



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102470098 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 23

(21) 申请号 201080029950. 7

(22) 申请日 2010. 06. 25

(30) 优先权数据

09164301. 5 2009. 07. 01 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 12. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2010/052918 2010. 06. 25

(87) PCT申请的公布数据

W02011/001351 EN 2011. 01. 06

(71) 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 D·布丁斯基 J·A·皮克马特

B·施米特 H·格吕尔

S·朗戈埃斯

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

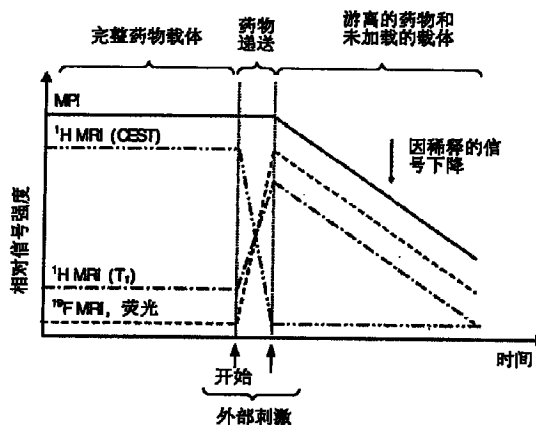
权利要求书 2 页 说明书 27 页 附图 6 页

(54) 发明名称

用于 MPI 引导的药物递送的刺激 - 响应性载体

(57) 摘要

本发明涉及组合物,其包括形成空腔的壳结构,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合;其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部,并且其中所述造影剂包括能够被磁性粒子成像(MPI)检测的磁性粒子,其中所述造影剂中包含的至少大于5%(w/w)的所述磁性粒子的磁矩为至少10⁻¹⁸m²A,其中所述磁性粒子优选由Fe、Co、Ni、Zn或Mn或它们的合金或它们中任一种的氧化物组成。本发明还涉及这类组合物或包括形成空腔的壳结构的组合物作为载体在药物受控递送中的应用,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被MPI检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;以及涉及用于药物递送过程控制的数据采集方法,所述方法包括通过MPI对所述组合物的检测或定位。在另一方面,本发明涉及用于治疗病理学状况的组合物,其中所述治疗包括通过施加刺激释放所述药物。



1. 包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合;其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部,并且其中所述造影剂包括能够被磁性粒子成像(MPI)检测的磁性粒子,其中所述造影剂中包含的至少大于5%(w/w)的所述磁性粒子的磁矩为至少 $10^{-18}\text{m}^2\text{A}$,其中所述磁性粒子优选由Fe、Co、Ni、Zn或Mn或它们的合金或它们中任一种的氧化物组成,更优选由 Fe_2O_3 或 Fe_3O_4 组成。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中至少大于5%(w/w)的所述磁性粒子的再磁化时间少于10毫秒/粒子。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述造影剂与所述壳结构的外侧或内部缔合,或与所述药物缔合,或包埋于所述壳结构的空腔中。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中所述壳结构包括脂质体、聚合物囊泡、纳米胶囊或它们的任意混合物,优选包含热敏性或压敏性材料。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的组合物,其中所述外部刺激能够形成孔洞和/或分解所述壳结构。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述外部刺激是升温、降温、增压和/或降压。

7. 组合物作为载体在药物受控递送中的应用,所述组合物为:

(i) 包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被磁性粒子成像(MPI)检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或

(ii) 根据权利要求1-6中任一项所述的组合物。

8. 根据权利要求7所述的应用,其中所述受控递送包括使用MPI和任选存在的磁共振成像(MRI)进行检测或定位。

9. 根据权利要求8所述的应用,其中所述受控递送进一步包括通过施加外部刺激释放所述壳结构的内容物,所述外部刺激优选是升温、降温、增压和/或降压的刺激。

10. 用于控制药物递送过程的数据采集方法,所述方法包括在施加外部刺激释放所述壳结构的内容物之前、期间和/或之后,通过MPI对组合物进行检测或定位,所述组合物为:

(i) 包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被MPI检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或

(ii) 根据权利要求1-6中任一项所述的组合物。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述检测或定位另外使用MRI。

12. 根据权利要求10或11所述的方法,其中所述方法包括通过施加外部刺激释放所述壳结构的内容物的另一步骤,所述外部刺激优选是升温、降温、增压和/或降压的刺激。

13. 组合物,用于治疗病理性症状,所述组合物为:

包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被MPI检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或

根据权利要求1-6中任一项所述的组合物。

14. 根据权利要求 13 所述的组合物,其中所述药物是通过施加刺激而被施用,其中所述刺激通过局部加热系统、通过电场、通过磁场、通过聚焦超声辐射和 / 或通过射频辐射传送,导致所述药物从所述壳结构释放至外部。

15. 根据权利要求 13 或 14 所述的组合物,所述组合物能够用 MPI 或可选地用 MRI 进行检测或定位。

用于 MPI 引导的药物递送的刺激 - 响应性载体

技术领域

[0001] 本发明涉及包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合;其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部,并且其中所述造影剂包括能够被磁性粒子成像(MPI)检测的磁性粒子,其中所述造影剂中包括的至少大于5%(w/w)的所述磁性粒子的磁矩为至少 $10^{-18}\text{m}^2\text{A}$,其中所述磁性粒子优选由Fe、Co、Ni、Zn或Mn或它们的合金或它们中任一种的氧化物组成。本发明还涉及这类组合物或包括形成空腔的壳结构的组合物作为载体在药物受控递送中的应用,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中其中所述造影剂能够被MPI检测,并且所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部,以及涉及用于控制药物递送过程的数据采集方法,所述方法包括通过MPI对所述组合物的检测或定位。本发明的另一方面涉及用于治疗病理学状况的这类组合物,其中所述治疗包括通过施加刺激来释放药物。

背景技术

[0002] 药物递送是用于向人类或动物施用药学上、治疗上或诊断上有效的化合物以达到医学效果的不同方法或过程的总称。为了改善产物有效性和安全性以及患者的便利和依从性,药物递送技术可改善药物释放曲线、药物吸收性、分布和/或消除。经典的药物递送可利用非介入性的经口、局部、经粘膜和呼吸途径等。常规的药物递送策略是基于药物的系统性施用,由于不理想的生物分布和毒性,这常为患者带来显著的副作用。这类系统性方法的重要缺点在于一方面疗效取决于在患病或靶向组织或器官中的最低所需药物浓度,并且另一方面取决于机体的非靶向部分中的药物毒性作用。

[0003] 为了克服此困难,作为药物递送领域中的新方面,开发出基于载体如脂质体或聚合物胶束载体的局部和受激的药物递送。此技术比经典的系统性疾病治疗方法具有显著优点,因为在提高药物的局部浓度的同时,可避免系统性副作用。由此,定位的药物递送对于许多疾病或病理学状况可以是选择方案,特别是如果其它治疗方法如外科手术不可行或过于危险。

[0004] 基于载体的药物递送通常通过以下进行:首先给载体装入所选药物或物质,然后通过理想的部位施加诸如温度或压力刺激等外部触发来释放所述物质或载药(Torchilin,2005,Nature Reviews Drug Discovery,4,145-160)。

[0005] 基于载体的药物递送技术已成功与造影剂联用。例如,通过将造影剂包封于脂质体的内腔中而将刺激-响应性脂质体与磁共振成像(MRI)造影剂联用(McDannold et al.,2004,Radiology,230,743-752)。MRI是重要诊断技术,其常用在医院中以用于诊断目的,并且能够在高空间分辨率下对软组织进行非介入性成像。该技术基于本体水分子的成像,水分子以非常高的浓度存在于所有组织中而遍布机体。作为造影剂,使用钆或锰离子的络合物,其减少水分子的质子的纵向(T_1)和横向(T_2)弛豫时间。由于其性能,MRI表现出能够监测载体结构中包括的诸如药物等物质的递送。

[0006] 但是,在该方法中,由于显著的 T_2 缩短和扩散作用,在载体内部的初始造影剂浓度很高,以至无法在干预开始时很容易地检测这些载体的浓度。仅在加热时, T_1 造影剂活化并稀释而提供 MRI 中的阳性造影。类似的考虑是将药物递送载体和包括 T_2^* 磁共振 (MR) 造影剂的造影剂或 ^{19}F 示踪剂联用。这些可选的方法在药物释放之前或药物释放之后产生造影上的问题,并且通常不提供可定量的信号值。由此,当使用用于药物递送的刺激-响应性载体时,迄今为止没有临床使用的成像方法适于在整个治疗过程中提供定量信息。

[0007] 因此,需要在整个治疗过程中提供定量信息的有效且可靠的成像引导的药物递送方法以及实施此类方法的设备。

发明内容

[0008] 本发明解决了该需求,并提供通过刺激-响应的载体的用于磁性粒子成像 (MPI) 引导的药物递送的装置和方法。以上目的特别地通过包括形成空腔的壳结构的组合物得以实现,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合;其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部,并且其中所述造影剂包括能够被磁性粒子成像 (MPI) 检测的磁性粒子,其中所述造影剂中包含的至少大于 5% (w/w) 的所述磁性粒子的磁矩为至少 $10^{-18}\text{m}^2\text{A}$,其中所述磁性粒子优选由 Fe、Co、Ni、Zn 或 Mn 或它们的合金或它们中任一种的氧化物组成,更优选由 Fe_2O_3 或 Fe_3O_4 组成。

[0009] 所述组合物结合了刺激-响应性载体的有利性质,即能够在施加合适的信号、刺激或作用之后在预设位置处释放物质,特别是药物,以及能够从产生高灵敏度和分辨率的非线性再磁化分析中直接检测磁性纳米颗粒的空间分布的磁性粒子成像 (MPI) 技术的有利性质。特别地,显示出能够被 MPI 检测的造影剂产生的 MPI 成像信号不受在组合物或载体中加入造影剂的影响。此外,显示出在从载体释放造影剂时信号仍未受影响。由此,对比基于 MRI 的方法,在药物释放前使用磁性粒子成像可定量示踪所述组合物,并且可在药物释放之后继续示踪所述组合物内容物的进一步分布。

[0010] 在本发明的一个优选实施方案中,至少大于 5% (w/w) 的所述磁性粒子的再磁化时间少于 10 毫秒/粒子。

[0011] 在本发明的另一个优选实施方案中,所述造影剂与所述壳结构的外侧或内部缔合,或与所述药物缔合,或包埋于所述壳结构的空腔中。

[0012] 在本发明的又一个实施方案中,所述壳结构包括脂质体、聚合物囊泡 (polymersome)、纳米胶囊或它们的任意混合物。在一个特别优选的实施方案中,所述壳包含热敏性或压敏性材料。

[0013] 在本发明的又一个优选实施方案中,上述的外部刺激能够形成孔洞和/或分解所述壳结构。

[0014] 在本发明的又一个优选实施方案中,所述外部刺激是升温、降温、增压和/或降压。

[0015] 本发明的另一个方面涉及组合物作为载体在药物受控递送中的应用,所述组合物为:(i) 包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被磁性粒子成像 (MPI) 检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或(ii) 上述的组合物。

[0016] 在本发明的又一个优选实施方案中,所述受控递送包括使用 MPI 检测或定位。在本发明的又一个可选实施方案中,所述受控递送包括使用 MPI 和磁共振成像 (MRI) 进行检测或定位。

[0017] 本发明的又一个优选实施方案涉及组合物作为载体在上述药物受控递送中的应用,其中所述受控递送还包括通过施加外部刺激释放所述壳结构的内容物,所述组合物为:(i) 包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被磁性粒子成像 (MPI) 检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或(ii) 上述的组合物。在本发明的一个特别优选的实施方案中,所述外部刺激是升温、降温、增压和 / 或降压的刺激。

[0018] 本发明的又一个方面涉及用于控制药物递送过程的数据采集方法,所述方法包括在施加外部刺激释放所述壳结构的内容物之前、期间和 / 或之后,通过 MPI 检测或定位组合物,所述组合物为:(i) 包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被 MPI 检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或(ii) 上述的组合物。

[0019] 在本发明的又一个优选实施方案中,用于控制药物递送过程的数据采集方法包括通过 MPI 和另外通过 MRI 的检测或定位。在本发明的又一个实施方案中,用于控制药物递送过程的数据采集方法包括通过 MPI 和另外通过 MRI 进行检测或定位。

[0020] 在本发明的又一个优选实施方案中,上述用于控制药物递送过程的数据采集方法包括通过施加外部刺激释放所述壳结构的内容物的另外步骤。在本发明的一个特别优选的实施方案中,所述外部刺激是升温、降温、增压和 / 或降压的刺激。

[0021] 本发明的又一个方面涉及用于治疗病理性症状的组合物,所述组合物为:包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被 MPI 检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或上述组合物。

[0022] 在本发明的一个优选实施方案中,其中所述药物通过施加刺激来给药,其中所述刺激通过局部加热系统、通过电场、通过磁场、通过聚焦超声辐射和 / 或通过射频辐射进行,使得所述药物从所述壳结构释放至外部。

[0023] 在本发明的另一个优选实施方案中,所述组合物可使用 MPI 检测或定位的。在本发明的又一个实施方案中,所述组合物可使用 MPI 和 MRI 检测或定位。

附图说明

[0024] 图 1:在来自包封各自试剂的载体的药物递送过程中,在不同的成像模式下的相对信号强度的图示。

[0025] 图 2:用于制备脂质体的微包裹囊泡 (MCV) 技术的图示。

[0026] 图 3:UV-Vis 吸收 (阴影线) 和动态光散射计数 (交叉阴影线) 作为洗脱体积的函数的图。

[0027] 图 4:在载 DNA 溶液进行凝胶渗透色谱之后收集的流出物的琼脂糖凝胶电泳 (3% 琼脂糖凝胶,溴化乙啶染色) 的结果示意图。左侧的行 (A) 对应参比 DNA 溶液。其它行根据各洗脱体积 (mL) 进行标记。

[0028] 图 5:在加热前 (A) 和在 50°C 下加热 30 分钟之后 (B), 载 DNA 的脂质体溶液琼脂糖凝胶电泳 (3% 琼脂糖凝胶, 溴化乙啶染色) 的结果示意图。

[0029] 图 6:以 15°C /min 的加热和冷却速率对载 DNA/Resovist 的脂质体溶液进行 20°C -60°C 之间的加热 / 冷却循环的热谱图。

[0030] 图 7:在 50°C 下经过不同加热时间加热的载 DNA/Resovist 脂质体溶液的琼脂糖凝胶电泳 (3% 琼脂糖凝胶, 溴化乙啶染色) 的结果示意图。A 行表示 DNA 梯带参比样品, B 行表示鲑鱼精 DNA 参比溶液, 标记为 0-30 的行对应载 DNA/Resovist 的脂质体样品的不同加热时间 (分钟)。

[0031] 图 8:在加热至 55°C 之前 (谱图下部) 和之后 (谱图上部) 的载 DNA/Resovist 的脂质体的 ^{31}P NMR 谱图。

[0032] 图 9:在正温度梯度 (点)、负温度梯度 (上三角)、第二正温度梯度 (倒三角) 和第二负温度梯度 (十字) 过程中测得的载 DNA/Resovist 的脂质体的温度依赖性 R_1 的图。

[0033] 图 10:在加热之前 (A), 在 50°C 下加热 1min 之后 (B), 以及在 50°C 下加热 30min 之后 (C), 使用 MCV 方法制备的载 Resovist/DNA 的热敏感性脂质体的 Cryo-TEM 图像。黑斑是 Resovist 颗粒。刻度尺表示 200nm。

[0034] 图 11:在加热之前和在 50°C 下加热 1min、4min 和 30min 之后, 载 Resovist/DNA 的热敏性脂质体的 MPS 信号 (作为频率的函数)。

具体实施方式

[0035] 本发明涉及通过刺激 - 响应性组合物或载体以用于磁性粒子成像 (MPI) 引导的药物递送的装置和方法。

[0036] 尽管将根据具体实施方案描述本发明, 但是该描述不应理解为限制含义。

[0037] 在详细描述本发明的示例性实施方案之前, 给出对于理解本发明重要的定义。

[0038] 如在本说明书和在随附的权利要求书中所使用的, 除非另有清楚指示, 单数形式“一”或“一个”还包括各复数。

[0039] 在本发明的情境中, 术语“约”和“大约”表示本领域技术人员将理解的精确度间隔而仍然确保所述特征的技术效果。该术语通常表示 $\pm 20\%$ 、优选 $\pm 15\%$ 、更优选 $\pm 10\%$ 、并且甚至更优选 $\pm 5\%$ 的所述数值的偏差。

[0040] 应理解术语“包含 / 括”是非限制性的。出于本发明的目的, 应理解术语“由...组 / 构成”是术语“包含 / 括”的优选实施方案。如果下文中将组集定义为包括至少一些实施方案, 这表示还包括优选地仅由这些实施方案构成的组集。

[0041] 此外, 在说明书和权利要求书中的术语“第一”、“第二”、“第三”或“(a)”、“(b)”、“(c)”、“(d)”等用于区别相似的要素, 并且不必描述次序或时序。应理解如此使用的术语在合适的情况下是可互换的, 并且在此所述的本发明的实施方案能够以除在此描述或说明之外的其它次序操作。

[0042] 如果术语“第一”、“第二”、“第三”或“(a)”、“(b)”、“(c)”、“(d)”等涉及方法或应用的步骤, 在所述步骤之间没有时间或时间间隔连贯性, 即所述步骤可同时进行或在所述步骤中可以存在秒、分钟、小时、天、周、月或甚至年的时间间隔, 除非在本申请中另有说明, 如在上下文中提出。

[0043] 应理解本发明不限于在此所述的特定的方法、规程、试剂等,因为这些都可以变化。还应理解的是在此所使用的术语是仅出于描述特定实施方案的目的,并不意图限制本发明的范围,其仅由随附的权利要求限定。除非另有限定,在此所使用的所有技术和科学术语具有与本领域技术人员通常理解相同的含义。

[0044] 如上所述,本发明在一方面涉及包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合;其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部,并且其中所述造影剂包括能够被磁性粒子成像(MPI)检测的磁性粒子,其中所述造影剂中包含的至少大于5% (w/w)的所述磁性粒子的磁矩为至少 $10^{-18}\text{m}^2\text{A}$,其中所述磁性粒子优选由Fe、Co、Ni、Zn或Mn或它们的合金或它们中任一种的氧化物组成,更优选由 Fe_2O_3 或 Fe_3O_4 组成。

[0045] 在此使用的术语“壳结构”是指包膜样的结构,其通常由具有相同或相似的化学、物理和/或生物性质的小单元或实体构成。此外,包膜样结构形成空腔,即从内部阻隔外部环境,并因此作为外部和内部环境、条件等之间的界限。根据本发明的壳结构优选地可以由疏水层构成。所述层可以是单层或双层。双层结构的侧面可以具有不同性质和/或可以由不同的成壳单元构成。优选地,两侧将包括指向壳结构或膜内部的疏水性尾部结构。所述壳结构可具有多层形式或单层形式,其包括如小或大的多层囊泡、小的单层囊泡或大的单层囊泡。所述壳结构可具有任意合适的形式或尺寸,例如所述壳结构可以是球形的,可以是椭圆形,可以是圆形或梨形、哑铃状、扁平、金字塔形等。所述壳结构可优选能够自组装。

[0046] 在本发明的一个常规实施方案中,所述成壳单元可以包括疏水性尾部和亲水性头部。所述壳结构的内部或空腔可优选构成亲水性环境如水性溶液。或者,所述壳结构的空腔可以包括亲水性环境。所述壳结构空腔的环境可包括与外部相同的环境条件或不同的环境条件。在此使用的术语“环境条件”是指pH,有机或无机离子的浓度、一种或多种盐的存在、渗透压的存在等。例如,所述壳结构空腔的pH可以比外部pH更低、相同或更高,在所述壳结构中可以存在渗透压或可以存在渗透平衡等。

[0047] 除了成壳单元之外,所述壳还可包括提供其它功能的成分(element)。该其它成分的实例是靶向实体,其允许通过相容的成分与所述壳结构相互作用和/或识别所述壳结构,或将成分稳定或去稳定,这修改了所述壳结构的化学、物理和/或生物性质。这些成分通常存在于所述壳结构的外部或外表面,并且可以或不突起进入所述壳结构的内部和/或所述壳结构的空腔。特别优选地是允许所述壳结构靶向特定的组织类型、特定的器官、细胞或细胞类类型或特定的机体部分,特别是动物体或人体的成分。例如,靶向实体的存在可导致所述壳结构并由此所述整个组合物靶向器官如肝、肾、肺、心、胰腺、胆囊、脾、淋巴结构、皮肤、脑、肌肉等。或者,靶向实体的存在可导致靶向特定的细胞类型如在表面表达相互作用或可识别的蛋白的癌细胞。在本发明的一个优选的实施方案中,所述壳结构可包含蛋白质或肽或它们的片段,其在所述壳结构的外部或内部提供相互作用的表面。蛋白质或肽成分的实例是能够与受体分子结合的配体、能够与配体或其它受体相互作用的受体分子、能够与其抗原相互作用的抗体或抗体片段或它们的衍生物、或亲合素、链霉亲合素、中性亲合素、凝集素。本发明还可考虑结合性相互作用体(interactors)如生物素的存在,所述生物素可如以生物素化合物如蛋白质或肽或壳结构单元等的形式存在,或可以在所述壳结构本身的内部或外部存在。所述壳结构还可包含能够与相容的集合体(integrators)

如维生素结合蛋白或抗体等相互作用的维生素或抗原等,其可存在于所述壳结构表面和 / 或突起进入所述壳结构和 / 或进入所述壳结构的空腔中。

[0048] 所述壳结构还可被其它化合物,优选被提高其稳定性和 / 或循环寿命,影响它的生物分散性,改性它的免疫性质等的化合物包覆。这类包覆的实例包括存在碳水化合物分子,优选存在糖基化形式,更优选是本领域技术人员已知的对于组织或细胞类型常见的生物相关的糖基化形式,或在壳结构的外层或外部存在 PEG(聚乙二醇)。特别优选的是使用聚乙二醇 2000。甚至更特别优选的是使用低聚丙三醇(OG)类。使用 OG 改性的热敏性脂质体的使用实例是 Lindner 等,2008, *Journal of Controlled Release*, 125, 112-120。

[0049] 常规的壳结构的尺寸在约 30nm- 约 1000nm。优选的尺寸在约 50nm- 约 400nm。

[0050] 在此使用的术语“包括药物的壳结构”是指药物可存在于所述壳结构的空腔中、所述壳结构的表面处、在外部和内部之间的壳形成边界区域如单层或双层边界本身、或同时在这些腔室中的一个或多个处,如从外部延伸经过边界进入所述壳结构的空腔中、或从边界部分延伸进入所述壳结构的空腔中、或从边界部分延伸进入外部。所述药物还可根据本文上述的一种或多种改性方法进行改性,如糖基化、生物素化、使用 PEG 包覆等。可选地,药物可经过化学或生物学改性以能够存在于所述壳结构的表面、边界区域或空腔中。所述药物可以是单体、低聚物或聚合物。其存在可按照渗透情况进行调节,本领域技术人员已知所述壳结构的电荷或任何其它合适的参数。除了药物,在所述壳结构中可包含本领域技术人员已知的任何辅助分子,如稳定化分子、助剂、分解酶抑制剂、电荷稳定剂、结构稳定剂、盐、缓冲液、抗氧化剂、螯合剂、染料如荧光染料、成像化合物等。

[0051] 在此使用的术语“药物”是指可用于治疗、治愈、防御 (prophylaxis)、预防 (prevention) 或诊断病理学状况 (condition) 如疾病 (disease) 或紊乱 (disorder) 的任何物理、化学或生物学物质,或可将其用以另外强化物理、生理或心理活动。该术语还指美容应用的物质,其起到营养目的或这些方面的任意组合。在一个优选实施方案中,所述术语是指生物活性剂。在此使用的术语“生物活性剂”是指生物学活性的试剂,其包括治疗性药物、内源性分子和药理学活性的试剂如抗体;营养分子;美容剂;诊断剂;和用于成像的其它造影剂。还包括活性试剂,其包括活性试剂的药学可接受盐。

[0052] 药物的实例包括核酸如多聚核苷酸、反义核苷酸(基因治疗剂)、RNA 分子、DNA 分子、siRNA 分子、miRNA 等、碳水化合物、蛋白质或肽、小分子、脂质、脂多糖、非肽或非蛋白质药物。在本发明的范围中可包括聚合性质的药物,并包括小于 1500g/mol,或甚至小于 500g/mol 的相对小分子量的药物。

[0053] 由此,在本发明的情境中考虑的生物活性剂包括具有治疗或预防作用的任何化合物。它可以是影响或参与组织生长、细胞生长、细胞分化的化合物、能够引起生物学作用如免疫反应的化合物、或可以是在一个或多个生物过程中起到任何其它作用的化合物。一系列非限制性的实例包括抗微生物剂(包括抗细菌剂、抗病毒剂和抗真菌剂)、抗病毒剂、抗肿瘤剂、凝血酶抑制剂、抗血栓剂、溶栓剂、纤维蛋白溶解剂、血管痉挛抑制剂、钙通道阻滞剂、血管舒张剂、抗高血压剂、抗微生物剂、抗生素、表面糖蛋白受体抑制剂、抗血小板剂、抗有丝分裂剂、微管抑制剂、抗分泌剂、肌动蛋白抑制剂、改型抑制剂 (remodeling inhibitors)、抗代谢药、抗增殖药(包括抗血管生成剂)、抗癌化疗剂、抗炎性类固醇或非甾族抗炎剂、免疫抑制剂、生长激素拮抗剂、生长因子、多巴胺激动剂、放疗剂、细胞外基质

组分、ACE 抑制剂、自由基清除剂、螯合剂、抗氧化剂、抗聚合酶剂和光动力治疗剂。

[0054] 相对小的肽可以通过氨基酸的数量表示（如二肽、三肽、四肽）。具有相对少量的酰胺键的肽还可被称为寡肽（至多 50 个氨基酸），而具有相对高数量（大于 50 个氨基酸）的肽可称为多肽或蛋白质。除了氨基酸残基的聚合物之外，某些蛋白质还可通过所谓的四级结构表征，所述四级结构为一种不必由酰胺键化学连接，而是通过本领域技术人员已知的诸如静电力和范德华力等力结合的一些多肽的簇合物。在此使用的术语肽、蛋白质或它们的混合包括以上所有的可能性。通常，蛋白质和 / 或肽根据其生物活性进行选择。在一个特别的实施方案中，蛋白质或肽可以是生长因子。

[0055] 可有利地包含在所述壳结构的肽或蛋白质或包含肽或蛋白质的实体的其它实例包括但不限于免疫原性肽或免疫原性蛋白质，其包括但不限于以下：

[0056] 毒素，如白喉毒素或破伤风毒素。

[0057] 病毒表面抗体或病毒的部分，如腺病毒、爱泼斯坦 - 巴尔病毒 (Epstein-Barr virus)、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、疱疹病毒、HIV-1、HIV-2、HTLV-III、流感病毒、日本脑炎病毒、麻疹病毒、乳头瘤病毒、副粘病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、风疹病毒、牛痘（天花）病毒和黄热病毒。

[0058] 细菌表面抗体或细菌部分，如百日咳杆菌 (*Bordetella pertussis*)、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*)、破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*)、白喉杆菌 (*Corynebacterium diphtheria*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenza*)、克雷伯菌属 (*Klebsiella species*)、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、牛分枝杆菌 (*Mycobacterium bovis*)、麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)、结核分支杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、奈瑟双球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟菌 (*Neisseria meningitidis*)、变形杆菌属 (*Proteus species*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、沙门氏菌属 (*Salmonella species*)、志贺氏菌属 (*Shigella species*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、化脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholera*) 或鼠疫耶尔森菌 (*Yersinia pestis*)。

[0059] 引起的疾病的寄生虫表面抗体或寄生虫的部分如间日疟原虫（疟疾）(*Plasmodium vivax* (malaria))、恶性疟原虫（疟疾）(*Plasmodium falciparum* (malaria))、卵形疟原虫（疟疾）(*Plasmodium ovale* (malaria))、三日疟原虫（疟疾）(*Plasmodium malariae* (malaria))、热带利什曼虫（利什曼病）(*Leishmania tropica* (leishmaniasis))、杜氏利什曼虫（利什曼病）(*Leishmania donovani* (leishmaniasis))、巴西利什曼虫（利什曼病）(*Leishmania braziliensis* (leishmaniasis))、罗得西亚锥虫（昏睡症）(*Trypanosoma rhodesense* (sleeping sickness))、冈比亚锥虫（昏睡症）(*Trypanosoma gambiense* (sleeping sickness))、克氏锥虫（恰加斯氏病）(*Trypanosoma cruzi* (Chagas' disease))、曼森氏裂体吸虫（血吸虫病）(*Schistosoma mansoni* (schistosomiasis))、埃及裂体吸虫（血吸虫病）(*Schistosoma haematobium* (schistosomiasis))、日本裂体吸虫（血吸虫病）(*Schistosoma japonicum* (schistosomiasis))、旋毛虫（旋毛虫病）(*Trichinella spiralis* (trichinosis))、*Strongyloides duodenale*（钩虫病）、十二指肠钩虫

(钩虫病)(*Ancylostoma duodenale*(hookworm))、美洲钩虫(钩虫病)(*Necator americanus*(hookworm))、班氏丝虫(丝虫病)(*Wucheria bancrofti* (filariasis))、马来丝虫(丝虫病)(*Brugia malaya*(filariasis))、罗阿丝虫(丝虫病)(*Loa loa*(filariasis))、*Dipetalonema perstaris*(丝虫病)、麦地那龙线虫(丝虫病)或旋盘尾丝虫(丝虫病)(*Onchocerca volvulus*(filariasis))。

[0060] 免疫球蛋白,如 IgG、IgA、IgM、抗狂犬病免疫球蛋白和 / 或抗牛痘免疫球蛋白。

[0061] 抗毒素,如肉毒抗毒素、抗白喉抗毒素、气性坏疽抗毒素或破伤风抗毒素。

[0062] 引发对手足口病免疫响应的抗体。激素和生长因子,如促卵泡激素、催乳素、血管生成素、表皮生长因子、降血钙素、促红细胞生成素、促甲状腺素释放激素、胰岛素、生长激素、胰岛样生长因子 1 和 2、骨骼生长因子、人绒毛膜促性腺素、促黄体素、神经生长因子、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、促黄体生成激素释放激素 (LHRH)、甲状旁腺素 (PTH)、促甲状腺激素释放激素 (TRH)、抗利尿激素、胆囊收缩素和促皮质素释放激素;细胞因子,如干扰素、白介素、集落刺激因子和肿瘤坏死因子;纤维蛋白溶酶,如尿激酶、肾纤维蛋白溶酶原激活因子;和凝血因子,如蛋白质 C、因子 VIII、因子 IX、因子 VII 或抗凝血酶 III。

[0063] 其它蛋白质或肽的实例是白蛋白、心钠素、肾素、超氧化物歧化酶、 α 1- 抗胰蛋白酶、肺表面活性蛋白、杆菌肽、苯丁抑制素、环孢霉素、 δ - 睡眠诱导肽 (DSIP)、内啡肽、胰高血糖素、短杆菌肽、黑素细胞抑制因子、神经降压素、催产素、生长抑素、壬肽抗压素、血清胸腺因子、胸腺素、DDAVP、皮啡肽、甲硫脑啡肽、肽聚糖、满足素、胸腺喷丁、纤维素降解产物、去脑啡肽、 α - 内啡肽、促性腺激素释放激素、亮丙瑞林、 α -MSH 或美克法胺。

[0064] 抗肿瘤药,如六甲蜜胺、氟尿嘧啶、安吡啶、羟基脲、天门冬酰胺酶、异环磷酰胺、博来霉素、环己亚硝脒、白消安、美法仑、苯丁酸氮芥、巯嘌呤苷、氮芥、甲氨蝶呤、顺铂、丝裂霉素、环磷酰胺、甲基苄肼、阿糖胞苷、替尼泊忒、达卡巴嗪、噻替派、放线菌素、硫鸟嘌呤、柔红霉素、苏消安、道诺霉素、噻替派、雌莫斯啉、长春碱、乙环氧啉、长春新碱、依托泊苷、去乙酰长春酰胺或紫杉醇。

[0065] 抗微生物药,包括:抗生素,如氨比西林、乙氧萘青霉素、阿莫西林、苯唑青霉素、阿洛西林、青霉素 G、羧卡青霉素、青霉素 V、双氯青霉素、苯基乙基青霉素、氟氯青霉素、氧哌嗪青霉素、甲亚胺青霉素、磺卞青霉素、甲氧苄青霉素、替卡西林、美洛西林。头孢菌素类,如头孢克洛、头孢噻吩、头孢羟氨苄、头孢匹硫、头孢孟多、头孢拉定、头孢三嗪、头孢磺啉、头孢唑啉、头孢他啶、头孢雷特、头孢曲松钠、头孢西丁、头孢呋辛、头孢乙腈、拉他头孢或头孢氨卡。氨基糖苷类,如阿米卡星、新霉素、地贝卡星、卡那霉素、庆大霉素、奈替米星或妥布霉素。大环内酯类,如两性霉素 B、新生霉素、杆菌肽、制霉菌素、克林霉素、多粘菌素类、粘杆菌素、螺旋霉素、红霉素、大观菌素、林可霉素或万古霉素。四环素类,如金霉素、土霉素、地美环素、罗列环素、强力霉素、四环素或米诺环素。其它抗生素,如氯霉素、利福霉素、利福平或甲砒霉素。

[0066] 化疗药物,如磺胺类药物:磺胺嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺甲噁唑、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲氧吡嗪、磺胺呋唑、磺胺苯吡唑、磺胺林、磺胺二甲异嘧啶、磺胺甲基嘧啶、磺胺异噁唑和具有磺胺甲噁唑或磺胺曲罗的甲氧苄氨嘧啶。

[0067] 抗尿路感染的药,如甲烷胺、喹诺酮(诺氟沙星、西诺沙星)、萘啶酸、硝基化合物(呋喃妥因、硝呋妥因醇)或噁唑酸。

- [0068] 用于厌氧性感染的药物,如甲硝唑。
- [0069] 用于结核病的药物,如氨基水杨酸、异烟肼、环丝氨酸、利福平、乙胺丁醇、硫卡利特、乙硫异烟胺或紫霉素。
- [0070] 用于麻风病的药物,如缩氨硫脲、利福平、氯苯吩嗪、阿地矾钠或二氢二苯矾 (DDS, 氨苯矾)。
- [0071] 抗真菌药,如两性霉素 B、甲酮康唑、克霉唑、咪康唑、益康唑、游霉素、氟胞嘧啶、制霉菌素和灰黄霉素。
- [0072] 抗病毒药,如阿昔洛韦、碘苷、金刚胺、美替沙脞、阿糖胞苷、阿糖腺苷或更昔洛韦。
- [0073] 阿米巴病的化学疗法,如氯喹、双碘氯喹、氯碘羟喹、甲硝唑、去氢依米丁、巴龙霉素、二氯尼特、康酸酯替硝唑和依米丁。
- [0074] 抗疟疾药,如氯喹、乙胺嘧啶、羟化氯喹、奎宁、甲氟喹、磺胺多辛 / 乙胺嘧啶、戊双脒、苏拉明钠、伯氨喹啉、甲氧苄啶或氯胍。
- [0075] 抗蠕虫病药,如酒石酸锑钾、硝噻哒唑、二羟基琥珀酸锑钠、羟胺硝喹、苄酚宁、哌嗪、二氯酚、吡喹酮、乙胺嗪、双羟萘酸噻嘧啶、羟甲硫蒽酮、扑蛲灵、左旋咪唑、锑波酚、甲苯咪唑、四咪唑、敌百虫、硫苯哒唑或氯硝柳胺。
- [0076] 抗炎剂,如乙酰水杨酸、甲芬那酸、阿氯酚酸、萘普生、偶氮丙酮 (azopropanone)、尼氟灭酸、苄达明、羟基保泰松、双氯芬酸、吡罗昔康、非诺洛芬、吡咯洛、氯吡洛芬、水杨酸钠、布洛芬舒林酸、吡咪美辛、噻洛芬酸、酮洛芬或托美汀。
- [0077] 抗痛风药物,如秋水仙碱或别嘌醇。
- [0078] 中枢作用 (阿片样) 镇痛剂,如阿芬太尼、美沙酮、苯胍米特、吗啡、丁丙诺菲、尼可吗啡、布托菲诺、镇痛新、可待因、哌替啶、右旋吗酰胺、哌替米特、右旋丙氧吩、舒芬太尼或芬太尼。
- [0079] 局部麻醉剂,如阿替卡因、马比佛卡因、布比卡因、丙胺卡因、依替卡因、普鲁卡、利多卡因或丁卡因。
- [0080] 用于帕金森氏病的药物,如金刚胺、苯海拉明、阿朴吗啡、爱普杷嗪、甲磺酸苄托品、麦角胺、比哌立登、左旋多巴、溴隐亭、利舒脞、卡比多巴、美噻吨、氯苯氧胺、邻甲苯海明、赛克立明、普环啶、右苄替米特或苯海索。
- [0081] 中枢作用肌肉松弛剂,如巴氯酚、异丙基甲丁双脞、氯美乍酮、氯唑沙宗、环苯扎林、丹曲洛林、苯甲二氮、非巴氨酯、美芬恶酮、甲苯丙醇、美他沙酮、美索巴莫或甲苯哌丙酮。
- [0082] 皮质类固醇类,包括:矿物皮质类固醇,如皮质醇、去氧皮质酮和氟氢可的松。糖皮质类固醇,如倍氯米松、倍他米松、可的松、地塞米松、氟轻松、氟轻松醋酸酯、氟可龙、氟米龙、氟泼尼龙、氟氢缩松、哈西缩松、肾上腺皮质素、甲羟松、甲强龙、帕拉米松、伯尼松龙、强的松和去炎松 (丙酮化物)。雄激素,其包括:用于治疗的雄性类固醇,如达那唑、氟甲睾酮、美睾酮、甲睾酮、睾酮及它们的盐。用于治疗的合成代谢类固醇,如卡鲁睾酮、诺龙及它们的盐、屈他雄酮、氧雄龙、乙雌烯醇、羟甲烯龙、美胸醇、康力龙、羟甲雄二烯酮或睾内酯。抗雄激素,如醋酸环丙氯地孕酮。用于治疗的含有雌激素类固醇的雌激素,如乙烯雌酚、雌二醇、雌素三醇、乙炔雌二醇、炔雌醇甲醚或炔雌醚。抗雌激素,如三对甲氧苯氯乙烯、克罗米酚、乙胺氧三苯醇、萘福昔定或他莫昔芬。孕激素类,如烯丙雌烯醇、脱氧炔诺酮、二甲炔酮、去

氢孕酮、炔雌烯醇、脱水羟基孕酮、双醋酸炔诺醇、炔诺醇、羟孕酮、左炔诺孕酮、利奈孕醇、甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、炔诺酮、诺塞甾酮、异炔诺酮、甲基炔诺酮和孕酮。

[0083] 甲状腺药物,包括用于治疗甲状腺药物,如左旋甲状腺素和碘赛罗宁。用于治疗抗甲状腺药物,如甲亢平、甲巯基咪唑、甲基硫氧嘧啶或丙基硫脲嘧啶。

[0084] 优选的治疗剂在癌症(如抗肿瘤)和心血管疾病的领域。

[0085] 本领域技术人员中已知制备适用于壳结构制剂的亲脂药物衍生物的方法,如 US 5, 534, 499 描述了治疗剂与磷脂的脂肪酸链的共价连接。

[0086] 本发明中的药物还可以是前药。本发明还考虑药物的任意组合,如本文上述的任意药物的组合。

[0087] 在此使用的术语“能够将其内容物释放至外部”是指所述壳结构能够至少一定程度地被溶解、崩解或打开以使得空腔中包括的成分流出和/或所述壳结构全部崩解。所述流出可以是部分或全部的,即约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或至多 100%的空腔内容物可被提供至所述壳结构的外部。所述壳结构的溶解、打开或崩解过程可以是永久或可逆的。特别地,如果使用能够自组装的壳结构的成分,可发生可逆的崩解过程。在可逆崩解时,可保持在其空腔或壳本身内部不存在内容物的空心壳结构。崩解或打开还可取决于刺激的持续时间、类型和形式。例如,一次性的限时刺激可导致所述壳结构的不可逆的永久崩解或导致所述壳结构的可逆崩解或打开(其可返回它的初始形式和/或尺寸)或在刺激结束时产生不同的形式和/或尺寸但总体相似的结构。优选地,限时性刺激可导致所述壳结构限时性的打开,这使得它的空腔中的部分内容物被释放。被释放的内容物部分可正比于或取决于刺激的持续时间。

[0088] 在此所述的术语“外部刺激”是指在所述本发明的组合物或壳结构的定位处条件的任意变化,其不源自所述壳结构或组合物内部,并且能够引起上述的释放。这类条件变化可以是一种或多种参数如温度、压力、pH、离子浓度、流体运动、磁场变化、电场变化、去稳定化分子的存在等的变化。对于外部,所述刺激可以源自所述壳结构外部、所述组合物外部、所述组合物所在位置的组织或器官的外部、或机体或生物体整体的外部。优选地,通过合适的设备或装置提供所述刺激,所述设备或装置可适合在作用位置处的生理和/或生化条件。特别优选的刺激通过高强度聚焦超声(HIFU)、高强度射频(RF)或快速变换磁场产生。这些刺激可产生温度变化、压力变化或温度和压力变化。在另一个优选的实施方案中,能够进行磁性粒子成像的装置也可例如通过调节其使用强度或能量来用于产生这类刺激。

[0089] 在此使用的术语“造影剂”是指能够被磁性粒子成像(MPI)检测的任意合适的造影剂。优选地,该术语是指包含或由至少一个磁性粒子构成,更优选包含或由多个不同或相同的磁性粒子或集合构成的试剂,其可通过磁性粒子成像独立地或作为集团进行检测。

[0090] 在此使用的术语“磁性粒子成像”或“MPI”是指依赖于磁铁材料的磁化曲线的非线性和在特定的磁场强度下的粒子的磁化饱和现象的技术。磁性造影剂的再磁化通常取决于参数,如磁性粒子或材料的组成、它的体积和它的磁各向异性、总体粒径和一个或多个磁芯(如果磁性粒子包括多个独立的磁芯)的尺寸和它的分布等。该术语特别是指上述或来源于 Gleich 等人,2005, Nature, 435, 1214-1217 的在多个空间维度如零维、一维、二维或三维中的磁性粒子成像技术。零维磁性粒子成像的实例是磁性粒子光谱(MPS),其通常提供再磁化信号而不重构其图像。一维磁性粒子成像的实例是使用如在 Sattel 等人,2009, Journal

of Physics D:Applied Physics,42,1-5 中所述的单侧装置的采集方法。二维磁性粒子成像的实例是在将一维磁性粒子成像拓展至二维时可行的采集方法。三维磁性粒子成像的实例是经典的 MPI。

[0091] 在此使用的术语“能够被磁性粒子成像检测的”是指在造影剂中存在一种或多种参数允许如上所述地通过 MPI 对造影剂检测,优选诊断学上合适的检测或高分辨率的检测。一个这类参数是将造影剂识别为至少一个磁性粒子,优选为多个不同或相同的磁性粒子或集合。所述集合可以例如包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20 或至多 100 个不同的磁性粒子。在此使用的术语“不同的”是指粒径差异、质量差异、磁矩差异、组成差异、磁各向异性差异、再磁化时间差异等或这些差异的任意组合。

[0092] 优选地,根据本发明的造影剂可在所述造影剂中包括大于 5% (w/w) 的磁性粒子,其磁矩为至少 $10^{-18}\text{m}^2\text{A}$,更优选为至少 2×10^{-18} 、 4×10^{-18} 、 6×10^{-18} 或 $8\times 10^{-18}\text{m}^2\text{A}$,或甚至更优选为至少 $10^{-17}\text{m}^2\text{A}$ 。所述造影剂中更优选 6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%,甚至优选 80%、90%、95%,或甚至 100% (w/w) 的磁性粒子的磁矩为至少 $10^{-18}\text{m}^2\text{A}$ 。在本发明的另一个实施方案中,在根据本发明组合物所含的造影剂中,5%数量的单独磁性粒子的磁矩为至少 $10^{-18}\text{m}^2\text{A}$ 。更优选地,在根据本发明组合物所含的造影剂中,6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%,甚至更优选 80%、90%、95%或甚至 100%数量的单独磁性粒子数量的磁矩为至少 $10^{-18}\text{m}^2\text{A}$ 。根据本领域技术人员已知的任意合适的方法可检测或测试该参数。优选地,可使用如在 **Kötitz** 等人,1995, J. of Magnetism and Magnetic Materials,149,42-46 中所述的方法。该方法还可与在磁性材料领域中已知的其它试验或测试组合。

[0093] 根据本发明的造影剂中包含的磁性粒子的粒径可在约 5nm-50nm 的直径之间变化。优选地,所述磁性粒子的粒径为约 15nm、20nm、25nm、30nm 或 35nm。 $> 15\text{nm}$ 的直径是最优选的。在本发明的一个优选实施方案中,在根据本发明组合物所含的造影剂中,至少大于 5% (w/w) 的磁性颗粒的粒径为约 5nm-50nm,优选为 15nm、20nm、25nm、30nm 或 35nm,更优选 $> 15\text{nm}$ 。更优选地,造影剂中所含的 6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%,甚至更优选 80%、90%、95%或甚至 100% 的磁性颗粒的粒径为约 5nm-50nm,优选为 15nm、20nm、25nm、30nm 或 35nm,更优选 $> 15\text{nm}$ 。在本发明的又一个实施方案中,在根据本发明组合物所含的造影剂中,5%数量的单个磁性颗粒的粒径为约 5nm-50nm,优选为 15nm、20nm、25nm、30nm 或 35nm,更优选 $> 15\text{nm}$ 。更优选地,在根据本发明组合物所含的造影剂中,6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%,甚至更优选 80%、90%、95%或甚至 100% 数量的单个磁性颗粒的粒径为约 5nm-50nm,优选为 15nm、20nm、25nm、30nm 或 35nm,更优选 $> 15\text{nm}$ 。根据本领域技术人员已知的任意合适的方法可测试或测试该参数。优选地,可使用如在 **Kötitz** 等人,1995, J. of Magnetism and Magnetic Materials,149,42-46 中所述的方法。该方法还可与在磁性材料领域中已知的其它试验或测试组合。另一个优选方法是透射电子显微镜。透射电子显微镜用于测试粒径是本领域技术人员熟知的。

[0094] 可选地,根据本发明的造影剂中所含的磁性颗粒的再磁化时间可在约 12 毫秒/颗粒-0.1 毫秒/颗粒,优选在 10 毫秒/颗粒-0.5 毫秒/颗粒,更优选为小于 10 毫秒/颗粒

或小于 8 毫秒 / 颗粒之间变化。在本发明的一个优选实施方案中,在根据本发明组合物所含的造影剂中,至少大于 5% (w/w) 的磁性颗粒的再磁化时间在约 12 毫秒 / 颗粒 -0.1 毫秒 / 颗粒,优选在 10 毫秒 / 颗粒 -0.5 毫秒 / 颗粒,更优选为小于 10 毫秒 / 颗粒或小于 8 毫秒 / 颗粒之间。更优选地,造影剂中所含的 6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%,甚至更优选 80%、90%、95% 或甚至 100% (w/w) 的磁性颗粒的再磁化时间在约 12 毫秒 / 颗粒 -0.1 毫秒 / 颗粒,优选在 10 毫秒 / 颗粒 -0.5 毫秒 / 颗粒,更优选为小于 10 毫秒 / 颗粒或小于 8 毫秒 / 颗粒之间。在本发明的又一个实施方案中,在根据本发明组合物所含的造影剂中,5% 数量的单个磁性颗粒的再磁化时间在约 12 毫秒 / 颗粒 -0.1 毫秒 / 颗粒,优选在 10 毫秒 / 颗粒 -0.5 毫秒 / 颗粒,更优选为小于 10 毫秒 / 颗粒或小于 8 毫秒 / 颗粒之间。更优选地,在根据本发明组合物所含的造影剂中,6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%,甚至更优选 80%、90%、95% 或甚至 100% 数量的单个磁性颗粒的再磁化时间在约 12 毫秒 / 颗粒 -0.1 毫秒 / 颗粒,优选在 10 毫秒 / 颗粒 -0.5 毫秒 / 颗粒,更优选为小于 10 毫秒 / 颗粒或小于 8 毫秒 / 颗粒之间。根据本领域技术人员已知的任意合适的方法可测试或测试该参数。优选地,可使用如在 **Kötitz** 等人,1995, J. of Magnetism and Magnetic Materials, 149, 42-46 中所述的方法。该方法还可与在磁性材料领域中已知的其它试验或测试组合。

[0095] 这些参数中的一个或多个可在根据本发明的磁性粒子中存在或给出,例如根据本发明的磁性粒子可表现出上述磁矩和 / 或上述的粒径和 / 或上述的再磁化时间。在本发明的一个特定的实施方案中,根据本发明的磁性颗粒可以 (i) 具有至少 $10^{-18} \text{m}^2 \text{A}$ 的磁矩、 $> 15 \text{nm}$ 的粒径,并且表现出小于 10 或小于 8 毫秒的再磁化时间。可选地 (ii),根据本发明的磁性颗粒可具有至少 $10^{-18} \text{m}^2 \text{A}$ 的磁矩和 $> 15 \text{nm}$ 的粒径。可选地 (iii),根据本发明的磁性颗粒可具有至少 $10^{-18} \text{m}^2 \text{A}$ 的磁矩,并且显示出小于 10 毫秒或小于 8 毫秒的再磁化时间。可选地 (iv),根据本发明的磁性颗粒可具有 $> 15 \text{nm}$ 的粒径,并且显示出小于 10 毫秒或小于 8 毫秒的再磁化时间。在另一个本发明的实施方案中,在根据本发明组合物所含的造影剂中,5% (w/w) 的磁性颗粒可表现出在 (i)-(iv) 中的上述参数的组合。在本发明的又一个实施方案中,在根据本发明组合物所含的造影剂中,6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%,甚至更优选 80%、90%、95% 或甚至 100% (w/w) 的磁性颗粒可表现出在 (i)-(iv) 中的上述参数的组合。在又一个可选的实施方案中,在根据本发明组合物所含的造影剂中,5% 数量的单个磁性颗粒可表现出在 (i)-(iv) 中的上述参数的组合。在又一个可选的实施方案中,在根据本发明组合物所含的造影剂中,6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%,甚至更优选 80%、90%、95% 或甚至 100% 数量的单个磁性颗粒可表现出在 (i)-(iv) 中的上述参数的组合。

[0096] 根据本发明的磁性粒子可由本领域技术人员已知的任何合适的材料组成。优选地所述粒子由磁性材料组成,更优选地由 Fe、Co、Ni、Zn、Mn 等或它们的化学衍生物组成。本申请中考虑的优选的常规衍生物是金属的合金或氧化物,如 Fe、Co、Ni、Zn 或 Mn 的合金或氧化物或它们的任意组合。特别优选地是铁氧化物,如 Fe_2O_3 或 Fe_3O_4 。本发明还包括由铁氧体材料或经掺杂的材料组成的磁性粒子,如 Co、Ni、Zn 或 Mn : Fe_xO_y 。

[0097] 在本发明的一个优选实施方案中,上述造影剂与上述壳结构的外部或与内部缔合,或与上述的药物缔合或包埋于所述壳结构的空腔中。在此使用的术语“缔合”是指根据在所述造影剂和在其壳结构的外侧上的结构,在所述壳构成的成分中或成分之间(即在所述壳结构的外部 and 内部之间的边界区域)或在所述壳结构的内部(即在所述壳结构的空腔内)的结构所共享的空间的任何永存性(perpetuation)。例如,如果造影剂包埋于所述壳结构的空腔中,缔合可以是在相同的体积段中实体的简要共存在(co-representation)。在该情况下,在造影剂和其它所包括的成分(特别是根据本发明的药物)之间可以不存在结合或联系。可选地,如果造影剂包埋或存在于所述壳结构中,则它可与壳结构中存在的其它化合物(例如一种或多种上述的药物)结合(例如通过范德华力或离子作用共价结合或结合)。本发明还考虑造影剂与壳结构的构建单元(如膜构成成分等)的结合。相应的结合可以通过范德华力或通过离子作用是共价的,优选是共价结合。在本发明的一个可选的实施方案中,造影剂可与壳结构的表面结合,或与锚固在壳结构上且引向外部的成分如蛋白质结构域、肽、糖基、生物素、抗生物素蛋白等结合。相应的结合还可通过范德华力或通过离子作用是共价的,优选是共价结合。

[0098] 在本发明的另一个优选实施方案中,上述壳结构可包含一个或多个本领域技术人员已知的合适的两性分子。这类分子的实例是脂质、磷脂、烃基表面活性剂、胆固醇、糖脂、胆酸、皂甙、脂肪酸、合成两性嵌段共聚物、天然产物如蛋黄磷脂等。特别优选地是磷脂和合成嵌段共聚物。在本发明的一个特别优选的实施方案中,根据本发明的壳结构包括脂质体、胶束、聚合物囊泡、纳米胶囊或它们的任意混合物,更优选地是包含上述两性分子的任意的这类结构。

[0099] 在此使用的术语“脂质体”是指通常由脂质,特别是磷脂构成的囊泡类型,即在水性环境中形成具有双层的膜样结构的分子。在脂质体的情境中使用的优选的磷脂包括磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、蛋磷脂酰乙醇胺、二油酰基磷脂酰乙醇胺。特别优选地是磷脂MPPC、DPPC、DPPE-PEG2000 或 Liss Rhod PE。脂质体通常包括水性和亲水性的空腔,其可用于递送相应的可溶性化合物,如上述的亲水性化合物。可使用本领域中任意的常规方法进行本发明的脂质体中药物的包埋或包封。脂质体通常将是球形的。但是,对于本发明中的使用,这类球形载体可以是非球形的。例如在脂质体的情况中,这通过使脂质体经历高渗析缓冲溶液(高渗析缓冲溶液由此具有比脂质体内部的溶液更高的渗透压)的透析过程来实现。透析造成水从脂质体内部向本体溶液的净扩散。这减少脂质体的总内部体积。由于脂质体的表面积保持不变,所以体积的下降使得脂质体变形,并且呈现出非球形如圆盘形、雪茄形或任意其它的非球形。

[0100] 通过本领域技术人员已知的任意合适的方法可制备脂质体,例如与根据 US 6, 726, 925 中所述的一个脂质体相似的配方。对于脂质体的制备优选地可使用利用水/油/水(W/O/W)双乳液(double emulsions)的微包囊囊泡(MCV)方法,其中通过内部的水相提供所制备的脂质体的载药。该方法特别适于制备载有亲水性药物分子的脂质体。

[0101] 在此使用的术语“胶束”是指也通常由脂质、特别是磷脂构成的囊泡,其可以单层结构进行组织化。胶束通常包括疏水性内部或空腔,其可用于递送相应的可溶性化合物,如上述的疏水性药物。

[0102] 在此所述的术语“微胶囊”是指由被薄聚合物膜包围的油性、水性或气态芯组成的

亚微米胶体药物载体体系。简言之,它们可由可溶解亲脂性药物的油滴构成。该油芯可被球形聚合物基质包封。根据本领域中已知的任何合适的技术可产生纳米胶囊,例如单体的界面聚合或所得聚合物的界面纳米沉积。纳米胶囊可具有纳米囊泡或纳米球的形式和一致性。“纳米球”包括但不限于不小于 5nm 的球。纳米球通常不包括空腔。

[0103] 在此使用的术语“聚合物囊泡”是指通常包含嵌段共聚物的两性物质(即具有与脂质相似的两性的合成两性物质)的囊泡类型。由于它们的两性(具有一个较亲水的头部和较疏水的尾部),所述嵌段共聚物能够自组装成与脂质体相似的头对尾和尾对头的双层结构。相比脂质体,聚合物囊泡具有大得多的分子量,其数均分子量通常为 1000-100000,优选 2500-50000,并且更优选 5000-25000,由于较低的临界聚集浓度,其通常是更化学稳定、更不渗漏、更不易于干扰生物膜,并且更不动态的。这些性质产生更低的调理作用和更长的循环时间。在嵌段共聚物的两性的情境下使用的术语“较亲水的”和“较疏水的”用于相对含义。也就是说,只要嵌段之间的极性差异对于形成根据本发明的聚合物囊泡是充分的,两者都可以是亲水性或疏水性的。鉴于产生可加入水的空腔,对于聚合物的较亲水端,优选其本身是亲水性的。此外,鉴于用作药物载体,希望还可将疏水性药物加入聚合物囊泡中。为此,优选聚合物的疏水端本身是疏水性的。嵌段共聚物的两性优选以包含由较亲水的单体单元(A)构成的嵌段和由较疏水的单元(B)构成的嵌段的嵌段共聚物的形式实现,所述嵌段共聚物具有通用结构 A_nB_m ,其中 n 和 m 为 5-5000,优选 10-1000,更优选 10-500 的整数。还可想到内构一个或多个其它单元或嵌段,如具有中间态亲水性的单元 C,以得到具有一般结构 $A_nC_pB_m$ 的三元共聚物,其中 n 和 m 为 5-5000,优选 10-1000,更优选 10-500 的整数。所述任何嵌段本身可以是共聚物,即其包含所需的亲水性或疏水性的不同单体单元。优选地是嵌段本身是均聚性的。任何嵌段,特别是较亲水的嵌段可带有电荷。电荷的数量和类型可以取决于环境的 pH。本发明考虑在所述任何嵌段上的正和/或负电荷的任何组合。

[0104] 鉴于药物递送的试剂的适用性,优选地是聚合嵌段由药学可接受的聚合物构成。其实例是如 US 2005/0048110 中公开的聚合物囊泡。优选地可在嵌段共聚物如嵌段三元共聚物的基础上产生聚合物囊泡样的结构,所述嵌段共聚物固有地具有形成包封空腔的壳结构的性质。

[0105] 在与根据本发明的造影剂的联用下,通过加入各种理想的单元可有利地利用所述壳的聚合物性质。由此,例如为了达到造影增强性的提高,通过加入磁铁单元可使聚合物本身成为顺磁性,所述聚合物单元富集有金属、金属合金或金属氧化物或它们的组合。该方法的一个实例是通过将铁或含氧化铁的脂质加入脂质体或聚合物囊泡结构中进行富集,或应用铁或含铁氧化物的共聚物。关于金属聚合物的一般性参考文献可源自 D. Wöhrle, A. D. Pomogailo “Metal Complexes and Metals in Macromolecules” Wiley-VCH: Weinheim, 200 和 R. D. Archer “Inorganic and Organometallic Polymers” Wiley-VCH: New York, 2001。优选地,金属聚合物可包含一种类型或不同类型的具有高磁矩的磁性单元。所述磁性单元可以是所使用的脂质或聚合物主链的一部分,或者它可以通过连接聚合物链和包封金属的配体而与聚合物链连接。

[0106] 聚合物囊泡还可以是长期循环的,这是由于它们不易被巨噬细胞摄取。该性质可通过相应的涂层和/或表面改性进行强化或改性。

[0107] 在本发明的另一个实施方案中,聚合物囊泡可以是半渗透性的。在此使用的术语

“半渗透性”是指壳结构选择性地渗透、部分或差异化地渗透的性质。其表示基本上封闭的结构,其含义为它是不完全开放的壁,并且优选是大部分封闭的壁(在该情况下是封闭空腔的壳),所述结构允许特定的分子或离子通过扩散通过该结构。

[0108] 在一个特定的实施方案中,本发明的聚合物囊泡还是可生物降解和/或对环境敏感的。该性质可通过共聚嵌段的化学结构控制或影响。

[0109] 与所述在聚合物囊泡的情境下相似的改性也可以在脂质体、胶束或纳米胶囊或本领域技术人员已知的任何其它合适的壳结构的情景下进行。

[0110] 壳结构,特别是聚合物囊泡及其制备的其它细节可源自 Antonietti 等人,2003, *Adv. Mater.*, 15, No. 16 或 Soo 等人,2004, *J. Pol. Sci., Part B: Polymer Physics*, Vol. 42, 923-938。

[0111] 在本发明的一个特定的实施方案中,根据所述壳结构或组合物的理想尺寸、靶向类型、疏水性程度、pH、离子浓度等可合适地混合结构类型和/或构建嵌段或脂质体、胶束、聚合物囊泡和/或纳米胶囊。

[0112] 在本发明的又一个优选的实施方案中,根据本发明的壳结构如脂质体、胶束、聚合物囊泡或纳米胶囊可包含环境敏感性材料。在此使用的术语“环境敏感性材料”是指壳结构材料总体或其中包括的构建嵌段,其可受外部的影响或刺激作用。所述作用可以是如壳结构完整性的变化,特别是壳结构的崩解或壳结构的部分破裂。这类外部影响或刺激可包括温度的变化(特别是施热)、压力变化、pH、离子浓度、流体运动、射频辐射的使用、聚焦超声辐射的使用、磁场变化、电场变化、射频辐射、去稳定化分子的存在等。这类刺激的典型实例是在肿瘤细胞中通常下降的 pH。通过高强度聚焦超声(HIFU)、高强度射频(RF)辐射或快速变换的磁场产生特别优选的刺激。这些刺激可产生温度变化、压力变化或温度和压力的变化。

[0113] 此外,环境敏感性可以是由于壳结构的可生物分解或降解的性质。由此,进行受控或预见的壳结构生物分解或生物降解时,所述结构的完整性可降低或破坏,导致上述药物分子的释放。

[0114] 特别优选的是在壳结构中使用热敏性或压敏性材料。在此使用的术语“热敏性材料”是指其中的壳结构的物理或化学状态取决于其温度的材料。通常,热敏性材料可包封感兴趣的分子如药物,并且在正常体温(如约 37°C)下完好,但可在任何其它的受试体可耐受的体温下被破坏、打开或崩解。药物的热引发释放(即壳结构的打开或崩解)可优选发生在 40°C、41°C、42°C、43°C、44°C、45°C、46°C、47°C、48°C 或 50°C,优选在约 42°C。热敏性材料包括热敏性微颗粒和热敏性纳米颗粒、热敏性聚合物囊泡、热敏性脂质体或热敏性纳米胶囊等。

[0115] 热敏性脂质体可由 MPPC、DPPE、DPPE-PEG2000 或 Liss Rhod PE 或它们的任意组合组成。特别优选地是 10(MPPC) : 85(DPPE) : 5(DPPE-PEG2000) 的比例。进一步优选地是 10(MPPC) : 84.9(DPPE) : 5(DPPE-PEG2000) : 0.1(LissRhod PE) 的比例。

[0116] 提高热敏性材料温度以促进热敏性材料破裂、打开或崩解所需的热量可适合组织类型、器官、表面和靶体区域之间的距离等。可以本领域技术人员已知的任何生理学可接受的方式施加热量,优选通过使用能够引起高度局部高温的聚焦能量源。该能量可通过如微波、超声、磁感应、红外或光能提供。

[0117] 在此使用的术语“压敏性材料”是指其中的壳结构的物理或化学状态取决于材料上的压力的材料。通常,压敏性材料可包封感兴趣的分子如药物,并且在常压下完好,但在任何其它压力下被破坏、打开或崩解。所述压力可产生自壳结构内或外部。局部压力的变化可与其它参数如温度变化进行组合而产生。例如,通过提高壳结构上的局部温度,还在壳结构上构成压力,其可导致壳结构的崩解或打开。通过微波、超声或磁感应可提供压力改变。

[0118] 在本发明的又一个实施方案中,上述的外部刺激如一个或多个参数如温度、压力、pH、离子浓度、流体运动、磁场变化、电场变化、射频辐射的使用、聚焦超声辐射的使用、去稳定化分子的存在等的变化能够形成孔洞和 / 或分解所述壳结构。在此使用的术语“形成孔洞”是指在壳结构中产生空腔,优选具有允许药物分子从空腔流向外部的尺寸。另外,通过这类孔洞,造影剂如根据本发明的磁性粒子的流出变为可能。所述孔洞可以是暂时性存在或永久性的,即孔洞可在刺激终止后闭合,或它可在刺激终止后保持开放。在此使用的术语“分解壳结构”是指壳结构的完全崩解。壳结构的崩解可导致空腔中包括的化合物释放、以及包括在膜区域或壳结构边界本身的化合物如药物分子的释放。壳结构的分解优选是不可逆的,即壳结构不可在刺激终止后重新形成或重新成形。在本发明的一个可选实施方案中,壳结构的分解可以是可逆的,例如如果包括能够自组装的构成单元。还可将壳结构的孔洞形成和分解进行组合,例如通过一种类型的刺激可先形成孔洞,然后如通过施加不同类型的刺激,壳结构可完全分解。可使用这类方法释放两种不同类型的药物如包括在壳结构的空腔中的一种和包括在膜或壳结构本身的另一种药物。可根据起始时间分隔释放过程,即可先引起孔洞形成,并然后如在数分钟的特定时间段之后可引起壳结构的分解。

[0119] 在本发明的一个优选实施方案中,外部刺激是温度提高、温度降低、压力提高或压力降低。在此使用的术语“提高”是指默认或正常的温度或压力增大1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%或更多。在此使用的术语“降低”是指默认或正常的温度或压力减少1%、2%、3%、4%、5%或更多。术语“默认或正常的温度”是指在人类情况下如约37°C的通常体温。如本领域技术人员已知的,通常体温可在不同生物体如哺乳动物中不同。术语“默认或正常的压力”是指通常的机体内部压力如血管或动脉的压力或器官或组织的压力。

[0120] 在本发明的另一方面涉及组合物作为载体在药物受控递送中的应用,所述组合物为:(i) 包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被磁性粒子成像(MPI)检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或(ii) 上述的组合物。在此所述的术语“受控的药物递送”是指优选通过磁性粒子成像对根据本发明的组合物位置的识别和检测、和 / 或根据本发明的组合物运动的检测。在此所述的组合物即包括药物如一种或多种上述药物的壳结构还可用于将所述药物运送和递送至选择位点。这类所选靶点或位点的运送、分类和 / 或识别可受例如包括在壳结构中的相互作用体分子如配体、抗体、抗原或通过初始点即在受控递送开始时组合物位置等影响、控制和 / 或触发。这类初始点的实例是人类或动物体的所有主要摄入点,其通常用于药物组合物的给药,特别用于造影剂的应用。优选在心血管系统如在动脉或静脉或任何合适的血管中的初始点。还优选动物体或人体的器官或组织,如肝、肺、脾、心、脑、肌肉组织等中的初始点。还可运送根据本发明的组合物,并在该运送过程中从初始点至靶点监测和控制该组合物,靶点可以邻近初始点或与其

具有一定距离,如在几厘米、10cm、50cm、75cm等,或甚至1米或大于1米。根据本发明的组合物还可遍及整个动物体或人体或其部分,如10%、20%、30%、40%、50%、60%等。可监测、追踪这类运送或递送,并且通过能够被磁性粒子成像(MPI)检测的造影剂,优选通过包括上述磁性粒子的造影剂来观察并记录递送过程的状态和速度。如通过零维MPI如MPS或通过经典的三维MPI可检测的MPI信号可被接收于MPI的成像体素或测试体积,并且由此能够定量确定造影剂,并因此能够定量确定与其缔合的组合物或壳结构。因此可将信号用作在成像体素中的总造影剂浓度的定量反映或测试。特别地,在此所述的“控制”是指在特定位点确定绝对的局部造影剂或磁性粒子浓度的可能性,即造影剂的定量确定,并由此确定组合物,并由此确定所述位点处的药物浓度。

[0121] 根据方法的需要、使用设备的性能、医学健康护理情况的时间、组合物和/或组合物粒径和/或造影剂的特征和性质和/或药物的特征和性质等,在任何合适的时间点可进行信号检测。例如,可在每1ms-60min之间,如每1ms、2ms、5ms、10ms、20ms、30ms、50ms、100ms、200ms、500ms、700ms、1sec、5sec、10sec、20sec、30sec、40sec、50sec、1min、2min、5min、7min、10min、15min、20min、30min等检测信号。由此可使用本领域技术人员已知的合适装置、工具或程序记录并分析信号。

[0122] 根据信号质量,MPI的接收参数可适合或变化以优化或提高信号质量。对于后续的将来应用,由此得到的参数或信息还可用作改进的初始信息。

[0123] 在本发明的另一个优选实施方案中,受控的递送包括使用MPI和另外的磁共振成像(MRI)检测或定位上述组合物。造影剂,特别是用于MPI的上述磁性粒子由此还可用于磁共振成像,磁共振成像通常基于本体水分子成像,所述水分子以非常高的浓度存在于所有组织中而遍布机体。在本发明的一个特定的实施方案中,通常适用于MRI的造影剂如化学位移造影剂如LipoCEST¹H造影剂、钆或锰络合造影剂、MRI铁氧化物颗粒造影剂或优选与化学位移造影剂联用的¹⁹F示踪剂可与可被MPI检测的造影剂联用。这些造影剂中的一种或多种可包含在上述组合物或壳结构中。本发明还考虑将上述组合物与包含MRI造影剂的组合物联用,所述MRI造影剂还可包含一种或多种上述的药物。如果将这些组合物联用,它们应优选在生物体中具有相同的初始点。在又一个实施方案中,这些组合物还具有相同或相似的尺寸和/或相同或相似的组成,即由相同的壳结构构成嵌段,如脂质、磷脂、共聚物和/或相同或相似的质量等组成,由此在生物体系中,通常在动物体或人体中产生相似或相同的分布模式。

[0124] 在本发明的另一个优选实施方案中,上述包括形成空腔的壳结构的组合物在受控的药物递送中的应用还包括通过施加外部刺激将所述壳结构的内容物释放。由此,对包含根据本发明的药物的组合物的运送或分布和/或定位的检测之后,一旦已达到预设的选择目标区域或位点,或可选地,在经过预设的时间量之后,可引发所述药物释放入环境。可选地或另外地,基于在壳结构空腔中造影剂的存在,造影剂与壳结构本身结合或造影剂与从壳结构中释放的药物结合,通过MPI可观察或控制释放过程本身。根据造影剂精确的定位和结合方式,可检测在所选位点处或相邻处的药物分子的分布、造影剂本身的分布或释放后壳结构残余物的分布。

[0125] 特别优选地是上述的MPI和MRI的组合,其中在引发从组合物中释放时可优选使用MPI以测定在特定位点处的绝对局部粒子浓度,并且其中MRI可优选使用以对这类药物

释放事件进行可视化。使用仅一种能够被 MPI 和 MRI 检测的造影剂可实施该方法,所述造影剂是如包含不同粒径或不同磁矩或再磁化时间的造影剂如 Resovist,或通过将上述的常规 MPI 造影剂与常规 MRI 造影剂联用。在药物释放之前、期间或之后,通过 MPI 和 / 或 MRI 检测得到的数据和信息还可用作控制释放本身的反馈信息,如为了增强释放刺激,为了减慢或停止释放的刺激等。由此,如果所得的 MPI 并且特别是 MRI 数据显示出慢速或不完整的药物释放,则可改变所施加的刺激,即提高时间或强度或重复一次或多次。或者,通过停止刺激,释放过程可在如药物释放约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70% 或 80% 之后停止,停止刺激可优选地造成孔洞的闭合或壳结构的重组。这样部分释放的组合物还可运送和分布,其可被 MPI 控制和检测。随后,例如在不同的所选位置或位点处,可继续进行释放过程,这再次造成壳结构所有或诸如约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70% 等部分的载药释放。这类部分释放可重复一次或多次,例如 2、3、4、5 或至多 10 次。

[0126] 外部刺激可以是上述的刺激,如包括温度的变化(特别是施热)、压力变化、pH、离子浓度、流体运动、射频辐射的使用、聚焦超声辐射的使用、磁场变化、电场变化、射频辐射的使用、去稳定化分子的存在等。用于从壳结构的内容物释放的一个优选的外部刺激是上述的温度提高、温度降低、压力提高和 / 或压力降低的刺激。可以本领域技术人员已知的任何生理学可接受的方式施加刺激,优选通过使用能够引起高度局部高温的聚焦能量源。可以本领域技术人员已知的任何合适的技术提供压力刺激,例如通过微波、超声或磁感应等。通过高强度聚焦超声(HIFU)、高强度射频(RF)或快速变换磁场产生特别优选的刺激。这些刺激可产生温度变化、压力变化或温度和压力变化。

[0127] 在本发明的又一方面涉及用于控制药物递送过程的数据采集方法,所述药物递送过程包括在释放所述壳结构的内容物的外部刺激的施用之前、期间和 / 或之后,通过 MPI 对组合物进行检测或定位,所述组合物为(i)包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被 MPI 检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或(ii)上述的组合物。在此使用的术语“用于控制药物递送过程的数据采集方法”是指优选通过磁性粒子成像,对于根据本发明的组合物的位置和位点和 / 或根据本发明的组合物运动的信息积累。可监测、追踪遍及整个动物体或人体或其诸如 10%、20%、30%、40%、50%、60% 等部分的根据本发明的组合物,并且根据能够被磁性粒子成像(MPI)检测的造影剂,优选包括上述磁性粒子的造影剂可观察并记录运送过程的状态和速度。如通过零维 MPI 如 MPS 或通过经典的三维 MPI 可检测的 MPI 信号可被接收于 MPI 的成像体素或测试体积,并且由此能够定量确定造影剂,并因此能够定量确定与其缔合的组合物或壳结构。因此可将信号用作在成像体素中的总造影剂浓度的定量反映或测试。特别地,在此所述的“控制”是指在特定位点确定绝对的局部造影剂或磁性粒子浓度的可能性,即造影剂的定量确定,并由此确定组合物,并由此确定所述位点处,优选生物系统如动物体或人体的药物浓度。在此使用的术语“药物递送过程”是指以下步骤或作用的顺序中的至少一个步骤,其包括将根据本发明的组合物引入生物系统如动物体或人体,将所述组合物分布或运送入所述生物系统,并且到达预设的所述生物系统或机体的区域、器官、细胞层、结构等。特别地,可在施加外部刺激之前,即如上所述地直至到达所选位点处和 / 或在施加外部刺激期间和 / 或在施加外部刺激之后监测组合物位置和在所述组合物中的造影剂浓度。还可使用 MPI 监测、记录、分析和操

控这些步骤中的每一个步骤。由此得到的信息可用于决定药物释放或用于诊断目的。

[0128] 在本发明的一个具体实施方案中,可得到在生物系统中所有组合物的全部或特定的百分比如 20%、40%、60%、80%的位置和分布。由此得到的信息可提供组合物从上述常规初始点出发的运动和分布的“照片”。或者,可将所述信息用于确定是否组合物或相关的药物已系统性地分布或用于检测原料的比例,即在初始点处的组合物已达到所选位置如特定的器官或组织。

[0129] 在本发明的一个特别优选实施方案中,用于药物递送过程控制的数据采集方法可包括通过 MPI 和 MRI 对上述组合物的检测或定位。如上已描述了 MPI 和 MRI 的联用以及相应的应用和优点。

[0130] 在本发明的另一个实施方案中,用于药物递送过程控制的数据采集方法包括另外的步骤,其通过施加外部刺激释放壳结构的内容物。在上述的组合物的检测和定位过程中,可使用所得数据调节内容物特别是上述药物的释放,即在到达靶点或所选位点时可引起释放。此外,可进行对释放过程本身的检测以及组合物(即如上所述的本发明应用的情境下的所述壳结构)行踪的监测。施用的刺激可优选是上述的温度提高、温度降低、压力提高或压力降低的刺激。

[0131] 本发明的又一个实施方案涉及用于治疗 and / 或诊断优选动物体或人体的病理学状况或患病的器官或组织的方法,其包括受控的药物递送过程,所述过程包括在施加外部刺激和通过施加外部刺激使放所述壳结构的内容物之前、期间和 / 或之后,通过 MPI 对组合物进行检测或定位,所述组合物为 (i) 包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被 MPI 检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或 (ii) 上述的组合物,所述外部刺激优选是在所选目标或位置处的温度提高、温度降低、压力提高或压力降低的刺激。所述方法包括将上述组合物引至合适的位点(例如进入血管),监测组合物的运动和在第二位点的载药释放,优选是伴随监测释放行为的释放。可选地,所述方法可仅包括监测组合物的运动和在第二位点的载药释放的步骤。可选地,所述方法可仅包括将上述的组合物引至合适的位点(如引入血管)和在第二位点处释放载药。

[0132] 本发明的又一方面涉及用于治疗病理学状况的组合物,所述组合物为:包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被 MPI 检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或上述的组合物。

[0133] 本发明的另一个实施方案涉及用于诊断病理学状况的组合物,所述组合物为:包括形成空腔的壳结构的组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被 MPI 检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或上述的组合物。

[0134] 本发明的又一个实施方案涉及制备用于治疗病理学状况的药学组合物的方法,所述药学组合物为:包括形成空腔的壳结构的药学组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被 MPI 检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或上述的药学组合物。

[0135] 在又一个实施方案中,本发明涉及制备用于诊断病理学状况的诊断组合物的方

法,所述诊断组合物为:包括形成空腔的壳结构的诊断组合物,其中所述壳结构包括药物,并且其中所述组合物与至少一种造影剂缔合,其中所述造影剂能够被 MPI 检测,并且其中所述壳结构能够在施加外部刺激时将其内容物释放至外部;或上述的诊断组合物。

[0136] 在此使用的术语“病理学状况”是指任何类型的疾病、紊乱、组织或器官失调等,其可被上述组合物靶定。例如,如果患病区域或失调区域与心血管系统相连,特别是如果心血管系统允许根据本发明的组合物或壳结构通过,则可靶定病理学状况。常规实例是如果组合物引入血管可达到的所有疾病。可选地,如果患病区域或失调区域与淋巴系统连接,特别是如果心血管系统允许根据本发明的组合物或壳结构通过,则可靶定病理学状况。在另一个可选方案中,如果患病区域或失调区域与脑脊髓液相连,特别是如果脑脊髓液允许根据本发明的组合物或壳结构通过,则可靶定病理学状况。

[0137] 可使用根据本发明的组合物治疗的病理学状况包括但不限于免疫系统缺陷或紊乱,如免疫细胞的增殖、分化或调节(趋化)。还包括造血细胞的缺陷或紊乱。免疫性缺陷综合症的实例包括但不限于血液蛋白紊乱(如无丙种球蛋白血症、异常丙种球蛋白血症)、共济失调性毛细血管扩张征、常见的各种免疫性缺陷、DiGeorge 综合症(DiGeorge Syndrome)、HIV 感染、HTLV-BLV 感染、白细胞粘附缺陷综合症、淋巴细胞减少征、吞噬细胞杀菌性失调、重度联合免疫性缺陷(SCIDs)、威斯科特-奥尔德里奇紊乱(Wiskott-Aldrich Disorder)、贫血、血小板减少征或血红蛋白尿。

[0138] 还包括凝血紊乱(如纤维蛋白原缺乏征、因子缺乏征)或血小板紊乱(如血小板减少征)、心脏病(梗塞)或中风或梗塞前症状。

[0139] 还包括心血管疾病、紊乱和状况和/或心血管异常如动脉动脉痿、动静脉痿、脑动静脉畸形、先天性心脏缺损、肺动脉闭锁和弯刀综合症(Scimitar Syndrome)。先天性心脏缺损包括主动脉缩窄、三房心、冠状血管畸形、十字交叉心、右位心、动脉导管未闭、埃布斯坦氏异常(Ebstein's anomaly)、艾森门格氏复症(Eisenmenger complex)、左心发育不全综合症、左位心、法乐氏四联症(tetralogy of fallot)、大血管错位、右心室双出口、三尖瓣闭锁、永存性动脉干、以及心间隔缺损如主动脉肺动脉间隔缺损、心内膜垫缺损、鲁滕巴赫氏综合症(Lutembacher's Syndrome)、法乐氏三联症(trilogy of Fallot)、心室间隔缺损。心血管疾病、紊乱和/或者状况还包括心脏病如心律失常、类癌心脏病、高心输出量、低心输出量、心脏压塞、心内膜炎(包括细菌性)、心动脉瘤、心搏停止、充血性心力衰竭、充血性心肌病、阵发性呼吸困难、心脏水肿、心脏肥大、充血性心肌病、左心室肥大、右心室肥大、后梗死心脏破裂、心室间隔破裂、心脏瓣膜疾病、心肌症、心肌缺血、心包积液、心包炎(包括缩窄性和结核性)、心包积气、心包膜切除后综合症、肺心病、风湿性心脏病、心室功能障碍、充血、心血管妊娠并发症、弯刀综合症(Scimitar Syndrome)、心血管梅毒和心血管结核病。心律失常包括窦性心律失常、心房纤维性颤动、心房扑动、心搏徐缓、期外收缩、亚当斯-斯托克斯综合症(Adams-Stokes Syndrome)、束支性传导阻滞、窦房阻滞、长 QT 综合症、并行收缩、罗岗雷三氏综合症(Lown-Ganong-Levine Syndrome)、Mahaim 型预激综合症(Mahaimtype pre-excitation syndrome)、W-P-W 综合症(Wolff-Parkinson-White syndrome)、病态窦房结综合症、心动过速和心室纤颤。心动过速包括阵发性心动过速、室上性心动过速、加速性心室自主节律、房室结折返性心动过速、心房异位性心动过速、异位交界性心动过速、窦房结折返性心动过速、窦性心动过速、尖端扭转型室性心动过速和室性

心动过速。心瓣膜疾病包括主动脉瓣关闭不全、主动脉瓣狭窄、心杂音、主动脉瓣脱垂、二尖瓣脱垂、肺动脉闭锁、肺瓣膜关闭不全、肺瓣膜狭窄、三尖瓣闭锁、三尖瓣关闭不全和三尖瓣狭窄。心肌症包括酒精性心肌病、充血性心肌病、肥大型心肌病、主动脉瓣狭窄、肺动脉瓣狭窄、限制性心肌病、Chagas 心肌症 (Chagas cardiomyopathy)、心内膜纤维弹性组织增生、心肌内膜纤维变性、卡恩斯综合症 (Kearns Syndrome)、心肌再灌注损伤和心肌炎。心肌缺血包括冠心病如心绞痛、冠状动脉瘤、冠状动脉 (粥样) 硬化、冠状动脉血栓症、冠状动脉痉挛、心肌梗塞和心肌顿抑。心血管疾病还包括血管疾病如动脉瘤、血管发育异常、血管瘤病、杆菌性血管瘤病、希 - 林二氏病 (Hippel-Lindau Disease)、克 - 特 - 韦三氏综合症 (Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome)、斯特奇 - 韦伯综合症 (Sturge-Weber Syndrome)、急性血管神经性水肿、主动脉疾病、高安氏动脉炎 (Takayasu's Arteritis)、主动脉炎、勒里施氏综合症 (Leriche's Syndrome)、动脉闭塞性疾病、动脉炎、动脉内膜炎、结节性动脉周围炎、脑血管疾病、紊乱和 / 或症状、糖尿病血管病变、糖尿病视网膜病、血管阻塞、血栓形成、红斑性肢痛症、痔疾、肝静脉梗阻症、高血压、低血压、局部缺血、外周血管疾病、静脉炎、肺静脉闭塞性疾病、雷诺氏病 (Raynaud's disease)、CREST 综合症、视网膜静脉闭塞、弯刀综合症 (Scimitar syndrome)、上腔静脉综合症、毛细血管扩张、共济失调毛细血管扩张、遗传性出血性毛细管扩张、静脉节瘤、静脉曲张、静脉曲张性溃疡、脉管炎和静脉功能不全。动脉瘤包括夹层动脉瘤、假动脉瘤、感染性动脉瘤、破裂性动脉瘤、主动脉瘤、脑动脉瘤、冠状动脉瘤、心动脉瘤和髂动脉瘤。动脉阻塞性疾病包括动脉硬化、间歇性跛行、颈动脉狭窄、纤维肌肉发育异常、肠系膜血管闭塞、Moyamoya 病 (Moyamoya disease)、肾动脉梗阻、视网膜动脉阻断和血栓闭塞性脉管炎。脑血管疾病、紊乱和 / 或症状包括颈动脉疾病、大脑淀粉样血管病、脑动脉瘤、脑缺氧、脑动脉硬化、脑动静脉畸形、脑动脉疾病、脑栓塞和脑血栓形成、颈动脉血栓形成、静脉窦血栓、瓦伦伯格氏综合症 (Wallenberg's syndrome)、脑出血、脑梗塞、硬脑膜下血肿、蛛网膜下腔出血、脑梗塞、脑局部缺血 (包括暂时性的)、锁骨下动脉窃血综合症、脑室周围白质软化、血管性头痛、集束性头痛、偏头痛和脊椎基底动脉机能不全。栓塞包括气泡栓塞、羊水栓塞、胆固醇栓塞、蓝趾综合症、脂肪栓塞、肺栓塞和血栓栓塞。血栓形成包括冠状动脉血栓形成、肝静脉血栓形成、视网膜静脉闭塞、颈动脉血栓形成、静脉窦血栓、瓦伦伯格氏综合症 (Wallenberg's syndrome) 和血栓性静脉炎。缺血包括脑缺血、缺血性结肠炎、肌腔隙综合症、胫前肌综合症、心肌缺血、再灌注损伤和周围肢体缺血。脉管炎包括主动脉炎、动脉炎、贝切特氏综合症 (Behcet's Syndrome)、Churg-Strauss 综合症 (Churg-Strauss Syndrome)、皮肤粘膜淋巴结综合症、血栓闭塞性血管炎、高敏感性脉管炎、许兰 - 亨诺氏紫癜 (Schoenlein-Henoch purpura)、变应性皮肤血管炎和韦格纳 (氏) 肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis)。

[0140] 还包括自体免疫紊乱如爱迪生氏病、溶血性贫血、抗磷脂综合症、风湿性关节炎、皮肤炎、过敏性脑脊髓炎、肾小球性肾炎、古德帕斯彻氏综合症 (Goodpasture's Syndrome)、格氏病 (Graves Disease)、多发性硬化、重症肌无力、神经炎、眼炎、大疱性类天疱疮、天疱疮、多内分泌腺疾病、紫癜、莱特尔氏病 (Reiter's Disease)、全身肌强直综合症 (Stiff-Man Syndrome)、自我免疫性甲状腺炎、系统性红斑狼疮、自身免疫性肺部炎症、格林 - 巴利综合症 (Guillain-Barre Syndrome)、胰岛素依赖型糖尿病或自身免疫性炎性眼病。还包括过敏反应和症状, 如哮喘 (特别是过敏性哮喘)

或其它呼吸困难；以及过度增生紊乱，包括瘤、癌或肿瘤，如局部位于腹部、骨、胸、消化系统、肝、胰腺、腹膜、内分泌腺（肾上腺、甲状旁腺、垂体、睾丸、卵巢、胸腺、甲状腺）、眼、头和颈、神经（中枢和周围）、淋巴系统、骨盆、皮肤、软组织、脾、胸腹和泌尿生殖道的瘤、癌或肿瘤。可治疗的过度增生性紊乱的其它实例是血丙种球蛋白过多、淋巴增生性紊乱、异常蛋白血症、紫癜、肉状瘤病、赛塞利综合症 (Sezary Syndrome)、沃尔丹斯特伦氏巨球蛋白血症 (Waldenström's Macroglobulinemia)、高歇氏综合症 (Gaucher's Disease)、组织细胞增多病和位于上述器官系统中的任何其它的过度增生性疾病。

[0141] 还包括神经变性疾病情形、行为障碍或炎性症状，其包括但不限于与阿耳茨海默氏病 (Alzheimer's Disease)、帕金森氏症 (Parkinson's Disease)、亨廷顿氏病 (Huntington's Disease)、图雷特综合症 (Tourette Syndrome)、脑炎、脱髓鞘性病、末梢神经病、创伤、先天畸形、脊髓损伤、缺血、动脉瘤、出血、精神分裂症、躁狂、痴呆、偏执、强迫性神经症、抑郁症、惊恐性障碍、学习障碍、ALS、精神病、自闭症和行为改变，包括饮食、睡眠方式、平衡或感知上的紊乱。

[0142] 还包括因感染造成的病理学状况。病毒是可造成疾病或症状的感染物的一个实例。病毒的实例包括但不限于以下的 DNA 和 RNA 病毒家族：虫媒病毒 (Arbovirus)、腺病毒科 (Adenoviridae)、砂粒病毒科 (Arenaviridae)、动脉炎病毒 (Arterivirus)、线形病毒科 (Bimaviridae)、本扬病毒科 (Bunyaviridae)、杯状病毒科 (Caliciviridae)、环病毒科 (Circoviridae)、冠状病毒科 (Coronaviridae)、黄病毒科 (Flaviviridae)、嗜肝病毒科 (Hepadnaviridae) (肝炎)、疱疹病毒科 (Herpesviridae) (如巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒)、单股反链病毒 (Mononegavirus) (如副粘病毒科 (Paramyxoviridae)、麻疹病毒科 (Morbillivirus)、弹状病毒科 (Rhabdoviridae)、正粘病毒 (Orthomyxoviridae) (如流感病毒)、乳多孔洞病毒科 (Papovaviridae)、微小病毒科 (Parvoviridae)、小核糖核酸病毒科 (Picornaviridae)、痘病毒科 (Poxviridae) (如天花或牛痘)、呼吸弧病毒科 (Reoviridae) (如轮状病毒)、逆转录病毒科 (Retroviridae) (HTLV-I、HTLV-II、慢病毒) 和披膜病毒 (Togaviridae) (如风疹病毒)。在这些族中的病毒可造成各种疾病或症状，其包括但不限于关节炎、毛细支气管炎、脑炎、眼部感染 (如结膜炎、角膜炎)、慢性疲劳综合症、肝炎 (甲型、乙型、丙型、戊型、慢性活动性、丁型)、脑膜炎、机会性感染 (如 AIDS)、肺炎、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's Lymphoma)、水痘、出血热、麻疹、腮腺炎、副流感、狂犬病、普通感冒、脊髓灰质炎、白血病、风疹、性传播疾病、皮肤病 (如卡波济氏病 (Kaposi's)、疣) 和病毒血症。

[0143] 相似地，还包括因以下细菌或真菌物造成的感染，例如革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌族和真菌，包括：放线菌目 (Actinomycetales) (如棒状杆菌属 (Corynebacterium)、分支杆菌属 (Mycobacterium)、诺卡氏菌属 (Nocardia))、曲霉菌 (Aspergillosis)、芽孢杆菌科 (Bacillaceae) (如炭疽杆菌 (Anthrax)、梭菌 (Clostridium))、拟杆菌科 (Bacteroidaceae)、芽生菌科 (Blastomycosis)、博德特氏菌 (Bordetella)、包柔氏螺旋体 (Borrelia)、布鲁氏菌病 (Brucellosis)、念珠菌病 (Candidiasis)、弯曲菌 (Campylobacter)、孢子菌病 (Coccidioidomycosis)、隐球菌病 (Cryptococcosis)、皮肤真菌病 (Dermatocycoses)、肠杆菌科 (Enterobacteriaceae) (克雷伯菌属 (Klebsiella)、沙门氏菌属 (Salmonella)、沙雷氏菌属 (Serratia)、耶尔森氏菌属 (Yersinia))、丹毒丝菌

属 (*Erysipelothrix*)、螺杆菌属 (*Helicobacter*)、军团杆菌属 (*Legionellosis*)、出血性黄疸 (*Leptospirosis*)、李斯特杆菌 (*Listeria*)、支原体目 (*Mycoplasmatales*)、奈瑟氏球菌科 (*Neisseriaceae*) (如不动杆菌属 (*Acinetobacter*)、淋病 (*Gonorrhoea*)、脑膜炎球菌 (*Menigococcal*))、巴斯德氏菌科 (*Pasteurellacea*) 感染 (如放线杆菌 (*Actinobacillus*)、嗜血杆菌 (*Haemophilus*)、巴斯德氏菌 (*Pasteurella*))、假单胞菌 (*Pseudomonas*)、立克次氏体科 (*Rickettsiaceae*)、衣原体科 (*Chlamydiaceae*)、梅毒 (*Syphilis*) 和葡萄球菌 (*Staphylococcal*)。这些细菌或真菌族可造成以下的疾病或症状,其包括但不限于:菌血症、心内膜炎、眼部感染 (结膜炎、结核病、葡萄膜炎)、龈炎、机会感染 (如 AIDS 相关感染)、甲沟炎、假体相关感染、莱特尔氏病、呼吸道感染如百日咳或脓胸、败血症、莱姆病、猫抓病、痢疾、副伤寒、食物中毒、伤寒、肺炎、淋病、衣原体病、梅毒、白喉、麻风、副结核、结核病、狼疮、肉毒杆菌中毒、坏疽、破伤风、脓疱疹、风湿热、猩红热、性传播疾病、皮肤病 (如窝织炎、皮肤真菌病)、毒血症、泌尿道感染或伤口感染。

[0144] 还包括由以下造成的感染或疾病:大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、绿脓假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、尿肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、头葡萄球菌 (*Staphylococcus capitis*)、奥克西托克雷白杆菌 (*Klebsiella oxytoca*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、奇异变形杆菌 (*Proteus mirabilis*)、科氏葡萄球菌 (*Staphylococcus cohnii*)、溶血葡萄球菌 (*Staphylococcus haemolyticus*)、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、肠球菌属 (*Enterococcus sp.*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*)、粘质沙雷菌 (*Serratia marcescens*)、沃氏葡萄球菌 (*Staphylococcus warneri*)、人葡萄球菌 (*Staphylococcus hominis*)、咽峡炎链球菌 (*Streptococcus anginosus*)、缓症链球菌 (*Streptococcus mitis*)、耳葡萄球菌 (*Staphylococcus auricularis*)、缓慢葡萄球菌 (*Staphylococcus lentus*)、G 组溶血性链球菌 II (*Streptococcus beta haem Group G*)、F 组溶血性链球菌 II (*Streptococcus beta haem Group F*)、格式链球菌 (*Streptococcus gordonii*)、D 组链球菌 (*Streptococcus Group D*)、口腔链球菌 (*Streptococcus oralis*)、副血链球菌 (*Streptococcus parasanguis*)、唾液链球菌 (*Streptococcus salivarius*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*)、单核细胞增生李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*)、滕黄微球菌 (*Micrococcus luteus*)、琼氏不动杆菌 (*Acinetobacter junii*)、蜡样芽孢杆菌 (*Bacillus cereus*)、粪便拟杆菌 (*Bacteroides caccae*)、单行拟杆菌 (*Bacteroides uniformis*)、普通拟杆菌 (*Bacteroides vulgatus*)、产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*)、假白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*)、棒状杆菌属 (*Corynebacterium sp.*)、解脲棒状杆菌 (*Corynebacterium urealyticum*)、具核梭杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*)、微球菌属 (*Micrococcus sp.*)、多杀巴斯德菌 (*Pasteurella multocida*)、疮疱丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*)、皮氏罗尔斯顿菌 (*Ralstonia pickettii*)、乙型副伤寒沙门菌 (*Salmonella ser. Paratyphi B*) 或小肠结肠炎耶尔森菌 (*Yersinia enterocolitidis*)。

[0145] 此外,可治疗包括因寄生虫造成的感染、疾病或症状,其包括但不限于阿米巴病、

巴贝西虫病、球虫病、隐孢子虫病、双核阿米巴病、马类锥虫病、体外寄生虫病、贾第鞭毛虫病、蠕虫病、利什曼病、泰勒尔梨浆虫病、弓形虫病和毛滴虫病。这些寄生虫可造成各种疾病或症状,其包括但不限于疥疮、恙螨病、眼部感染、肠病(如痢疾、贾第鞭毛虫病)、肝病、肺病、机会感染(如 AIDS 相关的)、疟疾、妊娠并发症和弓形虫病。

[0146] 上述病理学状况的治疗可与其它治疗方法如通过口腔、静脉、鼻部等施用已知的药物或药学组合物(如已知对于治疗相同疾病或相关的病理学状况有效的药物)的经典治疗方法联用。例如,可使用常规的治疗方法以系统性地治疗疾病方面,而根据本发明的组合物同时或在相同的治疗方案中用于局部性地治疗病理学状况。

[0147] 在本发明的一个特别优选的实施方案中,所述组合物如上述药学或诊断组合物或其中包括的药物通过施加刺激导致所述药物从所述组合物或壳结构释放至外部而给药。所述刺激优选地可以是外部刺激,更优选地是升温或降温,或是增压或降压。通过本领域技术人员已知的任何合适的技术或设备如局部加热系统、通过电场、通过磁场、通过聚焦超声辐射和/或通过射频辐射可进行这类刺激。通过高强度聚焦超声(HIFU)、高强度射频(RF)辐射或快速变换的磁场可产生特别优选的刺激。这些刺激可导致产生温度变化、压力变化或温度和压力的变化。

[0148] 特别优选地是如通过局部加热系统使用热刺激。在另一个特别优选的实施方案中,热刺激的施用还可与另外的基于局部高温的治疗方法及所得的治疗效果联用。

[0149] 在根据本发明组合物的另一个优选实施方案中,如上述的药学或诊断组合物可通过上述的 MPI 或 MRI 或 MPI 和 MRI 的组合检测。由此,在治疗之前、期间和/或之后可确定或检测所述组合物的位置。此外,在给药步骤之后可检测组合物或壳结构残余物的行踪。这类检测可有利于生物动态过程的测定、分泌速度、相应的毒性参数的测定等。此外,如通过根据释放程度的反馈回路,在释放期间可控制和影响或操控给药步骤即药物的释放。可如上所述地控制该方法本身。

[0150] 在本发明的另一个特定实施方案中,在烧蚀过程,如烧蚀特定的组织,优选癌组织或器官部分中可使用本发明的组合物。通过本领域技术人员已知的任何合适的设备如通过高强度聚焦的超声(HIFU)和/或 MRI 技术可进行这类烧蚀。由此,本发明的组合物可靶向和/或定位在应烧蚀的区域中。其后,所述组合物可包埋在经烧蚀的组织上。在所述组合物中存在的造影剂还可保持在所述组合物中或如通过刺激或烧蚀过程本身而被释放。由于造影剂的包埋,MPI 可用于区别经烧蚀的区域,即精确地确定经烧蚀的区域。该信息可用于后续的诊断或治疗步骤,如重复烧蚀过程。此外,根据烧蚀的目的,所述组合物可包含提供治疗效果的药物,如可定位并后续释放化疗剂或抗癌药物。

[0151] 出于说明的目的提供以下实施例和附图。由此应理解所述实施例和附图并不意图作为限制。本领域技术人员显然能够想到基于在此原理的其它修改。

[0152] 实施例

[0153] 实施例 1- 载 DNA 的热敏性脂质体的制备

[0154] 在常规的载 DNA 的热敏性脂质体的制备中,将 6.3mg(8.5 μ mol) 的 DPPC、0.5mg(1.0 μ mol) 的 MPCC、1.4mg(0.5 μ mol) 的 DPPE-PEG2000 和 25 μ L 在 CHCl_3 中的 1mg/mL 的 Liss Rhod PE 溶液溶于 CHCl_3 中而得到包含 10mM 浓度的脂质的 CHCl_3 溶液。将 DNA(鲑鱼精, Sigma-Aldrich) 溶于 HEPES 缓冲液(135mM NaCl, 20mM HEPES, pH 7.40)、Resovist

储备液或两者的混合物。将 0.3mL 由此所得的水性溶液与 CHCl_3 溶液混合而得到 0.3 : 1 水 / 油 (W/O) 比例。按照下表 1 中所述变化水相的构成。

[0155] 表 1 实施例 1-3 的组成。

[0156]

编号	c(DNA)/mg/mL	V(DNA)/mL	c(Resovist)/mM	V(Resovist)/mL	标记物*
1	30	0.30	—	—	—
2	30	0.30	—	—	+
3	30	0.15	0.50	0.15	—

[0157] * 在脂质组合物中使用 Liss Rhod PE 0.1% 进行荧光标记的样品。

[0158] 使用 QEX 600 超声装置, 在 20kHz 下, 108W 振幅和 20°C 的温度下操作将所得混合物超声 5 分钟。在 25mL 锥形瓶中将所得 W/O 乳液倒入 8mL 的 HEPES 缓冲液中。将该混合物在室温下搅拌过夜以使 CHCl_3 缓慢挥发, 得到粗脂质体溶液, 其包含未经包封的 Resovist 部分。在下一步骤中通过凝胶渗透色谱 (GPC) 将它们去除。

[0159] 将常规玻璃柱加载 Sephacryl S-1000 (GE Healthcare) 以备用于 GPC (柱尺寸为: 长: 11cm, 直径: 3cm; 使用初始的 Sephacryl S-1000 混悬液: 90mL)。使用一倍柱体积的 HEPES 缓冲液 (135mM NaCl, 20mM HEPES, pH 7.40) 洗柱两次。将 5mL 所述粗脂质体溶液小心地加载于凝胶床上。用 1mL 缓冲液将该凝胶床的顶部洗涤两次, 然后将柱充满缓冲液。收集每 2mL 的流出物。如图 3 所示通过动态光散射 (DLS) 和 UV-Vis 光谱控制分离。DLS 特别适用于脂质体的检测, 而 UV-Vis 非常适用于检测 DNA 的存在, 这是因为 DNA 在 260nm 处具有特征吸收峰。

[0160] 通过琼脂糖凝胶电泳证实脂质体与游离 DNA 的成功分离。通过将 1.5g 的琼脂糖溶于 50mL 的缓冲液 (0.09M Tris-硼酸盐 / 0.09M 硼酸 / 0.001M EDTA) 制备 3% 的琼脂糖凝胶。在微波炉中将混悬液沸腾, 直至所述溶液变为澄清。将所得溶液冷却至约 50°C。向该溶液中加入溴化乙啶 (EB) 而得到 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 EB 溶液。为此, 将 2.5 μL 的 EB (10mg/mL) 加入至 50mL 的琼脂糖溶液中。将混合物小心振荡以避免形成气泡。将凝胶载于支架 (cassette) 上, 并放置 15 分钟。在加载样品之后, 在 50V 下进行电泳 40 分钟。通过 UV 显像密度法将凝胶的紫外吸收可视化 (见图 4)。

[0161] 如在载有游离的鲑鱼精 DNA 的缓冲溶液的参比行 A 所观察到的, 在这些条件下, 脂质体在凝胶上不运动, 而游离 DNA 运动。如已通过 UV 分析确定的, 在约 36-48mL 之间的洗脱体积下观察到游离、未包封的 DNA, 但是, 在更早的包含脂质体的流出物中没有观察到 DNA。最可能地是, 包封在脂质体中的 DNA 未有效地被 EB 染色, EB 是带电荷的极性分子, 并且由此不能容易地扩散通过脂质双层进入脂质体中而达到那些 DNA 分子。

[0162] 实施例 2- 载 DNA 热敏性脂质体的可选制备

[0163] 按照实施例 1 制备脂质体, 区别是向脂质组合物中加入 Liss Rhod PE 荧光脂质 (0.1%, 代替 0.1% 的 DPPC) 以如上所述地对琼脂糖凝胶上脂质体的存在进行可视化。选择的初始脂质浓度为 10mM (CHCl_3), 并且使用包含 30mg/mL DNA 的 DNA 溶液以形成内部的水间格 (water compartment)。使用 100kDa Amicon 离心单元将所得的纯化脂质体溶液浓缩 10 倍。

[0164] 通过将上述溶液在 50°C 下加热 30 分钟而测试温度引起的 DNA 递送。在加热前后进行溶液样品的凝胶电泳以验证所包埋的 DNA 的释放效率（见图 5）。加热前（行 A）在凝胶开始处仅剩余一个主要斑点，并且通过各条行可检测到微弱的背景信号。加热后（行 B）清楚地检测到对应被释放的 DNA 的强烈的其它斑点。在两个样品中，通过脂质双层的荧光标记都确认了脂质体的存在，其不在凝胶网络中运动。加热 30 分钟之后清楚地释放了 DNA。

[0165] 实施例 3- 药物释放的验证

[0166] 使用载有水相中的 DNA 和 Resovist 混合物，如实施例 1 一样地制备载 DNA/Resovist 的脂质体。所选的初始脂质浓度为 10mM(CHCl₃)，并且所使用的内部水间格包含 15mg/mL DNA 和 Resovist(0.25mM Fe)（见表 1）。在纯化后，使用 100kDa Amicon 离心单元将样品浓缩 10 倍。

[0167] 通过示差扫描量热法 (DSC) 测定脂质体的脂质双层的熔融相转化温度。在 15°C / min 的加热和冷却速率下，在 20°C 和 60°C 之间对样品进行加热 / 冷却循环，并监测相关的热流。从所得的热谱图中（见图 6）中，在两个随后的加热循环中，测定熔融相转化温度为 40.8°C，这非常符合该脂质组合物预期的 41°C 的熔融相转移温度。

[0168] 将包含载 DNA/Resovist 的脂质体的相同溶液的另一样品在 50°C 下加热 30 分钟。在开始加热后，在 0-30min 之间的不同时间点取样，并进行凝胶电泳。如图 7 所示，在 30 秒后大部分的受包埋的 DNA 已被释放。DNA 的释放基本在 1 分钟内完成。

[0169] 还进一步通过使用 ³¹P NMR 谱（图 8）确认 DNA 的释放。在 55°C 下加热 30 分钟前后得到载 DNA/Resovist 的脂质体的缓冲溶液的谱图。在加热前，不能检测到信号，这可能是由于内脂质体 DNA 的磷原子强烈的谱线增宽。DNA 的磷 MR 共振仅在加热至所述热敏性脂质体的熔融转化温度以上之后变为可见，这因此证实了在所述热敏性脂质体的熔融相转化温度以上的 DNA 释放。

[0170] 在证实从载 DNA/Resovist 的脂质体中的温度引起的 DNA 释放之后，在第二步骤中验证温度引起的 Resovist 释放。为此，通过 NMR 谱监测各溶液的纵向弛豫时间 (T_1) 对温度的函数。进行两次连续的加热循环（见图 9），其包括以下步骤：在 0.5K/min 的加热速率下，从室温加热至 55°C，并随后冷却至室温。观察到在第一次加热时，在接近所述脂质双层的熔融相转移温度下检测出弛豫率 R_1 ($R_1 = 1/T_1$) 显著提高，这表明受包埋的 Resovist 颗粒的释放。在从 55°C 冷却至 25°C 时，在接近熔融相转移温度下 R_1 再次下降，并且达到显著高于初始值 ($1.5s^{-1}$ 对 $0.8s^{-1}$) 的最终值。该结果表明 Resovist 是有效的，但是，一些 Resovist 颗粒还可残余在所述脂质体内部。进行另一次加热循环以表明在接近熔融相转移温度下剩余的 R_1 变化最可能是由于包封在所述脂质体中的一些残余 Resovist 颗粒的存在。仅在高于熔融相转移温度下，脂质体内部的水与本体水不受阻碍的交换，这可适用于解释即使在第二次加热循环中 R_1 的仍然增大。

[0171] 如图 10 所汇总的，在 cryoTEM 分析中独立地证实了在其熔融相转移温度以上时从脂质载体中释放的铁氧化物颗粒。在加热前，存在具有高 Resovist 负载的热敏性脂质体，并且未观察到游离的 Resovist 颗粒 (A)。在 50°C 下加热 1min 之后 (B)，部分包封的 Resovist 颗粒被释放。由此，观察到未包封的 Resovist 和充满或放空的脂质体。在相同的温度下加热 30min 之后 (C)，仅观察到放空的脂质体和游离的 Resovist，这表明所有的 Resovist 颗粒都已释放。该结果证实了根据以上的凝胶分析和 NMR 试验得出的结论。

[0172] 与MRI相比,在各磁性粒子谱(MPS,零维MPI)试验中没有观察到信号强度的变化。当对铁总量(即总颗粒浓度)进行标度化时,在脂质体中的Resovist的包封和在相同的脂质体中DNA和Resovist的包封没有导致信号强度的变化。因此,从热敏性脂质体中的受包埋的Resovist的释放没有造成MPS信号的变化。

[0173] 具体地,将载有DNA和Resovist的脂质体的缓冲溶液加热至50℃。在不同的时间点下收集样品,并在冰浴中快速冷却至室温。所测得的载DNA/Resovist的热敏性脂质体的MPS信号在加热时没有显示出显著的变化,由此,如图11清楚证实的,从热敏性脂质体中的受包埋的Resovist的释放不影响它们的MPS信号。

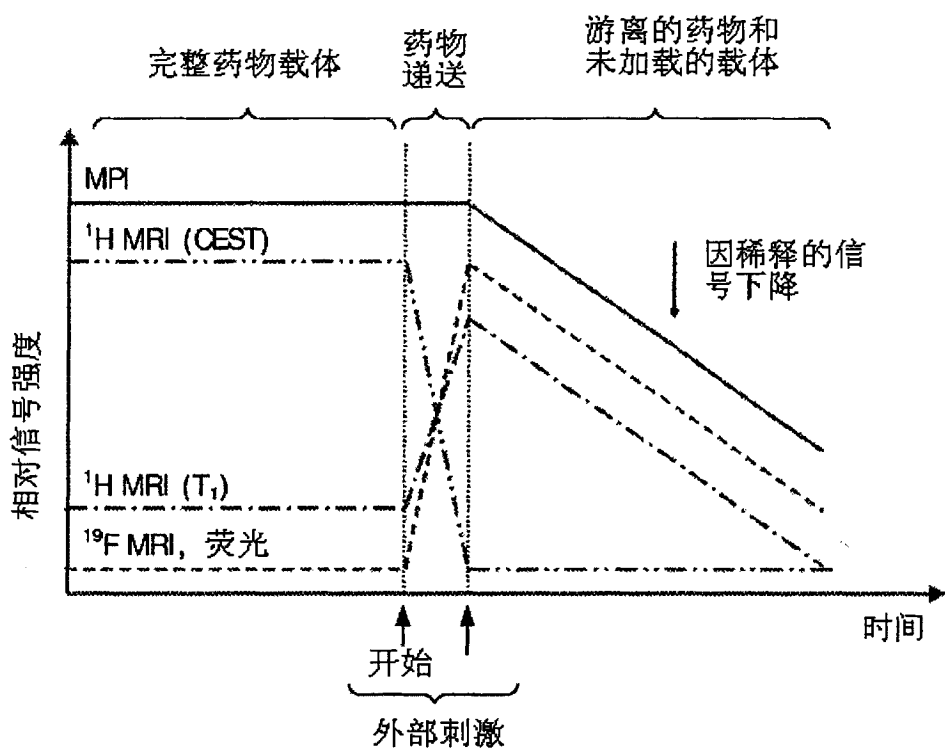


图 1

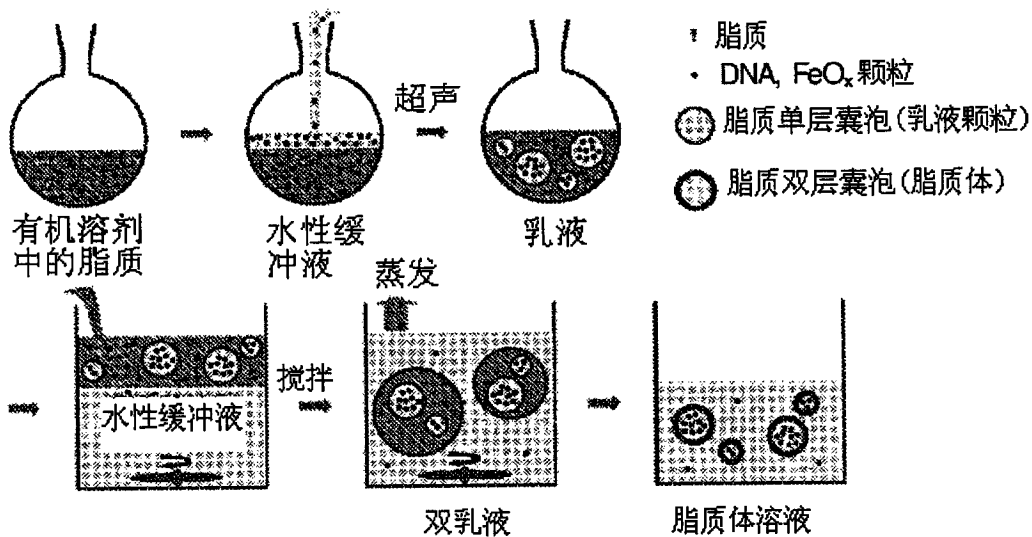


图 2

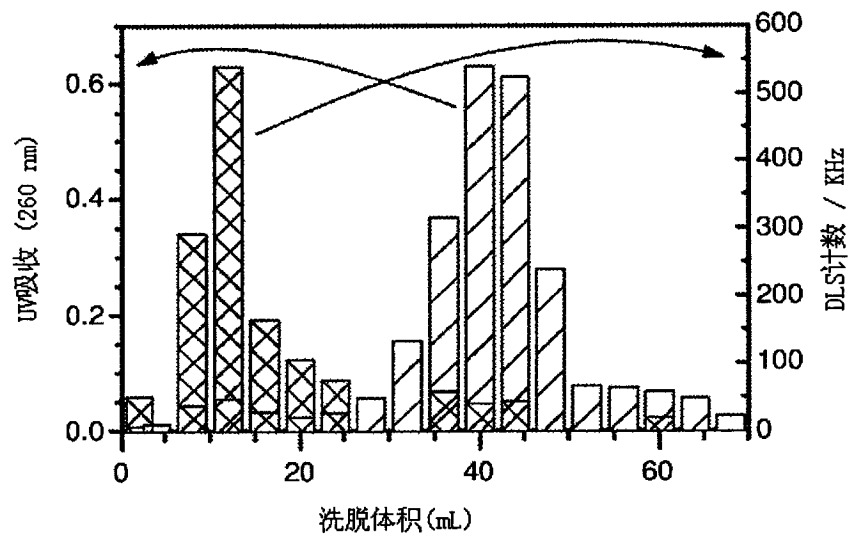


图 3

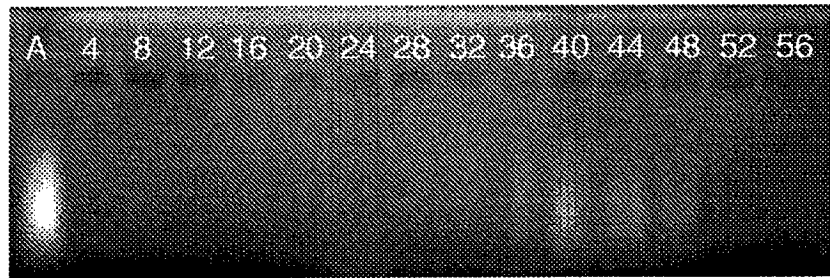


图 4

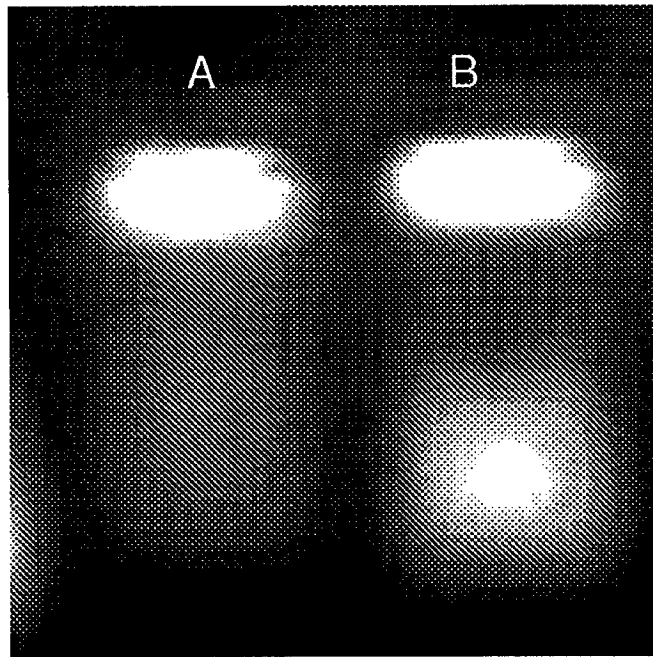


图 5

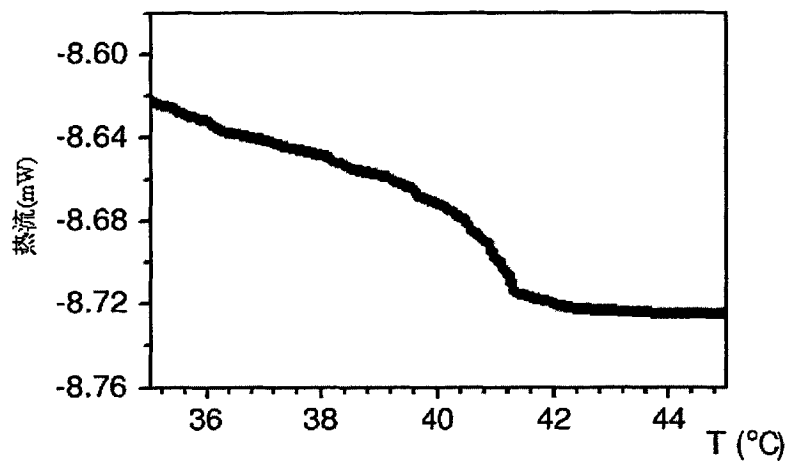


图 6

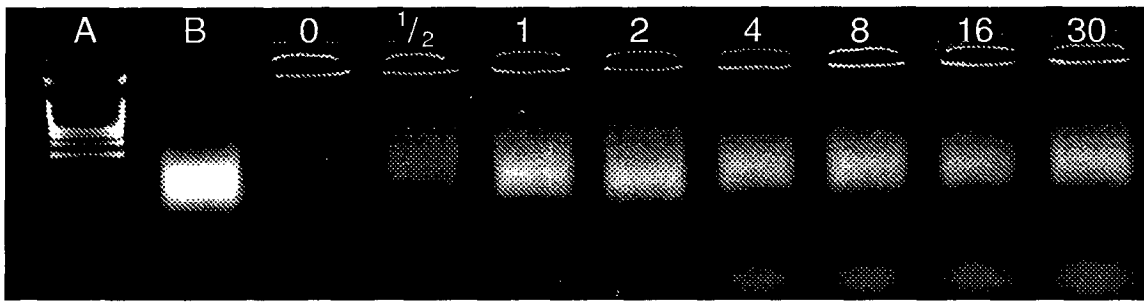


图 7

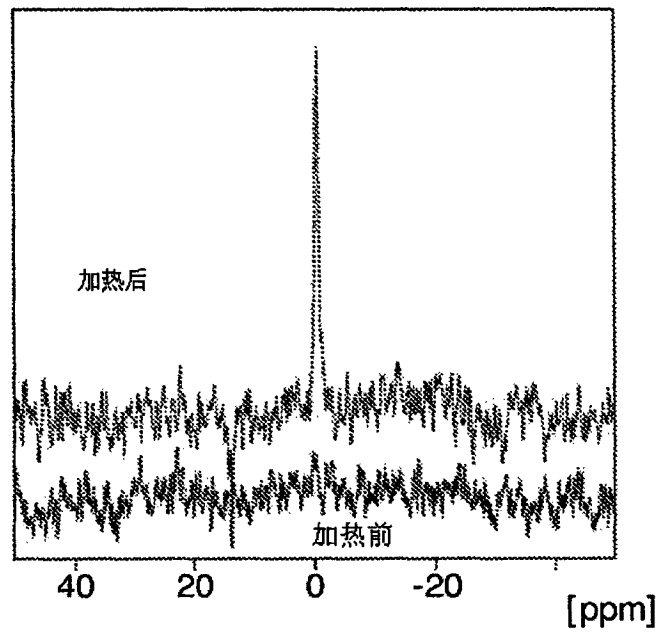


图 8

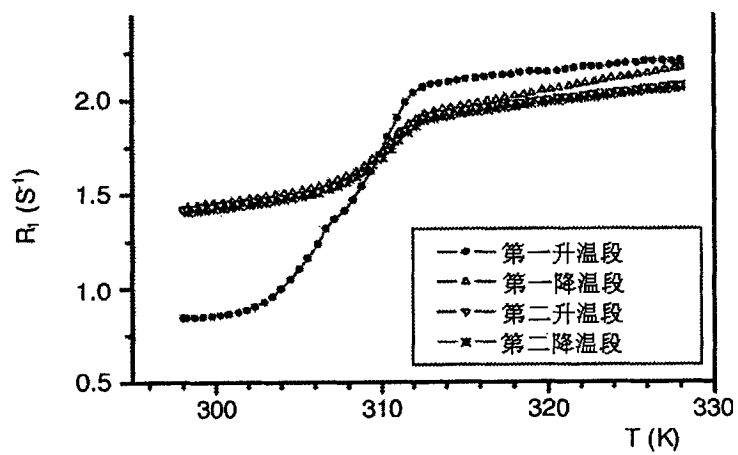


图 9

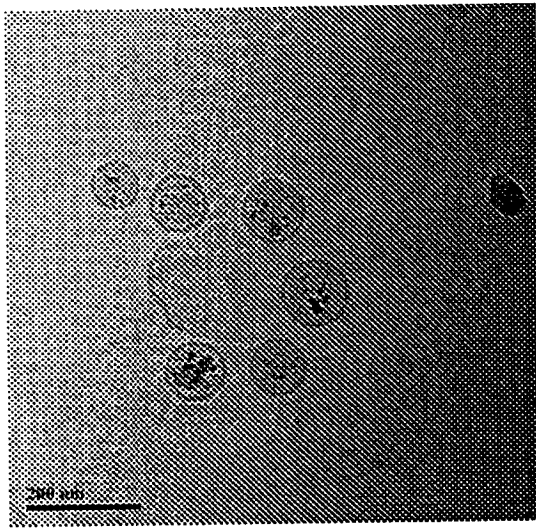


图 10A

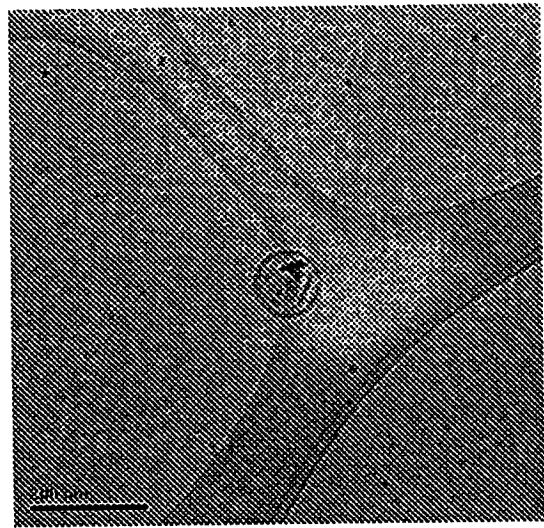


图 10B

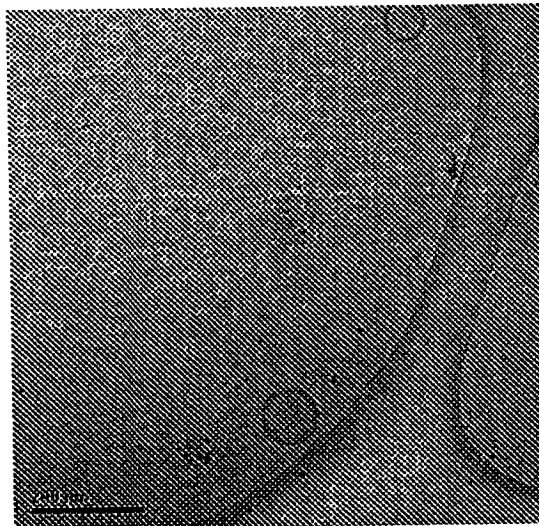


图 10C

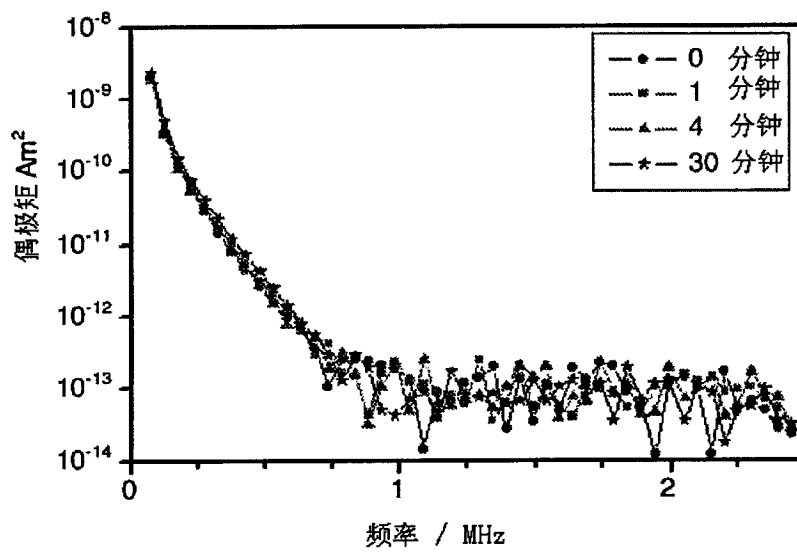


图 11