



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105209086 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 30

(21) 申请号 201480024863. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 03. 03

A61L 31/04(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61L 31/14(2006. 01)

13/794, 355 2013. 03. 11 US

A61L 31/16(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 11. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/020021 2014. 03. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/164027 EN 2014. 10. 09

(71) 申请人 博奥因斯博莱技术公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·哈奇米尔 K·哈姆雷克

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 赵蓉民 张全信

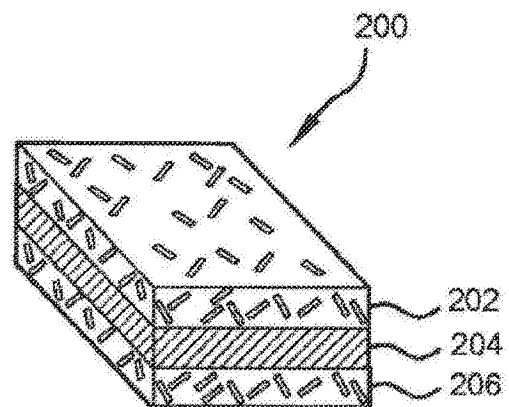
权利要求书2页 说明书19页 附图8页

(54) 发明名称

具有可调节的药物释放曲线的多层可生物降解的装置

(57) 摘要

提供适合于医疗应用的可生物降解的多层装置的方法和设备,其中装置由配置以具有彼此不同的特性的多层膜层形成,该不同的特性诸如治疗剂的不同释放曲线、粘合性质、劲度性质和溶解度性质。膜层可以包括固体纤维蛋白原成分。具有多层膜层的装置在递送至组织内或组织上的目标位置期间可以呈现非粘合的形式,并且其后可以被暴露至水分以在组织上呈现粘合的形式。装置可以包括许多添加物,包括提高装置的机械性质的材料,或一种或多种治疗剂或造影剂。



1. 装置,其包括:

包括固体纤维蛋白原的第一膜层,所述第一膜层通过处理第一组合物持续第一时间间隔以产生所述第一膜层的第一特性而形成;和

结合至所述第一膜层并包括固体纤维蛋白原的第二膜层,所述第二膜层通过处理第二组合物持续第二时间间隔以产生所述第二膜层的第二特性而形成,所述第二特性与所述第一特性不同。

2. 权利要求 1 所述的装置,其中所述第一膜层进一步包括第一治疗剂,其中所述第一特性是所述第一治疗剂的第一释放曲线。

3. 权利要求 2 所述的装置,其中所述第二膜层进一步包括第二治疗剂,其中所述第二特性是所述第二治疗剂的第二释放曲线。

4. 权利要求 3 所述的装置,其中所述第一治疗剂或所述第二治疗剂或两者包括一种或多种抗炎剂、抗变应性剂、抗菌剂、抗病毒剂、抗胆碱剂、抗组织胺、抗凝血剂、抗瘢痕形成剂、抗增生剂、抗高血压剂、抗再狭窄剂、恢复促进剂、维生素、蛋白质、基因、生长因子、细胞、RNA 或 DNA。

5. 权利要求 3 所述的装置,其中所述第一治疗剂与所述第二治疗剂不同。

6. 权利要求 1 所述的装置,其中所述第一特性是所述第一膜层的第一粘合性质和所述第二特性是所述第二膜层的第二粘合性质。

7. 权利要求 1 所述的装置,其中所述第一特性是所述第一膜层的第一溶解度性质和所述第二特性是所述第二膜层的第二溶解度性质。

8. 权利要求 1 所述的装置,其中所述装置被配置以在暴露至水分后形成纤维蛋白贴剂。

9. 权利要求 1 所述的装置,其中处理所述第一组合物包括干燥所述第一组合物。

10. 权利要求 1 所述的装置,其中所述第一时间间隔与所述第二时间间隔不同。

11. 权利要求 1 所述的装置,其中所述第一膜层或所述第二膜层或两者进一步包括钙盐、与所述固体纤维蛋白原混合的固体凝血酶、增塑剂、使所述装置辐射不透的造影剂、或其任意组合。

12. 权利要求 1 所述的装置,其中所述第一膜层或所述第二膜层或两者被保护层涂覆。

13. 权利要求 1 所述的装置,进一步包括布置在所述第一膜层和所述第二膜层之间的中间层,所述中间层被配置以溶解而在所述第一膜层和所述第二膜层之间形成储器、孔、空隙或通道。

14. 权利要求 1 所述的装置,其中所述第一膜层在形成所述第二膜层之前被结合至所述第二组合物。

15. 权利要求 1 所述的装置,其中所述第一特性是所述第一膜层的第一表面糙度或纹理性质,其包括表面突出物、穿孔、微结构、纳米结构、脊纹、小凹陷或其任意组合,和

其中所述第二特性是所述第二膜层的第二表面糙度或纹理性质,其包括表面突出物、穿孔、微结构、纳米结构、脊纹、小凹陷或其任意组合。

16. 制作装置的方法,其包括:

通过处理第一组合物持续基本上消除第一量的非水性溶剂所需的第一时间间隔由所述第一组合物形成第一膜层,所述第一组合物包括固体纤维蛋白原和所述第一量的非水性

溶剂 ;和

将第二膜层结合至所述第一膜层,通过处理第二组合物持续基本上消除第二量的非水性溶剂所需的第二时间间隔由所述第二组合物形成所述第二膜层,所述第二组合物包括固体纤维蛋白原和所述第二量的非水性溶剂,

其中所述第一时间间隔与所述第二时间间隔不同。

17. 权利要求 16 所述的方法,其中将所述第二膜层结合至所述第一膜层包括使用布置在所述第一膜层和所述第二膜层之间的中间层将所述第二膜层结合至所述第一膜层。

18. 权利要求 16 所述的方法,其中除了所述第一量的非水性溶剂与所述第二量的非水性溶剂不同以外,所述第一组合物基本上与所述第二组合物一致。

19. 递送装置至身体组织的方法,其包括:

将包括结合至第二膜层的第一膜层的装置推进至目标位置;

第一膜层包括固体纤维蛋白原,所述第一膜层通过处理第一组合物持续第一时间间隔以产生所述第一膜层的第一特性而形成 ;和

所述第二膜层包括固体纤维蛋白原,所述第二膜层通过处理第二组合物持续第二时间间隔以产生所述第二膜层的第二特性而形成,所述第二特性与所述第一特性不同 ;和

将所述装置施加至所述身体组织。

20. 权利要求 19 所述的方法,其中所述目标位置为层状体、脉管、创伤、肿瘤、血管、或骨骼诸如脊柱、或中空的身体器官诸如食道、胃、肠、支气管、气管、气管的隆凸、肺、喉、尿道、输尿管、窦道、耳朵、眼睛、或心脏。

## 具有可调节的药物释放曲线的多层可生物降解的装置

### 发明领域

[0001] 本发明一般涉及用于药物递送的装置,其包括无支撑物的多层可生物降解的装置,具体地,用于促进医源性创伤的恢复和减少手术后损伤的形成。

### [0002] 发明背景

[0003] 人解剖学的创伤可由介入性的、微创的和 / 或手术中的外科手术操作、动作、疾病、和 / 或潜在的病况引起。例如,在治疗鼻窦炎的外科手术期间一般形成医源性创伤,并且由于窦的复杂的局部解剖学,其可延长恢复周期。另外,人解剖学的某些部分容易发生手术后损伤的发展,其常常需要通过随后的外科介入进行治疗。

[0004] 鼻窦炎是鼻侧窦的炎症,一般是由于传染、过敏或自身免疫问题。慢性鼻窦炎影响所有年龄段的人群并且在美国是比较普遍的慢性疾病,影响三千七百万的美国人。慢性鼻窦炎可持续 12 周或更长。对于对保守的医学治疗无反应或在存在与那些病况相关联的并发症的情况下的急性 / 间歇性鼻窦炎 (rhinosinusitis) 和慢性 / 持续性鼻窦炎一般预约外科手术,但是是微创的。已经提出患病的鼻窦黏膜的功能性内窥镜鼻窦手术 (FESS) 来通过天然孔使能够通气,并且使用微创的内窥镜技术恢复粘膜纤毛清除率。虽然 FESS 已经证明是治疗慢性鼻窦炎的有效的操作,但是该外科手术的后果可由手术的病理学变得明显的复杂,包括延时的创伤恢复、鼻窦通道的狭窄 (大约占病例的 20-30%)、粘连、和息肉的形成。已经开发各种机械手段诸如鼻支架和堵塞物来治疗这样的创伤;然而,经验表明这些方法不提供解决并发症的有效途径。

[0005] 使用治疗剂诸如类固醇的医源性创伤的药物疗法已经显示了降低手术后并发症。然而,在现有技术中不存在在期望的时间范围期间在鼻窦腔内递送合适剂量的治疗剂的有效方式。

[0006] 球囊鼻窦扩张是治疗慢性鼻窦炎的相对新的技术,该技术使用球囊膨胀打开阻塞的通道。虽然在应用中比 FESS 有更多限制,但是对有限的或温和的鼻窦疾病,该方式可成为治疗的选择。因此,提供有效的装置用于在球囊鼻窦扩张后的时间期间内将治疗剂递送至鼻窦组织将是期望的。

[0007] 转让给本发明的受让人的 Hakimimehr 的美国专利申请公布号 2011/0071498 和 2011/0071499——其两者的内容在此通过引用被并入——描述了具有固体纤维蛋白原和任选地具有固体凝血酶的无支撑膜的装置,其配置为薄片的形式。可配置该装置以随时间释放治疗剂。

[0008] 提供诸如前述 Hakimimehr 公开中描述的装置将是期望的,其允许在相同的时间曲线期间释放不同的治疗剂和 / 或在不同的时间曲线期间释放不同的治疗剂。

### 发明内容

[0009] 鉴于前述,本发明涉及用于提供适合于医疗应用,特别是治疗、支撑、保护或连接变弱的组织或血管的可生物降解的多层装置和用于促进源于医源性起因、疾病或潜在病况的这些的恢复的方法和装置。有利地,本发明的多层装置由具有不同于彼此的特性的多膜

层形成,如,配置为以相同或不同的释放时间释放相同或不同的治疗剂、不同的粘合性质、不同的劲度性质、和 / 或不同的溶解度性质。

[0010] 根据本发明的一个方面,提供一种装置,其包括第一膜层和结合至第一膜层的第二膜层。第一膜层包括固体纤维蛋白原并且通过处理(如,干燥)第一组合物持续第一时间间隔以产生第一膜层的第一特性形成第一膜层。第二膜层包括固体纤维蛋白原并且通过处理(如,干燥)第二组合物持续第二时间间隔以产生第二膜层的第二特性形成第二膜层。优选地,第二特性不同于第一特性。如本领域普通技术人员将理解,虽然本文中描述的装置一般被描述为具有两层膜层,但是根据本发明的原理构建的装置可包括由多个不同的组合物形成的任意数目的膜层。

[0011] 第一膜层进一步可包括第一治疗剂和第二膜层进一步可包括第二治疗剂,第二治疗剂可以是与第一治疗剂相同或不同的类型或数量。当膜层包括治疗剂时,第一特性可以为第一治疗剂的第一释放曲线和第二特性可以为第二治疗剂的第二释放曲线。第一治疗剂或第二治疗剂或两者可包括一种或多种抗炎剂、抗变应性剂、抗菌剂、抗病毒剂、抗胆碱剂、抗组织胺、抗凝血剂、抗瘢痕形成剂、抗增生剂、抗高血压剂、抗再狭窄剂、恢复促进剂、维生素、蛋白质、基因、生长因子、细胞、RNA 或 DNA。

[0012] 根据本发明的一些方面,第一特性可以是第一膜层的第一粘合性质,第一膜层的第一溶解度性质,第一膜层的第一表面糙度或纹理性质,和 / 或第一膜层的第一劲度性质。第二特性可以是第二膜层的第二粘合性质,第二膜层的第二溶解度性质,第二膜层的第二表面糙度或纹理性质和 / 或第二膜层的第二劲度性质。有利地,这样的第一性质可以与这样的第二性质不同。

[0013] 第一膜层的第一表面糙度或纹理性质可以包括表面突出物、穿孔、微结构、纳米结构、脊纹、小凹陷、或其任意组合,和第二膜层的第二表面糙度或纹理性质可以包括表面突出物、穿孔、微结构、纳米结构、脊纹、小凹陷或其任意组合。

[0014] 可配置装置以在暴露至水分(如,水、体液)后形成纤维蛋白贴剂(patch)。

[0015] 处理第一组合物的第一时间间隔可以与处理第二组合物的第二时间间隔不同。在一个实施方式中,第一时间间隔是从第一组合物基本上消除第一量的非水性溶剂所需的时间量,和第二时间间隔是从第二组合物基本上消除第二量的非水性溶剂所需的时间量。第一组合物可以与第二组合物不同(如,不同类型的材料和 / 或不同数量的材料)。第一组合物可以在形成第一膜层和第二膜层之前、期间或之后结合至第二组合物。

[0016] 第一膜层或第二膜层或两者的固体纤维蛋白原可以由不加盐的纤维蛋白原制备。第一膜层或第二膜层或两者进一步可以包括钙盐,与固体纤维蛋白原混合的固体凝血酶、增塑剂、使装置不透射线的造影剂或其任意组合。

[0017] 第一膜层或第二膜层或两者可以包括表面突出物、穿孔、微结构、纳米结构、脊纹、和 / 或小凹陷。第一膜层或第二膜层或两者可以以保护层涂覆、布置在保护层之间和 / 或将保护层夹在中间。装置还可以包括布置在第一膜层和第二膜层之间的中间层。可以配置中间层溶解以在第一膜层和第二膜层之间制造储器(reservoir)、孔、空隙或通道。

[0018] 根据本发明的一个方面,提供制作装置的方法。方法包括通过处理(如,干燥)第一组合物持续基本上消除第一量非水性溶剂所需的第一时间间隔由第一组合物形成第一膜层,第一组合物包括固体纤维蛋白原和第一量非水性溶剂(如,乙醇)。方法进一步包括

将第二膜层结合至第一膜层,其中通过处理第二组合物持续基本上消除第二量非水性溶剂所需的第二时间间隔由第二组合物形成第二膜层,第二组合物包括固体纤维蛋白原和第二量非水性溶剂(如,乙醇)。第一时间间隔可以与第二时间间隔不同。

[0019] 将第二膜层结合至第一膜层可以包括使用布置在第一膜层和第二膜层之间的中间层将第二膜层结合至第一膜层。可以配置中间层溶解以在第一膜层和第二膜层之间留下孔、空隙、储器和/或通道。将第二膜层结合至第一膜层可以发生在形成第一膜层之前、期间或之后,和形成第二膜层之前、期间或之后。将第二膜层结合至第一膜层可包括在形成第二膜层之前将第一膜层连接至第二组合物。另外,将第二膜层结合至第一膜层可包括在第一膜层上机械地、化学地或电学地沉积、喷涂、浇铸第二膜层。

[0020] 除了第一量的非水性溶剂不同于第二量的非水性溶剂以外,第一组合物可以基本上与第二组合物一致。第一膜层和第二膜层具有基本上一致的光学特性。

[0021] 根据本发明的又另一方面,提供了将装置递送至身体组织的方法。方法包括将包括结合至第二膜层的第一膜层的装置推进至目标位置,和将装置施加至身体组织。第一膜层包括固体纤维蛋白原并且通过处理第一组合物持续第一时间间隔以产生第一膜层的第一特性形成。第二膜层包括固体纤维蛋白原并且通过处理第二组合物持续第二时间间隔以产生第二膜层的第二特性形成。第二特性可以与第一特性不同。目标位置可以包括但不限于中空身体器官,诸如食道、胃、肠、支气管、气管、气管的隆凸、肺、喉、尿道、输尿管、窦道、耳朵、眼睛、或心脏;层状体;脉管,诸如血管;创伤;肿瘤;或骨骼,诸如脊柱。

[0022] 推进装置可以包括使用递送系统推进装置。施加装置可以包括扩张递送系统的可扩张的构件。递送系统可具有保护鞘或保护外层或内层以避免过早的装置放置或以避免在将装置施加至身体组织之前过早暴露第一和第二膜层至水分。装置可以暂时地附接至递送系统并且是可以从递送系统可释放的。可以配置递送系统以在将装置施加至身体组织的同时使装置吻合三维形状和/或吻合身体组织。在施加至身体组织之后,可以递送成分至装置,使得成分通过为装置供应活化剂或治疗剂增强装置功能。还可以使用套针、镊子、钳子和/或夹具将装置施加身体组织。

## 附图说明

[0023] 图1是本发明的装置的第一说明性实施方式的示意图。

[0024] 图2A至2C是具有布置在第一膜层和第二膜层之间的中间层的本发明的装置的可选说明性实施方式的示意图,其中在图2A中,中间层夹在膜层之间,在图2B中,中间层被包在第一膜层和第二膜层中,和图2C是图2B的截面图。

[0025] 图3A至3C是本发明的装置的可选的说明性实施方式的示意图,其中在图3A中,两层膜层夹在保护层之间,在图3B中夹在穿孔层之间,或在图3C中用粉末涂覆。

[0026] 图4是本发明的装置的另一可选的说明性实施方式的示意图,其中固体纤维蛋白原成分的不连续的片段嵌入在水溶性的保护层中。

[0027] 图5A-5D分别是本发明的装置的进一步可选的实施方式的示意图,以及显示将图5A的装置施加至目标位置的说明性图,其中至少固体纤维蛋白原的不连续的膜排布在保护层上。

[0028] 图6A-6E是根据本发明形成的制品的说明性构造。

[0029] 图 7A 和 7B 图解了本发明的装置可附着至球囊导管的一种方法。

[0030] 图 8A 和 8B 图解了可用于递送本发明的装置的可选的球囊导管。

[0031] 图 9A-9E 图解了在身体组织上布置本发明的装置的方法。

[0032] 图 10 是显示了作为时间的函数的从示例性膜层释放药物的百分比的图表。

[0033] 图 11 是显示用于分析粘合性质的伸长示例性膜层的力的图表。

[0034] 发明详述

[0035] 本发明一般涉及用于治疗、恢复、支撑、保护或连接变弱的或损伤的组织或血管的医疗操作的多层可生物降解装置,所述变弱的或损伤的组织或血管源于介入性的、微创的和手术中外科操作、疾病和 / 或潜在病况。本发明的多层装置还可用于隔离、封闭、支撑和 / 或治疗组织,例如,作为窦中的药物递送运载工具。

[0036] 根据本发明的一个方面,多层装置可包含治疗剂,诸如药物、基因或被洗提进入周围组织以提供局部治疗或进入邻接的血流以提供全身治疗的其它生物活性试剂。可选地,这样的药物、基因或其它生物活性试剂可以作为装置生物降解物被释放进入周围组织或邻接的血流。有利地,像前面提到的具有改进的多层构造的 Hakimimehr 申请的可生物降解的装置一样,配置本发明的多层装置,由此形成具有不同特性的膜层,例如,以不同的释放时间释放不同的治疗剂或达到治疗剂递送速率的更好的控制。

[0037] 本发明的多层装置还可包括可见的染料或不透射线的材料以在布置期间增强可见性和装置的放置。

[0038] 可以使用具有一个或多个可扩张的构件(如,可扩张的笼状物(cage)、球囊等)的一个或多个递送系统和 / 或使用套针、镊子、钳子、夹具等将本文中描述的多层装置递送至身体的部分。

[0039] 多层装置构造

[0040] 根据本发明的原理构建的多层装置可以粘合的或者非粘合的状态制造。多层装置还可以非粘合的状态制造,并在使用之前活化,例如通过在施加或递送至身体之前浸泡在热水中。作为又另一可选方式,多层装置可以包括水溶性的保护涂层,例如对于血管内应用,以防止在装置被递送至目标位置之前开始纤维蛋白聚合过程。

[0041] 现在参考图 1,描述根据本发明的原理构建的多层装置的第一实施方式。装置 100 包括具有未反应的纤维蛋白原 104 的第一膜层 102 和结合至第一膜层 102 并具有未反应的纤维蛋白原 104 的第二膜层 106,第一膜层 102 可以是无支撑物的,第二膜层 106 可以是无支撑物的。第一膜层 102 和第二膜层 106 可以包括一种或多种额外的成分或试剂,诸如治疗剂、未反应的凝血酶、钙盐、第 XIII 因子、抑酶肽和 / 或其它添加物(如,增塑剂、稳定剂、染料、辐射不透剂、成膜剂等)。优选地,以产生第一膜层 102 的第一特性的方式处理第一膜层 102 和以产生不同于第一特性的第二膜层 106 的第二特性的方式处理第二膜层 106。这样的特性的实例包括治疗剂的释放曲线、粘合性质、劲度性质和溶解度性质。

[0042] 第一膜层 102 可以由可包括纤维蛋白原、凝血酶、非水性溶剂(一种或多种)、治疗剂(一种或多种)、钙盐、第 XIII 因子、抑酶肽、和 / 或其它添加物(如,增塑剂、稳定剂、染料、辐射不透剂、成膜剂等)的材料的第一组合物形成。第一组合物可被倒入铸模中并处理持续第一时间间隔,例如,基本上消除第一组合物中非水性溶剂的量所需的时间。例如,可通过干燥或温育组合物来处理组合物,干燥包括冷冻干燥和真空干燥。例如,第一时间间

隔可以通过技术员或计算机预定,或可以在干燥过程中由技术员使用监视该过程的计算机确定或单独由计算机确定。计算机可以连接至适合的传感器,用于确定非水性溶剂的量基本上被消除的时间。本领域普通技术人员将容易理解,本文中使用的术语基本上表示相当多地或足够地,如大于 50%、大于 60%、大于 70%、大于 80%、大于 90%、大于 95%、大于 99%。

[0043] 第二膜层 106 可以由可包括纤维蛋白原、凝血酶、非水性溶剂(一种或多种)、治疗剂(一种或多种)、钙盐、第 XIII 因子、抑酶肽、和/或其它添加物(如,增塑剂、稳定剂、染料、辐射不透剂、成膜剂等)的材料第二组合物形成。第二组合物可以与第一组合物相同,或如特定应用所需,可以与第一组合物不同,如,凝血酶与纤维蛋白原的不同比例或不同量的增塑剂,使得膜层具有不同的沉降或降解时间、不同的劲度、和/或释放不同的药物。第二组合物可被倒入铸模中并处理不同于第一时间间隔的第二时间间隔,例如,基本上消除第二组合物中非水性溶剂的量所需的时间。该组合物也可通过例如干燥或温育组合物处理,干燥包括冷冻干燥和真空干燥。可在干燥期间以关于第一时间间隔在上面描述的方式预定或确定该第二时间间隔。

[0044] 通过改变组合物中非水性溶剂的量可以改变基本上消除组合物中非水性溶剂所需的时间的量。申请人已经发现每一组合物中非水性溶剂的量对由每一各自组合物形成的膜层的特性(如,治疗释放性质、粘合性质、劲度性质、溶解度性质)具有显著影响。申请人进一步发现,例如通过对每一组合物改变在干燥环境中的空气流动速率和/或湿度改变基本上消除非水性溶剂的量所需的时间也将影响由每一各自组合物形成的膜层的特性。

[0045] 在一个实施方式中,通过改变包括三层膜层的装置中不同膜层的湿度来改变基本上消除非水性溶剂的量所需的时间。配置多层结构的中间膜层用于治疗剂递送并且在高湿度中缓慢干燥,而两层外部膜在较低湿度中显著地较快干燥。在该实施方式中,例如,中间膜层具有 1:100(wt:wt) 至 1:200 的纤维蛋白原与非水性溶剂的比例并且在 50-70% 的环境湿度中处理。外部膜具有小于 1:100 的实质上较低的纤维蛋白原与非水性溶剂的比例,例如 1:40,并且在 10-50% 或例如 20-40% 的环境湿度中处理。因此,装置的中间膜层具有与外部膜层不同的特性。

[0046] 第一膜层 102 可以包括第一治疗剂,同时第二膜层 106 可以包括第二治疗剂,第二治疗剂可以与第一治疗剂是相同或不同类型的治疗剂并且可以与第一治疗剂以相同或不同的量提供。有利地,第一膜层 102 具有第一释放曲线,如配置以在第一时间周期期间释放第一治疗剂,和第二膜层 106 具有第二释放曲线,如配置以在第二时间周期期间释放第二治疗剂,第二释放曲线可以与第一释放曲线不同。每一膜层的治疗剂释放曲线受形成每一膜层的方法的直接影响。

[0047] 优选地,将第一膜层 102 结合至第二膜层 106 并且结合可以在形成膜层之前或之后发生。例如,将第一膜层 102 结合至第二膜层 106 可以包括:(a) 单独地形成第一膜层 102 和第二膜层 106,并且然后将第一膜层 102 结合至第二膜层 106;(b) 在形成第一膜层 102 和第二膜层 106 之前,将第一组合物结合至第二组合物;(c) 在形成第一膜层 102 之前,将第一组合物结合第二膜层 106;或(d) 在形成第二膜层 106 之前,将第二组合物结合至第一膜层 102。可使用一种或多种合适的生物相容的粘合剂、非水性溶剂诸如乙醇,通过将膜层按压在一起,或通过涂、刷、浇铸或喷涂一个膜层在另一个膜层上,将第一膜层 102 结合至第



二膜层 106。

[0048] 可配置装置 100 以在暴露至水分之后形成贴剂。第一膜层 102 和第二膜层 106 包括未反应的（如，固体）纤维蛋白原和任选地包括未反应的（如，固体）凝血酶，其可以仅在暴露至水分（如，水、体液——诸如血液、淋巴液和粘液等）后聚合以形成贴剂，优选地，在目标位置。当在潮湿环境中结合时，凝血酶将纤维蛋白原转化为纤维蛋白单体，其又聚合以形成纤维。这些纤维蛋白纤维连接在一起成为网状结构，得到纤维蛋白基体。在装置不包括凝血酶的实施方式中，当膜层中纤维蛋白原与体液中自然出现的凝血酶反应时，装置 100 可形成纤维蛋白贴剂。本发明的贴剂可以包括一种或多种额外的成分，诸如钙、第 XIII 因子和牛抑酶肽，其可以影响聚合和生物降解的速率。重要地，因为纤维蛋白是身体的天然凝固机制的部分，所以本发明的原位形成的纤维蛋白贴剂是生物相容的、非血栓形成的、可生物降解的，并且对各种生物表面具有高亲和力。另外，因为根据本发明，纤维蛋白原和凝血酶可在非水性环境中结合，所以装置的成分直到将装置暴露至水性环境诸如体液才聚合以形成贴剂，如纤维蛋白贴剂。

[0049] 当聚合过程开始（如，当在水分存在下凝血酶和纤维蛋白原结合），贴剂可以暂时变为凝胶并且变为非常粘合的。一般地，预料的是，当处于贴剂的暂时凝胶形式时，贴剂可以被自由地操纵、拉伸或变形。凝胶阶段的持续时间可以取决于纤维蛋白原和凝血酶成分的相对和总体浓度，以及任何其它成分的存在。

[0050] 图 2A-2C 图解了本发明的方面，其中装置包括布置在膜层之间的中间层。在图 2A 中，装置 200 包括第一膜层 202、中间层 204、和第二膜层 206。第一膜层 202 和第二膜层 206 分别与关于图 1 所描述的第一膜层 102 和第二膜层 106 类似，并且因此为了清楚和简洁而省略其详细描述。说明性地，中间层 204 被夹在第一膜层 202 和第二膜层 206 之间。在图 2B 和 2C 中，装置 210 包括第一膜层 212、中间层 214、和第二膜层 216。第一膜层 212 和第二膜层 216 分别与关于图 1 所描述的第一膜层 102 和第二膜层 106 类似，并且因此为了清楚和简洁而省略其详细描述。说明性地，中间层 214 被包在第一膜层 202 和第二膜层 206 中。

[0051] 中间层 204、214 可以为配置以将第一膜层 202、212 结合至第二膜层 206、216 的粘合剂和 / 或可以包括水溶性材料，可溶于另一介质中的材料，可电解分解的材料，生物蚀解的或可生物降解的材料，如可生物降解的聚合物，其组合等。中间层 204、214 可以是连续的层、穿孔层、不连续的形成物（formation）、粉末形成物等。在一个实施方式中，配置中间层 204、214 以在暴露至水分后溶解以在第一膜层 202、212 和第二膜层 206、216 之间留下孔（一个或多个）、空隙（一个或多个）、储器（一个或多个），和 / 或通道（一个或多个）。这样的孔（一个或多个）、空隙（一个或多个）、储器（一个或多个）或通道（一个或多个）允许流体进入装置 200、210 之中和第一膜层 202、212 和第二膜层 206、216 之间。这样的孔（一个或多个）、空隙（一个或多个）、储器（一个或多个）或通道（一个或多个）还可以作为调节器，其配置以塌缩、隆起或以其它方式机械地变化形状以控制装置 200、210 的机械方面，诸如装置 200、210 的降解速率或总形成因素或构型，并允许治疗剂的快速释放。

[0052] 对本领域普通技术人员将是容易清楚的，第一膜层 202、212，第二膜层 206、216，和 / 或中间膜层 204、214 可被保护层（一层或多层）隔开、被放置在保护层（一层或多层）之间，被连接至保护层（一层或多层）和 / 或被包在保护层（一层或多层）中，诸如下面描

述的保护层。

[0053] 在图 3A 中,提供装置 300,其包括第一膜层 302、保护层 304 和第二膜层 306。第一膜层 302 和第二膜层 306 分别与关于图 1 所描述的第一膜层 102 和第二膜层 106 类似,并且因此为了清楚和简洁而省略其详细描述。保护层 304 可以在递送之前或期间至少暂时地保护膜层免受某些物质或刺激,例如暴露至水分,以防止过早的活化。可选地,保护层可选择性地移除以控制装置的活化。在装置已经处于粘合形式的实施方式中,保护层可以帮助避免装置和周围组织之间过早的粘合。在其它例子中,保护层可以在递送之前或期间保护装置免受机械伤害。在仍其它实施方式中,保护层可以使装置折叠或以其它方式操纵(切割、卷、弯曲等),而不粘附至自身。在仍其它实施方式中,保护层可以被用于至少暂时地将装置连接至递送系统,如下面所描述。

[0054] 在一些实施方式中,保护层可以在递送装置之前或期间从装置移除。以该方式,可配置装置使得只有纤维蛋白形成层(以及添加物或治疗剂)被递送至组织。保护层可以由水溶性材料,可溶于另一介质中的材料,可电解分解的材料,生物蚀解的或可生物降解的材料,如可生物降解的聚合物,其组合等制成。合适的水溶性材料的实例包括,但不限于多糖(如,透明质酸、纤维素、羟丙基甲基纤维素、明胶、淀粉、葡聚糖、藻酸盐、它们的衍生物等),造影剂(如,泛影酸盐(diatrizoate)、甲泛影钠、碘克酸(ioxaglate)、碘帕醇、碘海醇、碘普兰(ioxilan)、碘普胺(iopromide)、碘克沙醇(iodixanol)等)、糖基聚合物(如,蔗糖、葡萄糖)、水溶性水凝胶(聚乙二醇、聚环氧乙烷)、其组合等。

[0055] 虽然在图 3A 中描绘装置 300 为在膜层 302 和 306 的外侧上具有保护层 304,但是装置可包括附接至其的仅一层保护层 304 或膜层 302 和 306 之间的第三保护层。装置 300 可以还包括包裹膜层 302 和 306 的保护层,如覆盖膜层 302 和 306 所有暴露的表面。如本领域普通技术人员将理解的,虽然在该公开内容中一般描述装置为具有两层膜层,但是装置可以包括一、二、三、四、五或更多层膜层并且可以具有一、二、三、四、五或更多层保护和/或中间层,而不背离该发明的范围。

[0056] 在图 3B 中,描述了装置 310,其包括第一膜层 312、穿孔层 314 和第二膜层 316。第一膜层 312 和第二膜层 316 分别与关于图 1 所描述的第一膜层 102 和第二膜层 106 类似,并且因此为了清楚和简洁而省略其详细描述。穿孔层 314 包括多个孔缝 318,使得穿孔层 314 和第一膜层 312 和第二膜层 316 可基本上同时暴露至水分。可类似于中间层 204、214、保护层 304 配置穿孔层 314,或可以由诸如纤维蛋白原、凝血酶、非水性溶剂(一种或多种)、治疗剂(一种或多种)、钙盐、第 XIII 因子、抑酶肽、和/或其它添加物(如,增塑剂、辐射不透明剂、成膜剂等)的材料的组合物形成穿孔层 314。

[0057] 在图 3C,描述了装置 320,其包括第一膜层 322、粉末形成物 324 和第二膜层 326。第一膜层 322 和第二膜层 326 分别与关于图 1 所描述的第一膜层 102 和第二膜层 106 类似,并且因此为了清楚和简洁而省略其详细描述。粉末形成物 324 为粉末并且使用适合的技术诸如喷涂连接至膜层。粉末形成物 324 不需要完全覆盖第一膜层 312 和第二膜层 316,使得膜层和粉末可以基本上同时暴露至水分。可类似于中间层 204、214、保护层 304 配置粉末形成物 324,或可以由诸如纤维蛋白原、凝血酶、非水性溶剂(一种或多种)、治疗剂(一种或多种)、钙盐、第 XIII 因子、抑酶肽、和/或其它添加物(如,增塑剂、辐射不透明剂、成膜剂等)的材料的组合物形成。优选地,粉末形成物 324 包括固体纤维蛋白原或固体纤维蛋白

原和固体凝血酶的粉末混合物。

[0058] 参考图 4, 描述根据本发明的原理构建的装置的进一步可选形式。装置 400 包括布置在基体 404 中的未反应的固体纤维蛋白原的不连续的或互相连接的部分或绳 402 和 406。可以类似于中间层 204、214、保护层 304 配置基体 404, 或可以由诸如纤维蛋白原、凝血酶、非水性溶剂(一种或多种)、治疗剂(一种或多种)、钙盐、第 XIII 因子、抑酶肽、和/或其它添加物(如, 增塑剂、辐射不透明剂、成膜剂等)的材料组合物形成。在这些变化的一些中, 基体 404 可避免成分 402 和 406 过早的活化。此外, 基体 404 可为装置 400 提供额外的柔韧性或刚性, 如具体应用可能期望的。在一个实施方式中, 以类似于图 1 的第一膜层 102 的方式形成成分 402 和以类似于图 1 的第二膜层 106 的方式形成纤维蛋白形成成分 406, 使得成分 402 和 406 彼此具有至少一种不同的特性。

[0059] 在一个实施方式中, 成分 402 和 406 包括未反应的纤维蛋白原和未反应的凝血酶的混合物。在该实施方式中, 当递送装置 400 时, 如, 进入患者的窦, 未反应的固体纤维蛋白原 402 和凝血酶部分 406 可粘附至组织。然而, 可以是水溶性材料的基体 404 最初保护纤维蛋白形成成分免于聚合。随着在体内暴露期间水溶性基体 404 溶解, 部分 402 和 406 被暴露, 由此开始聚合。这样的暴露还可以使装置形成纤维蛋白凝胶以粘附至身体组织并固化以形成纤维蛋白-基体贴剂。递送装置(如, 膨胀的球囊)施加的压力可以引起部分 402 和 406 连接并在体内形成连续的膜层。在其它实施方式中, 基体 404 可以是可生物降解的材料, 使得未反应的纤维蛋白形成成分 402 和 406 的暴露的部分变为粘合的, 由此使得包括可生物降解的基体 404 的装置 400 形成贴剂(一个或多个)并粘附至周围组织。

[0060] 在其它变化中, 本发明的多层装置可以形成具有以预定图案排布的未反应的纤维蛋白原。例如, 在一些变化中, 成分, 如, 膜层, 可以网眼状图案排布。在仍其它变化中, 成分可以被分为多个不连续的片段。图 5A-5D 图解了一个这样的变化, 装置 500。图 5A 是装置 500 的透视图, 其包括膜层 504(类似于图 1 的第一膜层 102) 和布置在保护层 502(类似于图 3A 的保护层 304) 上的膜层 516(类似于图 1 的第二膜层 106)。虽然在图 5A 中所示为具有保护层 502, 但是应当理解的是, 可选地, 膜层 504 和 516 可被直接布置在递送装置的一个或多个部分上, 具有或不具有保护层。额外的保护层(一种或多种)(未示出)可以被用于在递送期间覆盖一些或全部膜层。

[0061] 如图 5B 至 5D 所图解的, 虽然膜层 504 和 516 可以被分为许多不连续的片段, 但是一些或全部膜层 504 和 516 可以被原位连接以形成连续的膜。更具体地, 在膜层 504 和 516 在活化之后呈现凝胶形式的实施方式中, 可以通过施加一个或多个力操纵或再塑造所述片段。例如, 当通过可扩张的递送装置(未示出)按压上面描述的装置 500 抵靠窦壁 506 时, 装置和窦壁可以施加压力(通过图 5B 中箭头所指示)至膜层 504 和 516, 其导致明胶状的、部分固化的膜层 504 和 516 向外变形, 如通过箭头 510 所示。该变形可以又导致各膜层 504 和 516 连接成为固体膜 512, 如图 5C 中所描绘。保护层 502 可以随后被移除或溶解, 如图 5D 中所示。

[0062] 将未反应的纤维蛋白原成分分为不连续的膜层 504 和 516 可以提供许多的优点。例如, 由不连续的膜层 504 和 516 组成的装置与连续的固体层相比可以具有额外的柔韧性, 由此能够使装置折叠以利于经腔的递送。在其它例子中, 不连续的膜层 504 和 516 可以用于形成连续的膜, 当布置在分叉的血管中时其将不堵塞侧分叉。在该情况中, 预期仅仅接触

组织表面的这些膜层 504 和 516 将变形,并且因此不接触组织的膜层 504 和 516 对形成连续膜将没有贡献。如此,如果携带不连续的膜层 504 和 516 的球囊在分叉的血管内部扩张,则朝向侧分叉扩张的那些片段将不接触组织。

[0063] 本发明的多层装置可以具有任何合适的大小或形状,使得装置的尺寸可以至少部分地通过装置将施加入的解剖结构的尺寸确定。另外,根据预期的应用,有或没有上述所描述的额外添加物的未反应的纤维蛋白原或凝血酶的装置可以被塑造为任何合适大小的形状。图 6A-6E 图解了具有多膜层的许多装置和由这样的装置模制的制品。例如,图 6A 图解了具有中空圆柱形的形式的装置 600,并且可以用于装置将被置于圆柱形的中空身体器官中的情况。图 B 的装置 602 图解了本发明的装置可以呈现任何其它三维形状,诸如截头圆锥形的部分。

[0064] 其它适合的三维形状可以包括,但不限于球体、半球体和锥体。在图 6C 中,配置装置 604 为具有主干 606 和第一侧分叉 608 和第二侧分叉 608 的分叉的圆柱体,诸如为分叉的血管提供内部或外部支撑可能需要的。虽然图 6C 中所示为具有大体上 Y 形状构型,但是可以配置装置 604,使得所述侧分叉 608 和 610 沿主干 606 的长度在任何期望的点从主干 606 突出。

[0065] 在其它实施方式中,根据本发明的原理构建的装置可以形成平坦形状,诸如图 6D 的装置 612。虽然在图 6D 中所示为大致矩形形状,但是装置 612 可以为任意适合的形状,包括但不限于圆形、椭圆形、三角形、四方形、另外的多边形,或具有不规则几何形状的形状。此外,装置 612 可以被卷、折叠、弯曲或以其它方式修饰以形成三维形状。例如,图 6E 显示已经被弯曲形成半圆柱体的矩形的装置 614,如,与血管的内表面配接以闭塞或隔离动脉瘤。在其它变化中,装置的形状可以依赖于将递送它的系统。例如,根据本发明,装置可以通过在递送系统(如,球囊)的部分上沉积有或没有盐成分的未反应的纤维蛋白原和凝血酶或者仅仅未反应的纤维蛋白原形成。在这样的例子中,装置的形状将与递送系统的形状相同或类似。

[0066] 应当理解,在递送装置之前或期间以及形成贴剂之前或之后,装置的形状和尺寸可以变化。例如,可以暂时地或永久地修改装置的形状的方式,折叠、卷曲、拉伸或以其它方式使装置变形。此外,在身体内形成的原位装置的最终大小和形状可以与制造时的装置的形状不同。由于在聚合期间纤维蛋白原和凝血酶成分的可变形性,在递送期间,一些装置可以被模塑或以其它方式变形。例如,在使用球囊递送圆柱形装置的变化中,膨胀球囊可以导致装置扩张至更大半径。

[0067] 装置还可以包含具体的特征以允许加速组织恢复或提高治疗益处。特征,诸如单个层中的或贯穿装置并贯穿所有层的穿孔,可以允许更快速的组织生长或不连续的暴露装置内的下面的层至组织表面。装置还可以包括具体的表面构造或结构,诸如突出物、脊纹、小凹陷、或微米或纳米结构,其增强结合和/或提高治疗剂进入组织的渗透。这样的表面构造或结构可以是在整个装置上,或在单独的或多个层上,包括膜层、中间层和/或保护层。

[0068] 递送系统和方法

[0069] 可以使用许多目前已知的递送系统递送本文中描述的多层装置,目前已知的递送系统递送可以包括例如,一个或多个可扩张构件,诸如球囊或扩张的心轴或笼状物。在包括可扩张的构件的实施方式中,可以在递送部位扩张可扩张的构件以安置装置,以致它处于与

组织并置和在组织处暴露装置至水分,以任选地形成贴剂。在装置被置于干燥环境或当递送系统被用于递送液体成分时的例子中,递送系统可以额外地包括一条或多条管线、腔、口等用于递送水或液体成分至装置以将装置暴露至水分。

[0070] 如上面所解释,可以配置多层装置以例如在中间层溶解之后,包含孔(一个或多个)、空隙(一个或多个)、储器(一个或多个)、和/或通道(一个或多个)。在一个实施方式中,可以通过递送系统扩张和/或进入这样的孔(一个或多个)、空隙(一个或多个)、储器(一个或多个)、和/或通道(一个或多个)。在这样的实施方式中,递送系统包括针(一个或多个)、线(一个或多个)、腔(一个或多个)和/或口(一个或多个),其配置以在体内植入装置之后递送流体、治疗剂、和/或活化剂至孔(一个或多个)、空隙(一个或多个)、储器(一个或多个)和/或通道(一个或多个)。

[0071] 在使用球囊导管递送装置的例子中,球囊可以是顺从的,半顺从的,或非顺从的。当球囊导管被用于递送本发明的多层装置时,装置可以首先被置于球囊上或以其它方式附接至球囊。在一些变化中,装置可以机械地附接至球囊。可选地,一个或多个夹子、缝合线、磁体、涂层或以其它方式的机械结构可以被用于将装置保持在球囊。在折叠或者卷起非或半顺从球囊的变化中,折叠或卷起球囊可以将装置保持抵靠球囊或至球囊。图 7A 和 7B 图解了一种方式,通过其可以使用非顺从或半顺从球囊折叠装置以将装置机械地保持在球囊上。具体而言,图 7A 描绘了圆柱形装置 700(类似于图 1 的装置 100)和包括球囊 704 的球囊导管 702。如图 7A 中所示,球囊 704 已经被置于装置 700 的内部并且被膨胀。为了保持装置 700,可以将球囊 704 放气并折叠。在该过程期间,装置 700 连同非顺从球囊变为折叠的,如图 7B 中所示,使得球囊 704 的得到的褶皱暂时地将装置 700 保持在球囊上。当以后将球囊 704 再膨胀时释放装置 700 并且在暴露至水分后可以活化装置 700 以形成贴剂。

[0072] 在其它实施方式中,可以使用一种或多种粘合剂暂时将装置附着至球囊,粘合剂可以是水溶性的并当暴露至水时释放装置。例如,在一些变化中,水溶性的保护层可以被用于将装置连接至递送系统并且随后从递送系统释放装置。在其它变化中,响应可以施加至球囊导管的一种或多种刺激(如,化学的、电的、热的、光学的、机械的),粘合剂可以使其在球囊上的抓力消失以原位释放装置。

[0073] 在又其它实施方式中,可以使用任何适合的沉积方法将装置的未反应的纤维蛋白原和/或凝血酶成分直接沉积在递送导管的球囊上。适合的沉积方法的实例包括,但不限于喷涂、电沉积、浸涂、刷、滚压、喷丝、喷墨印刷、浇铸等。在装置包括多层(如,膜层、保护层、中间层和粘合剂层)的情况下,可以按序施加每一层并且可以使用相同或不同的沉积方法施加。例如,首先可以为球囊涂覆保护层,然后施加未反应的纤维蛋白原和凝血酶层,以及最后可以为组装件涂覆额外的保护层,诸如水溶性的层。当使用多个不连续的片段制造装置时,诸如关于图 5A 的装置 500 所描述,可以同时或按序施加膜层 504 和 516。此外,最终层的保护涂层还可以起到固定装置至球囊的作用。

[0074] 当使用纤维蛋白形成成分至少部分地涂覆球囊时,在涂覆时球囊可以是放气的或者膨胀的。例如,在一些变化中,可以为膨胀的非顺从或半顺从球囊涂覆装置,使球囊放气,并且然后与附着至其的固体装置一起卷起或折叠。在其它例子中,可以卷起或折叠放气的非顺从或半顺从球囊,并且然后为其涂覆装置。当顺从球囊至少部分地放气时,顺从球囊可以被涂覆。此外,球囊导管的球囊可以由非粘合剂材料制成或被非粘合剂材料涂覆,非粘合

剂材料诸如 PTFE。在该情况中,非粘合剂材料可以在递送期间帮助防止装置粘附至球囊。递送导管的球囊可以任选地是有纹理的,小凹陷的,或其它图案的,以允许球囊和装置之间的暂时的机械粘合。

[0075] 现在参考图 8A 和 8B,描述适合用于递送本发明的多层装置的可选的递送系统。球囊导管 800 包括弯曲的、矩形的球囊 802,其膨胀时近似圆柱形形状。当放气时,球囊 802 可以被折叠或卷成螺旋状,如图 8B 中所示。因为当放气时球囊 802 可以被放平,所以在例如通过浇铸、喷涂或使用喷墨印刷方法直接将装置(未示出)沉积在球囊 802 上的例子中,球囊导管 800 可以特别有用。此外,因为当膨胀时球囊 802 近似圆柱形形状,所以在布置期间血液依然可以穿过球囊 802 限定的腔 804,由此减少放置装置和任选的活化贴剂期间上游局部缺血的风险。

[0076] 适合用于递送本发明的多层装置的递送系统可以额外地包括一个或多个保护鞘。一般地,可扩张的构件可以以小轮廓构型置于鞘的内部,并推进至目标部位。在目标部位,鞘可以被撤回(或推进可扩张的构件)以显露可扩张的构件。以该方式,当推进装置通过身体时,鞘可以帮助掩护装置避免暴露至水分或其它刺激。在图 9A-9E 中描绘一种这样的递送系统。可选地,鞘可以具有沿导管的长度改变的直径,如,在轴上具有较小直径和在球囊附近具有扩大的直径,以便鞘不降低递送系统的柔韧性。

[0077] 在图 9A 至 9E 中,递送系统 900 包括鞘 902、布置在鞘 902 上的套环 904 和具有帽 908 的柄 906。帽 908 可以被配置以接合鞘 902 的远端以在推进递送系统通过患者的解剖结构期间密封鞘 902 的内部与外部环境隔离。柄 906 相对于鞘 902 可以是可滑动的以移动帽 908。为了在身体组织 BT 内递送装置,导丝 912 首先被推进至目标部位,如图 9B 中所示。然后通过套环 904 沿导丝 912 推进鞘 902,如图 9C 中所描绘。虽然图 9A-9E 所示为具有套环,但是递送系统 900 不必包括这样的结构,而是可以采用其它结构用于推进导管。一旦鞘 902 已经被推进至目标部位,相对鞘 902 推进柄 906 以暴露球囊 914(或其它的可扩张构件),如图 9D 中所示。然后使球囊 914 扩张以将装置(未示出)放入与身体组织 BT 并置。球囊 914 可以保留在合适位置持续贴剂活化的足够时间周期,并粘附至身体组织壁,如 30 秒至若干分钟。然后使球囊 914 放气并将递送系统 900 移出。

[0078] 可以使用任何适合的递送系统递送本发明的多层装置,诸如上面描述的那些。递送系统可以包括鞘,其可以是或可以不是可操控的。递送系统的推进和装置的布置可以发生在直接可视化、间接可视化或其组合下。在使用间接可视化推进递送系统的变化中,可以使用任何适合的可视化技术(即,荧光检查,超声),并且递送系统或粘合剂可以包括一种或多种放射照相的成分以帮助辅助可视化。

[0079] 根据本发明,可以推进多层装置至目标位置并使用套针、镊子、钳子、夹具等和本领域内已知的技术施加至身体组织。

[0080] 根据本发明构建的多层装置可以被递送至解剖学的任何适合的目标位置。例如,一个或多个装置可以被递送至一个或多个中空的身体器官,诸如食道、胃、肠、支气管、气管、肺、尿道、输尿管、窦、耳朵、眼睛、或心脏并且任选地在身体组织——如,器官的壁处暴露至水分。在配置用于心脏的实施方式中,装置可以被用于治疗或密封患者的卵圆孔、瓣周漏、左心耳等。在其它实施方式中,发明的装置可以被用于修改左心室的几何结构,并因此减少功能性二尖瓣回流。

[0081] 根据本发明构建的多层装置可以被递送至目标位置,该目标位置包括由介入的、微创和 / 或手术中外科操作,疾病和 / 或潜在病况引起的创伤。

[0082] 在一个提出的应用中,本发明的装置被推进至窦中的目标位置并施加至窦道内的身体组织以治疗由用于治疗例如鼻窦炎的的外科手术操作引起的医源性创伤。装置可以被施加至区域,诸如但不限于鼻旁窦、筛窦、筛窦开放术通道和额窦流出道。本发明的装置还可以由具有可扩张构件(如,球囊、笼状物或其它可扩张的结构)的递送系统——诸如上面描述的递送系统——或使用窦插入装置——诸如沿上颌窦口至窦口鼻道复合体(osteomeatal complex)的柔性递送套管或能够进入上颌窦口的任何窦插入装置——递送。

[0083] 根据本发明构建的多层装置为治疗创伤——诸如由用于治疗鼻窦炎的的外科手术操作引起的医源性创伤——提供很多益处。一个益处是可以利用最小的系统暴露局部递送治疗剂,诸如类固醇的抗炎剂,以显著地改善外科手术的后果。另一益处是装置自然生物降解,所以不需要随后移除。进一步益处是装置改善黏膜被覆的恢复,从而减少恢复时间,并因此减少粘连形成的可能性。又另一益处是装置被配置以密封黏膜壁,其可以避免窦中相对表面的粘连。另一个益处是装置以薄层粘附至鼻通道的窦道壁并因此不阻塞空气和液体的流动;由此提高术后生活的质量。又进一步益处是因为装置粘附至窦道壁,而不是被来自例如支架的机械力保留在适当位置,进一步避免对黏膜层的损害,其又引起生活质量提高。

[0084] 在另一提出的应用中,本发明的装置被推进至支气管中的目标位置并施加至支气管内的吻合部位处的身体组织以治疗在外科手术操作诸如肺移植后的手术后损伤。在肺移植之后的支气管的狭窄是这样的问题,经常由在有或没有先前的吻合开裂的支气管的吻合部位处的伤疤狭窄引起。本发明的装置可以使用适合的递送系统递送至吻合部位并使用装置的粘合性质施加至身体组织。在装置生物降解的同时装置可以释放促进恢复的治疗剂(一种或多种)——诸如环孢霉素或另一抗增生剂。装置可以外科手术或在吻合操作期间被施加至身体组织。

[0085] 在进一步提出的应用中,本发明的装置被推进至喉、气管、隆凸或支气管中的目标位置并被施加至喉、气管、隆凸或支气管内缩窄的区域处的身体组织以治疗由用于治疗例如气道狭窄诸如后插管法气管狭窄的外科手术操作引起的手术后损伤。本发明的装置可以使用适合的递送系统被递送至受感染的区域,如与打开约束的通道的球囊扩张术连同。在施加之后,装置可以释放治疗剂(一种或多种)诸如抗增生剂和 / 或抗炎剂至受感染的部位以改善球囊扩张术的后果。

[0086] 在又另一提出的应用中,本发明的装置被推进至肺的旁叶中的颈中的目标位置并施加至旁叶壁处的身体组织以治疗来自例如哮喘的创伤。装置可以释放治疗剂(一种或多种)诸如类固醇抗炎剂至肺。装置被确信使全身暴露至类固醇最小化并改善患者的依从性。

[0087] 在另一提出的应用中,本发明的装置被推进至气管或支气管中的目标位置并施加至气管或支气管处的溃疡处的身体组织以治疗由肿瘤例如鳞状细胞癌引起的损伤。装置可以被用于辅助治疗支气管的肿瘤切除术或由于外部束照射治疗而变弱的支气管。装置可释放治疗剂(一种或多种)诸如化学治疗剂(如,抗增生剂或基于抗体的治疗剂)、抗炎剂和 / 或抗菌素至身体组织。可在开放手术之后或在内窥镜操作诸如支气管镜检查期间递送装

置。

[0088] 在又一个提出的应用中,本发明的装置被推进至身体内目标位置并施加至内部粘合或(潜在的)皮伤疤处的身体组织以治疗由例如侵入性外科手术操作引起的损伤。装置可被用于避免或减少内部粘合或皮疤痕的大小。粘着是将两个内部体表面接合在一起的一群伤疤组织。粘着可以引起随后的健康问题,诸如疼痛(后背和腹部)、不育、和消化问题,导致成本增加和潜在的二次外科手术介入。本发明的装置在恢复过程期间可以作为两个体表面之间的屏障,然后它生物降解并在两个表面之间提供间隙。装置还可以释放治疗剂(一种或多种),诸如抗炎剂、抗增生剂、抗菌素、和/或丝裂霉素 C 以促进粘着或伤疤的恢复。

[0089] 在另一提出的应用中,本发明的装置被推进至身体中或身体上的目标位置并施加至身体组织以促进恢复。装置可以释放治疗剂(一种或多种),诸如抗菌素剂、抗微生物剂、抗真菌剂、生长因子、和/或镇痛剂,以促进创伤恢复。例如,用于治疗糖尿病性溃疡的装置可以释放抗菌素剂。有利地,由于装置是可生物降解的,所以在新的敷料被放在适当位置之前它不需要被移除,并因此避免了由于敷料变化引起的创伤恢复的中断。

[0090] 在进一步提出的应用中,本发明的装置被推进至身体中或身体上的目标位置并施加至疼痛部位处的身体组织以治疗疼痛和/或发炎。例如,装置可以被用于治疗根的疼痛和后背下部的坐骨神经痛或关节的关节疼痛。装置可以使用套针递送装置被推进至身体内部关节或间隙处的目标位置。在一个实施方式中,装置经由硬膜外套针微创地被插入腰椎的孔或层间的间隙。优选地,装置被配置以释放治疗剂(一种或多种),诸如抗炎剂、镇痛剂、抗传染剂、和/或抗增生剂。如贯穿该公开内容所描述的,装置可以包括多层膜层用于以不同的时间曲线程序化释放不同的治疗剂。例如,急性镇痛剂诸如卡因衍生物可以立即并且在高达前 8-12 小时的持续时间期间被递送,而抗炎剂可以在更加长的周期内被递送。在另一实施方式中,装置可以在开放或微创外科手术(腹腔镜检查外科手术)之后被施加以递送治疗剂来改善外科手术的后果。例如,具有类固醇抗炎剂的装置可以在腹腔镜检查脊柱的外科手术之后被施加以减少外科手术之后的发炎和疼痛。另外,用于促进创伤恢复的治疗剂(一种或多种)可以缓解硬膜外类固醇注入诸如脑膜穿刺的副作用,并防止脑脊漏液。

[0091] 在又一个提出的应用中,本发明的装置被推进至眼睛中的目标位置并施加至眼睛内或眼睛上的身体组织。在一个实施方式中,装置可使用套管如 20 至 25 规格的套管经由玻璃体或脉络膜上的间隙被施加至眼睛的后部分。装置还可以在玻璃体视网膜的外科手术之后施加以随时间期间释放治疗剂(一种或多种),诸如抗炎剂。装置可以随时间缓慢地生物降解,因此消除了随后外科手术取出的需要并且可以递送持久曲线的治疗剂。装置的粘合性质使得它被施加与眼睛内具斑点的表面接触并粘附至其上,以便于避免与玻璃体内未拘束的(untethered)装置相关联的视觉问题。

[0092] 在另一提出的应用中,本发明的装置被推进至是身体中或身体上任意位置的肿瘤的目标位置并施加至肿瘤处的身体组织,作为治疗的主要方式,或者与外科手术或微创外科手术结合作为维持疗法,以防止肿瘤再生长。装置可以释放治疗剂(一种或多种),诸如包括抗增生剂的化学治疗剂,至肿瘤的部位。该应用的实例包括使用非侵入性递送系统如球囊导管递送装置至膀胱肿瘤;使用球囊导管递送抗癌治疗剂至气道的肿瘤;和以外科手



术递送具有抗癌试剂的装置至胰脏的切除后肿瘤。

[0093] 在又另一提出的应用中,本发明的装置被推进至心脏中或血管中的目标位置并施加至心脏或血管壁处的身体组织以治疗来自例如心脏病或用于治疗心脏病的外科手术操作的创伤。

[0094] 此外,本发明的装置可以通过递送生长因子促进内皮化。在仍其它例子中,一个或多个装置可以被用于附接内皮细胞至腔的内部以促进恢复。在又另一提出的应用中,可以如使用支气管镜球囊在患者的支气管或器官内递送本发明的装置来通过患者的脉管或组织递送化学治疗剂或抗癌药物。

[0095] 装置组合物

[0096] 如上面所描述,当暴露至水分时,第一、第二、第三、第四、第五或更多组合物可以被用于形成第一、第二、第三、第四、第五或更多膜层,这些膜层形成多层装置。组合物和膜层可以包括纤维蛋白原、凝血酶、治疗剂(一种或多种)、钙盐、第 XIII 因子、抑酶肽、和/或其它添加物(如,增塑剂、稳定剂、染料、辐射不透明剂、成膜剂等),且组合物可以进一步包括非水性溶剂(一种或多种),诸如乙醇。根据期望的应用,装置的组合物可以被调整以实现各种特性,包括优选的沉降时间、基体劲度,孔隙度和降解速率。纤维蛋白原和如果存在的凝血酶成分可以通过喷涂、浸涂、刷、滚压、旋涂、电喷涂、浇铸、喷墨印刷等沉积在表面上。

[0097] 上面描述的组合物和如此的膜层可以进一步包括抗纤维蛋白溶解剂或抗血纤维蛋白酶剂以延长装置的生物降解时间。抗纤维蛋白溶解剂的实例包括但不限于抑酶肽、止血环酸和氨基己酸。

[0098] 商业上可得到的纤维蛋白原产品可以被用于制备根据本发明的装置是预期的。同样地,可以使用商业上可得到的纯化的人纤维蛋白原产品,其被制备没有使用任何赋形剂或稳定剂——诸如柠檬酸钠或氯化钠。已经被使用的一个商业上可得到的纤维蛋白原产品是 Part No. PP001S,可从 Hyphen Biomed, Neuville-sur-Oise, France 得到,由 Aniara Corporation, Mason, Ohio 在美国分销。

[0099] 根据本发明的装置可以包括固体纤维蛋白原的层,其可以是未加盐的,如上面所描述。当递送至组织时,与包含凝血酶的装置相比,只有纤维蛋白原或纤维蛋白原加钙盐装置被预期具有不同的机械性质。如前面所解释,然而,钙盐的加入和量可以被调整以获得装置的特定的机械性质,如对于具体的应用可能合适的。

[0100] 预期的是,商业上可得到的凝血酶也可以被用于制备根据本发明的装置。以人凝血酶进行的初步试验已经产生满意的结果,该凝血酶 PartNo, AEZ0060 可由 Hyphen Biomed, Neuville-sur-Oise, France 得到,由 Aniara Corporation, Mason, Ohio 在美国分销。另外,在凝血酶的商业来源中一些赋形剂的存在还没有被观察到影响装置的机械特性。

[0101] 根据本发明的原理构建的装置可以包括一种或多种增塑剂,其可以增加装置柔韧性,提高装置完整性并使其不易于破裂或剥落。适合的增塑剂的实例包括但不限于 PEG-6000、PEG-3000、PEG-1500、PEG-400、甘油和聚乙烯、邻苯二甲酸酯(如,邻苯二甲酸二乙酯)、癸二酸酯(如,癸二酸二丁酯)、柠檬酸酯(如,柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯)、甘油衍生物(如,丙二醇、聚乙二醇,其可以是大约 1 至大约 90 重量百分比的聚乙二醇、大约 5 至大约 75 重量百分比的聚乙二醇,大约 5 至大约 60 重量百分比的聚乙二醇,大约 5 至大

约 50 重量百分比的聚乙二醇, 大约 5 至大约 40 重量百分比的聚乙二醇, 或大约 5 至大约 30 重量百分比的聚乙二醇)、表面活性剂、防腐剂、其组合等。根据预期的应用以及装置期望的柔韧性, 可以改变增塑剂的量, 并且一般将占小于用于制备装置的组分的大约 50%。

[0102] 在其它实施方式中, 装置可以包括一种或多种辐射不透明剂物质, 其使得装置在植入之前、期间或之后荧光镜上成像。适合的辐射不透明剂的实例包括但不限于包含铋、钡(如, 硫酸钡)、金、碘、铂或钽、氧化锆和氧化铁的材料。在下面描述的一些实施方式中, 辐射不透明剂可以仅在装置的不连续区域内以高浓度提供。

[0103] 本发明的装置可任选地包含一种或多种成膜剂。一般地, 在沉积过程中, 成膜剂可以有助于形成连续的膜层, 并且可以包括一种或多种可生物降解的聚合物, 诸如, 例如多羧酸、聚酐(如, 顺丁二烯二酸酐聚合物)、多正酯、聚氨基酸、聚碳酸酯、聚环氧乙烷、聚戊二酸、聚磷腈、聚乳酸、聚乙醇酸、聚 L-乳酸、聚 D, L-交酯、聚(交酯酸-共聚-乙醇酸)、50/50 的 DL-交酯-共聚-乙交酯、聚二噁烷酮、聚丙烯富马酸酯、聚缩肽、聚己酸内酯、(D, L-交酯-共聚-己酸内酯)、聚-己酸内酯-共聚-丙烯酸丁酯、聚羟基丁酸戊酯、聚碳酸酯(如, 酪氨酸-衍生的聚碳酸酯和芳基化物)、聚亚胺碳酸酯、氰基丙烯酸酯、磷酸钙、聚氨基葡聚糖 (poluglycosaminogycans)、多糖(如, 透明质酸、纤维素和羟丙基甲基纤维素)、明胶、淀粉、葡聚糖、藻酸盐、蛋白质、多肽、表面易受侵蚀聚合物(如, 聚羟基丁酸酯、聚己酸内酯 (polycaprolactone)、聚酐(晶态的和无定形的两者)、顺丁二烯二酸酐共聚物和磷酸锌钙)、其共聚物、其衍生物、其混合物等。

[0104] 根据本发明的另一个方面, 装置可任选地包含预期用于局部或全身递送的一种或多种治疗剂。当将装置递送进入身体时, 治疗剂可以至少暂时地储存在装置中。在一些变化中, 治疗剂可以从装置扩散出。在装置是可生物降解的其它变化中, 治疗剂可以随着装置生物降解而从装置释放出。一种或多种治疗剂的选择、递送的时机、和从装置释放的治疗剂的总量可以通过预期的治疗计划确定, 并且装置的具体组合物可以被选择以实现该释放曲线。在装置包括一种或多种额外的成分(如, 增塑剂、成膜剂等)的变化中, 任意的额外成分可以包含一种或多种治疗剂。

[0105] 适合的治疗剂的实例包括但不限于抗炎剂、抗变应性剂、抗菌剂、抗病毒剂、抗胆碱剂、抗组织胺、抗凝血剂、抗瘢痕形成剂、抗增生剂、抗高血压剂、抗再狭窄剂、恢复促进剂、维生素、生物分子, 诸如蛋白质、基因、生长因子、细胞和 DNA, 其组合等。

[0106] 可适合用于描述的方法和装置的适合的抗变应性剂的实例包括但不限于吡嘧司特钾 (ALAMAST®, Santen, Inc.) 和其任意药物前体、代谢物、类似物、同系物、同源物、衍生物、盐和组合。抗增生剂的实例包括但不限于, 放线菌素 D、放线菌素 IV、放线菌素 11、放线菌素 X1、放线菌素 C<sub>1</sub> 和放线菌素 D (dactinomycin) (COSMEGEN®, Merck&Co., Inc.)。恢复促进剂的实例包括但不限于西罗莫司、依维莫司、坦西莫司和维生素 A。

[0107] 可以适合供描述的方法和装置使用的抗增生剂的实例包括但不限于, 血管肽素, 血管紧张素转化酶抑制剂——诸如卡托普利 (CAPOTEN® 和 CAPOZIDE®, Bristol-MyersSquibbCo.), 西拉普利或赖诺普利 (PRINPvTL® 和 PRINZIDE®, Merck&Co., inc.); 钙通道阻滞剂——诸如硝苯地平; 秋水仙碱; 成纤维细胞生长因

子 (FGF) 拮抗剂, 鱼油 ( $\omega$ 3- 脂肪酸); 组织胺拮抗剂: 洛伐他丁 (MEVACOR®, Merck&Co., Inc.); 单克隆抗体, 包括但不限于对血小板衍生的生长因子 (PDGF) 受体特异性的抗体; 硝普盐; 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; 硫蛋白酶抑制剂; PDGF 拮抗剂, 包括但不限于三唑啉; 和一氧化氮, 和其任意药物前体、代谢物、类似物、同系物、同源物、衍生物、盐和组合。

[0108] 可以适合供描述的方法和装置使用的抗菌剂的实例包括但不限于氨基糖苷、胺酰醇 (amphenicols)、袂霉素 (ansamycins)、 $\beta$ - 内酰胺——诸如青霉素、林肯胺、大环内酯类、硝基咪唑、喹诺酮、磺酰胺、砒、四环素、万古霉素和其任意衍生物或组合。可以适合供描述的方法和装置使用的青霉素的实例包括但不限于阿姆地诺西林、阿姆地诺西林双酯、阿莫西林、氨比西林、阿帕西林、阿扑西林、叠氮西林、阿洛西林、巴卡西林、苄基青霉素、苄基青霉素钠、羧苄青霉素、卡茛西林、氯甲西林、氯洒西林、环青霉素、双氯青霉素、依匹西林、芬贝西林、氟氯西林、海他西林、利南西林、美坦西林、美坦西林钠、美洛西林、萘夫西林钠、苯唑西林、醋甲西林、氢碘酸喷沙西林、苯乙胺青霉素 G、苄星青霉素 G、二苯甲胺青霉素 G、青霉素 G 钙、海巴青霉素 G、青霉素 G 钾、普鲁卡因青霉素 G、青霉素 N、青霉素 O、青霉素 V、苄星青霉素 V、海巴青霉素 V、青霉素 V 钾、哌四环素、非奈西林钾、哌拉西林、匹氨西林、苯丙西林、喹那西林、磺苄西林、舒他新林、酞氨西林、替莫西林和替卡西林。

[0109] 适合供描述的方法和装置使用的抗病毒剂的实例包括但不限于阿昔洛韦 (acyclovir)、泛昔洛韦 (famciclovir)、伐昔洛韦 (valacyclovir)、依度尿苷 (edoxudine)、更昔洛韦 (ganciclovir)、膦甲酸 (foscamet)、cidovir (西多福韦)、更昔洛韦玻璃体腔植入剂 (vitrasert)、福米韦生 (formivirsen)、HPMPA (9-(3- 羟基 -2 膦酰甲氧基丙基) 腺嘌呤)、PMEA (9-(2- 膦酰甲氧基乙基) 腺嘌呤)、HPMPG (9-(3- 羟基 -2-( 膦酰甲氧基) 丙基) 鸟嘌呤)、PEG (9-2-( 膦酰甲氧基) 乙基] 鸟嘌呤)、HPMPC (1-(2- 膦酰甲氧基 -3- 羟基丙基) 胞嘧啶)、三唑核苷、EICAR (5- 乙炔基 -1 -  $\beta$ -D- 咪唑核糖基咪唑 -4- 羧胺 (carboxamine))、吡唑咪唑菌素 (3-[ $\beta$ -D- 咪唑核糖基]-4- 羟基吡唑 -5- 羧胺)、3- 地扎瓜啉 (3-deazaguanine)、GR92938X (1- $\beta$ -D- 咪唑核糖基吡唑 -3, 4- 二羧酰胺)、LY253963 (1, 3, 4- 噻二唑 -2- 基氰胺)、RD3-0028 (1, 4- 二氢 -2, 3- 苯并二噻吩)、CL387626 (4, 4' - 双 [4, 6-d] [3- 氨基苯基 N-, N- 双 (2- 氨基乙酰基乙基) - 磺酸基亚氨基 (sulfonilimino)]-1, 3, 5- 三氮杂苯 -2- 基氨基 - 二苯基 --2-, 2'- 二磺酸钠盐)、BABIM (双 [5- 咪基 -2- 苯并咪唑基 -I]- 甲烷)、NIH351 和其组合。

[0110] 抗炎剂可以包括类固醇和非类固醇抗炎剂。适合的类固醇抗炎剂的实例包括但不限于 21 乙酸基孕烯醇酮 (21acetoxypergnenolone)、阿氯米松 (alclometasone)、阿尔孕酮 (algestone)、安西缩松 (amcinonide)、倍氯米松 (beclomethasone)、倍他米松 (betamethasone)、布地缩松 (budesonide)、氯泼尼松 (chloroprednisone)、氯倍他索 (clobetasol)、氯倍他松 (clobetasone)、氯可托龙 (clocortolone)、氯泼尼醇 (cloprednol)、肾上腺酮 (corticosterone)、皮质酮 (cortisone)、可的伐唑 (cortivazol)、地夫可特 (deflazacort)、地奈德 (desonide)、去羟米松 (desoximetasone)、地塞米松 (dexamethasone)、二氟拉松 (diflorasone)、二氟可龙 (diflucortolone)、二氟泼尼酯 (difluprednate)、甘草次酸 (enoxolone)、氟扎可特 (fluzacort)、氟氯奈德 (flucloronide)、氟米松 (flumethasone)、氟

尼缩松 (flunisolide)、丙酮化氟新龙 (fluocinolone acetonide)、氟轻松醋酸酯 (fluocinonide)、氟可丁丁酯 (flucortin butyl)、氟可龙 (fluocortolone)、氟米龙 (fluorometholone)、醋酸氟培龙 (flupeorloneacetate)、醋酸氟泼尼定 (fluprednidene acetate)、氟泼尼龙 (fluprednisolone)、氟氢缩松 (flurandrenolide)、丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、醛基缩松 (formocortal)、哈西缩松 (halcinonide)、丙酸氯倍他索 (halobetasol propionate)、卤米松 (halometasone)、醋酸卤泼尼松 (halopredone)、氢可松氨酯 (hydrocortamate)、氢羟肾上腺皮质素 (hydrocortisone)、氯替泼诺碳酸乙酯 (loteprednol etabonate)、马泼尼酮 (mazipredone)、甲羟松 (medrysone)、甲泼尼松 (meprednisone)、甲基氢化泼尼松 (methylprednisolone)、糠酸莫米松 (mometasone furoate)、帕拉米松 (paramethasone)、泼尼卡酯 (prednicarbate)、泼尼松龙 (prednisolone)、泼尼松龙 25-二乙基氨基-醋酸酯 (prednisolone25-diethylamino-acetate)、氢化泼尼松磷酸钠 (prednisolonesodiumphosphate)、强的松 (prednisone)、泼尼松龙戊酸酯 (prednival)、伯尼立定 (prednylidene)、双甲丙酰龙 (rimexolone)、替可的松 (tixocortol)、氟羟氢化泼尼松 (triamcinolone)、曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、苯曲安缩松 (triamcinolone benetonide)、羟氟烯索 (triamcinolone hexacetonide)、任何它们的衍生物和其组合。

[0111] 适合的非类固醇抗炎剂的实例包括但不限于 COX 抑制剂。这些 COX 抑制剂可以包括 COX-1 或 COX 非特异性抑制剂, 诸如, 例如, 水杨酸衍生物、阿司匹林 (aspirin)、水杨酸钠、三水杨酸胆碱镁、双水杨酯、二氟苯水杨酸、硫氮磺胺吡啶和偶氮水杨酸; 对氨基酚衍生物, 诸如对乙酰氨基酚; 吲哚及茛乙酸, 诸如茛甲新 (indomethacin) 和舒林酸 (sulindac); 杂芳基乙酸, 诸如甲苯酰吡啶乙酸 (tolmetin)、双氯芬酸 (diclofenac) 和酮咯酸 (ketorolac); 芳基丙酸, 诸如异丁苯丙酸 (ibuprofen)、甲氧萘丙酸 (naproxen)、氟联苯丙酸 (flurbiprofen)、苯酮苯丙酸 (ketoprofen)、非诺洛芬 (fenoprofen) 和苯噁丙酸 (oxaprozin); 邻氨基苯甲酸 (灭酸酯), 诸如甲芬那酸 (mefenamic acid) 和美洛昔康 (meloxicam); 烯醇酸, 诸如昔康类药物 (theoxicams) (吡罗昔康 (piroxicam)、美洛昔康 (meloxicam)), 和酮, 诸如萘普酮 (nabumetone)。COX 抑制剂还可以包括选择性 COX-2 抑制剂, 诸如, 例如, 二芳基取代的吡喃酮, 诸如罗非考昔 (rofecoxib); 二芳基取代的吡唑, 诸如塞来考昔 (celecoxib); 吲哚乙酸, 诸如依托度酸 (etodolac) 和磺酰苯胺, 诸如尼美舒利 (nimesulide)。

[0112] 适合的生物分子的实例包括但不限于肽、多肽和蛋白质; 寡核苷酸; 核酸, 诸如双链或单链标准 DNA (包括裸 DNA 和 eDNA), RNA, 反义核酸诸如反义 DNA 和 RNA, 小干扰 RNA (siRNA), 和核酶, 基因, 碳水化合物。核酸可以包含在一个或多个载体 (包括病毒载体)、质体、脂质体等中。

[0113] 适合的蛋白质的实例包括但不限于 serca-2 蛋白, 单核细胞趋化蛋白 (“MCP-1”) 和骨形态发生蛋白 (“BMP”), 诸如, 例如, BMP-2 (OP-1)、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6 (Vgr-1)、BMP-7 (OP-1)、BMP-8、BMP-9、BMP-10、BMP-11、BMP-12、BMP-13、BMP-14、BMP-15。这些 BMP 可以作为同型二聚体、异型二聚体或其组合被提供。在一些变化中, 可以提供能够诱导 BMP 上游或下游效应的分子。这可以包括, 例如, 一种或多种“刺猬”蛋白质或编码它们的 DNA。适合的基因的实例包括但不限于阻止细胞死亡的生存基因 (如, 抗凋落 Bcl-2 家族因子和

Akt 激酶) ;SERCA-2 基因 ;和其组合。在一些变化中,一种或多种治疗可以包括一种或多种生成血管的因子,诸如酸性的和碱性的成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子、表皮生长因子、血管内皮生长因子、表皮生长因子、转化生长因子和血小板衍生的内皮生长因子、血小板衍生的生长因子、肿瘤坏死因子、肝细胞生长因子和胰岛素样生长因子。在一些变化中,治疗剂可以包括一种或多种细胞周期抑制剂(如,组织蛋白酶 D(CD) 抑制剂)。适合的抗再狭窄剂的实例包括但不限于 Rb、nFkB 和 E2F 诱杀剂 (decoy)、胸苷激酶 (“TK”)、其组合等。

[0114] 适合的小分子的实例包括但不限于激素,核苷酸,氨基酸,糖和脂质以及具有小于 100kD 的分子量的化合物。适合的细胞的实例包括但不限于干细胞、祖细胞、内皮细胞、成年的心肌细胞、平滑肌细胞、侧群 (SP) 细胞、谱系 (lineage) 阴性 (Lin-) 细胞 (如, Lin-CD34-、Lin-CD34+、Lin-cKit+ 等)、间质的干细胞——包括具有 5- 氮胞苷的间质的干细胞、脐带血细胞、心脏或其它组织衍生的干细胞、全骨髓、骨髓单核细胞、全骨髓、骨髓单核细胞、内皮祖细胞、骨骼肌成肌细胞或卫星细胞、肌肉衍生的细胞、go 细胞、内皮细胞、成年的心肌细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、成年的心脏成纤维细胞 +5- 氮胞苷、基因修饰的细胞、组织工程化移植物、MyoD 伤疤成纤维细胞、起搏细胞、胚胎干细胞克隆、胚胎干细胞、死亡的或新生的细胞、免疫学掩蔽的细胞和畸胎瘤衍生的细胞。细胞可以是人源的 (自体的或外源的)、是动物源的 (异种的),或可以是基因工程的。在并入装置内之前,可以封装任何前述的药物或生物活性分子,例如,在微粒或脂质体中。

[0115] 可用于本发明的其它生物活性剂包括但不限于自由基清除剂;一氧化氮给体;纳巴霉素 (rapamycin);甲基纳巴霉素;依维莫司 (everolimus);他克莫司 (tacrolimus);40-0-(3- 羟基) 丙基 - 纳巴霉素;40-0-[2-(2- 羟基) 乙氧基] 乙基 - 纳巴霉素;含有纳巴霉素类似物的四唑;雌二醇;氯倍他索 (clobetasol);碘昔芬 (idoxifen);他佐罗汀 (tazarotene); $\alpha$  - 干扰素;宿主细胞,包括但不限于原核生物细胞和真核生物细胞,诸如,例如,上皮细胞和基因工程的上皮细胞;患者自己的富含血小板的血浆,地塞米松 (dexamethasone);和其任何药物前体、代谢物、类似物、同系物、同源物、衍生物、盐和组合。

## 实施例

[0116] 使用商业上可得到的纤维蛋白原、凝血酶、氯化钙、PEG、药物和乙醇,制备根据本发明的原理的两个组合物。通过观察下表将清楚,除了在组合物 1 中乙醇的量是 2.5ml 和在组合物 2 中乙醇的量是 7.5ml 以外,组合物 1 和 2 是一样的。

[0117]

	纤维蛋白原 (mg)	凝血酶 (U)	氯化钙 (mg)	PEG (mg)	药物含量 (mg)	总乙醇含量 (ml)	环境湿度 %
组合物 1	78	60	13.2	30	2	2.5	68
组合物 2	78	60	13.2	30	2	7.5	68

[0118] 单独地将组合物 1 和 2 倒入具有 10cm<sup>2</sup>的表面积的塑料铸模中。使用真空将组合物 1 干燥以基本上去除 2.5ml 的乙醇以形成膜层 1。使用与组合物 1 相同的干燥条件将组

合物 2 干燥以基本上去除 7.5ml 的乙醇以形成膜层 2。

[0119] 使用前参比 (reference front) 高效液相色谱 (“RF-HPLC”) 系统在缓冲盐水中分析来自膜层 1 和膜层 2 的药物释放时间。图 10 是显示随时间以分钟计从膜层释放药物的百分比的图表。释放时间 1000 描绘了随时间从膜层 1 释放药物的百分比和释放时间 1002 描绘了随时间从膜层 2 释放药物的百分比。通过观察图 10 将清楚,膜层 2(最初以较高乙醇含量形成)具有比膜层 1 显著更慢的药物释放曲线。

[0120] 使用 Instron 机器分析当施加至胶原膜时膜层 1 和膜层 2 的  $450\text{mm}^2$  的样品的粘合性质。图 11 是显示膜层 1 和膜层 2 每伸长一毫米的牛顿力的图表。粘合剂线 1100 描绘了伸长膜层 1 一定距离所需的力和粘合剂线 1102 描绘了伸长膜层 2 一定距离所需的力。通过图 11 将清楚,膜层 1(最初以较低乙醇含量形成)具有比膜层 2 更高的粘合性质。

[0121] 出乎意料地,虽然膜层 1 和膜层 2 具有显著不同的机械特性,如图 10 和 11 所证明,但是当使用光学显微镜观察时,膜层 1 和膜层 2 中每个的标本表现基本上一致。

[0122] 虽然上面描述了本发明的各种说明性的实施方式,但是本领域技术人员将清楚其中可以进行各种变化和修改,而不背离本发明。所附权利要求旨在涵盖落入本发明的真实精神和范围内的所有这样的变化和修改。

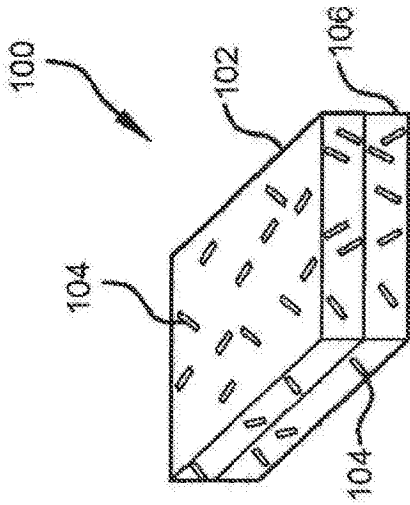


图 1

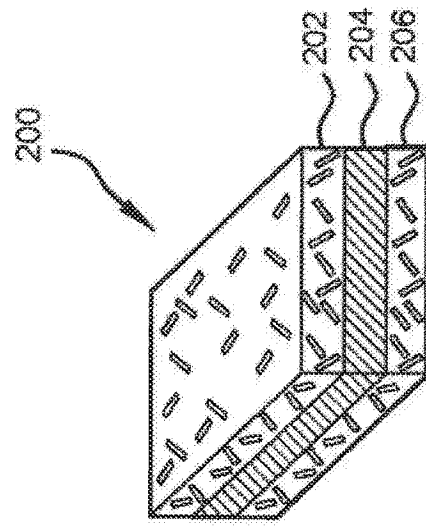


图 2A

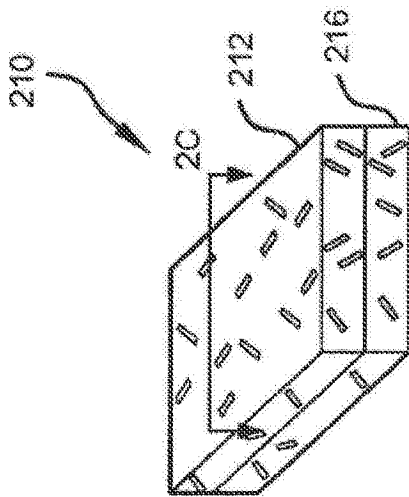


图 2B

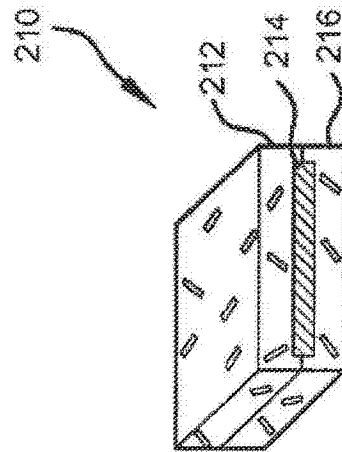


图 2C

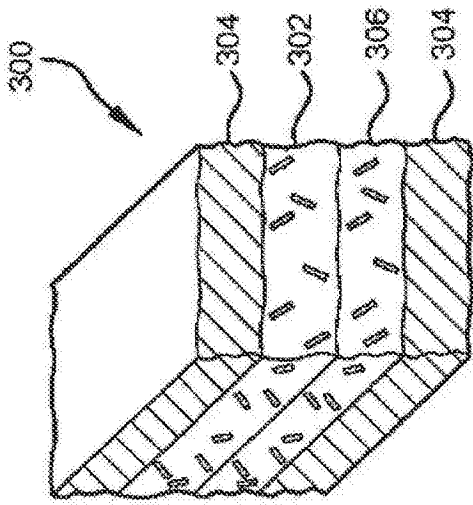


图 3A

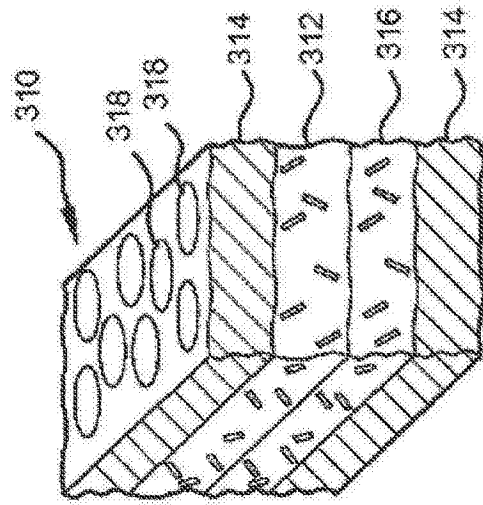


图 3B

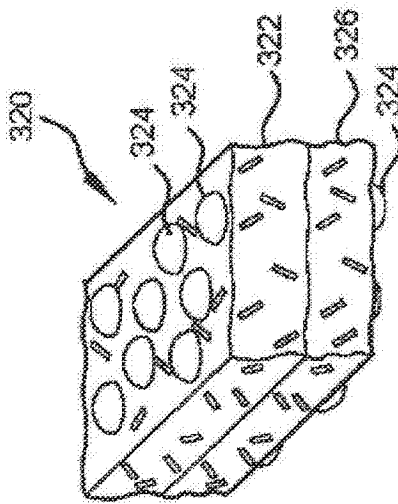


图 3C

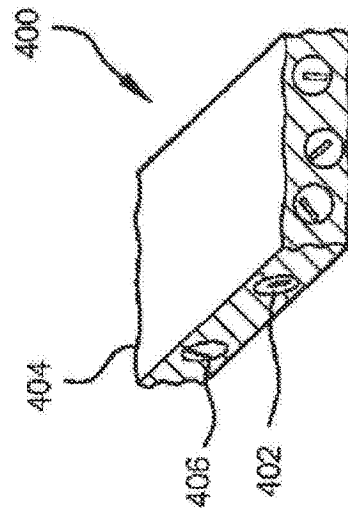


图 4



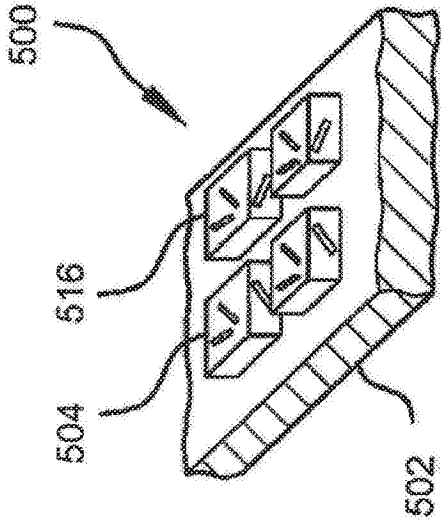


图 5A

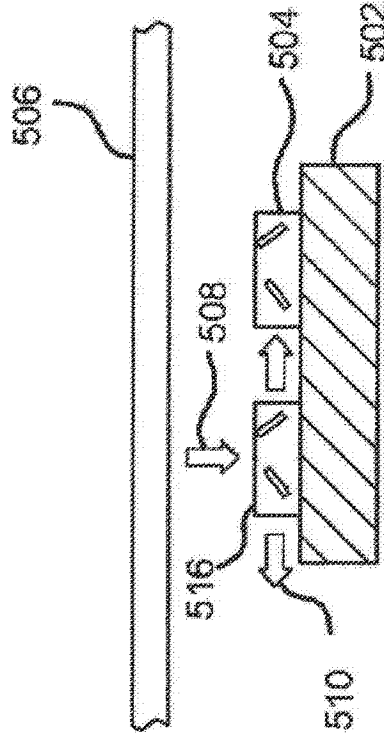


图 5B

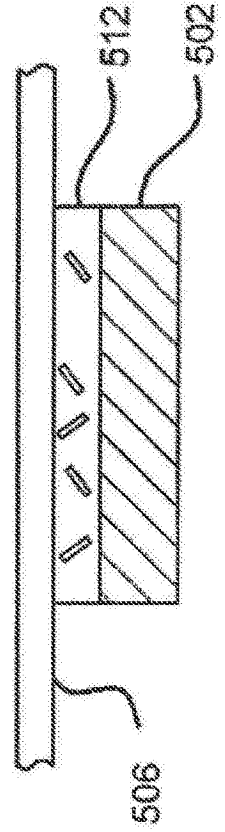


图 5C

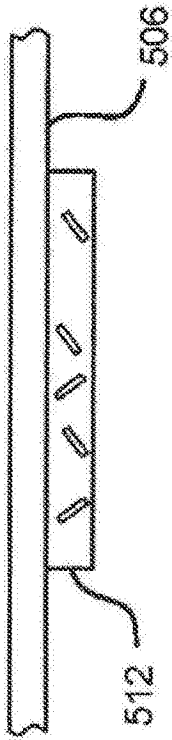


图 5D

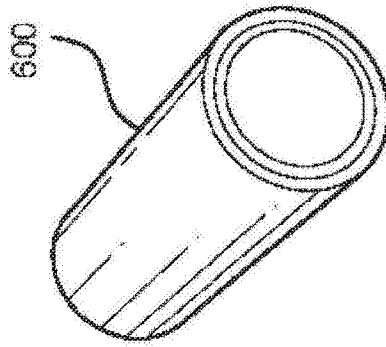


图 6A

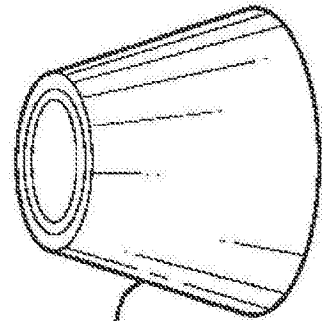


图 6B

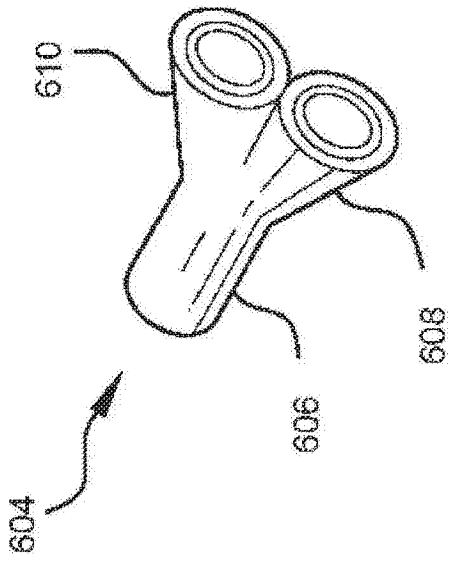


图 6C

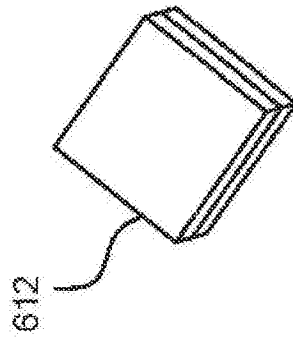


图 6D

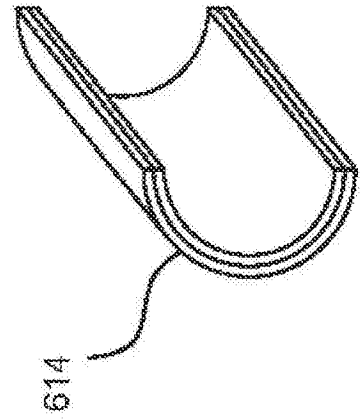


图 6E

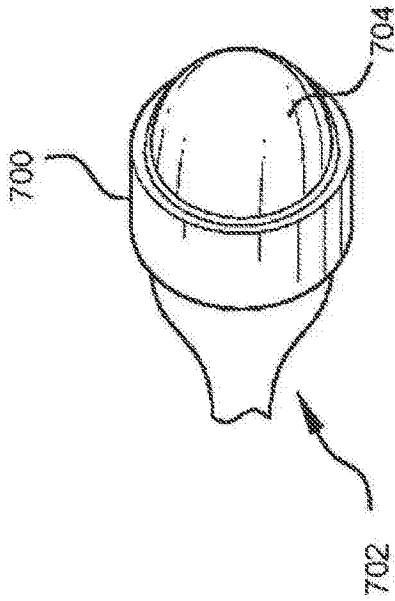


图 7A

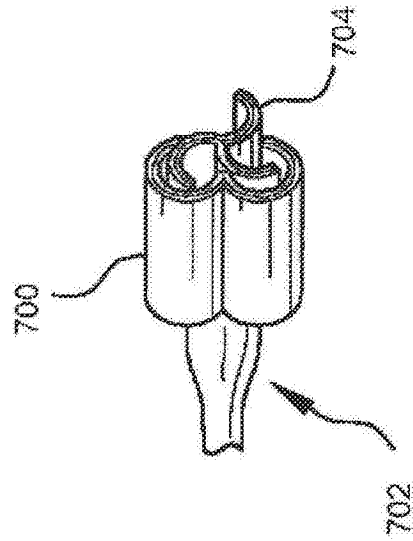


图 7B

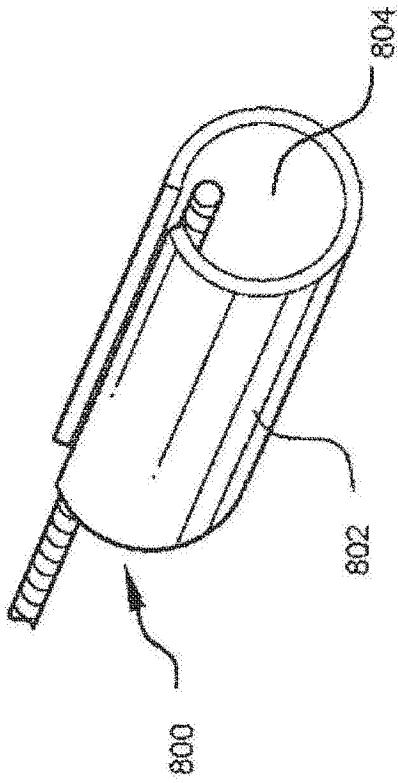


图 8A

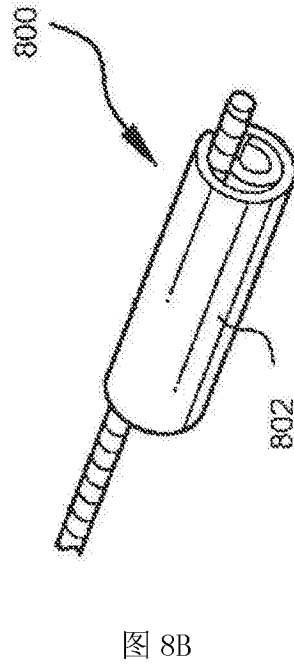


图 8B

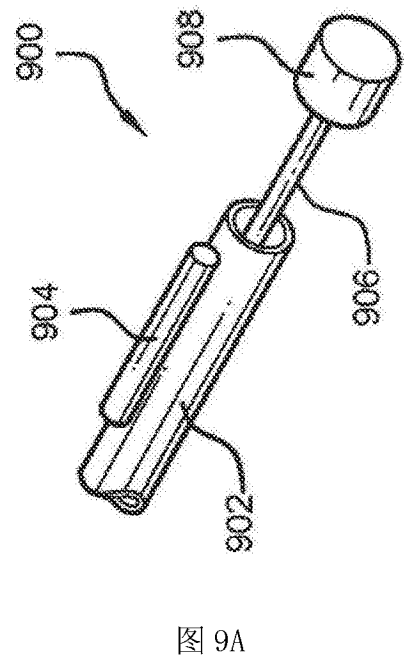


图 9A

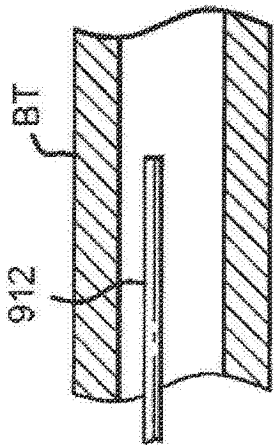


图 9B

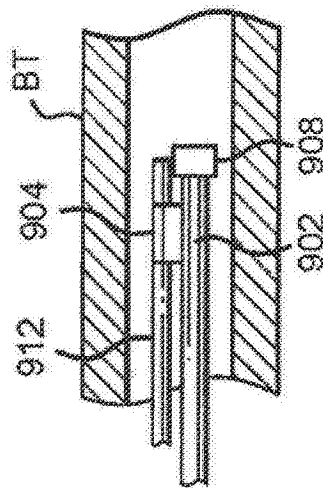


图 9C

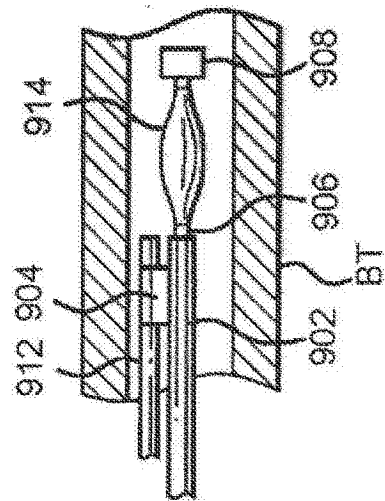


图 9D

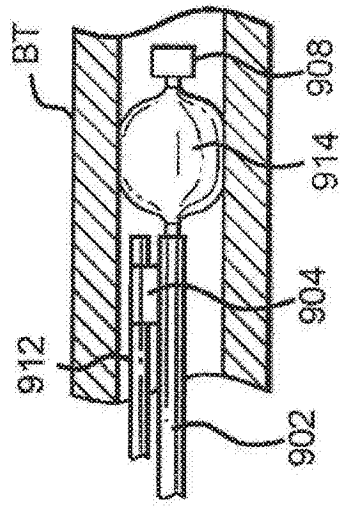


图 9E

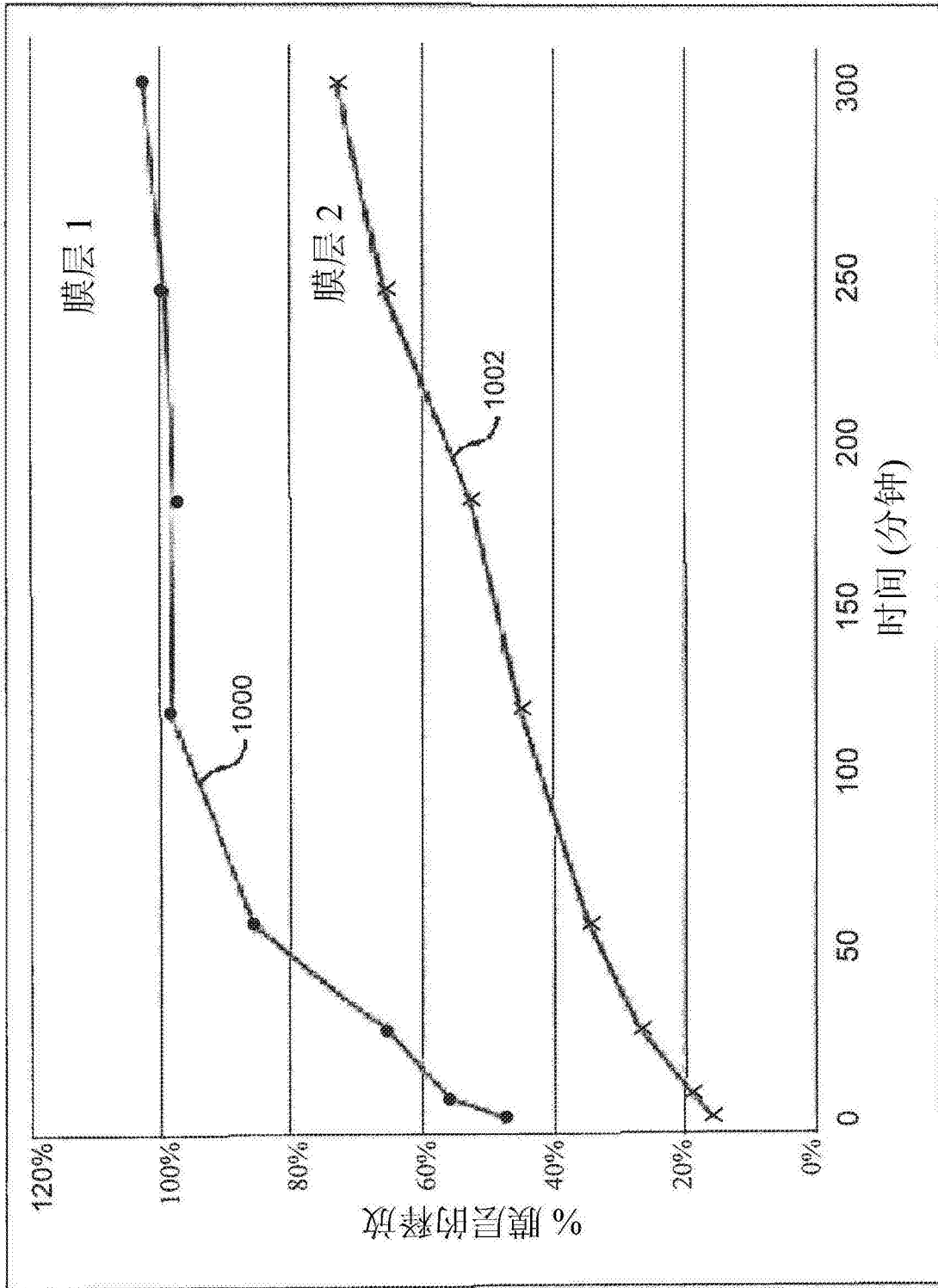


图 10

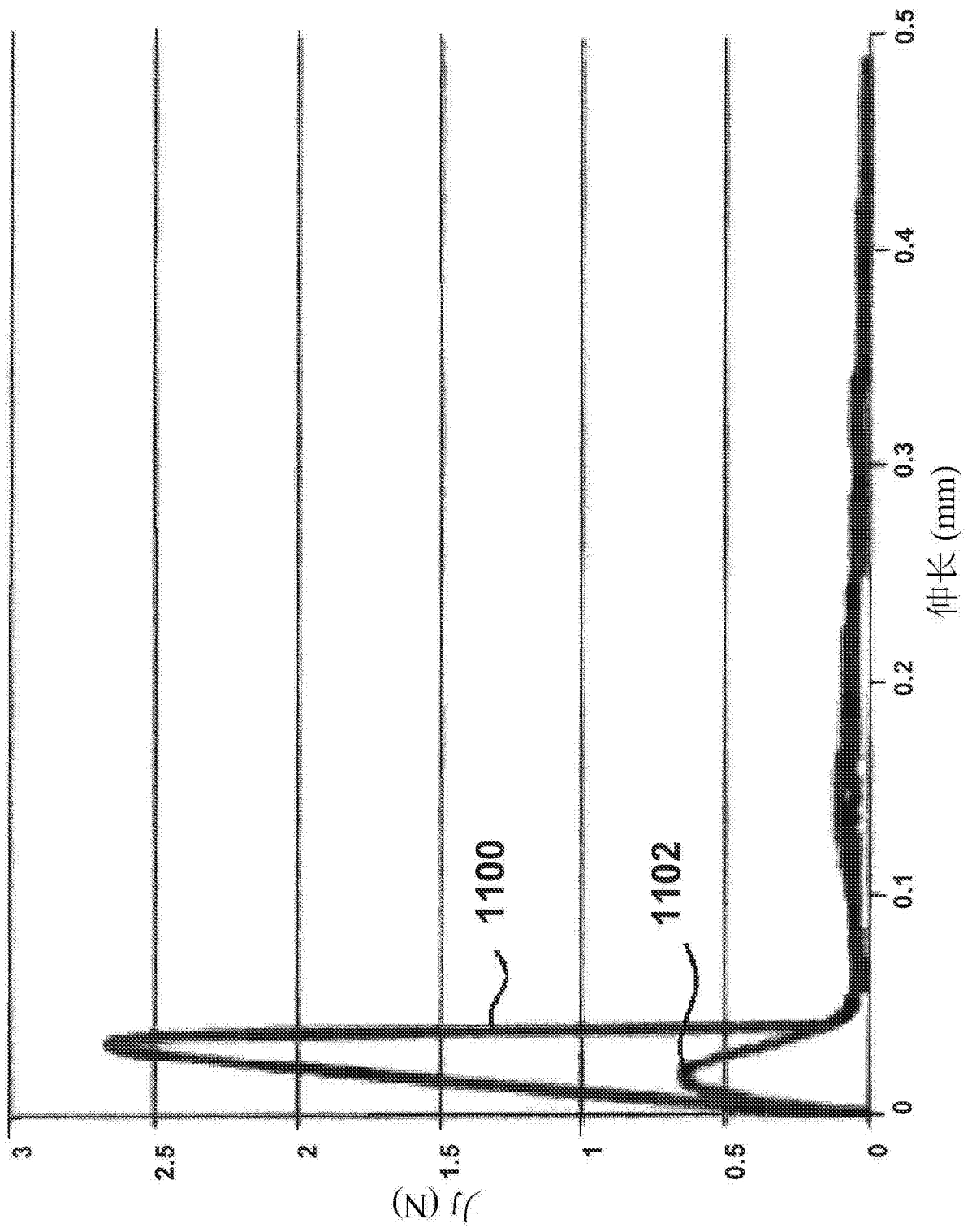


图 11