龙 66。在一些实施方案中，聚酰胺是尼龙 12。用于构建非柔顺的球囊的其他合适的材料是聚酯，诸如聚（对苯二甲酸乙二酯）（PET）、Hytrel 热塑性聚酯和聚乙烯。

[0080] 在额外的实施方案中，球囊由聚氨酯材料诸如 TECOTHANE®（Thermedics）形成。TECOTHANE® 是从二异氰酸亚甲酯（MDI）、聚四亚甲基醚二醇（PTMEG）和 1, 4- 丁二醇扩链剂合成的热塑性芳族聚醚聚氨酯。TECOTHANE® 等级 1065D 是合适的，且具有 65D 的肖氏硬度，约 300% 的断裂延伸率，和约 10, 000 psi 屈服（yield）的高拉伸强度。然而，可以使用其他合适的等级，包括 TECOTHANE® 1075D，其具有 75 的肖氏 D 硬度。其他合适的柔顺的聚合材料包括 ENGAGE®（DuPont Dow Elastomers（乙烯 α - 烯烃聚合物）和 EXACT®（Exxon Chemical），其两者均为热塑性聚合物。其他合适的柔顺的材料包括但不限于弹性硅酮、胶乳和氨基甲酸乙酯。

[0081] 柔顺的材料可以进行交联或不交联，这取决于具体应用所需的球囊材料和特征。某些聚氨酯球囊材料不交联。然而，其他合适的材料诸如聚烯烃聚合物 ENGAGE® 和 EXACT® 可以进行交联。通过使球囊柔顺的材料交联，可以控制最终的膨胀球囊尺寸。可以使用常规的交联技术，包括热处理和电子束暴露。在交联、初始加压、膨胀和预收缩后，球囊随后将响应于给定的膨胀压力以受控方式膨胀至可重现的直径，且由此避免支架（如果用于支架递送系统）过度膨胀至不期望的大直径。

[0082] 在一个实施方案中，球囊由低拉伸设置聚合物（诸如硅酮 - 聚氨酯共聚物）形成。在一些实施方案中，硅酮 - 聚氨酯是醚氨基甲酸乙酯，更具体地，是脂族醚氨基甲酸乙酯，诸如 PURSIL AL 575A 和 PURSIL AL10（Polymer Technology Group）和 ELAST-EON 3-70A（Elastomedics），其为硅酮聚醚氨基甲酸乙酯共聚物，更具体地，为脂族醚氨基甲酸乙酯共聚硅氧烷（cosiloxanes）。在一个替代实施方案中，低拉伸设置聚合物是二烯聚合物。可使用多种合适的二烯聚合物，诸如但不限于异戊二烯诸如 AB 和 ABA 聚（苯乙烯 - 嵌段 - 异戊二烯）、氯丁橡胶、AB 和 ABA 聚（苯乙烯 - 嵌段 - 丁二烯）诸如苯乙烯丁二烯苯乙烯（SBS）和苯乙烯丁二烯橡胶（SBR）和 1, 4- 聚丁二烯。在一些实施方案中，二烯聚合物为异戊二烯，包括异戊二烯共聚物和异戊二烯嵌段共聚物诸如聚（苯乙烯 - 嵌段 - 异戊二烯）。合适的异戊二烯是苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯嵌段共聚物，诸如可得自 Kraton, Inc 的 Kraton 1161K。然而，可使用多种合适的异戊二烯，包括可得自 Apex Medical 的 HT 200、可得自 Kraton 的 Kraton R 310 和可得自 Dupont Elastomers 的异戊二烯（即，2- 甲基 -1, 3- 丁二烯）。可用于所公开的主题的氯丁橡胶等级包括可得自 Apex Medical 的 HT 501 和可得自 Dupont Elastomers 的氯丁橡胶（即，聚氯丁二烯），包括可得自 Dupont Elastomers 的氯丁橡胶 G、W、T 和 A 类型。

[0083] 根据所公开的主题的另一个方面，改变球囊的外表面。在这方面，球囊表面可以包括起纹理的表面、粗糙的表面、空隙（voids）、脊柱状结构（spines）、通道、表面砂眼（dimples）、孔或微囊或其组合，如以下所述。

[0084] 在所公开的主题的进一步实施方案中，球囊由多孔弹性材料形成，所述多孔弹性材料具有至少一个在球囊表面的壁中形成的空隙。例如，球囊的整个横截面可含有多个空隙。或者，多个空隙可沿着球囊外表面的所选段分布。例如而非限制，多个空隙可仅沿着球囊的工作剖面（working section）分布。空隙限定在球囊的外表面内的开口空间。在一些实施方案中，交联性化合物和 / 或治疗剂在由横跨球囊外表面的横截面的多个空隙限定的

空间内分散。

[0085] 在操作中,在球囊膨胀后,治疗剂、交联性化合物或交联源从孔中释放或排出。在这方面,球囊表面、特别是空隙凹陷的聚合材料的硬度足够柔性足以允许在球囊膨胀后排出多个空隙内含有的治疗剂和 / 或涂层。排出的含有治疗剂的涂层释放至血管腔中或释放至围绕和接触膨胀球囊的组织中。

[0086] 在替代实施方案中,球囊可以包括嵌套构型的两个同心球囊。在某些实施方案中,交联性化合物和 / 或治疗剂被布置在两个同心球囊之间。或者,交联性催化剂被布置在两个同心球囊之间。因此,在两个同心球囊之间的空间;一个是内球囊,另一个是外球囊,充当储库。在这方面,突出部可以包括用于在内部和外部同心球囊膨胀后排出交联源诸如如上所公开的溶剂或交联剂或排出交联性化合物和 / 或治疗剂的开孔。例如,如 Hektner 的 US 6,991,617 所述,其公开内容通过引用其并入本文。在另一个实施方案中,球囊可包括设置以在球囊表面上形成脊的纵向突出部。如 Wang 的美国专利号 7,273,417 所述,其整个公开内容通过引用并入本文,脊可由围绕球囊的圆周等距离间隔隔开的长丝 (filaments) 形成。然而,或者可使用更大或更小数目的脊。纵向脊可被球囊的聚合材料完全或部分包封。

[0087] 在所公开的主题的仍进一步实施方案中,球囊可包括在其外表面上的微囊。在这方面,微囊设置以包括交联源和 / 或交联性化合物和 / 或治疗剂。在球囊膨胀后,位于球囊的表面上的微囊接触动脉壁的组织。或者,微囊可在球囊表面的壁中形成。通过微囊破碎和 / 或从微囊扩散进入动脉壁,交联性化合物和 / 或治疗剂可从微囊释放。根据 Dror 的美国专利号 5,1023,402 或 Grantz 的美国专利号 6,129,705 和其中引用的专利中公开的方法,可制造微囊,所述专利各自以其整体通过引用并入本文。

[0088] 在根据所公开的主题的额外实施方案中,改变可膨胀构件或球囊的表面,以促进交联源和 / 或交联性化合物和 / 或治疗剂沉积在球囊表面上和球囊壁膜内。用于此类改变的合适技术公开于,例如, Hosseiny 等人的美国专利公开号 2008/0113081,其以其整体通过引用并入本文。



[0089] 对于本领域技术人员明显的是,可以在所公开的主题的方法和系统中进行各种改变和变化,而不偏离所公开的主题的精神或范围。因此,意欲所公开的主题包括在随附权利要求和其等同方案范围内的修改和变化。

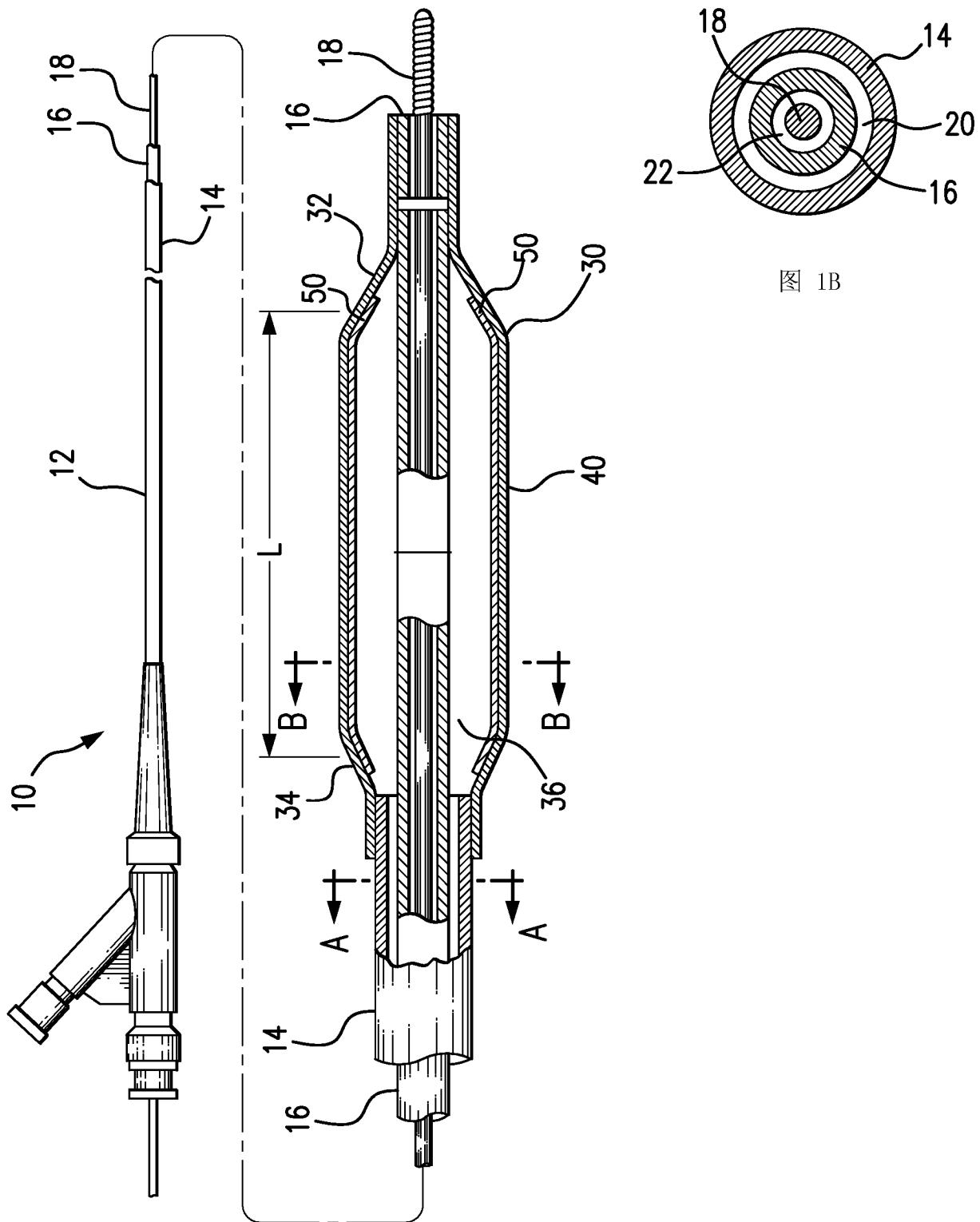


图 1A

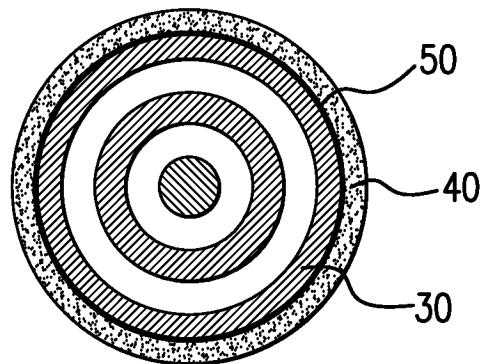


图 1C

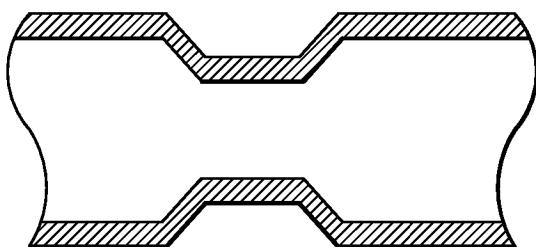


图 2A

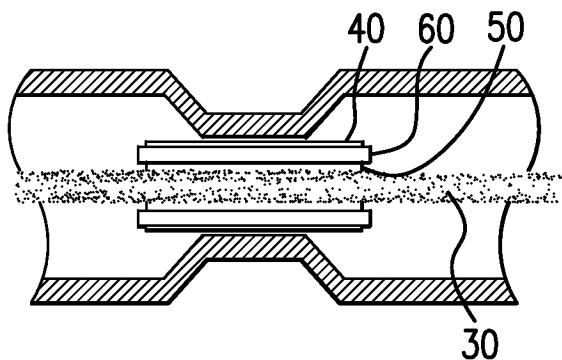


图 2B

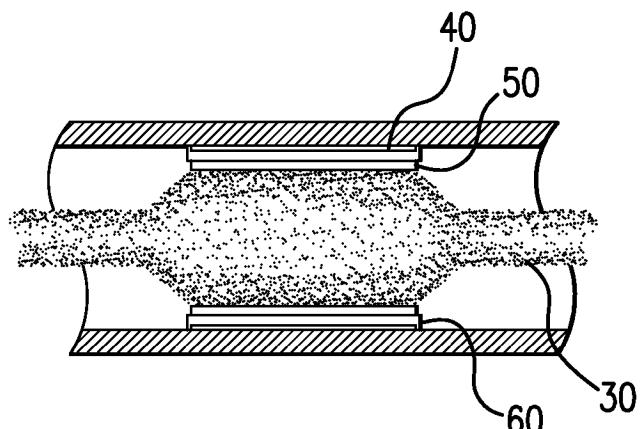


图 2C

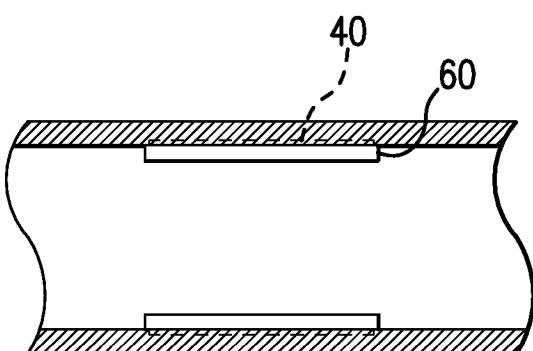


图 2D

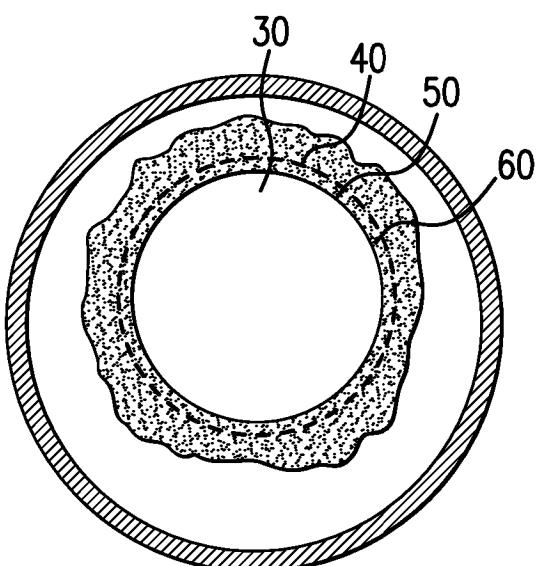


图 3A

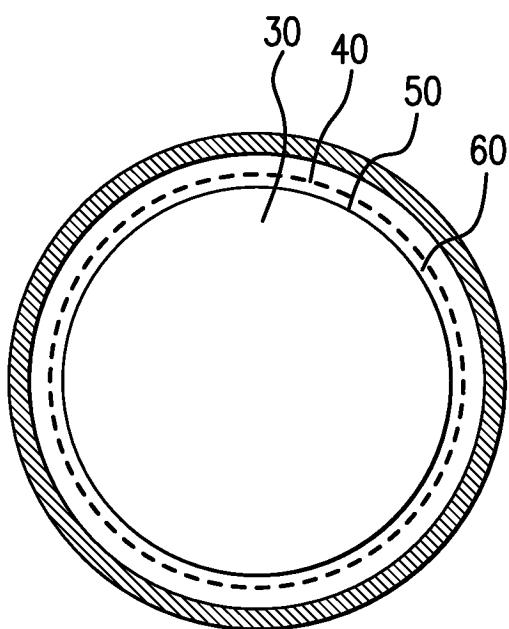


图 3B

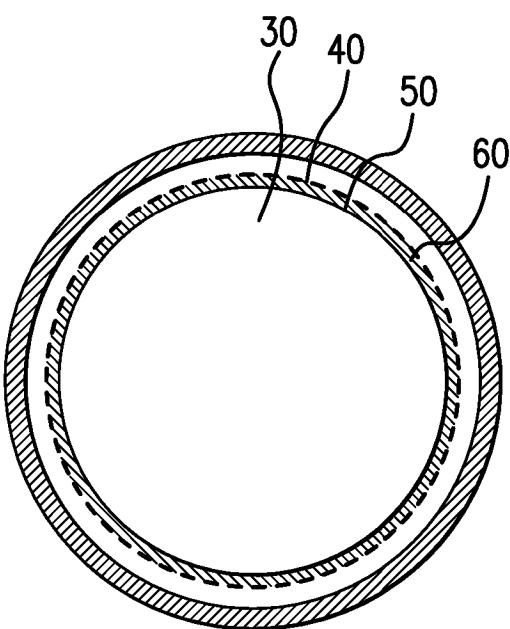


图 3C

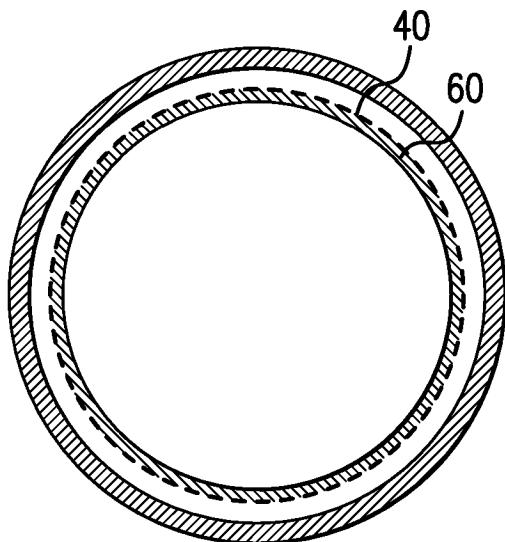


图 3D

1. 将治疗剂递送至体腔的血管壁的系统, 其包括 :
 - (a) 具有远端、近端和两者之间的工作段的可膨胀构件 ;
 - (b) 沿着所述工作段的至少一部分布置的用于在所述可膨胀构件膨胀之后由其腔内释放的第一化合物 ;
 - (c) 沿着所述可膨胀构件的工作段的至少一部分布置的第二化合物 ; 所述第二化合物能够与所述第一化合物交联 ; 和
 - (d) 沿着所述工作段的部分布置的至少一种治疗剂 ;

其中所述第一化合物和所述第二化合物经配置以在所述可膨胀构件针对血管壁膨胀之后交联, 以便使所述治疗剂暂时保留在所述血管壁。
2. 权利要求 1 的系统, 其中所述第一化合物被布置为所述可膨胀构件上的涂层。
3. 权利要求 1 的系统, 其中所述可膨胀构件沿着所述工作段的部分具有含有限定在其中的储库或孔的外表面, 所述第二化合物被布置用于在所述储库或孔内腔内释放。
4. 前述权利要求中任一项的系统, 其中所述至少一种治疗剂与所述第一化合物组合。
5. 前述权利要求中任一项的系统, 其中所述第一化合物和所述第二化合物经选择以便在具有至少 6.8 的 pH 的环境中是化学反应性的。
6. 权利要求 2 的系统, 其中所述第一化合物被布置为所述可膨胀构件上的基层涂层, 且所述第二化合物被布置为所述基层涂层上的涂层。
7. 前述权利要求中任一项的系统, 其中所述至少一种治疗剂被布置为所述可膨胀构件的外层。
8. 前述权利要求中任一项的系统, 其中所述第一化合物和所述第二化合物中的一者或两者是选自以下的亲水性聚合物 :PEG, PLLA 和 PEG 的共聚物, PLDA 和 PEG 的共聚物, PLGA 和 PEG 的共聚物, PEG、PLLA 和 PLDA 的共聚物, PEG、PLLA 和 PLGA 的共聚物, PEG、PLDA 和 PLGA 的共聚物, 及其组合。
9. 前述权利要求中任一项的系统, 其中所述第一化合物是 PEG, 且所述第二化合物选自 PEG、肽水凝胶和碳水化合物水凝胶, 任选地, 其中所述肽水凝胶选自胶原蛋白、层粘连蛋白、聚 -1- 赖氨酸、纤维蛋白、纤维蛋白原、明胶及其组合, 或所述碳水化合物水凝胶选自藻酸盐、透明质酸及其组合。
10. 前述权利要求中任一项的系统, 其中所述第一化合物和所述第二化合物中的一者或两者用反应性官能团官能化, 任选地, 其中所述官能团选自羟基、碳酰肼、NHS、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、胺、硫醇和乙烯砜基团及其组合。
11. 权利要求 10 的系统, 其中所述第一化合物用一种或多种亲核官能团官能化, 且所述第二化合物用一种或多种亲电官能团官能化。
12. 权利要求 11 的系统, 其中所述第一化合物是 PEG, 且所述第二化合物是 PEG。
13. 权利要求 10 的系统, 其中所述第一化合物是官能化的 PEG, 且所述第二化合物选自明胶、透明质酸盐和藻酸盐。
14. 权利要求 3 的系统, 进一步包含布置用于在储库内腔内释放的碱性缓冲液。