(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112041018 A
(43)申请公布日 2020.12.04

(21)申请号 201980027704.9

(22)申请日 2019.04.22

(30)优先权数据
62/662,160 2018.04.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/028481 2019.04.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/209696 EN 2019.10.31

(71)申请人 特里雷米医疗有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 埃坦·康斯坦提诺 谭汉·费尔德 加里·本雅明 吉列尔莫·皮瓦

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
代理人 孙尚白

(51)Int.Cl.
A61M 25/10(2013.01)
A61B 17/22(2006.01)
A61L 29/08(2006.01)
A61L 29/16(2006.01)

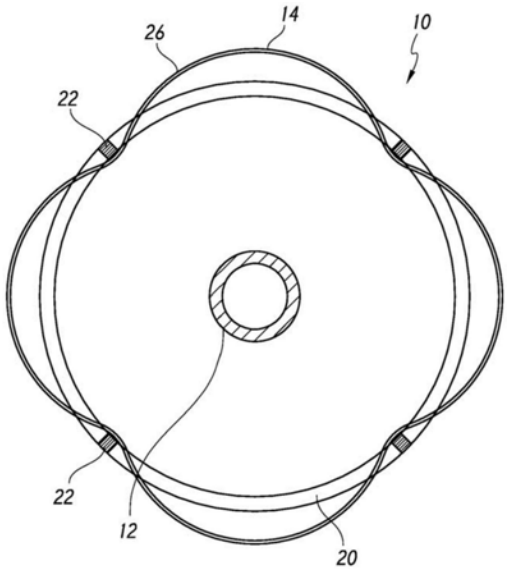
权利要求书2页 说明书8页 附图11页

(54)发明名称

球囊导管

(57)摘要

提供了一种球囊导管及其使用方法。球囊导管可以包括安装在涂覆有组合物的球囊上的可扩张结构。可扩张结构包括与多个径向可扩张环相交的多个轴向支柱，以用于约束球囊，使得当球囊膨胀时，隔离的球囊区域能够通过可扩张结构中的开口突出。球囊导管可以被构造成在球囊膨胀期间通过可扩张结构的支柱来最大化地从球囊表面刮擦组合物。



CN 112041018 A

1.一种球囊导管,包括:

涂覆有组合物的球囊;以及

安装在所述球囊上的可扩张结构,所述可扩张结构包括与多个径向可扩张环相交以形成多个开口的多个轴向支柱,

所述球囊导管被构造成在收缩构造与扩张构造之间转变,

其中,在所述收缩构造中,所述球囊包括在所述可扩张结构之下的多个打褶的褶皱,

其中,在所述扩张构造中,隔离的球囊区域通过所述可扩张结构中的所述开口突出,以及

其中,所述可扩张结构被构造成当所述球囊从所述收缩构造向所述扩张构造转变时从所述球囊刮擦所述组合物。

2.根据权利要求1所述的球囊导管,其中,所述多个打褶的褶皱中的每一个的重叠长度小于所述多个支柱中的相邻轴向支柱之间的距离。

3.根据权利要求2所述的球囊导管,其中,所述多个打褶的褶皱中的每一个的重叠长度是所述多个支柱中的所述相邻轴向支柱之间的距离的50%至80%,包括端值。

4.根据权利要求1所述的球囊导管,其中,所述多个轴向支柱中的每一个具有带有圆角的横截面。

5.根据权利要求4所述的球囊导管,其中,所述圆角的曲率半径选自包括端值的0.1mm至0.5mm之间的范围。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的球囊导管,其中,所述多个轴向支柱中的每一个具有四边的横截面。

7.根据权利要求1至5中任一项所述的球囊导管,其中,所述组合物包括抗增殖药物。

8.根据权利要求1至5中任一项所述的球囊导管,其中,在所述收缩构造中,所述球囊包括两个至六个打褶的褶皱,包括端值。

9.根据权利要求1至5中任一项所述的球囊导管,其中,当所述球囊导管处于所述收缩构造时,所述可扩张结构的相邻轴向支柱之间的距离选自包括端值的0.4mm至1.1mm的范围。

10.根据权利要求1至5中任一项所述的球囊导管,其中,每个轴向支柱具有选自包括端值的70微米至90微米的范围的宽度、以及选自包括端值的80微米至120微米的范围的高度。

11.一种球囊导管,包括:

安装在球囊上方的可扩张结构,

所述可扩张结构包括与多个径向可扩张环相交的多个轴向支柱,以用于约束所述球囊,使得当所述球囊膨胀时,隔离的球囊区域通过所述可扩张结构中的开口突出,

其中,所述轴向支柱中的每一个具有四边的横截面和圆角。

12.根据权利要求11所述的球囊导管,其中,所述球囊涂覆有组合物。

13.根据权利要求12所述的球囊导管,其中,所述组合物包括抗增殖药物。

14.根据权利要求11所述的球囊导管,其中,在未膨胀状态下,所述球囊包括2个至6个之间的打褶的褶皱,包括端值。

15.根据权利要求14所述的球囊导管,其中,所述打褶的褶皱构造成在所述球囊膨胀期间展开并且抵靠所述支柱的一个或多个所述圆角刮擦所述组合物。

16.根据权利要求14所述的球囊导管,其中,所述打褶的褶皱中的每一个的重叠长度小于所述多个支柱中的相邻轴向支柱之间的距离。

17.根据权利要求11至16中任一项所述的球囊导管,其中,当所述可扩张结构处于非扩张状态时,所述可扩张结构的相邻支柱之间的距离选自包括端值的0.4mm至1.1mm的范围。

18.根据权利要求11至16中任一项所述的球囊导管,其中,所述支柱中的每一个具有选自包括端值的70微米至90微米的范围的宽度、以及选自包括端值的80微米至120微米的范围的高度。

19.根据权利要求11至16中任一项所述的球囊导管,其中,所述圆角的曲率半径选自包括端值的0.1mm至0.5mm之间的范围。

20.一种球囊导管,包括:

安装在球囊上方的可扩张结构,

所述可扩张结构包括与多个径向可扩张环相交的多个轴向支柱,以用于约束所述球囊,使得当所述球囊膨胀时,隔离的球囊区域通过所述可扩张结构中的开口突出,

其中,所述球囊包括多个打褶的褶皱,所述打褶的褶皱的褶皱重叠在相邻支柱之间的距离的50%至80%之间,包括端值。

21.根据权利要求20所述的球囊导管,其中,所述球囊涂覆有组合物。

22.根据权利要求21所述的球囊导管,其中,所述组合物包括抗增殖药物。

23.根据权利要求20所述的球囊导管,其中,所述多个轴向支柱中的每一个具有带有圆角的横截面。

24.根据权利要求23所述的球囊导管,其中,所述圆角的曲率半径选自包括端值的0.1mm至0.5mm之间的范围。

25.根据权利要求20所述的球囊导管,其中,所述多个轴向支柱中的每一个具有四边的横截面。

26.根据权利要求20至25中任一项所述的球囊导管,其中,在非扩张状态下,所述球囊包括二个至六个之间的打褶的褶皱,包括端值。

27.根据权利要求20至25中任一项所述的球囊导管,其中,当所述球囊导管处于非扩张状态时,所述可扩张结构的相邻轴向支柱之间的距离选自包括端值的0.4mm至1.1mm的范围。

28.根据权利要求20至25中任一项所述的球囊导管,其中,每个轴向支柱具有选自包括端值的70微米至90微米的范围的宽度、以及选自包括端值的80微米至120微米的范围的高度。

球囊导管

[0001] 通过引用对任何优先权申请进行并入

[0002] 本申请要求2018年4月24日提交的美国申请No.62/662,160的优先权权益,其全部内容以引用方式并入本文中。

[0003] 与本申请一起提交的在申请数据表中确定了国外或本国优先权要求的任何和全部申请根据37C.F.R.§1.57以引用方式并入本文中。

技术领域

[0004] 本申请涉及药物涂覆的球囊及其使用方法。

背景技术

[0005] 血管狭窄是一种具有可变发病率的常见病,主要影响50岁以上的男性和女性。血管狭窄的特征是由于管腔内斑块物质(通常是脂肪和钙)的沉积而引起的血管管腔(通常是动脉)变窄。

[0006] 经皮腔内血管成形术(PTA)是其中将称为导管的柔性细管穿入通过动脉并引导至血管狭窄的地方的过程。当管到达狭窄的动脉时,管末端的小球囊膨胀,使得来自膨胀球囊的压力迫使斑块物质抵靠动脉壁以打开血管并改善血液流动。

[0007] 由于球囊膨胀而对血管壁造成的损害可能导致在称为再狭窄的过程中使血管再狭窄。

[0008] 药物涂覆的球囊(DCB)PTA在程序上类似于普通球囊血管成形术,其中从球囊输送的抗增殖药物的添加帮助预防再狭窄。

发明内容

[0009] DCB中的药物(例如,紫杉醇和西罗莫司)可以在球囊折叠之前或使用诸如浸渍或沉积等的技术折叠之后,与载体或基质一起施加到球囊外表面。为了向治疗区提供可预测的剂量,应注意使药物均匀分布在接触病变的球囊表面上。

[0010] 为了使药物独立于解剖结构最大化地输送至治疗部位,DCB应表现出在运送期间的最小的药物损失以及在治疗部位处的药物的最大释放。

[0011] 常规DCB在引导至目标部位(运送)期间易受大量药物涂层损失的影响,并且通常膨胀不均匀,同时对血管壁造成创伤和解剖,导致以不均匀的方式仅输送一部分药物。在运送期间,药物损失的量可占涂覆在球囊上的总剂量的20%至85%,而实际输送至血管壁的药物约为总剂量的2%至40%。另外,由于运送和球囊膨胀引起的药物损失,在目标部位的药物分布通常不均匀。此外,由于药物输送是被动的,因此它与在治疗部位保持膨胀的球囊所需的时间(停留时间)、球囊的尺寸以及由此施加到血管壁上的力有直接关系。因此,DCB通常需要长达2分钟的延长的停留时间。

[0012] 因此,需要一种药物涂覆的球囊,该球囊构造成使运送期间的药物损失最小化并使治疗部位处的药物输送最大化,这将是非常有利的。

[0013] 本申请的实施例涉及一种具有可扩张结构的球囊导管，所述可扩张结构安装在球囊上，并且构造成用于约束球囊的膨胀并利于其药物涂层的释放。

[0014] 本发明的一些方面涉及一种球囊导管，该球囊导管包括安装在球囊上的可扩张结构，可扩张结构包括与多个径向可扩张环相交的多个轴向支柱，以用于约束球囊，使得当球囊膨胀时，隔离的球囊区域通过可扩张结构中的开口突出。轴向支柱中的每一个具有多边的(例如，四边的)横截面和/或圆角。圆角的曲率半径可以选自0.01mm至0.05mm的范围。

[0015] 本发明的一些方面涉及一种球囊导管，该球囊导管包括安装在球囊上的可扩张结构，可扩张结构包括与多个径向可扩张环相交的多个轴向支柱，以用于约束该球囊，使得当球囊膨胀时，隔离的球囊区域通过结构中的开口突出。球囊可以包括多个打褶的褶皱，该打褶的褶皱的褶皱重叠是相邻支柱之间距离的50％至80％。

[0016] 本发明的一些方面涉及一种涂覆有组合物的球囊和安装在该球囊上方的可扩张结构。可扩张结构可以包括与多个径向可扩张环相交以形成多个开口的多个轴向支柱。球囊导管被构造成在收缩构造与扩张构造之间转变。在收缩构造中，球囊包括在可扩张结构之下的多个打褶的褶皱。在扩张构造中，隔离的球囊区域通过可扩张结构中的开口突出。可扩张结构被构造成当球囊导管从收缩构造向扩张构造转变时从球囊刮擦组合物。

[0017] 在任何上述球囊导管中，多个打褶的褶皱中的每一个的重叠长度可以小于多个支柱中的相邻轴向支柱之间的距离。

[0018] 在任何上述球囊导管中，球囊可以涂有组合物，例如抗增殖药物。

[0019] 在任何上述球囊导管中，球囊在未膨胀状态下可以包括至少两个和/或小于或等于六个打褶的褶皱。在所述球囊的膨胀期间，打褶的褶皱可以展开，以抵靠每个支柱刮擦组合物。

[0020] 在任何上述球囊导管中，当所述可扩张结构处于非扩张状态时，相邻支柱之间的距离可以选自0.4mm至1.1mm的范围。

[0021] 在任何上述球囊导管中，每个支柱可以具有选自70微米至90微米范围的宽度和/或选自80微米至120微米范围的高度。

[0022] 本发明内容的一些方面涉及一种治疗狭窄的血管的方法，该方法包括将本文所述的球囊导管输送至血管中的狭窄区域，使球囊导管的球囊膨胀，以由此形成通过可扩张结构中的开口突出的隔离的球囊区域并刮掉组合物，从而治疗狭窄的血管。

[0023] 除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的相同含义。尽管可以在实践或测试中使用与本文描述的那些类似或等效的方法和材料，但是在下面描述了合适的方法和材料。另外，材料、方法和示例仅是说明性的，并不旨在限制性的。

附图说明

[0024] 在本文中仅通过示例的方式参考附图对球囊导管进行描述。现在详细地具体参考附图，要强调的是，所示的细节是示例性的并且仅用于说明性讨论的目的，并且出于提供被认为是最有用和易于理解本公开的原理和构思方面的描述的原因而呈现。在这方面，没有尝试比基本理解实施例所必需的更详细地示出实施例的结构细节，结合附图进行的描述使得对于本领域技术人员来说明显的是可以在实践中如何体现实施例的若干形式。

[0025] 图1A至图1D示出了处于各种膨胀状态的球囊导管。

[0026] 图2A至图2B示出了适合于在球囊导管的可扩张结构中使用的几种支柱轮廓。

[0027] 图3A至图3E示出了在膨胀期间球囊的展开。

[0028] 图4A至图4D示出了在3褶球囊中支柱距离与褶皱重叠。

[0029] 图5A至图5B示出了在6褶球囊中支柱距离与褶皱重叠。

具体实施方式

[0030] 本发明涉及可以用于有效治疗血管狭窄的药物涂覆的球囊。具体地说，药物涂覆的球囊可以用于打开阻塞的血管，并以高效和有效的方式将抗增殖药物输送至治疗部位。

[0031] 参考附图和随附描述可以更好地理解本公开的原理和操作。

[0032] 应理解，本公开在其应用方面不限于在以下描述中阐述或在附图中示出的构造的细节和组件的布置。本公开能够具有其它实施例或者能够以各种方式进行实践或执行。另外，应理解，本文采用的措词和术语是出于描述的目的，而不应被认为是限制性的。

[0033] 开发了药物涂覆的球囊(DCB)，以治疗血管成形术后的再狭窄。尽管这类球囊在减少再狭窄的发生率和严重程度方面是有效的，但是当前的设计仍然遭受若干限制，包括在运送期间药物损失以及向动脉壁的不完全药物转移。本文所述的球囊导管使上述限制最小化。

[0034] 球囊导管包括具有可扩张结构的球囊[本文也称为“可扩张约束结构(CS)”]，该可扩张结构安装在球囊周围并且固定地附接到导管的一端或两端(例如，参见美国公开No.20140066960，其以引用方式完全并入本文中)。

[0035] 在非扩张状态下，球囊被折叠(例如，两个到六个折叠的褶)，其中可扩张结构在折叠的球囊上收缩。

[0036] 在展开(扩张)状态下，本发明的球囊导管的可扩张结构的最终直径小于完全膨胀的球囊的最终直径。尽管可扩张结构的支柱(strut)和环限制了接触点处的球囊直径(在球囊表面形成凹陷)，但支柱与环之间的开口却没有，因此当球囊完全膨胀时，隔离的球囊区域从可扩张结构中的这些开口突出。这种独特的构造保护血管壁不受球囊展开和不均匀膨胀的影响，同时还能够将局部力施加到离散的斑块区域。

[0037] 如图1A至图1D中所示，提供了一种球囊导管，其具有安装在球囊上的可扩张结构。球囊导管可以被构造成在需要释放用于治疗或诊断的组合物的任何生物管道(例如，尿管、通道、胃肠道等)中使用。本发明的球囊导管的一种特定用途是用于人类受试者的血管成形术(例如，冠状动脉、外周、神经等)。

[0038] 球囊被一层或多层组合物覆盖，该组合物可以包括例如适当的溶剂或溶剂混合物、载体(例如，粘合剂)、赋形剂和一种或多种活性药物成分，该一种或多种活性药物成分具有抗炎症、细胞生长抑制、细胞毒性、抗增殖、抗微管、抗血管生成、抗再狭窄(抗再度狭窄)、杀菌剂、抗肿瘤、抗移植、促血栓和/或抗凝血活性。活性成分可以是颗粒形式(例如，纳米颗粒)或以游离形式提供在涂层中。

[0039] 所使用的溶剂通常是挥发性的或半挥发性的，允许分布在导管组件的可扩张表面上。溶剂组合旨在促进空间表面上的沉积以及膨胀期间用于被动吸收的以正确形式的沉积。备选地，可以施加包含药物的溶剂系统以便在空间上分布，并且施加第二溶剂系统以获

得正确的形式。所用溶剂的示例包括丙酮、四氢呋喃、一元醇(例如,甲醇、乙醇、异丙醇)和水的混合物。活性药物成分的示例包括以下一种或多种:紫杉烷类(例如,紫杉醇、多西他赛、红豆杉醇(protaxel))、mTor抑制剂(例如,西罗莫司、依维莫司、唑他莫司、biolimus)、西洛他唑和他汀类。活性药物成分的最终浓度在0.5μg/mm^{2}至25μg/mm^{2}之间,例如在1μg/mm^2-10μg/mm^{2}之间。

[0040] 可以包括的赋形剂示例是尿素、虫胶、柠檬酸酯、聚山梨酸酯/山梨醇、没食子酸丙酯、去甲二氢愈创木酸、白藜芦醇和丁基化羟基甲苯。输运增强剂的负载量为药物重量的3%-100%。聚合物可以充当载体(例如,粘合剂),其可以具有亲水、疏水或两亲特性。这些可以是耐用的或可生物降解的分子。一些载体包括聚(乙二醇)、聚(乙烯醇)、氢乙基纤维素、甲基纤维素、右旋糖酐和聚(乙烯基吡咯烷酮)。

[0041] 涂层的具体示例是丙酮、乙醇和水的溶剂混合物,其中含有重量比为2:1的紫杉醇和没食子酸丙酯。将特定体积的溶液施加到球囊导管的可扩张部分,以达到3μg/mm^{2}的紫杉醇剂量密度。涂层是在溶剂干燥后形成的。

[0042] 可扩张结构包括与多个支柱交叉的多个环,以形成捕获球囊的笼状结构。通过将线性化区域(诸如锯齿形或s波区域)包括在环/支柱内,可以分别将环和支柱扩展到最终直径和长度。可扩张结构可以仅在一端固定地附接到导管轴上,而另一端安装在轴上并且可相对于轴滑动。这样的构造使得可扩张结构在膨胀期间缩短以适应径向膨胀。在其它构造中,可扩张结构可以在球囊的相对侧上固定地附接到导管轴。

[0043] 支柱(以及可选地环)的轮廓被特别地构造以当球囊膨胀和展开时利于从球囊表面刮擦/擦拭药物。刮擦/擦拭可以将药物从球囊表面释放出来,或者可以沿球囊表面上的区域重新分布(集中)药物。

[0044] 随着打褶的球囊展开,褶缩短,并且球囊表面沿圆周方向移动(在使用同心技术折叠的球囊中)。由于本球囊导管包括安装在球囊上并与其接触的支柱和环,所以当球囊膨胀和展开时,球囊表面抵靠支柱(支柱的内表面和边缘)移动。

[0045] 因此,当球囊膨胀和展开时,通过支柱(以及可选地通过环)来有效地刮擦(擦拭)球囊表面上的任何涂层。

[0046] 因此,本发明的球囊导管的优点在于可扩张结构保护球囊涂层在运送期间不损失,并充当刮擦工具,以利于在治疗部位处药物涂层的释放。

[0047] 在设计本发明的球囊导管的支柱的轮廓时,考虑了两个相反的需求。可以通过对移动的球囊表面显示出锋利的边缘的支柱轮廓来增强刮擦效果。这样的边缘轮廓可以有效地将涂层从球囊表面提起和分离。然而,锋利的边缘也会损坏球囊表面并导致球囊破裂。为了在展开期间最大化地刮擦并保护球囊不破裂,支柱轮廓可以包括具有曲率半径为10微米至40微米的圆形边缘的四条边(例如,正方形、矩形、梯形)。支柱可以具有选自70微米至90微米范围的宽度和选自80微米至120微米范围的高度,并可以被电抛光。

[0048] 这样的尺寸和轮廓确保支柱向可扩张结构提供必要的稳定性(以在高压下约束球囊),防止在膨胀期间有效地刮擦球囊表面以呈现大部分(如果不是全部)涂层以用于输送的同时,球囊在膨胀期间破裂。由于在膨胀之后形成的枕状物(pillow)将由球囊施加的径向向外的力集中在血管壁上,因此在刮擦之后分布在球囊表面上的药物通过这种直接接触而被输送。

[0049] 如上所述，目前的DCB受到运期间药物损失的限制。尽管可以使用更强地粘附于球囊表面的涂层来最小化这种损失，但是强粘合的涂层需要更长的球囊停留时间，以在治疗部位有效释放所需剂量。

[0050] 由于本发明的球囊导管采用刮擦机制，因此在药物粘合与药物释放之间的权衡不是其限制。

[0051] 这样，本发明的球囊导管可以包括强粘合到球囊表面的涂层，以进一步最小化运送期间的药物损失。

[0052] 这样的涂层可以包括粘合剂，例如亲水性、疏水性或两亲性聚合物。这些可以是耐用的或可生物降解的分子。可以将粘合剂混合在含有活性药物成分的层内，或者可以将它们用作基础层、覆盖层或一个以上的层。

[0053] 在膨胀之前，球囊在可扩张结构下方折叠。药物涂层沿球囊工作长度的至少一部分(例如，在球囊锥之间的表面)设置在球囊的外表面上(有时至少部分地在结构上)。球囊锥可能具有或可能不具有药物涂层。

[0054] 标准的球囊导管通常在输送期间从进入部位到治疗部位穿过血管1.0m至1.5m。球囊可以折叠成较小的直径，以允许通过紧的血管解剖结构进行输送。例如，标称膨胀直径为2mm至6mm的球囊的折叠直径将为0.7mm至1.5mm。然而，尽管折叠，但在输送期间，球囊和药物涂层的外表面的大部分暴露于血液和血管壁。当经过迫使球囊抵靠脉管系统的曲折的解剖结构时，球囊外表面与血管壁之间的接触和摩擦尤为明显。在弯曲或变弯段上无约束结构的折叠球囊的输送将打开球囊的褶皱，因为褶皱不受保护，并且球囊的更靠近弯曲的内半径的部分比球囊的更靠近弯曲的外半径的部分覆盖更短的距离。这些元素导致输送期间的大量暴露和药物损失。病变部位内膨胀之前药物的损失会在一方面导致本应在阻塞部位进行输送的治疗覆盖率降低或不可预测，并且不希望的全身性药物和微粒释放到患者体内，这可能会产生任意或有害的影响，诸如阻塞小动脉和毒性。

[0055] 由于本发明的球囊导管包括设置在球囊周围的可扩张结构，因此涂层在输送期间受到保护，从而使在目标部位展开之前最小化可用剂量的损失。另外，可扩张结构压缩球囊并防止其在穿过血管时展开。

[0056] 在输送期间，球囊被放气并折叠，并且可扩张结构覆盖球囊暴露表面的大约10％至50％。当设备膨胀到标称压力(例如，在8ATM至10ATM之间)时，纵向相邻支柱之间的空间增加，使得可扩张结构覆盖工作长度表面的大约5％至20％，从而允许通过支柱的刮擦而释放的分布式药物接触血管壁并扩散到其中。

[0057] 标称膨胀球囊的两个相邻支柱之间的距离除以折叠球囊的两个相邻支柱之间的距离，对于使用四个纵向支柱的标称直径为2.0mm至4.0mm的球囊，范围为1.7至5.5，并且对于具有六个纵向支柱的4.5mm至7mm的球囊，范围为2.4至5.5。

[0058] 可以通过选择相邻支柱之间的距离和/或褶皱尺寸(球囊表面上褶皱重叠的长度)(例如，参见图4A、图4B和图5A)与相邻支柱(例如参见图4C、图4D和图5B)之间的距离之比来优化药物的刮擦和释放。褶皱尺寸可以是相邻支柱之间的距离的50％至80％。褶皱尺寸与相邻支柱之间的比可以在1:0至1:1.5之间或在1:0.75至1:1.5之间。

[0059] 如果相邻支柱之间的距离大于褶皱重叠，则沿支柱的刮擦可能是不太有效的刮擦。对于给定的直径，少量的褶会导致更长的褶，因此在球囊解开时会产生更多的旋转。因

此，有利的是具有少量的褶以增强刮擦。另一方面，少量的褶可以在可扩张结构上施加高扭转力，并使其断裂，因此必须考虑最佳数量，以将相邻支柱之间的距离(与褶长度相比)考虑在内。褶的数量可以大于或等于两个和/或小于或等于六个。

[0060] 对于直径范围为2mm至4mm(膨胀)的球囊，两个相邻支柱之间的距离可以选自大约0.4mm至0.8mm的范围，并且如果使用六个褶，则褶的重叠的长度可以约为0.2mm至0.8mm，如果使用三个褶，则褶的重叠的长度可以约为0.4mm至1.6mm。这样的构造可以增强与支柱(和环)的刮擦。

[0061] 在一些构造中，褶皱重叠的长度可以大于相邻支柱之间的距离。例如，直径为3mm并且有3个褶的球囊，褶皱重叠与相邻支柱之间的距离之比可以约为1:0.75。

[0062] 对于直径范围从4.5mm到7mm的球囊，两个相邻支柱之间的距离通常可以在0.7mm到1.1mm，并且如果使用六个褶，则褶的重叠长度可以选自大约0.8mm到1.3mm的范围，如果使用三个褶，则褶的重叠长度选自大约1.4mm至2.5mm。对于较大的球囊直径，可以使用六个褶，以便抵消操作状况期间的过度扭转力和可扩张结构的耐用性。

[0063] 其中褶皱重叠的长度等于或小于相邻支柱之间的距离的球囊导管构造也可以用于优化药物刮擦。例如，褶皱重叠与相邻支柱之间的距离之比可以是1:1.5、1:1或1:0。

[0064] 例如，直径为6mm并具有6个褶的球囊，褶皱重叠部分与相邻支柱之间的距离之比可以为1:0.7。

[0065] 现在参考附图，图1A至图3E示出了本发明的球囊导管的实施例，其在本文中球囊导管被称为设备10。

[0066] 设备10包括附接到可膨胀球囊14的导管轴12。导管轴12的长度可以长达150mm，并且外径可以为0.5mm至1.5mm。导管轴12可以包括用于容纳导丝16的纵向导丝管腔和用于使球囊14膨胀的管道。球囊14可以根据预期用途以各种长度和最终(膨胀)直径由非顺应、半顺应或顺应材料(诸如聚乙烯、尼龙、Pebax或聚氨酯等)制成。设备10的示例可以包括球囊，该球囊具有针对冠状动脉应用的10mm至40mm之间的长度，针对外周应用的20mm至300mm之间的长度，并且该球囊具有1.5mm至10mm之间的膨胀直径。

[0067] 可以将球囊14热结合或使用胶粘剂胶合到导管轴上，并附接到沿导管轴12的长度延伸的膨胀管道。

[0068] 设备10还包括由多个径向可扩张环20(例如，多达16个)和多个轴向支柱22(例如，4个或更多个)构成的可扩张结构18。取决于球囊14的长度和直径，可扩张结构18可以包括任何数量的环20和支柱22。

[0069] 轴向支柱22的数量可以随着球囊14的直径的增加而增加。例如，图1A至图1D中所示的球囊14的直径可以是3mm，长度可以是20mm。可扩张结构18可以包括十个可扩张环和四个轴向支柱。对于直径为2mm至4mm的球囊，轴向支柱的数量可以为四个，而对于直径为4.5mm至6mm的球囊，轴向支柱的数量可以为六个。可扩张环20的数量与球囊长度成比例。随着球囊的延长，可扩张环20的数量增加。例如，直径为3mm且长度为40mm的球囊可以包括二十个可扩张环。可扩张环20的数量也与球囊直径成比例，但是此时，当直径较大时，可扩张环20的数量较小。例如，直径为4mm且长度为20mm的球囊可以由具有8个可扩张环的可扩张结构覆盖，并且直径为4mm且长度为40mm的球囊可以由具有16个可扩展环的可扩张结构覆盖。

[0070] 可扩张结构18可以使用诸如激光切割镍钛诺管和电抛光以产生光滑的表面和边缘半径的本领域已知的技术来制造。

[0071] 如图1A中所示，环20可以包括起伏(例如，S形区域)，以使环20能够径向扩张。类似地，支柱22也可以包括这样的起伏区域，以使支柱能够在球囊膨胀期间伸长。在环和支柱两者中，这种起伏的区域确定径向膨胀和伸长的程度，以便适应球囊膨胀并约束球囊。

[0072] 环20和支柱22在可扩张结构18中限定开口24(在图1D中为了强调而加框的一个开口)，球囊区域26在膨胀之后从该开口突出。图1B至图1D示出了膨胀的各个阶段，并且示出了环20和支柱22的线性化以及突出的球囊区域26(枕状物，在图1D中最佳地示出)的形成。

[0073] 如上所述，选择扩张的可扩张结构18的相邻支柱22之间的距离(D，图1D)，以便最大化地刮擦药物。这样的距离可以大于或等于约0.4mm和/或小于或等于约1.1mm，诸如约0.4mm、0.5mm、0.6mm、0.7mm、0.8mm、0.9mm、1.0mm或1.1mm。

[0074] 设备10还包括涂层30，该涂层可以包含诸如抗增殖药物之类的组合物。涂层30可以覆盖球囊表面、或球囊表面和支柱以及环。

[0075] 如图2A至图2B中所示，支柱22被制造成具有独特的轮廓(横截面)，以便增强刮擦球囊涂层而不损坏(撕裂)球囊壁。这种轮廓优选地是多边的，诸如四边的(例如，矩形、正方形、梯形等)。图2A示出了矩形轮廓，而图2B示出了梯形轮廓(其中基部(base)定位成接触球囊表面)。

[0076] 这种轮廓优选地是具有圆形边缘的4边(例如，正方形、矩形、梯形)，所述圆形边缘的曲率半径为至少约0.01mm和/或小于或等于约0.05mm，诸如约0.01mm、0.02mm、0.03mm、0.04mm或0.05mm。

[0077] 图3A至图3E示出了在膨胀期间球囊14的展开，该展开导致从球囊表面26刮擦涂层30。

[0078] 当包装好以用于交付时，球囊14配置有打褶的褶皱40(示出三个)，该打褶的褶皱与可扩张结构18之下的球囊表面重叠(相对于球囊表面折叠)(参见图3A)。当球囊14膨胀时，打褶的褶皱40展开并旋转，因此抵靠支柱22移动。这种移动从球囊表面26上刮擦涂层30，从而在治疗部位释放组合物。在血管成形术的情况下，释放活性药物成分(例如，紫杉醇、西罗莫司)并将其输送至动脉壁可以减少或预防血管成形术后的再狭窄。为了最大化地刮擦，球囊14以少量的褶(例如三个褶)折叠。随着褶数量的减少，褶皱的长度增加。当球囊以小数量的褶折叠时，每个褶都相对较长，因此，当这些较长的褶扩张和展开时，它们具有抵靠支柱的更长的切向行程。

[0079] 图4A至图5B示出了支柱22之间的距离与褶40的重叠长度之间的关系。

[0080] 图4A示出了直径为3.0mm并用六个褶40折叠的设备10的横截面，每个褶皱的重叠约为0.5mm。

[0081] 图4B示出了直径为3.0mm并用三个褶40折叠的设备10的横截面，每个褶皱的重叠约为1.0mm。

[0082] 图4C和图4D分别示出了图4A和图4B的设备10，并且示出了支柱22之间的距离约为0.75mm。褶40的数量对折叠的球囊的外直径影响很小，因此对于三个和六个褶而言，支柱22之间的距离是相同的。因此，在该示例中，对于三个褶的球囊，褶皱重叠与支柱之间的距离之比为1:0.75，而对于六个褶的球囊为0.5:0.75。

[0083] 图5A和图5B示出了直径为6.0mm并折叠以形成六个褶的设备10的横截面。这些图示出褶皱重叠约为1.3mm，并且支柱之间的距离约为0.9mm。因此，在该示例中，褶皱重叠与支柱之间的距离之比为1.3:0.90，等于1:0.70。

[0084] 如上所述，本发明的设备10可用于将组合物输送至任何生物管。当在血管成形术中使用时，设备10如下使用。

[0085] 设备10经由通常是股动脉或桡动脉的动脉中的进入端口通过预定位的导丝输送，并被引导至冠状动脉或外周病变部位。

[0086] 在输送阶段期间，球囊表面上的药物涂层受到可扩张结构保护而避免药物损失到血液接触。

[0087] 然后在病变部位使球囊膨胀以扩张病变并将药物输送到该部位。在球囊扩张期间，球囊褶在可扩张结构下方展开，从球囊表面刮擦/擦拭药物涂层，并允许其压入血管壁。球囊保持膨胀达足够的时间(几秒到几分钟)，以利于药物输送到病变部位和动脉壁。

[0088] 然后将球囊放气并移除，并且将可扩张结构压靠在球囊褶皱上，以保护球囊在移除期间避免任何残余药物损失。

[0089] 本文公开的范围还涵盖任何和所有重叠、子范围及其组合。诸如“多达”、“至少”、“大于”、“小于”、“在...之间”等语言包括所列举的数字。术语前的诸如“约”或“大约”之类的数字包括所列举的数字，并且应基于情况进行解释(例如，在情况下尽可能合理地准确，例如±10％)。例如，“约0.04mm”包括“0.04mm”。

[0090] 除非另外具体说明或在所使用的上下文中以其它方式理解，否则本文中使用的诸如“可以”、“可能”、“可”、“例如”等条件性语言通常旨在传达一些实施例包括但其它实施例不包括某些特征、元件和/或状态。因此，这种条件语言通常不旨在暗示一个或多个实施例以任何方式需要特征、元件、块和/或状态，或者一个或多个实施例必须包括用于在有或没有作者输入或提示的情况下确定在任何特定实施例中是否包括或将要执行这些特征、元件和/或状态的逻辑。

[0091] 应当理解，为清楚起见在单独的实施例的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施例中组合提供。相反，为简洁起见，在单个实施例的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独地或以任何合适的子组合来提供。

[0092] 尽管已经结合本发明的特定实施例描述了本发明，但是显然，对于本领域技术人员而言，许多替代、修改和变化将显而易见。因此，旨在涵盖落入所附权利要求的精神和广泛范围内的所有这类替代、修改和变化。本说明书中提及的所有公开、专利和专利申请通过引用以其整体并入说明书中，其程度与好像每个单独的公开、专利或专利申请被具体地和单独地被指示通过引用并入本文中的程度相同。另外，在本申请中对任何参考文献的引用或标识不应解释为承认该参考文献可用作本发明的现有技术。

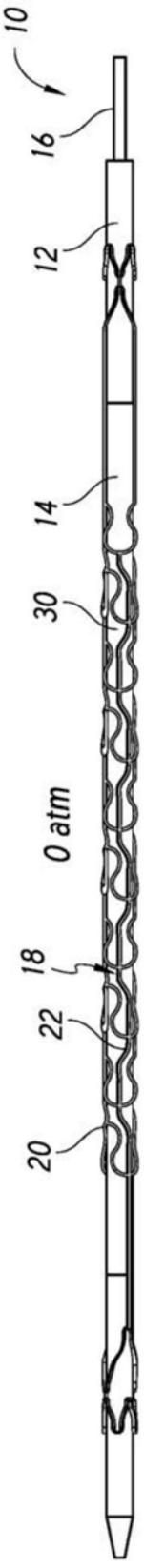


图1A

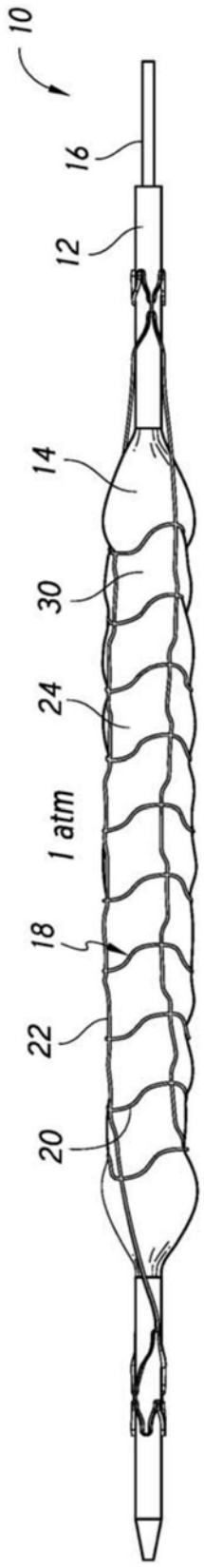


图1B

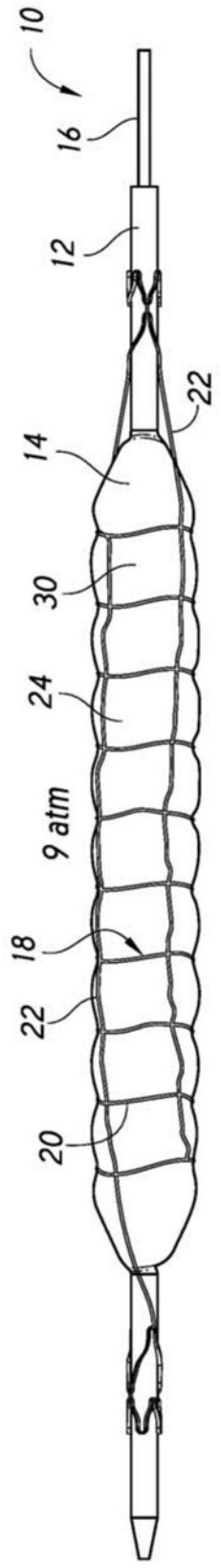


图1C

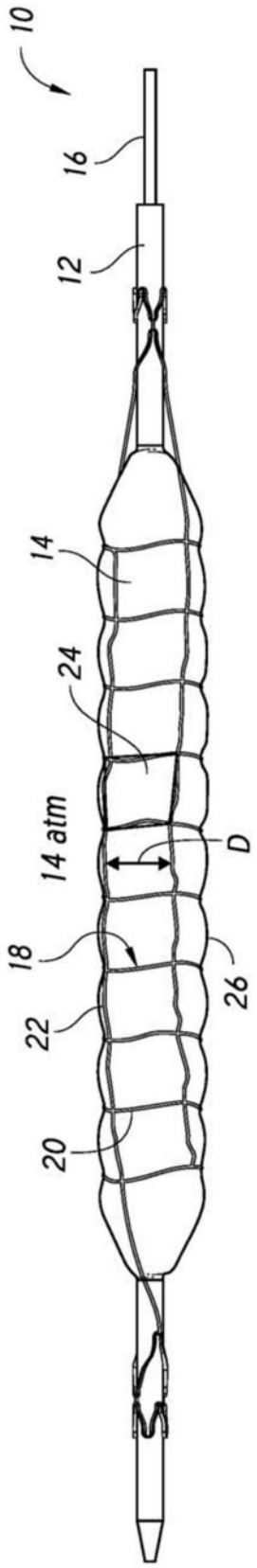


图1D

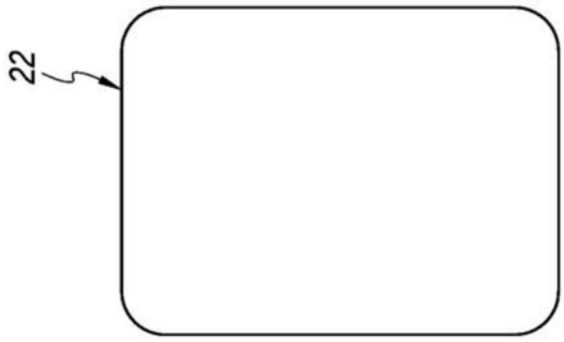


图2A

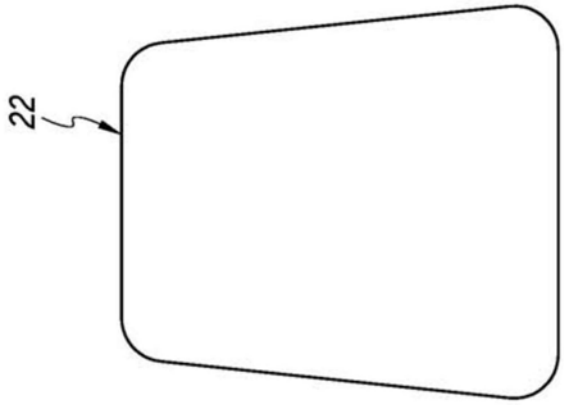


图2B

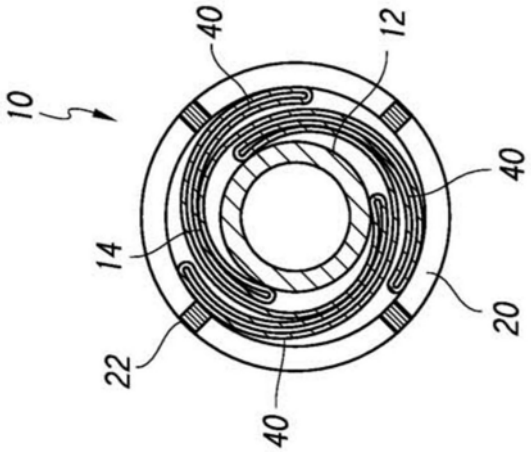


图3A

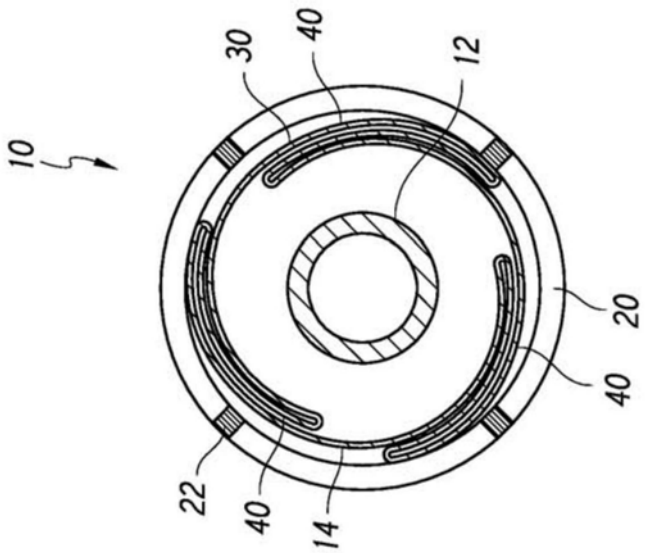


图3B

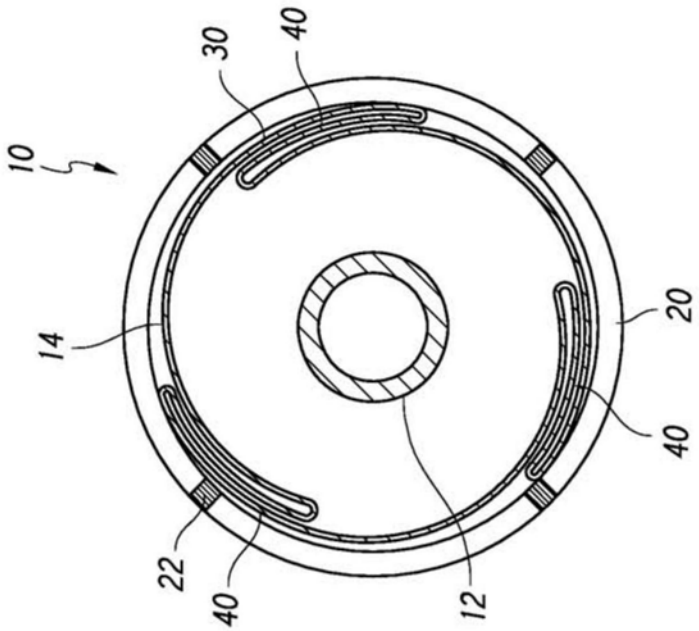


图3C

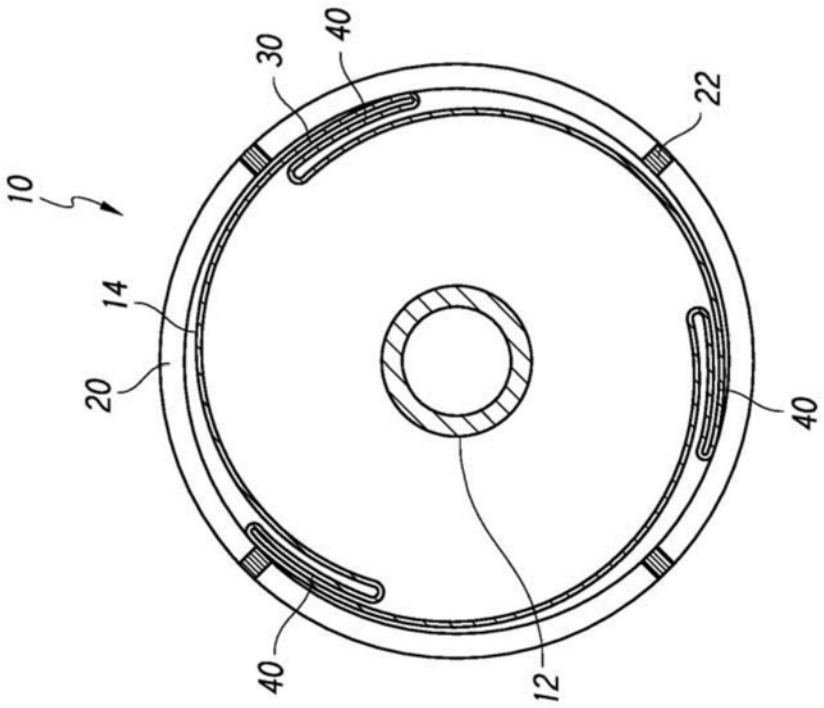


图3D

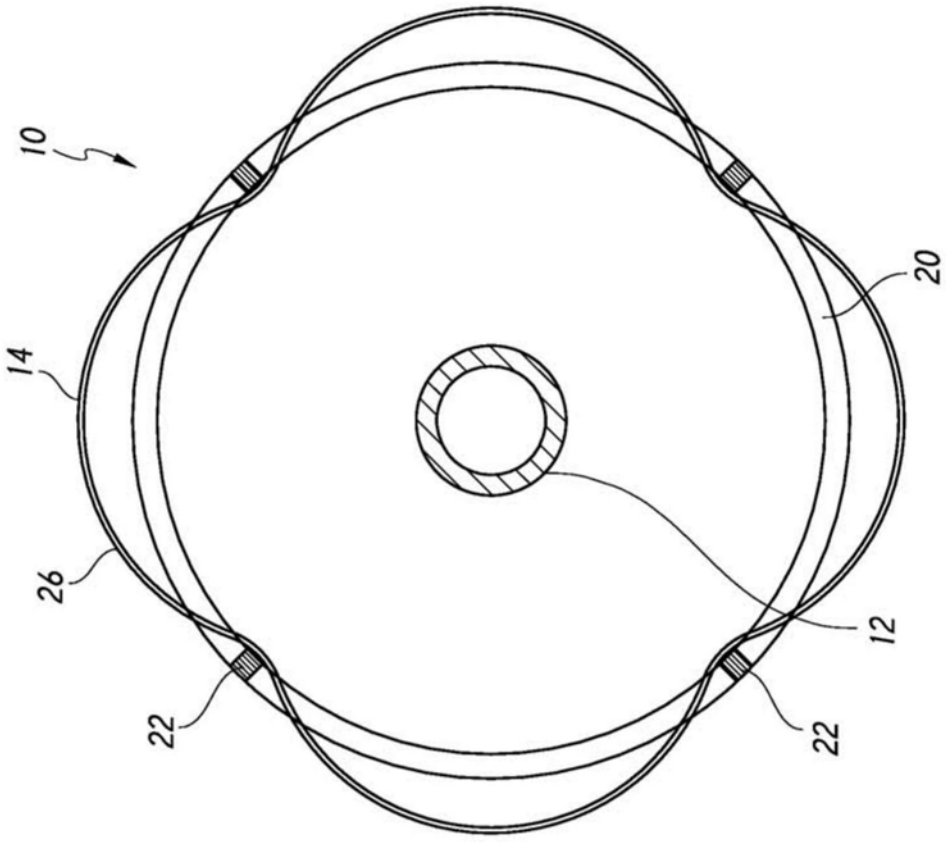


图3E

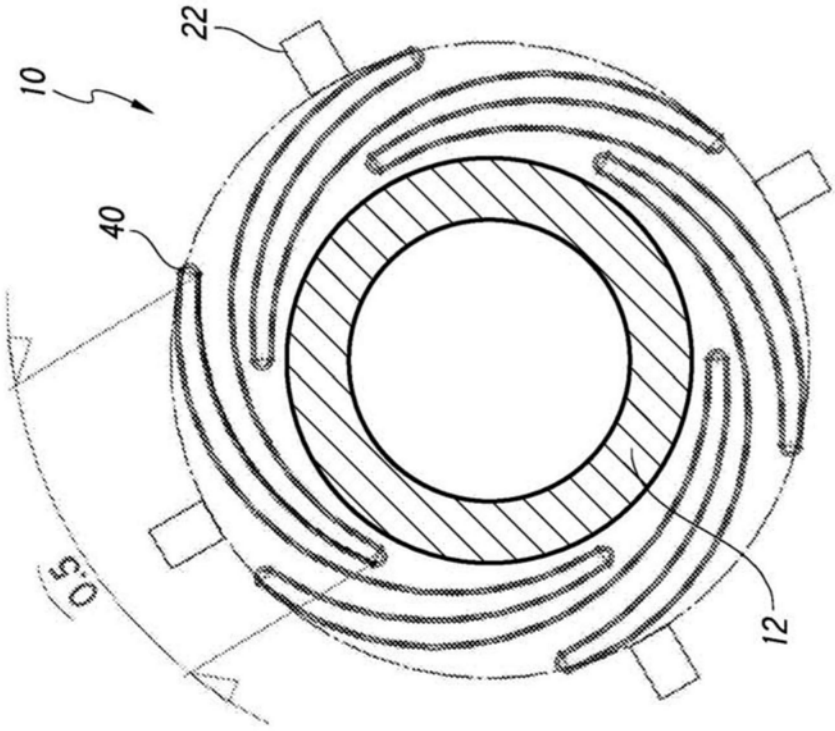


图4A

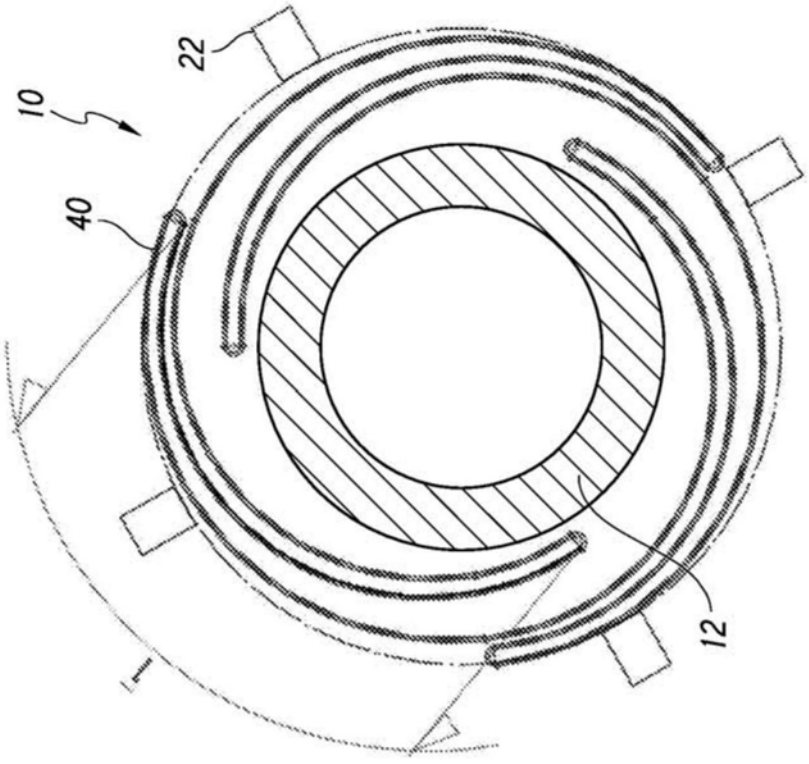


图4B

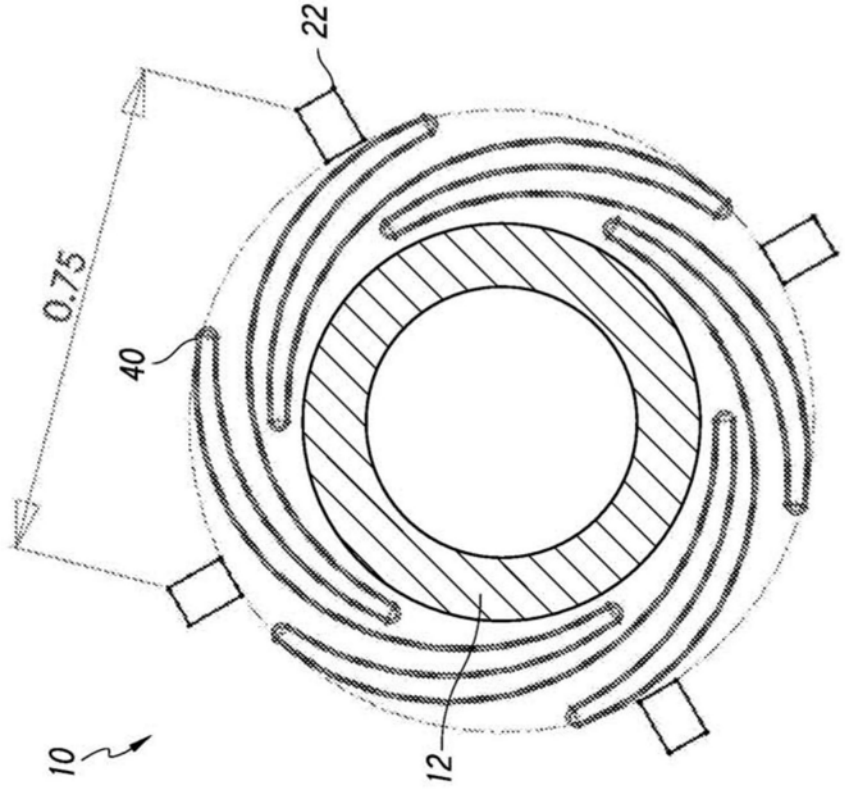


图4C

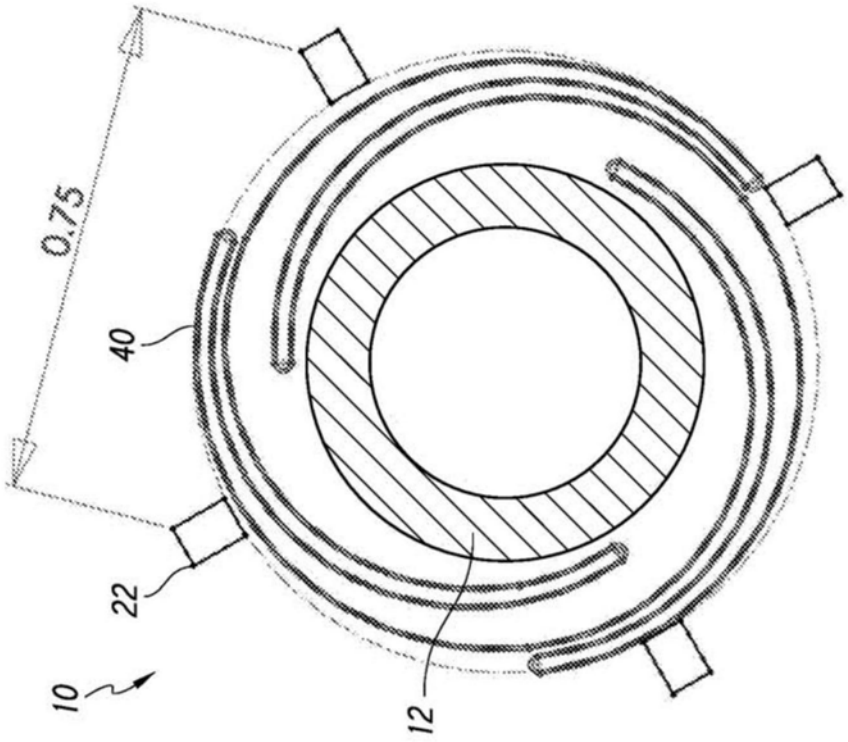


图4D

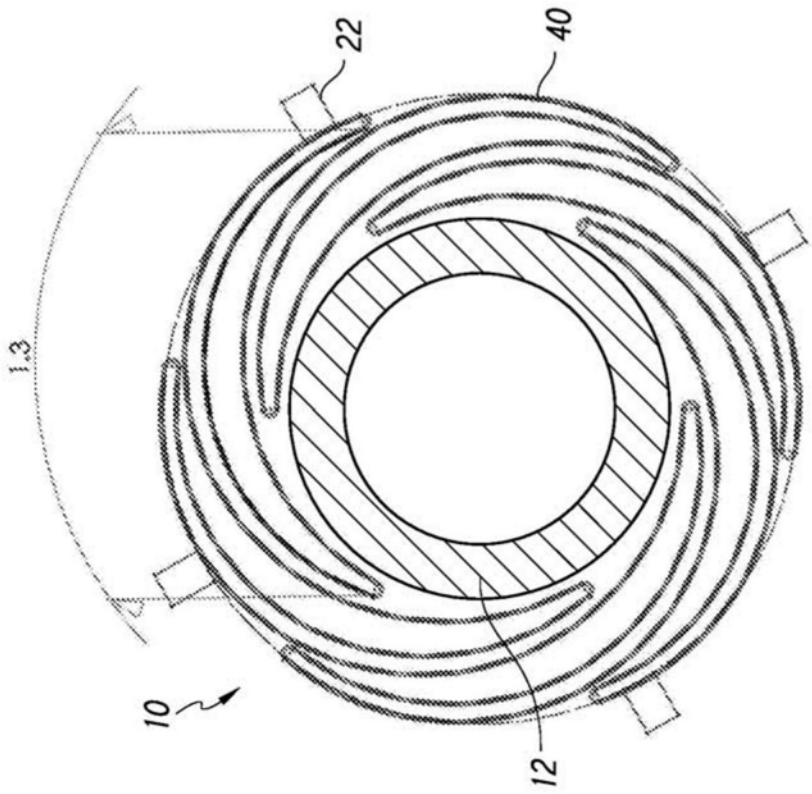


图5A

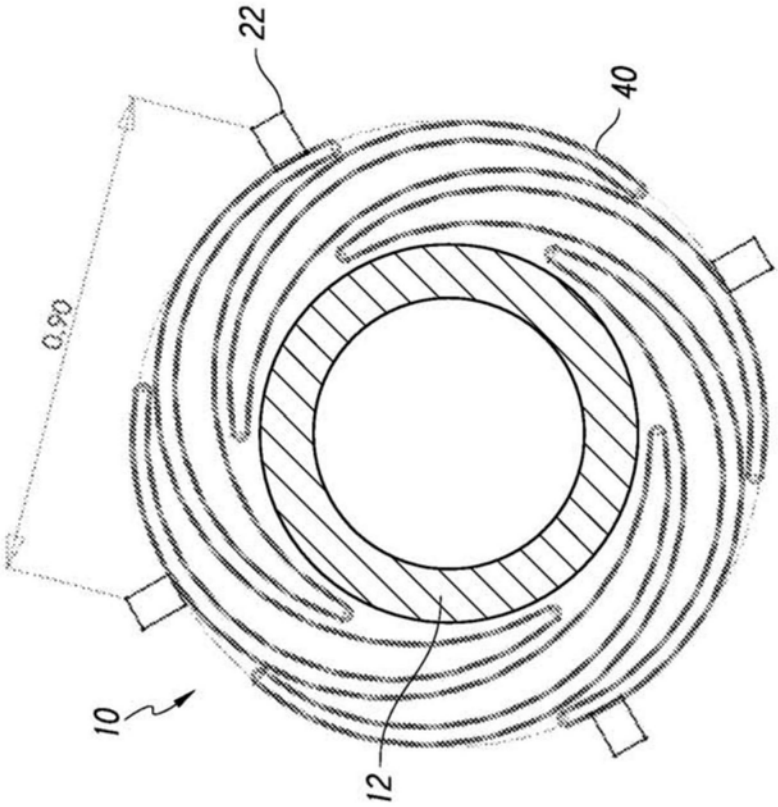


图5B