(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104968712 B
(45)授权公告日 2017.06.09

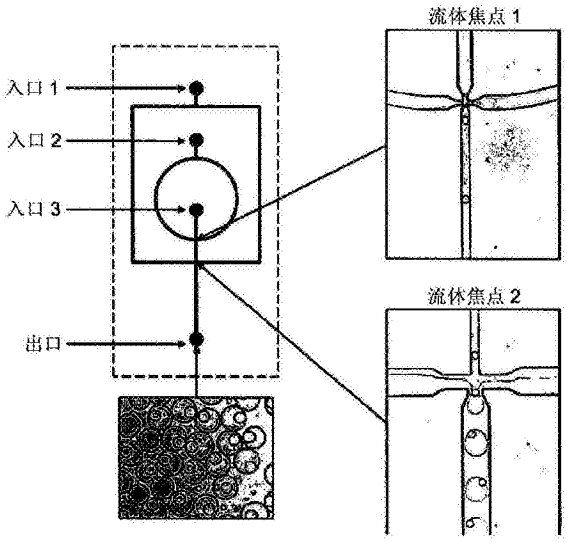
(21)申请号 201480006868.0
(22)申请日 2014.01.30
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104968712 A
(43)申请公布日 2015.10.07
(30)优先权数据
1301648.0 2013.01.30 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.07.30
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2014/050259 2014.01.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/118553 EN 2014.08.07
(73)专利权人 剑桥实业有限公司
地址 英国剑桥郡
(72)发明人 张婧 罗杰·库尔斯顿
理查德·帕克
克里斯托弗·埃布尔
奥伦·谢尔曼 余子夷
(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240
代理人 沈敬亭 李海霞
(51)Int.Cl.
C08J 3/075(2006.01)
A61K 47/59(2017.01)
C08G 83/00(2006.01)
B01J 13/14(2006.01)
(56)对比文件
CN 1736367 A,2006.02.22,
KR 0010168 ,2008.01.30,
Jing Zhang et al.."One-Step Fabrication of Supramolecular Microcapsules from Microfluidic Droplets".《Science》.2012,第335卷
审查员 王卓
权利要求书3页 说明书75页 附图16页

(54)发明名称

嵌套超分子胶囊

(57)摘要

提供了具有容纳在第二胶囊内的第一胶囊的嵌套胶囊。第一和第二胶囊中的每个具有超分子交联网络壳体，如葫芦脲超分子交联网络。每个胶囊壳体由组合物的复合而获得或者由组合物的复合可获得，该组合物包含主体，如葫芦脲，以及一个或多个具有针对主体的合适客体官能团的构建单元，从而形成超分子交联网络。该嵌套胶囊适用于递送以及在一位置处选择性释放封装剂。



CN 104968712 B

1.一种嵌套胶囊，包含容纳在第二胶囊内的第一胶囊，并且所述第一胶囊和第二胶囊中的每个具有作为超分子交联网络的壳体，其中，每个壳体由包含主体和一个或多个具有合适的客体官能团的构建单元的组合物的复合获得，从而形成超分子交联网络，其中，所述主体选自葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚化合物，且所述一个或多个构建单元具有针对葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚主体的合适的客体官能团。

2.根据权利要求1所述的嵌套胶囊，其中，所述主体是葫芦脲化合物，且所述一个或多个构建单元具有合适的葫芦脲客体官能团。

3.根据权利要求2所述的嵌套胶囊，其中，所述主体是CB[8]。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的嵌套胶囊，其中，所述第一胶囊的壳体不同于所述第二胶囊的壳体。

5.根据权利要求4所述的嵌套胶囊，其中，存在于所述第一胶囊的壳体中的构建单元不存在于所述第二胶囊的壳体中。

6.根据权利要求1至3中任一项所述的嵌套胶囊，其中，每个胶囊壳体由(a)包含主体和(1)或(2)的组合物；或(b)包含多个共价连接的主体和(1)、(2)或(3)的组合物的复合获得，其中：

(1)包含共价连接至多个第一客体分子的第一构建单元和共价连接至多个第二客体分子的第二构建单元，其中，第一客体分子和第二客体分子与所述主体一起适用于形成三元客体-主体复合物；

(2)包含共价连接至多个第一客体分子和多个第二客体分子的第一构建单元，其中，第一客体分子和第二客体分子与所述主体一起适用于形成三元客体-主体复合物，可选地，所述组合物进一步包含共价连接至一个或多个第三客体分子、一个或多个第四客体分子或两者的第二构建单元，其中，第三和第四分子与所述主体一起适用于形成三元客体-主体复合物，和/或所述第一和第四分子与所述主体一起适用于形成三元客体-主体复合物，和/或所述第二和第三分子与所述主体一起适用于形成三元客体-主体复合物；

(3)包含共价连接至多个第一客体分子的第一构建单元，其中，所述第一客体分子与所述主体一起适用于形成二元客体-主体复合物。

7.根据权利要求6所述的嵌套胶囊，其中，每个胶囊壳体由包含主体和(1)或(2)的组合物的复合获得。

8.根据权利要求1至3中任一项所述的嵌套胶囊，其中，所述第一胶囊和第二胶囊中的一个具有阴离子构建单元，且第一胶囊和第二胶囊中的另一个具有阳离子构建单元。

9.根据权利要求1至3中任一项所述的嵌套胶囊，其中，所述第一胶囊和第二胶囊中的一个具有两个阴离子构建单元。

10.根据权利要求1至3中任一项所述的嵌套胶囊，其中，所述第一胶囊和第二胶囊中的一个具有两个阳离子构建单元。

11.根据权利要求1至3中任一项所述的嵌套胶囊，其中，所述第一胶囊和第二胶囊中的每个具有作为聚合物分子的构建单元。

12.一种根据权利要求1至3中任一项所述的嵌套胶囊，其中，所述嵌套胶囊容纳封装剂。

13.根据权利要求12所述的嵌套胶囊，其中，所述第一胶囊容纳第一封装剂以及所述第

二胶囊容纳第二封装剂。

14.根据权利要求13所述的嵌套胶囊，其中，所述第一封装剂不同于所述第二封装剂。

15.根据权利要求12所述的嵌套胶囊，其中，所述嵌套胶囊容纳作为生物分子的封装剂。

16.根据权利要求15所述的嵌套胶囊，其中，所述生物分子具有可检测的标记物。

17.一种将封装剂递送至一个位置的方法，所述方法包括以下步骤：

(i)提供根据权利要求12至16中任一项所述的嵌套胶囊；

(ii)将所述嵌套胶囊递送至一个位置；以及

(iii)容许被封装的所述封装剂在所述位置处从所述嵌套胶囊中释放。

18.根据权利要求17所述的方法，其中，所述封装剂容纳在所述第一胶囊或所述第二胶囊或两者中。

19.一种将多种封装剂递送至一个或多个位置的方法，所述方法包括以下步骤：

(i)提供根据权利要求13至15中任一项所述的嵌套胶囊；

(ii)将所述嵌套胶囊递送至一个位置；

(iii)容许所述第二封装剂在第一位置处从所述第二胶囊中释放；以及

(iv)随后容许所述第一封装剂在所述第一位置或第二位置处从所述第一胶囊中释放。

20.一种将多种封装剂递送至一个位置的方法，所述方法包括以下步骤：

(i)提供根据权利要求13至15中任一项所述的嵌套胶囊；

(ii)将所述嵌套胶囊递送至一个位置；以及

(iii)容许所述第二封装剂在第一位置处从所述第二胶囊中释放，以及随后容许所述第一封装剂从所述第一胶囊中释放，从而将所述第一封装剂和第二封装剂递送至所述位置。

21.一种合成方法，所述方法包括以下步骤：

(i)提供根据权利要求13至15中任一项所述的嵌套胶囊，其中，所述第一封装剂和第二封装剂可相互作用；

(ii)容许所述第一封装剂从所述第一胶囊释放至所述第二胶囊，从而容许所述第一封装剂与所述第二封装剂相互作用，以产生产物；以及

(iii)可选地容许所述产物从所述第二胶囊中释放。

22.一种用于制备嵌套胶囊的方法，所述方法包括以下步骤：

(i)提供第一胶囊，其中，所述第一胶囊具有作为超分子交联网络的壳体；

(ii)将所述第一胶囊封装在第二胶囊的壳体中，从而形成嵌套胶囊，其中，所述第二胶囊的壳体是超分子交联网络，

其中，每个壳体由包含主体和一个或多个具有合适的客体官能团的构建单元的组合物的复合获得，从而形成超分子交联网络，其中，所述主体选自葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚化合物，且所述一个或多个构建单元具有针对葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚主体的合适的客体官能团。

23.一种用于制备嵌套胶囊的方法，所述方法包括以下步骤：

(i)在第二液滴内提供第一液滴，其中，所述第一液滴和第二液滴中的每个在其界面处具有适用于形成作为超分子交联网络的壳体的组分；

(ii)容许所述第一液滴和所述第二液滴的所述组分形成超分子交联网络，从而形成嵌套胶囊，

其中，所述组分包括主体，所述主体选自葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚化合物，且所述一个或多个构建单元具有针对葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚主体的合适的客体官能团。

24.一种具有作为共价交联网络的壳体的胶囊，其中，所述网络通过包含主体和一个或多个具有合适的客体官能团的构建单元的组合物的三元复合由超分子交联网络获得，从而形成超分子交联网络，其中，所述共价交联由处于三元复合物中的所述客体的反应获得，其中，所述主体选自葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚化合物，且所述一个或多个构建单元具有针对葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚主体的合适的客体官能团。

25.一种共价连接或交联构建单元的方法，所述方法包括以下步骤：

(i)提供非共价连接的构建单元或构建单元，其中，所述非共价连接由具有所述构建单元上提供的第一客体分子和第二客体分子的主体的三元复合物形成；

(ii)容许所述构建单元反应，从而形成连接一个所述构建单元或多个所述构建单元的共价键，

其中，所述主体选自葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚化合物，且所述一个或多个构建单元具有针对葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚主体的合适的客体官能团。

26.一种由权利要求25所述的方法获得的共价连接的或交联的构建单元。

27.一种合成根据权利要求1至16中任一项所述的嵌套胶囊的方法，所述方法包括以下步骤：

(i)在第二流体的连续相中形成第一流体的第一液滴；

(ii)在第三流体的连续相中形成所述第二流体的第二液滴，其中，所述第二液滴包含所述第一液滴或由其获得的胶囊；

(iii)在所述第一流体和所述第二流体的界面处提供具有客体官能团的第一构建单元，并容许所述第一构建单元在所述界面处与主体复合；

(iv)在所述第二流体和所述第三流体的界面处提供具有客体官能团的第二构建单元，并容许所述第一构建单元在所述界面处与主体复合，

其中，所述主体选自葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚化合物，且所述一个或多个构建单元具有针对葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚主体的合适的客体官能团。

嵌套超分子胶囊

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2013年1月30日(30/01/2013)提交的GB 1301648.0的权益和优先权，通过引用将其全部内容结合于此。

技术领域

[0003] 本发明涉及基于超分子如葫芦脲类交联网络的嵌套胶囊(nested capsules)，特别是微胶囊，以及用于制备这种胶囊的方法和它们在递送封装组分的方法中的用途。

背景技术

[0004] 通过自组装空心微球的组分微胶囊化是纳米技术和材料科学的一个重要方面。控制支撑结构的形状和组成、影响材料性质的参数对许多应用如诊断、药物递送、电子显示和催化是重要的(参见Ke et al.Angew.Chem.2011,123,3073;De Cock et al.Angew.Chem.Int.Ed.2010,49,6954;Yang et al.Angew.Chem.2011,123,497;Comiskey et al.Nature 1998,394,253;Peyratout et al.Angew.Chem.Int.Ed.2004,43,3762)。常规聚合物微胶囊的制备是通过层-层(Layer-by-Layer,L-b-L)方案进行的，其中，通过依次添加一系列相反电荷的聚电解质层来涂覆固体载体(参见Caruso et al.Science 1998,282,1111;Donath et al.Angew.Chem.Int.Ed.1998,37,2201)。这种策略提供了均匀的材料，但遭受降低的封装效率(由于固体模板造成)。可替代的方法采用胶体乳液模板法，其中，液-液界面驱动壳体组分的自组装(参见Cui et al.Adv.Funct.Mater.2010,20,1625)。然而，难以控制得到的微胶囊的单分散性和材料多样性，从而限制其在药物递送和感测应用中的功能。

[0005] 相反，微流体液滴，胶体乳液的子集，已显示出用于微胶囊制造的巨大潜力(参见see Gunther et al.Lab Chip 2006,6,1487;Huebner et al.Lab Chip 2008,8,1244;Theberge et al.Angew.Chem.Int.Ed.2010,49,5846)。通过试剂的经济使用，可以以极高的频率生成具有窄粒径分布(多分散指数<2%)的这些液滴(参见Xu et al.AIChE Journal 2006,52,3005)。基于微滴辅助制造来制备胶囊的最初努力集中于使用双乳液和液晶芯模板的相分离(参见Utada et al.Science 2005,308,537;Priest et al.Lab Chip 2008,8,2182)。还以一种方式描述了聚合物胶囊壁的形成，所述方式涉及微流体装置表面处理和快速聚合技术(参见Zhou et al.Electrophoresis 2009,31,2;Abraham et al.Advanced Materials 2008,20,2177)。当溶剂由形成的有机溶剂液滴蒸发时，壁形成。最近也已报道了金属-有机架构胶囊(参见Ameloot et al.Nat.Chem.2011,3,382)。然而，用目前的离子或共价交联策略，胶囊制造中的主要挑战在于同时生产具有高运载物装载效率的均匀胶囊以及将多种功能容易地结合至胶囊壳体。

[0006] 现在本发明人已经证实基于葫芦脲类的主体-客体网络的胶囊。使用多价和通过分子识别的协同效应来设计微结构提供了制造具有可调节的相互作用和功能的微胶囊的无可比拟的机会。然而，使用本文所描述的超分子主体-客体方法制备微胶囊的努力是很少

的(参见De Cock et al.Angew.Chem.Int.Ed.2010,49,6954)。

[0007] 之前的公开包括通过乳液模板法制备的包含β-环糊精和改性的金纳米颗粒(AuNP)的胶体微胶囊(Patra et al.,Langmuir 2009,25,13852),和使用L-b-L合成制备的包含用环糊精和二茂铁官能化的聚合物的微胶囊(Wang et al.,Chemistry of Materials 2008,20,4194)。

[0008] 一些目前的发明人描述了基于葫芦脲交联网络的胶囊,特别是微胶囊的制备(参见Zhang et al.Science 2012,335,690;和WO 2013/014452),通过引用将其全部内容结合于此。该工作没有描述或教导嵌套胶囊的使用。

发明内容

[0009] 本发明提供了包含容纳(保留、包含、负载,hold)在第二胶囊内的第一胶囊的嵌套胶囊,并且第一和第二胶囊中的每个具有超分子交联网络材料的壳体。

[0010] 第二胶囊可以容纳一个或多个第一胶囊。在一个实施方式中,第二胶囊容纳两个、三个、四个或五个第一胶囊。

[0011] 超分子交联网络包括主体(如葫芦脲)和包含合适的客体官能团的一个或多个构建单元(building blocks)的非共价复合物。客体由主体非共价容纳,例如,在主体的腔体中。因此,复合物非共价交联构建单元和/或将构建单元非共价连接至另一个构建单元,从而形成网络。

[0012] 在一个实施方式中,第二胶囊的壳体对第一胶囊的壳体具有不同的反应性。

[0013] 在一个实施方式中,第一胶囊的网络不同于第二胶囊的网络。

[0014] 在一个实施方式中,第二胶囊的网络包含构建单元,如聚合物,其不同于存在于第一胶囊的网络中的构建单元。

[0015] 在一个实施方式中,存在于第二胶囊的网络中的复合物不同于存在于第一胶囊的网络中的复合物。在一个实施方式中,客体是不同的。

[0016] 在一个实施方式中,主体选自葫芦脲、环糊精、杯[n]芳烃和冠醚化合物。

[0017] 在一个实施方式中,主体能够形成三元主体-客体复合物。

[0018] 在一个实施方式中,主体是葫芦脲化合物。

[0019] 在一个实施方式中,主体是CB[8]。

[0020] 在本发明的一个进一步的实施方式中,提供了如以上所描述的嵌套胶囊,其容纳封装剂(被封装物,encapsulant)。封装剂可以容纳在第一胶囊中。封装剂可以容纳在第二胶囊中。也可以在第一和第二胶囊两者中提供封装剂。

[0021] 在一个实施方式中,嵌套胶囊容纳第一封装剂和第二封装剂,其中,第一封装剂由第一胶囊容纳,以及第二封装剂由第二胶囊容纳。第一和第二封装剂可以相同或不同。

[0022] 在一个实施方式中,第二胶囊容纳在第三胶囊中,且第三胶囊具有超分子交联网络材料的壳体。第三胶囊可以容纳一个或多个第二胶囊。在一个实施方式中,第三胶囊容纳两个、三个、四个或五个第二胶囊。在进一步的实施方式中,嵌套胶囊设置有第四、第五、第十、第十二或更多胶囊,每个胶囊容纳一个或多个较低代(lower generation)的胶囊。

[0023] 第一胶囊可以容纳第一封装剂。第二胶囊可以容纳第二封装剂,其没有容纳在第一胶囊中。第一胶囊的壳体可以防止第一和第二封装剂相互作用。第二胶囊的壳体可以防

止第二封装剂从第二胶囊中释放。第二胶囊的壳体可以防止第一胶囊从第二胶囊中释放。第二胶囊的壳体可以防止第一封装剂从第二胶囊中释放。

[0024] 在本发明的一个进一步方面，提供了用于制备嵌套胶囊的方法，该方法包括以下步骤：

[0025] (i)提供第一胶囊，其中，所述第一胶囊具有超分子交联网络壳体；

[0026] (ii)将所述第一胶囊封装在第二胶囊的壳体中，从而形成嵌套胶囊，其中，所述第二胶囊的所述壳体是超分子交联网络。

[0027] 还提供了用于制备嵌套胶囊的进一步的方法，该方法包括以下步骤：

[0028] (i)在第二液滴(droplet)内提供第一液滴，其中，第一和第二液滴中的每个在它的界面处具有适用于形成超分子交联网络壳体的组分；

[0029] (ii)容许第一和第二液滴的界面处的组分形成超分子交联网络，从而形成嵌套胶囊。

[0030] 在一个进一步的方面，本发明提供了递送组分至一个(某个，a)位置的方法，该方法包括以下步骤：

[0031] (i)提供本发明的嵌套胶囊，其容纳封装剂；

[0032] (ii)递送嵌套胶囊至一个位置；以及

[0033] (iii)容许封装组分在所述位置处从嵌套胶囊中释放。

[0034] 在一个实施方式中，封装剂容纳在第一胶囊或第二胶囊或两者中。

[0035] 在一个进一步的方面，本发明提供了递送多种封装剂至一个或多个位置的方法，该方法包括以下步骤：

[0036] (i)提供本发明的嵌套胶囊，该嵌套胶囊包含容纳在第二胶囊中的第一胶囊，且第一和第二胶囊中的每个具有超分子交联网络材料的壳体，其中，第一胶囊容纳第一封装剂以及第二胶囊容纳第二封装剂；

[0037] (ii)递送嵌套胶囊至一个位置；

[0038] (iii)容许第二封装剂在第一位置处从第二胶囊中释放；以及

[0039] (iv)随后容许第一封装剂在第一位置或第二位置处从第一胶囊中释放。

[0040] 在一个相关方面，本发明提供了递送多种组分至一个位置的方法，该方法包括以下步骤：

[0041] (i)提供本发明的嵌套胶囊，该嵌套胶囊包含容纳在第二胶囊中的第一胶囊，且第一和第二胶囊中的每个具有超分子交联网络材料的壳体，其中，第一胶囊容纳第一封装剂以及第二胶囊容纳第二封装剂；

[0042] (ii)递送嵌套胶囊至一个位置；以及

[0043] (iii)容许第二封装剂在第一位置处从第二胶囊中释放，以及随后容许第一封装剂从第一胶囊中释放，从而递送第一和第二封装剂至该位置。

[0044] 在另一方面，本发明提供了合成方法，该方法包括以下步骤：

[0045] (i)提供本发明的嵌套胶囊，该嵌套胶囊包含容纳在第二胶囊中的第一胶囊，且第一和第二胶囊中的每个具有超分子交联网络材料的壳体，其中，第一胶囊容纳第一封装剂以及第二胶囊容纳第二封装剂；

[0046] (ii)容许第一封装剂从第一胶囊释放至第二胶囊，从而容许第一封装剂与第二封

装剂相互作用，产生产物；以及

[0047] (iii)可选地容许产物从第二胶囊中释放。

[0048] 在本发明的一个可替代方面，嵌套胶囊中的胶囊的壳体是由共价交联一个构建单元和/或共价交联一个构建单元至另一个构建单元从而形成网络而形成的网络。主体非共价连接至构建单元。更特别地，共价键可以在一个构建单元或多个构建单元的客体之间形成。由共价连接构建单元形成的产物可以由主体非共价地容纳(non-covalently held)。

[0049] 本发明的嵌套胶囊中提供的胶囊可以具有如以上所描述的含有非共价和共价键的材料的壳体。

[0050] 本发明的嵌套胶囊可以具有胶囊，其中壳体如以上所描述包含共价键。在一个实施方式中，本发明的嵌套胶囊中的另一个胶囊可以如以上所描述的包含非共价键。在一个可替代的实施方式中，另一个胶囊也可以具有如以上所描述的包含共价键的壳体。

[0051] 本发明还提供了具有共价交联网络壳体的胶囊，其中，该网络可通过三元复合包含主体和具有合适的客体官能团的一个或多个构建单元的组合物由超分子交联网络得到，从而形成超分子交联网络，其中，共价交联可由容纳在三元复合物中的客体反应得到。

[0052] 在本发明的另一方面，提供了具有材料的壳体的胶囊，该材料是超分子和共价交联网络。

[0053] 在本发明的一个方面，提供了合成嵌套胶囊的方法，该方法包括以下步骤：

[0054] (i)在第二流体的连续相中形成第一流体的第一液滴；

[0055] (ii)在第三流体的连续相中形成第二流体的第二液滴，其中，第二液滴包含第一液滴或由其得到的胶囊；

[0056] (iii)在第一流体和第二流体的界面处提供具有客体官能团的第一构建单元，并容许第一构建单元在界面处与主体复合；

[0057] (iv)在第二流体和第三流体的界面处提供具有客体官能团的第二构建单元，并容许第一构建单元在界面处与主体复合。

附图说明

[0058] 图1是根据本发明的一个实施方式具有由第二胶囊容纳的第一胶囊的嵌套胶囊的两个可替代释放机制的示意图。胶囊中的每个容纳封装剂(负载物(cargo))。封装剂可以顺序从嵌套胶囊中释放(上途径)或可以通过在降解第二胶囊之前降解第一(内部)胶囊容许封装剂在它们释放之前相互作用(下途径)。

[0059] 图2是适用于在嵌套胶囊的制备中使用的流动装置的示意图。该流动装置具有用于供给三种流体流的三个入口，其可以用于制备双乳液液滴，具有容纳在第二胶囊内的第一胶囊的嵌套胶囊可以由该液滴形成。入口3供给用于内部(第一)液滴的流体，入口2供给用于外部(第二)液滴的流体以及入口1供给用于连续相的流体。

[0060] 图3示出流体流通道中双乳液液滴的图像。可以将双乳液液滴制备为其中第二液滴容纳四个、三个、两个或一个第一液滴。由这种液滴，可以将嵌套胶囊制备为其中第二胶囊容纳四个、三个、两个或一个第一胶囊。

[0061] 图4示出(a)油-水-油双乳液微滴和(b)水-油-水-油微滴三乳液(油是最里面的相)的共聚焦(每对的左边)和荧光(每对的右边)显微图像。荧光源是若丹明标记的聚合物，

其位于液滴的界面处，在该处其可以形成超分子网络。外部液滴具有大约100μm的直径。

[0062] 图5示出根据本发明的一个实施方式的干燥嵌套胶囊的显微图像，其中，第二胶囊容纳第一胶囊和荧光标记的葡聚糖封装剂，且(a)是嵌套胶囊的显微图像；(b)是干燥之后嵌套胶囊的荧光显微图像，示出封装剂位于第二胶囊中；(c)是再水合10分钟之后嵌套胶囊的显微图像，示出胶囊胀大；以及(d)是再水合之后嵌套胶囊的荧光显微图像，示出封装剂保留在第二胶囊中。

[0063] 图6是用于制备嵌套胶囊的油-水-油双乳液液滴的示意图。双乳液液滴在第二(外部)液滴和第一(内部液滴)中容纳负载物(封装剂)。

[0064] 图7是用于制备嵌套胶囊的油-水-油双乳液液滴的示意图，其中，第二(外部)液滴容纳带负电和带正电的聚合物的混合物，第一(内部)液滴容纳带正电的表面活性剂以及连续相容纳带负电的表面活性剂。图7(a)示出紧接着双乳液液滴形成之后，带电聚合物在第二液滴中的均匀分布；以及图7(b)示出在带电聚合物已经扩散至相反电荷的液滴界限之后的双乳液液滴。两个油-水界面的差异带电(differential charging)控制聚合物至内部或外部界面的扩散。通过使用带正电和带负电的聚合物两者的混合物，该区别效应将允许形成不同的(异类的，disparate)聚合物胶囊。

[0065] 图8是示出了若丹明标记的带正电的聚合物(PVA-Rhod-MV)、FITC标记的带负电的(PHEAm-FITC-Azo)聚合物和这些聚合物的混合物在连续相中存在0.5wt％正电掺杂剂、连续相中存在0.2wt％负电掺杂剂、以及连续相中没有掺杂剂的单乳液液滴中的分布的显微图像集。在每种情况中，连续相提供有4wt％表面活性剂。

[0066] 图9是示出了若丹明标记的带正电的聚合物A(PVA-Rhod-MV)、FITC标记的带负电(PHEAm-FITC-Azo)的聚合物B和带弱正电的聚合物B’(PVA-Rhod-Stil)在有或没有CB[8]主体的情况下在单乳液液滴中的显微图像集。连续相提供有4wt％表面活性剂和可选地0.2wt％负电掺杂剂。在CB[8]存在下，聚合物A可以与聚合物B和B’形成复合物。在混合体系中，发现聚合物A将排他性地与提供相同界面性质的聚合物复合；当液滴界面是中性时，与聚合物B复合(产生微球)以及当其带负电时与聚合物B’复合(产生微胶囊)。

[0067] 图10是包含混合聚合物中间水相的油-水-油双乳液微滴的一系列明场显微图像(bright-light micrograph)和荧光显微图像。由于带负电的羧酸盐(carboxylate)封端的掺杂剂存在于内部油相(第一液滴)中，所以带正电的聚合物(若丹明标记的)扩散至内部液滴的界面，而由于带正电的胺封端的掺杂剂存在于外部油相中，所以带负电的聚合物(荧光素标记)扩散至外部液滴(第二液滴)的界面。上图像是容纳单个第一液滴的第二液滴，以及下图像是容纳两个第一液滴的第二液滴。

[0068] 图11是(上)微胶囊的示意图，其中，材料壳体由包含MV^{2+}-AuNP3c、共聚物5和CB[8]([MV^{2+}]＝[萘酚]＝[CB[8]]＝3×10^{-5}M)的组合物得到；(中)微胶囊中封装的500kDa FITC-葡聚糖在$Na_2S_2O_4$水溶液中12小时的荧光图像；以及(下)微胶囊中封装的500kDa FITC-葡聚糖在水中12小时的荧光图像。

[0069] 图12是(a)微胶囊的示意图，其中，材料壳体由包含共聚物5、14和CB[8]([MV^{2+}]＝[萘酚]＝[CB[8]]＝2.5×10^{-5}M)的组合物得到，包含500kDa FITC-葡聚糖(1×10^{-6}M)；(b)微胶囊中封装的500kDa FITC-葡聚糖在$Na_2S_2O_4$水溶液中5分钟的明场图像和荧光图像；以及(c)微胶囊中封装的500kDa FITC-葡聚糖在水中5分钟的荧光图像。

[0070] 图13是(a)示出[（反式偶氮苯）（MV^{2+}）⊂CB[8]]三元复合物的形成的示意图；(b)反式偶氮苯官能的共聚物19E和它的顺式异构体19Z的化学结构和光化学图示；(c)以多个时间间隔使用350nm光将19E(3.7×10^{-7}M，[反式偶氮苯]＝1.84×10^{-4}M)的水溶液暴露于照射之后其的UV-vis光谱；(d)干燥AuNP嵌入的微胶囊的光学显微图像；以及(e)由包含共聚物19E、MV^{2+}-AuNP 3c和CB[8]([反式偶氮苯]＝[MV^{2+}]＝CB[8]＝6.1x10^{-5}M)的组合物得到的微胶囊的示意图。

[0071] 图14是(a)由于光化学诱导的反式偶氮苯部分的空间变化引起的[(反式偶氮苯)(MV2+)⊂CB[8]]三元复合物的分解图示；(b)使用360nm光照射多个时间间隔之后含再水合AuNP的微胶囊的明场图像；以及(c)使用360nm光照射多个时间间隔之后再水合AuNP嵌入的微胶囊的对应荧光图像。微胶囊由共聚物19E、MV^{2+}-AuNP 3c和CB[8]([反式偶氮苯]＝[MV^{2+}]＝CB[8]＝6.1x10^{-5}M)制备。

[0072] 图15是(a)由包含共聚物19E、含MV^{2+}共聚物14和CB[8]([反式偶氮苯]＝[MV^{2+}]＝CB[8]＝6.1x10^{-5}M)的组合物得到、包含500kDa FITC-葡聚糖(1.3×10^{-6}M)的微胶囊的图示；(b)包含500kDa FITC-葡聚糖作为封装剂的脱水聚合物微胶囊的明场图像和荧光图像；(c)包含500kDa FITC-葡聚糖作为封装剂的再水合聚合物微胶囊的明场图像和荧光图像；以及(d)使用360nm光照射从0分钟至20分钟多个时间间隔之后，再水合聚合物微胶囊的荧光图像。

[0073] 图16是(a)端部官能化的PNIPAm与[（MV2+）⊂CB[8]]的链端复合，随后在1-金刚烷胺(1-aminoadamantane)存在下分解三元复合物的示意图。再现自Rauwald et al.Chem.Comm.2011,47,6000；以及(b)通过形成及使用1-金刚烷胺离解CB[8]三元复合物可逆制备核-壳聚合物微球。再现自Lan et al.Chem.Comm.2012,48,8757。

[0074] 图17是(a)由共聚物5、14和CB[8]形成微胶囊的图示；(b)包含500kDa FITC-葡聚糖封装剂的脱水微胶囊的明场图像和荧光图像；(c)负载的微胶囊再分散于1-金刚烷胺(100μM)的水溶液的明场图像和荧光图像；(d)通过1-金刚烷胺分解[（萘酚）（MV^{2+}）⊂CB[8]]三元复合物的图示；以及(e)示出FITC标记负载物的稳定释放的金刚烷胺浸入的微胶囊随时间的荧光图像。

[0075] 图18是(a)形成[（MV2+）（联苯基）⊂CB[8]]三元复合物的图示；(b)含联苯基PNIPAm类共聚物20的化学结构，以及由共聚物14、20和CB[8]形成聚合物微胶囊的图示；(c)微滴前体的脱水过程的明场显微图像；以及(d)微滴至聚合物微胶囊的形态转换的特写图像(close-up image)。微胶囊由包含20、14和CB[8]([联苯基]＝[MV^{2+}]＝[CB[8]]＝3×10^{-5}M)的含水混合物的微滴制备。

[0076] 图19示出了(a)用于二聚研究的化合物的化学结构：CB[8]、小分子阳离子蒽物质1a及它的超分子类似物1b(端基官能化的聚(乙二醇)聚合物，PEG)和1c(侧链官能化的羟乙基纤维素，HEC)；b)CB[8]以面-面π-π堆叠(face-to-faceπ-πstack)将两个蒽部分“束缚”在一起形成水中的1:2均三元复合物(homoternary complex)的图示；以及(c)用350nm光源光致照射1:2三元复合物在几分钟内导致几乎定量的[4+4]光二聚的反应示意图。

[0077] 图20(a)是用350nm光源光致照射时，0.5当量CB[8]存在下水中的1a(10μM)的UV/

vis光谱，以15sec拆分光谱。插图示出与不存在CB[8]主体、存在CB[7]的对照实验相比的动力学数据。实线示出动力学数据的最佳单指数拟合。图20(b)是在光致照射15分钟之前(下)和之后(上)的CB[8]$1a_2$(在D_2O中500μM)的^1H NMR谱图。插图示出了芳香族峰区域。

[0078] 图21(a)是1.0wt%的1c在H_2O中的一系列照片。从左向右：光致照射之前；以350nm光致照射15分钟之后的1c；CB[8](0.5当量/蒽部分)存在下；以350nm光致照射15分钟之后的1c。图21(b)是通过添加CB[8]至1c，随后经由蒽二聚通过光交联形成非共价网络(胶凝)的图示。

[0079] 图22是示出了可以使用带电构建单元(+和-)及带电(+和-)和不带电(0)表面活性剂形成的可能的胶囊结构的示意图。可以通过选择性吸引构建单元至嵌套液滴的溶剂界面制备本发明的嵌套胶囊。

[0080] 图23是液滴生成的三个激光扫描共聚焦显微图像系列，表明在油连续相中的带负电的表面活性剂存在下，液滴生成之后带正电的聚合物(若丹明标记)快速扩散至油-水界面。在微流体通道内移动小于4mm之后，至界面的扩散完成(右图像)。

[0081] 图24是示出在(a)油-水-油和(b)氯仿-水-油体系中的嵌套微滴的形成的一系列显微图像。该显微图像示出通过复合CB[8]主体与具有合适的客体官能团的聚合物分子(RC-PVA-Rhod-MV和RC-PVA-Rhod-Stil)由嵌套微滴随后形成嵌套胶囊。

具体实施方式

[0082] 本发明提供了包含容纳在第二胶囊内的第一胶囊的嵌套胶囊，并且第一和第二胶囊中的每个具有超分子交联网络材料的壳体。超分子交联网络包括主体(如葫芦脲)和包含合适的客体官能团(官能性，functionality)的一个或多个构建单元的非共价复合物。

[0083] 应用超分子主体-客体化学至嵌套胶囊提供了动力学体系，一定范围内的刺激提供降解胶囊壳体的潜能，从而释放胶囊内含物(或负载物)。释放刺激的实例包括光、pH、氧化还原化学、温度和竞争分子。通过胶囊内胶囊形态，这种存储的多组分性质提供了更多精细释放机制的优势，包括但不限于多阶段触发释放、释放之前预混合和双重参数释放，由此在释放发生之前必须满足所有的多个条件。这种释放机制的实例在图1中阐明，由此连续暴露于刺激A和B可以导致容纳在第一和第二胶囊中的两种负载物的分步(梯级，step-wise)触发释放，或导致释放之前两种负载物在胶囊内的混合。这第二种途径还提供了在不同负载物仍局限于局部胶囊环境时研究它们之间的相互作用的机会。

[0084] 一些发明人在WO 2009/071899中描述了聚合物体系的制备，其中，聚合物分子通过葫芦脲主体-客体化学连接至另一组分。该公开没有描述或表明具有超分子交联网络壳体的胶囊的形成。不存在可以或应当形成如本文所描述的嵌套胶囊的建议。

[0085] US 2008/0199519描述了多层微胶囊，其中，外部胶囊封装内部胶囊。内部胶囊是交联聚合物(例如，褐藻酸盐)和细胞(cell)的混合物。该聚合物不是超分子网络且没有提及将胶囊材料保持在一起的客体-主体连接。此外，不清楚内部胶囊是具有内部空间的胶囊。内部胶囊容纳在交联聚合物的较大的、外部胶囊中。外部胶囊看起来被材料(另外的聚合物和内部微胶囊)完全填充。没有每个胶囊可以或应当具有超分子交联网络壳体的建议。

[0086] Hoog et al.(Soft Matter 2012,8,4552)是描述具有多个含水隔室的自组装构造的综述性文章。作者讨论了复合乳液体系(在许多其他体系中)用于制备液体多室的用

途。没有它对制备具有超分子交联网络壳体的嵌套胶囊有用的建议。

[0087] 嵌套胶囊

[0088] 本发明提供了嵌套胶囊体系。因此，在基础布置中，第二胶囊容纳第一胶囊。每个胶囊具有超分子网络壳体。本发明的嵌套胶囊适用于容纳和存储封装剂(负载物)，并递送这些封装剂至选定的位置用于在优选的时间释放。

[0089] 胶囊壳体材料是稳定的，允许转移和存储封装在每个胶囊内的材料。此外，胶囊的嵌套布置允许分开地容纳封装材料，因此防止相互作用。可以根据需要分解胶囊壳体以释放封装材料。

[0090] 由于嵌套胶囊提供了第二胶囊内的隔室化，所以它是引人关注的。可以防止容纳在第一胶囊内的封装剂(负载物)离开第一胶囊和进入第二胶囊的剩余内部空间。类似地，可以防止容纳在第二胶囊的内部空间(但不在第一胶囊内)的封装剂进入第一胶囊空间。

[0091] 这样，可以将嵌套胶囊视为具有区室(zone)，其中，每个区室具有封装剂，通过壳体防止其移动至另一个邻近区室。

[0092] 第一胶囊没有共价结合至第二胶囊。应当了解的是，并非作为第一胶囊表面上的层提供第二胶囊。因此，第一和第二胶囊并非一起形成多层材料。

[0093] 第一和第二胶囊可以仅在大小上不同。因此，第二胶囊必须能够容纳第一胶囊。胶囊可以在壳体材料的组成上不同。胶囊壳体具有孔且第一和第二胶囊的孔径可以相同或不同。

[0094] 根据本文描述的工作实验和引用的现有技术，清楚的是可以改变基础布置。因此，在本发明的一个进一步的实施方式中，将多个第一胶囊容纳在第二较大的胶囊内。第一胶囊中的每个可以相同或它们可以不同。

[0095] 术语不同用于表示第一胶囊之间的任何区别。因此，第一胶囊可以在大小、壳体材料的组成上不同，和/或第一胶囊可以关于容纳的封装剂(负载物)不同。

[0096] 在本发明的进一步的实施方式中，第二胶囊本身容纳在第三较大的胶囊内。第二和第三胶囊之间的关系与第一和第二胶囊之间的关系相同。进一步地，可以提供外部胶囊，如第四、第五、第十、第十二或更多胶囊，每个胶囊容纳一系列较低次序(lower order)的胶囊。

[0097] 近年来流体化学的发展使形成嵌套胶囊成为可能。通过流体技术(例如)形成双和三乳液形成了允许制备本文所描述的嵌套胶囊的基础。

[0098] 在一个实施方式中，本发明提供了其中第一胶囊容纳在第二胶囊内的嵌套胶囊。第一和第二胶囊的壳体可以相同或不同。优选的是第一和第二胶囊的壳体不同，因为这允许以正交方式(orthogonal manner)操控壳体。

[0099] 在一个实施方式中，本发明提供了其中多个如两个、三个、四个或五个、或更多第一胶囊容纳在第二胶囊内的嵌套胶囊。此处，第一胶囊中的每个的壳体可以相同或不同。第一胶囊中的每个的壳体可以相同，允许以类似的方式操控所有第一胶囊。应当了解的是，来自多个第一胶囊的单独的第一胶囊的壳体可以不同，以允许可以以正交方式操控第一壳体。

[0100] 如以下关于封装剂所描述的，来自多个第一胶囊的单独的第一胶囊可以容纳相同或不同的封装剂。当第一封装剂可以不同时，第一胶囊中的每个的壳体材料可以相同。例

如，这将允许所有不同的封装剂同时从第一胶囊中释放。这可以是第一封装剂不同的情况，以及第一胶囊中的每个的壳体材料可以不同。例如，这将允许所有不同的封装剂顺序地从第一胶囊中释放。

[0101] 在一个实施方式中，本发明提供了其中第一胶囊容纳在第二胶囊内以及第二胶囊容纳在第三胶囊内的嵌套胶囊。第二和第一胶囊可以是以上所描述的这种胶囊。

[0102] 由以上将清楚的是，每个胶囊包含超分子网络材料的壳体，该超分子网络由主体与共价连接至适当的客体分子，即能够与主体形成非共价复合物的分子的构建单元的复合形成。

[0103] 每个壳体限定内部空间，其可以称为中空空间。第二胶囊的中空空间适用于容纳一个或多个第一胶囊以及还有可选地一种或多种封装剂。第一胶囊的中空空间适用于容纳一种或多种封装剂。因此，在本发明中，提及胶囊不是提及不具有内部空间的颗粒。胶囊的内部空间可以称为域(domain)。

[0104] 因此，在一个实施方式中，本发明的胶囊延伸至在壳体内封装组分的那些胶囊。壳体可以形成屏障，其限制或防止封装在内的材料的释放。

[0105] 壳体具有孔。典型地，这些孔足够小以防止封装剂被释放。响应分解条件，构成壳体的网络可以分解(至少部分拆解)，从而容许封装剂从壳体内释放。可以通过分解主体-客体复合物扩大任何孔。因此，这样的解复合作用产生孔，通过这些孔，封装组分可以从壳体内释放。在本发明的一些实施方式中，可以随后通过壳体组分的再组装来重新形成壳体材料。

[0106] 孔可以具有特定大小以容许小组分(如溶剂和竞争分子)穿入和穿出胶囊。

[0107] 在一个实施方式中，胶囊在壳体内容纳溶剂，如水。溶剂可以是有机溶剂如氯仿，或油如氟化油。溶剂可以是包含一种或多种试剂的溶液或悬浮液，该试剂用于制备超分子壳体，即未反应的试剂。在壳体内，还可以存在由已经用于生成壳体的试剂的复合形成的网络。溶剂典型地是流体，其是用于制备胶囊的流体流中的主要载体。

[0108] 在本案的意义内，溶剂不是封装剂。

[0109] 在胶囊被说成封装组分的情况下，应当理解的是，这种封装的组分可以存在于由壳体限定的内部空间内。在一个实施方式中，至少部分地在壳体的孔内还存在封装剂。

[0110] 可以使用能够区别壳体材料和封装剂的合适的分析技术，确定壳体内和/或壳体的孔内组分的存在。例如，每种壳体材料和组分可以具有可检测标记或合适的官能团，其相对于其他壳体材料和组分的标记或官能团是独立可检测的(正交的)。在一个实施方式中，每种壳体和组分具有正交荧光标记。例如，一种具有若丹明标记，以及另一种具有萤光素标记。激光扫描共聚焦显微技术可以用来独立地检测每种标记的荧光，从而定位每种壳体和封装剂。在组分信号被定位在与来自壳体的信号的相同点时，应当理解的是，组分存在于壳体的孔内。

[0111] 如本文所解释的，可以标记胶囊壳体。在一个实施方式中，可以区别标记第一和第二胶囊壳体。

[0112] 并未特别限制壳体的总体形状，因此并未特别限制胶囊的形状。然而，在实践中，胶囊的形状可以由它的制备方法决定。在本文描述的制备方法中，可以使用流体液滴形成技术制备胶囊壳体。典型地，在连续相中的分散(或不连续)相的边界处形成壳体材料。例

如，一个相可以是水相，以及另一个相可以是水不混溶相。离散区可以是具有基本上球形形状的液滴。因此，形成的壳体也基本上是球形的。

[0113] 在某些实施方式中，当外壳，如第二胶囊的壳体，具有基本上球形的形状时，可以得到嵌套胶囊。该胶囊可以经受干燥步骤，其减少胶囊中和胶囊周围的溶剂(例如，水)的量。作为该步骤的结果，胶囊的大小会收缩。起初，壳体保持基本上球形的形状。在进一步干燥之后，胶囊球体可以部分地或完全地坍缩于本身上。胶囊的结构完整性被保持并且壳体简单地变形以适应内部体积的变化。因此，本发明的胶囊包括第二胶囊和/或第一胶囊的壳体是至少部分坍缩球体(collapsed sphere)的那些胶囊。

[0114] 鉴于在离散区(例如，液滴)的边界处形成胶囊壳体，所以提及液滴的尺寸也可以视为提及胶囊的尺寸。胶囊壳体可以在干燥步骤以前形成。

[0115] 本发明人已经证实可以将已收缩的嵌套胶囊(例如通过去溶剂化)随后返回到它们原始的基本上球形形状(例如通过将胶囊再溶剂化)。

[0116] 可以通过使用显微术如明场显微术、扫描电子显微术或透射电子显微术简单观察形成的胶囊，确定嵌套胶囊的形状。当壳体材料包含标记时，检测通过壳体的标记将揭示胶囊形状。例如，当标记是荧光标记时，激光扫描共聚焦显微术可以用于定位壳体材料和它的形状。

[0117] 没有特别限制嵌套胶囊的大小。在一个实施方式中，嵌套胶囊是嵌套微胶囊和/或嵌套纳米胶囊。

[0118] 在一个实施方式中，嵌套胶囊的外部胶囊如第二胶囊具有至少0.1、0.2、0.5、0.7、1、5、10、20、30、40、50、100或200μm直径的平均大小。

[0119] 在一个实施方式中，嵌套胶囊的外部胶囊，如第二胶囊，具有至多400、200、100、75或50μm直径的平均大小。

[0120] 在一个实施方式中，嵌套胶囊的大小在最小和最大直径选自以上实施方式的一定范围内。例如，嵌套胶囊的大小在10至100μm直径的范围内。

[0121] 平均大小是指胶囊样品的测得直径的数值平均值。典型地，测量样品中的至少5个胶囊。从壳体的最外边缘进行横截面测量。

[0122] 在一个实施方式中，外部胶囊是第二胶囊。在一个实施方式中，第二胶囊的直径是第二胶囊直径的至少1.5、2、5、10或更多倍。关于较低代的胶囊，类似的关系适用于第三、第四、第五、第十或第十二胶囊。

[0123] 可以使用形成的嵌套胶囊的简单显微分析确定嵌套胶囊内的胶囊的横截面。例如，可以将形成的嵌套胶囊放置在显微镜载玻片上并分析胶囊。可替代地，可以在制备过程中测量胶囊大小，例如当在流体装置的通道(即在线(in line))形成嵌套胶囊时。

[0124] 还可以使用关于检测存在于壳体材料内的可检测标记或官能团的技术实现横截面的测量。如以上关于封装组分的检测和定位所述的，壳体材料可以包含荧光标记，其可以通过激光扫描共聚焦显微技术检测。在胶囊壳体内和周围存在多种标记允许确定横截面形状，以及测量最大横截面。

[0125] 在本文描述的制备方法中，使用流体液滴生成技术来制备嵌套胶囊。每个胶囊壳体形成在液滴界面处，该液滴界面在流体液滴生成装置的通道中，在液滴相与连续相的边界处产生。因此，胶囊的大小与形成于其中的液滴的大小基本相同。

[0126] 本发明人已经证实可以以低尺寸分布制备嵌套胶囊中的每个胶囊。这是特别有利的，因为可以制备各自具有可预测的物理和化学特征的大量胶囊。

[0127] 在一个实施方式中，每个胶囊直径具有至多0.5%、至多1%、至多1.5%、至多2%、至多4%、至多5%、至多7%或至多10%的相对标准偏差(RSD)。

[0128] 由标准偏差除以数值平均值(平均数，numerical average)并乘以100计算相对标准偏差。胶囊的大小是指在任何截面中胶囊的最大横截面。基本上球形的胶囊的横截面是直径。

[0129] 壳体限定内腔，其适合于封装组分。内部空间的大小将大体上对应于胶囊本身的大小。因此，内部空间的尺寸，例如直径，可以选自以上针对壳体本身给出的直径值中的任一个。

[0130] 当测量胶囊的大小时，直径是指在两个相对点处壳体材料的最外边缘到最外边缘的距离(如上所述)。当测量内部空间的大小时，直径是指在两个相对点处壳体材料的最内边缘到最内边缘的距离。

[0131] 发明人已经证实允许确定壳体的外边缘和内边缘的技术。例如，在壳体材料内存在可检测标记允许确定壳体的最外边缘和最内边缘。如果可以检测这些边缘，则可以确定壳体的厚度。

[0132] 典型地，从最外边缘到最外边缘测量的直径并不显著不同于从最内边缘到最内边缘测量的直径。差异是在两个相对点处壳体的厚度。

[0133] 在一个实施方式中，壳体具有至少0.02、至少0.05、至少0.1、至少0.5、至少1.0、至少2.0或至少5.0μm的厚度。

[0134] 如之前提到的，胶囊壳体具有孔。孔典型地具有一定的大小，其太小以致不允许封装剂由其穿过。例如，可以防止封装在胶囊内的组分穿过壳体的孔，因此其不能从胶囊中释放。例如，可以通过分解将壳体容纳在一起的主体-客体复合物从胶囊中释放这样的材料。以这种方式分解壳体产生材料可以穿过其的较大的孔。

[0135] 据认为，通过之前去溶剂化胶囊的溶剂化，孔径可以增加。当胶囊收缩时，随着壳体材料折叠起来，胶囊的孔隙率可以降低，从而至少部分地封闭一些孔。

[0136] 使用一定范围内各自具有不同横截面(如不同直径)的封装组分可以实验测量孔的大小。横截面可以是已知的或可以基于对组分的可能构型的了解预测。可以基于何种组分由胶囊释放以及何种组分并未由胶囊释放来确定孔径。

[0137] 可以基于计算的每种封装组分的回转半径来预测组分的横截面，典型地直径。这种计算最适合于确定小球状颗粒的大小，并且可以用于聚合物体系，如多肽、多核苷酸和多糖。Andrieux et al.Analytical Chemistry 2002,74,5217中描述了用于计算回转半径的方法，通过引用将其结合于此。

[0138] 可以使用本文描述的方法制备包含封装组分的嵌套胶囊。一旦制备了胶囊(具有封装剂)，则针对材料从壳体内至外部相(其可以是较大胶囊，例如第二胶囊的内部相，或嵌套胶囊的外部环境)中的损失分析胶囊和它的水环境。封装化合物可以具有辅助检测的分析标记。合适的标记包括荧光标记，其是使用标准荧光显微技术可检测的。

[0139] 在一个实施方式中，不同分子量的葡聚糖化合物可以用作确定形成的胶囊的孔径的测试化合物。可以标记，且优选地用荧光标记来标记葡聚糖。

[0140] 不同分子量的葡聚糖化合物容易获自商业来源，包括，例如，Sigma Aldrich。可获得平均分子量为1,000至500,000的葡聚糖。分子量为70kDa的葡聚糖具有大约8nm的回转半径，而分子量为150kDa的葡聚糖具有大约11nm的回转半径(参见Granath Journal of Colloid Science 1958,13,308)。具有荧光标记，如异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate)的葡聚糖化合物也可获自商业来源，再次包括Sigma Aldrich。

[0141] 在一个实施方式中，孔径是至多20、至多15、至多10、至多5、至多1或至多0.5μm。

[0142] 在一个实施方式中，孔径是至多500、至多200、至多100、至多50或至多20nm。

[0143] 在一个实施方式中，孔径是至少0.5、至少1或至少5nm。

[0144] 在一个实施方式中，孔径在其中最小和最大孔径选自以上实施方式的范围内。例如，孔径在1至20nm的范围内。

[0145] 作为葡聚糖的替代，可以代替使用蛋白质标准品。作为以上描述的标记化合物的替代，还可以使用质谱法、或蛋白质凝胶电泳(用于蛋白质标准品)来检测由胶囊释放的化合物。

[0146] 还可以使用BET气体吸收技术实验确定表面积、孔隙率和孔径。

[0147] 如预期的，壳体孔径被存在于可复合组合物中的葫芦脲的量影响，由该可复合组合物可以制备胶囊。认为增加存在于可复合组合物的葫芦脲的量会增加与网络的交联量，从而减小形成的壳体材料中的孔的大小。

[0148] 如预期的，壳体孔径由存在于可复合组合物的主体(如葫芦脲)的量影响，由该可复合组合物可以制备胶囊。认为增加存在于可复合组合物的主体的量会增加与网络的交联量，从而减小形成的壳体材料中的孔的大小。

[0149] 如以上所讨论的，壳体材料可以包含可检测的标记或可检测的官能团。如之前提到的，可以标记第一和第二胶囊的壳体，且可以区别标记它们。

[0150] 可检测的官能团是胶囊壳体组分的官能团，该胶囊壳体组分具有这样的特征，其可检测超过及高于存在于胶囊的其他组分的特征，或甚至相同组分的其他官能团。可检测的官能团可以是指特定的化学基团，其在，例如，IR、UV-VIS、NMR或拉曼分析中会产生独特的信号。官能团可以是放射性元素。

[0151] 典型地，一部分的壳体材料或封装剂提供有可检测标记，因为选定标记的引入允许使用最适合于待测量性质的技术。本文描述的是具有荧光可检测标记的构建单元。本文还描述的是能够提供表面增强共振效应的构建单元。

[0152] 壳体可以在它的内表面和/或外表面上具有另外的官能团。本文描述的是这样的构建单元，其具有用来改善溶解性、帮助检测的官能团；用于后期细化壳体的反应性官能团；以及催化剂等。可以在嵌套胶囊的第一和/或第二胶囊上提供这种官能团。

[0153] 在一个实施方式中，嵌套胶囊的外壳，如第二胶囊，可以提供有在它的外表面上用于连接嵌套胶囊至表面的官能团。

[0154] 胶囊壳体是稳定的且可以在无壳体结构损失的情况下存储。因此，壳体的完整性允许胶囊用作封装剂的储存容器。本发明的胶囊是热稳定的且已知壳体在至少高达50℃下保持它的完整性，且对于某些复合物更高。本发明的胶囊在减压下(即，在低于环境压力下)也是稳定的。已知胶囊壳体在低至至少20Pa下保持它的完整性。

[0155] 本发明的胶囊具有长保质期。本发明人已经确认，保持结构完整性持续至少10个

月。

[0156] 壳体的结构完整性部分地是由于葫芦脲客体-主体复合物的强度，其更详细地描述于下文。

[0157] 本发明的嵌套胶囊的描述参考容纳第一胶囊的第二胶囊。如以上所解释的，在进一步的实施方式中，嵌套胶囊可以提供有容纳一个或多个第二胶囊的第三胶囊，以及类似地可以提供第四和进一步的胶囊，每个胶囊容纳一个或多个较低代的胶囊。视情况，第二胶囊和第一胶囊之间的关系的参考可以应用至第三胶囊和第二胶囊之间以及第四胶囊和第三胶囊之间的关系，依此类推。

[0158] 将要了解的是，本发明的嵌套胶囊可以在胶囊内具有多系列胶囊。本发明的描述参考在第二胶囊中提供第一胶囊的基础嵌套胶囊。本发明的嵌套胶囊延伸至在胶囊内具有例如3、4、5、10、20或更多代胶囊的嵌套胶囊。

[0159] 以上提到第一和第二胶囊可以在某些方面不同。存在于第一和第二胶囊的壳体中的构建单元可以不同。当第一和第二壳体各自包含聚合物分子构建单元时，聚合物可以不同。

[0160] 在一个实施方式中，第一和第二胶囊中的一个的壳体包含带正电的基团，且第一和第二胶囊中的另一壳体包含带负电的基团。因此，视情况可以将壳体视为具有正电荷或负电荷。壳体的电荷可以由存在于构成壳体和/或客体分子(且不是主体)的构建单元上的基团提供。在一个实施方式中，壳体的电荷由聚合物分子构建单元提供。因此，聚合物分子可以包含带正电的基团或带负电的基团。本案中的工作实施例表明在胶囊壳体形成中具有带正电和带负电基团的聚合物分子的使用。例如，聚合物RC-PVA-Rhod-MV在甲基紫精(methyl viologen)和若丹明基团上携带正电荷。聚合物PHEAm-FITC-Azo在荧光素部分上携带负电荷。

[0161] 复合物

[0162] 每个胶囊壳体包含通过超分子束缚(supramolecular handcuff)保持在一起的网络。形成这种超分子束缚的复合物是基于主体，如葫芦脲，其集结(host)一个客体(二元复合物)或两个客体(三元复合物)。主体形成与每个客体的非共价键。本发明人已经证实主体-客体复合物在温和条件下易于形成且提供构建单元之间的强非共价连接。非共价复合物的形成容忍在构建单元内的许多官能团。本发明人之一已表明可以使用葫芦脲束缚来制备聚合物网络。然而，到目前为止，还未描述使用主体(如葫芦脲)来形成精确的聚合物结构(如嵌套胶囊)。

[0163] 在一个实施方式中，胶囊的壳体是具有多种复合物的网络，其中，每种复合物包含集结第一客体分子和第二客体分子的主体。第一和第二客体分子共价连接至第一构建单元，或共价连接至第一构建单元和第二构建单元。

[0164] 当复合物在葫芦脲腔体内包含两个客体时，对于该复合物的缔合常数K_a是至少10^3M^{-2}、至少10^4M^{-2}、至少10^5M^{-2}、至少10^6M^{-2}、至少10^7M^{-2}、至少10^8M^{-2}、至少10^9M^{-2}、至少$10^{10}M^{-2}$、至少$10^{11}M^{-2}$、或$10^{12}M^{-2}$。

[0165] 当主体非共价容纳两个客体分子时，客体分子可以相同或它们可以不同。能够集结两个客体分子的主体还可以与单个客体形成稳定的二元复合物。认为三元客体-主体复合物的形成是借助于中间体二元复合物来进行。在壳体内，可以存在客体分子和主体之间

形成的二元复合物。二元复合物可视为部分形成的三元复合物，其还未与另一客体分子形成非共价键。

[0166] 在一个实施方式中，壳体是具有多种复合物的网络，其中，每种复合物包含集结一个客体分子的主体，且每个主体共价连接至至少另一个主体。客体分子共价连接于第一构建单元，或共价连接于第一构建单元和第二构建单元。

[0167] 当复合物在葫芦脲腔体内包含一个客体时，对于该复合物的缔合常数K_a是至少10^3M^{-1}、至少10^4M^{-1}、至少10^5M^{-1}、至少10^6M^{-1}、至少10^7M^{-1}、至少10^8M^{-1}、至少10^9M^{-1}、至少$10^{10}M^{-1}$、至少$10^{11}M^{-1}$、或至少$10^{12}M^{-1}$。

[0168] 在一个实施方式中，客体是能够形成复合物的化合物，该复合物具有10^4至10^7M^{-1}的缔合常数。

[0169] 复合物的形成是可逆的。响应于外部刺激，包括，例如，竞争客体化合物，可以发生复合物的解复合作用以分离一个或多个客体。可以诱导这种解复合作用以在胶囊中提供另外的或较大的孔，封装材料可以通过这些孔。

[0170] 如以上所提到的，相对于胶囊壳体，主体与一个或两个客体的复合物是连接和/或互连构建单元以形成材料的超分子网络的非共价连接。如对壳体所解释的，复合物在环境温度下通常是长时期稳定的，且在减压下不分离。

[0171] 壳体可以包含以上所描述的二元和三元复合物的混合物。第一和第二胶囊可以利用不同的复合物，或它们可以利用相同的复合物。

[0172] 网络

[0173] 形成超分子复合物用来连接和/或互连构建单元，从而形成材料的网络。这是胶囊壳体。

[0174] 可以在壳体中使用两种类型的网络。第一类型是基于多个三元复合物的形成，每个复合物包含主体与第一客体分子和第二客体分子。第二类型是基于多个二元复合物的形成，每个复合物包含主体与第一客体分子。在该第二类型中，每个主体共价连接至至少另一个主体。这些类型的网络可以与壳体组合。

[0175] 当构建单元提供有多个客体分子时，所有的客体分子不必都加入与主体的复合物。当网络基于三元结构之间的连接时，构建单元的客体分子可以在与主体的二元复合物中。可以将二元复合物视为部分形成的三元复合物，其还未与进一步的客体分子组合生成三元形式。

[0176] 在整个描述中，提及了构建单元、第一构建单元和第二构建单元。应当理解的是，提及这些是提及单独的分子、颗粒、聚合物等(其是构建单元)的集合。当提及单独的构建单元分子、颗粒等时，术语单个用来提及构建单元，例如单个第一构建单元。

[0177] 以下描述的网络是基本网络，其可由描述的组合物得到。应当理解的是，本发明延伸至更复杂的网络，其可由包含进一步的构建单元的组合物得到。

[0178] 三元复合物的网络

[0179] 该网络可由第一客体分子和第二客体分子以及主体的组装得到。如以下所描述的，客体分子可以提供在一个或两个(或更多)构建单元上。

[0180] 在一个实施方式中，网络由包含主体、共价连接至多个第一客体分子的第一构建单元和共价连接至多个第二客体分子的第二构建单元的组合物的复合可得到或得到，其

中，第一客体分子和第二客体分子与主体一起适用于形成三元客体-主体复合物。

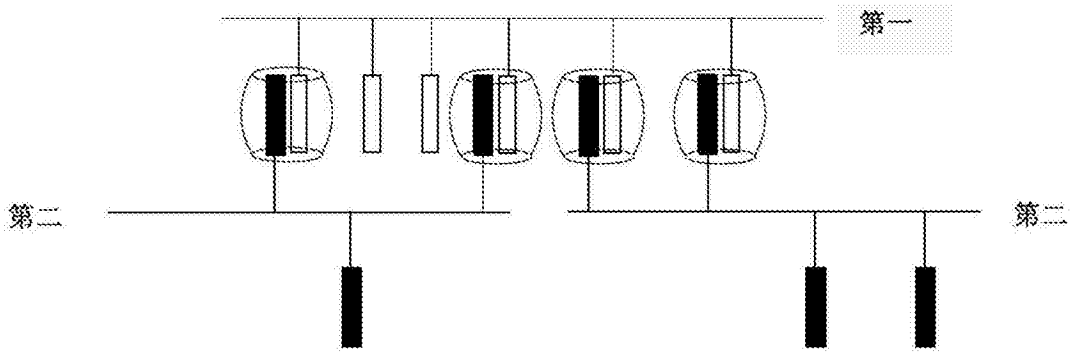
[0181] 三元复合物用于非共价连接第一和第二构建单元。单个第一构建单元可以形成至多个第二构建单元的多个非共价连接。类似地，单个第二构建单元可以形成至多个第一构建单元的多个非共价连接。以这种方式，证实了材料的网络。

[0182] 应当注意的是，在一些实施方式中，第一和第二客体分子可以相同。因此，第一和第二构建单元可以在它们的组成上不同。在一些实施方式中，第一和第二构建单元可以相同。在这种情况下，第一和第二客体分子不同。

[0183] 以下示出的是在主体、单个第一构建单元和两个单个第二构建单元之间形成的基本网络的示意性结构。在该文本包含的示意图中，将客体分子描绘为共价连接(垂直线)至构建单元(水平线)的矩形。垂直线可以描绘至构建单元的直接共价键或连接基(linker)。如本文所描述的，构建单元可以是聚合物分子、颗粒等。

[0184] 在以下示意图中，第一构建单元的第一客体分子(没有阴影的矩形)中的一些与主体(圆筒，barrel)和第二构建单元的第二客体分子(阴影矩形)复合。

[0185]



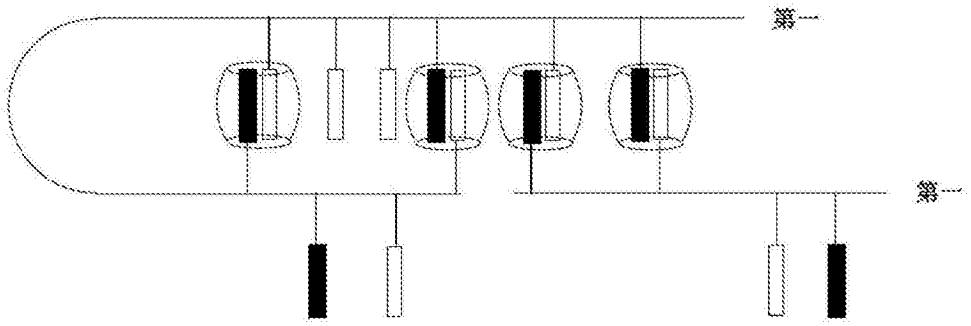
[0186] 清楚的是，不是所有存在的客体分子都加入最终网络中的复合物中。第一和第二构建单元中的每个可以分别与其他第二和第一构建单元形成复合物。为了容易理解，给客体分子涂上阴影。然而，如本文所解释的，第一和第二构建单元的客体分子可以相同。

[0187] 在一个可替代的实施方式中，网络由包含主体和共价连接至多个第一客体分子和多个第二客体分子的第一构建单元的组合物的复合可得到或得到，其中，第一和第二客体分子与主体一起适用于形成三元客体-主体复合物。

[0188] 三元复合物用于非共价连接和/或互连第一构建单元。单个第一构建单元可以形成至多个其他第一构建单元的多个非共价连接。另外地，或可替代地，单个第一构建单元可以形成与自身的多个非共价互连，从而交联单个第一构建单元。

[0189] 如之前，第一和第二客体分子可以相同。

[0190] 以下示出的是形成在主体和每个都具有多个第一和第二客体分子的两个单个第一构建单元之间的基本网络的示意性结构。第一构建单元的一些第一客体分子(没有阴影的矩形)与主体(圆筒)和另一第一构建单元的第二客体分子(阴影矩形)复合。从示出的网络可以看出，第一构建单元可以形成分子内复合物，从而交联单个第一构建单元。

[0191] 

[0192] 清楚的是，不需要存在的所有客体分子都加入最终网络中的复合物。第一构建单元中的每个可以与其他第一构建单元形成复合物，或与相同构建单元的其他部分形成复合物。如本文所解释的，第一和第二客体分子可以相同。

[0193] 可选地，组合物进一步包含共价连接至一个或多个第三客体分子、一个或多个第四客体分子或两者的第二构建单元，其中，第三和第四分子与主体一起适用于形成三元客体-主体复合物，或第一和第四客体分子与主体一起适用于形成三元客体-主体复合物，或第二和第三客体分子与主体一起适用于形成三元客体-主体复合物。

[0194] 当第二构建单元提供有多个第三和第四客体分子时，三元复合物用于非共价连接和/或互连第二构建单元。单个第二构建单元可以形成至多个其他第二构建单元的多个非共价连接。另外地，或可替代地，单个第二构建单元可以与自身形成一个或多个非共价互连，从而交联单个第二构建单元。

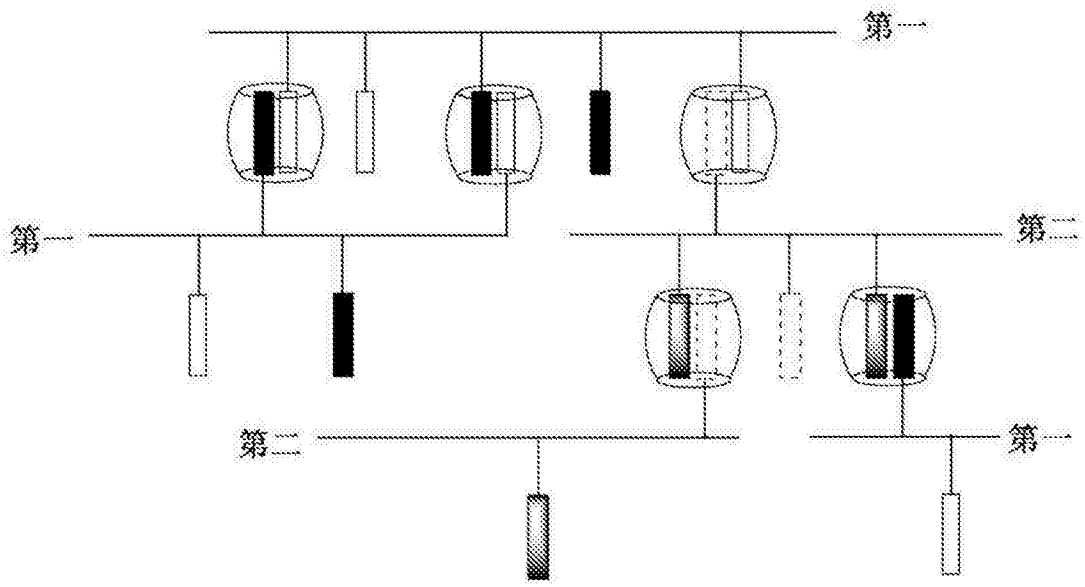
[0195] 第三和第四客体分子可以适用于形成与第一构建单元的第一和第二客体分子的复合物。在一个实施方式中，第一和第三客体分子相同。在一个实施方式中，第二和第四客体分子相同。此处，例如通过第一和第四客体分子的复合和/或第二和第三客体分子的复合，三元复合物用于非共价连接第一和第二构建单元。

[0196] 因此，单个第一构建单元可以形成至多个第二构建单元的多个非共价连接。类似地，单个第二构建单元可以形成至多个第一构建单元的多个非共价连接。以这种方式，构建了材料的网络。构建单元还可以形成之前所描述的分子间非共价键。

[0197] 当第二构建单元共价连接至一个或多个第三客体分子或一个或多个第四客体分子时，第一和第四分子与主体一起适用于形成三元客体-主体复合物，以及第二和第三分子与主体一起适用于形成三元客体-主体复合物。因此，三元复合物用于非共价连接第二构建单元至第一构建单元。

[0198] 以下示出的是形成在主体、每个都具有多个第一和第二客体分子的三个单个第一构建单元、以及每个都具有多个第三和第四客体分子的两个第二构建单元之间的基本网络的示意性结构。第一构建单元的一些第一客体分子(没有阴影的矩形)与主体(圆筒)和另一第一构建单元的第二客体分子(阴影矩形)复合。第二构建单元的一些第三客体分子(部分阴影的矩形)与主体(圆筒)和另一第二构建单元的第四客体分子(虚线矩形)复合。第一构建单元的第一客体分子与主体和第二构建单元的第四客体分子(虚线矩形)复合。第一构建单元的第二客体分子与主体和第二构建单元的第三客体分子复合。

[0199]

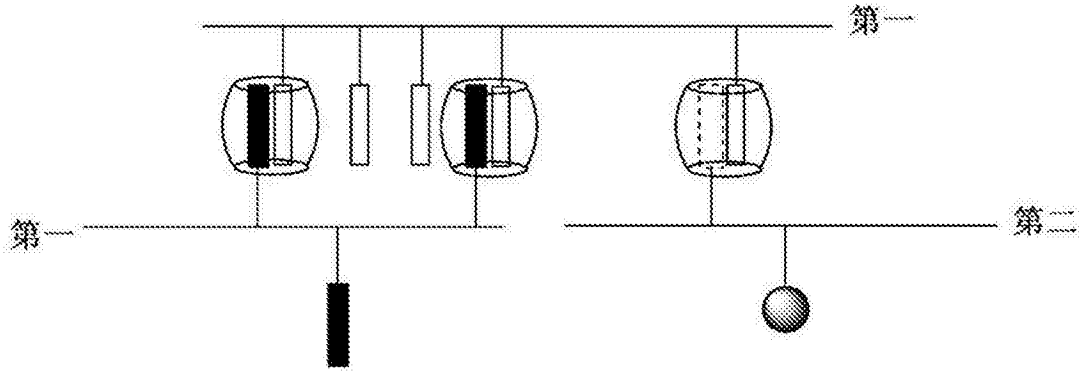


[0200] 第一和第三客体分子可以相同。第二和第四客体分子可以相同。

[0201] 第二构建单元可以共价连接至一个客体分子(其可以是第三或第四客体分子)。在该实施方式中,第二构建单元不能形成至其他构建单元的多个连接。这样,构建单元将不会有助于形成网络内的交联。然而,可以提供第二构建单元,以将第二构建单元具有的特定物理或化学特征引入至网络。例如,第二构建单元可以包含可检测标记或官能团,如增溶基团(solubilising group)。因此,结合第二构建单元至网络允许对整个网络的物理或化学特征的改性。

[0202] 以下示出的是形成在葫芦脲、每个都具有多个第一和第二客体分子的两个单个第一构建单元之间,并且还包含单个第二构建单元和可检测标记的基本网络的示意性结构,该第二构建单元共价连接至第四客体分子。第一构建单元的一些第一客体分子(没有阴影的矩形)与葫芦脲主体(圆筒)和另一第一构建单元的第二客体分子(阴影矩形)复合。第一构建单元的第一客体分子与葫芦脲主体和第四客体分子复合。可以提供可检测标记(部分阴影的圆形),以允许识别得到的网络。

[0203]



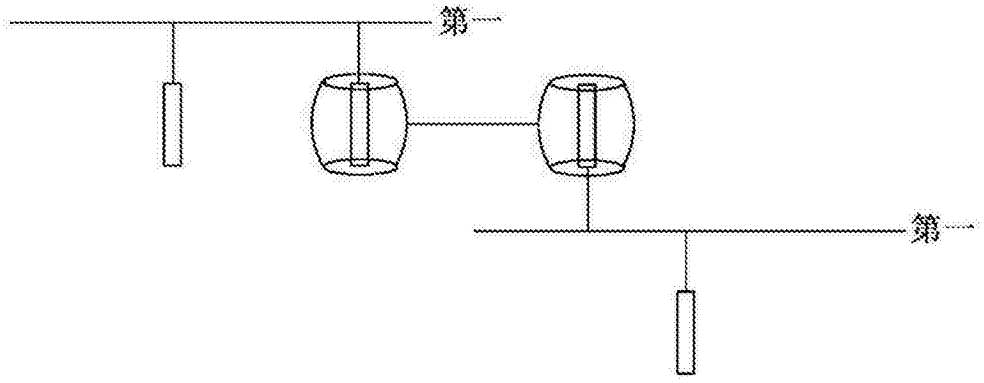
[0204] 基于多个共价连接的主体的二元复合物的网络

[0205] 该网络可由第一客体分子与主体的组装得到,该主体共价连接至一个或多个其他主体。可以在以上所描述的一个或两个(或多个)构建单元上提供客体分子。

[0206] 共价连接的主体用于通过形成在每个共价连接的主体内的多个复合物连接构建单元分子。

[0207] 以下示出的是形成在多个共价连接的主体和每个都具有多个第一客体分子的两个单个第一构建单元之间的基本网络的示意性结构。单个第一构建单元的每个的一些第一客体分子(没有阴影的矩形)与葫芦脲主体(圆筒)二元复合。连接主体,从而形成第一构建单元的每个之间的连接。

[0208]



[0209] 清楚的是,不需要存在的所有客体分子加入最终网络中的复合物。单个第一构建单元中的每个可以分别与其他第一构建单元形成复合物,或可以与相同构建单元的另一部分形成分子内交联。如本文所解释的,第一和第二构建单元的客体分子可以相同。在以上示意图中,第一构建单元中的一个可以被共价连接至第二客体分子的第二构建单元取代。第二客体分子是能够与主体形成二元复合物的分子。第二客体分子可以与第一客体分子相同。

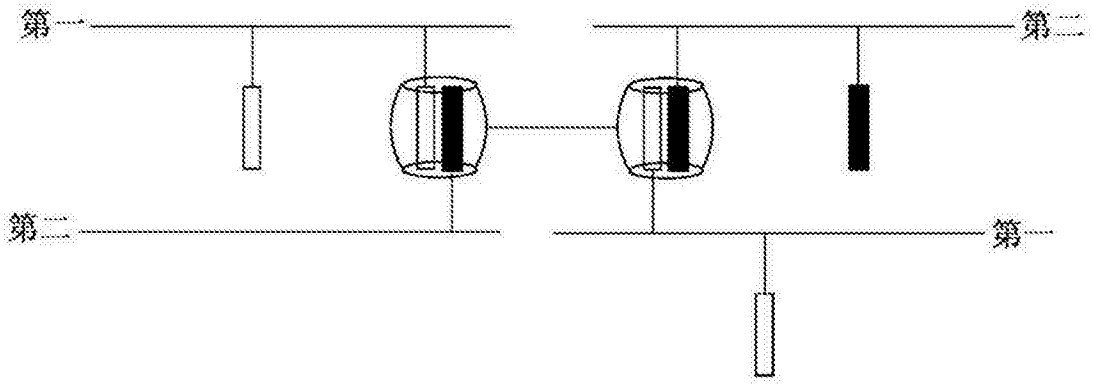
[0210] 在示意图中,示出两个主体连接在一起。本发明涵盖多于两个主体连接在一起的体系的用途。例如,多个主体可以悬垂(pendant)于聚合物分子。

[0211] 基于多个共价连接的主体的三元复合物的网络

[0212] 由以上网络的描述将清楚的是,多个共价连接的主体中的每个主体可以适用于形成三元复合物。因此,取代描述的用于三元复合物网络的主体,可以使用多个共价连接的主体。

[0213] 以下示出的是形成在多个共价连接的主体、每个都具有多个第一客体分子的两个单个第一构建单元、以及每个都具有多个第二客体分子的两个单个第二构建单元之间的基本网络的结构示意图。第一构建单元的一些第一客体分子(没有阴影的矩形)与主体(圆筒)和第二构建单元的第二客体分子(阴影矩形)三元复合。连接主体,从而形成第一和第二构建单元的每个之间的连接。

[0214]



[0215] 如之前,第一和第二客体分子可以相同。第一和第二构建单元中的每个可以分别

与其他第二和第一构建单元形成复合物。其他排列(变换,permutation)是可能的,例如,多个共价连接的主体具有多于两个主体。

[0216] 其他网络

[0217] 以上描述的是由描述的组合物得到或可得到的本发明的基本网络。本领域的技术人员将显而易见的是,描述的组合物可以包含进一步的构建单元,例如第三和第四构建单元,每个连接至一个或多个客体分子。本发明还包括壳体包含以上描述的网络中的任一种的混合物的胶囊。视情况,这可由包含适当选择的主体、共价连接的主体、第一构建单元和第二构建单元的组合物得到。

[0218] 本发明还涉及具有壳体的胶囊,该壳体是包含不同主体的网络。可以选择不同的主体,以得到基于三元和二元复合物的网络。可以选择不同的主体,以生成由针对不同客体分子的每个主体的选择性复合得到的网络,该不同的客体分子可以存在于相同或不同的构建单元上。

[0219] 复合

[0220] 在一个实施方式中,壳体可由(a)包含主体和(1)或(2)的组合物;或(b)包含多个共价连接的主体和(1)、(2)或(3)的组合物的复合得到。

[0221] 在一个实施方式中,壳体可由包含主体和(1)或(2)的组合物的复合得到。

[0222] 在一个实施方式中,壳体可由包含主体和(1)的组合物的复合得到。

[0223] 在一个实施方式中,嵌套胶囊中的每个胶囊的壳体可由包含主体和(1)或(2)的组合物的复合得到。

[0224] 在一个实施方式中,嵌套胶囊中的第一或第二胶囊中的一个的壳体可由包含主体和(1)的组合物的复合得到,且嵌套胶囊中的第一或第二胶囊中的另一个的壳体可由包含主体和(2)的组合物的复合得到。

[0225] (1)包含共价连接至多个第一客体分子的第一构建单元和共价连接至多个第二客体分子的第二构建单元,其中,第一客体分子和第二客体分子与主体一起适用于形成三元客体-主体复合物。

[0226] (2)包含共价连接至多个第一客体分子和多个第二客体分子的第一构建单元,其中,第一和第二客体分子与所述主体一起适用于形成三元客体-主体复合物。可选地,该组合物进一步包含共价连接至一个或多个第三客体分子、一个或多个第四客体分子或两者的第二构建单元,其中,第三和第四分子与所述主体一起适用于形成三元客体-主体复合物,和/或所述第一和第四分子与所述主体一起适用于形成三元客体-主体复合物,和/或所述第二和第三分子与所述主体一起适用于形成三元客体-主体复合物;

[0227] (3)包含共价连接至多个第一客体分子的第一构建单元,其中,所述第一客体分子与所述主体一起适用于形成二元客体-主体复合物。可选地,该组合物进一步包含共价连接至一个或多个第二客体分子的第二构建单元,其中,第二客体分子与主体一起适用于形成二元客体-主体复合物。

[0228] 在一个实施方式中,胶囊是微胶囊。

[0229] 在一个实施方式中,胶囊封装剂是组分。

[0230] 如以下描述了合适的主体,如葫芦脲。

[0231] 将要了解的是,第一和第二客体可以相同,其中,这种客体能够形成三元主体复合

物。

[0232] 主体

[0233] 本文描述的是具有壳体的胶囊，该壳体可由主体与共价连接至适当客体分子的构建单元的超分子复合得到。

[0234] 在一个实施方式中，主体是葫芦脲。

[0235] 替代葫芦脲客体-主体复合物或除葫芦脲客体-主体复合物之外，可以使用其他客体-主体复合物。例如，在一个中，主体选自环糊精、杯[n]芳烃、冠醚和葫芦脲，且一个或多个构建单元分别具有用于环糊精、杯[n]芳烃、冠醚或葫芦脲主体的合适的主体客体官能团。

[0236] 在一个实施方式中，主体选自环糊精、杯[n]芳烃和冠醚，且一个或多个构建单元分别具有用于环糊精、杯[n]芳烃或冠醚的合适的主体客体官能团。

[0237] 因此，本发明涵盖客体的用途，该客体能够非共价集结一个或多个客体，从而交联客体共价结合的构建单元。

[0238] 使用葫芦脲优选地由于可获得的高结合常数和通过其复合物和胶囊可组装的容易度。

[0239] 在一个实施方式中，第一和第二胶囊的网络利用非共价复合物中的相同主体。

[0240] 在一个实施方式中，第一和第二胶囊的网络利用非共价复合物中的不同主体。

[0241] 葫芦脲

[0242] 本发明提供了葫芦脲作为连接和/或交联构建单元的超分子束缚(supramolecular handcuff)的用途。葫芦脲可以用于与存在于一个或多个构建单元上的第一和第二客体分子形成三元复合物。这种复合物的形成连接单独的构建单元，从而形成材料的网络。该网络是胶囊的壳体。

[0243] 另外地，或可替代地，提供了多个共价连接的葫芦脲，且每个葫芦脲可以用于与存在于一个或多个构建单元上的客体分子形成二元复合物。通过每个共价连接的葫芦脲的二元复合物的形成从而形成材料的网络。该网络是胶囊的壳体。

[0244] 在一个实施方式中，葫芦脲能够形成三元复合物。例如，CB[8]，能够形成三元复合物。

[0245] 在一个实施方式中，葫芦脲能够形成二元复合物。例如，CB[7]，能够形成二元复合物。

[0246] 在一个实施方式中，葫芦脲能够形成三元和二元复合物。例如，CB[8]，能够形成三元或二元复合物，这取决于客体的性质。

[0247] 在一个实施方式中，葫芦脲是CB[5]、CB[6]、CB[7]、CB[8]、CB[9]、CB[10]、CB[11]或CB[12]化合物。

[0248] 在一个实施方式中，葫芦脲是CB[6]、CB[7]、或CB[8]化合物。

[0249] 在一个实施方式中，葫芦脲是CB[8]化合物。

[0250] 在一个实施方式中，提及葫芦脲化合物是提及其变体和衍生物。

[0251] 葫芦脲化合物在它们的水溶解度上不同。胶囊制备的方法可以适合(调整)于考虑到这种溶解性(如以后所描述的)。因此，葫芦脲化合物的选择并不受限于它的水溶度。

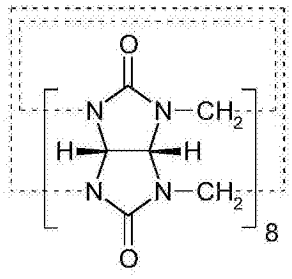
[0252] 在一个实施方式中，葫芦脲化合物具有至少0.01mg/mL、至少0.02mg/mL、至少

0.05mg/mL、或至少0.10mg/mL的溶解度。

[0253] 在一个实施方式中，溶解度是指水溶解度(即水相)。

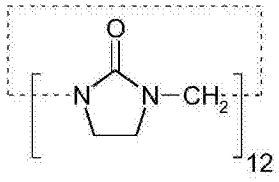
[0254] 在一个实施方式中，溶解度是指在水不混溶相，如油相或有机相中的溶解度。

[0255] 葫芦[8]脲(CB[8]；CAS 259886-51-6)是圆筒形容器分子(container molecule)，其具有八个重复甘脲单元和479A^{3}的内腔尺寸(参见以下结构)。CB[8]容易使用标准技术合成并且是可商购的(例如，Sigma-Aldrich，MO USA)。

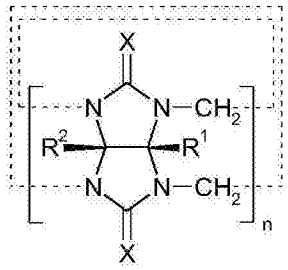
[0256] 

[0257] 在本发明的其他方面，提供了CB[8]变体，并用于本文描述的方法。

[0258] CB[8]的变体可以包含具有结构上类似于甘脲的一个或多个重复单元的结构。重复单元可以包括乙脲单元。当所有单元是乙脲单元时，变体是半葫芦脲(semicucurbituril)。变体可以是半葫芦[12]脲(以下示出，还参见Lagona et al.Angew.Chem.Int.Ed.2005,44,4844)。

[0259] 

[0260] 在本发明的其他方面，提供了葫芦脲衍生物并用于本文描述的方法。葫芦脲的衍生物是具有一个、两个、三个、四个或更多取代的甘脲单元的结构。取代的葫芦脲化合物可以由以下结构来表示：

[0261] 

[0262] 其中：

[0263] n是至少5的整数；

[0264] 以及对于每个甘脲单元

[0265] 每个X是O、S或NR^3，以及

[0266] -R^{1}和-R^{2}各自独立地选自-H和以下可选取代的基团：-R^3、-OH、-OR^3、-COOH、-COOR^3、-NH$_2$、-NHR^{3}和-N(R^3)$_2$，其中，-R^{3}独立地选自C$_{1-20}$烷基、C$_{6-20}$碳芳基(C$_{6-20}$carboaryl)和C$_{5-20}$杂芳基，或其中，-R^{1}和/或-R^{2}是-N(R^3)$_2$，两个-R^{3}一起形成C$_{5-7}$杂环；或-R^{1}和-R^{2}一起是与尿嘧啶框架(frame)一起形成C$_{6-8}$碳环的C$_{4-6}$亚烷基。

[0267] 在一个实施方式中，甘脲单元中的一个是取代的甘脲单元。因此，-R^{1}和-R^{2}各自独

立地是对于n-1个甘脲单元的-H。

[0268] 在一个实施方式中，n是5、6、7、8、9、10、11或12。

[0269] 在一个实施方式中，n是5、6、7、8、10或12。

[0270] 在一个实施方式中，n是8。

[0271] 在一个实施方式中，每个X是O。

[0272] 在一个实施方式中，每个X是S。

[0273] 在一个实施方式中，R^1和R^2各自独立地是H。

[0274] 在一个实施方式中，对于每个单元，R^1和R^2中的一个是H且另一个独立地选自-H和以下可选取代的基团：$-R^3$、-OH、$-OR^3$、-COOH、$-COOR^3$、$-NH_2$、$-NHR^3$和$-N(R^3)_2$。在一个实施方式中，对于一个单元，R^1和R^2中的一个是H且另一个独立地选自-H和以下可选取代的基团：$-R^3$、-OH、$-OR^3$、-COOH、$-COOR^3$、$-NH_2$、$-NHR^3$和$-N(R^3)_2$。在该实施方式中，剩余的甘脲单元使得R^1和R^2各自独立地是H。

[0275] 优选地，$-R^3$是C_{1-20}烷基，最优选地是C_{1-6}烷基。C_{1-20}烷基基团可以是线性(直链，linear)和/或饱和的。每个基团$-R^3$可以独立地是未取代的或取代的。优选的取代基选自：$-R^4$、-OH、$-OR^4$、-SH、$-SR^4$、-COOH、$-COOR^4$、$-NH_2$、$-NHR^4$和$-N(R^4)_2$，其中，$-R^4$选自C_{1-20}烷基、C_{6-20}碳芳基和C_{5-20}杂芳基。取代基可以独立地选自-COOH和$-COOR^4$。

[0276] 在一些实施方式中，$-R^4$与$-R^3$不同。在一些实施方式中，$-R^4$优选地是未取代的。

[0277] 当$-R^1$和/或$-R^2$是$-OR^3$、$-NHR^3$或$-N(R^3)_2$时，那么$-R^3$优选地是C_{1-6}烷基。在一些实施方式中，$-R^3$被取代基$-OR^4$、$-NHR^4$或$-N(R^4)_2$取代。每个$-R^4$是C_{1-6}烷基且自身优选地是取代的。

[0278] 在本发明的一些实施方式中，提供了多个共价连接的葫芦脲的用途。这种共价连接的葫芦脲适用于形成网络，该网络基于葫芦脲与构建单元的客体分子的复合。形成的复合物可以是三元或二元复合物。

[0279] 经由连接基，其是在葫芦脲中的甘脲单元的一个处在位置R^1或R^2处的取代基，如在以上所示结构中表示的，可以将葫芦脲共价连接至另一个葫芦脲。对于在葫芦脲之间的共价连接，并没有特别的限制。连接基可以为以下形式：简单的亚烷基、聚氧化烯(polyoxyalkylene)基团或聚合物，如本文描述的用于构建单元的聚合物分子。当连接基是聚合物分子时，葫芦脲可以悬垂于该聚合物。

[0280] 葫芦脲客体

[0281] 如以上所提到的，葫芦脲客体是能够与葫芦脲形成客体-主体复合物的化合物。因此，术语复合是指建立客体-主体复合物。

[0282] 在本发明的一些实施方式中，客体-主体复合物是包含葫芦脲主体以及第一客体分子和第二分子的三元复合物。典型地，这种复合物是基于CB[8]及其变体和衍生物。

[0283] 在本发明的一些实施方式中，客体-主体复合物是包含葫芦脲主体和第一客体分子的二元复合物。典型地，这种复合物是基于CB[5]或CB[7]及它们的变体和衍生物。在本发明中，二元复合物可由多个共价连接的葫芦脲得到。CB[8]及其变体和衍生物也可以形成二元复合物。

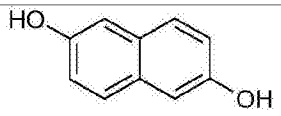
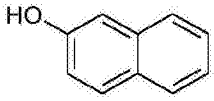
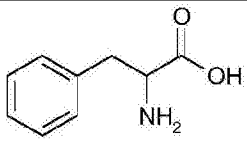
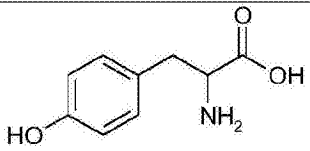
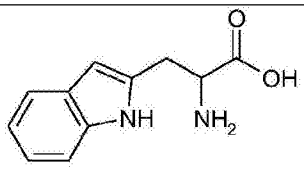
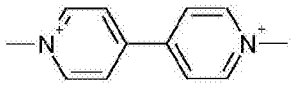
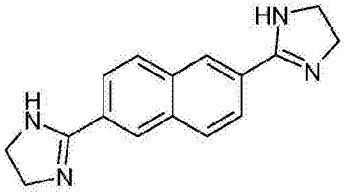
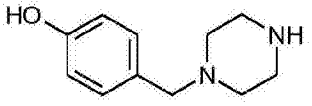
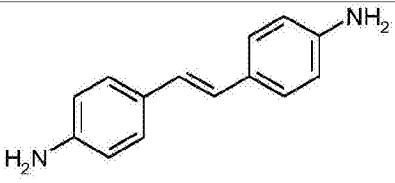
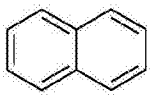
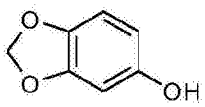
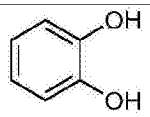
[0284] 原则上，具有合适的结合亲和力的任何化合物可以用于本发明的方法中。可以基于被认为与葫芦脲的腔体相互作用的部分的大小选择使用的化合物。这些部分的大小可以足够大以容许仅与较大葫芦脲形式复合。

[0285] 葫芦脲客体分子是本领域中众所周知的。使用的客体化合物的实例包括在WO 2009/071899、Jiao等人(Jiao et al.Org.Lett.2011,13,3044)、Jiao等人(Jiao et al.J.Am.Chem.Soc.2010,132,15734)和Rauwald等人(Rauwald et al.J.Phys.Chem.2010,114,8606)中描述的那些。

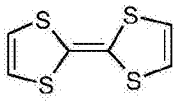
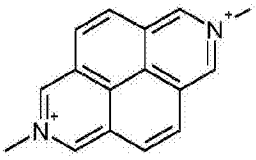
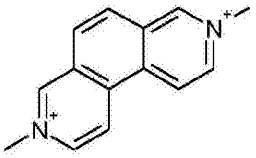
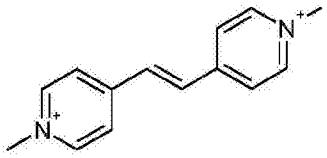
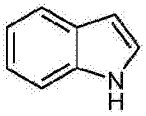
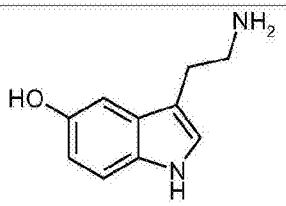
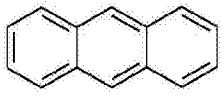
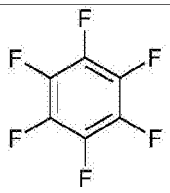
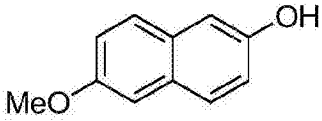
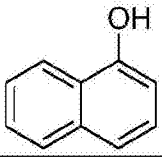
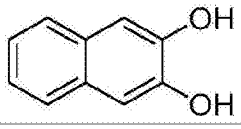
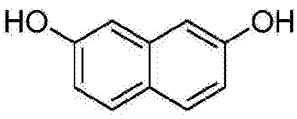
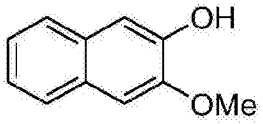
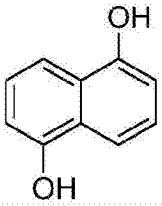
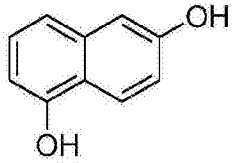
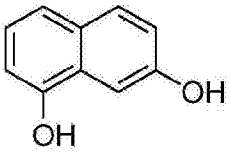
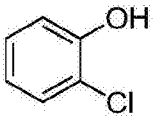
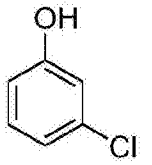
[0286] 以下描述的是适用于形成胶囊壳体的客体分子。利用标准合成技术,可以将这种客体分子连接至构建单元。

[0287] 葫芦脲客体分子可以衍生自、或包含下表的结构:

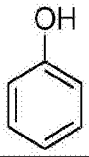
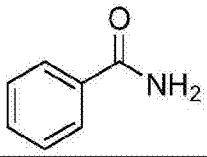
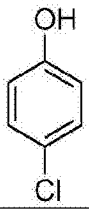
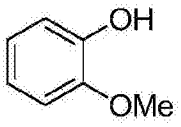
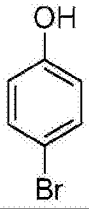
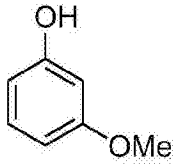
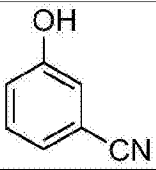
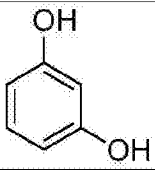
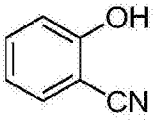
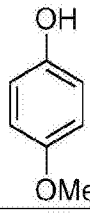
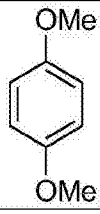
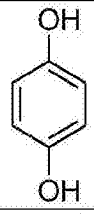
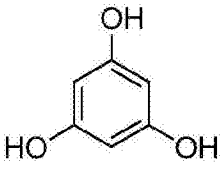
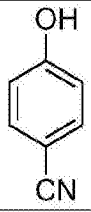
[0288]

客体分子			
A1		A2	
客体分子			
A3		A4	
A5		B1	
A6		A7	
A8		A9	
A10		A11	

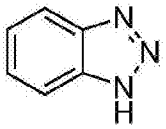
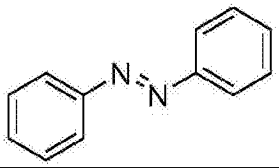
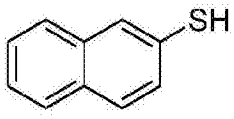
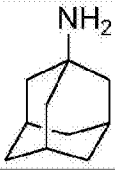
[0289]

A12		B2	
B3		B4	
A13		A14	
A15		A16	
客体分子			
A17		A18	
A19		A20	
A21		A22	
A23		A24	
A25		A26	

[0290]

A27		A28	
A29		A30	
A31		A32	
A33		A34	
客体分子			
A35		A36	
A37		A38	
A39		A40	
A41		A42	

[0291]

A43		A44	
A45		A46	

[0292] 在适当情况下，其中，结构可以是盐，包括质子化形式。在一个实施方式中，客体分子是用于CB[8]的客体分子。

[0293] 在一个实施方式中，客体分子是、或源自、或包含上表中的结构A1-A43、A46或B1-B4。

[0294] 在一个实施方式中，客体分子是、或源自、或包含上表中的结构A1、A2、或A13。

[0295] 在一个实施方式中，客体分子是、或源自、或包含结构B1。

[0296] 另外地，客体分子是或源自、或包含金刚烷、二茂铁或环辛烷(包括二环[2.2.2]辛烷)。这些由Moghaddam等人描述(参见J.Am.Chem.Soc.2011,133,3570)。

[0297] 在一些实施方式中，第一和第二客体分子形成对，其可以在葫芦脲的腔体中相互作用以形成稳定的三元主体-客体复合物。可以采用适合在葫芦脲的腔体内的任何客体对。在一些实施方式中，客体分子对可以形成电荷转移对，其包含富电子和缺电子(贫电子)化合物。在CT对中，第一和第二客体分子中的一个作为电子受体而另一个则作为电子供体。例如，第一客体分子可以是缺电子分子，其作为电子受体，而第二客体分子可以是富电子分子，其作为电子供体，或反之亦然。在一个实施方式中，葫芦脲是CB[8]。

[0298] 合适的电子受体包括4,4'-二吡啶衍生物，例如二甲基二吡啶鎓基乙烯(N,N'-dimethyldipyridyliumylethylene)，和其他相关受体，如基于二氮杂芘和二氮杂菲的那些。紫精化合物，包括烷基紫精，特别适用于本发明。烷基紫精化合物的实例包括N,N'-二甲基-4,4'-二吡啶鎓盐(也称为Paraquat)。

[0299] 合适的电子供体包括富电子芳香族分子，例如1,2-二羟基苯、1,3-二羟基苯、1,4-二羟基苯、四硫富瓦烯(tetrathiafulvalene)、萘如2,6-二羟基萘和2-萘酚、吲哚和芝麻酚(3,4-亚甲基二氧基苯酚)。多环芳香族化合物通常可以用作本发明的合适电子供体。这种化合物的实例包括蒽和并四苯(naphthacene)。

[0300] 氨基酸，如色氨酸、酪氨酸和苯丙氨酸，可以适合作为电子供体使用。可以使用在它们的末端包含这些氨基酸的肽序列。例如，可以使用包含氨基酸序列N-WGG-C、N-GGW-C或N-GWG-C的供体。

[0301] 在一些实施方式中，客体分子是一对化合物，例如第一客体分子和第二客体分子，其中，该对中的一个是A化合物，如在上表中所列出的(例如，A1、A2、A3等)，而该对中的另一个是B化合物，如在上表中所列出的(例如，B1、B2、B3等)。在一个实施方式中，A化合物选自A1-A43和A46。在一个实施方式中，B化合物是B1。

[0302] 其他合适的客体分子包括肽如WGG(Bush,M.E.et al J.Am.Chem.Soc.2005,127,

14511-14517)。

[0303] 富电子客体分子可以与任何缺电子CB[8]客体分子配对。如本文所描述的使用的客体分子的合适对，例如第一和第二客体分子的实例可以包括：

[0304] 紫精和萘酚；

[0305] 紫精和二羟基苯；

[0306] 紫精和四硫富瓦烯；

[0307] 紫精和吲哚；

[0308] 甲基紫精和萘酚；

[0309] 甲基紫精和二羟基苯；

[0310] 甲基紫精和四硫富瓦烯；

[0311] 甲基紫精和吲哚；

[0312] N,N'-二甲基二吡啶鎓基乙烯和萘酚；

[0313] N,N'-二甲基二吡啶鎓基乙烯和二羟基苯；

[0314] N,N'-二甲基二吡啶鎓基乙烯和四硫富瓦烯；

[0315] N,N'-二甲基二吡啶鎓基乙烯和吲哚；

[0316] 2,7-二甲基二氮杂芘鎓(2,7-dimethyldiazapyrenium)和萘酚；

[0317] 2,7-二甲基二氮杂芘鎓和二羟基苯；

[0318] 2,7-二甲基二氮杂芘鎓和四硫富瓦烯；以及

[0319] 2,7-二甲基二氮杂芘鎓和吲哚。

[0320] 具体地，如本文所描述的使用的合适的客体分子对可以包括2-萘酚和甲基紫精、2,6-二羟基萘和甲基紫精以及四硫富瓦烯和甲基紫精。

[0321] 在一个实施方式中，客体对是2-萘酚和甲基紫精。

[0322] 在一个实施方式中，客体对是指适用于与CB[8]形成三元复合物的一对客体分子。

[0323] 在一个实施方式中，客体分子优选地是离子液体。典型地，这种客体适用于与CB[7]形成复合物。然而，它们还可以与CB[8]形成复合物，要么以二元复合物形式、要么与另一种小客体分子或溶剂一起以三元复合物形式(参见Jiao et al.Org.Lett.2011,13,3044)。

[0324] 离子液体典型地包含阳离子有机氮杂环，其可以是芳香族氮杂环(杂芳基)或非芳香族氮杂环。离子液体还典型地包含阳离子有机氮杂环的抗衡阴离子(counter-anion)。氮杂芳基基团优选地是氮C_{5-10}杂芳基基团，最优选地是氮C_{5-6}杂芳基基团，其中，下标是指一个环或多个环中的原子总数，包括碳和氮原子。非芳香族氮杂环优选地是氮C_{5-6}杂环，其中，下标是指一个环或多个环中的原子总数，包括碳和氮原子。在氮杂环的环中的氮原子被季铵化。

[0325] 抗衡阴离子可以是卤化物，优选溴化物。适用的其他抗衡阴离子是导致可溶于水的复合物的那些。

[0326] 客体优选地是化合物(包括盐)，其包含选自由以下组成的列表中的以下基团中的一种：咪唑鎓部分、吡啶鎓部分、喹啉鎓部分、嘧啶鎓部分、吡咯鎓部分和季吡咯烷(quaternary pyrrolidine)部分。

[0327] 优选地，客体包含咪唑鎓部分。尤其优选的客体是1-烷基-3-烷基咪唑鎓，其中，烷

基是可选取代的。

[0328] 1-烷基-3-烷基咪唑鎓化合物，其中烷基是未取代的，尤其适用于与CB[7]形成复合物。

[0329] 1-烷基-3-烷基咪唑鎓化合物，其中烷基是未取代的，尤其适用于与CB[6]形成复合物。

[0330] 1-烷基-3-烷基咪唑鎓化合物，其中烷基是被芳基(优选萘基)取代的，尤其适用于与CB[8]形成复合物。

[0331] 1-烷基和3-烷基取代基可以相同或不同。优选地，它们不同。

[0332] 在一个实施方式中，3-烷基取代基是甲基，且优选地是未取代的。

[0333] 在一个实施方式中，1-烷基取代基是乙基或丁基，且各自优选地是未取代的。

[0334] 在一个实施方式中，可选的取代基是芳基，优选地是C_{5-10}芳基。芳基包括碳芳基和杂芳基。芳基基团包括苯基、萘基和喹啉基。

[0335] 在一个实施方式中，本文描述的烷基基团是线性烷基基团。

[0336] 每个烷基基团独立地是C_{1-6}烷基基团，优选地是C_{1-4}烷基基团。

[0337] 芳基取代基可以本身是另一个1-烷基-3-取代的-咪唑鎓部分(其中，烷基基团附接至环的3位置)。

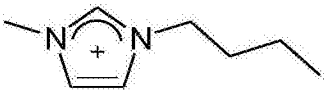
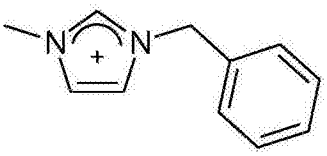
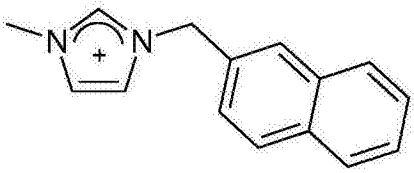
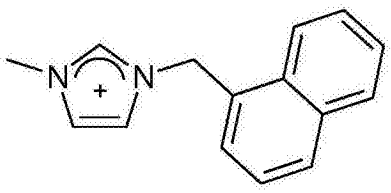
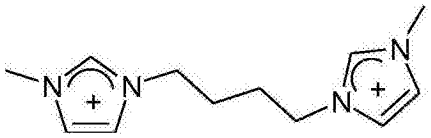
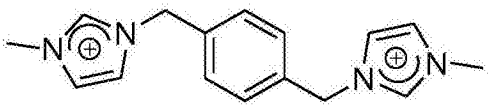
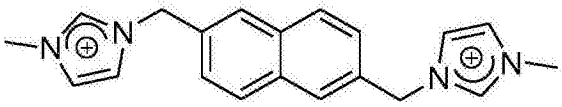
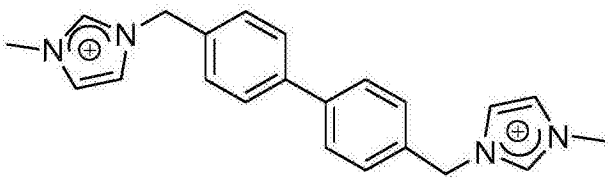
[0338] 在另一个实施方式中，化合物优选地包含吡啶鎓部分。

[0339] 以上描述的离子液体分子特别可用于形成二元客体-主体复合物。本发明还涵盖这样的复合物，其包含两个离子液体分子作为葫芦脲主体内的客体。

[0340] 葫芦脲可能够形成二元和三元复合物。例如，之前已经注意到，CB[6]化合物与短链1-烷基-3-甲基咪唑鎓客体分子形成三元复合物，而长链1-烷基-3-甲基咪唑鎓客体分子与葫芦脲主体形成二元复合物。

[0341] 用于本发明的优选客体具有形式H^+X^-，其中，H^+是以下阳离子中的一种：

[0342]

阳离子	结构
A	
B	
C	
D	
E	
F	
G	
H	
I	

[0343] 且X^-是如以上定义的合适的抗衡阴离子。优选的抗衡阴离子是卤化物阴离子，优选Br^-。

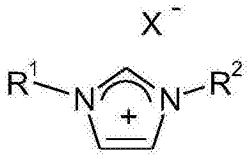
[0344] 在一个优选的实施方式中，阳离子A或阳离子B可以用于与CB[7]或CB[6]形成复合物。

[0345] 在一个优选的实施方式中，阳离子D或阳离子E可以用于与CB[8]形成复合物。

[0346] 阳离子A和B可以分别称为1-乙基-3-甲基咪唑鎓和1-丁基-3-甲基咪唑鎓。

[0347] 阳离子D和E可以称为1-萘烯基甲基-3-甲基咪唑鎓，其中，D是1-萘-2-基甲基-3-甲基咪唑鎓且E是1-萘-1-基甲基-3-甲基咪唑鎓。

[0348] 可替代地或另外地，客体化合物可以是式(I)的咪唑鎓盐：

[0349] 

[0350] 其中，X^-是抗衡阴离子；

[0351] R^1独立地选自H和饱和的C_{1-6}烷基；

[0352] R^2独立地是C_{1-10}烷基，其可以可选地包含一个或多个双键或三键，且可以可选地被选自-O-、-S-、-NH-和-B-的杂原子中断，并可以是可选取代的。

[0353] 在一个实施方式中，X^-独立地选自由Cl^-、Br^-、I^-、BF_4^-、PF_6^-、OH^-、SH^-、HSO_4^-、HCO_3^-、NTf_2、$C_2N_5O_4$、$AlCl_4^-$、Fe_3Cl_{12}、NO_3^-、$NMeS_2^-$、$MeSO_3^-$、SbF_6^-、$PrCB_{11}H_{11}^-$、$AuCl_4^-$、HF_2^-、NO_2^-、$Ag(CN)_2^-$和$NiCl_4^-$组成的组。在一个实施方式中，X^-选自Cl^-、Br^-和I^-。

[0354] 在一个实施方式中，R^1选自H和线性饱和的C_{1-6}烷基。

[0355] 在一个实施方式中，R^2是线性C_{1-10}烷基，其可以可选地包含一个或多个双键，且可以可选地被选自-O-、-S-、-NH-和-B-的杂原子中断，并可以是可选取代的。

[0356] 在一个实施方式中，R^2是线性C_{1-10}烷基，其可以可选地包含一个或多个双键，并可以是可选取代的。

[0357] 在一个实施方式中，当双键或三键存在时，它可以共轭至咪唑鎓部分。可替代地，双键或三键可以不共轭至咪唑鎓部分。

[0358] 在一个实施方式中，可选的取代基独立地选自由卤素、可选取代的C_{5-20}芳基、$-OR^3$、$-OCOR^3$、=O、$-SR^3$、=S、$-BR^3$、$-NR^3R^4$、$-NR^3COR^3$、$-N(R^3)CONR^3R^4$、$-COOR^3$、$-C(O)R^3$、$-C(=O)SR^3$、$-CONR^3R^4$、$-C(S)R^3$、$-C(=S)SR^3$和$-C(=S)NR^3R^4$组成的组，

[0359] 其中，R^3和R^4中的每个独立地选自H和可选取代的饱和的C_{1-6}烷基、C_{5-20}芳基和C_{1-6}亚烷基-C_{5-20}芳基。

[0360] 或R^3和R^4可以一起形成可选饱和的5-、6-或7-元杂环，其可选地被基团$-R^3$取代。

[0361] 在一个实施方式中，可选的取代基独立地选自由卤素、可选取代的C_{5-20}芳基、$-OR^3$、$-OCOR^3$、$-NR^3R^4$、$-NR^3COR^3$、$-N(R^3)CONR^3R^4$、$-COOR^3$、$-C(O)R^3$和$-CONR^3R^4$组成的组，其中，R^3和R^4如以上所定义。

[0362] 每个C_{5-20}芳基基团可以独立地选自C_{6-20}碳芳基基团或C_{5-20}杂芳基基团。

[0363] C_{6-20}碳芳基基团的实例包括苯基和萘基。

[0364] C_{5-20}杂芳基基团的实例包括吡咯(唑)(C_5)、吡啶(吖嗪)(C_6)、呋喃(氧杂茂(氧杂环戊二烯，oxole))(C_5)、噻吩(硫杂环戊二烯(thiole))(C_5)、噁唑(C_5)、噻唑(C_5)、咪唑(1,3-二唑)(C_5)、吡唑(1,2-二唑)(C_5)、哒嗪(1,2-二嗪)(C_6)和嘧啶(1,3-二嗪)(C_6)(例如，胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶)。

[0365] 每个C_{5-20}芳基优选地选自可选取代的苯基、萘基和咪唑鎓。

[0366] 每个C_{5-20}芳基基团是可选取代的。可选的取代基独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、$-OR^3$、$-OCOR^3$、$-NR^3R^4$、$-NR^3COR^3$、$-N(R^3)CONR^3R^4$、$-COOR^3$、$-C(O)R^3$和$-CONR^3R^4$，其中，R^3和R^4如以上所定

义。

[0367] 在一个实施方式中，每个C_{5-20}芳基基团可选地被C_{1-6}烷基取代。

[0368] 当C_{5-20}芳基基团是咪唑鎓时，其优选在氮处被基团R^1取代(从而形成季氮)。

[0369] 式(I)的化合物包含咪唑鎓部分，其具有1位置处的取代基R^2以及3位置处的取代基R^1。在本发明的进一步方面，式(I)的化合物可以可选地进一步在2、4或5位置处被基团R^A取代，其中，R^A具有与R^1相同的意义。

[0370] 视情况，以上实施方式可以任何组合形式组合。

[0371] 其他主体和客体

[0372] 在一些实施方式中，主体选自环糊精、杯[n]芳烃和冠醚，且一个或多个构建单元分别具有用于环糊精、杯[n]芳烃或冠醚的合适的主体客体官能团。

[0373] 在一个实施方式中，主体是环糊精且一个或多个构建单元具有合适的环糊精客体官能团。

[0374] 主体可以与客体形成二元复合物。在这种情况中，主体将共价连接至一个或多个其他客体分子以允许在构建单元之间形成交联。

[0375] 在一个实施方式中，主体是环糊精。环糊精化合物容易获自商业来源。与环糊精一起使用的许多客体化合物也是已知的。

[0376] 环糊精是D-吡喃葡糖的非对称圆筒形环状低聚物。典型地，环糊精能够集结疏水性不带电荷的客体。例如，客体包括具有烃官能团和芳香族官能团的那些分子如金刚烷、偶氮苯和芪(stilbene)衍生物。用于环糊精的其他客体分子包括生物分子如木糖、色氨酸、雌三醇(estriol)、雌激素和雌二醇(estradiol)。

[0377] 在一个实施方式中，环糊精是α-、β-或γ-环糊精。在一个实施方式中，环糊精是β-或γ-环糊精。典型地，与γ-环糊精一起使用较大的客体。

[0378] 环糊精具有超环面(toroid)几何形状，D-吡喃葡糖的仲羟基基团位于较大的开口，以及伯羟基基团位于较小的开口。一个或多个羟基，其可以是仲羟基基团或伯羟基基团，可以被官能化。典型地，伯羟基基团被官能化。在一个实施方式中，提及环糊精化合物是提及其衍生物。例如，用含烷基胺的取代基官能化环糊精的一个或两个伯羟基基团。在另一个实施例中，每个D-吡喃葡糖单元内的一个、两个或三个羟基基团被烷基醚基团，例如甲氧基基团取代。通过羟基基团，可以连接多个共价连接的环糊精。

[0379] 未官能化和官能化环糊精的实例阐述于Rekharsky等人的图表1中(Chem.Rev.1998,98,1875)，以及用作客体的化合物的实例阐述于表1至3和图表2中。通过引用将Rekharsky等人结合于本文。

[0380] 在制备方法中，环糊精可以存在于第二相中，例如存在于如本文所描述的水相中。

[0381] 在一个实施方式中，主体是杯[n]芳烃。杯[n]芳烃化合物容易获自商业来源，或可以通过苯酚、间苯二酚和连苯三酚醛(pyrogallol aldehyde)(例如甲醛)的缩合制备。

[0382] 与杯[n]芳烃一起使用的许多客体化合物是已知的。典型地，杯[n]芳烃能够集结含氨基的分子。哌啶类化合物和氨基官能化的环己基化合物可以用作客体。客体的进一步实例尤其包括阿托品、穴状配体(crytand)、酚蓝和蒽酚蓝(anthrol blue)等。

[0383] 未官能化和官能化的环糊精的实例阐述于Danil de Namor等人的图表1(Chem.Rev.1998,98,2495-2525)，通过引用将其结合于本文中。用作客体的化合物的实例

阐述于Danil de Namor等人的表2、3、5和10。

[0384] 在一个实施方式中，杯[n]芳烃是杯[4]芳烃、杯[5]芳烃或杯[6]芳烃。在一个实施方式中，杯[n]芳烃是杯[4]芳烃。

[0385] 可以通过使用适当官能化的羟基芳基醛来制备合适官能化的杯[n]芳烃。例如，可以用含烷基醚的基团或含乙二醇的基团取代羟基基团。可以通过羟基基团来连接多个共价连接的杯[n]芳烃。

[0386] 在制备方法中，杯[n]芳烃可以存在于第二相中，例如存在于如本文所描述的水相或水不混溶相中。

[0387] 在一个实施方式中，主体是冠醚。冠醚化合物容易获自商业来源或可以容易地制备。

[0388] 与冠醚一起使用的许多客体化合物也是已知的。例如，阳离子客体如氨基-和吡啶鎓-官能化的分子，可以是合适的客体分子。

[0389] 未官能化和官能化的环糊精的实例阐述于整个Gokel等人(Chem.Rev.2004,104,2723-2750)中，通过引用将其结合于本文中。在全文中描述了用作客体的化合物实例。

[0390] 在一个实施方式中，冠醚选自由18-冠-6、二苯并-18-冠-6、二氮杂-18-冠-6和21-冠-7组成的组。在本发明中，较大的冠醚是优选的。较小的冠醚可以仅能够结合小金属离子。较大的冠醚能够结合官能团和分子。

[0391] 在一些实施方式中，主体是具有冠醚和杯[n]芳烃官能团的客体。这种主体称为杯[n]冠化合物(calix[n]crown)。

[0392] 在制备方法中，冠醚可以存在于第二相中，例如存在于如本文所描述的水不混溶相中。

[0393] 对于本领域的技术人员将清楚的是，可以使用其他客体-主体关系。用于本发明的其他客体-主体复合物包括由Dsouza等人强调的那些(Chem.Rev.2011,111,7941-7980)，通过引用将其结合于本文中，以及具体地包括在方案6和7中阐述的那些主体，其包括葫芦脲、环糊精、和杯芳烃(calixerane)以及环芳(cyclophane)AVCyc、杯吡啶(calixpyridine)C4P和方酰亚胺(squarimide)SQAM。

[0394] 环糊精的用途优于冠醚和杯[n]芳烃主体。

[0395] 构建单元

[0396] 将主体用作超分子束缚以将一个或多个构建单元连接在一起。主体与连接至构建单元的合适客体组分的复合物的形成会形成材料的网络。该材料提供了胶囊壳体。复合物非共价交联构建单元或将构建单元非共价连接至另一构建单元。

[0397] 由以上可以理解，构建单元是实体，其用于为形成的网络提供结构。构建单元还用作在多个客体分子之间的连接，因此它也可以称为连接基(连接子、接头，linker)。在一些实施方式中，提供构建单元以将期望的物理或化学特征引入至形成的网络。如上相对于网络所述，构建单元可以包括辅助检测和表征壳体的官能团。这种构建单元不一定需要加入交联。

[0398] 构建单元，如第一构建单元，可以共价连接至多个主体客体分子，如葫芦脲客体分子。因此，构建单元将非共价连接至多个主体，该主体将非共价连接至其他构建单元，从而生成材料的网络。

[0399] 构建单元，如第一构建单元或第二构建单元，可以共价连接至多个客体分子。在一个实施方式中，构建单元共价连接至至少3、至少4、至少5、至少10、至少20、至少50、至少100、至少500、至少1,000、至少2,000、至少5,000或至少10,000个客体分子。

[0400] 在某些实施方式中，可以使用共价连接至一个或多个葫芦脲客体分子的构建单元。然而，仅与共价连接至至少两个客体分子的其他构建单元组合使用这种构建单元。

[0401] 在一个实施方式中，提供了共价连接至多个第一客体分子的第一构建单元以及共价连接至多个第二客体分子的第二构建单元。第一和第二构建单元中的每个可以共价连接至至少以上描述的数个客体分子。

[0402] 在一个实施方式中，提供了第一构建单元，其共价连接至多个第一客体分子并共价连接至多个第二客体分子。

[0403] 第一构建单元可以共价连接至至少以上描述的数个客体分子，该数目可以独立地指第一客体分子的数目和第二客体分子的数目。

[0404] 在一个实施方式中，提供了第二构建单元，其共价连接至一个或多个第三客体分子和/或共价连接至一个或多个第四客体分子。在一个实施方式中，第二构建单元共价连接至至少以上描述的数个客体分子，该数目可以独立地指第三客体分子的数目和第四客体分子的数目。这种第二构建单元可以与在上段中描述的第一构建单元一起使用。

[0405] 在整个描述中，提及了第一和第二构建单元。在一些实施方式中，可以彼此区分第一和第二构建单元，这是由于至少在构建单元本身的结构方面的差异。在一些实施方式中，第一和第二构建单元的结构相同。在这种情况中，可以彼此区分构建单元，这是由于至少在客体分子方面的差异，所述客体分子共价连接至第一和第二客体分子的每一个。因此，术语第一和第二旨在表达在第一构建单元连同它的客体分子和第二构建单元连同它的客体分子之间的差异。

[0406] 本发明的嵌套胶囊具有容纳在第二胶囊中的第一胶囊。每个胶囊具有材料的壳体，该材料的壳体是具有主体(如葫芦脲)和包含合适的客体官能团的一个或多个构建单元的非共价复合物的超分子交联网络。如本文所描述的，每个胶囊的网络可以包含第一和第二构建单元以及可选地进一步的构建单元，每个构建单元提供有合适的客体官能团。

[0407] 存在于第一胶囊的壳体中的构建单元可以存在于第二胶囊的壳体中。

[0408] 存在于第一胶囊的壳体中的构建单元可能不存在于第二胶囊的壳体中。

[0409] 第一胶囊的壳体可以具有一个或两个构建单元。

[0410] 第二胶囊的壳体可以具有一个或两个构建单元。

[0411] 并不特别限制构建单元，并且构建单元包括化合物和颗粒，并且可以涵盖它们的任何一种的组装体。客体分子共价连接至构建单元的某部分。

[0412] 最简单地，构建单元是用于连接客体分子的连接基。

[0413] 在一个实施方式中，构建单元是聚合物分子或颗粒。

[0414] 有利地，构建单元可以提供有某种官能团，以辅助形成胶囊壳体，或以改善它的物理或化学性质。

[0415] 在一个实施方式中，构建单元提供有官能团以改变，或优选地改善水溶解度。官能团可以具有增溶基团，如包含聚乙二醇官能团的基团的形式。其他实例包括包含氨基、羟基、巯基和羧基官能团的基团。

[0416] 在一个实施方式中，构建单元提供有官能团，以辅助检测或分析构建单元，以及辅助检测或分析形成的壳体。有利地，这种官能团还可以辅助检测封装在壳体内的材料。官能团可以具有可检测标记，如荧光标记的形式。

[0417] 在一个实施方式中，构建单元是阴离子的或阳离子的。

[0418] 在一个实施方式中，第一和第二胶囊中的一个具有阴离子构建单元，且第一和第二胶囊中的另一个具有阳离子构建单元。

[0419] 在一个实施方式中，第一和第二胶囊中的一个具有两个阴离子构建单元。

[0420] 在一个实施方式中，第一和第二胶囊中的一个具有两个阳离子构建单元。

[0421] 在优选的分析方法中，构建单元带正电或带负电是有用的。电荷吸引可以有效用于制备方法，以确保构建单元分布至期望的相间边界(液滴边缘)。

[0422] 客体分子可以具有带正电或带负电的官能团。提及阴离子或阳离子构建单元还可以包括提及连接至客体分子的构建单元，该客体分子视情况具有带正电或带负电的官能团。

[0423] 另外地或可替代地，构建单元本身可以具有带正电或带负电的基团。当构建单元是聚合物分子时，带正电或带负电的基团可以存在于单体单元的侧链内。聚合物分子本身的主链(骨架)还可以携带带正电或带负电的基团。

[0424] 本案包括以下实例：聚合物RC-PVA-Rhod-MV在甲基紫精基团(客体分子)和若丹明基团上携带正电荷。聚合物PHEAm-FITC-Azo在荧光素基团上携带负电荷。此处，Azo客体分子不带电。RC-PHEAm-AmAm-FITC-Azo也在荧光素基团上携带负电荷。

[0425] 在一个实施方式中，构建单元提供有反应性官能团，用于后期细化壳体材料。可以为了壳体形成反应来保护反应性官能团，然后在后期脱保护以展示官能团。官能团可以是包含氨基、羟基、巯基和羧基官能团的基团。

[0426] 当构建单元提供有反应性官能团时，该官能团可以适用于将构建单元(及因而形成的胶囊)连接至表面。

[0427] 在一个实施方式中，构建单元提供有催化剂，后期用于在壳体表面或其附近催化反应。催化剂可以提供在壳体的内边缘或外边缘，从而催化内部和/或外部反应。

[0428] 在一个实施方式中，出于构建单元影响封装剂的光电性质的能力，选择构建单元。另外地或可替代地，可以出于构建单元被封装剂影响的能力，选择构建单元。构建单元可以适用于将来自封装剂的信号转移至外部环境。

[0429] 在一个实施方式中，构建单元能够提供表面增强共振效应。

[0430] 当提供官能团时，官能团可以位于壳体的外侧、内侧和/或之内。因此，可以与改善壳体外部、壳体的内部空间(用于容纳封装剂的空间)内和/或壳体内(壳体材料的网络内)的环境相关联提供官能团。

[0431] 出于本文描述的方法的目的，构建单元与共价连接至其上的客体分子一起应当可溶，例如于流体相中。

[0432] 在一个实施方式中，构建单元具有至少0.01mg/mL、至少0.02mg/mL、至少0.05mg/mL、或至少0.10mg/mL的溶解度。

[0433] 在一个实施方式中，溶解度是指水溶解度(即，水相)。

[0434] 在一个实施方式中，溶解度是指在水不混溶相，如油相或有机相中的溶解度。

[0435] 通过共价键将构建单元连接至一个或多个葫芦脲客体分子。共价键可以是碳-碳键、碳-氮键、碳-氧键。该键可以是连接基团的一部分，如酯或酰胺，和/或包含亚烷基或亚烷氧基官能团的基团的一部分。

[0436] 使用常规的化学连接技术，可以将每个客体分子连接至构建单元。例如，可以通过以下将客体分子连接至构建单元：带有适当离去基团的构建单元的烷基化；酯化反应；酰胺化反应；醚形成反应；烯烃交叉复分解反应(olefin cross metathesis)；或小客体分子引发的反应，其中，聚合物链由引发的客体分子增长。

[0437] 在一个实施方式中，构建单元(可选地与任何客体分子一起)的平均分子量是至少1,000，至少5,000，至少10,000，或至少20,000。

[0438] 在一个实施方式中，构建单元(可选地与任何客体分子一起)的平均分子量是至多30000，至多50000，至多100000，至多200000，至多500000，至多1000000，或至多2000000。

[0439] 平均分子量可以是指数均分子量或重均分子量。

[0440] 在一个实施方式中，构建单元的平均分子量是在一定范围内，其中，最小和最大量选自以上的实施方式。例如，平均分子量在1000至100000的范围内。

[0441] 在一个实施方式中，构建单元能够提供表面增强共振效应。典型地，这种能力由颗粒，以及最特别地含金属的颗粒来提供。合适的颗粒是如本文描述的那些颗粒。最合适的是能够为表面增强拉曼光谱法提供表面增强效应的那些颗粒。

[0442] 以下描述的是构建单元，其基于聚合物分子和颗粒，包括纳米颗粒。

[0443] 在一个实施方式中，当网络可由包含第一和第二构建单元的组合物得到时，第一构建单元是聚合物分子且第二构建单元是颗粒或聚合物分子。在一个实施方式中，当网络可由包含第一和第二构建单元的组合物得到时，第一构建单元是聚合物分子且第二构建单元是颗粒。

[0444] 在一个实施方式中，当网络可由包含第一构建单元的组合物得到时，第一构建单元是聚合物分子。

[0445] 在一个实施方式中，第一和第二胶囊中的每个具有构建单元，其是聚合物分子。

[0446] 在一个实施方式中，第一胶囊具有一个或两个构建单元，其中，每个构建单元是聚合物分子。

[0447] 在一个实施方式中，第二胶囊具有一个或两个构建单元，其中，每个构建单元是聚合物分子。

[0448] 聚合物分子

[0449] 在一个实施方式中，构建单元是聚合物分子。

[0450] 共价连接至葫芦脲客体分子的聚合物化合物由WO 2009/071899已知，通过引用将其结合于本文中。

[0451] 聚合物分子包含通过共价键连接的多个重复结构单元(单体)。聚合物分子可以包含单一类型的单体(均聚物)，或多于一种类型的单体(共聚物)。聚合物分子可以是直链或支链的。当聚合物分子是共聚物时，它可以是无规、交替、周期、统计、或嵌段聚合物，或它们的混合物。共聚物还可以是接枝聚合物。

[0452] 构建单元可以具有2、3、4或5个重复单元。方便起见，可以将这种构建单元称为低聚物。

[0453] 聚合物分子具有至少8、至少15、至少100、或至少1000个单体单元。单元的数目可以是单元的平均数。

[0454] 在其他实施方式中，聚合物分子具有选自10-200、50-200、50-150或75-125范围内的单体单元的平均数。

[0455] 每聚合物分子构建单元的客体分子的数目如以上所阐述的。可替代地，客体分子的数目可以表示为存在于聚合物中的连接于客体分子的单体与存在于聚合物分子中的所有单体总和的百分比。这可以称为官能团百分比。

[0456] 在一个实施方式中，聚合物分子的官能团是至少1％、至少2％或至少5％。

[0457] 在一个实施方式中，聚合物分子的官能团是至多50％、至多40％、至多20％、至多15或至多10％。

[0458] 在一个实施方式中，官能团在一定范围内，其中，最小和最大量选自以上的实施方式。例如，官能团在5至40％的范围内。

[0459] 官能团百分比可以由聚合物样品的质子NMR测量结果来确定。

[0460] 在一个实施方式中，聚合物分子具有大于500、大于1000、大于2000、大于3000或大于4000的分子量(Mw)。分子量可以是重均分子量或数均分子量。可以通过常规技术来确定聚合物的数均分子量和重均分子量。

[0461] 在一个实施方式中，聚合物是合成的多分散聚合物。多分散聚合物包含具有一定范围内分子量(molecular mass)的聚合物分子。多分散聚合物的多分散性指数(PDI)(重均分子量除以数均分子量)大于1，并且可以在5至20的范围内。可以通过常规技术如凝胶渗透或尺寸排阻色谱法，来确定聚合物分子的多分散性。

[0462] 适用于本发明的是具有相对较低多分散性的聚合物分子。这种聚合物分子可以具有选自1至5、1至3、或1至2范围内的多分散性。鉴于它们相对低的分散性，这种聚合物可以称为低分散或单分散的。

[0463] 低分散或单分散的聚合物分子的使用是特别有吸引力的，这是因为单个分子的反应性是相对均匀的，且由它们的使用产生的产物还可以是物理和化学上相对均匀的，以及可以是相对低分散或单分散的。用于制备低分散或单分散聚合物的方法是本领域中众所周知的，并且包括基于自由基引发聚合的聚合反应，包括RAFT(可逆加成断裂链转移)聚合(参见，例如，Chiefari et al.Macromolecules 1998,31,5559)。本文还提供了具有低分散性的聚合物的合成实例。

[0464] 许多聚合物分子是本领域中已知的并且可以用来生产本文描述的壳体材料。聚合物分子的选择将取决于胶囊的特定应用。合适的聚合物分子包括天然聚合物，如蛋白质、寡肽、核酸、糖胺聚糖或多糖(包括纤维素和相关形式如瓜尔胶、壳聚糖、壳聚糖、琼脂糖、和藻酸盐以及它们的官能化衍生物)，或合成聚合物，如聚乙二醇(PEG)、顺式1,4-聚异戊二烯(PI)、聚(甲基)丙烯酸酯、聚苯乙烯、聚丙烯酰胺、和聚乙烯醇。聚合物可以是均聚物或共聚物。

[0465] 聚合物分子可以包含两种或更多种天然和/或合成聚合物。这些聚合物可以以线性结构、环状结构、梳或接枝结构、(超)支链结构或星形结构排列。

[0466] 合适的聚合物分子包括具有亲水特征的那些聚合物分子。因此，聚合物的一部分是亲水的，该部分可以是指(除其他外)单体单元、主链本身、侧链或接枝聚合物。在一个实

施方式中，聚合物分子能够在极性溶剂如水中形成氢键。聚合物分子可溶于水以形成连续相。

[0467] 在一个实施方式中，聚合物分子是两亲性的。

[0468] 当提供两个或更多个构建单元(如第一和第二构建单元)时，每个构建单元可以独立地选自以上描述的聚合物分子。在一个实施方式中，第一和第二构建单元不同。在一个实施方式中，第一和第二构建单元相同。在后一种情况中，构建单元本身仅相对于共价附接至彼此的客体分子不同。

[0469] 在一个实施方式中，聚合物分子是或包含聚(甲基)丙烯酸酯聚合物、聚苯乙烯聚合物和/或聚(甲基)丙烯酰胺聚合物。

[0470] 在一个实施方式中，聚合物是或包含聚(甲基)丙烯酸酯聚合物，其可以是或包含聚丙烯酸酯聚合物。

[0471] (甲基)丙烯酸酯的丙烯酸酯官能团可以是用于连接期望的官能团的位点，例如，用于连接增溶基团或可检测标记。

[0472] 在一个实施方式中，聚合物分子由或可由可聚合组合物得到，其包含：

[0473] (i)单体，如(甲基)丙烯酸酯或苯乙烯，其附接至葫芦脲客体分子；

[0474] 以及可选地进一步包含：

[0475] (ii)单体，如(甲基)丙烯酸酯或苯乙烯，其附接至可检测标记；和/或

[0476] (iii)单体，如(甲基)丙烯酸酯或苯乙烯，其附接至增溶基团，如水性增溶基团。

[0477] 在一个实施方式中，每个单体是(甲基)丙烯酸酯单体。

[0478] 在一个实施方式中，每个单体是苯乙烯单体。

[0479] 当(i)与其他组分如(ii)或(iii)存在时，它以至少1、至少5、至少10或至少20mol％存在于可聚合组合物中。

[0480] 当(i)与其他组分如(ii)或(iii)存在时，它以至多90、至多50、至多40或至少30mol％存在于可聚合组合物中。

[0481] 在一个实施方式中，(i)的存在量在一定范围内，其中，最小和最大量选自以上的实施方式。例如，存在量在10至50mol％的范围内。

[0482] 在一个实施方式中，(i)以足以提供具有连接至每个单个聚合物分子的多个葫芦脲客体分子的聚合物分子的水平存在。

[0483] 在一个实施方式中，(i)以足以提供具有连接至每个单个聚合物分子的单个葫芦脲客体分子的聚合物分子的水平存在。

[0484] 在一个实施方式中，(i)以足以提供具有以上描述的官能团％的聚合物分子的水平存在。

[0485] 当(ii)存在时，它以至少0.5、至少1、或至少2mol％存在于可聚合组合物中。

[0486] 当(ii)存在时，它以至多20、至多10、或至多5mol％存在于可聚合组合物中。

[0487] 在一个实施方式中，(ii)的存在量在一定范围内，其中，最小和最大量选自以上的实施方式。例如，存在量在1至5mol％的范围内。

[0488] 当(iii)存在时，它以至少0.5、至少1、至少2、至少5、至少10、至少20、或至少50mol％存在于可聚合组合物中。

[0489] 当(iii)存在时，它以至多90、至多80、或至多70mol％存在于可聚合组合物中。

[0490] 在一个实施方式中，(iii)的存在量在一定范围内，其中，最小和最大量选自以上的实施方式。例如，存在量在10至80mol％的范围内。

[0491] 当提及mol％时，这是指，相对于(i)、以及(ii)和(iii)(当存在时)、以及任何其他可聚合单体(当存在时)的总量，存在的组分的量(以摩尔为单位)。提及的组分可以是(i)、(ii)、(iii)中的一种，或任何其他可聚合单体。

[0492] 在一个实施方式中，组合物进一步包含一种或多种另外的(甲基)丙烯酸酯单体。一种单体可以是(甲基)丙烯酸酯单体。一种或多种单体可以是(甲基)丙烯酸酯单体，其在酯基团处被取代。

[0493] 当提及mol％时，这是指，相对于(i)、以及(ii)和(iii)(当存在时)、以及任何其他可聚合单体(当存在时)的总量，存在的组分的量(以摩尔为单位)。提及的组分可以是(i)、(ii)、(iii)中的一种，或任何其他可聚合单体。提及的组分可以是以下所描述的链转移剂或自由基引发剂。

[0494] 术语附接是指直接或间接地将丙烯酸酯(酯)基团或苯乙烯的苯基基团连接至指定的基团。当存在间接连接时，应当理解的是，连接基基团可以在丙烯酸酯和指定基团之间形成连接。在一个实施方式中，连接基可以包括(聚)乙二醇(PEG)基团。

[0495] 在一个实施方式中，可检测标记是荧光标记。荧光标记可以是荧光素或若丹明标记。并未特别限制标记的“颜色”，并且绿色、红色、黄色、青色和橙色标记是适用的。

[0496] 在一个实施方式中，水性增溶基团是PEG基团。PEG基团可以具有至少2、3、4、5或10个重复乙二醇单元。PEG基团可以具有至多50、40、20、或15个重复乙二醇单元。

[0497] 在一个实施方式中，水性增溶基团是或包含氨基、羟基、羧基或磺酸。

[0498] 在一个实施方式中，氨基基团是季氨基基团，例如三甲基氨基基团。

[0499] 在一个实施方式中，组合物进一步包含链转移剂。

[0500] 在一个实施方式中，链转移剂是硫羰基硫基化合物。

[0501] 当链转移剂存在时，它以至少0.1、至少0.5、或至少1mol％存在于可聚合组合物中。

[0502] 当链转移剂存在时，它以至多10、至多5、或至多2mol％存在于可聚合组合物中。

[0503] 在一个实施方式中，链转移剂的存在量在一定范围内，其中，最小和最大量选自以上的实施方式。例如，存在量在0.5至2mol％的范围内。

[0504] 在一个实施方式中，组合物进一步包含自由基引发剂。

[0505] 当自由基引发剂存在时，它以至少0.01、至少0.05、至少0.1mol％存在于可聚合组合物中。

[0506] 当自由基引发剂存在时，它以至多5、至多2、至多1、或至多0.5mol％存在于可聚合组合物中。

[0507] 在一个实施方式中，自由基引发剂的存在量在一定范围内，其中，最小和最大量选自以上的实施方式。例如，存在量在0.1至0.5mol％的范围内。

[0508] 在一个实施方式中，自由基引发剂选自由AIBN(偶氮二异丁腈)、ACPA(4,4’-偶氮双(4-氰基戊酸))和ACVA(4,4’-偶氮双(4-氰基戊酸))组成的组。

[0509] 在一个实施方式中，使用描述的链转移剂和/或自由基引发剂，聚合物分子由或可由组合物的聚合得到，该组合物包含(i)以及可选地(ii)和/或(iii)。

[0510] 在一个实施方式中，使用自由基聚合方法，聚合物分子可由或由本文描述的组合物得到。在一个实施方式中，该

[0511] 在一个实施方式中，在升高的温度下进行聚合反应。可以在至少30、至少40或至少50℃的温度下进行反应。

[0512] 可以在至多100、至多90或至多80℃的温度下进行反应。

[0513] 在一个实施方式中，在有机溶剂中进行聚合反应。原始溶剂可以是醚溶剂，例如1,4-二氧六环(1,4-二氧杂环己烷)，或烷基醇溶剂，例如乙醇。可以在回流温度下进行聚合反应。

[0514] 可聚合混合物在有机溶剂中的浓度可以是至多5.0、至多2.0、或至多1.5M。

[0515] 可聚合混合物在有机溶剂中的浓度可以是至少0.05、至少0.1、至少0.5M、或至少1.0M。

[0516] 在一个实施方式中，浓度在一定范围内，其中，最小和最大量选自以上的实施方式。例如，浓度在1.0至2.0M的范围内。

[0517] 在一个实施方式中，进行聚合反应持续至少1、至少5或至少10小时。

[0518] 在一个实施方式中，进行聚合反应持续至多72、或至多48小时。

[0519] 可以使用本领域技术人员熟悉的技术停止聚合反应。步骤可以包括反应混合物稀释和/或温度降低。

[0520] 在一个实施方式中，进行聚合反应一段足以得到具有本文描述的分子量的聚合物分子的时间。

[0521] 在一个实施方式中，进行聚合反应一段足以得到具有多个客体分子的聚合物分子的时间。

[0522] 在一个实施方式中，进行聚合反应一段足以得到具有一个客体分子的聚合物分子的时间。

[0523] 可聚合混合物的浓度是指在单位体积的有机溶剂(即，每升)中存在的单体(其包括(i)以及(ii)和(iii)(当存在时)，以及任何其他可聚合单体(当存在时))的总量(以摩尔为单位)。

[0524] 在一个实施方式中，聚合物可以形成为颗粒。

[0525] 颗粒

[0526] 在一个实施方式中，构建单元是颗粒。并不特别限制用于本发明的颗粒类型。

[0527] 在一个实施方式中，颗粒是第一构建单元并且颗粒连接至多个葫芦脲客体分子。

[0528] 在一个实施方式中，颗粒是第二构建单元并且颗粒连接至一个或多个葫芦脲客体分子。

[0529] 在一个实施方式中，颗粒是第二构建单元并且颗粒连接至多个葫芦脲客体分子。

[0530] 典型地，颗粒具有比胶囊的大小(尺寸)小一个、两个、三个或四个数量级的大小。

[0531] 在一个实施方式中，颗粒是纳米颗粒。纳米颗粒具有直径为至少1、至少5、或至少10nm的平均大小。纳米颗粒具有直径为至多900、至多500、至多200、或至多100nm的平均大小。

[0532] 在一个实施方式中，纳米颗粒具有直径在1-100nm或560nm范围内的平均大小。

[0533] 平均值是指数值平均值。可以使用显微技术(包括TEM)测量颗粒的直径。

[0534] 在一个实施方式中，颗粒具有至多0.5％、至多1％、至多1.5％、至多2％、至多4％、至多5％、至多7％、至多10％、至多15％、至多20％或至多25％的相对标准偏差(RSD)。

[0535] 在一个实施方式中，颗粒具有直径为至少1、至少5、或至少10nM的流体动力学直径。

[0536] 在一个实施方式中，颗粒具有直径为至多900、至多500、至多200、或至多100nM的流体动力学直径。

[0537] 流体动力学直径可以指数量平均值(number average)或体积平均值。流体动力学直径可以由颗粒样品的动态光散射(DLS)测量结果确定。

[0538] 在一个实施方式中，颗粒是金属颗粒。

[0539] 在一个实施方式中，颗粒是过渡金属颗粒。

[0540] 在一个实施方式中，颗粒是贵金属颗粒。

[0541] 在一个实施方式中，颗粒是或包含铜、钌、钯、铂、钛、氧化锌、金或银、或它们的混合物。

[0542] 在一个实施方式中，颗粒是或包含金、银颗粒、或它们的混合物。

[0543] 在一个实施方式中，颗粒是金或银颗粒、或它们的混合物。

[0544] 在一个实施方式中，颗粒是金纳米颗粒(AuNP)。

[0545] 在一个实施方式中，颗粒是或包含硅石(二氧化硅，silica)或碳酸钙。

[0546] 在一个实施方式中，颗粒是量子点。

[0547] 在一个实施方式中，颗粒是或包含聚合物。聚合物可以是聚苯乙烯或聚丙烯酰胺聚合物。聚合物可以是生物聚合物，包括例如多肽或多核苷酸。

[0548] 在一个实施方式中，颗粒包含适用于表面增强拉曼光谱法(SERS)的材料。金和/或银和/或其他过渡金属的颗粒适合于这种用途。

[0549] 可以使用本领域已知的技术来制备金和银颗粒。制备的实例包括Coulston等人(Chem.Commun.2011,47,164)、Martin等人(Martin et al.Langmuir 2010,26,7410)和Frens(Frens Nature Phys.Sci.1973,241,20)描述的那些，通过引用将其全部结合于本文中。

[0550] 视情况，颗粒连接至一个或多个客体分子。典型地，当颗粒是第一构建单元时，它至少提供有多个客体分子。当颗粒是第二构建单元时，它提供有一个或多个客体分子。

[0551] 在一个实施方式中，客体分子可以经由连接基团共价连接至颗粒。连接基团可以是间隔元件(spacer element)以提供客体分子和颗粒本体之间的距离。连接基可以包括官能团，用于增强组合的构建单元和客体分子构建物的水溶解度。连接基提供有官能团以允许连接至颗粒表面。例如，当颗粒是金颗粒时，连接基具有巯基官能团，用于形成连接金-硫键。

[0552] 可替代地，通过合适的官能团，客体分子可以直接附接至颗粒表面。例如，当颗粒是金颗粒时，客体分子可以经由客体分子的巯基官能团附接至金表面。

[0553] 在一个实施方式中，颗粒包含增溶基团，使得颗粒与它的客体分子一起可溶于水或可溶于水不混溶相。

[0554] 增溶基团附接至颗粒表面。通过合适的官能团，增溶基团可以共价附接至颗粒。当颗粒是金颗粒时，增溶基团通过硫键附接至金表面。

[0555] 增溶基团可以是或包含聚乙二醇或胺、羟基、羧基或巯基官能团。

[0556] 在一个实施方式中，构建单元由或可由包含以下的组合物得到：

[0557] (i)金颗粒；

[0558] (ii)客体分子与具有巯基官能团的连接基团一起；和

[0559] (iii)具有巯基官能团的增溶分子；以及可选地进一步包含：

[0560] (iv)与具有巯基官能团的连接基团一起的进一步的客体分子。

[0561] 在一个实施方式中，存在于组合物中的客体分子的量是至少1、至少5、至少10或至少15mol％。

[0562] 在一个实施方式中，存在于组合物中的客体分子的量是至多80、至多50、或至多25mol％。

[0563] 提及mol％是指在组合物中存在的客体分子作为(ii)和(iii)、以及(iv)(当存在时)的总量的百分比的量。

[0564] 存在于组合物中的(ii)的量可以是允许制备具有多个客体分子的颗粒构建单元的量。

[0565] 封装剂

[0566] 本发明的嵌套胶囊可以用于封装组分(封装剂)。在一个实施方式中，提供了包含封装剂的嵌套胶囊。嵌套胶囊适用于存储组分，且根据需要，可以在选定的位置处在后期释放该组分。

[0567] 在一个实施方式中，第一胶囊容纳封装剂(第一封装剂)。

[0568] 在一个实施方式中，第二胶囊容纳封装剂(第二封装剂)。这种封装剂没有容纳在第一胶囊内，而是容纳在没有被第一胶囊占据的剩余内部空间中。将要了解的是，除了第一封装剂也必须存在于第一胶囊内，第一封装剂还由第二胶囊容纳。

[0569] 第三或任何进一步另外的封装剂是第三或另外的胶囊内提供的封装剂。第三封装剂没有容纳在第二胶囊内，而是容纳在没有被第二胶囊占据的剩余内部空间中。

[0570] 术语封装剂旨在不涵盖超分子胶囊，如本文描述的第一胶囊。提及容纳封装剂的第二胶囊是提及除第一胶囊之外容纳组分的第二胶囊。

[0571] 应当理解的是，提及封装的组分并不是提及溶剂分子。例如，封装的组分不是水或不是油或有机溶剂。还应当理解的是，提及封装的组分并不是指用于制备胶囊壳体的主体或构建单元。另外，对于组分并没有特别限制。

[0572] 在一个实施方式中，嵌套胶囊中的每个胶囊容纳溶剂。溶剂可以是水或油，且溶剂可以是用于制备微滴的相，胶囊壳体由该微滴形成。溶剂可以是有机溶剂，如氯仿。

[0573] 因此，封装剂是除溶剂之外提供的可以存在于壳体内的胶囊组分。

[0574] 在本发明的方法中，视情况，胶囊壳体由包含主体和一个或多个构建单元的组合物制备。并不是所有主体和一个或多个构建单元可以反应形成壳体材料。另外地，主体和一个或多个构建单元可以反应形成网络，但该网络可以不包括在形成胶囊的壳体中。这些未反应的或部分反应的试剂和产物可以包含在壳体内，并且除封装剂之外可以被包含。因此，封装剂是除未反应或部分反应的试剂和产物之外所提供的可以存在于壳体内的胶囊组分。

[0575] 在一个实施方式中，封装剂具有至少100、至少200、至少300、至少1000、至少5000(1k)、至少10000(10k)、至少50000(50k)、至少100000(100k)或至少200000(200k)的分子

量。

[0576] 在一个实施方式中，封装剂是治疗性化合物。

[0577] 在一个实施方式中，封装剂是生物分子，如多核苷酸(例如DNA和RNA)、多肽或多糖。

[0578] 在一个实施方式中，封装剂是聚合物分子，包括生物聚合物如上述的那些聚合物。

[0579] 在一个实施方式中，封装剂是细胞。

[0580] 在一个实施方式中，封装剂是油墨。

[0581] 在一个实施方式中，封装剂是碳纳米管。

[0582] 在一个实施方式中，封装剂是颗粒。颗粒可以是金属颗粒。

[0583] 选择胶囊的大小以容纳(适合)封装剂的大小。因此，内径(从最内壁至最内壁的距离)大于封装剂的最大尺寸。本发明的方法适用于允许将嵌套胶囊中的每个胶囊的大小制备为期望大小。

[0584] 可以选择第二胶囊的大小以容纳第二封装剂(当存在时)和一个或多个第一胶囊。

[0585] 在一个实施方式中，封装剂具有可检测标记。可检测标记可以用于量化和/或定位封装剂。标记可以用于确定胶囊所包含的封装剂的量。

[0586] 在一个实施方式中，可检测标记是发光标记。在一个实施方式中，可检测标记是荧光标记或磷光标记。

[0587] 在一个实施方式中，可检测标记是可见的。

[0588] 在一个实施方式中，荧光标记是若丹明或荧光素标记。

[0589] 在一个实施方式中，封装剂选自由以下组成的组中：毒性分子(如神经试剂和重金属)、激素、除草剂、杀虫剂、抗体、病原体(如病毒)、佐剂、凝胶、纳米颗粒(包括金属或非金属颗粒)、聚合物(包括合成和天然聚合物)、催化剂(有机、无机和有机金属催化剂)、粘合剂和密封剂。

[0590] 病原体是一种能够在宿主中引起疾病的试剂。病原体可以是病毒、细菌、真菌、或朊病毒(prion)。

[0591] 在一个实施方式中，封装剂是病毒。

[0592] 病毒可以是选自从以下组成的组中选择的家族中的病毒：腺病毒科(例如，腺病毒)、疱疹病毒科(例如，单纯性疱疹类型1和类型2以及爱泼斯坦-巴尔病毒)、乳头瘤病毒科(例如，人乳头瘤病毒)、肝脱氧核糖核酸病毒科(例如，乙型肝炎)、黄病毒科(例如，丙型肝炎、黄热病、登革热、西尼罗河病毒)、逆转录病毒科(例如，免疫缺陷病毒(HIV))、正粘病毒科(orthomyxoviridae)(例如，流行性感冒)、副粘病毒科(paramyxoviridae)(例如，麻疹(measles)、腮腺炎(mumps))、弹状病毒科(rhabdoviridae)(例如，狂犬病)和呼肠孤病毒科(例如，轮状病毒)。

[0593] 在一个实施方式中，封装剂是微生物。

[0594] 如以上提到的，在一个实施方式中，封装剂是细胞。该细胞可以是原核细胞或真核细胞。

[0595] 细胞可以是哺乳动物细胞如人细胞、啮齿动物细胞(例如，豚鼠、仓鼠、大鼠、老鼠)、兔科动物细胞(例如，兔子)、鸟科细胞(例如，鸟)、犬科细胞(例如，狗)、猫科细胞(例如，猫)、马科细胞(例如，马)、猪科细胞(例如，猪)、羊科细胞(例如，绵羊)、牛科细胞(例如，

牛)、猿科细胞(例如,猴子或猿)、猴科细胞(例如,狨猴、狒狒)、猿猴科细胞(例如,大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)、或鸭嘴兽科细胞(例如,鸭嘴兽)。

[0596] 该细胞可以是肿瘤细胞,其可以是良性或恶性肿瘤细胞。

[0597] 真核细胞的实例包括上皮细胞、内皮细胞、神经细胞、骨骼细胞、和成纤维细胞等。

[0598] 在一个实施方式中,封装剂是细菌,如革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌。

[0599] 革兰氏阳性细菌的实例包括棒杆菌属、分支杆菌属、诺卡菌属、链霉菌属、葡萄球菌属(如金黄色葡萄球菌)、链球菌属(如肺炎链球菌)、肠球菌属(如屎肠球菌)、芽胞杆菌属、梭菌属(如艰难梭菌)以及李斯特氏菌属。

[0600] 革兰氏阴性细菌的实例包括嗜血杆菌属、克雷伯氏菌属、军团杆菌属、假单胞菌属、大肠杆菌属(如大肠杆菌)、变形杆菌属、肠杆菌属、沙雷氏菌属、螺杆菌属(如幽门螺杆菌)以及沙门氏菌属。

[0601] 在一个实施方式中,封装剂是抗体。

[0602] 术语“抗体”在本文中是在最广泛的意义上使用并且确切地涵盖单克隆抗体、多克隆抗体、二聚体、多聚体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)以及抗体片段,只要它们表现出所期望的生物活性。抗体可以是鼠抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或源自其他物种的抗体。抗体是能够识别和结合至特异性抗原的由免疫系统生成的蛋白质。靶抗原通常具有许多由多种抗体上的CDR所识别的结合位点,还称为表位。特异性结合至不同表位的每种抗体具有不同的结构。因此,一种抗原可以具有多于一种的对应抗体。抗体包括全长免疫球蛋白分子或全长免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即,包含免疫特异性结合感兴趣的靶的抗原或其部分的抗原结合位点的分子,这种靶包括但不限于癌细胞或产生与自身免疫病相关的自身免疫性抗体的细胞。免疫球蛋白可以是免疫球蛋白分子的任何类型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、和IgA)、类别(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类。免疫球蛋白可以源自任何物种,包括人源、鼠源、或兔源。

[0603] “抗体片段”包括全长抗体的一部分,通常是抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')2和Fv片段;双体(diabodies);线性抗体;Fab表达文库产生的片段,抗独特型(抗-Id)抗体,CDR(互补决定区),和任何以上免疫特异性结合至癌细胞抗原、病毒抗原或微生物抗原的表位结合片段,单链抗体分子和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0604] 如在本文中所使用的,术语“单克隆抗体”是指由基本上同质抗体的群体得到的抗体,即,除可以少量存在的可能的天然存在的突变之外,包括该群体的单个抗体是相同的。单克隆抗体针对单个抗原位点是高度特异性的。此外,相对于多克隆抗体制剂,其包括针对不同决定子(表位)的不同抗体,每个单克隆抗体针对抗原上的单个决定簇。除它们的特异性之外,单克隆抗体是有利的,因为它们可以被合成而不被其他抗体污染。修饰语“单克隆”是指由抗体的基本上同质群体得到的抗体的特征,并且不应当解释为需要通过任何特定方法来产生抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过杂交瘤方法来制备或可以通过重组DNA方法来制备。单克隆抗体还可以分离自噬菌体抗体文库。

[0605] 本文的单克隆抗体确切地包括“嵌合”抗体,其中,重链和/或轻链部分与源自特定物种或属于特定抗体类别或子类别的抗体中的对应序列相同或同源,而剩余的链与源自另一物种或属于另一抗体类别或子类别的抗体以及这种抗体的片段中的对应序列相同或同

源，只要它们表现出期望的生物活性。

[0606] 在一实施方式中，抗体是抗体-药物结合物(ADC)。

[0607] 可以适当标记抗体用于检测和分析，同时将其保持在胶囊中以供以后使用(当释放抗体时)。

[0608] 在一个实施方式中，封装剂是激素。激素可以是肽类激素如胰岛素或生长激素，或脂质激素如类固醇激素，例如前列腺素和雌激素。

[0609] 在一个实施方式中，封装剂是多肽。在一个实施方式中，多肽是蛋白质。在一个实施方式中，蛋白质具有催化活性，例如具有连接酶、异构酶、裂解酶、水解酶、转移酶或氧化还原酶活性。

[0610] 在一个实施方式中，封装剂是聚合物。在一些实施方式中，本发明的胶囊壳体包括构建单元，其是官能化聚合物。当存在这种构建单元时，封装剂聚合物不同于构建单元。在一个实施方式中，封装剂聚合物并不适用于与葫芦脲形成非共价连接。

[0611] 在一个实施方式中，封装剂是金属颗粒。

[0612] 在一个实施方式中，纳米颗粒是或包含贵金属。

[0613] 在一个实施方式中，纳米颗粒是或包含过渡金属。

[0614] 在一些实施方式中，本发明的胶囊壳体包括构建单元，其是官能化颗粒。当存在这种构建单元时，封装剂颗粒不同于构建单元。在一个实施方式中，封装剂颗粒并不适用于与葫芦脲形成非共价连接。

[0615] 在一个实施方式中，纳米颗粒是金纳米颗粒(AuNP)或银纳米颗粒(AgNP)，或包含银和金的纳米颗粒。

[0616] 通常，颗粒基本上是球形的。然而，如果适当或期望，可以使用具有其他形状的颗粒。

[0617] 在一个实施方式中，纳米颗粒具有至多500nm、至多200nm、至多150nm、至多100nm、至多80nm、或至多70nm的直径。

[0618] 在一个实施方式中，纳米颗粒具有至少1nm、至少2nm、至少5nm、至少10nm、至少15nm、至少20nm、至少30nm、或至少40nm的直径。

[0619] 在一个实施方式中，颗粒的直径在一定范围内，其中，最小值和最大值选自以上的实施方式。例如，直径在1至100nm的范围内，或例如在10至100nm的范围内。例如，直径在2至500nm的范围内。

[0620] 在一个实施方式中，纳米颗粒具有约20nm的直径。

[0621] 平均值是指数值平均值。可以使用显微技术(包括TEM)测量颗粒的直径。

[0622] 用于本发明的颗粒可持续地是单分散的或具有非常低的分散性。在一个实施方式中，颗粒具有至多0.5％、至多1％、至多1.5％、至多2％、至多4％、至多5％、至多7％、至多10％、至多15％、至多20％或至多25％的相对标准偏差(RSD)。

[0623] 在一个实施方式中，颗粒具有至少5nm、至少10nm、至少15nm、至少20nm、至少30nm、至少40nm的流体动力学直径。

[0624] 在一个实施方式中，颗粒具有至多500nm、至多200nm、至多150nm、至多100nm、至多80nm、或至多70nm的流体动力学直径。

[0625] 流体动力学直径可以指数量平均值或体积平均值。流体动力学直径可以由颗粒样

品的动态光散射(DLS)测量结果确定。

[0626] 可以选择颗粒尺寸和颗粒组成以提供最适当或有利的表面增强效应。

[0627] 可以使用本领域已知的技术来制备金和银颗粒。制备的实例包括Coulston(Coulston et al Chem.Commun.2011,47,164)和Martin(Martin et al.Langmuir 2010,26,7410)以及Frens(Frens Nature Phys.Sci.1973,241,20)描述的那些,通过引用将其全部结合于本文中。

[0628] 在一个实施方式中,封装剂是聚合物。在一个实施方式中,聚合物不是作为构建单元存在于胶囊壳体中的聚合物。另外,并未特别限制该聚合物。

[0629] 在一个实施方式中,封装剂是香味(fragrance)化合物或香味组合物。香味化合物或组合物具有适用于香料的气味性质。

[0630] 在一个实施方式中,封装剂是食用香料(flavourant)化合物或食用香料组合物。食用香料可以是或包含增味剂,如甜味剂。

[0631] 在一个实施方式中,封装剂是油,如精油。精油的实例包括由或可由甜橙、薄荷、柠檬和丁香等得到的那些。

[0632] 在一个实施方式中,封装剂本身是用于在其中容纳封装剂的载体。例如,封装剂可以是脂质体、胶团或小泡。脂质体、胶团或小泡可以容纳封装剂,如本文描述的封装剂中的一种。可以使用本领域已知的标准技术制备适当负载的脂质体、胶团或小泡(vesicle)。然后使用本文描述的方法,可以将负载的脂质体、胶团或小泡封装到本发明的超分子胶囊中。

[0633] 脂质体、胶团或小泡不是如本文描述的胶囊。脂质体、胶团或小泡不具有超分子交联网络材料的壳体。

[0634] 如本文描述的,本发明的嵌套胶囊适用作反应器。制备本文描述的胶囊的方法允许划分(隔室化)第二胶囊。因此,可以在第一胶囊中提供第一封装剂,并使其与容纳在第二胶囊中的第二封装剂分开。第一胶囊的壳体提供第一和第二封装剂之间的屏障。第一胶囊可以如本文描述的降解,从而允许第一封装剂离开第一胶囊并进入较大的第二胶囊空间。此处,它能够与第二封装剂相互作用(如反应)形成产物。之后通过分解第二胶囊壳体,该产物可以来自胶囊。

[0635] 当胶囊用作微反应器时,应当理解的是,当试剂反应形成产物并伴随着相关副产物(如果有的话)时,第二胶囊内部空间的组成将随时间而改变。如将清楚的是,随着反应进行,试剂的量将减少。

[0636] 制备方法-嵌套胶囊

[0637] 本发明人中的一些在Zhang et al.,Science 2012,335,690和PCT/GB2012/051787中描述了具有超分子交联网络材料的壳体的胶囊的制备,通过引用将两者的全部内容结合于此。

[0638] 用于形成单个胶囊的技术可以适用于形成本文描述的嵌套胶囊。

[0639] 本发明人已经证实超分子胶囊,如之前描述的那些,本身可以结合至较大的超分子胶囊。可替代地,可以制备超分子胶囊以容纳或封装负载物,该负载物是较小的超分子胶囊。

[0640] 因此,在一个实施例中,可以通过聚集Zhang等人的工作中的流体流与适当的组分制备本发明的嵌套胶囊。

[0641] Zhang等人描述了具有网络材料的壳体的胶囊的制备，该网络由CB[8]与具有萘酚客体分子(第一客体)的聚合物构建单元和用甲基紫精客体分子(第二客体)修饰的金纳米颗粒构建单元的三元复合形成。应当了解的是，可以用如聚合物构建单元的另一构建单元取代金纳米颗粒。类似地，聚合物构建单元可以提供有另外的第二客体分子。此处，聚合物可以形成分子内和分子间连接，从而生成网络。此处，第二构建单元是可选的。

[0642] 在组合的流体流中使构建单元和CB[8]的分离溶液接触。然后使该组合流与不混溶流在T接合点处接触，以生成组合溶液在不混溶相中的分散体。网络在液滴与不混溶相的界面处形成。

[0643] 可以使用这种技术形成适当适用于构建单元、客体和主体的胶囊，如第一胶囊。

[0644] Zhang等人还描述了封装葡聚糖至胶囊。还描述的是结合大肠杆菌细胞至胶囊。将封装剂提供至组合流，且其存在于液滴中，胶囊壳体材料围绕该液滴形成。因此，可以使用该技术形成容纳封装剂的胶囊，如第一胶囊。

[0645] 应当了解的是，封装剂本身可以是胶囊，如第一胶囊。因此，可以通过结合第一胶囊至液滴以该方法形成嵌套胶囊，其中，第二胶囊材料围绕该液滴形成。

[0646] 可以使用Zhang等人描述的技术在前期制备中制备第一胶囊。可以制备第一胶囊并存储直到需要它。可替代地，可以在流动体系中发展第一胶囊，然后立即将其递送至流动体系用于制备第二胶囊。这可以称为在线合成(in-line synthesis)。

[0647] 当在流体流中提供第一胶囊时，第一胶囊可以容纳第一封装剂。可以在与第二封装剂以及用于形成第二胶囊的组分的组合流体流中提供该第一胶囊。因此，第二封装剂存在于液滴中，第二胶囊壳体材料围绕该液滴形成。因此，该技术可以用于形成容纳第二封装剂和本身容纳第一封装剂的第一胶囊的第二胶囊。可以改变包含第一胶囊的流体流的相对流动速率和浓度，从而允许结合多个第一胶囊至液滴，其继而导致多个第一胶囊存在于每个第二胶囊中。

[0648] 清楚的是，可以重复这些技术以提供容纳本身容纳第一胶囊的第二胶囊的第三胶囊，其中视情况每个胶囊各自容纳第三、第二和第一胶囊。

[0649] 可以预先形成第一胶囊。然后在第二胶囊壳体的形成过程中，可以简单地将其封装至第二胶囊。

[0650] 第一胶囊可以与第二胶囊基本上同时形成。反之，第一胶囊可以在第二胶囊形成之后形成。在两种情形中，在形成第二胶囊壳体的过程中，将用于形成第一胶囊的试剂封装至第二胶囊。

[0651] 原则上，可以通过简单的本体制备方法制备嵌套胶囊。因此，可以通过混合(多个)相的搅拌技术简单地分散材料，而不是使用流体流将材料集合在一起以及生成液滴。

[0652] 本体制备(bulk preparation)方法可用于大规模生成产物。然而，就产生的产物而言存在很大的多样性。因此，胶囊就它们的大小而言可能大为不同，且就每个胶囊容纳的材料而言可能大为不同，包括例如容纳的封装剂的量和容纳的较小胶囊的量。

[0653] 流动体系为用户提供了精确控制，并允许具有期望大小(基本上单分散的)、组成和负载物的胶囊的可再生形成(重复形成)。现代流动体系还允许大规模产生液滴和双乳液(double emulsion)。

[0654] 与超分子胶囊的形成一样，可以使用微滴技术，例如使用Zhang et al.,Science

2012,335描述的适用方法进行嵌套超分子胶囊的制备。用于形成单个胶囊的基础步骤是将第一流体作为液滴分散在第二流体的连续相中。用于形成壳体材料的组分可以提供在第二溶剂内,并在第一和第二溶剂之间的边界处形成壳体。干燥液滴,从而通过蒸发至少部分除去第一流体,可以有助于壳体在溶剂边界处形成。

[0655] 在该基础步骤中形成的胶囊本身可以结合至较大的第二胶囊,从而形成本发明的嵌套胶囊。较大胶囊的形成包括分散第二流体的步骤,该第二流体在第三流体的连续相中包含分散的第一胶囊(或分散的第一液滴)。用于形成壳体材料的组分可以提供在第二流体内,并在第二和第三流体的边界处形成壳体。再次地,干燥第二液滴从而通过蒸发至少部分除去第二溶剂,可以有助于壳体在溶剂边界处形成。

[0656] 胶囊壳体形成的阶段可以取决于本方法中使用的流体(可以称为溶剂)。第一(内部)胶囊的壳体可以在封装至第二胶囊之前形成。第一(内部)胶囊的壳体可以在第二(外部)胶囊的壳体之前形成。第二(外部)胶囊的壳体可以在第一(内部)胶囊的壳体之前形成。本案的工作实施例中示出这些。

[0657] 根据需要可以将封装剂包含在第一和第二流体中,以产生容纳封装剂的嵌段胶囊。

[0658] 第一和第二流体是不混溶的。第二和第三流体是不混溶的。

[0659] 第一和第三流体可以相同,但是这不是必要的。

[0660] 典型地,第一、第二和第三流体中的至少一种是水性溶剂(水)。第一或第二流体可以是水性溶剂(水)。

[0661] 第一、第二和第三流体中的每个是液体。

[0662] 第一溶剂可以具有低于第二溶剂的沸点的沸点。例如,第一溶剂可以是氯仿或另一种低沸点溶剂,且第二溶剂可以是水。在这种情况中,可以优选在第二(外部)胶囊之前形成第一(内部)胶囊。

[0663] 第二溶剂可以具有低于第三溶剂的沸点的沸点。例如,第二溶剂可以是水,且第三溶剂可以是氟化油。

[0664] 第一溶剂可以具有高于第二溶剂的沸点的沸点。例如,第一溶剂可以是水,且第二溶剂可以是氯仿或另一种低沸点的有机溶剂,或第一溶剂可以是油,且第二溶剂可以是水。在这种情况中,可以优选在第一(内部)胶囊之前形成第二(外部)胶囊。

[0665] 在一个实施方式中,至少一种溶剂是氟化油,如全氟化油。第三流体典型地是油。

[0666] 由以上推断,根据本发明制备的嵌套胶囊可以包含在它们的内部腔体内容纳溶剂的胶囊。在制备过程中,可以通过例如干燥液滴和胶囊至少部分除去胶囊内的溶剂。将要了解的是,内部胶囊如第一胶囊可以容纳第一溶剂,而外部胶囊如第二胶囊可以容纳第二溶剂,内部胶囊分散在该第二溶剂内。因此,嵌套胶囊能够提供两个可替代的区域(或域)。

[0667] 本发明的方法可以有利地用于制备嵌套胶囊,其中,第一和第二壳体在它们的组成上不同,例如在构建单元的性质上不同。本发明的方法允许制备这种嵌套胶囊。

[0668] 本发明人能够控制胶囊壳体在分散于连续的第二流体中的第一流体(液滴)之间的边界处的形成。本发明人已经示出可以引导某些构建单元至该边界,可选地排除其他构建单元。该控制利用构建单元的物理和化学特征。更确切地,将边界设计为某些聚合物分子将被吸引至该边界,而其他聚合物分子不会被吸引或将被排斥。例如,可以将电荷相互作用

用作吸引(或排斥)聚合物分子至(或离开)边界的基础。

[0669] 例如,当具有带电官能团的构建单元提供在第二流体中时,它可以被吸引至第二流体与第一流体的边界,其中,第一流体包含带相反电荷的官能团,或有带相反电荷的化合物存在于流体中。复合反应中构建单元的反应导致壳体形成在第一和第二流体的边界处。当第二溶剂还包含不带电或带相反电荷的其他构建单元时,不期望这些构建单元在第一和第二流体的边界处聚集。

[0670] 将要了解的是,具有带电官能团的构建单元可以提供在第一流体中,并可以被吸引至与第二流体的边界,其中,第二流体具有带相反电荷的官能团,或有带相反电荷的化合物存在于流体中。

[0671] 流体可以固有地具有吸引构建单元(容纳在另一流体中)至边界的合适官能团。例如,可以使用溶剂氯仿(例如作为第一流体)来吸引容纳在水溶液(第二流体)中的具有带正电基团的构建单元至流体边界。

[0672] 也可以使用带电表面活性剂来选择性牵引(draw)构建单元至流体界面。当流体中的一种如第二流体包含表面活性剂时,在液滴形成步骤中它将位于第一和第二流体的边界处。如果该表面活性剂具有带正电的基团,那么它将能够吸引带负电的构建单元,如存在于第一流体中的构建单元至边界处。类似地,如果表面活性剂具有带负电的基团,那么它将能够吸引带负电的构建单元至边界处。如果使用中性表面活性剂,那么不存在带电构建单元至界面的选择性牵引。如本文描述的,发明人已经能够表明构建单元在分散于连续相中的液滴中的选择性分布。

[0673] 视情况,提及以上的电荷相互作用还可以包括提及其他静电相互作用。

[0674] 发明人发现在微流体实验的时间尺度内,液滴内带电构建单元至具有带相反电荷表面活性剂的液滴边界表面的移动非常快速。发明人还发现构建单元在界面处的吸引分布是可逆的-除去表面活性剂造成构建单元从该界面处消散(扩散)。

[0675] 构建单元在流体界面处的位置确保胶囊可以形成。当构建单元均匀分布在溶剂中时,构建单元的复合可以导致水凝胶状网络而不是胶囊的形成。

[0676] 在一个实施例中,可以形成在第一胶囊的壳体中具有带正电的构建单元以及在第二胶囊的壳体中具有带负电的构建单元的嵌套胶囊。制备方法包括将第一流体作为液滴分散在第二流体的连续相中的步骤。第一流体包含带负电的表面活性剂。第二流体包含带正电的构建单元和带负电的构建单元。第二流体(包含作为液滴的第一流体)作为液滴分散在第三流体的连续相中。第三流体包含带正电的表面活性剂。

[0677] 第一流体中的表面活性剂牵引带正电的构建单元至第一和第二流体的界面。第三流体中的表面活性剂牵引带负电的构建单元至第二和第三流体的界面。因此,少量或没有构建单元分散在第二流体中-构建单元位于界面处。因此,当提供合适的主体且构建单元具有合适的客体官能团时,构建单元的复合在界面处提供材料的壳体,从而产生嵌套胶囊。

[0678] 改变带电表面活性剂的位置将改变带电构建单元的位置。为了形成在第一胶囊的壳体中具有带负电的构建单元以及在第二胶囊的壳体中具有带正电的构建单元的嵌套胶囊,只需要将带正电的表面活性剂放置在第一溶剂中以及将带负电的表面活性剂放置在第三流体中。

[0679] 图22示意性示出了嵌套胶囊以这种方式的形成。

[0680] 在本发明的一个方面，提供了合成嵌套胶囊的方法，该方法包括以下步骤：

[0681] (i)在第二流体的连续相中形成第一流体的第一液滴；

[0682] (ii)在第三流体的连续相中形成第二流体的第二液滴，其中，第二液滴包含第一液滴或由其得到的胶囊；

[0683] (iii)在第一流体和第二流体的界面处提供具有客体官能团的第一构建单元，并容许第一构建单元在界面处与主体复合；

[0684] (iv)在第二流体和第三流体的界面处提供具有客体官能团的第二构建单元，并容许第一构建单元在界面处与主体复合。

[0685] 可以在第二流体中提供主体。因此，可以在第二流体与第一和第二流体的界面处形成复合物。

[0686] 步骤(iii)中超分子复合物的形成可以在步骤(iv)中超分子复合物的形成之前、之后或同时发生。

[0687] 可以在第一或第二流体中提供第一构建单元。可以在第二或第三流体中提供第二构建单元。

[0688] 复合时在流体的界面处各自提供第一和第二构建单元。基于构建单元和界面处的其他流体(例如，亲水-亲水或疏水-疏水相互作用)或界面处其他流体内的化合物(例如，表面活性剂)之间的吸引，流体中的构建单元可以位于界面处。

[0689] 复合时构建单元没有分散在溶剂中。构建单元主要位于界面处。因此，复合在界面处形成超分子网络，从而生成材料的壳体。当聚合物分散在整个流体中时，复合反应将生成材料的凝胶，如水凝胶。

[0690] 构建单元可以被吸引至界面处。例如，构建单元可以与界面处的溶剂或位于界面处的化合物(如表面活性剂)具有静电相互作用。

[0691] 可以在第二流体中提供第一和第二构建单元。

[0692] 可以在每个界面处提供具有客体官能团的另外构建单元。

[0693] 在本案中，流体的选择没有特别的限制。显而易见地，以上讨论的分散相和连续相由所考虑的流体的不混溶性引起。典型地，一种流体，如第一或第二流体是水相。因此，其他相与该水相不混溶。如之前提到的，基于各自的沸点选择流体(液体)存在益处，因为这可用于控制胶囊壳体形成的顺序。

[0694] 水不混溶相可以具有作为主要组分的油。在一个实施方式中，油是烃类油。在一个实施方式中，油是全氟化油。在一个实施方式中，油是硅油。

[0695] 水不混溶相可以具有作为主要组分的有机溶剂。例如，有机溶剂选自氯仿和辛烷。

[0696] 由本案中的工作实施例提供的教导与Zhang et al.,Science 2012,335,690的组合，将清楚其他加工适用性。

[0697] 嵌套胶囊的用途

[0698] 本发明的嵌套胶囊可以用于容纳一种或多种封装剂。可以将每种封装剂容纳在单独的胶囊内，并防止其与容纳在嵌套胶囊的另一胶囊内的封装剂相互作用。这样，嵌套胶囊可以用于存储和分离可相互反应的封装剂。本发明的嵌套胶囊是稳定的且可以用于存储封装剂直到其被需要，这可以是在制备嵌套胶囊后一小时、一天或一周。

[0699] 本发明的嵌套胶囊适合用于输送封装剂至期望位置。

[0700] 因此，一方面，本发明提供了递送封装剂至一个位置的方法，该方法包括以下步骤：

[0701] (i)提供本发明的嵌套胶囊，其包含封装剂；

[0702] (ii)递送该胶囊至一个位置；以及

[0703] (iii)容许封装剂在该位置处从胶囊中释放。

[0704] 在一个进一步的方面，本发明提供了递送多种封装剂至一个或多个位置的方法，该方法包括以下步骤：

[0705] (i)提供本发明的嵌套胶囊，该嵌套胶囊包含容纳在第二胶囊中的第一胶囊，且第一和第二胶囊中的每个具有超分子交联网络材料的壳体，其中，第一胶囊容纳第一封装剂以及第二胶囊容纳第二封装剂；

[0706] (ii)递送嵌套胶囊至一个位置；

[0707] (iii)容许第二封装剂在第一位置处从第二胶囊中释放；以及

[0708] (iv)随后容许第一封装剂在第一位置或第二位置处从第一胶囊中释放。

[0709] 在一个相关方面，本发明提供了递送多种封装剂至一个位置的方法，该方法包括以下步骤：

[0710] (i)提供本发明的嵌套胶囊，该嵌套胶囊包含容纳在第二胶囊中的第一胶囊，且第一和第二胶囊中的每个具有超分子交联网络材料的壳体，其中，第一胶囊容纳第一封装剂以及第二胶囊容纳第二封装剂；

[0711] (ii)递送嵌套胶囊至一个位置；以及

[0712] (iii)容许第二封装剂在第一位置处从第二胶囊中释放，以及随后容许第一封装剂从第一胶囊中释放，从而递送第一和第二封装剂至该位置。

[0713] 在另一方面，本发明提供了合成方法，该方法包括以下步骤：

[0714] (i)提供本发明的嵌套胶囊，该嵌套胶囊包含容纳在第二胶囊中的第一胶囊，且第一和第二胶囊中的每个具有超分子交联网络材料的壳体，其中，第一胶囊容纳第一封装剂以及第二胶囊容纳第二封装剂；

[0715] (ii)容许第一封装剂从第一胶囊释放至第二胶囊，从而容许第一封装剂与第二封装剂相互作用，产生产物；以及

[0716] (iii)可选地容许产物从第二胶囊中释放。

[0717] 在一个实施方式中，位置是在体内。

[0718] 在一个实施方式中，位置是在体外。

[0719] 在一个实施方式中，封装组分的释放是响应于外部刺激。

[0720] 在一个实施方式中，外部刺激选自由竞争客体化合物、光、温度变化、氧化剂和还原剂组成的组。

[0721] 在一个实施方式中，封装组分的释放是响应于局部条件的变化。

[0722] 在一个实施方式中，局部条件的变化可以是pH的变化、温度的变化、氧化水平的变化、浓度的变化或反应性化学实体的出现。

[0723] 封装剂从嵌套胶囊中的胶囊释放需要分解胶囊壳体的网络。至少部分分解网络生成壳体中合适的大孔，以允许封装剂离开胶囊。在适当条件下，网络的分解可以是整体的，导致壳体及因此胶囊的完全瓦解。封装剂从嵌套胶囊中释放需要分解外壳，如第二胶囊的

壳体。

[0724] 在一个实施方式中，通过破坏主体和一个或多个客体分子之间形成的复合物来实现封装剂的释放。在一个实施方式中，在释放位置处提供共价连接至竞争客体分子的化合物。竞争客体分子替换构建单元的客体分子，从而分解形成胶囊壳体的网络。这种分解可能引起在壳体中出现孔，由此封装的化合物可以穿过并被释放。在一个实施方式中，竞争客体分子引起胶囊壳体的大量分解。

[0725] 在本发明的优选实施方式中，封装剂是如生物聚合物(如多核苷酸、多肽或多糖)的相对大的组分或者细胞。壳体中的孔典型地具有足够的大小以防止这种封装剂穿过壳体。

[0726] 在本发明的一些实施方式中，第一和第二胶囊的网络可以相同或非常类似，或至少主体和客体的复合物可以相同或非常类似。因此，引起第一胶囊的网络分解的必要条件还将引起第二胶囊的网络分解。类似地，引起第二胶囊的网络分解的必要条件还将引起第一胶囊的网络分解。因此，在一个步骤中，可以分解嵌套胶囊的所有胶囊的网络，从而同时释放由第一胶囊和第二胶囊容纳的封装剂。这样，封装剂在基本上相同的时间从嵌套胶囊中释放。

[0727] 非常类似的胶囊是对分解条件具有基本上相同的反应性的胶囊。

[0728] 可替代地，第一和第二胶囊的网络可以不相同，例如主体和客体的复合物可以不相同，或更特别地客体可以不同。第一和第二胶囊因此将具有不同的反应性，且可以利用这来允许选择性分解一个胶囊壳体，而不引起其他胶囊壳体的分解。在该实施方式中，可以将胶囊称为正交的。

[0729] 如本文所示，不同的复合物对光、热、氧化还原条件和/或客体竞争具有不同的响应。可以有利地将这些响应用于允许第一和第二胶囊的顺序分解。因此，这允许封装剂顺序释放。

[0730] 在一个实施方式中，第一胶囊响应于选自光、热、氧化还原条件或客体竞争的分解条件可分解。在该实施方式中，第二胶囊在选择的分解条件下不可分解。

[0731] 在一个实施方式中，第二胶囊响应于选自光、热、氧化还原条件或客体竞争的分解条件可分解。在该实施方式中，第一胶囊在选择的分解条件下不可分解。

[0732] 第一和第二胶囊响应于一个分解条件具有不同的反应性，但是响应于另一分解条件具有类似的反应性。

[0733] 在本发明的一个实施方式中，提供了用于从本发明的嵌套胶囊顺序释放封装剂的方法，其中，第一胶囊容纳第一封装剂且第二胶囊容纳第二封装剂，该方法包括以下步骤：(i)分解第二胶囊的壳体，从而释放第二封装剂；(ii)随后分解第一胶囊的壳体，从而释放第一封装剂。

[0734] 可以根据需要或当需要时进行步骤(ii)。例如，在释放第二封装剂后，步骤(ii)可以进行5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、12小时、1天或1周。

[0735] 第一和第二胶囊没有必要不同，且它们可以相同。在第一和第二胶囊的每个中具有相同的封装剂可能是有用的。嵌套胶囊允许定时释放封装剂。因此，相同的封装剂可以在相同的位置在选定的时间释放，或可替代地，封装剂可以在一个位置从第二胶囊中释放，剩余的胶囊可以位于进一步的位置，且封装剂可以在进一步的位置从第一胶囊(最终还是从

第二胶囊)中释放。

[0736] 在本发明的一个实施方式中,提供了用于从本发明的嵌套胶囊释放内容物的方法,其中,第一胶囊容纳第一封装剂且第二胶囊容纳第二封装剂,该方法包括以下步骤(i)分解第一胶囊的壳体,从而释放第一封装剂至第二胶囊;(ii)随后分解第二胶囊的壳体,从而释放第二胶囊的内容物。

[0737] 步骤(i)可以容许第一封装剂与第二封装剂相互作用。例如,共价或非共价键可以在第一和第二封装剂之间形成,产生新的产物。在另一个实施方式中,第一和第二封装剂中的一种可以是用于其他反应的催化剂。

[0738] 应当了解的是,第一和第二胶囊中的一个可以提供有多种不同的封装剂。这些不同的封装剂可以仅在由其他胶囊供应的封装剂存在下反应。

[0739] 可以根据需要或当需要时进行步骤(ii)。例如,在释放第二封装剂后,步骤(ii)可以进行5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、12小时、1天或1周。例如,可以根据或当合适量的产物已经由第一和第二封装剂的反应形成时,进行第二壳体的分解。

[0740] 如本文所描述的,封装剂可以提供有可检测标记。可检测标记允许确定封装剂的位置,且还可以用于确定封装剂是否已经反应。

[0741] 第一和第二封装剂的分布可以向用户指示胶囊壳体是否已经分解。例如,在第一胶囊分解之前,第一封装剂保持位于第二胶囊的一部分内部空间内。在第一胶囊分解之后,第一封装剂能够分布至较大的第二胶囊空间。类似地,第二封装剂的分布变化可以指示第一胶囊的分解。

[0742] 当第二胶囊分解时,第二封装剂至更广泛环境的分布将指示该分解。类似地,第一封装剂至更广泛环境的分布将指示第二胶囊的分解(以及还有第一胶囊的分解)。

[0743] 标记封装剂以判断胶囊壳体是否分解是没有必要的。可以标记胶囊壳体,以及由壳体结构的缺失可以确定壳体的分解。胶囊的分解也是眼睛可见的。

[0744] 共价连接和交联

[0745] 如以上所描述的,胶囊的壳体包含通过共价结合连接或交联的构建单元。例如,可以将主体如CB[8]用作容纳来自相同或不同构建单元的第一和第二客体分子的束缚。

[0746] 替代非共价连接或除非共价连接之外,构建单元可以通过共价结合连接或交联。网络内共价键的存在可以提供具有大于仅由非共价相互作用形成的那些网络的强度的壳体材料。在一个实施方式中,共价键形成在构建单元的客体分子之间。

[0747] 本发明人还发现构建单元之间共价键的形成可以通过客体-主体中间体实现。因此,在第一步骤中,可以形成超分子聚合物,其中,具有主体的三元复合物非共价容纳来自相同或不同构建单元的第一和第二客体分子。容许第一和第二客体分子反应,从而形成连接构建单元的共价键。超分子聚合物是两个构建单元由非共价复合物保持在一起的聚合物。

[0748] 在本发明的优选实施方式中,三元复合物中的主体具有腔体,该腔体是分子内的通道(贯穿通道,through channel)。因此,客体分子可以由多个通道开口中的一个进入该腔体。例如,葫芦脲化合物如CB[8]具有至中心腔体的两个开口,且每个开口是可进入的。

[0749] 具有这种通道的主体可以以头-尾或头-头排列(方式)容纳三元复合物中的两个客体。在头-头排列中,进入的两个客体占据相同的开口。在头-尾排列中,两个客体进入主

体中的不同开口。

[0750] 在一个实施方式中，客体以头-尾排列容纳在主体腔体内。于是在客体之间形成共价键从而在联合的构建单元上捕获主体。主体可以进一步非共价结合至由第一和第二客体的反应形成的客体。

[0751] 响应于外部刺激如光、热或pH变化，构建单元如构建单元第一和第二客体反应。在一个实施方式中，反应由光照射，例如UV光照射引发。

[0752] 第一和第二试剂可以加入周环反应(pericyclic reaction)，从而形成共价键。

[0753] 第一和第二客体分子可以加入环加成反应，从而形成共价键。例如，环加成反应可以是[4+4]或[2+2]环加成反应。

[0754] 一方面，提供了共价连接或交联构建单元的方法，该方法包括以下步骤：

[0755] (i)提供非共价连接的构建单元或构建单元，其中，非共价连接由容纳构建单元上提供的第一和第二客体分子的主体的三元复合物形成；

[0756] (ii)容许构建单元反应，从而形成连接(一个)构建单元或多个构建单元的共价键。

[0757] 因此，在一个实施方式中，提供了制备具有交联网络材料的壳体的胶囊的方法，其中，该网络由共价交联构建单元和/或共价交联构建单元至另一构建单元形成，该方法包括以下步骤：

[0758] (i)提供具有一个或多个构建单元的超分子交联网络材料的壳体，其中，壳体可由主体以及构建单元上提供的第一和第二客体分子的三元复合得到；

[0759] (ii)容许构建单元反应，从而形成连接(一个)构建单元或多个构建单元的共价键。

[0760] 在一个实施方式中，步骤(i)提供了具有容纳在第二胶囊内的第一胶囊的嵌套胶囊，其中，第一和第二胶囊中的一个具有一个或多个构建单元的超分子交联网络材料的壳体，其中，该壳体可由主体以及构建单元上提供的第一和第二客体分子的三元复合得到。进行步骤(ii)后，嵌套胶囊产生，其中，第一和第二胶囊中的一个具有共价交联网络壳体。

[0761] 在一个实施方式中，步骤(i)提供了具有容纳在第二胶囊内的第一胶囊的嵌套胶囊，其中，第一和第二胶囊中的每个具有一个或多个构建单元的超分子交联网络材料的壳体，其中，该壳体可由主体以及构建单元上提供的第一和第二客体分子的三元复合得到。进行步骤(ii)后，嵌套胶囊产生，其中，第一和第二胶囊中的每个具有共价交联网络壳体。

[0762] 在一个实施方式中，以上任一方法中的步骤(ii)容许第一和第二客体分子反应，从而形成连接一个或多个构建单元的共价键。

[0763] 在一个实施方式中，以上任一方法中的主体是葫芦脲化合物。

[0764] 在一个实施方式中，以上任一方法中的主体是CB[8]。

[0765] 在步骤(ii)中，所有的第一和第二构建单元反应是没有必要的。产物可以保留一些三元复合物，其中，主体容纳第一和第二客体分子。

[0766] 在一个实施方式中，第一和第二客体分子容纳在主体腔体内的头-尾排列中。

[0767] 在一个实施方式中，第一和第二客体分子能够参与环加成反应。

[0768] 在一个实施方式中，第一和第二客体分子中的每个包含蒽部分。如本文所示，三元复合物中由主体容纳的两个含蒽客体分子可以经历环加成反应，从而形成客体分子之间的

共价连接。由第一和第二客体分子的反应形成的产物可以称为加成产物。

[0769] 在一个实施方式中，第一和第二客体分子中的每个包含肉桂酸部分。

[0770] 加成产物可以变为非共价容纳在二元复合物中与主体一起的客体。因此，加成产物可以保留在主体的腔体内。

[0771] 应当了解的是，加成产物和主体可以分离(离解)。这不会导致网络结构完整性的缺失。第一和第二客体分子之间共价键的形成提供了构建单元之间的连接。因此不再需要主体将构建单元连接在一起。

[0772] 主体从加成产物的离解和移动在实践中可能受限。形成的加成产物有效地包含交联构建单元上的主体，且主体的移动可能受加成产物的结构和功能特征或构建单元的其他特征限制或妨碍。

[0773] 第一和第二客体分子之间共价键的形成产生单个客体，且得到的复合物可以称为二元复合物。

[0774] 共价连接的第一和第二客体分子具有高缔合常数(association constant)是没有必要的。一旦进行共价连接，那么对主体非共价结合至加成产物没有要求：共价键提供了不会离解的构建单元之间的结构连接，且不再需要主体来保持构建单元之间的连接的完整性。

[0775] 在一个实施方式中，反应是光或热引发的反应。

[0776] 光可以指涉及UV光或可见光。热是指高于用于制备超分子交联网络的反应温度的反应温度。热可以指高于室温的反应温度。热可以指50℃以上、60℃以上或70℃以上的反应温度。

[0777] 网络由共价交联构建单元和/或共价连接构建单元至另一构建单元，从而形成网络而形成。

[0778] 其他优选项

[0779] 本文明确公开了以上所描述的实施方式的每个和所有相容性组合，就像单独地并明确地列举每个和所有组合一样。

[0780] 鉴于本公开，本发明的多种进一步的方面和实施方式对于本领域的技术人员将是显而易见的。

[0781] 如在本文中所使用的，应当将“和/或”视为具体公开两种指定特征或组分中的每种(具有或不具有另一种)。例如，应当将“A和/或B”视为具体公开以下每一种：(i)A、(ii)B以及(iii)A和B，就像本文中单独阐述每一种一样。

[0782] 除非上下文另外指出，否则以上阐述的特征的描述和定义并不限于本发明的任何特定方面或实施方式，并且同样适用于所描述的所有方面和实施方式。

[0783] 现将通过举例的方式并参照以上描述的附图来说明本发明的某些方面和实施方式。

[0784] 如上下文指出的，%可以指wt%或mol%。

[0785] 结果和讨论

[0786] 嵌套胶囊

[0787] 如本文所描述的，如图2所示，可以由微流体双乳液液滴制备具有由第二胶囊容纳的第一胶囊的基础嵌套胶囊，该微流体双乳液液滴在微流体平台上生成。作为来自入口(如

图2中的入口3)的第一流体流，提供旨在作为液滴的最内部分以及因此作为胶囊的最内部分的相。容许该第一流体流在T接合点或X接合点处流入不混溶的第二相。第二相旨在作为液滴的中间部分。由入口(如入口2)提供第二相。引入第一流体流至第二相的流中导致第二相中第一相的液滴(第一液滴)的形成。容许容纳第一相的液滴的第二相的流在进一步的T接合点或X接合点处流入不混溶的第三相。由入口(如入口1)提供第三相。引入第二流体流至第三相的流中导致第三相中第二相的液滴(第二液滴)的形成。这样，可以在一个流体流过程中制备容纳第一相的液滴的第二相的液滴。

[0788] 视情况，在该相中提供合适的主体和具有合适的客体官能团的构建单元。构成胶囊壳体的超分子网络在每个液滴界面处形成。因此，第一胶囊的壳体在第一液滴与第二相的界面处形成。第一胶囊的壳体在第二液滴与第三相的界面处形成。

[0789] 没有必要在液滴生成后立即形成胶囊壳体，并且可以在聚集双乳液液滴后，例如在干燥双乳液液滴后，在之后的时间形成壳体。

[0790] 如之前Zhang等人所讨论的，该类型的流体制备方法生成单分散的液滴，因此形成单分散的胶囊。于是由这种方法产生的嵌套胶囊也将基本上是单分散的。因此，在嵌套胶囊的基础排列中，第一和第二胶囊将基本上是单分散的。

[0791] 可以通过改变原始双乳液液滴的尺寸，例如通过改变微流体通道内三相的各个流速，容易地操控第一和第二胶囊的尺寸。

[0792] 类似地，可以通过三相的流速比控制第二胶囊内的第一胶囊群。这种变化允许制备容纳期望数目第一液滴的第二液滴。这在图3中示出，其中，第二液滴中的第一液滴群可以根据第二液滴的尺寸独立地从一个增加至四个。如之前所讨论的，壳体材料可以在每个液滴的界面处形成，从而提供第二胶囊容纳多个第一胶囊的嵌套胶囊。

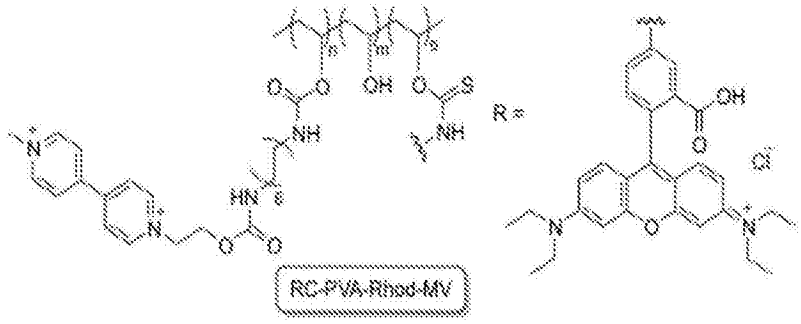
[0793] 本领域中典型的是制造油-水-油双乳液液滴。然而，可以使用不混溶相的任何组合。合适的组合包括水-油-水、水-水-油和溶剂-水-油。

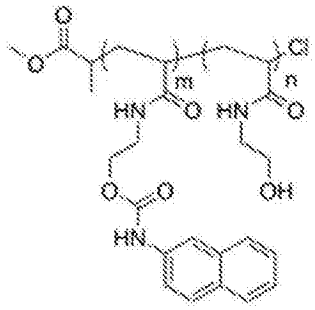
[0794] 本领域已知可以制备彼此不混溶的水溶液。例如，使用添加至各个水相的适当添加剂可以实现所有水隔室化，例如，一个水相中的葡聚糖和另一水相中的明胶将提供不混溶的两种水溶液(参见Ziemecaks et al.Proceedings of the 3rd European Conference on Microfluidics-Microfluidics2012)。

[0795] 可以通过在装置内结合另外的接合点，将以上的一般方法论延伸至制备更高的多样性乳液(例如，三乳液)。这允许制备具有容纳一个或多个第二胶囊的第三胶囊的嵌套胶囊，其中，每个第二胶囊容纳一个或多个第一胶囊。图4(b)中示出了三乳液。

[0796] 结合至壳体网络的构建单元提供在流体流中，如第一和第二流体流中。构建单元典型地扩散至液滴界面处，即，乳液的每相之间的界面处。其使用标记的构建单元可以容易地看到。

[0797] 例如，使用以上描述的技术，在第二水相中提供若丹明标记的聚合物形成油-水-油双乳液液滴。双乳液液滴的荧光图像示出聚合物位于液滴的界面处。若丹明标记的聚合物是具有结构PVA-Rhod-MV的聚合物：

[0798] 

[0799] 

PHEAm-Np

[0800] 将FC-40油(Fluorinert FC-40全氟化油)和水用作不混溶相,由双乳液液滴制备嵌套胶囊。将油用作第一和第三相,并将水用作第二相。

[0801] 油相包含2wt%的表面活性剂XL171和0.2wt%的商业羧酸表面活性剂Krytox 157FS L。

[0802] 水相包含等摩尔量(60μM,以聚合物上的官能客体计算)的葫芦[8]脲以及聚合物PVA-Rhod-MV和PHEAm-Np(以上示出)。PVA-Rhod-MV是若丹明标记的甲基紫精官能化的聚乙烯醇,且PHEAm-Np是萘酚官能化的聚(2-羟乙基丙烯酰胺)。甲基紫精和萘酚客体能够与CB[8]主体形成三元复合物,导致超分子交联网络的形成。若丹明荧光标记用于可视化聚合物在液滴相中的位置,其允许预测聚合物的界面性质。

[0803] 与以上讨论的一般方法一致,在包含用于显微研究的大'容器(储器,reservoir)'区域的第二微流体芯片(chip)内聚集之前,通过使交替的油和水相流经微流体装置内的一系列流聚集点,首先形成最内的液滴,生成双乳液液滴。通过结合进一步的入口至流体体系形成三乳液液滴。这种液滴在图4中示出,图像示出荧光聚合物在液滴界面处的位置。

[0804] 流速随着添加每个顺序相而提高,以补偿每个液滴所需的较大流体体积和最终胶囊的较大表面积,例如,对于三相,40/175/500μLh^{-1}的双乳液流速是代表性的,而流速比的变化改变第二(外部)液滴内的第一(内部)液滴的数目。绝对流速的变化用于改变液滴的体积,因此改变胶囊的体积。本发明人已经制备了双乳液液滴,其中,第一液滴具有约50μm的直径且第二液滴具有约100μm的直径。发明人还制备了具有显著大于其的直径的液滴。

[0805] 得到的嵌套胶囊中的胶囊的大小由形成每个胶囊的液滴的大小指定。假定胶囊壳体在液滴的界面处形成,那么胶囊的大小将总体上符合液滴的大小。应当了解的是,例如由于在胶囊制备过程中和之后进行的可选的干燥步骤,胶囊可以小于形成其的液滴。

[0806] 在可替代的制备中,以上描述的水相包含90μM葫芦[8]脲以及聚合物PVA-Rhod-MV和PHEAm-Np(相对于聚合物上的官能客体计算)。水相还包含2.5μM的500kDa FITC-葡聚糖作为封装用负载物。FTIC是用于检测负载物的荧光素标记。

[0807] 根据以上描述的形成双乳液液滴，并在全氟化的载玻片上收集其。允许干燥液滴以形成坍缩的双乳液微胶囊，即，嵌套胶囊。这些嵌套胶囊示出于以下描述的图5中。随后用去离子水再水合嵌套胶囊10分钟。以35/240/250μLh^{-1}的流速生成双乳液液滴。第一(内部)液滴具有大约50μm的直径且第二(外部)液滴具有大约100μm的直径。脱水后，第二(外部胶囊)具有20-30μm范围内的直径，通过再水合其增加至40-60μm。

[0808] 图5示出了干燥的嵌套胶囊的显微图像(a)，以及荧光显微图像(b)示出了荧光标记的葡聚糖负载物在第二胶囊内的位置。在水中再水合胶囊10分钟后，如显微图像(c)所示，观察到胶囊膨胀。如荧光显微图像(d)所示，发现荧光负载物保持在外部胶囊中，因此允许第一(内部)胶囊可视化。

[0809] 存在于嵌套胶囊形态中的两种不同环境允许多种、化学多样或不相容负载物的分离存储。这些封装的负载物通过胶囊壁是彼此物理上分离的且与外部环境物理上分离，就改善封装剂的寿命(保护封装剂不受环境/其他封装剂的影响)以及改善封装剂的处理性质(保护环境不受封装剂影响)两者而言，允许在化学或生物存储中应用。

[0810] 图6是示例性的油-水-油双乳液微滴的图像，示出隔室化的封装剂在每相内的位置。由该液滴生成胶囊允许化学多样的或不相容的负载物结合在独立于其他层的胶囊的每层内。

[0811] 制备正交嵌套胶囊的一个方法由引入聚合物的混合物至双乳液微滴的第二相(中间相)组成。通过选择存在于第一相(内部相)和第三相(外部相)的表面活性剂，可以使第一和第二相以及第二和第三相之间的界面在化学上不同。可以选择聚合物用于第二相，其优选于两个界面之一。因此，可以使一种聚合物选择性地位于第一和第二相之间的界面，以及可以使另一聚合物选择性地位于第二和第三相之间的界面。形成在这些界面的每个处的壳体将因此不同。

[0812] 这在图7中示出，由此将带相反电荷的掺杂剂引入至油-水-油双乳液微滴的第一(内部)和第三(外部)油相中。水相(第二或中间相)包含带电构建单元的混合物，如带电聚合物的混合物。油相内的掺杂剂将扩散至液滴界面，产生将吸引水相中的带相反电荷构建单元的局部表面电荷。具有与掺杂剂相同的电荷的构建单元在界面处不稳定，且通常不会位于此。通过构建单元和主体的适当组合，区别效应允许形成嵌套胶囊内的不同(disparate)胶囊。

[0813] 通过使用油相内分别形成带负电(羧酸盐)和带正电(铵)掺杂剂的羧酸和胺封端的六氟氧化丙烯油(源自DuPont Krytox 157FS L)，实验上已经证实了区别效应(discriminatory effect)。

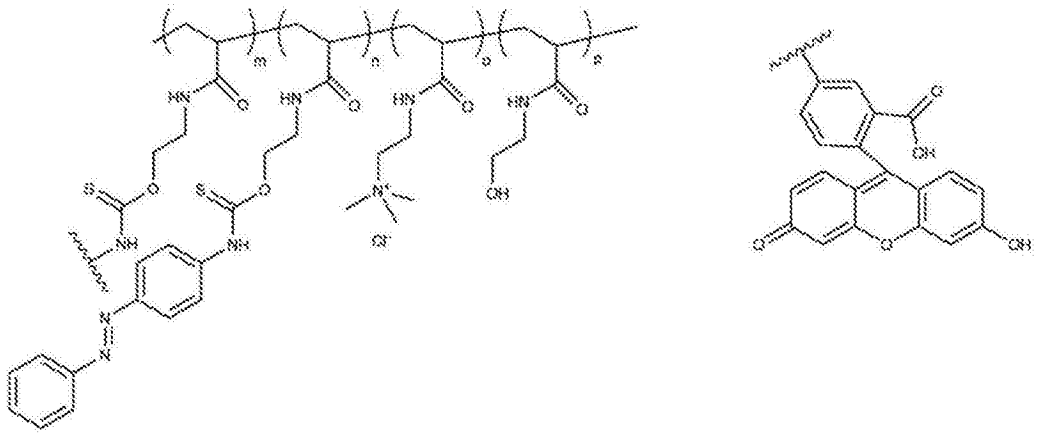
[0814] 使用简单的单乳液液滴，如Zhang等人(Science 2012,335,690)描述的那些液滴，在制备具有葫芦脲交联网络材料的壳体的胶囊中，研究了示出的聚合物至液滴界面的这种选择性定位。

[0815] 因此，制备了氟油连续相中的一定范围的含水液滴。调查了油中不同电荷表面活性剂以及水相中不同电荷的聚合物之间的相互作用。

[0816] 将单乳液液滴制备为具有约50μm的直径。相对于客体分子(例如，甲基紫精、MV^{2+}、或萘酚、Np)的浓度，水相中的聚合物以30μM存在。

[0817] 正电聚合物是PVA-Rhod-MV(如以上所示)。在若丹明基团和甲基紫精以及MV^{2+}客体

上发现了正电荷。负电聚合物是PHEAm-FITC-Azo。在荧光素(FITC)部分上发现了负电荷。PHEAm-FITC-Azo聚合物在以下示出。与PHEAm-FITC-Azo相关的聚合物RC-PHEAm-AmAm-FITC-Azo在以下示出。可以取代PHEAm-FITC-Azo使用RC-PHEAm-AmAm-FITC-Azo。AmAm基团提供了另外的溶解度。

[0818] 

[0819] 聚合物RC-PHEAm-AmAm-FITC-Azo具有10％的AmAm、10％的Azo、1％的FITC与剩余的HEAm。

[0820] 油相中的负电掺杂剂是Krytox 157FS L,其在水溶液中生成羧酸盐(-)官能团。油相中的正电掺杂剂是Krytox 157FS L的胺封端的衍生物,其由Krytox 157FS L制备,并在水溶液中生成铵(+)官能团。

[0821] 对于两种带电聚合物,当仅使用中性表面活性剂时,没有观察到界面的优选性,然而当将少量的带电掺杂剂结合至该界面时,观察到显而易见的趋势,带正电的聚合物被吸引至带负电的界面,反之亦然。当使用混合的聚合物体系时,聚合物响应与以上趋势一致,但由于电荷最小化或其他因素没有聚合物之间发生相互作用的证据。

[0822] 聚合物被吸引至带相反电荷的液滴界面,且混合体系实验示出这在甚至还存在带相反电荷聚合物时是有利的。顺序采集共聚焦荧光图像,且其对两只眼睛没有示出覆盖。对于中性体系,没有聚合物在液滴界面处稳定化(或不稳定化)。显微图像示出于图8中。

[0823] 如果将葫芦[8]脲引入至该混合体系,那么将聚合物合适的官能化以允许超分子复合发生。如果将可以起竞争剂作用的第三聚合物添加至该体系,则发现不管聚合物本身的电荷如何,与具有相同界面性质的聚合物形成复合物的倾向(偏好)是有利的。在该混合体系中,发现形成交联水凝胶的倾向大于通过扩散至带电界面引入的另外稳定性的倾向,且在图8举例的表面活性剂情况中,形成聚合物微滴而不是胶囊。

[0824] 进行一系列的实验,制备在氟油连续相中包含A、B和B'的含水液滴,在某些实验中提供葫芦脲主体。在PVA-Rhod-MV的情况中,带正电聚合物A可以通过超分子复合物交联至带负电的聚合物B、PHEAm-FITC-Azo或带弱正电的聚合物B'、PVA-Rhod-Stil中的任一种,PVA-Rhod-Stil实际上与PVA-Rhod-MV相同,但MV^{2+}客体被可以与PHEAm-FITC-Azo的Azo客体竞争的中性芪部分取代,以与主体CB[8]中的MV形成三元复合物。仅通过表面活性剂,弱正电的PVA-Rhod-Stil在界面处稳定(相信XL171是非常弱的电负性的,且这足以稳定此处的界面)。

[0825] 当存在中性液滴界面时,聚合物A和B将保持在本体中,而聚合物B'将扩散至界面。在CB[8]的存在下,聚合物微球将在聚合物A和B之间形成。相反,如果生成带负电的界面(例

如，通过使用羧酸盐表面活性剂)，聚合物A和B'将在液滴界面处稳定，而聚合物B保持在液滴内部。在该第二种情况中，微胶囊将在A和B'之间形成，B实际上(有效地)变为得到的胶囊中的负载物(封装剂)。

[0826] 在再水合之前和之后，通过在CB[8]存在下荧光标记的聚合物的位置以及通过得到的超分子产物的对比表观两者，图9证实了该趋势。

[0827] 确切地，使用适当的形成胶囊的表面活性剂导致较大的收缩产物：与仅用表面活性剂形成的平滑的小微球状颗粒相比，指示坍缩的胶囊。通过用去离子水再水合，微胶囊膨胀至比微球大得多的程度，而荧光显微图像指出外部胶囊表皮的存在。

[0828] 该实验示出在CB[8]的存在下，含MV的聚合物将与表现出相同界面性质的任何聚合物形成三元复合物，产生胶囊或颗粒中的任一种，这取决于包含的表面活性剂。因此，通过使用单一电荷因素选择油相中的表面活性剂控制几何形状，同时示出第三聚合物的存在不会干扰复合物的形成。

[0829] 在与存在于连续的油相(-ve界面)中的负电表面活性剂的混合含水体系中，PVA-Rhod-MV和PVA-Rhod-Stil聚合物将向界面移动，在此它们可以与适当的主体形成超分子网络。形成的该网络提供了有效包含PHEAm-FITC-Azo聚合物的壳体，PHEAm-FITC-Azo聚合物不加入在网络中。在任何液滴不带电的情况下，单个聚合物体系预测PVA-Rhod-MV和PHEAm-FITC-Azo将形成固体微球。通过以上提到的干燥状态的表观区别以及再水合时膨胀的区别示出了微球和胶囊形态。

[0830] 在双乳液体制内，控制聚合物的界面性质的能力允许由混合的水相形成不同的聚合物胶囊。这在图10中示出，其中，通过使用带相反电荷的液滴界面，由单一含水混合物制造了包含不同组成的内部和外部液滴的双乳液液滴。进一步地，示出该方法论将扩展为超过简单的“1中1”双乳液液滴模式的更宽范围的液滴形态。

[0831] 图10包括包含混合聚合物中间水相的双乳液(油-水-油)微滴的明场显微图像和荧光显微图像。提供了第二液滴的含水体系包含PVA-Rhod-MV和PHEAm-FITC-Azo。因为该实验设计为研究聚合物对液滴界面的分布，所以在该阶段没有添加主体至水相。第一(内部)液滴包含4wt％XL171和0.2wt％Krytox(在FC-40中)。这提供了负电界面和吸引的带正电的PVA-Rhod-MV聚合物。外部(连续)相在FC-40中包含4wt％XL171和0.5wt％胺封端的Krytox衍生物。这提供了正电界面和吸引的带正电的PHEAm-FITC-Azo聚合物。制备了具有一个或两个第一(内部)液滴的双乳液液滴。

[0832] 图10示出了包含混合聚合物中间水相的双乳液微滴的明场显微图像和荧光显微图像。由于带负电的羧酸盐封端的掺杂剂存在于内部油相中，所以带正电的聚合物(若丹明标记)扩散至内部液滴的界面，而由于带正电的胺封端的掺杂剂存在于外部油相中，所以带负电的聚合物(荧光素标记)扩散至外部液滴的界面。

[0833] 聚合物组成

[0834] 下表阐述了以上描述的聚合物的组成。

[0835]

聚合物	聚合物主链	客体	M_w	每聚合物的单体单元数	聚合物中的百分比单体
PVA-Rhod-MV	聚乙烯醇	MV	109000	MV=100 Rhod=10	MV=10% Rhod=1%
PVA-Rhod-Stil	聚乙烯醇	芪	72730	Stil=100 Rhod=10	Stil=10% Rhod=1%
PHEAm-FITC-Azo	聚(N-环己基丙烯酰胺)	Azo	143254	Azo=74 FITC=10	Azo=7% FTIC=1%
PHEAm-Np	聚(N-环己基丙烯酰胺)	Np	24600	Np=200	Np=20%

[0836] 关于嵌套胶囊的另外制备工作

[0837] 使用实时共聚焦显微术研究了聚合物至吸引界面的移动，并将其示出于图23中。将包含带正电聚合物的含水流体流(若丹明标记，红色)作为液滴分散至包含带负电表面活性剂的油连续相中。通过短期观察到的清晰限定的环观察到液滴形成之后，聚合物至界面的扩散几乎是瞬时的。到液滴到达芯片的出口的时候(<<1s)，聚合物排他性地位于液滴界面处。

[0838] 含水液滴排他性地包含60uM RC-PVa-Rhod-MV(无CB[8])以及连续的油相是包含4%的中性表面活性剂XL171和0.2%的羧酸封端的Krytox的FC-40全氟化油，以通过羧酸盐引入负电荷。

[0839] 至界面的这种快速扩散示出是可逆的；用中性或带相反电荷的表面活性剂中的任一种取代围绕预形成的液滴的表面活性剂示出使聚合物分散至液滴本体中。进一步地，在包含正交电荷的聚合物的液滴中，可以使用其来动态转换什么聚合物存在于界面或本体中。

[0840] 嵌套胶囊的另外形成

[0841] 图24是示出在(a)油-水-油和(b)氯仿-水-油体系中的嵌套微滴的形成的一系列显微图像。该显微图像示出通过复合CB[8]主体与具有合适的客体官能团的聚合物分子(RC-PVA-Rhod-MV和RC-PVA-Rhod-Stil)由嵌套微滴随后形成嵌套胶囊。

[0842] 使用的油是FC40全氟化油。

[0843] 在油-水-油体系(a)中，三个油液滴[通过羧酸盐和XL171表面活性剂包含Krytox(-ve)掺杂剂]封装在油连续相(该油相包含Krytox和XL171)中包含CB[8]以及共聚物RC-PVA-Rhod-MV和RC-PVA-Rhod-Stil的含水液滴中(参见图像1)。通过干燥，逐渐蒸发水相导致形成在外界面处的胶囊表皮形式-然而内部油滴的蒸发是最小限度的(参见图像2)。一旦大部分的水已经蒸发，则内部油相能够通过含水液滴蒸发/分散，允许胶囊形成在内界面处，产生与原始液滴构造相似的胶囊内胶囊结构(参见图像3)。

[0844] 在氯仿-水-油体系(b)中，氯仿用于取代油-水-油体系(a)的内部油相。通过干燥，氯仿经由水相(如对该相对挥发性的溶剂所预期的)逐渐蒸发。这导致首先形成内部胶囊(左图像)，证明该胶囊的形成确实在内界面处发生。随着时间的推移，水相蒸发，在外界面处产生胶囊表皮(中间图像，然后右图像)。

[0845] 根据以上在嵌套胶囊部分中描述的使用表面活性剂和聚合物。

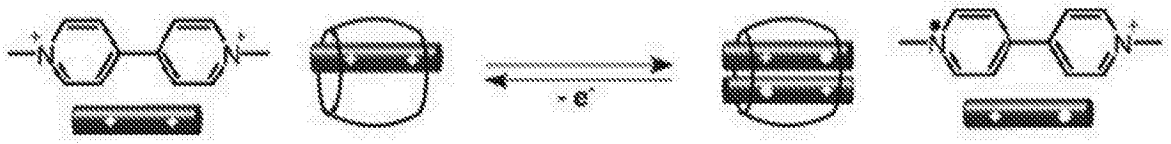
[0846] 正交胶囊(orthogonal capsules)

[0847] 以下描述的是几个用于本案描述的合适的超分子胶囊的触发释放机制。通过举例的方式,描述了基于CB[8]三元复合物的胶囊。

[0848] 还原氧化触发的释放

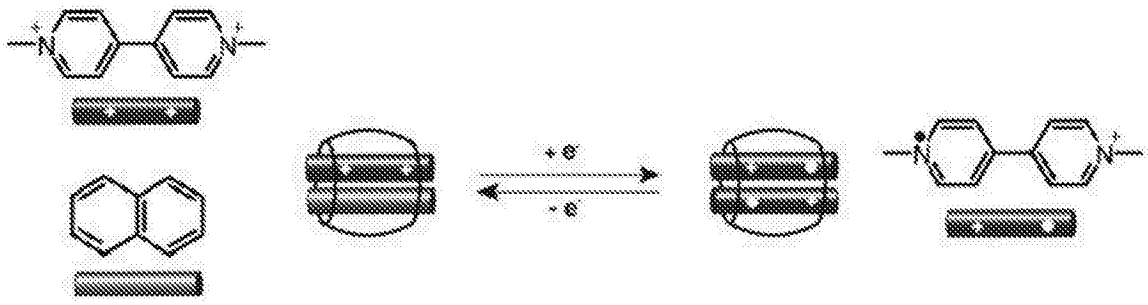
[0849] 第一释放机制基于还原氧化(氧化还原)化学。将其举例为甲基紫精阳离子自由基从CB[8]三元复合物的释放。如之前描述的(Jeon et al.Chem.Commun.2002,38,1828),已知甲基紫精(MV^{2+})易于经历部分的一个电子还原,产生自由基阳离子物质($MV^{+\bullet}$)。这作为水溶液中单体和二聚形式的平衡混合物存在。然而,在CB[8]存在下,平衡严重偏向二聚物质以及形成稳定的$2:1[(MV^{+\bullet})_2\subset CB[8]]$包含复合物(inclusion complex)。这在以下形成由CB[8]和两分子甲基紫精阳离子自由基($MV^{+\bullet}$)组成的$2:1[(MV^{+\bullet})_2\subset CB[8]]$复合物的示意图中示出。

[0850]



[0851] 氧化还原活性的紫精部分作为用于CB[8]类超分子体系的电化学触发剂是特别有用的。在$[(MV^{2+})\subset CB[8]]$复合物存在下第二客体(萘酚)结合的缔合常数在$8\times10^4M^{-1}$至$2\times10^5M^{-1}$的范围内(Appel et al.J.Am.Chem.Soc.,2010,132,14251),而在等摩尔CB[8]存在下评估的MV^+的二聚常数是$2\times10^7M^{-1}$,其比仅有$MV^{+\bullet}$的二聚常数大约105倍以及比萘酚的二聚常数大约100倍。如以下示意图所示,这么大的区别导致以杂客体三元复合物为代价,在添加还原剂时优选形成$2:1[(MV^{+\bullet})_2\subset CB[8]]$复合物,示意图示出在还原剂存在下相比$[(MV^{2+})(萘酚)\subset CB[8]]$三元复合物,优选形成$2:1[(MV^{+\bullet})_2\subset CB[8]]$包含复合物。

[0852]



[0853] CB[n]类化学中,尤其在使用连二亚硫酸钠($Na_2S_2O_4$)探索AuNP表面的成功官能化中已经普遍利用该性质。

[0854] 在微胶囊中调查了这种刺激-响应机制的应用。为了监控负载物随时间的原位释放,需要满足实验设定的几个要求,包括使单电子还原发生的无氧环境以及密封的腔室以防止长时期监控过程中样品脱水。出于这些目的,使用设计为培养哺乳动物细胞的烧瓶构造了简单但有效的实验腔室。这些细胞培养烧瓶是透光的且配备有允许容易置换内部气体的过滤帽。

[0855] 将包括干燥胶囊的载玻片放置在显微镜载物台的细胞培养烧瓶中。然后在经由过

滤帽使用注射针沉积一滴$Na_2S_2O_4$溶液或水再水合胶囊之前，通过连续递送氮气至腔室创建无氧环境。氮气的连续流似乎引起样品加速脱水，因此除去注射针并密封烧瓶的帽用于长时期存储。

[0856] 首先研究嵌入AuNP的微胶囊的分解(图11)。在$Na_2S_2O_4$(1mM)的无氧溶液存在下，观察FITC荧光随时间的受控消散(图11)。仅一小时后，观察到荧光轮廓模糊，而十二小时后，整个背景通过缓慢扩散呈现出荧光。当没有保持惰性气氛或在$Na_2S_2O_4$存在下(图11)，如随着时间定位的FITC荧光所示出的，微胶囊未能释放封装的500kDa FITC-葡聚糖。此处，大分子量的负载物如500kDa FITC-葡聚糖对于它的含量太大，直到应用化学触发剂之前(一直如此)。

[0857] 由于AuNP和共聚物之间的多价相互作用，在十二小时内相对慢但持续的释放提供了胶囊壳体的强度的证据。

[0858] 还研究了嵌入AuNP的微胶囊的聚合物配对部分(对应物，counterpart)的这种氧化还原刺激。聚合物微胶囊由共聚物5和14通过CB[8]交联制备(图12(a))。收集包含这些材料和FITC标记的负载物的含水混合物的微滴，并在载玻片上干燥，并将其放置在之前描述的氮腔室中。在暴露于$Na_2S_2O_4$之前，应当注意的是微胶囊保留了FITC荧光。

[0859] 通过与$Na_2S_2O_4$的无氧溶液接触，瞬间观察到荧光向微胶囊外蔓延扩散(图12(b))。没有完全理解负载物在嵌入AuNP的微胶囊和聚合物微胶囊中释放的时间标度(time-scale)的区别。然而，该快速效应与含MV^{2+}共聚物以及小分子复合体系的观察(结果)一致。

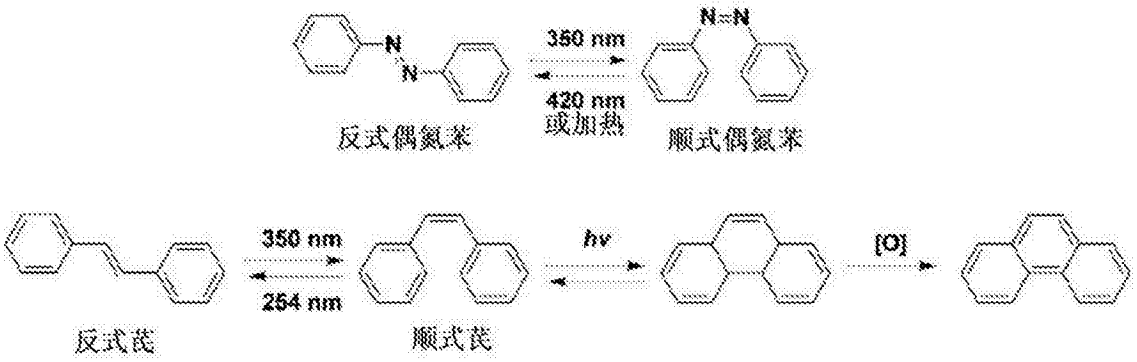
[0860] 荧光的强度在接下来的5min内稍微增加，而在对应的明场图像中微胶囊呈现碎片状并可视。当不存在$Na_2S_2O_4$时，再水合的微胶囊随时间呈现完整，存在最少量的FITC标记负载物的渗漏(图12(c))。因此，以降解聚合物微胶囊为代价，MV^{2+}至它的自由基阳离子的一电子还原还可以用于触发含MV^{2+}共聚物的自聚集。该结果证实体系的多功能性，其中，可以根据具体应用改变微胶囊的构建单元，同时保持了使用氧化还原刺激触发释放的能力，其中，存在在复合物中存在的合适的氧化还原活性客体。

[0861] 光触发的释放

[0862] Xiao等人(J.Phys.Chem B 2011,115,13796)报告了用于胶囊壳体中非共价相互作用的光化学转换的几个实例中的一个。壳体由通过环糊精-偶氮苯包含复合物互连的两种共聚物的混合物组成，在用UV光照射时，该壳体解离降解胶囊壳体并释放封装的内容物。

[0863] 偶氮苯是通常用于超分子化学的光触发剂中的一种。它的疏水性、富电子性和适当的大小使它成为用于多种主体分子的合适的客体(Xiao et al J.Phys.Chem B 2011,115,13796;Wu Chem.Eur.J.2009,15,11675)。在用UV光照射时，它还经历反式异构体至顺式异构体的光异构化，其一般来说太庞大而难以保留在主体分子的腔体内，因此从超分子复合物解离。通过光或热刺激中的任一种，顺式偶氮苯反过来还异构化至它的反式物质，而不会像在照射下已知经历竞争反应的它的结构类似物芪一样具有任何副产物或降解(Waldeck Chem.Rev.1991,91,415)，在多次光异构化循环后导致顺式异构体缺失。

[0864]



[0865] 作为常见的超分子主体，连同这些光敏官能团还应用了CB[n]。已经观察到CB[7]促进二氨基偶氮苯衍生物的自发的热反式顺式异构化，推测是顺式异构体通过与CB[7]复合的稳定化的结果(由于质子化的氨基基团和CB[7]的门户氧原子(portal oxygen atom)之间的大小相称以及离子-偶极相互作用)(Wu Chem.Eur.J.2009,15,11675)。

[0866] 具有较大内腔的CB[8]类似物能够容纳两分子的芪并以大加速度速率和高立体选择性促进它的反式物质的[2+2]光反应(Jon et al.Chemical Communications 2001)。鉴于偶氮苯和芪与萘酚的结构类似性，已经假定可以将它们用作与MV^{2+}和CB[8]的1:1:1杂客体复合中的适当的第二客体。已经进行了反式芪和反式偶氮苯作为富电子客体的用途的初期研究，并且结果表明在与MV^{2+}部分形成CB[8]中的稳定的1:1:1三元复合物中可以将其用于置换萘酚($Ka=10^5M$)(图13(a))。

[0867] 因此，用聚羟乙基丙烯酰胺(PHeAm)、聚乙烯醇(PVA)类主链制备偶氮苯官能化的共聚物19E(图13(b))。通过用350nm光照射，反式偶氮苯部分的光异构化发生，产生含顺式偶氮苯的共聚物19Z。以多个时间间隔光照之后，通过得到共聚物19E的水溶液的UV-vis光谱研究共聚物的光化学。图13(c)所示，19E示出了在大约350nm处的显著的吸收峰，表征反式偶氮苯物质。随着照射时间延长，观察到反式偶氮苯吸收率降低，伴随着(顺式偶氮苯典型的)在大约430nm处的吸收率增加，直到达到平衡。

[0868] 使用共聚物19E由包含共聚物、MV^{2+}-AuNP 3c和CB[8]的含水混合物的微流体液滴制备微胶囊(图13(e))。如图13(d)所示，通过脱水，成功制备了微胶囊，其示出具有褶皱和折叠的平整结构。通过再水合负载FITC-葡聚糖的微胶囊证实了胶囊的完整性，该微胶囊在没有任何渗漏的情况下成功保留了负载物(图14(b)和(c)，0min)。通过使用来自汞灯的过滤光照射分散在水中的微胶囊研究作为微胶囊的一部分的共聚物19E的光化学。照射仅1min后，观察到FITC荧光的大量渗漏(图14(b)和(c)，1min)，其随着照射持续时间的增加而持续并加强。在一系列对应的明场图像中观察到更多值得注意的变化。照射之前的完整的微胶囊(图14(b)和(c)，0min)在暴露之后呈现完全降解，导致黑色集群的随机分布(图14(b)和(c)，20min)，认为其是通过CB[8]互连的AuNP的集群。

[0869] 这些结果显而易见地证实反式偶氮苯作为超分子微胶囊中的光触发剂的有效性。通过照射，反式偶氮苯物质异构化至它的顺式物质，其太大而难以与MV^{2+}部分一起容纳在CB[8]的腔体中(图14(a))。该空间变化基本上分解了三元复合物，因此实现了微胶囊壳体的降解和封装负载物的释放。

[0870] 相同的原理也可以应用至聚合物微胶囊，从而在CB[8]存在下组合带MV^{2+}的共聚物

14和反式偶氮苯改性的共聚物19E导致成功制造了易受光化学刺激影响的聚合物微胶囊。如图15(a)所示，微胶囊能够封装荧光负载物FITC-葡聚糖(500kDa)。通过再水合，在保留内容物的同时，保持了微胶囊的完整性(图15(b))。通过记录用360nm光照射不同时间间隔后微胶囊的荧光图像调查它的光化学。然而，由于缺乏色度向导AuNP，所以对应的明场图像不能提供任何另外的信息，因此没有记录(图15(b)，明场)。

[0871] 使水合聚合物微胶囊经受与它们的嵌入AuNP的配对部分一样的UV照射程序。结果总结在图15(c)中，其示出照射大约4min后，FITC荧光围绕微胶囊的轻微消散。延长照射导致更大量的荧光指示剂的渗漏。与仅照射1min后表现出初始的胶囊壳体降解的嵌入AuNP的配对部分相比，聚合物微胶囊需要暴露于光刺激更久。

[0872] 为了更详细地示出微胶囊壳体的光敏性，还使用激光扫描共聚焦显微术(LSCM)进行光异构化实验，预期其提供胶囊壳体和荧光负载物释放的较高质量的图像。由于LSCM没有配备有UV光源，所以将具有$8.9\times10^{-3}W/cm^2$低强度的365nm下的手持UV灯用作可替代的照射源。在暴露于UV光之前，再水合包含500kDa FITC-葡聚糖的微胶囊，并在多个时间间隔后拍摄横截面图像。由整体的胶囊壳体和FITC荧光的位置(图像没有示出)可以看出，尽管延长照射13min，但是胶囊壳体呈现完整。如仅照射4min后观察到FITC-葡聚糖的渗漏的图15(d)所示，这些结果与之前的实验相比明显相反。这可以由手持UV灯的强度和汞灯(22.8W/cm^2)生成的白光的UV部分的强度相比较的区别解释。

[0873] 示出照射过程中的胶囊壳体的若丹明B荧光图像的详细分析显而易见地反映了聚合物壳体的降解过程(图像没有示出)。若丹明荧光随时间的扩展指示通过光刺激已经从超分子三元复合物的互锁网络释放的带若丹明的共聚物的缓慢扩散。尽管这种缓慢过程不能证实胶囊壳体的完全离解或封装负载物的释放，但是它确实提供了容纳超分子的聚合物微胶囊壳体的光刺激降解的证据。在没有UV照射的情况下，这些光敏微胶囊随着时间推移还重新分散在水中。尽管渗透力驱动膨胀，但是没有观察到若丹明荧光的消散。

[0874] 竞争客体触发的释放

[0875] 由于胶囊壳体中的超分子化学，可以应用至这些微胶囊的另外刺激是使用竞争客体。在许多主体-客体类超分子构造中，使用竞争客体分解包含复合物是常见的实践(Patra et al.,Langmuir 2009,25,13852;Lan et al.Chem.Comm.2012,48,8757)。

[0876] 然而，可以在微胶囊的制备和刺激-响应中发现使用竞争客体的几个实例。在操控通过环糊精-金刚烷包含复合物互连的胶体微胶囊的大小的尝试中，Patra等人报告了将金刚合金(adamantine)改性的聚乙二醇作为竞争的两亲性客体的用途(Patra et al.,Langmuir 2009,25,13852)。随后，竞争客体干扰环糊精主体和金刚烷二硫醇客体之间的主体-客体识别，引起不稳定的胶体微胶囊的合并。在该特定的实施例中，胶体太不稳定而不能分离，因此没有开发竞争客体作为控制封装的内容物的释放的触发剂的作用。

[0877] 使用的竞争客体是1-金刚烷胺。它属于金刚烷的大分子家族，其是在许多超分子主体分子的基础研究和应用研发中广泛应用的客体和竞争客体，大多数是由于它的结构相容性和疏水性质(Liu et al.J.Am.Chem.Soc.2005,127,15959;Chen et al.Chem.Soc.Rev.2011,40,2254)。在这些中，水溶性类似物1-金刚烷胺可以用于水溶液并具有对CB[8]的腔体的高缔合亲和力($8.2\times10^8M^{-1}$)。通过CB[8]-紫精复合物在官能化的聚(N-异丙基-丙烯酰胺)(PNIPAm)的链端复合中研究了金刚烷胺作为竞争客体的用途

(Rauwald et al.Chem.Comm.2011,47,6000)。在二苯并呋喃端部部分与CB[8]和MV^{2+}在水溶液中形成三元复合物时,添加金刚烷胺分解复合物,释放PNIPAm端基(图16(a))。金刚烷胺还通过竞争结合CB[8]用于裂解经由[(萘酚)(MV^{2+})⊂CB[8]]复合物覆盖聚合物微球的壳体(图16(b))。

[0878] 所以,作为触发CB[8]与萘酚和MV^{2+}部分的复合物的离解的竞争客体调查1-金刚烷胺。通过混合它们与CB[8]的水溶液,由共聚物5和14制备聚合物微胶囊,微滴中CB[8]与含萘酚和MV^{2+}的单体(2.5×10^{-5}M)等摩尔(图17(a))。封装有作为荧光指示剂的500kDa FITC-葡聚糖(1×10^{-6}M),收集这些微胶囊并在得到明场图像和荧光图像之前允许其在玻璃表面上脱水(图17(b))。由于缺乏内部载体,胶囊坍缩成环面形态,如通过更强的FITC荧光示出的,大部分的FITC-葡聚糖位于平整微胶囊的边缘周围。

[0879] 当干燥的微胶囊重新分散在1-金刚烷胺的水溶液(100μM)中时,观察到FITC荧光瞬时扩散(图17(c))。由于微胶囊的透明度,在明场图像中难以观察到它,而通过背景和微胶囊的荧光强度的区别可以看到负载物渗漏的初期阶段。图17(d)示意性表示了这种渗漏机制,该图描绘了通过CB[8]和1-金刚烷胺的复合与萘酚和MV^{2+}部分的CB[8]三元复合物的分解,导致共聚物5和14的离解以及胶囊壳体的降解。监控FITC标记负载物的释放另外15min,示出微胶囊和背景的荧光的模糊,表明微胶囊的逐步但完全的降解。总的来说,已经证实了竞争客体触发胶囊壳体中的CB[8]三元复合物的离解以及因此封装负载物的释放的用途。

[0880] 温度触发的释放

[0881] 温度是用于许多类型微胶囊的负载物释放的通用触发剂。最广泛应用的构建单元之一是聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAm),一种在较低的临界溶液温度(LCST)(32℃)经历线团-球体转变的热响应聚合物(Wu et al.Phys.Rev.Lett.1998,80,4092)。在LCST之下,PNIPAm是水溶性的且由于PNIPAm的每个单体中的异丙基基团表现为两亲性聚合物的线团。在LCST之上,PNIPAm相分离产生胶体大小的球体,其太难溶而不能保持在水中。这种温度依赖性的相分离是许多体系的触发机制的基础。报告了由单分散的二氧化硅颗粒模板化的N,N'-亚甲基双丙烯酰胺(MBA)交联的NIPAm的层制备的微容器(microcontainer)(Zha et al.Adv.Mater.2002,14,1090)。在LCST之上PNIPAm的温度诱导的相转变导致可以捕获FITC分子的颗粒尺寸和孔径的显著降低,而当PNIPAm壳体在LCST之下膨胀时负载物释放(Gao et al.Polymer 2005,46,1087)。通过使用等离子体接枝填孔聚合接枝线性PNIPAm链至制备的聚合物壳体的孔中,PNIPAm也可以存在于共聚物的混合物中形成胶囊壳体(Chu et al.Langmuir 2002,18,1856)。当温度在LCST之上时,PNIPAm收缩,其他聚合物保持完整,因此创建孔来释放封装的内容物。通过用PNIPAm的微凝胶填充中间液相,使用双乳液方法还可以制造热敏微胶囊(Yang et al.Lab Chip 2009,9,961)。水凝胶在高温下的收缩使壳体破裂而释放负载物。

[0882] 因此,研究了PNIPAm作为微胶囊负载物释放的热触发剂的用途。由于胶囊壳体中超分子化学的模块性,利用了联苯基官能团来形成与MV^{2+}的可替代的杂客体组合。由于联苯基部分与其他富电子客体官能团的结构类似性,形成1:1:1[(MV^{2+})(联苯基)⊂CB[8]]三元复合物遵循图19(a)示出的相同的两步机制(Biedermann et al.Chem.Eur.J.2010,

16,13716)。因此,将共聚物20合成为具有PNIPAm主链和作为多价侧链的联苯基部分。在CB[8]存在下使用共聚物20和带MV^{2+}的共聚物14的含水混合物制备微滴前体(图17(b))。液滴脱水产生具有高单分散性的皱缩胶囊状结构(图17(c))。微胶囊形成过程的特写图像反映了在脱水的多个阶段的形态区别(图17(d))。这些胶囊状结构与之前证明的聚合物微胶囊的相似性确认了胶囊的稳定形成。

[0883] 然后通过监控温控显微镜载物台上的再水合胶囊研究PNIPAm类微胶囊的温度依赖性行为。将温度设定为从25℃的环境温度以5℃/分钟升高至60℃。考虑到PNIPAm的LCST大约是32℃,设计LCST之上的较高温度以研究微胶囊的热稳定阈值。随着温度稳步升高,观察到微胶囊逐渐但显著的膨胀。在45℃下加热4min后,几乎所有的微胶囊恢复了它们的球形形状,与它们的原始皱缩的结构相反。进一步加热达到60℃后,黑点集群呈现在微胶囊中,令人联想到延长照射后光敏微胶囊的形态。

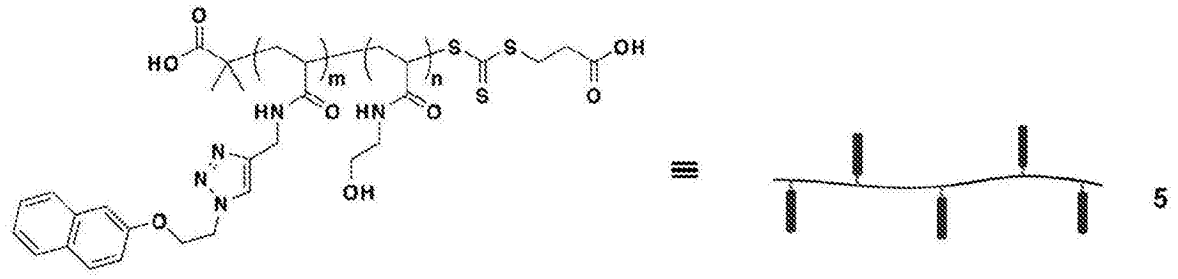
[0884] 使用不具有热敏聚合物主链的共聚物5和14的组合制备阴性对照。胶囊的明场显微图像示出当通过增加温度再水合时,微胶囊的外观缺乏显著的变化。在室温下,将两种配方的微胶囊保持在水中5小时,而没有观察到微胶囊的完整性的明显变化。

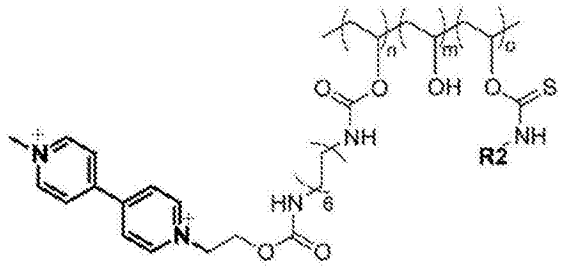
[0885] 这些观察结果提供了这些PNIPAm类微胶囊的热敏性质的有利证据。示出两种类型的微胶囊在LCST之上的膨胀程度上的对比的这种初步结果指示PNIPAm类共聚物20在微胶囊配制品中的作用。需要来自监控高温下载荷负载物的PNIPAm微胶囊的行为的进一步的实验数据,其中,负载物的保持或渗漏将反映孔径的任何变化。还设想当两种共聚物都包含PNIPAm官能团时,将观察到大得多的响应。

[0886] 胶囊的制备

[0887] 由CB[8]、共聚物5、MV^{2+}、AuNP 3c、共聚物5和14制备微胶囊。5和3c由Zhang et al.,Science 2012,335,690的工作已知。使用Zhang等人所描述的技术易于制备其他聚合物。

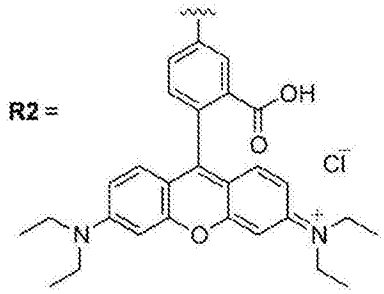
[0888]





14

[0889]



[0890] 使用一入口装置设计，将形成胶囊组分的氟油相和含水混合物负载至固定有聚乙烯管的注射针的注射器。将注射器安装在注射泵上，同时将管的另一端插入装置的含水入口中。当首先以200μL/h将油泵入装置以填充适当的通道时，引发液滴形成。然后以100μL/h将含水分散相泵入装置。将氟表面活性剂(2%w/w)溶解于FC-40油并用作载体相。

[0891] 在典型的实验中，形成三元复合物的官能团在试剂的储备液中的浓度是100μM，以及通过混合(1:1:1v:v:v)，单独的试剂的最终浓度是33μM。形成后，将液滴收集在下游的PDMS容器中或转移到显微镜载物片上。在收集时，允许随着时间的推移将液滴脱水，以完全形成微胶囊。得到脱水结构的光学显微镜(IX71，Olympus)图像。

[0892] 为了封装模型负载物荧光异硫氰酸酯(FITC)标记的葡聚糖(500kDa)，制备了葡聚糖的储备液(5μM或10μM)，并将其与形成胶囊的试剂的含水混合物混合(1:3v:v)，并泵入至微流体装置中。葡聚糖在液滴中的最终浓度是1.3μM或2.5μM。收集这些封装葡聚糖的液滴前体，并以与它们的空配对部分的类似方式干燥。

[0893] 为了长时期监控无氧环境中的微胶囊，使用改性的组织培养烧瓶(40mL，GreinerTM)设定简单的显微镜相容的腔室。在连续引入氮气至烧瓶2h之前，使用刺穿帽的滤光器(滤膜，filter)的注射针将一小片载玻片上的微胶囊样品放置在烧瓶内侧。同时，在添加0.5g的$Na_2S_2O_4$之前，通过鼓入氮气1h以类似的方式脱氧小瓶中的1mL水。快速打旋瓶子以完全溶解$Na_2S_2O_4$，然后将溶液负载至注射器。除去腔室的氧之后，然后用Parafilm®密封帽并将其安装在荧光显微镜上以允许调节焦点和光强度。首先得到脱水微胶囊的明场图像和荧光图像。为了用$Na_2S_2O_4$溶液再水合微胶囊，使用预填充的注射器经由帽中的滤光器将几滴含水试剂施加在脱水胶囊上。然后，在以不同的时间间隔拍摄再水合微胶囊的明场图像和荧光图像之前，抽出注射器并用更多的Parafilm®再次密封帽，以确保无氧环境。以相同的程序进行阴性对照，但是用Milli-Q水取代$Na_2S_2O_4$溶液。

[0894] 制备偶氮苯官能化的共聚物19E(3.7×10^{-7}M，[反式偶氮苯]$=1.84\times10^{-4}$M)的水溶液并将其负载至石英比色杯上。在具有十个UV-A荧光灯(用于350nm照射)的Luzchem光反

应器中用350nm光照射溶液多个时间间隔之前，得到初始的紫外/可见(UV/vis)吸收光谱。得到每次光照射后的溶液的UV/vis光谱，并覆盖光谱用于看出趋势。

[0895] 按照以上列出的程序使用CB[8]、共聚物19E和MV^{2+}-AuNP 3c，或CB[8]和共聚物17E和14制备微胶囊。以下描述了荧光显微镜设定。在得到它的明场图像和荧光图像之前，将载玻片上微胶囊的脱水样品安装在荧光显微镜上。用一滴Milli-Q水再水合样品，并使用DAPI激发滤光器(350nm，具有25带宽)使其经受UV照射多个时间间隔。在每次UV照射结束时，记录明场图像和FITC荧光图像。

[0896] 在以下描述LSCM实验。简单来说，将脱水微胶囊收集在显微镜覆盖载物片(cover slide)上。用488nm或543nm激光线照明样品，用于分别激发FITC葡聚糖和含若丹明的共聚物。在将手持UV灯(365nm，Blak-Ray®)用于照射之前，再水合微胶囊并允许其膨胀至原始的球形形状。照射样品多个时间间隔，并在每次照射结束时得到荧光横截面图像。所有图像都拍摄为512×512像素。通过Leica软件处理荧光强度分布和两色覆盖(two-color overlay)的荧光图像。

[0897] 按照以上列出的程序使用CB[8]和共聚物5和14制备微胶囊。以下描述了荧光显微镜设定。在得到它的明场图像和荧光图像之前，将载玻片上微胶囊的脱水样品安装(固定)在荧光显微镜上。在立即记录荧光图像之前，用一滴1-金刚烷胺(1mM)再水合样品。

[0898] 按照以上列出的程序使用CB[8]以及共聚物20和14，或CB[8]以及共聚物5和14制备微胶囊。以下描述了荧光显微镜设定。将载玻片上微胶囊的脱水样品安装在固定有热控载物台的光学显微镜上。在得到它的明场图像之前，用Milli-Q水再水合样品，同时以5℃/min的速率升高温度直到达到60℃。

[0899] 图像

[0900] 使用EM-CCD相机(Xion+，Andor Technologies型号A247，来自Pixelinkand)，其连接于以落射荧光模式操作并安装有自动显微镜载物台(ProScan II，Prior Scientific)的倒置显微镜(IX 71，Olympus)，来记录荧光图像。安装汞灯(U-LH100HG，Olympus)以获得广谱照明，其具有适合于分离荧光激发和发射光的适当滤光器和二向色滤光镜(BrightLine©，Semrock)。将计算机控制的快门(shutter)添加至激发通道以减少试样激发过程的时间，以最小化光褪色。相机、载物台和快门的控制是通过客户编写软件(LabVIEW 8.2，National Instruments)(来实现的)，其用来记录和分析明场图像和荧光图像。

[0901] 使用荧光显微术研究微胶囊的完整性。

[0902] 制备封装FITC-葡聚糖(500kDa)的多种配制品的微滴前体并允许其在载玻片上脱水。首先记录脱水结构的明场图像和荧光图像。然后在立即记录荧光图像和明场图像之前，用一滴Milli-Q水再水合该结构。为了允许机械力诱导的胶囊壳体的破裂，通过放置水滴悬垂覆盖载物片(water drop-pendant cover slide)在样品上实现脱水结构的再水合。

[0903] 通过将FC-40油中的含水液滴收集在安装在显微镜覆盖载物片上的PDMS容器中开始用于LCMS图像的样品制备。用488nm或543nm激光线照射样品，用于分别激发FITC-葡聚糖和含若丹明的共聚物。在通过550-540nm和560-650nm的发射带内分别收集峰在520nm处(产物数据表)的FITC-葡聚糖的发射以及峰在582nm处的含若丹明共聚物的发射。在不同的时间间隔，在焦平面的容器中，将样品成像，以捕获不同脱水阶段的胶囊。另外沿着z轴对于每个1.5μm以0.13μm的梯级大小(step size)得到液滴前体和得到的微胶囊的横截面图像。在

获得过程中，通过调节激光的强度得到期望的荧光强度，对于剩余的时间，将增加(gain)和偏移、线平均(line averaging)和框平均(frame averaging)以及设定值(setting)保持为恒定。

[0904] 共价连接和交联

[0905] 如图19(b)所示，葫芦[8]脲(CB[8)在它的腔体内可以同时容纳至多两个芳香族客体分子，以形成与单阳离子客体的1:2CB[8](客体)$_2$均三元复合物或与二阳离子和中性客体两者形成1:1:1杂三元复合物。两个蒽部分在CB[8]的腔体内的面-面π-π堆叠的预组织(参见图19(a))较大程度上增加了两个蒽之间的光二聚速率并可以进一步被用于光化学连接(ligate)和交联聚合物。这在以下讨论和举例。

[0906] 将蒽分子设计为携带与芳香族核直接相邻的正电荷，以允许与CB[8]的强复合。出于立体排列的原因，蒽的9位的取代将阻碍与CB[8]形成三元复合物的能力。因此，使用在2位携带取代基的蒽衍生物。用多聚甲醛和氰基硼氢化钠使商购的2-氨基-蒽经受还原胺化，其平稳地进行，以良好的产率和高纯度产生N,N'-二甲基-2-氨基-蒽，而无需进一步的纯化。随后，采用强有力的烷基化试剂得到温和产率的季铵盐，如采用甲基碘化物(产生1a)，以及采用炔丙基溴(propagyl bromide)(产生可"点击"("click"-able)的前体至1b和1c)。

[0907] 然而，纯化步骤(过滤)和离子交换产生氯盐仅需要最少的努力。通过铜加速的环加成反应，由易于获得的端基官能的叠氮基聚(乙二醇)(PEG)和侧链官能的叠氮基羟乙基纤维素，随后经由渗析纯化，实现了标记具有这种蒽部分的大分子。

[0908] 主体-客体复合和蒽1a的光二聚

[0909] 首先，通过^{1}H NMR、UV/vis和荧光光谱学、ESI-MS和等温滴定量热法(ITC)研究小分子1a与CB[8]的结合特征。与其他均三元1:2B[8](客体)$_2$复合物的文献报告(Jiao et al.J.Am.Chem.Soc.,2010,132,15734;Liu et al.Chem.Eur.J.,2011,17,9930)一致，在添加CB[8]时，在^{1}H NMR谱中观察到芳香族质子峰的特征位移。UV/vis滴定实验(未示出)产生1:2复合物化学计量的证据，参见图19(b)。此外，当添加CB[8]时，强的准分子带埋没在1a的发射光谱中，其指示蒽部分在主体腔体内的面-面π-π堆叠(Liu et al.Chem.Eur.J.,2011,17,9930-9935)。可以将ESI-MS光谱中的主要物质指定为CB[8]·1a$_2$复合物，其进一步确认了表明的CB[8]与1a的1:2均三元复合物(homoternary complex)的形成。

[0910] 此外，在ITC实验中，在CB[8]与1a的1:2比率处观察到等温拐点(inflection point)，与提出的溶液中的1:2化学计量一致。总体上的含水三元结合常数Ka(三元)=(1.0±0.5)×$10^{12}M^{-2}$基本上与近年来报告的蒽吡啶客体的Ka(三元)相同。Ka(三元)去卷积为单独的结合常数K_a(1)和K_a(2)，虽然数值上不太确定(Heitmann et al.J.Am.Chem.Soc.,2006,128,12574)，K_a(1)=(4±1)×10^4M^{-1}以及K_a(2)=(2±1)×10^7M^{-1}，与之前的结构类似的客体的报道(Heitmann et al.J.Am.Chem.Soc.,2006,128,12574;Jiao et al.J.Am.Chem.Soc.,2010,132,15734)相比显而易见地示出了强的正向协同性(positive cooperativity)。最后，用上述的技术还研究了1a与仅可以与芳香族客体形成1:1复合物(Kim et al.J.Am.Chem.Soc.,2000,122,540;Lagona et al.Angew.Chem.Int.Ed.,2005,44,4844)的葫芦[n]脲家族的较小成员CB[7]的结合，且最重要的是在CB[7]和1a的水溶液的发射光谱中没有观察到准分子带(excimer band)。

[0911] 已经证实了CB[8]在它的腔体内有效地π-π堆叠1a的蒽单元，进行光致照射时那些

部分的二聚的研究。Inoue等人在之前证实了蒽-羧酸和它们的g-环糊精附接的酯在CB[8]存在下的光二聚在CB[8]主体不存在下产生了完全不同的产物分布(Yang et al.J.Am.Chem.Soc.,2008,130,8574)。由报告的结合常数,$K_a(1)=2.4\times10^5M^{-1}$以及$K_a(2)=1.4\times10^4M^{-1}$,CB[8]主体在使用的实验条件(50μM的CB[8]和蒽物质)下在数量上不太可能预组织(preorganise)中性或带负电的蒽两者的分子,且更可能的是1:1复合物是溶液中的主要物质。另外,与之前采用环糊精作为主体的报告相反,没有报告在CB[8]存在下光二聚速率加速(Tamaki Chem.Lett.,1984,53;Nakamura et al.J.Am.Chem.Soc.,2003,125,966)。最近地,相同的组(group)利用中性的共价连接的蒽-π-π-堆叠二聚物,且在CB[8]存在下的光二聚导致非对称二聚物的令人印象深刻的高ee-值。我们希望缩短蒽衍生物所需的光二聚时间,之前报告的是通过由协同结合带正电的蒽衍生物与CB[8]导致的非共价模板效应达到完全转化消耗大约1h(Yang et al.J.Am.Chem.Soc.,2008,130,8574)。确实,用350nm光源光致照射1a(10μM)和0.5当量CB[8]的稀释水溶液导致集中在254nm和366nm周围的带的吸收率(吸光率)的快速降低,等吸收点(等吸光点,isosbestic point)在222nm,在3分钟内达到完全转化(图20(a))。

[0912] 此外,通过光致照射,荧光发射强度降低。由单指数拟合,UV/vis和荧光动力学数据两者都产生了相同的速率常数$2\times10^{-2}s^{-1}$。在1.0当量CB[7]存在下或在不存在任何主体下,在相同的条件下进行对照实验,在相同的时间标度仅得到10%的转化率,且在两种情况中的速率常数在低于存在CB[8]下进行光二聚时的数量级上(参见表1)。当在不存在或存在CB[8]主体下光致照射1a时,形成的产物的UV/vis光谱特征几乎相同,表明在两种情况中形成了结构类似的产物。对于提出的光致照射反应的另外确认来自于UV-光处理的1a和CB[8]混合物的ESI-MS测量。

[0913]

化合物	1的浓度(μM)	$k_{光}$[a] (10^{-3} s^{-1})
1a	10	3
1a + CB[7] (1:1)	10	2
1a + CB[8] (2:1)	10	21
1a	1	2
1a + CB[8] (2:1)	1	17
1b	10	2[b]
1b + CB[8] (2:1)	6	9
1c	10	9[b]
1c + CB[8] (2:1)	6	13

[0914] [a].由254nm下吸收率对照射时间的单指数拟合确定光反应速率(350nm照射)。在所有情况中使用相同的样品体积和几何形状、比色杯和光源。

[0915] [b].副反应发生

[0916] 光致照射15分钟之后,在ESI-MS光谱中仅观察到一种物质,它具有准确的m/z值和电荷状态并被识别为$[CB[8]\cdot 2a]^{2+}$复合物;在ESI-MS中光致照射之前,包含1:1二元复合物$[CB[8]\cdot 1a]^{+}$的另外的峰存在,但是在光致照射之后没有观察到。随后将乙腈添加至ESI-MS样品中,以从三元CB[8]复合物释放蒽二聚物。光致照射之后,在m/z值236Da的物质具有+2电荷,其是光二聚物2a的表征,而在光致照射之前,在相同的m/z值观察到具有+1电荷的单

体1a。

[0917] 结构信息由1H NMR实验得到(CB[8]:1a=1:2;1a中500μM)。光致照射15分钟之后，通过可以指定为[4+4]蒽环二聚物(2a)的新峰的出现观察到对应于CB[8]腔体内的蒽反应物的质子信号完全消失，从图20(b)的^{1}H NMR质谱中可以看出。然而，在不存在CB[8]主体下，甚至在暴露于UV-光三小时后，仅达到50％的反应物转化率。注意到当在不存在CB[8]主体下光致照射1a时，大量的物质形成也是重要的。随后未复合光反应产物的NMR分析进一步证明了该发现。由产物的^{1}H和^{13}C NMR谱，显而易见的是蒽部分的[4+4]型光反应发生，例如，9-和10-蒽基(anthryl)质子和碳在光照射时向高场位移至脂肪族峰区域。原则上，四种不同的位置异构体(regioisomer)通过1a二聚可以产生外消旋混合物。^{1}H和^{13}C NMR谱的分析反映了在CB[8]的存在下两种位置异构体的大约等摩尔混合物形成，而在不存在主体下，观察到所有四种位置异构体。

[0918] 由NOESY和COSY NMR尝试的这种产物的结构指定是非决定性的，然而，由于电荷在分子的一个面上累积，所以假定N(CH$_3$)$_3$基团的NMR峰对于头-头比对于头-尾二聚物更向低场位移是合理的。在该前提下，随之而来的是比较对于CB[8]介导的光二聚仅产生头-尾二聚物的所有NMR谱。

[0919] 由于季铵基团与CB[8]门户上的羰基的最小化电荷排斥和最大化阳离子-π相互作用，CB[8]腔体中的两个1a分子的头-尾排列也是特别强烈地优选的，并且这样两个蒽单体的头-尾模板化导致优选形成头-尾光二聚物是最合理的(plausible)。因此，由所有实验观察结果的组合可以总结出，共价约束携带正电荷的两个小分子蒽部分与CB[8]加速蒽的光二聚反应并减少位置异构体和副产物的数目。

[0920] 主体-客体复合和蒽标记的PEG聚合物的光二聚

[0921] 在利用蒽[4+4]光二聚用于连接聚合物实体的努力中，合成了蒽端基标记的PEG(1b)，其具有2.4kDa的分子量。观察到的滴定至聚合物1b的水溶液中的CB[8]的光谱特征与它的小分子类似物1a非常类似，例如，在发射中大约500nm的准分子带、UV/vis中259nm的等吸收点和在1H NMR质谱中芳香族质子的特征高场位移，其表明CB[8]可以甚至以显著低的浓度(1b中10μM)将两个聚合物实体约束在一起。通过ITC测量发现聚合物1b三元结合常数K_a(三元)=(2.2±1.0)×$10^{10}M^{-2}$比小分子1a的三元结合常数低两个数量级，但是其仍然足够大以能够以μM浓度单位几乎定量形成的三元复合物。

[0922] 用350nm光源光致照射CB[8]·1b$_2$复合物再次伴随着荧光强度的减小、254nm和366nm处吸收率的降低以及226nm处等吸收点的出现，表明三元复合物CB[8]·1a$_2$和CB[8]·1b$_2$的光反应产生结构类似的产物。CB[8]介导的1b的光二聚速率是9×$10^{-3}s^{-1}$，在相同的浓度下比小分子1a的速率大约慢两倍(参见表1)。

[0923] 通过ESI-MS实验得到进一步的结构确认。不幸的是，在纯净的水溶液中不能观察到1b(和它的CB[8]复合物)的任何ESI-MS信号，因此，在注射之前必须添加大量过量的乙腈(1:10)。如之前提及的，CB[8]组装体的解复合容易在H_2O:乙腈混合物中发生。因此，在光致照射之前观察到对应于单体1b聚合物链的峰(结果未示出)。在CB[8]存在下用350nm光处理15分钟之后，在相同m/z值下由同位素间距指定的物质的电荷加倍，确认光二聚物2b确实存在(结果未示出)。该同位素指定的电荷与由N以及(N+1)单体单元组成的聚合物链之间的峰-峰距离得到的电荷一致。例如，氧化乙烯具有单体质量M(氧化乙烯)=44Da，并且因此在

CB[8]存在下光致照射之前和之后44Da和22Da的m/z区别分别产生z＝1和z＝2的电荷。由于信号强度高度取决于电离效率以及因此取决于聚合物链的电荷和长度(两者在光二聚时都加倍)，所以使用ESI-MS定量分析1b至光二聚聚合物2b的转化率是不可能的。因此，通过^{1}H NMR实验监控光二聚转化率，并且发现其以在存在0.5当量主体CB[8](1b中500μM)存在时在光致照射15分钟内定量。

[0924] 此外，在光照1b和CB[8]的混合物之后，在凝胶渗透色谱(GPC)实验中观察到保留时间的位移，表明共价键在两个聚合物链的蒽端基之间形成。在光致照射之前，非共价CB[8]介导的三元复合物不够强大来经受GPC柱(以0.6mL/min的流速)的分离力，并导致解复合为单独的组分，即，仅1b的GPC色谱，且CB[8]·1b$_2$复合物基本相同。

[0925] 不存在CB[8]主体的光化学副反应

[0926] 出人意料地发现不存在CB[8]主体的反应物消耗速率对于小分子1a和聚合物1b是类似的，参见表1，因为双分子环加成应当对反应物的扩散速率是敏感的。然而，不存在CB[8]下1b相对快的反应物消耗是除蒽二聚之外竞争副反应的结果。例如，254nm处的吸收率在光致照射时降低，而在不存在CB[8]下照射样品时265-400nm区域的吸收率增加，其与对1a、CB[8]·1a$_2$和CB[8]·1b$_2$的上述发现相反。另外，颠倒光致照射和添加CB[8]的顺序导致明显不同的吸收光谱，表明在不存在和存在CB[8]下，通过照射形成了不同的发色团物质。

[0927] 1b的水溶液暴露于UV-光导致发射带在525nm周围出现，而照射1a、CB[8]·1a$_2$和CB[8]·1b$_2$溶液伴随着发射强度的降低。另外，如果在暴露于UV-光之后添加CB[8]，该红移发射带没有消失。由ESI-MS实验的结构信息给出了在不存在和存在CB[8]下光照射1b导致完全不同的光反应产物的进一步证据。事实上，在光致照射的1b溶液的ESI-MS光谱中，没有发现1b的二聚物的任何证据，然而，发现了可归因于降解的羟基封端的聚(乙二醇)单甲醚[HO-(CH$_2$CH$_2$-O)$_n$CH$_3$+Na]+物质的强信号。除此之外，降解的PEG示出大的多分散性，而1b起始材料具有窄得多的分子量分布。因此，必须总结为在不存在主体下光致照射1b伴随着PEG链在随机位置的水解裂解。^{1}H NMR实验也证明了蒽-聚合物连接的裂解，反映了在暴露于UV/光后仅一小部分聚合物链携带芳香族端基。作为进一步的证据，在不存在CB[8]主体下光致照射1b后，蒽副产物作为红色固体从水溶液中沉淀。此外，甚至在随后添加CB[8]后，残留的芳香族峰保持在低场(7.0-9.0ppm)，并因此显著不同于在CB[8]存在下形成的共价蒽二聚物的那些。

[0928] 未官能化的PEG不吸收350nm的光并发现其在对照实验中在光致照射下稳定，因此，1b的降解过程最可能由蒽基端基引发。1b的三唑单元光电转移(PET)至阳离子蒽部分，随后热氧化还原或自由基反应，是光致照射时蒽部分裂解和聚合物主链分解的最合理的机制。值得提及的是，这些副反应不太可能是与氧气(O$_2$)光氧化的结果，因为1b暴露于UV-光的脱气水溶液以可比较的速率引起类似的光谱变化。从合成的观点出发，最重要的是阳离子蒽部分的CB[8]复合完全改变了不存在CB[8]主体下降解反应到存在CB[8]主体下期望的蒽二聚的光化学反应路径。

[0929] 凝胶形成和光化学交联

[0930] 为了改性材料性质并利用我们的蒽二聚发现，进行羟乙基纤维素(HEC)与蒽部分的侧链官能化以通过添加CB[8]，随后光交联，经由均三元复合诱导超分子凝胶化。已经证实了通过与CB[8]形成非共价1:1:1三元复合物的超分子凝胶的形成(Appel et

al.J.Am.Chem.Soc.,2010,132,14251;Appel et al.J.Am.Chem.Soc.,2012,134,11767)。如果在聚合物自组装成网络之后,可以引入共价交联以增加聚合物的机械稳定性和放缓凝胶侵蚀,对某些应用将是有利的。此处,仅需要两种而不是三种组分来触发凝胶化:蒽标记的HEC和CB[8],参见图21(b)的图示。图21(a)给出了光致照射之前和之后的凝胶的示图。1c在水中的1.0wt%溶液是中等粘度的并且在UV-光下是荧光"蓝",其指示单个蒽单元。

[0931] 然而,当添加CB[8]时(每蒽部分0.5当量),荧光颜色从蓝色变为绿色,表示来自于CB[8]的2:1复合物的蒽准分子发射(参见从右数的第二个瓶子)。溶液还变得更加果冻状,但没有形成独立的凝胶。然而,用350nm光源光致照射15分钟导致保持为独立固体的程度的交联聚合物,表明形成了共价交联的聚合物网络(图21(a)中右边的瓶子)。在不存在CB[8]主体下,甚至是光致照射样品1小时,光交联没有发生至任何可测的程度,使改性的HEC聚合物的1.0wt%溶液的粘度没有变化(左边的第二个瓶子)。为了定量材料的机械强度,进行流变学实验。

[0932] 水凝胶的机械测试证实通过添加CB[8]以及随后用UV-光处理,材料性质大为改善,其远远优于不存在主体的那些。

[0933] 此外,CB[8]复合抑制光化学副反应,包括在不存在CB[8]主体下通过照射容易观察到的聚合物主链的降解。

[0934] 胶囊的形成和光化学交联

[0935] 以上方法适用于提供具有包含可由超分子网络的共价交联得到的网络的壳体的胶囊。使用Zhang et al.,Science 2012,335,690建立的由微滴形成胶囊的方法论制备胶囊。在该实施例中,将蒽标记的羟乙基纤维素用作唯一的构建单元,并且使该聚合物在油连续相中的含水液滴界面处与CB[8]非共价连接和交联。形成胶囊后,照射壳体,从而生成蒽客体分子之间的共价键。

[0936] 为了生成油包水微滴,通过三个注射泵(PHD,Harvard Apparatus)以受控的流速将三种不同的流体注射至微流体装置。将包含3wt%XL-171非离子表面活性剂和2wt%Krytox®157FS(Dupont)的Flourinert FC-40(3M)用作连续相。通过将葫芦[8]脲(CB[8])溶解在水中制备一个非连续的水相,以及通过将蒽标记的羟乙基纤维素(HEC,Mw=720kDa)溶解在水中制备另一非连续相。

[0937] 在连接至微流体芯片之前,分别将连续相和非连续相溶液中的每个负载至三个1mL注射器。将具有注射针的注射器安装在注射泵上并固定上聚乙烯管,同时将管的另一端插入微流体芯片的适当入口中。当首先以60μL/h的速率将Flourinert FC-40泵入装置以填充适当的通道时,引发微滴形成。然后以10-40μL/h将含水分散相泵入装置,这取决于单个实验。在典型的实验中,蒽标记的HEC和CB[8]的浓度分别是60μM和30μM。所有的水溶液都是在用Milli-QTM试剂体系处理的去离子水中制作,确保电阻率>15MΩ cm^{-1}。形成后,将微滴收集在下游的PDMS容器中或转移到显微镜载物片上。

[0938] 在收集时,为了完全形成分离的微胶囊,允许液滴脱水5小时。以365nm UV光照射制备的微胶囊60秒,从而通过蒽分子用共价键交联微胶囊。

[0939] 因此,成功地将主体加速的光二聚应用至合适的端基官能化的聚(乙二醇)和侧链官能化的羟乙基纤维素,其导致聚合物二聚和凝胶网络的形成以及胶囊的形成。

[0940] 参考文献

[0941] Abraham et al.Advanced Materials 2008,20,2177

[0942] Ameloot et al.Nat.Chem.2011,3,382

[0943] Appel et al.J.Am.Chem.Soc.,2010,132,14251

[0944] Appel et al.J.Am.Chem.Soc.,2012,134,11767

[0945] Biedermann et al.Chem.Eur.J.2010,16,13716

[0946] Bush,M.E.et al J.Am.Chem.Soc.2005,127,14511

[0947] Caruso et al.Science 1998,282,1111

[0948] Chen et al.Chem.Soc.Rev.2011,40,2254

[0949] Chu et al.Langmuir 2002,18,1856

[0950] Comiskey et al.Nature 1998,394,253

[0951] Cui et al.Adv.Funct.Mater.2010,20,1625

[0952] De Cock et al.Angew.Chem.Int.Ed.2010,49,6954

[0953] Donath et al.Angew.Chem.Int.Ed.1998,37,2201

[0954] Gunther et al.Lab Chip 2006,6,1487

[0955] Heitmann et al.J.Am.Chem.Soc.,2006,128,12574

[0956] Huebner et al.Lab Chip 2008,8,1244

[0957] Jeon et al.Chem.Commun.2002,38,1828

[0958] Jiao et al.Org.Lett.2011,13,3044

[0959] Jiao et al.J.Am.Chem.Soc.,2010,132,15734

[0960] Jon et al.Chemical Communications 2001

[0961] Ke et al.Angew.Chem.2011,123,3073

[0962] Kim et al.J.Am.Chem.Soc.,2000,122,540

[0963] Lagona et al.Angew.Chem.Int.Ed.,2005,44,4844

[0964] Lan et al.Chem.Comm.2012,48,8757

[0965] Liu et al.Chem.Eur.J.,2011,17,9930

[0966] Moghaddam et al.J.Am.Chem.Soc.2011,133,3570

[0967] Nakamura et al.J.Am.Chem.Soc.,2003,125,966

[0968] Patra et al.,Langmuir 2009,25,13852

[0969] PCT/GB2012/051787

[0970] Peyratout et al.Angew.Chem.Int.Ed.2004,43,3762

[0971] Priest et al.Lab Chip 2008,8,2182

[0972] Rauwald et al.J.Phys.Chem.2010,114,8606

[0973] Rauwald et al.Chem.Comm.2011,47,6000

[0974] Tamaki Chem.Lett.,1984,53

[0975] Theberge et al.Angew.Chem.Int.Ed.2010,49,5846

[0976] US 2008/0199519

[0977] Utada et al.Science 2005,308,537

[0978] Waldeck Chem.Rev.1991,91,415

[0979] Wang et al.,Chemistry of Materials 2008,20,4194

[0980] Wu et al.Phys.Rev.Lett.1998,80,4092

[0981] Wu Chem.Eur.J.2009,15,11675

[0982] WO 2009/071899

[0983] WO 2013/014452

[0984] Xiao et al J.Phys.Chem B 2011,115,13796

[0985] Xu et al.AIChE Journal 2006,52,3005

[0986] Yang et al.J.Am.Chem.Soc.,2008,130,8574

[0987] Yang et al.Lab Chip 2009,9,961

[0988] Yang et al.Angew.Chem.2011,123,497

[0989] Zha et al.Adv.Mater.2002,14,1090

[0990] Zhang et al.Science 2012,335,690

[0991] Zhou et al.Electrophoresis 2009,31,2。

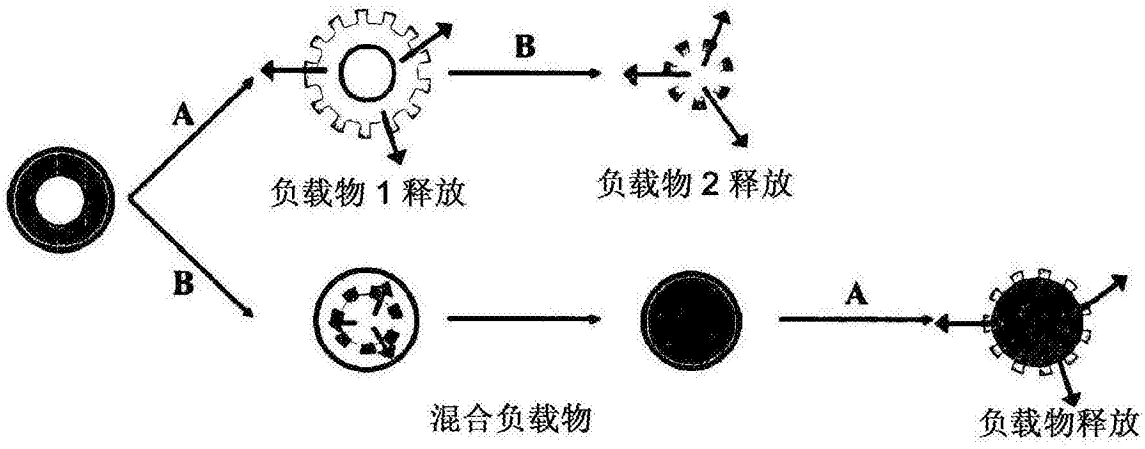


图1

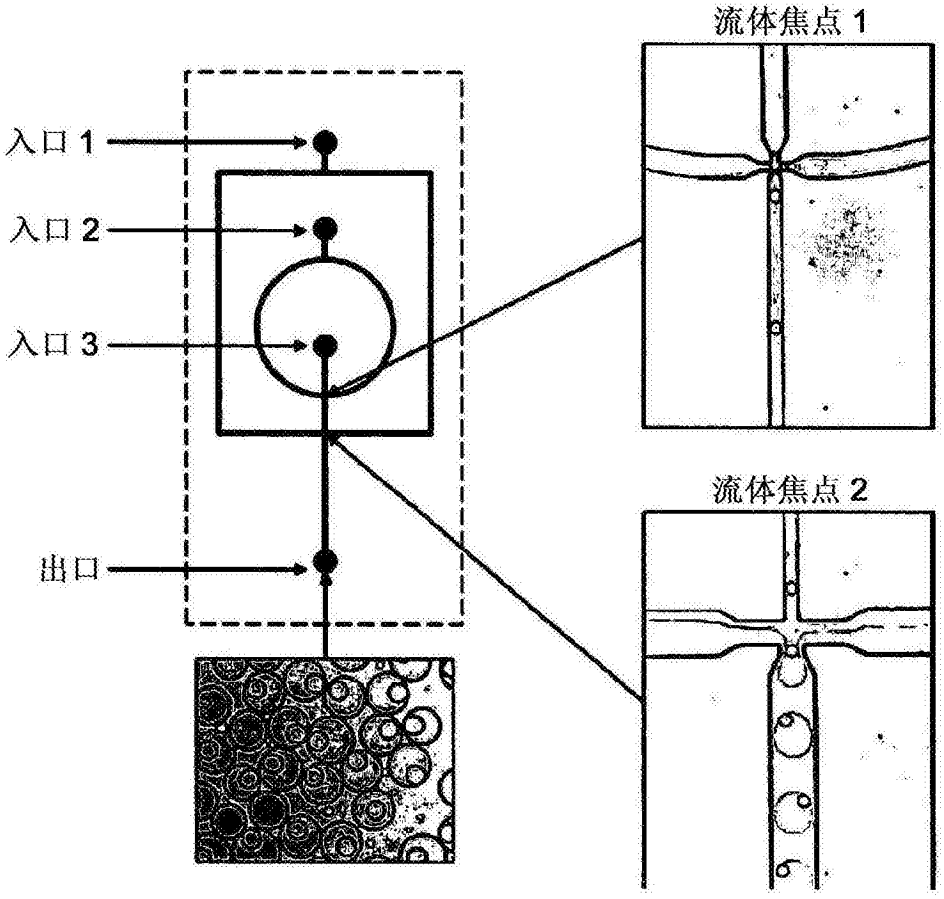


图2

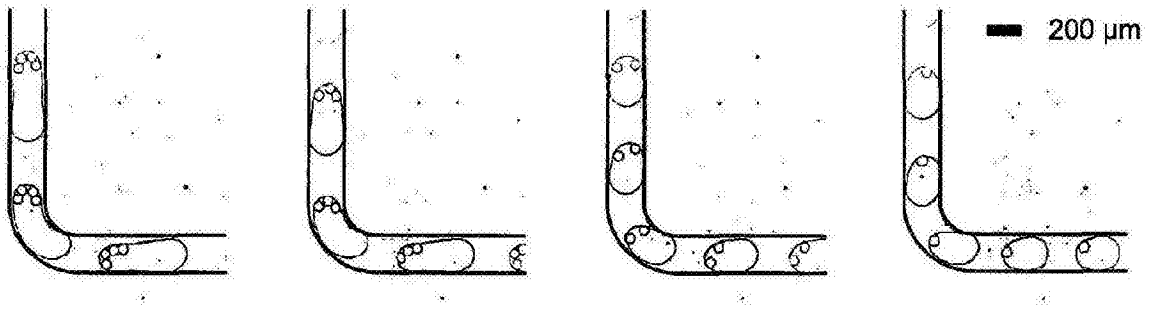


图3

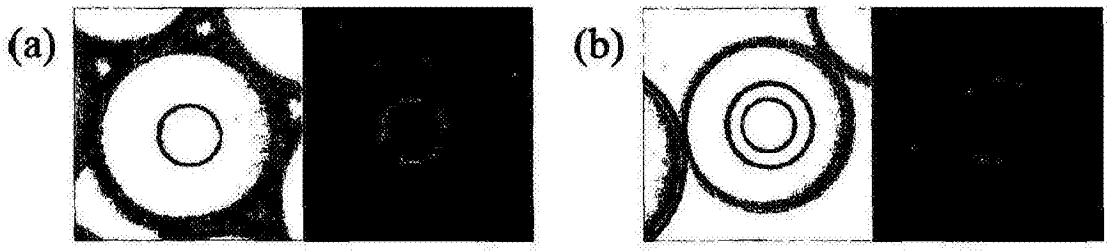


图4

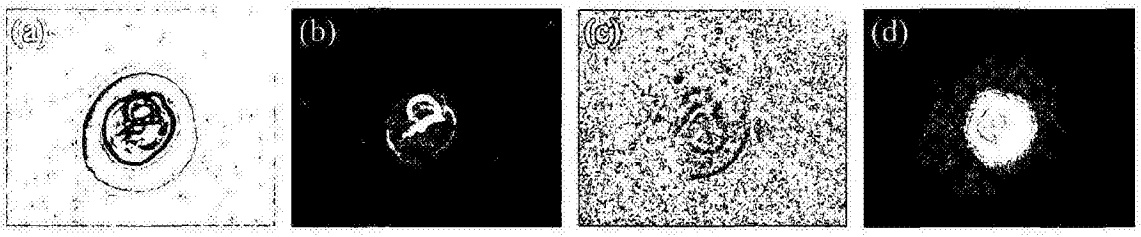


图5

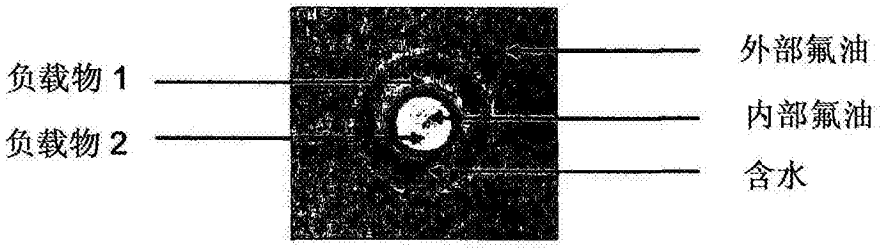


图6

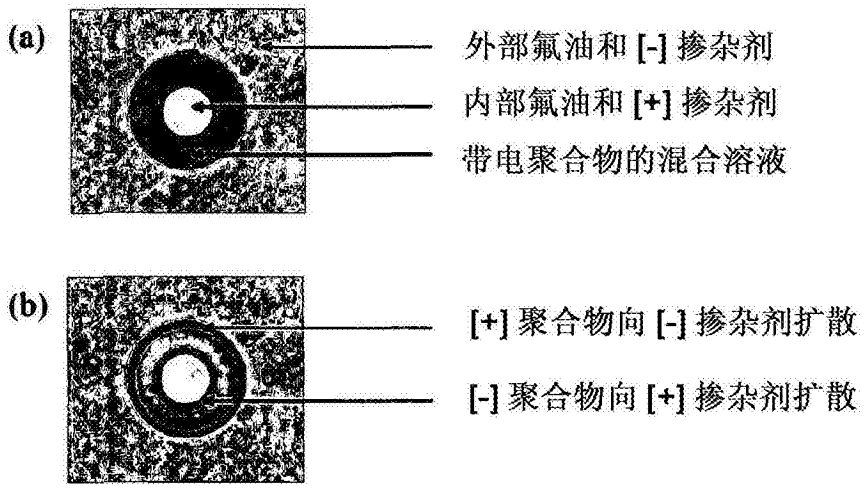


图7

聚合物	4% 表面活性剂	4% 表面活性剂 + 0.2% 负电掺杂剂（羧酸）	4% 表面活性剂 + 0.5% 正电掺杂剂（胺）
正电（若丹明标记）			
负电（FITC 标记）			
混合体系			

图8

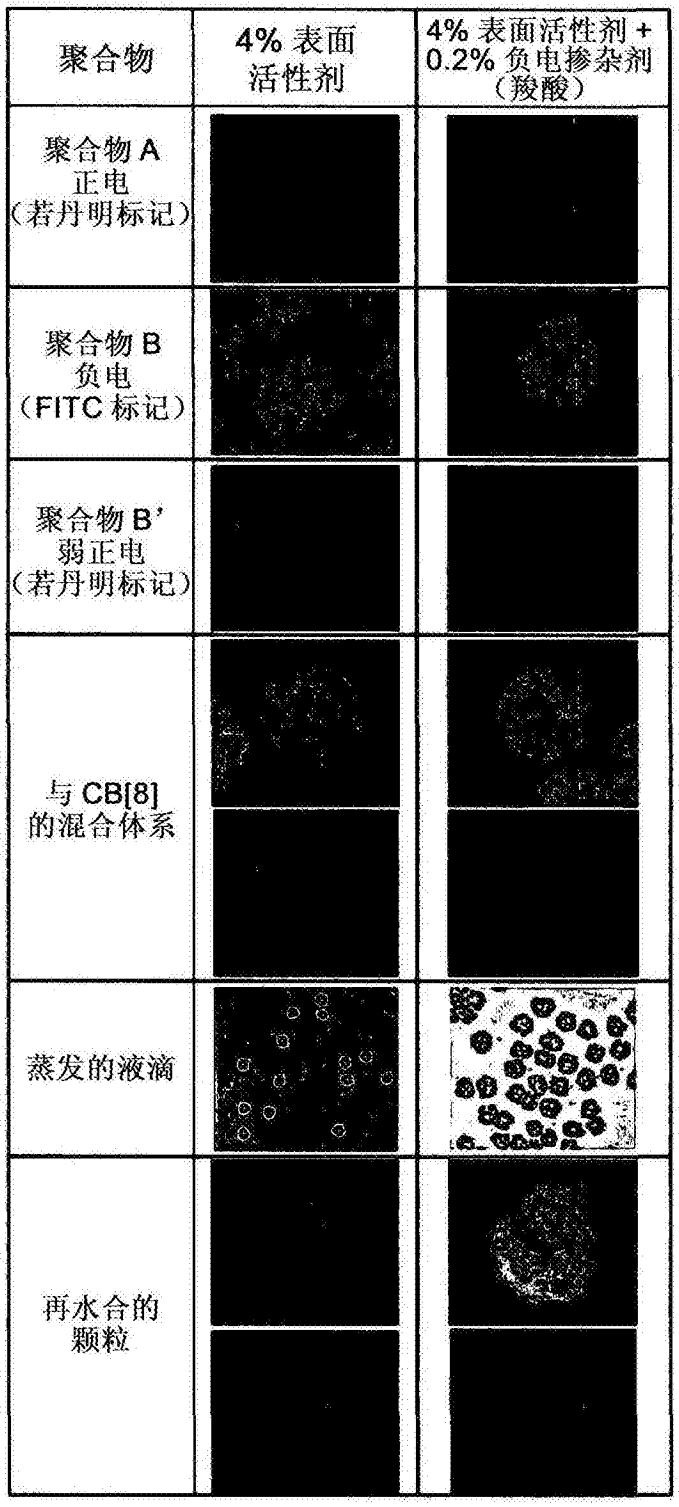

聚合物
4% 表面活性剂
4% 表面活性剂 + 0.2% 负电掺杂剂（羧酸）
聚合物 A 正电（若丹明标记）
聚合物 B 负电（FITC 标记）
聚合物 B' 弱正电（若丹明标记）
与 CB[8] 的混合体系
蒸发的液滴
再水合的颗粒

图9

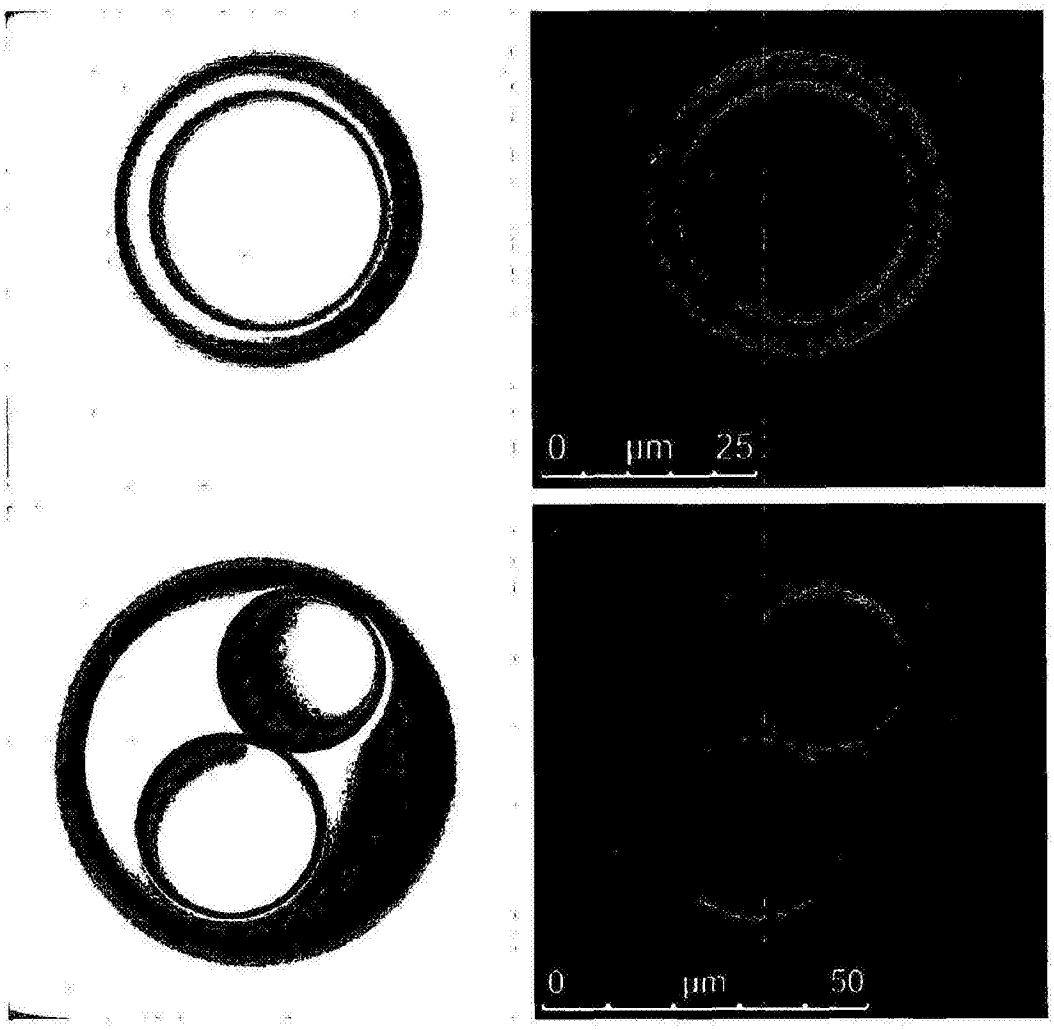


图10

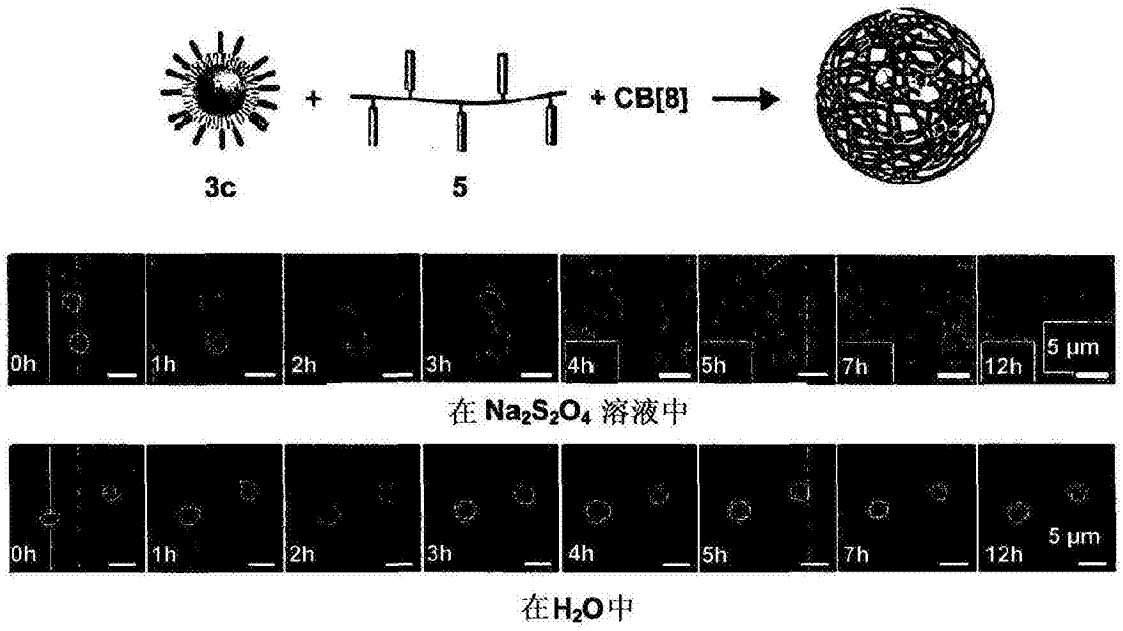

3c
5
+ CB[8]
0h
1h
2h
3h
4h
5h
7h
12h
5 μm
在 $Na_2S_2O_4$ 溶液中
在H_2O中

图11

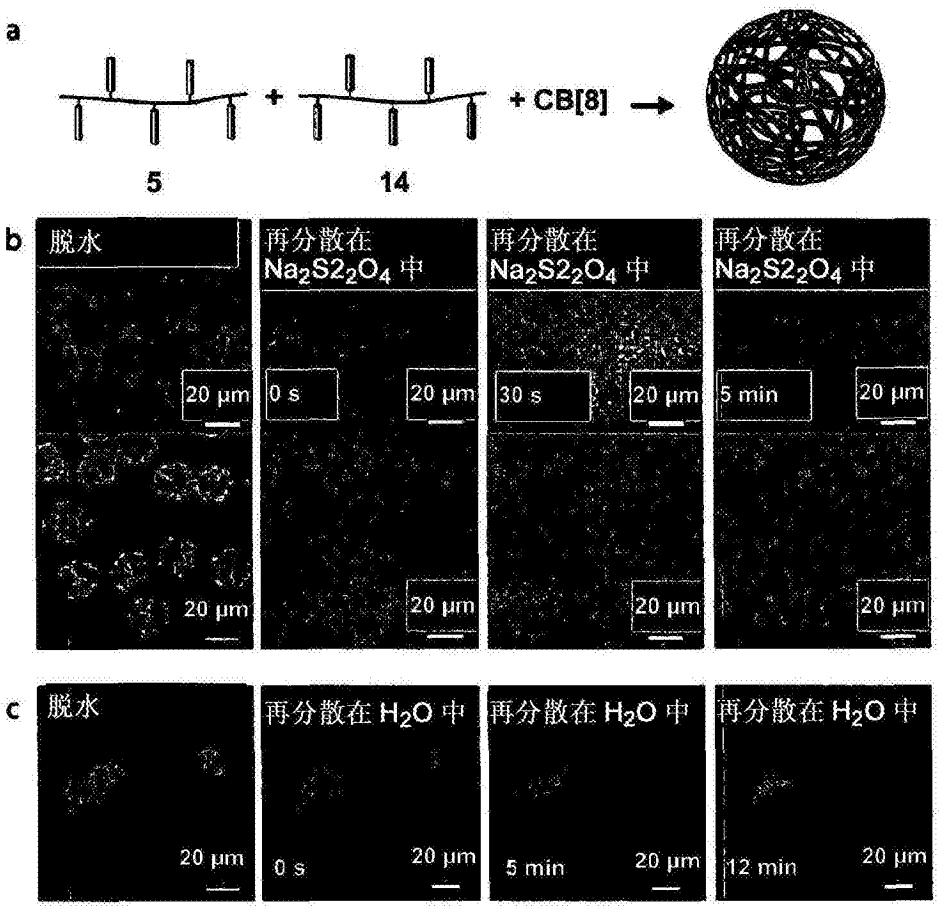

a
5
14
+ CB[8]
b
脱水
再分散在 $Na_2S2_2O_4$ 中
0 s
30 s
5 min
20 μm
c
脱水
再分散在 H_2O 中
0 s
5 min
12 min
20 μm

图12

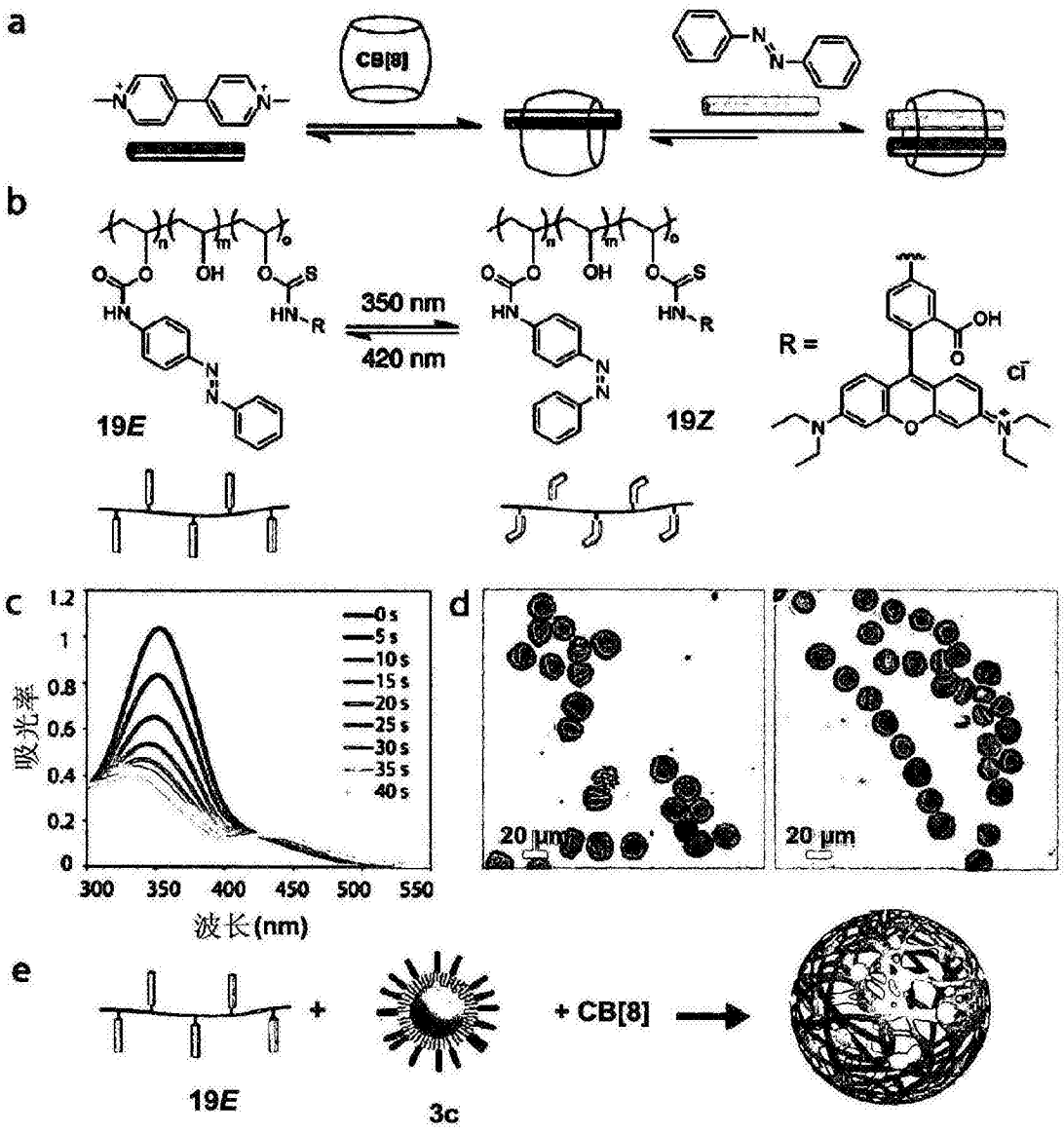

a
CB[8]
b
350 nm
420 nm
19E
19Z
R =
OH
Cl⁻
c
吸光率
波长(nm)
0 s
5 s
10 s
15 s
20 s
25 s
30 s
35 s
40 s
d
20 μm
20 μm
e
19E
3c
+ CB[8]

图13

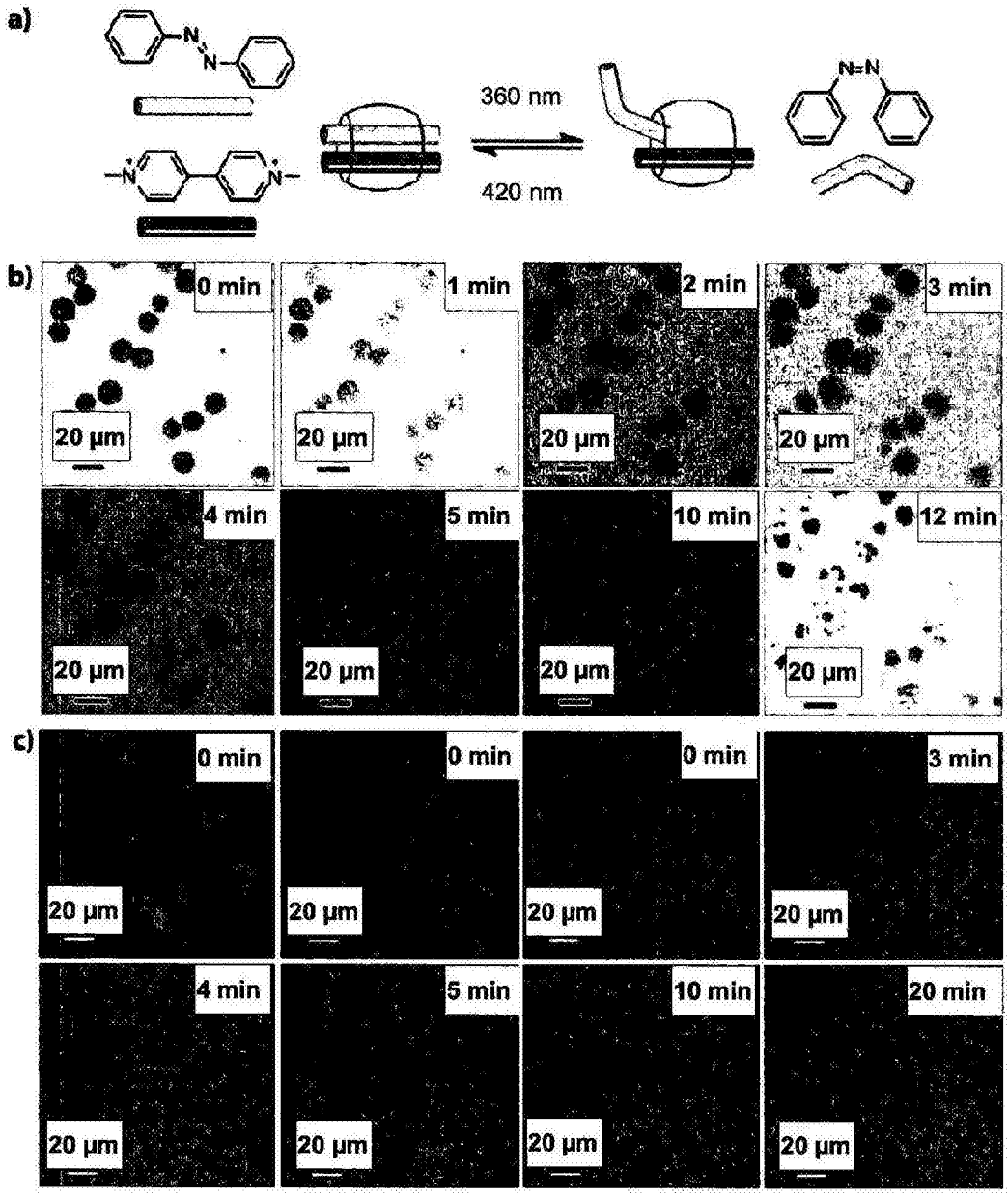

a)
360 nm
420 nm
N=N
b)
0 min
1 min
2 min
3 min
4 min
5 min
10 min
12 min
20 μm
c)
0 min
0 min
0 min
3 min
4 min
5 min
10 min
20 min
20 μm

图14

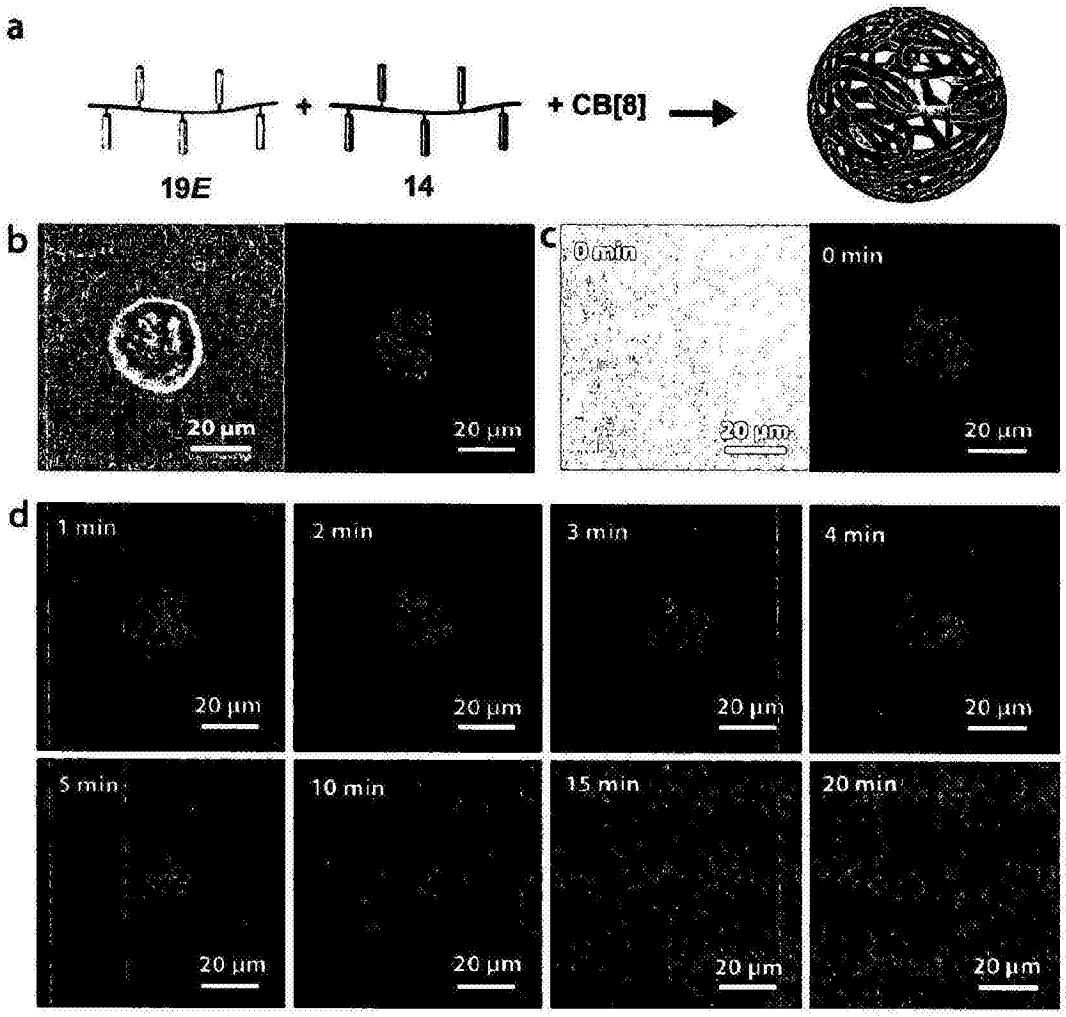

a
19E
14
+ CB[8]
b
20 μm
20 μm
c
0 min
20 μm
0 min
20 μm
d
1 min
20 μm
2 min
20 μm
3 min
20 μm
4 min
20 μm
5 min
20 μm
10 min
20 μm
15 min
20 μm
20 min
20 μm

图15

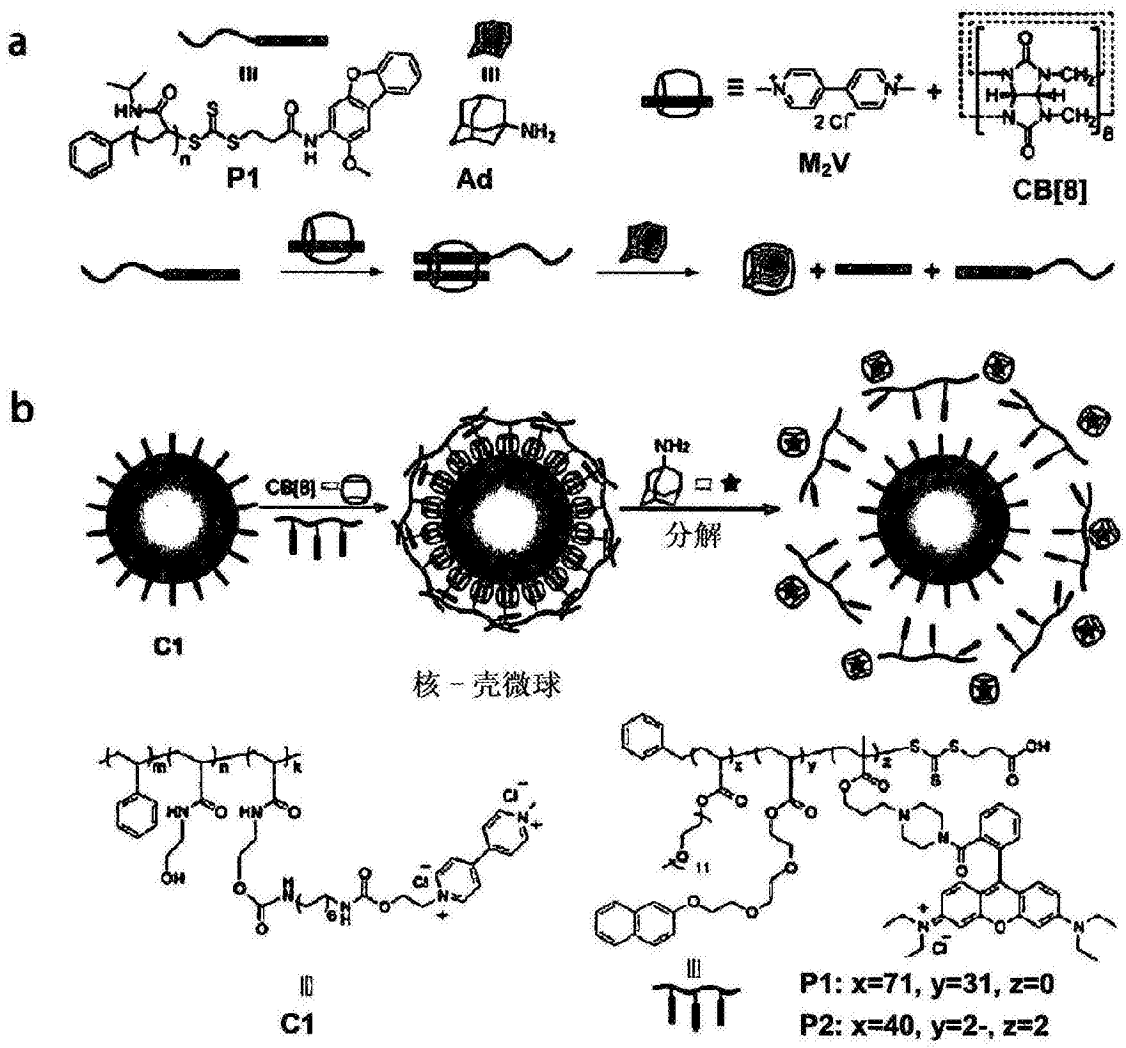


图16

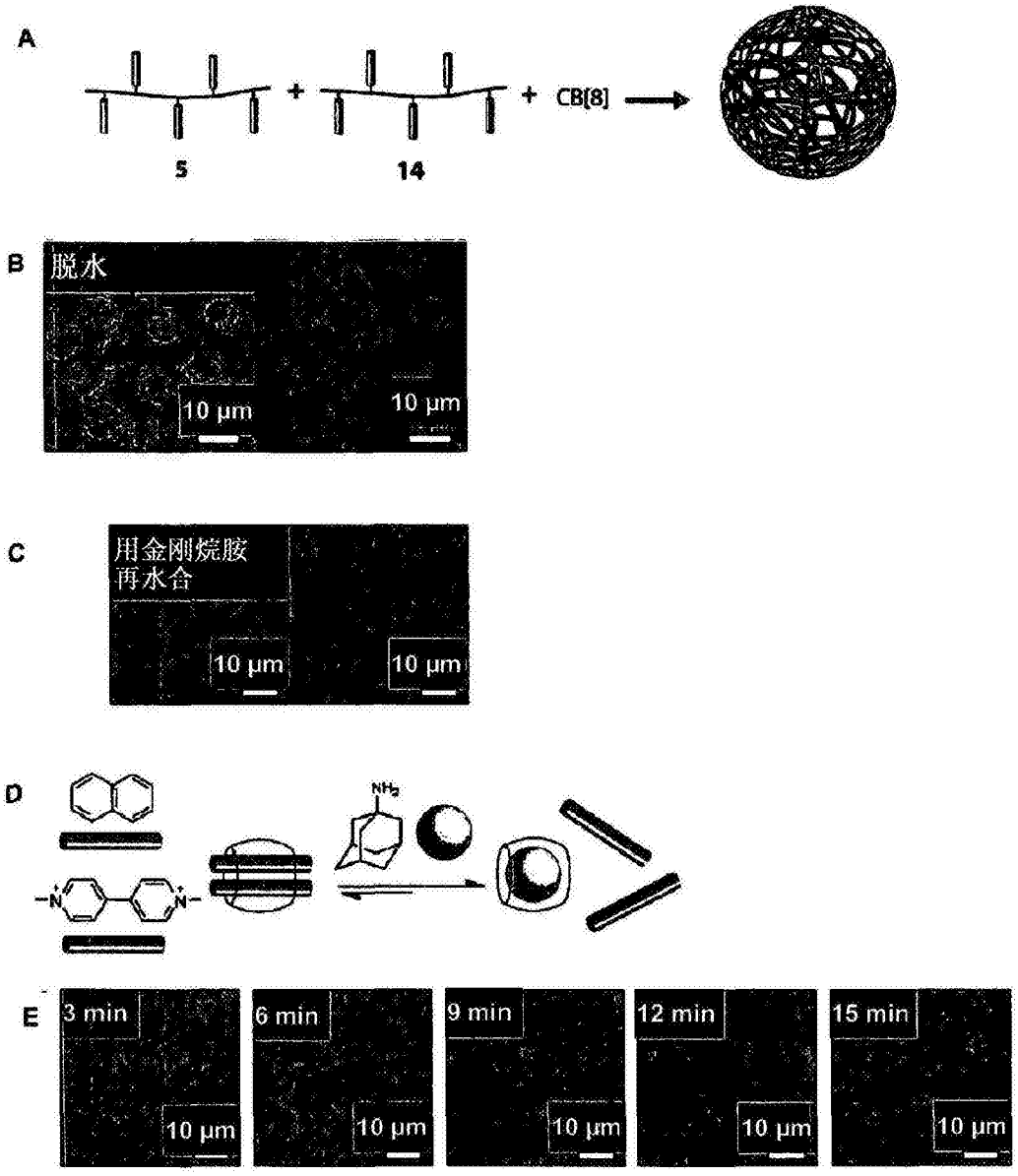

A
5
14
CB[8]
B
脱水
10 μm
10 μm
C
用金刚烷胺
再水合
10 μm
10 μm
D
NH2
E
3 min
6 min
9 min
12 min
15 min
10 μm
10 μm
10 μm
10 μm
10 μm

图17

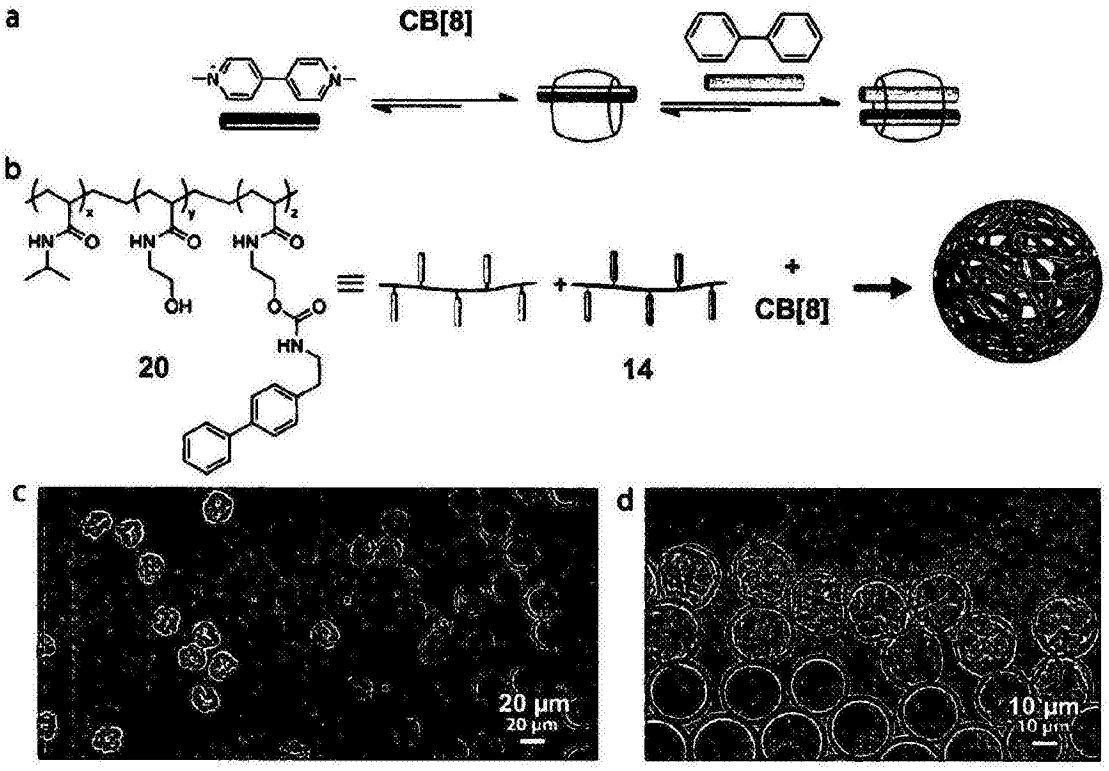


图18

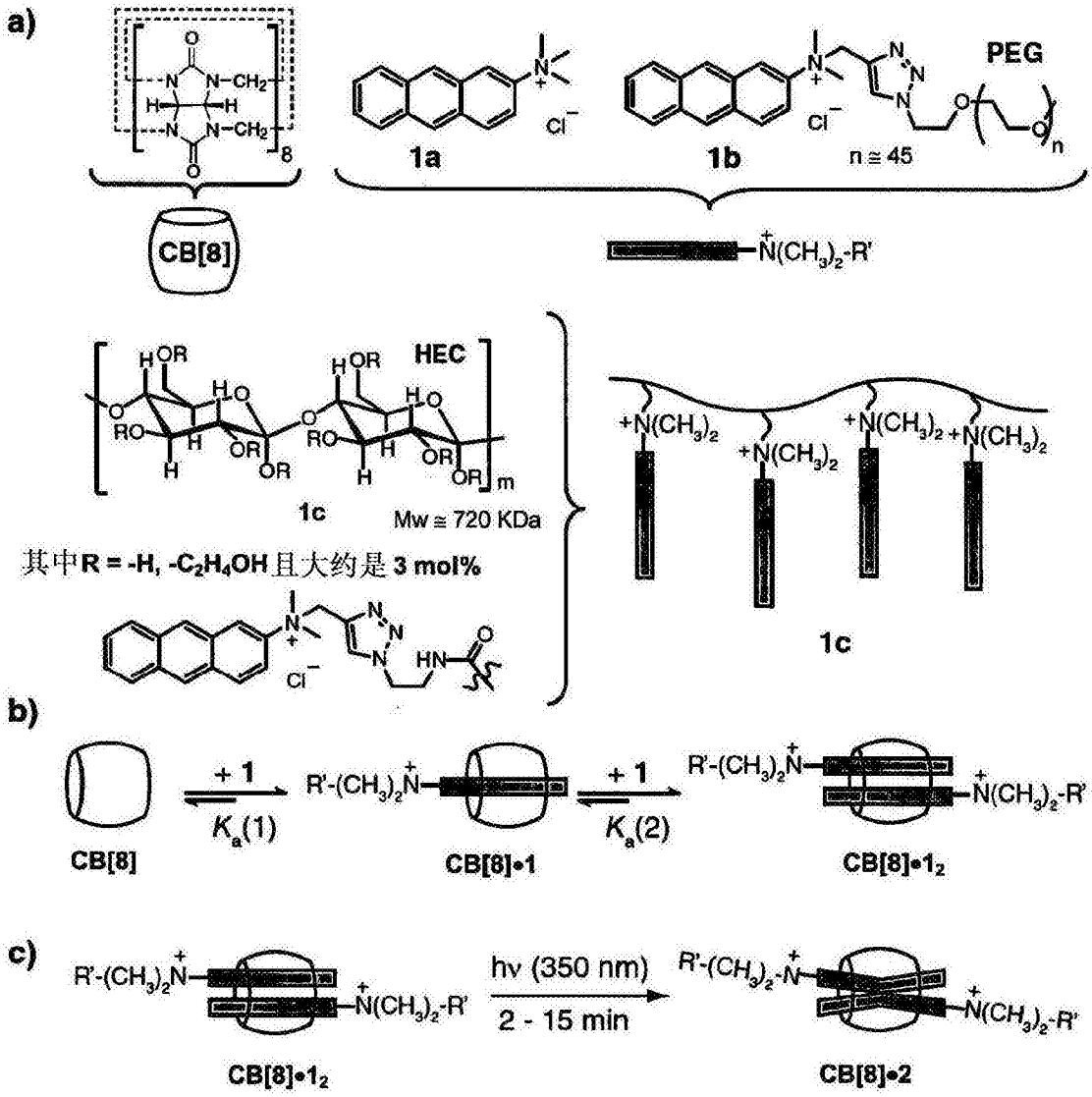

a)
CB[8]
1a
1b
PEG
n ≅ 45
HEC
1c
Mw ≅ 720 KDa
其中R = -H, -C2H4OH且大约是 3 mol%
1c
b)
CB[8]
+ 1
Ka(1)
CB[8]•1
+ 1
Ka(2)
CB[8]•12
c)
CB[8]•12
hν (350 nm)
2 - 15 min
CB[8]•2

图19

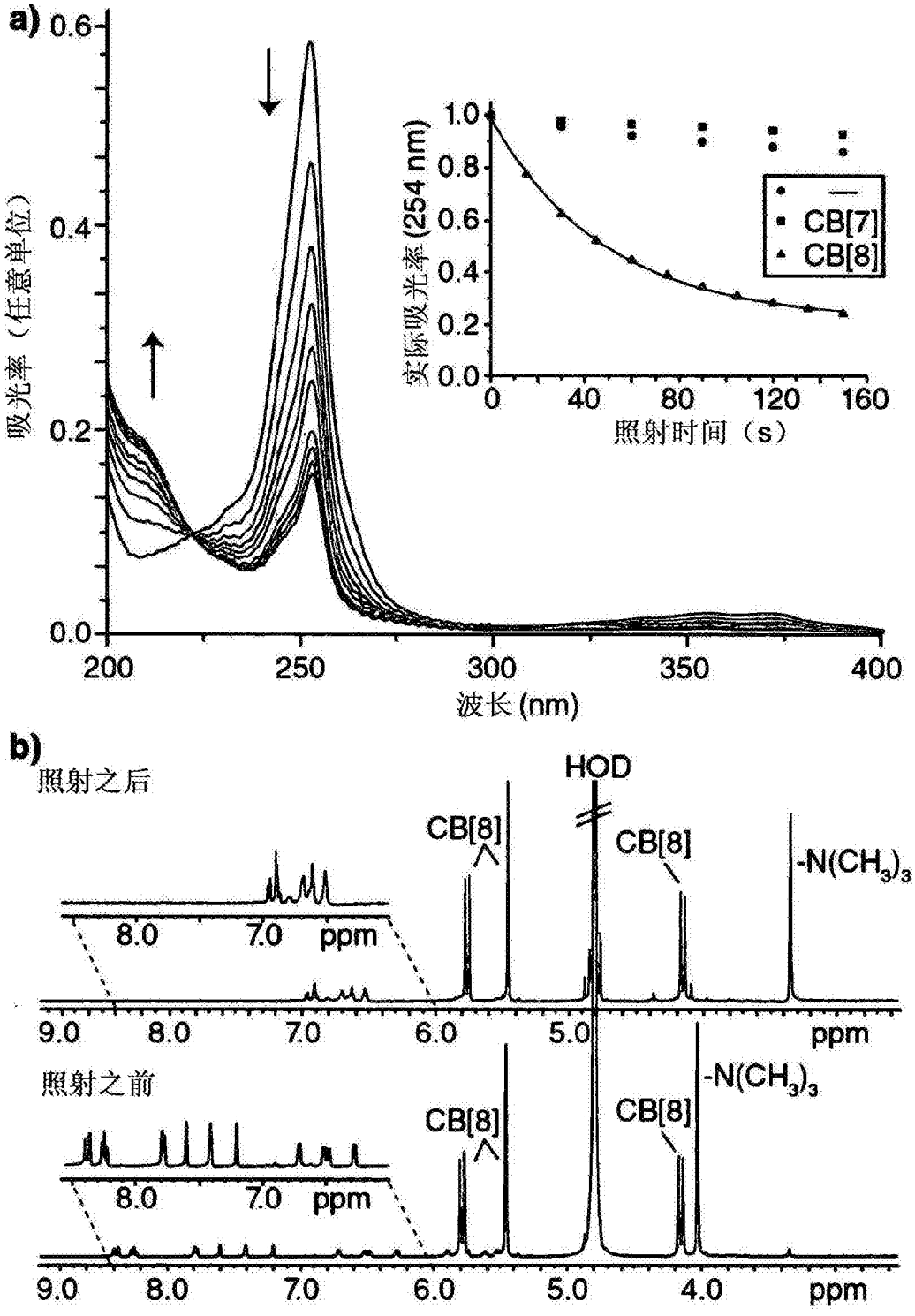

a)
吸光率（任意单位）
波长 (nm)
实际吸光率 (254 nm)
照射时间（s）
CB[7]
CB[8]
b)
照射之后
照射之前
HOD
CB[8]
-N(CH3)3
ppm

图20

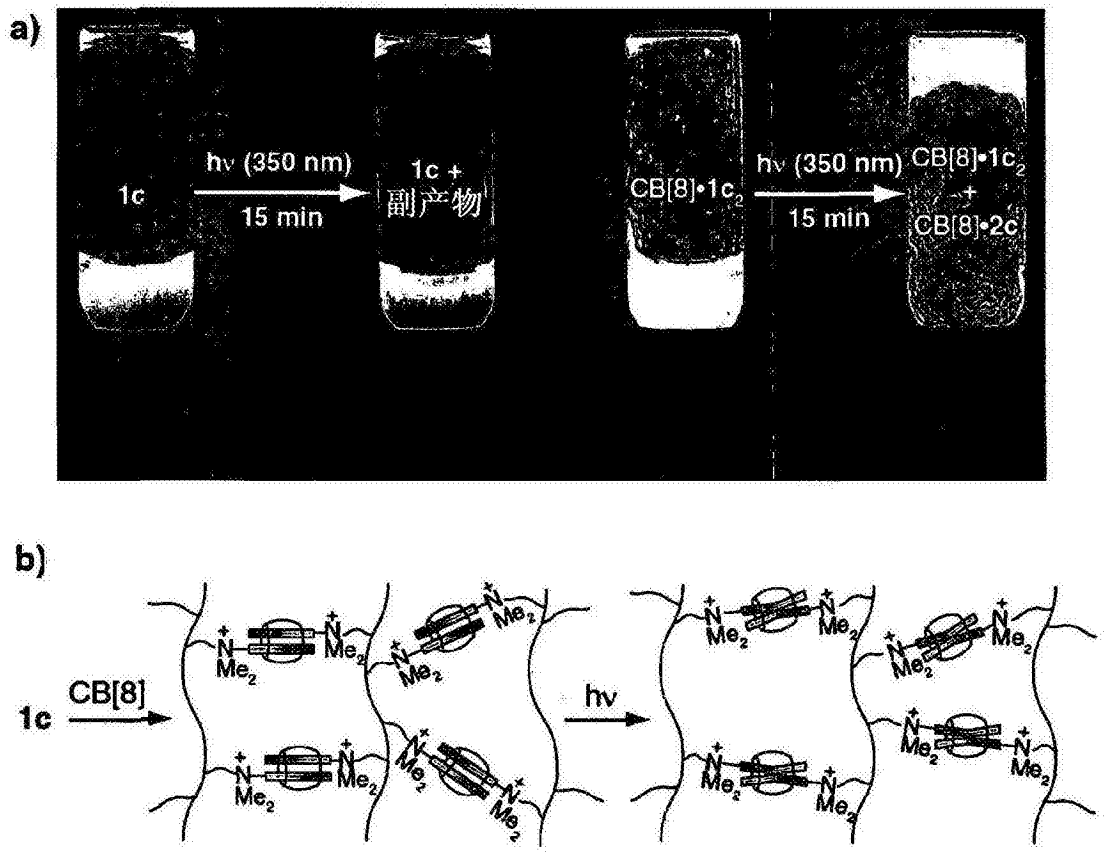

a)
1c
hν (350 nm)
15 min
1c +
副产物
CB[8]•1c2
hν (350 nm)
15 min
CB[8]•1c2
+
CB[8]•2c
b)
1c
CB[8]
hν

图21

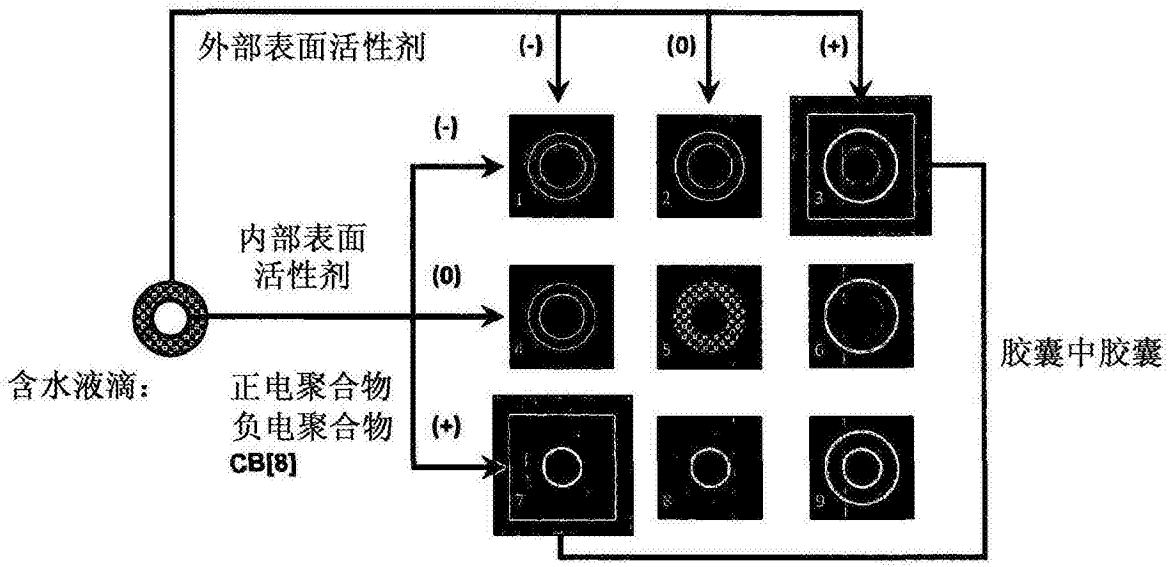

外部表面活性剂
(-)
(0)
(+)
内部表面
活性剂
含水液滴：
正电聚合物
负电聚合物
CB[8]
胶囊中胶囊

图22

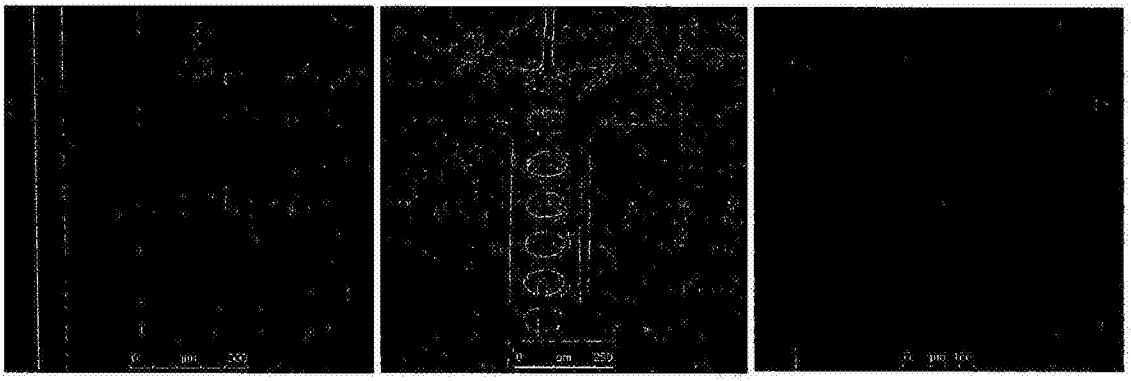


图23

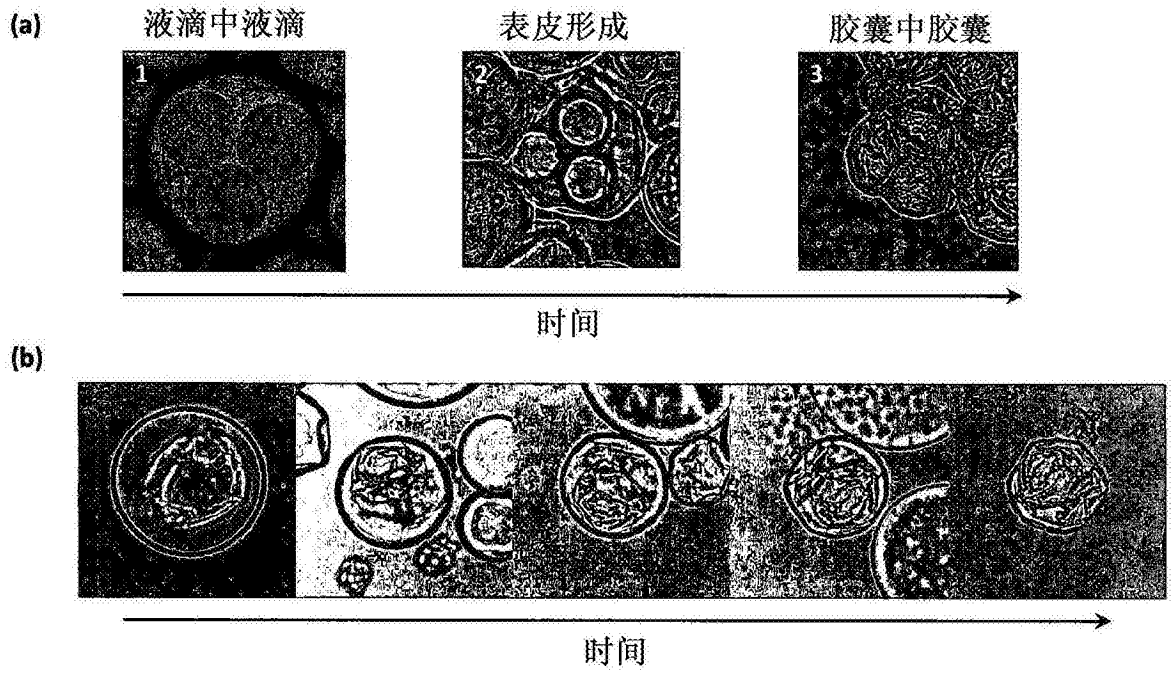


图24