



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106714893 B

(45) 授权公告日 2021. 01. 01

(21) 申请号 201580038062.4

专利权人 布赖汉姆妇女医院

(22) 申请日 2015.06.11

(72) 发明人 安德鲁·贝林格 张诗宜

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106714893 A

卡洛·乔瓦尼·特拉韦尔索

罗伯特·S·兰格 斯泰西·莫

林嘉琪 安杰拉·迪齐乔

迪恩·良·格莱蒂格

小洛厄尔·L·伍德

菲利普·A·埃克霍夫

(43) 申请公布日 2017.05.24

(30) 优先权数据

62/010,992 2014.06.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2017.01.12

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/035429 2015.06.11

代理人 彭鲲鹏 郑斌

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/191925 EN 2015.12.17

(51) Int.Cl.

A61M 31/00 (2006.01)

A61M 29/04 (2006.01)

(73) 专利权人 麻省理工学院

地址 美国马萨诸塞州

审查员 张君

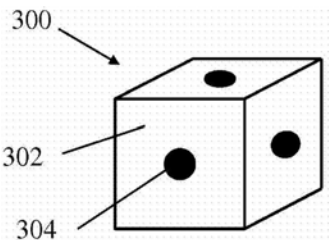
权利要求书4页 说明书29页 附图14页

(54) 发明名称

自组装的驻留装置及相关方法

(57) 摘要

一般性地提供了驻留装置及其相关的制造和使用方法。在一些实施方案中，驻留装置包含多个在体内组装以形成聚集体结构的自组装结构。所述多个结构中的每个结构包含第一侧面和第一连接点，所述第一连接点与所述多个结构中另一结构上的第二连接点连接。所述聚集体结构的尺寸和形状可设置成相对于对象的内部口维持体内位置。第一与第二连接点之间的连接可在一段时间之后降解。



1. 驻留装置,其包含:

多个自组装结构,所述多个自组装结构中的每个自组装结构包含:

第一侧面;和

在所述第一侧面上的第一连接点,其中所述第一连接点与所述多个自组装结构中另一自组装结构上的第二连接点连接,其中当将所述多个自组装结构置于体内时,所述第一连接点与所述第二连接点之间的连接在一段时间之后降解,

其中所述多个自组装结构的尺寸和形状设置成形成尺寸和形状设置成相对于内部口维持体内位置的聚集体结构,并且

其中所述内部口是胃幽门口。

2. 权利要求1所述的驻留装置,其中所述连接的降解由所述连接的生物降解和至少一个所述自组装结构的溶胀中的至少一种引起。

3. 权利要求1所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中的至少一个自组装结构包含至少一种活性物质。

4. 权利要求3所述的驻留装置,其中所述至少一种活性物质是治疗剂、诊断剂和/或增强剂。

5. 权利要求1所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中的每个自组装结构包含聚己内酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇、食品级交联聚合物和肠溶弹性体中的至少一种。

6. 权利要求1所述的驻留装置,其中所述第一和第二连接点包括磁体、蛋白质-配体复合物和主体-客体复合物中的至少一种。

7. 权利要求6所述的驻留装置,其中蛋白质-配体复合物包含生物素和链霉亲和素。

8. 权利要求6所述的驻留装置,其中主体-客体复合物包含环糊精和金刚烷。

9. 权利要求1所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中的每个自组装结构还包含具有多边形形状的外表面。

10. 权利要求9所述的驻留装置,其中所述多边形形状是三角形、矩形和五边形中的至少一种。

11. 权利要求1所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中的每个自组装结构还包含内表面和与所述内表面相对的外表面,并且其中所述第一侧面在所述内表面与所述外表面之间延伸,并且其中所述第一侧面相对于所述外表面以 $58.3^{\circ}$ 至 $66^{\circ}$ 的角度取向。

12. 权利要求11所述的驻留装置,其中所述第一侧面相对于所述外表面以 $62^{\circ}$ 至 $63.5^{\circ}$ 的角度取向。

13. 权利要求1所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中每个自组装结构的外接半径为0.6cm至1.7cm。

14. 权利要求1所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中的每个自组装结构占据 $300\text{mm}^3$ 至 $1300\text{mm}^3$ 的体积。

15. 权利要求1所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中的每个自组装结构配置成经口施用。

16. 驻留装置,其包含:

多个自组装结构,所述多个自组装结构中的每个自组装结构包含:

第一侧面;和

在所述第一侧面上的第一连接点,其中所述第一连接点与所述多个自组装结构中另一自组装结构上的第二连接点连接,并且其中所述多个自组装结构的尺寸和形状设置成在体内形成聚集体结构,其中所述聚集体结构的形状和尺寸设置成相对于内部口维持所述聚集体结构的体内位置,并且其中当将所述多个自组装结构置于体内时,所述第一连接点与所述第二连接点之间的连接在一段时间之后降解。

17. 权利要求16所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中的至少一个自组装结构包含至少一种活性物质。

18. 权利要求17所述的驻留装置,其中所述活性物质是治疗剂、诊断剂和/或增强剂。

19. 权利要求16所述的驻留装置,其中所述聚集体结构是多面体的至少一部分。

20. 权利要求19所述的驻留装置,其中所述多面体是四面体、立方体、八面体、十二面体和二十面体中的至少一种。

21. 权利要求16所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中的每个自组装结构包含聚己内酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇、食品级交联聚合物和肠溶弹性体中的至少一种。

22. 权利要求16所述的驻留装置,其中所述第一和第二连接点包括磁体、蛋白质-配体复合物和主体-客体复合物中的至少一种。

23. 权利要求22所述的驻留装置,其中蛋白质-配体复合物包含生物素和链霉亲和素。

24. 权利要求22所述的驻留装置,其中主体-客体复合物包含环糊精和金刚烷。

25. 权利要求16所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中的每个自组装结构还包含具有多边形形状的第一表面。

26. 权利要求25所述的驻留装置,其中所述多边形形状是三角形、正方形和五边形中的至少一种。

27. 权利要求16所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中的每个自组装结构还包含内表面和与所述内表面相对的外表面,其中所述第一侧面在所述内表面与所述外表面之间延伸,并且其中所述第一侧面相对于所述外表面以 $58.3^{\circ}$ 至 $66^{\circ}$ 的角度取向。

28. 权利要求27所述的驻留装置,其中所述第一侧面相对于所述外表面以 $62^{\circ}$ 至 $63.5^{\circ}$ 的角度取向。

29. 权利要求16所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中每个自组装结构的外接半径为0.6cm至1.7cm。

30. 权利要求16所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中的每个自组装结构占据 $300\text{mm}^3$ 至 $1300\text{mm}^3$ 的体积。

31. 权利要求16所述的驻留装置,其中所述多个自组装结构中的每个自组装结构配置成经口施用。

32. 权利要求16所述的驻留装置,其中所述聚集体结构的压缩强度为5N。

33. 如权利要求16中所述的驻留装置,其中所述内部口是胃幽门口。

34. 驻留装置在制备用于治疗疾病的药物中的用途,所述驻留装置包含:

多个自组装结构,所述多个自组装结构中的每个自组装结构具有第一侧面,所述第一侧面具有用于与所述多个自组装结构中另一自组装结构上的第二连接点连接的第一连接

点,其中当将所述多个自组装结构置于体内时,所述第一连接点与所述第二连接点之间的连接在一段时间之后降解,

其中所述多个自组装结构的尺寸和形状设置成在体内形成聚集体结构,并且

其中所述多个自组装结构中的至少一些包含通孔,所述通孔的尺寸和形状允许不可消化的物质通过所述聚集体结构。

35. 权利要求34所述的用途,其中所述多个自组装结构中的至少一个自组装结构包含至少一种活性物质。

36. 权利要求35所述的用途,其中所述活性物质是治疗剂、诊断剂和/或增强剂。

37. 权利要求34所述的用途,其中使所述第一连接点与所述第二连接点之间的连接降解包括使所述连接生物降解或者使至少一个所述自组装结构溶胀中的至少一种。

38. 权利要求34所述的用途,其中所述第一和第二连接点包括磁体、蛋白质-配体复合物和主体-客体复合物中的至少一种。

39. 权利要求34所述的用途,其中施用所述多个自组装结构包括经口施用。

40. 权利要求34所述的用途,其中所述聚集体结构的尺寸和形状设置成相对于内部口维持体内位置。

41. 权利要求40所述的用途,其中所述内部口是胃幽门口。

42. 权利要求40所述的用途,其中使所述连接降解导致所述聚集体结构解体。

43. 权利要求34所述的用途,其中所述多个自组装结构为多个单个的自组装结构。

44. 权利要求3、18和35中任一项所述的驻留装置或用途,其中所述至少一种活性物质包括多种活性物质。

45. 权利要求3、18和35中任一项所述的驻留装置或用途,其中所述至少一个自组装结构被构造成通过以下方式来释放所述至少一种活性物质:聚合物基质材料的溶解、所述聚合物基质材料的降解、所述聚合物基质材料的溶胀、所述至少一种活性物质的扩散、水解和/或缀合键的化学或酶促切割。

46. 权利要求3、18和35中任一项所述的驻留装置或用途,其中所述至少一种活性物质是生物大分子、小分子、维生素和/或补充剂。

47. 权利要求3、18和35中任一项所述的驻留装置或用途,其中所述至少一种活性物质是泼尼松、利培酮、美金刚、美沙酮、瑞舒伐他汀、多西环素、丁丙诺啡、阿立哌唑、美洛昔康和/或阿奇霉素。

48. 权利要求3、18和35中任一项所述的驻留装置或用途,其中所述至少一种活性物质是选自以下的至少一种:镇痛剂、抗炎药、退热剂、抗精神病剂、神经保护剂、抗增殖剂、抗组胺剂、抗微生物剂、抗毒蕈碱剂、免疫抑制剂、镇静剂、催眠剂、支气管扩张剂、抗哮喘药、心血管药、麻醉剂、抗凝剂、酶的抑制剂、甾体剂、皮质类固醇、电解质、胃肠药物、肌肉松弛剂、兴奋剂、减食欲剂、抗发作性睡病剂、血液稀释剂、甾类、拮抗剂、胆固醇吸收抑制剂、代谢物、用于物质滥用治疗的活性物质、和营养补充剂。

49. 权利要求48所述的驻留装置或用途,其中所述至少一种活性物质是选自以下的至少一种:抗癌剂、抗生素、抗真菌剂、抗病毒剂、抗寄生虫剂、维生素补充剂、和矿物质补充剂。

50. 权利要求49所述的驻留装置或用途,其中所述至少一种活性物质是抗疟剂。

51. 权利要求50所述的驻留装置或用途, 其中所述至少一种活性物质是选自以下的至少一种: 奎宁、本芴醇、氯喹、阿莫地喹、乙胺嘧啶、氯胍、氯丙胍-氨苯砒、磺胺类、甲氟喹、阿托伐醌、伯氨喹、卤泛群、多西环素、林可霉素、青蒿素、和青蒿素衍生物。

52. 权利要求48所述的驻留装置或用途, 其中所述至少一种活性物质是选自以下的至少一种: 抗抑郁剂、抗癫痫剂、和抗焦虑剂。

53. 权利要求52所述的驻留装置或用途, 其中所述至少一种活性物质是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂。

54. 权利要求48所述的驻留装置或用途, 其中所述至少一种活性物质是抗偏头痛药。

55. 权利要求3、18和35中任一项所述的驻留装置或用途, 其中所述至少一种活性物质是选自以下的至少一种: 蛋白质、肽、核酸、基因构建体、和激素。

56. 权利要求55所述的驻留装置或用途, 其中所述至少一种活性物质是选自以下的至少一种: 前列腺素和用于激素避孕的活性物质。

57. 权利要求48所述的驻留装置或用途, 其中所述至少一种活性物质是抑菌剂。

58. 权利要求48所述的驻留装置或用途, 其中所述至少一种活性物质是选自以下的至少一种: 非甾体抗炎剂、和甾体抗炎剂。

59. 权利要求48所述的驻留装置或用途, 其中所述至少一种活性物质是选自以下的至少一种: 多巴胺能剂、拟副交感神经剂、强心苷类、 $\alpha$ -阻断剂、阿片样物质、和质子泵抑制剂。

60. 权利要求3、18和35中任一项所述的驻留装置或用途, 其中所述至少一种活性物质是瑞舒伐他汀。

## 自组装的驻留装置及相关方法

[0001] 相关申请

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

[0003] 政府支持的声明

[0004] 本发明是在由国立卫生研究院 (National Institute of Health) 授予的资助号5T32HL007604-28的政府支持下完成的。政府在本发明中享有某些权利。

### 技术领域

[0005] 所公开的实施方案涉及自组装的驻留装置 (self-assembled residence device) 及相关方法。

### 背景技术

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

[0007] 针对依从性的现有技术方法包括教育干预、基于电话咨询 (telephone-based counseling)、健康信息技术解决方案、互动式药学工具 (interactive pharmacy tool) 和改变护理付费模式,例如心肌梗死之后的非共同付费计划 (no-copayment plan)。所有这些方法均已实现仅适度的改善。与此同时,针对依从性问题的药理学解决方案局限于侵入性递送装置和一部分配制用于持续释放的药剂 (pharmacologic agent)。持续释放药理学系统的最新进展主要局限于皮下、经皮、阴道内和外科手术植入物。已验证的解决方案包括侵入性方式,例如外科手术植入物 (包括例如可从MicroCHIPS, Inc. (Lexington, MA) 获得的无线可编程装置) 或者限于特殊应用的方式,例如生育控制 (包括,例如**NuvaRing®**和**Implanon®**,二者均可从Merck&Co., Inc. (Whitehouse Station, NJ) 获得)。例如MicoCHIPS的装置还局限于递送具有高效力的治疗剂,因为其可以以仅微克或更小的量施用。

[0008] 经口施用具有得到最广泛患者接受的潜力。然而,由于根本性障碍众多,尚没有经口递送系统被证明能够实现通过经口途径的持续释放。主要地,食物团通过例如人胃肠道的运送时间是迅速的,通常持续约24小时至48小时。这一驻留时间包括在胃内的约1小时至2小时,在小肠中的约3小时以及在大肠中的约6小时至12小时。因此,用于长时间治疗性递送的一种策略将是延长经口施用的治疗剂 (而非食物) 的运送时间。如由胃肠石 (bezoar) 和减肥装置 (bariatric device) 所证明的,可尝试和/或容许在胃肠道的多个节段处进行胃驻留和/或运送减慢。胃肠石 (即,发现捕获在胃肠系统内的团块) 可由多种不可消化的物质 (例如食物聚集体和毛发) 形成,并且在成人中常常仅在大小为数百克时才变得临床上明显。减肥装置 (例如通过内窥镜施用的胃内气囊) 可用于填充患者胃的一部分以实现非侵入

性胃减小从而减轻体重。先前在用于药物递送的胃驻留方面的尝试包括黏膜黏附、胃膨胀和漂浮在胃液上。然而,这些方法均未证明胃驻留超过24小时,更不用说进展至临床应用。

#### [0009] 发明概述

[0010] 在一个实施方案中,驻留装置包含多个自组装结构。多个自组装结构中的每个结构包含在第一侧面上的第一连接点。第一连接点与多个结构中另一结构上的第二连接点连接。当将多个结构置于体内时,第一连接点与第二连接点之间的连接在一段时间之后降解。

[0011] 在另一个实施方案中,驻留装置包含多个自组装结构。多个结构中的每个结构包含在第一侧面上的第一连接点。第一连接点与多个结构中另一结构上的第二连接点连接。多个结构的尺寸和形状设置成在体内形成聚集体结构,并且所述聚集体结构的尺寸和形状设置成相对于内部口(internal orifice)维持该聚集体结构的体内位置。

[0012] 在另一个实施方案中,施用驻留装置的方法包括向对象施用多个自组装结构。多个结构中的每个结构具有第一侧面,其具有用于与多个结构中另一结构上的第二连接点连接的第一连接点。所述方法还包括使第一连接点与第二连接点之间的连接在一段时间之后降解。

[0013] 在另一个实施方案中,施用驻留装置的方法包括向对象施用多个自组装结构。多个结构中的每个结构具有第一侧面,其具有用于与多个结构中另一结构上的第二连接点连接的第一连接点。所述方法还包括在体内形成聚集体结构。所述聚集体结构的尺寸和形状设置成相对于内部口维持该聚集体结构的体内位置。

[0014] 应认识到,前述概念和下文中所讨论的另一些概念可以以任何合适的组合布置,因为本公开内容在此方面不受限制。另外,当结合附图考虑时,本公开内容的其他优势和新特征将通过以下对多个非限制性实施方案的详细描述而变得明显。

[0015] 在本说明书和通过引用并入的文件包括冲突和/或不一致的公开内容时,以本说明书为准。如果通过引用并入的两份或更多份文件相对于彼此包括冲突和/或不一致的公开内容时,则以生效日期在后的文件为准。

#### [0016] 附图简述

[0017] 附图不旨在按比例绘制。在附图中,多幅附图中所示的每个相同或接近相同的组件可由相同数字表示。出于简洁的目的,并非每个组件在每幅附图中都进行了标记。在附图中:

[0018] 图1A是配置成形成四面体聚集体结构的自组装结构的一个实施方案的示意图;

[0019] 图1B是图1A的自组装结构的一个侧面的示意图;

[0020] 图1C是图1A的自组装结构的截面图;

[0021] 图1D是由4个图1A的自组装结构形成的四面体聚集体结构的透视图;

[0022] 图2A是配置成形成十二面体聚集体结构的自组装结构的一个实施方案的示意图;

[0023] 图2B是图2A的自组装结构的一个侧面的示意图;

[0024] 图2C是图2A的自组装结构的截面图;

[0025] 图2D是由12个图2A的自组装结构形成的十二面体聚集体结构的透视图;

[0026] 图3A是配置成形成半有序聚集体结构的自组装结构的一个实施方案的示意图;

[0027] 图3B是由8个图3A的自组装结构形成的半有序聚集体结构的示意图。

[0028] 图3C是图3A的自组装结构在溶胀后的示意图;

- [0029] 图4是十二面体聚集体结构的一个实施方案的照片；
- [0030] 图5A是根据一些实施方案的五种自组装结构及其对应聚集体结构的照片；
- [0031] 图5B是显示图5A的五种自组装结构形成聚集体结构的概率的图表；
- [0032] 图5C是显示自组装效率相对于磁体间距(magnet separation)的依赖性的图表；
- [0033] 图5D是显示自组装效率相对于二面角的依赖性的图表；
- [0034] 图5E是显示压缩强度相对于二面角的依赖性的图表；
- [0035] 图5F是显示压缩强度相对于二面角的依赖性的图表；
- [0036] 图6A是显示自组装效率相对于混合速度的依赖性的图表；
- [0037] 图6B是显示自组装效率相对于自组装结构数量的依赖性的图表；
- [0038] 图6C是显示水对自组装效率的作用的图表；
- [0039] 图7示出了驻留在胃腔内的自组装聚集体结构的一个实施方案；
- [0040] 图8A是配置成形成半有序聚集体结构并且在酸性环境中溶胀的自组装结构的一个实施方案的示意图；
- [0041] 图8B示出了对应于图8A的实施方案的自组装结构的照片；
- [0042] 图8C是用对应于图8A实施方案的自组装结构形成的半有序聚集体结构的照片；
- [0043] 图8D是示出了所形成的半有序聚集体结构的尺寸的图表；
- [0044] 图9A示出了驻留在胃腔内第0天的半有序结构；
- [0045] 图9B示出了在两天后开始解体后的图9A的半有序结构；
- [0046] 图10A至10E示出了如在尸体剖检期间所检测的驻留在胃腔内的半有序结构；
- [0047] 图11A示出了驻留在胃腔内第0天开始形成聚集体结构时的半有序结构；
- [0048] 图11B示出了驻留在胃腔内1天后的半有序结构；
- [0049] 图11C示出了驻留在胃腔内3天后的半有序结构；以及
- [0050] 图12示出了在血清中测量的多西环素的水平，所述血清在施用图11A至11C中所述的自组装立方体之前和之后在指定时间点从猪的静脉插管获得。

[0051] 发明详述

[0052] 一般性地描述了驻留装置及相关方法。某些实施方案包括向对象(例如,患者)施用(例如,经口)驻留装置使得驻留装置在释放之前在该对象内部的位置驻留特定的时间量(例如,至少约24小时)。在一些情况下,所述驻留装置可以是胃驻留装置。在一些实施方案中,本文中描述的装置和系统包含一种或更多种这样的材料,所述材料配置成负载高水平活性物质(例如,治疗剂)、在酸性环境中具有高活性物质和/或装置稳定性、在内部口(例如,胃腔)中具有机械柔性和强度、易于通过GI道直至地递送至期望内部口(例如,胃腔),和/或在生理环境(例如,肠环境)中和/或响应于化学刺激物(例如,摄取诱导迅速溶解/降解的溶液)迅速溶解/降解。在某些实施方案中,所述装置包含一种或更多种能够受控释放治疗剂、诊断剂和/或增强剂的材料以及胃驻留所必需但是能够受控和/或可调地降解/溶解以确定丧失保持形状完整性和装置通过胃腔离开的时间的结构材料。例如,在某些实施方案中,驻留装置包含配置成在体内形成聚集体结构的多个自组装结构。在一些实施方案中,所述聚集体结构可配置成释放活性物质(例如,治疗剂)。另外,在一些这样的实施方案中,所述聚集体结构可配置成降解使得驻留装置在预定时间量之后解体并且从对象的内部位置释放。



[0053] 本文中描述的某些装置和方法可用于例如实现通过经口施用的胃驻留和/或运送减慢以延长治疗剂、诊断剂和/或增强剂的体内驻留和施用。与传统的驻留和/或经口施用装置和系统相比,本文中描述的装置可提供数项优势,包括例如能够采用足够小以被对象摄取的形状和/或尺寸;采用减慢或防止在胃腔内进一步运送(例如,从胃主体经幽门通过)的形状和/或尺寸;高负载水平(例如,高质量)的治疗剂、诊断剂和/或增强剂;治疗剂、诊断剂和/或增强剂的受控释放,具有低突释可能性至没有突释可能性;使治疗剂、诊断剂和/或增强剂在不利环境(例如胃环境)中长时间地维持稳定性;维持安全性,具有低胃或肠梗阻和/或穿孔可能性至没有胃或肠梗阻和/或穿孔可能性;和/或降解、溶解和/或解离成一种或更多种能够通过胃肠道的形式。在某些实施方案中,本文中描述的装置和系统可配置成具有比至少24小时更长并且持续长达约1年或更久的持久驻留时间。在一些实施方案中,本文中描述的系统、装置和方法与对象相容,所述对象包括但不限于非人和非人动物。在另一些实施方案中,所述系统和装置可配置成递送广泛多种治疗剂、诊断剂和/或增强剂,由此潜在地提高依从率并且甚至使依从率最大化。

[0054] 根据本公开内容的一个方面,驻留装置可由多个在体内自组装的结构形成。例如,在一些实施方案中,每个结构可包含一个或更多个在结构的侧面上的连接点,其与多个结构中另一结构上的连接点连接。以此方式,单个结构彼此连接以形成聚集体结构形式的驻留装置,所述聚集体结构的尺寸、形状设置成相对于内部口维持体内位置并且足够强和/或稳定以相对于内部口维持体内位置。在一些实施方案中,在自组装结构的连接点之间的连接物可在一段时间(例如,保留或驻留时间)之后降解使得聚集体结构解体。在解体之后,单个结构的尺寸可设置成使得其通过内部口。

[0055] 如上所述,驻留装置可在对象内维持内部位置持续驻留时间,在此之后连接物可降解。术语驻留时间一般是指在此期间本文中描述的驻留装置驻留在对象的内部位置的时间长度。该时间可测量为从驻留装置初始存在于对象的内部位置到装置由于例如该装置的至少一部分降解、溶解和/或从对象的内部位置离开而不再存在于体内位置时的时间。在一个举例说明性实施方案中,可将所述装置经口施用使得该装置在通过内部口之前在对象的内部位置驻留一段时间。例如,在一个这样的实施方案中,驻留装置进入幽门上部的胃并且经幽门离开进入肠中(例如,在装置的至少一部分降解之后)。在这样的一个实施方案中,驻留时间测量为当装置初始驻留在胃内时和当装置经幽门离开时之间的时间长度。

[0056] 在一些实施方案中,驻留装置的驻留时间大于或等于约24小时、48小时、3天、7天、1个月、6个月、1年或任何其他期望的时间。相应地,驻留时间小于或等于约2年、1年、6个月、1个月、7天、3天、48小时或任何其他期望的时间。上述范围的组合也是可能的(例如,约24小时至2年、约24小时至1年、约48小时至7天、约3天至1个月、约7天至6个月、约1个月至1年)。也考虑其他范围。

[0057] 在一些实施方案中,多个自组装结构可形成有序的聚集体结构。例如,自组装结构可配置成组装成多面体的至少一部分,所述多面体例如四面体、立方体、八面体、十二面体或二十面体。应理解,任何其他合适的形状或结构(包括其他多面体结构)也可以是合适的,因为本公开内容在此方面不受限制。在一些实施方案中,多面体聚集体结构是柏拉图立体(platonic solid)。

[0058] 在某些实施方案中,多面体聚集体结构可具有中空内部。在这样的一个实施方案

中,自组装结构可以是具有多边形形状使得该结构形成多面体的表面的板状结构(plate-like structure)。例如,四面体聚集体结构可由四个三角形结构形成,立方体可由六个正方形结构形成,八面体可由八个三角形结构形成,十二面体可由十二个五边形结构形成或者二十面体可由二十个三角形结构形成,但是也考虑其他可能的结构。此外,在一些实施方案中,不同的自组装结构可具有不同的尺寸和/或形状,并且可不形成规则多边形的形状,因为本公开内容不受此限制。在这样的一个实施方案中,这些结构可不组装以形成规则的多面体结构。因此,多面体聚集体结构可包含任意合适数量的连接以形成多面体结构的任意部分的多边形自组装结构。

[0059] 在一些实施方案(包括其中使用板状结构的实施方案)中,多边形自组装结构可沿其相应侧面连接以形成多面体聚集体结构。例如,在一些实施方案中,每个多边形结构可具有当组装在聚集体结构中时表面向外的外表面、当组装在聚集体结构中时表面向内的相对(opposing)内表面、以及在外表面和内表面之间延伸的一个或更多个侧面。在所述侧面上或内以有利于与其他多边形结构上的对应连接点连接的方式定位有一个或更多个离散的连接点。基于具体的实施方案,一个侧面可具有任何合适数量的连接点,包括0、1、2、3或更多个连接点。另外,自组装结构的不同侧面可具有不同数量的连接点。在一些实施方案中,可将连接点一般性地定位在侧面的中心,或者在另一些实施方案中,可将连接点定位成更接近边缘、沿侧面的长度均匀分布、或者沿侧面随机分布,因为本公开内容不限于连接点的任何特定布置。自组装结构的不同侧面还可具有相对于彼此与相同或不同方式布置的连接点。此外,在一些实施方案中,连接点可以不是离散点,并且作为替代可沿侧面的一部分或整体分布。例如,在一个实施方案中,结构的整个侧面可相当于连接点。鉴于上述内容,应理解,侧面可具有任意合适数量的连接点,并且连接点可在侧面上以任何合适的方式布置。

[0060] 基于该具体的实施方案,多个结构的自组装可由两个或更多个位于结构上连接点处的组件的相互作用来控制。例如,所述组件可包括相互作用以形成相邻结构之间的连接的互补元件。在一些实施方案中,所述连接点可包括磁体,所述磁体布置成使得磁体的北极或南极定位在结构表面的连接点处。在这样的一些实施方案中,在一个结构上一个连接点处的磁体的北极可与在另一结构上连接点处的磁体的南极相互作用。在一些实施方案中,可在结构的单个侧面上定位多个具有相同或不同磁性取向的磁体以形成多个连接点。或者,在一些实施方案中,可使用化学相互作用而非磁性相互作用来形成结构之间的连接。在一个这样的实施方案中,连接点可包含蛋白质/配体复合物。例如,第一连接点可包含生物素并且第二连接点可包含链霉亲和素,当不同连接点的相应部分在体内彼此紧邻接近时其将彼此结合。在另一个实施方案中,使用客体/主体复合物(guest/host complex)(例如金刚烷-环糊精复合物(adamantine-cyclodextrine complex))来形成两个结构之间的连接。鉴于上述内容,应理解,可使用两个连接点之间的能够在体内将两个结构结合在一起的任何合适相互作用来控制多个自组装结构的自组装,因为本公开内容在此方面不受限制。

[0061] 在一些实施方案中,一个或更多个自组装结构的外接半径为例如0.6cm至1.7cm,并且体积为例如300mm<sup>3</sup>至1,300mm<sup>3</sup>。然而,应理解,具有不同尺寸和外接半径的结构也可以是合适的,因为本公开内容不受此限制。

[0062] 在一些实施方案中,聚集体结构的压缩强度一般大于或者大约等于该聚集体结构在体内环境中可经受的最大压力。例如,在一个实施方案中,十二面体或其他结构的压缩强

度为约5N,这相当于在胃食管括约肌施加的最大压力的估计值。然而,应理解,在一些实施方案中,聚集体结构可具有大于5N或小于5N的强度。例如,聚集体结构的压缩强度可以是约4N至6N、5N至10N,或者任何其他力范围,因为本公开内容不受此限制。

[0063] 根据一些实施方案,可通过施用多个自组装结构来向对象施用驻留装置。所述结构可配置成形成有序结构,例如多面体;或者半有序结构,如本文中所讨论的。多个结构可在体内通过随机过程来自组装,在该随机过程中,不同结构的连接点彼此接近在其之间形成连接。随着单个结构之间的连接过程继续下去,形成较大的所得聚集体结构。最终得到的一个或更多个聚集体结构可具有相对于内部口维持该聚集体结构的体内位置的尺寸和/或形状。在一些实施方案中,驻留装置在维持在内部位置的同时可释放活性物质,如下文更详细描述。在一段时间(例如,驻留时间)之后,聚集体结构可解体,例如如上文所讨论的通过自组装结构上连接点之间的连接的降解。或者,在一些实施方案中,聚集体结构可不发生降解直至向体内环境中引入使连接和/或自组装结构主动降解的材料。例如,如下文中进一步详述的,可摄取碱性材料(例如碳酸氢钠)以改变胃环境的pH从而诱导聚集体结构的迅速降解。在聚集体结构充分降解之后,其可解体成能够通过内部口的较小片段和/或单个结构。

[0064] 为了有利于聚集体结构的形成,在一些实施方案中,可将多边形自组装结构的侧面相对于结构的外表面或内表面以一定的角度取向。当所述结构组装形成聚集体多面体结构的一部分时,这样的角度可限定由所述结构形成的二面角。特别地,自组装结构在侧面和内表面之间形成的内角可限定二面角的一半,使得当两个结构沿其侧面连接时相应结构的内表面和外表面以多面体的自然二面角取向。可选择特定的角度使得多边形结构形成期望的多面体。例如,侧面取向成不同角度的三角形自组装结构有利于组装成四面体、八面体或二十面体结构。

[0065] 在一些实施方案中,可将侧面的角度设置成使得组装的多面体具有以其自然二面角取向以形成精确几何拟合的表面。例如,在一个实施方案中,配置成形成十二面体的五边形结构可包括相对于外表面以约 $58.3^\circ$ 的角度取向的侧面使得由所组装十二面体的表面形成的二面角为约 $116.6^\circ$ 。或者,可将侧面取向成使得所得多面体以不对应于相邻表面之间的精确结合拟合的二面角为特征。例如,在一些实施方案中,配置成形成十二面体的五边形结构可具有相对于外表面以约 $58.3^\circ$ 至约 $66^\circ$ 或者约 $62^\circ$ 至 $63.5^\circ$ 的角度取向的侧面,使得所得二面角分别为约 $116.6^\circ$ 至 $132^\circ$ 或者约 $124^\circ$ 至 $127^\circ$ 。在一些实施方案中,单个多边形自组装结构的所有侧面可相对于外表面形成相同的角度。或者,不同的侧面可形成不同的角度使得组装的多面体以可变的二面角为特征。另外,尽管上文中已针对具体几何形状给出了特定角度,但是应理解可对任何期望的几何形状使用任何合适的角度。例如,在一个实施方案中,可将侧面的角度设置成使得所得二面角比所得多面体结构的自然二面角大或小约 $5^\circ$ 至 $10^\circ$ 。

[0066] 现在转至附图,对数个非限制性实施方案进行更详细的描述。应理解,关于附图所述的多个组件、特征和方法可以以任何期望的方式组合,因为本公开内容不限于仅本文中描述和描绘的这些特定实施方案。

[0067] 自组装多边形结构的一个示例性实施方案示于图1A至1D中。在所示实施方案中,自组装结构100具有三角形板状结构,其包含三个在内表面106和外表面108之间延伸的侧

面102。两个或更多个连接点104a一般性地地位于侧面上的中心。然而,如上所述,侧面可具有任意合适数量的以任何合适方式布置的连接点。图1C是该结构的截面示意图,并且举例说明了侧面相对于外表面108形成内角 $\alpha$ 。根据 $\alpha$ 的具体值,三角形结构可组装成四面体、八面体、二十面体或任何其他合适的结构。图1D示出了由四个组装的三角形结构100形成的聚集体四面体结构110。三角形结构的外表面108形成四面体的外表面。

[0068] 图2A至2D示出了自组装结构的另一个示例性实施方案,其类似于上述三角形结构和所得四面体聚集体。在该实施方案中,自组装结构200具有五边形板状结构,其包括五个在内表面206与外表面208之间延伸的侧面202。类似于上述实施方案,侧面202包含两个连接点204a。侧面还相对于外表面208取向成角度 $\beta$ 使得五边形结构组装形成十二面体结构210,如图2D中所示。如上所述,可对角度 $\beta$ 进行选择使得十二面体的二面角可等于或者可不等于对应于精确几何拟合的自然二面角。

[0069] 如上所述,在一些实施方案中,多个自组装结构可不形成例如多面体的有序聚集体结构。相反,自组装结构可以以“半有序的”布置连接使得其不具有明确形状。例如,在一个实施方案中,自组装结构可形成为例如立方体的多面体,其在该多面体的至少三个表面上包含连接点。在这样的一个实施方案中,可期望多面体以任何取向彼此连接。因此,在一些实施方案中,连接点相对于彼此不具有选择性。

[0070] 图3A至3B示出了形成半有序聚集体结构310的对应于立方体300之自组装多面体的一个示例性实施方案的示意图。该立方体包括六个表面302,并且在这些表面中的至少三个上设置有连接点304。在所示实施方案中,该立方体在六个表面的每个上包含连接表面。当施用时,将多个立方体或其他结构摄取或者以其他方式施用于对象。一旦在体内,不同立方体的连接点在任意的随机过程中彼此紧邻接近,导致接近的连接点键合。这一过程继续下去,使越来越大的聚集体结构彼此键合直至形成足够大以避免通过体内的期望口的最终聚集体结构。上述由板状多边形形状形成的有序结构当施用于对象并在体内组装时经历类似的过程。

[0071] 尽管在上述实施方案中描述了立方体,但是应理解,也考虑其他形状。例如,自组装结构可形成为球状体、矩形棱柱体、四面体、八面体或任何其他三维形状,因为本公开内容不受此限制。此外,自组装结构可包含以任何合适构造布置的连接点。例如,在所示实施方案中,在彼此相互垂直的表面302上设置有至少三个连接点304。在另一个实施方案中,结构可包含至少2个、3个或任意数量的连接点,其位于结构的具有正常方向的彼此不平行或者不对准的不同表面上。例如,可在四面体的表面上设置连接点,所述四面体包括四个具有四种不同非平行正常方向并且还彼此不正交的单独表面。此外,尽管图3B中示出了密集封装的聚集体结构310,但是结构还可组装成任意的三维布置,其可包含或者可不包含空隙或其他开放空间,并且可以是显著不对称的。

[0072] 在一些实施方案中,在相邻连接点之间形成的连接可在体内在一段时间之后降解。连接的降解可导致聚集体结构解体。随着降解过程的继续,得到的解体结构可具有足够小以通过内部口使得驻留装置不再能够在对象中维持内部位置的尺寸和/或形状。在某些实施方案中,自组装结构可由当置于体内环境中时随着时间溶胀的材料制成。在另一些实施方案中,连接的降解可由化学连接(例如蛋白质/配体或客体/主体复合物)的生物降解引起。或者,自组装结构自身可在体内环境中随时间降解使得聚集体结构丧失结构稳定性。在

这样的实施方案中,当自组装结构降解时,聚集体结构开始解体。鉴于上述内容,应理解,由组装的聚集体结构形成的驻留装置可在体内利用任何合适的机理以任何合适的方式解体,因为本公开内容不受此限制。

[0073] 如上所述,在一些实施方案中,对连接进行选择以控制驻留装置在递送活性物质持续期望的驻留时间之后解体的时机。例如,在一些实施方案中,连接可在约24小时、48小时、1周、1个月或任意其他期望的时间之后充分降解以使聚集体结构解体。在聚集体结构解体之后,得到的片段或单个结构在尺寸和形状方面足够小以安全地通过对象的胃腔内部口并进入其下肠道。再者,连接的降解可使用生物降解、自组装结构的溶胀或任何其他使得驻留装置抵抗通过内部口(例如幽门)的能力随时间降低的合适机理来实现。

[0074] 图3C示出了在体内环境中溶胀的立方体自组装结构300的一个实施方案的示意图。虚线表示立方体的原始尺寸,其对应于连接点304的物理位置。当立方体溶胀时,立方体的表面302向外延伸使得相邻结构上连接点之间的间距增大。结构如此溶胀可导致相邻连接点物理分离弱化,并最终破坏连接点之间的连结。例如,在采用磁体作为连接点的一些实施方案中,当磁体由于单个结构的溶胀而彼此进一步位移时,磁性相互作用可变的太弱以致无法维持聚集体结构的结构完整性。

[0075] 在一些实施方案中,多个自组装结构可包含两个或更多单独的结构群,其具有配置成仅在单个群内相互作用的连接点。例如,在一个实施方案中,两个自组装结构群包含当彼此混合时磁性取向布置将不形成完整聚集体结构的磁性连接点。换言之,每个群的连接点是使得其仅能够与该群中其他结构形成完整聚集体结构的配置。这样的一些实施方案可以是有利的,因为其可允许形成可具有不同尺寸和/或形状、可包含不同活性物质和/或可在对象中内部地保留不同时间的多种独立聚集体结构。在一个这样的实施方案中,第一群可具有连接点布置(其具有第一组磁性取向),并且第二群可具有连接点布置(其具有反向组磁性取向)。在另一个实施方案中,连接点可位于结构上的不同位置,例如一个群的连接点沿每个侧面的中心,并且另一群的连接点在侧面的角落或非中心位置的连接点。在其中使用基于非磁性连接的情况下,可使用类似的策略,或者群可包含不同的不与其他群中所使用的化合物连结的化合物。

[0076] 图4示出了彼此不组装的两个群的一个实施方案。如附图中所示,第一群的结构400a已组装形成部分成型的十二面体结构410。结构400a包含具有第一磁性取向布置的磁性连接点404a。结构400b包含具有与第一磁性取向布置相对的第二组磁性取向的磁性连接点404b,使得结构400b不能组装到聚集体结构410上。如上所述,可使用其他的用于不同群的自组装控制布置和类型。

[0077] 本领域中已知的典型驻留装置(例如胃内气囊)一般在对象内导致至少部分的胃出口梗阻。因此,在一些实施方案中,可期望允许食物物质通过聚集体结构。通过允许食物物质通过聚集体结构,当这样的装置位于内部口中时,该装置可有助于避免部分或完全的胃出口梗阻。在一个这样的实施方案中,用于形成聚集体结构的一个或更多个自组装结构的尺寸和形状可设置成具有足够的空隙空间、通孔/窗(fenestration)或其他允许食物物质(包括不可消化的物质)通过聚集体结构的合适结构。再参考图4,一种这样的装置的一个示例性实施方案包括多个这样的自组装结构,其中每个结构包含通孔412(另称为窗)使得食物及其他物质可通过聚集体结构。在一些情况下,例如所示通孔的特征通过提高结构的

可及表面积还可提高驻留装置释放活性剂的能力。在所示实施方案中,示出了单一圆形通孔(circular through hole)。然而,应理解,可使用其他形状、多个通孔和不同尺寸的通孔,因为本公开内容不受此限制。

[0078] 在一些实施方案中,多个自组装结构中的每个结构均可包含弹性聚合物。在某些实施方案中,弹性聚合物的使用可赋予自组装的驻留装置特定机械性能。例如,在一些情况下,所述装置可以能够经受相对高的压缩力(例如,对象的胃和/或肠内存在的压缩力),使得该装置在对象内部的位置(例如,在例如幽门的口处或其上部)处得以不破坏和/或保持。在某些实施方案中,自组装的结构可以能够折叠(例如,在折叠时不破坏)。例如,包含弹性聚合物的自组装结构可以能够经受相对高水平的弯曲应力而不会破坏和/或显著永久变形。在一些实施方案中,弹性聚合物和/或自组装结构可以能够显著回复。也就是说,在机械变形之后,弹性聚合物和/或包含弹性聚合物的自组装结构可基本返回至其在施加机械变形之前的原始构造(例如,该结构可经历基本上最小的蠕变和/或塑性变形)

[0079] 可使用数种筛选测试来确定合适的材料。例如,包含弹性聚合物的结构可以能够经受至少约45度、至少约60度、至少约90度、至少约120度、至少约150度或约180度的机械弯曲变形而不会破坏。在某些实施方案中,所述结构可以能够经受小于或等于约180度、小于或等于约150度、小于或等于约120度、小于或等于约90度、小于或等于约60度的机械弯曲变形而不会破坏。上述范围的组合也是可能的(例如,约45度至约180度、约60度至约180度、约60度至约120度、约90度至约180度)。也考虑其他范围。

[0080] 在一些情况下,包含弹性聚合物的自组装结构可以能够保持变形的构造(例如,至少约45度的机械弯曲变形)持续相对长的时间。例如,在一些实施方案中,自组装结构呈变形构造(例如,至少约45度的机械弯曲变形)的货架期为至少约24小时、1周、1个月、1年、2年或任何其他合适的时间,并且能够基本返回(即回复)至其变形前构造。在某些实施方案中,所述结构呈变形构造时的货架期为小于或等于约3年、2年、1年、1个月、1周或任何其他合适的时间并且能够基本返回(即回复)至其变形前构造。上述范围的组合也是可能的(例如,约24小时至约3年、约1周至1年、约1年至3年)。也考虑其他范围。

[0081] 在一些实施方案中,包含弹性聚合物的自组装结构是相对柔性的。在某些实施方案中,可对弹性聚合物进行选择使得结构能够经受大角度的变形相对长的时间而不会经历显著的非弹性变形。在一些这样的实施方案中,包含弹性聚合物的自组装结构可具有足以使结构在释放机械变形后不到约30分钟、10分钟、5分钟、1分钟或任何其他合适的时间内基本上返回至其变形前形状的回弹强度。本领域技术人员将理解,返回至其变形前形状应理解为不需要与形状的数学定义绝对一致,而是应理解为表示在如此表征的主题可能的程度上与形状的数学定义一致,如与该主题最紧密相关领域的技术人员所理解的。

[0082] 在一些实施方案中,弹性聚合物具有特定的弹性模量。在某些实施方案中,弹性聚合物的弹性模量的范围为约0.1MPa至约30MPa。在某些实施方案中,所述弹性模量为至少约0.1MPa、至少约0.2MPa、至少约0.3MPa、至少约0.5MPa、至少约1MPa、至少约2MPa、至少约5MPa、至少约10MPa、至少约20MPa或至少约25MPa。在某些实施方案中,弹性聚合物的弹性模量为小于或等于约30MPa、小于或等于约25MPa、小于或等于约20MPa、小于或等于约10MPa、小于或等于约5MPa、小于或等于约2MPa、小于或等于约1MPa、小于或等于约0.5MPa、小于或等于约0.3MPa或者小于或等于约0.2MPa。上述范围的组合也是可能的(例如,约0.1MPa至约

30MPa、约0.3MPa至约10MPa)。其他范围也是可能的。本领域技术人员将能够选择用于确定聚合物组件的弹性模量的合适方法,例如根据ASTM D638的拉伸机械表征和/或根据ASTM D575的压缩机械表征。

[0083] 在一些实施方案中,包含弹性聚合物的自组装结构在机械变形期间经受相对低的蠕变量。例如,在某些实施方案中,所述结构的最小蠕变速率小于或等于约0.3mm/mm/小时、0.2mm/mm/小时、0.1mm/mm/hr小时、0.08mm/mm/小时、0.05mm/mm/小时、0.03mm/mm/小时或0.02mm/mm/小时。在某些实施方案中,所述结构的最小蠕变速率为至少约0.01mm/mm/小时、0.02mm/mm/小时、0.03mm/mm/小时、0.05mm/mm/小时、0.08mm/mm/小时、0.1mm/mm/小时或0.2mm/mm/小时。上述范围的组合也是可能的(例如,约0.01mm/mm/小时至约0.3mm/mm/小时、约0.02mm/mm/小时至约0.1mm/mm/小时、约0.02mm/mm/小时至约0.05mm/mm/小时、约0.05mm/mm/小时至约0.3mm/mm/小时)。其他范围也是可能的。在一些实施方案中,最小蠕变速率可根据ASTM D-638来确定。简言之,制备弹性聚合物材料的片材并使用标准的哑铃状模具切割。可将样本装载到Instron测试机的夹具上并使用数字测微计(digital micrometer)来测量标距。可在恒定温度(例如室温)下向样本施加每种材料的对应于30%最终拉伸强度的恒定应力持续60分钟,并对蠕变(以mm/mm计)相对于时间(以小时计)作图。最小蠕变速率为在二次蠕变之前蠕变相对于时间的曲线的斜率。

[0084] 本领域技术人员将能够确定用于调节弹性聚合物组件的机械性能(例如,弹性模量、蠕变行为)的合适方法,其通过例如改变单体单元和/或聚合物单元的摩尔比(例如,提高高分子量聚己内酯或弹性聚合物组件中使用的其他聚合物的量)、改变聚合物交联密度、改变用于形成聚合物的交联剂的浓度、改变聚合物的结晶度(例如,通过改变聚合物中结晶区与无定形区的比例)和/或使用另外的或作为替代的材料(例如,引入例如双(异氰酸甲酯基)-环己烷的材料)来进行。

[0085] 在一些实施方案中,包含弹性聚合物的自组装结构一般是生物相容的。本文中使用的术语“生物相容的”是指这样的聚合物,其不从生物体(例如,哺乳动物)、组织培养物或细胞集合引起不利反应(例如,免疫应答),或者如果确实发生不利反应的话其不超过可接受水平。在一些实施方案中,自组装结构包含聚合物、其网状物和/或例如包括但不限于以下聚酯的多嵌段组合:聚己内酯、聚(富马酸丙二醇酯)、聚(癸二酸甘油酯)、聚(丙交酯)、聚(甘醇酸)、聚(乳酸-乙醇酸)、聚丁酸酯和聚羟基链烷酸酯;聚醚,包括但不限于聚(环氧乙烷)和聚(环氧丙烷);聚硅氧烷,包括但不限于聚(二甲基硅氧烷);聚酰胺,包括但不限于聚(己内酰胺);聚烯烃,包括但不限于聚乙烯;聚碳酸酯,包括但不限于聚(环氧丙烷);聚缩酮;聚乙烯醇;聚氧杂环丁烷;聚丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯,包括但不限于聚(甲基丙烯酸甲酯)和聚(乙基-乙酸乙烯酯);聚酸酐;以及聚氨酯。在一些实施方案中,所述聚合物是交联的。在一些实施方案中,所述自组装结构包含含有两种或更多种化学上类似的聚合物或者两种或更多种化学上不同的聚合物的聚合物复合材料。

[0086] 在一些实施方案中,自组装结构包含肠溶性聚合物。术语肠溶性的一般用于描述在相对高酸性的pH条件(例如,小于约5.5的pH)下稳定并且在相对高碱性的pH条件(例如,约6至约9的pH)下易于溶解的材料。在一些实施方案中,肠溶性聚合物包括但不限于邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)、羟丙甲纤维素(INN)羟丙基甲基纤维素(HPMC)和/或甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(例如,**EUDRAGIT®**,其可从Evonik Industries AG(Essen,Germany)



获得)。

[0087] 在一些实施方案中,肠溶性聚合物的溶解可由例如碱性溶液的摄取来触发。在一些实施方案中,肠溶性聚合物在约4至8的pH下溶解。根据一些实施方案,对肠溶性聚合物进行选择使得肠溶性聚合物在酸性胃环境(即,具有pH1至pH4)中稳定,但是在幽门远端的胃肠道的更碱性区域(即具有大于5.5的pH)中溶解,并且可用作自组装结构。

[0088] 例如,在某些实施方案中,肠溶性聚合物在约1至约5的pH下基本上不降解。在一些实施方案中,肠溶性聚合物在至少约1、至少约2、至少约3、至少约4或至少约4.5的pH下基本上不降解。在某些实施方案中,肠溶性聚合物在小于或等于约5、小于或等于约4.5、小于或等于约4、小于或等于约3或者小于或等于约2的pH下基本上不降解。上述范围的组合也是可能的(例如,约1至约4.5、约1至约5、约1至4)。其他范围也是可能的。

[0089] 在某些实施方案中,肠溶性聚合物在约4至约8的pH下基本上降解。在一些实施方案中,肠溶性聚合物在至少约4、至少约5、至少约6、至少约6.5、至少约7或至少约7.5的pH下基本上降解。在某些实施方案中,肠溶性聚合物在小于或等于约8、小于或等于约7.5、小于或等于约7、小于或等于约6.5、小于或等于约6或者小于或等于约5的pH下基本上降解。上述范围的调整也是可能的(例如,约4至约8、约5至约8、约6.5至约7.5)。其他范围也是可能的。

[0090] 基于本说明书的教导,本领域技术人员将能够选择用于确定肠溶性聚合物降解的合适方法,其包括确定肠溶性聚合物在pH小于约3的水溶液中的溶解度和/或将肠溶性聚合物溶解在pH为大于或等于约6的水溶液中,在体温(例如,约35°C至约38°C)下在约2天至约40天的时间内测量。

[0091] 根据一些实施方案,将装置配置成维持安全性,具有低肠梗阻和/或穿孔可能性至没有肠梗阻和/或穿孔可能性。在一些情况下,受控降解对减轻胃肠梗阻的风险具有重要意义。在一些实施方案中,将自组装结构配置成在幽门的远端溶解。如上文所讨论的,在一些实施方案中,将包含自组装的聚集体结构的驻留装置配置成使得在一个或多个自组装结构降解/溶解之后,该装置解体成更能够通过胃肠道(例如,穿过回盲瓣)而不梗阻的更小结构。在一个举例说明性实施方案中,自组装结构当位于对象的胃内(例如,具有约1至和约5的pH)时基本上不溶解和/或降解,但是当位于肠内(例如,具有约6.7至约7.4的pH)时(例如,在通过幽门之后)基本上降解。

[0092] 在某些实施方案中,肠溶性弹性体当从其初始长度的50%至1500%拉伸时能够展现出可逆伸长。例如,在一些实施方案中,肠溶性弹性体当从其初始长度的至少约50%、至少约100%、至少约200%、至少约400%、至少约500%、至少约1000%、至少约1200%或至少约1400%拉伸时能够展现出可逆伸长。也就是说,在一些实施方案中,肠溶性弹性体的平均长度在变形之后相对于变形(例如,拉伸)之前相差小于约10%、小于约5%、小于约2%或小于约1%。在某些实施方案中,肠溶性弹性体当从其初始长度的小于或等于约1500%、小于或等于约1400%、小于或等于约1200%、小于或等于约1000%、小于或等于约500%、小于或等于约400%、小于或等于约200%或者小于或等于约100%拉伸时能够展现出可逆伸长。端点在上述任意范围内的任意和所有闭合范围也是可能的(例如,约50%至约1500%、约100%至约1500%、约200%至约1000%、约500%至约1400%)。其他范围也是可能的。

[0093] 在某些实施方案中,肠溶性弹性体的弹性模量为约0.1MPa至约100MPa。在一些实施方案中,肠溶性弹性体的弹性模量为至少约0.1MPa、至少约0.2MPa、至少约0.3MPa、至少



约0.5MPa、至少约1MPa、至少约2MPa、至少约5MPa、至少约10MPa、至少约25MPa或至少约50MPa。在某些实施方案中,肠溶性弹性体的弹性模量为小于或等于约100MPa、小于或等于约50MPa、小于或等于约25MPa、小于或等于约10MPa、小于或等于约5MPa、小于或等于约2MPa、小于或等于约1MPa、小于或等于约0.5MPa、小于或等于约0.3MPa或小于或等于约0.2MPa。上述范围的组合也是可能的(例如,约0.1MPa至约100MPa、约0.3MPa至约10MPa)。其他范围也是可能的。本领域技术人员将能够选择用于确定肠溶性弹性体的弹性模量的合适方法,其包括例如根据ASTM D638的拉伸机械表征和/或根据ASTM D575的压缩机械表征。

[0094] 在某些实施方案中,肠溶性弹性体包含聚(丙烯酰基-6-氨基己酸)和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物的不同比例的聚合物混合物。

[0095] 在一些实施方案中,肠溶性弹性体包含丙烯酰基氨基亚烷基酸单体的聚合物或其盐。在一些实施方案中,聚合物复合材料包含丙烯酰基氨基亚烷基酸单体、(甲基)丙烯酰基氨基亚烷基酸单体的聚合物或其盐。在某些实施方案中,丙烯酰基氨基亚烷基酸单体选自丙烯酰基-5-氨基戊酸、丙烯酰基-6-氨基己酸、丙烯酰基-7-氨基庚酸、丙烯酰基-8-氨基辛酸、丙烯酰基-9-氨基壬酸、丙烯酰基-10-氨基癸酸、丙烯酰基-11-氨基十一烷酸、丙烯酰基-12-氨基十二烷酸、甲基丙烯酰基-5-氨基戊酸、甲基丙烯酰基-6-氨基己酸、甲基丙烯酰基-7-氨基庚酸、甲基丙烯酰基-8-氨基辛酸、甲基丙烯酰基-9-氨基壬酸、甲基丙烯酰基-10-氨基癸酸、甲基丙烯酰基-11-氨基十一烷酸、甲基丙烯酰基-12-氨基十二烷酸、其盐,及其组合。

[0096] 在某些实施方案中,肠溶性弹性体包含丙烯酰基-6-氨基己酸的均聚物或其盐。在一些实施方案中,肠溶性弹性体包含丙烯酰基-6-氨基己酸的共聚物或其盐。在某些实施方案中,肠溶性弹性体包含甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物或其盐。在一些情况下,甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物的甲基丙烯酸单体单元与丙烯酸乙酯单体单元之比为约1:1。

[0097] 在一些实施方案中,肠溶性弹性体是共混物。例如,在某些实施方案中,肠溶性弹性体包含第一肠溶性聚合物(例如,聚(丙烯酰基-6-氨基己酸))和第二肠溶性聚合物(例如,甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物)。在一些这样的实施方案中,第一聚合物与第二聚合物的重量比为约1:6至约6:1。在某些实施方案中,第一聚合物与第二聚合物的重量比为至少约1:6、至少约1:5、至少约1:4、至少约1:3、至少约1:2、至少约1:1、至少约2:1、至少约3:1、至少约4:1或至少约5:1。在一些实施方案中,第一聚合物与第二聚合物的重量比为小于或等于约6:1、小于或等于约5:1、小于或等于约4:1、3:1、小于或等于约2:1、小于或等于约1:1、小于或等于约1:2、小于或等于约1:3、小于或等于约1:4或者小于或等于约1:5。上述范围的组合也是可能的(例如,约1:6至约6:1、约1:4至约4:1、约1:3至约3:1、约1:2至约2:1、约1:3至约1:1、约1:1至约3:1)。其他范围也是可能的。

[0098] 在一些实施方案中,肠溶性弹性体是含水量不大于40%的聚合物凝胶。例如,在一些实施方案中,聚合物复合材料的含水量为小于或等于约40wt%、小于或等于约30wt%、小于或等于约20wt%或者小于或等于约10wt%。在一些实施方案中,聚合物复合材料的含水量为大于约5wt%、大于约10wt%、大于约20wt%或大于约30wt%。上述范围的组合也是可能的(例如,约5wt%至约40wt%)。

[0099] 肠溶性弹性体可用作材料平台。在这些实施方案中,这种材料平台以可调的弹性体性能为特征、在酸性环境中稳定和/或在更碱性的环境中可溶解。因此,肠溶性弹性体材

料平台与酸性胃环境相容并且具有在小肠/结肠环境中靶向溶解的能力。根据一些实施方案,肠溶性弹性体材料平台可用于很多应用,包括但不限于胃肠结构制造和靶向在幽门之外释放的胃肠特异性药物递送。

[0100] 例如,与装置连接和/或并入到装置中的一种或更多种肠溶性弹性体聚合物在胃腔中将减轻可诱发梗阻和/或穿透的偶然聚集体结构通过的风险,因为一个或更多个自组装结构在通过幽门之后迅速溶解将使聚集体结构减小至更小的结构。

[0101] 与肠溶性弹性体键合的结构在碱性环境存在下发生溶解。因此,根据一些实施方案,在胃装置驻留在体内并且包含肠溶性弹性体的情况下,如果对象摄入碱性溶液(例如,碳酸氢钠)诱导肠溶性弹性体溶解从而使得装置能够分解,可诱导装置的通过。

[0102] 在一些实施方案中,肠溶性弹性体具有较大的柔性。柔性可使得能够将结构包装和/或折叠成例如适合于有限/预限定容器,例如用于经口施用的胶囊或用于经内窥镜展开的导管,如本文中所述。在一些实施方案中,肠溶性弹性体具有180度的柔性使得能够进行紧密和/或最大包装和/或折叠。

[0103] 在一些实施方案中,一个或更多个组件可包含食品级交联(food grade cross-linked,FGC)聚合物。例如,在某些实施方案中,一个或更多个自组装结构包含食品级催化剂催化的聚合物。在一些实施方案中,所述食品级交联聚合物包含使用食品级催化剂交联和/或聚合的食品级成分。食品级交联聚合物一般可具有性能(包括机械强度、生物相容性和/或可模塑性)的有利组合。在一些情况下,尽管包含很少至不包含辅助材料(例如,溶剂、催化剂、赋形剂),FGC聚合物有利地可提供治疗剂的受控释放,所述辅助材料在一些情况下可以是毒性剂。在一些实施方案中,FGC聚合物由一种或更多种单体在食品级催化剂存在下反应而形成。食品级催化剂形成FGC聚合物的应用提供了数项优势,包括例如形成可包含主要(或仅)经FDA批准的成分和生物相容性的组件。在某些实施方案中,FGC聚合物包含酯键,使得例如FGC聚合物在生理条件下是可降解的。有利地,FGC聚合物可包含具有环氧树脂的强度和完整性、水凝胶的生物医学应用性和/或vitrimers的可模塑性的聚合物材料(例如,热固性聚合物材料)。

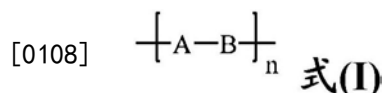
[0104] 在一些实施方案中,FGC聚合物是交联的。在某些实施方案中,FGC聚合物是基本上无定形的。在一个实施方案中,FGC聚合物来自于已通过不排除包括敏感性治疗剂的反应来进行交联的低聚物或聚合物股或链(例如,可将活性物质直接装载并释放到FGC聚合物中)。FGC聚合物可比常规的硬化树脂更柔软并且可表征为比常规硬化树脂更低的杨氏模量和交联密度。与一般在已拉伸或以其他方式施加应力之后返回至其原始形式的形状记忆聚合物相比,FGC聚合物将已将其模制到新位置之后保持固定在其新形状。

[0105] 在一些实施方案中,FGC聚合物通过两种或更多种多官能单体(例如,第一多官能单体和第二多官能单体)的反应而形成。在某些实施方案中,FGC聚合物通过两种或更多种、三种或更多种、四种或更多种或者五种或更多种多官能单体的反应而形成。在一些实施方案中,每种多官能单体均包含反应性官能团。在某些实施方案中,两种或更多种反应性官能团可彼此形成共价键。例如,在一些情况下,第一反应性官能团和第二反应性官能团的反应在第一反应性官能团与第二反应性官能团之间形成共价键。在另一些实施方案中,两种或更多种反应性官能团之间的反应是迈克尔加成(Michael-addition)。在另一些实施方案中,两种或更多种反应性官能团之间的反应是环加成反应,尤其是第尔斯-阿尔德反应

(Diels-Alder reaction)。

[0106] 在一些实施方案中,一种或更多种多官能单体是双官能的。在某些实施方案中,一种或更多种多官能单体是三官能的。在一些情况下,一种或更多种多官能单体可以是四官能的、五官能的、六官能的或者具有更高级的官能度。在一个具体实施方案中,FGC聚合物通过一种或更多种二官能单体和一种或更多种三官能单体的反应形成。

[0107] 在一个实施方案中,FGC聚合物可由式(I)表示。

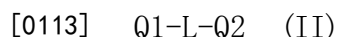


[0109] 其中A来自于至少一种包含至少两个反应性官能团的多官能单体且B来自于至少一种包含至少两个反应性官能团的多官能单体,并且其中式(I)的化合物包含交联键。例如,在一个具体实施方案中,包含如式(I)中结构的FGC聚合物通过包含两个反应性官能团的第一多官能单体与包含三个反应性官能团的第二多官能单体的反应形成。在另一个实施方案中,包含式(I)中结构的FGC聚合物通过包含两个反应性官能团的第一多官能单体、包含两个反应性官能团的不同于第一多官能单体的第二多官能单体和包含至少三个反应性官能团的第三多官能单体的反应形成。在一些这样的实施方案中,第一多官能单体的反应性官能团可与第二多官能单体和/或第三多官能单体的反应性官能团相同或不同。例如,第一多官能单体的反应性基团可与第二多官能单体和/或第三多官能单体的反应性基团反应(并与其形成共价键)。

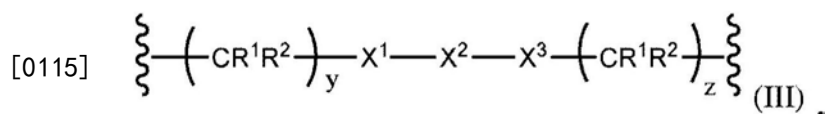
[0110] 在一些实施方案中,一种或更多种多官能单体包含低聚物部分。在某些实施方案中,式(I)的FGC聚合物进一步表征为存在至少两种能够形成交联键的反应性基团。

[0111] 在某些实施方案中,式(I)的化合物如下制备:将两种或更多种多官能单体合并,然后将混合物在足以引发聚合以达到胶凝点的温度下孵育。在一些实施方案中,在催化剂存在下合并两种或更多种多官能单体。在某些实施方案中,在亚基化合物(subunit compound)存在下、在活性物质存在下或者二者下合并两种或更多种多官能单体。

[0112] 在一些实施方案中,多官能单体具有式(II)结构:

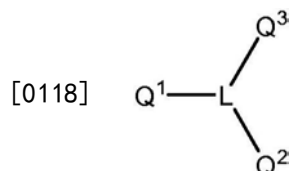


[0114] 其中Q1和Q2相同或不同且为反应性官能团,并且L具有式(III)结构:



[0116] 其中 $\text{---}$ 表示与Q<sup>1</sup>和Q<sup>2</sup>连接的点。

[0117] 在一些实施方案中,多官能单体具有如下式中的结构:



[0119] 其中Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>和Q<sup>3</sup>相同或不同且为反应性官能团,并且L具有式(III)结构。

[0120] 在一些实施方案中,X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>和X<sup>3</sup>相同或不同,并且不存在或者选自(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>m</sub>、杂原子、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基和低聚物基团。在某些实施方案中,X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>和/

或X3不存在。

[0121] 在某些实施方案中,m为零或任意整数。例如,在一些实施方案中,m为0。在某些实施方案中,m为1至3、2至4、3至6、4至8、5至10、8至16、12至24、20至30、25至50、40至60、50至100、75至150、125至200、150至300、250至500、400至600、500至800或750至1500。在一些情况下,m为1至3。在某些实施方案中,m为2至4。在一些情况下,m为4至8。在某些实施方案中,m为8至16。可对m的值进行选择以赋予FGC聚合物某些特性(例如,交联密度、杨氏弹性模量)。

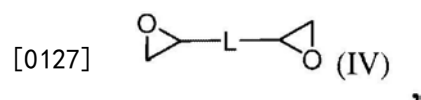
[0122] 在某些实施方案中,y为零或任意整数。例如,在某些实施方案中,y为0。在某些实施方案中,y为1至3、2至4、3至6、4至8、5至10、8至16、12至24、20至30、25至50、40至60、50至100、75至150、125至200、150至300、250至500、400至600、500至800或750至1500。在一些情况下,y为1至3。在某些实施方案中,y为2至4。在某些情况下,y为4至8。在某些实施方案中,y为8至16。可对y的值进行选择以赋予FGC聚合物某些特性(例如,交联密度、杨氏弹性模量)。

[0123] 在某些实施方案中,z为零或任意整数。例如,在某些实施方案中,z为0。在某些实施方案中,z为1至3、2至4、3至6、4至8、5至10、8至16、12至24、20至30、25至50、40至60、50至100、75至150、125至200、150至300、250至500、400至600、500至800或750至1500。在某些情况下,z为1至3。在某些实施方案中,z为2至4。在某些情况下,z为4至8。在某些实施方案中,z为8至16。可对z的值进行选择以赋予FGC聚合物某些特性(例如,交联密度、杨氏弹性模量)。

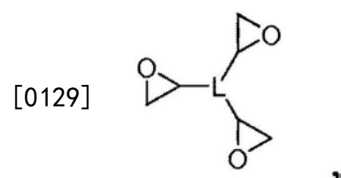
[0124] 在一个具体实施方案中,m+y+z是零。在某些实施方案中,m+y+z为1。在某些情况下,m+y+z为整数并且为2或更大。

[0125] 在某些实施方案中,每个R1和R2相同或不同并且选自氢、脂族基团、卤素、羟基、羰基、硫代羰基、氧代、烷氧基、环氧树脂、磷酰基、磷酸盐/酯、膦酸盐/酯、亚膦酸盐/酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸盐/酯、磺酸盐/酯、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、环烷基、杂环基、芳烷基以及芳族或杂芳族或迈克尔受体(Michael acceptor),其中任意两个或更多个R1和R2基团可键合在一起以形成环体系。在某些实施方案中,每个R1和/或R2可以是Q3(即,反应性官能团)。

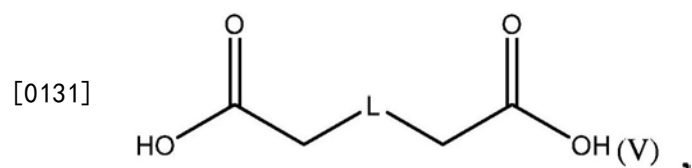
[0126] 在一个示例性实施方案中,多官能单体具有式(IV)结构:

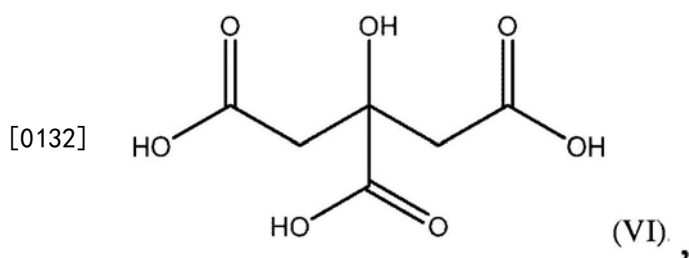


[0128] 其中L如上所述。在另一个示例性实施方案中,多官能单体具有以下结构:



[0130] 其中L如上所述。在另一个示例性实施方案中,多官能单体具有式(V)或式(VI)结构:





[0133] 其中L如上所述。在一些实施方案中,FGC聚合物通过具有式(IV)结构的第一多官能单体与具有式(V)或式(VI)结构的第二多官能单体反应形成。

[0134] 本文中描述的多官能单体可包含至少两个、至少三个、至少四个或至少五个反应性官能团。例如,在一些实施方案中,Q1、Q2和Q3可相同或不同并且为亲电性官能团或亲核性官能团。

[0135] 在一些实施方案中,一个或更多个反应性基团(例如,Q1、Q2和/或Q3)是亲电性官能团。例如,单体可包含至少两个、至少三个、至少四个或至少五个亲电性官能团。合适的亲电性官能团的非限制性实例包括烯烃、炔烃、酯(例如,N-羟基琥珀酰亚胺酯)、丙烯酸盐/酯、甲基丙烯酸盐/酯、酰卤、酰基腈、烷基卤、醛、酮、烷基磺酸酯、酸酐、环氧化物、卤代乙酰胺、氮丙啶和重氮烷。

[0136] 在某些实施方案中,一个或更多个反应性官能团(例如,Q1、Q2和/或Q3)是亲核性官能团。例如,单体可包含至少两个、至少三个、至少四个或至少五个亲核性官能团。合适的亲核性官能团的非限制性实例包括醇、胺、苯胺、酚、肼、羟胺、羧酸、醇盐类盐、烯烃、硫醇和二醇。

[0137] 本文中描述的多官能单体可包含至少一个亲电性官能团和至少一个亲核性官能团。例如,在一个示例性实施方案中,第一多官能单体同时包含亲电性官能团和亲核性官能团。在某些实施方案中,第一多官能单体包含两个或更多个亲电性官能团,并且第二多官能单体包含两个或更多个亲核性官能团。

[0138] 在一些情况下,亲电性官能团与亲核性官能团的反应形成生物响应性键,例如酯键、醚键、酰胺键、胺键或硫醚键。例如,在某些实施方案中,FGC聚合物包含由亲电性官能团与亲核性官能团的反应形成的酯键。在一些实施方案中,FGC聚合物包含由亲电性官能团与亲核性官能团的反应形成的醚键。其他键也是可能的。

[0139] 在一些实施方案中,FGC聚合物通过两种或更多种多官能单体与另外的单体单元的反应而形成。在一些实施方案中,所述另外的单体单元包含含有一种或更多种羧酸衍生物的化合物。在一些实施方案中,所述另外的单体单元是包含至少一个酯基团、酰胺基团或硫酯基团的单一化合物或者包含至少一种酯、酰胺或硫酯的化合物混合物。在某些实施方案中,所述另外的单体单元是包含内酯、内酰胺或硫代内酯基团的化合物。在某些实施方案中,所述另外的单体单元是天然存在的内酯或内酰胺。在另一个实施方案中,所述另外的单体单元是选自FDA的“普遍认为是安全的”物质数据库和/或列于21 C.F.R. §182中的含内酯或含内酰胺的化合物。在某些实施方案中,所述另外的单体单元选自γ-癸内酯、δ-癸内酯、ω-十五酸内酯、己内酰胺及其混合物。

[0140] 在某些实施方案中,所述另外的单体单元不包含伯胺或仲胺部分。

[0141] 在一些实施方案中,第一多官能单体(例如包含亲电性反应性基团)与另外多官能

单体(例如,包含亲核性反应性基团)和/或另外单体单元的混合物的摩尔比为约10:1至约1:10。在一个示例性实施方案中,第一多官能单体与另外多官能单体和/或单体单元的混合物的摩尔比为约1:1。在某些实施方案中,第一多官能单体与另外多官能单体和/或单体单元的混合物的摩尔比为小于约10:1、小于约8:1、小于约6:1、小于约4:1、小于约2:1、小于约1.5:1、小于约1:1、小于约1.5:1、小于约1:2、小于约1:4、小于约1:6或小于约1:8。在一些实施方案中,第一多官能单体与另外多官能单体和/或单体单元的混合物的摩尔比为大于或等于约1:10、大于或等于约1:8、大于或等于约1:6、大于或等于约1:4、大于或等于约1:2、大于或等于约1:1.5、大于或等于约1:1、大于或等于约1.5:1、大于或等于约2:1、大于或等于约4:1、大于或等于约6:1或者大于或等于约8:1。上述范围的组合也是可能的(例如,约10:1至约1:10、约1:4至约4:1、约1:2至约2:1)。

[0142] 在一些这样的实施方案中,第二多官能单体在另外多官能单体和/或单体单元的混合物中以至少约10mol%、至少约20mol%、至少约25mol%、至少约50mol%、至少约75mol%、至少约90mol%或至少约99mol%量的存在。在某些实施方案中,第二多官能单体在另外多官能单体和/或单体单元的混合物中以小于或等于约99.9mol%、小于或等于约99mol%、小于或等于约90mol%、小于或等于约75mol%、小于或等于约50mol%、小于或等于约25mol%或者小于或等于约20mol%的量存在。上述范围的组合也是可能的(例如,约25mol%至约99.9mol%)。其他范围也是可能的。

[0143] 如上所述,在一些实施方案中,将两种或更多种多官能单体在催化剂存在下组合(即反应)。

[0144] 在一些实施方案中,所述催化剂是亲核体。在某些实施方案中,所述催化剂是碱(例如,温和碱、弱碱)。在某些实施方案中,所述催化剂是金属盐。在一些实施方案中,所述催化剂是锌的硫酸盐(例如ZnSO<sub>4</sub>)及其水合物。

[0145] 在一些实施方案中,所述催化剂选择列于FDA的“普遍认可以是安全的”物质数据库和/或列于21 C.F.R.§182中的催化剂。在某些实施方案中,所述催化剂是食品级催化剂和/或食品来源的催化剂。

[0146] 在某些实施方案中,所述催化剂使有机胺。在一些实施方案中,所述催化剂是叔胺。在一些情况下,所述叔胺催化剂不包含任何氨基N-H或NH<sub>2</sub>官能团。

[0147] 在一些实施方案中,所述催化剂是生物碱化合物。在某些实施方案中,所述催化剂是嘌呤碱基。嘌呤碱基的非限制性实例包括嘌呤、腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、可可碱、咖啡因、尿酸和异鸟嘌呤。在一个示例性实施方案中,所述催化剂是咖啡因。

[0148] 与传统催化剂相比,食品级催化剂(例如咖啡因)的使用一般提供许多优势,包括FDA批准、细胞毒性低和/或在聚合之后除去催化剂的需求降低(或者基本不需要)。

[0149] 在一些实施方案中,在形成FGC聚合物之后FGC聚合物中存在0.01mol%至约25mol%量的催化剂(例如,食品级催化剂)。例如,在一些实施方案中,在形成FGC聚合物之后,FGC聚合物基本上不包含催化剂。在某些实施方案中,在形成FGC聚合物之后FGC聚合物中存在至少约0.01mol%、至少约0.05mol%、至少约0.1mol%、至少约0.5mol%、至少约1mol%、至少约2mol%、至少约5mol%、至少约10mol%或至少约20mol%量的催化剂。在某些实施方案中,在形成FGC聚合物之后FGC聚合物中存在小于或等于约25mol%、小于或等于约20mol%、小于或等于约10mol%、小于或等于约5mol%、小于或等于约2mol%、小于或等

于约1mol%、小于或等于约0.5mol%、小于或等于约0.1mol%或者小于或等于约0.05mol%量的催化剂。上述范围的组合也是可能的(例如,1mol%至25mol%、0.01mol%至5mol%)。其他范围也是可能的。

[0150] 如上所述,在一些实施方案中,FGC聚合物可使用三种或更多种多官能单体形成。在一个示例性反应中,使聚环氧丙烷与柠檬酸、巯基琥珀酸和PP0-二甲基丙烯酸酯在咖啡因存在下通过迈克尔加成反应以形成支化FGC聚合物。

[0151] 在一些实施方案中,驻留装置及其子结构(例如,多个自组装结构或聚集体结构)预先装载有活性物质,例如治疗剂、诊断剂和/或增强剂。在一些实施方案中,将装置配置成使治疗剂、诊断剂和/或增强剂在不利的生理环境(例如,胃环境)中长时间地维持稳定性。在另一些实施方案中,将装置配置成控制治疗剂、诊断剂和/或增强剂的释放,具有低突释可能性至没有突释可能性。在一些实施方案中,装置预先装载有活性组织的组合。例如,在某些实施方案中,装置包含一种或更多种、两种或更多种、三种或更多种、四种或更多种或者任意其他合适数量的活性物质。在一些实施方案中,多个自组装结构中的不同结构可包含不同的活性物质。

[0152] 可通过标准方法来将治疗剂、诊断剂和/或增强剂装载到聚合物材料及其他递送材料中,所述标准方法包括但不限于粉末混合、直接添加、溶剂装载、熔融装载、物理共混、超临界二氧化碳和缀合反应,例如酯连接和酰胺连接。然后,可通过以下方法来完成治疗剂、诊断剂和/或增强剂的释放,所述方法包括但不限于包含聚合物基质材料的组件的溶解、基质材料的降解、基质材料的溶胀、物质的扩散、水解和/或缀合键的化学或酶促切割。在一些实施方案中,使活性物质与聚合物组件的聚合物基质共价结合(例如,在聚合物基质降解时释放)。

[0153] 在某些实施方案中,将所述组件构造并布置成从组件释放活性物质。这样的实施方案可用于药物递送的情况。在另一些实施方案中,使活性物质永久地固定至组件。这样的实施方案可用于分子识别和纯化的情况。在某些实施方案中,将活性物质包埋在组件内。在一些实施方案中,使活性物质与组件通过形成键而缔合,所述键例如离子键、共价键、氢键、范德华相互作用等。所述共价键可以是例如碳-碳、碳-氧、氧-硅、硫-硫、磷-氮、碳-氮、金属-氧或其他共价键。所述氢键可存在于例如羟基、胺、羧基、巯基和/或类似官能团之间。

[0154] 根据一些实施方案,本文中描述的系统、装置和方法与一种或更多种治疗剂、诊断剂和/或增强剂(例如,药物、营养物、微生物、体内传感器和示踪剂)相容。在一些实施方案中,所述活性物质是治疗剂、营养品、预防剂或诊断剂。可将活性物质包埋在聚合物基质内或者可使活性物质直接与聚合物基质中的一个或更多个原子通过化学键连接。在某些实施方案中,活性物质与聚合物基质共价键合。在一些实施方案中,活性物质与聚合物基质通过羧酸衍生物键合。在一些情况下,所述羧酸衍生物可以是酯键。

[0155] 药剂可包括但不限于当施用于对象(例如,人或非人动物)时通过局部和/或全身作用而诱导期望的药理学效应、免疫原性效应和/或生理学效应的任何合成或天然存在的生物活性化合物或物质组合物。例如,在某些实施方案的情况下可用或潜在可用的是传统上认为是药物、疫苗和生物药物的化合物或化学物质。某些这样的药剂可包括用于治疗领域、诊断领域和/或增强领域的分子例如蛋白质、肽、激素、核酸、基因构建体等,所述治疗领域、诊断领域和/或增强领域包括但不限于疾病或病害的医学或兽医学治疗、预防、诊断和/

或缓解(例如,HMG co-A还原酶抑制剂(他汀类)如瑞舒伐他汀;非甾体抗炎药如美洛昔康;选择性5-羟色胺再摄取抑制剂如艾司西酞普兰;血液稀释剂如氯吡格雷;甾类如泼尼松;抗精神病剂如阿立哌唑和利培酮;镇痛剂如丁丙诺啡;拮抗剂如纳洛酮、孟鲁司特和美金刚;强心苷类如地高辛; $\alpha$ -阻断剂如坦索罗辛;胆固醇吸收抑制剂如依折麦布(ezetimibe);代谢物如秋水仙碱;抗组胺剂如氯雷他定和西替利嗪;阿片样物质如洛派丁胺;质子泵抑制剂如奥美拉唑;抗病毒剂如恩替卡韦;抗生素如多西环素、环丙沙星和阿奇霉素;抗疟剂;以及synthroid/左甲状腺素);物质滥用治疗(例如美沙酮和伐尼克兰);计划生育(例如,激素避孕);表现增强(例如,兴奋剂如咖啡因);以及营养和补充剂(例如,蛋白质、叶酸、钙、碘、铁、锌、硫胺、烟酸、维生素C、维生素D以及其他维生素或矿物质补充剂)。

[0156] 在一些实施方案中,活性物质是不透射线的材料,例如碳化钨或硫酸钡。

[0157] 在某些实施方案中,活性物质是一种或更多种特定的治疗剂。本文中使用的术语“治疗剂”或者还称为“药物”是指施用于对象以治疗疾病、障碍或其他临床上确认的病征或者用于预防目的并且对对象的身体具有临床上显著的作用以治疗和/或预防疾病、障碍或病征的物质。已知治疗剂的实例的列表可见于例如美国药典(United States Pharmacopeia, USP); Goodman和Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版, McGraw Hill, 2001; Katzung, B. (ed.) Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill/Appleton&Lange; 第8版(2000年9月21日); Physician's Desk Reference (Thomson Publishing) 和/或The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 第17版(1999) 或在其之后出版的第18版(2006), Mark H. Beers和Robert Berkow (eds.), Merck Publishing Group中, 或者在动物的情况下, 可见于The Merck Veterinary Manual, 第9版, Kahn, C.A. (ed.), Merck Publishing Group, 2005; 和“Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence and Evaluations,” 由美国食品药品监督管理局(United States Food and Drug Administration, F.D.A.) 出版(“橙皮书(Orange Book)”)。批准用于人使用的药物的实例由FDA列于21 C.F.R. §§330.5, 331至361和440至460之下, 其通过引用并入本文; 用于兽医使用的药物由FDA列于21 C.F.R. §§500至589之下, 其通过引用并入本文。在某些实施方案中, 治疗剂是小分子。治疗剂的示例性种类包括但不限于: 镇痛剂、抗镇痛剂、抗炎药、退热剂、抗抑郁剂、抗癫痫剂、抗精神病剂、神经保护剂、抗增殖剂(例如抗癌剂)、抗组胺剂、抗偏头痛药、激素、前列腺素、抗微生物剂(包括抗生素、抗真菌剂、抗病毒剂、抗寄生虫剂)、抗毒蕈碱剂、抗焦虑剂、抑菌剂、免疫抑制剂、镇静剂、催眠剂、抗精神病剂、支气管扩张剂、抗哮喘药、心血管药、麻醉剂、抗凝剂、酶的抑制剂、甾体剂、甾体或非甾体抗炎剂、皮质类固醇、多巴胺能剂(dopaminergic)、电解质、胃肠药物、肌肉松弛剂、营养剂、维生素、拟副交感神经剂、兴奋剂、减食欲剂和抗发作性睡病剂(anti-narcoleptic)。还可向药物递送装置中引入营养品。这些可以是维生素; 补充剂例如钙或生物素, 或者天然成分例如植物提取物或植物激素。

[0158] 在一些实施方案中, 治疗剂是一种或更多种抗疟药。示例性的抗疟药包括奎宁、本芴醇、氯喹、阿莫地喹、乙胺嘧啶、氯胍、氯丙胍-氨苯砒、磺胺类(例如磺胺多辛和磺胺甲氧嘧啶)、甲氟喹、阿托伐醌、伯氨喹、卤泛群、多西环素、林可霉素、青蒿素及青蒿素衍生物。在一些实施方案中, 所述抗疟药是青蒿素或其衍生物。示例性的青蒿素衍生物包括蒿甲醚、二氢青蒿素、蒿乙醚和青蒿琥酯。在某些实施方案中, 所述青蒿素衍生物是青蒿琥酯。



[0159] 包含羧酸基团的活性物质可不经进一步修饰而直接引入到包含酯和羟基基团的聚合物基质中。包含醇的活性物质可首先衍生化为琥珀酸或富马酸单酯,然后引入到聚合物基质中。包含巯基的活性物质可通过硫-烯反应而引入到包含烯烃或乙炔的基质中。在另一些实施方案中,一种或更多种药剂可与聚合物基质非共价地缔合(例如,分散或包封在其中)。

[0160] 在另一些实施方案中,活性物质是蛋白质或其他生物大分子。这样的物质可使用可利用的含羧酸根氨基酸通过酯键与聚合物基质共价结合,或者可使用巯基-烯型反应引入到包含烯烃或乙炔部分的聚合物基质中。在一些情况下,活性物质包含能够与环氧化物官能团反应以形成酰胺或酯键的胺官能团。在另一些实施方案中,活性物质与聚合物基质非共价地缔合。在一些这样的实施方案中,活性物质可通过亲水力和/或疏水力分散或包封在其中。

[0161] 在一些情况下,可对活性物质在聚合物材料中的分配系数进行调节。例如,如果活性物质是疏水性的,则疏水性聚合物材料骨架在一些情况下可减慢向水溶液中的释放,而亲水性聚合物材料骨架会使其加速。另外,亲水性聚合物材料骨架在一些情况下可提高水吸收到材料中的速率、使聚合物材料膨胀(例如,溶胀)并加速释放速率。在一些实施方案中,在当游离反应性基团包含在水性介质存在下变得带电的可电离部分的条件下,可提高材料的膨胀和溶解。在一些这样的实施方案中,当材料由于离子排斥而崩解时,内容物可通过扩散而提高释放速率,和/或可赋予更好的接近可裂解键。本领域技术人员将能够选择用于确定活性物质的分配系数的合适方法,包括例如高效液相色谱(HPLC)。

[0162] 活性物质可与聚合物基质缔合和/或以任意量存在于组件中。在一些实施方案中,相对于总组件重量,活性物质以约0.01wt%至约50wt%的量存在于组件中。在一些实施方案中,相对于总组件重量,活性物质以至少约0.01wt%、至少约0.05wt%、至少约0.1wt%、至少约0.5wt%、至少约1wt%、至少约2wt%、至少约3wt%、至少约5wt%、至少约10wt%、至少约20wt%、至少约30wt%、至少约40wt%的量存在于组件中。在某些实施方案中,活性物质以小于或等于约50wt%、小于或等于约40wt%、小于或等于约30wt%、小于或等于约20wt%、小于或等于约10wt%、小于或等于约5wt%、小于或等于约3wt%、小于或等于约2wt%、小于或等于约1wt%、小于或等于约0.5wt%、小于或等于约0.1wt%或者小于或等于约0.05wt%的量存在于组件中。上述范围的组合也是可能的(例如,约0.01wt%至约50wt%)。其他范围也是可能的。

[0163] 有利地,与例如水凝胶的其他聚合物相比,本文中描述的聚合物组件可允许向聚合物组件中引入更高浓度(重量百分比)的活性物质,例如治疗剂。在一些实施方案中,活性物质(例如,所述活性物质)可从组件释放。在某些实施方案中,活性物质通过扩散到组件之外而释放。在一些实施方案中,活性物质通过组件的降解(例如,生物降解、酶促降解、水解)而释放。在一些实施方案中,活性物质以特定的速率从组件释放。本领域技术人员将理解,在一些实施方案中,释放速率可取决于活性物质在组件所暴露的介质中的溶解度,所述介质例如生理流体,例如胃液。涉及活性物质的释放和/或释放速率时所涵盖的范围和描述一般参考在模拟胃液中的亲水性、疏水性和/或亲脂性活性物质(例如,如美国药典(USP)中所限定的)。模拟胃液在本领域中是已知的并且本领域技术人员将能够基于本说明书的教导来选择合适的模拟胃液。

[0164] 在一些实施方案中,0.05wt%至99wt%的活性物质在24小时至1年内释放。在一些实施方案中,约0.05wt%至约99.0wt%的活性物质在一定时间量之后从组件释放。在一些实施方案中,与组件缔合的至少约0.05wt%、至少约0.1wt%、至少约0.5wt%、至少约1wt%、至少约5wt%、至少约10wt%、至少约20wt%、至少约50wt%、至少约75wt%、至少约90wt%、至少约95wt%或至少约98wt%的活性物质在约24小时之后、约32小时之后、约72小时之后、约96小时之后或者约192小时之后从组件释放。在某些实施方案中,与聚合物组件缔合的至少约0.05wt%、至少约0.1wt%、至少约0.5wt%、至少约1wt%、至少约5wt%、至少约10wt%、至少约20wt%、至少约50wt%、至少约75wt%、至少约90wt%、至少约95wt%或至少约98wt%的活性物质在约1天之后、约5天之后、约30天之后、约60天之后、约120天之后或约365天之后从组件释放。例如,在一些情况下,与聚合物组件缔合的至少约90wt%的活性物质在约120天之后从组件释放。

[0165] 在一些实施方案中,活性物质以如在前24小时释放内测定的特定初始平均速率从组件释放(例如,活性物质在对象内部的期望位置(例如内部口)释放)。在某些实施方案中,活性物质以如下平均速率释放,所述平均速率为在前24小时释放后24小时内的初始平均速率的至少约1%、至少约2%、至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约50%、至少约75%、至少约80%、至少约90%、至少约95%或至少约98%。在一些实施方案中,活性物质以如下平均速率释放,所述平均速率为在前24小时释放后24小时内的初始平均速率的小于或等于约99%、小于或等于约98%、小于或等于约95%、小于或等于约90%、小于或等于约80%、小于或等于约75%、小于或等于约50%、小于或等于约%、小于或等于约30%、小于或等于约20%、小于或等于约10%、小于或等于约5%或者小于或等于约2%。上述范围的组合也是可能的(例如,在24小时内为约1%至约99%、约1%至约98%、约2%至约95%、约10%至约30%、约20%至约50%、约30%至约80%和约50%至约99%)。其他范围也是可能的。

[0166] 活性物质在初始释放后48小时至约1年(例如,48小时至1周、3天至1个月、1周至1个月、1个月至6个月、3个月至1年、6个月至2年)以初始平均释放速率(在前24小时释放期间测量)的约1%至约99%的24小时时间内的平均速率释放。

[0167] 例如,在一些情况下,活性物质可在释放第2天、释放第3天、释放第4天、释放第5天、释放第6天和/或释放第7天以初始速率的约1%至约99%的速率释放。

[0168] 活性物质一般不以突释的方式从组件释放。在其中在约24小时之后至少约0.05wt%的活性物质从组件释放的一个示例性实施方案中,在释放第1天释放约0.05wt%至约99wt%(例如,在对象内部的位置释放),并且在释放第2天释放约0.05wt%至约99wt%。本领域技术人员将理解,基于组件和/或活性物质的特性,活性物质可进一步在第三天、第四天、第五天等期间以类似的量释放。

[0169] 在某些实施方案中,活性物质可以以脉冲释放的方式释放。例如,在一些实施方案中,活性物质可在释放第1天和另外24小时期间(例如在第3天、第4天或第5天期间开始)释放,但是在替选天不释放。本领域技术人员将理解其他的脉冲和释放天和/或组合也是可能的。

[0170] 活性物质可在至少约24小时的时间内以相对恒定的平均速率(例如,基本上零级的平均释放速率)释放。在某些实施方案中,活性物质在至少约24小时的时间内以一级释放

速率(例如,活性物质的释放速率一般与活性物质的浓度成比例)释放。

[0171] 在一些实施方案中,装载到装置中的至少一部分活性物质随着驻留时间持续地释放(例如,以变化速率)。

[0172] 如本文中所述,在一些实施方案中,将装置配置成采用与对象的经口施用和/或摄取相容的形状和/或尺寸。在一些实施方案中,一个或更多个自组装结构具有能够用于折叠和/或包装成稳定包封形式的形状。例如,在一些实施方案中,将自组装结构设计成最大地包装和填充胶囊或其他可溶性容器(例如,容纳结构)。在一些实施方案中,自组装结构具有最大地填充和/或包封到胶囊或其他可溶性容器中的形状。根据该实施方案,可将胶囊或其他容器配置成包含一个或更多个自组装结构。

[0173] 根据应用,可将胶囊制造成特定的规格或标准尺寸,包括但不限于000、00、0、1、2、3、4和5,以及更大的兽医用胶囊Su07、7、10、12e1、11、12、13、110ml、90ml和36ml。在一些实施方案中,可将结构提供在经包被或未经包被的胶囊中。胶囊材料可以是硬的或软的,并且如本领域技术人员将认识到的,通常包含无味、易于施用且水溶性的化合物,例如明胶、淀粉或纤维素材料。

[0174] 在另一些实施方案中,一个或更多个自组装结构通过可溶性保持元件(例如带或外科手术用线)保持成包装形状。在一些实施方案中,自组装装置包含具有高和/或低弹性模量的材料的最佳组合,从而赋予该装置一旦除去可溶性容器和/或可溶性保持元件之后改变其形状和/或尺寸的能力。

[0175] 除非另外限定或指出,否则本文中涉及例如一种或更多种物品、组合物、结构、材料和/或其亚组分和/或其组合的或其之间的形状、取向、排列和/或几何关系使用的任何术语,和/或可通过此类术语表征但未列出的任何其他有形或无形要素应理解为不需要与此类术语的数学定义绝对一致,而是应理解为表示与此类术语的数学定义在如此表征的主题可能的程度上一致,如与这样的主题最密切相关本领域中技术人员理解的。与形状、取向和/或几何关系相关的此类术语的实例包括但不限于描述以下的术语:形状,例如圆形、正方形、环形的/环形、矩形的/矩形、三角形的/三角形、圆柱形的/圆柱形、椭圆形的/椭圆形、(n)多边形的/(n)多边形等;角取向,例如垂直的、正交的、平行的、直立的、水平的、共线的等;轮廓和/或轨迹,例如,平面/平面的、共面的、半球形的、半-半球形的、线/线形的、双曲线形的、抛物线形的、平的、弯曲的、直的、弓形的、正弦形的、切向/切向的等;表面和/或主体材料特性和/或空间/时间分辨率和/或分布,例如光滑的、反射的、透明的、澄清的、不透明的、刚性的、不可透过的、均匀的(地)、惰性的、不可湿润的、不溶性的、稳定的、不变的、恒定的、均质的等;以及对相关领域技术人员显而易见的很多其他术语。作为一个实例,本文中描述为“正方形”的制造物品不要求这样的物品的表面或侧边是完全平面的或线形的并且以精确90度的角度相交(事实上,这样的物品仅可作为数学抽象存在),而是这样的物品的形状可理解为在所记载制造技术通常能够实现且已实现的程度上接近数学上定义的“正方形”,如本领域技术人员所理解的或明确描述的。

[0176] 本文中使用的术语“对象”是指任何单独的生物体,例如人或动物。在一些实施方案中,所述对象是哺乳动物(例如,人、非人灵长类动物或非人哺乳动物)、脊椎动物、实验动物、驯养动物、农用动物或伴侣动物。在一些实施方案中,所述对象是人。在一些实施方案中,所述对象是啮齿类动物、小鼠、大鼠、仓鼠、兔、狗、猫、牛、山羊、绵羊或猪。

[0177] 本文中使用的术语“亲电体”是指被电子吸引并且通过接受电子对与亲核体键合来参与化学反应的官能团。

[0178] 本文中使用的术语“亲核体”是指向亲电体提供电子对以与亲电体键合的官能团。

[0179] 本文中使用的术语“反应”是指两种或更多种组分之间形成键以产生稳定的可分离化合物。例如，第一组分与第二组分可反应以形成一种包含通过共价键连接的第一组分和第二组分的反应产物。术语“反应”还可包括使用溶剂、催化剂、碱、配体或可用于促进组分间发生反应的其他材料。“稳定的可分离化合物”是指分离的反应产物，而并非指不稳定的中间体或过渡态。


[0180] 术语“烷基”是指饱和脂族基团的基团,包括直链烷基、支链烷基、环烷基(脂环基)、经烷基取代的环烷基和经环烷基取代的烷基。烷基可以是任选经取代的,如下文中更充分描述的。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、2-乙基己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。“杂烷基”是其中至少一个原子是杂原子(例如,氧、硫、氮、磷等)且其余原子为碳原子的烷基。杂烷基的实例包括但不限于烷氧基、聚(乙二醇)-、经烷基取代的氨基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基等。

[0181] 术语“烯基”和“炔基”是指与上述烷基类似但是分别包含至少一个双键或三键的不饱和脂族基团。“杂烯基”和“杂炔基”是指其中一个或更多个原子是杂原子的本文中描述的烯基和炔基(例如,氧、氮、硫、等)。

[0182] 术语“芳基”指具有单个环(例如,苯基)、多个环(例如,联苯基)或其中至少一个是芳族的多个稠环(例如,1,2,3,4-四氢萘基、萘基、蒽基或菲基)的芳族碳环基团,其均任选地被取代。“杂芳基”是其中芳环中的至少一个环原子为杂原子且其余环原子为碳原子的芳基。杂芳基的实例包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N低级烷基吡咯基、吡啶基N氧化物、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基等,其均任选地被取代。

[0183] 术语“胺”和“氨基”是指未经取代的和经取代的胺二者,例如可由以下通式表示的部分: $\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')(\text{R}''')$ ,其中 $\text{R}'$ 、 $\text{R}''$ 和 $\text{R}'''$ 各自独立地表示化合价规则允许的基团。

[0184] 术语“酰基”、“羧基”或“羰基”是本领域中公认的并且可包括例如可由以下通式表

示的部分： 其中W是H、OH、O-烷基、O-烯基或其盐。当W为O-烷基时,该式表示“酯”。当

W为OH时,该式表示“羧酸”。一般来说,当上式中的氧原子被硫取代时,该式表示“硫代羧基”。当W是S-烷基时,该式表示“硫醇酯”。当W是SH时,该式表示“巯基羧酸”。另一方面,当W是烷基时,上式表示“酮”基团。当W是氢时,上式表示“醛”基团。

[0185] 本文中使用的术语“杂芳族的”或“杂芳基”意指包含碳原子环成员和一个或更多个杂原子环成员(例如,氧、硫或氮)的单环或多环杂芳环(或其基团)。通常来说,杂芳环具有5至约14个环成员,其中至少1个环成员是选自氧、硫和氮的杂原子。在另一个实施方案中,杂芳环是5或6元环并且可包含1至约4个杂原子。在另一个实施方案中,杂芳环体系具有7至14个环成员并且可包含1至约7个杂原子。代表性的杂芳基包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、**噁**唑基、咪唑基、吡嗪基、噻唑基、异**噁**唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、三唑基、吡啶基、噻二唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、苯并**噁**唑基、苯丙呋喃基、苯并噻唑基、吡嗪基、咪唑并吡啶基、异噻唑基、四唑基、苯并咪唑基、苯并**噁**

唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、咪唑基、吡啶基、四氢吡啶基、氮杂吡啶基、咪唑并吡啶基、喹啉基 (quinizalinylyl)、嘌呤基、吡咯并[2,3]嘧啶基、吡啶并[3,4]嘧啶基或苯并(b)噻吩基等。这些杂芳基可任选地被一个或更多个取代基取代。

[0186] 术语“经取代的”预期包括有机化合物的所有可允许取代基，“可允许的”是在本领域普通技术人员已知的化学化合价规则的范围内。在一些情况下，“经取代的”可一般是指氢被本文中描述的取代基取代。然而，本文中使用的“经取代的”不涵盖通过其鉴定分子的例如使得该“经取代的”官能团通过取代变成不同官能团的关键官能团的替换和/或改变。例如，“经取代的苯基”必需仍然包含苯基部分并且在此定义下不能通过取代修饰成为例如如吡啶的杂芳基。在广义方面，可允许的取代基包括有机化合物的无环的和环状的、支化的和未支化的、碳环的和杂环的、芳族的和非芳族的取代基。举例说明性的取代基包括例如本文中描述的那些。对于合适的有机化合物而言，可允许的取代基可以是一个或更多个并且可以是相同或不同的。出于本公开内容的目的，例如氮的杂原子可具有氢取代基和/或本文中描述的有机化合物的满足杂原子化合价的任何可允许取代基。本公开内容并非旨在通过有机化合物的可允许取代基以任何方式进行限制。

[0187] 取代基的实例包括但不限于烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、全卤代烷氧基、芳烷氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基烷基、杂芳烷氧基、叠氮基、氨基、卤素、烷硫基、氧代、酰基、酰基烷基、羧酸酯、羧基、甲酰氨基、硝基、酰氧基、氨基烷基、烷基氨基芳基、烷基芳基、烷基氨基烷基、烷氧基芳基、芳基氨基、芳烷基氨基、烷基磺酰基、甲酰氨基烷基芳基、甲酰氨基芳基、羟基烷基、卤代烷基、烷基氨基烷基羧基、氨基甲酰氨基烷基、烷氧基烷基、全卤代烷基、芳基烷氧基烷基等。

[0188] 本文中使用的术语“网状物”是指低聚物或聚合物股通过交联彼此相连的三维物质。

[0189] 本文中使用的术语“股”是指一种单体单元的低聚物或聚合物链或者两种或更多种不同单体单元的低聚物或聚合物链。

[0190] 本文中使用的术语“骨架”是指单体单元通过其结合在一起的原子和键。本文中使用的术语“预聚物”是指尚未进行交联以形成网状物的低聚物或聚合物股。

[0191] 本文中使用的术语“交联”是指两股之间的连接。交联可以是化学键、单原子或多个原子。交联可通过一股中的侧基与不同股的骨架反应或者通过一个侧基与另一侧基反应而形成。交联可存在于单独股分子之间，并且还可存在于同一股的不同点之间。

[0192] 本文中使用的术语“活性物质”是指促使生物底物发生改变的化合物或化合物混合物。医学和生物学领域中的示例性活性物质种类包括治疗剂、预防剂和诊断剂。活性物质可以是小分子药物、维生素、营养物、生物药物、疫苗、蛋白质、抗体或其他生物大分子。活性物质可以是上文列举的任意化合物类型的混合物。

[0193] “免疫抑制剂”是指在对象中抑制或防止针对外来物质之免疫应答的药剂。免疫抑制剂一般通过抑制T细胞活化、破坏增殖或抑制炎症来发挥作用。

[0194] 本文中使用的术语“低聚物”和“聚合物”各自是指重复单体亚基的化合物。一般来说，“低聚物”包含比“聚合物”更少的单体单元。本领域技术人员将认识到特定化合物是否称为低聚物或聚合物取决于该化合物的身份及其所应用的环境二者。

[0195] 普通技术人员将认识到很多低聚物和聚合物化合物由多种具有不同数量单体的

化合物构成。这样的混合物根据混合物中低聚物或聚合物化合物的平均分子量来标示。如本文中所示,单数形式“化合物”在提及低聚物或聚合物化合物时的使用包括这样的混合物。

[0196] 如本文中所示,在没有其他修饰语下提及的任何低聚物或聚合物材料包括具有任意平均分子量的所述低聚物或聚合物材料。例如,术语“聚乙二醇”和“聚丙二醇”当在没有其他修饰语下使用时包括任意平均分子量的聚乙二醇和聚丙二醇。

[0197] 本文中使用的术语“迈克尔受体”是指具有其中至少一个碳原子进一步与羰基或羰基类似物(例如亚胺、肟和硫代羰基)键合的碳-碳双键或三键的官能团。迈克尔受体与亲核体之间的反应导致在亲核体与不与羰基或羰基类似物直接连接的碳原子之间形成共价键。可将迈克尔受体与亲核体之间的反应称为“迈克尔加成”。

[0198] 术语“脂族基团”是指直链的、支链的或环状的脂族烃基,并且包括饱和和不饱和的脂族基团,例如烷基、烯基和炔基。

[0199] 术语“烷氧基”是指连接有氧原子的上文中限定的烷基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和叔丁氧基。“醚”是通过氧共价连接的两个烃。

[0200] 术语“烷硫基”是指连接有硫原子的上文中限定的烷基。在一些实施方案中,“烷硫基”部分由-S-烷基、-S-烯基和-S-炔基之一表示。代表性的烷硫基包括甲硫基和乙硫基。

[0201] 术语“酰氨基”在本领域中公认为经羰基取代的氨基。

[0202] 本文中使用的术语“芳烷基”是指经芳基取代的烷基。本文中使用的术语“杂芳烷基”是指经杂芳基取代的烷基。

[0203] 本文中使用的术语“杂原子”意指除碳或氢之外的任何元素的原子。示例性的杂原子是氮、氧和硫。

[0204] 本文中使用的术语“巯基”意指-SH;术语“羟基”意指-OH;并且术语“磺酰基”意指-SO<sub>2</sub>-。

[0205] 本文中使用的术语“氧代”是指羰基氧原子。

[0206] 本文中使用的术语“生物碱”是指包含至少一个非肽氮原子的天然有机化合物。

## 实施例

[0207] 以下实施例旨在是举例说明性的。因此,这些实施例不应被解释为例示当前公开的全部范围,相反应根据说明书和附图作为整体来进行解释。

### [0208] 实施例1-自组装的结构效率

[0209] 对厘米级形式的不同柏拉图立体的自组装效率进行了测试,并且结果示于图5A至5F中。体外自组装模型泛泛地基于人胃而开发。该模型由配置成以可变的旋转速率在偏斜轴(skewed axis)上轻轻地旋转的250-ml密封塑料容器组成。使用三维打印产生如图5A中所示的对应于5种柏拉图立体中每一种的多边形自组装结构。每种结构的外接半径保持恒定为1cm。以规定的南北取向向每种结构的内切于边缘的孔中插入直径为1/16英寸的钕磁体,使得子结构可相互作用以形成多面体。组装的多面体的有效半径(定义为其外接半径R)与自组装结构的特定形状相关。通过在模型中以10转/分钟(rpm)旋转长达30分钟针对组装效率来评估每种多面体中结构的数量,其等于每种多面体中表面的数量N。在5分钟、10分钟、20分钟和30分钟时,鉴定到最大的正确形成的聚集体并且对结构(表面)的数量进行计

数。由于最后的结构常常包埋在组装的聚集体结构内部并且对整体组装的稳定性并不关键,所以通过确定N-1个结构是否正确地聚集而计算自组装的效率。图5B中的图表示出了多面体在5分钟和30分钟时的自组装概率,证明相对于四面体、八面体和二十面体,立方体和十二面体聚集体结构具有出乎意料地不同的相对提高自组装效率。

[0210] 由于出乎意料的自组装效率和较大的有效尺寸,选择十二面体来进行进一步研究。图5C中的图表示出了最大的组装十二面体和磁体间距之间随时间的关系。通过将子结构每个边缘上的两个具有相对磁性取向(即,南北轴彼此相对)的反向磁体之间的间隔距离从2.5mm改变成6mm来实验性地改变磁性相互作用。如通过最大的正确组装结构在以10rpm旋转期间在每个时间点所测量的,在自组装效率方面未发现显著的差异。

[0211] 图5D中的图表进一步示出了最大的组装块(assembled piece)与二面角(即,在两个子结构之间形成的角)之间随时间的关系。对于十二面体而言,精确几何拟合出现在约 $116.6^\circ$ 的二面角处。在这些实验中,产生提供 $116.6^\circ$ 高至 $132^\circ$ 的二面角的子结构,并且以与上述相同的方式评估组装效率。该图表显示,组装效率以近似的倒置U形曲线变化,其中最佳组装效率出乎意料地出现在中间二面角处。随着根据几何精确拟合二面角增大,组装效率提高直至二面角增大至约 $127^\circ$ 至 $132^\circ$ ,在此点自组装效率开始下降,因为未对准的程度变得太大以致无法发生完全组装。

[0212] 为了评估二面角偏离精确几何拟合的十二面体的稳定性,进行压缩分析以发现压缩完全形成的十二面体所需的最大力。图5E中的图表示出了包括针对包含12块(自组装结构)的十二面体的最大力与二面角之间的关系。在大于约 $124^\circ$ 的二面角下,最大力显著减小。对仅具有11块(自组装结构)的不完全组装十二面体进行相同的分析,因为该结构经常观察到。十二面体中缺失的结构(表面)远离压缩轴取向。图5F中的图表示出了对于11块而言的最大力与二面角之间的关系。发现类似的二面角变化模式,其中所需的压缩压力略有减小。压缩表面积为约 $0.5\text{cm}^2$ 的十二面体结构所需的最大力对每种配置均为约5N,这与施加于人胃食管括约肌的最大压力的估值相当。

[0213] 使用上述模型来评估十二面体组装块在不同条件下的稳健性,并且结果示于图6A-6C中。已知组装效率随施加于系统的动能而变化。当使容器的旋转速率从2.5rpm变化至40rpm时,发生组装所需的平均时间以及整体组装效率随着旋转速率而增大,如图6A中所示。在大于5rpm的旋转速度时,自组装是高效的,达到在大于85%的情况下正确地组装11或12个自组装结构。如图6B,在10rpm的旋转速率下时添加过量的子结构(例如,12、13、14和16个子结构)未使组装速率降低统计学上显著的量。然而,微弱的趋势表明过量的子结构可至少稍有不利。

[0214] 还评估了250ml容器中不同量的水对十二面体组装的影响。如图6C中所示,25ml过量的水显示使十二面体的自组装效率降低统计学上显著的量。向容器中添加直径为1cm的橡胶球以模拟胃中的固体食物团,并观察到对组装效率没有影响。另外,橡胶球的添加不能够补救多于25ml水的不利影响。

[0215] 实施例2-自组装的体内评价

[0216] 图7示出了维持在55kg猪之胃中的自组装的十二面体聚集体结构的一个实施方案。通过洗胃向胃中放置五边形结构。在数分钟内,子结构已相互作用在体内形成半有序的聚集体。使十二面体聚集体结构驻留24小时,仅通过组成的基于PEG之材料的降解速率来限

制。

[0217] 实施例3-半有序的聚集体结构

[0218] 图8A示出了可用于形成半有序聚集体结构的立方体自组装结构的示意图。如该图中所示,该立方体包含配置成使得立方体组装成半有序聚集体结构的具有交替磁性取向的磁体。该立方体还包含适于在酸性环境中随时间溶胀的涂层。溶胀随时间将立方体推开从而有利于磁性连接的降解。

[0219] 如图8B中所示,自组装立方体可通过在布置成保持磁体的结构中插入磁体使得将磁体沿对应于立方体结构的六个方向布置而形成。添加另外的材料以形成磁体与立方体表面的表面齐平的立方体形状。图8C示出了一种示例性的自组装的聚集体结构。

[0220] 通过将通过三维打印制备的27个自组装立方体结构置于干混合器中将混合器旋转5分钟来评估立方体结构的组装。测量沿对应于立方体结构的三个正交方向中每一个的最大立方体数量,结果示于图8D中。除最大尺寸之外,还测量核的尺寸,其反映所观察结构中包含的未缺失任何单元的最大完全形成的立方体结构。

[0221] 实施例4-半有序结构的胃驻留

[0222] 图9A示出了在约克夏猪(Yorkshire pig)中摄入多个自组装结构之后在已发生自组装过程后第0天形成的半有序聚集体结构。该聚集体结构足够大以使聚集体结构的位置维持在胃腔内。在两天后,单个自组装结构之间的连接开始降解。相应地,半有序的聚集体结构解体为两个较小的片段/聚集体结构。然而,得到的片段仍然足够大以驻留在胃腔内。尽管附图中未示出,但是该降解过程将继续下去直至得到的聚集体结构片段足够小以通过口离开胃腔。

[0223] 图10A至10E示出了在向约克夏猪施用多个自组装立方体结构后两天进行的尸体剖检的图像。图10A至10B示出了确定驻留在胃腔内的半有序聚集体结构。图10C至10D示出了在尸体剖检期间从胃腔移除的两个半有序聚集体结构。

[0224] 实施例5-半有序结构的体内组装

[0225] 图11A示出了在第0天摄入到约克夏猪胃中的多个自组装立方体结构。该自组装立方体结构如先前所述如下形成:在设计成使磁体保持在位的三维结构内部放置钕磁体,并在磁体支持物周围形成和嵌入由混合有结晶粉末海克多西环素(doxycycline hyclate)的聚己内酯组成的结构。将20%w/w的多西环素与4%w/w的Pluronic P407一起通过熔融和机械混合装载到76%w/w聚己内酯(MW 45,000)中。将熔融混合物置于其中嵌入有磁体保持器的PDMS模具中,使得磁体暴露。如附图中所示,自组装结构在不到20分钟内已形成由这多个自组装结构在体内形成的半有序聚集体结构。如图11B中所示,1天后,聚集体结构变得更加密集并且形成更加均一的形状。

[0226] 图12示出了在血清中测量的多西环素的水平,所述血清在施用图11A至11C中所述的自组装立方体之前和之后在指定时间点由猪的静脉插管获得。通过LC/LC-MS对血清进行分析以确定多西环素的浓度。

[0227] 虽然本文中已经描述和举例说明了本公开内容的数个实施方案,但是本领域普通技术人员将容易地想到用于执行本文中描述的功能和/或获得本文中描述的结果和/或一项或更多项优势的多种其他方式和/或结构,并且这样的变化和/或改变各自均被认为在本公开内容的范围之内。更一般地,本领域技术人员将容易认识到,本文中描述的所有参数、



尺寸、材料和配置意在是示例性的,并且实际参数、尺寸、材料和/或配置将取决于特定的应用或本公开内容的教导所用于的应用。本领域技术人员将认识到或者能够仅使用常规实验确定本文中描述的本公开内容的具体实施方案的许多等同方案。因此,应当理解,前述实施方案仅以示例的方式给出,并且在所附权利要求书及其等效文件的范围内,本公开内容可以以不同于具体描述和要求保护的方式实施。本公开内容涉及本文中描述的每个单独特征、系统、物品、材料、药盒和/或方法。另外,如果这些特征、系统、物品、材料、药盒和/或方法不相互矛盾,则两个或更多个此类特征、系统、物品、材料、药盒和/或方法的任意组合包括在本公开内容的范围。

[0228] 除非明确指出相反,否则本说明书和权利要求书中使用的没有数量词修饰的名词应理解为指“至少一个/种”。

[0229] 本说明书和权利要求书中使用的短语“和/或”应理解为意指这样结合起来的要素中的“任一个或二者”,即在一些情况下联合性地存在而在一些情况下分离性地存在的要素。除非明确指出相反,否则存在除了由“和/或”子句具体标识的要素之外还任选地存在其他要素,无论与具体标识的那些要素相关或无关。因此,作为一个非限制性实例,当结合例如“包括/包含”的开放式用词使用时提及“A和/或B”在一个实施方案中可指A而没有B(任选地包括除B之外的要素);在另一个实施方案中指B而没有A(任选地包括除A之外的要素);在另一个实施方案中可指A和B二者(任选地包括其他要素)等。

[0230] 本说明书和本权利要求书中使用的“或/或者”应该理解为具有与如上定义的“和/或”相同的含义。例如,当在列表中分列项目时,“或/或者”或“和/或”应该解释为包括性的,即,包括大量要素或要素列表中的至少一个,而且包括多于一个,并且任选地包括另外的未列出项目。只有明确表示相反含义的术语,如“仅仅之一”或“正好之一”或当在权利要求书中使用“由…组成”时将指包括大量要素或要素列表中的正好一个要素。一般来说,本文中使用的术语“或/或者”当在前面有排他性术语时,应当解释为指示排他性替换(即“一个/种或另一个/种但不是两个/种”),例如“任一个”、“之一”、“仅一个”或“恰好一个”。当在权利要求书中使用时,“基本上由…组成”应具有其在专利法领域中使用的普通含义。

[0231] 在提及一个或更多个要素的列表时,本说明书和权利要求书中使用的短语“至少一个/种”应理解为意指选自所述要素列表中的任意一个或更多个要素的至少一个要素,但不一定包括所述要素列表内明确列举的每个要素中的至少一个,也不排除所述要素列表中要素的任意组合。该定义还允许除在短语“至少一个/种”所指的要素列表内具体确定的要素之外,还可任选地存在其他要素,而无论与具体确定的那些要素相关或不相关。因此,作为一个非限制性实例,“A和B中的至少一个”(或等同地,“A或B中的至少一个”,或等同地,“A和/或B中的至少一个”)在一个实施方案中可指至少一个A,任选地包括多于一个A,而没有B(并且任选地包括除B之外的要素);在另一个实施方案中,可指至少一个B,任选地包括多于一个B,而没有A(并且任选地包括除A之外的要素);在另一个实施方案中,可指至少一个A,任选地包括多于一个A,以及至少一个B,任选地包括多于一个B(并且任选地包括其他要素)等。

[0232] 在权利要求书及上文说明书中,例如“包含”、“包括”、“载有”、“具有”、“含有”、“涉及”、“保持”等所有连接词应理解为开放式的,即指包括但不限于。如美国专利局专利审查程序手册第2111.03节(United States Patent Office Manual of Patent Examining

Procedures.Section2111.03) 中所述,只有过渡性短语“由…组成”和“基本上由…组成”应是封闭式的或半封闭式的连接词。

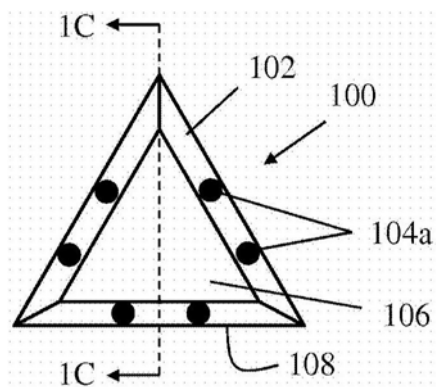


图1A

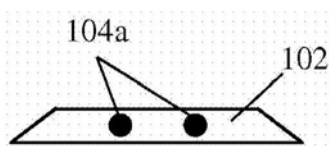


图1B

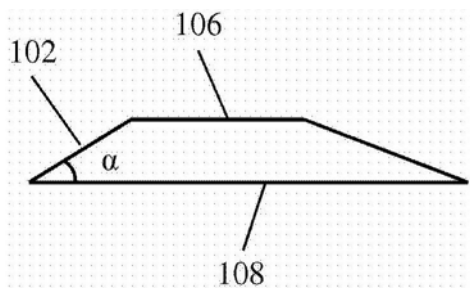


图1C

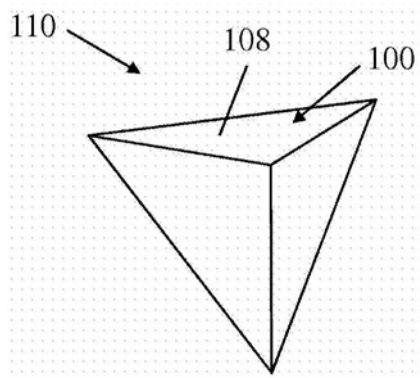


图1D

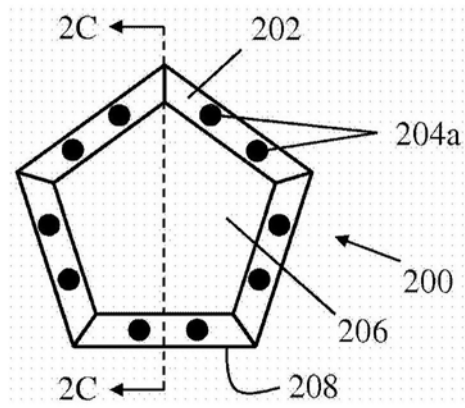


图2A

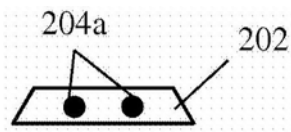


图2B

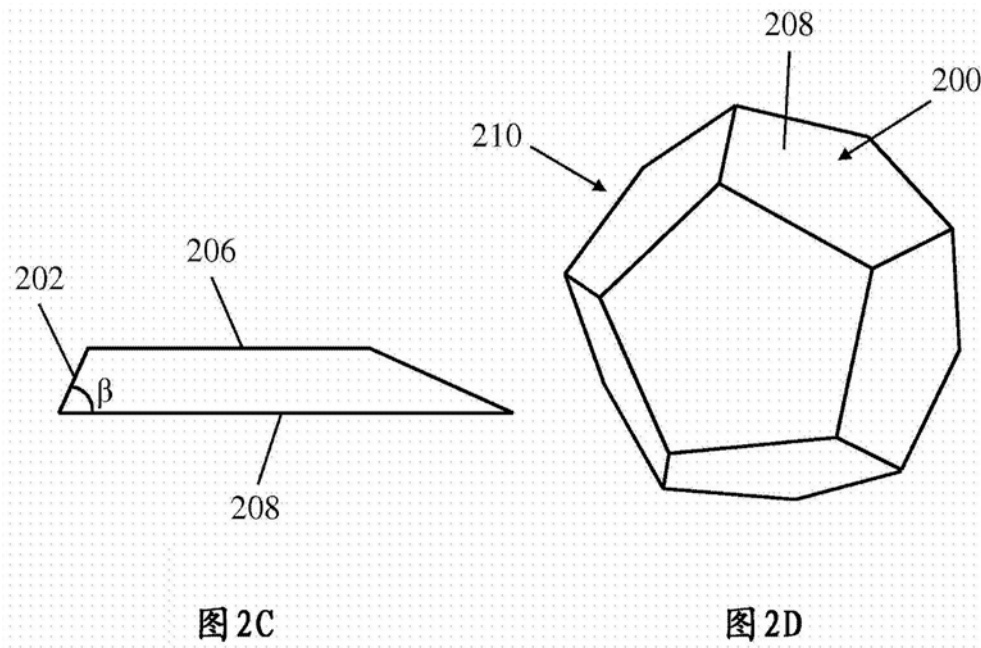


图2C

图2D

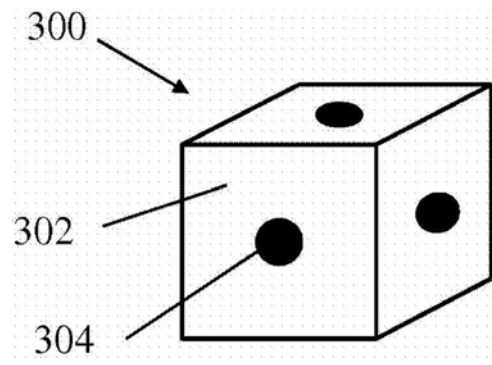


图3A

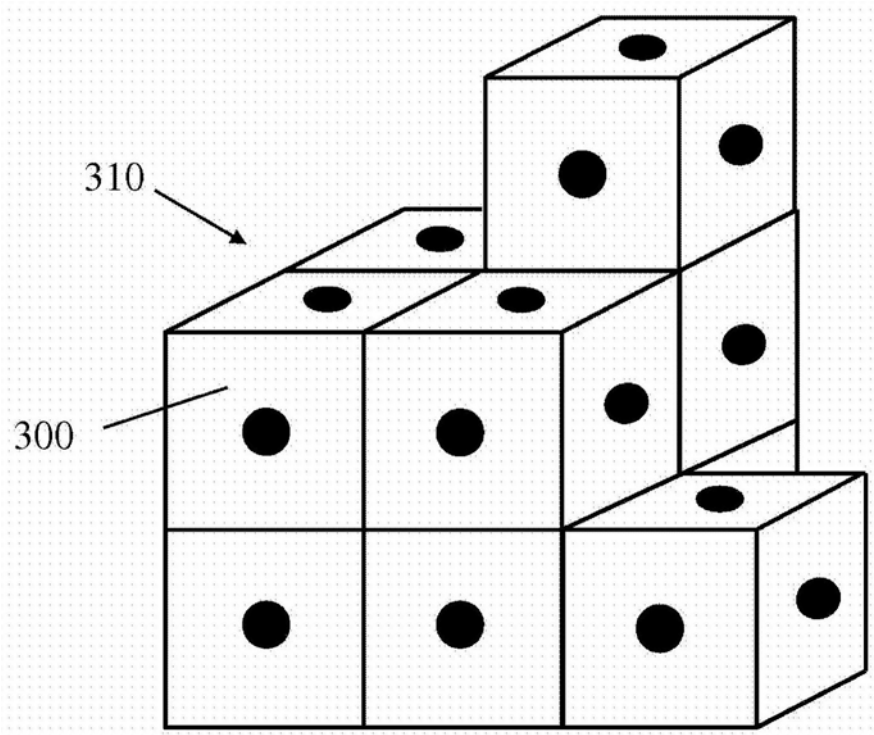


图3B

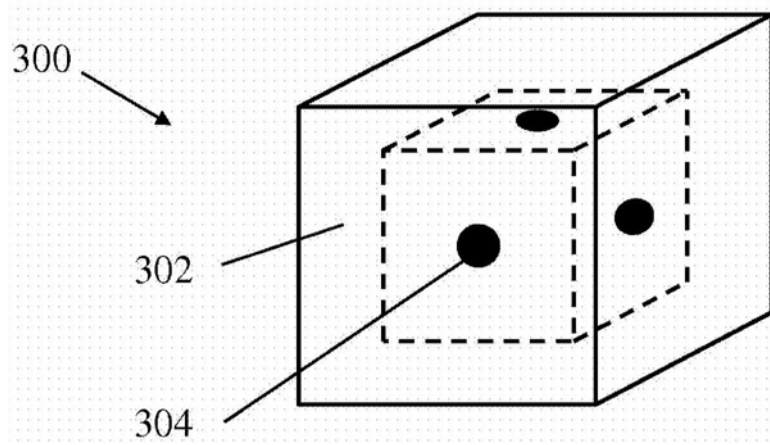


图3C

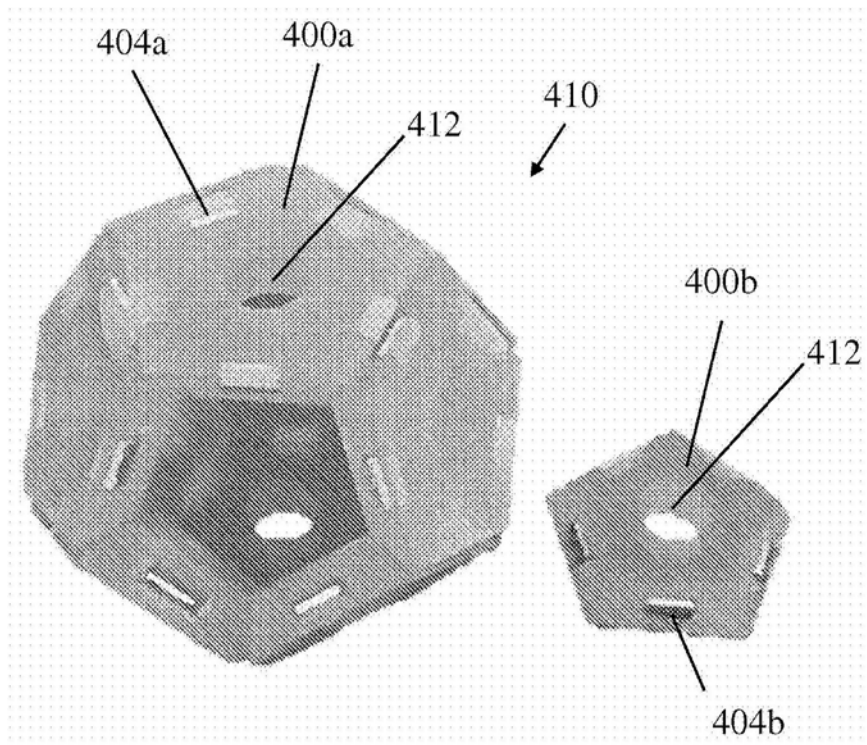


图4

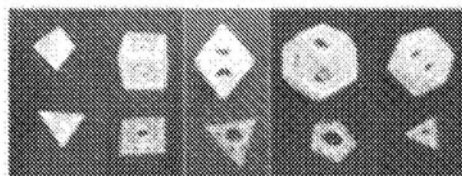


图5A

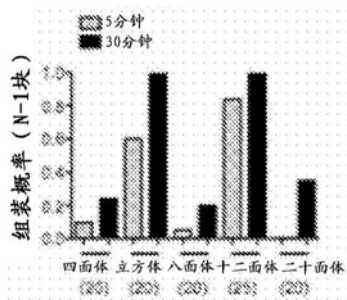


图5B

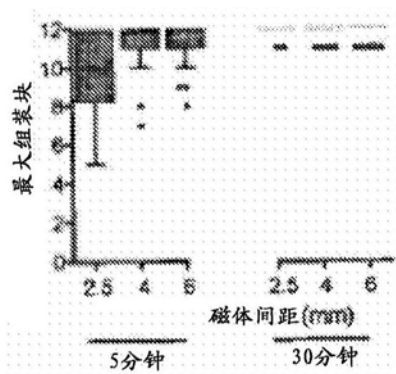


图5C

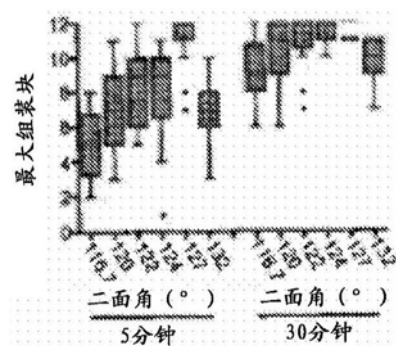


图5D

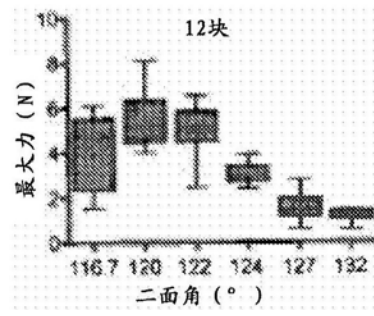


图5E

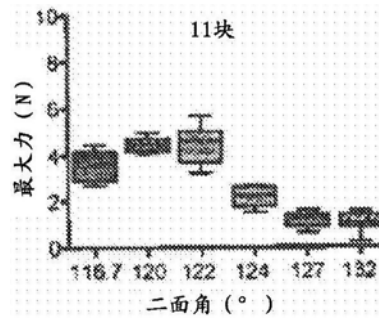


图5F

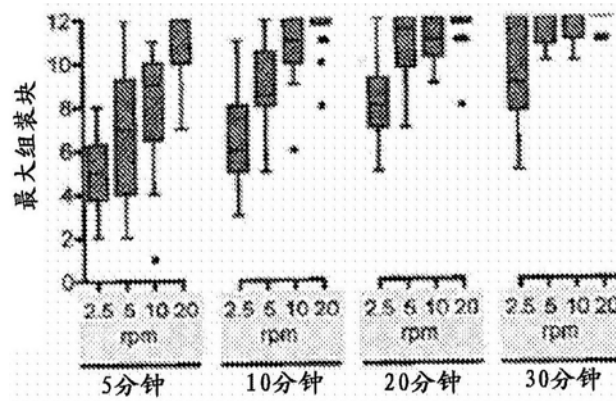


图6A



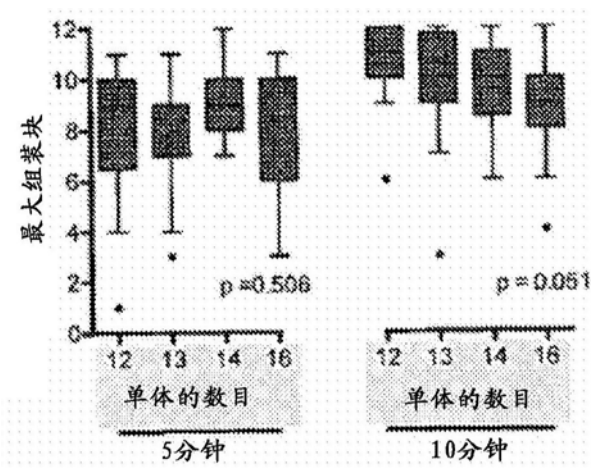


图6B

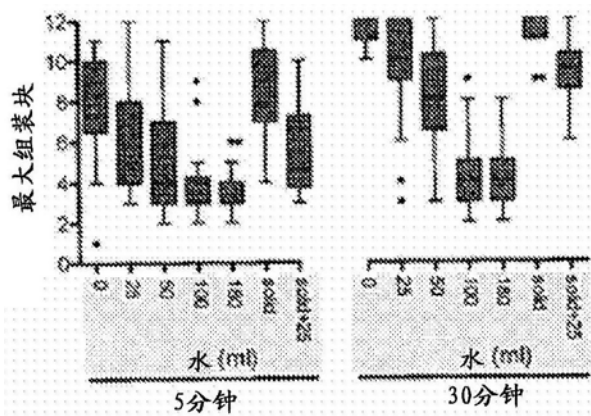


图6C

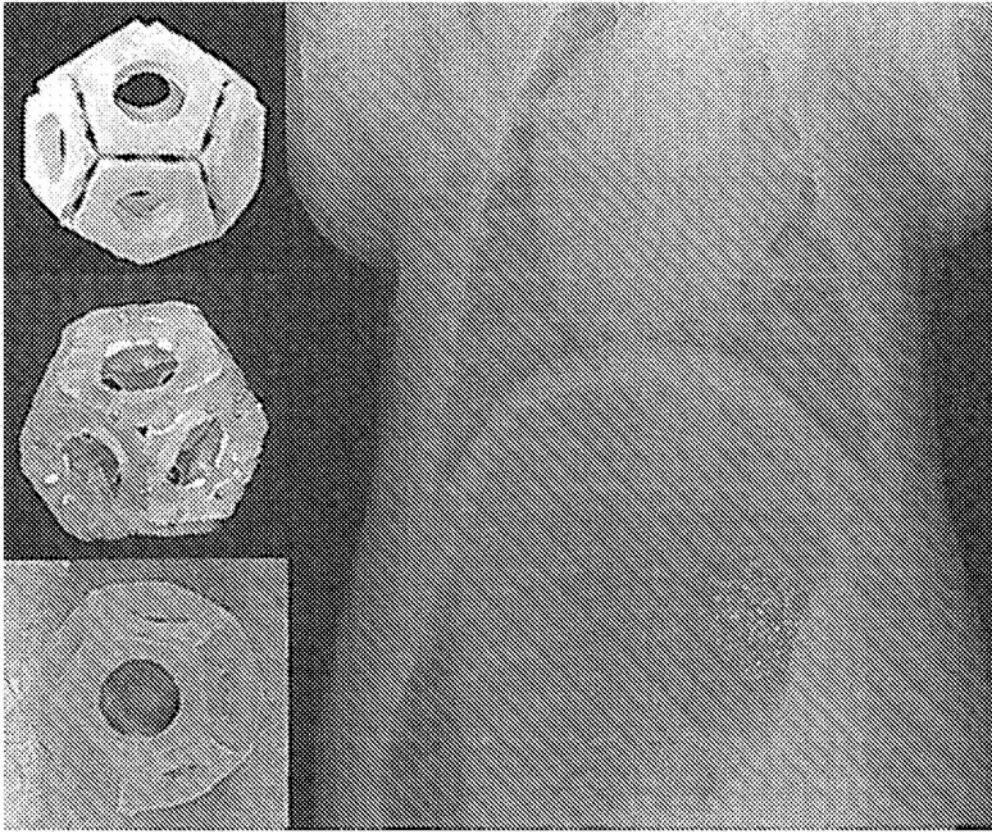


图7

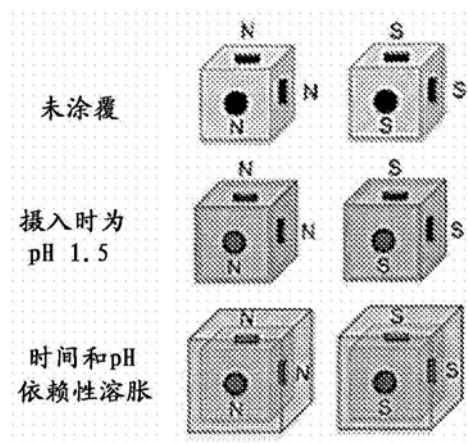


图8A

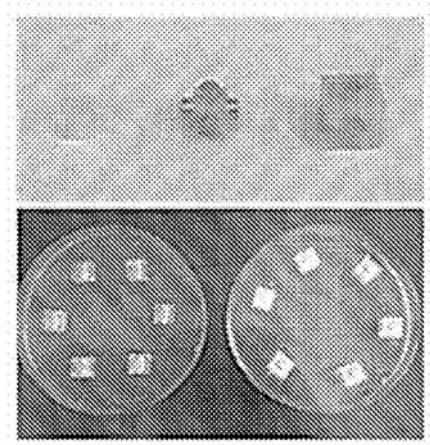


图8B

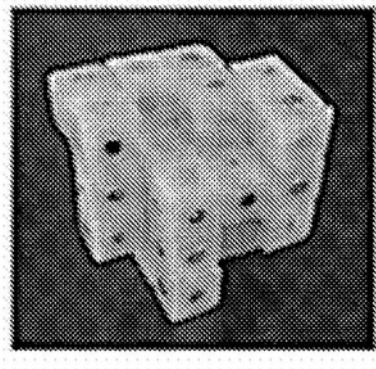


图8C

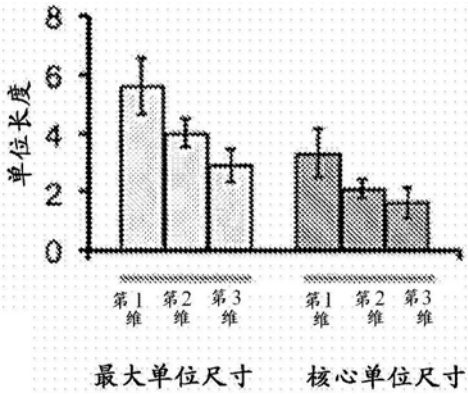


图8D

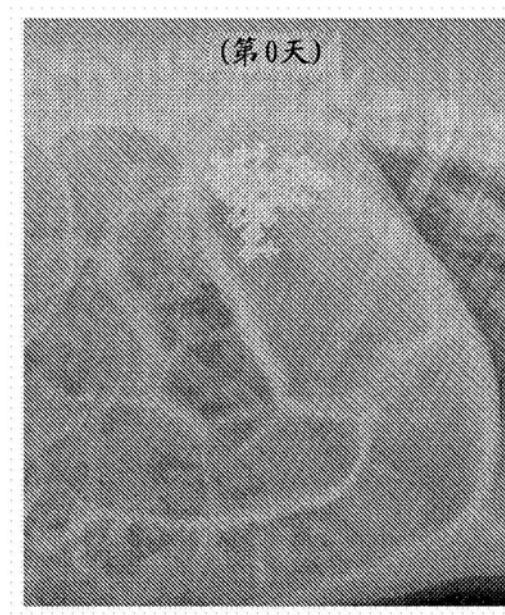


图9A

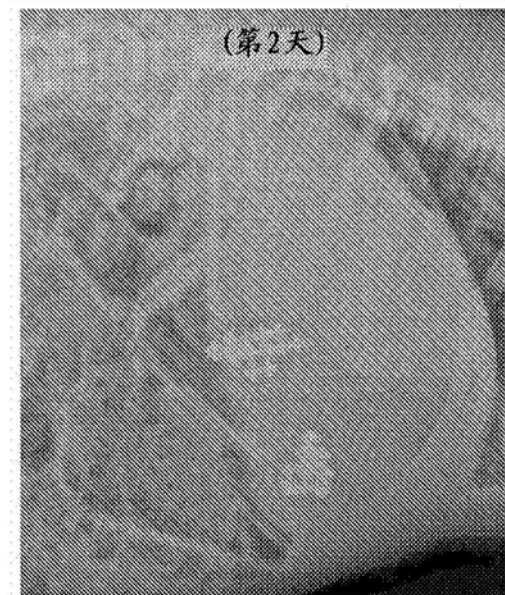


图9B

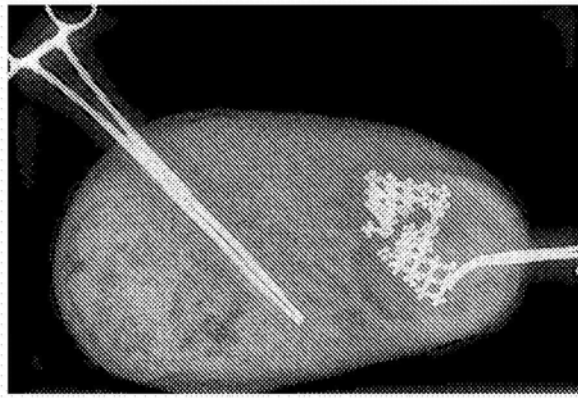


图10A (第0天)

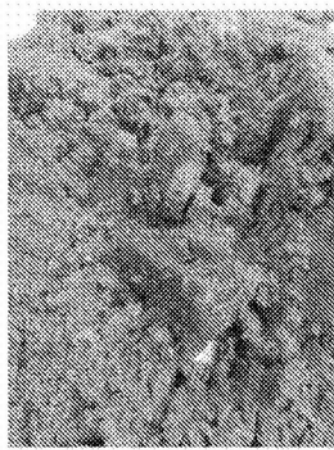


图10B (第1天)

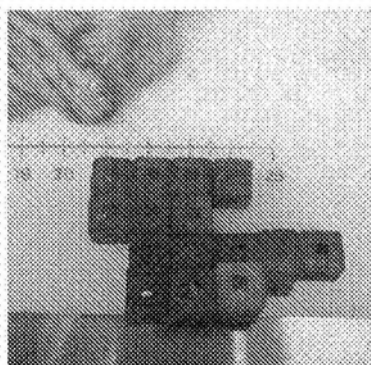


图10C



图10D

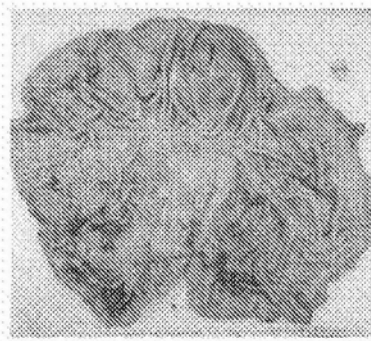


图10E

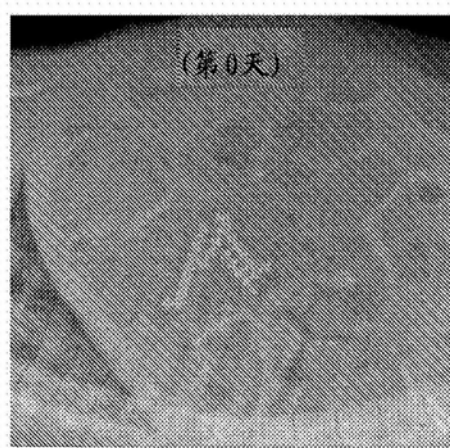


图11A

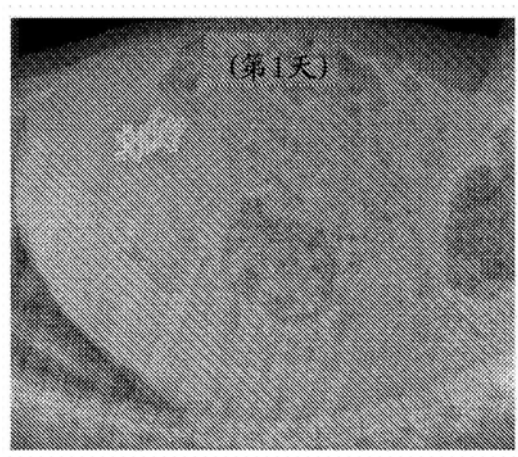


图11B

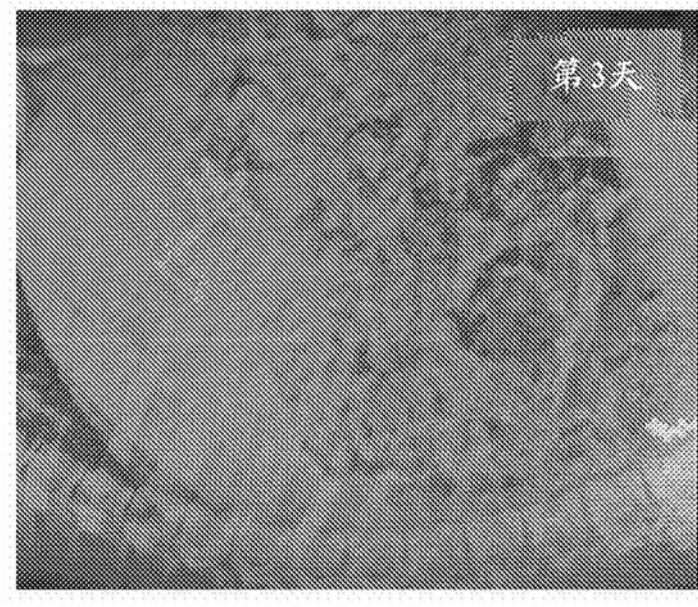


图11C

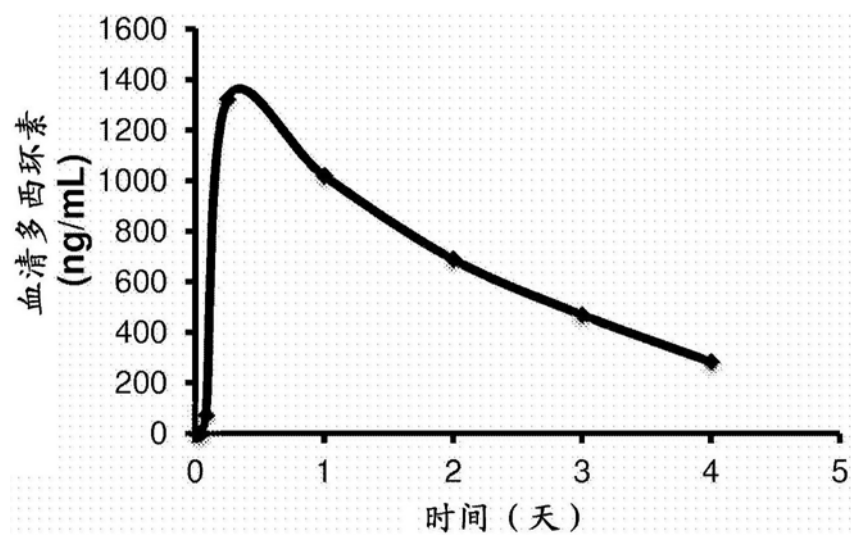


图12