



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116133642 A

(43) 申请公布日 2023. 05. 16

(21) 申请号 202180062155.6

(22) 申请日 2021.07.17

(30) 优先权数据

63/053,488 2020.07.17 US

63/108,861 2020.11.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/042110 2021.07.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/016129 EN 2022.01.20

(71) 申请人 萨吉治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 M·S·戈尔德伯格

P·A·科诺维兹 I·X·陈

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

专利代理师 顾云峰 吕学辰

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书103页 附图27页

(54) 发明名称

包含聚合物组合制备剂的制备剂和组合物

(57) 摘要

本公开提供了与某些聚合物组合制备剂及其用途相关的技术。在许多实施方案中,此类聚合物组合制备剂是温度响应性的。在一些实施方案中,此类聚合物组合制备剂可用作免疫调节生物材料,例如,以诱导先天免疫或消除炎症(例如,免疫抑制性炎症)。在一些实施方案中,此类聚合物组合制备剂可用于配制包含活性剂的组合物。

1. 一种制备剂,其包含:

包含至少第一和第二聚合物组分的聚合物组合制备剂,所述第一聚合物组分是或包含泊洛沙姆并且所述第二聚合物组分不是泊洛沙姆,所述聚合物组合制备剂的特征在于其响应于凝胶化触发因素从前体状态转变为聚合物网络状态,

其中所述聚合物网络状态的粘度显著高于所述前体状态的粘度,

其中所述凝胶化触发因素是或包括:等于或高于所述聚合物组合制备剂的临界凝胶化温度(CGT)的温度、等于或高于所述至少第一和第二聚合物组分的临界凝胶化重量比的聚合物组分的比、所述至少第一和/或第二聚合物组分的分子量,或其组合;

其中所述聚合物网络状态包括在所述前体状态中不存在的交联;

其中所述交联是或包括分子内交联、分子间交联或两者;并且

其中所述第一聚合物组分以12.5% (重量/重量)或更低的浓度存在于所述聚合物组合制备剂中。

2. 如权利要求1所述的制备剂,其中所述交联不包括共价交联。

3. 如权利要求2所述的制备剂,其中所述聚合物组合制备剂的CGT为30°C - 39°C或20°C - 30°C。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的制备剂,其中所述聚合物组合制备剂包含至少5% (重量/重量)或至少10% (重量/重量)的总聚合物含量。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的制备剂,其中所述第一聚合物组分与所述第二聚合物组分的临界凝胶化重量比为1:1至14:1或1:1至10:1。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的制备剂,其中所述聚合物网络状态是粘性溶液或胶体。

7. 如权利要求1-5中任一项所述的制备剂,其中所述聚合物网络状态是水凝胶。

8. 如权利要求7所述的制备剂,其中所述聚合物网络状态的特征在于,当在37°C下进行体外测试时,所述聚合物组合制备剂以与由浓度为18% (重量/重量)的P407溶液形成的水凝胶相当的速率释放掺入其中的亲脂剂。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的制备剂,其中所述聚合物网络状态的特征在于,当在37°C下进行体外测试时,所述聚合物组合制备剂中掺入的亲脂剂的超过60%可在其中保留至少24小时。

10. 如权利要求1-8中任一项所述的制备剂,其中所述聚合物网络状态的特征在于,当在37°C下进行体外测试时,在24小时内所述聚合物组合制备剂中掺入的亲脂剂的不超过40%可从其中释放。

11. 如权利要求1-10任一项所述的制备剂,其中所述聚合物网络状态的特征在于,当在37°C下进行体外测试时,所述聚合物组合制备剂以与由浓度为18% (重量/重量)的P407溶液形成的水凝胶相当的速率或比其更快的速率释放掺入其中的亲水剂。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的制备剂,其中所述聚合物网络状态的特征在于,当在37°C下进行体外测试时,所述聚合物组合制备剂以与化学交联的透明质酸水凝胶相比更快的速率(例如,在48小时内快至少20%)释放掺入其中的亲水剂。

13. 如权利要求12所述的制备剂,其中所述化学交联的透明质酸水凝胶是通过在凝胶

化发生条件下将硫醇修饰的透明质酸(Glycosil®)与交联剂、硫醇反应性PEGDA交联剂(Extralink®)混合形成的水凝胶。

14. 如权利要求1-13中任一项所述的制备剂,其中所述聚合物网络状态的特征在于,当在37℃下进行体外测试时,所述聚合物组合制备剂中掺入的亲水剂的至少40%在12小时内从其中释放。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的制备剂,其中所述第二聚合物组分是或包含碳水化合物聚合物。

16. 如权利要求15所述的制备剂,其中所述聚合物组合制备剂中的所述碳水化合物聚合物以低于约10%(重量/重量)或低于约5%(重量/重量)的浓度存在。

17. 如权利要求15或16所述的制备剂,其中所述碳水化合物聚合物是或包含透明质酸。

18. 如权利要求17所述的制备剂,其中所述透明质酸具有约50kDa至约2MDa的分子量。

19. 如权利要求18所述的制备剂,其中所述透明质酸具有约100-500kDa或约100-400kDa、或约125-375kDa、或约100-200kDa的低分子量。

20. 如权利要求18所述的制备剂,其中所述透明质酸具有约500-1,500kDa或约600-800kDa的高分子量。

21. 如权利要求18所述的制备剂,其中所述碳水化合物聚合物是或包含壳聚糖或修饰的壳聚糖。

22. 如权利要求21所述的制备剂,其中所述修饰的壳聚糖是或包含羧甲基壳聚糖。

23. 如权利要求1-22中任一项所述的制备剂,其中所述聚合物网络状态的特征在于选自以下的一种或多种材料特性:

a. 在37℃和pH 5-8下测量的储能模量在100Pa至约10,000Pa范围内;

b. 储能模量比由溶液浓度为18%(重量/重量)的泊洛沙姆溶液形成的水凝胶低至少40%;和

c. 如在37℃下测量的储能模量,在其前体状态已在2℃-8℃下储存1个月后保持基本相同(或当在37℃下测量时,在1个月内降解的所述聚合物组合制备剂不超过20%)。

24. 如权利要求1-23中任一项所述的制备剂,其中所述聚合物组合制剂具有pH 4.5-8.5。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的制备剂,其中所述聚合物组合制备剂具有pH 7-8(例如,pH 7.4)。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的制备剂,其中所述聚合物组合制备剂具有比10mM磷酸盐缓冲液高的缓冲能力。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的制备剂,其中所述泊洛沙姆是或包含泊洛沙姆407。

28. 如权利要求1-27中任一项所述的制备剂,其还包含治疗剂。

29. 如权利要求28所述的制备剂,其中所述治疗剂是或包含镇痛剂、抗生素、抗凝剂、止吐剂、凝血剂或促进伤口愈合的剂。

30. 如权利要求1-28中任一项所述的制备剂,其中所述治疗剂是或包含免疫调节有效载荷。

31. 如权利要求30所述的制备剂,其中所述免疫调节有效载荷是或包含先天免疫调节剂。

32. 如权利要求30或31所述的制备剂,其中所述免疫调节有效载荷是或包含髓系细胞功能调节剂。

33. 如权利要求30-32中任一项所述的制备剂,其中所述免疫调节有效载荷是或包含适应性免疫调节剂。

34. 如权利要求30-32中任一项所述的制备剂,其中所述免疫调节有效载荷是或包含炎症调节剂。

35. 如权利要求34所述的制备剂,其中所述免疫调节有效载荷是或包含TLR7/8激动剂。

36. 如权利要求34所述的制备剂,其中所述免疫调节有效载荷是或包含雷西莫特。

37. 如权利要求34所述的制备剂,其中所述免疫调节有效载荷是或包含COX2抑制剂。

38. 如权利要求34所述的制备剂,其中所述免疫调节有效载荷是或包含NSAID,例如酮咯酸。

39. 如权利要求1-38中任一项所述的制备剂,其中当所述第二聚合物组分是或包含碳水化合物聚合物并且所述聚合物组合制备剂基本上不含免疫调节有效载荷时,所述聚合物组合制备剂的特征在于患有自发转移的、在肿瘤切除部位处具有处于所述聚合物网络状态的所述聚合物组合制备剂的测试动物组比在肿瘤切除部位处具有泊洛沙姆生物材料、但不存在所述第二聚合物组分的可比测试动物组具有更高的存活百分比,如在所述施用后2个月所评估的。

40. 如权利要求1-39中任一项所述的制备剂,其中当所述聚合物组合制备剂包含免疫调节有效载荷时,所述聚合物组合制备剂的特征在于患有自发转移的、在肿瘤切除部位处具有处于所述聚合物网络状态的所述聚合物组合制备剂的测试动物组比在肿瘤切除部位处具有不含所述免疫调节有效载荷的聚合物组合制备剂的可比测试动物组具有更高的存活百分比,如在所述施用后2个月所评估的。

41. 如权利要求39或40所述的制备剂,其中通过在所述肿瘤切除部位处术中施用包含预成型为所述聚合物网络状态的所述聚合物组合制备剂的制备剂,将处于所述聚合物网络状态的所述聚合物组合制备剂递送至所述肿瘤切除部位。

42. 如权利要求39或40所述的制备剂,其中通过在所述肿瘤切除部位处术中施用包含处于所述前体状态的所述聚合物组合制备剂的制备剂,将处于所述聚合物网络状态的所述聚合物组合制备剂递送至所述肿瘤切除部位,所述前体状态在所述施用后在所述肿瘤切除部位处转变为所述聚合物网络状态。

43. 如权利要求1-42中任一项所述的制备剂,其中所述第一聚合物组分以11% (重量/重量)或更低的浓度存在于所述聚合物组合制备剂中。

44. 如权利要求1-42中任一项所述的制备剂,其中所述第一聚合物组分以10.5% (重量/重量)或更低的浓度存在于所述聚合物组合制备剂中。

45. 如权利要求1-42中任一项所述的制备剂,其中所述第一聚合物组分以10% (重量/重量)或更低的浓度存在于所述聚合物组合制备剂中。

46. 如权利要求1-45中任一项所述的制备剂,其中所述第一聚合物组分以至少4% (重量/重量)、至少5% (重量/重量)或至少6% (重量/重量)的浓度存在于所述聚合物组合制备

剂中。

47. 一种方法,其包括将如权利要求1-46中任一项所述的制备剂施用于需要的受试者。

48. 如权利要求47所述的方法,其中所述有需要的受试者是罹患癌症的受试者。

49. 如权利要求48所述的方法,其中所述有需要的受试者是罹患或易患复发性或播散性癌症的受试者。

50. 如权利要求47-49中任一项所述的方法,其中所述有需要的受试者是肿瘤切除受试者。

51. 如权利要求50所述的方法,其中所述制备剂在所述肿瘤切除部位2cm处或2cm内施用。

52. 如权利要求49-51中任一项所述的方法,其中所述施用通过植入进行。

53. 如权利要求52所述的方法,其中通过植入施用包含处于所述聚合物网络状态的所述聚合物组合制备剂的制备剂。

54. 如权利要求49-51中任一项所述的方法,其中所述施用通过注射进行。

55. 如权利要求54所述的方法,其中通过注射施用包含处于所述前体状态的所述聚合物组合制备剂的制备剂,其中所述前体状态在所述施用后转变为所述聚合物网络状态。

56. 如权利要求49-55中任一项所述的方法,其中所述施用与腹腔镜检查同时进行或在腹腔镜检查之后进行。

57. 如权利要求49-55中任一项所述的方法,其中所述施用与微创手术同时进行或在微创手术之后进行。

58. 如权利要求49-55中任一项所述的方法,其中所述施用与机器人手术同时进行或在机器人手术之后进行。

包含聚合物组合制备剂的制备剂和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年7月17日提交的美国临时申请号63/053,488和2020年11月2日提交的美国临时申请号63/108,861的权益,其各自的内容特此整体并入本文。

背景技术

[0003] 手术通常是实体瘤癌症的一线治疗,并且通常与抗癌疗法的全身施用组合使用。然而,由于多种代谢和内分泌反应的变化,手术诱导的免疫抑制已引起术后脓毒性并发症和肿瘤转移的发展,最终导致许多患者死亡(Hiller,J.G.等人Nature Reviews Clinical Oncology,2018,15,205-218)。

[0004] 将药物、营养物或其他物质全身施用到循环系统中会影响整个身体。全身施用途径包括肠内(例如,使药物通过胃肠道吸收的口服剂量)和胃肠外(例如,静脉内、肌内和皮下注射)施用。免疫治疗剂的施用通常依赖于这些全身施用途径,这可导致不希望的副作用。在一些情况下,由于相关的毒性和当前施用方法与系统的限制,某些有前景的治疗剂极难开发。

[0005] 水凝胶是一类特别有吸引力的生物材料,并且已被广泛用于种应用,包括组织工程和再生医学、诊断学、细胞固定和/或药物递送。然而,现有的水凝胶也有一些局限性,限制了基于水凝胶的药物递送疗法的实际使用。例如,许多水凝胶通常在体外形成,然后植入,因为块状水凝胶具有确定的维度,这可能会使通过针头挤出具有挑战性。虽然一些水凝胶可原位形成,但可能存在与某些交联剂(例如,紫外线辐射和/或交联化学品)相关的潜在风险和挑战。

发明内容

[0006] 本发明人先前描述了涉及独立于免疫调节有效载荷的免疫调节生物材料(参见例如,2020年5月1日提交的PCT/US20/31169,公布为W02020/223698)或生物材料和免疫调节有效载荷的组合(参见例如W0 2018/045058或W0 2019/183216)的各种系统,所述系统当施用于已接受或正在接受肿瘤切除的受试者时尤其可能非常有用。此系统的属性解决了与某些现有技术(包括例如癌症治疗的某些常规方法)相关的一个或多个问题的根源。例如,此系统可减少和/或避免可与免疫治疗剂的全身施用相关的某些不良事件(例如皮疹、肝炎、腹泻、结肠炎、垂体炎、甲状腺炎和肾上腺功能不全)。尤其,此系统可减少或消除非肿瘤特异性免疫细胞暴露于全身施用的免疫治疗药物和/或高剂量的此类药物,所述高剂量的此类药物通常是全身施用所需的,以在肿瘤中达到足够的浓度来诱导期望的反应;尤其,所述系统可在肿瘤切除后提供局部免疫调节(例如对先天免疫的局部激动作用),这尤其可通过将免疫调节作用集中在需要的地方来提高功效。另外地或可选地,在切除后提供局部免疫调节(例如对先天免疫的局部激动作用)的此类系统尤其可破坏对癌症的局部免疫耐受性并允许全身性抗肿瘤免疫的发展,这可例如在一些实施方案中导致播散性疾病的根除。

[0007] 本公开提供了某些此类生物材料制剂可能特别有用和/或可能提供特定有益效果

(例如,如本文所述的有益效果)的见解。

[0008] 在一些实施方案中,本公开确定了某些现有技术(包括例如某些交联的生物聚合物材料)的问题根源。尤其,本公开认识到某些交联技术可能产生有毒副产物和/或可能不利地影响可在交联之前或期间与生物聚合物材料组合的剂(例如,治疗剂)的稳定性和/或功效。

[0009] 可选地或另外地,本公开确定了涉及在将生物聚合物材料引入受试者之前对其进行预成型(例如,通过交联)的技术的问题根源。例如,本公开认识到此预成型会产生具有确定大小和/或结构的材料,这可能限制施用的选择。本公开提供了技术,包括特定的生物材料制备剂,其允许通过多种途径和/或方式施用,包括通过比植入侵入性更小的方法,诸如注射和/或腹腔镜检查施用。在一些此类实施方案中,具有改善的施用特征的制备剂可以液体状态施用;在一些实施方案中,它们可以特征为柔性空间填充特性的预成型凝胶状态施用。在一些此类实施方案中,所提供的制备剂由颗粒形式的相关材料组成(例如,使得制备剂包含多个颗粒,例如,其特征为大小分布和/或如本文所述的其他参数)。

[0010] 尤其,在一些实施方案中,本公开提供了温度响应性生物材料制备剂,其例如能够在不引入细胞毒性交联剂(例如,紫外线辐射和/或小分子交联剂)的情况下从可注射状态转变为具有提供有益效果(例如,如本文所述的有益效果)的材料特性的另一种状态。因此,一些此类实施方案提供了用于原位形成凝胶材料的有价值的技术,所述技术相对于替代技术具有各种益处,并且提供了对如本文所确定的此类替代技术的某些问题的解决方案。例如,本公开确定了原位凝胶化的各种替代技术的问题根源,因为许多此类技术需要可能对接受者和/或对可能包含在材料中或与材料一起的剂具有毒性或其他破坏性作用的处理(例如,暴露于紫外线辐射和/或小分子交联剂)。

[0011] 在一些实施方案中,所提供的温度响应性生物材料制备剂(例如,本文所述的那些)可展示一种或多种免疫调节属性,即使在不存在免疫调节有效载荷的情况下也是如此。例如,在一些实施方案中,所提供的温度响应性生物材料制备剂在施用于有需要的受试者(例如,肿瘤切除受试者)的目标位置后可促进先天免疫。

[0012] 在一些实施方案中,本公开尤其认识到,作为或包含泊洛沙姆且用于形成水凝胶的某些常规制备剂通常使用作为或包含最低浓度为16%-20%(重量/重量)的泊洛沙姆(例如,泊洛沙姆407(P407))的此类制备剂。本公开确定了此类常规制备剂的问题根源,包括它们可能具有向受试者施用的某些缺点,包括例如使其不太适合注射的高溶液粘度,和/或由于高浓度泊洛沙姆引起的组织刺激。此外,本公开证明了可开发具有显著较低浓度的此类泊洛沙姆的有用制备剂。

[0013] 例如,在一些实施方案中,本公开提供了一些见解,即通常以16%-20%(重量/重量)的最小浓度使用以形成水凝胶的某些泊洛沙姆,例如泊洛沙姆407(P407),当与一种或多种生物相容性聚合物组合时,可以低于16%(重量/重量)的浓度形成有用的温度响应性生物材料,所述浓度包括例如低于14%(重量/重量)、低于12%(重量/重量)、低于11%(w/w)、低于10.5%(重量/重量)、低于10%(重量/重量)、低于8%(重量/重量)、低于6%(重量/重量),或更低。在一些实施方案中,此类生物相容性聚合物可以是或包含非温度响应性的聚合物,例如,在一些实施方案中,其可以是或包含透明质酸和/或壳聚糖或修饰的壳聚糖。在一些实施方案中,包含浓度为12.5%(重量/重量)或更低(例如,11%(重量/重量))、

10.5% (重量/重量)、10% (重量/重量)、9% (重量/重量)、8% (重量/重量)、7% (重量/重量)、6% (重量/重量)、5% (重量/重量)、4% (重量/重量), 或更低) 的泊洛沙姆和至少一种不是泊洛沙姆的额外聚合物的生物材料制备剂在不存在免疫调节有效载荷的情况下本身可以是免疫调节的。例如, 在一些实施方案中, 此种生物材料制备剂在施用于有需要的受试者(例如, 肿瘤切除受试者)的目标位置后可促进先天免疫。

[0014] 本文所提供的的一个方面涉及包含聚合物组合制备剂的制备剂或组合物, 所述聚合物组合制备剂包含至少第一和第二聚合物组分, 第一聚合物组分是或包含泊洛沙姆并且第二聚合物组分不是泊洛沙姆, 其中第一聚合物组分以12.5% (重量/重量) 或更低(例如, 11% (重量/重量)、10.5% (重量/重量)、10% (重量/重量)、9% (重量/重量)、8% (重量/重量)、7% (重量/重量)、6% (重量/重量)、5% (重量/重量)、4% (重量/重量), 或更低) 的浓度存在于聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中, 第一聚合物组分以4% (重量/重量) 至11% (重量/重量)、或4% (重量/重量) 至10.5% (重量/重量)、或4% (重量/重量) 至10% (重量/重量) 的浓度存在于聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中, 第一聚合物组分以5% (重量/重量) 至11% (重量/重量)、或5% (重量/重量) 至10.5% (重量/重量)、或5% (重量/重量) 至10% (重量/重量) 的浓度存在于聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中, 第一聚合物组分以6% (重量/重量) 至11% (重量/重量)、或6% (重量/重量) 至10.5% (重量/重量)、或6% (重量/重量) 至10% (重量/重量) 的浓度存在于聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中, 此种聚合物组合制备剂的特征在于其响应于凝胶化触发因素从前体状态转变为聚合物网络状态。此种凝胶化触发因素是或包括以下中的一种或多种: (a) 等于或高于聚合物组合制备剂的临界凝胶化温度(CGT) 的温度, (b) 第一聚合物组分与第二聚合物组分的临界凝胶化重量比, (c) 总聚合物含量, (d) 第一和/或第二聚合物组分的分子量, 或(e) 其组合。

[0015] 在一些实施方案中, 在前体状态转变为聚合物网络状态期间形成的交联不包括共价交联。

[0016] 在许多实施方案中, 此种聚合物组合制备剂是温度响应性的。在一些此类实施方案中, 此种聚合物组合制备剂的特征在于其响应于等于或高于CGT的温度从前体状态转变为聚合物网络状态。例如, 在一些实施方案中, 所提供的聚合物组合制备剂的CGT为18°C-39°C。在一些实施方案中, 所提供的聚合物组合制备剂的CGT是室温。在一些实施方案中, 所提供的聚合物组合制备剂的CGT为20°C-25°C。在一些实施方案中, 所提供的聚合物组合制备剂的CGT为25°C-30°C。在一些实施方案中, 聚合物组合制备剂的CGT是受试者的体温。

[0017] 虽然许多不同的泊洛沙姆可用于所提供的聚合物组合制备剂中, 但在一些实施方案中, 某些泊洛沙姆, 例如泊洛沙姆407(P407)、泊洛沙姆338(P338) 或泊洛沙姆188(P188) 特别适用于本文所述的某些聚合物组合制备剂。例如, 在一些实施方案中, 作为第一聚合物组分包括在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆是或包含P407。在一些实施方案中, 第一聚合物组分(例如, 包含P407的第一聚合物组分) 以4% (重量/重量) 至12.5% (重量/重量)、或4% (重量/重量) 至11% (重量/重量)、或4% (重量/重量) 至10.5% (重量/重量)、或4% (重量/重量) 至10% (重量/重量) 的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中, 第一聚合物组分(例如, 包含P407的第一聚合物组分) 以5% (重量/重量) 至12.5% (重量/重量)、或5% (重量/重量) 至11% (重量/重量)、或5% (重量/重量) 至

10.5% (重量/重量)、或5% (重量/重量)至10% (重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,第一聚合物组分(例如,包含P407的第一聚合物组分)以6% (重量/重量)至12.5% (重量/重量)、或6% (重量/重量)至11% (重量/重量)、或6% (重量/重量)至10.5% (重量/重量)、或6% (重量/重量)至10% (重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。

[0018] 在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂包含至少6% (重量/重量)、至少8% (重量/重量)、至少10% (重量/重量)、至少12%,或至少15% (重量/重量)的总聚合物含量。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂包含6% (重量/重量)至20% (重量/重量)、或6% (重量/重量)至15% (重量/重量)、或7% (重量/重量)至15% (重量/重量)的总聚合物含量。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂包含8% (重量/重量)至20% (重量/重量)、或8% (重量/重量)至15% (重量/重量)、或10% (重量/重量)至15% (重量/重量)的总聚合物含量。

[0019] 在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂的特征在于第一聚合物组分与第二聚合物组分的重量比为1:1至14:1,或1:1至10:1。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂的特征在于第一聚合物组分与第二聚合物组分的重量比为1:1至1:3或1:1至1:2。

[0020] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂中的第二聚合物组分是或包含碳水化合物聚合物。根据本公开可能有用的碳水化合物聚合物的实例包括但不限于透明质酸、壳聚糖、藻酸盐及其变体和组合。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂中的碳水化合物聚合物可以低于约5% (重量/重量)的浓度存在。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂中的碳水化合物聚合物可以0.5% (重量/重量)至10% (重量/重量)、或0.5% (重量/重量)至5% (重量/重量)、或1% (重量/重量)至10% (重量/重量)、或1% (重量/重量)至5% (重量/重量)、或2%至10% (重量/重量)的浓度存在。

[0021] 在一些实施方案中,可用于本文所述的某些聚合物组合制备剂的碳水化合物聚合物是或包含透明质酸。在一些实施方案中,此透明质酸可具有50kDa至2MDa的平均分子量。在一些实施方案中,此透明质酸可具有100kDa至500kDa的平均分子量。在一些实施方案中,此透明质酸可具有125kDa至375kDa的平均分子量。在一些实施方案中,此透明质酸可具有100kDa至400kDa的平均分子量。在一些实施方案中,此透明质酸可具有500kDa至1.5MDa的平均分子量。在一些实施方案中,透明质酸的分子量以重均分子量为特征。在一些实施方案中,透明质酸的分子量以粘均分子量为特征,其在一些实施方案中可通过例如使用Mark-Houwink方程将透明质酸的特性粘度转化为平均分子量来确定。在一些实施方案中,透明质酸的分子量可通过尺寸排阻色谱-多角度激光散射(SEC-MALLS)来测量。

[0022] 在一些实施方案中,可使用SEC-MALLS确定数均分子量(M_n)、重均分子量(M_w)和/或分散性(以多分散性指数为特征)。

[0023] 在一些实施方案中,可用于本文所述的某些聚合物组合制备剂的碳水化合物聚合物是或包含壳聚糖或修饰的壳聚糖。在一些实施方案中,示例性修饰的壳聚糖是或包含羧甲基壳聚糖。

[0024] 在一些实施方案中,制备剂或组合物包含如本文所使用和/或描述的处于前体状态的聚合物组合制备剂。在一些实施方案中,制备剂或组合物包含如本文所使用和/或描述

的处于聚合物网络状态(例如,具有如本文所述的一种或多种特征)的聚合物组合制备剂。

[0025] 在一些实施方案中,聚合物网络状态是或包括粘性溶液或胶体。在一些实施方案中,此种聚合物网络状态的特征可为100Pa至500Pa的储能模量。在一些实施方案中,聚合物网络状态是或包括水凝胶。在一些实施方案中,此种聚合物网络状态的特征可在于500Pa至10,000Pa,或750Pa至7500Pa的储能模量。

[0026] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征在于储能模量比由浓度为18% (重量/重量)的P407溶液形成的水凝胶的储能模量低至少40%。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态(其前体状态已在低于CGT (例如,2°C-8°C)的温度下储存1个月或更长时间)的特征在于,储能模量(例如,如在37°C下测量的储能模量)与由新鲜制备的此所提供的聚合物组合制备剂的前体状态形成的聚合物网络的储能模量相比保持基本相同(例如,差异在20%内、在10%内、在5%内或更低)。如本领域技术人员应当理解的,生物材料的储能模量可能受生物降解、化学降解(例如,氧化)和/或聚合物组分的相分离的组合影响。

[0027] 在一些实施方案中,如本文所述和/或使用的聚合物组合制备剂具有pH 5.0-8.5。在一些实施方案中,如本文所述和/或使用的聚合物组合制备剂具有pH 7-8 (例如,pH 7.4)。例如,在一些实施方案中,聚合物组合制备剂的前体状态是聚合物组合制备剂在具有pH 5.0-8.5(例如,在一些实施方案中pH 7-8)的溶剂体系中的溶液。在一些实施方案中,此种溶剂体系是缓冲体系。在一些实施方案中,此种缓冲体系可包含一种或多种盐(例如但不限于磷酸钠和/或碳酸氢钠)。在一些实施方案中,此种溶剂体系是具有比10mM磷酸盐缓冲液高的缓冲能力的缓冲液体系。在一些实施方案中,此种溶剂体系是具有比20mM磷酸盐缓冲液高的缓冲能力的缓冲液体系。

[0028] 在一些实施方案中,本文所述的制备剂或组合物可用于提供掺入其中的有效载荷的持续释放。例如,在一些实施方案中,所提供的处于聚合物网络状态的聚合物组合制备剂的特征在于,当在37°C下进行体外测试时,此种聚合物组合制备剂以与由浓度为18% (重量/重量)的P407溶液形成的水凝胶相当的速率释放掺入其中的有效载荷(例如,亲脂剂)。在一些实施方案中,所提供的处于聚合物网络状态的聚合物组合制备剂的特征在于,当在37°C下进行体外测试时,在24小时内释放不超过40%的掺入聚合物组合制备剂中的有效载荷(例如,亲脂剂)。在一些实施方案中,所提供的处于聚合物网络状态的聚合物组合制备剂的特征在于,当在37°C下进行体外测试时,掺入聚合物组合制备剂中的超过60%的有效载荷(例如,亲脂剂)可在其中保留至少24小时。

[0029] 在一些实施方案中,所提供的处于聚合物网络状态的聚合物组合制备剂的特征在于,当在37°C下进行体外测试时,此种聚合物组合制备剂以与由浓度为18% (重量/重量)的P407溶液形成的水凝胶相当或比其更快的速率释放掺入其中的有效载荷(例如,亲水剂)。在一些实施方案中,所提供的处于聚合物网络状态的聚合物组合制备剂的特征在于,当在37°C下进行体外测试时,在12小时内至少40%的掺入聚合物组合制备剂中的有效载荷(例如,亲水剂)从其中释放。在一些实施方案中,所提供的处于聚合物网络状态的聚合物组合制备剂的特征在于,当在37°C下进行体外测试时,与参考化学交联水凝胶的速率相比,聚合物组合制备剂以更快的速率释放(例如,在48小时内释放至少20%)掺入其中的有效载荷(例如,亲水剂)。在一些实施方案中,此种参考化学交联水凝胶是或包含化学交联透明质酸

水凝胶,其是通过在凝胶化发生条件下将硫醇修饰的透明质酸(Glycosil®)与交联剂、硫醇反应性PEGDA交联剂(Extralink®)混合而形成的水凝胶。

[0030] 在一些实施方案中,本文所述的制备剂或组合物提供了免疫调节聚合物组合制备剂,其包含泊洛沙姆(例如,本文所述的那些)和碳水化合物聚合物(例如,本文所述的碳水化合物聚合物),其基本上不含免疫调节有效载荷。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂的特征在于患有自发转移的、在肿瘤切除部位处具有此种处于聚合物网络状态的聚合物组合制备剂的测试动物组比在肿瘤切除部位处具有泊洛沙姆生物材料的可比测试动物组具有更高的存活百分比,如在施用后2个月所评估的。

[0031] 在一些实施方案中,本文所述的制备剂或组合物可包含聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)和一种或多种治疗剂,例如,用于治疗疾病、病症或疾患(例如,癌症)的治疗剂。在一些实施方案中,可包含在本文所述的制备剂或组合物中的一种或多种治疗剂是或包含一种或多种化疗剂。在一些实施方案中,可包含在本文所述的制备剂或组合物中的一种或多种治疗剂是或包含一种或多种免疫调节有效载荷。根据本公开可能有用的免疫调节有效载荷的实例包括但不限于先天免疫反应的激活剂、适应性免疫反应的激活剂、巨噬细胞效应子功能的调节剂、炎症的调节剂及其组合。

[0032] 在一些实施方案中,将至少一种治疗剂(例如,至少一种免疫调节有效载荷)掺入本文所述的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂的特征在于患有自发转移的、在肿瘤切除部位处具有处于聚合物网络状态的聚合物组合制备剂的测试动物组比在肿瘤切除部位处具有不含免疫调节有效载荷的聚合物组合制备剂的可比测试动物组具有更高的存活百分比,如在施用后2个月或3个月所评估的。

[0033] 本文所述的制备剂和/或组合物可用于各种医学应用,包括例如但不限于免疫调节和/或药物递送。因此,在一些实施方案中,本文所述的制备剂和/或组合物可配制成药物组合物以施用于有需要的受试者。因此,在一个方面,本文提供了一种方法,其包括向有需要的受试者施用如本文所述和/或使用的制备剂或组合物或包含其的药物组合物。

[0034] 在一些实施方案中,如本文所述和/或使用的制备剂或组合物或包含其的药物组合物可用于治疗癌症。在一些此类实施方案中,待施用的受试者是罹患癌症的受试者。在一些实施方案中,待施用的受试者是罹患或易患复发性或播散性癌症的受试者。在一些实施方案中,待施用的受试者是肿瘤切除受试者。

[0035] 在一些实施方案中,方法包括在肿瘤切除受试者的靶部位处施用所提供的制备剂或组合物或包含其的药物组合物。在一些实施方案中,此种制备剂或组合物或包含其的药物组合物在肿瘤切除部位处施用。

[0036] 在一些实施方案中,施用可通过植入进行。例如,在一些实施方案中,包含处于聚合物网络状态(例如,水凝胶)的聚合物组合制备剂的制备剂或组合物可通过植入施用。

[0037] 在一些实施方案中,施用可通过注射进行。在一些实施方案中,注射可由机械臂执行。例如,在一些实施方案中,包含处于前体状态(例如,液体状态或可注射状态)的聚合物组合制备剂的制备剂通过注射施用,其中前体状态在施用后转变为聚合物网络状态(例如,更粘稠的溶液或胶体状态或水凝胶)。

[0038] 在一些实施方案中,施用可与腹腔镜检查同时或在其之后进行。在一些实施方案

中,施用可与用于肿瘤切除的微创手术(MIS),例如机器人辅助MIS、机器人手术和/或腹腔镜手术同时或在其之后进行。

[0039] 下文和权利要求书中更详细地描述了本公开所涵盖的这些和其他方面。

附图说明

[0040] 图1A至图1B是描绘示例性温度响应性聚合物组合制备剂的凝胶化特性的热图,所述示例性温度响应性聚合物组合制备剂包含在两种不同的缓冲液体系中以%(重量/重量)表示的指定浓度的P407和以%(重量/重量)表示的指定浓度的、平均分子量为1.5MDa的透明质酸(HA)。将温度响应性聚合物组合制备剂暴露于37℃的温度下以观察任何凝胶形成。当聚合物组合制备剂变得半透明或不透明时,此种聚合物组合制备剂被确定为形成凝胶,其在斜置或倒置时不可流动。图1A对应于pH 7.4的10mM磷酸盐缓冲盐水(PBS)。图1B对应于pH 8.0的0.1M碳酸氢盐缓冲液。

[0041] 图2A至图2B是描绘示例性温度响应性聚合物组合制备剂的凝胶化特性的热图,所述示例性温度响应性聚合物组合制备剂包含在两种不同的缓冲体系中以%(重量/重量)表示的指定浓度的P407和以%(重量/重量)表示的指定浓度的、平均分子量为730kDa的透明质酸(HA)。将聚合物组合制备剂暴露于37℃的温度下以观察任何凝胶形成。将温度响应性聚合物组合制备剂暴露于37℃的温度下以观察任何凝胶形成。当此种聚合物组合制备剂变得半透明或不透明时,聚合物组合制备剂被确定为形成凝胶,其在斜置或倒置时不可流动。图2A对应于pH 7.4的10mM PBS。图2B对应于pH 8.0的0.1M碳酸氢盐缓冲液。

[0042] 图3是描绘示例性温度响应性聚合物组合制备剂的凝胶化特性的热图,所述示例性温度响应性聚合物组合制备剂包含在pH 7.4的10mM PBS中以%(重量/重量)表示的指定浓度的P407和以%(重量/重量)表示的指定浓度的修饰的壳聚糖(例如,羧甲基壳聚糖;CMCH)。将温度响应性聚合物组合制备剂暴露于37℃的温度下以观察任何凝胶形成。当此种聚合物组合制备剂变得半透明或不透明时,聚合物组合制备剂被确定为形成凝胶,其在斜置或倒置时不可流动。

[0043] 图4A至图4B是显示出示例性温度响应性聚合物组合制备剂在暴露于37℃的温度后与对照聚合物组合物相比的储能模量的图示。图4A:线性标度。图4B:对数标度。缩写:“18%P”=18%(重量/重量)P407;“13.5%P+HA(10mM PBS)”=13.5%(重量/重量)P407+0.65%(重量/重量)1.5MDa HA在pH 7.4的10mM PBS中;“13.5%P+HA(0.1M bicar)”=13.5%(重量/重量)P407+0.65%(重量/重量)1.5MDa HA在pH 8的0.1M碳酸氢盐缓冲液中;“10%P+1% HA(10mM PBS)”=10%(重量/重量)P407+1%(重量/重量)1.5MDa HA在pH 7.4的10mM PBS中;“13.5%P+CMCH”=13.5%(重量/重量)P407+1.3%(重量/重量)CMCH在pH 7.4的10mM PBS中;“12.5%Extralink”=含12.5% Extralink硫醇交联剂的化学交联透明质酸;“1.5% Extralink”=含1.5% Extralink硫醇交联剂的化学交联透明质酸;“0.5% Extralink”=含0.5% Extralink硫醇交联剂的化学交联透明质酸。

[0044] 图5A至图5D是显示出处于水凝胶状态的示例性温度响应性聚合物组合制备剂与对照聚合物组合物相比的均匀性的图示(当其前体状态在2℃-8℃的温度下保持1个月时),每周测量发生在37℃(高于CGT)下。通过测量一段时间内水凝胶的储能模量来确定凝胶均匀性。图5A:对照凝胶(18%重量/重量的泊洛沙姆407);图5B:在pH 7.4的10mM PBS中的

13.5%重量/重量的泊洛沙姆407和0.65%重量/重量的1.5MDa HA的温度响应性聚合物组合制备剂;图5C:在pH 7.4的10mM PBS中的10%重量/重量的泊洛沙姆407和1%重量/重量的1.5MDa HA的温度响应性聚合物组合制备剂;图5D:在pH 8.0的0.1M碳酸氢盐缓冲液中的13.5%重量/重量的泊洛沙姆407和0.65%重量/重量的1.5MDa HA的温度响应性聚合物组合制备剂。

[0045] 图6A至图6B是显示出示例性亲脂剂在37℃的温度下在一段时间内从处于水凝胶状态的示例性温度响应性聚合物组合制备剂的体外累积释放曲线的图示。图6A:苏丹橙;图6B:尼罗河红。

[0046] 图7A至图7B是显示出示例性亲水剂在37℃的温度下在一段时间内从处于水凝胶状态的示例性温度响应性聚合物组合制备剂的体外累积释放曲线的图示。图7A:亚甲蓝;图7B:罗丹明6G。

[0047] 图8A至图8E是显示出与施用单独的对照化学交联透明质酸水凝胶或与TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特(resiquimod))结合的所述对照化学交联透明质酸水凝胶相比,施用单独的处于水凝胶状态的示例性温度响应性聚合物组合制备剂或与TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特)结合的所述处于水凝胶状态的示例性温度响应性聚合物组合制备剂的肿瘤切除动物的体内存活率数据的图示。x轴表示肿瘤接种后的时间。在肿瘤接种后第10天进行肿瘤切除,并在肿瘤切除后施用示例性组合物。图8A:对照12.5%(重量/体积) Extralink®透明质酸(HyStem™)水凝胶,结合或不结合TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特)。图8B:在pH 7.4的10mM PBS中的10%重量/重量的泊洛沙姆407和1%重量/重量的1.5MDa HA的温度响应性聚合物组合制备剂,结合或不结合TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特)。图8C:在pH 7.4的10mM PBS中的13.5%重量/重量的泊洛沙姆407和0.65%重量/重量的1.5MDa HA的温度响应性聚合物组合制备剂,结合或不结合TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特)。图8D:在pH 8.0的0.1M碳酸氢盐缓冲液中的13.5%重量/重量的泊洛沙姆407和0.65%重量/重量的1.5MDa HA的温度响应性聚合物组合制备剂,结合或不结合TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特)。图8E:在pH 7.4的10mM PBS中的13.5%重量/重量的泊洛沙姆407和1.3%重量/重量的CMCH的温度响应性聚合物组合制备剂,结合或不结合TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特)。

[0048] 图9示出了接受免疫调节聚合物组合制备剂的液体制备剂(例如,不同浓度的羧甲基壳聚糖(CMCH)和泊洛沙姆(例如,P407)的组的液体制备剂)的动物与接受单独的泊洛沙姆(例如,P407)的液体制备剂的动物相比的存活率数据。x轴表示肿瘤接种后的时间。在肿瘤接种后第10天进行肿瘤切除,并在肿瘤切除后施用示例性组合物。

[0049] 图10A至图10D是显示出施用示例性温度响应性聚合物组合制备剂(例如,包含不同浓度的730kDa或1.5MDa透明质酸(HA)和泊洛沙姆(例如,P407)的组的温敏性液体制备剂)作为单独的聚合物组合或与免疫调节有效载荷诸如像TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特,又名R848)结合的聚合物组合的肿瘤切除动物的体内存活率数据的图示。x轴表示肿瘤接种后的时间。在肿瘤接种后第10天进行肿瘤切除,并在肿瘤切除后施用示例性组合物。图10A:在pH 8的12.5mM PBS中的10%重量/重量的泊洛沙姆407和2.25%重量/重量的730kDa HA的温度响应性聚合物组合制备剂,结合或不结合TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特)。图10B:在pH 8的25mM PBS中的10%重量/重量的泊洛沙姆407和2.25%重量/重量的730kDa HA的温度响应性聚合物组合制备剂,结合或不结合TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特)。图10C:在pH 8

的25mM PBS中的12.5%重量/重量的泊洛沙姆407和1.625%730kDa HA的温度响应性聚合物组合制备剂,结合或不结合TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特)。图10D:在pH 8的25mM缓冲盐水中的8%重量/重量的泊洛沙姆407和2.25%重量/重量的730kDa HA的温度响应性聚合物组合制备剂,结合或不结合TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特)。

[0050] 图11是显示出施用示例性温度响应性聚合物组合制备剂(例如,包含119kDa透明质酸(HA)与泊洛沙姆(例如,P407)的组的温敏性液体制备剂)作为单独的聚合物组合或与免疫调节有效载荷诸如像TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特,又名R848)结合的聚合物组合的肿瘤切除动物的体内存活率数据的图示。示出了在pH 7.4的25mM缓冲盐水中的10%重量/重量的泊洛沙姆407和4%重量/重量的119kDa HA的温度响应性聚合物组合制备剂,结合或不结合TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特)的结果。x轴表示肿瘤接种后的时间。在肿瘤接种后第10天进行肿瘤切除,并在肿瘤切除后施用示例性组合物。

[0051] 图12是显示出施用示例性温度响应性聚合物组合制备剂(例如,包含309kDa透明质酸(HA)与泊洛沙姆(例如,P407)的组的温敏性液体制备剂)作为单独的聚合物组合或与免疫调节有效载荷诸如像TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特,又名R848)结合的聚合物组合的肿瘤切除动物或仅泊洛沙姆对照动物队列的体内存活率数据的图示。示出了在pH 7.4的25mM缓冲盐水中的10%重量/重量的泊洛沙姆407和2%重量/重量的309kDa HA的温度响应性聚合物组合制备剂,结合或不结合TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特),以及不含活性剂的15%泊洛沙姆407生物材料的对照制备剂的结果。x轴表示肿瘤接种后的时间。在肿瘤接种后第10天进行肿瘤切除,并在肿瘤切除后施用示例性组合物。

[0052] 图13示出了接受示例性免疫调节聚合物组合制备剂的液体制备剂(例如,低分子量透明质酸(HA)和泊洛沙姆(例如,P407)的组的液体制备剂)的动物与接受单独的泊洛沙姆(例如,P407)的液体制备剂的动物相比的存活率数据。x轴表示肿瘤接种后的时间。在肿瘤接种后第10天进行肿瘤切除,并在肿瘤切除后施用示例性组合物。

[0053] 某些定义

[0054] 应注意,本文所述的聚合物组合制备剂中单独聚合物组分的浓度各自以%(重量/重量)或重量%表示。如本文所用,聚合物组合制备剂中聚合物组分的浓度,%(重量/重量)是基于聚合物组分的质量或重量相对于(i)聚合物组合制备剂中存在的所有单独聚合物组分的总质量或重量和(ii)聚合物组合制备剂中使用的溶剂的总质量或重量的总和来确定的。

[0055] 适应性免疫反应的激活剂:术语“适应性免疫反应的激活剂”是指一种剂,与不存在该剂时相比,该剂在受试者中(例如,在施用其的受试者中和/或在其他方面需要其的受试者中)激活适应性免疫系统(和/或适应性免疫系统的一个或多个特征)(例如,增加其活性)。此激活可恢复或增强抗肿瘤功能,例如,通过中和抑制性免疫检查点和/或通过触发共刺激受体,最终产生针对由癌细胞表达的免疫原性抗原的辅助和/或效应T细胞反应并产生记忆B细胞和/或T细胞群。在某些实施方案中,适应性免疫反应的激活剂涉及适应性免疫反应和/或白细胞运输的调节。适应性免疫反应的激活剂的实例包括例如W02018/045058中描述的那些,其内容出于本文所述的目的以引用的方式整体并入本文。

[0056] 先天免疫反应的激活剂:术语“先天免疫反应的激活剂”是指一种剂,与不存在该剂时相比,该剂在受试者中(例如,在施用其的受试者中和/或在其他方面需要其的受试者

中)激活先天免疫系统(和/或先天免疫系统的一个或多个特征)(例如,增加其活性)。此激活可刺激一种或多种引发炎症反应(例如,免疫刺激性炎症反应)和/或帮助诱导适应性免疫反应(例如导致抗原特异性获得性免疫的发展)的剂(例如,可增加其表达水平和/或活性)。在一些实施方案中,先天免疫系统的激活可导致相关免疫细胞(包括例如但不限于嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、单核细胞和巨噬细胞)的募集、细胞因子产生、白细胞增殖和/或存活、以及例如通过增加抗原呈递细胞的抗原呈递和/或共刺激分子的表达水平和/或活性而改善的T细胞致敏。先天免疫反应的激活剂的实例包括例如W02018/045058中描述的那些,其内容出于本文所述的目的以引用的方式整体并入本文。

[0057] 施用:如本文所用,术语“施用(“administer”、“administering”或“administration”)”通常是指将组合物施用于受试者以实现将剂或有效载荷递送至靶部位或待治疗的部位,所述剂或有效载荷是组合物或包含在组合物中。本领域普通技术人员将意识到在适当情况下可用于向受试者(例如人)施用不同剂的多种途径。例如,虽然术语“施用(“administer”、“administering”或“administration”)”是指植入、吸收、摄取、注射、吸入、胃肠外施用或以其他方式引入如本文所述的组合物,但在施用包含所提供的聚合物组合制备剂(其中结合或不结合有效载荷)的组合物上下文中,施用在一些实施方案中可以是指植入或在一些实施方案中是指注射。

[0058] 激动剂:本领域技术人员将理解,术语“激动剂”可用于指代其存在、水平、程度、类型或形式与另一种剂(即,受激动的剂)的水平 and/或活性增加和/或一种或多种生物事件的增加或诱导相关的剂、状况或事件。一般而言,激动剂可以是或包括各种化学类别的剂,包括例如小分子、多肽、核酸、碳水化合物、脂质、金属、无机晶体和/或显示出相关激活活性的任何其他实体。在一些实施方案中,激动剂可以是直接的(在此情况下,其直接对其靶标施加影响);在一些实施方案中,激动剂可以是间接的(在此情况下,其通过与其靶标结合以外的方式施加影响;例如,通过与靶标的调节剂相互作用,从而改变靶标的水平或活性)。在完全激动剂存在的情况下,部分激动剂可充当竞争性拮抗剂,因为它与完全激动剂竞争与其靶标和/或其调节剂相互作用,从而与单独使用完全激动剂所观察到的相比,导致(i)另一种剂的一种或多种作用的降低,和/或(ii)一种或多种生物事件的减少。

[0059] 拮抗剂:本领域技术人员将理解,术语“拮抗剂”可指其存在、水平、程度、类型或形式与另一种剂(即,受拮抗的剂)的水平 and/或活性降低和/或一种或多种生物事件的减少或抑制相关的剂、状况或事件。一般而言,拮抗剂可包括各种化学类别的剂,包括例如小分子、多肽、核酸、碳水化合物、脂质、金属和/或显示出相关抑制活性的任何其他实体。在一些实施方案中,拮抗剂可以是“直接拮抗剂”,因为它直接与其靶标结合;在一些实施方案中,拮抗剂可以是“间接拮抗剂”,因为它通过除与其靶标直接结合外的方式施加其影响;例如,通过与靶标的调节剂相互作用,从而改变靶标的水平或活性)。

[0060] 抗体:如本文所用,术语“抗体”是指包括足以赋予特定靶抗原特异性结合的典型免疫球蛋白序列元件的多肽。如本领域所已知,天然产生的完整抗体是大约150kD的四聚体剂,由两条相同的重链多肽(每条约50kD)和两条相同的轻链多肽(每条约25kD)组成,它们相互缔合形成通常所说的“Y形”结构。每条重链由至少四个结构域(每个长约110个氨基酸)组成——一个氨基末端可变(VH)结构域(位于Y结构的尖端),后跟三个恒定结构域:CH1、

CH2和羧基末端CH3 (位于Y茎的基部)。称为“开关”的短区域连接重链可变区和恒定区。“铰链”将CH2和CH3结构域连接到抗体的其余部分。此铰链区中的两个二硫键将完整抗体中的两条重链多肽彼此连接起来。每条轻链由两个结构域组成——一个氨基末端可变(VL)结构域,后跟一个羧基末端恒定(CL)结构域,彼此之间由另一个“开关”隔开。完整抗体四聚体由两个重链-轻链二聚体组成,其中重链和轻链通过单个二硫键相互连接;另外两个二硫键将重链铰链区相互连接,使得二聚体相互连接并形成四聚体。天然产生的抗体也被糖基化,通常在CH2结构域上。天然抗体中的每个结构域都具有以“免疫球蛋白折叠”为特征的结构,所述结构由两个 β 片层(例如,3、4或5链片层)在压缩的反平行 β 桶中相互堆积而成。每个可变结构域含有三个称为“互补决定区”(CDR1、CDR2和CDR3)的高变环和四个稍微不变的“框架”区(FR1、FR2、FR3和FR4)。当天然抗体折叠时,FR区域形成为结构域提供结构框架的 β 片层,并且重链和轻链两者的CDR环区域在三维空间中聚集在一起,以便它们产生位于Y结构的尖端的单一高变抗原结合位点。天然存在的抗体的Fc区结合补体系统的元件,也结合效应细胞上的受体,包括例如介导细胞毒性的效应细胞。如本领域所已知,Fc区对Fc受体的亲和力和/或其他结合属性可通过糖基化或其他修饰来调节。在一些实施方案中,根据本发明产生和/或使用的抗体包括糖基化的Fc结构域,包括具有修饰的或工程化的此种糖基化的Fc结构域。出于本发明的目的,在某些实施方案中,包括足够的在天然抗体中发现的免疫球蛋白结构域序列的任何多肽或多肽复合物都可称为和/或用作“抗体”,无论此多肽是天然产生的(例如,由生物体对抗原的反应产生),还是由重组工程、化学合成或其他人工系统或方法产生的。在一些实施方案中,抗体是多克隆抗体;在一些实施方案中,抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,抗体有具有小鼠、兔、灵长类动物或人抗体的特征的恒定区序列。在一些实施方案中,抗体序列元件是人源化的、灵长类化的、嵌合的等,如本领域所已知。此外,如本文所用的术语“抗体”在适当的实施方案中(除非另有说明或根据上下文清楚)可指代任何本领域已知或开发的用于在替代呈现中利用抗体结构和功能特征的构建体或形式。例如,在一些实施方案中,根据本发明使用的抗体的形式选自但不限于完整的IgA、IgG、IgE或IgM抗体;双特异性或多特异性抗体(例如,Zybodies®);抗体片段,诸如Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fd'片段、Fd片段和分离的CDR或其组;单链Fvs;多肽-Fc融合物;单结构域抗体、替代支架或抗体模拟物(例如,anticalins、FN3单体、DARPinS、Affibodies、Affilins、Affimers、Affitins、Alphabodies、Avimers、Fynomers、Im7、VLR、VNAR、Trimab、CrossMab、Trident);纳米抗体、双纳米抗体、F(ab')₂、Fab'、di-sdFv、单结构域抗体、三功能抗体、双抗体和微型抗体等。在一些实施方案中,相关形式可以是或包括: Adnectins®; Affibodies®; Affilins®; Anticalins®; Avimers®; BiTE®; 骆驼抗体; Centyrins®; 锚蛋白重复蛋白或DARPINs®; 双亲和力再靶向(DART)剂; Fynomers®; 鲨鱼单结构域抗体,诸如IgNAR; 抗癌免疫动员单克隆T细胞受体(ImmTAC); KALBITOR®; 微蛋白(MicroProteins); Nanobodies®微型抗体; 掩蔽抗体(例如 Probodies®); 小型模块化免疫药物(Small Modular Immunopharmaceuticals, “SMIP™”); 单链或串联双抗体(TandAb®); TCR样抗体; Trans-bodies®; TrimerX®; VHH。在一些实施方案中,抗体可能缺少天然产生时它会具有的共价修饰(例如,聚糖的附

接)。在一些实施方案中,抗体可含有共价修饰(例如,聚糖的附接、有效载荷[例如,可检测部分、治疗部分、催化部分等]或其他侧基[例如,聚乙二醇等])。

[0061] 生物粘附剂:术语“生物粘附剂”是指可粘附到靶表面(例如,组织表面)的生物相容剂。在一些实施方案中,生物粘附剂可粘附至靶表面,例如组织表面,并保留在靶表面上,例如持续一段时间。在一些实施方案中,生物粘附剂可以是可生物降解的。在一些实施方案中,生物粘附剂可以是天然的剂,其可例如已通过分离或通过合成制备或获得;在一些实施方案中,生物粘附剂可以是非天然的剂,例如,如本领域技术人员将理解的,可由人工设计和/或制造(例如,取决于剂,通过加工、合成和/或重组产生)。在一些特定实施方案中,生物粘附剂可以是或包含聚合物材料,例如可由多种单体诸如糖组成或含有多种单体诸如糖。某些示例性生物粘附剂包括多种FDA批准的剂,诸如像氰基丙烯酸酯(Dermabond, 2-辛基氰基丙烯酸酯;Indermil, 正丁基-2-氰基丙烯酸酯;Histoacryl和Histoacryl Blue, 正丁基-2-氰基丙烯酸酯)、白蛋白和戊二醛(BioGlue™, 牛血清白蛋白和10%戊二醛)、纤维蛋白胶(Tisseel™, 人混合血浆纤维蛋白原和凝血酶;Evicel™, 人混合血浆纤维蛋白原和凝血酶;Vitagel™, 自体血浆纤维蛋白原和凝血酶;Cryoseal™系统, 自体血浆纤维蛋白原和凝血酶)、通过甲醛和/或戊二醛交联的明胶和/或间苯二酚、基于多糖的粘合剂(例如藻酸盐、壳聚糖、胶原、葡聚糖和/或明胶)、PEG、丙烯酸酯、聚胺或氨基甲酸酯变体(异氰酸酯封端的预聚物和/或其组合。出于本文所述的方法的目的,可使用本领域已知的生物粘附剂的其他实例,例如,如Mehdizadeh和Yang“Design Strategies and Applications of Tissue Bioadhesives”Macromol Biosci 13:271-288(2013)中所述。在一些实施方案中,生物粘附剂可以是可降解的生物粘附剂。此种可降解的生物粘附剂的实例包括但不限于纤维蛋白胶、明胶-间苯二酚-甲醛/戊二醛胶、基于聚(乙二醇)(PEG)的水凝胶粘附剂、多糖粘附剂、多肽粘附剂、聚合物粘附剂、仿生生物粘附剂以及Bhagat和Becker“Degradable Adhesives for Surgery and Tissue Engineering”Biomacromolecules 18:3009-3039(2017)中所述的那些。

[0062] 生物相容的:如本文所用的术语“生物相容的”是指当与活组织接触放置时,例如在体内,不会对此组织造成显著损害的材料。材料的生物相容性可通过此种材料通过列示于以下中的生物相容性测试的能力来衡量:国际标准组织(ISO)标准号10993和/或美国药典(USP) 23和/或美国食品药品监督管理局(FDA)蓝皮书备忘录编号G95-1,标题为“国际标准ISO-10993的使用,医疗器械的生物学评价第1部分:评价和测试”。通常,这些测试测量材料的毒性、传染性、产热原性、刺激性、反应性、溶血活性、致癌性和/或免疫原性。在某些实施方案中,如果材料本身在其预期用途的体内环境中对细胞无毒,则它们是“生物相容的”。在某些实施方案中,如果材料在体外添加到细胞中导致小于或等于20%的细胞死亡和/或它们的体内施用不诱导对于本文所述的目的临床上不期望的显著严重的炎症或其他此类不良作用,则材料是“生物相容的”。如本领域技术人员应当理解的,此显著严重的炎症可与轻度、短暂的炎症区分开,后者通常伴随手术或将外来物体引入活生物体。此外,本领域技术人员阅读本公开后将认识到,在一些实施方案中,如果免疫调节(例如,先天免疫激动作用)在限定的时间段内的程度在临床上是有利的和/或期望的,例如提供抗肿瘤免疫,则本文所述的聚合物组合制备剂和/或其单独聚合物组分是生物相容的。

[0063] 可生物降解的:如本文所用,术语“可生物降解的”是指当引入细胞中时(例如,通

过细胞机制,诸如通过酶促降解、通过水解和/或通过其组合)分解成细胞可再使用或处置而对细胞无显著毒性作用的组分材料。在某些实施方案中,通过可生物降解材料的分解产生的组分是生物相容的,并且因此不在体内诱导对于本文所述的目的在临床上不期望的显著严重的炎症和/或其他不良作用。在一些实施方案中,可生物降解的聚合物材料分解成它们的组分单体。在一些实施方案中,可生物降解的聚合物材料可以被生物降解,例如,通过酶活性或细胞机制,在一些情况下,例如,通过暴露于溶菌酶(例如,具有相对低pH),或通过简单的水解。在一些实施方案中,可生物降解的材料(包括例如可生物降解的聚合物材料)的分解涉及酯键的水解。可选地或另外地,在一些实施方案中,可生物降解材料(包括例如可生物降解的聚合物材料)的分解涉及氨基甲酸酯键联的裂解。示例性可生物降解的聚合物包括例如羟基酸诸如乳酸和乙醇酸的聚合物,包括但不限于聚(羟基酸)、聚(乳酸)(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)、以及与PEG、聚酐、聚(原)酯、聚酯、聚氨酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(己内酯)、聚(羟基烷酸酯)、聚(丙交酯-己内酯共聚物)的共聚物、其共混物和共聚物。许多天然存在的聚合物也是可生物降解的,包括例如蛋白质诸如白蛋白、胶原、明胶和醇溶蛋白例如玉米蛋白,和多糖诸如藻酸盐、纤维素变体和聚羟基烷酸酯,例如聚羟基丁酸酯共混物及其共聚物。本领域普通技术人员将理解或能够确定此类聚合物何时是其生物相容的和/或可生物降解的变体(例如,通过基本上相同的结构与母体聚合物相关,所述结构仅在本领域已知的特定化学基团的取代或加成方面不同)。

[0064] 生物制剂:术语“生物制剂”,“生物药”和“生物制品”是指各种产品,诸如疫苗、血液和血液组分、过敏原、体细胞、基因疗法、组织、核酸和蛋白质。生物制剂可包括糖、蛋白质、或核酸、或这些物质的复杂组合,或可以是活的实体诸如细胞和组织。生物制剂可分离自多种天然来源(例如,人、动物、微生物)和/或可通过生物技术方法和/或其他技术产生。

[0065] 生物样品:术语“生物样品”是指从生物来源获得的原始样品和/或,在一些实施方案中,是指由其衍生的样品(例如,通过加工)。本领域技术人员认识到,生物样品可包括或选自例如组织样品(诸如组织切片和组织的穿刺活检);细胞样品(例如,细胞学涂片(诸如巴氏涂片或血涂片)或通过显微切割获得的细胞样品);整个生物体的样品(诸如酵母或细菌样品);或细胞部分、片段或细胞器(诸如通过裂解细胞并通过离心或其他方式分离其组分获得)。生物样品的其他实例包括血液、血清、尿液、精液、粪便、脑脊髓液、间质液、粘液、泪液、汗液、脓液、活检组织(例如,通过手术活检或穿刺活检获得)、乳头抽吸物、乳汁、阴道分泌物、唾液、拭子(诸如口腔拭子)或任何含有衍生自第一生物样品的生物分子的材料。

[0066] 生物材料:术语“生物材料”是指生物相容性物质,其特征不在于其可出于医学目的(例如,治疗、诊断)施用于受试者而不引起不可接受的(根据合理的医学判断)反应。生物材料可获自或来源于自然界或加以合成。在一些实施方案中,生物材料可以是或包含聚合物生物材料。例如,在一些实施方案中,聚合物生物材料可包含至少一种或多种(例如,至少两种或更多种)聚合物组分。在一些实施方案中,生物材料可以呈聚合物网络的形式在一些实施方案中,生物材料可以是可注射形式,例如粘性溶液。例如,生物材料可包含其待(例如,在施用给受试者后)原位形成的前体组分。在一些实施方案中,生物材料可以是液体。在一些实施方案中,生物材料是粘性溶液。在一些实施方案中,生物材料是胶体。在一些实施方案中,生物材料可以是固体。在一些实施方案中,生物材料可以是晶体(例如,无机晶体)。在一些实施方案中,生物材料不是核酸。在一些实施方案中,生物材料不是多肽。

[0067] 癌症:术语“癌症”是指恶性赘生物(Stedman's Medical Dictionary,第25版;Hensyl编;Williams&Wilkins:Philadelphia,1990)。在本公开的一些实施方案的上下文中特别感兴趣的是通过细胞杀伤和/或去除疗法(例如,手术切除和/或某些化疗疗法诸如细胞毒性疗法等)治疗的癌症。在一些实施方案中,根据本公开治疗的癌症是已经手术切除的癌症(即,至少一个肿瘤已经手术切除)。在一些实施方案中,根据本公开治疗的癌症是切除为标准护理的癌症。在一些实施方案中,根据本公开治疗的癌症是已转移的癌症。在某些实施方案中,示例性癌症可包括一种或多种听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;肛门癌;血管肉瘤(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤);阑尾癌;良性单克隆丙种球蛋白病;胆管癌(biliary cancer)(例如,胆管癌(cholangiocarcinoma));胆管癌(bile duct cancer);膀胱癌;骨癌;乳腺癌(breast cancer)(例如,乳腺腺癌、乳腺乳头状癌、乳腺癌(mammary cancer)、乳腺髓样癌);脑癌(例如,脑膜瘤、成胶质细胞瘤、神经胶质瘤(例如,星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤)、成神经管细胞瘤);支气管癌;类癌;心脏肿瘤;宫颈癌(例如,宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结直肠腺癌);结缔组织癌;上皮癌;导管原位癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如,卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多发性特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤);食管癌(例如,食管腺癌、巴雷特氏腺癌(Barrett's adenocarcinoma));尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma);眼癌(例如,眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤);家族性嗜酸性粒细胞增多症;胆囊癌;胃癌(gastric cancer)(例如,胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);生殖细胞癌;头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌)、咽喉癌(例如,喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌));造血系统癌症(例如,白血病,诸如急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如,B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)(例如,B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如,B细胞CLL、T细胞CLL));淋巴瘤,诸如霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)(HL)(例如,B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,B细胞NHL,诸如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、淋巴浆细胞性淋巴瘤(即华氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia))、毛细胞白血病(HCL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤和原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤;和T细胞NHL,诸如前体T淋巴母细胞淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)(例如,真菌病、塞扎里综合征(Sezary syndrome))、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤);如上所述的一种或多种白血病/淋巴瘤的混合;多发性骨髓瘤;重链病(例如, α 链病、 γ 链病、 μ 链病);血管母细胞瘤;组织细胞增多症;下咽癌;炎性肌纤维母细胞肿瘤;免疫细胞淀粉样变性;肾癌(例如,肾母细胞瘤又名维尔姆斯瘤(Wilms' tumor)、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝细胞癌);肺癌(例如,支气管癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌);平滑肌肉瘤(LMS);肥大细胞增多症(例如,系统性肥大细胞增多症);黑色素瘤;中线道癌;多发性内分泌肿瘤综合征;肌肉癌;骨髓增生异常综合征(MDS);间皮瘤;骨髓增生性疾病(MPD)(例如,真性红细胞增多症

(PV)、原发性血小板增多症(ET)、不明原因髓系化生(AMM)又名骨髓纤维化(MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性粒细胞白血病(CML)、慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)、嗜酸性粒细胞增多症(HES))；鼻咽癌；成神经细胞瘤；神经纤维瘤(例如，1型或2型神经纤维瘤病(NF)、神经鞘瘤病)；神经内分泌瘤(例如，胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌瘤)；骨肉瘤(例如，骨癌)；卵巢癌(例如，囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌)；乳头状腺癌；胰腺癌(pancreatic cancer)(例如，胰腺癌(pancreatic adenocarcinoma)、导管内乳头状粘液性肿瘤(IPMN)、胰岛细胞瘤)；甲状旁腺癌；乳头状腺癌；阴茎癌(例如，阴茎和阴囊佩吉特病(Paget's disease))；咽癌；松果体瘤；垂体瘤；胸膜肺母细胞瘤；原始神经外胚层肿瘤(PNT)；浆细胞瘤；副肿瘤综合征；上皮内肿瘤；前列腺癌(prostate cancer)(例如，前列腺癌(prostate adenocarcinoma))；直肠癌；横纹肌肉瘤；视网膜母细胞瘤；唾液腺癌；皮肤癌(例如，鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底细胞癌(BCC))；小肠癌(例如，阑尾癌)；软组织肉瘤(例如，恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、恶性周围神经鞘瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤)；皮脂腺癌；胃癌(stomach cancer)；小肠癌；汗腺癌；滑膜瘤；睾丸癌(例如，精原细胞瘤、睾丸胚胎癌)；胸腺癌；甲状腺癌(例如，甲状腺乳头状癌(papillary carcinoma of the thyroid)、甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma)(PTC)、甲状腺髓样癌)；尿道癌；子宫癌；阴道癌；和外阴癌(例如，外阴佩吉特病)。

[0068] 碳水化合物聚合物：术语“碳水化合物聚合物”是指是或包含一种或多种碳水化合物的聚合物，例如具有碳水化合物主链的聚合物。例如，在一些实施方案中，碳水化合物聚合物是指多糖或寡糖，或含有通过共价键连接的多个单糖单元的聚合物。单糖单元可全部相同，或者在一些情况下，在碳水化合物聚合物内可存在多于一种类型的单糖单元。在某些实施方案中，碳水化合物聚合物是天然存在的。在某些实施方案中，碳水化合物聚合物是合成的(即，不是天然存在的)。在一些实施方案中，碳水化合物聚合物可包含化学修饰。在一些实施方案中，碳水化合物聚合物是线性聚合物。在一些实施方案中，碳水化合物聚合物是支化聚合物。

[0069] 化疗剂：术语“化疗剂”是指已知用于癌症化学疗法的治疗剂。例如，在一些实施方案中，化疗剂可抑制快速生长的癌细胞的增殖和/或杀死癌细胞。此类化疗剂的实例包括但不限于烷化剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂和/或有丝分裂抑制剂。

[0070] 组合疗法：如本文所用，术语“组合疗法”是指其中受试者同时暴露于两种或更多种治疗方案(例如，两种或更多种治疗剂)的那些情况。在一些实施方案中，两种或更多种方案可同时施用；在一些实施方案中，此类方案可依序施用(例如，第一方案的所有“剂量”在第二方案的任何剂量施用之前施用)；在一些实施方案中，此类剂以重叠的给药方案施用。在一些实施方案中，组合疗法的“施用”可涉及向接受组合中的其他剂或方式的受试者施用一种或多种剂或方式。为清楚起见，组合疗法不要求单独的剂在单一组合中一起施用(或甚至必须同时施用)，但在一些实施方案中，两种或更多种剂或其活性部分可在组合组合中或甚至在组合化合物中(例如，作为单一化学复合物或共价实体的一部分)一起施用。

[0071] 胶体：如本文所用，术语“胶体”是指分散在连续介质(例如，水性缓冲液体系)中的颗粒(例如，聚合物颗粒)的均匀溶液或悬浮液。在一些实施方案中，胶体是乳液。在一些实施方案中，胶体是溶胶。在一些实施方案中，胶体是凝胶。

[0072] 可比较的：如本文所用，术语“可比较的”是指两个或更多个剂、实体、情形、条件组

等,它们可能彼此不相同但足够相似以允许它们之间进行比较,使得本领域技术人员将理解,可基于观察到的差异或相似性合理地得出结论。在一些实施方案中,可比较的条件组、环境、个体或群体的特征在于多个基本上相同的特征和一个或少量的不同特征。本领域的普通技术人员将理解,在上下文中,在任何给定情况下,对于两种或更多种此类剂、实体、情况、条件组等需要怎样的一致性程度才被认为是可比较的。例如,本领域的普通技术人员将理解,当环境组、个体或群体在特征为以下时彼此是可比较的:足够数目和类型的基本上相同的特征,以保证得出以下合理结论:在不同的环境组、个体或群体下获得的结果或观察到的现象的差异是由那些不同特征的变化引起或指示。本领域的普通技术人员还将理解,当在两个或更多个值的比较上下文中使用术语“可比较的”时,此类值彼此具有可比性,使得值的差异不会导致治疗结果(例如,抗肿瘤免疫的诱导和/或肿瘤再生长和/或转移的发生率)的实质差异。例如,在一些实施方案中,可比较的释放速率是指在48小时的时间内此类释放速率的值的差异在15%以内。在一些实施方案中,可比较的释放速率是指在48小时的时间内此类释放速率的值的差异在20%以内。在一些实施方案中,可比较的释放速率是指在24小时的时间内此类释放速率的值的差异在15%以内。

[0073] 疾患、疾病或病症:术语“疾患”、“疾病”和“病症”可互换使用。

[0074] 对应于:如本文所用,术语“对应于”是指两个或更多个实体之间的关系。例如,术语“对应于”可用于指定化合物或组合物中的结构元件相对于另一种化合物或组合物(例如,相对于适当的参考化合物或组合物)的位置/同一性。例如,在一些实施方案中,聚合物中的单体残基(例如,多肽中的氨基酸残基或多核苷酸中的核酸残基)可被鉴定为“对应于”适当参考聚合物中的残基。例如,普通技术人员将理解,为了简单起见,多肽中的残基通常使用基于参考相关多肽的规范编号系统来指定,使得“对应于”位置190处的残基的氨基酸,例如,实际上不需要是特定氨基酸链中的第190个氨基酸,而是对应于参考多肽中位置190处发现的残基;本领域的普通技术人员很容易理解如何鉴定“对应的”氨基酸。例如,本领域技术人员将意识到各种序列比对策略,包括软件程序,诸如像BLAST、CS-BLAST、CUSASW++、DIAMOND、FASTA、GGSEARCH/GLSEARCH、Genoogole、HMMER、HHpred/HHsearch、IDF、Infernal、KLAST、USEARCH、parasail、PSI-BLAST、PSI-Search、ScalaBLAST、Sequilab、SAM、SSEARCH、SWAPHI、SWAPHI-LS、SWIMM或SWIPE,其可用于例如鉴定根据本公开的多肽和/或核酸中的“对应的”残基。本领域技术人员还将理解,在一些情况下,术语“对应于”可用于描述与另一事件或实体(例如,适当的参考事件或实体)共享相关相似性的事件或实体。仅举一个实例,一个生物体中的基因或蛋白质可被描述为“对应于”来自另一个生物体的基因或蛋白质,以便在一些实施方案中表明它起着类似的作用或执行类似的功能和/或它显示出特定程度的序列同一性或同源性,或共享特定的特征序列元件。

[0075] 临界凝胶化温度:如本文所用,术语“临界凝胶化温度”,缩写为“CGT”,是指阈值温度,在等于或高于所述阈值温度时,聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)的前体状态转变为本文所述的聚合物网络状态(例如,水凝胶状态)。在一些实施方案中,临界凝胶化温度可对应于溶胶-凝胶转变温度。在一些实施方案中,临界凝胶化温度可对应于较低的临界溶解温度。参见Taylor等人,“Thermoresponsive Gels”Gels(2017)3:4,有关热敏性凝胶的一般描述,出于本文所述目的,其内容以引用的方式并入本文。如本公开所述,当暴露于约35°C-40°C的温度时,证明本文所述的聚合物组合制备剂的某些实施方案形成聚合物网络

状态。本领域普通技术人员阅读本公开后将理解,此类聚合物组合制备剂不一定具有约35℃-40℃的CGT,而可能具有低于35℃-40℃的CGT。例如,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂可具有约20℃-28℃的CGT。

[0076] 临界凝胶化重量比:如本文所用,术语“临界凝胶化重量比”是指所提供的聚合物组合制备剂中至少两种或更多种聚合物组分的阈值重量比,在等于或高于所述阈值重量比时,此种聚合物组合制备剂的前体状态(例如,本文所述的那些)转变为本文所述的聚合物网络状态(例如,水凝胶状态)。在一些实施方案中,当达到所提供的聚合物组合制备剂的临界凝胶化温度和临界凝胶化重量比两者时,会发生此种前体-聚合物网络转变。

[0077] 交联:如本文所用,术语“交联”是指一个实体与另一个实体之间相互作用和/或键联以形成网络。例如,在一些实施方案中,存在于聚合物网络中的交联可以是或包括分子内交联、分子间交联或两者。在一些实施方案中,交联可包括一个聚合物链与另一个聚合物链之间相互作用和/或键联以形成聚合物网络。在一些实施方案中,可使用一种或多种物理交联方法实现交联,包括例如一种或多种环境触发因素和/或物理化学相互作用。环境触发因素的实例包括但不限于pH、温度和/或离子强度。物理化学相互作用的非限制性实例包括疏水相互作用、电荷相互作用、氢键合相互作用、立体复合作用和/或超分子化学。在一些实施方案中,可使用一种或多种基于化学反应的共价交联方法(例如,其中两个实体之间的键联是或包括共价键)来实现交联,例如,在一些实施方案中,所述化学反应可包括醛和胺形成席夫碱(Schiff base)的反应,醛与酰肼形成肼的反应,和/或丙烯酸酯与伯胺或硫醇形成仲胺或硫化物的迈克尔反应(Michael reaction)。此类共价交联方法的实例包括但不限于小分子交联和聚合物-聚合物交联。聚合物链的物理和共价交联的各种方法是本领域已知的,例如,如Hoare和Kohane,“Hydrogels in drug delivery:Progress and challenges” Polymer (2008) 49:1993-2007中所描述的方法,出于本文所公开的目的,其全部内容以引用的方式并入本文。

[0078] 交联剂:如本文可互换使用的,术语“交联剂(crosslinker)”或“交联剂(crosslinking agent)”是指将一个实体(例如,一个聚合物链)连接到另一个实体(例如,另一个聚合物链)的剂。在一些实施方案中,两个实体之间的键联(即,“交联”)是或包括共价键。在一些实施方案中,两个实体之间的键联是或包括离子键或相互作用。在一些实施方案中,交联剂是一种化学交联剂,例如在一些实施方案中,其可以是或包含用于诱导醛与氨基之间形成共价键的小分子(例如,二醛或京尼平)。在一些实施方案中,交联剂包含光敏性官能团。在一些实施方案中,交联剂包含pH敏感性官能团。在一些实施方案中,交联剂包含热敏性官能团。

[0079] 疾病:如本文所用,术语“疾病”是指通常损害受试者(例如,人受试者)的组织或系统的正常功能并且通常表现为特征性体征和/或症状的病症或疾患。适用于本文所提供的技术的疾病的实例包括但不限于自身免疫性疾病、炎性疾病、骨病、代谢性疾病、神经和神经退行性疾病、癌症、心血管疾病、过敏和哮喘、阿尔茨海默氏病和激素相关疾病。在一些实施方案中,适用于本文所提供的技术的疾病是癌症。

[0080] 有效量:“有效量”是足以引起所需生物反应的量,例如治疗受试者可能罹患的疾患。如本领域普通技术人员将理解的,组合物或包含在组合物中的剂的有效量可以根据诸如以下的因素而变化:期望的生物学终点、组合物中剂的物理、化学和/或生物学特征(例

如,药代动力学和/或降解)、所治疗的疾患,以及受试者的年龄和健康状况。在一些实施方案中,一定量可能对治疗性治疗有效;可选地或另外地,在一些实施方案中,一定量可能对预防性治疗有效。例如,在治疗癌症中,有效量可防止肿瘤再生长、降低肿瘤负荷或阻止肿瘤的生长或扩散。本领域技术人员将理解有效量不必包含在单一剂型中。相反,有效量的施用可涉及可能随时间(例如,根据给药方案)施用多个剂量。例如,在一些实施方案中,有效量可以是在已经建立的给药方案中施用的量,当施用于相关人群时,以实现具有统计学显著性的特定结果。

[0081] 水合物:如本文所用,术语“水合物”具有其本领域理解的含义并且是指化合物和一个或多个水分子的聚集体(其例如可以是化合物的盐形式)。通常,化合物的水合物中所含的水分子数与水合物中的化合物分子数成一定比例。因此,化合物的水合物可例如由通式 $R \times x \text{ H}_2\text{O}$ 表示,其中R是化合物并且x是大于0的数。给定的化合物可形成多于一种类型的水合物,包括例如一水合物(x是1)、低级水合物(x是大于0且小于1的数,例如半水合物($R \times 0.5\text{H}_2\text{O}$)),和多水合物(x是大于1的数,例如,二水合物($R \times 2\text{H}_2\text{O}$)和六水合物($R \times 6\text{H}_2\text{O}$))。

[0082] 水凝胶:术语“水凝胶”具有其本领域理解的含义并且是指由亲水性聚合物链的网络形成的材料,有时发现为其中水相是分散介质的胶体凝胶。在一些实施方案中,水凝胶是高度吸收性的(例如,它们可以吸收和/或保留超过90%的水)天然或合成的聚合物网络。在一些实施方案中,水凝胶例如由于其显著的水含量具有类似于天然组织的柔性程度。

[0083] 免疫疗法:术语“免疫疗法”是指通过诱导、增强或抑制免疫反应来促进疾病治疗的治疗剂。设计以引发或扩大免疫反应的免疫疗法被分类为激活免疫疗法,而减少或抑制免疫反应的免疫疗法被分类为抑制免疫疗法。免疫疗法通常但不总是为生物治疗剂。许多免疫疗法被用于治疗癌症。这些包括但不限于单克隆抗体、过继性细胞转移、细胞因子、趋化因子、疫苗、核酸、小分子抑制剂和小分子激动剂。例如,有用的免疫疗法可包括但不限于I型干扰素诱导剂、干扰素、干扰素基因刺激因子(STING)激动剂、TLR7/8激动剂、IL-15超激动剂、COX抑制剂(例如,COX-1抑制剂和/或COX-2抑制剂)、抗PD-1抗体、抗CD137抗体和抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,本文所提供的某些聚合物组合制备剂本身在不存在免疫疗法的情况下是免疫调节的(例如,足以诱导抗肿瘤免疫),因此不包括如本文所述的此种免疫疗法的施用。

[0084] 免疫调节有效载荷:如本文所用,术语“免疫调节有效载荷”是指可由聚合物组合制备剂(诸如本文所提供和/或使用的那些)携带或分布在其中的单独的免疫调节剂(例如,小分子、多肽(包括例如细胞因子)、核酸等),其中所述免疫调节剂提供调节或改变(例如,诱导、增强或抑制等)受试者中免疫反应的一个或多个方面的治疗效果。免疫调节有效载荷的实例包括但不限于适应性免疫反应激活剂、先天免疫反应激活剂、促炎途径抑制剂、免疫调节细胞因子或免疫调节治疗剂以及如WO 2018/045058和WO 2019/183216中所述的那些,及其任何组合。出于本文所述的目的,上述专利申请的内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含先天免疫调节有效载荷(例如,诱导或刺激先天免疫和/或先天免疫的一个或多个特征的免疫调节有效载荷)。在一些实施方案中,先天免疫调节有效载荷是或包含先天免疫反应激活剂。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含适应性免疫调节有效载荷,例如适应性免疫反应激活剂。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含促炎途径抑制剂,例如由p38丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)途径介导的促

炎免疫反应的抑制剂。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含免疫调节细胞因子。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含免疫调节治疗剂。如本领域技术人员将理解的,免疫调节有效载荷不包含例如通过化学、酶促和/或生物反应(诸如像降解)产生的聚合物组合制备剂(例如,如本文所述和/或使用的那些)的组分(例如,前体组分)和/或副产物。

[0085] 植入:术语“可植入的”、“植入(implantation)”、“植入(implanting)”和“植入(implant)”是指将感兴趣的组合物安置在受试者中的特定位置,诸如在肿瘤切除部位内或在前哨淋巴结中,并且通常通过一般手术方法进行。

[0086] 增加、诱导或减少:如本文所用,这些术语或语法上可比较的比较术语表示相对于可比较的参考测量的值。例如,在一些实施方案中,用所提供的(例如,处于前体状态或聚合物网络状态的)聚合物组合制备剂获取的评估值可相对于用可比较的参考生物材料制备剂(例如,18%(重量/重量)泊洛沙姆407的生物材料,或化学交联水凝胶,诸如像化学交联透明质酸水凝胶)获得的评估值有所“增加”。可选地或另外地,在一些实施方案中,在受试者中获取的评估值可相对于在不同条件下(例如,在事件之前或之后;或事件存在或不存在,所述事件诸如如本文所述和/或使用的组合物或制备剂的施用)在同一受试者中,或在不同的、可比较的受试者中(例如,在先前暴露于一种状况方面与感兴趣的受试者不同的可比较的受试者中,所述状况例如不施用如本文所述和/或使用的组合物或制备剂)获得的评估值有所“增加”。在一些实施方案中,比较术语是指统计学上相关的差异(例如,其流行率和/或量级足以达到统计上的相关性)。在给定的上下文中,本领域技术人员将意识到或将能够容易地确定对于实现此统计显著性所需或足够的差异的程度和/或流行率。

[0087] 抑制:术语“抑制(inhibit/inhibition)”不仅限于完全抑制。因此,在一些实施方案中,部分抑制或相对减少包括在术语“抑制”的范围内。例如,在调节靶标水平(例如,表达和/或活性)的上下文中,所述术语在一些实施方案中是指将靶标水平(例如,表达和/或活性)降低至可再现地和/或统计学上显著低于初始或其他适当参考水平的水平,所述初始或其他适当参考水平可以例如是靶标的基线水平。在一些实施方案中,所述术语是指将靶标水平(例如,表达和/或活性)降低至初始水平的小于75%、小于50%、小于40%、小于30%、小于25%、小于20%、小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.5%、小于0.1%、小于0.01%、小于0.001%或小于0.0001%的水平,所述初始水平可以例如是靶标的基线水平。在肿瘤复发和/或转移的风险和/或发生率的上下文中,在一些实施方案中,所述术语是指将肿瘤复发和/或转移的风险或发生率降低至可再现地和/或统计学上显著低于初始或其他适当参考水平的水平,所述初始或其他适当参考水平可以例如是在不存在本文所述的组合物的情况下或施用其之前的肿瘤复发和/或转移的风险或发生率的基线水平。在一些实施方案中,所述术语是指将肿瘤复发和/或转移的风险或发生率降低至初始水平的小于75%、小于50%、小于40%、小于30%、小于25%、小于20%、小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.5%、小于0.1%、小于0.01%、小于0.001%或小于0.0001%的水平,所述初始水平可以例如是在不存在本文所述的组合物的情况下或施用其之前的肿瘤复发和/或转移的风险或发生率的基线水平。

[0088] 抑制剂:如本文所用,术语“抑制剂”是指其存在或水平与待调节的靶标的水平或

活性降低相关的剂。在一些实施方案中,抑制剂可直接起作用(在此情况下,其直接对其靶标施加影响,例如通过结合至靶标);在一些实施方案中,抑制剂可间接起作用(在此情况下,其通过与靶标的调节剂相互作用和/或以其他方式改变靶标的调节剂来施加其影响,使得靶标的水平和/或活性降低)。在一些实施方案中,抑制剂是其存在或水平与相对于特定参考水平或活性(例如,在适当参考条件下观察到的,诸如存在已知抑制剂或不存在如本文所公开的抑制剂等的适当参考条件)降低的靶标水平或活性相关的抑制剂。

[0089] 促炎途径抑制剂:在一些实施方案中,如本文所用的术语“促炎途径抑制剂”是指抑制或减少与免疫抑制相关的炎症的剂。在一些实施方案中,此种促炎途径抑制剂是指防止免疫抑制细胞募集或防止急性炎症的剂。此急性炎症和/或免疫抑制细胞的募集会在局部创伤(包括由手术引起的创伤)后发生。在一些实施方案中,促炎途径抑制剂可例如抑制诱导炎症的免疫反应,包括例如炎性细胞因子(包括例如但不限于TGF- β 和IL-10)的产生、M2样巨噬细胞的活性和/或增殖增加、相关免疫细胞(包括例如但不限于髓系细胞、嗜中性粒细胞和肥大细胞等)的募集。促炎途径抑制剂的实例包括例如国际申请号W02019/183216中所述的那些,其内容出于本文所述目的以引用的方式整体并入本文。

[0090] 异构体:还应理解,具有相同分子式但在其原子键合的性质或顺序或其原子在空间中的排列方面不同的化合物被称为“异构体”。原子在空间中排列不同的异构体被称为“立体异构体”。

[0091] 淋巴结:如本领域所已知,术语“淋巴结”是指淋巴系统的组成部分,它们是位于全身的小结构,淋巴液流经所述小结构。淋巴结被理解为从淋巴液中过滤某些物质。淋巴结也可能含有免疫细胞,例如可能参与全身的免疫反应。在一些实施方案中,淋巴结可以是或包括前哨淋巴结(即,癌细胞最有可能从原发性肿瘤扩散到的淋巴结)。

[0092] 标志物:如本文所用,标志物是指一种实体或部分,其存在或水平是特定状态或事件的特征。在一些实施方案中,特定标志物的存在或水平可以是疾病、病症或疾患的存在或阶段的特征。仅举一个实例,在一些实施方案中,所述术语是指基因表达产物,其是特定肿瘤、肿瘤亚类、肿瘤分期等的特征。可选地或另外地,在一些实施方案中,特定标志物的存在或水平与特定信号传导途径的活性(或活性水平)相关,例如可能是特定类型肿瘤的特征。标志物存在或不存在的统计学显著性可能因特定标志物而异。在一些实施方案中,标志物的检测是高度特异性的,因为它反映了肿瘤属于特定亚类的高概率。此特异性可能以敏感性为代价(即,即使肿瘤是预期会表达所述标志物的肿瘤,也可能出现阴性结果)。相反,具有高敏感性的标志物可能不如具有较低敏感性的标志物特异。本领域的技术人员将理解,在许多实施方案中,有用的标志物不需要以100%的准确度来区分。

[0093] 转移:术语“转移(metastasis、metastatic或metastasis)”是指癌细胞从原发性或原始肿瘤向另一器官或组织的扩散或迁移,并且通常可通过原发性或原始肿瘤的组织类型的“继发性肿瘤”或“继发性细胞团”的存在来识别,而非继发性(转移性)肿瘤所位于的器官或组织。例如,已迁移到骨的前列腺癌被称为转移性前列腺癌,并且包括在骨组织中生长的癌性前列腺癌细胞。

[0094] 微粒:如本文所用,术语“微粒”是指最长尺寸(例如,直径)在1微米与1,000微米(μ m)之间的颗粒。在一些实施方案中,微粒的特征在于最长尺寸(例如,直径)在1 μ m与500 μ m之间。在一些实施方案中,微粒的特征在于最长尺寸(例如,直径)在1 μ m与100 μ m之间。在许多

实施方案中,微粒群的特征在于平均大小(例如,最长尺寸)低于约1,000 μm 、约500 μm 、约100 μm 、约50 μm 、约40 μm 、约30 μm 、约20 μm 、或约10 μm ,并且通常高于约1 μm 。在许多实施方案中,微粒可以是基本上球形的(例如,使得其最长尺寸可以是其直径)。

[0095] 单糖:如本文所用的术语“单糖”具有如本领域所用的普通含义,并且是指由单个糖单元组成的简单形式的糖,所述糖单元不能进一步分解为更小的糖构建块或部分。单糖的常见实例包括例如葡萄糖(右旋糖)、果糖、半乳糖、甘露糖、核糖等。单糖可根据碳水化合物的碳原子数来分类,例如具有3个碳原子的丙糖,诸如甘油醛和/或二羟基丙酮;具有4个碳原子的丁糖,诸如赤藓糖、苏糖和/或赤藓酮糖;具有5个碳原子的戊糖,诸如阿拉伯糖、来苏糖、核糖、木糖、核酮糖和/或木酮糖;具有6个碳原子的己糖,诸如阿洛糖、阿卓糖、半乳糖、葡萄糖、古洛糖、艾杜糖、甘露糖、塔罗糖、果糖、阿洛酮糖、山梨糖和/或塔格糖;具有7个碳原子的庚糖,诸如甘露庚酮糖和/或景天庚酮糖;具有8个碳原子的辛糖,诸如2-酮基-3-脱氧-甘露-辛酸酯;具有9个碳原子的壬糖,诸如唾液糖(sialose);和具有10个碳原子的癸糖。上述单糖涵盖D-和L-单糖两者。可选地,单糖可以是单糖变体,其中糖单元包含一个或多个除羟基外的取代基(例如,脱氧、H取代基、杂原子取代基(例如,S、Cl、F等)等)。此类变体可以是但不限于醚、酯、酰胺、酸、磷酸酯和胺。胺变体(即氨基糖)包括例如葡糖胺、半乳糖胺、果糖胺和/或甘露糖胺。酰胺变体包括例如糖的N-乙酰化胺变体(例如,N-乙酰葡糖胺和/或N-乙酰半乳糖胺)。

[0096] 调节剂:如本文所用,术语“调节剂”可以是或包含一种实体,与不存在调节剂时的其他可比条件下观察到的相比,其在观察到感兴趣的活性的系统中的存在或水平与所述活性的水平和/或性质的变化相关。在一些实施方案中,调节剂是激活剂或激动剂,因为与不存在调节剂时的其他可比条件下当观察到的相比,感兴趣的活性在其存在的情况下增加。在一些实施方案中,调节剂是拮抗剂或抑制剂,因为与不存在调节剂时的其他可比条件相比,感兴趣的活性在其存在的情况下降低。在一些实施方案中,调节剂直接与其活性是感兴趣的的目标实体相互作用。在一些实施方案中,调节剂间接与其活性是感兴趣的的目标实体相互作用(例如,与一个或多个与目标实体相互作用和/或相关的实体相互作用)。在一些实施方案中,调节剂影响感兴趣的目标实体的水平;可选地或另外地,在一些实施方案中,调节剂影响感兴趣的目标实体的活性而不影响目标实体的水平。在一些实施方案中,调节剂影响感兴趣的目标实体的水平和活性,使得观察到的活性差异不能完全由观察到的水平差异解释或不完全与之相称。

[0097] 巨噬细胞效应功能调节剂:术语“巨噬细胞效应功能调节剂”是指激活巨噬细胞效应功能或消除免疫抑制性巨噬细胞或巨噬细胞衍生抑制细胞的剂。此增强作用可动员巨噬细胞和髓系成分来破坏肿瘤及其间质,包括肿瘤脉管系统。可诱导巨噬细胞分泌抗肿瘤细胞因子和/或进行吞噬作用,包括抗体依赖性细胞吞噬作用。

[0098] 嗜中性粒细胞功能调节剂:如本文可互换使用的,术语“嗜中性粒细胞调节剂”和“嗜中性粒细胞功能调节剂”是指嗜中性粒细胞的一种或多种生物学功能和/或表型的调节剂。例如,在一些实施方案中,嗜中性粒细胞功能调节剂可抑制嗜中性粒细胞的募集、存活和/或增殖。另外地或可选地,在一些实施方案中,嗜中性粒细胞功能调节剂可调节嗜中性粒细胞相关效应功能,其可包括但不限于调节一种或多种免疫调节分子(例如,免疫调节细胞因子和/或趋化因子)的产生和/或分泌和/或改变嗜中性粒细胞的细胞外基质修饰能力。

在一些实施方案中,嗜中性粒细胞功能调节剂(例如,本文所述的那些)可仅作用于或靶向嗜中性粒细胞。在一些实施方案中,嗜中性粒细胞功能调节剂(例如,本文所述的那些)可作用于嗜中性粒细胞和至少一种另外类型的免疫细胞,例如髓系来源的抑制性细胞(MDSC)、巨噬细胞和/或单核细胞的其他亚群。本领域普通技术人员将理解,至少一个嗜中性粒细胞亚群可表现出与一个或多个特定MDSC亚群类似的免疫活性,因此被认为是多形核和/或粒细胞MDSC(例如,如以下中所述:Mehmeti-Ajradini等人,“Human G-MDSCs are neutrophils at distinct maturation stages promoting tumor growth in breast cancer”Life Science Alliance,2020年9月21日;和Brandau等人,“A subset of mature neutrophils contains the strongest PMN-MDSC activity in blood and tissue of patients with head and neck cancer”The Journal of Immunology,2020年5月1日;其各自的内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文)。

[0099] 纳米颗粒:如本文所用,术语“纳米颗粒”是指最长尺寸(例如,直径)小于1,000纳米(nm)的颗粒。在一些实施方案中,纳米颗粒的特征在于最长尺寸(例如,直径)小于300nm。在一些实施方案中,纳米颗粒的特征在于最长尺寸(例如,直径)小于100nm。在许多在实施方案中,纳米颗粒的特征在于最长尺寸在约1nm与约100nm之间,或在约1 μ m与约500nm之间,或在约1nm与1,000nm之间。在许多实施方案中,纳米颗粒群的特征在于平均大小(例如,最长尺寸)低于约1,000nm、约500nm、约100nm、约50nm、约40nm、约30nm、约20nm,或约10nm,并且通常高于约1nm。在许多实施方案中,纳米颗粒可以是基本上球形的,使得其最长尺寸可以是其直径。在一些实施方案中,纳米颗粒的直径小于如美国国家卫生研究院所定义的100nm。

[0100] 赘生物和肿瘤:术语“赘生物”和“肿瘤”在本文中可互换使用,并且是指异常组织块,其中所述块的生长超过正常组织的生长并且与正常组织的生长不协调。赘生物或肿瘤可以是“良性的”或“恶性的”,这取决于以下特征:细胞分化程度(包括形态和功能)、生长速率、局部侵袭和转移。“良性赘生物”通常分化良好,具有比恶性赘生物更慢的特征性生长,并且保持位于起源部位。另外,良性赘生物不具有浸润、侵袭或转移到远处部位的能力。示例性良性赘生物包括但不限于脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、脂溢性角化病、雀斑和皮脂腺增生。在一些情况下,某些“良性”肿瘤后来可能引起恶性赘生物,其可能是由肿瘤的赘生性细胞的亚群中的额外遗传改变造成,并且这些肿瘤被称为“恶变前赘生物”。恶变前赘生物的实例是畸胎瘤。相反,“恶性赘生物”通常低分化(间变)并具有特征性的快速生长,伴随着周围组织的进行性浸润、侵袭和破坏。此外,恶性赘生物通常具有转移到远处部位的能力。

[0101] 有效载荷:一般而言,如本文所用,术语“有效载荷”是指可掺入本文所述的聚合物组合制备剂中的剂。在一些实施方案中,有效载荷可以指任何化学类别的化合物、分子或实体,包括例如小分子、肽、多肽、核酸、糖(例如,多糖)、脂质、金属或者其组合或复合物。在一些实施方案中,有效载荷可以是或包含生物修饰剂、可检测剂(例如,染料、荧光团、放射性标记等)、检测剂、营养物、治疗剂、矿物质、生长因子、细胞因子、抗体、激素、细胞外基质蛋白(诸如胶原蛋白、玻连蛋白、纤维蛋白等)、细胞外基质糖、化学引诱剂、多核苷酸(例如,DNA、RNA、反义分子、质粒等)、微生物(例如,病毒)等,或其组合。在一些实施方案中,有效载荷是或包含治疗剂。治疗剂的实例包括但不限于止痛剂、抗生素、抗体、抗凝血剂、止吐剂、

细胞、凝血剂、细胞因子、生长因子、激素、免疫调节剂、多核苷酸(例如,DNA、RNA、反义分子、质粒等),及其组合。在一些实施方案中,有效载荷可以是或包含细胞或生物体,或其级分、提取物或组分。在一些实施方案中,有效载荷可以是或包含天然产物,因为其是在自然界中发现和/或从自然界获得的。可选地或另外地,在一些实施方案中,所述术语可用于指代一个或多个个人造实体,因为其是通过人工行为设计、工程化和/或产生的和/或未在自然界中发现。在一些实施方案中,有效载荷可以是或包含呈分离或纯形式的剂;在一些实施方案中,此种剂可以呈粗制形式。

[0102] 药学上可接受的盐:术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内,适合用于与例如人和/或动物的组织接触而无不适当的毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐,其内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文。可根据本公开的某些实施方案使用的药学上可接受的盐可包括例如衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸以及高氯酸)或与有机酸(诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中已知的其他方法(诸如离子交换法)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐以及 $N^+(C_1-C_4\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其他药学上可接受的盐包括,在适当时,使用抗衡离子诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子。

[0103] 泊洛沙姆:如本文所用,术语“泊洛沙姆”是指一种或多种泊洛沙姆的聚合物制备剂或包含一种或多种泊洛沙姆的聚合物制备剂。在一些实施方案中,聚合物制备剂中的泊洛沙姆可以是未缀合的或未修饰的,例如,其通常是包含被两条聚氧乙烯亲水链(聚乙二醇,PEG)侧接的聚氧丙烯疏水链(聚丙二醇,PPG)的三嵌段共聚物。在一些实施方案中,一种或多种泊洛沙姆的聚合物制备剂或包含一种或多种泊洛沙姆的聚合物制备剂可以是未过滤的(例如,与经过过滤的可比聚合物制备剂相比,此种聚合物制备剂可能含有杂质和/或相对低分子量的聚合物分子)。泊洛沙姆的实例包括但不限于泊洛沙姆124(P124,也称为Pluronic L44 NF)、泊洛沙姆188(P188,也称为Pluronic F68NF)、泊洛沙姆237(P237,也称为Pluronic F 87NF)、泊洛沙姆338(P338,也称为Pluronic F108 NF)、泊洛沙姆407(P407,也称为Pluronic F127 NF),及其组合。

[0104] 聚合物:术语“聚合物”具有本领域中使用的普通含义,即包含一个或多个通过共价键连接的重复单元(单体)的分子结构。重复单元可全部相同,或在一些情况下,聚合物内(例如,在共聚物中)可存在多于一种类型的重复单元。在某些实施方案中,聚合物是天然存

在的。在某些实施方案中，聚合物是合成的（即，不是天然存在的）。在一些实施方案中，聚合物是线性聚合物。在一些实施方案中，聚合物是支化聚合物。在一些实施方案中，根据本公开使用的聚合物不是多肽。在一些实施方案中，根据本公开使用的聚合物不是核酸。

[0105] 聚合物组合制备剂：如本文所用，术语“聚合物组合制备剂”是指包含至少两种不同聚合物组分的聚合物生物材料。例如，在许多实施方案中，本文所述的聚合物组合制备剂是包含第一聚合物组分和第二第一聚合物组分的聚合物生物材料，其中第一聚合物组分是或包含至少一种泊洛沙姆，并且第二聚合物组分是或包含不是泊洛沙姆的聚合物。在一些实施方案中，本文所述的聚合物组合制备剂是处于前体状态的聚合物生物材料，其可例如用于施用于受试者。在一些实施方案中，本文所述的聚合物组合制备剂是处于聚合物网络状态的聚合物生物材料。

[0106] 聚合物生物材料：如本文所述，“聚合物生物材料”是一种材料，其是或包含至少一种聚合物或至少一种聚合物部分并且是生物相容性的。在许多实施方案中，聚合物生物材料是或包含至少一种聚合物；在一些实施方案中，聚合物可以是或包含共聚物。在一些实施方案中，聚合物生物材料是或包含至少两种不同聚合物组分的制备剂（例如，含有泊洛沙姆和不是泊洛沙姆的第二聚合物组分的制备剂）。本领域技术人员将意识到某些聚合物可以多种形式存在和/或获得（例如，长度、分子量、电荷、形貌、表面化学、修饰（诸如烷基化、酰化、季铵化、羟烷基化、羧烷基化、巯基化（thiolation）、磷酸化、糖基化）程度和/或类型等）；在一些实施方案中，此类聚合物的制备剂可包含特定水平和/或分布的此形式或此类形式。另外地或可选地，本领域技术人员将理解，在一些实施方案中，聚合物生物材料的一种或多种免疫调节特性可通过其生物材料特性来调整，所述生物材料特性包括例如聚合物生物材料的表面化学（例如，通过聚合物生物材料的疏水性和/或亲水性部分、化学部分和/或电荷特征来调节）和/或聚合物生物材料的形貌（例如，通过大小、形状和/或表面纹理来调节），例如，如Mariani等人“Biomaterials: Foreign Bodies or Tuners for the Immune Response?” *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20, 636中所述。

[0107] 聚合物网络：术语“聚合物网络”在本文中用于描述彼此相互作用的聚合物链的组装。在一些实施方案中，聚合物网络形成三维结构材料。在一些实施方案中，可通过使用交联剂（例如，如本文所述的交联剂）连接聚合物链（“交联聚合物网络”）来形成聚合物网络。在一些实施方案中，当聚合物网络暴露于等于或高于临界凝胶化温度的温度时，聚合物网络从前体状态转变，其中聚合物网络状态的粘度显著高于（例如，高至少50%或更高）前体状态的粘度，并且聚合物网状态包括不存在于前体状态中的交联。在一些实施方案中，聚合物网络可通过聚合物链的非共价或非离子分子间缔合，例如通过氢键合来形成。在一些实施方案中，聚合物网络可通过化学交联聚合物链和聚合物链的非共价或非离子分子间缔合的组合来形成。

[0108] 前药：术语“前药”是指活性化合物的一种形式，其包括一个或多个可裂解基团，所述基团通过溶剂分解或在生理条件下被去除，从而释放活性化合物。示例性前药形式包括但不限于胆碱酯衍生物等以及N-烷基吗啉酯等。在一些实施方案中，前药可以是酸衍生物，诸如本领域已知的，诸如像通过母体酸与合适的醇反应制备的酯、通过母体酸化合物与取代或未取代的胺反应制备的酰胺、酸酐或混合酸酐。附加在衍生自感兴趣化合物上的酸性基团的简单脂族或芳族酯、酰胺和酸酐是前药形式的具体实例。在某些情况下，可能需要制

备双酯型前药,诸如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。感兴趣化合物的C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、芳基、C7-C12取代的芳基和C7-C12芳基烷基酯。

[0109] 促炎细胞因子:如本文所用,术语“促炎细胞因子”是指由诱导炎性反应的细胞(例如,免疫系统的细胞)分泌的蛋白质或糖蛋白分子。本领域技术人员可以理解,炎症可以是免疫刺激性的或免疫抑制性的,这取决于生物学背景。

[0110] 促炎免疫反应:如本文所用的术语“促炎免疫反应”是指诱导炎症的免疫反应,包括例如促炎细胞因子(包括例如但不限于CXCL10、IFN- α 、IFN- β 、IL-1 β 、IL-6、IL-18和/或TNF- α)的产生、Th1细胞的活性和/或增殖增加、髓系细胞的募集等。在一些实施方案中,促炎免疫反应可以是或包括急性炎症和慢性炎症之一或两者。

[0111] 增殖性疾病:“增殖性疾病”是指由于细胞倍增引起的异常生长或延伸而发生的疾病(Walker,Cambridge Dictionary of Biology;Cambridge University Press:Cambridge,UK,1990)。增殖性疾病可能与以下各项相关:1)正常静止细胞的病理性增殖;2)细胞自其正常位置的病理性迁移(例如,赘生性细胞的转移);3)诸如基质金属蛋白酶(例如,胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶)的蛋白水解酶的病理表达;或4)如在增殖性视网膜病变和肿瘤转移中的病理性血管生成。示例性增殖性疾病包括癌症(即“恶性赘生物”)、良性赘生物、血管生成或与血管生成相关的疾病、炎性疾病、自身炎性疾病和自身免疫性疾病。

[0112] 预防有效量:“预防有效量”是足以预防疾患(例如,显著延迟疾患的一种或多种症状或特征的发作或复发,例如,使得在不施用所述量的情况下预期它们出现的时间点检测不到它/它们)的量。组合物的预防有效量意指在疾患的预防中提供预防益处的单独或与其他剂组合的治疗剂的量。术语“预防有效量”可涵盖改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。本领域技术人员将理解预防有效量不必包含在单一剂型中。相反,有效量的施用可涉及可能随时间(例如,根据给药方案)施用多个剂量。

[0113] 风险:如将从上下文将理解的,疾病、病症和/或疾患的“风险”是指特定个体将发展出所述疾病、病症和/或疾患的可能性。在一些实施方案中,风险表示为百分比。在一些实施方案中,风险为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90到100%。在一些实施方案中,风险表示为相对于与参考样品或参考样品组相关的风险的风险。在一些实施方案中,参考样品或参考样品组具有已知的疾病、病症、疾患和/或事件的风险。在一些实施方案中,参考样品或参考样品组来自与特定个体相当的个体。在一些实施方案中,相对风险为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更高。在一些实施方案中,风险可反映一种或多种遗传属性,例如,其可使个体倾向于发展出(或不发展出)特定疾病、病症和/或疾患。在一些实施方案中,风险可反映一种或多种表观遗传学事件或属性和/或一种或多种生活方式或环境事件或属性。

[0114] 盐:如本文所用,术语“盐”是指任何和所有盐并且涵盖药学上可接受的盐。

[0115] 样品:如本文所用,术语“样品”通常是指获自或衍生自感兴趣的来源的材料的等分试样,如本文所述。在一些实施方案中,感兴趣的来源是生物或环境来源。在一些实施方案中,感兴趣的来源可以是或包括细胞或生物体,诸如微生物、植物或动物(例如,人)。在一些实施方案中,感兴趣的来源是或包括生物组织或流体。在一些实施方案中,生物组织或流体可以是或包括羊水、房水、腹水、胆汁、骨髓、血液、母乳、脑脊髓液、叮聆、乳糜、食糜(chyme)、射精液(ejaculate)、内淋巴液、渗出液、粪便、胃酸、胃液、淋巴液、粘液、心包液、

外淋巴液、腹膜液、胸膜液、脓液、稀粘液、唾液、皮脂、精液、血清、包皮垢、痰液、滑膜液、汗液、泪液、尿液、阴道分泌物、玻璃体液、呕吐物和/或其组合或组分。在一些实施方案中,生物流体可以是或包括细胞内液、细胞外液、血管内液(血浆)、间质液、淋巴液和/或跨细胞液。在一些实施方案中,生物流体可以是或包括植物渗出液。在一些实施方案中,生物组织或样品可例如通过以下方式获得:抽吸、活检(例如,细针或组织活检)、拭子(例如,口腔、鼻腔、皮肤或阴道拭子)、刮擦、手术、清洗或灌洗(例如,支气管肺泡、导管、鼻腔、眼部、口腔、子宫、阴道或其他清洗或灌洗)。在一些实施方案中,生物样品是或包括获自个体的细胞。在一些实施方案中,样品是通过任何适当的方式直接从感兴趣的来源获得的“初级样品”。在一些实施方案中,从上下文中可以清楚地看出,术语“样品”是指通过加工初级样品(例如,通过去除初级样品的一种或多种组分和/或通过向初级样品中添加一种或多种剂)获得的制备剂。例如,使用半透膜过滤。此种“经加工的样品”可包括例如从样品中提取的核酸或蛋白质或者通过使初级样品经历一种或多种技术(诸如核酸的扩增或逆转录、某些组分的分离和/或纯化等)而获得的核酸或蛋白质。

[0116] 小分子:术语“小分子”或“小分子治疗剂”是指具有相对低分子量的分子,无论是天然存在的还是人工产生的(例如,经由化学合成)。通常,小分子是有机化合物(即,其含有碳)。小分子可含有多个碳-碳键、立体中心和其他官能团(例如,胺、羟基、羰基和杂环等)。在某些实施方案中,小分子的分子量不超过约1,000g/mol、不超过约900g/mol、不超过约800g/mol、不超过约700g/mol、不超过约600g/mol、不超过约500g/mol、不超过约400g/mol、不超过约300g/mol、不超过约200g/mol,或不超过约100g/mol。在某些实施方案中,小分子的分子量为至少约100g/mol、至少约200g/mol、至少约300g/mol、至少约400g/mol、至少约500g/mol、至少约600g/mol、至少约700g/mol、至少约800g/mol、或至少约900g/mol,或至少约1,000g/mol。上述范围的组合(例如,至少约200g/mol且不超过约500g/mol)也是可能的。在某些实施方案中,小分子是治疗活性剂,诸如药物(例如,美国食品药品监督管理局批准的分子,如美国联邦法规(C.F.R.)中所提供的)。小分子也可与一种或多种金属原子和/或金属离子络合。在此情况下,小分子也称为“小有机金属分子”。优选的小分子具有生物活性,因为它们动物,优选哺乳动物,更优选人中产生生物效应。小分子包括但不限于放射性核素和成像剂。在某些实施方案中,小分子是药物。优选地,尽管不是必须地,但药物是已被适当的政府机构或管理机构认为安全且有效用于人或动物的药物。例如,FDA在21C.F.R. §§330.5、331至361和440至460(以引用的方式并入本文)下列出了批准用于人用的药物;FDA在21C.F.R. §§500至589(其各自的内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文)下列出了用于兽医用的药物;根据本公开使用此类列出的药物通常被认为是可接受的。

[0117] 溶剂化物:如本文所用,术语“溶剂化物”具有其本领域理解的含义并且是指化合物(其可以例如是化合物的盐形式)和一种或多种溶剂原子或分子的聚集体。在一些实施方案中,溶剂化物是液体。在一些实施方案中,溶剂化物是固体形式(例如,结晶形式)。在一些实施方案中,固体形式的溶剂化物易于分离。在一些实施方案中,溶剂化物中的溶剂原子与化合物之间的缔合是非共价缔合。在一些实施方案中,此类缔合是或包括氢键合、范德华相互作用或其组合。在一些实施方案中,其原子包含在溶剂化物中的溶剂可以是或包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等中的一种或多种。合适的溶剂化物可以是药学上可接受的溶剂化物;在一些特定的实施方案中,溶剂化物是水合物、乙醇化物或甲醇化物。在一些实

施方案中,溶剂化物可以是化学计量的溶剂化物或非化学计量的溶剂化物。

[0118] 受试者:预期向其施用的“受试者”包括但不限于人(即任何年龄组的男性或女性,例如儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成年受试者(例如,青年、中年或老年))和/或非人动物,例如哺乳动物(例如,灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴);家畜,诸如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗;和/或鸟(例如,鸡、鸭、鹅和/或火鸡))。在某些实施方案中,动物是哺乳动物(例如,处于任何发育阶段)。在一些实施方案中,动物(例如,非人动物)可以是转基因或基因工程动物。在一些实施方案中,受试者是肿瘤切除受试者,例如最近经历过肿瘤切除的受试者。在一些实施方案中,肿瘤切除受试者是在接受本文所述的组合物之前的少于72小时(包括例如少于48小时、少于24小时、少于12小时、少于6小时或更短)内经历肿瘤切除的受试者。在一些实施方案中,肿瘤切除受试者是在接受本文所述的组合物之前的少于48小时内经历肿瘤切除的受试者。在一些实施方案中,肿瘤切除受试者是在接受本文所述的组合物之前的少于24小时内经历肿瘤切除的受试者。在一些实施方案中,肿瘤切除受试者是在接受本文所述的组合物之前的少于12小时内经历肿瘤切除的受试者。

[0119] 基本上:如本文所用,术语“基本上”是指表现出总体或接近总体范围或程度的感兴趣的特征或特性的定性情况。本领域技术人员将理解,感兴趣的剂(如果有的话)实现或避免绝对结果,例如,对免疫反应(例如,炎症)确实具有零作用的感兴趣的剂。因此,术语“基本上”在本文中用于表示在许多生物效应和化学效应中固有的潜在绝对性缺乏。

[0120] 持续的:如本文可互换使用的,术语“持续的”或“延长的”通常是指在期望的时间段内延长作用和/或过程。例如,在持续免疫调节的上下文中(例如,在如本文所述和/或使用的组合物或制备剂的存在下),与在不存在生物材料制备剂的情况下施用相同有效载荷所观察到的免疫调节作用相比,在包含此种生物材料制备剂的组合物的上下文中以及如本文所述的其他方面,此免疫调节作用可在施用特定免疫调节有效载荷后的较长时间段内观察到。在从本文所述的组合物和/或制备剂在一段时间内持续释放一种或多种感兴趣的剂(例如,掺入本文所述的聚合物组合制备剂中的有效载荷和/或本文所述的聚合物组合制备剂的降解或溶解产物和/或可溶性组分,其调节免疫反应的一个或多个方面,例如但不限于先天免疫激动作用)的上下文中,此释放可在约30分钟至数周或更长时间的范围内的时间尺度发生。在一些实施方案中,持续释放或延长释放的程度可在体外或体内表征。例如,在一些实施方案中,可通过将本文所述的制备剂和/或组合物置于水性缓冲溶液(例如,pH 7.4的PBS)中来体外测试释放动力学。在一些实施方案中,当将本文所述的制备剂和/或组合物置于水性缓冲溶液(例如,pH 7.4的PBS)中时,小于100%或更低(包括例如小于或等于90%、小于或等于80%、小于或等于70%、小于或等于50%或更低)的一种或多种感兴趣的剂(例如,掺入本文所述的聚合物组合制备剂中的有效载荷和/或本文所述的聚合物组合制备剂的降解或溶解产物和/或可溶性组分,其调节免疫反应的一个或多个方面,例如但不限于先天免疫激动作用)在3小时内从生物材料中释放。在一些实施方案中,可在体内测试释放动力学,例如,通过将组合物植入在动物受试者(例如,小鼠受试者)的靶部位处(例如,乳腺脂肪垫)。在一些实施方案中,当将组合物植入在动物受试者(例如,小鼠受试者)的靶部位处(例如,乳腺脂肪垫)时,在植入后8小时,体内释放小于或等于70%或更低(包括例如小于或等于60%、小于或等于50%、小于40%、小于30%或更低)的一种或多种感兴趣的剂(例如,掺入本文所述的聚合物组合制备剂中的有效载荷和/或本文所述的聚合物组合制备剂

的降解或溶解产物和/或可溶性组分,其调节免疫反应的一个或多个方面,例如但不限于先天免疫激动作用)。

[0121] 靶向剂:术语“靶向剂”,当用于提及抗癌剂时,意指通过干扰参与癌症生长、进展和/或扩散的特定分子(“分子靶标”)来阻止癌症生长和扩散的抗癌剂。靶向剂有时被称为“靶向癌症疗法”、“分子靶向药物”、“分子靶向疗法”或“精准药物”。靶向剂与传统化疗的不同之处在于,靶向剂通常作用于与癌症和/或特定肿瘤或肿瘤类型、分期等特异性相关的特定分子靶标,而许多化疗剂作用于所有快速分裂的细胞(例如,无论细胞是否是癌性的)。靶向剂被故意选择或设计成与其靶标相互作用,而许多标准化疗之所以被鉴定是因为它们会杀死细胞。

[0122] 互变异构体:术语“互变异构体”或“互变异的”是指由氢原子的至少一次正式迁移(formal migration)和至少一次化合价变化(例如,单键变为双键,三键变为单键,或反之亦然)产生的两种或更多种可相互转化的化合物。互变异构体的确切比例取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH值。互变异构化(即提供互变异构对的反应)可由酸或碱催化。示例性互变异构化包括酮基到烯醇、酰胺到酰亚胺、内酰胺到内酰亚胺、烯胺到亚胺和烯胺到(不同的烯胺)互变异构化。

[0123] 测试受试者:如本文所用,术语“测试受试者”是指向其应用本文所提供的技术进行实验研究(例如,评估生物材料降解和/或本文所述的组合物和/或制备剂在抗肿瘤免疫中的功效)的受试者。在一些实施方案中,测试受试者可以是人受试者或人受试者群体。例如,在一些实施方案中,人测试受试者可以是正常健康受试者。在一些实施方案中,人测试受试者可以是肿瘤切除受试者。在一些实施方案中,测试受试者可以是哺乳动物非人动物或哺乳动物非人动物群体。此类哺乳动物非人动物的非限制性实例包括小鼠、大鼠、狗、猪、兔等,这些实例在一些实施方案中可以是正常健康受试者,而在一些实施方案中可以是肿瘤切除受试者。在一些实施方案中,哺乳动物非人动物可以是转基因或基因工程动物。

[0124] 治疗剂:术语“治疗剂”是指具有一种或多种产生所需的、通常有益的生理作用的特性的剂。例如,治疗剂可以治疗、改善和/或预防疾病。本领域技术人员阅读本公开后将理解,如本文所用的术语“治疗剂”不需要特定水平或类型的治疗活性,诸如监管机构出于监管目的而认为剂具有“治疗活性”可能需要的水平或类型。如本领域技术人员阅读本公开后将理解,在一些实施方案中,本文所述的某些聚合物组合制备剂(在不存在免疫调节有效载荷的情况下)可具有一种或多种有助于和/或实现期望的生理作用的特性,并且因此当所述术语在此使用时可被认为是“治疗剂”(无论此生物材料是否将被或不被任何特定监管机构认为具有药学活性)。在一些实施方案中,可用于本文所述的制备剂、组合物和/或方法的(例如,涉及本文所述的聚合物组合制备剂的)治疗剂不包含免疫调节有效载荷(例如,如本文所述的免疫调节有效载荷)。在一些实施方案中,可用于本文所述的制备剂、组合物和/或方法的(例如,涉及本文所述的聚合物组合制备剂的)治疗剂可以是或包含免疫调节有效载荷。在一些实施方案中,可用于本文所述的制备剂、组合物和/或方法的(例如,涉及本文所述的聚合物组合制备剂的)治疗剂可以是或包含非免疫调节有效载荷,例如,包含生物制剂、小分子、核酸、多肽或其组合的非免疫调节有效载荷。在一些实施方案中,可用于本文所述的制备剂、组合物和/或方法的(例如,涉及本文所述的聚合物组合制备剂的)治疗剂可以是或包含化疗剂,其在一些实施方案中可以是或包含细胞毒性剂。

[0125] 治疗有效量:“治疗有效量”是足以在疾患的治疗中提供治疗益处的量,所述治疗益处可以是或包括例如与疾患相关的一种或多种特征或症状的频率和/或严重性的降低,和/或发作的延迟。治疗有效量意指在疾患的治疗中提供治疗益处的单独或与其他疗法组合的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善整体疗法、减少或避免疾患的症状或病因,或增强另一治疗剂的治疗功效的量。本领域技术人员将理解,治疗有效量不必包含在单一剂型中。相反,有效量的施用可涉及可能随时间施用多个剂量(例如,根据给药方案,并且特别是根据已经建立的给药方案,当应用于相关群体时,提供具有所需统计学置信度的适当效果)。

[0126] 温度响应性:如本文所用,在温度响应性聚合物或生物材料(例如,聚合物生物材料)的上下文中,术语“温度响应性”是指在临界温度(例如,临界凝胶化温度)下表现出其特性中的一种或多种的瞬时或不连续变化的聚合物或生物材料(例如,聚合物生物材料)。例如,在一些实施方案中,一种或多种此类特性是或包括聚合物或生物材料在特定溶剂中的溶解度。仅举例来说,在一些实施方案中,温度响应性聚合物或生物材料(例如,聚合物生物材料)的特征在于其是在临界温度(例如,临界凝胶化温度)以下稳定,并且当达到或超过临界温度(例如,临界凝胶化温度)时瞬时形成聚合物网络(例如,水凝胶)的均匀聚合物溶液或胶体。在一些实施方案中,温度响应性聚合物或生物材料(例如,聚合物生物材料)可以是温度可逆的,例如,在一些实施方案中,聚合物溶液可在临界凝胶化温度或高于临界凝胶化温度的温度下瞬时形成聚合物网络,并且当温度降低到低于临界凝胶化温度时,此种所得的聚合物网络可瞬时恢复为均匀聚合物溶液。

[0127] 治疗:术语“治疗(treatment、treat和treating)”是指逆转、减轻、延迟本文所述的“病理学状况”(例如,疾病、病症或疾患,包括其一种或多种体征或症状)(例如,癌症或肿瘤)的发作或抑制其进展。在一些实施方案中,治疗可在已发展出或已观察到一种或多种体征或症状之后施用。也可在症状已消退后继续治疗,例如以延迟或防止复发和/或扩散。

[0128] 肿瘤:术语“肿瘤”和“赘生物”在本文中可互换使用,并且是指异常组织块,其中所述块的生长超过正常组织的生长并且与正常组织的生长不协调。赘生物或肿瘤可以是“良性的”或“恶性的”,这取决于以下特征:细胞分化程度(包括形态和功能)、生长速率、局部侵袭和转移。“良性赘生物”通常分化良好,具有比恶性赘生物更慢的特征性生长,并且保持位于起源部位。另外,良性赘生物不具有浸润、侵袭或转移到远处部位的能力。示例性良性赘生物包括但不限于脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、脂溢性角化病、雀斑和皮脂腺增生。在一些情况下,某些“良性”肿瘤后来可能引起恶性赘生物,其可能是由肿瘤的赘生性细胞的亚群中的额外遗传改变造成,并且这些肿瘤被称为“恶变前赘生物”。恶变前赘生物的实例是畸胎瘤。相反,“恶性赘生物”通常低分化(间变)并具有特征性的快速生长,伴随着周围组织的进行性浸润、侵袭和破坏。此外,恶性赘生物通常具有转移到远处部位的能力。

[0129] 肿瘤去除:如本文所用,术语“肿瘤去除”涵盖肿瘤的部分或完全去除,其可由癌症疗法(例如,手术切除)达成。在一些实施方案中,肿瘤去除是指通过手术(即“肿瘤切除”)物理去除部分或全部肿瘤。在一些实施方案中,肿瘤去除可由手术肿瘤切除和辅助疗法(例如,化疗、免疫疗法和/或放射疗法)达成。在一些实施方案中,辅助疗法可在手术肿瘤切除后施用,例如在手术肿瘤切除后至少24小时或更长的时间施用。

[0130] 肿瘤切除受试者：如本文所用，术语“肿瘤切除受试者”是指正经历或最近已经历肿瘤切除手术的受试者。在一些实施方案中，肿瘤切除受试者是总肿瘤块的至少70%或更多(包括至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或更高(包括100%))通过手术切除去除的受试者。本领域技术人员将理解，在一些情况下，在显微镜下在可见的切除边缘处可能存在一些残留的癌细胞，即使肉眼的大体检查显示所有的总肿瘤块已被明显去除。在一些实施方案中，可确定肿瘤切除受试者具有阴性切除边缘(即，在切除边缘处在显微镜下看不到癌细胞，例如，基于肿瘤切除部位周围组织的组织学评估)。在一些实施方案中，可确定肿瘤切除受试者具有阳性切除边缘(即，在切除边缘处在显微镜下看到癌细胞，例如，基于肿瘤切除部位周围组织的组织学评估)。在一些实施方案中，肿瘤切除受试者可具有微转移和/或休眠的播散性癌细胞，其可能由对手术的生理反应而被驱使发生进展/增殖。在一些实施方案中，肿瘤切除受试者在进行肿瘤切除手术后立即接受组合物(例如，如本文所述和/或使用的组合物)(例如，术中施用)。在一些实施方案中，肿瘤切除受试者在术后24小时内或更短的时间内(包括例如18小时内、12小时内、6小时内、3小时内、2小时内、1小时内、30分钟内或更短的时间内)接受组合物(例如，如本文所述和/或使用的组合物)。

[0131] 肿瘤部位：在一些实施方案中，术语“肿瘤部位”可以是其中至少一部分肿瘤存在或在切除之前存在的部位。在一些实施方案中，肿瘤部位可能仍然存在整个肿瘤。而在一些实施方案中，肿瘤部位可去除部分或全部肿瘤，例如通过肿瘤切除。

[0132] 变体：如文中所用，术语“变体”是指显示出与参考实体的显著结构同一性但与参考实体相比在一个或多个化学部分的存在或水平方面与参考实体在结构上不同的实体。在许多实施方案中，变体在功能上也与其参考实体不同。通常，是否将特定实体适当地认为是参考实体的“变体”是基于其与参考实体的结构同一性的程度。如本领域技术人员将理解的，任何生物学或化学参考实体都具有某些特征性结构元件。根据定义，变体是共享一个或多个此类特征性结构元件的独特化学实体。仅举几个实例，小分子可具有特征性核心结构元件(例如，大环核心)和/或一个或多个特征性侧基部分，使得所述小分子的变体是共享核心结构元件和特征性侧基部分但在其他侧基部分和/或核心内存在的键类型(单键对双键，E对Z等)方面不同的小分子，多肽可具有由多个具有在线性或三维空间中相对于彼此指定的位置和/或贡献于特定生物学功能的氨基酸构成的特征性序列元件，核酸可具有由多个具有在线性或三维空间中相对于彼此指定的位置的核苷酸残基构成的特征性序列元件。例如，变体生物材料(例如，变体聚合物或包含变体聚合物的聚合物生物材料)可由于一个或多个结构修饰(例如，但不限于，化学部分的添加、缺失和/或修饰，和/或接枝)而不同于参考生物材料(例如，参考聚合物或聚合物生物材料)，条件是变体生物材料(例如，变体聚合物或包含此种变体聚合物的聚合物生物材料)可保持参考生物材料的期望特性和/或功能(例如，免疫调节和/或温度响应性)。例如，免疫调节生物材料的变体可由于一个或多个结构修饰(例如，但不限于，化学部分的添加、缺失和/或修饰，和/或接枝)而不同于参考免疫调节生物材料(例如，参考聚合物或聚合物生物材料)，条件是变体生物材料(例如，变体聚合物或包含此种变体聚合物的聚合物生物材料)可作用于免疫系统(例如，通过刺激先天免疫)，例如，当用于本文所述的方法中时。在一些实施方案中，变体免疫调节生物材料(例如，变体聚合物或包含变体聚合物的聚合物生物材料)的特征在于，当在向受试者的靶部位施用此种变体免疫调节生物材料(例如，变体聚合物或包含变体聚合物的聚合物生物材料)后

24小时评估时,在受试者的靶部位和/或体循环中观察到的一种或多种促炎细胞因子(例如,但不限于CXCL10、IFN- α 、IFN- β 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、和/或TNF- α)的量是在靶部位处施用参考生物材料(例如,参考聚合物或聚合物生物材料)时观察到的至少60%或更多(例如,包括例如至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%或多达100%)。在一些实施方案中,变体免疫调节生物材料(例如,变体聚合物或包含变体聚合物的聚合物生物材料)的特征在于,当在向受试者的靶部位施用此种变体生物材料(例如,变体聚合物或包含变体聚合物的聚合物生物材料)后24小时评估时,在受试者的靶部位和/或体循环中观察到的一种或多种促炎细胞因子(例如,但不限于CXCL10、IFN- α 、IFN- β 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、和/或TNF- α)的量是在靶部位处施用参考生物材料(例如,参考聚合物生物材料)时观察到的至少1.1倍或更多(例如,包括例如,至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍或更多)。在一些实施方案中,变体生物材料(例如,变体聚合物生物材料)表现出不同于参考生物材料(例如,参考聚合物生物材料)的至少一种物理特性。例如,在一些实施方案中,与参考生物材料(例如,参考聚合物生物材料)相比,变体生物材料(例如,变体聚合物生物材料)可表现出增加的水溶性(例如,在生理pH下)。在一些实施方案中,变体与参考相比具有10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个结构修饰。在一些实施方案中,变体具有少量(例如,少于5、4、3、2或1个)的结构修饰(例如,烷基化、酰化、季铵化、羟烷基化、羧烷基化、巯基化、磷酸化、糖基化等)。在一些实施方案中,与参考相比,变体具有不超过5、4、3、2或1个化学部分的添加或缺失,并且在一些实施方案中没有添加或缺失。在一些实施方案中,变体是可通过化学操作从参考产生的实体。在一些实施方案中,变体是可通过执行与产生参考的合成过程基本相似(例如,与其共享多个步骤)的合成过程来产生的实体。

具体实施方式

[0133] 本公开尤其提供了技术,包括例如特定的生物材料制备剂,其可能特别有用和/或可提供特定的有益效果,例如,如本文所述的有益效果。

[0134] 尤其,本公开认识到某些交联技术可能产生有毒副产物和/或可能不利地影响可在交联之前或期间与生物聚合物材料组合的剂(例如,治疗剂)的稳定性和/或功效。在一些实施方案中,本公开尤其提供了用某些现有技术(包括例如用某些交联生物聚合物材料)解决此问题的技术。

[0135] 可选地或另外地,本公开认识到涉及在引入受试者之前(例如,通过化学交联)预成型生物聚合物材料的技术产生具有限定大小和/或结构的材料,这可能限制施用的选择。本公开提供了技术,包括特定的生物材料制备剂,其允许通过多种途径和/或方式施用,包括通过比植入侵入性更小的方法,诸如注射和/或腹腔镜检查施用。在一些此类实施方案中,具有改善的施用特征的制备剂可以液体状态施用;在一些实施方案中,它们可以特征为柔性空间填充特性的预成型凝胶状态施用。在一些此类实施方案中,所提供的制备剂由颗粒形式的相关材料组成(例如,使得制备剂包含多个颗粒,例如,其特征为大小分布和/或如本文所述的其他参数)。

[0136] 尤其,在一些实施方案中,本公开提供了温度响应性生物材料制备剂,其例如能够在不引入细胞毒性交联剂(例如,紫外线辐射和/或化学交联剂(例如,小分子交联剂))的情况下从可注射状态转变为具有提供有益效果(例如,如本文所述的有益效果)的材料特性的

聚合物网络状态。因此,一些此类实施方案提供了用于原位形成胶凝材料的有价值的技术,所述技术相对于替代技术具有各种益处,并且提供了对如本文所确定的此类替代技术的某些问题的解决方案。例如,本公开确定了原位凝胶化的各种替代技术的问题根源,因为许多此类技术需要可能对接受者和/或可能包含在材料中或与材料一起的剂产生毒性或其他破坏性作用的处理(例如,暴露于紫外线辐射和/或化学交联剂(例如,小分子交联剂))。

[0137] 在一些实施方案中,本公开尤其认识到,作为或包含泊洛沙姆且用于形成水凝胶的某些常规制备剂通常使用作为或包含最低浓度为16%-20% (重量/重量)的泊洛沙姆(例如,泊洛沙姆407(P407))的此类制备剂。本公开确定了此类常规制备剂的问题根源,包括它们可能具有向受试者施用的某些缺点,包括例如使其不太适合注射的高溶液粘度,和/或由于高浓度泊洛沙姆引起的组织刺激。此外,本公开证明了可开发具有显著较低浓度的此类泊洛沙姆的有用制备剂。

[0138] 例如,在一些实施方案中,本公开提供了一些见解,即通常以16%-20% (重量/重量)的最小浓度使用以形成水凝胶的某些泊洛沙姆,例如泊洛沙姆407(P407),当与一种或多种生物相容性聚合物组合时,可以低于16% (重量/重量)的浓度形成有用的温度响应性生物材料,所述浓度包括例如低于14% (重量/重量)、低于12% (重量/重量)、低于11% (重量/重量)、低于10.5% (重量/重量)、低于10% (重量/重量)、低于9% (重量/重量)、低于8% (重量/重量)、低于7% (重量/重量),或低于6% (重量/重量)、低于5% (重量/重量)。在一些实施方案中,此类生物相容性聚合物可以是或包含非温度响应性的聚合物,例如,在一些实施方案中,其可以是或包含透明质酸和/或壳聚糖或修饰的壳聚糖。

[0139] 可选地或另外地,在一些实施方案中,本公开提供了较软的水凝胶可提供比高浓度P407水凝胶(例如,16%-20% (重量/重量)的浓度)和/或化学交联水凝胶更大的治疗益处的见解。例如,在一些实施方案中,本公开展示了与在接受例如结合相同免疫调节有效载荷的化学交联透明质酸水凝胶的肿瘤切除动物中观察到的相比,本文所述的具有较低储能模量、与免疫调节有效载荷结合的某些聚合物组合制备剂可在肿瘤切除动物中提供更大的存活益处。

[0140] 在一些实施方案中,所提供的温度响应性生物材料制备剂(例如,本文所述的那些)可展示一种或多种免疫调节属性,即使在不存在免疫调节有效载荷的情况下也是如此。在一些实施方案中,包含浓度为12.5% (重量/重量)或更低(例如,11% (重量/重量)、10.5% (重量/重量)、10% (重量/重量)、9% (重量/重量)、8% (重量/重量)、7% (重量/重量)、6% (重量/重量)、5% (重量/重量)、4% (重量/重量),或更低)的泊洛沙姆和至少一种非泊洛沙姆的额外聚合物的生物材料制备剂在不存在免疫调节有效载荷的情况下本身可以是免疫调节的。例如,在一些实施方案中,包含浓度为12.5% (重量/重量)或更低(例如,11% (重量/重量)、10.5% (重量/重量)、10% (重量/重量)、9% (重量/重量)、8% (重量/重量)、7% (重量/重量)、6% (重量/重量)、5% (重量/重量)、4% (重量/重量),或更低)的泊洛沙姆和至少一种碳水化合物聚合物(例如,透明质酸或壳聚糖)的生物材料制备剂可在施用于有需要的受试者(例如,肿瘤切除受试者)的靶部位后促进先天免疫。

[0141] I. 包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂

[0142] 在一些实施方案中,本发明尤其提供了包含为温度响应性的聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)的组合物和/或制备剂,其因此允许在不存在交联处理(例如,引入

紫外线辐射和/或化学交联剂)的情况下在靶部位处原位凝胶化,所述交联处理可能对接受者和/或可能包含在生物材料中或与生物材料一起的有效载荷具有毒性或其他破坏作用。

[0143] 在一些实施方案中,本公开提供了组合物和/或包含某些聚合物组合制备剂的组合物,其可用于提供掺入聚合物组合制备剂中的有效载荷的持续释放。例如,在一些实施方案中,当将掺入一种或多种免疫调节有效载荷(例如,如本文所述和/或如W0 2018/045058中所述的那些,其内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文)的此类组合物施用于已经历或正在经历肿瘤切除的受试者时,本文所述的某些组合物和/或制备剂可能非常有用。仅举例来说,在一些实施方案中,本公开的组合物或制备剂可包含至少一种先天免疫调节有效载荷。在一些实施方案中,本公开的组合物或制备剂可包含至少一种先天免疫调节有效载荷和至少一种适应性免疫调节有效载荷。在一些实施方案中,本公开的组合物或制备剂可包含至少一种先天免疫调节有效载荷、至少一种适应性免疫调节有效载荷和至少一种免疫调节细胞因子。在一些实施方案中,本公开的组合物或制备剂可包含至少一种促炎免疫反应抑制剂。

[0144] 在一些实施方案中,本公开提供了组合物和/或包含某些聚合物组合制备剂的组合物,其本身足以提供免疫调节反应(例如,提供足够的先天免疫激动作用)以实现有益效果,即使在不存在单独的免疫调节有效载荷的情况下也是如此。在一些实施方案中,不仅本文所述和/或使用的聚合物组合制备剂基本上不含免疫调节有效载荷(例如,先天免疫调节有效载荷),而且本公开的此种组合物或制备剂可能不一定需要包含至少一种或多种(例如,至少两种或更多种、至少三种或更多种)其他类型的免疫调节有效载荷,包括例如适应性免疫调节有效载荷、免疫调节细胞因子、免疫调节化疗剂、免疫调节治疗剂和/或其组合。仅举例来说,在一些实施方案中,本公开的组合物或制备剂基本上不含先天免疫调节有效载荷和适应性免疫调节有效载荷。在一些实施方案中,本公开的组合物或制备剂基本上不含先天免疫调节有效载荷、适应性免疫调节有效载荷和免疫调节细胞因子。在一些实施方案中,本公开的组合物或制备剂基本上不含促炎反应的抑制剂。在一些实施方案中,本公开的组合物或制备剂在不存在免疫调节有效载荷的情况下包含所提供的聚合物组合制备剂。

[0145] 在一些实施方案中,聚合物组合制备剂可包含生物材料制备剂和有效载荷剂,在许多实施方案中,所述生物材料制备剂和有效载荷剂是如本文所述的免疫系统调节剂(例如,免疫调节有效载荷)。或者,在一些实施方案中,所用的包含聚合物组合制备剂的免疫调节组合物可基本上不含已知的免疫调节有效载荷。

[0146] 在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂的特征在于其形成聚合物网络;不希望受任何特定理论的约束,要注意的是,在一些实施方案中,此种网络可充当聚合物组合制备剂内有效载荷(例如,免疫调节有效载荷)的支架或储库。

[0147] 在一些实施方案中,包含生物材料制备剂和有效载荷剂(例如,在一些实施方案中,免疫调节有效载荷)的聚合物组合制备剂可作为延长释放制剂,例如,因为与针对缺少聚合物组合制备剂(例如,缺少其一种或所有聚合物组分)的其他可比组合物所观察到的相比,有效载荷从组合物中释放得更慢(即经更长的时间段)。

[0148] 在一些实施方案中,如本文所述使用的聚合物组合制备剂包含一种或多种聚合物(例如,本文所述的那些)。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂可包含一种或多种带正电荷的聚合物。在一些实施方案中,如本文所述使用的聚合物组合制备剂可包含一种或多种

带负电荷的聚合物。在一些实施方案中,如本文所述使用的聚合物组合制备剂可包含一种或多种中性聚合物。

[0149] 所提供的聚合物组合制备剂

[0150] 在一些实施方案中,本公开尤其提供了包含至少第一和第二聚合物组分的聚合物组合制备剂,其中第一聚合物组分是或包含泊洛沙姆(例如,本文所述的那些)并且第二聚合物组分不是泊洛沙姆,其中第一聚合物组分以12.5%(重量/重量)或更低的浓度存在于聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂的特征在于其响应于凝胶化触发因素从前体状态转变为聚合物网络状态,其是或包含以下中的一种或多种:(a)等于或高于聚合物组合制备剂的临界凝胶化温度(CGT)的温度,(b)第一聚合物组分与第二聚合物组分的临界凝胶化重量比,(c)总聚合物含量,(d)第一和/或第二聚合物组分的分子量,或(e)其组合。所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态具有显著高于前体状态的粘度并且包含前体状态中不存在的交联。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的前体状态是液体状态。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的前体状态是可注射状态。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态是更粘稠的液体状态。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态是水凝胶。

[0151] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂是温度响应性的,使得例如其凝胶化(例如,其从液体状态到胶凝状态的转变)可在暴露于特定温度时发生。在许多此类实施方案中,暴露于体温(例如,通过施加到一个部位)足以触发此凝胶化;在一些实施方案中,可施加额外的温热。仅举例来说,在一些实施方案中,如本文所述的温度响应性聚合物组合制备剂的特征在于,当此种聚合物组合制备剂暴露于凝胶化触发因素时,其从前体状态(例如,液体状态或可注射状态)转变为粘度和/或储能模量显著高于前体状态的聚合物网络状态(例如,更粘稠的状态或水凝胶),所述触发因素是或包括等于或高于聚合物组合制备剂的临界凝胶化温度(CGT)的温度。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为至少10℃或更高,包括例如至少10℃、至少11℃、至少12℃、至少13℃、至少14℃、至少15℃、至少16℃、至少17℃、至少18℃、至少19℃、至少20℃、至少21℃、至少22℃、至少23℃、至少24℃、至少25℃、至少26℃、至少27℃、至少28℃、至少29℃、至少30℃、至少31℃、至少32℃、33℃、至少34℃、至少35℃、至少36℃、至少37℃、至少38℃、至少39℃、至少40℃或更高。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约10℃至约15℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约12℃至约17℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约14℃至约19℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约16℃至约21℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约18℃至约23℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约20℃至约25℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约22℃至约27℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约24℃至约29℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约26℃至约31℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约28℃至约33℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约30℃至约35℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约32℃至约37℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约34℃至约39℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的CGT为约35℃至约39℃。在一些实施方案中,所提供的聚合物

组合制备剂的CGT等于或接近接受此种聚合物组合制备剂的受试者(例如,人受试者)的生理温度。

[0152] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂是温度可逆的。例如,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当此种聚合物组合制备剂暴露于等于或高于聚合物组合制备剂的临界凝胶化温度(CGT)的温度时,其从前体状态(例如,液体状态或可注射状态)转变为粘度和/或储能模量显著高于前体状态的聚合物网络状态(例如,更粘稠的状态或水凝胶);并且其可从聚合物网络状态恢复到粘度和/或储能模量显著低于聚合物网络状态的状态(例如,所提供的聚合物组合制备剂的液体状态或原始状态)。

[0153] 在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂不包含化学交联剂。本领域技术人员将理解,在一些实施方案中,化学交联剂的特征在于其促进形成聚合物链之间的共价交联。在一些实施方案中,化学交联剂是或包括小分子交联剂,其可来源于天然来源或可是合成的。小分子交联剂的非限制性实例包括京尼平、二醛、戊二醛、乙二醛、二异氰酸酯、戊二酸、琥珀酸、己二酸、丙烯酸、二丙烯酸酯等)。在一些实施方案中,化学交联剂可能涉及使用硫醇(例如,EXTRACEL[®]、HYSTEM[®])、甲基丙烯酸酯、十六烷基酰胺(例如,HYMOVIS[®])和/或十六烷基酰胺(hexadecylamide)(例如,CORGEL[®])进行交联。在一些实施方案中,化学交联剂可能涉及使用甲醛(例如,HYLAN-A[®])、二乙烯基砜(DVS)(例如,HYLAN-B[®])、1,4-丁二醇二缩水甘油醚(BDDE)(例如,RESTYLANE[®])、戊二醛和/或京尼平进行交联(参见例如,Khunmanee等人“Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications”J Tissue Eng.8:1-16(2017))。因此,在一些实施方案中,在从前体状态转变为聚合物网络状态期间形成的交联确实包括共价交联。

[0154] 在一些实施方案中,第一聚合物组分(例如,本文所述的泊洛沙姆)和第二聚合物组分(例如,本文所述的那些)以1:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、4:1、4.5:1、5:1、5.5:1、6:1、6.5:1、7:1、7.5:1、8:1、8.5:1、9:1、9.5:1、10:1、10.5:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1或20:1的临界凝胶化重量比存在于聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,第一聚合物组分(例如,本文所述的泊洛沙姆)和第二聚合物组分(例如,本文所述的那些)以1:1至20:1、或1:1至18:1、或1:1至14:1、或1.5:1至14:1、或2:1至13:1、或1:1至10:1、或2:1至20:1、或2:1至18:1,或2:1至10:1的临界凝胶化重量比存在于聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,第一聚合物组分(例如,本文所述的泊洛沙姆)和第二聚合物组分(例如,本文所述的那些)以1:1至10:1的临界凝胶化重量比存在于聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,第一聚合物组分(例如,本文所述的泊洛沙姆)和第二聚合物组分(例如,本文所述的那些)以2:1至10:1的临界凝胶化重量比存在于聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,第一聚合物组分(例如,本文所述的泊洛沙姆)和第二聚合物组分(例如,本文所述的那些)以临界凝胶化重量比存在于聚合物组合制备剂中,使得第二聚合物组分按重量计的量可比第一聚合物组分的量大。例如,在一些实施方案中,第一聚合物组分(例如,本文所述的泊洛沙姆)和第二聚合物组分(例如,本文所述的那些)以1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2等的临界凝胶化重量比存在于聚合物组合制备剂中。在一些此类实施方案中,泊洛沙姆浓度可小于7%(重量/重量)或更低,例如,

6% (重量/重量)、5% (重量/重量)、4% (重量/重量) 或更低。

[0155] 在一些实施方案中,本文所提供的包含至少第一和第二聚合物组分(例如,本文所述的那些)的聚合物组合制备剂可包含至少一种另外的聚合物组分,包括例如至少一种、至少两种、至少三种、至少四种、至少五种、至少六种或更多另外的聚合物组分,其在一些实施方案中可以是或包含生物相容性和/或可生物降解的聚合物组分(例如,如本文所述的聚合物组分)。

[0156] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂包含至少5% (重量/重量) 或更高,包括例如至少6% (重量/重量)、至少7% (重量/重量)、至少8% (重量/重量)、至少9% (重量/重量)、至少10% (重量/重量)、至少11% (重量/重量)、至少12% (重量/重量)、至少13% (重量/重量)、至少14% (重量/重量)、至少15% (重量/重量)、至少16% (重量/重量)、至少17% (重量/重量)、至少18% (重量/重量)、至少19% (重量/重量)、至少20% (重量/重量) 或更高的总聚合物含量。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂包含5% (重量/重量) 至20% (重量/重量)、或6% (重量/重量) 至18% (重量/重量)、或8% (重量/重量) 至15% (重量/重量),或9% (重量/重量) 至12% (重量/重量) 的总聚合物含量。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂包含6% (重量/重量) 至20% (重量/重量)、或8% (重量/重量) 至20% (重量/重量),或10% (重量/重量) 至15% (重量/重量) 的总聚合物含量。

[0157] 在一些实施方案中,作为泊洛沙姆或包含泊洛沙姆的第一聚合物组分以不超过12.5% (重量/重量) (包括例如不超过12% (重量/重量)、不超过11.5% (重量/重量)、不超过11% (重量/重量)、不超过10.5% (重量/重量)、不超过10% (重量/重量)、不超过9.5% (重量/重量)、不超过9% (重量/重量)、不超过8% (重量/重量)、不超过7% (重量/重量)、不超过6% (重量/重量)、不超过5% (重量/重量),或不超过4% (重量/重量)) 的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,作为泊洛沙姆或包含泊洛沙姆的第一聚合物组分以5% (重量/重量) 至12.5% (重量/重量)、或8% (重量/重量) 至12.5% (重量/重量)、或5% (重量/重量) 至11% (重量/重量)、或5% (重量/重量) 至10% (重量/重量)、或6% (重量/重量) 至10% (重量/重量),或8% (重量/重量) 至10% (重量/重量) 的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,作为泊洛沙姆或包含泊洛沙姆的第一聚合物组分以4% (重量/重量) 至12.5% (重量/重量)、或4% (重量/重量) 至11% (重量/重量)、或4% (重量/重量) 至10.5% (重量/重量),或4% (重量/重量) 至10% (重量/重量) 的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,作为泊洛沙姆或包含泊洛沙姆的第一聚合物组分以5% (重量/重量) 至12.5% (重量/重量)、或5% (重量/重量) 至11% (重量/重量)、或5% (重量/重量) 至10.5% (重量/重量),或5% (重量/重量) 至10% (重量/重量) 的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,作为泊洛沙姆或包含泊洛沙姆的第一聚合物组分以6% (重量/重量) 至12.5% (重量/重量)、或6% (重量/重量) 至11% (重量/重量)、或6% (重量/重量) 至10.5% (重量/重量),或6% (重量/重量) 至10% (重量/重量) 的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。

[0158] 在一些实施方案中,第二聚合物组分可以不超过15% (重量/重量) 的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,第二聚合物组分可以不超过10% (重量/重量),包括例如以10% (重量/重量)、9% (重量/重量)、8% (重量/重量)、7% (重量/重量)、6% (重量/重量)、5% (重量/重量)、4% (重量/重量)、3% (重量/重量)、2% (重

量/重量)、1% (重量/重量)、0.5% (重量/重量)或更低的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,第二聚合物组分可以至少0.1% (重量/重量),包括例如至少0.2% (重量/重量)、至少0.3% (重量/重量)、至少0.4% (重量/重量)、至少0.5% (重量/重量)、至少0.6% (重量/重量)、至少0.7% (重量/重量)、至少0.8% (重量/重量)、至少0.9% (重量/重量)、至少1% (重量/重量)、至少1.5% (重量/重量)、至少2% (重量/重量)、至少2.5% (重量/重量)、至少3% (重量/重量)、至少3.5% (重量/重量)、至少4% (重量/重量)、至少4.5% (重量/重量)、至少5% (重量/重量)、至少6% (重量/重量)、至少7% (重量/重量)、至少8% (重量/重量)、至少9% (重量/重量)、至少10% (重量/重量)或更高的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂中的第二聚合物组分可以0.1% (重量/重量)至10% (重量/重量)、或0.1% (重量/重量)至8% (重量/重量)、或0.1% (重量/重量)至5% (重量/重量),或1%至5% (重量/重量)的浓度存在。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂中的第二聚合物组分可以0.5% (重量/重量)至10% (重量/重量)、或0.5% (重量/重量)至5% (重量/重量)、或1% (重量/重量)至10% (重量/重量)、或1% (重量/重量)至5% (重量/重量),或2%至10% (重量/重量)的浓度存在。

[0159] A.包含一种或多种示例性泊洛沙姆及其变体的第一聚合物组分

[0160] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂包含泊洛沙姆或其变体。泊洛沙姆通常是包含被两条亲水聚氧乙烯链(例如,聚乙二醇(PEG)和/或聚(环氧乙烷)(PEO))侧接的疏水聚氧丙烯链(例如,聚丙二醇(PPG)和/或聚(环氧丙烷)(PPO))的嵌段共聚物。泊洛沙姆以商品名Synperonic、Pluronic和/或Kolliphor为人所知。通常,泊洛沙姆是非离子表面活性剂,其在一些实施方案中可具有良好的增溶能力、低毒性和/或与细胞、体液和多种化学品的高相容性。

[0161] 在一些实施方案中,根据本公开使用的泊洛沙姆可以是本领域已知的泊洛沙姆。例如,如本领域技术人员将理解的,泊洛沙姆通常用字母P(泊洛沙姆)后跟三位数字来命名:前两位数字乘以100给出聚氧丙烯链的近似分子量,而最后一位数字乘以10给出聚氧乙烯含量百分比。仅举例来说,P407是指聚氧丙烯分子量为4,000g/mol且聚氧乙烯含量为70%的泊洛沙姆。本领域技术人员还将理解,对于Pluronic和Synperonic商品名,此类泊洛沙姆的编码以字母开头以定义其在室温下的物理形式(例如,L=液体,P=糊状,F=片状(固体))后跟两位或三位数字,其中数字编号的第一位数字(在三位数字的情况下为前两位数字)乘以300,表示聚氧丙烯链的近似分子量;而最后一位数字乘以10,给出聚氧乙烯含量百分比。仅举例来说,L61是指聚氧丙烯分子量为1,800g/mol且聚氧乙烯含量为10%的泊洛沙姆液体制备剂。另外,对于技术人员来说显而易见的是,泊洛沙姆181(P181)等同于Pluronic L61和Synperonic PE/L61。

[0162] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可以是或包含泊洛沙姆124(例如,Pluronic L44 NF)、泊洛沙姆188(例如,Pluronic F68NF)、泊洛沙姆181(例如,Pluronic L61)、泊洛沙姆182(例如,Pluronic L62)、泊洛沙姆184(例如,Pluronic L64)、泊洛沙姆237(例如,Pluronic F87 NF)、泊洛沙姆338(例如,Pluronic F108 NF)、泊洛沙姆331(例如,Pluronic L101)、泊洛沙姆407(例如,Pluronic F127 NF),或其组合。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂可包含至少两种或更多种不同

的泊洛沙姆。如Russo和Villa“Poloxamer Hydrogels for Biomedical Applications” *Pharmaceutics* (2019) 11 (12) :671 (其内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文) 的表1中所述的其他泊洛沙姆也可用于本文所述的聚合物组合制备剂。

[0163] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可以是或包含泊洛沙姆407 (P407)。在一些实施方案中,P407是具有被两个亲水PEO嵌段侧接的疏水PP0嵌段的三嵌段泊洛沙姆共聚物。两个PEO嵌段的近似长度通常为101个重复单元,而PP0嵌段的近似长度为56个重复单元。在一些实施方案中,P407的平均分子量为大约12,600Da,其中大约70%对应于PEO。在一些实施方案中,P407可根据浓度和环境温度容易地自组装形成胶束。不希望受特定理论的约束,疏水性PP0嵌段的脱水连同PEO嵌段的水合可导致形成球形胶束,并且随后胶束结构的堆积产生构成泊洛沙姆水凝胶主要结构的3D立方晶格。它们也是可生物降解的、无毒的和稳定的,并且因此适合用作治疗剂的控制释放。如本领域普通技术人员所理解的,基于二元泊洛沙姆/水混合物的水凝胶制剂中的P407浓度通常在16-20重量/体积%的范围内,最常用的值为大约18%重量/体积。参见例如,Pereia等人“Formulation and Characterization of Poloxamer 407®:Thermoreversible Gel Containing Polymeric Microparticles and Hyaluronic Acid” *Quim.Nova*,第36卷,第8期,1121-1125 (2013),其内容以引用的方式整体并入本文。

[0164] 各种交联方法(例如,化学交联和酶介导的交联方法)用于单独交联P407或与低于16-20重量/体积%典型范围的P407浓度的另一种聚合物组合交联。参见例如,Ryu等人“Catechol-functionalized chitosan/pluronic hydrogels for tissue adhesives and hemostatic materials” *Biomacromolecules* (2011) 12 (7) :2653-2659;Lee等人“Thermo-sensitive,injectable,and tissue adhesive sol-gel transition hyaluronic acid/pluronic composite hydrogels prepared from bio-inspired catechol-thiol reaction” *Soft Matter* (2010) 6:977-983;和Chung等人“Thermo-sensitive biodegradable hydrogels based on stereocomplexed pluronic multi-block copolymers for controlled protein delivery” *J Control Release* (2008) 127:22-30;和Lee等人“Enzyme-mediated cross-linking of pluronic copolymer micelles for injectable and in situ forming hydrogels” *Acta Biomater* (2011) 7:1468-76,其各自的内容以引用的方式整体并入。然而,在一些实施方案中,此类交联方法需要使用化学交联剂或酶,和/或修饰的P407,这对于体内施用而言可能不是理想的。在一些实施方案中,本公开尤其提供了一些见解,即某些聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)可能特别适用于在不存在化学交联或酶介导的交联的情况下形成温度响应性水凝胶,同时聚合物组合制备剂中P407的浓度不超过12.5% (重量/重量) (包括例如,不超过12% (重量/重量)、不超过11.5% (重量/重量)、不超过11% (重量/重量)、不超过10.5% (重量/重量)、不超过10% (重量/重量)、不超过9.5% (重量/重量)、不超过9% (重量/重量)、不超过8% (重量/重量))。在一些实施方案中,P407以5% (重量/重量)至12.5% (重量/重量)、或5% (重量/重量)至11% (重量/重量)、或8% (重量/重量)至12.5% (重量/重量)、或5% (重量/重量)至10% (重量/重量)、或8% (重量/重量)至10% (重量/重量),或6% (重量/重量)至10% (重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合中。在一些实施方案中,P407以4% (重量/重量)至12.5% (重量/重量)、或4% (重量/重量)至11% (重量/重量)、或4% (重量/重量)至10.5% (重量/重

量),或4%(重量/重量)至10%(重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合中。在一些实施方案中,P407以5%(重量/重量)至12.5%(重量/重量)、或5%(重量/重量)至11%(重量/重量)、或5%(重量/重量)至10.5%(重量/重量),或5%(重量/重量)至10%(重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合中。在一些实施方案中,P407以6%(重量/重量)至12.5%(重量/重量)、或6%(重量/重量)至11%(重量/重量)、或6%(重量/重量)至10.5%(重量/重量),或6%(重量/重量)至10%(重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合中。

[0165] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的P407可以是或包含药典泊洛沙姆407。在一些实施方案中,包含在所提供的聚合物组合制备剂中的此药典泊洛沙姆407没有经历额外的纯化步骤。在一些实施方案中,包含在所提供的聚合物组合制备剂中的此药典泊洛沙姆407未被修饰,例如,在一些实施方案中未被遗传修饰。在一些实施方案中,可用于本文所述的聚合物组合制备剂的P407在PBS中可具有至少18℃或更高(包括例如,18.5℃、19℃、19.5℃、20℃、20.5℃、21℃、21.5℃、22℃、22.5℃、23℃或23.5°)的溶胶-凝胶转变温度($T_{\text{溶胶-凝胶}}$)。在一些实施方案中,可用于本文所述的聚合物组合制备剂的P407可具有不超过12kDa(例如不超过11.5kDa、不超过11kDa、不超过10.5kDa或更低)的平均分子量。如本领域普通技术人员所理解的,PBS中P407的 $T_{\text{溶胶-凝胶}}$ 和/或平均分子量可通过纯化而改变。例如,在一些实施方案中,当从药典P407中去除低分子量共聚物分子和/或杂质时,PBS中P407的 $T_{\text{溶胶-凝胶}}$ 和/或平均分子量可增加。或者,当从药典P407中去除高分子量共聚物分子和/或杂质时,PBS中P407的 $T_{\text{溶胶-凝胶}}$ 和/或平均分子量可降低。参见例如,Fakhari等人“Thermogelling properties of purified poloxamer407”*Heliyon*(2017)3(8):e00390,其内容以引用的方式整体并入本文。

[0166] 在一些实施方案中,将包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的P407可以是非缀合或非修饰的P407(例如,未共价缀合至诸如像聚合物或氨基酸的部分的P407)。缀合的P407的实例包括但不限于将P407接枝到碳水化合物聚合物上,例如壳聚糖或硫醇化P407。参见例如,Park等人“Thermosensitive chitosan-Pluronic hydrogel as an injectable cell delivery carrier for cartilage regeneration”*Acta Biomaterialia*(2009)5(6):1956-1965;和Ryu等人“Catechol-functionalized chitosan/pluronic hydrogels for tissue adhesives and hemostatic materials”*Biomacromolecules*(2011)12(7):2653-2659,其各自的内容都以引用的方式整体并入本文。

[0167] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可以是或包含泊洛沙姆338。

[0168] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可以是或包含泊洛沙姆331。

[0169] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可以是或包含泊洛沙姆237。

[0170] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可以是或包含泊洛沙姆188。

[0171] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可以是或包含泊洛沙姆184。

[0172] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可以是或包含泊洛沙姆182。

[0173] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可以是或包含泊洛沙姆181。

[0174] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可以是或包含泊洛沙姆124。

[0175] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可具有按重量计至少30% (包括例如,按重量计至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更高) 的聚氧乙烯含量。在一些实施方案中,泊洛沙姆可具有按重量计50%-90%的聚氧乙烯含量。在一些实施方案中,泊洛沙姆具有60%-90%的聚氧乙烯含量。在一些实施方案中,泊洛沙姆具有70%-90%的聚氧乙烯含量。在一些实施方案中,泊洛沙姆具有约70%的聚氧乙烯含量。在一些实施方案中,泊洛沙姆具有约80%的聚氧乙烯含量。

[0176] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可具有至少1,500g/mol或更高 (包括例如至少2,000g/mol、至少2,500g/mol、至少3,000g/mol、至少4,000g/mol、至少5,000g/mol、至少6,000g/mol、至少7,000g/mol、至少8,000g/mol、至少9,000g/mol、至少10,000g/mol、至少11,000g/mol、至少12,000g/mol、至少13,000g/mol、至少14,000g/mol、至少15,000g/mol、至少16,000g/mol、至少17,000g/mol、至少18,000g/mol、至少19,000g/mol、至少20,000g/mol或更高) 的平均分子量。在一些实施方案中,泊洛沙姆可具有在约1,500与20,000g/mol之间的平均分子量。在一些实施方案中,泊洛沙姆可具有在约4,000与12,000g/mol之间的平均分子量。在一些实施方案中,泊洛沙姆可具有在约5,000与15,000g/mol之间、或在9,000与15,000g/mol之间、或在10,000与15,000g/mol之间、或在约11,000与14,000g/mol之间、或在约11,500与13,000g/mol之间、或在约12,000与13,000g/mol之间、或在约6,000与10,000g/mol之间、或在约7,000与9,000g/mol之间,或在约7,500与8,500g/mol之间的平均分子量。在一些实施方案中,泊洛沙姆可具有在9,500与15,000g/mol之间的平均分子量。在一些实施方案中,泊洛沙姆可具有在6,000与10,000g/mol之间的平均分子量。在一些实施方案中,泊洛沙姆可具有在12,000与18,000g/mol之间的平均分子量。在一些实施方案中,泊洛沙姆可具有在1,500与3,000g/mol之间的平均分子量。在一些实施方案中,泊洛沙姆可具有在6,000与9,000g/mol之间的平均分子量。熟练的从业者将理解本文所述的平均分子量可以是数均分子量、粘均分子量或重均分子量。在一些实施方案中,本文所述的聚合物 (例如,泊洛沙姆和本文所述的其他聚合物) 以重均分子量为特征。在一些实施方案中,本文所述的聚合物 (例如,本文所述的透明质酸) 以粘均分子量为特征,在一些实施方案中,所述粘均分子量可通过将特性粘度测量值转化为平均分子量来确定,例如,使用Mark-Houwink方程。

[0177] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可具有平均分子量在1,000与5,000g/mol之间,或在1,500与4,500g/mol之间的聚氧丙烯。

[0178] 在一些实施方案中,可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的泊洛沙姆可以是泊洛沙姆变体。泊洛沙姆变体的实例包括但不限于泊洛沙胺 (例如,由聚 (环氧乙烷) -聚 (环氧丙烷) (PEO-PPO) 嵌段的四个臂与中央乙二胺部分键合形成的两亲性嵌段共聚物)、丙烯酸酯修饰的泊洛沙姆、硫醇修饰的泊洛沙姆及其组合。参见例如,Niu等人,J.Controlled

Release, 2009, 137:49-56; 和 Alvarex-Lorenzo 等人 “Poloxamine-based nanomaterials for drug delivery” Frontiers in Bioscience (2010), 其各自的内容至少关于修饰的泊洛沙姆的公开内容特此以引用的方式并入。

[0179] B. 包含一种或多种不是泊洛沙姆的示例性聚合物的第二聚合物组分

[0180] 在一些实施方案中, 本文所述的聚合物组合制备剂可包含至少两种聚合物组分, 包括例如至少三种、至少四种、至少五种或更多种聚合物组分。在一些实施方案中, 所提供的包含浓度为 12.5% (重量/重量) 或以下的泊洛沙姆作为第一聚合物组分的聚合物组合制备剂的第二聚合物组分可以是或包含至少一种, 包括例如至少两种, 至少三种、至少四种或更多种生物相容性和/或可生物降解的聚合物组分。此种生物相容性和/或生物可降解的聚合物组分的实例包括但不限于免疫调节聚合物、碳水化合物聚合物 (例如, 是或包含碳水化合物 (例如, 碳水化合物主链) 的聚合物, 包括例如但不限于壳聚糖、藻酸盐、透明质酸和/或其变体)、聚丙烯酸、硅胶、聚乙烯亚胺 (PEI)、聚磷腈和/或其变体)、纤维素、几丁质、硫酸软骨素、胶原、葡聚糖、明胶、乙烯-乙酸乙烯酯 (EVA)、纤维蛋白、乳酸-乙醇酸共聚物 (PLGA)、聚乳酸 (PLA)、聚乙醇酸 (PGA)、聚乙二醇 (PEG)、PEG 二丙烯酸酯 (PEGDA)、含二硫化物的 PEGDA (PEGSSDA)、PEG 二甲基丙烯酸酯 (PEGDMA)、聚二噁烷酮 (PDO)、聚羟基丁酸酯 (PHB)、聚 (2-羟乙基甲基丙烯酸酯) (pHEMA)、聚羧基甜菜碱 (PCB)、聚磺基甜菜碱 (PSB)、聚己内酯 (PCL)、聚 (β -氨基酯) (PBAE)、聚 (酯酰胺)、聚 (丙二醇) (PPG)、聚 (天冬氨酸)、聚 (谷氨酸)、聚 (富马酸丙二醇酯) (PPF)、聚 (癸二酸酐) (PSA)、聚 (三亚甲基碳酸酯) (PTMC)、聚 (脱氨基酪氨酸酪氨酸烷基酯碳酸酯) (PDTE)、聚 [双 (三氟乙氧基) 磷腈]、聚甲醛、单壁碳纳米管、聚酐、聚 (N-乙烯基-2-吡咯烷酮) (PVP)、聚 (乙烯醇) (PVA)、聚 (丙烯酸) (PAA)、聚 (甲基丙烯酸) (PMA)、聚缩醛、聚 (α 酯)、聚 (原酸酯)、聚磷酸酯、聚氨酯、聚碳酸酯、聚酰胺、聚羟基烷酸酯、聚甘油、聚葡萄糖醛酸、淀粉、其变体和/或其组合。

[0181] 在一些实施方案中, 所提供的聚合物组合制备剂的第二聚合物组分是或包含非离子聚合物组分。此种非离子聚合物组分的实例包括但不限于聚乙醇醇 (PVA)、聚环氧乙烷 (PEO) 及其组合。在一些实施方案中, 所提供的聚合物组合制备剂的第二聚合物组分是或包含阳离子聚合物组分, 例如但不限于壳聚糖、含氨基聚合物、胶原蛋白、明胶及其组合。在一些实施方案中, 所提供的聚合物组合制备剂的第二聚合物组分是或包含阴离子聚合物组分, 其实例可包括但不限于藻酸盐、结冷胶、果胶、黄原胶、羧甲基纤维素 (CMC)、聚丙烯酸、聚天冬氨酸及其组合。

[0182] 在一些实施方案中, 所提供的聚合物组合制备剂的第二聚合物组分是或包含免疫调节聚合物, 例如, 调节免疫反应的一个或多个方面的聚合物 (例如, 诱导先天性免疫激动作用的聚合物)。在一些实施方案中, 免疫调节聚合物可以是或包含先天免疫的聚合物激动剂, 如 2020 年 5 月 1 日提交的国际专利申请号 PCT/US20/31169 (公布为 W02020/223698A1) 中所述。在一些实施方案中, 免疫调节聚合物可以是或包含碳水化合物聚合物 (例如, 是或包含碳水化合物 (例如碳水化合物主链) 的聚合物, 包括例如但不限于壳聚糖、藻酸盐、透明质酸和/或其变体)。

[0183] 在一些实施方案中, 所提供的聚合物组合制备剂包含至少一种浓度为 12.5% 或更低 (例如, 11% (重量/重量)、10.5% (重量/重量)、10% (重量/重量)、9% (重量/重量)、8% (重量/重量)、7% (重量/重量)、6% (重量/重量) 或更低) 的泊洛沙姆, 和第二聚合物组分,

其可以是或包含碳水化合物聚合物,例如,是或包含碳水化合物(例如碳水化合物主链)的聚合物,包括例如但不限于透明质酸、壳聚糖和/或其变体。

[0184] (i) 示例性透明质酸及其变体

[0185] 在一些实施方案中,包含在所提供的包含泊洛沙姆的聚合物组合制备剂中的碳水化合物聚合物是或包含透明质酸或其变体。透明质酸(HA),也称为乙酰透明质酸或透明质酸盐,是广泛分布于身体组织中的一类称为糖胺聚糖(GAG)的聚合物的非硫酸化成员。HA被发现是组织的细胞外基质组分,其在细胞表面形成细胞周被(pericellular coat)。在一些实施方案中,HA是分子式为 $(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$ 的多糖(其在一些实施方案中可作为盐存在,例如钠盐、钾盐和/或钙盐),其中n可根据来源、分离程序和/或测定方法而变化。

[0186] 在一些实施方案中,根据本公开可能有用的HA可分离或衍生自许多天然来源。例如,在一些实施方案中,HA可分离或衍生自,包括例如人脐带、鸡冠和/或脊椎动物的结缔组织。在一些实施方案中,HA可分离或衍生自细菌诸如链球菌的荚膜组分。参见例如,Kendall等人,(1937),*Biochem.Biophys.Acta*,279,401-405。在一些实施方案中,HA和/或其变体可经由微生物发酵产生。在一些实施方案中,HA和/或其变体可以是重组HA或其变体,例如使用革兰氏阳性和/或革兰氏阴性细菌作为宿主所产生的,包括例如但不限于芽孢杆菌属、乳酸乳球菌属、土壤杆菌属和/或大肠杆菌(*Escherichia coli*)。

[0187] 如2020年5月1日提交的国际专利申请号PCT/US20/31169(公布为W02020/223698A1)中所讨论,HA的生物活性取决于其分子量而不同-例如,高分子量HA(高MW HA)可具有抗炎或免疫抑制活性,而低分子量HA(低MW HA)可表现出促炎或免疫刺激行为。参见例如,Gao等人“A low molecular weight hyaluronic acid derivative accelerates excisional wound healing by modulating pro-inflammation,promoting epithelialization and neovascularization,and remodeling collagen”*Int.J.Mol Sci* (2019) 20:3722;Cyphert等人“Size Matters:Molecular Weight Specificity of Hyaluronan Effects in Cell Biology.”*Int.J.Cell Biol.* (2015) 2015:563818;Dicker等人“Hyaluronan:A simple polysaccharide with diverse biological functions”*Acta Biomater.* (2014) 10:1558-1570;Aya和Stern“Hyaluronan in wound healing: Rediscovering a major player.”*Wound Repair Regen.* (2014) 22:579-593;以及Frenkel “The role of hyaluronan in wound healing”*Int.Wound J.* (2014) 11:159-163,其各自的全部内容出于本文所述的目的以引用的方式整体并入本文。因此,在一些实施方案中,可包含在所提供的聚合物组合制备剂中的HA或其变体可具有低分子量,例如,500kDa或更小,包括例如450kDa、400kDa、350kDa、300kDa、250kDa、200kDa、150kDa、100kDa、50kDa或更小的平均分子量。在一些实施方案中,可包含在所提供的聚合物组合制备剂中的HA或其变体可具有约100kDa至约200kDa的平均分子量。在一些实施方案中,可包含在所提供的聚合物组合制备剂中的HA或其变体可具有约100kDa至约150kDa的平均分子量。在一些实施方案中,可包含在所提供的聚合物组合制备剂中的HA或其变体可具有约250kDa至约350kDa的平均分子量。在一些实施方案中,可包含在所提供的聚合物组合制备剂中的HA或其变体可具有约300kDa至约400kDa的平均分子量。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂可包含泊洛沙姆(例如,本文所述的那些)和低分子量HA或其变体,在不存在免疫调节有效载荷的情况下可用于诱导先天免疫激动作用。

[0188] 在一些实施方案中,可包含在所提供的聚合物组合制备剂中的HA或其变体可具有高分子量,例如大于500kDa或更高,包括例如550kDa、600kDa、650kDa、700kDa、750kDa、800kDa、850kDa、900kDa、950kDa、1MDa、1.1MDa、1.2MDa、1.3MDa、1.4MDa、1.5MDa、1.6MDa、1.7MDa、1.8MDa、1.9MDa、2MDa、2.5MDa、3MDa、3.5MDa、4MDa、4.5MDa或更高的平均分子量。在一些实施方案中,可根据本公开有用的HA或其变体可具有约600kDa至约900kDa的平均分子量。在一些实施方案中,可根据本公开有用的HA或其变体可具有约700kDa至约900kDa的平均分子量。在一些实施方案中,可包含在所提供的聚合物组合制备剂中的HA或其变体可具有约500kDa至约800kDa的平均分子量。在一些实施方案中,可包含在所提供的聚合物组合制备剂中的HA或其变体可具有约600kDa至约800kDa的平均分子量。在一些实施方案中,可包含在所提供的聚合物组合制备剂中的HA或其变体可具有约700kDa至约800kDa的平均分子量。在一些实施方案中,可根据本公开有用的HA或其变体可具有约1MDa至约3MDa的平均分子量。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂可包含泊洛沙姆(例如,本文所述的那些)和高分子量HA或其变体,在不存在免疫调节有效载荷的情况下可用于解决炎症(例如,免疫抑制性炎症)。

[0189] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂包含透明质酸变体。在一些实施方案中,透明质酸变体是水溶性的。在一些实施方案中,透明质酸变体可以是化学修饰的透明质酸,例如,在一些实施方案中,透明质酸被酯化。对透明质酸进行化学修饰的实例包括但不限于添加硫醇、卤代乙酸酯、丁二醇、二缩水甘油基、醚、二酰肼、醛、聚糖和/或酪胺官能团。另外的透明质酸修饰和变体是本领域已知的。参见例如Highley等人,“Recent advances in hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications”Curr Opin Biotechnol(2016)Aug40:35-40;Burdick和Prestwich,“Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications”Advanced Materials(2011);Prestwich,“Hyaluronic acid-based clinical biomaterials derived for cell and molecule delivery in regenerative medicine”J.Control Release(2011)Oct 30;155(2):193-199;其各自出于本文所述的目的以引用的方式整体并入本文。

[0190] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂包含至少一种以12.5%(重量/重量)或更低的浓度存在的泊洛沙姆和第二聚合物组分,其可以是或包含透明质酸或其变体。在一些此类实施方案中,HA或其变体可以约10%(重量/重量)或更低,包括例如9%(重量/重量)、8%(重量/重量)、7%(重量/重量)、6%(重量/重量)、5%(重量/重量)、4%(重量/重量)、3%(重量/重量)、2%(重量/重量)、或1%(重量/重量)或更低的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,HA或其变体可以约0.5%(重量/重量)至约5%(重量/重量)的浓度,例如,以0.5%(重量/重量)、0.6%(重量/重量)、0.7%(重量/重量)、0.8%(重量/重量)、0.9%(重量/重量)、1%(重量/重量)、1.5%(重量/重量)、2%(重量/重量)、2.5%(重量/重量)、3%(重量/重量)、3.5%(重量/重量)、4%(重量/重量)、4.5%(重量/重量),或5%(重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,具有低分子量的HA或其变体(例如,如本文所述)可以至少约1.5%(重量/重量)或更高,包括例如至少2%(重量/重量)、至少2.5%(重量/重量)、至少3%(重量/重量)、至少4%(重量/重量)、至少5%(重量/重量)、至少6%(重量/重量)、至少7%(重量/重量)、至少8%(重量/重量)、至少9%(重量/重量)或更高的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在

一些实施方案中,具有低分子量的HA或其变体(例如,如本文所述)可以约1.5% (重量/重量)至约5% (重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,具有低分子量的HA或其变体(例如,如本文所述)可以约0.5% (重量/重量)至约10% (重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,具有低分子量的HA或其变体(例如,如本文所述)可以约1% (重量/重量)至约10% (重量/重量)或约1.5% (重量/重量)至约10% (重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,具有低分子量的HA或其变体(例如,如本文所述)可以约0.7% (重量/重量)至约4% (重量/重量)或约1.5% (重量/重量)至约4% (重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,具有低分子量的HA或其变体(例如,如本文所述)可以约3% (重量/重量)至约7% (重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,具有高分子量的HA或其变体(例如,如本文所述)可以2% (重量/重量)或更低,包括例如1.5% (重量/重量)、1.25% (重量/重量)、1% (重量/重量)或更低的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,具有高分子量的HA或其变体(例如,如本文所述)可以约0.5% (重量/重量)至约3% (重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。

[0191] (ii) 示例性壳聚糖及其变体

[0192] 在一些实施方案中,包含在所提供的包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的碳水化合物聚合物可以是或包含壳聚糖或其变体。可包含在本文所述的聚合物组合制备剂中的壳聚糖和/或其变体的实例包括但不限于壳聚糖、壳聚糖盐(例如,壳聚糖盐酸盐、壳聚糖氯化物、壳聚糖乳酸盐、壳聚糖乙酸盐、壳聚糖谷氨酸盐)、烷基壳聚糖、芳族壳聚糖、羧烷基壳聚糖(例如,羧甲基壳聚糖)、羟烷基壳聚糖(例如,羟丙基壳聚糖、羟乙基壳聚糖)、氨烷基壳聚糖、酰化壳聚糖、磷酸化壳聚糖、硫醇化壳聚糖、季铵壳聚糖(例如,N-(2-羟基)丙基-3-三甲基壳聚糖氯化铵)、胍基壳聚糖、壳寡糖、糖化壳聚糖(例如,N-二氢半乳壳聚糖)、壳聚糖聚(磺胺)、壳聚糖-苯基琥珀酸(例如,由苯琥珀酸酐或其变体(包括例如2-苯基琥珀酸酐、2-苯基琥珀酸衍生物、2-O-乙酰基L-苹果酸酐等)与壳聚糖反应形成的产物(例如,壳聚糖苯基琥珀酸半酰胺-开环酰胺羧酸衍生物))及其变体或组合。在一些实施方案中,包含在所提供的包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的碳水化合物聚合物可以是或包含碳烷基壳聚糖(例如,羧甲基壳聚糖)。

[0193] 本领域技术人员将理解,在一些情况下,壳聚糖和/或其变体可通过几丁质的脱乙酰作用产生。在一些实施方案中,包含在包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的壳聚糖或其变体的特征在于至少70%或以上(包括例如至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或更高(包括多达100%))的脱乙酰度(即,乙酰基去除的百分比)。在一些实施方案中,壳聚糖或其变体的特征在于不超过99%、不超过95%、不超过90%、不超过85%、不超过80%、不超过75%或更低的脱乙酰度。上述范围的组合也是可能的。例如,壳聚糖或其变体的特征可在于80%-95%、70%-95%或75%-90%的脱乙酰度。如本领域技术人员将认识到,脱乙酰度(%DA)可以通过本领域已知的各种方法测定,例如,在一些情况下,通过NMR光谱法测定。

[0194] 在一些实施方案中,包含在包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的壳聚糖或其变体的平均分子量可为至少5kDa或更高,包括例如至少10kDa或更高,包

括例如至少20kDa、至少30kDa、至少40kDa、至少50kDa、至少60kDa、至少70kDa、至少80kDa、至少90kDa、至少100kDa、至少110kDa、至少120kDa、至少130kDa、至少140kDa、至少150kDa、至少160kDa、至少170kDa、至少180kDa、至少190kDa、至少200kDa、至少210kDa、至少220kDa、至少230kDa、至少240kDa、至少250kDa、至少260kDa、至少270kDa、至少280kDa、至少290kDa、至少300kDa、至少350kDa、至少400kDa、至少500kDa、至少600kDa、至少700kDa或更高。在一些实施方案中,包含在包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的壳聚糖或其变体的平均分子量可为不超过750kDa或更低,包括例如不超过700kDa、不超过600kDa、不超过500kDa、不超过400kDa、不超过300kDa、不超过200kDa、不超过100kDa、不超过50kDa或更低。上述范围的组合也是可能的。例如,在一些实施方案中,包含在包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的壳聚糖或其变体的特征在于10kDa至700kDa、或20kDa至700kDa、或30kDa至500kDa、或150kDa至600kDa、或150kDa至400kDa、或50kDa至150kDa,或10kDa至50kDa的平均分子量。在一些实施方案中,包含在包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的壳聚糖或其变体的特征在于20kDa至700kDa或30kDa至500kDa的平均分子量。如本文所述,平均分子量可以是数均分子量、重均分子量或峰均分子量。

[0195] 在一些实施方案中,包含在包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的壳聚糖或其变体的特征在于在10kDa至700kDa、或20kDa至700kDa、或30kDa至500kDa、或150kDa至600kDa、或150kDa至400kDa、或50kDa至150kDa,或10kDa至50kDa的范围内的分子量分布。在一些实施方案中,包含在包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的壳聚糖或其变体的特征在于在20kDa至700kDa或30kDa至500kDa的范围内的分子量分布。

[0196] 在一些实施方案中,包含在包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的壳聚糖或其变体的特征可在于不超过3500mPa·s或更低,包括例如不超过3000mPa·s、不超过2500mPa·s、不超过2000mPa·s、不超过1500mPa·s、不超过1000mPa·s、不超过500mPa·s、不超过250mPa·s、不超过200mPa·s、不超过150mPa·s、不超过100mPa·s、不超过75mPa·s、不超过50mPa·s、不超过25mPa·s、不超过20mPa·s、不超过15mPa·s、不超过10mPa·s或更低的粘度。在一些实施方案中,壳聚糖或其变体的特征可在于至少5mPa·s或更高包括例如至少10mPa·s、至少20mPa·s、至少30mPa·s、至少40mPa·s、至少50mPa·s、至少60mPa·s、至少70mPa·s、至少80mPa·s、至少90mPa·s、至少100mPa·s、至少125mPa·s、至少150mPa·s、至少175mPa·s、至少250mPa·s、至少500mPa·s、至少1000mPa·s、至少1500mPa·s、至少2000mPa·s、至少2500mPa·s或更高的粘度。上述范围的组合也是可能的。例如,在一些实施方案中,此种壳聚糖或其变体的粘性聚合物溶液或包含壳聚糖或其变体的粘性聚合物溶液的特征可在于5mPa·s至3000mPa·s、或5mPa·s至300mPa·s、5mPa·s至200mPa·s、或20mPa·s至200mPa·s、或5mPa·s至20mPa·s的粘度。在一些实施方案中,本文所述的壳聚糖或其变体的粘度在20℃下以1%乙酸中的1%测量。

[0197] 在一些实施方案中,包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂包含至少一种或多种(例如,1、2、3或更多种)壳聚糖和/或其变体(包括例如,修饰的壳聚糖和/或壳聚糖或修饰的壳聚糖的盐,诸如氯化物盐或谷氨酸盐)。例如,在一些实施方案中,壳聚

糖和/或其变体(包括,例如,修饰的壳聚糖和/或壳聚糖或修饰的壳聚糖的盐,诸如氯化物盐或谷氨酸盐)的特征可在于70%-95%、或75%-90%、或80%-95%、或大于90%的脱乙酰度。在一些实施方式中,壳聚糖和/或其变体(包括,例如,修饰的壳聚糖和/或壳聚糖或修饰的壳聚糖的盐,诸如氯化物盐或谷氨酸盐)的特征可在于10kDa至700kDa、20kDa至600kDa、30kDa至500kDa、150kDa至400kDa,或200kDa至600kDa的平均分子量(例如,以壳聚糖或壳聚糖盐,例如,壳聚糖乙酸盐测量)。在一些实施方案中,壳聚糖和/或其变体(包括,例如,修饰的壳聚糖和/或壳聚糖或修饰的壳聚糖的盐,诸如氯化物盐或谷氨酸盐)的特征可在于在10kDa至700kDa、20kDa至600kDa、30kDa至500kDa、150kDa至400kDa或200kDa至600kDa的范围内的分子量分布(例如,以壳聚糖或壳聚糖盐,例如,壳聚糖乙酸盐测量)。在一些实施方案中,壳聚糖和/或其变体(包括例如其盐,诸如氯化物盐或谷氨酸盐)的特征可在于在5至3000mPa·s、或5至300mPa·s、或20至200mPa·s范围内的粘度。在一些实施方案中,此类壳聚糖和/或其变体(包括,例如,其盐,诸如氯化物盐或谷氨酸盐)可以是或包含PROTASANTM UltraPure壳聚糖氯化物和/或壳聚糖谷氨酸盐(例如,获自NovoMatrix®,其是FMC Health and Nutrition的业务部门(现在是Du Pont的一部分;产品编号CL 113、CL 114、CL 213、CL 214、G 113、G 213、G 214)。在一些实施方案中,此类壳聚糖和/或其变体(包括例如,其盐,诸如氯化物盐或谷氨酸盐)可以是或包含壳聚糖、壳聚糖低聚物和/或其变体(包括,例如,壳聚糖盐酸盐、羧甲基壳聚糖、壳聚糖乳酸盐、壳聚糖乙酸盐),例如,获自Heppe Medical Chitosan GMBH(例如,Chitoceuticals®或Chitoscience®)。

[0198] 在一些实施方案中,包含在包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的壳聚糖或其变体是或包含羧烷基壳聚糖(例如,羧甲基壳聚糖),其特征在于以下特征中的至少一个或全部:(i) 80%-95%的脱乙酰度;(ii) 30kDa至500kDa的平均分子量;或30kDa至500kDa的分子量分布;和(iii) 5至300mPa·s范围内的粘度。

[0199] 在一些实施方案中,包含在包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的壳聚糖或其变体是或包含壳聚糖的变体(例如,如本文所述)。在一些实施方案中,此种壳聚糖的变体可包括壳聚糖链的一个或多个化学部分(例如,羟基和/或氨基)的化学修饰。在一些实施方案中,此种壳聚糖变体是或包含修饰的壳聚糖,诸如像但不限于糖化壳聚糖(例如,通过将一个或多个单糖或寡糖侧链添加到其一个或多个游离氨基而修饰的壳聚糖)。可用于本文的示例性糖化壳聚糖包括例如但不限于US 5,747,475、US 6,756,363、WO 2013/109732、US 2018/0312611和US 2019/0002594中所述的那些,其各自的内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文。

[0200] 在一些实施方案中,包含在包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的壳聚糖或其变体是或包含与增加其在水性环境中的溶解度的聚合物(例如,亲水性聚合物诸如聚乙二醇)缀合的壳聚糖。

[0201] 在一些实施方案中,包含在包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂中的壳聚糖或其变体是或包含硫醇化壳聚糖。对壳聚糖的各种修饰,例如但不限于羧化、聚乙二醇化、半乳糖基化(或其他糖化)和/或硫醇化是本领域已知的,例如,如Ahmadi等人 Res Pharm Sci., 10(1):1-16(2015)中所述,其内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文。本领域技术人员阅读本公开后将理解,其他修饰的壳聚糖可用于实施方法的特定应用。

[0202] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂包含至少一种以12.5%或更低的浓度存在的泊洛沙姆和第二聚合物组分,其可以是或包含壳聚糖或其变体。在一些此类实施方案中,壳聚糖或其变体可以约10% (重量/重量)或更低,包括例如9% (重量/重量)、8% (重量/重量)、7% (重量/重量)、6% (重量/重量)、5% (重量/重量)、4% (重量/重量)、3% (重量/重量)、2% (重量/重量)、1% (重量/重量)、0.5% (重量/重量)、0.4% (重量/重量)、0.3% (重量/重量)、0.2% (重量/重量),或0.1% (重量/重量)或更低的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。在一些实施方案中,壳聚糖或其变体可以0.1% (重量/重量)至10% (重量/重量)、或0.1% (重量/重量)至8% (重量/重量)、或0.1% (重量/重量)至5% (重量/重量)、或1% (重量/重量)至5% (重量/重量),或约1% (重量/重量)至约3% (重量/重量)的浓度存在于所提供的聚合物组合制备剂中。

[0203] C. 示例性有效载荷(例如,治疗剂)

[0204] 在一些实施方案中,生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)可在没有另外的有效载荷的情况下施用;在一些实施方案中,此类制备剂本身可能具有某些免疫调节特性。可选地或另外地,在一些实施方案中,生物材料制备剂(例如,聚合物组合制备剂)可包含和/或以其他方式与一种或多种有效载荷剂(例如,治疗剂,例如,免疫调节有效载荷,例如,免疫调节剂)组合施用。也就是说,在一些实施方案中,免疫调节组合物可包含聚合物组合制备剂和一种或多种有效载荷剂或由其组成。

[0205] 在一些实施方案中,有效载荷是或包含治疗剂。

[0206] 在一些实施方案中,有效载荷是或包含免疫调节剂。

[0207] 在一些实施方案中,有效载荷是食品药品监督管理局批准的剂(例如,治疗剂)(例如,如Zhong等人,“A comprehensive Map of FDA-Approved Pharmaceutical Products.” *Pharmaceutics*, 2019年12月;10(4):263中所述,其内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文)。

[0208] 在一些实施方案中,有效载荷是抑制或降低靶标水平(例如,表达和/或活性)的剂(例如,治疗剂),所述靶标由食品药品监督管理局批准的剂(例如,治疗剂)下药(例如,如Zhong等人,“A comprehensive Map of FDA-Approved Pharmaceutical Products.” *Pharmaceutics*, 2019年12月;10(4):263中所述,其内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文)。

[0209] 在一些实施方案中,有效载荷是诱导或增加靶标水平(例如,表达和/或活性)的剂(例如,治疗剂),所述靶标由食品药品监督管理局批准的剂(例如,治疗剂)下药(例如,如Zhong等人,“A comprehensive Map of FDA-Approved Pharmaceutical Products.” *Pharmaceutics*, 2019年12月;10(4):263中所述,其内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文)。

[0210] 在一些实施方案中,有效载荷不是毒性剂(例如,细胞毒性剂或细胞生长抑制剂,或其他抗增殖剂),例如,它不是简单地通过杀伤癌细胞起作用的传统化疗剂,而是不促进临床相关程度的免疫原性细胞死亡(例如,参见:Vacchelli等人,“Trial watch: Chemotherapy with immunogenic cell death inducers”, *Oncoimmunology*, 2013年3月1日;Kepp等人,“Consensus guidelines for the detection of immunogenic cell death” *Oncoimmunology*, 2014年12月13日;Bloy等人,“Immunogenic stress and death of

cancer cells:Contribution of antigenicity vs adjuvanticity to immunosurveillance”Immunology Reviews,2017年11月;Michaud等人,“Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice”,Science,2011年12月16日;Galluzzi等人,“Molecular mechanisms of cell death:recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018”,Cell Death Differentiation,2018年3月;Galluzzi等人,“Immunogenic cell death in cancer and infectious disease”,Nature Reviews Immunology,2016年10月;Galluzzi等人,“Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors”,Nature Reviews Clinical Oncology,2020年8月5日;其各自的内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文)。在一些实施方案中,此种化疗剂是否可促进临床相关程度的免疫原性细胞死亡可例如通过在治疗免疫受损小鼠与健康小鼠的相同肿瘤模型后评估化疗剂的相对治疗益处来确定。传统化疗剂的实例可在多种类型的抗癌剂中的任何一种中找到,包括但不限于烷化剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂和/或有丝分裂抑制剂。在一些实施方案中,如本文所述的聚合物组合制备剂组合物基本上不含任何传统化疗剂。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂组合物基本上不含细胞毒性剂或细胞生长抑制剂(或其他抗增殖剂)。

[0211] 在一些实施方案中,此种有效载荷可分散在生物材料制备剂(例如,本文所述的聚合物组合制备剂)内。在一些实施方案中,本公开尤其提供了包含聚合物组合制备剂和/或一种或多种有效载荷的组合物,其中至少一些有效载荷分散在聚合物组合制备剂内。有效载荷的实例包括但不限于核酸、多肽、肽、小分子、脂质、糖、金属或其组合或复合物。

[0212] 在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的有效载荷可以是或包含用于治疗 and/或预防疾病、病症或疾患的治疗剂。在一些实施方案中,包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的治疗剂可以是或包含用于免疫调节、伤口愈合、癌症疗法和/或镇痛的剂。在一些实施方案中,包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的治疗剂可用于治疗癌症。在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的有效载荷是或包含化疗剂,例如,在一些实施方案中,诱导免疫原性细胞死亡的化疗剂。如本领域普通技术人员将认识到的,适于根据本公开使用的化疗剂可以是合成的或天然的化合物;单个分子或不同分子的复合物。在一些实施方案中,诱导免疫原性细胞死亡的合适的化疗剂可属于各种类别的化合物中的任一种,包括但不限于小分子、肽、糖、类固醇、抗体、融合蛋白、核酸剂(例如但不限于限于反义多核苷酸、核酶和小干扰RNA)、模拟肽等。类似地,合适的化疗剂可在多种类型的抗癌剂中的任何一种中找到,包括但不限于烷化剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂和/或有丝分裂抑制剂。

[0213] 在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的有效载荷是或包含一种或多种核酸剂。此种核酸剂可具有酶活性(例如,核酶活性)、基因表达抑制活性(例如,作为反义或干扰RNA剂等)、多肽编码活性、免疫调节活性和/或其他活性。在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的核酸剂本身可用于调节免疫反应的一个或多个方面,或可编码免疫反应的一个或多个方面的调节剂。

[0214] 在某些实施方案中,可包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的有效载荷是或包含抗生素。抗生素的实例包括但不限于:阿法比星(Debio 1450)、阿米卡星、阿莫西林、氨苄西林、氨丙啉、安普霉素(EBL-1003)、ARV-1801(夫西地酸钠)、阿奇霉素、杆菌肽、贝纳培南、BOS-228、布里拉西丁(Brilacidin)、BV100、头孢克洛、头孢地尼、头孢吡肟、头孢万星、头孢噻肟、头孢他啶、头孢布烯、头孢曲松、头孢呋辛、CG-549、金霉素、西司他丁、环丙沙星、克拉霉素、克拉维酸、克林霉素、氯吡多、康泰唑胺(MRX-I)/康泰唑胺醋磷米(MRX-4)、CRS3123、达巴万星、滴克奎诺(Decoquinat)、德帕唑胺(Delpazolid)(LCB01-0371)、去甲氯四环素(Demeclocycline)、杀球灵(Diclazuril)、双氯青霉素(Dicloxacillin)、DNV3837/DNV3681、多尼培南(Doripenem)、强力霉素(Doxycycline)、杜洛巴坦(Durlobactam)、EMROK/EMROK 0、恩美他唑巴坦(Enmetazobactam)、伊拉瓦环素(Eravacycline)、艾他培南(Ertapenem)、ETX0282CPDP/ETX1317、苯硫哒唑(Fenbendazole)、非那沙星(Finafloxacin)、庆大霉素(Gentamicin)、吉泊达星(Gepotidacin)(GSK2140944)、哈利夫酮(Halifuginone)、潮霉素B、伊比扎泊司他、亚胺培南、KBP-7072、莱德霉素、拉沙乐、左氧氟沙星、林可霉素、卢巴贝格龙(Lubabegron)、美仑孕酮、美仑孕酮醋酸酯、美罗培南、MGB-BP-3、米诺环素、莫能菌素、莫西沙星、MRX-8、纳库巴坦(Nacubactam)(OP 0595)、萘红霉素(WCK 4873)、新霉素、奥玛环素(omadacycline)、OMNivance(QPX7728)、奥利万星、欧美德普(Ormetoprim)、苯唑西林、土霉素、青霉素V钾、噻啉啶、莱克多巴胺、利地尼唑、罗贝尼定、盐霉素、赛耐霉素、SPR206、SPR741、舒巴坦(Sulbactam)、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲噁唑、磺胺喹噁啉、柳氮磺胺吡啶、磺胺异噁唑、磺胺嘧啶/磺胺甲氧嘧啶-丙磺舒、T-4288(索利霉素)、泰格欣(新诺沙星)、坦尼硼巴坦、替比培南/替比培南氢溴酸盐、特拉万星、四环素、TNP-2092、TP-271、TP-6076、甲氧苄氨嘧啶、TXA709/TXA707、泰乐菌素、万古霉素、弗吉尼亚霉素、VNRX-7145、XNW4107、Zevtera(头孢吡普)、齐达巴坦(Zidebactam)、齐帕特罗(Zilpaterol)、球痢灵(Zoalene)、唑利氟达星(Zoliflodacin)(ETX0914),及其组合。

[0215] 在某些实施方案中,可包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的有效载荷是或包含抗体。抗体的实例包括但不限于:阿达木单抗(Adalimumab)、阿仑单抗(Alemtuzumab)、阿利库单抗(Alirocumab)、阿替利珠单抗(Atezolizumab)、阿维鲁单抗(Avelumab)、贝利单抗(Belimumab)、本拉珠单抗(Benralizumab)、贝伐单抗(Bevacizumab)、贝洛托单抗(Bezlotoxumab)、博纳吐单抗(Blinatumomab)、贝伦妥单抗-维多汀(Brentuximab vedotin)、布罗达单抗(Brodalumab)、布洛赛珠单抗(Brolucizumab)、布洛舒单抗(Burosumab)、卡那单抗(Canakinumab)、西米普利单抗(Cemiplimab)、赛妥珠单抗(Certolizumab)、西妥昔单抗(Cetuximab)、达雷妥尤单抗(Daratumumab)、地诺单抗(Denosumab)、地努图希单抗(Dinutuximab)、度匹鲁单抗(Dupilumab)、度伐鲁单抗(Durvalumab)、埃罗妥珠单抗(Elotuzumab)、依帕伐单抗(Emapalumab)、依米珠单抗(Emicizumab)、厄瑞努单抗(Erenumab)、依洛尤单抗(Evolocumab)、瑞玛奈珠单抗(Fremanezumab)、伽奈珠单抗(Galcanezumab)、吉妥珠单抗奥加米星(Gemtuzumab zogamicin)、戈利木单抗(Golimumab)、古塞库单抗(Guselkumab)、艾巴利珠单抗(Ibalizumab)、替伊莫单抗(Ibritumomab tiuxetan)、艾达赛珠单抗(Idarucizumab)、英利昔单抗(Infliximab)、奥英妥珠单抗(Inotuzumab ozogamicin)、伊匹单抗(Ipilimumab)、

依克珠单抗 (Ixekizumab)、拉那利尤单抗 (Lanadelumab)、美泊利单抗 (Mepolizumab)、莫格利组单抗 (Mogamulizumab)、莫塞妥莫单抗 (Moxetumomab)、那他珠单抗 (Natalizumab)、奈西木单抗 (Necitumumab)、纳武单抗 (Nivolumab)、奥托萨昔单抗 (Obiltoxaximab)、奥滨尤妥珠 (Obinutuzumab)、奥瑞珠单抗 (Ocrelizumab)、奥法木单抗 (Ofatumumab)、奥拉妥单抗 (Olaratumab)、奥马珠单抗 (Omalizumab)、帕利珠单抗 (Palivizumab)、帕尼单抗 (Panitumumab)、帕博利珠单抗 (Pembrolizumab)、帕妥珠单抗 (Pertuzumab)、波妥珠单抗 (Polatuzumab)、雷莫芦单抗 (Ramucirumab)、雷尼株单抗 (Ranibizumab)、雷夫利珠单抗 (Ravulizumab)、瑞利珠单抗 (Reslizumab)、瑞莎珠单抗 (Risankizumab)、利妥昔单抗 (Rituximab)、罗莫单抗 (Romosozumab)、沙利鲁单抗 (Sarilumab)、司库奇尤单抗 (Secukinumab)、司妥昔单抗 (Siltuximab)、替曲吉珠单抗 (Tildrakizumab)、托珠单抗 (Tocilizumab)、曲妥珠单抗 (Trastuzumab)、曲妥珠单抗、乌司奴单抗 (Ustekinumab)、维多珠单抗 (Pertuzumab) 及其组合 (参见例如 Lu 等人, Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. Journal of Biomedical Science, 2020)。

[0216] 在某些实施方案中,可包含在生物材料制备剂 (例如,所提供的聚合物组合制备剂) 中的有效载荷是或包含镇痛剂。各种类型的镇痛剂的实例包括但不限于:抗惊厥药、抗抑郁药、抗焦虑药、皮质类固醇、COX-2 抑制剂、纤维肌痛药物、混合阿片类激动剂/拮抗剂、肌肉松弛剂、非甾体类抗炎药 (NSAID)、阿片类镇痛剂或其组合。在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂 (例如,所提供的聚合物组合制备剂) 中的镇痛剂是或包含:对乙酰氨基酚、含可待因的对乙酰氨基酚、阿普唑仑、阿米替林、阿司匹林、巴氯芬、丁丙诺啡、安非他酮、布托啡诺、卡马西平、卡立普多、塞来昔布、氯唑沙宗、氯硝西泮、可的松、环苯扎林、丹曲林、地昔帕明、地塞米松、地西泮、双氯芬酸、二氟尼柳、度洛西特、非诺洛芬、芬太尼、氟西汀、氟比洛芬、加巴喷丁、氢可酮、含布洛芬的氢可酮、含对乙酰氨基酚的氢可酮、氢吗啡酮、布洛芬、丙咪嗪、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、拉莫三嗪、劳拉西泮、甲芬那酸、美洛昔康、哌替啶、美他沙龙、美沙酮、美索巴酚、甲泼尼龙、米那普仑、吗啡、萘丁美酮、纳布啡、萘普生、奥芬那君、奥沙普秦、羟考酮、含对乙酰氨基酚的羟考酮、含阿司匹林的羟考酮、含布洛芬的羟考酮、羟吗啡酮、喷他佐辛、喷他佐辛/纳洛酮、吡罗昔康、泼尼松龙、泼尼松、普瑞巴林、含对乙酰氨基酚的丙氧芬、含阿司匹林的丙氧芬、罗非考昔、舒林酸、他喷他多、他喷他多 ER、噻加宾、替扎尼定、托美汀、托吡酯、曲马多、盐酸曲马多、含对乙酰氨基酚的曲马多、去炎松、三唑仑、伐地昔布、文拉法辛或其组合。

[0217] 在某些实施方案中,可包含在生物材料制备剂 (例如,所提供的聚合物组合制备剂) 中的有效载荷是或包含抗凝剂。在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂 (例如,所提供的聚合物组合制备剂) 中的抗凝剂是或包含:阿哌沙班 (Apixaban)、贝曲沙班 (Betrixaban)、达比加群 (Dabigatran)、达肝素钠 (Dalteparin sodium)、达利沙班 (Darexaban)、依度沙班 (Edoxaban)、艾立沙班 (Eribaxaban) 利巴沙班 (Letaxaban)、利伐沙班 (Rivaroxaban)、华法林 (Warfarin) 或其组合。

[0218] 在某些实施方案中,可包含在生物材料制备剂 (例如,所提供的聚合物组合制备剂) 中的有效载荷是或包含凝结剂。在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂 (例如,所提供的聚合物组合制备剂) 中的凝结剂是或包含:凝血因子 VIIa (例如,重组凝血因子 VIIa, 例如, NovoSeven 或 NovoSevenRT)、凝血因子 IX (例如,重组凝血因子 IX, 例如, Alprolix、

Benefix、Ixinity或Rixubis)、与白蛋白融合的凝血因子IX(例如,与白蛋白融合的重组凝血因子IX,例如Idelvion)、糖聚乙二醇化凝血因子IX(例如,糖聚乙二醇化重组凝血因子IX,例如Rebinyn)、凝血因子XIII A-亚基(例如,重组凝血因子XIII A-亚基,例如Tretten)、凝血因子X(例如,重组凝血因子X),或其组合。

[0219] 在某些实施方案中,可包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的有效载荷是或包含止吐剂。各种类型的止吐剂的实例包括但不限于:抗胆碱能药、大麻素、皮质类固醇、多巴胺受体拮抗剂、H-1抗组胺药、神经激肽-1抑制剂、血清素受体拮抗剂或其组合。在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的止吐剂是或包含:阿瑞匹坦(Aprepitant)、碱式水杨酸铋(Bismuth subsalicylate)、赛克利嗪(Cyclizine)、地塞米松(Dexamethasone)、茶苯海明(Dimenhydrinate)、苯海拉明(Diphenhydramine)、多拉司琼(Dolasetron)、多西拉敏-吡哆醇(Doxylamine-pyridoxine)、屈大麻酚(Dronabinol)、氟哌利多(Droperidol)、格拉司琼(Granisetron)、劳拉西泮(Lorazepam)、美其敏(Meclozine)、甲泼尼龙(Methylprednisolone)、甲氧氯普胺(Metoclopramide)、萘比隆(Nabilone)、奈妥比坦-帕诺笛酮(Netupitant-palonosteron)、昂丹司琼(Ondansetron)、正磷酸(Orthophosphoric acid)、帕洛诺司琼(Palonosetron)、丙氯哌嗪(Prochlorperazine)、丙氯(Prochlorperazine maleate)、异丙嗪(Promethazine)、吡哆醇(Pyridoxine)、罗拉吡坦(Rolapitant)、东莨菪碱(Scopolamine)或其组合。

[0220] 在某些实施方案中,可包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的有效载荷是或包含促进伤口愈合的剂。在一些此类实施方案中,促进伤口愈合的剂是或包含:安赛蜜、乙酰胺MEA(单乙醇胺)、乙酸、活性炭、非洲棕榈油、酒精、尿囊素、杏仁粉、芦荟、氢氧化铝、氢氧化镁铝硬脂酸盐、氧化铝、铝颜料、硫酸铝、磷酸铵、当归(Angelica sp.)、小麦水浸出物、花生醇、抗坏血酸棕榈酸酯(维生素C酯)、抗坏血酸四异棕榈酸酯(维生素C酯)、牛油果油、咖啡酸、咖啡酸、咖啡酸、杆菌肽、蜂蜡、二十二醇(二十二烷醇, Abreva)、苯扎氯铵、苯佐卡因、苯甲酸、苯甲醇、甜菜碱(各种形式)、红没药醇(甘菊油)、次没食子酸铋、三溴苯酸铋、冰片、二丁基羟基甲苯(BHT)、丁二醇、牛油果树、卡地姆碘、炉甘石、钙、碳酸钙、氯化钙、氧化钙、硫酸钙、金鱼藻、小烛树蜡、辛酰甘氨酸、香芹酚、积雪草、神经酰胺、鲸蜡硬脂醇聚醚-10磷酸酯、鲸蜡硬脂醇(鲸脂醇)、鲸蜡醇聚醚-20、鲸蜡醇、鲸蜡基二甲基硅氧烷共聚醇、十六烷酸鲸蜡醇酯、氯己定、二氧化氯、叶绿素铜钠盐、胆固醇、氯化铬、柠檬酸、橘红提取液、氯化钴、椰油酰两性基二乙酸酯、胶体二氧化硅、共轭亚油酸、铜、氯化铜、结晶紫、铜黄油、环糊精、环甲硅油、DEA十六烷基磷酸酯、癸酸(癸酸)、脱氢乙酸、二烷基氨基甲酰氯、重氮烷基脲、二十六烷基磷酸酯、己二酸二异丙酯、二甲基硅油、二聚羟基硬脂酸酯、溶解氧、DMDM乙内酰脲、EDTA、乙醇、乙氧基二甘醇、乙二醇单硬脂酸酯、乙基己基甘油、棕榈酸乙酯、桉叶油、丁香酚、甘草提取物(脱甘草酸)、六水合三氯化铁、氧化铁、水果提取物、气相二氧化硅、龙胆紫、Germaben II、甘油(Glycerin)(glycerol(甘油))、单月桂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、甘草次酸(甘草提取物)、瓜尔豆胶(四棱叶瓜尔豆)、马蒂树胶、锂皂石粘土、月桂酸己酯、盐酸、氢化可的松、过氧化氢、氢化蓖麻油、氢化卵磷脂、氢醌、羟基羊毛脂、羟丙基双棕榈酰胺MEA(神经酰胺)、羟丙基瓜尔胶、次氯酸、碘、碘仿、铁(各种形态)、硫酸铁、异十六烷、异丙醇、肉豆蔻酸异丙酯、山梨酸异丙酯、高岭

土、卡拉牙胶、角蛋白、魔芋粉、乳酸、薰衣草、卵磷脂、柠檬、L-谷氨酸、利多卡因、轻质矿物油、Liquid Germall Plus (丙二醇、重氮烷基脲、碘丙炔基氨基甲酸丁酯)、冻干配制猪血浆、硅酸铝镁、氧化镁、硬脂酸镁、硫酸镁、苹果酸、麦芽糊精、氯化锰、氧化锰、甘露醇、绣线菊提取物、薄荷醇、水杨酸甲酯、甲基三乙氧基硅烷 (MTES)、甲缩醛、亚甲蓝、矿物油、氯化钼、肉豆蔻酸十四烷基酯、杨梅提取物、橡木提取物、燕麦葡聚糖、0-伞花-5-醇 (Biosol)、橄榄油、臭氧、棕榈酸甘油酯、棕榈酰胺、棕榈酸、泛醇 FCC (维生素 B 的形式)、对羟基苯甲酸酯 (各种形式)、石蜡、Pentalyn-H (松香季戊四醇酯)、戊二醇、矿脂、苯氧乙醇、磷酸、五氧化二磷、吡啶酮乙醇胺盐、聚氨基丙基双胍 (PAPB)、虎杖、聚六亚甲基双胍 (PHMB、聚己缩胍)、硫酸多粘菌素 B、聚蓖麻油酸酯、聚乙烯吡咯烷酮碘盐、高铁酸钾、碘化钾、氧酸钾铁盐、山梨酸钾、聚维酮碘、聚维酮 USP (聚乙烯吡咯烷酮 K29-32)、没食子酸丙酯、丙二醇、焦谷氨酸、季铵盐 15、RADA-16 肽、氯化铷、糖精、水杨酸、檀香油、肌氨酸、乳木果油、银 (各种形式)、磺胺嘧啶银、苯甲酸钠、柠檬酸钠、氟化钠、乳酸钠、焦亚硫酸钠、亚硒酸钠、硫酸钠、四硼酸钠 (硼砂)、番茄提取物、山梨酸、失水山梨醇倍半油酸酯 (Arlacel C)、山梨醇、大豆蛋白、角鲨烷、硬脂醇聚醚-10、硬脂酸、苏合香、硫糖铝 (蔗糖八硫酸酯、盐酸铝)、蔗糖、月桂酸蔗糖酯、二氧化硫、塔拉胶、酒石酸、茶树油、替美司坦 (Telmestaine)、大花可可树籽脂、凝血酶、百里香酚、二氧化钛、氧化钛、Tonalin FFA80、反式肉桂醛、三乙醇胺 (TEA)、甘油 (聚甘油-3)、三碘甲烷树脂、三乙醇胺、氨丁三醇 USP、越橘属 (蓝莓)、植物油、维生素 C (抗坏血酸)、维生素 E (生育酚)、葡萄 (*Vitis vinifera*) (葡萄 (grape))、白矿脂、冬青香、木浆芯、黄原胶、木糖醇、锌 (各种形式)、氧化锆或其组合。

[0221] 在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂 (例如,所提供的聚合物组合制备剂) 中的有效载荷是或包含用于光动力疗法 (PDT) 的光敏剂。在 PDT 中,对患者局部或全身施用光敏剂,之后用光照射,光被待治疗组织或器官中的光敏剂吸收。光敏剂吸收光产生对细胞有害的反应性物质 (例如,自由基)。为了获得最大功效,光敏剂不仅必须呈适于施用的形式,而且还必须呈可易于在靶部位处进行细胞内化的形式,优选对正常组织具有一定程度的选择性。

[0222] 在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂 (例如,所提供的聚合物组合制备剂) 中的有效载荷是或包含放射增敏剂。放射增敏剂通常是使靶细胞对放射疗法更敏感分子、化合物或剂。向接受放射疗法的患者施用包含放射增敏剂的生物材料制备剂 (例如,所提供的聚合物组合制备剂) 可使放射增敏剂对靶细胞的作用集中,从而增强放射疗法的效果。

[0223] 在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂 (例如,所提供的聚合物组合制备剂) 中的有效载荷是或包含放射性同位素。合适的放射性同位素的实例包括任何 α -、 β -、或 γ -发射体,它们当位于靶部位处时会导致细胞破坏,包括例如但不限于此类放射性同位素的实例包括但不限于碘-131、碘-125、铋-212、铋-213、碲-211、镱-186、镱-188、磷-32、钷-90、钷-153 和镭-177。

[0224] 在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂 (例如,所提供的聚合物组合制备剂) 中的有效载荷是或包含前药激活酶,例如,用于定向酶前药治疗方法的前药激活酶。例如,在一些实施方案中,可将包含前药激活酶和前药的生物材料制备剂 (例如,所提供的聚合物组合制备剂) 施用于受试者,其中生物材料制备剂在靶部位处原位形成,并且其中包含

的前药激活酶将递送至靶部位/靶部位周围的前药转化为活性药物。前药可经一步(通过前药激活酶)或经多于一步转化为活性药物。

[0225] 在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的有效载荷是或包含抗血管生成剂。适于根据本公开使用的抗血管生成剂可包括阻断、抑制、减慢或减少血管生成过程或新血管借以通过从预先存在的血管发展形成的过程的任何分子、化合物或因子。此种分子、化合物或因子可通过阻断、抑制、减慢或减少涉及血管生成的任何步骤来阻断血管生成,包括以下步骤:

[0226] (1)起源血管膜的溶解,(2)内皮细胞的迁移和增殖,以及(3)迁移细胞形成新的血管。抗血管生成剂的实例包括但不限于贝伐珠单抗(Avastin®)、塞来昔布(Celebrex®)、内皮抑素、抗VEGF抗体、干扰素- α 、角鲨胺、顺铂、康普瑞汀A-4和新伐他汀(Neovastat)。

[0227] 在一些实施方案中,可包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中的有效载荷是或包含免疫调节有效载荷。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷作为单一疗法包含在生物材料制备剂(例如,所提供的聚合物组合制备剂)中。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含炎症调节剂。如本领域技术人员将理解的,炎症可以是免疫刺激性或免疫抑制性的,这取决于生物学背景。因此,在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含免疫刺激性炎症的调节剂。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含免疫抑制性炎症的调节剂。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含先天免疫和/或适应性免疫的调节剂。在一些此类实施方案中,先天免疫和/或适应性免疫的调节剂是或包含先天免疫和/或适应性免疫的激动剂。

[0228] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含粒细胞的调节剂。粒细胞是先天免疫系统的一类白细胞,其特征在于其细胞质中存在颗粒。粒细胞也可称为多形核白细胞或多形核嗜中性粒细胞(PMN、PML或PMNL),因为细胞核的形状各不相同,通常分裂为三个部分。这将它们与单核无颗粒白细胞区分开来。粒细胞的实例包括但不限于嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和/或肥大细胞。

[0229] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含无颗粒白细胞的调节剂。如本领域技术人员所理解的,无颗粒白细胞,也称为非颗粒白细胞或单核白细胞,其特征在于其细胞质中不存在颗粒,这将它们与粒细胞区分开来。无颗粒白细胞的实例包括但不限于淋巴细胞、单核细胞和/或巨噬细胞。如本领域技术人员所理解的,淋巴细胞通常包括但不限于B细胞、T细胞、自然杀伤T细胞和/或自然杀伤(NK)细胞。

[0230] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含髓系细胞和/或淋巴样细胞的调节剂。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞和/或单核细胞的调节剂。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含造血干细胞、常见髓系祖细胞、巨核细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、成髓细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、常见淋巴样祖细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞和/或浆细胞。

[0231] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含如国际专利公布号W0 2018/045058(其包括例如但不限于先天免疫反应的激活剂、适应性免疫反应的激活剂、免疫调节细胞因子、巨噬细胞效应子功能的调节剂等)的实例)和W0 2019/183216(其包括例如但不限于免疫抑制性炎症的抑制剂,例如由p38丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)途径介导的免疫抑制

性炎症的抑制剂等)中所述的免疫调节剂,其各自的内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含先天免疫反应的激活剂,例如,在一些实施方案中,其可以是或包含干扰素基因刺激因子(STING)激动剂、Toll样受体(TLR)激动剂,和/或如国际专利公布号W0 2018/045058中所述的先天免疫反应的激活剂,其内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含免疫抑制性炎症的抑制剂,例如,在一些实施方案中,其可以是或包含COX2抑制剂或由p38丝裂原激活蛋白激酶(MAPS)途径介导的免疫抑制性炎症的抑制剂,如国际专利公布号W0 2019/183216中所述,其内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文。

[0232] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含Toll样受体7和8(TLR7/8)激动剂(例如,国际专利公布号W0 2018/045058中描述的那些)。在一些实施方案中,示例性TLR7/8激动剂是或包含雷西莫特(R848)或其变体。

[0233] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含COX1和/或COX2介导的信号传导途径抑制剂。在一些实施方案中,示例性的COX1和/或COX2介导的信号传导途径抑制剂是非甾体抗炎药(NSAID)。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含非甾体抗炎药(NSAID)(例如,国际专利公布号W0 2019/183216中描述的那些)。在一些实施方案中,NSAID是或包含酮咯酸(包括例如酮咯酸氨丁三醇)。酮咯酸常规用于短期疼痛管理,并且因此由于毒性通常开处方不会长于五天。酮咯酸的全身暴露可导致肾脏和心脏毒性以及胃肠道出血。在一些实施方案中,本公开理解可能需要酮咯酸的局部保留。例如,在一些实施方案中,用于本公开的酮咯酸在至少2天或更长时间,例如至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天或更长时间的时间段内从聚合物组合制备剂(例如,如本文所述)释放,使得免疫系统得到调节(例如,肿瘤切除手术引起的免疫抑制性炎症被抑制或减少)。酮咯酸可作为外消旋混合物或作为单独的对映体,例如S-对映体施用。在一些实施方案中,NSAID包含氯诺昔康。在一些实施方案中,NSAID包含甲氯芬那酸钠。

[0234] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含消退素(例如,国际专利公布号W0 2019/183216中描述的那些)。在一些实施方案中,示例性消退素是或包含RvD2。RvD2是充当专门的促消退介质(SPM)的消退素,其参与协调的消退程序,可防止过度炎症和/或消退急性炎症。

[0235] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含腺苷相关途径(例如,腺苷代谢和/或识别途径)的调节剂。在某些实施方案中,腺苷相关途径的抑制剂可以是A2A和/或A2B受体的抑制剂。在某些实施方案中,A2A和/或A2B的抑制剂可以是或包含Etrumadenant(也称为AB928)。

[0236] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)的抑制剂。在某些实施方案中,BTK的抑制剂可以是或包含泽布替尼(Zanubrutinib)(也称为Brukinsa或BGB-3111)。

[0237] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含CXCR4/CXCL12介导的信号传导的抑制剂。在某些实施方案中,CXCR4/CXCL12介导的信号转导的抑制剂可以是但不限于普乐沙福(Plerixafor)。

[0238] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含NOD1和/或NOD2激动剂(例如,如国际专利公布号W0 2018/045058中所述)。在一些实施方案中,示例性NOD1和/或NOD2激动

剂可以是或包含L-Ala- γ -D-Glu-mDAP(TriDAP)。Tri-DAP通常存在于革兰氏阴性杆菌和某些革兰氏阳性菌的肽聚糖(PGN)中。在一些实施方案中,Tri-DAP被细胞内传感器NOD1识别,其诱导导致NF- κ B激活和/或炎性细胞因子产生的信号传导级联。在一些实施方案中,示例性NOD1和/或NOD2激动剂可以是或包含MurNAc-L-Ala- γ -D-Glu-mDAP(M-TriDAP)。与TriDAP类似,M-TriDAP是一种主要存在于革兰氏阴性菌中的肽聚糖(PGN)降解产物。M-TriDAP通常被细胞内传感器NOD1(CARD4)识别,并在较小程度上被NOD2(CARD15)识别。NOD1/NOD2识别M-TriDAP会诱导涉及丝氨酸/苏氨酸RIP2(RICK、CARDIAK)激酶的信号传导级联,其与IKK相互作用,导致NF- κ B的激活和炎性细胞因子(诸如TNF- α 和IL-6)的产生。在一些实施方案中,M-TriDAP以与Tri-DAP类似的水平诱导NF- κ B的激活。

[0239] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含免疫细胞效应功能、存活和/或募集的调节剂。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含单核细胞效应功能、存活和/或募集的调节剂。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含巨噬细胞效应功能、存活和/或募集的调节剂。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含髓系来源的抑制细胞(MDSC)效应功能、存活和/或募集的调节剂。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含嗜中性粒细胞功能、存活和/或募集的调节剂。在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是或包含自然杀伤细胞效应功能、存活和/或募集的调节剂。此类免疫细胞效应功能、存活和/或募集的调节剂的实例可包括但不限于腺苷A2A受体(A2AR)抑制剂、趋化因子(例如,CCL1、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL17、CCL19、CCL21、CCL22、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL13、CXCL16和/或CX3CL1等)、血管生成素2(ANG2)抑制剂、精氨酸酶1(ARG1)抑制剂、集落刺激因子1(CSF1)抑制剂、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)抑制剂、集落刺激因子1受体(CSF1R)抑制剂、外核苷三磷酸二磷酸水解酶(ENTPD1,也称为CD39)抑制剂、肿瘤坏死因子受体超家族成员5(CD40)激动剂、OX40激动剂、4-1BB激动剂、CD160激动剂、DNAM激动剂、NKG2D激动剂、NKG2A抑制剂、TIGIT抑制剂、LILRB1抑制剂、LILRB2抑制剂、白细胞表面抗原CD47(CD47)抑制剂、信号调节蛋白 α (SIRP α)抑制剂、5'-核苷酸酶(NT5E,也称为CD73)抑制剂、前列腺素-内过氧化物合酶2(PTGS2,也称为环氧合酶-2(COX-2))抑制剂、前列腺素E2(PGE2)抑制剂、PGE2受体2(EP2)抑制剂、PGE2受体4(EP4)抑制剂、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂、成纤维细胞生长因子1(FGF)抑制剂、吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂、II类HDAC(例如HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9和HDAC10)抑制剂、Ig样转录物2(ILT2)抑制剂、S100A8/A9抑制剂、RAGE抑制剂、白介素8(IL-8,也称为CXCL8)抑制剂、CXC趋化因子受体1型(CXCR-1)抑制剂、CXC趋化因子受体2型(CXCR-2)抑制剂、白介素10(IL-10)抑制剂、白介素2(及其变体)、白介素12亚基 α (IL-12 α ,也称为IL-12)(及其变体)、白介素15(及其变体)、白介素18(及其变体)、白三烯B₄(LTB₄)抑制剂、消退素家族(例如,RvD1、RvD2、RvD3、RvD4、RvD5、RvD6、17R-RvD1、17R-RvD2、17R-RvD3、17R-RvD4、17R-RvD5、17RRvD6、RvE1、18S-RvE1、RvE2、RvE3、RvT1、RvT2、RvT3、RvT4、RvD1_n-3、RvD2_n-3和/或RvD5_n-3)特化促消退介质(SPM)、脂氧素家族(例如,LxA4、LxB4、15-epi-LxA4和/或15-epiLxB4)SPM、保护素/神经保护素(例如,DHA衍生的保护素/神经保护素和/或n-3DPA衍生的保护素/神经保护素)SPM、maresins(例如,DHA衍生的maresins和/或n-3DPA衍生的maresins)SPM、磷酸肌醇3激酶 γ (PI3K γ)抑制剂、转化生长因子 β (TGF- β)抑制剂、转化生长因子 β 受体(TGF- β R家族,例如,ALK1、ALK2、ALK3、ALK4、TGF- β R1、ALK6、ALK7、TGF- β R2、TGF- β R3、BMPR2、ACVR2A、ACVR2B和/或

AMHR2)、血管内皮生长因子家族(VEGF,例如,VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C和/或VEGF-D)抑制剂、血管内皮生长因子受体家族(VEGFR,例如,VEGFR-1、VEGFR-2和/或VEGFR-3)抑制剂、JAK/STAT抑制剂和/或其组合。

[0240] 本领域技术人员将理解人类免疫系统是复杂的,并且将特定剂严格分类为一类免疫调节剂(例如,分类为先天免疫与适应性免疫的激动剂和/或分类为巨噬细胞效应功能、粒细胞、髓系细胞和/或淋巴样细胞等的调节剂)并不总是有用、必要的,有时甚至是不可能的。基于本文的描述,本领域技术人员将在上下文中理解可用于如本文所述的实施方案的相关剂的边界和范围。例如,在一些实施方案中,在一种情形下可用作适应性免疫反应的激活剂的某些免疫调节剂也可有效调节一种或多种免疫细胞类型(包括例如,巨噬细胞、单核细胞、髓系来源的抑制细胞和/或自然杀伤细胞)的存活、募集和/或效应功能。

[0241] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷从聚合物组合制备剂中释放并被免疫细胞吸收。在一些实施方案中,吸收免疫调节有效载荷的免疫细胞表现出以下生物活性中的至少一种:响应于免疫调节有效载荷而表达免疫调节多肽,响应于由免疫调节有效载荷诱导的先天免疫刺激表现出1型干扰素的表达增加,和/或表现出免疫调节多肽的水平和/或活性变化。

[0242] 在一些实施方案中,免疫调节有效载荷是多核苷酸剂。在一些实施方案中,多核苷酸剂是不翻译成多肽的非编码多核苷酸。在一些实施方案中,非编码多核苷酸是dsRNA、siRNA、miRNA、shRNA或启动RNA干扰反应的另一种RNA。在一些实施方案中,多核苷酸是适于介导基因编辑的指导RNA。在一些实施方案中,多核苷酸剂是可翻译成多肽的编码多核苷酸。在一些实施方案中,包含在聚合物组合制备剂中的生物材料制备剂的特征在于多核苷酸剂从生物材料制备剂中释放并被局部细胞吸收,使得至少一个局部免疫细胞亚群表达由多核苷酸剂编码的免疫调节多肽。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂的特征在于至少一个局部免疫细胞亚群响应于由多核苷酸剂诱导的先天免疫刺激而具有增加的1型干扰素表达。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂的特征在于,至少一个局部免疫细胞亚群响应于多核苷酸剂而具有免疫调节多肽的水平和/或活性的变化。

[0243] 在一些实施方案中,靶细胞可包括髓系细胞和/或浆细胞样树突状细胞。在一些实施方案中,靶细胞可包括非免疫细胞,诸如成纤维细胞和/或内皮细胞。

[0244] D. 溶剂体系

[0245] 在一些实施方案中,聚合物组合制备剂或聚合物组合制备剂的单独组分制备或存在于合适的溶剂体系中。例如,在一些实施方案中,此种溶剂体系具有4.5-8.5范围内的pH。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂或聚合物组合制备剂的单独组分制备或存在于具有pH7-9的合适溶剂体系中。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂或聚合物组合制备剂的单独组分制备或存在于具有pH 7-7.5(例如,pH 7.4)的合适溶剂体系中。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂或聚合物组合制备剂的单独组分制备或存在于具有pH 7.5-8.5的合适溶剂体系中。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂或聚合物组合制备剂的单独组分制备或存在于具有pH 8的合适溶剂体系中。

[0246] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂或此种聚合物组合制备剂的单独组分制备或存在于水中。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂或此种聚合物组合制备剂的单独组分制备或存在于水性缓冲液体系中。在一些实施方案中,此种水性缓冲液体系可包含一种

或多种盐(例如但不限于磷酸钠和/或碳酸氢钠)。在一些实施方案中,此种溶剂体系是具有比10mM磷酸盐缓冲液高的缓冲能力的水性缓冲液体系。在一些实施方案中,此种溶剂体系是具有比20mM磷酸盐缓冲液高的缓冲能力的水性缓冲液体系。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂或此种聚合物组合制备剂的单独组分制备或存在于磷酸盐缓冲液,例如磷酸盐缓冲盐水(PBS)中。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂或此种聚合物组合制备剂的单独组分制备或存在于碳酸氢盐缓冲液中。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分制备或存在于浓度范围为1mM至500mM、或5mM至250mM、或10mM至150mM、或1mM至50mM、或5mM至50mM、或5mM至100mM,或50mM至100mM的水性缓冲液体系中。在某些实施方案中,合适的水性缓冲液(例如,磷酸盐缓冲液)以10mM至50mM的浓度制备。在某些实施方案中,合适的水性缓冲液(例如,磷酸盐缓冲液)以10mM至30mM的浓度制备。在某些实施方案中,合适的水性缓冲液(例如,碳酸氢盐缓冲液)以100mM至200mM的浓度制备。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂或其单独组分制备或存在于浓度为10mM至50mM或10mM或30mM的磷酸钠缓冲液中。在一些实施方案中,水性缓冲液体系可包含0.9%盐水。

[0247] E. 任选的添加剂

[0248] 在一些实施方案中,聚合物组合制备剂可包含一种或多种添加剂。在一些实施方案中,此种添加剂可以是或包含增稠剂。如本领域技术人员所理解的,此种增稠剂可改善组分的悬浮液或乳液,从而增加组合的稳定性。在一些实施方案中,此种增稠剂可用于防止、减少或延迟聚合物组合制备剂中单独聚合物组分的相分离。增稠剂的实例可包括但不限于纤维素衍生物、淀粉、果胶、黄原胶和/或其任何组合。

[0249] II. 所提供的聚合物组合制备剂或包含其的组合物的某些特性和/或特征

[0250] 所提供的聚合物组合制备剂或包含其的组合物的特征可在于本文所述的某些特性和/或特征中的一种或多种(例如,一种、两种、三种或更多种)。本领域技术人员阅读本公开后将理解,所提供的聚合物组合制备剂或包含其的组合物可被配置为针对特定应用提供合适的材料特性和/或特征。例如,在一些实施方案中,可例如基于以下确定针对实施方法的特定应用的合适材料特性和/或特征:肿瘤周围组织的特征、施用途、施用部位和/或免疫调节的期望持续时间。

[0251] A. 免疫调节特征

[0252] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂可以是非免疫调节的。在一些此类实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含其的组合物可包含免疫调节有效载荷(例如,如本文所述),使得所得组合物或制备剂是免疫调节的。

[0253] 在一些实施方案中,所提供的包含泊洛沙姆的聚合物组合制备剂可包含第二聚合物组分或另外的聚合物组分,使得所得聚合物组合制备剂本身在不存在免疫调节有效载荷的情况下可以是免疫调节的。例如,在一些实施方案中,此种所得的聚合物组合制备剂本身可用于诱导先天免疫激动作用。在一些实施方案中,此种所得的聚合物组合制备剂本身可用于消退或减少炎症,所述炎症在一些实施方案中可以是或包括免疫抑制性炎症。在一些实施方案中,不仅此种聚合物组合制备剂基本上不含免疫调节有效载荷,而且包含本公开的此种聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可能不一定需要包含至少一种或多种(例如,至少两种或更多种、至少三种或更多种)类型的免疫调节有效载荷,包括例如先天免疫免疫调节有效载荷、适应性免疫调节有效载荷、免疫调节细胞因子、免疫调节化疗剂、免疫调节

治疗剂和/或其组合。在一些实施方案中,本公开的免疫调节组合物在不存在免疫调节有效载荷的情况下包含所提供的聚合物组合制备剂。

[0254] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可间接或直接地激活先天免疫系统的一种或多种类型的细胞(诸如像,树突状细胞、巨噬细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞和/或自然杀伤(NK)细胞)的一种或多种模式识别受体,从而诱导至少一种或多种先天免疫反应(例如,如本文所述)。此种模式识别受体的实例是或包括C型凝集素受体(CLR)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NOD样受体或NLR)、视黄酸诱导型基因I样受体(RLR)和/或Toll样受体(TLR)。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可直接或间接地激活先天免疫系统的许多不同细胞(例如,树突状细胞、巨噬细胞等)的至少一种或多种C型凝集素受体(CLR),其包括例如甘露糖受体,和/或去唾液酸糖蛋白受体家族(例如,Dectin-1、Dectin-2、巨噬细胞诱导型C型凝集素(Mincle)、树突状细胞特异性ICAM3捕获非整合素(DC-SIGN)和DC NK凝集素组受体1(DNGR-1))。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可直接或间接地激活不同类型的白细胞(例如,淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞)的至少一种或多种NOD样受体(NLR),其包括例如NLRA(例如,CIITA)、NLRB(例如,NAIP)、NLRC(例如,NOD1、NOD2、NLRC3、NLRC4、NLRC5、NLRX1)和/或NLRP(例如,NLRP1、NLRP2、NLRP3、NLRP4、NLRP5、NLRP6、NLRP7、NLRP8、NLRP9、NLRP10、NLRP11、NLRP12、NLRP13、NLRP14)。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可直接或间接地激活例如髓系细胞的至少一种或多种RIG-I样受体(RLR),其包括例如RIG-I、MDA5和/或LGP2。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可以直接或间接地激活不同类型的白细胞(例如,树突状细胞、髓系树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞和/或嗜中性粒细胞)的至少一种或多种Toll样受体(TLR),其包括例如TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9和/或TLR10。

[0255] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可间接或直接地激活或诱导例如髓系细胞中的炎性体(例如,增加其水平和/或活性),从而诱导至少一种或多种先天免疫反应(和/或先天免疫反应的一个或多个特征)(例如,如本文所述)。在一些实施方案中,炎性体通常是激活一种或多种炎症反应的多蛋白复合物,诸如像促进一种或多种促炎细胞因子(诸如像白介素1 β 和/或白介素18)的成熟和/或分泌。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可间接或直接地激活或诱导包含黑色素瘤缺乏因子2(AIM2)样受体的炎性体(“AIM2炎性体”)(例如,增加其水平和/或活性)。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可间接或直接地激活或诱导包含一种或多种NLR的炎性体(例如,增加其水平和/或活性),所述一种或多种NLR包括例如NLRP1(例如,NALP1b)、NLRP3(例如,NALP3)和/或NLRC4(例如,IPAF)。

[0256] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可直接或间接地激活cGAS-STING途径中涉及的一种或多种组分(例如,如Chen等人,“Regulation and function of the cGAS-STING pathway of

cytosolic DNA sensing”Nature Immunology (2016) 17:1142-1149中所述的cGAS-STING途径和/或其组分;出于本文所述的目的,其以引用的方式整体并入本文),从而诱导先天免疫。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可直接或间接地诱导NF κ B和/或与NF κ B途径相关的其他组分的活性和/或水平(例如,先天免疫反应期间的NF κ B激活,例如,如Dev等人,“NF- κ B and innate immunity”Curr.Top.Microbiol.Immunol. (2011) 349:115-43中所述;出于本文所述的目的,其以引用的方式整体并入本文)。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可直接或间接地导致活性氧的产生,例如,在先天免疫反应期间。

[0257] 如本领域技术人员阅读本公开后将清楚,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可直接或间接地激活与先天免疫的激活相关的一种或多种组分和/或途径(例如,如本文所述的那些)。例如,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或包含所提供的聚合物组合制备剂的组合物或制备剂可直接或间接地激活先天免疫系统的一种或多种类型的细胞的一种或多种模式识别受体(例如,如本文所述的那些),并且还激活或诱导例如髓系细胞中的炎性体(例如,增加其水平和/或活性)。

[0258] B. 粘度

[0259] 在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂(例如,前体状态或聚合物网络状态诸如粘性溶液)的特征可在于粘度不超过25,000mPa $\cdot$ s或更低,包括例如不超过24000mPa $\cdot$ s、不超过23000mPa $\cdot$ s、不超过22000mPa $\cdot$ s、不超过21000mPa $\cdot$ s、不超过20000mPa $\cdot$ s、不超过19000mPa $\cdot$ s、不超过18000mPa $\cdot$ s、不超过17000mPa $\cdot$ s、不超过16000mPa $\cdot$ s、不超过15000mPa $\cdot$ s、不超过14000mPa $\cdot$ s、不超过13000mPa $\cdot$ s、不超过12000mPa $\cdot$ s、不大于11000mPa $\cdot$ s、不超过10000mPa $\cdot$ s、不超过9000mPa $\cdot$ s、不超过8000mPa $\cdot$ s、不超过7000mPa $\cdot$ s、不超过6000mPa $\cdot$ s、不超过5000mPa $\cdot$ s、不超过4000mPa $\cdot$ s、不超过3500mPa $\cdot$ s、不超过3000mPa $\cdot$ s、不超过2500mPa $\cdot$ s、不超过2000mPa $\cdot$ s、不超过1500mPa $\cdot$ s、不超过1000mPa $\cdot$ s、不超过500mPa $\cdot$ s、不超过250mPa $\cdot$ s、不超过200mPa $\cdot$ s、不超过150mPa $\cdot$ s、不超过100mPa $\cdot$ s、不超过75mPa $\cdot$ s、不超过50mPa $\cdot$ s、不超过25mPa $\cdot$ s、不超过20mPa $\cdot$ s、不超过15mPa $\cdot$ s、不超过10mPa $\cdot$ s或更低。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂(例如,前体状态或聚合物网络状态,诸如像,粘性溶液)的特征可在于至少5mPa $\cdot$ s或更高的粘度,包括例如至少10mPa $\cdot$ s、至少20mPa $\cdot$ s、至少30mPa $\cdot$ s、至少40mPa $\cdot$ s、至少50mPa $\cdot$ s、至少60mPa $\cdot$ s、至少70mPa $\cdot$ s、至少80mPa $\cdot$ s、至少90mPa $\cdot$ s、至少100mPa $\cdot$ s、至少125mPa $\cdot$ s、至少150mPa $\cdot$ s、至少175mPa $\cdot$ s、至少250mPa $\cdot$ s、至少500mPa $\cdot$ s、至少1,000mPa $\cdot$ s、至少1,500mPa $\cdot$ s、至少2,000mPa $\cdot$ s、至少2,500mPa $\cdot$ s、至少3,000mPa $\cdot$ s、至少4,000mPa $\cdot$ s、至少5,000mPa $\cdot$ s、至少6,000mPa $\cdot$ s、至少7,000mPa $\cdot$ s、至少8,000mPa $\cdot$ s、至少9,000mPa $\cdot$ s、至少10,000mPa $\cdot$ s、至少11,000mPa $\cdot$ s、至少12,000mPa $\cdot$ s、至少13,000mPa $\cdot$ s、至少14,000mPa $\cdot$ s、至少15,000mPa $\cdot$ s、至少16,000mPa $\cdot$ s、至少17,000mPa $\cdot$ s、至少18,000mPa $\cdot$ s、至少19,000mPa $\cdot$ s、至少20,000mPa $\cdot$ s、至少21,000mPa $\cdot$ s、至少22,000mPa $\cdot$ s、至少23,000mPa $\cdot$ s、至少24,000mPa $\cdot$ s或更高的粘度。上述范围的组合也是可能的。例如,在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂(例如,前

体状态或聚合物网络状态,诸如像,粘性溶液)的特征可在于 $5\text{mPa} \cdot \text{s}$ 至 $10,000\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、或 $10\text{mPa} \cdot \text{s}$ 至 $5,000\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、或 $5\text{mPa} \cdot \text{s}$ 至 $200\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、或 $20\text{mPa} \cdot \text{s}$ 至 $100\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、或 $5\text{mPa} \cdot \text{s}$ 至 $20\text{mPa} \cdot \text{s}$ 或 $3\text{mPa} \cdot \text{s}$ 至 $15\text{mPa} \cdot \text{s}$ 的粘度。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂(例如,前体状态或聚合物网络状态,诸如像,粘性溶液)可以是具有类似于蜂蜜的粘度(例如,具有类似于蜂蜜的 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 和/或厘泊,例如,大约 $2,000$ 至 $10,000\text{mPa} \cdot \text{s}$)的粘性溶液。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂(例如,前体状态或聚合物网络状态,诸如像,粘性溶液)可以是具有类似于天然糖浆(例如,来自树液的糖浆、来自糖蜜的糖浆等)的粘度(例如,具有类似于天然糖浆的 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 和/或厘泊,例如,大约 $15,000$ 至 $20,000\text{mPa} \cdot \text{s}$)的粘性溶液。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂(例如,前体状态或聚合物网络状态,诸如像,粘性溶液)可以是具有类似于番茄酱(ketchup)(例如,番茄酱(tomato ketchup))的粘度(例如,具有类似于番茄酱(ketchup)的 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 和/或厘泊,例如,大约 $5,000$ 至 $20,000\text{mPa} \cdot \text{s}$)的粘性溶液。本领域技术人员阅读本公开后将理解,在一些情况下,本文所述的聚合物组合制备剂的粘度可基于例如施用途(例如,注射对植入)、注射体积和/或时间、和/或先天免疫刺激影响持续时间来选择或调整。如本领域技术人员还将理解,聚合物的粘度取决于例如测试样品中聚合物的温度和浓度。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂的粘度可在 20°C 下,例如以 1000s^{-1} 的剪切速率测量。

[0260] 在一些实施方案中,包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂(例如,前体状态或聚合物网络状态,诸如像,粘性溶液)的特征可在于不超过 $3500\text{mPa} \cdot \text{s}$ 或更低的粘度,包括例如不超过 $3000\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $2500\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $2000\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $1500\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $1000\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $500\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $250\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $200\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $150\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $100\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $75\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $50\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $25\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $20\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $15\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、不超过 $10\text{mPa} \cdot \text{s}$ 或更低的粘度。在一些实施方案中,包含泊洛沙姆(例如,如本文所述)的聚合物组合制备剂(例如,前体状态或聚合物网络状态,诸如像,粘性溶液)的特征可在于至少 $5\text{mPa} \cdot \text{s}$ 或更高的粘度,包括例如至少 $10\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $20\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $30\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $40\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $50\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $60\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $70\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $80\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $90\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $100\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $125\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $150\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $175\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $250\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $500\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $1000\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $1500\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $2000\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、至少 $2500\text{mPa} \cdot \text{s}$ 或更高的粘度。上述范围的组合也是可能的。例如,在一些实施方案中,此种粘性聚合物溶液(例如,前体状态或聚合物网络状态,诸如像,粘性溶液)的特征可在于 $5\text{mPa} \cdot \text{s}$ 至 $3,000\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、或 $5\text{mPa} \cdot \text{s}$ 至 $300\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、 $5\text{mPa} \cdot \text{s}$ 至 $200\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、或 $20\text{mPa} \cdot \text{s}$ 至 $200\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、或 $5\text{mPa} \cdot \text{s}$ 至 $20\text{mPa} \cdot \text{s}$ 的粘度。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂的粘度可以在 20°C 下,例如以 1000s^{-1} 的剪切速率测量。

[0261] 本公开尤其意识到包含某些交联技术(例如,某些化学交联技术、紫外光等)的水凝胶技术可能产生有毒副产物和/或可能不利地影响可与聚合物组合制备剂组合的剂(例如,治疗剂)的稳定性或功效。

[0262] 可选地或另外地,本公开意识到,在一些实施方案中,与先(例如,通过交联)预成型聚合物生物材料,之后将其引入受试者相比,可通过施用聚合物组合制备剂的组分使得在施用期间和/或施用后形成如本文所述的免疫调节组合物来实现特定优势。例如,预成型生物材料的施用需要相称的切口和/或手术干预以促进施用。例如,在一些实施方案中,本

公开意识到此预成型产生具有确定大小和/或结构的材料,这可能限制施用的选择,因为预成型材料的尺寸可能不同于靶部位(例如,切除腔)的尺寸。在一些实施方案中,水凝胶可在施用期间和/或施用后形成。在一些实施方案中,施用至靶部位的聚合物组合制备剂可包含预成型的水凝胶聚合物组合制备剂。

[0263] 在一些实施方案中,本公开意识到可用于施用至本文所述的靶部位的聚合物组合制备剂可以是粘性液体溶液。例如,在一些实施方案中,可将液体聚合物组合制备剂引入靶部位,使得在施用至靶部位后形成如本文所述的呈粘性溶液(例如,在体温下粘度为约5,000至15,000厘泊的溶液,例如,在体温下粘度为约10,000厘泊的溶液)形式的免疫调节组合物。

[0264] 在一些实施方案中,本公开意识到可用于施用至本文所述的靶部位的聚合物组合制备剂可以是粘性液体溶液,其在施用后可基本上保留在靶部位处一定时间段。在一些实施方案中,此种粘性液体聚合物组合制备剂的粘度足够低以可注射(例如,通过注射器尖端或导管和/或注射器针头)但足够高以在施用后基本上保留在靶部位处一定时间段。在一些实施方案中,此种粘性液体聚合物组合制备剂在室温下可具有约500至10,000厘泊的粘度。在一些实施方案中,此种粘性液体聚合物组合制备剂在室温下可具有约500至3,000厘泊的粘度。在一些实施方案中,此种粘性液体聚合物组合制备剂在室温下可具有约1,000至8,000厘泊的粘度。在一些实施方案中,此种粘性液体聚合物组合制备剂在室温下可具有约2,000至6,000厘泊的粘度。在一些实施方案中,此种粘性液体聚合物组合制备剂在室温下可具有约3,000至7,000厘泊的粘度。在一些实施方案中,此种粘性液体聚合物组合制备剂在室温下可具有约4,000至8,000厘泊的粘度。在一些实施方案中,此种粘性液体聚合物组合制备剂在室温下可具有约5,000至9,000厘泊的粘度。在一些实施方案中,此种粘性液体聚合物组合制备剂在室温下可具有约6,000至10,000厘泊的粘度。

[0265] 在一些实施方案中,本公开意识到可能存在粘度约束和/或对液体聚合物组合制备剂的可注射性的限制。例如,在一些实施方案中,可注射聚合物组合制备剂的特征可在于适合于通过设定规格的针(例如,规格在14与20之间的针,例如,规格为16-18的针)加载和控制释放的粘度。或者,在一些实施方案中,可注射聚合物组合制备剂的特征可在于适合于通过设定直径的注射器尖端(即,没有连接的针,或带有导管)加载和控制释放的粘度。在一些实施方案中,包含在装载到注射器中的免疫调节组合物(例如,如本文所述)中的聚合物组合制备剂还可包含增塑剂。

[0266] 本公开提供了技术,包括特定的聚合物组合制备剂和施用方法,其允许比植入侵入性更小和/或毒性比全身施用更低的干预。在一些此类实施方案中,具有改善的施用特征的制备剂可以液体状态施用;在一些实施方案中,它们可以预成型凝胶状态施用,所述预成型凝胶状态的特征在于柔性空间填充特性;在一些实施方案中,它们可皮下施用;在一些实施方案中,它们可充当持续释放免疫调节有效载荷(例如,本文所述的那些)的近端贮库;在一些实施方案中,它们可允许组织(诸如像,肿瘤和/或诸如像前哨和/或引流淋巴结)的重新编程;在一些实施方案中,它们可在肿瘤切除手术之前或与其同时施用;在一些实施方案中,当与肿瘤切除部位和/或原发性肿瘤部位相比时,它们可在同侧施用;在一些实施方案中,当与肿瘤切除部位和/或原发性肿瘤部位相比时,它们可在对侧施用;在一些实施方案中,可将它们施用于患有转移性、播散性和/或复发性癌症的患者。在一些此类实施方案中,所提

供的制备剂由颗粒形式的相关材料组成(例如,使得制备剂包含多个颗粒,例如,其特征为大小分布和/或如本文所述的其他参数)。

[0267] C. 储能模量:聚合物网络状态

[0268] 在一些实施方案中,当本文所述的聚合物组合制备剂处于聚合物网络状态时,此种聚合物网络状态的特征可在于至少100Pa、至少200Pa、至少300Pa、至少400Pa、至少500Pa、至少600Pa、至少700Pa、至少800Pa、至少900Pa、至少1,000Pa、至少1,100Pa、至少1,200Pa、至少1,300Pa、至少1,400Pa、至少1,500Pa、至少1,600Pa、至少1,700Pa、至少1,800Pa、至少1,900Pa、至少2,000Pa、至少2,100Pa、至少2,200Pa、至少2,300Pa、至少2,400Pa、至少2,500Pa、至少2,600Pa、至少2,700Pa、至少2,800Pa、至少2,900Pa、至少3,000Pa、至少3,500Pa、至少4,000Pa、至少4,500Pa、至少5,000Pa、至少6,000Pa、至少7,000Pa、至少8,000Pa、至少9,000Pa、至少10,000Pa、至少11,000Pa、至少12,000Pa、至少13,000Pa、至少14,000Pa、至少15,000Pa或更高的储能模量。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的此种聚合物网络状态的特征可在于不超过15kDa、不超过14kDa、不超过13kDa、不超过12kDa、不超过11kDa、不超过10kDa、不超过9kDa、不超过8kDa、不超过7kDa、不超过6kDa或更低的储能模量。上述范围的组合也是可能的。例如,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的此种聚合物网络状态的特征可在于100Pa至15kPa、或100Pa至10kPa、或100Pa至7.5kPa、或200Pa至5,000Pa、或300Pa至2,500Pa、或500Pa至2,500Pa、或100Pa至500Pa的储能模量。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征可在于1,000Pa至10,000Pa、或2,000Pa至10,000Pa、或3,000Pa至10,000Pa、或4,000Pa至10,000Pa、或5,000Pa至10,000Pa、或6,000Pa至10,000Pa的储能模量。本领域的技术人员将理解各种流变表征方法(例如,如Weng等人,“Rheological Characterization of in situ Crosslinkable Hydrogels Formulated from Oxidized Dextran and N-Carboxyethyl Chitosan”Biomacromolecules,8:1109-1115(2007)中所述)可用于测量材料的储能模量,并且在一些情况下,材料的储能模量可使用流变仪和/或动态力学分析(DMA)进行测量。本领域技术人员还将理解流变表征可随周围条件(例如温度和/或pH)而变化。因此,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于在受试者的体温(例如,人受试者的37℃)下、例如,在pH 5-8或在生理pH(例如,pH 7)下测量的储能模量(例如,如本文所述)。如本领域技术人员阅读本文所提供的公开内容后将清楚,所提供的(例如,呈颗粒形式的)聚合物组合制备剂的储能模量是指群体中颗粒的体积储能模量。

[0269] 在一些实施方案中,本文所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征可在于储能模量低于18重量%泊洛沙姆水凝胶的储能模量。例如,在一些实施方案中,本文所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征可在于如在37℃下测量的储能模量与18%(重量/重量)泊洛沙姆水凝胶的储能模量相比降低至少10%或更多,包括例如至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%或更多。

[0270] 在一些实施方案中,本文所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征可在于当在适当的温度下储存一段时间时,储能模量(例如,如本文所述)保持基本相同(例如,差异在20%以内或10%以内或5%以内)。例如,在一些实施方案中,本文所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征可在于当在4℃-10℃(例如,4℃、5℃、6℃、7℃、8℃、9℃或10℃)的温度下储存一段时间(例如,至少1周或更长时间,包括例如至少2周、至少

3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月或更长时间)时,如在37℃下测量的储能模量(例如,如本文所述)保持基本相同(例如,差异在20%以内或10%以内或5%以内)。在一些实施方案中,本文所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征可在于当在室温(例如,20℃-25℃)下储存一段时间(例如,至少1周或更长时间,包括例如至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月或更长时间)时,如在37℃下测量的储能模量(例如,如本文所述)保持基本相同(例如,差异在20%以内或10%以内或5%以内)。

[0271] D. 相角:聚合物网络状态

[0272] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征可在于指示粘弹性材料的相角。例如,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征可在于1°至50°、或2°至45°、或3°至40°、或3°至35°、3°至30°、或3°至25°、或5°至30°、或10°至30°、15°至25°、20°至35°的相角。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征可在于10°至30°或15°至25°的相角。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征可在于5°至15°或10°至20°的相角。如本领域技术人员将理解,聚合物生物材料的相角可通过动态力学分析、例如扫频分析来确定,这包括例如样品的剪切储能模量和剪切损耗模量的确定。本领域技术人员将理解,材料的储能模量或弹性模量可基于其储存的能量来确定,并且其代表材料的弹性特性,而损耗模量或粘性模量可基于作为热量耗散的能量来确定,并且其代表材料的粘性特性。相角(δ)是储能模量与损耗模量之比的反正切,并且其值表示所述材料是更具弹性还是更具粘性。典型地,>45°的相角表明粘性特性占优势并且材料表现得更像溶液。当相角接近0°时,弹性(固体或凝胶状)特性占优势。例如,具有高储能模量和低相角的材料表示比具有较低储能模量和相角的材料更强的凝胶(更具弹性)。在一些实施方案中,处于聚合物网络状态的所提供的聚合物组合制备剂(例如,如本文所述)的相角可通过在对应于待治疗的受试者的体温的温度下进行的扫频分析来确定。在一些实施方案中,可在施加恒定0.4%应变下在0.1至10Hz的频率范围内执行扫频分析。

[0273] E. 溶解/降解率

[0274] 本文所述的聚合物组合制备剂通常是生物相容的。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂中的至少一种聚合物组分可以是体内可生物降解的。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂中的至少一种聚合物组分可以抵抗(例如,经由酶促和/或氧化机制的)生物降解。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂中的至少一种聚合物组分可以被化学氧化。因此,在一些实施方案中,聚合物组合制备剂能够在生理环境内,诸如在受试者体内,例如在受试者的靶部位处进行化学和/或生物降解。本领域技术人员阅读本公开内容后将理解,所提供的聚合物组合制备剂的降解速率可能会例如基于以下而有所不同:泊洛沙姆类型和/或第二聚合物(例如,在一些实施方案中如本文所述的碳水化合物聚合物,诸如透明质酸和/或壳聚糖)和它们的材料特性,和/或其浓度(例如,如本文所述)。例如,所提供的聚合物组合制备剂的半衰期(50%的聚合物组合制备剂降解为单体和/或其他非聚合物部分的时间)可能近似几天、几周、几个月或几年。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂可被生物降解,例如,通过酶活性或细胞机制,例如,通过暴露于

溶菌酶(例如,具有相对低pH),或通过简单的水解。在一些情况下,所提供的聚合物组合制备剂可分解成对细胞无毒的单体(例如,聚合物单体)和/或非聚合物部分。如本领域技术人员将理解,如果所提供的聚合物组合制备剂具有较慢的体内降解速率,则此所提供的聚合物组合制备剂在施用后在靶部位(例如,肿瘤切除部位)处具有较长的停留时间。

[0275] 在一些实施方案中,本文所提供的聚合物组合制备剂当在4℃-10℃(例如,4℃、5℃、6℃、7℃、8℃、9℃或10℃)的温度下储存一段时间(例如,至少1周或更长时间,包括例如至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月或更长时间)时保持基本均匀(例如,没有可检测的相分离)。在一些实施方案中,本文所提供的聚合物组合制备剂当在室温下储存一段时间(例如,至少1周或更长时间,包括例如至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月或更长时间)时保持基本均匀(例如,没有可检测的相分离)。

[0276] 在一些实施方案中,本文所提供的聚合物组合制备剂的特征可在于当在4℃-10℃(例如4℃、5℃、6℃、7℃、8℃、9℃或10℃)的温度下储存一段时间(例如,至少1周或更长时间,包括例如至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少2个月、在至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月或更长时间)时,不超过20%或更少,包括例如不超过15%、不超过10%、不超过8%、不超过6%、不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1%或更少的聚合物组合制备剂(例如,经由生物降解或化学降解)被降解。在一些实施方案中,本文所提供的聚合物组合制备剂的特征可在于当在室温下储存一段时间(例如,至少1周或更长时间,包括例如至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少2个月、在至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月或更长时间)时,不超过20%或更少,包括例如不超过15%、不超过10%、不超过8%、不超过6%、不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1%或更少的聚合物组合制备剂(例如,经由生物降解或化学降解)被降解。

[0277] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当通过向测试受试者(例如,如本文所述)的靶部位(例如,肿瘤切除部位)施用来进行体内评估时,至少10%或更多,包括例如至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后2天或更长时间在体内保留在靶部位处。在一些实施方案中,小于或等于90%、小于或等于80%、小于或等于70%、小于或等于60%、小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%或更低的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后2天或更长时间在体内保留在靶部位处。上述的组合也是可能的。例如,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当通过向测试受试者(例如,如本文所述)的靶部位(例如,肿瘤切除部位)施用来进行体内评估时,30%-80%或40%-70%的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后2天或更长时间在体内保留在靶部位处。

[0278] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当通过向测试受试者(例如,如本文所述)的靶部位(例如,肿瘤切除部位)施用来进行体内评估时,至少10%或更多,包括例如至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后3天或更长时间在体内保留在

靶部位处。在一些实施方案中,小于或等于90%、小于或等于80%、小于或等于70%、小于或等于60%、小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%或更低的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后3天或更长时间在体内保留在靶部位处。上述的组合也是可能的。例如,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当通过向测试受试者(例如,如本文所述)的靶部位(例如,肿瘤切除部位)施用来进行体内评估时,30%-80%或40%-70%的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后3天或更长时间在体内保留在靶部位处。

[0279] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当通过向测试受试者(例如,如本文所述)的靶部位(例如,肿瘤切除部位)施用来进行体内评估时,至少10%或更多,包括例如至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后5天或更长时间在体内保留在靶部位处。在一些实施方案中,小于或等于90%、小于或等于80%、小于或等于70%、小于或等于60%、小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%或更低的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后5天或更长时间在体内保留在靶部位处。上述的组合也是可能的。例如,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当通过向测试受试者(例如,如本文所述)的靶部位(例如,肿瘤切除部位)施用来进行体内评估时,30%-80%或40%-70%的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后5天或更长时间在体内保留在靶部位处。

[0280] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当通过向测试受试者(例如,如本文所述)的靶部位(例如,肿瘤切除部位)施用来进行体内评估时,至少10%或更多,包括例如至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后7天或更长时间在体内保留在靶部位处。在一些实施方案中,小于或等于90%、小于或等于80%、小于或等于70%、小于或等于60%、小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%或更低的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后7天或更长时间在体内保留在靶部位处。上述的组合也是可能的。例如,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当通过向测试受试者(例如,如本文所述)的靶部位(例如,肿瘤切除部位)施用来进行体内评估时,30%-80%或40%-70%的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后7天或更长时间在体内保留在靶部位处。

[0281] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当通过向测试受试者(例如,如本文所述)的靶部位(例如,肿瘤切除部位)施用来进行体内评估时,至少10%或更多,包括例如至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后14天或更长时间在体内保留在靶部位处。在一些实施方案中,小于或等于90%、小于或等于80%、小于或等于70%、小于或等于60%、小于或等于50%、小于或等于40%、小于或等于30%、小于或等于20%或更低的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后14天或更长时间在体内保留在靶部位处。上述的组合也是可能的。例如,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当通过向测试受试者(例如,如本文所述)的靶部位(例如,肿瘤切除部位)施用来进行体内评估时,30%-80%或40%-70%的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后14天或更长时间

在体内保留在靶部位处。

[0282] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当通过向测试受试者(例如,如本文所述)的靶部位(例如,肿瘤切除部位)施用来进行体内评估时,不超过10%或更少,包括例如不超过9%、不超过8%、不超过7%、不超过6%、不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%、不超过1%或更少的此种所提供的聚合物组合制备剂在施用后10天或更长时间在体内保留在靶部位处。

[0283] 在所提供的聚合物组合制备剂具有免疫调节性(例如,如2020年5月1日提交的PCT/US20/31169(公布为W02020/223698A1)中所述,充当先天免疫的聚合物生物材料激动剂)的一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的特征在于,当通过向测试受试者(例如,如本文所述)的靶部位(例如,肿瘤切除部位)施用来进行体内评估时,此种所提供的聚合物组合制备剂以一定速率溶解或降解,使得免疫反应在一个或多个方面受到调节。例如,在一些实施方案中,此种所提供的聚合物组合制备剂以一定速率溶解或降解,使得先天免疫在一个或多个方面被刺激(例如,模式识别受体、炎性体和/或cGAS-STING途径的激活;和/或促炎细胞因子的产生和/或抗原呈递机制和/或共刺激分子的上调)至少2天或更长时间,包括例如至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少9天、至少10天或更长时间。在一些实施方案中,此种所提供的聚合物组合制备剂以一定速率溶解或降解,使得先天免疫在一个或多个方面被刺激(例如,如本文所述的那些,包括例如,但不限于模式识别受体、炎性体和/或cGAS-STING途径的激活;和/或促炎细胞因子的产生和/或抗原呈递机制和/或共刺激分子的上调)不超过15天或更短时间,包括例如不超过10天、不超过9天、不超过8天、不超过7天、不超过6天、不超过5天、不超过4天、不超过3天或更短时间。

[0284] F. 有效载荷释放速率

[0285] 在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂可用于递送一种或多种有效载荷。例如,在一些实施方案中,一种或多种有效载荷可分布在聚合物组合制备剂中,使得当在靶部位处(例如,在肿瘤切除部位处)施用时,相对于以溶液形式施用的相同治疗剂,聚合物组合制备剂延长了治疗剂在靶部位处的释放。在某些实施方案中,相对于以溶液形式施用的相同治疗剂,此种聚合物组合制备剂可将治疗剂在靶部位处(例如,在肿瘤切除部位处)的释放延长至少5分钟、10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟、60分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、18小时、24小时、2天、3天、4天、5天、6天、7天、2周、3周或4周。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂可延长治疗剂的释放,使得当在施用后在特定时间点进行评估时,在靶施用部位(例如,肿瘤切除部位)处存在的治疗剂比当以溶液形式施用治疗剂时观察到的多。例如,在一些实施方案中,当在施用后24小时进行评估时,释放到靶施用部位(例如,肿瘤切除部位)并存在于所述靶施用部位处的治疗剂的量比当以溶液形式施用治疗剂时观察到的量多至少30%(包括例如,至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多)。在一些实施方案中,当在施用后48小时进行评估时,释放到靶施用部位(例如,肿瘤切除部位)并存在于所述靶施用部位处的治疗剂的量比当以溶液形式施用治疗剂时观察到的量多至少30%(包括例如,至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多)。在一些实施方案中,当在施用后3天进行评估时,释放到靶施用部位(例如,肿瘤切除部位)并存在于所述靶施用部位处的治疗剂的量比当以溶液形式施用治疗剂时观察到的量多至少30%(包括

例如,至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多)。在一些实施方案中,当在施用后5天进行评估时,释放到靶施用部位(例如,肿瘤切除部位)并存在于所述靶施用部位处的治疗剂的量比当以溶液形式施用治疗剂时观察到的量多至少30%(包括例如,至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多)。

[0286] 不希望受理论的约束,在一些实施方案中,有效载荷的溶解度特性和/或官能团可能影响此种有效载荷从本文所述的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态释放的速率。例如,在一些实施方案中,亲水剂在水性环境中可比亲脂剂更易溶解,这可尤其有助于在所提供的聚合物组合制备剂中观察到亲水剂的更快释放速率。在一些实施方案中,有效载荷的官能团可与本文所述的聚合物组合制备剂中的聚合物的官能团相互作用,这可尤其有助于此种有效载荷在聚合物组合制备剂中的更长停留时间。

[0287] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征在于,当在37℃下进行体外测试时,其以与18%(重量/重量)泊洛沙姆水凝胶(例如,18%(重量/重量)P407水凝胶)相当的速率释放掺入其中的亲脂剂。例如,在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的掺入亲脂剂的48小时释放曲线(例如,48小时内的释放百分比)与18%(重量/重量)泊洛沙姆水凝胶(例如,18%(重量/重量)P407水凝胶)的相同亲脂剂的48小时释放曲线相当(例如,差异在20%以内、或15%以内、或10%以内,或5%以内)。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂可具有与18%(重量/重量)泊洛沙姆水凝胶(例如,18%(重量/重量)P407水凝胶)相当的(例如,差异在20%以内、或15%以内、或10%以内,或5%以内)的掺入亲脂剂的24小时释放曲线(例如,48小时内的释放百分比)。

[0288] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征在于,当在体外在37℃下测试时,不超过40%或更少,包括例如不超过35%、不超过30%、不超过25%、不超过20%、不超过15%、不超过10%、不超过5%或更少的掺入聚合物组合制备剂中的亲脂剂在24小时内从其中释放。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征在于,当在体外在37℃下测试时,不超过40%或更少,包括例如不超过35%、不超过30%、不超过25%、不超过20%、不超过15%、不超过10%、不超过5%或更少的掺入聚合物组合制备剂中的亲脂剂在48小时内从其中释放。

[0289] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征在于,当在体外在37℃下测试时,50%或更多,包括例如超过55%、超过60%、超过65%、超过70%、超过75%、超过80%、超过85%、超过90%、超过95%或更多的掺入聚合物组合制备剂中的亲脂剂在其中可保留至少24小时。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征在于,当在体外在37℃下测试时,50%或更多,包括例如超过55%、超过60%、超过65%、超过70%、超过75%、超过80%、超过85%、超过90%、超过95%或更多的掺入聚合物组合制备剂中的亲脂剂在其中保留至少48小时。

[0290] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征在于,当在体外在37℃下测试时,此种聚合物组合制备剂以与18%(重量/重量)泊洛沙姆水凝胶(例如,18重量%P407水凝胶)相当的速率(例如,差异在20%以内、15%以内、10%以内,或5%以内)或比其更快的速率释放掺入其中的亲水剂,例如,如在24小时或更长时间(例如,24小时、48小时或更长时间)内所测量的。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂的特征在于,当在体外在37℃下测试时,它以比18重量%泊洛沙姆水凝胶(例如,18%(重量/重

量)P407水凝胶)快至少5%或更多(包括例如至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%或更多)的速率释放掺入其中的亲水剂,例如,如在24小时或更长时间内所测量的。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂的特征在于,当在体外在37℃下测试时,它以比18%(重量/重量)泊洛沙姆水凝胶(例如,18%(重量/重量)P407水凝胶)快至少5%或更多(包括例如至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%或更多)的速率释放掺入其中的亲水剂,例如,如在48小时内所测量的。

[0291] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征在于,当在体外在37℃下测试时,与参考化学交联水凝胶相比,此种聚合物组合制备剂以更快的速率释放掺入其中的亲水剂,例如,如在24小时或更长时间(例如,24小时、48小时,或更长时间)内所测量的。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂的特征在于,当在体外在37℃下测试时,它以比参考化学交联水凝胶快至少5%或更多(包括例如至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%或更多)的速率释放掺入其中的亲水剂,例如,如在24小时或更长时间内所测量的。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂的特征在于,当在体外在37℃下测试时,它以比参考化学交联水凝胶快至少5%或更多(包括例如至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%或更多)的速率释放掺入其中的亲水剂,例如,如在48小时内所测量的。出于比较的目的,在一些实施方案中,参考化学交联水凝胶可以是化学交联透明质酸水凝胶,在一些实施方案中,其可通过在凝胶化发生条件下将硫醇修饰的透明质酸(Glycosil®)与化学交联剂、硫醇反应性PEGDA交联剂(Extralink®)混合来制备。

[0292] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征在于,当在体外在37℃下测试时,至少20%或更多,包括例如至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%或更多的掺入其中的亲水剂在12小时或更长时间内被释放。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征在于,当在体外在37℃下测试时,至少30%或更多,包括例如至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%或更多的掺入其中的亲水剂在24小时或更长时间内被释放。在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂的聚合物网络状态的特征在于,当在体外在37℃下测试时,至少40%或更多,包括例如至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或更多的掺入其中的亲水剂在48小时或更长时间内被释放。

[0293] G. 体内功效

[0294] 在一些实施方案中,本公开的组合物包含免疫调节聚合物组合制备剂,其包含泊洛沙姆(例如,本文所述的那些)和至少一种碳水化合物聚合物(例如,本文所述),所述制备剂基本上不含免疫调节有效载荷(例如,如本文所述)。在一些实施方案中,此种组合物和/或免疫调节聚合物组合制备剂可诱导先天免疫激动作用。在一些实施方案中,此种组合物和/或免疫调节聚合物组合制备剂可消退或减少炎症,在一些实施方案中炎症可以是或包括免疫抑制性炎症。在一些实施方案中,此种组合物和/或包含在所述组合物中的免疫调节聚合物组合制备剂的特征在于,患有自发转移的、在肿瘤切除部位处具有此种处于聚合物网络状态的聚合物组合制备剂的测试动物组比在肿瘤切除部位处具有泊洛沙姆生物材料(例如,15%-18%(重量/重量)P407生物材料)的可比测试动物组具有更高的存活百分比,如在施用后2个月所评估的。在一些此类实施方案中,在患有自发转移的、在肿瘤切除部位处具有聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)的测试动物组中观察到的存活百分比与

在肿瘤切除部位处具有泊洛沙姆生物材料(例如,15%-18%(重量/重量)P407生物材料)的可比测试动物组相比增加至少30%或更多,包括至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多,如在施用后2个月所评估的。

[0295] 在一些实施方案中,至少一种治疗剂(例如,至少一种如本文所述的免疫调节有效载荷)可掺入本文所述的聚合物组合制备剂和/或包含其的组合物中。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂的特征在于患有自发转移的、在肿瘤切除部位处具有处于聚合物网络状态的聚合物组合制备剂的测试动物组比在肿瘤切除部位处具有相同聚合物组合制备剂、但没有免疫调节有效载荷的可比测试动物组具有更高的存活百分比,如在施用后2个月所评估的。在一些此类实施方案中,在患有自发转移的、在肿瘤切除部位处具有所提供的聚合物组合制备剂(掺入免疫调节有效载荷)的测试动物组中观察到的存活百分比与在肿瘤切除部位处具有相同聚合物组合制备剂、但没有免疫调节有效载荷的可比测试动物组相比增加至少30%或更多,包括至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多,如在施用后2个月所评估的。

[0296] III.所提供的聚合物组合制备剂的示例性实施方案

[0297] 在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂在pH 7-8的磷酸盐缓冲液或碳酸盐缓冲液中制备。在一些实施方案中,磷酸盐缓冲液可具有10-50mM(包括例如10mM、20mM、30mM、40mM或50mM)的浓度。在一些实施方案中,碳酸氢盐缓冲液可具有25-200mM(包括例如25mM、50mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM或200mM)的浓度。

[0298] 在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂是温度响应性的,并且具有约10°C-30°C的临界凝胶化温度。在一些实施方案中,本文所述的此类聚合物组合制备剂可具有室温附近的临界凝胶化温度,例如10°C-15°C。在一些实施方案中,本文所述的此类聚合物组合制备剂可具有室温附近的临界凝胶化温度,例如15°C-20°C。在一些实施方案中,本文所述的此类聚合物组合制备剂可具有室温附近的临界凝胶化温度,例如20°C-25°C。在一些实施方案中,本文所述的此类聚合物组合制备剂可具有约25°C-28°C的临界凝胶化温度。在一些实施方案中,本文所述的此类聚合物组合制备剂可具有约28°C-32°C的临界凝胶化温度。在一些实施方案中,本文所述的此类聚合物组合制备剂可具有约32°C-34°C的临界凝胶化温度。在一些实施方案中,本文所述的此类聚合物组合制备剂可具有约34°C-37°C的临界凝胶化温度。

[0299] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含5%-12.5%(重量/重量)或6%-10%(重量/重量)泊洛沙姆407和平均分子量为1-2MDa的0.5%-3%(重量/重量)透明质酸。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约300Pa至大约4,600Pa或大约300Pa至大约6,500Pa(例如,大约400至800Pa、大约600-1,000Pa、大约800-1,200Pa、大约1,000-1,400Pa、大约1,200-1,600Pa、大约1,400-1,800Pa、大约1,600-2,000Pa、大约1,800-2,200Pa、大约2,000-2,400Pa、大约2,200-2,600Pa、大约2,400-2,800Pa、大约2,600-3,000Pa、大约2,800-3,200Pa、大约3,000-3,400Pa、大约3,200-3,600Pa、大约3,400-3,800Pa、大约3,600-4,000Pa、大约3,800-4,200Pa、大约4,000-4,400Pa、大约4,200-4,600Pa、大约4,400-4,800Pa、大约4,600-5,000Pa、大约4,800-5,200Pa、大约5,000-5,400Pa、大约5,200-5,600Pa、大约5,400-5,800Pa、大约5,600-6,000Pa,或大约5,800-6,500Pa)的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制

备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-20°的相角。

[0300] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含5%-12.5%(重量/重量)、7%-12.5%(重量/重量)、7%-11.5%(重量/重量)、6%-11.5%(重量/重量)、5%-11.5%(重量/重量)、5%-11%(重量/重量)、5%-10.5%(重量/重量)、6%-10.5%(重量/重量)、6%-10%(重量/重量)、7%-11%(重量/重量),或8%-11%(重量/重量)泊洛沙姆407,以及平均分子量为500kDa-900kDa的0.5%-3%(重量/重量)透明质酸、0.5%-2%(重量/重量)透明质酸、1%-2%(重量/重量)透明质酸、1%-3%(重量/重量)透明质酸、1%-4%(重量/重量)透明质酸、2%-5%(重量/重量)透明质酸、3%-6%(重量/重量)透明质酸,或4%-7%(重量/重量)透明质酸。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约100Pa至大约7,600Pa、100Pa至大约15,000Pa,或500Pa至大约18,000Pa的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约300Pa至大约8,000Pa(例如,大约400至800Pa、大约600-1,000Pa、大约800-1,200Pa、大约1,000-1,400Pa、大约1,200-1,600Pa、大约1,400-1,800Pa、大约1,600-2,000Pa、大约1,800-2,200Pa、大约2,000-2,400Pa、大约2,200-2,600Pa、大约2,400-2,800Pa、大约2,600-3,000Pa、大约2,800-3,200Pa、大约3,000-3,400Pa、大约3,200-3,600Pa、大约3,400-3,800Pa、大约3,600-4,000Pa、大约3,800-42,00Pa、大约4000-4400Pa、大约4200-4600Pa、大约4400-4800Pa、大约4600-5000Pa、大约4800-5200Pa、大约5000-5400Pa、大约5200-5600Pa、大约5400-5800Pa、大约5,600-6,000Pa、大约5,800-6,200Pa、大约5,800-6,400Pa、大约6,000-6,400Pa、大约6,200-6,600Pa、大约6,400-6,800Pa、大约6,600-7,000Pa、大约6,800-7,200Pa、大约7,000-7,400Pa、大约7,200-7,600Pa、大约7,400-7,800Pa、大约7,600-8,000Pa)的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-20°的相角。

[0301] 在某些实施方案中,包含高MW透明质酸的聚合物组合制备剂包含实施例2表3中描述的制剂。

[0302] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含5%-12.5%(重量/重量)、8%-12.5%(重量/重量)、6%-11.5%(重量/重量)、6%-11%(重量/重量)、7%-11%(重量/重量)、或8%-11%(重量/重量)、6%-10.5%(重量/重量),或6%-10%(重量/重量)泊洛沙姆407,以及平均分子量为100kDa-500kDa的1%-4%(重量/重量)透明质酸、2%-5%(重量/重量)透明质酸、1%-10%(重量/重量)透明质酸、或1.5%-10%(重量/重量)透明质酸、或3%-6%(重量/重量)透明质酸,或4%-7%(重量/重量)透明质酸。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含5%-12.5%(重量/重量)、8%-12.5%(重量/重量)、8%-11%(重量/重量)、6%-11%(重量/重量)、6%-10.5%(重量/重量),或6%-10%(重量/重量)泊洛沙姆407,和平均分子量为100kDa-300kDa的0.5%-10%(重量/重量)透明质酸、或1.5%-10%(重量/重量)透明质酸、或2%-6%(重量/重量)透明质酸,或4%-9%(重量/重量)透明质酸。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含8%-12.5%(重量/重量)或8%-11%(重量/重量)泊洛沙姆407和平均分子量为100kDa-200kDa的2%-6%(重量/重量)透明质酸。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约400Pa至大约3,400Pa的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例

如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-35°或2-20°的相角。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含5%-11% (重量/重量)、6%-10.5% (重量/重量)或6%-10% (重量/重量) 泊洛沙姆407和平均分子量为100kDa-200kDa的1%-10% (重量/重量)或1.5%-10% (重量/重量)透明质酸。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约400Pa至大约5,000Pa或300Pa至大约6,500Pa (例如,大约400至800Pa、大约600-1,000Pa、大约800-1,200Pa、大约1,000-1,400Pa、大约1,200-1,600Pa、大约1,400-1,800Pa、大约1,600-2,000Pa、大约1,800-2,200Pa、大约2,000-2,400Pa、大约2,200-2,600Pa、大约2,400-2,800Pa、大约2,600-3,000Pa、大约2,800-3,200Pa、大约3,000-3,400Pa、大约3,200-3,600Pa、大约3,400-3,800Pa、大约3,600-4,000Pa、大约3,800-4,200Pa、大约4,000-4,400Pa、大约4,200-4,600Pa、大约4,400-4,800Pa、大约4,600-5,000Pa、大约4,800-5,200Pa、大约5,000-5,400Pa、大约5,200-5,600Pa、大约5,400-5,800Pa、大约5,600-6,000Pa、大约5,800-6,200Pa、大约6,000-6,400Pa、大约6,200-6,500Pa)的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约20-35°的相角。

[0303] 在某些实施方案中,包含低MW透明质酸的聚合物组合制备剂包含实施例2表2中描述的制剂。

[0304] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含8%-12.5% (重量/重量)或8%-11% (重量/重量) 泊洛沙姆407或6%-10% (重量/重量) 泊洛沙姆407,和平均分子量为70kDa-200kDa或80kDa-150kDa的1%-10% (重量/重量)、或1.5%-9% (重量/重量)、或1%-5% (重量/重量)、或5%-10% (重量/重量)透明质酸。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约200Pa至大约6,500Pa,或大约200Pa至大约5,900Pa的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-35°或2-20°的相角。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约400Pa至大约6,500Pa或400Pa至大约4,600Pa (例如,大约400至800Pa、大约600-1,000Pa、大约800-1,200Pa、大约1,000-1,400Pa、大约1,200-1,600Pa、大约1,400-1,800Pa、大约1,600-2,000Pa、大约1,800-2,200Pa、大约2,000-2,400Pa、大约2,200-2,600Pa、大约2,400-2,800Pa、大约2,600-3,000Pa、大约2,800-3,200Pa、大约3,000-3,400Pa、大约3,200-3,600Pa、大约3,400-3,800Pa、大约3,600-4,000Pa、大约3,800-4,200Pa、大约4,000-4,400Pa、大约4,200-4,600Pa、大约4,400-4,800Pa、大约4,600-5,000Pa、大约4,800-5,200Pa、大约5,000-5,400Pa、大约5,200-5,600Pa、大约5,400-5,800Pa、大约5,600-6,000Pa、大约5,800-6,200Pa、大约5,800-6,400Pa、大约6,000-6,400Pa、大约6,200-6,500Pa)的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-32°,或约15至35°的相角。

[0305] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含8%-12.5% (重量/重量)或8%-11% (重量/重量) 泊洛沙姆338和平均分子量为1-2MDa的1%-3% (重量/重量)透明质酸。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约980Pa至大约1,300Pa的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制

备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-35°或2-20°的相角。

[0306] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含5%-12.5%(重量/重量)或8%-11.5%(重量/重量),或8%-11%(重量/重量)泊洛沙姆338,以及平均分子量为500kDa-900kDa的1%-4%(重量/重量)透明质酸。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约1,400Pa至大约2,700Pa的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-35°或2-20°的相角。

[0307] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含8%-12.5%(重量/重量)或8%-11%(重量/重量)泊洛沙姆338和平均分子量为100kDa-350kDa的1%-5%(重量/重量)透明质酸。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约500Pa至大约1,350Pa的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-35°或2-20°的相角。

[0308] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含8%-12.5%(重量/重量)或8%-11%(重量/重量)泊洛沙姆407和2.5%-5%(重量/重量)修饰的壳聚糖(例如,羧甲基壳聚糖)。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约1,000Pa至大约5,000Pa的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-35°或2-20°的相角。

[0309] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含8%-12.5%(重量/重量)或8%-11%(重量/重量)泊洛沙姆407、平均分子量为500kDa-900kDa的0.5%-5%(重量/重量)透明质酸,和0.1%-1.5%修饰的壳聚糖(例如,羧甲基壳聚糖)。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约400Pa至大约3400Pa(例如,大约400至800Pa、大约600-1,000Pa、大约800-1,200Pa、大约1,000-1,400Pa、大约1,200-1,600Pa、大约1,400-1,800Pa、大约1,600-2,000Pa、大约1,800-2,200Pa、大约2,000-2,400Pa、大约2,200-2,600Pa、大约2,400-2,800Pa、大约2,600-3,000Pa、大约2,800-3,200Pa、大约3,000-3,400Pa)的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-35°或2-20°的相角。

[0310] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含8%-12.5%(重量/重量)或8%-11%(重量/重量)或6%-11%(重量/重量)或6%-10.5%(重量/重量)或6%-10%(重量/重量)泊洛沙姆407、平均分子量为80kDa-150kDa的0.5%-10%(重量/重量)或1%-10%(重量/重量)或1%-5%(重量/重量)透明质酸,和0.1%-5%(重量/重量)或0.2%-5%(重量/重量)或0.1%-3%(重量/重量)修饰的壳聚糖(例如,羧甲基壳聚糖和/或壳聚糖-苯基琥珀酸))。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约400Pa至大约3,400Pa(例如,大约400至800Pa、大约600-1,000Pa、大约800-1,200Pa、大约1,000-1,400Pa、大约1,200-1,600Pa、大约1,400-1,800Pa、大约1,600-2,000Pa、大约1,800-2,200Pa、大约2,000-2,400Pa、大约2,200-2,600Pa、大约2,400-2,800Pa、大约2,600-3,000Pa、大约2,800-3,200Pa、大约3,000-3,400Pa)的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-35°或2-20°的相角。

[0311] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含8%-12.5%(重量/重量)或8%-11%

(重量/重量)泊洛沙姆407、平均分子量为500kDa-900kDa的1%-5% (重量/重量)透明质酸, 和0.2%-4%修饰的壳聚糖(例如,羧甲基壳聚糖)。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约400Pa至大约3400Pa(例如,大约400至800Pa、大约600-1,000Pa、大约800-1,200Pa、大约1,000-1,400Pa、大约1,200-1,600Pa、大约1,400-1,800Pa、大约1,600-2,000Pa、大约1,800-2,200Pa、大约2,000-2,400Pa、大约2,200-2,600Pa、大约2,400-2,800Pa、大约2,600-3,000Pa、大约2,800-3,200Pa、大约3,000-3,400Pa)的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-35°或2-20°的相角。

[0312] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含8%-12.5% (重量/重量)或8%-11% (重量/重量)泊洛沙姆407、平均分子量为100kDa-500kDa的1%-5% (重量/重量)透明质酸, 和0.2%-4%修饰的壳聚糖(例如,羧甲基壳聚糖)。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于储能模量,其可在大约400Pa至大约3,400Pa(例如,大约400至800Pa、大约600-1,000Pa、大约800-1,200Pa、大约1,000-1,400Pa、大约1,200-1,600Pa、大约1,400-1,800Pa、大约1,600-2,000Pa、大约1,800-2,200Pa、大约2,000-2,400Pa、大约2,200-2,600Pa、大约2,400-2,800Pa、大约2,600-3,000Pa、大约2,800-3,200Pa、大约3,000-3,400Pa)的范围内。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征可在于约2-35°或2-20°的相角。

[0313] 在某些实施方案中,聚合物组合制备剂包含3.5%-5.5% (重量/重量)或4%-5% (重量/重量)泊洛沙姆407,和1.5%-3.5% (重量/重量)高分子量透明质酸(例如,平均分子量大于500kDa,诸如像600-1500kDa或700-1500kDa的透明质酸)。在一些实施方案中,此种聚合物组合制备剂(例如,在转变为聚合物网络状态后)的特征在于储能模量,其可在大约200Pa至大约10,000Pa、500Pa至大约9,000Pa、或大约1,000Pa至大约8,000Pa,或1,000Pa至大约6,000Pa的范围内。

[0314] 在一些实施方案中,此类聚合物组合制备剂可掺入有效载荷,例如免疫调节有效载荷。

[0315] IV.用于制备聚合物组合制备剂的示例性方法

[0316] 在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂可通过在适当的缓冲液中将适量的泊洛沙姆和至少第二聚合物组分(例如,透明质酸和/或壳聚糖)混合来制备。泊洛沙姆和至少第二聚合物组分(例如,透明质酸和/或壳聚糖)可独立地是固体颗粒制备剂或液体制备剂。在一些实施方案中,有效载荷(例如,在一些实施方案中,免疫调节有效载荷)可被添加到此种聚合物混合物溶液中。在一些实施方案中,聚合物混合物溶液可以低速(例如,小于100rpm的速度)混合,直到形成均匀聚合物溶液。为了诱导凝胶形成,可将此种均匀聚合物溶液暴露于临界凝胶化温度或更高温度持续足以形成凝胶的时间段(例如,10-15分钟)。

[0317] 在一些实施方案中,本公开尤其提供了一些见解,即与将透明质酸(HA)的液体制备剂和至少第二聚合物混合相比,将HA的固体颗粒制备剂与至少第二聚合物制备剂(例如,泊洛沙姆)(所述第二聚合物制备剂可以是固体颗粒制备剂或液体制备剂)混合可促进形成均匀聚合物溶液。

[0318] 因此,本文所提供的的一个方面涉及一种产生透明质酸(HA)聚合物制备剂和第二聚

合物制备剂的均匀聚合物组合的方法。当HA聚合物制备剂为固体颗粒形式时,所述方法包括将HA和第二聚合物制备剂组合的步骤。在一些实施方案中,HA聚合物的固体颗粒制备剂包含粉末形式的HA聚合物。本领域的技术人员在阅读本公开后将理解HA聚合物趋于吸湿;在一些实施方案中,固体颗粒制备剂形式的HA聚合物可以是或包含水合的HA聚合物。

[0319] 在一些实施方案中,固体颗粒形式的HA聚合物制备剂可与固体颗粒形式(例如,在一些实施方案中,粉末)的至少第二聚合物制备剂(例如,泊洛沙姆)组合,然后一起同时溶解在液体溶液(例如,缓冲液)中。在一些实施方案中,固体颗粒形式的HA聚合物制备剂可与液体形式的至少第二聚合物制备剂(例如,泊洛沙姆)组合,其在一些实施方案中可以是第二聚合物在溶剂体系(例如,如本文所述)中的溶液。

[0320] 在一些实施方案中,此类HA和第二聚合物制备剂以及任选另外的聚合物制备剂在一定条件下组合并且持续足够的时间,以便产生均匀聚合物混合物。在一些实施方案中,此种产生的均匀聚合物混合物的特征在于,在将产生的均匀聚合物混合物保持在低于临界凝胶化温度(例如,在一些实施方案中,2°C-8°C或在一些实施方案中,环境温度)的温度下至少1小时或更长时间(包括例如至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少12小时、至少18小时、至少24小时或更长时间)后,没有观察到可检测的相分离。在一些实施方案中,此种产生的均匀聚合物混合物的特征在于,在将产生的均匀聚合物混合物保持在低于临界凝胶化温度(例如,在一些实施方案中,2-8°C或在一些实施方案中,环境温度)的温度下至少1周或更长时间(包括例如至少2周、至少3周、至少4周、更长时间)后,没有观察到可检测的相分离。在一些实施方案中,此种产生的均匀聚合物混合物的特征在于,在将产生的均匀聚合物混合物保持在低于临界凝胶化温度(例如,在一些实施方案中,2-8°C或在一些实施方案中,环境温度)的温度下至少1个月或更长时间(包括例如至少2个月、至少3个月或更长时间)后,没有观察到可检测的相分离。

[0321] 在一些实施方案中,通过在环境温度和/或低剪切速率下将HA和第二聚合物制备剂(例如,泊洛沙姆)以及任选另外的聚合物制备剂混合而使它们组合。在一些实施方案中,混合可通过机械搅拌进行。如本领域技术人员将理解的,剪切速率通常由搅拌单元(例如,搅拌叶片或搅拌棒诸如磁力搅拌棒)的尺寸和rpm决定,并且最高剪切通常在搅拌单元(例如,搅拌叶片或搅拌棒)的尖端。在一些实施方案中,可使用引起径向流动的圆柱形搅拌棒。在一些实施方案中,根据叶片的几何形状,可使用具有至少2个叶片(例如,2、3或4个叶片)的叶轮来引起轴向或径向流动。在轴向流动中,运动平行于轴(向下和向上);在径向流中,运动垂直于轴。在一些实施方案中,通过在环境温度和小于100rpm的速度下将HA和第二聚合物制备剂混合而使它们组合。

[0322] 在一些实施方案中,将HA和第二聚合物制备剂(例如泊洛沙姆)以及任选另外的聚合物制备剂混合至少5小时的时间,包括例如至少10小时、至少15小时、至少20小时、至少25小时、至少30小时或更长时间。在一些实施方案中,将HA和第二聚合物制备剂以及任选另外的聚合物制备剂混合5-30小时或10-24小时。

[0323] 在一些实施方案中,可在2°C-8°C之间的温度下将HA和第二聚合物制备剂(例如,泊洛沙姆)和任选另外的聚合物混合,例如,在一些实施方案中持续至少5小时,包括例如至少10小时、至少15小时、至少20小时、至少25小时、至少30小时或更长时间。

[0324] 在一些实施方案中,在2°C-8°C之间的温度下将HA和第二聚合物制备剂(例如,泊

洛沙姆)和任选另外的聚合物(例如,CMCH)混合,然后使温度快速抵至等于或大于相应CGT(例如,如本文所述的相关CGT)的温度以达到聚合物网络状态,例如,以防止相分离。在一些此类实施方案中,所得聚合物网络可在等于或大于相应CGT(例如,如本文所述的相关CGT)的温度下储存,例如在一些实施方案中在环境温度下储存,直到其准备好递送。在一些实施方案中,所得聚合物网络可在低于相应CGT(例如,如本文所述的相关CGT)的温度下递送以使其呈现为溶液和/或液体制备剂。

[0325] 在一些实施方案中,可将有效载荷(例如,本文所述的那些)掺入到HA和第二聚合物制备剂的均匀混合物中。在一些实施方案中,可以通过将HA和第二聚合物制备剂与有效载荷组合来添加有效载荷。在一些实施方案中,待组合的有效载荷可以是固体颗粒制备剂。在一些实施方案中,待组合的有效载荷可以是液体制备剂。

[0326] 在一些实施方案中,可将所产生的均匀聚合物混合物(具有或不具有有效载荷)暴露于等于或高于聚合物混合物的临界凝胶化温度的凝胶化温度持续足够的时间,以便形成水凝胶。在一些实施方案中,可将所产生的均匀聚合物混合物(具有或不具有有效载荷)暴露于约35°C-39°C的凝胶化温度。在一些实施方案中,可将所产生的均匀聚合物混合物(具有或不具有有效载荷)暴露于约37°C的凝胶化温度。在一些实施方案中,将所产生的均匀聚合物混合物(具有或不具有有效载荷)暴露于凝胶化温度持续5分钟至30分钟。

[0327] V. 药物组合物

[0328] 在一些实施方案中,所提供的聚合物组合制备剂和/或组合物可根据常规程序配制为用于向有需要的受试者(例如,如本文所述)施用的药物组合物。在一些实施方案中,此种药物组合物可包含药学上可接受的载剂或赋形剂,如本文所用,其包括任何和所有溶剂、分散介质、稀释剂或其他液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,如适合于所需的特定剂型。Remington的The Science and Practice of Pharmacy,第21版,A.R.Gennaro(Lippincott,Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2006;以引用的方式并入本文)公开了用于配制药组合物的各种赋形剂及其已知的制备技术。合适的药学上可接受的载剂包括但不限于水、盐溶液(例如,NaCl)、盐水、缓冲盐水、甘油、糖(诸如甘露醇、乳糖、海藻糖、蔗糖或其他)、右旋糖、脂肪酸酯等及其组合。

[0329] 如果需要,药物组合物可以混合有助剂(例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、调味剂和/或芳香物质等),所述助剂不与活性化合物有害地反应或干扰其活性。在一些实施方案中,药物组合物可以是无菌的。如果需要,合适的药物组合物还可含有少量的润湿剂或乳化剂、或pH缓冲剂。药物组合物可以是液体溶液、悬浮液或乳液。

[0330] 药物组合物可根据常规程序配制为适合施用于人类的药物组合物。药物组合物的配制应适合施用方式。例如,在一些实施方案中,用于注射的药物组合物通常可包含无菌等渗水性缓冲液。必要时,药物组合物还可包含局部麻醉剂以减轻注射部位的疼痛。在一些实施方案中,药物组合物(例如,如本文所述)的组分以单次使用的形式单独提供或混合在一起,例如,作为在密封容器(诸如安瓿或小袋)中或在指示包含聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)的组合物量的无菌注射器中的干燥冻干粉末或无水浓缩物。当药物组合物待通过注射施用时,在一些实施方案中,包含聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)

的干燥冻干粉末组合物可用缓冲水溶液复原,然后注射到有需要的受试者的靶部位中。在一些实施方案中,可在注射器中提供包含聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)的液体组合物,用于通过注射和/或机器人手术系统(例如,达芬奇系统(da Vinci System))施用。

[0331] 在一些实施方案中,可在注射器中提供包含聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)的液体组合物,用于使用或不使用针头、插管或套管针施用。

[0332] 在一些实施方案中,可通过喷雾施用包含聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)的液体组合物。

[0333] 在一些实施方案中,包含聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)的液体组合物的施用可以是气体辅助的,以用于微创手术。

[0334] 在一些实施方案中,包含聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)的液体组合物的施用可通过使用多筒注射器实现,其中每个筒含有单独的聚合物组分制备剂多种聚合物组分制备剂在压下共用柱塞时组合。

[0335] 尽管本文所提供的药物组合物的描述主要涉及适于在伦理上对人施用的药物组合物,但是本领域技术人员将理解,此类组合物通常适于对所有种类的动物或细胞进行体外或离体施用。为了使组合物适于在体外或离体施用给各种动物或细胞,对适于施用给人的药物组合物进行修饰是众所周知的,并且本领域普通技术人员,例如兽医药理学家,可以仅利用普通的实验(如果有的话)来设计和/或进行此种修饰。

[0336] 本文所述的药物组合物的制剂可通过药理学领域中已知或此后开发的任何方法来制备。例如,此类制备方法包括以下步骤:使所提供的聚合物组合制备剂(任选地具有有效载荷诸如治疗剂)的组分与稀释剂或另一种赋形剂和/或一种或多种其他辅助成分缔合,然后,如果必要和/或希望的话,使产物成形和/或将其包装成所需的单次使用单位或多次使用单位。或者,此类制备方法还可包括在使产物成形和/或将其包装成所需的单次使用单位或多次使用单位之前,由本文所述的聚合物组合制备剂的组分预成型聚合物网络生物材料的步骤。

[0337] 根据本公开的药物组合物可作为单次使用单位和/或作为多个单次使用单位批量地制备、包装和/或销售。如本文所用,“单次使用单位”是本文所述的药物组合物的离散量。例如,药物组合物的单次使用单位包含预定量的本文所述的组合物和/或聚合物组合制备剂,其在一些实施方案中可以是或包含聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)的预成型聚合物网络,或者在一些实施方案中可以是或包含聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)的单独组分的液体或胶体混合物。

[0338] 所提供的聚合物组合制备剂的单独组分(例如,作为预成型聚合物网络生物材料或作为此种聚合物网络生物材料的前体组分)和任选地在本文所述的药物组合物中的任何另外的剂(例如,药学上可接受的赋形剂和/或任何另外的成分)的相对量可根据例如聚合物生物材料的期望材料特性、靶部位的大小、注射体积、待治疗的受试者的生理和医学状况和/或癌症的类型而变化,并且还可进一步取决于借以施用此种药物组合物的途径。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和任选的有效载荷(例如,如本文所述的治疗剂)在药物组合物中以有效量提供以提供期望的治疗效果(例如,但不限于在至少一个或多个方面诱导抗肿瘤免疫,例如,诱导先天免疫)。在一些实施方案中,在用于治疗癌症的药物组合物中以

有效量提供聚合物组合制备剂和任选的有效载荷(例如,如本文所述的治疗剂)。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和任选的有效载荷(例如,如本文所述的治疗剂)在药物组合中以有效量提供以抑制或降低肿瘤复发和/或转移的风险或发生率。在某些实施方案中,有效量是聚合物组合制备剂和任选的有效载荷(例如,如本文所述的治疗剂)的治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是聚合物组合制备剂和任选的有效载荷(例如,如本文所述的治疗剂)的预防有效量。

[0339] 在某些实施方案中,药物组合物基本上由或由聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)组成;在某种程度上,此种组合物可包含一种或多种除聚合物组合制备剂外的材料/剂,此类其他材料/剂不会单独或一起实质性改变聚合物组合制备剂的相关免疫调节特征,例如,先天免疫调节特征。在一些实施方案中,此种药物组合物可基本上不含免疫调节有效载荷。

[0340] 在某些实施方案中,药物组合物不包含细胞。在某些实施方案中,药物组合物不包含过继转移细胞。在某些实施方案中,药物组合物不包含T细胞。在某些实施方案中,药物组合物不包含肿瘤抗原。在某些实施方案中,药物组合物不包含离体负载的肿瘤抗原。

[0341] 在某些实施方案中,药物组合物呈液体形式(例如,溶液或胶体)。在某些实施方案中,药物组合物呈固体形式(例如,凝胶形式)。在某些实施方案中,从液体形式到固体形式的转变可在充分交联时在受试者体外发生,使得所得材料具有与固体形式一致的储能模量,这允许在外科手术中对其进行物理操作以及将其植入。因此,在一些实施方案中,固体形式可适于实施本公开的预期用途(例如,外科植入)。在某些实施方案中,从液体形式到固体形式的转变可在原位(例如,受试者体内)在热交联时发生,使得所得材料具有与固体形式一致的储能模量。在某些实施方案中,药物组合物是悬浮液。

[0342] VI. 治疗用途

[0343] 在许多实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂和包含其的组合物是生物相容的并且可用于各种医学应用,例如,在一些实施方案中,作为药物递送载剂或制剂(例如,持续释放药物递送组合物)。例如,在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂和包含其的组合物可用于治疗疾病、病症或疾患。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合剂和包含其的组合物可用于治疗癌症。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂和包含其的组合物可用于延迟癌症的一种或多种症状的发作,减缓癌症的一种或多种症状的进展或改善癌症的一种或多种症状。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂和包含其的组合物可用于减少或抑制原发性肿瘤再生长。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂和包含其的组合物减少或抑制肿瘤复发和/或转移的发生率。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂和包含其的组合物可用于诱导抗肿瘤免疫。例如,在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂本身足以提供抗肿瘤免疫(例如,在一些实施方案中,通过在受试者中诱导先天免疫激动作用提供抗肿瘤免疫)而不必然需要掺入免疫调节有效载荷。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂可掺入一种或多种免疫调节有效载荷以提供或增强抗肿瘤免疫(例如,在一些实施方案中通过在受试者中诱导先天免疫提供或增强抗肿瘤免疫)。在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂可掺入一种或多种治疗剂(例如,一种或多种化疗剂)。

[0344] 因此,本文所提供的一些方面涉及向有需要的受试者的靶部位施用包含本文所述

的聚合物组合制备剂的组合物的方法。在一些实施方案中,接受此种组合物的受试者可能携带肿瘤。在一些此类实施方案中,方法包括瘤内或瘤周施用包含本文所述的聚合物组合制备剂的组合物。在一些实施方案中,接受此种组合物的受试者可能正在经历或可能已经经历了肿瘤去除(例如,通过外科肿瘤切除)。在一些实施方案中,接受此种组合物的受试者可能患有肿瘤复发和/或转移。在一些此类实施方案中,方法包括在受试者的肿瘤切除部位处术中施用包含本文所述的聚合物组合制备剂的组合物。

[0345] 在一些实施方案中,向有需要的受试者施用的组合物基本上由或由具有免疫调节特征(例如,具有诱导先天免疫的特征)但没有任何免疫调节有效载荷的聚合物组合制备剂组成;在某种程度上,此种组合物可包含一种或多种除聚合物组合制备剂外的材料/剂,此类其他材料/剂不会单独或一起实质性改变聚合物组合制备剂的相关免疫调节特征(例如,先天免疫调节特征)。在一些实施方案中,此种所提供的组合物可包含基本上不含免疫调节有效载荷的聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)。在一些实施方案中,此种所提供的组合物可基本上不含任何免疫调节有效载荷。在一些实施方案中,用于本公开的方法中的此种所提供的组合物可配制为本文所述的药物组合物。

[0346] 在一些实施方案中,向有需要的受试者施用的组合物包含聚合物组合制备剂和治疗剂,所述治疗剂在一些实施方案中可以是化疗剂,而在一些实施方案中可以是免疫调节剂。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用的组合物包含所提供的聚合物组合制备剂和一种或多种免疫调节剂,如国际专利公布号W0 2018/045058和W0 2019/183216中所述,其各自的内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用的组合物包含本文所述的聚合物组合制备剂和先天免疫反应的激活剂,例如,在一些实施方案中,所述先天免疫反应的激活剂可以是或包含干扰素基因刺激因子(STING)激动剂、Toll样受体(TLR)激动剂和/或如国际专利公布号W0 2018/045058中所述的先天免疫反应的激活剂,其内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用的组合物包含本文所述的聚合物组合制备剂和免疫抑制性炎症的抑制剂,例如,在一些实施方案中,所述免疫抑制性炎症的抑制剂可以是或包含COX2抑制剂或抑制一种或多种促炎途径(诸如由p38丝裂原激活蛋白激酶(MAPS)途径介导的一种或多种免疫反应)的剂,如国际专利公布号W0 2019/183216中所述,其内容出于本文所述的目的以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,用于本公开的方法中的此种所提供的组合物可配制为本文所述的药物组合物。

[0347] 在某些实施方案中,本文所提供的方法包括在去除肿瘤之后,例如在去除按重量计大于或等于50%或更高的受试者肿瘤(包括例如按重量计大于或等于55%、大于或等于60%、大于或等于65%、大于或等于70%、大于或等于75%、大于或等于80%、大于或等于85%、大于或等于90%、大于或等于95%、大于或等于96%、大于或等于97%、大于或等于98%或大于或等于99%的受试者肿瘤)之后,将所提供的组合物施用至有需要的受试者的靶部位。在某些实施方案中,本文所提供的方法包括在去除按体积计大于或等于50%或更高的受试者肿瘤(包括例如按体积计大于或等于55%、大于或等于60%、大于或等于65%、大于或等于70%、大于或等于75%、大于或等于80%、大于或等于85%、大于或等于90%、大于或等于95%、大于或等于96%、大于或等于97%、大于或等于98%或大于或等于99%的受试者肿瘤)之后,将所提供的组合物施用至有需要的受试者的靶部位。在一些实施方案中,

本文所提供的方法包括在施用所提供的组合物之前进行肿瘤切除以去除受试者的肿瘤。

[0348] 在一些实施方案中,将本文所述和/或使用的组合物在受试者的肿瘤已通过外科肿瘤切除去除后立即施用至肿瘤切除受试者的靶部位。在一些实施方案中,本文所述和/或使用的组合物在手术中施用至肿瘤切除受试者的靶部位。在一些实施方案中,本文所述和/或使用的组合物在受试者的肿瘤已通过外科肿瘤切除去除后的24小时或更短时间内(包括例如18小时内、12小时内、6小时内、3小时内、2小时内、1小时内、30分钟内或更短时间内)手术后施用至肿瘤切除受试者的靶部位。在一些实施方案中,将本文所述和/或使用的组合物在手术干预后12个月或更短时间内(包括例如手术干预后11个月内、10个月内、9个月内、8个月内、7个月内、6个月内、5个月内、4个月内、3个月内、2个月内或1个月内)的一个或多个时间点向一个或多个靶部位术后施用一次或多次。在一些实施方案中,将本文所述和/或使用的组合物在手术干预后31天内(包括例如30天内、29天内、28天内、27天内、26天内、25天内、24天内、23天内、22天内、21天内、20天内、19天内、18天内、17天内、16天内、15天内、14天内、13天内、12天内、11天内、10天内、9天内、8天内、7天内、6天内、5天内、4天内、3天内、2天内或1天内)的一个或多个时间点向一个或多个靶部位术后施用一次或多次。

[0349] 在一些实施方案中,施用的靶部位是或包括肿瘤切除部位。在一些实施方案中,此种肿瘤切除部位的特征可在于不存在明显的残留肿瘤抗原。在一些实施方案中,此种肿瘤切除部位的特征可在于阴性切除边缘(即,例如基于肿瘤切除部位周围组织的组织学评估,在切除边缘处在显微镜下观察不到癌细胞)。在一些实施方案中,此种肿瘤切除部位的特征可在于阳性切除边缘(即,例如基于肿瘤切除部位周围组织的组织学评估,在切除边缘处在显微镜下观察到癌细胞)。在一些实施方案中,此种肿瘤切除部位的特征可在于存在明显的残留肿瘤抗原。在一些实施方案中,施用的靶部位是或包括与肿瘤切除部位非常接近(例如,4英寸以内、3.5英寸以内、3英寸以内、2.5英寸以内、2英寸以内、1.5英寸以内、1英寸以内、0.5英寸以内、0.4英寸以内、0.3英寸以内、0.2英寸以内、0.1英寸以内或更小;例如,10厘米以内、9厘米以内、8厘米以内、7厘米以内、6厘米以内、5厘米以内、4厘米以内、3厘米以内、2厘米以内、1厘米以内、0.5厘米以内或更小)的部位。在一些实施方案中,施用的靶部位是或包括前哨淋巴结。在一些实施方案中,施用的靶部位是或包括引流淋巴结。

[0350] 如本领域普通技术人员将理解,可使用本领域已知的适当递送方法将根据本公开有用的组合物施用至有需要的受试者的靶部位。例如,在一些实施方案中,所提供的技术可适用于通过注射施用。在一些实施方案中,所提供的技术可适用于通过微创手术(MIS)施用,例如,机器人辅助的MIS、机器人手术和/或腹腔镜手术,所述微创手术例如通常涉及一个或多个小切口。在一些实施方案中,所提供的技术可适用于在可触及和/或皮肤切除的情形下施用。在一些实施方案中,所提供的技术可适用于作为微创操作(例如,微创手术(MIS),例如,机器人辅助的MIS、机器人手术和/或腹腔镜手术,和/或涉及一个或多个可触及和/或皮肤切除的操作)的一部分在术中施用(例如,通过注射)。在一些实施方案中,所提供的技术可适用于涉及机器人手术系统(例如,达芬奇系统)的施用(例如,通过注射),例如,在一些实施方案中适用于微创施用。例如,在一些实施方案中,可用于注射和/或在微创操作(例如微创手术(MIS),例如机器人辅助的MIS、机器人手术和/或腹腔镜手术,和/或涉及一个或多个可触及和/或皮肤切除的操作)的情形下有用的组合物是液体,并且在此种组合物中提供的聚合物组合制备剂是或包含聚合物溶液(例如,粘性聚合物溶液),其在注射

到受试者的靶部位(例如,肿瘤切除部位)后,从液体溶液状态转变为聚合物网络状态(例如,水凝胶),在一些实施方案中,此种转变是通过暴露于受试者的体温来触发的。在一些实施方案中,可压缩而不会对其结构完整性产生不利影响的预成型的聚合物网络生物材料中的聚合物组合制备剂例如可通过微创操作,例如微创手术(MIS),例如机器人辅助的MIS、机器人手术和/或腹腔镜手术和/或操作进行注射。

[0351] 在一些实施方案中,本文所提供的技术可适用于通过植入施用。例如,在一些实施方案中,根据本公开的组合物中提供的聚合物组合制备剂是预成型的聚合物网络生物材料。示例性聚合物网络生物材料是或包含水凝胶。例如,在一些实施方案中,所提供的组合物可以通过手术植入到肿瘤切除部位(例如,由肿瘤切除产生的空隙体积)来施用。在一些实施方案中,所提供的组合物可通过手术植入到肿瘤切除部位来施用并且用生物粘合剂固定。在一些实施方案中,施用可在手术中进行(即,在肿瘤切除后立即进行)。

[0352] 在一些实施方案中,实现期望的治疗效果(诸如像,抗肿瘤免疫)的聚合物组合制备剂和/或掺入其中的治疗剂的量可因受试者而异,取决于例如受试者的性别、年龄和一般状况、癌症的类型和/或严重程度、先天免疫的聚合物生物材料激动剂的功效等。

[0353] 在一些实施方案中,本公开提供的技术使得施用包含聚合物组合制备剂(例如,如本文所述的那些)本身和任选的免疫调节有效载荷(例如,掺入所提供的聚合物组合制备剂中的)组合物足以提供抗肿瘤免疫,并且因此不一定需要向有需要的受试者(例如,如本文所述)施用例如肿瘤抗原和/或过继转移免疫细胞(例如,T细胞)。因此,在一些实施方案中,本文所提供的技术不包括例如在受试者已接受如本文所述和/或使用的组合物后的1个月或更短时间内(包括例如在3周内、在2周内、在1周内、在5天内、在3天内、在1天内、在12小时内、在6小时内)向受试者施用肿瘤抗原。在某些实施方案中,本文所提供的技术不包括例如在受试者已接受如本文所述和/或使用的组合物后的1个月或更短时间内(包括例如在3周内、在2周内、在1周内、在5天内、在3天内、在1天内、在12小时内、在6小时内)向受试者过继转移免疫细胞(例如,T细胞)。

[0354] 在某些实施方案中,本公开提供的技术使得施用聚合物组合制备剂在作为与例如肿瘤抗原和/或过继转移免疫细胞(例如,T细胞、NK细胞等)的共同疗法施用时特别有效。在某些实施方案中,本文所提供的技术包括例如在受试者已接受如本文所述和/或使用的组合物后的1个月或更短时间内(包括例如在3周内、在2周内、在1周内、在5天内、在3天内、在1天内、在12小时内、在6小时内)向受试者过继转移免疫细胞(例如,T细胞、NK细胞等)。

[0355] 在一些实施方案中,本公开提供的技术使得施用聚合物组合制备剂(例如,本文所述的包含HA和/或壳聚糖作为第二聚合物的那些)本身足以引发或促进抗肿瘤免疫,并且因此不一定需要向有需要的受试者(例如,如本文所述)施用免疫调节有效载荷。因此,在一些实施方案中,本文所提供的技术不包括例如在受试者已接受如本文所述和/或使用的组合物后的1个月或更短时间内(包括例如在3周内、在2周内、在1周内、在5天内、在3天内、在1天内、在12小时内、在6小时内)向受试者施用免疫调节有效载荷。

[0356] 在一些实施方案中,本文所提供的技术可用于治疗受试者的癌症。在一些实施方案中,本文所提供的技术用于治疗可切除的肿瘤。在一些实施方案中,本文所提供的技术用于治疗实体瘤(例如但不限于母细胞瘤、癌、生殖细胞肿瘤和/或肉瘤)。在一些实施方案中,本文所提供的技术用于治疗存在于脾或淋巴系统外的组织(例如,甲状腺或胃)中的淋巴

瘤。

[0357] 在一些实施方案中,本文所提供的技术可用于治疗癌症,包括但不限于听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;肛门癌;血管肉瘤(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤);阑尾癌;良性单克隆丙种球蛋白病;胆管癌(biliary cancer)(例如,胆管癌(cholangiocarcinoma));胆管癌(bile duct cancer);膀胱癌;骨癌;乳腺癌(breast cancer)(例如,乳腺腺癌、乳腺乳头状癌、乳腺癌(mammary cancer)、乳腺髓样癌);脑癌(例如,脑膜瘤、成胶质细胞瘤、神经胶质瘤(例如,星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤);支气管癌;类癌瘤;心脏肿瘤;宫颈癌(例如,宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结直肠腺癌);结缔组织癌;上皮癌;导管原位癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如,卡波西氏肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤);食管癌(例如,食管腺癌、巴雷特氏腺癌);尤文氏肉瘤;眼癌(例如,眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤);家族性嗜酸性粒细胞增多症;胆囊癌;胃癌(gastric cancer)(例如,胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);生殖细胞癌;头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌)、咽喉癌(例如,喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌);造血系统癌症(例如,淋巴瘤、原发性肺淋巴瘤、支气管相关淋巴组织淋巴瘤、脾淋巴瘤、淋巴结边缘区淋巴瘤、小儿B细胞非霍奇金淋巴瘤);血管母细胞瘤;组织细胞增多症;下咽癌;炎性肌纤维母细胞肿瘤;免疫细胞淀粉样变性;肾癌(例如,肾母细胞瘤又名维尔姆斯瘤、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝细胞瘤);肺癌(例如,支气管癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌);平滑肌肉瘤(LMS);肥大细胞增多症(例如,系统性肥大细胞增多症);黑色素瘤;中线道癌;多发性内分泌肿瘤综合征;肌肉癌;间皮瘤;鼻咽癌;成神经细胞瘤;神经纤维瘤(例如,1型或2型神经纤维瘤病(NF)、神经鞘瘤病);神经内分泌癌(例如,胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌瘤);骨肉瘤(例如,骨癌);卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌);乳头状腺癌;胰腺癌(pancreatic cancer)(例如,胰腺癌(pancreatic adenocarcinoma)、导管内乳头状粘液性肿瘤(IPMN)、胰岛细胞瘤);甲状旁腺癌;乳头状腺癌;阴茎癌(例如,阴茎和阴囊佩吉特病);咽癌;松果体瘤;垂体瘤;胸膜肺母细胞瘤;原始神经外胚层肿瘤(PNT);浆细胞瘤;副肿瘤综合征;上皮内肿瘤;前列腺癌(prostate cancer)(例如,前列腺癌(prostate adenocarcinoma));直肠癌;横纹肌肉瘤;视网膜母细胞瘤;唾液腺癌;皮肤癌(例如,鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底细胞癌(BCC));小肠癌(例如,阑尾癌);软组织肉瘤(例如,恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、恶性周围神经鞘瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤);皮脂腺癌;胃癌(stomach cancer);小肠癌;汗腺癌;滑膜瘤;睾丸癌(例如,精原细胞瘤、睾丸胚胎癌);胸腺癌;甲状腺癌(例如,甲状腺乳头状癌(papillary carcinoma of the thyroid)、甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma)(PTC)、甲状腺髓样癌);尿道癌;子宫癌;阴道癌;和外阴癌(例如,外阴佩吉特病),或其任何组合。

[0358] 在某些实施方案中,癌症是乳腺癌。在某些实施方案中,癌症是皮肤癌。在某些实施方案中,癌症是黑色素瘤。在某些实施方案中,癌症是肺癌。在某些实施方案中,癌症是肾癌。在某些实施方案中,癌症是肝癌。在某些实施方案中,癌症是胰腺癌。在某些实施方案中,癌症是结直肠癌。在某些实施方案中,癌症是膀胱癌。在某些实施方案中,癌症是淋巴瘤。在某些实施方案中,癌症是前列腺癌。在某些实施方案中,癌症是甲状腺癌。在某些实施

方案中,癌症是脑癌。在某些实施方案中,癌症是胃癌。在某些实施方案中,癌症是食管癌。

[0359] 在一些实施方案中,本文所提供的技术可用于治疗腺癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤、阑尾癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、类癌瘤、心脏肿瘤、宫颈癌、绒毛膜癌、脊索瘤、结肠直肠癌、结缔组织癌、颅咽管瘤、导管原位癌、内皮肉瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、上皮癌、食管癌、尤文氏肉瘤、眼癌、家族性嗜酸性粒细胞增多、胆囊癌、胃癌、胃肠类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞癌、头颈癌、成血管细胞瘤、组织细胞增多症、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、炎性肌纤维母细胞瘤、上皮内瘤、免疫细胞淀粉样变性、卡波西肉瘤、肾癌、肝癌、肺癌、平滑肌肉瘤(LMS)、黑色素瘤、中线道癌、多发性内分泌腺瘤综合征、肌肉癌、间皮瘤、骨髓增生性疾病(MPD)、鼻咽癌、神经母细胞瘤、神经纤维瘤、神经内分泌癌、非霍奇金淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、副肿瘤综合征、甲状旁腺癌、乳头状腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、松果体瘤、垂体癌、胸膜肺母细胞瘤、原始神经外胚层肿瘤(PNT)、浆细胞瘤、前列腺癌、直肠癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮脂腺癌、皮肤癌、小肠癌(small bowel cancer)、小肠癌(small intestine cancer)、软组织肉瘤、胃癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌、胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌、血管癌、外阴癌或其组合。

[0360] 在一些实施方案中,本文所提供的方法可包括向肿瘤切除受试者中的靶部位(例如,如本文所述)施用所提供的组合物,并且任选地,在施用后,例如在施用后每3个月或更长时间,包括例如每6个月、每9个月、每年或更长时间,监测受试者中肿瘤切除部位或远处部位的肿瘤再生长或肿瘤长出的风险或发生率。当基于监测报告确定受试者具有肿瘤复发的风险或发生率时,在一些实施方案中,可向受试者施用第二组合物(例如,如本文所述)和/或不同的治疗方案(例如,化疗)。

[0361] 在一些实施方案中,本文所提供的技术可用于治疗罹患转移性癌症的受试者。例如,在一些实施方案中,本文所提供的方法可包括向罹患一种或多种转移的受试者中的靶部位(例如,如本文所述)施用,所述受试者已经历肿瘤切除(例如,原发性肿瘤的手术切除)并且任选地,在施用后,例如在施用后每3个月或更长时间,包括例如每6个月、每9个月、每年或更长时间,监测受试者的至少一个转移部位。基于监测报告的结果,在一些实施方案中,可向受试者施用第二组合物(例如,如本文所述)和/或不同的治疗方案(例如,化疗)。

[0362] 在某些实施方案中,本文所述的方法不包括在肿瘤切除之前施用所提供的组合物。在某些实施方案中,本文所述的方法确实包括在肿瘤切除之前施用所提供的组合物。在某些实施方案中,本文所提供的技术包括在肿瘤切除的同时将所提供的组合物施用至肿瘤切除部位。在某些实施方案中,本文所提供的技术包括在肿瘤切除后将所提供的组合物施用至肿瘤切除部位。

[0363] 还应理解,本文所述的组合物可与一种或多种另外的药剂和/或治疗方案组合施用。例如,在一些实施方案中,本文所述的组合物可作为组合疗法的一部分施用。例如,组合物可与减少和/或改变它们的代谢、抑制它们的排泄和/或改变它们在体内的分布的另外的药剂组合施用。在一些实施方案中,如本文所述的组合物与全身疗法诸如化疗、放射疗法和/或免疫调节疗法结合施用。在一些实施方案中,免疫调节疗法可包括全身和/或局部施用剂,诸如小分子、肽、蛋白质、糖、类固醇、抗体、融合蛋白、核酸剂(例如但不限于反义多核苷酸、核酶和小干扰RNA)、模拟肽等。例如,在一些实施方案中,组合疗法可包括如本文所述的组合物和免疫检查点抑制疗法(例如,经由抑制PD-1/PD-L1途径)。在一些实施方案中,组

合疗法可包括如本文所述的组合物和化疗剂。合适的化疗剂可在多种类型的抗癌剂中找到,所述抗癌剂包括但不限于烷化剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂和/或有丝分裂抑制剂。在一些实施方案中,如本文所述的组合物作为组合疗法的一部分在至少一种或多种另外的疗法之前、期间和/或之后施用。还应当理解的是,所使用的另外的疗法可对相同的病症实现期望的效果,和/或其可实现不同的效果。在某些实施方案中,另外的药剂不是过继转移细胞。在某些实施方案中,另外的药剂不是T细胞。在某些实施方案中,在施用本文所述的组合物后数天或数周施用另外的药剂。

[0364] 在一些实施方案中,包含本文所提供的聚合物制备剂可用于提供掺入其中的有效载荷的持续释放。

[0365] 在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于治疗罹患多种病的受试者,局部剂释放可能对其有利。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于再生医学。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于组织工程。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于辅助医学成像(例如,X射线、CT扫描和/或放射性同位素成像)。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于牙科(例如,牙齿修复)。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于皮肤病学应用(例如,治疗面部皱纹和/或褶皱的注射)。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于美容和/或整形手术。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于骨科应用(例如,骨愈合、骨关节炎、脊柱融合和/或椎间盘)。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于治疗失禁和其他泌尿科适应症(例如,泌尿和/或肛门)。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于治疗心力衰竭。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于治疗听力损失。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于表皮和/或内部伤口敷料。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于预防术后粘连。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于癌症免疫疗法,包括局部延长递送免疫调节分子。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于治疗自身免疫性疾病和/或风湿病(例如,通过局部和/或延长递送免疫调节分子)。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于治疗纤维化和/或瘢痕(例如,通过局部和/或延长递送抗纤维化分子以预防或治愈纤维化和/或瘢痕)。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于治疗感染(例如,通过局部和/或延长递送抗感染分子以预防和/或治疗感染,例如阿奇霉素、瑞德西韦和/或本领域已知的任何合适的抗生素和/或抗病毒药)。在某些实施方案中,本文所提供的技术可用于减轻疼痛(例如,通过局部和/或延长递送镇痛剂分子以减轻疼痛,例如酮咯酸、布比卡因和/或本领域已知的任何合适的镇痛剂)。

[0366] 在某些实施方案中,本文所提供的技术可能特别适用于延长释放用于治疗眼病的分子。在某些实施方案中,所提供的技术可能特别适用于玻璃体内注射。在某些实施方案中,所提供的技术可能特别适用于局部施用。在某些实施方案中,所提供的技术可用于治疗青光眼和/或高眼压症(例如,通过局部和/或延长释放 β (肾上腺素能)阻滞剂、前列腺素类似物、碳酸酐酶抑制剂、副交感神经类似物、 α_2 肾上腺素能激动剂、Rho激酶抑制剂和/或类二十二酸)。在某些实施方案中,所提供的技术可用于治疗年龄相关性黄斑变性(例如,通过局部和/或延长释放本领域已知的任何抗VEGF剂、VEGF抑制剂、抗VEGFR剂和/或VEGFR抑制剂)。在某些实施方案中,所提供的技术可用于治疗症状性玻璃体黄斑粘连(例如,通过局部和/或延长释放奥克纤溶酶(ocriplasmin)和/或本领域已知的任何 α -2抗纤溶酶还原剂)。在某些实施方案中,所提供的技术可用于治疗任何眼科手术后的术后炎症(例如,通过局部

和/或延长释放酮咯酸、氯替泼诺、地塞米松、皮质类固醇和/或本领域已知的任何合适的抗炎剂)。在某些实施方案中,所提供的技术可用于递送用于眼科操作的麻醉剂(例如,局部和/或延长递送利多卡因和/或本领域已知的任何适当的麻醉剂)。在某些实施方案中,所提供的技术可用于经由局部或管内施用来治疗过敏性结膜炎(例如,通过局部和/或延长递送组胺H1受体拮抗剂和/或地塞米松)。在某些实施方案中,所提供的技术可用于治疗细菌性结膜炎和/或角膜溃疡(例如,局部和/或延长递送氟喹诺酮和/或本领域已知的其他合适的抗菌剂)。在某些实施方案中,所提供的技术可用于治疗胱氨酸病(例如,局部和/或延长递送半胱胺盐酸盐和/或本领域已知的其他合适的半胱氨酸消耗剂和/或生长抑素抑制剂)。在某些实施方案中,所提供的技术可用于治疗神经营养性角膜炎(例如,局部和/或延长递送神经生长因子和/或本领域已知的其他合适的抗神经营养性角膜炎剂)。在某些实施方案中,所提供的技术可用于治疗分支或中央视网膜静脉阻塞后的黄斑水肿(例如,局部和/或延长递送地塞米松和/或本领域已知的其他合适的皮质类固醇剂)。在某些实施方案中,所提供的技术可用于治疗干眼症(例如,局部和/或延长递送环孢菌素和/或其他合适的免疫调节剂)。在某些实施方案中,所提供的技术可用于治疗HSV介导的角膜炎症(例如,局部和/或延长递送曲氟尿苷和/或本领域已知的其他合适的抗病毒剂)。

[0367] 在某些实施方案中,被治疗的受试者是哺乳动物。在某些实施方案中,受试者是人。在某些实施方案中,受试者是肿瘤切除人受试者。在某些实施方案中,受试者是不适合进行肿瘤切除手术的人受试者。在某些实施方案中,受试者是已接受新辅助(术前)疗法的人患者。在某些实施方案中,受试者是未接受新辅助疗法的人患者。在某些实施方案中,受试者是已接受新辅助(术前)化疗的人患者。在某些实施方案中,受试者是未接受新辅助(术前)化疗的人患者。在某些实施方案中,受试者是已接受新辅助放射疗法的人患者。在某些实施方案中,受试者是未接受新辅助放射疗法的人患者。在某些实施方案中,受试者是已接受新辅助化疗和放射疗法的人患者。在某些实施方案中,受试者是已接受新辅助分子靶向疗法的人患者。在某些实施方案中,受试者是未接受新辅助分子靶向疗法的人患者。在某些实施方案中,受试者是未接受新辅助化疗的人患者。在一些实施方案中,受试者正在接受、已接受或将接受免疫检查点阻断疗法。在某些实施方案中,受试者正在接受免疫检查点阻断疗法。在某些实施方案中,受试者是已接受和/或正在接受分子靶向疗法(例如,诸如描述为新辅助剂和/或辅助剂的疗法)作为唯一治疗干预的人患者(例如,手术切除对其不是一个可行的选择的受试者)。在一些实施方案中,受试者正在接受、已接受或将接受某些其他癌症治疗剂(例如,包括但不限于共刺激、溶瘤病毒、CAR T细胞、转基因TCR、TIL、疫苗、BiTE、ADC、细胞因子、先天免疫调节剂,或这些的任何组合)。在某些实施方案中,受试者是已接受新辅助免疫疗法,包括免疫检查点阻断(例如,抗CTLA-4、抗PD-1和/或抗PD-L1)的人患者。在某些实施方案中,受试者是未接受和/或将不接受新辅助免疫疗法,包括免疫检查点阻断(例如,抗CTLA-4、抗PD-1和/或抗PD-L1)的人患者。在某些实施方案中,受试者是其肿瘤对新辅助疗法没有客观反应和/或不会有客观反应(如通过实体瘤反应评价标准(RECIST)或免疫相关反应标准(irRC)所定义)(例如,疾病稳定、疾病进展)的人患者。在某些实施方案中,受试者是其靶病变对新辅助疗法有客观反应和/或正在客观反应(例如,部分反应、完全反应)的人患者。非靶病变可能表现出不完全反应、疾病稳定或疾病进展。在某些实施方案中,受试者是有资格在辅助(术后)环境中接受免疫疗法的人患者。在某些实施

方案中,受试者是驯养动物,诸如狗、猫、牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者是伴侣动物,诸如狗或猫。在某些实施方案中,受试者是家畜,诸如牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者是动物园动物。在另一个实施方案中,受试者是研究动物,诸如啮齿动物、猪、狗或非人灵长类动物。在某些实施方案中,受试者是非人转基因动物,诸如转基因小鼠或转基因猪。

[0368] VII. 药盒

[0369] 本公开还提供了可用于实施如本文所提供的技术的药盒。在一些实施方案中,药盒包括本文所述的组合物或药物组合物和容器(例如小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分配器包或其他合适的容器)。在一些实施方案中,药盒包括诸如注射器、袋等的递送技术或其组分,其可作为单次和/或多次使用物品提供。在一些实施方案中,本文所述的组合物或药物组合物的一种或多种组分在一个或多个容器中单独提供。例如,在一些实施方案中,可在单独的容器中提供聚合物组合制备剂的单独组分(例如,本文所述的那些,例如但不限于泊洛沙姆和第二聚合物诸如透明质酸和/或壳聚糖或其变体)。在一些此类实施方案中,生物材料的单独组分(例如,本文所述的那些,例如但不限于泊洛沙姆和第二聚合物诸如透明质酸和/或壳聚糖或其变体)可各自独立地作为干燥冻干粉末、干燥颗粒或液体提供。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂的单独组分(例如,本文所述的那些,例如但不限于泊洛沙姆和第二聚合物诸如透明质酸和/或壳聚糖或其变体)可作为单一混合物在容器中提供。在一些此类实施方案中,单一混合物可作为干燥冻干粉末、干燥颗粒或液体(例如,均匀液体)提供。

[0370] 在一些实施方案中,聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)可作为的预成型的聚合物网络生物材料在容器中提供。在一些实施方案中,此种预成型的聚合物网络生物材料(例如,水凝胶)可以干燥状态提供。在一些实施方案中,预成型的聚合物网络生物材料(呈粘性聚合物溶液的形式)可在容器中提供。

[0371] 在一些实施方案中,所提供的药盒可任选地包括包含用于稀释或悬浮本文所述的组合物或药物组合物的药物赋形剂的容器。在一些实施方案中,所提供的药盒可包括包含水溶液的容器。在一些实施方案中,所提供的药盒可包括包含缓冲溶液的容器。

[0372] 在一些实施方案中,所提供的药盒可包括有效载荷,诸如本文所述的治疗剂。例如,在一些实施方案中,有效载荷可在单独的容器中提供,使得它可在施用于受试者之前被添加到聚合物组合制备剂液体混合物(例如,如本文所述)中。在一些实施方案中,可将有效载荷掺入本文所述的聚合物组合制备剂中。

[0373] 在某些实施方案中,所提供的药盒可不包括免疫调节有效载荷。例如,在一些实施方案中,所提供的药盒可不包括先天免疫反应的激活剂。在一些实施方案中,所提供的药盒可不包括适应性免疫反应的激活剂。在一些实施方案中,所提供的药盒可不包括促炎反应的抑制剂。在一些实施方案中,所提供的药盒可不包括免疫调节细胞因子。

[0374] 在某些实施方案中,本文所述的药盒还包括用于实施本文所述的方法的说明书。本文所述的药盒还可包括监管机构诸如美国食品药品监督管理局(FDA)所要求的信息。在某些实施方案中,包含在本文所提供的药盒中的信息是例如用于治疗癌症的处方信息。说明书可以各种形式存在于药盒中,所述形式中的一种或多种可存在于所述药盒中。这些说明可存在的一种形式如在合适的介质或基底(例如,在其上打印信息的一张纸或多张纸)上、在药盒的包装中、在包装插页中等打印的信息。另一种方式可以是计算机可读介质,例

如软磁盘、CD、USB驱动器等,其上已经记录了说明信息。可存在的又一方式是网站地址,其可经由互联网用以存取说明信息。任何便利的方式均可存在于药盒中。

[0375] 本发明的其他特征将在以下示例性实施方案的描述过程中变得明显,这些示例性实施方案是为了说明本发明而给出而不旨在限制本发明。

[0376] 例证

[0377] 为了使本文描述的实施方案可被更充分地理解,提出以下实施例。应当理解,这些实施例仅用于说明目的,而不应被解释为以任何方式限制本公开。

[0378] 实施例1.用于制备和表征本文所述的示例性聚合物组合制备剂和参考聚合物生物材料的示例性材料和方法

[0379] 本实施例涉及如本文所述的示例性聚合物组合的制备和表征。在一些实施方案中,可观察到普遍性,其中随着一种生物材料(例如,泊洛沙姆)的浓度增加,制备合适的聚合物网络所需的至少一种另外的生物材料(例如,透明质酸和/或壳聚糖/修饰的壳聚糖)的浓度趋向于降低值。在一些实施方案中,此普遍性适用于相反的方向(例如,使用较低泊洛沙姆浓度形成的合适的聚合物网络可使用较高浓度的至少一种另外的生物材料)。

[0380] 包含泊洛沙姆和透明质酸的示例性聚合物组合制备剂如下所示:

[0381] 包含在pH 8.1的0.1M NaHCO_3 、0.9%盐水或pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的13.5% (重量/重量)泊洛沙姆407和0.65% (重量/重量)1.5MDa透明质酸的制备剂。

[0382] 包含在pH 8.1的0.1M NaHCO_3 、0.9%盐水或pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的10%-12.5% (重量/重量)泊洛沙姆407和0.65%-1% (重量/重量)1.5MDa透明质酸的制备剂。

[0383] 包含在pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的9%-10% (重量/重量)泊洛沙姆407和1%-1.2% (例如,1.1%) (重量/重量)1.5MDa透明质酸的制备剂。

[0384] 包含在pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的8%-9% (重量/重量)泊洛沙姆407和1.65%-1.75% (重量/重量)1.32MDa透明质酸的制备剂。

[0385] 包含在pH 7.4的10mM PBS或pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的10% (重量/重量)泊洛沙姆407和1%-1.5% (例如,1.3%) (重量/重量)773kDa透明质酸的制备剂。

[0386] 包含在pH 7.4的10mM PBS或pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的9%-10% (重量/重量)泊洛沙姆407和1.2%-2.5% (重量/重量)730kDa透明质酸的制备剂。

[0387] 包含在pH 8的10mM PBS或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的9%-10% (重量/重量)泊洛沙姆407和1.2%-2.5% (重量/重量)730kDa透明质酸的制备剂。

[0388] 包含在pH 7.4的10mM PBS或pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的9%-11.5% (重量/重量)泊洛沙姆407和2%-2.75% (重量/重量)730kDa透明质酸的制备剂。

[0389] 包含在pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的12.3% (重量/重量)泊洛沙姆407和1.625% (重量/重量)730kDa透明质酸的制备剂。

[0390] 包含在pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的8% (重量/重量)泊洛沙姆407和1.75%-2.25% (重量/重量)337kDa透明质酸的制备剂。

[0391] 包含在pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的10% (重量/重量)泊洛沙姆407和2%-6% (重量/重量)309kDa透明质酸的制备剂。

[0392] 包含在pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的8%-12.5% (重量/重量)泊洛沙姆

407和1%-4% (重量/重量) 119或120kDa透明质酸的制备剂。

[0393] 包含在pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的10% (重量/重量) 泊洛沙姆407和2%-6% (重量/重量) 119或120kDa透明质酸的制备剂。

[0394] 包含在pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的8%-12.5% (重量/重量) 泊洛沙姆407和1%-4% (重量/重量) 187kDa透明质酸的制备剂。

[0395] 包含在pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的10% (重量/重量) 泊洛沙姆407和2%-6% (重量/重量) 187kDa透明质酸的制备剂。

[0396] 包含在pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的8%-10% (重量/重量) 泊洛沙姆338和1%-1.5% (重量/重量) 1.32MDa透明质酸的制备剂。

[0397] 包含在pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的8%-10% (重量/重量) 泊洛沙姆338和1.4%-2% (重量/重量) 730kDa透明质酸的制备剂。

[0398] 包含在pH 7.4或pH 8的25mM磷酸盐缓冲液中的8%-10% (重量/重量) 泊洛沙姆338和1.75%-2.5% (重量/重量) 119kDa透明质酸的制备剂。

[0399] 包含泊洛沙姆和壳聚糖或修饰的壳聚糖的示例性聚合物组合制备剂如下所示：

[0400] 包含在pH 8.1的10mM PBS、33mM NaHCO_3 、0.45% 盐水或pH7.4的25mM磷酸盐缓冲液中的13.5% (重量/重量) 泊洛沙姆407和0.65%-1.3% (重量/重量) 羧甲基壳聚糖的制备剂。

[0401] 包含在pH 8.1的10mM PBS、33mM NaHCO_3 、0.45% 盐水或pH7.4的25mM磷酸盐缓冲液中的8%-12.5% (重量/重量) 泊洛沙姆407和2.5%-5% (重量/重量) 羧甲基壳聚糖的制备剂。

[0402] 包含泊洛沙姆、透明质酸和壳聚糖或修饰的壳聚糖的示例性聚合物组合制备剂如下所示：

[0403] 包含在pH7.4的25mM磷酸盐缓冲液中的8%-12.5% (重量/重量) 泊洛沙姆407、2%-6% (重量/重量) 119kDa透明质酸和0.2%-5% (重量/重量) 羧甲基壳聚糖的制备剂。

[0404] 包含在pH7.4的25mM磷酸盐缓冲液中的8%-12.5% (重量/重量) 泊洛沙姆407、2%-6% (重量/重量) 187kDa透明质酸和0.2%-5% (重量/重量) 羧甲基壳聚糖的制备剂。

[0405] 包含在pH7.4的25mM磷酸盐缓冲液中的8%-12.5% (重量/重量) 泊洛沙姆407、1%-3% (重量/重量) 773kDa透明质酸和0.1%-1% (重量/重量) 羧甲基壳聚糖的制备剂。

[0406] 包含在pH7.4的25mM磷酸盐缓冲液中的8%-12.5% (重量/重量) 泊洛沙姆407、1.0%-3% (重量/重量) 730kDa透明质酸和0.1%-1% (重量/重量) 羧甲基壳聚糖的制备剂。

[0407] 包含在pH7.4的25mM磷酸盐缓冲液中的6%-10% (重量/重量) 泊洛沙姆407、1.25%-5% (重量/重量) 309kDa透明质酸和0.2%-1.5% (重量/重量) 羧甲基壳聚糖的制备剂。

[0408] 包含在pH7.4的25mM磷酸盐缓冲液中的6%-10% (重量/重量) 泊洛沙姆407、1.25%-5% (重量/重量) 119kDa透明质酸和0.5%-2.5% (重量/重量) 羧甲基壳聚糖的制备剂。

[0409] 包含在pH7.4的25mM磷酸盐缓冲液中的8%-12.5% (重量/重量) 泊洛沙姆407、1.25%-5% (重量/重量) 119kDa透明质酸和0.2%-2% (重量/重量) 羧甲基壳聚糖的制备剂。

[0410] 示例性聚合物组合制备剂的流变分析:

[0411] 使用TA instruments Discovery HR2流变仪使用20mm平行板、1,500 μ m间隙和0.1Hz至10Hz扫频、37 $^{\circ}$ C下0.4%应变、浸泡时间120s和运行时间60s对由聚合物组合制备剂形成的水凝胶进行流变分析。测量了最大储能模量(Pa)和最小相角 δ° 。

[0412] 细胞系和细胞培养:

[0413] 将4T1-Luc2乳腺癌细胞在含有10%胎牛血清(FBS)和1%青霉素/链霉素的RPMI-1640培养基中培养。所有细胞均在37 $^{\circ}$ C、含5% CO₂的加湿培养箱中培养。

[0414] 小鼠肿瘤模型:

[0415] 使用6-8周龄雌性BALB/c小鼠(Jackson Laboratories, #000651)进行所有动物实验。对于动物存活研究,将10⁵个4T1-Luc2细胞原位接种到小鼠的第四个乳腺脂肪垫中。将小鼠大小匹配并随机分配到治疗组,并在肿瘤接种后第10天或第12天进行手术。用卡尺测量肿瘤大小。对于原发性肿瘤切除,用2%异氟醚麻醉小鼠,切除肿瘤,并在手术时将水凝胶放置在手术部位。

[0416] 用于水凝胶制备的示例性方法:

[0417] (i)化学交联的透明质酸(HA)水凝胶:

[0418] 使用HyStem水凝胶试剂盒(ESI Bio, GS1004)制备HyStem HA水凝胶。首先,将120 μ L的Glycosil添加到聚四氟乙烯模具(9mm直径)中。接下来,任选地添加10 μ L的免疫调节有效载荷并搅拌以产生均匀混合物。最后,添加30 μ L的Extralink,并且使水凝胶交联一小时。

[0419] (ii)泊洛沙姆-HA水凝胶:

[0420] 通过将适量的泊洛沙姆(例如,固体颗粒制备剂或液体制备剂)和HA的固体颗粒(例如,粉末)制备剂在4mL小瓶中组合(任选地连同5 μ L的免疫调节有效载荷(例如,R848(Sigma#SML0196)在DMSO中制备成40mg/mL))以制备溶液混合物,并以300rpm混合溶液混合物15min,然后以100rpm混合溶液混合物过夜来制备泊洛沙姆-HA水凝胶。为了诱导凝胶形成,将溶液混合物置于37 $^{\circ}$ C的水浴中。在37 $^{\circ}$ C下10-15分钟后,观察样品的凝胶形成或相分离(无凝胶形成)。然后对所得凝胶进行流变分析,例如,如本文所述。

[0421] 在一些实施方案中,然后将混合过夜后的溶液混合物在冰中冷却至少10min,然后转移200 μ L至1mL注射器(BD-309602)中用于体内施用实验。

[0422] (iii)泊洛沙姆-CMCH水凝胶:

[0423] 通过在20mL小瓶中的适当缓冲液中称取适量的泊洛沙姆和CMCH以制备溶液混合物并以300rpm混合溶液混合物15min,然后以100rpm混合溶液混合物过夜来制备泊洛沙姆-CMCH水凝胶。为了诱导凝胶形成,将溶液混合物置于37 $^{\circ}$ C的水浴中。在37 $^{\circ}$ C下10-15分钟后,观察样品的凝胶形成或相分离(无凝胶形成)。然后对所得凝胶进行流变分析,例如,如本文所述。

[0424] 在一些实施方案中,然后将混合过夜后的溶液混合物在冰中冷却至少10min,然后转移200 μ L至1mL注射器(BD-309602)中用于体内施用实验。

[0425] 体外释放研究:

[0426] 在一些实施方案中,为了确定每种有效载荷从测试聚合物组合制备剂水凝胶的释放动力学,将0.15mL HyStem水凝胶或聚合物组合制备剂(例如,如本文所述)加载有效载荷(例如,亲脂剂或亲水剂)并铺板到96孔板中。将制剂在37 $^{\circ}$ C下加热30分钟。然后,将

0.15mL预热的37℃释放缓冲液(例如,用于Hystem的水或用于聚合物组合制备剂的pH 7.4磷酸盐缓冲盐水(PBS))添加到每个孔中。在指定的时间点,从每个孔中取出0.1mL样品,测量吸光度,并使用校准曲线确定浓度。

[0427] 实施例2. 示例性聚合物组合制备剂的凝胶化特性

[0428] 本实施例2描述了包含泊洛沙姆407和第二聚合物组分的某些测试聚合物组合制备剂的凝胶化特性,所述第二聚合物组分可以是或包含碳水化合物聚合物(例如,透明质酸和/或壳聚糖或其变体)。

[0429] 在许多实施方案中,如本文所述和/或使用的聚合物组合制备剂是温度响应性的,使得其响应于温度变化从前体状态(例如,聚合物溶液或胶体)转变为聚合物网络状态。在一些实施方案中,聚合物网络状态是比前体状态更粘稠的液体或胶体。在一些实施方案中,聚合物网络状态是水凝胶。

[0430] 在一些实施方案中,如本文所述和/或使用的温度响应性聚合物组合制备剂在不存在任何化学交联剂的情况下在凝胶化温度(例如,等于或高于聚合物组合制备剂的临界凝胶化温度的温度)下从前体状态转变为聚合物网络状态。在一些实施方案中,凝胶化温度可为35℃-39℃的温度(例如,37℃的温度)。在一些实施方案中,如本文所述和/或使用的温度响应性聚合物组合制备剂在不存在任何化学交联剂的情况下在受试者(例如,人受试者)的体温下从前体状态转变为聚合物网络状态。在一些实施方案中,如本文所述和/或使用的温度响应性聚合物组合制备剂表现出大约28℃-35℃或大约20℃-28℃的溶胶-凝胶转变温度。

[0431] 在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分在合适的缓冲液中制备。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分在水性缓冲液体系中制备。合适的在适当的pH下的水性缓冲液体系的实例包括例如,但不限于在适当的pH下的磷酸盐缓冲液和/或碳酸氢盐缓冲液。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分在磷酸盐缓冲盐水(PBS)、磷酸钠盐水(SPS)、磷酸二氢钾缓冲液、磷酸氢二钾缓冲液、碳酸氢钠缓冲液、柠檬酸钠缓冲液、乙酸钠缓冲液、TRIS缓冲液和/或HEPES缓冲液(各自在适当的pH下)中制备。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分在浓度范围为1mM至500mM、或5mM至250mM、或10mM至150mM的水性缓冲液体系中制备。在某些实施方案中,以10mM-50mM的浓度制备合适的水性缓冲液(例如,磷酸盐缓冲液)。在某些实施方案中,以100-200mM的浓度制备合适的水性缓冲液(例如,碳酸氢盐缓冲液)。

[0432] 在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分在具有大约中性pH的合适缓冲液(例如,本文所述的缓冲液)中制备。例如,在某些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分可在具有pH6-9的合适缓冲液中制备。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分可在具有pH 7-8的合适缓冲液中制备。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分可在具有pH 7.2-7.6的合适缓冲液中制备。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分可在具有pH 7.4的合适缓冲液中制备。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分可在具有pH 8.0的合适缓冲液中制备。

[0433] 为了评估各种聚合物组合制备剂的凝胶化特性,将包含浓度为12% (重量/重量)或更低的泊洛沙姆和不是泊洛沙姆的第二聚合物组分的聚合物制备剂暴露于诱导凝胶化过程的目标温度(例如,受试者的体温,诸如37℃的温度)一段时间(例如,约15-20分钟),然

后观察聚合物制备剂的物理状态(例如,溶液对凝胶)。进行定性观察以确定初始凝胶形成特征。当样品变得半透明或不透明并且在斜置或倒置时不流动时,聚合物组合制备剂被认为已形成“良好凝胶”。使样品保持容器/小瓶的形状,直到温度降至CGT以下。当与“良好凝胶”相比时,相对“弱凝胶”被定性地确定为在斜置或倒置时具有更多流动,而当与低于相应CGT的溶液相比时具有更少流动。对于暴露于目标凝胶化温度后形成水凝胶的聚合物制备剂,进行流变学分析,例如,以确定所得水凝胶的储能模量和/或相角。

[0434] 如图1A至图3所示,评估了包含在磷酸盐缓冲液或碳酸氢盐缓冲液(例如,pH 7-8)中的9%-13.5%(重量/重量)的泊洛沙姆407(P407)和0%-2%(重量/重量)的碳水化合物聚合物(例如,透明质酸或壳聚糖或修饰的壳聚糖)的各种聚合物组合制备剂的凝胶化特性。

[0435] 在一些实施方案中,包含在某些聚合物组合制备剂中的碳水化合物聚合物是或包含例如,平均分子量为500kDa-1.5MDa的透明质酸。在一些实施方案中,包含在某些聚合物组合制备剂中的碳水化合物聚合物是或包含平均分子量为750kDa的透明质酸。在一些实施方案中,包含在某些聚合物组合制备剂中的碳水化合物聚合物是或包含平均分子量为1.5MDa的透明质酸。图1A示出了包含在pH 7.4的10mM PBS中的浓度为9.5%-13.5%(重量/重量)的P407和浓度为0.65%-1.1%(重量/重量)的1.5MDa透明质酸的某些聚合物组合制备剂的凝胶形成。图1B示出了包含在pH 8的0.1M碳酸氢盐缓冲液中的浓度为11%-13.5%(重量/重量)的P407和浓度为0.5%-1%(重量/重量)的1.5MDa透明质酸的某些聚合物组合制备剂的凝胶形成。图2A示出了包含在pH 7.4的10mM PBS中的浓度为10%-13.5%(重量/重量)的P407和浓度为0.65%-2%(重量/重量)的750kDa透明质酸的某些聚合物组合制备剂的凝胶形成。图2B示出了包含在pH 8的0.1M碳酸氢盐缓冲液中的浓度为11%-13.5%(重量/重量)的P407和浓度为0.65%-2%(重量/重量)的730kDa透明质酸的某些聚合物组合制备剂的凝胶形成。

[0436] 在一些实施方案中,包含在某些聚合物组合制备剂中的碳水化合物聚合物是或包含修饰的壳聚糖(例如,羧甲基壳聚糖;CMCH)。图3示出了包含在pH7.4的10mM PBS中的浓度为11%-13.5%(重量/重量)的P407和浓度为1%-1.8%(重量/重量)的CMCH的某些聚合物组合制备剂的凝胶形成。

[0437] 在一些实施方案中,包含在某些聚合物组合制备剂中的碳水化合物聚合物是或包含例如平均分子量为100-900kDa的透明质酸。在一些实施方案中,包含在某些聚合物组合制备剂中的碳水化合物聚合物是或包含平均分子量为约119kDa、187kDa、309kDa、730kDa、773kDa、886kDa或其任何组合的透明质酸。在一些实施方案中,如本文所述的此类聚合物组合制备剂可任选地包含修饰的壳聚糖。

[0438] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合(例如,在37℃下为凝胶)包含10%(重量/重量)泊洛沙姆407和1%-2.5%(重量/重量)透明质酸(分子量为大约700-800kDa)以及任选的0.1%-1%(重量/重量)修饰的壳聚糖。

[0439] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合(例如,在37℃下为凝胶)包含10%(重量/重量)泊洛沙姆407和3%-4%(重量/重量)透明质酸(分子量为大约100-200kDa)以及任选的0.1%-1%(重量/重量)修饰的壳聚糖。

[0440] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合(例如,在37℃下为凝胶)包

含10% (重量/重量) 泊洛沙姆407和3%-7% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约100-200kDa) 以及任选的0.1%-1% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0441] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包含9% (重量/重量) 泊洛沙姆407和3%-7% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约100-200kDa) 以及任选的0.1%-1% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0442] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包含10% (重量/重量) 泊洛沙姆407和2% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约309kDa) 以及任选的0.1%-1% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0443] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包含10% (重量/重量) 泊洛沙姆407和3%-4% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约100-200kDa) 以及任选的0.1%-2.5% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0444] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包含10% (重量/重量) 泊洛沙姆407和3%-7% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约100-200kDa) 以及任选的0.1%-2.5% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0445] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包含9% (重量/重量) 泊洛沙姆407和3%-7% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约100-200kDa) 以及任选的0.1%-2.5% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0446] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包含8% (重量/重量) 泊洛沙姆407和2.5%-5% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约100-200kDa) 以及任选的0.1%-1% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0447] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包含8% (重量/重量) 泊洛沙姆407和1.5%-2.5% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约309kDa) 以及1%-1.5% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0448] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包含8% (重量/重量) 泊洛沙姆407和1.5% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约773kDa) 以及0.5%-1.0% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0449] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包含11%-12% (重量/重量) 泊洛沙姆407和3%-5% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约100-200kDa) 以及任选的0.1%-1% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0450] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包含9%-11% (重量/重量) 泊洛沙姆407和1.5%-3% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约700-800kDa) 以及任选的0.1%-1% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0451] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包含9%-11% (重量/重量) 泊洛沙姆407和5%-7% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约100-200kDa) 以及任选的0.1%-1% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0452] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包含6%-8% (重量/重量) 泊洛沙姆407和2%-3% (重量/重量) 透明质酸 (分子量为大约700-800kDa) 以及任选的0.1%-1% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0453] 在一些实施方案中,本文所述的生物材料聚合物组合 (例如,在37℃下为凝胶) 包

含9%-11% (重量/重量) 泊洛沙姆407和1%-2% (重量/重量) 透明质酸(分子量为大约700-800kDa) 以及任选的0.1%-1% (重量/重量) 修饰的壳聚糖。

[0454] 在一些实施方案中,包含在某些聚合物组合制备剂中的生物材料聚合物是或包含如表1、表2、表3和表4中所示的组合。

[0455] 表1:某些生物材料组合的凝胶化特性

[0456]	MW HA kDa	重量% HA	重量% P407	重量% CMCH	在 37°C下为凝胶
	-	-	8	0.4-2.5	否
	-	-	9	0.4-2.5	否
	119	2.5-5	8	-	是
	119	3	8	0.4-0.5	否
	119	4-5	8	0.4-0.5	是
	119	3-7	9	-	是
	119	3	9	0.4-0.5	否
	119	3-4	10	-	是
	119	3-4	10	0.5-2.5	是
	119	3-6	11	-	是
	119	3-4	11.5	-	是
	187	3-4	8	-	是
	187	3-4.1	10	-	是
	309	1.5-2.5	8	-	是
	309	1.5-2.5	8	1-1.5	是
	309	2-3	10	-	是
	730	2.7	6	-	是
	730	2.5	7	-	是
	730	2.3	8	-	是

[0457]	MW HA kDa	重量% HA	重量% P407	重量% CMCH	在 37°C下为凝胶
	730	2.2-2.5	9	-	是
	730	1.2-3	10	-	是
	730	1.8-2	11	-	是
	773	2.7	6	-	是
	773	2.5	7	-	是
	773	1.5-2.3	8	-	是
	773	1.2-2	10	-	是
	773	1.3	10	0.5	是
	886	1.8	9	-	是
	886	1.5	11	-	是

[0458] 测试包含如表2、表3和表4中所述的聚合物组合的制剂的凝胶化特征,并且发现所述制剂在37°C下形成凝胶。在一些实施方案中,当本文所述的聚合物组合制备剂从透明溶液变为不透明组合物时、当观察到组合物不流动时,和/或当聚合物组合制备剂中存在的磁力搅拌棒在磁场存在下不移动时,聚合物组合制备剂被认为形成凝胶。

[0459] 表2-包含低MW HA的组合物,证明在37°C下形成凝胶

[0460]

重量% P407	重量% HA	Mw HA kDa	重量% CMCH	重量% P407	重量% HA	Mw HA kDa	重量% CMCH
10	5	73	-	10	3	187	0.2
10	7.5	73	-	10	3	187	0.3
6	9	119	-	10	3	187	2.5
8	2.5	119	-	10	4	187	0.2
8	3	119	-	10	4	187	0.3
8	3.7	119	-	6	2.8	309	-
9	6	119	-	8	2.25	309	-
9	6.5	119	-	8	2.6	309	-
9	7	119	-	8	2.7	309	-
10	1.95	119	-	8	2.8	309	-
10	2	119	-	9	2.5	309	-
10	3	119	-	9	2.6	309	-
10	4	119	-	9	2.7	309	-
10	4.1	119	-	9	2.8	309	-
11	1.75	119	-	10	1.5	309	-
11	5	119	-	10	2	309	-
11	5.5	119	-	10	2.05	309	-
11	6	119	-	10	2.2	309	-
11.5	3	119	-	10	2.3	309	-
11.5	4	119	-	10	2.4	309	-

[0461]

重量% P407	重量% HA	Mw HA kDa	重量% CMCH	重量% P407	重量% HA	Mw HA kDa	重量% CMCH
12	1.15	119	-	10	2.5	309	-
8	2.5	119	1.5	10	2.56	309	-
8	4	119	0.3	10	2.6	309	-
8	4	119	0.4	10	2.7	309	-
8	5	119	0.3	10	2.8	309	-
8	5	119	0.4	10	3	309	-
10	3	119	0.15	10.4	2.4	309	-
10	3	119	0.2	11	1	309	-
10	3	119	0.3	11	2.4	309	-
10	3	119	0.4	11	2.5	309	-
10	3	119	0.5	11	2.6	309	-
10	3	119	1	11	2.8	309	-
10	3	119	1.5	11	3.3	309	-
10	3	119	2	11	3.5	309	-
10	3	119	2.5	11.05	2.4	309	-
10	4	119	0.3	11.2	2.2	309	-
10	4	119	0.4	11.25	2.2	309	-
10	4	119	0.5	11.25	2.3	309	-
10	4	119	1	11.25	2.4	309	-
10	4	119	1.5	11.25	2.5	309	-
10	4	119	5	11.5	2	309	-
9	6.5	119/187	-	12	0.7	309	-
11	5.5	119/187	-	8	2	337	-
11.25	2.8	144	-	8	2.5	337	-
11.5	2.4	144	-	10	1.75	337	-
11.5	2.5	114	-	11	2.4	309	-
11.5	2.6	144	-	11	2.5	309	-
11.5	2.7	144	-	11	2.6	309	-
11.5	2.8	144	-	11	2.8	309	-
8	3	187	-	11	3.3	309	-
8	4	187	-	11	3.5	309	-
9	5.5	187	-	11.05	2.4	309	-
10	3	187	-	11.2	2.2	309	-
10	3.08	187	-	11.25	2.2	309	-
10	4	187	-	11.25	2.3	309	-
10	4.1	187	-	11.25	2.4	309	-
11	4.5	187	-	11.25	2.5	309	-
11.25	2.8	187	-	11.5	2	309	-
11.25	3	187	-	12	0.7	309	-

[0462] 表3-包含高MW HA的组合物-证明在37℃下形成凝胶

[0463]

重量% P407	重量% HA	Mw HA kDa	重量% P407	重量% HA	Mw HA kDa
-------------	--------	-----------	----------	--------	-----------

[0464]

重量% P407	重量% HA	Mw HA kDa	重量% P407	重量% HA	Mw HA kDa
8	1.6	730	11	1.2	766
8	2	730	11	1.5	766
8	2.25	730	11	1.6	766
8.5	1.6	730	11	1.7	766
9	1.6	730	11	1.8	766
9	2.2	730	11.25	1.8	766
9.5	1.6	730	12	0.7	766
10	1.2	730	6	2.4	773
10	1.3	730	6	2.7	773
10	1.4	730	7	2.5	773
10	1.5	730	8	2.3	773
10	1.6	730	9	2.2	773
10	1.8	730	10	1.2	773
10	2	730	10	1.3	773
10	2.25	730	10	1.4	773
10	2.5	730	10	2	773
11.5	1.6	730	10	2.4	773
12.3	1.625	730	11	1.8	773
12.5	1.26	730	9	1.8	866
12.5	1.6	730	11	1.5	866
6	2.7	731	6	1.85	1320
7	2.5	731	8	1.5	1320
8	2.3	731	10	1.25	1320
9	2.2	731	11	0.9	1320
9	2.5	731	12	0.7	1320
10	2	731	8	1.1	1500
10	2.25	731	8	1.5	1500
11	1.8	731	9.9	1.0	1500
11	2	731	9.9	1.5	1500
6	1.95	766	9.9	1.1	1500
8	1.65	766	10	1.0	1500
9	2.2	766	10	1.1	1500
10	1.3	766	10	1.25	1500
10	2	766	10	1.5	1500

[0465] 表4-包含泊洛沙姆338的组合物-证明在37℃下形成凝胶

[0466]

重量% P338	重量% HA	Mw HA kDa
8	3	119
8	2	337
8	1.6	730
8	1.5	1500
10	2.5	119

[0467]	重量% P338	重量% HA	Mw HA kDa
	10	1.75	337
	10	1.4	730
	10	1.1	1500

[0468] 实施例3. 示例性聚合物组合制备剂的流变特性

[0469] 本实施例3描述了与参考化学交联的聚合物生物材料的流变特性相比, 如以上实施例1和/或实施例2中所述的某些测试聚合物组合制备剂的流变特性。具体而言, 实施例3描述了与化学交联的透明质酸生物材料相比, 如以上实施例1和/或实施例2中所述的某些测试聚合物组合制备剂的储能模量。如技术人员将理解的, 用于测量生物材料的储能模量的方法是本领域已知的。例如, 在一些实施方案中, 测试和对照生物材料的储能模量使用具有平行板的流变仪 (例如, 使用20mm平行板, 1,500 μ m间隙的TA instruments Discovery HR2流变仪) 以0.1Hz至10Hz的扫频、37 $^{\circ}$ C下0.4%应变、浸泡时间120s和运行时间60s来测量。某些测试生物材料的储能模量结果示于下表5中:

[0470] 表5: 某些生物材料组合的某些储能模量

[0471]	聚合物生物材料	储能模量 (G' , Pa)
	18%P407	15,750
	13.5%P407+0.65%HA (10mM PBS)	8,200
	13.5%P407+0.65%HA (0.1M碳酸氢盐)	7,800
	13.5%P407+1.3%CMCH (10mM PBS)	900
	10%P407+ 1%HA (10mM PBS)	200
	HyStem 12.5%Extralink	1,000

[0472] 在一些实施方案中, 在37 $^{\circ}$ C下, 由示例性聚合物组合制备剂 (例如, 本文所述的那些) 形成的水凝胶的储能模量与对照18% (重量/重量) P407水凝胶的储能模量没有显著差异。在一些实施方案中, 由示例性聚合物组合制备剂 (例如, 本文所述的那些) 形成的水凝胶的储能模量是对照18% (重量/重量) P407水凝胶的约一半。在一些实施方案中, 在37 $^{\circ}$ C下, 由示例性聚合物组合制备剂 (例如, 本文所述的那些) 形成的水凝胶的储能模量小于对照18% (重量/重量) P407水凝胶的储能模量的约1/10。在一些实施方案中, 在37 $^{\circ}$ C下, 由示例性聚合物组合制备剂 (例如, 本文所述的那些) 形成的水凝胶的储能模量约小于对照18% (重量/重量) P407水凝胶的储能模量的1/100。在特定实施方案中, 由示例性聚合物组合制备剂 (例如, 本文所述的那些) 形成的水凝胶的储能模量为约8-10kPa、约7-9kPa、约6-8kPa、约5-7kPa、约4-6kPa、约3-5kPa、约2-4kPa、约1-3kPa、约500Pa-2kPa、约1kPa, 或小于1kPa。

[0473] 如图4A至图4B所示, 由具有浓度为13.5%或更低的P407与透明质酸或羧甲基壳聚糖的聚合物组合制备剂形成的水凝胶具有比由浓度为18% (重量/重量) 的P407形成的水凝胶低例如至少30%或更多的储能模量。图4A至图4B示出了由具有10% P407和1% HA (1.5MDa) 或13.5% P407和1.3%羧甲基壳聚糖的聚合物组合制备剂形成的水凝胶具有比含有12.5% Extralink硫醇交联剂 (“HyStem”) 的化学交联的透明质酸水凝胶低例如至少10%或更多的储能模量。

[0474] 还评估了某些聚合物组合制备剂 (例如, 本文所述的那些) 的储存稳定性。例如, 为了评估聚合物生物材料的储存稳定性, 在一段时间内测量了它们的储能模量。

[0475] 如图5A至图5D所示,由某些聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)形成的水凝胶的储存稳定性与参考生物材料(例如,由18%(重量/重量)P407形成的水凝胶)相当,正如在约1个月的时间内它们的储能模量没有显著变化所证明的那样。在一些实施方案中,由示例性聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)形成的水凝胶的储能模量随时间基本稳定。在一些实施方案中,由示例性聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)形成的水凝胶的储能模量稳定一周、两周、三周、四周或超过四周。

[0476] 实施例4.用于掺入和释放活性剂的示例性聚合物组合制备剂的表征

[0477] 在一些实施方案中,示例性聚合物组合制备剂可用于在一段时间内提供一种或多种掺入其中的有效载荷的释放。本实施例4描述了包含泊洛沙姆407和第二聚合物组分的某些测试聚合物组合制备剂关于在一段时间内的掺入其中的有效载荷的释放的表征,所述第二聚合物组分可以是或包含碳水化合物聚合物(例如,透明质酸和/或壳聚糖或其变体)。在一些实施方案中,掺入的有效载荷可以是或包含亲水剂。在一些此类实施方案中,至少20%(包括例如至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或更多)的亲水剂掺入剂可在6小时、12小时、18小时、24小时、48小时、72小时或更长时间内释放。在一些实施方案中,掺入的有效载荷可以是或包含亲脂剂。在一些此类实施方案中,至少5%(包括例如至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%或更多)的亲脂剂掺入剂可在6小时、12小时、18小时、24小时、48小时、72小时或更长时间内释放。

[0478] 在一些实施方案中,由含有掺入的有效载荷的示例性聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)形成的水凝胶表现出与对照18%(w/w)P407水凝胶的有效载荷释放速率没有显著差异的有效载荷释放速率。在一些实施方案中,由含有掺入的有效载荷的示例性聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)形成的水凝胶表现出比对照18%(重量/重量)P407水凝胶慢(例如,慢至少10%或更多)的有效载荷释放速率。在一些实施方案中,由含有掺入的有效载荷的示例性聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)形成的水凝胶表现出比对照18%(重量/重量)P407水凝胶快(例如,快至少10%或更多)的有效载荷释放速率。在一些实施方案中,由含有掺入的有效载荷的示例性聚合物组合制备剂(例如,本文所述的那些)形成的水凝胶表现出比化学交联的透明质酸水凝胶(含有Extralink硫醇交联剂)快(例如,快至少30%或更多)的有效载荷释放速率。

[0479] 如实施例1中所述,评估了掺入的有效载荷从测试聚合物组合制备剂水凝胶中的释放动力学。图6A至图6B示出了示例性亲脂剂在37℃的温度下从水凝胶状态的示例性温度响应性聚合物组合制备剂的体外释放,而图7A至图7B示出了示例性亲水剂在37℃的温度下从水凝胶状态的示例性温度响应性聚合物组合制备剂的体外释放。这些图表明化学交联的透明质酸水凝胶(含有Extralink硫醇交联剂)通常比由包含浓度低于18%的泊洛沙姆和碳水化合物聚合物的某些聚合物组合制备剂形成的水凝胶更慢地释放亲水剂,甚至在一些实施方案中,其中由某些聚合物组合制备剂(例如,包含10%重量/重量P407和1%重量/重量1.5MDa透明质酸)形成的此类水凝胶可具有比化学交联的透明质酸水凝胶更低的储能模量。不希望受理论的约束,此类水凝胶(例如,本文所述的那些)的释放速率可通过除储能模量外的其他特性来调节。

[0480] 实施例5.用于治疗肿瘤切除受试者的示例性聚合物组合制备剂的体内评估

[0481] 本实施例5证明了包含泊洛沙姆407和第二聚合物组分的某些聚合物组合制备剂

的体内功效,所述第二聚合物组分可以是或包含在肿瘤切除受试者中(例如,在肿瘤切除部位处)施用的碳水化合物聚合物(例如,透明质酸和/或壳聚糖或其变体)。在一些实施方案中,此类聚合物组合制备剂可在不存在免疫调节有效载荷的情况下单独施用。在一些实施方案中,此类聚合物组合制备剂可掺有免疫调节有效载荷(例如,TLR7/8激动剂)。

[0482] 在一些实施方案中,当所提供的包含聚合物组合制备剂和免疫调节有效载荷的组合物在肿瘤切除部位处施用后与未施用此种组合物或在未掺入免疫调节有效载荷的情况下施用此种组合物时观察到的相比,肿瘤切除后(例如,当测试受试者是小鼠受试者时肿瘤切除后至少1个月,或者当测试受试者是人受试者时肿瘤切除后至少3个月)肿瘤复发和/或转移的发生率降低例如至少10%或更多(包括例如,至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多)时,此种组合物被认为和/或确定可用于治疗癌症(包括例如预防或降低肿瘤复发或转移的可能性)。

[0483] 在一些实施方案中,用100,000个乳腺癌细胞(例如4T1-Luc2细胞)原位接种雌性BALB/cJ小鼠。十天后,手术切除肿瘤,并且将(i)本文所述的组合物(例如,包含聚合物组合制备剂和免疫调节有效载荷,诸如像TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特)、NSAID(例如,酮咯酸)、促消退介质(例如,消退素D2)、腺苷受体拮抗剂(例如,AB928)、伯顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂(例如,泽布替尼)、CXCR4信号传导途径抑制剂(例如,普乐沙福),或(ii)对照组合物(例如,包含不含免疫调节有效载荷的聚合物组合制备剂)置于肿瘤切除部位处。

[0484] 如图8A至图8E所示,在肿瘤切除部位处接受具有8%-13.5%(重量/重量)或6%-11%(重量/重量)泊洛沙姆(例如,10%泊洛沙姆,例如泊洛沙姆P407)和0.6%-1.5%(重量/重量)HA(例如,1% HA 1.5MDa),掺有TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特,R848)的交联水凝胶组合的肿瘤切除小鼠组与接受不含TLR7/8激动剂的交联水凝胶组合的对照组相比存活了更长时间,例如,至少50%或更多的时间。另外,接受此种掺有TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特,R848)的交联水凝胶组合的肿瘤切除小鼠组比接受不含TLR7/8激动剂的交联水凝胶组合的对照组表现出高得多的存活率。此外,具有8%-13.5%(重量/重量)泊洛沙姆(例如,10%泊洛沙姆,例如泊洛沙姆P407)和0.6%-1.5%(重量/重量)HA(例如,1% HA 1.5MDa),掺有TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特,R848)的此种交联水凝胶组合的功效与掺有TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特,R848)的化学交联的透明质酸水凝胶(“HyStem”)观察到的功效相当或比其更好。

[0485] 如图10A至图10D所示,在肿瘤切除部位处接受具有8%-12.5%(重量/重量)或6%-11%(重量/重量)泊洛沙姆(例如,8%、10%或12.5%泊洛沙姆,例如泊洛沙姆P407)和1.2%-2.75%(重量/重量)HA(例如,1.625%或2.25% HA 730KDa),掺有TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特,R848)的免疫调节聚合物组合的肿瘤切除小鼠组与接受不含TLR7/8激动剂的免疫调节聚合物组合的对照组相比存活了更长时间。另外,接受此种掺有TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特,R848)的免疫调节聚合物组合的肿瘤切除小鼠组比接受不含TLR7/8激动剂的免疫调节聚合物组合的对照组表现出更高的存活率。

[0486] 如图11所示,在肿瘤切除部位处接受具有8%-12.5%(重量/重量)或6%-11%(重量/重量)泊洛沙姆(例如,10%泊洛沙姆,例如P407)和1%-5%(重量/重量)HA(例如,4% HA 119KDa),掺有TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特,R848)的免疫调节聚合物组合的肿瘤切除小鼠组与接受不含TLR7/8激动剂的免疫调节聚合物组合的对照组相比存活了更长时间。另

外,接受此种掺有TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特,R848)的免疫调节聚合物组合的肿瘤切除小鼠组比接受不含TLR7/8激动剂的免疫调节聚合物组合的对照组表现出更高的存活率。

[0487] 如图12所示,在肿瘤切除部位处接受具有8%-12.5%(重量/重量)或6%-11%(重量/重量)泊洛沙姆(例如,10%泊洛沙姆,例如P407)和1%-5%(重量/重量)HA(例如,2%HA 309KDa),掺有或不掺有TLR7/8激动剂(例如,雷西莫特,R848)的免疫调节聚合物组合的肿瘤切除小鼠组与接受不含TLR7/8激动剂的仅15%泊洛沙姆治疗的对照组相比存活了更长时间。

[0488] 这些结果证明,在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂是免疫调节的并且可在不存在免疫调节有效载荷的情况下使用,例如,以治疗有需要的受试者,例如肿瘤切除受试者。结果还证明,在一些实施方案中,本文所述的聚合物组合制备剂(例如,免疫调节的或非免疫调节的)可与免疫调节剂组合使用以治疗有需要的受试者,例如肿瘤切除受试者。

[0489] 实施例6.示例性免疫调节聚合物组合制备剂的鉴定和/或表征

[0490] 本实施例6描述了免疫调节聚合物组合制备剂的抗肿瘤功效的鉴定和/或表征,特别是通过评估其延长一个或多个已经历肿瘤切除的受试者的存活的能力。因此,本实施例还描述了可用于癌症治疗的免疫调节聚合物组合制备剂(例如,如本文所述)的鉴定和/或表征。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂可诱导先天免疫激动作用。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂可消退或减少炎症(例如,免疫抑制性炎症,诸如在一些实施方案中与伤口愈合相关的免疫抑制性炎症)。

[0491] 在一些实施方案中,与当不施用免疫调节聚合物组合制备剂时观察到的相比,在肿瘤切除后向靶部位施用此种免疫调节聚合物组合制备剂增加了已经历肿瘤切除的受试者的存活。

[0492] 在一些实施方案中,癌症动物模型可用于鉴定和/或表征免疫调节聚合物组合制备剂。例如,对荷瘤小鼠进行肿瘤切除,并将本文所述的、例如包含免疫调节聚合物组合制备剂而不存在免疫调节有效载荷的组合物施用于肿瘤切除部位。然后监测所治疗受试者的存活。在一些实施方案中,当免疫调节聚合物组合制备剂的特征在于当如本实施例中所述在体内测试时,与对照参考(例如,其中未施用免疫调节聚合物组合制备剂的对照)中观察到的相比,其延长所治疗受试者的存活,例如至少1周、至少2周、至少3周、至少4周、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月或更长时间,则免疫调节聚合物组合制备剂被认为和/或确定为根据本公开是有用的。例如,在一些实施方案中,对照参考可施用不存在免疫调节组分的非免疫调节聚合物生物材料(例如,单独的泊洛沙姆生物材料)。在一些实施方案中,对照参考可不施用聚合物生物材料。在一些实施方案中,对照参考可施用化学交联的生物材料(例如,化学交联的HA,例如硫醇化HA)。

[0493] 在一些实施方案中,用100,000个乳腺癌细胞(例如4T1-Luc2细胞)原位接种雌性BALB/cJ小鼠。十天后,手术切除肿瘤,并且将(i)本文所述的、例如包含免疫调节聚合物组合制备剂而不存在免疫调节有效载荷(例如,使得组合物的免疫调节组分基本上由或由生物材料组成)的组合物,或(ii)阴性对照组合物(例如,不含此种免疫调节聚合物组合制备剂的缓冲溶液或非免疫调节聚合物生物材料)施用到切除腔中。可监测动物存活以检查抗肿瘤免疫的诱导。在一些实施方案中,为了证实所施用的免疫调节聚合物组合制备剂在机

制上例如通过诱导先天免疫信号传导而起作用,可在中和先天免疫信号传导(例如,通过施用抗IFNAR1)后监测动物存活。在一些实施方案中,为了证实所施用的免疫调节聚合物组合制备剂在机制上通过消退或减少炎症(例如,与伤口愈合相关的免疫抑制性炎症)而起作用,可在中和消退炎症或抗炎作用后监测动物存活。

[0494] 为了评估所施用的免疫调节聚合物组合制备剂是否诱导适应性抗肿瘤免疫反应,可在特定白细胞亚群(例如,NK细胞、CD4⁺T细胞或CD8⁺T细胞)耗尽后监测动物存活。

[0495] 在一个方面,本实施例6证明将包含(i)壳聚糖或其变体(例如,羧甲基壳聚糖)作为先天免疫调节组分和(ii)当暴露于肿瘤切除受试者的体温时(例如,在施用于有需要的受试者后)促进水凝胶形成的温度响应性泊洛沙姆(例如,P407)的免疫调节聚合物组合制备剂施用于肿瘤切除受试者的靶部位,与当未施用此种免疫调节聚合物组合制备剂时观察到的相比,改善了肿瘤切除受试者的存活。

[0496] 示例性液体制备剂:

[0497] 在一些实施方案中,如下制备具有免疫调节聚合物组合制备剂(例如,先天免疫调节聚合物组合制备剂)的液体制备剂。例如,在一种情况下,在适于注射施用的缓冲体系中制备2.5重量百分比(wt%)的羧甲基壳聚糖(CMCH)(例如,从Heppe Medical Chitosan获得,部件号43002,批号312-210519-02)和浓度为12.5%或更低的泊洛沙姆407(P407)。在另一种情况下,在适于注射施用的缓冲体系中制备5重量%CMCH(例如,从Heppe Medical Chitosan获得,部件号43002,批号312-210519-02)和浓度为12.5%或更低的P407。例如,在一些实施方案中,此种缓冲体系具有生理pH。将液体制备剂装载到1mL注射器中以供施用。在一些实施方案中,在适于注射施用的缓冲体系中制备3-7重量%低分子分子量(例如,100-120kDa)透明质酸和浓度为12.5%或更低的P407。

[0498] 示例性小鼠肿瘤模型:

[0499] 在一些实施方案中,使用6-8周龄雌性BALB/c小鼠(Jackson实验室,#000651)进行动物实验。对于动物存活研究,将10⁵个4T1-Luc2细胞原位接种到小鼠的第四个乳腺脂肪垫中。用卡尺测量肿瘤大小。在大小匹配后,将小鼠随机分配到治疗组,并在肿瘤接种后第10天进行手术。对于原发性肿瘤切除,用2%异氟烷麻醉小鼠,切除肿瘤,并且在手术时将在体温下胶凝的免疫调节聚合物组合制备剂(例如,先天免疫调节聚合物组合制备剂诸如像,如本文所述)施用至肿瘤切除部位。

[0500] 图9示出了接受具有免疫调节聚合物组合制备剂的液体制备剂(例如,具有不同浓度的羧甲基壳聚糖和P407的组的液体制备剂)的肿瘤切除动物与接受仅具有P407的液体制备剂的肿瘤切除动物相比的存活数据。如图9所证明,在肿瘤切除部位处原位形成泊洛沙姆(例如,P407)与羧甲基壳聚糖(CMCH)的水凝胶组合的肿瘤切除动物组与未接受此种免疫调节聚合物组合制备剂的对照组相比,存活更长时间,例如至少50%或更长时间。另外,接受此种泊洛沙姆(例如,P407)与羧甲基壳聚糖(CMCH)的组的肿瘤切除动物组表现出比没有此种免疫调节聚合物组合制备剂的对照组高得多的存活率。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂可用于诱导先天免疫激动作用。

[0501] 图13示出了接受具有免疫调节聚合物组合制备剂的液体制备剂(例如,具有低分子量HA(例如,100-200kDa)和P407的组的液体制备剂)的肿瘤切除动物与接受仅具有P407的液体制备剂的肿瘤切除动物相比的存活数据。如图13所证明,在肿瘤切除部位处原

位形成泊洛沙姆(例如,P407)与低分子量HA(例如,100-200kDa)的水凝胶组合的肿瘤切除动物组与未接受此种免疫调节聚合物组合制备剂的对照组相比存活了更长时间。另外,接受此种具有泊洛沙姆(例如,P407)与低分子量HA(例如,100-200kDa)的组合的肿瘤切除动物组表现出比没有此种免疫调节聚合物组合制备剂的对照组高得多的存活率。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂可用于诱导先天免疫激动作用。

[0502] 在另一方面,本实施例6描述了将包含(i)作为可用于消退或减少炎症(例如,免疫抑制性炎症)的免疫调节组分的高分子量HA(例如,本文所述的那些,诸如在一些实施方案中重量超过500kDa的HA,例如本文所述的那些,诸如在一些实施方案中大约650kDa HA,在一些实施方案中大约730kDa HA,在一些实施方案中大约773kDa,或在一些实施方案中大约1.5MDa Ha)和(ii)当暴露于肿瘤切除受试者的体温时(例如,在施用于有需要的受试者后)促进水凝胶形成的温度响应性泊洛沙姆(例如,P407)的免疫调节聚合物组合制备剂(不存在治疗有效载荷)施用至肿瘤切除受试者的靶部位,与未施用此种免疫调节聚合物组合制备剂时观察到的相比可改善肿瘤切除受试者的存活。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合可在已证实自发远端转移的小鼠中赋予有意义的存活益处。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂(不存在治疗有效载荷)可包含8%-12.5% P407和1%-5% HA 500kDa。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂(不存在治疗有效载荷)可包含8%-12.5% P407和1%-3% HA650kDa。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂(不存在治疗有效载荷)可包含8%-12.5% P407和1%-3% HA 730kDa。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂(不存在治疗有效载荷)可包含8%-12.5% P407和1%-3% HA 773kDa。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂(不存在治疗有效载荷)可包含8%-12.5% P407和0.5%-2% HA 1.5MDa。

[0503] 在另一方面,本实施例6描述了将包含(i)作为可用于诱导或促进炎症(例如,免疫刺激性炎症)的免疫调节组分的低分子量HA(例如,本文所述的那些,诸如在一些实施方案中重量小于500kDa的HA,例如在一些实施方案中由包括100-400kDa HA,例如119kDa HA、187kDa HA、309kDa HA或337kDa HA的HA代表)和(ii)当暴露于肿瘤切除受试者的体温时(例如,在施用于受试者后)促进水凝胶形成的温度响应性泊洛沙姆(例如,P407)的免疫调节聚合物组合制备剂(不存在治疗有效载荷)施用至肿瘤切除受试者的靶部位,与未施用此种免疫调节聚合物组合制备剂时观察到的相比可改善肿瘤切除受试者的存活。

[0504] 在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合可在已证实自发远端转移的小鼠中赋予有意义的存活益处。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂(不存在免疫调节有效载荷)可包含8%-12.5% P407或6%-10% P407和1%-5% HA 119kDa或5%-9% HA119kDa。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂(不存在治疗有效载荷)可包含8%-12.5% P407和1%-5% HA 187kDa。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂(不存在治疗有效载荷)可包含8%-12.5% P407和1%-5% HA 309kDa。在一些实施方案中,此种免疫调节聚合物组合制备剂(不存在治疗有效载荷)可包含8%-12.5% P407和1%-5% HA 337kDa。

[0505] 实施例7.另外的示例性聚合物组合制备剂的凝胶化特性的评估

[0506] 本实施例7描述了包含泊洛沙姆407和第二聚合物组分的某些测试聚合物组合制备剂的凝胶化特性的评估,所述第二聚合物组分可以是或包含碳水化合物聚合物(例如,高

分子量透明质酸或其变体)。

[0507] 下表6示出了某些示例性聚合物组合制备剂和/或其单独组分,其在具有大约中性pH的合适缓冲液(例如,本文所述的那些)中制备。

[0508] 表6.某些示例性聚合物组合制备剂

[0509]	重量%P407	重量%HA	Mw HA kDa
	5	2	1320
	5	2.1	1320
	4	2.2	1320
	4	2.3	1320
	5	2.4	766
	5	2.5	766
	4	2.6	766
	4	2.7	766

[0510] 例如,在某些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分可在具有pH 6-9的合适缓冲液中制备。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分可在具有pH 7-8的合适缓冲液中制备。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分可在具有pH7.2-7.6的合适缓冲液中制备。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分可在具有pH 7.4的合适缓冲液中制备。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分可在具有pH 8.0的合适缓冲液中制备。

[0511] 在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分在合适的缓冲液中制备。在某些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分在水性缓冲液体系中制备。合适的在适当的pH下的水性缓冲液体系的实例包括例如,但不限于在适当的pH下的磷酸盐缓冲液。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分在磷酸盐缓冲盐水(PBS)、磷酸钠盐水(PPS)、磷酸二氢钾缓冲液、磷酸氢二钾缓冲液(各自在适当的pH下)中制备。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分在磷酸钠0.9%盐水中制备。在一些实施方案中,聚合物组合制备剂和/或其单独组分在浓度在10mM-50mM或20mM-40mM范围内的水性缓冲液体系中制备。

[0512] 为了评估各种聚合物组合制备剂的凝胶化特性,将上文表6中所述的每种聚合物制备剂暴露于诱导凝胶化过程的目标温度(例如,受试者的体温,诸如37℃的温度)一段时间(例如,大约15-20分钟),然后观察聚合物制备剂的物理状态(例如,溶液对凝胶)。进行定性观察以确定凝胶形成特征。当聚合物组合制备剂从透明溶液变为不透明组合物时、当观察到制备剂不流动时,和/或当聚合物组合制备剂中存在的磁力搅拌棒在磁场存在下不移动时,聚合物组合制备剂被认为形成凝胶。

[0513] 对于暴露于目标凝胶化温度后形成凝胶的聚合物制备剂,进行流变分析,例如,以确定所得水凝胶的储能模量和/或相角。

[0514] 等效物和范围

[0515] 在权利要求中,除非指明相反情况或另外从上下文明显看出,否则冠词诸如“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”可意指一个/种或多于一个/种。除非指明相反情况或另外从上下文明显看出,否则如果一个、多于一个或所有组成员存在于给定产品或方法中、被用

于给定产品或方法或以其他方式与给定产品或方法相关,则认为在组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或描述是满足的。本发明包括其中所述组中恰好一个成员存在于给定产品或方法中、被用于给定产品或方法或以其他方式与给定产品或方法相关的实施方案。本发明包括其中多于一个或所有的组成员存在于给定产品或方法中、被用于给定产品或方法或以其他方式与给定产品或方法相关的实施方案。

[0516] 此外,本发明涵盖所有的变化、组合和排列,其中来自所列出的权利要求中的一项或多项的一个或多个限制、要素、条款和描述性术语被引入到另一项权利要求。例如,任何从属于另一项权利要求的权利要求可被修改以包括在任一其他从属于同一基本权利要求的权利要求中所见的一个或多个限制。在要素被呈现为列表(例如呈Markush组格式)时,所述要素的每个子组也被公开,并且任何要素均可从所述组移除。应理解,一般来说,在本发明或本发明的方面被称作包含特定要素和/或特征的情况下,本发明或本发明的方面的某些实施方案由此类要素和/或特征组成或者基本上由此类要素和/或特征组成。为简单起见,那些实施方案在本文中并非都具体陈述。还应注意,术语“包含”和“含有”旨在为开放的并且容许包括另外的要素或步骤。在给出范围时,端点被包括在内。此外,除非另外指示或另外从上下文和本领域普通技术人员的理解显而易见,否则在本发明的不同实施方案中,表述为范围的值可假定为任何特定值或所述范围内的子范围,到所述范围的下限的单位的十分之一,除非在上下文中另有明确规定。

[0517] 本领域技术人员将会认识到或仅使用常规实验即能够确定本文所述的本发明的具体实施方案的许多等效方案。应当了解的是,除非另外指明或除非对于本领域的普通技术人员来说显然将会出现矛盾或不一致,否则本发明涵盖了所有变化、组合以及排列,其中来自所列权利要求中的一项或多项的一个或多个限制、要素、条款、描述性术语等被引入从属于同一基本权利要求(或相关的任何其他权利要求)的另一权利要求中。此外,还应当了解的是,本发明的任何实施方案或方面可以明确地被排除在权利要求之外,无论在说明书中是否叙述了特定的排除。本发明的范围并非旨在限于以上描述,而是如以下权利要求所阐述。

使用在10mM PBS中的P407和1.5MDa HA的
凝胶形成的热图

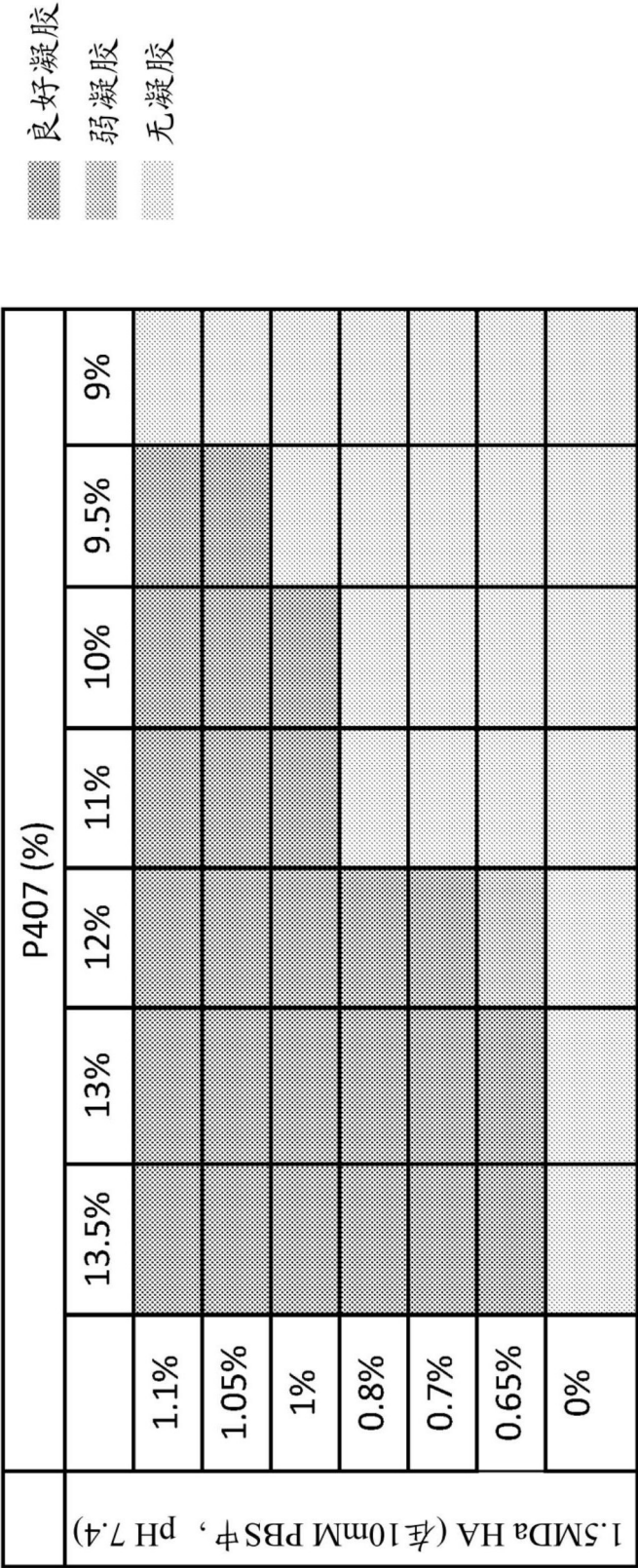
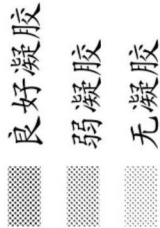


图1A

使用在0.1M碳酸氢盐中的P407和1.5MDa HA的
凝胶形成的热图



	P407 (%)					
	13.5%	13%	12%	11%	10%	
1.5MDa HA (在0.1M碳酸氢盐中, pH 8.0)	1%	0.9%	0.8%	0.7%	0.65%	0.5%
	0%					

图1B

使用在10mM PBS中的P407和730KDa HA的
凝胶形成的热图

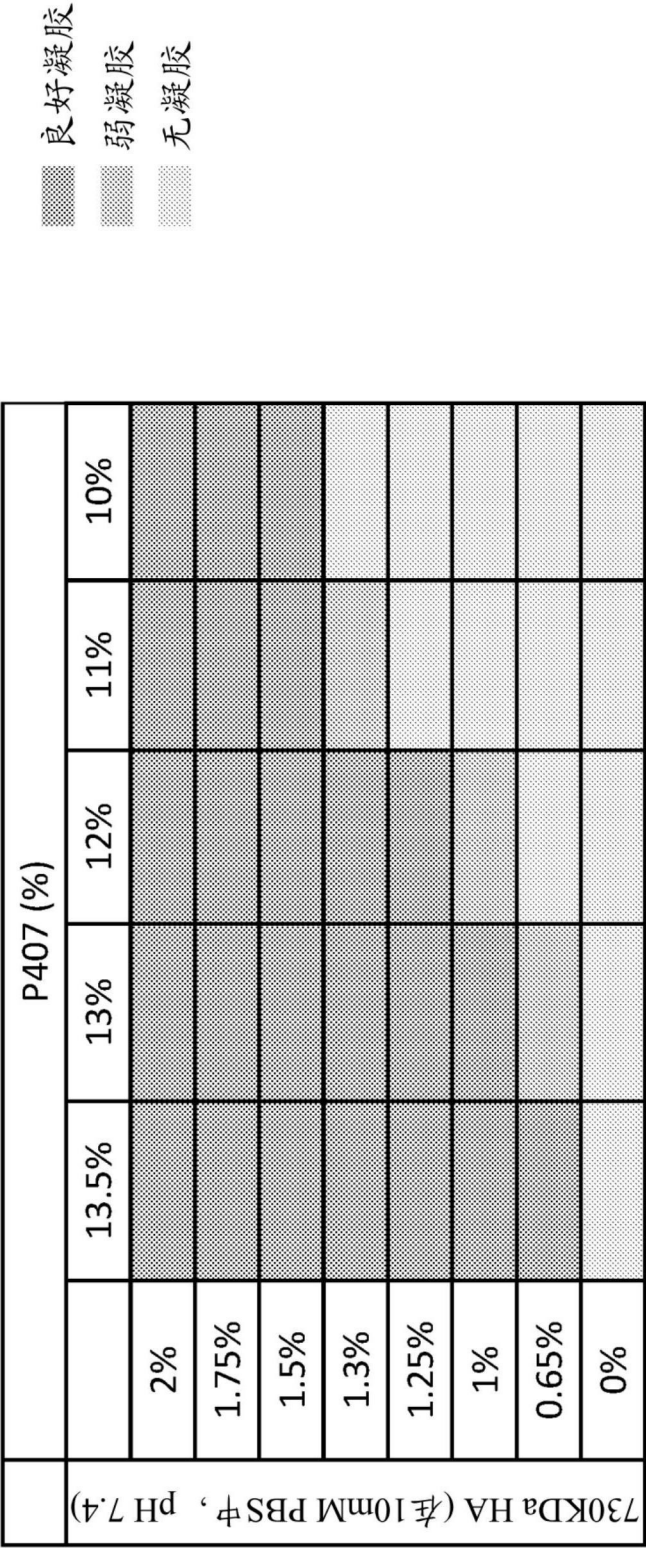


图2A

使用在0.1M碳酸氢盐中的P407和730KDa HA的
凝胶形成的热图

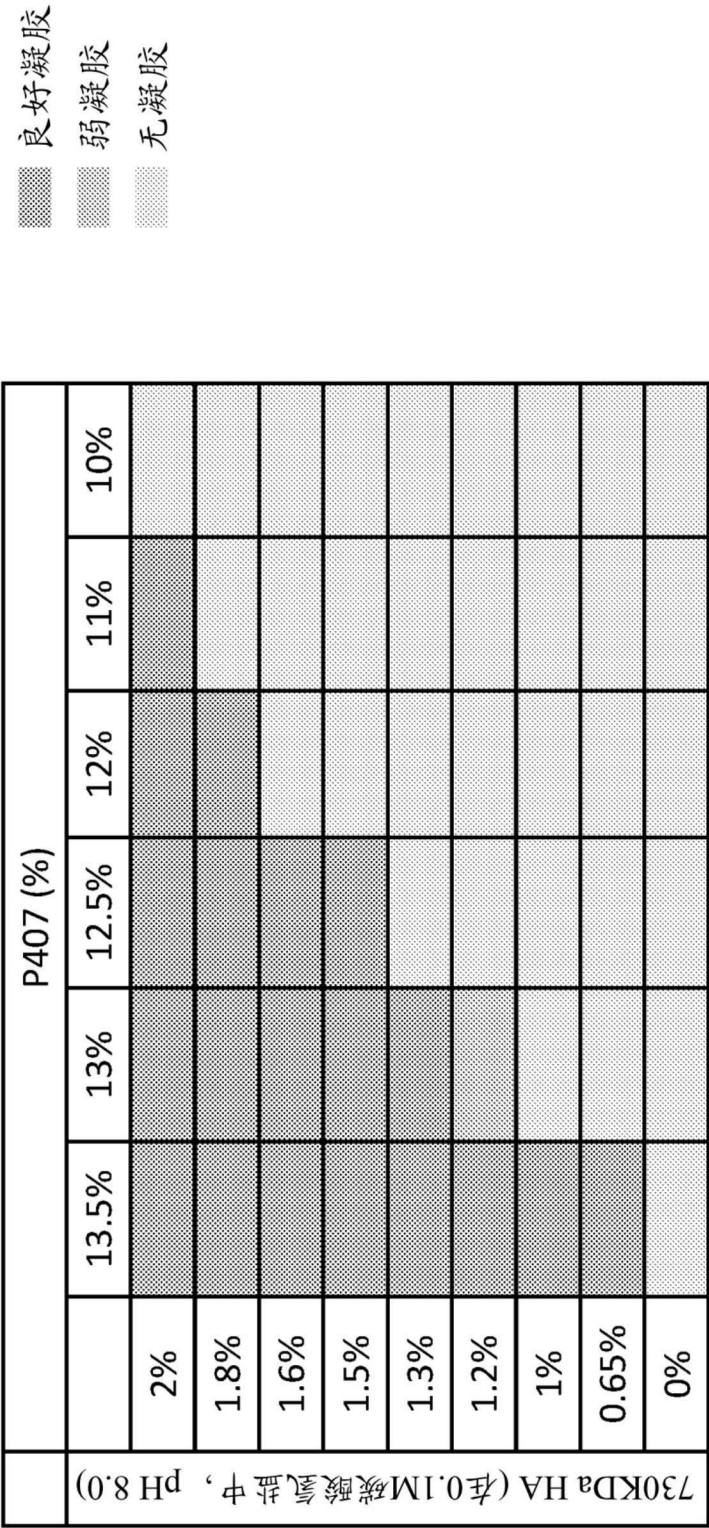


图2B

使用在10mM PBS中的P407和CMCH的
凝胶形成的热图

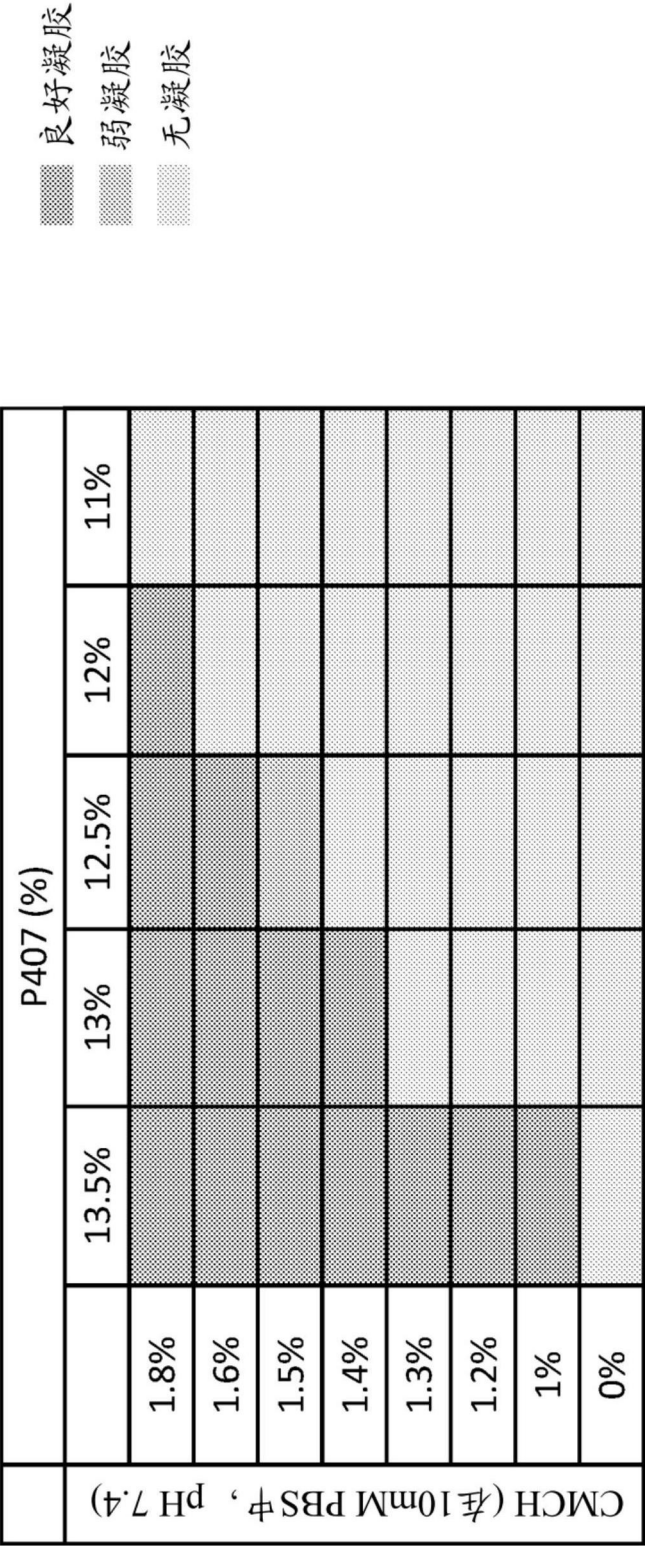


图3

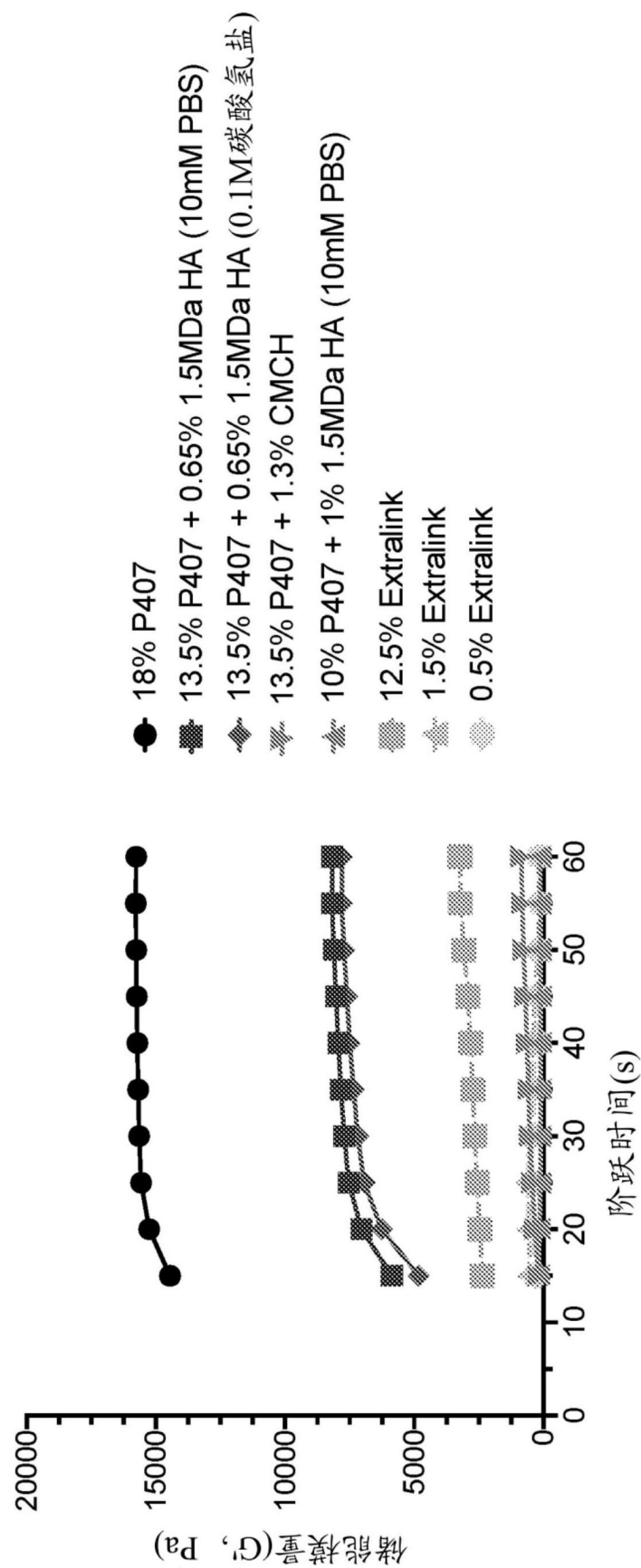


图4A

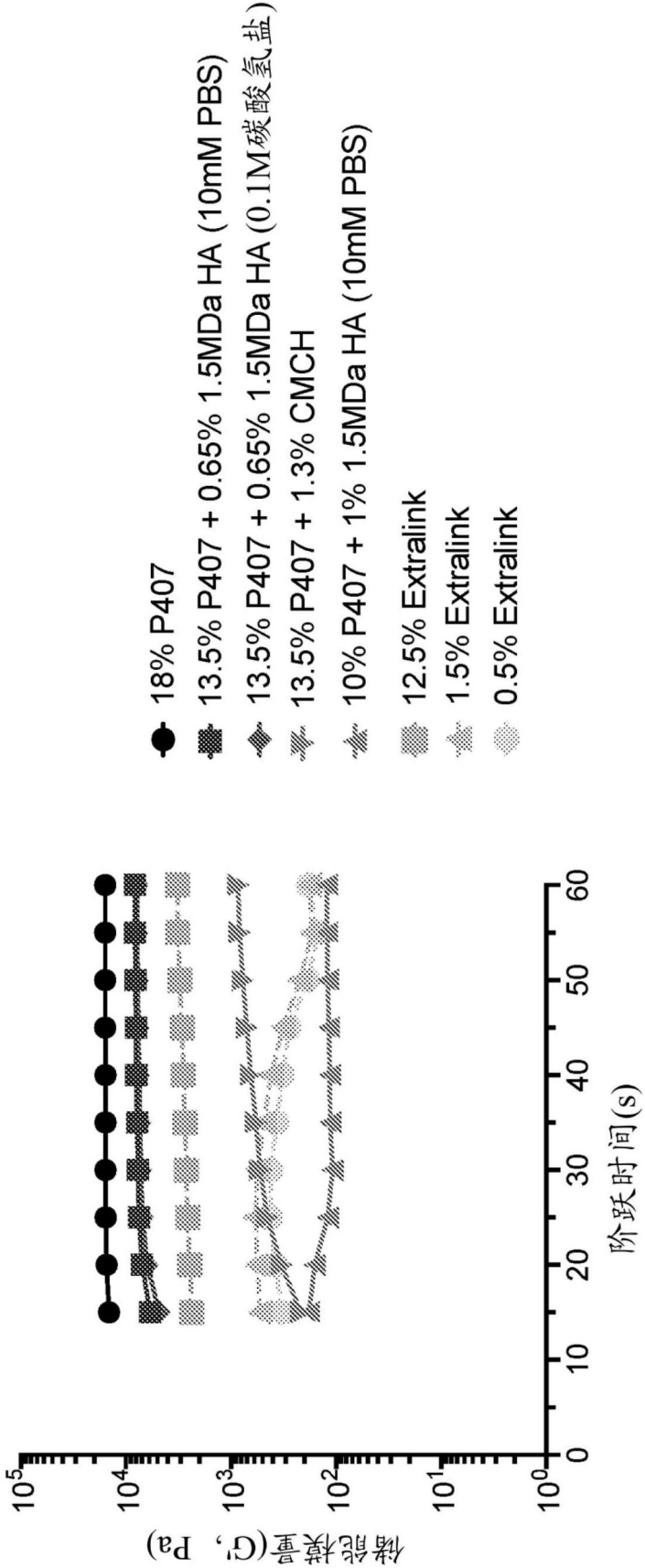


图4B

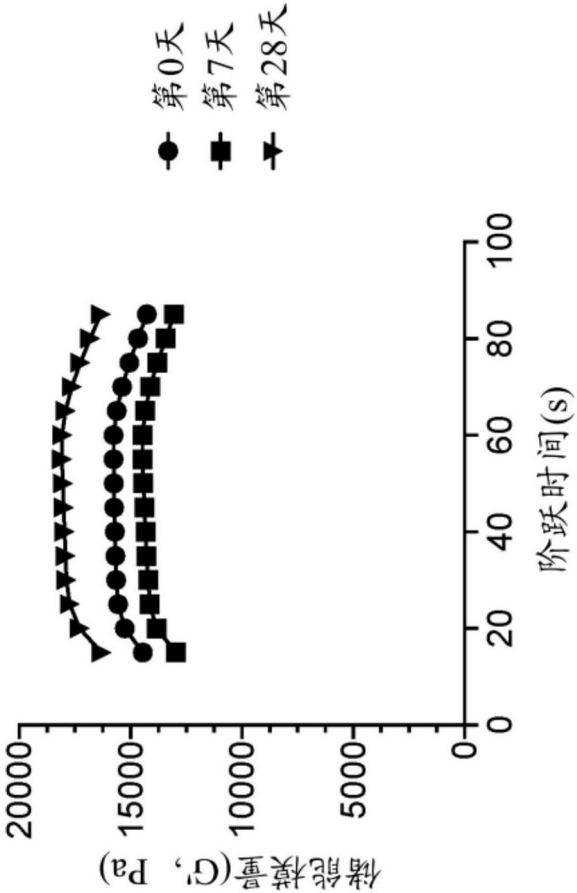


图5A

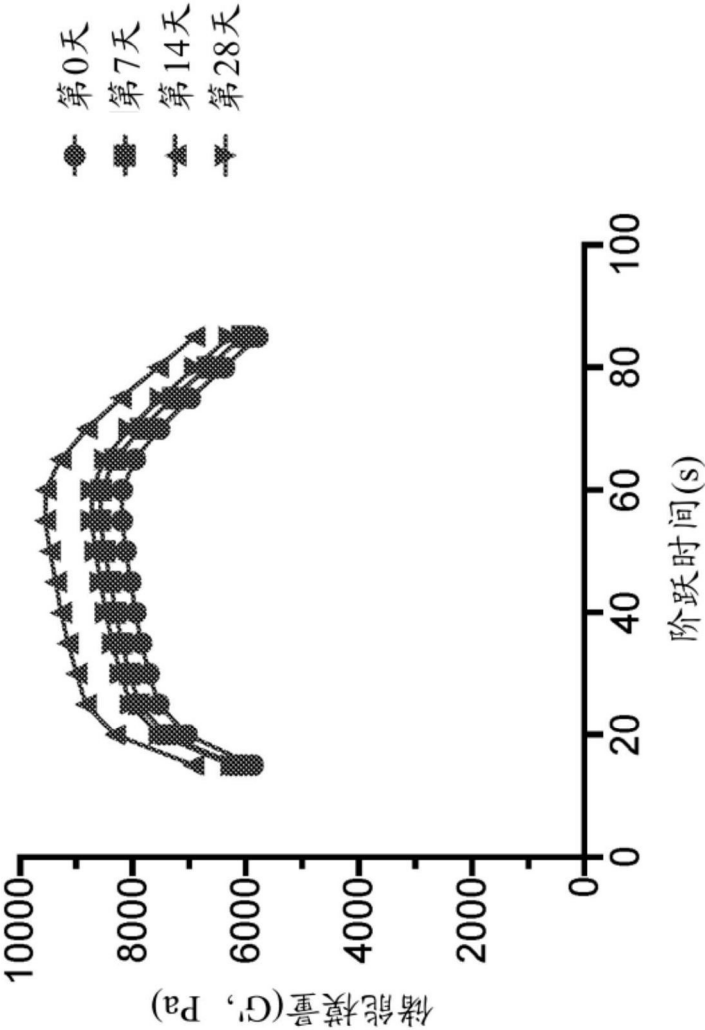


图5B

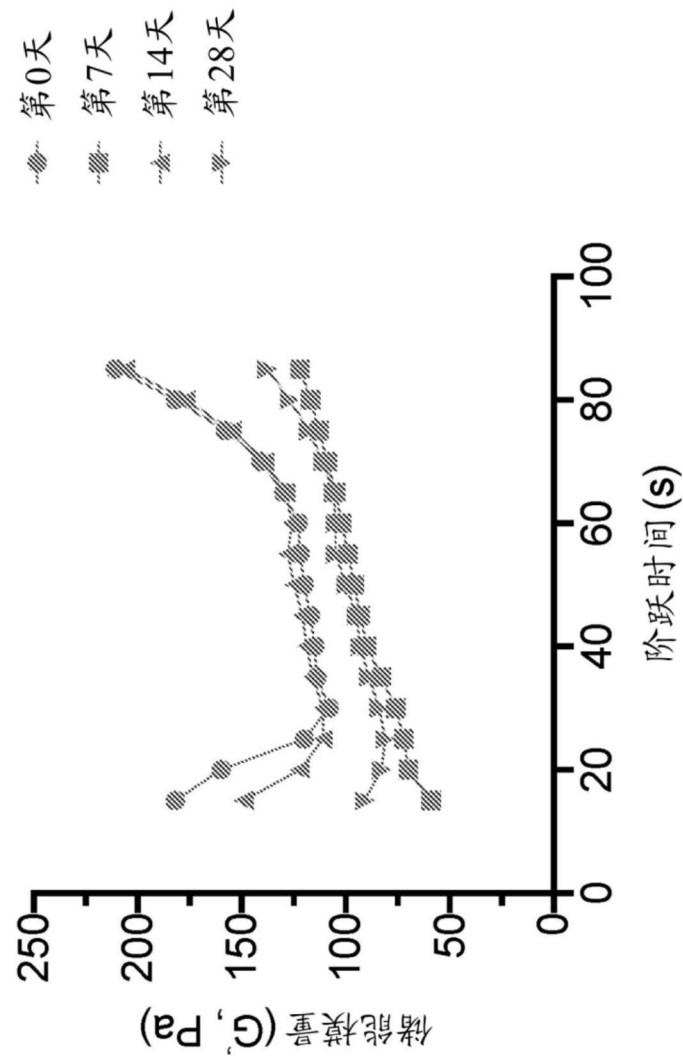


图5C

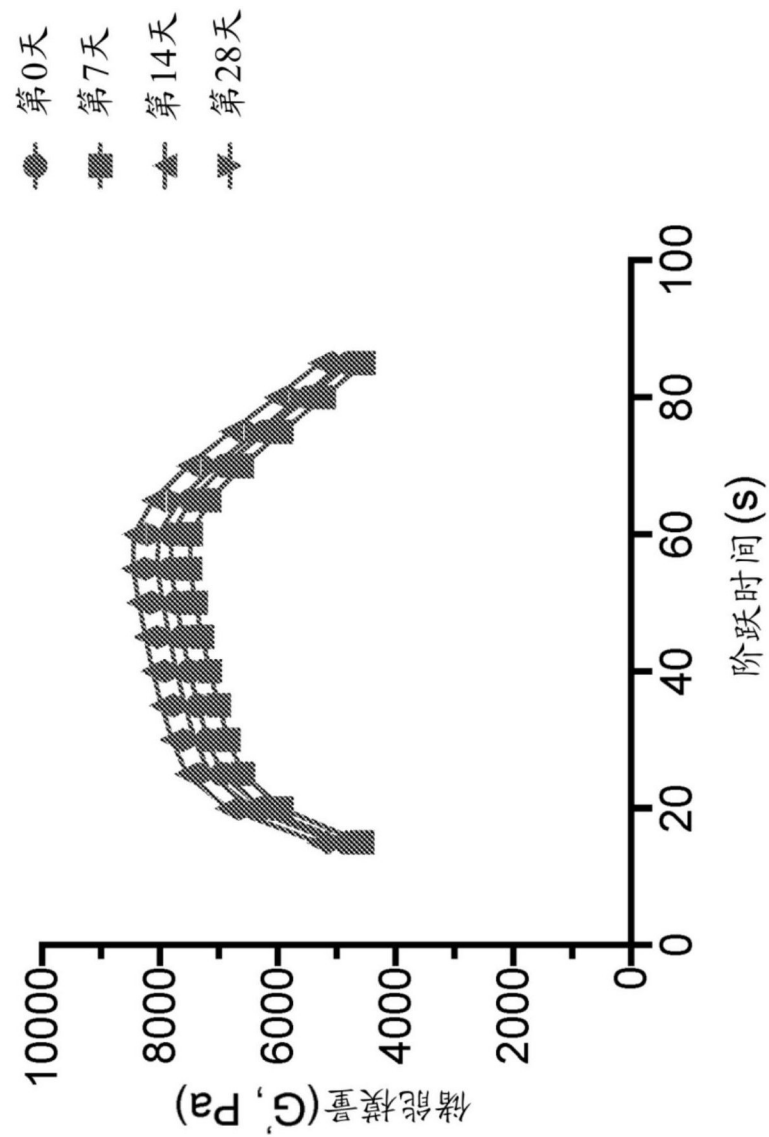


图5D

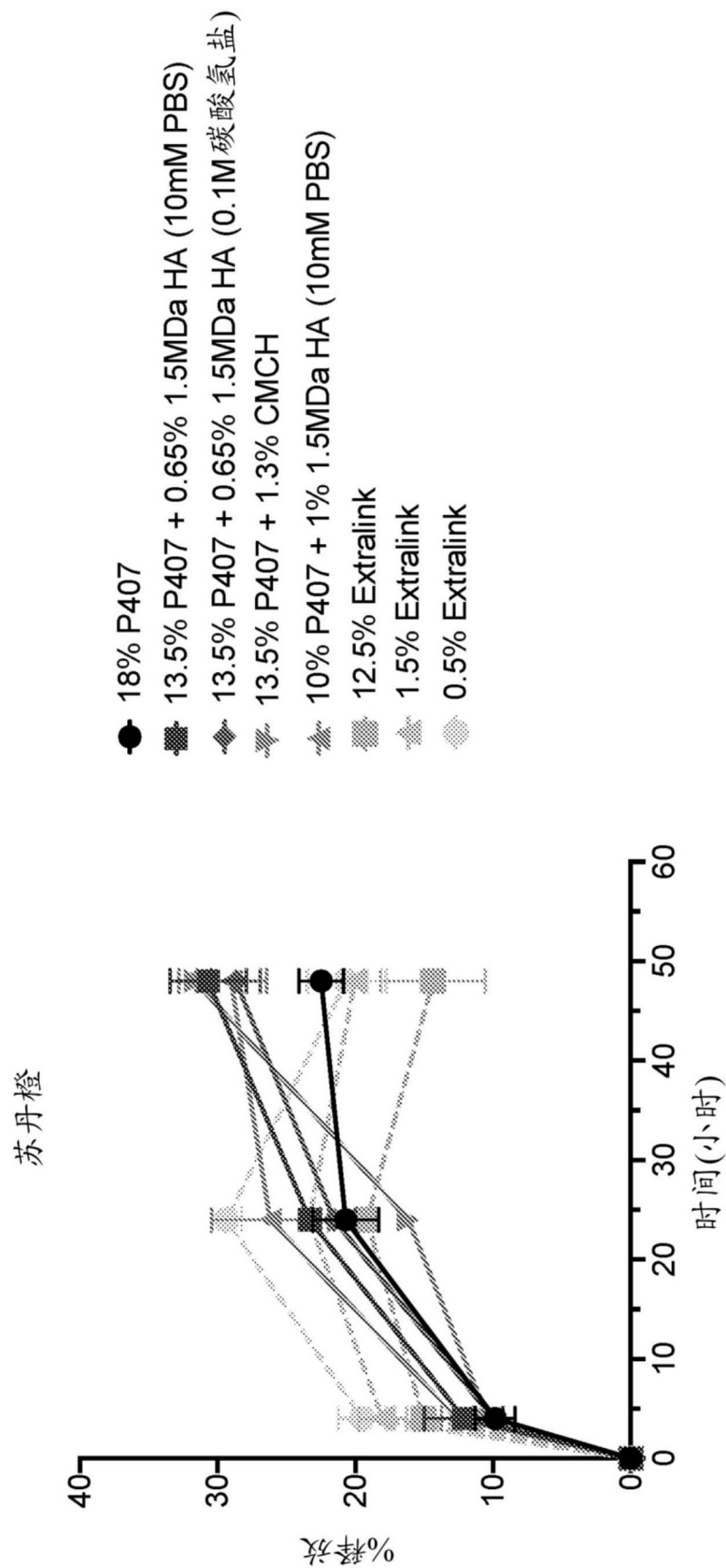


图6A

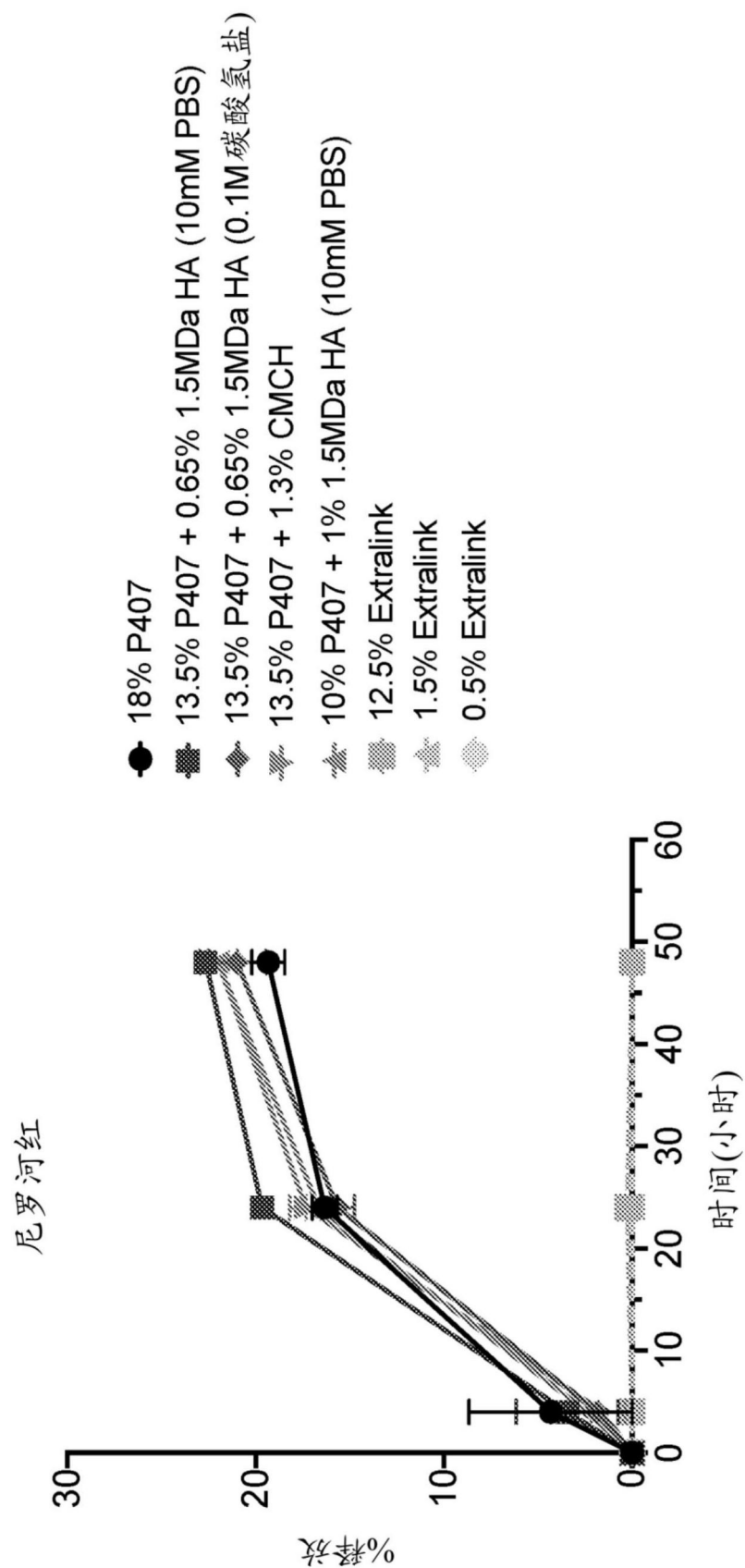


图6B

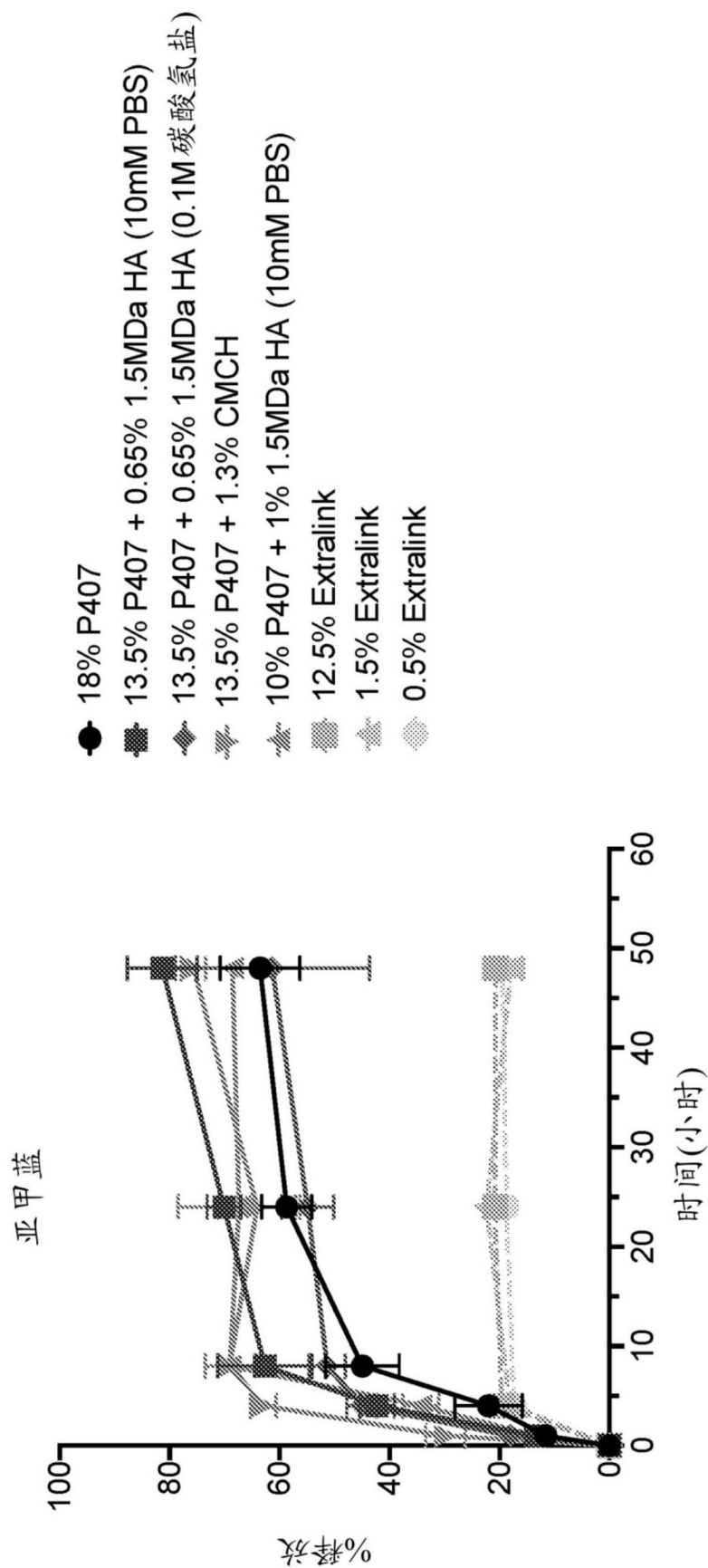


图7A

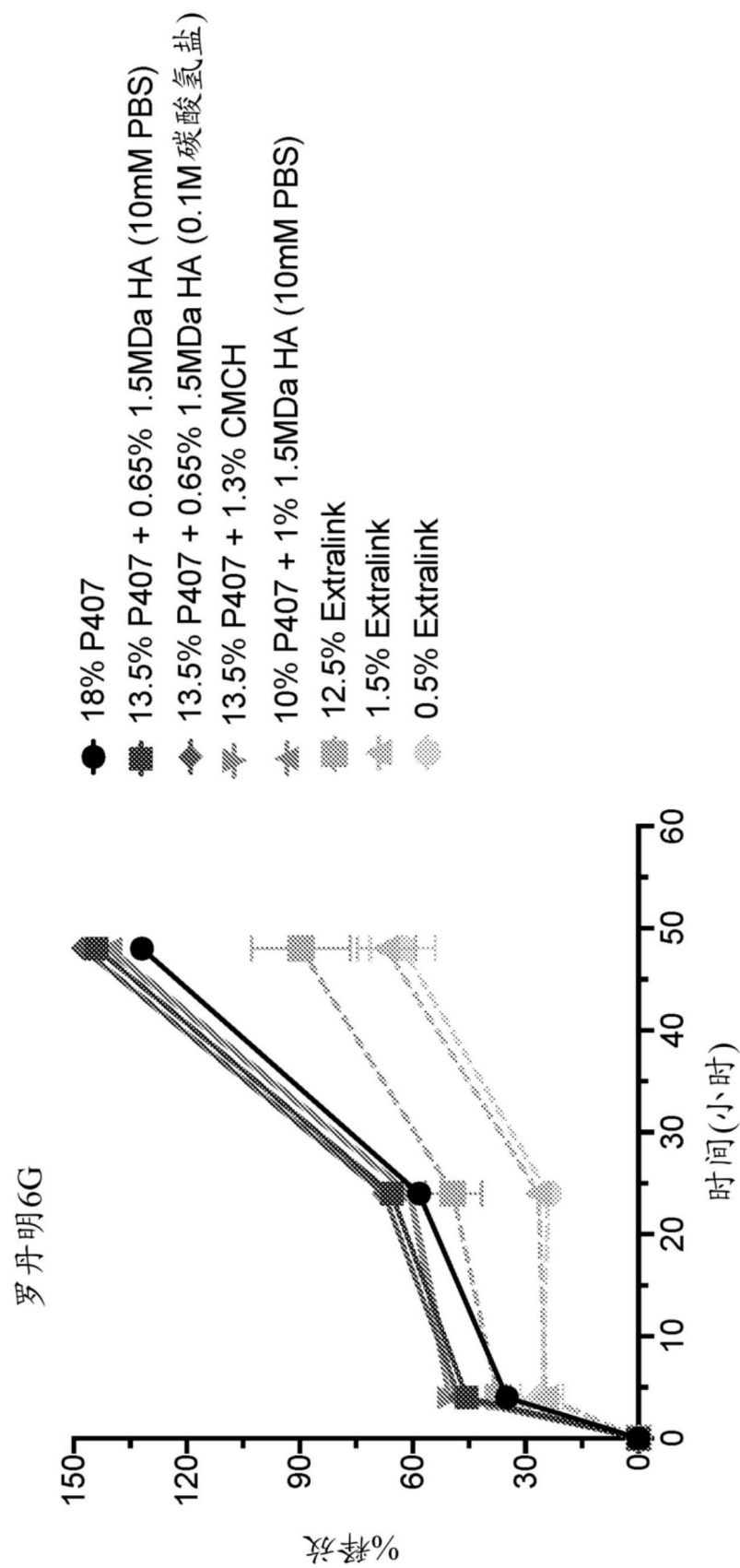


图7B

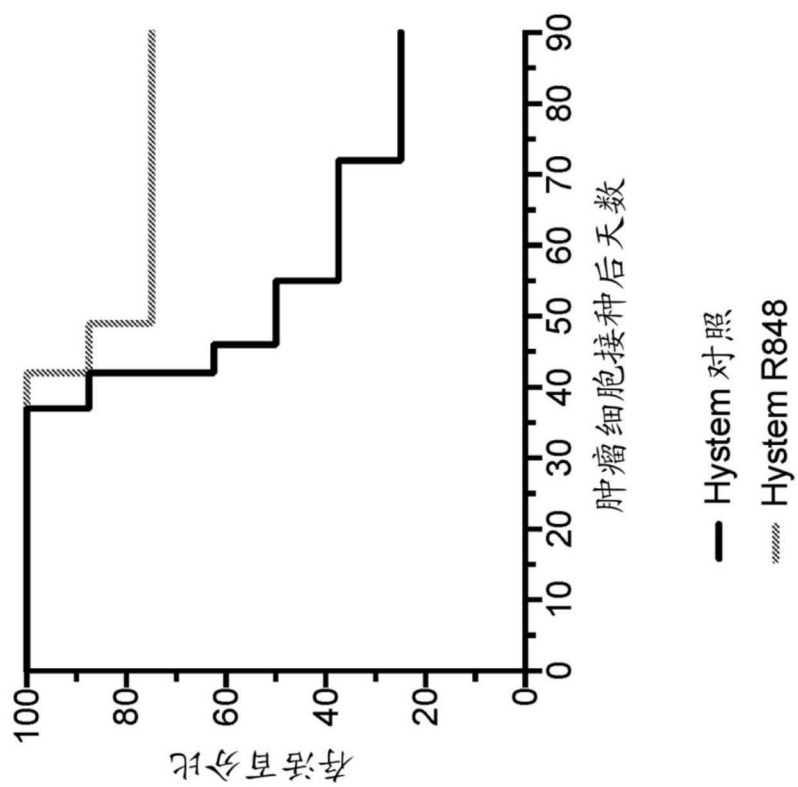


图8A

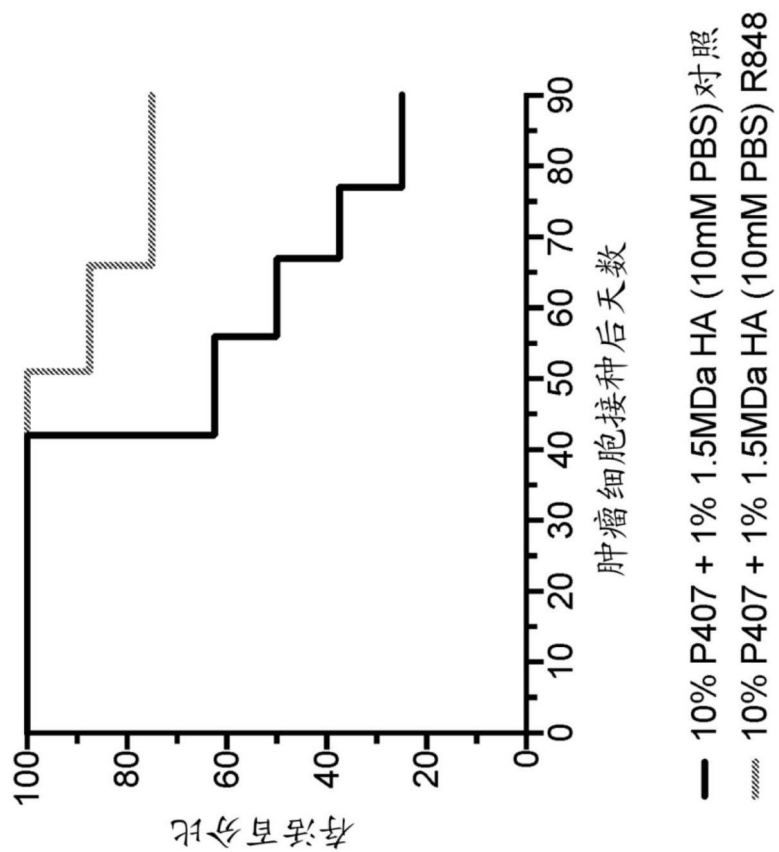


图8B

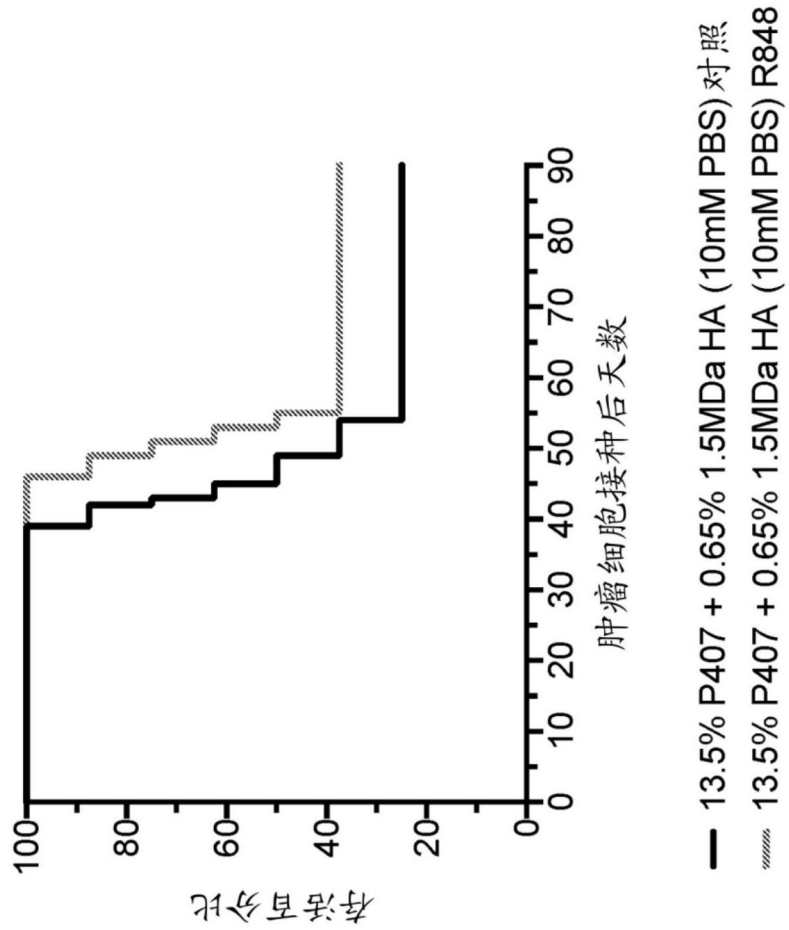


图8C

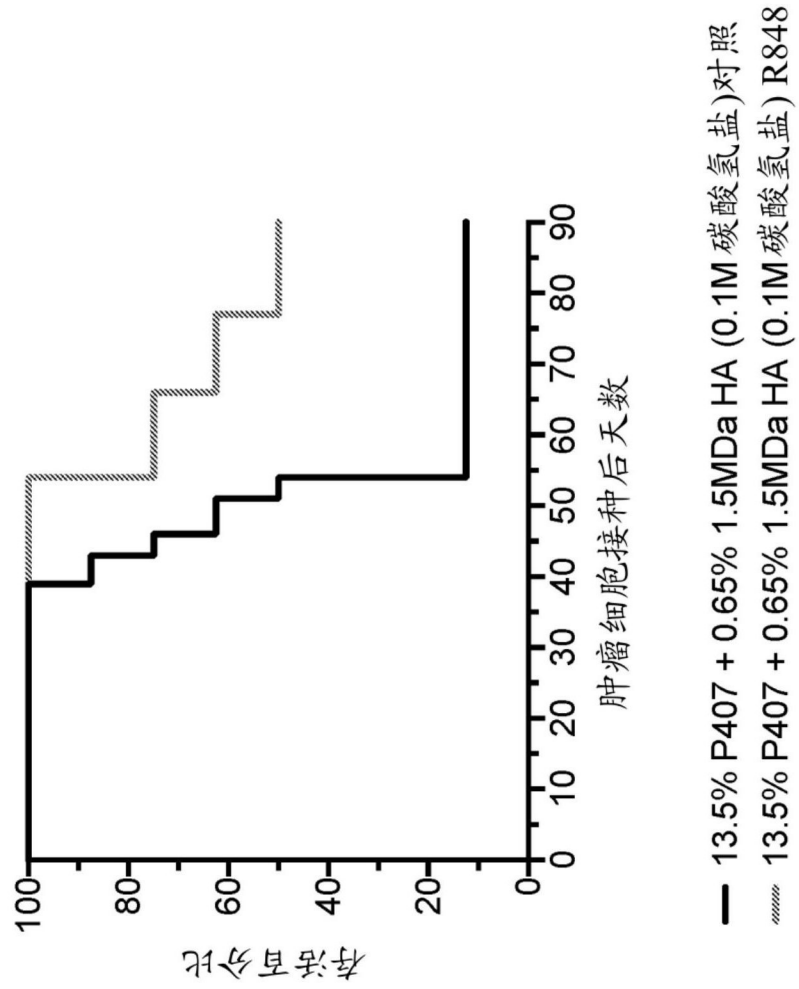


图8D

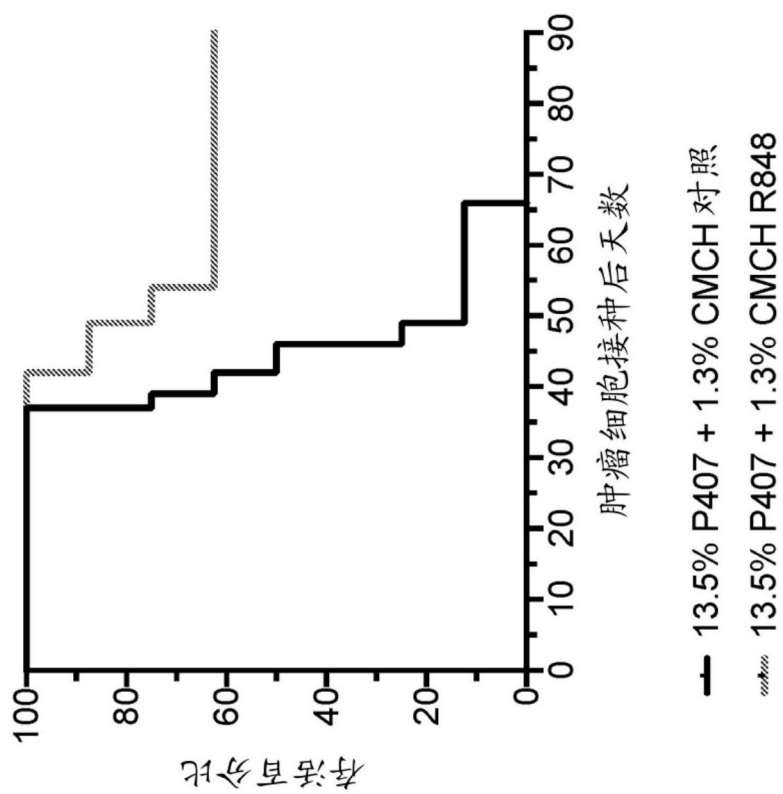


图8E

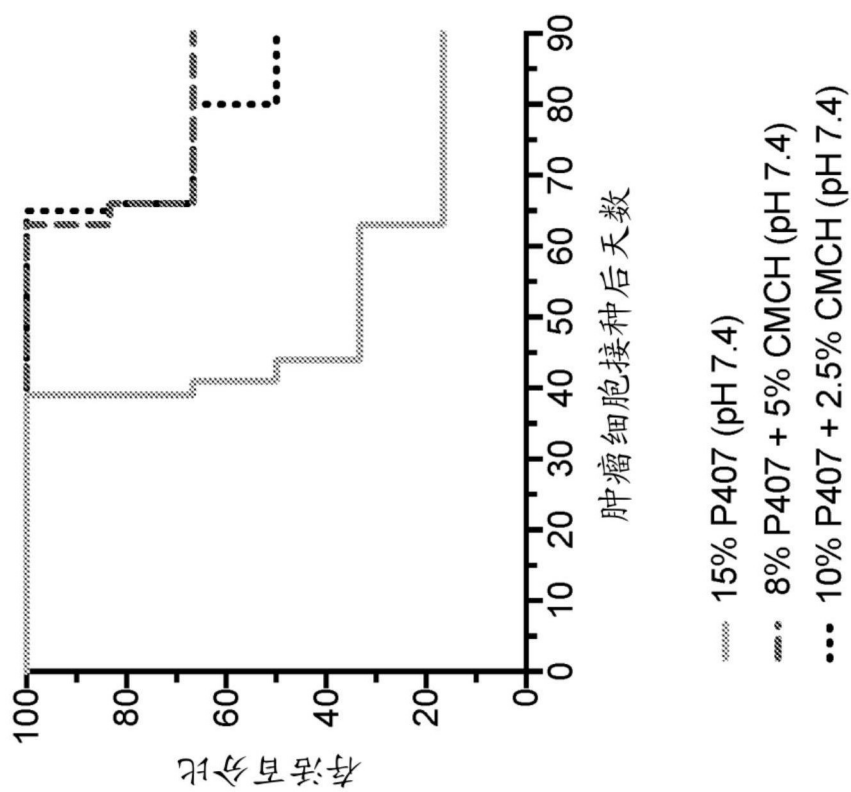


图9

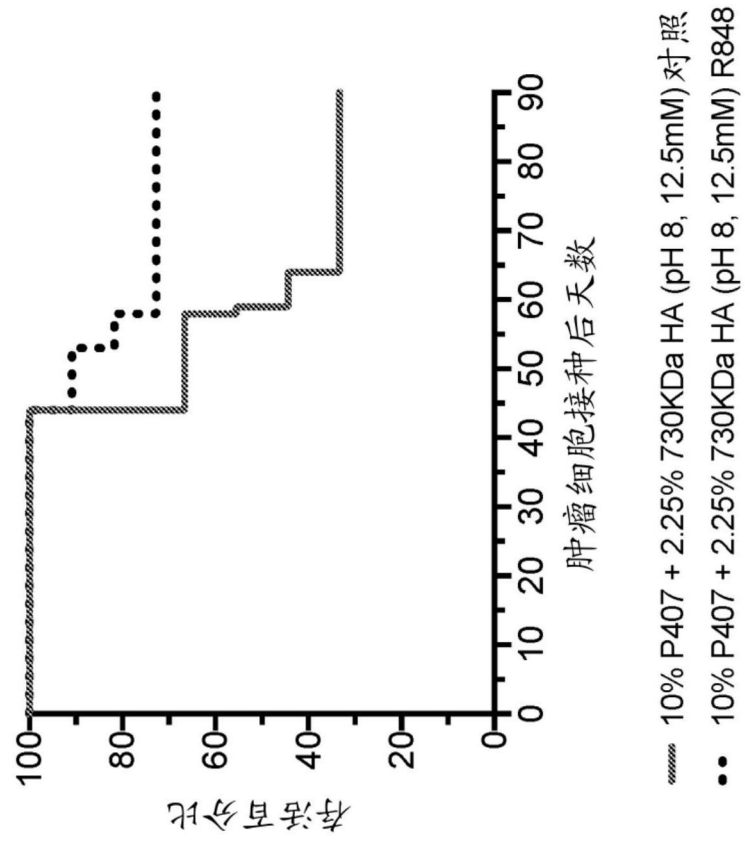


图10A

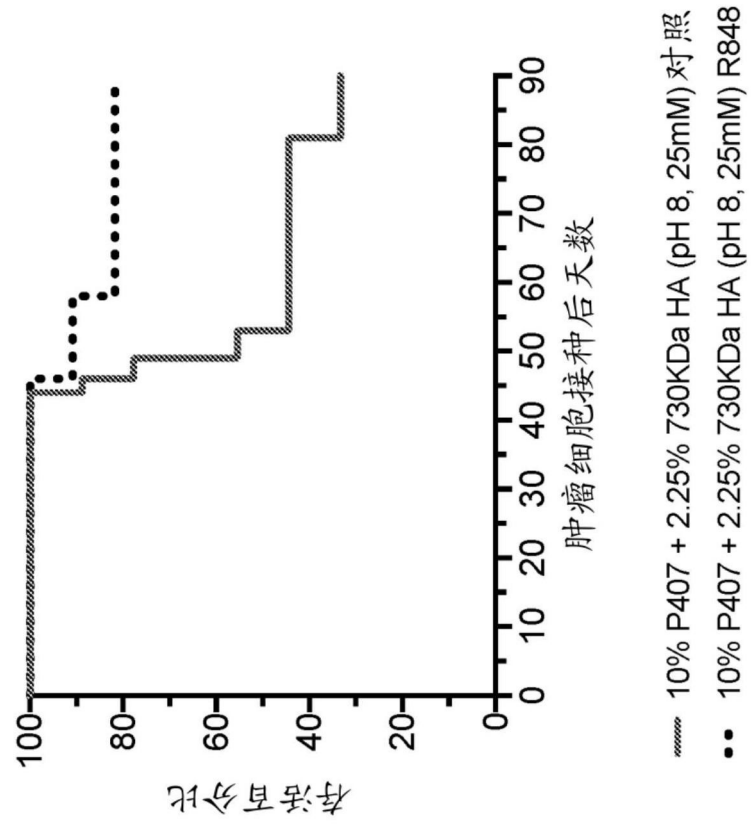


图10B

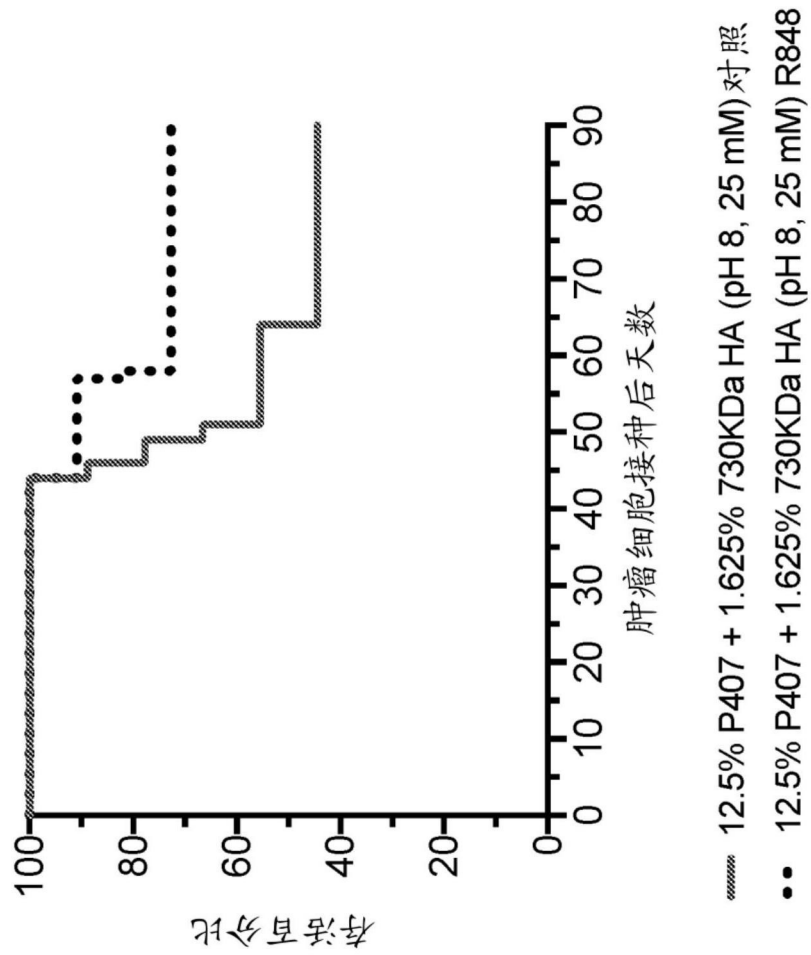


图10C

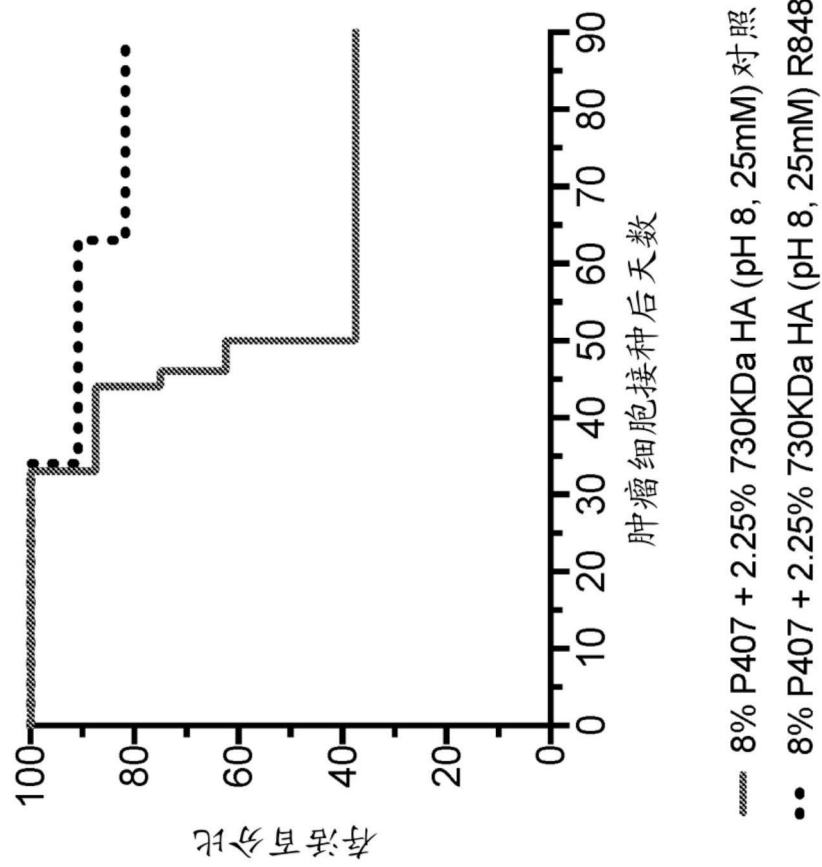


图10D

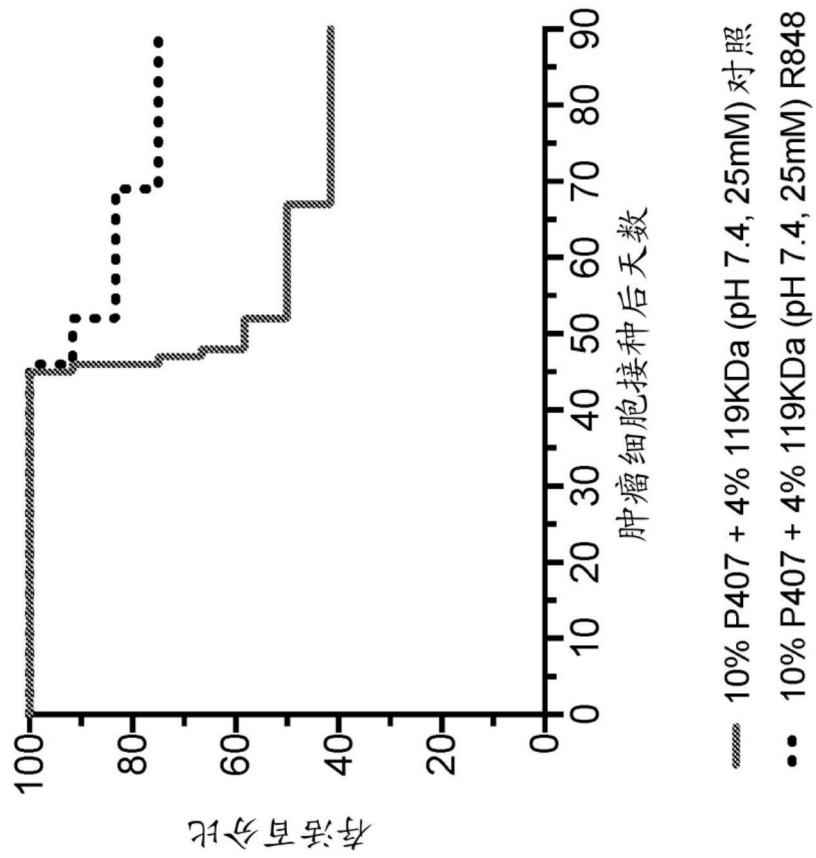


图11

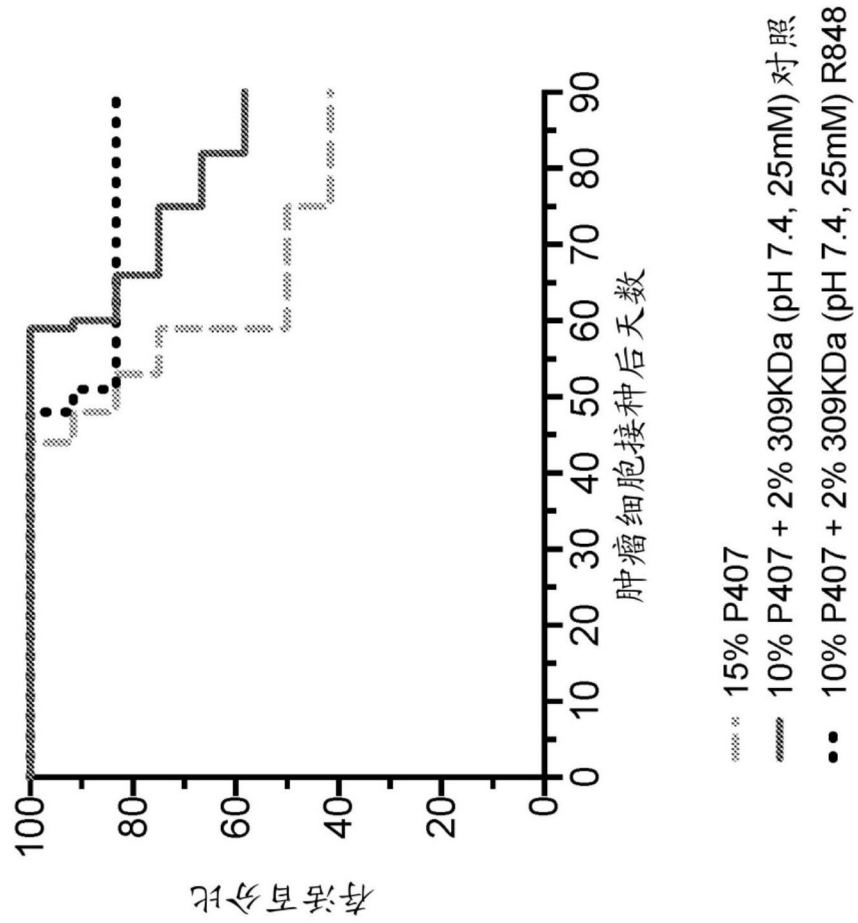


图12

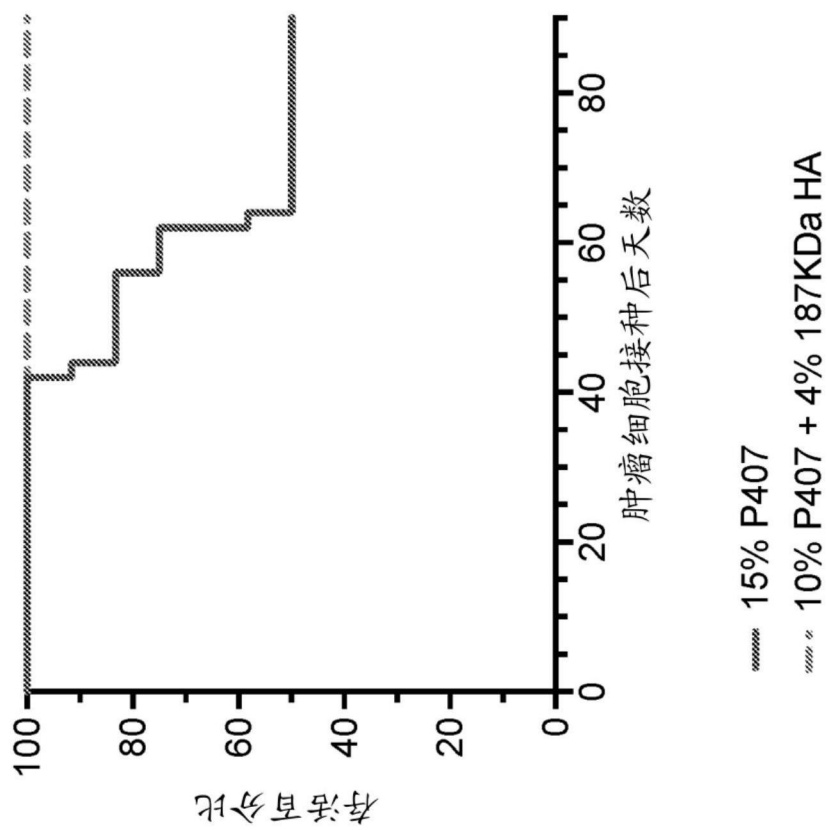


图13