



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112370638 A

(43) 申请公布日 2021.02.19

(21) 申请号 202011411416.4

(22) 申请日 2020.12.04

(71) 申请人 上海康德莱医疗器械股份有限公司
地址 201800 上海市嘉定区金园一路925号
2幢

(72) 发明人 丁文飞 李涛 林森 李欣诚

(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理
有限公司 11250

代理人 项凯

(51) Int. Cl.

A61M 25/10 (2013.01)

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 29/14 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种药物球囊

(57) 摘要

本发明公开一种药物球囊,包括依次连接的球囊本体、外管、海波管和导管座,球囊本体外侧分布有微坑,其球囊本体远离外管的一端具备尖端管,球囊本体外侧涂覆有药物涂层,由内向外依次为释放层和药物分散层。本发明提供的药物球囊的球囊本体表面存在微坑,可通过调节微坑大小及分布,控制球囊本体表面积,实现对载药量的控制,同时在折叠压握和血管内输送过程中,微坑中的药物脱落量少,在进入扩张部位扩张之后,球囊形变过程,微坑趋向于平滑状态,从而使存储于微坑处的药物充分释放。



1. 一种药物球囊,包括依次连接的球囊本体、外管、海波管和导管座,其特征在于,球囊本体外侧分布有微坑。

2. 根据权利要求1所述的药物球囊,其特征在于,所述微坑直径0.2-0.8mm,深度0.1-0.5mm,每两个微坑的横向间距为0.1-1.0mm,纵向间距0.1-1.0mm。

3. 根据权利要求1或2所述的药物球囊,其特征在于,所述球囊本体内设置有内管将球囊本体贯通,内管的一端延伸入所述外管内,另一端安装有尖端管,所述尖端管在球囊本体外侧的长度为1-3mm。

4. 根据权利要求3所述的药物球囊,其特征在于,所述球囊本体外侧涂覆有药物涂层,所述药物涂层由内向外依次为释放层和药物分散层。

5. 根据权利要求4所述的药物球囊,其特征在于,所述释放层为互穿交联网络结构,厚度为5-50 μm ,由亲水性聚合物组成。

6. 根据权利要求5所述的药物球囊,其特征在于,所述药物分散层厚度20-200 μm ,由药物,药物载体和乳化剂组成,所述药物,药物载体和乳化剂占药物分散层的质量范围分别为0.1wt%-20wt%、5wt%-30wt%、50wt%-80wt%。

7. 根据权利要求6所述的药物球囊,其特征在于,所述亲水性聚合物为聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、聚氧乙烯、透明质酸、羟丙基甲基纤维素和羟乙基纤维素中的一种;

所述药物为雷帕霉素及其衍生物;

所述药物载体为酯基封端聚乳酸-羟基乙酸共聚物、羟基封端聚乳酸-羟基乙酸共聚物、聚乳酸-羟基乙酸共聚物-聚乙二醇、左旋聚乳酸、外消旋聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、聚三亚甲基碳酸酯、聚- β -羟丁酸、聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯)中的一种或几种;

所述乳化剂为大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰甘油钠盐、二油酰基磷脂酰乙醇胺、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺和(2,3-二油酰基-丙基)-三甲基铵-氯盐、1,2-二硬脂酰-SN-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-马来酰亚胺-聚乙二醇2000、二油酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇和磷脂聚乙二醇氨基中的一种与胆固醇的混合,其质量比为2-10:1。

8. 根据权利要求7所述的药物球囊,其特征在于,所述释放层采用浸涂的方式涂覆在球囊本体表面,所述药物分散层采用超声喷涂的方式涂覆再释放层外侧。

9. 根据权利要求3-8任一权利要求所述的药物球囊,其特征在于,所述内管靠近外管和尖端管处分别设有显影标记。

10. 根据权利要求1-9任一权利要求所述的药物球囊,其特征在于,所述导管座外侧安装有护套。

一种药物球囊

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗器械领域,具体涉及一种药物球囊。

背景技术

[0002] 药物球囊是一种在导管上可扩张的一种给药方式,是公认的治疗血管疾病的方法。药物球囊通常在导管的末端,通过将球囊导管输送入人体,药物球囊在血管中的物理扩张,将病变血管撑开,并利用附着在球囊表面的药物对血管内壁进行给药治疗病变血管。通常多用于冠状动脉的再狭窄治疗。传统的治疗方式通常为支架治疗,但是在植入支架后再狭窄率往往也很高,且金属支架在体内对血管有机械损伤,作为再狭窄的治疗往往不够理想。也有新技术使用可降解的药物涂层支架,在使用初期时撑开血管内壁,并释放治疗药物,而在后期药物释放完毕,血管通过药物治疗逐渐扩大内壁,同时支架在体内逐渐降解。但可降解支架价格较为昂贵,且治疗效果还未有充足的临床实验证明。

[0003] 药物球囊通常会在病变血管中通过球囊压力泵加压至规定压力,并在病变部位停留30-60s释放足量有效药物,以防患者产生不适感及并发症,同时提供足够的药物浓度以减少细胞增殖引起的再狭窄。

[0004] 目前,市面上的介入类药物球囊其涂层结构大多只有有效药物层一层,通常来说对于只有一层涂层的药物球囊来说,很有可能导致在输送过程中脱落比预期更多的药物;也会导致药物球囊在扩张时由于涂层与球囊结合力太大导致有效药物无法充分地在血管壁上转载。比较常见地,有效药物层由有效药物和药物载体构成,用作药物载体的有普罗布考等物质。一些药物球囊则使用了赋型剂和(水溶性)保护层。赋型剂主要增加了有效药物的分散,而另一方面使用枸橼酸在一定程度上也可以阻止血液凝固。比较常用的赋型剂有碘普罗胺、聚乙烯吡咯烷酮、聚山梨酯和聚乙二醇等。

[0005] 市面上也有部分药物涂层球囊在药物分散相中只有有效药物及药物载体,缺少类细胞的介质。由于有效药物层与人体血管内壁性质差别较大,还会导致有效药物在血管内壁上转载率过低,无法达到预期疗效。

发明内容

[0006] 因此,本发明要解决的技术问题在于现有球囊的药物在血管内壁上转载率过低,无法达到预期疗效的问题,从而提供一种药物球囊。

[0007] 为此,本发明采用如下技术方案:

[0008] 本发明提供一种药物球囊,包括依次连接的球囊本体、外管、海波管和导管座,球囊本体外侧分布有微坑。

[0009] 优选地,所述微坑直径0.2-0.8mm,深度0.1-0.5mm,每两个微坑的横向间距为0.1-1.0mm,纵向间距0.1-1.0mm。

[0010] 进一步地,所述球囊本体内设置有内管将球囊本体贯通,内管的一端延伸入所述外管内,另一端安装有尖端管,材料为PEBAX 3533,所述尖端管在球囊外侧的长度为1-3mm。

[0011] 所述球囊本体外侧涂覆有药物涂层,所述药物涂层由内向外依次为释放层和药物分散层。

[0012] 进一步地所述释放层为互穿交联网络结构,厚度为5-50 μm ,由亲水性聚合物组成。

[0013] 所述药物分散层厚度20-200 μm ,由药物,药物载体和乳化剂组成,所述药物,药物载体和乳化剂占药物分散层的质量范围分别为0.1%-20%、5%-30%、50%-80%。

[0014] 优选地,所述亲水性聚合物为聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、聚氧乙烯、透明质酸、羟丙基甲基纤维素和羟乙基纤维素中的一种;

[0015] 所述药物为雷帕霉素及其衍生物;

[0016] 所述药物载体为酯基封端聚乳酸-羟基乙酸共聚物(OH-PLGA-COOR)、羟基封端聚乳酸-羟基乙酸共聚物(OH-PLGA-OH)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物-聚乙二醇(PLGA-PEG)、左旋聚乳酸(PLLA)、外消旋聚乳酸(PDLLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(聚乳酸:聚羟基乙酸=15:85-85:15)、聚三亚甲基碳酸酯(PTMC)、聚- β -羟丁酸(PHB)、聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯)(PHBV)中的一种或几种;

[0017] 所述乳化剂为大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二棕榈酰磷脂酰甘油钠盐(DPPG-Na)、二油酰基磷脂酰乙醇胺(DOPE)、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(DSPE)和(2,3-二油酰基-丙基)-三甲基铵-氯盐(DOTAP)、1,2-二硬脂酰-SN-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-马来酰亚胺-聚乙二醇2000(DSPE-PEG2000)、二油酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DOPE-PEG350、400、550、600、1000、2000)磷脂聚乙二醇氨基(DOPE-PEG-NH₂)中的一种与胆固醇的混合,其质量比为2-10:1。

[0018] 其中,所述释放层采用浸涂的方式涂覆在球囊本体表面,所述药物分散层采用超声喷涂的方式涂覆再释放层外侧。

[0019] 进一步地,所述内管靠近外管和尖端管处分别设有显影标记。

[0020] 所述导管座外侧安装有护套。

[0021] 本发明技术方案,具有如下优点:

[0022] (1) 本发明提供的药物球囊的球囊本体表面存在微坑,可通过调节微坑大小及分布,控制球囊本体表面积,实现对载药量的控制;微坑中能够储存较多的药物微球,同时,相对于平滑表面,在折叠压握和血管内输送过程中,微坑中的药物脱落量少,并能够保证球囊在输送到靶血管处含有足量的药物;更为重要的,球囊表面微坑的存在,在进入扩张部位扩张之后,球囊形变过程,微坑趋向于平滑状态,从而使存储于微坑处的药物充分释放。

[0023] (2) 本发明尖端管使用柔软材质,在输送过程中,其在体内穿过迂曲狭窄的血管时,柔软尖端管的设计,在很大程度上减轻其对血管内壁的损伤。

[0024] (3) 本发明的药物涂层中的释放层的具有IPN结构,与球囊本体表面具有优异的附着力,避免该层在药物释放后的脱落。其次,在疏水性的球囊本体和药物分散层间添加亲水性释放层,使得亲脂性的药物分散层与亲水性的释放层之间层间形成界面分层,在进入血管内进行扩张时,使得药物分散层能够充分释放,从而提高有效药物在体液内的溶出度;释放层使用的聚合物为具有良好生物相容性的材料,避免药物分散层有效药物脱落后,释放层对人体危害。

[0025] (4) 本发明将可降解的聚合物作为药物载体,和药物配合形成药球,并均匀地分散于乳化剂,药球随着球囊扩张过程转移至血管壁,随着聚合物的降解逐渐释放。乳化剂是作

为生物膜的主要成分,在与血管接触时更加容易将药物分散层上的物质转移至血管壁上,使得药球更容易被血管壁吸收,并提高药物的转载率。

[0026] (5)本发明先浸涂了释放层,再喷涂了药物分散层,但是由于释放层采用浸涂工艺涂覆且涂层非常薄,不会对微坑中存储有效药物含量产生影响。折叠好的球囊在体内进行输送过程中,球囊迂曲狭窄的血管中穿梭,使球囊因接触到血管壁导致部分有效药物的脱落,而球囊表面向内凹陷微坑这一设计使其输送过程损失较平滑球囊表面上少。

附图说明

[0027] 为了更清楚地说明本发明具体实施方式或现有技术中的技术方案,下面将对具体实施方式或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图是本发明的一些实施方式,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0028] 图1为本发明实施例1中药物球囊的整体结构示意图;

[0029] 图2为本发明实施例1中制得的药物球囊的球囊本体处的结构示意图;

[0030] 图3为本发明实施例1中制得的药物球囊的球囊本体处的剖面结构示意图。

[0031] 附图标记:

[0032] 1-球囊本体;2-外管;3-海波管;4-导管座;5-微坑;6-内管;7-尖端管;8-显影标志;9-释放层;10-药物分散层;11-护套。

具体实施方式

[0033] 提供下述实施例是为了更好地进一步理解本发明,并不局限于所述最佳实施方式,不对本发明的内容和保护范围构成限制,任何人在本发明的启示下或是将本发明与其他现有技术的特征进行组合而得出的任何与本发明相同或相近似的产品,均落在本发明的保护范围之内。

[0034] 实施例中未注明具体实验步骤或条件者,按照本领域内的文献所描述的常规实验步骤的操作或条件即可进行。

[0035] 实施例中使用的聚乙烯吡咯烷酮溶液的溶剂为乙醇,药物溶液具体为以正庚烷为溶剂,药物为雷帕霉素,药物载体为0H-PLGA-COOR,乳化剂为质量比为5:1的大豆卵磷脂和胆固醇的混合,其药物溶液中雷帕霉素的浓度为1700 $\mu\text{g}/\text{mL}$,药物,药物载体和乳化剂的质量比为1:1.5:3。

[0036] 以下具体实施例是对本发明的进一步说明,所举案例并不能列举出本发明的全部实施方式,仅以其中部分实施方式为例进行说明,具体实施例如下:

[0037] 实施例1

[0038] 本实施例提供一种药物球囊,结构如图1所示,包括依次连接的球囊本体1、外管2、海波管3和导管座4,所述导管座4外侧安装有护套11,其中球囊本体材料选用PEBAX,其他部件的材料是否需要限定。

[0039] 如图2所示,球囊本体1外侧分布有微坑5,其直径为0.25mm,深度0.13mm,每两个微坑5的间距为0.56mm。

[0040] 所述球囊本体1内设置有内管6将球囊本体1贯通,内管6的一端延伸入所述外管2

内,另一端安装有尖端管7,所述尖端管7在球囊本体1外侧的长度为1-3mm。

[0041] 所述内管6靠近外管2和尖端管7处分别设有显影标记8。

[0042] 如图3所示,所述球囊本体1外侧涂覆有药物涂层,所述药物涂层由内向外依次为厚度为5-50 μm 的互穿交联网络结构释放层9和厚度为20-200 μm 的药物分散层10。

[0043] 实施例2

[0044] 实施例2-5为实施例1的具体实施,其区别在于药物涂层涂覆方法不同。本实施例药物涂层的具体涂覆方法为:

[0045] (1) 将球囊本体浸于7wt%的聚乙烯吡咯烷酮溶液中5s,紫外固化后得到释放层。

[0046] (2) 将浸涂了释放层的球囊本体放入药物球囊喷涂机中,对球囊本体的芯丝进行夹持,然后用药物溶液进行超声喷涂。超声气流量范围为3L/min,来回喷涂次数在100次,供药电机速度为3 $\mu\text{m}/\text{s}$,喷涂完成后,待溶剂挥发完成得到药物散发层。

[0047] 实施例3

[0048] 本实施例药物涂层的具体涂覆方法为:

[0049] (1) 将球囊本体浸于4wt%的聚乙烯吡咯烷酮溶液中10s,紫外固化后得到释放层。

[0050] (2) 将浸涂了释放层的球囊本体放入药物球囊喷涂机中,对球囊本体的芯丝进行夹持,然后用药物溶液进行超声喷涂。超声气流量范围为5L/min,来回喷涂次数在100次,供药电机速度为2 $\mu\text{m}/\text{s}$,喷涂完成后,待溶剂挥发完成得到药物散发层。

[0051] 实施例4

[0052] 本实施例药物涂层的具体涂覆方法为:

[0053] (1) 将球囊本体浸于7wt%的聚乙烯吡咯烷酮溶液中10s,紫外固化后得到释放层。

[0054] (2) 将浸涂了释放层的球囊本体放入药物球囊喷涂机中,对球囊本体的芯丝进行夹持,然后用药物溶液进行超声喷涂。超声气流量范围为8L/min,来回喷涂次数在100次,供药电机速度为3 $\mu\text{m}/\text{s}$,喷涂完成后,待溶剂挥发完成得到药物散发层。

[0055] 实施例5

[0056] 本实施例药物涂层的具体涂覆方法为:

[0057] (1) 将球囊本体浸于7wt%的聚乙烯吡咯烷酮溶液中10s,紫外固化后得到释放层。

[0058] (2) 将浸涂了释放层的球囊本体放入药物球囊喷涂机中,对球囊本体的芯丝进行夹持,然后用药物溶液进行超声喷涂。超声气流量范围为8L/min,来回喷涂次数在50次,供药电机速度为3 $\mu\text{m}/\text{s}$,喷涂完成后,待溶剂挥发完成得到药物散发层。

[0059] 对比例1

[0060] 对比例1和实施例2的唯一区别在于使用平滑球囊

[0061] 对比例2

[0062] 对比例2和实施例2的唯一区别在于不在PVP溶液中浸涂。

[0063] 对比例3

[0064] 对比例3和实施例5的唯一区别在于不在PVP溶液中浸涂。

[0065] 试验例

[0066] 本实验例为药物各阶段损失的测试方法:

[0067] 准备足量硅胶管和Y阀,将Y阀接于硅胶管处。在管中注入适量37 $^{\circ}\text{C}$ 的PBS缓冲溶液,将蠕动泵设置35ml/min的运转速度模拟血管内血流量,模拟37 $^{\circ}\text{C}$ 体液循环。通过模拟药

物球囊放入体内并进行扩张的过程,进行冲刷实验,对各阶段的药物脱落量进行测定。

[0068] 将实施例2-5和对比例1-3的药物球囊的护套管取下,从Y阀开口处中将药物球囊尽快输送至目标硅胶管处,取出样品①。利用球囊压力泵对球囊内部加压至6-8atm的压力并持续30-60s的扩张状态,卸压,取样品②。将球囊撤出,蠕动泵继续运行约30s,取样品③。将使用完的药物剪碎置于离心管用乙腈溶解,超声震荡待其溶解后,作为样品④。

[0069] 利用HPLC高效液相色谱仪对各样品测定药物浓度,并通过各阶段浓度差值计算出药物球囊各阶段药物损失量,结果如表1所示。

[0070] 注:HPLC仪器设备参数:

[0071] 型号:岛津1100HPLC高效液相色谱仪

[0072] 柱温:50℃;色谱柱:C18 150mm;流速1.0mL/min;检测波长278nm;柱温:50℃;进样量:20μL;流动相:甲醇:水=80:20。

[0073] 表1实施例2-5和对比例1-3的药物球囊各阶段药物损失量

[0074]	各阶段损失占比	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
	输送损失	12.47%	11.37%	14.61%	12.86%
	扩张损失	75.93%	73.82%	81.32%	74.48%
	撤回损失	7.64%	6.94%	2.14%	7.53%
[0075]	球囊残余	3.97%	7.87%	1.94%	5.12%
	各阶段损失占比	对比例 1	对比例 2	对比例 3	
	输送损失	14.97%	10.35%	12.71%	
	扩张损失	73.29%	65.84%	67.05%	
	撤回损失	8.35%	4.18%	3.87%	
	球囊残余	3.39%	19.63%	16.38%	

[0076] 由上表可知,由对比例1和实施例2进行对比,可以看出,在输送和撤回时的损失较高,说明在药物球囊有微坑时,可以明显减少非必要阶段的药物损失。由对比例2和实施例3,对比例3和实施例5进行对比,可以明显看到,添加释放层后,药物球囊在扩张损失明显增加,即药物可以在需要的地方进行充分的释放,说明可通过释放层调节药物涂层与球囊之间的附着力,控制药物微球的释放。

[0077] 显然,上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例,而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之内。



图1

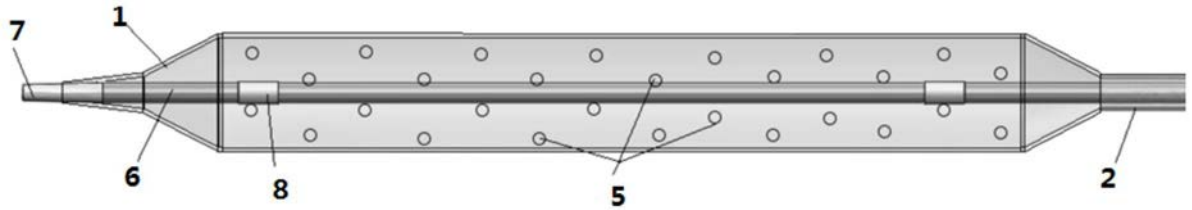


图2

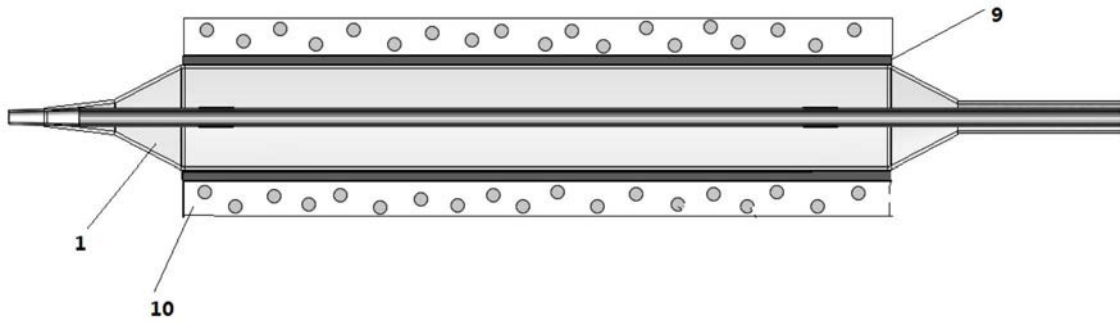


图3