



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106573999 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(21)申请号 201580038008.X

(22)申请日 2015.06.11

(30)优先权数据

62/010,992 2014.06.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.01.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/035423 2015.06.11

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/191920 EN 2015.12.17

(71)申请人 麻省理工学院

地址 美国马萨诸塞州

申请人 布赖汉姆妇女医院

(72)发明人 安德鲁·贝林格 张诗宜

卡洛·乔瓦尼·特拉韦尔索

罗伯特·S·兰格 斯泰西·默

泰勒·格兰特 穆萨·贾法里

迪恩·良·格莱蒂格

安杰拉·迪奇乔

小洛厄尔·L·伍德

菲利普·A·埃克霍夫

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 彭鲲鹏 郑斌

(51)Int.Cl.

C08F 8/00(2006.01)

C08G 63/682(2006.01)

权利要求书6页 说明书48页 附图31页

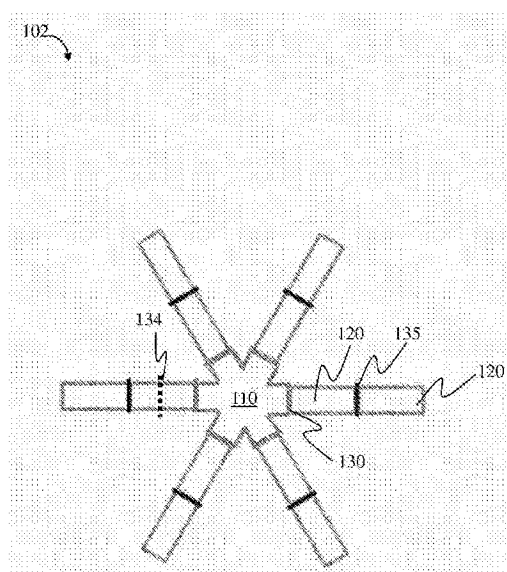
(54)发明名称

驻留结构及相关方法

(57)摘要

一般性地提供了驻留结构、系统及相关方法。某些实施方案包括向对象(例如,患者)施用(例如,经口)驻留结构使得所述驻留结构在被释放之前在对象内部的位置保留特定时间量(例如,至少约24小时)。在一些情况下,驻留结构可以是胃驻留结构。在一些实施方案中,本文所述的结构和系统包含一种或更多种材料,其构造用于活性物质(例如,治疗剂)的高水平负载、酸性环境中高活性物质和/或结构稳定性,在内部孔口(例如,胃腔)中具有机械柔性和强度,易于通过GI道直到递送到期望的内部孔口(例如,胃腔),和/或在生理环境(例如,肠环境)中迅速溶解/降解,和/或对化学刺激物有响应(例如,摄入诱导迅速溶解/降解的溶液)。在某些实施方案中,所述结构具有模块化设计,将构造用于受控释放治疗剂、诊断剂和/或增强剂的材料与胃驻留所必需但构造用于受控和/或可调的降解/溶解的结构材料组合决定驻留形状完整性丧失以

及所述结构离开胃腔的时间。例如,在某些实施方案中,所述驻留结构包含第一弹性组件、构造释放活性物质(例如,治疗剂)的第二组件以及任选的接头。在一些这样的实施方案中,所述接头可构造降解而使得驻留结构在预定时间量之后分解并从对象的内部位置释放。



1. 驻留结构,其包含:

可负载的聚合物组件;

将所述可负载的聚合物组件与第二聚合物组件偶连的第一接头;

包含所述可负载的聚合物组件和/或所述弹性聚合物组件的至少一部分或者与所述可负载的聚合物组件和/或所述弹性聚合物组件偶连的第二接头;

其中所述可负载的聚合物组件、所述第二聚合物组件和所述第一接头以及所述第二接头中的至少一种包含弹性聚合物组件;

其中所述可负载的聚合物组件占结构总重量的至少约60重量%;

其中所述驻留结构的特征在于弯折力为至少约0.2N;

其中所述第一接头在第一组生理条件下可降解;并且

其中所述第二接头在不同于所述第一组条件的第二组生理条件下可降解且在所述第一组条件下基本上不可降解。

2. 如权利要求1所述的驻留结构,其中所述第一接头包含弹性聚合物组件。

3. 如权利要求1所述的驻留结构,其中所述第二接头包含弹性聚合物组件。

4. 驻留结构,其包含:

可负载的聚合物组件;

通过至少一个可降解的接头与所述可负载的聚合物组件偶连的第二聚合物组件,所述可降解接头包含所述可负载的聚合物组件和/或所述第二聚合物组件的至少一部分或者与所述可负载的聚合物组件和/或所述第二聚合物组件偶连;

其中所述可负载的聚合物组件、所述第二聚合物组件和所述可降解的接头中的至少一种包含弹性聚合物组件;

其中所述可负载的聚合物组件占结构总重量的至少约60重量%;

其中所述驻留结构的弯折力为至少约0.2N;并且

其中所述驻留结构的未压缩的截面尺寸为至少约2cm。

5. 驻留结构,其包含:

可负载的聚合物组件和与所述可负载的聚合物组件偶连的第二聚合物组件;

至少一个可降解的接头,其包含所述可负载的聚合物组件和/或所述第二聚合物组件的至少一部分或者与所述可负载的聚合物组件和/或所述第二聚合物组件偶连;

其中所述驻留结构构造使得其在对象的内部位置保留至少约24小时。

6. 如权利要求5所述的驻留结构,其中所述可负载的聚合物组件、所述第二聚合物组件和所述可降解的接头中的至少一种包含弹性聚合物组件。

7. 驻留结构,其包含:

可负载的聚合物组件和与所述可负载的聚合物组件偶连的第二聚合物组件;

至少一个可降解的接头,其包含所述可负载的聚合物组件和/或所述第二聚合物组件的至少一部分或与所述可负载的聚合物组件和/或所述第二聚合物组件偶连;

其中:

所述可负载的聚合物组件包含活性物质;

所述驻留结构构造使得所述活性物质以在释放的前24小时内确定的特定初始平均速率从可负载的聚合物材料中释放;并且其中

所述活性物质在释放的前24小时之后的24小时内以初始平均速率的至少约1%的平均速率释放。

8. 如权利要求7所述的驻留结构,其中所述可负载的聚合物组件、所述第二聚合物组件和所述可降解的接头中至少一种包含弹性聚合物组件。

9. 如权利要求4至8中任一项所述的驻留结构,其中所述第二聚合物组件包含所述弹性聚合物组件。

10. 如权利要求4至9中任一项所述的驻留结构,其中所述可降解的接头包含弹性聚合物组件。

11. 如权利要求4至10中任一项所述的驻留结构,其还包含另外的弹性聚合物组件。

12. 如权利要求4至11中任一项所述的驻留结构,其中所述可降解的接头包含所述可负载的聚合物组件和/或所述第二聚合物组件的至少一部分或与所述可负载的聚合物组件和/或所述第二聚合物组件缔合。

13. 如权利要求1至5中任一项所述的驻留结构,其中所述驻留结构包含活性物质。

14. 如权利要求7或13所述的驻留结构,其中所述活性物质是治疗剂。

15. 如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中所述驻留结构具有构造成相对于内部孔口保持体内位置的第一构造。

16. 如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中所述第一构造具有多边形形状。

17. 如权利要求1至15中任一项所述的驻留结构,其中所述第一构造具有多臂星形形状。

18. 如权利要求17所述的驻留结构,其中所述驻留结构具有3至8个臂。

19. 如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中所述可负载的聚合物组件通过粘合剂、通过化学键和/或通过互穿聚合物链与所述第二聚合物组件偶连。

20. 如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中所述第二聚合物组件构造成经历至少约45度、至少约60度、至少约90度、至少约120度、至少约150度或至少约180度的机械弯曲形变而不断裂。

21. 如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中所述第二聚合物组件构造成用于以形变的构造保持至少约24小时、至少约1周、至少约1个月、至少约1年或至少约2年的时间,并且构造成在所述时间后基本上恢复到其形变前的构造。

22. 如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中所述第二聚合物组件的弹性模量为约0.1MPa至约30MPa。

23. 如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中所述第二聚合物组件在例如血液、水、胆汁、胃液等生物流体的存在下基本上不溶胀。

24. 如权利要求23所述的驻留结构,其中所述驻留结构在胃液的存在下基本上不溶胀。

25. 如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中与在干燥状态下的所述第一聚合物组件的体积相比,所述装置在生理温度下在非搅拌的胃液或模拟胃液中溶胀小于约10体积%、小于约5体积%、小于约2体积%或小于约1体积%。

26. 如权利要求25所述的驻留结构,其中所述生物流体是胃液。

27. 如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中所述第二聚合物组件的至少一部分包含聚酯,包括聚己内酯、聚(富马酸丙二醇酯)、聚(癸二酸甘油酯)、聚(丙交酯)、聚(甘

醇酸)、聚(乳酸-乙醇酸)、聚丁酸酯和聚羟基链烷酸酯;聚醚,包括聚(环氧乙烷)和聚(环氧丙烷);聚硅氧烷,包括聚(二甲基硅氧烷);聚酰胺,包括聚(己内酰胺);聚丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯,包括聚(甲基丙烯酸甲酯)和聚(乙基-乙酸乙烯酯);聚酸酐;和聚氨酯。

28. 如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中所述第二聚合物组件的至少一部分包含多嵌段聚合物。

29. 如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中所述可负载的聚合物组件包含聚己内酯(PCL)、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物和/或聚乙二醇(PEG)。

30. 如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中所述驻留结构包含相对于结构总重量至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%或至少约93重量%的量的可负载的聚合物组件。

31. 如权利要求13或14中任一项所述的驻留结构,其中所述活性物质以相对于可负载的聚合物组件总重量的约0.01重量%至约50重量%的量存在于所述可负载的聚合物组件中。

32. 如权利要求4至33中任一项所述的驻留结构,其中所述至少一个可降解的接头构造在驻留时间内至少部分地解离。

33. 如权利要求32所述的驻留结构,其中所述驻留时间为24小时至2年。

34. 如权利要求4至33中任一项所述的驻留结构,其中至少一个可降解的接头在生理环境中在至少约24小时、至少约48小时、至少约一周、至少约一个月或至少约一年的一段时间内是稳定的。

35. 如权利要求34所述的驻留结构,其中所述生理环境是胃环境。

36. 如权利要求35所述的驻留结构,其中所述胃环境包括胃腔。

37. 如权利要求4至36中任一项所述的驻留结构,其中至少一个可降解的接头包含肠溶性聚合物。

38. 如权利要求37所述的驻留结构,其中所述肠溶性聚合物包含邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙甲纤维素、羟丙基甲基纤维素和/或甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物。

39. 如权利要求37所述的驻留结构,其中所述肠溶性聚合物包含聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物。

40. 如权利要求37至39中任一项所述的驻留结构,其中所述肠溶性聚合物是含水量不大于40体积%的聚合物凝胶。

41. 如权利要求37至40中任一项所述的驻留结构,其中所述肠溶性聚合物包含丙烯酰基氨基亚烷基酸单体的聚合物或其盐。

42. 如权利要求41所述的驻留结构,其中所述丙烯酰基氨基亚烷基酸单体选自:丙烯酰基-5-氨基戊酸、丙烯酰基-6-氨基己酸、丙烯酰基-7-氨基庚酸、丙烯酰基-8-氨基辛酸、丙烯酰基-9-氨基壬酸、丙烯酰基-10-氨基癸酸、丙烯酰基-11-氨基十一烷酸、丙烯酰基-12-氨基十二烷酸、甲基丙烯酰基-5-氨基戊酸、甲基丙烯酰基-6-氨基己酸、甲基丙烯酰基-7-氨基庚酸、甲基丙烯酰基-8-氨基辛酸、甲基丙烯酰基-9-氨基壬酸、甲基丙烯酰基-10-氨基癸酸、甲基丙烯酰基-11-氨基十一烷酸、甲基丙烯酰基-12-氨基十二烷酸、其盐,及其组合。

43. 如权利要求37至42中任一项所述的驻留结构,其中至少一个接头包含至少两种肠溶性聚合物的肠溶性聚合物共混物,所述肠溶性聚合物共混物包含权利要求D25的第一肠

溶性聚合物和含有甲基丙烯酸-丙烯酸烷基酯共聚物的第二肠溶性聚合物,或其盐。

44.如权利要求37至43中任一项所述的驻留结构,其中至少一个接头的含水量按重量计小于约40%。

45.如权利要求37至44中任一项所述的驻留结构,其中所述肠溶性聚合物构造成当在其初始长度的50%至1500%之间拉伸时显示可逆伸长。

46.如权利要求37至45中任一项所述的驻留结构,其中至少一个接头在室温测量时在pH大于约6.0的水溶液中溶解,并且在pH小于约3.0的水溶液中在4至40天的时间内基本上不溶解。

47.如权利要求37至46中任一项所述的驻留结构,其中所述肠溶性聚合物的弹性模量为0.1MPa至100MPa。

48.如权利要求13或14中任一项所述的驻留结构,其中所述活性物质包括他汀类、抗疟剂、激素、左旋甲状腺素、伊维菌素、抗逆转录病毒剂、抗蠕虫剂、抗精神病剂、抗抑郁剂和咖啡因。

49.如权利要求13或14中任一项所述的驻留结构,其中所述活性物质包含蛋白质、叶酸、钙、碘、铁、锌、硫胺素、烟酸、维生素C和维生素D中的至少一种。

50.如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中一个或更多个组件和/或一个或更多个接头包含食品级交联聚合物。

51.如权利要求1至15中任一项所述的驻留结构,其中所述结构具有穿孔形状。

52.如前述权利要求中任一项所述的驻留结构,其中所述结构占据所述结构的凸包体积的约10体积%至约90体积%。

53.用于递送驻留结构的系统,其包含:

容纳结构;

包含在所述容纳结构内的驻留结构;

其中所述驻留结构建造并布置成在从所述容纳结构释放后具有第一构造;

其中所述驻留结构建造并布置成当包含在所述容纳结构内时具有第二构造;

其中所述第一构造的未压缩截面尺寸为至少约2cm;并且

其中所述第二构造的凸包比所述第一构造的凸包小至少约10%和/或其中所述第二构造的最大截面尺寸比所述第一构造的最大截面尺寸小至少约10%;

并且其中所述装置的第一部分在第一组生理条件下可降解,而所述装置的第二部分在所述第一组生理条件下基本上不可降解。

54.如权利要求53所述的系统,其中所述驻留结构包含可负载的聚合物组件和与所述可负载的聚合物组件缔合的至少一个可降解的接头。

55.如权利要求53或54所述的系统,其中所述装置的第二部分在第二组生理条件下可降解。

56.如权利要求53至55中任一项所述的系统,其中所述装置的至少一部分是可弯曲的和/或柔性的。

57.如权利要求53至56中任一项所述的系统,其中所述容纳结构构造成经摄取、自我施用和经口施用中的至少一种。

58.如权利要求53至57中任一项所述的系统,其中所述容纳结构包含000号胶囊、00号

胶囊、0号胶囊、1号胶囊、2号胶囊、3号胶囊、4号胶囊和5号胶囊中的至少一种。

59. 如权利要求53至58中任一项所述的系统,其中所述第二构造构造成使得所述驻留结构占据大于由所述容纳结构限定的腔的60%的体积。

60. 如权利要求53至59中任一项所述的系统,其中所述驻留结构构造成在从所述容纳结构释放后采用所述第一构造。

61. 如权利要求53至60中任一项所述的系统,其中所述驻留结构包含弹性聚合物组件。

62. 如权利要求61所述的系统,其中所述弹性聚合物组件具有足以使所述弹性聚合物组件在释放机械形变后小于约30分钟、小于约10分钟、小于约5分钟、小于约1分钟内基本上恢复到其形变前形状的回弹强度。

63. 如权利要求53至62中任一项所述的系统,其中在从所述容纳结构释放之前,所述驻留结构在所述容纳结构以第二构造储存超过72小时、一周、两周、四周、一年、和五年。

64. 如权利要求53至63中任一项所述的系统,其中所述第一构造的最大截面尺寸比所述第二构造的最大截面尺寸小至少约10%、小至少约20%、小至少约40%、小至少约60%或小至少约80%。

65. 如权利要求53至64中任一项所述的系统,其中所述第一构造的凸包体积比所述第二构造的凸包体积小至少约10%、小至少约20%、小至少约40%、小至少约60%或小至少约80%。

66. 用于递送驻留结构的方法,其包括:

向对象施用包含驻留结构的容纳结构使得所述容纳结构在对象内的位置处释放所述驻留结构;

其中所述驻留结构在所述容纳结构内具有第二构造;

其中,在所述驻留结构从所述容纳结构释放后,所述驻留结构获得第一构造,使得所述驻留结构在所述对象内的位置处或其附近保留至少约24小时。

67. 如权利要求66中所述的方法,其中所述对象内的位置是孔口或腔。

68. 用于递送驻留结构的方法,其包括:

向对象施用包含驻留结构的容纳结构,使得所述容纳结构在对象内的位置处释放所述驻留结构;

其中:

所述驻留结构在所述容纳结构内具有第二构造;

所述驻留装置包括含有活性物质的可负载的聚合物组件;

所述驻留结构构造成使得所述活性物质在释放的前24小时内以初始平均速率从所述驻留结构释放;并且

在释放前24小时后的24小时内,所述活性物质以初始平均速率的至少约1%的平均速率释放。

69. 如权利要求66或68所述的方法,其中所述驻留结构包含弹性聚合物组件和与所述弹性聚合物组件机械偶连的可负载的聚合物组件;

其中所述可负载的聚合物组件占结构总重量的至少约60重量%;并且

其中所述驻留结构的弯折力为至少约0.2N。

70. 如权利要求66或68所述的方法,其中所述第二构造的凸包比所述第一构造的凸包

小至少约10%和/或其中所述第二构造的最大截面尺寸比所述第一构造的最大截面尺寸小至少约10%。

71. 如权利要求66至70中任一项所述的方法,其中所述驻留结构是如权利要求A-D35中任一项所述的驻留结构。

72. 如权利要求66至71中任一项所述的方法,其中在向所述对象施用所述驻留结构之前,所述驻留结构负载有治疗剂、诊断剂和增强剂中的至少一种。

73. 如权利要求68所述的方法,其中在施用步骤后24小时至1年之间释放0.05重量%至99重量%的活性物质。

74. 如权利要求66至73中任一项所述的方法,其中所述对象的内部位置是内腔,并且其中所述驻留结构通过内部孔口保留在所述腔内。

75. 如权利要求74所述的方法,其中在所述驻留结构保留在所述腔内的时间内所述驻留结构基本上不限制液体通过所述内部孔口流动。

76. 如权利要求75所述的方法,其中所述内部孔口是胃幽门口。

77. 如权利要求66至76中任一项所述的方法,其中所述驻留结构包含与所述可负载的聚合物组件偶连的至少一个可降解接头。

78. 如权利要求77所述的方法,其中所述至少一个接头的解离使驻留时间结束并允许所述驻留结构穿过所述内部孔口。

79. 如权利要求66至78中任一项所述的方法,其中在所述驻留结构从所述容纳结构释放后,所述驻留结构在初始释放后48小时至约1年的至少一个时间点测量的连续24小时内以平均速率释放所述活性物质,所述平均速率是初始平均释放速率的约1%至约99%,所述初始平均释放速率是在释放后立即开始的初始24小时期间测量的。

驻留结构及相关方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119 (e) 要求2014年6月11日提交的共同未决美国临时申请序列号62/010,992的优先权,其内容出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0003] 政府支持声明

[0004] 本发明是在由国立卫生研究院(the National Institutes of Health)授予的资助号5T32HL007604-28的政府支持下完成。政府对本发明享有某些权利。

技术领域

[0005] 本文描述的实施方案一般地涉及驻留结构、系统及相关方法。

背景技术

[0006] 患者在延长或无限期持续时间内对于治疗和诊断的自施用方案的依从率往往较差,其中对于慢性无症状病症而言,经口治疗的依从率估计为低于50%。依从率低的挑战在所预防或治疗疾病常常是无症状的并且治疗不具有即刻实际益处的初级和次级预防应用中最大。很多因素导致低依从率,包括治疗成本、获取(access)、副作用和给药方案不方便。

[0007] 目前改善依从率的现有技术方法包括教育干预、基于电话咨询(telephone-based counseling)、健康信息技术解决方案、互动式药学工具(interactive pharmacy tools)和改变护理支付模式,例如心肌梗死后的无共同支付计划(no-copayment)。所有这些方法都只实现了适度的改善。与此同时,对依从率问题的药理学解决方案通常涉及侵入性递送结构和一部分配制成用于持续释放的药剂(pharmacologic agent)。持续释放药理学系统的最新进展主要局限于皮下、经皮、阴道内和外科手术植入物。常规的解决方案包括侵入性模式,例如外科手术植入物(包括例如可从MicroCHIPS, Inc. (Lexington, MA) 公司 (Lexington, MA) 获得的无线可编程结构)或限于特殊应用的模式,例如节育(包括例如 **NuvaRing®** 和 **Implanon®**, 两者均可从Merck&Co., Inc (Whitehouse Station, NJ) 获得)。如可从MicoCHIPS获得的那些结构还局限于递送具有高效力的治疗剂,原因是其仅可以以微克或更小的量施用。

[0008] 经口施用具有最广泛的患者接受潜力;然而,由于许多根本性障碍,尚没有证明经口递送系统能够通过经口途径持续释放。主要地,食物团通过例如人胃肠道的运送时间是迅速的,通常持续约24至48小时,并且包括在胃中的约1至2小时,在小肠中的约3小时以及在大肠中的约6至12小时。因此,用于延长治疗剂递送持续时间的一种策略是延长经口治疗剂(而非食物)的运送时间。如由胃肠石(bezoar)和减重结构(bariatric structure)所证明的,可尝试和/或容忍在胃肠道的多个节段处进行胃驻留和/或运送减慢。胃肠石(即,发现困在胃肠系统中的团块)可由多种不可消化的材料(例如食物聚集体和毛发)形成,并且在成人中通常仅在数百克的尺寸时才变得临床上明显。减重结构(例如内窥镜施用的胃内球囊)可用于填充患者胃的一部分以实现非侵入性胃减小以用于减肥。先前用于药物递送的胃驻留方面的尝试包括粘膜粘附、胃膨胀(gastric swelling)和在漂浮在胃液上。然而,

已证明这些方法中甚至没有一种能胃驻留超过24小时,更不用说发展到临床使用。

发明内容

[0009] 一般地提供了驻留结构、系统及相关方法。

[0010] 在一个方面,提供了驻留结构。在一些实施方案中,所述驻留结构包含可负载的聚合物组件,将可负载的聚合物组件与第二聚合物组件偶连的第一接头,包含可负载的聚合物组件和/或弹性聚合物组件的至少一部分或者与可负载的聚合物组件和/或弹性聚合物组件偶连的第二接头,其中所述可负载的聚合物组件、第二聚合物组件和第一接头中的至少一种包含弹性聚合物组件,其中所述可负载的聚合物组件占结构总重量的至少约60重量%,其中所述驻留结构的特征在于弯折力(folding force)为至少约0.2N,其中所述第一接头在第一组生理条件下可降解,并且其中所述第二接头在不同于第一组条件的第二组生理条件下可降解,并且在第一组条件下基本上不可降解。

[0011] 在一些实施方案中,所述驻留结构包含可负载的聚合物组件,通过至少一个可降解的接头与可负载的聚合物组件偶连的第二聚合物组件,所述可降解的接头包含可负载的聚合物组件和/或第二聚合物组件的至少一部分或者与可负载的聚合物组件和/或第二聚合物组件偶连,其中所述可负载的聚合物组件、第二聚合物组件和可降解接头中的至少一种包含弹性聚合物组件,其中所述可负载的聚合物组件占结构总重量的至少约60重量%,其中所述驻留结构的弯折力为至少约0.2N,并且其中所述驻留结构的未压缩截面尺寸为至少约2cm。

[0012] 在一些实施方案中,所述驻留结构包含可负载的聚合物组件和与可负载的聚合物组件偶连的第二聚合物组件,至少一个可降解的接头,所述可降解的接头包含可负载的聚合物组件和/或第二聚合物组件的至少一部分或者与可负载的聚合物组件和/或第二聚合物组件偶连,其中所述驻留结构构造成使得其在对象的内部位置保留至少约24小时。

[0013] 在一些实施方案中,所述驻留结构包含可负载的聚合物组件和与可负载的聚合物组件偶连的第二聚合物组件,至少一个可降解的接头,所述可降解的接头包含可负载的聚合物组件和/或第二聚合物组件的至少一部分与可负载的聚合物组件和/或第二聚合物组件偶连,其中所述可负载的聚合物组件包含活性物质,所述驻留结构构造成使得所述活性物质以在释放前24小时内测定的特定初始平均速率从所述可负载聚合物材料中释放,并且其中所述活性物质在释放前24小时后的24小时内的以初始平均速率的至少约1%的平均速率释放。

[0014] 在另一方面,提供了系统。在一些实施方案中,所述系统包括容纳结构,包含在容纳结构内的驻留结构,其中所述驻留结构建造并布置成从容纳结构释放之后具有第一构造(configuration),其中驻留结构建造并布置成当包含在所述容纳结构内时具有第二构造,其中所述第一构造的未压缩截面尺寸为至少约2cm,并且其中所述第二构造的凸包(convex hull)比所述第一构造的凸包小至少约10%,和/或其中所述第二构造的最大截面尺寸比所述第一构造的最大截面尺寸小至少约10%,并且其中所述装置的第一部分在第一组生理条件下可降解,而装置的第二部分在第一组生理条件下基本上不可降解。

[0015] 在另一方面,提供了用于递送驻留结构的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向对象施用包含驻留结构的容纳结构,使得容纳结构在对象内的位置处释放驻留结构,其

中驻留结构在容纳结构内具有第二构造,其中,在所述驻留结构从所述容纳结构释放之后,所述驻留结构获得第一构造,使得所述驻留结构在所述对象内的位置处或其附近保留至少约24小时。

[0016] 在一些实施方案中,所述方法包括向对象施用包含驻留结构的容纳结构,使得容纳结构在对象内的位置释放驻留结构,其中驻留结构在容纳结构内具有第二构造,所述驻留装置包含含有活性物质的可负载的聚合物组件,所述驻留结构构造成使得所述活性物质在释放的前24小时内以初始平均速率从所述驻留结构释放,并且所述活性物质在释放前24小时后的24小时期间内以初始平均速率的至少约1%的平均速率释放。

[0017] 在另一方面,容纳结构建造并布置成向对象施用包含驻留结构的容纳结构,使得容纳结构在对象内的位置处释放驻留结构,其中所述驻留结构在容纳结构内具有第二构造,其中,在所述驻留结构从所述容纳结构释放之后,所述驻留结构获得第一构造,使得所述驻留结构在所述对象内的位置处或其附近保留至少约24小时。

[0018] 在一些实施方案中,容纳结构建造并布置成向对象施用包含驻留结构的容纳结构,使得容纳结构在对象体内的位置处释放所述驻留结构,其中所述驻留结构在容纳结构内具有第二构造,所述驻留装置包括包含活性物质的可负载的聚合物组件,所述驻留结构构造成使得所述活性物质在释放的前24小时内以初始平均速率从所述驻留结构释放,在释放的前24小时后的24小时内所述活性物质以初始平均速率的至少约1%的平均速率释放。

[0019] 在一些实施方案中,所述系统包含构造成在大于至少二十四小时的驻留时间内施用治疗剂、诊断剂和增强剂的至少一种的至少一种驻留结构,具有构造成在所述驻留时间内相对于内部孔口(internal orifice)保持体内位置的第一形状的至少一种驻留结构,包含至少一个肠溶性弹性体接头的至少一种驻留结构,所述肠溶性弹性体接头定位成使得所述至少一个肠溶性弹性体接头的解离水平使驻留时间结束并允许至少一个驻留结构通过内部孔口。

[0020] 在一些实施方案中,所述系统包括构造成在大于至少二十四小时的驻留时间内运输和保持至少一种结构的至少一种驻留结构、具有构造成在所述驻留时间内相对于内部孔口保持体内位置的第一形状的至少一个驻留结构,包含至少一个肠溶性弹性体接头的至少一种驻留结构,所述肠溶性弹性体接头定位成使得所述至少一个肠溶性弹性体接头的解离水平使驻留时间结束并且允许所述至少一个驻留结构穿过内部孔口。

[0021] 在一些实施方案中,至少一个肠溶性弹性体接头构造成在驻留时间内至少部分地解离。

[0022] 在一些实施方案中,在向对象施用至少一种驻留结构之前,至少一种驻留结构负载有治疗剂、诊断剂和增强剂中的至少一种。

[0023] 在一些实施方案中,在向对象施用至少一种驻留结构之后,至少一种驻留结构在体内负载有治疗剂、诊断剂和增强剂中的至少一种。

[0024] 在一些实施方案中,所述驻留时间大于24小时、一周、两周、四周和一年中的至少一个。

[0025] 在一些实施方案中,所述系统还包含至少一个容纳结构,每个容纳结构构造成将驻留结构保持在构造成包装到容纳结构中的第二形状。

[0026] 在一些实施方案中,所述至少一个容纳结构构造成经摄取、自施用和经口施用中

的至少一种。

[0027] 在一些实施方案中,所述至少一个容纳结构包含000号胶囊、00号胶囊、0号胶囊、1号胶囊、2号胶囊、3号胶囊、4号胶囊和5号胶囊中的至少一种。

[0028] 在一些实施方案中,所述第二形状构造成使得驻留结构的体积占据大于由容纳结构限定的腔的60%的体积

[0029] 在一些实施方案中,所述驻留结构构造成从容纳结构释放后采用第一形状。

[0030] 在一些实施方案中,在从容纳结构释放之前,驻留结构在容纳结构中以第二形状储存超过72小时、一周、两周、四周、一年和五年中的至少一个。

[0031] 在一些实施方案中,所述至少一个驻留结构还包含可形变材料,第一形状包括在具有长轴和短轴的第一平面中的椭圆形轮廓,第二形状包括螺旋,使得所述螺旋的轴线沿着短轴,并且至少一个肠溶性弹性体接头沿着短轴设置。

[0032] 在一些实施方案中,至少一个肠溶性弹性体接头沿着长轴设置。

[0033] 在一些实施方案中,至少一个驻留结构还包含芯和多个放射状突起,所述多个放射状突起中至少一个与所述芯偶连并与其结合,所述第一形状包括在多个方向上从所述芯突出的多个突起,并且所述第二形状包含从所述芯突出的彼此基本上在平行方向的多个突起。

[0034] 在一些实施方案中,至少一个肠溶性弹性体接头包含在多个放射状突起中沿第一放射状突起设置的第一肠溶性弹性体接头。

[0035] 在一些实施方案中,至少一个肠溶性弹性体接头包含将在多个放射状突起中的第一放射状突起与所述芯连接的第一肠溶性弹性体接头。

[0036] 在一些实施方案中,所述芯包含所述至少一个肠溶性弹性体接头。

[0037] 在一些实施方案中,多个放射状突起中的第一放射状突起的长度对应于容纳结构的最大尺寸。

[0038] 在一些实施方案中,多个放射状突起布置成使得多个放射状突起限定约 $360^\circ/N$ 的N个内部扇形角(sector angle),其中N是放射状突起的总数。

[0039] 在一些实施方案中,至少一个驻留结构还包含可形变材料,第一形状包括在第一平面中的多边形轮廓,第二形状包括弯折的多边形轮廓的每条边(side),并且至少一个肠溶性弹性体接头放置多边形轮廓的每个顶点处。

[0040] 在一些实施方案中,多边形轮廓的第条边的长度与容纳结构的长度相一致。

[0041] 在一些实施方案中,每条边限定约 $360^\circ/N$ 的内部扇形角,其中N是边的总数。

[0042] 在一些实施方案中,所述至少一个驻留结构还包含可形变材料,所述第一形状包括圆环,所述第二形状包括弯折成四分之一圆(quadrant)的圆环,并且至少一种肠溶性弹性体接头位于四分之一圆的每个弧的每个顶点。

[0043] 在一些实施方案中,所述至少一个驻留结构还包含芯和多个小的圆环,所述小的圆环中的至少一个与所述芯连结并与其结合,所述小的圆环包含形状记忆合金,芯包含至少一个肠溶性弹性体接头,所述第一形状包含从所述芯伸出的多个小圆环,并且所述第二形状包含相对于所述芯弯折的多个小圆环。

[0044] 在一些实施方案中,所述第一形状构造成通过至少驻留时间延长通过至少一部分的对象胃肠道的运送时间。

[0045] 在一些实施方案中,所述第一形状构造成在至少驻留期间将至少一个驻留结构保持在对象的胃腔中。

[0046] 在一些实施方案中,所述内部孔口是幽门口 (pyloric orifice)。

[0047] 在一些实施方案中,所述至少一个驻留结构负载有配制用于释放的一定质量的治疗剂、诊断剂和增强剂中的至少一种。

[0048] 在一些实施方案中,使至少一种肠溶性弹性体接头暴露于,肠溶性加速至少一种肠溶性弹性体接头的解离。

[0049] 在一些实施方案中,使至少一种肠溶性弹性体接头暴露于至少一种碱性溶液,肠溶性加速至少一种肠溶性弹性体接头的解离以达到使驻留时间结束并允许至少一种驻留结构通过内部孔口的解离水平。

[0050] 在一些实施方案中,所述至少一种驻留结构还包含至少一种材料,其构造成通过溶剂负载、熔融负载、物理共混、超临界二氧化碳和共轭反应中的至少一种进行药物负载。

[0051] 在一些实施方案中,构造用于药物负载的至少一种材料进一步构造成通过扩散和缓慢基质降解、溶解、降解、溶胀、至少一种负载药物的扩散、离子梯度、水解和共轭键的裂解中的至少一种施用至少一种负载的药物。

[0052] 在一些实施方案中,至少一种肠溶性弹性体接头不同于递送材料并且构造成至少部分地抵抗药物负载。

[0053] 在一些实施方案中,至少一种肠溶性弹性体接头包含含有丙烯酰基氨基亚烷基酸单体或其盐的聚合物的肠溶性聚合物。

[0054] 在一些实施方案中,所述丙烯酰基氨基亚烷基酸单体选自:丙烯酰基-5-氨基戊酸、丙烯酰基-6-氨基己酸、丙烯酰基-7-氨基庚酸、丙烯酰基-8-氨基辛酸、丙烯酰基-9-氨基壬酸、丙烯酰基-10-氨基癸酸、丙烯酰基-11-氨基十一烷酸、丙烯酰基-12-氨基十二烷酸、甲基丙烯酰基-5-氨基戊酸、甲基丙烯酰基-6-氨基己酸、甲基丙烯酰基-7-氨基庚酸、甲基丙烯酰基-8-氨基辛酸、甲基丙烯酰基-9-氨基壬酸、甲基丙烯酰基-10-氨基癸酸、丙烯酰基-11-氨基十一烷酸、甲基丙烯酰基-12-氨基十二烷酸、其盐,及其组合。

[0055] 在一些实施方案中,所述至少一种肠溶性弹性体接头包含至少两种肠溶性聚合物的肠溶性聚合物共混物,所述肠溶性聚合物共混物包含权利要求37所述的第一肠溶性聚合物和含有甲基丙烯酸-丙烯酸烷基酯共聚物或其盐的第二肠溶性聚合物。

[0056] 在一些实施方案中,所述第一肠溶性聚合物是丙烯酰基-6-氨基己酸或其盐的均聚物。

[0057] 在一些实施方案中,所述第一肠溶性聚合物是丙烯酰基-6-氨基己酸的共聚物或其盐。

[0058] 在一些实施方案中,所述第二肠溶性聚合物是甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物或其盐。

[0059] 在一些实施方案中,甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物的甲基丙烯酸单体单元与丙烯酸乙酯单体单元的摩尔比约1:1。

[0060] 在一些实施方案中,所述第一肠溶性聚合物是丙烯酰基-6-氨基己酸的均聚物。

[0061] 在一些实施方案中,所述至少一个肠溶性弹性体接头包含肠溶性聚合物组分,其包含权利要求37所述的第一肠溶性聚合物或其盐,以及任选的第二肠溶性甲基丙烯酸-丙

烯酸乙酯共聚物或其盐,其中第一肠溶性聚合物与第二肠溶性聚合物的重量比为约1:0至约1:3。

[0062] 在一些实施方案中,所述第一肠溶性聚合物与第二肠溶性聚合物的重量比为1:0至约1:2。

[0063] 在一些实施方案中,所述肠溶性聚合物共混物为聚合物凝胶的形式。

[0064] 在一些实施方案中,所述聚合物凝胶的含水量按重量计小于约50%。

[0065] 在一些实施方案中,所述聚合物凝胶的含水量按重量计小于约40%。

[0066] 在一些实施方案中,当在其初始长度的50%至1500%之间拉伸时,肠溶性聚合物共混物显示出可逆的伸长。

[0067] 在一些实施方案中,所述共混物在pH大于约6.0的水溶液中溶解,并且当浸没在pH小于约3.0的水溶液中时不溶解,在室温在4至40天的时间内测量的。

[0068] 在一些实施方案中,所述肠溶性聚合物共混物的杨氏模量为0.1MPa至100MPa。

[0069] 在一些实施方案中,当在其初始长度的50%至1500%之间拉伸时,肠溶性聚合物共混物显示出可逆的伸长。

[0070] 本发明的一个方面设想胃驻留装置,其包含与三至八个可负载的聚合物组件偶连的中央弹性聚合物组件,每个可负载的聚合物组件从中央弹性聚合物组件放射状突出以形成星形截面形状,其中每个可负载的聚合物组件与中央弹性聚合物组件偶连。第一可降解的接头存在于每个可负载的聚合物组件中,每个可负载的聚合物组件靠近弹性聚合物组件或通过第一可降解接头与弹性聚合物组件相接。在某些实施方案中,可负载的聚合物组件还包含可与第一可降解接头相同或不同的第二可降解接头。在某些实施方案中,可负载的聚合物组件包括聚己内酯、聚乳酸、聚乳酸共-乙醇酸和/或其混合物以及还可包含赋形剂,并且可降解的接头是水溶性和/或可降解的聚合物及其共混物,包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、Kollidon VA 64、聚原酸酯、聚羟基丁酸酯、Eudragit及其混合物。所述装置还可包含治疗剂、诊断剂和增强剂中的至少一种,其中所述治疗剂选自亲水性药物、疏水性药物、蒿甲醚、伊维菌素、利培酮、多西环素、抗疟剂(anti-malarial agent)、抗蠕虫剂、抗精神病剂和抗生素。

[0071] 这些实施方案的装置可包含在例如由明胶组成的可溶性容器中并且其可任选地包含赋形剂。在某些实施方案中,所述装置的最小未压缩截面尺寸为约3至5.5cm,约3cm,约4cm,约5cm或约5.5cm。还设想了中间的最小未压缩的截面尺寸。在某些实施方案中,可负载的聚合物组件的长度近似等于可溶性容器的长度,使得未包封形式的直径等于可溶性容器长度的几乎两倍。在某些实施方案中,可负载的聚合物组件的长度为约1.3cm至约2.7cm。预期上述实施方案的胃驻留装置可在胃腔中保留24小时至约1个月,或约24小时至10天。

[0072] 本发明的另一方面是包含含有聚氨酯的中心弹性聚合物组件的胃驻留装置,其中所述弹性聚合物组件与六个可负载的聚合物组件偶连,每个可负载的聚合物组件从中心弹性聚合物组件放射状突出以形成星形截面形状,其中每个可负载的聚合物组件通过时间依赖性可降解接头与中央弹性聚合物组件偶连,并且其中所述可负载聚合物组件还包含含有肠溶性聚合物的嵌入式接头。在某些实施方案中,可负载的聚合物组件包含聚己内酯并且可任选地包含赋形剂,可降解的接头是水溶性和/或可降解的聚合物及其共混物,包括但不限于:聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、Kollidon VA64、聚原酸酯、聚羟基丁酸酯、Eudragit及其

混合物。在某些实施方案中,所述装置包含在可任选包含赋形剂的可溶性容器中。所述装置还可包含治疗剂、诊断剂和增强剂中的至少一种,其中所述治疗剂选自:亲水性药物、疏水性药物、蒿甲醚、伊维菌素、利培酮、多西环素、抗疟剂、抗蠕虫剂、抗精神病剂和抗生素。

[0073] 在某些实施方案中,所述装置的最小未压缩截面尺寸为约3至5.5cm、约3cm、约4cm、约5cm或约5.5cm。还设想了中间的最小未压缩的截面尺寸。在某些实施方案中,可装载的聚合物组件的长度约等于可溶性容器的长度,使得未包封的形式的直径等于可溶性容器的长度的几乎两倍。在某些实施方案中,可负载的聚合物组件的长度为约1.3至约2.7cm。

[0074] 预期这些上述实施方案的胃内驻留装置可在胃腔内保留24小时至约1个月,或约24小时至10天。在某些实施方案中,包含肠溶性聚合物的接头响应大于约5的pH而降解,使得可负载的聚合物组件解体(break apart)。

[0075] 在一些实施方案中,所述方法包括向对象施用至少一种驻留结构,所述驻留结构造成在大于至少二十四小时的驻留时间期间施用治疗剂、诊断剂和增强剂中的至少一种,所述至少一种驻留结构具有第一形状,所述第一形状造成在所述驻留时间期间相对于内部孔口保持体内位置,所述至少一个驻留结构包含至少一个肠溶性弹性体接头,所述至少一个肠溶性弹性体接头定位成使得至少一个肠溶性弹性体接头的解离水平使驻留时间结束并允许所述至少一个驻留结构通过内部孔口。

[0076] 在一些实施方案中,所述方法包括向对象施用构造成在大于至少24小时的驻留时间期间运送和维持至少一种结构的至少一种驻留结构,具有构造成在驻留时间期间相对于内部孔口保持体内位置的第一形状的至少一种驻留结构,包含至少一个肠溶性弹性体接头的至少一种驻留结构,所述肠溶性弹性体接头定位成使得所述至少一个肠溶性弹性体接头的解离水平使所述驻留时间结束并允许所述至少一个驻留结构穿过所述内部孔口。

[0077] 结合附图考虑本发明的多种非限制性实施方案的以下详细描述中,本发明的另一些优点和新特征将变得明显。在本说明书和通过引用并入的文件包括冲突和/或不一致的公开内容的情况下,以本说明书为准。

附图说明

[0078] 将参考附图通过举例来描述本发明的非限制性实施方案,附图是示意性的并且不意在按比例绘制。在附图中,所示的每个相同或几乎相同的组件通常由单个数字表示。为了清楚起见,并非每个组件都在每个附图中标出,且在不必进行说明就可使本领域技术人员理解本发明的情况下,也没有示出本发明的每个实施方案的每个组件。在附图中:

[0079] 图1A-1C是根据一组实施方案的驻留结构的示意图;

[0080] 图1D是示出了根据一组实施方案的结构的凸包体积的示意图;

[0081] 图1E-1F是根据一组实施方案的驻留结构的示例性构造的示意图;

[0082] 图1G-1H是根据一组实施方案的驻留结构的另一些示例性构造的示意图;

[0083] 图2是根据一组实施方案的示例性驻留结构和用于弯折所述结构的策略的照片的再现;

[0084] 图3A-3E是示例性驻留系统和结构的照片的再现,示出了(A)示例性结构和封装结构;(B)在封装结构内弯折的示例性结构;(C)示例性结构的另一视图;(D)扭曲的示例性结构;和(E)根据一组实施方案在封装结构内扭曲的(D)的示例性结构;

[0085] 图4A-4C是(A)根据一组实施方案包含突起的示例性驻留结构和用于容纳的胶囊的图示,(B)包含突起的各种示例性驻留结构的图示,以及(C)示例性驻留结构的照片的再现;

[0086] 图5A-5B是根据一组实施方案示例性多边形驻留结构的图示和照片;

[0087] 图6是根据一组实施方案在具有驻留结构的大型动物模型中获得的一系列X射线图像;

[0088] 图7是根据一组实施方案在具有驻留结构的大型动物模型中获得的一系列X射线图像;

[0089] 图8A是根据一组实施方案用于驻留结构中的肠溶性弹性体的图示;

[0090] 图8B是根据一组实施方案用于驻留结构中的肠溶性弹性体之制备的图示;

[0091] 图8C是根据一组实施方案在肠溶性弹性体的机械测试期间获得的一系列照片的再现;

[0092] 图9A示出了根据一组实施方案用于几种示例性肠溶性弹性体的机械表征的测试材料和获得的结果;

[0093] 图9B是显示根据一组实施方案肠溶性弹性体的溶出特征的图;

[0094] 图9C是根据一组实施方案肠溶性弹性体的细胞生存力(即,细胞毒性)的图;

[0095] 图10是示出了根据一组实施方案环形驻留结构的结构和体内评估的图示;

[0096] 图11A是根据一组实施方案示例性结构的弹性聚合物组件的应力(MPa)与应变(mm/mm)的图;

[0097] 图11B是根据一组实施方案示例性结构的弹性聚合物组件的压力(MPa)与应变(mm/mm)的图;

[0098] 图11C是根据一组实施方案示例性结构的多种弹性聚合物组件的蠕变应变(mm/mm)与时间(秒)的图;

[0099] 图12是根据一组实施方案经历形变的驻留结构的有限元建模仿真(finite element modeling simulation)的等距视图、顶视图、底视图和侧视图;

[0100] 图13A是根据一组实施方案驻留结构测试装置的示意图。

[0101] 图13B是根据一组实施方案使用图13A的测试装置的驻留结构的力与位移的图;

[0102] 图14是根据一组实施方案通过高效液相色谱(HPLC)分析的两周内多西环素在SGF(pH=1,37°C)中的稳定性的图;

[0103] 图15是根据一组实施方案通过HPLC分析的两周内蒿甲醚在70%异丙醇、20%乙醇、10%水(IAW)(pH=1,37°C)中的稳定性的图。

[0104] 图16A-B是根据一组实施方案伊维菌素(A)在溶液中或(B)在酸性条件(pH=1,37°C)下在聚己内酯(polycaprolactone,PCL)结构中的稳定性的图。

[0105] 图17A示出了根据一组实施方案在模拟胃液(simulated gastric fluid,SGF)(pH=1,37°C)中负载多西环素的PCL星形的体外释放的图。

[0106] 图17B是示出了根据一组实施方案在SGF和**Kolliphor®** RH40(一种非离子水包油增溶剂(RH40))(pH=1,37°C)中具有不同制剂的负载伊维菌素(Ivermectin,IVM)的星形结构的体外释放的图;

[0107] 图17C是示出了根据一组实施方案在SGF+RH40(pH=1,37°C)中具有不同制剂的负

载IVM的星形结构的体外释放的图。

[0108] 图18是示出了根据一组实施方案根据多种PCL基材料的ASTM标准D790的机械表征的图；

[0109] 图19是示出了根据一组实施方案胃驻留结构的构造在特定时间点胃驻留的概率的图。

[0110] 图20是示出了根据一组实施方案胃驻留结构的构造在特定时间点胃驻留的概率的图；

[0111] 图21是示出了根据一组实施方案胃驻留结构的构造在特定时间点胃驻留的概率的图；

[0112] 图22是根据一组实施方案示出了星状递送系统(stellate delivery system)的驻留在第35天的内窥镜评估的照片的再现。

[0113] 图23是示出了根据一组实施方案对于示例性驻留结构,利培酮随时间的累积释放的图。

[0114] 图24是示出了根据一组实施方案对于示例性驻留结构与多西环素丸剂,多西环素随时间释放的图；

[0115] 图25A-C是示出了根据一组实施方案对于(A)伊维菌素片,(B)较低剂量制剂和(C)较高剂量制剂,伊维菌素随时间释放的图；和

[0116] 图26是示出了根据一组实施方案对于示例性驻留结构,多西环素随时间释放的图。

[0117] 详细描述

[0118] 一般性地公开了驻留结构、系统和相关方法。某些实施方案包括向对象(例如,患者)施用(例如,经口)驻留结构使得驻留结构在释放或部分释放之前在对象内部的位置驻留特定的时间量(例如,至少约24小时)。在一些情况下,驻留结构可以是胃驻留结构。在一些实施方案中,本文所述的结构和系统包含一种或更多种这样的材料(和任何组合),所述材料构造成(在一些情况下以相对高水平)负载活性物质(例如,治疗剂)、在酸性环境中具有活性物质和/或结构稳定性、当包含在内腔(例如,胃腔)中时具有机械柔性和强度、易于通过GI道直到递送到所期望的内部孔口(例如,胃腔),和/或在生理环境(例如,肠环境)中迅速溶解/降解和/或响应于化学刺激物(例如,摄取诱导加速的溶解/降解的溶液)。在某些实施方案中,所述结构具有模块化设计,将构造用于受控释放治疗剂、诊断剂和/或增强剂的材料以及促进胃驻留但是能够受控和/或可调控地降解/溶解以控制在驻留形状完整性丧失以允许结构离开胃腔的时间的结构材料组合。例如,在某些实施方案中,所述驻留结构包含第一弹性组件、构造成释放活性物质(例如,治疗剂)的第二聚合物组件和任选的至少一种接头。在一些这样的实施方案中,所述接头可构造成可降解使得在预定量的时间之后和/或当暴露于选择的一组条件时,驻留结构解体并从对象体内的位置释放。

[0119] 在一些实施方案中,所述驻留结构在松弛状态下具有特定的构造,包括特定的尺寸和/或形状(例如,多臂星形)。在某些实施方案中,驻留结构可以从松弛状态弯折成第二压缩构造。例如,在一些情况下,弯折/压缩的驻留结构可在第二构造中插入胶囊或其他容纳结构内,使得驻留结构可经口递送。在一些情况下,胶囊或其他容纳结构可构造成可溶解,使得驻留结构在对象内部特定位置(例如,在胃中)释放,由此释放后,其可以可逆地恢

复到第一构造(例如,回复(recoil))。在一些实施方案中,所述结构构造成采用在体内减缓或阻止体腔(例如,胃腔)内进一步运送(例如,穿过胃体通过幽门)的形状和/或尺寸。在一些实施方案中,所述结构采用构造用于在从可溶性胶囊/容器和/或可溶性驻留结构/元件中释放后保留(例如,胃驻留)的形状和/或尺寸。在一些实施方案中,所述结构构造成在以其封装形状和/或尺寸储存大于24小时,包括长达约一年的持续时间后,采用构造用于胃驻留的形状和/或尺寸。在一些实施方案中,优化所述结构的机械性质以安全地暂时保留内腔(例如胃腔)中所述结构的全部或部分使持续时间大于24小时,包括长达约一年。

[0120] 本文所述的某些结构、系统和方法可用于例如实现胃驻留和/或通过经口施用减慢运送以延长治疗剂、诊断剂和/或增强剂的体内驻留和施用。与构造用于内部驻留和/或药物释放的常规组合物和结构及系统相比,本文描述的结构和系统的某些实施方案可提供某些优点,例如,它们能够采用小到足以被对象摄取的形状和/或尺寸;采用减慢或防止体腔(例如,胃腔)中进一步运送(例如,穿过胃体通过幽门)的内部的形状和/或尺寸;高水平(例如,高质量分数)负载治疗剂、诊断剂和/或增强剂;促进具有低突释(burst release)可能性至没有突释可能性的这样的治疗剂、诊断剂和/或增强剂的受控释放;在不利环境(例如胃环境)中维持这样的治疗剂、诊断剂和/或增强剂的活性/稳定性持续延长的时间;维持安全性,具有低胃或肠梗阻和/或穿孔可能性至没有胃或肠梗阻和/或穿孔可能性;和/或降解/溶解/分解成构造成用于通过胃肠道的一种或更多种形式。在某些实施方案中,本文所述的结构和系统可构造成具有大于至少二十四小时并且持续长达约一年或更长时间的持久驻留时间。在一些实施方案中,本文所述的系统、结构和方法与对象相容,所述对象包括但不限于人和非人动物。在另外的实施方案中,所述系统和结构可构造成递送多种治疗剂、诊断剂和/或增强剂,从而潜在地提高患者治疗依从率甚至使患者治疗依从率最大化。

[0121] 本文所述的结构和系统可以是模块化/多组件的(即,由多个互连的子组件形成)。在一些实施方案中,所述结构包含一个或更多个构造成用于容纳和/或释放治疗剂的聚合物组件,和/或构造成经历机械形变使得所述组件不会永久形变和/或断裂,和/或构造成在特定时间量后回复,使得所述结构可以选择性地保留在对象的内部位置。在某些实施方案中,所述结构包含两种或更多种聚合物组件。例如,在一些情况下,所述结构包含第一聚合物组件和不同于第一聚合物组件并与其直接接触的第二聚合物组件。如图1A所示,在一些实施方案中,结构100包含与第二聚合物组件120偶连的第一聚合物组件110。在一些这样的实施方案中,第一聚合物组件可通过粘合剂、通过化学相互作用(例如,化学键)和/或通过互穿(interpenetrate)和/或缠结(entangle)聚合物链,和/或与其他物理、化学和/或缔合相互作用与第二聚合物组件偶连。在一些实施方案中,第一聚合物组件是弹性聚合物组件,第二聚合物组件是可负载的聚合物组件。在下文更详细地描述了弹性聚合物组件和可负载的聚合物组件。

[0122] 一般,本发明的实施方案可以用第一、第二、第三等聚合物组件的任何组合来实施,但是为了清楚和简明,以下描述的大部分均在选择的包括弹性聚合物组件和可负载之聚合物组件的实施方案的情况中。

[0123] 在一些实施方案中,一个或更多个接头与一个或更多个聚合物组件缔合。例如,在一些实施方案中,所述接头嵌入在弹性聚合物组件的两个或更多个部分内,并且可分开或连接。在某些实施方案中,所述接头嵌入在可负载的聚合物组件的两个或更多个部分内,并

且可分开或连接。在一些情况下,所述接头位于两个或更多个不同的聚合物组件之间(例如,以与两个或更多个不同的聚合物组件连接)。例如,在一些实施方案中,两个弹性聚合物组件通过接头连接。在某些实施方案中,两个可负载的聚合物组件通过接头偶连。在一些情况下,弹性聚合物组件通过接头与可负载的聚合物组件偶连。在一些实施方案中,所述结构可包括聚合物组件和接头的排列的组合。

[0124] 在某些实施方案中,第一聚合物组件和第二聚合物组件通过接头偶连。例如,如图1B所示,结构100包括通过接头130与第二聚合物组件120偶连的第一聚合物组件110。下文更详细地描述了接头和合适的接头材料。

[0125] 在一些实施方案中,接头嵌入在第一聚合物组件或第二聚合物组件的两个或多个部分内,并且可分开或连接。例如,在某些实施方案中,接头不连接第一聚合物组件和第二聚合物组件,而是嵌入在第一聚合物组件或第二聚合物组件内,并且可分开或连接这样的组件的两个或多个部分,使得当接头降解时,组件解体(例如,使得除去结构或结构的一部分)。

[0126] 在一些实施方案中,所述结构设计为使得递送机制不同于降解机制。例如,接头(例如,下文描述的肠溶性接头)可连结、融合、结合、嵌入其中或以其他方式与包含结构主体的可负载材料(例如,可负载的聚合物组件)缔合。可以选择材料使得当可负载的材料/接头复合材料暴露于用于负载的治疗剂、诊断剂和/或增强剂时,可在可负载材料内选择性负载,通过扩散或缓慢基质降解而出现从可负载材料释放治疗剂、诊断剂和/或增强剂。在一些实施方案中,可负载材料具有特定的机械性能,使得可负载材料抵抗脆性断裂,但是其足够坚硬,使得其可承受内部生理机械、化学和/或生物挑战以促进保持结构驻留的能力,或至少使所述结构的负载的材料组件维持期望的时间间隔。在一些实施方案中,这样的治疗剂、诊断剂和/或增强剂的负载可在单独的接头材料内最小化,并且单独的接头材料可构造用于控制/调节驻留/递送结构和/或驻留/递送结构的某些可负载材料部分的降解/溶解。通过将递送机制(例如,来自相对稳定的可负载材料部分的缓慢释放)与可控制降解机制(例如,接头的更迅速降解)分开,驻留/递送结构可以有利地构造以防止降解/溶解后治疗剂、诊断剂和/或增强剂的突释。

[0127] 在一些实施方案中,所述结构包含多个聚合物组件和/或多个接头。在某些实施方案中,所述结构包含第一材料的一个或多个、两个或多个、三个或多个、四个或多个或者五个或多个聚合物组件。在一些实施方案中,所述结构包括第二材料的一个或多个、两个或多个、三个或多个、四个或多个或者五个或多个聚合物组件。更复杂的结构和更多类型的聚合物材料是可能的。在某些实施方案中,所述结构包含一个或多个、两个或多个、三个或多个、四个或多个或者五个或多个等接头。在一个示例性实施方案中,如图1C所示,结构100包括通过两个接头130与第二类型的两个聚合物组件120偶连的第一类型的聚合物组件110。本领域技术人员将能够基于教导说明书的教导选择聚合物组件和接头的另外的多种排列。下面更详细地描述另外的示例性排列。

[0128] 在一些实施方案中,驻留结构包括弹性聚合物组件。在某些实施方案中,使用弹性聚合物组件可赋予所述结构有利的机械性能。例如,在一些情况下,所述结构可构造成用于经历相对高的压力(例如,存在于对象的胃和/或肠内的压力),使得该结构不断裂和/或保留在对象的内部位置(例如,在孔口(orifice)例如幽门处或在其上方)。在某些实施方案

中,该结构可构造成经弯折的(例如,不断裂)。例如,弹性聚合物组件可构造成经受相对高水平的弯曲应力而不断裂和/或不会永久显著形变。在一些实施方案中,弹性聚合物组件和/或包含弹性聚合物组件的结构可构造用于大幅回复。也就是说,在使弹性聚合物组件和/或包括弹性聚合物组件的结构机械形变之后,所述结构可基本恢复到在对其施加机械形变之前的原始构造(例如,弹性聚合物组件可以表征为基本上最小的蠕变形变)。

[0129] 适当的筛选试验可用于确定用作弹性聚合物组件的合适材料。例如,可以测试弹性聚合物组件经历至少约45度、至少约60度、至少约90度、至少约120度、至少约150度或约180度的机械弯曲形变不断裂的能力。在某些实施方案中,弹性聚合物组件可构造成经历多至且包括约180度、多至且包括约150度、多至且包括约120度、多至且包括约90度、或者多至且包括约60度的机械弯曲形变而不断裂。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约45度至约180度、约60度至约180度、约60度至约120度、约90度至约180度)。其他范围也是可能的。

[0130] 在一些情况下,所述弹性聚合物组件可构造成在相对长的时间内保持形变的构造(例如,至少约45度的机械弯曲形变),例如,在一些实施方案中,弹性聚合物组件呈这样的形变构造的货架期为至少约24小时、至少约1周、至少约1个月、至少约1年或至少约2年-并且仍被构造成基本上恢复(即,回复)到其形变前构造。在某些实施方案中,弹性聚合物组件呈形变构造的货架期其多至且包括约3年、多至且包括约2年、多至且包括约1年、多至且包括约1个月或多至且包括约1周,并且构造成基本上恢复(即,回复)到其形变前构造。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约24小时至约3年、约1周至1年、约1年至3年)。其他范围也是可能的。

[0131] 在一些实施方案中,所述弹性聚合物组件是相对柔性的。在某些实施方案中,可以选择弹性聚合物组件使得其构造用于经历相对长时间的大角度形变,而不经历显着的非弹性形变。在一些这样的实施方案中,弹性聚合物组件可在释放机械形变后小于约30分钟内、在小于约10分钟内、在小于约5分钟内或在小于约1分钟内具有基本上足以使弹性聚合物组件恢复其形变前形状的回弹强度。本领域技术人员将理解,恢复到其形变前形状应理解为不需要与形状的数学定义完全一致,而是应理解为表示与形状的数学定义在如此表征的主题的可能程度的一致,如与主题最密切相关的本领域技术人员将理解的。

[0132] 在一些实施方案中,所述弹性聚合物组件具有特定的弹性模量。在一些实施方案中,弹性聚合物组件的弹性模量为约0.1MPa至约30MPa。在某些实施方案中,弹性聚合物组件的弹性模量为至少约0.1MPa、至少约0.2MPa、至少约0.3MPa、至少约0.5MPa、至少约1MPa、至少约2MPa、在至少约5MPa、至少约10MPa、至少约20MPa或至少约25MPa。在某些实施方案中,弹性聚合物组件的弹性模量多至且包括约30MPa、多至且约25MPa、多至且包括约20MPa、多至且包括约10MPa、多至且包括约5MPa、多至且包括约2MPa、多至且包括约1MPa、多至且包括约0.5MPa、多至且包括约0.3MPa或多至且包括约0.2MPa。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约0.1MPa至约30MPa之间,约0.3MPa至约10MPa之间)。其他范围也是可能的。本领域技术人员能够选择用于确定聚合物组件的弹性模量的合适方法,包括例如根据ASTM D638的拉伸机械表征和/或根据ASTM D575的压缩机械表征。

[0133] 在一些实施方案中,弹性聚合物组件在机械形变期间经历相对低量的蠕变。例如,在某些实施方案中,弹性聚合物组件的最小蠕变速率小于或等于约0.3mm/mm/小时、小于或

等于约0.2mm/mm/小时、小于或等于约0.1mm/mm/小时、小于或等于约0.08mm/mm/小时、小于或等于约0.05mm/mm/小时、小于或等于约0.03mm/mm/小时或小于或等于约0.02mm/mm/小时。在某些实施方案中,弹性聚合物组件的最小蠕变速率为至少约0.01mm/mm/小时、至少约0.02mm/mm/小时、至少约0.03mm/mm/小时、至少约0.05mm/mm/小时、至少约0.08mm/mm/小时、至少约0.1mm/mm/小时或至少约0.2mm/mm/小时。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约0.01mm/mm/小时至约0.3mm/mm/小时、约0.02mm/mm/小时至约0.1mm/mm/小时、约0.02mm/mm/小时至约0.05mm/mm/小时、约0.05mm/mm/小时至约0.3mm/mm/小时)。其他范围也是可能的。在一些实施方案中,根据ASTM D-638可以确定最小蠕变速率。简言之,如下所述制备弹性聚合物材料片,并切割成标准哑铃模具(dumbbell die)。可将样品负载到Instron测试机的夹具中,并使用数字测微计(digital micrometer)测量标距长度(gauge length)。可在恒定温度(例如,室温)下对样品施加对应于每种材料的极限拉伸强度的30%的基本恒定的应力持续60分钟,并且将蠕变(以mm/mm计)对时间(以小时计)进行绘图。最小蠕变速率是二次蠕变前蠕变相对于时间曲线的斜率。

[0134] 在本说明书的指导和教导下,本领域技术人员能够确定用于通过以下方式确定用于调节弹性聚合物组件的机械性能(例如弹性模量,蠕变行为)的合适方法:例如改变单体单元和/或聚合物单元的摩尔比(例如,增加弹性聚合物组件中使用的高分子量聚己内酯或其他聚合物的量)、改变聚合物交联密度、改变用于形成聚合物的交联剂的浓度、改变聚合物的结晶度(例如,通过改变聚合物中结晶区和无定形区的比例)和/或使用作为替代或补充的材料(例如引入例如双(异氰酸甲酯基)-环己烷的材料)。

[0135] 在一些实施方案中,弹性聚合物组件在生物流体例如血液、水、胆汁、胃液、这些的组合等的存在下基本上不溶胀。在一些实施方案中,与干燥状态(例如,在大气条件和室温)下的弹性聚合物组件的体积相比,弹性聚合物组件在生物流体中溶胀约0.01体积%至约10体积%。例如,在某些实施方案中,与干燥状态(例如,在大气条件和室温)下的弹性聚合物组件的体积相比,在生理温度下,弹性聚合物组件在非搅拌胃液或模拟胃液中溶胀小于约10体积%、小于约5体积%、小于约2体积%或小于约1体积%。

[0136] 在一些情况下,与在干燥状态(例如,在大气条件和室温)下的驻留结构的体积相比,在生理温度下在非搅拌的胃液或模拟胃液中,驻留结构溶胀小于约10体积%、小于约5体积%、小于约2体积%或小于约1体积%。本领域技术人员能够基于本说明书的教导来选择用于确定弹性聚合物组件或结构的溶胀量的合适方法,包括例如,测量干燥状态下在生理温度下弹性聚合物组件或结构的体积,在生理温度下将弹性聚合物组件或结构浸没在非搅拌的胃液或模拟胃液中,并约60分钟后测量组件的体积变化百分比。所述结构的体积可通过例如本领域已知的流体位移方法和/或通过3D扫描技术来确定。

[0137] 弹性聚合物组件优选是生物相容的。如关于聚合物组件所使用的术语“生物相容性”是指不引起来自生物体(例如,哺乳动物)、组织培养物或细胞集合的实质性不利反应(例如,有害免疫应答)或仅引起不超过可接受水平的反应的聚合物。在一些实施方案中,弹性聚合物组件包括聚合物、聚合物网状物,和/或聚合物链段的多嵌段组合,其可以包含聚合物或聚合物链段,所述聚合物或聚合物链段为例如:聚酯-例如包括但不限于:聚己内酯、聚(富马酸丙二醇酯)、聚(癸二酸甘油酯)、聚(丙交酯)、聚(甘醇酸)、聚(乳酸-乙醇酸)、聚丁酸酯和聚羟基链烷酸酯;聚醚,例如包括但不限于:聚(环氧乙烷)和聚(环氧丙烷);聚硅

氧烷,例如包括但不限于:聚(二甲基硅氧烷);聚酰胺,例如包括但不限于聚(己内酰胺)。聚烯烃-例如包括但不限于聚乙烯;聚碳酸酯-例如包括但不限于聚(环氧丙烷);聚缩酮;聚乙烯醇;聚氧杂环丁烷;聚丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯-例如包括但不限于聚(甲基丙烯酸甲酯)和聚(乙基-乙酸乙烯酯);聚酸酐;和聚氨酯。在一些实施方案中,所述聚合物是交联的。在一些实施方案中,弹性聚合物组件包含包含两种或更多种化学上相似的聚合物或两种或更多种化学上不同的聚合物之聚合物复合材料。在一个示例性实施方案中,弹性聚合物组件包含由低分子量单体例如聚己内酯产生的异氰酸酯交联的聚氨酯。在一些这样的实施方案中,低分子量单体包含一个或更多个羟基官能团(例如二醇、三醇)

[0138] 在某些实施方案中,弹性聚合物组件包含肠溶性聚合物,例如肠溶性弹性体。下面更详细地描述了肠溶性聚合物和肠溶性弹性体。

[0139] 根据一些实施方案,驻留结构构造成相对高水平(例如,质量)地负载一种或更多种活性物质,例如治疗剂、诊断剂和/或增强剂。在一些实施方案中,所述结构由多种材料中的一种或更多种形成,所述材料具有用于受控的活性物质负载和释放的期望性质,包括但不限于:聚己内酯(PCL)、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物和聚乙二醇(PEG)。例如,在一些实施方案中,可负载的聚合物组件是构造成相对高水平地负载活性物质和构造成具有用于受控的活性物质负载和释放的期望性质的聚合物组件。在一些实施方案中,可负载的聚合物组件包括可负载的药物的聚合物组件。在一个示例性实施方案中,可负载的聚合物组件包含聚己内酯。聚己内酯是可降解的聚酯(在生理条件下通过酯键的水解可降解),具有约60°C的相对低的熔点。在一些实施方案中,可负载的聚合物组件在特定的一组条件下(例如,在特定的pH和/或温度范围内)是可选择性地降解的。在某些实施方案中,可负载的聚合物组件是生物可降解的(例如,在体内)。

[0140] 在一些实施方案中,可负载的聚合物组件构造成相对高水平地负载活性物质和/或包含可负载药物的聚合物基质。例如,在某些实施方案中,所述结构包含可负载的聚合物组件的量为结构总重量的至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%或至少约93重量%。在一些实施方案中,所述结构包含可负载聚合物组件的量为结构总重量的多至且包括约95重量%、多至且包括约93重量%、多至且包括约90重量%、多至且包括约80重量%或多至且包括约70重量%。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约60重量%和约95重量%)。例如,在一些实施方案中,所述结构的约60重量%至约95重量%包含能够并构造成相对高水平地负载活性物质和/或治疗剂的聚合物组件。具有以大于总体结构的约60重量%(例如,大于约80重量%、大于约90重量%)的量相对高水平地负载活性物质的能力的可负载聚合物组件的存在提供了几种优势结构,包括例如在相对长的时间内(例如,至少约24小时、至少约48小时、至少约7天、至少约1月)从所述结构释放活性物质的能力和/或调节活性物质的释放速率和/或释放之持续时间的能力。

[0141] 可使用几种筛选试验来选择用作可负载的聚合物组件的合适材料。例如,可选择可负载的聚合物组件使得可负载的聚合物组件的弯曲模量(flexural moduli)大于约100MPa、大于约120MPa、大于约150MPa或大于约200MPa。在一些实施方案中,可负载的聚合物组件的弯曲模量小于或等于约250Mpa、小于或等于约200MPa、小于或等于约150MPa、或小于或等于约120MPa。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约100MPa至约250MPa)。其他范围也是可能的。本领域技术人员将能够选择用于确定聚合物组

件的弯曲模量的合适的方法,包括例如,将弯曲应力相对于应变绘图以及获取曲线的线性部分的斜率。可以选择可负载的聚合物组件的弯曲模量以赋予所述结构期望的特征,包括例如,弯折和/或弯曲的能力,使得所述结构可被封装而不断裂和/或承受压力(例如胃腔内的那些压力)的能力。

[0142] 在某些实施方案中,可选择可负载的聚合物组件使得弯曲强度为至少约10MPa。例如,在一些实施方案中,可负载的聚合物组件的弯曲强度为至少约10MPa、至少约15MPa、至少约20MPa、至少约30MPa或至少约40MPa。在某些实施方案中,可负载的聚合物组件的弯曲强度小于或等于约50MPa、小于或等于约40MPa、小于或等于约30MPa、小于或等于约20MPa或小于或等于约15MPa。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约10MPa和约50MPa之间)。其他范围也是可能的。本领域技术人员能够选择用于确定可负载的聚合物组件之弯曲强度的合适方法,包括例如,确定聚合物材料失效时的弯曲应力。可以选择可负载的聚合物组件的弯曲强度以赋予所述结构期望的特征,包括例如,弯折和/或弯曲的能力,使得所述结构可被封装而不断裂和/或承受压力(例如胃腔内的那些压力)的能力。

[0143] 可以选择可负载的聚合物组件材料使得它们在驻留时间内(例如,在活性物质的释放期间和/或在体腔内驻留期间)保持其机械性能。下文更详细地描述了驻留时间。在一些实施方案中,选择可负载的聚合物组件材料,使得所述结构可在位于对象内部的腔(例如,胃腔)中保持至少24小时、至少48小时、至少一周、至少一个月或至少一年。在某些实施方案中,选择可负载的聚合物组件材料使得所述结构可在对象内部的腔位置内保留多至且包括约2年、多至且包括约1年、多至且包括约1个月、多至且包括约1周或多至且包括约48小时。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约24小时至约2年、约48小时至约2年、约1周至约1年)。其他范围也是可能的。

[0144] 在某些实施方案中,选择可负载的聚合物组件使得在生理环境(例如胃的酸性环境)中所述材料稳定负载到组件中的活性物质(例如,治疗剂),持续所期望的驻留持续时间。

[0145] 在一些实施方案中,一个或更多个聚合物组件和/或一个或更多个接头可包括食品级交联(food grade cross-linked,FGC)聚合物。例如,在某些实施方案中,可负载的聚合物组件包括食品级催化剂催化的聚合物。食品级交联聚合物的使用提供了优于非食品级聚合物的若干优点,包括更容易获得FDA批准,低细胞毒性,和/或在聚合后除去有毒催化剂的需要减少(或基本上不需要)。在一些实施方案中,食品级交联聚合物包含使用食品级催化剂交联的和/或聚合的食品级成分。食品级交联聚合物通常可具有包括机械强度、生物相容性和/或可模塑性的性质的有利组合。在一些情况下,FGC聚合物可有利地提供治疗剂的受控释放,同时包含很少的潜在有害的辅助材料至没有潜在有害的辅助材料(例如溶剂、催化剂、赋形剂),在一些情况下,其可能是毒性剂。在一些实施方案中,在食品级催化剂存在下,通过一个或更多个单体的反应形成FGC聚合物。使用食品级催化剂形成FGC聚合物可提供几个优点,包括例如,形成主要含有(或仅含有)FDA批准的成分以及具有生物相容性的组件。在某些实施方案中,FGC聚合物包含酯键,使得例如FGC聚合物在生理条件下是可降解的。有利地,FGC聚合物可包含具有环氧树脂的强度和完整性、水凝胶的生物医学应用性和/或vitrimers的可模塑性的聚合物材料(例如,热固性聚合物材料)。

[0146] 在一些实施方案中,FGC聚合物是交联的。在某些实施方案中,FGC聚合物基本上是

无定形的。在一个实施方案中,FGC聚合物可用作驻留结构的可负载聚合物组件并且衍生自通过不排除包含敏感治疗剂的反应进行交联的低聚或聚合股或链(例如,可将活性物质直接负载并释放到FGC聚合物中)。FGC聚合物可以比常规硬化树脂更软,并且其特征不在于比常规硬化树脂更低的杨氏模量和交联密度。在某些实施方案中,与被拉伸或以其他方式施加应力后通常恢复到其初始形式的形状记忆聚合物相比,FGC聚合物可在其已被模制到新位置之后以其新形状保持固定。

[0147] 在一些实施方案中,FGC聚合物通过两种或更多种多官能单体(例如,第一多官能单体和第二多官能单体)的反应形成。在某些实施方案中,FGC聚合物通过两种或更多种、三种或更多种、四种或更多种或五种或更多种多官能单体的反应形成。在一些实施方案中,每种多官能单体包含反应性官能团。在某些实施方案中,两种或更多种反应性官能团可以彼此形成共价键。例如,在一些情况下,第一反应性官能团与第二反应性官能团的反应在第一反应性官能团和第二反应性官能团之间形成共价键。在另一些实施方案中,两种或更多种反应性官能团之间的反应是迈克尔加成(Michael-addition)。在另一些实施方案中,两种或更多种反应性官能团之间的反应是环加成反应,尤其是第尔斯-阿尔德反应(Diels-Alder reaction)。

[0148] 在一些实施方案中,一种或更多种多官能单体是双官能的。在某些实施方案中,一种或更多种多官能单体是三官能的。在一些情况下,一种或更多种多官能单体可以是四官能的、五官能的、六官能的或具有更高的官能度(orders of functionality)。在一个特定的实施方案中,FGC聚合物通过一种或更多种双官能单体和一种或更多种三官能单体的反应形成。

[0149] 在一个实施方案中,FGC聚合物可由式(I)表示。



[0151] 其中A来自于至少一种包含至少两个反应性官能团的多官能单体,且B来自于至少一种包含至少两个反应性官能团的多官能单体,其中式(I)化合物包含交联键。例如,在一个特定的实施方案中,包含如式(I)结构的FGC聚合物通过包含两个反应性官能团的第一多官能单体和包含三个反应性官能团的第二多官能团的反应形成。在另一个实施方案中,包含如式(I)结构的FGC聚合物通过包含两个反应性官能团的第一多官能单体、不同于包含两个反应性官能团之第一多官能单体的第二多官能单体和包含三个反应性官能团的第三多官能单体的反应而形成。在一些这样的实施方案中,第一多官能单体的反应性官能团可与第二多官能单体和/或第三多官能单体的反应性官能团相同或不同。例如,第一多官能单体的反应性基团可与第二多官能单体和/或第三多官能单体的反应性基团反应(并与其形成共价键)。

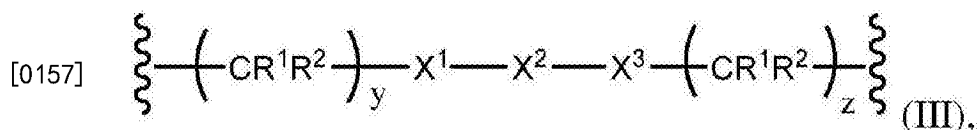
[0152] 在一些实施方案中,一个或更多个多官能单体包含低聚物部分。在某些实施方案中,式(I)的FGC聚合物的特征还在于存在至少两个能够形成交联键的反应性基团。

[0153] 在某些实施方案中,式(I)化合物如下制备:将两种或更多种多官能单体合并,然后在足以引发聚合以达到凝胶点的温度下温育混合物。在一些实施方案中,在催化剂的存在下将两种或更多种多官能单体组合。在某些实施方案中,在亚单位化合物的存在下,在活性物质的存在下或在二者存在下将两种或更多种多官能单体组合。

[0154] 在一些实施方案中,多官能单体具有如式(II)的结构:

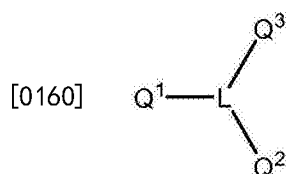
[0155] Q^1-L-Q^2 (II)

[0156] 其中 Q^1 和 Q^2 相同或不同并且为反应性官能团,L具有如式(III)的结构:



[0158] 其中  表示与 Q^1 和 Q^2 连接的点。

[0159] 在一些实施方案中,多官能单体具有如下式中的结构:



[0161] 其中 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 相同或不同并且为反应性官能团,L具有如在式(III)中的结构。

[0162] 在一些实施方案中, X^1 、 X^2 和 X^3 相同或不同,并且不存在或选自: $(CR^1R^2)_m$ 、杂原子、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基和低聚基团。在某些实施方案中, X^1 、 X^2 和/或 X^3 不存在。

[0163] 在某些实施方案中,m是0或任何整数。例如,在一些实施方案中,m为0。在某些实施方案中,m为1至3、2至4、3至6、4至8、5至10、8至16、12至24、20至30、25至50、40至60、50至100、75至150、125至200、150至300、250至500、400至600、500至800或750至1500。在一些情况下,m为1至3。在某些实施方案中,m为2至4。在一些情况下,m为4至8。在某些实施方案中,m为8至16。可以选择m的值以赋予FGC聚合物某些性质(例如,交联密度、杨氏弹性模量)。

[0164] 在一些实施方案中,y为零或任意整数。例如,在一些实施方案中,y为0。在某些实施方案中,y为1至3、2至4、3至6、4至8、5至10、8至16、12至24、20至30、25至50、40至60、50至100、75至150、125至200、150至300、250至500、400至600、500至800或750至1500。在一些情况下,y为1至3。在某些实施方案中,y为2至4。在一些情况下,y为4至8。在某些实施方案中,y为8至16。可以选择y的值以赋予FGC聚合物某些性质(例如,交联密度、杨氏弹性模量)。

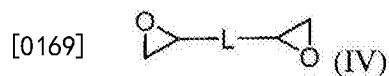
[0165] 在某些实施方案中,z为零或任何整数。例如,在一些实施方案中,z为0。在某些实施方案中,z为1至3、2至4、3至6、4至8、5至10、8至16、12至24、20至30、25至50、40至60、50至100、75至150、125至200、150至300、250至500、400至600、500至800或750至1500。在一些情况下,z为1至3。在某些实施方案中,z为2至4。在一些情况下,z为4至8。在某些实施方案中,z为8至16。可以选择z的值以赋予FGC聚合物某些性质(例如,交联密度、杨氏弹性模量)。

[0166] 在一个特定的实施方案中, $m+y+z$ 为零。在某些实施方案中, $m+y+z$ 为1。在一些情况下, $m+y+z$ 为整数并且为2或更大。

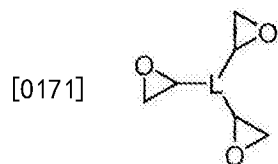
[0167] 在一些实施方案中,每个 R^1 和 R^2 相同或不同并且选自氢、脂族基团、卤素、羟基、羰基、硫代羰基、氧代、烷氧基、环氧基、磷酰基、磷酸盐/酯、膦酸盐/酯、次膦酸盐/酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、硫醇、烷硫基、硫酸盐/酯、磺酸盐/酯、氨磺酰基、亚磺酰氨基(sulfonamido)、磺酰基、环烷基、杂环基、芳烷基和芳族或杂芳族或迈克尔受体

(Michael acceptor), 其中任意两个或更多个 R^1 和 R^2 基团可键合在一起以形成环系。在某些实施方案中, 每个 R^1 和/或 R^2 可以是 Q^3 (即, 反应性官能团)。

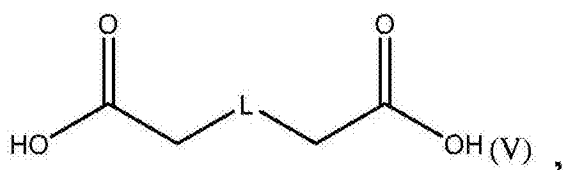
[0168] 在一个示例性实施方案中, 多官能单体具有如式 (IV) 中的结构:



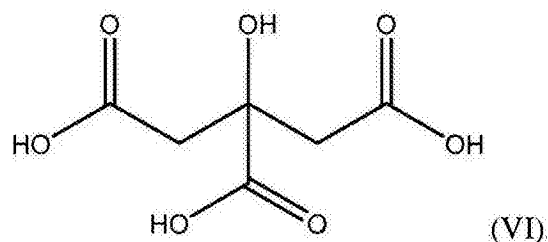
[0170] 其中L如上所述。在另一个示例性实施方案中, 多官能单体具有如下式中的结构:



[0172] 其中L如上所述。在另一个示例性实施方案中, 多官能单体具有如式 (V) 或式 (VI) 中的结构:



[0173]



[0174] 其中L如上所述。在一些实施方案中, FGC聚合物通过具有如式 (IV) 结构的第一多官能单体与具有如式 (V) 或式 (VI) 结构的第二多官能单体的反应形成。

[0175] 本文所述的多官能单体可包含至少两个、至少三个、至少四个或至少五个反应性官能团。例如, 在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 和 Q^3 可以相同或不同并且是亲电性官能团或亲核性官能团。

[0176] 在一些实施方案中, 一个或更多个反应性基团 (例如, Q^1 、 Q^2 和/或 Q^3) 是亲电性官能团。例如, 单体可包含至少两个、至少三个、至少四个或至少五个亲电性官能团。合适的亲电性官能团的非限制性实例包括烯烃、炔烃、酯 (例如N-羟基琥珀酰亚胺酯)、丙烯酸盐/酯、甲基丙烯酸盐/酯、酰基卤、酰基腈、烷基卤化物、醛、酮、烷基磺酸酯、酸酐、环氧化物、卤代乙酰胺、氮丙啶和重氮烷。

[0177] 在某些实施方案中, 一个或更多个反应性官能团 (例如, Q^1 、 Q^2 和/或 Q^3) 是亲核性官能团。例如, 单体可包含至少两个、至少三个、至少四个或至少五个亲核性反应性官能团。合适的亲核性官能团的非限制性实例包括醇、胺、苯胺、酚、肼、羟胺、羧酸、醇盐类盐 (alkoxide salt)、烯烃、硫醇和二醇。

[0178] 本文所述的多官能单体可包含至少一个亲电性官能团和至少一个亲核性官能团。例如, 在一个示例性的实施方案中, 第一多官能单体包含亲电性官能团和亲核性官能团两者。在某些实施方案中, 第一多官能单体包含两个或更多个亲电性官能团, 第二多官能单体

包含两个或更多个亲核性官能团。

[0179] 在一些情况下,亲电性官能团和亲核性官能团的反应形成生物响应性键,例如酯键、醚键、酰胺键、胺键或硫醚键。例如,在某些实施方案中,FGC聚合物包含通过亲电性官能团和亲核性官能团的反应形成的酯键。在一些实施方案中,FGC聚合物包含通过亲电性官能团和亲核性官能团的反应形成的醚键。其他键也是可能的。

[0180] 在一些实施方案中,FGC聚合物通过两种或更多种多官能单体与另外的单体单元的反应而形成。在一些实施方案中,所述另外的单体单元包含含有一种或更多种羧酸衍生物的化合物。在一些实施方案中,所述另外的单体单元是包含至少一个酯基团、酰胺基团或硫酯基团的单一化合物或者包含至少一种酯、酰胺或硫酯的化合物混合物。在某些实施方案中,所述另外的单体单元是包含内酯、内酰胺或硫代内酯基团的化合物。在某些实施方案中,所述另外的单体单元是天然存在的内酯或内酰胺。在另一个实施方案中,所述另外的单体单元是选自FDA的“普遍认为是安全的”物质数据库和/或列于21C.F.R. §182中的含内酯或含内酰胺的化合物。在某些实施方案中,所述另外的单体单元选自 γ -癸内酯、 δ -癸内酯、 ω -十五酸内酯、己内酰胺及其混合物。

[0181] 在本发明的某些实施方案中,另外的单体单元不含伯胺或仲胺部分。

[0182] 在一些实施方案中,第一多官能单体(例如,包含亲电性反应性基团)与另外的多官能单体(例如,包含亲核性反应性基团)和/或另外的单体单元的混合物的摩尔比约10:1和约1:10。在一个示例性实施方案中,第一多官能单体与另外的多官能单体和/或单体单元的混合物的摩尔比约为约1:1。在某些实施方案中,第一多官能单体与另外的多官能单体和/或单体单元的混合物的摩尔比小于约10:1、小于约8:1、小于约6:1、小于约4:1、小于约2:1、小于约1.5:1、小于约1:1、小于约1.5:1、小于约1:2、小于约1:4、小于约1:6或小于约1:8。在一些实施方案中,第一多官能单体与另外的多官能单体和/或单体单元的混合物的摩尔比大于或等于约1:10、大于或等于约1:8、大于或等于约1:6、大于或等于约1:4、大于或等于约1:2、大于或等于约1:1.5、大于或等于约1:1、大于或等于约1.5:1、大于或等于约2:1、大于或等于约4:1、大于或等于约6:1或大于或等于约8:1。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约10:1至约1:10,约1:4至约4:1,约1:2至约2:1)。

[0183] 在一些这样的实施方案中,第二多官能单体在另外的多官能单体和/或单体单元的混合物中以至少约10摩尔%、至少约20摩尔%、至少约25摩尔%、至少约50摩尔%,至少约75摩尔%,至少约90摩尔%或至少约99摩尔%的量存在。在某些实施方案中,第二多官能单体在另外的多官能单体和/或单体单元的混合物中以小于或等于约99.9摩尔%、小于或等于约99摩尔%、小于或等于约90摩尔%、小于或等于约75摩尔%、小于或等于约50摩尔%、小于或等于约25摩尔%或小于或等于约20摩尔%的量存在。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约25摩尔%至约99.9摩尔%)。其他范围也是可能的。

[0184] 如上所述,在一些实施方案中,两种或更多种多官能单体在催化剂的存在下组合(即反应)。

[0185] 在一些实施方案中,催化剂是亲核体。在某些实施方案中,催化剂是碱(例如,温和碱、弱碱)。在某些实施方案中,催化剂是金属盐。在一些实施方案中,催化剂是锌的硫酸盐(如ZnSO₄)及其水合物。

[0186] 在一些实施方案中,所述催化剂选自FDA的“普遍认为是安全的”物质数据库中列出的和/或在21C.F.R. §182中列出的催化剂。在某些实施方案中,催化剂是食品级催化剂和/或食品来源的催化剂。

[0187] 在某些实施方案中,所述催化剂是有机胺。在一些实施方案中,催化剂是叔胺。在一些情况下,叔胺催化剂不含有任何氨基N-H或NH₂官能团。

[0188] 在一些实施方案中,所述催化剂是生物碱化合物。在某些实施方案中,催化剂是嘌呤碱基。嘌呤碱基的非限制性实例包括嘌呤、腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、可可碱、咖啡因、尿酸和异鸟嘌呤。在一个示例性实施方案中,所述催化剂是咖啡因。

[0189] 使用食品级催化剂(例如咖啡因)可以提供优于传统催化剂的某些优点,包括更容易获得FDA批准、低细胞毒性和/或在聚合后除去催化剂的需求减低(或基本上不需要)。

[0190] 在一些实施方案中,在形成FGC聚合物之后FGC聚合物中存在0.01mol%至约25mol%的量的催化剂(例如食品级催化剂)。在一些实施方案中,FGC聚合物在形成FGC聚合物之后基本上不包含催化剂。在某些实施方案中,在形成FGC聚合物之后FGC聚合物中存在至少约0.01摩尔%、至少约0.05摩尔%、至少约0.1摩尔%、至少约0.5摩尔%、至少约1摩尔%、至少约2摩尔%、至少约5摩尔%、至少约10摩尔%或至少约20摩尔%的量的催化剂。在某些实施方案中,在形成FGC聚合物之后FGC聚合物中存在小于或等于约25摩尔%、小于或等于约20摩尔%、小于或等于约10摩尔%、小于或等于约5摩尔%、小于或等于约2摩尔%、小于或等于约1摩尔%、小于或等于约0.5摩尔%、小于或等于约0.1摩尔%或者小于或等于约0.05摩尔%的量的催化剂。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,1摩尔%至25摩尔%,0.01摩尔%至5摩尔%)。其他范围也是可能的。

[0191] 如上所述,在一些实施方案中,可以使用三种或更多种多官能单体形成FGC聚合物。在一个示例性反应中,在咖啡因的存在下,使聚环氧丙烷通过迈克尔加成反应与柠檬酸、巯基琥珀酸和PPO-二甲基丙烯酸酯反应形成支链FGC聚合物。

[0192] 在一些实施方案中,所述结构(例如,可负载的聚合物组件)预先负载有活性物质,例如治疗剂、诊断剂和/或增强剂。在另一些实施方案中,所述结构(例如,可负载的聚合物组件)在其已经在对象内部的位置(例如,胃腔)保留后负载有治疗剂、诊断剂和/或增强剂。在一些实施方案中,所述结构构造成在不利的生理环境(例如,胃环境)中保持治疗剂、诊断剂和/或增强剂长时间的稳定性。在另一些实施方案中,所述结构构造成控制治疗剂、诊断剂和/或增强剂的释放,具有低突释可能性至没有突释可能性。在一些实施方案中,所述结构(例如,可负载的聚合物组件)预先负载和/或负载有活性物质的组合。例如,在某些实施方案中,所述结构包含一种或更多种、两种或更多种、三种或更多种或四种或更多种活性物质。

[0193] 可通过标准方法将治疗剂、诊断剂和/或增强剂负载到聚合物材料和另一些药物递送材料中,所述标准方法包括但不限于:粉末混合、直接添加、溶剂负载、熔融负载、物理共混、超临界二氧化碳辅助和缀合反应,例如酯连接和酰胺连接。然后可通过包括但不限于以下的方法来完成治疗剂、诊断剂和/或增强剂的释放:包含聚合物基质材料的可负载聚合物组件的溶解、基质材料的降解、基质材料的溶胀、试剂的扩散、水解以及缀合键的化学或酶促切割。在一些实施方案中,活性物质与聚合物组件的聚合物基质共价结合(例如,活性物质随着聚合物基质降解而释放)。

[0194] 在某些实施方案中,所述结构建造并布置成从可负载的聚合物组件中释放活性物质。在某些实施方案中,活性物质被设计用于从可负载的聚合物组件中释放。这样的实施方案可用于药物递送的情况。在另一些实施方案中,活性物质永久固定到可负载的聚合物组件上。这样的实施方案可用于分子识别和纯化的情况。在某些实施方案中,活性物质包埋在可负载的聚合物组件内。在一些实施方案中,活性物质通过形成键与可负载的聚合物组件缔合,所述键例如离子键、共价键、氢键、范德华相互作用等。共价键可以是例如碳-碳、碳-氧、氧-硅、硫-硫、磷-氮、碳-氮、金属-氧或另一些共价键。氢键可以存在于例如羟基、胺、羧基、硫醇和/或类似的官能团之间。

[0195] 根据一些实施方案,本文所述的系统、结构和方法与一种或更多种治疗剂、诊断剂和/或增强剂(例如药物、营养物、微生物、体内传感器和示踪剂)相容。在一些实施方案中,所述活性物质是治疗剂、营养品、预防剂或诊断剂。活性物质可以包埋在聚合物基质内,或者可通过化学键直接与聚合物基质中的一个或多个原子连结。在某些实施方案中,活性物质与聚合物基质上共价键合。在一些实施方案中,活性物质通过羧酸衍生物与聚合物基质键合。在一些情况下,羧酸衍生物可与活性物质形成酯键。

[0196] 药剂可包括但不限于当施用于对象(例如,人或非人动物)时通过局部和/或全身作用而诱导期望的药理学效应、免疫原性效应和/或生理学效应的任何合成或天然存在的生物活性化合物或物质组合物。例如,在某些实施方案的情况下可用或潜在可用的是传统上认为是药物、疫苗和生物药物的化合物或化学物质。某些这样的药剂可包括用于治疗领域、诊断领域和/或增强领域的分子例如蛋白质、肽、激素、核酸、基因构建体等,所述治疗领域、诊断领域和/或增强领域包括但不限于疾病或病害的医学或兽医学治疗、预防、诊断和/或缓解(例如,HMG co-A还原酶抑制剂(他汀类(statin))如瑞舒伐他汀(rosuvastatin);非甾体抗炎药如美洛昔康;选择性5-羟色胺再摄取抑制剂如艾司西酞普兰(escitalopram);血液稀释剂如氯吡格雷;甾体类如泼尼松;抗精神病剂如阿立哌唑和利培酮;镇痛剂如丁丙诺啡;拮抗剂如纳洛酮、孟鲁司特和美金刚;强心苷类如地高辛; α -阻断剂如坦索罗辛;胆固醇吸收抑制剂如依折麦布(ezetimibe);代谢物如秋水仙碱;抗组胺剂如氯雷他定和西替利嗪;阿片样物质如洛派丁胺;质子泵抑制剂如奥美拉唑;抗病毒剂如恩替卡韦;抗生素如多西环素、环丙沙星和阿奇霉素;抗疟剂;以及synthroid/左甲状腺素);物质滥用治疗(例如美沙酮和伐尼克兰);计划生育(例如,激素避孕);表现增强(例如,兴奋剂如咖啡因);以及营养和补充剂(例如,蛋白质、叶酸、钙、碘、铁、锌、硫胺、烟酸、维生素C、维生素D以及其他维生素或矿物质补充剂)。

[0197] 在一些实施方案中,活性物质是不透射线的材料,例如碳化钨或硫酸钡。

[0198] 在某些实施方案中,活性物质是一种或更多种特定的治疗剂。本文中使用的术语“治疗剂”或者还称为“药物”是指施用于对象以治疗疾病、病患或其他临床上确认的病症或者用于预防目的并且对对象的身体具有临床上显著的作用以治疗和/或预防疾病、病患或病症的物质。已知治疗剂的实例的列表可见于例如美国药典(United States Pharmacopeia, USP); Goodman和Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版, McGraw Hill, 2001; Katzung, B. (编辑) Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill/Appleton&Lange; 第8版(2000年9月21日); Physician's Desk Reference (Thomson Publishing) 和/或The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 第17版

(1999) 或在其之后出版的第18版(2006), Mark H. Beers和Robert Berkow(编辑), Merck Publishing Group中, 或者在动物的情况下, 可见于The Merck Veterinary Manual, 第9版, Kahn, C.A. (编辑), Merck Publishing Group, 2005; 和“Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence and Evaluations,” 由美国食品药品监督管理局(United States Food and Drug Administration, F.D.A.) 出版(“橙皮书(Orange Book)”)。批准用于人使用的药物的实例由FDA列于21C.F.R. §§330.5, 331至361和440至460之下, 其通过引用并入本文; 用于兽医使用的药物由FDA列于21C.F.R. §§500至589之下, 其通过引用并入本文。在某些实施方案中, 治疗剂是小分子。治疗剂的示例性种类包括但不限于: 镇痛剂、抗镇痛剂(anti-analgesic)、抗炎药、解热药(antipyretic)、抗抑郁剂、抗癫痫剂、抗精神病剂、神经保护剂、抗增殖剂(例如抗癌剂)、抗组胺剂、抗偏头痛药、激素、前列腺素、抗微生物剂(包括抗生素、抗真菌剂、抗病毒剂、抗寄生虫剂)、抗毒蕈碱剂、抗焦虑剂、抑菌剂、免疫抑制剂、镇静剂、催眠剂、抗精神病剂、支气管扩张剂、抗哮喘药、心血管药、麻醉剂、抗凝剂、酶的抑制剂、甾体剂、甾体或非甾体抗炎剂、皮质类固醇、多巴胺能剂(dopaminergic)、电解质、胃肠药物、肌肉松弛剂、营养剂、维生素、拟副交感神经剂、兴奋剂、减食欲剂和抗发作性睡病剂(anti-narcoleptic)。还可向药物递送装置中引入营养品。这些可以是维生素; 补充剂例如钙或生物素, 或者天然成分例如植物提取物或植物激素。

[0199] 在一些实施方案中, 治疗剂是一种或更多种抗疟剂。示例性的抗疟剂包括奎宁、本芴醇(lumefantrine)、氯喹、阿莫地喹、乙胺嘧啶、氯胍、氯丙胍-氨苯砒(chlorproguanil-dapsone)、磺胺类(例如磺胺多辛和磺胺甲氧嘧啶)、甲氟喹、阿托伐醌、伯氨喹、卤泛群、多西环素、克林霉素、青蒿素及青蒿素衍生物。在一些实施方案中, 所述抗疟剂是青蒿素或其衍生物。示例性的青蒿素衍生物包括蒿甲醚、二氢青蒿素、蒿乙醚和青蒿琥酯。在某些实施方案中, 所述青蒿素衍生物是青蒿琥酯。

[0200] 包含羧酸基团的活性物质可不经进一步修饰而直接引入到包含酯和羟基基团的聚合物基质中。包含醇的活性物质可首先衍生化为琥珀酸或富马酸单酯, 然后引入到聚合物基质中。包含巯基的活性物质可通过硫-烯反应而引入到包含烯烃或乙炔的基质中。在另一些实施方案中, 一种或更多种药剂可与聚合物基质非共价地缔合(例如, 分散或包封在其中)。

[0201] 在另一些实施方案中, 活性物质是蛋白质或其他生物大分子。这样的物质可使用可利用的含羧酸根氨基酸通过酯键与聚合物基质共价键合, 或者可使用巯基-烯型反应引入到包含烯烃或乙炔部分的聚合物材料中。在一些情况下, 活性物质包含能够与环氧化物官能团反应以形成酰胺或酯键的胺官能团。在另一些实施方案中, 活性物质与聚合物基质非共价地缔合。在一些这样的实施方案中, 活性物质可通过亲水力和/或疏水力分散或包封在其中。

[0202] 在一些情况下, 可对活性物质在可负载的聚合物组件材料中的分配系数进行调节。例如, 如果活性物质是疏水性的, 则疏水性聚合物材料骨架在一些情况下可减慢向水溶液中的释放, 而亲水性聚合物材料骨架会使其加速。另外, 亲水性聚合物材料骨架在一些情况下可提高水吸收到材料中的速率、使聚合物材料膨胀(例如, 溶胀)并加速释放速率。在一些实施方案中, 当游离反应性基团包含在水性介质存在下变得带电的可电离部分的条件下, 可提高材料的膨胀和溶解。在一些这样的实施方案中, 当材料由于离子排斥而崩解时,

内容物可通过扩散而提高释放速率,和/或可赋予更好的接近可裂解键。本领域技术人员将能够选择用于确定活性物质的分配系数的合适方法,包括例如高效液相色谱 (HPLC)。

[0203] 活性物质可以以任何合适的量与聚合物基质缔合和/或存在于可负载的聚合物组件中。在一些实施方案中,活性物质以相对于可负载的聚合物组件总重量的约0.01重量%至约50重量%的量存在于可负载的聚合物组件中。在一些实施方案中,活性物质以可负载的聚合物组件总重量的至少约0.01重量%、至少约0.05重量%、至少约0.1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%的量存在于可负载的聚合物组件中。在某些实施方案中,活性物质以小于或等于约50重量%、小于或等于约40重量%、小于或等于约30重量%、小于或等于约20重量%、小于或等于约10重量%、小于或等于约5重量%、小于或等于约3重量%、小于或等于约2重量%、小于或等于约1重量%、小于或等于约0.5重量%、小于或等于约0.1重量%、小于或等于约0.05重量%的量存在于可负载的聚合物组件中。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约0.01重量%至约50重量%)。其他范围也是可能的。

[0204] 有利地,与另一些聚合物例如某些常规水凝胶相比,本文所述的可负载的聚合物组件的某些实施方案可允许并入更高浓度(重量百分比)的活性物质,例如治疗剂。在一些实施方案中,活性物质(例如,所述活性物质)可以从可负载的聚合物组件中释放。在某些实施方案中,活性物质通过从可负载的聚合物组件扩散出而释放。在一些实施方案中,活性物质通过可负载的聚合物组件的降解(例如,生物降解、酶降解、水解)释放。在一些实施方案中,活性物质以特定的速率从可负载的聚合物组件中释放。本领域技术人员将理解,在一些实施方案中,释放速率可取决于活性物质在可负载的聚合物组件所暴露的介质(例如,生理流体例如胃液)中的溶解度。涉及活性物质的释放和/或释放速率所涵盖的范围和描述一般参考在模拟胃液中的亲水性、疏水性和/或亲脂性活性物质(例如,如美国药典 (USP) 中限定的)。模拟胃液是本领域已知的并且本领域技术人员将能够基于本说明书的教导来选择合适的模拟胃液。

[0205] 在一些实施方案中,在24小时至1年内释放(例如,体内)初始包含在可负载的聚合物组件中的活性物质的0.05重量%至99重量%。在一些实施方案中,在一定量的时间后,约0.05重量%至约99.0重量%的活性物质从可负载的聚合物组件释放(例如,体内)。在一些实施方案中,约24小时内、36小时内、72小时内、96小时内或192小时内从组件(例如,体内)释放至少约0.05重量%、至少约0.1重量%、至少约0.5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50重量%、至少约75重量%、至少约90重量%、至少约95重量%或至少约98重量%的与可负载的聚合物组件缔合的活性物质。在某些实施方案中,在1天内、5天内、30天内、60天内、120天内或365天内从所述组件(例如,体内)释放至少约0.05重量%、至少约0.1重量%、至少约0.5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50重量%、至少约75重量%、至少约90重量%、至少约95重量%或至少约98重量%的与聚合物组件缔合的活性物质。例如,在一些情况下,在120天内从所述组件释放(例如,在体内)至少约90重量%的与聚合物组件缔合的活性物质。

[0206] 在一些实施方案中,活性物质以在释放的前24小时内测定的特定初始平均速率

(“初始速率”)从可负载的聚合物材料释放(例如,活性物质在对象的内部期望位置(例如内腔)释放)。在某些实施方案中,活性物质在释放前24小时后的24小时内以初始平均速率的至少约1%、至少约2%、至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、约50%、至少约75%、至少约80%、至少约90%、至少约95%或至少约98%的平均速率释放。在一些实施方案中,活性物质在释放前24小时后的24小时内以小于或等于初始平均速率的约99%,约98%,约95%,约90%、约80%、约75%、约50%、约%、约30%、约20%、约10%、约5%或约2%的平均速率释放。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约1%至约99%、约1%至约98%、约2%至约95%、约10%至约30%、约20%至约50%、约30%至约80%、约50%至约99%。其他范围也是可能的。

[0207] 活性物质在初始释放后,可以在48小时至约1年(例如,48小时至1周、3天至1个月、1周至1个月、1个月至6个月、3个月至1年、6个月至2年)的至少一个选定的连续24小时内以初始速率的约1%至约99%的平均速率释放。

[0208] 例如,在一些情况下,活性物质可以在释放的第2天、释放的第3天、释放的第4天、释放的第5天、释放的第6天和/或释放的第7天以初始速率的约1%至约99%的速率释放。

[0209] 在某些实施方案中,通常避免活性物质从可负载的聚合物组件突释。在其中在24小时内至少约0.05重量%的活性物质从可负载的聚合物组件释放的一个示例性实施方案中,在释放的第1天释放约0.05重量%至约99重量%(例如,在对象内部的位置),在释放的第2天释放约0.05重量%至约99重量%。本领域技术人员将理解,根据可负载的聚合物组件和/或活性物质的性质,活性物质可在第三天、第四天、第五天等期间以类似的量进一步释放。

[0210] 在某些实施方案中,活性物质可以以脉冲释放的方式释放。例如,在一些实施方案中,活性物质可在施用后的第一天和另外24小时期间(例如在第三天、第四天或第五天开始)释放,但在其他天基本上没有释放。本领域技术人员将理解,其他天和/或脉冲和连续释放的组合也是可能的。

[0211] 活性物质可以在至少约24小时的时间内以相对恒定的平均速率(例如,基本上零级的平均释放速率)释放。在某些实施方案中,活性物质以至少约24小时的时间的一级释放速率(例如,活性物质的释放速率一般与活性物质的浓度成比例)释放。

[0212] 在一些实施方案中,负载到结构中的至少一部分活性物质在结构的驻留时间内连续释放(例如以变化的速率)。下面更详细地描述了驻留时间。

[0213] 如上所述,在一些实施方案中,一个或多个聚合物组件通过一个或多个接头偶连在一起。本领域技术人员将理解,术语“偶连”通常是指连接两个或多个组件的物理连接(例如,其可以通过物理和/或化学键合力实现)。在一些实施方案中,第一(弹性)聚合物组件可通过粘合剂、通过化学相互作用和/或通过互穿(例如,缠结)聚合物链与第二(可负载的)聚合物组件连接。例如,在一些实施方案中,第一聚合物组件的聚合物骨架和第二聚合物组件的聚合物骨架通过键例如离子键、共价键、氢键、范德华相互作用等连接。共价键可以是例如碳-碳、碳-氧、氧-硅、硫-硫、磷-氮、碳-氮、金属-氧或其他共价键。氢键可以存在于例如羟基、胺、羧基、硫醇和/或类似的官能团之间。

[0214] 在某些实施方案中,弹性聚合物组件和可负载的聚合物组件通过粘合剂(例如,生物相容性粘合剂)偶连。合适的粘合剂的非限制性实例包括生物相容性聚氨酯、氰基丙烯酸

酯等。

[0215] 在一些实施方案中,弹性聚合物组件的聚合物材料和可负载的聚合物组件的聚合物材料可以互穿和/或缠结,使得弹性聚合物组件和可负载的聚合物组件偶连。

[0216] 在一些实施方案中,弹性聚合物组件和可负载的聚合物组件通过接头偶连。根据一些实施方案,所述结构构造成降解、溶解和/或解离成构造成通过胃肠道的一种或更多种形式。在一些实施方案中,所述结构包含设计成受控和/或可调降解的一个或更多个接头。根据一些实施方案,一个或更多个接头与所述结构连结和/或并入所述结构中以便以模块化方式分隔递送治疗剂、诊断剂和/或增强剂与控制(例如,触发)和/或调节降解的功能。再次参考图1B-1C,第一聚合物组件110和第二聚合物组件120通过接头130偶连。在某些实施方案中,两个或更多个弹性聚合物组件通过接头偶连在一起。在一些实施方案中,两个或更多个可负载的聚合物组件通过接头偶连在一起。在一些实施方案中,接头包埋在聚合物组件内。例如,在某些实施方案中,接头包埋在弹性聚合物组件内。在一些情况下,接头可包埋在可负载的聚合物组件内。在一些这样的实施方案中,接头可在期望的时间和/或期望的条件下降解,使得弹性聚合物组件或可负载的聚合物组件解体。

[0217] 所述结构可包含一种或更多种、两种或更多种或三种或更多种类型的接头。例如,在一个示例性实施方案中,所述结构包括构造成以第一平均降解速率降解的第一接头和构造成在相同条件下以第二平均降解速率降解的第二接头。在某些实施方案中,接头降解是pH依赖的。在另一个示例性实施方案中,所述结构包含构造成在第一组生理条件下(例如,在(1)酸性pH例如在胃中,或(2)或者,在相对中性pH例如肠中等)降解的第一接头,以及构造成在不同于第一组生理条件的第二组生理条件下(例如,(1)在相对中性pH例如在肠中,或者(2)酸性pH,例如在胃中等)降解的第二接头。在一些实施方案中,不将第二接头构造成在第一组条件下的基本上降解,从而使得在选择条件下和/或在对象内的选择位置(例如,沿着GI道的不同位置),可使所述结构选择性降解和部分降解。例如,在一些情况下,第二接头在第一生理条件(例如,在酸性pH例如在胃中)下基本上不可降解,并且构造成在不同于第一组生理条件的第二生理条件下降解。

[0218] 术语生理条件通常是指在生物体或细胞系统中发生的外部或内部环境的一组条件(例如,与实验室条件相反)。例如,在一些情况下,生理条件的温度范围为约20℃至约40℃(例如,约35℃至约38℃)和/或约1atm的大气压。在某些实施方案中,生理条件是内部器官,例如胃、肠、膀胱、肺和/或心脏的生理条件。可选择接头使得接头在特定的驻留时间后溶解、降解、机械弱化和/或与一个或更多个聚合物组件的至少一个机械分离。术语驻留时间(residence time period)通常是指本文所述的结构(或结构的组件)驻留在对象内部的位置的时间长度,其从最初存在于对象内部位置的时间开始测量,直到所述结构(或提到的结构的这样的组件)不再驻留在对象内部的位置的时间,所述不在驻留是所述结构(或提到的结构的这样的组件)的降解、溶解和/或离开,结构离开对象的内部位置导致的。在一个示例性实施方案中,可经口施用所述结构使得结构在对象内部的位置(例如幽门上方的胃)驻留,并通过幽门离开进入肠中(例如,在结构的至少一部分降解后),其中驻留时间测量为所述结构最初驻留在胃中的时刻和当结构(或参考的结构的组件)通过幽门离开的时刻之间的时间长度。

[0219] 在一些实施方案中,所述结构的至少一部分的驻留时间为至少约24小时、至少约

48小时、至少约3天、7天、至少约1个月、至少约6个月或至少约1年。在某些实施方案中,驻留时间小于或等于约2年、小于或等于约1年、小于或等于约6个月、小于或等于约1个月、小于或等于约7天、小于或等于约3天或小于或等于约48小时。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约24小时至约2年、约24小时至约1年、约48小时至约7天、约3天至约1个月、约7天至约6个月之间、约1个月至约1年)。其他范围也是可能的。所述接头优选是生物相容的。

[0220] 在一个示例性实施方案中,选择一个或多个接头以在例如期望驻留时间(例如,24小时内、48小时内、一周内、一个月内)递送活性物质后介导所述结构解体,并且促进其安全通过对象的下肠道。可通过接头的机械性质的变化(例如,通过生物降解)来实现从孔口(例如胃腔)离开。

[0221] 可使用几种筛选测试来确定用作接头的合适材料,包括但不限于与所述结构的一个或多个聚合物组件的至少一个表面接口(例如,偶连)的能力、具有足以经受封装的机械强度、具有足以经受生理环境(例如胃环境)中存在的压力的机械强度,和/或在所期望时间和/或条件(例如pH)下的选择性降解。在一些实施方案中,接头在生理环境(例如,胃环境)中稳定至少约24小时、至少约48小时、至少约一周、至少约一个月或至少约一年的一段时间(例如,驻留时间)。

[0222] 在某些实施方案中,所述接头包含这样的材料,使得在相对中性的pH生理条件(例如,例如十二指肠中的那些条件)下,在小于或等于约48小时内或在小于或等于约24小时内,在所述中性pH生理条件下接头可因小于或等于约2N的张力而机械断裂。在一些实施方案中,机械故障在接头材料本身内发生,而不是在接头与一个或多个聚合物组件之间的接口处。

[0223] 合适的接头材料的非限制性实例包括聚酯,例如包括但不限于:聚己内酯、聚(富马酸丙二醇酯)、聚(癸二酸甘油酯)、聚(丙交酯)、聚(甘醇酸)、聚(乳酸-乙醇酸)、聚丁酸酯和聚羟基链烷酸酯;聚醚,例如包括但不限于聚(环氧乙烷)和聚(环氧丙烷);聚酰胺-例如包括但不限于聚(己内酰胺);聚乙烯醇;聚氧杂环丁烷;聚丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯-例如包括但不限于聚(甲基丙烯酸甲酯)和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物;聚酸酐;和聚氨酯。

[0224] 在某些实施方案中,所述接头包含丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和/或低含量的具有季铵基团的甲基丙烯酸酯。在一些实施方案中,接头包含水溶性聚合物,例如乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(例如**KOLLIDON®** VA64 (BASF) 和**KOLLIDON®** SR)、聚乙烯吡咯烷酮、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素或聚乙烯醇。

[0225] 在一些实施方案中,接头包含聚合物的共混物。在一个示例性的实施方案中,接头包含由低分子量聚己内酯单体产生的异氰酸酯交联的聚氨酯。

[0226] 在某些实施方案中,接头包含肠溶性聚合物。在一些实施方案中,接头包含肠溶性弹性体。下面更详细地描述了肠溶性聚合物和肠溶性弹性体。

[0227] 在一些实施方案中,接头和/或弹性聚合物组件包含肠溶性聚合物。术语肠溶性通常用于描述在相对高的酸性pH条件下(例如,pH小于约5.5)稳定并且在相对碱性的pH条件下(例如,pH为约6至约9之间)易溶解的材料。在一些实施方案中,肠溶性聚合物包括但不限于:邻苯二甲酸乙酸纤维素(cellulose acetate phthalate, CAP)、羟丙基纤维素(hypromellose, INN)、羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)和/或

甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(例如,可购自Evonik Industries AG(Essen,Germany)的**EUDRAGIT®**)。

[0228] 在一些实施方案中,肠溶性聚合物的溶解可通过例如摄入碱溶液来触发。在一些实施方案中,肠溶性聚合物在pH 4-8之间具有溶解能力。根据一些实施方案,选择肠溶性聚合物,使得肠溶性聚合物在酸性胃环境(即,pH1至pH4)下稳定,但在幽门远端的胃肠道的更碱性区域(即,pH大于5.5)溶解并且可用作接头。

[0229] 例如,在某些实施方案中,肠溶性聚合物约在1至约5的pH下基本上不降解。在一些实施方案中,肠溶性聚合物在至少约1、至少约2、至少约3、至少约4或至少约4.5的pH下基本上不降解。在某些实施方案中,肠溶性聚合物在小于或等于约5、小于或等于约4.5、小于或等于约4、小于或等于约3或小于或等于约2的pH下基本上不降解。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约1至约4.5、约1至约5、约1至4)。其他范围也是可能的。

[0230] 在某些实施方案中,肠溶性聚合物在约4至约8的pH下基本上降解。在一些实施方案中,肠溶性聚合物在至少约4、至少约5、至少约6、至少约6.5、至少约7或至少约7.5的pH下基本上降解。在某些实施方案中,肠溶性聚合物在小于或等于约8、小于或等于约7.5、小于或等于约7、小于或等于约6.5、小于或等于约6或者小于或等于约5的pH下基本上降解。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约4至约8、约5至约8、约6.5至约7.5)。其他范围也是可能的。

[0231] 本领域技术人员能够基于本说明书的教导来选择合适的用于确定肠溶性聚合物降解的方法,包括确定肠溶性聚合物在pH小于约3的水溶液中的溶解度和/或将肠溶性聚合物溶解在pH大于或等于约6的水溶液中,在约2天至约40天的时间内在体温(例如约35℃至约38℃)下进行测量。在一些实施方案中,基本上不降解肠溶性聚合物表现为使得小于约10%、小于约5%或小于约2%的肠溶性聚合物与肠溶性聚合物的其余部分分离。在某些实施方案中,基本上降解的肠溶性聚合物表现为使得至少约1%、至少约2%或至少约5%的肠溶性聚合物与聚合物复合材料的其余部分分离。

[0232] 根据一些实施方案,所述结构构造成维持安全性,具有低肠梗阻和/或穿孔可能性至无肠梗阻和/或穿孔可能性。在一些情况下,受控降解对于减轻胃肠道梗阻的风险是重要的。在一些实施方案中,接头设计成在幽门的远端溶解。在一些实施方案中,接头与所述结构连结和/或并入其中,使得在接头降解/溶解后,结构裂解成构造成通过胃肠道(例如,穿过回盲瓣膜)而不梗阻的更小的结构。在一个示例性的实施方案中,当位于对象的胃中时(例如,pH范围为约1至约5),接头基本上不溶解和/或降解,当位于肠中(例如,pH范围为约6.7至约7.4)时(例如,在通过幽门后)基本上溶解。

[0233] 在一些实施方案中,肠溶性聚合物是肠溶性弹性体。例如,在一些实施方案中,选择接头包含的材料使得其具有肠溶性和弹性性质二者。例如,在一些实施方案中,接头包含肠溶性弹性体,其在相对高的酸性pH条件(例如,pH小于约5.5)下具有约0.1MPa至约100MPa的弹性模量,并且在相对碱性pH条件易于溶解。

[0234] 在某些实施方案中,当尺寸从其初始长度形变到小于其初始长度的约50%的长度时和/或当尺寸从其初始长度形变至其初始长度的至少约1500%的长度时,肠溶性弹性体的至少一个尺寸显示出可逆伸长。也就是说,在一些实施方案中,肠弹性体在形变后与在形

变(例如,拉伸)前的平均长度之差小于约10%、小于约5%、小于约2%或小于约1%。例如,在一些实施方案中,当从其初始长度的至少约50%、至少约100%、至少约200%、至少约400%、至少约500%、至少约1000%、至少约1200%或至少约1400%拉伸时,肠溶性弹性体能够显示出可逆伸长。在某些实施方案中,当从小于或等于其初始长度的约1500%、约1400%、约1200%、约1000%、约500%、约400%、约200%或约100%拉伸时,肠溶性弹性体能够显示出可逆伸长。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约50%至约1500%、约100%至约1500%、约200%至约1000%、约500%至约1400%)。其他范围也是可能的。

[0235] 在某些实施方案中,肠溶性弹性体的弹性模量为约0.1MPa至约100MPa。在一些实施方案中,肠溶性弹性体的弹性模量为至少约0.1MPa、至少约0.2MPa、至少约0.3MPa、至少约0.5MPa、至少约1MPa、至少约2MPa、至少约5MPa、至少约10MPa、至少约25MPa或至少约50MPa。在某些实施方案中,肠溶性弹性体的弹性模量小于或等于约100MPa、小于或等于约50MPa、小于或等于约25MPa、小于或等于约10MPa、小于或等于约5MPa、小于或等于约2MPa、小于或等于约1MPa、小于或等于约0.5MPa、小于或等于约0.3MPa或小于或等于约0.2MPa。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约0.1MPa至约100MPa,约0.3MPa至约10MPa)。其他范围也是可能的。本领域技术人员能够选择用于确定肠溶性弹性体的弹性模量的合适方法,包括例如根据ASTM D638的拉伸机械表征和/或根据ASTM D575的压缩机械表征。

[0236] 在某些实施方案中,肠溶性弹性体包含不同比例的聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物的聚合物混合物。

[0237] 在一些实施方案中,肠溶性弹性体包含丙烯酰基氨基亚烷基酸单体的聚合物或其盐。在一些实施方案中,肠溶性弹性体包含丙烯酰基氨基亚烷基酸单体、(甲基)丙烯酰基氨基亚烷基酸单体或其盐的聚合物。在某些实施方案中,丙烯酰基氨基亚烷基酸单体选自:丙烯酰基-5-氨基戊酸、丙烯酰基-6-氨基己酸、丙烯酰基-7-氨基庚酸、丙烯酰基-8-氨基辛酸、丙烯酰基-9-氨基壬酸、丙烯酰基-10-氨基癸酸、丙烯酰基-11-氨基十一烷酸、丙烯酰基-12-氨基十二烷酸、甲基丙烯酰基-5-氨基戊酸、甲基丙烯酰基-6-氨基己酸、甲基丙烯酰基-7-氨基庚酸、甲基丙烯酰基-8-氨基辛酸、甲基丙烯酰基-9-氨基壬酸、甲基丙烯酰基-10-氨基癸酸、甲基丙烯酰基-11-氨基十一烷酸、甲基丙烯酰基-12-氨基十二烷酸、其盐、及其组合。

[0238] 在某些实施方案中,肠溶性弹性体包含丙烯酰基-6-氨基己酸或其盐的均聚物。在一些实施方案中,肠溶性弹性体包含丙烯酰基-6-氨基己酸或其盐的共聚物。在某些实施方案中,肠溶性弹性体包含甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物或其盐。在一些情况下,甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物的甲基丙烯酸单体单元与丙烯酸乙酯单体单元的摩尔比为约1:1。

[0239] 在一些实施方案中,肠溶性弹性体是共混物。例如,在某些实施方案中,肠溶性弹性体包含第一肠溶性聚合物(例如聚(丙烯酰基-6-氨基己酸))和第二肠溶性聚合物(例如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物)。在一些这样的实施方案中,第一聚合物与第二聚合物的重量比为约1:6至约6:1。在某些实施方案中,第一聚合物与第二聚合物的重量比为至少约1:6、至少约1:5、至少约1:4、至少约1:3、至少约1:2、至少约1:1、至少约2:1、至少约3:1、至少约4:1或至少约5:1。在一些实施方案中,第一聚合物与第二聚合物的重量比小于或等于约6

:1、小于或等于约5:1、小于或等于约4:1、3:1、小于或等于约2:1、小于或等于约1:1、小于或等于约1:2、小于或等于约1:3、小于或等于约1:4或小于或等于约1:5。上述范围的组合也是可能的(例如,约1:6至约6:1、约1:4至约4:1、约1:3至约3:1、约1:2至约2:1、约1:3至约1:1、约1:1至约3:1)。其他范围也是可能的。

[0240] 在一些实施方案中,肠溶性弹性体是含水量不大于40%的聚合物凝胶。例如,在一些实施方案中,肠溶性弹性体的含水量小于或等于约40重量%、小于或等于约30重量%、小于或等于约20重量%或小于或等于至约10重量%。在一些实施方案中,肠溶性弹性体的含水量大于约5重量%、大于约10重量%、大于约20重量%或大于约30重量%。上述范围的组合也是可能的(例如,约5重量%和约40重量%)。

[0241] 肠溶性弹性体可用作材料平台。在一些实施方案中,所述材料平台的特征是可调的弹性体性质,在酸性环境中稳定和/或在更碱性的环境可溶解。因此,肠溶性弹性体材料平台与酸性胃环境相容并且具有在小肠/结肠环境中靶向溶解的能力。根据一些实施方案,肠溶性弹性体材料平台可用于许多应用,包括但不限于胃肠道结构制造和幽门之外靶向释放的胃肠道特异性药物递送。

[0242] 例如,与胃腔中的结构连结和/或并入其中的一种或更多种肠溶性弹性体接头可减轻可以诱发梗阻和/或穿透的大结构(macrostructure)偶然通过的风险,原因是一个或更多个接头在通过幽门时的迅速溶解会将大结构减小为较小的先前连接的部分。

[0243] 与肠溶性弹性体键合的结构体可在碱性环境的存在下溶解。因此,根据一些实施方案,在胃结构驻留在体内并且包含肠溶性弹性体的情况下,如果对象摄取碱溶液(例如,碳酸氢钠)以诱导肠溶性弹性体的溶解从而使得能够分解所述结构,则可诱导所述结构通过。

[0244] 在一些实施方案中,肠溶性弹性体接头具有显著的柔性。柔性可使得能够将结构包装和/或弯折成例如适合于限制的/预限定的血管,例如用于经口施用的胶囊或用于内窥镜展开的导管,如本文所述。在一些实施方案中,肠溶性弹性体具有180度的柔性以能够进行紧密的和/或最大的包装和/或弯折(例如,用作如上所述的弹性聚合物组件)。

[0245] 在一些实施方案中,所述结构(例如,包含一个或更多个聚合物组件)包括一种或更多种构造。例如,在某些实施方案中,所述结构具有特定的构造,例如限定的形状、尺寸、取向和/或体积。所述结构可包括任何合适的构造。在一些实施方案中,所述结构具有由结构的截面面积限定的特定形状。合适的截面形状的非限制性实例包括正方形、圆形、椭圆形、多边形(例如五边形、六边形、七边形、八边形、九边形、十二边形等)、管、环、星形或星状(star-like)/星状(例如三臂星形、四臂星形、五臂星形、六臂星形、七臂星形、八臂星形)等。本领域技术人员将能够根据应用(例如,胃驻留结构的星状形状)并基于本说明书的教导来选择合适的形状。

[0246] 在一些情况下,所述结构可具有可经修饰(例如,形变)的原始构造,使得所述结构获得与原始构造不同的新构造。例如,在一些实施方案中,所述结构具有第一构造和不同于第一构造的第二构造(例如当被压缩时)。

[0247] 在某些实施方案中,所述结构的构造的特征在于最大的截面尺寸。在一些实施方案中,第一构造的最大截面尺寸可比第二构造的最大截面尺寸小至少约10%、至少约20%、至少约40%、至少约60%或至少约80%。在某些实施方案中,第二构造的最大截面尺寸可比

第一构造的最大截面尺寸小至少约10%、至少约20%、至少约40%、至少约60%或至少约80%。端点在任何上述范围内的端点的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约10%至约80%、约10%至约40%、约20%至约60%、约40%至约80%)。其他范围也是可能的。

[0248] 在一些实施方案中,所述结构的构造的特征在于所述结构的凸包体积。术语凸包体积在本领域中是已知的并且通常是指由3-D对象的边缘限定的一组表面,使得这些表面限定了特定体积。例如,如图1D所示,3D星状物体150具有由凸包160限定的凸包体积。在一些实施方案中,第一构造的凸包体积可以比第二构造的凸包体积小至少约10%、至少约20%、至少约40%、至少约60%或至少约80%。在某些实施方案中,第二构造的凸包体积可比第一构造的凸包体积小至少约10%、至少约20%、至少约40%、至少约60%或至少约80%。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约10%至约80%、约10%至约40%、约20%至约60%、约40%至约80%)。其他范围也是可能的。

[0249] 本领域技术人员将理解,第一构造和第二构造之间的差异不是指结构的溶胀或收缩(例如,在溶剂的存在下),而是指结构的至少一部分的形状的变化和/或取向(例如,在例如热和/或机械压力/压缩的刺激的存在下),尽管在两种构造之间可能发生一定程度的溶胀或收缩。

[0250] 在一些实施方案中,第一构造建造并布置成使得所述结构在对象内部的位置驻留,并且第二构造建造并布置成使得所述结构可被封装(例如,用于胶囊内结构的经口递送)。在一些情况下,第一构造足够大使得所述结构在对象内部的位置驻留,并且第二构造足够小使得所述结构可适用于向对象经口递送特定尺寸的胶囊。

[0251] 在某些实施方案中,所述结构可以以第一构造聚合和/或浇铸、机械形变以使得所述结构获得第二构造,并且放置在胶囊中或由某些其他容纳结构限制。所述结构可使用任何合适的方法进行机械形变,包括例如弯曲、扭转、弯折、模塑(例如,将材料压入具有新形状的模具中)、膨胀(例如,向材料施加拉力)、压缩所述结构和/或使结构起皱。所述结构可以在刺激/释放之前使第二构造维持任何合适的持续时间。有利地,本文所述的结构在某些实施方案以第一和/或第二构造可相对稳定,使得所述结构可以长时间储存,而不会显著降低一种/更多种组件和一种/更多种接头的机械性能。在一些实施方案中,所述结构可在环境条件(例如室温、大气压和相对湿度)和/或生理条件下(例如,在37°C或约37°C下,在生理液体中)稳定至少约1天、至少约3天、至少约7天、至少约2周、至少约1个月、至少约2个月、至少约6个月、至少约1年或至少约2年。在某些实施方案中,所述结构的货架期小于或等于约3年、小于或等于约2年、小于或等于约1年、小于或等于约1个月、小于或等于约1周或小于或等于约3天。端点在任何上述范围内任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约24小时至约3年、约1周至1年、约1年至3年)。其他范围也是可能的。

[0252] 在一些实施方案中,处于第二构造的结构可以回复,使得所述结构恢复到第一构造。例如,在一些实施方案中,处于第二构造的结构包含在胶囊内并且经口递送至对象。在一些这样的实施方案中,所述结构可以行进到胃并且在所述结构获得(例如,回复至)第一构造后,胶囊可以从胶囊释放结构。

[0253] 如本文所述,在一些实施方案中,所述结构可包含具有特定机械性质的一种或更多种接头和/或一种或更多种组件(例如,弹性聚合物组件),使得所述结构在机械形变后将基本上回复。在一些情况下,所述结构可通过弯折力来表征。术语弯折力通常是指将结构压

缩到截面积小于约2cm的腔(例如,幽门)中所需的力。在一些实施方案中,结构的弯折力为至少约0.2N、至少约0.5N、至少约0.7N、至少约1N、至少约1.5N、至少约2N、至少约2.5N或至少约3N。在某些实施方案中,结构的弯折力小于或等于约5N、小于或等于约3N、小于或等于约2.5N、小于或等于或等于约2N、小于或等于约1.5N、小于或等于约1N、小于或等于约0.7N或小于或等于约0.5N。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约0.2N至约3N、约0.2N至约2.5N、约0.5N至约1.5N、约1N至约3N)。其他范围也是可能的。弯折力可通过如下测定:例如将所述结构放置在具有20cm上直径(upper diameter)和2cm下直径(lower diameter)的漏斗(图13A所示)中(例如,模拟幽门括约肌)并测量将结构移动穿过2cm下直径移动所需的力。柱塞可以连结到拉伸负载机的拉伸十字头并且将漏斗连结到夹具,并且推动该结构以例如10mm/min的速率通过漏斗,这测量力和位移。通常通过测量使结构弯折并进入2cm下直径管的力来确定弯折力。

[0254] 在某些实施方案中,处于第一构造的结构具有未压缩的截面尺寸。通常选择未压缩的截面尺寸使得所述结构甚至在生理压力下(例如,例如在消化道的那些生理压力下)在对象的内部保留相对长的时间(例如,至少约24小时)。

[0255] 在一些实施方案中,第一构造的未压缩截面尺寸为至少约2cm、至少约4cm、至少约5cm或至少约10cm。在某些实施方案中,第一构造的未压缩截面尺寸小于或等于约15cm、小于或等于约10cm、小于或等于约5cm或小于或等于约4cm厘米。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约2cm和约15cm之间)。本领域技术人员能够基于本说明书的教导为对象的特定口选择结构的合适的未压缩截面尺寸,使得保留该结构。

[0256] 如本文所述,在一些实施方案中,结构的一个或更多个聚合物组件可被浇铸、模塑和/或切割以具有特定的形状、尺寸和/或体积。例如,在一个示例性的实施方案中,一个或更多个弹性聚合物组件、一个或更多个可负载的聚合物组件,和/或一个或更多个接头独立地聚合成片材并切割成所期望的形状和/或尺寸。然后可将经切割的组件和接头进行组装(例如,在模具中)并处理,使得一个或更多个组件与接头偶连。在某些实施方案中,一个或更多个弹性聚合物组件、一个或更多个可负载的聚合物组件和/或一个或更多个接头在所期望形状的模具中独立地聚合。在一些实施方案中,一个或更多个组件和/或接头通过粘合剂粘合。在某些实施方案中,如本文所述,加热一个或更多个组件和/或接头使得一个或更多个组件和/或接头偶连(例如,通过键合和/或缠结)。

[0257] 在一个示例性的实施方案中,构造成驻留(例如,胃驻留)的形状包括三维椭圆环形结构(即,投影到平坦表面上时的椭圆轮廓)。在一些实施例中,椭圆环形结构的短轴直径与胶囊的长轴差不多。在一些实施方案中,椭圆环形结构包含连结至和/或并入椭圆环形结构中的可负载的聚合物组件和构造成以可控方式降解的一个或更多个接头。在一些实施方案中,将一个或更多个接头沿着短轴在一个或更多个点处并入椭圆环形结构中。在另一些实施方案中,一个或更多个可控降解接头在沿着长轴的一个或多个点处并入椭圆环形结构中。根据一些实施方案,可将椭圆环形结构扭成类似于双螺旋的形式以便包装到可溶性容器中和/或与驻留元件结合。在一些实施方案中,可将椭圆环形结构扭曲使得螺旋的轴线沿着椭圆环形结构的短轴以避免使螺旋弯曲以便将其包装到可溶性容器中。

[0258] 在一些实施方案中,构造成驻留(例如,保留在对象内部的特定位置处的口中)(例如胃驻留)的形状包括具有多个突起(即,臂)的三维结构。在一些实施方案中,具有突起的

结构包含构造成弹性(非塑性)形变的柔性材料。突起本身可以是柔性的或刚性的,其与芯柔性连接。在一些实施方案中,一个或更多个受控降解接头(例如,肠溶性弹性体)例如沿着一个或更多个突起连结至和/或并入到结构中,例如在靠近与芯连接处或在芯的连接处。在一些实施方案中,每个突起的长度等于刚好小于可溶性容器的长度,使得未封装的最终形式的直径等于可溶性容器长度的几乎两倍。在一些实施方案中,每个突起的长度可为约0.5cm至约2.5cm(例如,使得结构的未压缩截面尺寸至少为约2cm)。

[0259] 在某些实施方案中,突起基于仿生花蕾设计布置,其中多个(N个)放射状辐条或花瓣从中心连接芯突出。在一些实施方案中,这些放射状突起各自具有约 $360^\circ/N$ 的内部扇形角,其中N是放射状突起的总数。在一些情况下,这提高了经封装结构的包装体积,从而增加了药物承载能力。在一些实施方案中,如本文所述,突起由具有相对高的弹性模量的材料形成以增加胃部驻留的抗压缩性和持续时间。

[0260] 在一些实施方案中,一个或更多个接头连结到和/或并入结构中。例如,如图1E所示,结构102包含含有6臂星形形状的第一构造。虽然本文示出了6-臂星形形状,但是本领域技术人员将理解附图1E是非限制性的,并且该结构可具有3、4、5、6、7、8、9、10或更多个如本文所述的臂,并且每个在长度、组件数目和/或接头方面可不同。

[0261] 结构102包含与可负载的聚合物组件120偶连的弹性聚合物组件110。例如,可负载的聚合物组件120可通过任选的第一接头130与弹性聚合物组件110连接。在某些实施方案中,弹性聚合物组件110包含肠溶性弹性体。另外的可负载的聚合物组件120可通过不同于任选的接头130的任选的第二接头135偶连在一起。可选择接头的数目和/或位置作为某些设计参数的一部分(例如,使得该结构具有一定的降解性质/或构造)。接头的位置也可变化。例如,如任选的接头134(虚线)所示,接头可包埋在到一个或更多个可负载的聚合物组件120内。

[0262] 如附图1F所示,结构102可弯折成第二构造使得该结构可被封装。本领域技术人员将理解附图1F是非限制性的,并在附图1E中显示的结构可弯折成另外的构造。

[0263] 根据一些实施方案,构造成驻留(例如,驻留在对象内部的特定位置处的口中)(例如胃驻留)的形状包括当投影到平坦表面上时形成具有例如3、4、6、8、10、12、14、16、18或20个侧边(side)的多边形轮廓的三维结构。在一些实施方案中,每个侧边的长度等于刚好小于可溶性容器的长度。在一些实施方案中,所述结构包括构造成弹性(非塑性)形变的柔性材料,使得该结构构造成在其顶点处弯曲并包装到可溶性容器中。可以在顶点处使用具有低弹性模量、具有低蠕变形变和/或良好回复并且构造成大弹性形变的材料以帮助稳定的包装。在一些实施方案中,各个侧边各自具有约 $360^\circ/N$ 的内部扇形角以获得最大填充,其中N是侧边的总数。

[0264] 在一些实施方案中,一个或更多个接头连结至和/或并入结构中。在某些实施方案中,构造成高度弹性形变和受控降解的柔性接头(例如,包含肠溶性弹性体)位于多边形的侧边之间的各个顶点处。

[0265] 例如,如图1G所示,结构104包含第一构造,所述第一构造包括六边形。虽然本文示出了六边形形状,但是本领域技术人员将理解,图1G是非限制性的并且该结构可具有4、6、8、10、12或更多个侧边,如本文所述,并且每个在长度、组件数目和/或接头方面可不同。

[0266] 结构104包含与可负载的聚合物组件120偶连的弹性聚合物组件110。例如,弹性聚

合物组件110和可负载的聚合物组件120可通过不同于任选的接头130的任选的接头130或135与弹性聚合物组件110偶连。在一些实施方案中,弹性聚合物组件110包括肠溶性弹性体。可选择接头的数目和/或位置作为某些设计参数的一部分(例如,使得该结构具有某些降解性质和/或构造)。接头的位置也可变化。例如,如任选的接头134(虚线)所示,接头可包埋到一个或多个可负载的聚合物组件120内。

[0267] 如图1H所示,结构104可弯折成第二构造用于包封。本领域技术人员将理解,图1H是非限制性的并且图1G所示的结构可以弯折成另外的构造。

[0268] 在一个示例性实施方案中,与弹性聚合物组件和可负载的聚合物组件偶连的接头(任选的接头130)可以是时间依赖性可降解接头(例如,使得结构的臂在特定时间长度之后脱离)。在某些实施方案中,与可负载的聚合物组件一起偶连和/或包埋的接头(任选的接头135和134)可包含肠溶性聚合物,使得当暴露于大于约5的pH时,可负载的聚合物组件解偶连。例如,图1E-1H所示的结构可通过胶囊(包含处于第二构造的结构)递送至对象(例如,经口施用)并释放(获得第一构造),并驻留在对象内部的位置(例如幽门前的胃部)。在特定时间长度(例如,驻留时间,例如至少约24小时)后,时间依赖性可降解接头可降解并且所述结构分离成通过幽门的若干单位。当进入肠(例如,pH大于约5)后,包含肠溶性聚合物的接头降解并且所述臂进一步分离成更小的、更容易去除的单元。

[0269] 在一些情况下,可将活性物质负载到包埋在弹性聚合物,例如弹性可降解接头(例如,包含肠溶性弹性体)内的包含可负载的聚合物材料之珠粒和/或颗粒内。在一些实施方案中,可负载的聚合物组件包含分散/包埋在一个或多个弹性聚合物组件和/或一个或多个接头中的珠粒和/或颗粒。例如,在某些实施方案中,可负载的聚合物组件珠粒/颗粒可通过接头与弹性聚合物组件和/或另外的可负载的聚合物组件珠粒/颗粒偶连(例如,其中接头与可负载的聚合物组件物理连结或至少部分地封装可负载的聚合物组件)。

[0270] 根据一些实施方案,可使用多种包装/弯折策略来使封装的结构尺寸最小化和/或使用胃部驻留的结构尺寸最大化。在一些实施方案中,当投影到如图2所示的平面上时,具有三角形截面的多边形结构形成三角形。根据该实施方案,三角形的三个侧边中的每一个侧边都构造成在铰链处弯折成一半,这导致一旦弯折则具有总共六个侧边的包装密度。

[0271] 本领域已知的典型的驻留结构例如胃内球囊通常导致对象中至少部分胃出口梗阻。有利地,在一些实施方案中,该结构包括具有足够空隙空间(或穿孔)的形状以允许食物材料包括不可消化物质通过,从而当位于对象内部孔口中或在对象的内部孔口处时避免部分或完全的胃出口梗阻。

[0272] 在一些实施方案中,所述结构是穿孔的。在一个示例性的实施方案中,参见参照图1G所示,所述结构具有由结构的外表面限定的多边形截面区域。在一些这样的实施方案中,包含一个或多个聚合物组件和接头的结构具有包含一个或多个空隙(即,不包含一个或多个聚合物组件和接头)的内部截面积使得食品和其他物质可以通过该结构。

[0273] 在另一个示例性的实施方案中,再次参照图1E所示,所述结构具有星状构造,使得食物和其他物质可在结构的臂之间通过(例如,当驻留在对象内部的位置时)。

[0274] 如上所述,在一些实施方案中,结构的初始(未形变)构造可由凸包体积表征。在一些实施方案中,包含一个或多个聚合物组件和接头的结构(即,与空隙空间相对的结构)

实体组件)占初始构造的总凸包体积的约10体积%至约90体积%。例如,在某些实施方案中,所述结构占据初始构造的凸包体积的小于或等于约90体积%、小于或等于约80体积%、小于或等于约70体积%、小于或等于约60体积%、小于或等于约50体积%、小于或等于约40体积%、小于或等于约30体积%或小于或等于约20体积%。在一些实施方案中,所述结构占据初始构造的凸包体积的至少约10体积%、至少约20体积%、至少约30体积%、至少约40体积%、至少约50体积%、至少约60体积%、至少约70体积%或至少约80体积%。端点在任何上述范围内的任何和所有封闭范围也是可能的(例如,约10体积%至约90体积%、约30体积%至约90体积%、约20体积%至约50体积%、约40体积%至约60体积%、约40体积%至约90体积%)。其他范围也是可能的。

[0275] 如本文所述,在一些实施方案中,所述结构构造成采用与经口至施用对象和/或由对象摄取相兼容的形状和/或尺寸。在一些实施方案中,所述结构具有能够用于弯折和/或包装成稳定包封形式的形状。例如,在一些实施例,所述结构设计成最大地包装和填充胶囊或其他可溶性容器(例如,容纳结构)。在一些实施方案中,所述结构具有最大地填充和/或包装到胶囊或其他可溶性容器中的形状。

[0276] 在一些实施方案中,所述系统包括结构和容纳结构。在一些实施方案中,所述结构占据超过容纳结构的60体积%。根据应用,可将胶囊制造成特定规格或标准尺寸,包括但不限于:000号、00号、0号、1号、2号、3号、4号和5号,以及更大的兽用胶囊Su07号、7号、10号、12e1号、11号、12号、13号、110ml、90ml和36ml。在一些实施方案中,所述结构可在经包被或不包被的胶囊中提供。胶囊材料可以是硬的或软的,并且如本领域技术人员将理解的,通常包括无味、易于施用和水溶性化合物,例如明胶、淀粉或纤维素材料。

[0277] 在另一些实施方案中,所述结构通过可溶性驻留元件(例如带或外科手术线)保持处于包装形状。在一些实施方案中,所述结构包含具有高和低弹性模量的材料的最佳组合,使得一旦除去可溶性容器和/或可溶性容纳元件,所述结构具有改变其形状和/或尺寸的能力。

[0278] 例如,考虑具有甲状腺功能减退症的人患者,其被处方使用给药水平稳定保持在125 μ g/天持续6个月(例如,在促甲状腺激素的检查之间)的左旋甲状腺素。在这6个月期间,患者应该接受168次药物施用事件,每次事件包括125 μ g的施用剂量。根据一些实施方案,构造成可控的胃驻留的结构负载超过21mg的左甲状腺素(即,每天125 μ g,持续168天),并且构造成每天释放约125 μ g。因此,患者在相同时间内经历一次药物施用与168次药物施用事件具有相当的功效。

[0279] 类似地,考虑用每日剂量恩替卡韦治疗的感染乙型肝炎的人患者。根据一些实施方案,构造成可控的胃驻留的结构负载约84mg的恩替卡韦(即,每天0.5mg,持续168天),使得患者在相同时间内经历一次药物施用与168次药物施用事件具有同样的结果。在另一种情况下,考虑奥美拉唑进行治疗的患有巴雷特食管(Barrett's esophagus)、胃溃疡和胃食管反流病中至少一种的患者。根据一些实施方案,构造成可控的胃驻留的结构负载有约3,360mg的奥美拉唑(即,每天20mg,持续168天),使得患者在相同时间内经历一次药物施用与168次药物施用事件具有相当的疗效。

[0280] 在另一个实例中,考虑患有慢性梗阻性肺病、溃疡性结肠炎、哮喘和痛风中至少一种恶化或加剧的人患者。所述患者被处方使用泼尼松,初始每日给药水平保持稳定两周,然

后在额外的天数(例如,总共23天或更多天)的泼尼松治疗中逐渐减少。在治疗期间,患者应经历23次药物施用事件,每次事件包括至少两个预定施用剂量之一。根据一些实施方案,构造成可控的胃驻留的结构负载有约770mg的泼尼松并且构造成每天释放第一预定施用剂量持续两周,然后在随后的日子里施用更低的预定施用剂量。因此,患者在相同时间内经历一次药物施用与23次或更多次药物施用事件而具有相同的结果。此外,患者不必对剂量变化保持警惕,因为所述结构被预先构造成自动地逐渐降低剂量。

[0281] 在另一种情况下,考虑经历双重抗血小板治疗的患有冠状动脉疾病的人患者。患者被处方使用每日给药水平保持稳定的氯吡格雷或普拉格雷至少三个月。在治疗期间,患者应经历约90次药物施用事件。根据一些实施方案,构造成可控的胃驻留的结构负载有约6,750mg的氯吡格雷(即,每天75mg,持续90天)或900mg的普拉格雷(即,每天10mg,持续90天),使得患者在相同时间内经历一次药物施用与90次药物施用事件具有相当的功效。在另一个实例中,考虑患有高脂血症和冠状动脉疾病中至少一种的人患者,使用瑞舒伐他汀治疗。根据一些实施方案,构造成可控的胃驻留的结构负载有约1,800mg的瑞舒伐他汀(即,每天10mg,持续180天),使得患者在相同时间内经历一次药物施用与180次药物施用事件具有相当的功效。

[0282] 除非另外限定或指出,否则本文中涉及例如一种或更多种物品、组合物、结构、材料和/或其亚组分和/或其组合的或其之间的形状、取向、排列和/或几何关系使用的任何术语,和/或适合通过此类术语表征但未列出的任何其他有形或无形要素应理解为不需要与此类术语的数学定义绝对一致,而是应理解为表示与此类术语的数学定义在如此表征的主题可能的程度上一致,如与这样的主题最密切相关本领域中技术人员理解的。与形状、取向和/或几何关系相关的此类术语的实例包括但不限于描述以下的术语:形状,例如圆形、正方形、环形的/环形、矩形的/矩形、三角形的/三角形、圆柱形的/圆柱形、椭圆形的/椭圆形、(n)多边形的/(n)多边形等;角取向,例如垂直的、正交的、平行的、直立的、水平的、共线的等;轮廓和/或轨迹,例如,平面/平面的、共面的、半球形的、半-半球形的、线/线形的、双曲线形的、抛物线形的、平的、弯曲的、直的、弓形的、正弦形的、切向/切向的等;表面和/或主体材料特性和/或空间/时间分辨率和/或分布,例如光滑的、反射的、透明的、澄清的、不透明的、刚性的、不可透过的、均匀的(地)、惰性的、不可湿润的、不溶性的、稳定的、不变的、恒定的、均质的等;以及对相关领域技术人员显而易见的很多其他术语。作为一个实例,本文中描述为“正方形”的制造物品不要求这样的物品的表面或侧边是完全平面的或线形的并且以精确90度的角度相交(事实上,这样的物品仅可作为数学抽象存在),而是这样的物品的形状可理解为在所记载制造技术通常能够实现且已实现的程度上接近数学上定义的“正方形”,如本领域技术人员所理解的或明确描述的。

[0283] 本文中使用的术语“对象”是指任何单独的生物体,例如人或动物。在一些实施方案中,所述对象是哺乳动物(例如,人、非人灵长类动物或非人哺乳动物)、脊椎动物、实验动物、驯养动物、农用动物或伴侣动物。在一些实施方案中,所述对象是人。在一些实施方案中,所述对象是啮齿类动物、小鼠、大鼠、仓鼠、兔、狗、猫、牛、山羊、绵羊或猪。

[0284] 本文中使用的术语“亲电体”是指被电子吸引并且通过接受电子对与亲核体键合来参与化学反应的官能团(functionality)。

[0285] 本文中使用的术语“亲核体”是指向亲电体提供电子对以与亲电体键合的官能团。

[0286] 本文中使用的术语“反应”是指两种或更多种组分之间形成键以产生稳定的可分离化合物。例如,第一组分与第二组分可反应以形成一种包含通过共价键连接的第一组分和第二组分的反应产物。术语“反应”还可包括使用溶剂、催化剂、碱、配体或可用于促进组分间发生反应的其他材料。“稳定的可分离化合物”是指分离的反应产物,而并非指不稳定的中间体或过渡态。

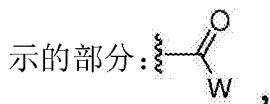
[0287] 术语“烷基”是指饱和脂族基团的基团,包括直链烷基、支链烷基、环烷基(脂环基)、经烷基取代的环烷基和经环烷基取代的烷基。烷基可以是任选经取代的,如下文中更充分描述的。在一个实施方案中,烷基是C1-C8烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、2-乙基己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。“杂烷基”是其中至少一个原子是杂原子(例如,氧、硫、氮、磷等)且其余原子为碳原子的烷基。杂烷基的实例包括但不限于烷氧基、聚(乙二醇)-、经烷基取代的氨基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基等。

[0288] 术语“烯基”和“炔基”是指与上述烷基类似但是分别包含至少一个双键或三键的不饱和脂族基团。在一个实施方案中，烯基是C2-C8烯基，在一个实施方案中，炔基是C2-C8炔基。“杂烯基”和“杂炔基”是指其中一个或更多个原子是杂原子的本文中描述的烯基和炔基(例如，氧、氮、硫等)。

[0289] 术语“芳基”指具有单个环(例如,苯基)、多个环(例如,联苯基)或其中至少一个是芳族的多个稠环(例如,1,2,3,4-四氢萘基、萘基、蒽基或菲基)的芳族碳环基团,其均任选地被取代。在一个实施方案中,芳基是C₆-C₁₀芳基。“杂芳基”是其中芳环中的至少一个环原子为杂原子且其余环原子为碳原子的芳基。杂芳基的实例包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N低级烷基吡咯基、吡啶基N氧化物、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡啶基等,其均任选地被取代。

[0290] 术语“胺”和“氨基”是指未经取代的和经取代的胺二者,例如可由以下通式表示的部分: $\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')(\text{R}''')$,其中 R' 、 R'' 和 R''' 各自独立地表示化合价规则允许的基团。

[0291] 术语“酰基”、“羧基”或“羰基”是本领域中公认的并且可包括例如可由以下通式表



[0292] 其中W是H、OH、O-烷基、O-烯基或其盐。当W为O-烷基时,该式表示“酯”。当W为OH时,该式表示“羧酸”。一般来说,当上式中的氧原子被硫取代时,该式表示“硫代羰基”。当W是S-烷基时,该式表示“硫醇酯”。当W是SH时,该式表示“巯基羧酸”。另一方面,当W是烷基时,上式表示“酮”基团。当W是氢时,上式表示“醛”基团。

[0293] 本文中使用的术语“杂芳族的”或“杂芳基”意指包含碳原子环成员和一个或更多个杂原子环成员(例如,氧、硫或氮)的单环或多环杂芳环(或其基团)。通常来说,杂芳环具有5至约14个环成员,其中至少1个环成员是选自氧、硫和氮的杂原子。在另一个实施方案中,杂芳环是5或6元环并且可包含1至约4个杂原子。在另一个实施方案中,杂芳环体系具有7至14个环成员并且可包含1至约7个杂原子。代表性的杂芳基包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、吡嗪基(indoliziny1)、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、三唑基、吡啶基、噻二唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、吲唑

基、苯并噻唑基、苯丙咪唑基、苯并噻唑基、吡啶基、咪唑并吡啶基、异噻唑基、四唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻二唑基、咪唑基、吡啶基、四氢吡啶基、氮杂吡啶基、咪唑并吡啶基、喹啉基 (quinazolinyl)、嘌呤基、吡咯并 [2,3] 嘧啶基、吡唑并 [3,4] 嘧啶基或苯并 (b) 噻吩基等。这些杂芳基可任选地被一个或更多个取代基取代。

[0294] 术语“经取代的”预期包括有机化合物的所有可允许取代基，“可允许的”是在本领域普通技术人员已知的化学化合价规则的范围内。在一些情况下，“经取代的”可一般是指氢被本文中描述的取代基取代。然而，本文中使用的“经取代的”不涵盖通过其鉴定分子的关键官能团的替换和/或改变，例如使得该“经取代的”官能团通过取代变成不同官能团。例如，“经取代的苯基”必需仍然包含苯基部分并且在此定义下不能通过取代修饰成变为例如如吡啶的杂芳基。在广义方面，可允许的取代基包括有机化合物的无环的和环状的、支链的和无支链的、碳环的和杂环的、芳族的和非芳族的取代基。举例说明性的取代基包括例如本文中描述的那些。对于合适的有机化合物而言，可允许的取代基可以是一个或更多个并且可以是相同或不同的。出于本公开内容的目的，例如氮的杂原子可具有氢取代基和/或本文中描述的有机化合物的满足杂原子化合价的任何可允许取代基。本公开内容并非旨在通过有机化合物的可允许取代基以任何方式进行限制。

[0295] 取代基的实例包括但不限于烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、全卤代烷氧基、芳烷氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基烷基、杂芳烷氧基、叠氮基、氨基、卤素、烷硫基、氧代、酰基、酰基烷基、羧酸酯、羧基、甲酰氨基、硝基、酰氧基、氨基烷基、烷基氨基芳基、烷基芳基、烷基氨基烷基、烷氧基芳基、芳基氨基、芳烷基氨基、烷基磺酰基、甲酰氨基烷基芳基、甲酰氨基芳基、羟基烷基、卤代烷基、烷基氨基烷基羧基、氨基甲酰氨基烷基、烷氧基烷基、全卤代烷基、芳基烷氧基烷基等。

[0296] 本文中使用的术语“网状物”是指低聚物或聚合物股通过交联彼此相连的三维物质。

[0297] 本文中使用的术语“股”是指一种单体单元的低聚物或聚合物链或者两种或更多种不同单体单元的低聚物或聚合物链。

[0298] 本文中使用的术语“骨架”是指单体单元通过其结合在一起的原子和键。本文中使用的术语“预聚物”是指尚未进行交联以形成网状物的低聚物或聚合物股。

[0299] 本文中使用的术语“交联”是指两股之间的连接。交联可以是化学键、单原子或多个原子。交联可通过一股中的侧基与不同股的骨架反应而形成或者通过一个侧基与另一侧基反应而形成。交联可存在于单独股分子之间，并且还可存在于同一股的不同点之间。

[0300] 本文中使用的术语“活性物质”是指促使生物底物发生改变的化合物或化合物混合物。医学和生物学领域中的示例性活性物质种类包括治疗剂、预防剂和诊断剂。活性物质可以是小分子药物、维生素、营养物、生物药物、疫苗、蛋白质、抗体或其他生物大分子。活性物质可以是上文列举的任意化合物类型的混合物。

[0301] “免疫抑制剂”是指在在对象中抑制或防止针对外来物质之免疫应答的药剂。免疫抑制剂一般通过抑制T细胞活化、破坏增殖或抑制炎症来发挥作用。

[0302] 本文中使用的术语“低聚物”和“聚合物”各自是指重复单体亚基的化合物。一般来说，“低聚物”包含比“聚合物”更少的单体单元。本领域技术人员将认识到特定化合物是否

称为低聚物或聚合物取决于该化合物的身份及其所应用的环境二者。

[0303] 普通技术人员将认识到很多低聚物和聚合物化合物由多种具有不同数量单体的化合物构成。这样的混合物根据混合物中低聚物或聚合物化合物的平均分子量来标示。如本文中所用,单数形式“化合物”在提及低聚物或聚合物化合物时的使用包括这样的混合物。

[0304] 如本文中所用,在没有其他修饰语下提及的任何低聚物或聚合物材料包括具有任意平均分子量的所述低聚物或聚合物材料。例如,术语“聚乙二醇”和“聚丙二醇”当在没有其他修饰语下使用时包括任意平均分子量的聚乙二醇和聚丙二醇。

[0305] 本文中使用的术语“迈克尔受体”是指具有其中至少一个碳原子进一步与羰基或羰基类似物(例如亚胺、肟和硫代羰基)键合的碳-碳双键或三键的官能团。迈克尔受体与亲核体之间的反应导致在亲核体与不与羰基或羰基类似物直接连接的碳原子之间形成共价键。可将迈克尔受体与亲核体之间的反应称为“迈克尔加成”。

[0306] 术语“脂族基团”是指直链的、支链的或环状的脂族烃基,并且包括饱和和不饱和的脂族基团,例如烷基、烯基和炔基。在一个实施方案中,烷基是C1-C8烷基。在一个实施方案中,烯基是C2-C8烯基。在一个实施方案中,炔基是C2-C8炔基。

[0307] 术语“烷氧基”是指其上连接有氧原子的如上定义的烷基。在一个实施方案中,烷氧基是-O C1-C8烷基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和叔丁氧基。“醚”是通过氧共价连接的两个烃。

[0308] 术语“烷硫基”是指其上连接有硫原子的如上所定义的烷基。在一些实施方案中,“烷硫基”部分由-S-烷基、-S-烯基和-S-炔基之一表示。在一些实施方案中,“烷硫基”部分由-S-C1-C8烷基、-S-C2-C8烯基和-S-C2-C8炔基之一表示。代表性的烷硫基包括甲硫基和乙硫基。

[0309] 术语“酰氨基”在本领域中公认为经羰基取代的氨基。

[0310] 本文中使用的术语“芳烷基”是指经芳基取代的烷基。本文中使用的术语“杂芳烷基”是指经杂芳基取代的烷基。

[0311] 本文中使用的术语“杂原子”意指除碳或氢之外的任何元素的原子。示例性的杂原子是氮、氧和硫。

[0312] 本文中使用的术语“巯基”意指-SH;术语“羟基”意指-OH;并且术语“磺酰基”意指-SO₂-。

[0313] 本文中使用的术语“氧代”是指羰基氧原子。

[0314] 本文中使用的术语“生物碱”是指包含至少一个非肽氮原子的天然有机化合物。

实施例

[0315] 以下实施例旨在说明本发明的某些实施方案,但不示例本发明的全部范围。

[0316] 实施例1-椭圆环形设计

[0317] 除非另有说明,否则选择聚己内酯(PCL)作为所述结构的可负载的聚合物组件,原因是其机械和物理化学性质。PCL是具有约60℃的低熔点的允许多种加工技术的可降解聚酯。它在生理条件下通过其酯键的水解而缓慢降解,使其成为用于制备长期体内驻留结构的某些实施方案的合适材料。它已被用于多种药物的可控释放和靶向递送。

[0318] 测试了多种柔性材料用作柔性接头。所评估的性质包括经历180度形变而不断裂的能力、在长时间内保持形变状态(例如在储存的丸剂中将发生的)的能力以及几乎100%回复到原始形状的能力。为了在保持生物相容性的同时使机械性能最大化,使用由低分子量聚己内酯单体产生的异氰酸酯交联的聚氨酯。

[0319] 一个这样的实施方案由6:1.3:0.027:9.5摩尔比的聚己内酯二醇(MW 530g/mol):聚己内酯三醇(MW 900g/mol):线性高分子量聚己内酯(MW 45,000g/mol):六亚甲基二异氰酸酯的加成构成。首先将前三种材料在70摄氏度下混合直到充分混合。将混合物超声处理以除去截留的气泡。添加异氰酸酯并混合约30分钟,同时将温度保持在70至75摄氏度之间。在保持温度的同时将预聚物溶液轻轻地吸移到所期望形状的PDMS模具中。将热固性塑料设置在70至75摄氏度下保持48小时,此时形状被牢固地固定并且存在最少的残余游离异氰酸酯。

[0320] 图3示出了被构造成胃驻留的椭圆环形结构。椭圆环形结构包含可负载的聚合物组件和一个或多个构造成并入到椭圆环形结构中可控降解的接头。图3A示出与000号尺寸胶囊相邻的椭圆环形结构。椭圆环形结构具有大于约40mm的长轴直径和与000号尺寸胶囊的长轴(即,约26mm)相当的短轴直径。在图3B中,示出了椭圆环形结构包装在000号胶囊内(并且在其内弯曲)。在图3C-3D中,可见沿着短轴的点处并入到椭圆环形结构中的受控降解接头。在图3D中,将椭圆环形结构扭曲使得螺旋的轴线沿着椭圆环形结构的短轴。与图3B相比,可在图3E中看出包装效率的增益。

[0321] 实施例2-多臂星形设计

[0322] 通过使用提供机械稳定性的作为药物基质的相对刚性元件(可负载的聚合物组件)和柔性的回复元件(弹性聚合物组件)的组合来解决设计限制。在图4A-5B中,更详细地研究了刚性和柔性元件的两个几何家族,自身弯折的交替的刚性和柔性元件的“多边形”族和刚性元件从中心柔性元件伸出的“星形”族。可在Inventor CAD软件中产生可有效地封装到标准尺寸000号明胶胶囊中的设计,3D打印,并用作阳模(positive)以制备PDMS阴模。还开发了针对其他尺寸胶囊优化的版本,包括较大的兽用胶囊以及用于更易于人消耗的较小胶囊,包括00-EL、0-EL。

[0323] 在图4A中,所述结构包含中心芯和六个放射状突起,在000号尺寸胶囊旁边示出。中心芯包含含有弹性PCL的弹性聚合物组件,并且突起包含刚性可负载的聚合物组件。每个突起的长度等于刚好小于胶囊的长度,使得未封装的最终形状具有等于胶囊长度的几乎两倍的外接直径。在图4B中,示出了具有等于约 $360^\circ/N$ 的内扇形角之扇形的放射状突起的多种结构。每个结构在约44mm的外接直径内具有20mm长的突起。对于具有三个放射状突起的结构,设计表面为 915mm^2 ,设计体积为 438mm^3 。对于具有四个放射状突起的结构,设计表面为 1047mm^2 ,设计体积为 723mm^3 。对于具有六个放射状突起的结构,设计表面为 1410mm^2 ,设计体积为 954mm^3 。对于具有八个放射状突起的结构,设计表面为 1658mm^2 ,设计体积为 1015mm^3 。在图4C中,示出了分别具有四个、六个和八个放射状突起的三个结构被包装在胶囊中并且处于未封装形式。突起由至少一种具有高弹性模量的材料形成以增大胃驻留的抗压性和持续时间。

[0324] 表1总结了结构的多种尺寸。

[0325] 表1

[0326]

N=臂的个数	胶囊长度(mm)	a=边长(mm)	胶囊宽度(mm)	w=弯折的结构宽度(mm)	外接半径(mm) =R	设计体积(mm ³)	设计表面(mm ²)
3	26	20	9.9	8.5	~44	438	915
4	26	20	9.9	8.5	~44	723	1047
5	26	20	9.9	8.5	~44		
6	26	20	9.9	8.5	~44	954	1410
7	26	20	9.9	8.5	~44		
8	26	20	9.9	8.5	~44	1015	1658

[0327] 实施例3-多边形设计

[0328] 在图5A中,示出了与000号尺寸胶囊相邻的具有六边形结构的实施方案。六边形的顶点包含弹性聚合物组件,并且六边形的侧边包括刚性可负载的聚合物组件。每个侧边的长度等于刚好小于胶囊的长度,使得未封装的最终形式具有等于胶囊长度的几乎两倍的外接直径。图5B示出了具有等于约 $360^\circ/N$ 的内部扇形角之扇形的放射状突起的多种结构。分别以其未封装形式示出了具有正方形的、六边形的、八面体和十二面体结构的四个实施方案。所述形状由具有高弹性模量的至少一种材料形成以增大胃部驻留的抗压和持续时间。

[0329] 每个多边形的每一侧边为约22mm长,且每个弯折的多边形结构的宽度为约8.5mm。对于具有四个侧边的结构,外接直径为约15.6mm,设计表面为约964mm²,设计体积为约640mm³。对于具有六个侧边的结构,外接直径为约22.0mm,设计表面为约1451mm²,设计体积为约998mm³。对于具有八个侧边的结构,外接直径为约28.8mm,设计表面为约1806mm²,设计体积为约1125mm³。对于具有十个侧边的结构,外接直径为约35.6mm,设计表面为约2052mm²,设计体积为约1148mm³。对于具有十二个侧边的结构,外接直径为约42.5mm,设计表面为约2389mm²,设计体积为约1208mm³。尺寸总结在表2中。

[0330] 表2

[0331]

N=边的个数	胶囊长度(mm)	a=边长(mm)	胶囊宽度(mm)	w=弯折的结构宽度(mm)	隐含多边形 外接半径(mm) $R = a/2\sin(\pi/N)$	设计体积(mm ³)	设计表面(mm ²)
4	26	22	9.9	8.5	15.6	640	964
6	26	22	9.9	8.5	22	998	1451
8	26	22	9.9	8.5	28.8	1125	1806
10	26	22	9.9	8.5	35.6	1148	2052
12	26	22	9.9	8.5	42.5	1208	2389

[0332] 实施例4-结构的摄取

[0333] 图6是分别在摄取后3分钟、5分钟和12分钟时在大型动物模型中获得的一系列胸

部/腹部X射线图像,示出了在约12分钟内多臂结构从胶囊展开以及结构在体内采取的天然构造。

[0334] 类似地,图7包括根据一些实施方案,在摄取六边形的驻留/递送结构之后在大动物模型中获得的一系列胸部/腹部X射线图像,所述侧边由聚己内酯形成并且顶点包含肠溶性弹性体接头。将每个驻留/递送结构紧密地包装到000号胶囊中并且在到达胃腔后扩展至其天然形状。图7A是在摄取后当对象禁食时拍摄的图像,图7B是在摄取后五天当对象正在进食常规饮食时拍摄的图像。表3呈现了根据一些实施方案使用六边形驻留/递送结构的六个不同猪中的八个试验的结果。如图7中的表所示,在第0天和第2天,在所有情况下所述结构成功驻留在胃腔中。在第5天在个案例中所述结构成功驻留在胃腔中。在第5天在另外5个案例中,肠溶性弹性体接头降解,所述结构安全地通过胃肠道。

[0335] 表3

[0336]

	第0天	第2天	第5天
胃腔驻留	8/8	8/8	3/8
接头的溶解和安全通过	0/8	0/8	5/8
不良事件	0/8	0/8	0/8

[0337] 具有肠溶性接头的六边形结构在6个不同的的猪中的8个试验

[0338] 实施例5-肠溶性弹性体

[0339] 图8是根据一些实施方案,肠溶性弹性体和制备肠溶性弹性体的方法的示意图。在图8A中示出了聚合物凝胶网状物,其具有表示合成的聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)的第一组线;表示合成的甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(例如,**EUDRAGIT®** L 100-55,可从Evonik Industries AG(Essen,Germany)获得)的第二组线;表示聚合物链之间的氢键的多个盒;和表示水分子的斑点。在图8B中,示出了制造工艺流程。从图8B的左边开始,将聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)钠盐水溶液和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物钠盐水溶液以多种比例(包括但不限于1:0、1:1和1:2)混合成均质的聚合物钠盐水溶液。然后,在添加HCl溶液后使两种聚合物共沉淀。将聚合物复合物的沉淀物转变成肠溶性的弹性聚合物凝胶,在离心管的底部回收。形成的肠溶性弹性体可被切割和/或压力模塑(pressure mold)成多种形状以进行结构的构造、机械表征等。

[0340] 在图8C中,示出了肠溶性弹性体的拉伸测试的三个光学图像。肠溶性弹性体的聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)与甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物的比例为1:2。顶部的图像示出了肠溶性弹性体,拉伸前1.5cm长。中间的图像示出了肠溶性弹性体拉伸至其初始长度的三倍。下图示出了在去除外力后5分钟的肠溶性弹性体,肠溶性弹性体已经恢复到其初始长度。

[0341] 图9示出了根据一些实施方案三种肠溶性弹性体之制剂的形态特征、机械特征、溶解特征和细胞毒性特征。在图9A中,一系列扫描电子显微镜(SEM)图像示出了具有三种不同比例的聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)(PA6ACA)与**EUDRAGIT®** L 100-55(L 100-55)(1:0、1:1和1:2)的干燥肠溶性弹性体的形态。图像中的比例尺等于50 μ m。所有三种肠溶性弹性体的制剂具有多孔结构,但较高浓度的**EUDRAGIT®** L 100-55与减小的孔径尺寸相关。通过冻干将制剂干燥48小时以测量其含水量。含水量从纯聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)中

的31.6重量%降低至具有1:1比例的肠溶性弹性体的27.7重量%,以及降低至具有1:2比率的肠溶性弹性体的26.4重量%,这与SEM观察一致。

[0342] 为了测试肠溶性弹性体的弹性性质,进行拉伸应力测试。在图9A中,呈现了一系列用于肠溶性弹性体的相应的真实应力(true stress)-真应变曲线。杨氏模量和拉伸强度随着L 100-55的量的增加而增加,而该应变从聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)自身的857%降低至具有1:2的比例的肠溶性弹性体的341%。

[0343] 在证明肠溶性弹性体的弹性性质之后,通过在模拟胃液和模拟肠液中的溶解测试来评估其肠溶能力。在图9B中,图比较了模拟胃液和模拟肠液中肠溶性弹性体的相应溶出试验的结果。聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)在模拟胃液中示出的长期稳定性,在4天内没有可辨别的质量损失。相反,在相同的时间内,聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)溶解在pH为6.8的模拟肠液中。

[0344] 为了证明聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)溶解后的生物相容性和安全性,在HeLa细胞中在一定浓度范围内测试聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)钠盐的细胞毒性。在图9C中,图比较了在HeLa细胞中肠溶性弹性体制剂的相应细胞毒性研究的结果。在24小时孵育后,在0.0001mg/mL至5mg/mL的浓度范围内没有观察到聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)的显著细胞毒性。在高浓度(高于5mg/mL)下观察到的细胞毒性可能是由于聚合物钠盐溶解后细胞培养基的pH变化导致。因此,聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)可以是生物相容的。

[0345] 为了评估肠溶性弹性体在体内的稳定性,根据一些实施方案,制备由聚己内酯(PCL)弧和间插的肠内弹性体接头组成的环。图10示出了根据一些实施方案的环形胃驻留结构的构造和体内评估。在图10A中,将6件肠溶性弹性体装配到外径为3.0cm,内径为2.8cm,深度为0.2cm的环形聚二甲基硅氧烷(PDMS)模具中。在弹性肠溶性聚合物凝胶通过真空干燥后,图10B示出了在六件肠溶性弹性体之间的聚己内酯(PCL)珠的布置。在PCL熔化并凝固之后,图10C示出从模具移出的环形结构并且示出使结构弯折以达到图10D所示的结果的方法。在10E中,将经弯折的结构装入长度为2.6cm,直径为0.9cm的明胶胶囊中。图10F-G分别是在施用含有环形结构的明胶胶囊(不透射线的金属球嵌入PCL区段中用于成像)后,猪的侧向和前后(anteroposterior)X射线图像。在胶囊中的环形结构通过其食道递送至猪后,将胶囊溶解在胃中,释放环形结构并恢复其形状。

[0346] 实施例6-接头的形成

[0347] 通过压力模塑形成肠溶性接头元件。在一个实施方案中,将Eudragit L100-55(Evonik)(一种本领域已知的具有pH依赖性溶出特征谱的肠溶性材料)与增塑剂(三醋精)以60:40和80:20的比例混合。将3g的所得混合物置于两个6×6英寸特氟隆(Teflon)片之间,并置于110-120摄氏度的热压机上,并压缩至5000psi,保持20分钟。将特氟隆片材从压机中取出并在室温下用自来水中短暂淬火10秒钟,之后除去Eudragit膜。

[0348] 以类似的方式产生具有其他溶出特征谱的接头。将Eudragit RS PO(Evonik)具有时间依赖性溶出特征谱的水溶性聚合物与增塑剂(三醋精)以70:30至85:15的比例混合,并在100至110摄氏度的热压机上以类似的方式压缩模制,3000psi持续10至20分钟。

[0349] 在一些情况下,将其他水溶性聚合物例如乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(例如,**KOLLIDON®** VA 64(BASF)和**KOLLIDON®** SR)、聚乙烯吡咯烷酮、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素或聚乙烯醇通过溶剂(例如,水)蒸发压缩模制或浇铸成膜以产生用

作接头的材料片。

[0350] 时间或pH依赖性接头可与负载药的聚己内酯基质相接。设想了实现这点的几种策略。在一种情况下,将弹性PCL预聚物溶液的膜涂布在溶解膜的两侧上并固化。在Eudragit L100-55的情况下,这提供了弹性PCL通过的氨酯键形成与具有可用反应性基团的可溶性接头共价交联。以这种方式制备的多层膜具有弹性PCL的外界面,并且可通过约束模具中最后施加加热一段时间而与线性PCL相接。

[0351] 在另一个实例中,使用生物相容性粘合剂使溶解接头与聚己内酯相接。在一种情况下,产生聚己内酯膜片以促进相接。使用10%w/w比例的增塑剂(Pluronic P407)与聚己内酯通常改善了聚己内酯膜的柔性并降低了脆性。使用生物医学粘合剂例如尿烷(例如,**Loctite® M-11FL™Hysol®**医疗结构尿烷粘合剂)或氰基丙烯酸酯(例如**Loctite®3981 Hysol®**环氧树脂结构粘合剂)将聚己内酯膜粘附在预形成的溶解膜的任一侧。

[0352] 然后从暴露的外层为聚己内酯的多层膜切割具有适当几何形状的接头。在接口处施加热易于将这些与负载药的聚己内酯基质连接。

[0353] 实施例7-弹性聚合物的机械表征

[0354] 使用张力、压缩和蠕变负载对PCL弹性体进行机械表征。根据ASTM标准D638(张力)、D575(压缩)和D2990(蠕变)进行机械表征。

[0355] 张力

[0356] 将PCL弹性体固化成2mm厚的聚合物片。使片材冷却并使用标准哑铃模具(dumbbell die)(ASTM D-638)从片材切割试样。将样品装入Instron试验机的夹具中,使用数字测微计测量标距长度。以10mm/min的速率对样品施加位移,直到样品破裂。将力转换成法向应力(F/A)和将位移转换成应变($\Delta L/L$),并绘制在图11A中。

[0357] 压缩

[0358] 将PCL弹性体固化成厚度为13mm的板坯(slab)。使板坯冷却并使用旋转的中空钻头从板坯切割下直径为28mm的试样。将试样置于约束的负载压缩夹具中并经历12mm/分钟的移位。对试样进行测试直到达到30%的压缩应变。将力转换成压力(F/A)和将位移转换成体积比($\Delta V/V$),并绘制在11B中。

[0359] 蠕变

[0360] PCL弹性体、聚二甲基硅氧烷(硅酮)和聚乙烯乙酸乙烯酯(PEVA)固化成2mm厚的聚合物片。使片材冷却并使用标准哑铃模具(ASTM D-638)从片材切割试样。将试样装入Instron测试机的夹具中,使用数字测微计测量标距长度。将对应于每种材料的极限拉伸强度之30%的恒定应力施加到试样上保持60分钟。在整个测试期间计算力和位移并将其转换为法向应力(F/A)和应变($\Delta L/L$),并绘制在图11C中。

[0361] 实施例8-驻留结构的有限元分析(Finite Element Analysis)

[0362] 在SIMULIA Abaqus FEA软件中使用有限元方法分析结构的应力和应变特征谱。将结构的几何结构从AutoDesk Inventor输入到Abaqus。使用来自上述拉伸和压缩试验的Mooney-Rivlin超弹性模型来定义PCL弹性体的材料性质。假设线性PCL臂是线性弹性的,并且模量是从上述弯曲试验得到的。使用C3D4元素将该模型网格化,并且PCL弹性体和线性PCL在接口处键合。将1mm直径的板引入PCL弹性体的底部以在整个形变中将结构保持就位。将力垂直地施加到每个臂的顶部以模拟将结构弯折成胶囊。计算之后,分析了von Mises、

最大值原理、纵向应力和侧向应力(lateral stress)。有限元建模的结果示于图12中。

[0363] 实施例9-模拟驻留结构离开幽门

[0364] 开发了定制的实验装置以更好地理解驻留结构通过幽门的运送。实验装置的示意图如图13A所示。使用20cm的上直径至2cm下直径的聚丙烯漏斗来模拟幽门括约肌。将具有如上所述的星形形状的结构放入漏斗中,并且使用定制设计的柱塞将结构推过2cm喷口。将活塞连接到Instron测试机的张力十字头上,并将漏斗连接到夹具。将该结构以10mm/分钟的速率推过漏斗,并在整个测试期间捕获力和位移,并示于图13B中。

[0365] 实施例10-体内胃驻留的评估

[0366] 为了评估开发的特定制剂实现胃驻留的能力,将如上所述的结构(例如,六边形和星状)施用于大型动物模型,35-50kg约克郡猪(Yorkshire pig)。选择该模型是因为已知其具有与人相似的胃解剖结构并且广泛用于评估胃肠空间中的结构。猪中食物团块通过的延期通常以小时计,因此,对于评估以天为量级的保留,这应该引入仅仅小的误差,同时提供胃解剖结构和胃出口的良好模型。

[0367] 用Telazol和Xylazine或在一些情况下用氯胺酮或在一些情况下用异氟醚(isoflurane)使猪镇静,并且在食管插管期间在内窥镜视觉引导下将内窥镜外套管(overtube)放置在食道中。将含有所述结构的明胶胶囊通过外套管施用到食道和/或胃中,并移出外套管。之后立即获得系列x射线以记录从明胶胶囊展开的过程。如果需要,通过在指定时间点,最经常是时间0(施用丸剂之前)、5分钟、15分钟、30分钟、2小时、6小时,然后至少5天每天一次,然后每周3次通过在猪腹面的乳腺管的套管插入术获得血液样品。每周三次从至少5个视角(view)获得胸部和腹部射线照片,包括胸部、上腹部、下腹部和直肠的前后、左侧和右侧位置。通过熔铸将3至5×1mm的钢基准(fiducial)包埋在药物递送PCL臂中。这些可通过追踪的射线照相(radiographically)来评估递送系统(构造)的展开和完整性,以及在胃腔或上腹部或下腹部中的位置。还评估了射线照片(radiograph)中是否存在包括气腹或肠梗阻的并发症的证据。示例性的射线照片示于图6和7中。

[0368] 实施例11-药物稳定性和释放的体外评估

[0369] 使用HPLC和LC-MS/MS分析评估药物在胃环境中的稳定性。将亲水药物溶解在离心管中的模拟胃液(SGF, 0.2% (w/v) NaCl, 0.83% (v/v) HCL, pH=1)中。将疏水性药物溶解于IAW(异丙醇70%, 乙腈20%, 水10%)中,使用HCl将pH调节至1。作为对照,将药物溶解在(使用1M NaOH)将pH调节至6.0的相同溶剂中。在涡旋1分钟并超声处理10分钟后,将管置于振荡培养箱(150rpm, 37℃)中。在定义的时间点在长达两周时间内收集样品并通过HPLC和LC-MS/MS分析来定量药物的稳定性。

[0370] 还研究了负载到基于PCL的递送基质中的药物的稳定性。在下文实施例16和17中描述了负载药物。将负载药物的结构保持在酸性条件(pH=1, 37℃)并且以限定的时间间隔,从PCL基质中提取药物并通过HPLC和/或LC-MS/MS分析。为了提取药物,将结构在SGF(亲水性药物)或异丙醇(疏水性药物)中超声处理10分钟。在分析前立即制备在SGF或异丙醇中的新鲜药物作为对照。

[0371] 多西环素(亲水性)在SGF(pH=1, 37℃)中的稳定性

[0372] 在图14中示出了两周内通过HPLC分析的多西环素在SGF(pH=1, 37℃)中的稳定性。使用配有自动进样器和C8反相柱(4.6×150-mm, 即, 5μm粒径)的Agilent 1260

infinity model HPLC系统。流动相为ACN/水+0.1%甲酸pH 3.5 (60/40)。将20 μ l的样品以1mL/分钟的流动速率注入柱中,并在10分钟内记录350nm处的UV吸收。

[0373] 蒿甲醚(疏水性)在IAW (pH=1, 37 $^{\circ}$ C)中的稳定性

[0374] 在图15中示出了两周内通过HPLC分析的蒿甲醚在IAW (pH=1, 37 $^{\circ}$ C)中的稳定性。使用与药物相关的曲线下面积(AUC)来定量稳定性百分比。

[0375] 伊维菌素在酸性条件下 (pH=1, 37 $^{\circ}$ C)在溶液或PCL结构中的稳定性

[0376] 图16A示出了游离的伊维菌素在酸性条件 (IAW, pH=1, 37 $^{\circ}$ C)下不稳定。PCL结构保护伊维菌素免受酸降解。如图16B所示,将负载Ivermectin (IVM)的结构置于SGF+RH溶液 (pH=1, 37 $^{\circ}$ C)中72小时。通过对在异丙醇中的该结构超声处理10分钟来提取药物。提取的IVM的HPLC色谱图类似于溶解在异丙醇中的新鲜IVM的HPLC色谱图,表明PCL结构在酸性环境中保护IVM。

[0377] 实施例12-体外药物释放研究

[0378] 如实施例16和17中所述制备具有不同组成的负载药物的经口递送结构。将负载有亲水性药物的结构置于具有100mL SGF的密封杯中。对于疏水性药物,向SGF (0.25% (w/v))中添加**Kolliphor**[®] RH40 (一种非离子型水包油增溶剂)以提高释放的药物的溶解度。将杯子置于振荡培养箱 (150rpm, 37 $^{\circ}$ C)中。在限定的时间点收集样品,持续长达两周,并通过HPLC和LC-MS/MS分析以定量释放的药物量。

[0379] 在SGF中负载多西环素(亲水的)的结构的体外释放

[0380] 图17A示出了在SGF (pH=1, 37 $^{\circ}$ C)中负载多西环素的PCL星形的体外释放:将Pluronic P407 (亲水性表面活性剂)添加到PCL基质中以促进药物悬浮在聚合物基质中并调节释放动力学。通过HPLC测定释放介质中的药物浓度。PCL:PLu:Dox的比率在图例中表示为重量%。

[0381] 在SGF+RH40中负载伊维菌素(疏水性)的结构的体外释放

[0382] 图17B示出了在SGF+RH40 (pH=1, 37 $^{\circ}$ C)中具有不同制剂的负载伊维菌素 (IVM)的星形结构的体外释放。如表4所示,添加不同的赋形剂,即RH40、Pluronic P407和Soluplus以调节释放动力学。通过HPLC测量释放介质中的药物浓度。

[0383] 表4

[0384]

批次	PCL	IVM	RH40	P407	Soluplus
1	55	20	20	5	
2	60	20	20		
3	65	20	10	5	
4	70	20	10		
5	70	20		10	
6	55	20		5	20
7	65	20		5	10

[0385] 图17C示出了在SGF+RH40 (pH=1, 37 $^{\circ}$ C)中具有不同制剂的负载伊维菌素 (IVM)的星形结构的体外释放。所有制剂包括70%PCL、20%IVM和10%赋形剂。赋形剂包括4-臂和8-臂支链的PEG和Pluronic P407。对于“预熔化 (premelt)”样品,IVM和PEG8在与PCL混合和再

熔化之前预熔化。通过HPLC测定释放介质中的药物浓度。误差条表示三个独立重复的SD。

[0386] 实施例13-负载药物的PCL区段的弯曲性质

[0387] 根据ASTM标准D790,对处于弯曲状态的线性PCL进行机械表征,并在图18中示出。将线性PCL、具有赋形剂的PCL和具有赋形剂和药物之PCL的片材固化成2mm厚的片材。使片材冷却,然后从片材上切下80mm长×8mm宽的矩形以产生样品。在测试之前,使用数字测微计来测量试样的宽度和厚度。使用配备有三点弯曲夹具的Instron测试机来测试试样。测试以0.85mm/分钟的速率进行并且对于所有试样使用32mm的跨度。当样品损坏或当其达到20%的弯曲应变时,停止测试。力被转换成弯曲应力,位移被转换成弯曲应变。

[0388] 实施例14-胃驻留时间

[0389] 图19-21示出了胃驻留系统的三种不同构造在特定时间点胃驻留的概率的直方图。在臂的聚合期间,形成的胃驻留系统具有置于聚合物药物递送“臂”中的不锈钢1mm钢基座。在镇静下向约克郡猪(35-50kg)施用胃驻留系统并通过通过内窥镜外套管进入胃腔。在胸部、腹部和骨盆的多个位置(前后、左侧、右侧)获得系列射线照片。在递送后拍摄射线照片长达15分钟以确认从外部胶囊和/或约束系统的展开。然后在接下来的4天中每天以及在前5天后每周三次获得放射照片。从多个射线照片观察确认胃腔中的驻留系统的位置。(图19,H1-EE1)具有聚己内酯“臂”和在顶点处由肠溶性弹性体制成的弹性元件的六边形驻留系统。(图20,H1-F1-F1-X1)具有由异氰酸酯交联的聚己内酯制成的臂和由异氰酸酯交联的聚己内酯制成的弹性元件和由Eudragit L100-55膜制成的可溶性接头的六边形驻留系统。(图21,H1-F1-R1-X2)具有由聚己内酯制成的臂和由异氰酸酯交联的聚己内酯制成的弹性元件和由90%Eudragit L100-55和10%聚(丙烯酸)的共混物制成的可溶性接头的六边形驻留系统。

[0390] 实施例15-食物通过

[0391] 已经注意到与用于治疗肥胖症的胃内球囊(由内窥镜展开的胃内驻留系统)在18-90%的患者范围内具有部分胃出口梗阻(特别是恶心)相一致的症状。为了监测本文所述的驻留结构中胃出口梗阻的可能性,在大型动物模型中评估了这些结构。具体地,以星状构造制备的主要由不可降解的弹性聚合物组件构成的结构以观察流出梗阻的可能性。这在约50kg猪的胃中展开,所述猪临床上每天两次进行监测胃肠道梗阻的证据,包括腹部膨胀、呕吐和减少粪便产生。此外,每周3次进行系列X射线以评估梗阻的证据,包括胃膨胀。此外,在第35天,在内窥镜程序之前将动物置于液体饮食中24小时以评估动物的胃排空能力以及内窥镜评估胃。在内窥镜成像时,注意到结构覆盖幽门,并且胃腔没有食物材料支持结构允许食物从胃中通过并且仍然驻留在胃腔中甚至覆盖幽门的能力。

[0392] 图22示出了在保留星状递送系统的第35天的内窥镜评估。在图像中,递送系统覆盖幽门,探针在现场中。如图所示,似乎没有驻留的食物的重要证据,事实上标准是没有任何缠结的食物颗粒。

[0393] 实施例16-体内延长的经口多西环素递送

[0394] 盐酸多西环素(doxycycline hyclate)100mg市售片剂购自兽医来源(Patterson Veterinary)。在第0天向三只猪施用一片剂并在选定的时间点由静脉套管插入术采集血清。给单个猪施用总共约1000mg的多西环素的6臂星形制剂,意在提供与每天两次100mg持续约5天相同的剂量。在聚己内酯45,000MW中以25%w/w负载量与4%w/w Pluronic P407亲

水性赋形剂一起配制多西环素。将共混物在75摄氏度下熔化并混合并浇铸到PDMS模具中。冷却后从星形中除去中心部分,将弹性PCL预聚物溶液倒入中心空隙中并在约75℃下固化48小时。如先前所述,将所得形状包封并施用于约克郡猪。使用LC/LC-MS定量药物水平,如图24所示。

[0395] 实施例17-体内延长的经口伊维菌素递送

[0396] 将伊维菌素溶解于50:50的EtOH和水的溶液中,并且以10ml的溶液以经口管饲向每只40-50kg猪施用0.2mg/kg。在施用前和施用后的指定时间在血清分离管中收集来自外周静脉套管插入术的试样并离心。将血清以等分试样冷冻以用于随后的批次分析。在Waters LC-MS上使用标准方法测量伊维菌素的血清水平,如图25A所示。

[0397] 通过首先将最终质量为20% (w/w) 的伊维菌素与最终质量为10% (w/w) 的Pluronic P407泊洛沙姆混合,并在75摄氏度下短暂熔化而将伊维菌素负载到聚己内酯中。然后添加聚己内酯45,000分子量 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (70%w/w),并将混合物在75℃下熔化20分钟并混合5分钟。将熔融混合物转移到星状设计的模具中。将模具加热至90℃保持2小时,然后空气冷却。制备臂部分并放回到星形模具中,留下中心元件作为空隙。将弹性PCL预聚物溶液倒入中央弹性区中并在70℃下固化24小时。从模具中取出星状形状并放入000号明胶胶囊中。通过内窥镜放置的食管外套管将胶囊施用到镇静的约克郡猪的胃腔中。向三只猪中的每一只施用三个胶囊,每个胶囊包含约200mg包埋在制剂中的伊维菌素。结果示于图25B。

[0398] 如上所述在对应于中心弹性元件的特制模具中制备弹性元件。如上文对图25B的所述制备负载伊维菌素的元件。将熔融混合物转移到星形设计的模具中,其中预成形的弹性中心元件已经放置就位。将模具加热至90摄氏度维持2小时,然后空气冷却。从模具中取出星状形状并放入000号明胶胶囊中。通过内窥镜放置的食管外套管将胶囊施用到镇静的约克郡猪的胃腔中。向三只猪中的每一只施用10个胶囊,每个胶囊包含约200mg包埋在制剂中的伊维菌素。结果示于图25C。

[0399] 虽然本文中已经描述和举例说明了本发明的数个实施方案,但是本领域普通技术人员将容易地想到用于执行本文中描述的功能和/或获得本文中描述的结果和/或一项或更多项优势的多种其他方式和/或结构,并且这样的变化和/或改变各自均被认为在本发明的范围之内。更一般地,本领域技术人员将容易认识到,本文中描述的所有参数、尺寸、材料和构造意在是示例性的,并且实际参数、尺寸、材料和/或构造将取决于特定的应用或本发明的教导所用于的应用。本领域技术人员将认识到或者能够仅使用常规实验确定本文中描述的本发明的具体实施方案的许多等同方案。因此,应当理解,前述实施方案仅以示例的方式给出,并且在所附权利要求书及其等效文件的范围内,本发明可以以不同于具体描述和要求保护的方式实施。本发明涉及本文中描述的每个单独特征、系统、物品、材料、药盒和/或方法。另外,如果这些特征、系统、物品、材料、药盒和/或方法不相互矛盾,则两个或更多个此类特征、系统、物品、材料、药盒和/或方法的任意组合包括在本发明的范围。

[0400] 除非明确指出相反,否则本说明书和权利要求书中使用的没有数量词修饰的名词应理解为指“至少一个/种”。

[0401] 本说明书和权利要求书中使用的短语“和/或”应理解为意指这样结合起来的要素中的“任一个或二者”,即在一些情况下联合性地存在而在一些情况下分离性地存在的要

素。除非明确指出相反,否则存在除了由“和/或”子句具体标识的要素之外还任选地存在其他要素,无论与具体标识的那些要素相关或无关。因此,作为一个非限制性实例,当结合例如“包括/包含”的开放式用词使用时提及“A和/或B”在一个实施方案中可指A而没有B(任选地包括除B之外的要素);在另一个实施方案中指B而没有A(任选地包括除A之外的要素);在另一个实施方案中可指A和B二者(任选地包括其他要素)等。

[0402] 本说明书和本权利要求书中使用的“或/或者”应该理解为具有与如上定义的“和/或”相同的含义。例如,当在列表中分列项目时,“或/或者”或“和/或”应该解释为包括性的,即,包括大量要素或要素列表中的至少一个,而且包括多于一个,并且任选地包括另外的未列出项目。只有明确表示相反含义的术语,如“仅仅之一”或“正好之一”或当在权利要求书中使用“由...组成”时将指包括大量要素或要素列表中的正好一个要素。一般来说,本文中使用的术语“或/或者”当在前面有排他性术语时,应当解释为指示排他性替换(即“一个/种或另一个/种但不是两个/种”),例如“任一个”、“之一”、“仅一个”或“恰好一个”。当在权利要求书中使用时,“基本上由...组成”应具有其在专利法领域中使用的普通含义。

[0403] 在提及一个或更多个要素的列表时,本说明书和权利要求书中使用的短语“至少一个/种”应理解为意指选自所述要素列表中的任意一个或更多个要素的至少一个要素,但不一定包括所述要素列表内明确列举的每个要素中的至少一个,也不排除所述要素列表中要素的任意组合。该定义还允许除在短语“至少一个/种”所指的要素列表内具体确定的要素之外,还可任选地存在其他要素,而无论与具体确定的那些要素相关或不相关。因此,作为一个非限制性实例,“A和B中的至少一个”(或等同地,“A或B中的至少一个”,或等同地,“A和/或B中的至少一个”)在一个实施方案中可指至少一个A,任选地包括多于一个A,而没有B(并且任选地包括除B之外的要素);在另一个实施方案中,可指至少一个B,任选地包括多于一个B,而没有A(并且任选地包括除A之外的要素);在另一个实施方案中,可指至少一个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(并且任选地包括其他要素)等。

[0404] 在权利要求书及上文说明书中,例如“包含”、“包括”、“载有”、“具有”、“含有”、“涉及”、“保持”等所有连接词应理解为开放式的,即指包括但不限于。如美国专利局专利审查程序手册第2111.03节(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures,Section2111.03)中所述,只有连接词短语“由...组成”和“基本上由...组成”应是封闭式的或半封闭式的连接词。

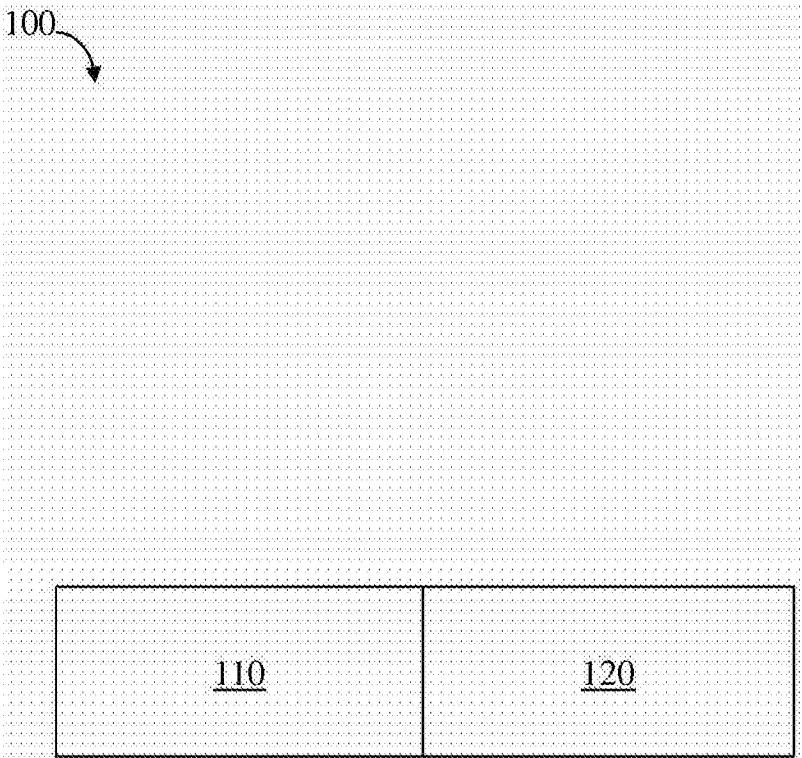


图1A

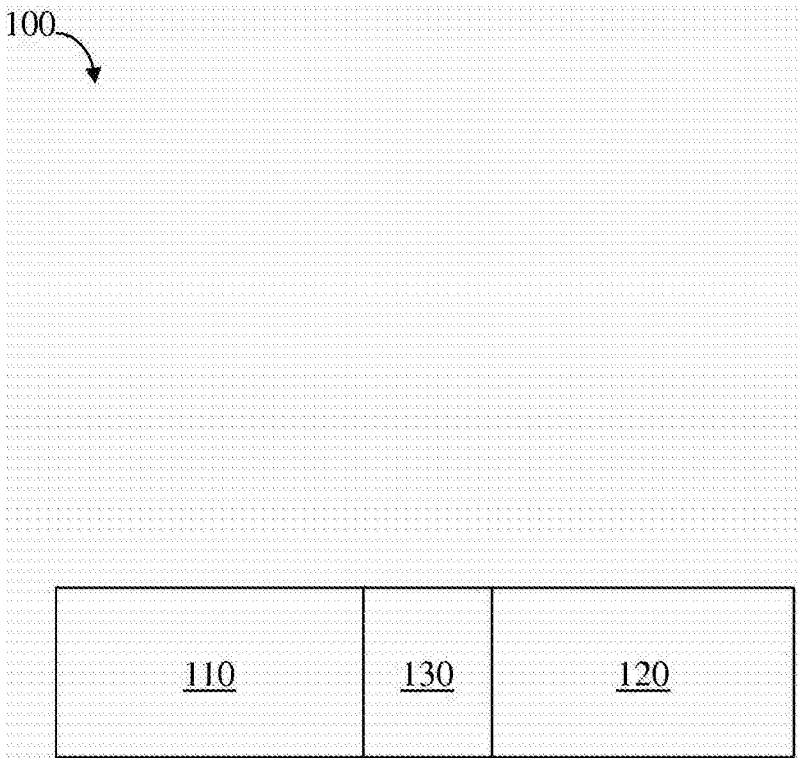


图1B

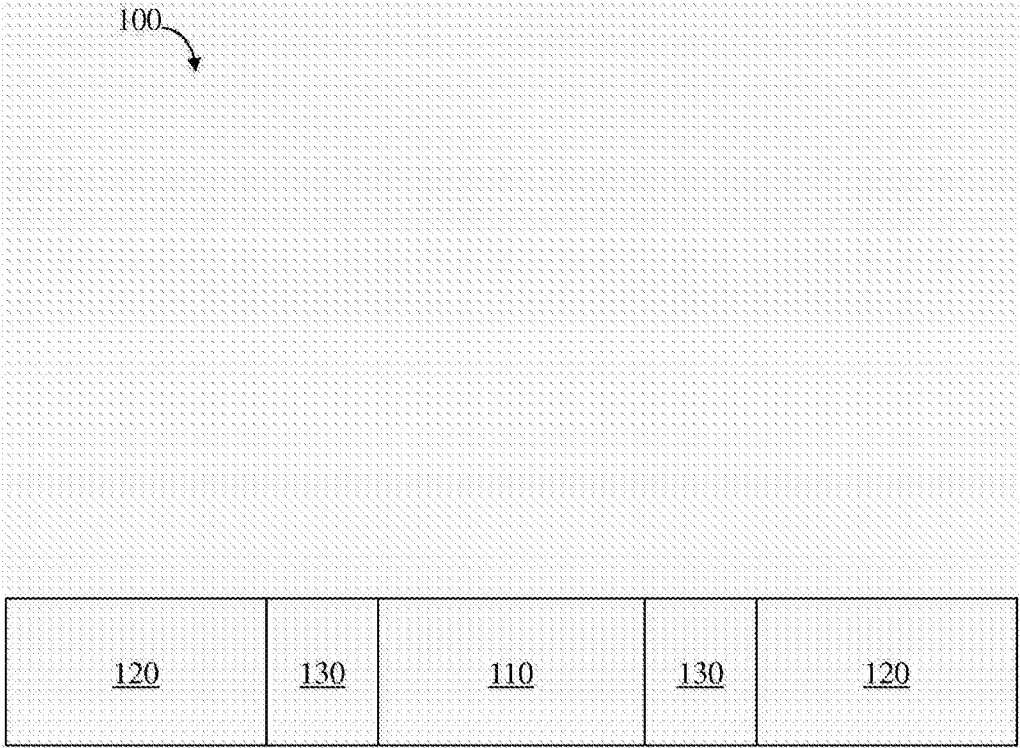


图1C

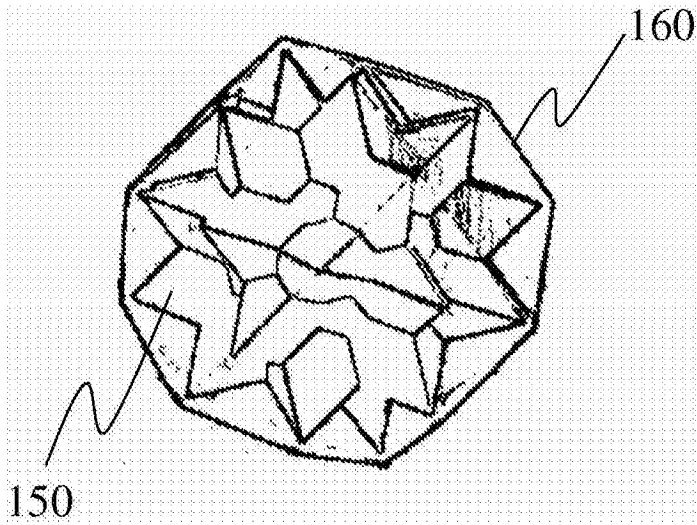


图1D

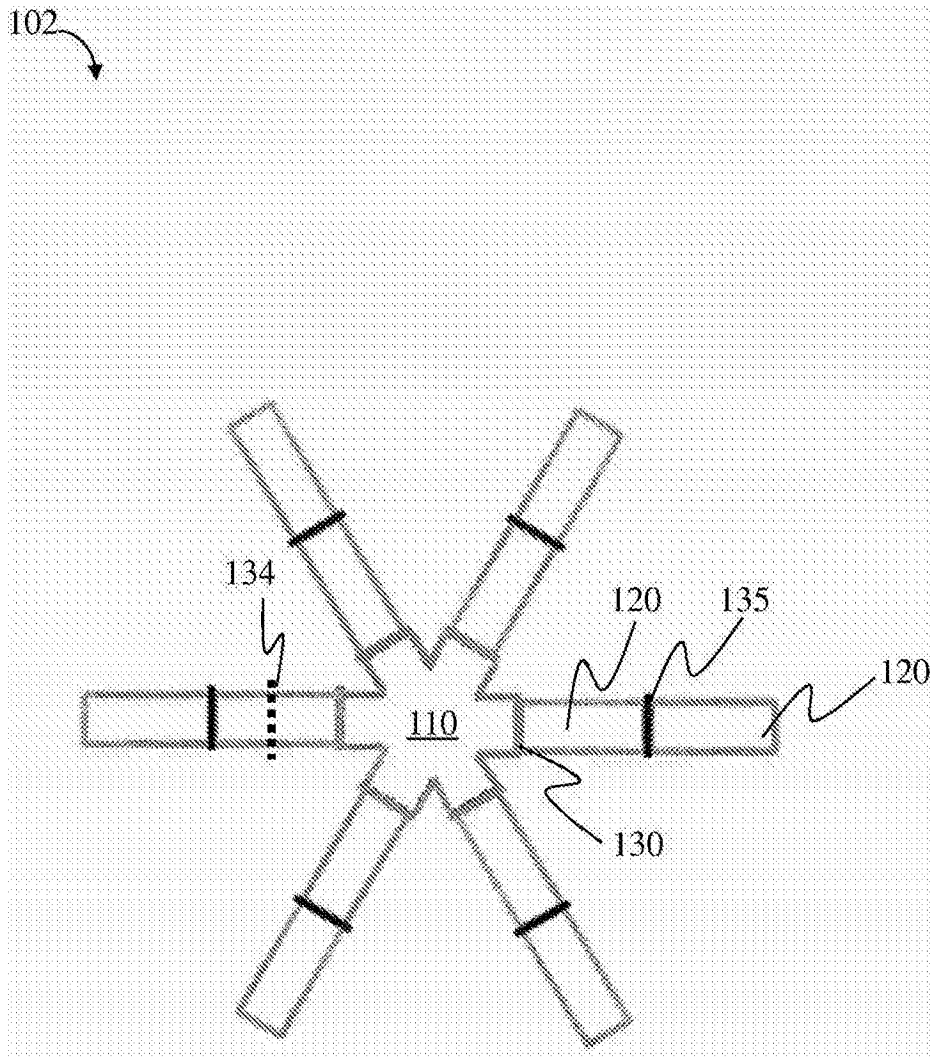


图1E

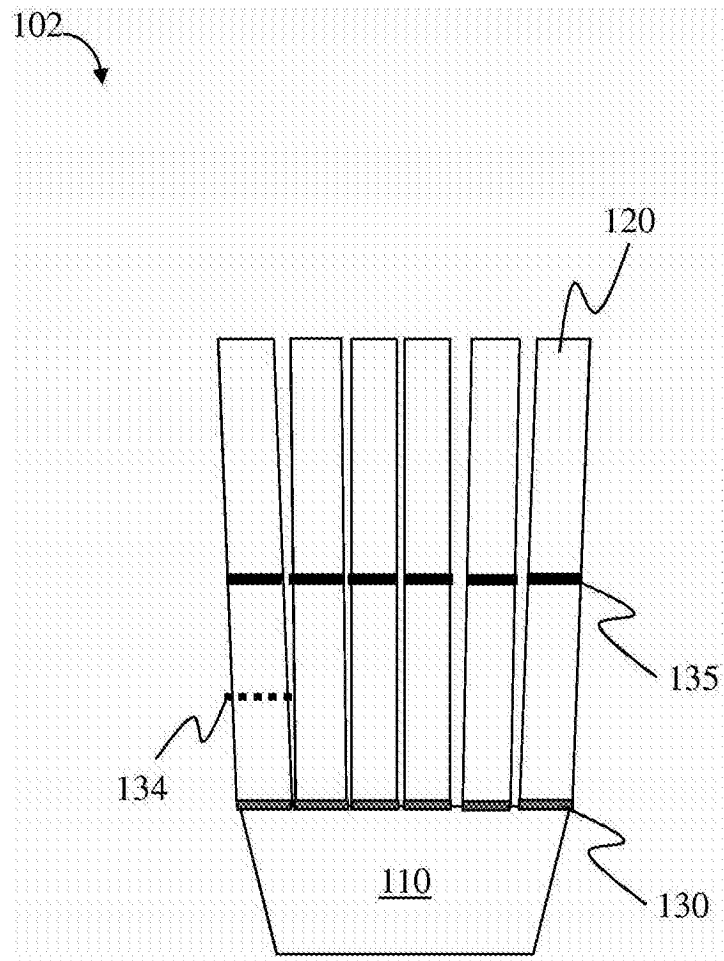


图1F

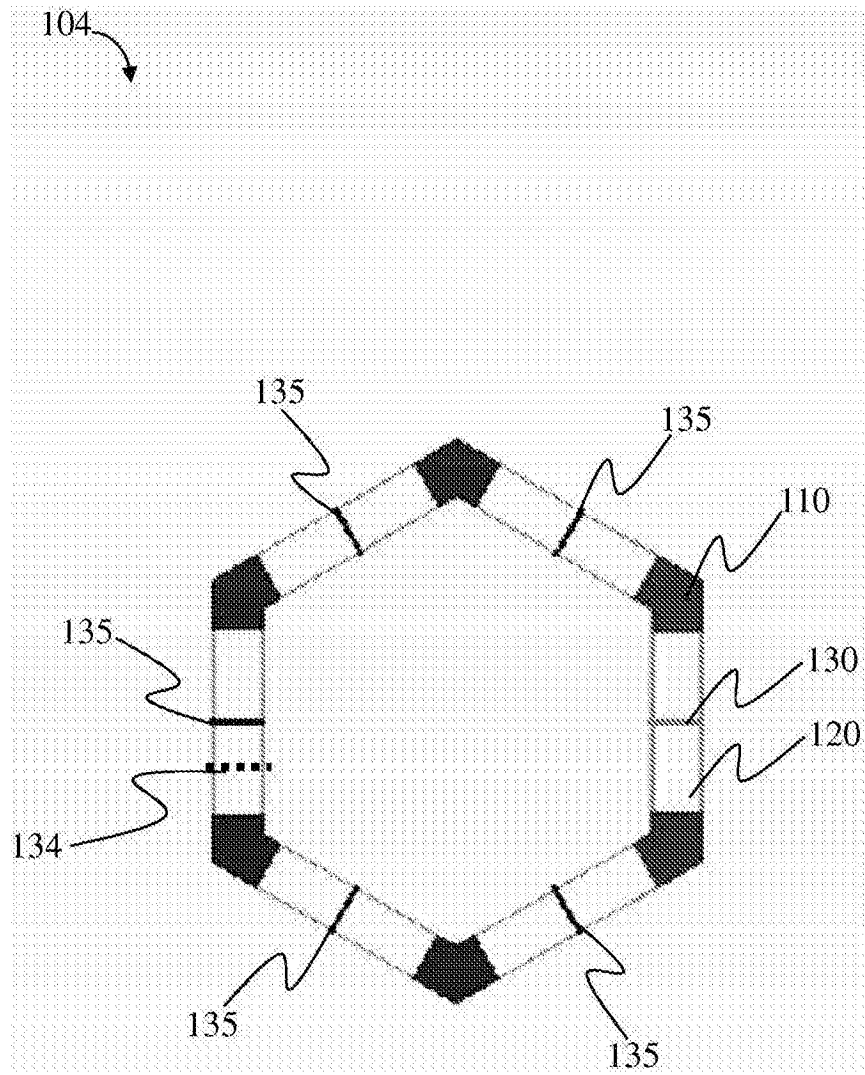


图1G

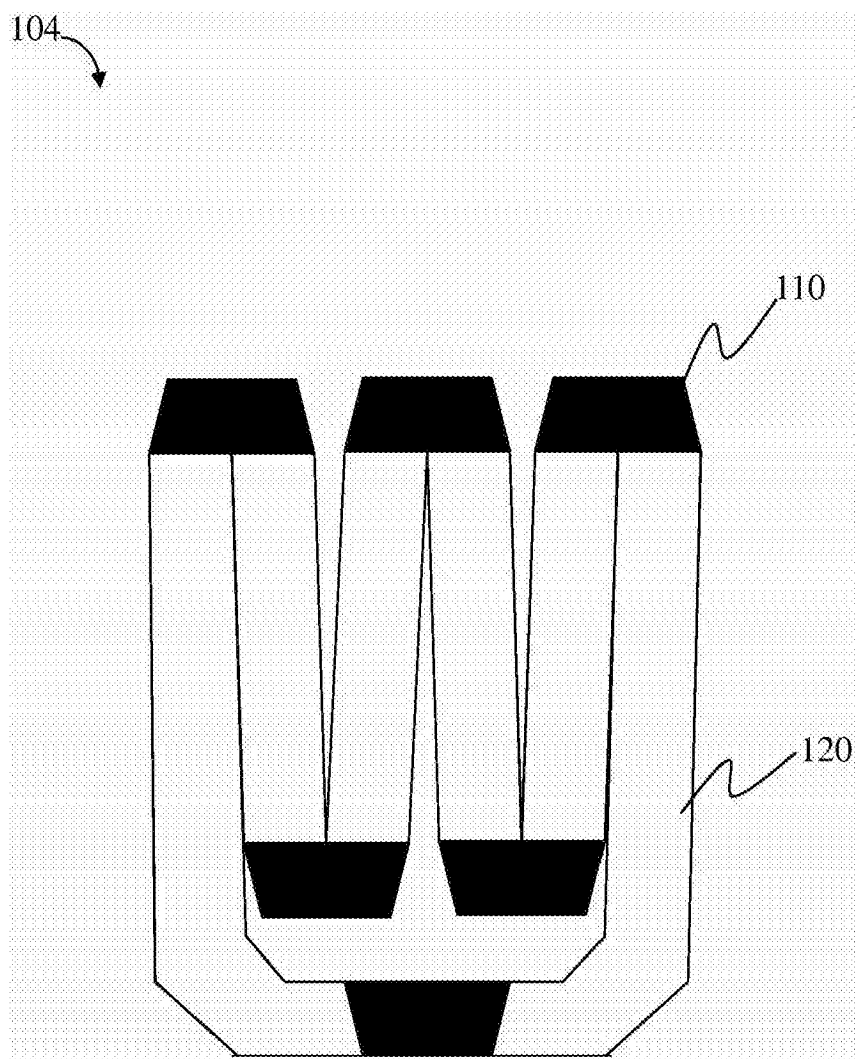


图1H

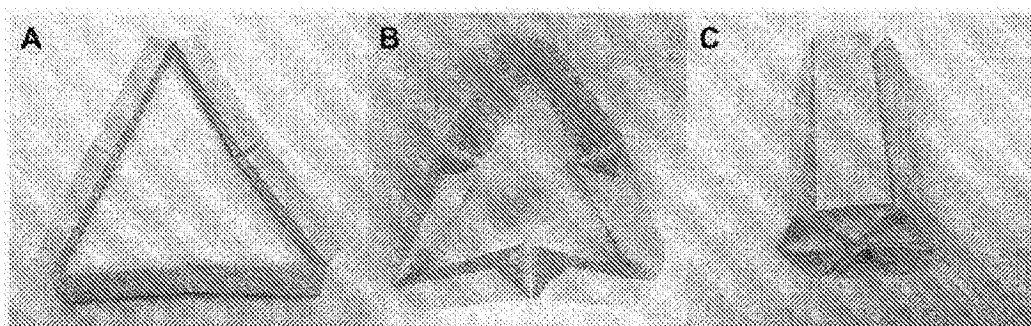


图2

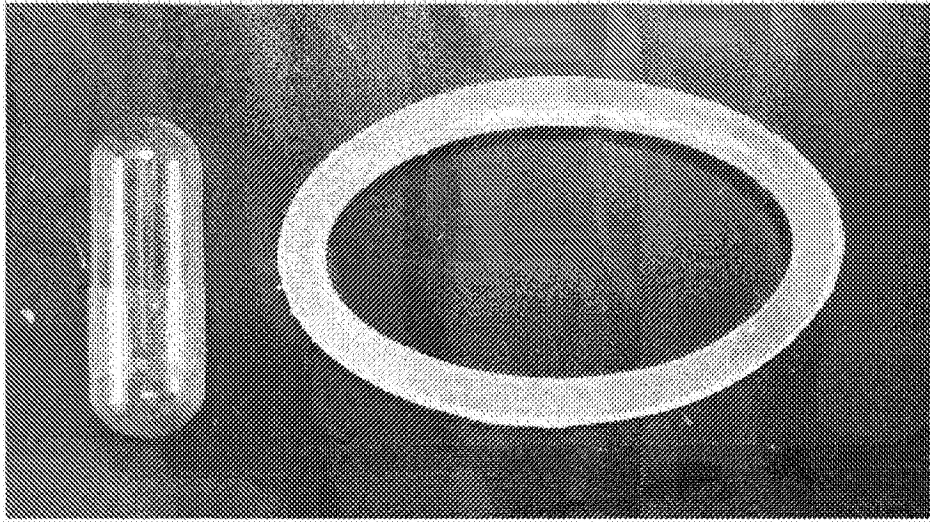


图3A



图3B

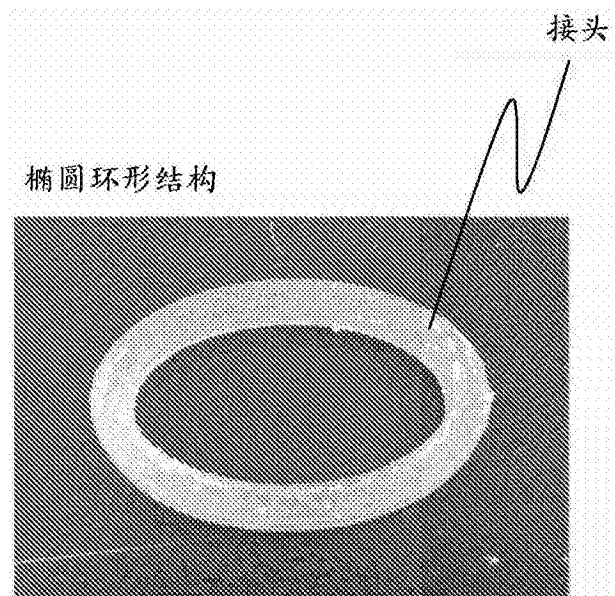


图3C

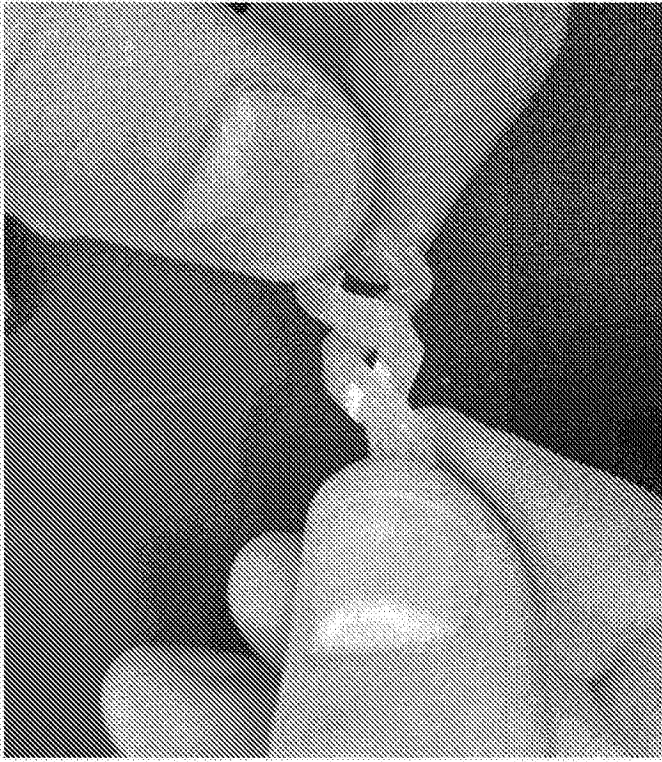


图3D

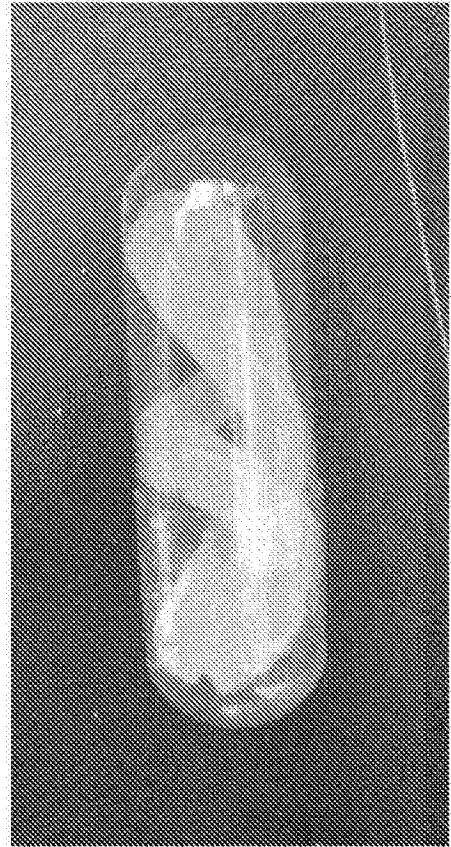


图3E

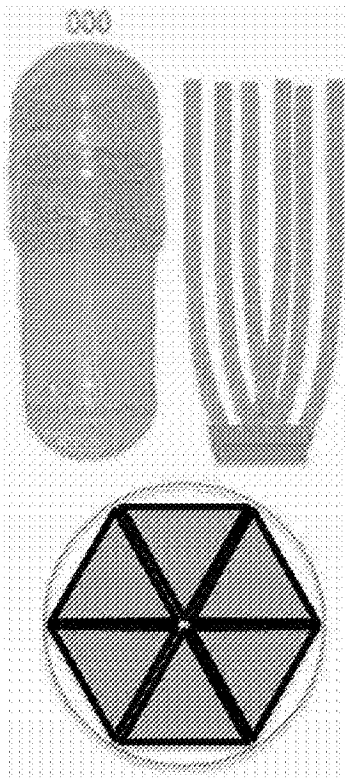


图4A

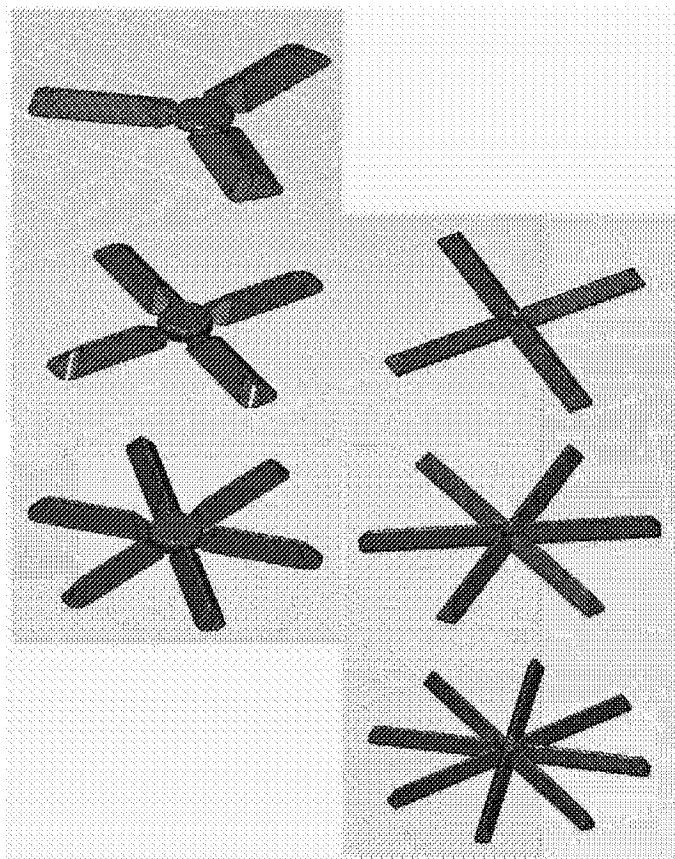


图4B

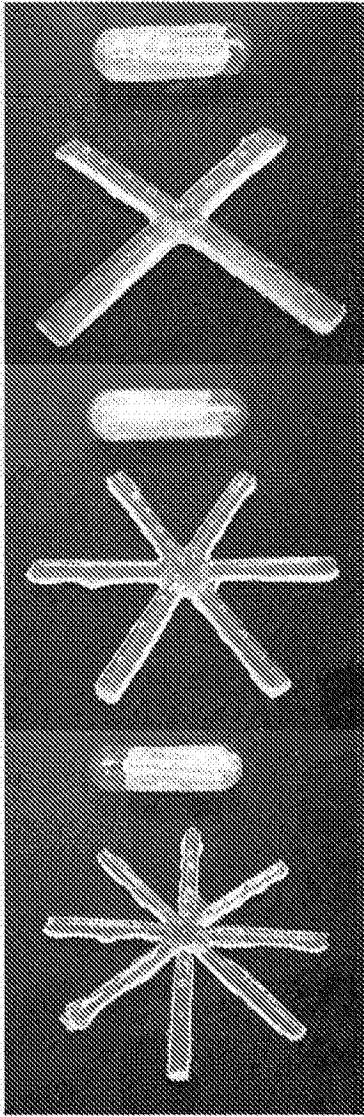


图4C

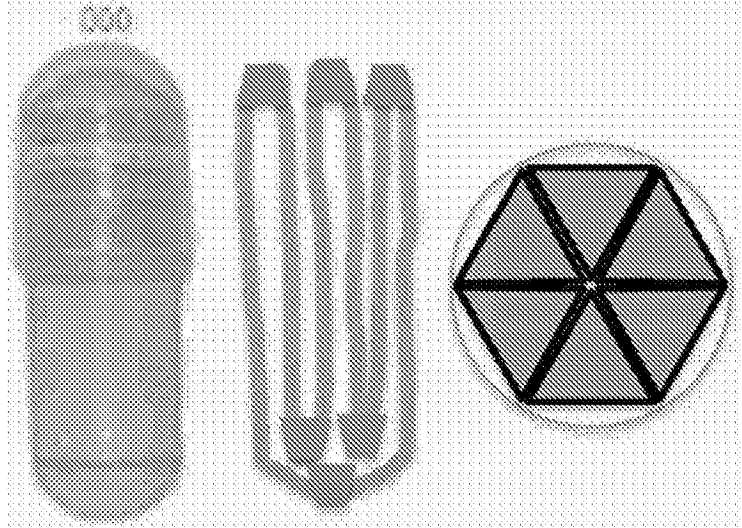


图5A

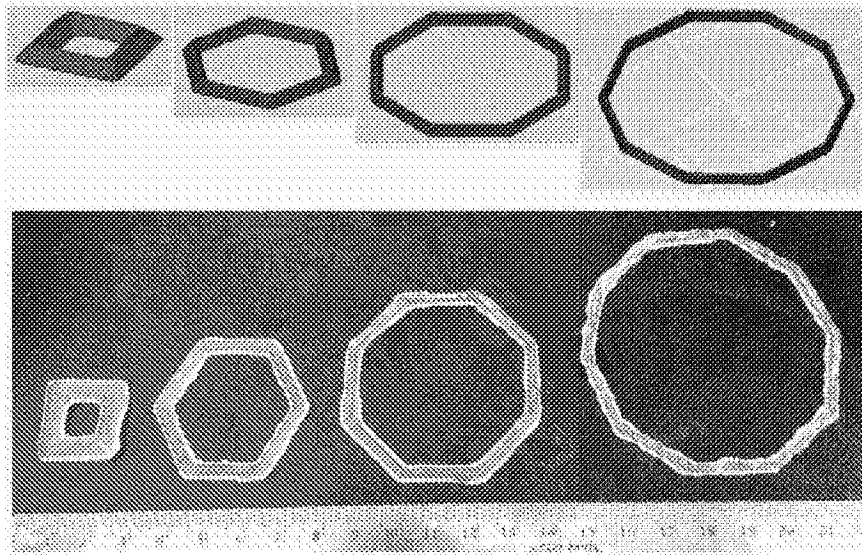


图5B

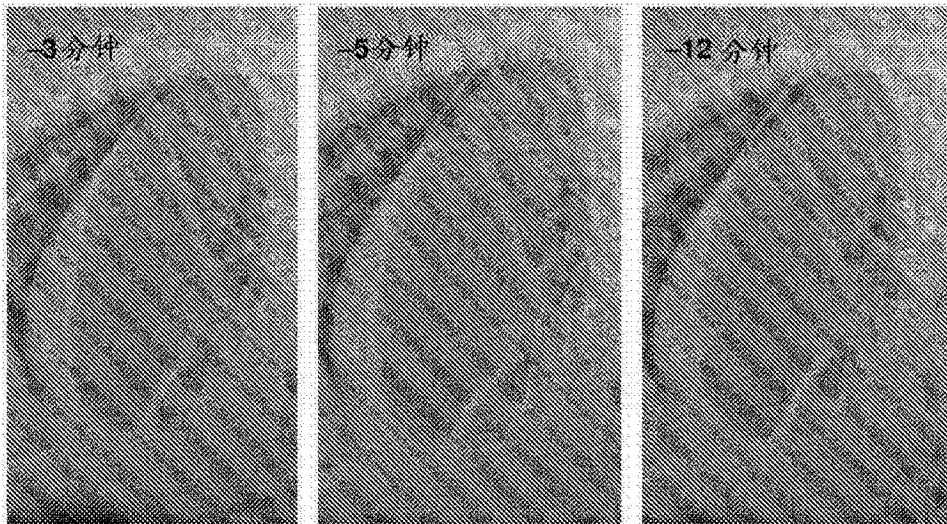


图6

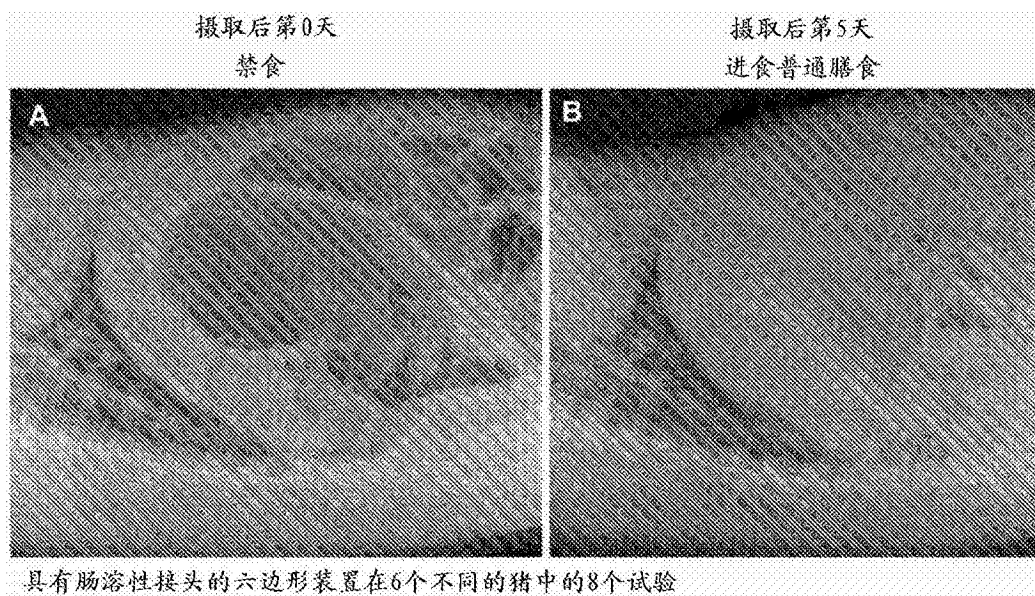


图7

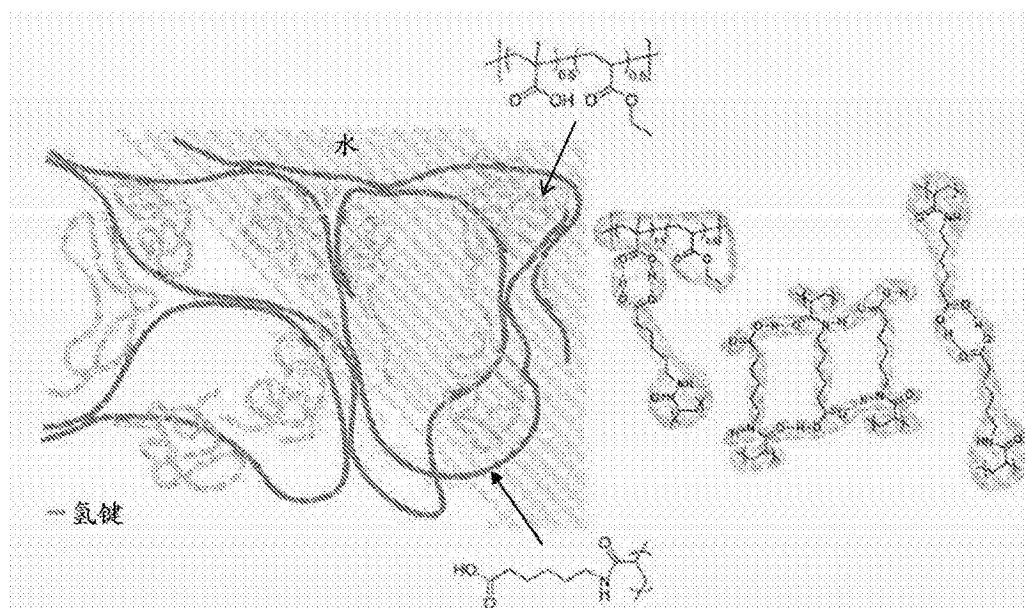


图8A

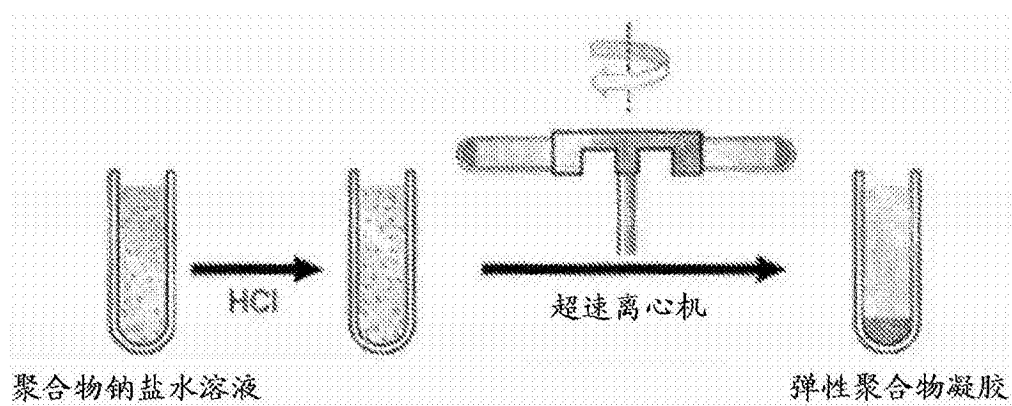


图8B

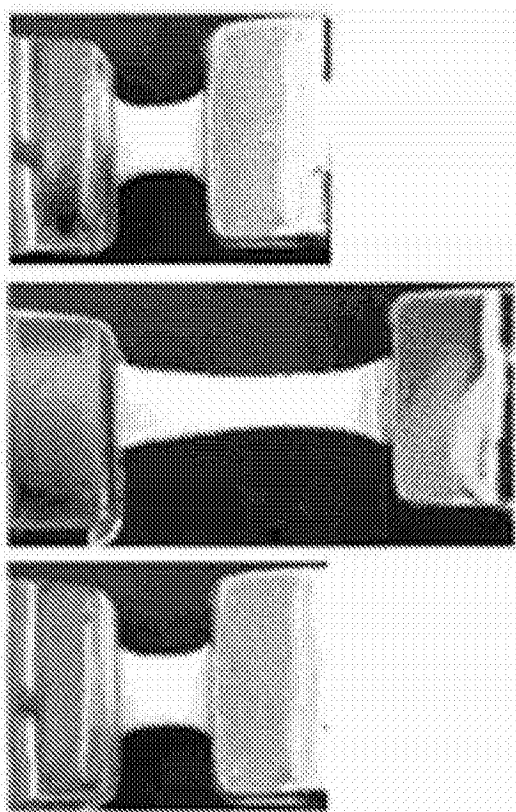


图8C

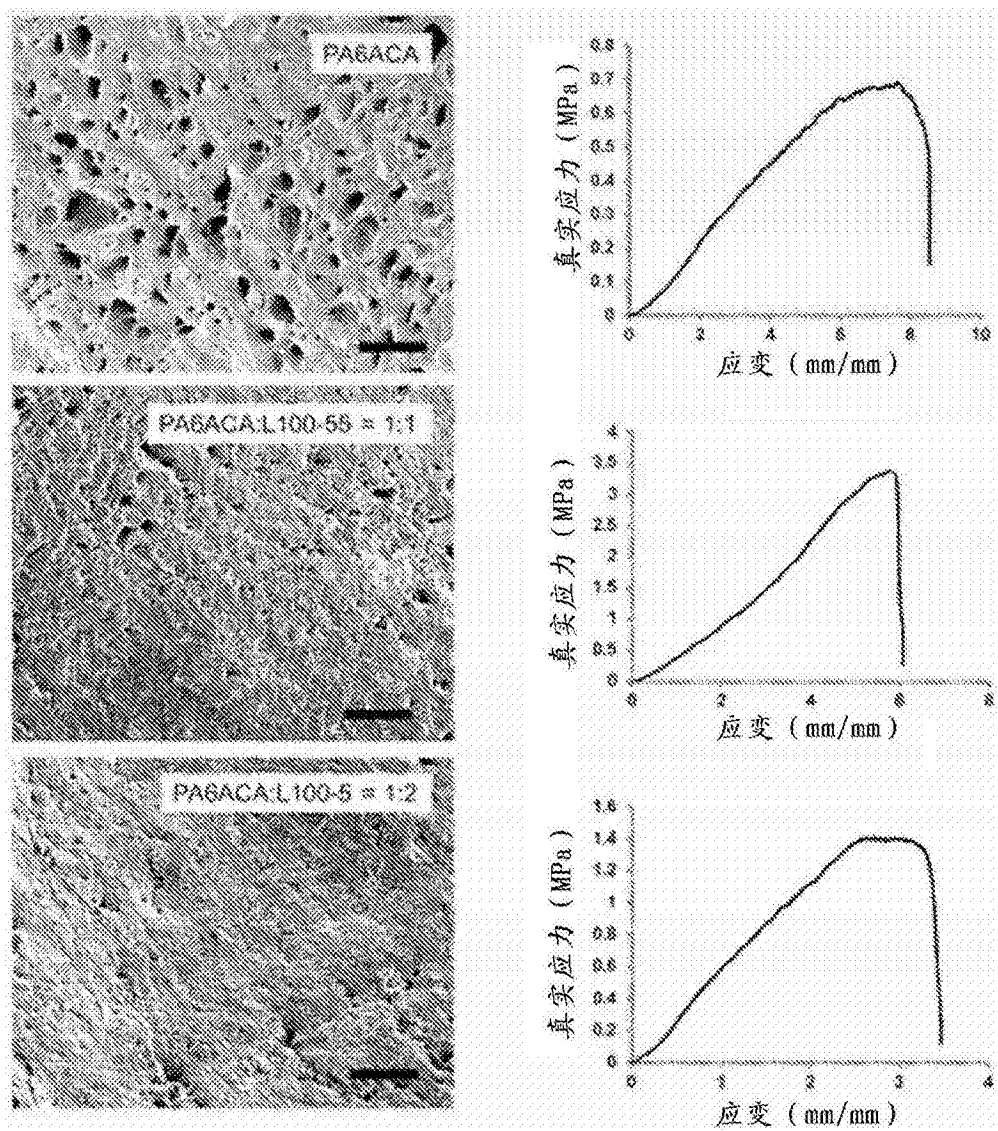


图9A

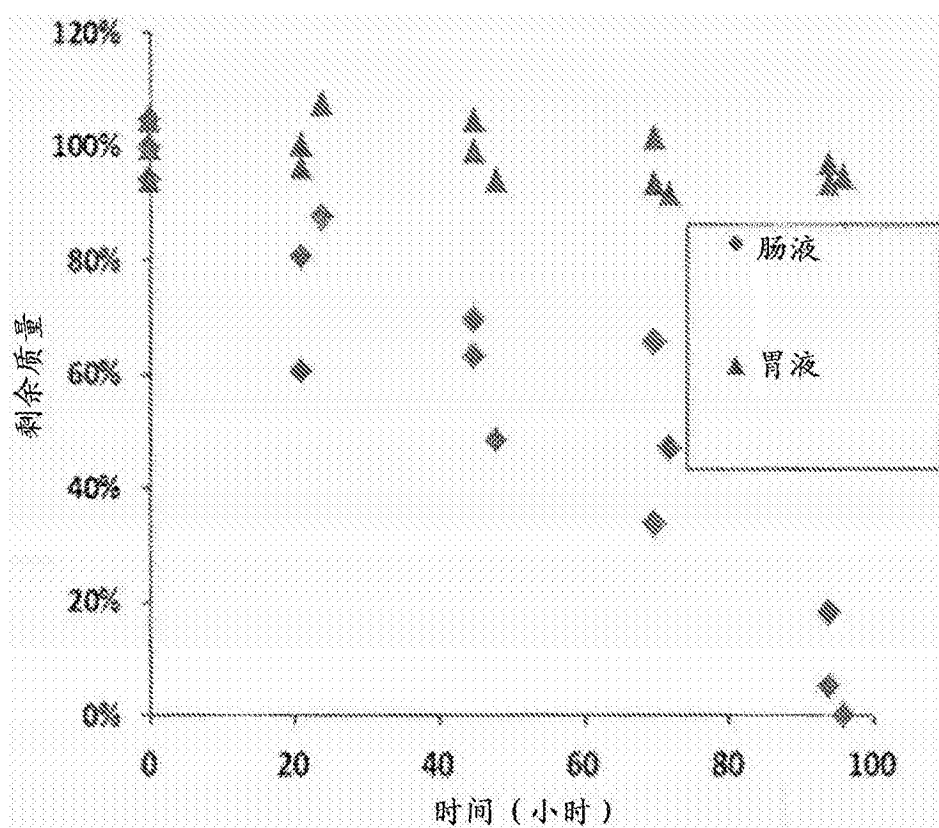


图9B

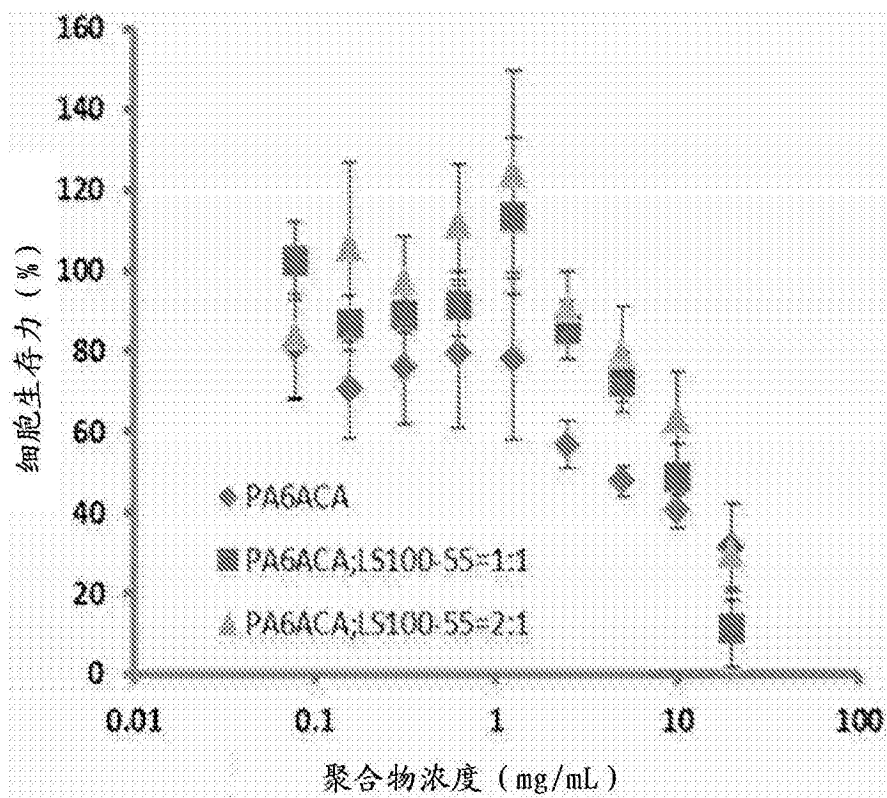


图9C

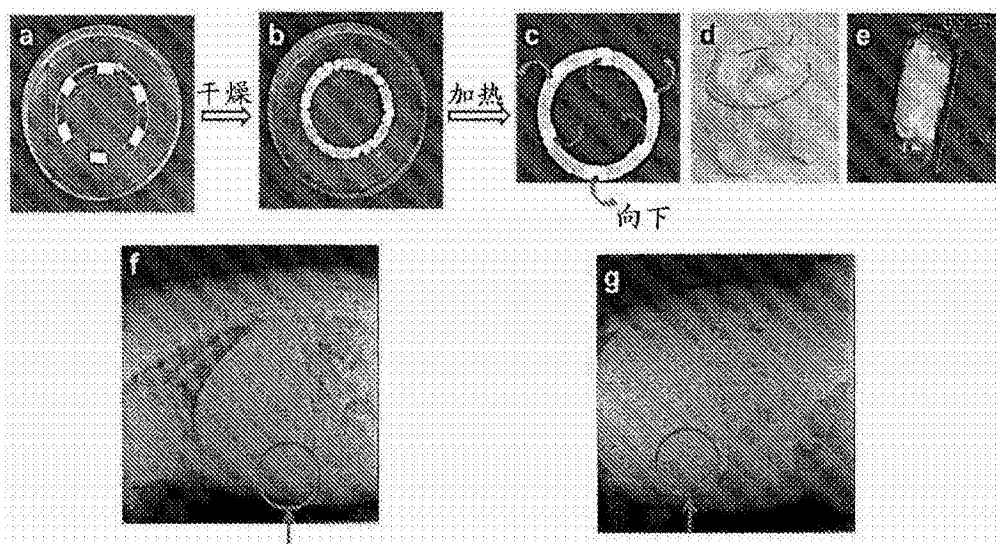


图10

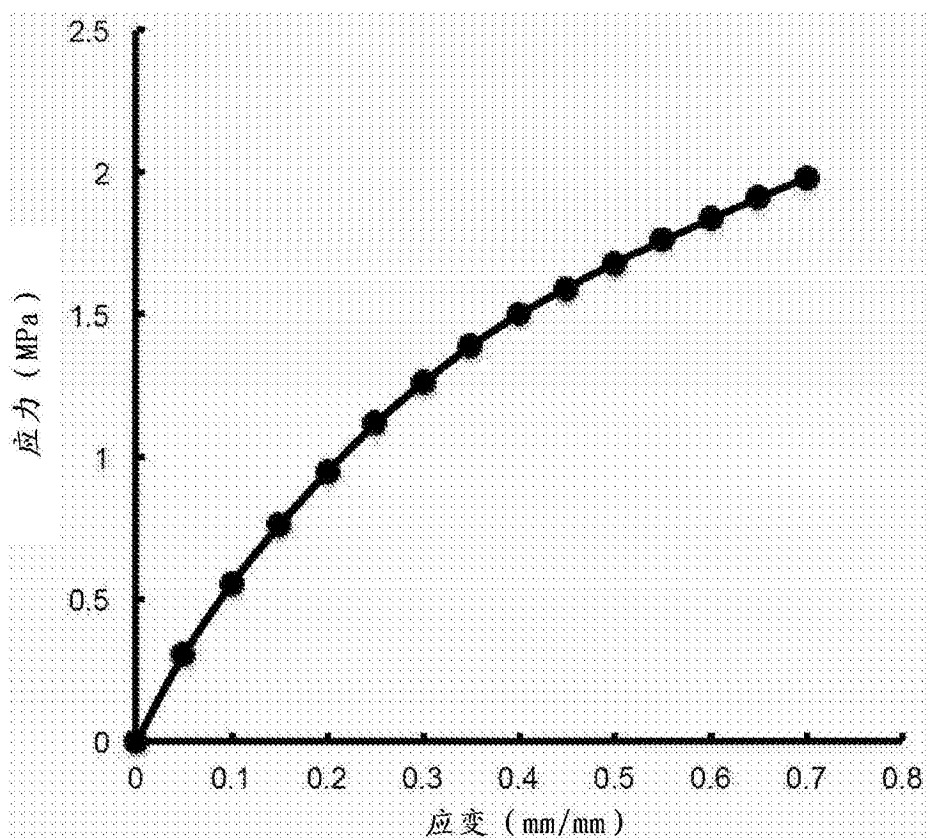


图11A

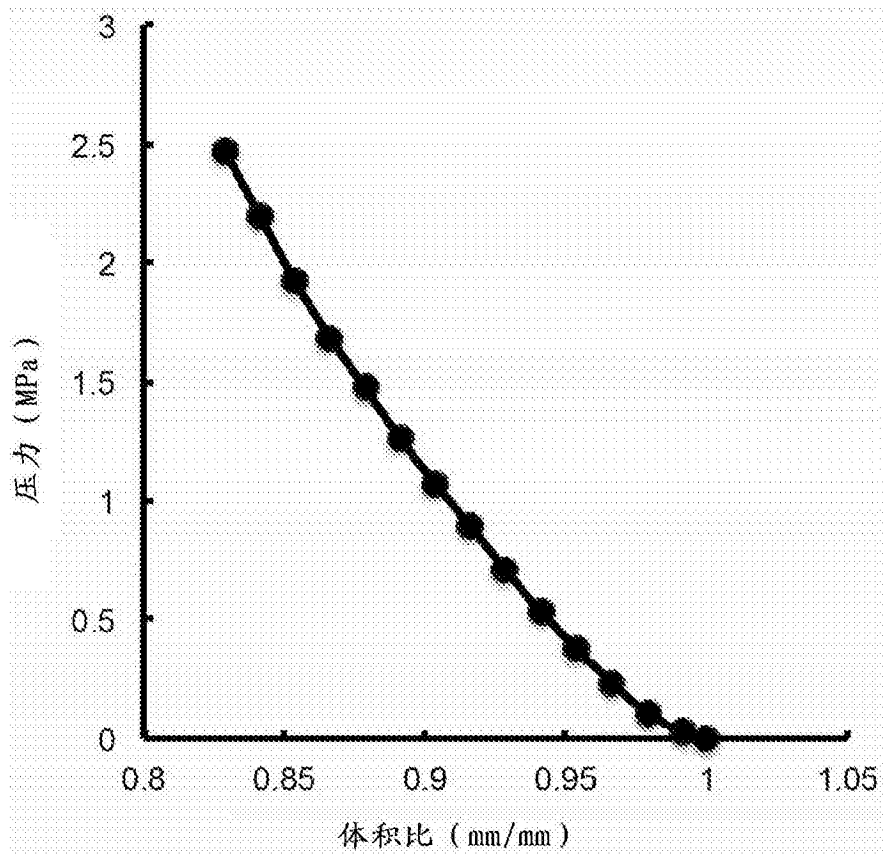


图11B

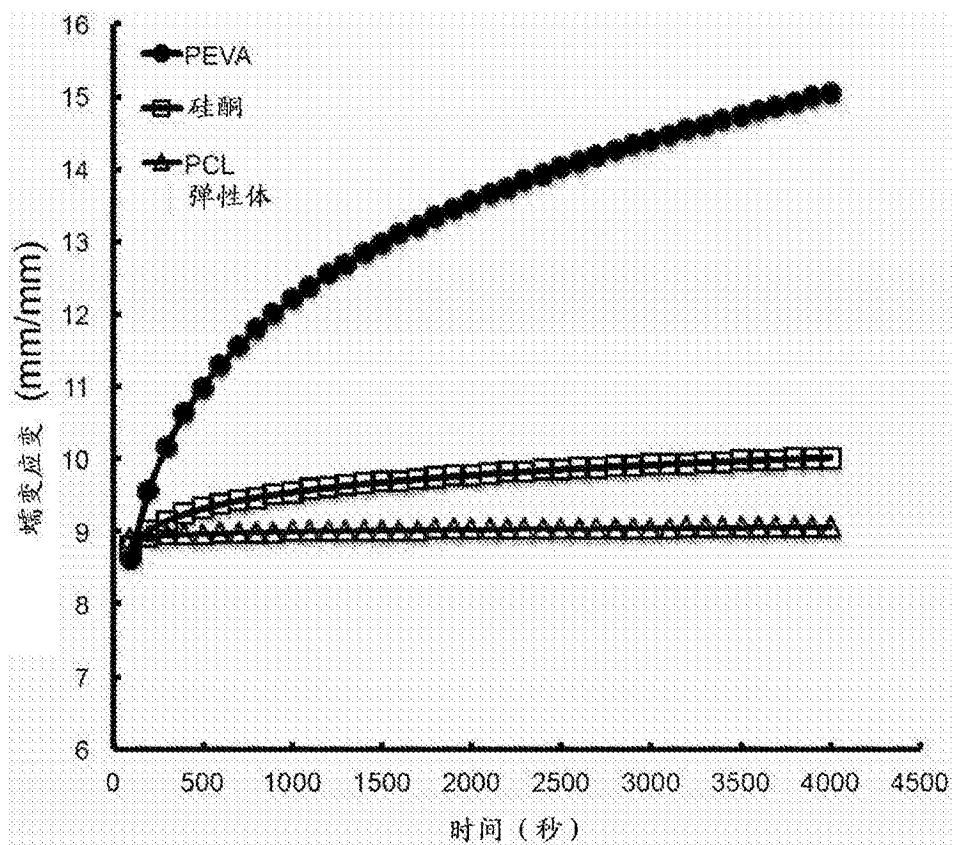


图11C

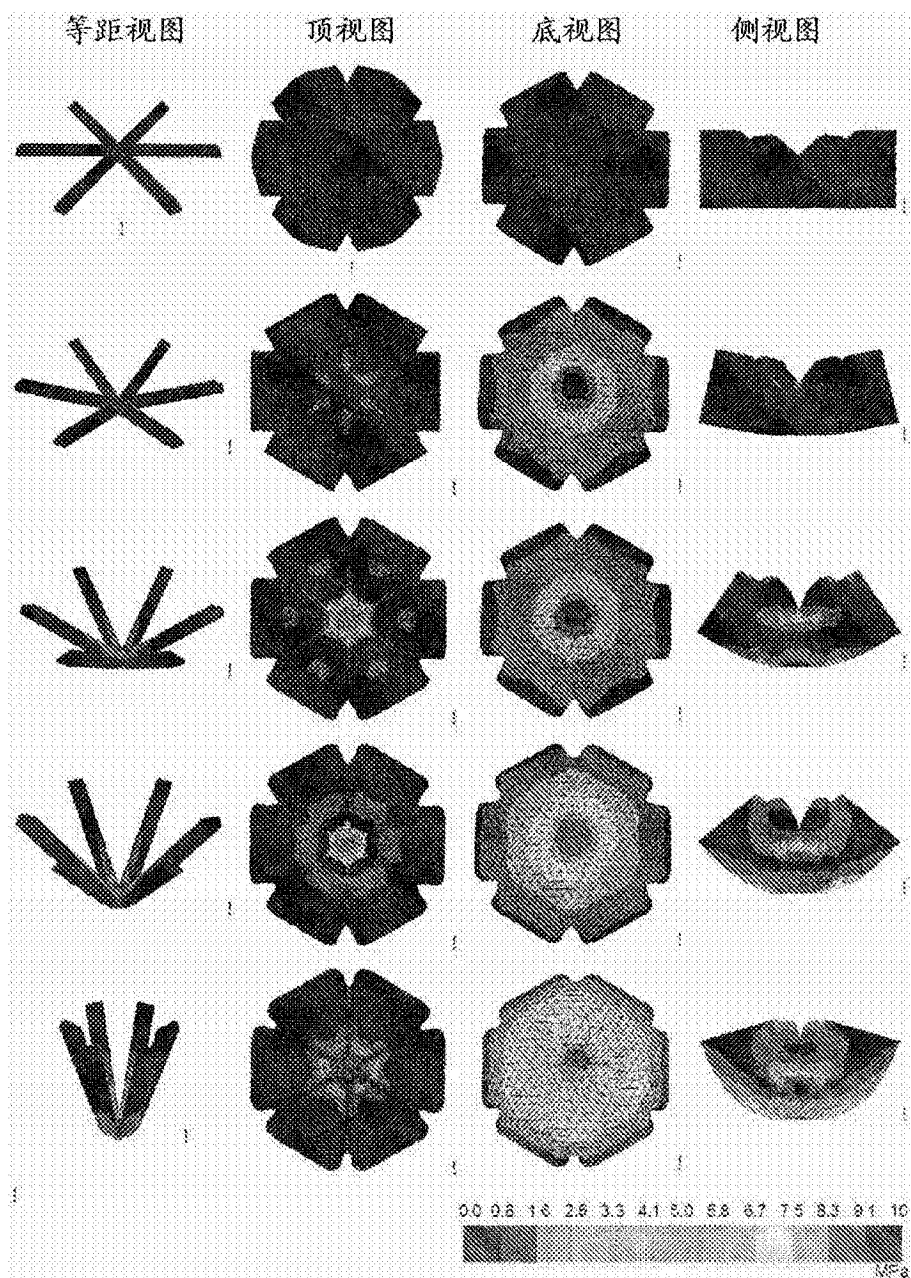


图12

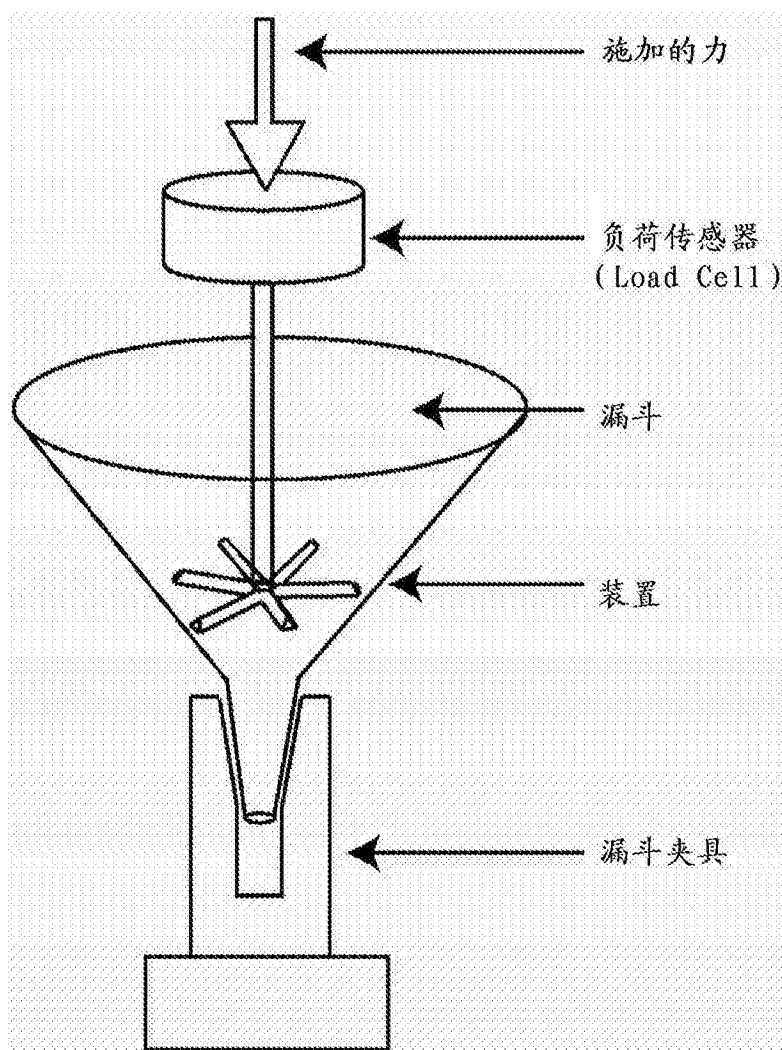


图13A

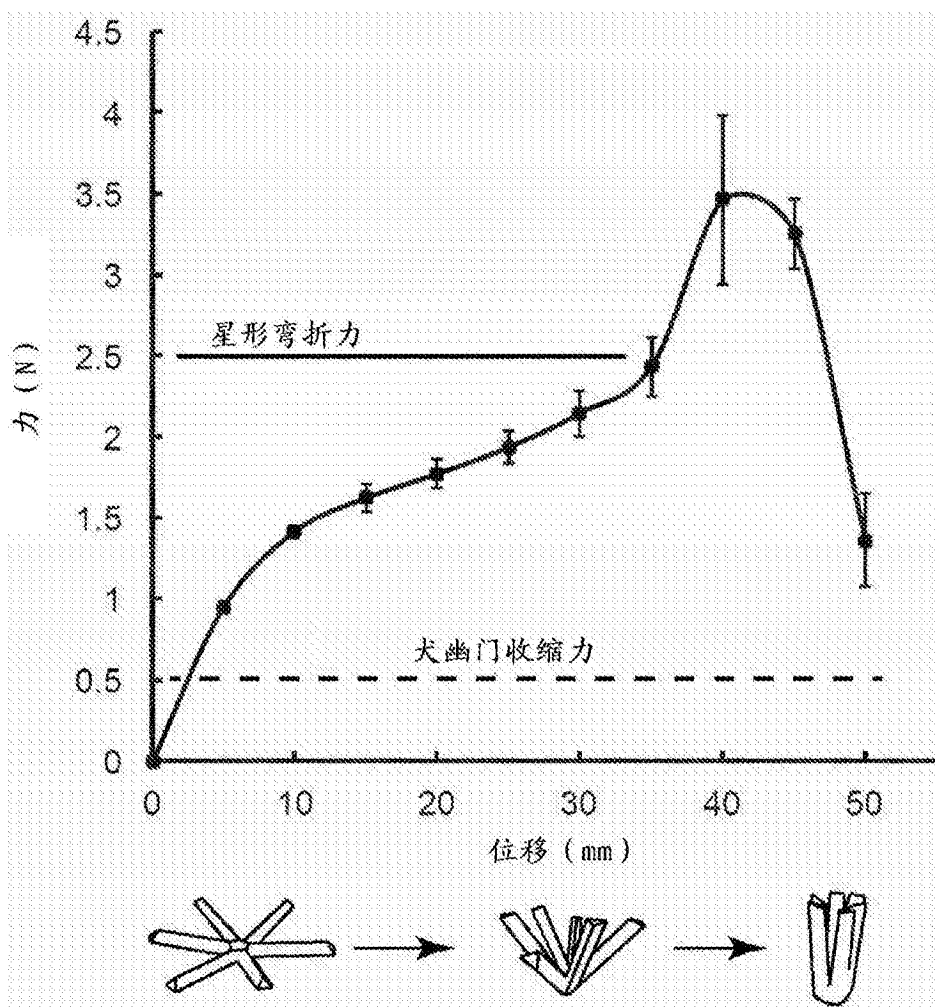


图13B

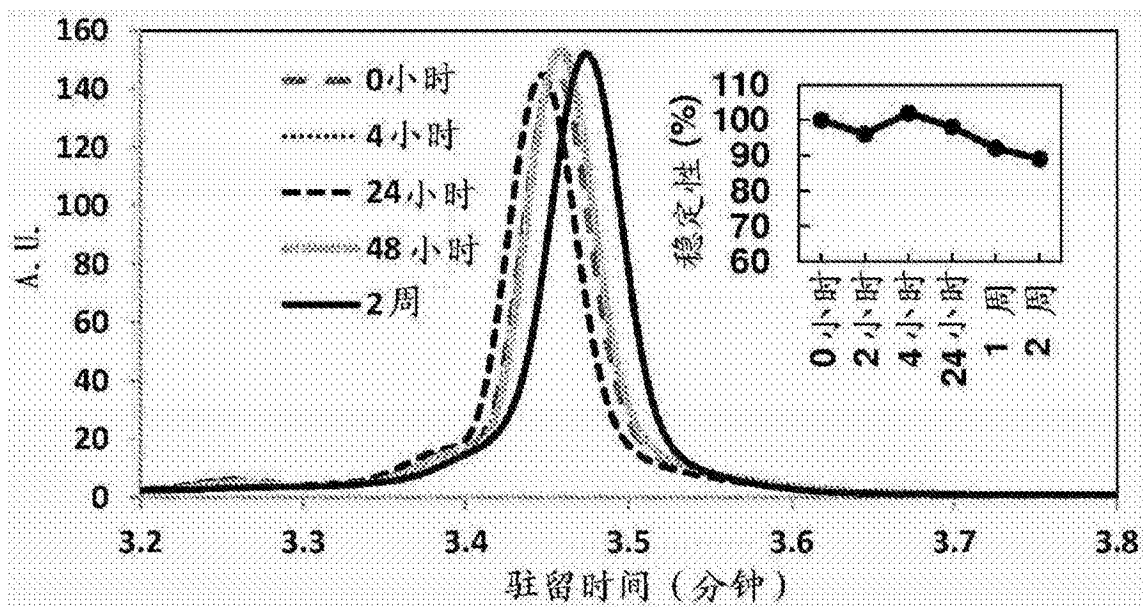


图14

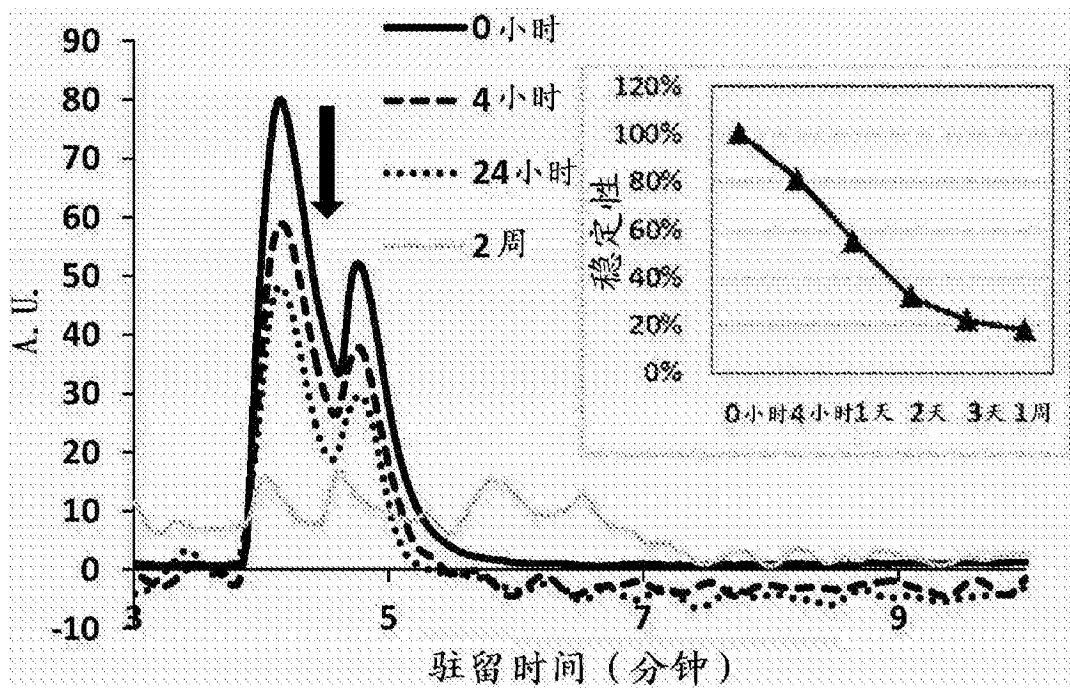


图15

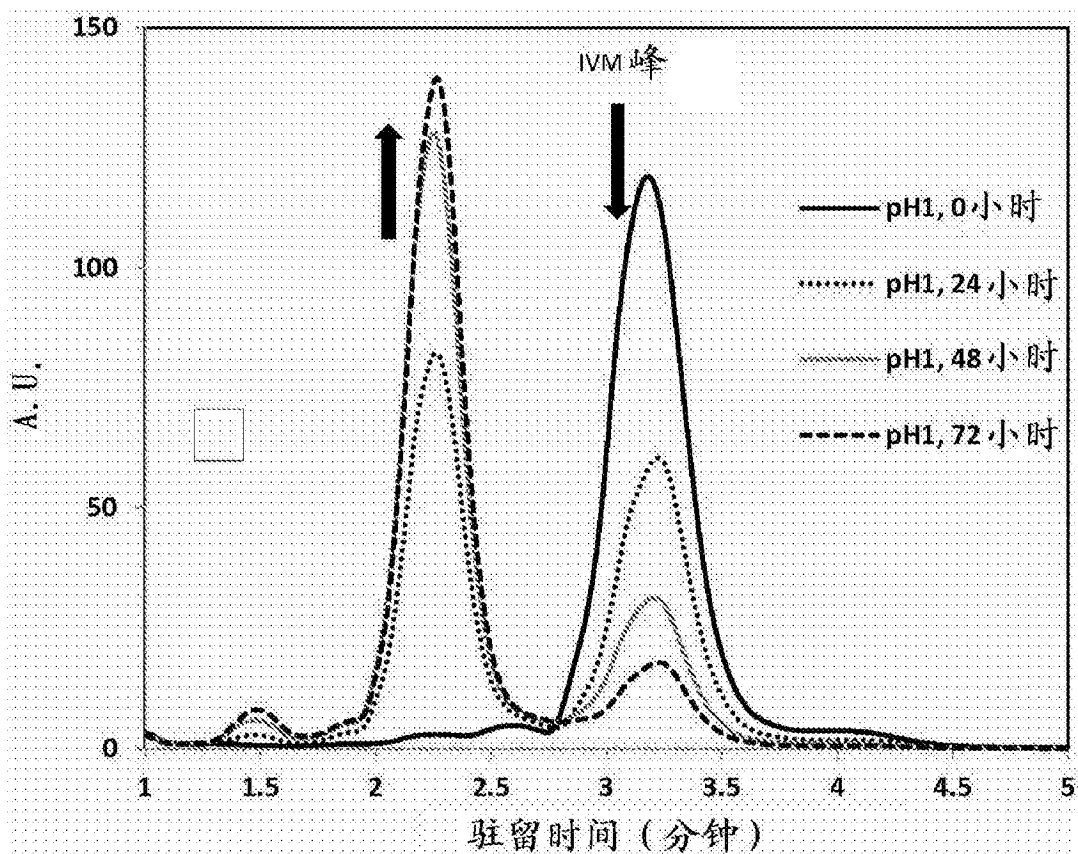


图16A

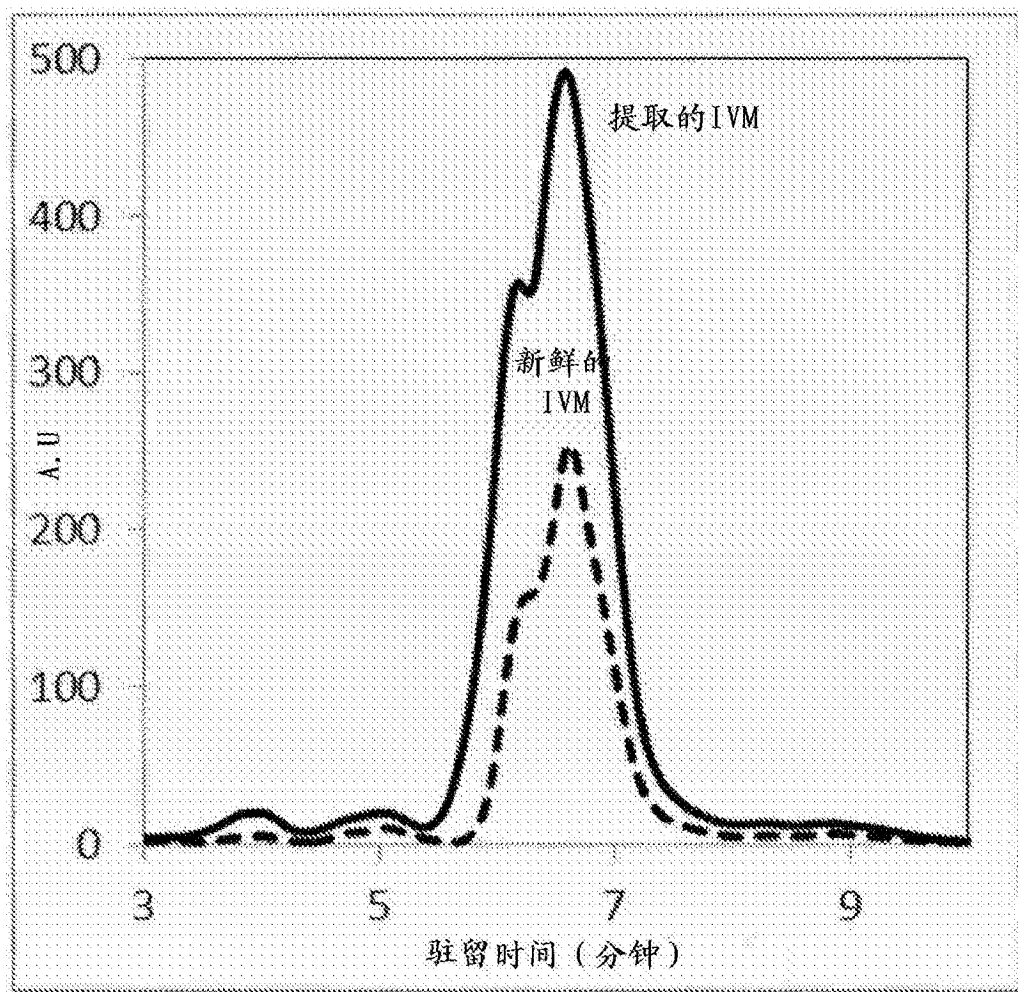


图16B

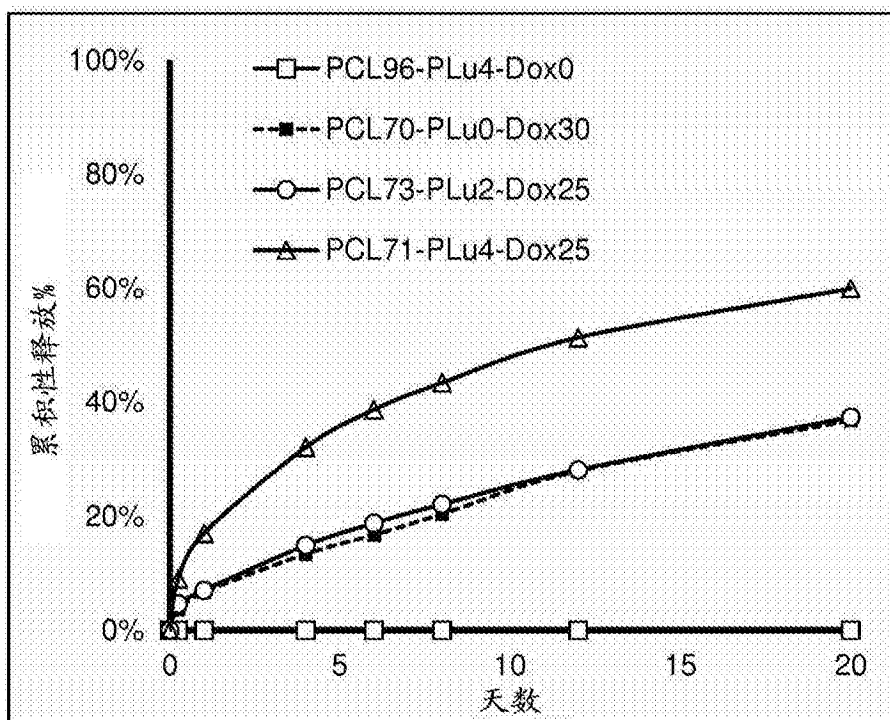


图17A

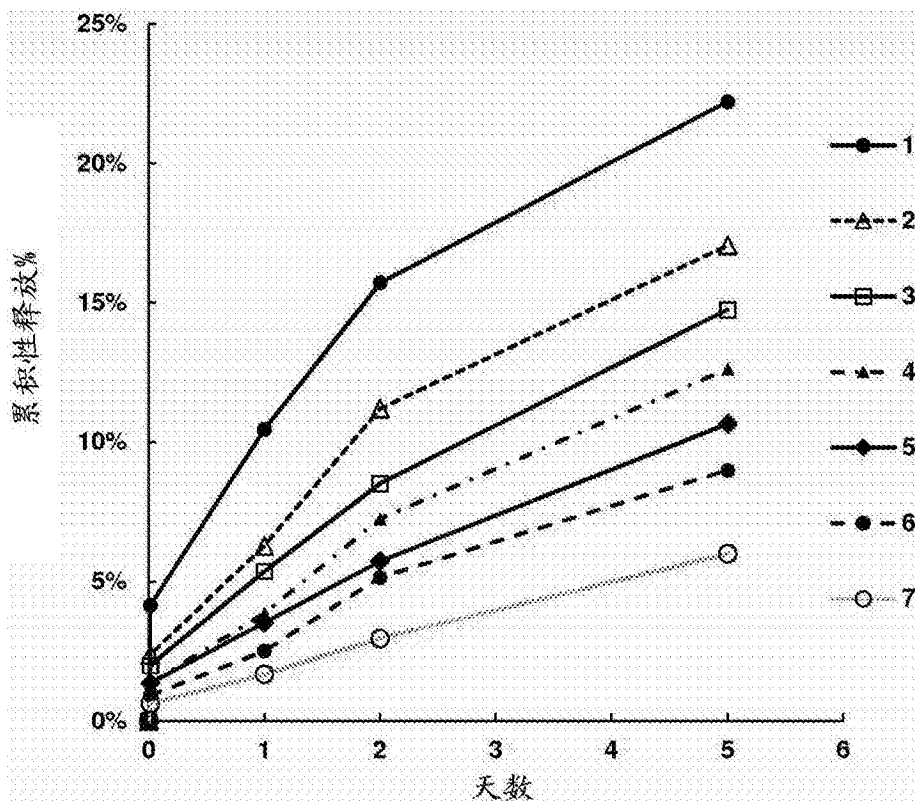


图17B

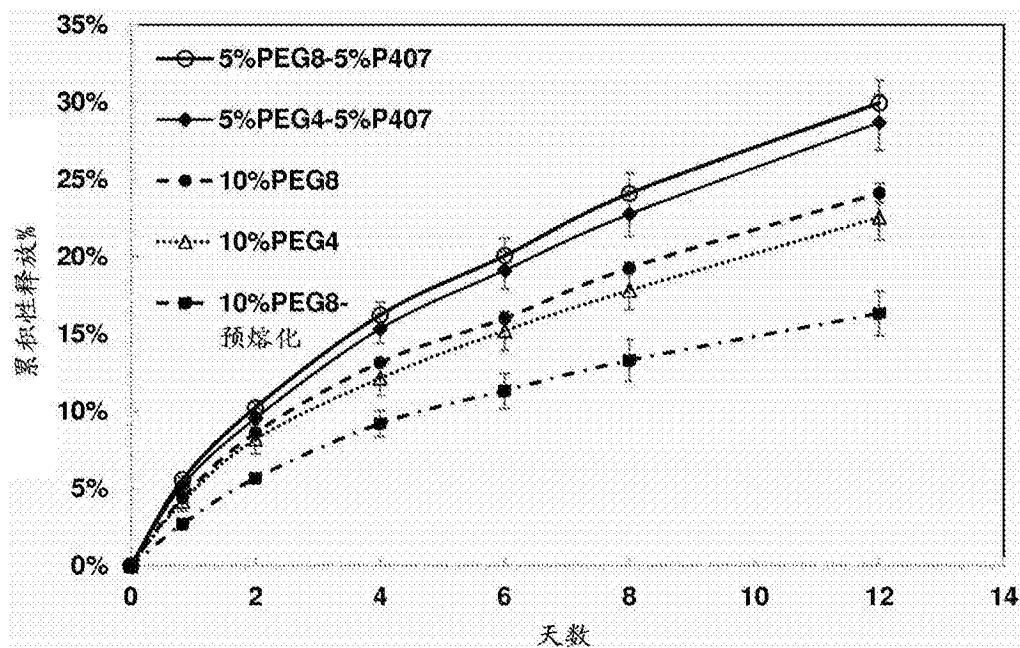


图17C

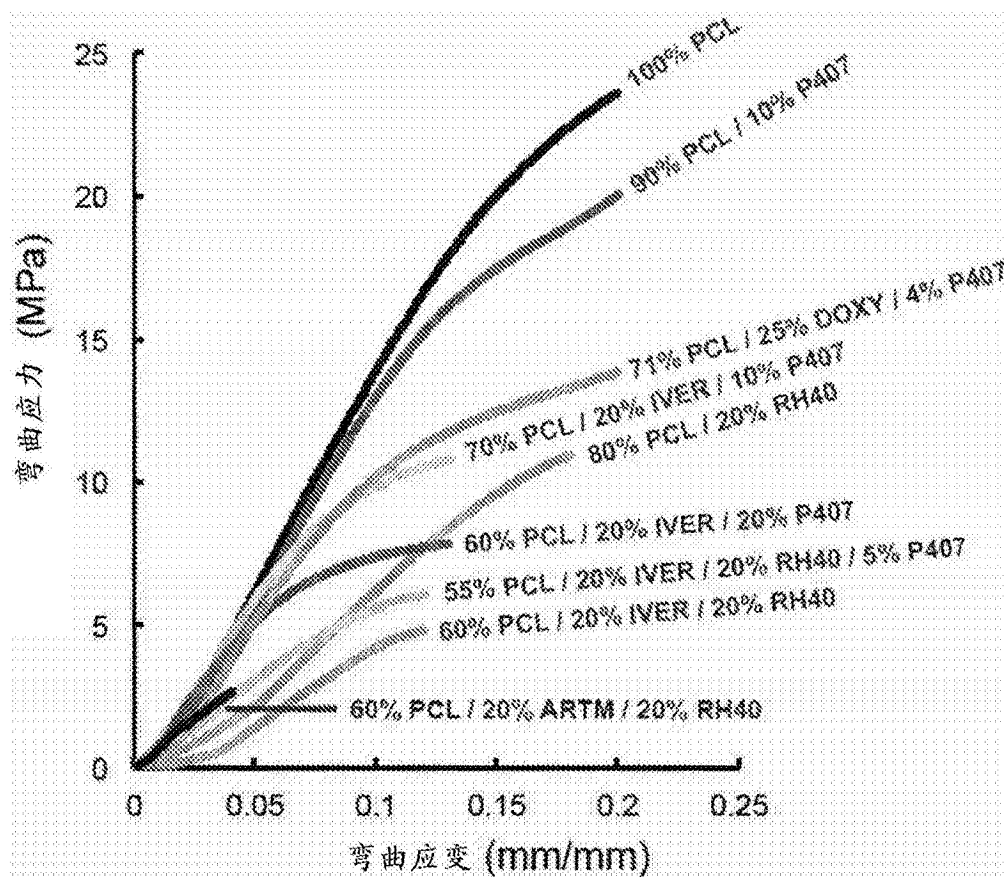


图18

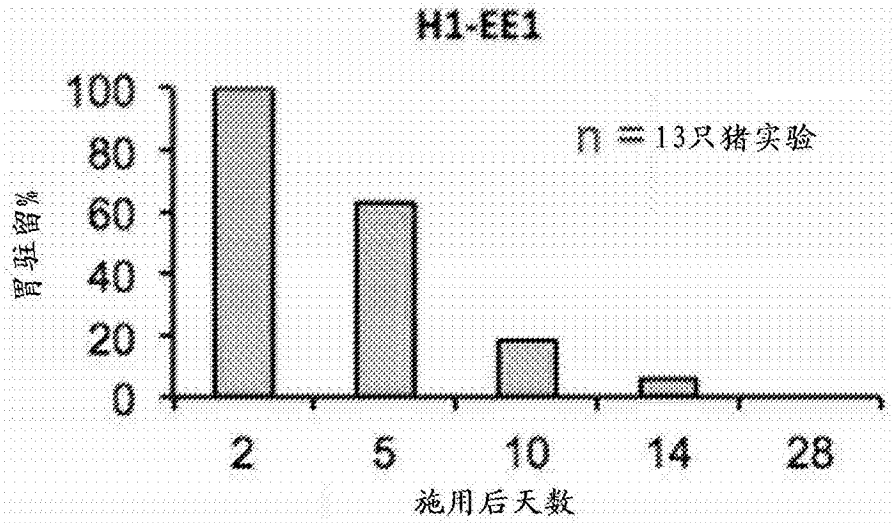


图19

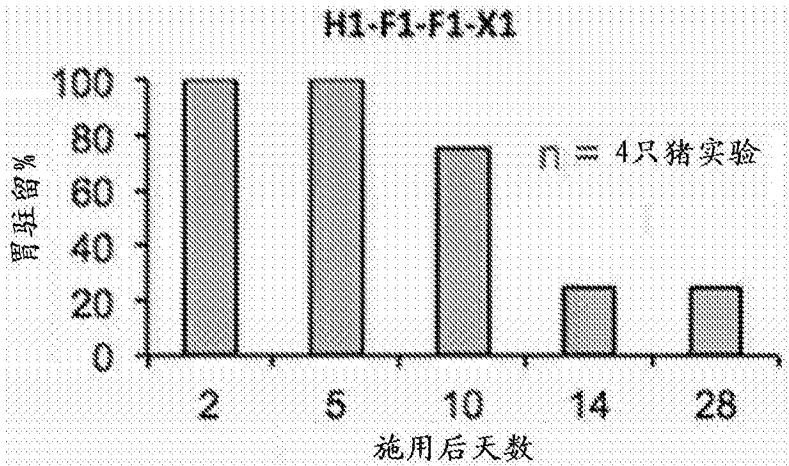


图20

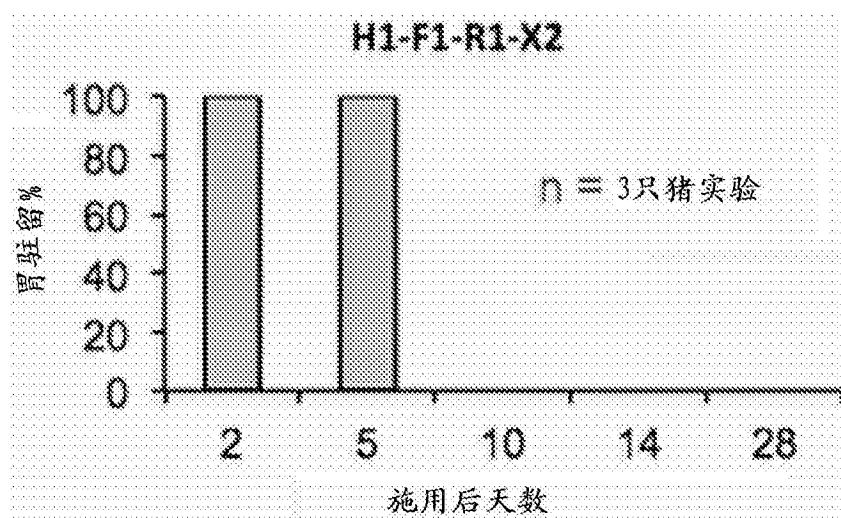


图21

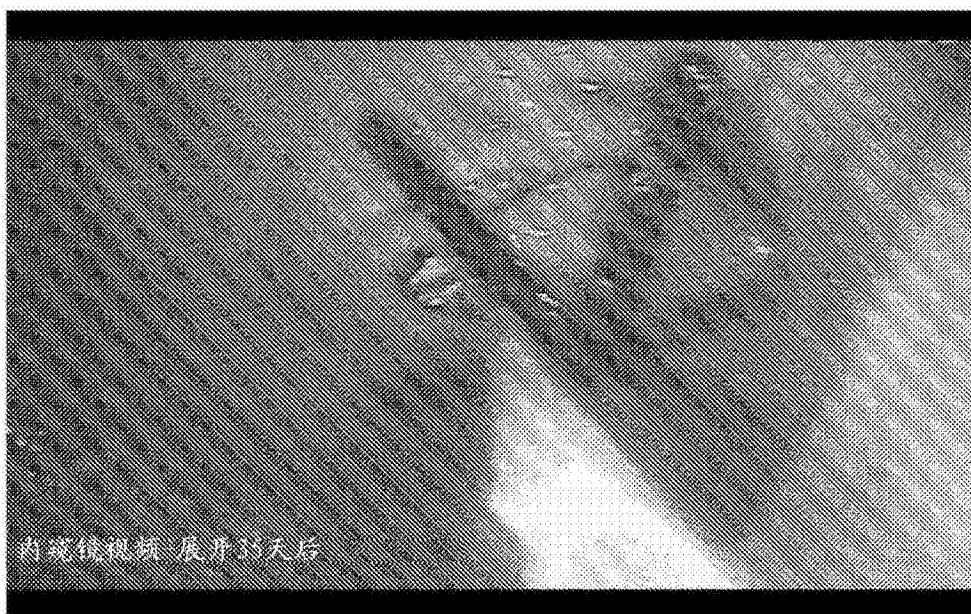


图22

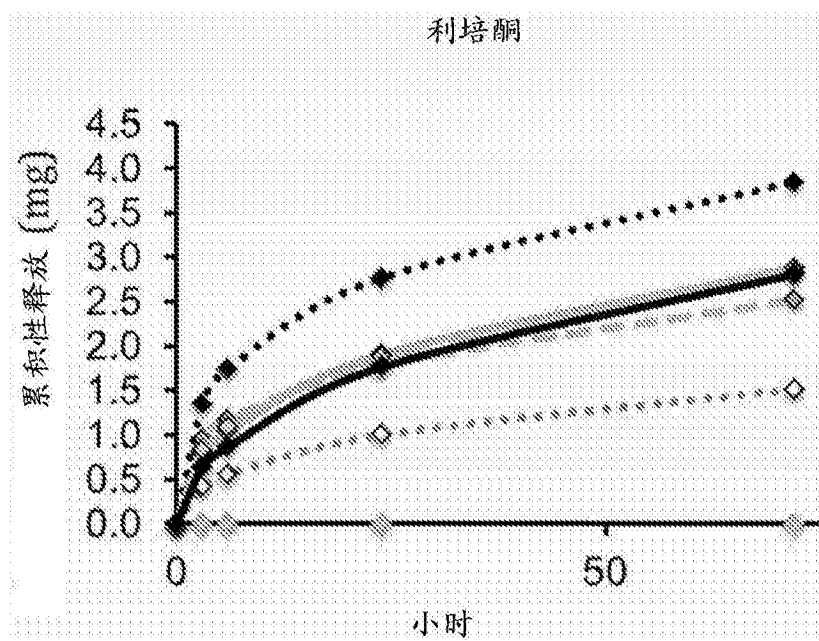


图23

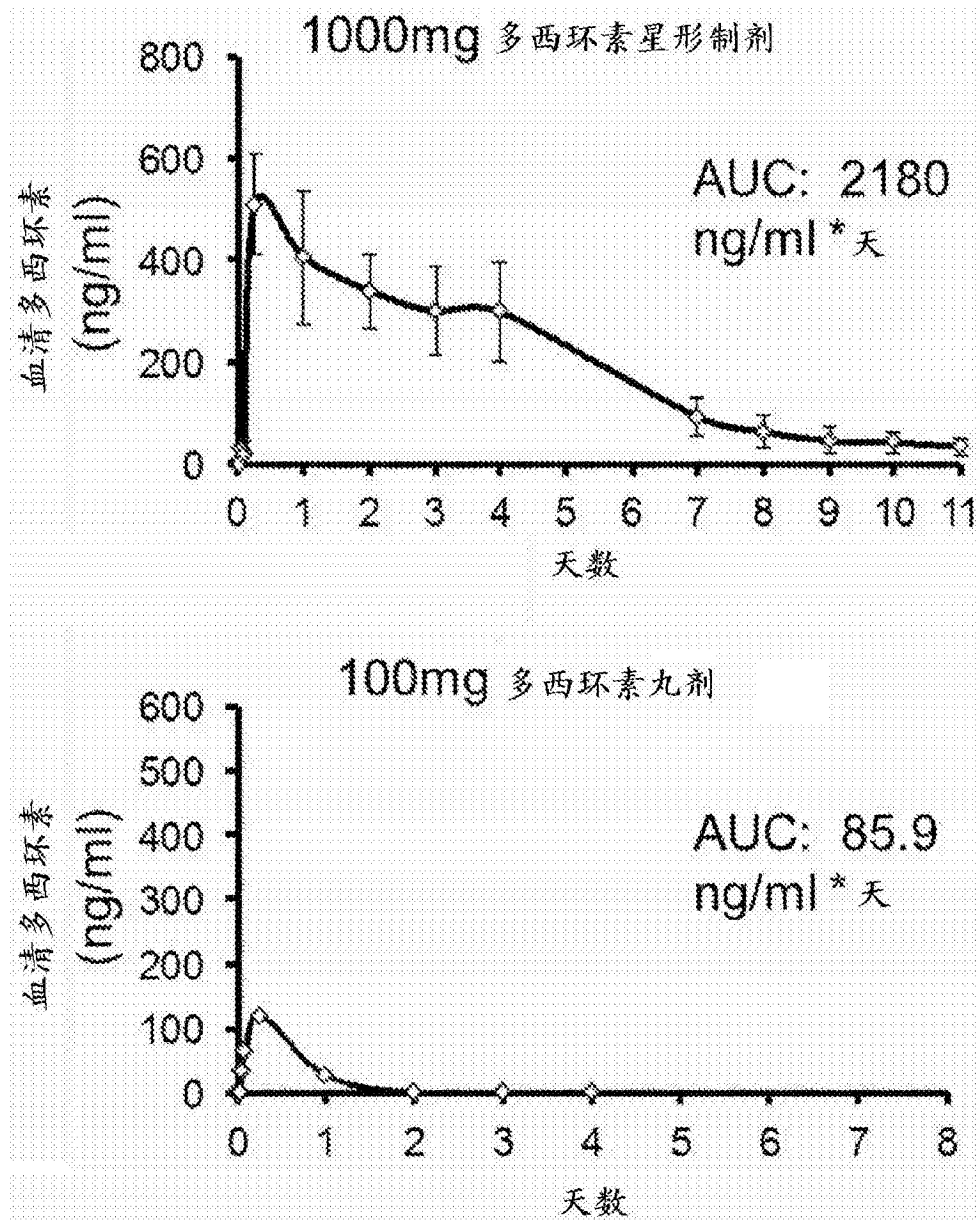


图24

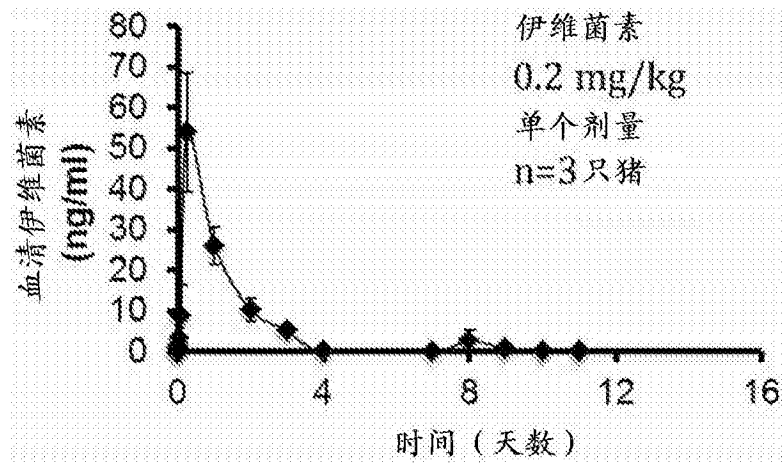


图25A

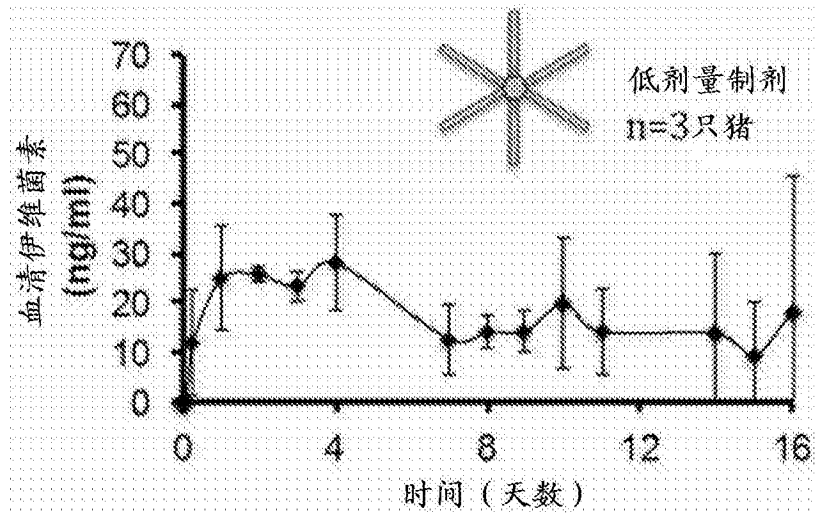


图25B

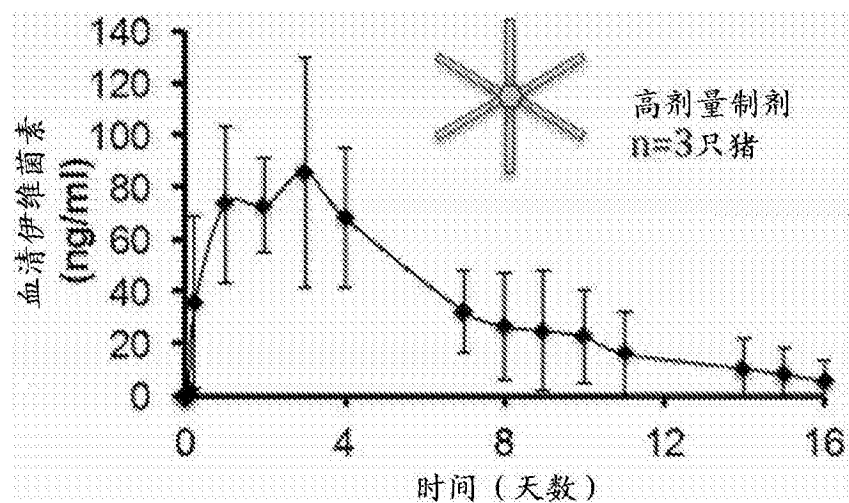


图25C

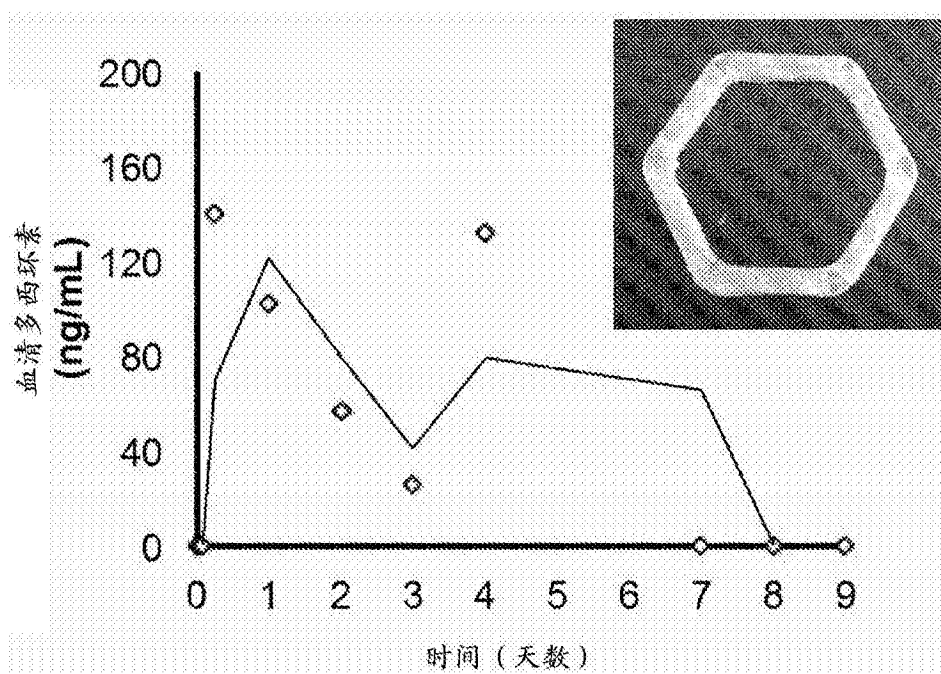


图26