



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104684546 A

(43) 申请公布日 2015. 06. 03

(21) 申请号 201380041737. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 06. 07

A61K 9/16(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 47/48(2006. 01)

61/656, 753 2012. 06. 07 US

A61K 39/395(2006. 01)

A61K 48/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 02. 05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/044709 2013. 06. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/185032 EN 2013. 12. 12

(71) 申请人 哈佛大学校长及研究员协会

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 唐纳德·E·英格贝尔

内塔尼尔·科林

马图迈·卡纳帕斯皮尔来

奥克塔伊·乌尊 安妮-劳雷·帕帕

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

代理人 董世豪 张淑珍

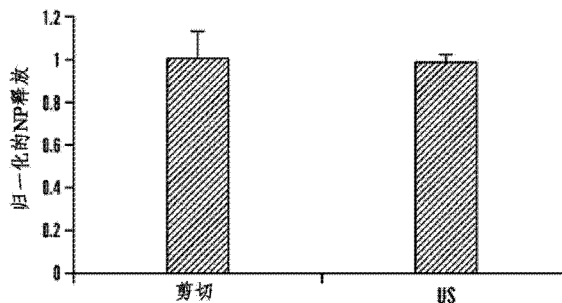
权利要求书6页 说明书93页 附图21页

(54) 发明名称

用于药物靶向的纳米疗法

(57) 摘要

本发明提供了用于靶向控制药物释放的组合物和方法。所述组合物和方法可用于对血管狭窄、狭窄病变、内腔闭塞、栓塞现象、血栓性障碍和内出血进行治疗或显像。



1. 一种包含多个纳米粒子的聚集体,其中,所述聚集体在预定的刺激下解聚,所述刺激选自于由如下刺激所组成的组:超声波、机械应变、振动、磁场、辐射、温度、离子强度、pH、压力、湍流、流动变化、流动速率、或者化学活化或酶活化。

2. 如权利要求 1 所述的聚集体,其中,所述聚集体进一步包含选自于由下述分子所组成的组中的分子:小的有机分子或无机分子、大的有机分子或无机分子;碳基材料(例如,碳纳米管、富勒烯、布基球等);金属;金属氧化物;包含金属的复合物;无机纳米粒子;金属纳米粒子;单糖;二糖;三糖;寡糖;多糖;粘多糖;生物大分子;酶;氨基酸;肽;蛋白质;肽类似物及其衍生物;模拟肽;抗体及其部分或片段;脂质;碳水化合物;核酸;多核苷酸;寡核苷酸;基因;包含控制区和终止区的基因;自我复制的系统,例如病毒或质粒 DNA;RNA;修饰的 RNA;单链和双链 siRNA 及其它 RNA 干扰试剂;短发夹 RNA(shRNA);发夹 DNA;自组装 DNA 或 RNA;反义寡核苷酸;核酶;microRNA;microRNA 模拟物;适配子;antimirs;antagomirs;三链形成寡核苷酸;RNA 活化剂;免疫刺激寡核苷酸;诱饵寡核苷酸;核酸类似物和衍生物;由生物材料制备的提取物,所述生物材料例如细菌、植物、真菌、或者动物细胞或组织;天然存在的或合成的组合物;或上述分子的任意组合。

3. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述抗体是单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

4. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子非共价地连接至所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分。

5. 如权利要求 4 所述的聚集体,其中,所述分子通过离子相互作用、范德华相互作用、偶极-偶极相互作用、氢键、静电相互作用、形状识别相互作用、离子电荷复合物的形成、 $\pi-\pi$ 相互作用和主客体相互作用(如环糊精/金刚烷),非共价地连接至所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分。

6. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子被吸收/吸附至所述聚集体的纳米粒子成分或所述聚集体的表面。

7. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子被包封在所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分中。

8. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子共价地连接至所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分。

9. 如权利要求 8 所述的聚集体,其中,所述分子通过接头或官能团共价地连接至所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分,所述接头或官能团选自于由以下接头或官能团组成的组:PEG 接头、马来酰亚胺接头、PASylation、HESylation、双(磺基琥珀酰亚胺基)辛二酸酯接头、核酸接头、肽接头、硅烷接头、多糖接头、键、酰胺键、加成至碳-碳多重键、叠氮炔 Huisgen 环加成、Diels-Alder 反应、二硫键、酯键、Michael 加成、硅烷键、尿烷、亲核开环反应;环氧化物、非羟醛羰基化学、环加成反应:1,3-偶极环加成、甲苯磺酰化;温度敏感、辐射(IR、近红外、UV)敏感的键或接头、pH 敏感的键或接头、以及可水解的接头。

10. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,对所述聚集体的纳米粒子成分或所述聚集体的表面进行活化,以通过试剂与所述分子连接,所述试剂选自于由以下试剂组成的组:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC 或 EDAC)、羟基苯并三唑(HOBT)、N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)、2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐

Methanaminium(HATU)、甲苯磺酰化、硅烷化、以及通过等离子处理进行的表面活化。

11. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分包含用于与所述分子连接的表面反应性基团,其中,所述表面反应性基团选自于由卤代烷、醛、氨基、溴或碘代乙酰基、羧基、羟基、环氧基、酯、硅烷、以及硫醇等组成的组。

12. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子是疏水性的、亲水性的或两亲性的。

13. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子具有生物活性。

14. 如权利要求 13 所述的聚集体,其中,所述生物活性选自于由生物分析中的以下响应组成的组:粘附响应、聚合响应、刺激响应、抑制响应、调节响应、有关营养的响应、迁移响应、毒性响应、或致死响应。

15. 如权利要求 13 所述的聚集体,其中,所述生物活性选自于由以下活性组成的组:呈现或调节酶活性、阻断或抑制受体、刺激受体、一个或多个基因表达水平的调节、细胞增殖的调节、细胞分裂的调节、细胞迁移的的调节、细胞分化的调节、细胞凋亡的调节、细胞形态的调节以及上述活性的任意组合。

16. 如权利要求 13 所述的聚集体,其中,所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分被内化至细胞中。

17. 如权利要求 16 所述的聚集体,其中,所述生物活性发生在细胞内。

18. 如权利要求 16 所述的聚集体,其中,所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分在内化至所述细胞中后具有生物活性。

19. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子为治疗剂、或类似物、衍生物、前药、或上述物质的药学上可接受的盐。

20. 如权利要求 19 所述的聚集体,其中,所述治疗剂为抗血栓形成剂、血栓溶解剂、血栓形成剂、抗炎剂、抗动脉粥样硬化剂、抗感染剂、抗败血症剂、抗癌剂、抗血管生成剂、促血管生成剂、血管扩张剂、血管收缩剂、抗肿瘤剂、抗增殖剂、抗有丝分裂剂、抗迁移剂、抗粘附剂、抗血小板剂或抗聚合剂。

21. 如权利要求 19 所述的聚集体,其中,所述分子为纤溶酶原活化剂。

22. 如权利要求 21 所述的聚集体,其中,所述纤溶酶原活化剂为组织纤溶酶原活化剂(tPA)、尿激酶、前尿激酶、链激酶或纤溶酶。

23. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子为治疗剂,并且是单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

24. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子为诊断剂。

25. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子为诊断剂,并且是单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

26. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子为靶向配体。

27. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子为靶向配体,并且是单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

28. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子为显像剂或造影剂。

29. 如权利要求 28 所述的聚集体,其中,所述显像剂或造影剂为回波物质、非金属同位素、光学报告子、荧光分子、硼中子吸收剂、顺磁金属离子、铁磁金属、伽马发射放射性同位素、正电子发射放射性同位素或 x 射线吸收剂。

30. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子为金属或金属氧化物,所述金属或金属氧化物包含选自于由以下金属组成的组中的金属:碱金属、碱土金属、过渡金属、后过渡金属、镧系元素、铜系元素、以及上述金属的任意组合。

31. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述聚集体同时包含治疗剂以及显像剂或造影剂。

32. 如权利要求 31 所述的聚集体,其中,所述治疗剂为 tPA,并且所述显像剂或造影剂为荧光染料。

33. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述多个纳米粒子包含第一亚群和至少一个第二亚群,所述第一亚群包含第一类型、形状、形态、尺寸、化学、治疗剂、或者显像剂或造影剂,所述第二亚群包含第二类型、形状、形态、尺寸、化学、治疗剂、或者显像剂或造影剂,其中,所述第一类型、形状、形态、尺寸、化学、治疗剂、或者显像剂或造影剂中的至少一个不同于所述第二类型、形状、形态、尺寸、化学、治疗剂、或者显像剂或造影剂。

34. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,所述分子是前药,并且所述聚集体进一步包含用于活化所述前药的试剂。

35. 如权利要求 34 所述的聚集体,其中,所述前药被包封在所述聚集体内。

36. 如权利要求 34 所述的聚集体,其中,用于活化所述前药的所述试剂位于所述聚集体的外表面。

37. 如权利要求 34 所述的聚集体,其中,用于活化所述前药的所述试剂共价连接至所述聚集体的外表面。

38. 如权利要求 34 所述的聚集体,其中,所述前药位于所述聚集体的外表面。

39. 如权利要求 34 所述的聚集体,其中,用于活化所述前药的所述试剂被包封在所述聚集体中。

40. 如权利要求 34 所述的聚集体,其中,所述前药共价连接至所述聚集体的外表面。

41. 如权利要求 34 所述的聚集体,其中,所述前药是纤溶酶原,并且用于活化所述前药的所述试剂为纤溶酶原活化剂。

42. 如权利要求 41 所述的聚集体,其中,所述纤溶酶原活化剂为尿激酶、前尿激酶、链激酶、纤溶酶或 tPA。

43. 如权利要求 2 所述的聚集体,其中,相对于非解聚的聚集体,所述分子以更高的速率和 / 或更大的量从解聚的聚集体中释放。

44. 如权利要求 1 所述的聚集体,其中,所述聚集体包含配体。

45. 如权利要求 44 所述的聚集体,其中,所述配体为靶向配体。

46. 如权利要求 45 所述的聚集体,其中,所述配体选自于由以下配体组成的组:肽;多肽;蛋白质;酶;模拟肽;抗体或其部分或片段;单克隆抗体或其部分或片段;多克隆抗体或其部分或片段;糖蛋白;凝集素;核苷;核苷酸;核酸;核酸类似物和核酸衍生物;单糖;二糖;三糖;寡糖;多糖;粘多糖;脂多糖;脂质;维生素;类固醇;激素;辅酶因子;受体;受体配体;以及上述物质的类似物和衍生物。

47. 如权利要求 44 所述的聚集体,其中,所述配体选自于由以下配体组成的组:CD47 或其片段;tPA;聚赖氨酸(PLL);细胞间粘附分子(ICAMS);细胞粘附分子(CAMS);聚 L-天冬氨酸;聚 L-谷氨酸;苯乙烯-马来酸酐共聚物;聚(L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物;二乙

烯基醚 - 马来酸酐共聚物; N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺共聚物 (HMPA); 聚乙二醇 (PEG); 聚乙烯醇 (PVA); 聚氨酯; 聚(2-乙基丙烯酸); N-异丙基丙烯酰胺聚合物; 聚磷嗪; 聚乙烯亚胺; 精胺; 亚精胺; 聚胺; 伪肽 - 聚胺; 肽模拟物聚胺; 树状聚胺; 精氨酸; 脘; 鱼精蛋白; 促甲状腺激素; 促黑素; 凝集素; 表面活性蛋白 A; 粘蛋白; 转铁蛋白; 二膦酸盐 / 酯; 聚谷氨酸盐 / 酯; 聚天冬氨酸盐 / 酯; 适配子; 去唾液酸胎球蛋白; 透明质酸; 前胶原; 胰岛素; 转铁蛋白; 白蛋白; 吡啶; 交叉 - 补骨脂素; 丝裂霉素 C; TPPC4; 替沙林; Sapphyrin; 多环芳烃 (例如, 吩嗪、二氢吩嗪); 胆汁酸; 胆固醇; 胆酸; 金刚烷乙酸; 1- 茈丁酸; 二氢睾酮; 1, 3- 双 -O(十六烷基) 甘油; 香叶氧己基基团; 十六烷基甘油; 冰片; 薄荷醇; 1, 3- 丙二醇; 十七烷基基团; 棕榈酸; 肉豆蔻酸; 03-(油酰基) 石胆酸; 03-(油酰基) 胆烯酸; 二甲氧基三苯甲基或吩噻嗪; RGD 肽; 放射性标记物; 半抗原; 萘普生; 阿斯匹林; 二硝基苯基; HRP; AP; 凝集素; 维生素 A; 维生素 E; 维生素 K; 维生素 B; 叶酸; B12; 核黄素; 生物素; 吡哆醛; taxon; 长春新碱; 长春花碱; 细胞松弛素; 诺考达唑; japlakinolide; 拉春库林 A; 鬼笔环肽; swinholide A; indanocine; myoservin; 肿瘤坏死因子 α (TNF α); 白介素 -1 β ; γ 干扰素; GalNAc; 半乳糖; 甘露糖; 甘露糖 -6P; 糖簇, 例如 GalNAc 簇、甘露糖簇、半乳糖簇; 适配子; 整联蛋白受体配体; 趋化因子受体配体; 血清素受体配体; PSMA; 内皮素; GCPII; 生长抑素; 以及上述物质的任意组合。

48. 如权利要求 47 所述的聚集体, 其中, 所述细胞粘附分子 (CAM) 为免疫球蛋白、整联蛋白、选择素或钙粘蛋白。

49. 如权利要求 1 所述的聚集体, 其中, 所述聚集体为球形、圆柱形、圆盘形、矩形、立方体、透镜形或不规则形状。

50. 如权利要求 1 所述的聚集体, 其中, 所述纳米粒子为球形、圆柱形、圆盘形、矩形、立方体、透镜形或不规则形状。

51. 如权利要求 1 所述的聚集体, 其中, 对所述纳米粒子的表面进行修饰, 以调节两个以上纳米粒子之间的分子间的静电相互作用、氢键相互作用、偶极 - 偶极相互作用、亲水相互作用、疏水相互作用、范德华力、以及上述作用的任意组合。

52. 如权利要求 1 所述的聚集体, 其中, 所述聚集体的尺寸为约 $1 \mu\text{m}$ 至约 $20 \mu\text{m}$ 。

53. 如权利要求 2 所述的聚集体, 其中, 所述聚集体增加或减少所述分子在体内的寿命。

54. 如权利要求 2 所述的聚集体, 其中, 所述聚集体改变所述分子的生物学分布。

55. 如权利要求 1 所述的聚集体, 其中, 所述纳米粒子包含使所述聚集体的体内寿命得以增加的至少一个部分。

56. 如权利要求 55 所述的聚集体, 其中, 所述至少一个部分为聚乙二醇或 CD47 或它们的片段。

57. 如权利要求 1 所述的聚集体, 其中, 所述纳米粒子包含聚合物, 所述聚合物选自于由以下聚合物组成的组: 多糖、多肽、多核苷酸、富马酸 / 癸二酸共聚物、泊洛沙姆、聚交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚酸酐、聚 ϵ 己内酯、聚酰胺、聚氨酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二氧六环酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、聚二氢吡喃、聚磷腈、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚亚烷基草酸酯、聚亚烷基琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯、壳多糖、壳聚

糖、聚乳酸和聚乙醇酸共聚物、聚（甘油癸二酸酯）（PGS）、明胶、胶原、丝、藻酸盐 / 酯、纤维素、聚核酸、乙酸纤维素（包括纤维素二乙酸酯）、聚乙烯、聚丙烯、聚丁烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚酰胺、尼龙、聚碳酸酯、聚硫化物、聚砷、水凝胶（例如，丙烯酸树脂）、聚丙烯腈、聚乙酸乙烯酯、乙酸丁酸纤维素、硝化纤维素、氨基甲酸乙酯 / 碳酸酯共聚物、苯乙烯 / 马来酸共聚物、聚（乙烯亚胺）、透明质酸酶、肝素、琼脂糖、支链淀粉、以及共聚物、三元共聚物和包含上述物质任意组合的共聚物。

58. 如权利要求 1 所述的聚集体，其中，所述纳米粒子为脂质体。

59. 如权利要求 1 所述的聚集体，其中，所述纳米粒子非共价地聚集。

60. 如权利要求 2 所述的聚集体，其中，所述聚集体还包含聚集基质。

61. 如权利要求 60 所述的聚集体，其中，所述聚集基质为赋形剂、治疗剂、显像剂或造影剂、或可切割接头。

62. 一种药物组合物，所述组合物包含权利要求 1-61 中任一项所述的聚集体。

63. 一种将药物递送至受试者的方法，所述方法包括向所述受试者给予权利要求 1-61 中任一项所述的聚集体或权利要求 62 的药物组合物，其中，所述聚集体包含治疗剂；并且对所述受试者给予刺激，以解聚所述聚集体，从而对所述治疗剂从所述聚集体中的释放进行控制。

64. 如权利要求 63 的方法，其中，所述刺激选自于由如下刺激组成的组：超声波、机械应变、振动、磁场、辐射、温度、离子强度、pH、压力、湍流、流动变化、流动速率、或者化学活化或酶活化。

65. 一种在受试者中治疗血管狭窄和 / 或狭窄病变和 / 或栓塞或血管闭塞病变的方法，所述方法包括向对其有需要的受试者给予权利要求 1-61 中任一项所述的聚集体或权利要求 62 所述的药物组合物。

66. 一种在受试者中使血管狭窄和 / 或狭窄病变和 / 或栓塞或血管闭塞病变得以显像的方法，所述方法包括向对其有需要的受试者给予权利要求 1-61 中任一项所述的聚集体或权利要求 62 所述的药物组合物。

67. 如权利要求 65 或 66 所述的方法，其中，所述狭窄、狭窄病变或闭塞病变选自于由以下病症组成的组：动脉闭塞性疾病；血凝块；内膜增生；支架内再狭窄；间歇性跛行（外周动脉狭窄）；心绞痛或心肌梗死（冠状动脉狭窄）；颈动脉狭窄；主动脉狭窄；钮孔状狭窄；钙化结节性狭窄；冠状动脉或静脉口狭窄；双侧主动脉狭窄；鱼嘴二尖瓣狭窄；特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄；漏斗部狭窄；二尖瓣狭窄；肌肉主动脉瓣下狭窄；主动脉瓣下狭窄；瓣膜下狭窄；瓣膜上狭窄；三尖瓣狭窄；肾动脉狭窄；肠系膜动脉血栓形成；静脉狭窄；静脉血栓形成；包含流体的通道的病变、疾病或紊乱；以及上述病症的任意组合。

68. 如权利要求 65-67 中任一项所述的方法，其中，所述狭窄、狭窄病变或闭塞病变是由以下起因造成：外伤或损伤、动脉粥样硬化、脑血管痉挛、先天缺陷、糖尿病、医源性、感染、炎症、局部缺血、肿瘤、血管痉挛、冠状动脉或静脉痉挛、Raynaud 现象、中风、血液凝结、Moyamoya 病、Takayasu 病、结节性多动脉炎、播散性红斑狼疮、类风湿性关节炎、脊椎肿瘤、Paget 骨病、氟中毒、血液透析、镰状细胞贫血症、以及上述起因的任意组合。

69. 一种在受试者中治疗内出血的方法，所述方法包括向对其有需要的受试者给予权利要求 1-61 中任一项所述的聚集体或权利要求 62 所述的药物组合物。

70. 如权利要求 69 所述的方法, 其中, 所述内出血是由以下起因造成: 外伤、由高血压引起的血管破裂、感染(例如, 埃博拉、马尔堡)、癌症、坏血病、肝部肿瘤、自身免疫性血小板减少症、宫外孕、恶性低温、卵巢囊肿、肝癌、维生素 K 缺乏症、血友病、药物的副作用。

71. 一种在受试者中进行治疗诊断学分类的方法, 所述方法包括向对其有需要的受试者给予权利要求 1-61 中任一项所述的聚集体或权利要求 62 所述的药物组合物, 其中, 所述聚集体包含治疗剂和显像剂或造影剂。

72. 如权利要求 63-71 中任一项所述的方法, 其中, 通过注射、输注、灌注或摄取进行所述给予。

73. 如权利要求 63-72 中任一项所述的方法, 其中, 所述聚集体与第二疗法共同给予。

74. 如权利要求 73 所述的方法, 其中, 所述第二疗法为血管内(例如, 基于导管的)过程。

75. 如权利要求 74 所述的方法, 其中, 所述第二疗法包括放置穿过闭塞处的导线。

76. 如权利要求 74 所述的方法, 其中, 所述第二疗法包括机械性血栓切除术。

77. 如权利要求 73 所述的方法, 其中, 所述第二疗法包括给予用于移除或清理血管阻塞的治疗剂。

78. 如权利要求 77 所述的方法, 其中, 所述第二治疗剂的给药剂量低于所述第二治疗剂的推荐剂量。

79. 如权利要求 77 或 78 所述的方法, 其中, 在给予所述聚集体之前, 给予所述第二治疗剂。

80. 如权利要求 65-79 中任一项所述的方法, 所述方法还包括向所述受试者给予刺激, 以解聚所述聚集体, 从而对治疗剂的释放进行控制。

81. 如权利要求 80 所述的方法, 其中, 所述刺激选自于由以下刺激组成的组: 超声波、机械应变、磁场、辐射、温度、压力、流动变化、化学活化或酶活化、以及上述刺激的任意组合。

用于药物靶向的纳米疗法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据 35 U.S.C. § 119(e), 本申请要求 2012 年 6 月 7 日提交的美国临时申请 No. 61/656, 753 的优先权, 以引用的方式将其内容整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于将治疗剂或显像剂靶向递送并控制释放至期望部位的组合物和方法。本发明还涉及用于对狭窄 (stenosis)、狭窄病变 (stenotic lesions)、血栓溶解疗法和内出血进行治疗或显像的组合物和方法。

背景技术

[0004] 将药物选择性递送至限定的疾病位点是纳米尺度药物载体最有前景的优点之一。药物和显像剂的靶向作用 (targeting) 以对疾病状态的异常特征进行利用为基础, 所述异常特征例如: 肿瘤中 pH 升高、癌症中血管通透性增强、缺氧区域氧水平下降、细胞表面抗原上调或靶向部分与病理组织的分子亲和力上调。基于这些特性, 已开发了不同的药物递送方案。物理力 (physical forces) 在组织功能和疾病中起重要作用, 然而, 还没有提出过基于这些参数的靶向策略。

[0005] 流体切应力 (shear stress) 是血液循环重要的生理学特征, 在正常生理条件下受到严格控制。切应力已经显示出在调节内皮细胞表现型和基因表达、血小板和红细胞 (RBC) 聚集、动脉生成以及血液动力学特性中起重要作用。由于堵塞 (blockage)、紧缩 (constriction) 或变形 (malformation) 导致的狭窄 (血管异常收缩 (narrowing)) 显著改变了局部血液流动的特性; 使这一区域与正常生理条件相区别。例如, 动脉粥样硬化狭窄位点处的壁切应力可能比正常生理学切应力水平高两个数量级。这些异常的切应力诱导血小板活化, 并促进形成血栓。

[0006] 作为驱动力, 切变 (shear) 可导致不同长度尺度的单一和集合元素在形态和结构上的变化。已广泛研究了切应力和不同形式的潜在药物载体间的相互作用, 所述药物载体包括: 纳米球 / 微球、微胶囊和微凝胶。随着切变增加, 单个粒子变形并最终破裂。切变触发的微胶囊 / 纳米胶囊解体 (breakup) 正成功应用于美容产品中, 使得在与皮肤摩擦时释放活性成分。然而, 还未曾建议或开发这些方法或替代方法以用于将药物靶向递送至血管中或体内其它充以流体的通道中的狭窄位点。

发明内容

[0007] 在一方面, 本发明提供了一种聚集体, 所述聚集体包含多个纳米粒子, 其中, 所述聚集体在预定的刺激下解聚。所述刺激可以是切应力、物理应变、机械应变、超声波、磁、辐射 (例如, 可见光、UV、IR、近红外、X 射线等)、温度、压力、离子强度、pH、湍流、流动变化、流动速率、振动、或者化学活化或酶活化等。

[0008] 在另一方面, 本发明提供了用于将治疗剂、或者显像剂或造影剂递送至受试者期

望的作用部位的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者给予本文所述的聚集体。

[0009] 在另一方面,本发明提供一种用于对受试者中的狭窄和 / 或狭窄病变进行治疗或显像的方法,所述方法包括向有需要的受试者给予本文所述的聚集体。

[0010] 在另一方面,本发明提供一种用于对受试者中的血液凝块和 / 或阻塞病变 (obstructive lesion) 进行治疗或显像的方法,所述方法包括向有需要的受试者给予本文所述的聚集体。

[0011] 在又一方面,本发明提供一种用于对受试者中的内出血进行治疗或显像的方法,所述方法包括向有需要的受试者给予本文所述的聚集体。

[0012] 在又一方面,本发明提供一种治疗诊断学方法,所述方法包括向有需要的受试者给予本文所述的聚集体,其中,所述聚集体同时包含治疗剂以及显像剂或造影剂。

[0013] 在一些实施方式中,本文所公开的根据各个方面的方法还包括向受试者提供刺激,以解聚所给予的聚集体。在一些实施方式中,所述刺激为超声波。

[0014] 在又一方面,本发明提供一种包含本文所述的聚集体或用于制造本文所述的聚集体的组分的试剂盒。

附图说明

[0015] 图 1A-1D 显示微尺度的 SA-NT 仅在暴露至病理性切应力时才分散为纳米粒子。图 1A 是微尺度 ($\sim 2-5 \mu\text{m}$) SA-NT (左侧) 以及用于制造 SA-NT 的 PLGA 纳米粒子 (PN; $\sim 180\text{nm}$) (右侧) 的扫描电子显微照片 (标尺, $2 \mu\text{m}$)。图 1B 是展示完整的 SA-NT (上图) 以及使用流变仪将其暴露于 $1,000\text{dyne}/\text{cm}^2$ 下 10min 后分散的 NP (下图) 的荧光显微照片 (标尺, $10 \mu\text{m}$)。图 1C 显示由 SA-NT 释放的荧光 NP 的量 (作为切应力的函数), 表明与暴露于生理水平的切应力 ($1\text{dyne}/\text{cm}^2$ 或 $10\text{dyne}/\text{cm}^2$) 相比, 暴露于病理水平的切应力 ($>100\text{dyne}/\text{cm}^2$, 1min) 导致微尺度的聚集体解体为 NP 的情况大量增加 (* $p<0.005$)。图 1D 显示正常冠状动脉 (左侧) 与狭窄血管 (具有 60% 内腔阻塞) (右侧) 的流体切应力进行比较的 CFD 模拟; 左插图显示相应的一名 63 岁的老年男性患者狭窄的左冠状动脉的血管造影照片。

[0016] 图 2A- 图 2E 显示在微流装置 (microfluidic devices) 中, 在血液动力学条件 (hemodynamic conditions) 下由切变诱导的 SA-NT 分解以及纳米粒子靶向作用。图 2A 是微流血管狭窄模型的示意图, 该模型显示 SA-NT (大球) 如何在狭窄前区域中保持完整, 然后当它们流经狭窄区域 (90% 内腔闭塞) 时破碎成 NP (小球), 并且能够在排列在通道底部的内皮细胞中积聚。图 2B 显示以 PDMS 制造的模拟血管狭窄的微装置照片。图 2C 显示对图 2B 中的微流装置进行的 CFD 模拟, 表明紧缩区上游的生理学入口切变速率 $1,000\text{s}^{-1}$ ($10\text{dyne}/\text{cm}^2$) 在 90% 内腔闭塞的狭窄区域增加至 $\sim 100,000\text{s}^{-1}$ ($1,000\text{dyne}/\text{cm}^2$) 的病理水平。图 2D 是显示与流经未紧缩的通道相比, 当他们经如图 2B 所述的通道散布时, 由 SA-NT 中释放的荧光 NP 增加了大于 10 倍 (* $p<0.005$) 的柱状图。荧光显微照片比较了从对照通道的流出物中收集的 NP (上方) 与从紧缩通道的流出物中收集的 NP (下方) (标尺, $2 \mu\text{m}$)。图 2E 为显示在排布于紧缩区下游区域 (狭窄后区域) 的内皮细胞中, 荧光 NP 相比于紧缩区上游区域显著积累 ($p<0.005$) 的柱状图。荧光显微图像显示来自于紧缩区前方区域 (左侧) 和紧缩区后方区域 (右侧) 的细胞 (标尺, $20 \mu\text{m}$)。

[0017] 图 3A- 图 3D 显示血栓溶解药物在使用 SA-NT 的动脉血栓形成模型中的切变 - 靶

向作用。图 3A 是根据本文所述方法的实施方式的实验策略的示意图。氯化铁损伤开启血栓的形成（上图），血栓生长至部分阻塞血流（中上图）。静脉内注射的 SA-NT 在血栓部位由于上升的局部切应力而解聚为 NP（中下图）。tPA 包覆的 NP 积聚并在闭塞部位结合至凝块，逐渐溶解阻塞（下图）。图 3B 显示在损伤开始后 8min，推注（bolus injection）荧光 tPA 包覆的 SA-NT（1mg NPs ;50ng tPA），在注射后开始的 5min 内所记录的、在部分闭塞的肠系膜动脉中血栓的连续活体荧光显微图像（标尺，100 μ m）。需要注意的是，NP 在凝块处积聚，首先对其位置进行可视化，然后在下图中展示了注射之后 5min 内凝块的清除。图 3C 显示在 5min 内所记录的一系列活体荧光显微图像，所述图像显示在损伤开始后 8min，在所形成的使得肠系膜动脉部分闭塞的血栓中所积聚的荧光标记的血小板，然后所述损伤经注射携带 tPA 的 SA-NT（50ng tPA）（左）或 PBS（右）进行处理（标尺，100 μ m）。需要注意的是，左侧的凝块在注射 SA-NT 之后 5min 内，尺寸大大缩小；而在右侧的对照血管在同一时段内则完全闭塞。图 3D 显示推注携带有 50ng tPA 的 SA-NT（tPA-SA-NT）显著延迟了在 FeCl 损伤的血管中完全血管闭塞的时间（*** $p < 0.0005$ ），而给予相同浓度的可溶性 tPA（游离 TPA）、未包覆的 SA-NT（裸 SA-NT）、在注射之前人为地从 SA-NT 中解离出的 tPA- 包覆的 NP（分散的 tPA-NP）、以及带有无法解离的 tPA 涂层的热融合 NP 微聚集体（融合的 SA-NT）在血栓形成中均不产生任何显著的延迟。

[0018] 图 4A-4G 显示了在小鼠肺栓塞模型中，将血栓溶解药物剪切靶向至体外血管栓塞以及治疗的递送。图 4A 显示在注射包覆有 t-PA（50ng/ml）的 SA-NT 之前（0min）和之后（1min 或 60min），在微流通道中的人造微栓塞（ $\sim 250 \mu$ m）的延时荧光，（上方图）以及视图（下方图），显示出凝块随时间逐步消散（还参见增补 S3 影片；标尺，100 μ m）。图 4B 是显示与可溶性 tPA（红线）相比，由 tPA 包覆的 SA-NT（50ng/ml，蓝线）所引起的增强血栓消散动力学的曲线图。图 4C 是正常（左）与阻塞（右）的肺动脉组织切片的荧光（上方）和相衬（下方）视图，所述视图显示在小鼠离体肺通气-灌注模型中，在阻塞的血栓之内的荧光 NP 的局部积聚（标尺，100 μ m）。图 4D 是显示与非阻塞血管相比，荧光 NP 在阻塞血管区域中的积聚增加几乎 20 倍（ $p < 0.005$ ）的柱状图，由显微荧光测定法检测。图 4E 显示在离体肺栓塞模型中肺动脉压力的实时测量，显示出 tPA 包覆的 SA-NT（蓝线）在约 1 小时内逆转了肺动脉高压，而相同浓度（50ng/ml）的游离 tPA 是无效的（红线）。图 4F 显示 tPA 携带有 tPA 的 SA-NT 在一小时内正常化使肺动脉压力正常化，而相同浓度（50ng/ml）或 10 倍更高剂量（500ng/ml）的游离 tPA 未降低肺动脉压力（* $P_p < 0.005$ ）；仅 100 倍更高剂量（5000ng/ml）的游离 tPA 产生类似作用。图 4G 显示存活曲线，所述曲线显示几乎所有（86%）注射了 tPA 包覆的 SA-NT 的小鼠均存活，而所有对照小鼠在注射引起急性栓塞形成的纤维蛋白凝块后 45min 内死亡。

[0019] 图 5A-5C 显示与微粒子相比，在流动条件下纳米粒子增强的粘附性。图 5A 显示纳米粒子（NP）由于其尺寸较小，与微米尺度的粒子相比所经受的血液动力学力（hemodynamic forces, F_{hydro} ）较小（ $F_{\text{hydro}} \approx r^2$ ），使其能更有效地粘着于周围的血管壁和表面内皮，而经受较高拖曳力的较大粒子则被流体流动拖离。图 5B 示出了荧光显微图像，所述图像显示与右侧的微聚集体（平均尺寸 2 μ m）相比，左侧的 NP（平均尺寸 200nm）的结合水平要高得多。NP 溶液同时包覆有 tPA（50ng/mg）并以相同的浓度经纤维蛋白包覆的 80 μ m 通道融合 15min，其产生 10dyne/cm² 的相同正常切应力（标尺，10 μ m）。图 5C 显示与对应

于如图 5B 所述的正常条件的微聚集体, tPA 包覆的 NP 的表面附着作用的定量结果。

[0020] 图 6A 和 6B 显示在使用 t-PA 包覆的 SA-NT 的小鼠肺栓塞模型中, 体内诱导栓塞的消散。柱形图 (左) 和荧光显微图像 (右) 显示, 与注射 PBS 的对照结果相比, 在输注荧光纤维蛋白凝块 ($<70 \mu\text{m}$) 后立即 (图 6A) 或 30 分钟 (图 6B) 内静脉内给予 tPA 包覆的 SA-NT (+SA-NT), 在肺部诱导多个小栓塞, 使得显著降低 ($p < 0.05$) 由栓塞覆盖的总面积和栓塞的数量。相对于对照结果, 对数据进行归一化示于左侧; 在右侧图像中的绿点表示荧光栓塞; 红色代表肺的明场图像 (标尺, $150 \mu\text{m}$)。

[0021] 图 7 显示静脉内给药后 5 分钟在小鼠中所测量的 SA-NT 和 NP 的生物分布。经小鼠的颈静脉对 SA-NT 或 NP ($5\text{mg}/\text{ml}$) 进行推注 ($100 \mu\text{l}$), 并且在 5 分钟后收集负责清除微粒物质的主要器官 (肝、肺、脾和肾) 和血液。根据所收集的組織中的荧光测量值估算包含在各器官内的注射剂量 (ID) 百分比 (% ID/器官)。需要注意的是, SA-NT 和 NP 表现出不同的清除效率, 在注射后 5 分钟内, SA-NT 以更大的比例被清除 (主要由肝脏清除)。

[0022] 图 8 是装载有 FITC-葡聚糖 (MW 70kDa) 的 RBC 影细胞 (RBC ghosts) 的荧光图像, 在制备后 5 天时显像。

[0023] 图 9 是显示 RBC 影细胞流经狭窄处时释放增强的柱状图。

[0024] 图 10 是显示流经狭窄处时 FITC-葡聚糖从 Pluronic-PEI 微胶囊中的释放的柱状图。

[0025] 图 11 是使用具有 30 微米孔径的 Beckman Coulter 计数器 Multisizer™4 计数的、基于 phosphorex 的喷射干燥粒子的尺寸分布直方图, 所涵盖的尺寸范围为 0.6 微米至 18 微米。粒子的平均粒径为 3.8 微米, 标准偏差 2.03。使用该仪器, 可以使用仅 $\sim 0.5\text{mg}$ 的样品以及 10 分钟的总测量时间对粒径进行表征。

[0026] 图 12 是柱状图, 该图显示与在高的病理剪切水平 ($1,000\text{dyne}/\text{cm}^2$, 通过流经 90% contraception 微流装置, 20min) 下剪切时 (左侧柱) 相比, 当暴露于由 therapeutic sound, US ($2\text{W}/\text{cm}^2$, 1MHz, 50% 占空度) 产生的搅动时, 从剪切活化的微聚集体中释放出的荧光纳米粒子的定量结果。使用分光计 (Photon Technology International, NJ) 对所收集的 NP 混悬剂的荧光强度进行测定, 并相对于剪切悬浮液的结果进行归一化。结果表明, 治疗水平的超声波搅拌可引起与高病理切应力下的剪切相似的 NP 释放。

[0027] 图 13 是聚乙二醇化法的示意图, 经三个步骤在 PLGA 微粒子表面接枝分子 (例如 tPA)。在第一步 (I) 中, PLGA 粒子的羧基基团被 EDC/NHS 化学活化。随后缀合 $\text{NH}_2\text{-PEG-COOH}$ 。第二步 (II) 描述了 PEG 的羧基被 EDC/NHS 化学活化。然后, 所述 tPA 的氨基基团能够与 PEG 的活化的羧酸基团反应 (III)。

具体实施方式

[0028] 在一方面, 本发明提供一种包含多个纳米粒子的聚集体, 其中, 所述聚集体在刺激下解聚。例如, 所述刺激可以是外部刺激或内部刺激。刺激的实例可包括但不限于: 切应力、物理应变、机械应变、超声波、磁、辐射 (例如, 可见光、UV、IR、近红外、X 射线等)、温度、压力、离子强度、pH、湍流、流动变化、流动速率、振动、或者化学活化或酶活化等。在一些实施方式中, 所述聚集体可用于将感兴趣的化合物 (例如治疗剂和 / 或显像剂) 递送至局部位点, 该位点处由于受限和 / 或受制约的流体流动产生升高的流体切应力。不受限制地, 聚

集体可包含不同类型、形状、形态、尺寸、化学品、治疗剂、显像剂或造影剂的纳米粒子的异质混合。在本发明这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述聚集体用于生物医学用途。在本发明这一方面以及其它方面的其它实施方式中,所述聚集体用于非医学用途或工业用途。

[0029] 在本发明这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述聚集体为微尺寸的聚集体。“微尺寸”表示尺寸为 $0.1\ \mu\text{m}$ 至 $1000\ \mu\text{m}$ 级别的聚集体。所述聚集体可以是规则形状或不规则形状。例如,所述聚集体可以是球体、空心球体、立方体、多面体、棱柱、圆柱、棒状、盘状、透镜状或其它几何形状或者不规则形状。一般而言,本发明的聚集体具有至少一个 $\geq 1\ \mu\text{m}$ 的维度 (dimension) (例如, $1\ \mu\text{m}$ 以上、 $2\ \mu\text{m}$ 以上、 $5\ \mu\text{m}$ 以上、 $10\ \mu\text{m}$ 以上、 $20\ \mu\text{m}$ 以上、 $30\ \mu\text{m}$ 以上、 $40\ \mu\text{m}$ 以上、 $50\ \mu\text{m}$ 以上、 $60\ \mu\text{m}$ 以上、 $70\ \mu\text{m}$ 以上、 $80\ \mu\text{m}$ 以上、 $90\ \mu\text{m}$ 以上、 $100\ \mu\text{m}$ 以上、 $150\ \mu\text{m}$ 以上、 $200\ \mu\text{m}$ 以上、 $250\ \mu\text{m}$ 以上、 $300\ \mu\text{m}$ 以上、或 $500\ \mu\text{m}$ 以上)。在某些实施方式中,聚集体具有至少一个 $\leq 500\ \mu\text{m}$ 的维度 (例如, $500\ \mu\text{m}$ 以下、 $400\ \mu\text{m}$ 以下、 $300\ \mu\text{m}$ 以下、 $250\ \mu\text{m}$ 以下、 $200\ \mu\text{m}$ 以下、 $150\ \mu\text{m}$ 以下、 $100\ \mu\text{m}$ 以下、 $50\ \mu\text{m}$ 以下、 $25\ \mu\text{m}$ 以下、 $20\ \mu\text{m}$ 以下、 $15\ \mu\text{m}$ 以下、 $10\ \mu\text{m}$ 以下、或 $5\ \mu\text{m}$ 以下)。在某些实施方式中,所述聚集体的一个维度在约 $0.5\ \mu\text{m}$ 至约 $200\ \mu\text{m}$ 的范围以内,优选在约 $0.75\ \mu\text{m}$ 至约 $50\ \mu\text{m}$ 的范围以内,更优选在约 $1\ \mu\text{m}$ 至约 $20\ \mu\text{m}$ 的范围以内。在某些实施方式中,所述聚集体的尺寸为 $1\ \mu\text{m}$ 至 $3\ \mu\text{m}$ 。在某些实施方式中,所述聚集体的尺寸为 $2.5\ \mu\text{m}$ 至 $5.5\ \mu\text{m}$ 。在某些实施方式中,所述聚集体的尺寸为约 $1.77\ \mu\text{m}$ 至约 $5.83\ \mu\text{m}$ 。在一个实施方式中,所述聚集体的尺寸为约 $3.8\ \mu\text{m}$ 。在某些实施方式中,所述聚集体的尺寸为 $1\ \mu\text{m}$ 至 $10\ \mu\text{m}$ 。

[0030] 不希望受理论约束,由于本发明的聚集体为微尺寸聚集体,因此可容易地随胆汁排出;或者,如果所述聚集体是可生物降解的,则可降解为化学成分并经肾排出。这可以有利的在军用和/或紧急情况时的药物递送。例如,由血液凝块引起的血管快速闭塞 (occlusion) 导致切应力局部大量增强,因此所述聚集体可以用于治疗血管梗塞 (中风、心脏病发作、肺栓塞)。所述聚集体还可用于治疗出血。因为大量血液流经血管壁上的小孔而导致出血点处切应力很高,本发明的聚集体将在出血点处解聚。因此,将在聚集体中所含有的促凝剂 (pro-coagulant) 递送至出血点。

[0031] 本文所使用的术语“切应力”是指力与面积之比。流体响应施加的切变力而流动。然而,当流体流经通道时,临近通道壁的流体倾向于粘着至壁上,导致产生速度梯度。流体速度随着与壁间距离的增加而增加。流体速度的差异 (如速度梯度所示) 产生向流体中流动的细胞和粒子所施加的切应力。所述切应力随着与壁间距离的减少 (流体速度的差异更大) 而增加。切应力还是半径的函数,因此当通道紧缩时也增加。本文所使用的术语“切应力条件”是指流体施加切应力的条件。由流动流体产生的切应力可转移至或施加至流动流体中可能存在的分子、粒子和聚集体。这些切应力条件可在具有通常为层流或湍流特性的流体中出现。聚集体经受的切应力尺寸是聚集体尺寸的函数。

[0032] 一般而言,在正常血管中壁切应力远低于 $70\text{dyn}/\text{cm}^2$ (7Pa),而在狭窄位点切应力则超过 $70\text{dyn}/\text{cm}^2$ (AM Malek, S. A. 与 S. Izumo “Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis.” JAMA, 1999, 282 :2035-2042)。相应地,本文所述的聚集体解聚时的切应力为 $5\text{dyn}/\text{cm}^2$ 至 $3000\text{dyn}/\text{cm}^2$ 。在某些实施方式中,本文所述的聚集体解聚时的切应力为 $\geq 5\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 6\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 7\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 8\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 9\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 10\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 11\text{dyn}/\text{cm}^2$

cm^2 、 $\geq 12\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 13\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 14\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 15\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、或 $\geq 20\text{dyn}/\text{cm}^2$ 。将要理解的是并不要求聚集体完全解聚。

[0033] 当将超声波能量施加至所述聚集体时,本文所公开的聚集体可以解聚。在一些实施方式中,使本文所述的聚集体解聚的超声波强度是低强度的。低强度是指超声波强度等于或小于约 $150\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $125\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $100\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $75\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $50\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $25\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $20\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $15\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $10\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $7.5\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $5\text{W}/\text{cm}^2$ 或 $2.5\text{W}/\text{cm}^2$ 。在一些实施方式中,所述超声波强度可以为 $0.1\text{W}/\text{cm}^2$ 至 $20\text{W}/\text{cm}^2$; $0.5\text{W}/\text{cm}^2$ 至 $15\text{W}/\text{cm}^2$;或 $1\text{W}/\text{cm}^2$ 至 $10\text{W}/\text{cm}^2$ 。

[0034] 与不施加刺激(例如,控制剪切条件(例如正常血管切应力)或不存在超声波、机械应变、磁场或辐射)时相比,在施加刺激(例如,切应力条件(例如,狭窄部位切应力);施加超声波、机械应变、磁场、辐射或压力;温度、离子强度、pH、流速的变化)的条件下,本文所述的聚集体可解聚至少 1%、至少 2%、至少 3%、至少 4%、至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或 100%(即完全分解)。

[0035] 聚集体的纳米粒子成分可以非共价或共价地形成聚集体。“非共价”是指所述聚集体的纳米粒子成分通过非共价方式彼此结合。“共价”是指所述聚集体的纳米粒子成分通过共价方式(即,通过接头,例如可切割接头)彼此结合。下文将对可切割接头进行描述。

[0036] 在一些实施方式中,所述聚集体可包含用于聚集纳米粒子的基质材料。不受限制地,所述聚集基质材料可以是赋形剂、治疗剂、诊断剂、显像剂或造影剂、接头(例如,可切割接头)或它们的任意组合。

[0037] 解聚的量和/或速率可通过调整聚集体中纳米粒子的非共价结合(non-covalent association)来进行控制。本文所使用的术语“非共价结合”是指两个以上个体分子间不涉及共价键的分子间相互作用。分子间相互作用取决于例如极性、电荷、和/或个体分子的其它特性,并不受限制地包括静电(例如离子)相互作用、偶极-偶极相互作用、范德华力、及它们中两种以上的组合。相应地,非共价结合的程度可通过改变上述分子间相互作用中的一种或多种来进行调整。例如,可修饰纳米粒子的表面以调整两个以上纳米粒子间的分子间静电相互作用、氢键相互作用、偶极-偶极相互作用、亲水相互作用、疏水相互作用、范德华力以及上述作用的任意组合。

[0038] 一种控制结合强度的方法是通过使纳米粒子表面上包含亲和结合对(affinity binding pairs)、并通过调整上述分子间相互作用中的一种或多种来对这些亲和结合对的分子间结合进行调整。

[0039] 还可以通过优化用于聚集的喷雾干燥条件,对解聚的速率进行优化。例如,可以使用尤其是入口温度、出口温度、雾化压力、雾化器类型、流量、溶液/悬浮液进料速率、溶剂、赋形剂、喷嘴压力、湿度等,对喷雾干燥的条件进行调节,从而对解聚加以调整。示例性的赋形剂包括但不限于:亮氨酸、赖氨酸、蔗糖、D-甘露糖、D-果糖、右旋糖(dextrose)、海藻糖、乳糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、磷酸钾、Plasdone C、无水乳糖、微晶纤维素、波拉克林钾、硬脂酸镁、乙酸邻苯二甲酸纤维素、醇、丙酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、碳酸钙、硬脂酸镁、己二酸、氯化铵、丁二醇、乙酸钙、氯化钙、氢氧化钙、乳酸钙、硅酸钙、纤维素(微晶和羧甲基纤维素钠)、地蜡(ceresin)、椰子油、玉米淀粉和预胶化淀粉、甘氨酸、疏水性二氧化硅胶体、羟丙基 betadex、乳糖、乳糖(一水合物和玉

米淀粉)、乳糖(一水合物和微晶纤维素)、乳糖(一水合物和聚维酮)、乳糖(一水合物和粉状纤维素)、马来酸、蛋氨酸(methionine)、肉豆蔻醇、纽甜(neotame)、喷替酸(pentetic acid)、磷脂、聚(dl-乳酸)、聚氧甘油酯、钾明矾、对羟基苯甲酸丙酯钠、红花油、碳酸钠、甲醛次硫酸钠、硫代硫酸钠、蔗糖八乙酸酯、二氧化硫、塔格糖、三辛酸甘油酯、三油酸甘油酯、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯以及上述物质的任意组合。

[0040] 本文所使用的术语“亲水相互作用”是指对水分子的吸引作用,其中,材料/化合物或其一部分可与水结合、吸收水和/或溶于水中。本文所使用的术语“疏水相互作用”是指对水分子的排斥作用,其中,材料/化合物或其一部分并不与水结合、吸收水和/或溶于水中。结合强度可通过调整纳米粒子表面的亲水和/或疏水特性而进行控制。例如,更疏水的纳米粒子在亲水条件下(例如,血液中)将聚集在一起。相反,更亲水的纳米粒子在亲水条件下将不会聚集。

[0041] 本文所使用的术语“静电相互作用”是指两个以上带正电或带负电的部分/基团间的分子间相互作用,当两者所带电荷相反(即,一个为正电、另一个为负电)时,可相互吸引;当两者电荷符号相同(即,两个均为正电或两个均为负电)时,则可相互排斥;或者,该相互作用可为上述作用的组合。静电相互作用可通过使纳米粒子表面包括带正电和带负电的部分/基团来进行调整。通过调整正电荷与负电荷之比,可对纳米粒子的结合强度进行调整;并由此控制解聚速率。

[0042] 本文所使用的术语“偶极-偶极相互作用”是指两个以上极性分子间的分子间引力,例如具有不带电、部分正电端 $\delta+$ (例如,正电性头基,如卵磷脂的胆碱头基)的第一分子以及具有不带电、部分负电端 $\delta-$ (例如,负电性原子,如多糖中的杂原子O、N或S)的第二分子。偶极-偶极相互作用还指分子间氢键,其中氢原子在位于不同分子中的负电性原子间起桥接(bridge)作用,其中氢原子通过共价键结合至第一分子并通过静电力结合至第二分子。

[0043] 本文所使用的术语“氢键”是指共价结合至第一负电性原子(例如,O、N或S)的氢原子与第二负电性原子之间的引力或桥接,其中,第一负电性原子和第二负电性原子可在两个不同分子中(分子间氢键)或在单个分子中(分子内氢键)。纳米粒子间的结合强度可通过调整纳米粒子彼此间能形成的分子间氢键的数量而进行调整。较多的分子间氢键导致较强的结合作用;并因而导致较低的解聚速率。相反,较少的分子间氢键导致较弱的结合作用;并因而导致较高的解聚速率。

[0044] 本文所使用的术语“范德华力”是指非极性分子间由量子力学导致的引力。范德华力通常与由电子分布产生变化的相邻分子诱导的瞬时偶极矩有关。

[0045] 在本文描述的本发明这一方面以及其它方面的某些实施方式中,一种或多种化合物(例如,待递送的化合物)可与聚集体相结合。本文所使用的短语“与……结合(associated with)”相对于聚集体指的是缠绕(entangled)、嵌入(embedded)、并入(incorporated)、封装(encapsulated)、与表面结合、或以其它方式与聚集体或聚集体的纳米粒子成分相结合。

[0046] 不希望受理论约束,所述化合物可以与聚集体或聚集体内的纳米粒子成分共价结合或非共价结合。在本文描述的本发明这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述化合物封装于聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分中。

[0047] 在本文所述的本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述分子非共价地连接至所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分。

[0048] 在本文所述的本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述化合物被吸收或吸附于所述聚集体的纳米粒子成分或所述聚集体的表面上。因此,分子可结合于所述聚集体的外表面。这可以归因于只有位于所述聚集体的外表面上的纳米粒子与所述分子结合的情况。例如,可以制成所述聚集体并与分子结合。

[0049] 在本文所述的本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述分子或化合物共价地连接至所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分。

[0050] 将要理解的是,当化合物在聚集体中时,不需要与纳米粒子相结合。例如,预形成的纳米粒子可以在化合物存在的情况下聚集。不希望受理论约束,所述化合物可因此存在于聚集体中的空间(space)(或空腔(cavities))中。

[0051] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述聚集体包含至少两种以上的治疗剂。作为非限制性实施例,所述聚集体可包含两种以上本领域中已知用于治疗疾病、障碍或状况的不同治疗剂。

[0052] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述聚集体包含抗炎剂和另一种治疗剂。另一种治疗剂可以是抗炎剂、也可以不是抗炎剂。

[0053] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述聚集体包含至少一种治疗剂和至少一种诊断剂、显像剂或造影剂。这在治疗诊断学中是有用的。在一些实施方式中,所述治疗剂是 tPA,并且所述显像剂或造影剂是荧光染料(例如,香豆素)。

[0054] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述聚集体包含至少一种治疗剂和至少一种诊断剂、显像剂或造影剂,其中,所述治疗剂和诊断剂、显像剂或造影剂均独立地为单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

[0055] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述聚集体包含至少一种治疗剂和至少一种诊断剂、显像剂或造影剂,和/或包含一种靶向试剂,其中,所述治疗剂和诊断剂、显像剂或造影剂均独立地为单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

[0056] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述聚集体包含至少一种治疗剂和至少一种诊断剂、显像剂或造影剂,并包含一种靶向试剂,其中,所述治疗剂和诊断剂、显像剂或造影剂以及靶向配体独立地为单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

[0057] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述聚集体包含至少一种治疗剂和至少一种靶向试剂,其中,所述治疗剂和靶向试剂均独立地为单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

[0058] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分可包覆有两性离子。不希望受理论的束缚,所述两性离子涂层可以减少或抑制所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分的非特异性结合。术语“两性离子”是指电中性的、但带有正电荷和负电荷的化合物。示例性的两性离子包括但不限于:甜菜碱衍生物(例如,磺基甜菜碱,如 3-(三甲基铵)-丙基磺酸盐或磷酸甜菜碱)、tricine、bicine、glycylglycine、TAPS、EPPS、甘氨酸、脯氨酸、两性离子聚合物和共聚物、两性离子磷脂等。

[0059] 纳米粒子

[0060] 本文所使用的术语“纳米粒子”是指尺寸约为 10^{-9} 米或十亿分之一米、并且尺寸在 10^{-6} 米或百万分之一米以下的粒子。术语“纳米粒子”包括纳米球 (nanospheres)、纳米棒 (nanorods)、纳米壳 (nanoshells) 以及纳米棱柱 (nanoprisms) ;并且这些纳米粒子可以是纳米网络 (nanonetwork) 的一部分。所述纳米粒子可以是规则的或不规则的形状。例如,所述纳米粒子可以是球体、中空球体、立方体、多面体、棱柱、圆柱、棒、圆盘、透镜状或其它几何形状或不规则形状。术语“纳米粒子”还包括具有纳米粒子尺寸的脂质体和脂质粒子。所述粒子可为例如单分散或多分散的,并且给定分散度的粒子直径可以变化,例如粒子直径可为约 0.1nm 至 100nm。

[0061] 本文所使用的术语“脂质体”包括任何由脂双层 (lipid bilayer) 包围的区室 (compartment)。脂质体的特征可在于膜类型与尺寸。脂质体在本领域也被称为脂囊泡 (lipid vesicles)。为了形成脂质体,脂质分子包含细长的非极性 (疏水) 部分以及极性 (亲水) 部分。所述分子的疏水部分和亲水部分优选位于细长分子结构的两端。当将这种脂质分散于水中时,它们自发形成称为片层 (lamellae) 的双层膜。片层由两层脂质分子单层片组成,脂质分子的非极性 (疏水) 表面彼此相对,极性 (亲水) 表面朝向水介质。由脂质形成的膜以与细胞膜包围细胞内物质相似的方式包围一部分水相。因此,脂质体的双层与细胞膜中不具有蛋白质组分的细胞膜相似。

[0062] 脂质体包括单层囊泡 (unilamellar vesicles),单层囊泡由单层脂质层组成,通常具有 20 纳米至 100 纳米的直径;大单层囊泡 (LUVS) 示例性地大于 100nm,可通过对多层脂质体进行超声处理获得。优选的脂质体具有 20nm-250nm 范围内的直径。

[0063] 不受限制地,可用于形成本发明聚集体的纳米粒子至少有十种类型:(1) 由聚合物或其它材料形成的纳米粒子,感兴趣的分子 (例如治疗剂、显像剂或配体) 吸收 / 吸附于所述聚合物或材料、或在纳米粒子核上形成药物包衣;(2) 由感兴趣的分子形成的核而形成的纳米粒子,所述感兴趣的分子 (例如治疗剂、显像剂或配体) 包覆有聚合物或其它材料;(3) 由聚合物或其它材料形成的纳米粒子,感兴趣的分子 (例如治疗剂、显像剂或配体) 共价连接至所述聚合物或材料;(4) 由感兴趣的分子 (例如治疗剂、显像剂或配体) 与其它分子形成的纳米粒子;(5) 以如下方式形成的纳米粒子:使纳米粒子包含大致均匀的混合物,该混合物为治疗剂、显像剂或配体与纳米粒子组成成分或其它非药物物质的混合物;(6) 纯药物或药物混合物的纳米粒子,该纳米粒子在感兴趣的分子 (例如治疗剂、显像剂或配体) 的核上覆有包衣;(7) 不含任何相结合的感兴趣化合物的纳米粒子;(8) 全部由治疗剂、显像剂或生物活性化合物组成的纳米粒子;(9) 纳米粒子中渗透 (permeated) 有感兴趣的分子 (例如治疗剂、显像剂或配体) 的纳米粒子;以及 (10) 吸附有感兴趣的分子 (例如治疗剂、显像剂或配体) 的纳米粒子。

[0064] 在某些实施方式中,感兴趣的化合物 (例如治疗剂、显像剂或配体) 包覆在聚集体的外表面,即,感兴趣的化合物在聚集体的外表面形成包衣。不希望被理论约束,在聚集体中存在的纳米粒子的子集在表面上包含感兴趣的化合物 (即,表面包覆有感兴趣的化合物),并且这些纳米粒子随后将感兴趣的化合物递呈至聚集体的外表面。

[0065] 在某些实施方式中,在以纳米粒子形成聚集体后,可在聚集体的外表面包覆感兴趣的化合物。例如,配体和 / 或化学活性基团可递呈至聚集体中纳米粒子的外表面上,并且可利用这些配体和 / 或化学基团将感兴趣的化合物结合至聚集体的外表面。

[0066] 在某些实施方式中,感兴趣的化合物可吸收/吸附于预形成的聚集体的外表面上,以在聚集体的外表面上形成感兴趣的化合物包衣。

[0067] 并非聚集体中的每个纳米粒子都需要包含感兴趣的化合物。可以只有纳米粒子的子集包含感兴趣的化合物。例如,在聚集体中,至少 2%、至少 5%、至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、或 100% (即全部纳米粒子) 的纳米粒子可包含感兴趣的化合物。在某些实施方式中,并非所有纳米粒子均包含感兴趣的化合物。

[0068] 本领域技术人员清楚知晓许多本领域中熟知的用于药物递送的纳米粒子。相应地,可用于本发明的纳米粒子包括例如以下文件中所述的纳米粒子:美国专利 No. 6,645,517、No. 5,543,158、No. 7,348,026、No. 7,265,090、No. 7,541,046、No. 5,578,325、No. 7,371,738、No. 7,651,770、No. 9,801,189、No. 7,329,638、No. 7,601,331 和 No. 5,962,566; 以及美国专利申请公开 No. US2006/0280798、No. US2005/0281884、No. US2003/0223938、No. 2004/0001872、No. 2008/0019908、No. 2007/0269380、No. 2007/0264199、No. 2008/0138430、No. 2005/0003014、No. 2006/0127467、No. 2006/0078624、No. 2007/0243259、No. 2005/0058603、No. 2007/0053870、No. 2006/0105049、No. 2007/0224277、No. 2003/0147966、No. 2003/0082237、No. 2009/0226525、No. 2006/0233883、No. 2008/0193547、No. 2007/0292524、No. 2007/0014804、No. 2004/0219221、No. 2006/0193787、No. 2004/0081688、No. 2008/0095856、No. 2006/0134209 和 No. 2004/0247683, 以引用的方式将上述文件的内容全部并入本文。

[0069] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,纳米粒子是来自 Acusphere 的全氟丁烷 (perflubutane) 聚合物微球或 HDDS™ (疏水药物递送系统) (www.acusphere.com/technology/home.html)。全氟丁烷聚合物微球是通过制成含有 PLGA (聚乳酸-共-乙醇酸)、磷脂以及造孔剂 (pore-forming agent) 的乳状液而制备的。这一乳状液进一步通过喷雾干燥处理而制成类似于蜂窝结构的、含有气体的小型多孔微球。

[0070] 不希望受理论限制, HDDS™ 可将一大类无法在水中充分溶解的药物或疏水性药物转化为药物微球或包埋入小型微球的药物纳米球,从而可更快溶于水中。一种优选的 HDDS™ 是 AI-850™, 这是疏水药物紫杉醇的重制药物,与 Abraxis Bioscience 的 ABRAXANE® (导向癌症药物) 生物等效。可递送这种药物以抑制由于细胞过度生长导致的血管紧缩或内膜增生。

[0071] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述纳米粒子具有约 10nm 至约 500nm 的平均直径。在某些实施方式中,所述纳米粒子具有约 50nm 至约 250nm 的平均直径。在一个实施方式中,所述纳米粒子具有约 100nm 至约 250nm 的平均直径。在一个实施方式中,所述纳米粒子具有约 180nm 的平均直径。

[0072] 不受限制地,可用于本发明的纳米粒子可由任何材料组成。在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述纳米粒子包含聚合物,例如生物相容聚合物。所述聚合物由凝胶渗透色谱测定的平均分子量可在 20,000 至约 500,000 的范围内。

[0073] 本文所使用的术语“生物相容的”指的是在接触体液或组织时显示出基本没有细胞毒性或免疫原性。本文所使用的术语“聚合物”是指低聚物、共低聚物、高聚物和共高聚

物,例如,无规嵌段、多嵌段、星型、接枝、梯度共聚物及它们的组合。

[0074] 术语“生物相容聚合物”是指当在受试者体内使用时非毒性、化学惰性、以及大致上非免疫原性的聚合物以及大致上不溶于血液的聚合物。所述生物相容聚合物可以是不可生物降解的、或优选为可生物降解的。当原位使用时,所述生物相容聚合物还优选是非炎性的。

[0075] 可生物降解聚合物在本领域中已有公开。合适的可生物降解聚合物的实例包括但不限于:线性链状(linear-chain)聚合物、例如多肽、多核苷酸、多糖、聚乳酸、聚乙交酯、聚己内酯、聚乳酸和聚乙醇酸共聚物、聚酸酐、聚 ϵ -己内酯、聚酰胺、聚氨酯(polyurethanes)、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二氧六环酮、聚缩醛(polyacetal)、聚缩酮(polyketals)、聚碳酸酯、聚原碳酸酯(polyorthocarbonates)、聚二氢吡喃、聚磷腈、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚亚烷基草酸酯、聚亚烷基琥珀酸酯、聚苹果酸、聚氨基酸、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯、壳多糖(chitin)、壳聚糖(chitosan)、聚乳酸和聚乙醇酸共聚物、聚甘油癸二酸酯(PGS)、富马酸、癸二酸、以及包含上述一种或多种聚合物的共聚物、三元共聚物。其它可生物降解聚合物包括例如,明胶、胶原、丝(silk)、壳聚糖、藻酸盐/酯、纤维素、聚核酸等。

[0076] 合适的不可生物降解的生物相容聚合物包括,例如乙酸纤维素(包括二乙酸纤维素)、聚乙烯、聚丙烯、聚丁烯、聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚酰胺、尼龙、聚碳酸酯、聚硫化物、聚砷、水凝胶(例如,丙烯酸水凝胶(acrylics))、聚丙烯腈、聚乙烯醇、乙酸丁酸纤维素、硝化纤维素、氨基酯/碳酸酯共聚物、苯乙烯/马来酸共聚物、聚乙烯亚胺、泊洛沙姆(Poloxamers)(例如Pluronic,如泊洛沙姆407和泊洛沙姆188)、透明质酸酶(hyaluron)、肝素、琼脂糖、普鲁兰多糖(Pullulan),以及包含上述一种或多种聚合物的共聚物,例如乙烯/乙醇共聚合物(EVOH)。

[0077] 在某些实施方式中,所述生物相容聚合物是聚乳酸和聚乙醇酸共聚物、聚(甘油癸二酸酯)(PGS)、聚乙烯亚胺、Pluronic(泊洛沙姆407、泊洛沙姆188)、透明质酸酶、肝素、琼脂糖、或普鲁兰多糖。

[0078] 在某些实施方式中,所述聚合物为富马酸/癸二酸的共聚物。

[0079] 在某些实施方式中,所述纳米粒子为非聚合物纳米粒子。非聚合物纳米粒子可以是金属纳米粒子。在一个实施方式中,所述纳米粒子为金纳米粒子。

[0080] 除感兴趣的分子以外,所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分可包含额外的部分,所述部分可延长血液中聚集体或聚集体的纳米粒子成分的体内寿命。例如,所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分可包含延长血液中聚集体或聚集体的纳米粒子成分体内寿命的官能部分。所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分可包覆有官能部分。“包覆”意味着官能部分可存在于外表面。在某些实施方式中,聚集体的每个纳米粒子成分可包含官能部分。

[0081] 一种示例性的用于延长体内寿命的部分为聚乙二醇。相应地,所述聚集体可包含表面聚乙二醇化的纳米粒子。在某些实施方式中,所述官能部分可改变纳米粒子或聚集体的生物学分布。

[0082] 在某些实施方式中,所述官能部分可以是允许在体内自我分别(self distinction)或非自我分别的分子。例如,所述官能部分可以是被认为在体内自我分子的

分子。不希望受理论的束缚,被认为是自我的分子不启动免疫反应和 / 或分子的清除。所述自我分子可以在体内与可确认其为自我分子的受体或分子相互作用。包含这种自我分子的聚集体也将被认为是自我的,并且其清除受到抑制或降低。

[0083] 在某些实施方式中,所述官能部分为 CD47 或其片段。所述片段可以是被识别为体内自我分子的片段。CD47 或其片段可以在巨噬细胞的表面与受体相互作用以表明“自我”,从而抑制所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分被巨噬细胞吞噬。所述聚集体可包含一个 (或多个) CD47 或其片段。在某些实施方式中,所述聚集体的纳米粒子成分的至少一部分可包含一个 (或多个) CD47 或其片段。

[0084] 红细胞

[0085] 虽然讨论了本发明关于聚集体的多个方面,然而也可使用红细胞 (RBC) 代替聚集体,其中,感兴趣的化合物 (例如治疗剂和 / 或显像剂) 与红细胞相结合。本发明人已经发现封装入红细胞的化合物可在切应力作用下从红细胞中优先释放。相应地,在一方面,本发明提供一种用于对受试者中的狭窄、狭窄病变、血液凝块、阻塞病变和 / 或内出血进行治疗或成像的方法,所述方法包括向有需要的受试者给予红细胞,其中,所述红细胞包含治疗剂和 / 或显像剂。

[0086] 对于将化合物与 RBC 结合有两种主要方法。最广泛使用的方法是使用若干封装方法中的一种将化合物封装于 RBC 内。第二种方法是可逆或不可逆地将化合物附着于 RBC 膜上。相应地,在某些实施方式中,感兴趣的化合物 (例如,治疗剂和 / 或显像剂) 封装于 RBC 内。因此,在感兴趣的化合物与 RBC 膜间没有共价连接。

[0087] 红细胞为血液中最普遍的细胞,负责氧运输并具有示例性的两面凹的形状。正常人 RBC 具有 7-8 μm 的直径以及 90f1 的平均体积。在哺乳动物中,红细胞是无核的,并在成熟过程中失去其细胞器。人体通常拥有 $2-3 \times 10^{13}$ 个 RBC,并以 2 百万个每秒的速度连续不断地制造。RBC 在其 100-120 天的寿命内在循环系统内移动,直至被网状内皮系统 (RES) 中的巨噬细胞选择性清除。

[0088] 成熟、两面凹的 RBC 的表面积约为 136 μm^2 ,但可膨胀至约 150f1 的球形。值得注意的是 RBC 还可穿过直径为 2-3 μm 的未受损伤的毛细血管。RBC 膜与组织为均一壳层 (uniform shell) 的膜骨架蛋白紧密相关。RBC 的形状可进行多次可逆变形。RBC 存活的重要决定因素是其可变形性。影响可变形性的关键因素是内部粘度 (internal viscosity) (主要来自 RBC 血红蛋白)、细胞的表面 / 体积以及膜固有的可变形性。RBC 具有其它非常有趣的特性,即,由于将其置入高渗溶液时收缩,而置入低渗溶液时则膨胀,因此可作为渗透压力计。RBC 可达到导致膜上出现孔洞 (10nm 直至 500nm) 的临界溶血体积。这些过程通常是可逆的,在溶血后,孔洞闭合,细胞恢复其两面凹的形状。

[0089] 红细胞由于可完全生物降解而不产生有毒产物,并尤其在使用自体红细胞时显示出高度生物相容性,因此是生物相容的载体。红细胞可通过多种技术容易地离体操作以封装不同分子,之后可获得经装载的红细胞,其形态特性、免疫特性和生化特性都与天然细胞相似。由于缺少核和其它细胞器,红细胞的大部分体积都能用于封装药物。红细胞保护所封装的药物免于由内源性因素导致的过早失活与降解,并同时避免了受试者对药物的毒性效应产生的免疫反应。存在多种可被封装的化学物质。相比其它合成载体,它们在循环系统中寿命更长;并且,由于具备多种酶促活性 (可直接影响所装载的分子),它们可作

为生物反应器发挥作用；在装载前药 (prodrug) 的情况下，它们能够产生活性药物自身。

[0090] 不受限制地，血红细胞可包括自体血红细胞，即从需要治疗的受试者处取得的细胞（即，供体和受体为同一个体）。自体血红细胞具有避免任何基于免疫的细胞排斥这一优点。或者，所述细胞可以是异源的，例如，由供体处取得。第二受试者可以是相同种或不同种的。示例性地，当所述细胞来自供体时，其将来自与受体足够免疫相容的供体，即不会产生移植排斥，以减小或去除对免疫抑制的需求。在某些实施方式中，所述细胞取自异种来源 (xenogeneic source)，即经遗传工程改造至与受体或受体的种足够免疫相容的非人哺乳动物。确定免疫相容性的方法是本领域已知的，并包括评定供体 - 受体对于 HLA 与 ABO 决定子的相容性的组织配型，参见例如 *Transplantation Immunology*, Bach 与 Auchincloss, Eds. (Wiley, John&Sons, Incorporated 1994)。在某些实施方式中，血红细胞是重组血红细胞或血红细胞衍生的囊泡，例如在美国专利 No. 7, 521, 174 以及美国专利申请公开 No. 2009/0274630 中所描述的，以引用的方式将两者的内容全部并入本文。

[0091] 许多不同方法可用于将感兴趣的化合物装载或封装至 RBC 中。这些方法中有些具有物理性（例如，基于渗透作用和电脉冲的方法）或化学性（例如，对膜进行化学扰动）。

[0092] 最广泛用于红细胞装载的方法通常基于 RBC 的如下显著特性：当置于降低的渗透压条件下时（如在低渗溶液存在时），RBC 体积增加。相应地，基于渗透作用的方法构成了用于在血红细胞中封装化合物的更标准的方法。虽然不同方法之间在方法论方面存在差异，它们全都是基于将红细胞暴露于低渗溶液时，伴有红细胞膜通透性增加的细胞膨胀。由于红细胞在降低的渗透压条件下膜上出现孔洞，因此有利于封装物质。存在这些方法的几种变型，例如低渗稀释、低渗预膨胀 (pre-swelling)、渗透脉冲、低渗溶血、以及低渗透析，后者为最普遍使用的方法。

[0093] 低渗溶血过程有三种可用的变型：稀释法、预膨胀稀释法和透析法。通常使用低渗透析法，因为这一方法由其过程而保留了 RBC 的生化特性和生理特性，并获得最高的封装百分比。

[0094] 在低渗透析中，将具有适当红细胞比容的红细胞悬浮液置于透析袋中，在 4°C 下利用低渗缓冲液进行透析，重量渗透摩尔浓度 (osmolalities) 范围为 100mosM/kg (狗红细胞中) 至 200-220mosM/kg (羊红细胞中) 的。一般而言，用于人红细胞的推荐重量渗透摩尔浓度为约 120mosM/kg。介质的重量渗透摩尔浓度暗含着在透析的红细胞的封装效率和最小溶血可能之间有所折衷。待封装的化合物倾向于包含至透析袋内的红细胞悬浮液中。虽然组成并不相同，低渗缓冲液通常包括 NaH_2PO_4 、 NaHCO_3 、葡萄糖、还原型谷胱甘肽和 ATP (pH 为 7.4)。可将 ATP 和还原型谷胱甘肽加入透析缓冲液中以分别发挥保持细胞能量以及还原红细胞内部环境的作用。透析时间可在 20min 至 180min 间变化。为了进行低渗透析，可使用如 C. Ropars, G. Avenard 与 M. Chassaigne. In: *Methods in Enzymology*, 149 卷, R. Green 与 K. J. Widder, Editors, Academic Press, San Diego (1987), 242-248 页所描述的持续流动透析装置。

[0095] 随后，在 37°C 下将经装载的红细胞置于等渗介质中 10min 来进行退火过程。最后，在 37°C 下使用高渗缓冲液进行红细胞再密封。所述高渗缓冲液通常包含腺嘌呤、肌苷、葡萄糖、丙酮酸盐 / 酯、 NaH_2PO_4 以及 NaCl (pH 值为 7.4)。在封装过程结束时，再次将红细胞悬浮于自体血浆中以用于后续给药。

[0096] 当使用低渗透析时,几个因素可影响封装性能,即所用溶液的渗透压、透析时间、介质的 pH 值、温度、与红细胞接触的药物或肽的浓度等。该程序使得能够封装约 40% -50% 所加入的化合物。化合物的细胞内终浓度与细胞外浓度相似。

[0097] 此外,可从外部将 $ZnCl_2$ 加至经装载的 RBC。不希望受理论约束,这将诱导带 3 蛋白 (band 3 protein, RBC 表面上的阴离子转运蛋白) 的可逆集聚化 (clusterization)。通过改变使用的 Zn^{2+} 的量,能够通过控制带 3 蛋白集聚的程度而对经处理的细胞的体内存活率进行调整。

[0098] 渗透脉冲法是基于渗透作用的方法的变型,该方法使用二甲亚砜 (DMSO) 促进物质进入红细胞。其机理为跨越红细胞膜的瞬时渗透梯度,其结果为药物被装载入红细胞。渗透脉冲法的使用在例如 R. Franco, R. Barker 与 M. Weiner, *Adv. Biosci. (series)* 67 (1987), 63-72 页中有所描述,以引用的方式将其内容并入本文。

[0099] 低渗溶血的使用在例如 S. Jain 与 N. K. Jain, *Indian J. Pharm. Sci.* 59 (1997), 275-281 页; G. M. Ihler 与 H. C. W. Tsong, *Methods Enzymol. (series)* 149 (1987), 221-229 页; 以及 G. M. Ihler, *Pharmacol. Ther.* 20 (1983), 151-169 页中有所描述,以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。

[0100] 低渗稀释的使用在例如 D. A. Lewis 与 H. O. Alpar, *Int. J. Pharm.* 22 (1984), 137-146 页; U. Zimmermann, In: *Targeted Drugs*, E. P. Goldberg, Editor, John Wiley & Sons, New York (1983), 153-200 页; V. Jaitely 等, *Indian Drugs* 33 (1996), 589-594 页; S. J. Updike 与 R. T. Wakamiya, *J. Lab. Clin. Med.* 101 (1983), 679-691 页; D. A. Lewis, *Pharm. J.* 233 (1984), 384-385 页; K. Adriaenssens 等, *Clin. Chem.* 22 (1976), 323-326 页; R. Baker, *Nature* 215 (1967), 424-425 页; G. M. Ihler 与 H. C. W. Tsong, *Methods Enzymol. (series)* 149 (1987), 221-229 页; S. J. Updike, R. T. Wakamiya 与 E. N. Lightfoot, *Science* 193 (1976), 681-683 页; N. Talwar 与 N. K. Jain, *Drug Devel. Ind. Pharm.* 18 (1992), 1799-1812 页; E. Pitt 等, *Biochem. Pharmacol.* 22 (1983), 3359-3368 页; G. M. Ihler, R. M. Glew 与 F. W. Schnure, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 70 (1973), 2663-2666 页; J. R. DeLoach 与 G. M. Ihler, *Biochim. Biophys. Acta* 496 (1977), 136-145 页; 以及 S. Bhaskaran 与 S. S. Dhir, *Indian J. Pharm. Sci.* 57 (1995), 240-242 页中有所描述,以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。

[0101] 低渗透析的使用在例如 U. Zimmermann, In: *Targeted Drugs*, E. P. Goldberg, Editor, John Wiley & Sons, New York (1983), 153-200 页; V. Jaitely 等, *Indian Drugs* 33 (1996), 589-594 页; H. G. Erchler 等, *Clin. Pharmacol. Ther.* 40 (1986), 300-303 页; G. M. Ihler 与 H. C. W. Tsong, *Methods Enzymol. (series)* 149 (1987), 221-229 页; U. Benatti 等, *Adv. Biosci. (series)* 67 (1987), 129-136 页; R. Kravtsoff 等, *J. Pharm. Pharmacol.* 42 (1990), 473-476 页; J. D. Berman, *Adv. Biosci. (series)* 67 (1987), 145-152 页; J. R. DeLoach 等, *Adv. Biosci. (series)* 67 (1987), 183-190 页; J. R. DeLoach 与 G. M. Ihler, *Biochim. Biophys. Acta* 496 (1977), 136-145 页; M. Jrade 等, *Adv. Biosci. (series)* 67 (1987), 29-36 页; A. Zanella 等, *Adv. Biosci. (series)* 67 (1987), 17-27 页; G. Fiorelli 等, *Adv. Biosci. (series)* 67 (1987), 47-54 页; 以及 M. I. Garin 等, *Pharm. Res.* 13 (1996), 869-874 页中有所描述,以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。

[0102] 低渗预膨胀的使用在例如 V. Jaitely 等, *Indian Drugs* 33(1996), 589-594 页; S. Jain 与 N. K. Jain, *Indian J. Pharm. Sci.* 59(1997), 275-281 页; H. O. Alpar 与 W. J. Irwin, *Adv. Biosci. (series)* 67(1987), 1-9 页; N. Talwar 与 N. K. Jain, *J. Control. Release* 20(1992), 133-142 页; D. J. Jenner 等, *Br. J. Pharmacol.* 73(1981), 212P-213P 页; H. O. Alpar 与 D. A. Lewis, *Biochem. Pharmacol.* 34(1985), 257-261 页; G. M. Ihler 与 H. C. W. Tsong, *Methods Enzymol. (series)* 149(1987), 221-229 页; E. Pitt, D. A. Lewis 与 R. Offord, *Biochem. Pharmacol.* 132(1983), 3355-3358 页; N. Talwar 与 N. K. Jain, *Drug Devel. Ind. Pharm.* 18(1992), 1799-1812 页; E. Pitt 等, *Biochem. Pharmacol.* 22(1983), 3359-3368 页; S. Jain, S. K. Jain 与 V. K. Dixit, *Drug Devel. Ind. Pharm.* 23(1997), 999-1006 页; H. Tajerzadeh 与 M. Hamidi, *Drug Devel. Ind. Pharm.* 26(2000), 1247-1257 页; M. Hamidi 等, *Drug Deliv.* 8(2001), 231-237 页; 以及 J. Bird, R. Best 与 D. A. Lewis, *J. Pharm. Pharmacol.* 35(1983), 246-247 页中有所描述, 以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。

[0103] 还可通过将细胞暴露至膜活性药物 (如伯氨喹 (primaquine)、氢化可的松、长春碱 (vinblastine) 和氯丙嗪) 来将化合物封装入血红细胞, 已知所述膜活性药物在细胞膜中诱导口型红细胞 (stomatocyte) 形成。化学扰动的使用在例如 U. Zimmermann, In: *Targeted Drugs*, E. P. Goldberg, Editor, John Wiley&Sons, New York(1983), 153-200 页; J. Connor 与 A. J. Schroit, *Adv. Biosci. (series)* 67(1987), 163-171 页; I. Ben-Bassat, K. G. Bensch 与 S. L. Schrier, *J. Clin. Invest.* 51(1972), 1833-1844 页; L. M. Matovcik, I. G. Junga 与 S. L. Schrier, *Drug-induced endocytosis of neonatal erythrocytes. Blood* 65(1985), 1056-1063 页; S. L. Schrier, A. Zachowski 与 P. F. Devaux, *Blood* 79(1992), 782-786 页; 以及 M. Tonetti 等, *Eur. J. Cancer* 27(1991), 947-948 页中有所描述, 以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。

[0104] 电穿孔法基于如下内容: 通过将细胞暴露至强外部电场而在血红细胞膜上诱导裂孔。这些裂孔能允许不同尺寸的化合物进入。这一封装方法是其它通常使用的技术的良好替代方法, 并已经用于封装酶 (例如乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶) 和药物 (例如双氯芬酸钠)。电穿孔稀释的使用在例如 D. A. Lewis 与 H. O. Alpar, *Int. J. Pharm.* 22(1984), 137-146 页; U. Zimmermann, In: *Targeted Drugs*, E. P. Goldberg, Editor, John Wiley&Sons, New York(1983), 153-200 页; V. Jaitely 等, *Indian Drugs* 33(1996), 589-594 页; D. A. Lewis, *Pharm. J.* 233(1984), 384-385 页; K. Kinoshita 与 T. Y. Tsong, *Nature* 272(1978), 258-260 页; S. Jain, S. K. Jain 与 V. K. Dixit, *Indian Drugs* 32(1995), 471-476 页; C. A. Kruse 等, *Adv. Biosci. (series)* 67(1987), 137-144 页; U. Zimmermann, F. Riemann 与 G. Pilwat, *Biochim. Biophys. Acta* 436(1976), 460-474 页; D. H. Mitchell, G. T. James 与 C. A. Kruse, *Biotechnol. Appl. Biochem.* 12(1990) (3), 264-275 页; T. Y. Tsong, *Biophys. J.* 60(1991), 297-306 页; C. Lizano 等, *Biochim. Biophys. Acta* 1425(1998), 328-336 页; C. Lizano, M. T. Perez 与 M. Pinilla, *Life Sci.* 68(2001), 2001-2016 页; Q. Dong 与 W. Jin, *Electrophoresis* 2213(2001), 2786-2792 页; M. Haritou 等, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 19(1988), 205-217 页; 以及 P. C. Mangal 与 A. Kaur, *Indian J. Biochem. Biophys.* 28(1991), 219-221 页中有所描述, 以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。

[0105] 用于将感兴趣的化合物封装入 RBC 的方法还在例如 L. Rossi, S. Serafini 与 M. Magnani, In :M. Magnani, Editor, *Erythrocytes Engineering for Drug Delivery and Targeting*, M. Magnani, Editor, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York(2003), 1-18 页 ;C. Lizano, M. T. Perez 与 M. Pinilla, *Life Sci.* 68(2001), 2001-2016 页 ; R. S. Franco 等, *Transfusion* 30(1990), 196-200 页 ;M. Ihler, *Bibl. Haematol.* 51(1985), 127-133 页 ;G. M. Ihler 与 H. C. W. Tsong, *Methods Enzymol. (series)* 149(1987), 221-229 页 ;S. E. Mulholland 等, *Pharm. Res.* 16(1999) (4), 514-518 页 ;以及 L. A. Lotero, G. Olmos 与 J. C. Diez, *Biochim. Biophys. Acta* 1620(2003) (1-3), 160-166 页中有所描述, 以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。

[0106] 已将许多活性物质封装入 RBC。参见例如 M. Magnan 等, *Drug Deliv.* 2(1995), 57-61 页 ;U. Benatti 等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 220(1996), 20-25 页 ; A. Fraternale, L. Rossi and M. Magnani, *Biochem. Biophys. Acta* 1291(1996), 149-154 页 ;L. Rossi 等, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 15(1999), 345-353 页 ;M. Magnani 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93(1996), 4403-4408 页 ;L. Rossi 等, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 14(1998), 435-444 页 ;L. Rossi 等, *J. Antimicrob. Chemother.* 47(2001), 819-827 页 ;P. Franchetti 等, *Antivir. Chem. Chemother.* 12(2001), 151-159 页 ; P. Franchetti 等, *Antivir. Res.* 47(2000), 149-158 页 ;M. D'Ascenzo 等, In :*Erythrocytes as Drug Carriers in Medicine*, U. Sprandel 与 J. L. Way, Editors, Plenum Press, New York(1997), 81-88 页 ;R. Crinelli 等, *Blood Cells Mol. Diseases* 26(2000), 211-222 页 ;L. Rossi 等, *Biotechnol. Appl. Biochem.* 33(2001), 85-89 页 ;L. Rossi 等, *Blood Cells Mol. Diseases* 33(2004), 57-63 页 ;R. Kravtsoff 等, In :*Advances in the Biosciences*, R. Green and J. R. De Loach, Editors, Pergamon Press, Oxford(1991), 127-137 页 ;M. Magnani 等, *Biotechnol. Appl. Biochem.* 18(1993), 217-226 页 ;M. Magnani 等, *Alcohol Clin. Exp. Res.* 13(1989), 849 页 ;L. Rossi 等, In :*Resealed Erythrocytes as Carriers and Bioreactors*, R. Green and J. R. De Loach, Editors, Pergamon Press, Oxford(1991), 169-179 页 ;L. Rossi 等, *J. Antimicrob. Chemother.* 53(2004), 863-866 页 ;C. De Chastellier, T. Lang and L. Thilo, *Eur. J. Cell. Biol.* 68(1995), 167-182 页 ; A. Antonelli 等, *Br. J. Haematol.* 104(1999), 475-481 页 ;A. Fraternale 等, *Antivir. Res.* 56(2002), 263-272 页 ;A. T. Palamara 等, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 12(1996), 1373-1381 页 ;A. Fraternale 等, *J. Antimicrob. Chemother.* 52(2003), 551-554 页 ;R. Buhl 等, *Lancet* 2(1989), 1294-1298 页 ;F. J. Staal 等, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 8(1992), 305-311 页 ;S. Mihm 等, *FASEB J.* 9(1995), 246-252 页 ;E. Garaci 等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 188(1992), 1090-1096 页 ;A. T. Palamara 等, *Antivir. Res.* 27(1995), 237-253 页 ;A. T. Palamara 等, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 12(1996), 1537-1541 页 ; M. Magnani 等, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 13(1997), 1093-1099 页 ;Y. Murata 等, *Int. Immunol.* 14(2002), 201-212 页 ;M. Egholm 等, *Nature* 365(1993), 566-568 页 ;P. Wittung 等, *FEBS Lett.* 365(1995), 27-29 页 ;L. Chiarantini 等, *Biochemistry* 41(2002), 8471-8477 页 ;以及 H. Arima 等, *J. Pharm. Sci.* 86(1997), 1079-1084 页, 以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。在这些引用文献的大多数中, 所述药物作为非扩散性前药封装,

所述前药通过 RBC 驻留酶 (resident enzyme) 转化为扩散性药物并释放进入循环。或者, 所述药物维持在 RBC 中直至这些 RBC 被巨噬细胞靶向并吞噬, 此时其内含物得以释放。在某些情况下, 将 RBC 用作降解代谢物或外源物 (xenobiotics) 的循环生物反应器。这种情况下, 将酶封装入 RBC, 其中只要细胞循环, 所述酶就在 RBC 中保持其催化活性。在能穿过 RBC 膜的代谢物和 / 或外源物接触细胞内的酶时, 这些修饰的 RBC 能够起到循环生物反应器的作用。

[0107] 除了与感兴趣的化合物 (例如治疗剂和 / 或显像剂) 结合以外, 许多物质实体 (entities) (例如配体) 也能与血红细胞结合。这些配体可利用本领域已知的方法附着于血红细胞膜上。例如, 可利用非特异性化学交联接头 (如鞣酸和氯化铬) 将配体结合至 RBC。参见例如 V. R. Muzykantov 等, *Anal Biochem.* (1993) 208:338-342; V. R. Muzykantov 等, *Am J Pathol.* (1987) 128:276-285; 以及 L. Chiarantini 等, *Biotechnol Appl Biochem.* (1992), 15:171-184, 以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。或者, 可利用用于将限定的反应性基团结合至 RBC 膜上的特异性交联接头将配体结合至 RBC。特别地, 在许多体外和体内应用中, 利用生物素的 NHS 酯进行的 RBC 赖氨酸残基的受控生物素化是将物质 (cargoes) 缀合 (conjugation) 至 RBC 表面最普遍的手段之一。用于将分子连接至 RBC 的特异性交联接头的使用在例如 G. A. Orr GA, *J Biol Chem.* (1981) 256:761-766; W. Godfrey 等, *Exp Cell Res.* (1981) 135:137-145; E. Roffman 等, *Biochem Biophys Res Commun.* (1986) 136:80-85; E. A. Bayer 等, *Anal Biochem.* (1987) 161:262-271; M. Wilchek 等, *Biochem Biophys Res Commun.* (1986) 138:872-879; G. P. Samokhin 等, *FEBS Lett.* (1983) 154:257-261; V. R. Muzykantov 等, *J Immunol Methods.* (1993) 158:183-190; M. D. Smirnov 等, *Biochem Biophys Res Commun.* (1983) 116:99-105; V. R. Muzykantov 等, *FEBS Lett.* (1985) 182:62-66; M. Magnani 等, *Biotechnol Appl Biochem.* (1994) 20(Pt 3):335-345; V. R. Muzykantov 等, *Anal Biochem.* (1994) 223:142-148; 以及 H. Cowley 等, *Transfusion* (1999) 39:163-168 中有所描述, 以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。

[0108] 缀合高度亲水性的链长范围在 MW 3-10kD 内的聚乙二醇 (PEG) 已经成为通用的“秘密”技术, 该技术延长循环, 并对体内防御系统掩蔽脂质体、纳米粒子、聚合物纳米载体、蛋白质、其它药物载体以及药物本身。相应地, 本文描述的血红细胞可以 PEG 化。不希望受理论约束, 包覆有 PEG 的 RBC 经受调理作用、被吞噬细胞吞噬和被抗 RBC 抗原的抗体识别的效果下降。将 PEG 结合至 RBC 的方法在本领域是熟知的, 并在例如 A. J. Bradley 等, *Transfusion* 41(2001)1225-1233 页; D. Sabolovic 等, *Electrophoresis* 21(2000)301-306 页; P. Nacharaju 等, *Transfusion* 45(2005)374-383 页; P. Nacharaju 等, *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 35(2007)107-118 页; H. A. Chung 等, *J Biomed Mater Res A* 70(2004)179-185 页; M. D. Scott 等, *Proc Natl Acad Sci USA* 94(1997)7566-7571 页; J. K. Leach, A. Hinman 与 E. A. O' Rear, *Biomed Sci Instrum* 38(2002)333-338 页; 以及 S. Hashemi-Najafabadi 等, *Bioconjug Chem* 17(2006)1288-1293 页中有所描述, 以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。还可通过 Pluronic 修饰 RBC, Pluronic 是亲水性较弱部分的末端结合两条 PEG 链的三嵌段共聚物, 这在 J. K. Armstrong 等, *Biorheology* 38(2001)239-247 页中有所描述, 以引用的方式将其

内容并入本文。

[0109] 在某些实施方式中，RBC 包含至少一种治疗剂和至少一种显像剂或造影剂。这对于用于治疗诊断学的治疗剂和显像剂或造影剂的同时递送是有用的。

[0110] 微胶囊

[0111] 还可将感兴趣的化合物（例如治疗剂和 / 或显像剂）封装入微胶囊，以递送至狭窄位点。相应地，在一方面，本发明提供一种用于对受试者中的狭窄、狭窄病变、血液凝块、阻塞病变、和 / 或内出血进行治疗或成像的方法，所述方法包括向有需要的受试者给予微胶囊，其中所述微胶囊包含治疗剂和 / 或显像剂。不希望受理论限制，所述微胶囊在狭窄位点处升高的切应力下分裂并释放感兴趣的化合物（例如，治疗剂或显像剂）。

[0112] 本文所使用的术语“微胶囊”指的是球体、立方体、多面体、棱柱、圆柱、棒状、盘状或其它几何形状或不规则形状的结构，其尺寸范围为约 1 微米至约 5,000 微米的数量级，该结构由包围位于壳内的封装介质（例如感兴趣的化合物）的不同聚合物壳（作为成壁材料）组成。这一术语与微球不同，微球是由分散于聚合物中的感兴趣的化合物的球形均匀颗粒构成，并在严格意义上是球形中空粒子。

[0113] 微胶囊可以是单层微胶囊或多层微胶囊。本文所使用的术语“单层微胶囊”是指由单层聚合物壳及封装化合物（位于壳内微胶囊中心）构成的微胶囊。术语“多层微胶囊”是指由内核微胶囊和一层或多层外部聚合物壳构成的微胶囊。术语“双层微胶囊”是指由包覆有第二聚合物壳的内核微胶囊构成的微胶囊。在微封装过程中，将核微胶囊引入聚合物 - 增塑剂 (plasticizer) 溶液或聚合物 - 矿物质分散液中，并促进形成“胚胎”壳，所述胚胎壳转变为双层微胶囊的结构性固体壳。

[0114] 本文所使用的术语“内核微胶囊”是指位于双层或多层微胶囊内部的如上文定义的单层微胶囊。

[0115] 术语“成壁聚合物”示例性地是指如本文定义的聚合物或两种以上不同聚合物的组合，所述聚合物形成微胶囊的外壁或外层或外壳的组分。在某些实施方式中，所述成壁聚合物是生物相容聚合物。

[0116] 在某些实施方式中，所述成壁聚合物是泊洛沙姆。泊洛沙姆是非离子三嵌段共聚物，其由中部的聚氧丙烯（聚（环氧丙烷））疏水链以及两侧的两条聚氧乙烯（聚（环氧乙烷））亲水链组成。泊洛沙姆以商品名 Pluronic 或 Pluronics 而为人所知。由于聚合物嵌段长度可以定制，存在许多性质略有差别的不同泊洛沙姆。对于通用术语“泊洛沙姆”，这些共聚物通常以字母“P”（表示泊洛沙姆）加上之后的三位数字命名，前两位数字 $\times 100$ 给出聚氧丙烯核的近似分子量，最后一位数字 $\times 10$ 给出聚氧乙烯含量的百分比（例如，P407 = 聚氧丙烯分子量为 4,000g/mol、聚氧乙烯含量为 70% 的泊洛沙姆）。对于商品名 Pluronic，这些共聚物的命名以定义其室温下物理形态的字母起始（L = 液体、P = 糊状物 (paste)、F = 薄片 (flake)（固体））并在之后加上两位或三位数字，数字标号的首位（三位数字则为前两位）乘以 300 表示疏水链段的近似分子量；最后一位数字 $\times 10$ 给出聚氧乙烯含量的百分比（例如，L61 = 聚氧丙烯分子量为 1,800g/mol、聚氧乙烯含量为 10% 的 Pluronic）。在某些实施方式中，所述泊洛沙姆是 Pluronic F127。

[0117] 本文所使用的术语“聚合物壳”是指含有成壁聚合物并任选地含有其它成分（如塑化剂和 / 或矿物质）的聚合物层。

[0118] 根据所封装的物质的性质以及所使用的成壁聚合物的类型,存在多种可用于形成微胶囊的技术。用于将不溶于水的物质(如某些维生素、药物和油)封装入不溶于水的聚合物的广泛使用的方法是溶剂去除法(solvent removal method)。通常在这一方法中,将所需的成壁聚合物溶于适当的有机溶剂中。这一操作后加入待封装的所需化合物。将这一化合物溶解或分散于所述有机溶剂中。将所得到的有机溶液或分散液分散于水相中,以获得油质微粒子分散于水相中的水包油型乳状液。在完成从微粒子中除去溶剂的步骤后,形成微胶囊。对于这一方法,基本先决条件是使用能同时有效溶解待封装的化合物和成壁材料的溶剂。这一溶剂必须仅部分可溶于水,产生有机相处于连续水相中的乳状液。由于能促进微封装过程,含氯溶剂(如二氯甲烷和氯仿)以及乙二醇或它们与其它溶剂的混合物已被广泛使用。

[0119] 不受限制地,溶剂可通过真空蒸馏、蒸发或以水萃取而除去。用于除去溶剂的示例性方法在例如美国专利 No. 4,384,975 与 No. 3,891,570 中有所描述,将上述文献内容全部并入本文。

[0120] 用于形成微胶囊的方法在例如美国专利 No. 3,173,878 ;No. 3,460,972 ; No. 3,516,941 ;No. 4,089,802 ;No. 4,093,556 ;No. 4,105,823 ;No. 4,140,516 ; No. 4,157,983 ;No. 4,219,604 ;No. 4,219,631 ;No. 4,221,710 ;No. 4,272,282 ; No. 4,534,783 ;No. 4,557,755 ;No. 4,574,110 ;No. 4,601,863 ;No. 4,711,749 ; No. 4,753,759 ;No. 4,898,696 ;No. 4,936,916 ;No. 4,956,129 ;No. 4,957,666 ; No. 5,011,634 ;No. 5,061,410 ;No. 5,160,529 ;No. 5,204,185 ;No. 5,236,782 ; No. 5,401,577 ;No. 5,529,877 ;No. 5,603,986 ;No. 5,650,173 ;No. 5,654,008 ; No. 5,733,561 ;No. 5,837,653 ;No. 5,861,360 ;No. 5,86,9424 ;No. 6,099,864 ; No. 6,197,789 ;No. 6,248,364 ;No. 6,251,920 ;No. 6,270,836 ;No. 6,524,763 ; No. 6,534,091 ;No. 6,733,790 ;No. 6,818,296 ;No. 6,951,836 ;No. 6,969,530 ; No. 6,974,592 ;No. 7,041,277 ;No. 7,736,695 ;No. 7,803,422 ;No. 7,833,640 ; 以及 No. 7,897,555,与美国专利公开 No. 2003/0118822 ;No. 2004/0115280 ;No. 2004/0170693 ; No. 2006/0040844 ;No. 2007/0042184 ;No. 2006/0256423 ;No. 2009/0289216 ; 以及 No. 2010/0009893 中有所描述,以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。用于制备多壁微球的方法在例如美国专利 No. 3,429,827 ;No. 4,861,627 ;No. 5,795,570 ;No. 5,985,354 ; No. 6,511,749 ;以及 No. 6,528,035,与美国专利申请公开 No. 2003/0222378 中有所描述,以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。

[0121] 本文所述的微胶囊能分裂时所经受的切应力为 $5\text{dyn}/\text{cm}^2$ 至 $3000\text{dyn}/\text{cm}^2$ 。在某些实施方式中,本文所述的微胶囊分裂时所经受的切应力为 $\geq 5\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 6\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 7\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 8\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 9\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 10\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 11\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 12\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 13\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 14\text{dyn}/\text{cm}^2$ 、 $\geq 15\text{dyn}/\text{cm}^2$,或 $\geq 20\text{dyn}/\text{cm}^2$ 。

[0122] 本文所使用的“分裂”是指微胶囊的聚合物壳破碎为小片。将理解的是不要求聚合物壳完全解体。相应地,在某些实施方式中,与对照切变条件(例如,正常血管切应力)相比,微胶囊可在切应力条件(例如,狭窄位点切应力)下以如下方式分裂:使聚合物壳的至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、或 100%(即完全

锆、氧化铪、氧化铟、氧化铅、氧化镁、氧化汞、三氧化钼、一氧化镍、五氧化二铌、氧化铊、二氧化硒、二氧化硅、氧化银、五氧化二钽、二氧化碲、氧化铊、氧化钽、氧化锡、三氧化钨、氧化铀、五氧化二钒、氧化铍、氧化锌、二氧化锆、氧化铈、氧化镨、氧化钬、氧化铈、氧化钷、氧化钆、氧化钇、三氧化二镧、氧化镨、氧化钆、氧化钷、氧化钆、过氧化钽、氧化铊、氧化铈、二氧化钷等)；纳米粒子(例如,金属纳米粒子、无机纳米粒子、金纳米粒子、二氧化硅纳米粒子、碳酸钙粒子等)；显像剂；造影剂；单糖；二糖；三糖；寡糖；多糖；氨基酸；生物大分子,例如,肽、蛋白质、肽类似物及其衍生物、肽模拟物(peptidomimetics)、核酸、核酸类似物及衍生物、多核苷酸、寡核苷酸、酶、抗体及其部分和片段、单克隆抗体及其部分和片段、多克隆抗体及其部分和片段；由生物材料(如细菌、植物、真菌、或动物细胞或组织)制备而得的提取物；天然存在的或合成的组合物、颗粒物(particulate)、非聚集纳米粒子；或上述物质的任意组合。所述化合物可以是疏水化合物、亲水化合物、或两亲化合物。

[0129] 在某些实施方式中,所述分子为治疗剂,并且为单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

[0130] 在某些实施方式中,所述分子为诊断剂,并且为单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

[0131] 在某些实施方式中,所述分子为靶向配体,并且为单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

[0132] 本文所使用的术语“颗粒物”是指粒子、粉末、薄片(flake)等,其本身以相对较小的形式存在,并可以由例如研磨、切丝(shredding)、破碎(fragmenting)、粉碎(pulverizing)、雾化(atomizing)或其它方式将较大的材料分割至相对较小的形式。

[0133] 本文所使用的术语“非聚集纳米粒子”是指在本文所述的聚集条件下并不聚集的纳米粒子。

[0134] 本文所使用的术语“小分子”可以指“类天然产物(natural product-like)”的化合物,然而术语“小分子”并不限于“类天然产物”化合物。特别地,小分子的示例性特征在于其包含数个碳-碳键,分子量低于5000道尔顿(5kD)、优选低于3kD、更优选低于2kD、并最优选低于1kD。在某些情况下非常优选的是,小分子的分子量等于或低于700道尔顿。

[0135] 在一个实施方式中,所述化合物是肽或蛋白质。本文所使用的术语“肽”以其最广义使用,是指包含两个以上氨基酸、氨基酸等同物或其它非氨基基团(彼此间通过肽键或改性(modified)肽键相连接)的化合物。肽等同物可在如下方面与常规肽不同:通过以有关的有机酸(如PABA)、氨基酸等替换一个或多个氨基酸、或对侧链或官能团进行取代或修饰。肽可以是任意尺寸的;然而,在某些实施方式中,优选具有20个以下总氨基酸的肽。另外,所述肽可以是链状或环状的。本文中具体列举的肽序列以氨基末端在左侧、羧基末端在右侧的方式书写。

[0136] 并且,术语“肽”广义上包括通常是多肽的蛋白质。本文所使用的术语“蛋白质”用于描述蛋白质及其片段。因此,任何显示出三维结构的氨基酸链都包含于术语“蛋白质”中,且蛋白质片段也相应地包含在内。

[0137] 肽模拟物是能折叠至限定的类似于天然肽的三维结构的分子。本文所使用的术语“核酸”是指核苷酸或核苷单体的多聚物(多核苷酸)或寡聚物(寡核苷酸)(由天然存在的碱基、糖和内糖键(intersugar linkages)组成)。术语“核酸”还包括具有相似功能的、

包含非天然存在的单体或其部分的多聚物或寡聚物。与天然形式的核酸相比,这种改性或取代核酸由于其特性(例如增强细胞摄取和提高核酸酶存在时的稳定性)而通常更优选。

[0138] 核酸可以是单链核酸或双链核酸。单链核酸可以具有双链区域,且双链核酸可以具有单链区域。示例性的核酸包括但不限于:结构基因、包括控制和终止区域的基因、自我复制体系(如病毒 DNA 或质粒 DNA)、单链和双链 siRNA 以及其它 RNA 干扰剂(RNAi 试剂或 iRNA 试剂)、短发卡 RNA(shRNA)、反义寡核苷酸、核酶、microRNA、microRNA 模拟物、适配子(aptamers)、antimirs、antagomirs、三链形成(triplex-forming)寡核苷酸、RNA 激活剂、免疫刺激寡核苷酸、以及诱饵寡核苷酸(decoy oligonucleotides)。所述核酸可包含本领域中已知的一种或多种核酸修饰。

[0139] 在本文所述的本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述化合物是生物活性化合物或具有生物活性。

[0140] 本文所使用的术语“生物活性(biological activity 或 bioactivity)”是指化合物能对生物样品产生作用的能力。生物活性可不受限制地包括在生物分析中,在分子水平、细胞水平、组织水平或器官水平上诱发刺激、抑制、调节、毒性或致死响应。例如,生物活性可以指化合物的以下能力:显示出或调节酶的效果/活性、阻断受体、刺激受体、调节一个或多个基因的表达水平、调节细胞增殖、调节细胞分裂、调节细胞形态、或上述能力的任意组合。在某些情况下,生物活性可以指化合物在生物样品中产生毒性效应的能力、或者指化合物对靶分子或靶细胞进行化学修饰的能力。生物活性可以发生在细胞内或细胞外。

[0141] 可以将所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分内化(internalized)至感兴趣的细胞中,在内化之后,在细胞内部发生生物活性。因此,在某些实施方式中,所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分在内化至细胞内之后具有生物活性。

[0142] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述化合物是治疗剂。本文所使用的术语“治疗剂”是指用于治疗、治愈、缓和、或预防受试者中的有害状况的生物制剂或化学试剂。术语“治疗剂”还包括用于对抗受试者的疾病、状况、或障碍的物质和试剂,并包括药物、诊断和仪器。“治疗剂”还包括在医疗诊断中、或在恢复、矫正、或修饰生理机能中使用的任何事物。术语“治疗剂”和“药物活性剂”在本文中可互换使用。

[0143] 根据所需的治疗目的和生物作用选择所述治疗剂。治疗剂的一般性分类包括抗微生物剂如肾上腺素能剂、抗生素或抗菌剂、抗病毒剂、驱虫剂、抗炎剂、抗肿瘤剂、抗氧化剂、生物反应抑制剂、肉毒杆菌毒素剂、化疗剂、诊断剂、基因治疗剂、激素剂、粘液溶解剂、放射防护剂、放射剂(包括短程放射疗法材料)、组织生长抑制剂、组织生长促进剂、血管活化剂、血栓溶解剂(即,凝块破坏剂)、血凝诱导剂、以及镰状细胞病中 RBC 聚集的抑制剂。

[0144] 所述治疗剂可选自适于治疗目的的任一类。例如,若所述目的是治疗涉及狭窄的疾病或状况,所述治疗剂可包括抗血栓形成剂或血栓溶解剂或纤维蛋白溶解剂。作为另外的例子,若所要求的治疗目的是治疗癌症,所述治疗剂可包括放射性粒子(直接在肿瘤内或靠近肿瘤处提供放射治疗)形式的放射性材料。另外,可选择或设置所述治疗剂以在一段时间内提供治疗活性。

[0145] 示例性的药物活性化合物包括但不限于:在 Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th Edition, Eds. T. R. Harrison McGraw-Hill N. Y., NY; Physicians Desk Reference, 50th Edition, 1997, Oradell New Jersey, Medical Economics Co. ;

Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition, Goodman and Gilman, 1990 ; United States Pharmacopeia, The National Formulary, USP XII NF XVII, 1990 ; Goodman 与 Oilman 的 The Pharmacological Basis of Therapeutics 现行版 ; 以及 The Merck Index 现行版中有所描述的药物活性化合物, 将以上所有文献的全部内容整体引入本文。

[0146] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中, 所述治疗剂是抗血栓形成剂或血栓溶解剂或纤维蛋白溶解剂, 其选自于由以下试剂所组成的组: 抗凝血剂、抗凝血剂拮抗剂、抗血小板剂、血栓溶解剂、血栓溶解剂拮抗剂, 以及上述试剂的任意组合。

[0147] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中, 所述治疗剂是血栓形成剂, 其选自于由以下试剂所组成的组: 血栓溶解剂拮抗剂、抗凝血剂拮抗剂、促凝血酶、促凝血蛋白、以及上述试剂的任意组合。某些示例性的血栓形成剂包括但不限于: 鱼精蛋白 (protamine)、维生素 K1、氨基己酸 (amicar)、氨甲环酸 (tranexamic acid) (amstat)、阿那格雷 (anagrelide)、阿加曲班 (argatroban)、西洛他唑 (cilostazol)、达曲班 (daltroban)、去纤苷酸 (defibrotide)、依诺肝素 (enoxaparin)、速避凝 (fraxiparine)、吲哚布芬 (indobufen)、lamoparan、奥扎格雷 (ozagrel)、吡考他胺 (picotamide)、普拉贝脲 (plafibride)、替地肝素 (tedelparin)、噻氯匹定 (ticlopidine)、三氟柳 (triflusal)、胶原以及涂覆有胶原的粒子。

[0148] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中, 所述治疗剂是血栓溶解剂。本文所使用的术语“血栓溶解剂”是指任何能通过溶解、移走 (dislodging) 或其它使凝块解体的方式 (例如, 通过溶解纤维蛋白 - 血小板凝块、或抑制这一凝块的形成) 诱导再灌注的试剂。再灌注在凝块溶解、血液流动恢复时发生。示例性的血栓溶解剂包括但不限于: 组织纤溶酶原活化剂 (t-PA)、链激酶 (streptokinase, SK)、尿激酶原 (prourokinase)、尿激酶 (urokinase, uPA)、阿替普酶 (alteplase, 又名 **Activase**[®], Genentech, Inc.)、瑞替普酶 (reteplase, 又名 r-PA 或 **retavase**[®], Centocor, Inc.)、替奈普酶 (tenecteplase, 又名 TNKTM, Genentech, Inc.)、**Streptase**[®] (AstraZeneca, LP)、拉诺替普酶 (lanoteplase) (Bristol-Myers Squibb Company)、孟替普酶 (monteplase) (Eisai Company, Ltd.)、沙芦普酶 (saruplase, 又名 r-scu-PA 和 rescupaseTM, Grunenthal GmbH, Corp.)、葡激酶 (staphylokinase)、以及茴香酰化 (anisoylated) 纤溶酶原 - 链激酶激活剂复合物 (又名 APSAC、Anistreplase 和 **Eminase**[®], SmithKline Beecham Corp.)。血栓溶解剂还包括其它经基因工程改造的纤溶酶原活化剂。本发明可另外使用上述血栓溶解剂的混合物、生理活性片段或突变形式。本文所使用的术语“组织纤溶酶原活化剂”旨在包括这类混合物、片段和突变体, 以及天然来源和重组来源的组织纤溶酶原活化剂。

[0149] 用于本发明的其它血栓溶解剂包括但不限于, A-74187 ; ABC-48 ; 用于心肌保护的腺苷, King Pharma R&D ; 蛇毒纤溶酶 (alfimeprase) ; α 2- 抗纤溶酶替代疗法, 拜耳 ; 阿替普酶 ; 安地普酶 ; ANX-188 ; 阿加曲班 ; arimocloamol ; arundic acid (可注射剂型), Ono ; asaruplase ; ATH (血栓栓塞 / 血栓形成), Inflazyme ; atopaxar ; BGC-728 ; 比伐卢定 ; BLX-155 ; 西前列烯 ; 克拉生坦 ; 氯美噻唑 ; 氯吡格雷 ; 阿法可奈司他 (conestat alfa) ; CPC-211 ; 地西卢定 ; 去氨普酶 ; DLBS-1033 ; DP-b99 ; DX-9065a ; 依布硒啉 ; 锯鳞血抑肽, Merck&Co ; 依杜沙班 ; 依非加群 ; 依替巴肽 ; erlizumab ; EU-C-002 ; FK-419 ; 磺达肝癸钠 ; H-290/51 ; 基于水蛭素的凝血酶抑制剂, BMS ; HRC-102 ; ICI-192605 ; 伊诺加群 ; 拉

米非班 ; 拉诺普酶 ; 蚓激酶 ; LY-210825 ; M5, 溶栓科学 ; 美拉加群 ; 孟替普酶 ; MRX-820 ; 那沙普酶 ; 尼卡拉温 ; 非溶栓蛋白质, Genzyme ; ocriplasmin(注射, 中风), Thrombogenics ; ocriplasmin(眼药), ThromboGenics/Alcon ; ONO-2231 ; 紫杉醇(基于脂质的复合物), MediGene ; PB-007 ; 聚乙二醇化重组葡激酶变体, ThromboGenics/Bharat Biotech ; 培克珠单抗 ; PRO-UK ; 尿激酶原, Erbamont ; 重组 C1 酯酶抑制剂(心血管病), TSI ; 重组纤溶酶(血管闭塞 / 眼部疾病), Talecris Biotherapeutics/Bausch&Lomb ; 瑞替普酶 ; 沙芦普酶 ; scuPA/suPAR(MI, 中风), Thrombotech ; SM-20302 ; staplabin, Tokyo Noko ; STC-387 ; SUPG-032 ; TA-993 ; TAFI 抑制剂(血栓 / 心肌梗死 / 中风), Berlex ; 替奈普酶 ; TH-9229 ; THR-174 ; THR-18 ; tPA-HP ; tridegin ; 曲拉米诺 ; 尿激酶 ; YM-254890 ; YM-337 ; YSPSL 等。

[0150] 术语“抗凝血剂”指的是任何能延长凝血酶原(prothrombin)和部分促凝血酶原激酶(thromboplastin)时间测试并降低凝血酶原和凝血因子 VII、IX 和 X 的水平水平的试剂。抗凝血剂示例性地包括香豆素衍生物、肝素以及阿斯匹林(还可被称为抗血小板剂)。

[0151] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述治疗剂为促血管生成剂。本文所使用的促血管生成剂为促进血管建立和维护的分子或化合物。这种试剂包括用于治疗心血管障碍(包括心脏病、中风和外周血管疾病)的试剂。

[0152] 在某些实施方式中,所述治疗剂为抗粘附剂、抗血小板剂或抗聚合剂。

[0153] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述药物活性剂包括本领域已知用于治疗炎症或炎症相关障碍、或感染的试剂。示例性的抗炎剂包括但不限于:非甾体类抗炎药物(NSAID,如阿斯匹林、布洛芬或萘普生)、皮质类固醇(corticosteroid)(如泼尼松(prednisone))、抗疟疾药物(如羟氯喹(hydrochloroquine))、甲氨蝶呤(methotrexate)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、来氟米特(leflunomide)、抗 TNF 药物、环磷酰胺(cyclophosphamide)、麦考酚酯(mycophenolate)、地塞米松(dexamethasone)、罗格列酮(rosiglitazone)、泼尼松龙(prednisolone)、皮质酮(corticosterone)、布地奈德(budesonide)、雌激素、雌二醇、柳氮磺吡啶、非诺贝特(fenofibrate)、普伐他汀(provastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、匹格列酮(proglitazone)、乙酰水杨酸、麦考酚酸(mycophenolic acid)、5-氨基水杨酸(mesalamine)、羟基脲(hydroxyurea),及它们的类似物、衍生物、前药、以及药学上可接受的盐。

[0154] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述药物活性剂是血管扩张剂。血管扩张剂可选自于由以下试剂所组成的组: α -肾上腺素受体拮抗剂(α -阻断剂)、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、 β 2-肾上腺素受体激动剂(β 2-激动剂)、钙通道阻断剂(CCB)、中枢性交感神经阻滞剂(sympatholytic)、直接作用的血管扩张剂、内皮素(endothelin)受体拮抗剂、神经节(ganglionic)阻断剂、硝基扩张剂(nitrodilator)、磷酸二酯酶抑制剂、钾通道开放剂、肾素(renin)抑制剂,以及上述试剂的任意组合。示例性的血管扩张剂包括但不限于:哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、曲马唑嗪(trimazosin)、酚妥拉明(phentolamine)、酚苄明(phenoxybenzamine)、贝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、赖诺普利(lisinopril)、莫昔普利(moexipril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、坎地沙坦(candesartan)、依普罗沙坦(eprosartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)、奥美沙坦

(olmesartan)、替米沙坦 (telmisartan)、缬沙坦 (valsartan)、肾上腺素 (Epinephrine)、去甲肾上腺素 (Norepinephrine)、多巴胺 (Dopamine)、多巴酚丁胺 (Dobutamine)、异丙肾上腺素 (Isoproterenol)、氨氯地平 (amlodipine)、非洛地平 (felodipine)、伊拉地平 (isradipine)、尼卡地平 (nicardipine)、硝苯地平 (nifedipine)、尼莫地平 (nimodipine)、尼群地平 (nitrendipine)、可乐定 (clonidine)、胍那苄 (guanabenz)、胍法辛 (guanfacine)、 α -甲基多巴、肼屈嗪 (hydralazine)、波生坦 (Bosentan)、樟磺咪芬 (trimethaphan camsylate)、二硝酸异山梨酯 (isosorbide dinitrate)、单硝酸异山梨酯 (isosorbide mononitrate)、硝化甘油、丁四硝酯 (erythryl tetranitrate)、季戊四醇四硝酸酯 (pentaerythritol tetranitrate)、硝普酸钠 (sodium nitroprusside)、米力农 (milrinone)、氨力农 (inamrinone, 旧称 amrinone)、西洛他唑 (cilostazol)、西地那非 (sildenafil)、他达拉非 (tadalafil)、米诺地尔 (minoxidil)、阿利吉仑 (aliskiren), 及它们的类似物、衍生物、前药、以及药学上可接受的盐。

[0155] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中, 所述药物活性剂是血管收缩剂。本文所使用的术语“血管收缩剂”是指使血管收缩从而保持或增高血压、和 / 或减少血液流动的化合物或分子。许多障碍可受益于使用血管收缩剂进行治疗。例如, 皮肤发红 (例如, 红斑或红血丝 (cuperose)), 皮肤发红示例性地涉及血管扩张, 可通过血管收缩剂得以治疗, 所述血管收缩剂收缩毛细血管从而减少令人不愉快的发红。所述血管收缩剂组的其它描述性名称包括血管活化激动剂、血管加压剂和血管收缩药物。某些血管收缩剂作用于特定受体, 如加压素受体 (vasopressin receptor) 或肾上腺素受体。示例性的血管收缩剂包括但不限于: α -肾上腺素受体激动剂、儿茶酚胺 (catecholamine)、加压素、加压素受体调节剂、钙通道激动剂、以及其它内源性或外源性血管收缩剂。

[0156] 在某些实施方式中, 所述血管收缩剂选自于由以下试剂所组成的组: 硫酸铝、阿米福林 (amfedrine)、安非他明 (amphetamine)、血管紧张素、抗组胺剂、精氨酸加压素 (argipressin)、碱式没食子酸铋 (bismuth subgallate)、咖啡胺醇 (cafaminol)、咖啡因、儿茶酚胺、环喷他明 (cyclopentamine)、脱氧肾上腺素 (deoxyepinephrine)、多巴胺、麻黄素、肾上腺素、苯赖加压素 (felypressin)、茛唑啉 (indanazoline)、异丙肾上腺素、麦角酸二乙胺 (lisergic acid diethylamine)、赖氨酸加压素 (LVP)、麦角酸 (lysergic acid)、甲氧麻黄酮 (mephedrone)、甲氧明 (methoxamine)、哌甲酯 (methylphenidate)、美替唑啉 (metizoline)、metraminol、米多君 (midodrine)、萘甲唑啉 (naphazoline)、异肾上腺素 (nordefrin)、去甲肾上腺素、二甲己胺 (octodrine)、鸟氨酸加压素 (ornipressin)、羟甲唑啉 (oxymethazoline)、苯乙醇胺 (phenylethanolamine)、苯肾上腺素 (phenylephrine)、苯异丙胺 (phenylisopropylamines)、苯丙醇胺 (phenylpropanolamine)、苯加压素 (phenypressin)、丙己君 (propylhexedrine)、伪麻黄碱 (pseudoephedrine)、塞洛西宾 (psilocybin)、四肼屈嗪 (tetrahydralazine)、四氢唑啉 (tetrahydrozoline)、盐酸四氢唑啉、盐酸四氢唑啉与硫酸锌、曲马唑啉 (tramazoline)、异庚胺 (tuaminoheptane)、泰马唑啉 (tymazoline)、加压素、加压催产素 (vasotocin)、赛洛唑啉 (xylometazoline)、氧化锌等。

[0157] 在某些实施方式中, 所述血管活化剂是由草药来源衍生或提取的物质及其盐、异构体、类似物和衍生物, 所述草药来源选自于包括以下来源的组: 麻黄 (ephedra

sinica)、拳参 (polygonum bistorta) (拳参根 (bistort root))、北美金缕梅 (hamamelis virginiana) (金缕梅 (witch hazel))、北美黄连 (hydrastis canadensis) (金印草 (goldenseal))、地笋 (lycopus virginicus) (bugleweed)、白坚木 (aspidosperma quebracho) (quebracho blanco)、金雀儿 (cytisis scoparius) (scotch broom)、柏树 (cypress)。

[0158] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述药物活性剂是抗肿瘤剂、抗增殖剂和/或抗有丝分裂 (anti-miotic) 剂。示例性的抗肿瘤剂/抗增殖剂/抗有丝分裂剂包括但不限于:紫杉醇 (paclitaxel)、5-氟尿嘧啶、多柔比星 (doxorubicin)、柔红霉素 (daunorubicin)、环孢素 (cyclosporine)、顺铂 (cisplatin)、长春碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine)、埃坡霉素 (epothilones)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、阿霉素 (adriamycin) 和自力霉素 (mutamycin);内皮抑素 (endostatin)、血管抑素 (angiostatin) 和胸苷激酶抑制剂、克拉屈滨 (cladribine)、紫杉酚 (taxol)、曲匹地尔 (trapidil)、卤夫酮 (halofuginone)、纤溶酶 (plasmin), 及它们的类似物、衍生物、前药和药学上可接受的盐。

[0159] 在某些实施方式中,所述药物活性剂在血液或血清中具有非常短的半衰期。例如,所述药物活性剂在血液或血清中的半衰期为 1 分钟、2 分钟、3 分钟、4 分钟、5 分钟、5 分钟、10 分钟、20 分钟、30 分钟、40 分钟、50 分钟、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、7 小时、8 小时、8 小时、9 小时、10 小时、11 小时、或 12 小时以内。这些短半衰期试剂可具有局部效应。

[0160] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述治疗剂选自于由以下试剂所组成的组:阿斯匹林、华法林 (warfarin) (香豆素)、醋硝香豆素 (acenocoumarol)、安克洛酶 (ancrod)、茴茛二酮 (anisindione)、溴茛二酮 (bromindione)、氯茛二酮 (clorindione)、库美香豆素 (coumetarol)、环香豆素 (cyclocoumarol)、葡聚糖、葡聚糖硫酸酯钠、双香豆素 (dicoumarol)、二苯茛酮 (diphenadione)、双香豆乙酯 (ethyl biscoumacetate)、乙双香豆素 (ethylidene dicoumarol)、氟茛二酮 (fluindione)、肝素、水蛭素、聚烯磺酸钠 (lyapolate sodium)、奥沙二酮 (oxazidione)、多硫酸戊聚糖 (pentosan polysulfate)、苯茛二酮 (phenindione)、苯丙香豆素 (phenprocoumon)、卵黄高磷蛋白 (phosvitin)、吡考他胺 (picotamide)、噻氯香豆素 (tiocloamarol)、双嘧达莫 (dipyridamole) (潘生丁 (persantin))、磺吡酮 (sulfipyranone, 苯磺唑酮 (anturane))、噻氯匹定 (ticlopidine, 抵克立得 (ticlid))、组织纤溶酶原激活物 (activase)、纤溶酶、尿激酶原、尿激酶 (abbokinase)、链激酶 (streptase)、阿尼普酶 (anistreplase)/APSAC (依米那酶 (eminase)), 及它们的类似物、衍生物、前药和药学上可接受的盐。

[0161] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述药物活性剂为用于治疗动脉闭塞性疾病的试剂。用于治疗动脉闭塞性疾病的示例性试剂包括但不限于: 11 β -羟基类固醇脱氢酶-1 (HSD1) 抑制剂, Merck&Co; 15-L0 抑制剂, Bristol-Myers Squibb; 18C3 (抗-IL-1 α 真人抗体), XBiotech; 2, 3-吡啶醌 (2, 3-dioxindoline), 青岛大学; 2164U90; 2-5A 反义抑制剂 (RSV), Ridgeway; 2NTX-99; 3, 4-二(OH)-氢化肉桂酸衍生物 (口服, 高脂血症/动脉粥样硬化), KRIBB; 447C88; 568859; 99mTc-抗-ED-B; 99mTc-AP(4)A; 99mTc-P215; A-104029; A-203719; A-206377; A-207508; A-76341;

A-87049 ;ABCA1/ApoA1 (动脉粥样硬化), Gilead Palo Alto ;ABT-306552 ;AC-3056 ;ACAT 抑制剂 (动脉粥样硬化), Kyoto ;ACAT 抑制剂 (动脉粥样硬化), Takeda ;ACAT 抑制剂, Azwell ;ACAT 抑制剂, Kyowa Hakko Kogyo ;ACAT 抑制剂, Schering-Plough ;乙酰水杨酸 + 辛伐他汀 (动脉粥样硬化), HanAll Biopharma ;阿昔吠喃 ;阿昔替酯 ;ACP-501 ;酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂 / 二酰基甘油酰基转移酶抑制剂 / 载脂蛋白 A1 刺激物 (动脉粥样硬化), Kyoto ;Ad2/FasL/p35 基因疗法, Genzyme Corp ;AD5-NOS 基因疗法, Schering AG ;脂联素类似物 (口服, 2 型糖尿病 / 动脉粥样硬化 / 肌肉代谢性疾病), Rigel Pharmaceuticals ;Adpk7 ;ADR-7 ;AFP-07 ;AFS-98 ;AG-1295 ;AGI-3 ;AGI-H1 ;AGI-H-15 ;AHRO-001 ;AIM-501 ;AJ-814 ;AKB-9778 ;AL-0671 ;ALD-301 ;阿仑膦酸盐 (iv 脂质体, 再狭窄), BIOrest ;蛇毒纤溶酶 ;AlleKine ; α -V/ β -3 拮抗剂, J&J PRD ;前列地尔 (脂微球制剂), Taisho/Mitsubishi Tanabe ;氨基胍, INSERM ;淀粉样蛋白调节剂 (2 型糖尿病 / 动脉粥样硬化), Crossbeta Biosciences ;ANG-1170 ;抗 α -V/ β -3 单抗, SmithKline Beecham ;抗胆甾醇血药, Pfizer ;抗中期因子抗体 (癌症 / RA/MS), Cellmid ;含抗氧化剂的姜黄素类似物 (癌症 / 再狭窄), 俄亥俄州立大学 ;反义寡核苷酸 (再狭窄), Genta/CVT/Genta Jago ;APA-01+ 阿托伐他汀 (动脉粥样硬化), Phosphagenics ;心尖钠依赖性胆汁酸转运抑制剂 (动脉粥样硬化), Sankyo ;载脂蛋白 A1 上调剂 (动脉粥样硬化), GSK ;载脂蛋白 AI 类似物, Fournier ;ApoVasc ;APP-018 ;ARI-1778 ;arNOX 抑制剂 (口服, 动脉粥样硬化), NOX Technologies ;动脉硬化疗法 (反义寡核苷酸), Shinshu ;动脉硬化疗法, Daiichi ;AS-013 ;aspalatone ;Astenose ;AT-1015 ;ataciguat ;ATH-03 ;Atherocort ;动脉粥样硬化预防疗法 (动脉粥样硬化), RxBio ;动脉粥样硬化疗法, Allelix/Fournier ;动脉粥样硬化疗法, Aventis Gencell/INSERM ;动脉粥样硬化疗法, Cue Biotech ;动脉粥样硬化疗法, Millennium/Lilly ;动脉粥样硬化疗法, Rhone-Poulenc Rorer ;动脉粥样硬化 / 类风湿关节炎药物 (缓释 / CTP), PROLOR Biotech ;动脉粥样硬化斑块疗法, Zydus-Cadila ;ATI-5261 ;阿托伐他汀 + 乙酰水杨酸 (动脉粥样硬化), HanAll Biopharma ;阿曲留通 ;ATZ-1993 ;自体 CD133+ 造血干细胞 (外周动脉疾病), Wisconsin-Madison 大学 ;自体 CD34+ 干细胞疗法 (外周动脉疾病), Debrecen 大学 ;自体内皮祖细胞疗法 (缺血), IBRI ;自体脂肪来源的干细胞疗法, RNL Bio ;阿伐麦布 ;AVE-9488 ;AVEX-1 ;AVI-4126 (注射剂, 癌症 / 肾脏疾病), AVI ;AVI-4126 (口服制剂), AVI ;AVI-5126 ;AVT-03 ;AVT-06 ;AX-200 ;阿昔替罗 ;AY-9944 ;阿扎兰司他 ;AZM-008 ;巴昔巴特 ;BAY-1006451 ;BAY-38-1315 ;BAY-60-5521 ;BB-476 ;beperninogene perplasmid ;贝前列素钠 ;柏伐他汀 ;bFGF 抑制剂, Genzyme Mol Oncology ;BI-204 ;BIBB-515 ;BIBX-79 ;双糖链蛋白多糖 ;胆汁酸抑制剂, Hoechst ;宾达利 ;Bio-Flow ;Bioral ApoA1 ;Biostent ;BL-3050 ;BLX-155 ;BMS-180431 ;BMS-183743 ;BMS-188494 ;BMS-192951 ;BMS-197636 ;BMS-200150 ;BMS-212122 ;BMS-582949 ;BMS-753951 ;BMS-779788 ;BO-653 ;BP-42, Toyama ;布利沙福 ;c-1602 ;c-2447 ;c-8834 ;康纳单抗 ;坎地沙坦 ;Capiscint ;一氧化碳 (吸入, 器官移植 / 囊性纤维化 / 再狭窄 / 肝衰竭), Ikaria ;心脑血管疾病疗法, Lexicon/Abgenix ;Carfostin ;carvastatin ;组织蛋白酶 S 抑制剂, GlaxoSmithKline ;组织蛋白酶 S 抑制剂, Molecumetics/Choongwae ;CCR2 拮抗剂 (动脉粥样硬化), GlaxoSmithKline ;CCR2 拮抗剂, Incyte/Pfizer ;CCR2 拮抗剂, Millennium/Pfizer/Kyowa ;CCX-140 ;CCX-915 ;CD34+ 干细胞疗法 (心肌缺血 / 外周动脉闭

塞性疾病), 西北大学 /Baxter ;CD36 受体 - 特异性海沙瑞林类似物, Ardana ;cdk 抑制剂 (再狭窄), Gilead Palo Alto ;CDK 抑制剂, 居里研究所 ;CDP-860 ;西伐他汀 ;CETi-1 ;CETP 抑制剂, Sandoz ;CETP 抑制剂 (动脉粥样硬化), Merck&Co ;CETP 抑制剂 (血脂异常), Bayer/Merck ;CETP 抑制剂, Pfizer ;CETP 抑制剂, Schering-Plough ;CGP-43371 ;CGS-23425 ;CGS-24565 ;CGS-26303 ;CGS-26393 ;趋化抑制剂, CV Therapeutics ;chimeraplast ;CHIR-11509 ;壳聚糖酯 (动脉粥样硬化), 中国海洋大学 ;Cholazol ;胆固醇吸收抑制剂, Schering-Plough ;胆固醇酯转移蛋白抑制剂 (高脂血症 / 动脉粥样硬化), Lilly ;食糜酶抑制剂, Dainippon Sumitomo ;CI-101 ;CI-976 ;CI-999 ;西洛他唑 ;西洛他唑 (缓释), 韩国 United Pharm ;西洛他唑 + 银杏叶提取物 (口服, 动脉闭塞性疾病 / 中风), SK 化工 ;环丙贝特 ;CL-277082 ;CL-283546 ;CL-283796 ;氯吡格雷 + 乙酰水杨酸 (口服, 动脉粥样硬化), Dong-A ;COR-2 ;COR-3 ;CP-105191 ;CP-113818 ;CP-230821 ;CP-340868 ;CP-532623 ;CP-800569 ;CP-83101 ;CP-88488 ;CPG-603 ;CRD-510 ;克伐他汀 ;CS-8080 ;CSL-111 ;CT-1, Channel Therapeutics ;CT-2, Channel Therapeutics ;CT-301/R ;CT-8, Channel ;CTCM-163 ;CVT-634 ;CVX-210-H ;CXCR2 拮抗剂, Fournier Pharma ;CXCR3/CCR1 拮抗剂, Millennium/Kyowa ;CY-1748 ;CYC-10424 ;环糊精衍生物, AMRAD ;细胞因子抑制剂, Teijin ;D-11-1580 ;达伐他汀 ;darapladib ;DE-112 ;decastrictine D ;脱氢表雄酮, Jenapharm ;DG-041 ;DGAT 抑制剂 (动脉粥样硬化), AstraZeneca ;dilmapimod ;双嘧达莫 + 乙酰水杨酸 (中风), Boehringer ;Dival ;DMP-565 ;二十二碳六烯酸乙酯 + 二十碳五烯酸乙酯 ;Docosixine ;多米曲班 ;DRF-4832 ;DRL-16805 ;DRL-17822 ;DuP-128 类似物, DuPont ;DYB-143 ;血脂异常疗法, Bayer ;E2F 抑制剂 (癌), TopoTarget/InhibOx ;E-5050 ;E-5324 ;EF-12 ;艾非拉地 ;eflucimibe ;EGF 融合蛋白, Ligand ;eldacimibe ;子宫内膜再生细胞 (严重肢体缺血 / 心脏衰竭), Medistem ;内皮脂肪酶反义抑制剂, (动脉粥样硬化), Isis ;内皮素拮抗剂 (唑), Abbott ;内皮素拮抗剂, Abbott ;EP-1242 ;EP3 抑制剂 (外周动脉闭塞症), deCODE ;ESP-24218 ;雌激素受体 β 调节剂 (三嗪), GlaxoSmithKline ;ET-642 ;ETC-1001 ;ETC-588 ;ETS1 基因疗法 (缺血 / 心肌梗死 / 心绞痛), AnGes ;ETX-6107 ;F-10863A ;F-12509A ;F-1394 ;F-2833 ;法尼醇 X 受体激动剂, Allergan ;法尼醇 X 受体拮抗剂, Allergan ;FCP-3P1 ;FE-301 ;第一代烟酸受体激动剂 (口服, 动脉粥样硬化), Merck/Arena ;氟伐他汀 ;福辛普利 ;fostamatinib ;FR-129169 ;FR-145237 ;FR-186054 ;FR-186485 ;frount 抑制剂 (炎症性疾病 / 动脉硬化), ECI/Astellas ;FY-087 ;钆特沙弗林 (显像, 动脉粥样硬化), Pharmacyclics ;GAL T-2 抑制剂 (再狭窄 / PKD / 动脉粥样硬化 / 炎症 / AMD), Amalyte Pharmaceuticals ;更托非班 ;GAX-1 基因疗法, Aventis ;gemcabene ;吉非贝齐类似物, Novartis ;基因疗法 (betaARKct), Genzyme ;基因疗法 (心血管), Somatix/Rockefeller ;基因疗法 (eNOS), Valentis/Ark Therapeutics ;基因疗法 (p16/p27), GPC Biotech ;Genevx ;GenStent ;GERI-BP-001 ;格仑伐地汀 ;谷胱甘肽过氧化物酶模拟物 (口服, 动脉粥样硬化), Provid ;糖脂代谢产物, Kitasato ;糖 S- 亚硝基硫醇, 迈阿密大学 ;Glysopep ;戈沙拉地 ;GPR25 拮抗剂 (心肌梗死 / 中风 / 动脉粥样硬化), Omeros ;GR-328713 ;GT-16-239 ;GW-2331 ;GX-401 计划 ;H-290/30 ;常山酮 (口服, 假肥大型肌营养不良症), Halo Therapeutics ;HDL 胆固醇强化剂 (动脉粥样硬化 / 冠心病), Wyeth ;HDL 去脂化疗法 (LSI-S955, 动脉粥样硬化), Lipid Sciences ;HDL 升高 / 血脂调节剂, Pfizer/

Esperion;HE-18A;肝素酶抑制剂, Progen;肝素(EPT 心血管疗法), Inovio;HGF, Sumitomo;HL-004;HL-135;HMG-CoA 抑制剂, BMS;HMG-CoA 抑制剂, Pfizer;HMG-CoA 还原酶抑制剂, Glaxo;HR-1671;以 HRE 为基础的基因疗法(心血管), Aventis;透明质酸(静脉内), SkyePharma;降血脂剂, Aventis/Amylin;IBT-9302;ICI-245991;二十碳五烯酸乙酯;icrucumab;IL1aQb 治疗疫苗(动脉粥样硬化), Cytos;亚胺酸盐/酯;免疫血管成形术, Immunomedics;免疫疫苗(动脉粥样硬化斑块), Aterovax/INSERM;INC-106;INCB-3284;基于吡啶的内皮素拮抗剂, Pfizer;INGN-251;iNOS 脂质复合物基因疗法(再狭窄), Cardion;int6 基因/缺氧诱导因子靶向 siRNA(siChimera, 外周动脉疾病), alphaGEN;整合素 α -V/ β -3 受体单克隆抗体(动脉粥样硬化), Vascular Pharmaceuticals;整联蛋白拮抗剂, 3-Dimensional Pharmaceuticals; β -干扰素基因疗法(电穿孔/TriGrid/im, 多发性硬化症), Ichor Medical Systems;INV-400 系列;INX-3280;iroxanadine;伊拉地平;IT-9302;ixmyelocel-T;J-104123;JTV-806;含 jumonji 域的 3 调节剂(癌症/过敏/动脉粥样硬化), 大阪大学;K-134;K-604;KC-706;KD-025;KF-17828;KH-01500;KH-01501 系列;KI-0002;KI-1004, Kereos;激肽原域 5 肽, DuPont;KM-011;KRN-4884;KY-331;KY-455;L-166143;L-659699;L-669262;L-731120;拉西地平;兰瑞肽(存储剂型), Ipsen;拉罗皮兰+缓释烟酸+辛伐他汀(冠心病), Merck&Co;LCAT 基因疗法, NIH;Lck 酪氨酸激酶抑制剂, BMS;LDL 基因, Genetic Therapy;LDL 受体基因疗法(再狭窄), iCell;来西贝特;乐卡地平;果聚糖;LF-08-0133;LF-13-0491c;利非贝罗;利马前列素;血脂调节剂, BioCache;脂质过氧化抑制剂, Servier;脂蛋白 a 抑制剂, Pfizer;前列腺素 E-1, Endovasc;LK-903;losmapimod;洛伐他汀;LPCN-1012;LS-3115;LT-0101;luteusin-C;LXR 激动剂(阿尔茨海默病), Anagen Therapeutics;LXR 激动剂(动脉粥样硬化), F. Hoffmann-La Roche;LXR 激动剂(动脉粥样硬化/血脂异常/阿尔茨海默氏病), AstraZeneca;LXR 激动剂(血脂异常/动脉粥样硬化/糖尿病), Tanabe;LXR 调节剂(动脉粥样硬化), Vitae Pharmaceuticals;LXR 调节剂(高胆固醇血症/动脉粥样硬化), Phenex;LXR 调节剂(炎症), Karo Bio/Pfizer;LY-2157299;LY-295427 类似物, Lilly;LY-674;溶酶体酸性脂肪酶, LSBC;哺乳动物无菌 20-样激酶 1 基因洗脱支架(再狭窄), Vasade;MAP 激酶抑制剂(炎症/疼痛/纤维化), Allinky;marsidomine;MBX-2599;MC-031;MC-032;MC-033;MC-034;MCP-1 抑制剂, Millennium/Pfizer;MCP-1 抑制剂, Roche/Iconix;MDC0-216;MDL-28815;MDL-29311;merilimus 洗脱冠状动脉支架(再狭窄), Meril Life Sciences;Mesendo;MGN-2677;MIF 拮抗剂(炎症), Cortical;模拟 HMGB-1 抗体(再狭窄/动脉粥样硬化), Bio3;米索前列醇;MK-0736;MK-1903;MK-6213;MKC-121;MLN-1202;MMI-270;MMP-12 抑制剂(动脉粥样硬化), CEA;MMP-13 抑制剂(关节炎), Wyeth;MOL-376;分子印迹聚合物(高磷血症), Semorex;单克隆抗体(动脉粥样硬化), Scotgen;莫特沙芬镱;MRZ-3/124;MT1-MMP 抑制剂, 3DP;MTP 抑制剂, 莱顿大学;MTP-131;muparfostat;MV-6401;霉酚酸酯;髓过氧化物酶抑制剂(口服/小分子, 动脉粥样硬化), Torrey Pines;N,N'-二乙酰基-L-胱氨酸;N-1177-iv;N-4472;naAGs(炎症、癌症、动脉粥样硬化、AMD 或 COPD), SelectX;NB-598;Neutralase;NFkappa B/E2F 嵌合诱饵寡核苷酸(炎症), AnGes;NI-0401;烟酸+洛伐他汀, Kos/Merck KGaA;烟酸 1 受体(GPR109A)激动剂, Merck;NIK 调节剂, Celgene;Nimoxine;亚硝化白蛋白;NMDA 受体拮抗

剂(动脉粥样硬化),内布拉斯加大学医学中心;NO合酶调节剂,CNRS;Novolimus洗脱冠状动脉支架(再狭窄),Elixir Medical;NPH-4;NTE-122;NV-27;ocriplasmin(注射,中风),Thrombogenics;olcorolimus(再狭窄),Elixir Medical/Novartis;寡核苷酸(肌球蛋白IIB),Ludwig-Maximilians;寡核苷酸诱饵(E2F),Fujisawa/Osaka;寡核苷酸诱饵(NFkappa B,再狭窄/牛皮癣/特应性皮炎/牙周病/呼吸系统疾病/骨疾病),AnGes/Shionogi/Medikit/Hosokawa;寡核苷酸诱饵(NFkappaB),大阪大学;OPC-35564;Org-13061;ORP-150诱导剂(动脉硬化/缺血性心脏疾病/癌症/糖尿病),HSP研究院;P-06103;P-06133;P-06139;P-0654;P-2202;P2Y12抑制剂(口服,动脉粥样硬化),LG Life Sciences;P-773;P-947;紫杉醇(血管磁介入技术/纳米颗粒制剂,外周动脉疾病),Vascular Magnetics;紫杉醇(Zyn-接头递送技术,再狭窄),Zynaxis;帕替麦布;PAI-1拮抗剂,3DP;帕马昔;Pantarin;PAR1拮抗剂(血栓/再狭窄),Pierre Fabre;PAR-1拮抗剂(血栓),Eisai;PAR-1受体拮抗剂(动脉硬化/血管疾病),KRICT;帕罗格列;PC-单抗;PD-089244;PD-089828;PD-098063;PD-129337;PD-13201-2;PD-132301-2;PD-135022;PD-146176;PD-148817;PD-161721;PD-166285;PDE4/MMP抑制剂,Rhone-Poulenc;PDGF受体激酶抑制剂,Yissum;PDGF受体激酶抑制剂,AEterna Zentaris;PDGF受体程序,Millennium;PDGF TK拮抗剂(动脉狭窄),SUGEN;吡嘧司特;戊聚糖钠;己酮可可碱;PEP-14;外周动脉疾病疗法,Light Sciences;PF-3052334;PF-3185043;PF-3491165;PF-807925;光敏剂(再狭窄/动脉粥样硬化),Miravant;PI 3激酶抑制剂,Pfizer;吡格列酮;胎盘扩大干细胞疗法(PLX细胞,局部缺血/自身免疫),Pluristem;纤溶酶(血浆源性,外周动脉阻塞/缺血性中风),Talecris Biotherapeutics;PN-271;聚合物制剂(NO),阿克伦大学;聚磺酸衍生物,Fuji;PPAR α 激动剂(动脉粥样硬化),Merck&Co;PPAR- δ 激动剂(血脂紊乱/糖尿病/肥胖症/动脉粥样硬化),Astrazeneca;PPAR γ 激动剂,GlaxoSmithKline;PPAR γ 调节剂(炎症、动脉粥样硬化或糖尿病),Angelini Pharmaceuticals;PPAR调节剂,Ligand/Lilly;PPAR α 激动剂(动脉粥样硬化/血脂异常),Bristol-Myers Squibb;PR-109;PR-86;普伐他汀;PRB-01022;Preverex;pro-Apo AI;普罗布考(再狭窄),Daiichi;PROLI/NO;丙戊茶碱;蛋白酶活化受体-1拮抗剂(动脉粥样硬化),LG Life Sciences;PRT-201;PSI-421;PSI-697;PTI-101;PTR-709-A;PVS-10200;QRS-10-001;奎宁环角鲨烯合酶抑制剂,Zeneca;R-211945;R-755;放射性VEGF(癌症),Sibtech/Stanford;雷洛昔芬类似物,Lilly;rawsonol;雷索司特;重组人组蛋白H1.3+siRNA载脂蛋白B100(动脉粥样硬化),SynBio;重组人干扰素 γ 受体拮抗剂(移植物动脉硬化),Tigo;松弛素(控释),Connetics;Restenex;再狭窄放疗,Angiogene;再狭窄疗法,Cerylid;再狭窄疗法,Ciba/Chiron/Focal;revacept;reveromycin-A,RIKEN;胆固醇逆向转运化合物,Fournier;可逆Lp-PLA2抑制剂,GlaxoSmithKline;瑞肝素钠;r-因子VIIa(修饰的),Novo Nordisk;核酶(再狭窄),Ribozyme;利福拉齐;瑞拉帕地;利纳西普;利莫那班;Ro-16-6532;Ro-43-8857;ROCK-1抑制剂(动脉粥样硬化),MSD;ROR α 调节剂(糖尿病/动脉粥样硬化),Orphagen;罗格列酮;瑞舒伐他汀;rovelizumab;罗西非班;RP-23618;RP-64477;RP-70676;RP-73163;RPR-101511a;RPR-101821;RPR-127963E;RS-93427;RSC-451061;RUS-3108;RVX-208(口服,斑块消退),Resverlogix;RWJ-58259;S(T15)超抗体(动脉粥样硬化),InNexus;S-12340;S-2467;S-2468;S-2E;

S-31354 ;S-7 细胞粘附肽 (再狭窄 / 糖尿病 / 多发性硬化症), Transition Therapeutics ; SAH-49960 ; 沙丙蝶呤二盐酸盐 (口服, 苯丙酮尿症), BioMarin/Merck Serono ; SAR-106881 ; 沙格雷酯盐酸盐 ; 沙格雷酯盐酸盐 (缓释, 慢性动脉闭塞), DreamPharma ; SB-204990 ; SB-209670 ; SB-222657 ; SB-253514 类似物, GlaxoSmithKline ; SB-332235 ; SB-435495 ; SC-57345 ; SC-69000 ; SC-71952 ; Sch-13929 ; Sch-46442 ; Sch-48461 ; Sch-53079 ; Sch-59498 ; SCH-602539 ; SDZ-267-489 ; SDZ-268-198 ; SDZ-268-445 ; SDZ-268-449 ; SDZ-268-596 ; SDZ-HDL-376 ; SDZ-MTH-958 ; setileuton ; 信号传导抑制剂 (动脉粥样硬化), D Western Therapeutics Institute ; 辛伐他汀 + 利莫那班, sanofi-Aventis ; siRNA 抗 HMGB1 (再狭窄 / 动脉粥样硬化), Bio3 ; 西他列汀 + 阿托伐他汀 (糖尿病、动脉粥样硬化), Merck&Co ; SKF-97426 ; SKF-98016 ; SKL-14763 ; SKL-DES ; SLV-342 ; SM-256 ; 平滑肌细胞增生抑制剂, Wyeth ; SMP-797 ; 亚硝酸钠 (口服, 外周动脉疾病 / 糖尿病足溃疡), TheraVasc ; SOL-02 ; 生长抑素受体 1 和 4 激动剂 (口服), Juvantia ; 鞘氨醇激酶抑制剂, Sankyo ; 鞘氨醇 -1- 磷酸酯调节剂 (癌症 / 血管损伤 / 再狭窄 / 自身免疫 / 血管生成障碍), Kreios Pharma ; SPM-5185 ; SQ-30404 ; SQ-30517 ; SQ-32709 ; SQ-33600 ; 角鲨烯合酶抑制剂 (动脉粥样硬化), Bayer ; 角鲨烯合酶抑制剂, Sandoz ; 角鲨烯合成酶抑制剂 (抗高胆固醇血症), Eisai ; 角鲨烯合成酶抑制剂, Pfizer ; 角鲨抑素 1, Glaxo ; 角鲨抑素 -1 类似物, Glaxo ; SR-12813 ; SR-45023A ; SR-74829i ; SR-BI 基因疗法, SB ; 雷奈酸锶 (口服, 骨质疏松症 / 炎症疾病 / 牙周炎 / 动脉粥样硬化), 埃默里大学 ; SU-11218 ; 琥珀布可 ; SUN-C-8257 ; 缓释逐步改良药 (动脉粥样硬化), Daewoong ; 缓释阿那格雷 (口服, 动脉硬化), Revitus ; SV-618 ; SY-162 ; T-250 ; T-2591 ; t2c-001 ; t2c-002 ; T-686 ; TA-7552 ; TA-993 ; 伐德他基 (taberminogene vadenovec) ; 塔格糖 ; TAN-2177 ; TAS-301 ; TEI-6522 ; TEI-6620 ; TEI-8535 ; 特鲁曲班 ; TGF- β 升高剂, NeoRx/ 剑桥大学 ; TGFTX-1 ; Tie2 靶向 siRNA (动脉粥样硬化、糖尿病、炎症、癌症), Alnylam ; TIMP-4 (再狭窄), Transgene/HGS ; tiplasinin ; 替奎安 ; tirasemtiv ; 替罗非班 ; TKI-963 ; TMP-153 ; 托彻普 ; 托彻普 + 阿托伐他汀 ; TP-9201 ; 曲尼司特 ; 曲尼司特衍生物, Japan Energy Corp ; 反式藏红花酸钠 (trans sodium crocetin), Diffusion Pharmaceuticals ; 曲兰色林 ; 三聚载脂蛋白 A-I, Borean ; 三 PPAR α / γ / δ 激动剂 (糖尿病 / 高脂血症 / 动脉粥样硬化), Bayer ; trombodipine ; 酪氨酸激酶抑制剂, Pfizer ; 酪氨酸激酶抑制剂, Sugen ; U-0126 ; U-73482 ; U-76807 ; U-86983 ; U-9888 ; UDCA 类似物, Schering-Plough ; UK-122802 ; UK-399276 ; umirolimus 支架 (BioMatrix, 再狭窄), Biosensors ; 脲贝特类似物, Glaxo Wellcome ; 尿激酶抑制剂 (转移), 3-Dimensional Pharmaceuticals/Berlex ; VAN-10-4- 洗脱支架, Strathclyde 大学 ; 血管 -HSV ; VB-201 ; VEGF/FGF 拮抗剂, 3DP ; VEGF-2DNA 疫苗 (口服, 动脉粥样硬化), LACDR ; vexibinol ; VINP-28 ; VIT-100 ; 玻连蛋白拮抗剂, Bayer ; 玻连蛋白拮抗剂, BMS ; 玻连蛋白拮抗剂, GSK ; 玻连蛋白拮抗剂, Uriach ; 玻连蛋白受体抑制剂, Wyeth ; VLA-4/VCAM 拮抗剂 (炎症), Elan/Wyeth ; VLTS-589 ; VLTS-934 ; VM-202 ; VMDA-3601 ; VRI-1 ; VT-111 ; VT-214 ; VULM-1457 ; WAY-12175 ; WAY-121898 ; WAY-125147 ; WHI-P164 ; WYE-672 ; XJP-1 ; XL-652 ; XP-368 ; XT-199 ; YM-16638 ; YM-17E ; YM-750 ; YSPSL ; YT-146 ; Z2D3 ; Z-335 ; 萨拉哥酸 A 衍生物, Merck ; 萨拉哥酸 A, Merck&Co ; 萨拉哥酸 D, Merck ; ZCL-4 ; ZD-9720 ; ZFP-VEGF ; ZM-250462 ; ZM-97480 ; 佐他莫司药物洗脱支

架（再狭窄），Abbott；佐他莫司药物洗脱支架（再狭窄），Medtronic；ZYN-162；ZYN- 接头技术，Zynaxis 等。

[0162] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中，所述药物活性剂为用于治疗动脉粥样硬化的试剂。用于治疗动脉粥样硬化的示例性试剂包括但不限于：11 β 羟基类固醇脱氢酶-1 (HSD1) 抑制剂，Merck&Co；15-LO 抑制剂，Bristol-Myers Squibb；2, 3- 吡啶醌，青岛大学；2164U90；2NTX-99；3, 4- 二 (OH)- 氢化肉桂酸衍生物（口服，高脂血症 / 动脉粥样硬化），KRIBB；447C88；568859；99mTc- 抗 ED-B；99mTc-P215；A-87049；ABCA1/ApoA1 (动脉粥样硬化)，Gilead Palo Alto；AC-3056；ACAT 抑制剂（动脉粥样硬化），Kyoto；ACAT 抑制剂（动脉粥样硬化），Takeda；ACAT 抑制剂，Azwell；ACAT 抑制剂，Kyowa Hakko Kogyo；ACAT 抑制剂，Schering-Plough；乙酰水杨酸 + 辛伐他汀（动脉粥样硬化），HanAll Biopharma；阿昔呋喃；阿昔替酯；ACP-501；酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂 / 二酰基甘油酰基转移酶抑制剂 / 载脂蛋白 A1 刺激物（动脉粥样硬化），Kyoto；脂联素类似物（口服，2 型糖尿病 / 动脉粥样硬化 / 肌肉代谢性疾病），Rigel Pharmaceuticals；ADR-7；AGI-3；AGI-H1；AGI-H-15；AHRO-001；AJ-814；AL-0671；淀粉样蛋白调节剂（2 型糖尿病 / 动脉粥样硬化），Crossbeta Biosciences；ANG-1170；抗胆甾醇血药，Pfizer；APA-01+ 阿托伐他汀（动脉粥样硬化），Phosphagenics；心尖钠依赖性胆汁酸转运抑制剂（动脉粥样硬化），Sankyo；ApoA1 上调剂（动脉粥样硬化），GSK；载脂蛋白 AI 类似物，Fournier；Apovasc；APP-018；ARI-1778；arNOX 抑制剂（口服，动脉粥样硬化），NOX Technologies；aspalatone；Astenose；ATH-03；Atherocort；动脉粥样硬化的预防疗法（动脉粥样硬化），RxBio；动脉粥样硬化疗法，Allelix/Fournier；动脉粥样硬化疗法，Aventis Gencell/INSERM；动脉粥样硬化疗法，Cue Biotech；动脉粥样硬化疗法，Millennium/Lilly；动脉粥样硬化疗法，Rhone-Poulenc Rorer；动脉粥样硬化 / 类风湿关节炎药物（缓释 / CTP），PROLOR Biotech；ATI-5261；阿托伐他汀 + 乙酰水杨酸（动脉粥样硬化），HanAll Biopharma；阿曲留通；ATZ-1993；阿伐麦布；AVE-9488；AVEX-1；AVT-06；阿昔替罗；AY-9944；阿扎兰司他；AZM-008；巴昔巴特；BAY-1006451；BAY-38-1315；BAY-60-5521；BB-476；柏伐他汀；BI-204；BIBB-515；BIBX-79；双糖链蛋白多糖；胆汁酸抑制剂，Hoechst；Bio-Flow；Bioral ApoA1；BMS-180431；BMS-183743；BMS-188494；BMS-192951；BMS-197636；BMS-200150；BMS-212122；BMS-582949；BMS-753951；BMS-779788；BP-42，Toyama；c-1602；c-2447；c-8834；康纳单抗；Capiscint；心脑血管疾病疗法，Lexicon/Abgenix；carvastatin；CCR2 拮抗剂（动脉粥样硬化），GlaxoSmithKline；CCR2 拮抗剂，Incyte/Pfizer；CCX-915；CD36 受体特异性海沙瑞林类似物，Ardana；西伐他汀；CETi-1；CETP 抑制剂，Sandoz；CETP 抑制剂（动脉粥样硬化），Merck&Co；CETP 抑制剂（血脂异常），Bayer/Merck；CETP 抑制剂，Pfizer；CETP 抑制剂，Schering-Plough；CGP-43371；CGS-23425；CGS-24565；趋化抑制剂，CV Therapeutics；壳聚糖酯（动脉粥样硬化），中国海洋大学；Cholazol；胆固醇吸收抑制剂，Schering-Plough；胆固醇酯转移蛋白抑制剂（高脂血症 / 动脉粥样硬化），Lilly；糜酶抑制剂，Dainippon Sumitomo；CI-101；CI-976；CI-999；环丙贝特；CL-277082；CL-283546；CL-283796；氯吡格雷 + 乙酰水杨酸（口服，动脉粥样硬化），Dong-A；COR-2；COR-3；CP-105191；CP-113818；CP-230821；CP-340868；CP-532623；CP-800569；CP-83101；CP-88488；CPG-603；CRD-510；克伐他汀；CS-8080；

CSL-111 ;CTCM-163 ;CVT-634 ;CVX-210-H ;CXCR2 拮抗剂, Fournier Pharma ;CYC-10424 ;环糊精衍生物, AMRAD ;D-11-1580 ;达伐他汀 ;darapladib ;DE-112 ;decastrictine D ;脱氢表雄酮, Jenapharm ;DGAT 抑制剂 (动脉粥样硬化), AstraZeneca ;DMP-565 ;Docosixine ;DRF-4832 ;DRL-16805 ;DRL-17822 ;DuP-128 类似物, DuPont ;E-5050 ;E-5324 ;艾非拉地 ;eflucimibe ;eldacimibe ;内皮脂肪酶反义抑制剂 (动脉粥样硬化), Isis ;EP-1242 ;ESP-24218 ;雌激素受体 β 调节剂 (三嗪), GlaxoSmithKline ;ET-642 ;ETC-1001 ;ETC-588 ;ETX-6107 ;F-10863A ;F-1394 ;F-2833 ;法尼醇 X 受体激动剂, Allergan ;法尼醇 X 受体拮抗剂, Allergan ;FCP-3P1 ;FE-301 ;第一代烟酸受体激动剂 (口服, 动脉粥样硬化), Merck/Arena ;氟伐他汀 ;福辛普利 ;fostamatinib ;FR-129169 ;FR-145237 ;FR-186054 ;FR-186485 ;FY-087 ;钆特沙弗林 (显像, 动脉粥样硬化), Pharmacyclics ;GAL T-2 抑制剂 (再狭窄 / PKD / 动脉粥样硬化 / 炎症 / AMD), Amalyte Pharmaceuticals ;更托非班 ;gemcabene ;吉非贝齐类似物, Novartis ;格仑伐地汀 ;谷胱甘肽过氧化物酶模拟物 (口服, 动脉粥样硬化), Provid ;糖 -S- 亚硝基硫醇, 迈阿密大学 ;戈沙拉地 ;GPR25 拮抗剂 (心肌梗死 / 中风 / 动脉粥样硬化), Omeros ;GR-328713 ;GW-2331 ;GX-401 程序 ;H-290/30 ;HDL 胆固醇强化剂 (动脉粥样硬化 / 冠心病), Wyeth ;HDL 去脂化疗法 (LSI-S955, 动脉粥样硬化), Lipid Sciences ;HDL 升高 / 血脂调节剂, Pfizer/Esperion ;hE-18A ;HL-004 ;HMG-CoA 抑制剂, BMS ;HMG-CoA 抑制剂, Pfizer ;HMG-CoA 还原酶抑制剂, Glaxo ;降血脂剂, Aventis/Amylin ;ICI-245991 ;icrucumab ;IL1aQb 治疗疫苗 (动脉粥样硬化), Cytos ;免疫疫苗 (动脉粥样硬化斑块), Aterovax/INSERM ;INCB-3284 ;整合素 α -V / β -3 受体单克隆抗体 (动脉粥样硬化), Vascular Pharmaceuticals ; β -干扰素基因疗法 (电穿孔 / TriGrid/im, 多发性硬化症), Ichor Medical Systems ;INV-400 系列 ;iroxanadine ;伊拉地平 ;J-104123 ;含 jumonji 域 -3 调节剂 (癌症 / 过敏 / 动脉粥样硬化), 大阪大学 ;K-604 ;KC-706 ;KD-025 ;KF-17828 ;KH-01500 ;KH-01501 系列 ;KI-0002 ;激肽原域 5 肽, DuPont ;KM-011 ;KY-331 ;KY-455 ;L-166143 ;L-659699 ;L-669262 ;L-731120 ;拉西地平 ;拉罗皮兰 + 缓释烟酸 (冠状动脉疾病 / 动脉粥样硬化), Merck&Co ;拉罗皮兰 + 缓释烟酸 + 辛伐他汀 (冠心病), Merck&Co ;LCAT 基因疗法, NIH ;Lck 酪氨酸激酶抑制剂, BMS ;LDL 基因, Genetic Therapy ;来西贝特 ;乐卡地平 ;LF-08-0133 ;LF-13-0491c ;利非贝罗 ;血脂调节剂, BioCache ;脂质过氧化抑制剂, Servier ;脂蛋白 a 抑制剂, Pfizer ;LK-903 ;losmapimod ;洛伐他汀 ;LS-3115 ;luteusin-C ;LXR 激动剂 (阿尔茨海默病), Anagen Therapeutics ;LXR 激动剂 (动脉粥样硬化 / 血脂异常 / 阿尔茨海默氏病), AstraZeneca ;LXR 激动剂 (血脂异常 / 动脉粥样硬化 / 糖尿病), Tanabe ;LXR 调节剂 (动脉粥样硬化), Vitae Pharmaceuticals ;LXR 调节剂 (高胆固醇血症 / 动脉粥样硬化), Phenex ;LXR 调节剂 (炎症), Karo Bio/Pfizer ;LY-2157299 ;LY-295427 类似物, Lilly ;LY-674 ;溶酶体酸性脂肪酶, LSBC ;MAP 激酶抑制剂 (炎症 / 疼痛 / 纤维化), Allinky ;MBX-2599 ;MC-031 ;MC-032 ;MC-033 ;MC-034 ;MCP-1 抑制剂, Millennium/Pfizer ;MCP-1 抑制剂, Roche/Iconix ;MDC0-216 ;MDL-28815 ;MDL-29311 ;MIF 拮抗剂 (炎症), Cortical ;模拟 HMGB-1 抗体 (再狭窄 / 动脉粥样硬化), Bio3 ;米索前列醇 ;MK-0736 ;MK-1903 ;MK-6213 ;MKC-121 ;MLN-1202 ;MMP-12 抑制剂 (动脉粥样硬化), CEA ;MMP-13 抑制剂 (关节炎), Wyeth ;分子印迹聚合物 (高磷血症), Semorex ;单克隆抗体 (动脉粥样硬化), Scotgen ;莫特沙芬镱 ;MT1-MMP 抑制剂, 3DP ;MTP 抑制剂, 莱顿大

学;髓过氧化物酶抑制剂(口服/小分子,动脉粥样硬化), Torrey Pines ;N,N'-二乙酰基-L-胱氨酸 ;N-1177-iv ;N-4472 ;naAGs(炎症/癌症/动脉硬化/AMD/COPD), SelectX ;纳米治疗剂(乳腺癌、肺癌、感染性疾病、败血症、动脉粥样硬化), SignaBlok ;NB-598 ;NI-0401 ;烟酸1受体(GPR109A)激动剂, Merck ;NIK调节剂, Celgene ;Nimoxine ;NMDA受体拮抗剂(动脉粥样硬化), 内布拉斯加大学医学中心 ;NO合酶调节剂, CNRS ;NPH-4 ;NTE-122 ;OPC-35564 ;Org-13061 ;P-06103 ;P-06133 ;P-06139 ;P-0654 ;P-2202 ;P2Y12抑制剂(口服,动脉粥样硬化), LG Life Sciences ;P-773 ;P-947 ;PAI-1拮抗剂, 3DP ;帕马昔 ;帕罗格列 ;PD-089828 ;PD-098063 ;PD-129337 ;PD-13201-2 ;PD-132301-2 ;PD-135022 ;PD-146176 ;PD-148817 ;PD-161721 ;PD-166285 ;PDE4/MMP抑制剂, Rhone-Poulenc ;PDGF受体激酶抑制剂, Aeterna Zentaris ;PDGF受体程序, Millennium ;戊聚糖多硫酸钠 ;PEP-14 ;PF-3052334 ;PF-3185043 ;PF-3491165 ;PF-807925 ;光敏剂(再狭窄/动脉粥样硬化), Miravant ;PI 3激酶抑制剂, Pfizer ;吡格列酮 ;聚磺酸衍生物, Fuji ;PPAR α 激动剂(动脉粥样硬化), Merck&Co ;PPAR- δ 激动剂(血脂紊乱/糖尿病/肥胖症/动脉粥样硬化), Astrazeneca ;PPAR γ 激动剂, GlaxoSmithKline ;PPAR γ 调节剂(炎症/动脉粥样硬化/糖尿病), Angelini Pharmaceuticals ;PPAR调节剂, Ligand/Lilly ;PPAR α 激动剂(动脉粥样硬化/血脂异常), Bristol-Myers Squibb ;PR-109 ;PR-86 ;普伐他汀 ;PRB-01022 ;Preverex ;pro-ApoAI ;蛋白酶激活受体-1拮抗剂(动脉粥样硬化), LG Life Sciences ;PSI-421 ;PSI-697 ;PTR-709-A ;QRS-10-001 ;奎宁环角鲨烯合酶抑制剂, Zeneca ;R-211945 ;R-755 ;放射性VEGF(癌症), Sibtech/Stanford ;雷洛昔芬类似物, Lilly ;rawsonol ;雷索司特 ;重组人组蛋白H1.3+siRNA apoB100(动脉粥样硬化), SynBio ;revacept ;reveromycin-A, RIKEN ;逆向胆固醇转运化合物, Fournier ;可逆Lp-PLA2抑制剂, GlaxoSmithKline ;利福拉齐 ;瑞拉帕地 ;利纳西普 ;利莫那班 ;Ro-16-6532 ;ROCK-1抑制剂(动脉粥样硬化), MSD ;ROR α 调节剂(糖尿病/动脉粥样硬化), Orphagen ;罗格列酮 ;瑞舒伐他汀 ;RP-23618 ;RP-64477 ;RP-70676 ;RP-73163 ;RPR-101821 ;RS-93427 ;RSC-451061 ;RUS-3108 ;RVX-208(口服, 斑块消退), Resverlogix ;S(T15)超抗体(动脉粥样硬化), InNexus ;S-12340 ;S-2467 ;S-2468 ;S-31354 ;SAH-49960 ;SB-204990 ;SB-222657 ;SB-253514类似物, GlaxoSmithKline ;SB-332235 ;SB-435495 ;SC-57345 ;SC-69000 ;SC-71952 ;Sch-13929 ;Sch-46442 ;Sch-48461 ;Sch-53079 ;SCH-602539 ;SDZ-267-489 ;SDZ-268-198 ;SDZ-268-445 ;SDZ-268-449 ;SDZ-268-596 ;SDZ-HDL-376 ;setileuton ;信号传导抑制剂(动脉粥样硬化), D Western Therapeutics Institute ;辛伐他汀+利莫那班, sanofi-aventis ;siRNA抗HMGB1(再狭窄/动脉粥样硬化), Bio3 ;西他列汀+阿托伐他汀(糖尿病, 动脉粥样硬化), Merck&Co ;SKF-97426 ;SKF-98016 ;SKL-14763 ;SLV-342 ;SOL-02 ;SPM-5185 ;SQ-30404 ;SQ-30517 ;SQ-32709 ;SQ-33600 ;角鲨烯合酶抑制剂(动脉粥样硬化), Bayer ;角鲨烯合酶抑制剂, Sandoz ;角鲨烯合成酶抑制剂(抗高胆固醇血症), Eisai ;角鲨烯合成酶抑制剂, Pfizer ;角鲨抑素1, Glaxo ;角鲨抑素-1类似物, Glaxo ;SR-12813 ;SR-45023A ;SR-74829i ;SR-BI基因疗法, SB ;雷奈酸锶(口服, 骨质疏松症/炎症疾病/牙周炎/动脉粥样硬化), 埃默里大学 ;琥珀布可 ;SUN-C-8257 ;缓释逐步改良药(动脉粥样硬化), Daewoong ;T-2591 ;T-686 ;TA-7552 ;塔格糖 ;TAN-2177 ;TEI-6522 ;TEI-6620 ;TEI-8535 ;特鲁曲班 ;TGF- β 升高剂, NeoRx/剑桥大学 ;TGFTX-1 ;Tie2靶向

siRNA(动脉粥样硬化、糖尿病、炎症、癌症), Alnylam; tiplasinin; 替奎安; TMP-153; 托彻普; 托彻普 + 阿托伐他汀; 三聚载脂蛋白 A-I, Borean; 三 PPAR $\alpha / \gamma / \delta$ 激动剂(糖尿病 / 高脂血症 / 动脉粥样硬化), Bayer; trombodipine; U-0126; U-73482; U-76807; U-9888; UDCA 类似物, Schering-Plough; UK-122802; UK-399276; 脲贝特类似物, Glaxo Wellcome; VB-201; VEGF-2DNA 疫苗(口服, 动脉粥样硬化), LACDR; vexibinol; VINP-28; VLA-4/VCAM 拮抗剂(炎症), Elan/Wyeth; VULM-1457; WAY-12175; WAY-121898; WAY-125147; WHI-P164; WYE-672; XJP-1; XL-652; XP-368; XT-199; YM-16638; YM-17E; YM-750; Z2D3; 萨拉哥酸 A 衍生物, Merck; 萨拉哥酸 A, Merck&Co; 萨拉哥酸 D, Merck; ZCL-4; ZD-9720; ZM-250462; ZM-97480; 以及上述物质的任意组合。

[0163] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中, 所述药物活性剂为用于治疗败血症的试剂。用于治疗败血症的示例性试剂包括但不限于: 2-氨基四氢化萘衍生物(脑炎症), Sigma-Tau; 3936W92; 3G-12-scFv; 6343; A-84643; AB-022; AB-103; ABC-88; ABT-299; 阿非莫单抗; AFX-300 系列, Aphoenix; α 2A 肾上腺素受体拮抗剂(败血症), TheraSource; α -V/ β -5 单克隆抗体, Stromedix; ALT-836; 阿那白滞; 抗 CD11a 单克隆抗体, 日内瓦大学; 抗炎性蛋白(重度败血症 / 心肌梗塞), Celdara; 抗 iNOS 单克隆抗体(败血症), DSX Therapeutics; 抗-败血症肽, Agennix; 抗败血症疗法, Huons; 抗凝血酶 α ; 抗凝血酶 III, 安万特贝林; 阿帕地松; APG-101; 载脂蛋白 AI 类似物, Fournier; AR-9281; ATL-193; AVI-4014; AZD-9773; B-0202; B-214; 比莫西糖(静脉制剂 / 注射剂, 急性肺损伤), Revotar; 牛碱性磷酸酶(iv, 肾功能衰竭), AM-Pharma; 缓激肽拮抗剂, Scios; C-10, Interthyr; 骆驼来源的抗巨噬细胞免疫激活酶抗体(口服, 败血性休克), Canopus; CAP-18; 蛋白酶抑制剂(癌症), EpiCept; CDP-571; 头孢吡肟; 头孢替安; 头孢曲松; 头孢呋辛酯; CKD-712; CL-184005; 克林沙星; 克林霉素; CN-16; 补体成分 3A 拮抗剂, RWJ; CP-0127; CS-4771; CSL-111; CT-500; CV-3988; CY-1787; CY-1788; CyP(炎症疾病 / 再灌注损伤 / 败血症), Bluegreen; CYT-107; D-609; 达巴万星; 达托霉素; 联阿斯匹林交联血红蛋白, Baxter; 二肽基肽酶 I 抑制剂(败血症), Arpida; 达马莫德; 多利培南; drotrecogin α ; DW-286; DY-9973; 大肠杆菌 vero 细胞毒素疾病疗法, Select Therapeutics; E-5531; E-7016; EA-230; 埃巴单抗; EI-1507-1; ERB-196; ERB-257; 依立托仑; 厄他培南; FE-202158; 氟氧头孢, Shionogi; 氟非尼酮; 自由基清除剂(败血症 / 社区获得性急性肺炎), Lantibio; FX-107; γ 干扰素拮抗剂, Genzyme Molecular Oncology; GCH-01; GI-5402; 银杏内酯 B; GK-04489; Glyco-23; GM-1595; GP-1-515; GR-194444; GR-270773; GR-270773, Glaxo Wellcome; B 组链球菌疫苗, LigoCyte; GYKI-66430; HBN-3; 肝素结合蛋白, Novo Nordisk; HMGB-1 受体拮抗剂, Cornerstone Therapeutics; 人 AM/AMBP-1(局部缺血再灌注损伤), TheraSource; 人乳化抗组织因子单克隆抗体, Centocor; IC-14; ICE 抑制剂, Pfizer/Abbott; IFX-1; IL-13, Sanofi; ilodecakin; 亚胺培南 + 西司他丁; IND-005; IND-006; INNO-202; INO-1001; inter α 抑制蛋白(败血症), BioThera Biologics; ISO-1; ISU-201; J5dLPS/OMP, Maryland 大学; J5-OMP; JTE-607; KPE-05001; KRX-211; L-161240; L-97-1(静脉内, 败血症 / 肺鼠疫), Endacea; LAS-30989; 来那西普; 左卡尼汀; 来昔帕泛(iv 剂型), DevCo Pharmaceuticals; 利非西呱; 利奈唑胺; 脂质 A 疫苗(败血症), Scripps; 利索茶碱; L-NMMA, Fujisawa; LPS 抑制剂(重组肽 / 片段,

败血症), NUS; LPS 中性重组四聚体 S3 肽 (败血症), NUS; LY-215840; M-62812; MDI-P; MDL-101002; MFH-147; MG-96077; MIF 抑制剂, Picower; minopafant; 单核细胞集落抑制因子, HGS; MPL-S; MRL-953; MSI-136; MSM-236; N-2733; 纳米疗法剂 (乳腺癌、肺癌、感染性疾病、败血症、动脉粥样硬化), SignaBlok; NAV-838; NCY-118; 奈巴库单抗; nerelimomab; NK-调节 CD27 抗体 (病毒感染/细菌感染/败血症), HZI; NO 合酶抑制剂, Merck&Co; NO 合酶调节剂, CNRS; NOX-100; NPC-15199; NPC-15669; 中间苍白杆菌 LPS (败血症), Diomune; OLX-514; ONO-1714; 奥培巴康; 奥利万星; P-13; P-7, 13Therapeutics; 对氧磷酶, Pfizer; PARP 抑制剂, Crimson Pharmaceutical; 帕珠沙星; 肽疗法 (败血性休克), MorphoSys; 磷脂酶 A2 抑制剂 (内毒素休克/炎症), Glaxo Wellcome; 哌拉西林 + 他唑巴坦 (注射), Wyeth/Toyama/Taiho; PMX-622; PN-1561; pralnacasan; 丙半胱氨酸; 蛋白激酶 C 抑制剂 (1), Lilly; PTS-508A; QRS-5-005; RAS-111; 重组狭缝 -2-D1-D2-Fc (ALI/ARDS/败血症), Navigen Pharmaceuticals; 重组 Slit2N (病毒性出血热/ARDS/炭疽感染/败血症), Navigen Pharmaceuticals; 瑞沙托维; RGN-137; r-hdl; 罗塞帕泛; rPAF-AH; RR-1; 沙格司亭; SB-203347; SB-249417; Sepcidin; Sepsicillin; 败血症程序, Dong Wha; 败血症疗法 (细菌基因沉默), CytoGenix; 败血症疗法, Hansa Medical; 败血性休克疗法, Biorex; 丝氨酸蛋白酶抑制剂, SuperGen/Wichita; SJC-13; SPC-702; sPLA2 抑制剂, Lilly; SRI-63-675; ST-899; STEBVax; 超抗原毒素疗法 (抗体), Callisto; talactoferrin α ; TCV-309; 替考拉宁; 替莫西林; Tenecrin; THG-315; tifacogin; tilarginine; TLR4/MD-2 单克隆抗体疗法 (内毒素休克), NovImmune; TNF α 抑制剂, Synta; TNF 受体, Roche; TNF α - 诱导的细胞凋亡的抑制剂, Genzyme; TREM-1 抑制剂 (非小细胞肺癌、乳腺癌、败血症、出血性休克), SignaBlok; TREM-1 靶向化合物, Novo Nordisk; trichodimerol; TSS-HIG; UK-91473; UR-12633; 万古霉素; 伐瑞拉迪 (iv 剂型, 镰状细胞性贫血的急性胸痛综合征), Anthera; VGV-S; VGX-300; VGX-350; VGX-750; 维生素 D3 类似物, BioXell; VTR-4; VX-166; VX-799; WCK-771; XMP-600; Y-40138 等。

[0164] 在某些实施方式中, 所述治疗药物为抗癌剂或癌症疫苗。示例性的抗癌剂或癌症疫苗包括但不限于: 9-肽疫苗 (乳腺癌), 弗吉尼亚大学; A1-mafodotin; 阿巴伏单抗; ABTSC-DC 疫苗, Cellonis; AC-01; ACH-1625; Ad/PSA; AD5[E1-, E2b-]-HER2/中性粒细胞基因疫苗, Etubics/Duke Comprehensive Cancer Center; Ad5 载体疫苗靶向 E6/7 肿瘤相关抗原, (E. C7 细胞系、HPV 相关的头颈癌), Etubics/South Dakota 大学; Ad5F35-LMPd1-2 转导的自体树突细胞 (EBV 相关癌症), NCI; ADC-1009; 腺病毒载体 E2b 缺失的 PSA 靶向疫苗 (E. C7 细胞系, 前列腺癌), Etubics; 腺病毒载体 E2b 缺失的 WT-1 基因靶向疫苗 (E. C7 细胞系, 癌症), Etubics; 腺病毒介导的免疫疗法 (黑色素瘤), Zurich; Ad-HPV E6/E7 疫苗, VectorLogics; Ad-PSMA 疫苗, VectorLogics; ADVAX; ADXS-HER2; ADXS-HPV; Adxs-LmddA159; ADXS-PSA; AE-08; AE-298p; AE-37, Antigen Express; AE-37/GP-2 疫苗 (癌症), Antigen Express; AEA-35P; AEH-10P; AE-M; AE-O; AEZS-120; AFTVac; AG-858; agatolimod; AGI-101H; AGS-003; AGS-005; AGS-006; AHICE; algenpantucel-L; 同种异体细胞疫苗 (非小细胞肺癌), Kentucky 大学; 同种异体细胞黑色素瘤疫苗, 纽约医学院; AlloStim (输液制剂, 血液系统肿瘤), Immunovative; AlloStim+ 自体伴侣蛋白疫苗 (血液癌症), Immunovative; α 胎蛋白癌症疫苗 (肝细胞癌), Kite; α -乳清蛋白疫苗 (乳腺

癌), Cleveland Clinic; α -型-1 极化树突细胞 (慢性淋巴细胞白血病), 匹兹堡大学; ALT-212; ALVAC-CEA/B7.1; ALVAC-GM-CSF; ALVAC-gp100 黑色素瘤疫苗, Aventis Pasteur; ALVAC-KSA; ALVAC-MAGE-1/MAGE-3 皮肤癌疫苗, sanofi-aventis; AML 疫苗 (JuvaVax), Juvaris; 贝利莫集 (Amolimogene Bepiplasmid); AMP-224; 抗血管生成疫苗 (抗 VEGF-a), Immunovo; 抗癌疫苗, Bioleaders; 抗 CD3 活化疫苗激活淋巴细胞 (癌症), 密歇根大学; 抗-CEA 抗体, Albert Einstein; 抗原致敏树突状细胞疫苗 (黑色素瘤), Hadassah 医疗机构; 抗原致敏树突状细胞疫苗 (胰腺癌), Musashino 大学; 抗原特异性黑素瘤疫苗, Genzyme Molecular; 抗独特型 HER2 疫苗 (癌症), Institut de Recherche en Cancerologie de Montpellier; 抗乳腺球蛋白疫苗 (乳腺癌), 华盛顿大学圣路易斯分校; 抗转移治疗性疫苗, Protherics; 抗-PTT273 疫苗 (前列腺癌, ADX-40 助剂), Adjuvantix/Pro-Cure; 抗-TACA 癌症疫苗 (GlycoMim), TFChem; 抗-TEM-1DNA 疫苗 (癌症), 宾夕法尼亚大学; 抗-WT-1 癌症疫苗 (李斯特菌载体), Advaxis; ANZ-100; ANZ-521; AP-1903; AP-1903- 激活 MyD88/iCD40 树突状细胞疫苗 (癌症), Bellicum; APC-8020; APC-80TR; ApoVax104-HPV; ARGENT (前列腺癌疗法), ARIAD; ASIbcl 疫苗, Intracel; ASP-0113; astuprotimut-r, GlaxoSmithKline; 阿扎那韦; 自体抗-gp100T 细胞受体基因工程化外周血淋巴细胞 (黑色素瘤), 国家癌症研究所; 自体树突状细胞疗法 (癌症), ML 实验室; 自体树突状细胞疫苗 (HIV-1 感染), Institut de Recherche sur les Vaccins et l'Immunotherapie des Cancer et du Sida; 自体树突状细胞疫苗 (白血病), Karolinska Institutet; 自体树突状细胞疫苗 (肾癌), Trimed Biotech; 自体树突状细胞疫苗 (癌症), tella; 自体树突状细胞肿瘤细胞融合疫苗 (消化道癌), Teikyo 大学; 自体 Hsp70 癌症疫苗, Kyoto 大学; 自体黑色素细胞疫苗 (肿瘤), Dana-Farber; 自体多抗原树突状细胞疫苗 (PSA、PSMA、prostein、生存素、Trp-p8), Technische Universitat Dresden; 自体 NY-ESO-1- 靶向树突状细胞疫苗 (癌症), Roswell Park; 自体肾细胞癌疫苗, Dartmouth-Hitchcock Medical Center; 自体治疗癌症疫苗, TVAX Biomedical; 自体肿瘤细胞疫苗 (白血病), NCI; 自体肿瘤细胞-TLR9 激动剂疫苗 (结直肠癌), 斯坦福大学; AVX-701; 阿扎胞苷; B7-1 基因疗法 (体内 / 免疫球蛋白 G), Georgetown/Imperial College; B7-1 基因疗法, Wisconsin 大学; 噬菌体疫苗 (淋巴瘤), Apalexo; 噬菌体疫苗 (多发性骨髓瘤), Apalexo; 巴拉匹韦; B 细胞淋巴瘤 DNA 疫苗, Cancer Research Ventures; BCG 疫苗, Organon; BCL-002; BCL-003; BCL-004; BCL-005; Bcr-Abl DNA 疫苗表达的 GM-CSF 和 IL-12 (白血病), Mologen; belagenpumatucel-L; 苯达莫司汀; BhCG 疫苗 (癌症), UCL/Vaxcel; BHT-3009; 可生物侵蚀的 DDS (疫苗); BiovaxID; BIWB-1; BIWB-2; BN-500001; BN-600013; BP-16; BPX-101; 脑肿瘤疫苗, IRC; 乳腺癌局部疫苗, Vaxin; 乳腺癌疫苗, MD Anderson Cancer Center; BrevaRex; B-VAX; CA-9- 靶向自体细胞疗法 (癌症), Dendreon; CA9- 靶向融合蛋白 (李斯特菌疫苗, 癌症), Advaxis; CAD-106; cadi-05; 癌症肽抗原疫苗, Canopus BioPharma; 癌症疫苗 (CD1), Antigenics; 癌症疫苗 (麻疹病毒), Mayo/Onyvax; 癌症疫苗 (前列腺癌 / 乳腺癌 / 结肠癌), CEL-SCI (MaxPharma); 癌症疫苗 (VacciMax), ImmunoVaccine; 癌症疫苗 (VIASKIN), DBV Technologies; 癌症疫苗, ApoImmune; 癌症疫苗, Attogen; 癌症疫苗, AVAX/Thomas Jefferson 大学; 癌症疫苗, Galenica Pharmaceuticals/Alabama 大学; 癌症疫苗, Geniva; 癌症疫苗, Immpheron; 癌症疫苗, MCP Hahnemann Uni; 癌症疫苗, 俄亥俄州

立大学;癌症疫苗, PolyMASC/Hydro Med;癌症疫苗, Illinois 大学/Research Corp Technology;Canvaxin;CAP1-6D;CBD1Qb;CBI-006;CBI-008;CC-394;CD40 配体, Celldex;CD55- 靶向疫苗(癌症), Viragen;CDCA1 衍生的表位肽疫苗(HLA-A2402 受限, 前列腺癌), Iwate 医科大学/东京大学/Oita 大学;cDNA 疫苗(前列腺癌), Colby;CDX-1127;CDX-1307;CDX-1401;CDX-2410;CDX-301;CEA 肽负载树突状细胞疫苗(结直肠癌), Osaka 大学;CEA RNA 转染自体树突状细胞疫苗(癌症), Duke 大学;CEA(6D)-TRICOM 疫苗(结肠癌/肺癌), Therion/NCI;基于 CEA 的 DNA 疫苗, Vanderbilt/Scripps;基于 CEA- 树突状细胞的疫苗, Takara;CEA- 靶向自体细胞疫苗(癌症), Dendreon;CeaVac;CEL-1000;细胞疫苗(卵巢癌), Cleveland Clinic Foundation;卉妍康(Cervarix);CerVax-16;子宫颈癌疫苗(口服, HPV 感染), Apimeds;CG-201;cHER2+VEGFR2 靶向疫苗(李斯特菌载体, 癌症), Advaxis;嵌合 TRP 蛋白疫苗(黑色素瘤), ImClone;衣原体分子疫苗(不孕不育/感染), BC Cancer Agency;绒毛膜促性腺激素 α ;ChronVac-C;CIGB-228;CIGB-247;CL-2000;CML 疫苗, Breakthrough Therapeutics;CMV RNA 转染自体树突状细胞疫苗(胶质母细胞瘤), Duke 大学;CMVAC;CMX-001(多形性胶质母细胞瘤), California Pacific Medical Center;结肠癌疫苗, Immune Response Corp;COLO-VAX;COMBIG- 疫苗(癌症), Immunicum;组合 PR1/WT1 疫苗(白血病), NIH;组合疫苗佐剂(癌症), ImmuRx;拉康舒集(contusugene ladenovec);CPG23PANC;CreaVax-HCC;CreaVax-PC;CreaVax-RCC;CRL-1005;CRM-197;CRS-207;CryoStim;CT-011;CT-201;CT-5;CTL(黑色素瘤), Fred Hutchinson/Washington/Targeted Genetics;CTL-8004;CTP-37;CV-01;CV-07;CV-09;CV-301;CV-9103;CV-9201;CVac;CYT-003-QbG10;CYT-004-MelQbG10;CYT-005-allQbG10;CYT-006-AngQb;CYT-007-TNFQb;CYT-009-GhrQb;CYT-014-GIPQb;细胞毒性 T- 淋巴细胞疫苗(经鼻纳米颗粒, 癌症), Peptagen;D-3263;daclatasvir;DC/I540/KLH 疫苗(癌症), Dana-Farber;DC-Ad-CCL-21 瘤内疗法, UCLA/Department of Veterans Affairs;DC-胆固醇(佐剂), Targeted Genetics/Pasteur Merieux Connaught;基于 DC-NILV 的癌症疫苗, Immune Design;DCP-001;DCP-002;DCVax;DCVax- 脑;DCVax- 头/颈;DCVax- 肝;DCVax- 肺;DCVax- 卵巢;DCVax- 胰腺;DCVax- 前列腺;DEFB1 刺激物(肽, 前列腺癌), Phigenix;树突状细胞免疫疗法(卵巢癌), Life Research Technologies;树突状细胞骨髓瘤融合(多发性骨髓瘤), Dana Farber/Beth Israel Deaconess;树突状细胞疗法(癌症), Binex/KunWha;树突状细胞疫苗(C5 α 受体激动佐剂, 癌症), 内布拉斯加大学医学中心;树突状细胞疫苗(结肠癌), ODC;树突状细胞疫苗(胶质母细胞瘤), Malaghan Institute of Medical Research;树突状细胞疫苗(头颈癌), Maryland 大学/Hasumi;树突状细胞疫苗(注射, 头颈癌), 国家癌症研究所;树突状细胞疫苗(黑色素瘤), European Institute of Oncology/TTFactor;树突状细胞疫苗(黑色素瘤), ODC;树突状细胞疫苗(黑色素瘤), Vrije Universiteit Brussel;树突状细胞疫苗(前列腺癌), Medistem/Genelux/California 大学/San Diego State 大学;树突状细胞疫苗(前列腺肿瘤), ODC;树突状细胞疫苗(实体瘤), ODC Therapy/SBI Biotech;树突状细胞疫苗, GeneMedicine;树突状细胞疫苗, Bonn 大学;树突状细胞/WT1class I/II 肽疫苗(癌症), tella/Jikei 大学;树突细胞衍生的外来体, Anosys;DISC/GM-CSF;DISC-PRO;DNA 融合疫苗(CEA- 表达肿瘤), Cancer Research UK;DNA 疫苗(结直肠癌), enGene;DNA 疫苗(Derma Vax, 结直肠

癌),Cellestis/Karolinska Institute ;DNA 疫苗 (Derma Vax,肺癌),Cyto Pulse ;DNA 疫苗 (Derma Vax,前列腺癌),Cellestis/Karolinska Institute ;DNA 疫苗 (肌肉电穿孔,白血病),Southampton 大学 /Inovio ;DNA 疫苗 (瘤内 /EPT,前列腺癌),Southampton 大学 /Inovio ;DNA 疫苗 (黑色素瘤),Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ;DNA 疫苗 (黑色素瘤),NCI ;DNA 疫苗 (癌症),Bio-Ker ;DNA 疫苗 (癌症),ImmunoFrontier ;DNA 疫苗 (癌症),Southampton 大学 ;DNA 疫苗 (癌症),Vaccibody ;DNGR-1 抗体疫苗 (癌症),CRT ;DPX-0907 ;DPX-Survivac ;Drug Name ;dSLIM(结肠癌),Mologen ;DV-601 ;E7 类毒素 ;E7/HSP70DNA 疫苗,Johns Hopkins 大学 ;E-7300 ;E747-57 肽加合成 dsRNA 疫苗 (RNA 技术,实体瘤),Mannkind Crop ;EBV CTL(EBV 相关淋巴瘤、鼻咽癌),Baylor College/Cell Medica ;EBV 相关霍奇金病疫苗,Vaccine Solutions ;EC-708 ;可食用转基因植物表达重组人类乳头状瘤病毒疫苗 (口服,HPV 感染),Apimedcs ;EGF 疫苗 (癌症),CIMAB/Micromet/Biocon/Bioven ;EGFR 疫苗 (癌症),L2Diagnostics ;EGFR 表达的基于酿酒酵母的癌症疫苗 (Tarmogen),GlobeImmune ;EG-HPV ;EG-Vac ;elpamotide ;EMD-249590 ;emepepimut-S ;Engerix B ;enkastim-ev ;enkastim-iv ;ENMD-0996 ;恩替诺特 ;恩杂鲁胺 ;EPICOAT 癌症疫苗,Axis ;EB 病毒疫苗 (PREPS/L- 粒子),Australian Centre for Vaccine Development(ACVD)/Henderson Morley ;基于 EB 的基因疗法 (皮内,癌症),伯明翰大学 ;EB 病毒疫苗,Cerus ;EradicAide ;雌二醇 (经皮,微胶囊),Medicis/Novavax ;ETBX-011 ;真核分层载体系统 ;体外腺苷脱氨酶转导的造血干细胞疗法 (ADA-SCID),GSK ;F10 (中和抗体,组 1-A 型流感病毒感染),Harvard Medical School/Dana-Farber Cancer Institute/XOMA/SRI International ;F-50040 ;FANG 疫苗 ;FAV-201 ;FBP-E39 疫苗 (癌症),Galena Biopharma ;FG-004,4G 疫苗 ;成纤维细胞疗法 (帕金森),Cell Genesys (Somatix) ;纤维连接蛋白额外域 A (疫苗佐剂),Digna Biotech ;fibrovax,细胞因子 ;叶酸受体 α 靶向疗法性疫苗 (癌症),VaxOnco/Mayo Clinic ;FolateImmune ;福沙那韦 ;FP-03 ;FPI-01 ;移码 (frame-shift) 肽疫苗 (结直肠癌),Oryx GmbH ;Freevax ;fresolimumab ;岩藻糖-GM1-KLH ;融合脂质,Liposome Company ;Fve 多肽疫苗 (过敏 / 病毒感染 / 癌症),NUS ;神经节苷脂疫苗 (多价,肉瘤),Memorial Sloan-Kettering/MabVax ;加德西 (Gardasil) ;胃泌素 17C 白喉类毒素缀合物 (胰腺癌),Aster ;胃泌素合成肽抗原疫苗 (胰腺癌,TDK),Immunovo ;gataparsen ;GD2 神经节苷脂模拟肽,Roswell Park Cancer Institute ;Gemvac ;基因疗法 (阿尔茨海默病),Somatix ;基因疗法 (抗癌),MediGene/Aventis ;基因疗法 (癌症),GenEra ;基因疗法 (心血管),Somatix/Rockefeller ;基因疗法 (HPV),Chiron Viagene ;基因疗法 (HSV),Chiron Viagene ;基因疗法 (IL-2, c 脂质),Valentis/Roche ;基因疗法 (前列腺癌),GenStar/Baxter ;基因疗法 (RTVP-1),Baylor College of Medicine ;基因疗法 (疫苗),ICRF/RPMS ;GeneVax 疫苗 (癌症),Centocor ;GeneVax 疫苗 (HIV),Wyeth/宾夕法尼亚大学 ;Genevax 疫苗 (淋巴瘤),Apollon ;GI-10001 ;GI-4000 ;GI-5005 ;GI-6000 ;GI-6207 ;GI-6301 ;GI-7000 ;GL-0810 ;GL-0817 ;GL-ONC1 ;Gly-MUC1 共轭前列腺肿瘤疫苗,Memorial Sloan-Kettering ;GM-CAIX ;GM-CSF 癌症疫苗,Thomas Jefferson/NCI ;GM-CSF 细胞疗法 (黑色素瘤),Wisconsin 大学 ;GM-CSF 肿瘤疫苗,PowderJect ;GM-CSF 疫苗,Johns Hopkins ;GM-CSF/B7-2 基因疗法和疫苗 (CIT, 癌症),Radiant Pharmaceuticals/Jaiva Technologies ;GM-CSF-G250 疫苗,UCLA ;GM-CSF 转导的自体肿瘤

干细胞疫苗, Kyushu University/DNAVEC ;GM-CT-01 ;GMDP, Peptech ;GMK ;GnRH 免疫疗法, ML/Protherics ;戈利木单抗 ;戈洛莫德 ;Gonadimmune ;gp100/GM-CSF 黑色素瘤疫苗, Wisconsin 大学 ;gp100 :209-217(210M) 肽疫苗 (黑色素瘤), NCI ;gp53, ImClone ;gp75DNA 疫苗 (黑色素瘤), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ;gp75 黑色素瘤疗法, Memorial Sloan-Kettering ;GPC-3298306 ;GPI-0100 ;GRNVAC-1 ;GrVax ;GS-7977 ;GSK-2130579A ;GSK-2241658A ;GSK-2302024A ;GSK-2302025A ;GSK-2302032A ;GSK-568893A ;GV-1002 ;GV-1003 ;GVAX ;GVX-3322 ;GX-160 ;GX-201 程序 ;GX-301 程序 ;GX-51 ;幽门螺旋杆菌疫苗, Apovia ;幽门螺旋杆菌疫苗, sanofi-aventis ;H1 治疗性疫苗 (脂质体, ImuXen, 癌症), Xenetic Biosciences/Pharmsynthez ;甲型 H1N1 流感疫苗 (VLP), Novavax/NIAID ;HCV 疫苗 (ISCOMATRIX), Novartis ;HE-2000 ;HelicoVax ;乙肝疫苗, Boyce Thompson Institute ;HepeX-B ;Hepilisav ;HER-1 疫苗 (癌症), Bioven Holdings/CIMAB ;HER1-VSSP 疫苗 (癌症), The Center of Molecular Immunology ;HER-2DNA AutoVac ;HER-2 肽表达的 DNA 疫苗, Karolinska Institute ;HER-2 蛋白 AutoVac ;Her-2 疫苗 (抗癌), Alabama 大学 /Galenica Pharmaceuticals ;HER-2 疫苗 (癌症), L2Diagnostics ;HER-2/CEA DNA 疫苗 (癌症), Merck/IRBM/Inovio/Vical ;HER-2/HER-1 疫苗 (实体瘤), 俄亥俄州立大学 ;HER2/neu 肽疫苗 (皮内, 乳腺癌), Fred Hutchinson Cancer Research Center ;HER2/neu 肽疫苗 (肌内, 乳腺癌), Norwell ;HER-2/neu 致敏 DC1 疫苗 (乳腺癌), 宾夕法尼亚大学 / 国家癌症研究所 ;Her-2/neu 疫苗 (乳腺癌), Alphavax/Duke 大学 ;HER2-CAR T 细胞 ;HER2p63-71 肽疫苗, Mie 大学 ;HerVac ;HGP-30 ;HGTV-43 ;Hi-8PrimeBoost 治疗 HBV 疫苗, Oxford Biomedica ;Hi-8PrimeBoost 治疗黑色素瘤疫苗, Oxford BioMedica ;HIV 疫苗 (SAVINE), BioVax ;HIV-1gag DNA 疫苗, Merck&Co ;HLA-A*2402- 受限 KIF20A 和 VEGFR-1 表位肽疫苗 (胰腺癌, 皮下), Juntendo University School of Medicine ;HLA-A, B7.1- 转染癌疫苗, 迈阿密大学 ;Homspera ;Homspera (口服, 流行性感冒), ImmuneRegen ;激素非依赖性疫苗 (前列腺肿瘤), Zonagen ;HPV 16/18 疫苗 (二价), Xiamen Innovax Biotech ;HPV E7 癌症疫苗 (脂质体, VacciMax), ImmunoVaccine Technologies ;HPV E7/ 钙网蛋白 DNA 疫苗 (基因枪), Johns Hopkins 大学 ;HPV 疫苗 (AAV 载体, AAVLP 程序), MediGene ;HPV 疫苗 (癌症), Fraunhofer ;HPV 疫苗 (癌症 /HPV 感染 / 预防), Coridon ;HPV 疫苗 (iBioLaunch), iBio ;HPV 疫苗 (单价), Merck&Co ;HPV/ 宫颈癌疫苗程序, Bionor 免疫 ;HPV-16E7 脂肽疫苗, Tufts University School of Medicine ;HPV-16E7 疫苗 (癌症), NCI ;HPV-16-E7, Loyola 大学 ;HS-110 ;HS-210 ;HS-310 ;HS-410 ;HSP105 抗原肽树突细胞疫苗 (癌症), Medinet ;hsp110 疫苗, Roswell Park ;HspE7 ;Hsp-HIV 抗原融合疗法, StressGen ;HSPPC-56 ;HSPPC-90 ;HSV 疫苗 (LEAPS), CEL-SCI (MaxPharma)/Ohio 大学 ;人和小鼠 gp100DNA 质粒疫苗 (黑色素瘤), Memorial Sloan-Kettering ;人和小鼠 PSMA DNA 疫苗 (质粒, 前列腺癌), Memorial Sloan-Kettering ;人乳头状瘤病毒疫苗, Transgene ;HybriCell ;杂交细胞疫苗, Humboldt 大学 ;超急性疫苗 (乳腺癌), NewLink ;超急性疫苗 (皮内, 前列腺癌), NewLink Genetics ;超急性疫苗 (肺癌), NewLink ;超急性疫苗 (黑色素瘤), NewLink Genetics ;高钙血症疫苗 (抗 PTH-rP, TDK), Immunovo ;I i-key/MHC class II 表位杂合肽免疫调节肽疫苗 (前列腺癌 / 结肠癌), Antigen Express ;I i-key/MHC class II 表位杂合肽疫苗 (HIV 感染),

Antigen Express; 替伊莫单抗; ICT-107; ICT-111; ICT-121; ICT-140; IDD-1; IDD-3; IDD-5; 独特型癌症疫苗, NCI/GTC Biotherapeutics; 独特型疫苗, Biomira; IdioVax; IDM-2101; IDN-6439; 基于 IDO 的癌症疫苗, Tectra; IEP-11; IGFBP-2DNA 质粒疫苗 (皮内, 卵巢癌), Fred Hutchinson; IGN-101; IGN-201; IGN-301; IGN-311; IGN-402; IGN-501; Ii-key/MHCclass II 表位杂合肽免疫调节肽疫苗 (糖尿病), Antigen Express; Ii-key/MHCclass II 表位杂合肽 (过敏), Antigen Express; IL-10kinoid; IL-12 基因疗法, Baylor; IL-13, Sanofi; IL-15 天花疫苗, NCI; IL1aQb 疗法性疫苗 (动脉粥样硬化), Cytos; IL-2 基因疗法 (质粒, 经皮, 黑色素瘤), Vical; IL-2 疫苗 (胃癌), Newsummit; IL-2/CD40L 表达的白血病疫苗, Baylor College of Medicine/MaxCyte; IL-2/CD80 表达的自体全细胞疫苗 (白血病), King's College London; IL-4 的基因疗法, Genetic Therapy/Univ Pittsburgh; IL-7/CD80 表达的异体 RCC-26 肿瘤细胞疫苗 (肾细胞癌), Charite-University Medicine Berlin; IMA-901; IMA-910; IMA-920; IMA-930; IMA-941; IMA-950; ImBryon; IMF-001; 咪喹莫特; ImMucin; ImmuCyst; Immunecellgram; ImmuneFx; Immunodrug 疫苗 (CCR5) (HIV 感染), Cytos; Immunodrug 疫苗 (HBV 感染), Cytos; Immunodrug 疫苗 (骨质疏松症), Cytos; Immunodrug 疫苗 (胰腺/前列腺癌), Cytos; Immunodrug 疫苗 (vCJD), Cytos; 免疫球蛋白 G 融合蛋白 (黑色素瘤), Wyeth; 免疫 VEX HSV2; IMO-2055; IMP-321; IMP-361; Imprime WGP; IMT-1012; IMT-504; IMVAMUNE; IMX-MC1; IMX-MEL1; 灭活细菌载体疫苗 (KBMA, HIV 感染), Cerus; inCVAX; IndiCancerVac; 茚地那韦; INGN-225; INNO-305; INO-5150; Insegia; 干扰素 α -2b; 干扰素- γ 基因疗法 (癌症), Chiron/Cell Genesys; 白细胞介素 12 癌症疫苗, Wisconsin 大学; 白细胞介素-1 β , Celltech; 白细胞介素-2 疫苗, ICR; 菊粉 (γ , ADVAX 佐剂), Vaxine; IPH-3102; IPH-3201; 易普利姆玛; 易普利姆玛+MDX-1379, Medarex/BMS; 易普利姆玛/IDD-1 联合疫苗 (癌症), Medarex/IDM; IR-502; IRX-2; IRX-4; ISA-HPV-SLP; ISA-P53-01; ISCOMATRIX; ISS 疫苗 (癌症), Dynavax; Javelin- 黑色素瘤, Mojave; Javelin- 乳头瘤病毒, Mojave/Institut Pasteur; Javelin- 前列腺癌, Mojave/Memorial Sloan-Kettering; JC 病毒疫苗 (胃肠癌), Baylor Research Institute; JVRS-100; K562/GM-CSF; Kanda HPV 疫苗; KH-901; KLS-HPV; L19-IL-2 融合蛋白, Philogen; L2 衣壳蛋白靶向单价疫苗病毒 (HPV), Advanced Cancer Therapeutics; L523S; labyrinthin 疫苗 (腺癌), ImmvaRx; lapuleucel-T; LewisY-KLH 癌症疫苗, Memorial Sloan-Kettering; LG-768; LG-912; Lipomel; 基于脂蛋白的 E6/E7 疫苗 (HPV 感染/宫颈癌), National Health Research Institutes; 脂质体 KSA 疫苗, IDM Pharma; Lipovaxin-MM; 肝癌疫苗, Mayo Clinic; 肝癌疫苗, West Coast Biologicals; Lm 胶质母细胞瘤; Lm 黑色素瘤; Lm 前列腺; LMB-2; LMP-1/LMP-2CTL, Baylor College of Medicine/NCI; LN-020; LN-030; LN-040; LN-2200; 洛匹那韦+利托那韦; Lovaxin M; Lovaxin NY; Lovaxin SCCE; Lovaxin T; LP-2307; LUD01-016; LungVax; LX-TB-PstS1; 淋巴瘤疫苗 (ADX-40 佐剂), Adjuvantix; 结核分枝杆菌疫苗 (LEAPS), CEL-SCI (MaxPharma); MAGE-3. A1 肽 (癌症), Ludwig Institute; MAGE-3 转导自体 T 细胞疫苗 (抗癌), MolMed SpA/Takara Bio; 疟疾疫苗 (LEAPS), MaxPharma/US Navy; MART-1 类似物, INSERM; MAXY-1200; mbGM-CSF 肿瘤疫苗, IRC; MBT-2/VEGFR-2RNA 转染自体树突状细胞疫苗 (癌症), Duke 大学; MEDI-543; 黑色素瘤疫苗; 黑色素-A/IL-12, Genetics

Institute; 黑素-A/MART-1/AS02B/Montanide ISA 疫苗(黑色素瘤), Ludwig/GlaxoSmithKline/Seppic; 黑色素瘤疫苗(ALVAC), Sanofi Pasteur; 黑色素瘤疫苗(GD3 神经节苷脂), Memorial Sloan-Kettering; 黑素瘤疫苗(IMP-321, 癌), Immutep; 黑色素瘤疫苗(JuvaVax), Juvaris; 黑色素瘤疫苗(NA17.A2/酪氨酸酶/MART-1, gp100), Institut Curie; 黑色素瘤疫苗(致敏抗原疗法), Metacine; 黑色素瘤疫苗(酪氨酸), Therion; 黑色素瘤疫苗(VRP), AlphaVax; 黑色素瘤疫苗, FIT Biotech; 黑色素瘤疫苗, Immunex; 黑色素瘤疫苗, Mayo Clinic/Leeds 大学; 黑色素瘤疫苗, NYU; 黑色素瘤疫苗, PowderJect; 黑色素瘤疫苗, Novavax/ 国家癌症研究所; MelaVax; Melaxin; MelCancerVac; MEN-14358; MF-59; MGN-1601; MGv, Progenics; MicroPor(抗癌DNA疫苗), Altea; 米伐木肽(脂质体), Millennium; milatuzumab-Fab-CEA- 负载的树突状细胞疫苗(癌症), Immunomedics; MimoVac; MIS-416; MIS-416/ 免疫(炭疽/疟疾/肺结核/中性粒细胞减少), Innate; mitumomab; mitumprotimut-t; 混合疫苗(癌症), Zensun; MKC-1106-MT; MKC-1106-NS; MKC-1106-PP; ML-2400; MLCV 脂质体疫苗(B 细胞淋巴瘤), Xeme; MMU-18006; mRNA 转染的树突状细胞疫苗(黑色素瘤/前列腺癌), GemVax; MTL-102; MTL-104; MUC-1 调制质粒 DNA 疫苗(透皮贴剂, ZP 贴片技术, 癌症), Zosano Pharma; MUC-1 裸露 cDNA 疫苗(癌症), Cancer Research UK; MUC1 肽疫苗工程(癌症), UNMC; MUC1 靶向疫苗(癌症), Mayo Clinic; MUC-1 疫苗(胰腺癌), Corixa; MUC-1/CD40 癌症疫苗, Sidney Kimmel Cancer Center; MUC-1-KLH 疫苗, Sloan-Kettering; MUC1-聚-ICLC; MUC2-KLH 结合疫苗(前列腺癌), Memorial Sloan-Kettering; 多表位肽黑素瘤疫苗(MART-1, gp100, 酪氨酸酶), 匹兹堡大学; 多表位酪氨酸酶/gp100 疫苗(黑色素瘤), Memorial Sloan-Kettering; Multiferon; Multikine; multipeptide 结合疫苗(黑色素瘤), Ludwig; 基于碳水化合物的多价疫苗(癌症), Memorial Sloan-Kettering; 多价 HPV 疫苗(CyA), Gentical; 突变 ras 疫苗, NCI; MVA E2 疫苗(湿疣), Virolab/Universidad Nacional Autonoma De Mexico; MVA HER-2AutoVac; MVA-BN-PRO; MVA-F6 载体(黑色素瘤), Bavarian Nordic; M-Vax; MV-CEA; N-8295; NAcGM3/VSSP ISA-51 疫苗(癌症/HIV 感染), Recombio/Center of Molecular immunology/Laboratorio; 裸露 DNA(B 细胞淋巴瘤), Vical/Stanford; necitumumab; 奈非那韦; NeuroVax; NeuVax; Nfu-PA-D4-RNP; NGcGM3/VSSP(癌症), Recombio; NIC-002; NicVAX; 非霍奇金淋巴瘤疫苗, Large Scale Biology; Norelin; NovoVAC-M1; NPC SAVINE(cDNA 疫苗, 鼻咽癌/EBV 相关淋巴瘤), Savine; NSC-710305; NSC-748933/OPT-821 疫苗; NTX-010; NV-1020; NY-ESO 靶向疫苗(癌症), Dendreon; NY-ESO-1 抗原, Genzyme Molecular; NY-ESO-1DNA 疫苗(癌症), Ludwig Institute/PowderMed; NY-ESO-1 疫苗(多肽), Ludwig Institute; NY-ESO-1 疫苗(蛋白质), Ludwig Institute; NY-ESO-1/IL-12 表达的自体淋巴细胞(转移性癌症), 国家癌症研究所; OC-L 疫苗(癌症), 宾夕法尼亚大学; OCM-108; OCM-111; OCM-124; OCM-127; OCM-7342; OCV-101; OCV-105; OCV-501; ODC-0801; ODC-0901; OFA/iLRP 负载的自体树突状细胞疫苗(乳腺癌), Quantum Immunologics; 寡脱氧核苷酸, Coley; Oligomodulators; 寡核苷酸 Toll 样受体激动剂(佐剂, 接种疫苗), Idera; OligoVax; OM-174; OM-197-MP-AC; OM-294-DP; Oncophage+ 辅佐剂(癌症), Agenus/NewVac; OncoVAX, Vaccinogen; Oncovax-CL; OncoVax-P; ONT-10; ONY-P; Onyvax-105; Onyvax-CR; Onyvax-L; Onyvax-R; opsonokine 肿瘤细胞疫苗(GM-CSF/

HA1), Genitrix ;OpsoVac ;OPT-822/OPT-821 ;口服疫苗 (粘膜表面癌), Kancer ;奥戈伏单抗 ;OTSGC-A24 ;OV-2500 ;卵巢癌疫苗 (李斯特载体), Advaxis ;O-Vax ;P10s-Padre/Montanide ISA 51 疫苗 (乳腺癌), Arkansas 大学 ;P16(37-63) 肽疫苗 (HPV 相关癌症), Oryx GmbH ;P-17 ;P-501 ;p53 癌症疫苗 (金丝雀痘载体, ALVAC), sanofi-aventis ;p53 癌症疫苗, Virogenetics ;PAGE-4 前列腺癌疫苗 (PROVAX), IDEC ;PankoPep ;PankoVAC ;PAP 质粒 DNA 疫苗 (前列腺癌), Wisconsin-Madison 大学 ;PAP 疫苗, Hughes ;乳头瘤病毒疫苗 (预防), Large Scale Biology ;PapViRx ;PAS 疫苗 (GERD/ 胰腺癌 / 结肠癌 / 胃肠癌), Cancer Advances ;PASD1 肽 DNA 疫苗 (癌症), CRT/Oxford 大学 /Southampton 大学 /King's College London ;PBT-2 ;PDS-0101 ;PDS-0102 ;PE64- Δ -553pil ;聚乙二醇干扰素 α -2a ;聚乙二醇干扰素 α -2b ;Pentarix ;Pentrys ;PEP-223/CoVaccine HT ;肽疫苗 (癌症), VaxOnco ;肽疫苗 (胶质瘤), Pittsburgh 大学 ;肽疫苗 (肝细胞癌), OncoTherapy/Ono ;肽疫苗 (结肠癌), OncoTherapy/Otsuka ;基于肽的靶向疫苗 (癌症 / 传染性疾病, DNL/HLA- 抗体), Immunomedics/Alexis ;基于肽的疫苗, BTGC/Yeda ;肽 GM-CSF/IL-2 疫苗疗法, South Carolina 大学 ;个性化癌症疫苗 (自体蛋白血液衍生物), PharmaBlood ;个性化肽疫苗 (抗癌), Green Peptide ;个性化重组蛋白疫苗 (癌症), Genitope ;PEV-6 ;pexastimogene devacirepvec ;PN-2300 ;pNGVL-4a-CRT/E7 (排毒) DNA 疫苗 (TriGrid/im, 癌症), Ichor Medical Systems ;POL-103A ;聚-ICLC ;聚-ICLC 佐剂疫苗 (癌症), Oncovir ;Polynoma-1 ;Polyshed-1 ;聚唾液酸 /KLH/QS-21 疫苗, Memorial Sloan-Kettering ;多价预防性疫苗 (黑色素瘤), MabVax ;多价预防性疫苗 (神经母细胞瘤), MabVax ;痘病毒 B7.1 癌症疫苗, Therion Biologics/NCI ;痘病毒 CD40L 疫苗 (淋巴瘤), Therion ;PR1 肽抗原疫苗 (白血病), Vaccine Company ;pradefovir ;PRAME-SLP ;Procervix ;progenipoietin G ;预防性疫苗 (HPV 感染), Dynavax ;前列腺癌疫苗 (IMP-321), Immutep ;前列腺癌疫苗 (与前列腺 cDNA 结合的 VSV 载体), Mayo Foundation ;前列腺癌疫苗, FK Biotechnologia ;前列腺癌疫苗, Oncbiomune ;前列腺癌疫苗, United Biomedical ;蛋白亚单位疫苗 (肺癌), MUBio Products BV ;蛋白疫苗 (Targosphere, 疟疾 / 癌症), Rodos BioTarget ;PRO-VAX (抗癌), Shanghai Genomics ;PRX-302 ;PS-2100 ;PSA RNA 转染的自体树突状细胞疫苗 (癌症), Duke 大学 ;绿脓杆菌疫苗 (口服), Provalis ;PSMA pharmaccine, Pharmexa ;PSMA 亚单位疫苗 (前列腺癌), Progenics/CYTOGEN ;PSMA-ADC ;PSMA-VRP ;pSP-D-CD40L ;pSP-D-GITRL ;PT-107 ;PT-123 ;PT-128 ;PT-207 ;PVAC ;PVX-410 ;QS-21 ;racotumomab ;ranagengliotucel-T ;RANKL AutoVac ;重组 HPV-16VLP 疫苗, Novavax/NCI ;重组人 Erbb3 片段治疗性肿瘤疫苗 (注射, Erbb2- 过表达癌), Zensun ;重组痘病毒疫苗 (gp100, 黑色素瘤), NCI ;重组痘病毒疫苗 (her2/neu, 乳腺癌), Therion ;重组痘病毒疫苗 (MAGE-1), Therion/Aventis Pasteur ;重组痘病毒疫苗 (MART-1), Therion/Aventis Pasteur ;重组泌乳素, Genzyme ;基于重组蛋白的疫苗 (子宫颈癌 /HPV 感染), Antagen Biosciences ;重组疫苗 (结肠癌), 国立卫生研究院 ;重组牛痘病毒疫苗 (MUC-1), Therion ;Reniale ;雷西莫特 (外用), 3M/Celldex ;RetroVax-MAGE-3 ;基于 rhCMV 的载体疫苗程序 (癌症), Virogenomics ;rindopepimut ;rintatolimod ;RN-2500 ;RNF43-721 ;Roferon-A ;RPK-739 ;rV-CEA-TRICOM+rF-CEA-TRICOM 加强免疫结直肠癌疫苗, Therion ;rV-NY-ESO-1/rF-NY-ESO-1 加强免疫乳腺癌疫苗, Ludwig Institute/Therion ;rV-PSA+rilimogene

glafolivec 加强免疫前列腺癌疫苗, Therion ;rV-PSA-TRICOM/rF-PSA-TRICOM 加强免疫前列腺癌疫苗, NCI/BN ImmunoTherapeutics ;S-288310 ;S-488210 ;S-488410 ;沙格司亭 ;SART3 肽癌症疫苗, Kurume 大学 ;SCIB-1 ;SCIB-2 ;SD-101 ;SDZ-SCV-106 ;季节性流感疫苗 (VLP), Novavax/Cadila ;半异体疫苗 (癌症), SemiAlloGen ;SFVeE6, 7 ;SGD-2083 ;唾液酸 Lea-KLH 结合疫苗 (乳腺癌), MabVax ;Simplirix ;sipuleucel-T ;SL-701 ;sLea-KLH 疫苗 (癌症), Optimer Therapeutics ;SLP 疫苗 (子宫颈癌), Leiden University Medical Center ;SP-1017 ;SRL-172 ;SSS-08 ;IV 期黑色素瘤疫苗, Adelaide Research&Innovation ;干细胞疗法 (HIV), Targeted Genetics/Hutchinson Center/Genetics Therapy ;应激基因疗法 (癌症), Stress/Genzyme LCC ;STxB-E7 ;自杀基因疗法 (HSV-TK), Tulane/Schering-Plough ;生存素 / 中期因子疫苗 (癌症), Vaxeal ;SV-BR-1-GM ;针对抗原 X/Y 的基于合成长肽的疫苗 (癌症), ISA Pharmaceuticals ;T1-IR ;TAAVac (癌症), Genticel ;TA-CIN ;TA-GW ;TA-HPV ;talimogene laherparepvec ;TAP-1 基因疗法, TapImmune ;靶向 CTL(CMV), Targeted Genetics ;TARP 肽疫苗 (前列腺癌), NCI ;TARP 肽致敏自体树突状细胞疫苗 (前列腺癌), NCI ;他索纳明 ;TBI-4000 ;镓 Tc99m etarfolatide ;TEIPP-01 ;TeloB-VAX ;端粒酶靶向疫苗 (癌症), Dendreon ;端粒酶转导的自体淋巴细胞 (癌症), Cosmo Bioscience ;tertomotide ;TG-01, Targovax ;TG-1024 ;TG-1031 ;TG-1042 ;TG-4010 ;TG-4040 ;TGF β kinoid ;TGF- α 疫苗 (癌症), Bioven Holdings/CIMAB ;TGFB2- 反义 -GMCSF 疫苗 (癌症), Gradalis ;Theradigm-CEA ;Theradigm-Her-2 ;Theradigm-P53 ;Theradigm 前列腺 ;Theramide ;治疗性癌症疫苗 (人乳头状瘤病毒感染), Okairos ;治疗性癌症疫苗 (合成的抗原模拟物 / 病毒样颗粒), Virometix ;治疗性癌症疫苗 (VLP), Redbiotec ;治疗性癌症疫苗, Circadian/Monash ;治疗性多表位疫苗 (LT- 融合, 黑色素瘤), Dan Immunotherapy ;治疗性肽亚单位疫苗 (前列腺癌), CIGB ;治疗性疫苗 (胶质瘤), Epitopoietic Research ;治疗性疫苗 (口服, 结肠癌), Bio-Bridge ;Theratope ;胸腺法新 ;tipapkinogene sovacivec ;TLR-7/TLR-8 激动剂 (癌症), Pfizer ;TMX-202 ;肿瘤坏死因子 α kinoid ;TNF- α AutoVac, Pharmexa ;烟草植物衍生的抗独特型疫苗 (皮下 magnICON, 非霍奇金氏淋巴瘤), Bayer/Icon ;Tolamba ;总肿瘤 RNA 转染的自体树突状细胞疫苗 (癌症), Duke 大学 ;曲美替尼 DMSO ;TRC-105 ;tremelimumab ;TriAb ;TriGem ;trimelan (ImmunoVEX, 黑色素瘤), BioVex ;TroVax ;TroVax-DC ;TRP-1 蛋白疫苗 (黑色素瘤), ImClone ;TRP-1/TRP-2, NIH ;基于 TRP-2 肽的治疗性癌症疫苗 (Vaxfectin), Vical ;TRP2- 电穿孔自体树突状细胞疗法 (黑色素瘤), Memorial Sloan-Kettering ;TRX-385 ;TRX-518 ;TSD-0014 ;妥卡雷琐 ;tucotuzumab celmoleukin ;肿瘤细胞疫苗 (黑色素瘤), Centro de Investigaciones Oncologicas ;肿瘤疫苗, 匹兹堡大学 ;肿瘤 - 抗原 - 特异性淋巴细胞, Corixa ;肿瘤相关碳水化合物表位粘蛋白疫苗 (癌症), Recopharma ;肿瘤特异性树突状细胞疫苗 (癌症), BioPulse ;UltraCD40L ;UltraGITRL ;脐带干细胞疗法 (血液癌症), Novartis ;UniDC 程序 ;非特异性自体免疫治疗产品 (癌症), Personal Biotechnology ;uPA- 靶向干扰素 β 表达的溶瘤仙台病毒 (癌症), DNAVEC/Kyushu 大学 ;V-212 ;V-502 ;V-503 ;V-934/V-935 ;疫苗 (3H1 单抗), Kentucky Uni ;疫苗 (抗癌), Norsk Hydro ;疫苗 (B 细胞淋巴瘤), Immune Response Corp ;疫苗 (B 细胞淋巴瘤), Connecticut 大学 ;疫苗 (癌症) (1), Immunomedics ;疫苗 (癌症) (2), Immunomedics ;疫苗 (癌症), Biochem

Pharma ;疫苗 (癌症), Genzyme Molecular Oncology ;疫苗 (癌症), Intercell ;疫苗 (癌症), Jenner/Walter Reed ;疫苗 (癌症), Sandoz/Wistar ;疫苗 (癌症), Alberta 大学 / Briana ;疫苗 (子宫颈癌), Johns Hopkins ;疫苗 (结直肠肿瘤), Therion/Aventis Pasteur ;疫苗 (EBV), BioResearch Ireland ;疫苗 (胃肠癌), Astrimmune ;疫苗 (GI 肿瘤), Wistar ;疫苗 (Her-2/neu), Corixa/GlaxoSmithKline ;疫苗 (人类乳头状瘤病毒), Chiron ;疫苗 (黑色素瘤), Dana-Farber ;疫苗 (黑色素瘤), Genzyme Molecular/NCI ;疫苗 (黑色素瘤), Pevion ;疫苗 (黑色素瘤), Virginia 大学 ;疫苗 (多药耐药性癌), AC Immune ;疫苗 (裸露 DNA, HBV), Merck&Co ;疫苗 (裸露 DNA, HPV), Vical ;疫苗 (裸露 DNA, HSV), Vical ;疫苗 (裸露 DNA, 流感), Vical ;疫苗 (裸露 DNA, 前列腺癌), Vical ;疫苗 (裸露 DNA, TB), Merck&Co ;疫苗 (非霍奇金淋巴瘤), Malaghan Institute of Medical Research ;疫苗 (五价, 小细胞肺癌), Memorial Sloan-Kettering ;疫苗 (前列腺肿瘤), Corixa/SB Biologicals ;疫苗 (ras 蛋白), IDEC ;疫苗 (四价, 小细胞肺癌), MabVax ;疫苗 (肺结核), Stressgen ;疫苗靶向中期因子 (癌症), Vaxeal ;疫苗靶向生存素 (癌症), Vaxeal ;疫苗 (HI-557 技术, 病毒感染 / 细菌感染 / 癌症), Bioxyne ;疫苗 (Immunobody, 结直肠癌), Scancell/immatics ;疫苗 (纳米粒子制剂, 感染 / 代谢紊乱 / CNS 疾病 / 癌症), Selecta Biosciences ;牛痘病毒疗法, Thomas Jefferson ;牛痘 / 鸡痘 TRICOM 疫苗 (癌症), Therion ;vadimezan ;VB-1014 ;Vbx-011 ;Vbx-016 ;Vbx-021 ;Vbx-026 ;VEGF kinoid ;VEGF 疫苗, Protherics ;VEGFR1-770/VEGFR1-1084 肽疫苗 (肾细胞癌), Kinki 大学 / Tokyo 大学 ;Veldona ;velimogene aliplasimid ;基于毒液肽的癌症疫苗, Canopus ;水泡性口炎病毒载体重组疫苗 (癌症), Leeds 大学 ;VG-LC ;VGX-3100 ;VGX-3200 ;VIR-501 ;病毒融合膜糖蛋白, Mayo/Cambridge Genetics ;vitaethine ;vitespen ;VLI-02A ;VLI-02B ;VLI-03B ;VM-206 ;VPM-4001 ;VSV-G 疫苗, vaccine, Mayo/ICRF ;Vx-001 ;Vx-006 ;VX-026 ;VX-25 ;Vxb-025 ;Vxb-027 ;VXM-01 ;全细胞疫苗 (皮内, 乳腺癌), Oncbiomune ;WT1 肽疫苗 (癌症), Charity Medical School of the Humboldt University of Berlin ;基于 WT1 肽的癌症疫苗, Japan National Cancer Research Center ;基于 WT1 蛋白的疫苗 (白血病 / 淋巴瘤), Corixa ;WT1- 树突状细胞疫苗 (血液癌症), 国立卫生研究院 ;WT1 靶向自体树突状细胞疫苗 (癌症), Antwerp 大学 ;WT-4869 ;XTo11 ;ZFP TF (GM-CSF 上调剂, 癌症), Sangamo/Onyx ;透明带抗原 (卵巢癌), Pantarhei Bioscience BV 等。

[0165] 所述治疗剂可以是放射性材料。合适的放射性材料包括例如 ⁹⁰钷、¹⁹²铱、¹⁹⁸金、¹²⁵碘、¹³⁷铯、⁶⁰钴、⁵⁵钴、⁵⁶钴、⁵⁷钴、⁵⁷镓、⁵⁵铁、³²磷、⁹⁰锶、⁸¹铷、²⁰⁶铋、⁶⁷镓、⁷⁷溴、¹²⁹铯、⁷³硒、⁷²砷、¹⁰³钷、¹²³碘、¹¹¹镓、⁵²铁、¹⁶⁷镓、⁵⁷镍、⁶²锌、⁶²铜、²⁰¹铊和 ¹²³碘。不希望受理论限制, 包含放射性材料的聚集体可用于对如肿瘤、动静脉畸形等疾病组织进行治疗。

[0166] 本文所述的聚集体、血红细胞和微胶囊可在多种生物医疗应用中用作组织和器官的体内显像剂, 所述应用包括但不限于: 血管闭塞成像、肿瘤成像、器官断层扫描成像、器官功能监控、冠状动脉或静脉血管造影、荧光内窥镜检查、激光引导手术、光声 (photoacoustic) 方法与声致荧光 (sonofluorescence) 方法等。本文所述的聚集体、血红细胞和微胶囊对于检测和 / 或诊断动脉粥样硬化斑块或血液凝块很有用。当用于成像应用时, 本文所述的聚集体、血红细胞和微胶囊示例性地包含可以共价或非共价附着至所述聚集体的显像剂。

[0167] 相应地,在某些实施方式中,所述化合物为显像剂或造影剂。本文所使用的术语“显像剂”是指满足如下条件的分子中的元素或官能团:允许对状况、病理障碍和/或疾病的存在和/或进展进行检测、成像和/或监控。所述显像剂可为回波物质(echogenic substance)(液体或气体)、非金属同位素、光学报告子、硼中子吸收剂、顺磁性金属离子、铁磁性金属、发射 γ 射线的放射性同位素、发射正电子的放射性同位素、或x射线吸收剂。本文所使用的术语“造影剂”是指改变含有该分子的组织或器官的光学特性的任意分子。可被改变的光学特性包括但不限于:吸光率、反射率、荧光、双折射、光散射等。

[0168] 在某些实施方式中,所述化合物为诊断试剂。

[0169] 合适的光学报告子包括但不限于:荧光报告子和化学发光基团。许多荧光报告子染料是本领域已知的。示例性地,荧光团(fluorophore)是芳香化合物或芳香杂环化合物,其可以是茈、葱、萘、吡啶、二苯乙烯(stilbene)、吡啶、苯并吡啶、噁唑(oxazole)、噻唑、苯并噻唑、青色素(cyanine)、羰花青(carbocyanine)、水杨酸盐/酯、邻氨基苯甲酸盐/酯、香豆素、荧光素(fluorescein)、罗丹明(rhodamine)或其它类似化合物。合适的荧光报告子包括咕吨染料(xanthene dyes),如荧光素或罗丹明染料,包括但不限于:Alexa Fluor®染料(Invitrogen Corp.; Carlsbad, Calif)、荧光素、异硫氰酸荧光素(FITC)、Oregon Green™、罗丹明、德克萨斯红(Texas red)、四甲基异硫氰酸罗丹明(TRITC)、5-羧基荧光素(FAM)、2'7'-二甲氧基-4'5'-二氯-6-羧基荧光素(JOE)、四氯荧光素(TET)、6-羧基罗丹明(R6G)、N,N,N,N'-四甲基-6-羧基罗丹明(TAMRA)、6-羧基-X-罗丹明(ROX)。合适的荧光报告子还包括在 α 位或 β 位上具有氨基的萘胺染料。例如,包括1-二甲氨基-萘基-5-磺酸盐/酯、1-苯胺基-8-萘磺酸盐/酯、2-p-甲苯胺基-6-萘磺酸盐/酯、以及5-(2'-氨基乙基)氨基萘-1-磺酸(EDANS)在内的萘胺化合物。其它荧光报告子染料包括香豆素,如3-苯基-7-异氰酸香豆素;吡啶,如9-异硫氰酸酯吡啶和吡啶橙;N-(p(2-苯并噁唑基)苯基)顺丁烯二酰亚胺;青色素,如Cy2、吡啶二羰花青3(Cy3)、吡啶二羰花青5(Cy5)、吡啶二羰花青5.5(Cy5.5)、3-(ϵ -羧基-戊基)-3'乙基-5,5'-二甲基氧杂羰花青(CyA);1H,5H,11H,15H-占吨并[2,3,4-ij:5,6,7-i'j']二喹啉-18-ium;9-[2(或4)-[[[6-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]-6-氧代己基]氨基]磺酰基]-4(或2)-磺苯基]-2,3,6,7,12,13,16,17八氢-内盐(1H,5H,11H,15H-Xantheno[2,3,4-ij:5,6,7-i'j']diquinolizin-18-ium,9-[2(or4)-[[[6-[2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)oxy]-6-oxohexyl]amino]sulfonyl]-4(or2)-sulfophenyl]-2,3,6,7,12,13,16,17octahydro-inner salt)(TR或德克萨斯红);BODIPY™染料;苯并噁二唑;二苯乙烯;茈等。这些荧光化合物的许多适合类型都能够获取且能使用。在某些实施方式中,所述显像或造影剂为香豆素。

[0170] 适于用作显像剂的荧光蛋白的例子包括但不限于:绿色荧光蛋白、红色荧光蛋白(例如,DsRed)、黄色荧光蛋白、青色荧光蛋白、蓝色荧光蛋白,以及它们的变体(参见,例如,美国专利No.6,403,374、No.6,800,733以及No.7,157,566)。GFP变体的具体例子包括但不限于:增强型GFP(EGFP)、去稳定EGFP、在Doan等,Mol. Microbiol.,55:1767-1781(2005)中描述的GFP变体、在Cramer等,Nat. Biotechnol.,14:315319(1996)中描述的GFP变体、在Rizzo等,Nat. Biotechnol.,22:445(2004)和Tsien,Annu. Rev. Biochem.,67:509(1998)中描述的天蓝色荧光蛋白、以及在Nagal等,

Nat. Biotechnol., 2087-90 (2002) 中描述的黄色荧光蛋白。DsRed 变体在例如 Shaner 等, Nat. Biotechnol., 22:1567-1572 (2004) 中有所描述, 并包括 mStrawberry、mCherry、mOrange、mBanana、mHoneydew 和 mFangerine。另外的 DsRed 变体在例如 Wang 等, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 101:16745-16749 (2004) 中有所描述, 并包括 mRaspberry 和 mPlum。DsRed 变体的其它例子包括在 Fischer 等, FEBS Lett., 577:227-232 (2004) 中描述的 mRFPmars 以及在 Fischer 等, FEBS Lett., 580:2495-2502 (2006) 中描述的 mRFPpruby。

[0171] 合适的回波气体包括但不限于: 六氟化硫或全氟化碳气体, 如全氟甲烷、全氟乙烷、全氟丙烷、全氟丁烷、全氟环丁烷、全氟戊烷或全氟己烷。

[0172] 合适的非金属同位素包括但不限于: ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、和 ^{125}I 。

[0173] 合适的放射性同位素包括但不限于: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{95}Tc 、 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 和 ^{153}Gd 。

[0174] 合适的顺磁性金属离子包括但不限于: Gd(III) 、 Dy(III) 、 Fe(III) 和 Mn(II) 。

[0175] 合适的 X 射线吸收剂包括但不限于: Re 、 Sm 、 Ho 、 Lu 、 Pm 、 Y 、 Bi 、 Pd 、 Gd 、 La 、 Au 、 Au 、 Yb 、 Dy 、 Cu 、 Rh 、 Ag 和 Ir 。

[0176] 在某些实施方式中, 放射性核素结合至螯合剂或螯合剂接头 (附着至聚集体)。适合直接缀合使用的放射性核素不受限制地包括 ^{18}F 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 及它们的混合物。适合与螯合剂共同使用的放射性核素不受限制地包括 ^{47}Sc 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Sr 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{105}Rh 、 ^{111}Ag 、 ^{111}In 、 ^{117}mSn 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 及它们的混合物。合适的螯合剂包括但不限于: DOTA、BAD、TETA、DTPA、EDTA、NTA、HDTA、它们的膦酸盐 / 酯类似物 (phosphonate analog) 及它们的混合物。本领域技术人员将通晓用于将放射性核素、螯合剂和螯合剂接头附着于纳米粒子上的方法。

[0177] 在某些实施方式中, 所述显像剂可以选自于由以下物质组成的组: ^{111}In B3; ^{111}In SRVII23; ^{124}I DIATHIS-1; ^{18}F -AH113804; ^{18}F DCFPyL; ^{18}F ICF-01006; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Met; 105A5; ^{111}In 反义寡核苷酸 CDK 抑制显像剂 (静脉注射, 癌症), Toronto 大学; ^{111}In 抗-tPA, Novo Nordisk; ^{111}In RM-2; ^{111}In - 苊基-DTPA-Z (HER2:342)-pep2; ^{111}In -capromab pendetide; ^{111}In -GLP-1 类似物 (神经内分泌肿瘤显像); ^{111}In - 标记的内酰胺桥环化 α -促黑素细胞激素肽 (黑素瘤), NuView/ 新墨西哥大学; ^{111}In - 标记的 LFA-1 靶向显像剂 (淋巴瘤 / 白血病), NuView/ 新墨西哥大学; ^{11}C -6-Me-BTA-1; ^{11}C -阿曲生坦 PET 显像剂 (癌症), Abbott; ^{11}C -AZD-2184; ^{11}C -AZD-2995; ^{11}C -卡芬太尼; ^{11}C -GSK-215083; ^{11}C - 标记的 σ 阿片受体配体, Santen; ^{11}C -LY-2795050; ^{11}C -MePPEP; ^{11}C -MICA; ^{11}C -MK-3168; ^{11}C -MK-8278; ^{11}C -PBR-170; ^{11}C -PBR-28; ^{11}C -R-129144; ^{11}C -RU-40555; ^{123}I -CMICE-013; ^{123}I -DRM-106; ^{123}I -依他凝血素 α (出血), Novo Nordisk; ^{123}I -IMPY; ^{123}I -碘美托咪酯; ^{123}I -碘非他胺; ^{123}I -碘氟潘; ^{123}I -碘西尼, Nihon Medi-Physics; ^{123}I -iometopane; ^{123}I - 标记的多巴胺拮抗剂 (帕金森氏特征), Copenhagen 大学; ^{123}I -MIBG, Molecular Insight; ^{123}I -MNI-168; ^{123}I -MNI-330; ^{123}I -MNI-420; ^{123}I - 碘标记 exendin 衍生物 (显像 GLP-1 受体, 糖尿病), Kyoto/Arkray; ^{123}I -TM-601; ^{124}I -A33; ^{124}I - 标记的 11-1F4; ^{124}I - 碘标记的 PSCA 靶向迷你抗体 (癌症), ImaginAb; ^{124}I -PGN-650; ^{125}I -AnnA1IgG; ^{125}I -MIBG, Neoprobe/Childrens Cancer Group/CIS; ^{125}I - 碘标记的 MFE-23; ^{131}I -chTNT-1/B; ^{131}I -radretumab; ^{131}I -TM-601; ^{177}Lu -AMBA; ^{178}Lu ; ^{18}F ISO-1; ^{18}F 标记的乙醇胺衍生物 (癌症显像), Bayer Schering;

18F-AV-45 二聚体 ;18F-BAY-85-8050 ;18F-FDDNP ;18F-FEDAA-1106 ;18F-FEPPA ;18F- 氟甲基烯丙基胆碱 ;18F-flutabine ;18F-F-PEB ;18F-FRP-170 ;18F 标记的氟聚乙烯二醇衍生物 (阿尔茨海默病检测), Pennsylvania 大学 ;18F 标记的格列本脲类似物, Pennsylvania 大学 ;18F 标记的 nAChR 拮抗剂 (阿尔茨海默病), California Irvine 大学 ;18F- 标记的 PET 显像剂 (黑色素瘤), Wake Forest 大学 ;18F-MNI-558 ;18F-NST-ML-10 ;18F-SKI-696 ;18F-SMIBR-K5 ;18F-SMIBR-W372 ;18F-VEGF 结 合 肽 (PET 显 像), Genentech ;203Pb/212Pb- 放射性标记的 ErbB-2 受体靶向肽 (癌症), AlphaMed ;227Th- 利妥昔单抗 (癌症), Algeta ;28A32 ;3E8 ;5- 氨基乙酰丙酸盐酸盐 (胶质瘤显像), Nobelpharma ;62Cu-ATSM ;62Cu-ETS ;62Cu-PTSM ;64Cu-AMG-655 ;64Cu-TM-601 ;64Cu-TP-3805 ;基于 68Ga 的 PET 示踪剂 (癌症显像), Novo ;68Ga-EC-G ;6-FPOL ;76Br-16 α , 17 α - 二氧戊环孕激素类似物 (乳腺癌), Washington 大学 /Illinois 大学 ;98mTc-CIM-ANT ;99mTc-betafectin ;99m-Tc 标记的膜联蛋白 V-128 (类风湿关节炎 / 克罗恩病), Atreus ;99m-Tc MAG3-HER2/MUC1 肽 (乳 腺 癌), King Faisal ;99mTc TR-21 ;99mTc- 抗 -ED-B ;99mTc-AP(4)A ;99mTc-apcitide 注射 ;99mTc- 贝索单抗 ;99mTc- 环丙沙星, DRAXIS ;99mTc- 环丙沙星, INMAS ;99mTc-Demogastrin2 (甲状腺髓样癌), Biomedica Life Sciences ;99mTc- 地普奥肽 ;99mTc-DTPA ;99mTc-DTPA- 格列吡嗪 ;99mTc-EC-0652 ;99mTc-EC-DG ;99mTc-EC- 甲硝唑 ;99mTc-fanolesomab ;99mTc- 葡萄糖酸盐 / 酯 (glucarate) ;99mTc-Hynic- 膜联蛋白 V ;99mTc- 标记的非甾体类似物 (癌, 显像 / 检测), Roche ;99mTc- 标记 PSMA 抑制剂 (前列腺癌, 显像), Johns Hopkins 大学 ;99mTc- 标记的肾上腺髓质素 (肺疾病), PulmoScience ;99mTc-maraciclatide ;99mTc-MAS3-TM-601 ;99mTc-MIP-1340 ;99mTc-MIP-1404 ;99mTc-MIP-1405 ;99mTc-MIP-1407 ;99mTc-MSA ;99mTc-N4 酪 氨 酸 ;99mTc-NC-100668 ;99mTc-N-DBODC5 ;99mTc-nitrocade ;99mTc- 硝 基 咪 唑, Bristol-Myers Squibb ;99mTc-P215 ;99mTc-P424 ;99mTc-P483H ;99mTc-P587 ;99mTc-P748 ;99mTc-rBitistatin ;99mTc- 鱼藤酮缀合物 (心肌灌注), Molecular Insight ;99mTc-RP-128 ;99mTc- 司格列肽类似物, DRAXIMAGE ;99mTc-sestamibi ;99mTc-siboroxime ;99mTc- 硫索单抗 ;99mTc-teboroxime ;99mTc- 替曲膦 ;99mTc-TP-850 ;99m-Tc- 屈潘特醇 ;99m 镓标记的氮杂啉苯醚甲氧基吡啉衍生物 (神经系统显像), Kyoto 大学 ;A-84543 ;AB-3025-11 ;ABD-035 ;Abdoscan ;ABY-025 ;ABY-026 ;ABY-028 ;乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂 (阿尔茨海默氏症), California 大学 /Scripps Institute/Siemens Medical Solutions Molecular Imaging ;腺苷 ;AdreView ;AGT-100 ;AGT-160 ;Albunex ; α -7 烟碱受体结合 PET 配体 (神经系统疾病), NeuroSearch/Copenhagen 大学 ;Altropane ;AMI-121 ;AMI-25 ;AMI-HS ; β 淀粉样蛋白 MRI 造影剂 (阿尔茨海默氏病), Mayo Clinic ; β 淀粉样蛋白寡聚体 (显像剂), California Davis 大学 ;淀粉样蛋白结合 PET 配体 (阿尔茨海默病), Aventis ;ANA-5 类似物 (口服放射性标记的显像剂, 阿尔茨海默病), Alzhyne ;雄激素受体调节剂 (显像, 癌症), Nebraska 大学医学中心 ;抗 PSA 抗体缀合物 (前列腺癌治疗 / 诊断), Molecular Imaging and Therapeutics ;抗体缀合的荧光染料 / 放射性核素 (癌症), TTFactor srl ;抗黑色素瘤抗体, MabCure ;抗 -ZnT8 抗体显像剂 (糖尿病), Mellitech SAS ;AP-2011 ;阿帕地松 ;阿西莫单抗 ;AT-004 ;心 房 肽, DRAXIMAGE ;AVP-4 ;AVP-5 ;AVP-6 ;AVP-7 ;AZD-4694 ;Azedra ;AZPET ;BAY-1006451 ;BAY-1006578 ;BAY-1075553 ;BAY-1163615 ;BAY-85-8102 ;BAY-86-4367 ;

BAY-86-4884 ;BAY-86-7548 ;BAY-86-9596 ;BChE 抑制剂 (显像, 阿尔茨海默病), Nebraska 大学医学中心 ;BCI-632 ; β 1- 肾上腺素受体 - 靶向显像剂 (心血管病), Lantheus ;BFPET ; binodenoson ;比伐卢定 (纳米粒子, 血栓形成), Kereos ;BMIPP, Nihon ;BMS-753951 ; BOT-502 ;BR-14 ;BR-55 ;BT-19 ;BT-20 ;BT-23 ;BW-42 ;BY-963 ;C11-SB-207145 ;钙纳米粒子 (癌症检测), BioLink ; 癌症显像剂, AltaRex/Resolution Pharm ; 癌症显像剂, Mallinckrodt/Optimedx ;Capiscint ;碳酸酐酶 IX 抑制剂 (癌症, 显像), Molecular Insight ;含碳硼烷的芳基磷盐 (显像 / 硼中子俘获疗法, 癌症), Sydney 大学 ;心脏显像剂 (ACE 靶向), Molecular Insight/Maryland 大学 ;CardioPET ;Cavisomes ;CB1 拮抗剂 (脑显像), Johns Hopkins ;细胞穿透肽 (诊断, 癌症), CDG ;CEN-109 ;CGRP-A2 放射剂 (偏头痛), Merck ;吡吩 -e6 缀合的粘蛋白靶向适体 (光动力疗法 / 显像, 肿瘤), Ontario Cancer Institute ;CLR-1404 (荧光类似物) ;CMC-001 ;CMUS-100 ;CNS-1261 ;可卡因类似物, Indiana 大学 ;Collagelin ;CTP, Hafslund Nycomed ;CTT-54 ;Cu64-CND1-PNA ; Cu64-CNND1-B ;Cu64-CNND1-L ;CUSCA ;D-04 ;Demobesin ;地来司他 ;诊断试剂 (传染性疾 病), Univalor ;DMP-444 ;DOTA-BASS (癌症), Salk Institute ;DOTA-NT-MSH 靶向 α 粒 子 - 发射放射性核素 (癌症), AlphaMed ;DX-182 ;E-7210 ;EchoGen ;Echovist ;EM-2198 ; EM-3106B ;ENDG-4010 ;EP-1242 ;EP-1873 ;EP-2104R ;EP-3533 ;EP-862 ;EPI-HNE-2 ; EVP-1001-1 ;眼病程序, NuvOx Pharma ;F-18Exendin-4 衍生物 PET 示踪剂 (糖尿病), Kyoto 大 学 /Arkray ;F-18CCR1 ;F-18-HX4 ;F-18-VM4-037 ;FerriSeltz ;ferumoxtran-10 ; ferumoxytol ;纤维蛋白结合放射诊断 (血栓), DRAXIMAGE/Savient ;florbenazine (18F) ; 氟比他班 (18F) ;florbetapir (18F) ;florilglutamic acid (18F) ;fluciclatide F 18 ; Fluoratec ;荧光素衍生物造影剂 (显像, 眼部疾病), Philogen ;荧光 LYVE-1 抗体 (显像 剂, 癌症), California 大学 /Anticancer Inc ;基于氟 -18 的 PET 显像剂 (神经精神障碍), Janssen ;氟 -18 标记的肽 (PET 癌症显像), Immunomedics ;氟聚乙二醇化吡啶基苯基乙炔 (阿尔茨海默氏症), Avid ;flurpiridaz F 18 ;flutemetamol (18F) ;叶酸靶向显像剂 (炎 症), Endocyte/Purdue 大学 ;富勒烯封装的 MRI 造影剂, Luna Innovations ;功能化脂质体 (中风), Universidade de Santiago de Compostela ;钆贝酸 ;钆布醇 ;钆考酸 ;钆双胺 ; gadofluorine 8 ;钆磷维塞 ;基于钆的 C60 富勒烯 - 紫杉醇 -ZME-018 缀合物 (前药 / 显像, 癌症), TDA Research/Rice 大学 /MD Anderson ;钆泰克萨菲瑞 ;钆特沙弗林 (显像, 动脉粥样 硬化), Pharmacyclics ;钆沸石 ;gadomelitol ;Gadomer-17 ;钆喷胺 ;钆喷酸葡胺 ;钆特 醇 ;钆弗塞胺 ;gadoxetate 二钠 ;镱 -68pasireotide traxetan ;Gd 造影剂 (脂质体纳米 粒子), ImuThes Therapeutics ;GE-226 ;Glio-Image, Targepeutics ;Gliolan ;GL-ONC1 ; GlucaGen ;GlucoMedix ;Glysopep ;GlyT1PET 放射性示踪剂 (精神分裂症), Merck&Co ; GN-1140 ;GP-2-193 ;GTX-100 ;GW-7845 ;刺猬标记的干细胞 (癌症), Radiomedix ;Hexvix ; hMAG-1 靶向 GRSA (显像, 乳腺癌), Woomera ;HRC-201 ;人源化 ATA 抗体 (显像, 癌症), Enlyton ;人源化单克隆抗体 (乳腺癌), Kalgene ;HumaSPECT ;透明质酸 -Gd, Hyal ; I-124-CLR1404 ;替伊莫单抗 ;IL-8 类似物, Diatech ;显像剂 (传染性疾病), NuView ;显像 剂 (胰腺癌), NuView/New Mexico 大学 ;显像治疗诊断纳米乳剂 (多药耐药性卵巢癌), Nemucore/Fox Chase Cancer Center/Northeastern University ;IN-N01-0X2 ;INP-04 ; intetumumab ;碘比醇 ;碘 (124I)girentuximab ;碘 -124- 标记的 F-16scFv 抗体 (PET 免疫

检测, 癌症), Philogen; 碘克沙醇; iodofiltic 酸 (123I); ioflubenzamide (131I); iofolastat I 123; ioforminol; 碘海醇; 碘美普尔; 碘帕醇; iopiperidol; 碘普罗胺; 碘美醇; 碘西胺; 碘曲仑 (口服, X 射线显像), Schering AG; J-001X; KDF-07002; KI-0001; KI-0002; KI-0003; KI-100X; 标记的 TSH 超级激动剂 (甲状腺癌), Trophogen; 兰地洛尔 (冠状动脉显像), Ono; LeucoTect; 利声显; LipoRed; LM-4777; LMI-1195; Lumacan; LumenHance; LymphoScan; 锰福地吡; 基质金属蛋白酶抑制剂 (动脉粥样硬化), Lantheus; MB-840; 钆特酸葡甲胺; Metascan; mGlu2 受体 PET 配体 (精神疾病), Johnson&Johnson; mGluR5PET 示踪剂 (神经退化性疾病), Merck&Co; MH-1, American Biogenetic; MIP-160; MIP-170D; MIP-170S; MM-Q01; MN-2011; MN-3015; Monopharm-C; MRX-408; MRX-825; MS-136; MS-264; 心肌显像剂, Mallinckrodt; Myomap; N-0861; N-1177-inh; N-1177-iv; N-1177-sq; nAChR PET 剂, NIDA; NanoBarium; NanoLymph; 纳米粒子 MRI 试剂 (阿尔茨海默病 / 肿瘤), Senior Scientific; 纳米治疗剂 (乳腺癌、肺癌、感染性疾病、败血症、动脉粥样硬化), SignaBlok; NC-100150; NC-100182; NCL-124; NCTX; NK3 拮抗剂 PET 配体 (精神疾病), AstraZeneca; NMDA 放射性配体, Kyushu 大学; NMK-36; 孤啡肽 / 孤啡肽 FQ 受体 PET 配体 (神经精神障碍), Eli Lilly; nofetumomab; NP-50511; NS-2381; NSI-1; NVLS/FMAU; NVLS/FX-18A; OBP-401; 八氟丙烷; 奥曲肽; 寡核苷酸 (HNE), NeXstar; omacianine; Oncotec; Oralex; OvaFluor; 奥昔磷酸; 碘昔兰; P-3378; P-773; P-947; PB-127; PB-203 标记的 [DOTA]-ReCCMSH 靶向 α 粒子发射放射性核素 (癌症), AlphaMed/Missouri 大学; PCP- 扫描; PDL-506; Pentacea; 肽扫描; 基于肽的 PET 放射性示踪剂 (乳腺癌), 斯坦福大学医学中心; perflexane 脂质微球; 全氟丁烷 (脂质微球包封的, 显像), Daiichi Sankyo; 全氟丁烷 (聚合物微球包封的, 心脏疾病), Acusphere; 全氟丙烷脂质微球; PET 显像剂 (阿尔茨海默病), AC Immune; PET 显像剂 (抗 5T4 肿瘤抗原 Ab, 卵巢癌), ImaginAb; PET 显像剂 (癌症), Cancer Targeted Technology/Bayer; PET 显像剂 (黑色素瘤), Acaduceus; PET 显像剂 (神经退化性疾病), Fujisawa; PET 显像剂 (血栓), Astellas; PET 显像剂 (癌症), Affinity Pharmaceuticals; PET 显像剂 (心血管病), ImaginAb/GE Healthcare; PET 放射性示踪剂 (前列腺癌), Johns Hopkins University School of Medicine; PET 放射性示踪剂 (实体瘤), MD Anderson Cancer Center; 磷酸二酯酶 10 显像剂 (PET, 神经系统疾病), 神经退行性疾病研究所; PIMBA; Prognox; ProScan-A; ProstaFluor; ProstaLite; Prostatec; Prostaview; PT-16; 吡啶基苯并咪唑衍生的显像剂 (神经系统紊乱), Kyoto 大学; Quantison; QW-7437; 放射性标记的抗体, Sydney 大学 / ANSTO; 放射性标记的抗 CD4 单克隆抗体片段 (显像剂, 慢性炎症), Biotectid; 放射性标记的抗 CEACAM6 抗体 (显像 / 癌症), NIH; 放射性标记的抗 PSMA huJ591 迷你抗体 (前列腺癌), ImaginAb; 放射性标记的抗 RECAF 抗体 (癌症), BioCurex; 放射性标记的 DTPA- 腺苷钴胺, Copharos; 放射性标记的 HPMA 共聚物结合物 (血管生成), Molecular Insight; 放射性标记的碘苯甲酰胺, INSERM; 放射性标记的白三烯 B4 拮抗剂, Nijmegen 大学 / BMS; 放射性标记的 onartuzumab (显像, 癌症), Genentech; 放射性标记的 Σ -2 受体配体 (实体瘤), 华盛顿大学圣路易斯; 放射性标记的 VEGF (癌症), Sibtech/Stanford; 放射性标记的 VEGFR-1 抑制剂 (癌症), IASON; 放射性标记的 WC-10 (神经系统疾病), Washington 大学; 放射性标记的 A20FMDV2; 放射性靶向基因疗法 HSV1-tk (癌症), KIRAMS; 重组 TSH 超级激动剂 (甲状腺癌), Trophogen; 瑞加

德松;RESP-3000;RG-7334;RP-431;RP-517;RP-748;钆-153-DOTMP;SapC-DOPS, Molecular Targeting Technology/Bexion;胰泌素;seprase 抑制剂(癌症,显像), Molecular Insight;SF-25;SH-U-555-C;SH-U-563; σ -阿片配体,NIH;SLX-1016;生长抑素类似物,Neoprobe;SonoRx;SPAGO Pix;SPIO-Stasix 纳米粒子(显像/疗法,前列腺癌), Androbiosys/Roswell Park Cancer Institute;镉双胺;SPVF-2801-10;SR-4554;基于 STARBURST 树状分子的 MRI 造影剂(心血管疾病/卵巢癌),Dendritic Nanotechnology;类固醇模拟物(乳腺癌显像/治疗),Daya Drug Discoveries;六氟化硫超声微泡剂, Bracco;靶向纳米粒子增强的促凋亡肽(胶质母细胞瘤),Sanford-Burnham/Salk Institute;靶向双光子光动力疗法(癌症),SensoPath;tau 结合蛋白 PET 示踪剂(阿尔茨海默病),Siemens;Tc99 标记的 14F7 人源化单克隆抗体(癌症显像),The Center of Molecular Immunology;T 细胞共受体靶向 PET 显像剂(抗体片段,癌症/炎症/移植),ImaginAb;Tc-HL-91;Technescan Q12;锝(99m Tc)bicisate;锝 Tc 99m etarfolatide;锝 Tc 99m tilmanocept;锝-99m-RP-414, Resolution;TF-12-放射性标记的 IMP-288(癌症),Immunomedics;TF-2 加诊断/治疗(癌症),Immunomedics;锡-117m-标记的膜联蛋白(心脏疾病),Clear Vascular;TKS-040;TLC I-16;TomoRx;TPM+ 显像剂;转录物显像技术, Sugen/NCI;TRC-105;三碘苯造影剂, Nycomed;Tru-Scint;TSARs, Cytogen/Elan;肿瘤血管内皮标记抗体(抗癌),Genzyme/John Hopkins;未公开的化合物(上皮/甲状腺癌), Kalgene;VasoPET;VEGF 超级激动剂(新血管形成),Trophogen;ViaScint;VINP-28;VK-11;VMAT2 配体(CNS 障碍显像),Molecular NeuroImaging/Institute for Neurodegenerative Disorders;WIN-70197;钇(90Y)clivatuzumab tetraxetan; Zn-DPA-B;Zn-DPA-G;Zn-DPA-H;Zn-DPA-I;Zn-DPA-P;以及上述物质的任意组合。

[0178] 在某些实施方式中,所述造影剂可选自于由以下物质组成的组:[111In]SRVII23;[124I]DIATHIS-1;[18F]-AH113804;[18F]DCFPyL;111In RM-2;111In-苄基-DTPA-Z(HER2:342)-pep2;11C-6-Me-BTA-1;11C-阿曲生坦 PET 显像剂(癌症),Abbott;11C-AZD-2184;11C-AZD-2995;11C-卡芬太尼;11C-GSK-215083;11C 标记的 σ 阿片受体配体, Santen;11C-LY-2795050;11C-MePPEP;11C-MICA;11C-MK-3168;11C-MK-8278;11C-PBR-170;11C-PBR-28;11C-R-129144;11C-RU-40555;123I-DRM-106;123I-IMPY;123I-碘非他胺;123I-iometopane;123I-MIBG, Molecular Insight;123I-MNI-168;123I-MNI-420;123 碘标记的 exendin 衍生物(显像 GLP-1 受体,糖尿病),Kyoto 大学/Arkray;124I 标记的 11-1F4;131I-chTNT-1/B;131I-radretumab;18F ISO-1;18F 标记的乙醇胺衍生物(癌症显像),Bayer Schering;18F-AV-45 二聚体;18F-BAY-85-8050;18F-FDDNP;18F-FEDAA-1106;18F-FEPPA;18F-氟甲基烯丙基胆碱;18F-F-PEB;18F 标记的氟聚乙二醇衍生物(阿尔茨海默病检测),Pennsylvania 大学;18F 标记的格列本脲类似物, Pennsylvania 大学;18F 标记的 nAChR 拮抗剂(阿尔茨海默病),California Irvine 大学;18F 标记的 PET 显像剂(黑色素瘤),Wake Forest 大学;18F-MNI-558;18F-NST-ML-10;18F-SKI-696;18F-SMIBR-K5;18F-SMIBR-W372;18F-VEGF 结合肽(PET 显像), Genentech;62Cu-ATSM;62Cu-ETS;62Cu-PTSM;64Cu-AMG-655;64-Cu-TP-3805;68Ga-EC-G;76Br-16 α , 17 α -二氧戊环孕激素类似物(乳腺癌),Washington University/University of Illinois;99mTc TR-21;99mTc-抗-ED-B;99mTc-EC-DG;99mTc 标

记的 PSMA 抑制剂 (前列腺癌, 显像), Johns Hopkins 大学; ^{99m}Tc -maraciclatide; ^{99m}Tc -MAS3-TM-601; ^{99m}Tc -teboroxime; ^{99m}Tc -屈潘特醇; A-84543; AdreView; Albunex; α -7 烟碱受体结合 PET 配体 (神经系统疾病), NeuroSearch/Copenhagen 大学; Altropane; 淀粉样蛋白 β MRI 造影剂 (阿尔茨海默病), Mayo Clinic; 淀粉样蛋白结合 PET 配体 (阿尔茨海默病), Aventis; AP-2011; ASP-1001; AZD-4694; AZPET; BAY-1006451; BAY-1006578; BAY-1163615; BAY-86-4367; BAY-86-7548; BAY-86-9596; BCI-632; BFPET; BR-14; BR-55; BY-963; CardioPET; Cavisomes; CB1 拮抗剂 (脑显像), Johns Hopkins; CEN-109; CGRP-A2 放射性配体试剂 (偏头痛), Merck; CMC-001; CMUS-100; CNS-1261; CTP, Hafslund Nycomed; CTT-54; E-7210; EchoGen; Echovist; EM-2198; EM-3106B; EP-3533; F-18Exendin-4 衍生的 PET 示踪剂 (糖尿病), Kyoto 大学 / Arkray; F-18-CCR1; florbenazine(18F); 氟比他班 (18F); florbetapir(18F); florilglutamic 酸 (18F); Fluoratec; 荧光素衍生物的造影剂 (显像, 眼部疾病), Philogen; 基于氟-18 的 PET 显像剂 (神经精神障碍), Janssen; 氟-18 标记的肽 (PET 癌症显像), Immunomedics; 氟聚乙二醇化的吡啶基苯基乙炔 (阿尔茨海默氏症), Avid; flurpiridaz F 18; flutemetamol(18F); 钆弗塞胺; 镓-68pasireotide tetraxetan; Gd 造影剂 (脂质体纳米粒子), ImuThes Therapeutics; GE-226; GlyT1PET 放射性示踪剂 (精神分裂症), Merck&Co; GW-7845; 人源化 ATA 抗体 (显像, 癌症), Enlyton; HumaSPECT; I-124-CLR1404; INO-4885; INP-04; intetumumab; 碘比醇; 碘克沙醇; 碘海醇; 碘美普尔; 碘帕醇; iopipiperidol; 碘普罗胺; 碘美醇; 碘曲仑 (口服, X 射线显像), Schering AG; 利声显; LMI-1195; MB-840; mGlu2 受体 PET 配体 (精神疾病), Johnson&Johnson; mGluR5PET 示踪剂 (神经退行性疾病), Merck&Co; MN-3015; MRX-408; Myomap; N-1177-inh; N-1177-iv; N-1177-sq; nAChR PET 剂, NIDA; NanoBarium; NanoLymph; NK3 拮抗剂 PET 配体 (精神疾病), AstraZeneca; NMDA 放射性配体, Kyushu 大学; NMK-36; 痛敏肽 / 孤啡肽 FQ 受体 PET 配体 (神经精神障碍), Eli Lilly; NP-50511; NSI-1; NVLS/FMAU; NVLS/FX-18A; 八氟丙烷; omacianine; Oralex; 碘昔兰; PB-127; Pb-203 标记的 [DOTA]-ReCCMSH 靶向 α 粒子发射放射性核素 (癌症), AlphaMed/Missouri 大学; 基于肽的 PET 放射性示踪剂 (乳腺癌), 斯坦福大学医学中心; perflexane 脂质微球; 全氟丁烷 (脂质微球包封的, 显像), Daiichi Sankyo; 全氟丁烷 (聚合物微球包封的, 心脏疾病), Acusphere; 全氟丙烷脂质微球; PET 显像剂 (阿尔茨海默病), AC Immune; PET 显像剂 (抗 5T4 肿瘤抗原 Ab, 卵巢癌), ImaginAb; PET 显像剂 (神经退行性疾病), Fujisawa; PET 显像剂 (血栓), Astellas; PET 显像剂 (心血管病), ImaginAb/GE Healthcare; PET 放射性示踪剂 (前列腺癌), Johns Hopkins 大学医学院; PET 放射性示踪剂 (实体瘤), MD Anderson Cancer Center; 磷酸二酯酶 10 显像剂 (PET, 神经系统疾病), 神经退行性疾病研究所; PIMBA; Quantison; QW-7437; 放射性标记的抗-CEACAM6 抗体 (显像 / 癌症), NIH; 放射性标记的抗-PSMA huJ591 迷你抗体 (前列腺癌), ImaginAb; 放射性标记的 onartuzumab (显像, 肿瘤), Genentech; 放射性标记的 σ -2 受体配体 (实体瘤), Washington 大学圣路易斯分校; 放射性标记的 WC-10 (神经系统疾病), Washington 大学; 放射性标记的 -A20FMDV2; RESP-3000; RG-7334; SH-U-563; SonoRx; SR-4554; 基于 STARBURST 树状分子的 MRI 造影剂 (心血管疾病 / 卵巢癌), Dendritic Nanotechnology; 六氟化硫超声微泡剂, Bracco; tau 结合蛋白 PET 示踪剂 (阿尔茨海默病), Siemens; T 细胞共

受体靶向 PET 显像剂 (抗体片段, 癌症 / 炎症 / 移植), ImaginAb ; 铟 Tc 99m etarfolatide ; 铟 Tc 99m tilmanocept ; TF-2 加诊断 / 治疗 (癌症), Immunomedics ; TKS-040 ; TRC-105 ; 三碘苯造影剂, Nycomed ; VasoPET ; VMAT2 配体 (CNS 障碍显像), Molecular NeuroImaging / Institute for Neurodegenerative Disorders ; 钇 (90Y) clivatuzumab tetraxetan ; 以及上述物质的任意组合。

[0179] 可检测的响应通常是指通过观测的方式或利用仪器的方式可检测的信号变化或信号出现。在某些情况下, 所述可检测的响应是荧光或荧光变化, 例如荧光强度、荧光激发或发射波长分布、荧光寿命和 / 或荧光偏振的变化。本领域技术人员将领会的是, 受试者或样品中标记的程度和 / 或位置可与标准或对照 (例如, 健康组织或器官) 相比较。在某些其它情况下, 所述可检测的响应是放射性的 (即, 辐射), 包括由放射性物质 (如放射性核素) 发射的 γ 射线、 α 粒子、 β 粒子、核子、电子、正电子和中微子。

[0180] 本领域已知的用于体内检测荧光 (例如来自于荧光团或荧光蛋白的荧光) 的具体装置或方法包括但不限于 : 体内近红外荧光 (参见, 例如, Frangioni, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 7:626-634(2003))、MaestroTM 体内荧光成像系统 (Cambridge Research & Instrumentation, Inc. ; Woburn, Mass.)、使用飞点扫描装置 (flying-spot scanner) 进行的体内荧光成像 (参见, 例如, Ramanujam 等, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48:1034-1041(2001)) 等。其它用于检测光学响应的方法或装置不受限制地包括目视检查、CCD 摄像机、摄影机、成像胶片 (photographic film)、激光扫描装置、荧光计、光电二极管、量子计数器、落射荧光显微镜 (epifluorescence microscopes)、扫描显微镜、流式细胞仪、荧光酶标仪 (fluorescence microplate readers)、或使用光电倍增管进行信号放大。

[0181] 任何本领域已知用于检测受试者中放射性核素的放射性发射的装置或方法都适于在本发明中使用。例如, 如单光子发射计算机断层扫描 (SPECT, 使用旋转 γ 照相机检测发射单光子 γ 射线的放射性核素) 和放射性核素闪烁扫描术 (使用闪烁 γ 照相机获得放射性核素在组织、器官或身体系统中的影像或系列连续影像) 的方法可用于检测经放射性同位素标记的聚集体发射的辐射。正电子发射断层扫描 (PET) 是另一种适于用于检测受试者中的辐射的技术。

[0182] 本领域技术人员将理解的是, 本文所述的用于将配体附着至纳米粒子上的方法可同样用于将显像剂附着至所述纳米粒子。另外, 本领域普通技术人员还将知晓其它用于将显像剂附着至纳米粒子和 / 或制造包含显像剂的纳米粒子的方法。

[0183] 在某些实施方式中, 所述聚集体包含至少一种治疗剂和至少一种显像剂或造影剂。这对于同时递送治疗剂和显像剂或造影剂进行治疗诊断而言可能是有用的。

[0184] 不希望受理论限制, 纳米粒子聚集为聚集体降低了与聚集体相结合的化合物的释放速率和 / 或释放量、或阻止了所述化合物接触可吸收或吸附所述化合物的细胞。这可归结于聚集体的表面积相对于单个纳米粒子的总表面积下降。相应地, 在某些实施方式中, 相对于非解聚聚集体而言, 所结合的化合物由解聚聚集体中的释放速率和 / 或释放量更高。例如, 相对于由非解聚聚集体的释放而言, 由解聚聚集体的释放速率可为至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 1 倍、至少 2 倍、至少 5 倍、至少 10 倍、至少 20 倍、至少 30 倍、至少 40 倍、至少 50 倍、或至少

100 倍或更高。

[0185] 由于纳米粒子聚集为聚集体降低了与聚集体相结合的化合物的释放速率和 / 或释放量, 本文描述的聚集体可用作延长治疗剂循环半衰期的缓释药物载体。例如, 正常血管切应力下仅产生部分解聚的聚集体将不释放或几乎不释放纳米粒子和与其相结合的分子。这将增加所述纳米粒子和所结合的治疗剂的循环半衰期。因此, 在正常血管切应力 (例如, 低于 $70\text{dyne}/\text{cm}^2$ 、低于 $60\text{dyne}/\text{cm}^2$ 、低于 $50\text{dyne}/\text{cm}^2$ 、低于 $40\text{dyne}/\text{cm}^2$ 、低于 $30\text{dyne}/\text{cm}^2$ 、低于 $25\text{dyne}/\text{cm}^2$ 、低于 $20\text{dyne}/\text{cm}^2$ 、或低于 $15\text{dyne}/\text{cm}^2$) 下, 部分解聚 (例如, 低于 20%、低于 15%、低于 10%、低于 5%、低于 4%、低于 3%、或低于 2%) 的聚集体可用作提高治疗剂循环半衰期的缓释药物载体。

[0186] 在某些实施方式中, 在切应力范围为约 $1\text{dyne}/\text{cm}^2$ 至约 $25\text{dyne}/\text{cm}^2$ 、约 $2\text{dyne}/\text{cm}^2$ 至约 $20\text{dyne}/\text{cm}^2$ 、或约 $5\text{dyne}/\text{cm}^2$ 至约 $15\text{dyne}/\text{cm}^2$ 时部分解聚 (例如, 低于 20%、低于 15%、低于 10%、低于 5%、低于 4%、低于 3%、或低于 2%) 的聚集体可用作提高治疗剂循环半衰期的缓释药物载体。

[0187] 本文中所述的组合物可用于控制或延长治疗剂或显像剂的释放。例如, 可以通过将药剂包封在具有不同释放速率的聚合物体系内, 来增加或降低治疗剂或显像剂的体内半衰期。所述药剂可以包封在聚集体中。所述药剂可以缀合至纳米粒子、聚集体、RBC 或微胶囊上。所述药剂和纳米粒子、聚集体、RBC 或微胶囊之间的连接可以是可切割的或对时间敏感的连接。还可以改变颗粒的大小、形状和组成, 以延长所述治疗剂的半衰期。

[0188] 另外, 这一缓释可在整个血管系统中随时间推移而发生。这在生理学切应力条件下对内皮进行长期靶向中很有用。

[0189] 前药递送

[0190] 本文所述的组合物和方法也可以用于递送前药和用于活化前药的药剂。例如, 所述前药和活化剂可以在聚集体中保持相互分离。例如, 这可以通过使用分别包含 (包封的或吸收 / 吸附在表面的) 前药或活化剂的纳米粒子实现。在某些实施方式中, 所述前药可以包封在聚集体中, 所述活化剂可以缀合至聚集体的表面。在某些其它实施方式中, 所述活化剂可以包封在聚集体中, 所述前药可以 (共价地或非共价地) 缀合至聚集体的表面。当所述聚集体解聚时, 前药和活化剂可以相互接触 (或相互作用), 释放药物。这可以用于安全匹配地将前药和活化剂递送至所期望的前药作用部位。

[0191] 在一个实施方式中, 所述前药可以是多肽, 所述多肽在裂解或移除其一部分之后, 变为具有生物活性。可以通过酶促或化学方法, 来裂解或移除多肽的一部分。在这方面的一个非限制性实例中, 所述前药可以是纤溶酶原, 并且所述活化剂可以是纤溶酶原活化剂。在某些实施方式中, 所述纤溶酶原活化剂可以是尿激酶、前尿激酶、链激酶、纤溶酶、或 tPA。纤溶酶原可以包封在聚集体内, 所述纤溶酶原活化剂可以缀合至聚集体的外表面。

[0192] 配体

[0193] 许多实体可结合至所述纳米粒子、微聚集体、血红细胞和微胶囊。优选的部分是直接或经中介系链 (intervening tether) 间接地结合 (优选共价结合) 的配体。在优选的实施方式中, 配体改变并入所述配体的纳米粒子、血红细胞或微胶囊的分布、靶向或寿命。在优选的实施方式中, 与缺少这种配体的种类相比, 配体向所选择的靶标 (例如, 分子、细胞或细胞类型、区室 (例如细胞区室或器官区室)、组织、器官或身体区域) 提供更高的亲和

力。提供更高聚集作用的配体在本文中定义为聚集配体。

[0194] 向所选择的靶标提供更高亲和力的配体在本文中定义为靶向配体。本文所使用的术语“靶向配体”是指结合至靶分子或与靶分子相互作用的分子。所述相互作用或结合的性质示例性地为非共价结合（例如，通过氢键作用、静电作用或范德华相互作用）；然而，结合也可能是共价的。

[0195] 在某些实施方式中，在靶标分子处或在靶标分子的存在下，所述靶向配体增加或增强了聚集体解聚的效率或速率。例如，与不存在靶标分子的情况相比，在靶标分子处或在靶标分子的存在下，所述靶向配体增加或增强了聚集体解聚效率或速率的至少 1%、至少 2%、至少 3%、至少 4%、至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或更多。

[0196] 不受限制地，配体可选自于由以下物质所组成的组：肽、多肽、蛋白质、酶、肽模拟物、糖蛋白、抗体及其部分和片段、凝集素 (lectin)、核苷、核苷酸、核酸、单糖、二糖、三糖、寡糖、多糖、脂多糖、维生素、类固醇、激素、辅因子、受体、受体配体，及它们的类似物和衍生物。

[0197] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中，所述配体选自于由以下物质所组成的组：CD47 或其片段、tPA、聚赖氨酸 (PLL)、胞间粘附分子 (ICAMS)、细胞粘附分子 (CAMs)、聚 L-天冬氨酸、聚 L-谷氨酸、苯乙烯-顺丁烯二酸酐共聚物、聚 (L-丙交酯-共-乙交酯) 共聚物、二乙烯基醚-顺丁烯二酸酐共聚物、N-(2-羟丙基) 甲基丙烯酰胺共聚物 (HMPA)、聚乙二醇 (PEG)、聚乙烯醇 (PVA)、聚氨酯、聚 (2-乙基丙烯酸)、N-异丙基丙烯酰胺聚合物、聚磷腈 (polyphosphazene)、聚乙烯亚胺、精胺 (spermine)、亚精胺 (spermidine)、聚胺、伪肽-聚胺、肽模拟物聚胺、树状聚胺、精氨酸、脘、鱼精蛋白、促甲状腺素、促黑素、凝集素、表面活性蛋白 A、粘蛋白、转铁蛋白、二膦酸盐 / 酯、聚谷氨酸盐 / 酯、聚天冬氨酸盐 / 酯、适配子、去唾液酸胎球蛋白 (asialofetuin)、透明质酸 (hyaluronan)、前胶原 (procollagen)、胰岛素、转铁蛋白、白蛋白、吡啶、交联补骨脂素 (cross-psoralen)、丝裂霉素 C、TPPC4、替沙林 (texaphyrin)、Sapphyrin、多环芳烃（例如，吩嗪、二氢吩嗪）、胆汁酸 (bile acids)、胆固醇、胆酸 (cholic acid)、金刚烷乙酸 (adamantane acetic acid)、1-萜丁酸、二氢睾酮 (dihydrotestosterone)、1,3-双-(十六烷基) 甘油、香叶氧己基基团 (geranyloxyhexyl group)、十六烷基甘油、冰片 (borneol)、薄荷醇、1,3-丙二醇、十七烷基基团、棕榈酸、肉豆蔻酸、0-3-(油酰基) 石胆酸、0-3-(油酰基) 胆烯酸、二甲氧三苯甲基 (dimethoxytrityl)、或吩噻嗪、RGD 肽、放射性标记物、半抗原、萘普生 (naproxen)、阿斯匹林、二硝基苯基、HRP、AP、凝集素、维生素 A、维生素 E、维生素 K、维生素 B、叶酸、B12、核黄素、生物素、吡哆醛 (pyridoxal)、taxon、长春新碱、长春碱、细胞松弛素 (cytochalasin)、诺考达唑 (nocodazole)、japlakinolide、拉春库林 A (latrunculin A)、鬼笔环肽 (phalloidin)、swinholid A、indanocine、myoservin、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白介素-1 β 、 γ 干扰素、GalNAc、半乳糖、甘露糖、甘露糖-6P、糖簇 (cluster) (如 GalNAc 簇、甘露糖簇、半乳糖簇)、适配子、整合蛋白受体配体、趋化因子受体配体、血清素受体配体、PSMA、内皮素、GCP II、生长抑素 (somatostatin)，以及上述物质的任意组合。

[0198] 在某些实施方式中，所述细胞黏附分子 (CAM) 为免疫球蛋白、整合素、选择素或钙

粘蛋白。

[0199] 在某些实施方式中,所述配体为单克隆抗体或其片段。在某些实施方式中,所述配体为多克隆抗体或其片段。

[0200] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述配体选自于由以下肽所组成的组:SEQ ID NO:1(CREKA)、SEQ ID NO:2(CRKRLDRNK)、SEQ ID NO:3(CHVLWSTRC)、SEQ ID NO:4(ALEALAEALAEALAE)、SEQ ID NO:5(KFFKFFKFFK(细菌细胞壁渗透肽))、SEQ ID NO:6(AALEALAEALAEALAEALAEAAAAGGC(GALA))、SEQ ID NO:7(ALAEALAEALAEALAEALAEALAAAAGGC(EALA))、SEQ ID NO:8(GLFEAIEGFIENGWEGMIWDYG(INF-7))、SEQ ID NO:9(GLFGAIIAGFIENGWEGMIDGWYG(Inf HA-2))、SEQ ID NO:10(GLF EAI EGFI ENGW EGMI DGWYGC GLF EAI EGFI ENGW EGMI DGWYGC(diINF-7))、SEQ ID NO:11(GLF EAI EGFI ENGW EGMI DGGC GLF EAI EGFI ENGW EGMI DGGC(diINF-3))、SEQ ID NO:12(GLFGALAEALAEALAEHLAEALAEALAEALAAGGSC(GLF))、SEQ ID NO:13(GLFEAIEGFIENGWEGLAELAEALAEALAAGGSC(GALA-INF3))、SEQ ID NO:14(GLF EAI EGFI ENGW EGnI DG K GLF EAI EGFI ENGW EGnI DG(INF-5, n 为正亮氨酸))、SEQ ID NO:15(RQIKIWFQNRMMKWK(穿膜肽 (penetratin)))、SEQ ID NO:16(GRKKRRQRRRPPQC(Tat 片段 48-60))、SEQ ID NO:17(GALFLGWLGAAGSTM GAWSQPKKKRKV(基于信号序列的肽))、SEQ ID NO:18(LLIILRRRIRKQAHHSK(PVEC))、SEQ ID NO:19(WTLNSAGYLLKINLKALAALAKKIL(细胞穿透肽 (transportan)))、SEQ ID NO:20(KLALKLALKALKAAKLKLA(两亲模型肽 (amphiphilic model peptide)))、SEQ ID NO:21(RRRRRRRRR(Arg9))、SEQ ID NO:22(LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES(LL-37))、SEQ ID NO:23(SWLSKTAKKLENSAKKRISGIAIAIQGGPR(天蚕素 (cecropin)P1))、SEQ ID NO:24(ACYCRIPACIAGERRYGTCTIYQGRLWAFCC(α -防卫素))、SEQ ID NO:25(DHYNCVSSGG QCLYSACPIFTKIQGTCTYRGKAKCCK(β -防卫素))、SEQ ID NO:26(RRRPRPPYLPRPRPPFFPPRLPP RIPPGFPPRFPFRPGKR-NH2(PR-39))、SEQ ID NO:27(ILPWKWPWWPWRR-NH2(indolicidin))、SEQ ID NO:28(AAVALLPAVLLALLAP(RFGF))、SEQ ID NO:29(AALLPVLLAAP(RFGF类似物))、SEQ ID NO:30(RKCRIVVIRVCR(bactenecin))、天蚕素、lycotoxins、paradaxins、buforin、CPF、类铃蟾抗菌肽 (bombinin-like peptide) (BLP)、组织蛋白酶抑制素 (cathelicidins)、ceratotoxins、S. clava 肽、八目鳗 (hagfish) 肠道抗菌肽 (HFIAIP)、magainines、brevinins-2、dermaseptins、蜂毒肽 (melittins)、pleurocidin、H₂A 肽、爪蟾肽 (Xenopus peptide)、esculentinis-1、caerins, 及它们的任何类似物与衍生物。

[0201] 在某些实施方式中,所述靶向配体选自于由 tPA 纤维蛋白 (用于靶向纤维蛋白)、von Willibrand 因子 (vWF) 或其功能片段 (用于靶向血小板)。

[0202] 在某些实施方式中,所述靶向配体可以是抗体 (单克隆抗体或多克隆抗体) 及其部分和片段。

[0203] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述配体是聚集配体。不希望受理论限制,相比于对照而言,聚集配体可将解聚速率降低至少 1%、至少 2%、至少 3%、至少 4%、至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、或至少 90%或以上。

[0204] 在某些实施方式中,所述配体为荧光报告子或化学发光分子。

[0205] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,纳米粒子同时包含靶向配

体与靶分子。不希望受理论限制,将一个纳米粒子上的靶向配体与另一个纳米粒子上的靶分子结合增强了聚集作用。

[0206] 分子连接

[0207] 可使用本领域技术人员已知的各种方法中的任意一种将分子(例如化合物或配体)缀合至纳米粒子、红细胞或微胶囊。所述分子可与纳米粒子、红细胞或微胶囊共价或非共价地结合或缀合。所述分子和所述纳米粒子、红细胞或微胶囊之间的共价连接可通过接头介导。所述分子和所述纳米粒子、红细胞或微胶囊之间的非共价连接可基于离子相互作用、范德华相互作用、偶极-偶极相互作用、氢键、静电相互作用、和/或形状识别(shape recognition)相互作用。

[0208] 不受限制地,所述缀合可以包括稳定或不稳定(如可切割的)的键或接头。示例性的缀合包括但不限于:共价键;酰胺键;加成至碳-碳多重键;叠氮炔胡伊斯根环加成;Diels-Alder 反应;二硫键;酯键;Michael 加成;硅烷键;尿烷;亲核开环反应;环氧化物;非羟醛羰基化学;环加成反应:1,3-偶极环加成;温度敏感、辐射(可见光、红外、近红外、紫外或X射线)敏感的键或接头;pH敏感的键或接头;非共价键(例如,离子电荷复合物的形成、氢键、 $\pi-\pi$ 相互作用、环糊精/金刚石的主客体相互作用)等。

[0209] 本文所使用的术语“接头”是指连接化合物两个部分的有机部分。接头通常包括:直接键(direct bond)或原子,如氧或硫;单元,如 NR^1 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 SO 、 SO_2 、 SO_2NH ;或原子链,如取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基杂芳基烷基、烷基杂芳基烯基、烷基杂芳基炔基、烯基杂芳基烷基、烯基杂芳基烯基、烯基杂芳基炔基、炔基杂芳基烷基、炔基杂芳基烯基、炔基杂芳基炔基、烷基杂环基烷基、烷基杂环基烯基、烷基杂环基炔基、烯基杂环基烷基、烯基杂环基烯基、烯基杂环基炔基、炔基杂环基烷基、炔基杂环基烯基、炔基杂环基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、炔基杂芳基,其中,一个或多个亚甲基可以被 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、可切割的连接基团、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环间隔或终止;其中 R^1 为氢、酰基、脂肪基或取代的脂肪基。

[0210] 不受限制地,在本领域中已知的用于缀合两个分子或将分子的不同部分缀合在一起的任意缀合化学可用于将感兴趣的分子(例如药物)连接至纳米粒子、红细胞或微胶囊。用于将药物或配体连接至纳米粒子、红细胞或微胶囊的示例性的接头和/或官能团包括但不限于:聚乙二醇(PEG;可具有各种长度 X 的PEG间隔臂的 $\text{NH}_2\text{-PEG}_X\text{-COOH}$,其中 $1 < X < 100$,如,PEG-2K、PEG-5K、PEG-10K、PEG-12K、PEG-15K、PEG-20K、PEG-40K等)、马来酰亚胺接头、PASylation、HESylation、双(磺基琥珀酰亚胺基)辛二酸酯接头、DNA接头、肽接头、硅烷接头、多糖接头、可水解接头。

[0211] 在某些实施方式中,所述分子可通过PEG接头共价地连接至纳米粒子或微胶囊。不希望受理论的束缚,使用基于PEG的接头将分子连接至纳米粒子提供了用于制造纳米粒子和聚集体的临床相关的生物相容性策略。用于将示例性药剂(tPA)连接至纳米粒子表面的示例性聚乙二醇化方法示于图13中。可以使用本领域技术人员可获得的任何方法和试

剂活化纳米粒子表面的羧基。在某些实施方式中,可以使用EDC/NHS化学活化羧酸基团。异双官能团PEG(例如,异双官能团氨基PEG酸)可以通过胺和活化羧酸基团之间的偶联缀合至纳米粒子上。可以使用本领域技术人员可获得的任何方法和试剂活化PEG上的羧基,所述羧基可以通过在分子内或连接的分子的氨基基团缀合至感兴趣的分子(例如药物)上。

[0212] 可通过亲和结合对将所述分子(例如药物或配体)缀合至所述纳米粒子、血红细胞或微胶囊。术语“亲和结合对”或“结合对”是指特异性相互结合的第一分子和第二分子。亲和结合对的第一成员缀合至所述分子,而第二成员则缀合至所述纳米粒子、血红细胞或微胶囊。本文所使用的术语“特异性结合”是指相比其它分子,结合对的第一成员与结合对的第二成员以更高的亲和力和特异性相互结合。

[0213] 示例性的结合对包括任何半抗原化合物或抗原化合物与相应的抗体或结合部分或其片段的联合(例如,地高辛与抗地高辛;小鼠免疫球蛋白与羊抗小鼠免疫球蛋白)以及非免疫性结合对(例如,生物素-抗生物素蛋白、生物素-链霉亲和素、激素[例如,甲状腺素和皮质醇-激素结合蛋白]、受体-受体激动剂、受体-受体拮抗剂(例如,乙酰胆碱受体-乙酰胆碱或其类似物)、IgG-蛋白A、凝集素-碳水化合物、酶-酶辅因子、酶-酶抑制剂、以及能形成核酸双链的互补寡核苷酸对)等。所述结合对还可包括带负电的第一分子和带正电的第二分子。

[0214] 使用结合对进行缀合的一个实例是生物素-抗生物素蛋白或生物素-链霉亲和素缀合。在这种方法中,所述分子或纳米粒子、血红细胞或微胶囊中的一方进行生物素化,另一方则与抗生物素蛋白或链霉亲和素相缀合。许多市售的试剂盒也可用于进行分子(如蛋白质)的生物素化。

[0215] 使用结合对进行缀合的另一个实例是生物素三明治法。参见例如,Davis等,Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:8155-60(2006)。对两种待缀合在一起的分子进行生物素化,随后使用四价链霉亲和素作为接头使其相缀合。

[0216] 使用结合对进行缀合的又一个实例是双链核酸缀合。在这种方法中,所述分子或纳米粒子、血红细胞或微胶囊中的一方与双链核酸的第一链缀合,另一方则与双链核酸的第二链缀合。核酸可不受限制地包括确定的序列区段和序列(包括核苷酸、核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸、核苷酸类似物、经修饰的核苷酸和包含骨架修饰、分支点(branchpoints)以及非核苷酸残基、基团或桥接的核苷酸)。

[0217] 在某些实施方式中,接头包含至少一个可切割的连接基团,即,接头是可切割接头。可切割的连接基团是在一组条件下足够稳定、但在另一组不同的条件下裂解,从而释放出被接头连接在一起的两部分的基团。在优选的实施方式中,所述可切割的连接基团在第一参考条件(例如,其可选自于模拟物,或代表细胞内条件、狭窄或狭窄病变)下比第二参考条件(例如,其可选自于模拟物,或代表在血液或血清中的条件)下裂解快至少10倍以上、优选至少100倍。

[0218] 可切割的连接基团易受裂解剂的影响,例如,水解、pH、氧化还原电位、温度、辐射、超声处理或存在降解分子(例如,酶或化学试剂)等。通常,裂解剂在感兴趣的部位(例如狭窄或狭窄病变)比在血清或血液中更普遍,或在感兴趣的部位(例如狭窄或狭窄病变)比在血清或血液中以更高水平存在。这种降解剂的实例包括:存在于细胞中的氧化还原剂,对所述氧化还原剂进行选择用于特定底物或所述氧化还原剂无底物特异性,所述氧化还原

剂包括例如氧化或还原性的酶、或还原剂（如硫醇，可以通过还原对氧化还原可切割的连接基团进行降解）；酯酶；酰胺酶；核内体或可以创建酸性环境的试剂，例如使 pH 在 5 以下的试剂；可以通过充当广义酸、肽酶（可以是底物特异性的）和蛋白酶来水解或降解酸性可切割连接基团的酶；以及磷酸酶。

[0219] 接头可包括可由特定酶切割的可切割连接基团。包含在接头内的可切割连接基团的类型可取决于被靶向的细胞、器官或组织。在某些实施方式中，所述可切割的连接基团在第一参考条件下（或在选为细胞内条件、狭窄或狭窄病变的体外条件下）比第二参考条件下（或在选为模拟细胞外条件的体外条件下）裂解快至少 1.25、1.5、1.75、2、3、4、5、10、25、50 或 100 倍。在某些实施方式中，与在细胞内条件、狭窄或狭窄病变的条件下（或在选为模拟细胞内条件、狭窄或狭窄病变的体外条件下）相比，所述可切割连接基团在血液中（或在选为模拟细胞外条件的体外条件下）的裂解少于 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5% 或 1%。

[0220] 示例性的可切割连接基团包括但不限于：可水解的接头；氧化还原可切割连接基团（例如， $-S-S-$ 和 $-C(R)_2-S-S-$ ，其中，R 为 H 或 C_1-C_6 烷基并且至少一个 R 为 C_1-C_6 烷基、如 CH_3 或 CH_2CH_3 ）；磷酸酯类可切割连接基团（例如， $-O-P(O)(OR)-O-$ 、 $-O-P(S)(OR)-O-$ 、 $-O-P(S)(SR)-O-$ 、 $-S-P(O)(OR)-O-$ 、 $-O-P(O)(OR)-S-$ 、 $-S-P(O)(OR)-S-$ 、 $-O-P(S)(ORk)-S-$ 、 $-S-P(S)(OR)-O-$ 、 $-O-P(O)(R)-O-$ 、 $-O-P(S)(R)-O-$ 、 $-S-P(O)(R)-O-$ 、 $-S-P(S)(R)-O-$ 、 $-S-P(O)(R)-S-$ 、 $-O-P(S)(R)-S-$ 、 $-O-P(O)(OH)-O-$ 、 $-O-P(S)(OH)-O-$ 、 $-O-P(S)(SH)-O-$ 、 $-S-P(O)(OH)-O-$ 、 $-O-P(O)(OH)-S-$ 、 $-S-P(O)(OH)-S-$ 、 $-O-P(S)(OH)-S-$ 、 $-S-P(S)(OH)-O-$ 、 $-O-P(O)(H)-O-$ 、 $-O-P(S)(H)-O-$ 、 $-S-P(O)(H)-O-$ 、 $-S-P(S)(H)-O-$ 、 $-S-P(O)(H)-S-$ 和 $-O-P(S)(H)-S-$ ，其中，R 为任选取代的直链或支链 C_1-C_{10} 烷基）；酸性可切割连接基团（例如，脞、酯以及氨基酸酯、 $-C=NN-$ 和 $-OC(O)-$ ）；基于酯的可切割连接基团（例如， $-C(O)O-$ ）；基于肽的可切割连接基团（例如，被细胞中的酶（例如肽酶和蛋白酶）裂解的连接基团，例如， $-NHCHR^A C(O)NHCHR^B C(O)-$ ，其中， R^A 和 R^B 为两个相邻的氨基酸）。基于肽的可切割连接基团包含两个或多个氨基酸。在某些实施方式中，基于肽的可切割连接包含作为肽酶或蛋白酶的底物的氨基酸序列。在某些实施方式中，酸性可切割连接基团可在 pH 为约 6.5 以下（例如，约 6.5、6.0、5.5、5.0 或以下）的酸性环境中裂解，或由例如可充当广义酸的试剂（例如酶）裂解。

[0221] 活化剂可用于活化待缀合在一起的组分（例如，纳米粒子的表面）。不受限制地，可使用在本领域已知的用于缀合活化的任何方法和/或试剂。示例性的表面活化方法或试剂包括但不限于，1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐（EDC 或 EDAC）、羟基苯并三唑（HOBT）、N-羟基琥珀酰亚胺（NHS）、2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐 Methanaminium(HATU)、硅烷化（silinazation）、通过等离子处理进行的表面活化等。

[0222] 再次，不受限制地，任何本领域已知的反应基团均可用于偶联。例如，可用于表面偶联的各种表面反应基团包括但不限于：卤代烷、醛、氨基、溴乙酰基或碘乙酰基、羧基、羟基、环氧基、酯、硅烷、硫醇等。

[0223] 聚集体的制造

[0224] 在一方面，本发明提供用于制备本文描述的聚集体的方法，所述方法包括：(i) 制

造多个纳米粒子；(ii) 将所述多个纳米粒子聚集成为微米尺寸的粒子。还可进一步对制成的纳米粒子施加离心，以降低聚集体中单个未结合纳米粒子的浓度。还可进一步对制成的纳米粒子施加离心，以降低聚集体中单个未结合纳米粒子的浓度。

[0225] 在聚集后，可通过使用本领域技术人员熟知的多种技术选择所需尺寸的粒子，所述技术如尺寸排阻色谱法、使用径迹蚀刻 (track etched) 过滤器、过筛、过滤等。在一个非限制性实施例中，可使用具有合适孔尺寸的过滤器过滤聚集的粒子。在另一个非限制性实施例中，可对聚集的粒子施加密度梯度离心。Cheng 等 (Review of Scientific Instruments, 2010, 81 :026106, 在此将其内容引入作为参考) 描述了利用速度测量用于高精度微球拣选的方法。所述方法可适于对所需尺寸的聚集体进行选择。

[0226] 相应地，在某些实施方式中，所述方法进一步包括选择满足如下尺寸要求的聚集粒子的步骤： $\geq 1 \mu\text{m}$ 、 $\geq 2 \mu\text{m}$ 、 $\geq 3 \mu\text{m}$ 、 $\geq 4 \mu\text{m}$ 、 $\geq 5 \mu\text{m}$ 、 $\geq 6 \mu\text{m}$ 、 $\geq 7 \mu\text{m}$ 、 $\geq 8 \mu\text{m}$ 、 $\geq 9 \mu\text{m}$ 或 $\geq 10 \mu\text{m}$ 。

[0227] 在某些实施方式中，所述方法进一步包括选择满足如下尺寸要求的聚集粒子的步骤： $\leq 20 \mu\text{m}$ 、 $\leq 15 \mu\text{m}$ 、 $\leq 10 \mu\text{m}$ 或 $\leq 5 \mu\text{m}$ 。

[0228] 在某些实施方式中，所述方法进一步包括选择特定尺寸范围的聚集粒子，例如，由 $1 \mu\text{m}$ 至 $50 \mu\text{m}$ 、由 $1 \mu\text{m}$ 至 $25 \mu\text{m}$ 、由 $1 \mu\text{m}$ 至 $20 \mu\text{m}$ 、由 $1 \mu\text{m}$ 至 $10 \mu\text{m}$ 、或由 $0.5 \mu\text{m}$ 至 $5 \mu\text{m}$ 。这可通过首次选择尺寸小于尺寸上限的粒子、并由这些粒子中选择尺寸大于尺寸下限的粒子而实现；反之亦可。

[0229] 可使用多种方法制造尺寸适于聚集的纳米粒子。这些方法包括气化法 (vaporization method) (例如，自由射流膨胀 (free jet expansion)、激光气化、火花侵蚀 (spark erosion)、电爆炸和化学气相沉积)、涉及力学摩擦的物理方法 (例如，由 Elan Nanosystems of Dublin, Ireland 开发的珠磨 (pearlmilling) 技术) 以及界面沉积继以溶剂置换。

[0230] 在某些实施方式中，可将 Nanomi 的 MICROSIEVE™ 乳化技术用于生产窄尺寸分布的粒子。MICROSIEVE™ 乳化技术在下述网页上加以描述：www.nanomi.com/membrane-emulsification-technology.html

[0231] 溶剂置换法在实验室规模或工业规模上实施起来相对简易、并可制造能穿过 $0.22 \mu\text{m}$ 过滤器的纳米粒子。通过这一方法制得的纳米粒子的尺寸对有机溶剂中聚合物的浓度、混合速率、和该方法中使用的表面活性剂敏感。尽管使用表面活性剂十二烷基硫酸钠 (SDS) 的溶剂置换法已产出小的纳米粒子 ($<100\text{nm}$)，但 SDS 并不能理想地用于药物制剂。然而，类似的天然表面活性剂 (例如，胆酸或牛磺胆酸 (taurocholic acid) 盐) 可代替 SDS 以获得类似尺寸的纳米粒子。牛磺胆酸是由胆酸和牛磺酸形成的缀合物，是一种可完全代谢的磺酸，具有与 SDS 非常相似的两亲溶液化学。牛磺胆酸的类似物牛磺熊去氧胆酸 (tauroursodeoxycholic acid, TUDCA) 是无毒的，并实际已知具有神经保护特性和抗凋亡特性。TUDCA 是天然形成的胆汁酸，是牛磺酸和熊去氧胆酸 (UDCA) 的缀合物。UDCA 是被批准用于治疗胆囊结石溶解的药物 (ACTIGALL®，Watson Pharmaceuticals)。其它天然形成的阴离子表面活性剂 (例如半乳糖脑苷脂 (galactocerebroside) 硫酸盐/酯)、中性表面活性剂 (例如乳糖神经酰胺 (lactosylceramide)) 或两性离子表面活性剂 (例如鞘磷脂 (sphingomyelin)、磷脂酰胆碱 (phosphatidyl choline)、棕榈酰肉碱 (palmitoyl

carnitine)) 可用于代替 SDS 或其它已在纳米粒子制剂研究中普遍应用的表面活性剂。可使用其它通常认为是安全的赋形剂(如用于使加环利定(gacylidine)的碱性形式溶解的赋形剂)制备纳米粒子。还可使用包括聚氧乙烯脂肪酯(例如,聚山梨酯 80(例如, TWEEN 80®)、12-羟基硬脂酸的聚乙二醇单酯或二酯(例如, SOLUTOL® HS 15)、以及 CAPTISOL®在内的赋形剂。还可使用泊洛沙姆如(然而并不限于)泊洛沙姆 407。

[0232] 可对多种表面活性剂进行取样以确定用于小型(例如, <200nm)、非毒性的包含药物的纳米粒子的最优表面活性剂。表面活性剂浓度也影响纳米粒子形成、纳米粒子的密度和尺寸。可针对各聚合物组合物、所需药物浓度和预期用途来优化表面活性剂浓度。

[0233] 在先前用于纳米粒子制剂的多种有机溶剂中,丙酮由于其在制备可滤过的纳米粒子方面的在先用途、其低毒性以及其操作便利性而引人注目。由 L-乳酸和 D, L-乳酸组成的多种聚合物(PLA)或乳酸和乙醇酸的混合物组成的聚合物(聚(丙交酯-共-乙交酯))(PLGA)都可溶于丙酮,100% L-PLA 和 100%乙醇酸(PGA)例外。由 100% L-PLA 组成的聚合物可溶于二氯甲烷;由 100% L-PLA 或 100% PGA 组成的聚合物可溶于六氟异丙醇(HFIP)。

[0234] 当使用溶剂置换法制备纳米粒子时,可使用快速混合。在某些此种实施方式中,示例性地使用 500rpm 或更高的搅拌速率。混合期间较慢的溶剂交换速率产生较大的粒子。使用脉动压力梯度(fluctuating pressure gradient)产生高的雷诺数并在充分发展的湍流中高效混合。通过达到与高雷诺数时湍流混合所达到的相类似的离心粒子加速度,使用超重力反应性混合,已经产生小的纳米粒子(10nm)。

[0235] 声波法(sonication)是一种可提供湍流混合的方法。声波法是最常与复乳(double emulsion)纳米粒子制造法使用的方法,但较不适于溶剂置换法。声波法可通过将两股液流(例如一股液流溶有粒子聚合材料、另一股液流含有将使粒子从溶液中析出并凝固的药物或药物组合)混合来进行,这两股液流通过在液流交叉处具有管内(inline)超声振动板的管。在纳米粒子制造中还采用振动雾化来形成非常小的液滴。例如,由 Dimatix, Inc. (Santa Clara, Calif.) 的 Spectra Printing Division (Lebanon, N. H.) 制造的基于 DMP-2800MEMS 的压电微泵(piezoelectric micropump) (inkjet) 系统以 100,000pL/s 的速率形成 10-50pL ($1-5 \times 10^{-11}$ 升) 尺寸的液滴。微泵(inkjet 系统)提供均匀混合,并能将所述方法可靠地从实验室规模转化至生产规模,但在使用压电微泵制造小的装载有聚合物的液滴时,小于 200nm 的纳米粒子的制造仍将依靠混合动力学(即,混合产生的液体中间体或所沉淀的固体的凝固时间)。温度、表面活性剂和溶剂组成改变制造的纳米粒子的密度和凝固动力学,因而在使用这一方法时是重要的变量。

[0236] 可通过本领域技术人员可用并熟知的许多方法来诱导所述纳米粒子形成聚集体。许多疏水性纳米粒子(如基于 PLGA 的纳米粒子)在水溶液中可自聚集。参见例如, C. E. Astete 与 C. M. Sabliov, J. Biomater. Sci, Polymer Ed. 17:247 (2006)。相应地,包含所述纳米粒子的浓溶液可在室温下或更低温度下贮存一段时间。在某些实施方式中,贮存温度是 4°C 或更低。不受限制地,贮存时间可持续数分钟至数天或数周。例如,贮存时间为 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 周、2 周或以上。

[0237] 或者,纳米粒子的浓溶液可喷雾干燥以形成聚集体。参见例如, Sung 等, Pharm. Res. 26:1847 (2009) 和 Tsapis 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99:12001 (2002)。

[0238] 所述浓溶液可包含 2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/

m1、10mg/ml、11mg/ml、12mg/ml、13mg/ml、14mg/ml、15mg/ml、16mg/ml、17mg/ml、18mg/ml、19mg/ml、20mg/ml 或以上的纳米粒子。

[0239] 其它形成聚集体的方法包括但不限于 w/o/w 乳液法和简单 (simple) 溶剂置换法。

[0240] 在一个非限制性实施例中,所述纳米粒子由 PLGA 聚合物制造。所述 PLGA 聚合物可与 PEG 和 / 或配体相缀合。相应地,在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述纳米粒子由 PEG-PLGA 聚合物制造,所述聚合物缀合有肽 CREKA (SEQ ID NO:1)、CRKRLDRNK (SEQ ID NO:2)、或 CHVLWSTRC (SEQ ID NO:3)。CREKA (SEQ ID NO:1) 肽已知用于靶向 (home in to) 许多肿瘤。不希望受理论限制,CREKA (SEQ ID NO:1) 肽识别血凝块,所述凝块存在于肿瘤血管内但在正常组织的血管内并不存在。另外,CREKA (SEQ ID NO:1) 肽用于靶向位于动脉粥样硬化斑块内腔表面 (luminal surface) 的纤维蛋白。

[0241] CRKRLDRNK (SEQ ID NO:2) 肽是靶向发炎内皮的已知肽。

[0242] CHVLWSTRC (SEQ ID NO:3) 肽是靶向胰岛内皮细胞的已知肽。

[0243] 药物或对造影剂 / 显像剂的递送

[0244] 在另一方面,本发明提供了将药物或造影 / 显像分子递送至受试者的期望部位或控制药物或造影 / 显像分子在受试者的期望部位释放的方法。所述方法包括向对其有需要的受试者给予本文所述的聚集体。在某些实施方式中,所述方法进一步包括向受试者施用或给予外部刺激,例如超声波、磁、辐射 (例如,可见光、紫外线、红外线、近红外)、温度、压力等。不希望受理论的束缚,这种外部刺激可以解聚聚集体,从而释放包含在所述聚集体中的治疗剂或显像剂。

[0245] 本文所公开的使用外部刺激用于药物递送的方法不同于本领域已知的用于药物递送的方法。本领域已知的方法是基于微气泡或脂质体的破裂。药物包封在微气泡 / 脂质体的空腔中,外部刺激使微气泡或脂质体破裂。例如,使用高强度超声波来破碎微气泡 / 脂质体,并且需要复杂的设备。高强度超声波的使用可引起局部组织损伤,并且对于非癌或非急性治疗可能太过于有害。与此相反,本文中所公开的方法是基于聚集体的解聚作用以及用刺激分散纳米粒子。例如,超声波可用于解聚聚集体,以分散纳米粒子。不希望受理论的束缚,本文所公开的方法和聚集体允许使用较低的超声波强度,用于将药物递送至受试者的所需部位。例如,超声波的强度可以等于或小于约 $150\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $125\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $100\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $75\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $50\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $25\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $20\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $15\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $10\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $7.5\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $5\text{W}/\text{cm}^2$ 或 $2.5\text{W}/\text{cm}^2$ 。在某些实施方案中,超声波的强度可以为 $0.1\text{W}/\text{cm}^2$ 至 $20\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $0.5\text{W}/\text{cm}^2$ 至 $15\text{W}/\text{cm}^2$ 或 $1\text{W}/\text{cm}^2$ 至 $10\text{W}/\text{cm}^2$ 。

[0246] 此外,与从目前提出的载体中爆发性的释放相反,本文所公开的聚集体和方法能够随时间受控地从纳米粒子中释放出分子 (例如药物)。此外,所述方法和聚集体可以通过在纳米粒子或聚集体上结合靶向部分,能够将药物靶向并递送至期望部位。

[0247] 虽然以下部分讨论了本文所述的组合物和方法对特定疾病的应用,但应该理解的是,本文描述的组合物和方法可用于在对其有需要的受试者中递送治疗剂或显像剂或造影剂。

[0248] 狭窄的治疗

[0249] 在另一方面,本发明提供一种用于对受试者的狭窄和 / 或狭窄病变进行治疗的方

法,所述方法包括向有需要的受试者给予本文所述的聚集体。

[0250] 本文所使用的术语“狭窄”是指体内中空通道(例如,导管(duct)或管道(canal))收缩或缩窄(stricture)。术语“血管狭窄”是指循环系统内腔或管道闭塞或收缩。血管狭窄经常归因于脂肪沉积(如在动脉粥样硬化的情况下)、血管平滑肌细胞和内皮细胞过度迁移和增殖、由于形成凝块而致的急性收缩、或归因于血管畸形。本文所使用的术语“血管狭窄”包括闭塞病变。动脉对狭窄尤为敏感。本文所使用的术语“狭窄”特别地包括初次狭窄和再狭窄。在管道或内腔中的堵塞的示例性实例包括由疾病或损伤导致的、或在伤口愈合位点处的凝块形式的血液组分如血小板、纤维蛋白和/或其它细胞组分的聚集体、原位或栓塞的粥样化物质或斑块。形成凝块的条件包括血栓、栓塞和极端情况下的异常凝聚状态。其它血管堵塞包括由循环系统内的微生物或大生物感染(如真菌或心丝虫(heartworm)感染)导致的堵塞。由于RBC镰状化并堆积形成大于微血管内腔的结构,镰状细胞病也可导致血管阻塞。因此,在镰状细胞危象(crisis)期间,RBC改变形状/硬度并可使血管闭塞。这一现象还存在于疟疾的危象阶段。同样地,本文所使用的术语“血管狭窄”包括动脉闭塞性疾病。

[0251] 术语“再狭窄”是指在对初次狭窄进行治疗并取得明显成功后再次发生狭窄。例如,在血管狭窄背景下的“再狭窄”,是指在对血管狭窄进行治疗(例如通过球囊血管成形术(balloon angioplasty)去除脂肪沉积)取得明显成功后再次发生血管狭窄。再狭窄的成因之一是内膜增生(intimal hyperplasia)。术语“内膜增生”可与“新生内膜增生(neointimal hyperplasia)”和“新生内膜形成(neointimal formation)”互换使用,是指血管最内部一层、即内膜由于血管平滑肌细胞和内皮细胞过度增殖和迁移而变厚。在再狭窄期间发生的多种变化常统称为“血管壁重建”。不受限制地,本文所述的组合物和方法可用于对支架内再狭窄(stent restenosis)进行治疗。

[0252] 术语“球囊血管成形术”和“经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty,PTCA)”经常可互换使用,是指用于从冠状动脉处去除斑块的基于非外科的导管治疗。由于血液流动阻力升高,狭窄或再狭窄经常导致高血压。

[0253] 术语“高血压”是指异常高的血压,即,超出正常范围的上限值。

[0254] 狭窄和/或狭窄病变的某些示例性起因包括但不限于:外伤(trauma)或损伤(injury)、动脉粥样硬化、脑血管痉挛、先天缺陷、糖尿病、医源性、感染、炎症、局部缺血(ischemia)、肿瘤(neoplasm)、血管痉挛(vasospasm)、冠状动脉或静脉痉挛、Raynaud现象、中风、血液凝结、Moyamoya病、Takayasu病、结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa)、播散性红斑狼疮(disseminated lupus erythematosus)、类风湿性关节炎、脊柱肿瘤、Paget骨病、氟中毒(fluorosis)、体外(extracorporeal)装置(例如,血液透析、血液泵等)、血栓和/或栓塞障碍、镰状细胞贫血症,以及上述起因的任意组合。

[0255] 本文所使用的术语“血栓和/或栓塞障碍”意味着由因血栓或栓塞而致的血管闭塞或部分闭塞导致的急性或慢性病理状态或状况。类似地,术语“血栓或栓塞闭塞”意味着因血栓或栓塞而致的血管闭塞或部分闭塞。血栓和栓塞障碍的实例包括但不限于:脑血栓和栓塞障碍,如脑梗塞(中风)、短暂性脑缺血发作和血管性痴呆;心脏血栓和栓塞障碍,如心肌梗塞、急性冠状动脉或静脉综合症、不稳定心绞痛(unstable angina)和局部缺血猝死;肾梗塞、外周循环障碍和深静脉血栓形成。

[0256] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,狭窄或狭窄病变选自由以下病症所组成的组:动脉闭塞性疾病、凝块、内膜增生、支架内再狭窄、间歇性跛行 (intermittent claudication, 外周动脉狭窄)、心绞痛或心肌梗塞 (冠状动脉狭窄)、颈动脉狭窄 (导致中风和短暂性脑缺血发作)、主动脉狭窄 (aortic stenosis)、钮孔狭窄 (buttonhole stenosis)、钙化结节性狭窄 (calcific nodular stenosis)、冠状动脉或静脉口狭窄 (coronary ostial stenosis)、双侧主动脉狭窄 (double aortic stenosis)、鱼嘴二尖瓣狭窄 (fish-mouth mitral stenosis)、特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄 (idiopathic hypertrophic subaortic stenosis)、漏斗部狭窄 (infundibular stenosis)、二尖瓣狭窄 (mitral stenosis)、肌性主动脉瓣下狭窄、主动脉下狭窄、肺部狭窄 (pulmonary stenosis)、心脏瓣膜疾病 (心瓣狭窄)、瓣下狭窄 (subvalvar stenosis)、瓣上狭窄 (supravalvar stenosis)、三尖瓣狭窄 (tricuspid stenosis)、肾动脉狭窄、动脉瘤、肠系膜动脉血栓形成、静脉狭窄、静脉血栓形成、病变、包含流体的通道的疾病或障碍以及上述病症的任意组合。

[0257] 内出血的治疗

[0258] 本文所使用的术语“内出血”是指身体内部发生的流血。这种流血根据所发生的位置 (例如,脑、胃、肺) 而可能很严重,若不能迅速得到适当的医疗处理,很可能导致死亡和心博停止。相应地,在一方面,本发明提供用于对受试者中的内出血或出血性障碍进行治疗的方法,所述方法包括向有需要的受试者给予本文描述的聚集体。根据出血的性质,在流血位点处或流血位点附近切应力可为高切应力。

[0259] 内出血可由下列原因导致:外伤、高血压导致的血管破裂、感染 (例如, Ebola 或 Marburg)、癌症、坏血病 (scurvy)、肝细胞癌、自身免疫性血小板减少症 (autoimmune thrombocytopenia)、异位妊娠 (ectopic pregnancy)、恶性体温过低 (malignant hypothermia)、卵巢囊肿 (ovarian cysts)、肝癌、维生素 K 缺乏症、血友病 (hemophilia)、或药物副作用。

[0260] 本文所使用的术语“出血性障碍”是指由受损的血管流血导致的急性或慢性病理状态或状况。出血性障碍的实例包括但不限于:脑出血如脑内出血 (intracerebral hemorrhage, ICH)、蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 和出血性中风。

[0261] 本文所述的聚集体也能用于体外装置,如血液透析装置 (还可用于人造血管 / 瓣膜 (valve) 等),这些装置可导致切应力升高,从而诱导血小板切变活化等。可将本文所述的聚集体加至所述体外装置中,从而在这些体外装置中存在升高的切应力时释放抗血小板药物。

[0262] 所述聚集体还可用于检测体内 / 体外装置内的异常流动。例如通过测量标记分子的释放速率和 / 或释放量进行检测。

[0263] 另外,所述聚集体还可与栓塞术治疗联合使用。栓塞术是指将多种物质引入循环以使血管闭塞,从而阻止或预防出血;通过闭塞结构、肿瘤或器官的血液供给使其失活;或减少流至动静脉畸形的血液。因此,栓塞术包括通过在血管内有目的地引入栓塞 (emboli) 而选择性闭塞血管。栓塞术用于治疗许多影响人体不同器官的状况,包括动静脉畸形、脑动脉瘤 (cerebral aneurysm)、胃肠出血、鼻出血 (epistaxis)、原发性产后出血 (primary post-partum hemorrhage)、手术失血,减缓或停止血液供给并由此降低肝病、肾病变、子

子宫肌瘤 (uterine fibroids)、以及肿瘤尺寸。

[0264] 在某些实施方式中,所述聚集体可与栓塞治疗联合使用,以清开已经闭塞的血管。例如,闭塞的血管在闭塞位点附近或闭塞位点处可进一步栓塞,将包含闭塞清除分子的聚集体递送至该位点。不希望受理论的束缚,这可能在血管中的闭塞不足以使聚集体自行解聚的情况下是有用的。

[0265] 药物组合物

[0266] 为了向受试者给药,可以药学上可接受的组合物的形式来提供聚集体。这些药学上可接受的组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂共同配制而成的聚集体。如下详述,本发明的药物组合物可被具体配制用于以固体或液体形式给药,包括适宜于下列给药的形式:(1)口服给药,例如顿服药(drenches,水性或非水性的溶液或悬浮液)、灌服药(gavage)、锭剂(lozenge)、糖衣剂(dragee)、胶囊剂、丸剂、片剂(例如,目标是用于口腔吸收、舌下吸收和全身吸收的片剂)、大丸剂(boluse)、散剂、颗粒剂、应用于舌部的膏剂;(2)胃肠道外给药,例如,作为如无菌溶液或悬浮液或缓释制剂经皮下注射(subcutaneous)、肌内注射(intramuscular)、静脉注射(intravenous)或硬膜外注射(epidural injection)给药;(3)局部施用,例如,作为霜剂、软膏剂、或控释贴剂或喷雾剂施用于皮肤;(4)阴道内给药或直肠内给药,例如作为阴道栓剂(pessary)、霜剂或泡沫剂;(5)舌下给药(sublingually);(6)眼部给药(ocularly);(7)经皮给药(transdermally);(8)经粘膜给药(transmucosally);或(9)鼻部给药(nasally)。此外,可使用药物递送系统将化合物注射入或植入患者体内。参见例如,Urquhart等,Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 24:199-236(1984);Lewis编著,“Controlled Release of Pesticides and Pharmaceuticals”(Plenum Press, New York, 1981);美国专利 No. 3, 773, 919;以及美国专利 No. 353, 270, 960,以引用的方式将上述文献内容全部并入本文。

[0267] 本文所使用的术语“药学上可接受的”是指在健全的(sound)医学判断范围内,适合用于与人类和动物组织相接触而无过度的毒性、刺激、过敏反应或者其它问题或并发症(complication),具有合理的收益/风险比的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0268] 本文所使用的术语“药学上可接受的载体”意味着参与将主题化合物从生物体的一个器官或部分搬运或转运至生物体的另一器官或部分的药学上可接受的材料、组合物或辅料(vehicle),如液态或固态的填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(manufacturing aid,如,润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌、或硬脂酸)、或溶剂包封材料。从与制剂的其它成分相容以及对患者无害的意义上来说,各载体必须是“可接受的”。一些可作为药学上可接受的载体的材料的实例包括:(1)糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,如玉米淀粉和土豆淀粉;(3)纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素和乙酸纤维素;(4)西黄蓍胶(tragacanth)粉;(5)麦芽;(6)明胶;(7)润滑剂,如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石;(8)赋形剂,如可可脂和栓蜡;(9)油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,如丙二醇;(11)多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇(PEG);(12)酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原(pyrogen-free)的水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)pH缓冲溶液;(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;(22)填充剂,如多肽和氨基酸;(23)血清组分,如血清白蛋白、HDL和LDL;(24)C₂-C₁₂

醇,如乙醇;以及(25)其它可用于药物制剂中的无毒相容物质。湿润剂、着色剂、隔离剂(release agent)、包衣剂、甜味剂、增香剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于制剂中。本文所使用的术语如“赋形剂”、“载体”或“药学上可接受的载体”等可互换使用。

[0269] 在某些实施方式中,所述赋形剂可包括亮氨酸、甘露醇、甘氨酸、海藻糖、蔗糖、葡聚糖、PVA(聚乙烯醇)、纤维素、纤维素醚、HPC、Polyox、糖类、明胶等。

[0270] 在某些实施方式中,治疗剂或显像剂可以用作赋形剂。

[0271] 在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,给予受试者治疗有效量的治疗剂。本文所使用的短语“治疗有效量”意味着以合理的收益/风险比可应用至任何医学治疗,至少在动物体内的细胞亚群中有效产生某些所需的治疗效果的治疗剂的量。例如,向受试者给予的治疗剂的量足以在狭窄中产生统计学上显著的可测量的变化。

[0272] 本领域技术人员完全有能力对治疗有效量进行确定。一般而言,治疗有效量可随受试者的病史、年龄、状况、性别和受试者医学状况的严重程度与类型以及其它药物活性剂的给药而变化。

[0273] 本文所使用的术语“给药/给予”是指通过使得至少部分地将组合物定位于期望的位点以产生期望效果的方法或途径,将组合物放置入受试者体内。适于本发明方法的给药途径包括局部和全身给药。一般而言,局部给药导致与受试者整个身体相比将更多治疗剂递送至特定位点;而全身给药导致将所述治疗剂递送至受试者的基本整个身体。

[0274] 可通过本领域已知的任何合适途径向受试者给药,所述途径包括但不限于:口服或胃肠外途径,包括静脉内给药、肌肉内给药、皮下给药、经皮给药、直肠给药和局部给药(包括口腔含化给药和舌下给药)。

[0275] 示例性的给药模式包括但不限于:注射、滴注、吸入或摄食。“注射”不受限制地包括:静脉注射和输液、肌内注射和输液、动脉内注射和输液、鞘内注射和输液、室内注射和输液、囊内注射和输液、眼内注射和输液、心内注射和输液、真皮内注射和输液、腹膜内注射和输液、经气管注射和输液、皮下注射和输液、表皮下注射和输液、关节内注射和输液、囊下注射和输液、蛛网膜下注射和输液、脊髓内注射和输液、脑脊髓内注射和输液以及胸骨内注射和输液。在本文描述的方面的某些实施方式中,通过静脉内输液或注射给药。

[0276] 可以将本文所述的微聚集体、RBC或微胶囊连同其它本领域已知的疗法给予受试者,用于去除血管阻塞。例如,本文所述的组合物和方法可与血管内(例如,基于导管的)过程联合使用。在某些实施方式中,可以使用导管给予所述组合物(例如,微聚集体、RBC或微胶囊)。不受限制地,可以使用导管在血管阻塞(例如,凝块)中创建小的开口。这可以产生流动,并且通过微聚集体、RBC或微胶囊递送适当的治疗剂可以去除或减少所遗留的阻塞(例如,凝块)的量。所述微聚集体、RBC或微胶囊还可用于清开由基于导管的凝块去除而导致的部分阻塞或再狭窄的血管。在某些实施方式中,本文所述的聚集体和方法可以与第二疗法结合使用,所述第二疗法包含安置穿越闭塞处的导线。

[0277] 在某些实施方式中,本文所述的聚集体和方法可以与机械血栓切除术组合使用。例如,可在给予本文所述的聚集体的同时,使用机械血栓切除术来清除阻塞。例如,本文所公开的聚集体和方法可与可回收支架(stentriever)或自膨胀支架共同使用。当与机械血栓切除术组合使用时,可以在阻塞或狭窄的部位局部给予所述聚集体。

[0278] 在某些实施方式中,本文所述的聚集体和方法可与栓塞术治疗联合使用。

[0279] 在某些实施方式中,本文所述的微聚集体、RBC 或微胶囊可与本领域已知的阻塞清除剂共同给予,用于清除或去除血管阻塞。例如,可以向受试者给予本领域已知的阻塞清除剂,用于清除或去除血管阻塞。不希望受理论的束缚,这种试剂可诱导或产生一些流动。本文所述的微聚集体、RBC 或微胶囊的给予可以用于清理剩余的阻塞。聚集体、RBC 或微胶囊和阻塞清除剂可以在相同的组合物或不同组合物中共同给予。当聚集体、RBC 或微胶囊和阻塞清除剂在不同的组合物中给予时,它们可以同时给予,例如,彼此之间在 30 秒、一分钟、两分钟或三分钟内。或者,可以首先给予所述阻塞清除剂。然后,可以在给予阻塞清除剂的 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、90、120、150、180、210、240、270、300、330 或 360 分钟内给予聚集体、RBC 或微胶囊。并非必须施行阻塞清除剂的推荐剂量。可以使用足以在阻塞处诱导或产生流动的阻塞清除剂的量。在一个实例中,可以将少量游离 tPA 共同给予受试者,以在阻塞处产生流动。

[0280] 本文所使用的术语“受试者”是指人或动物。通常,所述动物为脊椎动物,如灵长类动物、啮齿动物、家畜或狩猎动物 (game animal)。灵长类动物包括黑猩猩、食蟹猴、蜘蛛猴和猕猴 (如恒河猴)。啮齿动物包括小鼠、大鼠、旱獭、雪貂、兔和仓鼠。家畜和狩猎动物包括牛、马、猪、鹿、野牛、水牛、猫科物种 (如,家猫)、犬科物种 (如,狗、狐狸、狼)、鸟类物种 (如,鸡、鸸鹋 (emu)、鸵鸟) 和鱼类 (如,鳟鱼、鲑鱼和鲑鱼)。患者或受试者包括前面所述的任何子集,例如,一个或多个组或物种 (如人类、灵长类动物或啮齿动物) 的上述所有。在本文描述的方面的特定的实施方式中,受试者是哺乳动物,例如,灵长类动物、如人类。术语“患者”和“受试者”在本文中可互换使用。受试者可以为雄性或雌性。

[0281] 优选地,受试者是哺乳动物。所述哺乳动物可以是人、非人灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、马或牛,但不仅限于这些实例。除人以外的哺乳动物可有利地用作代表与自身免疫病或炎症相关的障碍的动物模型的受试者。此外,本文描述的方法和组合物可用于治疗家畜和 / 或宠物。

[0282] 受试者可为在先前已经诊断有或鉴定为遭受或患有以狭窄或狭窄病变为特征性疾病或障碍、或遭受或患有血液动力学障碍或状况的受试者。

[0283] 受试者可为目前正在对狭窄、狭窄病变、以狭窄或狭窄病变为特征性疾病或障碍、或血液动力学障碍或状况进行治疗的受试者。

[0284] 受试者可为在先前已经诊断有或鉴定为遭受或患有内出血的受试者。

[0285] 受试者可为正在对内出血进行治疗的受试者。

[0286] 在本文描述的方面的某些实施方式中,所述方法进一步包括在根据本发明的方法开始治疗之前,对受试者的狭窄、狭窄病变、内出血、或血液动力学障碍或状况进行诊断。

[0287] 在本文描述的方面的某些实施方式中,所述方法进一步包括在根据本发明的方法开始治疗之前,对患有狭窄、狭窄病变、内出血、或血液动力学障碍或状况的受试者进行选择。

[0288] 可在细胞培养或实验动物中通过标准药理学程序测定毒性和疗效,例如测定 LD50 (使 50% 的群体致死的剂量) 和 ED50 (对 50% 的群体在治疗上有效的剂量)。毒性和疗效之间的剂量比为治疗指数,可以用 LD50/ED50 的比值来表示。优选显示出治疗指数大的组合物。

[0289] 本文所使用的术语 ED 表示有效剂量,并与动物模型相联系使用。术语 EC 表示有

效浓度并与体外模型相联系使用。

[0290] 可将由细胞培养分析和动物研究得到的数据用于得出人用剂量的范围。该化合物的剂量优选处于包括 ED50 并几乎没有毒性或没有毒性的循环浓度范围内。该剂量可在这一范围内根据所使用的剂型和所利用的给药途径而变化。

[0291] 可由细胞培养分析初步评估所述治疗有效剂量。可在动物模型中得出达到循环血浆浓度范围的剂量,所述范围包括在细胞培养中测定的 IC50 (即,达到症状的半最大抑制 (half-maximum inhibition) 的治疗剂浓度)。可通过例如高效液相色谱测定血浆中的水平。可通过合适的生物分析监测任何特定剂量的效果。

[0292] 可由医师确定剂量,如果有必要的话,可将剂量调整至适合所观察到的治疗效果。一般而言,给予组合物以使得给予的治疗剂的剂量为 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $150\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 至 $100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 至 $50\text{mg}/\text{kg}$ 、或 $10\text{mg}/\text{kg}$ 至 $20\text{mg}/\text{kg}$ 。将会理解的是,这里给出的范围包含了所有的中间范围,例如: $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 的范围包括 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $2\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $3\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $4\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $6\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $7\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $8\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $9\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $3\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $4\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $6\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $7\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $8\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $9\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 等。将进一步理解的是,上述给定范围中间的范围也在本发明的范围内,例如,在 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 的范围内包含了例如 $2\text{mg}/\text{kg}$ 至 $8\text{mg}/\text{kg}$ 、 $3\text{mg}/\text{kg}$ 至 $7\text{mg}/\text{kg}$ 、 $4\text{mg}/\text{kg}$ 至 $6\text{mg}/\text{kg}$ 等范围。

[0293] 在某些实施方式中,以某一剂量给予所述组合物以使在给药后 15min、30min、1 小时、1.5 小时、2 小时、2.5 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、7 小时、8 小时、9 小时、10 小时、11 小时、12 小时或以上之后,治疗剂或其代谢物具有以下体内浓度:低于 500nM、低于 400nM、低于 300nM、低于 250nM、低于 200nM、低于 150nM、低于 100nM、低于 50nM、低于 25nM、低于 20nM、低于 10nM、低于 5nM、低于 1nM、低于 0.5nM、低于 0.1nM、低于 0.05nM、低于 0.01nM、低于 0.005nM、低于 0.001nM。

[0294] 关于治疗持续时间和频率,对熟练的临床医师而言,一般对受试者进行监测以确定所述治疗何时提供治疗效益,并确定是否增加或减少剂量、是否增加或减少给药频率、是否中止治疗、是否恢复治疗或是否对治疗方案进行其它改变。给药计划可根据多个临床因素(如,受试者对治疗剂的敏感性)在一周一次至一天一次的范围内变动。可每天或每三天、四天、五天、或六天给予所需的剂量。可一次给予期望的剂量,或分成亚剂量(subdose,例如,2-4 份亚剂量)并在一段时间内(例如,以一天中的合适间隔或其它合适的计划)给予期望的剂量。这样的亚剂量可以采用单位剂型进行给药。在本文描述的方面的某些实施方式中,给药是长期的,例如,在数周或数月的时间段内每天给予一份或多份剂量。给药计划的实例为:在 1 周、2 周、3 周、4 周、1 个月、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月或 6 个月或以上的时间段内每日给予 1 次、每日给予 2 次、每日给予 3 次或每日给予 4 次以上。

[0295] 非医疗用途

[0296] 本文描述的聚集体也可用于工业应用。例如,所述聚集体可用于清理阻塞管道和

/或修复管道 (pipe) 中的泄漏。不受限制地,管道可具有任意直径、且任意物质 (例如,化学品、水、油、气体等) 均可流经所述管道。本文所使用的术语“管道”旨在包括流体可在其中流动的任何种类的设备。实例包括化学品供料系统 (feed system)、市政服务以及供给管线,例如水、气体和油。本文所使用的术语“流体”是指可以流动的物质。相应地,术语“流体”包括液态、气态和半固态物质。

[0297] 不希望受理论限制,阻塞区域内的切应力高于未阻塞区域。因此,聚集体将在阻塞区域处或附近解聚,并释放可清除阻塞的试剂。作为替代或额外的方式,可以将聚集体置于期望部位处或期望部位附近,并施加外部刺激以解聚聚集体。相应地,在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述聚集体包含可清除管道阻塞的试剂。用于清除管道阻塞的试剂可包括但不限于:能产生放热反应的试剂、能产生氧化反应的试剂、能产生酶促反应的试剂以及上述试剂的任意组合。

[0298] 可产生放热反应的试剂可包括碱和金属的组合。所述碱和所述金属可分别配制于不同的聚集体内,且在阻塞处释放所述碱和所述金属时发生可清除阻塞的放热反应。在某些实施方式中,所述碱是氢氧化钠。在某些实施方式中,所述金属是铝。

[0299] 可产生氧化反应的试剂可包括过氧化物,如过碳酸钠、过硫酸钠和过硼酸钠;以及含卤素氧化化合物,如次氯酸钙、碱金属次氯酸盐、碱土金属次氯酸盐、二氯 -s- 三嗪三酮钠 (sodium dichloro-s-triazinetriene)、氯化异氰脲酸盐 / 酯、1,3- 二溴 -5- 异丁基乙内酰脲和 1,3- 二氯 -5- 异丁基乙内酰脲。在某些实施方式中,所述氧化剂包括过氧化物和有机物 (例如碳水化合物) 的组合。

[0300] 可产生酶促反应的试剂可包括细菌。所述细菌可为木质素降解细菌。在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述细菌产生脂肪酶、淀粉酶、纤维素酶或蛋白酶中的至少一种。

[0301] 除了抗阻塞试剂以外,所述聚集体可包括选自于由以下化合物所组成的组中的化合物:表面活性剂、滑爽剂 (slip agents)、抑泡剂、抗结块剂、粘合剂、研磨剂、抗腐蚀剂、消泡剂以及上述化合物的任意组合。

[0302] 如上文所述,流经泄漏处也可导致高切应力。根据泄漏的性质,切应力可在泄漏处或其附近为高切应力。相应地,在本发明的这一方面以及其它方面的某些实施方式中,所述聚集体包括密封材料。示例性的密封材料包括但不限于:藻酸盐 / 酯、颗粒物、矿物油、硅橡胶、热塑性树脂或热固性树脂 (乙酸乙烯树脂或无规聚丙烯)、胶乳 (rubber latexes)、非硅型橡胶 (天然橡胶 (MR)、异戊二烯橡胶 (IR)、丁二烯橡胶 (BR)、聚 (1,2- 丁二烯) (1,2-BR)、苯乙烯 - 丁二烯橡胶 (SBR)、氯丁橡胶 (CR)、腈橡胶 (nitrile rubber) (NBR)、丁基橡胶 (TfR)、乙烯 - 丙烯橡胶 (EPM, EPDM)、氯磺化聚乙烯橡胶 (CSM)、以及丙烯基橡胶 (acryl rubber) (ACM, ANM))。

[0303] 试剂盒

[0304] 在另一方面,本发明提供包含本文描述的如下组分的试剂盒:聚集体、包含聚集体的制剂、用于制造聚集体的组分或用于制造包含聚集体的制剂的组分。

[0305] 除了上述组分以外,所述试剂盒还可包括信息资料 (informational material)。所述信息资料可为说明性资料、指导性资料、销售资料或其它与本文描述的方法和 / 或将所述聚集体用于本文描述的方法有关的资料。例如,所述信息资料描述将所述聚集体给予

受试者的方法。所述试剂盒还可包括递送装置。

[0306] 在一个实施方式中,所述信息资料可包括以合适的方式给予所述制剂的说明书,所述方式例如以合适的剂量、剂型或给药方式给予所述制剂(例如,本文描述的剂量、剂型或给药方式)。在另一个实施方式中,所述信息资料可包括鉴定合适受试者的说明书,所述受试者例如为人,又例如为成人。所述试剂盒的信息资料并不受限于其形式。在许多情况下,所述信息资料(例如,说明书)可以印刷品的形式(例如,印刷文本、附图、和/或照片,例如,标签或印张)提供。然而,所述信息资料还可以其它形式提供,如盲文、计算机可读资料、录像或录音。在另一个实施方式中,所述试剂盒的信息资料为链接或联系信息,例如,实际地址、电子邮件地址、超链接、网站或电话号码,在这些信息资料中,试剂盒的使用者可获得大量关于本文描述的方法中的制剂和/或其使用的信息。当然,所述信息资料也可以任何组合形式提供。

[0307] 在某些实施方式中,所述制剂的单一组分可以提供于一个容器中。或者,可期望在两个以上的容器中分别提供所述制剂的组分,例如,一个容器用于提供寡核苷酸制剂、至少另一个容器用于提供载体化合物。可将不同组分例如根据随试剂盒提供的说明书进行组合。所述组分可根据本文描述的方法组合,例如,以制备和给予药物组合物。

[0308] 除了制剂以外,所述试剂盒的组合物还可包括其它成分,如溶剂或缓冲剂、稳定剂或防腐剂、和/或用于对本文描述的状况或障碍进行治疗的第二试剂。或者,所述其它成分可包括于所述试剂盒中,但位于与制剂不同的组合物或容器中。在这些实施方式中,所述试剂盒可包括用于对制剂和其它成分进行混合的说明书、或用于将寡核苷酸与其它成分共同使用的说明书。

[0309] 所述制剂可以任何形式提供,例如,液体形式、干燥形式或冻干形式。优选所述制剂基本上纯净和/或无菌。当以液体溶液形式提供所述试剂时,所述液体溶液优选是水溶液,其中优选无菌水溶液。当以干燥形式提供所述制剂时,通常通过加入合适的溶剂进行复水。所述溶剂(例如,无菌水或缓冲剂)可任选地在试剂盒中提供。

[0310] 在某些实施方式中,所述试剂盒包含分开的用于所述制剂和信息资料的容器、分隔器或区室。例如,所述制剂可置于瓶、小瓶(vial)、或注射器中;所述信息资料可置于塑料套筒或包中。在其它实施方式中,将试剂盒的各个要素置于单一、未分隔的容器中。例如,所述制剂置于已贴有标签形式的信息资料的瓶、小瓶或注射器中。

[0311] 在某些实施方式中,所述试剂盒包括多个(例如,一组)单独的容器,所述容器各自包含一个或多个单位剂型的所述制剂。例如,所述试剂盒包括多个注射器、安瓿瓶、箔包装或泡罩包装,其各自包含一单位剂型的所述制剂。所述试剂盒的容器可以是气密和/或防水的。

[0312] 在国际专利申请 PCT/US2011/049691(提交于 2011 年 8 月 30 日)中也描述了用于剪应力控制的药物递送的组合物和方法,将其内容以引用的方式并入本文。

[0313] 可以由以下段落中的一个或多个段落对本发明的某些示例性实施方式进行描述:

[0314] 1. 一种包含多个纳米粒子的聚集体,其中,所述聚集体在预定的刺激下解聚,所述刺激选自于由超声波、机械应变、振动、磁场、辐射、温度、离子强度、pH、压力、湍流、流动变化、流动速率、或者化学活化或酶活化组成的组。

[0315] 2. 如段落 1 所述的聚集体,其中,所述聚集体进一步包含选自于由下述分子所组成的组中的分子:小的有机分子或无机分子、大的有机分子或无机分子;碳基材料(例如,碳纳米管、富勒烯、buckyballs 等);金属;金属氧化物;包含金属的复合物;无机纳米粒子;金属纳米粒子;单糖;二糖;三糖;寡糖;多糖;粘多糖;生物大分子;酶;氨基酸;肽;蛋白质;肽类似物及其衍生物;模拟肽;抗体及其部分或片段;脂质;碳水化合物;核酸;多核苷酸;寡核苷酸;基因;包含控制区和终止区的基因;自我复制的系统,例如病毒或质粒 DNA;RNA;修饰的 RNA;单链和双链 siRNA 及其它 RNA 干扰试剂;短发夹 RNA(shRNA);发夹 DNA;自组装 DNA 或 RNA;反义寡核苷酸;核酶;microRNA;microRNA 模拟物;适配子;antimirs;antagomirs;三链形成寡核苷酸;RNA 活化剂;免疫刺激寡核苷酸;诱饵寡核苷酸;核酸类似物和衍生物;由生物材料制备的提取物,所述生物材料例如细菌、植物、真菌、或者动物细胞或组织;天然存在的或合成的组合物;或上述分子的任意组合。

[0316] 3. 如段落 2 所述的聚集体,其中,所述抗体是单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

[0317] 4. 如段落 2 或 3 所述的聚集体,其中,所述分子非共价地连接至所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分。

[0318] 5. 如段落 1-4 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子通过离子相互作用、范德华相互作用、偶极-偶极相互作用、氢键、静电相互作用、形状识别相互作用、离子电荷复合物的形成、 $\pi-\pi$ 相互作用和主客体相互作用(如环糊精/金刚烷(adamantine)),非共价地连接至所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分。

[0319] 6. 如段落 1-5 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子被吸收/吸附至所述聚集体的纳米粒子成分或所述聚集体的表面。

[0320] 7. 如段落 1-6 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子被包封在所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分中。

[0321] 8. 如段落 1-7 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子共价地连接至所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分。

[0322] 9. 如段落 1-8 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子通过接头或官能团共价地连接至所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分,所述接头或官能团选自于由以下接头或官能团组成的组:PEG 接头、马来酰亚胺接头、PASylation、HESylation、双(磺基琥珀酰亚胺基)辛二酸酯接头、核酸接头、肽接头、硅烷接头、多糖接头、键、酰胺键、加成至碳-碳多重键、叠氮炔 Huisgen 环加成、Diels-Alder 反应、二硫键、酯键、Michael 加成、硅烷键、尿烷、亲核开环反应;环氧化物、非羟醛羰基化学、环加成反应:1,3-偶极环加成、甲苯磺酰化;温度敏感、辐射(IR、近红外、UV)敏感的键或接头、pH 敏感的键或接头、以及可水解的接头。

[0323] 10. 如段落 1-9 中任一项所述的聚集体,其中,对所述聚集体的纳米粒子成分或所述聚集体的表面进行活化,以通过试剂与所述分子连接,所述试剂选自于由以下试剂组成的组:1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐(EDC 或 EDAC)、羟基苯并三唑(HOBT)、N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)、2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐 Methanaminium(HATU)、甲苯磺酰化、硅烷化、以及通过等离子体处理进行的表面活化。

[0324] 11. 如段落 1-10 中任一项所述的聚集体,其中,所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分包含用于与所述分子连接的表面反应性基团,其中,所述表面反应性基团选自于由卤代烷、醛、氨基、溴代乙酰基或碘代乙酰基、羧基、羟基、环氧基、酯、硅烷、以及硫醇等组成的组。

[0325] 12. 如段落 1-11 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子是疏水性的、亲水性的或两亲性的。

[0326] 13. 如段落 1-12 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子具有生物活性。

[0327] 14. 如段落 1-13 中任一项所述的聚集体,其中,所述生物活性选自于由生物分析中的以下响应组成的组:粘附响应、聚合响应、刺激响应、抑制响应、调节响应、有关营养的响应、迁移响应、毒性响应、或致死响应。

[0328] 15. 如段落 1-14 中任一项所述的聚集体,其中,所述生物活性选自于由以下活性组成的组:呈现或调节酶活性、阻断或抑制受体、刺激受体、一个或多个基因表达水平的调节、细胞增殖的调节、细胞分裂的调节、细胞迁移的的调节、细胞分化的调节、细胞凋亡的调节、细胞形态的调节以及上述活性的任意组合。

[0329] 16. 如段落 1-15 中任一项所述的聚集体,其中,所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分被内化至细胞中。

[0330] 17. 如段落 1-16 中任一项所述的聚集体,其中,所述生物活性发生在细胞内。

[0331] 18. 如段落 1-17 中任一项所述的聚集体,其中,所述聚集体或所述聚集体的纳米粒子成分在内化至所述细胞中后具有生物活性。

[0332] 19. 如段落 1-18 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子为治疗剂、或类似物、衍生物、前药、或上述物质的药学上可接受的盐。

[0333] 20. 如段落 1-19 中任一项所述的聚集体,其中,所述治疗剂为抗血栓形成剂、血栓溶解剂、血栓形成剂、抗炎剂、抗动脉粥样硬化剂、抗感染剂、抗败血症剂、抗癌剂、抗血管生成剂、促血管生成剂、血管扩张剂、血管收缩剂、抗肿瘤剂、抗增殖剂、抗有丝分裂剂、抗迁移剂、抗粘附剂、抗血小板剂或抗聚合剂。

[0334] 21. 如段落 1-20 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子为纤溶酶原活化剂。

[0335] 22. 如段落 1-21 中任一项所述的聚集体,其中,所述纤溶酶原活化剂为组织纤溶酶原活化剂(tPA)、尿激酶、前尿激酶、链激酶或纤溶酶。

[0336] 23. 如段落 1-22 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子为治疗剂,并且是单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

[0337] 24. 如段落 1-23 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子为诊断剂。

[0338] 25. 如段落 1-24 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子为诊断剂,并且是单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

[0339] 26. 如段落 1-25 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子为靶向配体。

[0340] 27. 如段落 1-26 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子为靶向配体,并且是单克隆抗体或其片段、或者多克隆抗体或其片段。

[0341] 28. 如段落 1-27 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子为显像剂或造影剂。

[0342] 29. 如段落 1-28 中任一项所述的聚集体,其中,所述显像剂或造影剂为回波物质、非金属同位素、光学报告子、荧光分子、硼中子吸收剂、顺磁金属离子、铁磁金属、伽马发射

放射性同位素、正电子发射放射性同位素或 x 射线吸收剂。

[0343] 30. 如段落 1-29 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子为金属或金属氧化物,所述金属或金属氧化物包含选自于由以下金属组成的组中的金属:碱金属、碱土金属、过渡金属、后过渡金属、镧系元素、锕系元素、以及上述金属的任意组合。

[0344] 31. 如段落 1-30 中任一项所述的聚集体,其中,所述聚集体同时包含治疗剂以及显像剂或造影剂。

[0345] 32. 如段落 1-31 中任一项所述的聚集体,其中,所述治疗剂为 tPA,并且所述显像剂或造影剂为荧光染料。

[0346] 33. 如段落 1-32 中任一项所述的聚集体,其中,所述多个纳米粒子包含第一亚群和至少一个第二亚群,所述第一亚群包含第一类型、形状、形态、尺寸、化学、治疗剂、或者显像剂或造影剂,所述第二亚群包含第二类型、形状、形态、尺寸、化学、治疗剂、或者显像剂或造影剂,其中,所述第一类型、形状、形态、尺寸、化学、治疗剂、或者显像剂或造影剂中的至少一个不同于所述第二类型、形状、形态、尺寸、化学、治疗剂、或者显像剂或造影剂。

[0347] 34. 如段落 1-33 中任一项所述的聚集体,其中,所述分子是前药,并且所述聚集体进一步包含用于活化所述前药的试剂。

[0348] 35. 如段落 1-34 中任一项所述的聚集体,其中,所述前药被包封在所述聚集体内。

[0349] 36. 如段落 1-35 中任一项所述的聚集体,其中,用于活化所述前药的所述试剂位于所述聚集体的外表面。

[0350] 37. 如段落 1-36 中任一项所述的聚集体,其中,用于活化所述前药的所述试剂共价连接至所述聚集体的外表面。

[0351] 38. 如段落 1-37 中任一项所述的聚集体,其中,所述前药位于所述聚集体的外表面。

[0352] 39. 如段落 1-38 中任一项所述的聚集体,其中,用于活化所述前药的所述试剂被包封在所述聚集体中。

[0353] 40. 如段落 1-39 中任一项所述的聚集体,其中,所述前药共价连接至所述聚集体的外表面。

[0354] 41. 如段落 1-40 中任一项所述的聚集体,其中,所述前药是纤溶酶原,并且用于活化所述前药的所述试剂为纤溶酶原活化剂。

[0355] 42. 如段落 1-41 中任一项所述的聚集体,其中,所述纤溶酶原活化剂为尿激酶、前尿激酶、链激酶、纤溶酶或 tPA。

[0356] 43. 如段落 1-42 中任一项所述的聚集体,其中,相对于非解聚的聚集体,所述分子以更高的速率和 / 或更大的量从解聚的聚集体中释放。

[0357] 44. 如段落 1-43 中任一项所述的聚集体,其中,所述聚集体包含配体。

[0358] 45. 如段落 1-44 中任一项所述的聚集体,其中,所述配体为靶向配体。

[0359] 46. 如段落 1-45 中任一项所述的聚集体,其中,所述配体选自于由以下组成的组:肽;多肽;蛋白质;酶;模拟肽;抗体或其部分或片段;单克隆抗体或其部分或片段;多克隆抗体或其部分或片段;糖蛋白;凝集素;核苷;核苷酸;核酸;核酸类似物和核酸衍生物;单糖;二糖;三糖;寡糖;多糖;粘多糖;脂多糖;脂质;维生素;类固醇;激素;辅酶因子;受体;受体配体;以及上述物质的类似物和衍生物。

[0360] 47. 如段落 1-46 中任一项所述的聚集体,其中,所述配体选自于由以下配体组成的组:CD47 或其片段;tPA;聚赖氨酸(PLL);细胞间粘附分子(ICAMS);细胞粘附分子(CAMS);聚 L-天冬氨酸;聚 L-谷氨酸;苯乙烯-马来酸酐共聚物;聚(L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物;二乙氧基醚-马来酸酐共聚物;N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺共聚物(HMPA);聚乙二醇(PEG);聚乙烯醇(PVA);聚氨酯;聚(2-乙基丙烯酸);N-异丙基丙烯酰胺聚合物;聚磷嗪;聚乙烯亚胺;精胺(cspermine);亚精胺;聚胺;伪肽-聚胺;肽模拟物聚胺;树状聚胺;精氨酸;脘;鱼精蛋白;促甲状腺激素;促黑素;凝集素;表面活性蛋白 A;粘蛋白;转铁蛋白;二膦酸盐/酯;聚谷氨酸盐/酯;聚天冬氨酸盐/酯;适配子;去唾液酸胎球蛋白;透明质酸;前胶原;胰岛素;转铁蛋白;白蛋白;吡啶;交叉-补骨脂素;丝裂霉素 C;TPPC4;替沙林;Sapphyrin;多环芳烃(例如,吩嗪、二氢吩嗪);胆汁酸;胆固醇;胆酸;金刚烷乙酸;1-萘丁酸;二氢睾酮;1,3-双-O(十六烷基)甘油;香叶氧己基基团;十六烷基甘油;冰片;薄荷醇;1,3-丙二醇;十七烷基基团;棕榈酸;肉豆蔻酸;03-(油酰基)石胆酸;03-(油酰基)胆烯酸;二甲氧基三苯甲基或吩噻嗪;RGD 肽;放射性标记物;半抗原;萘普生;阿斯匹林;二硝基苯基;HRP;AP;凝集素;维生素 A;维生素 E;维生素 K;维生素 B;叶酸;B12;核黄素;生物素;吡哆醛;taxon;长春新碱;长春花碱;细胞松弛素;诺考达唑;japlakinolide;拉春库林 A;鬼笔环肽;swinholid A;indanocine;myoservin;肿瘤坏死因子 α (TNF α);白介素-1 β ; γ 干扰素;GalNAc;半乳糖;甘露糖;甘露糖-6P;糖簇,例如 GalNAc 簇、甘露糖簇、半乳糖簇;适配子;整联蛋白受体配体;趋化因子受体配体;血清素受体配体;PSMA;内皮素;GCPII;生长抑素;以及上述物质的任意组合。

[0361] 48. 如段落 1-47 中任一项所述的聚集体,其中,所述细胞粘附分子(CAM)为免疫球蛋白、整联蛋白、选择素或钙粘蛋白。

[0362] 49. 如段落 1-48 中任一项所述的聚集体,其中,所述聚集体为球形、圆柱形、圆盘形、矩形、立方体、透镜形(lenticular)或不规则形状。

[0363] 50. 如段落 1-49 中任一项所述的聚集体,其中,所述纳米粒子为球形、圆柱形、圆盘形、矩形、立方体、透镜形或不规则形状。

[0364] 51. 如段落 1-50 中任一项所述的聚集体,其中,对所述纳米粒子的表面进行修饰,以调节两个或更多纳米粒子之间的分子间的静电相互作用、氢键相互作用、偶极-偶极相互作用、亲水相互作用、疏水相互作用、范德华力、以及上述作用的任意组合。

[0365] 52. 如段落 1-51 中任一项所述的聚集体,其中,所述聚集体的尺寸为约 1 μ m 至约 20 μ m。

[0366] 53. 如段落 1-52 中任一项所述的聚集体,其中,所述聚集体增加或减少所述分子在体内的寿命。

[0367] 54. 如段落 1-53 中任一项所述的聚集体,其中,所述聚集体改变所述分子的生物学分布。

[0368] 55. 如段落 1-54 中任一项所述的聚集体,其中,所述纳米粒子包含使所述聚集体的体内寿命得以增加的至少一个部分。

[0369] 56. 如段落 1-55 中任一项所述的聚集体,其中,所述至少一个部分为聚乙二醇或 CD47 或它们的片段。

[0370] 57. 如段落 1-56 中任一项所述的聚集体,其中,所述纳米粒子包含聚合物,所述聚

合物选自于由以下聚合物组成的组：多糖、多肽、多核苷酸、富马酸 / 癸二酸共聚物、泊洛沙姆、聚交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚酸酐、聚 ϵ -己内酯、聚酰胺、聚氨酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二氧六环酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、聚二氢吡喃、聚磷腈、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚亚烷基草酸酯、聚亚烷基琥珀酸酯、聚（苹果酸）、聚（氨基酸）、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯、壳多糖、壳聚糖、聚乳酸和聚乙醇酸共聚物、聚（甘油癸二酸酯）(PGS)、明胶、胶原、丝、藻酸盐、纤维素、聚核酸、乙酸纤维素（包括纤维素二乙酸酯）、聚乙烯、聚丙烯、聚丁烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET)、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚酰胺、尼龙、聚碳酸酯、聚硫化物、聚砷、水凝胶（例如，丙烯酸树脂）、聚丙烯腈、聚乙酸乙烯酯、乙酸丁酸纤维素、硝化纤维素、氨基甲酸乙酯 / 碳酸酯共聚物、苯乙烯 / 马来酸共聚物、聚（乙烯亚胺）、透明质酸酶、肝素、琼脂糖、支链淀粉 (pullulan)、以及共聚物、三元共聚物和包含上述物质任意组合的共聚物。

[0371] 58. 如段落 1-57 中任一项所述的聚集体，其中，所述纳米粒子为脂质体。

[0372] 59. 如段落 1-58 中任一项所述的聚集体，其中，所述纳米粒子非共价地聚集。

[0373] 60. 如段落 1-59 中任一项所述的聚集体，其中，所述聚集体还包含聚集基质。

[0374] 61. 如段落 1-60 中任一项所述的聚集体，其中，所述聚集基质为赋形剂、治疗剂、显像剂或造影剂、或可切割接头。

[0375] 62. 一种药物组合物，所述组合物包含段落 1-61 中任一项所述的聚集体。

[0376] 63. 一种将药物递送至受试者的方法，所述方法包括向所述受试者给予段落 1-61 中任一项所述的聚集体或段落 62 的药物组合物，其中，所述聚集体包含治疗剂；并且对所述受试者给予刺激，以解聚所述聚集体，从而对所述治疗剂从所述聚集体中的释放进行控制。

[0377] 64. 如段落 63 的方法，其中，所述刺激选自于由如下刺激组成的组：超声波、机械应变、振动、磁场、辐射、温度、离子强度、pH、压力、湍流、流动变化、流动速率、或者化学活化或酶活化。

[0378] 65. 一种在受试者中治疗血管狭窄和 / 或狭窄病变和 / 或栓塞或血管闭塞病变的方法，所述方法包括向对其有需要的受试者给予段落 1-61 中任一项所述的聚集体或段落 62 所述的药物组合物。

[0379] 66. 一种在受试者中使血管狭窄和 / 或狭窄病变和 / 或栓塞或血管闭塞病变得以显像的方法，所述方法包括向对其有需要的受试者给予段落 1-61 中任一项所述的聚集体或段落 62 所述的药物组合物。

[0380] 67. 如段落 65 或 66 所述的方法，其中，所述狭窄、狭窄病变或闭塞病变选自于由以下病症组成的组：动脉闭塞性疾病；血凝块；内膜增生；支架内再狭窄；间歇性跛行（外周动脉狭窄）；心绞痛或心肌梗死（冠状动脉狭窄）；颈动脉狭窄；主动脉狭窄；钮孔状狭窄；钙化结节性狭窄；冠状动脉或静脉口狭窄；双侧主动脉狭窄；鱼嘴二尖瓣狭窄；特发性肥厚性主动脉下狭窄；漏斗部狭窄；二尖瓣狭窄；肌肉主动脉瓣下狭窄；主动脉瓣下狭窄；瓣膜下狭窄；瓣膜上狭窄；三尖瓣狭窄；肾动脉狭窄；肠系膜动脉血栓形成；静脉狭窄；静脉血栓形成；包含流体的通道的病变、疾病或紊乱；以及上述病症的任意组合。

[0381] 68. 如段落 65-67 中任一项所述的方法，其中，所述狭窄、狭窄病变或闭塞病变是由以下起因造成：外伤或损伤、动脉粥样硬化、脑血管痉挛、先天缺陷、糖尿病、医源性、感

染、炎症、局部缺血、肿瘤、血管痉挛、冠状动脉或静脉痉挛、Raynaud 现象、中风、血液凝结、Moyamoya 病、Takayasu 病、结节性多动脉炎、播散性红斑狼疮、类风湿性关节炎、脊椎肿瘤、Paget 骨病、氟中毒、血液透析、镰状细胞贫血症、以及上述起因的任意组合。

[0382] 69. 一种在受试者中治疗内出血的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者给予段落 1-61 中任一项所述的聚集体或段落 62 所述的药物组合物。

[0383] 70. 如段落 69 所述的方法,其中,所述内出血是由以下起因造成:外伤、由高血压引起的血管破裂、感染(例如,埃博拉、马尔堡)、癌症、坏血病、肝部肿瘤、自身免疫性血小板减少症、宫外孕、恶性低温、卵巢囊肿、肝癌、维生素 K 缺乏症、血友病、药物的副作用。

[0384] 71. 一种在受试者中进行治疗诊断学分类的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者给予段落 1-61 中任一项所述的聚集体或段落 62 所述的药物组合物,其中,所述聚集体包含治疗剂和显像剂或造影剂。

[0385] 72. 如段落 63-71 中任一项所述的方法,其中,通过注射、输注、灌注或摄取进行所述给予。

[0386] 73. 如段落 63-72 中任一项所述的方法,其中,所述聚集体与第二疗法共同给予。

[0387] 74. 如段落 63-73 中任一项所述的方法,其中,所述第二疗法为血管内(例如,基于导管的)过程。

[0388] 75. 如段落 63-74 中任一项所述的方法,其中,所述第二疗法包括放置穿过闭塞处的导线。

[0389] 76. 如段落 63-75 中任一项所述的方法,其中,所述第二疗法包括机械性血栓切除术。

[0390] 77. 如段落 63-76 中任一项所述的方法,其中,所述第二疗法包括给予用于移除或清理血管阻塞的治疗剂。

[0391] 78. 如段落 63-77 中任一项所述的方法,其中,第二治疗剂的给药剂量低于第二治疗剂的推荐剂量。

[0392] 79. 如段落 63-78 中任一项所述的方法,其中,在给予所述聚集体之前,给予所述第二治疗剂。

[0393] 80. 如段落 65-79 中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者给予刺激,以解聚所述聚集体,从而对治疗剂的释放进行控制。

[0394] 81. 如段落 63-80 中任一项所述的方法,其中,所述刺激选自由以下刺激组成的组:超声波、机械应变、磁场、辐射、温度、压力、流动变化、化学活化或酶活化以及上述刺激的任意组合。

[0395] 定义

[0396] 除非另有说明或在上下文中有所暗示,下列术语和短语包括下文提供的含义。除非另有明确说明或从上下文中可明显看出,下列术语和短语不排除在其所属领域已具有的含义。提供所述定义以辅助描述本文描述的方面的具体实施方式,而由于本发明的范围仅受权利要求所限,因此并不意味着限制所请求保护的发明。另外,除非上下文另有要求,单数术语涵盖复数,并且复数术语涵盖单数。

[0397] 本文所使用的术语“包含/包括(comprising 或 comprises)”表示对本发明必要的组合物、方法及其各自的组成部分,并且无论是否必要都仍然对未指定的要素保持开放。

[0398] 本文所使用的术语“基本上由…组成”涉及给定的实施方式所需的那些元素。该术语允许存在实质上不影响本发明实施方式的基础和新颖性或起作用的特征的额外成分。

[0399] 术语“由…组成”涉及本文所述的组合物、方法及其各自的组成部分，排除没有在实施方式描述中详述的任何要素。

[0400] 除了的操作实施例中或另有指示的地方，本文所用的表示成分的量或反应条件的全部数值在所有情况下都应该被理解为被术语“约”修饰。与百分比相连使用的术语“约”可意味着 $\pm 1\%$ 。

[0401] 除非文中明确地另有所指，单数术语“一 (a/an)”和“该 / 所述 (the)”涵盖复数的所指物。相似地，除非文中明确地另有所指，单词“或 (or)”意在涵盖“和 (and)”。

[0402] 尽管与本文描述的方法和材料相似或等同的方法和材料可被用于本文公开的实践或测试中，合适的方法和材料在下文有所描述。术语“包含 / 包括 (comprises)”意思是“含有 (includes)”。缩写“e. g.”源自拉丁文的例如 (exempli gratia)，并且在本文中用于表示非限制性的实例。因此，缩写“e. g.”与术语“例如 (for example)”同义。

[0403] 本文使用的术语“降低 (decrease)”、“减少 (reduced/reduction)”、“降低 (decrease)”或“抑制 (inhibit)”都意味着减少有统计学意义的量。然而，为避免疑义，“减少 (reduced/reduction)”或“降低 (decrease)”或“抑制 (inhibit)”表示相对于参比水平降低至少 10%，例如降低至少约 20%、或至少约 30%、或至少约 40%、或至少约 50%、或至少约 60%、或至少约 70%、或至少约 80%、或至少约 90%、或上至并包括降低 100% (如，相对于参比样品的缺乏水平)、或相对于参比水平降低在 10% 到 100% 之间的任意量。

[0404] 本文使用的术语“增加 (increased/increase)”或“增强 (enhance)”或“活化 (activate)”通常都意味着增加有统计学意义的量；为避免疑义，术语“增加 (increased/increase)”或“增强 (enhance)”或“活化 (activate)”表示相对于参比水平增加至少 10%，例如增加至少约 20%、或至少约 30%、或至少约 40%、或至少约 50%、或至少约 60%、或至少约 70%、或至少约 80%、或至少约 90%、或上至并包括增加 100%、或相对于参比水平增加在 10% 到 100% 之间的任意量；或相对于参比水平至少约 2 倍、或至少约 3 倍、或至少约 4 倍、或至少约 5 倍、或至少约 10 倍的增加、或增加在 2 倍和 10 倍之间的任意量、或是更大量的增加。

[0405] 本文所使用的术语“治疗 (treating/treatment)”是指向受试者给予有效量的组合物以使受试者在疾病的至少一种症状方面有所减缓或所述疾病有所改善 (例如，有益的或期望的临床结果)。为了本发明的目的，有益的或期望的结果包括但不限于：减轻一种或多种症状、降低疾病程度、稳定 (例如，不恶化) 疾病状态、延迟或延缓疾病进展、改善或减轻疾病状态、以及缓解 (部分或全部)，无论上述结果是可检测的还是不可检测的。在某些实施方式中，治疗可以是指与未得到治疗时预期的生存期相比而言延长了生存期。因此，本领域技术人员将体会到，治疗可以改善疾病状况，但可能不能完全治愈所述疾病。本文所使用的术语“治疗”包括预防。或者，如果疾病进展得到减少或停止，则治疗是“有效”的。在某些实施方式中，术语“治疗”还可以指与未得到治疗时预期的生存期相比而言延长了生存期。需要治疗的群体包括已经诊断患有疾病或状况的受试者、以及由于遗传易感性或其它导致疾病或状况的因素而可能患有疾病或状况的受试者 (如一个非限制性实例，受试者的体重、饮食和健康是可导致受试者可能患有糖尿病的因素)。需要治疗的群体还包括需要

医疗或手术关注、护理或管理的受试者。所述受试者通常是患病的或受伤的、或相对于群体的平均成员来说处于升高的患病风险中,并且,所述受试者需要这类关注、护理或管理。

[0406] 术语“统计学显著 (statistically significant)”或“显著地 (significantly)”表示统计显著性,并且通常意味着参比水平以上或以下两个标准差 (2SD)。这个术语表示统计证明存在差异。它被定义为当无效假设实际上是真时作出否决该无效假设的决定的可能性。通常利用 p 值来作出决定。

[0407] 术语“纳米球”是指长径比 (aspect ratio) 至多 3:1 的纳米粒子。术语“长径比”是指对象的最长轴与对象的最短轴的比值,其中所述轴并非必须相互垂直。

[0408] 术语纳米粒子的“最长维度 (dimension)”是指纳米粒子的最长直接路径。术语“直接路径”指的是包含于所述纳米粒子之内、在所述纳米粒子表面上的两点之间的最短路径。例如,螺旋状纳米粒子的最长维度相当于将螺旋拉伸为直线时所述螺旋的长度。

[0409] 术语“纳米棒”是指最长维度至多 200nm、且长径比为 3:1 至 20:1 的纳米粒子。

[0410] 术语“纳米棱柱”是指至少有两个通过共同边相连的非平行面的纳米粒子。

[0411] 纳米粒子的“长度”是指所述纳米粒子的最长维度。

[0412] 纳米粒子的“宽度”是指所述纳米粒子的平均宽度;且纳米粒子的“直径”是指所述纳米粒子的平均直径。

[0413] 多个纳米粒子的“平均”维度是指所述多个纳米粒子的该维度的平均值。例如,多个纳米球的“平均直径”是指所述多个纳米球直径的平均值,其中单个纳米球的直径是该纳米球直径的平均值。

[0414] 本文所使用的术语“药学上可接受的盐”是指传统的化合物的无毒盐类或季铵盐类(例如,来自无毒有机酸或无机酸)。这些盐类可在给药辅料或剂型制造过程中原位制备、或通过单独将处于其游离碱或酸形式的纯化化合物与合适的有机酸/无机酸或有机碱/无机碱反应并在后续纯化时分离所形成的盐而制备。传统的无毒盐类包括由例如以下无机酸衍生的盐:硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;以及由例如以下有机酸制备而来的盐:乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲基苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、异硫羧酸 (isothionic) 等。参见例如:Berge 等,“Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66:1-19(1977),以引用的方式将其内容整体并入本文。

[0415] 在本文所述的方面的某些实施方式中,代表性的盐类包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘酸盐 (naphthylate)、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐 (lactobionate) 和十二烷基磺酸盐等。

[0416] 本文所述的“前药”是指可经某些化学或生理学过程(例如,酶促过程和代谢水解)而转化为活性化合物的化合物。因此,术语“前药”还指药学上可接受的生物活性化合物的前体。前药在给予受试者时可以是非活性的,即酯,但在体内转化为活性化合物,例如,通过水解为游离羧酸或游离羟基。所述前药化合物经常提供生物体内的缓释作用、组织相容性或可溶性的优点。术语“前药”也意在包括任何共价结合的载体,当将该前药

给予受试者时,所述载体在体内释放活性化合物。活性化合物的前药可通过以如下方式修饰活性化合物中存在的官能团而制备:通过常规操作或体内方式将所述修饰物裂解为母体活性化合物。前药包括其中的羟基、氨基或巯基与任意基团结合的化合物,以使得当将所述活性化合物的前药给予受试者时,其裂解并各自形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于:活性化合物中醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物,或活性化合物中胺官能团的乙酰胺、甲酰胺和苯甲酰胺衍生物等。参见:Jucker 编著, *Progress in Drug Research* 4:221-294(1962) 中的 Harper, “Drug Latentiation”; E. B. Roche 编著, *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, APHA Acad. Pharm. Sci. 40(1977) 的 Morozowich 等, “Application of Physical Organic Principles to Prodrug Design”; Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application, E. B. Roche 编著, APHA Acad. Pharm. Sci. (1987); Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Elsevier(1985); Wang 等 “Prodrug approaches to the improved delivery of peptide drug” in *Curr. Pharm. Design*. 5(4):265-287(1999); Pauletti 等 (1997) Improvement in peptide bioavailability: Peptidomimetics and Prodrug Strategies, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 27:235-256; Mizen 等 (1998) “The Use of Esters as Prodrugs for Oral Delivery of (3-Lactam) antibiotics,” *Pharm. Biotech.* 11, :345-365; Gagnault 等 (1996) “Designing Prodrugs and Bioprecursors I. Carrier Prodrugs,” *Pract. Med. Chem.* 671-696; Asgharnejad, “Improving Oral Drug Transport”, in *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*, G. L. Amidon, P. I. Lee 与 E. M. Topp, Eds., Marcell Dekker, 185-218 页 (2000); Balant 等, “Prodrugs for the improvement of drug absorption via different routes of administration”, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 15(2) :143-53(1990); Balimane 与 Sinko, “Involvement of multiple transporters in the oral absorption of nucleoside analogues”, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 39(1-3) :183-209(1999); Browne, “Fosphenytoin (Cerebyx)”, *Clin. Neuropharmacol.* 20(1) :1-12(1997); Bundgaard, “Bioreversible derivatization of drugs—principle and applicability to improve the therapeutic effects of drugs”, *Arch. Pharm. Chemi* 86(1) :1-39(1979); Bundgaard H. “Improved drug delivery by the prodrug approach”, *Controlled Drug Delivery* 17 :179-96(1987); Bundgaard H. “Prodrugs as a means to improve the delivery of peptide drugs”, *Arfv. Drug Delivery Rev.* 8(1) :1-38(1992); Fleisher 等 “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, *Drug Delivery Rev.* 19(2) :115-130(1996); Fleisher 等 “Design of prodrugs for improved gastrointestinal absorption by intestinal enzyme targeting”, *Methods Enzymol.* 112 (Drug Enzyme Targeting, Pt. A) :360-81, (1985); Farquhar D 等, “Biologically Reversible Phosphate-Protective Groups”, *Pharm. Sci.*, 72(3) :324-325(1983); Freeman S 等, “Bioreversible Protection for the Phospho Group: Chemical Stability and Bioactivation of Di(4-acetoxy-benzyl) Methylphosphonate with Carboxyesterase,” *Chem. Soc., Chem. Commun.*, 875-877(1991); Friis and Bundgaard, “Prodrugs of phosphates and phosphonates: Novel lipophilic

alphaacyloxyalkyl ester derivatives of phosphate-or phosphonate containing drugs masking the negative charges of these groups”, *Eur. J. Pharm. Sci.* 4: 49-59(1996); Gangwar 等, “Pro-drug, molecular structure and percutaneous delivery”, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, [Symp.] Meeting Date 1976, 409-21. (1977); Nathwani 与 Wood, “Penicillins: a current review of their clinical pharmacology and therapeutic use”, *Drugs* 45(6): 866-94(1993); Sinhababu 与 Thakker, “Prodrugs of anticancer agents”, *Adv. Drug Delivery Rev.* 19(2): 241-273(1996); Stella 等, “Prodrugs. Do they have advantages in clinical practice?”, *Drugs* 29(5): 455-73(1985); Tan 等 “Development and optimization of anti-HIV nucleoside analogs and prodrugs: A review of their cellular pharmacology, structure-activity relationships and pharmacokinetics”, *Adv. Drug Delivery Rev.* 39(1-3): 117-151(1999); Taylor, “Improved passive oral drug delivery via prodrugs”, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 19(2): 131-148(1996); Valentino 与 Borchardt, “Prodrug strategies to enhance the intestinal absorption of peptides”, *Drug Discovery Today* 2(4): 148-155(1997); Wiebe 与 Knaus, “Concepts for the design of anti-HIV nucleoside prodrugs for treating cephalic HIV infection”, *Adv. Drug Delivery Rev.* :39(1-3): 63-80(1999); Waller 等, “Prodrugs”, *Br. J. Clin. Pharmac.* 28: 497-507(1989), 以引用的方式将上述文献的全部内容整体并入本文。

[0417] 本文所使用的术语“类似物”是指由母体化合物通过取代、置换或消除多种有机基团或氢原子而得到的化合物。对此,某些类单萜 (monoterpenoids) 可认为是单萜 (monoterpenes) 的类似物,或有时可认为是其它类单萜、包括单萜衍生物的类似物。类似物在结构上与母体化合物相似,但可相差甚至单个与取代的元素同价及周期表中同族的元素。

[0418] 本文所使用的术语“衍生物”是指结构上与另一化学物质(即“原始(original)”物质,可称为“母体”化合物)相关的化学物质。“衍生物”可由结构相关的母体化合物经一步或多步制成。短语“密切相关的衍生物”是指分子量与母体化合物相比不超出 50% 的衍生物。密切相关的衍生物的物理性质和化学形式也与母体化合物类似。

[0419] 术语“治疗诊断”是指通过使用诊断设备和方法,以确定治疗过程的结果的能力。治疗诊断(治疗和诊断的混成词)是对个体患者进行诊断疗法的过程——以测试他们对所服用的药物的可能反应并基于该测试结果为他们定制合适的处理方法。治疗诊断可以是个性化医疗的关键部分,通常要求预测医学具有相当大的进展,并且通常依赖于药物基因组学、利用遗传学的药物开发、分子生物学和微阵列芯片技术。然而,本文所述的组合物和方法可用于治疗诊断目的,而无需在预测医学或设备中具有任何显著进展。

[0420] 本文所使用的术语“抗体”是指完整的抗体、或者与完整抗体在特异性结合方面竞争的其部分或片段,并且包含嵌合抗体、人源化抗体、完全人类 (fully human) 抗体和双特异性抗体。在某些实施方式中,结合片段由重组 DNA 技术制备。在另外的实施方式中,结合片段由完整抗体的酶裂解或化学裂解制备。结合片段包括但不限于 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv 和单链抗体。术语“抗体”包括多克隆抗体、单克隆抗体、人源化或嵌合抗体、单链 Fv 抗体

片段、Fab 片段和 F(ab)₂ 片段。除非特别指明,本文所使用的关于抗体的“其部分”或“其片段”是指免疫特异性片段,即,抗原特异性片段或结合片段。

[0421] 单克隆抗体对包含在抗原中的特定表位而言是抗体的同质群体,可以使用标准杂交瘤技术来制备单克隆抗体。特别地,单克隆抗体可以由用于通过培养连续细胞系来生产抗体分子的任意技术获得,例如由 Kohler, G 等, Nature, 1975, 256 :495 中所述的技术、人 B- 细胞杂交瘤技术 (Kosbor 等, Immunology Today, 1983, 4 :72 ;Cole 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983, 80 :2026) 以及 EBV 杂交瘤技术 (Cole 等, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., 1983, pp :77-96)。这种抗体可以是任何免疫球蛋白类,包括 IgG、IgM、IgE、IgA、IgD 及其任何亚类。多克隆抗体是抗体分子的异质群体,其对于特定抗原是特异性的,所述分子包含在免疫动物的血清中。使用公知的方法制造多克隆抗体。嵌合抗体是其不同部分来源于不同动物物种的分子,例如具有来源于鼠单克隆抗体的可变区和人免疫球蛋白恒定区的分子。嵌合抗体可经标准技术生产。对复合物组分具有特异性结合亲和力的抗体片段可由已知技术制备。例如,这样的片段包括但不限于:可通过抗体分子的胃蛋白酶消化产生的 F(ab')₂ 片段;以及可通过还原 F(ab')₂ 片段的二硫键产生的 Fab 片段。或者,可以构建 Fab 表达式库。参见例如 Huse 等, 1989, Science, 246 :1275。通过氨基酸桥(例如, 15 至 18 个氨基酸)将 Fv 区域的重链和轻链片段连接起来,形成了单链 Fv 抗体片段,产生单链多肽。单链 Fv 抗体片段可以通过标准技术产生。参见例如美国专利号 4, 946, 778。

[0422] 在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段是重组的、工程改造的、人源化的和/或嵌合的。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段是人类的。

[0423] 所述抗体或其片段可与纳米粒子或聚集体结合,以创建治疗剂或诊断剂。聚集体及其组分纳米粒子可以在其表面同时包含治疗性和诊断性抗体或其片段,所述抗体或其片段可用于同时识别病变(例如,狭窄)并治疗所述病变。或者,这种抗体或其片段可以作为配体,将聚集体及其组分纳米粒子结合至细胞表面受体/分子(例如,蛋白质、碳水化合物)或胞外/胞内分子。

[0424] 对于没有指出的范围,本领域普通技术人员将会理解的是,本文描述和阐明的各种实施方式中的任何一项都能被进一步修改,以将本文公开的任何其它实施方式中的特征并入。

[0425] 下列实施例阐明了本发明的一些实施方式和一些方面。对本领域技术人员来说显而易见的是,可以在不改变本发明的精神或范围的情况下进行各种修改、增加、替换等,这些修改和变化都包含在所附权利要求书中限定的本发明的范围之内。本发明在任何情况下都不局限于下述实施例。

[0426] 实施例

[0427] 实施例 1

[0428] 纳米粒子制备:使用简单溶剂置换法由 PLGA (50:50, 17kDa, 酸末端 ;Lakeshore Biomaterials, AL) 制备纳米粒子 (NP) (26)。将荧光疏水染料香豆素 (coumarin-6) 纳入所述 NP 中,以使得能在这一研究中实现可视化与定量化。简言之,将 1mg/ml 聚合物溶于含有 0.1wt% 香豆素的二甲亚砜 (DMSO, Sigma, MO) 中,在室温下以水透析,并通过溶剂置换以及随后在水性溶剂中的自组装,使得形成所述纳米粒子。所形成的 NP 的尺寸分布和形态使用

动态光散射 (DLS)、扫描电子显微镜 (SEM) 和透射电子显微镜 (TEM) 进行表征。

[0429] SA-NT 的制造 :将 PLGA NP 离心并浓缩至处于水中的 10mg/ml 悬浮液,并添加 1mg/ml 的 L-亮氨酸 (Spectrum Chemicals&Laboratory Products,CA)。使用 Mobile Minor 喷雾干燥器 (Nitro, Inc. ;Columbia,MD),通过喷雾干燥技术制备 NP 聚集体 (SA-NT)。将水性亮氨酸-NP 悬浮液与有机相 (乙醇) 以 1.5:1 的比例分别输注,并在即将进行雾化之前进行管内 (in-line) 混合 (27)。入口温度为 80°C,液体进料速率为 50ml/min;气体流速设定为 25g/min 且喷嘴压力为 40psi。将喷雾干燥的粉末收集于位于旋风分离器 (cyclone) 出口的容器中。通过在期望的浓度下将所述粉末在水中复原而形成 SA-NT 悬浮液。经 20 μm 过滤器过滤聚集体悬浮液以滤出任何尺寸过大的聚集体;还相继使用了离心 (2000g 离心 5min) 和洗涤,以去除单个未结合 NP。通过使用 zeta 粒度分析仪 (Malven instruments, UK) 并与 HeNe 激光器、173° 背散射检测器共同运行,使用 DLS 来确定稀释溶液中 NP 的尺寸。在 pH 7.4 的 PBS 缓冲液中以 1mg/ml 的浓度制备样品。以 Malven instrument 软件进行数据收集与分析。

[0430] 利用 tPA 进行功能化:以 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) (EDC) 和 Sulfo-NHS(N-羟基琥珀酰亚胺) 在 0.1M MES 缓冲液 (pH 6.0) 中预活化 NP 聚集体 (1mg/ml) 1 小时,摩尔比为 1:5:10 (PLGA:EDC:NHS)。然后将所述反应混合物离心并用 PBS 洗涤两次,随后与 NH₂-PEGbiotin (Thermofisher Scientific, Rockford, IL) 在 pH 7.4 的 PBS 中以 1:10 的摩尔比在室温下反应 2 小时。然后将所述聚集体离心并洗涤两次,并与链霉亲和素 (Thermofisher Scientific, Rockford, IL) 在室温下反应 15min。通过重复离心并洗涤以移除任何未反应的试剂,来纯化所述聚集体。独立地,使用接头 NHS-PEG-生物素以生物素功能化人组织纤溶酶原激活物 (tPA, Cell Sciences, MA),反应在 PBS 中以 1:10 的摩尔比在室温下进行 2 小时 (23)。随后将所述功能化的 tPA 与链霉亲和素-生物素聚集体在室温下反应 30min。随后将所述以 tPA 功能化的 NP 聚集体自助 tPA 通过离心和洗涤纯化;缀合至聚集体的 tPA 的量通过荧光光谱法确定。简言之,将聚集体在 37°C 下搅拌约 6h 以溶于 1M NaOH,直至获得澄清聚合物溶液。随后在 594nm 下测量聚合物溶液中 tPA (TRITC 标记的 tPA, Cell Science, MA) 的量。使用荧光测定 tPA 活性分析 (Sensolyte, AnaSpec, CA) 确认包覆有 t-PA 的粒子的活性;固定化后,包覆有 t-PA 的 NP 保留了由可溶性 tPA 表现出的活性的约 70%。使用 Zeiss FESEM Supra55vP (Center for Nanosystems (CNS), Harvard University) 对聚集的纳米粒子进行 SEM。将样品设置于碳带粘性基底上,并在真空下使用溅射涂布器 (Center for Nanosystems (CNS), Harvard University) 镀金。在 4kV 下使用 in-lens 检测器在 9mm 的工作距离下对涂布过的 NP 聚集体进行成像。

[0431] 流变仪切变分析:在流变仪 (AR-G2TA Instruments, DE) 中,使用 20mm cone&plate 配置对 SA-NT 溶液 (5mg/ml, 处于 8% 聚乙烯吡咯烷酮溶液中) 进行切变,持续 1min。随后收集所述溶液、使用 0.45 微米过滤器 (Millipore, MA) 以从 NP 中移除大的微尺度聚集体,并以水进行 1:3 稀释。使用 PTI QM40 荧光光度计 (PTI-FL) (Photon Technology International, NJ) 对这些 NP 悬浮液的荧光强度进行测量,并相对于最高切变水平 (1,000dyne/cm²) 值归一化。

[0432] 计算流体动力学 (CFD) 模拟:使用软件包 Comsol 3.5 (Comsol, USA),基于有限元法 (finite element method) 对微流通道进行 CFD 模拟。认为流动稳定且不可压缩,并假设

在壁处具有非滑动边界条件 (no-slip boundary condition), 且流体介质 (PBS) 具有恒定的 1000kg/m^3 的密度与 $1\text{mPa}\cdot\text{s}$ 的粘性。按前述方法对 IVUS 重建血管进行 CFD 模拟 (28)。

[0433] 血管狭窄的微流模型: 使用传统的软刻蚀法由聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 制备用于研究微栓塞形成的模拟血管紧缩的微通道 (29)。通过对使用 CAD 程序设计并使用刻印机 (cutter plotter) (CE5000, Graphtec, CA) 成形的 80 微米层进行对齐而制备主模 (master mold)。所述装置包含相对于上游和下游通道区域 (各: $640\ \mu\text{m}$ 高 \times 2mm 宽 \times 20mm 长) 而言 90% 紧缩的区域 ($160\ \mu\text{m}$ 高 \times $400\ \mu\text{m}$ 宽 \times 10mm 长)。将所述 PDMS 通道以玻璃微片 (厚 $170\ \mu\text{m}$) 利用等离子粘接密封。在某些研究中, 使用蠕动泵 (ISM834C, Ismatec SA, Switzerland) 将 SA-NT 溶液 (5ml , $100\ \mu\text{g/ml}$) 再循环流经微流装置 (具有 90% 闭塞或不具有任何紧缩)。调整流速以在未紧缩的通道处获得 10dyne/cm^2 的壁切应力。在流动 20 分钟后收集悬浮液并经亚微米 ($0.45\ \mu\text{m}$) 过滤器过滤。使用分光计 (Photon Technology International, NJ) 测量所收集的 NP 悬浮液的荧光强度, 并相对于未紧缩的通道的值归一化。为了研究狭窄区域中 NP 的释放和它们与内皮细胞的结合, 将所述微流装置使用氧等离子进行灭菌, 并包覆纤连蛋白 ($50\ \mu\text{g/ml}$ @ 30min) 以支持细胞粘着。将牛主动脉内皮细胞 (Lonza, MD) 引入所述微通道, 并使其在静止条件下粘着 (37°C , 2 小时)。随后将所述装置置入组织培养培育器, 并使用注射泵 (Braintree Scientific, Braintree, MA) 注入 ($50\ \mu\text{L}$ /小时) 培养基 (EGM[®]-MV BulletKit, Lonza, MD)。在装置内培育内皮细胞 3-4 天, 直至形成连续的细胞单层。随后以在非紧缩通道内产生 $\sim 10\text{dyne/cm}^2$ 的壁切应力的流速将含有 SA-NT 的溶液 ($10\ \mu\text{g/ml}$) 沿所述装置注入, 持续 10min。以相同流速将水沿所述通道注入, 持续 5min, 以冲走未粘着的粒子。使用 Zeiss 显微镜获得细胞和邻近紧缩区的上游区域和下游区域结合的 NP 的相衬图像与荧光显微图像。使用由这些视图中获得的与细胞相结合的、装载有香豆素的 NP 的平均荧光强度, 来评价狭窄前区域和狭窄后区域之间 NP 积累的差异。

[0434] 血管栓塞的微流模型: 如上文所述, 使用软刻蚀法制造具有收缩的横截面积 ($80\ \mu\text{m}$ 高 \times 0.5mm 宽 \times 200mm 长) 的微流装置。注入主通道中的如下述方式形成的纤维蛋白凝块进入并阻塞了这些较小通道中的流动。将 t-PA 溶液或包覆有 t-PA 的 SA-NT 溶液以相当于非阻塞通道中切应力为 10dyne/cm^2 的流速注入。在注入所述 t-PA 溶液前, 添加牛血纤溶酶原 (Cell Sciences, MA) 至最终浓度为 $2.2\ \mu\text{M}$ (30)。在纤维蛋白溶解过程中, 以倒置 Zeiss 显微镜实时 (每 30 秒获取图像) 监测纤维蛋白凝块的尺寸。

[0435] 实验性纤维蛋白栓塞: 如在先所述的方法, 通过向人纤维蛋白原 (5mg/ml , Enzyme Research Laboratories, IN) 中添加 CaCl_2 (20mM) 和人 α 凝血酶 (最终浓度 1 单位 /ml, Enzyme Research Laboratories, IN), 形成纤维蛋白凝块 (23, 31)。将这一溶液立即逐滴加入至含 Span-80 (0.05%) 的芥花油 (Canola oil) 溶液中。将所述乳状液在 350rpm 下混合 4 小时并离心 (500g , 5min), 随后以乙醇和水重复洗涤。产生的纤维蛋白珠的直径通过光学显微镜确定为 $\sim 250\ \mu\text{m}$ 。通过在期望的方案下对混合速率进行调节, 产生具有更小定义尺寸的纤维蛋白珠。

[0436] 离体小鼠肺栓塞模型: 将 6-8 周大的雄性 C57BL/6 小鼠 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) 称重并以 Avertin (200mg/kg IP) 麻醉。经外科气管切开术切开气管, 并利用 22G 不锈钢钝针头插管。随后使用小鼠呼吸机 (VCM-R, Hugo Sachs Elektronik, Germany),

以通气速率为60次呼吸/分、吸气峰压(Peak Inspiratory Pressure, Pip)为10cm H₂O、呼气末正压(Positive End Expiratory Pressure, Peep)为3cm H₂O,利用压缩空气对肺进行通气。通过使用IL 1离体小鼠肺通气-灌注系统(Harvard Apparatus, Natick, MA)对小鼠肺部进行离体通气与灌注(32)。机械通气开始后,经胸廓切开术打开胸腔,将肝素(100IU)注射入右心室。30秒后,切开胸主动脉和上腔静脉并放血处死动物。在肺动脉和主动脉周围进行缝合。将由聚乙烯管制成的插管(cannulae)(PE90(0.86mm ID, 1.7mm OD))置于肺动脉(PA)和左心房(LA)中,并经滚轮泵(ISM834C, Ismatec SA, Switzerland)将含4%牛白蛋白和0.7g NaCl/500mL的RPMI-1640(Probumin™ Reagent Grade, Billerica, MA)灌入肺中,将系统体积为6mL的再循环系统中的流速设为恒定的0.5mL/min。通过将整个离体通气灌注系统置于不含CO₂的标准细胞培育器(Forma Scientific, Ohio)内,保持灌注液和肺的温度为37℃。湿度保持在90%-95%的范围内。使用专用的379型血压传感器、DLP2.5流动传感器和MPX 399/2型气道压力传感器以及TAM-A放大器(Hugo Sachs Elektronik, Germany),记录肺动脉压和左心房压以及气道流动和气道压力。在各实验前将肺中间水平处的血管压力定为零点,并使用Polyview 16©软件(Grass Technologies, West Warwick, RI)进行记录。在注射实验性纤维蛋白凝块(如上文所述的方法制备)之前,使测量的压力稳定并在多于10分钟的时期内保持稳定。将悬浮于灌注介质中的纤维蛋白凝块溶液以0.1ml/min的流速注入并与进入肺动脉的常规灌注线路(perfusion line)混合。注入所述纤维蛋白凝块悬浮液直至肺动脉压力升高至基线的~3倍。随后使该体系平衡并保持稳定至少10分钟。然后,将包覆有tPA的SA-NT或游离的可溶tPA添加至主灌注线路并循环流经灌注系统。与微流装置实验中相同,当灌注tPA时,添加纤溶酶原以获得2.2 μM的最终浓度。在灌注期间持续获取肺动脉压和静脉压。在各实验结束时,以4%多聚甲醛灌注肺,并通过在4%多聚甲醛中、随后在蔗糖和OCT中孵育以准备切片。所有实验动物方案均经波士顿儿童医院(Children's Hospital Boston)与哈佛医学院(Harvard Medical School)的实验动物管理与使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee)批准。

[0437] 体内小鼠肺栓塞模型:将6-8周大的雄性C57BL/6小鼠(Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)称重并以Avertin(200mg/kg IP)麻醉。在颈部进行腹-侧向切口,并插入颈静脉导管(PE10管(0.28mm ID, 0.61mm OD), BD Biosciences),使用注射泵(Braintree Scientific Inc)经颈静脉导管输注含有预先形成的纤维蛋白凝块的溶液。使用不同尺寸的栓塞:在急性PE模型中,使用大的纤维蛋白凝块(150±80微米;0.1ml@1×10³凝块/ml,在2分钟内);而在外周PE模型中,注射小的栓塞(30±25微米;0.1ml@1×10⁴凝块/ml,在2分钟内)。随后经由颈静脉导管,向动物注射包覆有tPA的SA-NT(处于PBS中,1mg粒子/ml, @3 μl/min;总tPA为500ng)或载体流体,持续45分钟。在处理期间后,对动物进行进一步监测,持续额外的15分钟。使用温度调节的加热灯,使动物核心温度保持在37℃。在实验结束时,对动物进行安乐死,并使用标准技术将它们的肺和器官制备用于组织学。在组织学之前,将完整的肺部放置于垂直的荧光显微镜下,对位于外周血管中的栓塞进行观察。捕获肺的荧光图像和明视场。使用阈值确定在外周血管中所观察到的栓塞的尺寸分布,并在它们相应的明视场图像上对焦区域内的荧光图像(ImageJ)上进行尺寸分析。

[0438] 小鼠三氯化铁动脉损伤模型:稍加修改使用先前所述的模型(16)。简而言之,用2.5%三溴乙醇(0.15ml/10g)将雄性C57BL/6小鼠(3-4周龄)麻醉,并注射荧光标记的血

小板（钙黄绿素红 / 橙， $\sim 1 \times 10^9$ 血小板 / kg）。穿过腹壁做出切口，以曝露肠系膜，使用 Zeiss Axiovert 135 倒置显微镜（物镜：10 倍和 32 倍，Carl Zeiss MicroImaging, Inc.）对动脉（直径 $\sim 100 \mu\text{m}$ ）进行可视化，并记录在录像带上。局部施用用三氯化铁（10%）溶液饱和的 Whatman 滤纸，持续 5 分钟，使内皮剥蚀。除去氯化铁滤纸 7-8 分钟之后，将含有包覆有 tPA 的 SA-NT（50ng tPA, 1mg）、裸 SA-NT、可溶性 tPA（50ng）、预分散至 NP 中的 t-PA SA-NT（在微流装置中，使用 30min 流进行预剪切，壁剪应力为 $1,000 \text{dyne}/\text{cm}^2$ ，随后经超声波处理 @60W, 2 分钟）、或者包覆有 tPA 的无法分解且剪切不敏感的 SA-NT（在 60°C 下，通过温育将 NP 在 SA-NT 中融合，持续 >4 小时）的 $100 \mu\text{l}$ PBS 溶液或者单独的 PBS 经眼部的后-眼眶丛（retro-orbital plexus）给药。在该推注之后，对血管进行监测，直至发生完全闭塞（血流停止），并持续多于 10 秒。使用光学多普勒流速仪（Microcirculation Research Institute, Texas A&M College of Medicine, College Station, TX）对剪切速率进行计算（17）。每只小鼠选择一条动脉。

[0439] 流动下的微聚集体和 NP 的粘着：如上文所述，使用软刻蚀法制造包含收缩的通道（ $80 \mu\text{m}$ 高 $\times 2\text{mm}$ 宽 $\times 200\text{mm}$ 长）的微流装置。将包覆有纤维蛋白薄干层（ $<1 \mu\text{m}$ 厚）的玻璃片粘接至所述通道底部。如上文所详述的，将荧光 NP（200nm）和微粒子（ $2 \mu\text{m}$ ）以 tPA 包覆。将所述包覆的 NP 或微聚集体的溶液（ $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）以相当于壁切应力为 $10 \text{dyne}/\text{cm}^2$ 的流速注入所述通道 15min。在实验结束时，用水以相同流速洗涤所述通道 >10 分钟。获取并分析荧光显微图像以评价由粒子覆盖的区域。

[0440] 粒子在小鼠中的生物分布：将 $100 \mu\text{l}$ 的 SA-NT 或分散的 NP 溶液（ $5 \text{mg}/\text{ml}$ ）经颈静脉推注至麻醉的 6-8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠。注射五分钟后处死动物，并获得主要器官（肝、肺、脾和肾）。将器官在 DMSO 中匀浆，并在振荡器上混合 30 分钟。然后将混合溶液离心（ $10,000\text{g}$, 10 分钟），收集上清液。使用 PTI QM40 荧光光度计（PTI-FL）（Photon Technology International, NJ），以 460/515nm 的激发光和发射光对上清液的荧光强度进行测量。类似地对来源于对照小鼠的器官进行处理，并且从处理组的测量值中减去所测量的基线器官自体荧光值。使用不同浓度的 SA-NT 溶液构建校准曲线，使用所述曲线将组织测量值与其注射剂量（ID）值相关联。通过血液样本荧光强度的测量，对血液中的粒子聚集进行估计。

[0441] 流至心、肺和脑的正常血流的紊乱是西方国家中导致死亡和长期成人残疾的主要原因（1）。目前用于缺血性中风、冠状动脉梗塞和肺栓塞的紧急治疗方法要求输注血栓溶解药物，所述药物需要全身给药、或经置于阻塞血管内的导管进行给药，这通常在急症护理的医院设施（hospital setting）中进行（2-4）。为了产生疗效，患者必须在症状产生后数小时以内就接受治疗，且由于活性药物自由分布于整个体内，可给予的凝块溶解药物的剂量受限于潜在的流血风险。为了克服这些限制，本发明人设计了血栓溶解剂递送系统，所述系统选择性地药物靶向至流动阻塞位点，并在这些区域浓缩活性药物。

[0442] 狭窄和形成血栓的血管显示出将其与正常血管区别开来的独特物理特性，其中，流体切应力可局部增强 1 至 2 个数量级，即由正常血管中低于约 $70 \text{dyne}/\text{cm}^2$ 增至高度紧缩的动脉中的高于 $1,000 \text{dyne}/\text{cm}^2$ （5-8）。正常循环血小板在这些区域内通过高切应力局部活化，并快速粘附至收缩血管的相邻表面内层（9-11），这是易损的动脉粥样硬化斑块发展的主要因素。受这一血小板靶向的天然物理机制启发，本发明人开发了如下治疗策略：使用局部高切应力作为靶向治疗由凝块、狭窄或发育异常而紧缩的血管区域的普遍机制。

[0443] 本发明的剪切活化纳米疗法 (SA-NT) 在尺寸上类似于天然血小板 (直径 $1\ \mu\text{m}$ 至 $5\ \mu\text{m}$) ;然而,它们被制成多个较小的纳米粒子 (NP) 的聚集体。当在生理学流动条件下在血液中流动时,该微尺度聚集体保持完整;但当暴露至高局部切应力时,该聚集体解体为单个纳米尺度的组分。由于它们具有比微尺度聚集体更小的尺寸,经剪切分散的 NP 经受更低的阻力,并且因此它们比更大的微聚集体更有效地粘附于相邻血管壁的表面 (图 5)。通过用结合至内皮细胞或相关靶标 (例如纤维蛋白凝块) 的分子包覆 NP,可进一步增强这种局部粘附的效率。在这种方式下,高浓度的治疗剂可以通过在 NP 上固定相关药物或酶,而在血管闭塞部位或栓塞部位局部浓缩。通过将生物相容的、可生物降解的聚乳酸-共-乙醇酸的浓溶液 (PLGA 50:50, MW 17kDa) 喷雾干燥,以形成由小 ($180\pm 70\text{nm}$) NP 组成的微米尺寸 ($3.8\pm 1.6\ \mu\text{m}$) 的聚集体,从而制得 SA-NT (图 1A)。PLGA NP 微聚集体由于其疏水性而在水溶液中稳定 (12、13)。但是,当暴露至克服将所述 NP 维持在一起的引力的机械力 (如血液动力学切应力) 时,所述聚集体分裂 (图 1B),这与湿沙球在手中摩擦时分散成单独的颗粒非常相似。

[0444] 为了确定这种 NP 解聚机理的剪切敏感性,使用流变仪在体外对由用荧光标签标记的 NP 制成的 SA-NT 施加可控的剪应力。当切应力水平达到 $100\text{dyne}/\text{cm}^2$ 以上时,我们检测到释放的 NP 浓度增加了 8 倍至 12 倍 (图 1C)。这种流体切应力范围与许多血管疾病有关。例如,基于超声成像对正常的人左冠状动脉和狭窄的人左冠状动脉中的流动进行的计算流体动力学 (CFD) 建模 (参见方法;15、16) 显示出,体外诱导 NP 释放的切变水平类似于由 60% 内腔阻塞产生的切变水平 (图 1D);而正常冠状血管经受的是低 5 倍的切应力水平 (~ 10 至 $30\text{dyne}/\text{cm}^2$),该水平不会造成 SA-NT 的破坏。

[0445] 为了确定这些 SA-NT 是否可在相关的血液动力学流动条件下选择性地 将药剂靶向至狭窄区域,我们在由聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 制造的血管收缩的三维 (3D) 微流模型中进行了研究,所述模型经设计用于模拟具有 90% 内腔阻塞的活体血管区域 (图 2A 和 2B)。基于 CFD 建模,这种紧缩使得在狭窄位点处的切变产生 ~ 100 倍的增加 (图 2C)。如相比于流经未阻塞的具有相似维度的微流通道的流体而在阻塞下游流动的溶液中所测定的,流经这些微流装置的 SA-NT (处于 PBS 中, $100\ \mu\text{g}/\text{ml}$) 的灌注使得游离 NP 的释放增加了 16 倍 (图 2D)。此外,荧光显微成像证实释放的 NP 积累于刚好处于收窄区域末端的人工微流管道内表面上培育的内皮细胞中,而衬于紧缩前的通道内的细胞则发生最小限度的摄取 (图 2E)。

[0446] 为了评价它们的功能性潜质,我们使用生物素-链霉亲和素化学 ($\sim 5\times 10^5\text{tPA}$ 分子/微聚集体),制造了含有荧光 NP 的 SA-NT 并测试了其溶解血液凝块的能力,所述荧光 NP 包覆有 FDA- 批准的血栓溶解药物、组织纤溶酶原激活物 (tPA)。为了测试这种剪切靶向纳米治疗方法 (图 3A) 在去除体内内源性形成的天然凝块方面的总体效用,我们在已建立的小鼠动脉血栓模型中研究了血栓溶解 SA-NT 的推注效果,其中,通过由损伤的血管壁直接暴露于氯化铁引发凝块的形成 (14-16)。实时活体荧光显微研究证实,这种处理导致在损伤的肠系膜动脉中在数分钟内形成大的血液凝块 (直径 $\sim 100\ \mu\text{m}$) ;正常壁剪切应力为 $\sim 30\text{dyne}/\text{cm}^2$ (17),而通过使用光学多普勒流速计进行测定,在这些区域中,所述凝块闭塞的直径超过 80% (图 3B 和 3C),并引起局部剪应变增加超过 15 倍 ($\sim 450\text{dyne}/\text{cm}^2$)。在化学损伤之后 8 分钟静脉注射的荧光标记 tPA- 负载 SA-NT 优先累积于凝块形成的区域,使得

这些病变清晰地微视可视化（图 3B）。此外，局部解聚的 tPA 包覆的 NP 诱导了血栓的渐进表面侵蚀，在 SA-NT 注射后 5min 之内发生阻塞完全清除（图 3B 和 3C）。在肠系膜床上连续监测未阻塞血管直至 15 分钟显示，在整个研究过程中连续观察到完整的微尺度 NP 聚集体，证实了 SA-NT 在正常血管内的循环并未诱导微聚集体的破裂。

[0447] 重要的是，当使用静脉注射荧光标记的血小板（总血小板的 $\sim 2.5\%$ ）对血管开放进行监测时，剪切诱导 tPA 包覆的 NP 从 SA-NT 中释放，重新打开了阻塞的肠系膜动脉，并显著延迟了血管闭塞的时间（对于 tPA 包覆的 SA-NT 为 $29 \pm 7\text{min}$ ，对于 PBS 为 $12 \pm 3\text{min}$ ）（图 3C 和 3D）。相反，当负载有相同的 tPA 剂量时，对于加入游离 tPA、预解离的 tPA-NP、以及热融合的 tPA-NP 微聚集体（其在高剪切下不解离）的情况均未在该模型中产生了任何可检测的效应（图 3D）。这些结果的仔细分析还表明，即使当血管几乎完全闭塞时，结合于凝块表面的微尺度 tPA 包覆的 SA-NT 也能够积极地降解并使凝块“再通（recanalize）”。一旦发生这种情况，流动和切应力再次迅速增加，并且这个反馈激活了其它负载有 tPA 的 SA-NT，使得完整地去除凝块（图 3C）。总而言之，这些结果提供了原理性的证据（proof-of-principle），证明 SA-NT 技术可用于将凝块溶解剂靶向至血管闭塞处，此外还提供了对这些病变进行实时原位显像的途径。

[0448] 为了探讨 SA-NT 用于治疗危及生命的血栓闭塞的潜在价值，我们首先测试了它们在体外溶解实验诱导的纤维蛋白凝块的能力。当将预先形成的纤维蛋白凝块（直径为 $250 \pm 150 \mu\text{m}$ ，通过油包水乳液技术生产；(18)）注射至含有紧缩区域（高 $80 \mu\text{m}$ ，宽 $500 \mu\text{m}$ ）的微流通道中，纤维蛋白栓塞停留在装置中，并部分阻塞通道中的流动（图 4A）。当将载有 tPA (50ng/ml) 的 SA-NT ($100 \mu\text{g/ml}$) 以生理流速通过凝块阻塞的微流通道进行灌注时，剪切分散的荧光 tPA 包覆的 NP 在人造栓塞表面积聚，在治疗的一个小时内逐渐溶解凝块并将它们的尺寸减半（图 4A）。与此相反，以相同浓度和流动条件用可溶性 tPA 进行治疗的效果是可以忽略的（降低凝块的尺寸不足 5% ；图 4B）。

[0449] 接下来，我们在整个小鼠肺通气 - 灌注离体模型中测试了这种剪切活化的 tPA 递送系统逆转急性肺栓塞效果的能力。将含有类似于在微流通道中测试的预先形成的纤维蛋白凝块的溶液通过灌注肺的肺动脉进行灌注 (0.1ml/min ，持续 ~ 5 分钟； 1×10^3 凝块/ml)。由多个微栓塞引发的肺血管闭塞（图 4C）导致肺动脉压比其正常值增加约 3 倍 (30mm Hg 比 8mm Hg ；图 4E)。我们随后将包覆有 tPA 的 SA-NT ($100 \mu\text{g/ml}$ 微尺度聚集体，包含包覆有 50ng/ml tPA 的 NP) 以生理学流速 (0.5ml/min) 灌注入肺动脉。组织切片的荧光显微分析再次证实，tPA-NP 在血管闭塞区域选择性定位，在这些位点处的 NP 积累产生高于 25 倍的增加（图 4C 和 4D）。在这一离体模型中，由 tPA-NP 诱导的栓塞逐渐溶解使得肺动脉压力水平在约 1 小时内趋于正常（图 4E）。与此相反，以与注射的 tPA 包覆的 NP 中递送的 tPA 相同的浓度 (50ng/ml)、或甚至十倍高的剂量 (500ng/ml) 灌注可溶性 tPA 均未能产生任何显著性的响应（图 4F）。事实上，在同一流动条件下，仅在给予高出 100 倍的浓度的可溶性 tPA 时才能观测到类似的凝块溶解效果和血液动力学变化（图 4F）；在小鼠中的这种剂量 ($\sim 2\text{mg/kg}$) 相当于在人类中所常用的治疗剂量 ($\sim 1\text{mg/kg}$)。

[0450] 然后，我们研究了在活体小鼠中的肺栓塞，如先前所描述，通过将较小的预先形成的荧光纤维蛋白凝块 ($<70 \mu\text{m}$ ； ~ 1000 凝块) 灌注至麻醉小鼠的颈静脉，使其在肺的末梢血管中积聚 (19)。然后，在注射栓塞后立即灌注包覆有 tPA 的 SA-NT，或在形成栓塞 30min

后灌注包覆有 tPA 的 SA-NT。使用计算机化图像分析的肺部荧光栓塞可视化总面积的定量证实, 当在注射栓塞后立即给予时, 包覆有 tPA 的 SA-NT 的给药使得总凝块面积和凝块数目同时降低超过 60%; 而当栓塞后半小时灌注时, 包覆有 tPA 的 SA-NT 的给药使得总凝块面积和凝块数目同时降低超过 30% (图 6)。为了进一步检验我们的方法在治疗危及生命的急性大面积栓塞的潜在临床意义, 我们灌注了含有较大纤维蛋白凝块 (直径 $150 \pm 80 \mu\text{m}$; $\sim 100/\text{注射}$) 的溶液, 所述凝块如同它们在患有肺栓塞的人类中那样在主肺动脉中大量聚集 (19), 然后立即对小鼠灌注 tPA 包覆的 SA-NT 或载体流体, 持续 45 分钟。在灌注凝块后 1 小时内所有对照动物死亡 (存活率 0%, $n = 7$, 图 4G), 而超过 80% 的治疗小鼠存活 (七分之六), 并且这些 SA-NT 治疗的动物无一例表现出任何可见的呼吸窘迫症状。

[0451] SA-NT 的主要潜在优势在于它们通过显著降低药物所需的有效剂量来增强溶栓治疗安全性的能力, 这表现在 SA-NT 在包覆有 tPA 时清除肺栓塞的能力, 该 tPA 的剂量为诱导相似的凝块 - 溶解效果时所需的游离 tPA 剂量的 $\sim 1/100$ 。由于 SA-NT 迅速地从循环中清除 (5 分钟的清除率为 80%, 图 7), SA-NT 还可有助于最大限度地减少不必要的出血和神经毒性, 并且由于其较大的尺寸, 它们不会像游离 tPA 那样容易地扩散至损伤的组织中。更精细地控制微尺度聚集体的尺寸和它们的药代动力学可以用来确保它们安全地通过所有微血管, 并在循环中保持有效水平 (20)。将 tPA 连接至 NP 的替代方法 (例如, 通过胺 - 羧酸根偶联的直接缀合、或基于生物相容性异双官能团 PEG 接头的缀合; (21, 22)) 可用于避免与链霉素 / 生物素缀合相关的免疫应答, 并提高缀合效率以及优化 tPA 活性。

[0452] 先前所述的、基于将纤溶酶原活化剂偶联至载体红细胞的血栓预防策略已经显示出具有希望的结果, 其在各种动物模型中防止了血栓的形成 (23-25)。本文所述的 SA-NT 可用于防止血栓的形成, 所述血栓部分地阻塞血管流动, 例如当稳定的动脉粥样硬化斑块转化为威胁生命的易损斑块时所发生的情况。然而, 与红细胞递送方法 (限于防止新生凝块形成) 相反, 本文所述的剪切活化药物靶向策略还具有治疗和溶解预先存在的纤维蛋白凝块 (例如, 在患有中风和心肌梗塞以及动脉粥样硬化的患者中发现的凝块) 的能力。同样要重点注意的, 除了在这项研究中递送 tPA 之外, 所使用的 SA-NT 还负载有荧光染料, 所述荧光染料也有效地定位于这些位点。因此, 可以设计并制造含有各种药物或显像剂的 SA-NT, 用于在多种与血管阻塞相关的病理中进行局部治疗和实时可视化。

[0453] 总而言之, 这些发现提供了更安全和更有效的治疗策略的实例。与聚焦于不同分子种类表达的药物靶向机制 (可能随组织或患者而变化) 不同, 不论何种原因或阻塞位置, 切应力随着内腔直径的收窄而在所有患者中增加, 从而提供了强力且广泛适用的靶向策略。本文所述的剪切活化药物靶向纳米技术可用于由急救人员或其它看护者、甚至在患者达到医院设施前, 将凝块疏通药物立即给予疑似在脑、肺或其它重要器官中存在威胁生命的凝块的患者。

[0454] 实施例 1 的参考文献

[0455] 1. C. J. L. Murray, A. D. Lopez, *The Lancet* 349, 1269 (1997).

[0456] 2. T. J. Ingall 等, *Stroke* 35, 2418 (2004).

[0457] 3. T. G. Kwiatkowski 等, *New England Journal of Medicine* 340, 1781 (1999).

[0458] 4. L. R. Wechsler, *New England Journal of Medicine* 364, 2138 (2011).

[0459] 5. J. Strony, A. Beaudoin, D. Brands, B. Adelman, *American Journal of*

- Physiology-Heartand Circulatory Physiology 265, H1787(1993).
- [0460] 6. D. M. Wootton, D. N. Ku, Annual review of biomedical engineering 1, 299(1999).
- [0461] 7. J. M. Siegel, C. P. Markou, D. N. Ku, S. Hanson, Journal of biomechanical engineering116, 446(1994).
- [0462] 8. D. L. Bark Jr, D. N. Ku, Journal of biomechanics 43, 2970(2010).
- [0463] 9. Z. M. Ruggeri, J. N. Orje, R. Habermann, A. B. Federici, A. J. Reininger, Blood 108, 1903(2006).
- [0464] 10. W. S. Nesbitt 等, Nature medicine 15, 665(2009).
- [0465] 11. S. Goto 等, Circulation 99, 608(1999).
- [0466] 12. M. Santander-Ortega, A. Jódar-Reyes, N. Csaba, D. Bastos-González, J. Ortega-Vinuesa, Journal of colloid and interface science 302, 522(2006).
- [0467] 13. M. Santander-Ortega, N. Csaba, M. Alonso, J. Ortega-Vinuesa, D. Bastos-González, Colloids and Surfaces A:Physicochemical and Engineering Aspects 296, 132(2007).
- [0468] 14. H. Ni 等, Journal of Clinical Investigation 106, 385(2000).
- [0469] 15. A. K. Chauhan 等, The Journal of experimental medicine 203, 767(2006).
- [0470] 16. W. Bergmeier 等, Proceedings of the National Academy of Sciences103, 16900(2006).
- [0471] 17. P. S. Frenette 等, Blood 91, 1318(1998).
- [0472] 18. R. Gref 等, Science 263, 1600(1994).
- [0473] 19. J. C. Murciano 等, American Journal of Physiology-Lung Cellular and MolecularPhysiology 282, L529(2002).
- [0474] 20. J. A. Straub, D. E. Chickering, T. G. Hartman, C. A. Gloff, H. Bernstein, Internationaljournal of pharmaceutics 328, 35(2007).
- [0475] 21. M. Di Marco 等, International journal of nanomedicine 5, 37(2010).
- [0476] 22. S. Rana, Y. C. Yeh, V. M. Rotello, Current opinion in chemical biology 14, 828(2010).
- [0477] 23. J. C. Murciano 等, Nature biotechnology 21, 891(2003).
- [0478] 24. K. Danielyan 等, Circulation 118, 1442(2008).
- [0479] 25. K. Ganguly 等, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 316, 1130(2006).
- [0480] 26. C. E. Astete, C. M. Sabliov, Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition 17, 247(2006).
- [0481] 27. J. C. Sung 等, Pharmaceutical research 26, 1847(2009).
- [0482] 28. A. U. Coskun 等, Catheterization and cardiovascular interventions60, 67(2003).
- [0483] 29. Y. Xia, G. M. Whitesides, Annual review of materials science 28, 153(1998).

[0484] 30. S. L. Diamond, Annual review of biomedical engineering 1,427(1999).

[0485] 31. C. K. Lam, T. Yoo, B. Hiner, Z. Liu, J. Grutzendler, Nature 465,478(2010).

[0486] 32. D. Huh 等, Science 328,1662(2010).

[0487] 实施例 2 :切应力控制的从 RBC 中的释放

[0488] 使用低渗溶血法制备了红细胞影细胞。简言之,从血液中离心出 RBC(2000g, 10min) 并重悬于无钙 / 镁的稀释 PBS 中 (PBS 与 DD 水的体积比为 1:10)。使所述细胞在 4℃ 下孵育 15 分钟,并随后离心 (12,000g,10min)。将这一过程重复四次。随后通过将所述细胞与 5mg/ml 的葡聚糖在稀释的 PBS 中于 4℃ 孵育 1 小时而将 FITC- 葡聚糖装载于所述细胞。将所述细胞离心、悬浮于含钙 / 镁的 PBS 缓冲液中,并使其在 37℃ 的培育器内在多于两小时内重新闭合 (reseal)。在重闭合程序后,在 PBS 中洗涤所述细胞四次以移除溶液中的任何残余物。图 8 显示了装载有 FITC- 葡聚糖的 RBC 影细胞的荧光图像,在制备所述装载有 FITC- 葡聚糖的 RBC 影细胞后 5 天时成像。

[0489] 将装载有 FITC- 葡聚糖的 RBC 影细胞的悬浮液注入不具有狭窄区域的装置 (640 微米高的通道,壁切应力 10dyne/cm²) 或具有狭窄区域的装置 (80%狭窄,高 80 微米)。随后将所述悬浮液离心并通过 0.22 μm 过滤器过滤以移除 RBC,并测量荧光强度。如图 9 中所示,相比于不具有狭窄区域的装置,流动诱导的释放在具有狭窄区域的装置中高达 2 倍。

[0490] 实施例 3 :切应力控制的从微胶囊中的释放

[0491] 对于纳米胶囊,通过将之前报道的方法进行略微修改的乳化 / 溶剂蒸发法制备封装有罗丹明染料的 Pluronic/ 聚乙烯亚胺 (F127/PEI) 纳米胶囊 (S. H. Choi, S. H. Lee&T. G., Park, Temperature-sensitive pluronic/poly(ethylenimine)nanocapsules for thermally triggered disruption of intracellular endosomal compartment, Biomacromolecules. 2006Jun ;7(6):1864-70)。简言之,在甲苯中以氯甲酸对硝基苯酯在室温下将 Pluronic F127 活化 24 小时。产物在乙醚中沉淀,并通过 ¹H NMR 表征。为了制备所述纳米胶囊,将 30% 的活化的 F127 和少量疏水染料 (罗丹明) 溶于二氯甲烷 (1ml) 中,随后滴加入 10ml 的水性 PEI 溶液 (7.5w/v, pH 9) 中。在室温下搅拌所述混合物约 1 小时,以获得纳米胶囊 / 微胶囊,并蒸除包埋 (entrapped) 的二氯甲烷。随后通过离心或中和并在 pH 4 下以水透析,而对获得的微胶囊进行纯化。

[0492] 将装载有 FITC 葡聚糖 (70kDa) 的 Pluronic-PEI 微胶囊的悬浮液注入不具有狭窄区域的装置 (640 微米高的通道,壁切应力 10dyne/cm²) 或具有狭窄区域的装置 (80%狭窄,高 80 微米)。随后将所述悬浮液离心并通过 0.22 μm 过滤器过滤以移除微胶囊,并测量荧光强度。如图 10 中所示,相比于不具有狭窄区域的装置,流动诱导的释放在具有狭窄区域的装置中高达 2 倍。

[0493] 参考文献:

[0494] 1. R. Langer, Nature 392,5(1998).

[0495] 2. V. P. Torchilin, European Journal of Pharmaceutical Sciences 11, S81(2000).

[0496] 3. T. Mammoto, D. E. Ingber, Development 137,1407(2010).

[0497] 4. N. Resnick 等, Endothelium 10,197(2003).

[0498] 5. J. J. Hathcock, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 26,

1729(2006).

[0499] 6. O. K. Baskurt, *Biorheology* 45,629(2008).

[0500] 7. J. N. Topper, M. A. Gimbrone Jr, *Molecular Medicine Today* 5,40(1999).

[0501] 8. S. A. Berger, L. D. Jou, *Annual Review of Fluid Mechanics* 32,347(2000).

[0502] 9. J. Strony, A. Beaudoin, D. Brands, B. Adelman, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 265,H1787(1993).

[0503] 10. Z. M. Ruggeri, J. N. Orje, R. Habermann, A. B. Federici, A. J. Reininger, *Blood* 108,1903(2006).

[0504] 11. O. C. Farokhzad 等, *Anal. Chem* 77,5453(2005).

[0505] 12. C. E. Astete, C. M. Sabliov, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 17,247(2006).

[0506] 13. J. C. Sung 等, *Pharmaceutical Research* 26,1847(2009).

[0507] 14. N. Tsapis, D. Bennett, B. Jackson, D. A. Weitz, D. A. Edwards, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99,12001(2002).

[0508] 15. K. Avgoustakis, *Current Drug Delivery* 1,321(2004).

[0509] 16. K. C. Koskinas 等, *Circulation* 121,2092(2010).

[0510] 17. P. H. Stone 等, *European Heart Journal* 28,705(2007).

[0511] 18. T. G. Kwiatkowski 等, *New England Journal of Medicine* 340,1781(1999).

[0512] 19. J. C. Murciano 等, *Nature Biotechnology* 21,891(2003).

[0513] 20. V. F. Tapson, *New England Journal of Medicine* 358,1037(2008).

[0514] 21. C. J. L. Murray, A. D. Lopez, *The Lancet* 349,1269(1997).

[0515] 22. T. J. Ingall 等, *Stroke* 35,2418(2004).

[0516] 23. T. G. Kwiatkowski 等, *New England Journal of Medicine* 340,1781(1999).

[0517] 24. J. Strony, A. Beaudoin, D. Brands, B. Adelman, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 265,H1787(1993).

[0518] 25. D. M. Wootton, D. N. Ku, *Annual review of biomedical engineering* 1,299(1999).

[0519] 26. J. M. Siegel, C. P. Markou, D. N. Ku, S. Hanson, *Journal of biomechanical engineering* 116,446(1994).

[0520] 27. Z. M. Ruggeri, J. N. Orje, R. Habermann, A. B. Federici, A. J. Reininger, *Blood* 108,1903(2006).

[0521] 28. W. S. Nesbitt 等, *Nature medicine* 15,665(2009).

[0522] 29. S. Goto 等, *Circulation* 99,608(1999).

[0523] 30. R. C. Sonntag, W. B. Russel, *Journal of colloid and interface science* 113,399(1986).

[0524] 31. H. A. Stone, *Annual Review of Fluid Mechanics* 26,65(1994).

[0525] 32. R. Gref 等, *Science* 263,1600(1994).

[0526] 33. V. F. Tapson, *New England Journal of Medicine* 358,1037(2008).

- [0527] 34. S. G. Soriano, S. A. Lipton, *Nature medicine* 4, (1998).
- [0528] 35. B. E. Figueroa, R. F. Keep, A. L. Betz, J. T. Hoff, J. H. Garcia, *Stroke* 29, 1202(1998).
- [0529] 36. C. D. Murray, *The Journal of General Physiology* 9,835(1926).
- [0530] 37. M. Zamir, *The Journal of General Physiology* 69,449(1977).
- [0531] 38. N. Resnick 等, *Endothelium* 10,197(2003).
- [0532] 39. J. J. Hathcock, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*26, 1729(2006).
- [0533] 40. O. K. Baskurt, *Biorheology* 45,629(2008).
- [0534] 41. J. N. Topper, M. A. Gimbrone Jr, *Molecular medicine today* 5,40(1999).
- [0535] 42. J. A. Champion, A. Walker, S. Mitragotri, *Pharmaceutical research*25, 1815(2008).
- [0536] 43. O. C. Farokhzad 等, *Anal. Chem* 77,5453(2005).
- [0537] 44. R. Wiewrodt 等, *Blood* 99,912(2002).
- [0538] 45. S. H. Choi, S. H. Lee&T. G. , Park, *Biomacromolecules*,7(6) :1864-70(2006).

[0539] 实施例 4 :使用超声波进行药物靶向的纳米粒子聚集体

[0540] 当曝露于超声波刺激时,剪切活化的微聚集体也可分散为纳米粒子,并将药物递送至身体的特定区域。相比于其它超声波药物递送方法(基于微泡或脂质体的破裂),本文所公开的方法基于分散纳米粒子,以释放感兴趣的分子(例如药物)。这使得相比于用于破碎微气泡/脂质体的高强度超声波,使用了更低强度的超声波,高强度超声波需要复杂的设备,可能导致局部组织损伤,并且用于非癌或非急性治疗过于有害。此外,与药物从当前提出的载体中爆发性的释放相反,这还使得药物从纳米粒子中随时间受控释放。此外,这还允许将靶向部分结合至纳米粒子上。一般情况下,纳米粒子不会破裂。

[0541] 图 12 展示了与经由剪切 ($1,000\text{dyne}/\text{cm}^2$) 缩窄的狭窄处而分散相似的、临床治疗超声波将聚集体分散为纳米粒子的能力。简言之,将 10ml 微粒子悬浮液 ($0.5\text{mg}/\text{ml}$) 置于 10cm 的培养皿中。使用用于物理疗法的临床治疗性超声波装置 (Sonicator 730—Mettler Electronics, Anaheim, CA) 施加声频扰动。换能器使用 $2\text{W}/\text{cm}^2$ 强度,并使用具有 50% 占空比的 1MHz 脉冲信号。随后将悬浮液收集,经亚微米 (0.45 微米) 过滤器进行过滤。

[0542] 实施例 5 :tPA 在 PLGA 微聚集体表面的基于 PEGylation 的缀合

[0543] 选择基于 PEGylation 的方法,以代替生物素/链霉亲和素的缀合化学,从而将 tPA 包覆于 PLGA 粒子上。该理念是通过使用生物相容性策略使系统在临床上相关。化学方法中的每个步骤绘于图 13 中。首先,通过 EDC/NHS 化学活化在 PLGA 纳米粒子上的羧基基团。接着,通过胺和活化的羧基基团之间的偶联将异双官能团氨基 PEG 酸缀合至粒子上。然后,在通过 tPA 胺基团缀合至 tPA 之前,用 EDC/NHS 化学活化这些羧基基团。所有的纯化步骤均通过透析或离心/洗涤来完成。

[0544] 这种方法使用 $\text{PEG}_{10,000}$ 和 $\text{PEG}_{3,400}$, 分别成功地获得了 $23\pm 2\%$ 和 $28\pm 4\%$ 的 tPA 结合效率。tPA 结合效率是先前生物素/链霉亲和素方法 ($<10\%$) 的两倍。在最高结合效率(用 $\text{PEG}_{3,400}$) 的情况下,使用罗丹明- $\text{PEG}_{3,400}\text{-NH}_2$ 对 PEGylation 的接枝密度进行评估,显示 65% 的 PLGA 羧基被缀合至罗丹明 PEG 上。由于羧基基团不仅仅位于粒子的表面,可

以认为该粒子的表面被广泛覆盖。tPA 的活性不受这种新接枝方法的影响,并且与对照 tPA 活性相比,其在缀合后保留了高于 90% 的活性(数据基于 SensoLyte® AMC tPA Activity Assay, AnaSpec, Inc. 和 Human Tissue Plasminogen Activator Activity ELISA Assay, Cell Sciences, Inc.)。

[0545] 基于具有不同分子量的直链或支链异双官能团 PEG 的使用,这种方法可用于将其它分子(例如药物)缀合至 PLGA 纳米粒子的表面。

[0546] 为了所有目的,在本文中标明的所有专利与其它出版物以引用的方式明确并入本文。这些出版物仅仅由于它们的公开早于本申请的申请日而提供。在这一方面不应当视作承认本发明人没有权利借助于先前的发明或因为任何其它原因而将公开的内容提前。所有关于这些文件的日期的声明或这些文件的内容的表述是基于申请人可得的信息,并且不构成关于这些文件的日期或这些文件的内容的正确性的任何承认。

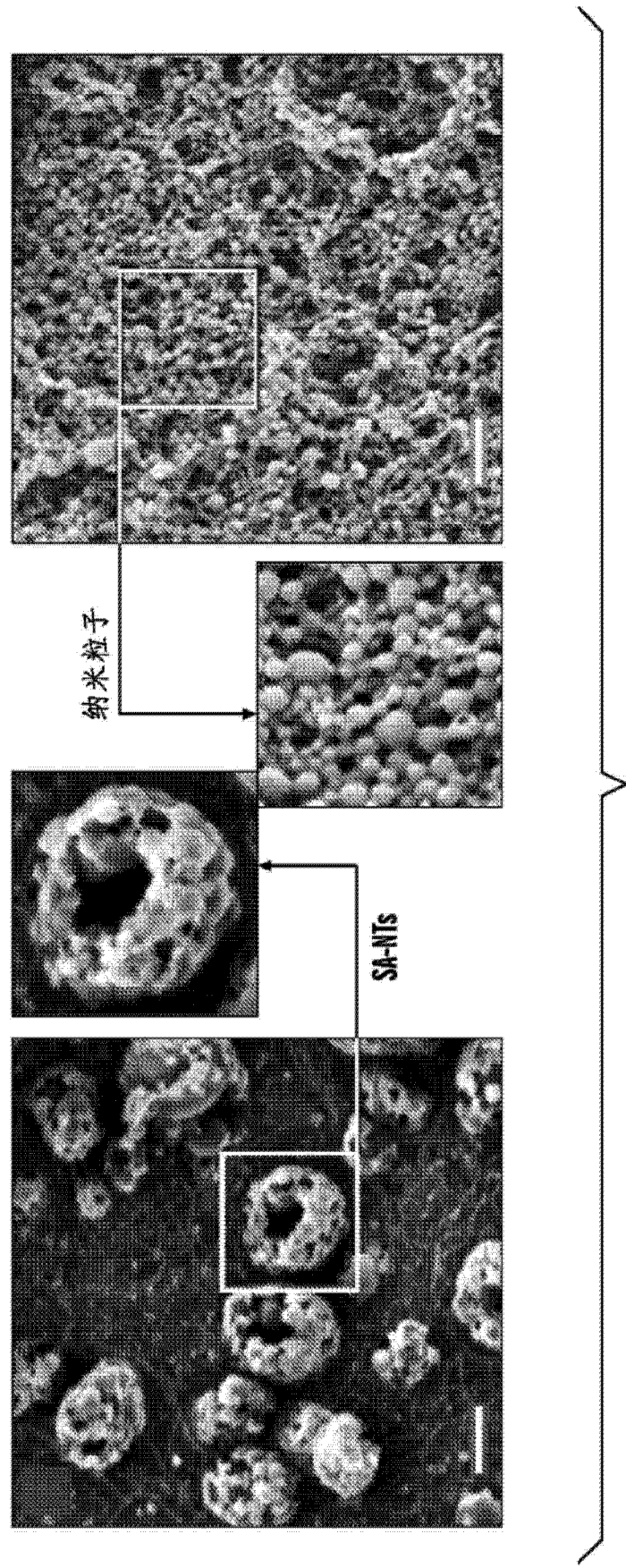


图 1A

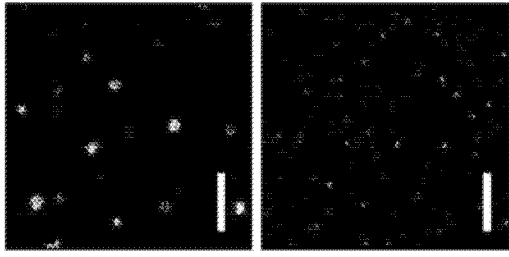


图 1B

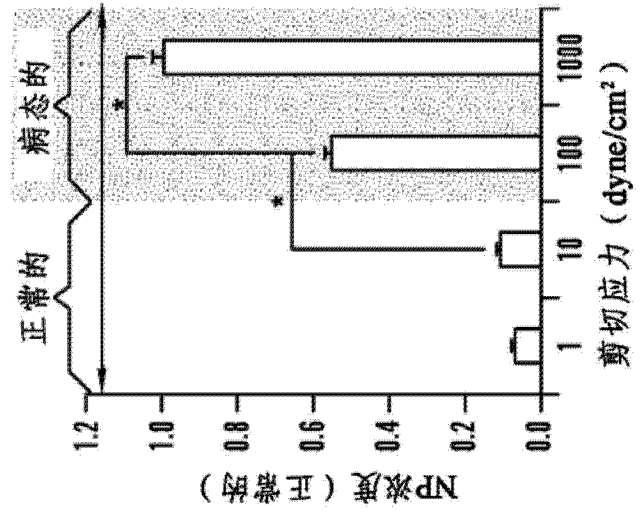


图 1C

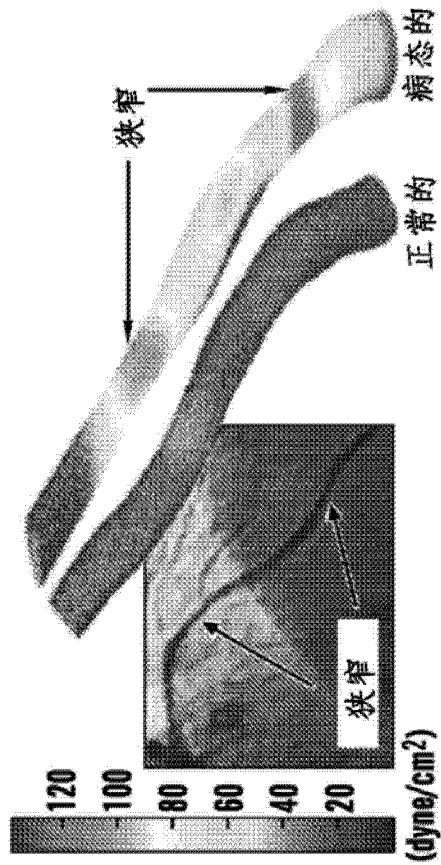


图 1D

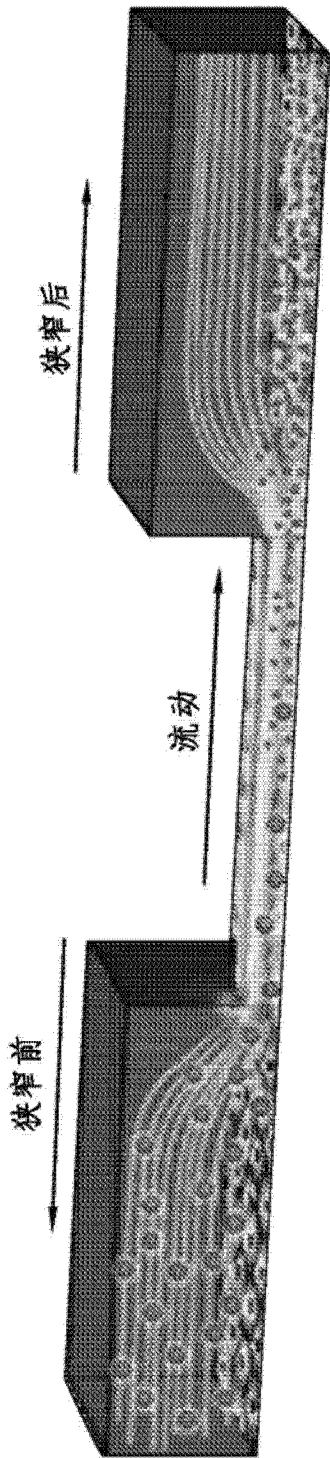


图 2A

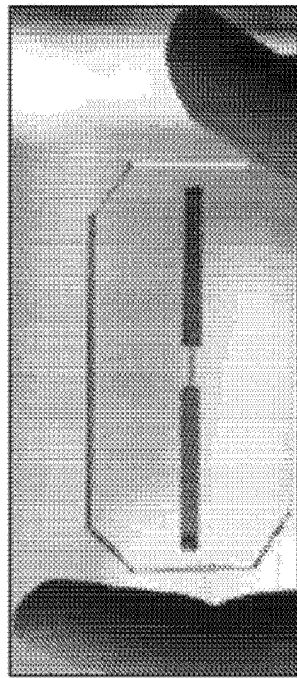


图 2B

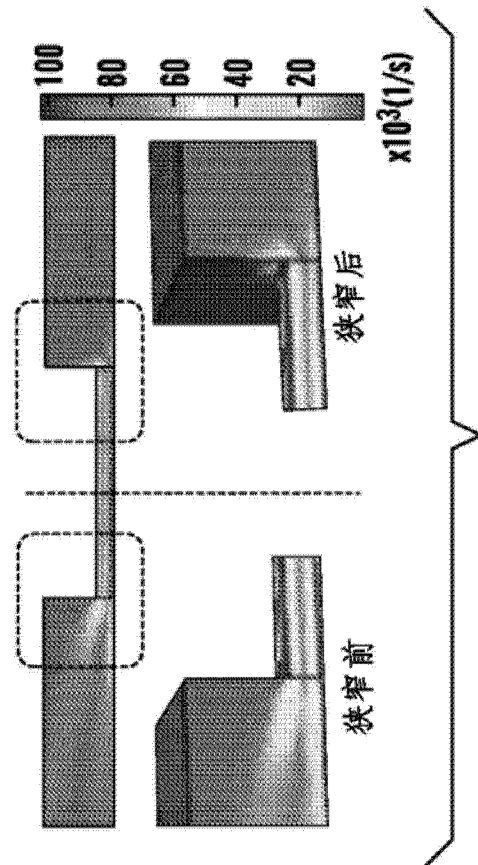


图 2C

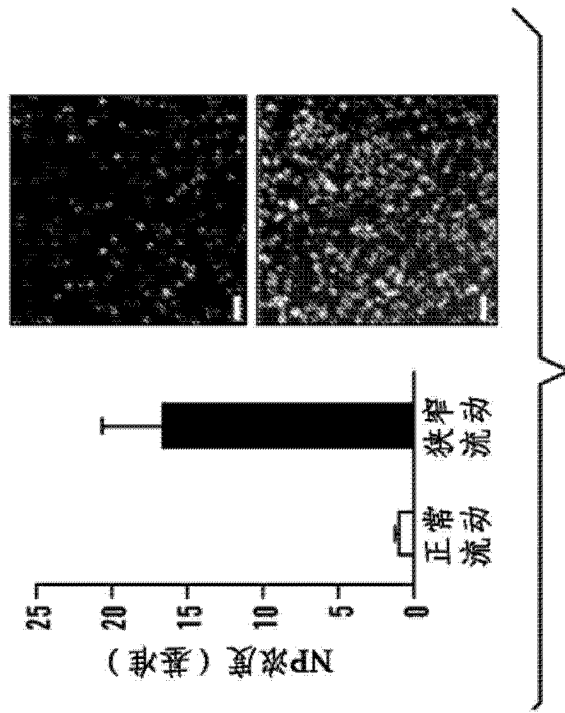


图 2D

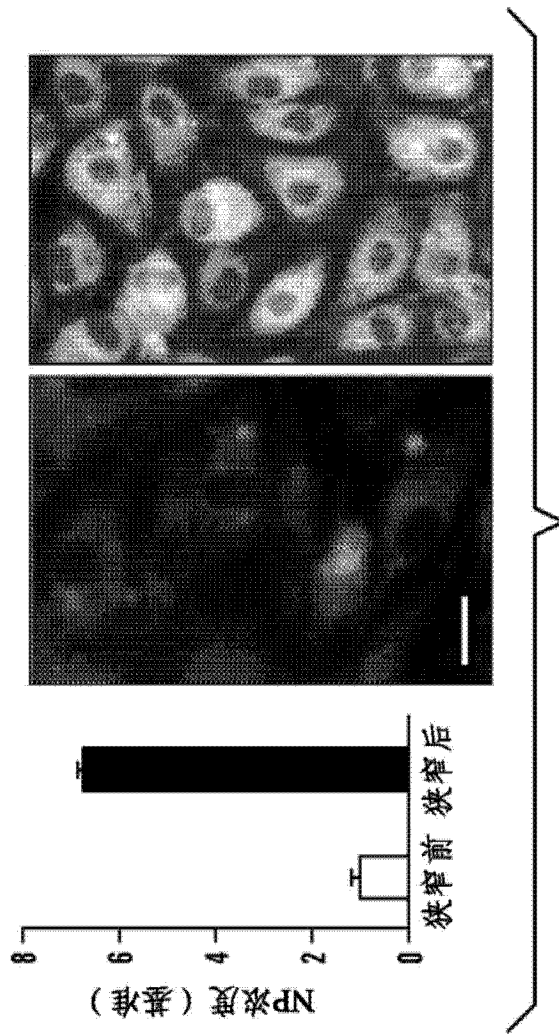


图 2E

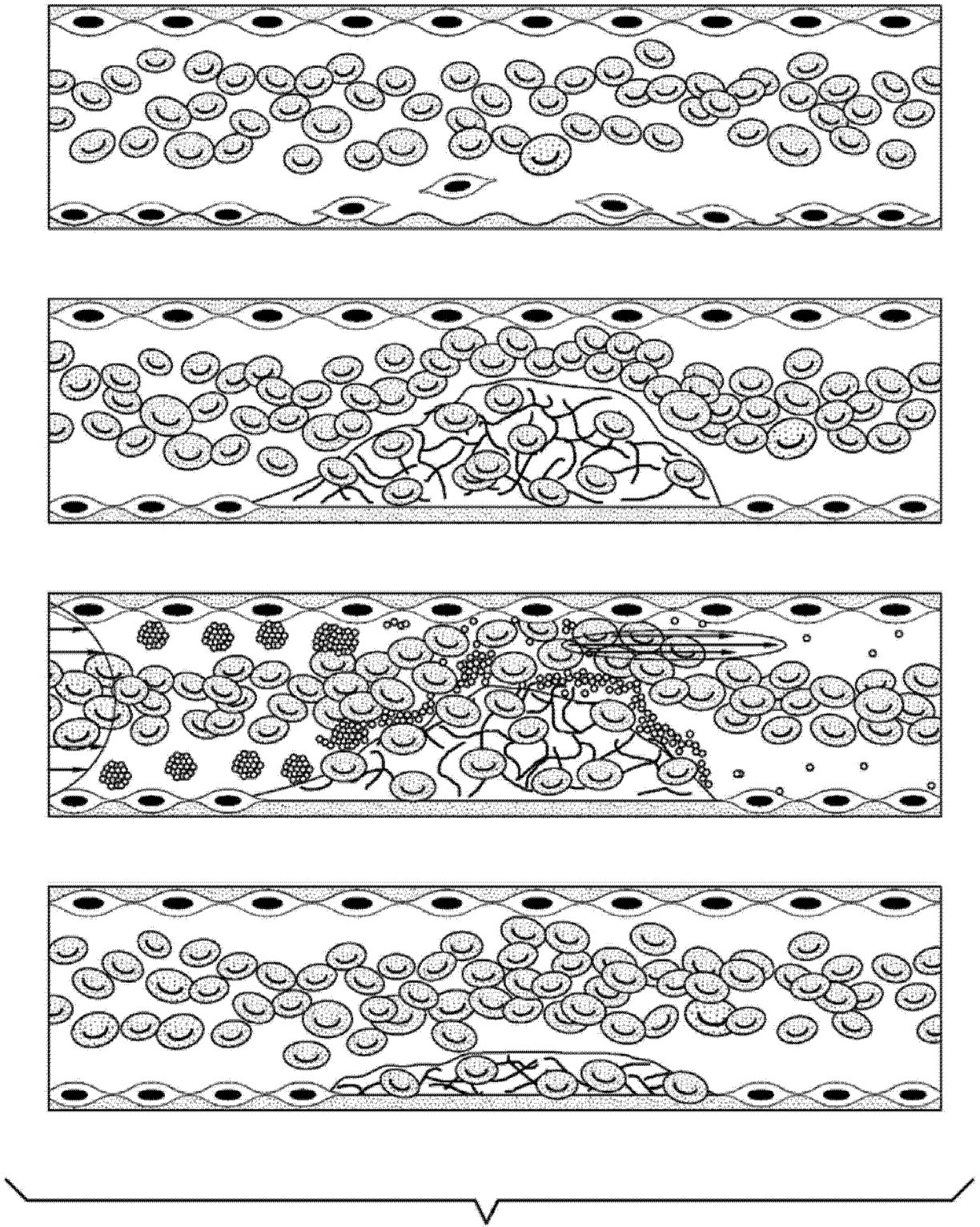


图 3A

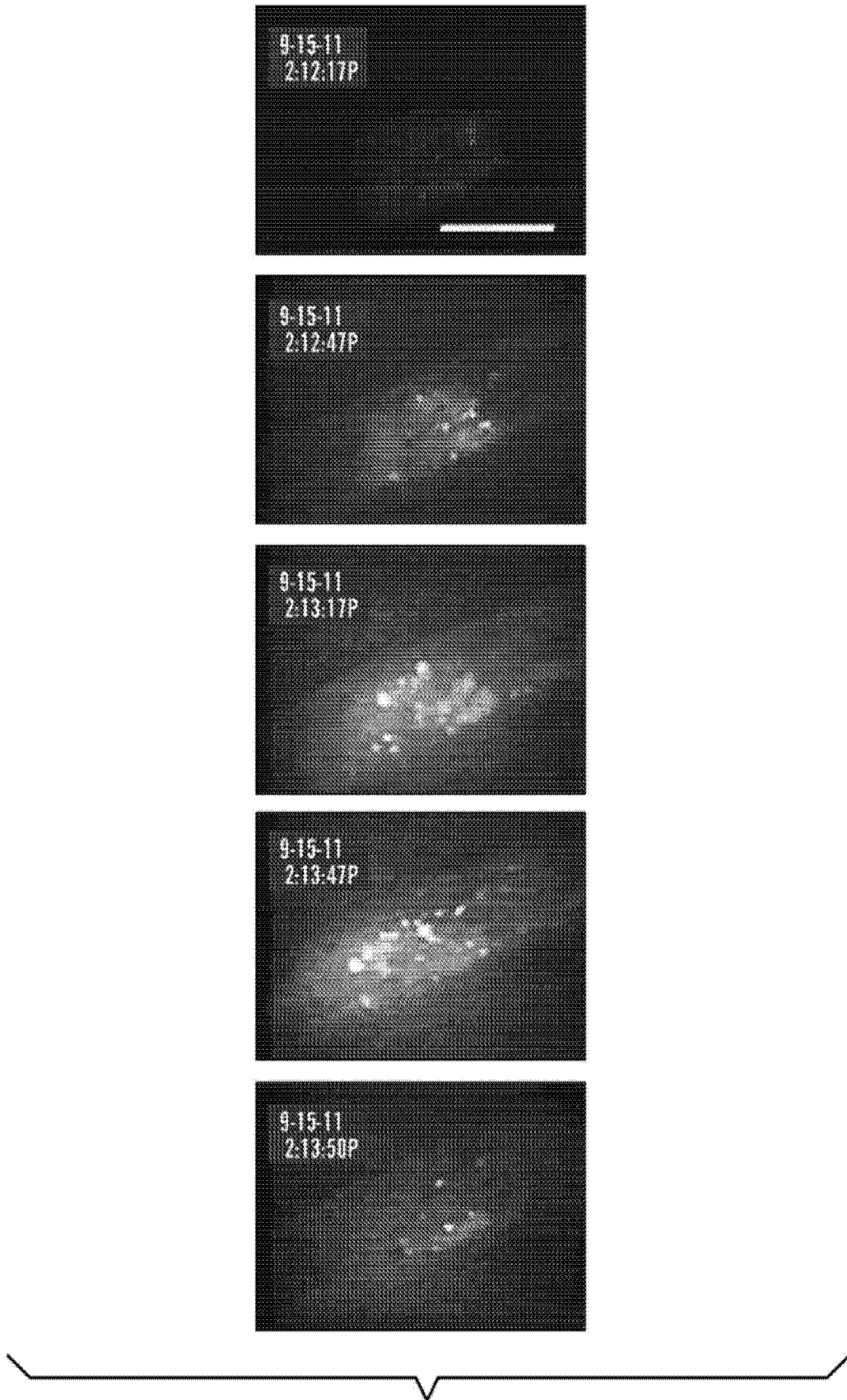


图 3B

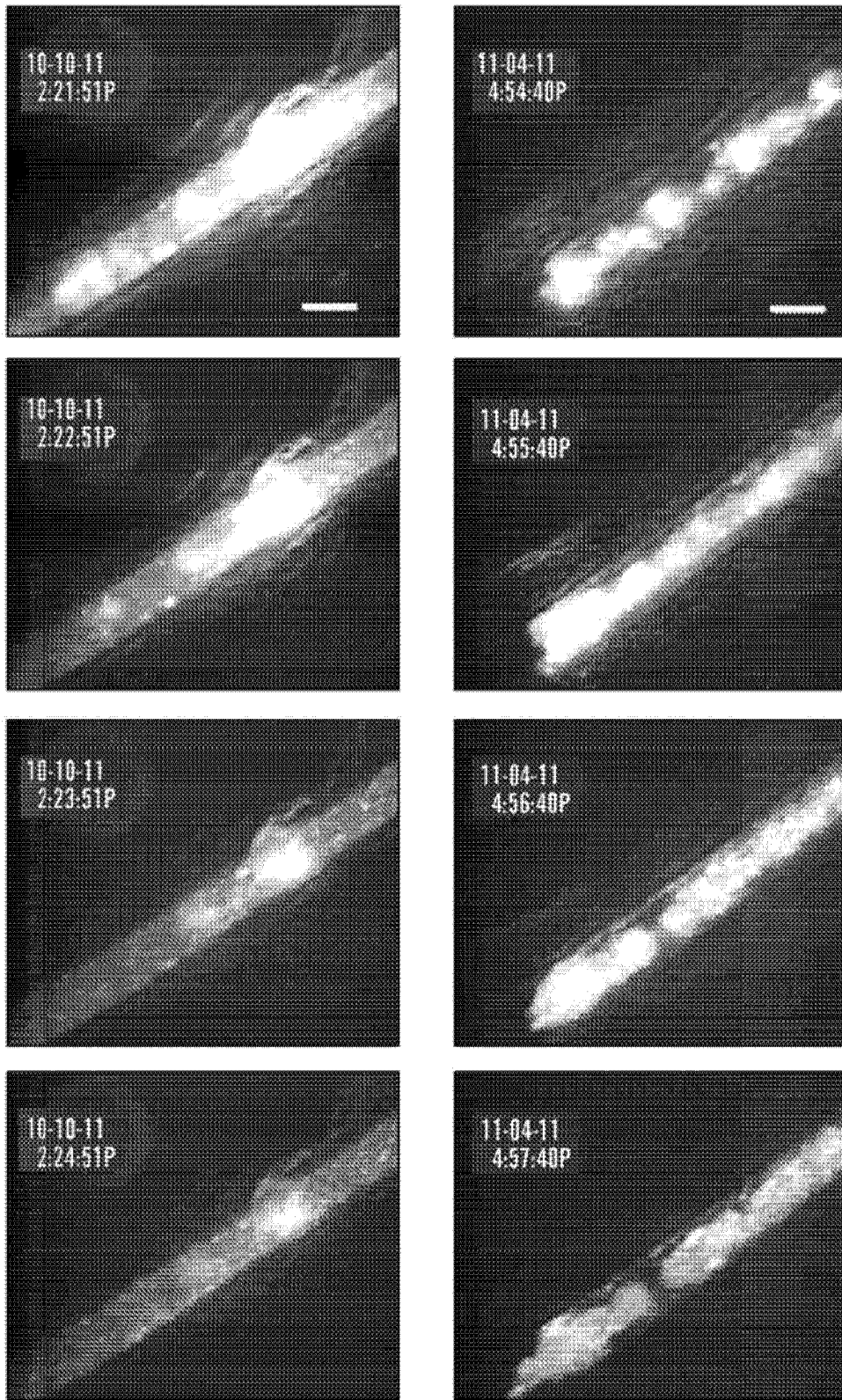


图 3C

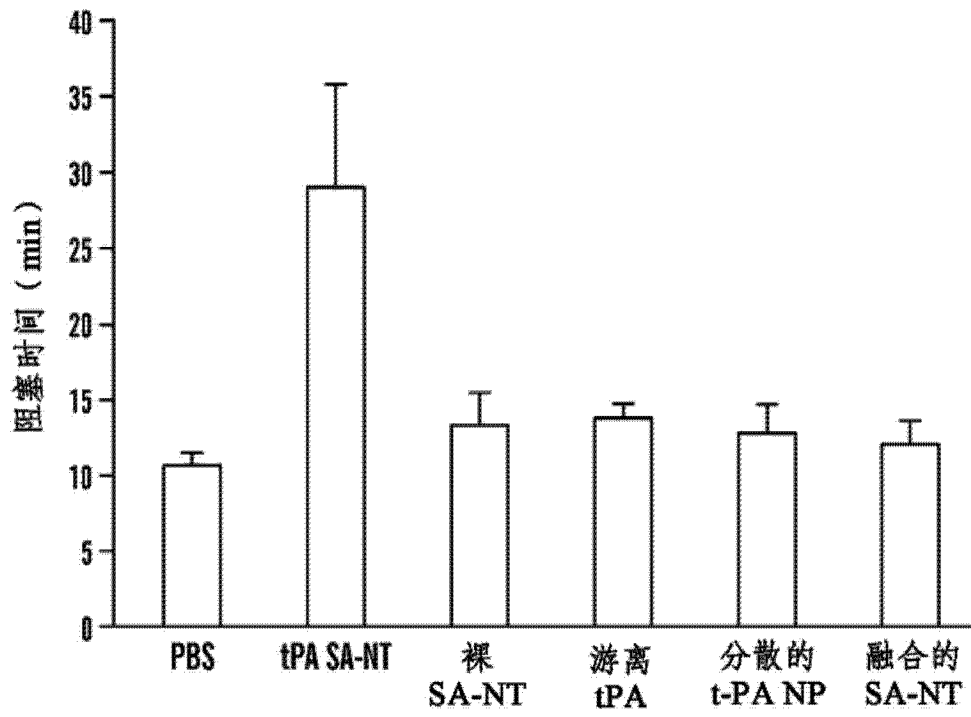


图 3D

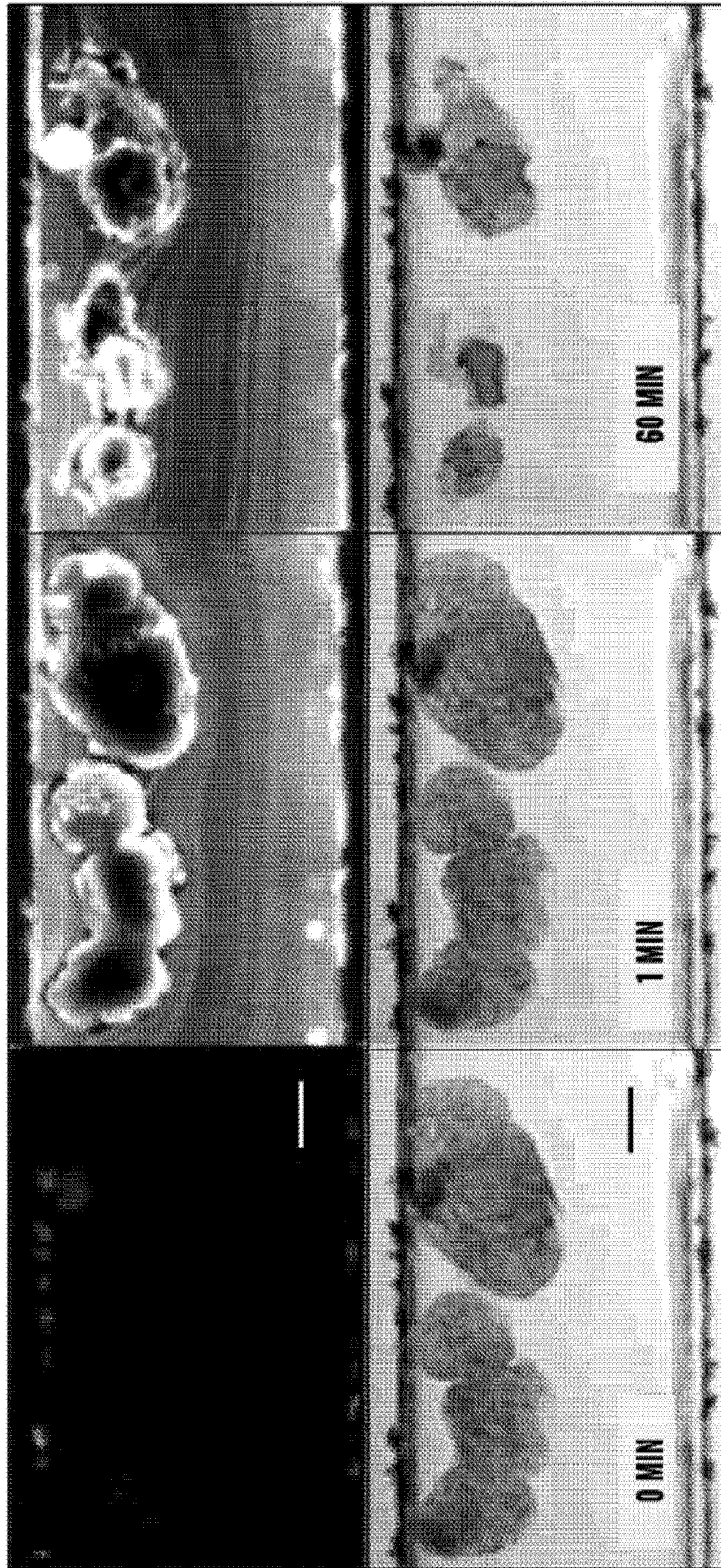


图 4A

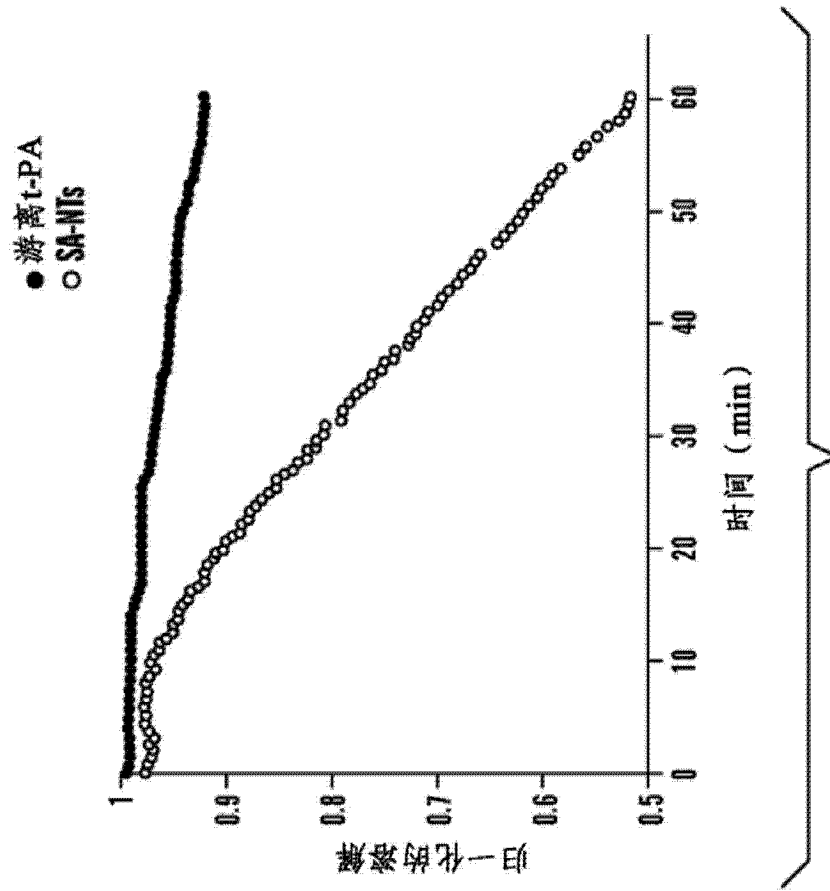


图 4B

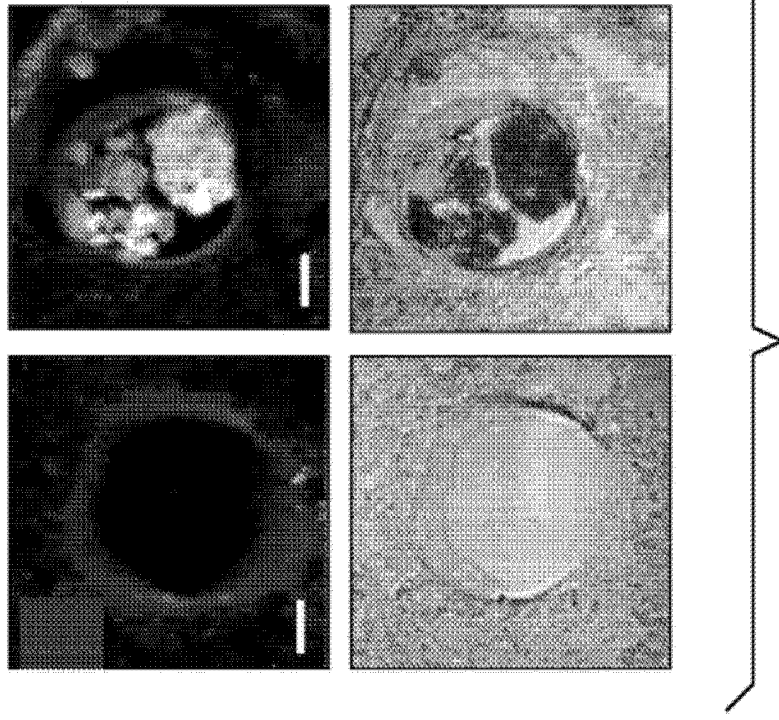


图 4C

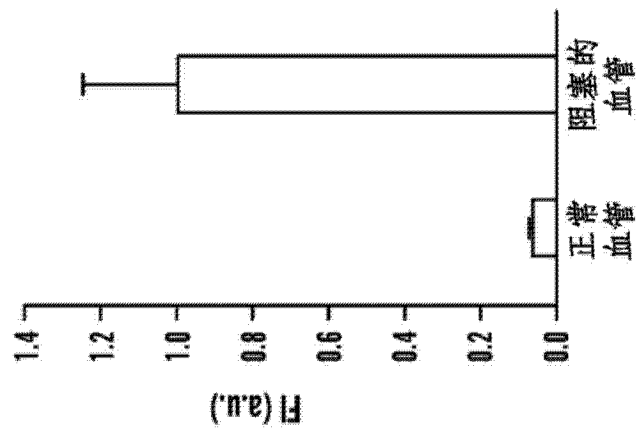


图 4D

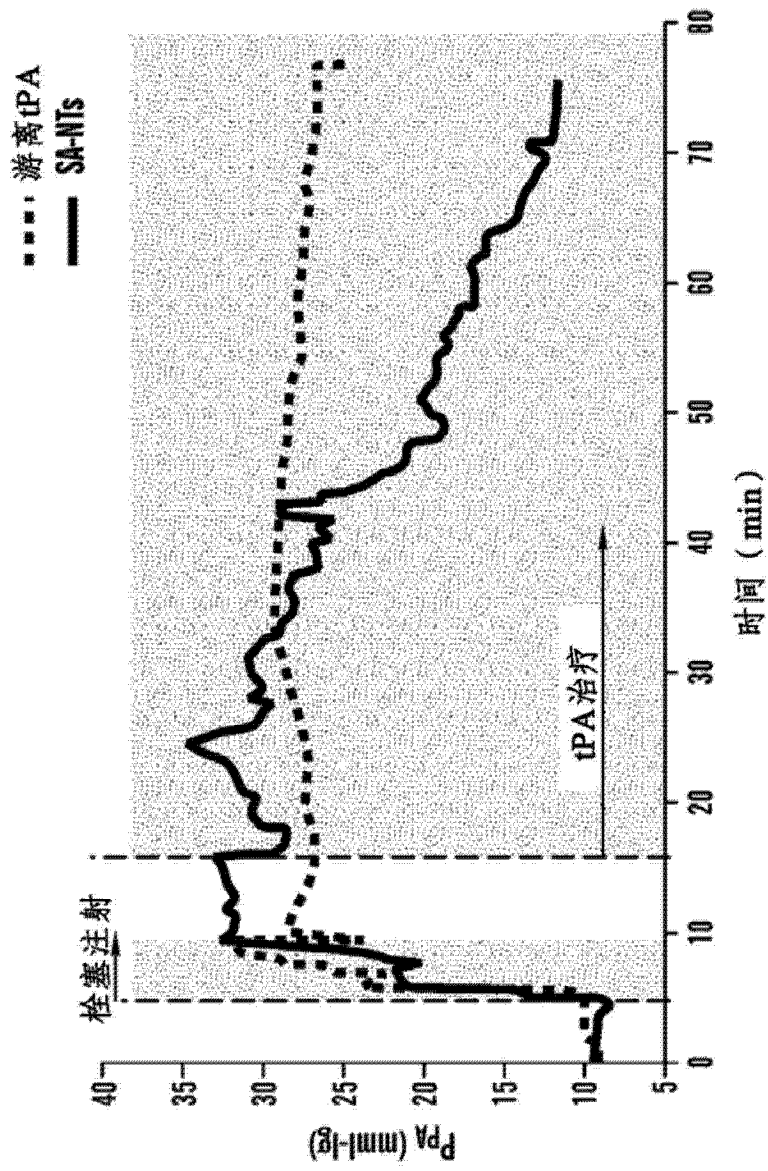


图 4E

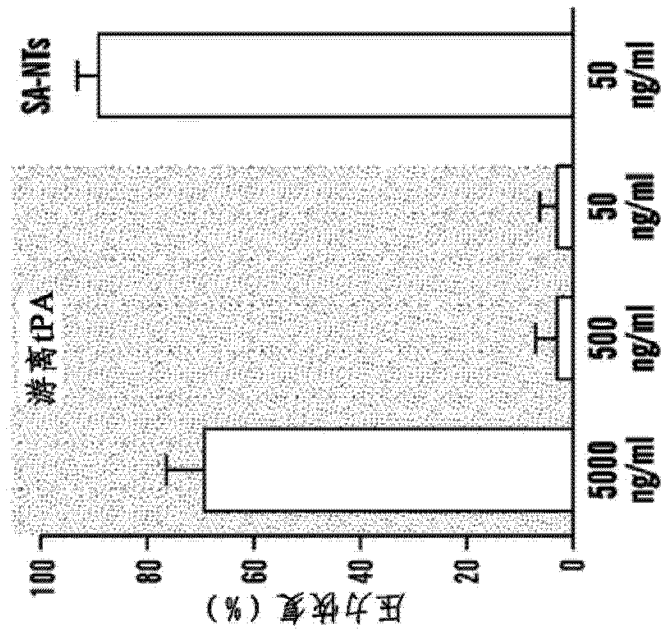


图 4F

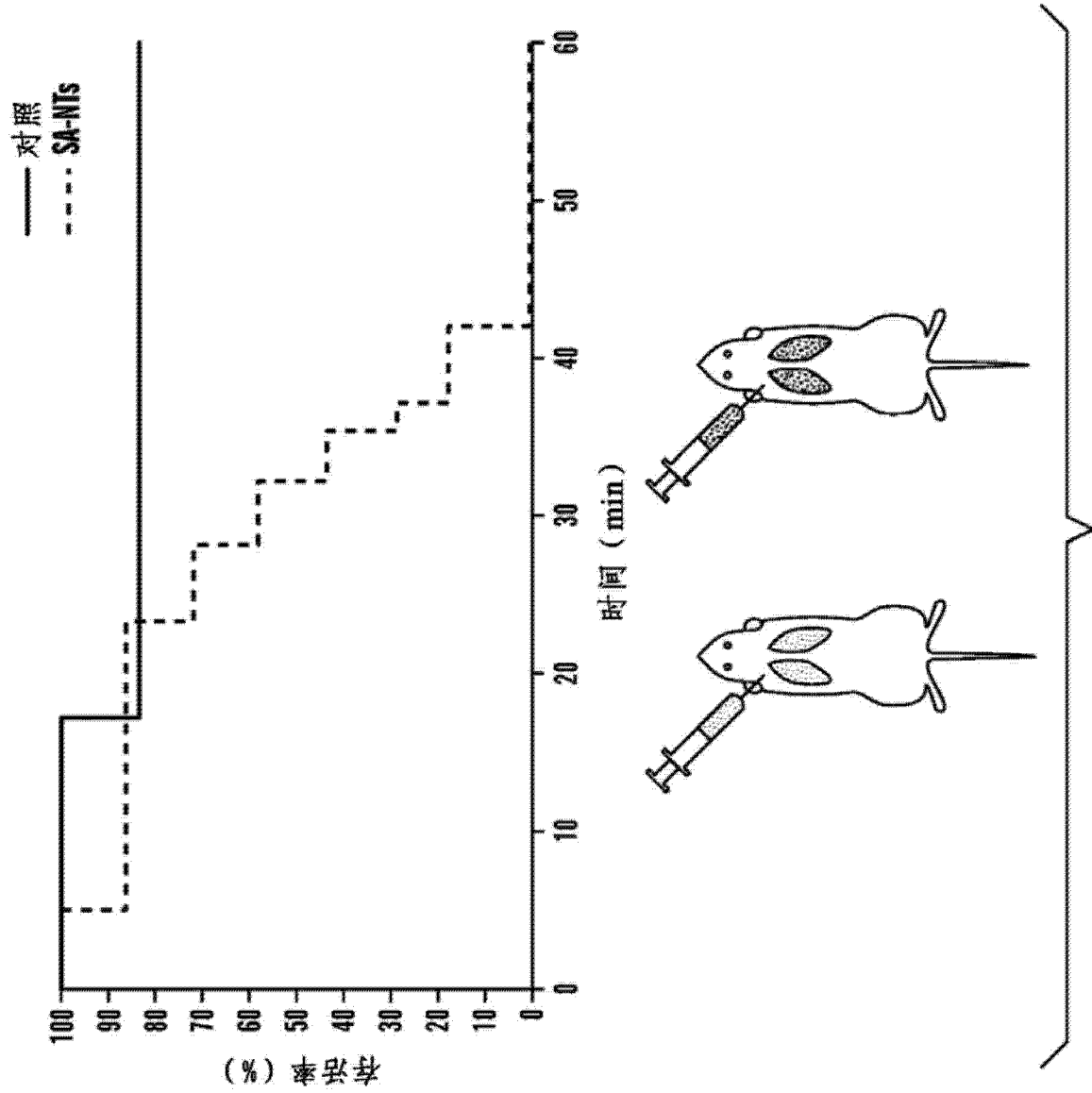


图 4G

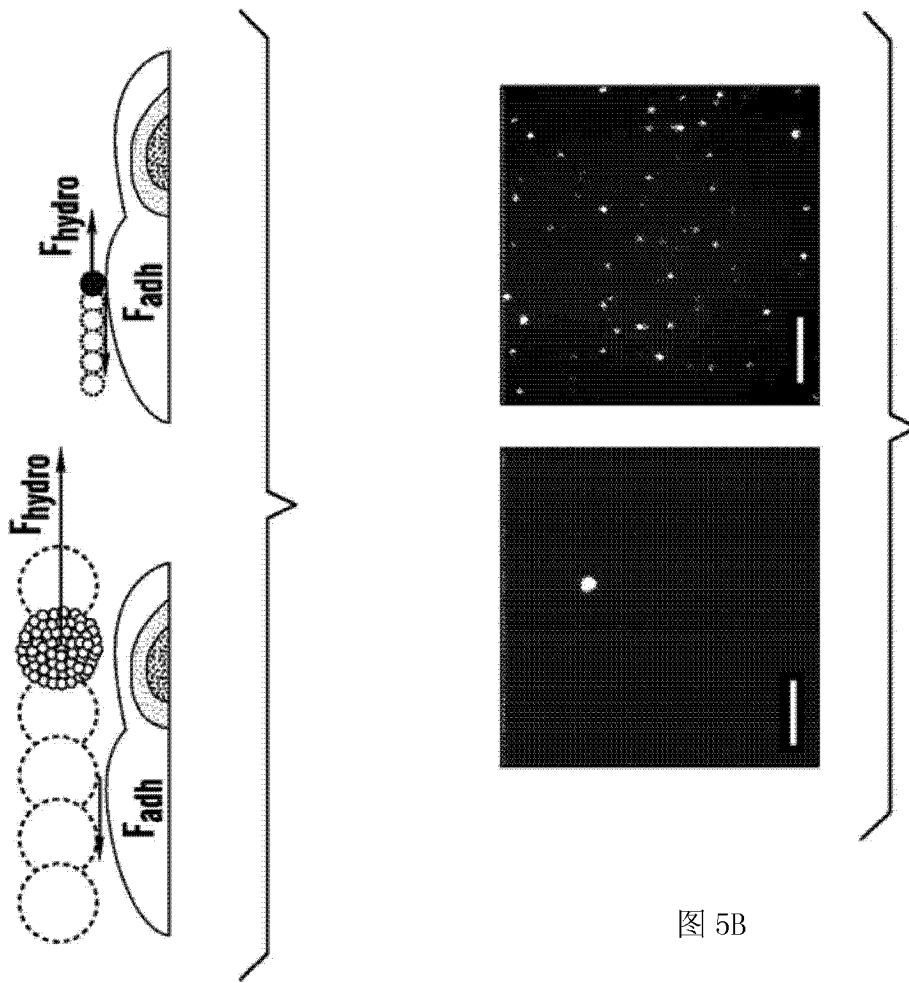


图 5A

图 5B

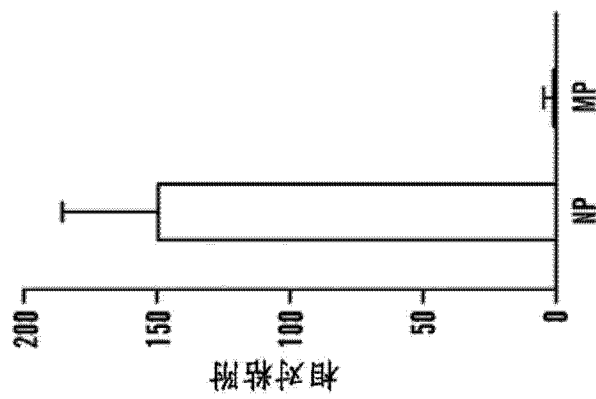


图 5C

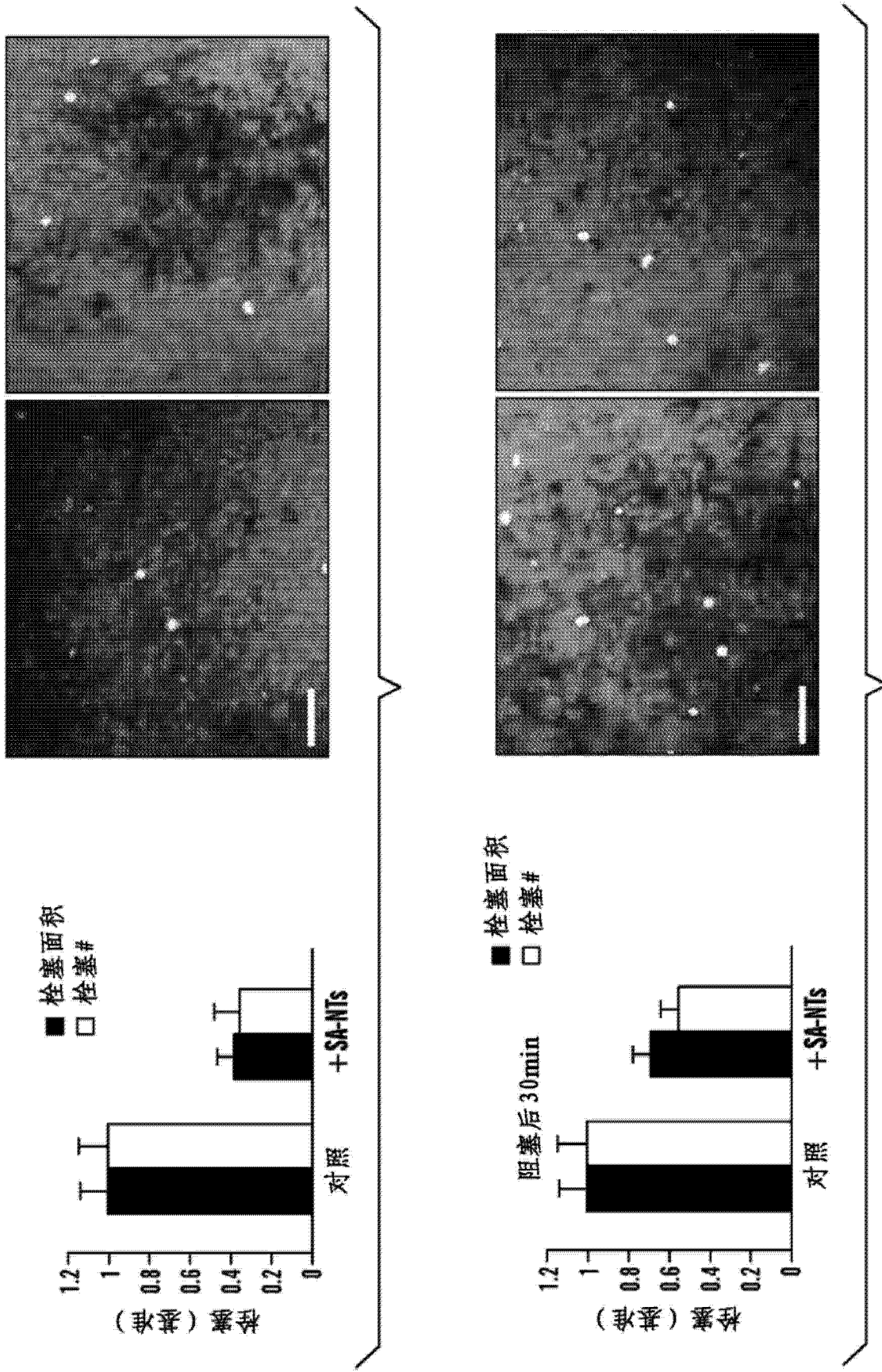


图 6A

图 6B

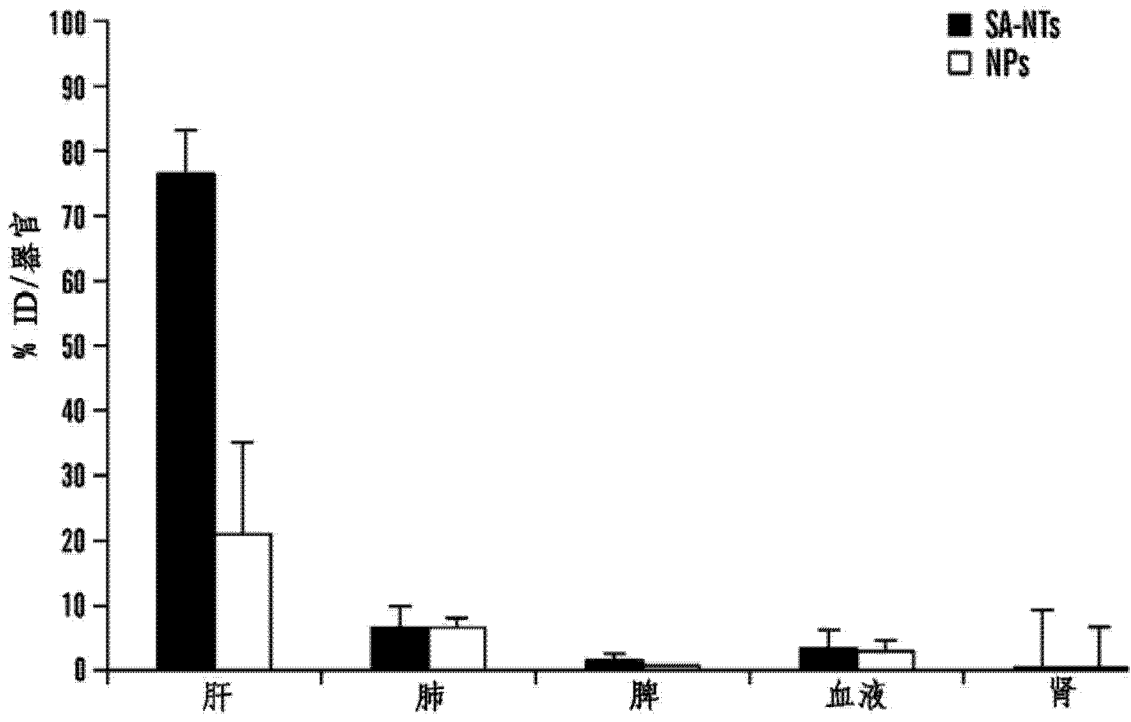


图 7

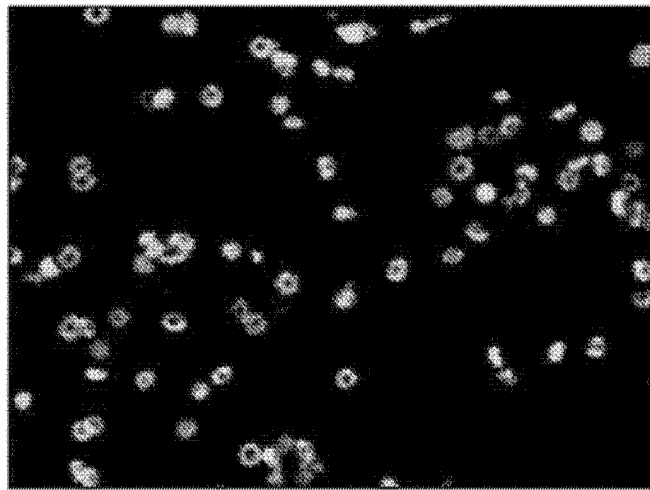


图 8

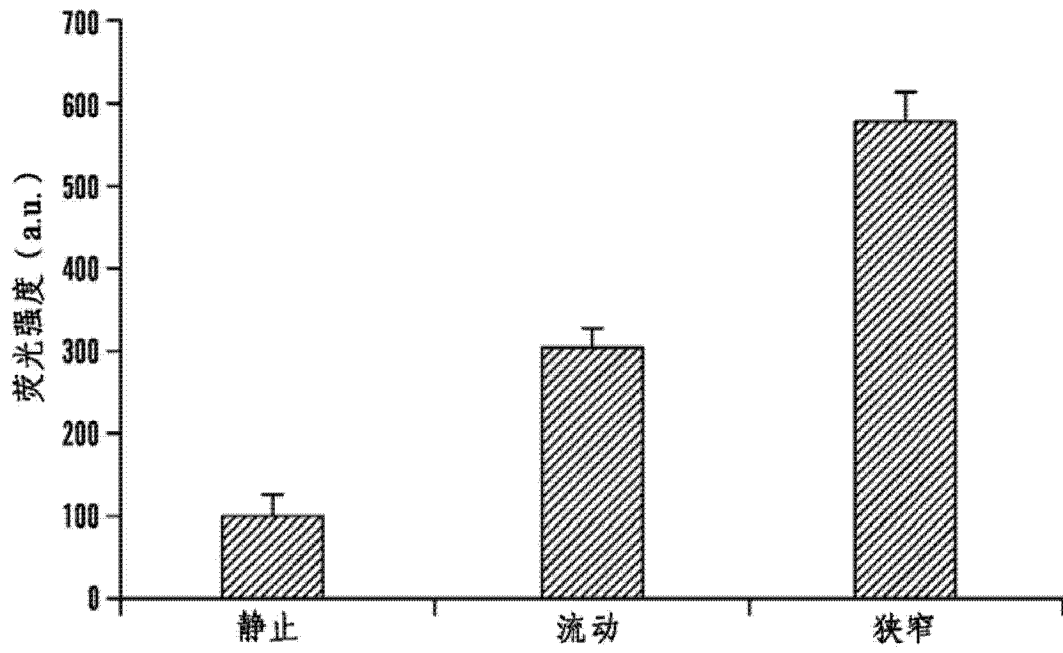


图 9

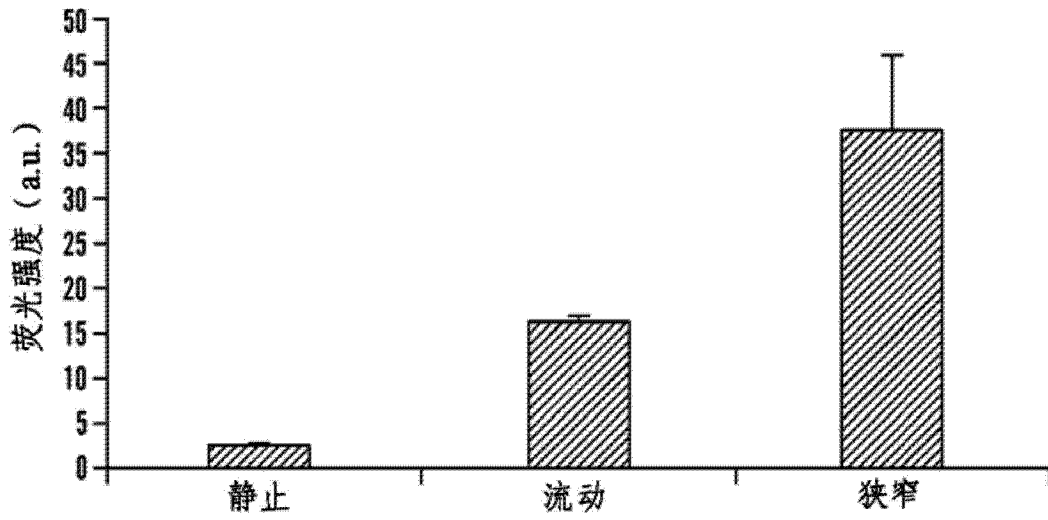


图 10

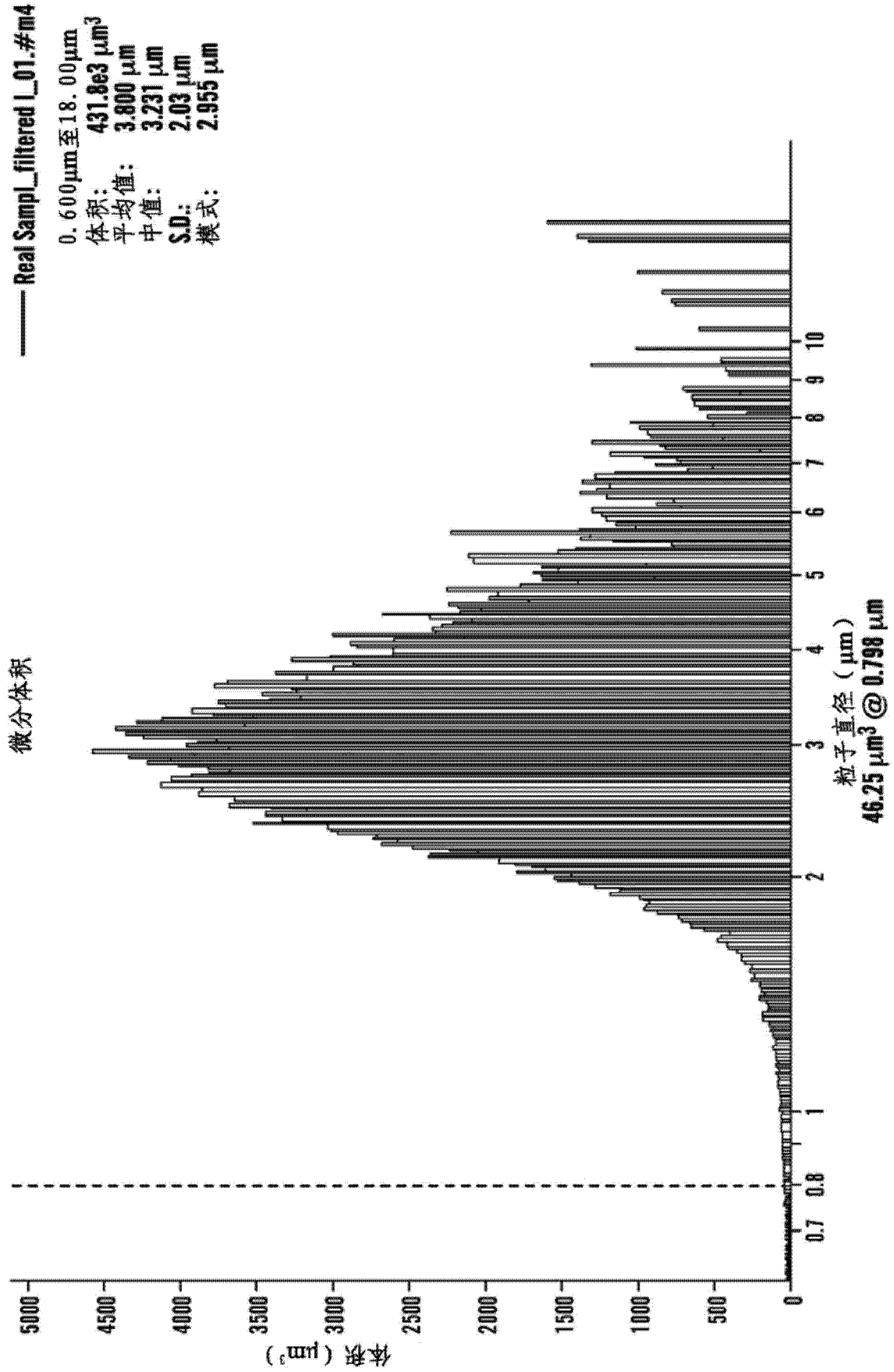


图 11

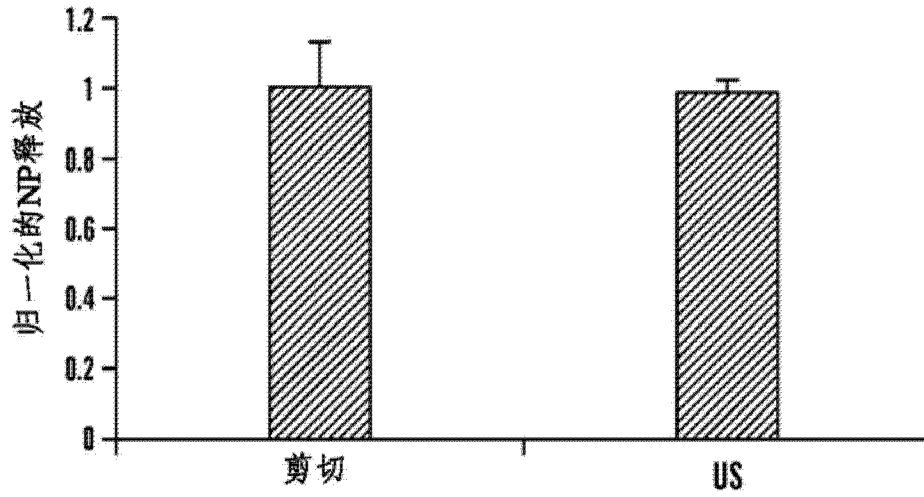


图 12

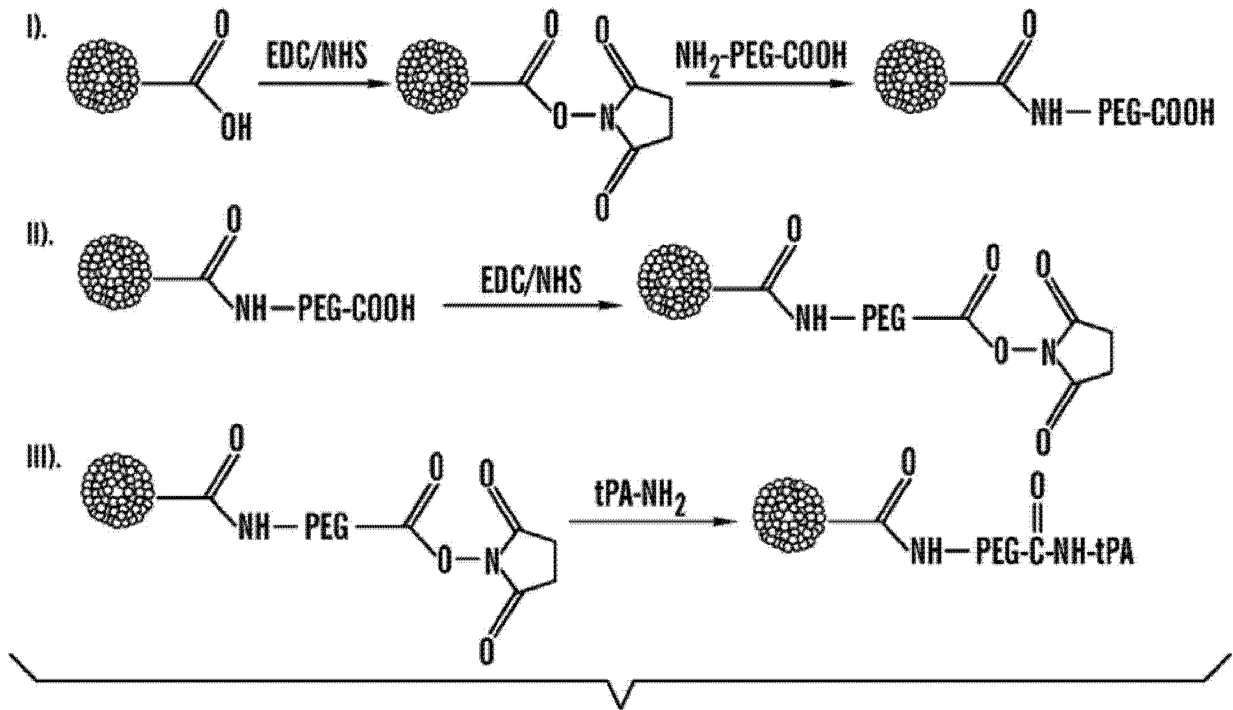


图 13