



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102316922 B

(45) 授权公告日 2015.06.03

(21) 申请号 200780101613.2

(56) 对比文件

(22) 申请日 2007.11.21

US 5893840 A, 1999.04.13, 说明书第4栏第30-49行, 第5栏第66行-第6栏第21行, 第7栏第15-28行、图3, 8, 10, 13.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010.05.19

US 5049131, 1991.09.17, 全文.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IT2007/000816 2007.11.21

US 5746745 A, 1998.05.05, 全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/066330 EN 2009.05.28

WO 2004/033017 A1, 2004.04.22, 全文.

(73) 专利权人 因瓦泰克有限公司

审查员 石艳丽

地址 意大利布雷西亚

(72) 发明人 安德烈亚·万徒勒里

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 田军锋 魏金霞

(51) Int. Cl.

A61M 25/00(2006.01)

A61M 29/02(2006.01)

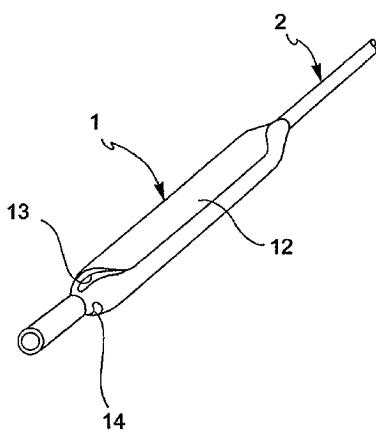
权利要求书1页 说明书6页 附图7页

(54) 发明名称

用于将药物布置在血管成形术球囊上的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种用于治疗狭窄的球囊(1)和用于获得该球囊的方法。该方法包括下列步骤：使球囊处于展开形态；沿着球囊的外部(10)放置沿轴向方向布置的管心针(17)；沿径向方向朝球囊芯部(11)推动管心针以形成多个折叠部(12)；绕芯部沿切线方向铺放折叠部以便将每个折叠部铺放在邻近的管心针上；移除管心针以便形成包括在每个折叠部和球囊芯部之间的腔(13)；用药物填充腔。



1. 一种用于将药物 (14) 布置在血管成形术球囊 (1) 上的方法,所述球囊 (1) 适于采取展开形态和塌缩形态,所述球囊 (1) 具有外壁 (10) 和限定轴线 (X) 的芯部 (11),所述球囊 (1) 在所述塌缩形态中包括多个折叠部 (12),所述多个折叠部 (12) 绕所述芯部 (11) 沿切向方向铺放,所述方法包括下列步骤:

- 将所述球囊 (1) 布置为处于所述塌缩形态;

- 将沿轴向方向布置的多个管心针 (17) 放置在每个折叠部 (12) 和所述球囊 (1) 的所述芯部 (11) 之间;

- 沿径向方向将所述折叠部 (12) 按压在所述芯部 (11) 上从而使得每个折叠部 (12) 与下方的管心针 (17) 匹配;

- 移除所述管心针 (17) 以便形成包括在每个折叠部 (12) 和所述球囊 (1) 的所述芯部 (11) 之间的多个腔 (13);

- 用所述药物 (14) 填充所述腔 (13)。

2. 根据前述权利要求所述的方法,其中,将所述管心针 (17) 放置在每个折叠部 (12) 和所述球囊 (1) 的所述芯部 (11) 之间的步骤包括下列步骤:

- 使所述球囊 (1) 处于所述展开形态;

- 沿着所述球囊 (1) 的所述外壁 (10) 放置所述沿轴向方向布置的多个管心针 (17);

- 沿径向方向朝所述球囊 (1) 的所述芯部 (11) 推动所述管心针 (17),以便形成多个折叠部 (12);

- 绕所述芯部 (11) 沿所述切向方向铺放所述折叠部 (12),以便将每个折叠部 (12) 铺放在临近的管心针 (17) 上;

- 使所述球囊 (1) 变回所述塌缩形态。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其中,在用所述药物 (14) 填充所述腔 (13) 的步骤中,所述球囊 (1) 包裹在保护套 (18) 中,所述保护套 (18) 用于将所述折叠部 (12) 保持在适当位置。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述药物 (14) 滴入当所述管心针 (17) 被移除时形成的所述腔 (13) 中。

5. 根据权利要求 1、2 和 4 中任一项所述的方法,其中,所述管心针 (17) 是中空的并且适于输送用于填充所述腔 (13) 的所述药物 (14)。

6. 根据权利要求 1、2 和 4 中任一项所述的方法,其中,在移除所述管心针 (17) 的步骤中,从每个管心针 (17) 的端部输送一定量的药物 (14),所述药物 (14) 适于填充当所述管心针 (17) 被移除时形成的所述腔 (13)。

7. 根据权利要求 1、2 和 4 中任一项所述的方法,其中,通过施加降压而将所述药物 (14) 抽吸到所述腔 (13) 中。

8. 根据权利要求 1、2 和 4 中任一项所述的方法,进一步包括将支架 (6) 装配在所述球囊 (1) 上的步骤。

## 用于将药物布置在血管成形术球囊上的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于制造球囊和导管的方法。

### 背景技术

[0002] 很久以前就已经知道用于人体循环系统内的狭窄的血管成形术治疗的导管。这些导管包括在其远端端部的球囊。球囊在抽瘪形态下被插入血管内并被带到接近狭窄的位置，而且在此处被充胀。由此，实现了对狭窄的机械治疗，该机械治疗适于恢复血管的截面。

[0003] 最近注意到，当联合使用适于预防狭窄的药物时，将使得该纯机械式血管成形术的效果得到显著提高。用于这种类型的治疗的适合的药物为适于用作抗增殖药的抗肿瘤药物。这些药物可以为，例如，雷帕霉素 (Rapamycin)、埃博霉素 (Epothilone)、以及主要地，紫杉醇 (Paclitaxel)。

[0004] 具体地，已尝试将包括适合的溶剂和紫杉醇混合物的胶状层涂覆在血管成形术球囊上。在先前的指定发明人为 Ulrich Speck 教授的专利申请 WO 2004/028610、WO 2004/028582 和 WO 2002/076509 中，已描述了如何将诸如紫杉醇的亲脂性药物定位于血管成形术球囊的外部。

[0005] 然而，该已知方法是有缺点的。

[0006] 首先，为了到达预防狭窄的节段，要求球囊沿着健康血管内相对较长的路径移动。沿该路径前进时，由于与健康血管之间的摩擦，药物很可能被部分地移除。

[0007] 这导致一些不希望的结果。第一，其导致接近狭窄处的给药量小于期望值并且是先验未知的。第二，其导致强效药物分散在身体的健康区域，从而引起不希望的副作用。第三，已经注意到药物被携带到接近狭窄处之后，当恢复正常血液流动之后药物可能被立即分散。

[0008] 从 US5893840, US5746745, US5102402, US 2004/068285, WO 97/31674 及 WO 2005/023153 中已知导管的其它方案。这些已知的方案并没有公开以下方法：将药物布置在球囊上，以确保受控的药量以及沿球囊长度的受控分布。

### 发明内容

[0009] 本发明的目的是提供一种用于制造导管的方法，其能够至少部分地克服上面参考现有技术所提及的缺点。

[0010] 更具体地，本发明的任务是提供一种用于血管成形术球囊的方法，当该球囊被引入患者体内时，其允许将设置在其上的所有药物施用在狭窄区域。

[0011] 本发明的另一任务是提供一种用于抑制药物分散在患者体内的健康区域中的血管成形术球囊的方法。

[0012] 本发明的另一任务是提供一种用于血管成形术装置的方法，该装置抑制药物被释放之后药物的分散，由此阻止当已经恢复正常血液流动时通常出现的冲洗效果。

[0013] 该目标和这些任务由根据如下的方法来实现，一种用于将药物布置在血管成形术

球囊上的方法，所述球囊适于采取展开形态和塌缩形态，所述球囊具有外壁和限定轴线的芯部，所述球囊在所述塌缩形态中包括多个折叠部，所述多个折叠部绕所述芯部沿切向方向铺放，所述方法包括下列步骤：将所述球囊布置为处于所述塌缩形态；将沿轴线方向布置的多个管心针放置在每个折叠部和所述球囊的所述芯部之间；沿径向方向将所述折叠部按压在所述芯部上从而使得每个折叠部与下方的管心针匹配；移除所述管心针以便形成包括在每个折叠部和所述球囊的所述芯部之间的多个腔；用所述药物填充所述腔。

## 附图说明

- [0014] 参考下列附图，从下面以非限制性说明的方式给出的一些示例性的实施方式的描述中将更好地理解本发明的另外的特征和优点。
- [0015] 图 1 为现有技术的血管成形术导管的侧视图；
- [0016] 图 2 为沿图 1 中 II-II 线的截面；
- [0017] 图 3.a 为沿图 1 中 III-III 线的可能的截面；
- [0018] 图 3.b 为沿图 1 中 III-III 线的另一可能的截面；
- [0019] 图 4.a 至 4.d 为根据本发明的方法的连续步骤中血管成形术球囊的前视图；
- [0020] 图 5 为根据本发明的方法的步骤中血管成形术球囊的局部剖视侧视图；
- [0021] 图 6.a 至 6.d 为图 5 中所示的管心针的不同的可能的截面；
- [0022] 图 7 为处于塌缩形态的根据本发明的球囊的立体图；
- [0023] 图 8 为处于展开形态的球囊的立体图；
- [0024] 图 9 为处于展开形态的球囊的侧视图；
- [0025] 图 10.a 为处于半展开形态的球囊的侧视图；
- [0026] 图 10.b 示出了处于展开形态的图 10.a 中的球囊；
- [0027] 图 11 为处于展开形态的球囊的侧视图；
- [0028] 图 12.a 为处于塌缩形态的球囊的侧视图；
- [0029] 图 12.b 示出了处于半展开形态的图 12.a 中的球囊。

## 具体实施方式

- [0030] 参考附图，用 1 来指示安装于导管 2 的远端端部的血管成形术球囊。
- [0031] 导管 2 以本身已知的方式进一步包括设置有多个管腔 4 的长形管状体 3、以及在其近端端部的连接器 5。
- [0032] 球囊 1 以本身已知的方式适于二中择一地采取展开形态和塌缩形态。通过注射加压的充胀液体使球囊处于展开形态，并且相反地，通过抽吸充胀液体使球囊处于塌缩形态。
- [0033] 处于塌缩形态的球囊适于被插入患者身体的循环系统并沿血管前进以到达受狭窄影响的血管截面。球囊 1 进一步适于，当其从塌缩形态变为展开形态时，向狭窄施加径向力从而扩张狭窄并恢复标准的血管截面。
- [0034] 球囊 1 包括外壁 10 和匹配于导管 2 的远端端部的芯部 11。芯部 11 限定了轴线 X，球囊 1 绕该轴线 X 形成。
- [0035] 下文中的术语“轴向的”是指平行于轴线 X 的直线方向。下文中的术语“径向的”是指起始于轴线 X 并垂直于轴线 X 的射线方向。最后，术语“周向的”（或“切向的”）在下

文中是指以轴线 X 为中心并且位于垂直于轴线 X 的平面上的圆周（或其切线）方向。

[0036] 在塌缩形态中，球囊 1（参见图 4.d 和图 7）包括绕芯部 11 沿周向方向布置的多个折叠部 12。每一个折叠部 12 布置成设有包含在折叠部和芯部 11 之间的腔 13。腔 13 填充有药物 14。

[0037] 在展开形态中，球囊 1（参见图 8）包括沿外壁 10 轴向布置的多个药物 14 的带 15。药物 14 的带 15 在周向方向上与条 16 交替布置，条 16 中不设置药物 14，并且直接暴露外壁 10。

[0038] 带 15 的数量以及条 16 的数量与折叠部 12 的数量相关联。例如，当球囊处于塌缩形态时存在三个折叠部 12 决定了存在三个药物 14 的带 15，所述带 15 与相同数量的空白条 16 交替布置。

[0039] 根据一种实施方式，药物 14 的带 15 的宽度是条 16 的宽度的大约两倍。

[0040] 带 15 优选地沿着球囊 1 的外壁 10 沿周向方向相对于彼此等距离间隔。

[0041] 根据一种实施方式，球囊 1 包括三个折叠部 12。根据其它可能的实施方式，可设有不同数量的折叠部 12 以满足具体要求。

[0042] 根据球囊的实施方式，药物 14 包括紫杉醇作为活性成分。紫杉醇可由泰索（Taxol®）（商品名）获得，其为百时美施贵宝（Bristol-Myers Squibb）的注册商标。

[0043] 根据其它实施方式，药物 14 包括适于用作抗增殖药的其它抗肿瘤活性成分，例如雷帕霉素或埃博霉素。

[0044] 根据一种实施方式，药物 14 包括活性成分和适当的赋形剂，例如适于进入腔 13 中并粘附于球囊 1 的壁 10 的凝胶或糊剂。

[0045] 根据多个可能的实施方式，球囊 1 包括能够在必须实施血管成形术的节段内停止血液流动的封闭装置 20。

[0046] 通过球囊 1 施用药物 14 之后，血液流动中的冲洗效果倾向于立即将药物 14 移除并分散，而封闭装置 20 能够避免该冲洗效果。换言之，当血液流动被暂时停止时，亲脂性药物能够用需要的时间联接于血管壁。在随后的流动恢复期间，出现的冲洗效果显著降低。

[0047] 根据图 9 中所描绘的实施方式，封闭装置 20 包括位于相对球囊 1 靠近近端的位置和靠近远端的位置处的两个辅助球囊 21。

[0048] 根据图 11 中所描绘的实施方式，封闭装置 20 包括位于相对球囊 1 靠近远端的位置处的单个辅助球囊 21。

[0049] 辅助球囊 21 适于从具有最小径向总尺寸的塌缩形态变为适于与血管壁进行接触从而阻止血液流动的展开形态（图 9 和图 11 中示出）。

[0050] 根据一种实施方式，辅助球囊 21 与球囊 1 的不同之处在于，辅助球囊 21 包括弹性壁并且不适于施加血管成形术所要求的径向力。

[0051] 根据一种实施方式，导管 2 包括用于球囊 1 的充胀 / 抽出管和用于辅助球囊 21 的单独的充胀 / 抽出管，即使设有两个辅助球囊也是如此。根据另一实施方式，导管 2 包括用于球囊 1 的充胀 / 抽出管和用于每一个辅助球囊 21 的充胀 / 抽出管。

[0052] 在对使用图 9 和图 11 的导管的过程的描述中，提到了多个辅助球囊 21，很明显也考虑了只设置一个辅助球囊 21 的情况。使用球囊 1 的过程包括：

[0053] - 将导管 2 插入待治疗的部位中；

- [0054] - 使辅助球囊 21 从塌缩形态变为展开形态；
- [0055] - 使球囊 1 从塌缩形态变为展开形态，从而完成血管成形术和药物在血管壁上的沉积；
- [0056] - 使球囊 1 从展开形态变为塌缩形态；
- [0057] - 在合适的时间（例如几秒钟）后，使辅助球囊 21 从展开形态变为塌缩形态；
- [0058] - 移除导管。

[0059] 根据如图 10.a 和图 10.b 所描述的实施方式，封闭装置 20 包括球囊 1 的两个成形部分 22。成形部分 22 与球囊 1 作为一个整体获得并被分别置于球囊 1 的远端端部和近端端部。

- [0060] 图 10 中的球囊 1 能够采取三种形态：

- [0061] - 塌缩形态（未示出），在此种形态中，其具有最小径向总尺寸；
- [0062] - 展开形态（图 10.a），在此种形态中，其具有最大径向总尺寸，并且能够施加足以使血管成形术完成的径向力；
- [0063] - 半展开形态（图 10.b），其中，成形部分 22 保持最大径向总尺寸，而球囊的中央节段采取中间的径向总尺寸。

[0064] 根据一种实施方式，通过第一水平的内部压力来获得球囊 1 的展开形态，而通过第二水平的内部压力来获得半展开形态。第一水平的压力可以例如约等于 14 巴，而第二水平的压力可以例如约等于 7 巴。

- [0065] 使用图 10 中的球囊 1 的过程包括：

- [0066] - 将导管 2 插入待治疗的部位中；
- [0067] - 使球囊 1 从塌缩形态变为展开形态，从而完成血管成形术和药物在血管壁上的沉积；
- [0068] - 使球囊 1 从展开形态变为半展开形态；
- [0069] - 在合适的时间（例如几秒钟）后，使球囊 1 从半展开形态变为塌缩形态；
- [0070] - 移除导管 2。

[0071] 根据图 10 中的实施方式，导管 2 包括用于球囊 1 和成形部分 22 的单独的充胀 / 抽出管腔。

[0072] 根据一种实施方式，血管成形术支架 6 也装配在球囊 1 上。支架 6 以本身已知的方式具有管状结构，该管状结构能够二中择一地采取与球囊 1 相类似的塌缩形态和展开形态。

[0073] 图 12.a 示意性地图示出包括支架 6 的球囊 1。球囊 1 和支架 6 都处于塌缩形态，并且支架 6 或者装配在球囊 1 上、或者牢固地包裹在球囊 1 上。在该构型中，支架 6 能够将折叠部 12 保持在适当的位置，从而使得它们不被抬起并且药物 14 不会从腔 13 内漏出。

[0074] 支架 6 的设置，除满足具体治疗要求之外，当患者血管内的路径特别曲折时也是特别有利的。实际上，当要求球囊 1 执行具有较小弯曲半径（例如大约为球囊长度的一半或更小）的弯曲时，施加于球囊 1 的弯曲可能使得一个或更多折叠部 12 被抬起。相反，支架 6 的设置通过在折叠部 12 上设置径向约束而避免了这种危险。

[0075] 此外，支架 6 的存在改变了球囊 1 的充胀模式，即，支架 6 的存在影响了球囊 1 从塌缩形态变为展开形态的模式。实际上，在没有支架 6 的球囊 1 的充胀过程中，球囊的直径

沿着轴线 X 以非常均匀的方式增加。球囊 1 在从塌缩形态（参见例如图 7）变为展开形态（参见例如图 8）的同时使壁 10 的中央部分保持大致直线的轮廓。

[0076] 当包裹在支架 6 内的球囊 1 被充胀时，球囊的直径这次沿着轴线 X 以非均匀的方式增加。在球囊 1 的端部处，球囊 1 内施加的压力更容易克服支架 6 的径向阻力。因此，在半展开形态中，包括球囊 1 和支架 6 的组件暂时呈图如 12.b 中画出的形状。可以注意到，在该半展开形态中，球囊 1 的壁 10 的中央节段是弯曲的，从而保持中央截面的直径值较小，并且随着向端部截面移动直径值逐渐增大。由此，球囊 1 的远端端部和近端端部用作上述封闭装置 20，其适于在血管成形术所涉及的节段内暂时性地停止血液流动。

[0077] 根据另一方面，用于血管成形术的导管 2 包括至少一个上述球囊 1。

[0078] 根据本发明的用于将药物沉积在上述球囊 1 上的方法包括下列步骤：

[0079] - 将球囊 1 布置为处于塌缩形态；

[0080] - 将沿轴向方向布置的多个管心针 17 放置在球囊 1 的每个折叠部 12 和芯部 11 之间；

[0081] - 沿径向方向将折叠部 12 按压在芯部 11 上从而使得每个折叠部 12 与下方的管心针 17 匹配；

[0082] - 移除管心针 17 以便形成包括在每个折叠部 12 和球囊 1 的芯部 11 之间的腔 13；

[0083] - 用药物 14 填充腔 13。

[0084] 根据具体实施方式，将管心针 17 放置每个折叠部 12 和球囊 1 的芯部 11 之间的上述步骤包括如下步骤：

[0085] - 将充胀液体注入球囊 1 中以便使球囊 1 处于展开形态；

[0086] - 沿着球囊 1 的外壁 10 放置沿轴向方向布置的多个管心针 17；

[0087] - 沿径向方向朝球囊 1 的芯部 11 推动管心针 17 以便形成多个折叠部 12；

[0088] - 沿绕芯部 11 的切线方向铺放折叠部 12 以便将每个折叠部 11 铺放在其邻近的管心针 17 上；

[0089] - 从球囊 1 中抽吸充胀液体以便使其变回其塌缩形态。

[0090] 根据本方法的不同实施方式，根据具体要求，管心针 17 可具有不同的截面。在图 6.a 至图 6.d 中，以示例的方式图示出了管心针 17 的几个可能的截面。

[0091] 根据本方法的一种实施方式，药物 14 被滴入在移除管心针 17 后形成腔 13 中。

[0092] 根据本方法的几个实施方式，管心针是中空的并且适于输送用于填充腔 13 的药物 14。优选地，在移除管心针 17 的步骤中，从每个管心针 17 的端部输送一定量的药物 14，该药物适于填充在移除管心针时将要形成的腔 13。

[0093] 根据本方法的这些实施方式，管心针 17 因此具有中空截面，与图 6.a 至图 6.d 中所图示出的不同。

[0094] 根据本方法的几个实施方式，通过使用适合的降压，将药物 14 抽吸到腔 13 中。

[0095] 根据本方法的几个实施方式，药物 14 被布置在腔 13 的端部（例如在远端端部），之后通过在相反的端部（例如在近端端部）施加降压而将其抽吸到腔 13 中。

[0096] 在任何情况下，都必须调节布置在腔 13 中的药物 14 的量以便确保在血管成形术的过程中适当量的活性成分与血管壁接触。

[0097] 根据本方法的几个实施方式（参见例如图 4.d 和图 5），在用药物 14 填充腔 13 的

步骤中,球囊 1 被包在保护套 18 内。保护套 18 具有将折叠部 12 保持在适当位置的用途,从而使药物 14 不会从腔 13 中漏出。

[0098] 从前面已陈述的内容中,本领域的技术人员可理解球囊如何能够至少部分地克服现有技术球囊的缺点。

[0099] 实际上,在球囊中,当球囊处于塌缩形态时,折叠部 12 保护药物 14。换言之,当球囊 1 处于塌缩形态时,药物 14 没有暴露成与外部环境接触,并且只有壁的未被药物 14 覆盖的条 16 是暴露的。该特性允许球囊沿循环系统的血管前进,而不会将用于狭窄处的药物分散在沿该路径的健康区域。

[0100] 应当理解,仅描述了根据本发明的球囊和用于制造球囊的方法的一些具体实施方式,本领域的技术人员将能够在不背离下面权利要求中所限定的保护范围的情况下,对这些实施方式进行必要的修改从而使其适应具体应用。

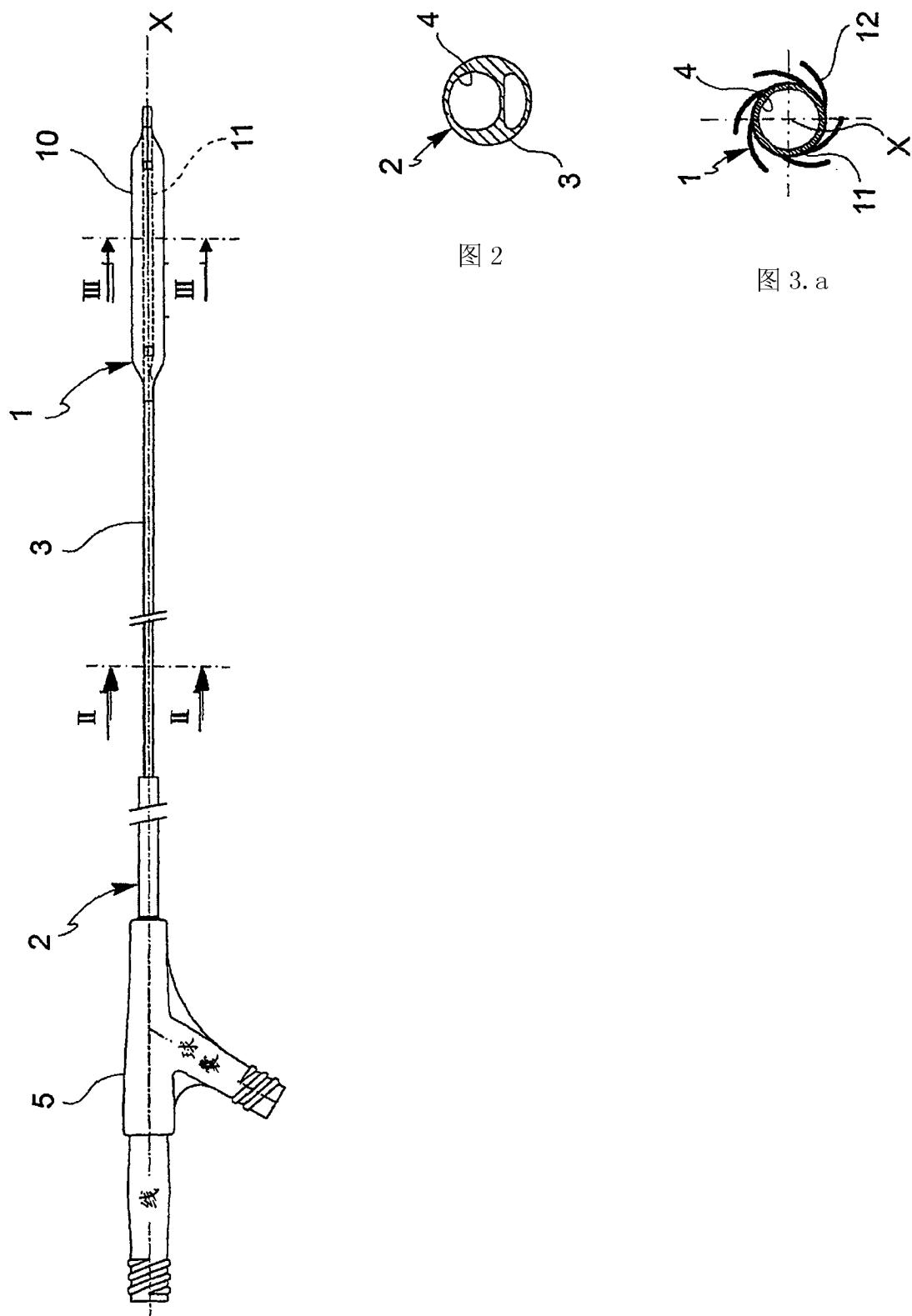


图 1

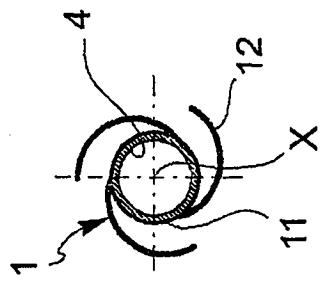


图 3.b

现有技术

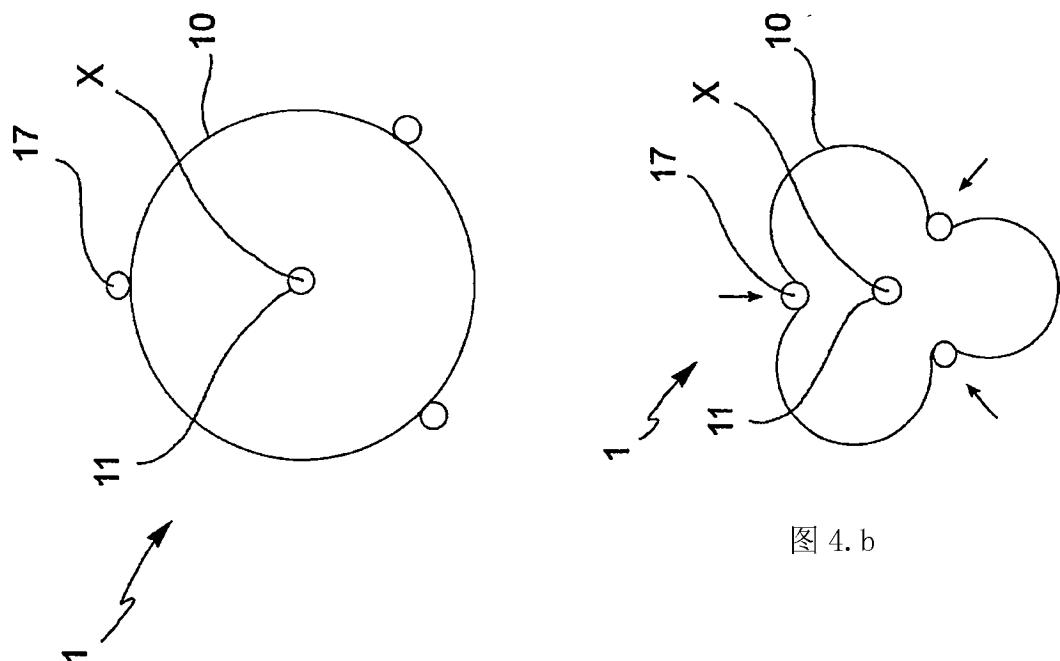


图 4.b

图 4.a

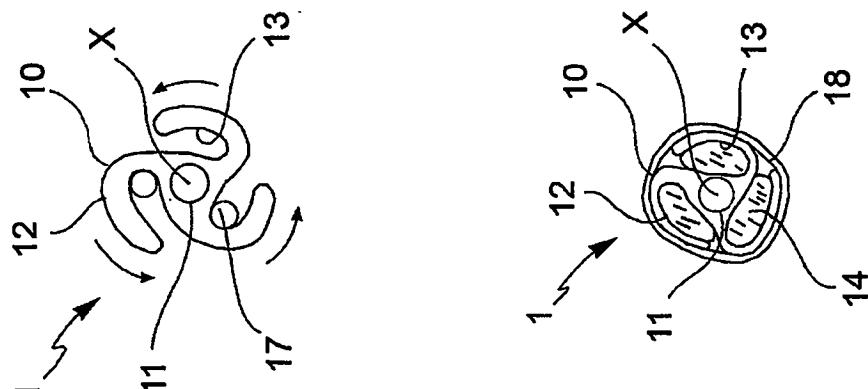


图 4.d

图 4.c

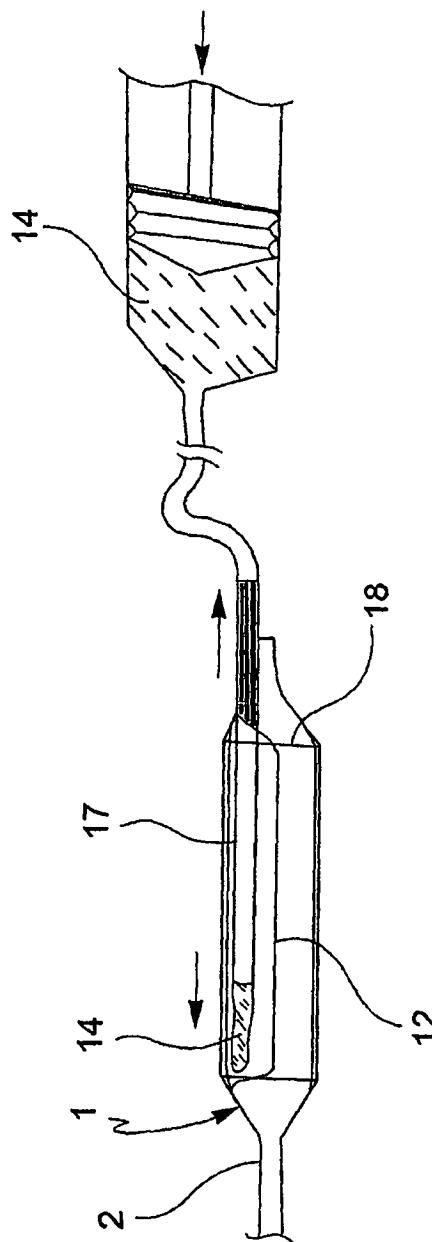


图 5

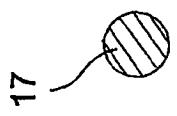


图 6.a

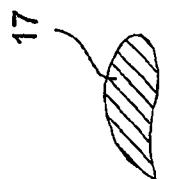


图 6.b

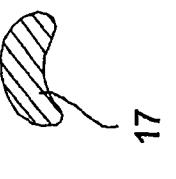


图 6.c

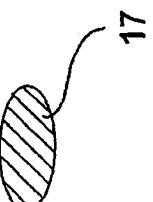


图 6.d

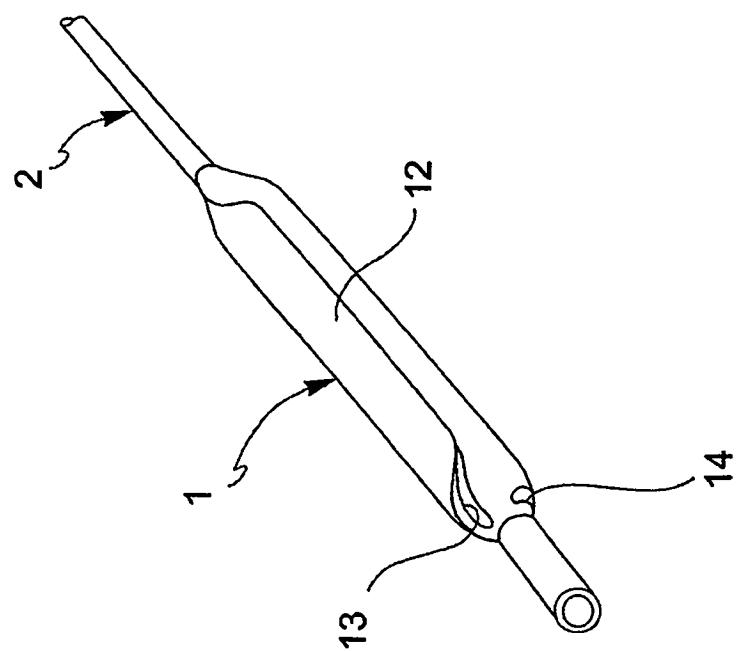


图 7

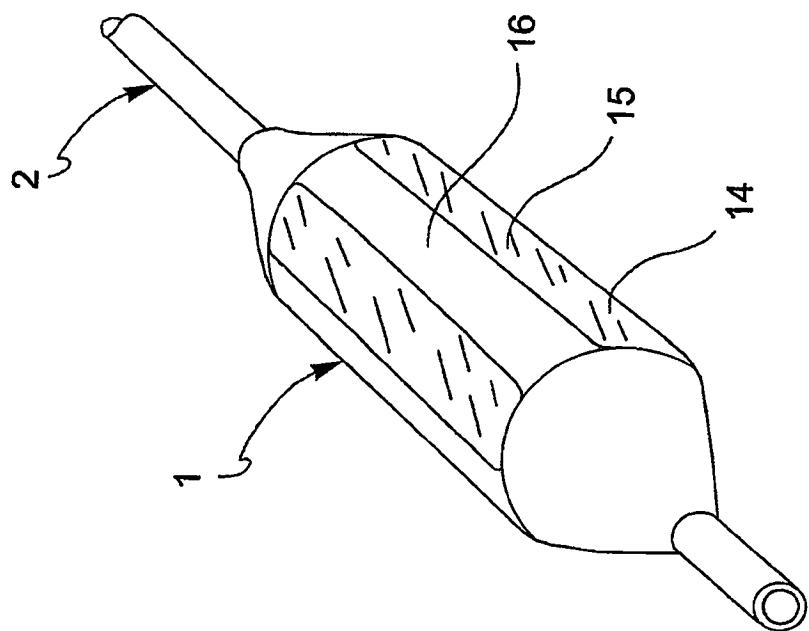


图 8

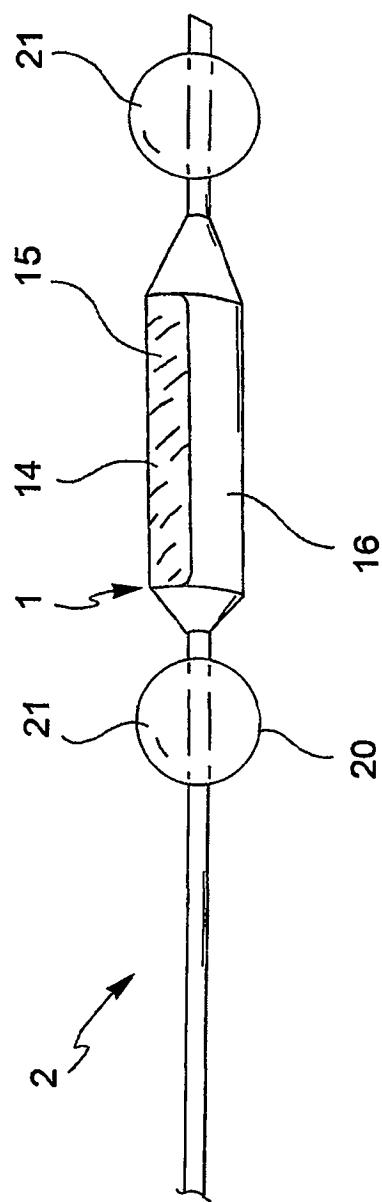


图 9

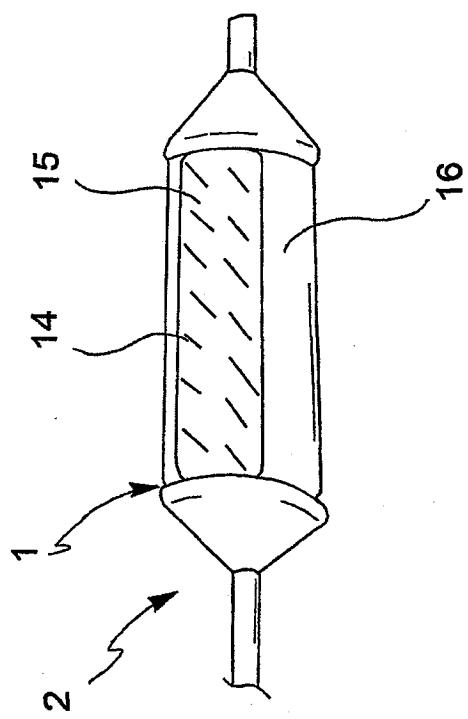


图 10.a

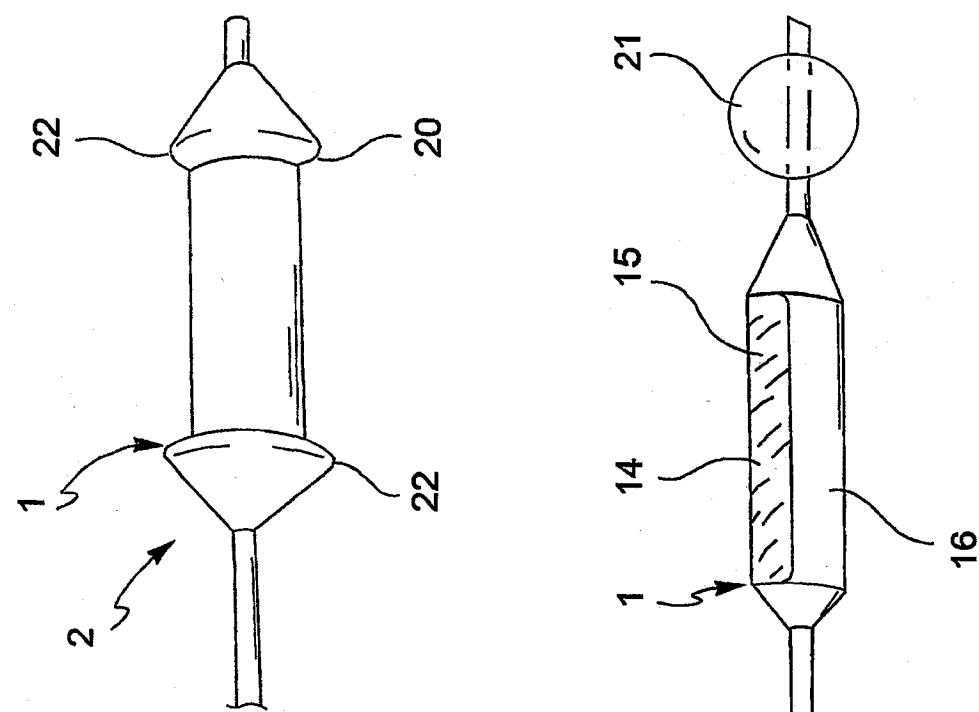


图 10.b

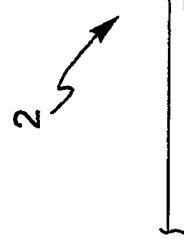


图 11

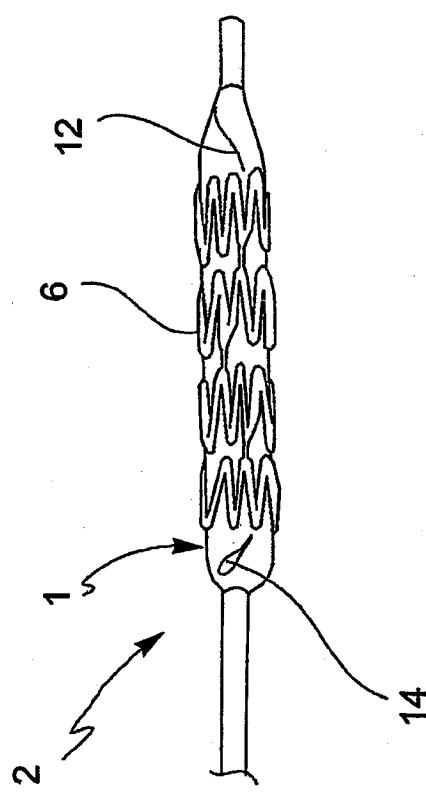


图 12.a

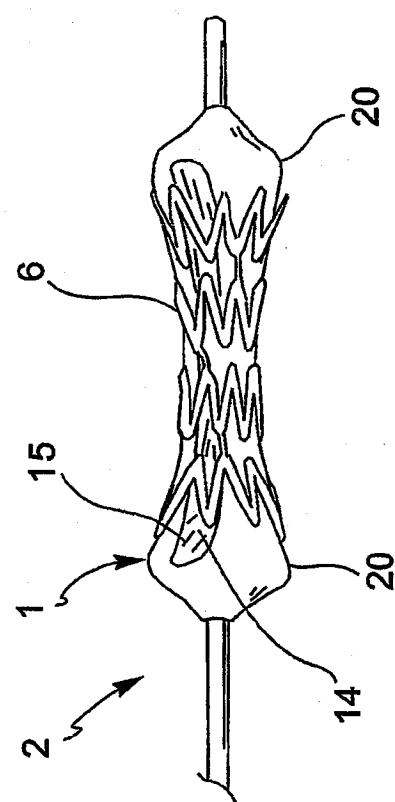


图 12.b