



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111700879 A

(43) 申请公布日 2020.09.25

(21) 申请号 202010551329.2

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2013.05.03

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

61/642,261 2012.05.03 US

A61P 27/02 (2006.01)

61/642,313 2012.05.03 US

A61P 27/06 (2006.01)

61/738,949 2012.12.18 US

A61P 29/00 (2006.01)

61/784,701 2013.03.14 US

A61P 43/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

B82Y 5/00 (2011.01)

201380035493.6 2013.05.03

(71) 申请人 卡拉制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 A·波波夫 E·M·安劳 陈红敏

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

代理人 赵艳

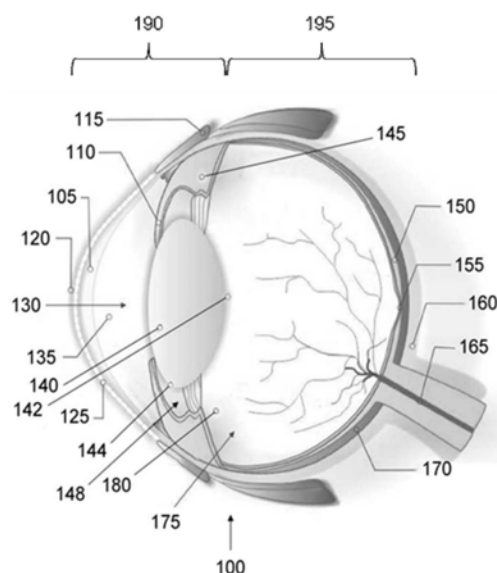
权利要求书4页 说明书132页 附图49页

(54) 发明名称

显示提高的粘膜转移的药物纳米粒子

(57) 摘要

本发明涉及显示提高的粘膜转移的药物纳米粒子。具体而言,本发明提供了有助于粒子在粘液中转移的粒子、组合物以及方法。在一些实施方案中,所述组合物和方法可以涉及对粒子,如具有低水溶解度的药剂的粒子的表面包衣进行改性。包括所述粒子的药物组合物非常适用于眼科应用,并且可以用于向眼前部和/或眼后部递送药剂。



1. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:
 - (a) 多个包衣粒子,所述包衣粒子包含:

包含药剂的核心粒子,其中所述药剂占所述核心粒子的至少约80重量%;和

围绕所述核心粒子的包含一种或多种表面改变剂的包衣,

其中所述一种或多种表面改变剂包含以下中的至少一种:

 - (i) 包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物,其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量,并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%,
 - (ii) 合成聚(乙烯醇)聚合物,所述合成聚(乙烯醇)聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基,所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量,其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解,或
 - (iii) 聚山梨醇酯,

其中所述一种或多种表面改变剂以至少0.01个分子/nm的密度存在于所述核心粒子的外表面上,

其中所述一种或多种表面改变剂以约0.001重量%至约5重量%的量存在于所述药物组合物中,

其中所述多个包衣粒子具有小于约1微米的平均最小横截面尺寸;以及
 - (b) 一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述表面改变剂与所述核心粒子共价连接。
3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述表面改变剂以如下的密度存在于所述包衣粒子的表面上:每平方纳米至少约0.01个、至少约0.02个、至少约0.05个、至少约0.1个、至少约0.2个、至少约0.5个、至少约1个、至少约2个、至少约5个、至少约10个、或至少约20个分子。
4. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述表面改变剂包括三嵌段共聚物。
5. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述三嵌段共聚物包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物,其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量,并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%,其中所述疏水性嵌段与所述核心粒子的表面缔合,并且其中所述亲水性嵌段存在于所述包衣粒子的表面并且使得所述包衣粒子具有亲水性。
6. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述三嵌段共聚物的所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、或至少约60重量%、和/或所述三嵌段共聚物的少于或等于约80重量%。
7. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述三嵌段共聚物的所述疏水性嵌段部分具有至少约3kDa、至少约4kDa、或至少约6kDa、和/或小于或等于约20kDa、小于或等于约10kDa、或小于或等于约8kDa的分子量。
8. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述三嵌段共聚物的所述亲水性嵌段包含聚环氧乙烷或聚乙二醇或其衍生物。
9. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述聚环氧乙烷或聚乙二醇嵌段具有至少约2kDa、至少约3kDa、或至少约4kDa的分子量。

10. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述三嵌段共聚物的所述疏水性嵌段是聚环氧丙烷。

11. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述聚环氧丙烷嵌段具有至少约1.8kDa、至少约2kDa、至少约2.5kDa、至少约3kDa、至少约4kDa、或至少约5kDa的分子量。

12. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述三嵌段共聚物是聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷或聚乙二醇-聚环氧丙烷-聚乙二醇。

13. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述三嵌段共聚物是泊洛沙姆,其中所述泊洛沙姆包括具有至少约2kDa的分子量的疏水性嵌段,并且其中所述泊洛沙姆包括占所述泊洛沙姆的至少约15重量%的亲水性嵌段。

14. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述表面改变剂是聚乙烯醇聚合物。

15. 根据权利要求14所述的组合物,其中所述聚合物具有如下的分子量:小于或等于约200kDa、小于或等于约180kDa、小于或等于约150kDa、小于或等于约130kDa、小于或等于约100kDa、小于或等于约80kDa、小于或等于约50kDa、或者小于或等于约30kDa。

16. 根据权利要求14所述的组合物,其中所述聚合物至少约40%水解、至少约50%水解、至少约60%水解、至少约70%水解、至少约80%水解、或至少约90%水解,或小于或等于约94%水解、小于或等于约90%水解、小于或等于约85%水解、或者小于或等于约80%水解。

17. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述表面改变剂是聚山梨醇酯。

18. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述表面改变剂具有至少约2kDa、至少约5kDa、至少约10kDa、至少约20kDa、至少约50kDa、至少约80kDa、至少约100kDa、或至少约120kDa的分子量。

19. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述核心粒子中的每一个均包含结晶药剂或其盐或者无定形药剂或其盐。

20. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述核心粒子中的每一个均包含所述固体药剂的盐。

21. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述核心粒子中的每一个均包含被封装在聚合物、脂质、蛋白质或其组合中的药剂或其盐。

22. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述药剂是治疗剂或诊断剂中的至少一种。

23. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述药剂是小分子、肽、拟肽、蛋白质、核酸或脂质中的至少一种。

24. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述药剂或其盐在25℃具有小于或等于约1mg/mL、小于或等于约0.1mg/mL、或者小于或等于约0.01mg/mL的水溶解度。

25. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述药剂占所述核心粒子的至少约85重量%、所述核心粒子的至少约90重量%、所述核心粒子的至少约95重量%、或所述核心粒子的至少约99重量%。

26. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述核心粒子具有小于或等于约1 μ m的平均尺寸。

27. 根据权利要求26所述的组合物,其中所述平均尺寸是通过动态光散射测定的。

28. 根据权利要求26所述的组合物,其中所述平均尺寸是通过Z-均动态光散射测定的。

29. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述包衣粒子在人子宫颈阴道粘液中具有大于0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1.0的相对速度。

30. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含所述药剂的一种或多种降解物,并且其中相对于所述药剂的重量,每一种或至少一种降解物的浓度小于或等于约2重量%、小于或等于约1重量%、小于或等于约0.8重量%、小于或等于约0.6重量%、小于或等于约0.4重量%、小于或等于约0.2重量%、小于或等于约0.15重量%、或者小于或等于约0.1重量%。

31. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物的多分散指数小于或等于约0.5、小于或等于约0.4、小于或等于约0.3、小于或等于约0.2、小于或等于约0.15、小于或等于约0.1、或者小于或等于约0.05、或者大于或等于0.1且小于或等于0.5、大于或等于0.1且小于或等于0.3、或者大于或等于0.1且小于或等于0.2。

32. 根据权利要求31所述的组合物,其中所述多分散指数是通过动态光散射测定的。

33. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物中存在的所述表面改变剂的总量是约0.001重量%至约5重量%、约0.01重量%至约5重量%、或者约0.1重量%至约5重量%。

34. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含一种或多种游离的表面改变剂;任选地,其中溶液中的一种或多种游离的表面改变剂与所述粒子的表面上的表面改变剂是相同的一种或多种表面改变剂;任选地,其中溶液中的所述一种或多种游离的表面改变剂与所述粒子的表面上的表面改变剂在所述组合物中彼此平衡。

35. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-34中任一项所述的包衣粒子和一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。

36. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂包括甘油。

37. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含所述药剂的一种或多种降解物,并且其中相对于所述药剂的重量,每一种降解物的浓度小于或等于约1重量%。

38. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述药物组合物适合于向所述眼局部施用或直接注射到所述眼中。

39. 权利要求1-34中任一项所述的组合物用于治疗、诊断、预防或处理受试者的眼部病况的用途,所述用途包括:向受试者的眼组织施用所述组合物。

40. 根据权利要求39所述的用途,包括向所述受试者的眼前部或者所述受试者的眼后部的组织递送所述药剂。

41. 根据权利要求39所述的用途,其中所述眼部病况是前眼部病况或后眼部病况。

42. 根据权利要求39所述的用途,其中所述眼部病况是视网膜病症。

43. 根据权利要求39所述的用途,其中所述眼部病况是炎症、黄斑变性、黄斑水肿、葡萄膜炎、干眼症或青光眼。

44. 根据权利要求39所述的用途,其中所述组织是视网膜、黄斑、巩膜或脉络膜。

45. 根据权利要求39所述的用途,其中所述组合物被局部施用到所述眼或者通过直接注射施用到所述眼中。

46. 一种改善受试者中药剂的眼生物利用度的方法,所述方法包括将权利要求1-34中

任一项所述的组合物施用到所述受试者的眼,其中所述核心粒子上的包衣以足够量存在,从而与以无包衣的核心粒子形式施用的药剂的眼生物利用度相比,当在所述组合物中被施用使所述药剂的眼生物利用度改进。

47.一种改善受试者组织中药剂浓度的方法,该方法包括将权利要求1-34中任一项的组合物施用于所述受试者的眼,其中所述核心粒子上的包衣以足够量存在,从而与以无包衣的核心粒子形式施用使所述药剂在所述组织中的浓度相比,当在所述组合物中被施用使所述药剂在所述组织中的浓度增加至少10%。

显示提高的粘膜转移的药物纳米粒子

[0001] 本申请是申请日为2013年05月03日,申请号为201380035493.6,发明名称为“显示提高的粘膜转移的药物纳米粒子”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明大体上涉及有助于粒子在粘液中转移的粒子、组合物以及方法。所述粒子、组合物以及方法可以用于眼科应用和/或其它应用中。

背景技术

[0003] 在包括眼、鼻、肺、胃肠道以及女性生殖道在内的各种体内进入点处存在的粘液层具有天然的粘着性,并且用以通过有效地截留病原体、过敏原以及碎片并且将它们通过粘液转换快速地去用来保护身体对抗这些病原体、过敏原以及碎片。为了通过粘液膜有效地递送治疗性粒子、诊断性粒子或成像粒子,这些粒子必须能够容易穿透粘液层以避免粘液粘着和快速的粘液清除。并入药剂的粒子(包括微粒和纳米粒子)对于眼科应用是特别有用的。然而,由于快速清除和/或其它原因,所施用的粒子往往很难以有效量被递送到眼组织中。因此,用于向眼施用(例如局部施用或直接注射)药剂的新型方法和组合物将是有益的。

发明内容

[0004] 本说明书大体上涉及有助于粒子在粘液中转移的粒子、组合物以及方法,特别是用于眼科应用和/或其它应用的粒子、组合物以及方法。

[0005] 如下文所更详细地描述,在一些实施方案中,所述组合物包含多个粒子,所述粒子包括皮质类固醇,如依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate,LE)以用于治疗眼疾病或病况。所述粒子包括表面改变剂,所述表面改变剂降低粒子对粘液的粘着性和/或有助于粒子穿过生理性粘液。这些组合物优于诸如**Lotemax[®]**或**Alrex[®]**等市售制剂,因为本文所述的组合物能够更容易地穿过眼部组织的粘液层以避免粘液粘着和/或快速的粘液清除或使粘液粘着和/或快速的粘液清除减到最低程度。因此,所述组合物可以被更有效地递送到靶标组织中并且可以在其中保留更长时间。因此,本文所述的组合物可以较市售的制剂更低的剂量和/或更低的频率被施用以实现相似的或更好的暴露。此外,本文所述的组合物相对低的剂量和/或相对低频率的给药可以引起更少或严重度更低的副作用、更理想的毒性特征和/或改进的患者依从性。

[0006] 在一些实施方案中,本文所述的组合物可以包含多个粒子,所述粒子包括受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂,如索拉非尼(sorafenib)、利尼伐尼(linifanib)、MGCD-265、帕唑帕尼(pazopanib)、西地尼布(cediranib)以及阿西替尼(axitinib)以用于治疗眼疾病或病况。还提供了包括这些粒子的组合物,包括可以向眼局部施用的组合物。出于本文所述的原因,这些组合物可以比常规的制剂(例如这些药剂的水性悬浮液)具有某些优势。

[0007] 在某些实施方案中,本文所述的组合物可以包含多个粒子,所述粒子包括非类固醇抗炎药(NSAID),如溴芬酸(bromfenac)的二价金属盐或三价金属盐(例如溴芬酸钙)、双

氯芬酸(diclofenac)(例如双氯芬酸游离酸或其二价金属盐或三价金属盐)或酮咯酸(ketorolac)(例如酮咯酸游离酸或其二价金属盐或三价金属盐)以用于治疗眼疾病或病况。还提供了包括这些粒子的组合物,包括可以向眼局部施用的组合物。出于本文所述的原因,这些组合物可以比常规的制剂(例如相应药剂的水溶液)具有优势。

[0008] 在一组实施方案中,提供了一种适合于向眼施用的药物组合物。所述药物组合物包含多个包衣粒子,所述包衣粒子包含:包含依碳酸氯替泼诺的核心粒子,其中所述依碳酸氯替泼诺占所述核心粒子的至少约80重量%;以及围绕所述核心粒子的包含一种或多种表面改变剂的包衣。所述一种或多种表面改变剂包含以下中的至少一种:a)包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物,其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量,并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%;b)合成聚合物,所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基,所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量,其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解;或c)聚山梨醇酯。所述一种或多种表面改变剂以至少0.01个分子/平方纳米的密度存在于所述核心粒子的外表面上。所述一种或多种表面改变剂以约0.001重量%至约5重量%的量存在于所述药物组合物中。所述多个包衣粒子具有小于约1微米的平均最小横截面尺寸。所述药物组合物还包括一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。

[0009] 在另一组实施方案中,提供了一种适合于向眼局部施用的药物组合物。所述药物组合物包含多个包衣粒子,所述包衣粒子包含:包含依碳酸氯替泼诺的核心粒子,其中所述依碳酸氯替泼诺占所述核心粒子的至少约80重量%;以及包含一种或多种表面改变剂的包衣,其中所述一种或多种表面改变剂包含泊洛沙姆(poloxamer)、聚乙烯醇或聚山梨醇酯中的至少一种。所述一种或多种表面改变剂以至少0.01个分子/平方纳米的密度存在于所述核心粒子的外表面上。所述一种或多种表面改变剂以约0.001重量%至约5重量%的量存在于所述药物组合物中。所述多个包衣粒子具有小于约1微米的平均最小横截面尺寸。所述药物组合物还包括一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。

[0010] 在另一组实施方案中,提供了一系列方法。在一个实施方案中,提供了一种用于治疗患者眼的炎症、黄斑变性、黄斑水肿、葡萄膜炎、干眼症和/或其它病症的方法。所述方法包括向所述患者的眼施用包含多个包衣粒子的药物组合物。所述多个包衣粒子包含:包含依碳酸氯替泼诺的核心粒子,其中所述依碳酸氯替泼诺占所述核心粒子的至少约80重量%;以及围绕所述核心粒子的包含一种或多种表面改变剂的包衣。所述一种或多种表面改变剂包含以下中的至少一种:a)包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物,其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量,并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%;b)合成聚合物,所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基,所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量,其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解;或c)聚山梨醇酯。所述一种或多种表面改变剂以至少0.01个分子/平方纳米的密度存在于所述核心粒子的外表面上。所述一种或多种表面改变剂以约0.001重量%至约5重量%的量存在于所述药物组合物中。所述多个包衣粒子具有小于约1微米的平均最小横截面尺寸。所述药物组合物还包括一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。

[0011] 在另一组实施方案中,提供了一种用于治疗患者眼的炎症、黄斑变性、黄斑水肿、

葡萄膜炎、干眼症和/或其它病症的方法。所述方法包括向所述患者的眼施用包含多个包衣粒子的药物组合物,所述包衣粒子包含:包含依碳酸氯替泼诺的核心粒子,其中所述依碳酸氯替泼诺占所述核心粒子的至少约80重量%;以及包含一种或多种表面改变剂的包衣,其中所述一种或多种表面改变剂包含泊洛沙姆、聚乙烯醇或聚山梨醇酯中的至少一种。所述一种或多种表面改变剂以至少0.01个分子/平方纳米的密度存在于所述核心粒子的外表面上。所述一种或多种表面改变剂以约0.001重量%至约5重量%的量存在于所述药物组合物中。所述多个包衣粒子具有小于约1微米的平均最小横截面尺寸。所述药物组合物还包括一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。

[0012] 在另一组实施方案中,提供了一种适合于向眼施用的药物组合物。所述药物组合物包括多个包衣粒子,所述包衣粒子包含核心粒子,所述核心粒子包含药剂或其盐。所述药剂或其盐占所述核心粒子的至少约80重量%,并且所述药剂或其盐包括受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂。所述多个包衣粒子还包括围绕所述核心粒子的包含一种或多种表面改变剂的包衣,其中所述一种或多种表面改变剂包含以下中的至少一种:a) 包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物,其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量,并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%;b) 合成聚合物,所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基,所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量,其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解;或c) 聚山梨醇酯。所述一种或多种表面改变剂以至少0.01个分子/平方纳米的密度存在于所述核心粒子的外表面上。所述一种或多种表面改变剂以约0.001重量%至约5重量%的量存在于所述药物组合物中。所述多个包衣粒子具有小于约1微米的平均最小横截面尺寸。所述药物组合物还包括一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。

[0013] 在另一组实施方案中,提供了一种用于治疗患者眼的黄斑变性、黄斑水肿和/或另一病症的方法。所述方法包括向所述患者的眼施用药物组合物,所述药物组合物包含多个包衣粒子,所述包衣粒子包含:包含药剂或其盐的核心粒子,其中所述药剂或其盐占所述核心粒子的至少约80重量%,并且其中所述药剂或其盐包括受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂;以及围绕所述核心粒子的包含一种或多种表面改变剂的包衣。所述一种或多种表面改变剂包含以下中的至少一种:

[0014] a) 包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物,其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量,并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%;

[0015] b) 合成聚合物,所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基,所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量,其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解;或c) 聚山梨醇酯。所述一种或多种表面改变剂以至少0.01个分子/平方纳米的密度存在于所述核心粒子的外表面上。所述一种或多种表面改变剂以约0.001重量%至约5重量%的量存在于所述药物组合物中。所述多个包衣粒子具有小于约1微米的平均最小横截面尺寸。所述药物组合物还包括一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。

[0016] 在另一组实施方案中,提供了一种适合于向眼施用的药物组合物。所述药物组合物包含多个包衣粒子,所述包衣粒子包含:包含药剂或其盐的核心粒子,其中所述药剂或其

盐占所述核心粒子的至少约80重量%，并且其中所述药剂或其盐包括溴芬酸钙、双氯芬酸游离酸或酮咯酸游离酸；以及围绕所述核心粒子的包含一种或多种表面改变剂的包衣。所述一种或多种表面改变剂包含以下中的至少一种：a) 包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物，其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量，并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%；b) 合成聚合物，所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基，所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量，其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解；或c) 聚山梨醇酯。所述一种或多种表面改变剂以至少0.01个分子/平方纳米的密度存在于所述核心粒子的外表面上。所述一种或多种表面改变剂以约0.001重量%至约5重量%的量存在于所述药物组合物中。所述多个包衣粒子具有小于约1微米的平均最小横截面尺寸。所述药物组合物还包括一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。

[0017] 在另一组实施方案中，提供了一种用于治疗患者眼的炎症、黄斑变性、黄斑水肿、葡萄膜炎、干眼症、青光眼和/或其它病症的方法。所述方法包括向所述患者的眼施用药物组合物，所述药物组合物包含多个包衣粒子，所述包衣粒子包含核心粒子，所述核心粒子包含药剂或其盐，其中所述药剂或其盐占所述核心粒子的至少约80重量%，并且其中所述药剂或其盐包括溴芬酸钙、双氯芬酸游离酸或酮咯酸游离酸。所述多个包衣粒子还包括围绕所述核心粒子的包含一种或多种表面改变剂的包衣，其中所述一种或多种表面改变剂包含以下中的至少一种：a) 包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物，其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量，并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%；b) 合成聚合物，所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基，所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量，其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解；或c) 聚山梨醇酯。所述一种或多种表面改变剂以至少0.01个分子/平方纳米的密度存在于所述核心粒子的外表面上。所述一种或多种表面改变剂以约0.001重量%至约5重量%的量存在于所述药物组合物中。所述多个包衣粒子具有小于约1微米的平均最小横截面尺寸。所述药物组合物还包括一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。

[0018] 在另一组实施方案中，提供了一种适合于向眼施用的药物组合物。所述药物组合物包含多个包衣粒子，所述包衣粒子包含包含药剂或其盐的核心粒子，所述药剂或其盐选自以下组成的组：皮质类固醇、受体酪氨酸激酶 (RTK) 抑制剂、环加氧酶 (COX) 抑制剂、血管生成抑制剂、前列腺素类似物、NSAID、 β 阻断剂以及碳酸酐酶抑制剂。所述多个包衣粒子还包括围绕所述核心粒子的包含表面改变剂的包衣，其中所述一种或多种表面改变剂包含以下中的至少一种：a) 包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物，其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量，并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%，其中所述疏水性嵌段与所述核心粒子的表面缔合，并且其中所述亲水性嵌段存在于所述包衣粒子的表面并且使得所述包衣粒子具有亲水性；b) 合成聚合物，所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基，所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量，其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解；或c) 聚山梨醇酯。所述一种或多种表面改变剂以至少0.01个分子/平方纳米的密度存在于所述核心粒子的外表面上。所述一种或多种表面改变剂以约0.001重量%至约5重量%的量存在于所述药

物组合物中。所述药物组合物还包括一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。

[0019] 在另一组实施方案中,提供了一种治疗、诊断、预防或处理受试者的眼部病况的方法。所述方法包括向受试者的眼施用组合物,其中所述组合物包含多个包衣粒子,所述包衣粒子包含:包含药剂或其盐的核心粒子,所述药剂或其盐选自以下组成的组:皮质类固醇、受体酪氨酸激酶 (RTK) 抑制剂、环加氧酶 (COX) 抑制剂、血管生成抑制剂、前列腺素类似物、NSAID、 β 阻断剂以及碳酸酐酶抑制剂;以及围绕所述核心粒子的包含一种或多种表面改变剂的包衣。所述一种或多种表面改变剂包含以下中的至少一种:a) 包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物,其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量,并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%,其中所述疏水性嵌段与所述核心粒子的表面缔合,并且其中所述亲水性嵌段存在于所述包衣粒子的表面并且使得所述包衣粒子具有亲水性;或b) 合成聚合物,所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基,所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量,其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解;或c) 聚山梨醇酯。所述方法包括向所述受试者的眼组织递送所述药剂。

[0020] 在另一组实施方案中,提供了一种改进药剂在受试者中的眼部生物利用度的方法。所述方法包括向所述受试者的眼施用组合物,其中所述组合物包含多个包衣粒子。所述包衣粒子包含:包含药剂或其盐的核心粒子,所述药剂或其盐选自以下组成的组:皮质类固醇、受体酪氨酸激酶 (RTK) 抑制剂、环加氧酶 (COX) 抑制剂、血管生成抑制剂、前列腺素类似物、NSAID、 β 阻断剂以及碳酸酐酶抑制剂;以及围绕所述核心粒子的包含表面改变剂的包衣。所述核心粒子上的所述包衣以足够的量存在以使得所述药剂在以所述组合物被施用时的眼部生物利用度与所述药剂在以没有所述包衣的核心粒子的形式被施用时的眼部生物利用度相比得以改进。

[0021] 在另一组实施方案中,提供了一种提高药剂在受试者的组织中的浓度的方法。所述方法包括向所述受试者的眼施用组合物,其中所述组合物包含多个包衣粒子。所述包衣粒子包含:包含所述药剂或其盐的核心粒子,其中所述药剂选自以下组成的组:皮质类固醇、受体酪氨酸激酶 (RTK) 抑制剂、环加氧酶 (COX) 抑制剂、血管生成抑制剂、前列腺素类似物、NSAID、 β 阻断剂以及碳酸酐酶抑制剂;以及围绕所述核心粒子的包含表面改变剂的包衣。所述组织选自视网膜、黄斑、巩膜或脉络膜组成的组。所述核心粒子上的所述包衣以足够的量存在以使得所述药剂在以所述组合物被施用时在所述组织中的浓度与所述药剂在以没有所述包衣的核心粒子的形式被施用时在所述组织中的浓度相比增加了至少10%。

[0022] 在另一组实施方案中,提供了一种通过重复施用药物组合物来治疗受试者的眼部病况的方法。所述方法包括

[0023] 向受试者的眼施用两剂量或更多剂量的包含依碳酸氯替泼诺的药物组合物,其中连续剂量之间的时间段是至少约4小时、至少约6小时、至少约8小时、至少约12小时、至少约36小时、或至少约48小时,其中向眼组织递送的依碳酸氯替泼诺的量有效治疗所述受试者的眼部病况。

[0024] 在另一组实施方案中,提供了一种通过重复施用药物组合物来治疗受试者的眼部病况的方法。所述方法包括向受试者的眼施用两剂量或更多剂量的包含一种或多种药剂的

药物组合物,其中连续剂量之间的时间段是至少约4小时、至少约6小时、至少约8小时、至少约12小时、至少约36小时、或至少约48小时。所述一种或多种药剂选自以下组成的组:依碳酸氯替泼诺、索拉非尼、利尼伐尼、MGCD-265、帕唑帕尼、西地尼布、阿西替尼、溴芬酸钙、双氯芬酸游离酸、酮咯酸游离酸以及它们的组合。向眼组织递送的所述药剂的量有效治疗所述受试者的眼部病况。

[0025] 在另一组实施方案中,提供了一种适合于通过向眼施用来治疗前眼部病症的药物组合物。所述药物组合物包含多个包衣粒子,所述包衣粒子包含:包含皮质类固醇的核心粒子和围绕所述核心粒子的包含一种或多种表面改变剂的包衣。所述一种或多种表面改变剂包含以下中的至少一种:a) 包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物,其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量,并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%;b) 合成聚合物,所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基,所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量,其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解;或c) 聚山梨醇酯。所述多个包衣粒子具有小于约1微米的平均最小横截面尺寸。所述核心粒子上的所述包衣以足够的量存在以使得所述皮质类固醇在向眼施用时在施用后30分钟时在所述眼的前部组成部分中的浓度与所述皮质类固醇在以没有所述包衣的核心粒子的形式被施用时在所述组织中的浓度相比增加了至少50%,所述前部组成部分选自角膜或房水组成的组。

[0026] 在另一组实施方案中,提供了一种通过向眼施用来治疗前眼部病症的方法。所述方法包括向受试者的眼施用组合物,其中所述组合物包含多个包衣粒子。所述多个包衣粒子包含:包含皮质类固醇的核心粒子和围绕所述核心粒子的包含一种或多种表面改变剂的包衣。所述一种或多种表面改变剂包含以下中的至少一种:a) 包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物,其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量,并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%;b) 合成聚合物,所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基,所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量,其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解;或c) 聚山梨醇酯。所述方法包括在施用后使所述皮质类固醇在前眼部组织中的眼科学上有效的水平持续至少12小时,所述前眼部组织选自睑结膜、球结膜或角膜组成的组。

[0027] 根据以下对本发明的各个非限制性实施方案的详细说明,在结合附图一起考虑时,本发明的其它优势和新颖特征将变得显而易见。在本说明书和以引用方式并入的文献包括相互矛盾的和/或不一致的公开内容的情况下,应当以本说明书为准。如果以引用方式并入的两篇或更多篇文献包括相对于彼此相互矛盾的和/或不一致的公开内容,则应当以生效日期在后的文献为准。

附图说明

[0028] 将参考附图,以实施例的方式来描述本发明的非限制性实施方案,所述附图是示意性的并且并不意图按比例绘制。在附图中,所图示的每一个相同或几乎相同的元件通常由单一数字表示。为了清楚起见,并没有在每一幅图中标记出每一个元件,也没有显示本发明的每一个实施方案的每一个元件,其中图示说明对于使本领域的普通技术人员理解本发明来说不是必需的。在附图中:

[0029] 图1是根据一组实施方案,具有包衣和核心的粘液穿透性粒子的示意图。

[0030] 图2A是显示根据一组实施方案,200nm的羧化聚苯乙烯粒子(阴性对照)、200nm的聚乙二醇化聚苯乙烯粒子(阳性对照)以及通过研磨制备并且被不同的表面改变剂包覆的纳米晶体粒子(样品)在人子宫颈阴道粘液(CVM)中的系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 的图。

[0031] 图2B是显示根据一组实施方案,通过研磨制备并且被不同的表面改变剂包覆的纳米晶体粒子在CVM中的相对速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 的图。

[0032] 图3A-3D是显示根据一组实施方案,被不同的表面改变剂包覆的纳米晶体粒子的系综内在CVM中的轨迹平均速度 $V_{\text{平均}}$ 的分布的柱状图。

[0033] 图4是显示根据一组实施方案,相对于PPO嵌段的分子量和PEO重量含量(%)所标绘的被不同的PEO-PPO-PEO**Pluronic**[®]三嵌段共聚物包覆的纳米晶体粒子在CVM中的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 的图。

[0034] 图5是显示根据一组实施方案,具有被**Pluronic**[®]F127(MPP,粘液穿透性粒子)或十二烷基硫酸钠(CP,常规粒子,阴性对照)包覆的不同核心物质的固体粒子穿过CVM的质量转移的图。

[0035] 图6A-6C显示根据一组实施方案,在施用商业处方依碳酸氯替泼诺、**Lotemax**[®]或被**Pluronic**[®]F127包覆的依碳酸氯替泼诺的粒子后依碳酸氯替泼诺在新西兰白兔(New Zealand white rabbit)的脸结膜(图6A)、球结膜(图6B)以及角膜(图6C)中的药物水平。

[0036] 图7A是显示根据一组实施方案,被不同的聚乙烯醇(PVA)包覆的PSC00⁻粒子在人子宫颈阴道粘液(CVM)中的系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 的图。

[0037] 图7B是显示根据一组实施方案,被不同的PVA包覆的PSC00⁻粒子在CVM中的相对速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 的图。

[0038] 图8是显示根据一组实施方案,根据PVA的分子量和水解度所标绘的与不同的PVA一起孵育的PSC00⁻粒子在CVM中的相对速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 的图。每个数据点均表示使用特定的PVA稳定化的粒子的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 。

[0039] 图9A-9B是显示根据一组实施方案,被不同的PVA包覆的PSC00纳米粒子在体外在CVM中的总体转移的图。阴性对照是200nm无包衣的PSC00粒子;阳性对照是200nm被**Pluronic**[®]F127包覆的PSC00粒子。图9A-9B图示了使用两种不同的CVM样品所获得的数据。

[0040] 图10A-10B是显示根据一组实施方案,如通过在CVM中进行多粒子追踪所测量,通过使用不同的PVA乳化所制备的聚(乳酸)(PLA)纳米粒子(样品)的系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ (图10A)和相对样品速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ (图10B)的图。

[0041] 图11是显示根据一组实施方案,根据PVA的分子量和水解度所标绘的通过使用不同的PVA乳化所制备的PLA纳米粒子在CVM中的相对速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 的图。每个数据点均表示使用特定的PVA稳定化的粒子的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 。

[0042] 图12A-12B是显示根据一组实施方案,如通过在CVM中进行多粒子追踪所测量,萘纳米粒子(样品)和对照的系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ (图12A)和相对样品速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ (图12B)的图。

[0043] 图13A-13F是根据一组实施方案,使用不同的表面改变剂获得的萘/纳米晶体的代表性的CVM速度($V_{\text{平均}}$)分布柱状图(样品=萘纳米粒子,阳性对照=200nm的PS-PEG5K,阴性

对照=200nm的PS-C00)。

[0044] 图14是根据一组实施方案,根据PVA的分子量和水解度所标绘的被PVA包覆的芘纳米晶体在CVM中的相对速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 的图。

[0045] 图15A-15B是显示根据一组实施方案,包括粘液层(图15B)在内的眼的组成部分(图15A)的示意图。

[0046] 图15C是显示根据一组实施方案,在局部滴注后眼部粘液层中的MPP和CP的示意图。MPP可以容易地穿过外部粘液层向糖萼移动,而CP可能被固定在外粘液层中。身体天然的清除机制对外层的清除可以伴有CP的去除,而MPP保留在不太快速清除的糖萼中,从而使得在眼部表面的停留时间延长。

[0047] 图16是图示了根据一组实施方案,可以将局部施用的药物转运到眼后部的三条主要通路的示意图通过转移。

[0048] 图17A-17B是显示根据一组实施方案,在眼部PK研究中,在施用依碳酸氯替泼诺(LE) MPP制剂后LE在角膜中的水平高于在施用商业制剂后LE的水平。在 $t=0$ 时向新西兰白兔的眼局部施用相等的药物剂量。

[0049] 图18是显示根据一组实施方案,在滴眼剂滴注后30分钟MPP(被**Pluronic**[®]F127包覆的依碳酸氯替泼诺纳米晶体)在体内在眼部组织中的分布的图。向兔的每只眼中给予一次50 μ L剂量的0.5%依碳酸氯替泼诺MPP制剂或商业滴剂**Lotemax**[®]。对应当存在有人黄斑的视网膜、脉络膜以及巩膜进行采样。误差棒显示平均值的标准误差(SEM, $n=6$)。

[0050] 图19是显示根据一组实施方案,丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)和依碳酸氯替泼诺纳米晶体的表面上**Pluronic**[®]F127的密度的条形图。

[0051] 图20是显示根据一组实施方案,相对于PPO嵌段的分子量和PEO重量含量(%)所标绘的通过不同的PEO-PPO-PEO**Pluronic**[®]三嵌段共聚物存在下进行研磨所获得的依碳酸氯替泼诺纳米粒子的CVM移动性分数的图。评分准则如下:0-0.5分,不能移动;0.51-1.5分,轻微移动;1.51-2.5分,中度移动;以及2.51-3.0分,高度移动。未能产生稳定的纳米悬浮液的样品用*标出并且被认为是不能移动的(移动性分数 <0.5 分)。

[0052] 图21是显示以下制剂的向粘液中的质量转移数据的图:包含依碳酸氯替泼诺和**Pluronic**[®]F127的粘液穿透性粒子(LE F127)、包含依碳酸氯替泼诺和十二烷基硫酸钠的粒子(LE SDS)、以及市售制剂**Lotemax**[®]。依碳酸氯替泼诺与**Pluronic**[®]F127的比率是1:1(重量%),而依碳酸氯替泼诺与SDS的比率是50:1(重量%)。分别使用未处理的200nm羧化聚苯乙烯球粒和经**Pluronic**[®]F127处理的200nm羧化聚苯乙烯球粒作为阴性对照和阳性对照。

[0053] 图22显示依碳酸氯替泼诺的某些降解物的化学结构。

[0054] 图23A-23B是显示LE在体内在眼部组织中的药物代谢动力学(PK)的图。误差棒显示平均值的标准误差($n=6$)。图23A:向兔的每只眼中给予一次50 μ L剂量的0.5%LE MPP或LE SDS。图23B:向兔的每只眼中给予一次50 μ L剂量的0.5%**Lotemax**[®]或LE SDS。**Lotemax**[®]的数据是由在相同的设施中使用相同的技术进行的先前实验所获得的。

[0055] 图24是显示LE在体内在眼部组织中的药物代谢动力学的图。向兔的每只眼中给予一次50 μ L剂量的0.5%**Lotemax**[®]、**Lotemax**[®]+F127、或LE MPP。误差棒显示平均值的标准

误差 ($n=6$)。Lotemax[®]的数据是由在相同的设施中使用相同的技术进行的先前实验所获得的。

[0056] 图25是显示LE在体内在眼部组织中的药物代谢动力学的图。向兔的每只眼中给予一次50 μ L剂量的0.5% Lotemax[®]或0.4% LE MPP。误差棒显示平均值的标准误差 ($n=6$)。

[0057] 图26A-26R是显示LE和它的两种主要代谢物PJ-91和PJ-90在体内在眼部组织 (例如结膜、角膜、房水、虹膜以及睫状体 (ICB) 和视网膜中央) 和血浆中的药物代谢动力学的图。向兔的每只眼中给予一次50 μ L剂量的0.5% Lotemax[®]或0.4% LE MPP。误差棒显示平均值的标准误差 ($n=6$)。

[0058] 图27是显示负载氟替卡松的各种聚乙二醇化MPP的体外释放曲线的图。释放条件: 37 $^{\circ}$ C, 含0.5% Tween80的PBS。

[0059] 图28A-28B显示常规的纳米粒子 (图28A) 和本文所述的MPP (图28B) 在人子宫颈阴道粘液中的代表性的15秒轨迹。MPP避免了被截留并且能够扩散穿过粘液。

[0060] 图29A-29B是显示在单次局部滴注索拉非尼的MPP (例如MPP1和MPP2) 和非MPP对比物 (例如索拉非尼的水性悬浮液) 后在新西兰白兔的角膜 (图29A) 和视网膜 (图29B) 中的索拉非尼水平的图。误差棒显示平均值的标准误差 ($n=6$)。

[0061] 图30是显示LE在体内在房水中的药物代谢动力学 (PK) 的图。向兔的每只眼中给予一次35 μ L剂量的0.5% Lotemax[®]凝胶或0.4% LE MPP。误差棒显示平均值的标准误差 ($n=6$)。

[0062] 图31A是显示LE在体内在新西兰白兔的房水中的药物代谢动力学的图。向兔的每只眼中给予一次50 μ L剂量的不同百分比的LE MPP。误差棒显示平均值的标准误差 ($n=6$)。

[0063] 图31B是显示LE在体内在新西兰白兔的房水中的AUC₀₋₆的图。向兔的每只眼中给予一次50 μ L剂量的不同百分比的LE MPP。

[0064] 图32是显示LE MPP在离子组分 (如氯化钠) 存在下的稳定性的图。三角形: 0.45% 氯化钠。正方形: 0.9% 氯化钠。通过动态光散射 (DLS) 来监测LE MPP。在第-1周时的尺寸表示在刚完成研磨之后并且在LE MPP在第0周即将被稀释至最终浓度之前LE MPP的粒度。图32指示LE MPP在氯化钠存在下是稳定的。

[0065] 图33A是显示LE MPP的粒子稳定性的图。通过动态光散射 (DLS) 来监测LE MPP的两个样品。一个样品已经曝露于25kGy的 γ 辐照, 并且另一个样品没有曝露于 γ 辐照。

[0066] 图33B是显示LE在体内在新西兰白兔的角膜中的药物代谢动力学的图。向兔的每只眼中给予一次50 μ L剂量的包括0.4% LE的LE MPP。误差棒显示平均值的标准误差 ($n=6$)。

[0067] 图34是显示溴芬酸钙MPP在含有MPP的制剂中的示例性粒度分布的图。将溴芬酸钙在水、125mM的CaCl₂或50mM的Tris缓冲液中进行研磨。通过动态光散射来测量粒度。所有三种制剂均具有约200nm的Z均直径和<0.2的多分散指数。

[0068] 图35A-35D是显示包括溴芬酸钙的MPP在被储存在室温下时在一段较长的时间内稳定的图。图35A: 被稀释至0.09%w/v溴芬酸钙和0.09%w/v Pluronic[®]F127 (F127) 的浓度并且在室温下被储存23天的溴芬酸钙 (bromfenac-Ca) MPP的Z均粒度。图35B: 被稀释至0.09%w/v溴芬酸钙和0.09%w/v F127的浓度并且在室温下被储存23天的溴芬酸钙MPP的多分散指数。图35C: 被稀释至0.09%w/v溴芬酸钙和0.5%w/v F127的浓度并且在室温下被

储存7天或12天的溴芬酸钙MPP的Z均粒度。图35D:被稀释至0.09%w/v溴芬酸钙和0.5%w/v F127的浓度并且在室温下被储存7天或12天的溴芬酸钙MPP的多分散指数。

[0069] 图36A-36B是显示索拉非尼和利尼伐尼在体内在新西兰白兔的视网膜中央冲压物(center-punch)中的药物代谢动力学的图。图36A:向兔的每只眼中给予一次50μL剂量的0.5%索拉非尼-MPP或0.5%索拉非尼非MPP对照。误差棒显示平均值的标准误差(n=6)。图36B:向兔的每只眼中给予一次50μL剂量的2%利尼伐尼-MPP或2%利尼伐尼非MPP对照。误差棒显示平均值的标准误差(n=6)。

[0070] 图37A-37B是显示帕唑帕尼和MGCD-265在体内在新西兰白兔的视网膜中央冲压物中的药物代谢动力学的图。图37A:向兔的每只眼中给予一次50μL剂量的0.5%帕唑帕尼-MPP。误差棒显示平均值的标准误差(n=6)。还显示细胞IC₅₀以供参考。图37B:向兔的每只眼中给予一次50μL剂量的2%MGCD-265-MPP。误差棒显示平均值的标准误差(n=6)。还显示了细胞IC₅₀以供参考。

[0071] 图38A-38B是显示西地尼布在体内在HY79b有色兔(pigmented rabbit)的眼部组织中的药物代谢动力学的图。图38A:向兔的脉络膜中给予一次50μL剂量的2%西地尼布-MPP。误差棒显示平均值的标准误差(n=6)。还显示了细胞IC₅₀以供参考。图38B:向兔的视网膜中给予一次50μL剂量的2%西地尼布-MPP。误差棒显示平均值的标准误差(n=6)。还显示了细胞IC₅₀以供参考。

[0072] 图39A-39B是显示阿西替尼在体内在荷兰黑带兔(Dutch belted rabbit)的眼部组织中的药物代谢动力学的图。图39A:向兔的脉络膜中给予一次50μL剂量的2%阿西替尼-MPP。误差棒显示平均值的标准误差(n=6)。还显示了细胞IC₅₀以供参考。图39B:向兔的视网膜中给予一次50μL剂量的2%阿西替尼-MPP。误差棒显示平均值的标准误差(n=6)。还显示了细胞IC₅₀以供参考。

[0073] 图40A-40C是显示阿西替尼-MPP在兔VEGF(血管内皮生长因子受体)激发模型中的功效的图像。在第1天-第6天每4小时向荷兰黑带兔给予50μL的5%阿西替尼-MPP。在第3天,这些兔接受VEGF的玻璃体内注射。在第6天,通过荧光素血管造影术对这些兔的渗漏进行评估。在第1天-第6天,媒剂(阴性对照)组中的兔接受媒剂,每4小时一次。在第1天,Avastin[®](阳性对照)组中的兔接受一次Avastin[®]的玻璃体内注射。

[0074] 图41是显示含有双氯芬酸的粒子向人子宫颈阴道粘液中的总体转移的条形图。使用不含表面改变剂的聚苯乙烯粒子(PS)作为非MPP阴性对照。使用含有处于核心中的聚苯乙烯和作为表面改变剂的Pluronic[®]F127的粒子(PS F127)作为MPP阳性对照。双氯芬酸F127代表含有处于核心中的双氯芬酸和作为表面改变剂的Pluronic[®]F127的粒子。双氯芬酸SDS代表含有处于核心中的双氯芬酸和作为表面改变剂的十二烷基硫酸钠(SDS)的粒子。

[0075] 图42是显示依碳酸氯替泼诺(LE)在体内在新西兰白兔的角膜中的药物代谢动力学的图。向兔的每只眼中给予一次50μL剂量的三种LE-MPP(即LE-F127、LE-Tween80以及LE-PVA)中的每一种或Lotemax[®]。PVA具有约2kDa的分子量并且约75%水解。LE的剂量在所有情况下均为0.5%。误差棒显示平均值的标准误差(n=6)。

[0076] 图43是显示包括某些表面改变剂包衣的依碳酸氯替泼诺(LE)粒子随分子量(MW(Da))和疏水-亲水平衡(HLB)值而变化的粘液移动性的图。未形成处于目标范围内的粒子

的样品被指示为“未配制”。

[0077] 图44是显示被不同的PVA包覆的依碳酸氯替泼诺 (LE) 粒子随PVA的分子量 (MW (kDa)) 和水解度 (水解%) 而变化的粘液移动性的图。未形成处于目标范围内的粒子的样品被指示为“未配制”。

[0078] 图45是显示阿西替尼在体内在视网膜中的PK的图。向兔的每只眼中给予一次50 μ L剂量的0.5%阿西替尼-MPP或0.5%阿西替尼非MPP对照。误差棒是SEM (n=6)。

[0079] 图46是显示在向朗-埃文斯 (Long Evans) 有色大鼠单次局部给予常规粒子 (CP) 和粘液穿透性粒子 (MPP) 后, 这些粒子的眼部停留时间的差异的一组图像。

[0080] 图47是显示被Pluronic®F127包覆的聚苯乙烯粒子在粘液中的相对速度与粒子表面上Pluronic®F127分子的密度之间的关系的条形图。

具体实施方式

[0081] 提供了有助于粒子在粘液中转移的粒子、组合物以及方法。在一些情况下, 所述粒子、组合物以及方法可以用于眼科应用和/或其它应用。在一些实施方案中, 所述组合物和方法可以涉及对粒子, 如具有低水溶解度的药剂的粒子的表面包衣进行改性。这些组合物和方法可以用于实现药剂粒子在体内有效转移穿过粘液屏障以用于广泛的应用, 包括药物递送应用、成像应用以及诊断应用。在某些实施方案中, 包括这些粒子的药物组合物非常适合于眼科应用, 并且可以用于向眼前部、眼中部和/或眼后部递送药剂。

[0082] 有效转移穿过粘液屏障的粒子在本文可以被称为粘液穿透性粒子 (MPP)。这些粒子可以包括经过一种或多种表面改变剂改性的表面, 与常规的粒子或非MPP, 即不包括所述一种或多种表面改变剂的粒子相比, 所述一种或多种表面改变剂降低了这些粒子对粘液的粘着性, 或者以其它方式增强了这些粒子穿过粘液屏障的转移。

[0083] 在一些实施方案中, 所述粒子包含皮质类固醇, 如依碳酸氯替泼诺以用于治疗眼疾病或病况。皮质类固醇可以例如存在于粒子的核心中。所述粒子包括表面改变剂, 所述表面改变剂使所述粒子的表面改性以降低所述粒子对粘液的粘着性和/或促进粒子穿过生理性粘液。还提供了包括这些粒子的组合物, 包括可以向眼局部施用的组合物。这些组合物优于诸如Lotemax®或Alrex®等市售制剂, 因为本文所述的组合物能够更容易地穿过眼部组织的粘液层以避免粘液粘着和/或快速的粘液清除或使粘液粘着和/或快速的粘液清除减到最低程度。因此, 所述组合物可以被更有效地递送到靶标组织中并且可以在其中保留更长时间。因此, 本文所述的组合物可以较市售的制剂更低的剂量和/或更低的频率被施用以实现相似的或更好的暴露。此外, 所述组合物相对低的剂量和/或相对低频率的给药可以引起更少或严重程度更低的副作用、更理想的毒性特征和/或改进的患者依从性。其它优势提供于下文中。

[0084] 在一些实施方案中, 所述粒子包含一种或多种受体酪氨酸激酶抑制剂 (RTKi), 如索拉非尼、利尼伐尼、MGCD-265、帕唑帕尼、西地尼布、阿西替尼或其组合以用于治疗眼疾病或病况。所述一种或多种RTKi可以例如存在于粒子的核心中。还提供了包括这些粒子的组合物, 包括可以向眼局部施用的组合物。出于本文所述的原因, 这些组合物可以比某些常规制剂 (例如相应RTKi的水性悬浮液) 具有优势。

[0085] 在一些实施方案中, 所述粒子包含非类固醇抗炎药 (NSAID), 如溴芬酸的二价金属

盐(例如溴芬酸的二价金属盐,如溴芬酸钙)、双氯芬酸(例如双氯芬酸游离酸或其二价金属盐或三价金属盐,如双氯芬酸的碱土金属盐)、或酮咯酸(例如酮咯酸游离酸或其二价金属盐或三价金属盐,如酮咯酸的碱土金属盐)以用于治疗眼疾病或病况。NSAID可以存在于例如粒子的核心中。还提供了包括这些粒子的组合物,包括可以向眼局部施用的组合物。出于本文所述的原因,这些组合物可以比某些常规制剂(例如溴芬酸钠的水溶液)具有优势。

[0086] 如下文所更详细地描述,在一些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以用于诊断、预防、治疗或处理处于眼后部,如处于视网膜、黄斑、脉络膜、巩膜和/或葡萄膜处的疾病或病况,和/或处于眼前部和/或眼中部,如处于角膜、结膜(包括睑结膜和球结膜)、虹膜以及睫状体处的疾病和病况。在一些实施方案中,所述粒子、组合物和/或制剂被设计成向眼局部施用。在其它实施方案中,所述粒子、组合物和/或制剂被设计成通过直接注射到眼中来施用。

[0087] 向眼局部地递送药物因角膜和巩膜(暴露于滴注物的组织)的有限渗透性以及眼的天然清除机制而具有挑战性:如处于常规的眼用溶液中的药物溶液通常会因引流和流泪而非常快速地从眼表面被冲走;并且如处于常规的眼用悬浮液中的药物粒子通常会被眼的快速清除的粘液层截留,并且因此也被快速地清除。因此,当前用于治疗眼前部的病况的常规眼用溶液和眼用悬浮液通常以高剂量和高频率被施用以实现并且维持功效。这种高频率高剂量的给药极大地降低了患者的依从性并且增大了局部不良作用的风险。向眼后部局部地递送药物因缺乏对局部滴注物的直接暴露并且因为与眼的这一部分有关的解剖学屏障和生理屏障而甚至更具挑战性。因此,当以常规的局部眼用溶液或眼用悬浮液的形式施用药物时,很少有(如果有的话)药物到达眼后部。因此,当前将诸如玻璃体内注射或眼周注射等有创性递送技术用于眼后部的病况。

[0088] 在一些情况下,本文所述的具有粘液穿透性的粒子、组合物和/或制剂可以解决这些与向眼前部(例如给药频率)和眼后部(例如足够的递送)递送有关的问题,因为所述粒子可以避免与粘液层粘着和/或可以更均匀地散布在眼表面上,从而避免了眼的天然清除机制并且延长了它们在眼部表面的停留时间。在一些实施方案中,所述粒子可以有效地穿过生理性粘液以促进药物直接持续释放到下层组织中,如下文所更详细地描述。

[0089] 在一些实施方案中,本文所述的粒子具有核-壳型布置。核心可以包含任何合适的物质,如具有相对低的水溶解度的固体药剂或其盐、聚合载体、脂质和/或蛋白质。在一些实施方案中,核心还可以包含凝胶或液体。核心可以被包衣或壳包覆,所述包衣或壳包含促进粒子在粘液中的移动性的表面改变剂。如下文所更详细地描述,在一些实施方案中,表面改变剂可以包含聚合物(例如合成聚合物或天然聚合物),所述聚合物在聚合物的主链上具有侧羟基。所述聚合物的分子量和/或水解度可以经过选择以赋予所述粒子某些转移特征,如增强的穿过粘液的转移。在某些实施方案中,表面改变剂可以包含三嵌段共聚物,该三嵌段共聚物包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型。所述嵌段中的每一个的分子量可以经过选择以赋予所述粒子某些转移特征,如增强的穿过粘液的转移。

[0090] 现在提供粒子的非限制性示例。如图1的说明性实施方案中所示,粒子10包括核心16(其可以呈粒子形式,在本文中被称为核心粒子)和围绕该核心的包衣20。在一组实施方案中,核心的实质部分由一种或多种可以产生某些有益作用和/或治疗作用的固体药剂(例如药物、治疗剂、诊断剂、成像剂)形成。核心可以是例如药剂的纳米晶体(即纳米晶体粒

子)。在其它实施方案中,核心可以包括聚合载体,任选地与所封装的或以其它方式与核心缔合的一种或多种药剂。在另外的其它情况下,核心可以包括待向受试者递送的脂质、蛋白质、凝胶、液体和/或另一合适的物质。核心包括可以与一种或多种表面改变剂连接的表面24。举例来说,在一些情况下,核心16由包衣20围绕,所述包衣20包括内表面28和外表面32。包衣可以至少部分地由一种或多种表面改变剂34,如聚合物(例如具有侧羟基的嵌段共聚物和/或聚合物)形成,所述一种或多种表面改变剂34可以与核心的表面24缔合。表面改变剂34可以通过例如以下方式与核心粒子缔合:与核心粒子共价连接、与核心粒子非共价连接、吸附到核心上、或通过离子相互作用、疏水性相互作用和/或亲水性相互作用、静电相互作用、范德华相互作用(van der Waals interaction)或其组合与核心连接。在一组实施方案中,所述表面改变剂或其部分经过选择以促进粒子转移穿过粘膜屏障(例如粘液或粘膜)。在本文所述的某些实施方案中,一种或多种表面改变剂34在粒子的包衣中以特定的构型进行定向。举例来说,在其中表面改变剂是三嵌段共聚物(如具有亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物)的一些实施方案中,疏水性嵌段可以朝向核心表面定向,并且亲水性嵌段可以远离核心表面(例如朝向粒子的外部)定向。所述亲水性嵌段可以具有如下文所更详细地描述的促进粒子转移穿过粘膜屏障的特征。

[0091] 粒子10可以任选地包括一种或多种可以任选地赋予所述粒子以特异性的组分40,如靶向部分、蛋白质、核酸以及生物活性剂。举例来说,如果存在靶向剂或靶向分子(例如蛋白质、核酸、核酸类似物、碳水化合物或小分子),那么其可以有助于将粒子引导到受试者体内的特定部位。该部位可以是例如组织、特定的细胞类型、或亚细胞区室。如果存在一种或多种组分40,那么其可以与核心、包衣或这两者缔合;例如,它们可以与核心的表面24、包衣的内表面28、包衣的外表面32缔合和/或嵌入到包衣中。该一种或多种组分40可以通过共价键、吸收缔合或通过离子相互作用、疏水性相互作用和/或亲水性相互作用、静电相互作用、范德华相互作用或其组合连接。在一些实施方案中,可以使用本领域的普通技术人员已知的方法使组分与包衣粒子的一种或多种表面改变剂(例如共价)连接。

[0092] 应当了解的是,除图1中所示或本文所述的组分和构型以外的组分和构型可能适合于某些粒子和组合物,并且图1中所示的所有组分在一些实施方案中未必均存在。

[0093] 在一组实施方案中,粒子10在被引入到受试者体内时可以与受试者体内的一种或多种组成部分,如粘液、细胞、组织、器官、粒子、体液(例如血液)、其部分以及其组合相互作用。在一些这样的实施方案中,粒子10的包衣可以被设计成包括表面改变剂或其它组分,所述表面改变剂或其它组分具有允许与来自受试者的一种或多种物质发生有利的相互作用(例如转移、结合、吸附)的特性。举例来说,该包衣可以包括如下的表面改变剂或其它组分,所述表面改变剂或其它组分具有特定的亲水性、疏水性、表面电荷、官能团、结合特异性和/或密度以促进或减少在受试者体内的特定相互作用。一个具体的示例包括对一种或多种表面改变剂的特定的亲水性、疏水性、表面电荷、官能团、结合特异性和/或密度进行选择以减少粒子与受试者的粘液之间的物理相互作用和/或化学相互作用,以便增强粒子穿过粘液的移动性。其它示例更详细地描述于下文中。

[0094] 在一些实施方案中,一旦粒子成功地转移穿过受试者的粘膜屏障(例如粘液或粘膜),则粒子在受试者体内可以发生进一步的相互作用。在一些情况下,相互作用可以通过包衣和/或核心而发生,并且可以涉及例如物质(例如药剂、治疗剂、蛋白质、肽、多肽、核酸、

营养物质)从受试者的一种或多种组成部分交换到粒子10中和/或从粒子10交换到受试者的一种或多种组成部分中。举例来说,在其中核心由药剂形成或包含药剂的一些实施方案中,来自粒子的药剂分解、释放和/或转移可以在受试者体内产生某些有益作用和/或治疗作用。因而,本文所述的粒子可以用于诊断、预防、治疗或处理某些疾病或身体病况。

[0095] 下文在本文所述的粒子适用于向受试者的粘膜屏障(例如粘液或粘膜)施用的情形下提供了使用这些粒子的具体实施例。应当了解的是,虽然本文在这种情形下以及在针对涉及物质穿过粘膜屏障转移的疾病和病况提供益处的情形下描述了许多实施方案,但本发明不限于此并且本文所述的粒子、组合物、试剂盒以及方法可以用于预防、治疗或处理其它疾病或身体病况。

[0096] 粘液是一种粘稠的粘弹性凝胶,其在包括眼、鼻、肺、胃肠道以及女性生殖道在内的不同的体内进入点处抵御病原体、毒素以及碎片。许多合成的纳米粒子具有强粘膜粘性并且被有效地截留在快速清除的外周粘液层中,从而极大地限制了它们在整个粘膜中的分布以及朝向下层组织的穿透性。这些被截留的粒子的停留时间受外周粘液层的转换率限制,取决于器官,所述转换率在数秒至数小时范围内。为了确保通过粘液膜有效地递送包括药剂(例如治疗剂、诊断剂和/或成像剂)的粒子,所述粒子必须能够容易地扩散穿过粘液屏障,从而避免粘液粘着。如下文所更详细地描述,在眼粘液中递送粒子具有特别的挑战。

[0097] 最近已经证实,使用粘液穿透性包衣对聚合纳米粒子的表面进行改性可以使得对粘液的粘着性减到最低程度并且因此允许粒子快速地穿过粘液屏障。虽然存在这些改进,但仅有少数的表面包衣已显示促进粒子的粘液穿透性。因此,对涉及用于递送药剂的粘液穿透性粒子的组合物和方法进行改进将是有益的。

[0098] 在一些实施方案中,本文所述的组合物和方法涉及不含任何聚合载体或使用最少量的聚合载体的粘液穿透性粒子。在一些实施方案中,基于聚合物的粘液穿透性粒子可能具有一种或多种固有限制。具体来说,根据药物递送应用,这些限制可以包括以下中的一种或多种:A)低药物封装效率和低药物负载:将药物封装到聚合粒子中的效率往往很低,因为一般所用药物总量的不到10%在制造期间被封装到粒子中。此外,很少实现高于50%的药物负载。B)使用的方便性:基于负载药物的聚合粒子的制剂一般通常需要以干粉剂的形式被储存以避免过早的药物释放,并且因此需要在使用时复原或复杂的给药装置。C)生物相容性:在重复给药后缓慢降解的聚合物载体长期以来的积聚以及它们的毒性造成聚合药物载体的主要问题。D)化学稳定性和物理稳定性:聚合物降解可能损害所封装的药物的稳定性。在许多封装工艺中,药物经历了从溶液相向固相的转变,所述转变在逐渐形成的固相的物理形式(即无定形对结晶对结晶多晶型物)方面并未受到良好控制。这对于包括物理稳定性和化学稳定性以及释放动力学在内的制剂性能的多个方面来说是个问题。E)制造的复杂性:负载药物的聚合MPP的制造,特别是按比例缩放(scalability)是一个相当复杂的过程,可能涉及多个步骤和大量的毒性有机溶剂。

[0099] 在本文所述的一些实施方案中,制备粒子的组合物和方法(包括用于制备具有增强的穿过粘膜屏障的转移的粒子的某些组合物和方法)解决了上文所述的问题中的一个或多个或者全部。具体地说,在一些实施方案中,所述组合物和方法不涉及封装到聚合载体中或涉及使用最少量的聚合载体。有利地,通过避免对将药剂(例如药物、成像剂或诊断剂)封装到聚合载体中的需要或使这种需要减到最低程度,可以解决聚合MPP在药物负载、使用方

便性、生物相容性、稳定性和/或制造复杂性方面的某些限制。本文所述的方法和组合物可以促进粘液穿透性粒子技术的临床研发。

[0100] 然而,应当了解的是,在其它实施方案中,可以通过封装或其它方法使药剂与聚合物载体缔合。因此,本文所提供的说明在这一方面不受限制。举例来说,虽然某些包括聚合载体的粘液穿透性粒子存在上述缺点,但在某些实施方案中,这些粒子可以是优选的。举例来说,可能优选的是,为了实现控制释放的目的和/或为了封装某些难以被配制成粒子的药剂而使用聚合物载体。因而,在本文所述的一些实施方案中,描述了包括聚合物载体的粒子。

[0101] 如下文所更详细地描述,在一些实施方案中,所述组合物和方法涉及使用有助于粒子在粘液中转移的PVA。所述组合物和方法可以涉及在特定PVA存在下通过例如乳化方法来制备粘液穿透性粒子(MPP)。在某些实施方案中,所述组合物和方法涉及通过使用特定的PVA进行非共价包覆从预制的粒子制备MPP。在其它实施方案中,所述组合物和方法涉及在特定的PVA存在下,在不存在任何聚合载体的情况下或在使用最少量的聚合载体的情况下制备MPP。然而,应当了解的是,在其它实施方案中,可以使用聚合载体。

[0102] PVA是水溶性的非离子型合成聚合物。由于它的表面活性特性,因此PVA在食品和药品工业中被广泛地用作乳液的稳定剂,并且尤其被用于使得能够通过乳化技术来封装多种多样的化合物。PVA已经获得了美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration,FDA)的“公认安全(generally recognized as safe)”或“GRAS”认证,并且已经被用于耳部、肌内、眼内、玻璃体内、离子电渗、眼科、口服、局部以及透皮药物产品和/或药物递送系统中。

[0103] 在某些先前的研究中,许多研究已经将PVA描述为粘膜粘着性聚合物,表明或报道了在粒子配制过程中并入PVA会产生具有强粘膜粘着性的粒子。令人惊讶地,并且与认为PVA是粘膜粘着性聚合物的公认观点相反,本发明人在本发明的背景内已经发现利用特定PVA等级的组合物和方法有助于粒子在粘液中转移并且在本文所述的某些应用中不具粘膜粘着性。具体地说,可以通过调控PVA的水解度和/或分子量来制备粘液穿透性粒子,这是先前未知的。这一发现显著地扩大了适用于制造MPP的技术和成分的范围。

[0104] 在本文所述的一些实施方案中,制备粒子的组合物和方法(包括用于制备具有增强的穿过粘膜屏障的转移的粒子的某些组合物和方法)解决了上文所述的问题中的一个或多个或者全部。

[0105] 应当了解的是,虽然本文中的一些说明可能涉及在包衣中使用PVA,但在其它实施方案中,不使用PVA或将PVA结合其它聚合物一起使用。举例来说,在一些实施方案中,在本文所述的组合物和方法中可以包括PEG、**Pluronics**[®]和/或其它表面活性剂(例如聚山梨醇酯(例如**Tween80**[®]))(代替PVA或连同PVA一起)。在其它实施方案中,在本文所述的包衣中可以使用其它聚合物,如本文所更详细地描述的那些聚合物。

[0106] 如下文所更详细地描述,在一些实施方案中,所述组合物和方法涉及使用有助于粒子在粘液中转移的泊洛沙姆。泊洛沙姆通常是包含由两个亲水性嵌段(例如聚环氧乙烷嵌段)侧接的中心疏水性嵌段(例如聚环氧丙烷嵌段)的非离子型三嵌段共聚物。泊洛沙姆具有商品名**Pluronic**[®],其示例提供于下文中。

[0107] 如下文所更详细地描述,在某些实施方案中,所述组合物和方法涉及使用有助于

粒子在粘液中转移的聚山梨醇酯。聚山梨醇酯通常衍生自被脂肪酸酯化的聚乙二醇化的脱水山梨糖醇（山梨糖醇的衍生物）。聚山梨醇酯的常见商标名称包括 Tween[®]、Alkest[®]、Canarcel[®]。聚山梨醇酯的示例包括聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯（例如Tween80[®]）、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯（例如Tween60[®]）、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单棕榈酸酯（例如Tween40[®]）、以及聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯（例如Tween20[®]）。

[0108] 核心粒子

[0109] 如上文参考图1所述，粒子10可以包括核心16。该核心可以由任何合适的物质，如有机物质、无机物质、聚合物、脂质、蛋白质或其组合形成。在一组实施方案中，核心包含固体。固体可以是例如结晶或无定形固体，如结晶或无定形固体药剂（例如治疗剂、诊断剂和/或成像剂）或其盐。在其它实施方案中，核心可以包含凝胶或液体（例如水包油乳液或油包水乳液）。在一些实施方案中，在核心中可以存在多于一种药剂。药剂的具体示例更详细地提供于下文中。

[0110] 药剂可以任何合适的量存在于核心中，例如核心的至少约0.01重量%、至少约0.1重量%、至少约1重量%、至少约5重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、或至少约99重量%。在一个实施方案中，核心由100重量%的药剂形成。在一些情况下，药剂可以如下量存在于核心中：少于或等于约100重量%、少于或等于约90重量%、少于或等于约80重量%、少于或等于约70重量%、少于或等于约60重量%、少于或等于约50重量%、少于或等于约40重量%、少于或等于约30重量%、少于或等于约20重量%、少于或等于约10重量%、少于或等于约5重量%、少于或等于约2重量%、或者少于或等于约1重量%。上述范围的组合也是可能的（例如以至少约80重量%并且少于或等于约100重量%的量存在）。其它范围也是可能的。

[0111] 在其中核心粒子包含相对高的量的药剂（例如核心粒子的至少约50重量%）的实施方案中，与通过将药剂封装到聚合载体中所形成的粒子相比，核心粒子一般具有增加的药剂负载。这对于药物递送应用来说是一种优势，因为更高的药物负载意味着与使用含有聚合载体的粒子相比，可能需要更少数目的粒子来实现所需的作用。

[0112] 如本文所述，在其中相对高的量的聚合物或其它物质形成核心的其它实施方案中，在核心中可以存在较少量的药剂。

[0113] 所述核心可以由具有各种水溶解度（即在任选地含有一种或多种缓冲剂的水中的溶解度）和/或在其中固体物质被表面改变剂包覆的溶液中具有各种溶解度的固体物质形成。举例来说，所述固体物质在25℃可以具有以下水溶解度（或在包衣溶液中的溶解度）：少于或等于约5mg/mL、少于或等于约2mg/mL、少于或等于约1mg/mL、少于或等于约0.5mg/mL、少于或等于约0.1mg/mL、少于或等于约0.05mg/mL、少于或等于约0.01mg/mL、少于或等于约1μg/mL、少于或等于约0.1μg/mL、少于或等于约0.01μg/mL、少于或等于约1ng/mL、少于或等于约0.1ng/mL、或者少于或等于约0.01ng/mL。在一些实施方案中，固体物质可以具有以下水溶解度（或在包衣溶液中的溶解度）：至少约1pg/mL、至少约10pg/mL、至少约0.1ng/mL、至少约1ng/mL、至少约10ng/mL、至少约0.1μg/mL、至少约1μg/mL、至少约5μg/mL、至少约

0.01mg/mL、至少约0.05mg/mL、至少约0.1mg/mL、至少约0.5mg/mL、至少约1.0mg/mL、至少约2mg/mL。上述范围的组合是可能的(例如至少约10pg/mL并且小于或等于约1mg/mL的水溶解度或在包衣溶液中的溶解度)。其它范围也是可能的。固体物质在整个pH值范围(例如从pH 1至pH 14)内的任一点均可以具有这些范围或其它范围的水溶解度。

[0114] 在一些实施方案中,核心可以由处于由美国药典委员会(U.S. Pharmacopeia Convention)分类的溶解度范围中的一个范围内的物质形成:例如极易溶:>1,000mg/mL;易溶:100-1,000mg/mL;可溶:33-100mg/mL;难溶:10-33mg/mL;微溶:1-10mg/mL;极微溶:0.1-1mg/mL;以及几乎不溶:<0.1mg/mL。

[0115] 虽然核心可以是疏水的或亲水的,但在本文所述的许多实施方案中,核心基本上是疏水的。“疏水的”和“亲水的”被给予它们在本领域中普通的含义,并且如将由本领域技术人员所了解,在本文许多情况下,是相对术语。物质的相对疏水性和相对亲水性可以通过例如使用诸如接触角测角计等仪器和压紧的核心物质的粉末测量水滴在待测量的物质的平面表面上的接触角来测定。

[0116] 在一些实施方案中,物质(例如形成粒子核心的物质)具有以下接触角:至少约20度、至少约30度、至少约40度、至少约50度、至少约60度、至少约70度、至少约80度、至少约90度、至少约100度、至少约110度、至少约120度、或至少约130度。在一些实施方案中,物质具有以下接触角:小于或等于约160度、小于或等于约150度、小于或等于约140度、小于或等于约130度、小于或等于约120度、小于或等于约110度、小于或等于约100度、小于或等于约90度、小于或等于约80度、或者小于或等于约70度。上述范围的组合也是可能的(例如至少约30度并且小于或等于约120度的接触角)。其它范围也是可能的。

[0117] 可以使用多种技术来进行接触角测量;在此,提及了将被用于形成核心的起始物质的丸粒与水珠之间的静态接触角测量。用于形成核心的物质以细粉形式收到或者另外使用研钵和研杵将其研磨成细粉。为了形成在上面进行测量的表面,使用来自国际晶体实验室公司(International Crystal Labs)的7mm丸粒模组将粉末压紧。将所述物质添加到模具中并且用手施加压力以将粉末压成丸粒,未使用压丸机或高压。然后使丸粒悬空以进行测试,使得丸粒的顶部和底部(分别被定义为添加水的表面和相对的平行表面)不与任何表面接触。这通过不将丸粒从模组的衬圈中完全取出来进行。丸粒因此在侧面上触及衬圈并且在顶部或底部不发生接触。为了进行接触角测量,将水添加到丸粒的表面直到获得在30秒内具有稳定的接触角的水珠为止。通过浸没或接触用于向水珠进行添加的吸移管或注射器的尖端来向水珠中添加水。一旦获得稳定的水珠,则拍摄图像并且使用标准操作规程测量接触角。

[0118] 在其中核心包含无机物质(例如用作成像剂)的实施方案中,所述无机物质可以包括例如金属(例如Ag、Au、Pt、Fe、Cr、Co、Ni、Cu、Zn以及其它过渡金属)、半导体(例如硅、硅化合物和合金、硒化镉、硫化镉、砷化镓以及磷化镓)、或绝缘体(例如陶瓷,如氧化硅)。无机物质可以任何合适的量存在于核心中,例如至少约1重量%、至少约5重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约75重量%、至少约90重量%、或至少约99重量%。在一个实施方案中,核心由100重量%的无机物质形成。在一些情况下,无机物质可以如下量存在于核心中:少于或等于约100重量%、少于或等于约90重量%、少于或等于约80重量%、少于或等于约70重量%、少于或等于约60重

量%、少于或等于约50重量%、少于或等于约40重量%、少于或等于约30重量%、少于或等于约20重量%、少于或等于约10重量%、少于或等于约5重量%、少于或等于约2重量%、或者少于或等于约1重量%。上述范围的组合也是可能的(例如以至少约1重量%并且少于或等于约20重量%的量存在)。其它范围也是可能的。

[0119] 在一些情况下,核心可以呈量子点、碳纳米管、碳纳米线或碳纳米棒的形式。在一些情况下,核心包含并非生物源性的物质或由并非生物源性的物质形成。

[0120] 在一些实施方案中,核心包括一种或多种有机物质,如合成聚合物和/或天然聚合物。合成聚合物的示例包括不可降解的聚合物(如聚甲基丙烯酸酯)和可降解的聚合物(如聚乳酸、聚乙醇酸以及其共聚物)。天然聚合物的示例包括透明质酸、壳聚糖以及胶原蛋白。可能适用于核心部分的聚合物的其它示例包括本文中适合于形成粒子上的包衣的那些聚合物,如下文所述。在一些情况下,可以使用核心中存在的一种或多种聚合物来封装或吸附一种或多种药剂。

[0121] 在某些实施方案中,核心可以包括包含脂质和/或蛋白质的药剂。其它物质也是可能的。

[0122] 如果在核心中存在聚合物,那么所述聚合物可以任何合适的量存在于核心中,例如少于或等于约100重量%、少于或等于约90重量%、少于或等于约80重量%、少于或等于约70重量%、少于或等于约60重量%、少于或等于约50重量%、少于或等于约40重量%、少于或等于约30重量%、少于或等于约20重量%、少于或等于约10重量%、少于或等于约5重量%、少于或等于约2重量%、或者少于或等于约1重量%。在一些情况下,所述聚合物可以如下量存在于核心中:至少约1重量%、至少约5重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约75重量%、至少约90重量%、或至少约99重量%。上述范围的组合也是可能的(例如以至少约1重量%并且少于或等于约20重量%的量存在)。其它范围也是可能的。在一组实施方案中,所形成的核心基本上不含聚合组分。

[0123] 本文所述的粒子的核心可以包括超过一种聚合物的混合物。在一些实施方案中,核心或至少一部分核心包括第一聚合物与第二聚合物的混合物。在某些实施方案中,第一聚合物是本文所述的聚合物。在某些实施方案中,第一聚合物是相对疏水性聚合物(例如较第二聚合物具有更高的疏水性的聚合物)。在某些实施方案中,第一聚合物不是聚烷基醚。在某些实施方案中,第一聚合物是聚丙交酯(PLA),例如100DL7A MW108K。在某些实施方案中,第一聚合物是聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA),例如PLGA1A MW4K。然而,在其它实施方案中,第一聚合物可以是相对亲水性聚合物(例如较第二聚合物具有更高的亲水性的聚合物)。

[0124] 在某些实施方案中,第二聚合物是本文所述的嵌段共聚物(例如二嵌段共聚物或三嵌段共聚物)。在某些实施方案中,第二聚合物是包括相对亲水性嵌段(例如聚烷基醚嵌段)和相对疏水性嵌段(例如非(聚烷基醚)嵌段)的二嵌段共聚物。在某些实施方案中,第二聚合物的聚烷基醚嵌段是PEG(例如PEG2K或PEG5K)。在某些实施方案中,第二聚合物的非(聚烷基醚)嵌段是PLA(例如100DL9K、100DL30或100DL95)。在某些实施方案中,第二聚合物的非(聚烷基醚)嵌段是PLGA(例如8515PLGA54K、7525PLGA15K或5050PLGA18K)。在某些实施方案中,第二聚合物是100DL9K-共-PEG2K。在某些实施方案中,第二聚合物是8515PLGA54K-

共-PEG2K。

[0125] 应当了解的是,虽然描述了“第一”聚合物和“第二”聚合物,但在一些实施方案中,本文所述的粒子或核心可以仅包括一种这样的聚合物。此外,虽然提供了第一聚合物和第二聚合物的具体示例,但应当了解的是,可以使用其它聚合物,如本文所列的聚合物作为第一聚合物或第二聚合物。

[0126] 第一聚合物和第二聚合物的相对疏水性嵌段可以是相同或不同的聚合物。在一些情况下,第二聚合物的相对亲水性嵌段主要存在于包括第一聚合物和第二聚合物的核心的表面处或存在于所述核心的表面上。举例来说,第二聚合物的相对亲水性嵌段可以充当如本文所述的表面改变剂。在一些情况下,第二聚合物的相对疏水性嵌段和第一聚合物主要存在于包括第一聚合物和第二聚合物的核心的表面内部。另外的详情提供于实施例19中。

[0127] 第二聚合物的相对亲水性嵌段(例如聚烷基醚嵌段,如PEG嵌段)可以具有任何合适的分子量。在某些实施方案中,第二聚合物的相对亲水性嵌段的分子量是至少约0.1kDa、至少约0.2kDa、至少约0.5kDa、至少约1kDa、至少约1.5kDa、至少约2kDa、至少约2.5kDa、至少约3kDa、至少约4kDa、至少约5kDa、至少约6kDa、至少约8kDa、至少约10kDa、至少约20kDa、至少约50kDa、至少约100kDa、或至少约300kDa。在某些实施方案中,第二聚合物的相对亲水性嵌段的分子量小于或等于约300kDa、小于或等于约100kDa、小于或等于约50kDa、小于或等于约20kDa、小于或等于约10kDa、小于或等于约8kDa、小于或等于约6kDa、至少约5kDa、小于或等于约4kDa、小于或等于约3kDa、小于或等于约2.5kDa、小于或等于约2kDa、小于或等于约1.5kDa、小于或等于约1kDa、小于或等于约0.5kDa、小于或等于约0.2kDa、或者小于或等于约0.1kDa。上述范围的组合也是可能的(例如至少约0.5kDa并且小于或等于约10kDa)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,第二聚合物的相对亲水性嵌段的分子量是约2kDa。在某些实施方案中,第二聚合物的相对亲水性嵌段的分子量是约5kDa。

[0128] 第二聚合物的相对疏水性嵌段(例如非(聚烷基醚)嵌段,如PLGA嵌段或PLA嵌段)可以具有任何合适的分子量。在某些实施方案中,第二聚合物的相对疏水性嵌段具有相对短的长度和/或低的分子量。在某些实施方案中,第二聚合物的相对疏水性嵌段的分子量小于或等于约300kDa、小于或等于约100kDa、小于或等于约80kDa、小于或等于约60kDa、小于或等于约54kDa、小于或等于约50kDa、小于或等于约40kDa、小于或等于约30kDa、小于或等于约20kDa、小于或等于约15kDa、小于或等于约10kDa、小于或等于约5kDa、小于或等于约2kDa、或者小于或等于约1kDa。在某些实施方案中,第二聚合物的PLGA嵌段或PLA嵌段的分子量是至少约0.1kDa、至少约0.3kDa、至少约1kDa、至少约2kDa、至少约4kDa、至少约6kDa、至少约7kDa、至少约8kDa、至少约9kDa、至少约10kDa、至少约12kDa、至少约15kDa、至少约20kDa、至少约30kDa、至少约50kDa、或至少约100kDa。上述范围的组合也是可能的(例如小于或等于约20kDa并且至少约1kDa)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,第二聚合物的相对疏水性嵌段的分子量是约9kDa。

[0129] 第二聚合物的相对亲水性嵌段(例如聚烷基醚嵌段,如PEG嵌段)可以任何合适的量或密度存在于本文所述的核心表面处或存在于本文所述的核心表面上。在某些实施方案中,第二聚合物的PEG嵌段以如下的密度存在于核心表面处或存在于核心表面上:每平方纳米核心的表面积至少约0.001条、至少约0.003条、至少约0.03条、至少约0.1条、至少约0.15条、至少约0.18条、至少约0.2条、至少约0.3条、至少约0.5条、至少约1条、至少约3

条、至少约30条、或至少约100条PEG链。在某些实施方案中,第二聚合物的PEG嵌段以如下的密度存在于核心的表面处或存在于核心的表面上:每平方纳米核心的表面积少于或等于约100条、少于或等于约30条、少于或等于约10条、少于或等于约3条、少于或等于约1条、少于或等于约0.5条、少于或等于约0.3条、少于或等于约0.2条、少于或等于约0.18条、少于或等于约0.15条、少于或等于约0.1条、少于或等于约0.03条、少于或等于约0.01条、少于或等于约0.003条、或者少于或等于约0.001条PEG链。上述范围的组合也是可能的(例如每平方纳米核心的表面积至少约0.03条并且少于或等于约1条PEG链)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,第二聚合物的PEG嵌段以每平方纳米核心的表面积至少约0.18条PEG链存在于核心的表面处或存在于核心的表面上。

[0130] 第二聚合物的相对亲水性嵌段(例如聚烷基醚嵌段,如PEG嵌段)可以任何合适的量存在于本文所述的粒子或核心中。在某些实施方案中,第二聚合物的相对亲水性嵌段以如下量存在于核心中:所述粒子或核心的少于或等于约90重量%、少于或等于约80重量%、少于或等于约70重量%、少于或等于约60重量%、少于或等于约50重量%、少于或等于约40重量%、少于或等于约30重量%、少于或等于约20重量%、少于或等于约10重量%、少于或等于约5重量%、少于或等于约4重量%、少于或等于约3重量%、少于或等于约2重量%、少于或等于约1重量%、少于或等于约0.5重量%、少于或等于约0.2重量%、少于或等于约0.1重量%、少于或等于约0.05重量%、少于或等于约0.02重量%、或者少于或等于约0.01重量%。在某些实施方案中,第二聚合物的相对亲水性嵌段以如下量存在于核心中:所述粒子或核心的至少约0.01重量%、至少约0.02重量%、至少约0.05重量%、至少约0.1重量%、至少约0.2重量%、至少约0.5重量%、至少约1重量%、至少约2重量%、至少约3重量%、至少约4重量%、至少约5重量%、至少约10重量%、至少约20重量%、至少约30重量%、至少约40重量%、至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、或至少约90重量%。上述范围的组合也是可能的(例如所述粒子或核心的少于或等于约10重量%并且至少约0.5重量%)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,第二聚合物的相对亲水性嵌段以所述粒子或核心的少于或等于约3重量%存在。

[0131] 第二聚合物的相对亲水性嵌段(例如聚烷基醚嵌段,如PEG嵌段)和相对疏水性嵌段(例如非(聚烷基醚)嵌段,如PLGA嵌段或PLA嵌段)可以任何合适的比率存在于核心中。在某些实施方案中,第二聚合物的相对亲水性嵌段与相对疏水性嵌段的比率是至少约1:99、至少约10:90、至少约20:80、至少约30:70、至少约40:60、至少约50:50、至少约60:40、至少约70:30、至少约80:20、至少约90:10、或至少约99:1w/w。在某些实施方案中,相对亲水性嵌段与相对疏水性嵌段的比率小于或等于约99:1、小于或等于约90:10、小于或等于约80:20、小于或等于约70:30、小于或等于约60:40、小于或等于约50:50、小于或等于约40:60、小于或等于约30:70、小于或等于约20:80、小于或等于约10:90、或者小于或等于约1:99w/w。上述范围的组合也是可能的(例如大于约70:30并且小于或等于约90:10w/w)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,相对亲水性嵌段与相对疏水性嵌段的比率是约20:80w/w。

[0132] 第一聚合物(例如PLA或PLGA)和第二聚合物(例如PLA-共-PEG或PLGA-共-PEG)可以任何合适的比率存在于粒子或核心中。在某些实施方案中,粒子或核心中第一聚合物与第二聚合物的比率是至少约1:99、至少约10:90、至少约20:80、至少约30:70、至少约40:60、至少约50:50、至少约60:40、至少约65:35、至少约70:30、至少约75:25、至少约80:20、至少

约85:15、至少约90:10、至少约95:5、或至少约99:1w/w。在某些实施方案中,粒子或核心中第一聚合物与第二聚合物的比率小于或等于约99:1、小于或等于约95:5、小于或等于约90:10、小于或等于约85:15、小于或等于约80:20、小于或等于约75:25、小于或等于约70:30、小于或等于约65:35、小于或等于约60:40、小于或等于约50:50、小于或等于约40:60、小于或等于约30:70、小于或等于约20:80、小于或等于约10:90、或者小于或等于约1:99w/w。上述范围的组合也是可能的(例如大于约70:30并且小于或等于约90:10w/w)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,粒子或核心中第一聚合物与第二聚合物的比率是约70:30w/w。在某些实施方案中,粒子或核心中第一聚合物与第二聚合物的比率是约80:20w/w。

[0133] 本文所述的包含第一聚合物与第二聚合物的混合物的粒子或核心可以进一步包括本文所述的包衣。包衣可以处于粒子的表面处或处于粒子的表面上(例如第一聚合物和/或第二聚合物的表面)。在一些实施方案中,包衣包括亲水性物质。包衣可以包括本文所述的一种或多种表面改变剂,如聚合物、稳定剂和/或表面活性剂(例如PVA、泊洛沙姆、聚山梨醇酯(例如Tween80[®]))。

[0134] 核心可以具有任何合适的形状和/或尺寸。举例来说,核心可以基本上呈球形、非球形、椭圆形、棒状、锥体形、立方体样、圆盘形、线样或不规则形状。核心可以具有例如以下的最大或最小横截面尺寸:小于或等于约10 μ m、小于或等于约5 μ m、小于或等于约1 μ m、小于或等于约800nm、小于或等于约700nm、小于或等于约500nm、小于或等于400nm、小于或等于300nm、小于或等于约200nm、小于或等于约100nm、小于或等于约75nm、小于或等于约50nm、小于或等于约40nm、小于或等于约35nm、小于或等于约30nm、小于或等于约25nm、小于或等于约20nm、小于或等于约15nm、或者小于或等于约5nm。在一些情况下,核心可以具有例如以下的最大或最小横截面尺寸:至少约5nm、至少约20nm、至少约50nm、至少约100nm、至少约200nm、至少约300nm、至少约400nm、至少约500nm、至少约1 μ m、或至少约5 μ m。上述范围的组合也是可能的(例如至少约50nm并且小于或等于约500nm的最大或最小横截面尺寸)。其它范围也是可能的。在一些实施方案中,由本文所述的方法形成的核心的尺寸具有高斯型分布(Gaussian-type distribution)。除非另外指明,否则粒子/核心尺寸的测量结果在本文中指的是最小横截面尺寸。

[0135] 本领域的普通技术人员熟悉测定粒子尺寸(例如最小或最大横截面尺寸)的技术。合适的技术的示例包括(DLS)、透射电子显微镜法、扫描电子显微镜法、电致电阻计数以及激光衍射。其它合适的技术为本领域的普通技术人员所知。虽然用于测定粒子尺寸的许多方法是已知的,但本文所述的尺寸(例如平均粒度、厚度)指的是通过动态光散射所测量的尺寸。

[0136] 形成核心粒子和包衣粒子的方法

[0137] 本文所述的核心粒子可以通过任何合适的方法形成。合适的方法可以包括例如所谓的自顶向下技术(top-down technique),即基于将相对大的粒子尺寸减小成较小粒子的技术(例如研磨或均质化);或所谓的自底向上技术(bottom-up technique),即基于粒子从较小的粒子或单个分子增长的技术(例如沉淀或喷雾冷冻成液体)。

[0138] 在一些实施方案中,可以使用包衣包覆核心粒子。举例来说,可以在第一步骤中提供或形成核心粒子,然后可以在第二步骤中对粒子进行包覆以形成包衣粒子。在其它实施方案中,可以基本上同时(例如在单个步骤中)形成核心粒子并对其进行包覆。这些方法和

其它方法的示例提供于下文中。

[0139] 在一些实施方案中,通过涉及使用配制工艺、研磨工艺和/或稀释工艺的方法形成本文所述的包衣粒子。在某些实施方案中,形成粒子的方法包括研磨工艺,任选地其与配制工艺和/或稀释工艺一起。可以使用配制工艺来形成包含核心物质、一种或多种表面改变剂以及其它组分的悬浮液或溶液,所述其它组分如溶剂、张力剂、螯合剂、盐、抗微生物剂和/或缓冲剂(例如柠檬酸钠和柠檬酸缓冲剂),这些物质中的每一种均如本文所述。可以使用配制容器进行配制工艺。可以将核心物质和其它组分同时或不同时添加到配制容器中。可以在容器中对核心物质和/或一种或多种其它组分的混合物进行搅拌和/或振荡或以其它方式进行搅动以促进组分悬浮和/或溶解。还可以单独地升高或降低含有核心物质、其它组分和/或混合物的流体的温度和/或压力以促进悬浮和/或溶解过程。在一些实施方案中,如本文所述在配制容器中在惰性气氛(例如氮气或氩气)下和/或在避光的情况下对核心物质和其它组分进行处理。随后可以对从配制容器中获得的悬浮液或溶液进行研磨工艺,之后可以进行稀释工艺。

[0140] 在涉及包含固体物质的核心的一些实施方案中,可以使用研磨工艺来减小固体物质的尺寸以形成在微米至纳米尺寸范围内的粒子。可以使用磨机或其它合适的设备来进行研磨工艺。诸如喷射研磨、冷冻研磨、球磨研磨、介质研磨、超声处理以及均质化等干磨工艺和湿磨工艺是已知的并且可以用于本文所述的方法中。一般来说,在湿磨工艺中,在存在或不存在赋形剂的情况下对待用作核心的物质的悬浮液进行搅动以减小粒度。干磨是其中将待用作核心的物质与研磨介质在存在或不存在赋形剂的情况下混合以减小粒度的工艺。在冷冻研磨工艺中,在存在或不存在赋形剂的情况下在冷却的温度下将待用作核心的物质的悬浮液与研磨介质混合。

[0141] 在进行研磨工艺或其它合适的工艺以减小核心物质的尺寸之后,可以使用稀释工艺由悬浮液形成包衣粒子和/或对包衣粒子进行改性。所述包衣粒子可以包含核心物质、一种或多种表面改变剂以及其它组分,如溶剂、张力剂、螯合剂、盐、抗微生物剂以及缓冲剂(例如柠檬酸钠和柠檬酸缓冲剂)。可以使用稀释工艺以通过在添加或不添加表面改变剂和/或其它组分的情况下对研磨步骤期间被包覆的粒子的溶液或悬浮液进行稀释来实现目标给药浓度。在某些实施方案中,可以使用稀释工艺用第二表面改变剂将第一表面改变剂从如本文所述的粒子的表面交换下来。

[0142] 可以使用产品容器或任何其它合适的设备来进行稀释工艺。在某些实施方案中,在产品容器中对悬浮液进行稀释,即与稀释剂混合或以其它方式使用稀释剂进行处理。稀释剂可以含有如本文所述的溶剂、表面改变剂、张力剂、螯合剂、盐或抗微生物剂、或其组合。可以同时或不同时将悬浮液和稀释剂添加到产品容器中。在某些实施方案中,当由涉及研磨介质的研磨工艺获得悬浮液时,可以在将悬浮液添加到产品容器中之前将研磨介质与悬浮液分离。可以对悬浮液、稀释剂或悬浮液与稀释剂的混合物进行搅拌和/或振荡或以其它方式进行搅动以形成本文所述的包衣粒子。还可以单独地升高或降低悬浮液、稀释剂或混合物的温度和/或压力以形成包衣粒子。在一些实施方案中,在产品容器中在惰性气氛(例如氮气或氩气)下和/或在避光的情况下对悬浮液和稀释剂进行处理。

[0143] 在一些实施方案中,可以通过在一种或多种表面改变剂存在下对固体物质(例如药剂)进行研磨来产生本文所述的核心粒子。固体物质的小粒子可能需要一种或多种表面

改变剂的存在,所述一种或多种表面改变剂在一些实施方案中可以用作稳定剂,以便使粒子的悬浮液稳定而不会在液体溶液中聚结或聚集。在一些这样的实施方案中,稳定剂可以充当表面改变剂,在粒子上形成包衣。

[0144] 如本文所述,在一些实施方案中,形成核心粒子的方法涉及选择适用于研磨并且适用于在粒子上形成包衣且使粒子具有粘液穿透性的表面改变剂。举例来说,如下文所更详细地描述,已经证实,通过在某些Pluronic[®]聚合物存在下对芘进行研磨所产生的模型化合物芘的200nm-500nm纳米粒子产生了可以与公认的聚乙二醇化聚合MPP相同的速率穿过生理性粘液样品的粒子。有趣的是,观测到只有一部分所测试的Pluronic[®]聚合物符合适用于研磨并且适用于在粒子上形成使得粒子具有粘液穿透性的包衣的准则,如下文所更详细地描述。

[0145] 在湿磨工艺中,可以在含有一种或多种表面改变剂、研磨介质、待研磨的固体(例如固体药剂)以及溶剂的分散体(例如水性分散体)中进行研磨。在溶剂中可以包括任何合适的表面改变剂。在一些实施方案中,表面改变剂可以如下量存在于溶剂中:溶剂的至少约0.001% (重量%或%重量:体积(w:v))、至少约0.01%、至少约0.1%、至少约0.5%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约10%、至少约12%、至少约15%、至少约20%、至少约40%、至少约60%、或至少约80%。在一些情况下,表面改变剂可以约100%的量存在于溶剂中(例如在表面改变剂是溶剂的情况下)。在其它实施方案中,表面改变剂可以如下量存在于溶剂中:溶剂的少于或等于约100%、少于或等于约80%、少于或等于约60%、少于或等于约40%、少于或等于约20%、少于或等于约15%、少于或等于约12%、少于或等于约10%、少于或等于约8%、少于或等于约7%、少于或等于约6%、少于或等于约5%、少于或等于约4%、少于或等于约3%、少于或等于约2%、或者少于或等于约1%。上述范围的组合也是可能的(例如溶剂的少于或等于约5%并且至少约1%的量)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,表面改变剂以溶剂的约0.01%-2%的量存在于溶剂中。在某些实施方案中,表面改变剂以溶剂的约0.2%-20%的量存在于溶剂中。在某些实施方案中,表面改变剂以溶剂的约0.1%的量存在于溶剂中。在某些实施方案中,表面改变剂以溶剂的约0.4%的量存在于溶剂中。在某些实施方案中,表面改变剂以溶剂的约1%的量存在于溶剂中。在某些实施方案中,表面改变剂以溶剂的约2%的量存在于溶剂中。在某些实施方案中,表面改变剂以溶剂的约5%的量存在于溶剂中。在某些实施方案中,表面改变剂以溶剂的约10%的量存在于溶剂中。

[0146] 所选择的具体范围可能影响可以影响粒子穿透粘液的能力的因素,如粒子表面上表面改变剂包衣的稳定性、粒子上表面改变剂包衣的平均厚度、粒子上表面改变剂的定向、粒子上表面改变剂的密度、表面改变剂与药物的比率、药物浓度、所形成的粒子的尺寸、分散性以及多分散性、以及所形成的粒子的形态。

[0147] 药剂(或其盐)可以任何合适的量存在于溶剂中。在一些实施方案中,药剂(或其盐)以如下量存在:溶剂的至少约0.001% (重量%或%重量:体积(w:v))、至少约0.01%、至少约0.1%、至少约0.5%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约10%、至少约12%、至少约15%、至少约20%、至少约40%、至少约60%、或至少约80%。在一些情况下,药剂(或其盐)可以如下量存在于溶剂中:溶剂的少于或等于约100%、少于或等于约90%、少于或等于约80%、少于或等于约60%、少

于或等于约40%、少于或等于约20%、少于或等于约15%、少于或等于约12%、少于或等于约10%、少于或等于约8%、少于或等于约7%、少于或等于约6%、少于或等于约5%、少于或等于约4%、少于或等于约3%、少于或等于约2%、或者少于或等于约1%。上述范围的组合也是可能的(例如溶剂的少于或等于约20%并且至少约1%的量)。在一些实施方案中,药剂以上述范围存在,但以w:v计。

[0148] 溶剂中表面改变剂与药剂(或其盐)的比率也可以变化。在一些实施方案中,表面改变剂与药剂(或其盐)的比率可以是至少0.001:1(重量比、摩尔比或w:v比)、至少0.01:1、至少0.01:1、至少1:1、至少2:1、至少3:1、至少5:1、至少10:1、至少25:1、至少50:1、至少100:1、或至少500:1。在一些情况下,表面改变剂与药剂(或其盐)的比率可以小于或等于1000:1(重量比或摩尔比)、小于或等于500:1、小于或等于100:1、小于或等于75:1、小于或等于50:1、小于或等于25:1、小于或等于10:1、小于或等于5:1、小于或等于3:1、小于或等于2:1、小于或等于1:1、或者小于或等于0.1:1。上述范围的组合是可能的(例如至少5:1并且小于或等于50:1的比率)。其它范围也是可能的。

[0149] 表面改变剂的示例提供于下文中,并且可以包括例如聚合物、稳定剂以及表面活性剂。如本文所述,在一些实施方案中,表面改变剂例如在形成粒子期间可以充当稳定剂、表面活性剂和/或乳化剂。在一些实施方案中,表面改变剂可以有助于粒子在粘液中转移。

[0150] 应当了解的是,虽然在一些实施方案中,用于研磨的稳定剂在粒子表面上形成包衣,所述包衣使得粒子具有粘液穿透性,但在其它实施方案中,可以在粒子已经形成之后将所述稳定剂与一种或多种其它表面改变剂交换。举例来说,在一组方法中,可以在研磨工艺期间使用第一稳定剂/表面改变剂,并且所述第一稳定剂/表面改变剂可以包覆核心粒子的表面,然后将第一稳定剂/表面改变剂的全部或部分与第二稳定剂/表面改变剂交换以包覆核心粒子表面的全部或部分。在一些情况下,第二稳定剂/表面改变剂与第一稳定剂/表面改变剂相比可以使得粒子更具粘液穿透性。在一些实施方案中,可以形成具有包括多种表面改变剂的包衣的核心粒子。

[0151] 可以使用任何合适的研磨介质进行研磨。在一些实施方案中,可以使用陶瓷和/或聚合材料和/或金属。合适的材料的示例可以包括氧化锆、碳化硅、氧化硅、氮化硅、硅酸锆、氧化钇、玻璃、氧化铝(alumina)、 α 型氧化铝、氧化铝(aluminum oxide)、聚苯乙烯、聚(甲基丙烯酸甲酯)、钛、钢。研磨介质可以具有任何合适的尺寸。举例来说,研磨介质可以具有以下平均直径:至少约0.1mm、至少约0.2mm、至少约0.5mm、至少约0.8mm、至少约1mm、至少约2mm、或至少约5mm。在一些情况下,研磨介质可以具有以下平均直径:小于或等于约5mm、小于或等于约2mm、小于或等于约1mm、小于或等于约0.8、小于或等于约0.5mm、或者小于或等于约0.2mm。上述范围的组合也是可能的(例如至少约0.5毫米并且小于或等于约1mm的平均直径)。其它范围也是可能的。

[0152] 可以使用任何合适的溶剂进行研磨。溶剂的选择可以取决于诸如以下的因素:所研磨的固体物质(例如药剂)、所使用的稳定剂/表面改变剂的具体类型(例如可以使得粒子具有粘液穿透性的稳定剂/表面改变剂)、所使用的研磨材料以及其它因素。合适的溶剂可以是不使得固体物质或研磨材料基本上溶解,但使得稳定剂/表面改变剂溶解至合适的程度的溶剂。溶剂的非限制性示例可以包括水、缓冲溶液、其它水溶液、醇(例如乙醇、甲醇、丁醇)以及其混合物,所述溶剂可以任选地包括其它组分,如药物赋形剂、聚合物、药剂、盐、防

腐剂、粘度调节剂、张力调节剂、掩味剂、抗氧化剂、pH值调节剂以及其它药物赋形剂。在其它实施方案中,可以使用有机溶剂。药剂在这些溶剂或其它溶剂中可以具有任何合适的溶解度,如上文关于水溶解度或在包衣溶液中的溶解度所述的范围中的一个或多个范围内的溶解度。

[0153] 在表面改变剂存在下,可以通过对相对不溶于水的固体物质(例如药物)进行研磨来产生粒子(例如纳米粒子)。某些表面改变剂除了有助于在研磨期间减小粒度之外,还可以一定方式改变所得粒子的表面,所述方式使得粒子与粘液成分的相互作用减到最低程度并且防止和/或减少粘液粘着,从而使得粒子具有粘液穿透性,如本文所更详细地描述。

[0154] 在其它实施方案中,可以通过乳化技术(乳化)形成核心粒子。一般来说,乳化技术可以涉及将待用作核心的物质溶解或分散在溶剂中;然后在第二不混溶性溶剂中使这种溶液或分散体乳化,从而形成包含该物质的多个粒子。合适的乳化技术可以包括形成水包油乳液、油包水乳液、水-油-水乳液、油-水-油乳液、水包油包固体乳液以及油包水包固体乳液等,后续进行或不进行溶剂去除(例如通过蒸发或萃取)。乳化技术是通用的并且可用于制备包含具有相对低的水溶解度的药剂以及具有相对高的水溶解度的药剂的核心粒子。

[0155] 在一些实施方案中,可以通过在一种或多种表面改变剂存在下进行乳化来产生本文所述的核心粒子。在一些这样的实施方案中,稳定剂可以充当表面改变剂,在粒子上形成包衣(即乳化步骤和包衣步骤可以基本上同时进行)。

[0156] 在一些实施方案中,通过乳化形成核心粒子的方法涉及选择适用于乳化并且适用于在粒子上形成包衣且使得粒子具有粘液穿透性的稳定剂。举例来说,如下文所更详细地描述,已经证实,通过在某些PVA聚合物存在下进行乳化所产生的模型聚合物PLA的200nm-500nm纳米粒子产生了可以与公认的聚乙二醇化聚合MPP相同的速率穿过生理性粘液样品的粒子。有趣的是,观测到只有一部分所测试的PVA聚合物符合适用于乳化并且适用于在粒子上形成使得粒子具有粘液穿透性的包衣的准则,如下文所更详细地描述。

[0157] 在其它实施方案中,首先使用乳化技术形成粒子,之后使用表面改变剂包覆这些粒子。

[0158] 可以使用任何合适的溶剂和溶剂组合进行乳化。可以用作油相的溶剂的一些示例是有机溶剂,如氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、石油醚(己烷、庚烷)、以及油类,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油、大豆油、以及硅酮油。可以用作水相的溶剂的一些示例是水和水性缓冲液。其它溶剂也是可能的。

[0159] 在其它实施方案中,可以通过沉淀技术形成核心粒子。沉淀技术(例如微量沉淀技术、纳米沉淀技术、结晶技术、控制结晶技术)可以涉及形成包含待用作核心的物质(例如药剂)和溶剂的第一溶液,其中所述物质基本上可溶于所述溶剂中。可以将该溶液添加到包含所述物质基本上不溶于其中的另一种溶剂(即反溶剂)的第二溶液中,从而形成包含所述物质的多个粒子。在一些情况下,在第一溶液和/或第二溶液中可以存在一种或多种表面改变剂、表面活性剂、物质和/或生物活性剂。可以在使核心沉淀的过程中形成包衣(例如,沉淀步骤和包衣步骤可以基本上同时进行)。在其它实施方案中,首先使用沉淀技术形成粒子,之后使用表面改变剂包覆这些粒子。

[0160] 在一些实施方案中,可以使用沉淀技术形成含有或不含药剂的聚合核心粒子。一般来说,沉淀技术涉及将待用作核心的聚合物溶解在溶剂(存在或不存在药剂)中,然后将

溶液添加到可混溶的反溶剂(存在或不存在赋形剂)中以形成核心粒子。在一些实施方案中,这种技术可用于制备例如包含在水溶液中微溶(1-10mg/L)、极微溶(0.1-1mg/mL)或几乎不溶(<0.1mg/mL)的药剂(例如具有相对低的水溶解度的药剂)的聚合核心粒子。

[0161] 可以使用任何合适的溶剂进行沉淀。在一些实施方案中,对于沉淀合适的溶剂可以包括例如丙酮、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、四氢呋喃。还可以使用其它有机溶剂和非有机溶剂。

[0162] 可以使用任何合适的反溶剂进行沉淀,包括本文所述的可以用于研磨的溶剂。在一组实施方案中,使用水溶液(例如水、缓冲溶液、其它水溶液、以及醇,如乙醇、甲醇、丁醇)、以及其混合物,其可以任选地包括其它组分,如药物赋形剂、聚合物以及药剂。

[0163] 用于乳化和沉淀的表面改变剂可以是聚合物、稳定剂或表面活性剂,包括本文所述的可以用于研磨的表面改变剂。

[0164] 适用于通过乳化或沉淀形成核心的全部或部分合适聚合物的非限制性示例可以包括聚胺、聚醚、聚酰胺、聚酯、聚氨基甲酸酯、聚脲、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚酰亚胺、聚砜、聚氨酯、聚乙炔、聚乙烯、聚乙烯亚胺、聚异氰酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯腈、聚芳酯、多肽、多核苷酸以及多糖。具体聚合物的非限制性示例包括聚(己内酯)(PCL)、乙烯-乙酸乙烯酯聚合物(EVA)、聚(乳酸)(PLA)、聚(L-乳酸)(PLLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚(L-乳酸-共-乙醇酸)(PLLGA)、聚(D,L-丙交酯)(PDLA)、聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚(D,L-丙交酯-共-己内酯)、聚(D,L-丙交酯-共-己内酯-共-乙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-PEO-共-D,L-丙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-PP0-共-D,L-丙交酯)、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚氨酯、聚-L-赖氨酸(PLL)、甲基丙烯酸羟丙酯(HPMA)、聚乙二醇、聚-L-谷氨酸、聚(羟基酸)、聚酐、聚原酸酯、聚(酯酰胺)、聚酰胺、聚(酯醚)、聚碳酸酯;聚烯烃,如聚乙烯和聚丙烯;聚亚烷基二醇,如聚乙二醇(PEG);聚环氧烷(PEO);聚对苯二甲酸亚烷基酯,如聚(对苯二甲酸乙二酯);聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯醚;聚乙烯酯,如聚(乙酸乙烯酯);聚卤乙烯,如聚(氯乙烯)(PVC);聚乙烯吡咯烷酮、聚硅氧烷、聚苯乙烯(PS)、聚氨酯;衍生纤维素,如烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素;丙烯酸的聚合物,如聚((甲基)丙烯酸甲酯)(PMMA)、聚((甲基)丙烯酸乙酯)、聚((甲基)丙烯酸丁酯)、聚((甲基)丙烯酸异丁酯)、聚((甲基)丙烯酸己酯)、聚((甲基)丙烯酸异癸酯)、聚((甲基)丙烯酸月桂酯)、聚((甲基)丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸十八酯)(在本文统称为“聚丙烯酸”)、以及其共聚物和混合物;聚二氧杂环己酮和它的共聚物、聚羟基烷酸酯、聚反丁烯二酸丙二酯、聚甲醛、泊洛沙姆、聚(原酸)酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(丙交酯-共-己内酯)、以及三亚甲基碳酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、牛血清白蛋白、人血清白蛋白、胶原蛋白、DNA、RNA、羧甲基纤维素、壳聚糖、葡聚糖。

[0165] 适用于形成核心和/或表面改变剂的全部或部分聚合物还可以包括聚乙二醇-维生素E缀合物(在下文中,称为“PEG-VitE缀合物”)。包括PEG-VitE缀合物的粒子、组合物和/或制剂以及制备和使用所述粒子、组合物和/或制剂的方法更详细地提供于国际PCT申请公开W02012/061703中,该国际PCT申请公开出于所有目的以引用的方式整体并入本文中。在一些情况下,PEG-VitE缀合物的PEG部分的分子量大于约2kDa。PEG-VitE缀合物的PEG部分的分子量可以经过选择以有助于如本文所述穿过粘膜屏障的粒子形成和/或转移。在

一些实施方案中,与使用PEG部分具有小于约2kDa的分子量的PEG-VitE缀合物相比,使用PEG部分具有大于约2kDa的分子量的PEG-VitE缀合物可以允许粒子更大程度地穿过粘膜屏障。此外,在某些实施方案中,具有更高分子量的PEG部分可以促进药物封装。与用于药物封装的其它常用表面活性剂相比,充当表面活性剂与降低粘膜粘着性的组合能力提供了重要的益处。在一些情况下,PEG-VitE缀合物的PEG部分的分子量是约2kDa到约8kDa、或约3kDa到约7kDa、或约4kDa到约6kDa、或约4.5kDa到约6.5kDa、或约5kDa。

[0166] 在一些实施方案中,可以使用沉淀技术形成主要包含药剂的粒子(例如纳米晶体)。一般来说,这种沉淀技术涉及将待用作核心的药剂溶解在溶剂中,然后在存在或不存在赋形剂的情况下将其添加到可混溶的反溶剂中以形成核心粒子。在一些实施方案中,这种技术可用于制备例如在水溶液中微溶(1-10mg/L)、极微溶(0.1-1mg/mL)或几乎不溶(<0.1mg/mL)的药剂(例如具有相对低的水溶解度的药剂)的粒子。

[0167] 在一些实施方案中,可以使用通过盐(或络合物)形成而进行的沉淀来形成药剂的盐的粒子(例如纳米晶体)。一般来说,通过盐形成而进行的沉淀包括在存在或不存在赋形剂的情况下将待用作核心的物质溶解在溶剂中,之后添加抗衡离子或络合剂,所述抗衡离子或络合剂与药剂形成不溶性盐或络合物以形成核心粒子。这种技术可用于制备可溶于水溶液中的药剂(例如具有相对高的水溶解度的药剂)的粒子。在一些实施方案中,具有一个或多个带电荷基团或可离子化基团的药剂可以与抗衡离子(例如阳离子或阴离子)相互作用以形成盐络合物。

[0168] 可以使用多种抗衡离子形成盐络合物,包括金属(例如碱金属、碱土金属以及过渡金属)。阳离子型抗衡离子的非限制性示例包括锌、钙、铝、镉、钡以及镁。阴离子型抗衡离子的非限制性示例包括磷酸根、碳酸根以及脂肪酸。抗衡离子可以是例如单价的、二价的或三价的。其它抗衡离子是本领域已知的并且可以用于本文所述的实施方案中。其它离子型络合剂和非离子型络合剂也是可能的。

[0169] 在沉淀工艺中可以使用多种不同的酸。在一些实施方案中,合适的酸可以包括癸酸、己酸、粘酸、辛酸。在其它实施方案中,合适的酸可以包括乙酸、己二酸、L-抗坏血酸、L-天冬氨酸、癸酸(capric acid/decanoic acid)、碳酸、柠檬酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、D-葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、盐酸、DL-乳酸、月桂酸、顺丁烯二酸、(-)-L-苹果酸、棕榈酸、磷酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、(+)-L-酒石酸、或硫氰酸。在其它实施方案中,合适的酸可以包括海藻酸、苯磺酸、苯甲酸、(+)-樟脑酸、辛酸(caprylic acid/octanoic acid)、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基-乙烷磺酸、龙胆酸、2-氧代-戊二酸、异丁酸、乳糖酸、丙二酸、甲烷磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、双羟萘酸(扑酸)、丙酸、(-)-L-焦谷氨酸、或对甲苯磺酸。在另外的其它实施方案中,合适的酸可以包括2,2-二氯-乙酸、4-乙酰胺基-苯甲酸、(+)-樟脑-10-磺酸、己酸(caproic acid/hexanoic acid)、肉桂酸、甲酸、氢溴酸、DL-扁桃酸、硝酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、或十一碳烯酸(十一碳-10-烯酸)。还可以使用一种或多种这样的酸的混合物。

[0170] 在沉淀工艺中可以使用多种不同的碱。在一些实施方案中,合适的碱包括氨、L-精氨酸、氢氧化钙、胆碱、N-甲基-葡萄糖胺、赖氨酸、氢氧化镁、氢氧化钾、或氢氧化钠。在其它实施方案中,合适的碱可以包括苯乙苄胺、苄星(benzathine)、甜菜碱、丹醇(deanol)、二乙

胺、2-(二乙氨基)-乙醇、哈胺(hydrabamine)、吗啉、4-(2-羟乙基)-吗啉、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、或氨丁三醇。在其它实施方案中,合适的碱可以包括二乙醇胺(2,2'-亚氨基双(乙醇))、乙醇胺(2-氨基乙醇)、乙二胺、1H-咪唑、哌嗪、三乙醇胺(2,2',2''-次氨基三(乙醇))、或氢氧化锌。还可以使用一种或多种这样的碱的混合物。

[0171] 可以使用任何合适的溶剂来通过盐形成而进行沉淀,包括本文所述的可以用于研磨的溶剂。在一组实施方案中,使用水溶液(例如水、缓冲溶液、其它水溶液)、醇(例如乙醇、甲醇、丁醇)、以及其混合物,其可以任选包括其它组分,如药物赋形剂、聚合物以及药剂。

[0172] 在沉淀工艺中,盐可以具有比呈非盐形式的药剂低的水溶解度(或在含有盐的溶剂中的溶解度)。盐在25℃的水溶解度(或在溶剂中的溶解度)可以例如小于或等于约5mg/mL、小于或等于约2mg/mL、小于或等于约1mg/mL、小于或等于约0.5mg/mL、小于或等于约0.1mg/mL、小于或等于约0.05mg/mL、或者小于或等于约0.01mg/mL、小于或等于约1μg/mL、小于或等于约0.1μg/mL、小于或等于约0.01μg/mL、小于或等于约1ng/mL、小于或等于约0.1ng/mL、或者小于或等于约0.01ng/mL。在一些实施方案中,盐可以具有如下的水溶解度(或在溶剂中的溶解度):至少约1pg/mL、至少约10pg/mL、至少约0.1ng/mL、至少约1ng/mL、至少约10ng/mL、至少约0.1μg/mL、至少约1μg/mL、至少约5μg/mL、至少约0.01mg/mL、至少约0.05mg/mL、至少约0.1mg/mL、至少约0.5mg/mL、至少约1.0mg/mL、至少约2mg/mL。上述范围的组合是可能的(例如至少约0.001mg/mL并且小于或等于约1mg/mL的水溶解度(或在溶剂中的溶解度))。其它范围也是可能的。盐在整个pH值范围(例如从pH 1至pH 14)内的任一点均可以具有这些范围或其它范围的水溶解度。

[0173] 在一些实施方案中,用于沉淀的溶剂包括如本文所述的一种或多种表面改变剂,并且在粒子从溶液中沉淀出同时在所述粒子的周围可以形成一种或多种表面改变剂包衣。表面改变剂可以任何合适的浓度存在于溶剂中,如水溶液中至少约0.001% (w/v)、至少约0.005% (w/v)、至少约0.01% (w/v)、至少约0.05% (w/v)、至少约0.1% (w/v)、至少约0.5% (w/v)、至少约1% (w/v)、或至少约5% (w/v)的浓度。在一些情况下,表面改变剂以如下浓度存在于溶剂中:小于或等于约5% (w/v)、小于或等于约1% (w/v)、小于或等于约0.5% (w/v)、小于或等于约0.1% (w/v)、小于或等于约0.05% (w/v)、小于或等于约0.01% (w/v)、或者小于或等于约0.005% (w/v)。上述范围的组合也是可能的(例如至少约0.01% (w/v)并且小于或等于约1% (w/v)的浓度)。其它范围也是可能的。

[0174] 另一种形成核心粒子的示例性方法包括冷冻干燥技术。在这种技术中,可以将药剂或其盐溶解于任选地含有表面改变剂的水溶液中。可以将抗衡离子添加至溶液中,并且可以将该溶液立即快速冷冻并且冷冻干燥。可以将干粉剂在合适的溶剂(例如水溶液,如水)中以所需的浓度复原。

[0175] 可以将抗衡离子以任何合适的范围添加至溶剂中以进行冷冻干燥。在一些情况下,抗衡离子与药剂(例如盐)的比率可以是至少0.1:1(重量比或摩尔比)、至少1:1、至少2:1、至少3:1、至少5:1、至少10:1、至少25:1、至少50:1、或至少100:1。在一些情况下,抗衡离子与药剂(例如盐)的比率可以小于或等于100:1(重量比或摩尔比)、小于或等于75:1、小于或等于50:1、小于或等于25:1、小于或等于10:1、小于或等于5:1、小于或等于3:1、小于或等于2:1、小于或等于1:1、或者小于或等于0.1:1。上述范围的组合是可能的(例如至少5:1并且小于或等于50:1的比率)。其它范围也是可能的。

[0176] 如果在冷冻干燥之前在溶剂中存在表面改变剂,那么所述表面改变剂可以任何合适的浓度存在,如水溶液中至少约0.001% (w/v)、至少约0.005% (w/v)、至少约0.01% (w/v)、至少约0.05% (w/v)、至少约0.1% (w/v)、至少约0.5% (w/v)、至少约1% (w/v)、或至少约5% (w/v) 的浓度。在一些情况下,表面改变剂以如下浓度存在于溶剂中:小于或等于约5% (w/v)、小于或等于约1% (w/v)、小于或等于约0.5% (w/v)、小于或等于约0.1% (w/v)、小于或等于约0.05% (w/v)、小于或等于约0.01% (w/v)、或者小于或等于约0.005% (w/v)。上述范围的组合也是可能的(例如至少约0.01% (w/v) 并且小于或等于约1% (w/v) 的浓度)。其它范围也是可能的。

[0177] 溶剂中存在的表面改变剂的浓度可以高于或低于表面改变剂的临界胶束浓度(CMC),这取决于所使用的具体表面改变剂。在其它实施方案中,可以通过将过量的抗衡离子添加到含有药剂的溶液中来形成稳定的粒子。然后可以通过诸如离心等各种方法对沉淀物进行洗涤。可以对所得的浆料进行超声处理。可以添加一种或多种表面改变剂以使所得粒子稳定。

[0178] 形成核心粒子的其它方法也是可能的。用于形成核心粒子的技术可以包括例如凝聚相分离;熔体分散;界面沉积;原位聚合;高分子的自组装(例如聚合电解质络合物或聚合电解质-表面活性剂络合物的形成);喷雾干燥和喷雾冻凝;电喷雾;空气悬浮包衣;锅喷雾包衣(pan and spray coating);冷冻干燥、空气干燥、真空干燥、流化床干燥;沉淀(例如纳米沉淀、微量沉淀);临界流体萃取;以及平版印刷法(例如软平版印刷术、步进-闪光压印平版印刷术、干涉平版印刷术、照相平版印刷术)。

[0179] 本文所述的方法和其它方法的组合也是可能的。举例来说,在一些实施方案中,首先通过沉淀形成药剂的核心,然后通过研磨工艺将核心的尺寸进一步缩小。

[0180] 在形成药剂的粒子之后,可以任选地使所述粒子暴露于包含(第二)表面改变剂的溶液,所述(第二)表面改变剂可以与所述粒子缔合和/或包覆所述粒子。在其中药剂已经包括第一表面改变剂包衣的实施方案中,可以将第二表面改变剂的全部或部分与第二稳定剂/表面改变剂交换以包覆粒子表面的全部或部分。在一些情况下,第二表面改变剂与第一表面改变剂相比可以使得粒子更具粘液穿透性。在其它实施方案中,可以形成具有包括多种表面改变剂(例如在单层中或在多层中)的包衣的粒子。在其它实施方案中,可以形成具有多层包衣(例如每一层包衣任选地包含不同的表面改变剂)的粒子。在一些情况下,所述包衣呈单层表面改变剂的形式。其它构型也是可能的。

[0181] 在本文所述的任何方法中,可以使用表面改变剂通过将粒子在含有表面改变剂的溶液中孵育以下时间段来包覆粒子:至少约1分钟、至少约2分钟、至少约5分钟、至少约10分钟、至少约15分钟、至少约20分钟、至少约30分钟、至少约60分钟或更长时间。在一些情况下,孵育可以进行少于或等于约10小时、少于或等于约5小时、或者少于或等于约60分钟的时间段。上述范围的组合也是可能的(例如少于或等于60分钟且至少约2分钟的孵育时间段)。

[0182] 粒子包衣

[0183] 如图1中所图示的实施方案中所示,核心16可以由包含一种或多种表面改变剂的包衣20围绕。在一些实施方案中,包衣由被设置在核心表面上的一种或多种表面改变剂或其它分子形成。包衣的具体化学成分和/或组分以及一种或多种表面改变剂可以经过选择

以赋予粒子某些功能,如增强的穿过粘膜屏障的转移。

[0184] 应当了解的是,围绕核心的包衣不需要完全地围绕核心,尽管这些实施方案也是可能的。举例来说,包衣可以围绕核心表面积的至少约10%、至少约30%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、或至少约99%。在一些情况下,包衣基本上围绕核心。在其它情况下,包衣完全地围绕核心。在其它实施方案中,包衣围绕核心表面积的少于或等于约100%、少于或等于约90%、少于或等于约80%、少于或等于约70%、少于或等于约60%、或少于或等于约50%。上述范围的组合也是可能的(例如围绕核心表面积的多于80%且小于100%)。

[0185] 包衣的组分在一些情况下可以在核心的表面上均匀地分布,并且在其它情况下,不均匀地分布。举例来说,在一些情况下,包衣可以包括不包括任何物质的部分(例如孔)。如果需要的话,包衣可以被设计成允许某些分子和组分穿透和/或转移到包衣中或从包衣中穿透和/或转移出,但可以防止其它分子和组分穿透和/或转移到包衣中或从包衣中穿透和/或转移出。某些分子穿透和/或转移到包衣中和/或穿过包衣的能力可以取决于例如形成包衣的表面改变剂的堆积密度以及形成包衣的组分的化学特性和物理特性。如本文所述,包衣可以包括一层物质(例如单层),或在一些实施方案中,包括多层物质。可以存在单一类型的表面改变剂,或多种类型的表面改变剂。

[0186] 粒子的包衣可以具有任何合适的厚度。举例来说,包衣可以具有以下平均厚度:至少约1nm、至少约5nm、至少约10nm、至少约30nm、至少约50nm、至少约100nm、至少约200nm、至少约500nm、至少约1 μ m、或至少约5 μ m。在一些情况下,包衣的平均厚度小于或等于约5 μ m、小于或等于约1 μ m、小于或等于约500nm、小于或等于约200nm、小于或等于约100nm、小于或等于约50nm、小于或等于约30nm、小于或等于约10nm、或者小于或等于约5nm。上述范围的组合也是可能的(例如至少约1nm且小于或等于约100nm的平均厚度)。其它范围也是可能的。对于具有多层包衣的粒子,每一个包衣层均可以具有上文所述的厚度中的一种。

[0187] 在一些实施方案中,本文所述的组合物和方法可以允许核心粒子被亲水性表面改变部分所包覆而不需要使表面改变部分与核心表面共价连接。在一些这样的实施方案中,可以使用本文所述的聚合物包覆具有疏水性表面的核心,从而使得多个表面改变部分处于核心表面上而基本上不改变核心本身的特征。举例来说,可以使表面改变剂吸附到核心粒子的外表面。然而,在其它实施方案中,使表面改变剂与核心粒子共价连接。

[0188] 在其中使表面改变剂吸附到核心表面上的某些实施方案中,表面改变剂可以与溶液中表面改变剂的其它分子,任选地与其它组分(例如组合物/制剂中)平衡。在一些情况下,所吸附的表面改变剂可以本文所述的密度存在于核心的表面上。该密度可以是在表面改变剂与溶液中的其它组分平衡时的平均密度。

[0189] 可以适用于包衣中的表面改变剂包括例如聚合物、稳定剂以及表面活性剂。在某些实施方案中,本文所述的表面改变剂是聚合物。如下文所更详细地描述的适合于在包衣中用作表面改变剂的聚合物的非限制性示例包括聚乙烯醇(PVA,例如PVA 2K75、PVA 13K87、PVA 31K87、PVA 31K98、PVA 85K87、PVA 85K99、PVA 95K95以及PVA 130K87),其中在“K”之前和之后的数字分别指示PVA的分子量(kDa)和水解度(%);聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮(Povidone),例如Kollidon[®]17PF、Kollidon[®]30以及Kollidon[®]12PF)、烷基芳基聚醚醇(例如泰洛沙泊(Tyloxapol))、聚氧乙烯烷基醚(例如Brij[®]35、Brij[®]98以及Brij[®]S100)、聚

山梨醇酯(例如Tween 20和Tween 80)、以及泊洛沙姆(如Pluronic[®](例如Pluronic[®]L31、Pluronic[®]L35、Pluronic[®]L44、Pluronic[®]L81、Pluronic[®]L101、Pluronic[®]L121、Pluronic[®]P65、Pluronic[®]P103、Pluronic[®]P105、Pluronic[®]P123、Pluronic[®]F38、Pluronic[®]F68、Pluronic[®]F87、Pluronic[®]F108、Pluronic[®]F127))。上述聚合物的衍生物也是可能的。上述聚合物和本文所述的其它聚合物的组合也可以用作本发明粒子中的表面改变剂。

[0190] 本文所述的粒子的包衣和/或表面改变剂可以包含例如疏水性物质、亲水性物质和/或两亲性物质或由例如疏水性物质、亲水性物质和/或两亲性物质形成。在一些实施方案中,包衣包括聚合物,如合成聚合物(即并非在自然界中产生的聚合物)。在其它实施方案中,所述聚合物是天然聚合物(例如蛋白质、多糖、橡胶)。在某些实施方案中,所述聚合物是表面活性聚合物。在某些实施方案中,所述聚合物是非离子型聚合物。在某些实施方案中,所述聚合物是线型合成非离子型聚合物。在某些实施方案中,所述聚合物是非离子型嵌段共聚物。在某些实施方案中,所述聚合物可以是共聚物,例如在所述共聚物中,一种重复单元是相对疏水的并且另一种重复单元是相对亲水的。该共聚物可以是例如二嵌段共聚物、三嵌段共聚物、交替共聚物、或无规共聚物。该聚合物可以带电荷或不带电荷。

[0191] 在一些实施方案中,包衣包含在聚合物的主链上具有侧羟基的合成聚合物。举例来说,在某些实施方案中,该聚合物可以包括聚乙烯醇、部分水解的聚(乙酸乙烯酯)或乙烯醇与乙酸乙烯酯的共聚物。在某些实施方案中,在聚合物的主链上具有侧羟基的合成聚合物可以包括聚乙二醇-聚(乙酸乙烯酯)-聚乙烯醇共聚物、聚乙二醇-聚乙烯醇共聚物、聚环氧丙烷-聚乙烯醇共聚物、以及聚乙烯醇-聚(丙烯酰胺)共聚物。不希望受理论所束缚,与对照粒子相比,包括包含在聚合物的主链上具有侧羟基的合成聚合物的包衣的粒子至少部分由于在粒子表面上呈现出多个羟基而可以具有降低的粘膜粘着性。粘膜粘着性降低的一种可能的机制是羟基例如通过使粒子/粘液环境中的水和其它分子有序化而改变粒子的微环境。一种另外的或替代的可能性机制是羟基遮蔽了粘蛋白纤维的粘着性结构域,从而降低了粒子粘着性并且加速了粒子转移。

[0192] 此外,被在聚合物的主链上具有侧羟基的合成聚合物包覆的粒子穿透粘液的能力还可能至少部分地取决于聚合物的水解度。在一些实施方案中,聚合物的疏水性部分(例如聚合物中未水解的部分)可以允许聚合物粘着到核心表面(例如在核心表面具有疏水性的情况下),从而允许核心与聚合物之间强烈缔合。令人惊讶地,已经发现在涉及表面改变剂PVA的一些实施方案中,水解度过高则不允许PVA与核心之间充分粘着(例如在核心具有疏水性的情况下),并且因此,被这种聚合物包覆的粒子一般不表现出充分降低的粘膜粘着性。在一些实施方案中,水解度过低则不会增强粒子在粘液中的转移,这或许是因为可供用于改变粒子的微环境和/或遮蔽粘蛋白纤维的粘着性结构域的羟基的量较少。

[0193] 在聚合物的主链上具有侧羟基的合成聚合物可以具有任何合适的水解度(并且因此,具有不同量的羟基)。适当的水解度可以取决于另外的因素,如聚合物的分子量、核心的组成、核心的疏水性等。在一些实施方案中,合成聚合物(例如PVA或部分水解的聚(乙酸乙烯酯)或乙烯醇与乙酸乙烯酯的共聚物)可以至少约30%水解、至少约35%水解、至少约40%水解、至少约45%水解、至少约50%水解、至少约55%水解、至少约60%水解、至少约65%水解、至少约70%水解、至少约75%水解、至少约80%水解、至少约85%水解、至少约

87%水解、至少约90%水解、至少约95%水解、或至少约98%水解。在一些实施方案中,合成聚合物可以少于或等于约100%水解、少于或等于约99%水解、少于或等于约98%水解、少于或等于约97%水解、少于或等于约96%水解、少于或等于约95%水解、少于或等于约94%水解、少于或等于约93%水解、少于或等于约92%水解、少于或等于约91%水解、少于或等于约90%水解、少于或等于约87%水解、少于或等于约85%水解、少于或等于约80%水解、少于或等于约75%水解、少于或等于约70%水解、或者少于或等于约60%水解。上述范围的组合也是可能的(例如至少约80%水解且少于或等于约95%水解的聚合物)。其它范围也是可能的。

[0194] 本文所述的合成聚合物(例如在聚合物的主链上具有侧羟基的合成聚合物)的分子量可以经过选择以降低核心的粘膜粘着性和确保聚合物与核心充分缔合。在某些实施方案中,合成聚合物的分子量是至少约1kDa、至少约2kDa、至少约5kDa、至少约8kDa、至少约9kDa、至少约10kDa、至少约12kDa、至少约15kDa、至少约20kDa、至少约25kDa、至少约30kDa、至少约40kDa、至少约50kDa、至少约60kDa、至少约70kDa、至少约80kDa、至少约90kDa、至少约100kDa、至少约110kDa、至少约120kDa、至少约130kDa、至少约140kDa、至少约150kDa、至少约200kDa、至少约500kDa、或至少约1000kDa。在一些实施方案中,合成聚合物的分子量小于或等于约1000kDa、小于或等于约500kDa、小于或等于约200kDa、小于或等于约180kDa、小于或等于约150kDa、小于或等于约130kDa、小于或等于约120kDa、小于或等于约100kDa、小于或等于约85kDa、小于或等于约70kDa、小于或等于约65kDa、小于或等于约60kDa、小于或等于约50kDa、或者小于或等于约40kDa、小于或等于约30kDa、小于或等于约20kDa、小于或等于约15kDa、或者小于或等于约10kDa。上述范围的组合也是可能的(例如至少约10kDa且小于或等于约30kDa的分子量)。上述分子量范围也可以与上述水解度范围组合以形成合适的聚合物。

[0195] 在一些实施方案中,本文所述的合成聚合物是PVA或包含PVA。PVA是具有表面活性特性的非离子型聚合物。它是通常通过聚(乙酸乙烯酯)水解而产生的合成聚合物。部分水解的PVA包含以下两种类型的重复单元:乙烯醇单元和其余的乙酸乙烯酯单元。乙烯醇单元是相对亲水的;乙酸乙烯酯单元是相对疏水的。在一些情况下,乙烯醇单元和乙酸乙烯酯单元的序列分布是嵌段式分布。举例来说,一系列乙烯醇单元后面可以是一系列乙酸乙烯酯单元,并且再后面又是乙烯醇单元以形成具有混合嵌段共聚物型排列的聚合物,在所述聚合物中,单元以嵌段方式分布。在某些实施方案中,重复单元形成共聚物,例如二嵌段共聚物、三嵌段共聚物、交替共聚物或无规共聚物。除PVA以外的聚合物也可以具有亲水性单元和疏水性单元的这些构型。

[0196] 在某些实施方案中,表面改变剂是少于或等于约98%水解并且具有小于或等于约75kDa的分子量的PVA、或至少约95%水解的PVA。在一些实施方案中,表面改变剂是不具有大于95%的水解度和大于31kDa的分子量这两种特性的PVA。在某些实施方案中,可以使用这些表面改变剂包覆某些药剂如皮质类固醇(例如LE)和/或本文所述的其它化合物。

[0197] 在一些实施方案中,本文所述的合成聚合物的亲水性单元可以基本上存在于粒子的外表面处。举例来说,亲水性单元可以形成包衣的大部分外表面并且可以有助于使粒子在含有所述粒子的水溶液中稳定。疏水性单元可以基本上存在于包衣的内部中和/或存在于核心粒子的表面处,例如以促进包衣与核心的连接。

[0198] 合成聚合物的相对亲水性单元和相对疏水性单元的摩尔分数可以经过选择以分别降低核心的粘膜粘着性和确保聚合物与核心充分缔合。如本文所述,聚合物的疏水性单元的摩尔分数可以经过选择以使得聚合物与核心进行充分缔合,从而增大聚合物与核心保持粘着的可能性。合成聚合物的相对亲水性单元与相对疏水性单元的摩尔分数可以是例如至少0.5:1、至少1:1、至少2:1、至少3:1、至少5:1、至少7:1、至少10:1、至少15:1、至少20:1、至少25:1、至少30:1、至少40:1、至少50:1、至少75:1、或至少100:1。在一些实施方案中,合成聚合物的相对亲水性单元与相对疏水性单元的摩尔分数可以例如小于或等于100:1、小于或等于75:1、小于或等于50:1、小于或等于40:1、小于或等于30:1、小于或等于25:1、小于或等于20:1、小于或等于15:1、小于或等于10:1、小于或等于7:1、小于或等于5:1、小于或等于3:1、小于或等于2:1、或者小于或等于1:1。上述范围的组合也是可能的(例如至少1:1且小于或等于50:1的比率)。其它范围也是可能的。

[0199] 还可以对PVA聚合物的分子量进行调整以增强聚合物使得粒子具有粘液穿透性的有效性。具有不同的分子量和水解度的PVA聚合物的示例示于表1中。

[0200] 表1:PVA的等级。分子量(MW)和水解度值是由制造商提供的。

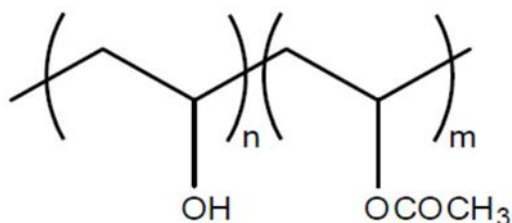
[0201]

PVA 首字母 缩写*	MW , kDa	水解度, %
2K75	2	75-79
9K80	9-10	80
13K87	13-23	87-89
13K98	13-23	98
31K87	31-50	87-89
31K98	31-50	98-99
57K86	57-60	86-89
85K87	85-124	87-89
85K99	85-124	99+
95K95	95	95
105K80	104	80
130K87	130	87-89

[0202] *PVA首字母缩写的解释:XXKYY,其中XX代表PVA的分子量下限(kDa)并且YY代表PVA的水解度下限(%)。

[0203] 在某些实施方案中,合成聚合物由下式表示:

[0204]



[0205] 其中n是0与22730之间(包括端值在内)的整数;并且m是0与11630之间包括端值在内的整数。在某些实施方案中,n是25与20600之间(包括端值在内)的整数。在一些实施方案中,m是5与1100之间(包括端值在内)的整数。在某些实施方案中,m是0与400之间(包括端值在内)或1与400之间(包括端值在内)的整数。应注意,n和m分别表示聚合物中乙烯醇重复单元和乙酸乙烯酯重复单元的总含量,而不是嵌段长度。

[0206] n的值可以变化。在某些实施方案中,n是至少5、至少10、至少20、至少30、至少50、至少100、至少200、至少300、至少500、至少800、至少1000、至少1200、至少1500、至少1800、至少2000、至少2200、至少2400、至少2600、至少3000、至少5000、至少10000、至少15000、至少20000、或至少25000。在一些情况下,n小于或等于30000、小于或等于25000、小于或等于20000、小于或等于25000、小于或等于20000、小于或等于15000、小于或等于10000、小于或等于5000、小于或等于3000、小于或等于2800、小于或等于2400、小于或等于2000、小于或等于1800、小于或等于1500、小于或等于1200、小于或等于1000、小于或等于800、小于或等于500、小于或等于300、小于或等于200、小于或等于100、或者小于或等于50。上述范围的组合也是可能的(例如n是至少50且小于或等于2000)。其它范围也是可能的。

[0207] 类似地,m的值可以变化。举例来说,在某些实施方案中,m是至少5、至少10、至少20、至少30、至少50、至少70、至少100、至少150、至少200、至少250、至少300、至少350、至少400、至少500、至少800、至少1000、至少1200、至少1500、至少1800、至少2000、至少2200、至少2400、至少2600、至少3000、至少5000、至少10000、或至少15000。在一些情况下,m小于或等于15000、小于或等于10000、小于或等于5000、小于或等于3000、小于或等于2800、小于或等于2400、小于或等于2000、小于或等于1800、小于或等于1500、小于或等于1200、小于或等于1000、小于或等于800、小于或等于500、小于或等于400、小于或等于350、小于或等于300、小于或等于250、小于或等于200、小于或等于150、小于或等于100、小于或等于70、小于或等于50、小于或等于30、小于或等于20、或者小于或等于10。上述范围的组合也是可能的(例如m是至少5且小于或等于200)。其它范围也是可能的。

[0208] 在一些实施方案中,本文所述的粒子包括包含嵌段共聚物的包衣,所述嵌段共聚物具有相对亲水性嵌段和相对疏水性嵌段。在一些情况下,亲水性嵌段可以基本上存在于粒子的外表面处。举例来说,亲水性嵌段可以形成包衣的大部分外表面并且可以有助于使粒子在含有所述粒子的水溶液中稳定。疏水性嵌段可以基本上存在于包衣的内部中和/或存在于核心粒子的表面处,例如以促进包衣与核心的连接。在一些情况下,所述包衣包含包括三嵌段共聚物的表面改变剂,其中该三嵌段共聚物包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型。具有亲水性嵌段-疏水性嵌段构型的二嵌段共聚物也是可能的。嵌段共聚物与适合用作包衣的其它聚合物的组合也是可能的。非线型嵌段构型也是可能的,如在梳型共聚物、刷型共聚物或星型共聚物中。在一些实施方案中,相对亲水性嵌段包括在聚合物的主链上具有侧羟基的合成聚合物(例如PVA)。

[0209] 嵌段共聚物的亲水性嵌段和疏水性嵌段的分子量可以经过选择以分别降低核心的粘膜粘着性和确保嵌段共聚物与核心充分缔合。嵌段共聚物的疏水性嵌段的分子量可以经过选择以使得嵌段共聚物与核心进行充分缔合,从而增大嵌段共聚物与核心保持粘着的可能性。

[0210] 在某些实施方案中,嵌段共聚物的(一个或多个)相对疏水性嵌段或重复单元的组

合分子量是至少约0.5kDa、至少约1kDa、至少约2kDa、至少约3kDa、至少约4kDa、至少约5kDa、至少约6kDa、至少约10kDa、至少约12kDa、至少约15kDa、至少约20kDa、或至少约50kDa、至少约60kDa、至少约70kDa、至少约80kDa、至少约90kDa、至少约100kDa、至少约110kDa、至少约120kDa、至少约130kDa、至少约140kDa、至少约150kDa、至少约200kDa、至少约500kDa、或至少约1000kDa。在一些实施方案中, (一个或多个) 相对疏水性嵌段或重复单元的组合分子量小于或等于约1000kDa、小于或等于约500kDa、小于或等于约200kDa、小于或等于约150kDa、小于或等于约140kDa、小于或等于约130kDa、小于或等于约120kDa、小于或等于约110kDa、小于或等于约100kDa、小于或等于约90kDa、小于或等于约80kDa、小于或等于约50kDa、小于或等于约20kDa、小于或等于约15kDa、小于或等于约13kDa、小于或等于约12kDa、小于或等于约10kDa、小于或等于约8kDa、或者小于或等于约6kDa。上述范围的组合也是可能的(例如至少约3kDa且小于或等于约15kDa)。其它范围也是可能的。

[0211] 在一些实施方案中, 嵌段共聚物的组合的(一个或多个) 相对亲水性嵌段或重复单元占嵌段共聚物的至少约15重量%、至少约20重量%、至少约25重量%、至少约30重量%、至少约35重量%、至少约40重量%、至少约45重量%、至少约50重量%、至少约55重量%、至少约60重量%、至少约65重量%、或至少约70重量%。在一些实施方案中, 嵌段共聚物的组合的(一个或多个) 相对亲水性嵌段或重复单元占嵌段共聚物的少于或等于约90重量%、少于或等于约80重量%、少于或等于约60重量%、少于或等于约50重量%、或者少于或等于约40重量%。上述范围的组合也是可能的(例如至少约30重量%且少于或等于约80重量%)。其它范围也是可能的。

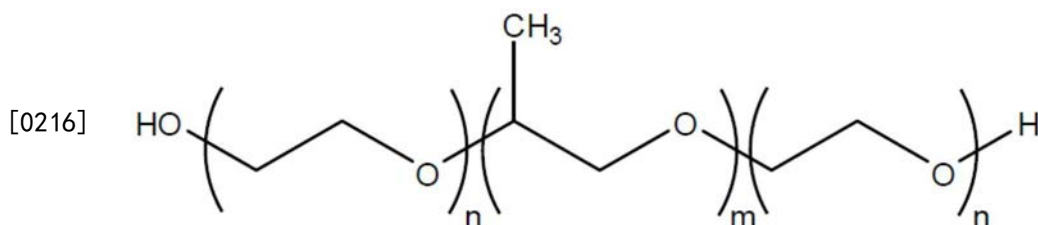
[0212] 在一些实施方案中, 嵌段共聚物的(一个或多个) 相对亲水性嵌段或重复单元的组合分子量可以是至少约0.5kDa、至少约1kDa、至少约2kDa、至少约3kDa、至少约4kDa、至少约5kDa、至少约6kDa、至少约10kDa、至少约12kDa、至少约15kDa、至少约20kDa、或至少约50kDa、至少约60kDa、至少约70kDa、至少约80kDa、至少约90kDa、至少约100kDa、至少约110kDa、至少约120kDa、至少约130kDa、至少约140kDa、至少约150kDa、至少约200kDa、至少约500kDa、或至少约1000kDa。在某些实施方案中, (一个或多个) 相对亲水性嵌段或重复单元的组合分子量小于或等于约1000kDa、小于或等于约500kDa、小于或等于约200kDa、小于或等于约150kDa、小于或等于约140kDa、小于或等于约130kDa、小于或等于约120kDa、小于或等于约110kDa、小于或等于约100kDa、小于或等于约90kDa、小于或等于约80kDa、小于或等于约50kDa、小于或等于约20kDa、小于或等于约15kDa、小于或等于约13kDa、小于或等于约12kDa、小于或等于约10kDa、小于或等于约8kDa、小于或等于约6kDa、小于或等于约5kDa、小于或等于约3kDa、小于或等于约2kDa、或者小于或等于约1kDa。上述范围的组合也是可能的(例如至少约0.5kDa且小于或等于约3kDa)。其它范围也是可能的。在其中两个亲水性嵌段侧接疏水性嵌段的实施方案中, 这两个亲水性嵌段的分子量可以是基本上相同的或不同的。

[0213] 在某些实施方案中, 表面改变剂的聚合物包括聚醚部分。在某些实施方案中, 该聚合物包括聚烷基醚部分。在某些实施方案中, 该聚合物包括聚乙二醇尾。在某些实施方案中, 该聚合物包括聚丙二醇中心部分。在某些实施方案中, 该聚合物包括聚丁二醇作为中心部分。在某些实施方案中, 该聚合物包括聚戊二醇作为中心部分。在某些实施方案中, 该聚合物包括聚己二醇作为中心部分。在某些实施方案中, 该聚合物是本文所述的聚合物中的

一种的二嵌段共聚物。在某些实施方案中,该聚合物是本文所述的聚合物中的一种的三嵌段共聚物。如本文所公开,任何关于PEG的表述均可以被替换为聚氧化乙烯(PEO),并且任何关于PEO的表述均可以被替换为PEG。在一些实施方案中,二嵌段共聚物或三嵌段共聚物包含在聚合物的主链上具有侧羟基的合成聚合物(例如PVA)作为所述嵌段中的一个或多个(如本文所述具有不同的水解度和不同的分子量)。所述合成聚合物嵌段可以形成嵌段共聚物的中心部分或末端部分。

[0214] 在某些实施方案中,所述聚合物是聚烷基醚(例如聚乙二醇、聚丙二醇)与另一种聚合物(例如在聚合物的主链上具有侧羟基的合成聚合物(例如PVA))的三嵌段共聚物。在某些实施方案中,所述聚合物是聚烷基醚与另一种聚烷基醚的三嵌段共聚物。在某些实施方案中,所述聚合物是聚乙二醇与另一种聚烷基醚的三嵌段共聚物。在某些实施方案中,所述聚合物是聚丙二醇与另一种聚烷基醚的三嵌段共聚物。在某些实施方案中,所述聚合物是具有至少一个聚烷基醚单元的三嵌段共聚物。在某些实施方案中,所述聚合物是两种不同的聚烷基醚的三嵌段共聚物。在某些实施方案中,所述聚合物是包括聚乙二醇单元的三嵌段共聚物。在某些实施方案中,所述聚合物是包括聚丙二醇单元的三嵌段共聚物。在某些实施方案中,所述聚合物是具有由两个更具亲水性的单元侧接的更具疏水性的单元的三嵌段共聚物。在某些实施方案中,所述亲水性单元是相同类型的聚合物。在一些实施方案中,所述亲水性单元包括在聚合物的主链上具有侧羟基的合成聚合物(例如PVA)。在某些实施方案中,所述聚合物包括由两个更具亲水性的单元侧接的聚丙二醇单元。在某些实施方案中,所述聚合物包括两个侧接更具疏水性的单元的聚乙二醇单元。在某些实施方案中,所述聚合物是具有由两个聚乙二醇单元侧接的聚丙二醇单元的三嵌段共聚物。侧接中心嵌段的这两个嵌段的分子量可以基本上相同或不同。

[0215] 在某些实施方案中,所述聚合物具有下式:



[0217] 其中n是2与1140之间(包括端值在内)的整数;并且m是2与1730之间(包括端值在内)的整数。在某些实施方案中,n是10与170之间(包括端值在内)的整数。在某些实施方案中,m是5与70之间(包括端值在内)的整数。在某些实施方案中,n至少是m的2倍、m的3倍、或m的4倍。

[0218] 在某些实施方案中,包衣包括包含(聚乙二醇)-(聚环氧丙烷)-(聚乙二醇)三嵌段共聚物(在下文中,被称作“PEG-PP0-PEG三嵌段共聚物”)的表面改变剂,所述表面改变剂单独或与另一种聚合物组合存在于所述包衣中,所述另一种聚合物如在聚合物的主链上具有侧羟基的合成聚合物(例如PVA)。如本文所述,在一些实施方案中,PEG嵌段可以与PEO嵌段互换。PEG-PP0-PEG三嵌段共聚物的PEG(或PEO)链段和PP0链段的分子量可以经过选择以降低粒子的粘膜粘着性,如本文所述。不希望受理论所束缚,与对照粒子相比,具有包含PEG-PP0-PEG三嵌段共聚物的包衣的粒子至少部分由于在粒子表面上呈现出多个PEG(或PEO)链段而可以具有降低的粘膜粘着性。PP0链段可以粘着到核心表面(例如在核心表面具有疏水

性的情况下),从而允许核心与三嵌段共聚物之间强烈缔合。在一些情况下,PEG-PP0-PEG三嵌段共聚物通过非共价相互作用与核心缔合。为了进行比较,对照粒子可以是例如与所考虑的包衣粒子具有相似的尺寸的经羧酸酯改性的聚苯乙烯粒子。

[0219] 在某些实施方案中,表面改变剂包括包含泊洛沙姆的聚合物,所述泊洛沙姆具有商品名**Pluronic®**。可用于本文所述的实施方案中的**Pluronic®**聚合物包括但不限于F127、F38、F108、F68、F77、F87、F88、F98、L101、L121、L31、L35、L43、L44、L61、L62、L64、L81、L92、N3、P103、P104、P105、P123、P65、P84、以及P85。

[0220] 某些**Pluronic®**分子的分子量的示例示于表2中。

[0221] 表2:**Pluronic®**分子的分子量

[0222]	Pluronic®	平均 MW	MW PPO	PEO, 重量%	MW PEO
[0223]	L31	1000	900	10	100
	L44	2000	1200	40	800
	L81	2667	2400	10	267
	L101	3333	3000	10	333
	P65	3600	1800	50	1800
	L121	4000	3600	10	400
	P103	4286	3000	30	1286
	F38	4500	900	80	3600
	P123	5143	3600	30	1543
	P105	6000	3000	50	3000
	F87	8000	2400	70	5600
	F68	9000	1800	80	7200
	F127	12000	3600	70	8400
	P123	5750	4030	30	1730

[0224] 虽然其它范围是可能的并且可用于本文所述的某些实施方案中,但在一些实施方案中,PEG-PP0-PEG三嵌段共聚物的疏水性嵌段具有上文所述的分子量中的一种(例如至少约3kDa且小于或等于约15kDa),并且组合的亲水性嵌段具有处于上文所述的范围中的一个范围内的相对于聚合物的重量百分比(例如至少约15重量%、至少约20重量%、至少约25重量%、或至少约30重量%且小于或等于约80重量%)。某些符合这些准则的**Pluronic®**聚合物包括例如F127、F108、P105以及P103。令人惊讶地,并且如实施例中所更详细地描述,发现这些特定的**Pluronic®**聚合物较所测试的不符合这一准则的其它**Pluronic®**聚合物来说使得某些粒子更具粘液穿透性。此外,(对于一些特定的粒子核心)并未使得粒子具有粘液穿透性的其它试剂包括某些聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮(PVP/Kollidon)、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物(Kollicoat IR)、羟丙基甲基纤维素(Methocel);Solutol HS 15、Triton X100、泰洛沙泊、cremophor RH 40;小分子,如Span 20、Span 80、辛基葡糖苷、鲸蜡基三甲基溴化铵(CTAB)、十二烷基硫酸钠(SDS)。

[0225] 应当了解的是,表面改变剂使得粒子或核心具有粘液穿透性的能力可能至少部分

地取决于特定的核心/表面改变剂组合,包括表面改变剂连接到核心的能力和/或核心/粒子表面上表面改变剂的密度。因而,在一些实施方案中,特定的表面改变剂可以增强一种类型的粒子或核心的移动性,但可以不增强另一种类型的粒子或核心的移动性。

[0226] 虽然本文的大部分说明可能涉及包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的包衣(例如PEG-PP0-PEG三嵌段共聚物)或包含具有侧羟基的合成聚合物的包衣,但应当了解的是,包衣不限于这些构型和物质并且其它构型和物质是可能的。

[0227] 此外,虽然本文所述的许多实施方案涉及单层包衣,但在其它实施方案中,粒子可以包括多于一层包衣(例如至少两层、三层、四层、五层或更多层包衣),并且每一层包衣均无需由粘液穿透性物质形成或无需包含粘液穿透性物质。在一些情况下,中间包衣(即核心表面与外包衣之间的包衣)可以包括促进外包衣与核心表面连接的聚合物。在许多实施方案中,粒子的外包衣包括包含促进粒子转移穿过粘液的物质的聚合物。

[0228] 因而,包衣(例如内包衣、中间包衣和/或外包衣)可以包括任何合适的聚合物。在一些情况下,所述聚合物可以具有生物相容性和/或生物可降解性。在一些情况下,聚物质可以包含超过一种类型的聚合物(例如至少两种、三种、四种、五种或更多种聚合物)。在一些情况下,聚合物可以是如本文所述的无规共聚物或嵌段共聚物(例如二嵌段共聚物、三嵌段共聚物)。

[0229] 合适聚合物的非限制性示例可以包括聚胺、聚醚、聚酰胺、聚酯、聚氨基甲酸酯、聚脲、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚酰亚胺、聚砜、聚氨酯、聚乙炔、聚乙烯、聚乙烯亚胺、聚异氰酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯腈、以及聚芳酯。具体聚合物的非限制性示例包括聚(己内酯)(PCL)、乙烯-乙酸乙烯酯聚合物(EVA)、聚(乳酸)(PLA)、聚(L-乳酸)(PLLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚(L-乳酸-共-乙醇酸)(PLLGA)、聚(D,L-丙交酯)(PDLA)、聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚(D,L-丙交酯-共-己内酯)、聚(D,L-丙交酯-共-己内酯-共-乙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-PEO-共-D,L-丙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-PP0-共-D,L-丙交酯)、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚氨酯、聚-L-赖氨酸(PLL)、甲基丙烯酸羟丙酯(HPMA)、聚乙二醇、聚-L-谷氨酸、聚(羟基酸)、聚酐、聚原酸酯、聚(酯酰胺)、聚酰胺、聚(酯醚)、聚碳酸酯;聚烯烃,如聚乙烯和聚丙烯;聚亚烷基二醇,如聚乙二醇(PEG);聚环氧烷(PEO);聚对苯二甲酸亚烷基酯,如聚(对苯二甲酸乙二酯);聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯醚;聚乙烯酯,如聚(乙酸乙烯酯);聚卤乙烯,如聚(氯乙烯)(PVC);聚乙烯吡咯烷酮、聚硅氧烷、聚苯乙烯(PS)、聚氨酯;衍生纤维素,如烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素;丙烯酸的聚合物,如聚((甲基)丙烯酸甲酯)(PMMA)、聚((甲基)丙烯酸乙酯)、聚((甲基)丙烯酸丁酯)、聚((甲基)丙烯酸异丁酯)、聚((甲基)丙烯酸己酯)、聚((甲基)丙烯酸异癸酯)、聚((甲基)丙烯酸月桂酯)、聚((甲基)丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸十八酯)(在本文统称为“聚丙烯酸”)、以及其共聚物和混合物;聚二氧杂环己酮和它的共聚物、聚羟基烷酸酯、聚反丁烯二酸丙二酯、聚甲醛、泊洛沙姆、聚(原酸)酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(丙交酯-共-己内酯)、以及三亚甲基碳酸酯、聚乙烯吡咯烷酮。

[0230] 聚合物的分子量可以变化。在一些实施方案中,分子量可以是至少约0.5kDa、至少约1kDa、至少约2kDa、至少约3kDa、至少约4kDa、至少约5kDa、至少约6kDa、至少约8kDa、至少约10kDa、至少约12kDa、至少约15kDa、至少约20kDa、至少约30kDa、至少约40kDa、或至少约

50kDa。在一些实施方案中,所述分子量可以小于或等于约50kDa、小于或等于约40kDa、小于或等于约30kDa、小于或等于约20kDa、小于或等于约12kDa、小于或等于约10kDa、小于或等于约8kDa、小于或等于约6kDa、小于或等于约5kDa、或者小于或等于约4kDa。上述范围的组合是可能的(例如至少约2kDa且小于或等于约15kDa的分子量)。其它范围也是可能的。分子量可以使用诸如光散射和凝胶渗透色谱法等任何已知的技术来测定。其它方法是本领域已知的。

[0231] 在某些实施方案中,所述聚合物具有生物相容性,即所述聚合物在被插入或注射到活受试者体内时通常不会诱发不良反应;例如,它不包括显著的炎症和/或免疫系统例如通过T细胞介导的反应对聚合物产生的急性排斥。当然,应当认识到,“生物相容性”是相对术语,并且即使是对于与活组织高度相容的聚合物来说也预期会出现某种程度的免疫反应。然而,如本文所用的“生物相容性”指的是至少一部分免疫系统对物质的急性排斥,即被植入到受试者体内的非生物相容性物质激发受试者的免疫反应,所述免疫反应是足够严重的以致于由免疫系统对该物质的排斥不能被充分地控制,并且经常达到必须将该物质从受试者体内去除的程度。一种简单的测定生物相容性的测试是使聚合物在体外暴露于细胞;生物相容性聚合物是通常在中等浓度,例如在约50微克/10⁶个细胞的浓度不会引起显著的细胞死亡的聚合物。举例来说,生物相容性聚合物在暴露于诸如成纤维细胞或上皮细胞等细胞时,即使被这些细胞吞噬或以其它方式摄取也只可能引起少于约20%的细胞死亡。在一些实施方案中,如果在体外将物质添加到细胞中引起了少于或等于20%的细胞死亡,那么所述物质具有“生物相容性”,并且它们的体内施用不会诱发不想要的炎症或其它这类不良作用。

[0232] 在某些实施方案中,生物相容性聚合物可以具有生物可降解性,即该聚合物能够在生理环境内,如在体内或在被引入到细胞中时以化学方式和/或以生物学方式(例如通过细胞机制或通过水解)降解。举例来说,聚合物可以是在暴露于水后(例如在受试者体内)自发水解的聚合物,和/或聚合物可以在暴露于热后(例如在约37℃的温度)降解。聚合物可以不同的速率进行降解,这取决于所使用的聚合物或共聚物。举例来说,聚合物的半衰期(50%的聚合物降解成单体和/或其它非聚合部分的时间)可以是约数天、数周、数月、或数年,这取决于聚合物。聚合物可以例如通过酶活性或细胞机制,在一些情况下,例如通过暴露于溶菌酶(例如具有相对低的pH值)而被生物降解。在一些情况下,聚合物可以被分解为单体和/或其它非聚合部分,所述单体和/或其它非聚合部分可以被细胞再利用或处理而不会对细胞产生显著的毒性作用(即在将这些组分在体外添加到细胞中时杀死少于约20%的细胞)。举例来说,聚丙交酯可以水解形成乳酸,聚乙交酯可以水解形成乙醇酸,等等。

[0233] 生物可降解聚合物的示例包括但不限于聚乙二醇-聚环氧丙烷-聚乙二醇三嵌段共聚物、聚(丙交酯)(或聚(乳酸))、聚(乙交酯)(或聚(乙醇酸))、聚(原酸酯)、聚(己内酯)、聚赖氨酸、聚(乙烯亚胺)、聚(丙烯酸)、聚(氨酯)、聚(酐)、聚(酯)、聚(三亚甲基碳酸酯)、聚(乙烯亚胺)、聚(丙烯酸)、聚(氨酯)、聚(β-氨基酯)等、以及这些聚合物和/或其它聚合物的共聚物或衍生物,例如聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)。

[0234] 在某些实施方案中,聚合物可以在所需应用中可接受的时间段内进行生物降解。在某些实施方案中,如在体内疗法中,在暴露于具有6至8的pH值且具有25℃至37℃的温度的生理溶液时,这种降解在通常少于约五年、一年、六个月、三个月、一个月、十五天、五天、

三天、或甚至一天或更短时间(例如1-4小时、4-8小时、4-24小时、1-24小时)的时间段内发生。在其它实施方案中,聚合物在约一小时至数周的时间段内降解,这取决于所需的应用。

[0235] 虽然本文所述的包衣和粒子可以包括聚合物,但在一些实施方案中,本文所述的粒子包含不是聚合物(例如非聚合物)并且不是药剂的疏水性物质。举例来说,在一些实施方案中,粒子的全部或部分可以被钝化层包覆。非聚合物物质的非限制性示例可以包括某些金属、蜡、以及有机物质(例如有机硅烷、全氟化或氟化有机物质)。

[0236] 在某些实施方案中,本文所述的表面改变剂是表面活性剂。表面活性剂可以吸附在相对疏水相与相对亲水相之间的界面处并且可以形成胶束。适合于在包衣中用作表面改变剂的表面活性剂的非限制性示例包括磷脂(例如L- α -磷脂酰胆碱(PC)、1,2-二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC))、DSPC、DMPC、具有各种PEG分子量(如本文所述的分子量)的聚乙二醇化磷脂(例如DSPE-PEG(2000)胺)、油酸、脱水山梨糖醇三油酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(Tweens[®])/聚山梨醇酯(如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(例如Tween80[®])、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(例如Tween60[®])、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(例如Tween40[®])、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯(例如Tween20[®])、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如Span[®](例如Span[®]20和Span[®]85))、辛基苯酚乙氧基化物表面活性剂(例如Triton[®]X-100)、离子型表面活性剂(例如SDS)、聚氧乙烯15羟基硬脂酸酯(例如Solutol[®]HS 15)、聚乙二醇丁二酸酯(例如生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS,例如维生素E TPGS))、天然卵磷脂、油基聚氧乙烯醚、硬脂基聚氧乙烯醚、月桂基聚氧乙烯醚、聚氧乙烷基醚、氧乙烯与氧丙烯的嵌段共聚物、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯蓖麻油和它们的衍生物(例如Cremophor[®]EL和Cremophor[®]RH 40)、维生素-PEG和它们的衍生物、合成卵磷脂、二乙二醇二油酸酯、油酸四氢糠酯、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单蓖麻油酸甘油酯、鲸蜡醇、硬脂醇、聚乙二醇、鲸蜡基氯化吡啶鎓、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、橄榄油、单月桂酸甘油酯、玉米油、棉籽油、以及葵花籽油。上述化合物的衍生物也是可能的。上述化合物与本文所述的其它化合物的组合也可以用作本发明粒子中的表面改变剂。

[0237] 表面改变剂(如表面活性剂)可以由亲水亲油平衡指数(HLB)来表征。HLB值可以使用格里芬法(Griffin approach)来计算(Griffin WC, "Classification of Surface-Active Agents by 'HLB' (通过'HLB'对表面活性剂进行分类)", Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1(1949):311; Griffin WC, "Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants (非离子型表面活性剂的HLB值的计算)", Journal of the Society of Cosmetic Chemists 5(1954):249), 如等式2中所示:

$$[0238] \quad HLB = \frac{\text{分子中亲水物的重量}\%}{5} \quad (\text{等式 } 2)$$

[0239] 在某些实施方案中,本文所述的表面活性剂的HLB值是至少约1、至少约2、至少约3、至少约5、小于或等于约7、至少约8、至少约9、至少约10、至少约11、至少约12、至少约13、至少约14、至少约15、至少约16、至少约17、至少约18、至少约19、或至少约20。在某些实施方案中,本文所述的表面活性剂的HLB值小于或等于约20、小于或等于约19、小于或等于约18、

小于或等于约17、小于或等于约16、小于或等于约15、小于或等于约14、小于或等于约13、小于或等于约12、小于或等于约11、小于或等于约10、小于或等于约9、小于或等于约8、小于或等于约7、小于或等于约5、小于或等于约3、小于或等于约2、或者小于或等于约1。上述范围的组合也是可能的(例如至少约8且小于或等于约19的HLB值)。其它范围也是可能的。

[0240] 在某些实施方案中,本文所述的表面改变剂是稳定剂(stabilizer/stabilizing agent)。稳定剂通常是聚合物并且可能不具有独特的疏水-亲水结构域。稳定剂可以非共价方式吸附到表面和界面上。举例来说,PVA(一种水溶性的非离子型合成聚合物)在食品和药品工业中被广泛地用作稳定剂。PVA的亲水度由于PVA的化学结构和合成途径而可以通过改变它的水解度来改变。适合于在包衣中用作表面改变剂的稳定剂的其它非限制性示例包括聚乙烯吡咯烷酮(如本文所述的聚乙烯吡咯烷酮)。上述稳定剂的衍生物也是可能的。上述稳定剂与本文所述的其它稳定剂的组合可以用作本发明粒子中的表面改变剂。上述聚合物、表面活性剂以及本文所述的稳定剂的组合也可以用作表面改变剂。

[0241] 具有降低的粘膜粘着性的粒子

[0242] 如本文所述,在一些实施方案中,一种方法涉及鉴定出一种物质,如粒子,期望它的粘膜粘着性降低。需要增大的穿过粘液的扩散速率的物质可以例如具有疏水性,具有多个氢键供体或氢键受体,和/或可以带有高电荷。在一些情况下,所述物质可以包括结晶或无定形固体物质。可以用作核心的物质可以被本文所述的合适聚合物包覆,从而形成在表面上具有多个表面改变部分的粒子,以使得粘膜粘着性降低。本文中被描述为具有降低的粘膜粘着性的粒子可以替代地被表征为具有增强的穿过粘液的转移、可在粘液中移动、或具有粘液穿透性(即粘液穿透性粒子),意味着所述粒子比(阴性)对照粒子更快地转移穿过粘液。(阴性)对照粒子可以是已知具有粘膜粘着性的粒子,例如未被本文所述的包衣包覆的未改性的粒子或核心,如200nm羧化聚苯乙烯粒子。

[0243] 在某些实施方案中,本文中的方法包括例如以适用于向受试者的粘液或粘膜表面递送(例如局部递送)的制剂的形式制备经过改性的物质的药物组合物或制剂。具有表面改变部分的药物组合物可以向受试者的粘膜表面递送,例如由于粘膜粘着性降低而可以穿过受试者的粘膜屏障,和/或表现出粒子在粘膜表面延长的停留时间和/或增强的均匀分布。如本领域的普通技术人员所知,粘液是截留大部分外来粒子的具有粘弹性和粘着性的物质。被截留的粒子不能到达下层上皮和/或由粘液清除机制快速地消除。对于到达下层上皮的粒子和/或对于在粘膜组织中具有延长的停留时间的粒子,所述粒子必须快速地穿透粘液分泌物和/或避免粘液清除机制。如果粒子与粘液基本上不发生粘着,那么所述粒子可能能够在粘蛋白纤维之间的间质液中扩散并且到达下层上皮和/或不被粘液清除机制消除。因此,使用降低粒子的粘膜粘着性的物质对粘膜粘着性物质(例如具有疏水性的药剂)进行改性可以允许向下层上皮有效地递送粒子和/或在粘膜表面处的停留时间延长。

[0244] 此外,在一些实施方案中,与更具粘膜粘着性的粒子相比,本文所述的具有降低的粘膜粘着性的粒子促进粒子在组织表面更好的分布和/或在组织表面存在的时间延长。举例来说,在一些情况下,诸如胃肠道等管腔空间(luminal space)由覆盖有粘液的表面围绕。向这一空间递送的粘膜粘着性粒子通常会通过身体的天然清除机制从所述管腔空间以及从被粘液包覆的表面去除。与粘膜粘着性粒子相比,本文所述的具有降低的粘膜粘着性的粒子可以在管腔空间中保留相对更长的一段时间。这一存在时间的延长可以防止或减少

粒子的清除,和/或可以允许粒子在组织表面上更好的分布。存在时间的延长还可能影响粒子穿过管腔空间的转移,例如粒子可以分布到粘液层中并且可以到达下层上皮。

[0245] 在某些实施方案中,被本文所述的聚合物包覆的物质(例如核心)可以穿过受试者的粘液或粘膜屏障,和/或表现出延长的停留时间和/或增强粒子在粘膜表面的均匀分布,例如,与(阴性)对照粒子相比,这些物质更慢地从受试者体内被清除(例如慢了至少1倍、4倍、9倍、或甚至至少19倍)。(阴性)对照粒子可以是已知具有粘膜粘着性的粒子,例如未被本文所述的包衣包覆的未改性的粒子或核心,如200nm羧化聚苯乙烯粒子。

[0246] 在某些实施方案中,本文所述的粒子具有一定的相对速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$,所述相对速度的定义如下:

$$[0247] \quad \langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}} = \frac{\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{样品}} - \langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{阴性对照}}}{\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{阳性对照}} - \langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{阴性对照}}} \quad (\text{等式 1})$$

[0248] 其中 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 是系综平均轨迹平均速度, $V_{\text{平均}}$ 是单个粒子在它的轨迹上平均的速度,样品是目标粒子,阴性对照是200nm羧化聚苯乙烯粒子,并且阳性对照是被2kDa-5kDa PEG稠密地聚乙二醇化的200nm聚苯乙烯粒子。

[0249] 可以使用相对速度来比较测试样品的速度与阳性对照和阴性对照这两者的速度。它因此使速度数据相对于来自不同供体的粘液样品的天然变异度归一化并且被认为是确定粒子在粘液中的移动性的严格方式。相对速度可以通过多粒子追踪技术来测量。举例来说,可以使用装备有CCD照相机的荧光显微镜在100×放大倍数下以66.7毫秒(15帧/秒)的时间分辨率对以下每一种类型的粒子在每一个样品内的若干个区域拍摄15秒影片:样品、阴性对照以及阳性对照。样品、阴性对照以及阳性对照可以是荧光粒子以对追踪进行观测。或者,可以将非荧光粒子用荧光分子、荧光标记的表面剂或荧光标记的聚合物涂覆。可以使用高级图像处理软件(例如Image Pro或MetaMorph)测量多个粒子在至少3.335秒(50帧)的时间标度内的单个轨迹。

[0250] 在一些实施方案中,本文所述的粒子在粘液中具有如下的相对速度:大于或等于约0.3、大于或等于约0.4、大于或等于约0.5、大于或等于约0.6、大于或等于约0.7、大于或等于约0.8、大于或等于约0.9、大于或等于约1.0、大于或等于约1.1、大于或等于约1.2、大于或等于约1.3、大于或等于约1.4、大于或等于约1.5、大于或等于约1.6、大于或等于约1.7、大于或等于约1.8、大于或等于约1.9、或者大于或等于约2.0。在一些实施方案中,本文所述的粒子在粘液中具有如下的相对速度:小于或等于约10.0、小于或等于约8.0、小于或等于约6.0、小于或等于约4.0、小于或等于约3.0、小于或等于约2.0、小于或等于约1.9、小于或等于约1.8、小于或等于约1.7、小于或等于约1.6、小于或等于约1.5、小于或等于约1.4、小于或等于约1.3、小于或等于约1.2、小于或等于约1.1、小于或等于约1.0、小于或等于约0.9、小于或等于约0.8、或者小于或等于约1.7。上述范围的组合是可能的(例如大于或等于约0.5且小于或等于约6.0的相对速度)。其它范围也是可能的。所述粘液可以是例如人子宫颈阴道粘液。

[0251] 在某些实施方案中,与对照粒子或相应的粒子(例如未经过改性和/或未被本文所述的包衣包覆的相应粒子)相比,本文所述的粒子可以更大的扩散速率扩散穿过粘液或粘膜屏障。在一些情况下,本文所述的粒子可以如下的扩散速率穿过粘液或粘膜屏障,所述扩

散速率是对照粒子或相应粒子的扩散速率的至少约10倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、2000倍、5000倍、10000倍或更多倍。在一些情况下,本文所述的粒子可以如下的扩散速率穿过粘液或粘膜屏障,所述扩散速率是对照粒子或相应粒子的扩散速率的小于或等于约10000倍、小于或等于约5000倍、小于或等于约2000倍、小于或等于约1000倍、小于或等于约500倍、小于或等于约200倍、小于或等于约100倍、小于或等于约50倍、小于或等于约30倍、小于或等于约20倍、或者小于或等于约10倍。上述范围的组合也是可能的(例如对照粒子或相应粒子的扩散速率的至少约10倍且小于或等于约1000倍)。其它范围也是可能的。

[0252] 出于本文所述的比较的目的,相应的粒子可以与测试粒子具有大致相同的尺寸、形状和/或密度,但缺少使测试粒子可在粘液中移动的包衣。在一些情况下,测量是基于约1秒、或约0.5秒、或约2秒、或约5秒、或约10秒的时间标度。本领域的普通技术人员将知晓用于测定几何均方位移和扩散速率的方法。

[0253] 此外,本文所述的粒子可以如下的几何均方位移穿过粘液或粘膜屏障,所述几何均方位移是相应粒子或对照粒子的几何均方位移的至少约10倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、2000倍、5000倍、10000倍、或更多倍。在一些情况下,本文所述的粒子可以如下的几何均方位移穿过粘液或粘膜屏障,所述几何均方位移是对照粒子或相应粒子的几何均方位移的小于或等于约10000倍、小于或等于约5000倍、小于或等于约2000倍、小于或等于约1000倍、小于或等于约500倍、小于或等于约200倍、小于或等于约100倍、小于或等于约50倍、小于或等于约30倍、小于或等于约20倍、或者小于或等于约10倍。上述范围的组合也是可能的(例如对照粒子或相应粒子的几何均方位移的至少约10倍且小于或等于约1000倍)。其它范围也是可能的。

[0254] 在一些实施方案中,本文所述的粒子以如下的速率扩散穿过粘膜屏障,所述速率接近所述粒子可以扩散穿过水的扩散速率。在一些情况下,本文所述的粒子可以如下的扩散速率穿过粘膜屏障,所述扩散速率是所述粒子在相同条件下扩散穿过水的扩散速率的小于或等于约1/100、小于或等于约1/200、小于或等于约1/300、小于或等于约1/400、小于或等于约1/500、小于或等于约1/600、小于或等于约1/700、小于或等于约1/800、小于或等于约1/900、小于或等于约1/1000、小于或等于约1/2000、小于或等于约1/5000、小于或等于约1/10,000。在一些情况下,本文所述的粒子可以如下的扩散速率穿过粘膜屏障,所述扩散速率是所述粒子在相同条件下扩散穿过水的扩散速率的大于或等于约1/10,000、大于或等于约1/5000、大于或等于约1/2000、大于或等于约1/1000、大于或等于约1/900、大于或等于约1/800、大于或等于约1/700、大于或等于约1/600、大于或等于约1/500、大于或等于约1/400、大于或等于约1/300、大于或等于约1/200、或者大于或等于约1/100。上述范围的组合也是可能的(例如所述粒子在相同条件下扩散穿过水的扩散速率的大于或等于约1/5000且小于1/500)。其它范围也是可能的。所述测量可以是基于约1秒、或约0.5秒、或约2秒、或约5秒、或约10秒的时间标度。

[0255] 在一个具体的实施方案中,本文所述的粒子可以如下的扩散速率扩散穿过人子宫颈阴道粘液,所述扩散速率是所述粒子扩散穿过水的扩散速率的小于约1/500。在一些情况下,测量是基于约1秒、或约0.5秒、或约2秒、或约5秒、或约10秒的时间标度。

[0256] 在某些实施方案中,本发明提供了以一定的绝对扩散速率行进穿过诸如人子宫颈

阴道粘液等粘液的粒子。举例来说,本文所述的粒子可以如下扩散速率行进:至少约 $1 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 、 $2 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 、 $5 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 、 $1 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 、 $2 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 、 $5 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 、 $1 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、 $2 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、 $4 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、 $5 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、 $6 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、 $8 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 、 $2 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 、 $5 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 、 $1 \mu\text{m/s}$ 、或 $2 \mu\text{m/s}$ 。在一些情况下,所述粒子可以如下的扩散速率行进:小于或等于约 $2 \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $1 \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $5 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $2 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $8 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $6 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $5 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $4 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $2 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $1 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $5 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $2 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $1 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $5 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 、小于或等于约 $2 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 、或者小于或等于约 $1 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 。上述范围的组合也是可能的(例如大于或等于约 $2 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 且小于或等于约 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$)。其它范围也是可能的。在一些情况下,测量是基于约1秒、或约0.5秒、或约2秒、或约5秒、或约10秒的时间标度。

[0257] 应当了解的是,虽然在此所述的许多移动性(例如相对速度、扩散速率)可以在人子宫颈阴道粘液中进行测量,但它们也可以在其它类型的粘液中进行测量。

[0258] 在某些实施方案中,本文所述的粒子包含给定密度的表面改变部分。表面改变部分可以是表面改变剂中例如暴露于含有粒子的溶剂的部分。举例来说,PVA的水解的单元/嵌段可以是表面改变剂PVA的表面改变部分。在另一个实施例,PEG链段可以是表面改变剂PEG-PP0-PEG的表面改变部分。在一些情况下,表面改变部分和/或表面改变剂以如下的密度存在:每平方纳米至少约0.001个单元或分子、每平方纳米至少约0.002个、至少约0.005个、至少约0.01个、至少约0.02个、至少约0.05个、至少约0.1个、至少约0.2个、至少约0.5个、至少约1个、至少约2个、至少约5个、至少约10个、至少约20个、至少约50个、至少约100个单元或分子、或者每平方纳米更多个单元或分子。在一些情况下,表面改变部分和/或表面改变剂以如下的密度存在:每平方纳米少于或等于约100个单元或分子、每平方纳米少于或等于约50个、少于或等于约20个、少于或等于约10个、少于或等于约5个、少于或等于约2个、少于或等于约1个、少于或等于约0.5个、少于或等于约0.2个、少于或等于约0.1个、少于或等于约0.05个、少于或等于约0.02个、或者少于或等于约0.01个单元或分子。上述范围的组合是可能的(例如每平方纳米至少约0.01个且少于或等于约1个单元或分子的密度)。其它范围也是可能的。在一些实施方案中,上文所述的密度值可以是在表面改变剂与溶液中的其它组分平衡时的平均密度。

[0259] 本领域的普通技术人员将知晓估算表面改变部分的平均密度的方法(参见例如S.J.Budijono等,Colloids and Surfaces A:Physicochem.Eng.Aspects 360(2010) 105-110;以及Joshi等,Anal.Chim.Acta 104(1979) 153-160,上述文献中的每一篇均以引用的方式并入本文)。举例来说,如本文所述,表面改变部分的平均密度可以使用HPLC定量和DLS分析来测定。首先使用DLS对进行表面密度测定的目标粒子的悬浮液进行尺寸测定:将小体积稀释到适当的浓度(例如约 $100 \mu\text{g/mL}$),并且将Z均直径视为粒度的代表性测量结果。然后将剩余的悬浮液分成两个等分部分。使用HPLC,测定第一等分部分的核心物质的总浓度和表面改变部分的总浓度。再使用HPLC测定第二等分部分的游离或未结合的表面改变部分的浓度。为了仅从第二等分部分中获得游离或未结合的表面改变部分,通过超速离心将粒子并且因此将任何结合的表面改变部分去除。通过用表面改变部分的总浓度减去未结合的表

面改变部分的浓度,可以确定结合的表面改变部分的浓度。由于还测定了第一等分部分的核心物质的总浓度,因此可以确定核心物质与表面改变部分之间的质量比。使用表面改变部分的分子量,可以计算表面改变部分相对于核心物质的质量的数目。为了将这个数目转换成表面密度测量结果,需要计算每核心物质质量的表面积。粒子的体积近似为具有从DLS获得的直径的球体的体积,从而允许计算每核心物质质量的表面积。以这种方式,可以确定每表面积表面改变部分的数目。

[0260] 在某些实施方案中,本文所述的粒子包含影响所述粒子的 ζ -电位的表面改变部分和/或表面改变剂。包衣粒子的 ζ 电位可以是例如至少约-100mV、至少约-75mV、至少约-50mV、至少约-40mV、至少约-30mV、至少约-20mV、至少约-10mV、至少约-5mV、至少约5mV、至少约10mV、至少约20mV、至少约30mV、至少约40mV、至少约50mV、至少约75mV、或至少约100mV。上述范围的组合是可能的(例如至少约-50mV且小于或等于约50mV的 ζ -电位)。其它范围也是可能的。

[0261] 本文所述的包衣粒子可以具有任何合适的形状和/或尺寸。在一些实施方案中,包衣粒子具有与核心的形状基本上相似的形状。在一些情况下,本文所述的包衣粒子可以是纳米粒子,即粒子具有小于约1微米的特征尺寸,其中粒子的特征尺寸是与粒子具有相同体积的理想球体的直径。在其它实施方案中,更大的尺寸是可能的(例如约1-10微米)。在一些实施方案中,多个粒子还可以通过平均尺寸(例如多个粒子的平均最大横截面尺寸或平均最小横截面尺寸)来表征。多个粒子可以具有以下平均尺寸:例如小于或等于约10 μm 、小于或等于约5 μm 、小于或等于约1 μm 、小于或等于约800nm、小于或等于约700nm、小于或等于约500nm、小于或等于400nm、小于或等于300nm、小于或等于约200nm、小于或等于约100nm、小于或等于约75nm、小于或等于约50nm、小于或等于约40nm、小于或等于约35nm、小于或等于约30nm、小于或等于约25nm、小于或等于约20nm、小于或等于约15nm、或者小于或等于约5nm。在一些情况下,多个粒子可以具有以下平均尺寸:例如至少约5nm、至少约20nm、至少约50nm、至少约100nm、至少约200nm、至少约300nm、至少约400nm、至少约500nm、至少约1 μm 、或至少约5 μm 。上述范围的组合也是可能的(例如至少约50nm且小于或等于约500nm的平均尺寸)。其它范围也是可能的。在一些实施方案中,由本文所述的方法形成的核心的尺寸具有高斯型分布。

[0262] 药剂

[0263] 在一些实施方案中,包衣粒子包含至少一种药剂。所述药剂可以存在于粒子的核心中和/或存在于粒子的包衣中(例如分散在整个核心和/或包衣中)。在一些情况下,药剂可以被设置在粒子的表面上(例如包衣的外表面上、包衣的内表面上、核心的表面上)。可以使用通常已知的技术(例如通过包覆、吸附、共价连接、封装、或其它方法)将药剂包含在粒子内和/或设置在粒子的一部分中。在一些情况下,药剂可以在对粒子进行包覆之前或期间存在于粒子的核心中。在一些情况下,如本文所述,药剂在形成粒子核心期间存在。

[0264] 药剂的非限制性示例包括成像剂、诊断剂、治疗剂、具有检测标记的药剂、核酸、核酸类似物、小分子、拟肽、蛋白质、肽、脂质、疫苗、病毒载体、病毒、以及表面活性剂。

[0265] 在一些实施方案中,本文所述的粒子中所含的药剂在待靶向的粘膜组织中具有治疗作用、诊断作用或成像作用。粘膜组织的非限制性示例包括口腔组织(例如包括颊膜和食道膜以及扁桃体表面)、眼部组织、胃肠组织(例如包括胃、小肠、大肠、结肠、直肠)、鼻部组

织、呼吸道组织(例如包括鼻膜、咽膜、气管膜以及支气管膜)、以及生殖器组织(例如包括阴道膜、子宫颈膜以及尿道膜)。

[0266] 在本文所述的粒子中可以存在任何合适数量的药剂。举例来说,在本文所述的粒子中可以存在至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5种或更多种、但一般少于10种的药剂。

[0267] 多种具有粘膜粘着性的药物是本领域已知的并且可以用作本文所述的粒子中的药剂(参见例如Khanvilkar K, Donovan MD, Flanagan DR, Drug transfer through mucus (药物穿过粘液的转移), Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001) 173-193; Bhat PG, Flanagan DR, Donovan MD, Drug diffusion through cystic fibrotic mucus: steady-state permeation, rheologic properties, and glycoprotein morphology (药物穿过囊性纤维化粘液的扩散: 稳态的渗透、流变学特性以及糖蛋白形态), J Pharm Sci, 1996年6月; 85 (6): 624-30)。药剂的另外的非限制性示例包括成像剂和诊断剂(如不透射线剂、标记的抗体、标记的核酸探针、染料, 如有色染料或荧光染料等)以及佐剂(放射增敏剂、转染增强剂、趋化剂和化学吸引剂、调控细胞粘附和/或细胞运动的肽、细胞透化剂、疫苗增效剂、多药抗性和/或外排泵的抑制剂等)。

[0268] 药剂的另外的非限制性示例包括帕唑帕尼、索拉非尼、拉帕替尼(lapatinib)、氟西奈德(fluocinolone acetonide)、司马沙尼(semaxanib)、阿西替尼、替沃赞尼(tivozanib)、西地尼布、利尼伐尼、瑞戈非尼(regorafenib)、替拉替尼(telatinib)、瓦他拉尼(vatalanib)、MGCD-265、OSI-930、KRN-633、比马前列素(bimatoprost)、拉坦前列素(latanoprost)、曲伏前列素(travoprost)、阿洛泼林(aloxiprin)、金诺芬(auranofin)、阿扎丙酮(azapropazone)、贝诺酯(benorylate)、双氟尼酸(diflunisal)、依托度酸(etodolac)、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬钙(fenoprofen calcium)、氟比洛芬(flurbiprofen)、呋塞米(furosemide)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、依碳氯替泼诺、溴芬酸铍、溴芬酸镁、溴芬酸钙、溴芬酸锶、溴芬酸钡、溴芬酸锌、溴芬酸铜(II)、双氯芬酸游离酸、双氯芬酸铍、双氯芬酸镁、双氯芬酸钙、双氯芬酸锶、双氯芬酸钡、双氯芬酸锌、双氯芬酸铜(II)、酮咯酸游离酸、酮咯酸铍、酮咯酸镁、酮咯酸钙、酮咯酸锶、酮咯酸钡、酮咯酸锌、酮咯酸铜(II)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、羟保泰松(oxyphenbutazone)、保泰松(phenylbutazone)、吡罗昔康(piroxicam)、舒林酸(sulindac)、阿苯达唑(albendazole)、苜芬宁羟萘酸盐(bephenium hydroxynaphthoate)、坎苯达唑(cambendazole)、二氯芬(dichlorophen)、伊维菌素(ivermectin)、甲苯咪唑(mebendazole)、奥沙尼喹(oxamniquin)、奥吩达唑(oxfendazole)、双羟萘酸奥克太尔(oxantel embonate)、吡喹酮(praziquantel)、双羟萘酸噻嘧啶(pyrantel embonate)、噻苯咪唑(thiabendazole)、盐酸胺碘酮(amiodarone HCl)、达舒平(disopyramide)、乙酸氟卡胺(flecainide acetate)、硫酸奎尼丁(quinidine sulphate)。抗细菌剂: 苯明青霉素(benethamine penicillin)、西诺沙星(cinoxacin)、盐酸环丙沙星(ciprofloxacin HCl)、克拉霉素(clarithromycin)、氯苯吩嗪(clofazimine)、氯唑西林(cloxacillin)、地美环素(demeclocycline)、多西环素(doxycycline)、红霉素(erythromycin)、乙硫异烟胺(ethionamide)、亚胺培南(imipenem)、萘啶酮酸(nalidixic acid)、呋喃妥因

(nitrofurantoin)、利福平(rifampicin)、螺旋霉素(spiramycin)、磺胺苯酰胺(sulphabenzamide)、磺胺多辛(sulphadoxine)、磺胺甲基嘧啶(sulphamerazine)、磺胺醋酸(sulphacetamide)、磺胺嘧啶(sulphadiazine)、磺胺异噁唑(sulphafurazole)、磺胺甲噁唑(sulphamethoxazole)、磺胺吡啶(sulphapyridine)、四环素(tetracycline)、甲氧苄啶(trimethoprim)、双香豆素(dicoumarol)、双嘧达莫(dipyridamole)、醋硝香豆素(nicoumalone)、苯茛二酮(phenindione)、阿莫沙平(amoxapine)、盐酸马普替林(maprotiline HCl)、盐酸米安色林(mianserin HCl)、盐酸去甲替林(nortriptyline HCl)、盐酸曲唑酮(trazodone HCl)、顺丁烯二酸曲米帕明(trimipramine maleate)、醋磺己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齐特(gliclazide)、格列吡嗪(glipizide)、妥拉磺脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、贝克拉胺(beclamide)、卡马西平(carbamazepine)、氯硝西泮(clonazepam)、乙苯妥英(ethotoin)、美芬妥因(methoin)、甲琥胺(methsuximide)、甲基苯巴比妥(methylphenobarbitone)、奥卡西平(oxcarbazepine)、甲乙双酮(paramethadione)、苯乙酰脲(phenacemide)、苯巴比妥(phenobarbitone)、苯妥英钠(phenytoin)、苯琥胺(phensuximide)、扑米酮(primidone)、舒噻嗪(sulthiame)、丙戊酸(valproic acid)、两性霉素(amphotericin)、硝酸布康唑(butoconazole nitrate)、克霉唑(clotrimazole)、硝酸益康唑(econazole nitrate)、氟康唑(fluconazole)、氟胞嘧啶(flucytosine)、灰黄霉素(griseofulvin)、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、咪康唑(miconazole)、纳他霉素(natamycin)、制霉菌素(nystatin)、硝酸硫康唑(sulconazole nitrate)、盐酸特比萘芬(terbinafine HCl)、特康唑(terconazole)、噻康唑(tioconazole)、十一碳烯酸、别嘌呤醇(allopurinol)、丙磺舒(probenecid)、苯磺唑酮(sulphin-pyrazone)、氨氯地平(amlodipine)、贝尼地平(benidipine)、达罗地平(darodipine)、盐酸地尔硫卓(dilitazem HCl)、二氮嗪(diazoxide)、非洛地平(felodipine)、乙酸胍那苄(guanabenz acetate)、伊拉地平(isradipine)、米诺地尔(minoxidil)、盐酸尼卡地平(nicardipine HCl)、硝苯地平(nifedipine)、尼莫地平(nimodipine)、盐酸酚苄明(phenoxybenzamine HCl)、盐酸哌唑嗪(prazosin HCl)、利血平(reserpine)、盐酸特拉唑嗪(terazosin HCl)、阿莫地喹(amodiaquine)、氯喹(chloroquine)、盐酸氯丙胍(chlorproguanil HCl)、盐酸卤泛群(halofantrine HCl)、盐酸甲氟喹(mefloquine HCl)、盐酸氯胍(proguanil HCl)、乙胺嘧啶(pyrimethamine)、硫酸奎宁(quinine sulphate)、甲磺酸二氢麦角胺(dihydroergotamine mesylate)、酒石酸麦角胺(ergotamine tartrate)、顺丁烯二酸二甲麦角新碱(methysergide maleate)、顺丁烯二酸苯噻啶(pizotifen maleate)、丁二酸舒马曲坦(sumatriptan succinate)、阿托品(atropine)、盐酸苯海索(benzhexol HCl)、比哌立登(biperiden)、盐酸普罗吩胺(ethopropazine HCl)、莨菪碱(hyoscyamine)、溴美喷酯(mepenzolate bromide)、盐酸羟苄利明(oxyphencylamine HCl)、托吡卡胺(tropicamide)、氨基葡萄糖(aminogluthetimide)、安吖啶(amsacrine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、白消安(busulphan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、环孢菌素(cyclosporin)、达卡巴嗪(dacarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、依托泊苷(etoposide)、洛莫司汀(lomustine)、美法仑(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptapurine)、甲

氨蝶呤(methotrexate)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitozantrone)、盐酸甲基苄肼(procarbazine HCl)、柠檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate)、睾内酯(testolactone)、苄硝唑(benznidazole)、氯碘羟喹(clioquinol)、癸氧喹酯(decoquinatate)、二碘羟基喹啉、二氯尼特糠酸酯(diloxanide furoate)、二硝托胺(dinitolmide)、呋喃唑酮(furazolidone)、甲硝哒唑(metronidazole)、尼莫拉唑(nimorazole)、呋喃西林(nitrofurazone)、奥硝唑(ornidazole)、替硝唑(tinidazole)、甲亢平(carbimazole)、丙硫氧嘧啶(propylthiouracil)、阿普唑仑(alprazolam)、戊巴比妥(amylobarbitone)、巴比妥(barbitone)、苯他西泮(benzazepam)、溴西泮(bromazepam)、溴哌利多(bromperidol)、溴替唑仑(brotizolam)、丁巴比妥(butobarbitone)、卡溴脉(carbromal)、氯氮卓(chlordiazepoxide)、氯美噻唑(chlormethiazole)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氯巴占(clobazam)、氯噻西泮(clotiazepam)、氯氮平(clozapine)、地西泮(diazepam)、氟哌利多(droperidol)、炔己蚁胺(ethinamate)、氟阿尼酮(flunanisone)、氟硝西泮(flunitrazepam)、氟丙嗪(flupromazine)、三氟噻吨癸酸酯(flupenthixol decanoate)、氟奋乃静癸酸酯(fluphenazine decanoate)、氟西泮(flurazepam)、氟哌啶醇(haloperidol)、劳拉西泮 lorazepam)、氯甲西泮(lormetazepam)、美达西泮(medazepam)、眠尔通(meproamate)、安眠酮(methaqualone)、咪达唑仑(midazolam)、硝西泮(nitrazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、戊巴比妥(pentobarbitone)、奋乃静(perphenazine)、匹莫齐特(pimozide)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、舒必利(sulpiride)、替马西泮(temazepam)、硫利达嗪(thioridazine)、三唑仑(triazolam)、佐匹克隆(zopiclone)、醋丁洛尔(acebutolol)、阿普洛尔(alprenolol)、阿替洛尔(atenolol)、拉贝洛尔(labetalol)、美托洛尔(metoprolol)、纳多洛尔(nadolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、品多洛尔(pindolol)、普萘洛尔(propranolol)、氨利酮(amrinone)、洋地黄毒苷(digoxin)、地高辛(digoxin)、依诺昔酮(enoximone)、毛花苷C(lanatoside C)、甲地高辛(medigoxin)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、乙酸可的松(cortisone acetate)、去氧米松(desoxymethasone)、地塞米松(dexamethasone)、乙酸氟氢可的松(fludrocortisoneacetate)、氟尼缩松(flunisolide)、氟可龙(flucortolone)、丙酸氟替卡松、氢化可的松(hydrocortisone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、曲安西龙(triamcinolone)、乙酰唑胺(acetazolamide)、阿米洛利(amiloride)、苄氟噻嗪(bendrofluazide)、布美他尼(bumetanide)、氯噻嗪(chlorothiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、利尿酸(ethacrynic acid)、呋塞米(frusemide)、美托拉宗(metolazone)、螺内酯(spironolactone)、氨苯蝶啶(triamterene)、甲磺酸溴隐亭(bromocriptine mesylate)、顺丁烯二酸麦角乙脲(lysuride maleate)、比沙可啶(bisacodyl)、西咪替丁(cimetidine)、西沙必利(cisapride)、盐酸地芬诺酯(diphenoxylate HCl)、多潘立酮(domperidone)、法莫替丁(famotidine)、洛哌丁胺(loperamide)、美沙拉嗪(mesalazine)、尼扎替丁(nizatidine)、奥美拉唑(omeprazole)、盐酸昂丹司琼(ondansetron HCL)、盐酸雷尼替丁(ranitidine HCl)、柳氮磺胺吡啶(sulphasalazine)、阿伐斯汀(acrivastine)、阿司咪唑(astemizole)、桂利嗪(cinnarizine)、赛克利嗪(cyclizine)、盐酸赛庚啶(cyproheptadine HCl)、茶苯海

明(dimenhydrinate)、盐酸氟桂利嗪(flunarizine HCl)、罗拉他定(loratadine)、盐酸美克洛嗪(meclozine HCl)、奥沙米特(oxatomide)、特非那丁(terfenadine)、苯扎贝特(bezafibrate)、氯贝特(clofibrate)、非诺贝特(fenofibrate)、吉非罗齐(gemfibrozil)、普罗布考(probucol)、硝酸戊酯、三硝酸甘油、二硝酸异山梨醇酯、单硝酸异山梨醇酯、季戊四醇四硝酸酯、 β -胡萝卜素、维生素A、维生素B2、维生素D、维生素E、维生素K、可待因(codeine)、右丙氧芬(dextropropoxyphene)、海洛因(diamorphine)、二氢可待因(dihydrocodeine)、美普他酚(meptazinol)、美沙酮(methadone)、吗啡(morphine)、纳布啡(nalbuphine)、喷他佐辛(pentazocine)、克罗米芬(clomiphene citrate)、丹那唑(danazol)、炔雌醇(ethinyl estradiol)、乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)、美雌醇(mestranol)、甲睾酮(methyltestosterone)、炔诺酮(norethisterone)、甲基炔诺酮(norgestrel)、雌二醇(estradiol)、结合雌激素、孕酮、司坦唑醇(stanozolol)、己烯雌酚(stibestrol)、睾酮(testosterone)、替勃龙(tibolone)、安非他明(amphetamine)、右苯丙胺(dexamphetamine)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、芬氟拉明(fenfluramine)、以及马吲哚(mazindol)。

[0269] 在一些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂可以是皮质类固醇、非类固醇抗炎药(NSAID)、受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂、环加氧酶(COX)抑制剂、血管生成抑制剂、糖皮质激素受体激动剂、前列腺素类似物、 β -阻断剂、碳酸酐酶抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)抑制剂、钙调神经磷酸酶抑制剂、 ρ 激酶抑制剂、维生素、矿物质、抗组胺剂、肥大细胞稳定剂、免疫抑制剂、免疫调节剂、 α -阻断剂、抗菌剂、抗病毒剂、抗真菌剂、胆碱能激动剂、抗胆碱酯酶剂、毒蕈碱拮抗剂、拟交感神经剂、以及它们的组合。

[0270] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是皮质类固醇。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的皮质类固醇选自依碳酸氯替泼诺、氢化可的松、可的松(cortisone)、替可的松(tixocortol)、泼尼松龙、甲泼尼龙、泼尼松、曲安西龙、莫米松(mometasone)、安西奈德(amcinonide)、布地奈德、地奈德(desonide)、乙酸氟轻松(flucinonide)、氟轻松(flucinolone)、哈西奈德(halcinonide)、倍他米松、地塞米松、氟可龙(flucortolone)、氢化可的松、阿氯米松(aclometasone)、泼尼卡酯(prednicarbate)、氯倍他松(clobetasone)、氯倍他索(clobetasol)、氟泼尼定(fluprednidene)、糖皮质激素、盐皮质激素、醛固酮(aldosterone)、去氧皮质酮(deoxycorticosterone)、氟氢可的松、卤贝他索(halobetasol)、二氟拉松(diflorasone)、去羟米松(desoximetasone)、氟替卡松、氟氢缩松(flurandrenolide)、阿氯米松(alclometasone)、二氟可龙(diflucortolone)、氟尼缩松、倍氯米松、二氟泼尼酯(difluprednate)、乙酸泼尼松龙、利美索龙(rimexolone)、地塞米松、氟米龙(flucrometholone)、或其组合。

[0271] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是NSAID。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的NSAID选自溴芬酸、双氯芬酸、酮咯酸、氟比洛芬、奈帕芬胺(nepafenac)、舒洛芬(suprofen)、其盐(例如其碱土金属盐)、以及它们的组合。

[0272] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的RTK抑制剂选自索拉非尼、利尼伐尼、

MGCD-265、帕唑帕尼、西地尼布、阿西替尼、TAK-285 (武田公司 (Takeda))、TAK-593 (武田公司)、AGN-199659 (眼力健公司 (Allergan))、来他替尼 (lestaurtinib)、替万替尼 (tivantinib)、拉帕替尼、帕尼单抗 (panitumumab)、伊马替尼 (imatinib)、尼罗替尼 (nilotinib)、阿法替尼 (afatinib)、贝伐单抗 (bevacizumab)、瑞戈非尼、凡德他尼 (vandetanib)、舒尼替尼 (sunitinib)、以及它们的组合。

[0273] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是环加氧酶 (COX) 抑制剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的COX抑制剂选自溴芬酸、塞内昔布 (celecoxib)、罗非昔布 (rofecoxib)、伐地考昔 (valdecoxib)、帕瑞昔布 (parecoxib)、罗美昔布 (lumiracoxib)、依他昔布 (etoricoxib)、非罗考昔 (firocoxib)、舒洛芬、以及它们的组合。

[0274] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是血管生成抑制剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的血管生成抑制剂选自索拉非尼、利尼伐尼、MGCD-265 (梅特希基因公司 (MethylGene))、帕唑帕尼、西地尼布、阿西替尼、角鲨胺 (squalamine)、乳酸角鲨胺、替沃赞尼、司马沙尼、拉帕替尼、瑞戈非尼、替拉替尼、瓦他拉尼、OSI-930 (阿斯泰来公司 (Astellas))、KRN-633 (麒麟啤酒公司 (Kirin Brewery))、NRP-1、血管生成素2、TSP-1、TSP-2、血管抑素、内皮抑素、血管抑制因子 (vasostatin)、钙网织蛋白 (calreticulin)、血小板因子-4、TIMP、CD41、Meth-1、Meth-2、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、CXCL10、IL-4、IL-12、IL-18、凝血酶原、抗凝血酶III片段、催乳素、VEGF、SPARC、骨桥蛋白、乳腺丝抑蛋白 (maspin)、血管能抑素 (canstatin)、增殖蛋白相关蛋白、休眠蛋白 (restin)、TAK-285 (武田公司)、TAK-593 (武田公司)、AGN-199659 (眼力健公司)、iSONEP (勒帕斯公司 (Lpath))、MC-1101 (马库克利尔公司 (MacuCLEAR))、ESBA1008 (爱尔康公司 (Alcon))、X-82 和兰尼单抗 (ranibizumab)、贝伐单抗、凡德他尼、兰尼单抗、阿柏西普 (aflibercept)、哌加他尼 (pegaptanib)、西妥昔单抗 (cetuximab)、以及它们的组合。

[0275] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是糖皮质激素受体激动剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的糖皮质激素受体激动剂选自美普克莱 (mapracorat)、利美索龙、泼尼松、地塞米松、氟米龙、甲羟松 (medrysone)、以及它们的组合。

[0276] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是前列腺素类似物。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的的前列腺素类似物选自拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮 (unoprostone)、比马前列素、以及它们的组合。

[0277] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是 β -阻断剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的 β -阻断剂选自阿普洛尔、布新洛尔 (bucindolol)、卡替洛尔 (carteolol)、卡维地洛 (carvedilol)、拉贝洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔 (penbutolol)、品多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔 (sotalol)、噻吗洛尔 (timolol)、顺丁烯二酸噻吗洛尔、杜仲 (eucommia bark)、醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他索洛尔 (betaxolol)、比索洛尔 (bisoprolol)、塞利洛尔 (celiprolol)、艾司洛尔 (esmolol)、美托洛尔、奈必洛尔 (nebivolol)、丁氧胺 (butaxamine)、ICI-118,551 (帝国化学工业公司 (Imperial Chemical Industries))、SR 59230A (赛诺菲研究公司 (Sanofi Recherche))、左布诺洛尔 (levobunolol)、美替洛尔 (metipranolol)、卡替洛尔、倍他索洛尔、以及它们的组合。

[0278] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是碳酸酐酶抑制剂。在某些实

施方案中,本文所述的粒子中存在的碳酸酐酶抑制剂选自乙酰唑胺、布林佐胺(brinzolamide)、多佐胺(dorzolamide)、多佐胺和噻吗洛尔、甲醋唑胺(methazolamide)、以及它们的组合。

[0279] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的mTOR抑制剂选自他克莫司(tacrolimus)、西罗莫司(sirolimus)、以及它们的组合。

[0280] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是钙调神经磷酸酶抑制剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的钙调神经磷酸酶抑制剂选自伏孢素(voclosporin)、环孢菌素、以及它们的组合。

[0281] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是 ρ 激酶抑制剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的 ρ 激酶抑制剂选自SNJ-1656(千寿制药株式会社(Senju Pharmaceuticals))、AR-2286(埃尔里制药公司(AeriePharmaceuticals))、AR-13324(埃尔里制药公司)、以及它们的组合。

[0282] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是维生素。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的维生素选自维生素A、维生素B₁、维生素B₂(核黄素)、维生素B₆、维生素B₁₂、维生素C、维生素E、叶酸、维生素K、以及它们的组合。

[0283] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是矿物质。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的矿物质是锌。

[0284] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是抗组胺剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的抗组胺剂选自二反丁烯二酸依美斯汀(emedastine difumarate)、盐酸左卡巴斯汀(levocabastine hydrochloride)、色甘酸钠(cromolyn sodium)、以及它们的组合。

[0285] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是肥大细胞稳定剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的肥大细胞稳定剂选自洛度沙胺氨丁三醇(lodoxamide tromethamine)、吡嘧司特(pemirolast)、奈多罗米(nedocromil)、盐酸奥洛他定(olopatadine hydrochloride)、反丁烯二酸酮替芬(ketotifen fumarate)、氮卓斯汀(azelastine)、依匹斯汀(epinastine)、以及它们的组合。

[0286] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是免疫抑制剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的免疫抑制剂选自氟尿嘧啶(flourouracil)、丝裂霉素、以及它们的组合。

[0287] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是免疫调节剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的免疫调节剂是环孢素(ciclosporin)。

[0288] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是 α -阻断剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的 α -阻断剂是达哌唑(dapiprazole)。

[0289] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是抗菌剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的抗菌剂选自杆菌肽锌(bacitracin zinc)、氯霉素(chloramphenicol)、盐酸环丙沙星、红霉素、加替沙星(gatifloxacin)、硫酸庆大霉素(gentamicin sulfate)、左氧氟沙星(levofloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、磺胺乙酰钠(sulfacetamide sodium)、多粘菌素B(polymyxin B)组合、硫酸

妥布霉素(tobramycin sulfate)、以及它们的组合。

[0290] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是抗病毒剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的抗病毒剂选自三氟尿苷(trifluridine)、阿糖腺苷(vidarabine)、阿昔洛韦(acyclovir)、伐昔洛韦(valacyclovir)、泛昔洛韦(famciclovir)、膦甲酸(foscarnet)、更昔洛韦(ganciclovir)、福米韦生(fomivirsen)、西多福韦(cidofovir)、以及它们的组合。

[0291] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是抗真菌剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的抗真菌剂选自两性霉素B、纳他霉素、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、咪康唑、以及它们的组合。

[0292] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是胆碱能激动剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的胆碱能激动剂选自乙酰胆碱(acetylcholine)、卡巴胆碱(carbachol)、毛果芸香碱(pilocarpine)、以及它们的组合。

[0293] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是抗胆碱酯酶剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的抗胆碱酯酶剂选自毒扁豆碱(physostigmine)、二乙氧磷酸硫胆碱(echothiophate)、以及它们的组合。

[0294] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是毒蕈碱拮抗剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的毒蕈碱拮抗剂选自阿托品、东莨菪碱(scopolamine)、后马托品(homatropine)、环喷托酯(cyclopentolate)、托吡卡胺、以及它们的组合。

[0295] 在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是拟交感神经剂。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的拟交感神经剂选自地匹福林(dipivefrin)、肾上腺素、苯福林(phenylephrine)、安普乐定(apraclonidine)、溴莫尼定(brimonidine)、可卡因(cocaine)、羟基苯丙胺(hydroxyamphetamine)、萘甲唑啉(naphazoline)、四氢唑啉、以及它们的组合。

[0296] 本文所述的粒子中存在的药剂还可以包括本文所述的或本领域已知的其它化合物。在某些实施方案中,本文所述的粒子中存在的药剂是微纤溶酶或CLG561(爱尔康公司)。

[0297] 用途和药物组合物

[0298] 本文所述的粒子可以用于任何合适的应用中。在一些情况下,所述粒子是药物组合物(例如如本文所述)的一部分,例如用于通过或向粘液或粘膜表面递送药剂(例如药物、治疗剂、诊断剂、成像剂)的粒子。药物组合物可以包含本文所述的至少一种粒子和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。所述组合物可以用于治疗、预防和/或诊断受试者的病况,其中所述方法包括向受试者施用所述药物组合物。要通过本文所述的制品和方法治疗的受试者或患者可以意指人或非人动物,如灵长类动物、哺乳动物、以及脊椎动物。

[0299] 涉及治疗受试者的方法可以包括预防疾病、病症或病况在可能易患所述疾病、病症和/或病况,但尚未被诊断为患病的受试者中出现;抑制所述疾病、病症或病况,例如阻碍它进展;以及减轻所述疾病、病症或病况,例如引起所述疾病、病症和/或病况消退。治疗疾病或病况包括改善具体疾病或病况的至少一个症状,即使潜在的病理生理学未受到影响(例如,通过施用镇痛剂来治疗受试者的疼痛,即使这种药剂并未对疼痛的原因进行治疗)。

[0300] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物向受试者的粘膜表面递送并且例如由于粘膜粘着性降低而可以穿过受试者的粘膜屏障(例如粘液),和/或可以表现出粒子在粘

膜表面延长的停留时间和/或增强的均匀分布。粘膜组织的非限制性示例包括口腔组织(例如包括颊膜和食道膜以及扁桃体表面)、眼部组织、胃肠组织(例如包括胃、小肠、大肠、结肠、直肠)、鼻部组织、呼吸道组织(例如包括鼻膜、咽膜、气管膜以及支气管膜)、以及生殖器组织(例如包括阴道膜、子宫颈膜以及尿道膜)。

[0301] 本文所述的且根据本文所述的制品和方法使用的药物组合物可以包括药学上可接受的赋形剂或载体。药学上可接受的赋形剂或药学上可接受的载体可以包括任何合适类型的无毒的惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、封装材料或配制辅剂。可以用作药学上可接受的载体的物质的一些示例是糖,如乳糖、葡萄糖以及蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素和它的衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素以及乙酸钠纤维素;黄蓍胶粉末;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油类,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,如丙二醇;酯类,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;洗涤剂,如Tween 80;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇;和磷酸盐缓冲溶液,以及其它无毒的相容性润滑剂,如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及根据配制人员的判断,着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂以及抗氧化剂也可以存在于组合物中。如本领域的技术人员所了解,可以基于如下文所述的施用途、所递送的药剂、药剂递送的时程等来选择赋形剂。

[0302] 含有本文所述的粒子的药物组合物可以通过本领域已知的任何途径向受试者施用。这些途径包括但不限于口服、舌下、经鼻、真皮内、皮下、肌内、经直肠、经阴道、静脉内、动脉内、脑池内、腹膜内、玻璃体内、眼周、局部(如通过粉剂、乳膏剂、软膏剂或滴剂)、经颊以及吸入施用。在一些实施方案中,本文所述的组合物可以作为注射剂(静脉内、肌内或皮下)、滴注制剂或栓剂以不经肠方式施用。如本领域的技术人员所了解,实现所需的生物作用的施用途和有效剂量可以由所施用的药剂、靶器官、所施用的制剂、施用时程、所治疗的疾病、预期用途等来确定。

[0303] 举例来说,所述粒子可以被包括在将被配制成鼻喷雾剂的药物组合物中,以使得穿过鼻粘液层递送所述药物组合物。作为另一个示例,所述粒子可以被包括在将被配制成吸入剂的药物组合物中,以使得穿过肺粘液层递送所述药物组合物。作为另一个示例,如果要口服施用组合物,那么可以将它配制成片剂、胶囊、颗粒剂、粉剂或糖浆。类似地,所述粒子可以被包括在将通过眼部组织、胃肠组织、鼻部组织、呼吸道组织、直肠组织、尿道组织和/或阴道组织递送的药物组合物中。

[0304] 对于通过眼部粘膜途径施用来说,主题组合物可以被配制成滴眼剂或眼用软膏。这些制剂可以通过常规手段来制备,并且如果需要的话,可以将主题组合物与任何常规的添加剂混合,所述常规的添加剂如缓冲剂或pH值调节剂、张力调节剂、粘度调节剂、悬浮稳定剂、防腐剂以及其它药物赋形剂。此外,在某些实施方案中,可以将本文所述的主题组合物冻干或进行另一种适当的干燥技术,如喷雾干燥。

[0305] 在一些实施方案中,可以在吸入剂或气溶胶制剂中施用的本文所述的粒子包含一种或多种可用于吸入疗法的药剂,如佐剂、诊断剂、成像剂或治疗剂。粒状药物的粒度应当允许在施用气溶胶制剂时基本上所有的药物均被吸入到肺中,并且可以例如小于约20微米,例如在约1微米至约10微米(例如约1至约5微米)的范围内,尽管其它范围也是可能的。可以通过常规手段,例如通过研磨或微粉化使药物的粒度减小。或者,可以通过使悬浮液雾

化来向肺施用粒状药物。最终的气溶胶制剂可以含有例如相对于制剂的总重量0.005%–90%w/w、0.005%–50%、0.005%–10%、约0.005%–5%w/w、或0.01%–1.0%w/w的药物。其它范围也是可能的。

[0306] 期望的是,但绝非必要的是,本文所述的制剂不含可能引起平流层臭氧降解的组分。具体来说,在一些实施方案中,选择不含氯氟烃或并非基本上由氯氟烃组成的推进剂,所述氯氟烃如CCl₃F、CCl₂F₂以及CF₃CCl₃。

[0307] 气溶胶可以包含推进剂。推进剂可以任选地含有与推进剂相比具有更高的极性和/或更高的沸点的佐剂。可以使用的极性佐剂包括(例如C₂₋₆)脂族醇和多元醇,如乙醇、异丙醇以及丙二醇,优选乙醇。一般来说,可能仅需要少量的极性佐剂(例如0.05%–3.0%w/w)来改进分散体的稳定性,使用超过5%w/w的量可能倾向于使药物溶解。根据本文所述的实施方案的制剂可以含有少于1%w/w(例如约0.1%w/w)的极性佐剂。然而,本文所述的制剂可以基本上不含极性佐剂,特别是乙醇。合适的挥发性佐剂包括饱和烃,如丙烷、正丁烷、异丁烷、戊烷和异戊烷;以及烷基醚,如二甲醚。一般来说,最多50%w/w的推进剂可以包含挥发性佐剂,例如最多30%w/w的挥发性饱和C₁–C₆烃。任选地,根据本发明的气溶胶制剂可以进一步包含一种或多种表面活性剂。所述表面活性剂可以是在通过吸入施用生理学上可接受的。在这个类别内包括诸如以下等表面活性剂:L- α -磷脂酰胆碱(PC)、1,2-二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC)、油酸、脱水山梨糖醇三油酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、天然卵磷脂、油基聚氧乙烯醚、硬脂基聚氧乙烯醚、月桂基聚氧乙烯醚、氧乙烯与氧丙烯的嵌段共聚物、合成卵磷脂、二乙二醇二油酸酯、油酸四氢糠酯、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单蓖麻油酸甘油酯、鲸蜡醇、硬脂醇、聚乙二醇400、鲸蜡基氯化吡啶鎓、苯扎氯铵、橄榄油、单月桂酸甘油酯、玉米油、棉籽油以及葵花籽油。

[0308] 本文所述的制剂可以通过例如借助于超声处理,在适当的容器中使粒子分散在所选的推进剂和/或共推进剂中来制备。可以使所述粒子在共推进剂中悬浮并且填充到合适的容器中。然后将容器的阀门密封到位并且以常规的方式借助阀门通过压力填充引入推进剂。粒子因此可以悬浮或溶解在液化的推进剂中,被密封在具有计量阀的容器中并且被放入到致动器中。这些计量剂量型吸入器是本领域公知的。计量阀可以计量10 μ L至500 μ L并且优选地25 μ L至150 μ L。在某些实施方案中,可以使用干粉剂吸入器(例如旋转式吸入器(spinaler))来实现粒子(其仍为干粉剂)的分散。在其它实施方案中,可以使纳米球体在水性流体中悬浮并且雾化成细滴以向肺中气溶胶化。

[0309] 可以使用声波雾化器,因为它们使药剂对剪切的暴露减到最低程度,所述剪切可能引起粒子的降解。通常,通过将粒子的水性溶液或悬浮液连同常规的药学上可接受的载体和稳定剂一起配制来制备水性气溶胶。载体和稳定剂随具体组合物的要求而变,但通常包括非离子型表面活性剂(Tween、Pluronic[®]或聚乙二醇)、无害蛋白质(如血清白蛋白)、脱水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸(如甘氨酸)、缓冲剂、盐、糖或糖醇。气溶胶一般由等渗溶液制备。

[0310] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆以及酞剂。除了活性成分(即微粒、纳米粒子、脂质体、胶束、多核苷酸/脂质复合物)之外,液体剂型还可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂以及乳化剂,如

乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油以及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇以及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、以及其混合物。除惰性稀释剂之外,口服组合物还可以包括佐剂,如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂。

[0311] 可注射的制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液可以根据已知技术,使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是于无毒的不经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒剂和溶剂包含水、林格氏溶液(U.S.P.)以及等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油常规地被用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,使用脂肪酸(如油酸)来制备注射剂。在某些实施方案中,使粒子悬浮在包含1% (w/v) 羧甲基纤维素钠和0.1% (v/v) Tween 80的载体流体中。

[0312] 可以例如通过借助细菌截留型过滤器过滤,或通过并入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来对可注射的制剂进行灭菌,可以在使用前将所述无菌固体组合物溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0313] 用于经直肠或阴道施用的组合物可以是栓剂,所述栓剂可以通过将粒子与合适的无刺激性的赋形剂或载体混合来制备,所述赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,它们在环境温度是固体,但是在体温下是液体并且因此在直肠腔或阴道腔中熔融且释放粒子。

[0314] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂以及颗粒剂。在这些固体剂型中,将粒子与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体(如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下物质混合:a) 填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇以及硅胶;b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖以及阿拉伯胶;c) 保湿剂,如甘油;d) 崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐以及碳酸钠;e) 溶解延迟剂(solution retarding agent),如石蜡;f) 吸收促进剂,如季铵化合物;g) 湿润剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h) 吸收剂,如高岭土和膨润土;以及i) 润滑剂,如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、以及其混合物。在胶囊、片剂以及丸剂的情况下,所述剂型还可以包含缓冲剂。

[0315] 使用诸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂,相似类型的固体组合物还可以被用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充物。

[0316] 片剂、糖锭、胶囊、丸剂以及颗粒剂的固体剂型可以被制备成具有包衣和壳,如肠溶包衣和药物配制领域公知的其它包衣。它们可以任选地含有乳浊剂并且还可以具有使它们仅仅或优先地在某一部分肠道中任选地以延迟方式释放一种或多种活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的示例包括聚合物物质和蜡。

[0317] 使用诸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂,相似类型的固体组合物还可以被用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充物。

[0318] 本发明药物组合物的用于局部或透皮施用的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂、或贴剂。在无菌条件下将粒子与药学上可接受的载体以及可能需要的任何所需的防腐剂或缓冲剂混合。眼科制剂、滴耳剂以及滴眼剂也被涵盖在本发明的范围内。

[0319] 除了本文所述的粒子之外,软膏剂、糊剂、乳膏剂以及凝胶还可以含有赋形剂,如动物性脂肪和植物性脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石粉、以及氧化锌、或其混合物。

[0320] 除了本文所述的粒子之外,粉剂和喷雾剂还可以含有赋形剂,如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、钙硅酸盐、以及聚酰胺粉末、或这些物质的混合物。喷雾剂可以另外含有常用的推进剂,如氯氟烃。

[0321] 透皮贴剂具有向体内提供化合物的受控递送的额外优势。这些剂型可以通过将微粒或纳米粒子溶解或分配在适当的介质中来制备。还可以使用吸收增强剂来提高化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过粒子分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0322] 本文所述的包含药剂的粒子可以向受试者施用而以如下量递送,所述量足以向受试者递送治疗有效量的所并入的作为诊断性治疗、预防性治疗或治疗性治疗的一部分的药剂。一般来说,药剂或组分的有效量指的是诱发所需生物反应所必需的量。粒子中药剂的所需浓度将取决于诸多因素,包括但不限于药物的吸收、失活和排泄率以及化合物从主题组合物中的递送速率、所需的生物学终点、待递送的药剂、靶标组织等。应当注意的是,剂量值还可以随待缓解的病况的严重度而变。应当进一步了解的是,对于任何具体的受试者,应当随时间推移根据个体需要和施用组合物或监督组合物施用的人员的专业判断对具体的给药方案进行调整。通常,将使用本领域技术人员已知的技术来确定剂量。

[0323] 待向受试者施用的任何药剂的浓度和/或量可以容易地由本领域的普通技术人员确定。还可利用已知的方法来测定在施用治疗性制剂之前和之后的局部组织浓度、从粒子中的扩散速率以及局部血流。

[0324] 本文所述的组合物和/或制剂可以具有任何合适的渗透压。在一些实施方案中,本文所述的组合物和/或制剂可以具有以下渗透压:至少约0mOsm/L、至少约5mOsm/L、至少约25mOsm/L、至少约50mOsm/L、至少约75mOsm/L、至少约100mOsm/L、至少约150mOsm/L、至少约200mOsm/L、至少约250mOsm/L、或至少约310mOsm/L。在某些实施方案中,本文所述的组合物和/或制剂可以具有以下渗透压:小于或等于约310mOsm/L、小于或等于约250mOsm/L、小于或等于约200mOsm/L、小于或等于约150mOsm/L、小于或等于约100mOsm/L、小于或等于约75mOsm/L、小于或等于约50mOsm/L、小于或等于约25mOsm/L、或者小于或等于约5mOsm/L。上述范围的组合也是可能的(例如至少约0mOsm/L且小于或等于约50mOsm/L的渗透压)。其它范围也是可能的。组合物和/或制剂的渗透压可以通过改变例如组合物和/或制剂的溶剂中存在的盐的浓度而变化。

[0325] 在一组实施方案中,组合物和/或制剂包括包含药物的核心物质,所述药物如依碳氯替泼诺、索拉非尼、利尼伐尼、MGCD-265、帕唑帕尼、西地尼布、阿西替尼、溴芬酸钙、双氯芬酸(例如双氯芬酸游离酸或其二价金属盐或三价金属盐)、酮咯酸(例如酮咯酸游离酸或其二价金属盐或三价金属盐)、或本文所述的其它合适的药物。在一些实施方案中,组合物和/或制剂中存在的药物的重量与一种或多种表面改变剂(例如 **Pluronic**[®] F127)的重量的比率大于或等于约1:100、大于或等于约1:30、大于或等于约1:10、大于或等于约1:3、大于或等于约1:1、大于或等于约3:1、大于或等于约10:1、大于或等于约30:1、或者大于或等于约100:1。在一些实施方案中,组合物和/或制剂中药物的重量与一种或多种表面改变剂

的重量的比率小于或等于约100:1、小于或等于约30:1、小于或等于约10:1、小于或等于约3:1、小于或等于约1:1、小于或等于约1:3、小于或等于约1:10、小于或等于约1:30、或者小于或等于约1:100。上述范围的组合是可能的(例如大于或等于约1:1且小于或等于约10:1的比率)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,该比率是约1:1。在某些实施方案中,该比率是约2:1。在某些实施方案中,该比率是约10:1。

[0326] 在一些实施方案中,组合物和/或制剂在本文所述的形成工艺和/或稀释工艺期间可以包括上述范围的药物重量与一种或多种表面改变剂的重量的比率。在某些实施方案中,组合物和/或制剂在最终产品中可以包括上述范围的药物重量与一种或多种表面改变剂的重量的比率。

[0327] 药剂可以任何合适的量存在于组合物和/或制剂中,例如组合物和/或制剂的至少约0.01重量%、至少约0.1重量%、至少约1重量%、至少约5重量%、至少约10重量%、至少约20重量%。在一些情况下,药剂可以如下量存在于组合物和/或制剂中:少于或等于约30重量%、少于或等于约20重量%、少于或等于约10重量%、少于或等于约5重量%、少于或等于约2重量%、或者少于或等于约1重量%。上述范围的组合也是可能的(例如以至少约0.1重量%且少于或等于约10重量%的量存在)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,药剂是组合物和/或制剂的约0.1重量%-2重量%。在某些实施方案中,药剂是组合物和/或制剂的约2重量%-20重量%。在某些实施方案中,药剂是组合物和/或制剂的约0.2重量%。在某些实施方案中,药剂是组合物和/或制剂的约0.4重量%。在某些实施方案中,药剂是组合物和/或制剂的约1重量%。在某些实施方案中,药剂是组合物和/或制剂的约2重量%。在某些实施方案中,药剂是组合物和/或制剂的约5重量%。在某些实施方案中,药剂是组合物和/或制剂的约10重量%。

[0328] 在一组实施方案中,组合物和/或制剂包括一种或多种螯合剂。本文所用的螯合剂指的是能够与金属离子反应以通过一个或多个键形成络合物的化合物。所述一个或多个键通常是离子键或配位键。螯合剂可以是无机化合物或有机化合物。能够催化某些化学反应(例如氧化反应)的金属离子在该金属离子与螯合剂结合而形成络合物时可能丧失它的催化活性。因此,当螯合剂与金属离子结合时,它可以显示出防腐特性。可以使用任何合适的具有防腐特性的螯合剂,如磷酸、氨基酸、羟基羧酸、聚胺、氨基醇、以及聚合螯合剂。螯合剂的具体示例包括但不限于乙二胺四乙酸(EDTA)、次氨基三乙酸(NTA)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、N-羟乙基乙二胺三乙酸(HEDTA)、四硼酸盐、三乙胺二胺、以及其盐和衍生物。在某些实施方案中,螯合剂是EDTA。在某些实施方案中,螯合剂是EDTA的盐。在某些实施方案中,螯合剂是EDTA二钠。

[0329] 螯合剂可以合适的浓度存在于包括本文所述的包衣粒子的组合物和/或制剂中。在某些实施方案中,螯合剂的浓度大于或等于约0.0003重量%、大于或等于约0.001重量%、大于或等于约0.003重量%、大于或等于约0.01重量%、大于或等于约0.03重量%、大于或等于约0.05重量%、大于或等于约0.1重量%、大于或等于约0.3重量%、大于或等于约1重量%、或者大于或等于约3重量%。在某些实施方案中,螯合剂的浓度小于或等于约3重量%、小于或等于约1重量%、小于或等于约0.3重量%、小于或等于约0.1重量%、小于或等于约0.05重量%、小于或等于约0.03重量%、小于或等于约0.01重量%、小于或等于约0.003重量%、小于或等于约0.001重量%、或者小于或等于约0.0003重量%。上述范围的组

合是可能的(例如大于或等于约0.01重量%且小于或等于约0.3重量%的浓度)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,螯合剂的浓度是约0.001重量%-0.1重量%。在某些实施方案中,螯合剂的浓度是约0.005重量%。在某些实施方案中,螯合剂的浓度是约0.01重量%。在某些实施方案中,螯合剂的浓度是约0.05重量%。在某些实施方案中,螯合剂的浓度是约0.1重量%。

[0330] 在一些实施方案中,螯合剂在本文所述的形成工艺和/或稀释工艺期间可以上述范围中的一个或多个范围存在于组合物和/或制剂中。在某些实施方案中,螯合剂在最终产品中可以上述范围中的一个或多个范围存在于组合物和/或制剂中。

[0331] 在一些实施方案中,在包括本文所述的包衣粒子的组合物和/或制剂中可以包括抗微生物剂。本文所用的抗微生物剂指的是有效抑制、预防或抵抗诸如细菌、微生物、真菌、病毒、芽孢、酵母、霉菌以及一般与感染相关的其它微生物等微生物的生物活性剂。抗微生物剂的示例包括头孢菌素(cephalopirin)、克林霉素(clindamycin)、氯霉素、碳青霉烯(carbapenem)、米诺环素(minocycline)、利福平(rifampin)、青霉素(penicillin)、单酰胺菌素(monobactam)、喹诺酮、四环素、大环内酯(macrolide)、磺胺类抗生素、甲氧苄啶、夫西地酸(fusidic acid)、氨基糖苷、两性霉素B、唑类、氟胞嘧啶、西洛芬净(cilofungin)、杀细菌性硝基呋喃化合物、金属银或含有约2.5重量%铜的银合金的纳米粒子、柠檬酸银、乙酸银、苯甲酸银、巯氧吡啶铋(bismuth pyrithione)、巯氧吡啶锌、过碳酸锌、过硼酸锌、铋盐、对羟基苯甲酸酯(例如苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸丙酯、苯甲酸丁酯以及苯甲酸辛酯)、柠檬酸、苯扎氯铵(BAC)、利福霉素(rifamycin)以及过碳酸钠。

[0332] 抗微生物剂可以合适的浓度存在于包括本文所述的包衣粒子的组合物和/或制剂中。在某些实施方案中,抗微生物剂的浓度可以大于或等于约0.0003重量%、大于或等于约0.001重量%、大于或等于约0.003重量%、大于或等于约0.01重量%、大于或等于约0.03重量%、大于或等于约0.1重量%、大于或等于约0.3重量%、大于或等于约1重量%、或者大于或等于约3重量%。在某些实施方案中,抗微生物剂的浓度可以小于或等于约3重量%、小于或等于约1重量%、小于或等于约0.3重量%、小于或等于约0.1重量%、小于或等于约0.03重量%、小于或等于约0.01重量%、小于或等于约0.003重量%、小于或等于约0.001重量%、或者小于或等于约0.0003重量%。上述范围的组合是可能的(例如大于或等于约0.001重量%且小于或等于约0.1重量%的浓度)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,抗微生物剂的浓度是约0.001重量%-0.05重量%。在某些实施方案中,抗微生物剂的浓度是约0.002重量%。在某些实施方案中,抗微生物剂的浓度是约0.005重量%。在某些实施方案中,抗微生物剂的浓度是约0.01重量%。在某些实施方案中,抗微生物剂的浓度是约0.02重量%。在某些实施方案中,抗微生物剂的浓度是约0.05重量%。

[0333] 在一些实施方案中,抗微生物剂在本文所述的形成工艺和/或稀释工艺期间可以上述范围中的一个或多个范围存在于组合物和/或制剂中。在某些实施方案中,抗微生物剂在最终产品中可以上述范围中的一个或多个范围存在于组合物和/或制剂中。

[0334] 在一些实施方案中,在包括本文所述的包衣粒子的组合物和/或制剂中可以包括张力剂。本文所用的张力剂指的是可以用于将制剂的组合物调节到所需的渗透压范围的化合物或物质。在某些实施方案中,所需的渗透压范围是与血液相容的等渗范围。在某些实施方案中,所需的渗透压范围是低渗范围。在某些实施方案中,所需的渗透压范围是高渗范

围。张力剂的示例包括甘油、乳糖、甘露醇、右旋糖、氯化钠、硫酸钠、山梨糖醇、盐水-柠檬酸钠(SSC)等。在某些实施方案中,可以使用一种或多种张力剂的组合。在某些实施方案中,张力剂是甘油。在某些实施方案中,张力剂是氯化钠。

[0335] 张力剂(如本文所述的张力剂)可以合适的浓度存在于包括本文所述的包衣粒子的组合物和/或制剂中。在某些实施方案中,张力剂的浓度大于或等于约0.003重量%、大于或等于约0.01重量%、大于或等于约0.03重量%、大于或等于约0.1重量%、大于或等于约0.3重量%、大于或等于约1重量%、大于或等于约3重量%、大于或等于约10重量%、大于或等于约20重量%、或者大于或等于约30重量%。在某些实施方案中,张力剂的浓度小于或等于约30重量%、小于或等于约10重量%、小于或等于约3重量%、小于或等于约1重量%、小于或等于约0.3重量%、小于或等于约0.1重量%、小于或等于约0.03重量%、小于或等于约0.01重量%、或者小于或等于约0.003重量%。上述范围的组合是可能的(例如大于或等于约0.1重量%且小于或等于约10重量%的浓度)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,张力剂的浓度是约0.1%-1%。在某些实施方案中,张力剂的浓度是约0.5%-3%。在某些实施方案中,张力剂的浓度是约0.25重量%。在某些实施方案中,张力剂的浓度是约0.45重量%。在某些实施方案中,张力剂的浓度是约0.9重量%。在某些实施方案中,张力剂的浓度是约1.2重量%。在某些实施方案中,张力剂的浓度是约2.4重量%。在某些实施方案中,张力剂的浓度是约5重量%。

[0336] 在一些实施方案中,张力剂在本文所述的形成工艺和/或稀释工艺期间可以上述范围中的一个或多个范围存在于组合物和/或制剂中。在某些实施方案中,张力剂在最终产品中可以上述范围中的一个或多个范围存在于组合物和/或制剂中。

[0337] 在一些实施方案中,本文所述的组合物和/或制剂可以具有以下渗透压:至少约0mOsm/L、至少约5mOsm/L、至少约25mOsm/L、至少约50mOsm/L、至少约75mOsm/L、至少约100mOsm/L、至少约150mOsm/L、至少约200mOsm/L、至少约250mOsm/L、至少约310mOsm/L、或者至少约450mOsm/L。在某些实施方案中,本文所述的组合物和/或制剂可以具有以下渗透压:小于或等于约450mOsm/L、小于或等于约310mOsm/L、小于或等于约250mOsm/L、小于或等于约200mOsm/L、小于或等于约150mOsm/L、小于或等于约100mOsm/L、小于或等于约75mOsm/L、小于或等于约50mOsm/L、小于或等于约25mOsm/L、或者小于或等于约5mOsm/L。上述范围的组合也是可能的(例如至少约0mOsm/L且小于或等于约50mOsm/L的渗透压)。其它范围也是可能的。

[0338] 在本领域中应当了解的是,包含粒子的制剂的离子强度可能影响粒子的多分散性。多分散性是制剂中粒度的异质性的量度。粒度的异质性可能是由于单个粒度的差异和/或在制剂中存在聚集。如果粒子具有基本上相同的尺寸、形状和/或质量,那么包含所述粒子的制剂被认为是基本上均质的或“单分散的”。包含具有不同尺寸、形状和/或质量的粒子的制剂被认为是异质的或“多分散的”。

[0339] 包含粒子的制剂的离子强度还可能影响粒子的胶体稳定性。举例来说,制剂的相对高的离子强度可能引起制剂的粒子凝结并且因此可能使制剂不稳定。在一些实施方案中,通过粒子间排斥力使包含粒子的制剂稳定。举例来说,粒子可以带电荷或带静电荷。两个带电荷的粒子可以彼此排斥,从而防止碰撞和聚集。当粒子间排斥力变弱或变成引力时,粒子可能开始聚集。举例来说,当制剂的离子强度增加到一定水平时,粒子的电荷(例如负

电荷)可能被制剂中存在的带相反电荷的离子(例如溶液中的 Na^+ 离子)中和。因此,所述粒子可能发生碰撞并且彼此粘合而形成具有更大尺寸的聚集体(例如簇集体或絮凝物)。所形成的粒子聚集体的尺寸也可能不同,并且因此,制剂的多分散性也可能增加。举例来说,当制剂的离子强度增加到超过一定水平时,包含具有相似尺寸的粒子的制剂可能变成包含具有不同尺寸的粒子的制剂(例如归因于聚集)。在聚集的过程中,聚集体的尺寸可能增长并且最终沉降到容器的底部,并且所述制剂被认为是胶体不稳定的。一旦制剂中的粒子形成聚集体,就通常难以使这些聚集体瓦解成单个粒子。

[0340] 本文所述的某些制剂显示出意想不到的特性,尤其是在制剂中一种或多种离子张力剂(例如盐,如 NaCl)以一定浓度的存在实际上降低了或维持了制剂中存在的粒子的聚集度和/或不显著增加聚集。参见例如实施例14。在某些实施方案中,在将一种或多种离子张力剂添加到制剂中时,制剂的多分散性降低、相对恒定、或不发生显著量的变化。

[0341] 举例来说,在一些实施方案中,在增添的离子强度存在下和/或当组合物和/或制剂的增添的离子强度保持相对恒定或增加(例如在形成工艺和/或稀释工艺期间)时,组合物和/或制剂的多分散性相对恒定。在某些实施方案中,当离子强度增加至少50%时,多分散性增加小于或等于约200%、小于或等于约150%、小于或等于约100%、小于或等于约75%、小于或等于约50%、小于或等于约30%、小于或等于约20%、小于或等于约10%、小于或等于约3%、或者小于或等于约1%。在某些实施方案中,当离子强度增加至少50%时,多分散性增加大于或等于约1%、大于或等于约3%、大于或等于约10%、大于或等于约30%、或者大于或等于约100%。上述范围的组合是可能的(例如多分散性增加小于或等于50%且大于或等于1%)。其它范围也是可能的。

[0342] 可以通过多种手段,如将一种或多种离子张力剂(例如盐,如 NaCl)添加到制剂中来控制(例如增加)本文所述的制剂的离子强度。在某些实施方案中,本文所述的制剂的离子强度大于或等于约0.0005M、大于或等于约0.001M、大于或等于约0.003M、大于或等于约0.01M、大于或等于约0.03M、大于或等于约0.1M、大于或等于约0.3M、大于或等于约1M、大于或等于约3M、或者大于或等于约10M。在某些实施方案中,本文所述的制剂的离子强度小于或等于约10M、小于或等于约3M、小于或等于约1M、小于或等于约0.3M、小于或等于约0.1M、小于或等于约0.03M、小于或等于约0.01M、小于或等于约0.003M、小于或等于约0.001M、或者小于或等于约0.0005M。上述范围的组合是可能的(例如大于或等于约0.01M且小于或等于约1M的离子强度)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,本文所述的制剂的离子强度是约0.1M。在某些实施方案中,本文所述的制剂的离子强度是约0.15M。在某些实施方案中,本文所述的制剂的离子强度是约0.3M。

[0343] 在某些实施方案中,在将一种或多种离子张力剂添加到制剂中时,制剂的多分散性不发生变化。在某些实施方案中,在将一种或多种离子张力剂添加到制剂中时,多分散性不显著增加。在某些实施方案中,在将一种或多种离子张力剂添加到制剂中时,多分散性增加到本文所述的水平。

[0344] 本文所述的制剂的多分散性可以通过多分散指数(PDI)来测量。PDI被用于描述粒度分布的宽度并且经常通过对由动态光散射(DLS)测量的强度自相关函数进行累积量分析来计算。这些参数的计算在标准ISO 13321:1996E和ISO 22412:2008中加以定义。PDI是无量纲的,并且当通过DLS测量时按比例缩放,使得小于0.05的值指示高度单分散的样品,而

大于0.7的值指示非常宽的尺寸分布。在某些实施方案中,本文所述的制剂和/或组合物的PDI小于或等于约1、小于或等于约0.9、小于或等于约0.8、小于或等于约0.7、小于或等于约0.6、小于或等于约0.5、小于或等于约0.4、小于或等于约0.3、小于或等于约0.2、小于或等于约0.15、小于或等于约0.1、小于或等于约0.05、小于或等于约0.01、或者小于或等于约0.005。在某些实施方案中,本文所述的制剂和/或组合物的PDI大于或等于约0.005、大于或等于约0.01、大于或等于约0.05、大于或等于约0.1、大于或等于约0.15、大于或等于约0.2、大于或等于约0.3、大于或等于约0.4、大于或等于约0.5、大于或等于约0.6、大于或等于约0.7、大于或等于约0.8、大于或等于约0.9、或者大于或等于约1。上述范围的组合是可能的(例如大于或等于约0.1且小于或等于约0.5的PDI)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,制剂的PDI是约0.1。在某些实施方案中,制剂的PDI是约0.15。在某些实施方案中,制剂的PDI是约0.2。

[0345] 在某些实施方案中,本文所述的组合物和/或制剂可以具有高度分散性并且不倾向于形成聚集体。即使当粒子确实形成聚集体时,聚集体也可以在不对组合物和/或制剂进行剧烈搅动的情况下容易地被分解成单个粒子。

[0346] 一般来说,期望在向受试者施用之前或之时制剂是无菌的。无菌的制剂基本上不含病原性微生物,如细菌、微生物、真菌、病毒、芽孢、酵母、霉菌以及一般与感染相关的其它微生物。在一些实施方案中,可以对包括本文所述的包衣粒子的组合物和/或制剂进行无菌工艺和/或其它灭菌工艺。无菌工艺通常涉及通过诸如热、 γ 辐照、环氧乙烷或过滤等处理对制剂的组分、最终制剂和/或药物产品的容器闭合件进行灭菌,然后在无菌环境中组合。在一些情况下,无菌工艺是优选的。在其它实施方案中,最终灭菌是优选的。

[0347] 其它灭菌方法的示例包括辐射灭菌(例如 γ 辐射、电子辐射或x射线辐射)、热灭菌、无菌过滤、以及环氧乙烷灭菌。术语“辐射”与“辐照”在本文可互换使用。不同于其它灭菌方法,辐射灭菌具有高穿透能力和即时作用的优势,且在一些情况下不需要控制温度、压力、真空或湿度。在某些实施方案中,用于对本文所述的包衣粒子进行灭菌的辐射是 γ 辐射。可以足以杀死包衣粒子中或包衣粒子上大部分的或基本上全部的微生物的量施加 γ 辐射。本文所述的包衣粒子的温度和辐射率在整個 γ 辐射期间可以是相对恒定的。 γ 辐照可以在任何合适的温度(例如环境温度、约40℃、约30℃至约50℃)进行。除非另外指明,否则本文所述的 γ 辐照的测量指的是在约40℃进行的测量。

[0348] 在其中使用灭菌工艺的实施方案中,可能期望所述工艺:(1)不显著改变本文所述的包衣粒子的粒度;(2)不显著改变本文所述的包衣粒子的活性成分(如药物)的完整性;以及(3)在所述工艺期间或之后不产生不可接受浓度的杂质。在某些实施方案中,在所述工艺期间或之后产生的杂质是本文所述的包衣粒子的活性成分的降解物。举例来说,当活性成分是依碳氯替泼诺(LE)时,LE的降解物可以包括11 β ,17 α -二羟基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17-甲酸(PJ-90)、17 α -[(乙氧羰基)氧基]-11 β -羟基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 β -甲酸(PJ-91)、17 α -[(乙氧羰基)氧基]-11 β -羟基-3-氧代雄甾-4-烯-17-甲酸氯甲酯(tetradeca)和/或17 α -[(乙氧羰基)氧基]-3,11-二氧代雄甾-1,4-二烯-17-甲酸氯甲酯(11-keto),如图22中所示。

[0349] 在某些实施方案中,用于对本文所述的组合物和/或制剂进行灭菌的工艺引起一种或多种降解物以如下量存在于制剂中:少于或等于约10重量%(相对于未降解药物的重

量)、少于或等于约3重量%、少于或等于约2重量%、少于或等于约1.5重量%、少于或等于约1重量%、少于或等于约0.9重量%、少于或等于约0.8重量%、少于或等于约0.7重量%、少于或等于约0.6重量%、少于或等于约0.5重量%、少于或等于约0.4重量%、少于或等于约0.3重量%、少于或等于约0.2重量%、少于或等于约0.15重量%、少于或等于约0.1重量%、少于或等于约0.03重量%、少于或等于约0.01重量%、少于或等于约0.003重量%、或者少于或等于约0.001重量%。在一些实施方案中,所述工艺在制剂中产生以下量的降解物:大于或等于约0.001重量%、大于或等于约0.003重量%、大于或等于约0.01重量%、大于或等于约0.03重量%、大于或等于约0.1重量%、大于或等于约0.3重量%、大于或等于约1重量%、大于或等于约3重量%、或者大于或等于约10重量%。上述范围的组合也是可能的(例如少于或等于约1重量%且大于或等于约0.01重量%)。其它范围也是可能的。

[0350] 在一些实施方案中,经受 γ 辐照的组合物和/或制剂包括具有处于上述范围中的一个或多个范围的浓度的降解物。在一组实施方案中,药物是依碳酸氯替泼诺并且降解物是PJ-90、PJ-91、tetradeca和/或11-keto。在某些实施方案中,所述降解物中的一种或多种或每一种以上述范围中的一个或多个范围(例如少于或等于约1重量%、少于或等于约0.9重量%、少于或等于约0.8重量%、少于或等于约0.7重量%、少于或等于约0.6重量%、少于或等于约0.5重量%、少于或等于约0.4重量%、少于或等于约0.3重量%、少于或等于约0.2重量%、或者少于或等于约0.1重量%)存在于组合物和/或制剂中。其它范围也是可能的。

[0351] 在一些实施方案中,在组合物和/或制剂中包括一种或多种添加剂以有助于实现相对低量的一种或多种降解物。举例来说,如实施例13中所述,与不包括甘油的依碳酸氯替泼诺制剂相比,依碳酸氯替泼诺制剂中甘油的存在使得在使用 γ 辐照对制剂进行灭菌之后,降解物tetradeca的量相对较低。

[0352] 当在灭菌工艺中使用 γ 辐照时,所使用的 γ 辐射的累积量可以变化。在某些实施方案中, γ 辐射的累积量大于或等于约0.1kGy、大于或等于约0.3kGy、大于或等于约1kGy、大于或等于约3kGy、大于或等于约10kGy、大于或等于约30kGy、大于或等于约100kGy、或者大于或等于约300kGy。在某些实施方案中, γ 辐射的累积量小于或等于约0.1kGy、小于或等于约0.3kGy、小于或等于约1kGy、小于或等于约3kGy、小于或等于约10kGy、小于或等于约30kGy、小于或等于约100kGy、或者小于或等于约300kGy。上述范围的组合是可能的(例如大于或等于约1kGy且小于或等于约30kGy)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,利用多次剂量的辐射来实现所需的累积辐射剂量。

[0353] 本文所述的组合物和/或制剂可以具有任何合适的pH值。除非另有规定,否则术语“pH值”指的是在环境温度(例如约20℃、约23℃或约25℃)测量的pH值。组合物和/或制剂具有例如酸性pH值、中性pH值、或碱性pH值,并且可以取决于例如要将组合物和/或制剂递送到体内何处。在某些实施方案中,组合物和/或制剂具有生理pH值。在某些实施方案中,组合物和/或制剂的pH值是至少约1、至少约2、至少约3、至少约4、至少约5、至少约6、至少约6.2、至少约6.4、至少约6.6、至少约6.8、至少约7、至少约7.2、至少约7.4、至少约7.6、至少约7.8、至少约8、至少约8.2、至少约8.4、至少约8.6、至少约8.8、至少约9、至少约10、至少约11、或者至少约12。在某些实施方案中,组合物和/或制剂的pH值小于或等于约12、小于或等于约11、小于或等于约10、小于或等于约9、小于或等于约8.8、小于或等于约8.6、小于或等于约8.4、小于或等于约8.2、小于或等于约8、小于或等于约7.8、小于或等于约7.6、小于或

等于约7.4、小于或等于约7.2、小于或等于约7、小于或等于约6.8、小于或等于约6.6、小于或等于约6.4、小于或等于约6.2、小于或等于约6、小于或等于约5、小于或等于约4、小于或等于约3、小于或等于约2、或者小于或等于约1。上述范围的组合是可能的(例如至少约5且小于或等于约8.2的pH值)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,本文所述的组合物和/或制剂的pH值是至少约5并且小于或等于约8。

[0354] 用于治疗眼部病况的方法、组合物以及制剂

[0355] 哺乳动物的眼是包含外覆盖物的复杂器官,所述外覆盖物包括巩膜(眼外部坚韧的白色部分)和角膜(覆盖瞳孔和虹膜的透明外部)。眼的示例性示意图示于图15A中。如图15A中在中间横截面上以图示方式所示,从前部到后部,眼100包括以下特征,所述特征包括但不限于:角膜105、虹膜110(可以响应于环境光而打开和闭合的帘样特征)、结膜115(由稀薄的复层柱状上皮构成,覆盖巩膜,并且衬于眼睑的内侧)、泪膜120(其可以包括油层、水层以及粘液层,其中一个或多个粘液层具有多种功能,如用作泪膜的锚定部以及帮助它粘附到眼上)、角膜上皮125(覆盖角膜前面的多个细胞层,充当保护角膜的屏障、阻止泪液中的流体自由流动、以及防止细菌进入)、前房130(填充有被称作房水135的水样透明流体并且由前面的角膜和虹膜界定的中空特征)、晶状体140(连同角膜一起有助于使光折射从而在视网膜上聚焦的透明双凸面结构)、睫状体145(由睫状肌和睫状突构成的圆周组织)、睫状小带146(连接睫状体与晶状体的纤维束环)、后房148(前面由虹膜并且后面由睫状小带和睫状体界定的狭窄空间并且也容纳房水)、视网膜150、黄斑155、巩膜160、视神经165(也被称为颅神经,从视网膜向脑传递视觉信息)、脉络膜170、以及玻璃体房175(填充有被称作玻璃体液180的粘性流体)。玻璃体房占据了眼内部容积的约2/3,而前房和后房占据了眼内部容积的约1/3。

[0356] 如图15B中以图示方式所示,在眼中,在球结膜116(覆盖眼球,在巩膜上方,与下层巩膜紧密结合,并且随着眼球运动而运动)、睑结膜117(衬于眼睑内)、结膜穹窿118(在球结膜与睑结膜之间形成接合部并且允许眼睑和眼球自由运动的疏松且具柔性的组织)以及角膜处存在多个粘液层。这些粘液层形成与局部施用的药物接触的完整表面。因此,局部施用的药物通常必须穿过这些粘液层以到达各种下层眼组织。

[0357] 如图15A中以图示方式所示,以大括弧190描绘的眼前部或者眼前节或前段一般包括位于晶状体囊144(具有弹性并且使晶状体保持在恒定张力下的透明膜样结构)的后壁142或睫状肌前面的组织或流体。眼前部包括例如结膜、角膜、虹膜、泪膜、前房、后房、晶状体和晶状体囊以及使前眼部区域或部位血管化、维持或受神经支配的血管、淋巴管和神经。

[0358] 如图15A中以图示方式所示,以大括弧195描绘的眼后部或者眼后节或后段一般包括位于晶状体囊的后壁或睫状肌后面的组织或流体。眼后部包括例如脉络膜、巩膜(位于经过晶状体囊后壁的平面后方的位置上)、玻璃体液、玻璃体房、视网膜、黄斑、视神经、以及使后眼部区域或部位血管化或受神经支配的血管和神经。

[0359] 如下文所更详细地描述,在一些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以用于诊断、预防、治疗或处理处于眼后部,如处于视网膜、黄斑、脉络膜、巩膜和/或葡萄膜处的疾病或病况。

[0360] 视网膜是眼中分10层的精密神经组织膜,其与视神经相连续,接收外部对象的图像并且将视觉冲动通过视神经传递到脑中。视网膜是柔软的和半透明的并且含有视紫红

质。它由外色素层和分九层的视网膜感觉层 (retina proper) 组成。这九层从最内层开始是内界膜、视层 (stratum opticum)、神经节细胞层、内丛状层、内核层、外丛状层、外核层、外界膜、以及视杆视锥层。视网膜的外表面与脉络膜接触；内表面与玻璃体接触。视网膜在前部较薄，它在前部几乎一直延伸到睫状体，并且除了在后表面正中央处的薄弱点 (在此处聚焦是最好的) 以外，视网膜在后部较厚。光感受器在前部终止于睫状体处的锯齿状锯齿缘，但视网膜的膜延伸超过睫状突和虹膜的后部。如果视网膜暴露于直射的阳光，那么它会变得混浊和不透明。

[0361] 黄斑或黄斑部 (macula lutea) 是接近人眼视网膜中央的椭圆形的高度色素沉着的黄色斑点。它具有约5mm的直径并且在组织学上常常被定义为具有两层或更多层神经节细胞。靠近它中央的是中心凹，所述中心凹是眼中含有最大浓度的视锥细胞并且产生中心高分辨率视力的小凹陷。黄斑还含有旁中心凹 (parafovea) 和中心凹周 (perifovea)。由于黄斑的颜色是黄色的，因此它吸收了进入眼中的过量蓝光和紫外光，并且充当了视网膜的这一区域的天然遮阳物 (sunblock) (类似于太阳眼镜)。这种黄色源于它的叶黄素和玉米黄质的含量，所述叶黄素和玉米黄质是来源于饮食的黄色叶黄素类胡萝卜素。在黄斑处以玉米黄质为主，而在视网膜中的其它区域以叶黄素为主。有一些证据表明这些类胡萝卜素保护色素沉着的区域避免某些类型的黄斑变性。黄斑的结构是特化用于高敏度的视力。在黄斑内是含有高密度的视锥 (具有高敏度的光感受器) 的中心凹和中心小凹。

[0362] 脉络膜也被称为脉络膜 (choroidea) 或脉络层 (choroid coat)，是眼的血管层，它含有结缔组织并且位于视网膜与巩膜之间。人脉络膜在眼的远后端处是最厚的 (0.2mm)，而在边远区域，它逐渐变窄到0.1mm。脉络膜为视网膜的外层提供氧和营养。脉络膜连同睫状体和虹膜一起形成葡萄膜。

[0363] 巩膜指的是覆盖眼球后六分之五的坚韧的无弹性的不透明膜。它维持了眼球的大小和形态并且与使眼球运动的肌肉连接。在后部，它被视神经穿过并且与透明的角膜一起构成了覆盖眼球的三层膜的最外层。

[0364] 葡萄膜指的是眼的处于巩膜下方的纤维膜，它包括虹膜、睫状体以及脉络膜。

[0365] 眼科疗法可以通过向眼外表面局部地施用诸如滴眼剂等组合物来进行。滴眼剂施用由于它的方便性、无创性、局限的作用以及相对的患者舒适度而是迄今为止向眼递送药物的最理想途径。然而，以溶液 (例如眼用溶液) 形式向眼局部施用的药物可能因引流和流泪而从眼表面被快速地清除。以粒子 (例如眼用悬浮液) 形式向眼局部施用的药物通常会被眼中的粘液层或泪膜截留。眼的天然清除机制将被截留在所述层中的物质去除，并且因此，被截留在这一层中的药物也被快速地清除。因此，通过局部施用途径在眼中，特别是在眼后部中，如后巩膜、葡萄膜 (位于眼的中间血管层中，由虹膜、睫状体以及脉络膜构成)、玻璃体、脉络膜、视网膜以及视神经乳头 (ONH)，或甚至角膜的内部部分中实现所需的药物水平往往是困难的。

[0366] 举例来说，角膜和结膜天然地由3-40 μ m的粘液层覆盖。如图15C中以图示方式所示，外层包含分泌的粘蛋白310 (通过粘蛋白转换和眨眼快速地清除)，所述粘蛋白的主要作用是从眼的水层305中截留和消除过敏原、病原体以及碎片 (包括药物粒子)。内层 (厚度最多500nm) 由拴系到上皮315 (糖萼) 上的粘蛋白形成，所述粘蛋白保护下层组织免受磨损应力损伤并且不太快速地被清除。不希望受理论所束缚，认为常规的粒子 (CP；即非MPP) 被截

留在外部粘液层中并且容易从眼部表面被清除。因此,常规的粒子可能在这些粒子中所含的药物可以被转移到眼的其它部分(例如通过扩散或其它机制)之前被清除。相反,本文所述的粒子(例如MPP)可以避免与分泌的粘蛋白粘着,并且因此可以穿透外周粘液层并且到达缓慢清除的糖萼,从而延长了粒子的停留时间并且使药物释放持续(图15C)。这表明本文所述的粒子可以远比被截留在外部粘液中的CP有效地向下层组织(角膜、结膜等)递送药物。此外,本文所述的制剂可以在整个眼表面上产生粒子和/或药剂的均匀覆盖,其中没有本文所述的包衣的常规制剂由于它们被固定在粘液中而可能不会如此均匀地散布。因此,本文所述的制剂可以通过更均匀的覆盖来增强功效。这进而连同更高的浓度一起可以增强穿过粘液的穿透性。

[0367] 此外,使用本文所述的粒子进行局部施用可以解决与其它向眼的递送方式(如注射方法以及使用局部凝胶或插入物)相关的一些挑战。注射方法可以有效地向眼后部递送药物,但这些方法是有创性的并且可能不是理想的。可能有助于向眼递送药物的其它递送方法,如局部凝胶和/或各种插入物从患者舒适度的观点来看也不太理想。

[0368] 存在其它与向眼局部施用有关的挑战。眼对药剂的吸收受到确保眼正常发挥功能的一些保护性机制和其它伴随的因素严重限制,所述因素是例如:滴注溶液的引流;流泪和泪液转换;代谢;泪液蒸发;无成效的(non-productive)吸收/吸附;有限的角膜区域和不良的角膜渗透性;以及由泪液蛋白结合。因此,能够在眼表面实现并且维持高浓度的药剂的滴眼剂达延长的持续时间将是理想的。

[0369] 举例来说,当眼中流体的体积超过7微升至10微升的正常泪液体积时,所施用的剂量通过鼻泪管系统被引流到鼻咽和胃肠道中。因此,滴注的剂量(一至两滴,对应于50-100微升)中未通过从眼睑裂中溢出而被消除的部分可能被快速地引流,并且剂量与吸收表面(角膜和巩膜)的接触时间可能缩短到例如最长两分钟。

[0370] 流泪和生理性泪液转换(例如在人类中在正常情况下每分钟16%)可以甚至因滴注轻度刺激性溶液而受到刺激并增多。最终的结果是所施用的药物被稀释以及药剂的损失加速。

[0371] 局部施用的负载药物的微粒和纳米粒子具有延长眼部停留时间和增强药物的局部生物利用度而不会引起与其它持续释放制剂(如凝胶、软膏剂以及插入物)有关的不适的潜能。然而,对于这些粒子来说主要的屏障是眼部表面处(例如睑结膜、球结膜以及角膜处;图15B)的粘液层。这种粘液的天然作用是清除碎片和过敏原,有效地截留并且快速地从眼部表面去除包括负载药物的纳米粒子在内的几乎所有外来粒子。为了延长药物在眼部表面处的停留时间以及将药物递送到更接近下层组织的部位,药物载体/粒子可能需要避免与快速清除的粘液粘着。因此,能够避免与粘液粘着或具有降低的与粘液的粘着性的药物载体/粒子将是理想的。

[0372] 对于向眼中递送有效量的药剂,可以使用高剂量和/或高频率的给药。然而,高剂量的药剂增大了局部副作用和全身副作用的风险。此外,高频率的施用是不合需要的,因为它给患者带来不便,往往造成较差的依从性。因此,通过使用适当的制剂(如本文所述的制剂)改进药剂的粘液穿透性由于可以在不需要使用高剂量和/或高频率给药的情况下实现药剂在眼中的有效浓度而变得有利。

[0373] 此外,不希望受理论所束缚,认为局部施用的药剂可以通过以下三条主要通路中

的一条或多条转移到眼后部:1) 跨玻璃体跨角膜扩散,继而进入到玻璃体中并且随后分布到眼部组织中(图16,通路205);2) 葡萄膜-巩膜途径,即跨角膜扩散,穿过前房,并且通过房水朝向后部组织引流到葡萄膜-巩膜组织(图16,通路210);以及3) 眼周途径,即渗透穿过结膜以进入到眼球筋膜(tenon)的眼周液中,在巩膜周围扩散,继而穿过巩膜、脉络膜以及视网膜扩散(图16,通路215)(Uday B.Kompella和Henry F.Edelhauser;Drug Product Development for the Back of the Eye(《用于眼后部的药物产品研发》),第1版;斯普林格出版社(Springer);2011年)。由于解剖学上的膜屏障(即角膜、结膜以及巩膜)和泪管引流,因此在局部药物施用之后在眼后部获得治疗性药物浓度可能相当具有挑战性。由于与眼后部有关的解剖学屏障和生理屏障,因此到达眼的这一部分是甚至更具挑战性的任务。由于这些屏障不能使用无创性方法来改变,因此在将提高眼部生物利用度并且解决向眼局部施用的其它挑战的眼用组合物和制剂方面的改进将是有益的。

[0374] 可以根据以下事实推断研发这类制剂的紧迫性:视力障碍和失明的主要原因是与眼后段有关的病况。这些病况可以包括而不限于年龄相关眼部变性疾病,如年龄相关黄斑变性(AMD)、增生性玻璃体视网膜病(PVR)、视网膜眼部病况、视网膜损伤、黄斑水肿(例如黄斑囊样水肿(CME)或糖尿病性黄斑水肿(DME))、以及眼内炎。青光眼往往被认为是影响房水流动(并且因此影响眼内压(IOP))的前房病况,但它也具有后段组成部分。事实上,某些形式的青光眼的特征并不在于高IOP,而主要仅在于视网膜变性。

[0375] 在某些实施方案中,这些病况和其它病况可以使用本文所述的粘液穿透性粒子、组合物以及制剂来治疗、诊断、预防或处理。举例来说,可以利用含有粘液穿透性粒子的滴眼剂的局部施用在不对患者进行有创性程序(如玻璃体内注射)的情况下向眼后部有效地递送抗AMD药物并且治疗AMD。或者,举例来说,可以利用含有负载抗炎药(例如皮质类固醇或NSIAD)的粘液穿透性粒子的滴眼剂的局部施用以降低的给药频率来治疗眼部炎症。

[0376] 本文所述的粒子、组合物以及方法至少部分地由于粒子的粘液穿透特性而可以解决本文所述的与向眼前部和/或眼后部递送药剂有关的挑战。不希望受理论所束缚,认为本文所述的具有粘液穿透特性的粒子能够避免与包覆眼的粘液粘着并且有效地穿过所述粘液。由于这些粒子穿过了眼组织(例如睑结膜、球结膜、角膜或泪膜)的粘液层,因此它们避免了被身体的天然清除机制快速地清除并且实现了在眼前部延长的停留时间。然后在粒子和/或药剂例如通过图16中所述的机制之一朝向眼后部转移时,所述粒子可以溶解和/或可以释放药剂。相反,不具粘液穿透性的粒子或药物可能与粘液粘着,并且可能被身体的天然清除机制快速地清除,使得在施用之后不久在眼前部剩余不足量的粒子或药物。因此,相对低量的粒子或药物可供用于向眼后部转移(例如通过扩散或其它机制)。举例来说,如实施例3和实施例8中所更详细地描述,将包括不能有效地穿透粘液的药剂依碳氯替泼诺(LE)的粒子的市售眼用悬浮液Lotemax[®]与具有Pluronic[®]F127包衣的LE粒子进行比较。这种药物通常用于治疗眼前部组织的炎症。令人惊讶地,当药剂LE的粒子被使得它们具有粘液穿透性的Pluronic[®]F127、Tween80[®]或某些PVA的包衣包覆时,不仅如实施例3和实施例34中所述,向眼前部(例如角膜、虹膜/睫状体、房水)的眼部表面的递送得到显著增强,而且如实施例8中所述,向眼中部和眼后部(例如视网膜、脉络膜以及巩膜)的递送也得到增强。这些结果是出乎意料的,特别是因为LE先前并未显示在作为滴眼剂局部给药时穿透到眼后部。此外,传统观念认为被Pluronic[®]F127包覆的LE粒子将会因流泪而从眼部表面快速地被

冲走,因为许多人先前已经报道纳米级药物粒子高度可溶于含有它们的溶液中,并且因此,预计表现得更像不能持续释放的常规溶液。应当了解的是,虽然本文中的大部分说明涉及对眼后部或眼后段的组织进行治疗、诊断、预防或处理,但本文所述的方法、组合物以及制剂不限于此,并且眼的其它部分可以得益于本文所述的方法、组合物以及制剂。

[0377] 此外,在实施例21和29-33中描述了包括RTK抑制剂(例如索拉非尼、利尼伐尼、MGCD-265、帕唑帕尼、西地尼布以及阿西替尼)的粒子和组合物,所述粒子和组合物表现出RTK抑制剂在眼后部增强的暴露。

[0378] 现在更详细地描述眼中可以通过本文所述的方法、组合物以及制剂靶向或治疗的部分。

[0379] 在一些实施方案中,本文所述的方法、粒子、组合物和/或制剂可以用于靶向和/或治疗受试者的结膜。结膜指的是衬于眼睑的内表面和巩膜的前部的粘膜。睑结膜衬于眼睑的内表面并且是厚的、不透明的并且富含血管的。球结膜是松散连接的、稀薄的并且透明的,覆盖巩膜或眼的前三分之一。

[0380] 在某些实施方案中,本文所述的方法、粒子、组合物和/或制剂可以用于靶向和/或治疗受试者的角膜的全部或部分。角膜指的是眼的凸形透明前部,占眼球的最外层膜的六分之一。它允许光穿过它到达晶状体。角膜是具有以下五层的纤维结构:前角膜上皮,与结膜的上皮相连续;前界层(前弹力膜(Bowman's membrane));固有基质(substantial propria);后界层(后弹力膜(Descemet's membrane));以及前房的内皮(皮肤角质层)。它是致密的、厚度均一的并且无血管的,并且它像穹窿一样突出在巩膜以外,所述巩膜形成眼的最外层膜的其余六分之五。角膜曲度在不同的个体之间以及在同一个人处于不同的年龄阶段时有所不同;年轻时的曲度比年老时的曲度更明显。

[0381] 在一些实施方案中,本文所述的方法、粒子、组合物和/或制剂可以用于靶向和/或治疗受试者的眼后部或眼后段内的部分,如视网膜、脉络膜和/或巩膜。从眼内侧开始并朝向眼后部,处于眼后部的三个主要层是视网膜,它含有神经;脉络膜,它含有血液供给;以及巩膜,它是眼白。

[0382] 在一些实施方案中,本文所述的方法、粒子、组合物和/或制剂可以用于治疗、诊断、预防或处理眼部病况,即影响或累及眼或眼的一个或多个部分或区域的疾病、病痛或病况。从广义上讲,眼包括眼球和构成眼球的组织和流体、眼周肌肉(如斜肌和直肌)以及眼球内或靠近眼球的视神经部分。

[0383] 在一些实施方案中,本文所述的方法、粒子、组合物和/或制剂可以用于治疗、诊断、预防或处理受试者眼前部的眼部病况。一般来说,如本文所述,眼前部(或者前节或前段)眼部病况是影响或累及眼前部的组织或流体的疾病、病痛或病况。眼前部的眼部病况包括例如以下的疾病、病痛或病况:手术后炎症;葡萄膜炎;感染;无晶状体;假晶状体;散光;眼睑痉挛;白内障;结膜疾病;结膜炎;角膜疾病;角膜溃疡;干眼综合征;眼睑疾病;泪器疾病;泪管阻塞;近视;老花眼;瞳孔病症;角膜新血管生成;屈光异常以及斜视。在一些实施方案中,青光眼可以被认为眼前部的眼部病况,因为青光眼治疗的临床目标可以是降低眼前房中房水的高压(即降低眼内压)。

[0384] 在一些实施方案中,本文所述的方法、粒子、组合物和/或制剂可以用于治疗、诊断、预防或处理受试者眼后部的眼部病况。一般来说,如本文所述,眼后部或后眼部病况是

主要影响或累及眼后部的组织或流体的疾病、病痛或病况。后眼部病况可以包括诸如以下的疾病、病痛或病况：眼内黑色素瘤；急性黄斑视神经网膜病；白塞氏病 (Behcet's disease)；脉络膜新血管生成；葡萄膜炎；糖尿病性葡萄膜炎；组织胞浆菌病；感染，如真菌或病毒引起的感染；黄斑变性，如急性黄斑变性、非渗出性年龄相关的黄斑变性以及渗出性年龄相关的黄斑变性；水肿，如黄斑水肿（例如黄斑囊样水肿 (CME) 和糖尿病性黄斑水肿 (DME)）；多灶性脉络膜炎；影响后眼部部位或位置的眼部创伤；眼部肿瘤；视网膜病症，如视网膜中央静脉阻塞、糖尿病性视网膜病（包括增生性糖尿病性视网膜病）、增生性玻璃体视网膜病 (PVR)、视网膜动脉阻塞性疾病、视网膜脱离、葡萄膜炎视网膜病；交感性眼炎；伏格特-小柳-原田 (Vogt Koyanagi-Harada, VKH) 综合征；葡萄膜扩散 (uveal diffusion)；由眼部激光治疗所引起或受眼部激光治疗影响的后眼部病况；由下列因素引起或受下列因素影响的后眼部病况：光动力学疗法、光凝术、放射性视网膜病、视网膜前膜病症、视网膜分支静脉阻塞、前部缺血性视神经病、非视网膜病糖尿病性视网膜功能障碍、色素性视网膜炎、视网膜母细胞瘤以及青光眼。在一些实施方案中，青光眼可以被认为是一种后眼部病况，因为治疗目标是防止因视网膜细胞或视神经细胞受损或丧失而导致的视力丧失或降低所述视力丧失的出现率（即神经保护作用）。

[0385] 在一些实施方案中，本文所述的方法、粒子、组合物和/或制剂可以用于治疗、诊断、预防或处理受试者的干眼症。干眼症是泪液不足以润滑和滋养眼的一种病况。泪液对于维持眼的前表面健康和提供清晰的视野来说是必要的。患有干眼症的人不产生足够的泪液或者泪液的质量较差。干眼症是一种常见的并且往往是慢性的问题，特别是在年龄较大的成年人中。

[0386] 随着眼睑的每一次眨动，泪液散布于被称作角膜的眼的前表面上。泪液提供了润滑作用，降低了眼感染的风险，将眼中的异物冲走，并且保持眼表面光滑和清洁。眼中过量的泪液流入处于眼睑的内眼角中的小引流管中，所述引流管在鼻后部引流。泪液是由眼睑中和眼睑周围的若干腺体（例如泪腺）产生的。泪液的产生伴随年龄、各种医学病况或因某些药物的副作用而倾向于减少。诸如风和干燥气候等环境条件也可以通过增加泪液蒸发而影响泪液的体积。当正常的泪液产生量减少或泪液从眼中过快地蒸发时，可以产生干眼症的症状。

[0387] 最常见形式的干眼症归因于泪液的水层的量不足。这种病况被称作干燥性角结膜炎 (KCS)，也被称为干眼综合征。

[0388] 对于干眼症的治疗旨在恢复或维持眼中泪液的正常量以便使干燥和相关的不适减到最低程度并且维持眼健康。这些目标可以通过不同的途径来实现，如提高泪腺的泪液产生、调节结膜的粘蛋白产生以及抑制眼组织的炎症。举例来说，**Restasis®** (0.05% 环孢菌素) 是降低结膜和泪腺中T细胞的活性的免疫抑制剂。在研发新的干眼症治疗中的挑战包括鉴定潜在的疾病和原因、观测到结果的时间长度 (3-6个月)、以及治疗仅可以在干眼症人群中的10%-15%中起作用的事实。药物递送也可能是一种挑战。尽管在干眼症的治疗中所靶向的眼组织处于眼前部，但仍可能有一部分局部施用的药剂被结膜、泪膜以及角膜中的粘液固定。在一些实施方案中，本文所述的粒子、制剂以及组合物可以通过有助于药剂有效地递送到适当的组织、促进粒子在眼表面上更均匀的和/或广泛的覆盖、和/或避免粒子/药剂被清除或使粒子/药剂的清除减到最低程度来解决这些问题。

[0389] 在一些实施方案中,本文所述的方法、粒子、组合物和/或制剂可以用于治疗、诊断、预防或处理受试者眼中的炎症。炎症与多种眼部病症有关。炎症也可能由包括白内障手术在内的许多眼科手术程序引起。常常使用皮质类固醇作为眼部抗炎剂,然而,它们通常需要高频率的给药。

[0390] 为了防止手术后炎症,可以预防性地给予类固醇或NSAID(非类固醇抗炎药)。当前对手术后炎症的治疗包括类固醇(例如**Lotemax**[®](0.5%依碳酸氯替泼诺)、**Durezol**[®](0.05%二氟泼尼酯)、**PredMild**[®](0.12%乙酸泼尼松龙)、以及**Omnipred**[®](1%乙酸泼尼松龙))和NSAID(例如**Bromday**[®](0.09%溴芬酸)、**Nevanac**[®](0.1%奈帕芬胺)、**Acular LS**[®](0.4%酮咯酸氨丁三醇)、**Acuvail**[®](0.45%酮咯酸氨丁三醇)、**Toradol**[®](酮咯酸氨丁三醇)、**Sprix**[®](酮咯酸氨丁三醇)、**Voltaren**[®](0.1%双氯芬酸)、**Aclonac**[®](双氯芬酸)、以及**Cataflam**[®](双氯芬酸)。对于治疗手术后炎症来说最大的挑战之一是依从性,因为滴眼剂从眼表面被快速清除,因此大部分当前市售的类固醇或NSAID滴眼剂必须每天施用多次以实现并且维持治疗作用。在一些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以包括这些类固醇药剂中的一种或多种。举例来说,如实施例中所更详细地描述,与相等剂量的不包括合适的聚合包衣的商业制剂相比,包括本文所述的某些聚合包衣的依碳酸氯替泼诺(**Lotemax**[®]的成分)的粒子在新西兰白兔的各种眼部组织中产生显著更高的药物水平。这一数据表明所述包衣粒子与商业制剂相比可以每天施用更少的次数来实现并且维持治疗作用。

[0391] 多种局部NSAID制剂(例如**Bromday**[®](0.09%溴芬酸))是可在市场上获得的。表17提供了有关这些制剂、它们对应的商品名、活性药物成分(API)、给药浓度以及给药频率的列表。这些制剂中的大多数(即**Bromday**[®]、**Flurbiprofen**[®]、**Acular**[®]以及**Voltaren**[®])是以活性成分完全被溶解的溶液形式提供的。

[0392] 已经发现,溴芬酸容易通过内酰胺的形成而在溶液中降解,特别是在低于中性pH值的情况下(表18)。表18中的数据显示当降低含有溴芬酸钠的水溶液的pH值(例如从pH 7.8降低到pH 5.8)时,观测到更多的溴芬酸降解物。

[0393] 为了增强溴芬酸的局部递送,这进而可以转换成较低的剂量以改进安全性或增强对眼中部和眼后部的病况的治疗,可能期望将溴芬酸配制成包含溴芬酸核心的MPP的悬浮液。此外,将溴芬酸配制成MPP的悬浮液可以允许溴芬酸在制剂中的浓度增加而基本上不增加降解物的浓度(例如与溴芬酸的水溶液相比)。然而,由于溴芬酸钠相对高的水溶解度而难以将它配制成固体粒子或结晶粒子。在一些实施方案中,例如由于溴芬酸游离酸(溴芬酸FA)在水性**Pluronic**[®]F127存在下显著降解(表19),因此溴芬酸FA也可能难以被研发成贮存稳定性MPP悬浮液制剂。

[0394] 表17. 当前可获得的以局部递送的NSAID为特色的产品。

	商品名	制造商	API	API 的浓度 (% w/v)	治疗频率(每 天滴数)	剂型
[0395]	Bromday [®]	博士伦公司 (Bausch & Lomb)	溴芬酸钠	0.09	1	溶液
	Ocufen [®]	眼力健公司	氟比洛芬	0.03	4	溶液
[0396]	Acular [®] 、 Acular LS [®] 、 Acuvail [®]	眼力健公司	酮咯酸氨 丁三醇	0.4-0.5	2-4	溶液
	Voltaren [®]	诺华公司 (Novartis)	双氯芬酸 钠	0.1	4	溶液
	Nevanac [®]	爱尔康公司	奈帕芬胺	0.1	3	悬 浮 液

[0397] 所列的产品被开处方用于在手术后施用,不同的是Ocufen[®],它在手术之前2小时内施用。

[0398] 表18. 溴芬酸钠在不同的pH值下的化学降解。*

pH值	峰面积%
5.8	3.16
6.8	0.05
7.8	0

[0400] *以在将0.02%溴芬酸钠的水溶液在室温储存5天后溴芬酸的内酰胺降解物的色谱峰面积%来测定溴芬酸钠的化学稳定性。

[0401] 表19. 溴芬酸游离酸在Pluronic[®]F127存在下在未缓冲的水性悬浮液中的化学降解。*

Pluronic [®] F127 的浓度 (% w/v)	溴芬酸 FA 的浓度 (% w/v)	峰面积%
0.50	0.5	12.0 (第 14 天)
5	5	10.2 (第 5 天)

[0403] *以在将溴芬酸游离酸的水性悬浮液在室温储存5天或14天后溴芬酸的内酰胺降解物的色谱峰面积%来测定溴芬酸游离酸的化学稳定性。

[0404] 如本文所述,期望研发在对于向眼局部施用合适的pH值下稳定的包含NSAID(例如溴芬酸、双氯芬酸、酮咯酸或其盐)的组合物。在一些实施方案中,这类组合物包括溴芬酸、双氯芬酸、酮咯酸或其盐的固体粒子或结晶粒子,所述粒子可以有效地穿透粘液。所述粒子可以包括本文所述的一种或多种可以降低粒子的粘膜粘着性的表面改变剂(例如泊洛沙

姆、聚山梨醇酯(例如Tween80[®])、PVA)。

[0405] 在一些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂包括溴芬酸的二价金属盐,如溴芬酸的二价金属盐。举例来说,溴芬酸的二价金属盐可以是相对不溶于水的并且可以包括例如溴芬酸铍、溴芬酸镁、溴芬酸钙、溴芬酸锶、溴芬酸钡、溴芬酸锌、或溴芬酸铜(II)。在一些实施方案中,包括溴芬酸的二价金属盐的粒子可以具有本文所述的范围的水溶解度(例如至少约0.001mg/mL且小于或等于约1mg/mL)。

[0406] 在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂包括双氯芬酸FA。在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂包括双氯芬酸的金属盐,如双氯芬酸的碱土金属盐。在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂包括酮咯酸FA。在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂包括酮咯酸的金属盐,如酮咯酸的碱土金属盐。这些化合物的三价金属盐也是可能的。

[0407] 本文所述的溴芬酸的二价金属盐(例如溴芬酸钙)与溴芬酸钠和/或溴芬酸的其它单价盐相比具有更小的水溶性和更大的疏水性。举例来说,溴芬酸钙在25℃的水溶解度是约0.15mg/mL。与更具水溶性和亲水性的溴芬酸钠相比,溴芬酸的二价金属盐可能更适合于使用本文所述的方法(例如研磨和/或沉淀)加工成MPP。溴芬酸的二价金属盐主要以固体(例如结晶)形式存在于MPP中,因此可能不太易于降解并且在化学上更稳定。此外,包括溴芬酸的二价金属盐的MPP的组合物和/或制剂中溴芬酸的二价金属盐的相对高的浓度不受溴芬酸的二价金属盐的水溶解度和/或降解物的形成所限制。因此,与溶解在溶液中的游离酸形式相比,本文所述的包含溴芬酸的二价金属盐的粒子、组合物和/或制剂可以允许组合物或制剂中的溴芬酸的浓度更高。在一些实施方案中,这些粒子、组合物和/或制剂允许在向眼施用后溴芬酸在眼部组织中的浓度更高。

[0408] 出于本文关于溴芬酸钙和溴芬酸的游离酸形式所论述的类似原因,具有更小的水溶性和亲水性的双氯芬酸FA和其金属盐(例如二价金属盐或三价金属盐)与双氯芬酸钠和/或双氯芬酸的其它单价盐相比可能更适合于被加工成具有粘液穿透性的粒子、组合物和/或制剂。类似地,较酮咯酸氨丁三醇和/或酮咯酸的其它单价盐具有更小的水溶性和亲水性的酮咯酸FA和其金属盐(例如二价金属盐或三价金属盐)可以形成为粘液穿透性粒子、组合物和/或制剂。此外,由于双氯芬酸FA或酮咯酸FA或者其二价金属盐或三价金属盐可以不受它们的水溶解度限制,因此这些化合物可以分别与双氯芬酸钠或酮咯酸氨丁三醇的水性制剂相比更高的浓度存在于本文所述的粒子、组合物和/或制剂中。

[0409] 在某些实施方案中,本文所述的药剂(例如NSAID,如溴芬酸的二价金属盐(例如溴芬酸钙)、双氯芬酸FA、双氯芬酸的金属盐(例如二价金属盐或三价金属盐)、酮咯酸FA或酮咯酸的金属盐(例如二价金属盐或三价金属盐);受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂,如索拉非尼、利尼伐尼、MGCD-265、帕唑帕尼、西地尼布、以及阿西替尼;或皮质类固醇,如LE)以如下量存在于本文所述的组合物和/或制剂中:至少约0.001%w/v、至少约0.003%w/v、至少约0.01%w/v、至少约0.02%w/v、至少约0.05%w/v、至少约0.1%w/v、至少约0.2%w/v、至少约0.3%w/v、至少约0.4%w/v、至少约0.5%w/v、至少约0.6%w/v、至少约0.8%w/v、至少约1%w/v、至少约1.5%w/v、至少约2%w/v、至少约3%w/v、至少约4%w/v、至少约5%w/v、至少约6%w/v、至少约8%w/v、至少约10%w/v、至少约20%w/v、至少约30%w/v、至少约40%w/v、或者至少约50%w/v。在某些实施方案中,药剂以如下量存在于本文所述的组合物和/

或制剂中：少于或等于约50%w/v、少于或等于约40%w/v、少于或等于约30%w/v、少于或等于约20%w/v、少于或等于约10%w/v、少于或等于约8%w/v、少于或等于约6%w/v、少于或等于约5%w/v、少于或等于约4%w/v、少于或等于约3%w/v、少于或等于约2%w/v、少于或等于约1.5%w/v、少于或等于约1%w/v、少于或等于约0.8%w/v、少于或等于约0.6%w/v、少于或等于约0.5%w/v、少于或等于约0.4%w/v、少于或等于约0.3%w/v、少于或等于约0.2%w/v、少于或等于约0.1%w/v、少于或等于约0.05%w/v、少于或等于约0.02%w/v、少于或等于约0.01%w/v、少于或等于约0.003%w/v、或者少于或等于约0.001%w/v。上述范围的组合也是可能的（例如至少约0.5%w/v且少于或等于5%w/v）。其它范围也是可能的。

[0410] 在某些实施方案中，溴芬酸的二价金属盐（例如溴芬酸钙）以约0.09%w/v或更大量存在于本文所述的组合物和/或制剂中。在某些实施方案中，溴芬酸的二价金属盐（例如溴芬酸钙）以约0.5%w/v或更大量存在于本文所述的组合物和/或制剂中。在某些实施方案中，双氯芬酸FA或酮咯酸FA或者其金属盐（例如二价金属盐或三价金属盐）以约0.5%w/v或更大量存在于本文所述的组合物和/或制剂中。

[0411] 在一些实施方案中，包括溴芬酸的二价金属盐或本文所述的其它药剂的MPP的组合物和/或制剂可以具有对眼不具刺激性的pH值，如弱碱性pH值（例如pH 8）、生理pH值（即约pH 7.4）、基本上中性的pH值（例如约pH 7）、弱酸性pH值（例如约pH 5-6）、或其范围（例如约pH 5-7或pH 6-7）。在这些pH值下，MPP、组合物和/或制剂可以具化学稳定性和胶体稳定性，并且与某些市售制剂相比，可以在眼部组织中实现治疗和/或预防有效的药物水平达更长的持续时间。本文所述的益处可以进一步使得与某些市售制剂相比所需的剂量更低，以使得这种治疗的安全性改进和/或局部递送增强以治疗眼中部和眼后部的病况。

[0412] 在一些实施方案中，本文所述的方法、粒子、组合物和/或制剂可以用于治疗、诊断、预防或处理受试者的青光眼。青光眼是其中视神经以特征模式受损的眼疾病。这可以永久地损伤患眼的视力并且如果不予治疗，则导致失明。它通常与眼（房水）中流体压力升高有关。术语高眼压用于IOP持续升高而没有任何相关的视神经损伤的人。相反，术语正常眼压性青光眼或低眼压性青光眼用于存在视神经损伤以及相关的视野缺失，但具有正常或低的IOP的那些人。

[0413] 神经损伤涉及视网膜神经节细胞以特征模式丧失。存在许多不同亚型的青光眼，但它们都可以被认为是一种类型的视神经病。眼内压升高（例如高于21mmHg或2.8kPa）是对于青光眼来说最重要的并且唯一可缓和的风险因素。然而，一些人可能多年来一直具有高眼压但从未产生损伤，而其他人可以在相对低的眼压下产生神经损伤。未经治疗的青光眼可以导致视神经的永久性损伤和随之而来的视野缺失，随时间推移可以发展成失明。

[0414] 当前对青光眼的治疗可以包括使用增加房水流出的前列腺素类似物（例如Xalatan[®]（0.005%拉坦前列素）、Lumigan[®]（0.03%和0.01%的比马前列素）、以及TravatanZ[®]（0.004%曲伏前列素））；减少房水产生的β-阻断剂（例如Timoptic[®]（0.5%和0.25%的噻吗洛尔））；减少房水产生并且增加流出的α激动剂（例如Alphagan[®]（0.1%和0.15%的酒石酸溴莫尼定））；减少房水产生的碳酸酐酶抑制剂（例如Trusopt[®]（2%多佐胺））；以及增加常规流出的胆碱能药物（缩瞳剂）（例如Isopto[®]（1%、2%以及4%的毛果芸香碱））。在一些实施方案中，本文所述的粒子、制剂以及组合物可以通过促进药剂有效地递

送到适当的组织以及避免药剂被清除或使药剂的清除减到最低程度来解决上文所述的问题。举例来说,本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以包括这些或其它前列腺素类似物、 β -阻断剂、 α 激动剂、碳酸酐酶抑制剂以及胆碱能药物中的一种或多种,并且可以包括本文所述的包衣以促进粒子穿过粘液并且允许有效地递送药剂。

[0415] 在一些实施方案中,本文所述的方法、粒子、组合物和/或制剂可以用于治疗、诊断、预防或处理受试者的葡萄膜炎。葡萄膜炎是葡萄膜的炎症,葡萄膜是眼夹在视网膜与眼白(巩膜)之间的血管层。葡萄膜朝向眼前部延伸并且由虹膜、脉络膜层以及睫状体组成。最常见类型的葡萄膜炎是被称作虹膜炎的虹膜炎(前葡萄膜炎)。葡萄膜炎还可能出现在眼后段(例如脉络膜处)。葡萄膜的炎症可以复发并且如果不予治疗,则可以导致诸如失明等严重的问题(占全世界失明的10%)。早期诊断和治疗对于预防葡萄膜炎的并发症是重要的。

[0416] 当前对葡萄膜炎的治疗包括滴眼剂(例如TobraDex[®](0.1%地塞米松/0.3%妥布霉素)和Zylet[®](0.5%依碳酸氯替泼诺/0.3%妥布霉素));于透明质酸钠中的“凝胶悬浮液”的玻璃体内注射剂(例如Trivaris[®](8%曲安奈德(triamcinolone acetonide)));于羧甲基纤维素和Tween 80中的“水性悬浮液”的玻璃体内注射剂(例如Triesence[®](4%曲安奈德));以及植入物(例如Retisert[®](0.59mg氟西奈德)和Ozurdex[®](0.7mg地塞米松))。还使用口服类固醇和NSAID。在研发新的葡萄膜炎治疗中的挑战包括针对后葡萄膜炎的无创性递送、由于葡萄膜的高度血管形成所致的清除、长期类固醇使用的副作用,如IOP升高和白内障。在一些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以包括可以向受试者局部施用的这些药物中的一种或多种。

[0417] 在一些实施方案中,本文所述的方法、粒子、组合物和/或制剂可以用于治疗、诊断、预防或处理受试者的年龄相关的黄斑变性(AMD)。AMD是通常侵害年龄较大的成年人并且由于损伤视网膜而导致视野中心(黄斑)的视力丧失的医学病况。它以“干性”和“湿性”形式出现。它是年龄较大的成年人(>50岁)失明和视力障碍的主要原因。黄斑变性可以使得很难或不可能辨别或识别人脸,尽管保留了足够的周边视力以允许进行其它日常生活活动。黄斑是视网膜的中央区域,它提供了最精细的中心视力。在干性(非渗出性)形式中,被称作玻璃膜疣的细胞碎片积聚在视网膜与脉络膜之间,并且视网膜可以变得脱离。在更为严重的湿性(渗出性)形式中,血管从视网膜后面的脉络膜生长,并且视网膜也可以变得脱离。可以用激光凝固术以及用阻止并且有时逆转血管生长的药物对它进行治疗。尽管侵害较年轻个体的一些黄斑营养不良有时被称为黄斑变性,但该术语一般指年龄相关的黄斑变性(AMD或ARMD)。

[0418] 年龄相关的黄斑变性始于黄斑中视网膜色素上皮与下层脉络膜之间的特征性黄色沉积物(玻璃膜疣)。大多数出现这些早期变化(被称为年龄相关的黄斑病)的人具有良好的视力。带有玻璃膜疣的人可以继续发展成晚期AMD。当玻璃膜疣大且数目众多并且与黄斑下方色素细胞层的紊乱有关时,该风险是相当高的。最近的研究表明大且柔软的玻璃膜疣与胆固醇沉积物升高有关并且可能对降胆固醇剂有反应。

[0419] 潜在的对AMD的治疗包括使用诸如以下的药剂:维替泊芬(verteporfin)(例如Chlorin[®]、Visudyne[®])、沙利度胺(thalidomide)(例如Ambiodry[®]、Synovir[®]、

Thalomid[®])、他拉泊芬钠(talaporfin sodium)(例如Aptocine[®]、Laserphyrin[®]、Litx[®])、兰尼单抗(例如Lucentis[®])、哌加他尼八钠(例如Macugen[®]、Macuverse[®])、异丙基乌诺前列酮(例如Ocuseva[®]、Rescula[®])、干扰素β(例如Feron[®])、氟西奈德(例如Envision TD[®]、Retisert[®])、依维莫司(everolimus)(例如Afinitor[®]、Certican[®]、Votubia[®]、Zortress[®])、艾库组单抗(eculizumab)(例如Solaris[®]、Soliris[®])、地塞米松(例如Osurdex[®]、Ozurdex[®]、Posurdex[®]、Surodex[®])、卡那单抗(canakinumab)(例如Ilaris[®])、溴芬酸(Bromday[®])眼用药物(例如Bronac[®]、Bronuck[®]、Xibrom[®]、Yellox[®])、溴莫尼定(例如Alphagan[®]、Bromoxidine[®]、Enidin[®])、乙酸阿奈可他(anecortave acetate)(例如Retaane[®]、Edex[®]、Prostavasin[®]、Rigidur[®]、Vasoprost[®]、Viridal[®])、阿柏西普眼用溶液(例如Eyelea[®]、Eylea[®]、VEGF-Trap-Eye[®])、奥克纤溶酶(ocriplasmin)(例如Iluvien[®]、Medidur[®]、Medidur FA[®])、西罗莫司(例如Perceiva[®])、NT-501、KH-902、康普瑞汀磷酸二钠氨丁三醇(fosbretabulin tromethamine)(例如Zybrestat[®])、AL-8309、阿根尼森(aganirsen)(例如Norvess[®])、伏洛昔单抗(volociximab)(例如Opthotec[®])、曲安西龙(例如爱康生物科技有限公司(Icon Bioscience))、TRC-105、布利沙福(Burixafor)(例如TG-0054)、TB-403(例如R-7334)、角鲨胺(例如Evizon[®])、SB-623、S-646240、RTP-801i-14(例如PF-4523655)、RG-7417(例如FCFD-4514S)、AL-78898A(例如POT-4)、PG-11047(例如CGC-11047)、盐酸帕唑帕尼、索匹珠单抗(sonepcizumab)(例如Asonep[®]、Sphingomab[®])、帕利泊芬(padeliporfin)(例如Stakel[®])、OT-551、奥特组单抗(ontecizumab)、NOX-A12、hCNS-SC、Neu-2000、NAFB001、MA09-hRPE、LFG-316、iCo-007(例如ISIS-13650)、hI-con1、GSK-933776A、GS-6624(例如AB-0024)、ESBA-1008、艾普他伦(epitalon)、E-10030(例如ARC-127)、达特西普(dalantercept)、MP-0112、CNT0-2476、CERE-120、AAV-NTN、CCX-168、溴莫尼定-DDS、贝伐尼布钠(bevasiranib sodium)(例如Cand5)、柏替木单抗(bertilimumab)、AVA-101、ALG-1001、AL-39324、AGN-150998、ACU-4429、A6(例如Paralit[®])、TT-30、sFLT-01基因疗法、RetinoStat[®]、PRS-050(例如Angiocal[®])、PF-4382923、帕洛米德-529(Palomid-529)、MC-1101、GW-824575、Dz13(例如TRC-093)、D93、CDX-1135(例如TP10)、ATL-1103、ARC-1905、XV-615、湿性AMD抗体(例如普西维达公司(pSivida))、VEGF/rGel、VAR-10200、VAL-566-620-MULTI、TKI、TK-001、STP-601、干性AMD干细胞疗法(例如艾赛特公司(EyeCyte))、OpRegen、SMT-D004、SAR-397769、RTU-007、RST-001、RGNX-004、RFE-007-CAI、视网膜变性程序(例如奥法晋公司(Orphagen))、视网膜细胞(例如ISCO公司)、ReN003、PRM-167、ProDex、光敏开关(Photoswitch)(例如光敏开关生物科学公司(Photoswitch Biosciences))、帕金森氏病疗法(Parkinson's therapy)、OMS-721、OC-10X、NV.AT.08、NT-503、NAFB002、NADPH氧化酶抑制剂(例如阿利美拉科学公司(Alimera Sciences))、MC-2002、枸杞抗血管生成蛋白多糖(lycium anti-angiogenic proteoglycan)、IXSVEGF、整合素抑制剂、GW-771806、GBS-007、

Eos-013、EC-400、干性AMD疗法(例如神经元系统公司(Neuron Systems))、CGEN-25017、CERE-140、AP-202、AMD疗法(例如瓦伦斯医药公司(Valens Therapeutics))、AMD疗法(例如阿玛纳医药公司(Amarna Therapeutics))、AMD RNAi疗法(例如RXi公司)、ALK-001、AMD疗法(例如阿西昂特公司(Aciont))、AC-301、4-IPP、锌-单半胱氨酸络合物(例如阿德纳公司(Adeona))、瓦他拉尼、TG-100-344、普琳司他(prinomastat)、PMX-53、新伐司他(Neovastat)、美加明(mecamylamine)、JSM-6427、JPE-1375、CereCRIB、BA-285、ATX-S10、AG-13958、维替泊芬/ $\alpha\text{v}\beta 3$ 缀合物、VEGF/rGel、VEGF-皂草素、VEGF-R2拮抗剂(例如阿洛斯托公司(Allostera))、VEGF抑制剂(例如参天公司(Santen))、VEGF拮抗剂(例如方舟公司(Ark))、**Vangiolut**[®]、三苯甲烷(例如阿利美拉))、TG-100-801、TG-100-572、TA-106、T2-TrpRS、SU-0879、干细胞疗法(例如辉瑞公司(Pfizer)和UCL公司)、SOD模拟物(例如伊诺泰克公司(Inotek))、SHEF-1、罗他泊芬(rostoporfin)(例如**Photrex**[®]、**Purlytin**[®]、SnET2)、RNA干扰(例如艾德拉公司(Idera)和默克公司(Merck))、rhCFHp(例如奥普塞隆公司(Optherion))、视网膜-NPY、视网膜色素变性疗法(例如米梅托根公司(Mimetogen))、AMD基因疗法(例如诺华公司)、视网膜基因疗法(例如健赞公司(Genzyme))、AMD基因疗法(例如哥白尼公司(Copernicus))、视网膜营养不良疗法(例如佛维亚公司(Fovea)和健赞公司)、拉莫特公司(_Ramot)计划第K-734B号、PRS-055、猪RPE细胞(例如金维克公司(GenVec))、PMI-002、PLG-101(例如**BiCentis**[®])、PJ-34、PI3K缀合物(例如西马弗瑞公司(Semafore))、PhotoPoint、Pharmaprojects第6526号、哌加他尼钠(例如**SurModics**[®])、PEDF ZFP TF、PEDF基因疗法(例如金维克公司)、PDS-1.0、PAN-90806、Opt-21、OPK-HVB-010、OPK-HVB-004、眼科药物(例如塞尔乐沃公司(Cell NetwoRx))、眼用化合物(例如阿斯利康公司(AstraZenca)和爱尔康公司)、OcuXan、NTC-200、NT-502、NOVA-21012、**Neurosolve**[®]、神经保护剂(例如BDSI公司)、MEDI-548、MCT-355、**McEye**[®]、**LentiVue**[®]、LYN-002、LX-213、特沙弗林镧(lutetium texaphyrin)(例如**Antrin**[®])、LG-339抑制剂(例如莱斯康公司(Lexicon))、KDR激酶抑制剂(例如默克公司)、ISV-616、INDUS-815C、ICAM-1适体(例如埃特科公司(Eyeteck))、刺猬蛋白拮抗剂(hedgehog antagonist)(例如奥普萨莫公司(Opthamo))、GTx-822、GS-102、颗粒酶B/**VEGF**[®]、基因疗法(例如埃格特公司(EyeGate))、GCS-100模拟程序、FOV-RD-27、成纤维细胞生长因子(例如拉莫特公司)、芬维A胺(fenretinide)、F-200(例如Eos-200-F)、Panzem**SR**[®]、ETX-6991、ETX-6201、EG-3306、Dz-13、双硫仑(disulfiram)(例如ORA-102)、双氯芬酸(例如奥普莫法马公司(Ophthalmopharma))、ACU-02、CLT-010、CLT-009、CLT-008、CLT-007、CLT-006、CLT-005、CLT-004、CLT-003(例如**Chirovis**[®])、CLT-001、**Cethrin**[®](例如BA-210)、塞内昔布、CD91拮抗剂(例如奥普莫法马公司)、CB-42、BNC-4、卵黄状黄斑病蛋白(bestrophin)、巴马司他(batimastat)、BA-1049、AVT-2、AVT-1、atu012、Ape1程序(例如ApeX-2)、抗VEGF抗体(例如格瑞锋公司(Gryphon))、AMD ZFP(例如吐尔根公司(ToolGen))、AMD疗法(例如奥普塞隆公司)、AMD疗法(例如伊赛尔克斯公司(ItherX))、干性AMD疗法(例如奥普科公司(Opko))、AMD

疗法(例如CSL公司)、AMD疗法(例如药典公司(Pharmacopeia)和眼力健公司)、AMD治疗性蛋白质(例如伊赛尔克斯公司)、AMD RNAi疗法(例如生物分子治疗法公司(BioMolecular Therapeutics))、AM-1101、ALN-VEG01、AK-1003、AGN-211745、ACU-XSP-001(例如**Excellair**[®])、ACU-HTR-028、ACU-HHY-011、ACT-MD(例如新神经公司(NewNeural))、ABCA4调节剂(例如阿克替夫帕斯公司(Active Pass))、A36(例如埃恩顿公司(Angstrom))、267268(例如SB-267268)、贝伐单抗(例如**Avastin**[®])、阿柏西普(例如**Eylea**[®])、131-I-TM-601、凡德他尼(例如**Caprelsa**[®]、**Zactima**[®]、**Zictifa**[®])、苹果酸舒尼替尼(例如**Sutene**[®]、**Sutent**[®])、索拉非尼(例如**Nexavar**[®])、帕唑帕尼(例如**Armala**[®]、**Patorma**[®]、**Votrient**[®])、阿西替尼(例如**Inlyta**[®])、替沃赞尼、XL-647、RAF-265、派格他尼(pegdinetanib)(例如**Angiocept**[®])、帕唑帕尼、MGCD-265、艾芦库单抗(icrucumab)、佛瑞替尼(foretinib)、ENMD-2076、BMS-690514、瑞戈非尼、雷莫芦单抗(ramucirumab)、普替德辛(plitidepsin)(例如**Aplidin**[®])、奥兰替尼(orantinib)、尼达尼布(nintedanib)(例如**Vargatef**[®])、莫特塞尼(motesanib)、米喹妥林(midostaurin)、利尼伐尼、替拉替尼、兰伐替尼(lenvatinib)、艾莫泰德(elpamotide)、多韦替尼(dovitinib)、西地尼布(例如**Recentin**[®])、JI-101、卡博替尼(cabozantinib)、布立尼布(brivanib)、阿帕替尼(apatinib)、**Angiozyme**[®]、X-82、SSR-106462、瑞贝替尼(rebastinib)、PF-337210、IMC-3C5、CYC116、AL-3818、VEGFR2抑制剂(例如AB科学公司(AB Science))、VEGF/rGel(例如克雷顿生物技术公司(Clayton Biotechnologies))、TLK-60596、TLK-60404、R84抗体(例如游隼公司(Peregrine))、MG-516、FLT4激酶抑制剂(例如萨罗姆公司(Sareum))、flt-4激酶抑制剂(萨罗姆公司)、DCC-2618、CH-330331、XL-999、XL-820、瓦他拉尼、SU-14813、司马沙尼、KRN-633、CEP-7055、CEP-5214、ZK-CDK、ZK-261991、YM-359445、YM-231146、VEGFR2激酶抑制剂(例如武田公司)、VEGFR-2激酶抑制剂(例如韩美公司(Hanmi))、VEGFR-2拮抗剂(例如安斐曼科斯公司(Affymax))、VEGF/rGel(例如德亚公司(Targa))、VEGF-TK抑制剂(例如阿斯利康公司)、酪氨酸激酶抑制剂(例如雅培公司(Abbott))、酪氨酸激酶抑制剂(例如雅培公司)、Tie-2激酶抑制剂(例如GSK公司)、SU-0879、SP-5.2、索拉非尼珠粒(例如**Nexavar**[®]珠粒)、SAR-131675、Ro-4383596、R-1530、Pharmaprojects第6059号、OSI-930、OSI-817、OSI-632、MED-A300、L-000021649、KM-2550、激酶抑制剂(例如梅特希基因公司)、激酶抑制剂(例如安进公司(Amgen))、Ki-8751、KDR激酶抑制剂(例如细胞技术公司(Celltech))、KDR激酶抑制剂(例如默克公司)、KDR激酶抑制剂(例如安进公司)、KDR抑制剂(例如雅培公司)、KDR抑制剂(例如LGLS)、JNJ-17029259、IMC-1C11、Flt 3/4抗癌剂(例如哨兵公司(Sentinel))、EG-3306、DP-2514、DCC-2157、CDP-791、CB-173、c-kit抑制剂(例如迪赛孚尔公司(Deciphera))、BIW-8556、抗癌剂(例如博莱科公司(Bracco)和戴克斯公司(Dyax))、抗Flt-1单克隆抗体(例如英克隆公司(ImClone))、AGN-211745、AEE-788、以及AB-434。

[0420] 激光疗法也可用于湿性AMD。小分子抗VEGF疗法正在研究当中,但当前均未获得批准。在研发新的AMD治疗中的挑战包括鉴定治疗、向黄斑的递送、副作用以及患者对玻璃体内注射的依从性。

[0421] 除了本文所述的其它身体病况之外,在一些实施方案中,本文所述的方法、粒子、组合物和/或制剂还可以用于治疗、诊断、预防或处理受试者的黄斑水肿(例如黄斑囊样水肿(CME)或(糖尿病性黄斑水肿(DME))。CME是侵害眼的视网膜中央或黄斑的病况。当这种病况存在时,在黄斑中出现多个囊肿样(囊样)流体区域并且引起视网膜肿胀或水肿。CME可能伴有多种疾病,如视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎和/或糖尿病。CME通常在白内障手术后出现。

[0422] 当前对CME的治疗包括施用NSAID(如溴芬酸(例如Bromday[®]))。NSAID可以与皮质类固醇一起局部或玻璃体内共同施用。通常通过玻璃体内注射皮质类固醇对CME的严重且持续的病例进行治疗,所述玻璃体内注射是有创性的并且昂贵的程序。

[0423] 当患有糖尿病的患者视网膜中的血管开始渗漏到黄斑中时出现DME,所述黄斑是眼产生精细的中心视力的部分。这些漏出物导致黄斑变厚和肿胀,从而进行性地扭曲敏锐的视力。虽然肿胀可能不导致失明,但影响可以致使中心视力严重丧失。

[0424] 当前对DME的治疗包括不便的且有创的Lucentis[®](兰尼单抗)注射剂。另一种对DME的治疗是激光光凝术。激光光凝术是其中使用激光烧灼渗漏的血管或施加灼烧模式以减少水肿的视网膜程序。这种程序有不合意的副作用,包括周边视力和夜间视力部分丧失。

[0425] 由于上文所述的缺点,因此需要用于治疗、或预防黄斑水肿(例如CME或DME)的经改进的制剂。本文所述的包括NSAID(例如溴芬酸钙)的粒子、组合物和/或制剂在适合于向眼局部施用的pH值下是稳定的并且可以解决上文针对当前用于黄斑水肿的治疗方法所述的问题。(参见例如实施例27-28)。

[0426] 本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以通过多种途径递送到眼中,所述途径包括但不限于以任何可接受的形式(例如片剂、液体、胶囊、粉剂等)口服施用;以任何可接受的形式(例如贴剂、滴眼剂、乳膏剂、凝胶、雾化、泪点塞(punctal plug)、药物洗脱隐形眼镜、离子电渗以及软膏剂)局部施用;通过任何可接受的形式(例如静脉内、腹膜内、肌内、皮下、肠胃外以及硬膜外)的注射;以及通过植入或使用贮器(reservoir)(例如皮下泵、鞘内泵、栓剂、生物可降解递送系统、非生物可降解递送系统以及其它植入的延长释放或缓慢释放装置或制剂)。

[0427] 部分地由于通过注射向眼中施用粒子、组合物和/或制剂是有创性的(引起患者不适并且还可以导致甚至比所治疗的疾病更为严重的并发症)并且口服给药往往导致粒子、组合物和/或制剂在眼中的分布较低,因此,在一些实施方案中,局部递送可能是优选的。局部递送的关键益处包括无创性特征、减少了全身暴露的局限作用、相对的患者舒适度以及易于施用。

[0428] 依从性是源于多种因素的问题,所述因素从患者难以记得滴用滴剂到在身体上施用滴剂有困难到令人不快的副作用。其它问题包括药物的快速清除和全身暴露。

[0429] 如本文所述,在一些实施方案中,粒子、组合物和/或制剂可以向受试者的眼局部施用,并且药剂可以被递送到眼后部(例如视网膜、脉络膜、玻璃体以及视神经)。粒子、组合物和/或制剂可以用于治疗、诊断、预防或处理诸如年龄相关的黄斑变性、糖尿病性视网膜病、视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、黄斑水肿、手术后炎症、葡萄膜炎、视网膜炎、增生性玻璃体视网膜病以及青光眼等病症。

[0430] 在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物以及方法可用于使眼成像。在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物以及方法可用于诊断眼部病况。

[0431] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物的眼部递送包括向眼部表面、向泪腺或泪管引流系统、向眼睑、向眼前段、向眼后段和/或向眼周空间递送。在某些实施方案中,本文所述的药物组合物可以向角膜、虹膜/睫状体、房水、玻璃体液、视网膜、脉络膜和/或巩膜递送。与递送并非在本文被鉴定为具有粘液穿透性的粒子的治疗作用相比,递送本文所述的药物组合物的治疗作用可以有所改进。

[0432] 在一些实施方案中,通过本文所述的粒子、组合物和/或方法递送到眼中的药剂可以是皮质类固醇。在某些实施方案中,所述药剂是依碳酸氯替泼诺。在某些实施方案中,所述药剂包括以下中的一种或多种:氢化可的松、可的松、替可的松、泼尼松龙、甲泼尼龙、泼尼松、曲安西龙、莫米松、安西奈德、布地奈德、地奈德、乙酸氟轻松、氟轻松、哈西奈德、倍他米松、地塞米松、氟可龙、氢化可的松、阿氯米松、泼尼卡酯、氯倍他松、氯倍他索、氟泼尼定、糖皮质激素、盐皮质激素、醛固酮、去氧皮质酮、氟氢可的松、卤贝他索、二氟拉松、去羟米松、氟替卡松、氟氢缩松、阿氯米松、二氟可龙、氟尼缩松、以及倍氯米松。

[0433] 在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物以及方法可用于将皮质类固醇(如上文所述的一种)递送到眼中用以治疗眼的炎症。在某些实施方案中,所述粒子、组合物以及方法可用于将皮质类固醇递送到眼中用以治疗黄斑变性、黄斑水肿、其它视网膜病症、或本文所述的其它病况。

[0434] 在一些实施方案中,通过本文所述的粒子、组合物以及方法递送到眼中的药剂可以是非类固醇抗炎药(NSAID)。在某些实施方案中,所述药剂是溴芬酸的二价金属盐(例如溴芬酸钙)。在某些实施方案中,所述药剂是双氯芬酸(例如双氯芬酸游离酸或其二价金属盐或三价金属盐)。在某些实施方案中,所述药剂是酮咯酸(例如酮咯酸游离酸或其二价金属盐或三价金属盐)。在某些实施方案中,所述药剂是水杨酸盐(例如阿斯匹林(aspirin)(乙酰水杨酸)、双氟尼酸或双水杨酯(salsalate))。在某些实施方案中,所述药剂是丙酸衍生物(例如布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、右酮洛芬(dexketoprofen)、氟比洛芬、奥沙普秦(oxaprozin)以及洛索洛芬(loxoprofen))。在某些实施方案中,所述药剂是乙酸衍生物(例如吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、双氯芬酸以及萘丁美酮)。在某些实施方案中,所述药剂是烯醇酸(昔康(oxicam))衍生物(例如吡罗昔康、美洛昔康(meloxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、屈昔康(droxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)以及伊索昔康(isoxicam))。在某些实施方案中,所述药剂是芬那酸(fenamic acid)衍生物(芬那酸盐)(例如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸(flufenamic acid)以及托芬那酸(tolfenamic acid))。在某些实施方案中,所述药剂是环加氧酶(cox)抑制剂,如cox-1抑制剂或cox-2抑制剂(例如溴芬酸钙)。在某些实施方案中,所述药剂是选择性cox-2抑制剂(昔布类(coxib)) (例如塞内昔布、罗非昔布、伐地考昔、帕瑞昔布、罗美昔布、依他昔布以及非罗考昔)。在某些实施方案中,所述药剂是磺酰苯胺(例如尼美舒利(nimesulide))。在某些实施方案中,所述药剂是利克飞龙(licofelone)。

[0435] 在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物以及方法可用于将NSAID(如上文所述的一种)递送到眼中用以治疗眼的炎症或本文所述的其它病况。在一些实施方案中,通过本文所述的粒子、组合物以及方法递送到眼中的药剂可以是血管生成抑制剂。在某些实施方案中,所述药剂是内源性血管生成抑制剂(例如VEGFR-1(例如帕唑帕尼(Votrient[®]))、西地

尼布(Recentin[®])、替沃赞尼(AV-951)、阿西替尼(Inlyta[®])、司马沙尼)、HER2(拉帕替尼(Tykerb[®]、Tyverb[®]))、利尼伐尼(ABT-869)、MGCD-265以及KRN-633)、VEGFR-2(例如瑞戈非尼(BAY 73-4506)、替拉替尼(BAY 57-9352)、瓦他拉尼(PTK787、PTK/ZK)、MGCD-265、OSI-930以及KRN-633)、NRP-1、血管生成素2、TSP-1、TSP-2、血管抑素、内皮抑素、血管抑制因子、钙网织蛋白、血小板因子-4、TIMP、CD41、Meth-1、Meth-2、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、CXCL10、IL-4、IL-12、IL-18、凝血酶原(三环域-2(kringledomain-2))、抗凝血酶III片段、催乳素、VEGI、SPARC、骨桥蛋白、乳腺丝抑蛋白、血管能抑素、增殖蛋白相关蛋白、索拉非尼(Nexavar[®]))以及休眠蛋白)。在某些实施方案中,所述药剂是外源性血管生成抑制剂(例如贝伐单抗、伊曲康唑、羧胺三唑(carboxyamidotriazole)、TNP-470、CM101、IFN- α 、IL-12、血小板因子-4、苏拉明(suramin)、SU5416、血小板反应蛋白、VEGFR拮抗剂、血管生成抑制性类固醇+肝素、源自于软骨的血管生成抑制因子、基质金属蛋白酶抑制剂、血管抑素、内皮抑素、2-甲氧基雌二醇、替可加兰(tecogalan)、四硫钼酸盐、沙利度胺、血小板反应蛋白、催乳素、 $\alpha_v\beta_3$ 抑制剂、利诺胺(linomide)以及他喹莫德(tasquinimod))。

[0436] 在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物以及方法可用于将血管生成抑制剂(如上文所述的那些)递送到眼中用以治疗黄斑变性、其它视网膜病症或本文所述的其它病况。在一些实施方案中,通过本文所述的粒子、组合物以及方法递送到眼中的药剂可以是前列腺素类似物。在某些实施方案中,所述药剂是拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮或比马前列素。

[0437] 在一些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂中的药剂是RTK抑制剂。在某些实施方案中,所述药剂是索拉非尼。举例来说,如实施例21、25以及29中所更详细地描述,与相等剂量的不包括合适的表面改变剂的索拉非尼粒子相比,施用包括本文所述的某些表面改变剂的索拉非尼粒子使得兔的各种眼部组织(例如眼后部的组织)中索拉非尼的水平显著更高。

[0438] 在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂中的药剂是利尼伐尼。举例来说,如实施例29中所更详细地描述,施用含有利尼伐尼的MPP增强了利尼伐尼在兔的眼后部的暴露。

[0439] 在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂中的药剂是MGCD-265。举例来说,如实施例30中所更详细地描述,施用含有MGCD-265的MPP在兔的眼后部产生了治疗相关水平的MGCD-265。

[0440] 在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂中的药剂是帕唑帕尼。举例来说,如实施例30中所更详细地描述,施用含有帕唑帕尼的MPP在兔的眼后部产生了治疗相关水平的帕唑帕尼。

[0441] 在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂中的药剂是西地尼布。举例来说,如实施例31中所更详细地描述,单次局部施用西地尼布-MPP在兔的眼后部产生治疗相关的西地尼布水平达24小时。

[0442] 在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂中的药剂是阿西替尼。举例来说,如实施例32和33中所更详细地描述,单次局部施用阿西替尼-MPP在兔的眼后部产生治疗相关的阿西替尼水平达24小时,并且阿西替尼-MPP减少了兔VEGF(血管内皮生长因

子受体) 激发模型中的血管渗漏。

[0443] 上文和本文所述的结果表明与某些市售制剂(如必须被注射到眼中的那些)相比, 本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以被局部施用以在治疗AMD、其它视网膜病症或本文所述的其它病况方面实现并且维持治疗作用。

[0444] 在某些实施方案中, 本文所述的粒子、组合物以及方法可用于将前列腺素类似物(如上文所述的一种)递送到眼中用以治疗青光眼或本文所述的其它病况。

[0445] 在一些实施方案中, 通过本文所述的粒子、组合物以及方法递送到眼中的药剂可以是 β 阻断剂。在某些实施方案中, 所述药剂是非选择性 β 阻断剂(例如阿普洛尔、布新洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、品多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔、噻吗洛尔以及杜仲)。在某些实施方案中, 所述药剂是 β_1 选择性阻断剂(例如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他索洛尔、比索洛尔、塞利洛尔、艾司洛尔、美托洛尔以及奈必洛尔)。在某些实施方案中, 所述药剂是 β_2 选择性阻断剂(例如丁氧胺和ICI-118, 551)。在某些实施方案中, 所述药剂是 β_3 选择性阻断剂(例如SR 59230A)。

[0446] 在某些实施方案中, 本文所述的粒子、组合物以及方法可用于将 β 阻断剂(如上文所述的一种)递送到眼中用以治疗青光眼或本文所述的其它病况。

[0447] 在某些实施方案中, 通过本发明的粒子、组合物以及方法递送到眼中的药剂可以是碳酸酐酶抑制剂。在某些实施方案中, 所述药剂是乙酰唑胺、布林佐胺、多佐胺、多佐胺和噻吗洛尔、或甲醋唑胺。

[0448] 在某些实施方案中, 本文所述的粒子、组合物以及方法可用于将碳酸酐酶抑制剂(如上文所述的那些)递送到眼中用以治疗青光眼或本文所述的其它病况。如本文所述, 在一些实施方案中, 与某些现有的粒子、组合物和/或制剂相比, 本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以改进或增加向受试者的眼局部施用的药剂的眼部生物利用度, 所述眼部生物利用度被定义为在施用后在目标眼部组织中的药物浓度相对于时间的曲线下面积(AUC)。在一些实施方案中, 药剂的眼部生物利用度可能至少部分地由于包含所述药剂的核心粒子上使得所述粒子具有粘液穿透性的包衣而与和所考虑的包衣粒子具有相似尺寸, 但不包括所述包衣的药剂粒子相比有所增加。

[0449] 在一些实施方案中, 本文所述的粒子、组合物和/或制剂使药剂的眼部生物利用度增加了至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约100%、至少约150%、至少约200%、至少约5倍、至少约10倍、至少约20倍、至少约50倍、至少约100倍、至少约500倍、或至少约1000倍。在某些实施方案中, 本文所述的粒子、组合物和/或制剂使药剂的眼部生物利用度增加少于或等于约1000倍、少于或等于约500倍、少于或等于约100倍、少于或等于约50倍、少于或等于约20倍、少于或等于约10倍、少于或等于约5倍、增加少于或等于约200%、少于或等于约150%、少于或等于约100%、少于或等于约90%、少于或等于约80%、少于或等于约70%、少于或等于约60%、少于或等于约50%、少于或等于约40%、少于或等于约30%、少于或等于约20%、或者少于或等于约10%。上述范围的组合也是可能的(例如增加至少约10%且少于或等于约10倍)。其它范围也是可能的。在一些情况下, 眼前部的组织和/或流体处药剂的AUC增加。在其它情况下, 眼后部的组织和/或流体处药剂的AUC增加。

[0450] 一般来说, 眼部生物利用度的增加可以通过获得测试组合物与对照组合物之间在

目标眼部组织中(例如在房水中)测量的AUC的差值,并且用所述差值除以对照组合物的生物利用度来计算。测试组合物可以包括包含药剂的粒子,并且所述粒子可以被表征为具有粘液穿透性(例如在粘液中具有大于约0.5的相对速度或本文所述的另一其它相对速度)。对照组合物可以包括包含与测试组合物中存在的药剂相同的药剂的粒子,所述粒子与测试组合物的粒子具有基本上相似的尺寸,但不具粘液穿透性(例如在粘液中具有小于或等于约0.5的相对速度或本文所述的另一其它相对速度)。

[0451] 药剂的眼部生物利用度可以在适当的动物模型中(例如在新西兰白兔模型中)测量。在施用后随时间的变化来测量在适当的眼部组织或流体中药剂的浓度以及在适当时它的一种或多种代谢物的浓度。

[0452] 其它测量药剂的眼部生物利用度的方法是可能的。

[0453] 如本文所述,在一些实施方案中,当使用本文所述的粒子、组合物和/或制剂递送药剂(例如通过向眼局部施用)时,与使用含有相同的药剂的某些现有粒子、组合物和/或制剂递送药剂时相比(或与递送与所考虑的包衣粒子相同(例如具有相似的尺寸)但不包括包衣的药剂相比),药剂在眼部组织和/或流体中的浓度可以增加。在某些实施方案中,施用一定剂量的粒子、组合物和/或制剂,之后测量眼的组织和/或流体中药剂的浓度。为了进行比较,所施用剂量的本文所述的粒子、组合物和/或制剂中所包括的药剂的量可以与所施用剂量的现有粒子、组合物和/或制剂中所包括的药剂的量相似或基本上相等。在某些实施方案中,在施用一定剂量的本文所述的粒子、组合物和/或制剂或现有的粒子、组合物和/或制剂后一定的时间(“给药后时间”)测量药剂在眼的组织和/或流体中的浓度。在某些实施方案中,对浓度进行测量的时间是给药后约1分钟、约10分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约18小时、约24小时、约36小时、或约48小时。

[0454] 在一些实施方案中,组织和/或流体中药剂的浓度可能至少部分地由于包含所述药剂的核心粒子上使得所述粒子具有粘液穿透性的包衣而和与所考虑的包衣粒子具有相同的药剂(例如具有相似的尺寸)但不包括所述包衣的粒子相比有所增加。在一些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂使组织和/或流体中药剂的浓度增加了至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约100%、至少约200%、至少约300%、至少约400%、至少约500%、或至少约10倍、至少约20倍、至少约50倍、至少约100倍、至少约1000倍、至少约 10^4 倍、至少约 10^5 倍、或至少约 10^6 倍。在一些情况下,本文所述的粒子、组合物和/或制剂使组织和/或流体中药剂的浓度增加了少于或等于约 10^6 倍、少于或等于约 10^5 倍、少于或等于约 10^4 倍、1000倍、少于或等于约100倍、少于或等于约10倍、少于或等于约500%、少于或等于约400%、少于或等于约300%、少于或等于约200%、少于或等于约100%、少于或等于约90%、少于或等于约80%、少于或等于约70%、少于或等于约60%、少于或等于约50%、少于或等于约40%、少于或等于约30%、少于或等于约20%、或者少于或等于约10%。上述范围的组合也是可能的(例如增加了大于或等于约10%且少于或等于约90%)。其它范围也是可能的。在一些情况下,在眼前部的组织和/或流体处药剂的浓度增加。在其它情况下,在眼后部的组织和/或流体处药剂的浓度增加。

[0455] 可以使用适当的动物模型在体内随时间的变化来测量适当的眼部流体或组织中

药剂的眼部浓度以及在适当时它的一种或多种代谢物的眼部浓度。一种测定药剂的眼部浓度的方法涉及对眼进行解剖以分离目标组织(例如在与受试者相当的动物模型中)。然后通过HPLC或LC/MS分析测定目标组织中药剂的浓度。

[0456] 在某些实施方案中,施用本文所述的粒子与获得用于测量浓度或AUC的样品之间的时间段少于约1小时、少于或等于约2小时、少于或等于约3小时、少于或等于约4小时、少于或等于约6小时、少于或等于约12小时、少于或等于约36小时、或者少于或等于约48小时。在某些实施方案中,所述时间段是至少约1小时、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时、至少约6小时、至少约8小时、至少约12小时、至少约36小时、或至少约48小时。上述范围的组合也是可能的(例如连续剂量之间多于或等于约3小时且少于或等于约12小时的时间段)。其它范围也是可能的。

[0457] 其它测量药剂在受试者或动物模型的眼中的浓度的方法也是可能的。在一些实施方案中,可以直接或间接(例如从受试者的眼中获取诸如玻璃体液等流体样品)测量受试者的眼中药剂的浓度。

[0458] 一般来说,眼部部位中药剂浓度的增加可以通过获得测试组合物与对照组合物之间所测量的浓度的差值,并且用所述差值除以对照组合物的浓度来计算。测试组合物可以包括包含药剂的粒子,并且所述粒子可以被表征为具有粘液穿透性(例如具有大于约0.5的相对速度或本文所述的另一其它相对速度)。对照组合物可以包括包含与测试组合物中存在的药剂相同的药剂的粒子,所述粒子与测试组合物的粒子具有基本上相似的尺寸,但不具粘液穿透性(例如具有小于约0.5的相对速度或本文所述的另一其它相对速度)。

[0459] 如本文所述,在一些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂或其组分以足够的量存在以与在不存在本文所述的粒子、组合物以及制剂或其组分的情况下向眼部组织施用的药剂相比,提高药剂在眼部组织中的生物利用度和/或浓度。

[0460] 所述眼部组织可以是本文所述的眼部组织,如前眼部组织(例如睑结膜、球结膜或角膜)。所述药剂可以是如本文所述的任何合适的药剂,如皮质类固醇(例如依碳氯替泼诺)、RTK抑制剂(例如索拉非尼、利尼伐尼、MGCD-265、帕唑帕尼、西地尼布以及阿西替尼)、NSAID(例如溴芬酸钙)、或cox抑制剂(例如溴芬酸钙)。在某些实施方案中,制剂的包含药剂的核心粒子以足够的量存在以提高药剂在眼部组织中的生物利用度和/或浓度。在某些实施方案中,制剂的包含药剂的核心粒子上的包衣以足够的量存在以提高药剂在眼部组织中的生物利用度和/或浓度。在某些实施方案中,制剂的包含药剂的核心粒子上的包衣以足够的量存在以在向眼部组织施用所述制剂后以下的一段时间之后提高药剂在眼部组织中的浓度:至少10分钟、至少20分钟、至少30分钟、至少1小时、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少6小时、至少9小时、至少12小时、至少18小时、或至少24小时。在某些实施方案中,制剂的包含药剂的核心粒子上的包衣以足够的量存在以在向眼部组织施用所述制剂后以下的一段时间之后提高药剂在眼部组织中的浓度:少于或等于24小时、少于或等于18小时、少于或等于12小时、少于或等于9小时、少于或等于6小时、少于或等于4小时、少于或等于3小时、少于或等于2小时、少于或等于1小时、少于或等于30分钟、少于或等于20分钟、或者少于或等于10分钟。上述范围的组合也是可能的(例如在至少10分钟且少于或等于2小时后药剂的浓度增加)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,制剂的包含药剂的核心粒子上的包衣以足够的量存在以在向眼部组织施用所述制剂后约30分钟之后提高药剂在眼部组织

中的浓度。

[0461] 如本文所述,在一些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以各种剂量形式向受试者的眼局部施用。举例来说,本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以单一单位剂量的形式施用或以多次单一单位剂量的形式重复施用。单位剂量是包含预定量的药剂的本文所述的粒子、组合物和/或制剂的个别量。在一些实施方案中,在使用本文所述的具有粘液穿透性包衣的粒子的情况下,与不具有这种包衣的粒子相比,需要更少的给药次数(例如给药次数的1/2、1/3或1/4)。

[0462] 实现治疗有效量或预防有效量所需的本文所述的粒子、组合物和/或制剂的确切量将在受试者之间有所不同,这取决于例如受试者的物种、年龄以及一般状况、副作用或病症的严重度、具体化合物的特征、施用方式等。本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以利用重复施用来递送,其中在连续的剂量之间存在一段时间。重复施用可能是有利的,因为它可以允许使眼暴露于治疗有效量或预防有效量的药剂足够长的一段时间以使得眼部病况得到治疗、预防或处理。在某些实施方案中,连续剂量之间的时间段少于或等于约1小时、少于或等于约2小时、少于或等于约3小时、少于或等于约4小时、少于或等于约6小时、少于或等于约12小时、少于或等于约36小时、或者少于或等于约48小时。在某些实施方案中,连续剂量之间的时间段是至少约1小时、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时、至少约6小时、至少约12小时、至少约36小时、或至少约48小时。上述范围的组合也是可能的(例如连续剂量之间多于或等于约3小时且少于或等于约12小时的时间段)。其它范围也是可能的。

[0463] 向眼部组织递送本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以在施用(例如局部施用或通过直接注射来施用)后在眼部组织中产生眼科学上有效的药物水平达延长的时间段。药物的眼科学上有效的水平指的是足以诱发眼部组织的所需生物反应,即治疗眼部疾病的量。如本领域技术人员所应了解,药物的眼科学上有效的水平可以根据诸如以下的因素而变化:所需的生物学终点、药物的药物代谢动力学、所治疗的眼部疾病、施用方式、以及受试者的年龄和健康状况。在某些实施方案中,药物的眼科学上有效的水平是药物单独或与其它疗法组合在治疗眼部病况方面提供治疗益处的量。药物的眼科学上有效的水平可以涵盖改进整体疗法、减少或避免眼部病况的症状或原因、或增强另一种治疗剂的治疗功效的水平。

[0464] 在一些实施方案中,眼科学上有效的药物水平可以至少部分地通过药剂在施用后在眼部组织中的最大浓度($C_{\max}$)来计量。在一些情况下,与相似剂量的市售粒子、组合物以及制剂相比,向眼部组织递送如本文所述的包含药剂的粒子、组合物和/或制剂可以使得在施用后所述药剂在眼部组织中的 $C_{\max}$ 更高。在某些实施方案中,从施用本文所述的粒子、组合物和/或制剂获得的 $C_{\max}$ 比通过施用市售的粒子、组合物和/或制剂获得的 $C_{\max}$ 高至少约3%、至少约10%、至少约30%、至少约100%、至少约200%、至少约300%、至少约400%、至少约500%、至少约1000%、或至少约3000%。在某些实施方案中,从施用本文所述的粒子、组合物和/或制剂获得的 $C_{\max}$ 比通过施用市售的粒子、组合物和/或制剂获得的 $C_{\max}$ 高少于或等于约3000%、少于或等于约1000%、少于或等于约500%、少于或等于约400%、少于或等于约300%、少于或等于约200%、少于或等于约100%、少于或等于约30%、少于或等于约10%、或者少于或等于约3%。上述范围的组合也是可能的(例如至少约30%且少于或等于约500%的 $C_{\max}$ 增加)。其它范围也是可能的。

[0465] 在一些实施方案中,眼科学上有效的药物水平是至少部分地通过如本领域所知的药物的最低有效浓度(例如 IC_{50} 或 IC_{90})来计量的。

[0466] 在其中眼科学上有效的药物水平(或 C_{max} 、 IC_{50} 或 IC_{90})在眼部组织中存在达施用后的长的时间段的某些实施方案中,施用后的长时段可以在数小时至数天的范围内。在某些实施方案中,施用后的长时段是至少1小时、至少2小时、至少4小时、至少6小时、至少9小时、至少12小时、至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、或至少1周。在某些实施方案中,施用后的长时段少于或等于1周、少于或等于6天、少于或等于5天、少于或等于4天、少于或等于3天、少于或等于2天、少于或等于1天、少于或等于12小时、少于或等于9小时、少于或等于6小时、少于或等于4小时、少于或等于2小时、少于或等于1小时。上述范围的组合也是可能的(例如至少约4小时且少于或等于约1周的长时段)。其它范围也是可能的。

[0467] 在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以处在足以向受试者的眼递送有效量的药剂以获得所需的治疗作用或预防作用的剂量水平。在某些实施方案中,向适当的眼组织递送的药剂的有效量是每克组织重量至少约 $10^{-3}ng$ 、每克组织重量至少约 $10^{-2}ng$ 、每克组织重量至少约 $10^{-1}ng$ 、每克组织重量至少约 $1ng$ 、每克组织重量至少约 10^1ng 、每克组织重量至少约 10^2ng 、每克组织重量至少约 10^3ng 、每克组织重量至少约 10^4ng 、每克组织重量至少约 10^5ng 、或每克组织重量至少约 10^6ng 。在某些实施方案中,向眼递送的药剂的有效量是每克组织重量小于或等于约 10^6ng 、每克组织重量小于或等于约 10^5ng 、每克组织重量小于或等于约 10^4ng 、每克组织重量小于或等于约 10^3ng 、每克组织重量小于或等于约 10^2ng 、每克组织重量小于或等于约 10^1ng 、每克组织重量小于或等于约 $1ng$ 、每克组织重量小于或等于约 $10^{-1}ng$ 、每克组织重量小于或等于约 $10^{-2}ng$ 、或者每克组织重量小于或等于约 $10^{-3}ng$ 。上述范围的组合也是可能的(例如每克组织重量至少约 $10^{-2}ng$ 且每克组织重量小于或等于约 10^3ng 的药剂的有效量)。其它范围也是可能的。在某些实施方案中,本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以处在足以向受试者的眼后部递送有效量的药剂以获得所需的治疗作用或预防作用的剂量水平。

[0468] 应当了解的是,如本文所述的剂量范围提供了有关将所提供的粒子、组合物和/或制剂向成年人施用的指导。待向例如儿童或青少年施用的量可以由执业医师或本领域技术人员确定并且可以低于向成年人施用的量或与向成年人施用的量相同。

[0469] 本文所述的粒子、组合物和/或制剂可以通过任何方法,例如通过滴剂、粉剂、软膏剂或乳膏剂局部施用。其它局部施用途径或形式也是可能的。

[0470] 在某些实施方案中,本文所述的组合物和/或制剂被包装成即用型贮存稳定性悬浮液。滴眼剂制剂是传统上的液体制剂(溶液或悬浮液),所述液体制剂可以被包装在滴瓶(其分配标准滴体积的液体)中或一次性使用(individual use)的滴管(通常用于无防腐剂的滴剂;使用一次即被丢弃)中。这些制剂是即用型的并且可以自行施用。在一些情况下,应当在使用之前振荡瓶子以确保制剂的均质性,但可能不需要其它准备。这可能是最简单并且最方便的眼部递送方法。可以与传统的滴眼剂制剂相同的方式对本文所述的组合物和/或制剂进行包装。它们可以悬浮液的形式储存并且可以保持允许粒子避免与粘液粘着的特征。

[0471] 所述药剂可以是本文所述的那些药剂中的一种。在某些实施方案中,药剂是

NSAID、RTK抑制剂、cox抑制剂、皮质类固醇、血管生成抑制剂、前列腺素类似物、 β 阻断剂或碳酸酐酶抑制剂。在某些实施方案中,药剂是依碳酸氯替泼诺。在某些实施方案中,剂是索拉非尼。在某些实施方案中,药剂是利尼伐尼。在某些实施方案中,药剂是MGCD-265。在某些实施方案中,药剂是帕唑帕尼。在某些实施方案中,药剂是西地尼布。在某些实施方案中,药剂是阿西替尼。在某些实施方案中,药剂是溴芬酸的二价金属盐(例如溴芬酸钙)。在某些实施方案中,药剂是溴芬酸铍、溴芬酸镁、溴芬酸镱或溴芬酸钡、溴芬酸锌、或溴芬酸铜(II)。其它药剂也是可能的。

[0472] 在一组实施方案中,提供了适合于向眼施用的药物组合物。所述药物组合物包含多个包衣粒子,所述包衣粒子包含:核心粒子,所述核心粒子包含A) 药剂或其盐或由A) 药剂或其盐形成,其中A) 所述药剂或其盐占所述核心粒子的至少约80重量%;以及围绕所述核心粒子的包衣,所述包衣包含一种或多种B) 表面改变剂或由一种或多种B) 表面改变剂形成。所述一种或多种表面改变剂以C) 至少0.01个分子/平方纳米的密度存在于所述核心粒子的外表面上。所述一种或多种表面改变剂以约0.001重量%至约5重量%的量存在于所述药物组合物中。所述多个包衣粒子具有小于约1微米的平均最小横截面尺寸。所述药物组合物还包括一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。还提供了对眼使用和施用这些药物组合物的方法。

[0473] 在一些实施方案中,A) 药剂或其盐可以选自:A1) 皮质类固醇、A2) 糖皮质激素受体激动剂(SEGRA)、A3) RTK抑制剂、A4) NSAID、A5) mTOR抑制剂、A6) 钙调神经磷酸酶抑制剂、A7) 类前列腺素(prostanoid)、A8) ρ 激酶抑制剂、A9) 核黄素、A10) Cox-2抑制剂、A11) 血管生成抑制剂、A12) 前列腺素类似物、A13) β 阻断剂、A14) 碳酸酐酶抑制剂、A15) 抗组胺剂、A16) 肥大细胞稳定剂、A17) 免疫抑制剂、A18) α -阻断剂、A19) 抗生素;以及它们的组合。

[0474] 在一些实施方案中,B) 表面改变剂可以选自:B1) 包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物,其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量,并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%(例如某些泊洛沙姆);B2) 合成聚合物,所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基,所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量,其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解(例如聚乙烯醇、部分水解的聚(乙酸乙烯酯)或乙烯醇与乙酸乙烯酯的共聚物);B3) 聚山梨醇酯;B4) 辛基苯酚乙氧基化物表面活性剂;B5) 聚氧乙烯羟基硬脂酸酯;B6) 聚氧乙烯蓖麻油衍生物;B7) 烷基芳基聚醚醇;B8) 聚乙二醇丁二酸酯;B9) 聚氧乙烯烷基醚;以及它们的组合。

[0475] 在某些实施方案中,A1) 皮质类固醇可以选自:A1a) 依碳酸氯替泼诺、A1b) 地塞米松、A1c) 曲安西龙、A1d) 乙酸氟轻松、A1e) 泼尼松龙、A1f) 氟米龙、A1g) 二氟泼尼酯、A1h) 氟替卡松、以及它们的组合。

[0476] 在某些实施方案中,A2) 糖皮质激素受体激动剂可以选自:A2a) 美普克莱、A2b) 利美索龙、以及它们的组合。

[0477] 在某些实施方案中,A3) RTK抑制剂可以选自:A3a) 索拉非尼、A3b) 利尼伐尼、A3c) MGCD-265(梅特希尔基因公司)、A3d) 帕唑帕尼、A3e) 西地尼布、A3f) 阿西替尼、以及它们的组合。

[0478] 在某些实施方案中,A4) NSAID可以选自:A4a) 奈帕芬胺、A4b) 溴芬酸(例如溴芬酸钙)、A4c) 双氯芬酸(例如双氯芬酸游离酸)、A4d) 酮咯酸(例如酮咯酸游离酸)、以及它们的

组合。

[0479] 在某些实施方案中,A5) mTOR抑制剂可以选自:A5a) 他克莫司、A5b) 西罗莫司、以及它们的组合。

[0480] 在某些实施方案中,A6) 钙调神经磷酸酶抑制剂可以选自:A6a) 环孢菌素、A6b) 伏胞素、以及它们的组合。

[0481] 在某些实施方案中,A7) 类前列腺素可以选自:A7a) 拉坦前列素、A7b) 比马前列素、A7c) 曲伏前列素、以及它们的组合。

[0482] 在某些实施方案中,A8) ρ 激酶抑制剂可以选自:A8a) SNJ-1656、A8b) AR-12286、A8c) AR-13324、以及它们的组合。

[0483] 在某些实施方案中,A10) Cox-2抑制剂可以选自:A10a) 塞内昔布、A10b) 伐地考昔、以及它们的组合。

[0484] 在某些实施方案中,B1) 包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型的三嵌段共聚物,其中所述疏水性嵌段具有至少约2kDa的分子量,并且所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约15重量%,所述三嵌段共聚物可以选自:B1a) 泊洛沙姆、B1b) Pluronic F127、B1c) Pluronic P123、B1d) Pluronic P103、B1e) Pluronic P105、B1f) Pluronic F108、以及它们的组合。

[0485] 在某些实施方案中,B2) 合成聚合物,所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基,所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa的分子量,其中所述聚合物至少约30%水解且少于约95%水解,所述合成聚合物可以选自:B2a) 聚乙烯醇、B2b) PVA 13K87、B2c) PVA 31K98、B2d) PVA31K87、B2e) PVA 9K80、B2f) PVA 2K75、B2g) PVA 57K87、B2h) PVA85K87、B2i) PVA105K80、B2j) PVA130K87、以及它们的组合。

[0486] 在某些实施方案中,B3) 聚山梨醇酯可以选自:B3a) Tween 20、B3b) Tween 80、以及它们的组合。

[0487] 在某些实施方案中,B4) 辛基苯酚乙氧基化物表面活性剂可以是:B4a) Triton X100。

[0488] 在某些实施方案中,B5) 聚氧乙烯羟基硬脂酸酯可以是:B5a) Solutol HS 15。

[0489] 在某些实施方案中,B6) 聚氧乙烯蓖麻油衍生物可以选自:B6a) Cremophor EL、B6b) Cremophor RH 40、以及它们的组合。

[0490] 在某些实施方案中,B7) 烷基芳基聚醚醇可以是:B7a) 泰洛沙泊。

[0491] 在某些实施方案中,B8) 聚乙二醇丁二酸酯可以是:B8a) 维生素E-TPGS。

[0492] 在某些实施方案中,B9) 聚氧乙烯烷基醚可以选自:B9a) Brij 35、B9b) Brij 98、B9c) Brij S100、以及它们的组合。

[0493] 在某些实施方案中,C) 所述核心粒子的外表面上存在的一种或多种表面改变剂的密度可以选自:C1) 至少0.01个分子/平方纳米的密度、C2) 至少0.05个分子/平方纳米的密度、C3) 至少0.1个分子/平方纳米的密度、C4) 至少0.15个分子/平方纳米的密度、或C5) 至少0.2个分子/平方纳米的密度。

[0494] 应当了解的是,在本文所述的组合物和/或制剂中可以存在本文公开的以下的任何组合:A) 药剂或其盐(例如A1-A19以及其在本文中所鉴定的物质)、B) 表面改变剂(例如B1-B9以及其在本文中所鉴定的物质)和/或C) 所述核心粒子的外表面上存在的一种或多种

表面改变剂的密度(例如C1-C5)。此外,这些组合可以结合本文所述的参数一起存在,所述参数如表面改变剂的重量%的具体范围或值、包衣粒子的平均尺寸或最小横截面尺寸、pH值、包衣厚度、PDI、载体和稀释剂的类型等。

[0495] 在一些实施方案中,药物组合物中A) 药剂或其盐与B) 表面改变剂的组合可以选自:A1、B1(即A1与B1);A1、B2;A1、B3;A1、B4;A1、B5;A1、B6;A1、B7;A1、B8;A1、B9;A2、B1;A2、B2;A2、B3;A2、B4;A2、B5;A2、B6;A2、B7;A2、B8;A2、B9;A3、B1;A3、B2;A3、B3;A3、B4;A3、B5;A3、B6;A3、B7;A3、B8;A3、B9;A4、B1;A4、B2;A4、B3;A4、B4;A4、B5;A4、B6;A4、B7;A4、B8;A4、B9;A5、B1;A5、B2;A5、B3;A5、B4;A5、B5;A5、B6;A5、B7;A5、B8;A5、B9;A6、B1;A6、B2;A6、B3;A6、B4;A6、B5;A6、B6;A6、B7;A6、B8;A6、B9;A7、B1;A7、B2;A7、B3;A7、B4;A7、B5;A7、B6;A7、B7;A7、B8;A7、B9;A8、B1;A8、B2;A8、B3;A8、B4;A8、B5;A8、B6;A8、B7;A8、B8;A8、B9;A9、B1;A9、B2;A9、B3;A9、B4;A9、B5;A9、B6;A9、B7;A9、B8;A9、B9;A10、B1;A10、B2;A10、B3;A10、B4;A10、B5;A10、B6;A10、B7;A10、B8;A10、B9;A11、B1;A11、B2;A11、B3;A11、B4;A11、B5;A11、B6;A11、B7;A11、B8;A11、B9;A12、B1;A12、B2;A12、B3;A12、B4;A12、B5;A12、B6;A12、B7;A12、B8;A12、B9;A13、B1;A13、B2;A13、B3;A13、B4;A13、B5;A13、B6;A13、B7;A13、B8;A13、B9;A14、B1;A14、B2;A14、B3;A14、B4;A14、B5;A14、B6;A14、B7;A14、B8;A14、B9;A15、B1;A15、B2;A15、B3;A15、B4;A15、B5;A15、B6;A15、B7;A15、B8;A15、B9;A16、B1;A16、B2;A16、B3;A16、B4;A16、B5;A16、B6;A16、B7;A16、B8;A16、B9;A17、B1;A17、B2;A17、B3;A17、B4;A17、B5;A17、B6;A17、B7;A17、B8;A17、B9;A18、B1;A18、B2;A18、B3;A18、B4;A18、B5;A18、B6;A18、B7;A18、B8;A18、B9;A19、B1;A19、B2;A19、B3;A19、B4;A19、B5;A19、B6;A19、B7;A19、B8;A19、B9;以及它们的组合。

[0496] 在一些实施方案中,药物组合物中A) 药剂或其盐与B) 表面改变剂的组合可以选自:A1、B1a;A1、B1b;A1、B1c;A1、B1d;A1、B1e;A1、B1f;A1、B2a;A1、B2b;A1、B2c;A1、B2d;A1、B2e;A1、B2f;A1、B2g;A1、B2h;A1、B2i;A1、B2j;A1、B3a;A1、B3b;A1、B4a;A1、B5a;A1、B6a;A1、B6b;A1、B7a;A1、B8a;A1、B9a;A1、B9b;A1、B9c;A2、B1a;A2、B1b;A2、B1c;A2、B1d;A2、B1e;A2、B1f;A2、B2a;A2、B2b;A2、B2c;A2、B2d;A2、B2e;A2、B2f;A2、B2g;A2、B2h;A2、B2i;A2、B2j;A2、B3a;A2、B3b;A2、B4a;A2、B5a;A2、B6a;A2、B6b;A2、B7a;A2、B8a;A2、B9a;A2、B9b;A2、B9c;A3、B1a;A3、B1b;A3、B1c;A3、B1d;A3、B1e;A3、B1f;A3、B2a;A3、B2b;A3、B2c;A3、B2d;A3、B2e;A3、B2f;A3、B2g;A3、B2h;A3、B2i;A3、B2j;A3、B3a;A3、B3b;A3、B4a;A3、B5a;A3、B6a;A3、B6b;A3、B7a;A3、B8a;A3、B9a;A3、B9b;A3、B9c;A4、B1a;A4、B1b;A4、B1c;A4、B1d;A4、B1e;A4、B1f;A4、B2a;A4、B2b;A4、B2c;A4、B2d;A4、B2e;A4、B2f;A4、B2g;A4、B2h;A4、B2i;A4、B2j;A4、B3a;A4、B3b;A4、B4a;A4、B5a;A4、B6a;A4、B6b;A4、B7a;A4、B8a;A4、B9a;A4、B9b;A4、B9c;A5、B1a;A5、B1b;A5、B1c;A5、B1d;A5、B1e;A5、B1f;A5、B2a;A5、B2b;A5、B2c;A5、B2d;A5、B2e;A5、B2f;A5、B2g;A5、B2h;A5、B2i;A5、B2j;A5、B3a;A5、B3b;A5、B4a;A5、B5a;A5、B6a;A5、B6b;A5、B7a;A5、B8a;A5、B9a;A5、B9b;A5、B9c;A6、B1a;A6、B1b;A6、B1c;A6、B1d;A6、B1e;A6、B1f;A6、B2a;A6、B2b;A6、B2c;A6、B2d;A6、B2e;A6、B2f;A6、B2g;A6、B2h;A6、B2i;A6、B2j;A6、B3a;A6、B3b;A6、B4a;A6、B5a;A6、B6a;A6、B6b;A6、B7a;A6、B8a;A6、B9a;A6、B9b;A6、B9c;A7、B1a;A7、B1b;A7、B1c;A7、B1d;A7、B1e;A7、B1f;A7、B2a;A7、B2b;A7、B2c;A7、B2d;A7、B2e;A7、B2f;A7、B2g;A7、B2h;A7、B2i;A7、B2j;A7、B3a;A7、B3b;A7、B4a;A7、B5a;A7、B6a;A7、B6b;A7、B7a;A7、B8a;A7、B9a;A7、B9b;A7、B9c;A8、B1a;A8、B1b;A8、B1c;A8、B1d;A8、B1e;A8、B1f;A8、B2a;A8、B2b;A8、

B2c; A8、B2d; A8、B2e; A8、B2f; A8、B2g; A8、B2h; A8、B2i; A8、B2j; A8、B3a; A8、B3b; A8、B4a; A8、B5a; A8、B6a; A8、B6b; A8、B7a; A8、B8a; A8、B9a; A8、B9b; A8、B9c; A9、B1a; A9、B1b; A9、B1c; A9、B1d; A9、B1e; A9、B1f; A9、B2a; A9、B2b; A9、B2c; A9、B2d; A9、B2e; A9、B2f; A9、B2g; A9、B2h; A9、B2i; A9、B2j; A9、B3a; A9、B3b; A9、B4a; A9、B5a; A9、B6a; A9、B6b; A9、B7a; A9、B8a; A9、B9a; A9、B9b; A9、B9c; A10、B1a; A10、B1b; A10、B1c; A10、B1d; A10、B1e; A10、B1f; A10、B2a; A10、B2b; A10、B2c; A10、B2d; A10、B2e; A10、B2f; A10、B2g; A10、B2h; A10、B2i; A10、B2j; A10、B3a; A10、B3b; A10、B4a; A10、B5a; A10、B6a; A10、B6b; A10、B7a; A10、B8a; A10、B9a; A10、B9b; A10、B9c; A11、B1a; A11、B1b; A11、B1c; A11、B1d; A11、B1e; A11、B1f; A11、B2a; A11、B2b; A11、B2c; A11、B2d; A11、B2e; A11、B2f; A11、B2g; A11、B2h; A11、B2i; A11、B2j; A11、B3a; A11、B3b; A11、B4a; A11、B5a; A11、B6a; A11、B6b; A11、B7a; A11、B8a; A11、B9a; A11、B9b; A11、B9c; A12、B1a; A12、B1b; A12、B1c; A12、B1d; A12、B1e; A12、B1f; A12、B2a; A12、B2b; A12、B2c; A12、B2d; A12、B2e; A12、B2f; A12、B2g; A12、B2h; A12、B2i; A12、B2j; A12、B3a; A12、B3b; A12、B4a; A12、B5a; A12、B6a; A12、B6b; A12、B7a; A12、B8a; A12、B9a; A12、B9b; A12、B9c; A13、B1a; A13、B1b; A13、B1c; A13、B1d; A13、B1e; A13、B1f; A13、B2a; A13、B2b; A13、B2c; A13、B2d; A13、B2e; A13、B2f; A13、B2g; A13、B2h; A13、B2i; A13、B2j; A13、B3a; A13、B3b; A13、B4a; A13、B5a; A13、B6a; A13、B6b; A13、B7a; A13、B8a; A13、B9a; A13、B9b; A13、B9c; A14、B1a; A14、B1b; A14、B1c; A14、B1d; A14、B1e; A14、B1f; A14、B2a; A14、B2b; A14、B2c; A14、B2d; A14、B2e; A14、B2f; A14、B2g; A14、B2h; A14、B2i; A14、B2j; A14、B3a; A14、B3b; A14、B4a; A14、B5a; A14、B6a; A14、B6b; A14、B7a; A14、B8a; A14、B9a; A14、B9b; A14、B9c; A15、B1a; A15、B1b; A15、B1c; A15、B1d; A15、B1e; A15、B1f; A15、B2a; A15、B2b; A15、B2c; A15、B2d; A15、B2e; A15、B2f; A15、B2g; A15、B2h; A15、B2i; A15、B2j; A15、B3a; A15、B3b; A15、B4a; A15、B5a; A15、B6a; A15、B6b; A15、B7a; A15、B8a; A15、B9a; A15、B9b; A15、B9c; A16、B1a; A16、B1b; A16、B1c; A16、B1d; A16、B1e; A16、B1f; A16、B2a; A16、B2b; A16、B2c; A16、B2d; A16、B2e; A16、B2f; A16、B2g; A16、B2h; A16、B2i; A16、B2j; A16、B3a; A16、B3b; A16、B4a; A16、B5a; A16、B6a; A16、B6b; A16、B7a; A16、B8a; A16、B9a; A16、B9b; A16、B9c; A17、B1a; A17、B1b; A17、B1c; A17、B1d; A17、B1e; A17、B1f; A17、B2a; A17、B2b; A17、B2c; A17、B2d; A17、B2e; A17、B2f; A17、B2g; A17、B2h; A17、B2i; A17、B2j; A17、B3a; A17、B3b; A17、B4a; A17、B5a; A17、B6a; A17、B6b; A17、B7a; A17、B8a; A17、B9a; A17、B9b; A17、B9c; A18、B1a; A18、B1b; A18、B1c; A18、B1d; A18、B1e; A18、B1f; A18、B2a; A18、B2b; A18、B2c; A18、B2d; A18、B2e; A18、B2f; A18、B2g; A18、B2h; A18、B2i; A18、B2j; A18、B3a; A18、B3b; A18、B4a; A18、B5a; A18、B6a; A18、B6b; A18、B7a; A18、B8a; A18、B9a; A18、B9b; A18、B9c; A19、B1a; A19、B1b; A19、B1c; A19、B1d; A19、B1e; A19、B1f; A19、B2a; A19、B2b; A19、B2c; A19、B2d; A19、B2e; A19、B2f; A19、B2g; A19、B2h; A19、B2i; A19、B2j; A19、B3a; A19、B3b; A19、B4a; A19、B5a; A19、B6a; A19、B6b; A19、B7a; A19、B8a; A19、B9a; A19、B9b; A19、B9c; 以及它们的组合。

[0497] 在一些实施方案中, 药物组合物中A) 药剂或其盐与B) 表面改变剂的组合可以选自: A1a、B1; A1b、B1; A1c、B1; A1d、B1; A1e、B1; A1f、B1; A1g、B1; A1h、B1; A2a、B1; A2b、B1; A3a、B1; A3b、B1; A3c、B1; A3d、B1; A3e、B1; A3f、B1; A4a、B1; A4b、B1; A4c、B1; A4d、B1; A5a、B1; A5b、B1; A6a、B1; A6b、B1; A7a、B1; A7b、B1; A7c、B1; A8a、B1; A8b、B1; A8c、B1; A10a、B1; A10b、B1; A1a、B2; A1b、B2; A1c、B2; A1d、B2; A1e、B2; A1f、B2; A1g、B2; A1h、B2; A2a、B2; A2b、B2; A3a、B2; A3b、B2; A3c、B2; A3d、B2; A3e、B2; A3f、B2; A4a、B2; A4b、B2; A4c、B2; A4d、B2; A5a、B2; A5b、B2;

A6a、B2; A6b、B2; A7a、B2; A7b、B2; A7c、B2; A8a、B2; A8b、B2; A8c、B2; A10a、B2; A10b、B2; A1a、B3; A1b、B3; A1c、B3; A1d、B3; A1e、B3; A1f、B3; A1g、B3; A1h、B3; A2a、B3; A2b、B3; A3a、B3; A3b、B3; A3c、B3; A3d、B3; A3e、B3; A3f、B3; A4a、B3; A4b、B3; A4c、B3; A4d、B3; A5a、B3; A5b、B3; A6a、B3; A6b、B3; A7a、B3; A7b、B3; A7c、B3; A8a、B3; A8b、B3; A8c、B3; A10a、B3; A10b、B3; A1a、B4; A1b、B4; A1c、B4; A1d、B4; A1e、B4; A1f、B4; A1g、B4; A1h、B4; A2a、B4; A2b、B4; A3a、B4; A3b、B4; A3c、B4; A3d、B4; A3e、B4; A3f、B4; A4a、B4; A4b、B4; A4c、B4; A4d、B4; A5a、B4; A5b、B4; A6a、B4; A6b、B4; A7a、B4; A7b、B4; A7c、B4; A8a、B4; A8b、B4; A8c、B4; A10a、B4; A10b、B4; A1a、B5; A1b、B5; A1c、B5; A1d、B5; A1e、B5; A1f、B5; A1g、B5; A1h、B5; A2a、B5; A2b、B5; A3a、B5; A3b、B5; A3c、B5; A3d、B5; A3e、B5; A3f、B5; A4a、B5; A4b、B5; A4c、B5; A4d、B5; A5a、B5; A5b、B5; A6a、B5; A6b、B5; A7a、B5; A7b、B5; A7c、B5; A8a、B5; A8b、B5; A8c、B5; A10a、B5; A10b、B5; A1a、B6; A1b、B6; A1c、B6; A1d、B6; A1e、B6; A1f、B6; A1g、B6; A1h、B6; A2a、B6; A2b、B6; A3a、B6; A3b、B6; A3c、B6; A3d、B6; A3e、B6; A3f、B6; A4a、B6; A4b、B6; A4c、B6; A4d、B6; A5a、B6; A5b、B6; A6a、B6; A6b、B6; A7a、B6; A7b、B6; A7c、B6; A8a、B6; A8b、B6; A8c、B6; A10a、B6; A10b、B6; A1a、B7; A1b、B7; A1c、B7; A1d、B7; A1e、B7; A1f、B7; A1g、B7; A1h、B7; A2a、B7; A2b、B7; A3a、B7; A3b、B7; A3c、B7; A3d、B7; A3e、B7; A3f、B7; A4a、B7; A4b、B7; A4c、B7; A4d、B7; A5a、B7; A5b、B7; A6a、B7; A6b、B7; A7a、B7; A7b、B7; A7c、B7; A8a、B7; A8b、B7; A8c、B7; A10a、B7; A10b、B7; A1a、B8; A1b、B8; A1c、B8; A1d、B8; A1e、B8; A1f、B8; A1g、B8; A1h、B8; A2a、B8; A2b、B8; A3a、B8; A3b、B8; A3c、B8; A3d、B8; A3e、B8; A3f、B8; A4a、B8; A4b、B8; A4c、B8; A4d、B8; A5a、B8; A5b、B8; A6a、B8; A6b、B8; A7a、B8; A7b、B8; A7c、B8; A8a、B8; A8b、B8; A8c、B8; A10a、B8; A10b、B8; A1a、B9; A1b、B9; A1c、B9; A1d、B9; A1e、B9; A1f、B9; A1g、B9; A1h、B9; A2a、B9; A2b、B9; A3a、B9; A3b、B9; A3c、B9; A3d、B9; A3e、B9; A3f、B9; A4a、B9; A4b、B9; A4c、B9; A4d、B9; A5a、B9; A5b、B9; A6a、B9; A6b、B9; A7a、B9; A7b、B9; A7c、B9; A8a、B9; A8b、B9; A8c、B9; A10a、B9; A10b、B9; 以及它们的组合。

[0498] 在一些实施方案中, 药物组合物中A) 药剂或其盐与B) 表面改变剂的组合可以选自: A1a、B1a; A1a、B1b; A1a、B1c; A1a、B1d; A1a、B1e; A1a、B1f; A1a、B2a; A1a、B2b; A1a、B2c; A1a、B2d; A1a、B2e; A1a、B2f; A1a、B2g; A1a、B2h; A1a、B2i; A1a、B2j; A1a、B3a; A1a、B3b; A1a、B4a; A1a、B5a; A1a、B6a; A1a、B6b; A1a、B7a; A1a、B8a; A1a、B9a; A1a、B9b; A1a、B9c; A1b、B1a; A1b、B1b; A1b、B1c; A1b、B1d; A1b、B1e; A1b、B1f; A1b、B2a; A1b、B2b; A1b、B2c; A1b、B2d; A1b、B2e; A1b、B2f; A1b、B2g; A1b、B2h; A1b、B2i; A1b、B2j; A1b、B3a; A1b、B3b; A1b、B4a; A1b、B5a; A1b、B6a; A1b、B6b; A1b、B7a; A1b、B8a; A1b、B9a; A1b、B9b; A1b、B9c; A1c、B1a; A1c、B1b; A1c、B1c; A1c、B1d; A1c、B1e; A1c、B1f; A1c、B2a; A1c、B2b; A1c、B2c; A1c、B2d; A1c、B2e; A1c、B2f; A1c、B2g; A1c、B2h; A1c、B2i; A1c、B2j; A1c、B3a; A1c、B3b; A1c、B4a; A1c、B5a; A1c、B6a; A1c、B6b; A1c、B7a; A1c、B8a; A1c、B9a; A1c、B9b; A1c、B9c; A1d、B1a; A1d、B1b; A1d、B1c; A1d、B1d; A1d、B1e; A1d、B1f; A1d、B2a; A1d、B2b; A1d、B2c; A1d、B2d; A1d、B2e; A1d、B2f; A1d、B2g; A1d、B2h; A1d、B2i; A1d、B2j; A1d、B3a; A1d、B3b; A1d、B4a; A1d、B5a; A1d、B6a; A1d、B6b; A1d、B7a; A1d、B8a; A1d、B9a; A1d、B9b; A1d、B9c; A1e、B1a; A1e、B1b; A1e、B1c; A1e、B1d; A1e、B1e; A1e、B1f; A1e、B2a; A1e、B2b; A1e、B2c; A1e、B2d; A1e、B2e; A1e、B2f; A1e、B2g; A1e、B2h; A1e、B2i; A1e、B2j; A1e、B3a; A1e、B3b; A1e、B4a; A1e、B5a; A1e、B6a; A1e、B6b; A1e、B7a; A1e、B8a; A1e、B9a; A1e、B9b; A1e、B9c; A1f、B1a; A1f、B1b; A1f、B1c; A1f、B1d; A1f、B1e; A1f、B1f; A1f、B2a; A1f、B2b; A1f、B2c; A1f、B2d; A1f、B2e; A1f、B2f; A1f、B2g; A1f、B2h; A1f、B2i; A1f、B2j; A1f、

B3a;A1f、B3b;A1f、B4a;A1f、B5a;A1f、B6a;A1f、B6b;A1f、B7a;A1f、B8a;A1f、B9a;A1f、B9b;
A1f、B9c;A1g、B1a;A1g、B1b;A1g、B1c;A1g、B1d;A1g、B1e;A1g、B1f;A1g、B2a;A1g、B2b;A1g、
B2c;A1g、B2d;A1g、B2e;A1g、B2f;A1g、B2g;A1g、B2h;A1g、B2i;A1g、B2j;A1g、B3a;A1g、B3b;
A1g、B4a;A1g、B5a;A1g、B6a;A1g、B6b;A1g、B7a;A1g、B8a;A1g、B9a;A1g、B9b;A1g、B9c;A1h、
B1a;A1h、B1b;A1h、B1c;A1h、B1d;A1h、B1e;A1h、B1f;A1h、B2a;A1h、B2b;A1h、B2c;A1h、B2d;
A1h、B2e;A1h、B2f;A1h、B2g;A1h、B2h;A1h、B2i;A1h、B2j;A1h、B3a;A1h、B3b;A1h、B4a;A1h、
B5a;A1h、B6a;A1h、B6b;A1h、B7a;A1h、B8a;A1h、B9a;A1h、B9b;A1h、B9c;A2a、B1a;A2a、B1b;
A2a、B1c;A2a、B1d;A2a、B1e;A2a、B1f;A2a、B2a;A2a、B2b;A2a、B2c;A2a、B2d;A2a、B2e;A2a、
B2f;A2a、B2g;A2a、B2h;A2a、B2i;A2a、B2j;A2a、B3a;A2a、B3b;A2a、B4a;A2a、B5a;A2a、B6a;
A2a、B6b;A2a、B7a;A2a、B8a;A2a、B9a;A2a、B9b;A2a、B9c;A2b、B1a;A2b、B1b;A2b、B1c;A2b、
B1d;A2b、B1e;A2b、B1f;A2b、B2a;A2b、B2b;A2b、B2c;A2b、B2d;A2b、B2e;A2b、B2f;A2b、B2g;
A2b、B2h;A2b、B2i;A2b、B2j;A2b、B3a;A2b、B3b;A2b、B4a;A2b、B5a;A2b、B6a;A2b、B6b;A2b、
B7a;A2b、B8a;A2b、B9a;A2b、B9b;A2b、B9c;A3a、B1a;A3a、B1b;A3a、B1c;A3a、B1d;A3a、B1e;
A3a、B1f;A3a、B2a;A3a、B2b;A3a、B2c;A3a、B2d;A3a、B2e;A3a、B2f;A3a、B2g;A3a、B2h;A3a、
B2i;A3a、B2j;A3a、B3a;A3a、B3b;A3a、B4a;A3a、B5a;A3a、B6a;A3a、B6b;A3a、B7a;A3a、B8a;
A3a、B9a;A3a、B9b;A3a、B9c;A3b、B1a;A3b、B1b;A3b、B1c;A3b、B1d;A3b、B1e;A3b、B1f;A3b、
B2a;A3b、B2b;A3b、B2c;A3b、B2d;A3b、B2e;A3b、B2f;A3b、B2g;A3b、B2h;A3b、B2i;A3b、B2j;
A3b、B3a;A3b、B3b;A3b、B4a;A3b、B5a;A3b、B6a;A3b、B6b;A3b、B7a;A3b、B8a;A3b、B9a;A3b、
B9b;A3b、B9c;A3c、B1a;A3c、B1b;A3c、B1c;A3c、B1d;A3c、B1e;A3c、B1f;A3c、B2a;A3c、B2b;
A3c、B2c;A3c、B2d;A3c、B2e;A3c、B2f;A3c、B2g;A3c、B2h;A3c、B2i;A3c、B2j;A3c、B3a;A3c、
B3b;A3c、B4a;A3c、B5a;A3c、B6a;A3c、B6b;A3c、B7a;A3c、B8a;A3c、B9a;A3c、B9b;A3c、B9c;
A3d、B1a;A3d、B1b;A3d、B1c;A3d、B1d;A3d、B1e;A3d、B1f;A3d、B2a;A3d、B2b;A3d、B2c;A3d、
B2d;A3d、B2e;A3d、B2f;A3d、B2g;A3d、B2h;A3d、B2i;A3d、B2j;A3d、B3a;A3d、B3b;A3d、B4a;
A3d、B5a;A3d、B6a;A3d、B6b;A3d、B7a;A3d、B8a;A3d、B9a;A3d、B9b;A3d、B9c;A3e、B1a;A3e、
B1b;A3e、B1c;A3e、B1d;A3e、B1e;A3e、B1f;A3e、B2a;A3e、B2b;A3e、B2c;A3e、B2d;A3e、B2e;
A3e、B2f;A3e、B2g;A3e、B2h;A3e、B2i;A3e、B2j;A3e、B3a;A3e、B3b;A3e、B4a;A3e、B5a;A3e、
B6a;A3e、B6b;A3e、B7a;A3e、B8a;A3e、B9a;A3e、B9b;A3e、B9c;A3f、B1a;A3f、B1b;A3f、B1c;
A3f、B1d;A3f、B1e;A3f、B1f;A3f、B2a;A3f、B2b;A3f、B2c;A3f、B2d;A3f、B2e;A3f、B2f;A3f、
B2g;A3f、B2h;A3f、B2i;A3f、B2j;A3f、B3a;A3f、B3b;A3f、B4a;A3f、B5a;A3f、B6a;A3f、B6b;
A3f、B7a;A3f、B8a;A3f、B9a;A3f、B9b;A3f、B9c;A4a、B1a;A4a、B1b;A4a、B1c;A4a、B1d;A4a、
B1e;A4a、B1f;A4a、B2a;A4a、B2b;A4a、B2c;A4a、B2d;A4a、B2e;A4a、B2f;A4a、B2g;A4a、B2h;
A4a、B2i;A4a、B2j;A4a、B3a;A4a、B3b;A4a、B4a;A4a、B5a;A4a、B6a;A4a、B6b;A4a、B7a;A4a、
B8a;A4a、B9a;A4a、B9b;A4a、B9c;A4b、B1a;A4b、B1b;A4b、B1c;A4b、B1d;A4b、B1e;A4b、B1f;
A4b、B2a;A4b、B2b;A4b、B2c;A4b、B2d;A4b、B2e;A4b、B2f;A4b、B2g;A4b、B2h;A4b、B2i;A4b、
B2j;A4b、B3a;A4b、B3b;A4b、B4a;A4b、B5a;A4b、B6a;A4b、B6b;A4b、B7a;A4b、B8a;A4b、B9a;
A4b、B9b;A4b、B9c;A4c、B1a;A4c、B1b;A4c、B1c;A4c、B1d;A4c、B1e;A4c、B1f;A4c、B2a;A4c、
B2b;A4c、B2c;A4c、B2d;A4c、B2e;A4c、B2f;A4c、B2g;A4c、B2h;A4c、B2i;A4c、B2j;A4c、B3a;
A4c、B3b;A4c、B4a;A4c、B5a;A4c、B6a;A4c、B6b;A4c、B7a;A4c、B8a;A4c、B9a;A4c、B9b;A4c、
B9c;A4d、B1a;A4d、B1b;A4d、B1c;A4d、B1d;A4d、B1e;A4d、B1f;A4d、B2a;A4d、B2b;A4d、B2c;

A4d、B2d; A4d、B2e; A4d、B2f; A4d、B2g; A4d、B2h; A4d、B2i; A4d、B2j; A4d、B3a; A4d、B3b; A4d、B4a; A4d、B5a; A4d、B6a; A4d、B6b; A4d、B7a; A4d、B8a; A4d、B9a; A4d、B9b; A4d、B9c; A5a、B1a; A5a、B1b; A5a、B1c; A5a、B1d; A5a、B1e; A5a、B1f; A5a、B2a; A5a、B2b; A5a、B2c; A5a、B2d; A5a、B2e; A5a、B2f; A5a、B2g; A5a、B2h; A5a、B2i; A5a、B2j; A5a、B3a; A5a、B3b; A5a、B4a; A5a、B5a; A5a、B6a; A5a、B6b; A5a、B7a; A5a、B8a; A5a、B9a; A5a、B9b; A5a、B9c; A5b、B1a; A5b、B1b; A5b、B1c; A5b、B1d; A5b、B1e; A5b、B1f; A5b、B2a; A5b、B2b; A5b、B2c; A5b、B2d; A5b、B2e; A5b、B2f; A5b、B2g; A5b、B2h; A5b、B2i; A5b、B2j; A5b、B3a; A5b、B3b; A5b、B4a; A5b、B5a; A5b、B6a; A5b、B6b; A5b、B7a; A5b、B8a; A5b、B9a; A5b、B9b; A5b、B9c; A6a、B1a; A6a、B1b; A6a、B1c; A6a、B1d; A6a、B1e; A6a、B1f; A6a、B2a; A6a、B2b; A6a、B2c; A6a、B2d; A6a、B2e; A6a、B2f; A6a、B2g; A6a、B2h; A6a、B2i; A6a、B2j; A6a、B3a; A6a、B3b; A6a、B4a; A6a、B5a; A6a、B6a; A6a、B6b; A6a、B7a; A6a、B8a; A6a、B9a; A6a、B9b; A6a、B9c; A6b、B1a; A6b、B1b; A6b、B1c; A6b、B1d; A6b、B1e; A6b、B1f; A6b、B2a; A6b、B2b; A6b、B2c; A6b、B2d; A6b、B2e; A6b、B2f; A6b、B2g; A6b、B2h; A6b、B2i; A6b、B2j; A6b、B3a; A6b、B3b; A6b、B4a; A6b、B5a; A6b、B6a; A6b、B6b; A6b、B7a; A6b、B8a; A6b、B9a; A6b、B9b; A6b、B9c; A7a、B1a; A7a、B1b; A7a、B1c; A7a、B1d; A7a、B1e; A7a、B1f; A7a、B2a; A7a、B2b; A7a、B2c; A7a、B2d; A7a、B2e; A7a、B2f; A7a、B2g; A7a、B2h; A7a、B2i; A7a、B2j; A7a、B3a; A7a、B3b; A7a、B4a; A7a、B5a; A7a、B6a; A7a、B6b; A7a、B7a; A7a、B8a; A7a、B9a; A7a、B9b; A7a、B9c; A7b、B1a; A7b、B1b; A7b、B1c; A7b、B1d; A7b、B1e; A7b、B1f; A7b、B2a; A7b、B2b; A7b、B2c; A7b、B2d; A7b、B2e; A7b、B2f; A7b、B2g; A7b、B2h; A7b、B2i; A7b、B2j; A7b、B3a; A7b、B3b; A7b、B4a; A7b、B5a; A7b、B6a; A7b、B6b; A7b、B7a; A7b、B8a; A7b、B9a; A7b、B9b; A7b、B9c; A7c、B1a; A7c、B1b; A7c、B1c; A7c、B1d; A7c、B1e; A7c、B1f; A7c、B2a; A7c、B2b; A7c、B2c; A7c、B2d; A7c、B2e; A7c、B2f; A7c、B2g; A7c、B2h; A7c、B2i; A7c、B2j; A7c、B3a; A7c、B3b; A7c、B4a; A7c、B5a; A7c、B6a; A7c、B6b; A7c、B7a; A7c、B8a; A7c、B9a; A7c、B9b; A7c、B9c; A8a、B1a; A8a、B1b; A8a、B1c; A8a、B1d; A8a、B1e; A8a、B1f; A8a、B2a; A8a、B2b; A8a、B2c; A8a、B2d; A8a、B2e; A8a、B2f; A8a、B2g; A8a、B2h; A8a、B2i; A8a、B2j; A8a、B3a; A8a、B3b; A8a、B4a; A8a、B5a; A8a、B6a; A8a、B6b; A8a、B7a; A8a、B8a; A8a、B9a; A8a、B9b; A8a、B9c; A8b、B1a; A8b、B1b; A8b、B1c; A8b、B1d; A8b、B1e; A8b、B1f; A8b、B2a; A8b、B2b; A8b、B2c; A8b、B2d; A8b、B2e; A8b、B2f; A8b、B2g; A8b、B2h; A8b、B2i; A8b、B2j; A8b、B3a; A8b、B3b; A8b、B4a; A8b、B5a; A8b、B6a; A8b、B6b; A8b、B7a; A8b、B8a; A8b、B9a; A8b、B9b; A8b、B9c; A8c、B1a; A8c、B1b; A8c、B1c; A8c、B1d; A8c、B1e; A8c、B1f; A8c、B2a; A8c、B2b; A8c、B2c; A8c、B2d; A8c、B2e; A8c、B2f; A8c、B2g; A8c、B2h; A8c、B2i; A8c、B2j; A8c、B3a; A8c、B3b; A8c、B4a; A8c、B5a; A8c、B6a; A8c、B6b; A8c、B7a; A8c、B8a; A8c、B9a; A8c、B9b; A8c、B9c; A10a、B1a; A10a、B1b; A10a、B1c; A10a、B1d; A10a、B1e; A10a、B1f; A10a、B2a; A10a、B2b; A10a、B2c; A10a、B2d; A10a、B2e; A10a、B2f; A10a、B2g; A10a、B2h; A10a、B2i; A10a、B2j; A10a、B3a; A10a、B3b; A10a、B4a; A10a、B5a; A10a、B6a; A10a、B6b; A10a、B7a; A10a、B8a; A10a、B9a; A10a、B9b; A10a、B9c; A10b、B1a; A10b、B1b; A10b、B1c; A10b、B1d; A10b、B1e; A10b、B1f; A10b、B2a; A10b、B2b; A10b、B2c; A10b、B2d; A10b、B2e; A10b、B2f; A10b、B2g; A10b、B2h; A10b、B2i; A10b、B2j; A10b、B3a; A10b、B3b; A10b、B4a; A10b、B5a; A10b、B6a; A10b、B6b; A10b、B7a; A10b、B8a; A10b、B9a; A10b、B9b; A10b、B9c; 以及它们的组合。

[0499] 在一些实施方案中, 药物组合物中A) 药剂或其盐、B) 表面改变剂、以及C) 所述核心粒子的外表面上存在的一种或多种表面改变剂的密度的组合可以选自: A1、B1、C1; A1、B1、

C2;A1、B1、C3;A1、B1、C4;A1、B1、C5;A1、B2、C1;A1、B2、C2;A1、B2、C3;A1、B2、C4;A1、B2、C5;
A1、B3、C1;A1、B3、C2;A1、B3、C3;A1、B3、C4;A1、B3、C5;A1、B4、C1;A1、B4、C2;A1、B4、C3;A1、
B4、C4;A1、B4、C5;A1、B5、C1;A1、B5、C2;A1、B5、C3;A1、B5、C4;A1、B5、C5;A1、B6、C1;A1、B6、
C2;A1、B6、C3;A1、B6、C4;A1、B6、C5;A1、B7、C1;A1、B7、C2;A1、B7、C3;A1、B7、C4;A1、B7、C5;
A1、B8、C1;A1、B8、C2;A1、B8、C3;A1、B8、C4;A1、B8、C5;A1、B9、C1;A1、B9、C2;A1、B9、C3;A1、
B9、C4;A1、B9、C5;A2、B1、C1;A2、B1、C2;A2、B1、C3;A2、B1、C4;A2、B1、C5;A2、B2、C1;A2、B2、
C2;A2、B2、C3;A2、B2、C4;A2、B2、C5;A2、B3、C1;A2、B3、C2;A2、B3、C3;A2、B3、C4;A2、B3、C5;
A2、B4、C1;A2、B4、C2;A2、B4、C3;A2、B4、C4;A2、B4、C5;A2、B5、C1;A2、B5、C2;A2、B5、C3;A2、
B5、C4;A2、B5、C5;A2、B6、C1;A2、B6、C2;A2、B6、C3;A2、B6、C4;A2、B6、C5;A2、B7、C1;A2、B7、
C2;A2、B7、C3;A2、B7、C4;A2、B7、C5;A2、B8、C1;A2、B8、C2;A2、B8、C3;A2、B8、C4;A2、B8、C5;
A2、B9、C1;A2、B9、C2;A2、B9、C3;A2、B9、C4;A2、B9、C5;A3、B1、C1;A3、B1、C2;A3、B1、C3;A3、
B1、C4;A3、B1、C5;A3、B2、C1;A3、B2、C2;A3、B2、C3;A3、B2、C4;A3、B2、C5;A3、B3、C1;A3、B3、
C2;A3、B3、C3;A3、B3、C4;A3、B3、C5;A3、B4、C1;A3、B4、C2;A3、B4、C3;A3、B4、C4;A3、B4、C5;
A3、B5、C1;A3、B5、C2;A3、B5、C3;A3、B5、C4;A3、B5、C5;A3、B6、C1;A3、B6、C2;A3、B6、C3;A3、
B6、C4;A3、B6、C5;A3、B7、C1;A3、B7、C2;A3、B7、C3;A3、B7、C4;A3、B7、C5;A3、B8、C1;A3、B8、
C2;A3、B8、C3;A3、B8、C4;A3、B8、C5;A3、B9、C1;A3、B9、C2;A3、B9、C3;A3、B9、C4;A3、B9、C5;
A4、B1、C1;A4、B1、C2;A4、B1、C3;A4、B1、C4;A4、B1、C5;A4、B2、C1;A4、B2、C2;A4、B2、C3;A4、
B2、C4;A4、B2、C5;A4、B3、C1;A4、B3、C2;A4、B3、C3;A4、B3、C4;A4、B3、C5;A4、B4、C1;A4、B4、
C2;A4、B4、C3;A4、B4、C4;A4、B4、C5;A4、B5、C1;A4、B5、C2;A4、B5、C3;A4、B5、C4;A4、B5、C5;
A4、B6、C1;A4、B6、C2;A4、B6、C3;A4、B6、C4;A4、B6、C5;A4、B7、C1;A4、B7、C2;A4、B7、C3;A4、
B7、C4;A4、B7、C5;A4、B8、C1;A4、B8、C2;A4、B8、C3;A4、B8、C4;A4、B8、C5;A4、B9、C1;A4、B9、
C2;A4、B9、C3;A4、B9、C4;A4、B9、C5;A5、B1、C1;A5、B1、C2;A5、B1、C3;A5、B1、C4;A5、B1、C5;
A5、B2、C1;A5、B2、C2;A5、B2、C3;A5、B2、C4;A5、B2、C5;A5、B3、C1;A5、B3、C2;A5、B3、C3;A5、
B3、C4;A5、B3、C5;A5、B4、C1;A5、B4、C2;A5、B4、C3;A5、B4、C4;A5、B4、C5;A5、B5、C1;A5、B5、
C2;A5、B5、C3;A5、B5、C4;A5、B5、C5;A5、B6、C1;A5、B6、C2;A5、B6、C3;A5、B6、C4;A5、B6、C5;
A5、B7、C1;A5、B7、C2;A5、B7、C3;A5、B7、C4;A5、B7、C5;A5、B8、C1;A5、B8、C2;A5、B8、C3;A5、
B8、C4;A5、B8、C5;A5、B9、C1;A5、B9、C2;A5、B9、C3;A5、B9、C4;A5、B9、C5;A6、B1、C1;A6、B1、
C2;A6、B1、C3;A6、B1、C4;A6、B1、C5;A6、B2、C1;A6、B2、C2;A6、B2、C3;A6、B2、C4;A6、B2、C5;
A6、B3、C1;A6、B3、C2;A6、B3、C3;A6、B3、C4;A6、B3、C5;A6、B4、C1;A6、B4、C2;A6、B4、C3;A6、
B4、C4;A6、B4、C5;A6、B5、C1;A6、B5、C2;A6、B5、C3;A6、B5、C4;A6、B5、C5;A6、B6、C1;A6、B6、
C2;A6、B6、C3;A6、B6、C4;A6、B6、C5;A6、B7、C1;A6、B7、C2;A6、B7、C3;A6、B7、C4;A6、B7、C5;
A6、B8、C1;A6、B8、C2;A6、B8、C3;A6、B8、C4;A6、B8、C5;A6、B9、C1;A6、B9、C2;A6、B9、C3;A6、
B9、C4;A6、B9、C5;A7、B1、C1;A7、B1、C2;A7、B1、C3;A7、B1、C4;A7、B1、C5;A7、B2、C1;A7、B2、
C2;A7、B2、C3;A7、B2、C4;A7、B2、C5;A7、B3、C1;A7、B3、C2;A7、B3、C3;A7、B3、C4;A7、B3、C5;
A7、B4、C1;A7、B4、C2;A7、B4、C3;A7、B4、C4;A7、B4、C5;A7、B5、C1;A7、B5、C2;A7、B5、C3;A7、
B5、C4;A7、B5、C5;A7、B6、C1;A7、B6、C2;A7、B6、C3;A7、B6、C4;A7、B6、C5;A7、B7、C1;A7、B7、
C2;A7、B7、C3;A7、B7、C4;A7、B7、C5;A7、B8、C1;A7、B8、C2;A7、B8、C3;A7、B8、C4;A7、B8、C5;
A7、B9、C1;A7、B9、C2;A7、B9、C3;A7、B9、C4;A7、B9、C5;A8、B1、C1;A8、B1、C2;A8、B1、C3;A8、
B1、C4;A8、B1、C5;A8、B2、C1;A8、B2、C2;A8、B2、C3;A8、B2、C4;A8、B2、C5;A8、B3、C1;A8、B3、

C2;A8、B3、C3;A8、B3、C4;A8、B3、C5;A8、B4、C1;A8、B4、C2;A8、B4、C3;A8、B4、C4;A8、B4、C5;
A8、B5、C1;A8、B5、C2;A8、B5、C3;A8、B5、C4;A8、B5、C5;A8、B6、C1;A8、B6、C2;A8、B6、C3;A8、
B6、C4;A8、B6、C5;A8、B7、C1;A8、B7、C2;A8、B7、C3;A8、B7、C4;A8、B7、C5;A8、B8、C1;A8、B8、
C2;A8、B8、C3;A8、B8、C4;A8、B8、C5;A8、B9、C1;A8、B9、C2;A8、B9、C3;A8、B9、C4;A8、B9、C5;
A9、B1、C1;A9、B1、C2;A9、B1、C3;A9、B1、C4;A9、B1、C5;A9、B2、C1;A9、B2、C2;A9、B2、C3;A9、
B2、C4;A9、B2、C5;A9、B3、C1;A9、B3、C2;A9、B3、C3;A9、B3、C4;A9、B3、C5;A9、B4、C1;A9、B4、
C2;A9、B4、C3;A9、B4、C4;A9、B4、C5;A9、B5、C1;A9、B5、C2;A9、B5、C3;A9、B5、C4;A9、B5、C5;
A9、B6、C1;A9、B6、C2;A9、B6、C3;A9、B6、C4;A9、B6、C5;A9、B7、C1;A9、B7、C2;A9、B7、C3;A9、
B7、C4;A9、B7、C5;A9、B8、C1;A9、B8、C2;A9、B8、C3;A9、B8、C4;A9、B8、C5;A9、B9、C1;A9、B9、
C2;A9、B9、C3;A9、B9、C4;A9、B9、C5;A10、B1、C1;A10、B1、C2;A10、B1、C3;A10、B1、C4;A10、B1、
C5;A10、B2、C1;A10、B2、C2;A10、B2、C3;A10、B2、C4;A10、B2、C5;A10、B3、C1;A10、B3、C2;A10、
B3、C3;A10、B3、C4;A10、B3、C5;A10、B4、C1;A10、B4、C2;A10、B4、C3;A10、B4、C4;A10、B4、C5;
A10、B5、C1;A10、B5、C2;A10、B5、C3;A10、B5、C4;A10、B5、C5;A10、B6、C1;A10、B6、C2;A10、B6、
C3;A10、B6、C4;A10、B6、C5;A10、B7、C1;A10、B7、C2;A10、B7、C3;A10、B7、C4;A10、B7、C5;A10、
B8、C1;A10、B8、C2;A10、B8、C3;A10、B8、C4;A10、B8、C5;A10、B9、C1;A10、B9、C2;A10、B9、C3;
A10、B9、C4;A10、B9、C5;A11、B1、C1;A11、B1、C2;A11、B1、C3;A11、B1、C4;A11、B1、C5;A11、B2、
C1;A11、B2、C2;A11、B2、C3;A11、B2、C4;A11、B2、C5;A11、B3、C1;A11、B3、C2;A11、B3、C3;A11、
B3、C4;A11、B3、C5;A11、B4、C1;A11、B4、C2;A11、B4、C3;A11、B4、C4;A11、B4、C5;A11、B5、C1;
A11、B5、C2;A11、B5、C3;A11、B5、C4;A11、B5、C5;A11、B6、C1;A11、B6、C2;A11、B6、C3;A11、B6、
C4;A11、B6、C5;A11、B7、C1;A11、B7、C2;A11、B7、C3;A11、B7、C4;A11、B7、C5;A11、B8、C1;A11、
B8、C2;A11、B8、C3;A11、B8、C4;A11、B8、C5;A11、B9、C1;A11、B9、C2;A11、B9、C3;A11、B9、C4;
A11、B9、C5;A12、B1、C1;A12、B1、C2;A12、B1、C3;A12、B1、C4;A12、B1、C5;A12、B2、C1;A12、B2、
C2;A12、B2、C3;A12、B2、C4;A12、B2、C5;A12、B3、C1;A12、B3、C2;A12、B3、C3;A12、B3、C4;A12、
B3、C5;A12、B4、C1;A12、B4、C2;A12、B4、C3;A12、B4、C4;A12、B4、C5;A12、B5、C1;A12、B5、C2;
A12、B5、C3;A12、B5、C4;A12、B5、C5;A12、B6、C1;A12、B6、C2;A12、B6、C3;A12、B6、C4;A12、B6、
C5;A12、B7、C1;A12、B7、C2;A12、B7、C3;A12、B7、C4;A12、B7、C5;A12、B8、C1;A12、B8、C2;A12、
B8、C3;A12、B8、C4;A12、B8、C5;A12、B9、C1;A12、B9、C2;A12、B9、C3;A12、B9、C4;A12、B9、C5;
A13、B1、C1;A13、B1、C2;A13、B1、C3;A13、B1、C4;A13、B1、C5;A13、B2、C1;A13、B2、C2;A13、B2、
C3;A13、B2、C4;A13、B2、C5;A13、B3、C1;A13、B3、C2;A13、B3、C3;A13、B3、C4;A13、B3、C5;A13、
B4、C1;A13、B4、C2;A13、B4、C3;A13、B4、C4;A13、B4、C5;A13、B5、C1;A13、B5、C2;A13、B5、C3;
A13、B5、C4;A13、B5、C5;A13、B6、C1;A13、B6、C2;A13、B6、C3;A13、B6、C4;A13、B6、C5;A13、B7、
C1;A13、B7、C2;A13、B7、C3;A13、B7、C4;A13、B7、C5;A13、B8、C1;A13、B8、C2;A13、B8、C3;A13、
B8、C4;A13、B8、C5;A13、B9、C1;A13、B9、C2;A13、B9、C3;A13、B9、C4;A13、B9、C5;A14、B1、C1;
A14、B1、C2;A14、B1、C3;A14、B1、C4;A14、B1、C5;A14、B2、C1;A14、B2、C2;A14、B2、C3;A14、B2、
C4;A14、B2、C5;A14、B3、C1;A14、B3、C2;A14、B3、C3;A14、B3、C4;A14、B3、C5;A14、B4、C1;A14、
B4、C2;A14、B4、C3;A14、B4、C4;A14、B4、C5;A14、B5、C1;A14、B5、C2;A14、B5、C3;A14、B5、C4;
A14、B5、C5;A14、B6、C1;A14、B6、C2;A14、B6、C3;A14、B6、C4;A14、B6、C5;A14、B7、C1;A14、B7、
C2;A14、B7、C3;A14、B7、C4;A14、B7、C5;A14、B8、C1;A14、B8、C2;A14、B8、C3;A14、B8、C4;A14、
B8、C5;A14、B9、C1;A14、B9、C2;A14、B9、C3;A14、B9、C4;A14、B9、C5;A15、B1、C1;A15、B1、C2;

A15、B1、C3; A15、B1、C4; A15、B1、C5; A15、B2、C1; A15、B2、C2; A15、B2、C3; A15、B2、C4; A15、B2、C5; A15、B3、C1; A15、B3、C2; A15、B3、C3; A15、B3、C4; A15、B3、C5; A15、B4、C1; A15、B4、C2; A15、B4、C3; A15、B4、C4; A15、B4、C5; A15、B5、C1; A15、B5、C2; A15、B5、C3; A15、B5、C4; A15、B5、C5; A15、B6、C1; A15、B6、C2; A15、B6、C3; A15、B6、C4; A15、B6、C5; A15、B7、C1; A15、B7、C2; A15、B7、C3; A15、B7、C4; A15、B7、C5; A15、B8、C1; A15、B8、C2; A15、B8、C3; A15、B8、C4; A15、B8、C5; A15、B9、C1; A15、B9、C2; A15、B9、C3; A15、B9、C4; A15、B9、C5; A16、B1、C1; A16、B1、C2; A16、B1、C3; A16、B1、C4; A16、B1、C5; A16、B2、C1; A16、B2、C2; A16、B2、C3; A16、B2、C4; A16、B2、C5; A16、B3、C1; A16、B3、C2; A16、B3、C3; A16、B3、C4; A16、B3、C5; A16、B4、C1; A16、B4、C2; A16、B4、C3; A16、B4、C4; A16、B4、C5; A16、B5、C1; A16、B5、C2; A16、B5、C3; A16、B5、C4; A16、B5、C5; A16、B6、C1; A16、B6、C2; A16、B6、C3; A16、B6、C4; A16、B6、C5; A16、B7、C1; A16、B7、C2; A16、B7、C3; A16、B7、C4; A16、B7、C5; A16、B8、C1; A16、B8、C2; A16、B8、C3; A16、B8、C4; A16、B8、C5; A16、B9、C1; A16、B9、C2; A16、B9、C3; A16、B9、C4; A16、B9、C5; A17、B1、C1; A17、B1、C2; A17、B1、C3; A17、B1、C4; A17、B1、C5; A17、B2、C1; A17、B2、C2; A17、B2、C3; A17、B2、C4; A17、B2、C5; A17、B3、C1; A17、B3、C2; A17、B3、C3; A17、B3、C4; A17、B3、C5; A17、B4、C1; A17、B4、C2; A17、B4、C3; A17、B4、C4; A17、B4、C5; A17、B5、C1; A17、B5、C2; A17、B5、C3; A17、B5、C4; A17、B5、C5; A17、B6、C1; A17、B6、C2; A17、B6、C3; A17、B6、C4; A17、B6、C5; A17、B7、C1; A17、B7、C2; A17、B7、C3; A17、B7、C4; A17、B7、C5; A17、B8、C1; A17、B8、C2; A17、B8、C3; A17、B8、C4; A17、B8、C5; A17、B9、C1; A17、B9、C2; A17、B9、C3; A17、B9、C4; A17、B9、C5; A18、B1、C1; A18、B1、C2; A18、B1、C3; A18、B1、C4; A18、B1、C5; A18、B2、C1; A18、B2、C2; A18、B2、C3; A18、B2、C4; A18、B2、C5; A18、B3、C1; A18、B3、C2; A18、B3、C3; A18、B3、C4; A18、B3、C5; A18、B4、C1; A18、B4、C2; A18、B4、C3; A18、B4、C4; A18、B4、C5; A18、B5、C1; A18、B5、C2; A18、B5、C3; A18、B5、C4; A18、B5、C5; A18、B6、C1; A18、B6、C2; A18、B6、C3; A18、B6、C4; A18、B6、C5; A18、B7、C1; A18、B7、C2; A18、B7、C3; A18、B7、C4; A18、B7、C5; A18、B8、C1; A18、B8、C2; A18、B8、C3; A18、B8、C4; A18、B8、C5; A18、B9、C1; A18、B9、C2; A18、B9、C3; A18、B9、C4; A18、B9、C5; A19、B1、C1; A19、B1、C2; A19、B1、C3; A19、B1、C4; A19、B1、C5; A19、B2、C1; A19、B2、C2; A19、B2、C3; A19、B2、C4; A19、B2、C5; A19、B3、C1; A19、B3、C2; A19、B3、C3; A19、B3、C4; A19、B3、C5; A19、B4、C1; A19、B4、C2; A19、B4、C3; A19、B4、C4; A19、B4、C5; A19、B5、C1; A19、B5、C2; A19、B5、C3; A19、B5、C4; A19、B5、C5; A19、B6、C1; A19、B6、C2; A19、B6、C3; A19、B6、C4; A19、B6、C5; A19、B7、C1; A19、B7、C2; A19、B7、C3; A19、B7、C4; A19、B7、C5; A19、B8、C1; A19、B8、C2; A19、B8、C3; A19、B8、C4; A19、B8、C5; A19、B9、C1; A19、B9、C2; A19、B9、C3; A19、B9、C4; A19、B9、C5; 以及它们的组合。

[0500] 在包含多个具有特征A) (例如A1-A19以及其中所鉴定的物质)、以及B) (例如B1-B9以及其中所鉴定的物质) 和C) (例如C1-C5) 的合适组合的包衣粒子的上述药物组合物中, 在一些实施方案中, 所述包衣粒子包括包含固体药剂或其盐或由固体药剂或其盐形成的核心粒子, 其中所述药剂或盐在25°C在整个pH值范围内的任一点具有小于或等于约1mg/mL的水溶解度 (例如在25°C小于或等于约0.1mg/mL), 其中所述药剂或其盐占所述核心粒子的至少约80重量% (例如至少约90重量%、至少约95重量%、至少约99重量%)。表面改变剂可以吸附到核心粒子的表面。包衣粒子在粘液中可以具有大于0.5的相对速度。包衣粒子可以具有至少约20nm且小于或等于约1 μ m (例如小于或等于约500nm) 的平均尺寸。包衣的厚度可以例如小于或等于约50nm (例如小于或等于约30nm、小于或等于约10nm)。所述药物组合物可以

包括一种或多种药学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂。任选地,所述一种或多种眼科学上可接受的载体、添加剂和/或稀释剂包括甘油。在一些实施方案中,多个包衣粒子处于含有组合物中的一种或多种游离表面改变剂(例如未与粒子连接的表面改变剂)的溶液(例如水溶液)中。溶液中的一种或多种游离表面改变剂和粒子表面上的表面改变剂B)可以是相同的一种或多种表面改变剂并且可以在组合物中彼此平衡。组合物中存在的表面改变剂的总量可以是例如约0.001重量%至约5重量%(例如约0.01重量%至约5重量%、或约0.1重量%至约5重量%)。在一些实施方案中,组合物的PDI小于或等于约0.5(例如小于或等于约0.3、或小于或等于约0.2),并且任选地大于或等于约0.1。在一些实施方案中,所述药物组合物包含药剂的一种或多种降解物,并且组合物中每一种降解物的浓度均小于或等于约1重量%(相对于药剂的重量)。还提供了向患者或受试者(例如向眼、粘液或粘膜)使用和/或递送这些组合物的方法。

[0501] 在涉及上述药物组合物的一组具体的实施方案中,表面改变剂B)是或包含三嵌段共聚物,所述三嵌段共聚物包含亲水性嵌段-疏水性嵌段-亲水性嵌段构型,其中所述疏水性嵌段具有至少约3kDa的分子量,所述亲水性嵌段占所述三嵌段共聚物的至少约30重量%,其中所述亲水性嵌段包含或是具有至少约2kDa的分子量的聚环氧乙烷,其中所述疏水性嵌段与核心粒子的表面(例如通过吸附)缔合,并且其中所述亲水性嵌段存在于包衣粒子的表面并且使得所述包衣粒子具有亲水性。

[0502] 在上文所述的某些实施方案中,其中B)表面改变剂是泊洛沙姆,所述泊洛沙姆选自Pluronic®P123、Pluronic®P103、Pluronic®P105、Pluronic®F127以及它们的组合。在一些实施方案中,所述泊洛沙姆不是Pluronic®F68或Pluronic®F108。

[0503] 在涉及上述药物组合物的另一组具体的实施方案中,表面改变剂B)是或包含合成聚合物,所述合成聚合物在所述聚合物的主链上具有侧羟基。所述聚合物具有至少约1kDa并且小于或等于约1000kDa(例如小于或等于约200kDa)的分子量,并且可以至少约30%水解(例如至少约70%水解)且少于或等于约98%水解(例如少于约95%水解)。所述合成聚合物可以是例如聚乙烯醇、部分水解的聚(乙酸乙烯酯)或乙烯醇与乙酸乙烯酯的共聚物。(在某些实施方案中,所述聚合物是少于或等于约98%水解并且具有小于或等于约75kDa的分子量的PVA、或少于约95%水解的PVA。)所述表面改变剂可以吸附到核心粒子的表面。

[0504] 在上文所述的某些实施方案中,其中B)表面改变剂是PVA,所述PVA选自PVA 13K87、PVA 31K98、PVA 31K87、PVA 9K80、PVA 2K75、PVA 57K87、PVA 85K87、PVA105K80、PVA130K87以及它们的组合。

[0505] 如本文所述,上文所述的这些药物组合物可以包括任何合适的药剂A)和表面改变剂的密度C)。

[0506] 在考虑以下实施例后将进一步了解本发明的这些方面和其它方面,所述实施例旨在阐明本发明的某些具体的实施方案,而非旨在限制本发明如由权利要求书所限定的范围。

[0507] 实施例

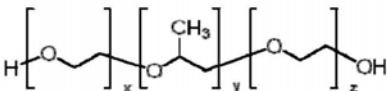
[0508] 实施例1

[0509] 下文描述了使非聚合固体粒子形成为粘液穿透性粒子的方法的非限制性实施例。芘(一种疏水性的天然发出荧光的化合物)被用作核心粒子并且通过在不同的表面改变剂

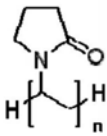
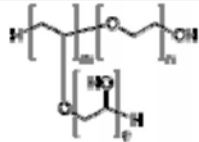
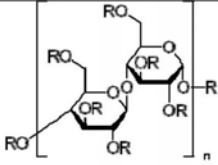
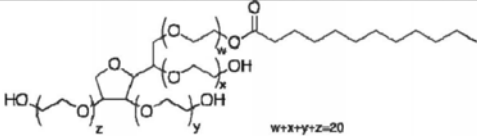
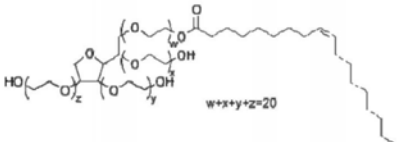
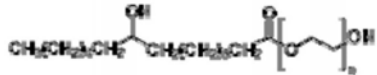
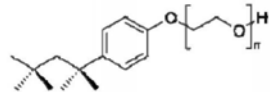
存在下进行研磨工艺来制备。表面改变剂围绕核心粒子形成包衣。对不同的表面改变剂进行评价以确定包衣粒子穿透粘液的有效性。

[0510] 将芘在水性分散体中在不同的表面改变剂存在下进行研磨以确定某些表面改变剂是否可以：1) 有助于将粒度减小到数百纳米，以及2) 以物理方式(非共价方式)使所产生的纳米粒子的表面由粘膜惰性(mucoinert)包衣所包覆，所述粘膜惰性包衣将使粒子与粘液成分的相互作用减到最低程度并且防止粘液粘着。在这些实验中，所述表面改变剂充当围绕核心粒子的包衣，并且测试所得粒子在粘液中的移动性，尽管在其它实施方案中，可以使所述表面改变剂与能够增强粒子在粘液中的移动性的其它表面改变剂交换。所测试的表面改变剂包括表2中所列的多种聚合物、低聚物以及小分子，包括药学上相关的赋形剂，如聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷嵌段共聚物(Pluronic[®])、聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon)、以及羟丙基甲基纤维素(Methocel)等。

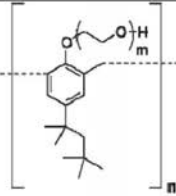
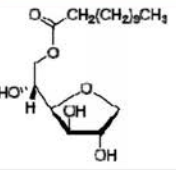
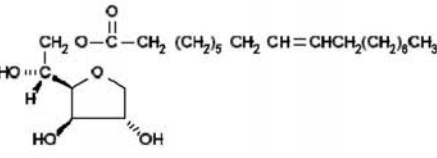
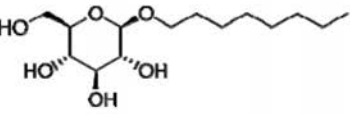
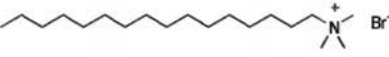
[0511] 表2:使用芘作为模型化合物所测试的表面改变剂。

聚合表面改变剂			
稳定剂	首字母缩写或商品名	等级或分子量	化学结构
聚环氧乙烷- 聚环氧丙烷- 聚环氧乙烷	Pluronic [®]	F127、F108、F68、 F87、F38、P123、 P105、P103、P65、	

[0513]

嵌段共聚物		L121、L101、L81、 L44、L31	
聚乙烯吡咯 烷酮	PVP	Kollidon 17(9K)、 Kollidon 25(26K)、 Kollidon 30(43K)	
PVA-聚乙二 醇接枝共聚 物		Kollicoat IR	
羟丙基甲基 纤维素	HPMC	Methocel E50、 Methocel K100	
低聚表面改 变剂			
Tween 20	 $w+x+y+z=20$		
Tween 80	 $w+x+y+z=20$		
Solutol HS 15			
Triton X100			

[0514]

泰洛沙泊	
Cremophor RH 40	
小分子表面改变剂	
Span 20	
Span 80	
辛基葡糖苷	
鲸蜡基三甲基溴化铵(CTAB)	
十二烷基硫酸钠(SDS)	

[0515] 使用研磨介质对含有苾和上列的表面改变剂中的一种的水性分散体进行研磨直到粒度减小到低于500nm为止。表3列出了通过在不同的表面改变剂存在下进行研磨所获得的苾粒子的粒度特征。粒度是通过动态光散射来测量的。当使用Pluronic[®] L101、L81、L44、L31、Span 20、Span 80或辛基葡糖苷作为表面改变剂时，未能获得稳定的纳米悬浮液。因此，由于这些表面改变剂不能有效地帮助减小粒度，所以将它们排除在进一步的研究之外。

[0516] 表3：在通过对苾与不同的表面改变剂进行研磨所获得的纳米悬浮液中通过DLS所测量的粒度。

[0517]

稳定剂	N-均直径(nm)
Pluronic [®] F127	239
Pluronic [®] F108	267
Pluronic [®] P105	303
Pluronic [®] P103	319
Pluronic [®] P123	348
Pluronic [®] L121	418
Pluronic [®] F68	353
Pluronic [®] P65	329
Pluronic [®] F87	342
Pluronic [®] F38	298
Pluronic [®] L101	不可测量*
Pluronic [®] L81	不可测量*
Pluronic [®] L44	不可测量*
Pluronic [®] L31	不可测量*
PVA 13K	314
PVA 31K	220
PVA 85K	236
Kollicoat IR	192
Kollidon 17 (PVP 9K)	163
Kollidon 25 (PVP 26K)	210
Kollidon 30 (PVP 43K)	185
Methocel E50	160
Methocel K100	216
Tween 20	381
Tween 80	322

[0518]	Solutol HS	378
	Triton X100	305
	泰洛沙泊	234
	Cremophor RH40	373
	SDS	377
	CTAB	354
	Span 20	不可测量*
	Span 80	不可测量*
	辛基葡糖苷	不可测量*

[0519] *与Pluronic[®]L101、L81、L44、L31、Span 20、Span 80、辛基葡糖苷进行研磨未能有效地减小芘的粒度并且未能产生稳定的纳米悬浮液。

[0520] 使用荧光显微镜法和多粒子追踪软件对来自所产生的纳米悬浮液的芘纳米粒子在人子宫颈阴道粘液(CVM)中的移动性和分布进行了表征。在典型的实验中,将 $\leq 0.5\mu\text{L}$ 的纳米悬浮液(如果必要的话,稀释到约1%的表面活性剂浓度)连同对照一起添加到20 μL 的新鲜CVM中。使用常规的纳米粒子(来自英杰公司(Invitrogen)的200nm发出黄绿色荧光的经羧酸酯改性的聚苯乙烯微球体)作为阴性对照以确认CVM样品的屏障特性。使用被5kDa PEG共价包覆的红色荧光聚苯乙烯纳米粒子作为具有公认的MPP行为的阳性对照。使用装备有CCD照相机的荧光显微镜,在100 $\times$ 放大倍数下以66.7毫秒(15帧/秒)的时间分辨率对以下每一种类型的粒子在每一个样品内的若干个区域拍摄15秒影片:样品(芘)、阴性对照以及阳性对照(芘的天然蓝色荧光允许独立于对照对芘纳米粒子进行观测)。随后使用高级图像处理软件,在至少3.335秒(50帧)的时间标度内测量多个粒子的单个轨迹。所得的转移数据在此处以轨迹平均速度 $V_{\text{平均}}$ 和系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 的形式呈现,所述轨迹平均速度 $V_{\text{平均}}$ 即单个粒子在它的轨迹上平均的速度,所述系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 即在粒子的系综上平均的 $V_{\text{平均}}$ 。为了使得能够容易地在不同的样品之间进行比较以及使速度数据相对于CVM样品的可穿透性的天然变异性归一化,根据等式1中所示的公式来确定相对样品速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 。

[0521] 在对所产生的芘纳米粒子的移动性进行定量之前,通过显微镜法在低放大倍数(10 $\times$ 、40 $\times$)下对它们在粘液样品中的空间分布进行评估。发现芘/Methocel纳米悬浮液在CVM中未实现均匀的分布并且强烈地聚集成比粘液筛目尺寸大得多的区域(数据未显示)。这种聚集指示粘膜粘着性行为并且有效地阻止粘液穿透。因此,认为不需要对粒子移动性进行进一步定量分析。类似于阳性对照,所有其它所测试的芘/稳定剂系统均在CVM中实现了相当均匀的分布。多粒子追踪确认在所有所测试的样品中,阴性对照高度受限,而阳性对照具有高度的移动性,如通过阳性对照的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 显著大于阴性对照的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 所证实(表4)。

[0522] 表4:芘/稳定剂纳米粒子(样品)和对照在CVM中的系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ ($\mu\text{m/s}$)和相对样品速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 。

[0523]

稳定剂	阴性对照		阳性对照		样品		样品(相对)	
	<V _{平均} >	SD	<V _{平均} >	SD	<V _{平均} >	SD	<V _{平均} > _{相对}	SD
Pluronic F127	0.58	0.18	5.97	0.54	6.25	0.72	1.05	0.18
Pluronic F108	0.43	0.64	5.04	1.88	4.99	1.47	0.99	0.55
Pluronic P105	0.56	0.52	4.38	1.36	4.47	2.11	1.02	0.69
Pluronic P103	0.58	0.77	4.5	2.01	4.24	1.95	0.93	0.74
Pluronic P123	0.56	0.44	4.56	1.44	3.99	1.66	0.86	0.54
Pluronic L121	0.42	0.3	4.27	2.04	0.81	0.51	0.10	0.16
Pluronic F68	0.56	0.52	4.38	1.36	0.81	0.7	0.07	0.23
Pluronic P65	0.26	0.25	4.52	2.15	0.53	0.56	0.06	0.15
Pluronic F87	0.95	1.6	5.06	1.34	0.74	0.78	-0.05	-0.43
Pluronic F38	0.26	0.1	5.73	0.84	0.54	0.29	0.05	0.06
Kollicoat IR	0.62	0.62	5.39	0.55	0.92	0.81	0.06	0.22
Kollidon 17	1.69	1.8	5.43	0.98	0.82	0.59	-0.23	-0.52
Kollidon 25	0.41	0.34	5.04	0.64	1.29	1.09	0.19	0.25
Kollidon 30	0.4	0.2	4.28	0.57	0.35	0.11	-0.01	0.06
Methocel E50**								
Methocel K100**								
Tween 20	0.77	0.93	5.35	1.76	1.58	2.02	0.18	0.49
Tween 80	0.46	0.34	3.35	1.89	0.94	0.5	0.17	0.24
Solutol HS	0.42	0.13	3.49	0.5	0.8	0.6	0.12	0.20
Triton X100	0.26	0.13	4.06	1.11	0.61	0.19	0.09	0.07
泰洛沙泊	0.5	0.5	3.94	0.58	0.42	0.23	-0.02	-0.16
Cremophor RH40	0.48	0.21	3.2	0.97	0.49	0.24	0.00	0.12
SDS	0.3	0.12	5.99	0.84	0.34	0.15	0.01	0.03
CTAB	0.39	0.09	4.75	1.79	0.32	0.31	-0.02	-0.07

[0524] *未产生稳定的纳米悬浮液,因此不具粘液穿透性(未测量在CVM中的速度)

[0525] **在CVM中聚集,因此不具粘液穿透性(未测量在CVM中的速度)

[0526] 发现在某些(但重要的是,并非全部)表面改变剂存在下获得的纳米粒子以与阳性对照相同的速率或几乎相同的速度迁移穿过CVM。具体来说,使用**Pluronic**[®]F127、F108、P123、P105以及P103稳定化的芘纳米粒子表现出超过阴性对照的<V_{平均}>约一个数量级并且与阳性对照的<V_{平均}>在实验误差范围内没有差别的<V_{平均}>,如表4和图2A中所示。对于这些样品,<V_{平均}>_{相对}值超过0.5,如图2B中所示。

[0527] 另一方面,使用其它表面改变剂获得的芘纳米粒子大部分或完全被固定,如由不大于0.4以及对于大部分表面改变剂来说不大于0.1的相应<V_{平均}>_{相对}值所证实(表4和图2B)。此外,图3A-3D是显示粒子的系综内V_{平均}的分布的柱状图。这些柱状图阐明与使用**Pluronic**[®]87和Kollidon 25稳定化的样品(被选为代表性的粘膜粘着性样品)的粘膜粘着性行为相反,使用**Pluronic**[®]F127和**Pluronic**[®]F108稳定化的样品具有粘膜扩散性行为(对于使用**Pluronic**[®]P123、P105以及P103稳定化的样品获得了相似的柱状图,但未在此显示)。

[0528] 为了对使芘纳米晶体具有粘液穿透性的**Pluronic**[®]的特征进行鉴定,相对于所使用的**Pluronic**[®]的PP0嵌段的分子量和PEO重量含量(%)来标绘芘/**Pluronic**[®]纳米晶体的<V_{平均}>_{相对}(图4)。得出的结论是,至少那些具有至少3kDa的PP0嵌段和至少约30重量%的PEO含

量的Pluronic[®]使纳米晶体具有粘液穿透性。不希望受任何理论所束缚,认为如果疏水性PP0嵌段的分子量是足够的(例如在一些实施方案中,是至少约3kDa),那么所述嵌段可以提供与核心粒子表面的有效缔合;而如果Pluronic[®]的PEO含量是足够的(例如在一些实施方案中,是至少30重量%),那么所述亲水性PEO嵌段存在于包衣粒子的表面并且可以保护所述包衣粒子免于与粘蛋白纤维发生粘着性相互作用。如本文所述,在一些实施方案中,表面改变剂的PEO含量可以被选为大于或等于约10重量%(例如至少约15重量%、或至少约20重量%),因为10重量%的PEO部分使粒子具有粘膜粘着性。

[0529] 实施例2

[0530] 这个实施例描述了使用不同的非聚合固体粒子形成粘液穿透性粒子。

[0531] 将实施例1中所述的技术应用于其它非聚合固体粒子以显示所述方法的通用性。使用F127作为表面改变剂来包覆多种被用作核心粒子的活性药物。选择十二烷基硫酸钠(SDS)作为阴性对照以便将每一种药物与相同化合物的具有相似尺寸的纳米粒子比较。使用研磨介质对含有药剂和Pluronic[®]F127或SDS的水性分散体进行研磨直到粒度减小到低于300nm为止。表5列出了使用这种方法研磨的所选出的代表性药物的粒度。

[0532] 表5:在SDS和F127存在下研磨的所选出的代表性药物的粒度。

[0533]

药物	稳定剂	Z 均直径 (nm)	PDI
丙酸氟替卡松	F127	203	0.114
	SDS	202	0.193
呋塞米	F127	217	0.119
	SDS	200	0.146
伊曲康唑	F127	155	0.158
	SDS	168	0.163
泼尼松龙	F127	273	0.090
	SDS	245	0.120
依碳酸氯替泼诺	F127	241	0.123
	SDS	241	0.130
布地奈德	F127	173	0.112
	SDS	194	0.135
吲哚美辛	F127	225	0.123
	SDS	216	0.154

[0534] 为了测量药物纳米粒子穿透粘液的能力,研发了一种新的测定法,所述测定法测量纳米粒子向粘液样品中的质量转移。大部分的药物并非天然发出荧光并且因此难以使用粒子追踪显微镜技术来测量。新研发的总体转移测定法不需要所分析的粒子发出荧光或经过染料标记。在这种方法中,在毛细管中采集20μL的CVM并且使用粘土将一端密封。然后将

毛细管的开口端浸入到粒子的20 μ L水性悬浮液中,所述水性悬浮液含0.5%w/v的药物。在所需的时间,通常18小时之后,将毛细管从悬浮液中取出并且将外部擦干净。将容纳粘液样品的毛细管放入到超速离心管中。将提取介质添加到该管中并且孵育1小时,同时进行混合,以将粘液从毛细管中取出并且从粘液中提取药物。然后使样品旋转以去除粘蛋白和其它不溶性组分。然后可以使用HPLC对所提取的样品中药物的量进行定量。这些实验的结果与显微镜法的那些结果有良好的一致性,显示粘液穿透性粒子与常规的粒子之间在转移方面存在明显的差别。所选出的代表性药物的转移结果示于图5中。这些结果确证了使用苾获得的显微镜法/粒子追踪研究结果并且证实了可扩展用于常见的活性药物化合物;使用F127包覆非聚合固体纳米粒子增强了粘液穿透性。

[0535] 在实施例1-2、4-6以及10中,子宫颈阴道粘液 (CVM) 样品是从年龄在18岁或更大的健康女性志愿者获得的。通过如由产品资料所述将Softcup[®] 月经采集杯插入到阴道内达30秒至2分钟来采集CVM。然后在取出后,通过在50mL离心管中以约30 $\times$ G至约120 $\times$ G进行平缓离心从Softcup[®]中收集CVM。在实施例1中,使用未稀释的并且新鲜的CVM(在冷藏条件下储存不长于7天)。使用阴性对照(200nm羧化聚苯乙烯粒子)和阳性对照(经PEG 5K改性的200nm聚苯乙烯粒子)对实施例1中所使用的所有CVM样品的屏障和转移进行验证。在实施例2中,将CVM冻干和复原。在实施例2中,将粘液在-50 $^{\circ}$ C冷冻,然后冻干至干燥。然后将样品储存在-50 $^{\circ}$ C。在使用之前,通过使用研钵和研杵将固体磨成细粉、之后添加水达到等于原始体积至原始体积的2倍的最终体积来将粘液复原。然后将复原的粘液在4 $^{\circ}$ C孵育12小时并且如实施例2中所述进行使用。使用阴性对照(200nm羧化聚苯乙烯粒子)和阳性对照(被F127包覆的200nm聚苯乙烯粒子)对实施例2中所使用的所有CVM样品的屏障和转移进行验证。

[0536] 实施例3

[0537] 这个实施例描述了使用包含药物依碳酸氯替泼诺 (LE) 的核心形成粘液穿透性粒子。

[0538] 为了证实在递送非聚合固体粒子方面的增强的粘液穿透性值,将依碳酸氯替泼诺的MPP制剂 (LE MPP;通过实施例2中所述的方法制备的被Pluronic[®]F127包覆的LE粒子) 与当前市售的制剂Lotemax[®]比较。Lotemax[®]是被批准用于治疗表面眼部炎症的类固醇滴眼剂。常规的粒子,如Lotemax[®]中的那些粒子被眼中周边的快速清除的粘液层广泛地截留,并且因此也被快速地清除。LE MPP能够避免与粘液粘着,并且有效地穿过粘液以促进药物直接持续释放到下层组织。增强药物在靶标部位的暴露将允许降低总剂量,从而提高患者的依从性和安全性。在体内,与相等剂量的Lotemax[®]相比,向新西兰白兔单次局部滴注LEMPP在睑结膜、球结膜以及角膜中产生显著更高的药物水平(图6A-6C)。在2小时之时,来自MPP的LE水平是来自Lotemax[®]的LE水平的6倍、3倍以及8倍(分别是睑结膜、球结膜以及角膜)。值得注意的是,在2小时之时来自MPP的LE水平是在30分钟时来自Lotemax[®]的LE水平的约2倍。这些结果证实与商业制剂相比,使用MPP技术可实现增强的暴露。

[0539] 实施例4

[0540] 下文描述了通过某些聚乙烯醇聚合物 (PVA) 的物理吸附从预制的聚合粒子形成粘液穿透性粒子的方法的非限制性实施例。使用羧化聚苯乙烯纳米粒子 (PSC00) 作为具有公

认的强粘膜粘着性行为的预制粒子/核心粒子。PVA充当围绕核心粒子形成包衣的表面改变剂。对具有不同的分子量 (MW) 和水解度的PVA进行评价以确定包衣粒子穿透粘液的有效性。

[0541] 将PSC00粒子在水溶液中在不同的PVA聚合物存在下孵育以确定某些PVA是否可以以物理方式(非共价方式)使核心粒子由粘膜惰性包衣所包覆,所述粘膜惰性包衣将使粒子与粘液成分的相互作用减到最低程度并且使得粒子在粘液中快速穿透。在这些实验中,PVA充当围绕核心粒子的包衣,并且测试所得粒子在粘液中的移动性,尽管在其它实施方案中,可以使PVA与可以增强粒子在粘液中的移动性的其它表面改变剂交换。所测试的PVA的平均分子量在2kDa至130kDa的范围内并且平均水解度在75%至99+%的范围内。所测试的PVA列于上文所示的表1中。

[0542] 粒子改性工艺如下:从英杰公司购得200nm经羧化改性的红色荧光聚苯乙烯纳米粒子(PSC00)。将PSC00粒子(0.4重量%-0.5重量%) 在室温在PVA水溶液(0.4重量%-0.5重量%) 中孵育至少1小时。

[0543] 使用荧光显微镜法和多粒子追踪软件对改性的纳米粒子在人子宫颈阴道粘液(CVM)中的移动性和分布进行表征。在典型的实验中,将 $\leq 0.5\mu\text{L}$ 的经过孵育的纳米悬浮液(使用0.5重量%的相应PVA的水溶液稀释约10倍)连同对照一起添加到20 μL 的新鲜CVM中。使用常规的纳米粒子(来自英杰公司的200nm发出蓝色荧光的经羧酸酯改性的聚苯乙烯微球体)作为阴性对照以确认CVM样品的屏障特性。使用被2kDa PEG共价包覆的黄绿色荧光聚苯乙烯纳米粒子作为具有公认的MPP行为的阳性对照。使用装备有CCD照相机的荧光显微镜,在100 $\times$ 放大倍数下以66.7毫秒(15帧/秒)的时间分辨率对以下每一种类型的粒子在每一个样品内的若干个区域拍摄15秒影片:样品(通过德克萨斯红(Texas Red)滤光片组观测)、阴性对照(通过DAPI滤光片组观测)、以及阳性对照(通过FITC滤光片组观测)。随后使用高级图像处理软件,在至少3.335秒(50帧)的时间标度内测量多个粒子的单个轨迹。所得的转移数据在此处以轨迹平均速度 $V_{\text{平均}}$ 和系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 的形式呈现,所述轨迹平均速度 $V_{\text{平均}}$ 即单个粒子在它的轨迹上平均的速度,所述系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 即在粒子的系综上平均的 $V_{\text{平均}}$ 。为了使得能够容易地在不同的样品之间进行比较以及使速度数据相对于CVM样品的可穿透性的天然变异度归一化,然后根据等式1中所示的公式将系综平均(绝对)速度转换成相对样品速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 。多粒子追踪确认在所有所测试的CVM样品中,阴性对照受限,而阳性对照是可移动的,如由阳性对照与阴性对照的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 的差异所证实(表6)。

[0544] 表6:与不同的PVA一起孵育的纳米粒子(样品)和对照在CVM中的转移:系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ ($\mu\text{m/s}$) 和相对样品速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 。

[0545]

稳定剂	阴性对照		阳性对照		样品		样品(相对)	
	<V _{平均} >	SD	<V _{平均} >	SD	<V _{平均} >	SD	<V _{平均} > _{相对}	SD
PVA2K75	1.39	0.33	3.3	0.68	3.44	0.7	1.07	0.59
PVA9K80	0.4	0.08	5.13	1.16	4.88	1.74	0.95	0.44
PVA13K87	0.56	0.61	5.23	1.24	4.92	1.77	0.93	0.49
PVA31K87	0.53	0.63	4.48	1.38	3.69	1.94	0.80	0.60
PVA57K86	0.5	0.25	5.74	1.11	4.76	0.91	0.81	0.25
PVA85K87	0.29	0.28	4.25	0.97	4.01	0.71	0.94	0.31
PVA105K80	0.98	0.52	5.44	0.86	4.93	0.66	0.89	0.27
PVA130K87	1.41	0.56	3.75	0.82	3.57	0.6	0.92	0.53
PVA95K95	0.51	0.36	3.19	0.68	0.45	0.19	-0.02	-0.15
PVA13K98	0.43	0.17	3.42	1.65	0.5	0.76	0.02	0.26
PVA31K98	0.41	0.23	6.03	1.19	0.26	0.14	-0.03	-0.05
PVA85K99	0.28	0.1	4.7	0.82	0.53	0.77	0.06	0.18

[0546] 发现在某些(但有趣的是,并非全部)PVA存在下孵育的纳米粒子以与阳性对照相同的速率或几乎相同的速度转移穿过CVM。具体来说,使用PVA2K75、PVA9K80、PVA13K87、PVA31K87、PVA57K86、PVA85K87、PVA105K80以及PVA130K87稳定化的粒子表现出显著超过阴性对照的<V_{平均}>并且与阳性对照的<V_{平均}>在实验误差范围内没有差别的<V_{平均}>。结果示于表6和图7A中。对于这些样品,<V_{平均}>_{相对}值超过0.5,如图7B中所示。

[0547] 另一方面,与PVA95K95、PVA13K98、PVA31K98以及PVA85K99一起孵育的纳米粒子大部分或完全被固定,如由不大于0.1的相应<V_{平均}>_{相对}值所证实(表6和图7B)。

[0548] 为了对使粒子具有粘液穿透性的PVA的特征进行鉴定,相对于所使用的PVA的MW和水解度来标绘通过与不同的PVA一起孵育所制备的纳米粒子的<V_{平均}>_{相对}(图8)。得出的结论是,至少那些具有小于95%的水解度的PVA使纳米晶体具有粘液穿透性。不希望受任何理论所束缚,认为如果PVA中不水解(乙酸乙烯酯)单元的含量是足够的(例如在一些实施方案中,是大于5%),那么PVA的这些链段可以提供与核心粒子表面有效的疏水缔合;而包衣粒子的表面存在的PVA的亲水性(乙烯醇)单元使所述包衣粒子具有亲水性并且可以保护所述包衣粒子免于与粘液发生粘着性相互作用。

[0549] 为了进一步确认特定的PVA等级通过物理吸附使粘膜粘着性粒子转化成粘液穿透性粒子的能力,使用总体转移测定法对与不同的PVA一起孵育的PSC00纳米粒子进行测试。在这种方法中,在毛细管中采集20μL的CVM并且使用粘土将一端密封。然后将毛细管的开口端浸入到粒子的20μL水性悬浮液中,所述水性悬浮液含0.5%w/v的药物。在所需的时间,通常18小时之后,将毛细管从悬浮液中取出并且将外部擦干净。将容纳粘液样品的毛细管放入到超速离心管中。将提取介质添加到该管中并且孵育1小时,同时进行混合,以将粘液从毛细管中取出并且从粘液中提取药物。然后使样品旋转以去除粘蛋白和其它不溶性组分。然后可以使用HPLC对所提取的样品中药物的量进行定量。这些实验的结果与显微镜法的那些结果有良好的一致性,证实阳性对照(粘液穿透性粒子)与阴性对照(常规的粒子)之间在转移方面存在明显的差别。与不同的PVA一起孵育的PSC00纳米粒子的总体转移的结果示于图9中。这些结果确证了使用与不同的PVA一起孵育的PSC00纳米粒子获得的显微镜法/粒子追踪研究结果并且证实了将纳米粒子与部分水解的PVA一起孵育增强了粘液穿透性。

[0550] 实施例5

[0551] 下文描述了通过在某些聚乙烯醇聚合物 (PVA) 存在下进行乳化工艺来形成粘液穿透性粒子的方法的非限制性实施例。使用聚丙交酯 (PLA) 作为通过水包油乳化工艺形成核心粒子的物质,所述聚丙交酯是一种生物可降解的药学上相关的聚合物。PVA充当乳液表面改变剂和围绕所产生的核心粒子形成包衣的表面改变剂。对具有不同的分子量 (MW) 和水解度的PVA进行评价以确定所形成的粒子穿透粘液的有效性。

[0552] 在水溶液中在不同的PVA存在下使PLA的二氯甲烷溶液乳化以确定某些PVA是否可以以物理方式 (非共价方式) 使所产生的纳米粒子的表面由将使得粒子在粘液中快速穿透所包覆。在这些实验中,PVA充当围绕乳化的有机相的液滴形成稳定化包衣的表面活性剂,所述乳化的有机相的液滴在凝固后形成核心粒子。测试所得粒子在粘液中的移动性,尽管在其它实施方案中,可以使PVA与可以增强粒子在粘液中的移动性的其它表面改变剂交换。所测试的PVA的平均分子量在2kDa至130kDa的范围内并且平均水解度在75%至99+%的范围内。所测试的PVA列于上文所示的表1中。

[0553] 乳化-溶剂蒸发工艺如下:在约4mL的PVA水溶液 (0.5重量%-2重量%) 中,通过超声处理使约0.5mL的20-40mg/ml PLA (聚丙交酯,等级100DL7A,购自苏尔迪克斯公司 (Surmodics)) 的二氯甲烷溶液乳化以获得具有<500nm的目标数均粒度的稳定的乳液。立即在减压下在室温下对所获得的乳液进行充分的旋转蒸发以去除有机溶剂。通过1微米的玻璃纤维过滤器对所获得的悬浮液进行过滤以去除任何凝聚物。表7列出了使用不同的PVA通过这种乳化程序所获得的纳米悬浮液的粒度特征。在所有情况下,将荧光有机染料尼罗红 (Nile Red) 添加到乳化的有机相中以对所得的粒子进行荧光标记。

[0554] 表7:在使用不同的PVA通过乳化工艺所获得的纳米悬浮液中通过DLS所测量的粒度。

[0555]

PVA 等级	Z 均直径 (nm)	N 均直径 (nm)
PVA2K75	186	156
PVA10K80	208	173
PVA13K98	245	205
PVA31K87	266	214
PVA31K98	245	228
PVA85K87	356	301
PVA85K99	446	277
PVA95K95	354	301
PVA105K80	361	300
PVA130K87	293	243

[0556] 使用荧光显微镜法和多粒子追踪软件对所产生的纳米粒子在人子宫颈阴道粘液 (CVM) 中的移动性和分布进行表征。在典型的实验中,将≤0.5μL的纳米悬浮液 (如果必要的话,稀释到约0.5%的PVA浓度) 连同对照一起添加到20μl的新鲜CVM中。使用常规的纳米粒

子(来自英杰公司的200nm发出蓝色荧光的经羧酸酯改性的聚苯乙烯微球体)作为阴性对照以确认CVM样品的屏障特性。使用被2kDa PEG共价包覆的黄绿色荧光聚苯乙烯纳米粒子作为具有公认的MPP行为的阳性对照。使用装备有CCD照相机的荧光显微镜,在100×放大倍数下以66.7毫秒(15帧/秒)的时间分辨率对以下每一种类型的粒子在每一个样品内的若干个区域拍摄15秒影片:样品(由于封装的尼罗红而通过德克萨斯红滤光片组观测)、阴性对照(通过DAPI滤光片组观测)、以及阳性对照(通过FITC滤光片组观测)。随后使用高级图像处理软件,在至少3.335秒(50帧)的时间标度内测量多个粒子的单个轨迹。所得的转移数据在此处以轨迹平均速度 $V_{\text{平均}}$ 和系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 的形式呈现,所述轨迹平均速度 $V_{\text{平均}}$ 即单个粒子在它的轨迹上平均的速度,所述系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 即在粒子的系综上平均的 $V_{\text{平均}}$ 。为了使得能够容易地在不同的样品之间进行比较以及使速度数据相对于CVM样品的可穿透性的天然变异度归一化,然后根据等式1中所示的公式将系综平均(绝对)速度转换成相对样品速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 。多粒子追踪确认在所有所测试的CVM样品中,阴性对照受限,而阳性对照是可移动的,如由阳性对照与阴性对照的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 的差异所证实(表8)。

[0557] 表8:使用不同的PVA通过乳化工艺获得的PLA纳米粒子(样品)和对照在CVM中的转移:系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ ($\mu\text{m/s}$)和相对样品速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 。

稳定剂	阴性对照		阳性对照		样品		样品(相对)	
	$\langle V_{\text{平均}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{平均}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{平均}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$	SD
PVA2K75	0.95	0.64	5.5	0.92	5.51	1.2	1.00	0.39
PVA9K80	0.72	0.47	5.61	0.79	4.6	1.5	0.79	0.35
PVA31K87	0.63	0.60	4.94	1.50	3.36	1.84	0.63	0.51
PVA85K87	0.57	0.4	4.49	1.21	2.9	1.56	0.59	0.45
PVA105K80	0.69	0.56	4.85	1.54	3.55	1.26	0.69	0.43
PVA130K87	0.95	0.54	4.98	1.25	3.46	1.23	0.62	0.39
PVA95K95	1.39	1.28	5.72	1.57	1.63	1.5	0.06	0.46
PVA13K98	1.02	0.49	5.09	0.99	2.61	1.54	0.39	0.41
PVA31K98	1.09	0.6	5.09	0.9	2.6	1.13	0.38	0.34
PVA85K99	0.47	0.33	5.04	2.2	0.81	0.77	0.07	0.19

[0559] 发现在某些(但有趣的是,并非全部)PVA存在下所制备的纳米粒子与阳性对照相同的速率或几乎相同的速度转移穿过CVM。具体来说,使用PVA2K75、PVA9K80、PVA13K87、PVA31K87、PVA85K87、PVA105K80以及PVA130K87稳定化的粒子表现出显著超过阴性对照的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 并且与阳性对照的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 在实验误差范围内没有差别的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$,如表8和图10A中所示。对于这些样品, $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 值超过0.5,如图10B中所示。

[0560] 另一方面,使用PVA95K95、PVA13K98、PVA31K98以及PVA85K99获得的PLA纳米粒子大部分或完全被固定,如由不大于0.4的相应 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 值所证实(表8和图10B)。为了对使粒子具有粘液穿透性的PVA的特征进行鉴定,相对于所使用的PVA的MW和水解度来标绘使用不同的PVA所制备的纳米粒子的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ (表6和图7B)。得出的结论是,至少那些具有小于95%的水解度的PVA使纳米晶体具有粘液穿透性。不希望受任何理论所束缚,认为如果PVA中不水解(乙酸乙烯酯)单元的含量是足够的(例如在一些实施方案中,是大于5%),那么PVA的这

些链段可以提供与核心粒子表面有效的疏水缔合；而包衣粒子的表面存在的PVA的亲水性(乙烯醇)单元使所述包衣粒子具有亲水性并且可以保护所述包衣粒子免于与粘液发生粘着性相互作用。

[0561] 实施例6

[0562] 下文描述了通过在某些聚乙烯醇聚合物(PVA)存在下进行研磨来形成粘液穿透性非聚合固体粒子的方法的非限制性实施例。使用芘(一种模型疏水性化合物)作为通过研磨加以处理的核心粒子。PVA充当促进核心粒子的粒度减小的研磨助剂和围绕核心粒子形成包衣的表面改变剂。对具有不同的分子量(MW)和水解度的PVA进行评价以确定研磨过的粒子穿透粘液的有效性。

[0563] 将芘在水性分散体中在不同的PVA存在下进行研磨以确定具有一定的MW和水解度的PVA是否可以：1)有助于将粒度减小到数百纳米，以及2)以物理方式(非共价方式)使所产生的纳米粒子的表面由粘膜惰性包衣所包覆，所述粘膜惰性包衣将使粒子与粘液成分的相互作用减到最低程度并且防止粘液粘着。在这些实验中，PVA充当围绕核心粒子的包衣，并且测试所得粒子在粘液中的移动性。所测试的PVA的平均分子量在2kDa至130kDa的范围内并且平均水解度在75%至99+%的范围内。所测试的PVA列于上文所示的表1中。以类似方式对表中所列的多种其它聚合物、低聚物以及小分子进行测试，包括药学上相关的赋形剂，如聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon)、羟丙基甲基纤维素(Methocel)、Tween、Span等。

[0564] 表9：使用芘作为模型化合物所测试的其它表面改变剂。

[0565]

化学品家族	等级
聚乙烯吡咯烷酮(PVP)	Kollidon 17 Kollidon 25 Kollidon 30
PVA-聚乙二醇接枝共聚物	Kollicoat IR
羟丙基甲基纤维素(HPMC)	Methocel E50 Methocel K100
非离子型聚氧乙烯表面活性剂	Solutol HS 15 Span 20 Span 80 Triton X100 Tween 20 Tween 80 泰洛沙泊
非离子型小分子表面活性剂	辛基葡糖苷
离子型小分子表面活性剂	鲸蜡基三甲基溴化铵(CTAB) 十二烷基硫酸钠(SDS)

[0566] 将含有芘和上列的表面改变剂中的一种的水性分散体与研磨介质一起搅拌直到粒度减小到低于500nm(如通过动态光散射所测量)为止。表10列出了通过在不同的表面改变剂存在下进行研磨所获得的芘粒子的粒度特征。当使用Span20、Span 80或辛基葡糖苷作为表面改变剂时,未能获得稳定的纳米悬浮液。因此,由于这些表面改变剂不能有效地帮助减小粒度,所以将它们排除在进一步的研究之外。

[0567] 表10:在通过对芘与不同的表面改变剂进行研磨所获得的纳米悬浮液中通过DLS所测量的粒度。

[0568]

稳定剂	Z 均直径(nm)	N 均直径(nm)
PVA2K75	340	301
PVA9K80	380	337
PVA13K87	375	326
PVA13K98	396	314
PVA31K87	430	373
PVA31K98	344	220
PVA85K87	543	434
PVA85K99	381	236
PVA95K95	534	392
PVA130K87	496	450
Kollidon 17	237	163
Kollidon 25	307	210
Kollidon 30	255	185
Kollicoat IR	364	192
Methocel E50	244	160
Methocel K100	375	216
Tween 20	567	381
Tween 80	553	322
Solutol HS	576	378
Triton X100	410	305
泰洛沙泊	334	234
Cremophor RH40	404	373
Span 20	不可测量*	
Span 80	不可测量*	
辛基葡糖苷	不可测量*	
SDS	603	377
CTAB	432	354

[0569] *与Span 20、Span 80、辛基葡糖苷进行研磨未能有效地减小芘的粒度并且未能产生稳定的纳米悬浮液。

[0570] 使用荧光显微镜法和多粒子追踪软件对所产生的芘纳米粒子在人子宫颈阴道粘液(CVM)中的移动性和分布进行表征。在典型的实验中,将 $\leq 0.5\mu\text{L}$ 的纳米悬浮液(如果必要的话,稀释到约1%的表面活性剂浓度)连同对照一起添加到 $20\mu\text{L}$ 的新鲜CVM中。使用常规的纳米粒子(来自英杰公司的200nm发出黄绿色荧光的经羧酸酯改性的聚苯乙烯微球体)作为阴性对照以确认CVM样品的屏障特性。使用被5kDa PEG共价包覆的红色荧光聚苯乙烯纳米粒子作为具有公认的MPP行为的阳性对照。使用装备有CCD照相机的荧光显微镜,在 $100\times$ 放大倍数下以66.7毫秒(15帧/秒)的时间分辨率对以下每一种类型的粒子在每一个样品内的若干个区域拍摄15秒影片:样品(芘)、阴性对照以及阳性对照(芘的天然蓝色荧光允许独立于对照对芘纳米粒子进行观测)。随后使用高级图像处理软件,在至少3.335秒(50帧)的时间标度内测量多个粒子的单个轨迹。所得的转移数据在此处以轨迹平均速度 $V_{\text{平均}}$ 和系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 的形式呈现,所述轨迹平均速度 $V_{\text{平均}}$ 即单个粒子在它的轨迹上平均的速度,所述系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 即在粒子的系综上平均的 $V_{\text{平均}}$ 。为了能够容易地在不同的样品之间进行比较以及使速度数据相对于CVM样品的可穿透性的天然变异度归一化,然后根据等式1中所示的公式将系综平均(绝对)速度转换成相对样品速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 。

[0571] 在对芘粒子的移动性进行定量之前,对它们在粘液样品中的空间分布进行目视评估。发现芘/Methocel纳米悬浮液在CVM中未实现均匀的分布并且强烈地聚集成比粘液筛目尺寸大得多的区域(数据未显示)。这种聚集指示粘膜粘着性行为并且有效地阻止粘液穿透。因此,认为不需要对粒子移动性进行进一步定量分析。类似于阳性对照,所有其它所测试的芘/稳定剂系统均在CVM中实现了相当均匀的分布。多粒子追踪确认在所有所测试的CVM样品中,阴性对照受限,而阳性对照是可移动的,如由阳性对照与阴性对照的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 的差异所证实(表)。

[0572] 表11:使用不同的表面改变剂所获得的芘纳米粒子(样品)和对照在CVM中的转移:系综平均速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ ($\mu\text{m/s}$) 和相对样品速度 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 。

[0573]

稳定剂	阴性对照		阳性对照		样品		样品(相对)	
	$\langle V_{\text{平均}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{平均}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{平均}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$	SD
PVA2K75	0.4	0.24	5.73	0.73	4.73	1.08	0.81	0.24
PVA9K80	0.36	0.20	6.00	0.70	6.19	1.13	1.03	0.24
PVA13K87	1.01	1.21	5.09	0.98	4.54	1.03	0.87	0.51

[0574]

PVA31K87	1.28	1.14	4.88	0.6	4.57	1.123	0.91	0.55
PVA85K87	1.05	0.9	4.1	0.57	3.3	0.98	0.74	0.51
PVA130K87	0.51	0.82	5.29	0.73	4.12	1.49	0.76	0.40
PVA95K95	0.4	0.27	4.53	1.03	0.67	0.6	0.07	0.16
PVA13K98	0.61	0.42	2.13	0.99	1.29	0.57	0.45	0.56
PVA31K98	0.68	0.87	5.77	1.24	2.69	2.02	0.39	0.45
PVA85K99	0.43	0.23	5.42	0.97	2.23	1.60	0.36	0.33
Kollicoat IR	0.62	0.62	5.39	0.55	0.92	0.81	0.06	0.22
Kollidon 17	1.69	1.8	5.43	0.98	0.82	0.59	-0.23	-0.52
Kollidon 25	0.41	0.34	5.04	0.64	1.29	1.09	0.19	0.25
Kollidon 30	0.4	0.2	4.28	0.57	0.35	0.11	-0.01	0.06
Methocel E50*								
Methocel K100*								
Tween 20	0.77	0.93	5.35	1.76	1.58	2.02	0.18	0.49
Tween 80	0.46	0.34	3.35	1.89	0.94	0.5	0.17	0.24
Solutol HS	0.42	0.13	3.49	0.5	0.8	0.6	0.12	0.20
Triton X100	0.26	0.13	4.06	1.11	0.61	0.19	0.09	0.07
泰洛沙泊	0.5	0.5	3.94	0.58	0.42	0.23	-0.02	-0.16
Cremophor RH40	0.48	0.21	3.2	0.97	0.49	0.24	0.00	0.12
SDS	0.3	0.12	5.99	0.84	0.34	0.15	0.01	0.03
CTAB	0.39	0.09	4.75	1.79	0.32	0.31	-0.02	-0.07

[0575] *在CVM中聚集,因此不具粘液穿透性(未测量在CVM中的速度)

[0576] 发现在某些(但有趣的是,并非全部)PVA存在下所获得的纳米粒子以与阳性对照相同的速率或几乎相同的速度转移穿过CVM。具体来说,使用PVA2K75、PVA9K80、PVA13K87、PVA31K87、PVA85K87以及PVA130K87稳定化的苾纳米粒子表现出显著超过阴性对照的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 并且与阳性对照的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$ 在实验误差范围内没有差别的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle$,如表11和图12A中所示。对于这些样品, $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 值超过0.5,如图12B中所示。

[0577] 另一方面,使用包括PVA95K95、PVA13K98、PVA31K98以及PVA85K99在内的其它表面改变剂获得的苾纳米粒子大部分或完全被固定,如由不大于0.5以及对于大部分的表面改变剂来说不大于0.4的相应 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ 值所证实(表11和图12B)。此外,图13A-13F是显示粒子的系综内 $V_{\text{平均}}$ 的分布的柱状图。这些柱状图阐明与使用PVA31K98、PVA85K99、Kollidon 25以及Kollicoat IR稳定化的样品(被选为代表性的粘膜粘着性样品)的粘膜粘着性行为相反,使用PVA2K75和PVA9K80稳定化的样品具有粘膜扩散性行为(对于使用PVA13K87、PVA31K87、PVA85K87以及PVA130K87稳定化的样品获得了相似的柱状图,但未在此显示)。

[0578] 为了对使苾纳米晶体具有粘液穿透性的PVA的特征进行鉴定,相对于所使用的PVA的MW和水解度来标绘使用不同的PVA稳定化的苾纳米晶体的 $\langle V_{\text{平均}} \rangle_{\text{相对}}$ (图14)。得出的结论是,至少那些具有小于95%的水解度的PVA使纳米晶体具有粘液穿透性。不希望受任何理论所束缚,认为如果PVA中不水解(乙酸乙烯酯)链段的含量是足够的(例如在一些实施方案中,是大于5%),那么PVA的这些链段可以提供与核心粒子表面有效的疏水缔合;而包衣粒子的表面存在的PVA的亲水性(乙烯醇)链段使所述包衣粒子具有亲水性并且可以保护所述包衣粒子免于与粘液发生粘着性相互作用。

[0579] 实施例7

[0580] 这个实施例显示来自包含封装药剂的聚合核心的粘液穿透性粒子和包含不具有任何聚合载体的药物核心的粘液穿透性粒子的药剂的经改进眼部递送。

[0581] 为了证实在向眼递送药剂方面的增强的粘液穿透性值,在单次相等剂量的**Lotemax**[®](当前市售的依碳酸氯替泼诺(LE)的眼用悬浮液,依碳酸氯替泼诺是被指示用于治疗眼部炎症的软类固醇)、MPP1(包含封装LE的聚合核心的粘液穿透性粒子)以及MPP2(包含LE核心的粘液穿透性粒子)之后测量新西兰白兔的角膜中依碳酸氯替泼诺的浓度。MPP1粒子是通过使依碳酸氯替泼诺与聚(丙交酯)(100DL2A,来自苏尔迪克斯公司)一起从丙酮溶液中纳米沉淀到水溶液中来制备的。MPP2粒子是通过实施例2中所述的方法制备的。MPP1粒子和MPP2粒子这两者均被**Pluronic**[®]F127所包覆。如图17A和图17B中所示,与具有与MPP制剂的粒子浓度相同的粒子浓度的商业滴剂相比,MPP1制剂和MPP2制剂在角膜中产生了更高的药物水平。不希望受任何理论所束缚,认为常规的粒子,如**Lotemax**[®]中的那些粒子被眼中周边的快速清除的粘液层广泛地截留,并且因此被快速地清除;而MPP粒子能够避免与粘液粘着,并且因此,实现了在眼部表面延长的停留时间并且促进药物直接持续释放到下层组织。

[0582] 实施例8

[0583] 这个实施例显示来自被**Pluronic**[®]F127包覆的粘液穿透性粒子的药剂向包括视网膜、脉络膜以及巩膜在内的眼后部的经改进递送,对于常规粒子并未观测到这种情形。与常规的粒子相比,被**Pluronic**[®]F127包覆的粒子向角膜和虹膜的递送也有所改进。

[0584] 为了证实在递送非聚合固体粒子方面的增强的粘液穿透性值,将依碳酸氯替泼诺的MPP制剂(LE MPP;通过实施例2中所述的方法制备的被**Pluronic**[®]F127包覆的LE粒子)与当前市售的制剂**Lotemax**[®]比较。**Lotemax**[®]是被批准用于治疗眼部炎症的类固醇滴眼剂。常规的粒子,如**Lotemax**[®]中的那些粒子被眼中周边的快速清除的粘液层广泛地截留,并且因此被快速地清除。LE MPP能够避免与粘液粘着,并且有效地穿过粘液以促进药物直接持续释放到下层组织。不仅如实施例3中所述向眼部表面的递送得到增强,而且向眼中部和眼后部的递送也得到增强。在体内,与相等剂量的**Lotemax**[®]相比,向新西兰白兔单次局部滴注LE MPP在角膜、虹膜/睫状体、房水、视网膜、脉络膜以及巩膜中产生了显著更高的药物水平(图18)。当前商业滴眼剂被用于治疗前眼部病症,但并不有效治疗后眼部病症,因为药物并未到达眼后部。在此,使用8mm冲压物对应当定位有人黄斑的视网膜、脉络膜以及巩膜进行采样。在眼后部,**Lotemax**[®]的LE水平低于检测极限,而LE MPP向视网膜、脉络膜以及巩膜递送可检测水平的LE。这些结果证实了非聚合固体MPP途径优于常规途径的效用。

[0585] 实施例9

[0586] 这个实施例描述了对包含药剂的纳米晶体核心的粒子的表面上**Pluronic**[®]F127的密度的测量。

[0587] 使用研磨介质对含有药剂和**Pluronic**[®]F127的水性分散体进行研磨直到粒度减小到低于300nm为止。将来自研磨过的悬浮液的小体积稀释到适当的浓度(例如约100μg/mL)并且将Z均直径视作粒度的代表性测量结果。然后将剩余的悬浮液分成两个等分部分。使用HPLC,测定第一等分部分的药物(在此是依碳酸氯替泼诺或丙酸氟替卡松)的总浓度和表面改变部分(在此是**Pluronic**[®]F127)的总浓度。再使用HPLC测定第二等分部分的游离或未结合的表面改变部分的浓度。为了仅从第二等分部分中获得游离或未结合的表面改变部分,

通过超速离心将粒子并且因此将任何结合的表面改变部分去除。通过用表面改变部分的总浓度减去未结合的表面改变部分的浓度,确定结合的表面改变部分的浓度。由于还测定了第一等分部分的药物的总浓度,因此可以确定核心物质与表面改变部分之间的质量比。使用表面改变部分的分子量,可以计算表面改变部分相对于核心物质的质量数目的数目。为了将这个数目转换成表面密度测量结果,需要计算每核心物质质量的表面积。粒子的体积近似为具有从DLS获得的直径的球体的体积,从而允许计算每核心物质质量的表面积。以这种方式,确定每表面积表面改变部分的数目。图19显示针对依碳酸氯替泼诺和丙酸氟替卡松进行表面部分密度测定的结果。

[0588] 实施例10

[0589] 下文描述了使用包含药物依碳酸氯替泼诺 (LE) 的核心通过在不同的 **Pluronic**[®] 表面改变剂存在下进行研磨来形成粘液穿透性粒子的方法的非限制性实施例。

[0590] 使用研磨介质并且在稳定剂存在下对呈水性悬浮液形式的LE进行研磨。对作为表面改变剂的不同等级的 **Pluronic** (列于表12中) 进行测试以确定某些 **Pluronic** 等级是否可以: 1) 有助于将LE的粒度减小到亚微米范围, 以及2) 以物理方式 (非共价方式) 使所产生的LE纳米粒子的表面由粘膜惰性包衣所包覆, 所述粘膜惰性包衣将使粒子与粘液成分的相互作用减到最低程度并且防止粘液粘着。在这些实验中, **Pluronic** 充当围绕核心粒子的包衣, 并且测试所得粒子在粘液中的移动性, 尽管在其它实施方案中, 可以使所述表面改变剂与可以增强粒子在粘液中的移动性的其它表面改变剂交换。

[0591] 进行研磨工艺直到LE粒子较小并且多分散性较低 (即如通过动态光散射所测量, Z均粒子直径低于500nm并且多分散指数<0.20) 为止。表12列出了通过在不同的 **Pluronic**[®] 存在下进行研磨所获得的LE粒子的粒度特征。粒度是通过动态光散射来测量的。在 **Pluronic**[®] L31、L35、L44或L81存在下对LE进行研磨未能产生稳定的纳米悬浮液。因此, 由于这些 **Pluronic** 不能有效地帮助减小粒度, 所以将它们排除在进一步的研究之外。

[0592] 使用允许使荧光和非荧光的纳米级对象可视化的 **CytoViva**[®] 高分辨率照明系统通过暗视野显微镜法对来自所产生的纳米悬浮液的LE纳米粒子在新鲜的未稀释的人子宫颈阴道粘液 (CVM) 中的移动性进行表征。在典型的实验中, 将0.5μL纳米悬浮液添加到预先沉积到显微镜载片上的20μL孔中的20μL未稀释的CVM中。使用CCD照相机, 在100×放大倍数下以66.7毫秒 (15帧/秒) 的时间分辨率自每一个样品内的若干个随机选择的区域拍摄15秒影片。在单盲实验中由独立的观测人员按照移动性递增的顺序在0至3分的量表上对影片中粒子的移动性进行评分。评分准则如下: 0-0.5分, 不能移动; 0.51-1.5分, 轻微移动; 1.51-2.5分, 中度移动; 以及2.51-3.0分, 高度移动。

[0593] 随 **Pluronic**[®] 聚合物的PP0组分的分子量 (MW PP0) 和PE0组分的重量百分比 (% PE0) 的变化, 将每一种LE/**Pluronic** 样品的平均移动性分数绘制于图20中。发现在 **Pluronic**[®] F87、F108以及F127存在下研磨的LE产生了在CVM中高度移动的粒子 (移动性分数>2.51分)。这对应于具有MW PP0≥2.3kDa和%PE0≥70%的物理特性的 **Pluronic**[®] 聚合物。在 **Pluronic**[®] P103、P105以及P123中研磨的LE纳米晶体具有中度移动性 (移动性分数为1.51-2.50分)。这种 **Pluronic**[®] 类别的相应物理特性是MW PP0≥3.3kDa和30%≤%PE0≤

70%。**Pluronic**[®] L121、P65、F38以及F68产生了不能移动的LE纳米晶体(移动性分数<0.50分)。这组**Pluronic**[®] 聚合物组成了具有MW PP0≤1.9kDa和%PEO≤10%的那些聚合物。物理特性也落入先前提及的MW PP0和%PEO类别中的**Pluronic**[®] L31、L35、L44或L81未能产生小且单分散的粒子并且在该分析中被认为是不能移动的(移动性分数<0.50分)。

[0594] 不希望受任何理论所束缚,认为如果疏水性PP0嵌段的分子量是足够的(例如在一些实施方案中,是至少约2.3kDa),那么所述嵌段可以提供与核心LE粒子表面的有效缔合;而如果**Pluronic**[®]的PEO含量是足够的(例如在一些实施方案中,是至少30重量%),那么所述亲水性PEO嵌段存在于包衣LE粒子的表面并且可以保护包衣LE粒子免于与粘蛋白纤维发生粘着性相互作用。如本文所述,在一些实施方案中,表面改变剂的PEO含量可以被选为大于或等于约10重量%(例如至少约15重量%、或至少约20重量%),因为10重量%的PEO部分使粒子具有粘膜粘着性。

[0595] 有趣的是,提供高度移动性(移动性分数>2.51分)所需的PP0嵌段的分子量在LE被用作核心时是至少约2.3kDa,相比之下,在芘被用作核心时,是至少约3kDa。这个数据表明表面改变剂(例如PP0嵌段的分子量)可以根据待包覆的核心而变化以对粒子的移动性进行调控。

[0596] 表12:在通过对LE与不同的**Pluronic**[®]表面改变剂进行研磨所获得的纳米悬浮液中通过动态光散射(DLS)所测量的粒度。

Pluronic[®]等级	Z 均直径(nm)	多分散指数
L31*	不可测量*	不可测量*
L35*	不可测量*	不可测量*
L44*	不可测量*	不可测量*
L81*	不可测量*	不可测量*
L101*	不可测量*	不可测量*
L121	343	0.18
P65	224	0.06
P103	251	0.08
P105	356	0.19
P123	281	0.12
F38	233	0.10
F68	404	0.13
F87	316	0.07
F108	294	0.12
F127	404	0.13

[0598] *表示未能有效地减小LE的粒度并且未能产生稳定的纳米悬浮液的样品。对于这

些样品, Z均直径大于至少1 μ m并且不可使用DLS测量。

[0599] 实施例11

[0600] 下文描述了在其它组分存在下使用包含药物依碳酸氯替泼诺(LE)的核心形成粘液穿透性粒子(MPP)的方法的非限制性实施例, 所述其它组分如**Pluronic**[®]、甘油、氯化钠(NaCl)、乙二胺四乙酸二钠(Na₂EDTA)以及苯扎氯铵(BAC)。

[0601] 所述形成依碳酸氯替泼诺粘液穿透性粒子(LE MPP)的方法涉及两个连续的步骤: 研磨和稀释。在研磨步骤中, 在研磨介质存在下对含有约2%-20%依碳酸氯替泼诺(粗晶体或微粉化的晶体)、约0.2%-20%**Pluronic**[®]F127、约0.5%-3%甘油、约0.1%-1%氯化钠以及约0.001%-0.1%EDTA的粗水性悬浮液进行研磨以产生尺寸在200nm-300nm范围的依碳酸氯替泼诺粒子的纳米悬浮液。

[0602] 在随后的稀释步骤中, 在产品容器中将研磨介质分离的所获得的纳米结晶悬浮液与含有约0.5%-3%甘油、约0.1%-1%氯化钠、约0.001%-0.1%EDTA以及约0.001%-0.05%BAC的研磨后稀释剂混合。这种方法产生了包括约0.1%-2%依碳酸氯替泼诺、约0.01%-2%**Pluronic**[®]F127、约0.5%-3%甘油、约0.1%-1%氯化钠、约0.001%-0.1%EDTA以及约0.001%-0.05%BAC的组合物。

[0603] 实施例12

[0604] 下文描述了**Pluronic**[®]F127对制剂的粘液穿透特性的作用的非限制性实施例。

[0605] 使用与实施例10中所述的方法类似的方法形成制剂。图21显示以下制剂的向粘液中的质量转移数据: 包含依碳酸氯替泼诺和**Pluronic**[®]F127的粒子(LEF127)、包含依碳酸氯替泼诺和十二烷基硫酸钠但不包含**Pluronic**[®]F127的粒子(LE SDS)、以及市售制剂**Lotemax**[®]。依碳酸氯替泼诺与**Pluronic**[®]F127的比率是1:1(重量%), 并且依碳酸氯替泼诺与SDS的比率是50:1(重量%)。根据实施例2中所述的程序测量质量转移。图21中所示的结果指示LE F127的粘液穿透特性是LE SDS的约20倍并且是**Lotemax**[®]的约40倍。认为包括依碳酸氯替泼诺核心和F127包衣的药物的眼用制剂可以增强药物的眼部暴露。

[0606] 实施例13

[0607] 这个非限制性实施例显示可以对依碳酸氯替泼诺(LE)MPP进行 γ 辐照以进行最终灭菌而不会不利地影响LE MPP的粒子稳定性、化学稳定性以及药物代谢动力学, 并且甘油给予LE MPP以针对 γ 辐照的化学保护。

[0608] 对制剂进行 γ 辐照可以引起化学降解和自由基的产生并且是一个问题, 特别是在水性制剂中。LE是被设计成通过两个酯键的水解或酶促裂解而代谢成PJ-91和PJ-90的软类固醇。当LE暴露于 γ 辐照时, 形成17 α -[(乙氧羰基)氧基]-11 β -羟基-3-氧代雄甾-4-烯-17-甲酸氯甲酯(tetradeca)和17 α -[(乙氧羰基)氧基]-3,11-二氧代雄甾-1,4-二烯-17-甲酸氯甲酯(11-keto)。当对LE进行 γ 辐照时, 出现少量的11-keto, 而tetradeca的量快速增加到高于1%。

[0609] 使用与实施例10-11中所述的方法类似的方法形成包含LE和不同浓度的甘油的制剂。表13显示在制剂暴露于 γ 辐射后LE的某些降解物的浓度。在以25kGy的剂量使用钴60 γ 辐照源的情况下, 在进行 γ 辐照后立即测量降解物的浓度(“经过 γ 辐照(最初)”)以及在进行 γ 辐照后4周测量降解物的浓度(“经过 γ 辐照(4周后)”)。在不含甘油的LE MPP中, 在对

LE MPP进行 γ 辐照后,tetradeca的量增加到18倍。相反,在 γ 辐照后,在含有1.2%或2.4%甘油的LE MPP中形成很少的tetradeca。令人惊讶地,在所有情况下,PJ-91和PJ-90的水平均降低。虽然在 γ 辐照后观测到11-keto,但11-keto的水平不超过0.2%。结果显示当制剂中存在甘油时,在 γ 辐射后,产生少得多的tetradeca。使用不同浓度的甘油(例如1.2重量%和2.4重量%),并且所得的制剂在暴露于 γ 辐射后产生相似水平的tetradeca。这些结果是出人意料的并且表明常用作张力剂的甘油可以在 γ 辐射期间给予制剂以化学保护。

[0610] 表13:在LE制剂暴露于25kGy的 γ 辐射后LE的浓度和LE的某些降解物的浓度。*

制剂组成	γ 辐射的时间	浓度 (重量%)				
		PJ-90	PJ-91	LE	Tetradeca	11-keto
LE、F127、NaCl、EDTA、BAC	未经过辐照	0.48	0.97	97.22	0.08	0.04
	经过 γ 辐照(最初)	0.07	0.45	96.51	1.45	0.13
	经过 γ 辐照(4周后)	0.07	0.46	96.55	1.49	0.16
LE、F127、2.4%甘油、EDTA、BAC	未经过辐照	0.48	0.87	97.21	0.08	0.05
	经过 γ 辐照(最初)	0.31	0.70	97.28	0.10	0.15
	经过 γ 辐照(4周后)	0.36	0.81	97.24	0.11	0.16
LE、F127、1.2%甘油、NaCl、EDTA、BAC	未经过辐照	0.38	0.78	97.93	0.06	0.09
	经过 γ 辐照(最初)	0.29	0.48	98.04	0.09	0.16
	经过 γ 辐照(2周后)	0.28	0.50	97.80	0.15	0.20

[0612] *这个实施例中所用的LE MPP是实验室规模的批次并且可能纯度低于本文所述的其它实施例中所使用的批次。

[0613] 除了粒子制剂的化学稳定性之外,制剂的物理稳定性也极为重要。如图33A中所示,含有氯化钠和甘油的LE MPP制剂显示在暴露于25kGy的 γ 辐照后一个月内粒度没有变化。

[0614] 还研究了 γ 辐照对LE MPP的药物代谢动力学(PK)的影响以探究LE MPP的性能是否不受 γ 辐照的影响。在体内,向新西兰白兔单次局部滴注已经过25kGy的 γ 辐照的LE MPP(制剂1 γ 、制剂2 γ)在兔的角膜中产生了与未暴露于 γ 辐照的LE MPP(制剂1、制剂2;图33B)的LE水平相同的LE水平。在图33B中,制剂1(和制剂1 γ)包括比制剂2(和制剂2 γ)高的水平的Pluronic®F127。这些结果证实可以通过 γ 辐照对LE MPP进行最终灭菌而不会对LE MPP的粒子稳定性、API(活性药物成分)化学稳定性或PK造成不利影响。

[0615] 实施例14

[0616] 这个非限制性实施例显示NaCl有益于在使用水稀释制剂期间本文所述的LE MPP制剂的稳定性。

[0617] 使用与实施例10-11中所述的方法类似的方法形成包含LE和一种或多种张力剂(例如NaCl、泰洛沙泊、甘油以及SSC(柠檬酸钠和约1%NaCl的水溶液))的制剂。图14显示在使用水将制剂稀释10倍之前和之后通过动态光散射(DLS)所测量的LE制剂的粒度和多分散指数(PDI)。在其中制剂不包括NaCl的条目1、4以及5中,在使用水稀释制剂后,粒度(通过直径所测量)增大到约2-3倍,这很可能归因于粒子聚集。在条目4和5中,PDI也增大到约2-3倍。相反,在其中制剂包括NaCl的条目2、3、6以及7中,在使用水稀释制剂后,粒度保持相对

恒定。在条目2、3以及7中，PDI也未显著增大。这些结果是出人意料的，因为将NaCl（张力剂）添加到粒子制剂中会提高制剂的离子强度，并且一般已知会通过引起粒子聚集而使粒子制剂不稳定。在此观测到相反的作用。

[0618] 表14：在使用水稀释10倍之前和之后通过动态光散射（DLS）所测量的LE制剂的粒度和多分散指数（PDI）。

条目	制剂组成	稀释前		稀释后	
		直径 (nm)	PDI	直径 (nm)	PDI
1	1%-5% LE、1%-5% F127	208	0.148	395	0.156
2	1%-5% LE、1%-5% F127、0.9% NaCl、0.05% EDTA、0.01% BAC	188	0.102	187	0.122
3	1%-5% LE、1%-5% F127、0.9% NaCl、0.1%泰洛沙泊、0.05% EDTA、0.01% BAC	190	0.128	193	0.139
4	1%-5% LE、1%-5% F127、2.4%甘油、0.05% EDTA、0.01% BAC	197	0.133	514	0.409
5	1%-5% LE、1%-5% F127、2.4%甘油、0.1%泰洛沙泊、0.05% EDTA、0.01% BAC	191	0.116	389	0.337
6	1%-5% LE、1%-5% F127、SSC、0.05% EDTA、0.01% BAC	212	0.096	244	0.176
7	1%-5% LE、1%-5% F127、SSC、0.1%泰洛沙泊、0.05% EDTA、0.01% BAC	212	0.100	246	0.095

[0620] 实施例15

[0621] 这个非限制性实施例显示当向眼局部施用，与具有相似尺寸的非MPP相比，LE MPP使得暴露增强。

[0622] 将LE MPP与LE SDS粒子（具有相似尺寸的非MPP）比较（表15）。使用与实施例10-11中所述的方法类似的方法产生LE SDS粒子，不同的是使用十二烷基硫酸钠（SDS）包覆粒子。常规的粒子，如SDS中所包覆的那些粒子被眼中周边的快速清除的粘液层广泛地截留并且被快速地清除。LE MPP能够避免与粘液粘着，并且有效地穿过粘液以促进药物直接持续释放到下层组织。在体内，与相等剂量的LE SDS相比，向新西兰白兔单次局部滴注LE MPP使LE在角膜中的浓度的AUC增大到4.4倍，尽管LE MPP和LE SDS这两者是具有相似尺寸的纳米粒子（图23A）。此外，虽然LE SDS与Lotemax[®]（一种可商购的微粒）的粒度不同，但从接受LE SDS给药的兔获得的LE的浓度在统计学上等同于从接受Lotemax[®]给药的兔获得的LE的浓度（图23B）。这些结果证实MPP能够增强使用MPP配制的药物在眼中的暴露并不仅仅是因为MPP的小的粒度。

[0623] 表15：通过动态光散射（DLS）所测量的LE SDS和LE MPP的粒度和多分散指数

(PDI)。

样品	直径 (nm)	PDI
LE SDS	240	0.143
LE MPP	241	0.096

[0624] 实施例16

[0625] 这个非限制性实施例显示当向眼局部施用,与被**Pluronic**[®]F127包覆的**Lotemax**[®]相比,LE MPP使得暴露增强。

[0626] 将LE MPP与**Lotemax**[®]+F127比较,**Lotemax**[®]+F127是通过将F127(0.5重量%)添加到**Lotemax**[®]中所形成的制剂。在体内,与相等剂量的**Lotemax**[®]或**Lotemax**[®]+F127相比,向新西兰白兔单次局部滴注LE MPP在角膜中产生显著更高的LE暴露(图24)。LE MPP与**Lotemax**[®]和**Lotemax**[®]+F127相比使LE在角膜中的浓度的AUC分别增大到4.4倍和2.3倍。虽然与单独的**Lotemax**[®]相比,**Lotemax**[®]+F127的确使LE在角膜中的浓度的AUC增大到2倍,但这些结果证实MPP能够增强使用MPP配制的药物在眼中的暴露并不仅仅是因为该制剂中存在**Pluronic**[®]F127。

[0627] 实施例17

[0628] 这个非限制性实施例显示包括LE MPP的制剂与**Lotemax**[®]相比增强LE在眼前房中的暴露。

[0629] 为了证实来自LE MPP的增强的LE暴露不仅平移到眼表面,而且在眼球内穿过,将由LE MPP和**Lotemax**[®]制剂获得的在房水中的LE水平进行比较。在体内,与一定剂量的**Lotemax**[®]相比,虽然事实上**Lotemax**[®]的剂量大了20%,但向新西兰白兔单次局部滴注LE MPP在房水中产生显著更高的LE水平(图25)。与**Lotemax**[®](含有0.5%的LE)相比,LE MPP(含有0.4%的LE)使AUC_{0-3h}增大到3倍。这些结果证实可使用MPP技术实现的增强的暴露并不局限于眼表面,而是延伸到前房中。此外,与**Lotemax**[®]相比,使用LE MPP制剂可以使LE的剂量降低20%并且仍然可以实现增强的暴露。

[0630] 实施例18

[0631] 这个非限制性实施例证实与**Lotemax**[®]相比,包括含有少了20%的LE的LEMP的制剂显示在兔眼和血浆中改进的暴露。

[0632] 为了证实LE MPP可以在低于诸如**Lotemax**[®]等当前市售制剂的剂量下维持增强的暴露,以比**Lotemax**[®]低20%的剂量给予LE MPP。测定来自LE MPP和**Lotemax**[®]的LE以及它的两种主要代谢物PJ-91和PJ-90的水平。在体内,与一定剂量的含有0.5重量%LE的**Lotemax**[®]相比,虽然事实上**Lotemax**[®]的剂量比LE MPP的剂量大20%,但向新西兰白兔单次局部滴注含有0.4重量%LE的LE MPP在所测试的所有组织/流体(例如结膜、角膜、房水、虹膜和睫状体(ICB)、视网膜中央以及血浆)中产生显著更高水平的LE(图26A-26R)。药物代谢动力学参数列于表16中。这些结果证实与**Lotemax**[®]相比,使用LE MPP制剂可以使LE的剂

量降低20%并且仍然实现增强的暴露。

[0633] 表16:体内眼部组织中依碳酸氯替泼诺 (LE) 的药物代谢动力学参数。向兔的每一只眼中给予一次50μL剂量的0.5% Lotemax[®]或0.4%LE MPP。

		血浆	房水	结膜	角膜	虹膜和睫状体(ICB)	视网膜(中央冲压物)
[0634]	Lotemax [®] $T_{\max}$ (h)	0.25	0.50	0.083	0.083	0.50	0.50
	$C_{\max}$ (nM)	0.704	14.0	2430	1330	105	4.47
	$t_{1/2}$ 消除 (h)	1.88	2.31	4.26	3.75	3.04	9.18
	$AUC_{0-\text{最后}}$ (nM·h)	1.62	30.0	3450	2420	194	14.8
	$AUC_{0-\text{inf}}$ (nM·h)	1.69	30.5	4070	2710	200	22.4
LE MPP	$T_{\max}$ (h)	0.50	0.50	0.083	0.083	0.25	0.50
	$C_{\max}$ (nM)	2.55	43.7	6280	4850	293	14.5
	$t_{1/2}$ 消除 (h)	1.71	1.57	1.92	1.89	1.49	1.55
	$AUC_{0-\text{最后}}$ (nM·h)	4.55	66.0	3450	3570	442	31.5
	$AUC_{0-\text{inf}}$ (nM·h)	4.71	66.4	3490	3610	445	31.9

[0635] 实施例19

[0636] 这个非限制性实施例证实含有聚乙二醇化共聚物和非聚乙二醇化形成核心的聚合物的负载氟替卡松的MPP的氟替卡松释放曲线。

[0637] 根据与本文所述的方法(例如实施例21中所述的方法)类似的方法,通过使氟替卡松与作为主要聚合物的PLA7A(苏尔迪克斯公司,100DLA7A,MW=108KDa)和作为次要聚合物的聚乙二醇化共聚物(例如100DL9K-PEG2K或8515PLGA54K-PEG2K)共同沉淀来制备负载氟替卡松的MPP。所测试的聚合组分的比率是10/90、20/80以及30/70(其中PLA7A在所有情况下均为主要组分)。对不同的聚乙二醇化共聚物进行测试以探究嵌段组成(即PEG嵌段的MW相比于疏水性嵌段的MW)对所得粒子的特性的影响。具体来说,对所得粒子穿透粘液、控制药物释放、以及在整个配制工艺过程中维持胶体稳定性的能力进行评估。

[0638] 发现虽然许多组合物产生令人满意的药物释放和粘液穿透性,但它们当中的大多数未能实现良好的胶体稳定性(参见图27)。胶体稳定性尤为重要,因为当前的配制工艺涉及通过离心和重悬对MPP进行分离和纯化。许多组合物部分地由于不能在离心步骤之后获得的产物重悬而表现出不良的胶体稳定性。产生具有良好的胶体稳定性以及对药物释放良好的控制(例如,如在这个实施例中在体外在24小时内连续释放)的MPP的组合物似乎在

粒子中相对低的总PEG含量(例如总聚合物含量的小于约3重量%)下具有相对高的PEG在粒子上的表面覆盖度(例如每平方纳米至少约0.18条PEG链)。换句话说,与PLA7A与具有相对长的疏水性嵌段的PEG-共聚物(例如8515PLGA54K-PEG2K)的类似组合相比,PLA7A与具有相对短的疏水性嵌段的PEG-共聚物(例如100DL9K-PEG2K)的组合产生更具胶体稳定性的MPP(参见图27)。

[0639] 实施例20

[0640] 这个非限制性实施例证实包含索拉非尼的MPP避免了被截留在人子宫颈阴道粘液中并且能够扩散穿过粘液。

[0641] 可以根据本文所述的方法(例如实施例21和29中所述的方法)制备包含索拉非尼的MPP。通过如实施例2和实施例10中所分别描述的总体转移法和/或显微镜法对常规的纳米粒子和本文所述的MPP在人子宫颈阴道粘液中的移动性进行表征。结果示于图28A-28B中。常规的纳米粒子被截留在人子宫颈阴道粘液中,而本文所述的MPP避免了被截留并且能够扩散穿过粘液。

[0642] 实施例21

[0643] 这个非限制性实施例证实局部递送被配制成MPP的索拉非尼(一种小分子受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂)极大地改进了眼的视网膜和脉络膜中索拉非尼的水平。这个实施例还显示眼前段组织中索拉非尼的水平取决于MPP的释放速率并且可以降低而不显著影响索拉非尼在眼后部的水平。

[0644] 通过以下研磨程序制备具有相对快速的药物释放的负载索拉非尼的MPP(MPP1):将含有药物和Pluronic F127(F127)的水性分散体与作为研磨介质的氧化锆珠粒一起搅拌,直到如通过动态光散射所测量,粒度减小到低于300nm为止。这种方法使用由FDA批准用于眼用产品的赋形剂并且产生MPP的稳定的水性纳米悬浮液。

[0645] 通过将索拉非尼封装到饰有本文所述的包衣的生物可降解的聚合纳米粒子中来制备具有相对缓慢的药物释放动力学的负载索拉非尼的MPP(MPP2)。举例来说,在搅拌下将在四氢呋喃中含有索拉非尼游离碱(LC Labs公司)、PLA(聚丙交酯,100DL7A,苏尔迪克斯公司)以及PLA-PEG(聚乙二醇-共-聚丙交酯,100DL-mPEG2K,苏尔迪克斯公司)的溶液以受控的速率添加到过量的Pluronic®F127水溶液中。在室温下对所产生的粒子进行搅拌以使挥发物蒸发并且使未被封装的索拉非尼结晶出来。通过借助具有合适尺寸的玻璃纤维过滤器过滤去除未被封装的索拉非尼的晶体。将纳米粒子通过离心从滤液中分离并且使用水性Pluronic®F127洗涤一次。使纳米粒子的最终产物在Pluronic®F127中重悬。

[0646] 通过HPLC确认MPP制剂中的索拉非尼浓度。使用Zetasizer Nano ZS90(马尔文仪器公司(Malvern Instruments))通过动态光散射来测量MPP的尺寸。在37°C在50mM磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中在0.5%Tween 80存在下对体外药物释放进行评价以确保漏槽条件(sink condition),如远低于饱和溶解度的实验条件。

[0647] 在合同研究组织(contract research organization)处在新西兰白兔(NZW)中评价在单次局部施用MPP或非MPP比较物后索拉非尼的药物代谢动力学。使用索拉非尼的水性悬浮液作为非MPP比较物。每只动物的两只眼均接受含有5mg/mL索拉非尼的50μL局部滴注物(n=6)。在各个时间点采集眼部组织,包括角膜以及眼后部的脉络膜和视网膜的8mm冲压物。所述冲压物用于对处于眼后部的应当存在人黄斑的区域进行靶定,因为这一区域是AMD

疗法的靶标。通过LC/MS测定索拉非尼的水平。

[0648] 如上文所述配制的MPP1和MPP2形成稳定的纳米悬浮液,Z均直径分别是187nm (PDI=0.172) 和222nm (PDI=0.058)。由于MPP1基本上是纯药物索拉非尼的悬浮液,因此药物释放主要由药物溶解来驱动,这是相对快速的。在MPP2的情况下,药物索拉非尼被封装在PLA聚合物中,并且药物负载是20%。使MPP2的聚合物组成(包括PLA的分子量、PLA与PLA-PEG的比率、以及PLA-PEG的组成)系统地发生改变以实现与MPP1有显著区别的释放速率。MPP2制剂显示在体外在约24小时内连续的药物释放。

[0649] 在角膜中,与比较物相比,单次剂量的快速释放的MPP1制剂产生了高达18倍的索拉非尼水平,并且维持了与比较物相比至少6倍的增高达至少6小时。相比之下,缓慢释放的MPP2制剂仅产生了与比较物相比在6小时的过程中稳定持续的约2倍的增高。然而,在后段组织(例如视网膜和脉络膜)中,MPP1和MPP2这两者产生同样高的索拉非尼水平,远胜过比较物(图29A-29B)。事实上,由MPP制剂在视网膜中产生的索拉非尼的水平接近或超过所报道的索拉非尼针对VEGFR-2 (37ng/g) 和PDGFR- β (14ng/g) 的细胞IC₅₀值,所述索拉非尼是具有相对低效力的第一代RTK抑制剂。此外,这两种MPP制剂均被良好地耐受,如由德莱兹评分(Draize scoring)所评估。

[0650] 这些结果不仅证实了以下概念验证:本文所述的MPP和其组合物可以通过局部施用极大地增强药剂向眼后部的递送,而且还表明了局部递送被配制成MPP的小分子RTK抑制剂可以具有治疗广泛的眼部疾病(如AMD)的潜能。

[0651] 实施例22

[0652] 这个非限制性实施例证实与Lotemax[®]凝胶相比,包括LE MPP的制剂改进了LE在兔眼的房水中的暴露。

[0653] 为了证实不仅与市售的悬浮液制剂相比,而且还与市售的凝胶制剂相比,LE MPP可以以较低的剂量维持增强的LE暴露,当使用LE MPP(以0.4%LE给药)和Lotemax[®]凝胶(以0.5%LE给药)时测定LE的水平。凝胶制剂和软膏剂制剂被普遍地用于试图通过递送至粘性基质中的LE来提高眼中的暴露。凝胶制剂和软膏剂制剂往往会使视力模糊并且与液体滴眼剂相比不太舒适并且更难配置。

[0654] 为了产生LE MPP,根据本文所述的方法使用研磨程序。举例来说,使用研磨介质对含有LE和Pluronic[®] F127 (F127) 的水性分散体进行研磨直到如通过动态光散射所测量,粒度减小到低于约300nm为止。基于先前所述的表征方法在人子宫颈阴道粘液中对粘液移动性进行表征。

[0655] 在体内,与一定剂量的Lotemax[®]凝胶相比,虽然事实上Lotemax[®]凝胶的剂量高了20%并且处于粘性基质中,但向新西兰白兔单次局部滴注LE MPP (KPI-121) 在房水中产生更高的LE水平(图30)。LE MPP的AUC₀₋₃是Lotemax[®]凝胶的AUC₀₋₃的1.5倍。LE MPP的C_{max}是Lotemax[®]凝胶的C_{max}的2.4倍。这些结果指示本文所述的MPP胜过Lotemax[®]凝胶中所用的粘性基质,并且与Lotemax[®]凝胶相比,使用LE MPP制剂可以使LE的剂量降低20%并且仍然可以实现相似或增强的暴露。

[0656] 实施例23

[0657] 这个非限制性实施例证实LE MPP在新西兰白兔的房水中显示出剂量依赖性暴露。

[0658] 为了证实来自LE MPP制剂的LE的暴露具有剂量依赖性,进行剂量范围研究(dose ranging study)。为了产生LE MPP,根据本文所述的方法使用研磨工艺。举例来说,使用研磨介质对含有药物和Pluronic®F127 (F127)的水性分散体进行研磨直到如通过动态光散射所测量,粒度减小到低于约300nm为止。基于先前所述的表征方法在人子宫颈阴道粘液中,对粘液移动性进行表征。进行稀释,得到包括0.4%、0.5%、0.6%或1%LE的LE MPP悬浮液。在体内,向新西兰白兔单次局部滴注LE MPP在兔的房水中产生对所给予的剂量具有依赖性的LE水平(图31A-31B)。这些结果证实LE MPP表现出剂量依赖性药物代谢动力学(PK)。

[0659] 实施例24

[0660] 这个非限制性实施例证实LE MPP可以在一种或多种诸如氯化钠等离子组分存在下稳定地配制。

[0661] 为了证实LE MPP可以使用诸如离子盐等离子组分来配制,并且可以在这种制剂中保持物理稳定,将氯化钠(一种对于人具有公知的安全性特征的张力剂)引入到LE MPP中。本领域通常已知的是,不应当将离子组分添加到粒子悬浮液中,因为离子组分倾向于使粒子悬浮液不稳定。令人惊讶地,LE MPP的情况并非如此。

[0662] 已知的是,为了实现具有约300mOsm/kg的渗透压的制剂,制剂中氯化钠的浓度通常是约0.9%。1.2%甘油与0.45%氯化钠的组合一般也产生等渗溶液并且对该组合进行测试以对不同水平的氯化钠进行比较。

[0663] 为了产生纳米粒子,根据本文所述的方法使用研磨工艺。举例来说,使用研磨介质对含有LE和Pluronic®F127 (F127)的水性分散体进行研磨直到如通过动态光散射所测量,粒度减小到低于约300nm为止。通过使用动态光散射(DLS)监测制剂中粒子的尺寸来测试所得的等渗制剂的物理稳定性。发现含有两种不同浓度的氯化钠的制剂中的粒子在尺寸方面非常稳定,如图32中所示。在图32中,以三角形标记所描绘的数据比以圆形标记所描绘的数据具有更高的NaCl在制剂中的百分比。这些结果证实LE MPP可以在诸如氯化钠等离子组分存在下被配制成稳定的组合物。

[0664] 实施例25

[0665] 这个非限制性实施例证实含有Pluronic®F127和双氯芬酸或酮咯酸的粒子可以具有粘液穿透性。

[0666] 为了证实包含含有NSAID的核心并且包含表面改变剂(例如Pluronic®F127)的粒子可以具有粘液穿透性,对两种NSAID,即双氯芬酸和酮咯酸进行研究。

[0667] 为了形成含有双氯芬酸或酮咯酸的粒子,根据本文所述的方法使用研磨程序。在一组实验中,使用研磨介质对含有Pluronic®F127以及酮咯酸游离酸和双氯芬酸游离酸中的一种的水性分散体进行研磨直到如通过动态光散射所测量,粒度减小到低于约300nm为止。为了产生具有相似尺寸的非MPP比较物,使用相似的研磨程序,不同的是使用SDS而不是Pluronic®F127作为表面改变剂。基于先前所述的显微镜法在人子宫颈阴道粘液中对所产生的粒子的粘液移动性进行表征。在双氯芬酸的情况下,此外还通过先前所述的总体转移法对粘液移动性进行表征。结果示于图41中。数据证实含有Pluronic®F127以及酮咯酸和双氯芬酸中的一种的粒子具有粘液穿透性,而含有SDS以及酮咯酸和双氯芬酸中的一种的粒子不具粘液穿透性。

[0668] 实施例26

[0669] 这个非限制性实施例证实一种形成包括溴芬酸钙的MPP以及其组合物和/或制剂的方法。

[0670] 使用与实施例2中所述的方法类似的方法来制备包括作为核心的溴芬酸钙和作为粘膜惰性表面改变剂的**Pluronic**[®]F127 (F127) 的MPP以及包括这些MPP的组合物和/或制剂。在一组实验中,使用氧化锆珠粒作为研磨介质在含有溴芬酸钙和**Pluronic**[®]F127的水性分散体中对溴芬酸钙进行纳米研磨,直到如通过动态光散射所测量,粒度减小到低于300nm为止。如果需要的话,可以将所得的经过纳米研磨的悬浮液稀释到更低的浓度。在一些实验中,在水、125mM的CaCl₂或50mM的Tris缓冲液中对溴芬酸钙进行研磨,得到三种制剂。通过动态光散射来测量这三种制剂中所获得的MPP的粒度,并且将结果示于图34中。所有三种制剂均具有约200nm的Z均直径和<0.2的多分散指数。这些数据证实溴芬酸钙MPP的尺寸小且均一,并且因此适合于眼部施用。

[0671] 实施例27

[0672] 这个非限制性实施例证实包括溴芬酸钙的MPP以及其组合物和/或制剂当被储存在室温下时稳定。

[0673] 可以根据实施例26中的方法来制备包括溴芬酸钙的MPP以及其组合物和/或制剂。将MPP、组合物和/或制剂在室温储存数天,并且通过动态光散射来测定MPP的Z均粒度和多分散指数。结果示于图35A-35D中。这些数据证实溴芬酸钙MPP当被储存在室温下时在延长的时间段内维持良好的粒度稳定性。

[0674] 通过荧光显微镜法和高分辨率暗视野显微镜法确认溴芬酸钙MPP在人子宫颈阴道粘液中增强的粘液移动性(数据未显示)。

[0675] 实施例28

[0676] 这个非限制性实施例证实含有溴芬酸钙MPP的组合物和/或制剂中的赋形剂可以改进溴芬酸钙MPP的化学稳定性。

[0677] 为了改进MPP中溴芬酸钙的化学稳定性,对用于研磨步骤和最终制剂的具有以下作用的不同赋形剂组合进行探究:(1)降低溴芬酸的溶解度或(2)维持溴芬酸保持最稳定时所处的pH值范围。表20显示溴芬酸钙MPP在两种缓冲液(125mM CaCl₂和50mM Tris)中以及为了比较,在未缓冲的水中的pH值和溶解度。与在水中的化学稳定性相比,溴芬酸钙MPP在降低药物溶解度的125mM CaCl₂中以及在将溶液的pH值维持在约8的50mM Tris中的化学稳定性显著增强。

[0678] 表20:在室温在不同的赋形剂组合存在下含有0.09%w/v溴芬酸的溴芬酸钙MPP悬浮液的pH值、溶解度以及化学稳定性。*

制剂：溴芬酸钙悬浮液(0.09% w/v 的溴芬酸)				
媒剂		制剂特性		
缓冲液	Pluronic® F127 的浓度 (% w/v)	pH 值	溶解度 (mg/mL)	峰面积%*
无(水)	0.5	6.87	0.21	0.13 (第 7 天)
	0.09	6.75	0.20	0.09 (第 23 天)
125 mM CaCl ₂	0.5	6.48	0.03	0 (第 7 天)
	0.09	6.60	0.07	0 (第 23 天)
50 mM Tris 缓 冲液	0.5	8.03	0.25	0(第 7 天)
	0.09	7.98	0.27	0 (第 23 天)

[0680] *以溴芬酸的内酰胺降解物的色谱峰面积%来测定溴芬酸钙的化学稳定性。

[0681] 实施例29

[0682] 这个非限制性实施例证实含有索拉非尼或利尼伐尼的MPP增强索拉非尼或利尼伐尼在兔的眼后部的暴露。

[0683] 为了证实增强的粘液穿透性不仅可用于眼前部,而且也可以在眼后部产生增强的暴露,将索拉非尼和利尼伐尼这两种受体酪氨酸激酶抑制剂配制成MPP。作用于血管内皮生长因子受体(VEGFR)的小分子RTK抑制剂具有作为用于年龄相关的黄斑变性(AMD)的疗法的潜能。如果局部递送RTK抑制剂可以在眼后部提供足够水平的RTK抑制剂,则可以避免当前疗法所用的重复玻璃体内注射。向眼后部递送RTK抑制剂还将有益于侵害后段组织的许多其它疾病。

[0684] 为了产生含有RTK抑制剂(例如索拉非尼和利尼伐尼)的MPP,使用与用于依碳酸氯替泼诺的研磨程序类似的研磨程序:使用研磨介质对含有RTK抑制剂和F127或十二烷基硫酸钠(SDS)的水性分散体进行研磨直到如通过动态光散射所测量,粒度减小到低于约300nm为止。基于先前所述的表征方法在人子宫颈阴道粘液中,对粘液移动性进行表征。索拉非尼和利尼伐尼在与F127进行研磨时被加工成MPP并且在与SDS进行研磨时被加工成非MPP。

[0685] 在体内,向新西兰白兔单次局部滴注50μL的0.5%索拉非尼-MPP在兔的视网膜中产生的索拉非尼水平在2小时之时是由非MPP对照产生的索拉非尼水平的45倍并且是细胞IC₅₀的96倍(图36A)。从应当存在人黄斑的视网膜获取8mm直径的中央冲压物以测量索拉非尼在AMD疗法所应靶向的眼后部的水平。索拉非尼-MPP以统计显著量优于索拉非尼非MPP。

[0686] 在体内,向新西兰白兔单次局部滴注50μL的2%利尼伐尼-MPP在视网膜中央冲压物中产生的利尼伐尼水平在所研究的整个4小时内是由非MPP对照产生的利尼伐尼水平的约2倍并且在4小时之时是细胞IC₅₀的777倍(图36B)。再一次,MPP与非MPP之间的差异具有统计显著性。

[0687] 这些结果证实增强的粘液穿透性可以使得能够实现药物在眼后部的更高暴露。这种技术的应用可以用于改进药物在眼的任何组织(无论是在眼部表面还是在眼后部)中的暴露。

[0688] 实施例30

[0689] 这个非限制性实施例证实含有MGCD-265或帕唑帕尼的MPP在兔的眼后部产生治疗相关水平的MGCD-265或帕唑帕尼。

[0690] 为了证实MPP技术可广泛地应用于向眼后部以治疗相关(例如治疗有效)水平递送小分子RTK抑制剂,对以下另外的两种化合物进行研究:MGCD-265和帕唑帕尼。

[0691] 为了产生MPP,使用与用于依碳酸氯替泼诺的研磨程序类似的研磨程序:使用研磨介质对含有MGCD-265或帕唑帕尼和F127的水性分散体进行研磨直到如通过动态光散射所测量,粒度减小到低于约300nm为止。基于先前所述的表征方法在人子宫颈阴道粘液中对粘液移动性进行表征。当与F127进行研磨时,MGCD-265和帕唑帕尼这两者均被加工成MPP。

[0692] 在体内,向新西兰白兔单次局部滴注50 μ L的0.5%帕唑帕尼-MPP在视网膜中央冲压物中产生的帕唑帕尼水平在4小时之时是细胞IC₅₀的9倍(图37A)。

[0693] 在体内,向新西兰白兔单次局部滴注50 μ L的2%MGCD-265-MPP在视网膜中产生的MGCD-265水平在30分钟之时是细胞IC₅₀的37倍并且在4小时之时是细胞IC₅₀的116倍(图37B)。

[0694] 这些结果连同实施例29一起证实多种RTK抑制剂可以被配制成MPP,并且使用局部施用在眼后部实现的RTK抑制剂的水平与RTK抑制剂的活性浓度(细胞IC₅₀)有关。

[0695] 实施例31

[0696] 这个非限制性实施例证实单次局部施用西地尼布-MPP在兔的眼后部产生治疗相关的药物水平达24小时。

[0697] 为了证实含有药物的MPP将治疗相关的药物水平在兔的眼后部维持24小时的时间段的潜能,将西地尼布(一种RTK抑制剂)配制成MPP。如果局部递送药物可以在眼后部提供治疗相关水平的药物,那么可以避免当前AMD疗法中所用的重复玻璃体内注射。理想情况下,这种局部疗法将在眼后部维持药物水平以使得给药频率较低。

[0698] 为了产生MPP,使用与用于依碳酸氯替泼诺的研磨程序类似的研磨程序:使用研磨介质对含有西地尼布和Pluronic[®]F127的水性分散体进行研磨直到如通过动态光散射所测量,粒度减小到低于约300nm为止。基于先前所述的表征方法在人子宫颈阴道粘液中对粘液移动性进行表征。当与F127进行研磨时,西地尼布被加工成MPP。

[0699] 在体内,向HY79b有色兔单次局部滴注50 μ L的2%西地尼布-MPP在兔的脉络膜中产生的西地尼布水平在24小时之时是细胞IC₅₀的4,800倍(图38A)并且在兔的视网膜中产生的西地尼布水平在24小时之时是细胞IC₅₀的1,000倍(图38B)。这些结果证实可使用MPP技术在眼后部实现的暴露可以处在治疗相关范围内,并且相关的药物暴露可以被维持较长的一段时间(例如至少24小时)。

[0700] 实施例32

[0701] 这个非限制性实施例证实单次局部施用阿西替尼-MPP在荷兰黑带兔的眼后部产生治疗相关的阿西替尼水平达24小时。

[0702] 为了证实MPP将治疗相关的药物水平在兔的眼后部维持24小时的时间段的潜能,将阿西替尼(一种RTK抑制剂)配制成MPP。如果局部递送药物可以在眼后部提供治疗相关水平的药物,那么可以避免当前AMD疗法所用的重复玻璃体内注射。理想情况下,这种局部疗法将在眼后部维持药物水平以使得给药频率较低。

[0703] 为了产生纳米粒子,使用与用于依碳酸氯替泼诺的研磨程序类似的研磨程序:使

用研磨介质对含有阿西替尼和F127的水性分散体进行研磨直到如通过动态光散射所测量,粒度减小到低于约300nm为止。基于先前所述的表征方法在人子宫颈阴道粘液中,对粘液移动性进行表征。当与F127进行研磨时,阿西替尼被加工成MPP。

[0704] 在体内,向荷兰黑带兔单次局部滴注50 μ L的2%阿西替尼-MPP在兔的脉络膜中产生治疗相关的药物水平,所述水平在24小时之时是细胞IC₅₀的1,100倍(图39A),并且在兔的视网膜中产生的水平在24小时之时是细胞IC₅₀的37倍(图39B)。这些结果证实可使用MPP技术在眼后部实现的暴露可以处在治疗相关范围内,并且相关的药物暴露可以被维持较长的一段时间(例如至少24小时)。

[0705] 实施例33

[0706] 这个非限制性实施例证实阿西替尼-MPP减少了兔VEGF(血管内皮生长因子受体)激发模型中的血管渗漏。

[0707] 为了证实MPP技术在治疗眼后部的眼疾病方面的治疗潜能,在急性VEGF激发模型中对阿西替尼-MPP进行研究。在这种模型中,向荷兰黑带兔给予VEGF的玻璃体内注射以刺激血管生长。使用荧光素血管造影术来确定兔产生异常的血管和渗漏的程度。在使用媒剂、阿西替尼-MPP或Avastin[®]治疗后来自荧光素血管造影术的代表性图像示于图40A-40C中。接受媒剂给药的兔显示出大量的血管生长、迂曲以及渗漏。接受Avastin[®]治疗的兔没有显示出视网膜的血管结构变化,所述Avastin[®]在标示外(off-label)常被用于治疗人的AMD并且与阿西替尼具有不同的作用机制。接受阿西替尼-MPP治疗的兔显示出某种程度的血管生长,但渗漏显著少于媒剂组。这些结果证实可使用MPP技术在眼后部实现的暴露足以显著地减少急性激发模型中的血管渗漏,并且具有作为AMD和其它眼后部疾病的有效疗法的潜能。

[0708] 实施例34

[0709] 这个非限制性实施例证实与Lotemax[®]相比,含有Pluronic[®]F127、Tween80[®]或PVA作为表面改变剂的LE MPP在兔中显示出改进的LE暴露。

[0710] 为了证实LE MPP增强LE的暴露的能力不限于在LE MPP中包括F127作为表面改变剂,对以下另外的两种表面改变剂进行研究:Tween80[®]和聚乙烯醇(PVA)。Tween80[®]是经FDA批准的表面改变剂,它由形成头部基团的聚乙二醇化的脱水山梨糖醇和烷基尾组成。Tween80[®]与多种其它表面改变剂(例如F127和PVA)的不同之处尤其在于它是低聚的并且因此具有显著更低的分子量。PVA是经FDA批准的聚合物,它是通过例如使聚乙酸乙烯酯部分水解,从而产生聚乙酸乙烯酯与聚乙烯醇的无规共聚物而产生的。PVA与多种其它表面改变剂(例如F127和Tween80[®])的不同之处尤其在于它不含PEG。在实施例4-6中,显示某些PVA使得能够穿透粘液,而其它PVA则不会。这种差异性粘液穿透行为可以通过PVA的分子量和水解度来控制。基于来自这些实施例的结果,选择具有约2kDa的分子量并且约75%水解的PVA对LE MPP的粘液穿透特性进行研究。

[0711] 为了形成LE MPP,如本文所述使用研磨程序。在一组实验中,使用研磨介质对含有LE和选自F127、Tween80[®]以及PVA(2kDa,75%水解)的一种表面改变剂的水性分散体进行研磨直到如通过动态光散射所测量,粒度减小到低于约300nm为止。基于先前所述的表征方法在人子宫颈阴道粘液中,对粘液移动性进行表征。所有三种LE MPP(即LE-F127、LE-Tween80

以及LE-PVA)均显示出粘液穿透特性(图42)。

[0712] 在体内,向新西兰白兔单次局部滴注这三种LE MPP中的每一种在兔的角膜中产生的LE水平均显著高于由以类似方式施予的Lotemax[®]给药所产生的LE水平(图42)。这些结果证实含有药物的MPP、组合物和/或制剂基于粒子的粘液穿透特性增强了药物的暴露。

[0713] 实施例35

[0714] 以下非限制性实施例描述了在产生包含依碳酸氯替泼诺(LE)作为核心物质的粘液穿透性粒子方面对不同的表面改变剂进行的评估。

[0715] 在这个实施例中,使用研磨介质在不同的表面活性剂或稳定剂存在下对呈水性悬浮液形式的LE(一种相对疏水性药剂)进行研磨。所测试的表面活性剂和稳定剂的包括分子量(MW)、HLB值(对于表面活性剂)以及水解度(对于PVA)在内的特征列于表21中。进行研磨工艺直到LE粒子小且均一,即如通过动态光散射(DLS)所测量,Z均直径(D)≤500nm并且多分散指数(PDI)<0.20。如通过DLS所测量的LE纳米粒子的所得粒度和多分散指数也列于表21中。

[0716] 并非所有的表面改变剂均能够在研磨期间有效地帮助减小粒度并且产生LE的稳定的纳米悬浮液。当使用Span[®]20、Span[®]80、Kollidon[®]12PF、Kollidon[®]17PF作为表面改变剂时,未能获得LE的稳定纳米悬浮液。

[0717] 表21:所测试的表面改变剂的特征(分子量(MW)、HLB值(对于表面活性剂)、水解度(对于PVA))、以及通过对依碳酸氯替泼诺(LE)与表面改变剂进行研磨所获得的纳米悬浮液由DLS所测量的粒度(D和PDI)。

表面改变剂		MW (Da)	HLB	D (nm)	PDI
[0718]	Brij [®] 35	1200	16.9 ¹	332	0.155
	Brij [®] 98	1150	15 ⁺	324	0.148
	Brij [®] S100	4670	18.8 ⁺	404	0.103
	Cremophor [®] EL	2650	13 ¹	200	0.099
	Cremophor [®] RH 40	3,090	15 ¹	301	0.102
	维生素 E-TPGS	1513	13 ⁺	252	0.151
	Triton [®] X-100	647	13.5 ⁺	203	0.126
	SDS	288	8.3 [#]	266	0.073
	Tween [®] 20	1228	16.7 ¹	228	0.119
	Tween [®] 80	1310	15 ¹	206	0.129
	Span [®] 20	346	8.6 ¹	>1000	>0.2
	Span [®] 85	957	1.8 ¹	>1000	NM
	Solutol [®] HS 15	345	15 ⁺	284	0.131
	DPPC	734	8.5 [#]	248	0.148
	DPPC+PEG2K-P E	734(DPPC) 2804(PEG2K-DSP E)	9.85 [#]	188	0.092
[0719]	泰洛沙泊	280	13 ²	271	0.087
	Kollidon [®] 12PF	2500	NA	>1000	>0.2
	Kollidon [®] 17PF	9000	NA	>1000	>0.2
	Kollidon [®] 30	50000	NA	211	0.104
	PVA	MW (kDa)	水解%	D (nm)	PDI
	PVA 2K75	2	75-79	172	0.105
	PVA 13K87	13-23	87-89	333	0.112
	PVA 31K87	31-50	87-89	253	0.085
	PVA 31K98	31-50	98-99	281	0.105

[0719]

[0720]

[0721]	PVA 85K87	85-124	87-89	323	0.136
	PVA 85K99	85-124	≥99	>500	>0.2
	PVA 95K95	95	95	366	0.136
	PVA 130K87	130	87-89	388	0.131

[0721] NA表示不适用;NM表示不可测量。

[0722] *表示如从供应商获得的HLB值。

[0723] #表示如等式2中所示使用格里芬法计算的HLB值。

[0724] ¹Handbook of Pharmaceutical Excipients (《药物赋形剂手册》), 第4版, Rowe, Sheskey以及Weller, 英国医药出版社 (Pharmaceutical Press), 2003年。

[0725] ²Pharmaceutical Suspensions (《药物悬浮液》), Kulshreshtha, Singh, Wall, 斯普林格出版社, 2010年。

[0726] 通过高分辨率暗视野显微镜法在复原的子宫颈阴道粘液 (CVM) (如实施例2中所述) 中对来自所产生的纳米悬浮液的LE纳米粒子的粘液穿透能力进行表征。在典型的样品制备中, 将20 μ L再水化的CVM和0.5 μ L具有5%w/v LE的纳米粒子浓度的纳米悬浮液沉积到显微镜载片上。在DPPC或DPPC+2PEG-PE中被研磨的LE的情况下, 使用1 μ L具有1%w/v LE的浓度的纳米悬浮液。在暗视野显微镜下在高放大倍数(100 $\times$)下以15秒的时间长度和66.7毫秒(15帧/秒)的时间分辨率对粘液样品内的随机区域拍摄视频。通过对所录制的视频中粒子的移动度(即总体粒子的速度和看似可移动的粒子的量)与公认的阳性对照(在Pluronic[®]F127中研磨的LE纳米粒子, “可移动的”或“具有粘液穿透性”)和阴性对照(在SDS中研磨的LE纳米粒子, “不能移动的”或“不具粘液穿透性”)进行比较来目视确定视频中LE纳米粒子的移动性, 并且分别分类为“可移动的”和“不能移动的”。

[0727] 结果表明以下表面改变剂使LE纳米粒子具有粘液穿透性: Brij[®] 35、Brij[®] 98、Brij[®] S100、Cremophor[®] EL、Cremophor[®] RH 40、TPGS、Triton[®] X-100、Tween[®] 20、Tween[®] 80、Solutol[®] HS、泰洛沙泊、PVA 2K75、PVA 13K87、PVA 31K87、PVA 31K98、PVA 85K87以及PVA 130K87。

[0728] 为了对使LE纳米晶体具有粘液穿透性的表面活性剂的特征进行鉴定, 相对于所使用的表面活性剂的MW和HLB值来标绘通过与不同的表面活性剂进行研磨所获得的LE纳米粒子的移动性(图43)。不希望受任何理论所束缚, 结果表明具有HLB>10的表面活性剂可以产生可在CVM中移动的LE纳米晶体, 而具有低于10的HLB的表面活性剂要么产生不能在CVM中移动的纳米晶体(例如SDS、DPPC、DPPC+PEG2K-PE), 要么不能够形成稳定的纳米晶体悬浮液(例如Span[®] 20和Span[®] 85)。

[0729] 为了对使LE纳米晶体具有粘液穿透性的PVA的特征进行鉴定, 相对于所使用的PVA的MW和水解度来标绘通过与不同的PVA进行研磨所获得的LE纳米粒子的移动性(图44)。观测到同时具有水解度>95%和分子量>31kDa这两种特性的那些PVA未能产生稳定的纳米晶体或具有粘液穿透性的纳米晶体。不希望受任何理论所束缚, 认为如果PVA中未水解的链段(乙酸乙烯酯)的含量是足够的(例如在一些实施方案中, 等于或大于2%), 那么PVA的这些链段可以提供与核心粒子表面有效的疏水缔合; 而包衣粒子的表面存在的PVA的亲水性链段(乙烯醇)使所述包衣粒子具有亲水性并且可以保护所述包衣粒子免于与粘液发生粘着性相互作用。

[0730] 实施例36

[0731] 为了证实增强的粘液穿透性不仅可用于眼前部, 而且也可以在眼后部产生增强的暴露, 将阿西替尼(一种受体酪氨酸激酶抑制剂(RTKi))配制成MPP。作用于血管内皮生长因

子受体 (VEGFR) 的小分子RTKi具有作为用于年龄相关的黄斑变性 (AMD) 的疗法的潜能。如果局部递送可以在眼后部提供足够水平的药物,则可以避免当前疗法所用的重复玻璃体内注射。向眼后部的递送还将有益于侵害后段组织的许多其它疾病。

[0732] 为了产生纳米粒子,使用与用于依碳酸氯替泼诺的研磨程序类似的研磨程序:使用研磨介质对含有药物和Pluronic F127 (F127) 或十二烷基硫酸钠 (SDS) 的水性分散体进行研磨直到如通过动态光散射所测量,粒度减小到低于300nm为止。基于先前所述的表征方法在人子宫颈阴道粘液中,对粘液移动性进行表征。阿西替尼在与F127进行研磨时被表征为具有粘液穿透性(即产生MPP),而在与SDS进行研磨时被表征为不具粘液穿透性。

[0733] 在体内,向新西兰白兔单次局部滴注50 μ L的0.5%阿西替尼-MPP在视网膜中产生治疗相关的药物水平,所述药物水平是细胞IC₅₀的100倍(图45)。这些结果证实可使用MPP技术在眼后部实现增强的暴露并且所述增强的暴露达到治疗相关范围。

[0734] 实施例37

[0735] 这个非限制性实施例显示阐明在向朗-埃文斯有色大鼠单次局部给予常规的粒子(CP)和粘液穿透性粒子(MPP)之后这两种粒子的眼部停留时间的差异的体内成像数据。

[0736] CP(发出近红外荧光(780nm/820nm)的羧化聚苯乙烯粒子,直径为200nm)购自佛斯佛瑞克斯(Phosphorex)公司,并且未进一步改性(除了使用去离子水稀释到0.9%w/w的粒子浓度之外)即使用。通过将上述CP与Pluronic[®]F127组合以产生0.9%w/w的粒子浓度和0.9%w/w的Pluronic[®]F127浓度从上述CP制备MPP。在体内成像研究中,向朗-埃文斯有色大鼠(n=8)的左眼中给予5 μ L剂量的CP并且以相等的粒子浓度向右眼中给予MPP。在给药后的2小时、4小时以及6小时之时(n=2/时间点),使用海德堡(Heidelberg)照相机以提供均匀的图像放大的固定灵敏度获取图像。

[0737] 在接受MPP的眼中观测到更均匀的分布和更大程度的角膜染色(图46),从而确认MPP使得在眼部表面的停留时间更长。在结膜染色方面的差异也是显而易见的,尽管差异没那么大(数据未显示)。

[0738] 实施例38

[0739] 这个非限制性实施例显示被Pluronic[®]F127包覆的聚苯乙烯(PS)粒子在粘液中的相对速度与粒子表面上Pluronic[®]F127的密度之间的关系。

[0740] 在一组实验中,使羧化PS纳米粒子(200nm,0.5%w/v)的水性分散体在室温在不同浓度的Pluronic[®]F127存在下平衡至少24小时。如下对所获得的PS/Pluronic[®]F127纳米粒子的表面上Pluronic[®]F127分子的密度进行定量。对PS/Pluronic[®]F127混合物进行超速离心以使粒子完全沉降。因此,与PS结合的Pluronic[®]F127连同这些粒子一起沉降;未与PS结合的Pluronic[®]F127保留在上清液中。通过凝胶渗透色谱法(GPC)测量所获得的上清液中Pluronic[®]F127的浓度(C_{F127(游离)})。在这个实验中,使用装配有G1362A折射率检测器的Agilent 1100 HPLC系统和分析用Agilent PLgel 5 μ m混合C柱。如下计算结合的Pluronic[®]F127的浓度(C_{F127(结合)}):

[0741] $C_{F127(结合)} = C_{F127} - C_{F127(游离)}$

[0742] 其中 C_{F127} 是混合物中存在的**Pluronic**[®]F127的总浓度。然后如下计算每PS的表面积**Pluronic**[®]F127分子的数目($F127/nm^2$)：

$$[0743] \quad F127/nm^2 = \frac{N_A \times C_{F127(结合)}}{SA \times C_{PS}}$$

[0744] 其中 N_A 是阿伏伽德罗数(Avogadro number), $C_{F127(结合)}$ 是结合的**Pluronic**[®]F 127的摩尔浓度(摩尔/升), SA 是根据制造商(英杰公司)的说明书计算的PS粒子的比表面积(nm^2/g), 并且 C_{PS} 是混合物中PS的质量浓度(g/L)。在计算中使用由制造商(巴斯夫公司(BASF))说明的**Pluronic**[®]F127的数均分子量。

[0745] 如实施例1和4-6中所述使用荧光显微镜法和多粒子追踪软件以在人子宫颈阴道粘液中的相对速度来测量PS/**Pluronic**[®]F127粒子穿透粘液的能力。具体来说, 样品是目标粒子, 阴性对照是不具有聚合物包衣的200nm发出荧光的经羧酸酯改性的聚苯乙烯粒子, 并且阳性对照是具有2kDa或5kDa PEG的致密包衣的200nm发出荧光的聚苯乙烯粒子(其具有公认的减少的粘膜粘着行为)。将样品、阴性对照以及阳性对照彼此通过它们的荧光色彩区分开。在典型的实验中, 将 $\leq 0.5\mu L$ 的粒子悬浮液连同阳性对照和阴性对照一起添加到20 μL 新鲜的子宫颈阴道粘液中。使用装备有CCD照相机的荧光显微镜, 在100 $\times$ 放大倍数下以66.7毫秒(15帧/秒)的时间分辨率对以下每一种类型的粒子在每一个样品内的若干个区域拍摄15秒(s)影片: 样品、阴性对照以及阳性对照。随后使用高级图像处理软件, 在至少3.335秒(50帧)的时间标度内测量多个粒子的单个轨迹。

[0746] 图47中所示的结果指示当粒子表面上**Pluronic**[®]F127分子的密度增加时, 被**Pluronic**[®]F127包覆的PS粒子在粘液中的相对速度增大。

[0747] 其它实施方案

[0748] 虽然已经在本文描述并且阐明了本发明的若干个实施方案, 但本领域的普通技术人员将容易地预想到用于执行本文所描述的功能和/或获得本文所描述的结果和/或一种或多种优势的多种其它手段和/或结构, 并且这些变化和/或修改中的每一个均被认为在本发明的范围内。更一般地说, 本领域技术人员将容易了解的是, 本文所描述的所有参数、尺寸、材料以及配置都意在为示例性的, 并且实际的参数、尺寸、材料和/或配置将取决于使用本发明的教导的一个或多个具体的应用。本领域技术人员仅使用常规的实验就将认识到或能够确定本文所描述的本发明的具体实施方案的多个等同方案。因此, 应当了解的是, 上述实施方案是仅以举例的方式来呈现的, 并且在所附权利要求书和其等同方案的范围内, 本发明可以按除所具体描述和要求的方案以外的方案来实施。本发明涉及本文所描述的每一种单独的特征、系统、制品、材料、试剂盒和/或方法。此外, 如果这些特征、系统、制品、材料、试剂盒和/或方法并非相互不一致, 那么两种或更多种所述特征、系统、制品、材料、试剂盒和/或方法的任何组合都被包括在本发明的范围内。

[0749] 除非清楚地作出相反的指示, 否则如本文在说明书和权利要求书中所用的不定冠词“一(a/an)”应当被理解为意指“至少一”。

[0750] 如本文在说明书和权利要求书中所用的短语“和/或”应当被理解为意指以这种方

式联在一起的要素中的“任何一个或两个”，即这些要素在一些情况下结合存在而在其它情况下分开存在。除非清楚地作出相反的指示，否则除由“和/或”子句所明确地标识的要素外的其它要素可以任选地存在，无论是与所明确地标识的那些要素相关还是不相关。因此，作为非限制性示例，提到的“A和/或B”在结合开放式语言（如“包含”）使用时可以在一个实施方案中指A而没有B（任选地包括除B以外的要素）；在另一个实施方案中指B而没有A（任选地包括除A以外的要素）；在又一个实施方案中指A和B这两者（任选地包括其它要素）；等等。

[0751] 如本文在说明书和权利要求书中所用的“或”应当被理解为与如上文所定义的“和/或”具有相同的含义。举例来说，当分开列表中的项目时，“或”或者“和/或”应当被解释为包括性的，即不仅包括多个要素或要素列表中的至少一个，而且也包括其中多于一个，以及任选地另外的未列出的项目。仅清楚地作出相反指示的术语（如“……中的仅一个”或“……中的确切一个”，或者在被用于权利要求书中时，“由……组成”）将指的是包括多个要素或要素列表中的确切一个要素。一般来说，如本文所用的术语“或”当后面有排他性的术语（如“任何一个”、“……中的一个”、“……中的仅一个”或“……中的确切一个”）时，应当仅被解释为指示排他性的替代物（即“一个或另一个而非两者”）。“基本上由……组成”在被用于权利要求书中时应当具有它如在专利法领域中所用的普通含义。

[0752] 如本文在说明书和权利要求书中参考一个或多个要素的列表所用的短语“至少一个”应当被理解为意指选自该要素列表中的任何一个或多个要素中的至少一个要素，但未必包括该要素列表内明确列出的每一个要素中的至少一个，并且不排除该要素列表中要素的任何组合。这一定义还允许，除短语“至少一个”所指的要素列表内明确标识的要素以外的要素可以任选地存在，无论与所明确标识的那些要素相关还是不相关。因此，作为非限制性示例，“A和B中的至少一个”（或等同地，“A或B中的至少一个”，或者等同地，“A和/或B中的至少一个”）可以在一个实施方案中指至少一个A（任选地包括多于一个A），而不存在B（并且任选地包括除B以外的要素）；在另一个实施方案中，指至少一个B（任选地包括多于一个B），而不存在A（并且任选地包括除A以外的要素）；在又一个实施方案中，指至少一个A（任选地包括多于一个A），以及至少一个B（任选地包括多于一个B）（并且任选地包括其它要素）；等等。

[0753] 在权利要求书中以及在上述说明书中，所有过渡性短语，如“包含”、“包括”、“带有”、“具有”、“含有”、“涉及”、“拥有”等均应当被理解为开放性的，即意指包括但不限于。只有过渡性短语“由……组成”和“基本上由……组成”分别应当是封闭式或半封闭式的过渡性短语，如United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures（《美国专利局专利审查程序手册》）的第2111.03节中所述。

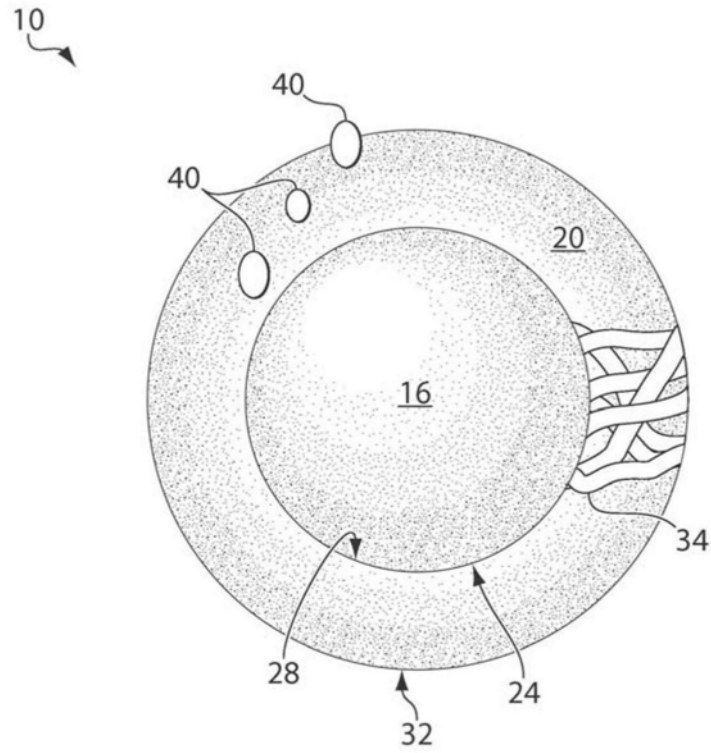


图1

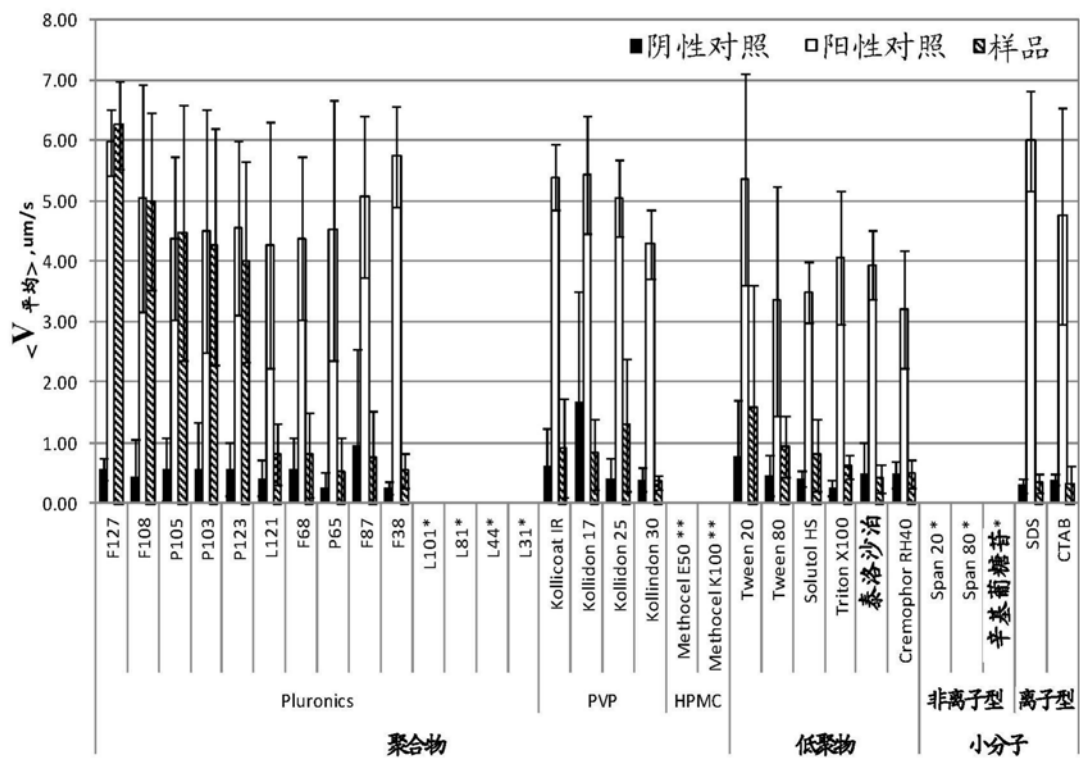


图2A

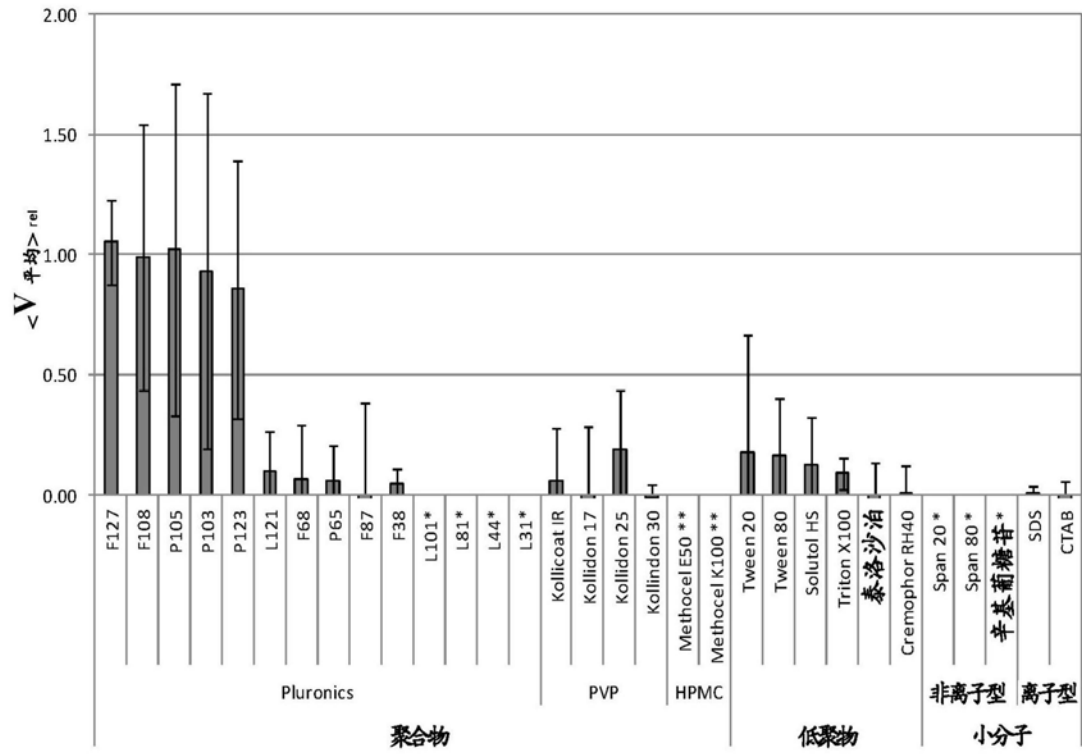
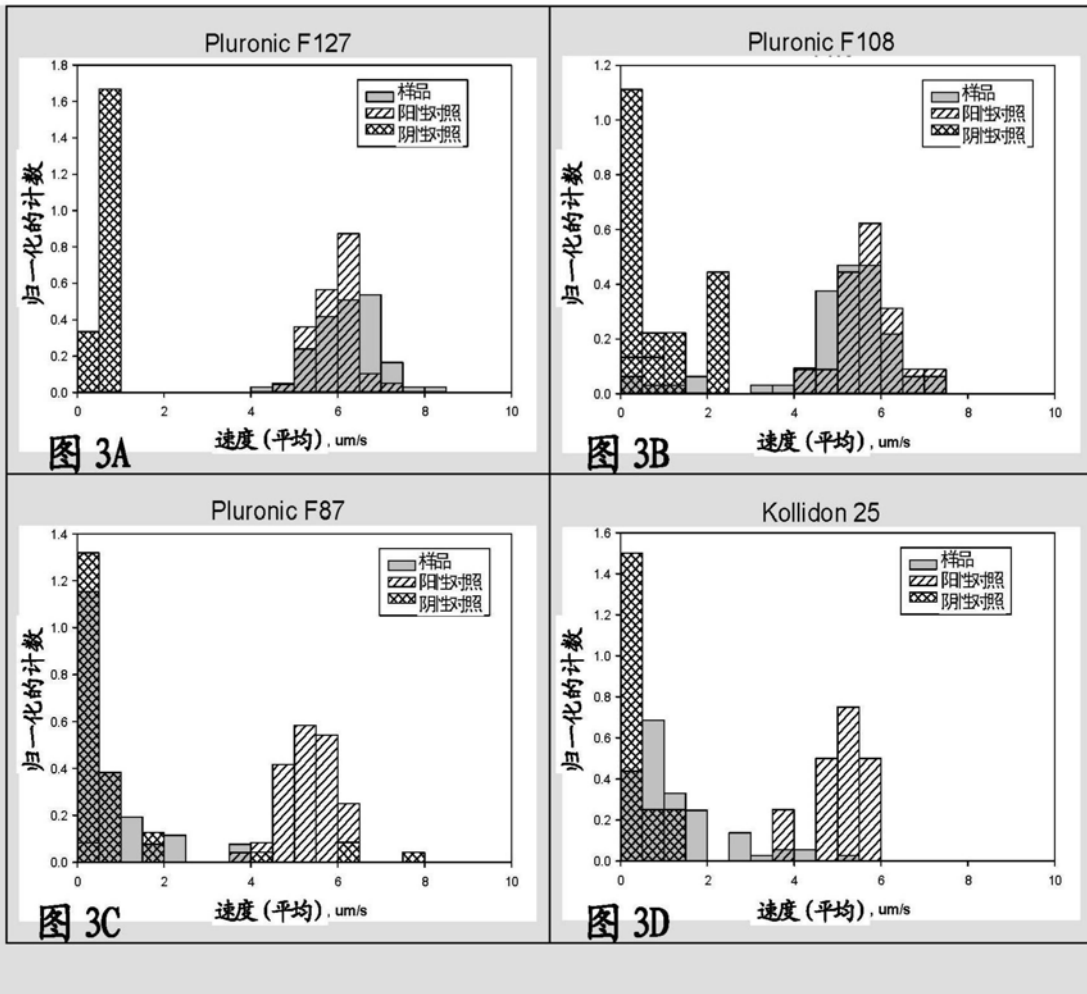


图2B



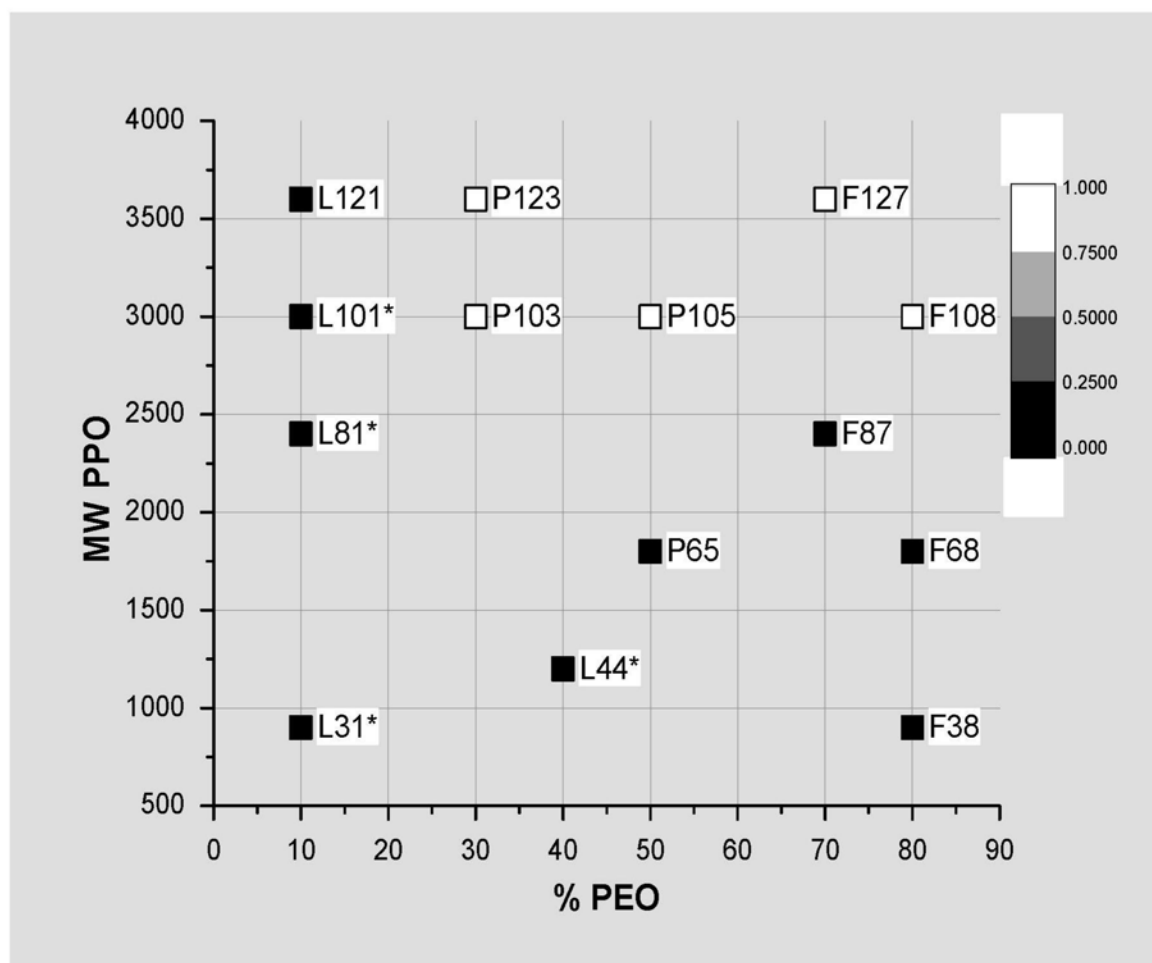


图4

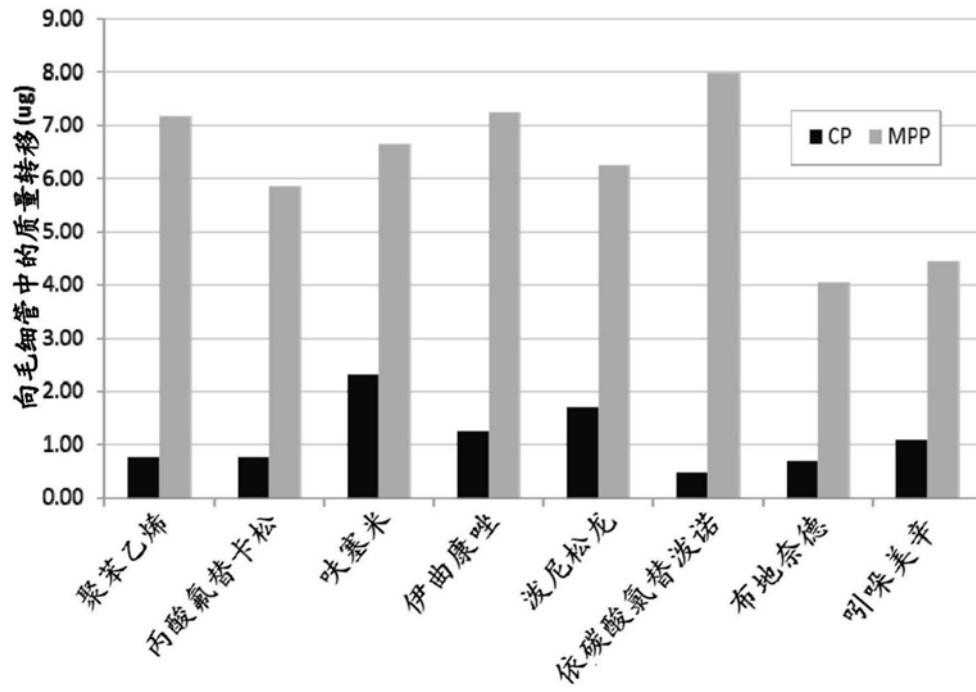


图5

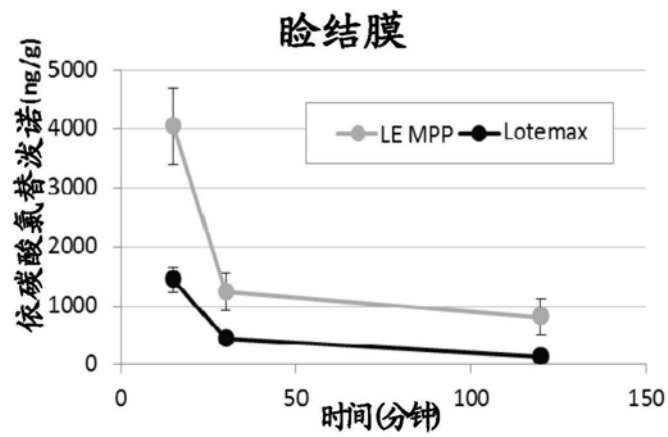


图6A

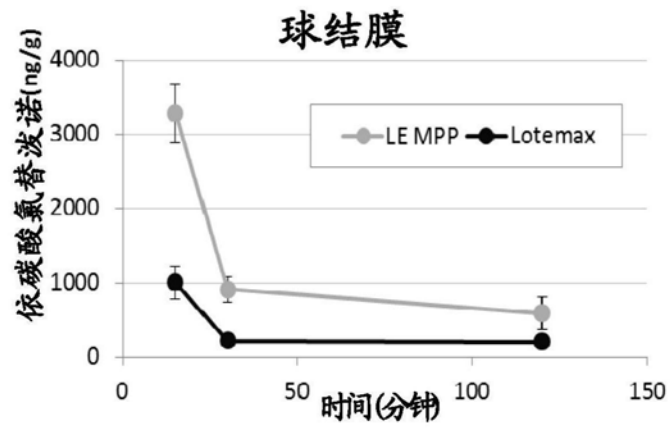


图6B

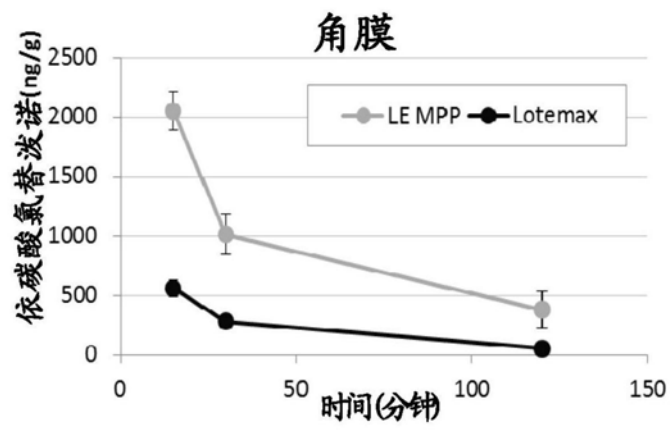


图6C

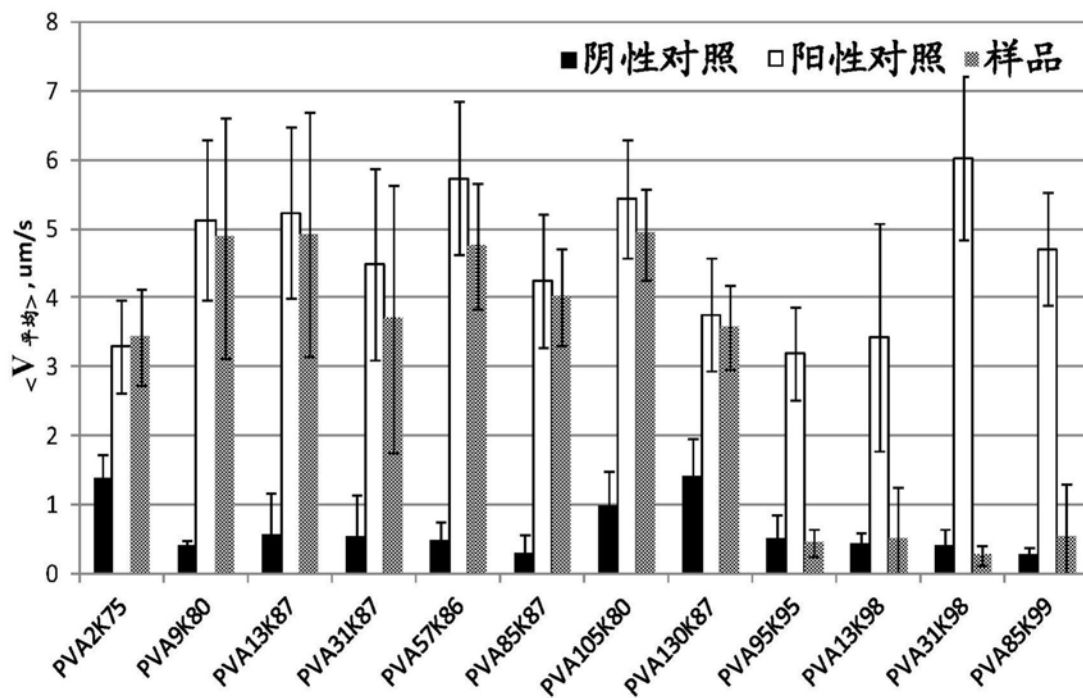


图7A

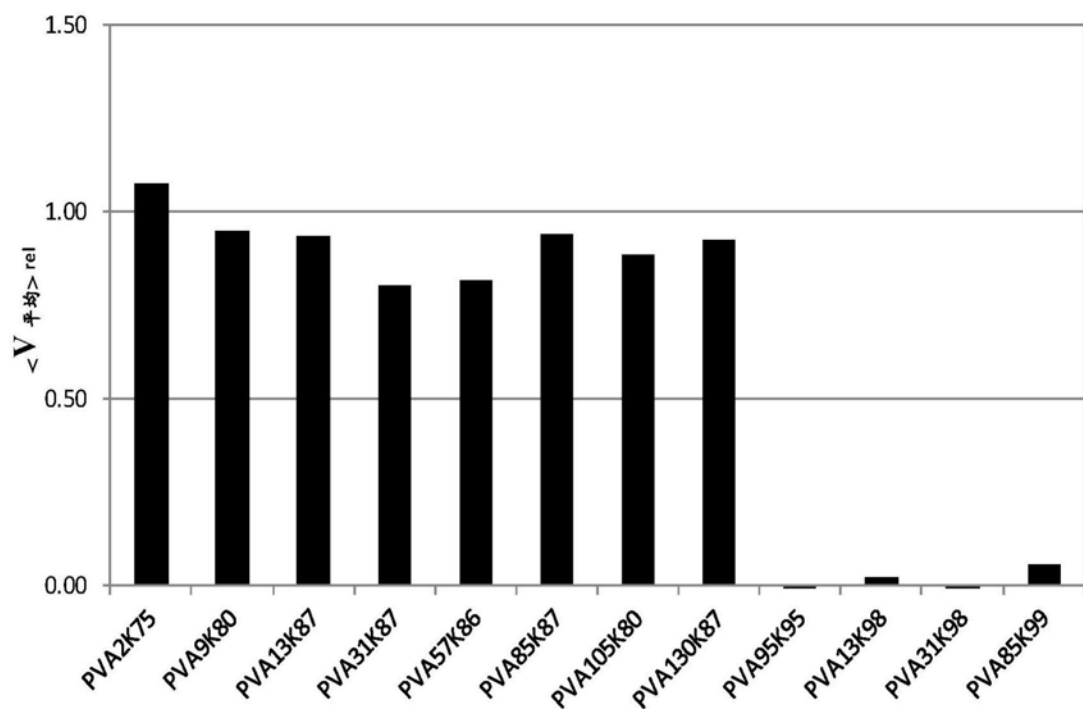


图7B

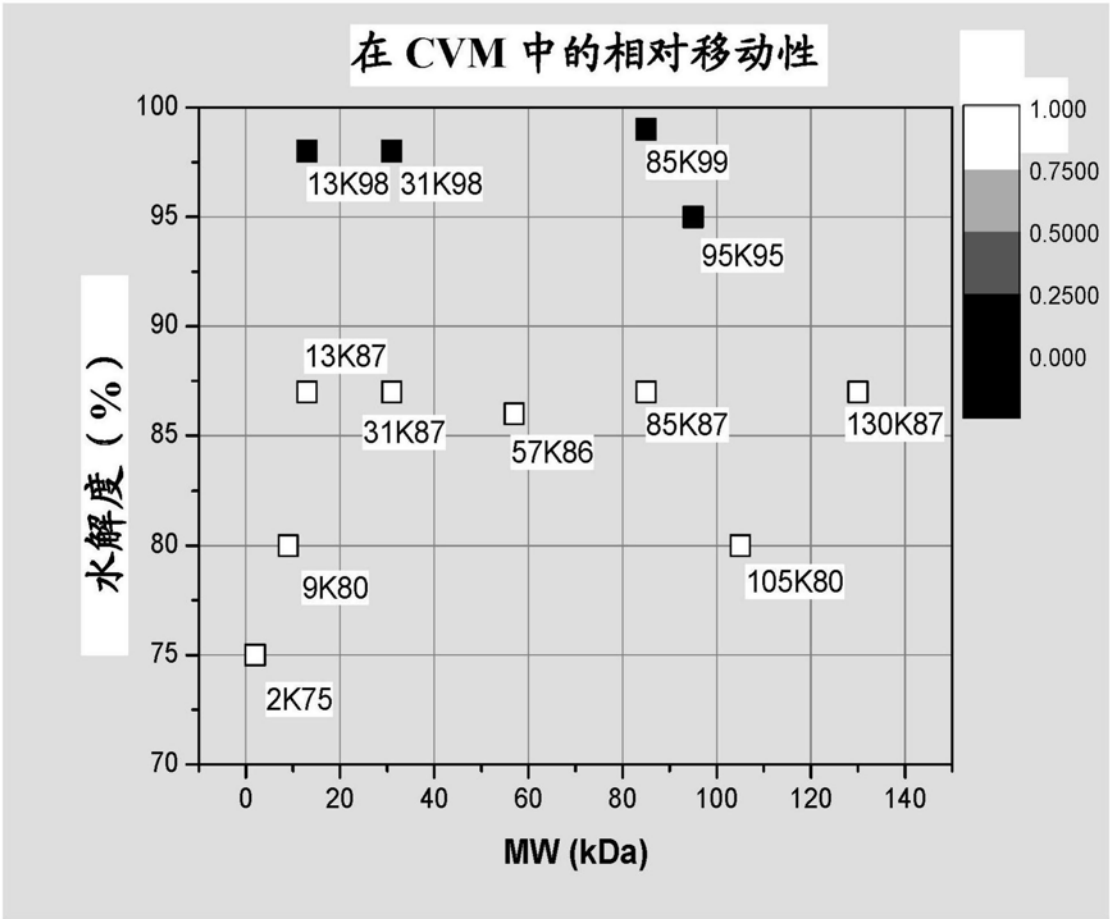


图8

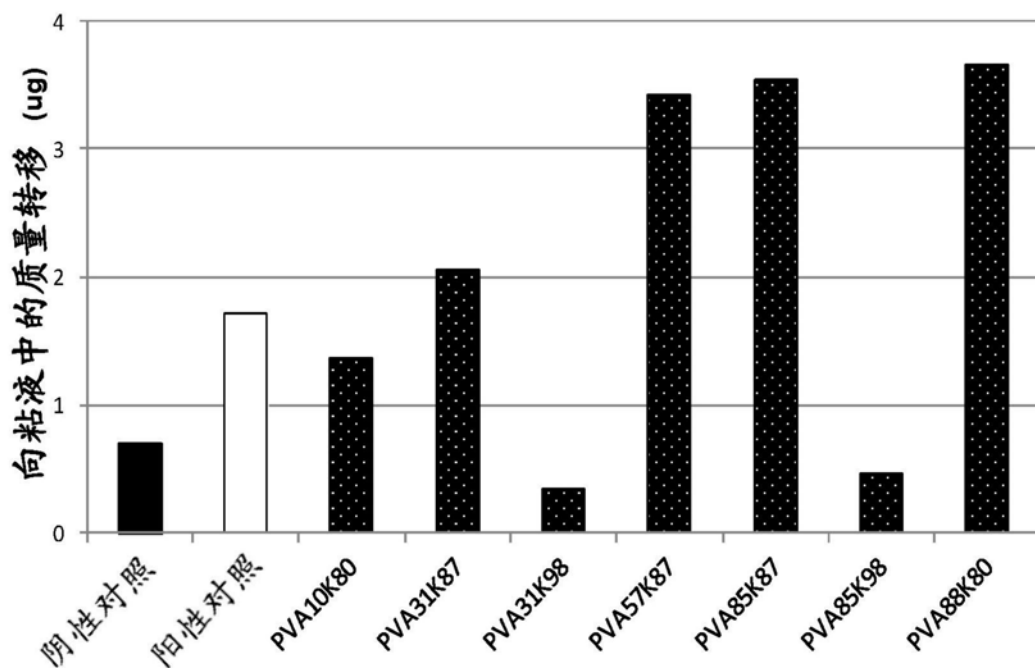


图9A

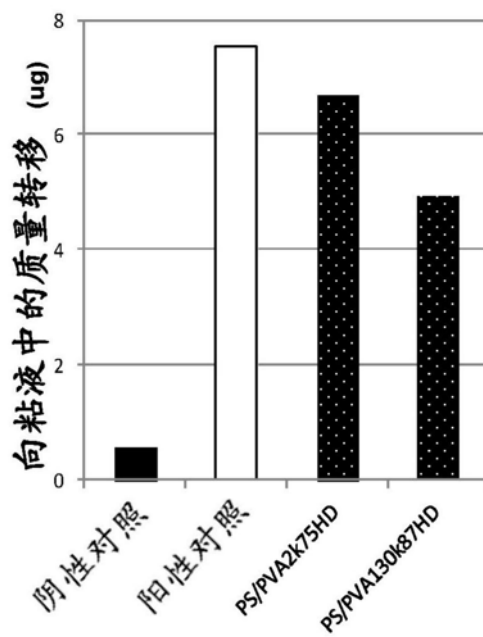


图9B

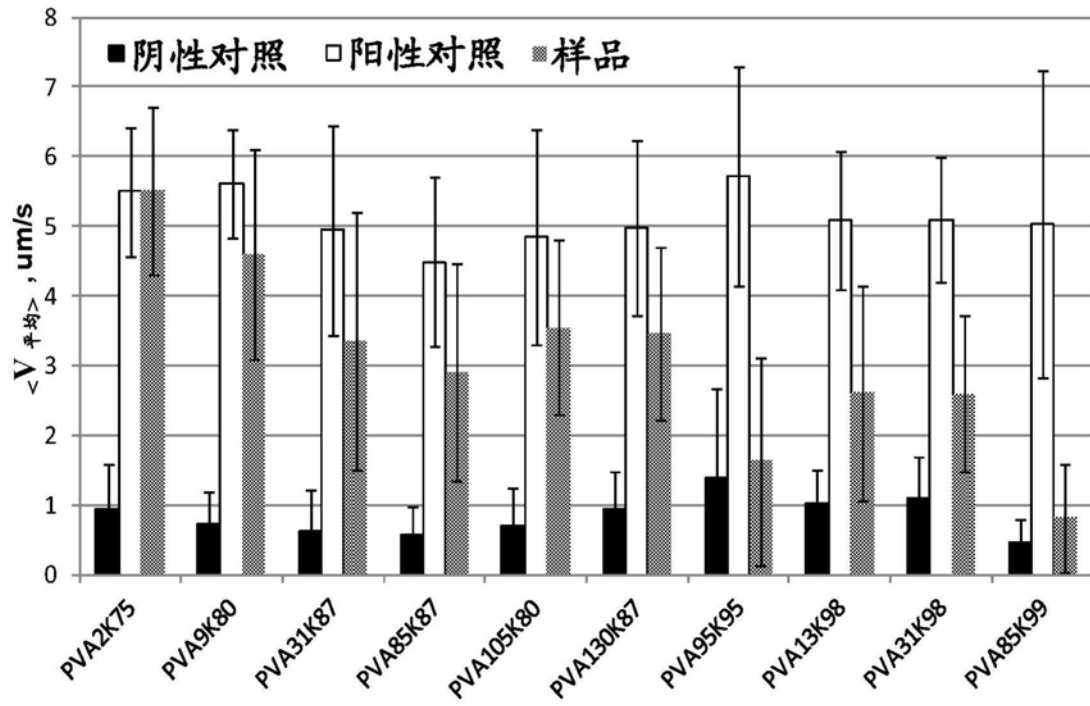


图10A

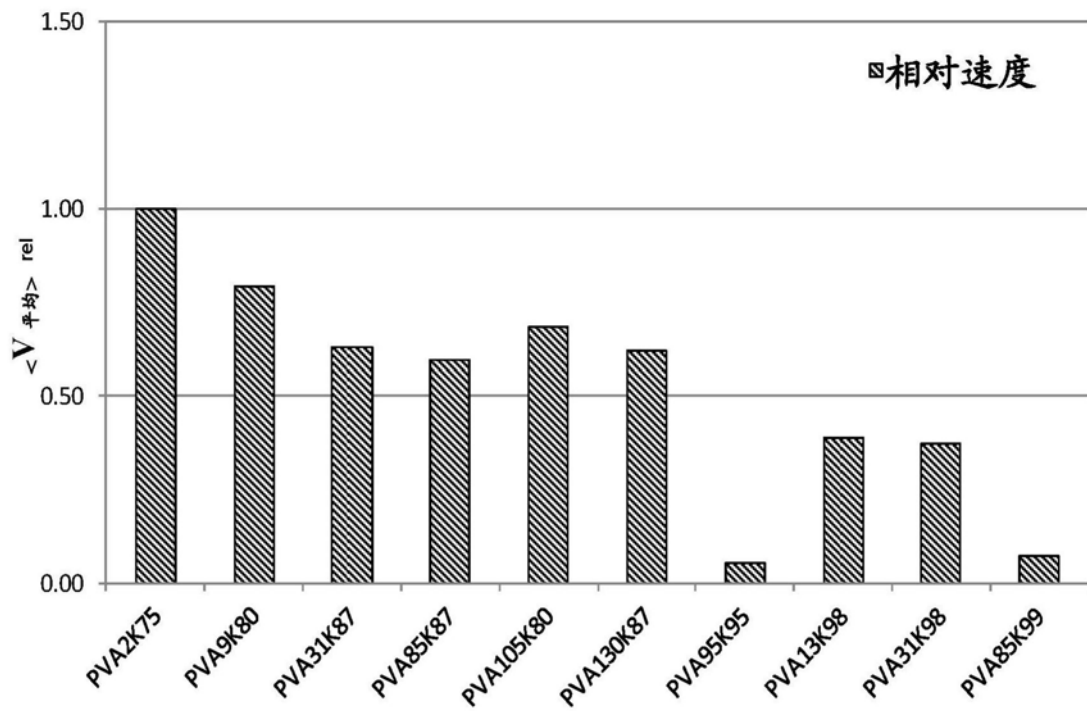


图10B

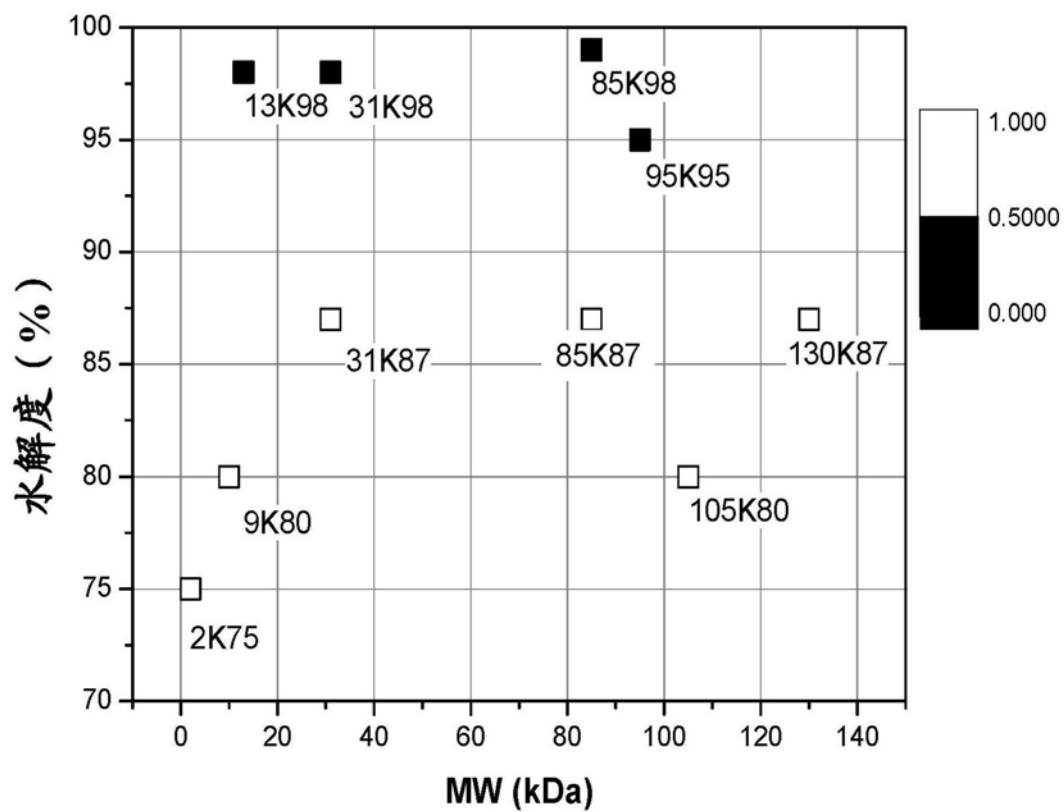


图11

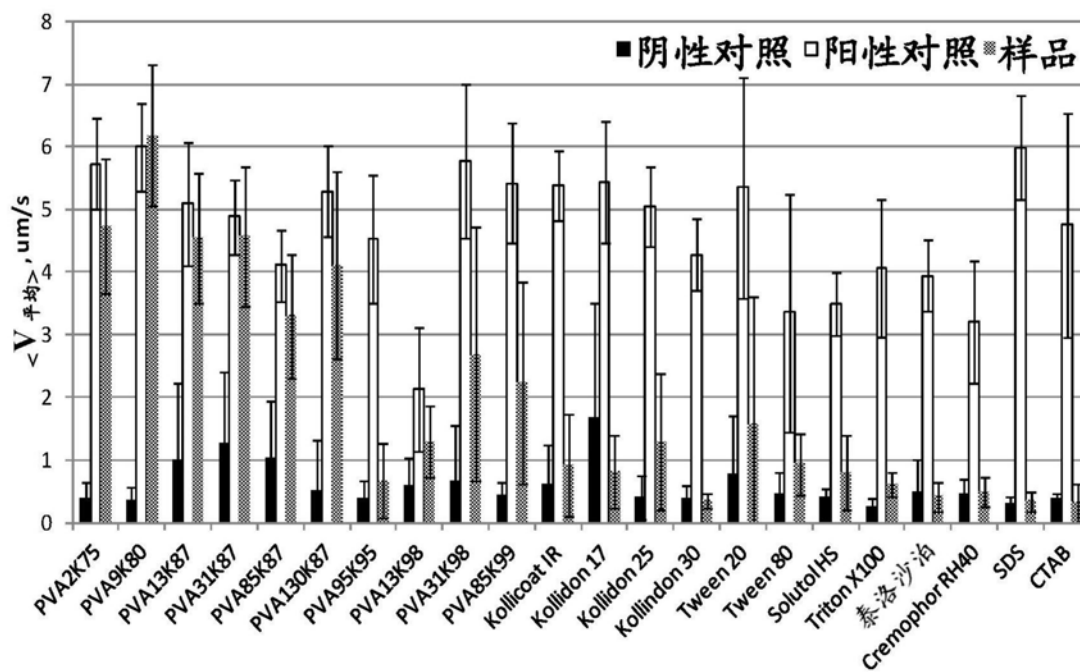


图12A

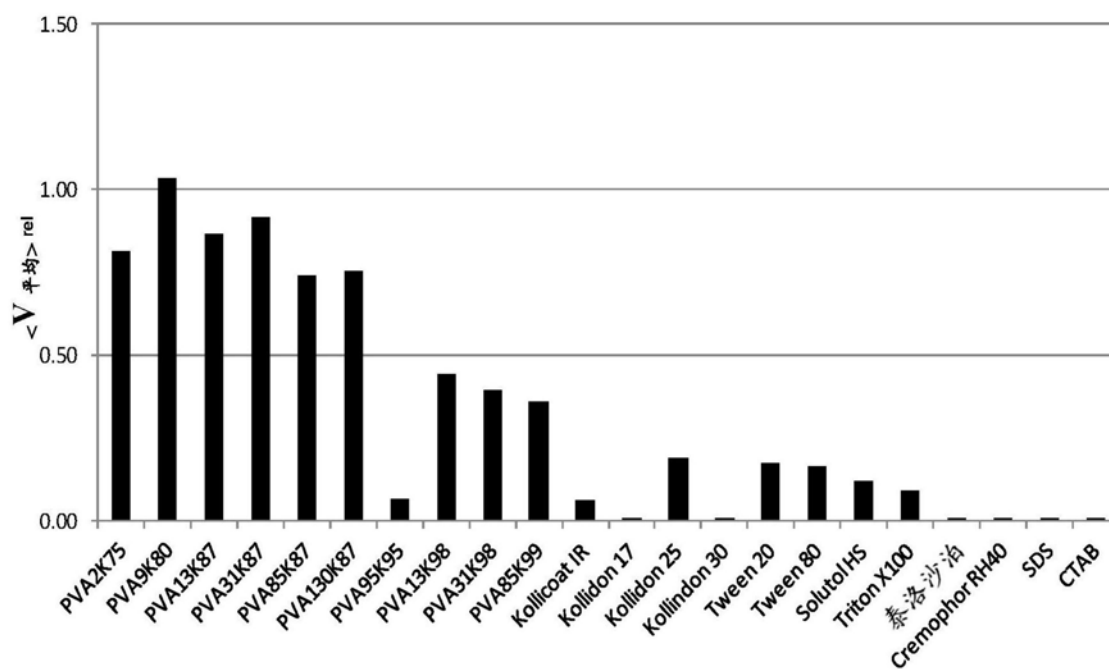
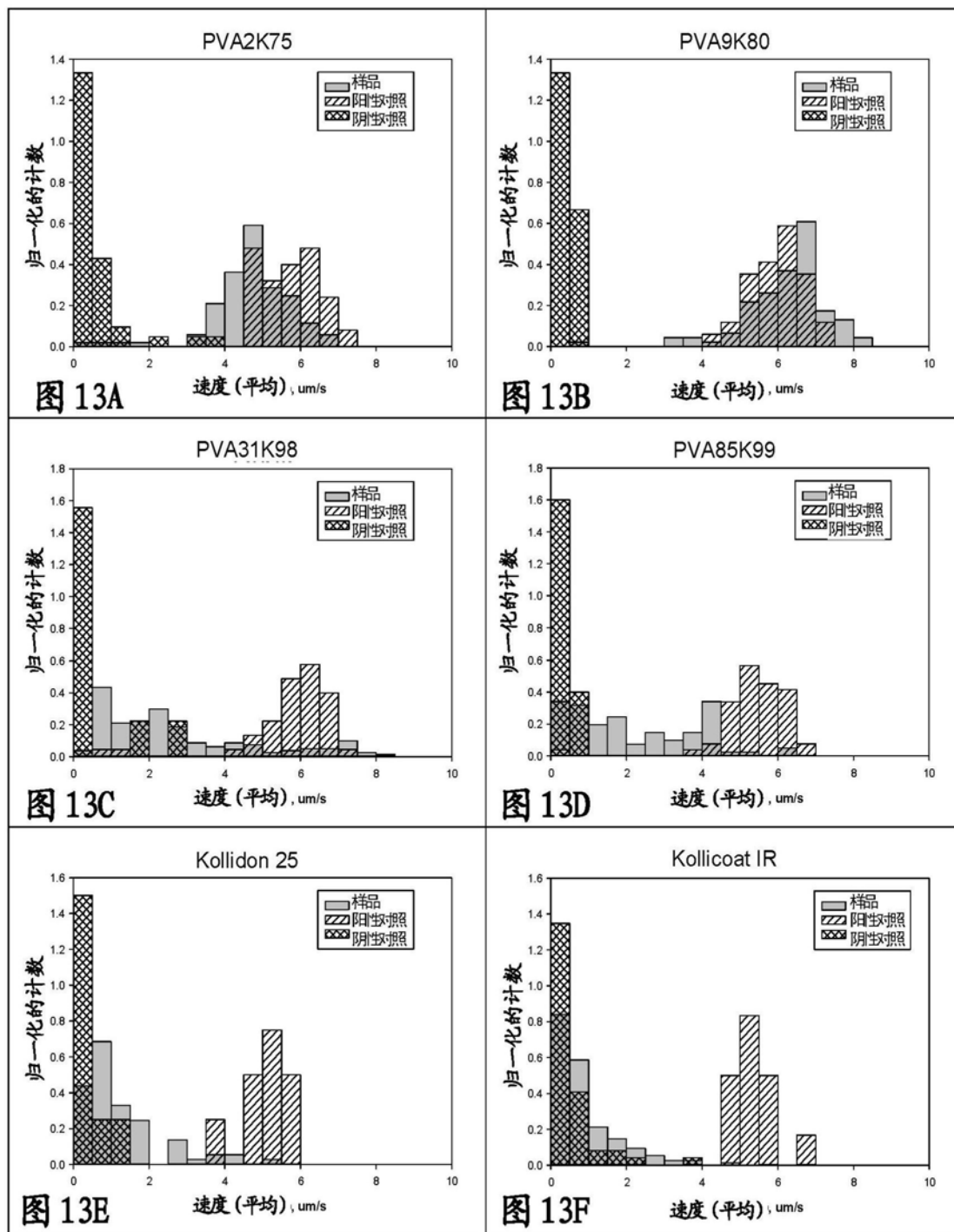


图12B



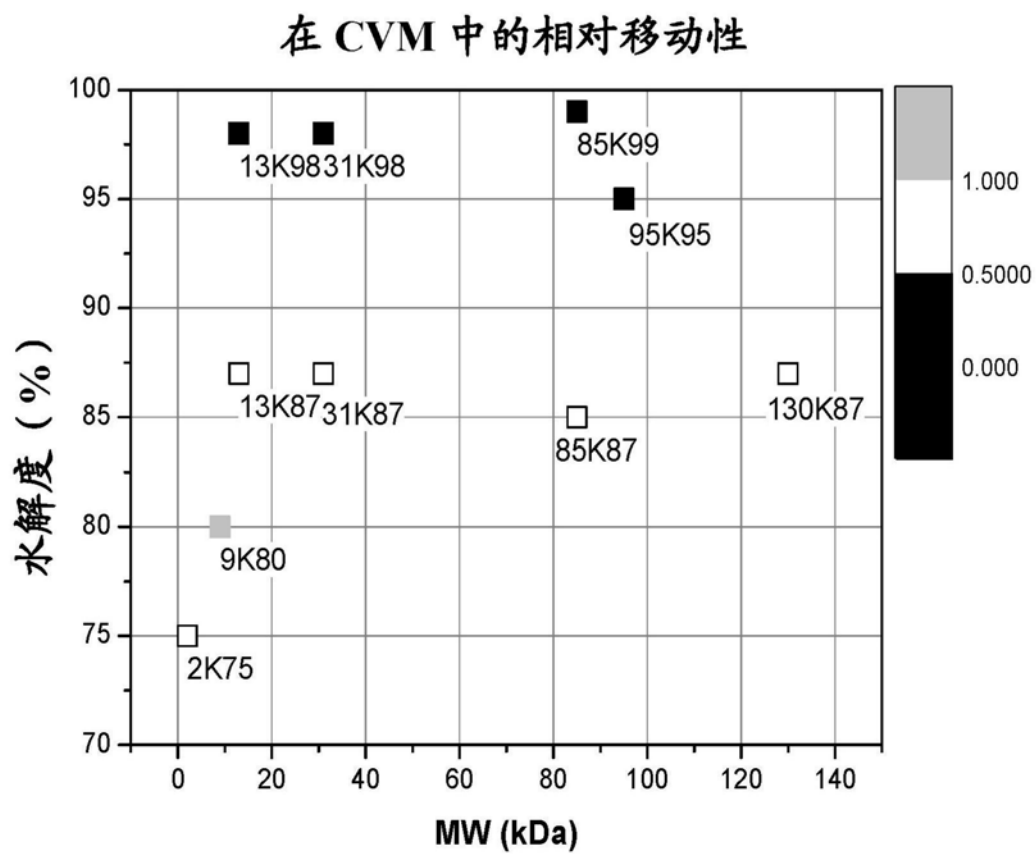


图14

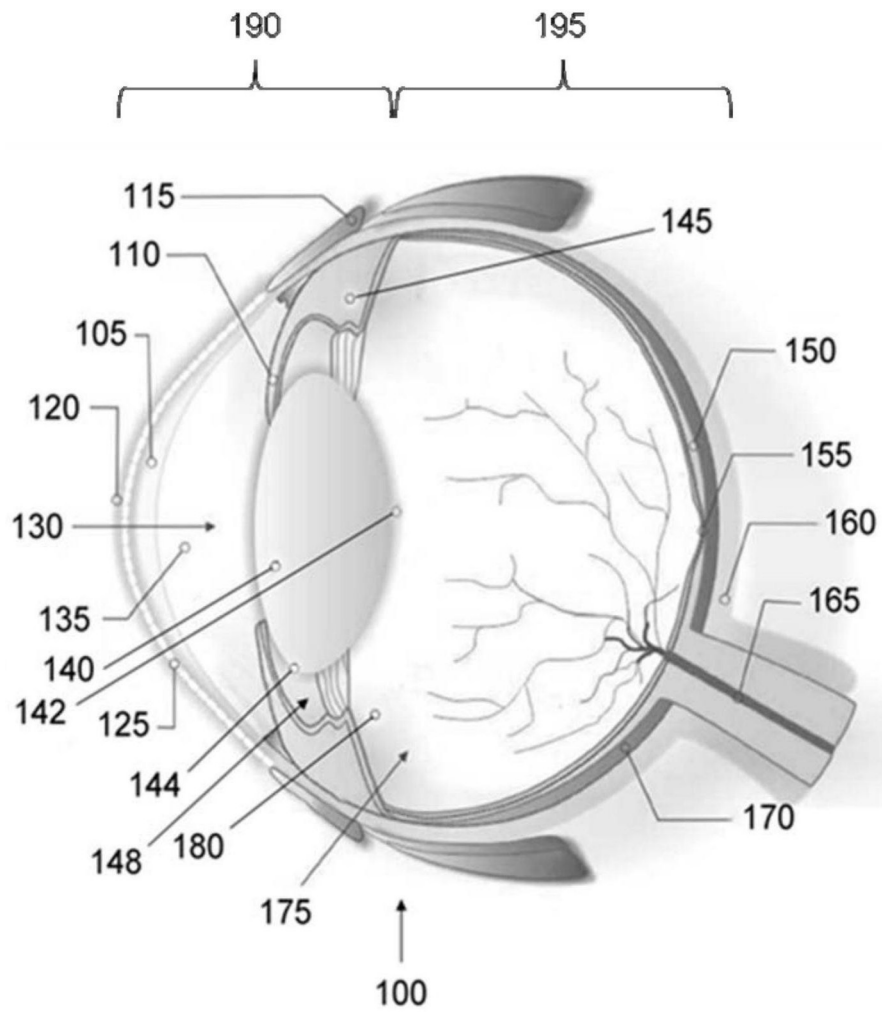


图15A

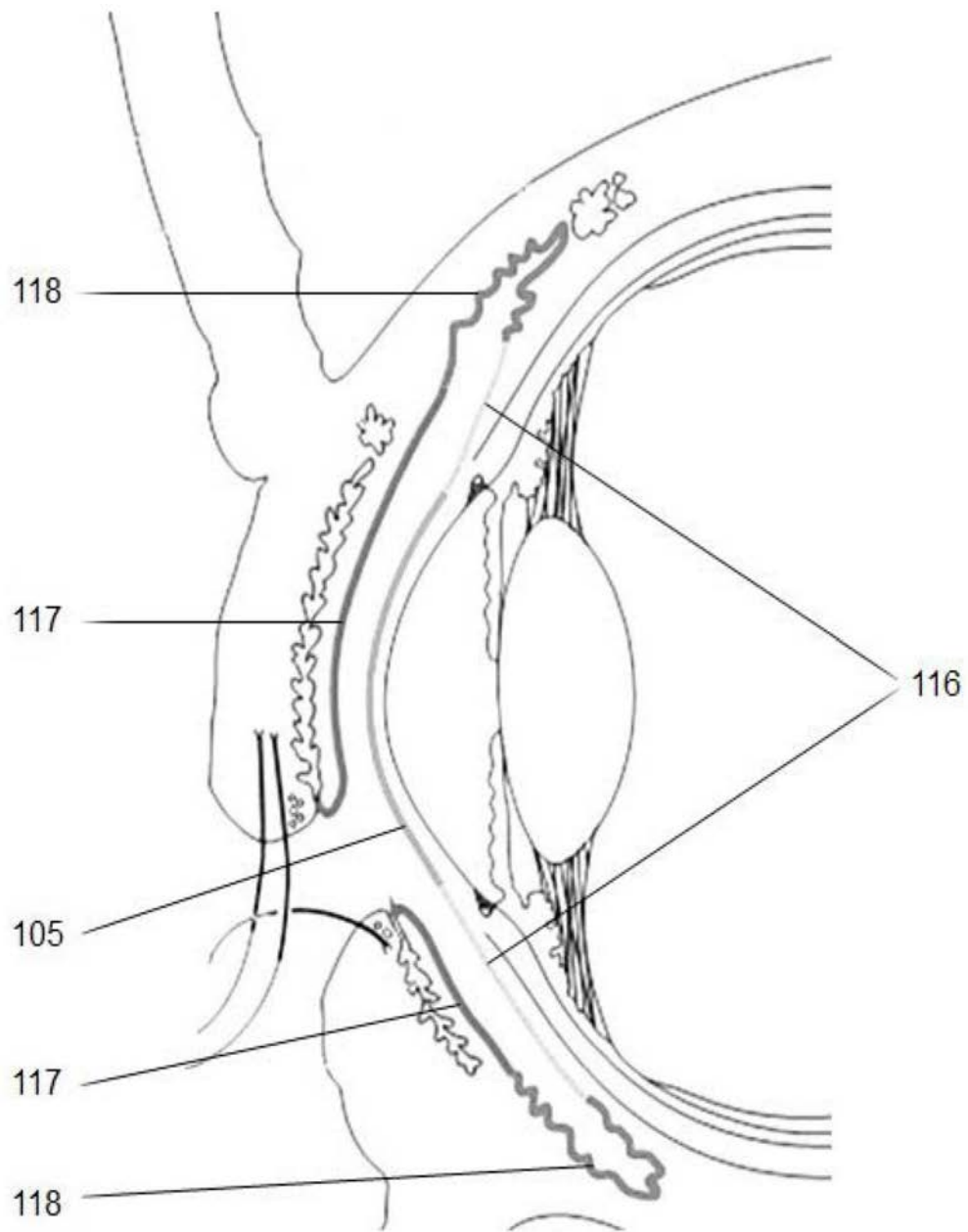


图15B

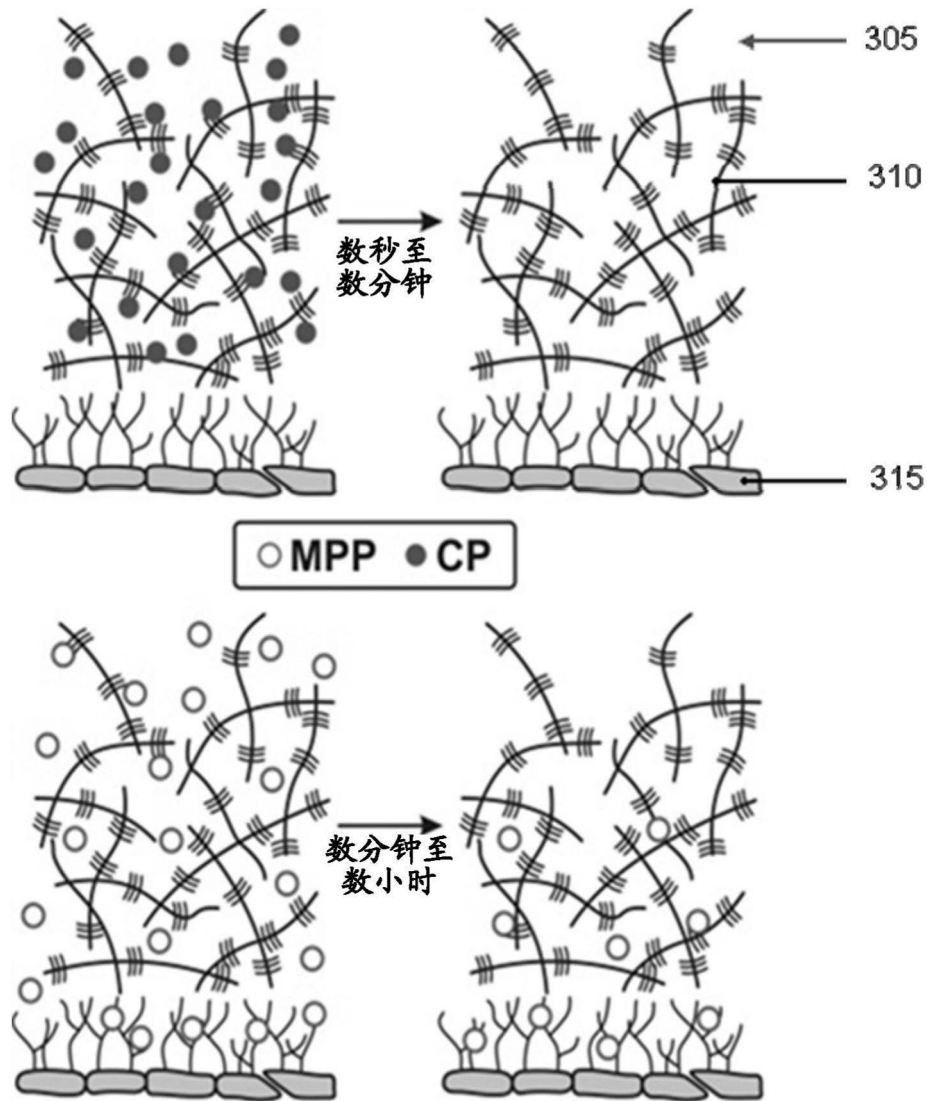


图15C

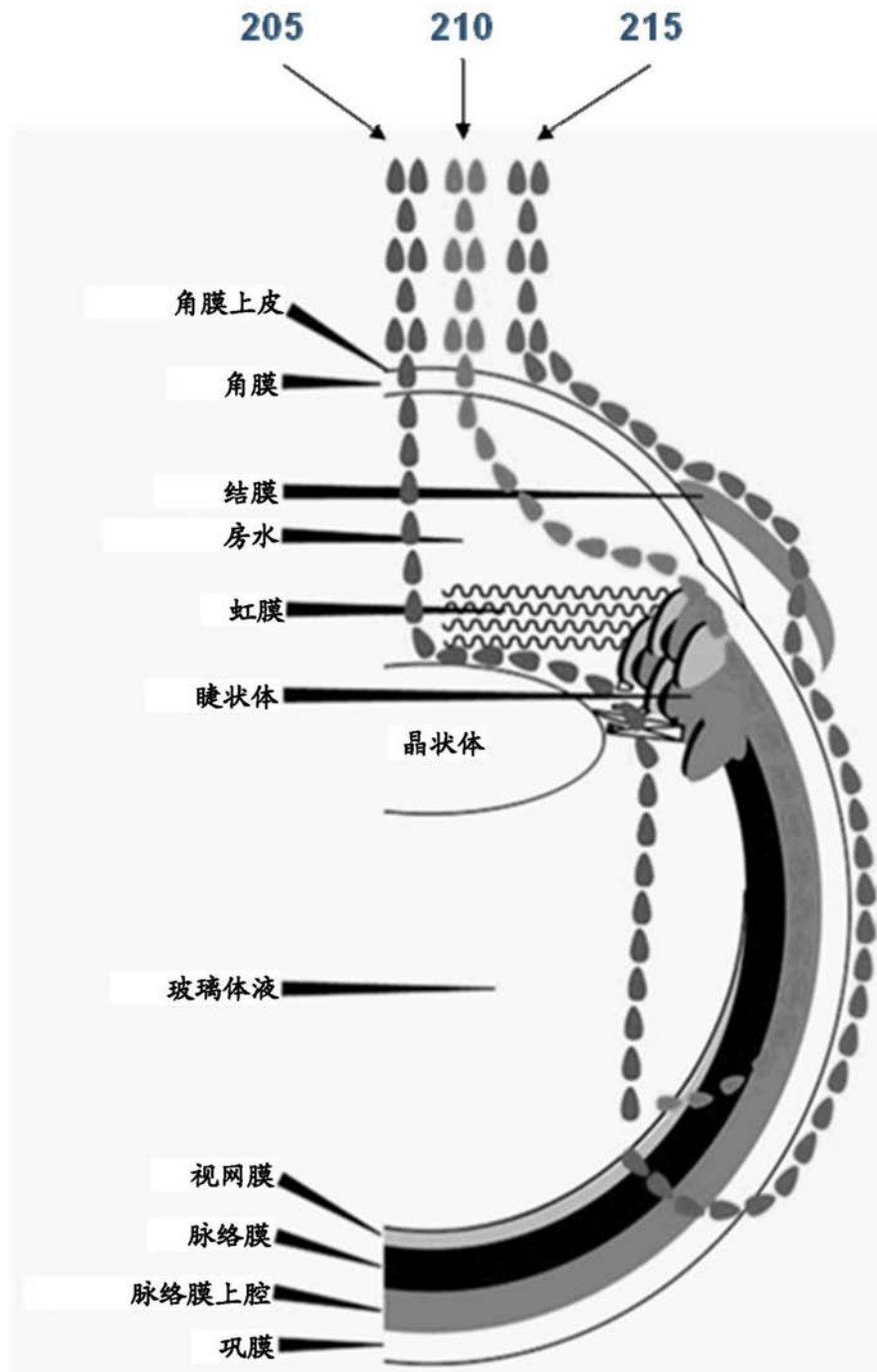


图16

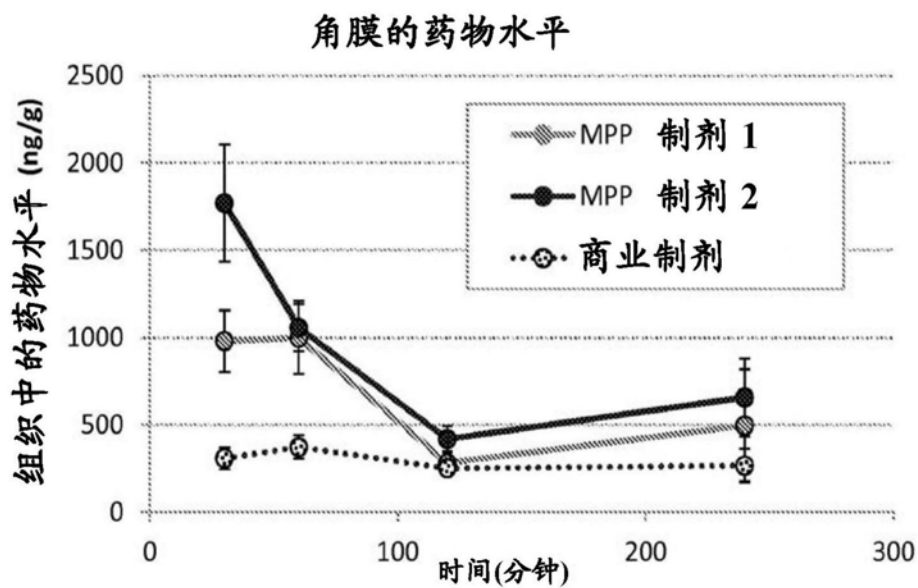


图17A

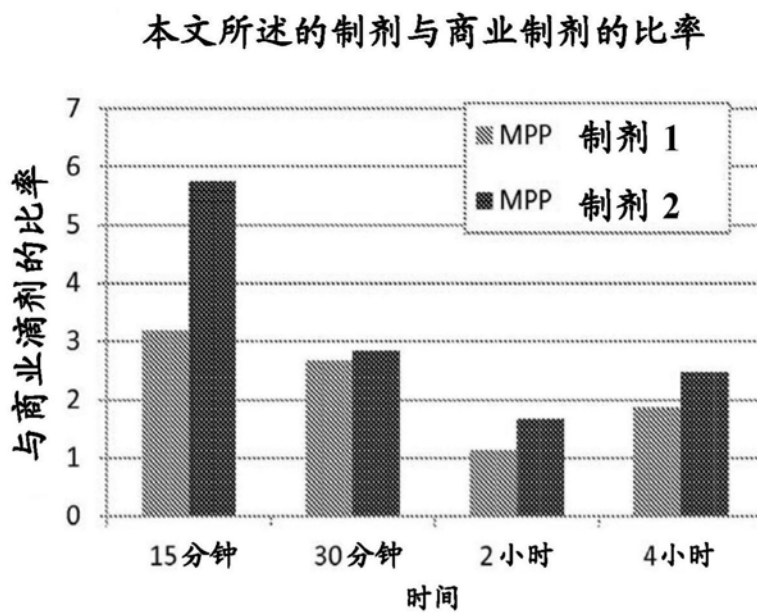


图17B

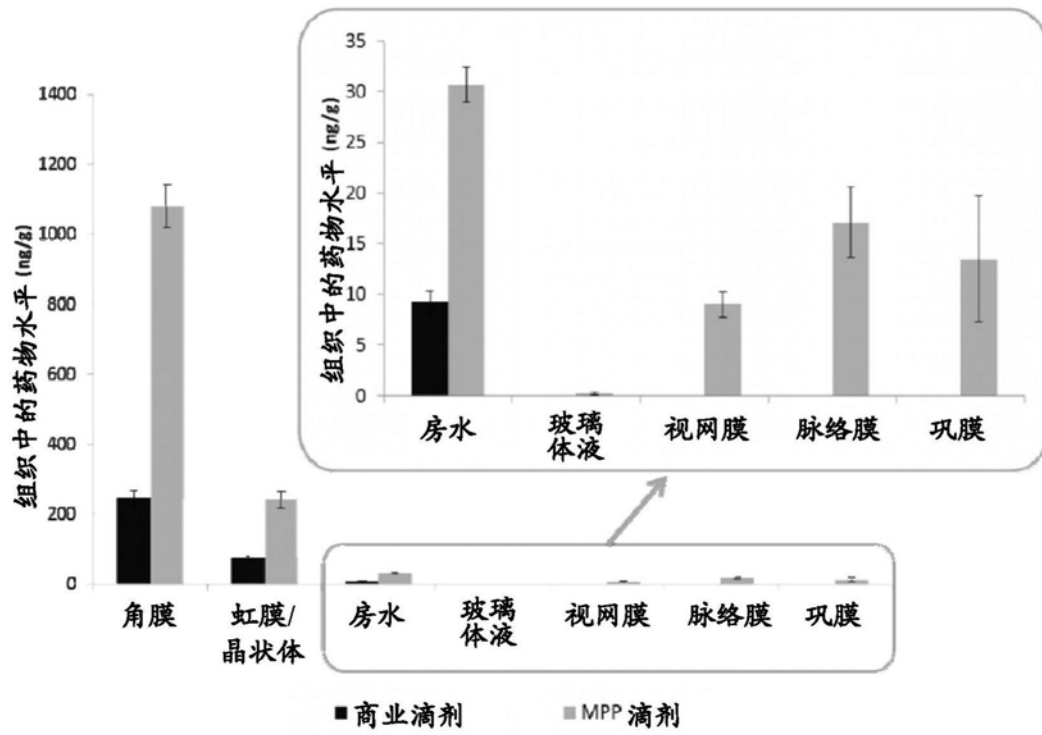


图18

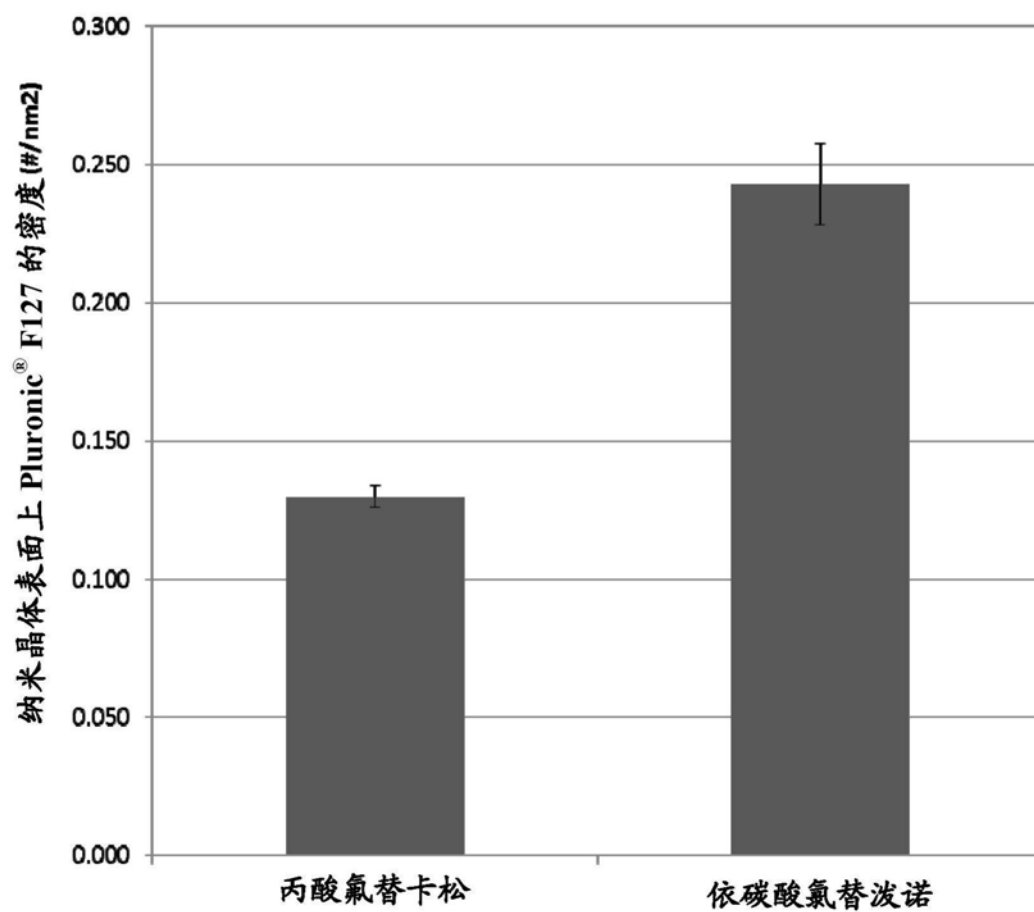


图19

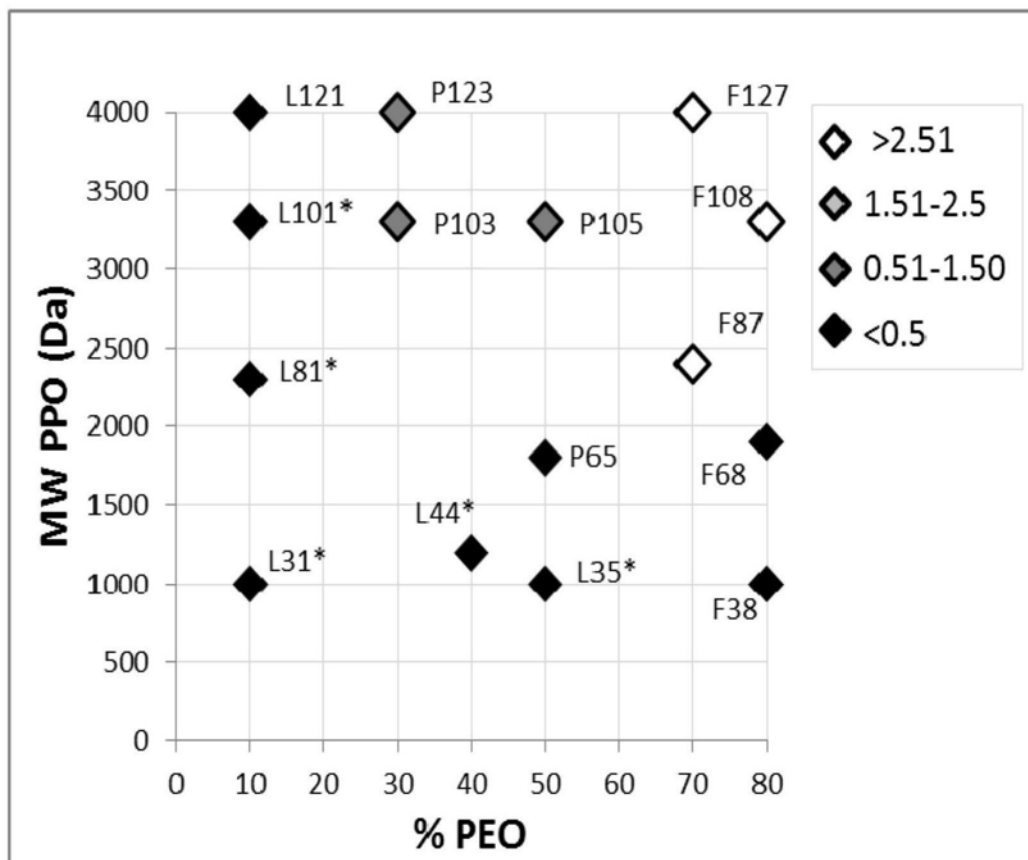


图20

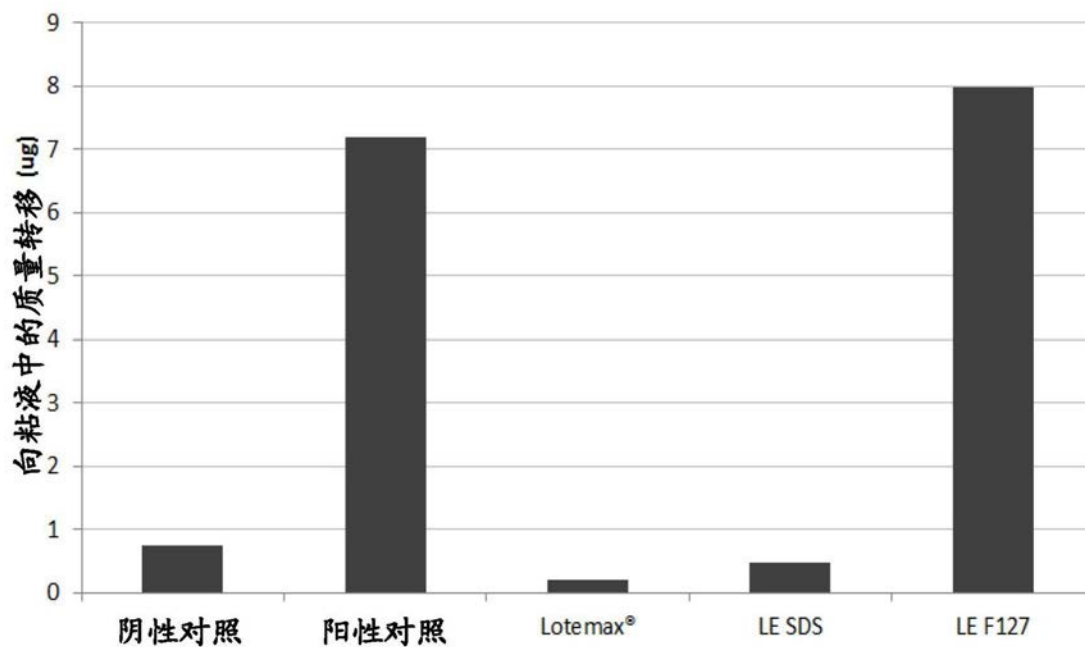
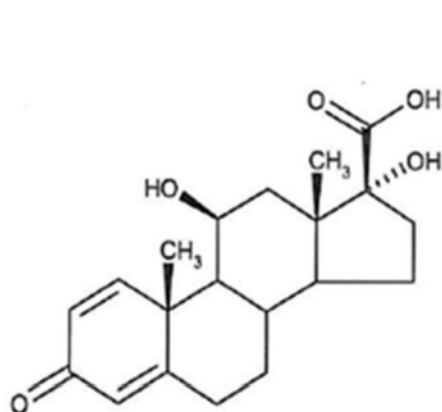
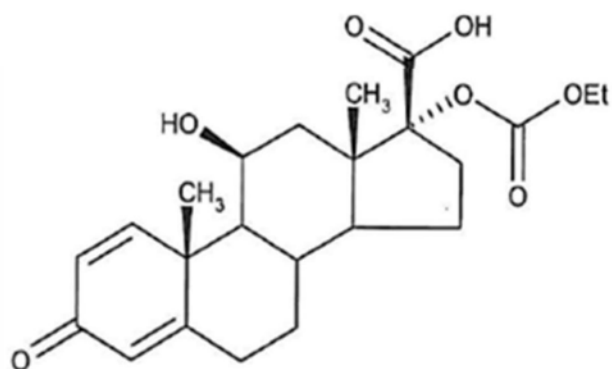


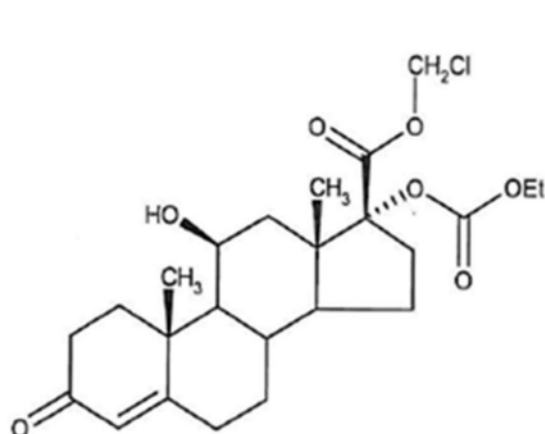
图21



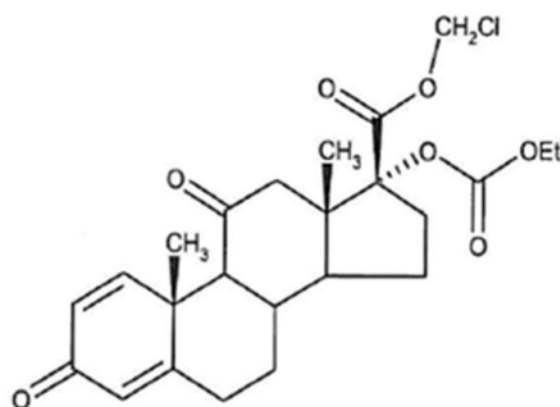
PJ90



PJ91



17 α -[(乙氧羰基)氧基]-11 β -羟基-
3-氧代雄甾-4-烯-17-甲酸氯甲酯
(tetradeca)



17 α -[(乙氧羰基)氧基]-3,11-二氧代雄甾-1,4-
二烯-17-甲酸氯甲酯
(11-keto)

图22

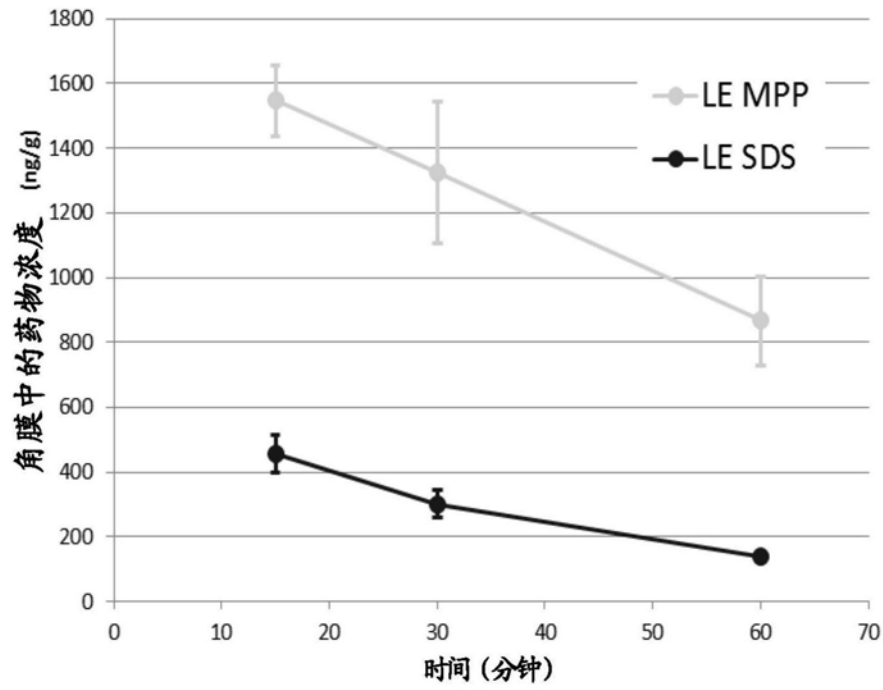


图23A

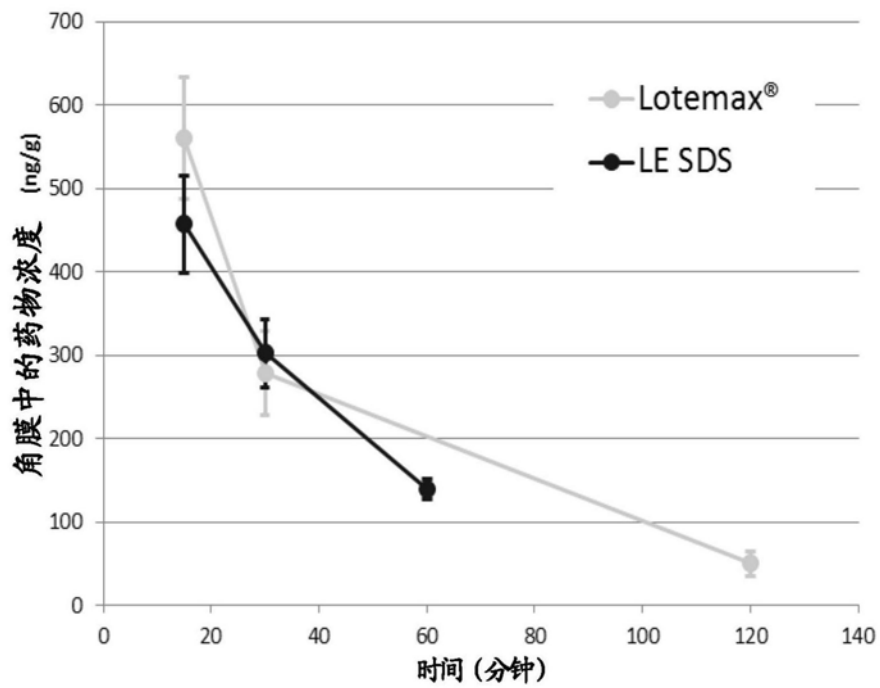


图23B

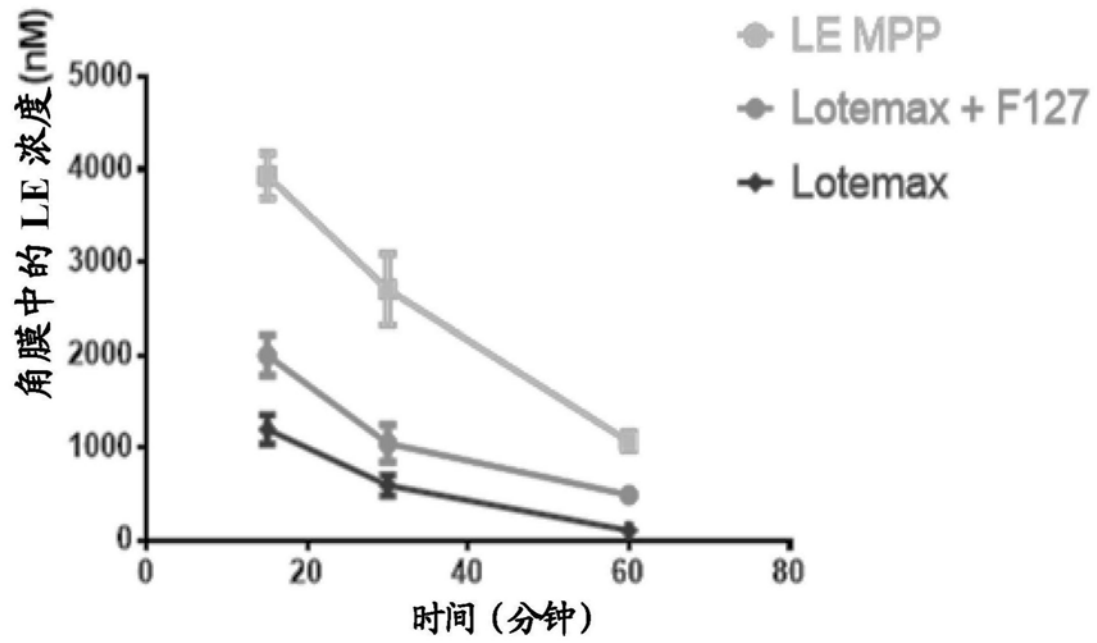


图24

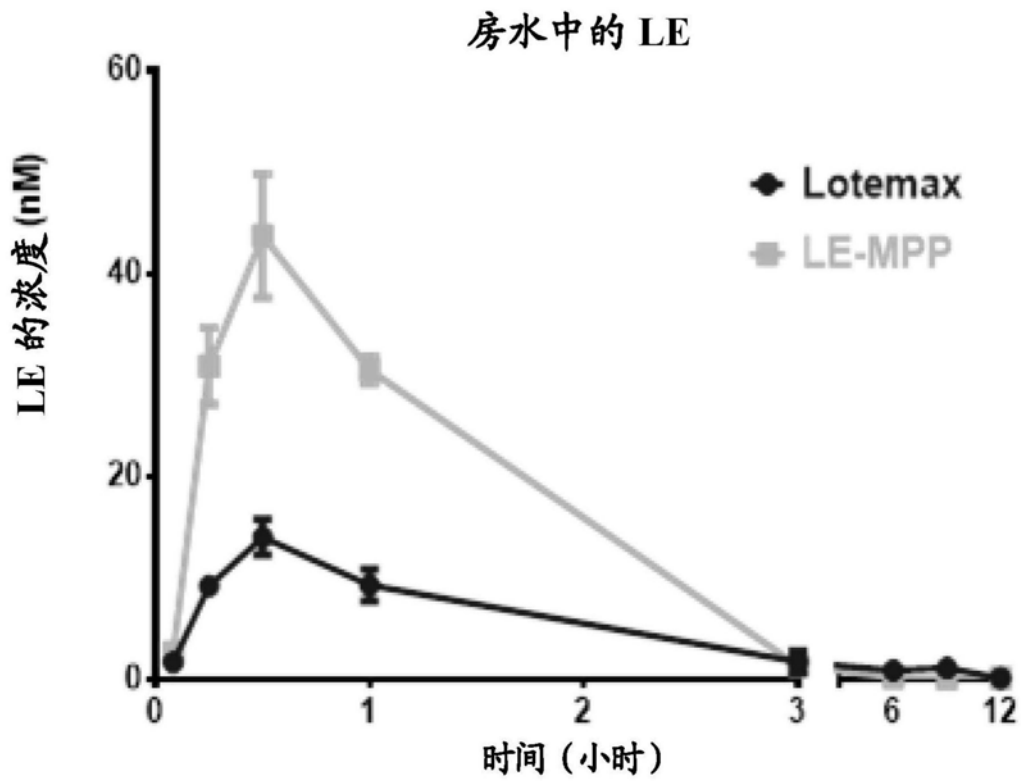


图25

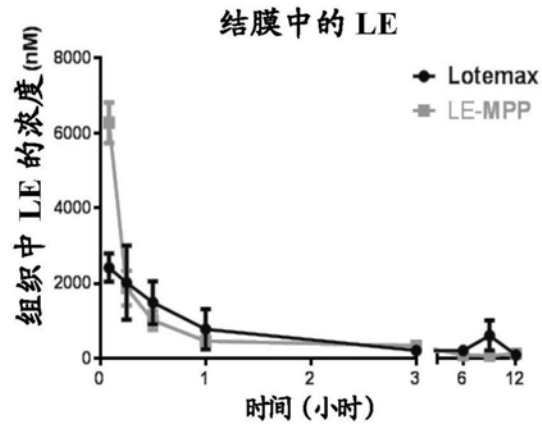


图26A

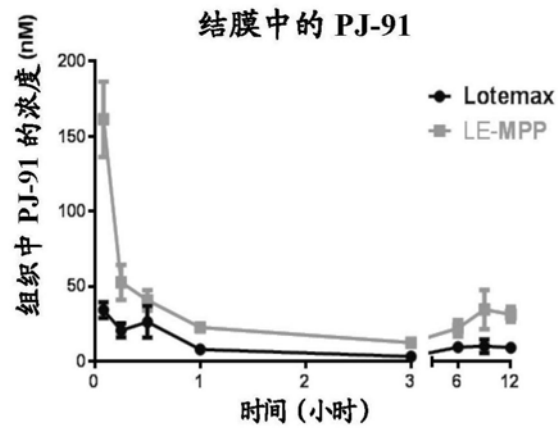


图26B

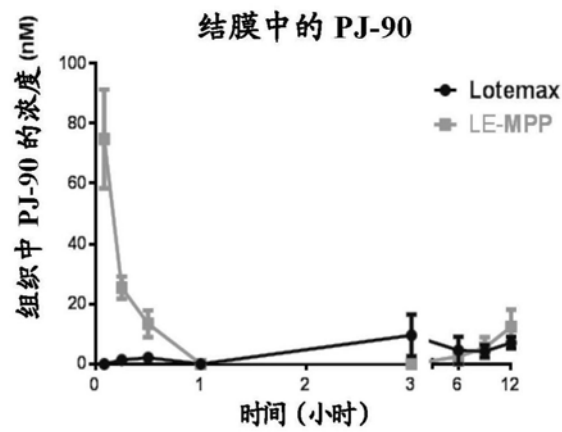


图26C

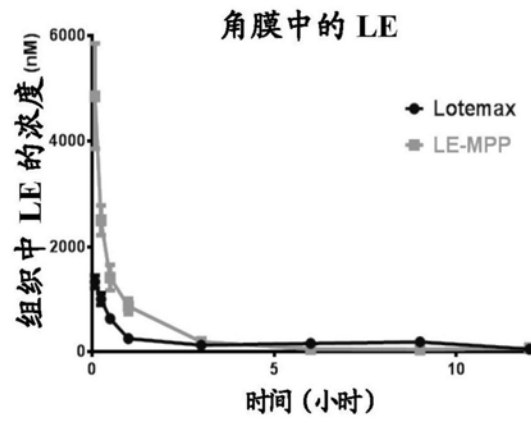


图26D

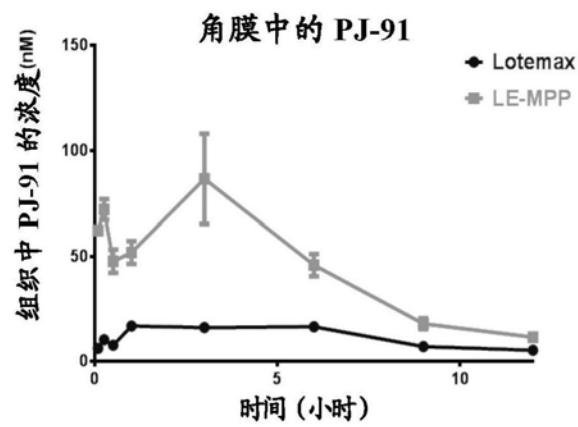


图26E

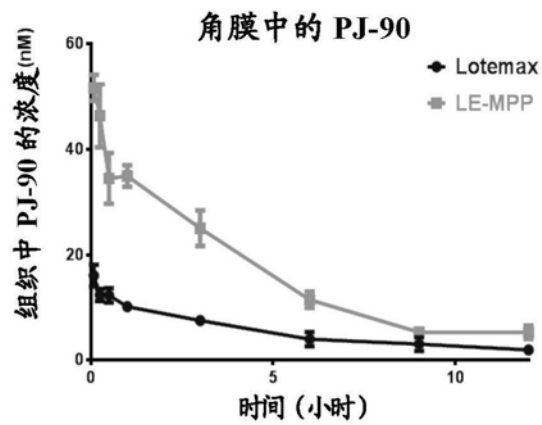


图26F

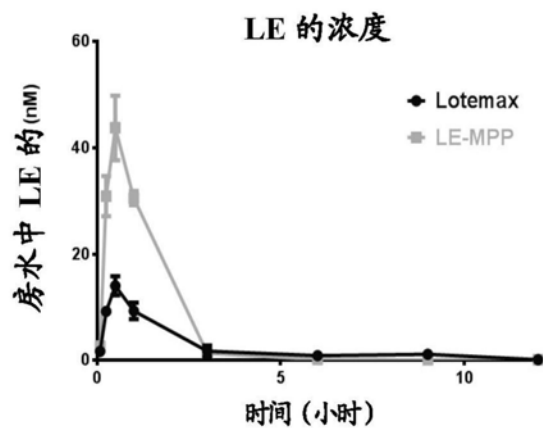


图26G

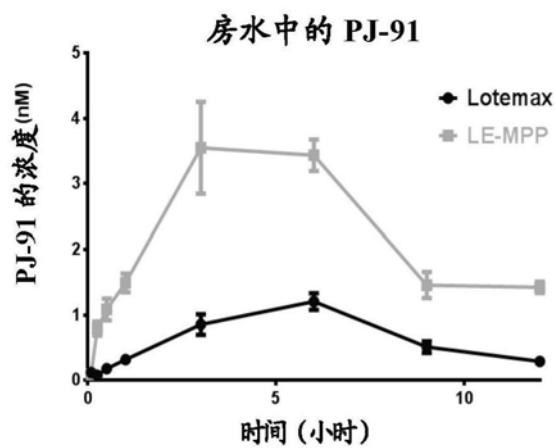


图26H

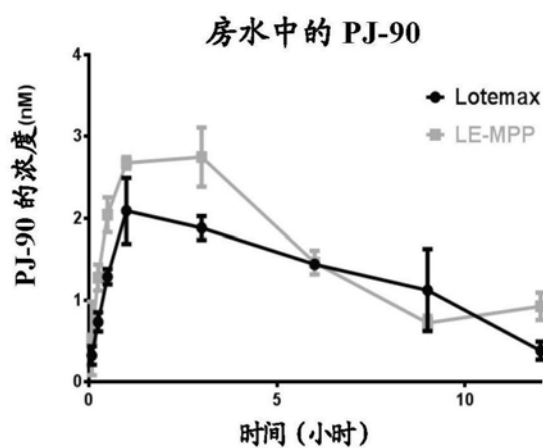


图26I

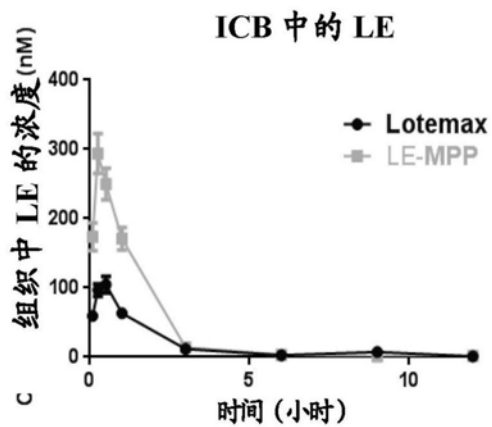


图26J

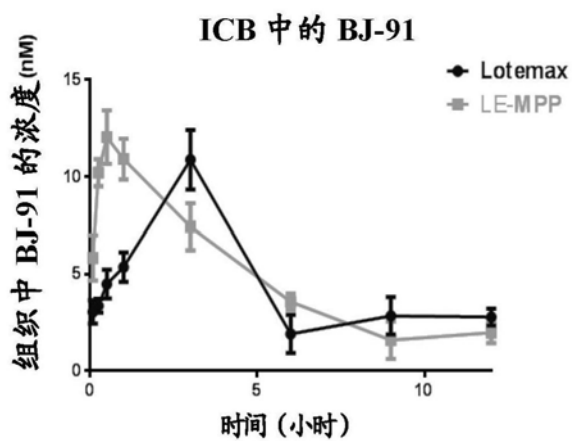


图26K

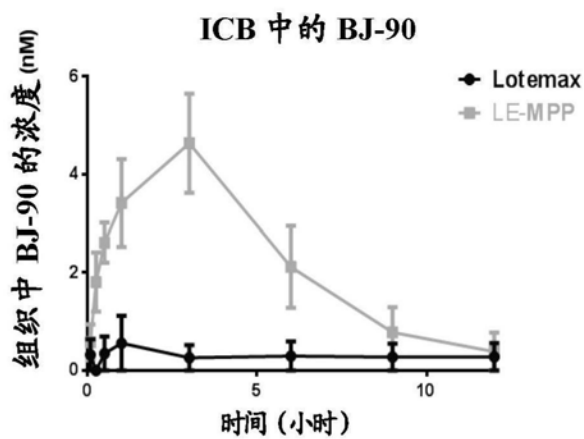


图26L

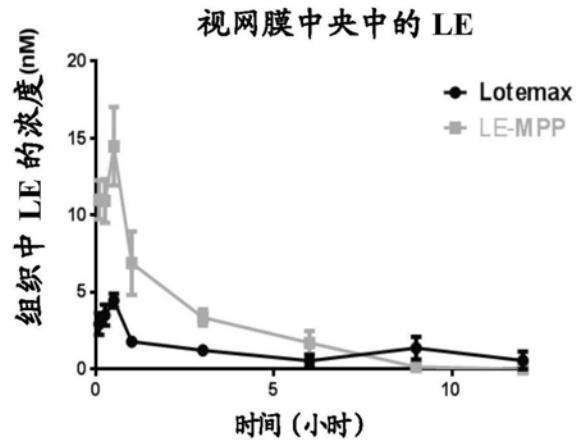


图26M

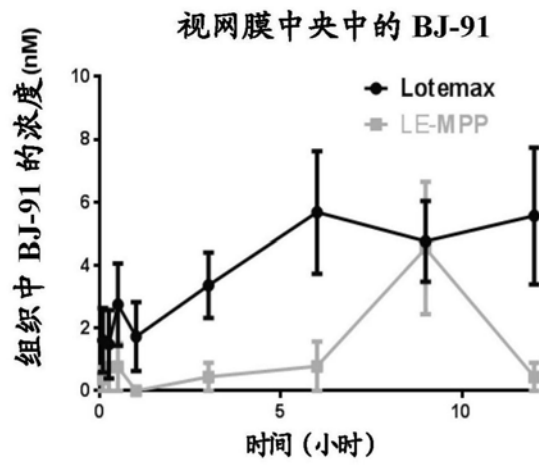


图26N

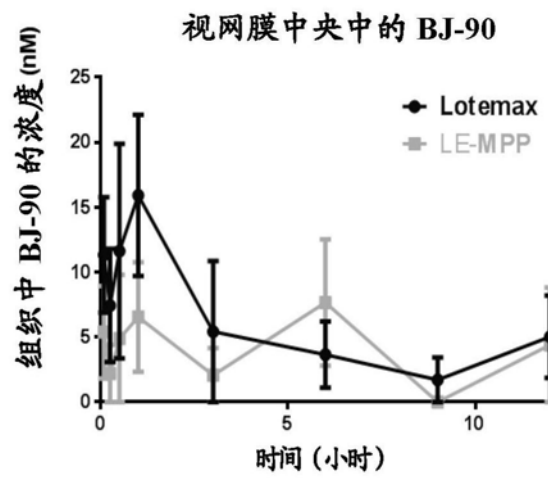


图26O

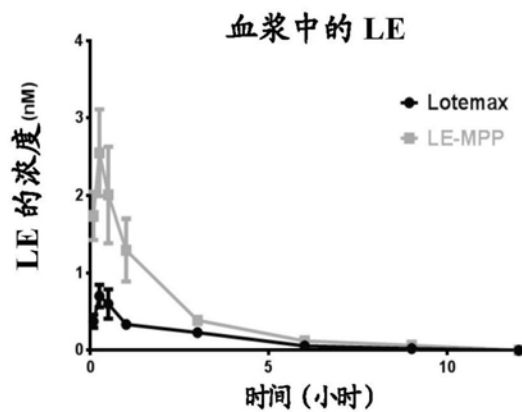


图26P

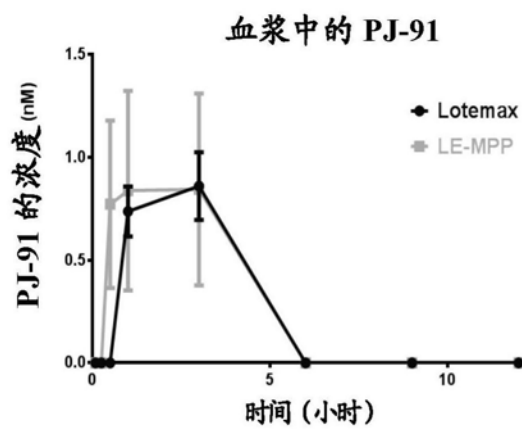


图26Q

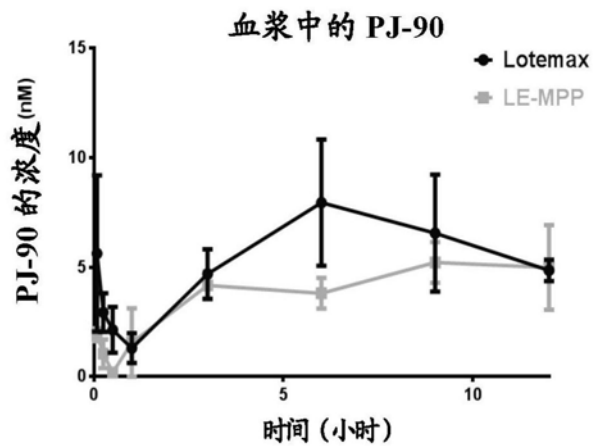


图26R

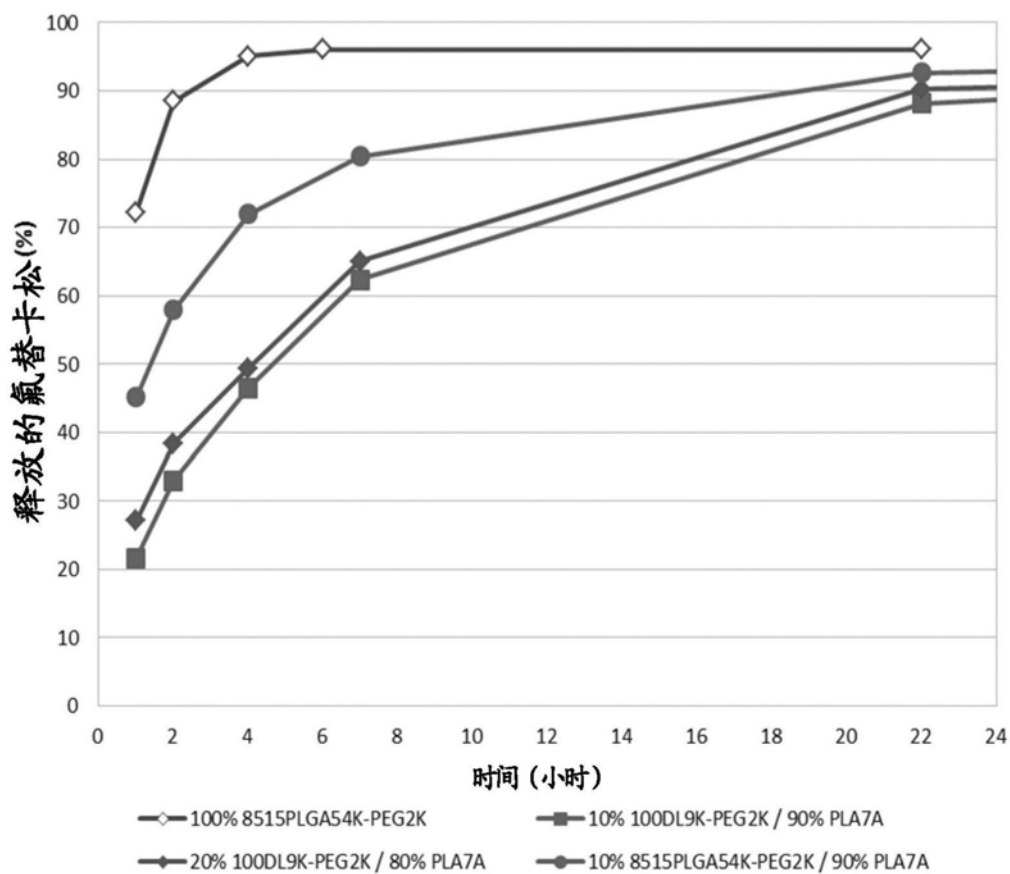


图27

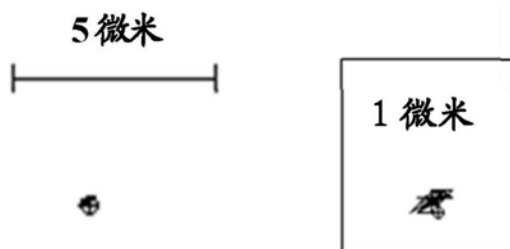


图28A



图28B

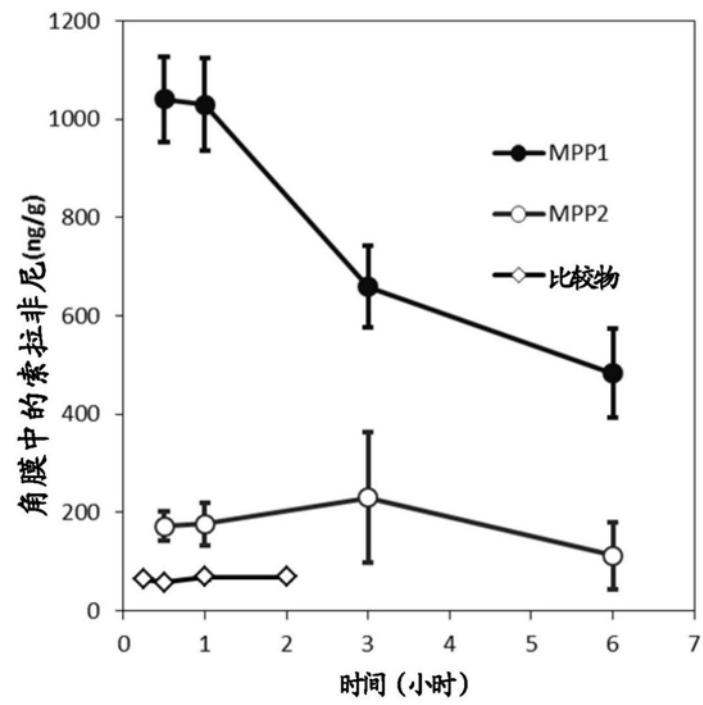


图29A

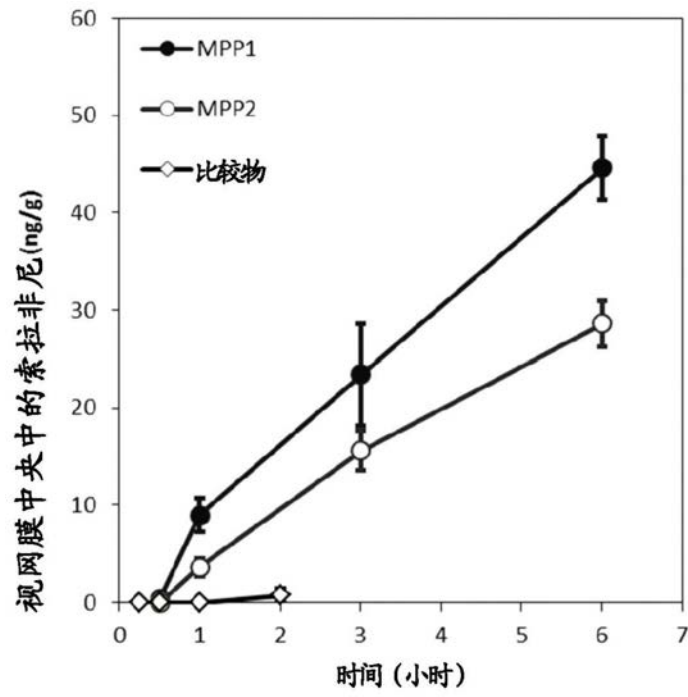


图29B

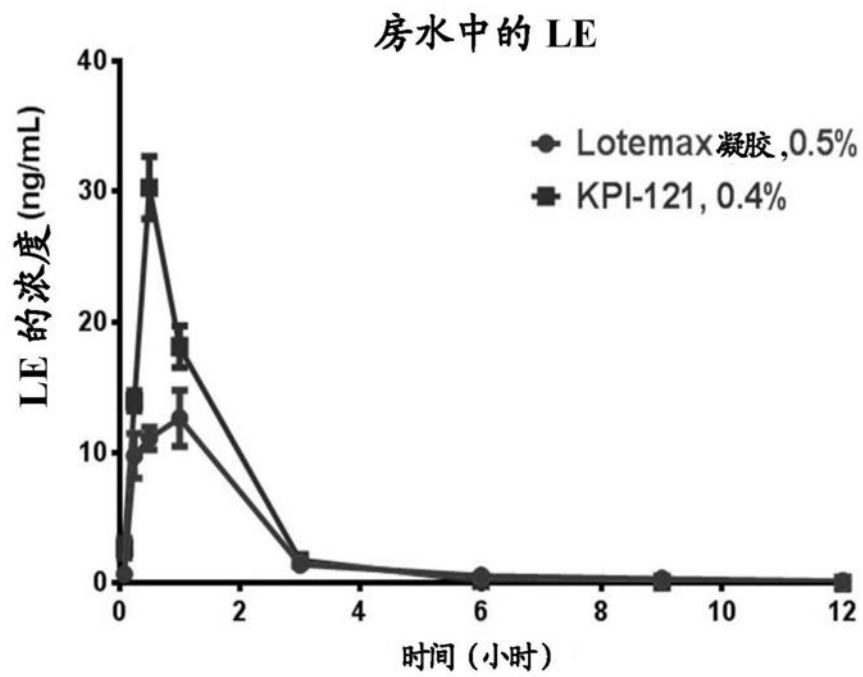


图30

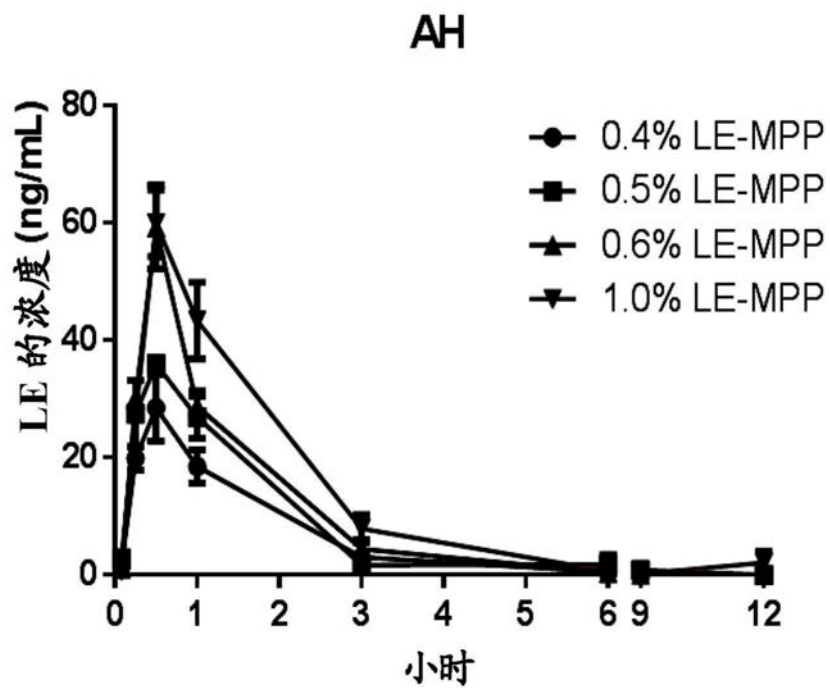


图31A

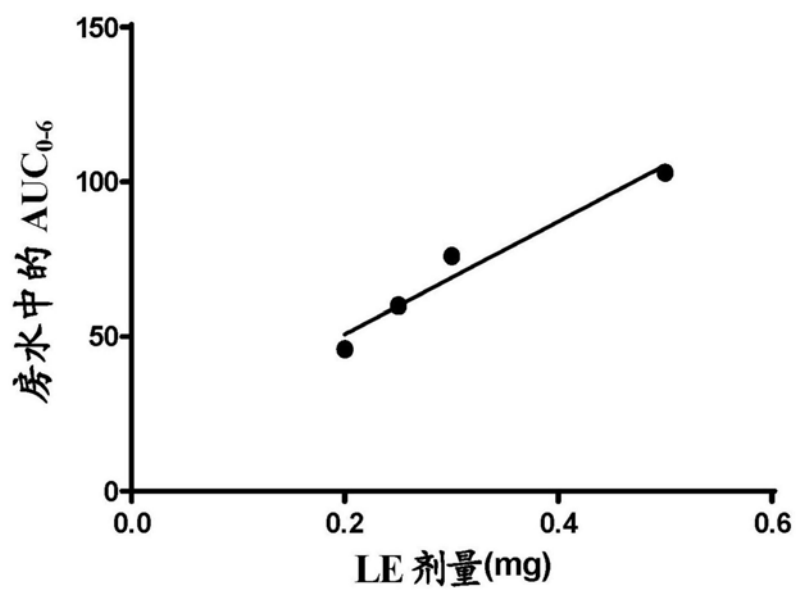


图31B

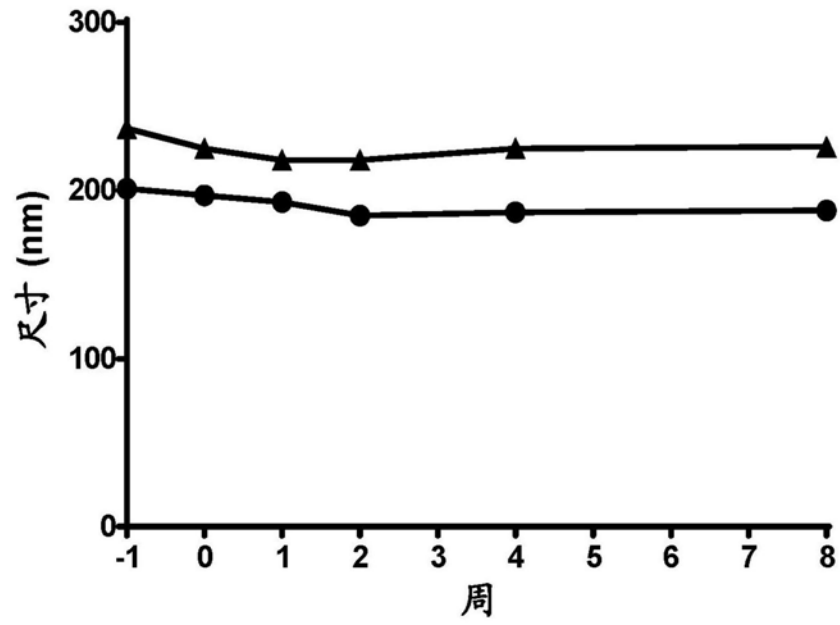


图32

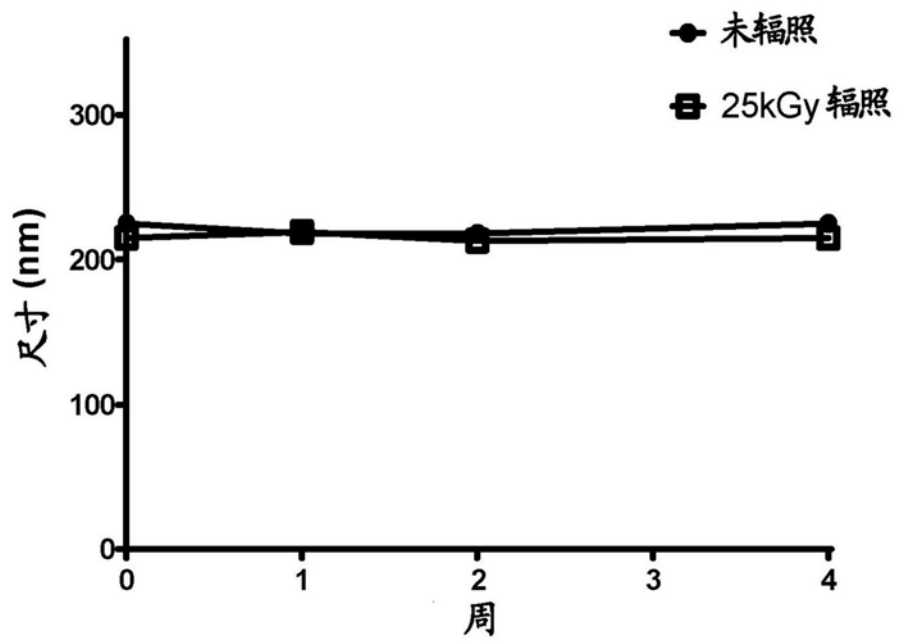


图33A

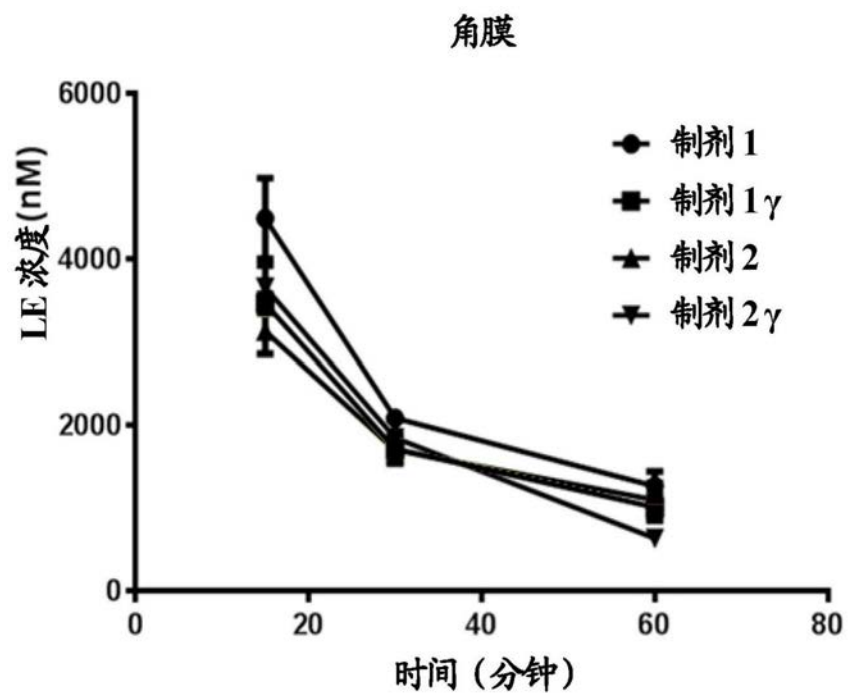


图33B

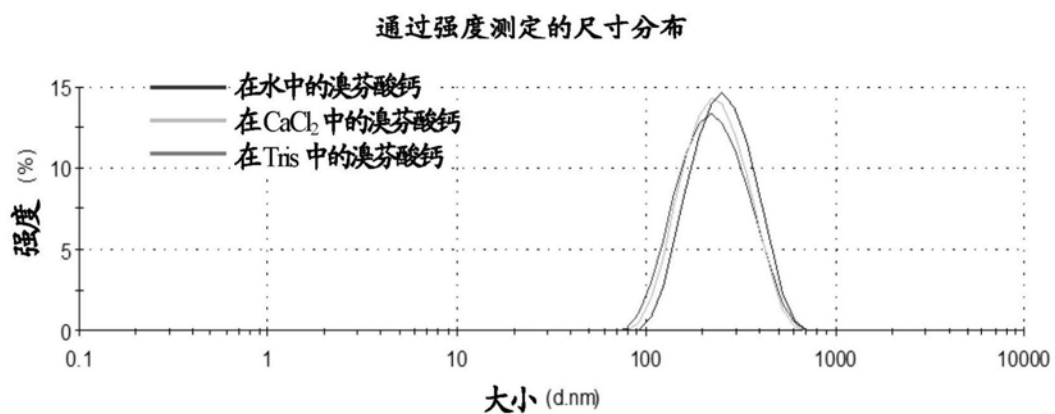


图34

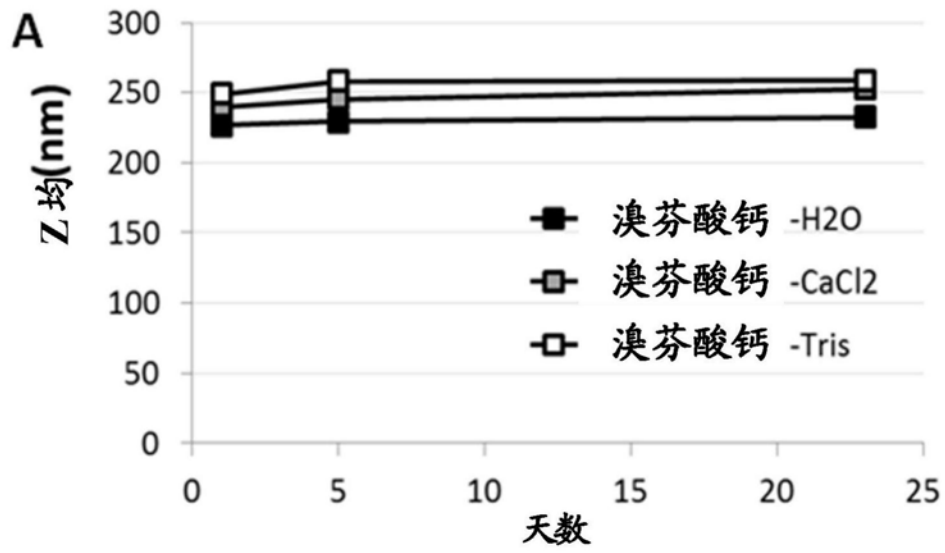


图35A

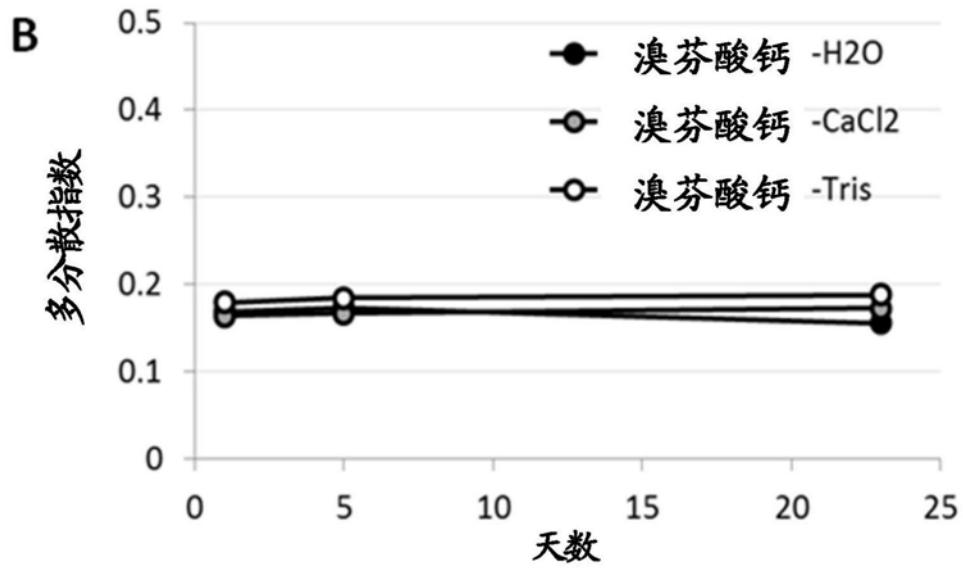


图35B

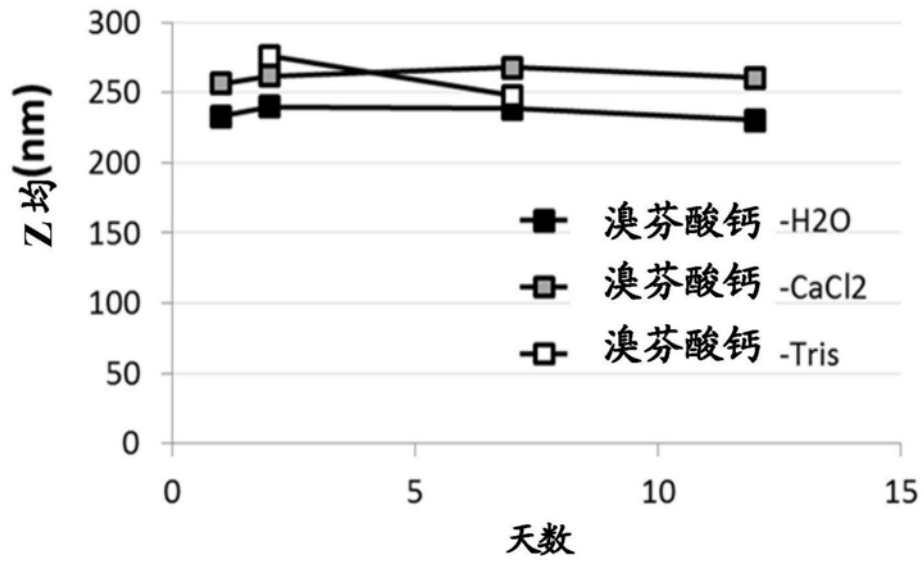


图35C

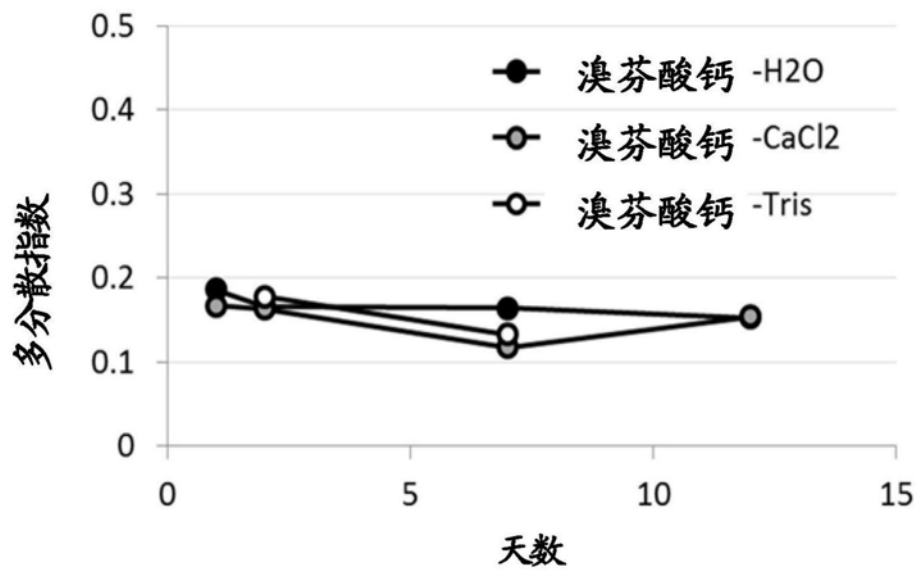


图35D

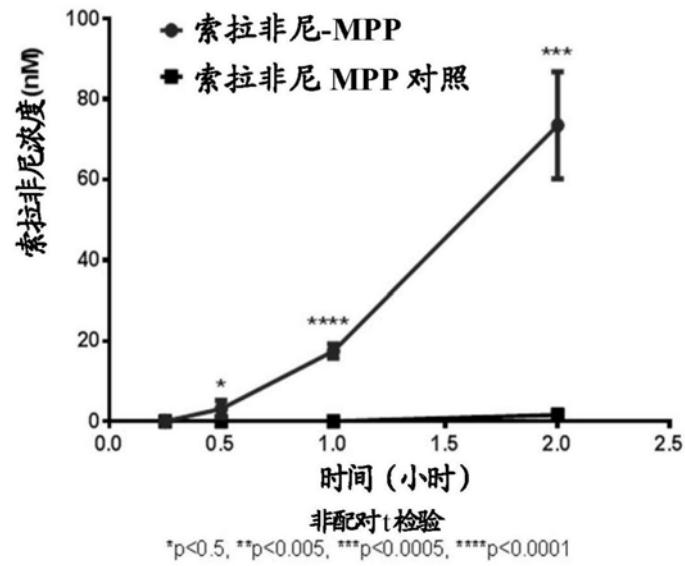


图36A

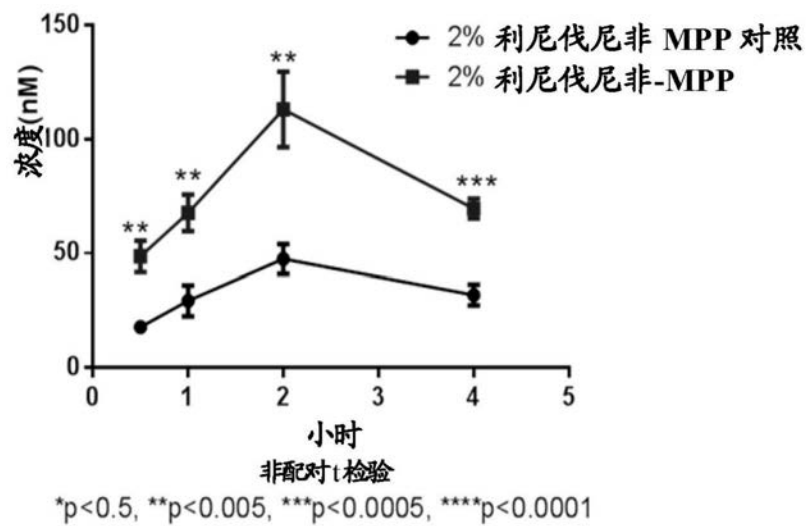


图36B

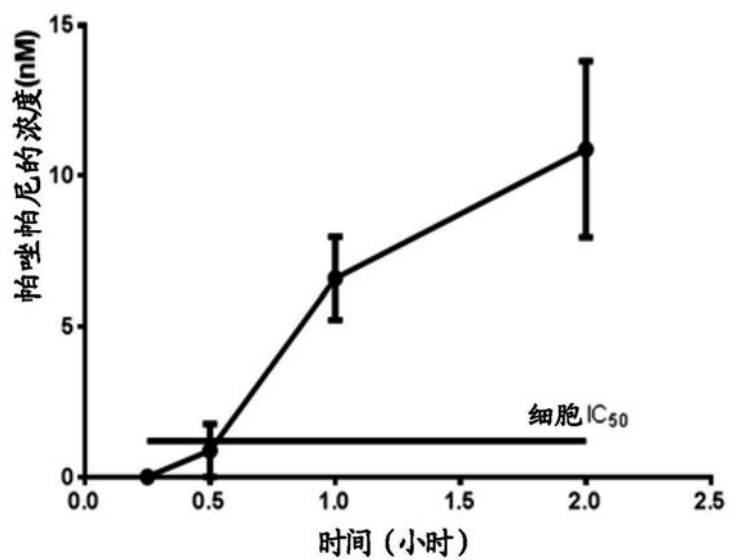


图37A

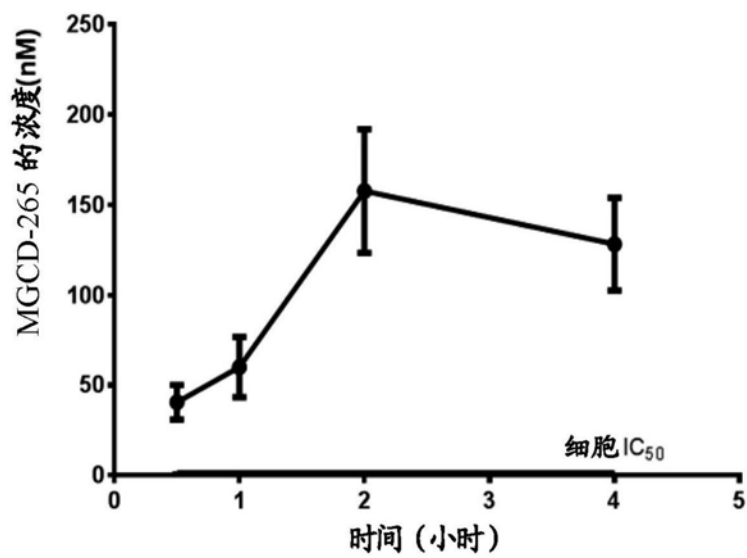


图37B

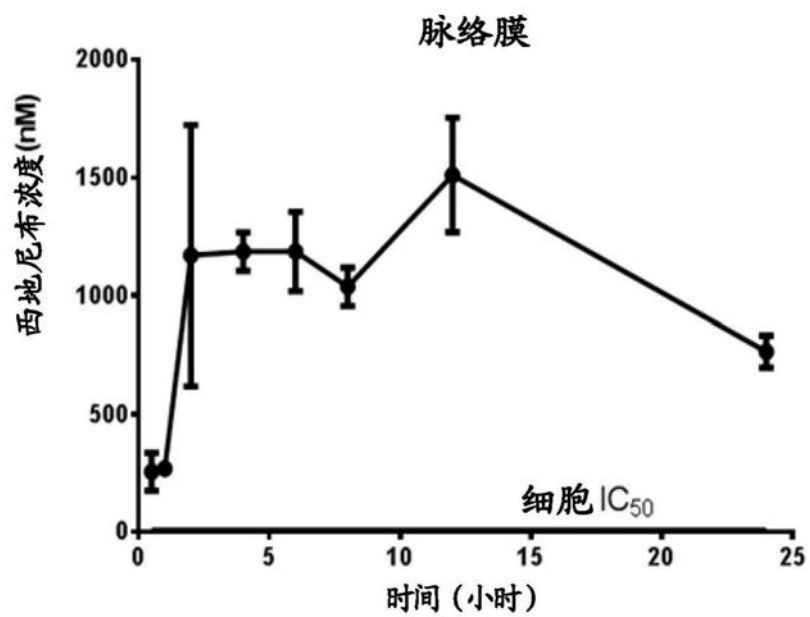


图38A

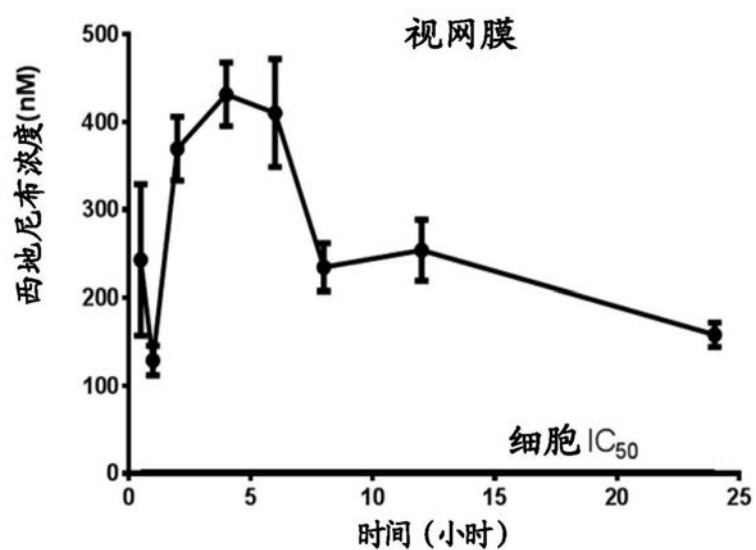


图38B

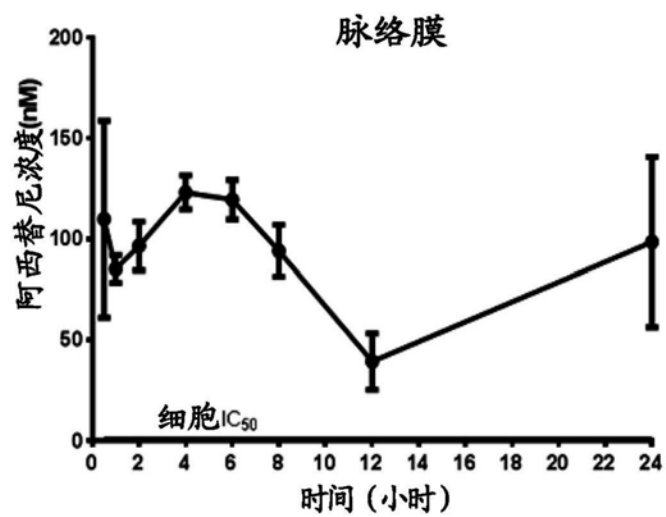


图39A

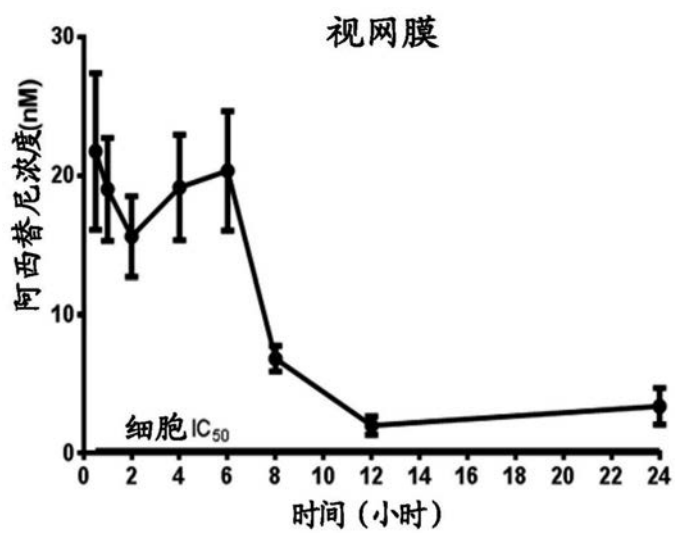


图39B

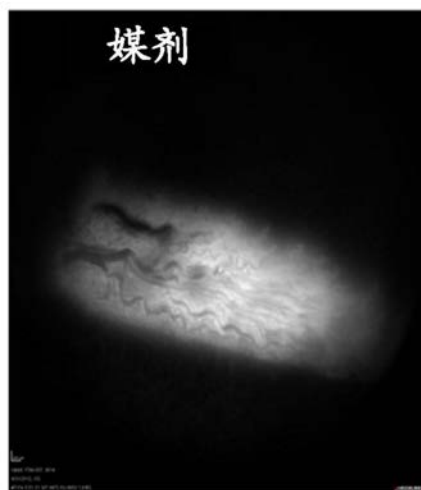


图40A

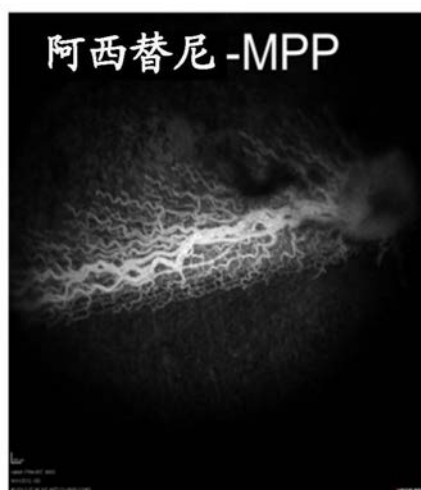


图40B

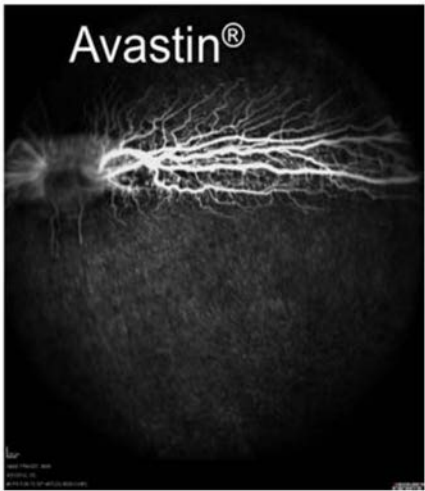


图40C

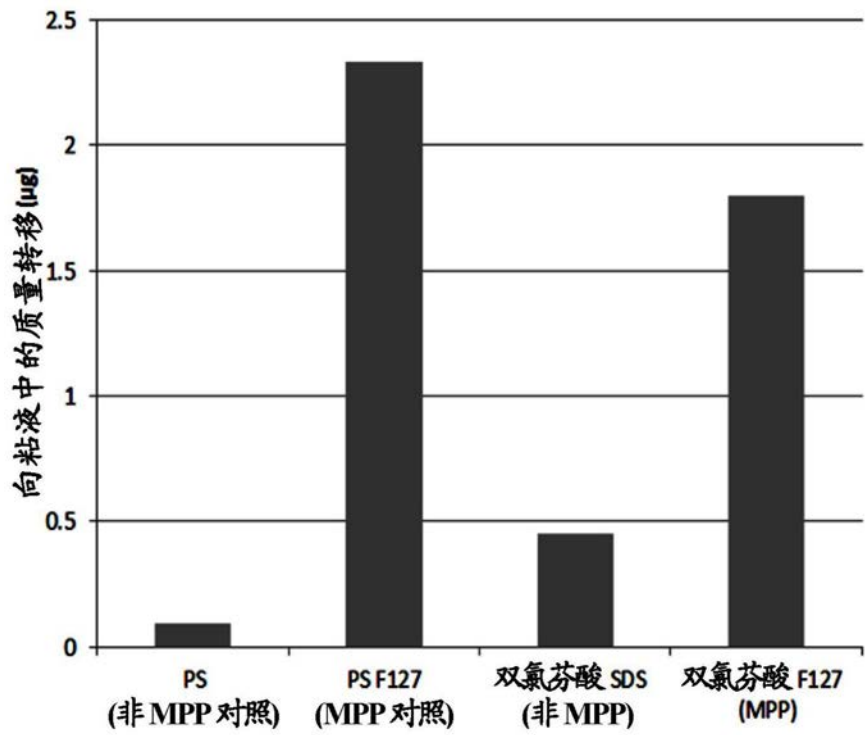


图41

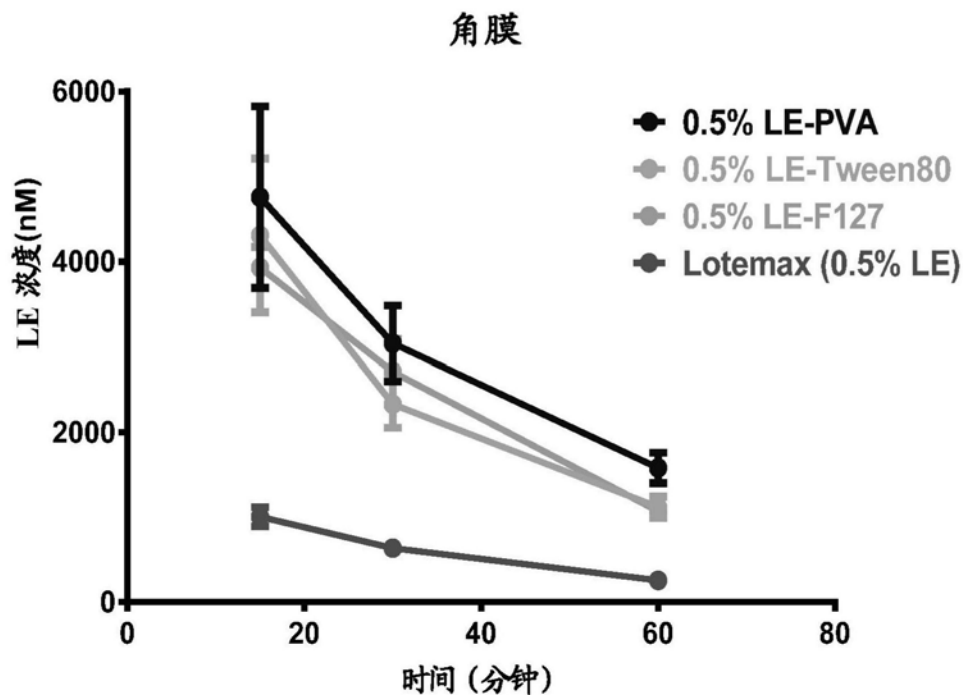


图42

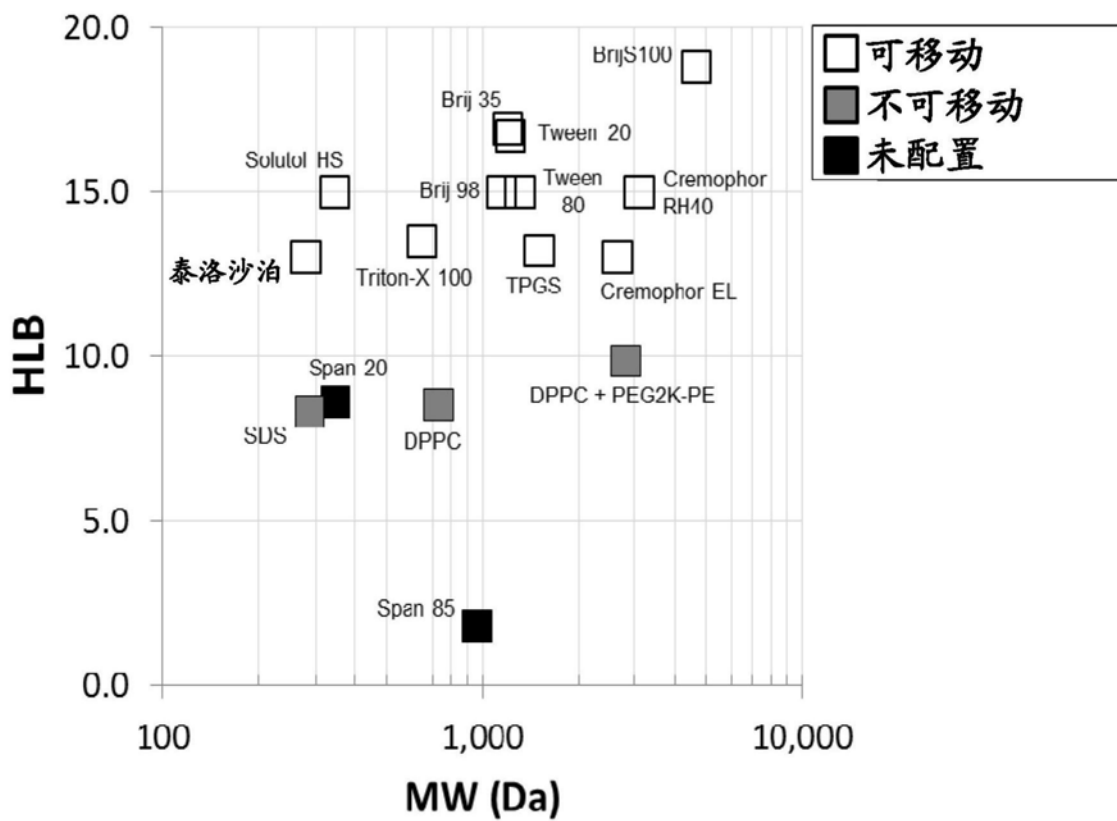


图43

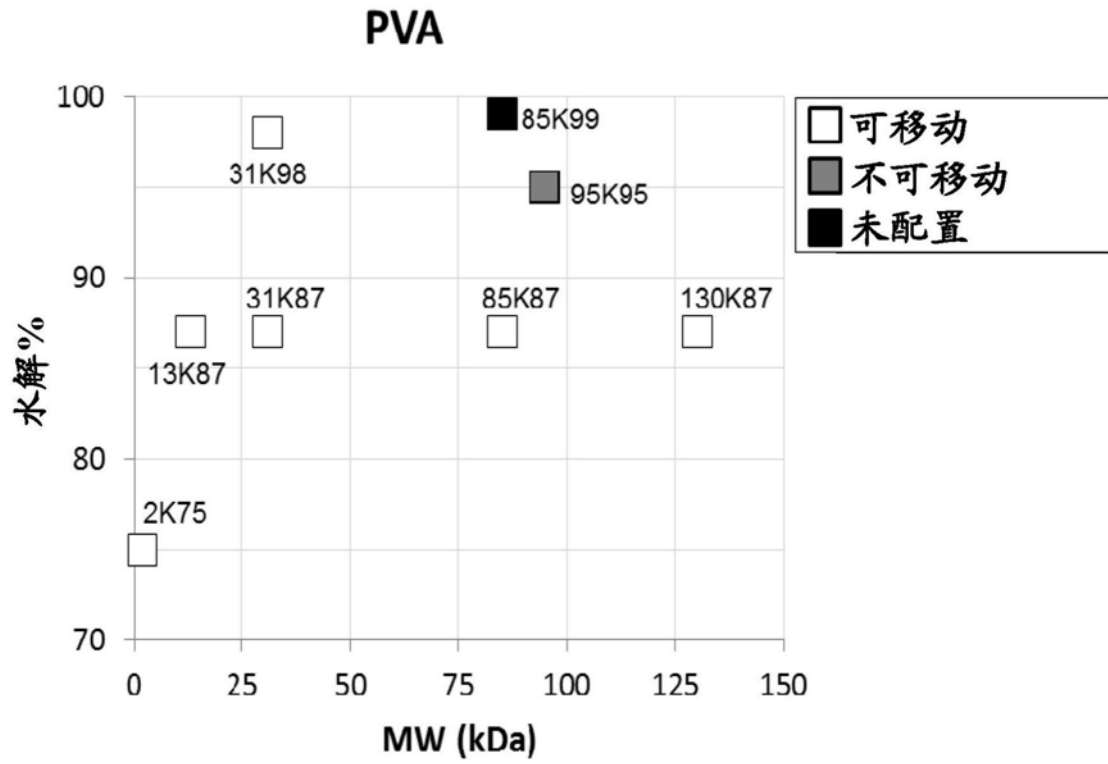


图44

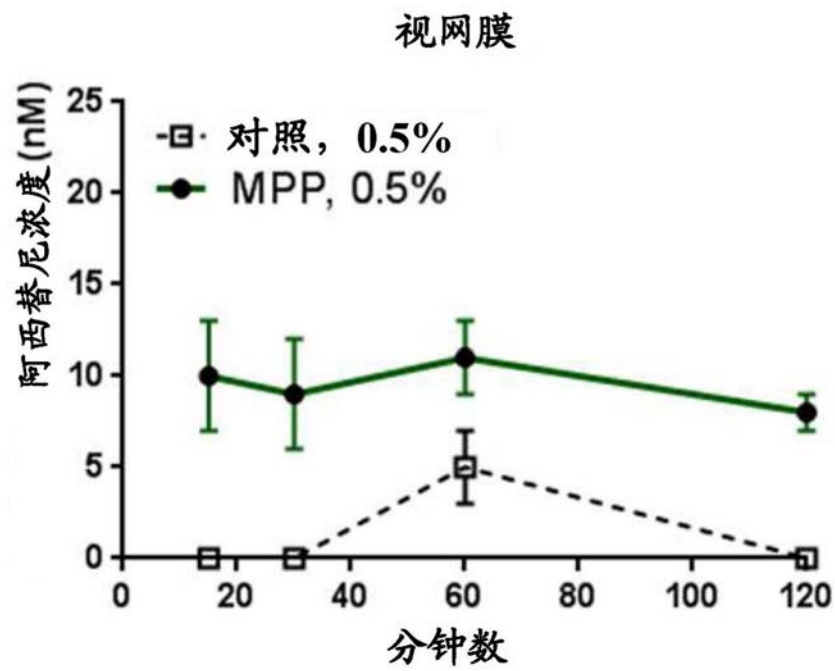


图45

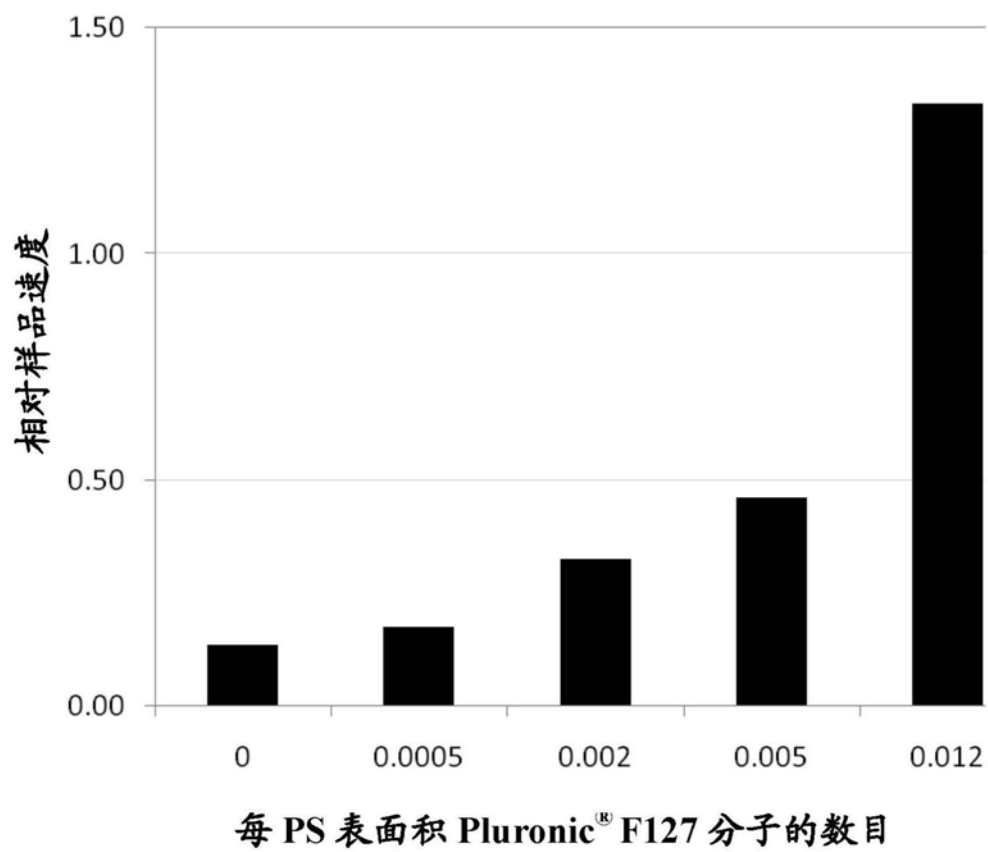


图47