



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103124579 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 29

(21) 申请号 201080064442. 2

代理人 左路

(22) 申请日 2010. 12. 30

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61M 29/02 (2006. 01)

61/291, 345 2009. 12. 30 US

A61M 31/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/062606 2010. 12. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02011/082367 EN 2011. 07. 07

(71) 申请人 口径疗法有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 W·R·鲍姆巴赫 D·R·舍曼

R·比格尔迈斯特

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

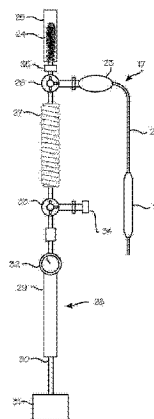
权利要求书3页 说明书7页 附图11页

(54) 发明名称

用于将干燥药物输送囊泡输送至体内脉管的球囊导管系统

(57) 摘要

用于将雷帕霉素和其它疏水性化合物球囊输送至血管壁的装置和方法。通过添加干燥微团库对球囊导管（例如那些用于球囊血管成形术的）进行修改，所述微团库被置于所述球囊或导管内的合适位置。所述库作为松散的或紧密的粉末或作为膜涂层可以被装在血管成形术球囊内，在与所述血管成形术球囊连通的管腔内。当用来充注所述球囊的水性溶液被注射入所述导管时，所述微团制备物被重建并且所述微团被移动。当球囊内的加压流体通过球囊壁渗漏时，所述微团被注入球囊周围的组织。



1. 用于将药物或治疗剂输送至血管的系统,所述系统包括:

球囊导管,其包括具有适于插入患者脉管系统的远端、置于所述远端上的多孔球囊和适于连接至流体源的近端的管体,以及从所述近端延伸至所述球囊的管腔;

储存室,其具有干燥药物输送囊泡库;

充注器;

悬浮液室,其与充注器流体连通;

可操作的阀,用于使所述储存室选择性连接所述悬浮液室或所述导管的管腔;

其中当所述阀被置于连接所述储存室和所述悬浮液室时,可操作所述充注器来用流体填充所述储存室以将干燥药物输送囊泡重建为药物输送囊泡的流体悬浮液,并将所述悬浮液抽入所述悬浮液室,并且可操作所述充注器来压迫所述悬浮液从悬浮液室穿过导管管腔和多孔球囊到达所述血管。

2. 权利要求 1 的系统,其中所述干燥药物输送囊泡库包括用雷帕霉素或雷帕霉素类似物装载的微团。

3. 权利要求 1 的系统,其中所述干燥药物输送囊泡库包括用以下药物装载的微团: ABT-578、佐他莫司、依维莫司、比奥莫司 A9、deforolimus、替西罗莫司、他克莫司、吡美莫司 (pimcrolimus)、一氧化氮合酶、C3 胞外酶、RhoA 抑制剂、tubulysin、A3 激动剂、CB2 激动剂、17-AAG、Hsp90 拮抗剂、酪氨酸磷酸化抑制剂、组织蛋白酶 S 抑制剂、紫杉醇 (paclitaxel)、地塞米松、神经酰胺类、二甲基鞘氨醇、醚连甘油二酯类、醚连磷脂酸类、二氢鞘氨醇、雌激素、泰素 (taxol)、泰素 (taxol) 类似物、放线菌素 D、前列腺素类、维生素 A、普罗布可、巴马司他、他汀类、曲匹地尔、丝裂霉素 C 或细胞松弛素 B。

4. 权利要求 1 的系统,其中所述悬浮液室包括直径为 2mm 或小于 2mm 的管。

5. 权利要求 1 的系统,其中所述悬浮液室包括直径为 1-2mm 并且总长度为约 300mm 的螺旋管。

6. 权利要求 1 的系统,其中所述阀是置于所述储存室和所述悬浮液室之间的三通阀,可操作该阀以使所述储存室和所述悬浮液室以流体连通方式对齐,并且其也置于所述导管和所述悬浮液室之间,可操作该阀以使所述导管管腔和悬浮液室以流体连通方式对齐。

7. 权利要求 1 的系统,还包括置于所述导管的近端的导管柄,其中所述储存室和所述悬浮液室置于所述柄内。

8. 用于将药物或治疗剂输送至患者体内的脉管的方法,所述方法包括以下步骤:

提供导管系统,其包括:

球囊导管,其包括具有适于插入患者脉管系统的远端、置于所述远端上的多孔球囊和适于连接至流体源的近端的管体,以及从所述近端延伸至所述球囊的管腔;

储存室,其具有干燥药物输送囊泡库;

充注器;

悬浮液室,其与充注器流体连通;

可操作的阀,用于使所述储存室选择性连接所述悬浮液室或所述导管的管腔;

操作所述三通阀以使所述充注器以及螺旋管悬浮液室与所述储存室对齐;

将流体压迫入所述储存室以重建所述微团储存室内的微团并产生药物输送囊泡的悬浮液;

将所述药物输送囊泡的悬浮液抽入所述悬浮液室；

操作所述三通阀以使所述悬浮液室以及充注器与所述导管管腔对齐；

操作所述充注器来压迫额外的流体通过悬浮液室到达所述导管，由此压迫所述药物输送囊泡的悬浮液通过所述球囊壁并进入所述球囊周围的身体组织。

9. 权利要求 8 的方法，其中所述药物输送囊泡包括用雷帕霉素或雷帕霉素类似物装载的微团。

10. 权利要求 8 的方法，其中所述药物输送囊泡包括用以下药物装载的微团：ABT-578、佐他莫司、依维莫司、比奥莫司 A9、deforolimus、替西罗莫司、他克莫司、吡美莫司 (pimcrolimus)、一氧化氮合酶、C3 胞外酶、RhoA 抑制剂、tubulysin、A3 激动剂、CB2 激动剂、17-AAG、Hsp90 拮抗剂、酪氨酸磷酸化抑制剂、组织蛋白酶 S 抑制剂、紫杉醇 (paclitaxel)、地塞米松、神经酰胺类、二甲基鞘氨醇、醚连甘油二酯类、醚连磷脂酸类、二氢鞘氨醇、雌激素、泰素 (taxol)、泰素 (taxol) 类似物、放线菌素 D、前列腺素类、维生素 A、普罗布可、巴马司他、他汀类、曲匹地尔、丝裂霉素 C 或细胞松弛素 B。

11. 球囊导管系统，其包括：

管体，其特征为远端部分和近端部分；

第一外部球囊，其置于所述管体的远端；

冻干微团库，其具有包囊化于微团中的雷帕霉素，所述库置于所述导管内；

水性溶液库，所述水性溶液用于移动所述微团库内的微团；

第一注射口，其置于所述管体近端；和

第一管腔，其从所述注射口连通至所述第一外部球囊。

12. 权利要求 11 的球囊导管系统，其还包括：

第二内部球囊，其置于所述管体的远端，在所述第一外部球囊内，限定出所述第一球囊和所述第二球囊之间的球囊间空间；

第二注射口，其置于所述管体近端；

第二管腔，其从所述注射口连通至所述第二内部球囊；

其中所述库置于所述第一球囊和所述第二球囊之间的球囊间空间内。

13. 权利要求 11 的球囊导管系统，其中所述库置于所述第一球囊内。

14. 权利要求 11 的球囊导管系统，其中所述库置于所述第一管腔内。

15. 权利要求 11 的球囊导管系统，其中所述第二球囊包含多孔壁部分。

16. 权利要求 11 的球囊导管系统，其中所述库置于所述导管的近端。

17. 权利要求 11 的球囊导管系统，其中所述库置于所述管体的一部分内。

18. 治疗患者血管内的病变的方法，包括：

提供球囊导管系统，其包括：

管体，其特征为远端部分和近端部分；

第一外部球囊，其置于所述管体的远端，所述球囊具有多孔壁部分；

冻干微团库，其具有包囊化于微团中的雷帕霉素，所述库置于所述导管内；

水性溶液库，所述水性溶液用于移动所述微团库内的微团；

第一注射口，其置于所述管体近端；和

第一管腔，其从所述注射口连通至所述第一外部球囊；

将所述导管的远端部分插入所述血管使得所述球囊置于所述病变附近；  
用水性溶液填充所述球囊以湿润和移动所述微团；  
对所述球囊加压以压迫所述微团通过所述球囊的多孔壁部分进入所述血管。

19. 权利要求 18 的方法, 其还包括以下步骤:

给所述球囊提供第二内部球囊, 所述第二内部球囊置于所述管体的远端部分, 在所述第一外部球囊内, 限定出所述第一球囊和所述第二球囊之间的球囊间空间; 第二注射口, 其置于所述管体的近端; 第二管腔, 其从所述注射口连通至所述第二内部球囊; 其中所述库置于所述第一球囊和所述第二球囊之间的球囊间空间内;

在填充所述第一球囊后, 充注所述第二球囊以对所述第一球囊加压以压迫一部分所述微团。

20. 权利要求 18 的方法, 其还包括以下步骤:

对所述第一球囊加压以在所述血管内进行血管成形术。

21. 权利要求 19 的方法, 其还包括以下步骤:

对所述第一球囊加压以在所述血管内进行血管成形术。

22. 权利要求 19 的方法, 其还包括以下步骤:

对所述第二球囊加压以在所述血管内进行血管成形术。

23. 权利要求 19 的方法, 其还包括以下步骤:

对所述第一球囊加压以在所述血管内进行血管成形术, 之后充注所述第二球囊以对所述第一球囊加压并由此压迫微团穿过所述第一球囊的多孔壁部分。

24. 权利要求 19 的方法, 其还包括以下步骤:

对所述第二球囊加压以在所述血管内进行血管成形术, 之后排空所述第二球囊并进行填充所述第一球囊以湿润和移动所述微团的步骤, 之后充注所述第二球囊以对所述第一球囊加压并由此压迫微团穿过所述第一球囊的多孔壁部分。

25. 权利要求 19 的方法, 其还包括以下步骤:

提供具有多孔壁部分的第二球囊以及置于所述第一球囊和所述第二球囊之间的球囊间空间内的冻干微团库;

用来自水性溶液库的流体对所述第二球囊加压以在所述血管内进行血管成形术, 由此压迫来自所述库的流穿过所述第二球囊多孔壁区段并进入所述球囊间空间以湿润置于所述球囊间空间内的微团库并将所述微团冲刷穿过所述第一球囊多孔壁部分。

## 用于将干燥药物输送囊泡输送至体内脉管的球囊导管系统

### 发明领域

[0001] 以下描述的发明涉及治疗血管疾病的领域,更具体地涉及用于治疗再狭窄的药物洗脱球囊的领域。

### [0002] 发明背景

[0003] 在血管疾病领域,再狭窄指已经用血管成形术或支架放置治疗的血管内的组织再生长,由此所述血管在之前存在的阻塞被清理后短时间内又被堵塞。无论血管是用单独的血管成形术、裸金属支架还是药物洗脱支架治疗,都很可能再狭窄。为对抗再狭窄,在初始治疗时已施加不同的化合物至经治疗的血管壁。这些化合物包括雷帕霉素和紫杉醇以及这些化合物的多种衍生物。一般而言,这些化合物通过球囊或在支架上的药物洗脱化合物被输送至血管壁。药物洗脱支架看起来防止再狭窄,而后期的血栓形成是药物洗脱支架的显著的并发症,其最终必须治疗,可能是通过球囊输送额外的治疗剂来治疗。已经提出通过多种机制的球囊输送,包括(1)用治疗性化合物包被球囊,然后在病变(lesion)内对球囊进行充注以将所述治疗性化合物挤压至与周围的血管壁接触,和(2)当在病变内充注球囊时,使治疗性化合物穿过球囊的多孔壁以将所述治疗性化合物注入血管壁。对于例如紫杉醇的化合物,这些技术看起来是有用的,至少在临床实验被认可。然而,由于雷帕霉素及其类似物或衍生物的固有属性,如疏水性,这些药物从血管成形术球囊表面的无定形或结晶涂层的直接输送是低效的。

### [0004] 发明概述

[0005] 以下描述的装置和方法提供雷帕霉素和其它疏水性化合物至血管壁的有效球囊输送。通过添加干燥微团块(mass)对球囊导管(例如那些用于球囊血管成形术的)进行修改,所述微团块被置于所述球囊或导管内的合适位置。在马上使用前或在使用期间,通过添加水性溶液至所述导管内而重建所述干燥微团块。然后对球囊进行加压,重建的微团通过球囊的多孔壁被压迫出球囊。干燥微团库可以是粉末状的冻干的微团库或可以是膜,其能在球囊制备期间或之后被装入球囊导管中。所述库作为松散或紧密的粉末或作为膜涂层可以被装在血管成形术球囊内、或在与所述血管成形术球囊连通的管腔内,或在所述导管近端处的储存室内。此外,所述干燥微团可以悬浮于水凝胶或其它稳定的非水介质。在为使用而制备所述球囊导管的过程中或在实际使用期间,当通过将水性溶液注射入导管内使所述干燥微团湿润时,所述干燥微团被重建并移动。当球囊内的被加压的流体渗漏通过球囊壁时,所述微团被注入球囊周围的组织。在更基本的实施方案中,球囊导管可以在多孔球囊壁的外表面上具有干燥的、已重建的或原始形式的微团涂层。

### [0006] 附图简述

[0007] 图1示出了具有干燥微团库的双层壁球囊导管。

[0008] 图2和3示出操作图1中的球囊导管的方法。

[0009] 图4、5和6示出操作图1中的球囊导管的方法。

[0010] 图7示出了具有干燥微团库的双层壁球囊导管,其中内部和外部球囊均是多孔球囊。

[0011] 图 8 和 9 示出了球囊导管系统,其中微团库被置于球囊充注管腔内。

[0012] 图 10、11、12 和 13 示出了具有位于近端的微团库的球囊导管系统。

[0013] 图 14 示出使图 10 至 13 的系统中的干燥微团制剂湿润的可选的方法。

[0014] 图 15 示出球囊导管系统,其中微团库被置于所述导管柄内的近端储存室内。

[0015] 图 16 示出了将微团存储室置于三通阀和螺旋管室之间来修改的图 10 至 13 的系统。

[0016] 发明详述

[0017] 图 1 示出双层壁球囊导管 1,其具有装在所述导管的远端 4 上的置于内部球囊 3(可以是多孔的或非多孔的)上的具多孔壁的外部球囊 2,在所述球囊导管内的干燥微团库 5 置于所述内部和外部球囊之间的球囊间空间 6。干燥微团可以储存在基本上没有额外的介质的库内,或者可以悬浮于干燥水凝胶或其它稳定的非水介质中。在管体内,第一管腔 7 从近端 8 连通至内部球囊 3,而第二管腔 9 从所述导管近端连通至内部球囊和外部球囊之间的空间。多孔外部球囊可以包含标准球囊材料,例如尼龙、嵌段共聚物 (PEBAX)、氨基甲酸酯 (urethane)、PET、PE (HMWPE、LLDPE 等),其具有大量大小在 100 至 5000nm(0.1-5 微米)范围的孔并可以是顺应性的(弹性的且适应于血管壁)或非顺应性的,而内部球囊可以是非多孔的或多孔的,并且也可以是弹性的且适应于血管壁(或外部球囊)或是非顺应性的,不过对于用于血管成形术的装置而言,内部或外部球囊中的至少一个优选是非顺应性的。对于血管成形术,球囊优选为尼龙,大约 20 微米厚(0.8 密耳厚),具有平均直径 2-5 微米(在球囊的内侧表面测量)的孔,5 微米直径的孔多达 100 个或 2 微米的孔多达 200 个(或不同大小的孔的混合),总体长度 20mm 以及扩张直径 3mm。对于其他目的,例如外周血管的治疗,球囊直径范围可以为 1.5-28mm 以及 5mm-200mm 或更大。导管的近端 10 包括分别与内部球囊和外部球囊流体连通的路厄头 (Luer fitting) 11 和 12,以及填充有生理学可接受的水性溶液的储存器 13 和 14,所述生理学可接受水性溶液例如盐水、林格氏液或 PBS、造影剂(例如 Ultravist (R))和膨胀介质如葡聚糖,或其它常用药物学赋形剂例如多肽或多糖。

[0018] 在使用中,在球囊导管和患者准备好后,将球囊导管引导 (navigate) 至患者脉管系统内的靶位点并充注以打开所述靶位点处的阻塞或约束。如图 2 和 3 所示,通过与外部球囊和内部球囊之间的空间对齐的充注管腔 9 可以将外部球囊加压至若干大气压。该充注将用水性溶液填充球囊间空间 6,施加足够的压力来迫使阻塞的靶位点张开,同时也产生了使微团库 5 内的微团制备物重建或和使所述制备物内的微团移动的环境。在该步骤期间,小部分的微团可以被压迫出导管,如在外部球囊外出现的微团扩散块 (diffuse mass) 15 所示。在血管成形术(或支架展开)已经进行至医师满意之后,维持外部球囊内的压力(可以通过用小型阀封闭近端路厄头来实现)以防止外部球囊中的流体的回漏,对内部球囊进行缓慢充注以将微团和流体通过外部球囊的多孔壁压迫出外部球囊,如图 3 所示。可以维持压力以压迫大量微团从库 5 进入血管中,如微团扩散团 15 所示,在球囊是非灌注的实施方法中(即是球囊充注后不允许血流流过球囊),压力可以维持一或两分钟(对于冠状动脉)或维持几秒至几分钟(在外周动脉中),如果导管系统是安装在灌注球囊中,可以维持甚至更久。

[0019] 在可选的使用方法中,内部球囊可以用作被加压以影响血管成形术或支架展开的

球囊,如图 4、5 和 6 所示。在该实例中,如图 4 所示,血管外科医生会通过充注管腔 7 充注内部球囊,使微团库保持干燥和完整。在血管成形术(或支架展开)已经进行至血管外科医生或医师满意之后,血管外科医生将使内部球囊收缩,如图 5 所示,并用足够的水性溶液填充外部球囊以重建微团制备物并移动或悬浮所述微团。这时一些微团会被冲刷出外部球囊。如图 6 所示,在维持外部球囊内的压力以防止外部球囊内的流体回漏同时,血管外科医生将再充注内部球囊 3 以将微团和流体通过外部球囊的多孔壁压迫出外部球囊。

[0020] 图 7 示出了具有干燥微团库的双壁球囊导管,其中内部球囊 16 和外部球囊 2 均是多孔球囊。使用配置有多孔内部球囊的图 7 的导管,所述内部球囊可以用作被加压以影响血管成形术或支架展开的球囊。在该实例中,血管外科医生将通过充注管腔 7 充注内部球囊 3,溶液从内部球囊至球囊间空间 6 和微团库的渗漏将湿润并移动微团。为完成血管成形术或支架扩张而继续对内部球囊加压将导致水性溶液流穿多孔内部球囊,穿过球囊之间的空间并穿过外部球囊的多孔壁,由此使微团被携带出导管并与血管壁接触。

[0021] 尽管一般不鼓励球囊导管的预充注,可以在插入患者脉管系统之前,通过用水性溶液例如盐水(或林格氏液、造影剂(例如 Ultravist)和膨胀介质如葡聚糖)填充导管来制备导管,并通过从充注口抽回流体来从导管中去除任何过量的溶液。这可以包括将大量的微团从导管抽进注射器,在导管外注射器内混合水性溶液和微团,并将微团/水性溶液混合物再注射进导管中。外部球囊可以填充一段时间以允许重建,然后通过充注管腔排干(该过程会导致微团中的一些被抽进充注管腔)。如果由血管外科医生进行预充注,可以使用上述三种方法中任一种。

[0022] 图 8 和 9 显示了具有放置于充注管腔内的微团库的球囊导管。导管 17 包括具有多孔壁并相当于图 1 中的外部球囊的球囊 18,与球囊体积 20 连通的充注管腔 19,以及在导管近端的充注口。微团库 21 被放置于充注管腔 19 内,包被在所述管腔的壁上或置于管腔作为混合室的扩大的区段。尽管显示是位于充注管腔内接近球囊的远端,库可以位于充注流体通路的更近端,包括充注管腔、在导管柄内的充注通路,或位于附着于近端柄的单独的室内,在充注管腔(或第二管腔)和用来充注球囊的充注器之间。在该装置中,充注流体流用于湿润及移动微团,微团然后被夹带于充注流体中并被携带进球囊,如图 9 所示,然后通过球囊的孔和部分充注流体一起逸出球囊。在该实施方案中,也可以如图 4-6 所示提供内部球囊,其被充注以压迫大量流体以及所夹带的微团穿过球囊 18 的壁。

[0023] 图 10 显示具有位于近端的微团库的球囊导管系统。在该构造中,导管 17 包括管体 22、柄 23 以及球囊 18,球囊 18 具有多孔壁并相当于图 1 中的外部球囊。微团库 24 置于微团储存室 25 内,所述微团储存室 25 通过三通阀 26 与球囊导管管腔流体连通(在导管 17 内)。在微团储存室 25 对面,三通阀与螺旋管悬浮液室 27 连通。螺旋管悬浮液室置于三通阀 26 和球囊充注装置 28(有时称作灌入器(endoflator))之间。该充注装置是有精细刻度的注射器,其具有室 29、活塞 30 和活塞柄 31,可操作该充注装置以将流体抽入所述室中以及将流体压离所述室。充注器包括计量器 32,其准确显示注射入球囊导管的流体压力以及流体量。可操作三通阀 26 以选择性将螺旋管室以及充注器与导管 17 内的药物输送管腔或微团储存室 25 对齐。第二三通阀 33 置于螺旋管悬浮液室 27 和充注器 28 之间。可以从与所述第二三通阀连接的流体源填充所述充注器。可以提供压力释放阀 34 来避免系统过度加压。可以在导管近端,在微团储存室输出处,在三通阀输出处(三通阀和管体之间)

或在螺旋管微团室和三通阀 26 之间提供滤器 35 来防止任何的微团结块进入导管并确保仅仅小颗粒被送入球囊。所述滤器优选是静态 (static) 0.45 微米滤器, 但也可以小如 0.1 微米 (100 纳米)。微团储存室 25 优选是可收缩的, 由此有利于在注射重建流体后抽出微团。微团储存室可以是可收缩囊、具有可容易地移动的底部的筒或是注射器, 所述注射器必须与充注器串联操作以将重建的悬浮液推离所述室而同时所述充注器用来抽取所述悬浮液。微团储存室可以包括释放阀或排气口使得可以排气并利于填充。微团储存室 25 优选是透明的, 由此可以从视觉上确认完全重建和排空至螺旋管悬浮液室。所述螺旋管室具有 1-2mm 的内径以及大约 300mm 的长度。将直径限制至 2mm 或更小严格地最小化微团混合或渗透入充注器流体, 由此当充注器流体被压迫进螺旋管室时, 所述螺旋管室内的悬浮液的浓度不被稀释。所述螺旋管室仅仅是为了紧凑性而卷曲。螺旋管的全部内部容积优选是 1-2ml 容积的微团悬浮液。(螺旋管悬浮液室和微团储存室因此通过其独立的功能和不同的结构而区分开。微团储存室用于在使用之前长时间储存微团(在生产后, 运输期间以及微团制剂在其冻干条件下的架存期内的储存)。螺旋管悬浮液室在操作中使用, 在马上通过导管和球囊输送前暂时储存微团悬浮液, 其大小和尺寸适于限制所述悬浮液与充注器内的充注器流体的混合, 螺旋管悬浮液室与所述充注器在悬浮液推注 (bolus) 和充注流体的边界处连接。

[0024] 因此, 图 10-13 显示了球囊导管系统, 其用于将药物或治疗剂从储存于导管近端的干燥的库输送至血管。所述球囊导管包括具有适于插入至患者脉管系统的远端的管体, 置于所述远端上的多孔球囊。所述球囊导管的近端具有从所述近端延伸至球囊的管腔。所述近端适于与流体源连接。该系统还包括具有干燥的药物输送囊泡库的储存室, 以及充注器和与充注器流体连通的悬浮液室。这些组件通过阀选择性地对齐而相互流体连通, 可操作所述阀以选择性将所述储存室连接至所述悬浮液室或所述导管的管腔。可操作所述充注器来用流体填充储存室以将干燥的药物输送囊泡重建为药物输送囊泡的悬浮液, 并将给悬浮液抽至悬浮液室, 并且可操作所述充注器来压迫所述悬浮液从悬浮液室穿过导管管腔和多孔球囊到达血管。

[0025] 在使用中, 以若干步骤操作图 10 中的系统。在导管的标准制备(其可能包括用水或盐水冲刷导管)后, 操作员用流体填充充注器室并用流体填充螺旋管悬浮液室。如图 11 所示, 操作员转动三通阀 26 以将充注器和螺旋管悬浮液室 27 与微团储存室 25 对齐, 并通过操作充注器柄压迫流体进入微团储存室 24。微团储存室被描绘成处于膨胀状态以说明其被流体充满。用流体填充微团储存室将重建微团储存室内的微团并产生可以被移至导管的悬浮液。然后, 如图 12 所示, 三通阀 26 保持在将充注器和螺旋管悬浮液室 27 与微团储存室 25 对齐的位置, 并且微团悬浮液以小推注 36 的形式被抽进螺旋管悬浮液室 27。(微团储存室 25 被描绘成处于收缩状态以说明其内含物已被抽出。) 然后进行常规步骤来确保没有气体夹带在微团悬浮液中。接着, 如图 13 所示, 操作三通阀以将螺旋管悬浮液室和充注器与导管管腔对齐, 而操作员将充注器柄推入充注器室以压迫额外的流体进入螺旋管悬浮液室并直至导管。被抽进螺旋管悬浮液室 27 的悬浮液(图 12) 以基本上完整的推注 36 被推入导管并由此进入球囊。如果还没有排出空气, 该步骤可以用于在插入体内并引导至待治疗的血管之前冲刷导管和球囊。在已经冲刷后, 将导管插入至脉管系统并引导至待治疗的血管。必要地, 操作员继续施压于充注器, 并因此施压于球囊以压迫悬浮液以及悬浮的微



团制剂穿过球囊壁并进入球囊周围的身体组织。可以继续流体输送直至充注流体（来自充注器，其可以是造影剂）逸出球囊。使用充注器输送的充注流体或冲刷流体优选地包括造影剂（碘化放射性造影剂，例如诸如泛影酸或甲泛影酸盐的离子型造影剂，或诸如碘帕醇、碘普胺或碘克沙醇的非离子型造影剂），由此能有在荧光透视下可视地确认所述充注流体到达球囊孔以及确认微团悬浮液的完全排出。

[0026] 所述方法也可以被修改为从独立于所述充注器的注射器将流体注入微团储存室，如图 14 所示，其示出如图 10 中所示的微团储存室 25 内的微团库 24、导管 17、螺旋管悬浮液室 27、球囊充注装置 28 及其室 29、活塞 30、活塞柄 31、计量器 32 以及第二三通阀 33，并且可以具有额外的注射器 37，其通过四通阀 38 与所述微团储存室连接。在该系统中，四通阀 38 处于使所述注射器与所述微团储存室流体连通对齐的位置，然后操作注射器来用流体填充所述微团储存室，然后转动四通阀使螺旋管悬浮液室 27 与所述微团储存室对齐，之后如对比图 10-13 所描述的进行操作。可以使用其它手段来用重建流体填充所述微团储存室，包括通过在所述室壁内的自封膜、针孔等等的注射。

[0027] 所述系统的近端组件，包括微团室、螺旋管悬浮液室、滤器和三通阀，可以在单一的外壳内提供，由此利于握持和操作所述系统。这在图 15 中说明，其示出置于柄 39 内的微团储存室 25 和螺旋管分离储存器 27 以及任选三通阀 26。该结构提供了可方便操作的系统，其中微团库储存在用于将微团制剂通过球囊输送至身体的导管的柄内。该系统在所述微团制剂过滤除菌并保存在所述微团储存室之后组装。在将微团储存库安装在柄内并对阀封闭后，整个导管可以用标准 ETO 灭菌或其它会降解所述微团制剂的方法进行灭菌。

[0028] 可以通过将所述微团储存室置于三通阀和螺旋管室之间来修改该系统，如图 16 所示，其显示了如图 10 中所示的微团储存室 25 内的微团库 24、导管 17、螺旋管悬浮液室 27、球囊充注装置 28 及其室 29、活塞 30、活塞柄 31、计量器 32 以及第二三通阀 33。在该系统中，所述微团储存室被置于所述三通阀和螺旋管室之间。操作充注器来用流体填充所述微团储存室并且将获得的悬浮液抽入所述螺旋管室，之后如对比图 10-13 所描述的进行操作。

[0029] 再次参照图 10-13 的系统，所述螺旋管悬浮液室的目的是将悬浮液推注暴露于充注器内的充注流体的推动压力，同时使混合最小化。也可以通过用由活塞分成多个室的另外的圆筒代替所述螺旋管来防止混合。在这样的实施方案中，第一室与三通阀 26 和微团储存室 25 流体连通，并且用重建流体填充，而最靠近充注器的第二室用流体填充并与充注器流体连通。操作充注器使活塞来回运动，压迫重建流体进入微团储存室并且将所获得的悬浮液抽取入所述圆筒，之后通过从充注器施加于所述活塞的推动压力将所述悬浮液从第一室压进导管中。为了实现冲刷所有悬浮液以及提供确认完全输送的造影图 (contrast bloom) 的目的，充注器通过围绕所述圆筒的旁路连通向导管管腔提供充注流体或造影剂。

[0030] 可以控制充注压力和充注持续时间，以及干燥微团制剂的量和重建微团悬浮液的体积来确保将预定剂量的微团和胶囊化的药物输送至球囊周围的身体组织。由充注器施加的压力可以是 2-20 个大气压，并且优选地操作充注器以施加 6-12 个大气压的压力。由于悬浮的微团制剂位于悬浮液室以及球囊 2-5 微米的孔大小，施加 12 个大气压 60 秒将输送全部 1ml 的悬浮的微团制剂通过导管和球囊壁。可以调整参数以在 10-129 秒时程上达到 0.25-10ml。因此通过控制在置于微团储存室内的微团制剂中的药物或治疗剂的量，可以在

一定程度上确定地控制和预定实际输送的药物或治疗剂的剂量。例如,如果需要输送 2mg 的雷帕霉素至血管的患病部分,可以将含有 2 或 3mg 雷帕霉素的微团库储存在所述微团储存室内,用流体重建所述微团至 2mg/ml 的浓度(即是,如果微团储存室内含有总共 2mg 雷帕霉素则用 1ml 流体),将 1ml 流体抽取入所述螺旋管悬浮液室,并压迫全部 1ml 穿过导管和球囊进入血管壁。

[0031] 在上面所描述的导管系统中使用的微团可以使用已知的方法或将来开发的方法来配制及冻干。所述微团库可以在配制和冻干后置于导管内,或者它们可以被装入导管或导管组件中的水性膏剂中,之后被冻干,由此所述导管可以在装运前长时间储存,并在马上给患者施用前或当球囊在患者体内被充注膨胀时湿润。所述微团可以装载雷帕霉素或其它治疗剂,例如雷帕霉素类似物、ABT-578、佐他莫司、依维莫司、比奥莫司 A9、deforolimus、替西罗莫司、他克莫司、吡美莫司(pimrolimus)、一氧化氮合酶、C3 胞外酶、RhoA 抑制剂、tubulysin、A3 激动剂、CB2 激动剂、17-AAG、Hsp90 拮抗剂、酪氨酸磷酸化抑制剂、组织蛋白酶 S 抑制剂、紫杉醇(paclitaxel)、地塞米松、神经酰胺类、二甲基鞘氨醇、醚连甘油二酯类、醚连磷脂酸类、二氢鞘氨醇、雌激素、泰素(taxol)、泰素(taxol)类似物、放线菌素 D、前列腺素类、维生素 A、普罗布可、巴马司他、他汀类、曲匹地尔、丝裂霉素 C 或细胞松弛素 B。

[0032] 所述导管中使用的微团优选地从 A-B-A 形式的三嵌段两亲性共聚物形成,其中 A 是疏水的(例如 PCL(聚己酸内酯)或 PLGA(聚乳酸羟基乙酸共聚物)),而 B 是亲水的(例如 PEG 或 PEO),在该实例中,A 嵌段和微团核心以及包囊化于所述核心内的药物相互作用而 B 嵌段形成所述微团的外壳。所述微团也可以由 A-B-A 形式的三嵌段两亲性共聚物形成,其中 A 是 PLA、PDLLA、PPS、PPO 或聚氨基酸而 B=PEG 或 PEO。也可以使用 B-A-B 形式的三嵌段共聚物和 A-B 形式的两嵌段共聚物。

[0033] 另外,微团可以用 PCL 的核心聚合物形成。所述微团通过纳米沉淀(nano-precipitation)形成,获得微团大小在直径 40-120nm 的范围。通过在所述微团最初形成时的包埋可以将雷帕霉素或其它药物颗粒装载进所述微团。这将造成所述药物颗粒的高效装载,高百分比的制剂浆体中的药物颗粒将被包埋在所述微团内。可以通过使药物吸附或迁移进配制后的所述微团来完成药物装载,不过不期望这和包埋一样高效。上面描述的系统和方法可以应用于输送除了微团外的其它小型药物输送囊泡或输送容器,特别是小型干燥囊泡(其得益于马上输送之前的重建),例如纳米颗粒和脂质体。在所述系统有用的纳米颗粒包括例如用药物转载的 PCL、PLGA、PLA、PDLLA、PPS、PPO 或聚(氨基酸)。脂质体可以包括通过冻干或喷雾干燥制备的干燥粉末脂质体。在不同装置中显示的不同的库可以通过用氮气或惰性气体填充罩住所述库的导管或室或球囊来保护。

[0034] 在配制后,所述微团被冷冻干燥,或冻干。所述微团可能保持完整,或部分崩解成其它结构。但是,在重新湿润时,大部分的微团群体将完整地移动。为了增加所述微团的存留,可以在将冷冻保护剂或冰冻保护剂(例如蔗糖、葡萄糖、乳糖、甘露醇、海藻糖)加入原始的微团混合物之后进行冻干。在冻干后,所述微团的混合物、包囊化于所述微团中的药物以及所述冷冻保护剂化合物作为上述的库特别有用。

[0035] 上面描述的该系统和该方法所使用的微团通常应当在 40-250nm(0.04-0.250 微米)的范围,而当配制自上面提及的三嵌段共聚物(PLGA-PEG-PLGA 或 PCL-PEG-PCL)时,在 60-120nm 的范围。该大小将获得所述微团进入动脉壁的有效穿透与所述微团内用于包囊

化合适量的雷帕霉素或其它治疗物质的充足空间之间的平衡。使用诸如 PLGA-PEG-PLGA 的三嵌段聚合物将提供在所需大小范围内的微团。对于在装载入所述导管之前制备的微团剂量,所述微团群体的通过动态光漫射测试测得的多分散性指数优选小于 0.2。这可以通过控制微团多分散性群体的配制、过滤或离心来实现。

[0036] 对于所述微团的重建,经由注射器、导管桶或管将水性溶液(一般是具有或不具有额外的冷冻保护剂和/或药物学赋形剂的等渗溶液)加至干燥的微团制剂。如果需要,通过物理搅拌、来回抽入注射器或其它手段来进一步混合悬浮液。

[0037] 虽然上述装置和方法已经在冠状动脉治疗和再狭窄中被阐明,它们可以用于体内的其它脉管,包括外周血管、食道、输尿管、尿道、窦、瓣等,并可以用于输送多种药物、治疗剂,尤其是可以被包囊化于微团或脂质体中的疏水性物质。

[0038] 虽然所述装置和方法的优选的实施方案已经根据其被开发的环境进行了描述,它们仅仅是示意本发明的原理。不同实施方案的元件可以和其它方案中的每一个合并以获得这些元件和其它方案组合的益处,并且不同的有益特征可以在实施方案中单独应用或相互之间组合应用。在不背离本发明的精神和所附权利要求的范围的前提下,可以设计其它实施方案和构造。

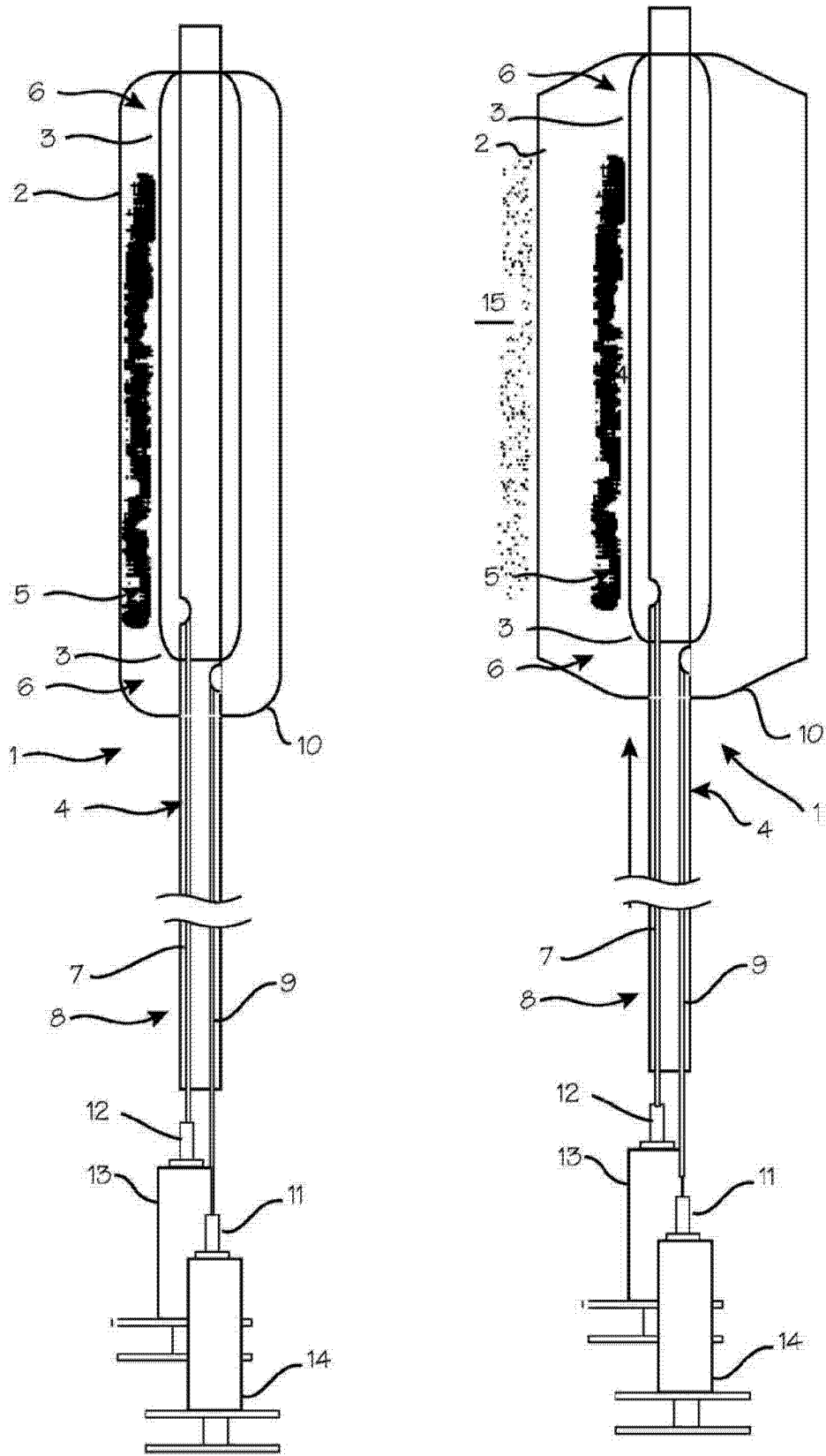


图 1

图 2

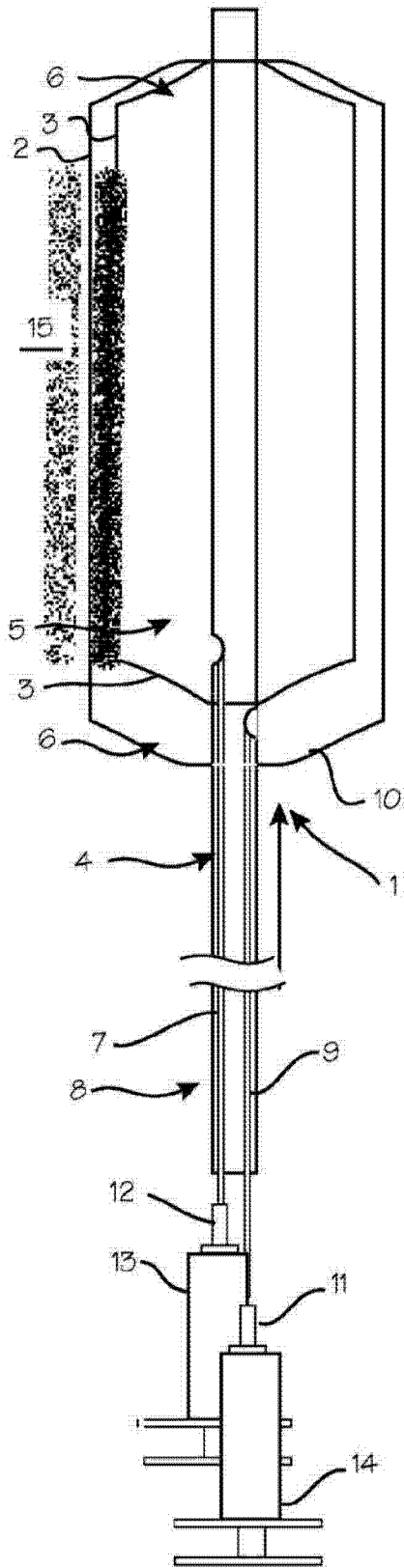


图 3

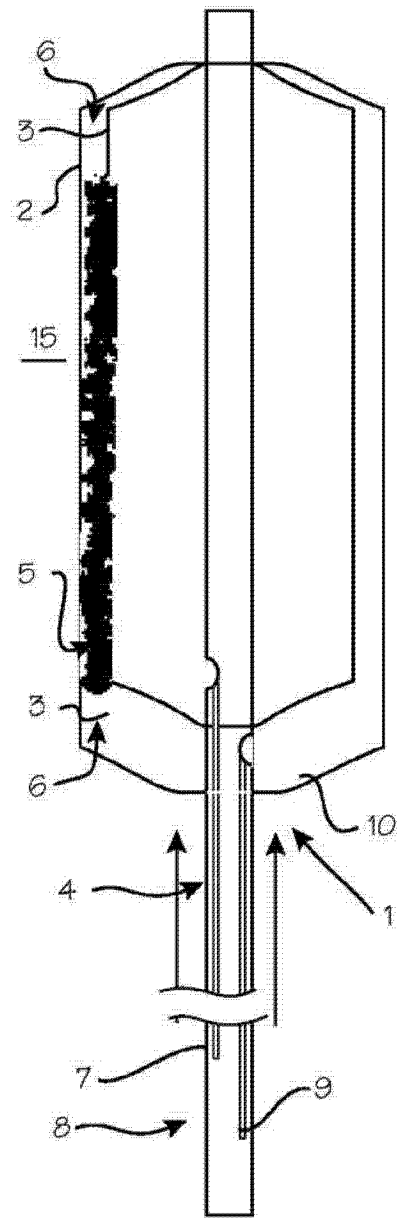


图 4

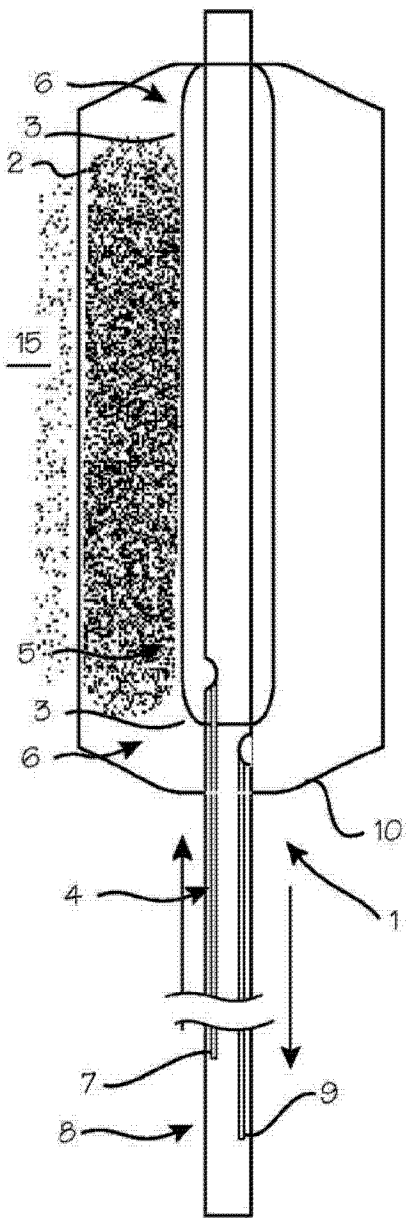


图 5

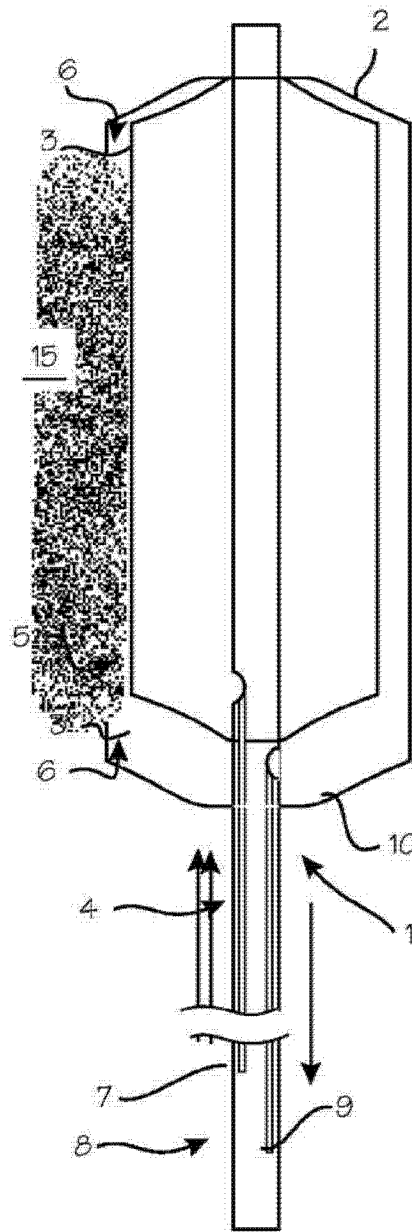


图 6

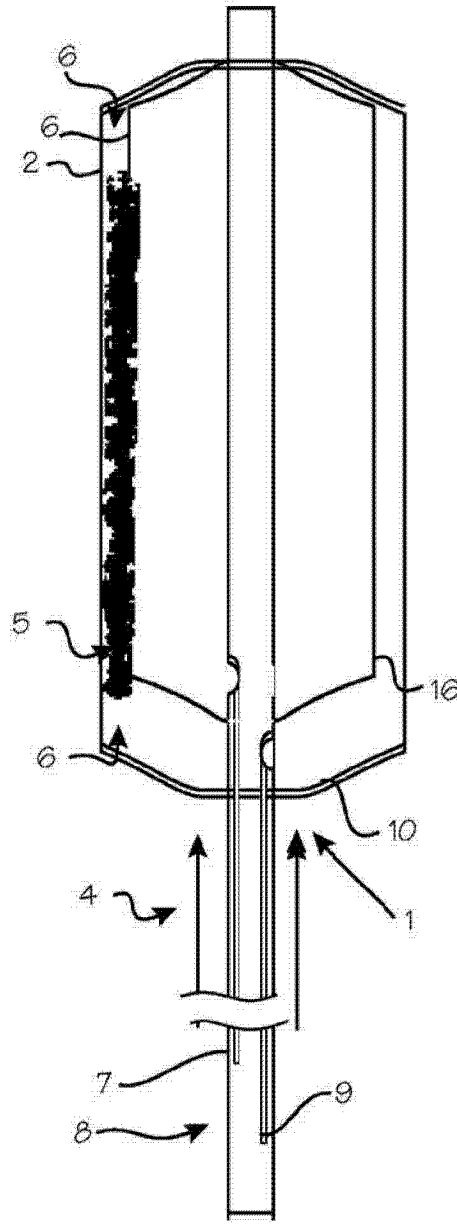


图 7

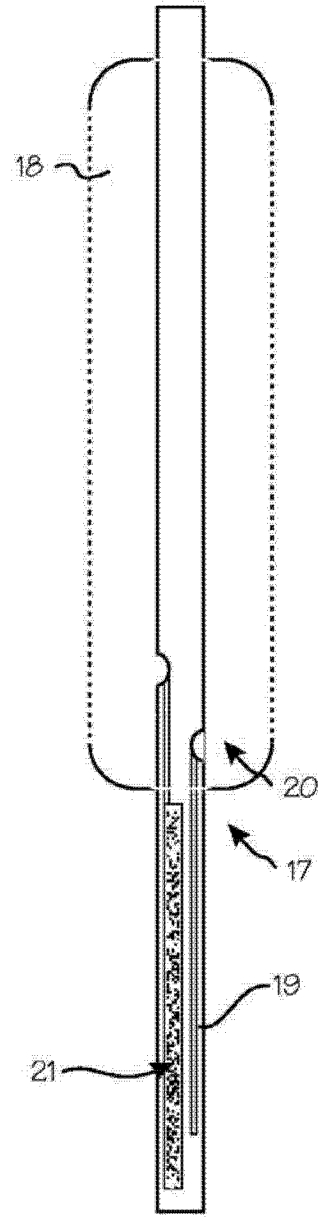


图 8

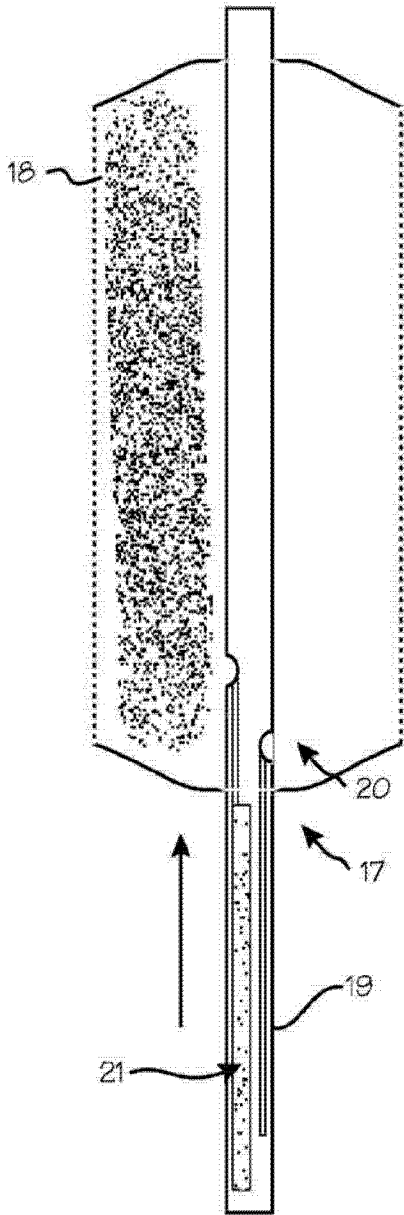


图 9

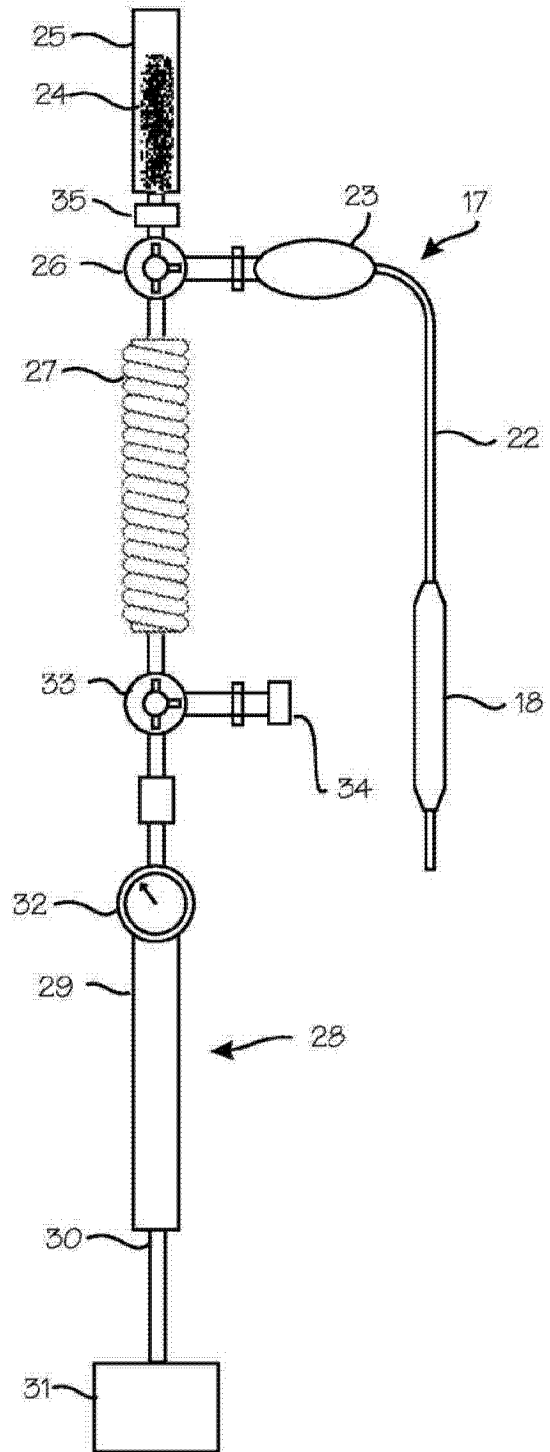


图 10



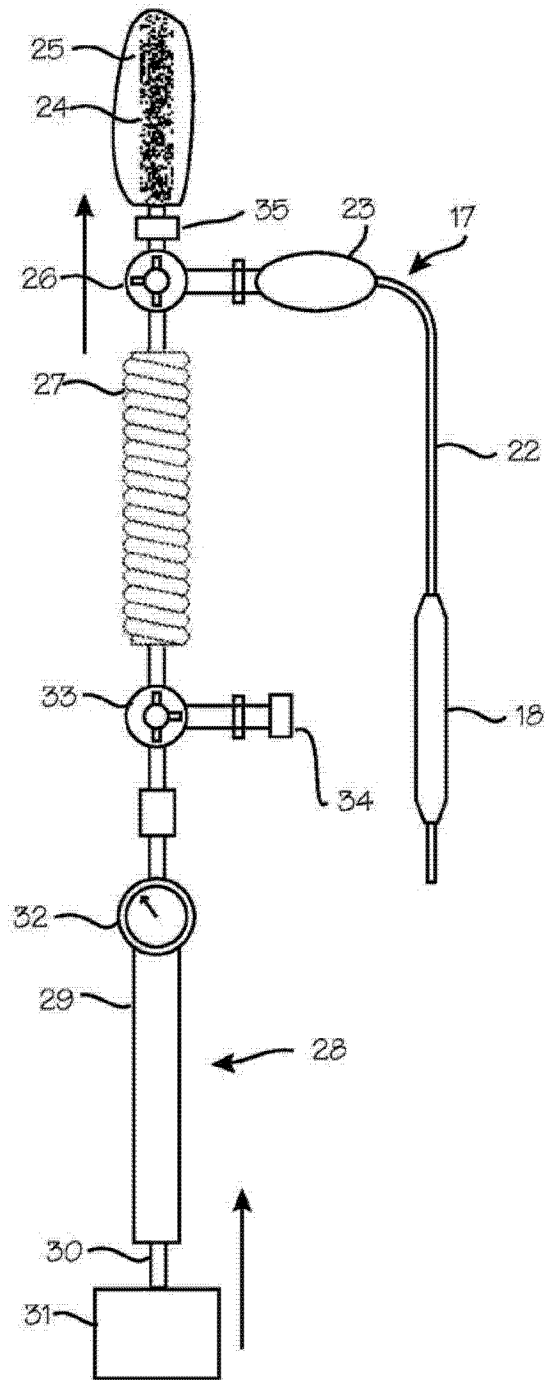


图 11

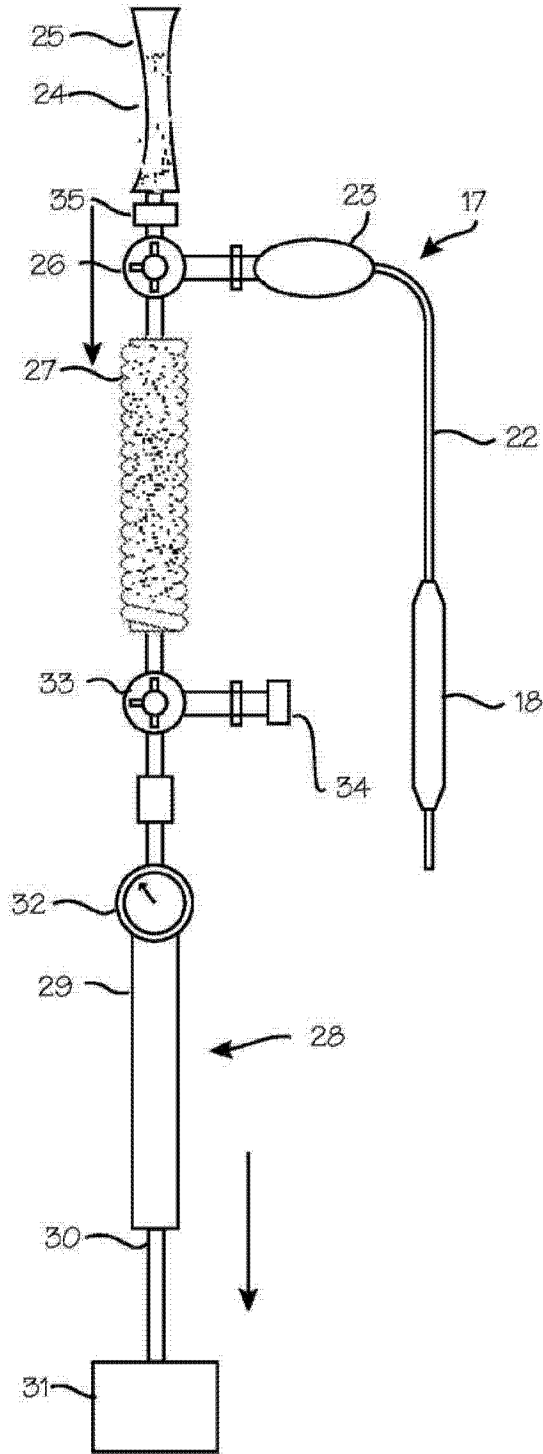


图 12

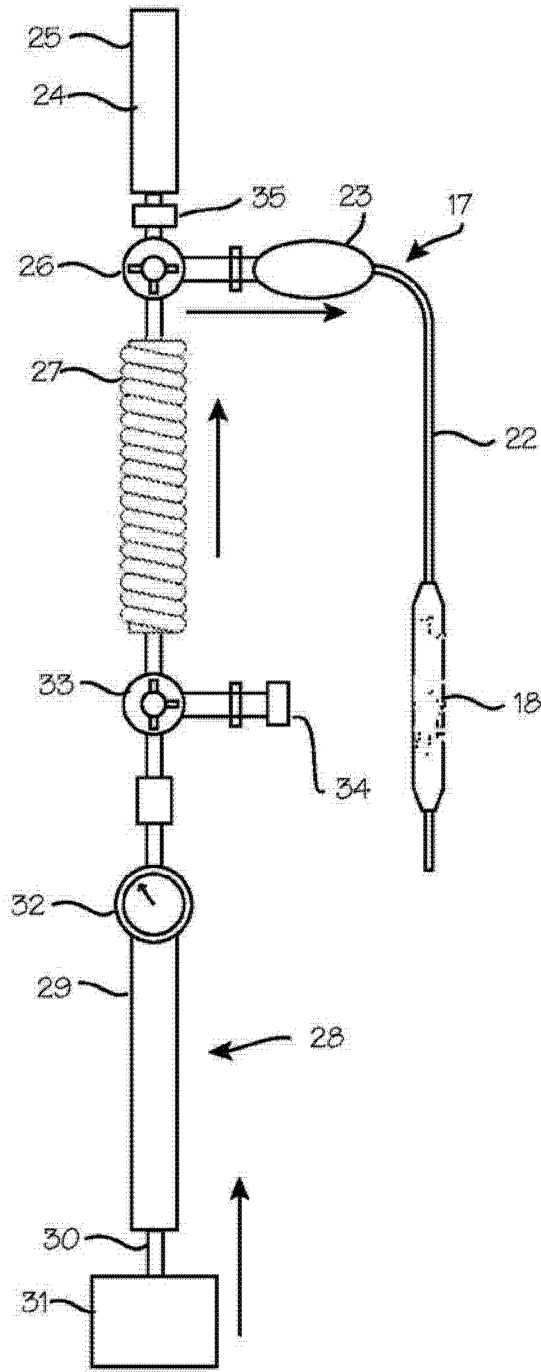


图 13

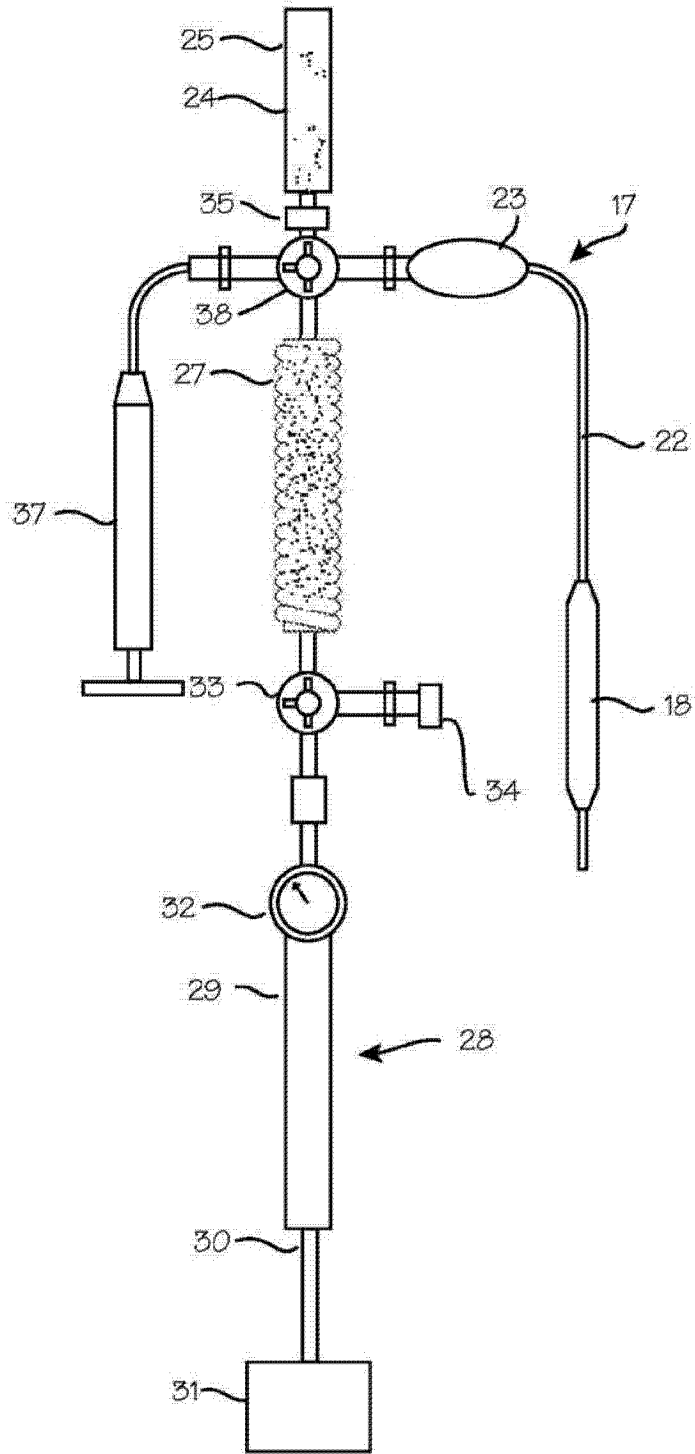


图 14

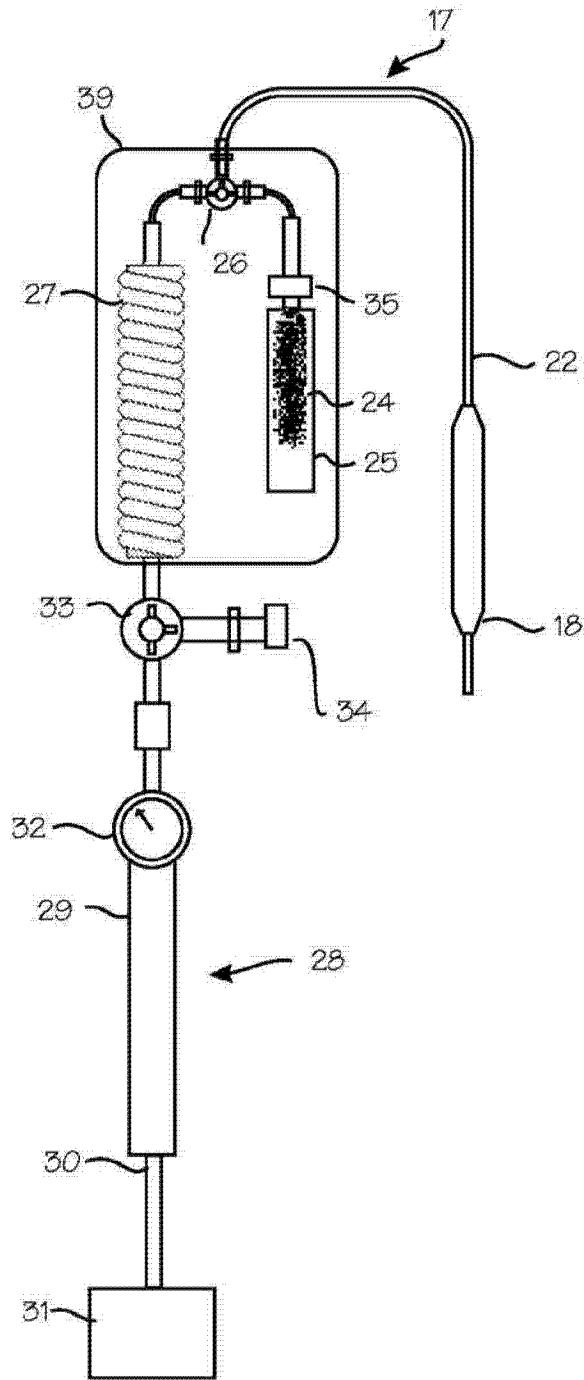


图 15

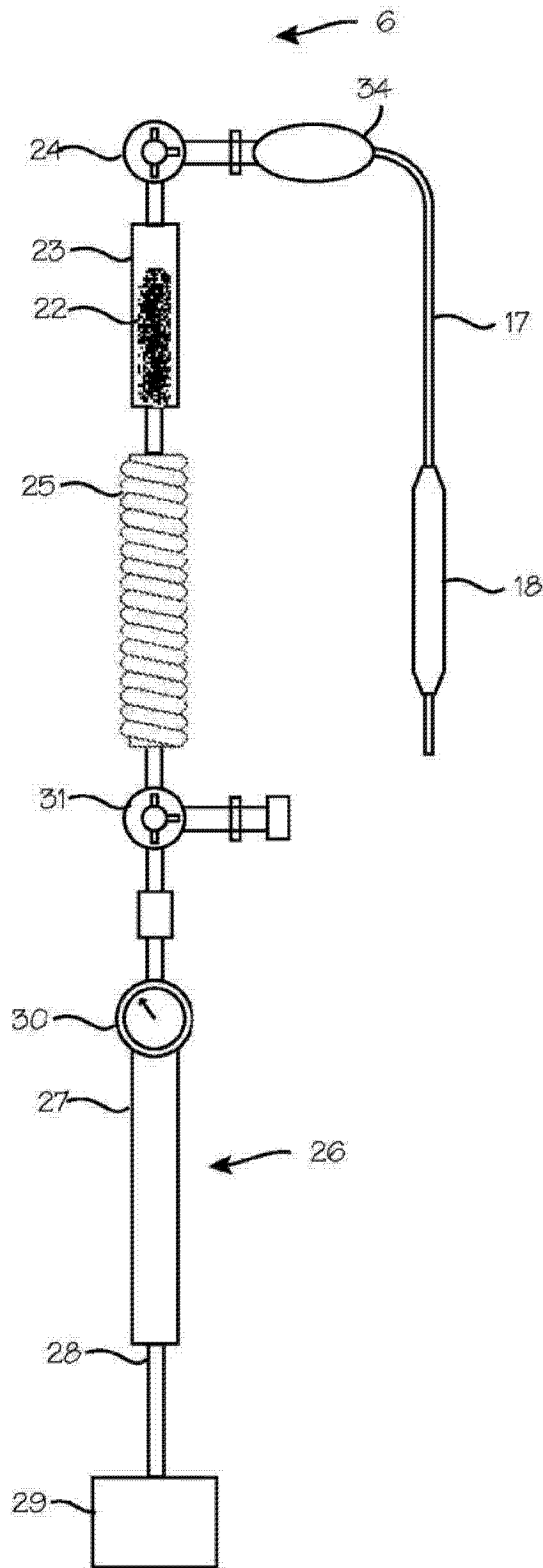


图 16