



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115038488 A

(43) 申请公布日 2022. 09. 09

(21) 申请号 202080068192.3

C • 加勒特

(22) 申请日 2020.08.31

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

(30) 优先权数据

专利代理师 董志勇

62/894,862 2019.09.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2022.03.29

A61M 25/10 (2013.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61M 25/00 (2006.01)

PCT/US2020/048832 2020.08.31

A61M 29/04 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61M 31/00 (2006.01)

W02021/046001 EN 2021.03.11

A61M 37/00 (2006.01)

(71) 申请人 斯特姆普莱特公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J • T • 卡彭特 J • P • 卡彭特

S • 布朗 J • B • 萨特尔

D • A • 雷扎克 D • H • 玛尔

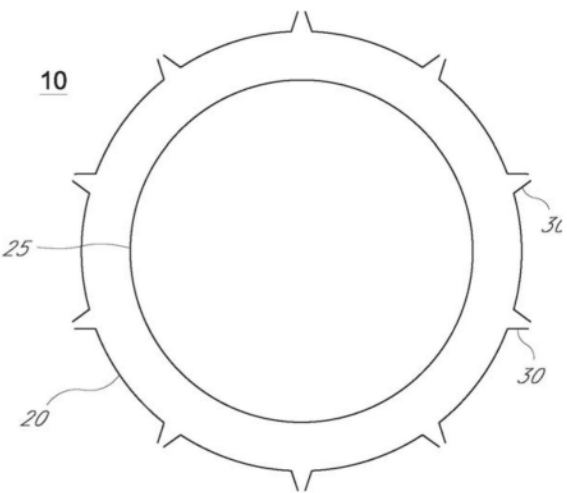
权利要求书3页 说明书13页 附图28页

(54) 发明名称

用于递送细胞疗法的方法和装置

(57) 摘要

一种用于递送细胞疗法的方法和装置,其经由经皮进入被引入循环系统,并被递送到脉管损伤或介入部位。



1. 一种细胞悬浮液递送装置,其包括:

外部可变形构件,其包括外表面和内表面,所述外表面包括多个突起部,所述多个突起部被配置为当位于体腔的腔内时插入到所述体腔的一层或多层中,和所述内表面限定内腔,每个突起部具有与所述内腔流体连通的口径,并且设定尺寸和配置为允许悬浮在液体介质中的细胞从所述内腔穿过所述口径并进入所述体腔的壁。

2. 根据权利要求1所述的细胞悬浮液递送装置,进一步包括连接到所述装置的导管,所述导管具有与所述内腔流体连通的腔。

3. 根据权利要求1所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述外部可变形构件包括可扩张的构件。

4. 根据权利要求3所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述可扩张的构件包括可膨胀的球囊。

5. 根据权利要求4所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述可膨胀的球囊包括外球囊和内球囊。

6. 根据权利要求1所述的细胞悬浮液递送装置,其包括至少一个递送管,所述递送管包括配置为递送所述细胞悬浮液的出口。

7. 根据权利要求6所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个递送管包括圆形、扁平或半月形横截面。

8. 根据权利要求6所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个递送管包裹在所述外部可变形构件的所述外表面周围。

9. 根据权利要求6所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个递送管螺旋包裹在所述外部可变形构件的所述外表面周围。

10. 根据权利要求6所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个递送管未结合到所述外部可变形构件的所述外表面。

11. 根据权利要求6所述的细胞悬浮液递送装置,其包括多个出口,其中所述出口的尺寸从所述外部可变形构件的近端到远端渐进地增加。

12. 根据权利要求1所述的细胞悬浮液递送装置,进一步包括流动导管,所述流动导管被配置为允许在所述体腔内连续流动并穿过所述递送装置。

13. 根据权利要求1所述的细胞悬浮液递送装置,进一步包括近侧和远侧特征,其被配置为防止所述细胞悬浮液迁移出靶区域。

14. 根据权利要求1所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述装置不包含任何药物。

15. 根据权利要求1所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述可扩张的构件是有叶的球囊。

16. 根据权利要求1所述的细胞悬浮液递送装置,进一步包括近侧和远侧屏障。

17. 根据权利要求1所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述多个突起部包括直的注射针。

18. 根据权利要求1所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述多个突起部包括弯曲的注射针。

19. 一种细胞悬浮液递送装置,其包括:

可扩张的构件,其包括配置为位于体腔的腔内的至少一个带端口的输注管和限定内腔

的内表面,每个带端口的输注管具有与所述内腔流体连通的口径,并且设定尺寸和配置为允许悬浮在液体介质中的细胞从所述内腔穿过所述口径并进入所述体腔的壁。

20.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个带端口的输注管是螺旋形的。

21.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个带端口的输注管具有半圆形横截面。

22.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个带端口的输注管包括围绕口径的升高的边沿。

23.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个带端口的输注管包括径向向外延伸的小针。

24.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个带端口的输注管未结合到所述球囊。

25.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个带端口的输注管被直线地递送,然后旋转。

26.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个带端口的输注管具有渐进的孔尺寸。

27.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其进一步包括延伸穿过所述至少一个带端口的输注管的腔的导丝。

28.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个带端口的输注管缩回以递送悬浮在所述液体介质中的细胞。

29.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个带端口的输注管包括笼。

30.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个带端口的输注管包括配置成在导丝之上递送的带端口的阵列,其中随后插入所述可扩张的构件。

31.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个带端口的输注管被配置为嵌套在所述可扩张的构件的褶皱内。

32.根据权利要求19所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少一个带端口的输注管包括铰接式切割部分。

33.一种细胞悬浮液递送装置,其包括:

可扩张的构件,其包括至少切割或刻划元件,所述至少切割或刻划元件配置为便于悬浮在液体介质中的细胞穿过进入所述体腔的壁中。

34.根据权利要求33所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少切割或刻划元件被配置为刺穿顺从层。

35.根据权利要求33所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少切割或刻划元件被配置为刺穿加压层。

36.根据权利要求33所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少切割或刻划元件被配置为刺穿未加压层。

37.根据权利要求33所述的细胞悬浮液递送装置,其中所述至少切割或刻划元件被配置为对所述血管壁进行刻划。

38. 根据权利要求33所述的细胞悬浮液递送装置, 其中所述至少切割或刻划元件被配置为将悬浮在液体介质中的细胞引导到组织中。

39. 根据权利要求33所述的细胞悬浮液递送装置, 进一步包括双球囊构造, 以隔离远侧和近侧球囊之间的递送。

40. 一种细胞悬浮液递送装置, 其包括:

如本文所公开的一个或多个特征。

## 用于递送细胞疗法的方法和装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119 (e) 要求于2019年9月2日提交的美国临时申请号62/894862的优先权,其公开内容通过引用以其全部并入本文,并构成本说明书的一部分。在与本申请一起提交的申请数据表中标识了外国或本国优先权要求的任何和所有申请通过引用根据37 CFR §1.57并入本文。

### 背景技术

[0003] 心血管疾病是全世界死亡的主要原因。动脉粥样硬化可导致主要冠状动脉有症状的阻塞,这导致心绞痛或心肌梗塞。最常见的治疗包括搭桥手术、斑块切除术和球囊血管成形术结合支架植入术。内膜增生是斑块切除术、血管成形术和支架术最常见的失败模式。这个主要问题在所有经皮冠状动脉介入术后发生,这导致所涉及的冠状动脉在第一年内以高达15-30%的比率再狭窄。内膜增生由迁移到内膜空间的血管平滑肌细胞的积累以及细胞外基质物质的沉积组成。结果是受影响血管的腔直径减小,从而导致终末器官缺血。治疗内膜增生的原因以预防再狭窄的重要性在其流行性以及已提出的用于解决该问题的无数装置和治疗中显而易见。

[0004] 最初的治疗涉及尝试通过开发支架来防止血管成形术后由于内膜增生引起的再狭窄。由于内膜增生通过支架上的孔生长,这些治疗失败了。然后开发了覆膜支架以防止这种情况,但在覆膜支架的末端处发展内膜增生,这导致再狭窄。最近的治疗试图解决内膜增生过程中的具体步骤或因素。它们缺乏成功一般可归因于内膜增生发展所涉及的复杂机制以及递送有效治疗的困难。内膜增生的原因包括例如剪切应力和壁拉伸应力的血流动力学因素、包括内皮剥脱和内侧撕裂的损伤、炎症和遗传因素。这些原因中的每一个都涉及复杂的通路以及多种细胞和化学介质。已经开发了许多药物疗法以试图通过靶向具体通路中的特定步骤或细胞,或最小化起始原因来减少内膜增生的发展。

[0005] 减少内膜增生的当前治疗包括使用药物洗脱支架和药物洗脱血管成形术球囊。这些支架和球囊的一些涂覆有多种药物,这些药物通过与血管成形术或介入部位直接接触而从支架或球囊表面转移。其他允许药物在血管壁附近释放。然后药物接触血管组织并对肥厚性瘢痕形成反应(内膜增生)发挥其抑制作用,目的是降低治疗部位处复发性阻塞的可能性。

[0006] 有几个用于将药物递送到血管的装置的实例。其中有授予Wolinsky等人的美国专利5,087,244;授予Hanson等人的美国专利5,985,307;以及授予Lary等人的美国专利7,985,200,其每一篇都通过引用以其整体并入本文。

[0007] 另一种严重的脉管疾病状态是动脉瘤破裂,这是世界范围内死亡的主要原因。目前治疗为手术切除或消融;没有防止或阻止这种疾病的药物疗法。动脉瘤疾病的病理生理学已被证明是动脉变性,具有显著的炎症成分。炎症过程位于动脉壁和周围的外膜周围脂肪和组织中。

[0008] 脂肪来源的干细胞的制备和使用的一些方面已在授予Fraser等人的美国专利8,

691,216和授予Fraser等人的美国专利9,198,937中进行了描述,其中这些干细胞用于通过经由配备有球囊的导管的递送来促进伤口愈合和肝损伤。

[0009] 最近已经表明,可以通过将干细胞从血管外引入血管成形术诱导的动脉损伤部位来减少内膜增生。还认为,干细胞疗法可能是动脉瘤的候选药物治疗。目前没有可用于或适用于动脉瘤疾病治疗的细胞疗法的递送系统。受影响的动脉壁的脆弱性对疗法的递送提出了在治疗时存在对动脉瘤组织进行操作的风险的具体挑战。

[0010] 最后,据信干细胞疗法可以用作其他疾病状态的医学治疗,前提是细胞悬浮液可以直接递送到需要治疗的组织附近,并且使用经皮进入经由循环系统递送是所期望的方法。

[0011] 尚未开发或商业化用于将细胞疗法递送至血管腔以用于此类应用的装置。当前涂覆药物的介入装置和细胞疗法之间的区别在于,为了存活,干细胞必须新鲜制备并维持悬浮(而不是涂覆在介入设备上并维持干燥状态以用于储存)。进一步的区别是干细胞(和其他细胞悬浮液)与药物分子相比尺寸更大,并且在程序完成后会被流过血管的血液从介入部位扫除。因此,需要将适当制备的新鲜干细胞或非干细胞的液体悬浮液递送到介入部位并将它们保留在那里的新方法。

## 发明内容

[0012] 在一些实施方式中,本文公开了用于递送治疗剂的方法和设备,该治疗剂包括但不限于基于细胞和非细胞疗法、药物、生长因子等,经由经皮途径引入循环中,并递送至脉管损伤或介入部位或递送至周围组织。细胞悬浮液从血管腔内递送至内膜、内膜下空间、中膜、外膜或外膜周围空间,或从相邻血管腔内递送至动脉周围组织和脂肪。

[0013] 在一些实施方式中,系统和方法可用于递送干细胞疗法,包括但不限于在血管内皮下方的间充质干细胞(MSC)疗法以减少血管成形术后的内膜增生。间充质干细胞(MSC)和/或祖细胞或前体细胞可以从多种组织中分离出来,例如骨髓、骨骼肌、牙髓、骨、脐带、羊水和脂肪组织。MSC疗法可以包括基质脉管部分。在一些实施方式中,MSC可以包括任何数量的干细胞、间充质干细胞、骨髓基质细胞、多能基质细胞和/或多能干细胞并且衍生自多种成人组织。在一些实施方式中,MSC从华通氏胶(Wharton's jelly)中分离。在另一个实施方式中,MSC来源于iPS细胞。在一些实施方式中,MSC包括自体的、同质的、未经操作的成人MSC。在一些实施方式中,系统和方法可以包括骨髓间充质干细胞(BM-MSC),其包括但不限于可以在方案当天冷冻保存和解冻的同种异体第2代BM-MSC。在一些实施方式中,疗法可以包括任何数量的自体骨髓抽吸物;骨髓衍生的乙醛脱氢酶亮细胞(ALDHbr);组合骨髓MSC CD34<sup>+</sup>加骨髓来源的内皮前体细胞;人胎盘细胞(例如,来自Pluristem的PLX-PAD和来自Celularity Inc.的PDA-002)和/或子宫内膜再生细胞(ERC)。在一些实施方式中,同种异体骨髓MSC的一个优点是可以在任何方案之前制备冷冻保存的细胞,并且不必进行第二次外科手术来获得和制备新鲜的自体脂肪基质脉管部分。

[0014] 在一些实施方式中,凝胶泡沫可用于递送疗法,无论是否放置在包括可扩张的构件(例如球囊)的导管上。

[0015] 在一些实施方式中,系统和方法包括基于细胞的疗法,但不包括药物。在一些实施方式中,系统或方法不包括任何药物,例如抗肿瘤剂,例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)。在

一些实施方式中,例如球囊的可扩张构件没有被例如太平洋紫杉醇等抗肿瘤剂的任何药物涂覆或不另外包括例如太平洋紫杉醇等抗肿瘤剂的任何药物。

[0016] 在一些实施方式中,方法可以包括进入靶血管;进行血管成形术程序;并将治疗剂递送至脉管损伤部位。不受理论的限制,但如果细胞递送导管与应力集中元件共定位,则可以优先将疗法递送到更需要的部位。在一些实施方式中,系统和方法可以包括常规划球囊(scoring balloon)或其他球囊的结构特征和/或功能。在一些实施方式中,球囊导管可用于体腔,例如外周动脉脉管系统,以将基于细胞的治疗(包括但不限于,例如,自体脂肪基质脉管部分或自体/第2代培养的同种异体骨髓间充质干细胞)直接递送至靶病变,以促进内膜下组织的积极(positive)重塑。

[0017] 内膜增生是对动脉壁内损伤的反应。已显示使用多种药物(太平洋紫杉醇)降低炎症反应和平滑肌细胞的增殖。释放的药物会随着时间的推移而减少,并且在伤口愈合情况下可能仅在短时间内有效。不受理论限制,在一些实施方式中,基于成人间充质细胞的方法可以优于用于调节内膜增生反应的药物方法。在一些情况下,将活的免疫调节干细胞直接递送到动脉壁中可以提供比药物更持久的抗炎和再生作用。间充质干细胞分泌抗炎因子、生长因子和细胞信号传导因子。随着受伤的动脉壁愈合,对免疫调节和再生的需求会随时间而变化,并且保留的干细胞可以有利地具有反应性。

## 附图说明

[0018] 图1描绘了本发明的递送装置的实施方式的横截面图。

[0019] 图2A示意性地示出了可扩张的构件,例如可以用一个或多个结构包裹的可膨胀的医用球囊。

[0020] 如图2B所示,如果可以使用更宽的管,孔口也可以更宽以允许改善流动。

[0021] 如图2C所示,管可以包括围绕孔口的升高边沿,和/或如图所示径向向外延伸的小针。

[0022] 图3A示出了流通非封闭球囊实施方式,其可以有利地允许连续血流通过待治疗的血管,以便允许更多时间用于治疗性注射。

[0023] 图3B图示了具有孔或穿透构件(例如,钉或针)的多叶球囊的实施方式,其中扩张的球囊叶接触腔壁。

[0024] 图4A示意性地说明了将治疗剂(例如干细胞疗法)递送至靶腔部位的方法。

[0025] 如图4B中示意性所示,递送装置可以包括例如在装置的近端和/或远端处的屏障,以防止治疗剂(例如,干细胞混合物)从靶治疗区域迁移出,并允许干细胞移动到血管壁中。

[0026] 图5A示意性地示出了包括外球囊和内球囊的递送装置的实施方式。

[0027] 图5B示意性地示出了外球囊的递送特征的多种实施方式,其包括孔、括约肌孔(sphinctered hole)(其可以在压力下从空的、闭合的松弛状态转变为打开的、充满的状态)和/或可以具有直的或弯曲(包括螺旋)几何形状的带尖的注射针。

[0028] 图6示意性地示出了递送装置,该递送装置包括可扩张的构件和粘附到可扩张的构件并配置为固定输注管的垫。

[0029] 图7A-7B示意性地示出了包括外球囊和内球囊的球囊中球囊装置的视图。

[0030] 图8A-8C示意性地示出了递送管的视图,该递送管可以以螺旋配置缠绕在可扩张

的构件周围。

[0031] 图9示意性地示出了递送系统,该递送系统可以例如在其中细胞输注管在注射过程期间静止的任何配置中使用。

[0032] 图10A-10C示意性地示出了递送装置实施方式,其中输注管相对于球囊不固定而是可以由使用者沿期望方向例如近侧或远侧拉动。

[0033] 图11示意性地示出了递送装置实施方式,其中输注管由统一结构例如支架状自扩张笼保持和组织。

[0034] 图12A-12C示意性地示出了递送装置实施方式,其中带端口的输注管阵列将首先在导丝之上递送。

[0035] 图13A-13B示意性地示出了递送装置实施方式,其中通过将海波管分裂成在两端连接成完整管的多个段来产生输注腔。

[0036] 图14A-14B示意性地示出了递送装置实施方式,其中细胞输注管可以由顺从(compliant)材料制成。

[0037] 图15示意性地示出了递送装置实施方式,其中球囊可以具有切割或刻划元件,例如刀片(atherotomes),每个都被套在它们自己的顺从管中。

[0038] 图16示意性地示出了包括球囊中球囊的递送装置实施方式,其中内球囊被配置为施加用于血管成形术的压力,以及外球囊被配置为提供用于MSC输注的腔。

[0039] 图17A-17B示意性地示出了包括球囊的递送装置实施方式,该球囊包括刻划元件,该刻划元件被配置为当具有与血管壁相对时形成打开通道的弯曲横截面。

[0040] 图18A-18B示意性地示出了可类似于上述图17A-17B的递送装置实施方式,其中治疗剂(例如,MSC悬浮液)可以在全直径膨胀的球囊的近端处或近侧被递送(例如,通过膨胀端口),并且可以通过由刻划元件产生的通道沿着整个病变长度分布。

[0041] 图19A-19B示意性地示出了递送装置实施方式,其中输注管没有结合到球囊,而是由细长结构例如穿过它们的中心的丝径向定向和约束。

[0042] 图20示意性地示出了递送装置实施方式,其中治疗剂例如MSC可以预加载到球囊褶皱下方的空间中。

[0043] 图21示意性地示出了递送装置实施方式,其包括由激光切割海波管制成的单个膨胀腔。

[0044] 图22示意性地示出了递送装置实施方式,其包括双可扩张的构件。

[0045] 图23A-23B示意性地示出了递送装置实施方式和注射方法。

## 具体实施方式

[0046] 在一些实施方式中,本文公开了可扩张的构件(包括但不限于球囊),其在其表面上承载一个或多个具有孔口或连续凹槽的管。一旦膨胀以破裂斑块层,细胞悬浮液通过管引入,在哪里它从孔口(或凹槽)流入血管壁。一些实施方式可以配备有中心通道以允许膨胀期间的血流。悬浮细胞的介质可以是生物中性或活性溶液,并且可以任选地包含药物、生物药剂和其他添加剂。

[0047] 如图1中公开的一个非限制性实施方式包括环形(toroidal)球囊10,在其外表面20上具有空心刚性钉30。该球囊附接到常规导管(未示出),用于经皮进入治疗中的血管,并

以未膨胀或最小膨胀的状态定位在血管中。环形球囊的内壁25可以由相对较硬的材料制成,以便于球囊的插入和放置。一旦就位,可通过在压力下引入细胞悬浮液使球囊膨胀,这既使球囊10膨胀,又驱动空心刚性钉30进入和穿过斑块层,并通过钉30将悬浮液递送到斑块和/或所期望的血管壁结构中。然后将球囊10缩小并抽出,将干细胞留下,但被保护以免在血流中被扫除。因为球囊10是环形的,所以通过治疗中的血管的血流从未被中断。

[0048] 在可选实施方式(未示出)中,球囊10可以是球形的或细长的,而不是环形的,并且在膨胀期间,将中断通过治疗中的血管的血流。气囊10可以任选地在近端和远端处设置有环状凸缘(未示出)。这些凸缘接合血管壁,并用于防止血管壁和外表面20之间的血流,而不是引导血流通过环面。

[0049] 图2A示意性地示出了可扩张的构件40,例如可以用一个或多个结构42包裹的可膨胀的医用球囊。包裹球囊与刻划球囊的不同之处在于可以有具有孔口的空心管42代替丝。管42可以由金属或另一所期望材料制成。管42可包括多种横截面的腔,包括圆形、半圆形(例如半月形)或扁平几何形状。空心管可以相对于球囊的纵轴在多个方向上定向,例如倾斜/螺旋包裹,或如图所示与球囊的纵轴对齐。在一些实施方式中,空心管可以横向于球囊的纵轴放置。可扩张的构件40可以是具有球囊腔的球囊。管42可以有单独的注射口。可扩张的构件40和一个或多个结构42之间的比例可以变化。

[0050] 如图2B所示,如果可以使用更宽的管42,则孔口也可以更宽以允许改善流动。图2的比较在右侧显示了更宽的管42,具有更宽的孔口以改善流动。例如,孔口可以是细长的并且包括一个维度(例如宽度)大于另一个维度(例如长度),例如,第二维度相对于第一维度要大大约或至少大约10%、25%、50%、75%、100%或更多。如图2C所示,管42可以包括围绕孔口的升高边沿,和/或如图所示径向向外延伸的小针。

[0051] 图3A示出了流通非封闭球囊实施方式,其可以有利地允许连续血流通过待治疗的血管,以便允许更多时间用于治疗性注射。图3A示出了血管壁V。位于血管壁内的是打开的中心管44、内球囊46和带尖的或多孔的外球囊48。递送装置可以包括内导管/管44和外可扩张的构件,例如多层球囊(例如所示的双腔球囊46、48)。

[0052] 球囊46、48可以安装在内管44上,内管44保持打开并与体腔流体连通以允许穿过其中流动(例如,血流)。外球囊48可包括导管,例如孔(例如,括约肌孔)和/或穿透构件(例如,钉或针)。穿透构件可包括穿过其中的导管。递送装置可以完成治疗剂(例如,干细胞混合物和/或单独的药物)的递送,或用于完成血管成形术程序和治疗剂的递送,使得不需要单独的血管成形术球囊。

[0053] 图3B示出了具有孔或穿透构件(例如,钉或针)的多叶球囊50的实施方式,其中扩张的球囊叶接触腔壁V。多叶球囊50可以包括任何数量的叶(例如,两、三、四、五、六或前述值的任何范围)。每个叶可以包括任何数量的孔或穿透构件(例如,零个孔、一个孔、两个孔、三个孔、零个穿透构件、一个穿透构件、两个穿透构件、三个穿透构件或前述值的任何范围)。

[0054] 图4A示意性地说明了将治疗剂(例如干细胞疗法)递送至靶腔部位的方法。递送装置60可以在血管成形术之后放置在血管成形术部位处(或可选地递送装置60可以执行血管成形术和治疗剂递送,如本文其他地方所讨论的)。然后将治疗剂62注射到腔中,然后可以移除递送装置。在一些实施方式中,治疗剂62可以包括干细胞混合物或药物。

[0055] 在一些实施方式中,如图4B中示意性说明的,导管60可以包括针64,该针64向外例如径向向外移动,并进入血管壁中以递送治疗剂,并且在递送治疗剂后向内例如径向向内移动以去除。针64可以经由螺丝机构向外和向内移动,例如沿着螺纹旋转。

[0056] 在一些实施方式中,递送装置包括具有孔口的导管,该孔口具有或不具有凸起边缘或凸缘,否则其将转动曲柄或致动打开以接触腔壁并递送治疗剂(例如,干细胞混合物)。

[0057] 如图4B中示意性说明的,递送装置60可以包括例如在装置的近端和/或远端处的屏障66,以防止治疗剂62(例如,干细胞混合物)从靶治疗区域迁移出,并允许干细胞移动到血管壁中。例如,屏障64可以包括可扩张的构件,例如可膨胀环。

[0058] 图5A示意性地示出了包括外球囊72和内球囊74的递送装置70的实施方式。外球囊72可以包括集中在接触腔壁的侧面区域中的小孔、括约肌孔和/或带尖的针。内球囊74可以填充有介质,例如生理盐水,以提供足够的压力来完成血管成形术,然后部分地放松。可以将干细胞混合物(例如,基质脉管部分)注射到外球囊中,然后对内球囊重新加压以喷射干细胞混合物。其他治疗剂,例如药物,也可以以相同或相似的方式递送。图5A示出了具有不同外球囊72的递送装置70的两个实施方式。

[0059] 图5B示意性地示出了外球囊72的递送特征的多种实施方式,包括孔、括约肌孔(其可以在压力下从空的、闭合的松弛状态转变为打开的、充满的状态)和/或可以具有直的或弯曲(包括螺旋)几何形状的带尖的注射针。更详细地显示了括约肌孔在空状态下(左侧)和在完全压力状态下(右侧)。

[0060] 图6示意性说明递送装置80,其包括可扩张的构件82和垫84,该垫84粘附到可扩张的构件82并配置为固定输注管86。输注管可以是海波管。如图所示,垫84可以是挠性的并且贴合可扩张的构件82的外表面,并且例如经由粘合剂附接到球囊。垫84可以包括一系列孔眼,该孔眼被配置为接收穿过其中的输注管86。这可以有利地允许输注管在球囊82上被约束和定向,而不直接附接到球囊82。垫84可以具有相对大的表面积以牢固地附接到球囊82。喷水器或输注管86是未结合的。

[0061] 图7A-7B示意性地示出了包括外球囊92和内球囊94的球囊中球囊装置90的视图。内球囊94可以为血管成形术提供足够的压力,并且内球囊和外球囊92、94之间的空间96用作递送细胞的环状腔。附接至外球囊92的穿孔应力集中器(例如,孔或针)可为细胞从球囊间空间行进至血管壁提供路径。球囊中球囊装置90可以包括导丝腔。

[0062] 图8A-8C示意性地示出了递送管100的视图,该递送管100可以以螺旋配置缠绕在可扩张的构件102周围。管100可以是基本上直的配置,或在递送期间被缠绕成更紧密的螺旋形式,以减小系统的总直径并可以在到达靶病变后呈现扩张的线圈形状。例如,这可以通过例如形状记忆材料(例如镍钛诺)的高弹性预设材料或通过相对于中心扭矩-抗性轴旋转递送管的一端来实现。可以旋转附接到递送管100的手柄104以打开递送管100的线圈。可以有扭矩抗性轴106。在一些实施方式中,扭矩抗性轴106防止可扩张的构件102旋转。递送管100可以是内衬的、激光切割的镍钛诺成型体。如图8C所示,递送管100可以直线地递送。

[0063] 图9示意性地示出了递送系统110,其可以例如在其中细胞输注管在注射过程期间静止的任何配置中使用。为了沿治疗区的长度递送一致体积的细胞,细胞输注管可包括孔112的渐进孔尺寸(例如,每个连续孔的尺寸/直径增加)。由于管中的压力在每个孔之后可以下降,因此在压力较高的近侧具有较小的孔和在压力较低的远侧具有较大的孔可能会导

致细胞更均匀的分布。

[0064] 图10A-10C示意性地示出了递送装置120的实施方式,其中输注管122相对于球囊124不固定,而是可以由使用者沿期望的方向(例如,近侧或远侧)拉动。治疗顺序可以从与靶治疗区(例如,球囊的全直径部分)的远端对齐的输注管的远端开始。在球囊膨胀之后,可以向近侧拉动输注管122,同时将细胞从远端射出。输注管122的定向可以利用附接到球囊124的孔眼或利用穿过附接在球囊124远端的输注管122的丝126来维持。管122可以具有打开的远端或带有侧端口的被塞住的远端,以引导细胞直接流入血管壁。推进柱塞128的运动也可以直接与通过机械手段例如齿条和小齿轮向近侧拉动输注管122的运动相关联。在一些实施方式中,输注管122可以被拉回以散布细胞。输注管122的放大图显示流动方向可以包括流出端部或流出侧面。丝126可以帮助保持定向。在一些实施方式中,孔眼用于引导输注管。柱塞128的推进可以驱动输注管拉回。

[0065] 图11示意性地示出了递送装置130的实施方式,其中输注管132由统一结构例如支架状自扩张笼134保持和组织。为了在递送期间减小轮廓,球囊136可以是同轴的但是在输注笼(infusion case)134的远侧。在到达靶病变之后,球囊136然后可以缩回到输注笼134中并在其中扩张。笼134可以包括支架状的扩张支柱。笼134跟随在球囊136后面,以最小化外径上的体积。球囊136沿箭头方向缩回到支架连接喷水器笼134中。笼134可以通过一个或多个孔或穿透器散布输注材料。

[0066] 图12A-12C示意性地示出了递送装置140的实施方式,其中带端口的输注管142的阵列将首先在导丝之上递送。该阵列可以包括例如两个、三个、四个、五个或更多个输注管142。随后将球囊144递送到阵列的内部(例如,径向向内),其中对接机构有可能在治疗期间套准(register)阵列与球囊。在一些实施方式中,多阶段部署概念可以通过减少在任何特定程序步骤期间必须通过给定护套或损伤段横截面递送的材料的量来改善整体可跟踪性和装置轮廓。图12C显示了单独的部署阶段,使得带端口的阵列142可以预先部署在导丝146之上,随后球囊导管144沿着导丝146在带端口的阵列142内递送。带端口的阵列142可以包括输注管的端口142延伸通过的端口。带端口的阵列可以是允许连接输注管142的任何结构。

[0067] 图13A-13B示意性地示出了递送装置150的实施方式,其中通过将海波管152分裂成在两端连接成完整管的多个段154来产生输注腔。例如,管152可以包括3个相隔120度布置的半月形段,或其他数量的段,例如2、4、5、6、7、8、9、10或更多。球囊156可以定位并位于分裂段154的内部,并且可以具有顺从垫158以密封海波管段154的边缘。顺从垫158可以具有切口以允许治疗剂例如MSC在具体位置渗出。海波管段154可以具有用于另外的MSC递送的孔。垫158可以具有顺从的密封层。该装置可以包括凹槽以允许靶向的渗出。段154可以延伸球囊156的长度。段154可以在两端重新结合成全圆的海波管152。全管152行进到近端。全管152行进到远端。

[0068] 图14A-14B示意性地示出了递送装置160的实施方式,其中细胞输注管162可以由顺从材料(例如,薄壁PET、热收缩、ePTFE等)制成,以便它们可以平放以用于递送,但可以在球囊膨胀之前用治疗剂例如MSC膨胀。输注管可以被设计成具有允许递送治疗剂(例如,在具体压力下破裂)的特征(例如,带端口的或刻划的特征)以允许释放MSC。输注管162也可以在近侧填充有柱塞、阀或其他元件,其可以防止MSC悬浮液被来自球囊膨胀的背压向

近侧施力。输注管可以在递送期间贴合球囊表面,然后在球囊膨胀之前用MSC膨胀至虚线轮廓。腔可以是带端口的或刻划的,以在靶压力下破裂。可以致动柱塞164以填充和支撑MSC悬浮液以抵抗背压。MSC的悬浮液在递送腔内部。

[0069] 图15示意性地示出了递送装置170的实施方式,其中球囊172可以具有切割或刻划元件174,例如刀片(atherotome),每个都套在它们自己的顺从管176中。该管176可以平放以用于递送,但是在球囊膨胀之后可以输注治疗剂,例如MSC。管176可以具有内置的穿孔,或者球囊膨胀的力可以使刻划元件174刺穿管,形成输注端口。刻划元件174可以具有单个直边或者可以具有一系列点或高点(high spot),这些点或高点可导致膨胀管的可预测的穿孔。图15示出了刻划元件174的多边版本(靠近顶部)。刀片刺穿保护套(sock)或顺从管176以形成递送区域。保护套或顺从管176可以是未加压的,如的多边版本附近所示。图15显示了刻划元件174的单边版本(靠近右下角)。保护套或顺从管176可以被加压,如在左下刻划元件174附近所示。示出了血管壁V。例如干细胞的试剂流可以从保护套或顺从管176流动。

[0070] 图16示意性地示出了包括球囊中球囊的递送装置180的实施方式,其中内球囊182被配置为施加压力用于血管成形术,并且外球囊184被配置为提供用于MSC输注的腔。外球囊184可以是弹性套筒或半顺从球囊,其与内部球囊紧密配合。两个球囊之间的环状物中的另外元件,例如已被激光切割(例如螺旋切割)用于挠性的海波管,可以提供应力集中器来破坏斑块,并为包括MSC的治疗剂产生间隙以向下流动球囊的长度。外球囊184可以具有海波管支撑并且可以被螺旋切割。

[0071] 图17A-17B示意性地示出了包括球囊192的递送装置190的实施方式,球囊192包括刻划元件194,该刻划元件194被配置为具有当与血管壁相对时形成打开通道的弯曲的横截面。在一些情况下,弯曲的横截面通常与球囊的一般弯曲相反。然后将治疗剂(例如MSC悬浮液)递送到膨胀球囊的近侧。递送装置190可以包括MSC递送腔出口部分196。示出了血管壁V。可以将MSC悬浮液递送到膨胀球囊192的近侧,然后由血流经由刻划元件194的通道携带进入组织中。

[0072] 图18A-18B示意性地示出了可以类似于上述图17A-17B的递送装置200的实施方式。其中治疗剂(例如,MSC悬浮液)可以在全直径膨胀的球囊202的近端处或近侧被递送(例如,经由膨胀端口),并且可以通过由刻划元件204产生的通道沿整个病变长度分布。刻划元件204可以是激光焊接的。刻划元件304可以沿着递送端口的长度呈扇形。示出了血管壁V。

[0073] 图19A-19B示意性地示出了递送装置210的实施方式,其中输注管212没有结合到球囊214,而是由细长结构例如穿过它们的中心的丝216径向定向和约束。丝216可以聚集并集成到远侧导管尖端218中。代替中心丝,输注管212还可以在远端具有长尾切口,其可以在类似于丝的远侧导管尖端218处组织和聚集。输注管212可以沿近侧轴组织,这通过在适当的材料(如PET热收缩)中覆盖它们,或者使它们穿过多腔挤出。例如,可以通过将输注管包裹在球囊的褶皱下方来最小化递送轮廓,这也可以作为减少在递送期间血栓堵塞输注管端口的可能性的机构。远端处的丝聚集可以帮助整合到原生球囊锥体和导管尖端。输注管212的多端口阵列可以具有不同的递送腔。端口(porting)可以是渐进的和/或流量平衡的。覆盖可以在近侧聚集和组织腔。图19B显示了球囊包裹物或褶皱,以及通过与褶皱球囊214重叠而最小化的端口轮廓。还显示了单个端口或输注管212的切割轮廓,其中远端延伸将聚集

在球囊锥体218处。

[0074] 图20示意性地示出了递送装置220的实施方式,其中治疗剂,例如MSC,可以预加载到球囊褶皱下方的空间中。球囊可能具有纹理、孔、贮液器或其他特征,以帮助将细胞固定在适当的位置,直到球囊膨胀。球囊周围也可能有薄膜,以将细胞固定在适当的位置,直到球囊膨胀,此时它可能优先破裂以暴露MSC介质。递送装置220可以具有刚好在膨胀之前或膨胀期间破裂的膜。球囊上可以有纹理或保留几何形状。MSC可以在褶皱内的死体积内预先加入。

[0075] 图21示意性地示出了包括由激光切割海波管232制成的单个膨胀腔的递送装置230的实施方式。海波管232可以具有渐进中断螺旋切割图案以提高挠性同时还提供对扭曲和挤压的抗性。海波管232中的切口可以用例如PET热收缩的挠性覆盖物234在近侧密封,而用于细胞输注的端口可以不受限制。激光切割海波管232也可以只是短的远侧分段,其连接到不同的管或腔,用于大部分长度到轮毂(hub)。海波管232可以具有端口或孔。海波管232可以具有铰接式切割图案,其提高了挠性和可跟踪性,同时提供了用于支撑的环强度。覆盖物234可以密封在海波管232的铰接式分段之上。

[0076] 图22示意性地示出了递送装置240的实施方式,其包括双可扩张的构件,例如球囊242,其可以定位在靶治疗区域的远侧和近侧二者之一或二者。这可以帮助在治疗持续期间容纳治疗剂,例如MSC。双球囊构造可用于在干细胞递送之前在隔离的段中进行密封。

[0077] 图23A-23B示意性地示出了递送装置的实施方式和注射方法。治疗剂,例如MSC悬浮液可以被保持在单个注射器252中,该注射器252分支成多个输注腔254。在这种情况下,细胞溶液可以优先沿输注腔以最小的阻力向下行进。MSC悬浮液也可以保持在分开的注射器256中,每个注射器连接到单个输注腔258。这提供了通过每个输注腔注射相同体积的细胞悬浮液的优点。三个注射器的手柄可以连接或分开,使得所有三个可以以相同的运动致动,或者如果力太大,则一次致动一个。注射器筒可以线性或径向图案布置。在一些实施方式中,一起启动三个柱塞可以确保每个输注腔中的体积相等。三个柱塞可以是线性的或径向的。示出了用于一起启动的三个径向柱塞的实施方式。

[0078] 在一些实施方式中,可扩张的构件可用于在任何期望的解剖位置递送治疗剂,包括但不限于细胞悬浮液,该解剖位置包括但不限于脉管和非脉管体腔(包括呼吸道腔,例如气管、支气管;GI道腔,例如食道、胃、小肠、大肠、直肠、胆管;泌尿道腔,例如输尿管、膀胱和尿道;妇科道腔,例如输卵管、子宫和阴道;等等)。例如,脉管体腔可以包括脑脉管系统、冠状脉管系统和外周脉管系统。

[0079] 在一些实施方式中,用于治疗内膜增生的方法可以涉及使待治疗血管内的斑块层破裂或穿透,并且将干细胞或非干细胞的悬浮液在斑块下方递送至内膜、内膜下空间、中膜、外膜和/或外膜周围空间。在一些实施方式中,系统和方法可用于将SVF直接递送到动脉壁中以引起减少的新内膜增生反应。

[0080] 斑块的破裂可以如下实现:通过球囊的膨胀,这在血管成形术中很常见;或者通过其他机械手段,例如在定位在血管中之后压缩支架状装置以增加其直径。斑块的破裂可以通过常规手段,例如球囊膨胀,这在引入干细胞之前且与干细胞的引入分开,或者可以在单个装置中组合,该装置既破裂斑块又随后引入细胞悬浮液。在将递送装置定位在血管内之后,可以通过钉或类似结构的延伸来穿透斑块。在任何一种情况下,在破裂或穿透后,干细

胞悬浮液在足够的压力下被递送以将细胞移动到斑块层和/或治疗中的血管的一个或多个选定结构层中,在移除递送装置后它们保留在那里。

[0081] 递送装置的另一个可选实施方式(未示出)是薄管的螺旋或双螺旋布置,该薄管具有沿着管的长度间隔的小孔口。在外观上与传统支架相似,该装置使用导管插入血管中并根据需要定位。然后将其拉在一起以增加其直径(通过圆锥形构件的移动,未显示),从而用于破裂斑块层并深深嵌入斑块中。可选地,装置可由记忆金属形成,该记忆金属在脱离约束护套时或加热至体温时扩张。然后使用导管将基于细胞的悬浮液引入管中,并且该悬浮液通过小孔口离开管。在引入干细胞后,该装置被伸长以减小其直径,使其与血管壁脱开,并与导管一起被撤回。

[0082] 又一个实施方式是多叶球囊,在其接触血管壁的每个叶的顶点处具有小孔口或空心钉。

[0083] 又一个实施方式是多叶球囊,在叶之间的空间内具有一个或多个孔口,该空间限定了可以填充有细胞悬浮液的通道,以提供斑块层和悬浮液之间的增加的接触面积。在该实施方式中,如上所述的环状凸缘用于容纳细胞悬浮液,并引导血液流过球囊中的中心空心腔,或通过球囊外表面上的可选通道,在这种情况下,环状凸缘具有与这些通道或中心腔连通的孔口或槽口。

[0084] 上述每个球囊可以是多腔的,例如双腔设计,以允许使用与待递送到血管壁的细胞悬浮液分开且不同的流体进行膨胀。

[0085] 对于针对动脉瘤疗法的介入,如本文所公开的能够完全穿透静脉壁,细胞悬浮液递送系统可用于将细胞疗法递送到周围的动脉周围组织和脂肪中,而不是直接递送到动脉瘤动脉壁中。大多数动脉与成对的静脉相邻。细胞悬浮液递送装置经由相邻静脉插入并部署在静脉中。在部署时,装置上的空心钉穿过静脉壁进入动脉瘤动脉周围的组织。细胞制剂通过钉递送,然后取回并移除装置。可选地,细胞制剂可以经由导管递送,该导管被引导以接触静脉壁并提供对静脉壁的支撑。一旦与壁接触,就可以部署一根或多根针或钉,并将注射液递送到动脉周围组织中。

[0086] 在一些实施方式中,可以根据期望的临床结果来选择材料。可以使用的材料的一些非限制性实例包括不锈钢海波管和丝;镍钛诺海波管和丝;热收缩——PET、PTFE、FEP、Pebax;PTFE衬里——自由挤出或沉积在铜芯上;尼龙或PET球囊;热塑性挤出——单腔或多腔;聚酰亚胺管线;和/或氰基丙烯酸酯(Cyanoacrylate)和UV固化粘合剂。

[0087] 在一些实施方式中,非限制性地,以下制造技术可用于本文公开的任何数量的特征:激光管切割;机械钻孔;镍钛诺定型;挤出;回流/热塑性热定型;热结合/热熔(heat staking);球囊成型;注塑成型;粘合剂结合——氰基丙烯酸酯、紫外线固化和环氧树脂。

[0088] 在一些实施方式中,具有与球囊分离的细胞输注管的模块化系统可以允许临床医生使用优选的血管成形术球囊。

[0089] 在一些实施方式中,可以使用注射器泵来提供稳定的输注速率。然而,在一些实施方式中不需要或不使用注射器泵。

[0090] 在一些实施方式中,系统可以包括球囊,该球囊包括沿着血管成形术球囊导管的外部布置的一系列离散的输注腔,以既增强膨胀期间的局部压力效应,又确保通过沿腔分布的端口将MSC溶液直接靶向递送到内膜下。在一些实施方式中,球囊导管可以包括任何数

量的以下特征：在高压下机械稳定的输注腔和端口（例如高达大约或大约8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20atm或更高，或包括前述任何两个值的范围）；与治疗剂注射兼容的流体路径和端口几何形状，以便于维持高细胞存活率；通过以下尺寸的护套可引入的整体构造和递送轮廓：大约6F，或大约、至少大约或不超过大约4F、5F、6F、7F、8F、9F、10F或包括前述值的任何两个的范围；配置为维持有竞争力的可追踪性/靶病变进入的系统；与导丝兼容的导管设计，所述导丝包括但不限于标准0.018”导丝；球囊，其维持大于或等于约14、15、16、17、18、19或20atm的额定爆裂压力（RBP）；在一些情况下，不透射线（RO）标记物放置和可见性、球囊膨胀/缩小时间和导管工作长度可能与传统球囊导管一致。

[0091] 在一些实施方式中，取决于被治疗的具体疾病，并考虑到药物的物理性质，可能适用于该方法和装置的药物的实例包括但不限于抗再狭窄、促增殖或抗增殖、抗炎、抗肿瘤、抗有丝分裂、抗血小板、抗凝血、抗纤维蛋白、抗凝血酶、细胞抑制、抗生素、抗酶、抗代谢、血管生成、细胞保护、血管紧张素转化酶（ACE）抑制、血管紧张素II受体拮抗和/或心脏保护药物。

[0092] 抗增殖药物的实例包括但不限于放线菌素、紫杉醇（taxol）、多西他赛、太平洋紫杉醇、西罗莫司（雷帕霉素）、优美莫司（biolimus）A9（Biosensors International，新加坡）、deforolimus、AP23572（Ariad Pharmaceuticals）、他克莫司、替西罗莫司、吡美莫司、佐他莫司（ABT-578）、40-0-（2-羟基）乙基-雷帕霉素（依维莫司）、40-0-（3-羟丙基）雷帕霉素（雷帕霉素的结构衍生物）、40-0-[2-（2-羟基）乙氧基]乙基-雷帕霉素（雷帕霉素的结构衍生物）、40-0-四唑-雷帕霉素（雷帕霉素的结构衍生物）、40-0-四唑基雷帕霉素、40-表-（N-1-四唑）-雷帕霉素和吡非尼酮。

[0093] 抗炎药的实例包括甾体和非甾体（NSAID）抗炎药，例如但不限于氯倍他索、阿氯芬酸、二丙酸阿氯米松、丙缩阿尔孕酮、α淀粉酶、安西法尔、安西非特、氨芬酸钠、盐酸氨普立糖、阿那白滞素、阿尼罗酸、阿尼扎芬、阿扎丙宗（apazone）、巴柳氮二钠、苄达酸、苯噁洛芬、盐酸苄达明、菠萝蛋白酶、溴哌莫（broperamol）、布地缩松、卡布洛芬、环洛芬（cicloprofen）、辛喷他宗（cintazone）、克利洛芬、丙酸氯倍他索、丁酸氯倍他松、氯吡酸（clopirac）、氯硫卡松丙酸盐（cloticasone propionate）、醋酸三氟米松（cormethasone acetate）、可托多松、地夫可特、地奈德、去羟米松、地塞米松、二丙酸地塞米松、醋酸地塞米松、磷酸地塞米松、莫米松、可的松、醋酸可的松、氢化可的松、强的松、醋酸强的松、倍他米松、醋酸倍他米松、双氯芬酸钾、双氯芬酸钠、双醋酸双氟拉松、二氟米酮钠、二氟尼柳、二氟泼尼、地弗他酮（diftalone）、二甲基亚砷、羟西奈德、恩甲羟松（endrysone）、恩莫单抗、依诺利康钠、依匹唑、依托度酸、依托芬那酯、联苯乙酸、非那莫、芬布芬、芬氯酸、苯克洛酸、芬度柳、苯吡噁二酮、芬替酸、夫拉扎酮、氟扎可特、氟芬那酸、氟鲁咪唑、醋酸氟尼缩松（flunisolide acetate）、氟胺烟酸、氟尼辛葡甲胺、氟考丁酯、氟米龙醋酸酯、氟喹宗、氟吡洛芬、氟瑞托芬、丙酸氟替卡松、呋喃洛芬、呋罗布芬、哈西奈德、丙酸卤倍他索（halobetasol propionate）、醋酸卤泼尼松、异丁芬酸、布洛芬、布洛芬铝、皮考布洛芬、伊洛达普、吡啶美辛、吡啶美辛钠、吡啶布洛芬、吡啶克索、吡四唑、醋酸异氟泼尼松（isoflupredone acetate）、伊索克酸、伊索昔康、酮基布洛芬、盐酸洛非咪唑、氯诺昔康、氯替泼诺碳酸乙酯（loteprednol etabonate）、甲氯灭酸钠、甲氯芬那酸、二丁酸甲氯松、甲芬那酸、美沙拉嗪、美西拉宗、磺庚甲泼尼龙（methylprednisolone suleptanate）、吗尼氟酯

(momiflumate)、萘丁美酮、萘普生、萘普生钠、萘普索、尼马宗、奥沙拉秦钠、肝蛋白、奥帕诺辛、噁丙嗪、羟基保泰松、盐酸瑞尼托林、戊聚糖多硫酸钠、甘油保泰松钠、吡非尼酮、吡罗昔康、肉桂酸吡罗昔康酯、吡罗昔康乙醇胺、吡丙芬(pirprofen)、泼那扎特、普立非酮、普罗度酸、普罗喹宗、普罗沙唑、柠檬酸普罗沙唑、利美索龙、氯马扎利、柳胆来司(salcolex)、沙那西定、双水杨酯、血根氯铵、司克拉宗、丝美辛、舒多昔康、舒林酸、舒洛芬、他美辛、氟烟酰胺、他洛柳酯、特丁非隆(tebufelone)、替尼达普、替尼达普钠、替诺昔康、氧喹苯胺(tesicam)、苳叉异喹酮(tesimide)、四氢甲吡啶、硫平酸、巯基氢化可的松特戊酸盐、托美丁、托美丁钠、三氯奈德、三氟氨酯、齐多美辛、苯酰吡酸钠、阿司匹林(乙酰水杨酸)、水杨酸、皮质类固醇、糖皮质激素、他克莫司和吡美莫司。

[0094] 抗肿瘤剂和抗有丝分裂剂的实例包括但不限于太平洋紫杉醇、多西他赛、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、长春新碱、长春碱、氟尿嘧啶、盐酸阿霉素和丝裂霉素。

[0095] 抗血小板、抗凝血、抗纤维蛋白和抗凝血酶药物的实例包括但不限于肝素、肝素钠、低分子量肝素、类肝素类、水蛭素、阿加曲班、毛喉素、伐哌前列素、前列环素、前列环素葡聚糖、D-phe-pro-arg-氯甲基酮(D-phe-pro-arg-chloromethylketon)、双嘧达莫、糖蛋白IIb/IIIa血小板膜受体拮抗剂抗体、重组水蛭素和凝血酶、凝血酶抑制剂(例如ANGIOMAX®(比伐卢定,来自Biogen)、钙通道阻滞剂例如硝苯地平、秋水仙碱、鱼油( $\omega$ -3-脂肪酸)、组胺拮抗剂、洛伐他汀、单克隆抗体(例如血小板衍生生长因子(PDGF)受体特异性的抗体)、硝普钠、磷酸二酯酶抑制剂、前列腺素抑制剂、苏拉明、血清素阻滞剂、类固醇、硫醇型蛋白酶抑制剂(thioprotease inhibitors)、三唑并嘧啶、一氧化氮或一氧化氮供体、超氧化物歧化酶、超氧化物歧化酶模拟物和4-氨基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(4-氨基-TEMPO)。

[0096] 细胞抑制或抗增殖药的实例包括但不限于血管肽素、血管紧张素转化酶抑制剂(例如卡托普利、西拉普利或赖诺普利)、钙通道阻滞剂例如硝苯地平;秋水仙碱、成纤维细胞生长因子(FGF)拮抗剂;鱼油( $\omega$ -3-脂肪酸);组胺拮抗剂;洛伐他汀、单克隆抗体例如但不限于血小板衍生生长因子(PDGF)受体特异性的抗体;硝普钠、磷酸二酯酶抑制剂、前列腺素抑制剂、苏拉明、血清素阻滞剂、类固醇、硫醇型蛋白酶抑制剂、三唑并嘧啶(PDGF拮抗剂)和一氧化氮。

[0097] ACE抑制剂的实例包括但不限于喹那普利、培哚普利、雷米普利、卡托普利、苯那普利、群多普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利和依那普利。

[0098] 血管紧张素II受体拮抗剂的实例包括但不限于厄贝沙坦和氯沙坦。

[0099] 在本文中可能发现有益用途的其他治疗药物再次包括但不限于 $\alpha$ -干扰素、基因工程内皮细胞、地塞米松、与互补DNA结合以抑制转录的反义分子,以及核酶、抗体、受体配体(例如核受体配体雌二醇和类视黄醇)、噻唑烷二酮类(格列酮)、酶、粘附肽、凝血因子、抑制剂或凝血溶解药物(例如链激酶和组织纤溶酶原激活因子)、用于免疫的抗原、激素和生长因子、寡核苷酸(例如反义寡核苷酸)、用于基因疗法的核酶和逆转录病毒载体、抗病毒药物和利尿剂。

[0100] 在其他实施方式中,可以根据期望的临床结果使用任何两种、三种或其他数量的前述药物或其他治疗剂的组合。

[0101] 根据以上教导,多种其他修改、改编和可选设计当然是可能的。因此,此时应当理

解,在所附权利要求的范围内,本发明可以以不同于本文具体描述的方式实践。可以预期的是,可以进行以上公开的实施方式的具体特征和方面的多种组合或子组合,并且仍然落入本发明中的一个或多个内。进一步地,与实施方式相关的任何具体特征、方面、方法、性质、特性、质量、属性、要素等的本文公开内容可以用于本文阐述的所有其他实施方式。因此,应当理解,所公开实施方式的多种特征和方面可以彼此组合或彼此替代,以形成所公开发明的不同模式。因此,旨在本文公开的本发明的范围不应该受上述具体公开的实施方式限制。此外,虽然本发明易于进行多种修改和替代形式,但其具体实例已在附图中示出并在本文中详细描述。然而,应当理解,本发明不限于所公开的具体形式或方法,相反,本发明涵盖落入所述的多种实施方式和所附权利要求的精神和范围内的所有修改、等同物和替代物。本文公开的任何方法都不需要以所述的顺序执行。本文公开的方法包括从业者采取的某些行动;但是,它们也可以包括这些行为的任何第三方指令,无论是明示的还是暗示的。例如,例如“进入脉管腔”的动作包括“指示进入脉管腔”。本文公开的范围还涵盖任何和所有重叠、子范围及其组合。例如“最多”、“至少”、“大于”、“小于”、“在……之间”等的语言包括所引用的数字。如本文所用,以例如“近似”、“约”和“基本上”的术语开头的数字包括所列举的数字(例如,约10%=10%),并且还表示靠近所述量的仍然进行所期望的功能或达到期望的结果的量。例如,术语“近似”、“约”和“基本上”可以指所述量的小于10%、小于5%、小于1%、小于0.1%和小于0.01%内的量。

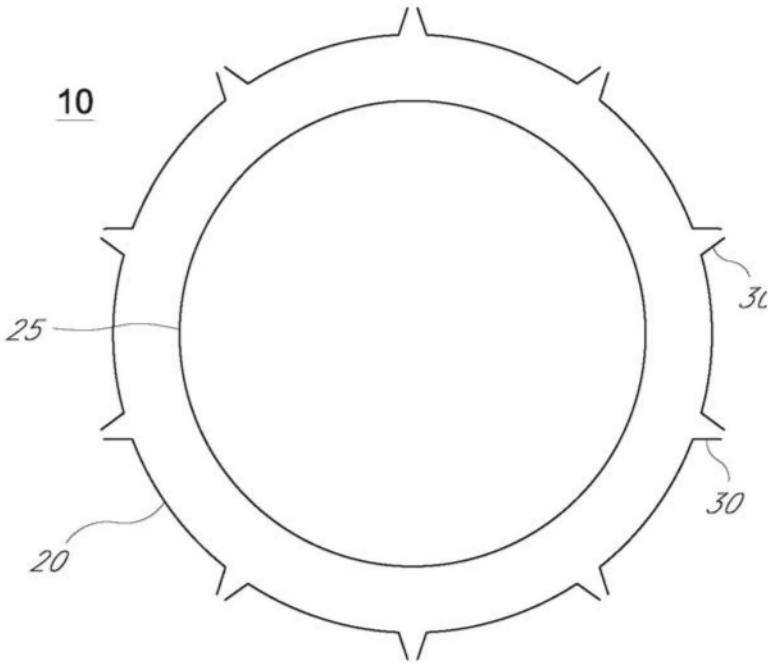


图1

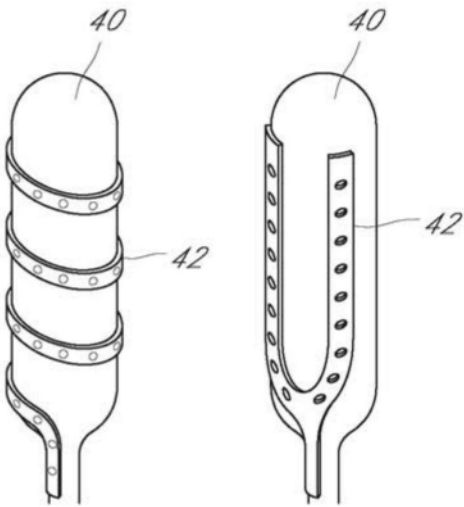


图2A

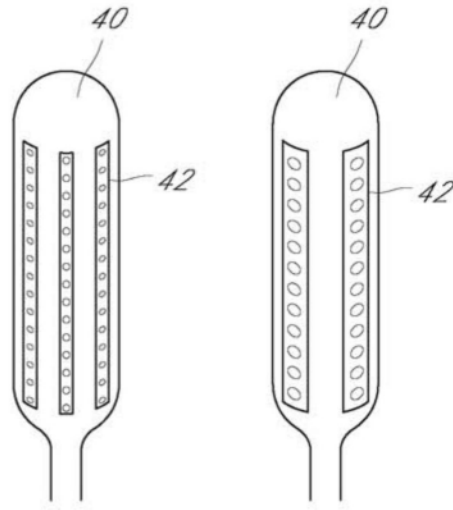


图2B

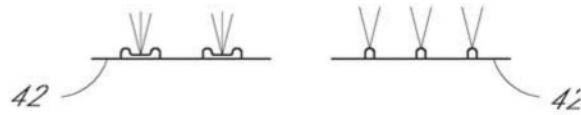


图2C

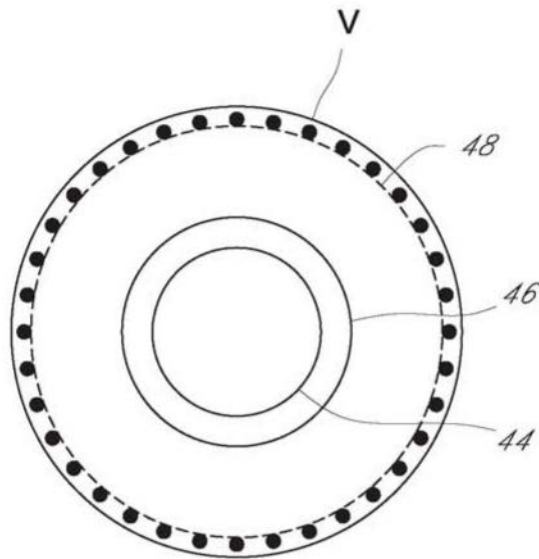


图3A

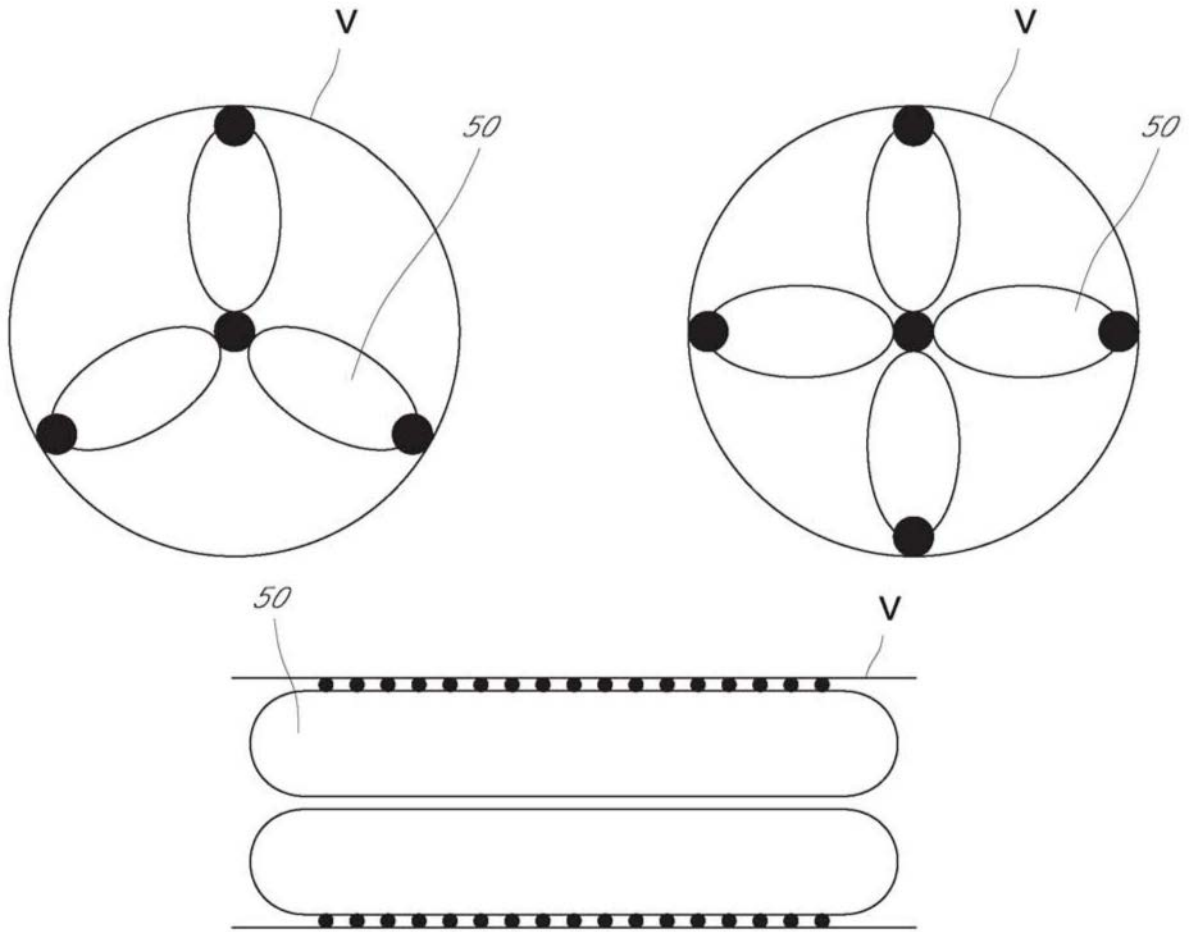


图3B

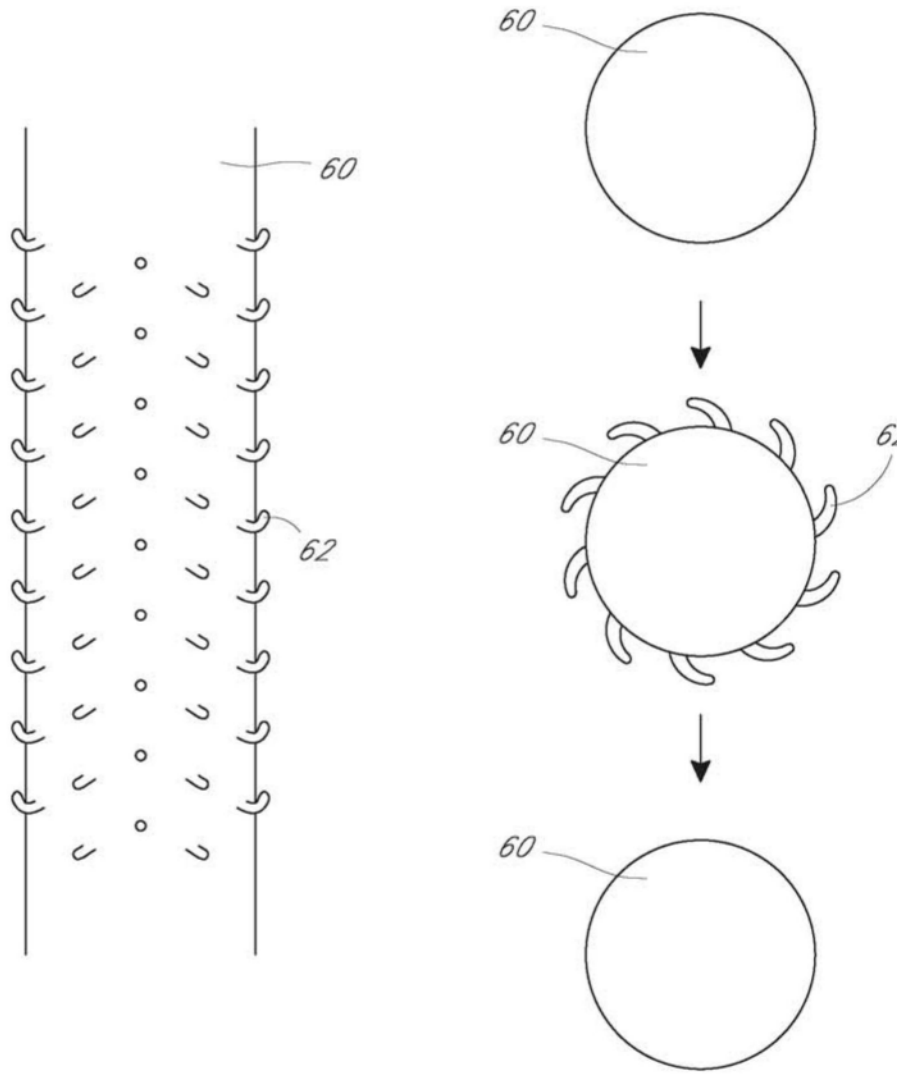


图4A

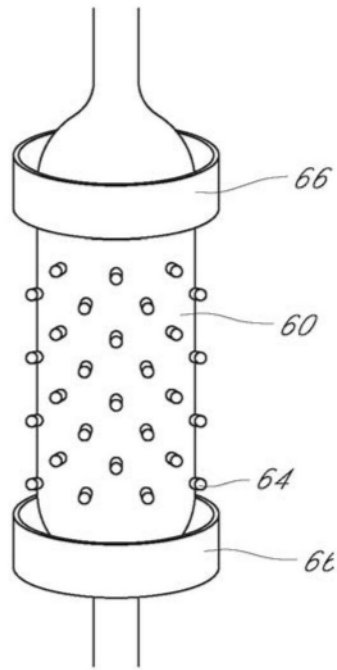


图4B

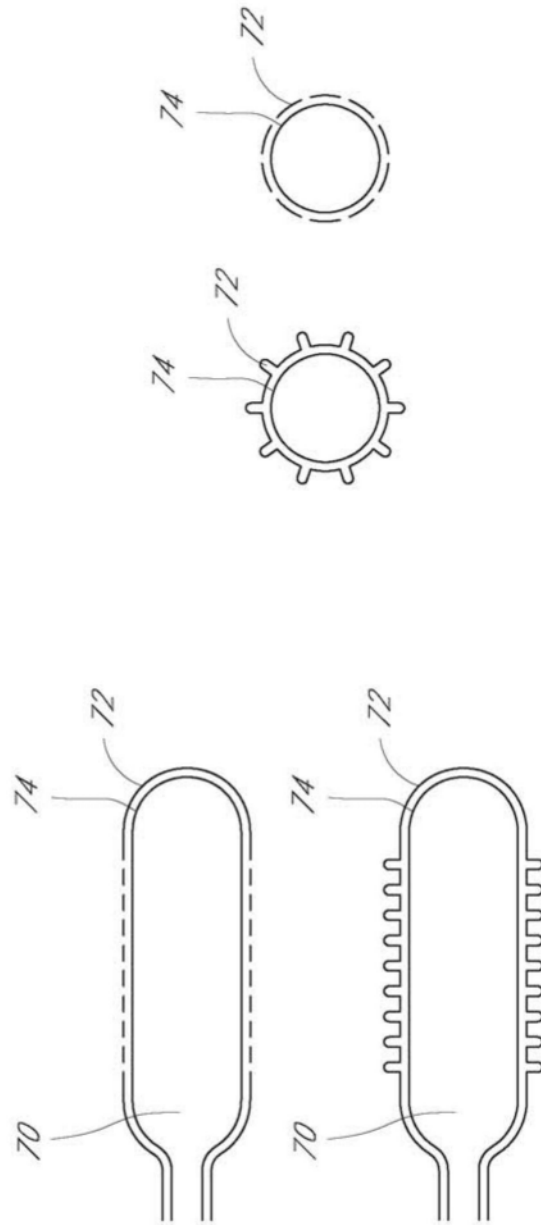


图5A

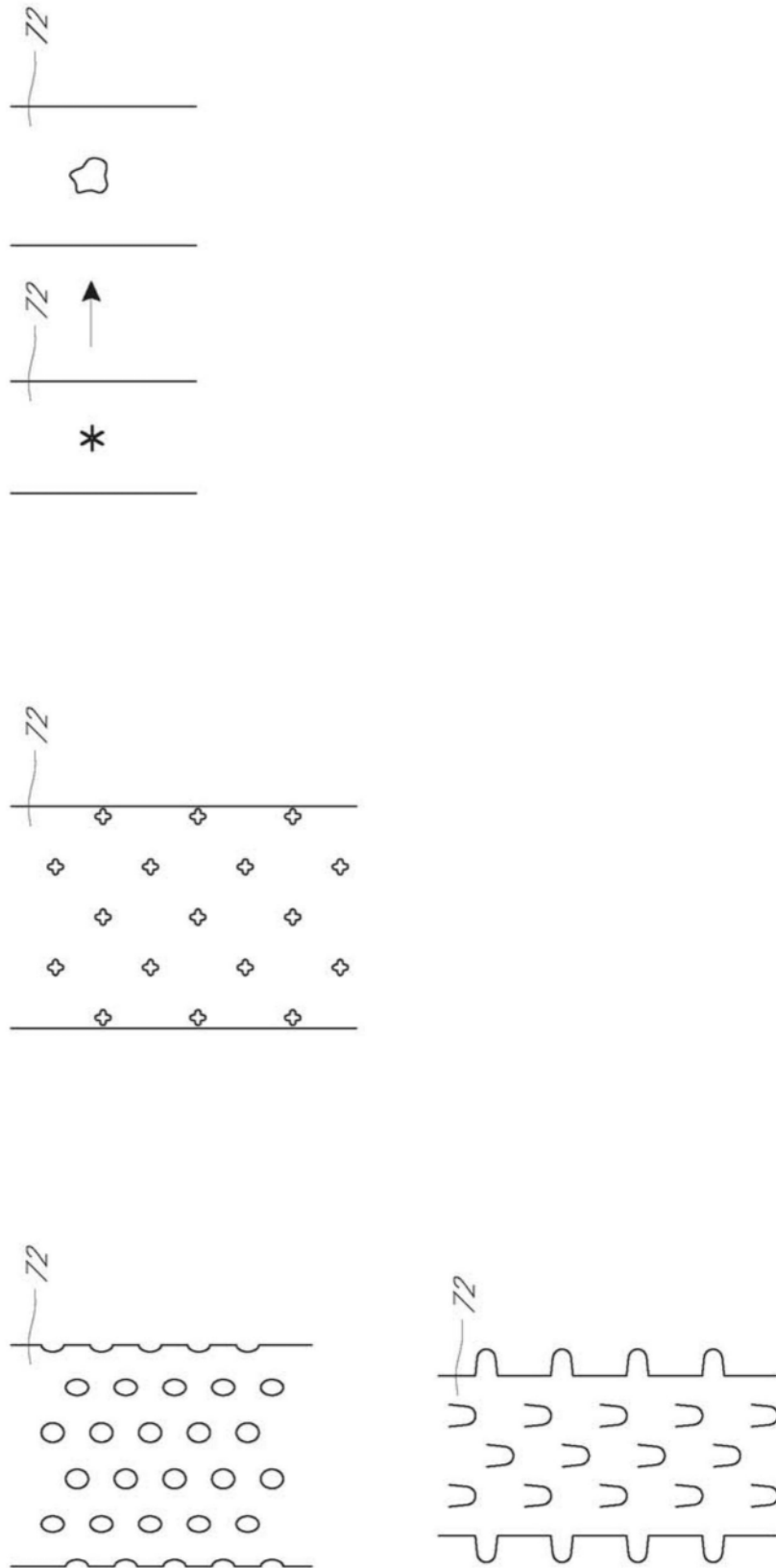


图5B

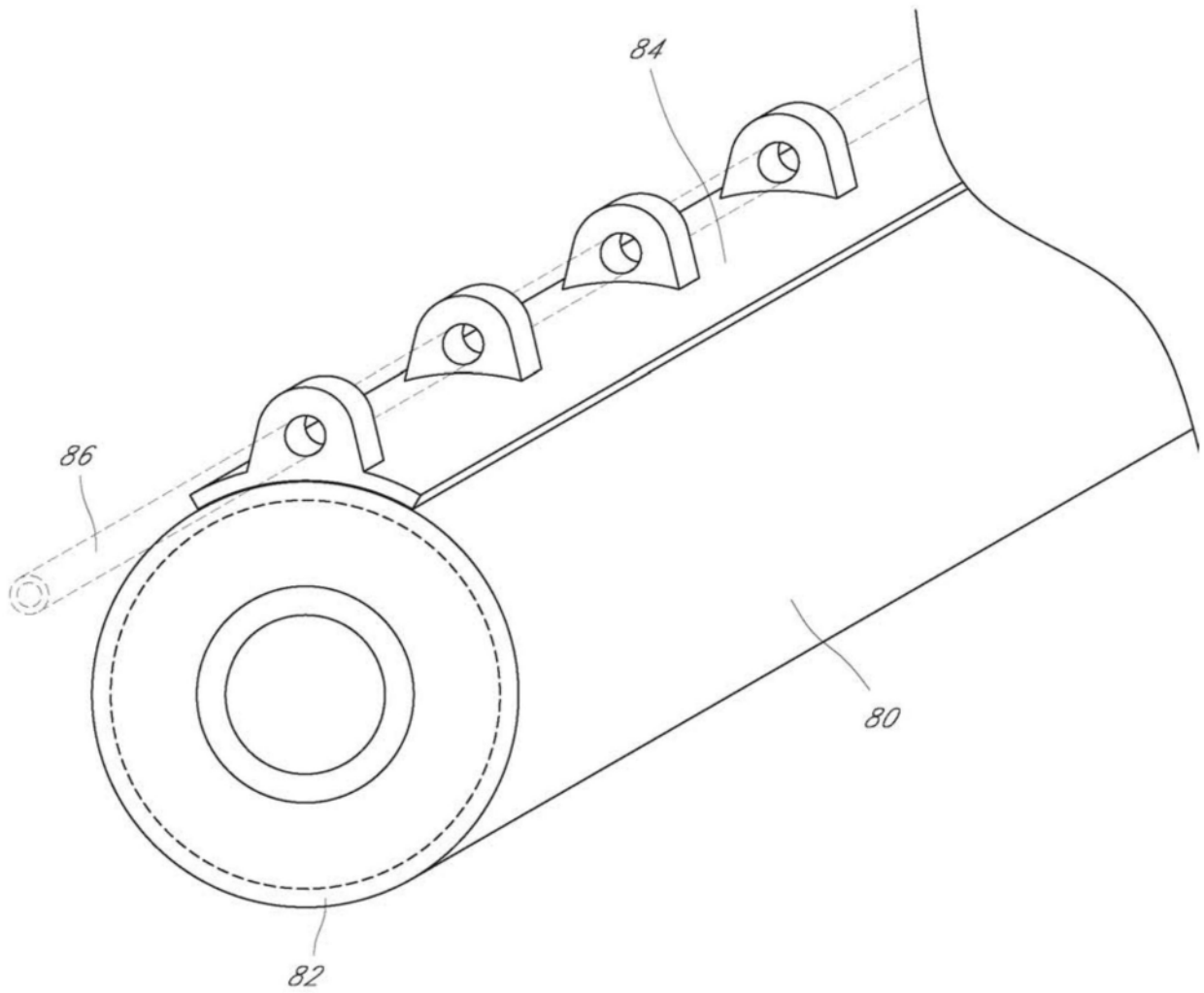


图6

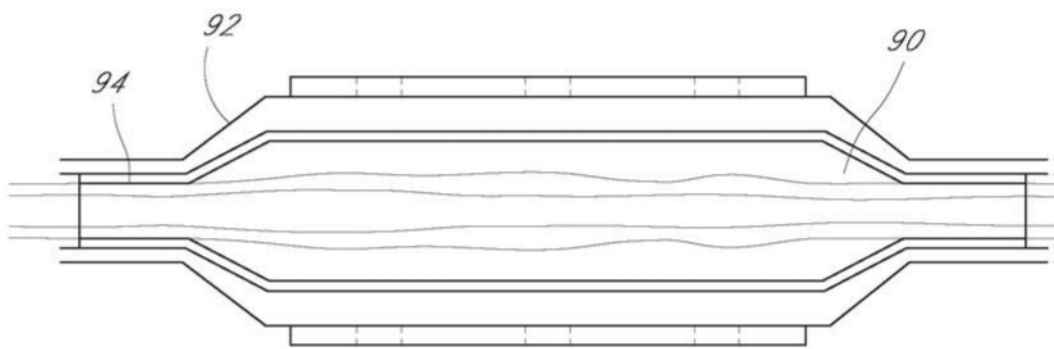


图7A

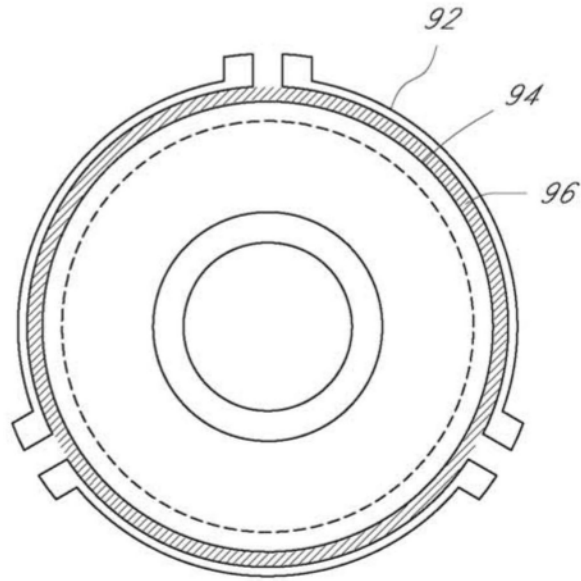


图7B

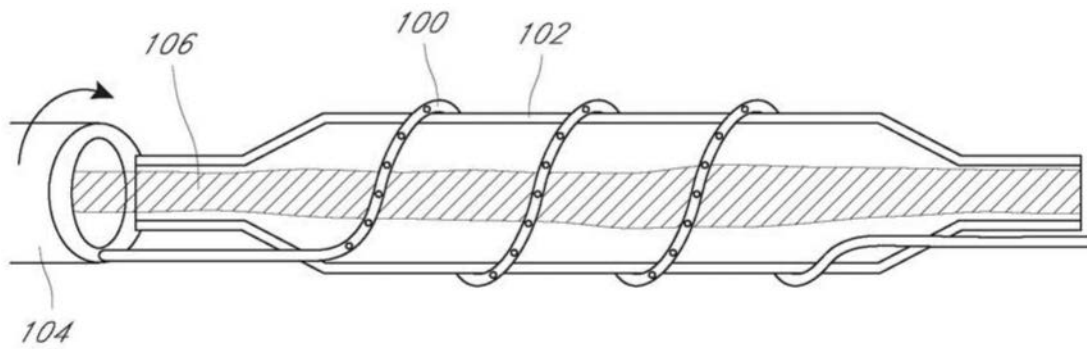


图8A

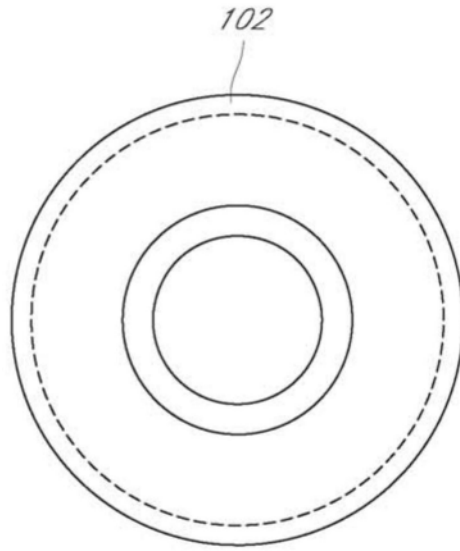


图8B

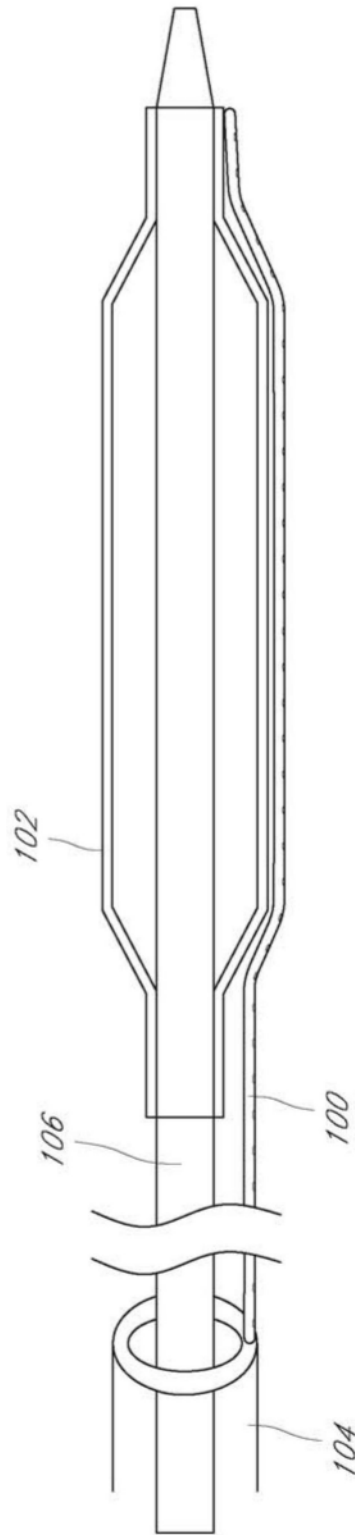


图8C

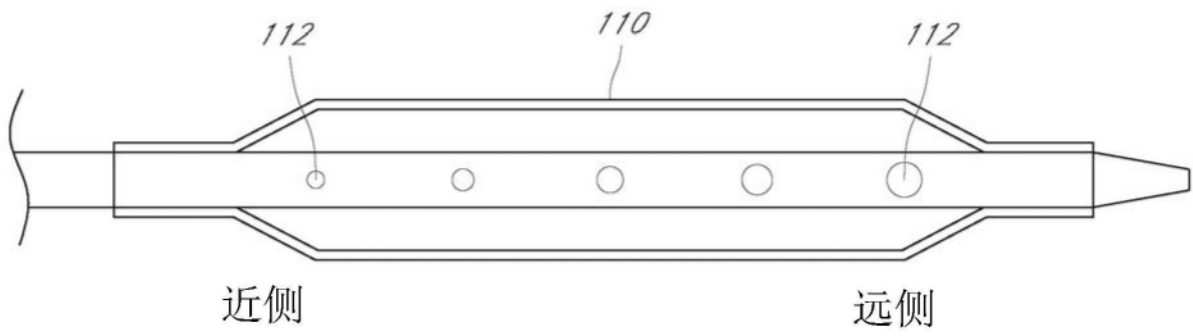


图9

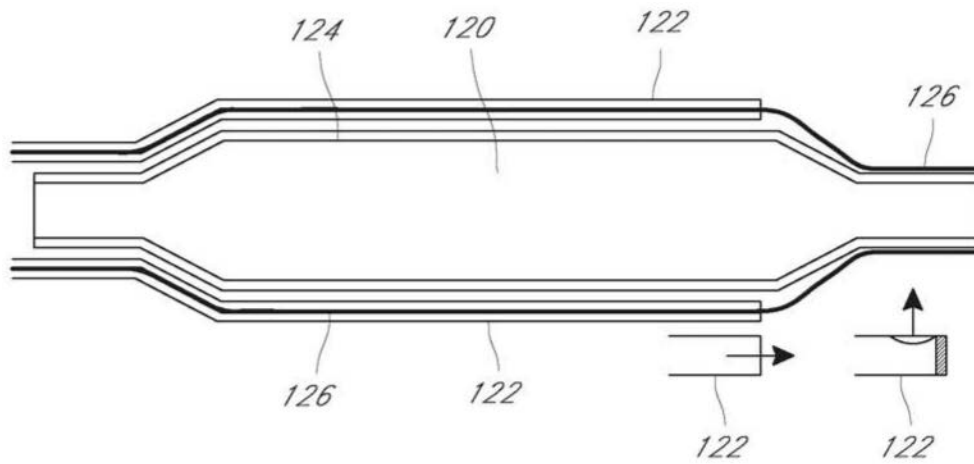


图10A

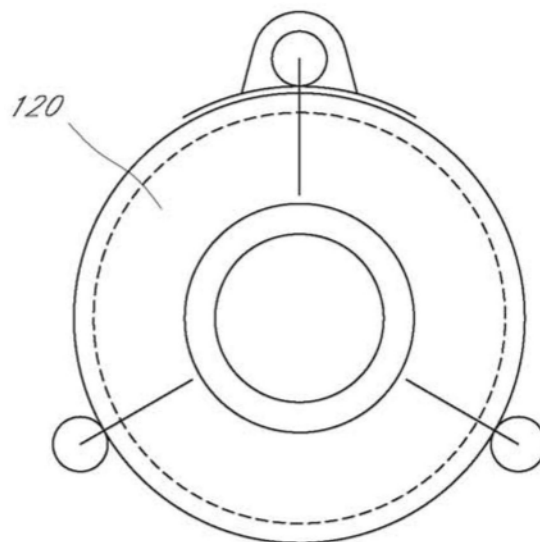


图10B

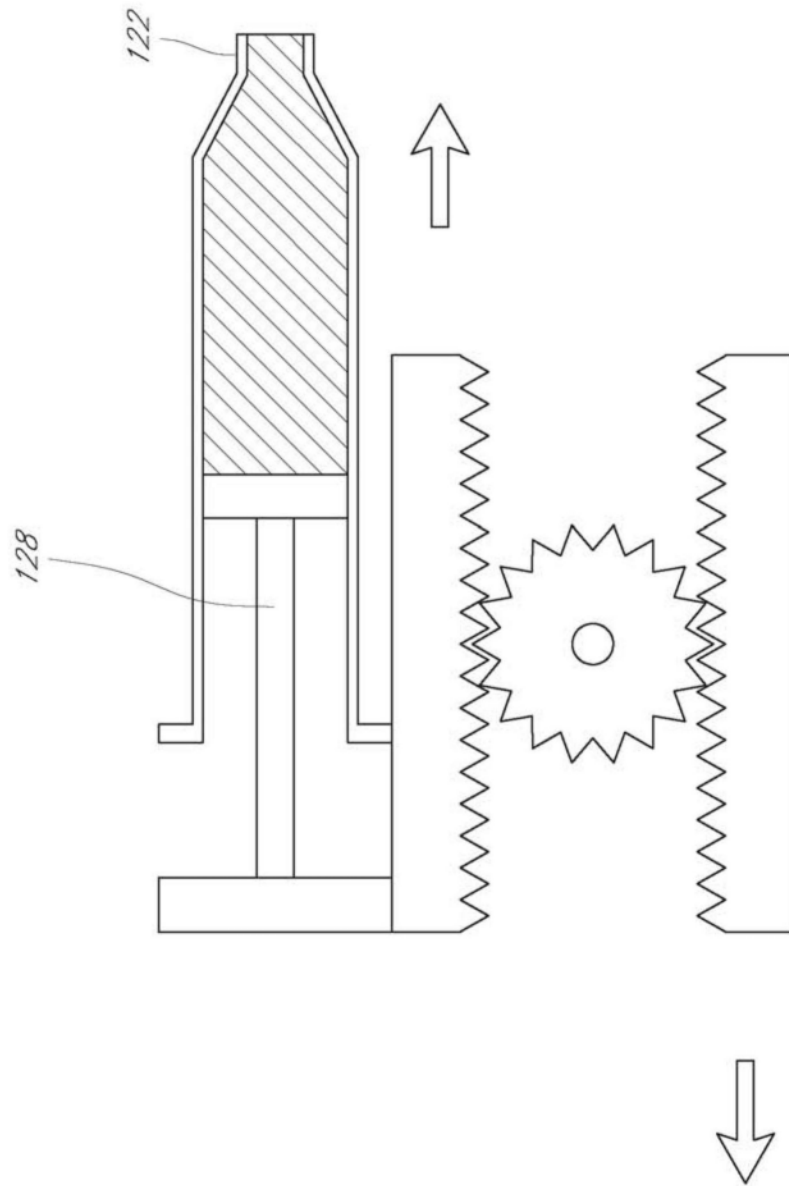


图10C

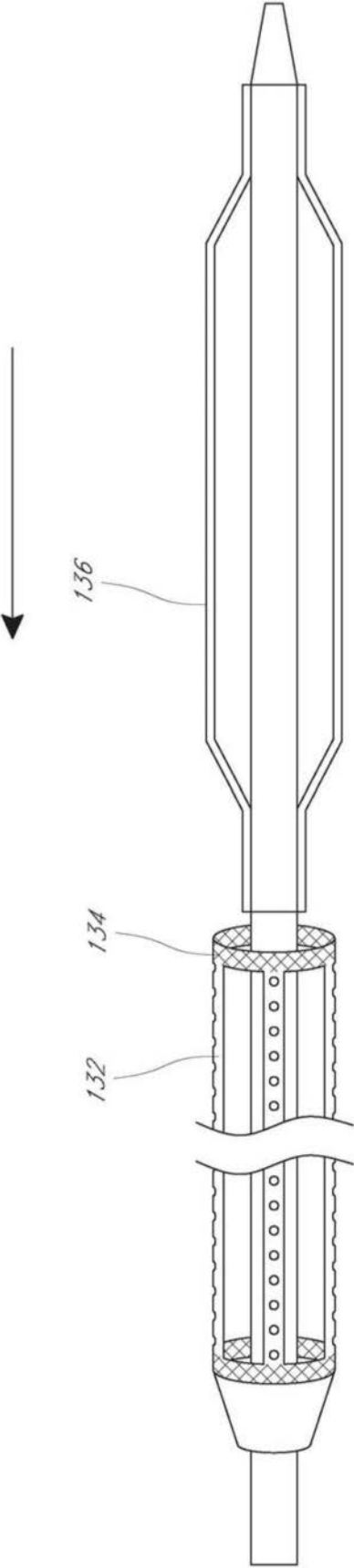


图11

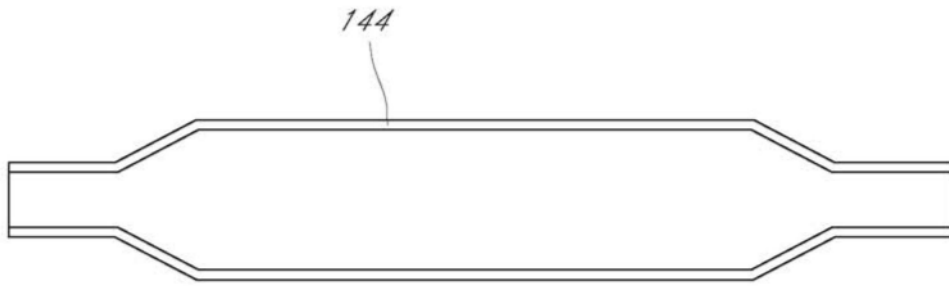


图12A

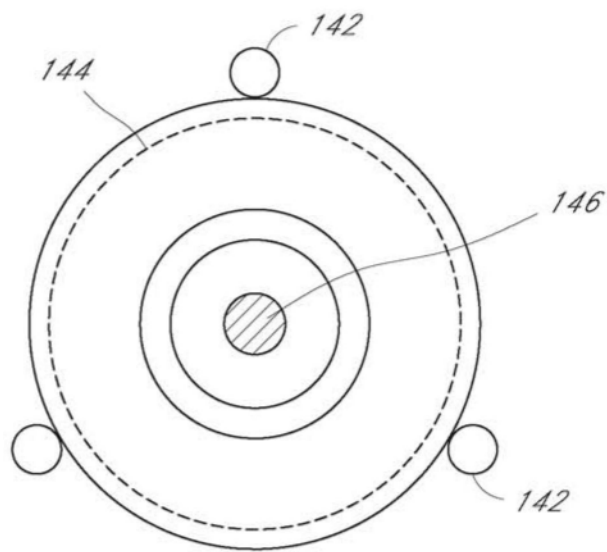


图12B

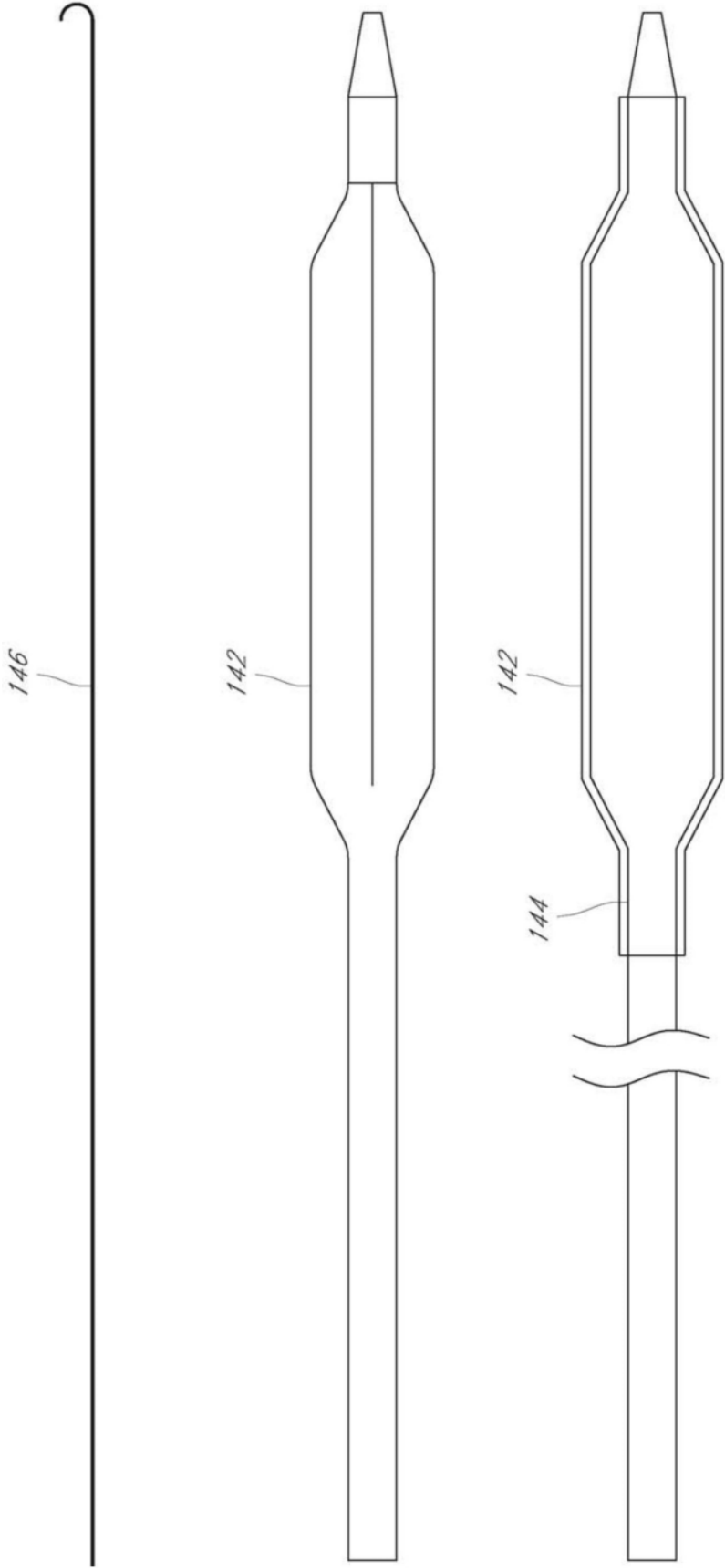


图12C

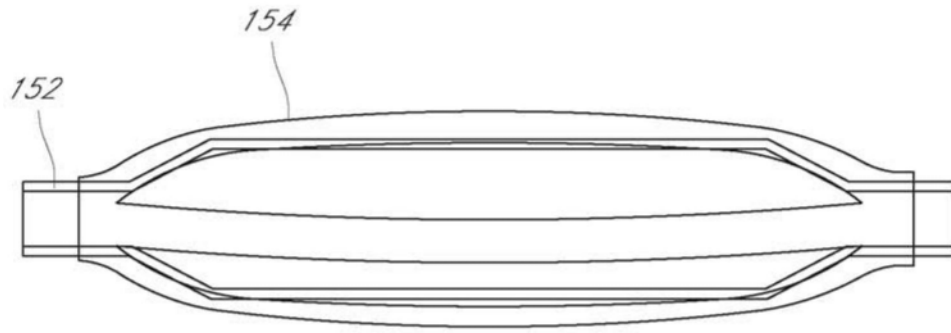


图13A

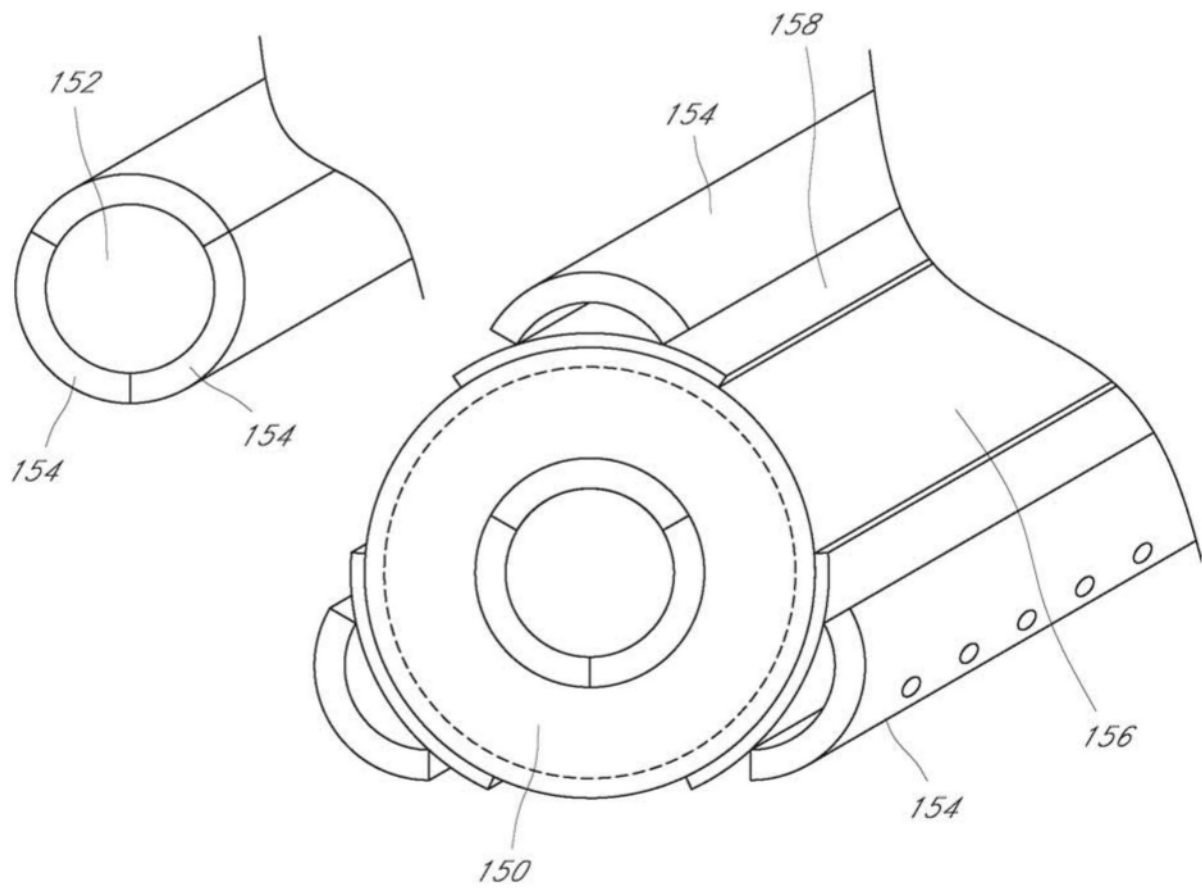


图13B

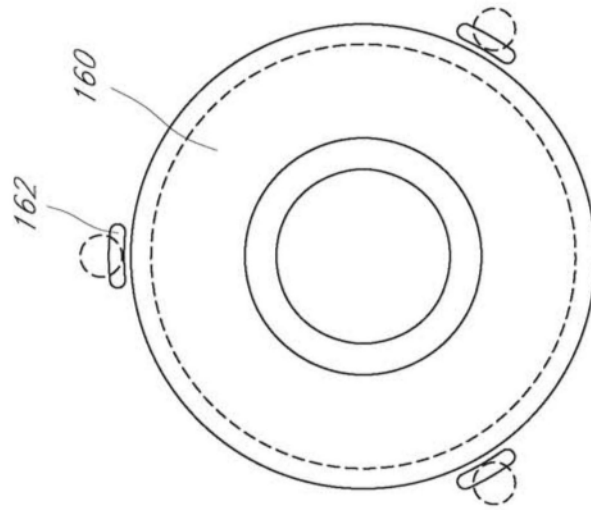


图14A

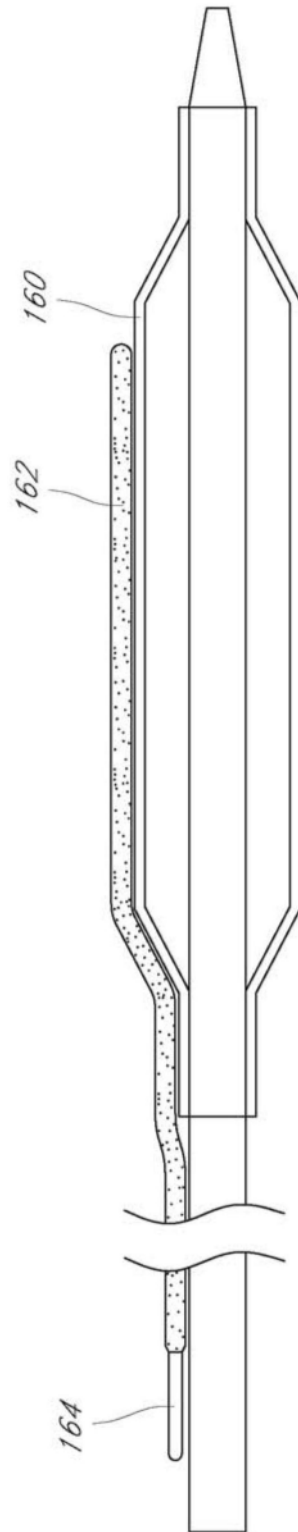


图14B

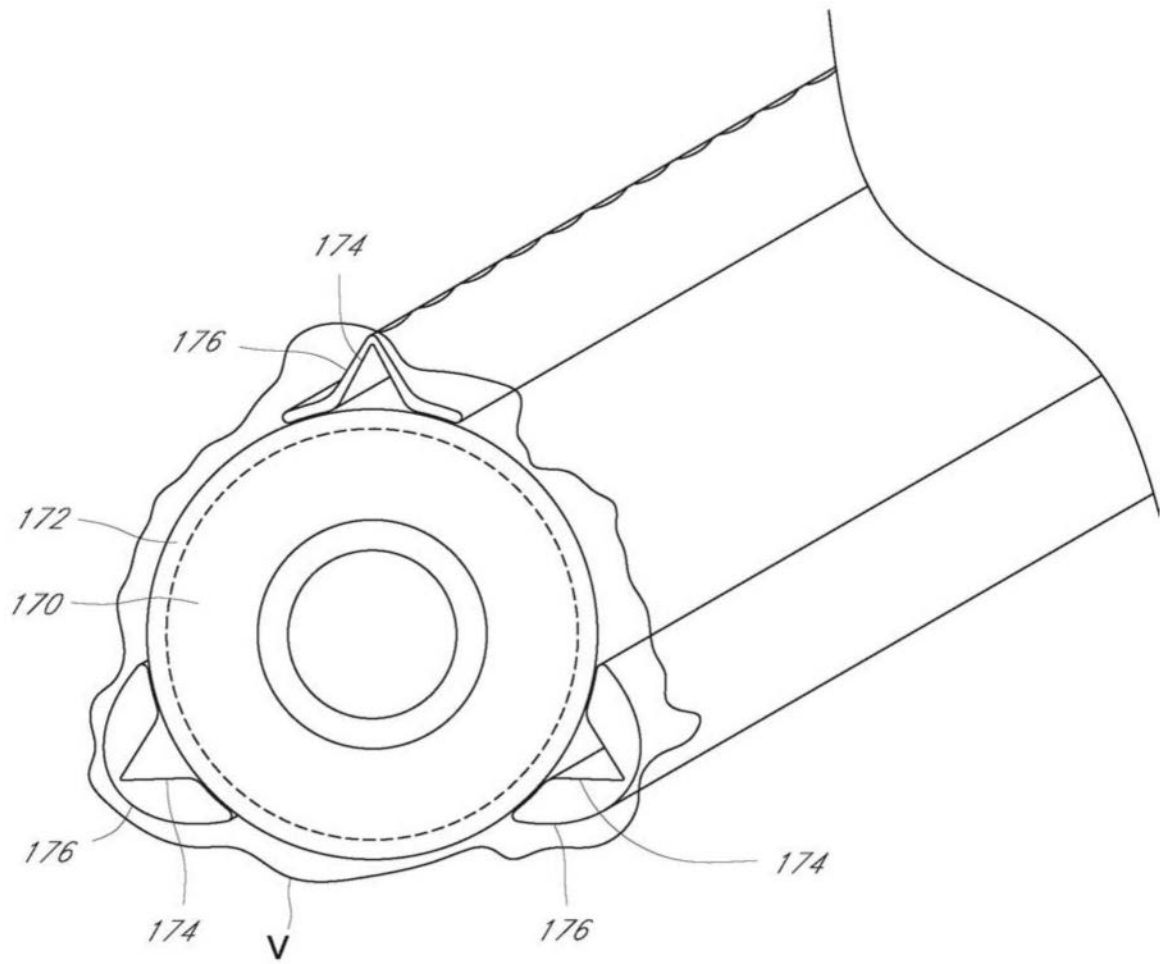


图15

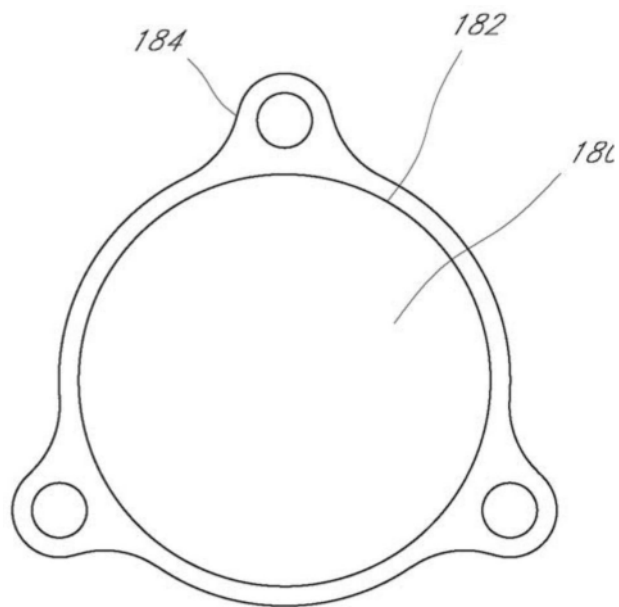


图16

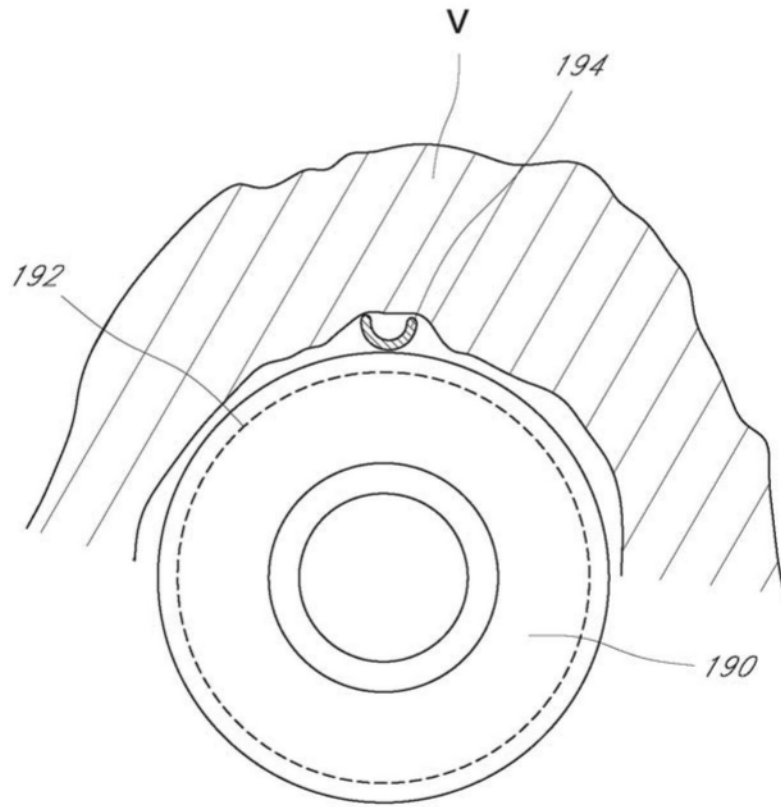


图17A

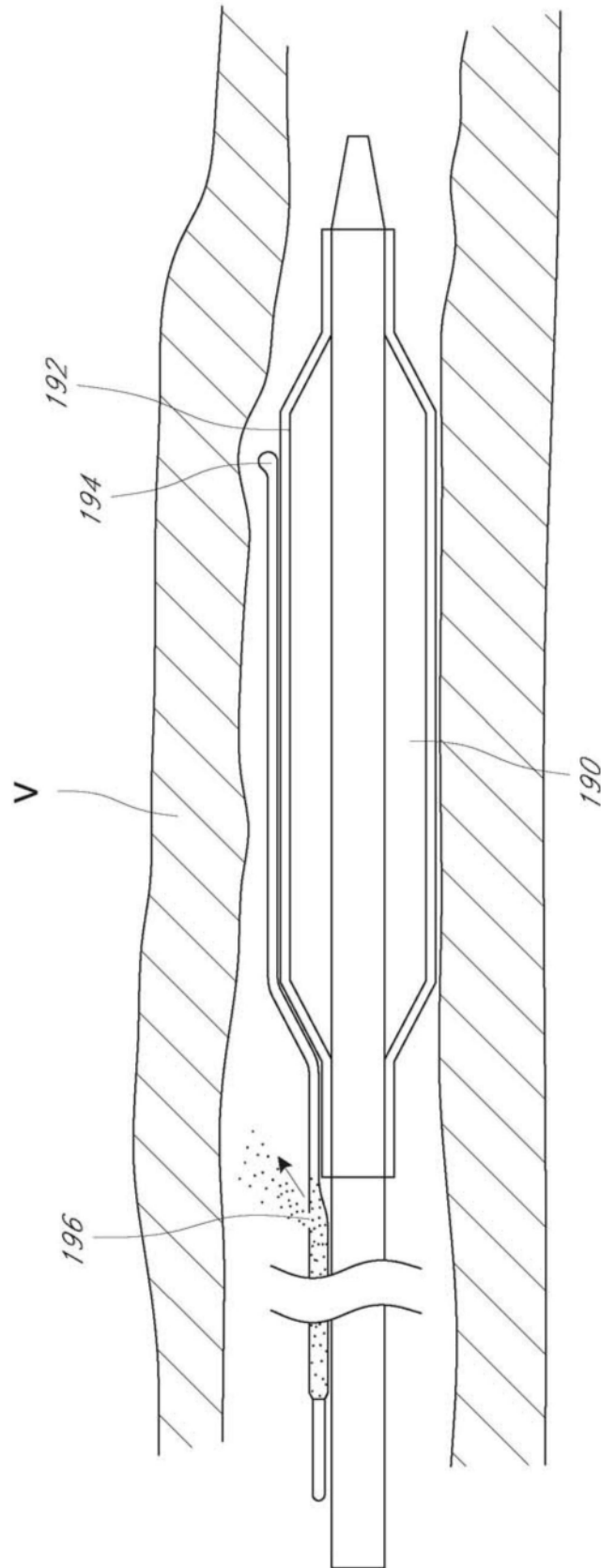


图17B

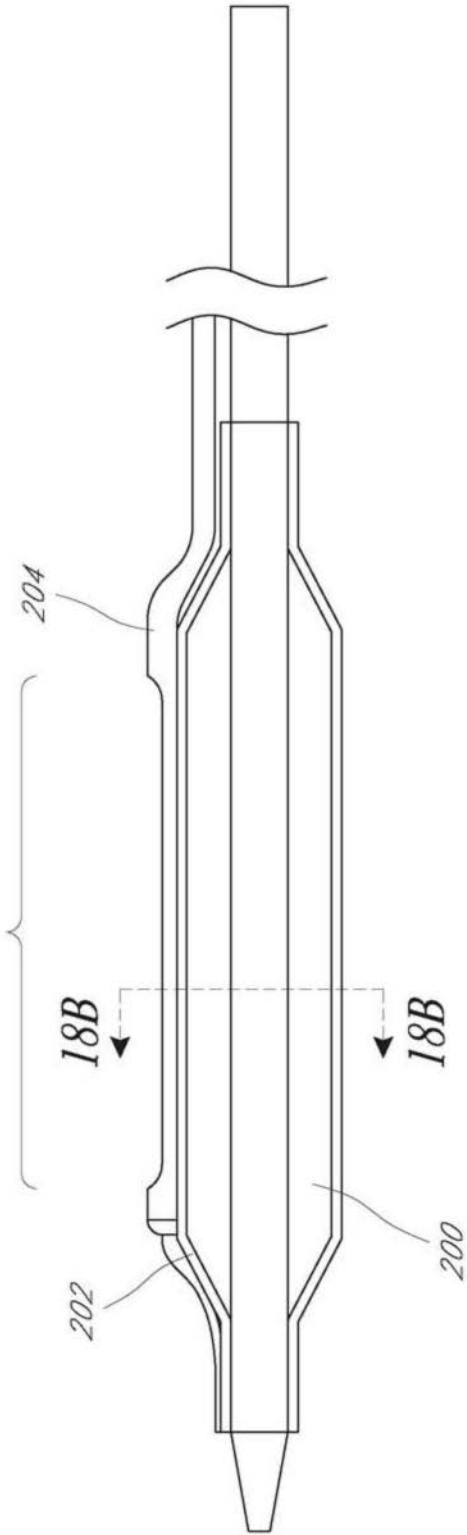


图18A

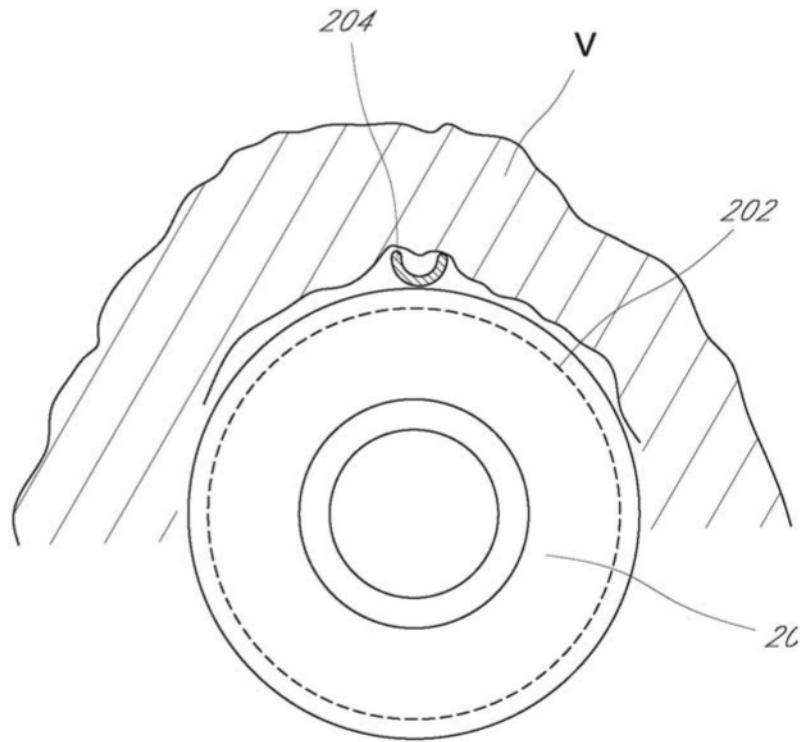


图18B

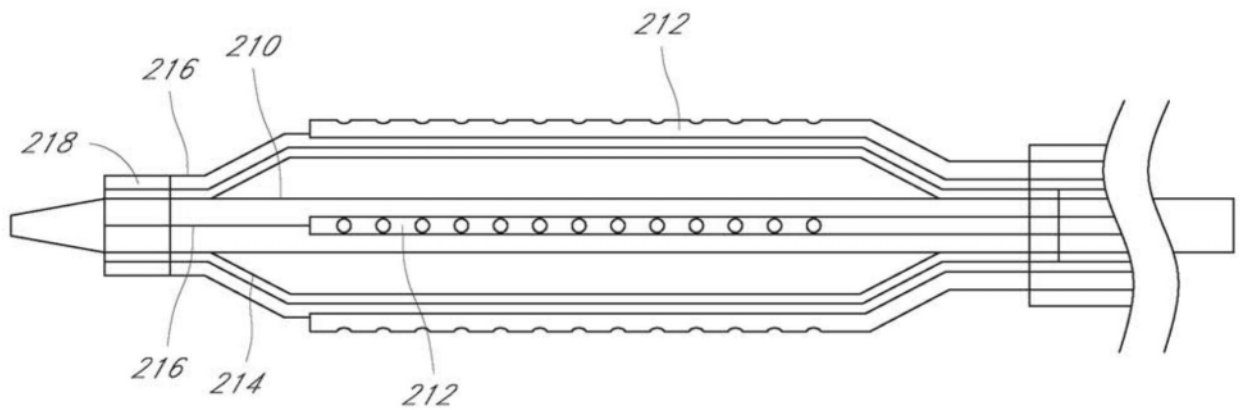


图19A

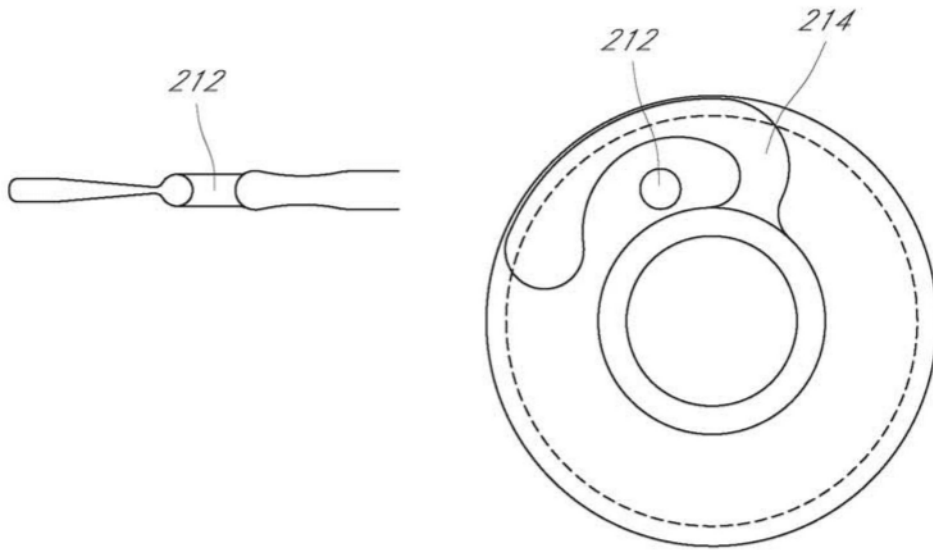


图19B

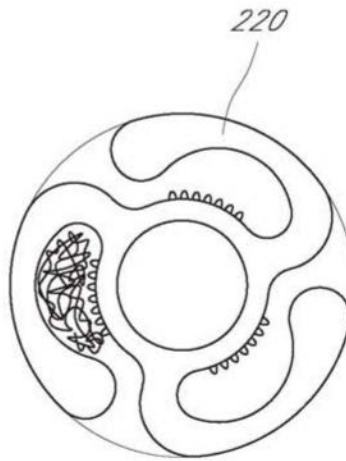


图20

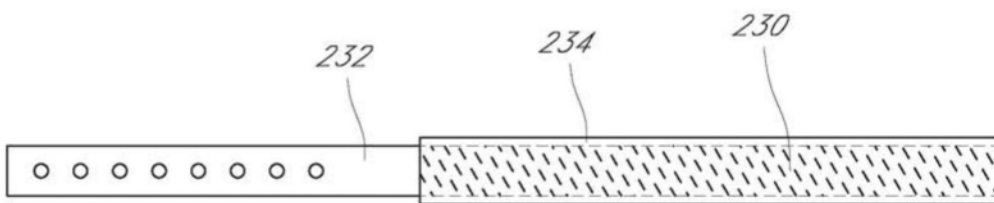


图21

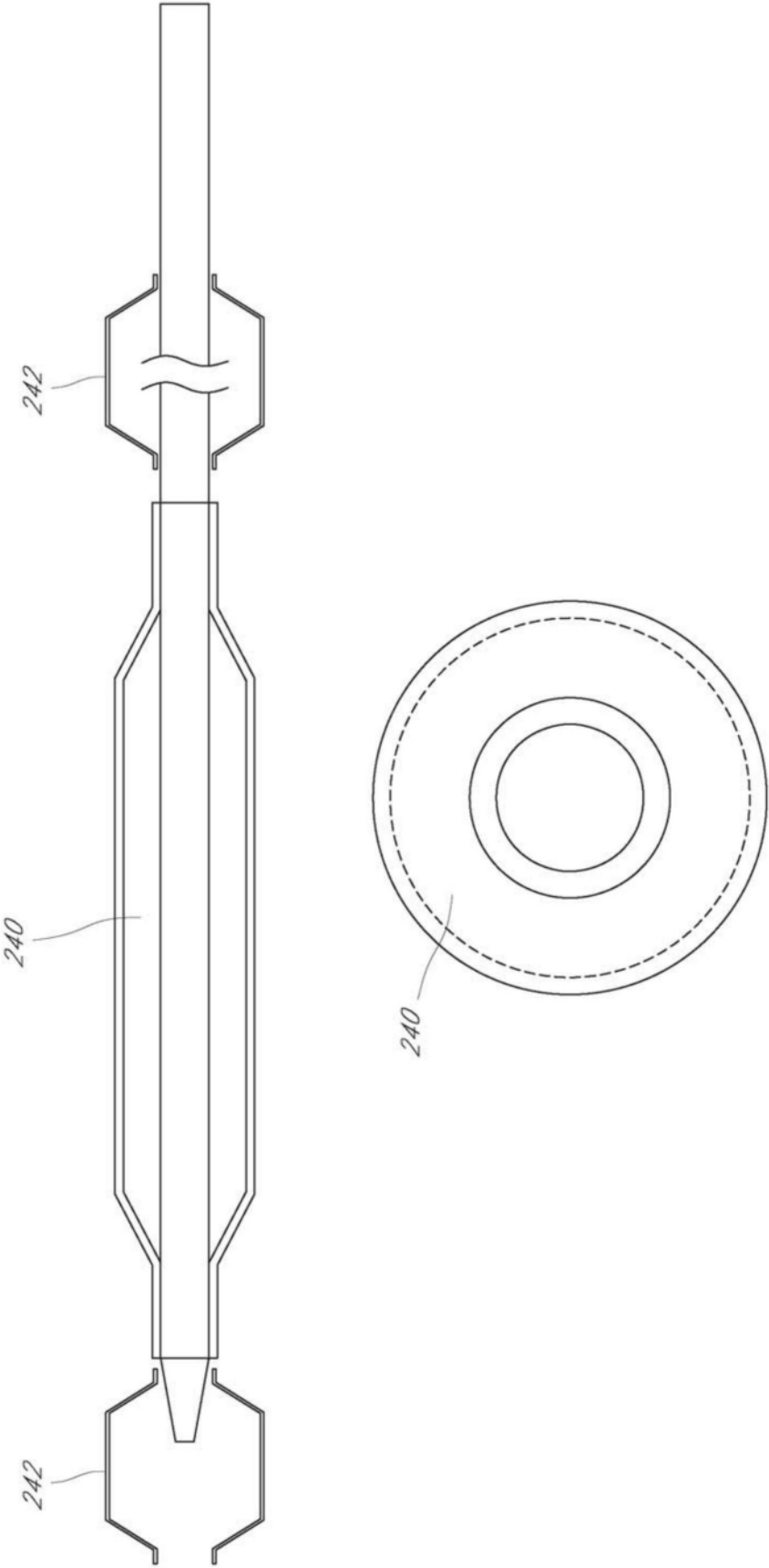


图22

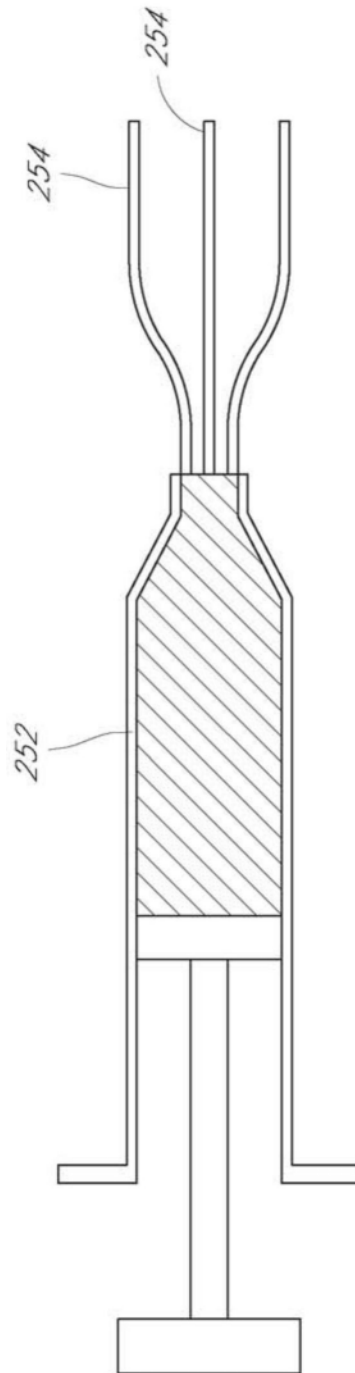


图23A

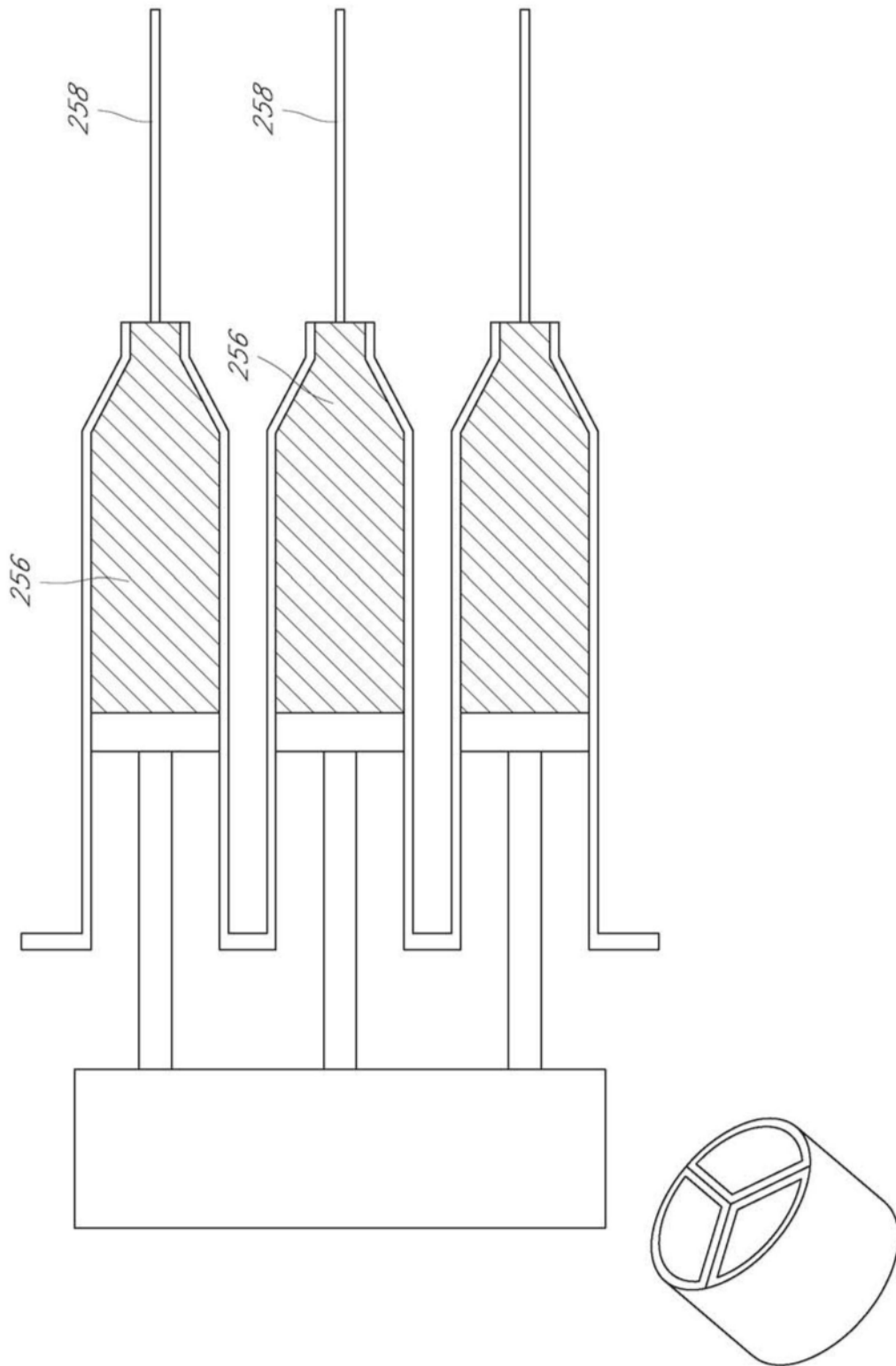


图23B