



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116234540 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 06

(21) 申请号 202180065428.2

(22) 申请日 2021.07.01

(30) 优先权数据

63/057,952 2020.07.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/040079 2021.07.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/026116 EN 2022.02.03

(71) 申请人 赛康特集团有限责任公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 斯蒂芬妮·里德

亚历山大·M·斯塔尔

玛纳斯·查瓦斯·贝克

彼得·D·加布里埃尔

阿曼达·K·韦伯

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

专利代理师 刘明海 胡彬

(51) Int.Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

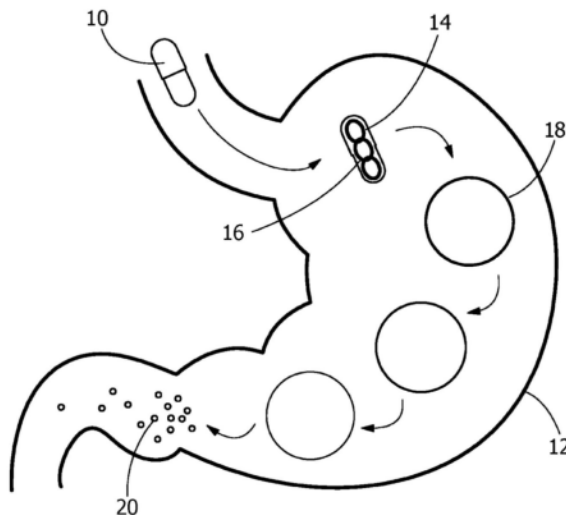
权利要求书2页 说明书24页 附图13页

## (54) 发明名称

具有包括交联聚(癸二酸甘油酯)的结构  
的形状引导控释和滞留

## (57) 摘要

描述了一种递送系统,其包括控释装置,该控释装置包括交联聚(癸二酸甘油酯)(PGS)或其它甘油酯和控释化合物,该控释装置以收缩状态提供,并且在目标位置可膨胀至三维膨胀状态。该递送系统提供一种装载有活性成分的可膨胀的柔性可生物降解的弹性体,以允许通过胃肠道递送的人或动物健康产品的不同剂型在体内的延长释放。



1. 一种递送系统,其包括:  
包括交联聚(癸二酸甘油酯)(PGS)和控释化合物的控释装置,所述控释装置以收缩状态提供,在目标位置可膨胀至三维膨胀状态。
2. 根据权利要求1所述的递送系统,其进一步包括递送载体,所述递送载体在到达所述目标位置之前将所述控释装置保持在收缩状态。
3. 根据权利要求2所述的递送系统,其中所述递送载体为胶囊。
4. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述控释装置包括纺织品。
5. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述控释化合物包括活性药物成分。
6. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述三维膨胀状态被配置为将所述控释装置保持在所述目标位置预定的时间,直到所述控释装置被生物降解到足以离开所述目标位置。
7. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述目标位置是人或其他动物的胃。
8. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述目标位置是反刍动物的胃肠道。
9. 根据权利要求1所述的递送系统,所述目标位置是体内,并且具有中空内腔解剖结构。
10. 根据权利要求1所述的递送系统,其中处于三维膨胀状态的所述控释装置为环。
11. 根据权利要求10所述的递送系统,其中所述环在其周长上具有单个完整断裂。
12. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述环具有包括至少一个直边的非圆形几何形状。
13. 根据权利要求12所述的递送系统,其中所述环包括被配置为有助于方便的弯曲、折叠或两者的至少一个区域。
14. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述控释装置的至少一部分具有圆形横截面。
15. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述控释装置的至少一部分具有非圆形横截面。
16. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述控释装置具有第一部分和第二部分,所述第一部分具有第一交联密度的交联PGS,所述第二部分具有不同于第一交联密度的第二交联密度的交联PGS。
17. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述控释装置具有第一部分和第二部分,所述第一部分具有第一控释化合物,所述第二部分具有不同于第一控释化合物的第二控释化合物。
18. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述控释装置不含除交联PGS之外的聚合物。
19. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述交联PGS是聚(癸二酸甘油酯)氨基甲酸乙酯。
20. 根据权利要求1所述的递送系统,其进一步包括热塑性PGS。
21. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述控释化合物具有预定的粒径,以向所述控释装置提供预定的控释曲线和预定的弯曲半径。
22. 根据权利要求1所述的递送系统,其中所述控释化合物在所述控释装置中以交联PGS的5%至80%w/w的范围存在。

23. 一种形成递送系统的方法,所述方法包括:  
使可膨胀至三维膨胀状态的控释装置成型,所述控释装置包括交联聚(癸二酸甘油酯)(PGS)和控释化合物;和  
将控释装置以收缩状态限制在递送载体中以形成递送系统。
24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述交联PGS通过选自由氨基甲酸乙酯化学、热固化、丙烯酸酯化学和光聚合化学组成的组的体系交联。
25. 根据权利要求23所述的方法,其中所述成型选自由挤出、增材制造、模塑、铸造和冲压组成的组。
26. 根据权利要求23所述的方法,其中所述成型进一步包括用所述控释化合物装载所述控释装置。
27. 权利要求23的方法,其中所述成型进一步包括注射成型PGS树脂、异氰酸酯和控释化合物以形成控释装置。
28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述注射成型进一步包括改变PGS树脂与异氰酸酯的比率以在所述控释装置中提供不同的交联密度。
29. 根据权利要求27所述的方法,其中所述注射成型将所述控释装置制成单个组件。
30. 根据权利要求27所述的方法,其中所述注射成型进一步包括改变控释化合物的类型或浓度。
31. 根据权利要求27所述的方法,其中所述注射成型使交联PGS的聚合物链、控释化合物或两者在所述控释装置内定向。
32. 根据权利要求23所述的方法,其中所述交联PGS是聚(癸二酸甘油酯)氨基甲酸乙酯。
33. 根据权利要求23所述的方法,其中所述控释化合物包括至少一种活性药物成分。
34. 一种治疗方法,其包括:  
向有需要的患者口服给药递送系统;  
其中所述递送系统包括控释装置,所述控释装置包括交联聚癸(二酸甘油酯)(PGS)和控释化合物,所述控释装置以收缩状态提供,并在患者的胃中膨胀至三维膨胀状态;  
其中所述控释装置通过所述三维膨胀状态的形状滞留在胃中;  
其中所述递送系统向患者提供直接胃饲;和  
其中所述患者选自由吞咽困难患者、早产儿、无意识患者、手术损伤患者和外伤患者组成的组。

## 具有包括交联聚(癸二酸甘油酯)的结构的形状引导控释和滞留

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2020年7月29日提交的美国申请No. 62/057,952的权益和优先权,其通过整体引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本公开总体上涉及控释装置。更具体地,本公开涉及包括聚(癸二酸甘油酯)(PGS)的形状引导控释和滞留结构。

### 背景技术

[0004] 胃滞留装置被设计成在胃中长时间物理停留以延长药物的释放。然而,最终必须有一个安全的机制,通过该机制使胃滞留装置离开胃并最终离开个体的身体。通常这通过胃滞留装置降解直到装置的较小部分能够物理地通过胃肠道的剩余部分而发生。

[0005] 可生物降解的聚合物,如聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)在酸性降解下表现出加速降解,并且这种本体降解机制导致PLGA在本体降解的溶胀和聚合物断链过程中迅速失去其机械完整性。这种降解行为可能排除了PLGA、聚乳酸(PLA)和聚(乙醇酸)PGA用于胃滞留装置,因为防止装置过早穿过幽门括约肌进入小肠所需的大形状不能很好地或长时间地保持。

[0006] 此外,商业上可生物降解的聚合物,如聚己内酯(PCL)和PLGA依靠扩散进行药物递送,因此表现出一级释放。因此,它们在大于50%w/w的高负载下难以持续释放。由于在首代谢过程中大量活性药物成分(API)最终进入肝脏,胃肠道药物递送的效率较低,因此对聚合物装置内高药物负载的需求增加。

[0007] 一种已知的多组分复杂的胃滞留装置包括弹性中心毂和从毂向外伸出的多个载药聚合物臂。胃滞留装置的臂通过可生物降解的连接体(linkers)连接到中心毂。一旦可生物降解的连接体分解,载药聚合物臂就脱落并变得自由漂浮,然后所有片段都小到足以通过幽门括约肌进入小肠,并最终通过肠道进入粪便。载药聚合物是刚性热塑性塑料,例如PCL。虽然PCL可以提供多周的稳定药物释放,但是刚性聚合物(如PCL)在胃中和下游肠道中造成问题,例如穿过肠道的聚合物臂可能堵塞或刺穿,以及如已经描述的关于在高负载下释放的PCL的其它缺点。

[0008] 需要一种胃滞留装置,其提供药物的持续滞留和持续控释,并且以允许安全地通过整个胃肠道的方式进行生物降解。

### 发明内容

[0009] 在高水平上,所公开的技术的方面涉及交联的甘油酯,例如聚(癸二酸甘油酯)氨基甲酸乙酯(PGSU)或另一种交联的PGS变体,其在药物递送应用中提供不同剂型的控释,用于通过胃肠道递送的体内人类或动物健康产品。

[0010] 在一个方面,递送系统包括控释装置,该装置包括交联PGS和控释化合物。在示例

性实施方案中,PGS通过例如以下而交联:氨基甲酸乙酯化学形成PGSU、热固化、丙烯酸酯化学形成聚(癸二酸甘油酯)丙烯酸酯(PGSA)、或光聚合化学。控释装置以收缩状态提供,并在目标位置膨胀至三维膨胀状态。

[0011] 在另一个方面,一种形成递送系统的方法包括形成可膨胀至三维膨胀状态的控释装置。该控释装置包括交联PGS和控释化合物。该方法进一步包括将控释装置以收缩状态限制在递送载体中以形成递送系统。

[0012] 在又一个方面,一种治疗方法包括对有需要的患者口服给药递送系统。递送系统包括控释装置,该装置包括交联PGS和控释化合物。控释装置以收缩状态提供,并在患者的胃中膨胀至三维膨胀状态。控释装置通过三维膨胀状态的形状滞留在胃中,该三维膨胀状态的形状最初大于可以通过肠道排出胃的形状。递送系统向患者提供直接的胃递送。

[0013] 本文所述的递送系统允许完全柔性的装置,该装置提供更大的患者舒适性和改善的患者安全性,允许维持正常的消化功能,并且克服了控释聚合物领域中的空白,该控释聚合物同时是可生物降解的和柔性的,并且提供药物的持续滞留和持续控释,同时最终允许安全通过整个胃肠道。

[0014] 胃滞留装置应该是柔性的、可生物降解的并且能够持续释放,示例性实施方案可以在用于胃滞留装置的单一聚合物组分中实现所有这三个特征。因此,在一些实施方案中,胃滞留和其它控释装置可以由交联PGS(如PGSU)和感兴趣的药物组成或基本上由其组成,而不需要任何其它聚合物。这也可以允许更简单的制造方法,例如通过铸造或模塑单个部件。

[0015] 例如,与不包括本文公开的一个或多个特征的概念相比,本公开的实施方案提供弹性控释装置,提供控释装置的靶向递送,提供控释装置的滞留,提供控释化合物的持续控释,提供胃滞留控释装置的安全生物降解,提供可定制的递送系统,或其组合。

[0016] 本概述旨在以简化的形式介绍将由本公开进一步描述的一些概念。该概述不旨在标识所要求保护的的主题的关键或必要特征,也不旨在帮助确定所要求保护的的主题的范围。从以下结合附图的更详细的描述中,本发明的各种特征和优点将变得显而易见,附图以示例的方式示出了本发明的原理。

## 附图说明

[0017] 图1示意性地示出了根据本文所述的一个方面的递送系统在胃中的随时间推移的降解。

[0018] 图2A示出了根据本文所述的一个方面的环形控释装置。

[0019] 图2B示出了根据本文所述的另一个方面的环形控释装置。

[0020] 图2C示出了根据本文所述的另一个方面的环形控释装置。

[0021] 图2D示出了根据本文所述的另一个方面的环形控释装置。

[0022] 图2E示出了根据本文所述的另一个方面的环形控释装置。

[0023] 图3A示出了根据本文所述的一个方面的非环形控释装置。

[0024] 图3B示出了根据本文所述的另一个方面的非环形控释装置。

[0025] 图4A示出了根据本文所述的一个方面的控释装置的横截面形状。

[0026] 图4B示出了根据本文所述的另一个方面的控释装置的横截面形状。

- [0027] 图5A示出了根据本文所述的一个方面的复杂形状的控释装置。
- [0028] 图5B示出了根据本文所述的另一个方面的复杂形状的控释装置。
- [0029] 图5C示出了根据本文所述的另一个方面的复杂形状的控释装置。
- [0030] 图5D示出了根据本文所述的另一个方面的复杂形状的控释装置。
- [0031] 图6示出了根据本文所述的一个方面的控释装置。
- [0032] 图7示出了根据本文所述的另一个方面的控释装置。
- [0033] 图8A示意性地示出了根据本文所述的一个方面的处于收缩状态的胶囊形控释装置。
- [0034] 图8B示意性地使出了处于膨胀状态的图8A的胶囊形控释装置的前视图。
- [0035] 图8C示意性地使出了处于膨胀状态的图8A的胶囊形控释装置的后视图。
- [0036] 图9示出了根据本文所述的一个方面的控释装置递送系统的形成。
- [0037] 图10示出了根据本文所述的另一个方面的控释装置递送系统的形成。
- [0038] 图11示出了根据本文所述的一个方面的纤维网格控释装置。
- [0039] 图12示出了根据本文所述的一个方面的多叶控释装置。
- [0040] 图13图示了根据本文所述的一个方面,在酸性条件下控释装置的API释放作为时间的函数。
- [0041] 图14示出了根据本文所述的一个方面,在酸性条件下控释装置随时间的降解。
- [0042] 图15A示出了根据本文所述的一个方面,在酸性条件下控释装置随时间的降解。
- [0043] 图15B示出了根据本文所述的一个方面,在碱性条件下控释装置随时间的降解。
- [0044] 图16A图示了根据本文所述的一个方面,在酸性条件下控释装置的质量损失作为时间的函数。
- [0045] 图16B图示了根据本文所述的一个方面,在碱性条件下控释装置的质量损失作为时间的函数。
- [0046] 图17图示了根据本文所述的一个方面,在酸性条件下控释装置的API释放作为时间的函数。
- [0047] 图18示出了根据本文所述的一个方面,在酸性条件下控释装置随时间的降解。
- [0048] 图19图示了根据本文所述的一个方面,在六种不同条件下控释装置的三点弯曲挠曲模量。
- [0049] 在可能的情况下,尝试在所有附图中使用相同的附图标记表示相同的部件。

### 具体实施方式

[0050] 在示例性实施方案中,装载有活性成分的可膨胀、柔性、可生物降解弹性体在药物递送应用中提供了从不同剂型的受控释放,用于例如通过胃肠道递送的体内人类或动物健康产品。

[0051] 在示例性实施方案中,通过胃滞留装置提供超长效释放(例如,通常旨在用于持续至少多天且至多数月的药物释放),该胃滞留装置口服并且一旦进入胃内就膨胀至更大尺寸。其尺寸旨在将控释装置长时间滞留在胃中,允许其药物有效载荷在这段时间内释放。该控释装置旨在最终生物降解,或者完全降解,或者降解成小到足以进入和通过肠道的碎片。应当理解,尽管示例性实施方案特别适用于超长效释放,但是也考虑了立即释放(<1小时)

或延长释放(<24小时)剂型来代替或与之结合。

[0052] 总体上参照图1,示出了总体上说明一个方面的时间推移示意图,其中递送系统10最初被摄入胃12中。递送系统10包括胶囊形式的递送载体14,该递送载体14包含含有控释化合物的收缩的控释装置16,并在相对较短的时间内溶解,以允许收缩的控释装置16通过弹性恢复弹回其膨胀的预压缩形状,并且其足够大以滞留在胃中。膨胀的控释装置18包括交联PGS材料且在延长的时间段内经受表面侵蚀;表面侵蚀导致膨胀的控释装置18保持其流体动力学半径,直到该装置最终被显著侵蚀到足以破碎成穿过幽门括约肌进入小肠的小颗粒20。

[0053] 如本文所用,术语“收缩的控释装置”是指处于收缩状态的控释装置。

[0054] 如本文所用,术语“膨胀的控释装置”是指处于膨胀状态的控释装置。在一些实施方案中,从收缩状态到膨胀状态的转变通过限制控释装置形状的递送载体的降解而发生。在一些实施方案中,从收缩状态到膨胀状态的转变通过部分或全部控释装置的溶胀而发生。

[0055] 如本文所用,术语“流体动力学半径”在应用于控释装置时,是指当装置在其膨胀状态下动态旋转、平移或经历其构象变化时,与装置所占据的有效空间最佳匹配的相应球体的半径。因为控释装置可能不是球形或对称的,所以3D结构的2D投影基于装置相对于观察者的方位而变化。对于给定的装置形状,可能存在与所有其他2D投影相比具有最短长度的2D投影覆盖区。控释装置可以穿过直径等于该最短长度的圆形开口。为了本公开的目的,控释装置的流体动力学半径被描述为最长长度尺寸的一半,并且相应地,膨胀状态直径等于最长长度尺寸。

[0056] 如本文所用,术语“弯曲半径”是指控释装置在保持弹性恢复而不发生塑性变形或损坏的情况下可以弯曲的最小半径。弯曲半径测量到弯曲的内部曲率。

[0057] 在示例性实施方案中,递送系统包括控释装置,该装置包括交联的甘油酯聚合物如聚(癸二酸甘油酯)(PGS)聚合物和控释化合物。如本文所用,PGS树脂组合物可包括由甘油和癸二酸制成的任何低聚物或聚合物。基于控释装置的优选性质,PGS树脂组合物可包括不同的甘油与癸二酸的化学计量比、不同分子量、不同支化度和不同多分散性。在示例性实施方案中,PGS树脂组合物通过水介导的合成工艺形成,例如2016年6月7日公告的美国专利No.9,359,472中所述,其通过引用并入本文。

[0058] PGS化学允许基于PGS的聚合物的甘油:癸二酸比率可以根据控释装置的期望性质在高癸二酸含量到高甘油含量的宽范围内选择。PGS树脂可包括1:0.25至1:2,或者1:0.5至1:1.5,或者1:0.75至1:1.25,或其间的任何值、范围或子范围的甘油:癸二酸的化学计量比。例如,调节甘油:癸二酸比率可以增强控释化合物的溶解度和/或渗透性。使用基于PGS的聚合物可以避免在常规口服剂型的制剂中经常包括溶解性和/或渗透性增强剂以改善胃肠道生物利用度。

[0059] PGS是可交联以形成弹性体,并且是生物相容的且可生物降解的,减少炎症,促进愈合,并且具有抗微生物特性,所有这些使其可用于本文所述的应用。

[0060] 在一个实施方案中,PGS或其它甘油酯聚合物是交联的,例如聚(癸二酸甘油酯)氨基甲酸乙酯(PGSU),其中PGS通过氨基甲酸乙酯化学交联形成PGSU。交联也可以通过热固化、通过丙烯酸酯化学与PGS形成聚(癸二酸甘油酯)丙烯酸酯(PGSA)、通过光聚合化学或其

组合来进行。

[0061] 控释装置以收缩状态提供用于递送,并在目标位置膨胀至三维膨胀状态。

[0062] 在示例性实施方案中,一种形成递送系统的方法包括形成可膨胀至三维膨胀状态的控释装置。该方法进一步包括将控释装置以收缩状态限制在递送载体中以形成递送系统。

[0063] 在示例性实施方案中,治疗方法包括向有需要的患者口服给药根据示例性实施方案的递送系统。该递送系统包括提供处于收缩状态的控释装置,该装置在患者的胃中膨胀至三维膨胀状态。该控释装置通过三维膨胀状态的形状滞留在胃中。递送系统向患者提供直接的胃饲。患者可以是例如吞咽困难患者、早产儿、昏迷患者、手术受损患者或外伤患者。

[0064] 递送系统通过口服给药途径被吞咽,并且递送载体一旦进入胃中就迅速瓦解。一旦递送载体瓦解,控释装置就迅速弹开,并通过形状恢复效应膨胀至其原始形状。

[0065] 随着胃的酸性环境影响交联PGS的降解速率,控释装置通过表面侵蚀开始降解。控释装置的尺寸和形状也影响交联PGS的降解速率。在整个侵蚀过程中,控释化合物以受控方式释放。交联的PGS聚合物经历具有线性零级释放动力学的表面侵蚀。聚合物表面积可以是控制表面侵蚀驱动的药物释放的重要参数。交联PGS表面侵蚀允许控释装置保持大尺寸、完整和结构完整性,这与通过本体侵蚀降解的聚合物(如PLGA、PLA、PGA、PCL和聚乙二醇(PEG))相反,所有这些聚合物在降解过程中变得柔软和浆状。

[0066] 在示例性实施方案中,膨胀的控释装置的尺寸在最初和随着时间的推移都足够大,以停留并滞留在胃中至少一天或更长,例如两天、三天、四天、五天、六天、一周、多个周、一个月或至多多个月的预定时间,如果特定应用需要的话,通常但不一定少于六个月。在预定的时间长度后,控释装置最终变软并降解成许多小颗粒,但这种机械性能的损失更多的是突然下降,而不是像本体降解聚合物那样稳定下降。据信,降解曲线和机械强度曲线的结合至少部分归因于PGS弹性体所表现出的表面侵蚀,该弹性体既可以形成为热塑性弹性体,也可以形成为热固性弹性体。

[0067] 交联PGS的弹性体柔性还使其在身体运动、食物摄取、食物消化和食物通过肠的运动时,在胃中时对患者更舒适。还改善了患者的安全性,因为交联PGS减少了使用刚性聚合物制成的常规胃滞留装置时可能发生的堵塞或刺激或刺穿胃壁的风险。在交联PGS降解到控释装置可以离开胃的程度后,由于同样的原因,当其通过胃肠道时,颗粒和碎片的柔性对患者来说也更加舒适和安全。

[0068] 在示例性实施方案中,递送系统包括控释装置,该装置包括与控释化合物如活性成分、营养物、药物或治疗成分组合的交联PGS。控释化合物装载在交联PGS中。控释化合物可以通过在形成装置之前或期间与聚合物混合,或者通过化学连接到交联PGS来装载。

[0069] 在一些实施方案中,控释装置基本上由装载有一种或多种控释化合物的交联PGS组成。也就是说,在一些实施方案中,控释装置不包括任何非PGS基的次级聚合物组分。在一些实施方案中,控释装置包括整个均匀交联密度的交联PGS。当控释装置的聚合物部分完全是弹性PGSU时,整个控释装置是柔性的,可以通过扭曲、折叠、弯曲和/或盘绕来操作,以装入口服递送载体。

[0070] 在示例性实施方案中,控释装置通过将交联PGS和控释化合物注射成型为膨胀状态的形状来形成。控释装置在从递送载体释放后弹性回复到膨胀状态。



[0071] 如前面所讨论的,在一些实施方案中,交联PGS优选为PGSU。PGSU由PGS树脂和异氰酸酯交联形成。合适的异氰酸酯在结构上可以是脂肪族或芳香族的,并且可包括但不限于六亚甲基二异氰酸酯(HDI)、亚甲基二苯基二异氰酸酯(MDI)、甲苯二异氰酸酯(TDI)、异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)、亚甲基双(环己基异氰酸酯)(HMDI)、四甲基二甲苯二异氰酸酯(TMxDI)、脂肪族异氰酸酯、芳香族异氰酸酯、脂肪族-芳香族组合异氰酸酯和/或封端异氰酸酯。

[0072] 根据PGSU的交联密度,装载有控释化合物的PGSU的控释装置可以在数周到甚至一年以上的时间内实现稳定的控释。由于PGSU是表面侵蚀的,它能够保持其机械形式而不失去机械完整性的时间比本体侵蚀聚合物更长。PGSU还保持了优异的柔性,以及在至高80% w/w的控释化合物负载下的控释,并且能够弯曲一半并弹回,具有完全的弹性而没有可测的塑性变形。这种弹性回弹、表面侵蚀和高药物负载,加上负载的控释化合物在长时间内的稳定释放,使得PGSU成为本文所述递送系统的优选材料。即使控释装置的一部分降解成进入肠内的较小碎片,这些碎片对于患者来说比常规胃滞留装置的碎片更具柔性、更舒适和更安全地通过消化道和肠。

[0073] 根据一个方面,控释装置具有弯曲模量为1-30MPa,或者1-12MPa,并且在一些情况下小于10MPa的聚合物组分(如本文所用,弯曲模量通过三点弯曲来量化)。此外,包含载药聚合物的控释装置可以表现出比单独的聚合物组分更高的刚度,并且具有1-100MPa,或者1-50MPa,并且在一些情况下小于10MPa的挠曲模量。挠曲模量主要与组成有关,并可能受到制剂中药物负载和药物颗粒性质(如颗粒尺寸和形态)的显著影响。相比之下,弯曲半径取决于部件的组成和几何尺寸。在一个方面,弯曲半径小于5毫米(mm),或者小于4mm,并且在一些情况下小于3mm的控释装置可能是合适的。

[0074] 在示例性实施方案中,整个控释装置由装载有控释化合物的PGSU的单一组分组成,不需要壳或可生物降解的连接体。在示例性实施方案中,通过由PGS树脂起始材料注射成型为所需的形状、部件或装置来制造PGSU。在示例性实施方案中,控释装置在口服给药后提供体内控释。

[0075] PGSU可以配制成异氰酸酯与羟基的化学计量比为1:0.25至1:4、1:0.25至1:2、或者1:0.25至1:1.5、或者1:0.25至1:1.25或其间的任何值、范围或子范围。特别地,1:1至1:4、或者1:1至1:2、或者1:1至1:1.25的范围可能特别适合于赋予装置柔性,特别是即使在高药物负载下也提供合适的柔性。PGSU可由PGS树脂形成,根据其分子量、多分散性指数、反应过程、支化度、酸值、羟值和甘油与癸二酸的化学计量比进行选择,如2020年2月27日公布的美国专利申请公开No.2020/0061240中所述,其通过引用并入本文。

[0076] 用于产生交联PGS材料的PGS树脂起始材料可以具有高度支化的结构或者可以是更具线性的。PGS树脂可以用化学部分官能化,例如用于治疗剂的交联或结合。PGS树脂可以含有催化剂,例如以帮助交联或加速反应时间。PGS树脂可以含有加工助剂、增塑剂、溶剂、赋形剂、PGS低聚物、游离甘油或游离癸二酸以改善柔性。在一些实施方案中,PGS树脂起始材料是高度支化的,具有7-12范围内的多分散性指数,具有13,000-19,000Da范围内的分子量,具有1:1的甘油与癸二酸化学计量比,具有160-240范围内的羟值,或其组合。

[0077] 在一些实施方案中,PGS弹性体组合物包括不同的交联密度,这反过来可以增加生物降解时间、机械刚度、pH依赖性降解性和API释放动力学。

[0078] 在一些示例性实施方案中,控释装置可以用溶剂化或无溶剂状态的PGS树脂起始材料通过注射成型来制造。溶剂可包括但不限于丙酮、乙酸丙酯、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、氯仿、二氯甲烷、四氯化碳、甲醇、乙醇、丁醇或这些溶剂中的一种或多种的组合。以上列出的溶剂中,30%至90%或40%至80%w/w范围内的PGS溶液可适用于制造具有适当柔性的PGSU递送装置。优选的PGS溶液在40%至60%w/w范围内,丙酮:乙酸丙酯的比率为1:1w:w。在PGSU固化后,可以在后加工处理中蒸发溶剂,例如,在40℃和10torr下蒸发6天。蒸发速率和暴露在蒸发中的表面积也可能影响柔性。例如,在有限的空气界面上受控的、缓慢的蒸发速率可提供更具柔性的PGSU,而在大的空气界面上不受控制的、快速的蒸发速率可提供更具脆性的PGSU。

[0079] PGSU表现出最小的溶胀(例如约1-3%w/w,并且在一些情况下小于1%w/w),这在许多实施方案中优于更亲水的聚合物,如PLGA,其表现出更大的溶胀,是一种有助于降解过程的机制,并且继而使得该类聚合物不太适合于超长释放应用。

[0080] PGSU也是流体不可渗透的,这保护了装置横截面中心的活性药物有效载荷免受胃的恶劣酸性环境的影响。这对于敏感或不稳定的API有效载荷,如肽、蛋白质或其他生物制品,尤其有用。

[0081] 与在酸性条件下表现出显著自催化降解的PLGA相比,交联PGS组合物(如PGSU)在胃的酸性环境中也更能存活。与常规可生物降解聚酯例如PLGA和PCL相比,PGSU对酸性或碱性pH更稳定,这意味着PGSU在酸性或碱性pH下的降解更慢且更可控。因此,PGSU在酸性或碱性降解过程中保持机械完整性和形状设计的流体动力学半径,因为PGSU通过表面侵蚀降解,而不同于其他可生物降解的聚酯PLGA和PCL。

[0082] 根据示例性实施方案的控释装置可以在室温和室温湿度下储存稳定至少一年,并且PGSU在这方面优于其它聚酯如PLGA。与其他聚酯相比,PGSU的吸湿性也是一种改进,类似于其最小的膨胀性。

[0083] 值得注意的是,在室温和室温湿度下储存稳定的PGSU交联制剂在肠胃外植入时,尤其是以厚的形状植入时降解非常缓慢。例如,在大鼠皮下模型中,观察到没有任何药物负载的圆柱形棒(直径为2-3mm,交联产生非常柔性的棒)在体外和体内3个月时仅显示约3%的质量损失。在大鼠皮下模型中,更高度交联、更硬的圆柱形棒(同样没有任何药物负载且直径为2-3mm)在体内8个月时显示出类似的最小质量损失。虽然这在一些应用中可能是有利的,但是对于一些胃滞留应用来说,这些降解时间可能比期望的要慢。可能需要胃滞留装置在胃中保留至少1周至多约12个月,或者至多约6个月,或者至多约3个月,或者至多约1个月,或者其间的任何范围或子范围。例如,可能有基于人的因素和使用情况评估的原因,不希望胃滞留装置在胃中停留多于6个月。因此,可能需要PGSU制剂在6个月内在胃中完全降解。

[0084] 加速PGSU降解的一种方法是使用较低交联的PGSU制剂。较低交联范围(例如异氰酸酯与羟基的化学计量比小于1:2,例如1:3、1:4、1:8、1:10或更低)在室温和室温湿度下可能不耐储存,并且当在环境条件下储存时,可植入产品可能变混浊和变硬。因此,简单地降低PGSU交联密度直到达到更快的降解速率可能是不实际的。然而,与中性pH相比,PGS热固性、PGSU和其他PGS基交联化学品在低和高pH条件下降解更快。已经证明,具有耐储存交联的PGSU制剂在类似于胃的酸性条件下以及类似于肠的碱性条件下也可以较快地降解。利

用这种pH敏感性,为否则在耐储存的交联PGSU中观察到的潜在的不期望的缓慢降解提供了解决方案。

[0085] 另一种加速PGSU降解的方法是增加PGSU的表面积,这将加速表面侵蚀。这可以通过在部署开始时和使用期间在胃中的停留的整个过程中设计和控制控释装置的形状、尺寸和/或孔隙率来实现。作为在PGSU中获得孔隙率的一种方法,可以包括不同形态和不同负载以及相应的不同互连程度的成孔剂。在配制和/或模塑过程中,可将水掺入PGS中,以获得多孔PGSU泡沫,因为水与异氰酸酯反应,产生气泡形式的二氧化碳。或者,在配制和/或模塑过程中,可以将气体夹带或引入PGS,以获得PGSU泡沫。或者,在配制和/或模塑过程中,可以将发泡剂或产气剂掺入PGS中,以获得具有开孔或闭孔结构的PGSU泡沫或海绵。开孔泡沫在遇到液体时会膨胀,而闭孔泡沫会抵抗压缩。PGSU可以被铸造成具有开孔结构、多面特征和/或薄壁的复杂形状,以获得增加的表面积。通过选择与PGSU壁厚相关的API粒径和形态,药物释放仍然可以持续,例如将粒径为1-10微米( $\mu\text{m}$ )的API装载到壁厚为100 $\mu\text{m}$ 的PGSU中。或者,除了或代替更慢降解的交联部分,如氨基甲酸乙酯键,还可以包括更快降解的交联单元,如酯键、离子络合物或其它。

[0086] 在示例性实施方案中,控释装置装载有控释化合物,该化合物可通过物理混合封装在PGS内。或者,PGS树脂组合物可以具有不同的功能部分,包括控释化合物,其可以包含在制剂中,或者在聚合物生产过程中通过共价连接到聚合物主链或端基而与PGS结合。

[0087] 合适的控释化合物可以包括但不限于营养掺杂剂/生物活性剂、API、生物剂、治疗剂、药物、疫苗、基因和细胞转移技术剂、小糖类(small sugars)、碳水化合物、胆固醇、脂质、维生素、矿物质、金属、营养补充剂、营养药物剂、造影剂、诊断剂、放射性剂、预防剂、疼痛控制剂、成瘾控制剂、植物或草药提取物或其组合。合适的API可以包括但不限于抗生素、抗病毒剂、抗氧化剂、抗炎药、非甾体抗炎药(NSAID)、阿片类药物、抗抑郁药、抗精神病药、胰岛素、激素、大麻二酚(CBD)、四氢大麻酚(THC)、小分子、大分子、肽、蛋白质、酶、生长因子、核酸、小干扰核糖核酸(siRNA)、RNA干扰(RNAi)、微RNA、信使RNA(mRNA)、质粒、病毒载体、疫苗成分、灭活的病毒材料、抗原、免疫成分、佐剂、繁殖佐剂(breeding adjuvant)或抗原。

[0088] 交联PGS材料中使用的控释化合物的量可以根据多种因素而变化。相对于总的植入物重量,活性药物或其他控释化合物的总装载量可以为至多80%w/w。在一个方面,交联PGS的药物负载在5%至80%w/w的范围内。在一个方面,对于一些PGSU应用,20%至70%w/w负载,或者30%至60%w/w负载范围内的药物负载可能是优选的。以产生持续药物释放性能和适于胃滞留的柔性机械性能的量实现药物负载。其他交联PGS的化学物质可表现出不同的优选药物负载范围,仍预期可实现5%至80%w/w的药物负载范围。

[0089] 控释化合物的物理性质会影响装置的释放速率和柔性。控释化合物的粒径可以在1-100 $\mu\text{m}$ ,或者1-50 $\mu\text{m}$ ,或者小于10 $\mu\text{m}$ 的范围内,并且在一个方面在2-5 $\mu\text{m}$ 的范围内。控释化合物可以是结晶、半结晶或无定形形式。应当理解,控释化合物形态也可以影响装置的释放速率和柔性,并且针状药物颗粒可以形成不同于颗粒状药物颗粒的互连网络,这可影响高溶解性药物的释放速率。或者,以无定形形式装载在装置中的控释化合物可以加速水溶性差的药物的释放。控释化合物形态也可以影响柔性,因为药物在聚合物中充当填料,其改变应力分布和裂纹扩展。

[0090] 交联PGS和控释化合物的配制组合物形成为控释装置,该控释装置具有膨胀的三维形状但能够形成用于摄入的折叠(collapsed)状态。通常,能够装入横截面直径为9.5mm的胶囊的折叠状态和最小流体动力学半径为15mm(直径为30mm)或更大的膨胀状态适用于胃滞留应用。较小的尺寸可能适用于儿童,其中幽门括约肌生理学可能较小。不同的尺寸可能适用于不同物种的动物,其中胃肠生理学可能有很大差异。

[0091] 在一些示例性实施方案中,通过铸造和成型,优选通过注射成型,经由预先成型为期望的膨胀形状的管或其他模塑件,制成预定形状的控释装置。在一些实施方案中,注射成型是反应性注射成型。在其它实施方案中,控释装置可以由含有控释化合物的交联PGS弹性体的铸造片材切割或冲压而成。附加地或替代地,增材制造或减材制造方法也可向控释装置提供工程聚能装药设计优点。

[0092] 在一些示例性实施方案中,在装置形成过程中材料流入模具赋予装置柔性上的益处。更具体地,当药物和PGS树脂的配制混物流入模具时(当形成PGSU时,通常与异氰酸酯和催化剂一起),聚合物链可以随着流体流动的移动前沿取向。类似地,药物颗粒可以随着流体流动的移动前沿取向。聚合物链和/或药物颗粒的排列可以为最终装置提供更大的柔性。在比较通过多次循环将填充物挤出到环形模具中形成的PGSU环与通过单次挤出到管状模具中形成的PGSU棒时,已经观察到这一点。这两种形状和两种制造方法在其他方面由相同的载药制剂和相同的横截面尺寸组成,然而棒表现出更大的柔性。

[0093] 如此形成的弹性体材料形成了柔性控释装置,该装置的几何设计和材料性质使得其可压缩以提供通过小孔的递送,但也可膨胀,表现出形状恢复。因此,该装置在被折叠并容纳在用于递送到体腔的递送载体中,然后一旦停留在腔中,例如胃中,随后就从递送载体中释放出来之后弹回初始形成时的形态。在预定的延长时间段内,它恢复并保持其初始的大体积形状,以提供控释化合物的控释。在示例性实施方案中,柔性控释装置的回弹行为是稳定的并且在货架上储存至少一年后可恢复。

[0094] 虽然主要针对用作胃滞留装置的口服递送进行了描述,但应理解,示例性实施方案可以与替代的给药途径结合使用,所述给药途径可以包括但不限于肠胃外递送、阴道内递送、眼部递送或任何其它递送至空腔结构,包括但不限于泌尿生殖器、直肠、耳或鼻咽。

[0095] 在一些实施方案中,膨胀的控释装置18具有环的形状,如图2A和2B所示,它们分别示出了圆形和矩形环。膨胀的控释装置18的环可具有从环向外或向内延伸的臂22,类似于船的轮子或方向盘,分别如图2C和2D所示。

[0096] 在其他实施方案中,膨胀的控释装置18具有细长结构,例如图3A中所示的线圈、图3B中所示的棒或螺旋。在控释装置是细长结构的实施方案中,优选提供弯曲或盘绕的几何形状,因为直的结构可能在预定的停留时间之前结束于离开胃或其它腔的位置。

[0097] 处于膨胀状态的控释装置的其它合适形状可包括但不限于多肢或多叶装置,例如星形或星号,或具有大流体动力学半径,以帮助确保保持在它部署的腔内的任何其它形状。控释装置的形状可以是对称的或不对称的。

[0098] 在一些目前优选的实施方案中,膨胀的控释装置18具有环的形状。该环可以是如图2A至图2D所示的封闭的连续环,或者该环可以在沿其周长的一点处包含单个完全断裂,如图2E所示。该断裂可以是切口,使得两侧仍然彼此物理接触,或者可以包括断裂,该断裂包括沿着周长的缺失部分,该缺失部分至多为总周长的的大约一半,典型地为总周长的三分

之一或更少,例如总周长的大约百分之二十或更少,并且在一些情况下为百分之十或百分之五或更少。在一些实施方式中,含有单个完全断裂的环可以有助于用于在递送载体内压缩受控释放装置的可折叠性,如随后更详细描述。环构造中的断裂可以有助于环一旦在目标腔内并从递送载体释放后更容易弹回其膨胀形状。

[0099] 膨胀的控释装置18可以具有环的形状,该环具有圆形横截面的环形形状,如图4A所示。在其他实施方案中,横截面形状是非圆形的,例如图4B所示的矩形横截面。具有矩形横截面形状的膨胀控释装置18,特别是具有高长宽比的那些,具有额外的优点:在部署过程中,随着聚合物的侵蚀,提供控释化合物的线性释放,因为表面积与环壁的厚度成线性关系,而不像圆形横截面随着其侵蚀尺寸更明显,因为表面积与环壁的半径成二次幂关系。矩形横截面的长宽比可以变化;在一些实施方案中,横截面可以是正方形的。在其他实施方案中,横截面的宽度26可以比厚度28大几倍,类似于宽橡胶带,以提供高长宽比。

[0100] 在一些实施方案中,环形式的膨胀控释装置18的横截面直径为0.5至4.5mm,例如圆形横截面的直径为2mm至4mm。在一些实施方案中,矩形横截面在厚度方向上为约0.75mm至2mm,在宽度方向上为约3mm至大约6mm,尽管更大和更小的横截面尺寸也是可以考虑的。具有更宽横截面的矩形横截面还可以进一步有助于柔性和实现更小的弯曲半径。可以调整特定应用的具体尺寸,以解决弯曲、应力分布和裂纹扩展。例如,圆形横截面可能比其他横截面形状更易弯曲,如弯曲过程中惯性矩和剪切应力的理论关系所证明的。图5A示出了环形式的膨胀的控释装置18,其具有宽度大于厚度的矩形横截面,并且进一步示出了实施方案可以制造有一个或多个扭曲作为膨胀的几何构型的一部分,而与在递送系统生产过程中与插入胶囊相关的操作过程中施加的任何扭曲或折叠无关。

[0101] 在一些实施方案中,控释装置设计可包括角、点或平坦区域、扭曲或多孔区域,用于增强弯曲和折叠。图5B示出了环形式的,更具体地说,是星形的膨胀的控释装置18。虽然示出了四个点,但是应当理解,星形可以包括任何数量的点,例如五个、六个或更多个点,其中的任何一个点都可以在一个或多个内角和外部点处折叠,以呈现折叠状态,与将棒或更长的段弯曲整个180度相比,在弯曲点处具有减小的角度应变。这些点的内角30可以在约10至45度的范围内,例如约25度,并且对于每个点可以相同或不同,而臂之间的外角32可以取决于臂的数量,但是可以在例如约75度至约145度的范围内,并且该角度在控释的臂之间也可以相同或不同。例如,四角星可以具有约115度的外角32,五角星可以具有约92度的外角32,而六角星可以具有约80度的外角32。

[0102] 因为示例性实施方案可以注射成型,所以可以形成多种形状。因此,虽然所示出和描述的主要是具有开放中心的基本平坦的控释装置,但应理解,也可采用具有连续固体表面的构造,条件是装置仍可被压缩以装入递送载体中,并在达到目标位置后经由弹性恢复回到其膨胀的构造。图5C示出了可以卷成管的平板形式的膨胀的控释装置18,而图5D示出了一个四面体,与将直的棒弯曲整个180度相比,在弯曲点处具有减小的角度应变。另外,其他具有角度的形状,如矩形、平行四边形、多边形、四面体、星形、之字形、十字形或手风琴形都可以使用,以及包括一个或多个前面提到的形状作为子区域的较大的复杂设计。

[0103] 除了改变横截面形状和膨胀状态的形状之外,还可以通过改变控释装置的横截面厚度来调节弯曲半径以用于特定的应用。对于某些制剂和形状,处于膨胀状态的装置横截面厚度与处于折叠状态的最窄整体尺寸的比率应当落在1:5至1:9,或者1:2至1:5,或者1:

7.5至1:20,或者在1:1至1:95的范围内,以便获得最佳的折叠并安装在胶囊或其他容纳系统中的能力。例如,在能够折叠以安装在直径尺寸为9.5mm的000型胶囊中的装置中,装置在膨胀状态下的横截面厚度可以是1.0至1.9mm,或者1.9至4.75mm,或者0.5至1.3mm,或者0.1至9.5mm。在PGSU是具有开孔或闭孔结构的泡沫的实施方案中,装置尺寸可以大于胶囊尺寸,但是PGSU结构能够被弹性压缩以装入内部。

[0104] 在一些实施方案中,控释装置包括含有不同控释化合物和/或不同交联密度的交联PGS的不同部分,如图6所示,膨胀的控释装置18的环具有第一部分40和第二部分42。在这样的实施方案中,控释装置提供双重递送,例如避孕剂和抗-HIV预防剂或活性成分的其它组合的双重递送,该活性成分可以具有不同的溶解度并且需要不同的释放动力学,并且因此受益于以不同速率递送的不同聚合物基质。两种不同的控释化合物可以是相同或不同的负载。

[0105] 这些不同的部分40、42可以在注射成型过程中以单个工艺中制造,例如,在填充模具时将进料料流从第一种控释化合物制剂转换为第二种控释化合物制剂。这种设计自由度在使用热塑性制造技术如热熔挤出时是无法实现的,因为控释化合物在混合和长丝挤出的上游被装入料筒,并且没有能力在挤出过程中切换不同的控释化合物。

[0106] 在一些实施方案中,部分40、42是相同的PGSU聚合物,但具有不同的交联密度。这些部分可在注射成型过程中以单个工艺制造,例如通过在反应注射成型期间改变多元醇和异氰酸酯组分的混合比。

[0107] 在一些实施方案中,在填充模具的中间过程中调节混合比率,从而允许不同PGSU交联的区域。不同的PGSU交联允许不同的释放速率和不同的柔性。PGSU可以在从高度柔性到稍微刚性的范围内交联。在一些实施方案中,控释装置因此在交联PGS中包括交联梯度,从而提供降解梯度,使该控释装置的一端首先释放控释化合物,并进一步提供更好的尺寸控制。

[0108] 在一些实施方案中,部分40、42是具有相同或不同交联密度的相同PGSU聚合物,但含有不同的药物负载的相同控释化合物。这些部分可在注射成型过程中以单个工艺制造,例如,通过改变提供控释化合物的进料料流。

[0109] 或者,两种不同的聚合物可以用于不同的部分。例如,在一些情况下,可能需要引入PGA或其他快速崩解聚合物,使一个环段或单个臂断裂,以更快地将药物输送到肠道,而该装置的较大部分留在胃中。在这些实施方案中,不同部分的制剂可以进一步调整,一部分基于胃的酸性pH降解,而另一部分基于肠的碱性pH降解。

[0110] 因此,在一些实施方案中,递送系统包括PGSU、任何基于PGS的聚合物或任何对pH敏感的聚合物作为组分,以实现沿胃肠道的时空释放,包括作为包衣或填料颗粒。当递送载体在口服药物递送中移动穿过人或动物的胃肠道时,这可提供更快的释放,例如24-48小时。

[0111] 在一些实施方案中,反应注射成型允许提供更复杂的几何形状和装置的包覆模塑,所述几何形状和装置包括由多于一种控释化合物-聚合物制剂制成的部件。

[0112] 可以进一步理解的是,除了组成之外,控释装置的尺寸也可以变化。如图7所示,膨胀的控释装置18包括具有厚的边46和薄的角48的矩形环,这可以有助于弯曲或压缩,同时仍然实现总的药物负载量,较厚的段用于增加药物有效负载,较薄的段用于增加可折叠性。

在这样的情况下,可能需要较薄的角48具有比壁更高的交联密度,以平衡整体降解曲线。较薄的段可以另外或替代地提供较短的降解或胃滞留时间。优选所有段都含有药物负载,尽管不同段中的药物负载水平可以不同。有助于可折叠性的较薄段可以具有与较厚段相同或不同的横截面形状。例如,角48的可折叠段在矩形横截面中的厚度可以是0.8至1.2mm,宽度可以是3至4mm,而边46的有效载荷最大化段在圆形横截面中的直径可以是4mm,同时整个装置的药物负载为40%至60%w/w。角48的可折叠段显示为长度短于边46的有效载荷最大化段。可折叠段被折叠,使得弯矩弯曲最薄的尺寸,允许最紧密的弯曲半径。

[0113] 在其它实施方案中,具有多臂几何形状(例如星号、星形或具有连接到环或其它核的多个悬垂臂(例如,图2C中所示的臂22)的其它几何形状)的装置可被配置成根据臂或连杆的尺寸和/或特定几何形状来释放单个臂。在这样的实施方案中,一个或多个臂可以基于连接臂的连接物(linkage)的降解而被选择性地释放,从而允许其穿过幽门括约肌,同时核和其它臂留在胃中。在一些实施方案中,臂装载有一种或多种控释化合物。在一些实施方案中,每个臂装载有相同的控释化合物。在一些实施方案中,每个臂装载有不同的控释化合物。

[0114] 在示例性实施方案中,可降解的连接物由表面侵蚀弹性体组成,允许连接物提供臂的定时释放以及折叠臂的柔性。在示例性实施方案中,连接物被模塑成连接到多个臂上的单个部件,其中用于某个臂的连接物具有较小的横截面积,导致该臂首先被完全侵蚀和释放。连接物可以包括控释化合物或不含控释化合物。连接物可以是与臂相同的制剂或不同的制剂。

[0115] 在又一方面,图8A示出了由两个实心胶囊形半部50、52组成的收缩控释装置16,其尺寸适于安装在递送载体14内,所述两个半部50、52通过连接器54例如整体的棒或片段连接。如图8B和图8C所示,每个半部50、52具有一个平面和一个半圆柱面,并且通过围绕一个或两个半胶囊50、52的外表面展开连接器54而像卷轴一样一起展开,从而形成膨胀的控释装置18。连接器54可以以最小程度地增加总尺寸的方式缠绕在外表面上,例如通过将连接器54的卷起的片定位在切口56中,使得两个半部50、52的外表面齐平。展开后,两个半胶囊50、52通过弹性恢复到它们最初分离的构造而在胃液中漂移分开,但仍然被连接器54的展开片栓系在一起。该实施方案可以完全填充递送载体14的内腔,最大化装置体积和药物有效载荷,同时最小化在折叠和膨胀构造之间转换所需的弯曲半径。

[0116] 当控释装置模塑成单个部件时,可以将一个或多个保护层(每个保护层的厚度可以不同)施加到连接物上,以保护每个连接物免受水解降解,从而允许在不同的特定时间释放某些臂。不同厚度的保护层也可以施加到臂本身,随着涂层的降解增加或延迟释放。当连接物或臂分别形成时,可以采用不同的PGS化学方法来实现不同的侵蚀速率,例如,改变起始PGS树脂的甘油:癸二酸比率,改变起始PGS树脂的分子量,改变热固性弹性体的交联密度,或改变热固性弹性体的固化化学。因此,可调的PGS化学允许非常通用的方法来形成交联PGS控释装置。

[0117] 在一些实施方案中,基于PGS的热固性部件被单独模塑,并且使用基于PGS的粘合剂作为粘结层彼此可焊接。在一些实施方案中,一种方法包括在注射成型期间在不同制剂之间切换进料料流以获得在离散区域中包含多个组成(formations)的装置。在一些实施方案中,模具的不同区域在固化之前填充有不同的化学物质,以增强不同区域之间的结合,而

不需要粘合剂。

[0118] 在一些实施方案中,PGS制剂或PGS交联分布包括对加速降解的酸性环境有响应的化学物质,例如酸不稳定的连接体如脞,其中预先选择脞:氨基甲酸乙酯的交联比以调节降解速率。在一些实施方案中,除了脞之外使用的或与脞结合使用的其它酸敏感交联剂和/或控释化合物系链(例如在低pH下解离的可裂解肽序列或化学键)用于缀合。

[0119] 还应理解,装置可以在形成之后被涂覆。在一些实施方案中,可在后处理中涂覆模塑部件,例如使用喷涂或浸涂来施加未负载的聚合物、药物负载的聚合物或其它控释化合物-聚合物制剂。在一些实施方案中,方法包括使用配备有双进料喷嘴的喷涂器用PGSU涂覆控释装置,其中涂覆溶液由有机溶剂中的1%至20%w/w的PGS溶液组成,并且涂覆溶液可以含有或不含溶解形式的控释化合物。在另一个实施方案中,使用浸涂法用PGSU涂覆控释装置,其中涂覆溶液由有机溶剂中5%至60%w/w的PGS溶液组成,并且涂覆溶液可以含有或不含有溶解或结晶形式的控释化合物。一种核-鞘(core-sheath)几何结构,其中PGSU鞘是无负载的,而核是药物负载的PGSU,减少了从核中的突释。这是因为不可渗透的PGSU涂层阻止了装载在核中的控释化合物与外部水性环境之间的接触,直到涂层部分或完全降解以允许药物通过和释放。一种核-鞘几何形状(其中鞘是控释化合物负载的)允许通过调节PGSU参数(例如交联、几何形状和涂层厚度)以不同速率(如果需要)双重递送不同的控释化合物,一种来自核组分,一种来自鞘组分。

[0120] 一旦形成,具有其预定膨胀形状的控释装置就被压缩以插入递送载体中,从而形成可被摄入或以其他方式运输到体内目标位置的递送系统。

[0121] 对于膨胀状态18下是环或圈形式的装置,该控释装置可以被压平或扭曲成收缩状态16的双螺旋,如图9所示。类似地,棒、螺旋或螺旋线可以弯曲或进一步盘绕成其收缩状态。图10示出了折叠的收缩控释装置16,对于具有宽度大于厚度的矩形横截面的环来说,这可能是特别有利的收缩状态16。应当理解,折叠和扭曲可以任选地结合使用,以实现收缩状态16。

[0122] 根据的控释装置的膨胀形态,收缩或压缩用于装载到递送载体中的装置的方法可以略有不同,以便成功装入胶囊而不破裂以形成递送系统。一些装置构造可经历扭曲或扭转运动进入收缩状态,而其它装置构造可经历折叠或弯曲运动进入收缩状态。其他装置构型可采用扭曲和折叠的组合。一些制剂和形状可能更适合于扭转力,而其他制剂和形状可能更适合于弯曲力。此外,经历扭曲压缩成收缩状态的控释装置在递送载体内时可施加轴向向外的力,而经历折叠的装置在递送载体内时可施加径向向外的力。控释装置施加到递送载体内部的力可能影响全封闭装置的在使用过程中的性能、稳定性和储存。

[0123] 例如,向外径向力可能优于轴向力,以保持胶囊的两半锁在一起并闭合,特别是在货架储存期间随着时间的推移。相反,向外的径向力可能导致胶囊随着时间的推移胶囊破裂的风险更高。所施加的力可以是制剂相关的和/或形状相关的。施加的力也可能影响长期稳定性,例如通过装置内部可能经历的残余应力,这可能导致不期望的效应,如应力松弛或蠕变。施加的力也可能影响装置在使用时展开后弹性回弹到形状有多好或有多快。

[0124] 在控释装置压缩后或期间,对收缩的控释装置进行处理,以将该装置暂时保持在压缩状态用于递送。再次参考图9和图10,在一些实施方案中,将收缩的控释装置16插入递送载体的第一胶囊半部60中,然后放置递送载体的另一胶囊半部62以封闭胶囊,将收缩的



控释装置16装载在其中以形成用于摄取的递送系统10。在胶囊半部60、62中的放置可以通过手动操作,或者可以使用类似于用于将粉末计量和分配到这样的胶囊中的自动化设备。

[0125] 用于控释装置的递送载体在递送至目标位置之前将控释装置维持在收缩或折叠状态,但允许控释装置在到达目标位置时快速转变为三维(3D)膨胀状态。合适的递送载体包括但不限于非明胶胶囊、硬壳明胶胶囊、软壳明胶胶囊(胶囊片(gelcap))、囊片、片剂、包衣、食物、饲料构建物(feed construct)或膜。在一个方面,000号硬壳明胶胶囊是成人优选的胶囊尺寸和类型,尽管更小的胶囊也是可能的,以允许更容易吞咽,例如00号或0号胶囊。应当理解,相应的控释装置可能需要更小以转而装入胶囊内。

[0126] 递送载体可以提供暂时延迟的、立即的、延长的、脉冲的(pulsatile)或超长效的释放。也就是说,除了通过控释装置实现释放之外,还可以将递送载体设计成在预定时间点自身暴露控释装置。如所指出的,对于在胃内部署的实施方案,时间可能更快,使得展开可以在递送载体从胃进入肠之前发生。

[0127] 递送载体可具有pH依赖性降解,以允许在酸性胃或碱性肠中崩解和定时释放。用于递送载体的合适组合物可以包括但不限于明胶、纤维素、Eudragit<sup>®</sup>聚合物(Evonik Röhm GmbH, Darmstadt, 德国)、淀粉、糖、PGS、PGSU、PGSA或PEG。递送载体还可以含有用于双重药物递送和不同释放动力学的控释化合物。

[0128] 在一些实施方案中,递送载体包括在常规口服剂型例如片剂、囊片、胶囊或胶囊片(软胶囊)上的基于PGS的涂层。可以选择这样的涂层以提供依赖于pH的降解和药物释放,用于针对胃肠道不同区域(例如胃、小肠或大肠)的pH条件定制的定时和靶向递送。例如,API可以针对小肠或大肠,要求装置在胃环境中存活,反之亦然。

[0129] 在示例性实施方案中,递送载体包括其施加到本体降解聚合物如PGA、PLA、PLGA、PCL或PEG上或其周围的PGS、PGSU或PGSA保护涂层、胶囊片、胶囊或包埋物,以延长其寿命并协助控释。该次级基于PGS的层可以装载或不装载控释化合物。

[0130] 在一些示例性实施方案中,一种方法包括直接在控释装置周围形成或铸造胶囊片(软胶囊),这可以利用常规的胶囊片成型和焊接制造工艺。在示例性实施方案中,将预成型的控释装置装配并放置在开面模具内,并且将液体倾倒或流过顶部以在该模具腔内形成胶囊片。

[0131] 在一些实施方案中,控释装置完全容纳在胶囊片的一半内,使得胶囊片的另一半不包含控释装置,并且使用热、压力或另一种形式的能量将两半熔合在一起以密封两半。在其他实施方案中,控释装置跨越胶囊片的两半,其中一半首先模塑。控释装置突出超过第一半,第二半围绕暴露的控释装置二次模塑。

[0132] 在示例性实施方案中,将预成型的控释装置装配并放置在封闭的两部分模具中,模具中有孔以流入或注入液体以形成胶囊片。通常,使用两条柔性材料带形成胶囊片,每条柔性材料带构成外壳的一半,液体材料填充到外壳中。在示例性实施方案中,将预成型的控释装置装配并放置在带上或壳内,然后两个带会合用于液体填充,随后用热和/或压力密封。在一些实施方案中,在液体填充步骤,将预成型的控释装置射入或推入带之间或进入两个半壳中。

[0133] 在示例性实施方案中,控释装置尚未固化,并且其通过在液体填充期间将控释液

体制剂注射到半个胶囊片壳中而形成。预成型的胶囊片壳内的内部结构可以充当模具来产生控释装置的形状,一旦胶囊片溶解,该形状就容易地弹开。

[0134] 在一些实施方案中,递送系统包括一种或多种纤维,其可以是控释装置或递送载体的一部分。纤维材料可以是可生物降解的或不可生物降解的。纤维可以装载或注入控释化合物或无控释化合物。纤维可以在中央核或多个关节处结合在一起。纤维可以被编织(woven)、针织或编结(braided)成纺织品结构。纺织品结构可以具有多种构造和孔结构。图11示出了作为膨胀的控释装置18的纤维网格的实例,其可以被压缩以插入递送载体中。

[0135] 在一些实施方案中,递送系统包括一种或多种纺织品,其可以是控释装置或递送载体的一部分。纺织品材料可以是可生物降解的或不可生物降解的。纺织品纤维或纱线可以负载或注入控释化合物或无控释化合物。

[0136] 在示例性实施方案中,控释装置包括可折叠(foldable)、可折叠(collapsible)、可扭曲或可压缩的纺织品几何结构,然后通过展开、解扭曲和/或扩展弹回。合适的二维(2D)和3D几何形状可以包括但不限于折纸2D和3D设计、Hoberman结构、Bucky球结构、具有增加表面积的花瓣的花形状、降落伞、伞、翅膀、星形、轮子、环、螺旋形、球形、圆锥形、椭圆形、圆盘形、多面3D形状、多面可压缩3D表面(如图12所示)、纺织品片、部件和/或支柱之间的可压缩间隔织物、具有可折叠翅膀(wings)的五角形锥体、具有不同刚度和/或厚度的片以帮助折叠和展开的多层纺织品片、或可折叠且可扩展的其它纺织品几何设计。

[0137] 在示例性实施方案中,控释装置包括具有成形和/或多叶横截面和/或延伸部分的纺织品纤维。参考图12,在一个实施方案中,提供了可压缩的三维纺织品膨胀的控释装置18,并且其可以在没有热成型的情况下产生。在该实施方案中,纺织品装置18为针织的双针床间隔织物,其具有由机器形成以具有高压缩特性的两个面70和一个连接层72。连接层72由弹性单丝或复丝纱线形成,其在结构上在每个面之间保持一定距离,从而在z维度上形成互锁层。在一些实施方案中,z方向连接层72被压缩,并且一旦释放,就机械地弹回成原始针织结构。在一些实施方案中,z方向开放空间填充有PGSU或另一种弹性体可压缩聚合物。z方向纱线使得实现控释装置达到收缩状态的可压缩性。

[0138] 纺织品装置18的外表面可以由变形的复丝纱线、绳绒线或结子绒线制成,使得纺织品的表面能够具有突出的软纤维,其用作胃内的粘膜粘合剂。

[0139] 在示例性实施方案中,控释装置包括由具有成形横截面的纤维制成的纺织品纱线,以通过毛细作用和溶胀来增强和控制芯吸,这是由于在纱线中包装在一起时成形纤维之间形成的空间,从而控制控释装置的流体吸收和随后的降解、表面侵蚀、溶胀和药物释放动力学。

[0140] 在一些实施方案中,控释装置包括由可生物降解的纤维形成的纺织品,例如由PGS、PGSU或PGSA弹性热固性塑料制成的纤维。在其他实施方案中,可生物降解纤维由PGSU核和藻酸盐鞘制成,其中可以存在藻酸盐,或者藻酸盐作为初始处理支持物但随后被去除。在其他实施方案中,控释装置包括由单独的纤维PGA、PLA、PLGA、PCL或PEG热塑性塑料制成的可生物降解的纤维和纺织品结构。在另一个实施方案中,纺织品结构由“复合”纱线设计,由此纱线纤维束混合并共挤出为单一纱线。这样的具有例如每根纱线56根原纤维的复合纱线被生产成具有包括快速、中期和长期降解曲线的纱线原纤维混合物。这样的一种或多种纱线为纺织品提供了暂时性和完整性的选择,包括快速和控释的整合。例如,复合56根长丝

纱线可具有PGS、PGA、PLA和PLGA的混合的聚合物长丝组合物,以在一段时间的控释中保持完整性,而不是设计具有多根独立纱线的纺织品来实现该结构。

[0141] 复合纱线可包括混合的可生物降解和不可降解的原纤维束。在示例性实施方案中,递送载体包括由聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)或聚丙烯(PP)热塑性塑料制成的不可生物降解的纤维和纺织品结构,其足够安全和柔性以通过胃肠道。复合纱线可以同时包括可降解和不可降解的聚合物原纤维。不可降解的聚合物可以是PP或聚乙烯(PE),类似于动物饲料中通常使用的聚合物填料。在示例性实施方案中,控释装置包括可生物降解和不可生物降解的纺织品成分(例如PP和PE)的组合,其可以例如在胃内分解成柔性纺织品碎片并最终通过肠。在示例性实施方案中,递送载体包括涂有PGS、PGSU或PGSA作为复合结构的热塑性纤维和纺织品结构。热塑性塑料可以通过例如非织造、织造、针织或编结形成三维纺织品结构。

[0142] 在示例性实施方案中,热塑性纺织品通过采用形状设定技术来驱动端部部件的形状转变。在示例性实施方案中,三维结构被热定型、热成型或焊接成更复杂和体积更大的几何形状,例如设置在锥形心轴或阶梯式几何心轴或其他模具形状上的形状。在示例性实施方案中,这些定形的纺织品结构被折叠成小尺寸,用于通过小开口递送,例如,用于通过导管插入,用于包装到口服胶囊中,或者用于通过小孔插入到用于生物处理的生物处理密闭容器中。在收缩后,一旦收缩力被移除,例如通过口服胶囊的崩解或引导导管的移除,部署的结构就弹回到其设定的形状。在示例性实施方案中,编结或针织结构在松弛状态下形成复杂的三维形状,并被压缩成递送系统,然后在部署后恢复到其功能形状。

[0143] 在一些实施方案中,递送系统包括缠结的PGSU纤维或长丝,其中一些纤维或长丝具有不同的交联密度和/或含有不同的控释化合物。纤维或长丝也可具有用于双重药物递送和可变释放动力学的核-鞘设计。除了常规的“Euclidian”圆柱形之外,纤维或长丝还可以具有独特的结构横截面几何形状,例如正方形、星号、加号、H形或多叶形,以获得不同的表面积和表面积与体积的比率,从而增加表面侵蚀控释化合物的释放。这些股可以是长的,并且可以折叠和包装成口服胶囊、胶囊片、囊片或片剂,使得它们一旦进入胃中就膨胀回长股,停留时间从数小时到数天或数周。

[0144] 在示例性实施方案中,递送载体包括聚合物涂覆的或聚合物填充的纺织品,通过刺激(例如,通过温度、pH、酶结合、水凝胶形成或其他刺激)来启动聚合物形状恢复,以产生形状保持性的三维基于纺织品的结构。

[0145] 在示例性实施方案中,控释装置包括基于热塑性塑料的纺织品结构,该纺织品结构例如通过热、激光、超声或射频(RF)被进一步切割成复杂形状,该复杂形状包括具有各种数量的附件和平滑边缘的多叶设计,用于优化停留附着。

[0146] 在示例性实施方案中,递送载体包括在PGS基或非PGS基纺织品上的PGS基涂层的复合结构。涂层可以负载或注入控释化合物或无控释化合物。

[0147] 在示例性实施方案中,递送系统包括如2020年2月11日公告的美国专利No. 10, 556, 217(其通过引用并入本文)中所述形成的基于PGS的颗粒。在示例性实施方案中,递送载体包括直径小于1mm的基于PGS的微球。在示例性实施方案中,递送载体包括直径小于1 $\mu$ m的基于PGS的纳米球。在示例性实施方案中,递送载体包括直径小于1mm的基于PGS的珠。这样的球体可以容纳在常规口服剂型中,或者可以是液体制剂。这样的球体可以具有不同程

度的交联、依赖于pH的降解和药物释放,用于定时递送到胃肠道的不同区域,例如胃、小肠的不同区域和大肠的不同区域。

[0148] 在一些实施方案中,递送系统包括涂覆有聚合物的PGSU或任何其它基于PGS的微球或珠,用于可调节的释放曲线和降解速率。涂层可以包括但不限于PGS、PGSU、壳聚糖、透明质酸、葡聚糖或 Eudragit<sup>®</sup> 聚合物 (Evonik Röhm GmbH, Darmstadt, 德国)。涂层可以含有或不含有控释化合物。涂覆方法可包括但不限于流化床涂覆、锅涂 (pan coating) 或喷涂。

[0149] 在一些示例性实施方案中,递送系统包括单独或与可膨胀的控释装置组合负载到胶囊中的PGSU或其他基于PGS的微球。从胶囊中释放后,微球可以漂浮在胃液中,增加胃滞留时间并允许控释化合物的控释。为了实现漂浮,可以制造具有一定程度的疏水性、表面张力或自聚集倾向的PGSU微球,使得微球在液-气界面聚集在一起形成漂浮筏。微球聚集体可以含有截留在微球之间的气体,其有助于漂浮。可以选择微球尺寸来帮助这种行为,例如,直径小于0.1mm的微球倾向于聚集并漂浮到水-空气界面。微球可以是完全均匀交联的,也可以是核壳结构交联的。控释化合物被装载到核、壳中,或均匀地在微球内。或者,为了实现漂浮,可以将PGSU微球制成中空或多孔的。空心微球的制造技术可包括但不限于乳液-溶剂扩散法、乳液-溶剂蒸发法、喷雾干燥法、沉淀法、相分离-凝聚法或滚圆法。控释化合物可以装载在微球的壳内。微球的壳可以具有不同的交联度、不同的厚度和不同的控释化合物负载量。

[0150] 在一些示例性实施方案中,微球或珠的合适递送载体可包括但不限于胶囊、片剂、包衣或水凝胶。递送载体可容纳不同尺寸、不同交联、含有不同的控释化合物、不同的药物负载量、不同的聚合物、完全交联的或核-壳微球的微球,以获得期望的释放曲线、降解速率和随后从胃肠道中的去除。

[0151] 在热成型或纺织品实施方案中使用的交联PGS可以是复合PGS,其包括基于PGS的低温研磨颗粒粉的填料,该填料可以固化到不同的交联度,例如2020年1月7日公告的美国专利No. 10,525,140中描述的,其通过引用并入本文。在一些实施方案中,一种方法包括产生PGSU复合材料,其中使用PGSU作为结合基质,将通过低温球磨产生的PGSU填料混合到PGSU装置中。填料和基质可以含有相同或不同的控释化合物。填料和基质可以含有相同或不同的交联密度。结合基质的降解速率控制复合材料分解成足够小以进入肠道的颗粒。在示例性实施方案中,通过例如相排斥粘弹性热滚圆化 (viscoelastic thermal sphericalization)、微波辐射或溶剂蚀刻工艺,将基于PGS的填料滚圆化为光滑微球。

[0152] 在一个实施方案中,递送载体包括与胃滞留装置共模塑的基于PGS的涂层、基于PGS的粉和基于PGS的球体。

[0153] 在示例性实施方案中,递送载体包括可溶蚀的PGS填料和/或基于PGS的球体,其包埋在可溶蚀的基于PGS的结合基质中,并在基质降解后释放。在示例性实施方案中,结合基质控制降解速率,从而控制复合材料的分解和PGS填料颗粒的释放,并因此允许进入肠道。

[0154] 在一些实施方案中,递送载体包括基于PGS的形式,其最初溶胀(而不是弹性地返回到膨胀状态)到足够大的尺寸以在胃中停留延长的时间量。在一些实施方案中,递送载体或控释装置包括PGSU或任何含有溶胀剂(例如PEG、藻酸盐或明胶)的基于PGS的聚合物。在一些实施方案中,一种方法在制造期间将孔引入聚合物中,以增强部署后的溶胀和吸水,例如通过包含成孔剂、发泡剂、气化剂,或通过发泡工艺。在这样的实施方案中,组合物在服用

后溶胀至足够大的尺寸以在胃中保留延长的时间。在一些实施方案中,溶胀的材料在其降解过程中保持机械完整性。在一些实施方案中,递送载体的可溶胀部分构成核-鞘设计中的核或鞘。在一些实施方案中,可溶胀部分以受控的速率递送控释化合物。

[0155] 一些实施方案还可以在片剂压缩制造过程中将PGS填料作为粉末掺入。在示例性实施方案中,弹性粉在片剂压制期间提供益处,包括但不限于可压缩性、粘合性或润滑性。弹性粉可以是松散的或与其他赋形剂混合。在示例性实施方案中,弹性粉用于动物饲料。PGS和API配制的微粒粉可以与食品和饲料压缩共加工或干混,使得PGS作为粘合剂或流动控制剂将原料饲料加工成最终形式。这样的掺入既作为粘合剂或流动剂,又作为包埋在进料颗粒结构中的控释聚合物。这样的压缩结构可以包括多种几何形状、时间消化曲线和掺入在体内结合或相互作用的前药组分的能力。PGS粉具有抗菌特性,可以延长动物饲料的保质期和使用寿命,为饲料提供抗污性,以确保动物健康。

[0156] 在示例性实施方案中,控释装置包括基于PGS的珠、微球或纳米球,其容纳在用于口服的片剂、囊片、橡皮糖、胶囊或胶囊片中,并且一旦进入胃中就自聚集。在一些实施方案中,施加的涂层导致自聚集。在一些实施方案中,例如通过配制多糖,例如黄原胶、阿拉伯树胶、明胶或藻酸盐而施加的涂层在润湿时可能变粘。在一些实施方案中,表面化学和/或表面粗糙度导致聚集,例如,与其他珠、微球或纳米球形成强氢键的表面。在一些实施方案中,聚集是pH依赖性的。在一些实施方案中,聚集由亲水-疏水排斥驱动。在一些实施方案中,聚集由咀嚼过程中唾液中的酶触发。在一些实施方案中,聚集由释放的bloomed添加剂、甘油、癸二酸或PGS低聚物触发。在一些实施方案中,聚集的材料在降解过程中具有机械完整性。

[0157] 在示例性实施方案中,控释装置包括3D结构形式(例如环、星、轮子、线圈、球、珠、微球、纳米球或容纳在口服明胶胶囊中的其它前述形状)的基于PGS的水凝胶。在示例性实施方案中,水凝胶在服用后溶胀至足够大的尺寸以在胃中保留延长的时间量。可选地,或结合地,递送载体可聚集成溶胀块以提供滞留。在一些实施方案中,溶胀触发聚集。在一些实施方案中,溶胀是pH依赖性的。在一些实施方案中,溶胀由咀嚼过程中唾液中的酶触发。在一些实施方案中,溶胀释放引起聚集的bloomed添加剂、甘油、癸二酸或PGS低聚物。在一些实施方案中,溶胀的材料在降解过程中具有机械完整性。在一些实施方案中,递送载体的可溶胀部分构成核-鞘设计中的核或鞘。在一些实施方案中,可溶胀部分以受控的速率递送药物。

[0158] 在示例性实施方案中,这样的可溶胀设计可用于反刍动物,例如牛,其中食物团穿过四个胃并且被咀嚼两次。在瘤胃中加工后,食物进入网胃并在其中加工。然后,食物沿食道上行,进行第二次咀嚼,随后沿食道向下返回至瓣胃、皱胃,最后进入肠道。

[0159] 在一些实施方案中,可溶胀性质最初在瘤胃和网胃中提供额外的滞留,然后为第二次咀嚼提供显著增加的体积,其中材料被进一步分解成更小的部分以在瓣胃和皱胃中进一步释放。在一些实施方案中,咀嚼非溶胀的PGS结合基质并在停留在瘤胃和网胃期间递送药物,并且在第二次咀嚼时将先前保护的PGS微球暴露于水和胃液。在示例性实施方案中,暴露的PGS微球然后膨胀、聚集、溶胀和/或降解,具有或不具有胃滞留,将相同或不同的药物释放到瓣胃、皱胃和下游肠中。在一些实施方案中,一种方法包括将PGSU水凝胶和基于纤维素的材料分层,其中PGSU水凝胶装载有一种或多种控释化合物。在这样的实施方案中,反刍动物不止一次消化饲料,允许递送载体在多个消化循环过程中在不同的胃室中释放控释

化合物。在示例性实施方案中,递送载体被摄入和咀嚼并行进至瘤胃。在示例性实施方案中,基于纤维素的层在瘤胃和网胃中被消化,暴露出下一个PGSU水凝胶层,使其溶胀并释放其控释化合物,直到递送载体返回到口中。递送载体被再次咀嚼并行进至瓣胃,在此消化下一个纤维素层,并且该纤维素层下方的PGSU水凝胶暴露出来进行溶胀。在示例性实施方案中,反刍循环的次数由PGSU水凝胶和纤维素的层数控制。

[0160] 在示例性实施方案中,递送系统包括粘膜粘附设计,其中粘膜粘附性质提供了对控释装置的额外滞留。纺织品的几何形状可以包括绒头结构,例如丝绒或双针棒,其从中心被切开,作为胃粘膜的粘膜粘合剂。

[0161] 在示例性实施方案中,递送载体包括具有丝绒表面纹理的可食用纺织品设计,其中材料最初被咀嚼和摄入,并且丝绒表面粘附到瘤胃和网胃的组织衬里以增强滞留。然后在咀嚼的第二阶段,纺织品设计被分解成仍然具有粘膜粘附性的更小的组分,或者可选地,第二次咀嚼通过化学或机械手段显示新的粘膜粘附区域,从而在瓣胃和皱胃中仍有增强的滞留。

[0162] 在一些实施方案中,肠胃外递送包括在一段时间内(例如4-6周),从肠胃外空间中的递送载体中受控释放抗原,作为常规疫苗注射或压缩生物制剂的替代方案。在一些实施方案中,递送载体包括具有疏水成分如蜂蜡的制剂,以抵抗水侵蚀和/或控制水吸收和随后的水解降解、表面侵蚀和药物释放动力学。在一些实施方案中,递送载体包括负载控释化合物的PGSU和蜂蜡层交替的多层结构。在这样的实施方案中,第一PGSU层通过表面侵蚀降解并释放其药物有效载荷,但是下面的蜂蜡层提供疏水屏障,阻止水进入和水通向递送载体的剩余部分,因此提供药物释放的暂停或停滞。一段时间后,一旦蜂蜡分解,下一个控释化合物负载的PGSU层暴露出来,并开始释放其药物有效载荷,其可以是相同的或不同的控释化合物。因此,这样的递送载体实现了脉冲释放。在一些实施方案中,将递送载体置于肠胃外空间以递送疫苗和随后的疫苗增强剂,实现疫苗增强剂之间有时必需的多周间隔。

[0163] 递送系统为任何相关治疗领域提供控释,所述治疗领域例如感染、炎症、免疫炎症、关节炎、疼痛管理、阿片类药物依赖、人类免疫缺陷病毒(HIV)预防、HIV治疗、避孕、肿瘤学、痴呆、阿尔茨海默氏症、帕金森氏症、双相情感障碍、抑郁症、焦虑症、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、精神分裂症、精神病、勃起功能障碍、糖尿病、肥胖症、眼科、饮食补充、体重增加或肠道微生物健康。在大多数情况下,这些疾病可以通过口服给药来治疗。在一些情况下,这些疾病可能需要局部给药,例如眼内、宫内或阴道内递送。

[0164] 在示例性实施方案中,通过调节甘油:癸二酸比率,基于PGS的聚合物包括高癸二酸含量,用于糖尿病的治疗和维持。中链二羧酸在糖尿病营养、能量利用、代谢和治疗中是有前途的替代能量底物。口服递送二羧酸(如癸二酸)成功改善了II型糖尿病动物和人类的血糖控制,可能是通过增强胰岛素敏感性,并降低了肝脏糖异生和葡萄糖输出。此外,双相情感障碍是一种已知的II型糖尿病合并症,一种常见的治疗双相情感障碍的抗惊厥药物是脂肪酸丙戊酸。在一些实施方案中,递送载体包括增强、优化或支持癸二酸递送的PGS制剂。这样的装置可以可选地通过直接胃饲向婴儿或吞咽困难、无意识、受损或外伤患者提供癸二酸(和/或控释化合物)递送。

[0165] 在示例性实施方案中,递送载体提供控释以治疗胃肠疾病,例如短肠综合征、先天性巨结肠症或肠易激综合征。

[0166] 在示例性实施方案中,递送载体为人类和动物的避孕提供控释,例如,用于发情控制、生育管理、畜牧业或绝育。

[0167] 在其他实施方案中,柔性控释装置为离体生物处理产品提供控释。这样的应用可以包括生物处理密闭容器内的控释装置。生物处理密闭容器包括但不限于聚合物袋、血液和流体收集、储存和递送袋、生物反应器、生物反应器内衬袋、盒、间充质干细胞(MSC)扩增或分化系统、嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)扩增、活化、转导或转染系统或流通系统。容纳在这些生物处理密闭容器中的控释装置可以类似地受益于可压缩的、可通过小孔递送的、并且一旦进入生物处理密闭容器就可膨胀的设计和几何形状。大而膨胀的形状类似地防止了受控释放装置在生物处理过程中被冲走或过早地流过。

[0168] 生物处理密闭容器通常有多个采样端口、进气口、出气口、过滤器、止回阀、流体传输、连接器、配件、管道、Luer锁、盖子和塞子。在一些情况下,采样端口是引入控释装置的合适孔。这样的应用可以包括但不限于递送“常驻”生命周期或生物处理分阶段的工艺序列(process sequence),由此用于处理(例如活化或转导)的细胞不必从初始一次性生物处理容器(SUB)移出或转移到下游SUB以继续生物处理。例如,结合到可膨胀装置中的生物制剂和营养剂可以通过可压缩递送装置顺序地添加到SUB中,作为活性剂和营养成分的顺序逐步引入。

[0169] 在示例性实施方案中,用于递送载体的组合物包括PGS水凝胶制剂,例如包括合成聚合物如PEG,或天然聚合物如明胶、胶原、纤维蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖,或多糖如壳聚糖、藻酸盐、糖胺聚糖和/或透明质酸的水凝胶制剂。在示例性实施方案中,控释装置包括在300-500%w/w范围内的高度可溶胀的PGS水凝胶制剂。在示例性实施方案中,可溶胀性提供胃滞留作为形状回弹的替代。在一些实施方案中,组合物含有至少50%w/w的多臂的基于PEG的化合物,小于30%w/w的PGS,其中多元醇:二异氰酸酯的质量比为4:1至10:1。在一些实施方案中,异氰酸酯是六亚甲基二异氰酸酯(HDI)。

[0170] 在示例性实施方案中,用于控释装置的组合物包括具有较小二酸和多功能酸的制剂。优选地,这些酸与PGS共价结合,但是使用与有机酸混合的PGS与共价结合的PGS加合物粘合剂组合配制的组合物可能是有利的。这样的酸可以包括但不限于柠檬酸、己二酸、癸酸、硬脂酸、肉豆蔻酸或油酸。可以包括这些酸,例如以进一步交联PGS材料或在较短的时间内交联它,或提供在胃中更易水解的交联。

[0171] 在示例性实施方案中,用于控释装置的组合物包括具有不同催化剂的制剂,所述催化剂例如包括重金属(例如锡或铂)的那些,和包括酸(例如柠檬酸或酒石酸)和盐形式的酸的那些。这些催化剂可以在PGSU形成过程中使用,催化异氰酸酯和PGS树脂多元醇之间的反应。这些催化剂还可用于在PGS树脂的合成或PGS热固性材料的形成过程中加速PGS缩聚反应。这些催化剂还可用于其他PGS交联化学,产生不同的反应动力学和聚合物基质制剂。由于这些催化剂通常保留在最终固化的基于PGS的剂型中,因此选择的催化剂浓度应落在可接受的体内安全限度内。

[0172] 在示例性实施方案中,用于递送载体或控释装置的组合物包括用于递送气体(例如氧气、二氧化碳或氮气)的制剂。这样的气体可以以大气泡、微气泡或纳米气泡的形式包含在聚合物基质中。在这样的实施方案中,保持通过聚合物基质的气体不渗透性以将气体包含在内部,直到聚合物侵蚀并释放气穴。在其他实施方案中,聚合物装置存储在截留的相

同气体中,使得气体在装置的内部和外部处于平衡,并且减少了气体浸出的风险。在其他实施方案中,可以通过引入金属过氧化物(例如, $\text{CaO}_2$ 或 $\text{MgO}_2$ )来提供从聚合物产生的氧气。在一些实施方案中,使用碳酸氢盐制剂从递送载体或控释装置释放二氧化碳。

[0173] 当在生物容器或生物反应器中被递送到体内的细胞或组织时,这样气体可以是治疗性的或营养性的。氧气是一种强效的生化信号分子,也在生物体发育过程中调节基因。氧气递送可用于促进愈合、调节遗传途径、治疗缺氧或仅仅维持适当的氧气水平。相反,低氧张力在天然间充质干细胞(MSC)骨髓微环境中是重要的。与20-21%氧气的常氧条件相比,已知2-3%氧气的生理相关低氧条件诱导MSC增殖和可塑性。可以将淬灭、隔离、清除、吸收氧或与氧反应的气体或物质递送至MSC,无论是在天然体内小生境(niches)中还是在体外培养中,以降低氧气浓度并增强MSC治疗行为。这样的结合氧的物质一个示例是过渡金属,例如钴和铁。在一个实施方案中,该物质是嵌入交联PGS基质中的铂或钯纳米颗粒。某些二氧化碳水平,例如5%的二氧化碳,对于维持某些系统(例如生物反应器、生物防护或细胞培养物)中的细胞活力也是重要的。当水存在时,二氧化碳气体是PGSU反应的副产物,并在交联过程中被截留在PGSU网络中。有意添加的水允许递送二氧化碳或形成PGSU泡沫。

[0174] 类似地,清除或淬灭活性氧自由基并防止氧化应激的其它物质(例如抗氧化剂或酚)的递送也是可能的。

[0175] 在示例性实施方案中,用于控释装置的组合物包括基于PGS的制剂,其表现出抗微生物性能,例如通过提供对潮湿和不卫生环境的防污性,延长了动物饲料的保存期和使用寿命。

[0176] 在示例性实施方案中,用于递送载体的组合物包括具有不同亲水性或疏水性的PGS,不同亲水性或疏水性影响控释化合物与PGS的相容性、控释化合物混合并掺入PGS、在PGS内可实现的控释化合物负载水平、控释化合物从聚合物基质的释放以及PGS降解。不同的亲水性或疏水性也影响动物饲料的保存期和防污性。此外,不同类型的动物饲料需要不同程度的干燥或湿润,这可以通过平衡PGS制剂中的亲水性和疏水性作用来实现。

[0177] 在示例性实施方案中,递送系统包括基于PGS的可咀嚼橡皮糖。在示例性实施方案中,递送系统包括基于PGS的可吞咽橡皮糖。这样的橡皮糖产品可以替代现有的橡皮糖产品,例如用于维生素和矿物质的递送,但具有更高的负载量、在整个胃肠道中更慢的降解、pH靶向降解、向胃或肠的递送和/或延长的释放动力学。在另一个实施方案中,交联的PGS用作口香糖中的成分,以产生更容易消化且摄入更安全的口香糖。这样的口香糖可以具有高负载量的用于口服递送的成分,例如糖、甜味剂、薄荷醇、薄荷品种、调味剂和/或尼古丁。这样的口香糖可以提供延长的释放动力学和对唾液酶促降解的抗性。

[0178] 在示例性实施方案中,递送系统包括完全或部分使用增材制造来制造的形式。用于交联PGS的合适的增材制造方法可包括但不限于熔融沉积成型、选择性激光烧结、材料挤出、生物打印、立体光刻、数字光处理、数字光合成(连续液体界面生产)、喷墨印刷或材料喷射,这取决于化学、粘度和聚合动力学。在一些实施方案中,整个控释装置或递送系统通过增材制造来制造。在增材制造过程中更换打印头允许在打印过程中改变控释装置的制剂。例如,同一部件内的不同区域可以用不同交联密度的PGSU打印,和/或类似地用不同浓度的控释化合物打印。

[0179] 在一些实施方案中,双桶3D打印机在层挤出之前在喷嘴处将PGS控释化合物-催化



剂混合物与HDI组合。在一些实施方案中,3D打印机装备成通过双筒注射器和混合喷嘴尖端进行气动驱动挤出。在一些实施方案中,单筒3D打印机以比打印整个筒体积所需的时间更长的工作时间来引导PGSU制剂,例如对于10cc的注射器体积为20分钟。可以包括填料、溶剂和/或增塑剂以改变PGSU制剂粘度,并且控释化合物掺入也可影响流变性。PGSU的增材制造开辟了许多其他可能性,例如患者特异性可植入产品和设计,具有内部支杆和空隙的复杂几何形状,按需制造以减少稳定性测试负担和设备成本,以及具有多种控释化合物的共传递的多材料构造,所述多种控释化合物具有从调节的PGSU制剂中的不同的释放动力学。

[0180] 例如,可以通过增材制造来形成结构,以包括许多复杂或错综的翼状特征,从而增加表面积和柔性。

[0181] 实施例

[0182] 在以下实施例的上下文中进一步描述本发明,这些实施例以举例说明而非限制的方式给出。

[0183] 实施例1

[0184] 使用无溶剂PGS树脂(可从The Secant Group, LLC, Telford, PA获得的REGENEREZ®树脂)和HDI以3.5:1的PGS:HDI w:w比率通过反应注射成型制成单组分2mm直径PGSU棒。将PGS树脂和HDI与锡催化剂在真空下混合,然后将混合的材料注入模具中,在室温下固化。发现所得PGSU棒具有足够的柔性,用于弯曲以收缩状态插入硬壳明胶胶囊中。胶囊在pH为1.2、温度为23°C的模拟胃液(SGF)中崩解。该棒弹性恢复到其初始膨胀状态。

[0185] 实施例2

[0186] 使用与实施例1相同的树脂和HDI组合注塑成型单组分圆环。该环的直径为32mm,圆形横截面直径为2-mm,且具有足够的柔性以扭曲成双螺旋,用于插入硬壳000明胶胶囊中。胶囊在SGF中崩解,在这之后环膨胀回到其初始膨胀状态。

[0187] 实施例3

[0188] 以与实施例2相同的方式注射成型单组分圆环,除了制备直径为35mm、圆形横截面直径为3.5mm的圆环,并显示出足够的柔性以插入明胶胶囊中。

[0189] 实施例4

[0190] 以与实施例3相同的方式和尺寸制备环,除了添加额外的组分以提供负载有50% w/w非那宗的环。所得环仍然表现出足够的柔性以插入明胶胶囊中。

[0191] 实施例5

[0192] 以与实施例4相同的方式制造另一个环,但是圆形横截面直径为2.5mm。同样,该环表现出良好柔性用于插入明胶胶囊。

[0193] 实施例6

[0194] 通过将PGS树脂(REGENEREZ®树脂)在50:50w:w的丙酮:乙酸丙酯溶剂中的60%溶液和HDI以3.5:1的PGS:HDI w:w比率与非那宗一起注射成型来制造内角30为25°,外角32为115°的四角星(如图5B所示),以形成具有40%w/w非那宗的控释装置。星的横截面形状为正方形,边长为2mm。将星形控释装置折叠并插入000硬明胶胶囊中,置于SGF,在胶囊溶解后恢复至其初始的膨胀星形。

[0195] 实施例7

[0196] 使用与实施例6相同的制剂,在相同的非那宗负载量下,模塑出宽度为20mm、长度为40mm、厚度为0.8mm的薄片。将片卷成管并插入000硬明胶胶囊中并置于SGF中,在胶囊溶解后恢复到其初始膨胀片形式。

[0197] 实施例8

[0198] 将PGS树脂(REGENEREZ®树脂)在50:50w:w的丙酮:乙酸丙酯溶剂中的30%溶液和HDI以3.5:1的PGS:HDI w:w比率与微粉化乳糖结合用于模塑具有80%w/w乳糖的300- $\mu$ m直径的纤维。微粉化乳糖的粒径为 $d_{50} \leq 5 \mu\text{m}$ ,  $d_{90} \leq 10 \mu\text{m}$ 。

[0199] 实施例9

[0200] 制备了如图12所示的具有可折叠花瓣的星形/花形PET纺织品,其由通过双针床间隔织物连接的两个面组成,并被压缩成收缩状态以插入硬壳明胶胶囊。胶囊在酸性环境中崩解,并且纺织品膨胀回到其初始膨胀状态。纺织品的直径为30mm,厚度为4mm。

[0201] 实施例10

[0202] 在37°C的模拟胃液中的整个药物释放测试中,对装载有40%w/w咖啡因的单组分PGSU棒中的质量损失和控释化合物的释放进行量化。将两种不同PGS:HDI w:w比率(3.5:1(标称交联)和2:1(高交联))的无溶剂组合物混合,以产生两种不同的PGSU交联密度。在每种情况下,以与实施例1中所述相同的方式通过注射成型来制造棒,但是使用模具来生产横截面直径为3mm的棒。

[0203] 一周、两周、三周、四周和五周后测定累积质量损失和咖啡因释放。咖啡因释放数据如图13所示。

[0204] 获得扫描电子显微镜(SEM)图像,以示出在两种不同的PGSU交联密度下,咖啡因负载的单组分PGSU棒在初始状态下和在SGF至多5周后的整个药物释放试验中的表面降解。图14示出了高交联棒在SGF中在37°C下0、1和5周后的SEM图像。

[0205] 实施例11

[0206] 使用溶剂化和无溶剂的3.5:1的PGS:HDI w:w组合物注射成型横截面直径为3mm的PGSU棒,以评估在酸性(胃)和碱性(肠)环境中随时间的质量损失。如前所述,SGF用于酸性环境,而pH为11.44的三乙胺溶液用于碱性环境。将每种流体加热到70°C以加速降解速度。

[0207] 图15A和图15B分别是在酸性和碱性环境中1周和3周后观察到的表面侵蚀的SEM。图16A和图16B分别图示了酸性和碱性环境中随时间的质量损失,所有实施例都显示了第5周和第7周之间的100%质量损失(即完全侵蚀)。

[0208] 实施例12

[0209] 以实施例1所述的方式制备横截面直径为3mm的单组分PGSU棒,但是装载有2'-脱氧腺苷作为模型药物。使用无溶剂的组合物将50%或60%w/w的药物装载到棒中。然后将两种装载量的棒置于37°C的SGF。测定了随时间的累积释放,如图17所示,并证明交联的PGS(如PGSU)可在高酸性胃条件下持续释放高度可溶的药物,而不损害控释性能或机械完整性。

[0210] 图18显示了在第0天、第1天、第7天和第22天,50%w/w装载量的棒根据时间变化的SEM图像。通过边缘留下的孔隙,可以在外围周围观察到高度可溶性药物的轻微扩散环。外围表面积的增加加速了表面侵蚀。当PGSU与高负载的可溶性药物时一起配制时,扩散和侵蚀同时发生,导致直径减小,然后在药物有效载荷耗尽后不久PGSU最终完全降解。

[0211] 实施例13-18

[0212] 使用溶剂化和无溶剂的使用HDI作为交联剂的不同交联密度和不同的活性成分装载量的组合物注射成型圆形横截面直径为3mm的PGSU棒。根据ASTM D790,使用三点弯曲试验测量了每种材料的弯曲模量。各自的组成示于表1,结果反映在图19所示的图表中。

[0213] 表1:PGSU棒组合物

实施例	溶剂状态	PGS:HDI (w:w)	活性-类型/量
13	无溶剂	3.5:1	40%w/w 2'-脱氧腺苷
14	60%PGS溶液	3.5:1	40%w/w 2'-脱氧腺苷
15	无溶剂	3.5:1	30%w/w 2'-脱氧腺苷
16	60%PGS溶液	4:1	50%w/w 2'-脱氧腺苷
17	60%PGS溶液	4.5:1	40%w/w咖啡因
18	60%PGS溶液	3.5:1	40%w/w非那宗

[0215] 实施例19

[0216] 使用3.5:1的PGS:HDI w:w比率和50%w/w的非那宗负载量的无溶剂组合物注射成型流体动力学半径为17.5mm(直径为35mm)、矩形横截面高度为9mm、厚度为2mm的PGSU环。发现所得的药物负载的PGSU环具有足够的柔性,以弯曲用于以收缩状态插入硬壳明胶胶囊中。

[0217] 实施例20

[0218] 使用60%w/w PGS溶液和HDI以3.5:1的PGS:HDI w:w比率与40%w/w的非那宗负载量一起的溶剂化组合物注射成型流体动力学半径为22.5mm(直径为45mm)、矩形横截面高度为9mm、厚度为1.2mm的PGSU环。发现所得负载的PGSU环具有足够的柔性,以弯曲用于以收缩状态插入硬壳明胶胶囊中。

[0219] 除了在实施例中或者另有说明,所有表示数量的数字应理解为在所有情况下由术语“约”修饰,是指在所示数字的10%以内(例如,“约10%”是指9%至11%，“约2%”是指1.8%至2.2%)。

[0220] 本文给出的所有范围和量旨在包括使用任何公开的点作为端点的子范围和量。因此,“1%至10%,例如2%至8%,例如3%至5%”的范围旨在涵盖“1%至8%”、“1%至5%”、“2%至10%”等范围。所有数字、量、范围等均旨在由术语“约”修饰,无论是否如此明确说明。类似地,给出的“约1%至10%”的范围旨在用术语“约”来修饰1%和10%的端点。

[0221] 所有上述参考文献通过引用并入本文。

[0222] 尽管已经参考一个或多个示例性实施方案描述了本发明,但是本领域技术人员将理解,在不脱离本发明的范围的情况下,可以进行各种改变并且可以用等同物代替其元件。另外,在不脱离本发明的实质范围的情况下,可以做出许多改进以使特定情况或材料适应本发明的教导。因此,本发明不限于作为预期用于实施本发明的最佳方式而公开的特定实施方案,而是本发明将包括落入所附权利要求范围内的所有实施方案。另外,在详细说明中标识的所有数值应被解释为精确值和近似值都被明确标识。

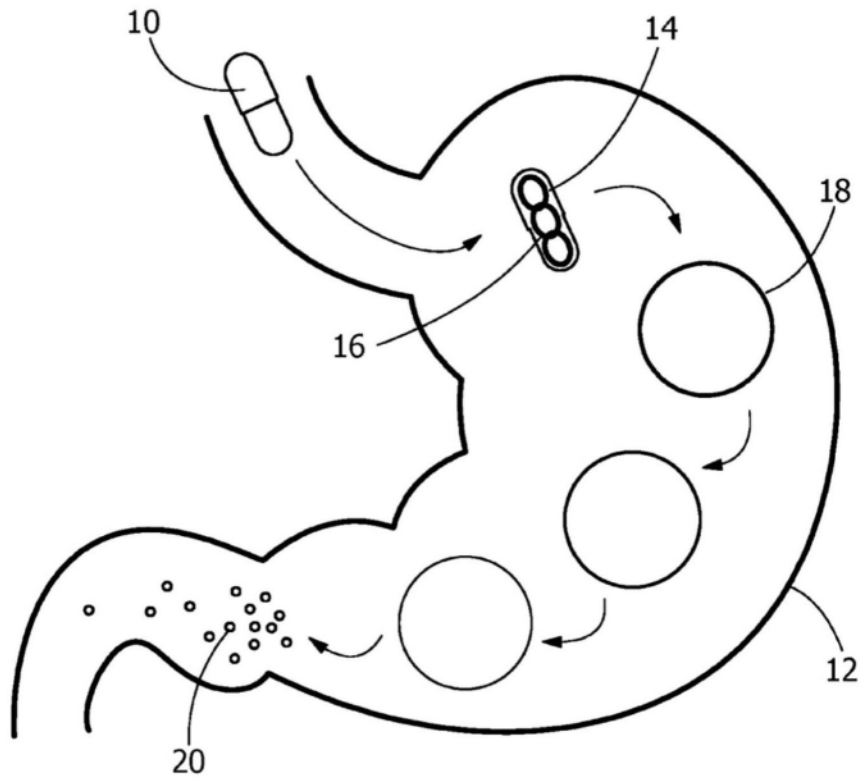


图1

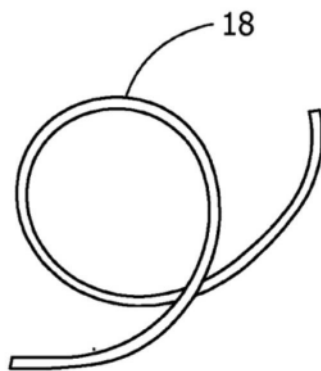


图3A



图3B

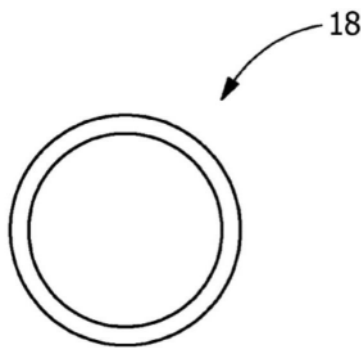


图2A

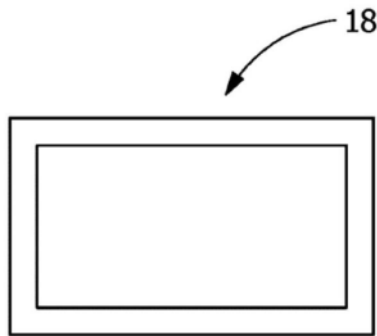


图2B

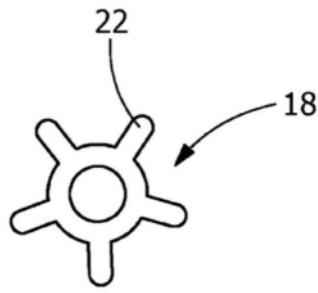


图2C

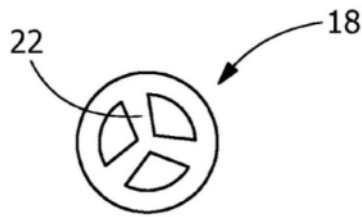


图2D

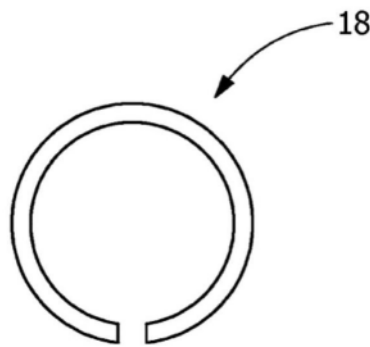


图2E

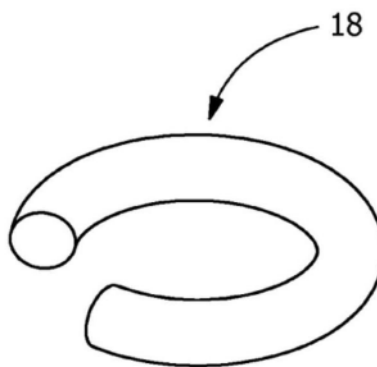


图4A

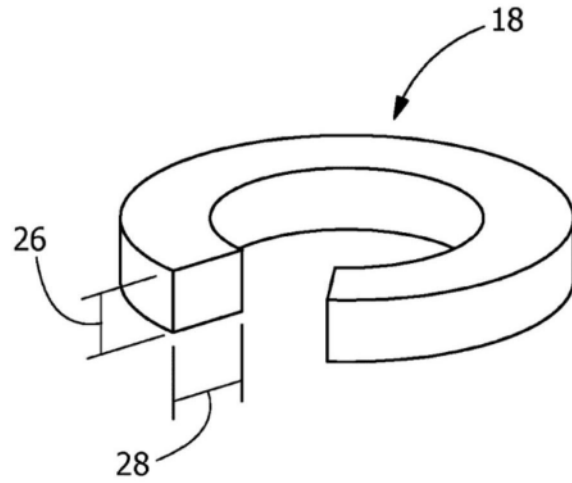


图4B

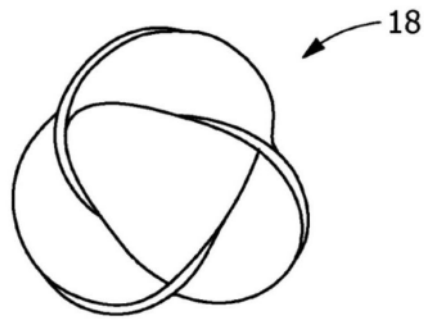


图5A

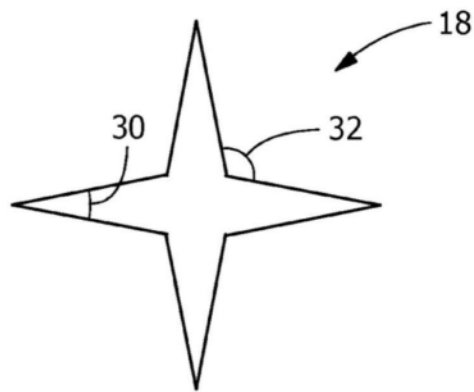


图5B

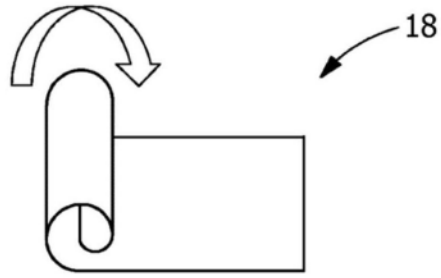


图5C

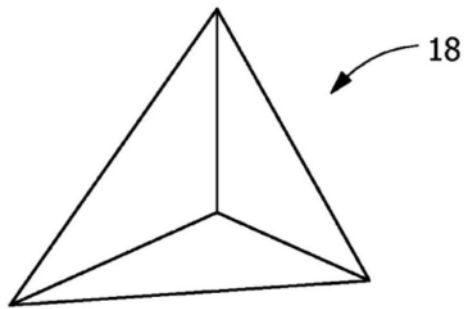


图5D

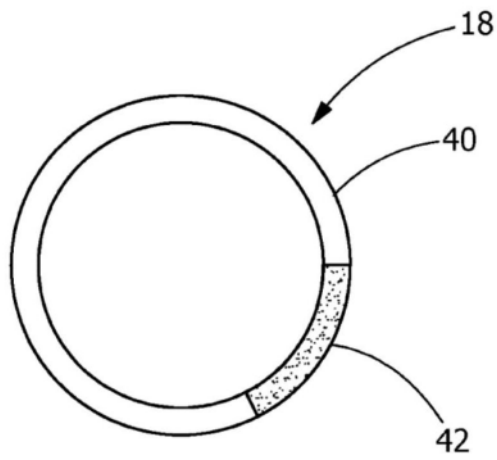


图6



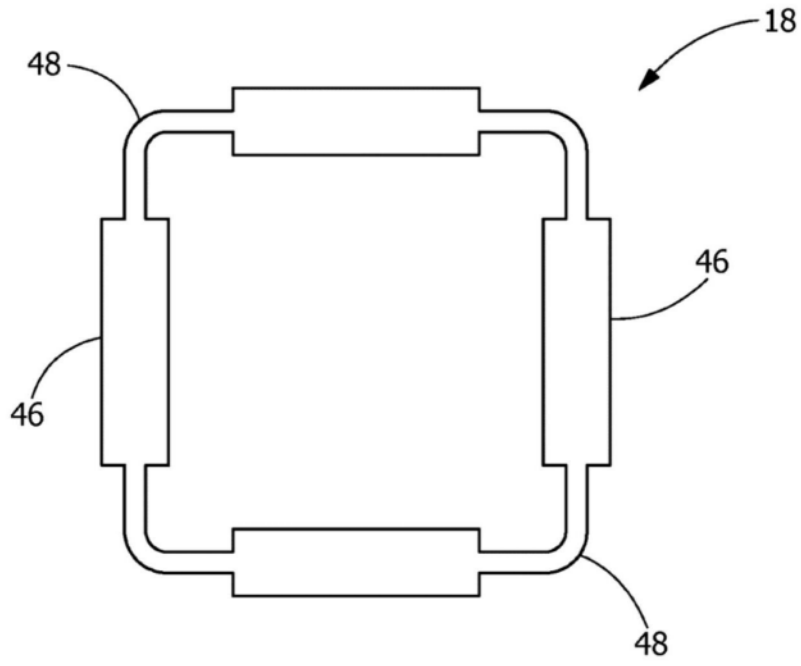


图7

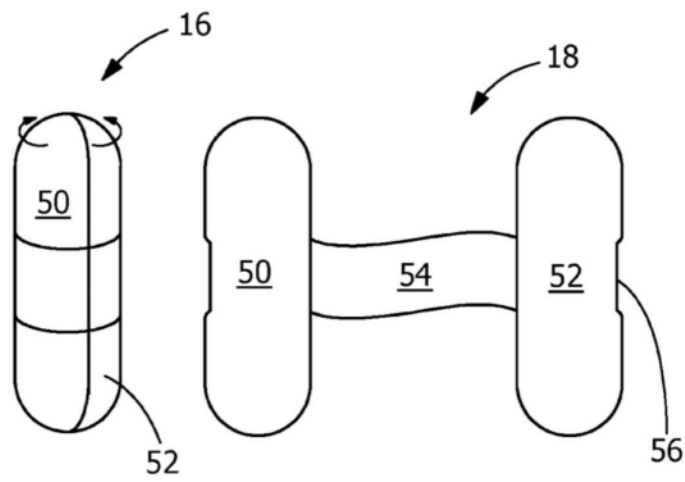


图 8A

图 8B

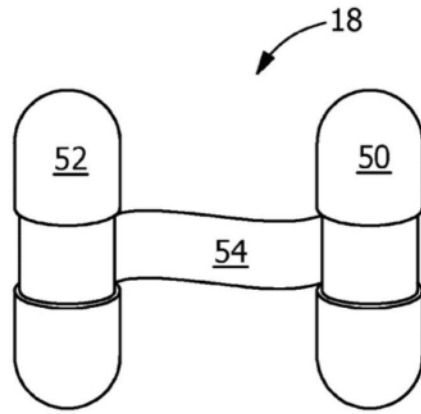


图8C

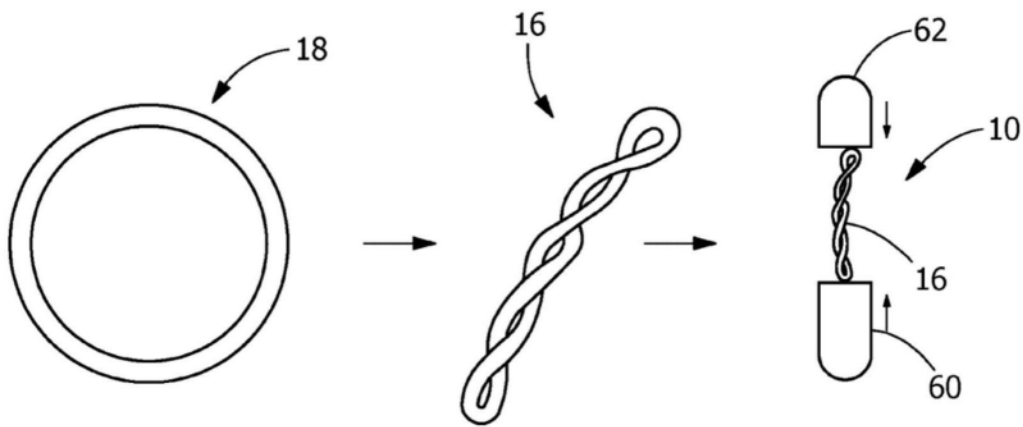


图9

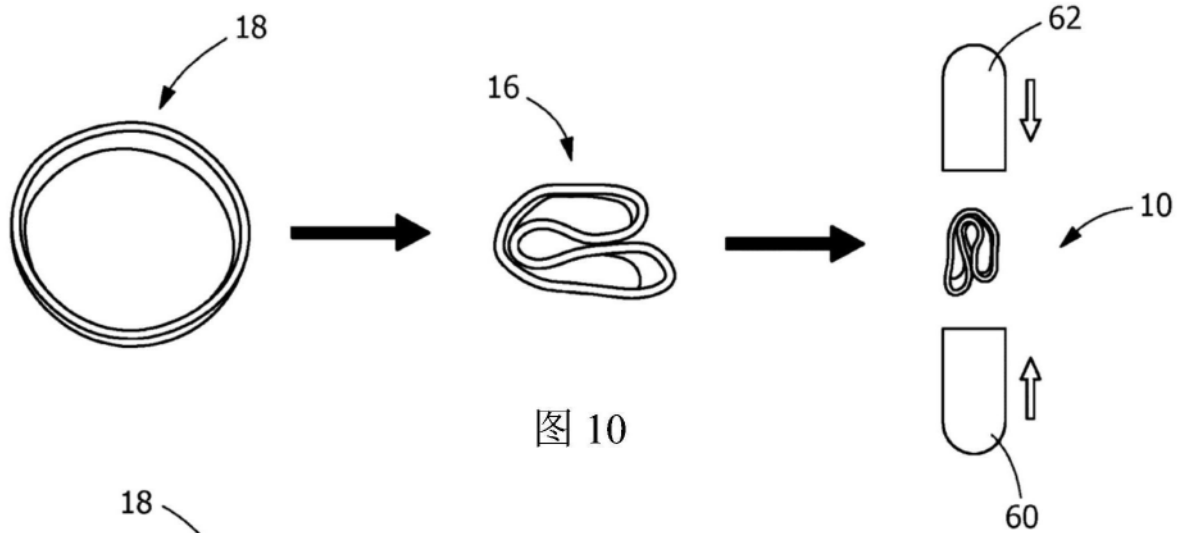


图 10

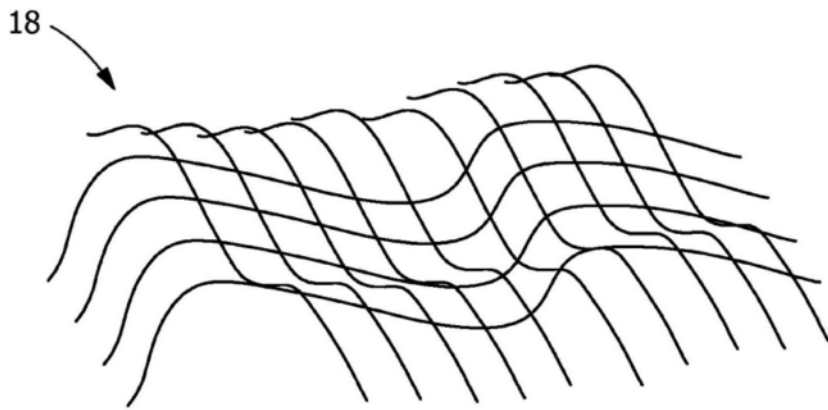


图 11

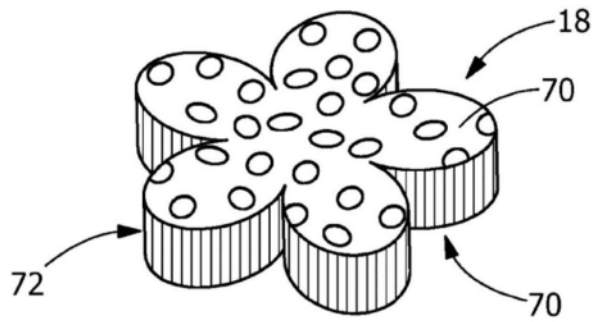


图12

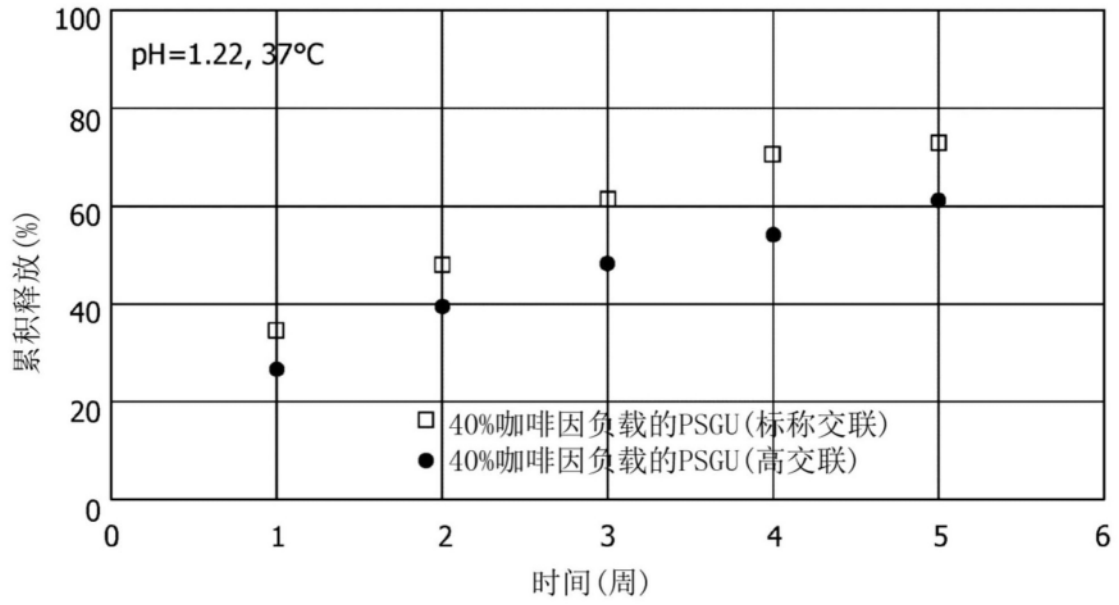


图13

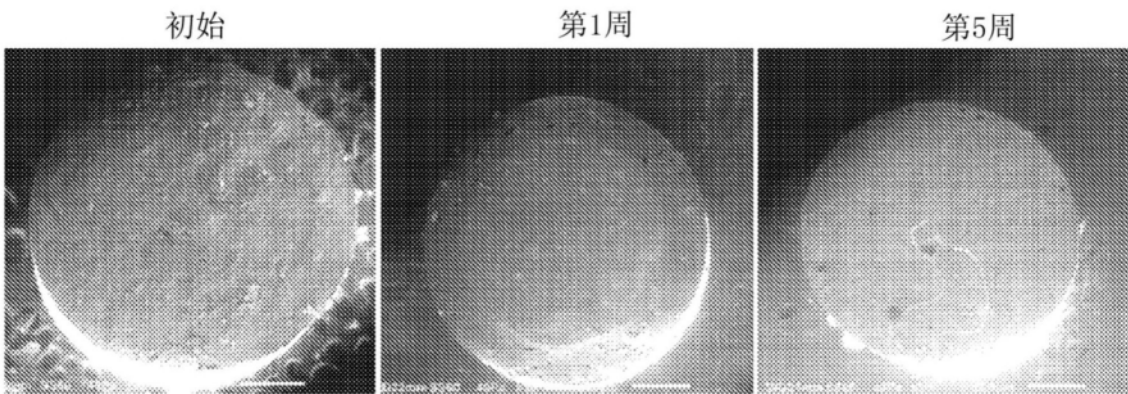


图14

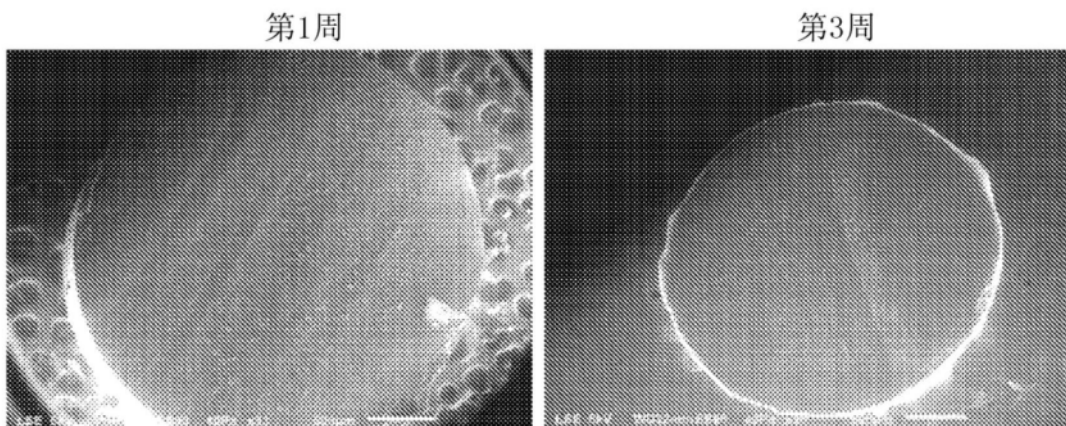


图15A

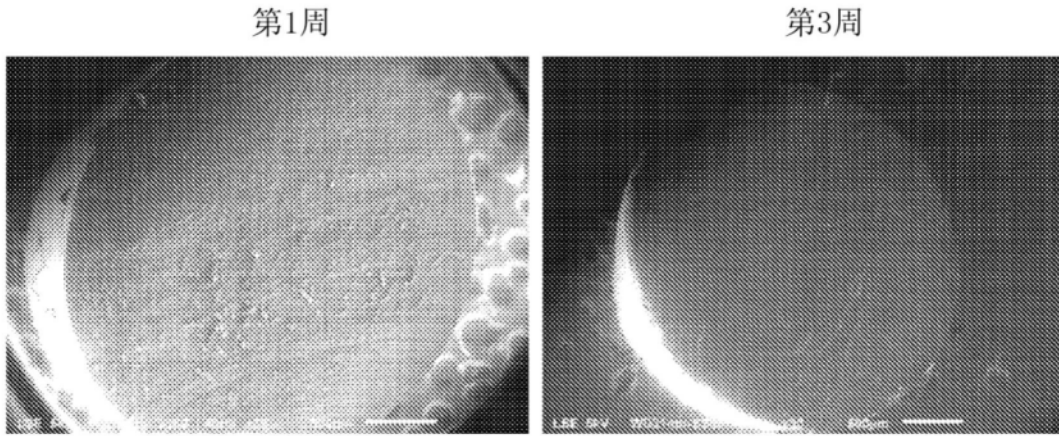


图15B

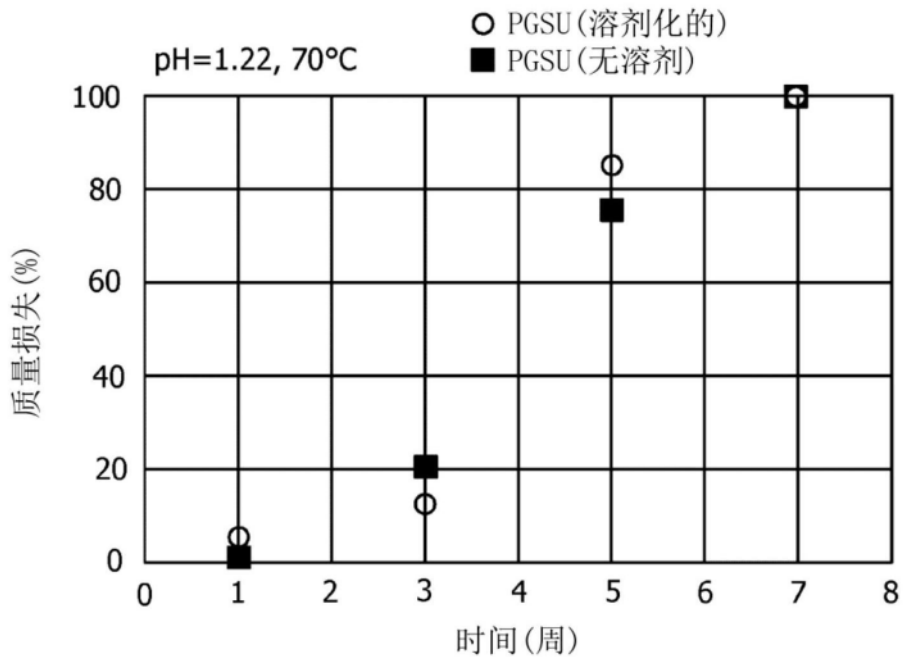


图16A

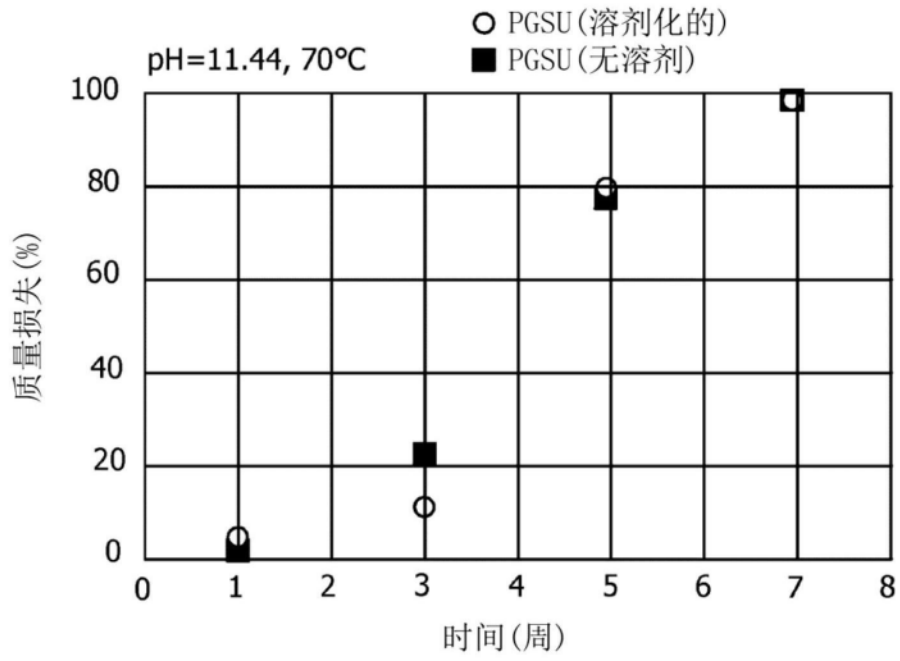


图16B

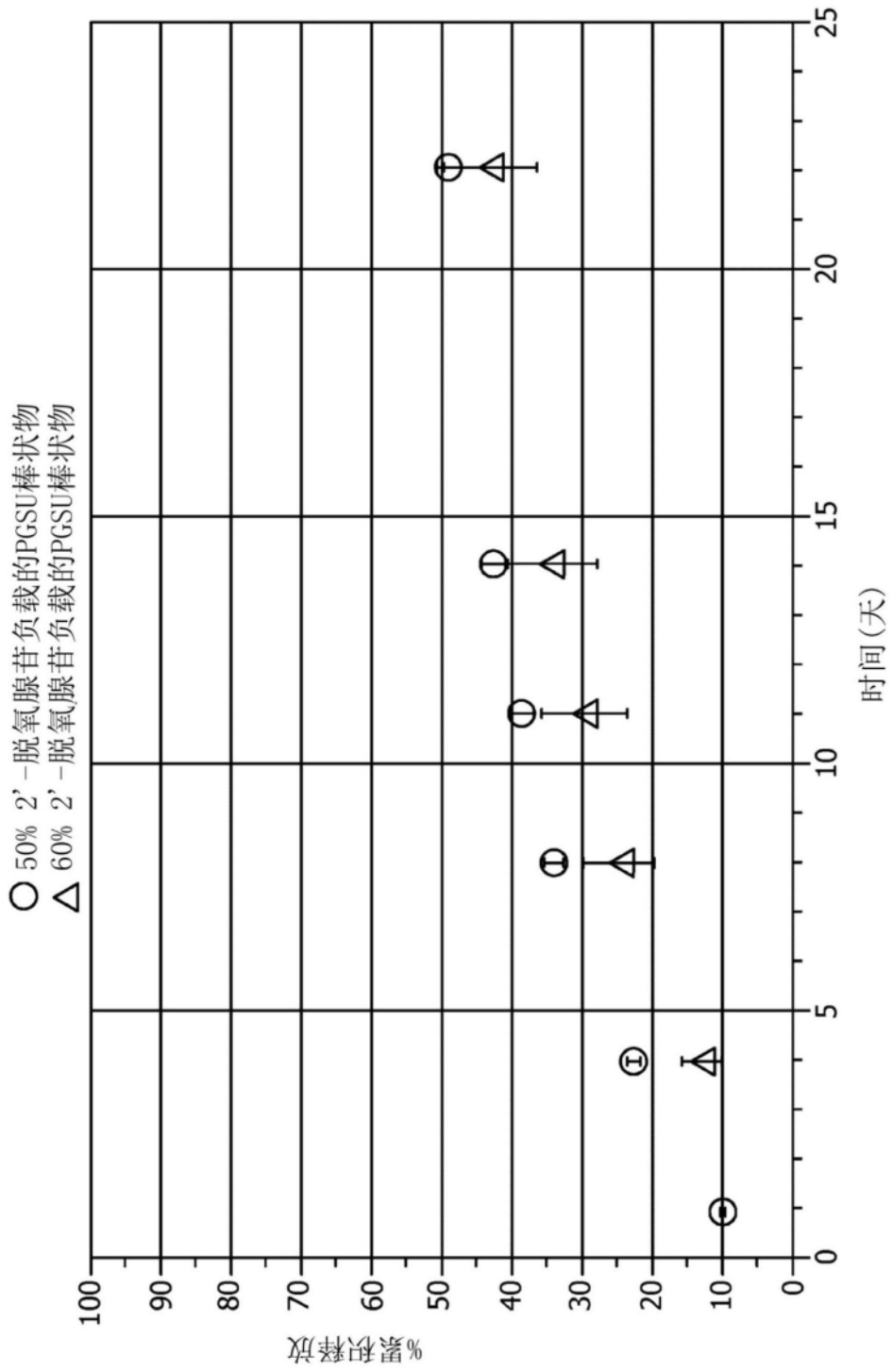


图17

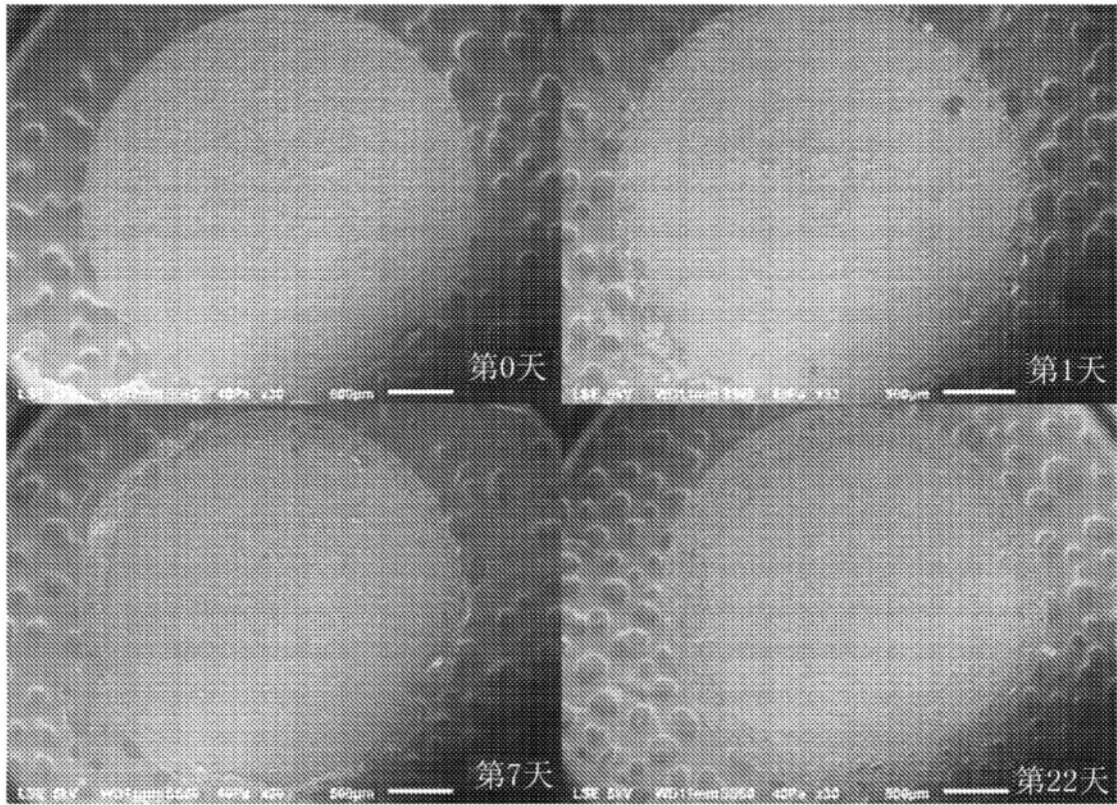


图18

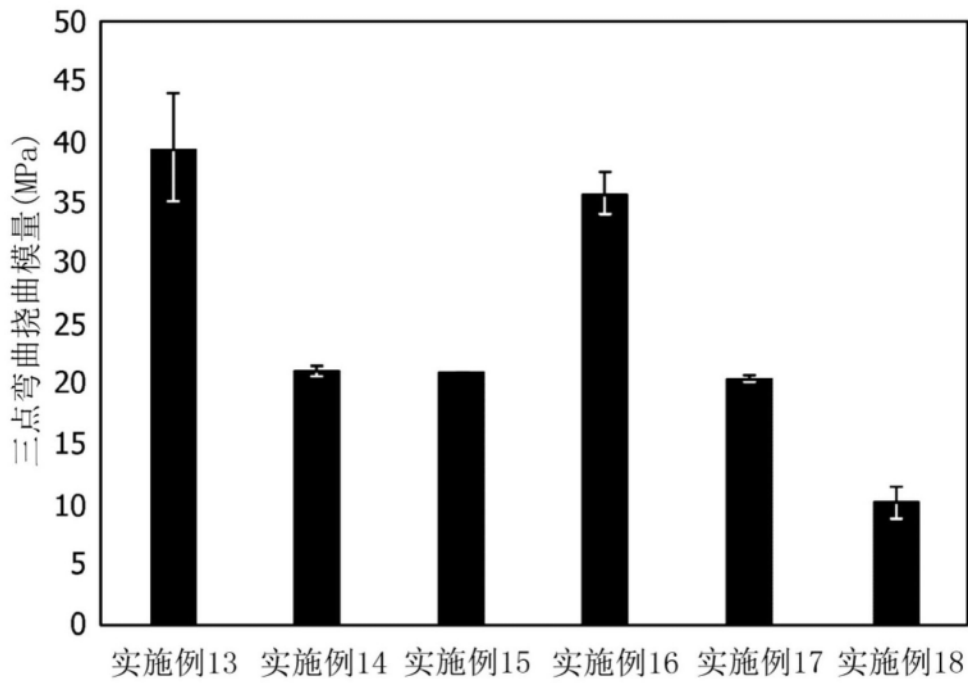


图19