



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 108601725 B

(45) 授权公告日 2024. 03. 08

(21) 申请号 201680078805.5

阿玛尔普利特·S·索尼

(22) 申请日 2016.11.23

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108601725 A

专利代理师 程纾孟

(43) 申请公布日 2018.09.28

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

A61K 9/00 (2006.01)

62/260,068 2015.11.25 US

A61K 47/10 (2006.01)

62/319,033 2016.04.06 US

A61K 31/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.07.12

(56) 对比文件

CN 102395401 A, 2012.03.28

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/063633 2016.11.23

CN 102144961 A, 2011.08.10

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/091749 EN 2017.06.01

Stefano Fusco et al.. "Self-folding
mobile microrobots for biomedical
applications".《IEEE International
Conference on Robotics & Automation》
.2014, 3777-3782.

(73) 专利权人 因赛普特有限责任公司
地址 美国马萨诸塞州

Stefano Fusco et al.. "Self-folding
mobile microrobots for biomedical
applications".《IEEE International
Conference on Robotics & Automation》
.2014, 3777-3782.

(72) 发明人 彼得·贾勒特
迈克尔·J·麦格拉斯
蒂莫西·S·贾勒特
拉米·埃尔-哈耶克
安德鲁·C·范斯莱特
考特尼·A·罗萨莱斯
查尔斯·D·布利泽德

审查员 杜正午

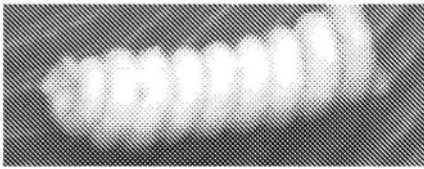
权利要求书4页 说明书50页 附图27页

(54) 发明名称

形状改变的药物递送装置和方法

(57) 摘要

使用生物影响药物的药物递送,特别地利用
形状改变的药物递送装置。包括从体外的伸长状
态变为释放试剂的体内的卷状物的用于递送治
疗剂的储藏物的实施方案。



1. 一种制作用于将治疗剂递送至组织的固体的形状改变的载体的方法,所述方法包括使第一前体交联以形成第一水凝胶,以及将所述第一水凝胶暴露于第二前体,所述第二前体被交联以形成与所述第一水凝胶结合的第二水凝胶,所述第一水凝胶具有第一溶胀系数,且所述第二水凝胶具有第二溶胀系数,其中所述第二溶胀系数小于所述第一溶胀系数,并且在暴露于水溶液后,与所述第一水凝胶相比,所述第二水凝胶长度变化较小程度,

所述第二水凝胶结合到所述第一水凝胶,其作为棒状物被形成,且所述治疗剂布置在所述第一水凝胶和/或所述第二水凝胶中,

干燥所述棒状物这样所述第一水凝胶为第一干凝胶和所述第二水凝胶为第二干凝胶,其中所述棒状物在暴露于水溶液后改变为弯曲的形状,所述第一水凝胶和所述第二水凝胶在水溶液中有差别地溶胀和/或伸长。

2. 权利要求1所述的方法,其中所述第一水凝胶在暴露于水溶液后长度减小。

3. 权利要求1所述的方法,其中所述第一水凝胶在暴露于水溶液后长度增大。

4. 权利要求1-3中任一项所述的方法,其中,在暴露于水溶液后,所述第二干凝胶长度增大。

5. 权利要求1所述的方法,其中在模具内形成所述第一水凝胶和所述第二水凝胶,其中所述第一水凝胶通过交联第一前体形成,且所述第二水凝胶通过交联第二前体形成,并且将所述第一前体和所述第二前体分别地引入到所述模具中。

6. 权利要求1所述的方法,所述方法还包括在模具内至少部分地交联后拉伸所述结合的水凝胶,其中在将所述水凝胶加热到高于至少部分交联的第一水凝胶和第二水凝胶的熔点的同时,或在使所述至少部分交联的第一水凝胶和第二水凝胶在溶剂中溶胀的同时,进行所述拉伸。

7. 权利要求1所述的方法,还包括拉伸所述第一水凝胶,所述第一水凝胶为半晶态的并且所述拉伸使微晶在所述第一水凝胶内取向化。

8. 权利要求1所述的方法,所述棒状物在暴露于水溶液后形成卷状物。

9. 一种用于药物递送的装置,所述装置包括设置在固体的载体中的治疗剂,所述固体载体包含棒状物,其中所述载体是干凝胶,所述干凝胶包含结合到一起的第一干凝胶和第二干凝胶,其中所述干凝胶当暴露于水溶液时形成包含第一水凝胶和第二水凝胶的水凝胶,且其中所述第一干凝胶和第二干凝胶响应于生理流体有差别地溶胀和/或有差别地伸长以改变所述棒状物为弯曲的形状,其中所述载体提供所述治疗剂从所述第一水凝胶和/或所述第二水凝胶的受控释放。

10. 权利要求9所述的装置,其中在放置在生理溶液中前,所述棒状物具有至少1:10的长径比。

11. 权利要求9或10所述的装置,所述棒状物在水溶液中形成卷状物。

12. 权利要求11所述的装置,所述棒状物在引入到所述水溶液中30秒内形成卷状物。

13. 权利要求9-12中任一项所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述载体引入眼睛中。

14. 权利要求9-12中任一项所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述载体引入眼内。

15. 权利要求9-12中任一项所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中

将所述载体引入眼睛的内壁上。

16. 权利要求9-12中任一项所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述载体引入玻璃体内。

17. 权利要求9-12中任一项所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述载体引入眼房中。

18. 权利要求9-12中任一项所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述载体引入与玻璃体液接触。

19. 权利要求9-12中任一项所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述载体引入到结膜中、角膜上、巩膜上、巩膜内部、视网膜上、视网膜附近但不接触视网膜、脉络膜上、脉络膜中、潜在隙中、为了接收所述载体而造成的腔中、后房中、玻璃体管中、玻璃体液中或房水中。

20. 一种通过权利要求1所述的方法制备的固体的形状改变的载体,其中所述治疗剂从所述第一水凝胶和/或第二水凝胶以受控的方式释放。

21. 权利要求20所述的固体的形状改变的载体,其中所述第一干凝胶在生理溶液中具有第一伸长系数,并且所述第二干凝胶在生理溶液中具有第二伸长系数,其中所述第一伸长系数和第二伸长系数不同。

22. 权利要求21所述的固体的形状改变的载体,其中所述第一伸长系数小于1,且所述第二伸长系数大于1。

23. 权利要求22所述的固体的形状改变的载体,其中所述第一伸长系数为0.05至0.5。

24. 权利要求20所述的固体的形状改变的载体,其中所述第一干凝胶在生理溶液中具有第一溶胀系数,并且所述第二干凝胶在生理溶液中具有第二溶胀系数,其中所述第一溶胀系数和第二溶胀系数不同。

25. 权利要求20所述的固体的形状改变的载体,其中所述第一干凝胶和所述第二干凝胶在引入到生理溶液30秒内形成弯曲的形状或卷状物形状。

26. 权利要求20所述的固体的形状改变的载体,其中所述第一干凝胶和所述第二干凝胶在生理溶液中以独立地选自2天至5年的速率降解。

27. 权利要求20所述的固体的形状改变的载体,其中所述第一干凝胶包含第一交联聚合物且所述第二干凝胶包含第二交联聚合物,且其中所述第一干凝胶和所述第二干凝胶是可生物降解的。

28. 权利要求20所述的固体的形状改变的载体,其中所述第一干凝胶和所述第二干凝胶独立地选自天然或合成的聚合物。

29. 权利要求20所述的固体的形状改变的载体,其中所述第一干凝胶和所述第二干凝胶独立地选自生物合成的聚合物。

30. 权利要求20所述的固体的形状改变的载体,其中所述第一前体和/或所述第二前体包含聚乙二醇重复单元。

31. 权利要求20所述的固体的形状改变的载体,其中所述治疗剂在水溶液中具有不大于10毫克/毫升的溶解度。

32. 权利要求20所述的固体的形状改变的载体,其中所述治疗剂是抗血管生成剂、酪氨酸激酶抑制剂、类固醇、抗生素或NSAID。

33. 权利要求20所述的固体的形状改变的载体,其中所述治疗剂是抗VEGF剂或抗PDGF剂。

34. 权利要求20所述的固体的形状改变的载体,其中所述治疗剂是抗Ang2剂或阿西替尼。

35. 一种用于药物递送的装置,所述装置包括根据权利要求20-34中任一项所述的固体的形状改变的载体。

36. 权利要求20-34中任一项所述的固体的形状改变的载体在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述固体的形状改变的载体引入眼睛中。

37. 权利要求20-34中任一项所述的固体的形状改变的载体在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述固体的形状改变的载体引入眼内。

38. 权利要求20-34中任一项所述的固体的形状改变的载体在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述固体的形状改变的载体引入眼睛的内壁上。

39. 权利要求20-34中任一项所述的固体的形状改变的载体在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述固体的形状改变的载体引入玻璃体内。

40. 权利要求20-34中任一项所述的固体的形状改变的载体在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述固体的形状改变的载体引入眼房中。

41. 权利要求20-34中任一项所述的固体的形状改变的载体在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述固体的形状改变的载体引入与玻璃体液接触。

42. 权利要求20-34中任一项所述的固体的形状改变的载体在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述固体的形状改变的载体引入到结膜中、角膜上、巩膜上、巩膜内部、视网膜上、视网膜附近但不接触视网膜、脉络膜上、脉络膜中、潜在隙中、为了接收组合物而造成的腔中、后房中、玻璃体管中、玻璃体液中或房水中。

43. 权利要求35所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述装置引入眼睛中。

44. 权利要求35所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述装置引入眼内。

45. 权利要求35所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述装置引入眼睛的内壁上。

46. 权利要求35所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述装置引入玻璃体内。

47. 权利要求35所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述装置引入眼房中。

48. 权利要求35所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述装置引入与玻璃体液接触。

49. 权利要求35所述的装置在制备用于递送治疗剂的产品中的用途,其中将所述装置引入到结膜中、角膜上、巩膜上、巩膜内部、视网膜上、视网膜附近但不接触视网膜、脉络膜上、脉络膜中、潜在隙中、为了接收所述装置而造成的腔中、后房中、玻璃体管中、玻璃体液中或房水中。

50. 权利要求7所述的方法,其中所述第一水凝胶在其仍湿润的同时被拉伸,且在保持

限制收缩的同时被干燥,其中用所述第二前体涂覆所述干燥的拉伸的水凝胶以形成结合到所述第一水凝胶的所述第二水凝胶。

形状改变的药物递送装置和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2015年11月25日提交的美国临时申请序列号62/260,068和2016年4月6日提交的美国临时申请序列号62/319,033的优先权,其在本文中通过引用在此并入。

技术领域

[0003] 技术领域涉及使用生物影响药物的药物递送。

[0004] 背景

[0005] 药物递送是制作和使用用于根据需要在体内输送治疗剂以安全地实现其期望治疗效果的制剂、技术和系统的领域。药物递送是涉及许多科学家和科学学科的活跃领域。存在发现新的和更好的用于递送治疗剂的方式的持续需求。

[0006] 发明概述

[0007] 药物递送装置在眼中的放置和成功使用具有挑战性,因为眼的内部对异物非常敏感,具有有限的体积,并且来自手术植入过程的组织创伤可能具有严重的后遗症。在本文中描述具有有利于放置的修长轮廓以及在放置后不同的紧凑节约空间的形状的储藏物(depots),其用于递送TKI或其他治疗剂,例如蛋白质、抗体或抗体片段。药物储藏物的载体(媒介物,vehicle)组分的一个实施方案是在体外成形为细棒状物但是在体内转变为弯曲的、盘绕的或甚至螺旋的水凝胶的高度生物相容材料。可以选择水凝胶基体和TKI或其他试剂以提供适合于受控药物递送(甚至在许多个月的时间内)的条件。在本文中陈述药物递送的材料和方法,其可用于眼睛并且一般可用于身体。在本文中描述卷曲成复杂形状的水凝胶,其作为用于递送试剂的载体具有多个优点。

[0008] 附图简述

[0009] 图1是人眼的透视图;

[0010] 图2是人眼的局部切除透视图,示出用于放置药物递送装置的穿入眼内空间中的皮下注射针头;

[0011] 图3是人眼的横截面图;

[0012] 图4是具有多个刻痕(scores)或薄弱区的棒形储藏物的图示,所述多个刻痕或薄弱区有利于棒形在水溶液中改变为弯曲形状的储藏物;

[0013] 图5是由两层不同载体材料制成的棒形储藏物的图示,所述载体材料具有不同的溶胀或伸长系数,以使得所述储藏物在暴露于水溶液后改变形状;

[0014] 图6是通过一种材料在另一种材料周围形成层而制成的棒形储藏物的图示,所述材料具有不同的溶胀或伸长系数,以使得所述储藏物在暴露于水溶液后改变形状;

[0015] 图7A-7B提出制作图5或6的载体的方法;

[0016] 图8图示制作如图6中的载体的方法;

[0017] 图9是经干燥的包含在第一材料上方作为层设置的第二材料的载体的显微照片,所述载体如实施例1所述制备;30x放大率,具有直径尺寸测量值;

[0018] 图10A-10C示出显示图9的载体在水性生理缓冲盐水溶液中从初始的棒形改变为螺旋形的三个连续图像；

[0019] 图11A-11C示出显示图9的载体在包含透明质酸的粘性水性生理缓冲盐水溶液中从初始的棒形改变为螺旋形的三个连续图像；

[0020] 图12A-12D示出显示如实施例1中所述制备的载体的形状在兔眼中从初始的棒形改变为螺旋形的四个连续图像；

[0021] 图13A是根据实施例3A制作的载体的照片；

[0022] 图13B是根据实施例3B制作的载体的照片；

[0023] 图13C-13D是根据实施例3B制作的单个盘绕纤维的两个图像；

[0024] 图14A-14B是根据实施例6制作的水化盘绕纤维在 $t=30$ 分钟时的尺寸的图示；

[0025] 图15A-15F是如实施例10所述的制作纤维储藏物的方法的照片；

[0026] 图16A-16C是通过实施例11的方法制作的干纤维储藏物和水化盘绕纤维储藏物的图像；在水化之前(16A)或之后(16B, 16C)；

[0027] 图17A-17B是具有新月形药物负载涂层的水凝胶储藏物的图像，其中在侧视图(17A)和端视图(17B)中，降解快的颈缩后的纤维已经降解，留下沿纤维长度的空柱；

[0028] 图18A是装载到27规(gauge) TW针头中的干纤维储藏物(涂覆且颈缩后的纤维系统)的图像；

[0029] 图18B是在指尖上的水化且盘绕的纤维储藏物的图像(试剂:阿西替尼(axitinib))；

[0030] 图18C-18D是水化盘绕纤维储藏物的纤维照片图像(药物:阿西替尼)；

[0031] 图19提供实施例13中所述的实验的结果,其中多个纤维被含有牛IgG喷雾干燥颗粒的外部水凝胶涂覆,显示出形成卷形所需的时间；

[0032] 图20提供实施例14中所述的实验的结果,其中多种直径的载体与形成含有牛IgG的卷形储藏物所需的时间相关；

[0033] 图21提供用于将多个纤维顺次引入到储藏物中的实施例15中所述的第一系列实验的结果,考虑了眼睛的体积和工作区；

[0034] 图22提供用于将多个纤维顺次引入到储藏物中的实施例16中所述的第二系列实验的结果,考虑了眼睛的体积和工作区；

[0035] 图23是干纤维的颈缩(necking)机制的图示；

[0036] 图24是结晶度在颈缩过程中的作用的图示。结晶区为储藏物提供尺寸稳定性,直到储藏物被放置在溶剂(例如水或体液)中或加热到高于熔点；

[0037] 图25A-25C是如实施例17中所述的颈缩后的载体的体内药物递送试验的显微照片；和

[0038] 图26A-26C是如实施例17中所述的盘绕二元聚合物(bipolymer)的体内药物递送试验的显微照片。

[0039] 详述

[0040] 至眼睛的药物递送是活跃的领域。用于治疗眼病的药物的改善已经为患者产生新的选择,包括受控释放装置。一些眼部药物递送装置如同传统的药物递送装置,例如通过膜或通过渗透泵送从腔室释放药物。然而,这些具有一些限制性,包括眼睛可以承受的有限体

积。用于眼部延长释放的另一途径是将药物放到可降解颗粒中,所述可降解颗粒被注射到眼睛中。然而,有时存在问题,所述颗粒沉降到视网膜上并且造成接触毒性。本领域的创新者于是创造了小的药物递送装置,其为用药物浸渍并且插入到眼睛中的可生物降解的聚(乳酸-共-羟基乙酸)共聚物(PLA/PGA)的棒状物。当它们被侵蚀时,药物能够从PLA/PGA基体中移出,以使得降解控制释放速率。当这些装置被眼睛中的水溶液侵蚀时,它们有效地提供延长的释放。另一途径涉及原位形成的特定水凝胶的使用或者多种受控释放技术的使用,如在US 2009/0252781、US 2013/0071462、US 8,961,501或US 2013/0156725中的。然而,存在可以用于增大可以利用用于眼睛的受控释放装置进行的临床治疗的范围的其他技术。下文讨论的图1-3示出眼睛的解剖学。这些相同技术可以扩展至其他组织。

[0041] 图4示出一种用于制作具有精确曲线的水凝胶的技术。在水溶液中形成水凝胶的可溶胀水凝胶或干凝胶100被制备为具有多个薄弱区102。如本文使用的,术语干凝胶是指在水溶液中形成水凝胶的材料,无论其是否作为有机凝胶或水凝胶产生。当可溶胀载体100在水溶液中溶胀时,其采取弯曲的形状104。薄弱区可以是例如撕裂、裂纹或空隙(总称为凹口)。凹口可以利用工具完成,所述工具直接应用于计划凹口或其他薄弱区的部位或者通过拉伸纤维间接应用以形成颈缩部和/或凹口。图5示出另一技术,其中将两个水凝胶110、112结合到一起以形成二元聚合物凝胶或干凝胶114。在水溶液中,水凝胶110比水凝胶112伸长得更多,并且材料114形成更复杂的形状,例如环114'或盘绕形状114"。该二元聚合物技术可以与凹口或薄弱化组合。本文中的两个水凝胶的配对称为二元聚合物的,尽管它们可以由相同或由不同的前体形成;可以操纵水凝胶的加工条件和结构细节以赋予它们不同的性质。此外,除了使用两个水凝胶之外,也可以使用多个水凝胶来制作多元聚合物材料并且术语二元聚合物不限于两个水凝胶。

[0042] 图6示出嵌入式二元聚合物技术,其中用另一水凝胶124包封第一水凝胶122以制作载体126。在该情况下,包封意指水凝胶之一在另一个的内部,尽管可能存在一些被包封聚合物薄覆盖或未被包封聚合物完全覆盖的部分:包封不必是完全的。术语基本上完全包封意指水凝胶的至少约90%的面积被包封材料覆盖。包封可以提供两个水凝胶之间改善的一体性,如果在与另一水凝胶的界面处存在低附着或滑动,则包封的水凝胶不能被释放。可以用包封水凝胶包封一个或多个水凝胶,多个包封的水凝胶在被放置到溶液中时提供更大的机械一体性和/或增大的曲率或更快的卷曲速率。在该情形中,水凝胶122相对于水凝胶124具有较小的伸长系数。水凝胶124被制备为干凝胶,或者作为相对于其在生理溶液中的平衡水化不到完全水化的水凝胶,并且被放置到组织中,在所述组织处其吸入被认为是水性的生理溶液。内部水凝胶122不像外部水凝胶124伸长那么多;因此溶胀的二元聚合物水凝胶126采取弯曲的形状,例如卷状物126'或环形126"。术语环是广义的,并且包括圆环的部分,例如C形环、半环或完整的环。

[0043] 图7A是例示如何制作形状改变的水凝胶材料的流程图。前体(意指一种或多种前体,可能需要其用于制作交联基体)在溶液(水性或有机)中制备并且在模具中反应。模具可以是管或其他形状。基体是经干燥的,其中冷冻干燥是有用的技术。直接或间接产生薄弱区。当水化时,薄弱性提供待形成的不规则形状或者提供用于形成有作为最终目标的特定形状的区域预定形状。与此相比,在没有薄弱区的情况下制作的水凝胶将倾向于均匀地改变形状,通常通过所有方向上的溶胀,除非采取步骤以使其优先在特定维度上溶胀,或

甚至在一些维度上收缩而在其他方向上溶胀。已经被拉伸为颈缩点的纤维在暴露于润湿基体的水溶液或溶剂时将表现出长度收缩；下文中详细讨论颈缩。

[0044] 图7B是制作二元聚合物材料的方法的流程图。使前体交联以形成水凝胶或干凝胶基体。干燥所得基体。任选地,可以对其进行处理以产生薄弱区。在该实施方案中,将基体(典型地棒状物或线状物)在其端部紧固以防止其长度减小,特别是如果已经将其拉伸,如在该实施方案中。将第二前体引入到模具中并且在第一基体周围交联。用于第二前体的溶剂通常将是润湿第一基体的基体的溶剂,其将表现出收缩的趋势但是并不收缩,因为其在端部被紧固。内部水凝胶可以在模具的中央或与模具的侧面接触。外部基体和内部基体被选择为具有不同的溶胀和/或收缩性质。当这些充分不同时,所得二元聚合物材料在水化时将表现出复杂或精确设计的形状。复杂形状的一个实例是由于增大的有效横截面而具有增大的对移动通过流体(尤其是粘性流体如在玻璃体液中存在的)的抗性的形状。因此,复杂形状包括相对于球体或棒状物具有增大1.5至100倍的曳引系数的形状;技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,例如,以下中的任一个可用作上限或下限:1.5、2、3、5、10、20、25、50、75、90、100。技术人员将了解如何制作多元聚合物材料,例如通过制作多个棒状物或线状物并且将它们包封在包封基体中。

[0045] 图8是多个用于制作二元-或多元聚合物的实施方案的图示。可以使前体交联以形成基体150,在其仍湿润的同时将其拉伸150'。然后可以用形成第二基体160的另一前体涂覆该基体150'以通过将其涂覆(广义术语,包括包封)来制作二元聚合物载体162。备选地,可以将拉伸基体150'干燥并且保持恒定长度,或者否则在干燥期间限制为与其否则会收缩的程度相比较少地收缩,以形成经干燥的拉伸基体150"。进而可以使用基体150"来制作二元聚合物载体162。备选地,可以使基体150"再水化并且收缩以形成水化基体154,其可以用于二元聚合物或其他目的(未示出)。试剂可以在内部和/或外部水凝胶中,直接在基体中或处于包封形式。

[0046] 实施例1描述了在水化时采取盘卷形状的二元聚合物纤维的制作。第一溶液由亲电前体(以戊二酸琥珀酰亚胺酯封端的多臂聚乙二醇)制成,并且第二溶液利用亲电前体(以胺封端的多臂聚乙二醇)制成。将溶液混合并且引入到管状模具中。使前体交联以形成基体,将所述基体干燥为纤维形状。将纤维拉伸至其原始长度的约四倍并且观察其进行颈缩,颈缩在本文中其他地方讨论。将纤维放置到其端部暴露的长管状模具中,拉紧,并且将端部紧固。将管状模具围绕弯曲表面弯折以使得将纤维保持到模具的侧面之一。将亲电和亲核前体的混合物注入到模具中并且使其与经干燥的纤维接触地交联。将所得材料干燥并且切成1cm长,并且其具有0.12-0.15mm的直径(图9)。二元聚合物载体在暴露于生理缓冲溶液(图10A-10C),甚至在高粘性溶液(图11A-11C)中的10秒内盘卷成螺旋形状。当被注射到兔眼中时,图12A-12D,二元聚合物载体在其从针头中喷射出时,在约15秒内快速地盘卷。实施例3A(图13A)和3B(图13B-13D)举例说明制作二元聚合物载体的其他实施方案。

[0047] 实施例4-6是以阿西替尼或IgG作为模型试剂制作的二元聚合物;在不包括二元聚合物的形状改变性质的情况下以有效浓度负载所述试剂。实施例6(图13B-13D)的二元聚合物载体包括荧光素,并且详细测量其尺寸(图14A-14B)。

[0048] 实施例7描述了具有快速降解的颈缩后的内部水凝胶的二元聚合物载体的制作。外部水凝胶包含待递送的试剂。内部水凝胶降解,一旦颈缩部分已经溶解就产生增大的暴

露表面积。改变颈缩部分的几何结构特别是直径改变了可用的药物递送表面积。实施例8提供了另一实施方案,并且实施例9具有通过沉淀使治疗剂微粉化的方法的细节。实施例10(图15A-15F)和11详细说明了多种制作二元聚合物载体的方法。图16A-16B、17A-17B和18A-18D是通过这些多种方法制作的二元聚合物载体的进一步的图像。

[0049] 实施例12报告了对根据实施例3A和3B制作的二元聚合物的试验的结果。观察到,与来源于水凝胶的水凝胶相比,来源于有机凝胶的水凝胶在体内具有更长的持久性。该结果表明,能够在二元聚合物载体的内部水凝胶和外部水凝胶两者中使用相同的前体。认为有机凝胶来源的水凝胶由于在无水有机溶剂中获得的更高的交联度而持续更久。因此,二元聚合物载体可以保持盘绕形式直到外部水凝胶完全降解。该特征是有用的,因为内部水凝胶的早期降解使外部水凝胶变为较不紧凑的形状,例如展开,这在受限空间如玻璃体液中是不期望的。

[0050] 实施例13(图19)描述了利用不同数量的包封水凝胶制作的一系列二元聚合物载体。观察到,增加内部水凝胶的数量加快盘绕的速率。快速盘绕对引入到敏感区域如眼睛中是有利的,因为盘绕将快速进行并且使较慢盘绕的储藏物的快速引入可能造成的对组织的可能伤害最小化。实施例14(图20)描述了在载体的外部尺寸保持恒定的同时利用不同直径的包封水凝胶制作的一系列二元聚合物载体。越大的内部水凝胶提供越快的盘绕。盘绕时间小于30秒;技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,例如,以下中的任一个可用作上限或下限:30、25、20、15、10、5、4、3、2、1秒。

[0051] 实施例15和16(图21-22)描述了使用多个二元聚合物来提供载体。提供多个二元聚合物片段代替放置整体式(在数量上仅一个)二元聚合物载体。可以将棒状物或长纤维切成多个片段以实现注射到尺寸上有限的腔体或空间中。例如,眼睛具有约24mm的内径。注射60mm纤维如果其不够快地盘绕则将可能侵害远端视网膜,造成对精细组织的损伤。可以将片段切为小于24mm,并端对端地放置在施药器腔(例如,皮下注射针头)中。片段可以被设计为在它们离开施药器时彼此平行地滑动,以使得它们由于缠绕而盘绕为单个团(mass)。可以将纤维以一定角度切割以有利于当它们离开施药器的腔进入眼睛中时相对于先前片段的侧向移动,所以后来的片段停止推动先前的片段并且在其旁边滑动。因此,可以安全地给药相等质量的储藏物。观察到,注射后纤维缠绕的速率以及纤维注射距离随着纤维片段长度减小而减小。减小的纤维注射距离产生具有更低的纤维片段彼此推动(称为纤维排成序列(training))和接触眼睛内壁的风险的更安全注射。还观察到,以一定角度切割纤维的端部可以用于减少纤维排成序列,大约30至小于60的角度是有用的(垂直切割为0度);技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,例如,以下中的任一个可用作上限或下限:30、31、35、40、45、50、52.5、55、59、60度。实施方案包括向组织共同给药的多个载体,载体包括这样的角度并且在单次注射或其他单次给药中一起递送。

[0052] 图23图示颈缩,所述颈缩是描述当拉伸水凝胶/干凝胶/有机凝胶时其塑性形变。当拉伸纤维时,其将开始伸长并且变细。基体是交联的,所以纵向拉拽它造成直径(或对于非圆形物体的其他宽度)变小。变细的部分经历基体的取向化。实施方案包括半晶材料的交联的水凝胶/干凝胶/有机凝胶基体,其已经被在轴向上拉拽以使颈缩发生。术语半晶在聚合物领域中已知的。图24示出半晶基体的取向化。在形成时,基体是聚合物的随机盘绕构型的交联物。当被拉伸时,基体沿拉伸的轴取向化。如果被干燥,则基体由于基体中的微结构

域、特别是在聚合物之间形成的晶体的缔合而保持该形状。例如,在被拉伸时结晶或具有增加的结晶的聚合物材料在改变条件以使结晶度降低时将长度减小。可以将载体(水凝胶或有机凝胶)拉伸并干燥,并且使其结晶为半晶、尺寸稳定的构型,以使得在水化时,载体将随着结晶的结构域减少而收缩。备选地,可以将包含水凝胶或有机凝胶的载体干燥为干凝胶,并且使其结晶,然后拉伸(任选地在加热的条件下)为半晶、尺寸稳定的棒状物,在水化时,载体将随着结晶的结构域减少而收缩。或者可以在湿润的同时将交联的水凝胶或有机凝胶拉伸至特定长度并且保持该长度直到已经蒸发了溶剂,留下半晶、取向化的纤维。备选地,可以使交联的水凝胶或有机凝胶干燥为半晶的未取向化纤维或棒状物。在拉伸时,纤维将颈缩至特征拉伸比,其取决于交联物之间的分子量。治疗剂或其他材料的添加也影响特征颈缩拉伸比,实验显示可以容纳有效量的试剂而不过度破坏颈缩的结构。

[0053] 实施例17描述了由颈缩棒状物(图25A-25C)或盘绕二元聚合物(图26A-26C)递送治疗剂的体内试验。载体在放置在玻璃体中时快速水化并且递送大于4000x有效量达六个月。可以通过增加基体的持久性来容易地调整递送时间用于有效浓度的试剂的更长时间递送。选择阿西替尼作为用于这些试验的临床相关模型。递送量是没有毒性的。

[0054] 形状改变的装置

[0055] 可以创造在体外具有第一形状并且在体内改变为第二形状的药物递送储藏物。初始的细且伸长的形状对于放置是有用的,因为其使放置到目标组织中的创伤最小化。第二形状提供优点,诸如更紧凑的形状或对于目标空间具有优点的形状。例如,在放置在耳腔中后的形状变化可以有助于保留,或者在放置在窦腔中后的形状变化可以有助于药物的保留和递送。在眼睛的情况下,紧凑的形状使装置能够在视通路之外并且抵制随时间的迁移。实施方案包括提供:与在形状变化前的载体的形状和尺寸的物体相比,减小载体从其最初放置在组织或组织液中的部位迁移的趋势的载体的形状和/或体积变化。因此,非直的、非圆形、任意非线性折叠的或盘绕的物体可以由于增加的有效横截面而更容易地抵制迁移,使其对移动通过流体(尤其是粘性流体如玻璃体液)更具有抗性。此外,使用形状改变的载体提供:使载体穿过开口并且放置在组织处,其中载体的形状变化和体积变化防止载体通过开口排出。开口例如可以是穿刺孔、用针头产生的穿刺孔、侵入伤口或先前已存在的通道。术语通道是广义的术语,其包括天然的孔、由创伤或疾病产生的通道、天然或人工的腔或空隙。

[0056] 本发明的一个实施方案是一种具有初始长径比的载体或假体,该初始长径比在展开后(随着展开或随着放置)改变为不同的长径比。载体的长径比描述了其最短边和其最长边(最大长度)之间的比例关系。其通常表示为由冒号隔开的两个数字,如在1:25中。实施方案包括具有独立地选自1:1至1:100,000的在放置之前和之后的长径比;技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,例如,以下中的任一个可用作上限或下限:1:2、1:4、1:10、1:25、1:50、1:100、1:200、1:500、1:1000、1:2000、1:3000、1:5000、1:10000、1:50000、1:80000、1:90000。因此,实施方案包括,例如,1:100的初始长径比和1:50的放置后的长径比。

[0057] 术语载体、储藏物和假体在本文中可交换地使用。载体是指通常没有治疗作用的物质,其用作给出用于药剂的给药的松散材料的媒介物。含有用于释放的药物的水凝胶是载体。术语假体类似地是指用作医疗救助的装置。术语储藏物是包括载体或假体和活性药

剂的药物递送结构体。

[0058] 本发明的一个实施方案是包括成形为细棒状物的载体的储藏物或假体,所述细棒状物在放置后卷曲为弯曲的形状。术语卷曲的是广义术语,其是指弯曲形状,所述弯曲形状是广义术语,其也包括更多具体的形状,例如卷状物、盘旋体、螺旋体、卷起的片状物、圆柱体或扭转的片状物以及不规则弯曲形状如变为随机弯曲结构的直棒状物。实施方案包括在放置前或放置后或其组合具有以下初始形状的载体:棒状物、片状物、卷曲的片状物、卷起的片状物、圆柱体、棱柱体(长方体、立方体、三角棱柱、八角棱柱等)、球体(正球体、椭球体等)、圆锥体、卷曲的、卷状物、弯曲的等。术语棒状物是广义的,并且是指其与宽相比更长的物体,如纤维或带状物;该术语不限于圆柱体,所以横截面形状可以变化。在盘绕的载体的情况下,术语盘绕的是指包括改变方向的环状物的一系列环状物。例如,盘绕的电话线具有一系列环状物并且有时可以形成方向反转的环状物,如从左旋到右旋的螺旋体。

[0059] 本发明的一个实施方案是一种包括载体的储藏物或假体,其具有第一有效规格,所述第一有效规格在响应于所述生理流体而改变形状后变为较大的有效规格。储藏物或假体的有效规格是这样的术语,其是指储藏物或假体可以穿过而不形变的至少5mm长的最小直径通道。针头通常根据规格分级,所述规格是可以穿过针头的物体的最大尺寸的量度。标称的针头规格分级不必是真实的针头有效规格,因为针头具有标称的内径和容差。针头规格是随着针头的外径增大而增大的数值。针头的内径取决于针头规格和壁厚度,其通常被各种制造商称为常规壁、薄壁、超薄壁和极薄壁。另外,壁厚度典型地被控制至一定容差,以使得储藏物或假体直径应不大于针头内径的容差范围的最小直径。实施方案包括一种储藏物或假体,其具有独立地选自0.001mm至10mm的在展开前的第一有效规格和在展开后(在暴露于水溶液后)的第二有效规格;技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,例如,以下中的任一个可用作上限或下限:0.005、0.002、0.003、0.005、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.07、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.5、0.6、0.8、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5mm。通常,第一有效规格小于在展开后的有效规格,尽管也可以制作和使用以相反方向变化的载体。实施方案还包括一种储藏物或假体,其可以通过具有24、25、26、26s、27、28、29、30、31、32、33或34的规格(称作惯用针头规格)的针头引入。明显的是,载体可以被选择为具有在放置之前或之后的形状、长径比、有效规格或尺寸的任意组合,并且这样的组合可以自由地混合并且根据制作可运行实施方案的需求引导来匹配。在暴露于水溶液后长度收缩且宽度增大的长棒形可用于许多情形。

[0060] 本发明的一个实施方案是一种载体,其包含在生理溶液中具有第一伸长系数的第一材料和在生理溶液中具有第二伸长系数的第二材料,第一和第二伸长系数不同。术语第一材料和第二材料是任意的以表示组成和/或性质不同的材料。术语材料的伸长系数是指放置到水溶液中的干燥状态材料的长度变化。长度是指物体的最长的维度。小于1的系数意指当暴露于水时材料变得更短;大于1的系数意指材料变得更长。本发明的一个实施方案是一种载体,其包含在生理溶液中具有第一溶胀系数的第一材料和在生理溶液中具有第二溶胀系数的第二材料,第一和第二溶胀系数不同。术语材料的溶胀系数是指放置到水溶液中的干燥状态材料的体积变化。小于1的系数意指当暴露于水时材料的体积变得更小;大于1的系数意指材料的体积变得更大。已经拉伸的交联半晶材料可以具有小于1的伸长系数,但是大于1的溶胀系数。在生理温度评价所述系数。

[0061] 本文中提供的实施例提供多种工作温度。制作形状改变的载体的一个实施方案是在第一经拉伸材料的周围形成第二材料的层。选择和拉伸第一材料以使得当暴露于生理溶液时其变得更短。术语层是广义的并且是指一种材料被另一种完全包封、材料的部分覆盖、材料之间的连续接触区域、或在覆盖或不覆盖所有区域或具有处于其他接触关系的一些不连续区域的情况下彼此接触的材料结合。

[0062] 第一材料和第二材料可以独立地选自,例如:水凝胶、有机凝胶、干凝胶、聚乳酸(PLA)、聚羟基乙酸(PGA)、PLA和PGA的共聚物(PLGA)、本文所述的前体材料、天然、合成或生物合成的聚合物。天然聚合物可以包括糖胺聚糖(glycosaminoglycans)、多糖和蛋白质。糖胺聚糖的一些实例包括硫酸皮肤素,透明质酸,硫酸软骨素,甲壳质,肝素,硫酸角质素,硫酸角质,及其衍生物,其他天然多糖如羧甲基纤维素或氧化再生纤维素,天然树胶,琼脂,琼脂糖,海藻酸钠,角叉菜胶,岩藻多糖,叉红藻胶,昆布多糖,沙菜(hypnea),麒麟菜,阿拉伯树胶,印度树胶,卡拉亚树胶,黄蓍胶,角豆胶,阿拉伯半乳聚糖(arabinoglactan),果胶,直链淀粉,明胶,亲水性胶体如羧甲基纤维素胶或与多元醇如聚丙二醇交联的海藻酸盐胶,聚(甲基丙烯酸羟烷基酯),聚(电解质复合物),利用可水解或以其他方式可降解的键交联的聚(乙酸乙烯酯),以及可水溶胀的N-乙烯基内酰胺。其他水凝胶包括:称为**CARBOPOL®**的亲水性水凝胶,其为一种酸性羧基聚合物(Carbomer树脂是高分子量、烯丙基季戊四醇交联的、基于丙烯酸的聚合物,利用丙烯酸C10-C30烷基酯改性),聚丙烯酰胺,聚丙烯酸,淀粉接枝共聚物,丙烯酸酯聚合物,酯交联的聚葡聚糖,聚醚(例如,聚环氧烷烃如聚乙二醇(PEG)、聚环氧乙烷(PEO)、聚环氧乙烷-共-聚环氧丙烷(PEO)、共-聚环氧乙烷嵌段或无规共聚物),以及聚乙烯醇(PVA),聚(乙烯吡咯烷酮)(PVP),聚(氨基酸、葡聚糖或蛋白质)。单分子、可交联、可生物降解、水溶性的大分子单体、天然蛋白质或多糖可以适用于这些方法,例如胶原蛋白、纤维蛋白(原)、白蛋白、海藻酸盐、透明质酸和肝素、含聚乙二醇的前体。水凝胶、有机凝胶和干凝胶可以包含如下文所述的一种或多种前体。一个实施方案是用水凝胶涂覆的PLA纤维、PGA纤维或PLGA纤维。

[0063] 实施方案包括拉伸聚合物材料直到它们的结构以许多小缺陷如本文中所述的撕裂、裂纹、空隙或其他薄弱区为特征。如本文所述,术语颈缩是指这样的拉伸过程。一般而言,已经发现,其对选择用于拉伸大倍数例如至少二或2-10的倍数的材料是有用的。技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,例如,以下中的任一个可用作上限或下限:2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10。颈缩过程的备选方案是在不需要拉伸材料的情况下机械地或以其他方式将薄弱区引入到材料特别是棒状物中。选择和/或加工材料以使得在暴露于水溶液时其溶胀、收缩或在其他方面改变形状。薄弱区引导所产生的力以制作所需形状,例如弯曲的、盘绕的或如本文详细说明的其他形状。

[0064] 用于制作形状改变的材料的方法的一个实施方案是拉伸第一聚合物材料,并且在将材料保持在张力下或在拉伸构型的同时,制作接触经拉伸的材料第二材料的层。可以将合并的二元聚合物材料干燥。第一材料和第二材料可以独立地选自,例如,水凝胶或有机凝胶,在该情况下干燥的产物可以包含干凝胶。可以在其形成期间或形成(例如通过浇铸、交联、共价交联、聚合的引发或混合前体形成)之后拉伸第一聚合物材料。拉伸可以在材料是湿或干的时进行。可以进行一个或多个干燥步骤,例如在制作第一材料(材料1)之后,在拉伸材料1之后,在形成第二材料(材料2)之后,或在形成二元材料的组合之后。所述过程可

以适合于包括多种聚合物,意指两种以上,例如2、3、4、5种等。形成、交联、拉伸、干燥等可以根据本文中概述的原理以任何顺序进行。除非另外详细说明为限于2种材料,术语二元聚合物意指至少两种聚合物材料。

[0065] 材料2层可以在材料1(在棒形的情况下也称为纤维)上在中心上(同心)或偏离中心(偏心),这将影响在体内的最终形状。例如,纤维(材料1)可以在包围层(材料2)中同心,可以偏心,或者可以具有不接触材料2的部分。术语层是广义的并且包括连续或部分涂层。

[0066] 形状改变的载体的另一实施方案是一种药物递送储藏物,其包含具有不同的溶胀系数和/或伸长系数的结合到一起的多种材料。例如,多个水凝胶层(有机凝胶/水凝胶/干凝胶)层可以彼此接触,制作为具有不同溶胀性,和/或通过颈缩或其他过程拉伸至不同程度以产生不同的变化(伸长或溶胀)系数。在使用时,将载体放置目标部位,在所述目标部位其吸入生理溶液,并且结合的材料伸长或溶胀系数的不匹配产生弯曲和/或其他形状变化。另外,PLGA纤维、具有薄弱区的纤维或纤维片段可以作为低伸长单元和与其结合的较高或较低伸长系数材料一起使用,所得复合材料响应于流体而改变形状。

[0067] 装置可以包含在暴露于水溶液时有差别地溶胀的结合到一起的两种材料。在暴露于水时,溶胀差异使它们弯折或以其他方式改变形状,例如弯曲或盘绕。例如,可以将包含亲水性材料的可溶胀水凝胶与因为其包含疏水性材料或包含较少比例的亲水性材料而较少程度地溶胀的水凝胶或其他材料结合。更具体地,这些可以是,例如,与包含疏水性聚合物(PLURONIC或本文所述的其他疏水性材料)的第二基体结合的亲水性聚合物(聚乙二醇或本文所述的其他亲水性材料)的第一基体。如果其他因素相当,如交联度和基体取向,则相对更亲水的材料将更大程度地溶胀,并且装置将由于在材料之间的界面处产生的力而弯折。

[0068] 包含结合到一起的第一和第二材料的载体可以用在体内以不同速率降解的材料制作。可以选择包含内部材料例如棒状物与和所述内部材料接触的层的实施方案以使得一种在另一种之前降解。其余材料在体内具有增大的表面积,其影响药物递送的速率。例如,具有在水中收缩以使载体采取螺旋或更紧凑或备选的形状的内部材料的实施方案可以采用用于内部材料的快速降解材料。因此,可以是有待递送的药物或其他试剂的材料的其余材料可以具有增大例如1.5至3倍的表面积。降解的相对速率的实例是:1至10,例如以其他材料的2x或5x速率降解的材料。

[0069] 载体可作为固体使用。术语固体意指坚实且形状稳定;不是液体或流体;在平表面上支撑其自身的重量而不形变,尽管其可以是可弹性形变的,意指其在移除形变应力后返回其初始形状。

[0070] 改变形状的载体可以用作用于眼药递送、在组织或器官处的药物递送或在其他部位递送试剂的治疗剂的储藏物。可以将治疗剂(包括药物以及包括活性药剂(API)的术语)在材料形成之前、期间或之后添加至材料。试剂可以作为固体或悬浮液或溶质或胶体等,或者以嵌入在药物载体例如可降解颗粒的形式直接添加。根据本文中利用阿西替尼的实施例,微粉化的试剂可用于许多情形。实施方案包括为颗粒或者在颗粒中的试剂,所述颗粒具有0.01至100微米的最大尺寸;技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,例如,以下中的任一个可用作上限或下限:0.01、0.02、0.05、0.1、0.5、0.6、1、2、4、5、6、7、8、9、10、20、50、80、90、100微米。术语颗粒是广义的并且涵盖球体、滴状物、晶须和不规

则形状。小尺寸的颗粒帮助避免制作具有破裂或者容易破裂的细材料。

[0071] 载体的引入可以针对例如通过导管、注射、利用粘结剂、在微创手术过程中、在开放手术期间等的放置和使用的部位适当地进行。一种方法包括利用推动器将储藏物或假体推动通过针头。例如,在具有小直径内体的注射器中可以使用具有按照穿入针头中的尺寸制作的钝端部的细线,以使得细线起到在典型注射器中柱塞会起的作用。术语推动器是广义的并且是指棒状物、圆柱体、线、金属、塑料或多种其他用于将细储藏物或假体推出针头的工具或材料。

[0072] 因此,提及第一材料和第二材料、多种材料、或材料1和材料2的实施方案可以独立地选自上文所述的材料的详细清单或选自下文提供的前体材料的清单。

[0073] 眼睛的解剖学

[0074] 一个用于放置用于药物递送的载体、储藏物或假体的部位是在眼睛上、中或附近。哺乳动物眼睛的结构可以分为三个主要层或膜:纤维膜、血管膜和神经膜。纤维膜,也称为眼纤维膜(*tunica fibrosa oculi*),是由角膜和巩膜组成的眼球的最外层。巩膜是眼睛的支撑壁并且赋予眼睛其白色中的大部分。其从角膜(眼睛的透明前部)延伸至在眼睛后部的视神经。巩膜是纤维状、弹性且保护性的组织,其由紧密堆积的含有约70%水的胶原原纤维组成。

[0075] 覆盖在纤维膜上方的是结膜。结膜是覆盖巩膜(眼睛的白色部分)的膜,并且内衬在眼睑的内侧。结膜有效地包围、覆盖和附着至巩膜。其是细胞和结缔组织,有些弹性,并且可以移除、切除(*teased away*)或以其他方式取下以暴露巩膜的表面区域。血管膜,也称为眼血管膜(*tunica vasculosa oculi*),是包括虹膜、睫状体和脉络膜的中间血管化层。脉络膜含有为视网膜细胞供氧并且移除呼吸作用的废产物的血管。

[0076] 神经膜,也称为眼神经膜(*tunica nervosa oculi*),是包括视网膜的内部传感系统。视网膜含有感光的杆和锥细胞以及相关神经元。视网膜是较平滑(但是弯曲)的层。其确实具有两个在该位置其不同的点:视网膜中央凹(*fovea*)和视神经盘。视网膜中央凹是视网膜中直接与晶状体相对的凹陷,其与锥细胞密集地堆积。视网膜中央凹是黄斑的一部分。视网膜中央凹是人的色觉的主要原因,并且实现高敏锐性,其在阅读中是必需的。视神经盘是在视网膜上的点,在那里视神经穿过视网膜以连接至在其内部的神经细胞。

[0077] 哺乳动物的眼睛也可以分为两个主要部分:前段和后段。前段由前房和后房组成。前房位于虹膜的前方和角膜内皮的后方,并且包括瞳孔、虹膜、睫状体和房水。后房位于虹膜的后房和玻璃体面的后方,其中晶状体和小带纤维位于水性环境中的前囊膜和后囊膜之间。

[0078] 光进入眼睛,穿过角膜,并入进入两种体液中的第一种,即房水中。总眼屈光力中的近三分之二来自具有固定曲率的角膜。房水是将角膜与眼睛的晶状体连接的透明物质,帮助保持角膜的凸形(对于光在晶状体处的聚焦是必要的),并且为角膜内皮提供营养物。

[0079] 后段位于晶状体后方和视网膜前方。其占眼睛的近三分之二,其包括前透明膜和其后房的所有结构:玻璃体液、视网膜和视神经。在晶状体的另一侧是另一种体液,即玻璃体液,其在所有侧被晶状体、睫状体、悬韧带以及被视网膜限制。其使光在没有折射的情况下通过,帮助保持眼睛的形状,并且使精细的晶状体悬浮。

[0080] 图1示出具有巩膜12、虹膜14、瞳孔16和眼睑18的眼睛10。图2示出具有局部横截面

的眼睛10的透视图,其示出晶状体20、下斜肌21、内直肌23和视神经25。图3是眼睛10的横截面并且示出光学透明且允许光穿过虹膜14并且透过晶状体20的角膜22。前房24在角膜22的下方,并且后房26位于虹膜14和晶状体20之间。睫状体28连接至晶状体20。图3示出结膜30的一部分,其覆盖在巩膜12上方。玻璃体32包括胶冻状玻璃体液,玻璃体管(hyaline canal)34在所述玻璃体中。视网膜中央凹36在黄斑中,视网膜38覆盖在脉络膜37上方,并且小带间隙在42处指示。

[0081] 用于药物递送载体的放置和使用的部位

[0082] 可以在眼睛中、上或附近,在多个点处引入载体。一个区域是局部的。另一区域是玻璃体内。在使用中,例如使用注射器、导管或其他装置来将载体,任选地通过针头,递送到眼睛中。将药物或其他治疗剂从载体释放到眼内空间。引入部位包括:眼周、小管、色斑、泪小管、结膜上、角膜上、巩膜上、巩膜内部、眼睛的内壁上、眼内、玻璃体内、视网膜上、视网膜附近但不接触视网膜、离视网膜1至2000微米的距离、脉络膜上、脉络膜中、潜在隙(potential space)中、人工(由使用者,利用工具)产生用于容纳储藏物或假体的腔中、眼房中、后房中、与玻璃体液接触、玻璃体管中、或其组合。可以根据递送的目标部位选择适当的装置来递送载体、储藏物或假体。一些可用的装置包括注射器、导管、插管或套管针,其可以具有针头或微针头,例如27规格或更小内径的针头。术语针头是指长的、短的、微长度的、锋利的、或钝的针头,并且是包括金属、塑料或可以在注射器、导管、插管、套管针等上使用的其他材料的广义术语。在一些放置方法中,使用牵开器来控制眼睑,并且使用者将在结膜中距离下/鼻边缘约5-6mm产生小的直切小口并且通过Tenon囊膜切下结膜;至裸的巩膜。然后,将钝插管(例如,15mm长)通过开口插入,并且放置载体、储藏物或假体。移除插管并且用烧灼装置封闭结膜。

[0083] 载体可以放置在作为组织的部位。术语组织是广义的并且包括器官、潜在隙、组织室,其是填充有流体或气体的身体空间,例如眼睛、耳朵或其他体腔。可以将多种形状、尺寸、有效规格、长径比以及其他方面如本文所述的形状改变的药物递送载体在多个部位处放置在患者中或上,例如利用通过小的现存开口或小针孔的微创应用或过程来产生填充药物递送储藏物的空间。部位的实例是:玻璃体液或房水、小管和壶腹、鼻旁窦、关节囊(例如,膝部、臀部等)、乳房肿瘤切除部位、活检组织切除部位、肿瘤核、耳道、阴道、膀胱、食管、支气管、脓肿例如牙齿、AV畸形部位、血管动脉瘤或解剖、潜在隙、人工产生的空间或潜在隙、子宫托、面颊、肛门、尿道、鼻、胸、医源性、癌症、器官、内腔空间、天然腔、血管、动脉瘤。

[0084] 载体、储藏物或假体可以定尺寸为使得例如它们占据放置它们的部位的一部分或全部。因此,可以部分地占据窦部位。在窦、支气管或经由曲径可以进入的其他部位的情况下,形状变化有助于使放置或穿线通过可行的通道,并且形状变化提供在实际部位的适当放置和覆盖。形状变化-例如至螺旋体或卷状物提供通过使储藏物横截面太大而不能穿过通过其引入储藏物的开口而将储藏物紧固在腔或器官或其他放置部位内的手段。另外,在所述卷状物或螺旋体内的开放空间提供用于流体或气流的路径,这使正常的流体或气体移动不受打扰或最小程度地被打扰。因此,储藏物可以用于将治疗剂递送至腔或器官或其沉积的其他部位,或者至下游组织,在那里接触储藏物的流体或气体携带由储藏物释放的治疗剂。

[0085] 本文所述的材料可以用于将药物或其他治疗剂(例如,成像剂或标记物)递送至眼

睛或附近组织。疾病状态中的一些是眼睛后部疾病。在这些研究领域中的技术人员理解术语眼睛后部疾病,并且其一般是指后段的任何眼病,其影响视网膜、黄斑或脉络膜的血管和整体性,导致视敏度干扰、视觉损失或失明。后段的疾病状态可以由年龄、创伤、手术治疗和遗传因素产生。一些眼睛后部疾病是:年龄相关性黄斑变性(AMD)、囊样黄斑水肿(CME)、糖尿病性黄斑水肿(DME)、后葡萄膜炎和糖尿病性视网膜病变。一些眼睛后部疾病由不期望的血管生成或血管增殖产生,如黄斑变性或糖尿病性视网膜病变。在本文中其他地方进一步讨论对于这些和其他病症的药物治疗选择。

[0086] 下游递送的实例是将储藏物沉积到脑室中用于将治疗剂递送至脑脊髓液(CSF)中,这将会将治疗剂分配到脑和脊髓组织而不阻碍CSF循环。另一实例是递送到肺中的支气管系统中用于将治疗剂分配到远端肺组织而不阻塞空气循环。另一实例是放置在动脉中、处或附近以将治疗剂递送至肾脏而不阻碍血液流动。另一实例将是在胃中的放置用于递送至胃或肠道部位。其他实例是:在膀胱中用于递送至膀胱和/或输尿管的内部,材料在放置在膀胱中后改变形状;在窦中用于通过粘液的流动递送和分配通过鼻/窦区域。

[0087] 前体材料

[0088] 用于载体的材料可以是有机凝胶、水凝胶或在暴露于水溶液时是水凝胶的干凝胶。水凝胶在水溶液中制作,并且有机凝胶在有机溶剂中制作。干凝胶是经干燥的有机凝胶或水凝胶。因此,水凝胶和有机凝胶通过具有许多相似性的方法制作。水凝胶和有机凝胶由前体制成。考虑所得有机凝胶或水凝胶所需的性质而选择前体。存在多种用于制作所述材料的合适前体。术语前体是指交联以形成水凝胶或有机凝胶基体的那些分子。尽管水凝胶中可以存在其他材料,如治疗剂或填料,但是它们不是前体。术语基体适用于有机凝胶、干凝胶和水凝胶。这样的基体包括可水解为具有大于约20%w/w的含水量的基体;技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,以下中的任一个可用作上限或下限:20%、99%、80%、95%、至少50%等,百分比以w/w计并且溶剂对于水凝胶来说是水。基体可以通过使水溶性分子交联以形成基本无限分子量的网络而形成。具有高含水量的水凝胶典型地是软的、柔韧材料。如在美国公开号2009/0017097、2011/0142936和2012/0071865中所述的水凝胶和药物递送系统可以通过按照本文中提供的指导适用于本文的材料和方法;这些参考文献在此通过引用并入本文用于所有目的,并且在冲突的情况下,以本说明书为准。

[0089] 基体可以由天然、合成或生物合成的聚合物形成。天然聚合物可以包括糖胺聚糖、多糖和蛋白质。糖胺聚糖的一些实例包括硫酸皮肤素、透明质酸、硫酸软骨素、甲壳质、肝素、硫酸角质素、硫酸角质及其衍生物。一般而言,糖胺聚糖由天然来源提取并且纯化和衍生化。然而,它们也可以合成制备或通过改性微生物如细菌来合成。这些材料可以由天然可溶的状态合成改性为部分可溶或可水溶胀或水凝胶状态。该改性可以通过多种周知的技术来完成,如通过利用其他更疏水性基团缀合或替代可离子化或氢可键合的官能团如羧基和/或羟基或氨基。

[0090] 例如,在透明质酸上的羧基可以被醇酯化以降低透明质酸的溶解度。这样的过程被透明质酸产品的多个制造商使用来产生基于透明质酸的形成水凝胶的片、纤维和织物。其他天然多糖,如羧甲基纤维素或氧化再生纤维素、天然树胶、琼脂、琼脂糖、海藻酸钠、角叉菜胶、岩藻多糖、叉红藻胶、昆布多糖、沙菜、麒麟菜、阿拉伯树胶、印度树胶、卡拉亚树胶、黄蓍胶、角豆胶、阿拉伯半乳聚糖、果胶、直链淀粉、明胶、亲水性胶体如羧甲基纤维素胶或

与多元醇如聚丙二醇交联的海藻酸盐胶等在与水性环境接触时也形成水凝胶。

[0091] 基体可以是生物稳定或可生物降解的。生物稳定的亲水性聚合物材料的实例是聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)、聚(电解质复合物)、利用可水解或以其他方式可降解的键交联的聚(乙酸乙烯酯)、以及可水溶胀的N-乙烯基内酰胺。其他水凝胶包括:称为**CARBOPOL®**的亲水性水凝胶,其为一种酸性羧基聚合物(Carbomer树脂是高分子量、烯丙基季戊四醇交联的、基于丙烯酸的聚合物,利用丙烯酸C10-C30烷基酯改性)、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、淀粉接枝共聚物、丙烯酸酯聚合物、酯交联的聚葡聚糖。这样的水凝胶例如在Etes的美国专利号3,640,741、Hartop的美国专利号3,865,108、Denzinger等的美国专利号3,992,562、Manning等的美国专利号4,002,173、Arnold的美国专利号4,014,335和Michaels的美国专利号4,207,893中描述,其全部通过引用并入本文,在冲突的情况下以本说明书为准。

[0092] 基体可以由前体制成。前体彼此交联。可以通过共价键或物理键形成交联物。物理键的实例是离子键、前体分子片段的疏水缔合和前体分子片段的结晶化。可以激发前体反应以形成交联的水凝胶。前体可以是可聚合的并且包括通常是但不总是可聚合前体的交联剂。可聚合前体因此是具有彼此反应以形成基体和/或由重复单元制成的聚合物的官能团的前体。前体可以是聚合物。

[0093] 一些前体由此通过链增长聚合(也称为加成聚合)反应,并且涉及包含双或三化学键的单体连接到一起。这些不饱和单体具有能够断裂并且与其他单体连接以形成重复链的额外的内部键。单体是具有至少一个与其他基团反应以形成聚合物的基团的可聚合分子。大分子单体(大单体)是通常在其端部具有至少一个反应性基团的聚合物或低聚物,所述至少一个反应性基团使得其能够作为单体;每个大分子单体分子通过反应性基团的反应连接至聚合物。具有两个以上单体或其他官能团的大分子单体倾向于形成共价交联物。加成聚合涉及例如聚乙烯或聚氯乙烯的制造。一种加成聚合是活性聚合。

[0094] 一些前体由此通过缩合聚合反应,所述缩合聚合在单体通过缩合反应键合到一起时发生。典型地,这些反应可以通过使包含醇、胺或羧酸(或其他羧基衍生物)官能团的分子反应来实现。当胺与羧酸反应时,形成酰胺或肽键,同时释放水。一些缩合反应符合亲核酰基取代,例如,如在美国专利号6,958,212中,其在此通过引用以其整体并入本文,达到其与本文中明确公开的内容不矛盾的程度。一些前体通过链增长机制反应。链增长聚合物被定义为通过单体或大分子单体与反应性中心的反应形成的聚合物。反应性中心是在化合物内的特定位置,其是其中涉及所述化合物的反应的引发剂。在链增长聚合物化学中,这也是用于增长链的增长点。反应性中心在性质上通常是自由基、阴离子或阳离子,但是也可以采取其他形式。链增长体系包括自由基聚合,其涉及引发、增长和封端的过程。引发是增长所需的自由基的产生,如由自由基引发剂例如有机过氧化物分子产生。封端在自由基反应时以防止另外的增长的方式发生。最常见的封端方法是通过两个自由基物质彼此反应形成单个分子的情况下的偶联。一些前体通过逐步增长机制反应,并且是通过单体的官能团之间的逐步反应形成的聚合物。大部分逐步增长聚合物被归类为缩合聚合物,但是不是所有逐步增长聚合物释放缩合物。单体可以是聚合物或小分子。聚合物是通过将许多小分子(单体)以规则模式组合形成的高分子量分子。低聚物是具有小于约20个单体重复单元的聚合物。小分子一般是指小于约2000道尔顿的分子。前体由此可以是小分子如丙烯酸或乙烯基内酰胺、含可聚合基团的较大分子如丙烯酸酯封端的聚乙二醇(PEG-二丙烯酸酯)、或含乙烯

基不饱和基团的其他聚合物如Dunn等的美国专利号4,938,763、Cohn等的美国专利号5,100,992和4,826,945或者DeLuca等的美国专利号4,741,872和5,160,745的那些,其中的每一个在此通过引用以其整体并入本文,达到其与本文中明确公开的内容不矛盾的程度。

[0095] 为了形成共价交联的基体,前体必须共价地交联到一起。一般而言,聚合物前体是与其他聚合物前体在两个以上点处结合的聚合物,每个点是与相同或不同聚合物的连接。具有至少两个反应性中心的前体(例如,在自由基聚合中)可以作为交联剂,因为每个反应性基团可以参与不同增长聚合物链的形成。其中,在没有反应性中心的官能团的情况下,交联需要在前体类型中的至少一种上三个或更多个这样的官能团等。例如,许多亲电-亲核反应消耗亲电性和亲核性官能团以使得前体需要第三官能团来形成交联。这样的前体由此可以具有三个或更多个官能团并且可以通过具有两个或更多个官能团的前体交联。交联的分子可以经由离子键或共价键、物理力或其他引力交联。然而,共价键交联将典型地提供在反应产物结构方面的稳定性和可预测性。

[0096] 在一些实施方案中,每种前体是多官能的,意指其包含两个以上亲电性或亲核性官能团,以使得在一种前体上的亲核性官能团可以与在另一种前体上的亲电性官能团反应以形成共价键。前体中的至少一个包含多于两个的官能团,以使得由于亲电-亲核反应,前体结合以形成交联的聚合物产物。

[0097] 前体可以具有生物学惰性且亲水性的部分,例如核。在支化聚合物的情况下,核是指与从核开始延伸的臂结合的分子的连续部分,所述臂具有通常在支链末端处的官能团。亲水性分子,例如前体或前体部分,在水溶液中具有至少1g/100mL的溶解度。亲水性部分可以是例如聚醚,例如,聚环氧烷烃如聚乙二醇(PEG)、聚环氧乙烷(PEO)、聚环氧乙烷-共-聚环氧丙烷(PP0)、共-聚环氧乙烷嵌段或无规共聚物、以及聚乙烯醇(PVA)、聚(乙烯吡咯烷酮)(PVP)、聚(氨基酸、葡聚糖或蛋白质)。前体可以具有聚亚烷基二醇部分并且可以是基于聚乙二醇的,其中聚合物的至少约80重量%或90重量%包含聚氧乙烯重复体。聚醚并且更特别地聚(氧烯烃)或聚(乙二醇)或聚乙二醇通常是亲水性的。如在这些领域中惯用的,术语PEG用来指具有或没有羟基端基的PEO。

[0098] 前体也可以是大分子(或大分子单体),其是具有在一千至数百万的范围内的分子量的分子。水凝胶可以利用作为约1000Da以下(备选地:2000Da以下)的小分子的前体中的至少一种来制作。大分子在结合小分子(约1000Da以下/200Da以下)反应时优选地分子量是所述小分子的至少五至五十倍,并且优选为低于约60,000Da;技术人员将直接了解,考虑明确记载的范围内的所有范围和值。更优选的范围是分子量是交联剂的约七至约三十倍的大分子,并且最优选的范围是约十至二十倍重量差。此外,5000至50,000的大分子分子量是可用的,7,000至40,000的分子量或10,000至20,000的分子量也同样是可用的。具有小分子存在特定优点,如用于完成反应的扩散性。

[0099] 某些大分子前体是在Hubbell等的美国专利号5,410,016中描述的可交联的、可生物降解的、水溶性大分子,其在此通过引用引起整体并入本文,达到其与本文中明确公开的内容不矛盾的程度。这些大分子的特征在于具有被至少一个可降解区域隔开的至少两个可聚合基团。

[0100] 可以使用合成的前体。合成的是指在自然中未发现或通常在人中未发现的分子。一些合成的前体不含氨基酸或者不含天然存在的氨基酸序列。一些合成的前体是在自然中

未发现或通常在人体中未发现的多肽,例如,二-、三-或四-赖氨酸。一些合成的分子具有氨基酸残基,但是仅具有连续的一个、两个或三个,其中氨基酸或其簇被非天然的聚合物或基团隔开。多糖或其衍生物由此不是合成的。

[0101] 备选地,天然蛋白质或多糖可以适用于这些方法,例如胶原蛋白、纤维蛋白(原)、白蛋白、海藻酸盐、透明质酸和肝素。这些天然分子还可以包括化学衍生化,例如合成的聚合物修饰物。天然分子可以经由其天然亲核体交联,或者在其利用官能团衍生化后交联,例如,如在美国专利号5,304,595、5,324,775、6,371,975和7,129,210中的,其中的每一个在此通过引用并入,达到其与本文中明确公开的内容不矛盾的程度。天然的是指在自然中发现的分子。天然聚合物,例如蛋白质或糖胺聚糖,例如胶原蛋白、纤维蛋白原、白蛋白和纤维蛋白,可以使用具有亲电性官能团的反应性前体物质交联。通常在身体中发现的天然聚合物通过身体中存在的蛋白酶蛋白水解地降解。这样的聚合物可以经由在其氨基酸上的官能团如胺、硫醇或羧基反应,或者衍生化以具有可活化的官能团。尽管天然聚合物可以用于水凝胶,但是它们的凝胶化时间和最终的机械性质必须通过适当引入另外的官能团和选择合适的反应条件例如pH来控制。

[0102] 前体可以利用疏水性部分制作,条件是所得水凝胶保留必要量的水,例如至少约20%。尽管如此,在一些情况下,前体可溶于水,因为其也具有亲水性部分。在其他情况下,前体制成在水中的分散体(悬浮液),但是尽管如此,可反应以形成交联的材料。一些疏水性部分可以包括多个烷基、聚丙烯、烷基链或其他基团。一些具有疏水性部分的前体以商品名PLURONIC F68、JEFFAMINE或TETRONIC销售。疏水性分子或共聚物的疏水性部分等是充分疏水性以使分子(例如,聚合物或共聚物)聚集以形成涉及在水性连续相中的疏水结构域的胶束或微相的分子,或是在通过其本身测试时,当在约7至约7.5的pH在约30至约50摄氏度的温度的水的水溶液中时,充分疏水以从其中沉淀,或者以其他方式相变的分子。本发明的实施方案包括选择低溶解度试剂和选择包含疏水性和亲水性部分的前体。疏水性/亲水性前体可以包含一个或多个官能团:亲和体或亲电体。可以选择亲水性部分、疏水性部分或两者以接受这些官能团。这样的试剂的实例一般而言是TKI。低溶解度意指在水中可溶不超过200 $\mu\text{g}/\text{ml}$,所述水是纯水,并且药物是基本上纯的或是盐。技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,以下中的任一个可用作上限或下限:在水中可溶200、150、100、50、25、20、例如小于100或小于50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0103] 前体可以具有例如2-100个臂,每个臂具有末端,要考虑到一些前体可以是树枝状聚合物或其他高度支化的材料。在水凝胶前体上的臂是指将可交联官能团连接至聚合物核的化学基团的直链。一些实施方案是具有3至300个臂的前体;技术人员将直接了解,考虑明确记载的范围内的所有范围和值,例如4至16、8至100或至少6个臂。

[0104] 基体可以例如由具有第一组官能团的多臂前体和具有第二组官能团的低分子量前体制成。例如,六臂或八臂的前体可以具有亲水性臂,例如以伯胺封端的聚乙二醇,其中臂的分子量为约1,000至约40,000;技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界内的所有范围和值。这样的前体可以与相对较小的前体混合,例如具有至少约三个官能团或约3至约16个官能团的分子量为约100至约5000、或不超过约800、1000、2000或5000的分子;普通技术人员将了解,考虑这些明确记载的值之间的所有范围和值。这样的小分子可以是聚合物或非聚合物以及天然或合成的。

[0105] 可以使用不是树枝状聚合物的前体。树枝状分子是高度支化的径向对称的聚合物,其中原子排列在从中心核发散的许多臂和子臂中。树枝状聚合物的特征在于其基于对称性和多分散性两者的评价的结构完美度,并且需要特定的化学过程来合成。因此,技术人员可以容易地将树枝状聚合物前体与非树枝状聚合物前体区分开。树枝状聚合物具有典型地依赖于其组分聚合物在给定环境中的溶解度的形状,并且可以根据围绕其的溶剂或溶质而大幅改变,例如,在温度、pH或离子含量方面改变。

[0106] 前体可以是树枝状聚合物,例如,如在美国公开号2004/0086479和2004/0131582以及PCT公开号W007005249、W007001926和W006031358或其美国同族中的;树枝状聚合物也可以用作多官能前体,例如如在美国公开号2004/0131582和2004/0086479以及PCT公开号W006031388和W006031388中的;所述美国和PCT申请中的每一个在此通过引用以其整体并入本文,达到它们与本文中明确公开的内容不矛盾的程度。树枝状聚合物高度有序,具有高的表面积与体积的比率,并且表现出用于潜在官能化的多个端基。实施方案包括不是树枝状聚合物的多官能前体。

[0107] 一些实施方案包括主要由不超过五个残基、例如包含至少一个胺、硫醇、羧基或羟基侧链的氨基酸的低聚物序列组成的前体。残基是氨基酸,作为天然存在的或其衍生物。这样的低聚物的主链可以是天然或合成的。在一些实施方案中,两个以上氨基酸的肽与合成的主链组合以制作前体;这样的前体的某些实施方案具有在约100至约10,000或约300至约500的范围内的分子量。技术人员将直接了解,考虑这些明确记载的边界之间的所有范围和值。

[0108] 前体可以制备为不含可通过在引入部位存在的酶裂解的氨基酸序列,包括不含易于通过金属蛋白酶和/或胶原蛋白酶附接的序列。此外,前体可以制作为不含所有氨基酸,或不含超过约50、30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸的氨基酸序列。前体可以是非蛋白质,意指它们不是天然存在的蛋白质并且不能通过裂解天然存在的蛋白质来制作并且不能通过将合成材料添加至蛋白质来制作。前体可以是非胶原蛋白、非纤维蛋白、非纤维蛋白原和非白蛋白,意指它们不是这些蛋白质中的一种并且不是这些蛋白质中的一种的化学衍生物。非蛋白质前体的使用以及氨基酸序列的有限使用可以有助于避免免疫反应,避免不期望的细胞识别,和避免与使用来源于天然来源的蛋白质相关的危害。前体也可以是非糖类(不含糖类)或基本上非糖类(不含以前体分子量的w/w计超过约5%的糖类)。因此,前体可以例如不包含透明质酸、肝素或结冷胶(gellan)。前体也可以是非蛋白质和非糖类两者。

[0109] 肽可以用作前体。一般而言,具有小于约10个残基的肽是优选的,尽管可以使用更大的序列(例如,蛋白质)。技术人员将直接了解,包括在这些明确的边界内的每个范围和值,例如1-10、2-9、3-10、1、2、3、4、5、6或7。一些氨基酸具有亲核性基团(例如,伯胺或硫醇)或可以根据需要衍生化以并入亲核性基团或亲电性基团(例如,羧基或羟基)的基团。合成产生的聚氨基酸聚合物通常被认为是合成的,如果在自然中未发现它们并且它们被设计为与天然存在的生物分子不相同。

[0110] 一些基体利用含聚乙烯二醇的前体制作。聚乙二醇(PEG,当以高分子量存在时也称为聚环氧乙烷)是指具有重复基团 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 的聚合物,其中n是至少3。具有聚乙二醇的聚合物前体由此具有在直链系列中彼此相连的至少三个这些重复基团。聚合物或臂的聚乙二醇含量通过将在聚合物或臂上的所有聚乙二醇基团求和来计算,即使它们被其他基团打

断。因此,具有至少1000MW聚乙二醇的臂具有足以达到至少1000MW的总量的 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 基团。如在这些领域中的惯用术语,聚乙二醇聚合物不必指以羟基封端的分子。分子量使用符号k以千为单位缩写,例如15K意指15,000分子量,即15,000道尔顿。 NH_2 是指胺封端。SG是指戊二酸琥珀酰亚胺酯。SS是指琥珀酸琥珀酰亚胺酯。SAP是指己二酸琥珀酰亚胺酯。SAP是指壬二酸琥珀酰亚胺酯。SS、SG、SAP和SAZ是具有在水中通过水解降解的酯基的琥珀酰亚胺酯。可水解降解或可水降解的由此是指是在过量的水中在体外将自发降解而无需存在任何的酶或细胞以介导降解的材料。降解的时间是指通过肉眼判断的材料的有效消失。三赖氨酸(也缩写为LLL)是合成的三肽。PEG和/或水凝胶以及包含其的组合物可以以药用形式提供,意指其是高度纯化的并且不含污染物例如致热源。

[0111] 水凝胶结构

[0112] 水凝胶的结构和水凝胶的前体的材料组成决定其性质。前体因素包括诸如生物相容性、水溶解度、亲水性、分子量、臂长、臂数量、官能团、交联间距离、降解性等性质。反应条件的选择(作为水凝胶或有机凝胶,缓冲剂、pH、前体等的选择)也影响水凝胶的结构和性质,包括溶剂、反应方案、反应物浓度、固体含量等的选择。可以存在多种方式来实现特定性质或性质的组合。另一方面,一些性质彼此关联,例如脆性可以随交联间距离或固体含量增加而增大。强度可以通过增加交联的数量而增大,但是溶胀可能由此减小。技术人员将了解,相同的材料可以用于制作具有将具有高度不同的机械性质和性能的大范围结构的基体,以使得特定性质的实现不应仅被认为基于涉及的前体的一般类型。

[0113] 水凝胶(基体)的分子链之间的间距影响多个水凝胶性质,包括分子的扩散速率。交联密度可以通过用作交联剂的前体和其他前体的总体分子量以及每前体分子可用的官能团的数量来选择来控制。与交联之间的较高分子量如500,000相比,交联之间的较低分子量如200将提供高得多的交联密度;技术人员将直接了解,考虑并且支持在该范围内的所有范围和值,例如200至250,000、500至400,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000、60,000、70,000、80,000、90,000、100,000等。交联密度也可以通过交联剂和功能聚合物溶液的总百分比固体来控制。控制交联密度的又一方法是通过调整亲核性官能团与亲电性官能团的化学计量比。一比一的比率产生最高的交联密度。具有较长的可交联部位间距离的前体形成通常更软、更顺从并且更弹性的凝胶。因此,水溶性片段如聚乙二醇的增加的长度倾向于增强弹性以产生期望的物理性质。因此,某些实施方案涉及分子量在2,000至100,000的范围内的具有水溶性片段的前体;技术人员将直接了解,考虑在明确记载的范围内的所有范围和值,例如5,000至35,000。水凝胶的固体含量可以影响其机械性质和生物相容性,并且反映竞争需求之间的平衡。较低的固体含量是可用的,例如约2.5%至约20%,包括其间的所有范围和值,例如约2.5%至约10%、约5%至约15%、或低于约15%。

[0114] 反应动力学通常根据特定官能团控制,除非需要外部引发剂或链转移剂,在该情况下激发引发剂或操纵转移剂可以是控制步骤。在一些实施方案中,前体的分子量用于影响反应时间。具有较低分子量的前体倾向于加速反应,以使得一些实施方案具有分子量为至少5,000至50,000或150,000道尔顿的至少一种前体。优选地,导致凝胶化的交联反应在约2至约10或至约30分钟内发生;技术人员将直接了解,考虑在明确记载的范围内的所有范围和值,例如至少120秒,或180至600秒。凝胶化时间通过将前体涂布在平表面上和确定当以约60度的角度(即,陡峭角,接近于垂直)倾斜时基本上没有流下表面的流动的时间来测

量。

[0115] 基体可以是低溶胀的,如通过相对于形成时的水凝胶的重量,在暴露于生理溶液二十四小时时重量增加不超过约0%至约10%或至约50%的水凝胶可测量的。一个用于减少溶胀的实施方案是增加交联的数量,但是要考虑到,交联可以增加刚度或脆度。另一实施方案是减少交联之间的平均链距离。另一实施方案是使用具有许多臂的前体,如下文解释的。另一用于减少溶胀的实施方案是控制亲水性程度,亲水性较低的材料倾向于较少溶胀;例如,高度亲水性材料如PEO可以与亲水性较低的材料如PPO或甚至疏水性基团如烷基组合。

[0116] 另一用于较少或控制溶胀的实施方案是选择在交联时具有高溶剂化程度但是之后变得较少溶剂化而且具有有效收缩的溶剂化半径的前体;换言之,所述前体在交联时在溶液中展开但是之后收缩。pH、温度、固体浓度和溶剂环境的变化可以造成这样的变化;此外,支链数量的增加(其他因素有效地保持恒定)将也倾向于具有此效果。臂的数量被认为彼此空间阻碍,以使得它们在交联前展开,但是这些空间影响在聚合后被其他因素抵消。在一些实施方案中,前体具有多种类似变化以实现这些效果,例如多个官能团具有负电荷,或多个臂各自具有正电荷,或各个臂在交联或其他反应前具有类似电荷的官能团。

[0117] 本文所述的水凝胶可以包括在沉积后溶胀最少溶胀的水凝胶。这样的医疗低可溶胀凝胶可以具有在暴露于生理溶液时增加不超过例如约50重量%、约10重量%、约5重量%、约0重量%,或者收缩(重量和体积减少)例如至少约5%、至少约10%或更多的聚合时重量。技术人员将直接了解,本文公开了在这些明确记载的边界内或者与其相关的所有范围和值。除非另外说明,水凝胶的溶胀涉及在交联有效完成时其形成的时间和在被以非束缚状态体外放置到生理溶液中二十四小时后的时间(在所述时间点可以合理地认为其已经实现其平衡状态)之间的其体积(或重量)变化。 $\% \text{溶胀} = [(\text{在平衡溶胀时的重量} - \text{在最初形成时的重量}) / \text{在最初形成时的重量}] * 100$ 。水凝胶的重量包括在水凝胶中的溶液的重量。

[0118] 官能团

[0119] 用于共价交联的前体具有在患者外部或在原位彼此反应以经由共价键形成材料的官能团。官能团一般是可聚合的,涵盖自由基、加成和缩合聚合以及用于亲电-亲核反应的基团的广义类别。在本文中的前体章节讨论了聚合反应的多个方面。

[0120] 因此,在一些实施方案中,前体具有通过如在聚合领域中使用的光引发或氧化还原体系活化的可聚合基团,或亲电官能团,例如:羰基二咪唑、磺酰氯、氯碳酸酯、n-羟基琥珀酰亚胺基酯、琥珀酰亚胺基酯或磺基琥珀酰亚胺基酯,或如在美国专利号5,410,016或6,149,931的,其中的每一个在此通过引用以其整体并入本文,达到它们与本文中明确公开的内容不矛盾的程度。亲核性官能团可以是,例如,胺、羟基、羧基和硫醇。另一类亲电体是酰基,例如,如在美国专利号6,958,212中的,除了别的以外,其描述了用于使聚合物反应的迈克尔加成方案。

[0121] 某些官能团如醇或羧酸在生理条件(例如,pH 7.2-11.0,37°C)下并不正常地与其他官能团如胺反应。然而,这样的官能团可以通过使用活化基团如N-羟基琥珀酰亚胺而使其更具反应性。某些活化基团包括羰基二咪唑、磺酰氯、芳基卤化物、磺基琥珀酰亚胺基酯、N-羟基琥珀酰亚胺基酯、琥珀酰亚胺基酯、环氧化物、醛、马来酰亚胺、酰亚胺基酯等。N-羟基琥珀酰亚胺基酯或N-羟基磺基琥珀酰亚胺(NHS)基团是可用于蛋白质或含胺聚合物例如氨

基封端的聚乙二醇的交联的基团。NHS-胺反应的优点是反应动力学是有利的,但是凝胶化速率可以通过pH或浓度调整。NHS-胺交联反应导致形成作为副产物的N-羟基琥珀酰亚胺。N-羟基琥珀酰亚胺的磺化或乙氧基化形式在水中具有相对增加的溶解度,以及因此其从身体中的快速清除。NHS-胺交联反应可以在水溶液中并且在缓冲剂,例如磷酸盐缓冲剂(pH 5.0-7.5)、三乙醇胺缓冲剂(pH 7.5-9.0)或硼酸盐缓冲剂(pH 9.0-12)或碳酸氢钠缓冲剂(pH 9.0-10.0)的存在下进行。基于NHS的交联剂和功能性聚合物的水溶液优选地恰在由于NHS基团与水的反应造成的交联反应之前制成。这些基团的反应速率可以通过使这些溶液保持在较低的pH(pH 4-7)来延缓。缓冲剂也可以被包含在引入到身体中的水凝胶中。

[0122] 在一些实施方案中,每种前体包含仅亲核性或仅亲电性官能团,只要在交联反应中使用亲核性和亲电性前体两者即可。因此,例如,如果交联剂具有亲核性官能团如胺,则功能性聚合物可以具有亲电性官能团如N-羟基琥珀酰亚胺。另一方面,如果交联剂具有亲电性官能团如磺基琥珀酰亚胺,则功能性聚合物可以具有亲核性官能团如胺或硫醇。因此,可以使用功能性聚合物如蛋白质、聚(烯丙基胺)或胺封端的二-或多官能聚(乙二醇)。

[0123] 一个实施方案具有各自具有2至16个亲核性官能团的反应性前体物质和各自具有2至16个亲电性官能团的反应性前体物质;技术人员将直接了解,考虑在明确记载的范围内的所有范围和值,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个基团。

[0124] 官能团可以是,例如,可与亲核体反应的亲电体,可与特定亲核体例如伯胺反应的基团,与在生物流体中的材料形成酰胺键的基团,与羧基形成酰胺键的基团,活化的酸官能团,或其组合。官能团可以是,例如,强亲电性官能团,意指在水溶液中在pH 9.0在室温和压力下与伯胺有效地形成共价键的亲电性官能团,和/或通过迈克尔型反应进行反应的亲电性基团。强亲电体可以是不参与迈克尔型反应的类型或参与迈克尔型反应的类型。

[0125] 迈克尔型反应是指亲核体在共轭不饱和体系上的1,4加成反应。加成机制可以是完全极性的,或通过如自由基的中间体状态进行;路易斯酸或适当设计的氢键合物质可以作为催化剂。术语共轭(缀合)既可以指碳-碳、碳-杂原子或杂原子-杂原子多重键与单键的交替,又可以指官能团与大分子如合成聚合物或蛋白质的连接。迈克尔型反应在美国专利号6,958,212中详细讨论,其在此通过引用以其整体并入本文用于所有目的,达到其与本文中明确公开的内容不矛盾的程度。

[0126] 不参与迈克尔型反应的强亲电体的实例是:琥珀酰亚胺、琥珀酰亚胺基酯或NHS-酯。迈克尔型亲电体的实例是丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯和其他不饱和的可聚合基团。

[0127] 引发体系

[0128] 一些前体使用引发剂反应。引发剂基团是能够引发自由基聚合反应的化学基团。例如,其可以作为单独的组分或作为在前体上的侧基存在。引发剂基团包括热引发剂、可光活化的引发剂和氧化-还原(redox)体系。长波UV和可见光可光活化的引发剂包括,例如,乙基曙红基团、2,2-二甲氧基-2-苯基乙氧基苯基团、其他乙氧基苯衍生物、噻吨酮基团、苯甲酮基团和樟脑醌基团。热反应性引发剂的实例包括4,4' 偶氮双(4-氰基戊酸)基团和过氧化苯甲酰基团的类似物。几种可商购的低温自由基引发剂,如V-044,可由Wako Chemicals USA, Inc., Richmond, Va. 获得,可以用于在体温引发自由基交联反应以形成具有前述单体的水凝胶涂层。

[0129] 金属离子可以用作氧化还原引发体系中的氧化剂或还原剂。例如,亚铁离子可以与过氧化物或氢过氧化物组合使用以引发聚合,或者用作聚合体系的部分。在该情况下,亚铁离子将用作还原剂。备选地,金属离子可以用作氧化剂。例如,铈离子(铈的4+价态)与多种有机基团(包括羧酸和尿烷)相互作用,以将电子移出至金属离子并且在有机基团上留下引发自由基。在这样的体系中,金属离子作为氧化剂。用于任一作用的可能合适的金属离子是具有至少两个易达到的氧化态的过渡金属离子、镧系金属和铜系金属中的任一种。特别有用的金属离子具有由仅一个电荷差分开的至少两个状态。在这些中,最常用的是铁/亚铁;铜/亚铜;四价铈/三价铈;钴/亚钴;钒酸盐V vs. IV;高锰酸盐;和三价锰/二价锰。可以使用含过氧的化合物,如过氧化物和氢过氧化物,包括过氧化氢、氢过氧化叔丁基、过氧化二叔丁基、过氧化苯甲酰、过氧化二异丙苯。

[0130] 引发体系的一个实例是在一种溶液中的过氧化合物和在另一种溶液中的反应性离子如过渡金属的组合。在该情况下,不需要外部聚合引发剂,并且当两种互补的含反应性官能团的部分在应用部位相互作用时,聚合自发进行并且不需要施加外部能量或使用外部能源。

[0131] 可视化试剂

[0132] 可视化试剂可以用于干凝胶/有机凝胶/水凝胶;其以人眼可检测的波长反射或发射光以使得应用水凝胶的使用者可以在物体含有有效量的试剂时观察物体。用于成像的需要机器辅助的试剂在本文中称为成像剂,并且实例包括:不透射线的造影剂和超声造影剂。一些生物相容的可视化试剂是FD&C BLUE#1、FD&C BLUE#2和亚甲基蓝。如果使用,则这些试剂优选地以大于0.05mg/ml的浓度,并且优选地在至少0.1至约12mg/ml的浓度范围内,并且更优选地在0.1至4.0mg/ml的浓度范围内存在于最终亲电性-亲核性反应性前体物质混合物中,尽管可能可以使用更大的浓度,高达可视化试剂的溶解度的极限。可视化试剂可以共价地连接至干凝胶/水凝胶的分子网络,由此在施用至患者后保留可视化直到水凝胶水解至溶解。可视化试剂可以选自多种适用于医疗可植入医疗装置的无毒性有色物质,如FD&C BLUE染料3和6、曙红、亚甲基蓝、吲哚菁绿,或通常在合成外科缝合线中存在的有色染料中的任一种。反应性可视化试剂如NHS-荧光素可以用于将可视化试剂并入到干凝胶/水凝胶的分子网络中。可视化试剂可以与反应性前体物质例如交联剂或功能性聚合物溶液一起存在。优选的有色物质可以或可以不与水凝胶化学结合。

[0133] 生物降解

[0134] 可以形成水凝胶,以使得在生理溶液中水化时,形成可水降解的水凝胶,如可以通过在体外在过量的水中通过可水降解的基团的水解降解失去其机械强度并且最终消散的水凝胶测量的。该测试预示在体内的水解驱动的溶解,其为与细胞或蛋白酶驱动的降解不同的过程。然而,明显地,降解为酸性组分的聚酸酐或其他惯用可降解材料倾向于在组织中造成炎症。然而,水凝胶可以不包含这样的材料,并且可以不含聚酸酐、酸酐键,和/或不含降解为酸或二酸的前体,和/或不含PLA、PLGA、PLA/PLGA。

[0135] 例如,可以使用亲电性基团如SG(戊二酸N-羟基琥珀酰亚胺酯)、SS(琥珀酸N-羟基琥珀酰亚胺酯)、SC(碳酸N-羟基琥珀酰亚胺酯)、SAP(己二酸N-羟基琥珀酰亚胺酯)或SAZ(壬二酸N-羟基琥珀酰亚胺酯),并且其具有易水解的酯键。也可以使用更多直链疏水键如庚二酸酯、辛二酸酯、壬二酸酯或癸二酸酯键,这些键与琥珀酸酯、戊二酸酯或己二酸酯键相比

较不可降解。也可以使用支化、环状或其他疏水键。可以利用这些基团制备聚乙二醇和其他前体。当使用可水降解材料时,交联水凝胶降解可以通过水驱动的可生物降解片段的水解来进行。也可以包括包含酯键的聚合物以提供所需降解速率,在酯附近添加或者除去基团以提高或降低降解的速率。因此,能够使用可降解片段构建具有从几天到数月的所需降解模式的水凝胶。如果例如使用聚羟基乙酸酯作为可生物降解片段,则可以根据网络的交联密度使交联的聚合物在约1至约30天内降解。类似地,可以使基于聚己内酯交联的网络在约1至约8个月内降解。降解时间一般根据所使用的可降解片段的类型按以下顺序变化:聚羟基乙酸酯<聚乳酸酯<聚碳酸丙二酯<聚己内酯。因此,能够使用可降解片段构建具有从几天到数月的所需降解模式的水凝胶。一些实施方案包括不含相邻酯基和/或具有在前体的一个或多个上的不超过一个酯基/臂的前体:酯的数量和位置的控制可以有助于水凝胶的均匀降解。

[0136] 在有机凝胶和/或干凝胶和/或水凝胶和/或前体中的可生物降解键可以是可水降解或可酶降解的。示例性的可水降解的可生物降解键包括乙交酯、d1-丙交酯、1-丙交酯、二噁酮、酯、碳酸酯和碳酸丙二酯的聚合物、共聚物和低聚物。示例性的酶可生物降解键包括通过金属蛋白酶和胶原蛋白酶可裂解的肽键。可生物降解键的实例包括聚(羟基酸)、聚(原碳酸酯)、聚(酸酐)、聚(内酯)、聚(氨基酸)、聚(碳酸酯)和聚(磷酸酯)的聚合物和共聚物。

[0137] 如果期望生物相容的交联基体是可生物降解或可吸收的,则可以使用在官能团之间存在多个可生物降解键(或仅一个可生物降解键,例如酯)的一种或多种前体。可生物降解键也可以用作用于制作基体的前体中的一种或多种的水溶性核。对于每种途径,可以选择可生物降解键以使得所得可生物降解的生物相容的交联聚合物将在期望的时间段内降解或被吸收。

[0138] 二元聚合物载体可以被选择为具有不同降解速率的水凝胶。材料在层中具有多种水凝胶,例如一种或多种内部水凝胶以及在它们上的外部水凝胶的层。例如,一个或多个棒状物在水凝胶层内部平行或作为线状物(扭转的,编结的)排列。多种水凝胶可以被选择为具有不同的降解速率。内部水凝胶的降解可以有利地相对于另一种内部水凝胶或外部水凝胶加速以提供更大的药物的表面积,然而,条件是其降解不使其他层失去避免对敏感组织的伤害的弯曲形状。内部水凝胶相对于其他水凝胶的降解延缓可以有利地保持弯曲形状,例如保持眼内载体盘绕或为紧凑形状,直到其它层中的一些或全部降解。因此,内部水凝胶中的一种或多种可以被独立地选择为具有大于或小于其他水凝胶和/或最外水凝胶层的降解。因此,一种或多种有差别的降解速率可以允许载体将初始形状(例如,卷形)保持1-365天的时间期(考虑所有范围:1、2、7、14、21、30天,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月)。该性质允许形状保持直到降解过程的后期。并且,有差别的降解速率可以用于决定在降解过程的特定阶段时展开卷状物或其他紧凑形状的能力。此外,在其中多个水凝胶/棒状物/线状物被第二材料包围的情况下,它们可以被独立地选择为具有使得可以设计在暴露于生理流体时的复杂形状变化的伸长或溶胀系数范围。多种速率可以通过水解和/或酶降解时间控制以控制在降解过程期间的形状变化。

[0139] 用于递送的药物或其他治疗剂

[0140] 已知用于多种目的的治疗剂。这些包括,例如,用于治疗可能由炎性或异常血管病症产生的病症、视网膜静脉阻塞、地图状萎缩、色素性视网膜炎、视网膜母细胞瘤等的试剂。

对于癌症,试剂可以是,例如,抗癌药物、抗VEGF或已知用于癌症治疗的药物。

[0141] 治疗剂可以是例如作为以下的那些:抗血管生成剂、抗VEGF、抗VEGF蛋白质、抗VEGF适配体、抗VEGF抗体、抗VEGF抗体片段、抗VEGF单链抗体片段、VEGFR1阻断剂、VEGFR2阻断剂、VEGFR3阻断剂、抗PDGF、抗PDGF蛋白质、抗PDGF适配体、抗PDGF抗体、抗PDGF抗体片段、抗PDGF单链抗体片段、抗ang2、抗ang2蛋白质、抗ang2适配体、抗ang2抗体、抗ang2抗体片段、抗ang2单链抗体片段、抗血管生成、苏尼替尼(Sunitinib)、E7080、Takeda-6d、替沃扎尼(Tivozanib)、瑞格非尼(Regorafenib)、索拉非尼(Sorafenib)、帕唑帕尼(Pazopanib)、阿西替尼(Axitinib)、尼达尼布(Nintedanib)、西地尼布(Cediranib)、瓦他拉尼碱(Vatalanib)、莫特塞尼(Motesanib)、大环内酯、雷帕霉素(silimus)、依维莫司(everolimus)、酪氨酸激酶抑制剂(TKI)、伊马替尼(Imatinib)(GLEEVAC)、吉非替尼(gefitinib)(IRESSA)、托西尼布(toceranib)(PALLADIA)、埃罗替尼(Erlotinib)(TARCEVA)、拉帕替尼(Lapatinib)(TYKERB)、尼罗替尼(Nilotinib)、博舒替尼(Bosutinib)、来那替尼(Neratinib)、拉帕替尼(lapatinib)、瓦他拉尼碱(Vatalanib)、达沙替尼(dasatinib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、来他替尼(lestaurtinib)、尼罗替尼(nilotinib)、semanaxib、托西尼布(toceranib)、凡德他尼(vandetanib)。

[0142] 治疗剂可以包括大分子,例如抗体、单链抗体片段或其他抗体片段。治疗性大分子可以包括VEGF抑制剂,例如雷尼株单抗(ranibizumab),其为在可商购的Lucentis™中的活性成分。VEGF(血管内皮生长因子)抑制剂在释放到眼睛的玻璃体液中时可以造成异常血管的消退和视力的改善。VEGF抑制剂的实例包括Lucentis™(雷尼株单抗)、Avastin™(贝伐单抗(bevacizumab))、Macugen™(哌加他尼(pegaptanib))。也可以递送血小板源性生长因子(PDGF)抑制剂,例如Fovista™,其为一种抗PGDF适配体。

[0143] 治疗剂可以包括小分子如类固醇或皮质类固醇及其类似物。例如,治疗性皮质类固醇可以包括去炎松(trimacinalone)、曲安奈德(trimacinalone acetonide)、地塞米松(dexamethasone)、醋酸地塞米松(dexamethasone acetate)、氟轻松(fluocinolone)、醋酸氟轻松(fluocinolone acetate)、依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)或其类似物中的一种或多种。备选地或组合地,治疗剂的小分子可以包括酪氨酸激酶抑制剂。

[0144] 治疗剂可以包括抗血管生成或抗VEGF的治疗剂。抗VEGF的疗法和试剂可以用于治疗某些癌症以及用于年龄相关性黄斑变性。根据本文所述的实施方案适合使用的抗VEGF治疗剂的实例包括单克隆抗体如贝伐单抗(Avastin™)或抗体衍生物如雷尼株单抗(Lucentis™)或抑制由VEGF刺激的酪氨酸激酶的小分子如拉帕替尼(Tykerb™)、苏尼替尼(Sutent™)、索拉非尼(Nexavar™)、阿西替尼或帕唑帕尼中的一种或多种。

[0145] 治疗剂可以包括适合于治疗干式AMD的治疗剂,如Sirolimus™(雷帕霉素(Rapamycin))、Copaxone™(醋酸格拉替雷(Glatiramer Acetate))、Othera™、补体C5aR阻断剂(Complement C5aR blocker)、睫状神经营养因子(Ciliary Neurotrophic Factor)、维甲酚酰胺(Fenretinide)或Rheopheresis中的一种或多种。

[0146] 治疗剂可以包括适合于治疗湿式AMD的治疗剂,如REDD14NP(Quark)、Sirolimus™(雷帕霉素)、ATG003;Regeneron™(VEGF捕获剂)或补体抑制剂(POT-4)中的一种或多种。

[0147] 治疗剂可以包括激酶抑制剂,如贝伐单抗(单克隆抗体)、BIBW 2992(靶向EGFR/

Erb2的小分子)、西妥昔单抗(cetuximab)(单克隆抗体)、伊马替尼(小分子)、曲妥珠单抗(trastuzumab)(单克隆抗体)、吉非替尼(小分子)、雷尼株单抗(单克隆抗体)、哌加他尼(小分子)、索拉非尼(小分子)、达沙替尼(小分子)、苏尼替尼(小分子)、埃罗替尼(小分子)、尼罗替尼(小分子)、拉帕替尼(小分子)、帕尼单抗(panitumumab)(单克隆抗体)、凡德他尼(小分子)或E7080(靶向VEGFR2/VEGFR2,可由Esai,Co.商购的小分子)中的一种或多种。

[0148] 治疗剂可以包括多种类型的药物。药物包括,例如,类固醇、非类固醇抗炎药物(NSAIDS)、抗癌药物、抗生素、抗炎剂(例如,双氯芬酸(Diclofenac))、镇痛药(例如,丁哌卡因(Bupivacaine))、钙通道阻滞剂(例如,硝苯地平(Nifedipine))、抗生素(例如,环丙沙星(Ciprofloxacin))、细胞周期抑制剂(例如,辛伐他汀(Simvastatin))、蛋白质(例如,胰岛素)。治疗剂包括多种类型的药物,例如包括类固醇、NSAIDS、抗生素、镇痛药、血管内皮生长因子(VEGF)的抑制剂、化疗药物、抗病毒药物。NSAIDS的实例是布洛芬(Ibuprofen)、甲氯灭酸钠(Meclofenamate sodium)、甲灭酸(mefanamic acid)、双水杨酸酯(salsalate)、舒林酸(sulindac)、痛灭定钠(tolmetin sodium)、酮洛芬(ketoprofen)、二氟尼柳(diflunisal)、吡罗昔康(piroxicam)、萘普生(naproxen)、依托度酸(etodolac)、氟比洛芬(flurbiprofen)、菲诺洛芬钙(fenoprofen calcium)、吲哚美辛(Indomethacin)、塞来昔布(celoxib)、酮咯酸(ketrolac)和奈帕芬胺(nepafenac)。药物本身可以是小分子、蛋白质、RNA片段、蛋白质、糖胺聚糖、碳水化合物、核酸、无机和有机生物活性化合物,其中特异生物活性试剂包括但不限于:酶、抗生素、抗肿瘤剂、局部麻醉剂、激素、血管生成剂、抗血管生成剂、生长因子、抗体、神经递质、精神活性药物、抗癌药物、化疗药物、影响生殖器官的药物、基因和寡核苷酸,或其他结构。

[0149] 治疗剂可以包括蛋白质或其他水溶性生物制剂。这些包括肽和蛋白质。如本文中使用的,术语肽是指任意尺寸的肽,例如至少1000Da分子量,或100-200,000分子量;技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,例如,以下中的任一个可用作上限或下限:100、200、300、400、500、1000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000、60,000、80,000、100,000、150,000、200,000。肽包括治疗性蛋白质和肽、抗体、抗体片段、短链可变片段(scFv)、生长因子、血管生成因子和胰岛素。其他水溶性生物制剂是碳水化合物、多糖、核酸、反义核酸、RNA、DNA、小干扰RNA(siRNA)和适配体。

[0150] 治疗剂可以作为治疗所指示病症或制作用于治疗所指示病症的组合物的方法的一部分使用。例如,AZOPT(布林佐胺(brinzolamide)眼用混悬液)可以用于治疗患有高眼压症或开角型青光眼的患者的高眼内压。在聚乙烯吡咯酮碘眼用溶液中的BETADINE可以用于眼周区域的术前准备(prepping)和眼表面的冲洗。BETOPTIC(倍他洛尔(betaxolol)HCl)可以用于降低眼内压,或用于慢性开角型青光眼和/或高眼压症。CILOXAN(环丙沙星HCl眼用溶液)可以用于治疗由微生物的易感菌株造成的感染。NATACYN(纳他霉素(Natamycin)眼用混悬液)可以用于治疗真菌睑炎、结膜炎和角膜炎。NEVANAC(奈帕芬胺(Nepafenac)眼用混悬液)可以用于治疗与白内障手术相关的疼痛和炎症。TRAVATAN(曲伏前列素(Travoprost)眼用溶液)可以用于高眼内压的降低-开角型青光眼或高眼压症。FML FORTE(氟米龙(Fluorometholone)眼用混悬液)可以用于治疗眼球的睑结膜和球结膜、角膜和前段的响应皮质类固醇的炎症。LUMIGAN(比马前列素(Bimatoprost)眼用溶液)可以用于高眼内压的降低-开角型青光眼或高眼压症。PRED FORTE(醋酸泼尼松龙(Prednisolone acetate))可以

用于治疗眼球的睑结膜和球结膜、角膜和前段的响应类固醇的炎症。PROPINE (盐酸地匹福林 (Dipivefrin hydrochloride)) 可以用于控制慢性开角型青光眼中的眼内压。RESTASIS (环孢菌素 (Cyclosporine) 眼用乳液) 可以用于增加患者 (例如患有与干燥性角膜结膜炎 (keratoconjunctivitis sicca) 相关的眼部炎症的患者) 的眼泪产生。ALREX (依碳酸氯替泼诺眼用混悬液) 可以用于暂时缓解季节性过敏性结膜炎。LOTEMAX (依碳酸氯替泼诺眼用混悬液) 可以用于治疗眼球的睑结膜和球结膜、角膜和前段的响应类固醇的炎症。MACUGEN (哌加他尼钠注射剂) 可以用于治疗新生血管性 (湿式) 年龄相关性黄斑变性。OPTIVAR (盐酸氮卓斯汀 (Azelastine hydrochloride)) 可以用于治疗与过敏性结膜炎相关的眼睛的瘙痒。XALATAN (拉坦前列素 (Latanoprost) 眼用溶液) 可以用于降低患者 (例如, 患有开角型青光眼或眼高压症) 的高眼内压。BETIMOL (噻吗洛尔 (Timolol) 眼用溶液) 可以用于治疗患有高眼压症或开角型青光眼的患者的高眼内压。拉坦前列素是游离酸形式的前药, 其是前列腺素类选择性FP受体激动剂。拉坦前列素以非常小的副作用降低青光眼患者的眼内压。拉坦前列素在水溶液中具有较低的溶解度, 但是易溶于典型地用于使用溶剂蒸发制作微球体的有机溶剂。

[0151] 用于递送的治疗剂的其他实施方案包括在体内将目标肽特异性结合以防止目标肽与其天然受体或其他配体的相互作用的那些。例如, AVASTIN是结合VEGF的抗体。还已知的是融合蛋白, 其包括VEGF受体的至少一部分以捕获VEGF。利用IL-1受体的胞外结构域的IL-1捕获剂也是已知的; 所述捕获剂阻止IL-1结合并且活化在细胞表面上的受体。用于递送的试剂的实施方案包括核酸, 例如适配体。例如, 哌加他尼 (MACUGEN) 是peg修饰的抗VEGF适配体。颗粒和水凝胶递送过程的一个优点是保护适配体免受体内环境影响直到释放它们。用于递送的试剂的其他实施方案包括大分子药物, 其是指显著大于经典小分子药物 (即诸如寡核苷酸 (适配体、反义、RNAi)、核酶、基因疗法核酸、重组肽和抗体的药物) 的药物的术语。

[0152] 一个实施方案包括用于过敏性结膜炎的药剂的延长释放。例如, 酮替芬, 即一种抗组胺剂和肥大细胞稳定剂, 可以在颗粒中提供并且以有效量如本文所述释放到眼睛来治疗过敏性结膜炎。季节性过敏性结膜炎 (SAC) 和常年性过敏性结膜炎 (PAC) 是过敏性结膜炎病。症状包括瘙痒和粉红至浅红的眼睛。这两种眼睛病症由肥大细胞介导。减轻症状的非特异性措施通常包括: 冷敷、具有眼泪替代物的眼药水和避免过敏原。治疗通常由抗组胺剂肥大细胞稳定剂、双机制抗过敏原剂或局部抗组胺剂组成。皮质类固醇可以是有效的, 但是由于副作用, 备用于更严重形式的过敏性结膜炎如春季角结膜炎 (VKC) 和特应性角结膜炎 (AKC)。

[0153] 莫西沙星 (Oxifloxacin) 是VIGAMOX的活性成分, 其是批准用于治疗或预防眼部细菌感染的氟诺喹酮 (fluoroquinolone)。剂量典型地是一滴0.5%溶液, 所述溶液一天3次地施用达一周以上的时间期。VKC和AKC是慢性过敏性疾病, 其中嗜酸性粒细胞、结膜成纤维细胞、内皮细胞、肥大细胞、和/或TH2淋巴细胞使结膜的生物化学和组织学恶化。VKC和AKC可以通过用于对抗过敏性结膜炎的药剂来治疗。渗透剂是试剂并且也可以被包含在凝胶、水凝胶、有机凝胶、干凝胶和如本文所述的生物材料中。这些是有助于药物渗透到目标组织中的试剂。渗透剂可以针对组织根据需要选择, 例如用于皮肤的渗透剂、用于鼓膜的渗透剂和用于眼睛的渗透剂。

[0154] 受控释放

[0155] TKI、蛋白质和其他试剂可以可控地释放。第一技术是使用水凝胶来控制释放速率,所述试剂被捕获在水凝胶中直到水凝胶受侵蚀。第二技术将颗粒放入控制释放速率的颗粒中。颗粒必须受侵蚀以释放试剂,或者其由限制试剂从颗粒的扩散的材料制成,或者颗粒包含释放速率试剂,所述试剂被选择为减缓试剂从颗粒的释放。第三技术使用在水凝胶内部的固体试剂或浓缩液体试剂;水凝胶基体可以被制作为限制流体的扩散以使得试剂慢慢进入溶液,因为靠近试剂的流体的运转较慢。第四技术使用水凝胶作为限速阻碍物来控制释放速率;水凝胶使试剂能够扩散出水凝胶而不必受侵蚀以使释放发生。可以应用这些和其他技术以可控地释放试剂。试剂的尺寸和溶解度、其电荷、熔融点、疏水性或亲水性以及其他物理特性可以影响技术的选择。技术可以一起使用,例如,限制扩散速率的水凝胶与控制释放的颗粒结合。

[0156] 实施方案包括为颗粒或者在颗粒中的试剂,所述颗粒具有0.01至100微米的最大尺寸;技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,例如,以下中的任一个可用作上限或下限:0.01、0.02、0.05、0.1、0.5、0.6、1、2、4、5、6、7、8、9、10、20、50、80、90、100微米。术语颗粒是广义的并且涵盖球体、滴状物、晶须和不规则形状。颗粒包括不溶于水溶液或具有低水溶性的试剂的粉末或滴状物,所述低水溶性意指在20℃在约0.001至约0.5mg/ml的范围内的水溶性。根据本文中利用阿西替尼的实施例,微粉化的试剂可用于许多情形。在一些实施方案中,颗粒利用具有不大于约2000的分子量的低水溶性亲脂性材料制作。体系的一个实施方案涉及包含分散的含有治疗剂的亲脂性颗粒的亲水性水凝胶。颗粒可以利用可以使用疏水性和/或亲水性试剂的分子制作。

[0157] 本发明的某些实施方案通过提供用于使用水凝胶控制较低分子量的治疗性物质的释放的组合物和方法来完成。首先将治疗剂分散或溶解在一种或多种较疏水性的速率改性剂内以形成混合物。混合物可以形成为颗粒或微粒,然后将其捕获在可生物吸收的水凝胶基体内从而以受控的方式释放水溶性治疗剂。备选地,微粒可以在水凝胶的交联期间原位地形成。

[0158] 在另一方法中,通过将可聚合相分散在第二不混溶相中由可聚合的大分子单体或单体形成水凝胶微球体,其中可聚合相含有引发导致交联的聚合所需的至少一种组分,并且不混溶本体相含有引发交联所需的另一组分以及相转移剂。预形成的含有水溶性治疗剂的微粒可以分散在可聚合相中,或者原位地形成,以形成乳液。在可聚合相分散到适当尺寸的微球体中后,乳液和不混溶相的聚合和交联以受控的方式引发,由此将微粒捕获在水凝胶微球体中。例如,在微球体、微粒和/或微滴中,可以包含可视化试剂。

[0159] 本发明的实施方案包括用于形成具有捕获的治疗性化合物的基于复合水凝胶的基体和微球体的组合物和方法。在一个实施方案中,将生物活性试剂捕获在具有疏水性质的微粒(也称为疏水性微结构域)中,以延缓被捕获的试剂的渗漏。在一些情况下,复合材料具有两相分散体,其中两个相都是可吸收的但是不混溶。例如,连续相可以是亲水性网络(如水凝胶,其可以或不交联),而分散相可以是疏水性的(如油、脂肪、脂肪酸、蜡、氟碳或者其他合成或天然的不混溶相,在本文中通称为“油”或“疏水”相)。油相捕获药物并且提供阻碍以通过将药物缓慢分配到水凝胶中而释放。水凝胶相进而保护油免于被酶如脂肪酶消化,以及免于被天然存在的脂质和表面活性剂溶解。后者被认为仅具有有限的到水凝胶

中的渗透,例如,由于疏水性、分子量、构象、扩散阻力等。在水凝胶基体中具有有限溶解度的疏水性药物的情况下,药物的粒状形式也可以用作释放速率改性剂。例如,在凝胶基体和/或微结构域中,可以包含可视化试剂。

[0160] 在一个实施方案中,制备疏水相和水溶性分子化合物如蛋白质、肽或其他水溶性化学物质的水溶液的微乳液。乳液是与“水包油”体系(其中水是连续相)相反的“油包水”型(其中油作为连续相)。药物递送的其他方面在美国专利6,632,457;6,379,373;和6,514,534中得到,其中的每一个在此通过引用并入。

[0161] 药物递送的受控速率也可以通过试剂与交联水凝胶网络的可降解的共价附接来获得。可以控制共价附接的性质以实现从数小时至数周或数年的释放速率的控制。通过使用由具有多种水解时间的键制作的复合物,可以将受控释放模式延长较长的持续时间。也可以包括包含酯键的聚合物以提供水凝胶的、颗粒或附接键的所需降解速率,在酯附近添加或者除去基团以提高或降低降解的速率。因此,能够使用可降解的片段构建具有从几天到数月的所需降解模式的水凝胶。如果例如使用聚羟基乙酸酯作为可生物降解片段,则可以根据网络的交联密度使交联的聚合物在约1至约30天内降解。类似地,可以使基于聚己内酯交联的网络在约1至约8个月内降解。降解时间一般根据所使用的可降解片段的类型按以下顺序变化:聚羟基乙酸酯<聚乳酸酯<聚碳酸丙二酯<聚己内酯。因此,能够使用可降解的片段构建具有从几天到数月的所需降解模式的水凝胶。

[0162] 本发明的实施方案包括在1天到5年的时间期内可控制地释放一定量的试剂的假体;技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,例如,以下中的任一个可用作上限或下限:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24个月,1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5年。在该时间期内释放的试剂的量可以从例如10%至100%w/w变化;技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,例如,以下中的任一个可用作上限或下限:释放10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、100重量百分比的试剂。例如,应用这些值,试剂的累积释放相对于时间的曲线可以用于示出在落入1-24个月内的时间达到50%或80%w/w的试剂的释放:例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24个月。在释放时间期间,可以以有效量将释放浓度提供至组织,例如,眼睛或视网膜,有效量意指至少有效性的IC₅₀(用于抑制试剂的抑制率,用于活化试剂的活化率)。

[0163] 试剂盒或系统

[0164] 可以制作包含本文所述的一种或多种组分的试剂盒。例如,试剂盒可以具有施药器和形状改变的载体。试剂盒使用医疗用条件制造,并且含有具有药用的无菌性、纯度和剂型的组分。可以在试剂盒中或单独地提供溶剂/溶液或稀释剂。试剂盒可以包括用于混合和/或递送的注射器和/或针头。可以提供执行本文所述的一种或多种方法的说明。

实施例

[0165] 一些前体通过naxxKpppfff的命名法来命名,其中n是臂数量,xx是分子量(MW),ppp是聚合物,并且fff是功能性端基。因此,8a15KPEGSAP是指MW为15,000g/mol的8臂聚乙二醇(PEG)=15K PEG。己二酸琥珀酰亚胺酯是:SAP。戊二酸琥珀酰亚胺酯是SG。

[0166] 实施例-盘绕的二元聚合物纤维

[0167] 实施例1-盘绕的水凝胶二元聚合物纤维

[0168] 纤维形成:

[0169] 缓冲液1:将磷酸氢二钠(240mg)溶解于去离子(DI)水并且补足至10mL(24mg/mL)。

[0170] 缓冲液2:将磷酸二氢钠(462.4mg)溶解于去离子(DI)水并且补足至50mL(9.25mg/mL)。

[0171] 注射器1:将聚乙二醇(PEG)(MW=20kDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用戊二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SG,16.7mg)称取到1mL聚乙烯(PE)注射器(BD)中并且溶解在108.4mg的缓冲液2中。

[0172] 注射器2:将聚乙二醇(PEG)(MW=20kDa,8臂(用六聚甘油引发),各个臂用胺封端)(8a20k PEG NH₂,8.3mg)称取到1mL PE注射器(BD)中并且溶解在116.7mg的缓冲液1中。

[0173] 将注射器1和注射器2的内容物混合并且使用21G针头(BD)注射到硅胶管的四个段中,每个段大约25cm长,具有大约0.51mm的内径(Dow Corning Silastic,目录号508-002)。在确认凝胶化后,然后将每个管转移到在氮吹扫下的37℃室(Binder Oven,model#ED-115UL)中以干燥约9天。

[0174] 通过在两端手动轻轻拉拽将各个经干燥的线状物轻轻拉伸,造成颈缩,以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为原始长度的约4倍。将已颈缩的纤维拖到一段具有大约0.58mm的内径的聚乙烯管(Intramedic,目录号427411)中,并且将该管切成比纤维短大约3cm的长度。1.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部,并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在1升玻璃烧杯的侧面。烧杯的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁。

[0175] 第二层:

[0176] 注射器3:将2.5mg的8a20k PEG NH₂称取到1mL PE注射器中并且溶解在122.5mg的缓冲液1和用于可视化的痕量丽丝胺绿B中。

[0177] 注射器4:将聚乙二醇(PEG)(MW=40kDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SAP,10mg)称取到1mL PE注射器中并且溶解在115mg的缓冲液2中。

[0178] 将注射器3和4的内容物混合,然后通过25G BD针头注射到含有纤维的聚乙烯管的一端中,在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维,并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后,将仍附着至烧杯的样品转移到在氮吹扫下的37℃室(Binder Oven,model#ED-115UL)中,在那里将其保持大约3.5天。将管切成大约1cm的段,并且小心地将纤维从各段移出。测得涂覆的纤维的直径为0.12mm至0.14mm。

[0179] 在PBS和HA/PBS溶液中的水化和盘绕:

[0180] 将少量磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液在热板上的塑料称量船中加热至大约37℃。然后将涂覆的纤维片段放置在第二称量船中。使用3mL移液管,将几滴PBS加入纤维中。纤维在少于15秒内快速地收缩为均匀的螺旋卷状物。该水化被视频记录并且数字照相,参见图10A-10C。

[0181] 将小塑料称量船放置在热板上,并且将几滴在PBS中的2.0%透明质酸钠(MW=850KDa)(HA)溶液加入称重船中。HA/PBS溶液的粘度旨在模拟兔玻璃体液。将溶液加热至大约37℃。涂覆的纤维片段在37℃被放置到该粘性溶液中,并且再次在少于15秒内卷曲成均匀的螺旋形状,表明粘度增加不显著延缓卷状物形成。该水化被视频记录并且数字照相,参

见图11A-11C。

[0182] 实施例2-荧光素缀合的水凝胶二元聚合物卷状物实施例

[0183] 使用两种额外的水凝胶形成来产生盘绕的二元聚合物纤维。

[0184] 缓冲液1:将磷酸二氢钠(904.4mg)溶解于去离子(DI)水并且补足至100mL(9mg/mL)。

[0185] 缓冲液2:将磷酸氢二钠(2.4301g)溶解于去离子(DI)水并且补足至100mL(24.3mg/mL)。

[0186] 胺溶液:将聚乙二醇(PEG)(MW=20kDa,8臂(用六聚甘油引发),各个臂用胺封端)(8a20k PEG NH₂,715.9mg)和NHS-荧光素(15.0mg)溶解在缓冲液2中并且补足至10mL。将所得溶液保持过夜,将容器包裹在箔中以使光暴露最小化。

[0187] 实施例2A

[0188] 纤维形成:

[0189] 注射器1A:将聚乙二醇(PEG)(MW=20kDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用戊二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SG,166.2mg)溶解在1.157mL的缓冲液1中。将所得溶液(125μL)转移到1mL聚乙烯(PE)注射器(BD)中。

[0190] 注射器2A:将胺溶液转移(125μL)到1mL PE注射器(BD)中。

[0191] 将注射器1A和注射器2A的内容物混合并且使用21G针头注射到Dow Corning Silastic硅胶管(cat.#508-002)的四个段中,每个段大约25cm长,具有大约0.51mm的内径。在确认凝胶化后,然后将每个管转移到在氮吹扫下的37℃室(Binder Oven,model#ED-115UL)中以干燥约3天。

[0192] 通过在两端手动轻轻拉拽将经干燥的线状物轻轻拉伸,造成颈缩,以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为原始长度的约4倍。将已颈缩的纤维拖到一段具有大约0.58mm的内径的聚乙烯管(cat.#427411)中,并且将该管切成比纤维短大约3cm的长度。1.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部,并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在铝称重船的侧面。称重船的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁。

[0193] 第二层:

[0194] 注射器3A:将聚乙二醇(PEG)(MW=40kDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a40k PEG SAP,101.3mg)溶解在1.15mL的缓冲液1中。将所得溶液转移(125μL)到1mL聚乙烯(PE)注射器(BD)中。

[0195] 注射器4A:将胺溶液(5mL)使用缓冲液2稀释并且补足至10mL。将所得溶液转移(125μL)到1mL PE注射器(BD)中。

[0196] 将注射器3A和4A的内容物混合,注射到含有纤维的聚乙烯管的一端中,在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维,并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后,将仍附着至称重船的样品转移到在氮吹扫下的37℃室中,在那里将其保持大约7天。

[0197] 在干燥后,将涂覆的线状物从称重船切下。将聚乙烯管切成长度大约12mm的段,并且将所得涂覆的纤维片段从管中移出。将涂覆的纤维片段放置在小瓶中并且用盖子盖住用于储存。

[0198] 实施例2B

[0199] 注射器1B:将聚乙二醇(PEG)(MW=20kDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸

琥珀酰亚胺酯封端) (4a20k PEG SAP, 1.774mg) 溶解在1.157mL的缓冲液1中。将所得溶液(125 μ L) 转移到1mL聚乙烯(PE) 注射器(BD) 中。

[0200] 注射器2B: 将胺溶液转移(125 μ L) 到1mL PE注射器(BD) 中。

[0201] 将注射器1B和注射器2B的内容物混合并且使用21G针头注射到硅胶管的四个段中, 每个段大约25cm长, 具有大约0.51mm的内径。在确认凝胶化后, 然后将每个管转移到在氮吹扫下的37 $^{\circ}$ C室中以干燥约3天。

[0202] 通过在两端手动轻轻拉拽将经干燥的线状物轻轻拉伸, 造成颈缩, 以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为原始长度的约4倍。将已颈缩的纤维拖到一段具有大约0.58mm的内径的聚乙烯管中, 并且将该管切成比纤维短大约3cm的长度。1.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部, 并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在铝称重船的侧面。称重船的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁。

[0203] 注射器3B: 将4a40k PEG SAP (20.1mg) 称取到1mL PE注射器(BD) 中并且溶解在105 μ L的缓冲液1中。

[0204] 注射器4B: 将胺溶液转移(125 μ L) 到1mL PE注射器(BD) 中。

[0205] 将注射器3B和4B的内容物混合, 注射到含有纤维的聚乙烯管的一端中, 在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维, 并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后, 将仍附着至称重船的样品转移到在氮吹扫下的37 $^{\circ}$ C室中, 在那里将其保持大约7天。

[0206] 在干燥后, 将涂覆的线状物从称重船切下。将聚乙烯管切成长度大约12mm的段, 并且将所得涂覆的纤维片段从管中移出。将涂覆的纤维片段放置在小瓶中并且用盖子盖住用于储存。

[0207] 实施例3-荧光素缀合的有机凝胶二元聚合物卷状物实施例

[0208] 实施例3A

[0209] 纤维形成:

[0210] 注射器1A: 将聚乙二醇(PEG) (MW=20kDa, 4臂(用季戊四醇引发), 各个臂用戊二酸琥珀酰亚胺酯封端) (4a20k PEG SG, 202.4mg) 溶解在10mL小瓶中的1.39mL碳酸二甲酯(DMC) 中。将小瓶立即用塞子塞住以密封。将所得溶液转移(125 μ L) 到1mL聚乙烯(PE) 注射器(BD) 中。

[0211] 注射器2A: 将聚乙二醇(PEG) (MW=20kDa, 8臂(用六聚甘油引发), 各个臂用胺封端) (8a20k PEG NH₂, 159.7mg) 和NHS-荧光素(3.4mg) 溶解在10mL小瓶中的DMC(2.08mL) 中。将小瓶立即用塞子塞住以密封。将所得溶液保持过夜, 然后转移(125 μ L) 到1mL PE注射器(BD) 中。

[0212] 将注射器1A和注射器2A的内容物混合并且使用21G针头注射到硅胶管的四个段中, 每个段大约25cm长, 具有大约0.51mm的内径。在确认凝胶化后, 然后将每个管转移到在氮吹扫下的37 $^{\circ}$ C室中以干燥过夜。

[0213] 通过在两端手动轻轻拉拽将各个经干燥的线状物轻轻拉伸, 造成颈缩, 以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为原始长度的约4倍。将已颈缩的纤维拖到一段具有大约0.58mm的内径的聚乙烯管中, 并且将该管切成比纤维短大约3cm的长度。1.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部, 并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在铝称重船的侧面。称重船的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁。

[0214] 第二层:

[0215] 注射器3A:称取聚乙二醇(PEG)(MW=40kDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a40k PEG SAP,201.8mg),并且将其溶解在10mL小瓶中的2.3mL的DMC中。将小瓶立即用塞子塞住以密封。将所得溶液转移(125 μ L)到1mL PE注射器(BD)中。

[0216] 注射器4A:将与用于注射器2的相同溶液(62.5 μ L)转移到1mL PE注射器(BD)中。将DMC(62.5 μ L)加入到注射器中用于稀释。

[0217] 将注射器3A和4A的内容物混合,注射到含有纤维的聚乙烯管的一端中,在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维,并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后,将仍附着至称重船的样品转移到在氮吹扫下的37 $^{\circ}$ C室中,在那里将其保持过夜。

[0218] 在干燥后,将涂覆的线状物从称重船切下。将聚乙烯管切成长度大约12mm的段,并且将所得涂覆的纤维片段从管中移出。将涂覆的纤维片段放置在10mL小瓶中并且用盖子盖住用于储存。测得片段的直径为0.16mm-0.18mm。经干燥的纤维的图像在图13A中呈现。

[0219] 实施例3B

[0220] 纤维形成:

[0221] 注射器1B:将聚乙二醇(PEG)(MW=20kDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SAP,203.4mg)溶解在10mL小瓶中的1.4mL碳酸二甲酯(DMC)中。将小瓶立即用塞子塞住以密封。将所得溶液转移(125 μ L)到1mL聚乙烯(PE)注射器(BD)中。

[0222] 注射器2B:将聚乙二醇(PEG)(MW=20kDa,8臂(用六聚甘油引发),各个臂用胺封端)(8a20k PEG NH₂,200mg)和NHS-荧光素(4.1mg)溶解在10mL小瓶中的DMC(2.6mL)中。将小瓶立即用塞子塞住以密封。将所得溶液保持过夜,然后转移(125 μ L)到1mL PE注射器(BD)中。

[0223] 将注射器1B和注射器2B的内容物混合并且使用21G针头注射到硅胶管的四个段中,每个段大约25cm长,具有大约0.51mm的内径。在确认凝胶化后,然后将每个管转移到在氮吹扫下的37 $^{\circ}$ C室中以干燥过夜。

[0224] 通过在两端手动轻轻拉拽将各个经干燥的线状物轻轻拉伸,造成颈缩,以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为原始长度的约4倍。将颈缩纤维拖到一段具有大约0.58mm的内径的聚乙烯管中,并且将该管切成比纤维短大约3cm的长度。1.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部,并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在铝称重船的侧面。称重船的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁。

[0225] 第二层:

[0226] 注射器3B:将与用于注射器1B的相同溶液(125 μ L)转移到1mL PE注射器(BD)中。

[0227] 注射器4B:将与用于注射器2B的相同溶液(125 μ L)转移到1mL PE注射器(BD)中。

[0228] 将注射器3B和4B的内容物混合,注射到含有纤维的聚乙烯管的一端中,在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维,并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后,将仍附着至称重船的样品转移到在氮吹扫下的37 $^{\circ}$ C室中,在那里将其保持过夜。

[0229] 在干燥后,将涂覆的线状物从称重船切下。将聚乙烯管切成长度大约12mm的段,并且将所得涂覆的纤维片段从管中移出。将涂覆的纤维片段放置在10mL小瓶中并且用盖子盖住用于储存。测得片段的直径为0.21mm-0.24mm。经干燥的纤维的图像在图13B中呈现。

[0230] 水化和盘绕:

[0231] 将小塑料称量船放置在热板上,并且将几滴在PBS中的2.0%透明质酸钠(MW=850KDa)(HA)溶液加入称重船中。HA/PBS溶液的粘度旨在模拟兔玻璃体液。将溶液加热至大约37℃。来自实施例3A的涂覆的纤维片段在37℃被放置到该粘性溶液中,并且在少于15秒内盘绕成螺旋形状。

[0232] 类似地,将几滴在PBS中的2.0%HA溶液加入到第二称重船中并且将其加热至大约37℃,并且将来自实施例3B的涂覆的纤维片段放置到溶液中。该样品也在少于15秒内盘绕。图13C和13D是从不同视角获取的纤维的照片。

[0233] 实施例4-盘绕的含阿西替尼的水凝胶纤维

[0234] 纤维形成:

[0235] 缓冲液1:将磷酸氢二钠(240mg)溶解于去离子(DI)水并且补足至10mL(24mg/mL)。

[0236] 缓冲液2:将磷酸二氢钠(462.4mg)溶解于去离子(DI)水并且补足至50mL(9.25mg/mL)。

[0237] 注射器1:将聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SAP,16.7mg)称取到1mL聚乙烯(PE)注射器(BD)中并且溶解在108.4mg的缓冲液2中。

[0238] 注射器2:将聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,8臂(用六聚甘油引发),各个臂用胺封端)(8a20k PEG NH₂,8.3mg)称取到1mL PE注射器(BD)中并且溶解在116.7mg的缓冲液1中。

[0239] 将注射器1和注射器2的内容物混合并且使用21G针头注射到硅胶管的四个段中,每个段大约25cm长,具有大约0.51mm的内径。在确认凝胶化后,然后将每个管转移到在氮吹扫下的37℃室中以干燥约9天。通过在两端手动轻轻拉拽将各个经干燥的线状物轻轻拉伸,造成颈缩,以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为4.5。

[0240] 将颈缩纤维拖到一段具有大约0.58mm的内径的聚乙烯管中,并且将该管切成比纤维短大约3cm的长度。1.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部,并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在140mm铝称重船的侧面。称重船的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁的拉紧。

[0241] 具有药物的第二层:

[0242] 注射器3:将9.0mg的8a20k PEG NH₂称取到1mL PE注射器中并且溶解在126mg的缓冲液1中。

[0243] 注射器4:将18.0mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SAP)称取到1mL PE注射器中并且溶解在117mg的缓冲液2中。

[0244] 注射器5:将30mg的微粉化阿西替尼称取到加盖注射器中。

[0245] 将注射器3和5的内容物使用鲁尔对鲁尔(luer to luer)接头剧烈混合。然后将这些注射器的内容物定量地转移到一个注射器中,用盖子盖住,并且超声处理5分钟以使所有聚结物分散。然后将该注射器的内容物与注射器4混合,并且注射到含有纤维的聚乙烯管的一端中,在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维,并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后,将仍附着至称重船的样品转移到在氮吹扫下的37℃室中,在那里将其保持大约3.5天。将管切成大约1cm的段,并且小心地将纤维从各段移出。测得涂覆的纤维的直径为

0.12mm至0.14mm。

[0246] 实施例5-盘绕的含牛IgG的有机凝胶纤维

[0247] 纤维形成:

[0248] 缓冲液1:将磷酸氢二钠(240mg)溶解于去离子(DI)水并且补足至10mL(24mg/mL)。

[0249] 缓冲液2:将磷酸二氢钠(462.4mg)溶解于去离子(DI)水并且补足至50mL(9.25mg/mL)。

[0250] 注射器1:将聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SAP,16.7mg)称取到1mL聚乙烯(PE)注射器(BD)中并且溶解在108.4mg的缓冲液2中。

[0251] 注射器2:将聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,8臂(用六聚甘油引发),各个臂用胺封端)(8a20k PEG NH₂,8.3mg)称取到1mL PE注射器(BD)中并且溶解在116.7mg的缓冲液1中。

[0252] 将注射器1和注射器2的内容物混合并且使用21G针头注射到硅胶管的四个段中,每个段大约25cm长,具有大约0.51mm的内径。在确认凝胶化后,然后将每个管转移到在氮吹扫下的37℃室中以干燥约9天。通过在两端手动轻轻拉拽将各个经干燥的线状物轻轻拉伸,造成颈缩,以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为4.5。

[0253] 将颈缩纤维拖到一段具有大约0.58mm的内径的聚乙烯管中,并且将该管切成比纤维短大约3cm的长度。1.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部,并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在140mm铝称重船的侧面。称重船的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁的拉紧。

[0254] 具有药物的第二层:

[0255] 注射器3:将9.0mg的8a20k PEG NH₂称取到1mL PE注射器中并且溶解在126mg的碳酸二甲酯中。

[0256] 注射器4:将18.0mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SAP)称取到1mL PE注射器中并且溶解在117mg的碳酸二甲酯中。

[0257] 注射器5:将30mg的微粉化阿西替尼(参见Micronization of Axitinib by Precipitation(通过沉淀的阿西替尼的微粉化))称取到加盖注射器中。

[0258] 将注射器3和5的内容物使用鲁尔对鲁尔(luer to luer)接头剧烈混合。然后将这些注射器的内容物定量地转移到一个注射器中,用盖子盖住,并且超声处理5分钟以使所有聚结物分散。然后将该注射器的内容物与注射器4混合,并且注射到含有纤维的聚乙烯管的一端中,在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维,并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后,将仍附着至称重船的样品转移到在氮吹扫下的37℃室中,在那里将其保持过夜。将管切成大约1cm的段,并且小心地将纤维从各段移出。测得涂覆的纤维的直径为0.12mm至0.14mm。

[0259] 实施例6-盘绕的含牛IgG的二元聚合物纤维的尺寸和持久性

[0260] 样品各自由盘绕的纤维以及8a15k PEG SAP(4%)、8a20k PEG NH₂(5.9%)、NHS-荧光素(0.1%)和牛IgG(10%)的涂层组成,所述盘绕的纤维由聚乙二醇(PEG)(MW=15kDa,8臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端)(8a15k PEG SAP,4%)、聚乙二醇(PEG)(MW=20kDa,8臂(用六聚甘油引发)各个臂用胺封端)(8a20k PEG NH₂,5.9%)和

NHS-荧光素 (0.1%) 组成。上文提供的细节不再重复。

[0261] 将纤维切至大约10mm长度。测得纤维直径为0.25mm-0.30mm。将几滴磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 溶液 (pH 7.4) 沉积到四个小称量船中并且在热板上加热至大约37℃。将各个纤维样品在PBS溶液的称量船中水化大约30分钟。样品在水化时快速地盘绕成螺旋卷状物。在30分钟后,测量各个样品以表征水化的卷状物尺寸。图14A-14B示出尺寸测量,并且在以下表格中提供所测量的值:

[0262] 在 $t=30$ 分钟时对于各个水化的卷状物测量的尺寸。(注意W和D相同)

	L		Ø		d		D
[0263]	1.8mm	—	0.57mm	—	0.34mm	—	1.5mm
	2.1mm		0.70mm		0.65mm		2.2mm

[0264] 在尺寸测量后,将各个卷状物放置到填充有Tris缓冲盐水 (TBS) 溶液 (pH 8.51) 的10mL小瓶中并且将其转移到37℃室中。在37℃的储存过程內定期观察卷状物,并且其保持盘绕形状7至8天,在那时所述卷状物开始分裂。这些卷状物的残余部分在37℃在pH 8.51的TBS中的储存8至9天之间开始分开。

[0265] 实施例7-盘绕的含快速降解的颈缩纤维的水凝胶纤维

[0266] 一旦颈缩部分已经溶解,使用快速降解的颈缩的纤维就产生增大的暴露表面积。改变颈缩部分的几何结构,而别是直径,将直接影响一旦颈缩的纤维降解时暴露的增加的表面积的量。

[0267] 纤维形成:

[0268] 缓冲液1:将磷酸氢二钠 (240mg) 溶解于去离子 (DI) 水并且补足至10mL (24mg/mL)。

[0269] 缓冲液2:将磷酸二氢钠 (462.4mg) 溶解于去离子 (DI) 水并且补足至50mL (9.25mg/mL)。

[0270] 注射器1:将聚乙二醇 (PEG) (MW=20KDa, 4臂 (用季戊四醇引发), 各个臂用琥珀酸琥珀酰亚胺酯封端) (8a15k PEG SS, 5.4mg) 称取到1mL聚乙烯 (PE) 注射器 (BD) 中并且溶解在119.6mg的缓冲液2中。

[0271] 注射器2:将聚乙二醇 (PEG) (MW=20KDa, 8臂 (用六聚甘油引发), 各个臂用胺封端) (8a20k PEG NH₂, 7.1mg) 称取到1mL PE注射器 (BD) 中并且溶解在117.9mg的缓冲液1中。

[0272] 将注射器1和注射器2的内容物混合并且使用21G针头注射到硅胶管的四个段中, 每个段大约25cm长, 具有大约0.51mm的内径。在确认凝胶化后, 然后将每个管转移到在氮吹扫下的37℃室中以干燥约9天。通过在两端手动轻轻拉拽将各个经干燥的线状物轻轻拉伸, 造成颈缩, 以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为4.5。

[0273] 将颈缩纤维拖到一段具有大约0.58mm的内径的聚乙烯管中, 并且将该管切成比纤维短大约3cm的长度。1.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部, 并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在140mm铝称重船的侧面。称重船的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁的拉紧。

[0274] 具有药物的第二层:

[0275] 注射器3:将9.0mg的8a20k PEG NH₂称取到1mL PE注射器中并且溶解在126mg的缓冲液1中。

[0276] 注射器4:将18.0mg的聚乙二醇(PEG) (MW=20KDa, 4臂(用季戊四醇引发), 各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端) (4a20k PEG SAP) 称取到1mL PE注射器中并且溶解在117mg的缓冲液2中。

[0277] 注射器5:将30mg的微粉化阿西替尼(参见Micronization of Axitinib by Precipitation(通过沉淀的阿西替尼的微粉化)) 称取到加盖注射器中。

[0278] 将注射器3和5的内容物使用鲁尔对鲁尔(luer to luer) 接头剧烈混合。然后将这些注射器的内容物定量地转移到一个注射器中, 用盖子盖住, 并且超声处理5分钟以使所有聚结物分散。然后将该注射器的内容物与注射器4混合, 并且注射到含有纤维的聚乙烯管的一端中, 在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维, 并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后, 将仍附着至称重船的样品转移到在氮吹扫下的37℃室中, 在那里将其保持过夜。将管切成大约1cm的段, 并且小心地将纤维从各段移出。测得涂覆的纤维的直径为0.12mm至0.14mm。

[0279] 实施例8-盘绕的含快速降解颈缩纤维的有机凝胶纤维

[0280] 纤维形成:

[0281] 缓冲液1:将磷酸氢二钠(240mg) 溶解于去离子(DI) 水并且补足至10mL (24mg/mL) 。

[0282] 缓冲液2:将磷酸二氢钠(462.4mg) 溶解于去离子(DI) 水并且补足至50mL (9.25mg/mL) 。

[0283] 注射器1:将聚乙二醇(PEG) (MW=20KDa, 4臂(用季戊四醇引发), 各个臂用琥珀酸琥珀酰亚胺酯封端) (8a15k PEG SS, 5.4mg) 称取到1mL 聚乙烯(PE) 注射器(BD) 中并且溶解在119.6mg的缓冲液2中。

[0284] 注射器2:将聚乙二醇(PEG) (MW=20KDa, 8臂(用六聚甘油引发), 各个臂用胺封端) (8a20k PEG NH₂, 7.1mg) 称取到1mL PE注射器(BD) 中并且溶解在117.9mg的缓冲液1中。

[0285] 将注射器1和注射器2的内容物混合并且使用21G针头注射到硅胶管的四个段中, 每个段大约25cm长, 具有大约0.51mm的内径。在确认凝胶化后, 然后将每个管转移到在氮吹扫下的37℃室中以干燥约9天。通过在两端手动轻轻拉拽将各个经干燥的线状物轻轻拉伸, 造成颈缩, 以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为4.5。

[0286] 将颈缩纤维拖到一段具有大约0.58mm的内径的聚乙烯管中, 并且将该管切成比纤维短大约3cm的长度。1.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部, 并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在140mm铝称重船的侧面。称重船的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁的拉紧。

[0287] 具有药物的第二层:

[0288] 注射器3:将9.0mg的8a20k PEG NH₂称取到1mL PE注射器中并且溶解在126mg的碳酸二甲酯中。

[0289] 注射器4:将18.0mg的聚乙二醇(PEG) (MW=20KDa, 4臂(用季戊四醇引发), 各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端) (4a20k PEG SAP) 称取到1mL PE注射器中并且溶解在117mg的碳酸二甲酯中。

[0290] 注射器5:将30mg的微粉化阿西替尼(通过沉淀) 称取到加盖注射器中。

[0291] 将注射器3和5的内容物使用鲁尔对鲁尔(luer to luer)接头剧烈混合。然后将这些注射器的内容物定量地转移到一个注射器中,用盖子盖住,并且超声处理5分钟以使所有聚结物分散。然后将该注射器的内容物与注射器4混合,并且注射到含有纤维的聚乙烯管的一端中,在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维,并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后,将仍附着至称重船的样品转移到在氮吹扫下的37℃室中,在那里将其保持过夜。将管切成大约1cm的段,并且小心地将纤维从各段移出。测得涂覆的纤维的直径为0.12mm至0.14mm。

[0292] 实施例9-通过沉淀的阿西替尼的微粉化

[0293] 阿西替尼微粉化:

[0294] 将195mg的阿西替尼(由LGM Pharma制造,GMP级)溶解到在玻璃血清小瓶中的110mL的乙醇(Sigma Aldrich)中,用盖子盖住,并且使其卷边(1.77mg阿西替尼/mL乙醇)。然后将该小瓶包裹在铝箔中以保护溶液免受光影响,并且超声处理20分钟直到完全溶解。然后将溶液抽吸到两个包裹在铝箔中的60mL聚乙烯(PE)鲁尔-锁紧(luer lok)注射器(BD)中。

[0295] 阿西替尼沉淀:

[0296] 将1800mL的无菌注射用水(WFI)称量到2L烧杯中并且将其放置在用搅拌子以600RPM搅拌的搅拌盘上,在烧杯的中央产生大的WFI涡流。将含有在乙醇中的阿西替尼的一个60mL BD注射器放置在注射泵上,所述注射泵已经被夹在WFI烧杯上方。将皮下注射针头(21G,BD)连接至注射器并且直接引导到涡流的中央中用于阿西替尼溶液的分配。然后注射泵以7.5mL/min运行以将阿西替尼溶液滴加至WFI从而沉淀微粉化的阿西替尼。

[0297] 阿西替尼悬浮液过滤和收集:

[0298] 在微粉化后,将悬浮在5.7%乙醇/94.3%WFI中的阿西替尼通过0.2um真空过滤器(Thermo Scientific)过滤并且用100mL的WFI冲洗3次。在过滤后,使用刮刀从过滤器中收集阿西替尼粉末,并且将其在10mL血清小瓶中真空干燥过夜以去除所有过量的溶剂。

[0299] 粒度分析:

[0300] 使用Beckman Coulter LS 120粒度分析仪来分析粒度。在分析前,将样品在去离子水中超声处理15分钟。平均地,粒度分布为这样: $d_{10}=0.773\mu\text{m}$, $d_{50}=2.605\mu\text{m}$, $d_{90}=6.535\mu\text{m}$ 。

[0301] 实施例10-用于制作盘绕的二元聚合物纤维的方法的举例说明

[0302] 1.配制PEG溶液(水或有机),并且将其转移到注射器中(在一个注射器中的PEG酯溶液,图15B在单独注射器中的PEG胺溶液。在第三注射器中或在PEG注射器中的一个或两者中,也可以包含活性药剂(API)。

[0303] 2.将各个注射器的内容物混合到一起并且注射到小ID管中,(在此实施例中,0.51mm ID)。

[0304] 3.使其交联,然后在管内部干燥(可以使用高温、惰性气体吹扫、真空或这些中的任一种的组合)以形成纤维,参见图15A。

[0305] 4.从管中移出经干燥的纤维,图15B。

[0306] 5.将干燥纤维拉伸/颈缩。纤维保持较细的、伸长的形状,图15C-15E,拉伸的纤维在图15F中示出。

- [0307] 6.将纤维穿到小内径聚乙烯管中,纤维的端部暴露在管的外部。
- [0308] 7.围绕弯曲表面缠绕管和纤维。固定纤维的两端以使得其围绕管曲线的内表面保持拉紧。
- [0309] 8.制备水凝胶前体溶液并且混合(与步骤1和2相同的过程)。将水凝胶注射到含有拉伸纤维的聚乙烯管中。
- [0310] 9.使其交联,然后在管内部干燥(与步骤3相同的方法)。
- [0311] 10.一旦干燥,就将其从管中移出并且切至所需长度。
- [0312] 实施例11-用于颈缩、涂覆和干燥盘绕二元聚合物纤维的备选方法
- [0313] 1.浇铸水凝胶或有机凝胶并如先前公开地或通过类似方法干燥。线状物铸件的最大长度将取决于交联速率(凝胶时间)vs管长度和内径。
- [0314] 2.固定或夹住管以保持竖直。这可以使用与管长度一样长或比管长度长的块(block)或另一类似方法来进行,其中经由块的长度的始终的半圆形凹槽紧密地配合管。切除管的末端并且抓住经干燥的线状物。
- [0315] 3.将其拉出以将纤维端部从管暴露。将纤维的端部穿过绳索、线材或其他类似装置的环状/钩状末端。使用该装置将纤维穿过模具或其他工具以在拉伸纤维的同时减小直径。
- [0316] a.工具设计为使纤维均匀地颈缩而不由于摩擦给予足够的牵引从而造成对撕裂纤维的充足抵抗性。逐渐变细的平滑表面与纤维接触。
- [0317] 4.继续将颈缩纤维穿到管中,所述管用于浇铸涂层凝胶。
- [0318] a.管可以是连续的长度,或者一系列较短的段。凝胶将被浇铸到管的各个单独长度,并且段长度将通过涂层凝胶的胶化时间来确定。
- [0319] 5.移除绳索/线材装置并且将颈缩纤维连接至大圆柱形鼓。使鼓旋转以将管和颈缩纤维摄取到鼓表面上。一旦完全围绕鼓缠绕,就将自由端连接至鼓,保持纤维紧密缠绕和拉紧。
- [0320] a.可能需要对管的另外支撑,并且可以使用形成到鼓的表面中的凹槽、用于靠着管夹持/支撑管的特征或其他手段。
- [0321] 6.将凝胶浇铸到管段中。干燥同时保持拉紧到鼓上。
- [0322] 实施例12:由有机凝胶形成的纤维组分
- [0323] 进一步测试由有机凝胶形成的二元聚合物纤维(实施例3A或3B)的降解,并且发现与在水溶液中制成的相同组合物相比,其在完全降解前在体内持续较长时间。持久性差异足以提供基于水的聚合物的有效完全溶解,同时来源于有机凝胶的水凝胶仍持久。
- [0324] 实施例13:多种纤维的使用产生更快的盘卷速率
- [0325] 纤维形成:
- [0326] 注射器1:将目标的40mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用壬二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SAZ)称取到1mL PE注射器中并且溶解在360mg的碳酸二甲酯中。
- [0327] 注射器2:将目标的20mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,8臂(用六聚甘油引发),各个臂用胺封端)(8a20k PEG NH₂)称取到1mL PE注射器中并且溶解在380mg的碳酸二甲酯中。

[0328] 将注射器1和注射器2的内容物混合并且使用31G插管注射到聚氨酯管中,每个大约5m长,具有大约0.20mm的内径。在确认凝胶化后,然后将每个管转移到在氮吹扫下的37℃室中以干燥约1天。通过在两端手动轻轻拉拽将各个经干燥的大约10cm长度的线状物片段轻轻拉伸,造成颈缩,以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为5。

[0329] 将各个颈缩纤维(用1、2、3、5、7或9个纤维完成)拖到一段具有大约0.508mm内径的聚氨酯管中并且将管切至25cm长度。各纤维的2.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部,并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在140mm铝称重船的侧面。称重船的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁的拉紧。

[0330] 具有药物的第二层:

[0331] 注射器3:将目标的16.8mg的8a20k PEG NH₂称取到1mL PE注射器中并且溶解在130.25mg的碳酸二甲酯中。

[0332] 注射器4:将目标的8.0mg的聚乙二醇(PEG)(MW=15KDa,8臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端(8a15k PEG SAP))和7.1mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端(4a20k PEG SAP)分别称取到相同1mL PE注射器中并且溶解在131.9mg的碳酸二甲酯中。

[0333] 喷雾干燥的粉末:将牛IgG(Sigma Aldrich)使用Buchi B290喷雾干燥器喷雾干燥以形成具有大约7.5微米的中值直径的颗粒。经喷雾干燥的粉末组成为大约70% IgG、28%蔗糖和2%缓冲剂盐。

[0334] 注射器5:将目标的106mg经喷雾干燥的牛IgG称取到加盖的注射器中。

[0335] 将注射器3和5的内容物使用鲁尔对鲁尔(luer to luer)接头剧烈混合。然后将这些注射器的内容物定量地转移到一个注射器中,用盖子盖住,并且超声处理15分钟以使所有聚结物在冷条件(8-15℃)下分散。然后将该注射器的内容物与注射器4混合,并且注射到含有纤维的聚氨酯管的一端中,在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维,并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后,将仍附着至称重船样品转移到在氮吹扫下的37℃室中,在那里将其保持5天。将管切成大约2.54cm的段,并且小心地将纤维从各段移出。涂覆的纤维的直径为0.31至0.35mm。

[0336] 通过在2秒时间内将2.54cm片段注射到37℃在PBS中的2.0%透明质酸钠(MW=850KDa)(HA)溶液中确定盘绕速率,并且记录片段达到盘绕形状的时间。结果在图19中示出。

[0337] 实施例14:较大纤维的使用产生更快的盘卷速率

[0338] 纤维形成:

[0339] 注射器1:将目标的40mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用壬二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SAZ)称取到1mL PE注射器中并且溶解在360mg的碳酸二甲酯中。

[0340] 注射器2:将目标的20mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,8臂(用六聚甘油引发),各个臂用胺封端)(8a20k PEG NH₂)称取到1mL PE注射器中并且溶解在380mg的碳酸二甲酯中。

[0341] 将注射器1和注射器2的内容物混合并且使用适当尺寸的插管注射到一定体积适当长度的聚氨酯管中,其具有分别为0.203、0.35和0.508mm的内径。在确认凝胶化后,然后

将每个管转移到在氮吹扫下的37℃室中以干燥约2天。通过在两端手动轻轻拉拽将各个经干燥的大约10cm长度的线状物片段轻轻拉伸,造成颈缩,以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为5。

[0342] 将颈缩纤维拖到一段具有大约0.508mm内径的聚氨酯管中并且将管切至25cm长度。各纤维的2.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部,并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在140mm铝称重船的侧面。称重船的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁的拉紧。

[0343] 具有药物的第二层:

[0344] 注射器3:将目标的16.0mg的8a20k PEG NH₂称取到1mL PE注射器中并且溶解在149.5mg的碳酸二甲酯中。

[0345] 注射器4:将目标的9.0mg的聚乙二醇(PEG)(MW=15KDa,8臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端(8a15k PEG SAP))和8.0mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端(4a20k PEG SAP)分别称取到相同1mL PE注射器中并且溶解在148.5mg的碳酸二甲酯中。

[0346] 注射器5:将目标的119mg经喷雾干燥的牛IgG称取到加盖的注射器中。

[0347] 将注射器3和5的内容物使用鲁尔对鲁尔(luer to luer)接头剧烈混合。然后将这些注射器的内容物定量地转移到一个注射器中,用盖子盖住,并且超声处理15分钟以使所有聚结物在冷条件(8-15℃)下分散。然后将该注射器的内容物与注射器4混合,并且注射到含有纤维的聚氨酯管的一端中,在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维,并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后,将仍附着至称重船的样品转移到在氮吹扫下的37℃室中,在那里将其保持4天。将管切成大约2.54cm的段,并且小心地将纤维从各段移出。涂覆的纤维的直径为0.33mm。

[0348] 通过在2秒时间内将2.54cm片段注射到37℃在PBS中的2.0%透明质酸钠(MW=850KDa)(HA)溶液中确定盘绕速率,并且记录片段达到盘绕形状的时间。结果在图20中示出。

[0349] 实施例15:在水化时缠绕的多个片段引起盘绕

[0350] 纤维形成:

[0351] 注射器1:将目标的45mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用壬二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SAZ)称取到1mL PE注射器中并且溶解在405mg的碳酸二甲酯中。

[0352] 注射器2:将目标的22.5mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,8臂(用六聚甘油引发),各个臂用胺封端)(8a20k PEG NH₂)称取到1mL PE注射器中并且溶解在427.5mg的碳酸二甲酯中。

[0353] 将注射器1和注射器2的内容物混合并且使用27G插管注射到聚氨酯管中,每个大约5m长,具有大约0.35mm的内径。在确认凝胶化后,然后将每个管转移到在氮吹扫下的37℃室中以干燥约2天。通过在两端手动轻轻拉拽将各个经干燥的大约15cm长度的线状物片段轻轻拉伸,造成颈缩,以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为5。

[0354] 将两个颈缩纤维拖到一段具有大约0.508mm内径的聚氨酯管中并且将管切至25cm长度。各纤维的2.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部,并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在140mm铝称重船的侧面。称重船的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁的拉

紧。

[0355] 具有药物的第二层:

[0356] 注射器3:将目标的14.25mg的8a20k PEG NH₂称取到1mL PE注射器中并且溶解在132.8mg的碳酸二甲酯中。

[0357] 注射器4:将目标的8.0mg的聚乙二醇(PEG)(MW=15KDa,8臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端(8a15k PEG SAP))和7.1mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端(4a20k PEG SAP)分别称取到相同1mL PE注射器中并且溶解在131.9mg的碳酸二甲酯中。

[0358] 注射器5:将目标的106mg经喷雾干燥的牛IgG称取到加盖的注射器中。

[0359] 将注射器3和5的内容物使用鲁尔对鲁尔(luer to luer)接头剧烈混合。然后将这些注射器的内容物定量地转移到一个注射器中,用盖子盖住,并且超声处理15分钟以使所有聚结物在冷条件(8-15℃)下分散。然后将该注射器的内容物与注射器4混合,并且注射到含有纤维的聚氨酯管的一端中,在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维,并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后,将仍附着至称重船的样品转移到在氮吹扫下的37℃室中,在那里将其保持4天。将管以30、45、52.5或60°的角度(0°的角度将是沿管的垂直切割)切成15或12mm片段。涂覆的纤维的直径为0.33至0.35mm。

[0360] 通过以下方式评价纤维注射距离,即在注射期间纤维可能达到的最大距离:将并行地装载到针头中的总计60mm的各种片段数量和长度注射到37℃在PBS中的2.0%透明质酸钠(MW=850KDa)(HA)溶液中并且记录视频。线材的环用于近似人眼的OD作为用于注射中的一些的可视化辅助。结果在图21中示出。

[0361] 实施例16:多个片段的角切割

[0362] 纤维形成:

[0363] 注射器1:将目标的45mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用壬二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SAZ)称取到1mL PE注射器中并且溶解在405mg的碳酸二甲酯中。

[0364] 注射器2:将目标的22.5mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,8臂(用六聚甘油引发),各个臂用胺封端)(8a20k PEG NH₂)称取到1mL PE注射器中并且溶解在427.5mg的碳酸二甲酯中。

[0365] 将注射器1和注射器2的内容物混合并且使用27G插管注射到聚氨酯管中,每个大约5m长,具有大约0.35mm的内径。在确认凝胶化后,然后将每个管转移到在氮吹扫下的37℃室中以干燥约2天。通过在两端手动轻轻拉拽将各个经干燥的大约15cm长度的线状物片段轻轻拉伸,造成颈缩,以形成沿其整个长度取向的纤维。最终拉伸比为5。

[0366] 将两个颈缩纤维拖到一段具有大约0.508mm内径的聚氨酯管中并且将管切至25cm长度。各纤维的2.5cm的片段保持暴露在管的各端部的外部,并且将拉紧的纤维的各端部使用实验室胶带粘在140mm铝称重船的侧面。称重船的曲率用于保持纤维紧靠管的内壁的拉紧。

[0367] 具有药物的第二层:

[0368] 注射器3:将目标的16.0mg的8a20k PEG NH₂称取到1mL PE注射器中并且溶解在149.5mg的碳酸二甲酯中。

[0369] 注射器4:将目标的9.0mg的聚乙二醇(PEG)(MW=15KDa,8臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端(8a15k PEG SAP))和8.0mg的聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用己二酸琥珀酰亚胺酯封端(4a20k PEG SAP)分别称取到相同1mL PE注射器中并且溶解在148.5mg的碳酸二甲酯中。

[0370] 注射器5:将目标的119mg经喷雾干燥的牛IgG称取到加盖的注射器中。

[0371] 将注射器3和5的内容物使用鲁尔对鲁尔(luer to luer)接头剧烈混合。然后将这些注射器的内容物定量地转移到一个注射器中,用盖子盖住,并且超声处理15分钟以使所有聚结物在冷条件(8-15℃)下分散。然后将该注射器的内容物与注射器4混合,并且注射到含有纤维的聚氨酯管的一端中,在使纤维保持处于紧张状态的同时填充腔以涂覆纤维,并且使涂层胶化。在涂层的凝胶化后,将仍附着至称重船的样品转移到在氮吹扫下的37℃室中,在那里将其保持5天。将管以30、45、52.5或60°的角度(0°的角度将是沿管的垂直切割)切成15或12mm片段。涂覆的纤维的直径为0.33至0.35mm。

[0372] 纤维排成序列(training),即在注射期间一个片段推动其在前片段从而增加纤维从注射针头尖端行进的最大距离的现象,通过将并行地加载到针头中的多个长度的片段注射到37℃在PBS中的2.0%透明质酸钠(MW=850KDa)(HA)溶液中并且记录视频来评价。线材的环用于近似人眼的OD作为可视化辅助。结果在图22中示出。

[0373] 实施例17

[0374] 实施例:颈缩和盘绕的纤维-阿西替尼的制剂和体内递送

[0375] 制剂1:颈缩纤维制备

[0376] 缓冲液制备:

[0377] 缓冲液1:将600.0mg的磷酸氢二钠称取到25mL容量瓶中,并且用去离子水定容。然后搅拌制备物直到二碱式盐(dibasic)呈现为完全在溶液中。结果是24mg/mL二碱式盐溶液。

[0378] 缓冲液2:将225.0mg的磷酸二氢钠称取到25mL容量瓶中,并且用去离子水定容。然后搅拌制备物直到一碱式盐(monobasic)呈现为完全在溶液中。结果是9mg/mL一碱式盐溶液。

[0379] 利用负载药物的水凝胶的纤维浇铸:

[0380] 注射器3:将聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,8臂,各个臂用胺封端)(8a20k PEG NH₂,12.0mg)称取到1mL玻璃注射器(Cadence)中并且溶解在228.0μL的缓冲液1中。

[0381] 注射器4:将聚乙二醇(PEG)(MW=20kDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用壬二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SAZ,24.0mg)称取到1mL玻璃注射器中并且溶解在216.0μL的缓冲液2中。

[0382] 注射器5:将53.3mg的Shilpa制造的阿西替尼称取到加盖的1mL玻璃注射器中。

[0383] 将注射器3和5的内容物使用鲁尔对鲁尔(luer to luer)接头剧烈混合。然后将这些注射器的内容物定量地转移到一个注射器中,用盖子盖住,并且超声处理5分钟以使所有聚结物分散。然后将该注射器的内容物与注射器4混合并且利用21G 1.5"针头(Becton Dickinson)注射到具有0.76mm的内径的4ft段聚氨酯管中。胶化时间为大约2.5分钟。然后将段转移至饱和水环境以固化大约60分钟。在固化后,将段切至12英寸并且在室温放置在氮吹扫中并使其干燥约48小时。一旦干燥,就将纤维从管中移出。通过在两端手动轻轻拉拽

将各个经干燥的线状物轻轻拉伸,造成颈缩,以形成沿其整个长度取向的纤维(初始长度254mm,最终长度762mm)。最终拉伸比为3.0。

[0384] 制剂2:盘绕纤维制备

[0385] 缓冲液制备:

[0386] 预缓冲液1:将600.0mg的磷酸氢二钠溶解在25mL去离子水中。

[0387] 预缓冲液2:将225.0mg的磷酸二氢钠溶解在25mL去离子水中。

[0388] 纤维单元1(E1);用作纤维主链的颈缩纤维的形成:

[0389] 注射器1:将来自实施例1的前体聚合物(4a50kPEG AZA,30.0mg)称取到1mL聚乙烯(PE)注射器(BD)中并且溶解在145.1 μ L的碳酸二甲酯(DMC)中。

[0390] 注射器2:将聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,4臂,各个臂用碳酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SC,12.0mg)称取到1mL PE注射器(BD)中并且溶解在163.1 μ L的DMC中。

[0391] 将注射器1和注射器2的内容物混合并且使用30G针头注射到一个46cm长度的聚氨酯管(80A硬度计)中,其具有大约0.20mm的内径。在确认凝胶化(约15秒)后,将含有凝胶的管切成101mm的段,然后将各个段转移到容纳饱和二甲基氯(DMC)环境的腔室中达约15分钟。将片段转移至在氮吹扫下的37 $^{\circ}$ C室以干燥约24小时。通过在两端手动轻轻拉拽将各个经干燥的线状物轻轻拉伸,造成颈缩,以形成沿其整个长度取向的纤维(初始长度26mm,最终长度164mm)。最终拉伸比为6.3。

[0392] 通过使用高温熔化PEG结晶区域使颈缩纤维收缩来减小有效拉伸比。为了进行该步骤,将164mm的颈缩纤维插入到一段具有大约0.802mm的内径和150mm的长度的PTFE管中,然后将其附着至铝称重船的外弯曲表面以保持纤维的端部以164mm的长度稳固地紧固,在管的任一侧上的固定点之间的干燥颈缩纤维中留下松弛部分。然后将整个称重船放置到在氮吹扫下的40 $^{\circ}$ C室中以使用高温使颈缩纤维收缩回至164mm的预定长度。一旦纤维被拉紧至164mm的长度(过夜),就将称重船从炉中移出用于下一步骤。

[0393] 纤维单元2(E2):利用负载药物的水凝胶的涂覆:

[0394] 注射器3:将聚乙二醇(PEG)(MW=20KDa,8臂,各个臂用胺封端)(8a20k PEG NH₂,12.0mg)称取到1mL玻璃注射器(Cadence)中并且溶解在228.0 μ L的预缓冲液1中。

[0395] 注射器4:将聚乙二醇(PEG)(MW=20kDa,4臂(用季戊四醇引发),各个臂用壬二酸琥珀酰亚胺酯封端)(4a20k PEG SAZ,24.0mg)称取到1mL玻璃注射器中并且溶解在216.0 μ L的预缓冲液2中。

[0396] 注射器5:将53.3mg的阿西替尼称取到加盖的1mL玻璃注射器中。

[0397] 将注射器3和5的内容物使用鲁尔对鲁尔(luer to luer)接头剧烈混合。将这些注射器的内容物转移到一个注射器中,用盖子盖住,并且放在超声浴中5分钟以使聚结的颗粒分散。然后将该注射器的内容物与注射器4混合,并且注射到含有纤维的PTFE管中,填充腔以涂覆E1纤维,同时使纤维仍保持处于紧张状态,并且使涂层胶化(胶化时间~2.5min)。在凝胶化后,将仍附着至称量船的样品转移到容纳饱和水环境的腔室中达约70分钟。然后,将仍附着至称重船的样品转移到在氮吹扫下的37 $^{\circ}$ C室中达大约7天至干燥。

[0398] 纤维注射:

[0399] 将纤维切至20mm长度并且装载到27G UTW 1"针头(JBP)中。然后将针头鲁尔锁定至具有在管中的0.010"直径推杆(2.0"长)的50 μ L汉密尔顿(Hamilton)玻璃注射器。随着在

注射器的管中压下柱塞,该推杆将顺利地布置纤维。然后纤维将在水化时盘绕(盘绕纤维制剂2),或收缩和增大(fatten)(颈缩纤维制剂1)。

[0400] 研究设计:

[0401] 来自实施例1和2的制剂的容忍度、药物代谢动力学和药物效应动力学在荷兰条纹兔中通过6个月来评价。利用颈缩纤维或盘绕纤维对天然荷兰条纹兔($n=66$)的112只眼睛两侧给药,并且在1、3和6个月时宰杀以测试生物相容性或药物代谢动力学。

[0402] 体内药物释放:

[0403] 通过两种不同的方法随时间表征在体内随时间从纤维的药物释放。第一种方法在性质上是定性的。在6个月的时间内每两周收集红外眼底图像,目的是对玻璃体中的盘绕纤维成像。随着时间,纤维变得更加半透明和多孔,表明药物从水凝胶中溶出并且被递送至目标组织。此外,随着水凝胶降解并且释放药物,水凝胶储藏物本身开始在尺寸上收缩。随时间的药物释放还以更加定量的方法通过用LC-MS/MS(具有双质谱的液相色谱)分析在终止时间点(1、3和6个月)时移出的储藏物来表征。结果显示在整个研究中储藏物中的药物随时间的下降量。

[0404] 体内药物递送:

[0405] 通过在6个月时间内的多个时间点(1、3和6个月)进行组织浓度分析来定量地获取随时间至组织的药物递送。将在各时间点的眼睛摘出并且使用液氮快速冷冻。在被冷冻时,解剖眼睛;移出并收集玻璃体液,然后以此顺序收集视网膜和脉络膜。然后使玻璃体液融化,并且从样品中移出纤维储藏物。然后将所有组织匀化,并且使用甲醇介质萃取药物。相对于储备标准曲线通过LC-MS/MS使用储备阿西替尼测试样品。该分析显示在这些目标组织中阿西替尼随着6个月研究的持续时间增大的浓度(在所有时间点, $>313\text{ng}$ 药物/g目标组织)。基于阿西替尼的半衰期和清除率,这些组织浓度可能仅在阿西替尼从递送装置的恒定和持续递送的情况下是可能的。

[0406] 表17-1;在1、3和6个月时来自两种制剂的通过LC-MS/MS的残留在移出储藏物中的药物显示随时间的从储藏物的药物释放的进展。

[0407]

	1个月	3个月	6个月
在颈缩的中剩余的阿西替尼(μg)	238	67	55
在盘绕的中剩余的阿西替尼(μg)	290	120	110

[0408] 表17-2显示 ng 阿西替尼/g组织和OTX-TKI颈缩纤维(制剂1)的汇集药物代谢动力学(PK)数据的后续计算值。这些随时间的值显示阿西替尼在组织中的增大的浓度,由此证明在6个月时间内药物从纤维储藏物的持续释放。对于列出的脉络膜、视网膜、玻璃体液(VH)、载体(储藏物)中的残留、房水(AH)和血浆中的每一个,示出阿西替尼的量(ng)/克组织(g)。视网膜中的浓度还作为有效性的 IC_{50} (最大有效性的一半)的倍数列出,例如在第4周时为所需 IC_{50} 的6934倍;该数据还以具有标准偏差的 $\log$ 形式表示。

[0409]

ng/g						
周	脉络膜	视网膜	VH	储藏物	AH	血浆
4	313	536	476	238	3.66125	<ULOQ
12	1061	456	585	66.85	<ULOQ	<ULOQ
26	1675	8312	4609	55	<ULOQ	<ULOQ
nM						
周	脉络膜	视网膜	VH	储藏物	AH	血浆
4	809	1387	1233	614	9	<ULOQ
12	2744	1181	1512	173	<ULOQ	<ULOQ
26	4333	21507	11924	142	<ULOQ	<ULOQ
xIC ₅₀						
周	视网膜					
4	6934					
12	5904					
26	107533					
LOG xIC ₅₀						
周	视网膜					
4	3.8					
12	3.8					
26	5.0					
LOG xIC ₅₀ 标准偏差						
周	视网膜					
4	0.29					
12	0.26					
26	0.78					

[0410] 表17-3显示ng阿西替尼/g组织和OTX-TKI盘绕纤维(制剂2)的汇集PK数据的后续计算值。这些随时间的值显示阿西替尼在组织中的增大的浓度,由此证明在6个月时间内药物从纤维储藏物的持续释放。缩写如上所述。

[0411]

ng/g						
周	脉络膜	视网膜	VH	储藏物	AH	血浆
4	591	356	513	290	0.064288	<LOQ
12	3436	2293	1589	120.6	<LOQ	<LOQ
26	4090	5494	9907	110	<LOQ	<LOQ
nM						
周	脉络膜	视网膜	VH	储藏物	AH	血浆
4	1529	921	1328	751	0	<LOQ
12	8890	5933	4112	312	<LOQ	<LOQ
26	12135	14215	25632	284	<LOQ	<LOQ
xIC ₅₀						
周	视网膜					
4	4605					
12	29664					
26	71076					
LOG xIC ₅₀						
周	视网膜					
4	3.7					
12	4.5					
26	4.9					
LOG xIC ₅₀ 标准偏差						
周	视网膜					
4	0.381949					
12	0.702367					
26	0.570677					

[0412] *****

[0413] 在本文中已经记载了多个实施方案。通常,为了制作功能性实施方案的需求,实施方案的组分可以根据指导彼此混合和匹配。例如,长径比、规格尺寸、直径、盘绕时间、前体、官能团、水凝胶结构、降解时间、相对降解时间、溶胀和伸长系数、治疗剂、试剂负载过程、薄弱化技术、颈缩技术、二元聚合物和多元聚合物载体设计、递送部位、递送方法以及本文所述的其他特征可以根据本申请和本领域技术的指导独立地选择用于制作和使用本文所述的实施方案。专利申请、专利、期刊文章和本文中所述的出版物在此通过引用并入本文;在冲突的情况下,以本说明书为准。

[0414] 另外的公开内容

[0415] 1.一种药物递送的方法,所述方法包括将含有药物的固体的形状改变的载体引入到组织中,所述载体响应于所述组织的生理流体而改变形状并且提供治疗剂的受控释放。

[0416] 2. 1所述的方法,其中所述载体还响应于所述组织的生理流体而发生体积变化。1所述的方法,其中所述载体具有第一有效规格,所述第一有效规格在响应于所述生理流体而改变形状后变为较大的有效规格。

[0417] 3. 1或2所述的方法,其中所述载体响应于所述生理流体而长度减小,宽度增大,

并且体积增大。

[0418] 4. 1-3中任一项所述的方法,其中所述载体穿过开口并且被放置在所述组织处,所述载体的形状变化和体积变化防止所述载体通过所述开口排出。

[0419] 5. 4所述的方法,其中所述开口是穿刺孔、用针头产生的穿刺孔、侵入伤口或先前已存在的通道。

[0420] 6. 1-5中任一项所述的方法,其中与在形状变化前的所述载体的形状和尺寸相比,所述载体的形状和/或体积变化减小所述载体从其最初放置的部位迁移的趋势。

[0421] 7. 1-6中任一项所述的方法,其中在引入到所述组织中前,所述载体为具有至少1:10的长径比的棒状物。

[0422] 8. 7所述的方法,其中在引入到所述组织中之前,所述棒状物是直的。

[0423] 9. 1-8中任一项所述的方法,其中所述载体响应于所述流体而卷曲为弯曲的形状。

[0424] 10. 1-5中任一项所述的方法,其中所述载体为响应于所述流体而盘绕的棒状物。

[0425] 11. 1-6中任一项所述的方法,其中在引入前,所述载体可穿过至少5mm长的皮下注射针头(例如,27规格)。

[0426] 12. 1-11中任一项所述的方法,其中所述载体是可生物降解的。

[0427] 13. 12所述的方法,其中所述载体由于易受水影响的键在暴露于生理流体时的自发水解而可生物降解。

[0428] 14. 12所述的方法,其中所述载体不具有易受水影响的键并且响应于在植入部位处的局部细胞和/或酶活性而可生物降解。

[0429] 15. 1-14中任一项所述的方法,其中所述载体为在暴露于生理流体时形成水凝胶的干凝胶。

[0430] 16. 1-15中任一项所述的方法,其中所述载体包括在暴露于生理流体时为载体提供曲线的薄弱区。

[0431] 17. 16所述的方法,其中所述薄弱区包括作为拉伸过程的结果或利用用于切割或移除材料以制作一个或多个薄弱区的工具产生的凹口。

[0432] 18. 1-17中任一项所述的方法,其中所述载体包含结合到一起的第一和第二材料。

[0433] 19. 14所述的方法,其中所述第一材料在生理溶液中具有第一伸长系数,并且所述第二材料在生理溶液中具有第二伸长系数,第一和第二伸长系数不同。

[0434] 20. 19所述的方法,其中所述第一材料在生理溶液中具有第一溶胀系数,并且所述第二材料在生理溶液中具有第二溶胀系数,第一和第二溶胀系数不同。

[0435] 21. 19或20所述的方法,其中所述载体包括在所述第一材料上的所述第二材料的层。

[0436] 22. 19或20所述的方法,其中所述载体包括围绕所述第一材料的所述第二材料的层。

[0437] 23. 22所述的方法,其中所述第一材料包括至少一个棒状物或至少一个线状物,所述棒状物或线状物被所述第一材料包围。

[0438] 24. 23所述的方法,其中所述至少一个棒状物或至少一个线状物具有与所述伸长

系数不同的伸长系数。因此,提供在暴露于生理流体时的形状变化,包括复杂的形状变化。对于所述棒状物或线状物中的每个可以独立地选择伸长系数。

[0439] 25. 权利要求24所述的方法,其中被所述第二材料包围的所述至少一个棒状物或至少一个线状物具有与所述第二材料的降解速率不同的降解速率。因此,可以在降解过程期间提供其他形状变化。

[0440] 26. 18-25中任一项所述的方法,其中所述第一材料是被所述第一材料包封的棒状物。

[0441] 27. 19-25中任一项所述的方法,其中第一系数(伸长或溶胀)和第二系数(伸长或溶胀)独立地选择为小于一或大于一。

[0442] 28. 18-27中任一项所述的方法,其中所述第一材料或所述第二材料还包封或者保持药物。

[0443] 29. 18-28中任一项所述的方法,其中所述第一材料和/或所述第二材料具有0.05至0.5的伸长系数和/或溶胀系数。

[0444] 30. 18-28中任一项所述的方法,其中第一系数(伸长或溶胀)和第二系数(伸长或溶胀)独立地选择为在0.01至100的范围内。

[0445] 31. 18-28中任一项所述的方法,其中所述第一材料和所述第二材料以不同速率降解,或者所述材料之一是不可降解的并且另一材料是可降解的。

[0446] 32. 31所述的方法,其中所述第一材料和所述第二材料选择为以独立地选自2天至5年的速率降解。技术人员将直接了解,考虑明确记载的边界之间的所有范围和值,例如,以下中的任一个可用作上限或下限:3、4、5、6、7天,1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、52周,1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5年。

[0447] 33. 31所述的方法,其中所述第一材料以所述第二材料的1.5x至10x的速率降解,或反之亦然。

[0448] 34. 31-33中任一项权利要求所述的方法,其中有差别的降解速率提供所述载体将初始形状(例如,卷形)保持2-365天的时间期(考虑所有范围)。该性质允许形状保持直到降解过程的后期。

[0449] 35. 31-33中任一项所述的方法,其中有差别的降解速率决定在降解过程的特定阶段时展开卷状物或其他紧凑形状的能力。

[0450] 36. 权利要求33所述的方法,其中所述第一材料包含被所述第二材料包围的多个水凝胶(例如,棒状物、线状物)。

[0451] 37. 权利要求36所述的方法,其中被所述第二材料包围的多个线状物具有使得可以设计在暴露于生理流体时的复杂形状变化的伸长系数的范围。

[0452] 38. 权利要求36所述的方法,其中被所述第二材料包围的多个线状物具有用于在降解过程期间控制形状变化的水解或酶降解时间的范围。

[0453] 39. 1-38中任一项所述的方法,其中所述治疗剂在水溶液中具有不大于10毫克/毫升的溶解度。

[0454] 40. 1-38中任一项所述的方法,其中所述治疗剂是具有大于1000Da的MW的蛋白质。

[0455] 41. 1-38中任一项所述的方法,其中将所述治疗剂包封在微粒中。

[0456] 42. 1-41中任一项所述的方法,其中所述治疗剂包括抗血管生成剂或本文所述的其他试剂。

[0457] 43. 1-41中任一项所述的方法,其中所述治疗剂包括酪氨酸激酶抑制剂。

[0458] 44. 1-41中任一项所述的方法,其中所述治疗剂包括抗VEGF的蛋白质或抗体或适配体 (aptamer)。

[0459] 45. 1-41中任一项所述的方法,其中所述治疗剂包括抗PDGF的蛋白质或抗体或适配体。

[0460] 46. 1-41中任一项所述的方法,其中所述治疗剂包括抗Ang2的蛋白质或抗体或适配体。

[0461] 47. 1-46中任一项所述的方法,其中所述组织是天然的或者为了沉积所述载体而产生的潜在隙。

[0462] 48. 1-46中任一项所述的方法,其中将所述载体引入眼睛处、中或附近、到结膜中、角膜上、巩膜上、巩膜内部、眼睛的内壁上、眼内、玻璃体液中、视网膜上、视网膜附近但不接触视网膜、离视网膜1至2000微米的距离、脉络膜上、脉络膜中、潜在隙中、人工(由使用者,利用工具)为了接收所述载体而造成的腔中、眼房中、后房中、与玻璃体液接触、玻璃体管中、或其组合。

[0463] 49. 1-46中任一项所述的方法,其中将所述载体引入以下各项处、中或附近:玻璃体液或房水、小管、壶腹、鼻旁窦、关节囊(例如,膝部、臀部等)、乳房肿瘤切除部位、活检组织切除部位、肿瘤核、耳道、阴道、膀胱、食管、支气管、脓肿例如牙齿、AV畸形部位、血管动脉瘤或解剖、潜在隙、人工产生的空间或潜在隙、子宫托、面颊、肛门、尿道、鼻、胸、医源性、癌症、器官、内腔空间、天然腔、血管、动脉瘤。

[0464] 50. 权利要求1-49中任一项所述的方法,其中所述载体是具有相对于垂直横截面以30-60度的角度切割的端部的棒状物。

[0465] 51. 50所述的方法,所述方法还包括将多个载体通过单个针头或导管引入。

[0466] 52. 51所述的方法,其中所述载体在所述单个针头或导管中彼此接触并且被释放到它们独立地改变形状例如卷形或形成螺旋体的部位中。

[0467] 53. 一种用于药物递送的装置,所述装置包括设置在载体中的治疗剂,所述载体响应于生理流体而改变形状并且提供治疗剂的受控释放。

[0468] 54. 53所述的装置,其中所述载体包括具有至少1:10的长径比的棒状物。

[0469] 55. 53或54所述的装置,其中所述载体具有第一有效规格,所述第一有效规格在响应于所述生理流体而改变形状后变为较大的有效规格。

[0470] 56. 50-55中任一项所述的装置,其中所述载体响应于所述生理流体而长度减小并且宽度增大。

[0471] 57. 50-56中任一项所述的装置,其中在引入到眼睛中前,所述装置为具有至少1:10的长径比的棒状物。

[0472] 58. 50-53中任一项所述的装置,其中所述装置响应于所述流体而卷曲为弯曲的形状。

[0473] 59. 50-54中任一项所述的装置,其中所述载体为响应于所述流体而盘绕的棒状物。

[0474] 60. 50-35中任一项所述的装置,其中在引入前,所述载体可穿过至少5mm长的27规格薄壁针头。

[0475] 61. 50-36中任一项所述的装置,其中所述载体是可生物降解的。

[0476] 62. 61所述的装置,其中所述载体由于易受水影响的键在暴露于生理流体时的自发水解而可生物降解。

[0477] 63. 61所述的装置,其中所述载体不具有易受水影响的键并且响应于在植入部位处的局部细胞和/或酶活性而可生物降解。

[0478] 64. 50-63中任一项所述的装置,其中所述载体为在暴露于生理流体时形成水凝胶的干凝胶。

[0479] 65. 50-64中任一项所述的装置,其中所述载体包括在暴露于生理流体时为载体提供曲线的薄弱区。

[0480] 66. 65所述的装置,其中所述薄弱区包括刻痕、凹口或撕裂,其中的任一个作为拉伸过程的结果或利用用于切割或移除材料以制作一个或多个薄弱区的工具产生。

[0481] 67. 50-66中任一项所述的装置,其中所述载体包含结合到一起的第一和第二材料。

[0482] 68. 67所述的装置,其中所述第一材料在生理溶液中具有第一伸长系数,并且所述第二材料在生理溶液中具有第二伸长系数,第一和第二伸长系数不同。

[0483] 69. 67所述的装置,其中所述第一材料在生理溶液中具有第一溶胀系数,并且所述第二材料在生理溶液中具有第二溶胀系数,第一和第二溶胀系数不同。

[0484] 70. 68或69所述的装置,其中所述载体包括在所述第二材料上的所述第一材料的层。

[0485] 71. 68或69所述的装置,其中所述载体包括围绕所述第一材料的所述第二材料的层。

[0486] 72. 71所述的装置,其中所述第一材料是被所述第一材料包封的棒状物。

[0487] 73. 68-72中任一项所述的装置,其中第一系数(伸长或溶胀)和第二系数(伸长或溶胀)独立地选择为小于一或大于一。

[0488] 74. 68-72中任一项所述的装置,其中所述第一材料和/或第二材料具有0.05至0.5的变化系数。

[0489] 75. 68-72中任一项所述的装置,其中第一系数(伸长或溶胀)和第二系数(伸长或溶胀)独立地选择为在0.01至100的范围内。

[0490] 76. 68-75中任一项所述的装置,其中所述第一材料包括被所述第二材料包围的多个线状物。

[0491] 77. 68-75中任一项所述的装置,其中被所述第二材料包围的多个线状物具有使得可以设计在暴露于生理流体时的复杂形状变化的伸长系数的范围。

[0492] 78. 68-75中任一项所述的装置,其中被所述第二材料包围的多个线状物具有用于在降解过程期间控制形状变化的水解或酶降解时间的范围。

[0493] 79. 50-75中任一项所述的装置,其中所述治疗剂在水溶液中具有不大于10毫克/毫升的溶解度。

[0494] 80. 50-79中任一项所述的方法,其中所述治疗剂是具有大于1000Da的MW的蛋白

质。

[0495] 81. 50-80中任一项所述的方法,其中将所述治疗剂包封在微粒中。

[0496] 82. 50-79中任一项所述的装置,其中所述治疗剂包括抗血管生成剂或本文所述的其他试剂。

[0497] 83. 50-82中任一项所述的装置,其中所述治疗剂包括酪氨酸激酶抑制剂。

[0498] 84. 50-53中任一项所述的装置,其中所述治疗剂包括抗VEGF的蛋白质或抗体或适配体。

[0499] 85. 50-53中任一项所述的装置,其中所述治疗剂包括抗PDGF的蛋白质或抗体或适配体。

[0500] 86. 50-53中任一项所述的装置,其中所述治疗剂包括抗Ang2的蛋白质或抗体或适配体。

[0501] 87. 50-86中任一项所述的装置或装置的用途,其中将所述载体引入眼睛处、中或附近、到结膜中、角膜上、巩膜上、巩膜内部、眼睛的内壁上、眼内、玻璃体内、视网膜上、视网膜附近但不接触视网膜、离视网膜1至2000微米的距离、脉络膜上、脉络膜中、潜在隙中、人工(由使用者,利用工具)为了接收所述载体而造成的腔中、眼房中、后房中、与玻璃体液接触、玻璃体管中、或其组合。

[0502] 88. 50-86中任一项所述的装置,其中将所述载体引入以下各项处、中或附近:玻璃体液或房水、小管、壶腹、鼻旁窦、关节囊(例如,膝部、臀部等)、乳房肿瘤切除部位、活检组织切除部位、肿瘤核、耳道、阴道、膀胱、食管、支气管、脓肿例如牙齿、AV畸形部位、血管动脉瘤或解剖、潜在隙、人工产生的空间或潜在隙、子宫托、面颊、肛门、尿道、鼻、胸、医源性、癌症、器官、内腔空间、天然腔、血管、动脉瘤。

[0503] 89. 一种制作在暴露于水溶液时改变形状的医疗载体的方法,所述方法包括

[0504] 拉伸聚合物材料并且将其在拉伸构型中干燥,

[0505] 将具有不同伸长系数的两种材料结合到一起,或

[0506] 将具有不同溶胀系数的两种材料结合到一起。

[0507] 90. 89所述的方法,所述方法包括通过在湿润的同时拉伸材料并且使所述材料在拉伸构型中干燥来制备载体。

[0508] 91. 一种制作在暴露于水溶液时改变形状的固体医疗载体的方法,所述方法包括

[0509] 使第一聚合物材料交联,

[0510] 将所述第一聚合物材料拉伸至拉伸构型,并且在将所述材料保持在张力下或在所述拉伸构型的同时,制作接触经拉伸的材料的第二交联材料的层,

[0511] 其中第一材料被选择为当其处于所述拉伸构型时在暴露于水溶液后长度减小。

[0512] 92. 91所述的方法,所述方法还包括形成所述第一聚合物材料和在拉伸所述材料之前和/或期间和/或之后干燥所述材料。

[0513] 93. 91或92所述的方法,所述方法还包括在形成所述层后干燥组合的材料。

[0514] 94. 91-93中任一项所述的方法,其中所述第一材料和所述第二材料被独立地选择为水凝胶或有机凝胶。

[0515] 95. 91-94中任一项所述的方法,其中将所述材料拉伸2至10倍。

[0516] 96. 91-95中任一项所述的方法,其中所述材料的拉伸包括在所述材料中形成薄

弱区,所述薄弱区使得所述载体在暴露于生理溶液时盘绕。

[0517] 97. 一种制作在暴露于水溶液时改变形状的固体医疗载体的方法,所述方法包括

[0518] 使具有第一溶胀系数的第一聚合物材料交联,

[0519] 使接触第一材料的第二聚合物材料的层交联,其中所述第二聚合物材料具有小于所述第一溶胀系数的第二溶胀系数,

[0520] 其中在暴露于水溶液后,与第二材料相比,所述第一材料长度变化较小程度。

[0521] 98. 97所述的方法,其中所述第一材料在暴露于水溶液后长度增大。

[0522] 99. 97所述的方法,其中所述第一材料在暴露于水溶液后长度减小。

[0523] 100. 97-99中任一项所述的方法,其中,所述第二材料长度增大;备选地,其中所述第二材料长度减小。

[0524] 101. 97-100中任一项所述的方法,其中在模具例如管状模具内形成所述层,并且将所述第一聚合物材料和所述第二聚合物材料分别地引入到所述模具中。

[0525] 102. 97-101中任一项所述的方法,其中在模具例如管状模具内形成所述层,并且将所述第一聚合物材料和所述第二聚合物材料同时引入到所述模具中。

[0526] 103. 102所述的方法,其中利用层流进行所述引入以使所述第一聚合物材料与所述第二聚合物材料的混合最小化。

[0527] 104. 101-103所述的方法,其中所述模具具有复杂的形状。

[0528] 105. 101-104所述的方法,其中,在所述模具中至少部分交联后,或在交联后,通过拉伸进一步使经交联的载体成形。

[0529] 106. 105所述的方法,其中在将所述多种材料熔融的同时或在使所述多种材料在溶剂中溶胀的同时进行所述成形。

[0530] 107. 106所述的方法,其中冷却或干燥所述多种材料以获得最终形状,例如纤维。

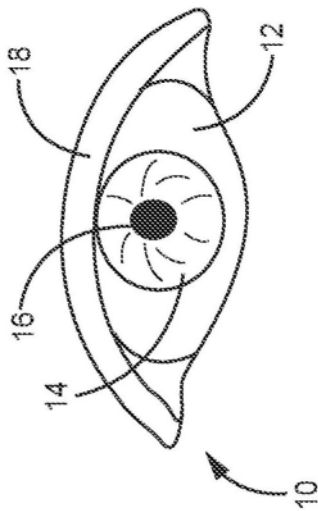


图1

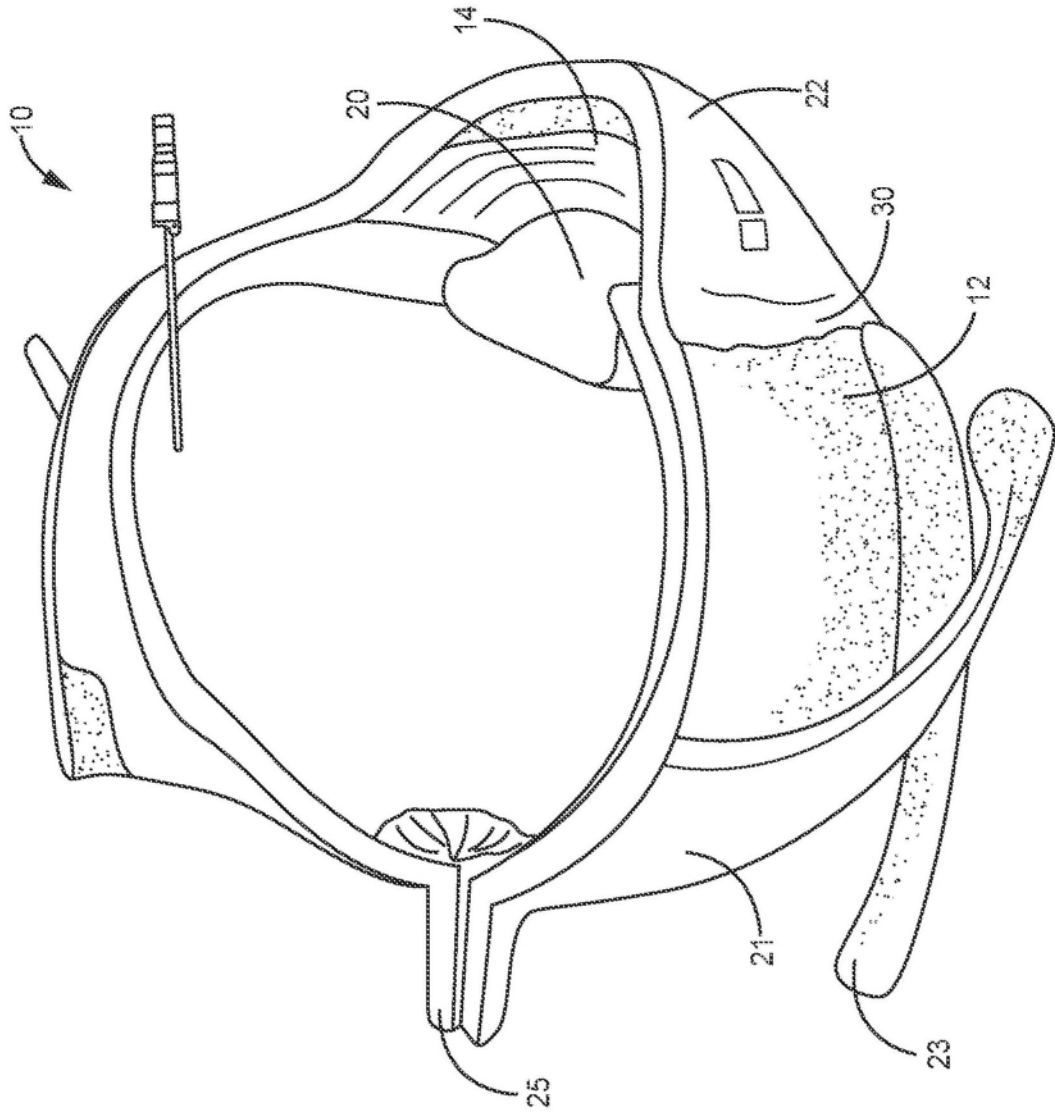


图2

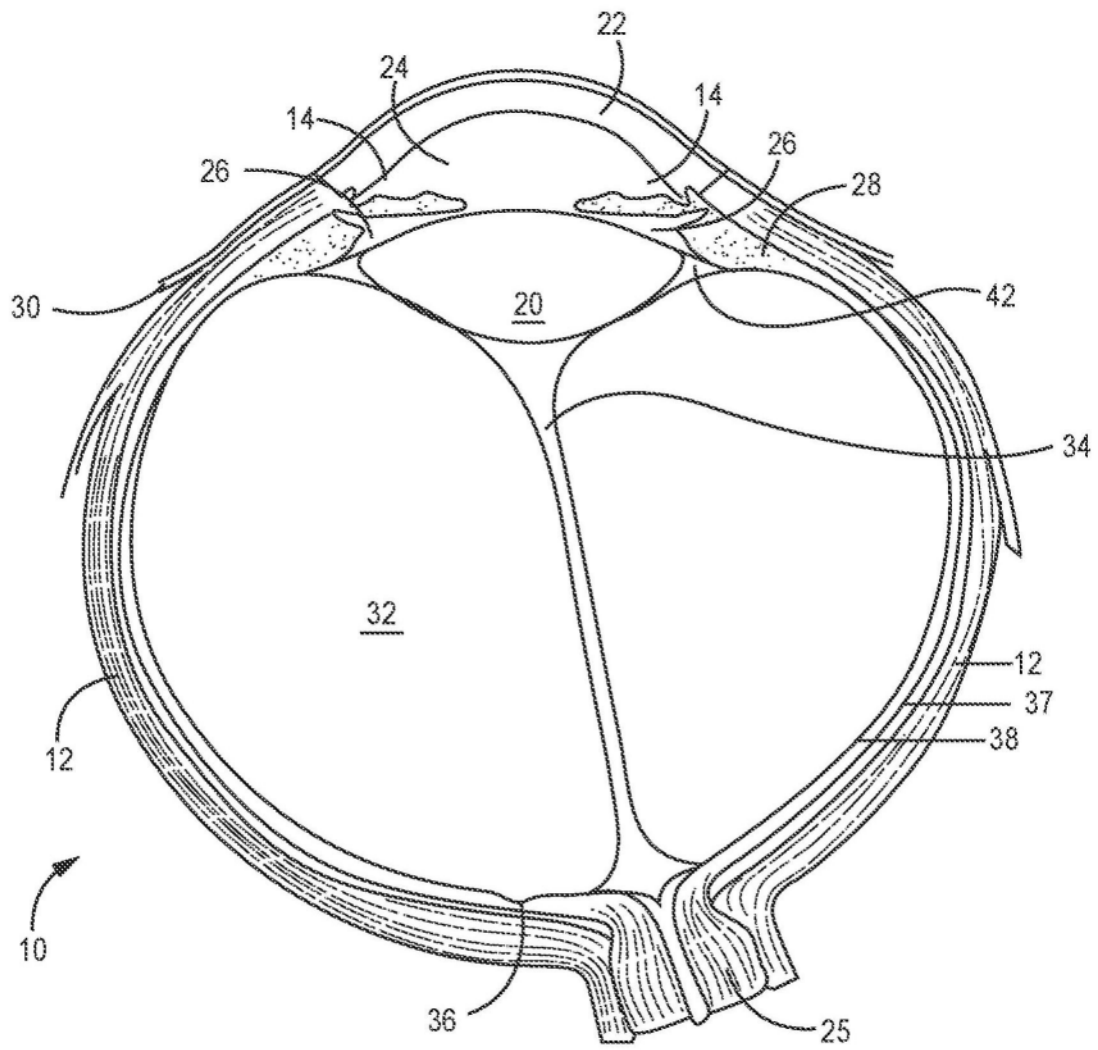


图3

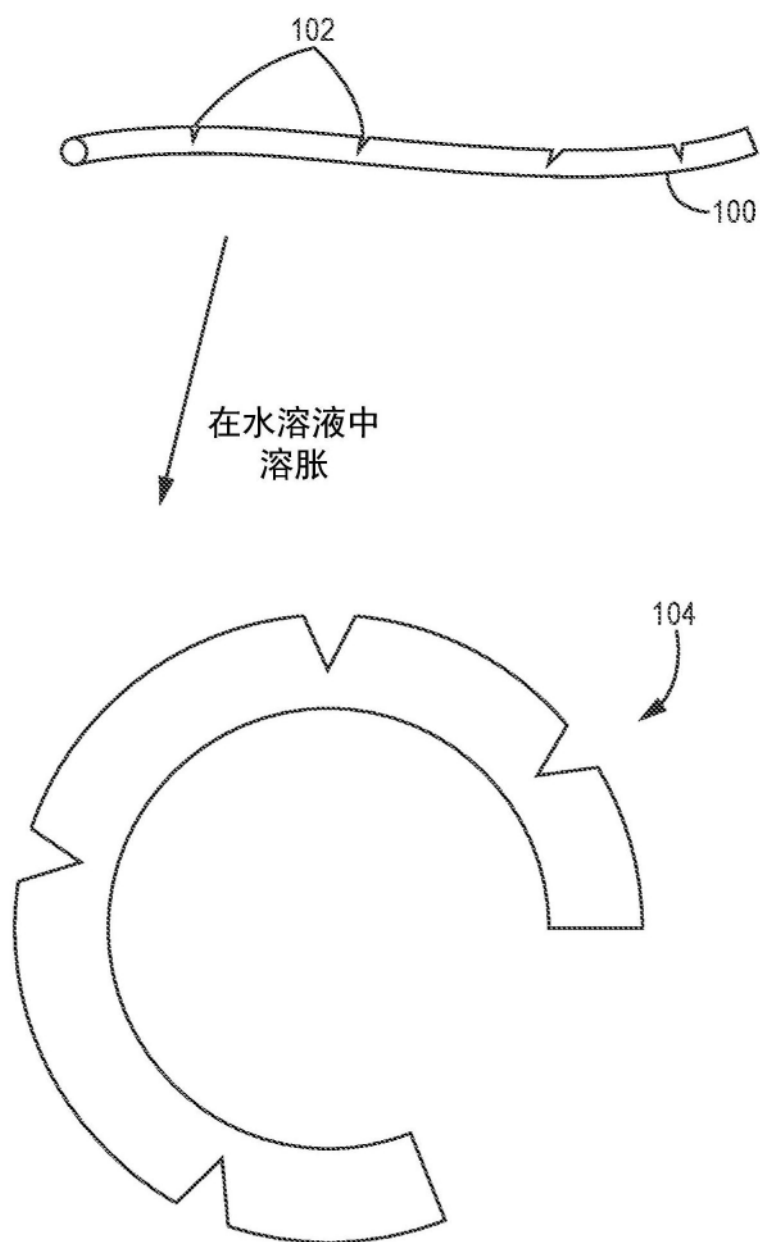


图4

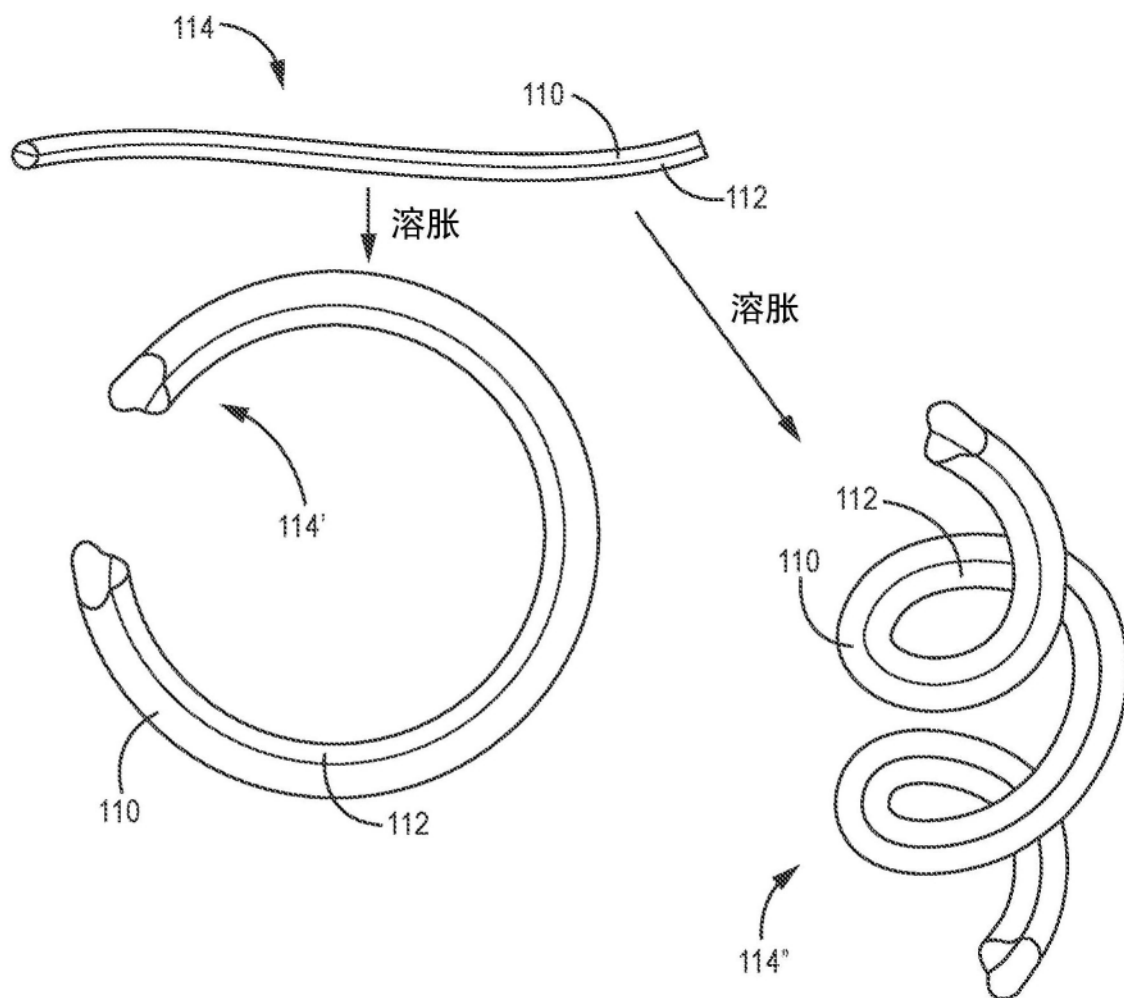


图5

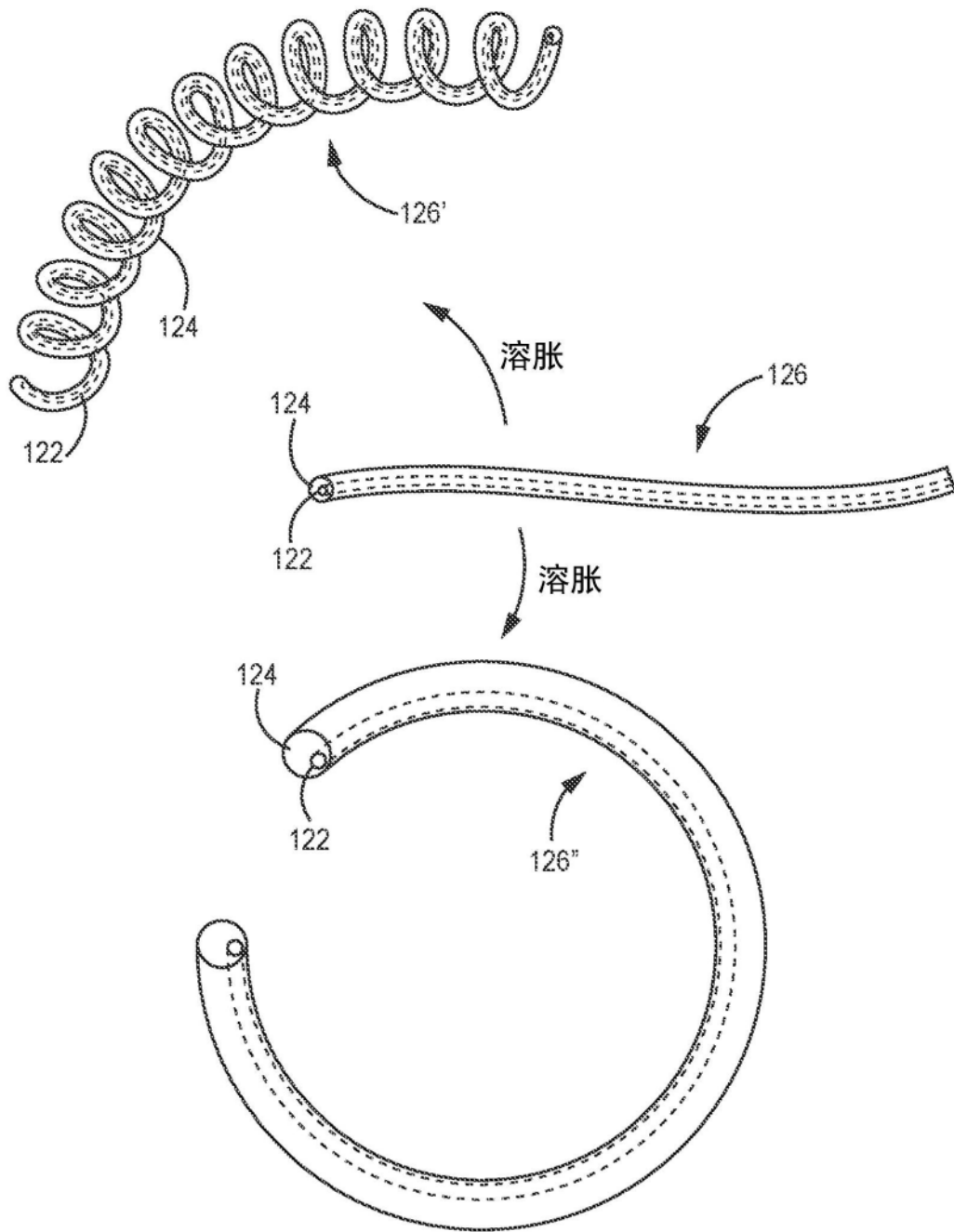


图6

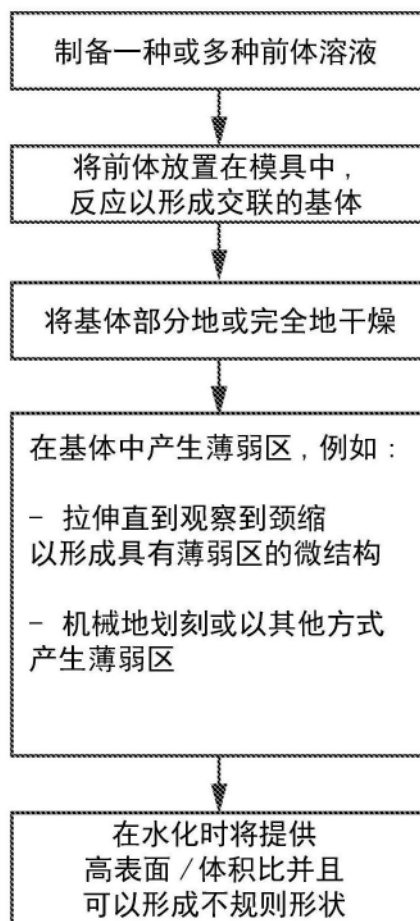


图7A

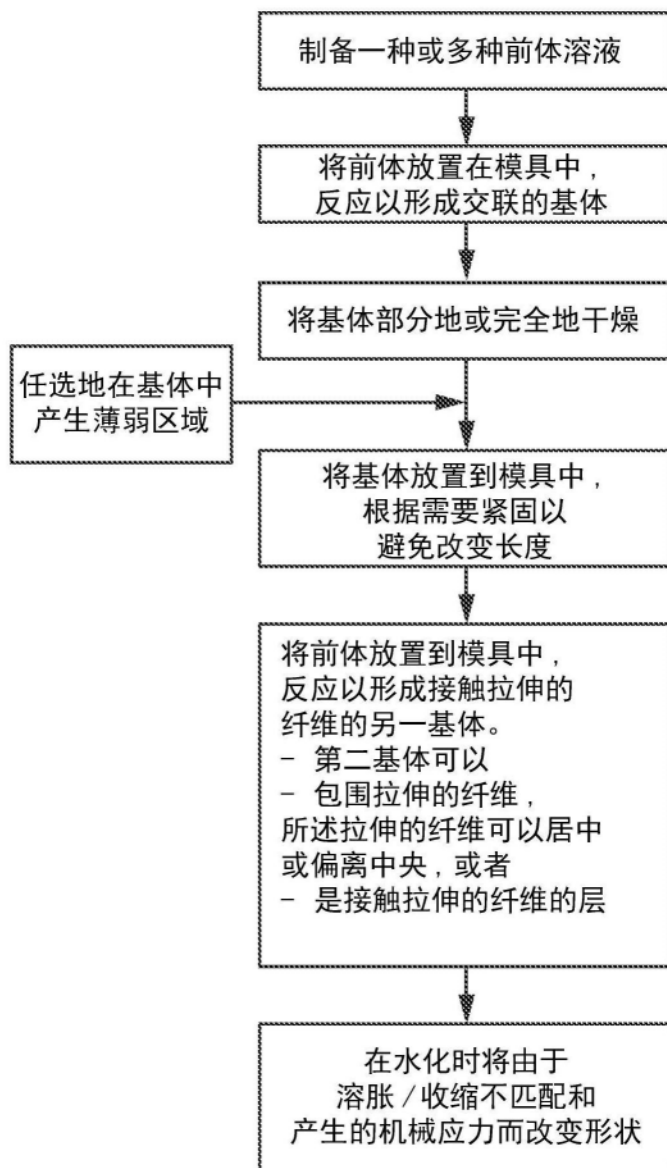


图7B

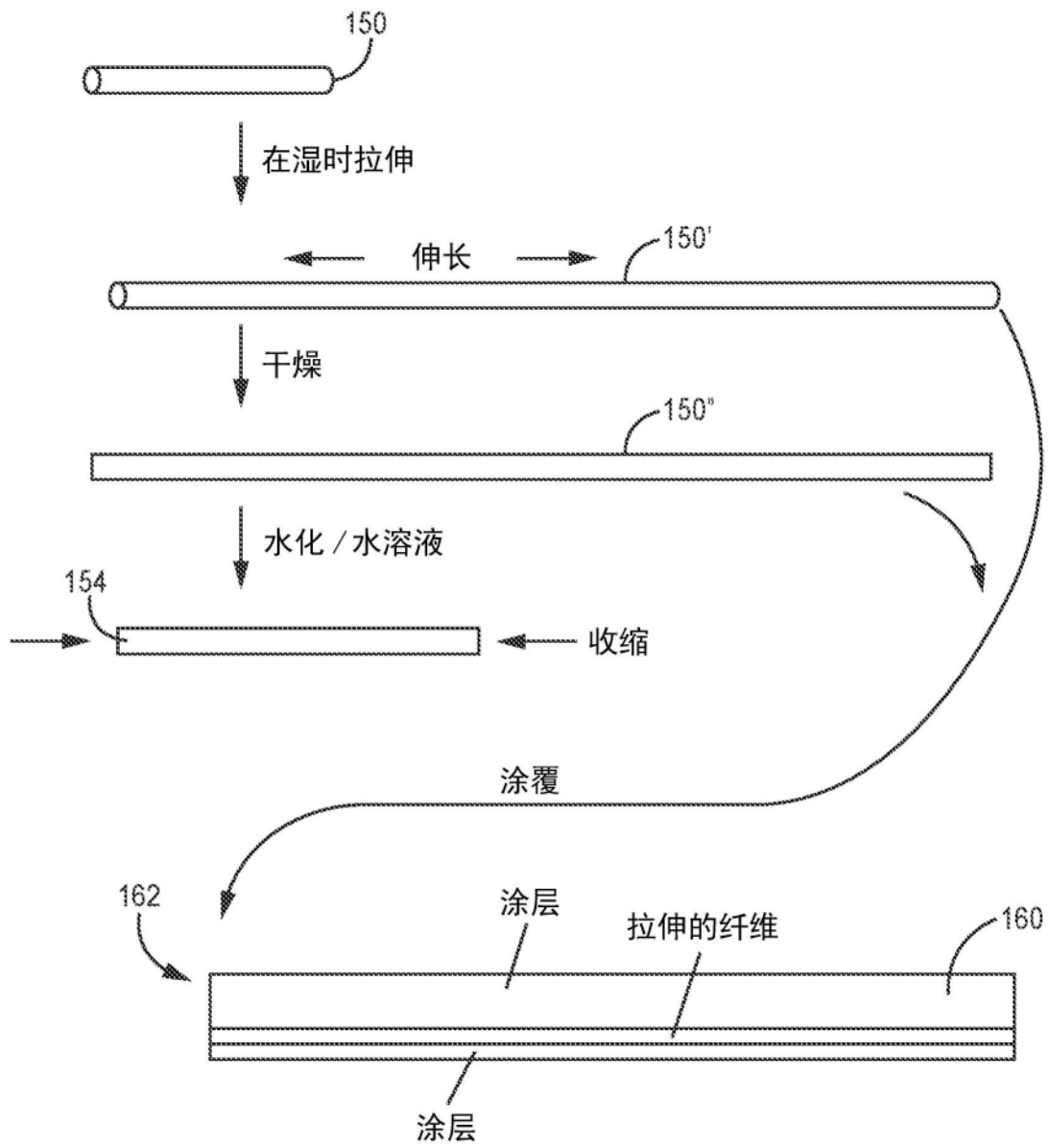


图8

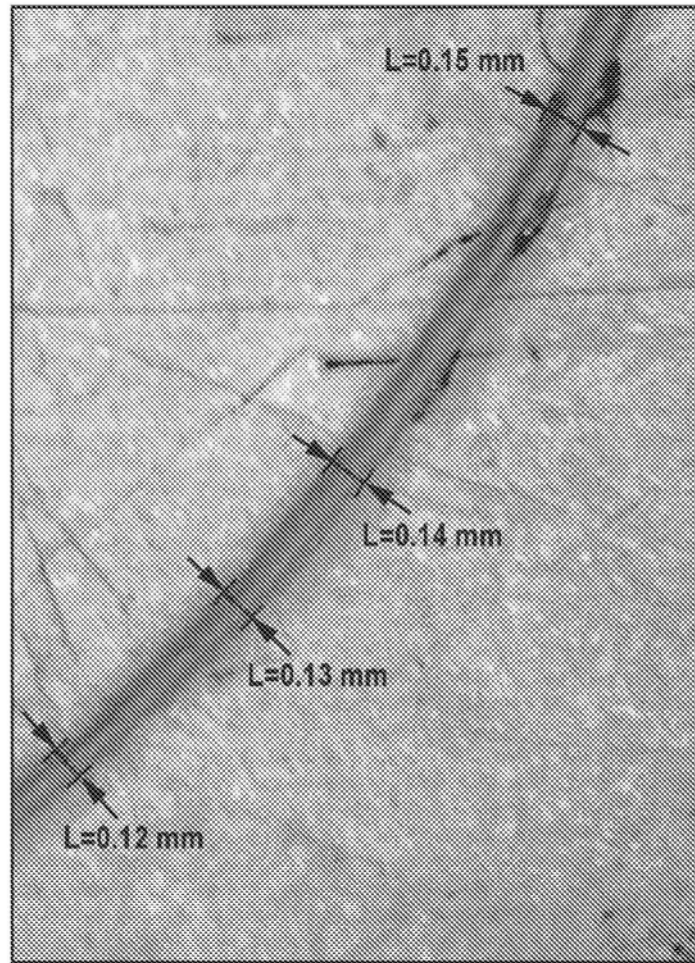
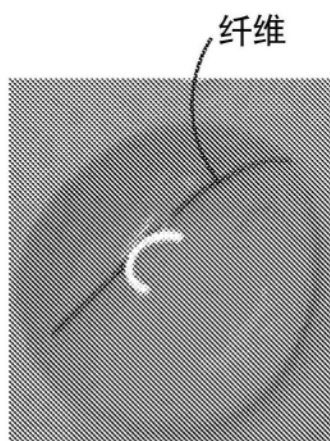
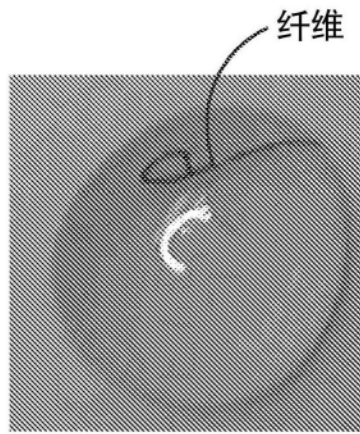


图9



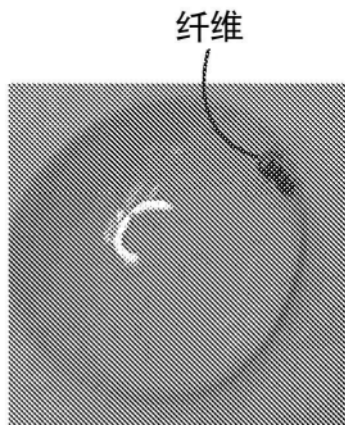
t=0 秒

图10A



t=3 秒

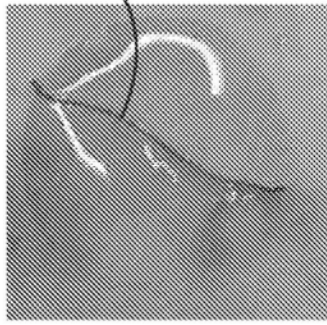
图10B



t=8 秒

图10C

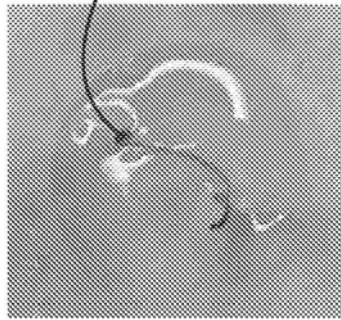
纤维



t=0 秒

图11A

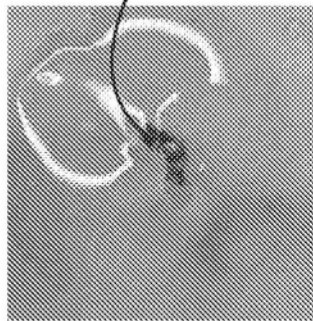
纤维



t=6 秒

图11B

纤维



t=10 秒

图11C

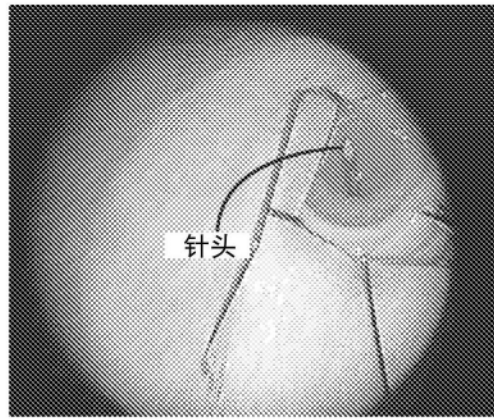


图12A

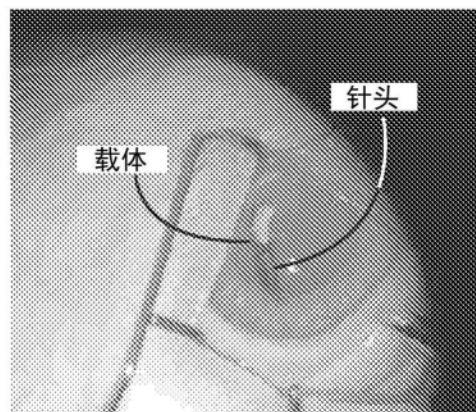


图12B

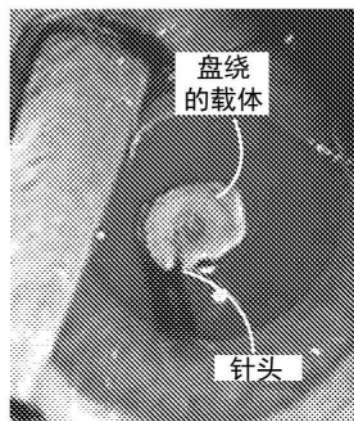


图12C

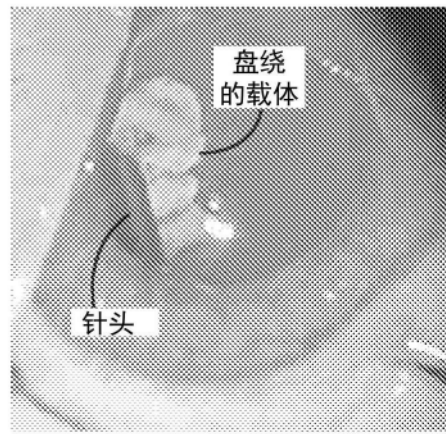


图12D

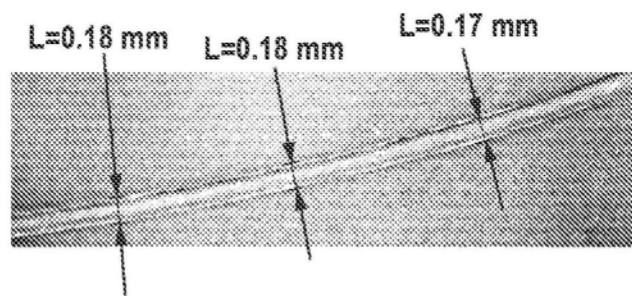


图13A

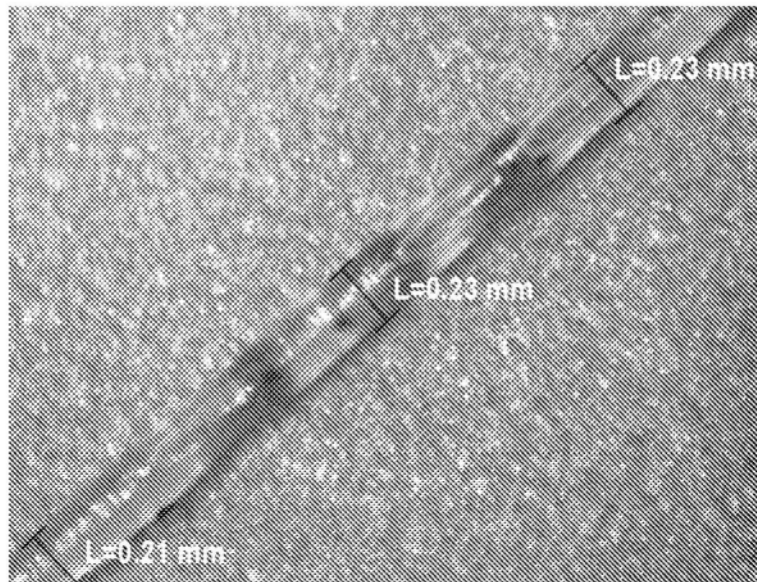


图13B



图13C

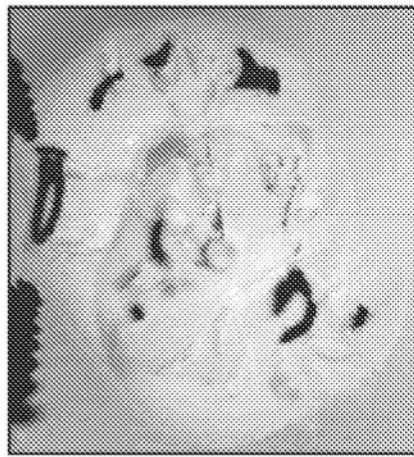


图13D

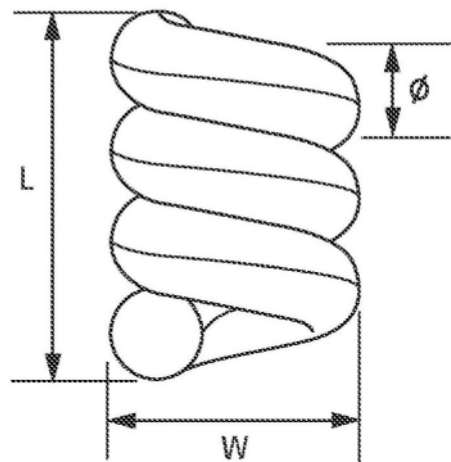


图14A

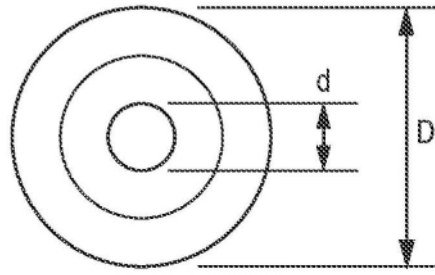


图14B

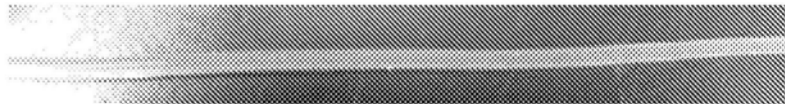


图15A

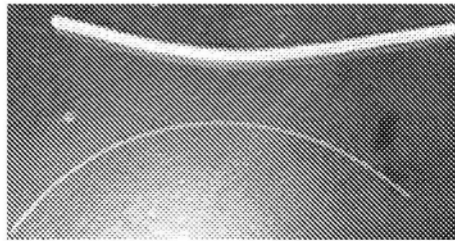


图15B

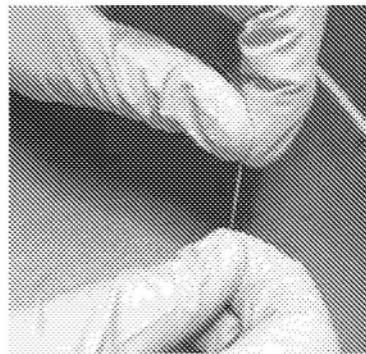


图15C

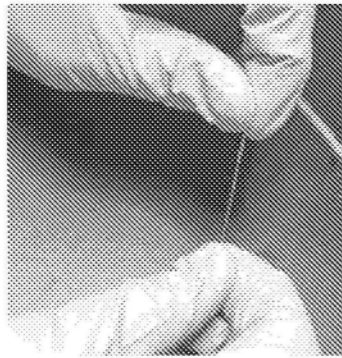


图15D

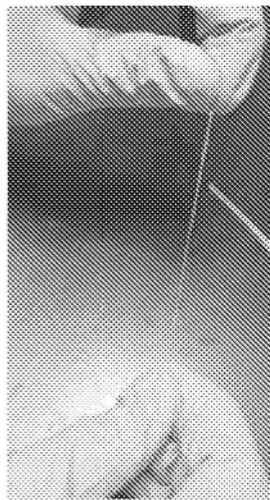


图15E

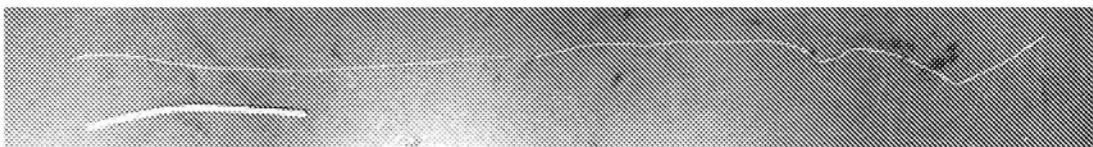
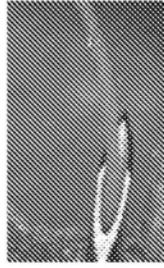


图15F

干燥 : 25mm × 0.2mm 纤维



在 27G TW 针头中的纤维

图16A

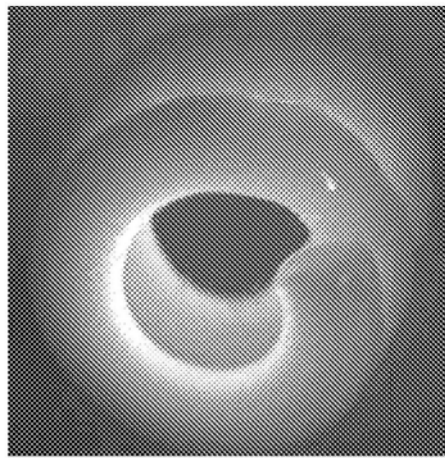


图16B

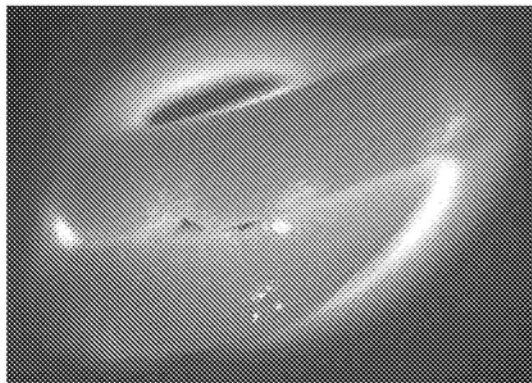
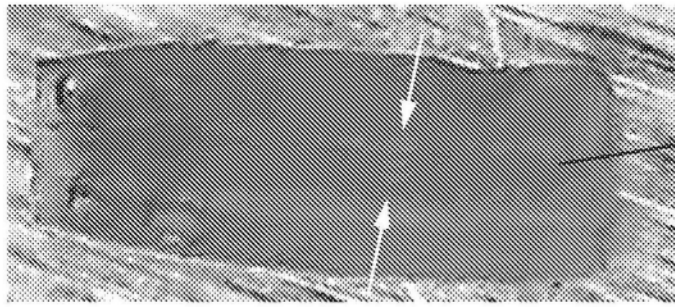
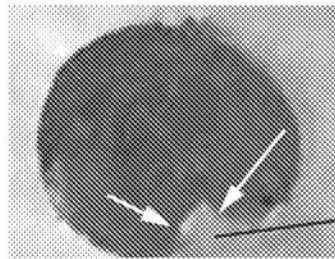


图16C



原来被纤维
占据的空柱

图17A



原来被纤维
占据的空柱

图17B



图18A

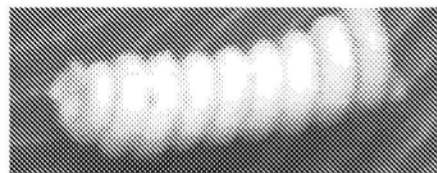


图18B

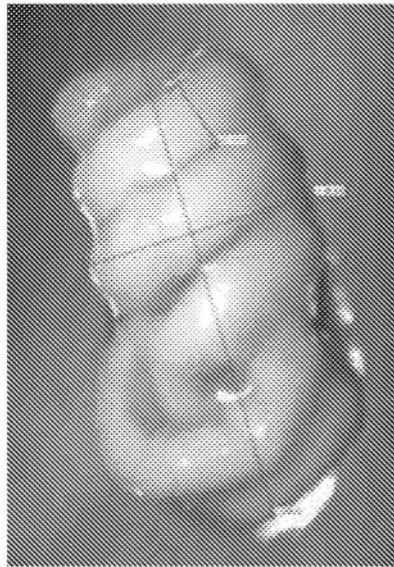


图18C

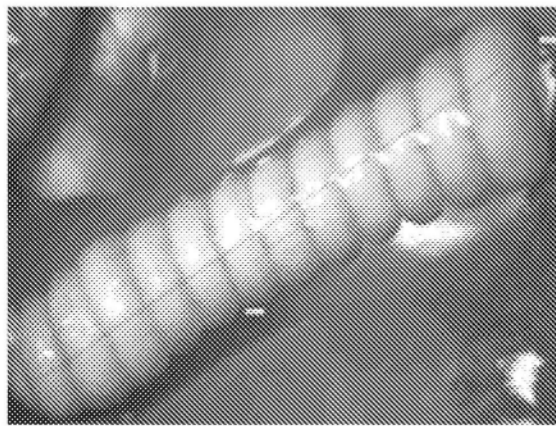


图18D

Lot #	纤维的 #	平均直径 (mm)	平均放松盘绕时间 (s)
TP-245-100-A	1	0.32	20.3
TP-245-100-B	3	0.33	10.0
TP-245-100-C	5	0.31	8.3
TP-245-108-A	7	0.35	4.5
TP-245-108-B	9	0.34	4

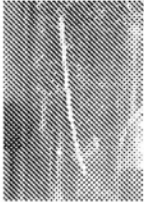
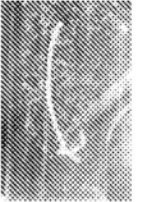
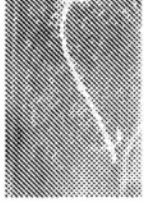
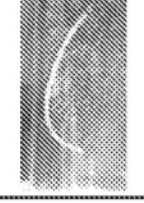
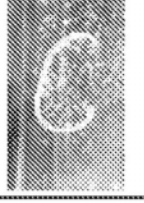
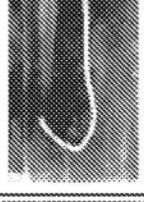
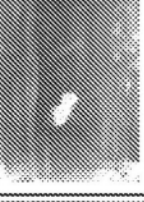
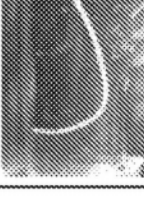
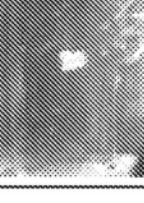
	0 Sec	5 Sec	10 Sec	15 Sec	20 Sec
TP-245-100-A					
TP-245-100-B				N/A	N/A
TP-245-100-C				N/A	N/A
TP-245-108-A			N/A	N/A	N/A
TP-245-108-B			N/A	N/A	N/A

图19

Lot #	纤维的管 ID (mm)	平均直径 (mm)	平均放松盘绕时间 (s)
MD-300-038-A	0.203	0.33	14.2
MD-300-038-B1	0.350	0.33	10.1
MD-300-038-C	0.508	0.33	7.1

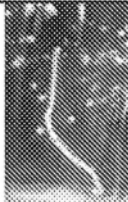
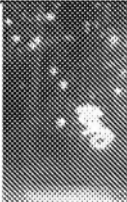
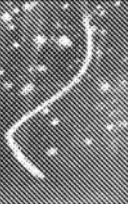
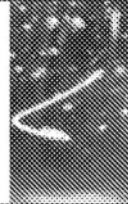
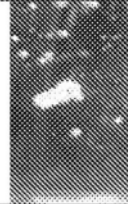
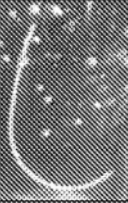
	0 Sec	5 Sec	10 Sec	15 Sec
MD-300-038-A				
MD-300-038-B1				N/A
MD-300-038-C				N/A

图20

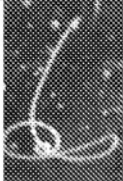
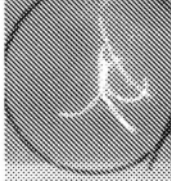
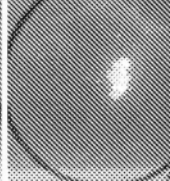
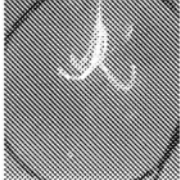
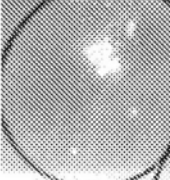
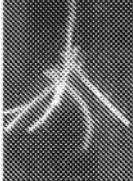
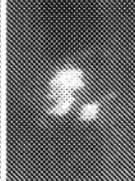
Lot #	片段结构	展开的图像		关于纤维距离的注释
MD-300-018	1 x 60 mm			比纤维注射距离 评价室的长度长
MD-300-018	2 x 30 mm			也比纤维注射距离 评价室的长度长
TP-245-157- (1-3)	4 x 15 mm			几乎达到 (80%) 代表人眼的 OD 的线材的环
TP-245-157- (6-9)	5 x 12 mm			没有达到代表人眼 的 OD 的线材的环的 边界的风险 (60%)
TP-245-157- (12-16)	6 x 10 mm			未示出线材的环， 但是到从针头 起最短的距离

图21

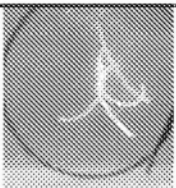
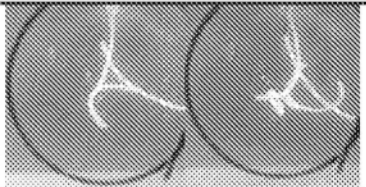
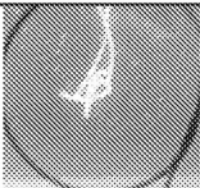
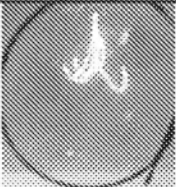
Lot #	片段结构	纤维切割角	可注射 (Y/N)	展开的图像	纤维排成序列的观察速率
TP-245-157-(1-3)	4 x 15 mm	45°	Y		轻度至中等
TP-245-157-4	4 x 15 mm	30°	Y		中等至重度
TP-245-157-11	4 x 15 mm	60°	N	N/A	N/A
Tp-245-157-(6-9)	5 x 12 mm	45°	Y		轻度
TP-245-157-(12-16)	5 x 12 mm	52.5°	Y		无至轻度

图22

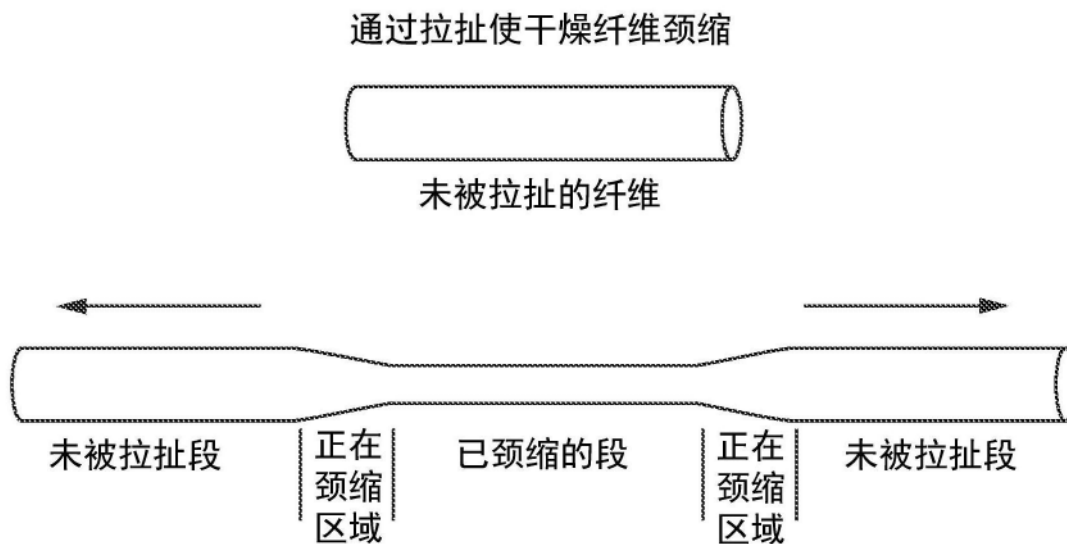


图23

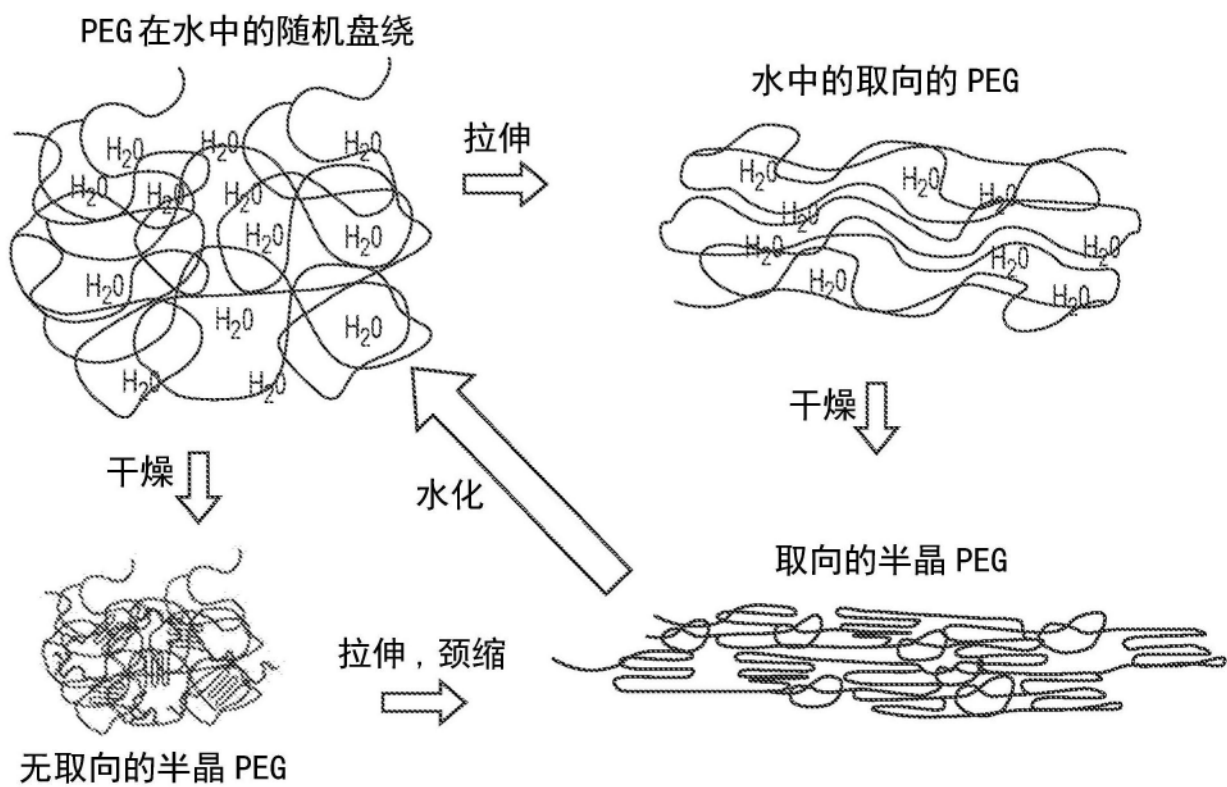


图24

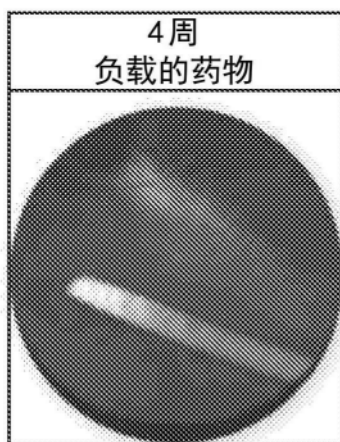


图25A

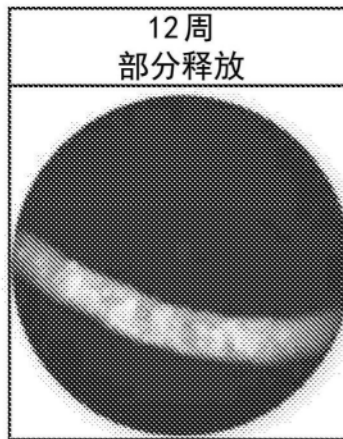


图25B

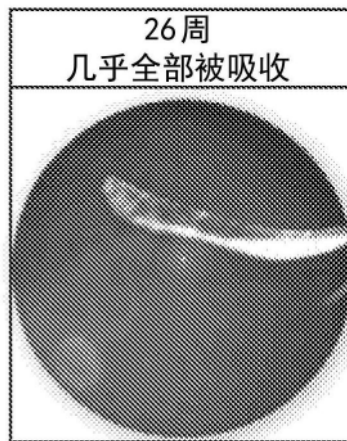


图25C

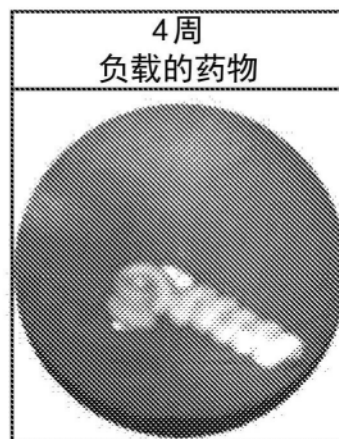


图26A



图26B

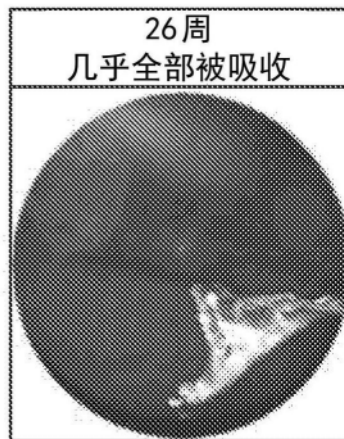


图26C