

(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
2018 年 7 月 5 日 (05.07.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/121352 A1

(51) 国际专利分类号:
A61M 25/10 (2013.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/117225

(22) 国际申请日: 2017 年 12 月 19 日 (19.12.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201611262098.3 2016 年 12 月 30 日 (30.12.2016) 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: 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)。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)。符伟国(FU, Weiguo); 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)。岳嘉宁(YUE, Jianing); 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)。

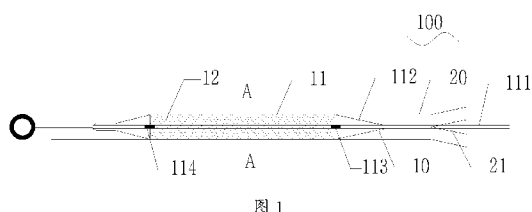
(74) 代理人: 广州华进联合专利商标代理有限公司(ADVANCE CHINA IP LAW OFFICE); 中国广东省广州市天河区花城大道 85 号 3901 房, Guangdong 510623 (CN)。

(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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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,

(54) Title: DRUG-LOADING INSTRUMENT AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 载药器械及其制备方法



(57) Abstract: A drug-loading instrument and a preparation method therefor, the drug-loading instrument comprising an instrument body (10) and a drug coating (12) which is disposed on a surface of the instrument body (10). The drug-loading instrument has a contracted state and an expanded state, wherein the outer diameter of the drug-loading instrument in the contracted state is smaller than the outer diameter of the drug-loading instrument in the expanded state. A protective sleeve (20) is sleeved on an outer portion of the drug-loading instrument. The protective sleeve (20) is made of a high polymer material, and the protective sleeve (20) may swell in an organic solvent. During preparation, the protective sleeve (20) first swells in a solvent to a larger inner diameter, and is then sleeved on a surface of the drug-loading instrument, after the organic solvent evaporates, the protective sleeve (20) shrinks to the original size thereof and tightly wraps the outer portion of the drug-loading instrument. Therefore, friction between an inner wall of the protective sleeve (20) and the drug coating (12) of the drug-loading instrument may be reduced, preventing the drug coating (12) or the instrument body (10) from being damaged; the drug-loading instrument may be confined to a relatively small profile outer diameter, thereby increasing the ability of the drug-loading instrument to pass through a curved body lumen or a stenotic lesion site.

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)。

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要：一种载药器械及其制备方法，该载药器械包括器械本体(10)及设于器械本体(10)表面的药物涂层(12)。载药器械具有收缩状态及扩张状态，且载药器械在收缩状态时的外径较载药器械在扩张状态时的外径小。保护套管(20)套设于载药器械的外部。保护套管(20)由高分子材料制成，保护套管(20)可在有机溶剂中发生溶胀。制备时，保护套管(20)先在溶剂中溶胀至较大的内径，再套设于载药器械的表面，之后随着有机溶剂挥发，保护套管(20)收缩至原始尺寸，紧紧包裹于载药器械的外部。因此可降低保护套管(20)内壁与载药器械的药物涂层(12)之间的摩擦力，避免损伤药物涂层(12)或器械本体(10)，并且可将载药器械束缚至较小的轮廓外径，提高载药器械在弯曲的人体管腔或狭窄病变部位的可通过性。

载药器械及其制备方法

技术领域

本发明属于医疗器械领域，涉及载药器械及其制备方法。

背景技术

腔内介入治疗相对于传统开放手术治疗具有创伤小、恢复快、并发症发生率低、疗效高等优点，逐渐成为血管外科医生治疗血管类病变的首选方式。

药物洗脱球囊（Drug Eluting Balloon，简称：DEB）属于腔内介入治疗方法之一，其原理是：将活性药物涂布于可扩张球囊表面，将可扩张球囊输送至人体病变部位后充压扩张，使得活性药物释放至血管壁并发挥药效。在 DEB 的生产过程中，需要将已涂布药物的可扩张球囊折翼并卷绕后套入保护套管中。

药物洗脱支架（Drug Eluting Stent，简称：DES）也属于一种微创手术治疗方法，其原理是在裸支架表面涂布药物涂层，再将 DES 输送至人体病变部位并扩张，药物自涂层之中缓慢释放，持续发挥药效。DES 在到达病变部位后，通常需要普通的可扩张球囊辅助扩张。因此，在 DES 的生产过程中，需要将 DES 压握到已折翼并卷绕的可扩张球囊外部，再将压握好的可扩张球囊和 DES 共同套入保护套管中。

对于上述的载药式器械，保护套管具有保护药物涂层的作用，能避免药物涂层在生产、运输过程中遭到破坏。同时，保护套管可以将载药器械束缚至较小的外径尺寸，利于载药器械顺利通过迂曲的人体血管。

实际生产过程中，为了减小载药器械的轮廓尺寸，应选用内径较小的保护套管套设在载药器械的外部并紧紧束缚载药器械。但是，在将保护套管套设至载药器械外部的过程中，载药器械表面的药物涂层与保护套管内壁之间的摩擦不仅会破坏药物涂层，还会损伤器械本体。例如，导致可扩张球囊发生褶皱并损坏可扩张球囊本体，进而降低 DEB 的有效性；或者造成 DES 与可扩张球囊发生相对移位，进而影响 DES 在病变部位的定位和扩张，降低 DES 的安全性。

而内径较大的保护套管则会增大载药器械的轮廓尺寸，降低载药器械在人体管腔的通过性。并且，由于内径较大的保护套管对载药器械的约束力较低，会导致其对 DEB 的折翼的束缚力较弱，当 DEB 被置入人体，卷绕的折翼被高速的血流冲刷散开，也会导致原本被折翼覆盖的药物大量损失；或者导致原来压握在可扩张球囊上的 DES 在到达病变位置前脱

落或者扩张，对病人造成伤害。

发明内容

基于此，有必要提供一种载药器械，带有尺寸适宜的保护套管，该保护套管不仅可以 将载药器械束缚至较小的外部轮廓，还能避免保护套管与药物涂层之间的摩擦力损伤药物 涂层或者器械本体。

本发明提供的载药器械，包括器械本体及设于所述器械本体表面的药物涂层。所述载 药器械具有收缩状态及扩张状态。所述载药器械在所述收缩状态时的外径较所述载药器械 在所述扩张状态时的外径小。所述保护套管套设于所述载药器械的外部。所述保护套管由 高分子材料制成。所述保护套管可在有机溶剂中发生溶胀。

在其中一个实施例中，所述保护套管在所述溶胀后的内径与所述保护套管在所述溶胀 前的内径之比范围为 $(1.1 \sim 2): 1$ 。本发明将所述保护套管在所述溶胀后的内径与所述保护 套管在所述溶胀前的内径之比定义为所述保护套管的内径的溶胀度。溶胀度范围为 $(1.1 \sim 2): 1$ 时，所述保护套管在溶胀后可以顺利地套设至器械本体的表面；并且可以减少保护套管在 套设至器械本体的表面后，恢复至溶胀前的内径并紧紧束缚器械本体所需的时间。

在其中一个实施例中，所述高分子材料选自硅胶、聚烯烃、聚氨酯及聚氨酯改性聚合 物中的至少一种。

在其中一个实施例中，所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮、氯仿、四氢呋喃、二甲 基亚砷或者碳原子个数范围为 5 个至 16 个的液态有机烷烃中的至少一种。

在其中一个实施例中，所述药物涂层包括活性药物。所述活性药物选自抗内膜增生药 物、抗凝血药物、抗血小板粘附药物、抗感染药物、抗菌药物、抗炎症反应药物、抗过敏 药物或者抗肿瘤药物中的至少一种。

在其中一个实施例中，所述抗内膜增生药物选自依维莫司、雷帕霉素、紫杉醇、多西 紫杉醇、紫杉酚、紫杉醇衍生物、普罗布考或者秋水仙碱中的至少一种。所述抗凝血药物 选自肝素、华法林钠或者维生素 K 拮抗剂中的至少一种。所述抗血小板粘附药物选自阿司 匹林、前列腺素、丹酚酸、硝酸脂类药物、赖氨匹林或者潘生丁中的至少一种。所述抗感 染药物选自氨苄青霉素、头孢霉素、磺胺嘧啶或者硫酸链霉素中的至少一种。所述抗菌药 物选自壳聚糖及其衍生物、头孢西丁、茶啶酸或者吡啶酸中的至少一种。所述抗肿瘤药物 选自柔红霉素、阿霉素、卡铂或者大环内酯类中的至少一种。

在其中一个实施例中，所述活性药物选自雷帕霉素、雷帕霉素衍生物、紫杉醇或者紫 杉醇衍生物中的至少一种。

在其中一个实施例中，所述药物涂层还包括载体。所述载体选自含极性基团的小分子有

机物或者高分子聚合物中的至少一种。所述极性基团包括-OH、-SO₃H、-NH₂、-NHR 或者-COOH。

在其中一个实施例中，所述小分子有机物选自阿魏酸钠、L-苯丙氨酸、苯甲酸盐、蛋氨酸、脯氨酸、赖氨酸、亮氨酸、羟丙基-β-环糊精、山梨醇、L-缬氨酸、烟酰胺、乙酰胺、葡甲胺、L-异亮氨酸、葡萄糖、麦芽糖、吐温 80、甘露醇、卵磷脂、色氨酸、L-苏氨酸、水杨酸、对氨基水杨酸钠、肝素钠或者维生素 C 中的至少一种。

在其中一个实施例中，所述高分子聚合物选自聚乙二醇、聚赖氨酸、透明质酸钠、泊洛沙姆、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚氧化乙烯、聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯、聚乙交酯、乙交酯-丙交酯共聚物、聚二恶烷酮、聚羧基脂肪酸酯、聚三亚甲基碳酸酯、聚氨酯或者聚醚氨酯中的至少一种。

在其中一个实施例中，所述保护套管未溶胀前的轴向长度大于或者等于所述载药器械在所述收缩状态时的轴向长度。所述保护套管未溶胀前的内径小于或者等于所述载药器械在所述收缩状态时的外径。

在其中一个实施例中，所述保护套管的管体近端及管体远端之间沿所述保护套管的轴向设置至少一个凹槽，且所述凹槽的近端和/或远端具有切口。

在其中一个实施例中，所述切口沿所述保护套管的轴向的长度范围为 5 毫米至 15 毫米。

在其中一个实施例中，所述载药器械为介入式器械或者植入式器械。所述介入式器械包括药物球囊导管、造影导管、中心静脉导管、测压导管、导尿管或者一次性介入治疗仪探头。所述植入式器械包括药物洗脱支架、骨钉或者骨板。

本发明还提供所述带保护套管的载药器械的制作方法，包括以下步骤：

将所述药物涂层施加在所述器械本体表面，得到所述载药器械；将所述保护套管置于所述有机溶剂中使所述保护套管溶胀，得到溶胀的保护套管；将所述溶胀的保护套管套设于所述载药器械的外部并干燥，得到所述的载药器械。

在其中一个实施例中，所述保护套管未溶胀前的轴向长度大于或者等于所述载药器械在所述收缩状态时的轴向长度。所述保护套管未溶胀前的内径小于或者等于所述载药器械在所述收缩状态时的外径。

在其中一个实施例中，在所述将所述溶胀的保护套管套设于所述载药器械的外部并干燥的步骤之前，所述制备方法还包括去除所述溶胀的保护套管表面的残留的有机溶剂的步骤。

在其中一个实施例中，所述保护套管的管体近端及管体远端之间沿所述保护套管的轴向设置至少一个凹槽，在所述去除所述溶胀的保护套管表面的残留的有机溶剂的步骤之后，

所述制备方法还包括在所述凹槽的近端和/或远端形成切口的步骤。

在其中一个实施例中，所述溶胀的时间范围为 5 分钟至 24 小时。

在其中一个实施例中，所述干燥包括常温晾干、鼓风干燥、真空干燥、冷冻干燥，或者于 30℃ 至 60℃ 加热干燥。

与现有技术相比较，本发明至少具有以下有益效果：

(1) 本发明提供的载药器械中，保护套管由可被溶剂溶胀的高分子材料制成。在将保护套管套设于载药器械外部的过程中，先通过溶剂溶胀使保护套管内径变大，降低保护套管与载药器械之间的摩擦力，避免损伤载药器械的药物涂层或者器械本体。

(2) 本发明提供的载药器械中，在保护套管套设于载药器械外部之后，随着保护套管中的溶剂逐渐挥发，保护套管逐渐收缩并最终恢复至初始内径，从而达到紧紧束缚载药器械的目的。

(3) 本发明提供的载药器械被保护套管束缚至较小的轮廓外径，有利于载药器械在人体内部的弯曲管腔或者狭窄病变部位的可通过性。

附图与附图说明

图 1 为实施例一提供的药物洗脱球囊导管的结构示意图，药物洗脱球囊导管包括药物洗脱球囊本体及保护套管；

图 2a 为图 1 中的保护套管沿 A-A 线的剖视图；

图 2b 为图 1 中的保护套管的另一种实施方式沿 A-A 线的剖视图；

图 3 为实施例四提供的药物洗脱支架的结构示意图。

具体实施方式

为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白，以下结合附图及实施例，对本发明进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明，并不用于限定本发明。

为了更加清楚地描述球囊导管及血管支架的结构，此处限定术语“近端”及“远端”为介入医疗领域惯用术语。具体而言，在介入医疗领域，“远端”表示手术操作过程中远离操作人员的一端，“近端”表示手术操作过程中靠近操作人员的一端。除非另有定义，本发明所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本发明在说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的，不是旨在于限制本发明。

实施例一

请参见图 1，实施例一提供的药物洗脱球囊导管 100，包括药物洗脱球囊导管本体 10 及保护套管 20。药物洗脱球囊导管本体 10 包括球囊导管 11 及药物涂层 12。球囊导管 11

包括具有相对的近端及远端的导管 111 及设于导管 111 远端的可扩张球囊 112 (未充盈)。可扩张球囊 112 的外表面具有药物涂层 12。在可扩张球囊 112 没有充压膨胀时,可扩张球囊 112 具有三个卷绕的折翼(图未示出)。近端显影环 113 及远端显影环 114 分别设于导管 111 靠近近端及靠近远端的管体外表面上。

保护套管 20 由高分子材料制成。保护套管 20 套设于可扩张球囊 112 的外部并限制可扩张球囊 112 的三个卷绕的折翼展开。保护套管 20 由硅胶材料制成。该硅胶材料可以在溶剂中溶胀。故,保护套管 20 在溶剂中溶胀后包裹在可扩张球囊 112 的外部。保护套管 20 在溶胀后的内径与保护套管 20 在溶胀前的内径之比范围为 $(1.1\sim 2):1$ 。保护套管 20 在溶胀后的内径与保护套管 20 在溶胀前的内径之比定义为保护套管 20 的内径的溶胀度。溶胀度范围为 $(1.1\sim 2):1$ 时,保护套管 20 在溶胀后可以顺利地套设至可扩张球囊 112 的表面;并且可以减少保护套管 20 在套设至可扩张球囊 112 的表面后,恢复至溶胀前的内径并紧紧束缚可扩张球囊 112 所需的时间。具体地,本实施例中,保护套管 20 在溶胀后的内径与保护套管 20 在溶胀前的内径之比为 1.3。

保护套管 20 未溶胀前的轴向长度大于或者等于未充盈的可扩张球囊 112 的轴向长度,利于保护套管 20 经过溶胀再恢复至未溶胀前的轴向长度之后,可以完全包裹可扩张球囊 112 并保护药物涂层 12。保护套管 20 未溶胀前的内径小于或者等于未充盈的可扩张球囊 112 的外径,利于保护套管 20 经过溶胀再恢复至未溶胀前的外径之后,可以将可扩张球囊 112 紧密束缚至较小的轮廓外径。优选地,本实施例中,保护套管 20 未溶胀前的轴向长度大于未充盈的可扩张球囊 112 的轴向长度。保护套管 20 未溶胀前的内径大致等于未充盈的可扩张球囊 112 的外径。

保护套管 20 的管体近端及管体远端之间沿保护套管 20 的轴向设置至少一个凹槽。凹槽在垂直于保护套管 20 的轴向的截面的形状可以为 V 形(如图 2a)、C 形(如图 2b)或者其他形状。凹槽的近端及远端之中的至少一端具有切口。切口沿保护套管 20 的轴向的长度范围为 5 毫米至 15 毫米。优选地,本实施例中,保护套管 20 的管体近端及管体远端之间沿保护套管 20 的轴向设置第一凹槽(图未示出)及第二凹槽(图未示出)。第一凹槽及第二凹槽围绕保护套管 20 的中心轴呈对称设置。第一凹槽的近端具有第一切口 21。第二凹槽的近端具有第二切口(图未示出)。第一切口 21 沿保护套管 20 的轴向的长度及第二切口沿保护套管 20 的轴向的长度均为 10 毫米。

本实施例提供的药物洗脱球囊导管 100 的制备方法如下:

第一步:以紫杉醇作为抗组织增生活性药物,将其与苯甲酸钠载体混合后溶于乙醇中配制药液。对球囊规格为 4.0 毫米×40 毫米的 PTA 球囊导管进行等离子预处理。将

药物涂层溶液喷涂至 PTA 球囊导管的可扩张球囊表面。常温晾干。再通过球囊折翼机将可扩张球囊折为三个翼并卷绕，得到药物洗脱球囊导管本体 10。

第二步：在原始内径为 0.043 英寸、原始长度为 70 毫米的硅胶管的管体近端及管体远端之间沿硅胶管的轴向刻出两个凹槽，且两个凹槽围绕硅胶管的中心轴呈对称设置。然后将硅胶管置于乙醇溶剂中溶胀 60 分钟，测得硅胶管内径溶胀度为 1.3。取出已经溶胀的硅胶管。将硅胶管内、外表面残留的乙醇溶剂常温吹干。用刀片将每个的凹槽的近端沿硅胶管的轴向切开一个轴向长度约为 10 毫米的切口，得到硅胶材料制成的保护套管 20。

第三步：将第一步得到的折翼卷绕后的药物洗脱球囊导管本体 10 的可扩张球囊 112 经由第二步的切口插入第二步得到的保护套管 20 之中，之后常温晾干 2 小时，直至保护套管 20 收缩至原始尺寸（即，内径为 0.043 英寸、长度为 70 毫米），包装、灭菌，得到本实施例的药物洗脱球囊导管 100。

本实施例提供的药物洗脱球囊导管 100，在使用时，只要操作者沿着凹槽的切口将保护套管 20 撕开并自可扩张球囊 112 的表面去除，即可连接外部球囊扩张压力泵，行普通的球囊扩张术。

可以理解的是，本实施例提供的制备方法中，第一步和第二步的前后顺序可以互换。即，先制作保护套管 20，再制作药物洗脱球囊导管本体 10，后将药物洗脱球囊导管本体 10 的可扩张球囊 112 插入保护套管 20 之中，之后干燥、包装、灭菌，也可达到本发明的目的。

可以理解的是，本实施例提供的制备方法中，第二步包括将硅胶管内、外表面残留的乙醇溶剂常温吹干的步骤，在其他实施例中，也可以不包括此步骤。即，在其他实施例中，在取出已经溶胀的硅胶管之后，可以直接用刀片将硅胶管的凹槽的近端沿硅胶管的轴向切开一个轴向长度约为 10 毫米的切口，也可得到硅胶材料的保护套管 20。然后将第一步得到的折翼卷绕后的药物洗脱球囊导管本体 10 的可扩张球囊 112 经由切口插入保护套管 20 之中，之后干燥、包装、灭菌，也可达到本发明的目的。

可以理解的是，为避免影响药物洗脱球囊导管 100 的有效性，本实施例提供的制备方法中，带有药物涂层 12 的可扩张球囊 112 位于保护套管 20 的不具有切口的管体部分之中。

实施例二

本实施例提供的药物洗脱球囊导管的结构与实施例一提供的药物洗脱球囊导管的结构基本相同。区别之处在于，本实施例中，可扩张球囊的折翼数量为四个。保护套管的管体近端及管体远端之间沿保护套管的轴向设置三个凹槽。每个凹槽的远端具有切口。切口沿保护套管的轴向的长度为 5 毫米。并且保护套管的材料与实施例一的保护套管的材料不同。

本实施例提供的药物洗脱球囊导管的制备方法如下：

第一步：以雷帕霉素作为抗组织增生活性药物，将其与苯甲酸钠载体及聚乙二醇载体混合后溶于甲醇中配制药物流层溶液。对球囊规格为 5.0 毫米×60 毫米的 PTA 球囊导管进行等离子预处理。将药物涂层溶液喷涂至 PTA 球囊导管的可扩张球囊表面。常温晾干。再通过球囊折翼机将可扩张球囊折为四个翼并卷绕，得到药物洗脱球囊导管本体。

第二步：将原始内径为 0.049 英寸、原始长度为 90 毫米的聚乙烯管的管体近端及管体远端之间沿聚乙烯管的轴向刻出三个凹槽，且三个凹槽围绕聚乙烯管的中心轴呈对称设置。然后将聚乙烯管置于正庚烷溶剂中溶胀 24 小时，测得聚乙烯管内径溶胀度为 2。取出已经溶胀的聚乙烯管。将聚乙烯管内、外表面残留的正庚烷溶剂常温吹干。用刀片将每个凹槽的远端沿聚乙烯管的轴向切开一个轴向长度约为 5 毫米的切口，得到聚乙烯材料制成的保护套管。

第三步：将第一步得到的折翼卷绕后的药物洗脱球囊导管本体的可扩张球囊经由第二步的切口插入第二步得到的保护套管中，并确保可扩张球囊位于保护套管的不具有切口的管体部分之中。之后于 30℃ 鼓风干燥 24 小时，直至保护套管收缩至原始尺寸（即，内径为 0.049 英寸、长度为 90 毫米）。包装、灭菌，得到本实施例的药物洗脱球囊导管。

实施例三

本实施例提供的药物洗脱球囊导管的结构与实施例一提供的药物洗脱球囊导管的结构基本相同。区别之处在于，本实施例中，可扩张球囊的折翼数量为六个。保护套管的管体近端及管体远端之间沿保护套管的轴向设置一个凹槽。凹槽的近端及远端均具有切口。切口沿保护套管的轴向的长度为 15 毫米。并且保护套管的材料与实施例一的保护套管的材料不同。

本实施例提供的药物洗脱球囊导管的制备方法如下：

第一步：以紫杉醇作为抗组织增生活性药物，将其与聚乙二醇载体混合后溶于丙酮中配制药物流层溶液。对球囊规格为 6.0 毫米×80 毫米的 PTA 球囊导管进行等离子预处理。将药物涂层溶液刷涂至 PTA 球囊导管的可扩张球囊表面。常温晾干。再通过球囊折翼机将可扩张球囊折为六个翼并卷绕，得到药物洗脱球囊导管本体。

第二步：在原始内径为 0.053 英寸、原始长度为 110 毫米的聚氨酯管的管体近端及管体远端之间沿硅胶管的轴向刻出一个凹槽。然后将聚氨酯管置于四氢呋喃溶剂中溶胀 5 分钟，测得聚氨酯管内径溶胀度为 1.1。取出已经溶胀的聚氨酯管。将聚氨酯管内外表面残留的四氢呋喃溶剂常温吹干。用刀片将凹槽的近端及远端均沿聚氨酯管的轴向切开一个轴向长度约为 15 毫米的切口，得到聚氨酯材料制成的保护套管。

第三步：将第一步得到的折翼卷绕后的药物洗脱球囊导管本体的可扩张球囊经由第二

步的切口插入第二步得到的保护套管中，并确保可扩张球囊位于保护套管的不具有切口的管体部分之中。之后于 45℃真空干燥 5min，直至保护套管收缩至原始尺寸（即，内径为 0.053 英寸、长度为 110 毫米），包装、灭菌，得到本实施例的带保护套管的药物洗脱球囊导管。

实施例四

请参见图 3，实施例四提供的药物洗脱支架 300，包括药物洗脱支架本体 30 及保护套管 40。药物洗脱支架本体 30 具有收缩状态及扩张状态。药物洗脱支架本体 30 在收缩状态时的外径较药物洗脱支架本体 30 在扩张状态时的外径小。药物洗脱支架本体 30 通过压握机或者其他工装夹具压握在可扩张球囊 50（未充盈）外部。在可扩张球囊 50 没有充压膨胀时，可扩张球囊 50 具有三个卷绕的折翼（图未示出）。保护套管 40 紧密套设于药物洗脱支架本体 30 的外部，并限制可扩张球囊 50 的卷绕的折翼展开。

药物洗脱支架本体 30 包括裸支架 31 及设于裸支架 31 外表面的药物涂层 32。

保护套管 40 由硅胶材料制成。该硅胶材料可在溶剂中发生溶胀。故，保护套管 40 在溶剂中溶胀后紧密包裹在药物洗脱支架本体 30 的外部。保护套管 40 在溶胀前的轴向长度大于或者等于药物洗脱支架本体 30 在收缩状态时的轴向长度，利于保护套管 40 完全包裹收缩状态的药物洗脱支架本体 30。保护套管 40 未溶胀前的内径小于或者等于药物洗脱支架本体 30 在收缩状态时的外径，利于保护套管 40 将收缩状态的药物洗脱支架本体 30 紧密束缚至较小的轮廓外径。优选地，在本实施例中，保护套管 40 的轴向长度大于药物洗脱支架本体 30 在收缩状态时的轴向长度。保护套管 40 未溶胀前的内径等于药物洗脱支架本体 30 在收缩状态时的外径。

保护套管 40 的管体近端及管体远端之间沿保护套管 40 的轴向设置至少一个凹槽，且凹槽的近端及远端之中的至少一端具有切口。切口沿保护套管 40 的轴向的长度范围为 5 毫米至 15 毫米。优选地，本实施例中，保护套管 40 的管体近端及管体远端之间沿保护套管 40 的轴向设置第一凹槽（图未示出）及第二凹槽（图未示出）。第一凹槽及第二凹槽围绕保护套管 40 的中心轴呈轴向对称。第一凹槽的近端具有第一切口 41。第二凹槽 42 的近端具有第二切口（图未示出）。第一切口 41 沿保护套管 40 的轴向的长度及第二切口沿保护套管 40 的轴向的长度均为 10 毫米。

本实施例提供的药物洗脱支架 300 的制备方法如下：

第一步：以雷帕霉素作为抗组织增生活性药物，将其与聚乳酸载体混合后溶于四氢呋喃中配制药物涂层溶液。将药物涂层溶液滴涂在规格为 4.0 毫米×38 毫米的铁基合金支架表面，于 30℃鼓风干燥至恒重，得到药物洗脱支架本体 30。然后对球囊规格为 4.0 毫米×40 毫米的球囊导管进行等离子预处理。再通过球囊折翼机将球囊导管的扩张球囊折为三个

翼并卷绕。采用压握机将药物洗脱支架本体 30 压握在可扩张球囊 50 的外部。

第二步：将原始内径为 0.044 英寸、原始长度为 70 毫米的硅胶管的管体近端及管体远端之间沿硅胶管的轴向刻出两个凹槽，且两个凹槽围绕硅胶管的中心轴呈对称设置。然后将硅胶管置于乙醇溶剂中溶胀 60 分钟，测得硅胶管内径溶胀度为 1.4。取出已经溶胀的硅胶管。将硅胶管内、外表面残留的乙醇溶剂常温吹干。用刀片将每个凹槽的近端沿硅胶管的轴向切开一个轴向长度约为 10 毫米的切口，得到硅胶材料制成的保护套管 40。

第三步：将第一步得到的压握在可扩张球囊 50 表面的药物洗脱支架本体 30 经由第二步的切口插入第二步得到的保护套管 40 中，并确保药物洗脱支架本体 30 位于保护套管的不具有切口的管体部分之中。之后于 60℃ 鼓风干燥 1 小时，直至保护套管 40 收缩至原始尺寸（即，内径为 0.044 英寸、长度为 70 毫米）。包装、灭菌，得到本实施例的药物洗脱支架 300。

本实施例提供的药物洗脱支架 300，在使用时，只要操作者沿着凹槽的切口将保护套管 40 撕开并自药物洗脱支架本体 30 的表面去除，即可进行普通的支架植入术。

实施例五

本实施例提供的药物洗脱支架的结构与实施例四提供的药物洗脱支架的结构基本相同。区别之处在于，本实施例中，药物洗脱支架的裸支架的材料与实施例四提供的药物洗脱支架的裸支架的材料不同。保护套管的管体近端及管体远端之间沿保护套管的轴向设置一个凹槽。凹槽的远端具有切口。切口沿保护套管的轴向的长度为 15 毫米。并且保护套管的材料与实施例四的保护套管的材料不同。

本实施例提供的药物洗脱支架的制备方法如下：

第一步：以依维莫司作为抗组织增生活性药物，将其与聚己内酯载体混合后溶于乙醇中配制药涂层溶液。将药物涂层溶液滴涂在规格为 5.0 毫米×58 毫米的纯铁支架表面，于 30℃ 鼓风干燥至恒重，得到药物洗脱支架本体。对球囊规格为 5.0 毫米×60 毫米的球囊导管进行等离子预处理。再通过球囊折翼机将球囊导管的扩张球囊折为三个翼并卷绕。采用压握机将药物洗脱支架本体压握在扩张球囊的外部。

第二步：将原始内径为 0.049 英寸、原始长度为 70 毫米的聚乙烯管的管体近端及管体远端之间沿聚乙烯管的轴向刻出一个凹槽。然后将聚乙烯管置于丙酮溶剂中溶胀 30 分钟，测得聚乙烯管内径溶胀度为 1.1。取出已经溶胀的聚乙烯管。将聚乙烯管内、外表面残留的丙酮溶剂常温吹干。用刀片将凹槽的远端沿聚乙烯管的轴向切开一个轴向长度约为 15 毫米的切口，得到聚乙烯材料制成的保护套管。

第三步：将第一步得到的压握在扩张球囊外部的药物洗脱支架本体经由第二步的切

口插入第二步得到的保护套管中，并确保药物洗脱支架本体位于保护套管的不具有切口的管体部分之中。之后于常温晾干 24 小时，直至保护套管收缩至原始尺寸（即，内径为 0.049 英寸、长度为 70 毫米）。包装、灭菌，得到本实施例的药物洗脱支架。

实施例六

本实施例提供的药物洗脱支架的结构与实施例四提供的药物洗脱支架的结构基本相同。区别之处在于，本实施例中，保护套管的管体近端及管体远端之间沿保护套管的轴向设置三个凹槽。凹槽的近端及远端均具有切口。切口沿保护套管的轴向的长度为 5 毫米。并且保护套管的材料与实施例四的保护套管的材料不同。

本实施例提供的药物洗脱支架的制备方法如下：

第一步：以紫杉醇作为抗组织增生活性药物，将其与烟酰胺载体混合后溶于丙酮中配制药物涂层溶液。将药物涂层溶液刷涂在规格为 6.0 毫米×78 毫米的纯铁支架表面，于 30℃ 鼓风干燥至恒重，得到药物洗脱支架本体。对球囊规格为 6.0 毫米×80 毫米的球囊导管进行等离子预处理。再通过球囊折翼机将球囊导管的可扩张球囊折为三个翼并卷绕。采用压握机将药物洗脱支架本体压握在可扩张球囊的外部。

第二步：将原始内径为 0.053 英寸、原始长度为 110 毫米的聚氨酯管的管体近端及管体远端之间沿聚氨酯管的轴向刻出两个凹槽，且两个凹槽围绕聚氨酯管的中心轴呈对称设置。然后将聚氨酯管置于氯仿溶剂中溶胀 30 分钟，测得聚氨酯管内径溶胀度为 1.6。取出已经溶胀的聚氨酯管。将聚氨酯管内、外表面残留的氯仿溶剂常温吹干。用刀片将每个凹槽的近端及远端均沿硅胶管的轴向切开一个轴向长度约为 10 毫米的切口，得到聚氨酯材料制成的保护套管。

第三步：将第一步得到的压握在可扩张球囊外部的药物洗脱支架本体经由第二步的切口插入第二步得到的保护套管中，并确保药物洗脱支架本体位于保护套管的不具有切口的管体部分之中。之后于 60℃ 加热 12 小时，直至保护套管收缩至原始尺寸（即，内径为 0.053 英寸、长度为 110 毫米）。包装、灭菌，得到本实施例的药物洗脱支架。

对比例一

对比例一的药物洗脱球囊导管的结构与实施例一提供的药物洗脱球囊导管的结构基本相同。区别之处在于，对比例一的保护套管的材料与实施例一的保护套管的材料不同。

对比例一的药物洗脱球囊导管的制备方法如下：

第一步：以紫杉醇作为抗组织增生活性药物，将其与苯甲酸钠载体混合后溶于乙醇中配制药物涂层溶液。对球囊规格为 4.0 毫米×40 毫米的 PTA 球囊导管进行等离子预处理。将药物涂层溶液喷涂至 PTA 球囊导管的可扩张球囊表面。常温晾干。再通过球囊折翼机将可

扩张球囊折为三个翼并卷绕，得到药物洗脱球囊导管本体。

第二步：将第一步得到的药物洗脱球囊导管本体的可扩张球囊插入内径为 0.043 英寸、长度为 70 毫米的聚四氟乙烯管中，发现可扩张球囊近端产生褶皱现象，无法正常使用。

第三步：按照第一步相同的步骤制作药物洗脱球囊导管本体，并将药物洗脱球囊导管本体的可扩张球囊插入内径为 0.044 英寸、长度为 70 毫米的聚四氟乙烯管之中，包装、灭菌，得到对比例一的药物洗脱球囊导管。

对比例二

对比例二的药物洗脱球囊导管的结构与实施例一提供的药物洗脱球囊导管的结构基本相同。区别之处在于，对比例二的保护套管的材料与实施例一的保护套管的材料不同。

对比例二的药物洗脱球囊导管的制备方法如下：

第一步：以紫杉醇作为抗组织增生活性药物，将其与苯甲酸钠载体混合后溶于乙醇中配制药层溶液。对球囊规格为 4.0 毫米×40 毫米的 PTA 球囊导管进行等离子预处理。将药物涂层溶液喷涂至 PTA 球囊导管的扩张球囊表面。常温晾干。再通过球囊折翼机将可扩张球囊折为三个翼并卷绕，得到药物洗脱球囊导管本体。

第二步：将第一步得到的药物洗脱球囊导管本体的可扩张球囊插入原始内径为 2 毫米、长度为 140 毫米、热收缩比例为 2: 1 的聚烯烃热缩管中。

第三步：将带有聚烯烃热缩管的药物洗脱球囊导管于 125℃加热 90 秒使聚烯烃热缩管受热收缩，包装、灭菌，得到对比例二的药物洗脱球囊导管。

对比例三

对比例三的药物洗脱支架的结构与实施例四提供的药物洗脱支架的结构基本相同。区别之处在于，对比例三的保护套管的材料与实施例四的保护套管的材料不同，并且对比例三的保护套管上不具有轴向设置的凹槽。

对比例三的药物洗脱支架的制备方法如下：

第一步：以雷帕霉素作为抗组织增生活性药物，将其与聚乳酸载体混合后溶于四氢呋喃中配制药层溶液。将药物涂层溶液滴涂在规格为 4.0 毫米×38 毫米的铁基合金支架表面，于 30℃鼓风干燥至恒重，得到药物洗脱支架本体。然后对球囊规格为 4.0 毫米×40 毫米的球囊导管进行等离子预处理。再通过球囊折翼机将球囊导管的扩张球囊折为三个翼并卷绕。采用压握机将药物洗脱支架本体压握在扩张球囊的外部。

第二步：将第一步得到的压握在扩张球囊外部的药物洗脱支架本体插入原始内径为 0.044 英寸、长度为 70 毫米的聚四氟乙烯管之中，发现药物洗脱支架本体与扩张球囊之间发生轴向偏移，测得轴向偏移的距离约为 8 毫米。

第三步：按照第一步相同的步骤制作压握在可扩张球囊外部的药物洗脱支架本体，并将压握在可扩张球囊外部的药物洗脱支架本体插入内径为 0.045 英寸、长度为 70 毫米的聚四氟乙烯管之中，包装、灭菌，得到对比例三的药物洗脱支架。

可扩张球囊本体检测

分别测量实施例一提供的药物洗脱球囊导管的可扩张球囊、及对比例二的药物洗脱球囊导管的可扩张球囊的外观及直径。具体方法如下：分别去掉实施例一提供的药物洗脱球囊导管的可扩张球囊表面的保护套管、及对比例二的药物洗脱球囊导管的可扩张球囊表面的保护套管，将可扩张球囊表面的药物涂层用已被纯化水润湿的无尘布轻轻擦去，采用结晶紫染色的造影剂溶液（例如：碘帕醇溶液、碘海醇溶液、碘普罗胺溶液、碘美普尔溶液、碘喷托溶液、碘佛醇溶液、碘曲仑溶液或者碘克沙醇溶液）将可扩张球囊扩张至名义压力（名义压力是指球囊导管达到包装上所标称的直径时所需的扩张压）。将扩张后的可扩张球囊置于 3D 显微镜下观察外观，并于 20 倍放大条件下测量可扩张球囊的实际直径，将其与可扩张球囊的名义直径对比（名义直径是指球囊导管包装上所标称的直径）。可扩张球囊在名义压力下的实际直径测试结果如表 2 所示。

表 2 可扩张球囊在名义压力下的实际直径测试结果

编号	实施例一	对比例二
测试结果		
实际直径 (μm)	4002.2	3267.5

表 1 结果表明：在名义压力下，实施例一提供的药物洗脱球囊导管的可扩张球囊的实际直径为 4002.2 μm ，与球囊规格为 4.0 毫米 $\times$ 40 毫米的 PTA 球囊导管的名义直径基本相同。对比例二的药物洗脱球囊导管的可扩张球囊的实际直径为 3267.5 μm ，远低于球囊规格为 4.0 毫米 $\times$ 40 毫米的 PTA 球囊导管的名义直径。

3D 显微镜观察结果显示，实施例一提供的药物洗脱球囊导管的可扩张球囊在充盈状态下，位于可扩张球囊中段的有效区域呈规则的圆柱形。对比例二的药物洗脱球囊导管的可扩张球囊在充盈状态下，可扩张球囊的各段区域发生明显变形。

以上结果表明，实施例一提供的药物洗脱球囊导管中，保护套管在溶胀后包裹在可扩张球囊外部，既不会损伤药物洗脱球囊导管的可扩张球囊本体，也不影响可扩张球囊置入人体后的充盈扩张。

总药量测试对比

药物洗脱球囊导管总药量是指负载在药物洗脱球囊导管的可扩张球囊表面的药物涂层中活性药物的总含量。一般通过多个药物洗脱球囊导管的总药量的分布来评价药物洗脱球

囊导管的制备方法的稳定性。

分别按照实施例一、对比例一和对比例二的制备方法，制备每组 5 个的三组药物洗脱球囊导管样品（以下简称 DEB 样品）。制备过程中，施加在三组 DEB 样品的可扩张球囊表面的药物涂层溶液完全相同。然后分别检测三组 DEB 样品的总药量，以评价由不同材料制成的保护套管对制备方法稳定性的影响。

具体检测方法为：将三组 DEB 样品去掉保护套管之后，分别浸泡在刚好完全浸没 DEB 样品的甲醇中。超声使药物涂层溶解于甲醇中。再利用高效液相色谱（简称 HPLC）分析甲醇中的紫杉醇浓度，并根据甲醇体积，计算每个 DEB 样品的紫杉醇总药量。紫杉醇总药量 = 甲醇中的紫杉醇浓度 × 甲醇体积。

HPLC 检测条件为：日本岛津 LC-20A 型高效液相色谱仪。色谱柱：美国安捷伦 ZOBAX SB-C18 柱（4.6×250 毫米，5 μ m）。柱温：30℃。流动相：甲醇：乙腈：水 = 230:360:410。流速：1.0mL/min。紫外检测器。检测波长：227nm。三组 DEB 样品的总药量检测结果如表 1 所示。

表 1 DEB 样品的总药量检测结果

测试结果	编号	实施例一	对比例一	对比例二
总药量(μ g)		1087.5	852.29	926.87
		1095.5	863.55	1090.18
		1091.6	832.05	1032.93
		1046.8	974.79	991.3
		1045.7	889.63	997.7
均值+标准差		1073.42 $\pm$ 24.97	882.46 $\pm$ 55.64	1007.79 $\pm$ 59.88

由表 1 可知：

（1）通过实施例一的制备方法制备的 5 个样品的平均总药量为 1073.42，明显高于通过对比例一及对比例二的制备方法制备的 5 个样品的平均总药量。

（2）通过实施例一的制备方法制备的 5 个样品的总药量的标准差为 24.97，明显低于通过对比例一及对比例二的制备方法制备的 5 个样品的总药量的标准差。

以上结果表明，通过本发明提供的制备方法制备的 DEB 样品具有较高的总药量，原因是保护套管溶胀后包裹在可扩张球囊外部，有效降低生产过程中，DEB 样品的可扩张球囊插入保护套管时的药物涂层损失。同时，本发明提供的药物洗脱球囊的制备方法稳定性较高，不同 DEB 样品之间的总药量差异较小，更适于产业化。

体外模拟输送过程药量损失测试

对实施例一提供的药物洗脱球囊导管和对比例一的药物洗脱球囊导管进行输送过程药量损失的体外模拟测试。药物洗脱球囊导管的输送过程药量损失是指自药物洗脱球囊导管的可扩张球囊置入导引导管开始，逐渐将可扩张球囊推送至病变部位的目标血管，直至可扩张球囊被充盈之前这一时间段内的药物损失量。输送过程药量损失与可扩张球囊表面的初始药量的比值即为输送过程药量损失率。由于可扩张球囊被置入导引导管之前，需要先移除保护套管，之后原本紧密卷绕的各个折翼开始逐渐向外展开。在可扩张球囊被推送至靶病变位点的过程中，血流的高速冲刷会加速各个折翼的展开过程，导致原本被折翼覆盖的区域的药物涂层直接受到血流冲刷发生脱落。因此，内径较小的保护套管对可扩张球囊的折翼的束缚作用较强，去除保护套管后，折翼展开的速度较慢，维持卷绕状态的折翼对覆盖在折翼之下的药物涂层的保护时间较长，输送过程药量损失率较低。

用离体猪冠脉血管模拟人体冠状动脉系统的目标血管，在体外模拟血管模型中进行输送过程药量损失的体外模拟测试。考察药物洗脱球囊导管的输送过程损失。具体方法为：分别撕去实施例一和对比例一制备的药物洗脱球囊导管上的保护套管，再分别将药物洗脱球囊导管插入体外模拟血管模型中，沿模拟血管路径输送至目标血管并停留。从药物洗脱球囊导管插入体外模拟血管模型开始计时，90 秒后取出药物洗脱球囊导管。分别利用 HPLC 分析可扩张球囊表面的残余药量，并按下式计算输送过程药物损失率：

输送过程药物损失率 = (可扩张球囊表面初始药量 - 可扩张球囊表面残余药量) / 可扩张球囊表面初始药量 × 100%。

HPLC 检测条件为：日本岛津 LC-20A 型高效液相色谱仪。色谱柱：美国安捷伦 ZOBAX SB-C18 色谱柱 (4.6×250 毫米, 5μm)。柱温：30℃。流动相：甲醇：乙腈：水 = 230:360:410。流速：1.0mL/min。紫外检测器。检测波长：227nm。体外模拟输送过程药量损失测试结果如表 3 所示。

表 3 体外模拟输送过程药量损失测试结果

测试结果	编号	
	实施例一	对比例一
残余药量(μg)	827.8	471.6
初始药量(μg)	1073.42	882.46
输送过程药量损失率 (%)	22.89%	46.56%

表 3 数据显示：实施例一提供的药物洗脱球囊导管的输送过程药量损失率明显小于对比例一的药物洗脱球囊导管的输送过程药量损失率。说明实施例一提供的药物洗脱球囊导

管中，溶胀后包裹在可扩张球囊外部的保护套管能有效减少药物洗脱球囊导管在输送过程中的药量损失。

药物洗脱支架轮廓尺寸测试

药物洗脱支架的轮廓尺寸是指将药物洗脱支架本体压握在可扩张球囊外部后，药物洗脱支架本体与可扩张球囊整体的轮廓外径。药物洗脱支架的轮廓尺寸由药物洗脱支架本体与可扩张球囊的压握紧密程度决定。药物洗脱支架的轮廓尺寸较小，利于药物洗脱支架顺利通过弯曲复杂血管和狭窄病变部位。同时表明药物洗脱支架本体与可扩张球囊之间压握紧密。故，药物洗脱支架本体与可扩张球囊之间发生相对移位的风险较小，药物洗脱支架本体自可扩张球囊表面脱落的风险较小。

分别按照实施例四和对比例三的制备方法，制备每组 5 个的两组药物洗脱支架样品（以下简称 DES 样品）。制备过程中，施加在两组 DES 样品的铁基合金支架表面的药物涂层溶液完全相同。然后分别测试两组 DES 样品的轮廓尺寸。测试结果如表 4 所示：

表 4 药物洗脱支架的轮廓尺寸测试结果

测试结果	编号	实施例四	对比例三
轮廓尺寸值 (μm)		1118.2	1135.4
		1120.6	1130.3
		1117.3	1134.9
		1112.8	1140.6
		1115.6	1128.3
均值+标准差		1116.9 $\pm$ 2.9	1133.9 $\pm$ 4.8

由表 4 可知：与对比例三的 DES 样品相比，实施例四提供的 DES 样品具有较小的轮廓尺寸，且 5 个 DES 样品的轮廓尺寸数据较集中。说明实施例四提供的 DES 样品中，溶胀后包裹在 DES 外部的保护套管可以使得 DES 样品的外径较小，充分保护涂层并且减小药物支架的轮廓尺寸，使药物洗脱支架本体及可扩张球囊没有向外扩张的空间。而对比例三为了避免药物涂层与保护套管内壁发生摩擦损伤药物涂层或者避免药物洗脱支架本体与可扩张球囊之间移位，只能使用内径较大的保护套管，导致 DES 样品的轮廓尺寸较大。故，对比例四的药物洗脱支架本体与可扩张球囊之间的结合力较差，增加药物洗脱支架本体自可扩张球囊外部脱落的风险。

综上，本发明提供的载药器械中，保护套管由可被溶剂溶胀的高分子材料制成。在将保护套管套设至载药器械外部的过程中，先将高分子材料制成的保护套管在溶剂中溶胀，

增加保护套管的内径，以利于载药器械在无摩擦的情况下插入保护套管之中，避免损伤载药器械的药物涂层或者器械本体。然后再通过溶剂挥发，使保护套管在无需机械力、热源等外在因素作用下收缩至初始内径，将载药器械束缚至较小的轮廓外径，利于载药器械顺利通过人体内部的弯曲管腔或者狭窄病变部位。

并且，本发明通过在保护套管的管体近端及管体远端之间沿保护套管的轴向设置至少一个凹槽，便于操作者在使用前直接撕掉保护套管。由此，在载药器械与保护套管分离时，避免保护套管内表面与载药器械的外表面之间的摩擦力损伤药物涂层或者器械本体。

本发明提供的药物洗脱球囊导管，既能通过保护套管将药物洗脱球囊导管的可扩张球囊束缚至较小的外部轮廓，还能避免保护套管与药物涂层之间的摩擦力导致药物涂层或者可扩张球囊本体的损伤。无需加热即可使得可扩张球囊被保护套管紧紧束缚至较小的尺寸，不会造成药物涂层中的药物受热降解或者可扩张球囊本体受热变形。并且在保护套管自可扩张球囊的外部去除后，可扩张球囊的多个折翼能继续紧密卷绕，降低输送过程中血流高速冲刷造成的药物损失。

本发明提供的药物洗脱支架，既能通过保护套管将药物洗脱支架本体束缚至较小的外部轮廓，还能避免保护套管与药物涂层之间的摩擦力导致药物涂层，或者药物洗脱支架本体与可扩张球囊之间的移位。无需加热即可使药物洗脱支架本体及可扩张球囊被保护套管紧紧束缚至较小的尺寸，不会造成药物涂层中的药物受热降解或者药物洗脱支架本体及可扩张球囊受热变形。

可以理解的是，以上仅以药物洗脱球囊导管及药物洗脱支架对本发明提供的技术方案做了示意性描述，本发明提供的技术方案也可用于其他介入式医疗器械或者植入式医疗器械。所述介入式器械包括造影导管、中心静脉导管、测压导管、导尿管或者一次性介入治疗仪探头。所述植入式器械包括骨钉或者骨板。只要采用可被溶剂溶胀的高分子材料制成保护套管，并将保护套管先在溶剂中溶胀，再套设于前述介入式医疗器械或者植入式医疗器械外部，再使溶剂挥发，即可达到本发明的目的。

还可以理解的是，以上仅以载药器械对本发明提供的技术方案做了示意性描述，本发明提供的技术方案也可用于其他非载药器械。在将本发明提供的技术方案应用于其他非载药器械时，本发明提供的保护套管仍然具有保护器械本体不受损伤的技术效果，并且可将所述非载药器械紧密束缚至较小的轮廓外径，提高所述非载药器械在人体弯曲管腔部位或者狭窄部位的可通过性。

以上结合附图对本发明的实施例进行了描述，但是本发明并不局限于上述的具体实施方式。上述的具体实施方式仅仅是示意性的，而不是限制性的。本领域的普通技术人员在

本发明的启示下，在不脱离本发明宗旨和权利要求所保护的范围情况下，还可做出很多形式，这些均属于本发明的保护之内。

权利要求书

1、载药器械，包括器械本体及设于所述器械本体表面的药物涂层，所述载药器械具有收缩状态及扩张状态，所述载药器械在所述收缩状态时的外径较所述载药器械在所述扩张状态时的外径小，所述保护套管套设于所述载药器械的外部，其特征在于，所述保护套管由高分子材料制成，所述保护套管可在有机溶剂中发生溶胀。

2、根据权利要求1所述的载药器械，其特征在于，所述保护套管在所述溶胀后的内径与所述保护套管在所述溶胀前的内径之比范围为(1.1~2): 1。

3、根据权利要求1所述的载药器械，其特征在于，所述高分子材料选自硅胶、聚烯烃、聚氨酯及聚氨酯改性聚合物中的至少一种。

4、根据权利要求1所述的载药器械，其特征在于，所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮、氯仿、四氢呋喃、二甲基亚砷或者碳原子个数范围为5个至16个的液态有机烷烃中的至少一种。

5、根据权利要求1所述的载药器械，其特征在于，所述药物涂层包括活性药物，所述活性药物选自抗内膜增生药物、抗凝血药物、抗血小板粘附药物、抗感染药物、抗菌药物、抗炎反应药物、抗过敏药物或者抗肿瘤药物中的至少一种。

6、根据权利要求5所述的载药器械，其特征在于，所述活性药物选自雷帕霉素、雷帕霉素衍生物、紫杉醇或者紫杉醇衍生物中的至少一种。

7、根据权利要求1所述的载药器械，其特征在于，所述保护套管未溶胀前的轴向长度大于或者等于所述载药器械在所述收缩状态时的轴向长度，所述保护套管未溶胀前的内径小于或者等于所述载药器械在所述收缩状态时的外径。

8、根据权利要求1所述的载药器械，其特征在于，所述保护套管的管体近端及管体远端之间沿所述保护套管的轴向设置至少一个凹槽，且所述凹槽的近端和/或远端具有切口。

9、根据权利要求7所述的载药器械，其特征在于，所述切口沿所述保护套管的轴向的长度范围为5毫米至15毫米。

10、根据权利要求1所述的载药器械，其特征在于，所述载药器械为介入式器械或者植入式器械，所述介入式器械包括药物球囊导管、造影导管、中心静脉导管、测压导管、导尿管或者一次性介入治疗仪探头，所述植入式器械包括药物洗脱支架、骨钉或者骨板。

11、权利要求1所述的载药器械的制作方法，其特征在于，包括以下步骤：

将所述药物涂层施加在所述器械本体表面，得到所述载药器械；将所述保护套管置于所述有机溶剂中使所述保护套管溶胀，得到溶胀的保护套管；将所述溶胀的保护套管套设

于所述载药器械的外部并干燥。

12、根据权利要求 11 所述的制备方法，其特征在于，所述保护套管未溶胀前的轴向长度大于或者等于所述载药器械在所述收缩状态时的轴向长度，所述保护套管未溶胀前的内径小于或者等于所述载药器械在所述收缩状态时的外径。

13、根据权利要求 11 所述的制备方法，其特征在于，在将所述溶胀的保护套管套设于所述载药器械的外部并干燥前，所述制备方法还包括去除所述溶胀的保护套管表面的残留的有机溶剂。

14、根据权利要求 11 所述的制备方法，其特征在于，所述保护套管的管体近端及管体远端之间沿所述保护套管的轴向设置至少一个凹槽，在去除所述溶胀的保护套管表面的残留的有机溶剂之后，所述制备方法还包括在所述凹槽的近端和/或远端形成切口。

15、根据权利要求 11 所述的制备方法，其特征在于，所述溶胀的时间范围为 5 分钟至 24 小时。

16、根据权利要求 11 所述的制备方法，其特征在于，所述干燥包括常温晾干、鼓风干燥、真空干燥、冷冻干燥、或者于 30℃至 60℃加热干燥。

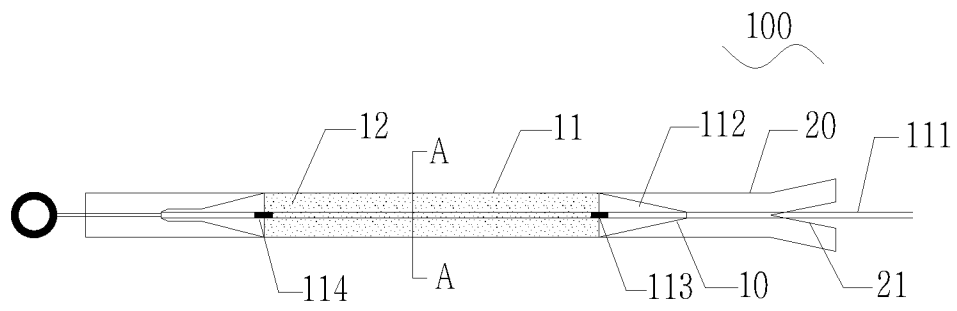


图 1

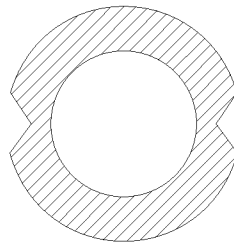


图 2a

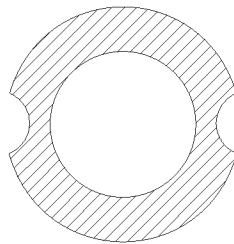


图 2b

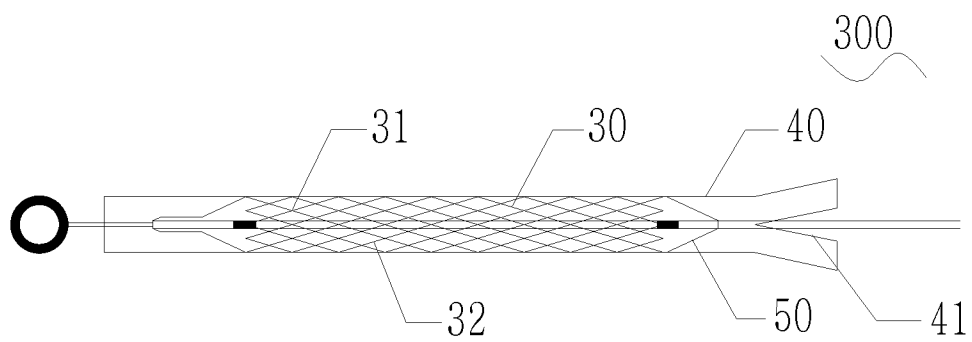


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/117225

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61M 25/10 (2013.01) 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)

A61M 25/-; A61F 2/-

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)

CNPAT, WPI, EPODOC, CNKI: 先健科技, 保护, 套, 溶胀, 收缩, 包装, swelling, wrap, pack, shrink

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006036310 A1 (SCIMED LIFE SYSTEMS, INC.), 16 February 2006 (16.02.2006), description, paragraphs [0037]-[0040], and figures 1-5	1-10
A	US 2006036310 A1 (SCIMED LIFE SYSTEMS, INC.), 16 February 2006 (16.02.2006), description, paragraphs [0037]-[0040], and figures 1-5	11-16
A	CN 102675771 A (DONGYING DONGGANG RUBBER & PLASTIC CO., LTD.), 19 September 2012 (19.09.2012), claims 1 and 3	11-16
A	JP 2008289847 A (SEKISUI CHEMICAL CO., LTD.), 04 December 2008 (04.12.2008), entire document	1-16
A	US 6533806 B1 (SCIMED LIFE SYSTEMS, INC.), 18 March 2003 (18.03.2003), entire document	1-16
A	CN 102665612 A (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA), 12 September 2012 (12.09.2012), entire document	1-16

☐ 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 01 March 2018	Date of mailing of the international search report 15 March 2018
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 MA, Wei Telephone No. (86-10) 53962485

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/117225

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 2006036310 A1	16 February 2006	US 7765670 B2	03 August 2010
		WO 2006017849 A2	16 February 2006
CN 102675771 A	19 September 2012	CN 102675771 B	18 December 2013
JP 2008289847 A	04 December 2008	None	
US 6533806 B1	18 March 2003	WO 0124733 A1	12 April 2001
		CA 2383501 C	26 May 2009
		EP 1237502 B1	06 April 2005
		DE 60019332 D1	12 May 2005
		US 8048138 B2	01 November 2011
		AU 4026601 A	10 May 2001
		US 2003028237 A1	06 February 2003
		DE 60019332 T2	09 March 2006
		EP 1237502 A1	11 September 2002
		CA 2383501 A1	12 April 2001
CN 102665612 A	12 September 2012	CA 2779393 A1	12 May 2011
		US 2016151154 A1	02 June 2016
		WO 2011057087 A1	12 May 2011
		US 2017143485 A1	25 May 2017
		JP 2013509961 A	21 March 2013
		JP 6023232 B2	09 November 2016
		CN 102665612 B	08 April 2015
		JP 2015119993 A	02 July 2015
		US 2012303116 A1	29 November 2012
		AU 2010315030 A1	07 June 2012
		AU 2016203213 A1	09 June 2016
		AU 2010315030 B2	10 March 2016
		US 2016199182 A1	14 July 2016
		AU 2016203213 B2	18 January 2018
		JP 2017060777 A	30 March 2017
		US 9289291 B2	22 March 2016
		EP 2496182 A1	12 September 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/117225

A. 主题的分类

A61M 25/10(2013.01)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)

A61M25/-;A61F2/-

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))

CNPAT, WPI, EPODOC, CNKI: 先健科技, 保护, 套, 溶胀, 收缩, 包装, swelling, wrap, pack, shrink

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	US 2006036310 A1 (SCIMED LIFE SYSTEMS, INC.) 2006年 2月 16日 (2006 - 02 - 16) 说明书第[0037]-[0040]段、图1-5	1-10
A	US 2006036310 A1 (SCIMED LIFE SYSTEMS, INC.) 2006年 2月 16日 (2006 - 02 - 16) 说明书第[0037]-[0040]段、图1-5	11-16
A	CN 102675771 A (东营东港橡塑有限公司) 2012年 9月 19日 (2012 - 09 - 19) 权利要求1, 3	11-16
A	JP 2008289847 A (SEKISUI CHEMICAL CO., LTD.) 2008年 12月 4日 (2008 - 12 - 04) 全文	1-16
A	US 6533806 B1 (SCIMED LIFE SYSTEMS, INC.) 2003年 3月 18日 (2003 - 03 - 18) 全文	1-16
A	CN 102665612 A (宾夕法尼亚大学理事会) 2012年 9月 12日 (2012 - 09 - 12) 全文	1-16

☐ 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

2018年 3月 1日

国际检索报告邮寄日期

2018年 3月 15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

马薇

电话号码 (86-10)53962485

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/117225

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)
US	2006036310	A1	2006年 2月 16日	US	7765670	B2	2010年 8月 3日
				WO	2006017849	A2	2006年 2月 16日
CN	102675771	A	2012年 9月 19日	CN	102675771	B	2013年 12月 18日
JP	2008289847	A	2008年 12月 4日	无			
US	6533806	B1	2003年 3月 18日	WO	0124733	A1	2001年 4月 12日
				CA	2383501	C	2009年 5月 26日
				EP	1237502	B1	2005年 4月 6日
				DE	60019332	D1	2005年 5月 12日
				US	8048138	B2	2011年 11月 1日
				AU	4026601	A	2001年 5月 10日
				US	2003028237	A1	2003年 2月 6日
				DE	60019332	T2	2006年 3月 9日
				EP	1237502	A1	2002年 9月 11日
				CA	2383501	A1	2001年 4月 12日
CN	102665612	A	2012年 9月 12日	CA	2779393	A1	2011年 5月 12日
				US	2016151154	A1	2016年 6月 2日
				WO	2011057087	A1	2011年 5月 12日
				US	2017143485	A1	2017年 5月 25日
				JP	2013509961	A	2013年 3月 21日
				JP	6023232	B2	2016年 11月 9日
				CN	102665612	B	2015年 4月 8日
				JP	2015119993	A	2015年 7月 2日
				US	2012303116	A1	2012年 11月 29日
				AU	2010315030	A1	2012年 6月 7日
				AU	2016203213	A1	2016年 6月 9日
				AU	2010315030	B2	2016年 3月 10日
				US	2016199182	A1	2016年 7月 14日
				AU	2016203213	B2	2018年 1月 18日
				JP	2017060777	A	2017年 3月 30日
				US	9289291	B2	2016年 3月 22日
				EP	2496182	A1	2012年 9月 12日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)