(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191843 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.15

(22) Дата подачи заявки
2020.01.17

(51) Int. Cl. ***A61K 31/56*** (2006.01)
A61L 29/04 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 29/12 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61M 25/10 (2013.01)
A61M 29/02 (2006.01)

(54) СИСТЕМЫ РАСШИРЯЕМЫХ ЭЛЕМЕНТОВ И СПОСОБЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

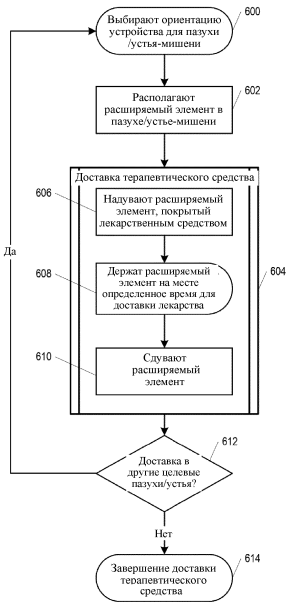
(31) **62/794,363; 16/745,110**
(32) **2019.01.18; 2020.01.16**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/014090**
(87) **WO 2020/150607 2020.07.23**

(71) Заявитель:
ИНТЕРСЕКТ ИНТ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Станкус Джон Джосеф, Су Джеймс (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Описаны системы и способы доставки активного агента к целевым тканям уха, носа или горла с применением расширяемого элемента, на который нанесены кристаллы лекарственного средства, а также способы изготовления таких систем. Расширяемый элемент может быть доставлен к целевой ткани в компактной конфигурации, а затем расширен для соприкосновения с окружающей тканью и/или ее дилатации. Расширение расширяемого элемента обеспечивает перенос кристаллов лекарственного средства к целевым тканям, которые затем действуют как депо in situ, поддерживающее терапевтическую концентрацию активного агента в течение желаемого периода времени после удаления расширяемого элемента. В ходе лечения можно многократно расширять один и тот же расширяемый элемент. Например, системы и способы могут быть полезны, когда желательно осуществлять лечение нескольких придаточных пазух носа при помощи одного расширяемого элемента.



202191843 A1

202191843 A1

PCT/US2020/014090 **МПК:** ***A61K 31/56*** (2006.01) ***A61L 29/16*** (2006.01)
A61L 29/04 (2006.01) ***A61M 25/10*** (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01) ***A61M 29/02*** (2006.01)
A61L 29/12 (2006.01)

СИСТЕМЫ РАСШИРЯЕМЫХ ЭЛЕМЕНТОВ И СПОСОБЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В данной заявке испрашивается приоритет заявки с серийным номером US 16/745110, поданной 16 января 2020, в которой испрашивается приоритет предварительной заявки US 62/794363, поданной 18 января 2019, содержание которых включено в данное описание во всей полноте путем ссылки. Патент US 10441757, поданный 22 января 2016 и заявка на патент US 16/436363, поданная 10 июня 2019, также включены в данное описание во всей полноте путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Данная заявка относится к системам и способам доставки одного или более чем одного активного агента к целевым тканям носа, уха и горла. В системах и способах применяют кристаллы лекарственных средств различного размера, нанесенные слоями на внешнюю поверхность расширяемого элемента в различных количествах. После расширения расширяемого элемента кристаллы лекарственных средств переносятся на целевые ткани и формируют депо для замедленного высвобождения активного агента в течение времени, эффективного для лечения патологии носа, уха или горла.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Риносинусит представляет собой патологию околоносовых пазух, которая в общепринятом понимании включает синусит и/или ринит. Обычно риносинусит характеризуется такими симптомами, как выделения из носа, заложенность носа, заложенность лица, боль/давление в лице, потеря обоняния, лихорадка и головная боль. Аллергический ринит, еще одна распространенная патология околоносовых пазух, связан с группой симптомов, затрагивающих нос, возникающих, когда человек с такой патологией вдыхает аллерген, такой как пыль, плесень или перхоть животных. Аллергены вызывают высвобождение гистамина, что обычно вызывает чихание, зуд и

слезотечение, насморк, отек и воспаление носовых ходов, увеличение выработки слизи, а у некоторых людей - крапивницу или другие высыпания.

[0004] Современные способы лечения этих и других патологий носа, а также некоторых патологий уха и горла являются в основном фармацевтическими. Лекарственные средства в форме таблеток широко доступны и их удобно принимать, но они могут иметь несколько недостатков. Для того чтобы лекарственное средство, вводимое перорально, оказало эффект, может потребоваться значительное время, и оно может иметь негативные побочные эффекты, которые могут повлиять на повседневную жизнь пациента. Кроме того, для дальнейшего облегчения симптомов может потребоваться частый прием препарата. Местная доставка лекарств через нос, ухо и горло представляет собой привлекательный альтернативный подход для лечения местных заболеваний носа, уха и горла. Однако, ограничением для современных технологий местной доставки лекарств в жидкой или порошковой форме, а также путем распыления или прямого (например, местного) нанесения может стать несоблюдение пациентом схемы лечения при необходимости многократной дозировки или низкая эффективность из-за проблем с доставкой препарата в более удаленные ткани пазух, уха и горла.

[0005] Другая проблема с местной доставкой лекарств возникает, когда патология носа, уха или горла подразумевает лечение слизистой оболочки. Большинство эпителиальных тканей слизистой оболочки покрыто слоем слизи, богатой гликопротеинами. Этот слой слизи представляет собой динамический слой, время обновления которого обычно составляет примерно 15-20 минут. Локально доставленное лекарство должно пройти через этот слой слизи и быть поглощено эпителием слизистой оболочки, прежде чем оно будет удалено из участка целевой ткани. Кристаллическая форма лекарств может быть полезной при попытке доставить определенные лекарственные средства, например, плохо растворимые лекарственные средства, в ткань слизистой оболочки, учитывая, что она может увеличивать растворимость при насыщении, скорость растворения и адгезию к ткани слизистой оболочки.

[0006] Соответственно, когда поражаются ткани слизистой оболочки носа, уха или горла, например, придаточные пазухи носа, может быть полезным проведение местного лечения с применением кристаллической формы лекарственных средств. Кроме того, может быть полезно иметь в распоряжении лечение, способное как обеспечивать доставку лекарственного средства, так и осуществлять дилатацию целевой ткани, такой

как околоносовые пазухи. Также может быть полезно иметь в распоряжении лечение, обеспечивающее доставку лекарственных средств в несколько участков при помощи одного устройства.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В данном документе описаны системы и способы местной доставки терапевтически эффективного количества активного агента к целевым тканям носа, уха и горла. В системах и способах обычно применяют расширяемый элемент, который осуществляет доставку активного агента при расширении и соприкосновении с целевой тканью. Для облегчения абсорбции или поглощения активного агента целевой тканью прежде чем он будет выведен мерцательным эпителием, активный агент может быть представлен на расширяемом элементе в виде кристаллов лекарственного средства такого количества и размера, которые облегчают поглощение целевой тканью. В свою очередь, кристаллы лекарственного средства, поглощенные целевой тканью, действуют как депо или резервуар с замедленным высвобождением, что позволяет поддерживать терапевтический уровень лекарственного средства в течение желаемых временных рамок (например, дней, недель или месяцев). Период времени обычно будет иметь продолжительность, эффективную для лечения патологии уха, носа или горла. Понятно, что термины «лекарственное средство» и «активный агент» в данном документе используют взаимозаменяемо. Расширяющийся элемент может быть надувным баллоном.

[0008] В некоторых вариантах системы для местной доставки терапевтически эффективного количества активного агента к целевой ткани могут включать расширяемый элемент, размер и форма которого обеспечивают размещение в ухе, носу или горле пациента, расширяемый элемент включает лекарственный слой, по меньшей мере, частично покрывающий его внешнюю поверхность, где лекарственный слой содержит, по меньшей мере, примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства, и где кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину более чем примерно 80 мкм. В вариантах, где лекарственный слой содержит по меньшей мере примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства, кристаллы лекарственного средства также могут иметь среднюю длину более примерно 90 мкм, более примерно 100 мкм, более примерно 110 мкм, более примерно 120 мкм или более 130 мкм. Когда кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину примерно 130 мкм, может быть полезно, чтобы слой лекарственного средства

имел по меньшей мере примерно 65% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства. Когда желательно высвобождение лекарственного средства в течение более длительных периодов времени, например, по меньшей мере, примерно 30 суток, может быть полезно, чтобы лекарственный слой включал кристаллы лекарственного средства, имеющие среднюю длину более чем примерно 80 мкм.

[0009] В некоторых вариантах системы для местной доставки терапевтически эффективного количества активного агента к целевой ткани включают расширяемый элемент, размер и форма которого обеспечивают размещение в ухе, носу или горле пациента, расширяемый элемент включает лекарственный слой, по меньшей мере, частично покрывающий его внешнюю поверхность, где лекарственный слой содержит, по меньшей мере, примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства, и где кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину менее чем примерно 80 мкм. В вариантах, в которых кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину менее чем примерно 80 мкм, лекарственный слой может иметь менее чем примерно 55%, менее чем примерно 50%, менее чем примерно 45%, менее чем примерно 40%, менее чем примерно 35%, менее чем примерно 30%, менее чем примерно 25% или менее чем примерно 20% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства. Когда желательно высвобождение лекарственного средства в течение более коротких периодов времени, например, менее чем примерно 14 дней, может быть полезно, чтобы лекарственный слой включал кристаллы лекарственного средства, имеющие среднюю длину менее, чем примерно 80 мкм.

[0010] Способы, которые описаны в данном документе, могут включать местную доставку терапевтически эффективного количества активного агента к целевым тканям посредством: 1) продвижения расширяемого элемента к участку внутри уха, носа или горла пациента, в том числе расширяемого элемента в компактной конфигурации и расширенной конфигурации, включающего лекарственный слой, по меньшей мере частично покрывающий внешнюю поверхность расширяемого элемента, причем лекарственный слой включает активный агент в форме кристаллов лекарственного средства; и 2) доставки кристаллов лекарственного средства к целевой ткани путем расширения расширяемого элемента из компактной конфигурации в расширенную конфигурацию, так что кристаллы лекарственного средства соприкасаются с целевой тканью и формируют в целевой ткани депо, которое обеспечивает замедленное высвобождение активного агента в течение периода времени, эффективного для лечения

патологии носа, уха или горла. Расширение может включать в себя либо однократное расширение и сжатие расширяемого элемента, либо несколько циклов расширения-сжатия (например, циклы раздувания-сдувания) одного и того же расширяемого элемента. Когда лекарственный слой содержит менее чем примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства, кристаллы лекарственного средства могут иметь среднюю длину менее чем примерно 80 мкм. Когда лекарственный слой содержит, по меньшей мере, примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства, кристаллы лекарственного средства могут иметь среднюю длину более чем примерно 80 мкм. Можно применять другие комбинации количества кристаллов лекарственного средства в слое лекарственного средства и средней длины кристаллов лекарственного средства.

[0011] Помимо кристаллов лекарственного средства, лекарственный слой может также включать в себя активный агент в аморфной форме. В лекарственный слой может быть включен любой активный агент, используемый для лечения патологии уха, носа или горла, например, может быть использован кортикостероид. Мометазона фуроат может быть полезным кортикостероидом для лечения риносинусита, полипозного отека и общего воспаления ткани в целевом участке. Лекарственный слой может дополнительно включать наполнители, такие как поли(винилпирролидон), полисорбат, поли(этиленгликоль), пропиленгликоль, глицерилкапроат или их комбинации или смеси. В одном из вариантов лекарственный слой может включать кристаллы мометазона фуроата, полисорбат и поли(этиленгликоль). В другом варианте лекарственный слой может включать менее чем примерно 60% мометазона фуроата в виде кристаллов лекарственного средства, полисорбат и поли(этиленгликоль). В другом варианте лекарственный слой может включать по меньшей мере примерно 60% мометазона фуроата в виде кристаллов лекарственного средства, полисорбат и поли(этиленгликоль).

[0012] Некоторые варианты системы и способа включают перенос по существу всех кристаллов лекарственного средства из расширяемого элемента в целевую ткань за одно расширение. В других вариантах система и способ включают применение одного расширяемого элемента для лечения нескольких участков целевой ткани. Например, один расширяемый элемент может применяться для лечения у пациента нескольких пазух (например, устьев шести различных пазух). В этом случае лекарственный слой может быть составлен таким образом, что с каждым расширением осуществляется перенос только части слоя (и части кристаллов лекарственного средства).

Лекарственный слой также может быть выполнен, например, в виде нескольких слоев (подслоев), для переноса одного или нескольких лекарственных средств в ходе нескольких расширений. Для управления скоростью переноса лекарственного слоя расширяемый элемент можно подвергать различным видам обработки поверхности, например, плазменной обработке или нанесению гидрофильного грунтовочного слоя. Расширяемый элемент также можно применять в системах и способах, где он может быть полезен как для дилатации, так и для доставки лекарств в целевую ткань.

[0013] Расширяемые элементы можно применять для лечения воспаления ткани слизистой оболочки, например, мерцательного эпителия, присутствующего в носовых ходах и пазухах, среди прочих структур дыхательной системы. В некоторых вариантах патология, подлежащая лечению, может быть патологией носа, выбранной из группы, состоящей из послеоперационного воспаления, риносинусита, хронического синусита с назальными полипами или без них, полипозного отека и ринита, включая аллергический ринит. В таких вариантах участок целевой ткани может быть околоносовой пазухой, устьем пазухи, нижней носовой раковиной, средней носовой раковиной, верхней носовой раковиной, носовой полостью, остиомеатальным комплексом, носоглоткой, тканью аденоидов или их комбинацией.

[0014] В других вариантах патология, подлежащая лечению, может быть патологией уха, выбранной из группы, состоящей из послеоперационного воспаления, среднего отита, болезни Меньера, дисфункции евстахиевой трубы и шума в ушах. В таких вариантах участком целевой ткани может быть евстахиева труба, наружный слуховой проход или внутреннее ухо. Лечение евстахиевой трубы также может быть полезным при лечении потери слуха, боли в ушах и головокружения.

[0015] В других вариантах патология, подлежащая лечению, может представлять собой патологию горла, выбранную из группы, состоящей из послеоперационной боли, рака пищевода, стеноза дыхательных путей, например, стеноза трахеи или подсвязочного стеноза, хронического ларингита, тонзиллита и эпиглоттита.

[0016] Во время изготовления расширяемый элемент, например, баллон, может быть покрыт составом лекарственного слоя такими способами, как нанесение покрытия распылением, нанесение покрытия из пипетки или шприца или нанесение покрытия методом погружения. Для улучшения адгезии лекарственного слоя расширяемый элемент можно очищать растворителем и высушивать перед нанесением покрытия. Кроме того, плазменная обработка с применением инертного газа (такого как аргон) или

кислорода после очистки может улучшить очистку и смачиваемость поверхности расширяемого элемента, что приведет к усилению адгезии лекарственного слоя и улучшенному высвобождению слоя при контакте со слизью на участке ткани слизистой оболочки. В некоторых вариантах способ изготовления может включать очистку поверхности баллона и/или плазменную обработку баллона, раздувание баллона, нанесение на баллон лекарственного слоя путем распыления, сушку покрытия баллона при комнатной температуре или повышенной температуре и сгибание баллона снова. В других вариантах способ изготовления может включать в себя очистку поверхности баллона и/или плазменную обработку баллона, раздувание баллона, нанесение на баллон лекарственного слоя путем распыления, воздействие на баллон с покрытием паров растворителя (отжиг в парах растворителя) и сгибание баллона снова.

[0017] Варьирование условий окружающей среды во время процесса нанесения лекарственного слоя может повлиять на скорость высвобождения лекарственного средства из расширяемого элемента. Определенные условия могут быть более благоприятны для кристаллических или аморфных форм лекарственного средства. В некоторых вариантах лекарственный слой после нанесения подвергают воздействию паров растворителя для модификации формы лекарственного средства в слое, например, для получения более кристаллического (неаморфного) лекарственного средства. Соответственно, варьируя различные условия, можно адаптировать высвобождение лекарственного средства в зависимости от конкретных показаний, подлежащих лечению, и/или анатомии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0018] Ниже подробно описаны приведенные в целях иллюстрации аспекты данного изобретения со ссылкой на следующие графические материалы. Подразумевается, что раскрытые воплощения и графические материалы следует рассматривать скорее как иллюстративные, чем ограничивающие.

[0019] На Фиг. 1A-1N показаны примеры форм расширяемого элемента.

[0020] На Фиг. 2 представлена блок-схема, которая иллюстрирует приведенные в качестве примера способы нанесения покрытия на расширяемый элемент.

[0021] На Фиг. 3 представлен график, который иллюстрирует концентрацию мометазона фуроата в плазме крови в течение семи (7) дней после доставки лекарственного слоя в верхнечелюстную пазуху овцы.

[0022] На Фиг. 4 представлен график сравнения скоростей высвобождения in vitro для расширяемых элементов, имеющих различные количества кристаллического мометазона фуроата (МФ).

[0023] На Фиг. 5A и 5B изображены виды в разрезе приведенного в качестве примера расширяемого элемента, имеющего складки, защищающие лекарственный слой от потери кристаллов лекарственного средства во время развертывания расширяемого элемента в целевой ткани. На Фиг. 5A показан расширяемый элемент в своей компактной, согнутой/сложенной конфигурации, а на Фиг. 5B показан расширяемый элемент в расширенной конфигурации.

[0024] На Фиг. 6 представлена блок-схема, которая иллюстрирует приведенные в качестве примера способы проведения терапии с помощью расширяемого элемента, покрытого лекарственным средством.

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0025] Описаны системы и способы доставки активного агента к целевым тканям уха, носа или горла с применением расширяемого элемента с нанесенными на него кристаллами лекарственного средства. Расширяемый элемент может быть доставлен в целевую ткань в компактной конфигурации, а затем расширен для соприкосновения и/или дилатации окружающей ткани. Расширение расширяемого элемента обеспечивает перенос кристаллов лекарственного средства в целевую ткань, которая затем действует как депо in situ, позволяя поддерживать терапевтическую концентрацию активного агента в течение желаемого периода времени после извлечения расширяемого элемента. Системы и способы могут быть полезны, когда желательна доставка лекарственного средства к тканям слизистой оболочки, например, придаточным пазухам носа. Также описаны способы изготовления.

[0026] Кристаллы лекарственного средства обычно содержатся в лекарственном слое, расположенном на внешней поверхности расширяемого элемента. В вариантах, в которых кристаллы лекарственного средства более крупные, например, имеют среднюю длину более чем примерно восемьдесят микрометров (более 80 мкм), для достижения терапевтически эффективного количества активного агента в целевой ткани может быть выгодно включать в расширяемые элементы лекарственный слой, содержащий, по меньшей мере, примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства. В вариантах, в которых кристаллы лекарственного средства более мелкие,

например, имеют среднюю длину менее чем примерно восемьдесят микрометров (менее 80 мкм), терапевтические уровни активного агента в целевой ткани могут быть достигнуты путем применения расширяемых элементов, включающих лекарственный слой, имеющий менее чем примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства. Следует понимать, что в некоторых случаях относительно более мелкие кристаллы в лекарственном слое, покрывающем примерно 50% (или менее) расширяемого элемента, могут продолжать расти в ходе процесса изготовления, так что размер кристаллов и процент кристаллического покрытия готового устройства увеличиваются. Терапевтически эффективные количества будут варьировать в зависимости от конкретного доставляемого активного агента. В случае мометазона фуроата терапевтически эффективное количество обычно представляет собой концентрацию мометазона фуроата в ткани по меньшей мере 0,1 мкг/г.

[0027] Расширяемый элемент может быть расширен один или несколько раз для доставки лекарственного средства в одну и ту же целевую ткань или в разные целевые ткани. Системы могут дополнительно включать в себя устройство доставки для продвижения расширяемого элемента к целевой ткани. Как правило, способ лечения может обеспечивать терапевтические уровни лекарственного средства в течение желаемого периода времени после расширения и извлечения расширяемого элемента.

[0028] Расширяемый элемент может иметь несколько вариантов применения. Его можно адаптировать по размеру, конфигурации и материалу для различных применений, например, для ушей, носа или горла. Расширяемый элемент может быть полезен при лечении патологий, включающих воспаление слизистой оболочки. В некоторых вариантах системы и способы могут использоваться для лечения одной или нескольких патологий пазух или носа, включая, помимо прочего, ринит, аллергический ринит, острый синусит и хронический синусит с полипами или без них, а также полипозный отек, и воспаление слизистой оболочки может быть компонентом всех перечисленных патологий. В других вариантах устройства и способы могут применяться в ходе процедуры дилатации. Например, одно или несколько лекарственных средств (например, кортикостероид) могут быть доставлены для уменьшения воспаления после раздувания баллона, после дилатации или иного хирургического вмешательства на пазухах и/или устьях пазух. В других вариантах одно или несколько лекарственных средств могут быть доставлены в пазухи и/или устья пазух для облегчения симптомов аллергии. В другом примере расширяемый элемент, такой как надувной баллон, можно

применять для доставки лекарственных средств в нижнюю носовую раковину для лечения аллергического ринита. В еще одном примере расширяемый элемент можно применять для доставки противовоспалительного средства (например, кортикостероида) с целью уменьшения воспаления после функциональной хирургии решетчатой кости, в том числе когда механическая опора и постоянный имплант могут не потребоваться.

[0029] В других вариантах системы и способы можно применять для лечения одной или нескольких патологий уха. Например, расширяемый элемент может доставлять лекарственные средства в евстахиеву трубу после ее баллонной дилатации с целью лечения дисфункции евстахиевой трубы. В качестве другого примера, расширяемый элемент может применяться для доставки лекарственного средства в наружный слуховой проход при остром среднем отите, хроническом среднем отите или отите наружного уха. Расширяемый элемент также может применяться для доставки лекарственного средства в среднее и/или внутреннее ухо для лечения среднего отита, болезни Меньера, шума в ушах или других соответствующих патологий.

[0030] В других вариантах расширяемый элемент также может применяться в горле, где доставка лекарственного средства может быть предназначена для послеоперационной боли, такой как боль при тонзиллэктомии, или рака пищевода, стеноза дыхательных путей (например, стенозе трахеи или стенозе подсвязочного канала), хронического ларингита, эпиглоттита, других воспалительных заболеваний и/или других патологий горла.

УСТРОЙСТВА

Расширяемые элементы

[0031] Рассматриваемые расширяемые элементы обычно покрыты терапевтическим агентом (лекарством), который после расширения может быть физически перенесен на участок ткани, представляющий интерес. Описанные расширяемые элементы обычно можно переводить из компактной конфигурации в расширенную конфигурацию. После переноса терапевтического агента расширяемый элемент может быть сжат и извлечен. Лекарственное покрытие может быть составлено для переноса при однократном расширении или, когда выполняется несколько расширений одного расширяемого элемента, частично переноситься при каждом расширении. Расширяемые элементы могут иметь любую подходящую форму, в частности, быть выполнены для анатомии целевого органа или полости тела. При лечении евстахиевой трубы может быть полезно иметь расширяемый элемент цилиндрической, конической или сужающейся формы. В

других вариантах расширяемое устройство может быть объединено с имплантируемым устройством, таким как стент или каркас.

[0032] В некоторых вариантах расширяемые элементы и/или компоненты имплантируемого устройства могут быть полностью биоабсорбируемыми, полностью не биоабсорбируемыми или частично биоабсорбируемыми и не биоабсорбируемыми. Когда устройство сделано так, чтобы оно было биоабсорбируемым, оно может быть сформировано из биоабсорбируемого материала, выбранного из группы, состоящей из PLGA (сополимера молочной и гликолевой кислот), PLLA (поли (L-молочной кислоты)), PLA-PCL (поли(молочной кислоты)-поликапролактона), PGA (поли(гликолевой кислоты)), PDLLA (поли(D,L-молочной кислоты)) или их комбинаций. Когда покрытие на устройстве сделано частично биоабсорбируемым, оно может быть биоабсорбируемым и может включать или не включать модификатор скорости высвобождения и/или пластификатор, такой как PEG (полиэтиленгликоль).

[0033] Расширяемые элементы могут включать гибкую мембрану, обеспечивающую равномерный и постоянный контакт с окружающей тканью и существенно покрывающую ее при расширении. В некоторых вариантах гибкая мембрана может быть соединена с трубчатой оболочкой, которая может быть расширена с помощью механической системы, соединенной с внутренней поверхностью трубчатой оболочки. В других вариантах гибкая мембрана может иметь надувную структуру, которая может расширяться с помощью жидкости. Например, надувная конструкция может быть баллоном, где баллон может быть расширен до расширенной конфигурации путем доставки жидкости (например, физиологического раствора) или газа (например, воздуха) внутрь баллона. В некоторых вариантах расширяющиеся элементы могут включать в себя стыковочную втулку, соединяющую мембрану со стержнем.

[0034] Компактная конфигурация может представлять собой расширяемый элемент в его сжатом состоянии (или ненадутом состоянии) или складчатый, сложенный или намотанный сам на себя расширяемый элемент. Количество складок или сгибов может варьироваться в зависимости, например, от формы расширяемого элемента, целевой ткани, подлежащей лечению, и/или предполагаемого количества расширений. Некоторые варианты расширяемого элемента включают складки или сгибы по бокам в виде гармошки. В других вариантах складки или сгибы расположены продольно (то есть по длине) расширяемого элемента. В других вариантах, как показано на Фиг. 5А, расширяемый элемент представляет собой цилиндрический баллон (500), в сжатом

состоянии имеющий шесть складок или сгибов (502). Складки или сгибы могут помочь защитить от потери лекарственного слоя и содержащихся в нем кристаллов лекарственного средства, пока баллон не достигнет целевой ткани и не расширится до расширенного состояния, как показано на Фиг. 5В. Лекарственный слой и кристаллы лекарственного средства могут равномерно покрывать весь расширяемый элемент, частично покрывать расширяемый элемент или располагаться только внутри складок или сгибов расширяемого элемента. В других случаях компактная конфигурация может быть расширяемым элементом в частично сжатом (или частично раздутом) состоянии. Оболочка или другое покрытие может использоваться для покрытия расширяемого элемента, а также использоваться для предотвращения потери лекарственного слоя и кристаллов лекарственного средства во время продвижения расширяемого элемента к одной или нескольким целевым тканям. В одном из вариантов оболочка или крышка могут удерживать расширяемый элемент в его компактной конфигурации. В этом варианте расширяемый элемент может быть саморасширяющимся. В некоторых вариантах расширение до расширенной конфигурации достигается за счет раздувания жидкостью или газом.

[0035] Расширяемый элемент может быть недеформируемым, частично деформируемым или деформируемым. Хотя нижеследующее описание, относящееся к деформируемости, в первую очередь относится к баллону, оно может применяться к расширяемым элементам других форм и конфигураций. Деформируемость баллона - это термин, который обычно используется для описания степени, в которой диаметр баллона изменяется в зависимости от давления воздуха в нем. Давление раздувания баллонов может находиться в диапазоне от примерно 2 атм (0,2026 МПа) до примерно 25 атм (2,533 МПа), в зависимости от типа баллона, как дополнительно описано ниже. При использовании для доставки кристаллов лекарственного средства и/или дилатации устьев пазухи давление раздувания может находиться в диапазоне от примерно 2 (0,2026 МПа) до примерно 25 атм (2,533 МПа), от примерно 2 (0,2026 МПа) до примерно 12 атм (1,216 МПа), от примерно 6 (0,6079 МПа) до примерно 12 атм (1,216 МПа) или от примерно 6 атм (0,6079 МПа) до примерно 8 атм (0,8106 МПа). Давление раздувания, используемое для расширения баллона из сжатого в расширенное состояние и соприкосновения с тканью для доставки кристаллов лекарственного средства, может быть ниже, чем давление раздувания, применяемое для дилатации устьев пазухи.

Соответственно, когда процедура включает в себя многократное расширение баллона, можно применять различное давление раздувания.

[0036] В некоторых вариантах расширяемый элемент может быть деформируемым баллоном. Подходящие баллоны могут быть изготовлены из материалов, имеющих низкую твердость (например, твердость А по Шору), таких как полиуретан, поливинилхлорид (ПВХ), полиолефины и другие эластомеры, и их диаметр может увеличиваться на примерно 100% - примерно 600% по мере увеличения объема раздувания баллона. Деформируемые баллоны обычно имеют давление раздувания менее чем примерно 16 атм (1,621 МПа). Деформируемые баллоны могут иметь любую подходящую форму, например, как показано на Фиг. 1A-1N. В некоторых вариантах формы деформируемого баллона могут включать формы сферического типа, которые могут быть полезны, когда требуется доставка лекарственного средства без механической дилатации. Понятно, что деформируемые баллоны могут иметь другую форму и геометрию.

[0037] Варианты деформируемого баллона, как правило, могут быть под низким давлением, эластичными и способными значительно расширяться (например, до 600%). В некоторых применениях деформируемый баллон может быть выполнен так, чтобы повторять форму полости тела, в которой он расширяется, чтобы соприкасаться с большой площадью поверхности окружающей ткани. Давление, оказываемое деформируемым баллоном при расширении, может быть достаточным для того, чтобы поддерживать соприкосновение с тканью, но не вызывать нежелательного повреждения (например, перелома кости, повреждения ткани) или изменения формы (например, смещения ткани). Для этого деформируемый баллон может быть сделан, например, из такого материала, как латекс, силикон, полиуретан (PE), поливинилхлорид (PVC) и/или простых полиэфирных амидов Pebax® с низкой твердостью, и иметь давление раздувания менее 1 атм (0,1013 Мпа) или между примерно 1 атм (0,1013 Мпа) и примерно 2 атм (0,2026 МПа). Если предполагается расширение устья пазухи, можно использовать более высокие давления, например, давление раздувания в диапазоне от примерно 6 атм (0,6079 МПа) до примерно 16 атм (1,621 МПа) или от примерно 6 атм (0,6079 МПа) до примерно 10 атм (1,013 МПа). Деформируемые баллоны могут быть способны соответствовать неправильной геометрии полостей тела, чтобы эффективно доставлять лекарственные средства, например, в полости носа или придаточные пазухи или устья пазух. Например, деформируемый баллон можно использовать для соприкосновения с

нижней носовой раковиной для лечения аллергии. В некоторых вариантах деформируемые баллоны могут быть сформованы из подходящих материалов, например, материалов, описанных выше. Для достижения компактной конфигурации доставки деформируемые баллоны можно складывать, сгибать или оборачивать их самих вокруг себя.

[0038] В альтернативном варианте расширяемый элемент может быть недеформируемым баллоном. Недеформируемые баллоны могут быть изготовлены из недеформируемых материалов, имеющих более высокую твердость, таких как полиэтилентерефталат (ПЭТ), сшитый полиэтилен и нейлоновые полимеры. Недеформируемые баллоны могут иметь давление раздувания от 10 (1,013 МПа) до 22 атм (2,229 МПа), от 14 (1,419 МПа) до 20 атм (2,026 МПа), или 20 атм (2,026 МПа) или выше, и при раздувании могут расширяться только на 5-7% или на 5%-10%. Таким образом, недеформируемые баллоны обычно накачивают до давления раздувания по меньшей мере примерно 10 атм (1,013 МПа) для доставки кристаллов лекарственного средства к целевой ткани и до более высоких давлений примерно до 25 атм (2,533 МПа), когда необходима дилатация устья пазухи. Недеформируемые баллоны могут иметь любую подходящую форму, например, как показано на Фиг. 1A-1N. В некоторых вариантах формы недеформируемого баллона могут включать формы цилиндрического типа. Понятно, что недеформируемые баллоны могут иметь другую форму и геометрию.

[0039] Недеформируемому баллону из недеформируемых материалов, сохраняющих свой заданный размер и форму, находясь под давлением, можно придавать желаемую геометрию в надутом состоянии. Для достижения компактной конфигурации доставки недеформируемый баллон можно складывать, сгибать или оборачивать его самого вокруг себя. После раздувания баллон может развернуться и расшириться до заданной расширенной конфигурации. Расширенный недеформируемый баллон может соприкасаться с большой поверхностью окружающей ткани, не вызывая дилатации или повреждения ткани.

[0040] В некоторых вариантах расширяемый элемент может быть полудеформируемым баллоном. Полудеформируемые баллоны обычно изготавливаются из деформируемых материалов, но имеют более высокое давление раздувания, чем деформируемые воздушные баллоны. Например, полудеформируемые баллоны могут быть изготовлены из полиэтилентерефталата (ПЭТ), нейлоновых полимеров, таких как нейлон 6 (поликапролактам), или блок-сополимеров простых полиэфиров с амидами

Pebax® (однослойных или двухслойных), но иметь давление раздувания от 10 (1,013 МПа) до 20 атм (2,026 МПа). При раздувании такие баллоны могут быть способны растягиваться примерно на 18% - 30%. Другие полудеформируемые баллоны могут допускать растяжение от примерно 5% до примерно 10% и могут иметь давление раздувания от примерно 8 (0,8106 МПа) до 15 атм (1,52 МПа), более конкретно от примерно 10 (1,013 МПа) до 12 атм (1,216 МПа). Таким образом, полудеформируемые баллоны обычно раздувают до давления раздувания по меньшей мере примерно 8 атм (0,8106 МПа) для доставки кристаллов лекарственного средства к целевой ткани и до более высоких давлений примерно до 20 атм (2,026 МПа), когда желательна дилатация устья пазухи. Полудеформируемые баллоны могут как растягиваться при раздувании, так и развертываться при раздувании. Полудеформируемые баллоны могут быть полезны, когда необходимо увеличение или дилатация участков ткани, например, устья пазухи.

[0041] Полудеформируемые баллоны могут иметь любую подходящую форму, например, как показано на Фиг. 1A-1N. Понятно, что полудеформируемые баллоны могут иметь другую форму и геометрию. В некоторых вариантах полудеформируемые баллоны могут быть сформованы из подходящих материалов, например, материалов, описанных выше. Для достижения компактной конфигурации доставки полудеформируемые баллоны можно складывать, сгибать или оборачивать их самих вокруг себя.

[0042] Размеры и формы баллонов могут быть разработаны для конкретных анатомических форм и приложений. Например, в некоторых вариантах баллон в форме гриба (Фиг. 1M) или двойной баллон (Фиг. 1N) может быть полезен при лечении дисфункции евстахиевой трубы или стеноза трахеи. При том, что деформируемые баллоны могут соответствовать конкретной геометрии полости, в качестве дополнения или альтернативы, баллон может быть сформован в соответствии с общим размером и формой пространства. Например, цилиндрические деформируемые баллоны, имеющие размеры, например, 3 мм в диаметре x 20 мм в длину, можно использовать для лечения евстахиевой трубы (например, для обработки хрящевой части трубы). Сферические недеформируемые баллоны, имеющие диаметр, например, от примерно 15 мм до примерно 50 мм, можно использовать для лечения нижней носовой раковины. Когда желательно лечение устья пазухи, можно использовать баллоны, имеющие диаметр от примерно 4 мм до примерно 6 мм и длину от примерно 10 мм до примерно 25 мм. В

педиатрии можно использовать меньшие длины. Формование размера и формы недеформируемого баллона может требовать дополнительной подгонки к месту развертывания (т.е. полости), чтобы баллон (будучи неспособным повторять форму ткани) мог плотно соприкасаться с окружающей тканью при раздувании, не вызывая дилатации. В некоторых вариантах баллоны могут иметь многолопастную форму, при этом лопасти могут быть одинаковой или различной формы.

[0043] Как показано на Фиг. 1A-1N, деформируемые, недеформируемые и полудеформируемые баллоны могут быть конической (Фиг. 1A), сужающейся (Фиг. 1J), сферической (Фиг. 1B), квадратной (Фиг. 1G), квадратной с коническим концом (Фиг. 1H), прямоугольной с коническим концом (Фиг. 1C), эллипсоидной (Фиг. 1D), эллипсоидной с коническим концом (Фиг. 1I) или гантелевидной формы (Фиг. 1E). В альтернативном варианте баллоны могут иметь ступеньку или несколько ступенек различной высоты (Фиг. 1K) или могут быть выполнены с возможностью расширения в определенном направлении (Фиг. 1F и 1N). Расширяющиеся в определенном направлении баллоны могут быть полезны, например, когда требуется доставить лекарственное средство в нижнюю носовую раковину, но не в носовую перегородку. Другая полезная форма баллона может напоминать звезду.

[0044] Кроме того, баллоны могут включать в себя один или несколько портов, выполненных для отсасывания, орошения, развертывания элементов для осмотра (например, оптических визуализирующих устройств, электромагнитных визуализирующих устройств и т.д.) и/или применения с эндоскопом или риноскопом. Баллоны можно доставлять по проволочному направителю под контролем волоконного световода, например, с помощью проводника с подсветкой или проволочного направителя с подсветкой, или через гибкий стержень. В некоторых вариантах баллоны могут быть выполнены для доставки врачом одной рукой. В некоторых вариантах может быть полезно, чтобы баллоны доставлялись посредством систем, описанных в одновременно находящейся на рассмотрении заявке на патент US 16/436363. Чтобы получить компактную конфигурацию доставки деформируемые, недеформируемые и полудеформируемые баллоны можно складывать, сгибать или оборачивать их самих вокруг себя. Как указано выше, количество складок или сгибов может варьировать, например, в зависимости от формы расширяемого элемента, целевой ткани, подлежащей лечению, и/или предполагаемого количества расширений. Складки или сгибы также

могут помогать защищать от потери лекарственного слоя и содержащихся в нем кристаллов лекарственного средства.

Лекарственный слой

[0045] Описанные расширяемые элементы обычно включают лекарственный слой, по меньшей мере, частично покрывающий их внешнюю поверхность. Лекарственный слой может включать активный агент в кристаллической форме, аморфной форме или их комбинации. В дополнение к лекарственному средству лекарственный слой также может включать эксципиент или комбинацию эксципиентов. Подходящие эксципиенты включают, без ограничения, поли(винилпирролидон), полисорбаты, поли(этиленгликоль), пропиленгликоль, глицерилкапроат, а также их комбинации и смеси. Эксципиенты могут быть полезны для регулирования скорости и/или степени переноса лекарственного слоя к целевой ткани при расширении расширяемого элемента. В одном варианте эксципиент представляет собой полисорбат, при этом используемый полисорбат может быть любым из полисорбатов 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85 и 120 или их комбинацией. В другом варианте эксципиент представляет собой поли(этиленгликоль). В еще одном варианте эксципиент представляет собой комбинацию полисорбата (например, любого из полисорбатов 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85 и 120 или их комбинации) и поли(этиленгликоля). В некоторых вариантах активный агент представляет собой мометазона фуроат, по меньшей мере частично находящийся в кристаллической форме, а эксципиент представляет собой комбинацию полисорбата (например, любого из полисорбатов 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85 и 120 или их комбинации) и поли(этиленгликоля). В вариантах лекарственный слой может включать смесь мометазона фуроата, поли(этиленгликоль) и полисорбат в указанных относительных соотношениях. В некоторых дополнительных вариантах примерно 60% мометазона фуроата может находиться в лекарственном слое в кристаллической форме.

[0046] Количество кристаллического и аморфного лекарственного средства, содержащегося в лекарственном слое, обычно будет варьировать в зависимости от применяемого активного агента, целевой ткани, подлежащей лечению, необходимого терапевтического уровня лекарственного средства в целевой ткани и/или желаемого профиля высвобождения лекарственного средства. Например, соотношение аморфного и кристаллического лекарственного средства в слое лекарственного средства может составлять примерно 1:3, 1:2, 1:1, 2:1 или 3:1. Более высокое соотношение аморфного и кристаллического лекарственного средства может привести к более быстрой абсорбции

тканью из-за более высокой растворимости аморфного лекарственного средства. В свою очередь, более высокое соотношение кристаллического лекарственного средства к аморфному может привести к более длительному времени нахождения лекарственного средства на ткани. Например, на Фиг. 4 показано, что скорость высвобождения мометазона фуроата (МФ) in vitro наиболее высокая, когда лекарственный слой содержит активный агент только в аморфной форме (0% кристаллов), и наиболее медленная, когда лекарственный слой содержит активный агент только в виде кристаллов (100% кристаллы). Таким образом, комбинация аморфного и кристаллического лекарственного средства в лекарственном слое может обеспечить немедленное высвобождение активного агента для начала лечения патологии носа, уха или горла, а также замедленное высвобождение активного агента в целевой ткани, как проиллюстрировано умеренными скоростями высвобождения in vitro для лекарственных слоев, подвергнутых отжигу в парах растворителя (SVA) на Фиг. 4. В некоторых вариантах лекарственный слой формируют таким образом, чтобы он включал примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства. В одном варианте лекарственный слой формируют таким образом, чтобы он включал мометазона фуроат, где примерно 60% мометазона фуроата находится в кристаллической форме. Соотношение кристаллического и аморфного лекарственного средства в лекарственном слое можно регулировать во время процесса наслоения лекарственного средства на расширяемый элемент, например, во время процесса отжига в парах растворителя, как дополнительно описано ниже, или во время стерилизации.

[0047] Размер кристаллов лекарственного средства также может варьироваться в зависимости от применяемого активного агента, целевой ткани, подлежащей лечению, необходимого терапевтического уровня лекарственного средства в целевой ткани и количества кристаллов лекарственного средства, присутствующих в лекарственном слое. Может быть полезно регулировать количество кристаллов лекарственного средства в лекарственном слое в зависимости от средней длины кристаллов, чтобы достичь терапевтически эффективного количества активного агента в целевой ткани в течение периода лечения. В вариантах, в которых кристаллы лекарственного средства более крупные, например, имеют среднюю длину более чем примерно 80 мкм, для достижения терапевтически эффективного количества активного агента в целевой ткани может быть выгодно включать в разворачиваемые элементы лекарственный слой, содержащий, по меньшей мере, примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного

средства. В вариантах, в которых кристаллы лекарственного средства более мелкие, например, имеют среднюю длину менее чем примерно 80 мкм, терапевтические уровни активного агента в целевой ткани могут быть достигнуты посредством применения расширяемых элементов, включающих лекарственный слой, имеющий менее чем примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства. Терапевтически эффективные количества будут варьировать в зависимости от конкретного доставляемого активного агента. В случае мометазона фуроата терапевтически эффективное количество обычно представляет собой концентрацию мометазона фуроата в ткани по меньшей мере 0,1 мкг/г.

[0048] Более конкретно, когда лекарственный слой содержит, по меньшей мере, примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства, кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину более примерно 80 мкм, более примерно 90 мкм, более примерно 100 мкм, более примерно 110 мкм, более примерно 120 мкм или более примерно 130 мкм. Когда кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину примерно 130 мкм, может быть полезно, чтобы лекарственный слой содержал по меньшей мере примерно 65% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства.

[0049] Кроме того, когда кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину менее чем примерно 80 мкм, лекарственный слой может содержать менее чем примерно 60%, менее чем примерно 55%, менее чем примерно 50%, менее чем примерно 45%, менее чем примерно 40%, менее чем примерно 35%, менее чем примерно 30%, менее чем примерно 25% или менее чем примерно 20% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства.

[0050] Например, как показано в Таблице 1, расширяемые элементы (расширяемые баллоны), у которых лекарственный слой включал по меньшей мере примерно 60% мометазона фуроата (МФ) в виде кристаллов размером более чем примерно 80 мкм, могли обеспечить концентрации в тканях (в устье лобной пазухи овцы) на 30 день по меньшей мере 0,1 мкг/г. Баллоны, включающие более мелкие кристаллы, например, размером менее 80 мкм, могли обеспечить высокие концентрации мометазона фуроата в ткани (примерно 5,0 мкг/г) на 30 день, когда менее 60% лекарственного слоя содержало кристаллы лекарственного средства. Количество мометазона фуроата, перенесенного в устье (общий высвобожденный МФ), измеряли после раздувания баллонов, имеющих лекарственный слой, включающий указанную дозу кристаллов лекарственного средства

мометазона фуроата, а также поли(этиленгликоль) и полисорбат в качестве эксципиентов.

Таблица 1.

Доза (мкг)	**% кристаллов лекарственного средства**	**Размер кристаллов (мкм)**	**Общее высвобождение МФ (мкг)**	**Средняя концентрация МФ в ткани устья синуса на 30 день (мкг/г)**
1500	36,4	78,7	350	5,0
	62,5	128,1	478	1,0
3000	60,4	91,1	1778	0,1
	67,4	132,6	1058	2,0

[0051] Как указано выше, лекарственный слой может покрывать весь расширяемый элемент или его часть. Например, лекарственный слой может быть нанесен на расширяемый элемент в виде рисунка или находиться на определенных участках расширяемого элемента, например, в зависимости от анатомии участка, подлежащего лечению. Например, рисунок может включать сплошные или пунктирные линии лекарственного слоя, нанесение лекарственного слоя точками на расширяемый элемент или в виде спирали вокруг расширяемого элемента и т.д. В некоторых вариантах лекарственный слой может быть расположен на гребнях складок или сгибов расширяемого элемента. Толщина лекарственного слоя может находиться в диапазоне от примерно 10 мкм до примерно 500 мкм. В некоторых вариантах толщина лекарственного слоя может быть различной, например, на одних участках расширяемого элемента иметь более толстую структуру, чем на других. В других вариантах формируют лекарственный слой такой толщины, чтобы активный агент мог доставляться при многократных расширениях, при доставке части лекарственного слоя при каждом расширении. Лекарственный слой может быть составлен так, чтобы он обладал такой же деформируемостью, как и расширяемый элемент, надлежащей пластичностью для предотвращения разрушения и отслаивания при растяжении или развертывании расширяемого элемента. Помимо лекарственного средства в состав лекарственного слоя могут входить другие соединения или добавки, такие как эксципиенты, связывающие средства, пластификаторы, растворители, поверхностно-активные вещества, хелаторы, усилители проникновения, мукоадгезивные средства, муколитические средства и тому

подобное. Когда участок, подлежащий лечению, включает слизистую или мерцательный эпителий, может быть полезно, чтобы лекарственный слой включал такие эксципиенты, как усилитель проникновения, мукоадгезивное и/или муколитическое средство, для улучшения доставки лекарственного средства через слой слизи. В некоторых вариантах для увеличения поглощения лекарственного средства тканью слизистой оболочки могут быть полезными эксципиенты с молекулярной массой 1000 Да или менее.

[0052] Другой слой (например, верхнее покрытие) может быть нанесен на лекарственный слой для его защиты перед развертыванием расширяемого элемента или для облегчения высвобождения лекарственного средства (например, путем грунтования поверхности расширяемого элемента гидрофильным грунтовочным агентом или путем включения гидрофильного грунтовочного агента в верхнее покрытие). Активный агент может отсутствовать верхнем покрытии, но в некоторых случаях оно может включать небольшие количества одного или нескольких активных агентов. В некоторых вариантах верхнее покрытие выполнено таким образом, что оно растворяется или разрушается при контакте с участком целевой ткани, но перед расширением расширяемого элемента.

[0053] В состав лекарственного слоя может входить эксципиент для пластификации покрытия и/или улучшения целостности пленки. Для увеличения пластичности и целостности покрытия возможно добавлять пластификатор, но это необязательно. Примеры пластификаторов могут включать низкомолекулярный поли(этиленгликоль), глицерин, полисорбаты, жирные кислоты, себацинаты, жирные спирты, липиды, лецитин, масла, такие как растительные масла, сложные эфиры гликоля, пропиленгликоль и касторовое масло. Когда используется пластификатор, соотношение лекарственного средства, эксципиента и пластификатора в покрытии может находиться в диапазоне от примерно 0,5:1:0,1, соответственно, до 10:1:1, соответственно. В некоторых вариантах соотношение лекарственного средства, эксципиента и пластификатора в покрытии может находиться в диапазоне от примерно 2:1:0,1, соответственно, до 3:1:0,5, соответственно.

[0054] Для улучшения образования пленки и целостности покрытия в состав лекарственного слоя можно добавлять эксципиент или полимер. Эти материалы могут быть природными или синтетическими. Природные полимеры могут включать хитозан, коллаген, эластин, шелк, шелк-эластин, альгинат, целлюлозу, декстран, полиалканоаты, гиалуроновую кислоту, желатин и геллан. Синтетические биорезорбируемые полимеры могут включать полилактид (PLA), сополимер лактида с гликолидом, поли(L-лактид-ко-

ε-капролактон), полигликолид, полигидроксибутират, полигидроксивалерат, поли(этиленгликоль) (PEG), полидиоксанон, полиглактин, поли(ε-капролактон), полигликонат, поли(гликолид-ко-триметиленкарбонат), поли(себациновую кислоту), поли(эфир уретана) и поли(эфир уретана) мочевину.

[0055] Когда используется поли(этиленгликоль) (PEG), его молекулярную массу можно подбирать для улучшения характеристик наслаивания. В общем, молекулярная масса PEG, который может быть использован, находится в диапазоне от примерно 0,2 кДа до примерно 10 кДа (другими словами, разновидности PEG варьируют от PEG 200 до PEG 1000). В некоторых частных вариантах используемый PEG может представлять собой PEG 600, PEG 800, PEG 1000, PEG 1500, PEG 2000, PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000 или PEG 8000. В некоторых вариантах PEG с относительно низкой молекулярной массой (например, менее чем примерно 1,2 кДа) может увеличивать скорость высвобождения лекарственного средства и поглощения тканью слизистой оболочки. В других вариантах PEG, имеющий молекулярную массу более чем примерно 1,2 кДа, может замедлять скорость высвобождения лекарственного средства при многократных раздуваниях или задерживать поглощение тканью слизистой оболочки. В некоторых воплощениях можно также использовать PEG с относительно высокой молекулярной массой, например, PEG, имеющий молекулярную массу 6 кДа. В качестве альтернативы лекарственный слой может включать слои PEG с различной молекулярной массой. Например, когда предполагается многократное раздувание, слои могут попеременно включать PEG с высокой и низкой молекулярной массой.

[0056] Также можно использовать сшитые версии синтетических наслаиваемых эксципиентов, которые включают, без ограничения, сшитый PEG, поли(N-изопропилакриламид), блок-сополимеры поли(этиленгликоль)-полилактид (PEG-PLA) и термически сшитые полоксамеры (например, Плюроники). Сшитые PEG могут состоять из предварительно прореагировавших реакционноспособных PEG, таких как смеси реакционноспособного PEG сукцинимидилсукцината с множеством ответвлений и PEG-амина с множеством ответвлений. Для регуляции плотности сшивки и коэффициента набухания можно использовать либо PEG с 4 ответвлениями, либо PEG с 8 ответвлениями. Можно использовать другие сложные эфиры PEG-NHS (N-гидроксилсукцинимида) с множеством ответвлений, такие как PEG-сукцинимидилглутарат. В состав покрытия также могут быть добавлены целлюлозные полимеры.

[0057] В состав также может входить эксципиент для усиления или замедления переноса лекарственного слоя, усиления или замедления высвобождения лекарственного средства из покрытия и/или усиления адгезии к ткани. Конкретные комбинации эксципиентов и лекарственных средств могут помочь высвобождению покрытия из внешней мембраны расширяемого элемента и прилипанию к слизи и/или ткани слизистой оболочки. Могут быть полезны эксципиенты, обладающие мукоадгезивными свойствами, и они включают, без ограничения, хитозан, полиакриловую кислоту, полиглутаминовую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу, гиалуронат натрия и альгинат натрия. В некоторых вариантах состав покрытия является гидрофобным для предотвращения вымывания во время процедур, когда участки тканей подвергаются орошению.

[0058] В частности, в некоторых случаях может быть желательно, чтобы соотношение лекарственного средства к эксципиенту было высоким для усиления быстрого высвобождения лекарственного средства из расширяемого элемента в течение короткого периода времени раздувания. Примеры включают соотношение лекарственного средства к эксципиенту 1:3 или выше или 1:1 или выше. В некоторых случаях влага и/или слизь из полости тела могут размягчать лекарственный слой после доставки и способствовать переносу лекарственного слоя на ткань. В других случаях эксципиент может быть амфифильным (т.е. обладать как гидрофильными, так и липофильными свойствами), чтобы способствовать гидрофильному высвобождению из расширяемого элемента при увлажнении и липофильном взаимодействии с лекарственным средством. Примеры амфифильных полимеров и эксципиентов могут включать поли(этиленгликоль), поли(винилпирролидон), фосфолипиды, жирные кислоты, додецилсульфат натрия, полисорбаты, полоксамеры, гидроксипропил-бета-циклодекстрин и сложный моноэфир сахарозы и жирных кислот.

[0059] В качестве альтернативы можно регулировать соотношение лекарственного средства к эксципиенту, чтобы отсрочить или замедлить высвобождение лекарственного средства в участке ткани. При этом для замедления растворения лекарственного средства и, следовательно, замедленного высвобождения, можно применять липофильное лекарственное средство в относительно более высоких соотношениях к гидрофильному эксципиенту, например, в соотношениях 1:1, 2:1 или 3:1. Такие соотношения можно применять, когда один расширяемый элемент будут применять для обработки нескольких участков и/или подвергать многократным расширениям.

[0060] Дополнительно или в качестве альтернативы само лекарство может быть липофильным. В этих вариантах, если расширенный расширяемый элемент прижимается к ткани и соответствует ее форме в участке, где проводят лечение, липофильная природа лекарственного средства (средств), содержащегося в покрытии на внешней поверхности расширяемого элемента, может способствовать переносу и абсорбции тканью. Влага внутри полости тела (например, пазухи, евстахиевой трубы и других подходящих структур тела, описанных в данном документе) может облегчить этот перенос. Другие факторы, которые могут повлиять на перенос лекарственного средства/лекарственного слоя из расширяемого элемента (например, баллона), включают величину давления при соприкосновении, оказываемого расширяемым элементом, степень соприкосновения расширяемого элемента с участком ткани и степень повреждения поверхности участка ткани. Врач может также промыть ткань и/или расширяемый элемент перед развертыванием устройства, чтобы улучшить высвобождение лекарственного средства из расширяемого элемента.

[0061] Как упоминалось ранее, как только лекарственный слой переносится на ткань, например, ткань слизистой оболочки, внутри полости тела, он может действовать как депо in situ, что позволяет поддерживать местный терапевтический уровень лекарственного средства в течение желаемого периода времени. В некоторых случаях лекарственный слой, содержащий одно или несколько лекарственных средств, может быть, по меньшей мере, частично биоразлагаемым и/или биологически растворимым. По мере того как лекарство и/или лекарственный слой разлагаются и/или растворяются в течение желаемого периода времени, лекарственные средства могут высвобождаться в целевую ткань и в анатомические участки, удаленные от целевой ткани. В некоторых вариантах использование сшитых эксципиентов может помочь удерживать лекарство на участке целевой ткани в течение желаемого периода времени. В других вариантах включение высокомолекулярных эксципиентов в лекарственный слой может увеличивать время пребывания лекарственного средства на участке целевой ткани. В других вариантах включение кристаллической формы лекарственного средства в лекарственный слой может помочь повысить эффективность доставки лекарственного средства и/или замедленного высвобождения лекарственного средства в участке целевой ткани. При лечении придаточных пазух носа может быть полезным, чтобы лекарственный слой содержал по меньшей мере примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства мометазона фуроата, полисорбат и

поли(этиленгликоль). Такой лекарственный слой может быть сформирован при соотношении лекарственного средства и эксципиентов, указанном в данном документе.

[0062] В некоторых случаях использование недеформируемого или полудеформируемого баллона может повысить эффективность поглощения лекарственного средства на участке ткани слизистой (по сравнению с деформируемым баллоном). Это связано с тем, что более высокое давление, необходимое для раздувания баллонов, может сместить слизистый слой, а также привести к повреждению эпителиальной ткани, что, в свою очередь, может усилить доставку лекарственного средства в ткань. Повреждение ткани также может быть вызвано использованием баллона, имеющего шипы или шероховатую поверхность, сформованную или приклеенную к нему, или баллона, способного поцарапать, разрезать и/или разорвать ткань.

[0063] В других случаях использование мукоадгезивного эксципиента может повысить эффективность доставки лекарственного средства в участок ткани. Примеры мукоадгезивных эксципиентов включают карбомеры, глицерилмоноолеат, гипромеллозу, олеиновую кислоту, поликарбофил, полиэтиленоксид, поли(этиленгликоль) и альгинат натрия, но не ограничиваются перечисленным. Другие мукоадгезивные средства могут получить свои адгезионные свойства при смачивании растворимого покрытия или полимера, адгезии, обусловленной зарядами (например, анионных полимеров, таких как полиакриловая кислота, целлюлозные полимеры, хитозан, геллан, карбопол и т.д.) и адгезии, обусловленной ковалентным взаимодействием, например, геля, способного вступать в реакцию с белками, такого как PEG-NHS. В одном варианте мукоадгезивное средство представляет собой поли(этиленгликоль).

[0064] В состав лекарственного слоя также можно включать усилители проникновения для улучшения доставки лекарственного средства, например, через слизистый слой в целевую ткань. Примеры усилителей проникновения включают диметилсульфоксид, глицерилмоноолеат, гликофурол, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, ланолин, легкое минеральное масло, линолевую кислоту, ментол, миристиновую кислоту, миристиловый спирт, олеиновую кислоту, олеиловый спирт, пальмитиновую кислоту, полиоксиэтиленалкиловые эфиры, полиоксилглицериды, пирролидон, лаурилсульфат натрия, тимол, трикаприлин, триолеин и их комбинации и смеси, но не ограничиваются перечисленным.

[0065] В зависимости от своего желаемого применения, расширяемый элемент может содержать любое подходящее лекарственное средство или агент. Лекарственное средство или активный агент может включать, например, по меньшей мере одно из диагностических средств или терапевтических средств. Подходящие классы лекарственных средств включают, например, местные анестетики, обезболивающие, сосудосуживающие средства, антисептики, антиоксиданты, противовоспалительные средства, противоаллергические средства, антихолинергические средства, антигистаминные средства, противоинфекционные средства, антиагреганты, антикоагулянты, антиоксиданты, антитромботические средства, противорубцовые средства, антипролиферативные средства, химиотерапевтические средства, противоопухолевые средства, противоотечные средства, способствующие заживлению средства и витамины (например, ретиноевую кислоту, витамин А, декспантенол, витамин В и их производные), гиперсомолярные средства, иммуномодуляторы, иммунодепрессанты, муколитические средства и их комбинации и смеси.

[0066] Расширяемые элементы с лекарственным покрытием, например, баллоны с лекарственным покрытием, могут применяться для лечения пациентов, перенесших ранее хирургическое вмешательство, такое как функциональная эндоскопическая хирургия пазух (FESS) или баллонная дилатация пазух, без баллонной доставки лекарственного средства, или пациентов, которым ранее не проводилось хирургическое вмешательство. Для лечения патологий носа может быть полезно, чтобы лекарственное средство включало противовоспалительное средство, противоинфекционное средство, антигистаминное средство, противоотечное средство, муколитическое средство или их комбинации или смеси. Баллон для применения в носу, например, в придаточных пазухах носа, может иметь форму овального баллона (например, см. Фиг. 1D). Для лечения патологий уха может быть полезно, чтобы лекарство содержало противовоспалительный агент, противоинфекционный агент или их комбинации или смеси. Баллон для применения в ухе может иметь форму гриба (например, см. Фиг. 1M) или форму двойного баллона (см., например, Фиг. 1N). Для лечения патологий горла может быть полезно, чтобы лекарственное средство включало болеутоляющее, противоинфекционное средство, химиотерапевтическое средство или их комбинации или смеси. Баллон для применения в горле может представлять собой длинный сферический баллон, имеющий больший диаметр и большую длину, чем баллон,

используемый в носовой пазухе. Например, воздушный шар может иметь диаметр примерно 16 мм и длину примерно 40 мм.

[0067] В некоторых вариантах в лекарственный слой включен муколитический агент, чтобы способствовать очистке слизистого слоя, как указывалось ранее. Муколитический агент может включать карбоцистеин, эрдостеин, ацетилцистеин, бромгексин, сироп экспигена (сорбимакрогола лаурат 300 и хлорид аммония), гвайфенезин, глицерина гваяколят, йодированный глицерин или их комбинации или смеси.

[0068] Примеры антиоксидантов включают токоферол (витамин Е), альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, моногидрат лимонной кислоты, изоаскорбиновую кислоту, этилолеат, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, метионин, монотиоглицерин, фосфорную кислоту, метабисульфит калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, тиосульфат натрия, диоксид серы, моногидрат лимонной кислоты, винную кислоту и тимол.

[0069] Примеры местных анестетиков включают ропивикаин, мепивикаин, кокаин, прокаин, лидокаин, гидрокодон, оксикодон и фентанил, морфин. Примеры сосудосуживающих средств включают эпинефрин, левонордефрин и адреналин.

[0070] Противоинфекционные средства обычно включают антибактериальные средства, противогрибковые средства, противопаразитарные средства, противовирусные средства, антисептики, йод (например, повидон-йод), сорбат калия, сорбиновую кислоту, мертиолят, тимол, бутиленгликоль, кокосовое масло и ванилин. Противовоспалительные средства обычно включают стероидные и нестероидные противовоспалительные средства.

[0071] Примеры противоаллергических средств, которые могут подходить для применения с описанными способами и устройствами, включают пемироласт калия (ALAMAST®, Santen, Inc.) и любые пролекарства, метаболиты, аналоги, гомологи, родственные соединения, производные, соли и их комбинации, но не ограничиваются перечисленным. Примеры антипролиферативных средств включают сиролимус, эверолимус, темсиролимус, актиномицин D, актиномицин IV, актиномицин I1, актиномицин X1, актиномицин C1 и дактиномицин (COSMEGEN®, Merck & Co., Inc.), но не ограничиваются перечисленным. Примеры антиагрегантов, антикоагулянтов, антифибриновых и антитромбиновых средств включают гепарин натрия, низкомолекулярные гепарины, гепариноиды, гирудин, аргатробан, форсколин,

вапипрост, простациклин и аналоги простациклина, декстран, D-phe-pro-arg-хлорметилкетон (синтетический антитромбин), дипиридамол, антагонистические антитела к мембранному рецептору тромбоцитов гликопротеину IIb/IIIa, рекомбинантный гирудин и ингибиторы тромбина (ANGIOMAX®, Biogen, Inc.) и любые пролекарства, метаболиты, аналоги, гомологи, родственные соединения, производные, соли и их комбинации, но не ограничиваются перечисленным. Примеры заживляющих средств включают витамин A, но не ограничиваются им.

[0072] Примеры цитостатических или антипролиферативных средств, которые могут подходить для применения с описанными способами и устройствами, включают ангиопептин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, такие как каптоприл (CAPOTEN® и CAPOZIDE®, Bristol-Myers Squibb Co.), цилазаприл или лизиноприл (PRINIVIL® и PRINZIDE®, Merck & Co., Inc.); блокаторы кальциевых каналов, такие как нифедипин; колхицины; антагонисты фактора роста фибробластов (FGF), рыбий жир (омега-3-жирные кислоты); антагонисты гистамина; ловастатин (MEVACOR®, Merck & Co., Inc.); моноклональные антитела, включая антитела, специфичные к рецепторам тромбоцитарного фактора роста (PDGF), но не ограничиваясь ими; нитропруссид; ингибиторы фосфодиэстеразы; ингибиторы простагландинов; сурамин; блокаторы серотонина; стероиды; ингибиторы тиопротеаз; антагонисты PDGF, включая триазолопиримидин, но не ограничиваясь им; а также оксид азота, и любые пролекарства, метаболиты, аналоги, гомологи, родственные соединения, производные, соли и их комбинации, но не ограничиваются перечисленным.

[0073] Примеры антибактериальных средств, которые могут подходить для применения с описанными способами и устройствами, включают аминогликозиды, амфениколы, ансамицины, беталактамы, β-лактамы, такие как пенициллины, линкозамиды, макролиды, нитрофураны, хинолоны, сульфаниламиды, сульфоны, тетрациклины, ванкомицин и любые их производные или их комбинации, но не ограничиваются перечисленным. Примеры пенициллинов, которые могут подходить для применения с описанными способами и устройствами, включают амдиноциллин, амдиноциллин пивоксил, амоксициллин, ампициллин, апальциллин, аспоксициллин, азидоциллин, азлоциллин, бакампициллин, бензилпенициллиновую кислоту, бензилпенициллин натрия, карбенициллин, кариндациллин, клометоциллин, клоксациллин, циклациллин, диклоксациллин, эпициллин, фенбенициллин, флоксациллин, гетациллин, ленампициллин, метампициллин, метициллин натрия,

мезлоциллин, нафциллин натрия, оксациллин, пенамециллин, пенетамат гидроиодид, пенициллин G бенетамин, пенициллин G бензатин, пенициллин G бензгидриламин, пенициллин G кальций, пенициллин G гидрабамин, пенициллин G калий, пенициллин G прокаин, пенициллин N, пенициллин O, пенициллин V, пенициллин V бензатин, пенициллин V гидрабамин, пенимепициклин, фенетициллин калий, пиперациллин, пивампициллин, пропициллин, хинациллин, сулбенициллин, султамициллин, талампициллин, темоциллин и тикарциллин, но не ограничиваются перечисленным. В одном из вариантов антибактериальный агент включает ципрофлоксацин. В другом варианте антибактериальный агент включает амоксициллин.

[0074] Примеры противогрибковых средств, подходящих для применения с описанными способами и устройствами, включают аллиламины, имидазолы, полиены, тиокарбаматы, триазолы и любые их производные, но не ограничиваются перечисленным. Противопаразитарные средства, которые можно использовать, включают атоваквон, клиндамицин, дапсон, йодохинол, метронидазол, пентамидин, примахин, пириметамин, сульфадиазин, триметоприм/сульфаметоксазол, триметрексат и их комбинации, но не ограничиваются перечисленным.

[0075] Примеры противовирусных средств, подходящих для применения с описанными способами и устройствами, включают ацикловир, фамцикловир, валацикловир, эдоксудин, ганцикловир, фоскамет, цидовир (вистид), витрасерт, формивирсен, HPMPA (9-(3-гидрокси-2-фосфонометоксипропил)аденин), PMEA (9-(2-фосфонометоксиэтил)аденин), HPMPG (9-(3-гидрокси-2-(фосфонометокси)пропил)гуанин), PMEG (9-[2-(фосфонометокси) этил)]гуанин), HPMPC (1-(2-фосфонометокси-3-гидроксипропил)цитозин), рибавирин, EICAR (5-этинил-1-бета-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамин), пиразофурин (3-[бета-D-рибофуранозил] -4-гидроксипиразол-5-карбоксамин), 3-дезазагуанин, GR-92938X (1-бета-D-рибофуранозилпиразол-3,4-дикарбоксамид), LY253963 (1,3,4-тиадиазол-2-ил-цианамид), RD3-0028 (1,4-дигидро-2,3-бензодитиин), CL387626 (4,4'-бис [4,6-d] [3-аминофенил-N, N-бис (2-карбамоилэтил)-сульфонилимино]-1,3,5-триазин-2-иламино-бифенил-2-,2'-дисульфоновой кислоты динатриевая соль), BABIM (бис [5-амидино-2-бензимидазолил]-метан), NIH351 и их комбинации, но не ограничиваются перечисленным.

[0076] Примеры антисептических средств, подходящих для применения с описанными способами и устройствами, включают спирт, хлоргексидин, йод, триклозан,

гексахлорофен и средства на основе серебра, например, хлорид серебра, оксид серебра и наночастицы серебра, но не ограничиваются перечисленным.

[0077] Противовоспалительные средства могут включать стероидные и нестероидные противовоспалительные средства. Примеры подходящих стероидных противовоспалительных средств включают 21-ацетоксипрегненолон, алклометазон, альгестон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клобетазон, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дифлоразон, дифторкортолон, дифлупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолид, фторхинолон ацетонид, фторцинонид, флуокортин бутил, флуокортолон, фторометолон, флуперолона ацетат, флупреднидена ацетат, флупреднизолон, флурандренолид, флутиказон пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазола пропионат, галометазон, галопредона ацетат, гидрокортамат, гидрокортизон, лотепреднола этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазона фуроат, параметазон, предникарбат, преднизолон, преднизолона 25-диэтиламиноацетат, преднизолон фосфат натрия, преднизон, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, триамцинолона бенетонид, триамцинолона гексацетонид, любые их производные и их комбинации, но не ограничиваются перечисленным. В некоторых вариантах кортикостероид применяют в пазухах и других структурах тела, описанных в данном документе, для предотвращения или уменьшения воспаления после хирургического вмешательства. Кортикостероид обычно имеет высокую действенность, высокое связывание с глюкокортикоидными рецепторамии низкую биодоступность. Например, в некоторых вариантах кортикостероид включает мометазона фуроат или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сложный эфир, свободное основание, энантиомер, рацемат, полиморф, аморфную или кристаллическую форму. В других вариантах кортикостероид включает дексаметазон или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сложный эфир, свободное основание, энантиомер, рацемат, полиморф, аморфную или кристаллическую форму.

[0078] Примеры подходящих нестероидных противовоспалительных средств включают ингибиторы COX, но не ограничиваются ими. Эти ингибиторы COX могут включать неспецифические ингибиторы COX-1 или COX, например, такие как салициловая кислота и ее производные, аспирин, салицилат натрия, холина

трисалицилат магниевая соль, салсалат, дифлунизал, сульфасалазин и олсалазин; производные парааминофенола, такие как ацетаминофен; индол и инденуксусные кислоты, такие как индометацин и сулиндак; гетероарилуксусные кислоты, такие как толметин, диклофенак и кеторолак; арилпропионовые кислоты, такие как ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, фенопрофен и оксапрозин; антраниловые кислоты (фенаматы), такие как мефенамовая кислота и мелоксикам; енольные кислоты, такие как оксикамы (пироксикам, мелоксикам) и алканоны, такие как набуметон. Ингибиторы COX могут также включать селективные ингибиторы COX-2, например, такие как диарилзамещенные фураноны, такие как рофекоксиб; диарилзамещенные пиразолы, такие как целекоксиб; индолуксусные кислоты, такие как этодолак, и сульфонанилиды, такие как нимесулид).

[0079] Примеры химиотерапевтических/противоопухолевых средств, которые можно применять в описанных здесь устройствах, включают противоопухолевые средства (например, химиотерапевтические противоопухолевые средства, модификаторы биологического ответа, ингибиторы васкуляризации, блокаторы рецепторов гормонов, криотерапевтические средства или другие средства, которые разрушают или ингибируют неоплазию или онкогенез), такие как алкилирующие средства или другие средства, которые непосредственно уничтожают раковые клетки, атакуя их ДНК (например, циклофосфамид, изофосфамид), нитрозомочевины или другие средства, которые убивают раковые клетки, ингибируя изменения, необходимые для репарации клеточной ДНК (например, кармустин (BCNU) и ломустин (CCNU)), антиметаболиты или другие средства, которые блокируют рост раковых клеток, вмешиваясь в определенные функции клеток, обычно синтез ДНК (например, 6-меркаптопурин и 5-фторурацил (5FU), противоопухолевые антибиотики и другие соединения, которые действуют путем связывания ДНК или интеркаляции и предотвращения синтеза РНК (например, доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С и блеомицин), растительные алкалоиды (барвинка) и другие противоопухолевые средства, полученные из растений (например, винкристин и винбластин), стероидные гормоны, ингибиторы гормонов, антагонисты рецепторов гормонов и другие средства, которые влияют на рост гормон-чувствительных новообразований (например, тамоксифен, герцептин, ингибиторы ароматазы, такие как аминоглутетамид и форместан, ингибиторы на основе триазола, такие как летрозол и анастразол, стероидные ингибиторы, такие как экземестан), антиангиогенные белки, небольшие молекулы,

генные терапии и/или другие средства, ингибирующие ангиогенез или васкуляризацию опухолей (например, мет-1, мет-2, талидомид), бевацизумаб (авастин), скваламин, эндостатин, ангиостатин, ангиозим, AE-941 (неовастат), CC-5013 (ревимид), medi-522 (витаксин), 2-метоксиэстрадиол (2ME2, панзем), карбоксиамидотриазол (CAI), пролекарство комбретастатин A4 (CA4P), SU6668, SU11248, BMS-275291, COL-3, EMD 121974, IMC-1C11, IM862, TNP-470, целекоксиб) (целебрекс), рофекоксиб (виокс), интерферон альфа, интерлейкин-12 (IL-12) или любое из соединений, указанных в документе Science Vol. 289, Pages 1197-1201 (17 августа 2000 г.), который специально включен в настоящий документ посредством ссылки, модификаторы биологического ответа (например, интерферон, бациллу Кальметта-Геррена (BCG), моноклональные антитела, интерлейкин 2, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GCSF), и др.), антагонисты рецепторов PGDF, герцептин, аспарагиназу, бусульфан, карбоплатин, цисплатин, кармустин, хлорамбуцил, цитарабин, дакарбазин, этопозид, флукарбазин, фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевину, ифосфамид, иринотекан, ломустин, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, тиогуанин, тиотепа, томудекс, топотекан, треосульфан, винбластин, винкристин, митоазитрон, оксалиплатин, прокарбазин, стрептоцин, таксол или паклитаксел, таксотер, азатиоприн, аналоги/соединения доцетаксела, производные таких соединений и их комбинации, но не ограничиваются перечисленным.

[0080] Примеры противоотечных средств, которые можно применять в устройствах и способах, описанных в данном документе, включают адреналин, псевдоэфедрин, оксиметазолин, фенилэфрин, тетрагидрозолидин и ксилометазолин, но не ограничиваются перечисленным. Примеры муколитических средств, которые можно применять в устройствах и способах, описанных в данном документе, включают ацетилцистеин, дорназу альфа и гвайфенезин, но не ограничиваются ими. В системах и способах, описанных в данном документе, также можно применять антигистамины, такие как азеластин, дифенгидрамин и лоратидин.

[0081] Подходящие гиперосмолярные средства, которые можно применять в описанных в данном документе устройствах, включают фуросемид, натрия хлорид в гелеобразной форме и другие солевые препараты, которые вытягивают воду из ткани, или вещества, которые прямо или косвенно изменяют осмолярность слизистого слоя.

[0082] Другие биологически активные средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают акцепторы свободных радикалов; доноры оксида

азота; рапамицин; метилрапамицин; эверолимус; такролимус; 40-O-(3-гидрокси) пропилрапамицин; 40-O-[2-(2-гидрокси)этокси]этилрапамицин; тетразол-содержащие аналоги рапамицина, такие как описанные в патенте US 6329386; эстрадиол; клобетазол; идоксифен; тазаротен; интерферон-альфа; клетки-хозяева, включая, без ограничения, прокариоты и эукариоты, например, такие как эпителиальные клетки и генно-модифицированные эпителиальные клетки; дексаметазон; ботулинический токсин и другие нейротоксины; и любые пролекарства, метаболиты, аналоги, гомологи, родственные соединения, производные, соли и их комбинации, но не ограничиваются перечисленным.

[0083] Примеры поглотителей свободных радикалов включают 2,2',6,6'-тетраметил-1-пиперинилокси, свободный радикал (TEMPO); 4-амино-2,2',6,6'-тетраметил-1-пиперинилокси, свободный радикал (4-амино-ТЕМПО); 4-гидрокси-2,2',6,6'-тетраметил-пипериден-1-окси, свободный радикал (TEMPOL), 2,2',3,4,5,5'-гексаметил-3-имидазолиниум-1-илоксиметилсульфат, свободный радикал; 16-доксилстеариновую кислоту, свободный радикал; миметик супероксиддисмутазы (SODm) и любые их аналоги, гомологи, родственные соединения, производные, соли и комбинации, но не ограничиваются перечисленным. Доноры оксида азота включают S-нитрозотиолы, нитриты, N-оксо-N-нитрозамины, субстраты синтетазы оксида азота, диолаты диазения, такие как диолат диазения спермин, и любые аналоги, гомологи, родственные соединения, производные, соли и их комбинации, но не ограничиваются перечисленным.

[0084] Выбор типа лекарственного средства, лекарственной формы (например, кристаллической и аморфной), времени доставки и дозы лекарственного средства может быть определен намеченным планом лечения и может быть дополнительно скорректирован для удовлетворения конкретных нужд отдельного пациента. Для регулирования скорости высвобождения лекарственного средства и/или скорости переноса покрытия на ткань компоненты лекарственного слоя можно изменять. Лекарственный слой может быть составлен таким образом, чтобы при расширении расширяемого элемента на ткань переносилось по меньшей мере 25%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% лекарственного слоя. В одном варианте при расширении расширяемого элемента осуществляется перенос по меньшей мере 80% лекарственного слоя.

[0085] Перенос желаемого количества лекарственного слоя или кристаллов лекарственного средства может достигаться посредством однократного или многократных расширений расширяемого элемента. В некоторых вариантах расширяемый элемент может быть структурирован так, чтобы кристаллы лекарственного средства доставлялись к целевым тканям за одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь расширений. Например, когда осуществляется несколько расширений одного устройства, кристаллы лекарственного средства могут быть составлены таким образом, чтобы при каждом расширении происходил их частичный перенос. Это может быть полезно, когда нужно использовать одно устройство для лечения нескольких участков ткани, например, нескольких придаточных пазух носа. Частичный перенос кристаллов лекарственного средства может быть осуществлен путем частичного переноса лекарственного слоя на целевую ткань при каждом расширении. Например, когда лекарственный слой включает несколько подслоев, каждый подслой может переноситься при каждом расширении. В других вариантах при каждом расширении можно корректировать давление раздувания, чтобы обеспечить частичный перенос лекарственного слоя при каждом расширении, например, при каждом расширении давление раздувания можно увеличивать. Количество переносимого лекарственного слоя или кристаллов лекарственного средства также можно регулировать, используя разное количество складок или сгибов на баллоне.

[0086] В некоторых вариантах лекарственный слой или кристаллы лекарственного средства могут быть составлены таким образом, чтобы при каждом расширении, например, при каждом раздувании баллона, их перенос был линейным. Например, 25% кристаллов лекарственного средства могут быть перенесены при первом раздувании, еще 25% могут быть перенесены при втором раздувании, еще 25% могут быть перенесены при третьем раздувании, а оставшиеся 25% могут быть перенесены при четвертом раздувании. В других вариантах кристаллы лекарственного средства могут быть приготовлены так, чтобы иметь тип переноса первого порядка. В целом, кристаллы лекарственного средства и лекарственный слой могут быть сформированы и составлены так, чтобы иметь профиль переноса первого порядка, при котором 40% ± 30% кристаллов переносится при первом раздувании, 30% ± 20% кристаллов переносится при втором раздувании, 20 ± 10% переносится при третьем раздувании, а 10% ± 5% переносится при четвертом раздувании. В одном примере примерно 60% кристаллов переносится при первом раздувании, примерно 20% кристаллов переносится при втором раздувании,

примерно 10% переносится при третьем раздувании и примерно 5% переносится при четвертом раздувании. В другом примере примерно 60% кристаллов переносится при первом раздувании и примерно 40% кристаллов переносится при втором раздувании. В следующем примере примерно 50% кристаллов переносится при первом раздувании, примерно 20% кристаллов переносится при втором раздувании, примерно 10% переносится при третьем раздувании. Кроме того, лекарственный слой или кристаллы лекарственного средства могут быть составлены таким образом, чтобы после целевого числа расширений (например, после одного, двух, трех, четырех, пяти или шести расширений) общее количество переносимого лекарственного средства на ткани составляло примерно 96% или более от исходного количества лекарственного средства, загруженного на расширяемый элемент. В конкретных воплощениях примерно 4% или менее от исходно загруженного лекарственного средства останется на расширяемом элементе после четырех раздуваний, доставляющих лекарство к одной или более чем одной целевой ткани. В некоторых случаях может быть полезно обработать целевую ткань посредством двух расширений расширяемого элемента. Обработки посредством двух расширений может быть достаточно для достижения терапевтических уровней активного агента в некоторых целевых тканях, как дополнительно описано в Примере 3.

[0087] Желаемый тип переноса может быть достигнут путем изменения структуры лекарственного слоя, изменения состава компонентов лекарственного слоя и/или их количества в нем и/или изменения различных стадий процесса изготовления лекарственного слоя. Например, когда желателен линейный перенос, лекарственный слой может быть выполнен в виде нескольких слоев на расширяемом элементе, и при каждом расширении может осуществляться перенос одного слоя. Соответственно, количество слоев обычно соответствует количеству предполагаемых расширений. В некоторых случаях между каждым лекарственным слоем может быть включено грунтовочное покрытие без лекарственного средства. В других случаях более длительное время раздувания может привести к тому, что лекарственный слой будет демонстрировать высвобождение первого порядка в ходе нескольких расширений.

[0088] Поверхность расширяемого элемента можно обработать перед нанесением слоев таким образом, чтобы усилить перенос лекарственного слоя или замедлить перенос лекарственного слоя во время расширения. Например, когда поверхность надувного баллона подвергают плазменной обработке или покрывают грунтовочным(и)

покрытием(ями), некоторые параметры обработки могут быть изменены для управления скоростью переноса.

[0089] Доза лекарственного средства (например, мометазона фуроата), доставляемая при переносе лекарственного слоя при каждом однократном раздувании расширяемого элемента, может находиться в диапазоне от примерно 0,1 мг (100 мкг) до примерно 20 мг (20000 мкг). Например, доза переносимого лекарственного средства может составлять примерно 0,1 мг (100 мкг), примерно 0,2 мг (200 мкг), примерно 0,3 мг (300 мкг), примерно 0,4 мг (400 мкг), примерно 0,5 мг (500 мкг), примерно 1,0 мг (1000 мкг), примерно 2,0 мг (2000 мкг), примерно 3,0 мг (3000 мкг), примерно 4,0 мг (4000 мкг), примерно 5,0 мг (5000 мкг), примерно 6,0 мг (6000 мкг), примерно 7,0 мг (7000 мкг), примерно 8,0 мг (8000 мкг), примерно 9,0 мг (9000 мкг), примерно 10 мг (10000 мкг), примерно 11 мг (11000 мкг), примерно 12 мг (12000 мкг), примерно 13 мг (13000 мкг), примерно 14 мг (14000 мкг), примерно 15 мг (15000 мкг), примерно 16 мг (16000 мкг), примерно 17 мг (17000 мкг), примерно 18 мг (18000 мкг), примерно 19 мг (19000 мкг) или примерно 20 мг (20000 мкг).

[0090] В некоторых вариантах общее количество перенесенной дозы находится в диапазоне от примерно 0,1 мг (100 мкг) до примерно 1,5 мг (1500 мкг). В других вариантах общее количество перенесенной дозы лекарственного средства составляет примерно до 3,0 мг (3000 мкг). В следующих вариантах общее количество перенесенной дозы лекарственного средства составляет примерно до 6,0 мг (6000 мкг). Плотность дозы может быть выбрана с учетом размера расширяемого устройства, на которое наносят покрытие, а также с учетом целевой ткани, куда доставляют лекарственное средство, например, баллон, разработанный для стеноза трахеи, может иметь дозу лекарственного средства примерно до 45,0 мг или более с учетом необходимой площади поверхности расширяемого элемента. Плотность дозы (то есть количество лекарственного средства на площадь поверхности рабочей длины баллона) в покрытии (например, мометазона фуроата) также можно корректировать для изменения количества лекарственного средства, доставляемого в ткань, и оно может находиться в диапазоне от примерно 5 мкг/мм^2 до примерно 600 мкг/мм^2. Например, плотность дозы может составлять 5 мкг/мм^2, 6 мкг/мм^2, 7 мкг/мм^2, 8 мкг/мм^2, 9 мкг/мм^2, 10 мкг/мм^2, 20 мкг/мм^2, 20 мкг/мм^2, 30 мкг/мм^2, 40 мкг/мм^2, 50 мкг/мм^2, 60 мкг/мм^2, 70 мкг/мм^2, 80 мкг/мм^2, 90 мкг/мм^2, 100 мкг/мм^2, 200 мкг/мм^2, 300 мкг/мм^2, 400 мкг/мм^2, 500 мкг/мм^2 или 600 мкг/мм^2. В некоторых вариантах, например, когда покрытие наносят на баллон диаметром 6 мм и

длиной 20 мм, может быть полезно, чтобы покрытие включало мометазона фуроат при плотности дозы от примерно 1 до примерно 10 мкг/мм^2 или от примерно 4 мкг/мм^2 (1500 мкг) до примерно 8 мкг/мм^2 (3000 мкг).

[0091] Профиль доставки лекарственного средства также может быть адаптирован или скорректирован путем регулирования количества лекарственного средства в лекарственном слое, количества аморфного или кристаллического лекарственного средства в лекарственном слое, размера кристаллов лекарственного средства в лекарственном слое, распределения или плотности кристаллов лекарственного средства в лекарственном слое, количества наполнителя(ей) и/или другого компонента в составе лекарственного слоя, формы расширяемого элемента и т. д. Как указывалось ранее, доставка лекарственного средства может быть линейной при всех расширениях (например, доставка 25% дозы лекарственного средства в каждую из четырех пазух), первого порядка при каждом расширении (например, 50% дозы лекарственного средства доставляется при первом расширении, 25% доставляется при втором расширении, 15% доставляется при третьем расширении и 10% доставляется при четвертом расширении) или второго порядка, по желанию.

[0092] Лекарственный слой может включать любое подходящее количество или комбинацию лекарственных средств и эксципиентов, в зависимости от патологии, подлежащей лечению, желаемой скорости высвобождения лекарственного средства и переноса покрытия и т. д. Лекарственный слой может включать один, два, три, четыре или пять лекарственных средств или более пяти лекарственных средств. Когда в состав лекарственного слоя включены два лекарственных средства, это могут быть мометазона фуроат и антигистамин или мометазона фуроат и антибактериальный агент. Аналогично, лекарственный слой может включать один, два, три, четыре или пять эксципиентов или более пяти эксципиентов. Когда обрабатываемая ткань включает мерцательный эпителий, может быть полезным, чтобы лекарственный слой включал один или несколько усиливающих проникновение, мукоадгезивных или муколитических эксципиентов, как указывалось ранее. Например, лекарственный слой может включать мометазона фуроат в качестве лекарственного средства, полисорбат в качестве усилителя проникновения, полиакриловую кислоту в качестве мукоадгезивного средства и ацетилцистеин как муколитическое средство. Лекарственный слой может содержать лекарственное средство и эксципиент в соотношении, находящимся в диапазоне от примерно 3:1 до примерно 1:3.

[0093] В одном варианте в состав лекарственного слоя входит кортикостероид и мукоадгезивный эксципиент. В другом варианте в состав лекарственного слоя входит кортикостероид и муколитический эксципиент. В еще одном варианте в состав лекарственного слоя входит кортикостероид и усилитель проникновения в качестве эксципиента. В состав лекарственного слоя может также входить кортикостероид, мукоадгезивный эксципиент и муколитический эксципиент; или кортикостероид, мукоадгезивный эксципиент, муколитический эксципиент и усилитель проникновения. Кортикостероидом в вышеупомянутых лекарственных слоях может быть мометазона фуроат. Другие составы лекарственного слоя могут включать антибактериальный агент в комбинации с одним или более чем одним из: мукоадгезивного эксципиента, муколитического эксципиента и усилителя проникновения. В некоторых случаях муколитическое средство может служить активным лекарственным средством в лекарственном слое, а не эксципиентом.

[0094] В состав лекарственного слоя может входить мометазона фуроат в качестве активного агента и поли(винилпирролидон) и полисорбат в качестве эксципиентов. Этот вариант лекарственного слоя может быть полезен при лечении назальной патологии, например, ринита, синусита, полипозного отека или воспаления слизистой оболочки. Другие лекарственные слои для лечения назальных патологий могут включать мометазона фуроат, поли(винилпирролидон), полисорбат и поли(этиленгликоль). В альтернативном варианте слои лекарственного средства для лечения назальной патологии могут включать в себя мометазона фуроат в качестве активного агента и поли(этиленгликоль) и полисорбат в качестве эксципиентов. В общем, лекарственные слои могут включать мометазона фуроат, наполнитель и полисорбат в массовом соотношении примерно [0,5-10,0]: [1,0]: [0,1-1,0]. Примеры этих соотношений приведены в Таблице 2 ниже. В дополнительных вариантах слои лекарственного средства для лечения назальной патологии могут включать мометазона фуроат в качестве активного агента и поли(винилпирролидон) и пропиленгликоль в качестве эксципиентов. Другие комбинации эксципиентов, которые могут быть включены в качестве активного агента наряду с мометазона фуроатом включают: поли(винилпирролидон) и полисорбат; поли(этиленгликоль) и пропиленгликоль; а также поли(этиленгликоль) и глицерилкапроат.

[0095] В некоторых вариантах покрытие для лечения назальной патологии содержит антибактериальное средство, например, амоксициллин, в качестве активного агента и

полисорбат в качестве эксципиента. В других вариантах покрытие для лечения назальной патологии включает антибактериальное средство, например, амоксициллин, в качестве активного агента и поливинилпирролидон в качестве эксципиента. В следующих вариантах покрытие для лечения назальной патологий включает антибактериальное средство, например, амоксициллин, в качестве активного агента и полиэтиленгликоль в качестве эксципиента. В альтернативном варианте покрытие для лечения назальных патологий может включать антибактериальное средство, например, амоксициллин, в качестве активного агента и комбинацию полисорбата, поли(винилпирролидона) и поли(этиленгликоля) в качестве эксципиентов.

[0096] Когда назальная патология требует лечение нижней носовой раковины, лекарственный слой можно наслоить на недеформируемый сферический баллон, имеющий диаметр, например, от 15 мм до примерно 50 мм, и раздувать баллон на период времени примерно 5 секунд. Когда назальная патология требует лечение одной или нескольких устьев пазухи, лекарственный слой можно размещать на цилиндрическом баллоне (деформируемом, недеформируемом или полудеформируемом), имеющем диаметр, например, от примерно 4 мм до примерно 6 мм и длиной от примерно 10 мм до примерно 25 мм. В этом случае баллон также можно раздувать на период времени от примерно 5 секунд до примерно 5 минут. Один баллон можно раздувать несколько раз в одном и том же участке или в разных участках целевой ткани (например, в нижней носовой раковине или устьях одной или нескольких пазух), как указывалось ранее.

[0097] Когда требуется лечение ушной патологии, в состав лекарственного слоя в дополнение к вспомогательному веществу или комбинации вспомогательных веществ может входить антибактериальный агент, противовоспалительный агент, например, кортикостероид, такой как дексаметазон, или их комбинации. Например, антибактериальный агент может включать ципрофлоксацин или амоксициллин, а эксципиент может включать полисорбат, поли(винилпирролидон) или поли(этиленгликоль). В одном из вариантов в состав лекарственного слоя входит ципрофлоксацин в качестве антибактериального средства и полисорбат в качестве эксципиента. В другом варианте в состав лекарственного слоя входит ципрофлоксацин в качестве антибактериального средства и поли(винилпирролидон) в качестве эксципиента. В следующих вариантах в состав лекарственного слоя входит ципрофлоксацин в качестве антибактериального агента и полиэтиленгликоль в качестве эксципиента. В некоторых случаях может быть полезно, чтобы в состав лекарственного

слоя входил ципрофлоксацин и полисорбат, поли(винилпирролидон) и поли(этиленгликоль) в качестве эксципиентов.

[0098] Когда ушная патология включает лечение наружного уха или евстахиевой трубы, лекарственный слой можно наслоить на цилиндрический деформируемый баллон, имеющий размеры, например, 3 мм в диаметре на 20 мм в длину. В этом случае баллон можно раздувать на период времени от примерно 5 секунд до примерно 5 минут. В некоторых случаях при лечении ушных патологий можно применять недеформируемый или полудеформируемый баллон с покрытием. В других вариантах лечение евстахиевой трубы может требовать полное покрытие баллона диаметром 6 мм и длиной 20 мм лекарственным слоем, в составе которого содержится мометазона фуроат, PEG и полисорбат. Состав покрытия может включать мометазона фуроат в количестве 1500 мкг или 3000 мкг. Баллон можно раздувать, а затем сразу же сдувать или раздувать на период времени, находящийся в диапазоне от примерно 5 секунд до примерно двух минут. В некоторых вариантах баллон для лечения наружного уха или евстахиевой трубы может иметь коническую форму (Фиг. 1H), сужающуюся (Фиг. 1J) или ступенчатую форму (Фиг. 1K).

[0099] Когда необходимо лечение патологии горла, в состав лекарственного слоя может входить в качестве активного агента болеутоляющее, анестезирующее, противовоспалительное средство, например, кортикостероид, и их комбинации. В этом случае лекарственный слой можно размещать на деформируемом, недеформируемом или полудеформируемом баллоне в зависимости от конкретной патологии горла, лечение которой осуществляют, и раздувать баллон на время от примерно 5 секунд до примерно 5 минут. Например, если баллон будет применяться для лечения стеноза пищевода, можно выбрать деформируемый баллон и раздувать его несколько раз примерно на 5 секунд.

[0100] Другие приведенные в качестве примера составы лекарственного слоя представлены ниже в Таблице 2. Следует понимать, что комбинации, перечисленные выше или в Таблице 2, не являются исключительными или ограничивающими, и что для нужного показания в составах лекарственного слоя может применяться любое подходящее лекарственное средство (средства) и любой инертный эксципиент (эксципиенты).

Таблица 2.

Состав	Лекарственное средство (Л)	Эксципиент(ы) (Э)	Соотношение Л:Э
1	МФ*	полисорбат	1:1
2	МФ*	полисорбат	1:1.3
3	МФ*	полисорбат	1:2
4	МФ*	поли(этиленгликоль)	1:1.3
5	МФ*	поли(этиленгликоль)	1:2
6	МФ*	поли(этиленгликоль):полисорбат	0,5:1:0,2
7	МФ*	поли(этиленгликоль):полисорбат	1:1:0,05
8	МФ*	поли(этиленгликоль):полисорбат	1:2:0,05
9	МФ*	поли(этиленгликоль):полисорбат	1:1:0,2
10	МФ*	поли(этиленгликоль):полисорбат	2:1:0,3
11	МФ*	поли(этиленгликоль):полисорбат	2,5:1:0,3
12	МФ*	поли(этиленгликоль):полисорбат	4:1:0,3
13	МФ*	поли(винилпирролидон):пропиленгликоль	1:1:0,2
14	МФ*	поли(винилпирролидон):пропиленгликоль	1:2:0,2
15	МФ*	поли(винилпирролидон): полисорбат	1:1:0,03
16	МФ*	поли(винилпирролидон): полисорбат	1:2:0,03
17	МФ*	поли(этиленгликоль):пропиленгликоль	1:1:0,1
18	МФ*	поли(этиленгликоль):глицерина капроат	1:1:0,1
19	МФ*	поли(этиленгликоль):глицерина капроат	1:2:0,1

* мометазона фуроат

Устройство доставки

[0101] Описанные в данном документе расширяемые элементы могут быть доставлены с использованием любого подходящего устройства доставки. Устройство доставки может быть выполнено для доставки расширяемого элемента и может применяться для перевода расширяемого элемента в расширенную конфигурацию. Расширяемый элемент может быть загружен в устройство доставки в компактной конфигурации, развернут из устройства доставки в месте лечения, а затем расширен (например, раздут, в случаях, когда расширяемый элемент представляет собой надувную конструкцию) до расширенной конфигурации. Развертывание расширяемого элемента может включать

продвижение расширяемого элемента в дистальном направлении за пределы дистального конца устройства доставки. В качестве альтернативы развертывание расширяемого элемента может включать удерживание расширяемого элемента в желаемом месте при смещении устройства доставки в проксимальном направлении. Устройство доставки может также включать различные порты, например, для орошения и/или продвижения элементов, обеспечивающих осмотр или визуализацию. Некоторые варианты устройства доставки могут иметь характеристики, которые защищают от потери лекарственного средства, нанесенного на расширяемый элемент, при его продвижении. Примеры устройств доставки можно найти в одновременно находящейся на рассмотрении заявке на патент US 16/436363.

[0102] В некоторых вариантах устройство доставки может содержать короткий жесткий катетер, например, когда терапевтическая обработка проводится в носовых проходах или полостях пазух, где расстояние от точки введения до места лечения относительно невелико. Другие устройства доставки могут включать гибкий наконечник, например, с диапазоном угла изгиба примерно до 135 градусов, чтобы способствовать оптимизации доступа к лобным, клиновидным или верхнечелюстным пазухам. В некоторых других вариантах устройство доставки может содержать небольшой направляющий катетер, катетер с подсветкой или проволочный направитель с подсветкой. Например, в вариантах, в которых расширяемый элемент доставляется в евстахиеву трубу, устройство доставки может быть выполнено с возможностью перемещения к хрящевой части трубы и может содержать небольшой направляющий катетер, размер и конфигурация которого позволяют обойти костную части трубки и местонахождение нескольких важных артерий, чтобы не повредить их. В других вариантах расширяемый элемент доставляют к целевой ткани по проволочному направителю.

[0103] В некоторых вариантах описанные системы могут содержать оболочку, предназначенную для того, чтобы покрывать расширяемый элемент. Оболочка можно использовать как альтернативу или как дополнение к катетеру доставки. Катетер и/или оболочка могут защищать лекарственный слой от соскабливания до или во время доставки, сохранять лекарственный слой сухим до развертывания и/или поддерживать расширяемый элемент в компактной конфигурации. Оболочка может использоваться с недеформируемым расширяемым элементом, чтобы вернуть устройство в компактную конфигурацию, так что после нанесения покрытия не требуется складывать или сгибать снова недеформируемый расширяемый элемент. Вместо оболочки на лекарственный

слой можно наносить верхнее покрытие, чтобы защитить его до развертывания, как указывалось ранее.

[0104] В некоторых вариантах оболочка может быть эластичной и может быть расширена для размещения на расширяемом элементе и вокруг него без смещения или разрушения лекарственного слоя, как описано ниже. Оболочка может быть надрезана, перфорирована или выполнена иным образом для возможности удаления с расширяемого элемента, после того как расширяемый элемент окажется в участке, где проводят лечение.

[0105] После того, как расширяемый элемент раздувается и лекарство переносится от расширяемого элемента к ткани, в некоторых вариантах для удаления расширяемого элемента из участка, где проводят лечение, можно также использовать устройство доставки. В некоторых вариантах жидкость для раздувания может быть удалена из расширяемого элемента, чтобы расширяемый элемент сдулся до компактной конфигурации. Устройство доставки может принимать сдувшийся расширяемый элемент для удаления путем продвижения катетера в дистальном направлении над раскрывающимся элементом или смещения расширяемого элемента в проксимальном направлении.

СПОСОБЫ

[0106] Описанные расширяемые элементы могут быть доставлены к целевой ткани носа, уха или горла и могут быть использованы для лечения патологии, затрагивающей указанные ткани. Как описано ранее, в некоторых вариантах расширяемый элемент может быть доставлен в полость пазухи, устье пазухи, придаточную пазуху носа, решетчатую пазуху, нижнюю носовую раковину, среднюю носовую раковину, остиомеатальный комплекс и/или носовую полость. Способ можно применять для лечения назальных патологий, таких как воспаление слизистой оболочки, включая послеоперационное воспаление, риносинусит и/или аллергический ринит, и, например, полипозный отек. В других вариантах расширяемый элемент может быть доставлен в евстахиеву трубу, наружный слуховой проход и/или внутреннее ухо. Способ может применяться для лечения ушных патологий, таких как послеоперационное воспаление, средний отит, болезнь Меньера и/или шум в ушах. В других вариантах расширяемый элемент может быть доставлен в горло для лечения послеоперационной боли, такой как боль после тонзиллэктомии, или в случае онкологии (например, рак пищевода), стеноза дыхательных путей, хронического ларингита или эпиглоттита. Расширяемые элементы

могут включать лекарственный слой, предназначенный для местной доставки активного агента к целевой ткани и обеспечения замедленного или пролонгированного высвобождения активного агента на терапевтическом уровне в течение желаемого периода времени. В некоторых вариантах в лекарственный слой включают кристаллы лекарственного средства или комбинация кристаллов лекарственного средства и аморфного лекарственного средства для обеспечения эффекта депо или регулирования кинетики высвобождения лекарственного средства.

[0107] Способы, которые описаны в данном документе, могут включать местную доставку терапевтически эффективного количества активного агента к целевым тканям посредством: 1) продвижения расширяемого элемента к участку внутри уха, носа или горла пациента, в том числе расширяемого элемента в компактной конфигурации и расширенной конфигурации, включающего лекарственный слой, по меньшей мере частично покрывающий внешнюю поверхность расширяемого элемента, причем лекарственный слой включает активный агент в форме кристаллов лекарственного средства; и 2) доставки кристаллов лекарственного средства к целевой ткани путем расширения расширяемого элемента из компактной конфигурации в расширенную конфигурацию, так что кристаллы лекарственного средства соприкасаются с целевой тканью и формируют в целевой ткани депо, которое обеспечивает замедленное высвобождение активного агента в течение периода времени, эффективного для лечения патологии носа, уха или горла.

[0108] Когда лекарственный слой содержит менее чем примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства, кристаллы лекарственного средства могут иметь среднюю длину менее чем примерно 80 мкм. Когда лекарственный слой содержит, по меньшей мере, примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства, кристаллы лекарственного средства могут иметь среднюю длину более чем примерно 80 мкм. Более конкретно, когда лекарственный слой содержит, по меньшей мере, примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства, кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину более чем примерно 80 мкм, более чем примерно 90 мкм, более чем примерно 100 мкм, более чем примерно 110 мкм, более чем примерно 120 мкм или более чем примерно 130 мкм. Когда кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину примерно 130 мкм, может быть полезно, чтобы лекарственный слой содержал по меньшей мере примерно 65% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства. Можно применять другие комбинации

количества кристаллов лекарственного средства в слое лекарственного средства и средней длины кристаллов лекарственного средства.

[0109] Кроме того, когда кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину менее чем примерно 80 мкм, лекарственный слой может содержать менее чем примерно 60%, менее чем примерно 55%, менее чем примерно 50%, менее чем примерно 45%, менее чем примерно 40%, менее чем примерно 35%, менее чем примерно 30%, менее чем примерно 25% или менее чем примерно 20% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства.

[0110] Помимо кристаллов лекарственного средства, лекарственный слой может также включать в себя активный агент в аморфной форме. В лекарственный слой можно включать любой активный агент, используемый для лечения патологии уха, носа или горла, например, можно использовать кортикостероид. Мометазона фуроат может быть полезным кортикостероидом для лечения риносинусита, полипозного отека и воспаления ткани, такого как воспаление слизистой. Лекарственный слой может дополнительно включать наполнители, такие как поли(винилпирролидон), полисорбат, поли(этиленгликоль), пропиленгликоль, глицерилкапроат или их комбинации или смеси.

[0111] Некоторые варианты системы и способа включают перенос по существу всех кристаллов лекарственного средства из расширяемого элемента в целевую ткань за одно расширение. В других вариантах система и способ включают применение одного расширяемого элемента для лечения нескольких участков целевой ткани. Например, один расширяемый элемент может применяться для лечения у пациента нескольких пазух (например, устьев шести различных пазух). В этом случае лекарственный слой может быть составлен таким образом, что с каждым расширением осуществляется перенос только части слоя (и части кристаллов лекарственного средства). Лекарственный слой также может быть выполнен, например, в виде нескольких слоев (подслоев), для переноса одного или более чем одного лекарственного средства в ходе нескольких расширений. Для управления скоростью переноса лекарственного слоя расширяемый элемент может подвергаться различным видам обработки поверхности, например, плазменной обработке или нанесению гидрофильного грунтовочного слоя. Расширяемый элемент также можно применять в системах и способах, где он может быть полезен как для дилатации, так и для доставки лекарственных средств в целевую ткань.

[0112] Как правило, расширяемые элементы могут быть доставлены наименее инвазивным способом. В таких случаях расширяемые элементы могут быть доставлены

в компактной конфигурации. Расширяемые элементы могут быть предварительно загружены в или на устройство доставки, но это не обязательно. Обычно, по меньшей мере, часть устройства доставки может быть введена в тело. В некоторых вариантах устройство доставки может быть введено в естественное отверстие в теле, например, в ноздрю. В других вариантах устройство доставки может быть введено в отверстие, сформированное в теле посредством одной или нескольких процедур (например, отверстие, сформированное хирургическим путем). В некоторых из этих вариаций искусственно созданное отверстие может быть предварительно сформировано с применением одного или нескольких инструментов, отдельных от устройства доставки. В некоторых вариантах для создания отверстия можно использовать одну или несколько частей устройства доставки. В других вариантах для создания отверстия можно использовать одну или несколько частей расширяемого устройства.

[0113] После того, как устройство доставки введено в тело, по меньшей мере, часть устройства доставки может быть затем продвинута к целевому участку. В некоторых вариантах это продвижение может происходить при прямой визуализации. Прямая визуализация может быть достигнута с помощью устройства, внешнего по отношению к устройству доставки, такого как эндоскоп, или может быть достигнута с помощью одного или нескольких устройств визуализации, отдельных от устройства доставки, или может быть достигнута с помощью одного или нескольких устройств визуализации, прикрепленных к устройству доставки или расположенных в одной или нескольких частях устройства доставки (например, в просвете канюли). В некоторых вариантах в расширяемый элемент или устройство доставки могут быть включены элементы электромагнитного локализующего устройства, обеспечивающие навигацию с помощью технологии электромагнитного слежения. В качестве дополнения или альтернативы, продвижение можно производить при косвенной визуализации, такой как рентгеноскопическая, ультразвуковая, или руководствуясь компьютерным изображением. В других вариантах устройство доставки может включать в себя оптическое волокно, которое освещает положение устройства относительно целевой ткани или области, подлежащей лечению (например, пазухи). Освещение может быть видно снаружи пациента. В дополнительных вариантах, таких как в некоторых случаях доставки к средней носовой раковине, расширяемый элемент может быть доставлен без прямой или косвенной визуализации.

[0114] После того, как расширяемый элемент доставлен в целевое расположение, расширяемый элемент может быть расширен до расширенной конфигурации. В вариантах, в которых расширяемый элемент может расширяться в ответ на одну или несколько сил или один или несколько стимулов, к расширяемому элементу можно приложить одну или несколько соответствующих сил стимулов, чтобы расширить расширяемый элемент в расширенную конфигурацию. Например, когда расширяемый элемент представляет собой надувную конструкцию (например, баллон), надувная конструкция может быть расширена в расширенную конфигурацию путем подачи жидкости или газа внутрь надувной конструкции. В вариантах, в которых расширяемый элемент является деформируемым, расширяемый элемент может растягиваться при раздувании до расширенной конфигурации. В других вариантах, например, когда расширяемый элемент складывают, сгибают или сворачивают, чтобы придать ему компактную конфигурацию, при раздувании расширяемый элемент может развертываться, чтобы расшириться до расширенной конфигурации. В следующих вариантах расширяемый элемент может как растягиваться при раздувании, так и развертываться при раздувании, например, когда расширяемый элемент является полудеформируемым. Расширяемый элемент в его расширенной конфигурации может иметь форму, показанную на Фиг. 1A-1N. Понятно, что можно использовать другие формы, которые адаптированы к конкретным анатомическим формам, подлежащим лечению.

[0115] Расширяемый элемент может быть расширен один или несколько раз для переноса лекарственного слоя, дилатации тканей или того и другого. Расширяемый элемент может быть выполнен таким образом, чтобы после расширения он, по меньшей мере, частично соответствовал форме структуры тела и по существу соприкасался со структурой тела. Например, расширяемый элемент может соответствовать пазухе или носовой полости и по существу соприкасаться со стенкой пазухи или носовой полости. Процент площади поверхности расширяемого элемента, соприкасающегося со стенкой полости, может быть достаточным для переноса лекарственного слоя и обеспечения соответствующей доставки одного или нескольких лекарственных средств в ткань. Например, от примерно 10% до примерно 100%, от примерно 20% до примерно 100%, от примерно 30% до примерно 100%, от примерно 40% до примерно 100%, от примерно 50% до примерно 100%, от примерно 60% до примерно 100%. от примерно 70% до примерно 100%, от примерно 80% до примерно 100% или от примерно 90% до примерно

100% площади поверхности расширяемого элемента могут соприкасаться со стенкой пазухи или носовой полости. В некоторых случаях расширение расширяемого элемента может закреплять расширяемый элемент на ткани или в ткани. В других случаях может быть полезно контролировать направление расширения, чтобы адресно воздействовать на конкретную область для лечения. Направленное расширение может быть достигнуто с помощью расширяемого в определенном направлении баллона (например, как показано на Фиг. 1F и 1L) или путем включения в систему доставки вращающейся оболочки с отверстием или вырезом, способным обнажать только нужную площадь поверхности расширяемого элемента для целевого расширения и соприкосновения с тканью или для направленного закрепления расширяемого элемента на ткани для улучшенного соприкосновения.

[0116] Как упомянуто выше, давление расширяемого элемента при расширении может быть достаточным для поддержания контакта поверхности с пазухой или слизистой оболочкой носа или другой структурой тела, описанной в данном документе, но не вызывает нежелательного повреждения или изменения формы. Например, когда расширяемый элемент представляет собой деформируемый баллон, давление раздувания деформируемого баллона может составлять от примерно 2 (0,2026 МПа) до 16 (1,621 МПа) атм, более конкретно от примерно 4 (0,4053 МПа) до 6 (0,6079 Мпа) атм.

[0117] Расширяемый элемент можно оставить на месте на любой подходящий отрезок времени. Может быть желательно, чтобы расширяемый элемент оставался на месте на время, достаточное для переноса лекарственного слоя и доставки одного или нескольких лекарств в ткань. Как описано ранее, лекарственный слой может быть составлен таким образом, чтобы соотношение лекарственного средства к вспомогательному веществу было высоким для усиления быстрого высвобождения из расширяемого элемента в течение короткого времени раздувания. Время расширения (например, время раздувания), находящееся в диапазоне от одной минуты до нескольких часов, можно использовать для усиления поглощения лекарственного средства при ушном и назальном применении. Например, в некоторых вариантах расширяемый элемент можно оставлять на месте (расширенным) от примерно 5 секунд до примерно 2 часов, от примерно 30 секунд до примерно 2 часов, от примерно 5 минут до примерно 1 часа, от примерно 30 секунд до 5 минут, примерно от 5 секунд до примерно 5 минут или от примерно 10 минут до примерно 30 минут. В некоторых вариантах расширяемый элемент и/или лекарственный слой структурированы так, что врач может регулировать

количество доставленного покрытия (и, следовательно, лекарственного средства), регулируя время расширения (например, время раздувания). Другими словами, количество доставляемого лекарственного средства может зависеть от продолжительности расширения в одном или нескольких участках ткани, например, в одной или более чем одной придаточной пазухе носа. В другом варианте расширяемый элемент оставляют на месте примерно на 5 секунд. В еще одном варианте при расширении длительностью менее 5 секунд осуществляется немедленный перенос лекарственного средства. Более короткое время расширения может привести к меньшему суммарному повреждению слизистой оболочки и, таким образом, может быть полезным, когда необходимо осуществлять доставку лекарственного средства в несколько пазух или целевых участков. В некоторых вариантах всю процедуру можно выполнить за одно посещение врача. В других вариантах, когда расширяемый элемент должен оставаться расширенным и оставаться на месте на более длительные периоды времени (например, 1-2 часа), расширяемый элемент может содержать клапан давления, которое пациент может спустить самостоятельно за пределами кабинета врача.

[0118] В дополнительных вариантах можно использовать несколько циклов расширения-сжатия (например, циклы раздувания-сдувания) одного и того же расширяемого элемента для высвобождения нескольких слоев покрытия на одном или нескольких участках ткани. Каждый цикл раздувания-сдувания может иметь одинаковую или разную продолжительность. В некоторых случаях один расширяемый элемент можно многократно расширять для лечения нескольких/разных пазух. Например, один расширяемый элемент можно использовать для лечения от двух до восьми пазух. В частности, один расширяемый элемент, такой как баллон, может быть расширен и использован для доставки его лекарственного слоя в две пазухи, три пазухи, четыре пазухи, пять пазух, шесть пазух, семь пазух или восемь пазух, в общей сложности за два раздувания баллона, три раздувания баллона, четыре раздувания баллона, пять раздуваний баллона, шесть раздуваний баллона, семь раздуваний баллона или восемь раздуваний баллона, соответственно. В одном варианте один расширяемый элемент может использоваться для лечения двух лобных пазух и двух верхнечелюстных пазух и/или двух клиновидных пазух. В других вариантах можно использовать многократные расширения для переноса лекарственного средства через нижние и средние носовые раковины.

[0119] После переноса лекарственного слоя с расширяемого элемента на ткань устройство доставки и расширяемый элемент можно удалять. Перед удалением расширяемый элемент может быть сжат или иным образом возвращен в компактную конфигурацию. Как описано выше, в вариантах, в которых расширяемый элемент содержит надувное устройство, жидкость для раздувания можно выводить из расширяемого элемента, а расширяемый элемент сдувать до компактной конфигурации. Когда необходимо выполнить несколько раздуваний, надувное устройство может быть выполнено с возможностью быстрого сдувания или возвращения в сложенное/согнутое состояние для предотвращения потери оставшегося лекарственного средства. Затем устройство доставки можно использовать для приема расширяемого элемента и удалять расширяемый элемент и устройство доставки из тела, или расширяемый элемент может быть удален без применения устройства доставки или с применением отдельного устройства.

[0120] После того, как лекарственный слой перенесен на ткань, активный агент может постепенно элюироваться с течением времени. Например, лекарственный слой может включать кристаллы лекарственного средства, которые обеспечивают замедленное высвобождение активного агента на терапевтическом уровне в течение нескольких дней, недель или месяцев. В некоторых вариантах терапевтический уровень доставки лекарственного средства может быть обеспечен на срок до 5 дней, до 14 дней, до 30 дней, до 45 дней, до 60 дней, до 75 дней или до 90 дней, в зависимости от конкретного применяемого лечения. В других вариантах продолжительность лечения может составлять от примерно 2 месяцев до примерно 3 месяцев. Например, когда способ предназначен для применения в лечении аллергического ринита, может быть желательно поддерживать терапевтический уровень лекарственного средства в течение сезона аллергии (например, от примерно 2 месяцев до примерно 3 месяцев). Когда лекарственное средство должно быть доставлено после функциональной эндоскопической хирургии пазух (FESS), состав может быть выполнен с возможностью высвобождения лекарственного средства в течение периода примерно от 14 до 28 дней. Когда лекарственное средство необходимо доставить только после баллонной синусопластики, состав может быть выполнен с возможностью высвобождения лекарственного средства в течение периода примерно от 7 до 14 дней.

[0121] В некоторых случаях способ лечения может включать несколько циклов лечения. Например, пациенты, имеющие хронические патологии, такие как средний отит, или

ежегодно страдающие от аллергии на протяжение более чем одного сезона (например, из-за различных аллергенов), могут проходить несколько курсов лечения в течение года. Это может обеспечить непрерывное терапевтическое лечение для избавления от патологии и/или устойчивого облегчения симптомов, связанных с патологией.

[0122] В случаях, когда желательна долговременная механическая поддержка, описанные способы можно применять в сочетании с имплантируемым устройством. Например, описанные способы можно применять в сочетании с размещением каркаса или стента. В некоторых вариантах каркас или стент могут выделять лекарственное средство. В некоторых вариантах каркас или стент могут быть расширяемыми (например, расширяемыми при помощи баллона или саморасширяющимися). В некоторых вариантах каркас или стент могут быть биорезорбируемыми (например, содержать биорезорбируемый синтетический биополимер), но это не обязательно.

[0123] Когда описанные способы применяют в сочетании с имплантируемым устройством, описанные расширяемые элементы можно применять для доставки лекарственного средства перед имплантацией имплантата или можно применять после имплантации имплантата. В вариантах, в которых расширяемый элемент применяют первым, устройство может способствовать предварительной дилатации устья для облегчения доставки и имплантации имплантата. В вариантах, в которых расширяемый элемент применяют вторым, устройство может способствовать последующему расширению имплантата для улучшения прилегания. Помимо помощи в доставке эффективной локальной дозы лекарственного средства в сочетании с каркасом или стентом, описанные способы могут, например, поддерживать проходимость полостей пазухи и помогать предотвратить закупорку, вызванную спайками между заживающей или воспаленной поверхностью слизистой оболочки.

[0124] В некоторых вариантах способы включают в себя процесс, описанный на Фиг. 6. На Фиг. 6 представлена блок-схема, которая иллюстрирует приведенный в качестве примера процесс доставки терапевтического средства пациенту с помощью расширяемого элемента, покрытого лекарственным средством. На этапе (600) устройство доставки расширяемого элемента располагают в ориентации, обеспечивающей доставку расширяемого элемента в целевую пазуху или устье. На этапе (602) расширяемый элемент позиционируют в целевой пазухе или устье с помощью устройства доставки. На этапе (604), повторяющемся этапе, осуществляют доставку терапевтического средства в целевую пазуху или устье. Доставка терапевтического

средства включает следующие этапы: на этапе (606) расширяемый элемент, покрытый лекарственным средством, раздувают таким образом, что внешняя поверхность расширяемого элемента соприкасается с целевой тканью; на этапе (608) расширенный расширяемый элемент удерживают на месте в течение определенного времени, при этом происходит перенос лекарственного средства с расширяемого элемента на ткань, с которой он соприкасается; и на этапе (610) расширяемый элемент сдувают. Доставка терапевтического средства на этапе (604) может выполняться один или несколько раз в любую заданную целевую пазуху или устье. На этапе принятия решения (612) определяется, требуется ли доставка терапевтического средства в другую целевую пазуху или устье, если «Да», то процесс возвращается к этапу (600); если «Нет», то процесс переходит к этапу (614), на котором расширяемый элемент полностью извлекают из тела пациента и завершают доставку терапевтического средства.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ

[0125] Описанные устройства могут быть изготовлены любым подходящим способом. В целом, можно применять формы для формирования расширяемых элементов, разработанных для конкретных анатомических форм, а выбор материалов для расширяемого элемента может быть основан на желаемой деформируемости для конкретного применения.

[0126] На Фиг. 2 представлена блок-схема, которая иллюстрирует приведенные в качестве примера способы нанесения покрытия на расширяемый элемент. На этапе подготовки (200) расширяемый элемент (например, баллон) может быть предоставлен в сложенной, сжатой, частично надутой, полностью надутой или частично сдутой конфигурации. На этапе (202) расширяемый элемент очищают перед нанесением на поверхность расширяемого элемента какого-либо активного фармацевтического ингредиента. Возможно, на этапе (204) расширяемый элемент может быть дополнительно подвергнут процессу плазменной обработки, который может дополнительно очистить поверхность расширяемого элемента. На этапе (206) готовят лекарственное покрытие для напыления на расширяемый элемент. На этапе (208) на очищенный расширяемый элемент напыляют подготовленное лекарственное покрытие. После напыления на расширяемый элемент лекарственного покрытия расширяемый элемент может быть высушен при комнатной температуре, как показано на этапе (210). В качестве альтернативы, после напыления расширяемый элемент с лекарственным покрытием может быть подвергнут процессу отжига в парах растворителя, как показано

на этапе (212). Возможно, расширяемый элемент с покрытием из лекарственного средства может быть дополнительно высушен при комнатной температуре после отжига в парах растворителя. На этапе (214), после сушки при комнатной температуре или отжига в парах растворителя, либо после того и другого, расширяемый элемент гофрируют (или сгибают снова). Изложенный выше процесс более подробно описан ниже.

[0127] Активные агенты можно наслоить (например, нанести в виде покрытия) на расширяемый элемент, когда он полностью надут, частично надут или сложен. Покрытие расширяемого элемента, такого как баллон, при раздувании и последующее сдувание баллона, чтобы доставка к участку целевой ткани осуществлялась при сдутом состоянии, может максимизировать доставку лекарственного средства и охват ткани. В вариантах, в которых расширяемый элемент складывается, лекарственные средства можно наслаивать на области расширяемого элемента, которые окажутся защищенными при складывании расширяемого элемента. Это может помочь защитить лекарственный слой во время доставки или загрузки в устройство доставки или оболочку. Геометрию складок, такую как количество складок, длину и форму, можно корректировать во время сгибания снова в зависимости от желаемого количества лекарственного покрытия. Например, удлиненный цилиндрический баллон, имеющий диаметр шесть миллиметров (6 мм) и шесть (6) складок, может применяться для минимизации потерь лекарственного средства во время доставки баллона и сгибания снова. В отличие от четырех (4) складок, используемых с баллонами диаметром 6 мм, использование большего количества складок, такого как пять (5) или шесть (6) складок, может быть выгодным для сгибания снова в сжатое состояние и, таким образом, помогает удерживать лекарственный слой на баллоне (и минимизировать потерю лекарственного средства) между многократными расширениями баллона. Плотная укладка в компактное состояние может быть полезной для удержания потерь лекарственного средства во время доставки, но до раздувания, на уровне менее чем примерно 10%. В дополнительных аспектах плотная укладка в компактное состояние может быть полезной для удержания потерь лекарственного средства во время доставки, но до раздувания, на уровне менее чем примерно 5% от количества загруженного лекарственного средства. Такое избирательное наслоение может быть достигнуто посредством маскирования области, где наслоение не требуется. В других вариантах лекарственные средства можно наслаивать на часть расширяемого элемента в зависимости от желаемой области обработки внутри целевой полости.

Например, расширяемый элемент, предназначенный для использования в носовой полости, может иметь покрытие или наслоение с одной стороны для доставки лекарственного средства в носовые раковины, но не иметь покрытия с другой стороны, чтобы минимизировать доставку лекарственного средства к носовым перегородкам (например, для предотвращения любого ухудшения состояния носовой перегородки). Расширяемый элемент, который будет применяться в нескольких обрабатываемых участках и/или подвергаться многократным расширениям, может быть снабжен несколькими лекарственными слоями.

[0128] В некоторых вариантах реализации плазменная обработка может проводиться в вакууме с применением таких газов, как кислород (O_2), инертных газов, таких как аргон (Ar), или их комбинаций. Контролируемые параметры процесса плазменной обработки могут включать количество циклов плазменной обработки, продолжительность цикла и общую продолжительность плазменной обработки, мощность, с которой работает плазменная дуга, и использование для плазменной обработки потока одного или нескольких газов. Например, процесс плазменной обработки может включать один или несколько циклов воздействия плазмы на поверхность расширяемого элемента. В некоторых аспектах каждый цикл плазменной обработки может длиться от примерно трех минут до примерно пятнадцати минут или в течение периода времени, входящего в указанный диапазон. В других аспектах мощность плазменной дуги может находиться в диапазоне от примерно сорока до примерно четырехсот Вт (40-400 Вт) или с приращениями или градиентами мощности в этом диапазоне (например, 50 Вт, 100 Вт, 150 Вт, 200 Вт, 250 Вт, 300 Вт или 350 Вт). В различных аспектах источник питания плазменной дуги может быть переменным, постоянным или высокочастотным. В дополнительных аспектах каждый газовый поток одного или нескольких газов может иметь скорость от примерно пяти до примерно пятидесяти кубических сантиметров в минуту (5-50 $см^3$/мин) или с приращениями или градиентами потока газа в этом диапазоне (например, 10 $см^3$/мин, 15 $см^3$/мин, 20 $см^3$/мин, 25 $см^3$/мин, 30 $см^3$/мин, 35 $см^3$/мин, 40 $см^3$/мин или 45 $см^3$/мин). В конфигурациях, где в составе плазменной обработки пропускают два газа или более, эти газы можно использовать одновременно, поочередно или последовательно, и два газа или более можно применять при одинаковой скорости потока или разных скорости потока. В других воплощениях плазменная обработка может быть процессом в реальном времени или осуществляться «точно вовремя» с применением плазмы атмосферного давления, что позволяет осуществлять

непрерывную обработку расширяемых устройств посредством плазменного кондиционирования.

[0129] В некоторых вариантах лекарственный слой может быть нанесен на расширяемый элемент в виде рисунка или находиться на определенных областях расширяемого элемента, в зависимости, например, от анатомии или конкретного участка целевой ткани, подлежащего лечению. Например, рисунок может включать сплошные или пунктирные линии лекарственного слоя, нанесение лекарственного слоя точками на расширяемый элемент или в виде спирали вокруг расширяемого элемента и т.д. Толщина лекарственного слоя может находиться в диапазоне от примерно 10 мкм до примерно 500 мкм. В некоторых вариантах толщина лекарственного слоя может быть различной, например, на одних участках расширяемого элемента иметь более толстую структуру, чем на других.

[0130] Лекарственный слой на расширяемом элементе может быть сформирован такими способами, как нанесение покрытия распылением, нанесение покрытия из пипетки или шприца или нанесение покрытия методом погружения. Нанесение покрытия распылением может обеспечить улучшенное поглощение тканями и равномерную доставку лекарственного средства. Нанесение покрытия распылением может обеспечить однородное распределение лекарственного средства в покрытии. В некоторых воплощениях покрытия распылением лекарственное средство или другой активный фармацевтический ингредиент («API») можно растворять в подходящем растворителе, так чтобы лекарственное средство или другой API можно было наносить в виде жидкости или газа с помощью системы покрытия распылением. В некоторых воплощениях система нанесения покрытия распылением может представлять собой систему распыления воздуха, систему потока нагретой жидкости/газа, ультразвуковую систему, систему сжатого воздуха или воздуха под давлением, системы с гидравлическим приводом, системы с электрическим приводом, системы коллектора или отдельных форсунок или их комбинации. Скорость потока лекарственного средства или другого API через систему нанесения покрытия распылением может находиться в диапазоне от примерно 0,005 мл/мин до примерно 1,000 мл/мин или с приращениями объема за время в пределах этого диапазона. Система нанесения покрытия распылением может быть настроена таким образом, чтобы расширяемый элемент был надлежащим образом покрыт распылением, находясь в статической конфигурации. В качестве альтернативы, система нанесения покрытия распылением может быть настроена таким

образом, чтобы расширяемый элемент был надлежащим образом покрыт распылением при вращении и/или ином перемещении или манипулировании, чтобы вся внешняя поверхность подвергалась покрытию распылением.

[0131] Общее количество лекарственного средства в лекарственном слое, сформированном на расширяемом элементе с помощью указанных производственных технологий, может составлять от примерно 0,1 мг (100 мкг) до примерно 20 мг (20 000 мкг) или даже до 45 мг (45 000 мкг). Плотность лекарственного средства в лекарственном слое, распределенном по расширяемому элементу с помощью этих производственных технологий, может составлять от примерно 1 мкг/мм^2 до примерно 11 мкг/мм^2.

[0132] Для улучшения адгезии лекарственного слоя расширяемый элемент можно очищать растворителем и высушивать перед нанесением покрытия. Кроме того, плазменная обработка с применением инертного газа, такого как аргон или кислород, после очистки может повысить очищаемость и смачиваемость поверхности расширяемого элемента, что приводит к повышенной адгезии покрытия и высвобождению покрытия при контакте со слизью на участке ткани слизистой оболочки. Один или несколько параметров плазменной обработки можно изменить, чтобы довести высвобождение лекарственного средства до желаемой скорости. Например, чтобы регулировать скорость высвобождения лекарственного средства, можно изменять мощность, скорость потока инертного газа, время цикла и количество циклов. В некоторых вариантах расширяемый элемент может быть загрунтован гидрофильным эксципиентом для увеличения высвобождения лекарственного средства. В других вариантах расширяемый элемент может быть загрунтован гидрофобным (липофильным) эксципиентом для замедления высвобождения лекарственного средства. Для более высокой, либо более медленной скорости высвобождения выбирают эксципиент с гидрофильными, либо липофильными свойствами. Грунтование можно осуществлять отдельно или в дополнение к очистке и плазменной обработке.

[0133] После покрытия расширяемого элемента, например, баллона, расширяемый элемент можно согнуть снова при повышенной температуре, например, примерно при 50 градусах Цельсия, примерно 60 градусах Цельсия, примерно 70 градусах Цельсия или примерно 80 градусах Цельсия, и в течение примерно 5 минут, примерно 30 минут или примерно одного часа для достижения компактности. В некоторых вариантах для достижения компактности баллон можно сгибать снова (или гофрировать) под вакуумом при пониженном давлении и температуре, создавая вакуум в его внутреннем

пространстве. Сгибание снова расширяемого элемента может сопровождаться помещением в оболочку, упаковыванием в фольгированный пакет с аргоном, азотом или другим инертным газом и стерилизацией с применением гамма-излучения или электронных лучей.

[0134] В некоторых вариантах способ изготовления может включать очистку поверхности баллона и/или плазменную обработку баллона, раздувание баллона, нанесение на баллон лекарственного слоя путем распыления, сушку покрытия баллона при комнатной температуре или повышенной температуре и сгибание баллона снова, как описано выше.

[0135] В других вариантах способ изготовления может включать в себя очистку поверхности баллона и/или обработку баллона плазмой, раздувание баллона, нанесение на баллон лекарственного слоя распылением, воздействие на баллон с покрытием парами растворителя (отжиг в парах растворителя) и сгибание баллона снова, как описано выше. Эти производственные процессы показаны на Фиг. 2. Подходящие пары растворителя могут включать воду, ацетон, метанол, этанол, 2-пропанол, 1-пропанол, спирты с неразветвленной молекулой, метан, этан, пропан, бутан, пентан, гексан, циклогексан, гептан, метилизобутилкетон, метилэтилкетон, диметилсульфоксид, диметилацетамид, диметилформамид, формамид, метилацетат, этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, н-бутилацетат, диметиловый эфир, диэтиловый эфир, дипропиловый эфир, N-метилпирролидон, дихлорметан, хлороформ, дифторметан, фтороформ, фреоны, бензол, толуол, ксилол, их смеси и их комбинации, но не ограничиваются перечисленным. Предпочтительный пар может зависеть от ряда переменных, таких как состав лекарственных слоев и поверхности расширяемого устройства. В дополнительных вариантах способ изготовления включает сушку лекарственного слоя баллона при комнатной температуре и воздействие на баллон с нанесенным слоем паров растворителя.

[0136] Помимо начальной концентрации лекарственного средства в растворе и плотности лекарственного средства в лекарственном слое, на степень кристаллизации в слое лекарственного средства могут влиять способ, которым лекарственный слой сушат, режим стерилизации и/или воздействие паров растворителя. Таким образом, в ходе производства можно управлять одним или несколькими из этих параметров для изменения количества кристаллической формы лекарственного средства в лекарственном слое. Например, для регулирования кристалличности лекарственного

средства можно использовать пар определенного растворителя, температуру отжига в парах растворителя, продолжительность воздействия паров растворителя, давление паров растворителя и/или скорость испарения (например, более медленная сушка) во время наслоения лекарственного средства и последующего наслаивания. В некоторых вариантах для повышения кристалличности лекарственного средства в процессе отжига в парах растворителя можно использовать пары ацетона. Другие варианты могут включать смесь ацетона и изопропилового спирта (IPA) в соотношении ацетона к IPA, находящимся в диапазоне от 90:10 до 50:50. Для инициирования кристаллизации лекарственного средства также можно использовать воздействие электронных лучей. В вариантах, где необходимы более короткие периоды доставки лекарственного средства, для обеспечения более аморфного лекарственного средства в покрытии можно применять более быстрое высыхание, более краткое воздействие паров растворителя или пары определенного растворителя. Таким образом, в некоторых случаях способы производства могут быть адаптированы для получения лекарственного слоя, который включает кристаллическую форму лекарственного средства. В других случаях способы производства могут быть адаптированы для получения лекарственного слоя, который включает аморфную форму лекарственного средства. В других случаях способы производства могут быть адаптированы для получения лекарственного слоя, имеющего смесь кристаллических и аморфных форм лекарственного средства.

[0137] В некоторых воплощениях процесс отжига в парах растворителя может осуществляться при рабочей температуре от примерно 30,0°C ± 0,5°C до примерно 50,0°C ± 0,5°C или с приращениями или градиентами температуры в этом диапазоне (например, 31,0°C, 32,5°C, 33,3°C, 35,0°C, 36,9°C, 38,8°C, 40,0°C, 45,0°C и т.д.). Конечно, конкретный растворитель может иметь рабочую температуру для отжига в парах растворителя менее 30,0°C или более 50,0°C. В некоторых воплощениях продолжительность воздействия паров растворителя может составлять от примерно пятнадцати минут (15 мин) до примерно двухсот сорока минут (240 мин) или с приращениями или градиентами времени в этом диапазоне (например, 30 мин, 45 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин, 150 мин, 180 мин и т.д.). Объем растворителя, используемого в процессе отжига в парах растворителя, будет зависеть, по меньшей мере, от размера расширяемого элемента, подлежащего обработке, и определенной продолжительности процесса отжига в парах растворителя. В некоторых воплощениях продолжительность сушки или осаждения пара на поверхности расширяемого устройства может составлять

от примерно пятнадцати минут (15 минут) до примерно двухсот сорока минут (240 минут), либо с приращениями или градиентами времени в пределах этот диапазона (например, 30 мин, 45 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин, 150 мин, 180 мин и т.д.).

[0138] Например, способами производства можно манипулировать, чтобы обеспечить лекарственный слой, включающий примерно 100% аморфного лекарственного средства, от примерно 5% до примерно 10% кристаллического лекарственного средства (и от примерно 90% до примерно 95% аморфного лекарственного средства), от примерно 20% до примерно 25% кристаллического лекарственного средства (и от примерно 75% до примерно 80% аморфного лекарственного средства), примерно 50% кристаллического лекарственного средства (и примерно 50% аморфного лекарственного средства), примерно 60% кристаллического лекарственного средства (и примерно 40% аморфного лекарственного средства), примерно 70% кристаллического лекарственного средства (и примерно 30% аморфного лекарственного средства) или примерно 75% кристаллического лекарственного средства (или примерно 25% аморфного лекарственного средства). В одном из вариантов лекарственный слой содержит, по меньшей мере, примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства. В другом варианте лекарственный слой содержит менее чем примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства. Для лечения патологий носа или слизистых оболочек может быть полезным, чтобы лекарственный слой содержал мометазона фуроат в кристаллической или аморфной формах или в комбинации кристаллической и аморфной форм. В некоторых вариантах от примерно 25% до примерно 75% мометазона фуроата в лекарственном слое находится в кристаллической форме.

[0139] В конкретном примере процесс отжига в парах растворителя с использованием ацетона в диапазоне параметров, указанных выше, использованный для партии из двадцати (20) расширяемых баллонов, позволил получить лекарственные слои, содержащие 58,9% ± 3,7% кристаллического лекарственного средства, при этом большая ось образовавшихся кристаллов имела среднюю длину 103,8 ± 8,7 мкм, а малая ось образовавшихся кристаллов имела среднюю длину 59,5 ± 5,5 мкм. В более широком смысле можно ожидать, что кристаллы, сформированные на расширяемых устройствах в соответствии с описанными процессами, будут покрывать не менее 50% площади поверхности целевого устройства, иметь длину большой оси от 95 до 120 мкм и длину малой оси от 50 до 70 мкм.

[0140] Следует принять во внимание, что обеспечение времени стабилизации для формирования кристаллов после фактического процесса отжига в парах растворителя (и перед сгибанием снова расширяемого элемента) может дополнительно способствовать росту кристаллов на расширяемом устройстве и его покрытию. Другими словами, кристаллы, образованные на расширяемом устройстве, могут продолжать расти и/или соединяться между собой непосредственно после отжига в парах растворителя, так что процент площади поверхности слоя лекарственного средства, находящегося в кристаллической форме, увеличивается, и средняя длина большой и малой оси кристаллов также увеличивается.

[0141] Другие условия изготовления расширяемого элемента (например, баллона), такие как придание шероховатости поверхности расширяемого элемента и использование инициаторов кристаллизации, также могут влиять на величину внешней поверхности расширяемого элемента, покрытой слоем кристаллического лекарственного средства, размер кристаллов и геометрию кристаллов. Придание шероховатости поверхности расширяемого элемента может быть достигнуто посредством таких процессов, как пескоструйная обработка, формование расширяемого элемента с помощью формы с шероховатой поверхностью или химическая обработка. В других вариантах кристаллизация лекарственного средства может быть усилена за счет создания дефектов (например, микротрещин, расслоения) лекарственного слоя. Когда расширяемый элемент представляет собой баллон, это может быть достигнуто путем сдувания и раздувания баллона после процесса нанесения лекарственного слоя. Закрепление на поверхности баллона первичного покрытия из кристаллов лекарственного средства или эксципиента также может способствовать кристаллизации.

[0142] В дополнение к механической доставке из элемента под высоким давлением, такого как баллон, использование кристаллов лекарственного средства в покрытии баллона может продлить высвобождение и воздействие лекарственного средства in vivo по сравнению с быстрым высвобождением из баллона, когда он исходно расширен. В некоторых вариантах для регулирования доставки лекарственного средства используют давление раздувания, используемое для расширения баллона, покрытого лекарственным средством. В этом случае давление раздувания может составлять от примерно 2 (0,2026 МПа) до примерно 12 атм (1,216 МПа) или от примерно 10 (1,013 МПа) до примерно 12 атм (1,216 МПа). В других вариантах доставку лекарственного средства можно регулировать так, чтобы она зависела от внешнего диаметра баллона. Давление

раздувания баллона и/или внешний диаметр можно использовать для внедрения кристаллов лекарственного средства в слизистую оболочку носа под действием механической силы при расширении баллона. В свою очередь, расширение баллона может создавать микротрещины в слизистой оболочке носа, что способствует отложению кристаллов лекарственного средства в слизистой оболочке, которые остаются в ткани после сдувания баллона.

[0143] Помимо конкретных компонентов лекарственного слоя препарата минимизировать потери лекарственного средства во время доставки к месту лечения и максимизировать доставку лекарственного средства при раздувании и контакте с тканью могут помочь способы изготовления, описанные в данном документе.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0144] Приведенные ниже примеры служат исключительно для иллюстрации данного изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом объем изобретения.

Пример 1. Изготовление расширяемого устройства, покрытого кристаллами лекарственного средства

[0145] Расширяемые элементы получали путем распыления состава лекарственного слоя на полудеформируемые баллоны размером 6 мм x 20 мм. Состав лекарственного слоя включал мометазона фуроат в дозе 1500 или 3000 мкг, поли(этиленгликоль) и полисорбат. Затем баллоны, покрытые слоем лекарственного средства, подвергали действию паров растворителя ацетона в течение 30 минут. Полученные характеристики кристаллизации лекарственного средства (средний охват баллона кристаллами (процент активного агента в виде кристаллов в лекарственном слое) и средняя длина кристаллов) в этих условиях изготовления представлены ниже в Таблице 3.

Таблица 3.

Доза (мкг)	**Средний % кристаллов лекарственного средства**	**Средняя длина кристаллов (мкм)**
1500	36,4	78,7
3000	64,9	124,0

Пример 2. Концентрация мометазона фуроата в ткани после расширения баллона в евстахиевых трубах

[0146] Осуществляли трансназальный доступ к евстахиевым трубам восьми домашних овец с использованием баллонных катетеров, имеющих слои лекарственного средства, содержащие 1500 мкг мометазона фуроата. Баллонные катетеры получали, как описано в Примере 1. Для доставки кристаллов мометазона фуроата в ткань евстахиевой трубы и для расширения проксимального устья каждой контралатеральной евстахиевой трубы единственный баллонный катетер расширяли до давления 12 атм (1,216 МПа). Животных умерщвляли либо через 7 дней, либо через 30 дней после расширения баллона, и слизистые оболочки каждой евстахиевой трубы собирали и замораживали. Затем проводили количественное определение концентрации мометазона фуроата с помощью масс-спектрометрии с жидкостной хроматографией (LCMS). Максимальные тканевые концентрации мометазона фуроата составляли 47 мкг/г через 7 дней и 0,2 мкг/г через 30 дней, что свидетельствует, что терапевтические уровни мометазона фуроата в ткани (т.е. по меньшей мере 0,1 мкг/г) могут поддерживаться в течение 30-дневного периода лечения.

Пример 3. Концентрация мометазона фуроата в ткани после двух расширений баллона в устье пазухи

[0147] Терапевтические уровни мометазона фуроата могут быть достигнуты на участке целевой ткани после двух расширений баллона с лекарственным слоем. В этом примере баллоны с лекарственным слоем получали в соответствии с Примером 1 и использовали для дилатации устьев лобных пазух овец. Как показано ниже в Таблице 4, два расширения баллонов с дозой 3000 мкг приводили в среднем к высвобождению 30% мометазона фуроата (МФ) при каждом раздувании (1 исследуемая группа). При помещении в окровавленные устья лобных пазух овец (2 исследуемая группа) средний процент высвобождения МФ при каждом раздувании составил 28%, демонстрируя, что кровь, присутствующая в пазухе, не влияет на скорость высвобождения из баллона in vivo. Затем в результате расширений, выполненных для Таблицы 4, были получены средние концентрации МФ в ткани (в каждый момент времени изучали устья 8 пазух), представленные в Таблице 5 для обеих групп исследования. Средние концентрации МФ в ткани устьев лобных пазух в каждый момент времени были на терапевтических уровнях или выше.

Таблица 4.

Доза МФ	**Исследуемая группа**	**Кол-во устройств (n)**	**Среднее высвобождение МФ за раздувание (мкг)**	**Средний % высвобождения МФ за раздувание**
3000 мкг	1	32	889	30
	2	4	854	28

Таблица 5.

Доза МФ	**Исследуемая группа**	**Момент времени (дни)**	**Средняя концентрация МФ в ткани (мкг/г)**	
			Устье лобной пазухи	**Носовой проход**
3000 мкг	1, 2	Прибл. через 1 час после раздувания	141,92	4,73
		7	9,89	0,06
		14	1,25	0,02
		30	0,10	1,38

[0148] При двукратном расширении баллонов с дозой мометазона фуроата 1500 мкг в устьях лобных пазух овец средний процент высвобождения МФ при каждом раздувании был таким же, как и у баллонов с дозой 3000 мкг. Как показано ниже в Таблице 6, средний процент высвобождения МФ при каждом раздувании составлял примерно 23%. В Таблице 7 представлены средние концентрации МФ в обеих группах исследования, полученные для четырех пазух и плазмы через 30 дней после двух расширений в лобных пазухах овец. Через 30 дней средние концентрации МФ в ткани устьев лобных пазух были выше терапевтического уровня 0,1 мкг/г, в то время как уровни в плазме были ниже предела количественного определения, демонстрируя, что доставка лекарственного средства в пазухи остается местной на протяжение всего времени лечения.

Таблица 6.

Доза МФ	**Кол-во раздуваний**	**Исследуемая группа**	**Кол-во устройств (n)**	**Среднее высвобождение МФ за раздувание (мкг)**	**Высвобождение МФ (% дозы МФ)**
1500 мкг	1^{oe}	2 (лечение)	4	524	35
	2^{oe}	1 (лечение)	4	176	12
	Среднее для первых двух раздуваний	НД	НД	350	23

НД – нет данных

Таблица 7.

Доза МФ	**Время эксплантации (дни)**	**Концентрация МФ в ткани устья лобной пазухи (мкг/г)**	**Концентрация МФ в плазме[a] (пг/мл)**	**Общее кол-во высвобожденного МФ (мкг)**
1500 мкг	30	5,00	BLQ	350

a. BLQ = Ниже предела количественного определения (<20,0 пг/мл); аналитический диапазон 20,0-1000,0 пг/мл.

Пример 4. Клинический эффект терапии воспаления и полипозного отека

[0149] Проспективное многоцентровое рандомизированное слепое клиническое исследование проводили на популяции пациентов (N = 70, возраст ≥ 18 лет), имеющих в анамнезе FESS и полипозный отек лобных пазух. У каждого пациента осуществляли дилатацию (лечение) одной из двух лобных пазух с помощью баллона с лекарственным покрытием, включающим мометазона фуроат (в дозе 3000 мкг), поли(этиленгликоль) и полисорбат. Для удобства дилатацию другой пазухи у каждого пациента осуществляли с помощью баллона без лекарственного покрытия (либо с помощью того же баллона, в конструктивном отношении), что служило контролем для одного и того же пациента.

Таблица 8.

	Леченая сторона (N=70)	**Контрольная сторона (N=70)**	**Среднее различие / отн. различие**	**Значение p**
Независимый эксперт, 14 день				
Степень полипозного отека, среднее арифм. (станд.откл.)	1,5 (0,91)	1,7 (1,00)	-0,3 (0,97)	0,0412
Независимый эксперт, 30 день				
Воспаление, средний балл (станд.откл.)	39,7 (28,20)	47,3 (31,47)	-7,7 (25,32)	0,0185
Степень полипозного отека, среднее арифм. (станд.откл.)	1,3 (0,95)	1,6 (0,96)	-0,3 (0,94)	0,0257
Необходимость приема пероральных стероидов, N (%)	18 (28,6)	27 (42,9)	-33,3	0,0490
Клинические исследователи, 30 день				
Воспаление, средний балл (станд.откл.)	31,9 (32,54)	45,8 (35,23)	-13,9 (39,71)	0,0057
Степень полипозного отека, среднее арифм. (станд.откл.)	0,9 (0,89)	1,3 (0,97)	-0,4 (1,03)	0,0057

[0150] В частности, как показано в Таблице 8, три показателя, которые измеряли и/или отслеживали с течением времени, чтобы судить о влиянии баллона с лекарственным покрытием на пациентов, свидетельствовали как о клинической, так и о статистической значимости. Во-первых, степень полипозного отека у пациентов оценивалась на 14-й день независимым экспертом, а затем степень полипозного отека дополнительно

оценивалась на 30-й день как независимым экспертом, так и соответствующими клиническими исследователями. Во-вторых, оценка воспаления производилась на 30-й день как независимым экспертом, так и клиническими исследователями. Наконец, на 30-й день независимый эксперт определял необходимость перорального приема стероидов.

[0151] Различия в оценках, данных независимым экспертом или разными клиническими исследователями, можно объяснить различием в их соответствующих оценочных позициях. Обычно считается, что независимый эксперт имеет более объективную и слепую точку зрения при оценке клинических результатов, однако в данном исследовании независимый эксперт получал лишь доступ к видеоряду после процедуры (только двухмерная оценка). В отличие от этого, клинические исследователи, не зная, какой из баллонов имеет лекарственное покрытие, могли оценить результаты с помощью видео в реальном времени в сочетании с тактильным и инструментальным исследованием (трехмерная оценка). Кроме того, клинические исследователи также знали своих пациентов, участвовавших в клиническом исследовании, поэтому клинические исследователи получали представление об индивидуальном улучшении с течением времени.

[0152] Степень полипозного отека в области лобной впадины / устье лобной пазухи оценивали по 4-балльной шкале, где: «0» указывает на нормальную слизистую оболочку, отсутствие видимых полипов / отека слизистой оболочки; «1» указывает на минимальное количество полипов / отек слизистой оболочки: «2» указывает на умеренное количество полипов / полипозный отек; и «3» указывает на увеличенное количество полипов / полипозный отек. Соответственно, по этой 4-балльной шкале относительная разница в 0,4 балла будет соответствовать различию в тяжести полипозного отека примерно 10%.

[0153] Результаты, представленные в Таблице 8, показывают, что лечение с применением баллона, покрытого лекарственным средством, приводит к существенному уменьшению полипозного отека, что можно обобщить следующим образом. Показатели полипозного отека леченых пазух были примерно на 0,3 ниже по сравнению с контрольными пазухами на 14-й день по оценке независимого эксперта, что соответствовало относительному уменьшению тяжести полипозного отека на 14,5%. Показатели полипозного отека леченых пазух были примерно на 0,3 ниже по сравнению с контрольными пазухами на 30-й день по оценке независимого эксперта, что соответствовало относительному уменьшению тяжести полипозного отека на 16,7%.

Кроме того, показатели полипозного отека леченых пазух были примерно на 0,4 ниже по сравнению с контрольными пазухами на 30-й день по оценкам клинических исследователей, что соответствовало относительному уменьшению тяжести полипозного отека на 27,9%.

[0154] Оценка воспаления производилась по 100-балльной шкале, где относительная разница в 10 баллов соответствует 10% разнице в тяжести воспаления.

[0155] Результаты, представленные в Таблице 8, показывают, что лечение с применением баллона, покрытого лекарственным средством, приводит к существенному уменьшению воспаления ткани в целевой ткани, демонстрирующей полипозный отек, что можно обобщить следующим образом. Показатели воспаления леченых пазух были примерно на 7,7 ниже по сравнению с контрольными пазухами на 30-й день по данным независимого эксперта, что соответствовало относительному уменьшению тяжести воспаления на 16,2%. Показатели воспаления леченых пазух были примерно на 13,9 ниже по сравнению с контрольными пазухами на 30-й день по оценкам клинического исследователя, что соответствовало относительному уменьшению тяжести воспаления на 30,2%.

[0156] Часто при процедурах удаления полипа из носа пациенту после процедуры назначают пероральный стероид. Пероральные стероиды, как правило, обладают системным действием, а не местным, и могут иметь нежелательные побочные эффекты, влияющие на другие части тела, помимо целевой ткани, подлежащей лечению. Соответственно, снижение необходимости лечения пероральными стероидами при хирургическом вмешательстве на пазухах, может считаться значимой пользой для пациентов.

[0157] Результаты, представленные в Таблице 8, показывают, что лечение с применением баллона, покрытого лекарственным средством, приводит к существенному снижению необходимости приема пациентами (назначения пациентам) пероральных стероидов. В частности, необходимость перорального приема стероидов на 30-й день по оценке независимого эксперта снижалась примерно на 33%.

[0158] Разумно ожидать, что результаты клинического исследования, описанного в Примере 4, могут быть улучшены за счет дальнейшего совершенствования процесса изготовления баллонов с лекарственным покрытием, модернизации устройства для доставки баллонов с лекарственным покрытием, а также за счет улучшения подготовки врачей и накопления опыта работы с применением баллона с лекарственным покрытием

и усовершенствования процедуры лечения. Кроме того, следует ожидать, что различия в анатомии и/или хирургическом анамнезе пациентов может привести к улучшенным (или менее благоприятным) результатам.

[0159] Соответственно, в некоторых воплощениях настоящего изобретения лечение полипозного отека с помощью баллона, покрытого лекарственным средством, может обеспечить уменьшение размера полипа по меньшей мере на 10%, а более конкретно, уменьшение тяжести полипозного отека примерно на 14% - 35%. Аналогичным образом, в некоторых воплощениях настоящего изобретения, лечение полипозного отека с помощью баллона, покрытого лекарственным средством, может обеспечить уменьшение воспаления ткани, демонстрирующей полипозный отек, по меньшей мере на 10%, и более конкретно, уменьшение воспаления примерно на 16% - 35%. Кроме того, в некоторых воплощениях настоящего изобретения лечение полипозного отека с помощью баллона с лекарственным покрытием может уменьшить необходимость перорального введения стероидов после процедуры примерно на 33-50%.

[0160] Хотя вышеизложенное изобретение было более подробно описано при помощи иллюстраций и примеров, приведенных для ясности и лучшего понимания изобретения, очевидно, что на практике могут быть осуществлены определенные изменения и модификации, которые будут входить в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Система для местной доставки терапевтически эффективного количества активного агента к целевой ткани, включающая расширяемый элемент, размер и форма которого предназначены для размещения в ухе, носу или горле пациента, где расширяемый элемент включает лекарственный слой, по меньшей мере частично покрывающий его внешнюю поверхность, где лекарственный слой содержит по меньшей мере примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства, и где кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину более чем примерно 80 мкм.

2. Система по п. 1, где активный агент содержит кортикостероид.

3. Система по п. 2, где кортикостероид содержит мометазона фуроат.

4. Система по п. 3, где плотность дозы мометазона фуроата в лекарственном слое находится в диапазоне от примерно 4 мкг/мм^2 до примерно 8 мкг/мм^2.

5. Система по п. 1, где целевая ткань представляет собой лобную пазуху, верхнечелюстную пазуху, клиновидную пазуху, решетчатую пазуху, устье пазухи, нижнюю носовую раковину, среднюю носовую раковину, верхнюю носовую раковину, носовую полость, остиомеатальный комплекс, носоглотку, ткань аденоидов, ткань уха или их комбинацию.

6. Система по п. 1, где целевая ткань представляет собой евстахиеву трубу, наружный слуховой проход или среднее ухо.

7. Система по п. 1, где целевая ткань представляет собой миндалины, пищевод, трахею, гортань или надгортанник.

8. Система по п. 1, где расширяемый элемент представляет собой баллон, имеющий надутую конфигурацию и компактную конфигурацию.

9. Система по п. 8, полученная посредством:

а) плазменной обработки баллона в надутой конфигурации;

б) нанесения лекарственного слоя по меньшей мере на часть внешней поверхности надутого баллона;

в) воздействия на надутый баллон, содержащий лекарственный слой, паров растворителя; и

г) сгибания баллона снова в компактную конфигурацию под вакуумом.

10. Система по п. 8, где баллон выполнен с возможностью доставки активного агента за несколько переходов из компактной конфигурации в надутую.

11. Система по п. 1, где лекарственный слой дополнительно включает поли(винилпирролидон), полисорбат, поли(этиленгликоль), пропиленгликоль, глицерилкапроат или их комбинации или смеси.

12. Система по п. 5, где расширяемый элемент и лекарственный слой выполнены с возможностью лечения полипозного отека у пациента, воспаления слизистой оболочки у пациента или их комбинации.

13. Система для местной доставки терапевтически эффективного количества активного агента к целевой ткани, включающая расширяемый элемент, размер и форма которого предназначены для размещения в ухе, носу или горле пациента, где расширяемый элемент включает лекарственный слой, по меньшей мере частично покрывающий его внешнюю поверхность, где лекарственный слой содержит менее чем примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства, и где кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину менее чем примерно 80 мкм.

14. Система по п. 13, где активный агент содержит кортикостероид.

15. Система по п. 14, где кортикостероид содержит мометазона фуроат.

16. Система по п. 15, где плотность дозы мометазона фуроата в слое лекарственного средства находится в диапазоне от примерно 4 мкг/мм^2 до примерно 8 мкг/мм^2.

17. Система по п. 13, где целевая ткань представляет собой лобную пазуху, верхнечелюстную пазуху, клиновидную пазуху, решетчатую пазуху, устье пазухи, нижнюю носовую раковину, среднюю носовую раковину, верхнюю носовую раковину, носовую полость, остиомеатальный комплекс, носоглотку, ткань аденоидов, ткань уха или их комбинацию.

18. Система по п. 13, где целевая ткань представляет собой евстахиеву трубу, наружный слуховой проход или среднее ухо.

19. Система по п. 13, где целевая ткань представляет собой миндалины, пищевод, трахею, гортань или надгортанник.

20. Система по п. 13, где расширяемый элемент представляет собой баллон, имеющий надутую конфигурацию и компактную конфигурацию.

21. Система по п. 20, полученная посредством:

а) плазменной обработки баллона в надутой конфигурации;

б) нанесения лекарственного слоя по меньшей мере на часть внешней поверхности надутого баллона;

в) воздействия на надутый баллон, содержащий лекарственный слой, паров растворителя; и

г) сгибания баллона снова в компактную конфигурацию под вакуумом.

22. Система по п. 21, где баллон выполнен с возможностью доставки активного агента за несколько переходов из компактной конфигурации в надутую.

23. Система по п. 13, в которой лекарственный слой дополнительно включает поли(винилпирролидон), полисорбат, поли(этиленгликоль), пропиленгликоль, глицерилкапроат или их комбинации или смеси.

24. Система по п. 17, где расширяемый элемент и лекарственный слой выполнены с возможностью лечения полипозного отека у пациента, воспаления слизистой оболочки у пациента или их комбинации.

25. Способ лечения полипозного отека у пациента, включающий:

продвижение расширяемого элемента к участку внутри носа пациента, где расширяемый элемент содержит баллон, имеющий компактную конфигурацию и расширенную конфигурацию, и включает лекарственный слой, по меньшей мере частично покрывающий внешнюю поверхность расширяемого элемента, причем лекарственный слой включает мометазона фуроат в форме кристаллов лекарственного средства; и

доставку кристаллов лекарственного средства к целевой ткани в носу путем расширения расширяемого элемента из компактной конфигурации в расширенную конфигурацию, так что кристаллы лекарственного средства соприкасаются с целевой тканью и образуют депо в целевой ткани, которое обеспечивает замедленное высвобождение мометазона фуроата в течение периода времени, эффективного для лечения полипозного отека.

26. Способ по п. 25, в котором расширение включает множество расширений расширяемого элемента.

27. Способ по п. 25, в котором расширяемый элемент расширяют в множестве целевых тканей, выбранных из группы, состоящей из околоносовой пазухи, устья пазухи, нижней носовой раковины, средней носовой раковины, верхней носовой

раковины, носовой полости, остиомеатального комплекса, носоглотки, ткани аденоидов, ткани уха и их комбинации.

28. Способ по п. 25, в котором лечение полипозного отека уменьшает размер одного или нескольких назальных полипов.

29. Способ лечения воспаления слизистой оболочки у пациента, включающий:

продвижение расширяемого элемента к участку внутри носа пациента, где расширяемый элемент содержит баллон, имеющий компактную конфигурацию и расширенную конфигурацию, и включает лекарственный слой, по меньшей мере частично покрывающий внешнюю поверхность расширяемого элемента, причем лекарственный слой включает мометазона фуроат в форме кристаллов лекарственного средства; и

доставку кристаллов лекарственного средства к целевой ткани в носу путем расширения расширяемого элемента из компактной конфигурации в расширенную конфигурацию, так что кристаллы лекарственного средства соприкасаются с целевой тканью и образуют депо в целевой ткани, которое обеспечивает замедленное высвобождение мометазона фуроата в течение периода времени, эффективного для лечения воспаления слизистой оболочки.

30. Способ по п. 29, в котором расширение включает множество расширений расширяемого элемента.

31. Способ по п. 29, в котором расширяемый элемент расширяют в множестве целевых тканей, выбранных из группы, состоящей из околоносовой пазухи, устья пазухи, нижней носовой раковины, средней носовой раковины, верхней носовой раковины, носовой полости, остиомеатального комплекса, носоглотки, ткани аденоидов, ткани уха и их комбинации.

32. Способ доставки терапевтически эффективного количества активного агента к целевой ткани пациента, включающий:

продвижение расширяемого элемента к участку внутри уха, носа или горла пациента, где расширяемый элемент имеет компактную конфигурацию и расширенную конфигурацию, и включает лекарственный слой, по меньшей мере частично покрывающий внешнюю поверхность расширяемого элемента, причем лекарственный слой включает активный агент в форме кристаллов лекарственного средства; и

доставку кристаллов лекарственного средства к целевой ткани путем расширения расширяемого элемента из компактной конфигурации в расширенную

конфигурацию, так что кристаллы лекарственного средства соприкасаются с целевой тканью и образуют депо в целевой ткани, которое обеспечивает замедленное высвобождение активного агента в течение периода времени, эффективного для лечения патологии носа, уха или горла,

при этом лекарственный слой содержит по меньшей мере примерно 60% активного агента в виде кристаллов лекарственного средства, где кристаллы лекарственного средства имеют среднюю длину более чем примерно 80 мкм.

33. Способ по п. 32, в котором расширяемый элемент продвигают к участку внутри уха, носа или горла с использованием устройства доставки.

34. Способ по п. 32, в котором расширение включает множество расширений расширяемого элемента.

35. Способ по п. 34, в котором при каждом расширении в целевую ткань доставляется примерно 25% активного агента.

36. Способ по п. 32, в котором расширяемый элемент расширяют в нескольких целевых тканях.

37. Способ по п. 32, в котором целевая ткань представляет собой околоносовые пазухи, устье пазух, нижние носовые раковины, средние носовые раковины, верхние носовые раковины, носовую полость, остиомеатальный комплекс, носоглотку, ткань аденоидов, ткань уха или их комбинацию.

38. Способ по п. 32, в котором активный агент включает кортикостероид.

39. Способ по п. 38, в котором кортикостероид включает мометазона фуроат.

40. Способ по п. 39, в котором плотность дозы мометазона фуроата в лекарственном слое находится в диапазоне от примерно 4 мкг/мм^2 до примерно 8 мкг/мм^2.

41. Способ по п. 32, в котором расширяемый элемент представляет собой надувной баллон.

42. Способ по п. 32, в котором лекарственный слой дополнительно содержит поли(винилпирролидон), полисорбат, поли(этиленгликоль), пропиленгликоль, глицерилкапроат или их комбинации или смеси.

43. Способ по п. 32, в котором назальная патология выбрана из группы, состоящей из послеоперационного воспаления, гипертрофии носовых раковин, риносинусита и ринита.

44. Способ по п. 32, в котором назальная патология представляет собой полипозный отек.

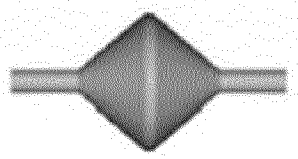
45. Способ по п. 32, в котором назальная патология представляет собой воспаление слизистой оболочки.

46. Способ по п. 32, в котором ушная патология выбрана из группы, состоящей из среднего отита, болезни Меньера, дисфункции евстахиевой трубы и шума в ушах.

47. Способ по п. 32, в котором патология горла выбрана из группы, состоящей из послеоперационной боли, рака пищевода, стеноза дыхательных путей, хронического ларингита, тонзиллита и эпиглоттита.

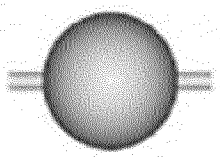
48. Способ по п. 32, в котором период времени для замедленного высвобождения составляет по меньшей мере 30 суток.

Конический баллон



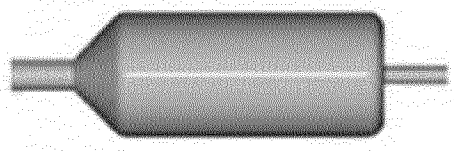
Фиг. 1A

Сферический баллон



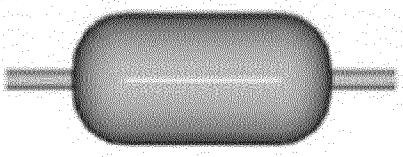
Фиг. 1B

Конический/прямоугольный баллон



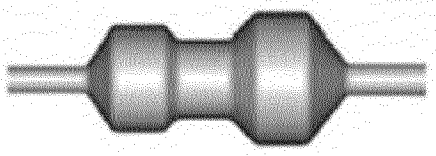
Фиг. 1C

Овальный баллон



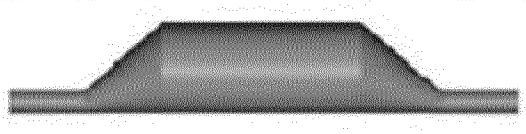
Фиг. 1D

Гантелевидный баллон



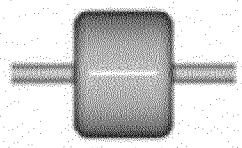
Фиг. 1E

Смещенный вбок баллон



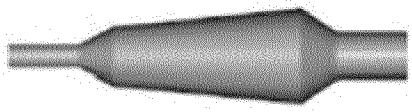
Фиг. 1F

Квадратный баллон



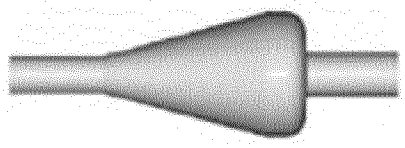
Фиг. 1G

Сужающийся баллон



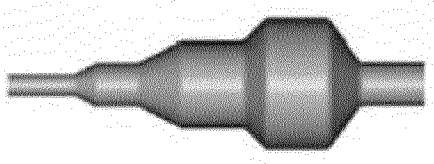
Фиг. 1J

Конический/квадратный баллон



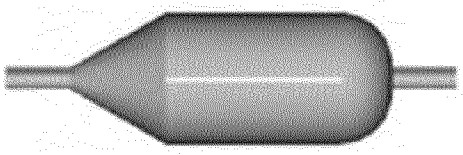
Фиг. 1H

Ступенчатый баллон



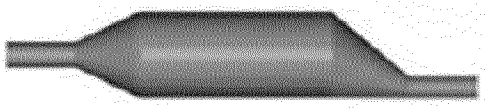
Фиг. 1K

Конический/сферический баллон

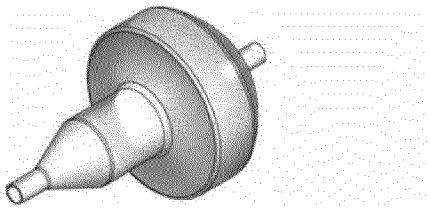


Фиг. 1I

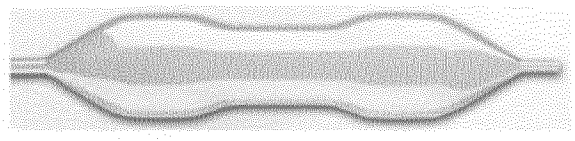
Конический/смещенный вбок баллон



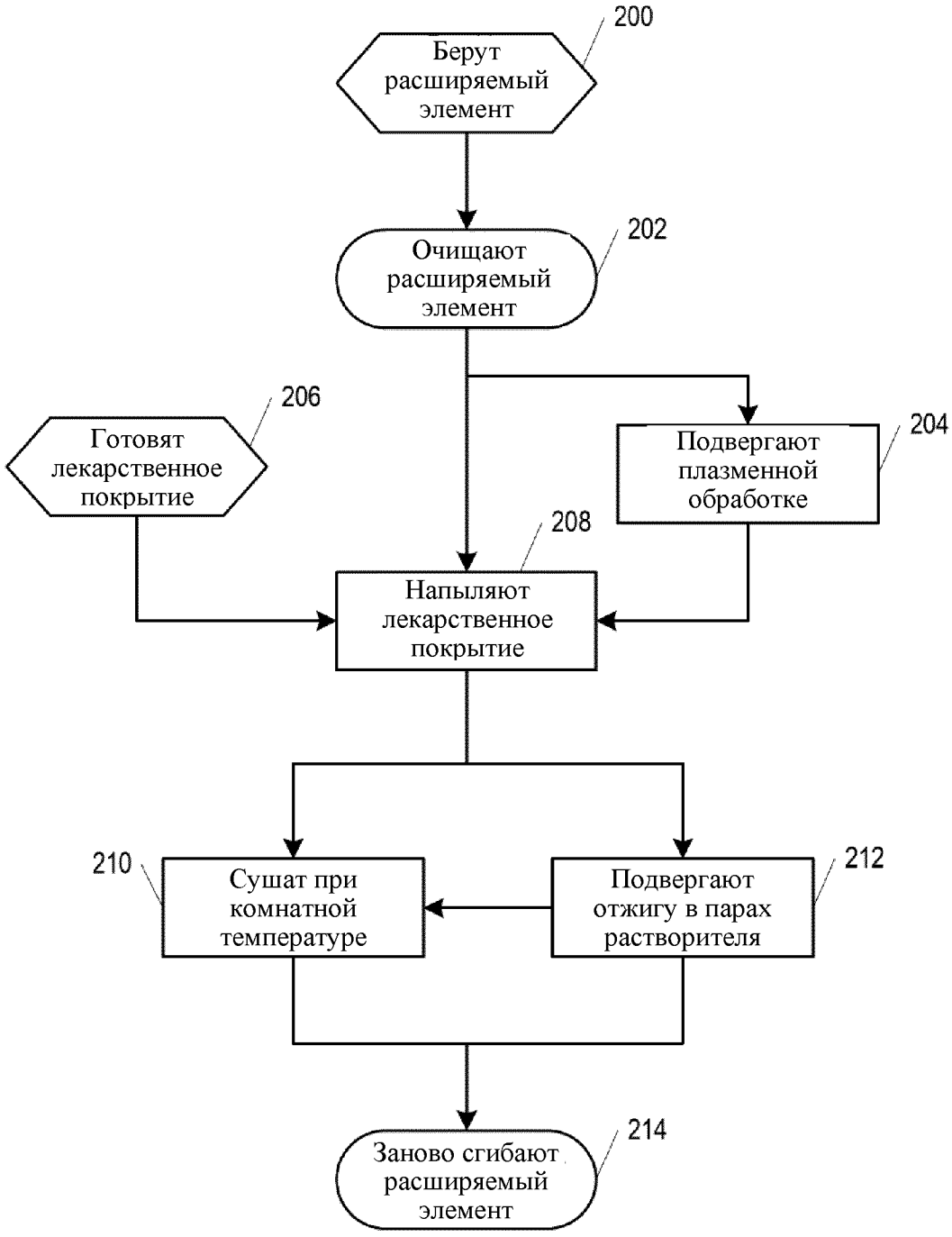
Фиг. 1L



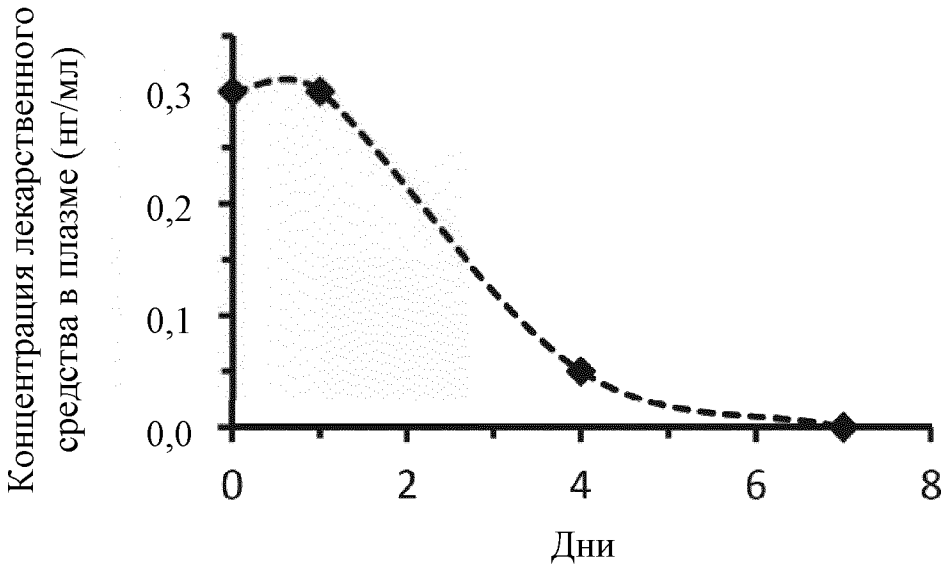
Фиг. 1M



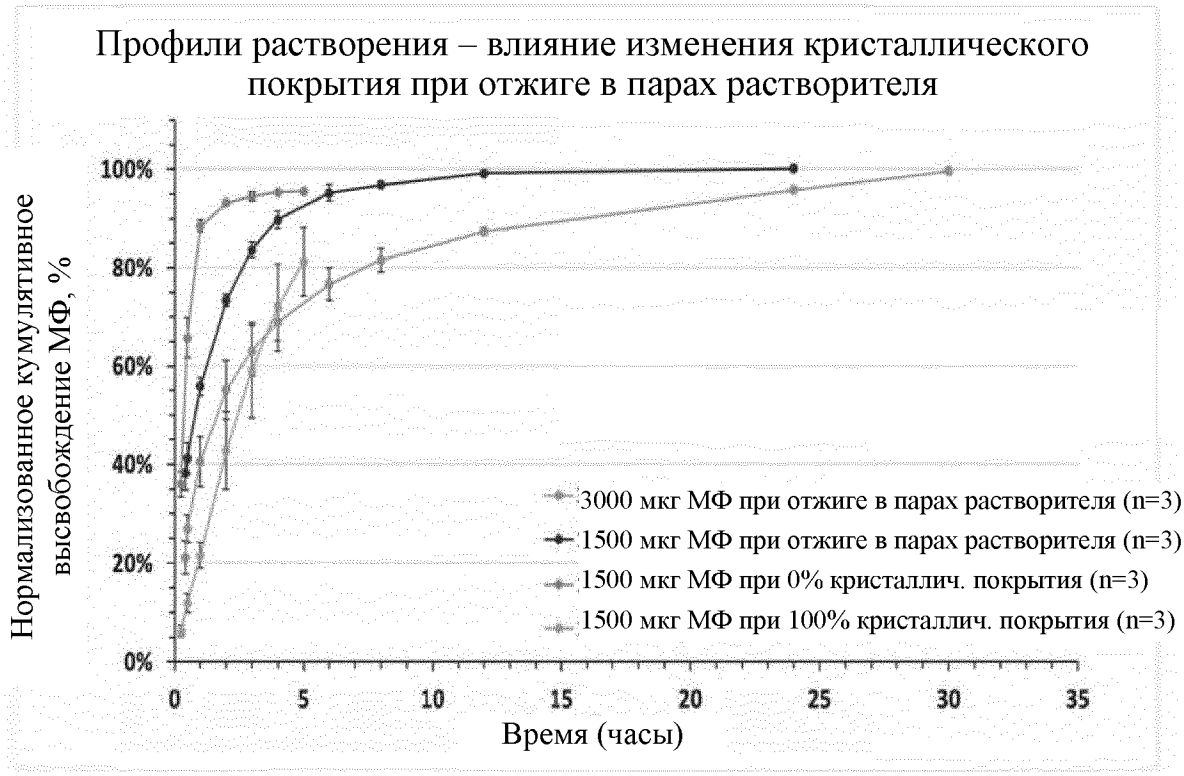
Фиг. 1N


200
Берут расширяемый элемент
202
Очищают расширяемый элемент
206
Готовят лекарственное покрытие
204
Подвергают плазменной обработке
208
Напыляют лекарственное покрытие
210
Сушат при комнатной температуре
212
Подвергают отжигу в парах растворителя
214
Заново сгибают расширяемый элемент

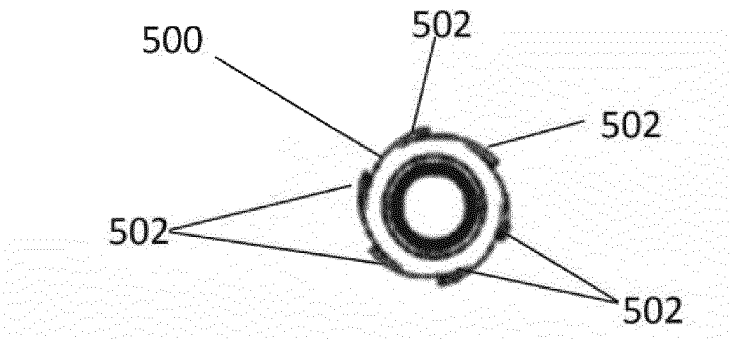
Фиг. 2


Концентрация лекарственного средства в плазме (нг/мл)
0,3
0,2
0,1
0,0
0
2
4
6
8
Дни

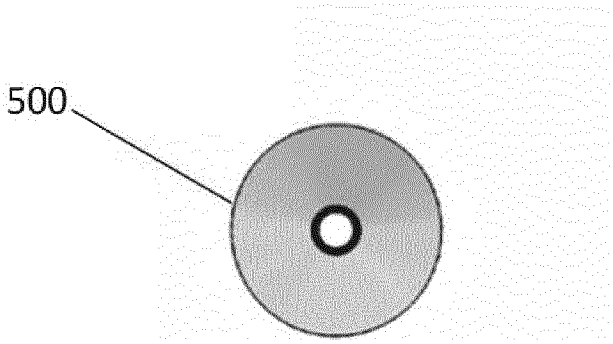
Фиг. 3


Профили растворения – влияние изменения кристаллического покрытия при отжиге в парах растворителя
Нормализованное кумулятивное высвобождение МФ, %
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
5
10
15
20
25
30
35
Время (часы)
3000 мкг МФ при отжиге в парах растворителя (n=3)
1500 мкг МФ при отжиге в парах растворителя (n=3)
1500 мкг МФ при 0% кристаллич. покрытия (n=3)
1500 мкг МФ при 100% кристаллич. покрытия (n=3)

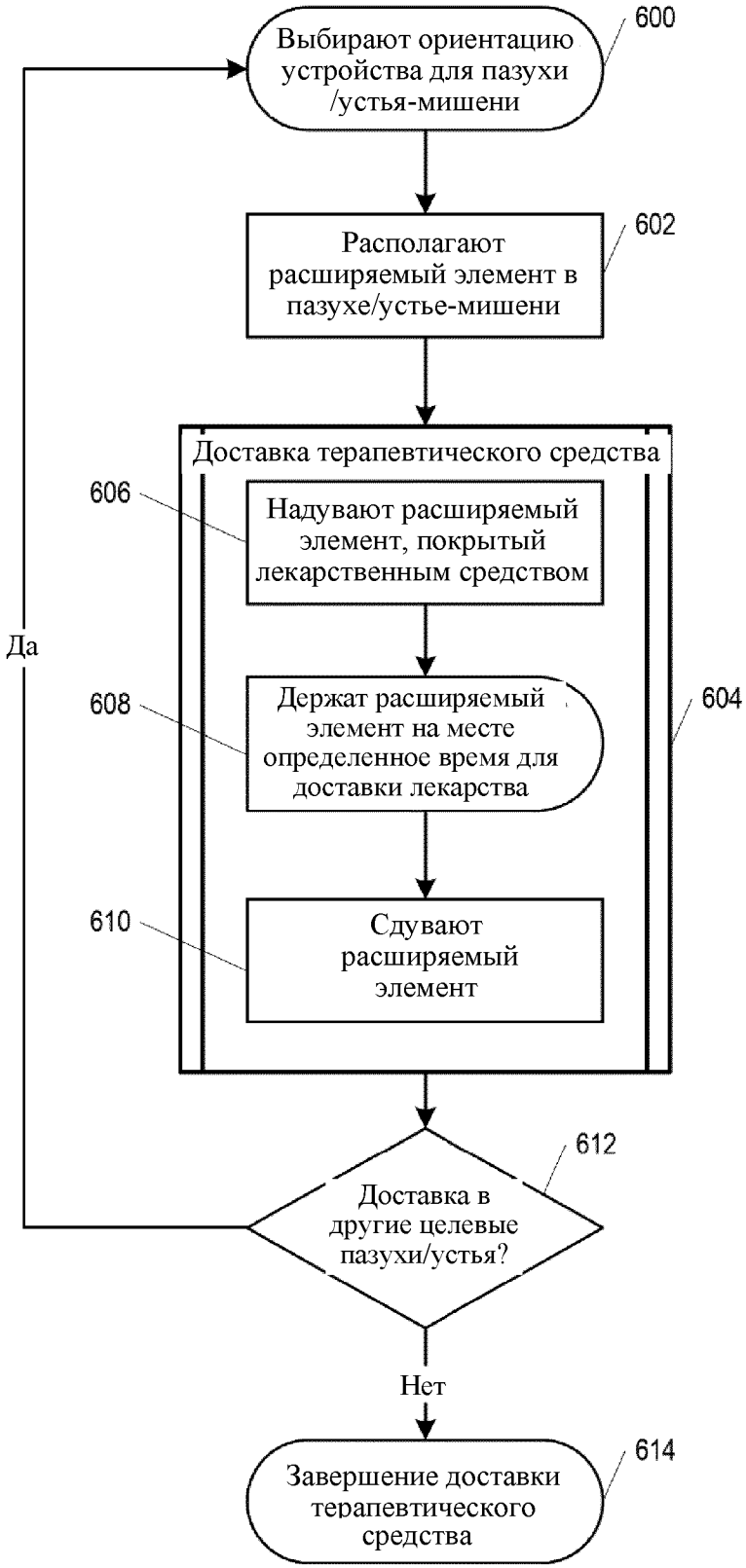
Фиг. 4



Фиг. 5A



Фиг. 5B


Выбирают ориентацию устройства для пазухи /устья-мишени
600
Располагают расширяемый элемент в пазухе/устье-мишени
602
Доставка терапевтического средства
606
Надувают расширяемый элемент, покрытый лекарственным средством
608
Держат расширяемый элемент на месте определенное время для доставки лекарства
604
610
Сдувают расширяемый элемент
612
Доставка в другие целевые пазухи/устья?
Да
Нет
614
Завершение доставки терапевтического средства

Фиг. 6