



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102844054 B

(45) 授权公告日 2016. 04. 20

(21) 申请号 201080063960. 2

A61L 27/58(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 12. 15

A61L 27/14(2006. 01)

A61L 27/54(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/286, 450 2009. 12. 15 US

审查员 罗平

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 08. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/060474 2010. 12. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/084465 EN 2011. 07. 14

(73) 专利权人 因赛普特有限责任公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 P. 坎贝尔 A. S. 索内

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 宋莉

(51) Int. Cl.

A61L 27/50(2006. 01)

A61L 31/12(2006. 01)

权利要求书3页 说明书28页 附图7页

(54) 发明名称

植入物和能生物降解的基准标记物

(57) 摘要

可植入材料可用于医源性部位。应用包括用于基准标记的不透射线材料。



图 3a



图 3d



图 3b



图 3e



图 3c

1. 药用可接受的植入系统,其包含:

能以水解方式生物降解的且药用可接受的、共价交联的水凝胶颗粒的群,其具有共价连接到所述群中的多个颗粒的包含碘的不透射线剂,所述不透射线剂以至少 0.1% w/w 的浓度存在于所述群中,

其中在水解前,所述颗粒在生理溶液中具有不大于 30 体积%的总溶胀性,

其中降解产物包含共价结合至所述不透射线剂的聚乙二醇,

其中所述聚乙二醇是具有至少四条臂的支链聚乙二醇,并且

其中所述臂的 25% -90% 包含所述不透射线剂。

2. 权利要求 1 的系统,其中所述颗粒群进一步包含无共价结合的不透射线剂的颗粒。

3. 权利要求 1 的系统,其中所述群进一步包含非共价结合的不透射线剂。

4. 权利要求 1 的系统,其中所述群颗粒是球形的,且最大直径为 20-200 微米。

5. 权利要求 1 的系统,其中所述颗粒仅产生吸收到循环系统中且通过肾过滤从身体清除的降解产物。

6. 权利要求 1 的系统,其中所述群具有从注射器经由 18 号规格的针手动取出的最大直径和润滑性。

7. 权利要求 6 的系统,进一步包含渗透剂,所述渗透剂包含线型亲水聚合物,且所述渗透剂以与所述群的混合物的形式存在。

8. 权利要求 1 的系统,其中所述颗粒的群能以 30-365 天之间的时间完全生物降解。

9. 权利要求 8 的系统,其中所述群包含多组所述颗粒,且所述组具有不同的生物降解速率。

10. 权利要求 9 的系统,其中第一组所述颗粒能在 8-12 天内生物降解,和第二组所述颗粒能在 45-55 天内生物降解。

11. 权利要求 1 的系统,进一步包含施用器,且所述颗粒置于该施用器中。

12. 权利要求 11 的系统,其中所述颗粒是经脱水的。

13. 权利要求 12 的系统,进一步包含能流体连接至所述施用器的生理盐水的容器,以混合所述盐水与所述施用器中的颗粒。

14. 权利要求 1 的系统,进一步包含治疗剂。

15. 权利要求 1 的系统,进一步包含放射源。

16. 制备基准标记物的方法,其包括:制备包含共价连接的包含碘的不透射线剂的水凝胶基体,和将所述基体破碎成能以水解方式生物降解的且药用可接受的、共价交联的水凝胶颗粒的群,其中所述基体具有至少 30 体积%的孔隙率和所述不透射线剂以至少 0.1% w/w 的浓度存在,

其中降解产物包含共价结合至所述不透射线剂的聚乙二醇,

其中所述聚乙二醇是具有至少四条臂的支链聚乙二醇,并且

其中所述臂的 25% -90% 包含所述不透射线剂。

17. 权利要求 16 的方法,其中所述基体至少两次穿过网筛以形成所述颗粒。

18. 权利要求 17 的方法,其中所述基体穿过在网筛线之间具有 50 微米的第一网筛和然后穿过在网筛线之间具有 20 微米的第二网筛。

19. 权利要求 16 的方法,其中所述基体由包含多个第一官能团的第一前体与包含多个

第二官能团的第二前体形成,且所述第一官能团与所述第二官能团形成共价键,从而形成所述基体。

20. 权利要求 19 的方法,其中所述第一前体进一步包含不透射线剂。

21. 权利要求 16 的方法,其中所述颗粒通过研磨、碾磨、剁碎、胶束聚合或乳液聚合制备。

22. 药用可接受的植入系统,其包含:

能以水解方式生物降解的且药用可接受的、共价交联的水凝胶颗粒的群,其包含多组所述颗粒,且所述组具有不同的生物降解速率,

其中多个所述颗粒具有共价连接的不透射线剂,且所述不透射线剂以至少 0.1% w/w 的浓度存在于所述群中。

23. 权利要求 22 的系统,其中第一组所述颗粒能在 8-12 天内生物降解,和第二组所述颗粒能在 45-55 天内生物降解。

24. 权利要求 22 的系统,进一步包含能在 60-90 天内生物降解的颗粒的组。

25. 权利要求 22 的系统,其中所述颗粒由包含多个第一官能团的第一前体与包含多个第二官能团的第二前体形成,且所述第一官能团与所述第二官能团形成共价键,从而形成基体,且所述前体的至少一种包含聚乙二醇。

26. 权利要求 25 的系统,其中所述前体的至少一种包含具有用三碘苯甲酸酯封端的多条支链的聚乙二醇。

27. 能以水解方式生物降解的且药用可接受的、共价交联的水凝胶颗粒的群作为基准标记物的用途,

其中多个所述颗粒具有共价连接的包含碘的不透射线剂,且所述不透射线剂以至少 0.1% w/w 的浓度存在于所述群中,

其中在水解前,所述颗粒在生理溶液中具有不大于 30 体积%的总溶胀性,

其中降解产物包含共价结合至所述不透射线剂的聚乙二醇,

其中所述聚乙二醇是具有至少四条臂的支链聚乙二醇,并且

其中所述臂的 25% -90% 包含所述不透射线剂。

28. 权利要求 27 的用途,其中所述群包含多组所述颗粒,且所述组具有不同的生物降解速率。

29. 权利要求 27 的用途,其中所述共价交联的水凝胶颗粒具有大于 50 的亨氏数。

30. 权利要求 27 的用途,其中所述水凝胶是通过使第二前体与第一前体反应以形成共价键而形成的。

31. 权利要求 30 的用途,其中所述第一前体包含支化的聚乙二醇,且所述不透射线剂置于所述支化的聚乙二醇的支链的至少之一上。

32. 权利要求 1 的药用可接受的植入系统作为放射隔离物的用途。

33. 权利要求 1 的药用可接受的植入系统作为基准的用途。

34. 药用可接受的植入系统作为基准标记物的用途,其中所述药用可接受的植入系统包含:

能以水解方式生物降解的且药用可接受的、共价交联的水凝胶颗粒的群,其具有共价连接到所述群中的多个颗粒的包含碘的不透射线剂,所述不透射线剂以至少 0.1% w/w 的

浓度存在于所述群中，

其中在水解前，所述颗粒在生理溶液中具有不大于 30 体积%的总溶胀性，

其中降解产物包含共价结合至所述不透射线剂的聚乙二醇。

35. 药用可接受的植入系统作为放射隔离物的用途，其中所述药用可接受的植入系统包含：

能以水解方式生物降解的且药用可接受的、共价交联的水凝胶颗粒的群，其具有共价连接到所述群中的多个颗粒的包含碘的不透射线剂，所述不透射线剂以至少 0.1% w/w 的浓度存在于所述群中，

其中在水解前，所述颗粒在生理溶液中具有不大于 30 体积%的总溶胀性，

其中降解产物包含共价结合至所述不透射线剂的聚乙二醇。

36. 权利要求 35 的用途，其中所述共价交联的水凝胶颗粒具有大于 50 的亨氏数。

37. 权利要求 35 的用途，其中所述水凝胶是通过使第二前体与第一前体反应以形成共价键而形成的。

38. 权利要求 35 的用途，其中所述不透射线剂包含碘。

39. 权利要求 37 的用途，其中所述第一前体包含支化的聚乙二醇，且所述不透射线剂置于所述支化的聚乙二醇的支链的至少之一上。

40. 权利要求 35 的用途，其中所述群颗粒是球形的，且最大直径为 20-200 微米。

植入物和能生物降解的基准标记物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求于 2009 年 12 月 15 日提交的 U. S. 系列号 61/286, 450 的优先权, 其通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 技术领域总体上涉及对通过手术除去癌组织而留下的组织间隙进行稳定化和可视化;某些实施方式包括连接有不透射线标记物(marker)的聚合微颗粒。

背景技术

[0004] 根据美国癌症协会(American Cancer Society),在 2009 年,估计仅在美国,分别将有超过 192,000 和 62,000 例新增侵入型和原位乳腺癌(breast cancer),其中超过 40,000 例死亡。一旦发现,大部分乳腺癌,包括原位导管癌(DCIS),通过改型的乳房根治或经由乳房肿瘤切除而以手术方式除去。在乳房肿瘤切除之后,典型的是然后对患者进行如下治疗:采用化学疗法随后是 5-7 周的全乳房外束放射疗法(EBRT),或通过 5-7 天的加速局部乳房照射(APBI)随后采用化学疗法或不再进一步治疗。

发明内容

[0005] 本文描述共形地填充手术部位的植入物。用不透射线的材料共形填充所述部位提供对所述部位及其组织边界的随后识别和监控。良好的可视化允许对已除去癌组织的癌症患者进行小心的手术后继续处理(follow-up)。首先,基本上填充全部所述部位提供抵抗边界的迁移和永久变形的大体积团块。进一步地,所述边界可被可视化,因为所述部位基本上是满的,且因此所述植入物与所述组织边界在共同的界限内(coterminous)。

[0006] 植入物的一个实施方式涉及用可流动的前体填充部位,所述可流动的前体构建以制得水凝胶植入物,该水凝胶植入物保证了所述植入部位的边界的容易可视化。所述植入物固定且可粘附到组织边缘,使得能跟踪和随后处理所述边缘。制备所述植入物的方法包括使彼此反应时形成植入物的前体彼此反应。能原位形成交联的水凝胶,该交联的水凝胶支撑乳房肿瘤切除部位周围的组织,以稳定乳房肿瘤切除边界处的组织,从而能使随后的治疗如放射或消融精确靶向所述边界。

[0007] 本发明的另一个实施方式提供用小颗粒填充所述部位,所述小颗粒是小的、易挠的且滑的,从而它们容易流入所述部位及其不规则部分中,密实装填,并且提供所述边界的良好可视化。不透射线剂可与植入物一同包括,其以共价方式连接到所述材料或混合在所述材料中。

[0008] 与提供部位边界的差的解析的夹具的使用相比,共形填充途径是显著的改进。共形填充与无作为(do-nothing)途径(其也是常规的实践,其允许在手术部位处保留空隙,从而被血清肿(seroma)填充)相比也是改进的。血清肿可为有症状的,经常需要排出,并且已知的是在手术后改变大小,阻止对局部乳房照射的靶向。所述植入物可配制成直至不再

需要前都是稳定的,且然后生物降解。所述植入物还可与或不与不透射线剂一起使用。原位形成的水凝胶可密封组织边界以减少血清肿形成。进一步地,以连续相或以颗粒形式使用水凝胶可导致改进的美容,因为水凝胶填充空腔(cavity)并防止其变形。

附图说明

[0009] 图 1A 是对肿瘤周围区域进行识别以除去组织的现有技术的图示。

[0010] 图 1B 是图 1A 的除去组织的现有技术的图示。

[0011] 图 2A 示出了使用双管(dualbarreled)施用器在医源性部位放置基体前体。

[0012] 图 2B 描绘了用于将多个颗粒放入图 2A 的部位中的替代性施用器。

[0013] 图 3 是放置于医源性部位中的水凝胶图像的合成照片,其中图片 a 中是在千伏 CT 上清晰限定的乳房肿瘤切除空腔,图片 B 中是 T2 加权的 MRI,图片 C 中是千伏锥束 CT,图片 D 中是轴向大(gross)切片(section)(水凝胶染成蓝色),和图片 e 中是轴向超声。

[0014] 图 4 是各种水凝胶医源性部位治疗的合成照片:在图片 a(CT)和 b(MRI)中,将 63cc 乳房肿瘤切除用等体积水凝胶填充。在图片 c(CT)和 d(MRI)中,用 18cc 水凝胶部分填充 31cc 乳房肿瘤切除。在图片 e(CT)和 f(MRI)中,缝合封闭 33cc 乳房肿瘤切除空腔(上下空腔壁相对),然后注射 18cc 水凝胶;所述水凝胶标记(mark)所述空腔的边缘,勾画出所述相对组织的轮廓。

[0015] 图 5 提供将水凝胶注射到乳房肿瘤切除空腔之前和之后产生的五野局部乳房放射治疗方案的细节。显示了轴向截面(section)(图片 a 中为注射水凝胶前的,且图片 b 中为注射水凝胶后的)。105%、95%、50% 和 30% 等剂量线分别以线 105'、95'、50' 和 30' 显示。DVH(图片 c)显示了在注射水凝胶后的方案(虚线)中,对正常乳房组织、同侧肺和心脏仅略高的放射剂量。

[0016] 图 6 描述了具有 25mm 边界的治疗方案。各线对应于一对水凝胶前/后方案。乳房(非 PTV)V50% 在五种情况的四种中由于放置了水凝胶而增大;然而,与 50% 的体积约束(图 a)相比,该增大是适中的。在五种情况的四种中,同侧肺 V30% 也增大了;相对于 15% 的体积约束(图 b),该增大是相当大的。对于所有左侧的乳房肿瘤切除,水凝胶增大了心脏 V5%,但该体积保持大大低于 40% 的约束(图 c)。

[0017] 图 7 描述了具有 15mm 边界的治疗方案。在所有五种情况中,乳房(非 PTV)V50% 降低(图片 a)。在五种情况的四种中,同侧肺 V30% 也降低(图片 b)。对于所有左侧的乳房肿瘤切除,心脏 V5% 也显示出小的降低(图片 c)。

[0018] 图 8 是不透射线性随碘浓度变化的图,其中比较了碘化聚乙二醇(PEG-I)、碘化钾(KI)与碘(OMNIPAQUE)。

[0019] 图 9 是描绘了包括水凝胶与结合碘的样品随时间的不透射线性(实施例 4)的图,其中未对水凝胶溶胀进行校正。第一个百分比指示了作为多臂前体臂的百分比的碘(作为 TIB)取代率,第二个百分比指示了作为百分比的所述水凝胶的固体含量。

[0020] 图 10 是描绘了图 9 的样品的不透射线性的图,其中对水凝胶溶胀进行了校正。

[0021] 图 11A 显示了可如何使用渗透剂以降低从小规格的针中喷射颗粒群所需的力。

[0022] 图 11B 描绘了在图 11A 的渗透剂的存在下的水凝胶的收缩。

具体实施方式

[0023] 医源性（医疗产生的）部位周围的组织可通过放置于该部位中的共形植入物而稳定化。所述植入物对所述部位的共形保证了精确的继续治疗。例如，在除去恶性的组织物质后，经常想要对被除去的物质周围的组织进行进一步治疗，这例如通过所述部位的边界的放射或组织消融技术进行。然而，难以精确靶向所述边界，因为所述边界难以可视化且随着时间改变大小和形状。图 1A 和 1B 描绘了具有肿瘤 102 的乳房组织 100。手术涉及肿瘤 102 和周围组织的除去。除去的组织物质 104 具有形状和体积。物质 104 的除去产生了也具有形状和体积的医源性部位 110（也称为空腔），所述形状和体积由表面 116（其为所述医源性部位的组织边界）限定。部位 110 被清楚地界定，其中那些界限为表面。在部位不完全在身体内的情况中，所述部位的形状和体积仍然可通过参考所除去物质的形状和体积而以合理的精度限定。

[0024] 常规地，在放射前对所述空腔进行成像。在没有血清肿的情况中，甚至难以对所述空腔进行识别。虽然用于成像的夹具是有用的，这些仅提供不限定所述空腔边缘的单独的点。即使当存在血清肿时，所述空腔在数周的放射中改变形状。因此目标物从初始方案起改变，潜在地使癌细胞从放射移出，或使健康组织移入其中。结果，有时需要完全照射整个乳房。

[0025] 通过提供共形填充基体放置部位的基体，本发明的一个实施方式解决了这些问题。实验已经显示用这种途径有可能具有良好的间接可视性和真实的共形填充，且这样的水凝胶可另外地和 / 或替代地用作基准标记物。所述水凝胶可为能在一段时间内降解的，这在医疗所需时间期间提供稳定性，而随后提供溶解。所述水凝胶的稳定性保证所述部位的稳定性，所述部位原本可能改变形状。图 2A 示意性地描绘了使用双管施用器填充部位 110，所述双管施用器供给在部位 110 内部形成水凝胶的前体。图 2B 描绘了负载有多个颗粒 124 的替代性注射施用器 122，所述颗粒 124 放入所述部位中以形成基体。也可使用导管和其它施用器。

[0026] 实施例 1 描述了施用到医源性部位的作为两种前体的液体混合物的基体，所述两种前体彼此共价交联以形成水凝胶。所述水凝胶展现出乳房肿瘤切除空腔的形状和大小的精细细节，并在 CT、MRI、锥束 CT 和大病理切片之间具有良好的对应性。重要的是，对于部分填充的空腔以及甚至对于缝合封闭的空腔（其在历史上非常难以精确限定）而言，良好地限定所述乳房肿瘤切除部位。在所有情况中，大体解剖显示水凝胶涂覆了所述整个空腔表面，即水凝胶对所述部位的组织边界是真实共形的。图 3 显示所述水凝胶清楚地限定所述部位：图片 (a) 中为千伏 CT；图片 (b) 中为 T2 加权的 MRI；图片 (c) 中为千伏锥束 CT；图片 (d) 中为轴向大切片（水凝胶染成蓝色），和图片 (e) 中为轴向超声。图 4 用 CT 和 MRI 显示良好的限定：将 63cc 体积缺陷部位用等体积的水凝胶填充（图片 a(CT) 和 b(MRI)）。在图 4 的图片 c(CT) 和 d(MRI) 中，用 18cc 水凝胶部分填充 31cc 乳房肿瘤切除，且显示所述空腔仍被良好地限定。在图 4 的图片 e(CT) 和 f(MRI) 中，将 33cc 乳房肿瘤切除空腔缝合封闭，然后注射 18cc 水凝胶；所述水凝胶标记所述空腔的边缘，勾画出相对组织的轮廓。

[0027] 实施例 2 描述了对经治疗的部位的一系列放射方案，并比较了水凝胶填充部位与未填充部位的方案。以常规方式制定放射方案，并根据各种考虑因素如所需剂量、治疗方式和对附近健康组织的放射限考虑对部位施用多少放射。这与扩大医源性部位的常规认知相

反,因为公知的是增大的目标尺寸可提高对附近正常组织的放射剂量。

[0028] 实际上,对于所测试的特定水凝胶观察到不合意的效果,如图 5 和 6 中所示(详细参见实施例 2)。图 6 显示在将所述水凝胶注射到所述空腔之前和之后产生的 5 野局部乳房放射治疗方案。显示了轴向截面(图片 a 中为注射水凝胶前和图片 b 中为注射水凝胶后)。105%、95%、50% 和 30% 等剂量线分别以 105'、95'、50'、30' 显示。评价 -PTV 带有阴影,且基本上位于 95' 区域。在注射水凝胶后的方案(虚线)中,所述 DVH(图片 c)对正常乳房组织、同侧肺和心脏显示出略高的放射剂量。评价 -PTV 的覆盖率相似,尽管所述注射水凝胶后方案显示出略微增大的不均匀性。类似地,图 6 显示出当使用标准治疗扩展(expansion)(25mm)时,所述水凝胶植入物倾向于增大正常组织剂量。各条线对应于一对水凝胶注射前/后方案。在五种情况的四种中,由于水凝胶放置,乳房(非 PTV)V50% 增大;然而,与 50% 的体积约束相比,该增大是适中的(a)。在五种情况的四种中,同侧肺 V30% 也增大;相对于 15% 的体积约束,该增大是相当大的(b)。对于左侧的乳房肿瘤切除,水凝胶增大心脏 V5%,但该体积保持大大低于 40% 约束(c)。

[0029] 在剂量设计期间如果空腔边界的可视化是差的,这部分地是因为利用超过所述 PTV 的 25mm 的常规治疗扩展。如果水凝胶在描绘所述空腔边界时是有效的,则治疗定位不可靠性降低,且超过所述 PTV 的 15mm 的治疗扩展也可能是可行的。与常规的治疗相比,使用 15mm 的治疗扩展,降低了健康的周围组织的放射暴露。图 7(参见实施例 2)详述了这种效果。在所有的五种情况中,乳房(非 PTV)V50% 降低(图片 a)。在五种情况的四种中,同侧肺 V30% 也降低(图片 b)。对于左侧的乳房肿瘤切除,心脏 V5% 也显示出小的降低(图片 c)。对所述植入物的优异可视化方面的考虑指向涉及以下的方法:以降低的治疗扩展在医源性部位使用水凝胶作为植入物,例如,扩展小于约 25mm,或在约 2- 约 25mm 之间;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的,例如,小于约 20mm,或为约 5mm 至小于约 25mm。

[0030] 水凝胶和水凝胶前体

[0031] 因此,本文提供用于制备植入物材料的实施方式。这样的材料包括具有大于约 20%v/v 孔隙率的基体;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的。水凝胶是该植入物的实施方式。水凝胶是不溶于水并在它们的结构内保留相当大部分(超过 20%)水的材料。事实上,经常知晓超过 90% 的水含量。通常,通过使水溶性分子交联以形成基本上无穷大分子量的网状物,而形成水凝胶。具有高的水含量的水凝胶典型地是柔软的、易挠的材料。本文中,将已干燥的水凝胶称为经脱水的水凝胶,如果其将在暴露于水时回到水凝胶状态;这种水凝胶如果暴露于过量的水且未被约束,其体积将膨胀。术语干燥是指基本上没有流体的水凝胶,注意仍可存在痕量的水。

[0032] 水凝胶可由天然的、合成的或生物合成的聚合物形成。天然聚合物可包括糖胺多糖(glycosaminoglycan)、多糖和蛋白质。糖胺多糖的一些实例包括硫酸皮肤素、透明质酸、硫酸软骨素、壳多糖、肝素、硫酸角质素、硫酸角质和它们的衍生物。通常,所述糖胺多糖是从天然源中提取并经纯化和衍生的。然而,它们也可通过经修饰的微生物如细菌以合成方式生产或合成。这些材料可从天然溶解状态以合成方式改性为部分溶解的或能水溶胀的或水凝胶状态。这种改性可通过各种公知技术完成,所述公知技术例如,使能离子化的或能氢键合的官能团如羧基和/或羟基或者胺基与其它更疏水的基团共轭,或用后者替代前者。

[0033] 例如,透明质酸上的羧基可通过醇进行酯化以降低所述透明质酸的溶解性。透明质酸产品的各个制造商(如 Genzyme Corp., Cambridge, MA)均使用该方法以制造形成水凝胶的基于透明质酸的片材、纤维和织物。其它天然多糖在与含水环境接触时也形成水凝胶,所述天然多糖例如:羧甲基纤维素或氧化的再生纤维素、天然胶、琼脂、琼脂糖、海藻酸钠、角叉菜胶、岩藻依聚糖、红藻胶、海带多糖、沙菜属、琼芝属、阿拉伯树胶、印度胶、刺梧桐树胶、黄耆树胶、槐树豆胶、阿拉伯半乳聚糖、果胶、胶淀粉、明胶、亲水性胶体如与多元醇如丙二醇等交联的羧甲基纤维素胶或藻酸盐胶等。

[0034] 合成水凝胶可为生物稳定的或能生物降解的或能生物降解的。生物稳定的亲水性聚合材料的实例为聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)、聚(电解质络合物)、与能水解的或能降解的键交联的聚(乙酸乙烯酯),和水能溶胀的N-乙烯基内酰胺。其它水凝胶包括称为 **CARBOPOL[®]** 的亲水性水凝胶、酸性羧基聚合物(Carbomer 树脂是用丙烯酸 C10-C30 烷基酯改性的高分子量的、烯丙基季戊四醇交联的基于丙烯酸的聚合物)、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、淀粉接枝共聚物、丙烯酸酯聚合物、酯交联的聚葡萄糖(polyglucan)。这样的水凝胶描述在例如 Etes 的 U.S. 专利号 3,640,741、Hartop 的 U.S. 专利号 3,865,108、Denzinger 等人的 U.S. 专利号 3,992,562、Manning 等人的 U.S. 专利号 4,002,173、Arnold 的 U.S. 专利号 4,014,335 和 Michaels 的 U.S. 专利号 4,207,893 中,它们均通过引用并入本文,在有抵触的情况下由本说明书控制。

[0035] 水凝胶可由前体制备。所述前体不是水凝胶但彼此共价交联以形成水凝胶,且因此为所述水凝胶的一部分。可通过共价键或离子键、通过前体分子片段的疏水性缔合,或者通过前体分子片段的结晶而形成交联。可引发所述前体进行反应以形成交联的水凝胶。所述前体可为能聚合的,且包括经常为但不总为能聚合的前体的交联剂。因此,能聚合的前体为具有彼此反应以形成由重复单元构成的聚合物的官能团的前体。前体可为聚合物。

[0036] 因此一些前体通过链增长聚合(也称为加聚)进行反应,并涉及将引入双化学键或三化学键的单体连接在一起。这些不饱和单体具有额外的内部键,所述内部键能断裂并与其它单体连接以形成重复链。单体是具有至少一个能与其它基团反应以形成聚合物的基团的能聚合的分子。大分子单体(或大单体)是具有至少一个反应性基团的聚合物或低聚物,所述反应性基团经常位于末端,它使得所述大分子单体能充当单体;各大分子单体通过所述反应性基团的反应而连接到所述聚合物。因此,具有两个或更多个单体或其它官能团的大分子单体倾向于形成共价交联。在例如聚丙烯或聚氯乙烯的制造中涉及加聚。一种类型的加聚是活性聚合。

[0037] 因此,一些前体通过当单体经由缩合反应键合在一起时发生的缩聚而反应。典型地,这些反应可通过使引入醇、胺或羧酸(或其它羧基衍生物)官能团的分子反应而实现。当胺与羧酸反应时,由水的脱除而形成酰胺或肽键。一些缩合反应遵循亲核酰基取代,例如,按照 U.S. 专利号 6,958,212,其以不与本文明确公开的内容抵触的程度通过引用完整并入本文。

[0038] 一些前体通过链增长机理反应。链增长聚合物定义为通过单体或大分子单体与反应性中心的反应而形成的聚合物。反应性中心是其中涉及化学的反应引发剂的化合物内的特定位置。在链增长聚合物化学中,这也是用于增长链的生长点。所述反应性中心一般在本质上为自由基、阴离子或阳离子性的,但也可采取其它形式。链增长体系包括自由基聚合,

其涉及引发、生长和终止的过程。引发是产生生长所需的自由基,如从自由基引发剂如有机过氧化物分子产生。当自由基以阻止进一步生长的方式反应时发生终止。最普通的终止方法是通过偶合,其中使两种自由基物质彼此反应形成单一分子。

[0039] 一些前体通过逐步增长机理反应,且所述前体为通过单体的官能团之间的逐步反应形成的聚合物。大部分的逐步增长聚合物也分为缩合聚合物,但不是所有的逐步增长聚合物都释放缩合物。

[0040] 单体可为聚合物或小分子。聚合物是通过使许多较小的分子(单体)以有规律的模式结合而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。小分子通常是指小于约 2000 道尔顿的分子。

[0041] 因此所述前体可为小分子如丙烯酸或乙烯基己内酰胺,含有能聚合的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),或含有烯属不饱和基团的其它聚合物,例如 Dunn 等人的 U. S. 专利号 4,938,763、Cohn 等人的 U. S. 专利号 5,100,992 和 4,826,945,或者 DeLuca 等人的 U. S. 专利号 4,741,872 和 5,160,745 中的那些,所述专利以不与本文明确公开的内容抵触的程度通过引用完整并入本文。

[0042] 为了形成共价交联的水凝胶,所述前体必须交联在一起。通常,聚合前体将形成聚合物,所述聚合物将在两个或更多个点处连接到其它聚合前体,其中各个点为与相同或不同聚合物的键。具有至少两个反应性基团的前体可用作交联剂,因为各反应性基团均可参与到不同的增长聚合物链的形成中。在官能团没有反应性中心的情况中,其中,交联需要在所述前体类型的至少之一上的三个或更多个这样的官能团。例如,许多亲电-亲核反应消耗亲电和亲核官能团,使得所述前体需要第三官能团以形成交联。因此该前体可具有三个或更多个官能团,且可通过具有两个或更多个官能团的前体交联。交联的分子可经由离子键或共价键、物理力或其它吸引进行交联。然而,在反应物产物结构中,共价交联典型地提供稳定性和可预测性。

[0043] 在一些实施方式中,各前体是多官能的,意思是指其包含两个或更多个亲电或亲核官能团,使得一个前体上的亲核官能团可与另一个前体上的亲电官能团反应以形成共价键。所述前体中至少之一包含多于两个的官能团,使得亲电-亲核反应的结果是,所述前体结合以形成交联的聚合产物。

[0044] 所述前体可具有生物惰性和亲水性部分,例如核。在支化聚合物的情况中,核是指连接到从该核延伸的臂的分子的相连(contiguous)部分,其中所述臂具有官能团,该官能团经常位于支链的末端。所述亲水性前体或前体部分优选在水溶液中具有至少 1g/100mL 的溶解度。亲水性部分可为,例如,聚醚,如聚氧化亚烷基如聚乙二醇(PEG)、聚氧化亚乙基(PEO)、聚氧化亚乙基-共-聚氧化亚丙基(PPO)、共-聚氧化亚乙基嵌段或无规共聚物、和聚乙烯醇(PVA)、聚(乙烯基吡咯烷酮)(PVP)、聚(氨基酸)、葡聚糖或蛋白质。所述前体可具有聚亚烷基二醇部分且可基于聚乙二醇,其中至少约 80 重量%或 90 重量%的所述聚合物包含聚氧化亚乙基重复单元。所述聚醚和更具体地聚(氧基亚烷基)或聚(乙二醇)或聚乙二醇通常是亲水性的。

[0045] 前体也可为大分子(或大单体),其为分子量在一千至数百万范围内的分子。然而,在一些实施方式中,所述前体中至少之一为约 1000Da 或更小的小分子。当与约 1000Da 或更小的小分子一同反应时,所述大分子优选分子量为所述小分子的至少 5-50 倍,且优选

小于约 60,000Da ;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内所有范围和数值都是可想到的。更优选的范围是分子量为交联剂的约 7- 约 30 倍的大分子,且最优选的范围是分子量相差约 10-20 倍。进一步地,5,000-50,000 的大分子分子量是有用的,7,000-40,000 的分子量或 10,000-20,000 的分子量亦是如此。

[0046] 某些大单体前体是在 Hubbell 等人的 U. S. 专利号 5,410,016 中描述的可交联的、能生物降解的、水溶性大单体,所述专利以不与本文明确公开的内容抵触的程度通过引用整体并入本文。这些大单体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。

[0047] 可使用合成前体。合成是指未在自然界中发现的或通常未在人类中发现的分子。一些合成前体没有氨基酸或没有在自然界中存在的氨基酸序列。一些合成前体是未在自然界中发现或通常未在人体中发现的多肽,例如二-、三-或四-赖氨酸。一些合成分子具有氨基酸残基,但只有一个、两个或三个是相连的,其中所述氨基酸或其簇被非天然的聚合物或基团隔开。因此多糖或它们的衍生物不是合成的。

[0048] 或者,天然蛋白质或多糖可适用于使用这些方法的用途,例如胶原、纤维蛋白(原)、白蛋白、藻酸盐、透明质酸和肝素。这些天然分子可进一步包括化学衍生物如合成聚合物修饰。所述天然分子可经由其本身的亲核体或在其用官能团衍生后交联,例如,U. S. 专利号 5,304,595、5,324,775、6,371,975 和 7,129,210 中的,所述专利均以不与本文明确公开的内容抵触的程度通过引用整体并入本文。天然是指自然界中发现的分子。天然聚合物,例如蛋白质或糖胺多糖,如胶原、纤维蛋白原、白蛋白和纤维蛋白可使用具有亲电官能团的反应性前体物质交联。通常在体内发现的天然聚合物是通过体内存在的蛋白酶以蛋白水解方式降解的。该聚合物可经由在它们的氨基酸上的官能团如胺、硫醇或羧基进行反应,或衍生成具有能活化的官能团。虽然天然聚合物可用于水凝胶中,它们的凝胶化时间和最终的力学性能必须通过适当引入另外的官能团和选择适当的反应条件(如 pH) 进行控制。

[0049] 前体可制成为具有疏水部分,条件是所得水凝胶保留必需量的水,例如至少约 20%。在一些情况中,所述前体仍然可溶于水,因为它还具有亲水部分。在其它情况中,所述前体制成在水中的分散体(悬浮液),但其仍然可反应以形成交联材料。一些疏水部分可包括烷基、聚丙烯、烷基链或其它基团中的多个。具有疏水部分的一些前体以商标 PLURONIC F68、JEFFAMINE 或 TECTRONE 出售。疏水部分是充分疏水以导致大单体或共聚物在含水的连续相中聚集以形成胶束的部分,或者单独测试时是充分疏水的,以在约 30- 约 50 摄氏度的温度下,从约 7- 约 7.5 的 pH 的水的水溶液沉淀出来,或者在处于约 7- 约 7.5 的 pH 的水的水溶液中的同时改变相的部分。

[0050] 前体可具有例如 2-100 个臂,其中各臂具有末端,注意一些前体可为树枝状大分子或其它高度支化的材料。水凝胶前体上的臂是指将可交联的官能团连接到聚合物核的直链化学基团。一些实施方式是具有 3-300 个臂的前体;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内所有范围和数值都是可想到的,例如,4-16、8-100 或至少 6 个臂。

[0051] 因此,可由,例如,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备水凝胶。例如,六臂或八臂前体可具有亲水性的臂,例如用伯胺封端的聚乙二醇,且所述臂的分子量为约 1,000- 约 40,000 ;技术人员将立即意识到在该明确陈述的界限内的所有范围和数值都是可想到的。该前体可与相对较小的前体混合,所述相对较小的前体

例如为分子量约 100- 约 5000 或不超过约 800、1000、2000 或 5000, 且具有至少约三个官能团或约 3- 约 16 个官能团的分子; 普通技术人员将立即意识到在这些明确表示的值之间的所有范围和数值都是可想到的。该小分子可为聚合物或非聚合物以及天然或合成的。

[0052] 可使用不为树枝状大分子的前体。树枝状分子是其中原子排列在从中心核辐射出的许多臂和亚臂中的高度支化的呈辐射对称的聚合物。树枝状大分子的特征在于它们的结构完美程度(基于对称性和多分散性两者的评价)并且需要特定的化学方法来合成。因此, 技术人员可容易地分辨树枝状大分子前体与非树枝状大分子前体。树枝状大分子具有典型地取决于其组分聚合物在给定环境中的溶解度, 且可根据, 例如, 其周围的溶剂或溶质, 温度、pH 或离子含量的变化而显著改变的形状。

[0053] 前体可为树枝状大分子, 例如, 专利公开号 US20040086479、US20040131582、W007005249、W007001926、W006031358 或它们的美国同族申请中的; 树枝状大分子也可用作多官能前体, 例如, U. S. 专利公开号 US20040131582、US20040086479 和 PCT 公布申请号 W006031388 和 W006031388 中的; 它们均以不与本文明确公开的内容抵触的程度通过引用整体并入本文。树枝状大分子是高度有序的, 拥有高的表面积对体积比, 并呈现出许多用于潜在官能化的端基。实施方式包括不为树枝状大分子的多官能前体。

[0054] 一些实施方式包括基本上由不超过五个残基的寡肽序列组成的前体, 例如包含至少一条胺、硫醇、羧基或羟基侧链的氨基酸。残基是作为在自然界中存在的氨基酸或其衍生的氨基酸。该寡肽的骨架可为天然的或合成的。在一些实施方式中, 两个或更多个氨基酸的肽与合成骨架结合以制备前体; 该前体的某些实施方式具有在约 100- 约 10,000 或约 300- 约 500 范围内的分子量。技术人员将立即意识到在这些明确陈述的界限内的所有范围和数值都是可想到的。

[0055] 可制备如下前体, 所述前体没有能被存在于引入部位处的酶切割的氨基酸序列, 包括没有对金属蛋白酶和 / 或胶原酶引起的附着敏感的序列。进一步地, 可将前体制成没有任何氨基酸, 或没有多于约 50、30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 个氨基酸的氨基酸序列。前体可为非蛋白质, 这意味着它们不是天然存在的蛋白质, 且不能通过切割天然存在的蛋白质制得, 并且不能通过将合成材料加入蛋白质中制得。前体可为非胶原、非纤维蛋白、非纤维蛋白原和非白蛋白, 这意味着它们不是这些蛋白质中的一种且不是这些蛋白质中的一种的化学衍生物。使用非蛋白质前体和有限地使用氨基酸序列可有助于避免免疫反应, 避免不想要的细胞识别, 和避免与使用得自天然源的蛋白质有关的危害。前体也可为非糖类(没有糖类)或基本上为非糖类(没有超过所述前体分子量的 5% w/w 的糖类)。因此, 前体可, 例如, 排除透明质酸、肝素或凝胶剂(gellan)。前体还可同时为非蛋白质和非糖类。

[0056] 肽可用作前体。通常, 优选具有少于约 10 个残基的肽, 尽管可使用较大的序列(例如, 蛋白质)。技术人员将立即意识到包括在这些明确界限内的每个范围和数值, 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基团(例如, 伯胺或硫醇)或者可根据需要衍生以引入亲核基团或亲电基团的基团(例如, 羧基或羟基)。以合成方式产生的聚氨基酸聚合物一般被认为是合成的, 如果它们未在自然界中发现且设计成与天然存在的生物分子不同。

[0057] 一些水凝胶可用含有聚乙二醇的前体制备。聚乙二醇(PEG, 当以高分子量存在时也称为聚氧化亚乙基)是指具有重复基团 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 的聚合物, 其中 n 至少为 3。因此具有

聚乙二醇的聚合前体具有至少三个以线型系列彼此连接的这些重复基团。通过将聚合物或臂上的所有聚乙二醇基团相加,计算聚合物或臂的聚乙二醇含量,即使它们被其它基团打断。因此,具有至少 1000MW 聚乙二醇的臂具有总计至少 1000MW 的足够的 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 基团。如这些领域中的习惯术语一样,聚乙二醇聚合物并不一定指终止于羟基的分子。分子量是以千计使用符号 k 缩写的,例如,15K 是指 15,000 分子量,即 15,000 道尔顿。SG 或 SGA 是指琥珀酰亚胺基戊二酸酯。SS 是指琥珀酰亚胺琥珀酸酯。SS 与 SG 是具有在水中通过水解而降解的酯基的琥珀酰亚胺基酯。因此,能以水解的方式降解是指这样的材料,其在体外于过量的水中会自发降解,而无需存在任何酶或细胞以介导所述降解。用于降解的时间是指根据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 / 或水凝胶可以药用可接受的形式提供,这意味着其为高度纯化的且没有污染物如焦精。

[0058] 官能团

[0059] 所述前体具有在患者外部或原位彼此反应以形成所述材料的官能团。所述官能团通常具有用于聚合的能聚合的基团,或者在亲电-亲核反应中彼此反应,或者配置成参与到其它聚合反应中。在本文的前体部分中讨论了聚合反应的各个方面。

[0060] 因此在一些实施方式中,前体具有能聚合的基团或亲电官能团,所述能聚合的基团例如通过聚合领域中使用的光引发或氧化还原体系活化,所述亲电官能团为碳二咪唑、磺酰氯、氯代碳酸酯、N-羟基琥珀酰亚胺基酯、琥珀酰亚胺基酯或磺胺琥珀酰亚胺基酯,或者如 U. S. 专利号 5,410,016 或 6,149,931 中的,所述专利均以不与本文明确公开的内容抵触的程度通过引用整体并入本文。所述亲核官能团可为,例如,胺、羟基、羧基和硫醇。另一类的亲电体是酰基,例如,U. S. 专利号 6,958,212 中的,其中该专利描述了用于使聚合物反应的迈克尔 (Michael) 加成方案。

[0061] 在生理条件(例如, pH 7.2-11.0, 37°C)下,某些官能团如醇或羧酸一般不与其它官能团如胺反应。然而,通过使用活化基团例如 N-羟基琥珀酰亚胺可使该官能团更具有反应性。某些活化基团包括碳二咪唑、磺酰氯、芳基卤、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。所述 N-羟基琥珀酰亚胺基酯或 N-羟基磺基琥珀酰亚胺 (NHS) 基团是用于交联蛋白质或含有胺的聚合物如氨基封端的聚乙二醇的有用基团。NHS-胺反应的优势是反应动力学是有利的,而凝胶化速率可通过 pH 或浓度调节。所述 NHS-胺交联反应导致作为副产物的 N-羟基琥珀酰亚胺的形成。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大的溶解度,因此它们从身体快速清除。NHS-胺交联反应可在水溶液中,且在缓冲液如磷酸盐缓冲液 (pH 5.0-7.5)、三乙醇胺缓冲液 (pH 7.5-9.0)、或硼酸盐缓冲液 (pH 9.0-12)、或碳酸氢钠缓冲液 (pH 9.0-10.0) 的存在下进行。由于 NHS 基团与水反应,因此优选在交联反应即刻之前制备基于 NHS 的交联剂和官能聚合物的水溶液。可通过将这些溶液保持在较低的 pH (pH 4-7) 下来延缓这些基团的反应速率。也可将缓冲液包含在引入到身体的所述水凝胶中。

[0062] 在一些实施方式中,各前体包含仅亲核官能团或仅亲电官能团,只要亲核和亲电两种前体均用于所述交联反应。因此,例如,如果交联剂具有亲核官能团如胺,官能聚合物可具有亲电官能团如 N-羟基琥珀酰亚胺。另一方面,如果交联剂具有亲电官能团如磺基琥珀酰亚胺,则所述官能聚合物可具有亲核官能团如胺或硫醇。因此,可使用官能聚合物如蛋白质、聚(烯丙基胺)或胺封端的二或多官能的聚(乙二醇)。

[0063] 一个实施方式包括各自具有 3-16 个亲核官能团的反应性前体物质和各自具有 2-12 个亲电官能团的反应性前体物质；技术人员将立即意识到在明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的。

[0064] 所述官能团可为，例如，能与亲核体反应的亲电体、能与特定亲核体（如伯胺）反应的基团、与生物流体中的物质形成酰胺键的基团、与羧基形成酰胺键的基团、经活化的酸官能团、或它们的组合。所述官能团可为，例如，强的亲电官能团，所述强的亲电官能团是指在室温和压力下于 pH 9.0 的水溶液中与伯胺有效地形成共价键的亲电官能团和 / 或通过迈克尔型反应来进行反应的亲电基团。所述强的亲电体可为不参与迈克尔型反应的类型或为参与迈克尔型反应的类型。

[0065] 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。加成机理可为纯极性的，或通过自由基样的中间态进行；路易斯酸或适当设计的氢键合物质可充当催化剂。术语共轭可指碳-碳、碳-杂原子或杂原子-杂原子多键与单键的交替，或者指官能团联接到大分子如合成聚合物或蛋白质。迈克尔型反应详细地描述在 U.S. 专利号 6,958,212 中，其以不与本文明确公开的内容抵触的程度出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0066] 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它不饱和的能聚合的基团。

[0067] 引发体系

[0068] 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，其可作为单独的组分、或作为前体上的悬垂基团存在。引发剂类包括热引发剂、光活化引发剂和氧化-还原（氧化还原）体系。长波 UV 和可见光光活化引发剂包括，例如，乙基曙红类、2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮类、其它苯乙酮衍生物、噻吨酮类、二苯甲酮类和蒽醌类。热反应性引发剂的实例包括 4,4'-偶氮双(4-氰基戊酸)类和过氧化苯甲酰类的类似物。可使用若干市售的低温自由基引发剂如从 Wako Chemicals USA, Inc., Richmond, Va. 获得的 V-044，以在体温下引发自由基交联反应以用前述单体形成水凝胶涂层。

[0069] 可在氧化还原引发体系中使用金属离子作为氧化剂或还原剂。例如，亚铁离子可与过氧化物或氢过氧化物组合使用以引发聚合，或用作聚合体系的一部分。在这种情况下，所述亚铁离子将用作还原剂。或者，金属离子可用作氧化剂。例如，铈离子（铈的 4+ 价态）与多种有机基团，包括羧酸和氨基甲酸酯相互作用，以将电子移除到所述金属离子，并在所述有机基团上留下引发用自由基。在该体系中，所述金属离子充当氧化剂。用于氧化作用或还原作用的潜在合适的金属离子为过渡金属离子、镧系和锕系中的任何，其具有至少两个易于达到的氧化态。特别有用的金属离子具有通过仅一个电荷差隔开的至少两态。其中，最常使用的是铁 / 亚铁、铜 / 亚铜、四价铈 / 三价铈、三价钴 / 二价钴、钒酸盐 V 对 IV、高锰酸盐、和锰 / 亚锰。可使用含有过氧的化合物，例如过氧化物和氢过氧化物，包括过氧化氢、叔丁基氢过氧化物、叔丁基过氧化物、过氧化苯甲酰、过氧化异丙苯。

[0070] 引发体系的实例是一种溶液中的过氧化合物与另一种溶液中的反应性离子如过渡金属的组合。在这种情况下，当含有两个互补的反应性官能团的部分在施用部位相互作用时，不需要外部的聚合引发剂，且聚合自发地进行，而不需要施加外部能量或使用外部能源。

[0071] 水凝胶和水凝胶形成

[0072] 通常,所述前体可组合以制备共价交联的水凝胶。所述水凝胶可包含在适当的时期内释放的一种或多种治疗剂。水凝胶可预先制备或原位制备。

[0073] 当原位制备时,所述交联反应通常在生理条件下于水溶液中发生。所述交联反应优选不释放聚合热或者需要外源性能源以进行引发或者以触发聚合。水凝胶的原位形成可导致所述水凝胶粘附到组织边界。这种粘附通过将原有(nature)分子架在水凝胶阻隔物上而会倾向于减少流体流入到空腔中,并从而有利地减少血清肿的形成。

[0074] 实施例 1 和 2 的数据表明所述水凝胶原地溶胀。实施方式为具有较小溶胀的水凝胶。所述水凝胶可为总体低的溶胀,如可通过以下度量的:相对于形成时的水凝胶的重量,在没有物理约束的情况下暴露于生理溶液 24 小时的时候,所述水凝胶具有不大于约 50% 的重量增加。可通过重量或体积度或表示溶胀。一些实施方式中重量溶胀或体积溶胀不超过约 50%、不超过约 20% 或不超过约 0%;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的,例如,收缩 10%-20%(负溶胀),溶胀 -10% 至不大于 50%。溶胀的一个方面是大的变化将提高实现期望的水凝胶尺寸的难度。例如,用溶胀水凝胶填充组织中的凹陷将使该水凝胶在施用和/或凝胶化时具有对使用者而言不明显的高度。类似地,溶胀(和收缩)可产生倾向于牵拉所述水凝胶远离周围组织的力,从而影响粘附。

[0075] 低溶胀的一个途径是增大交联或固体含量的数量。然而,这些因素的增大将典型地影响所述凝胶的力学性能,其中更多的交联使得所述凝胶更脆但更强,以及更高的固体含量使得所述凝胶更强。这些因素还可增加降解时间并可影响与细胞的相互作用。减少溶胀的另一个实施方式是在交联时具有高的溶剂化程度,但随后变得较少溶剂化且具有有效收缩的溶剂化半径的前体;换句话说,所述前体当交联时在溶剂中铺展但随后收缩。pH、温度、固体浓度和溶剂环境的改变可引起该变化;而且,分支数量的增多(且其它因素保持有效恒定)也倾向于具有这种效果。臂的数量据信彼此空间阻碍,使得它们在交联之前铺展,但这些空间效应在聚合后被其它因素抵消。在一些实施方式中,前体具有多个类似的电荷从而实现这些效果,例如,在交联或其它反应之前具有负电荷的多个官能团,或各自具有正电荷的多个臂,或具有类似电荷的官能团的各臂。

[0076] 本文描述的水凝胶可包括沉积后溶胀最小的水凝胶。该医用的能低溶胀的水凝胶在聚合时可具有如下重量:在暴露于生理溶液时,其增大不超过例如约 25 重量%、约 10 重量%、约 5 重量%、约 0 重量%,或者其收缩(重量和体积降低)例如至少约 5%、至少约 10% 或更多。技术人员将立即意识到在这些明确陈述的极限内的或与这些明确陈述的极限有关的所有范围和数值都在本文中公开。除非另有说明,水凝胶的溶胀与其在以下两个时间之间的体积(或重量)变化有关:在交联有效完成时的其形成时间;以及以无约束的状态放置于体外水溶液中 24 小时后的时间,在该时间点可合理地假定其已经达到它的平衡溶胀状态。对于大多数的实施方式而言,交联在不超过约 3 分钟内有效地完成,使得通常可在形成后约 15 分钟记录初始重量作为初始形成时的重量。因此,使用该公式:溶胀%=[(24 小时时的重量-初始形成时的重量)/初始形成时的重量]×100。所述水凝胶的重量包括该水凝胶中溶液的重量。

[0077] 反应动力学通常根据特定的官能团、它们的浓度和局部 pH 来控制,除非需要外部引发剂或链转移剂,这该情况中,触发所述引发剂或操纵所述转移剂可为控制步骤。在一些

实施方式中,使用所述前体的分子量来影响反应时间。具有较低分子量的前体由于它们的更高浓度的反应性基团而倾向于加快反应,因此一些实施方式具有至少一种分子量小于约 1000 或约 2000 道尔顿的前体;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的,例如 100–约 900 道尔顿或 500–约 1800 道尔顿。

[0078] 通过交联剂和官能聚合物的总分子量以及每分子可用的官能团的数量来控制所得生物相容的交联聚合物的交联密度。交联点之间的较低分子量如 500 与较高分子量如 10,000 相比将给予高得多的交联密度。也可通过所述交联剂和官能聚合物溶液的总固体百分数来控制所述交联密度。提高所述固体百分数增大由水解引起的失活之前亲电官能团结合亲核官能团的可能性。控制交联密度的又一个方法是通过调节亲核官能团与亲电官能团的化学计量。1 比 1 的比例导致最高的交联密度。在交联点之间具有更长距离的前体通常是更柔软的、更顺应的和更有弹性的。因此水溶性链段如聚乙二醇的增大长度倾向于增强弹性以产生期望的物理性能。因此某些实施方式涉及具有分子量为 3,000–100,000 的水溶性链段的前体;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的,例如 10,000–35,000。

[0079] 所述水凝胶的固体含量可影响其力学性能和生物相容性,并反映竞争性需求之间的平衡。相对低的固体含量是有用的,例如,约 2.5%–约 20%,包括其间的所有范围和数值,如约 2.5%–约 10%、约 5%–约 15% 或小于约 15%。

[0080] 在治疗剂的存在下原位制备水凝胶的实施方式是结合水溶液中的前体,其可用施用器给药到凹陷和 / 或小管并随后形成所述水凝胶。所述前体可在给药之前、期间或之后与活化剂混合。所述水凝胶可在其中分散有治疗剂的情况下,例如,以溶液、悬浮液、颗粒、胶束或包封的形式放置。在一个实施方式中,交联捕集所述试剂。在另一个实施方式中,所述交联导致所述试剂沉淀或从溶液变为悬浮液。

[0081] 因此一个实施方式涉及在含水溶剂中在该溶剂中的治疗剂的存在下,使具有第一类型的官能团的第一水凝胶前体与具有第二类型的官能团的第二水凝胶前体结合。在一个实施方式中,将所述前体单独溶解并在保证有效交联的活化剂的存在下结合。或者,仅混合所述前体触发交联。因此,一个实施方式提供溶解在低 pH(4.0) 稀释溶液中的具有多个琥珀酰亚胺基末端的支化聚合物,所述稀释溶液含有包含亲核体的低分子量前体。这种溶液通过与较高 pH(8.8) 的溶液结合而活化,从而引发交联机理。所述试剂作为悬浮液预先负载在所述稀释溶液中。原位形成凝胶。

[0082] 其它体系的概述

[0083] 使用合成前体制备的某些能聚合的水凝胶是医学领域中已知的,如产品例如 FOCALSEAL(Genzyme, Inc.)、COSEAL(Angiotech Pharmaceuticals) 和 DURASEAL(Confluent Surgical, Inc) 中使用的,如在,例如, U. S. 专利号 6,656,200、5,874,500、5,543,441、5,514,379、5,410,016、5,162,430、5,324,775、5,752,974 和 5,550,187 中的;所述专利均以不与本文明确公开的内容抵触的程度通过引用整体并入本文。这些材料可聚合得太快,以至于对于本文所述的至少部分应用而言不能以受控的方式注射。而且,COSEAL 和 DURASEAL 具有高的 pH,(超过 pH 9)。另一个原因是它们明显溶胀得过多,以至于不能填充医源性部位。已使用体外模型测量了 COSEAL 和 DURASEAL 的溶胀,以与纤维蛋白密封剂(Campbell 等人, Evaluation of Absorbable Surgical Sealants: In vitro Testing,

2005) 比较。在三天的测试中, COSEAL 平均溶胀约 558 重量 %, DURASEAL 平均增大约 98 重量 %, 和纤维蛋白密封剂溶胀约 3%。假定沿所有轴均匀膨胀, 计算 COSEAL、DURASEAL 和纤维蛋白密封剂在单个轴上的增大百分率分别为 87%、26% 和 1%。已知 FOCALSEAL 溶胀超过 300%。而且其还需要外部光进行活化。纤维蛋白密封剂是蛋白质胶合剂, 其胶粘、密封和力学性能劣于 COSEAL、DURASEAL 和本文公开的其它水凝胶。进一步地, 其典型地得自可能受污染的生物源, 通过与水降解不同的机理从身体清除, 且在储存时典型地需要冷冻。

[0084] 用于水凝胶的不透射剂

[0085] 如果水凝胶包括不透射线 (RO) 剂, 一些水凝胶的应用将得以促进。这些试剂可与所述水凝胶混合和 / 或共价连接。一个实施方式涉及使用具有共价连接的 RO 剂的前体, 从而在由 RO 标记的前体的混合物或包括所述 RO 标记的前体的混合物形成水凝胶时, 该水凝胶将具有共价连接的 RO 剂。

[0086] 实施例 3 和 4 证实了用于将该试剂结合到基体中的技术。一个问题是 RO 剂需要以足够的浓度和体积存在。有用的试剂量可取决于组织部位和成像方法。CT 数 (也称为亨氏 (Hounsfield) 单位或亨氏数) 是间接成像技术下的可见性的量度。对于各种浓度的含有碘的 RO 剂碘海醇 (iohexol), 确定了 CT 数, 图 8。

[0087] 可使用至少约 90 的 CT 数。实施方式包括提供基体 (例如, 水凝胶), 其中 RO 剂的浓度给出超过约 50 的 CT 数; 技术人员将立即意识到在该明确陈述的所有范围和数值都是可想到的, 例如, 至少约 80、约 90- 约 210 或约 80- 约 2000。实施方式还包括约 0.05%- 约 15% 的碘浓度; 技术人员将立即意识到在该明确陈述的所有范围和数值都是可想到的, 例如约 0.1%- 约 3%。

[0088] 例如, 处于 2% 凝胶固体浓度的约 10k 道尔顿的 8 臂 PEG 前体 (8 臂中的 5 个终止于 SG 和 8 臂中的 3 个结合到三碘苯甲酸酯 (TIB)) 将具有 93 HU 和在凝胶中的约 0.18% 碘, 相比之下, 20% 凝胶固体的凝胶具有约 700HU 和在凝胶中的 1.8% 碘。4 臂 (实施例 3) 和 8 臂 (实施例 4) 支化的前体分子的一些臂与 TIB (含有三个碘的分子) 结合。没有 TIB 的其它 PEG 臂为 SG 官能化的, 从而允许它们与另一前体 (在所述实施例中为三赖氨酸) 交联。因此, 所得水凝胶具有碘引起的射线不透性, 图 9。所述 SG 键是水解不稳定的和因此在水中降解。通过控制用所述 RO 剂衍生的官能团的数量来解决碘在适当时间内的留存性。

[0089] 对所述基体存在超过一个连接使所述 RO 剂保留在所述基体中并留存直至水解, 所述水解导致所述前体 -TIB 分子的释放和清除, 图 9。来自图 10 的数据显示针对溶胀校正的 RO 基体, 且表明碘保留在所述水凝胶内。在 61%TIB 样品中看到的 RO 降低有可能是由于 PEG-TIB 分子的损失, 因为具有较少 SG 键的那些凝胶比 31% TIB 样品更快地朝完全水解的方向移动 (61%TIB-5% 比 61% TIB-10% 具有更快的速率)。具有更多 SG 键的 31% TIB 样品似乎具有恒定的不透射线性, 这暗示 PEG-TIB 的损失还未开始。综合考虑, 该数据暗示所述 PEG-TIB 键的确经受住了水解, 且将预期由这种键制得的水凝胶保留 RO 剂, 且由于膨胀引起潜在损失。

[0090] RO 剂可通过多种方法连接到前体。这些方法中的一些在 US7,790,141 (其出于所有目的通过引用并入本文) 中阐述, 且包括 RO 剂、前体和基体; 在有抵触的情况下由本说明书控制。在本文中和在该并入的文献中阐述的前体可用一种或多种 RO 剂修饰。在支化或多官能前体的情况中, 一个或多个可用的反应性部位可保持不反应。因此, 8 臂前体

可具有 1-8 个可用于共价结合以形成基体的官能团,以及 1-8 个被 R0 剂代替(或与 R0 剂反应)的官能团。R0 剂的实例是包含碘的分子, TIB, 苯环化合物如 2, 3, 5- 三碘苯甲酸、3, 4, 5- 三碘苯酚、赤藓红、玫瑰红、3, 5- 双(乙酰氨基)-2, 4, 6- 三碘苯甲酸和 3, 5- 二乙酰氨基-2, 4, 6- 三碘苯甲酸。

[0091] 其它机器辅助的成像剂可与不透射线化合物一起使用或代替不透射线化合物使用。该试剂为,例如,荧光化合物、超声造影剂或 MRI 造影剂(例如,含钆化合物)。

[0092] 生物降解

[0093] 所述水凝胶可制备成能水降解的,如通过将水凝胶体外溶解在过量的水中,通过使能水降解的基团降解所测量的。该测试预示着在体内的水解驱动的溶解,其是与细胞或蛋白酶驱动的降解相对的过程。然而,重要的是,降解为酸性组分的聚酸酐或其它常用的可降解材料倾向于引起组织中的炎症。然而,所述水凝胶可排除该材料,且可没有降解为酸或二元酸的聚酸酐、酸酐键或前体。

[0094] 或者,例如,可使用 SG(琥珀酰亚胺基戊二酸酯)、SS(琥珀酰亚胺基琥珀酸酯)、SC(琥珀酰亚胺基碳酸酯)、SAP(琥珀酰亚胺基己二酸酯)、羧甲基羟基丁酸(CM-HBA)且它们具有水解不稳定的酯键。还可使用更多的疏水键如辛二酸酯键,其中这些键与琥珀酸酯、戊二酸酯或己二酸酯键相比,是不太可能降解的。可使用这些基团制备聚乙二醇和其它前体。当使用能水降解的材料时,可通过能生物降解的链段的水驱动的水解来进行交联水凝胶的降解。也可包括含有酯键的聚合物以提供期望的降解速率,其中增加或减少酯附近的基团以提高或降低降解速率。因此使用能降解的链段有可能构建在数天至多个月具有期望的降解曲线的水凝胶。例如,如果使用聚乙醇酸酯作为所述能降解的链段,取决于网络的交联密度,可制得在约 1- 约 30 天内降解的交联聚合物。类似地,可制得在约 1- 约 8 个月内降解的基于聚己内酯的交联网络。所述降解时间通常根据使用的能降解的链段的类型以如下顺序变化:聚乙醇酸酯<聚乳酸酯<聚碳酸三亚甲基酯<聚己内酯。因此,使用能降解的链段,有可能构建在数天至多个月内具有期望的降解曲线的水凝胶。

[0095] 所述水凝胶可为能水降解的(能以水解方式降解的),如通过将水凝胶体外溶解在过量的水中,通过使能水降解的基团降解所测量的。该测试预示着在体内的水解驱动的溶解,其是与细胞或蛋白酶驱动的降解不同的过程。所述水凝胶可选择成可在数天、数周或数月内吸收。

[0096] 所述水凝胶和/或前体中的能生物降解的键可为能水降解的或能酶降解的。示例性的能水降解的生物降解的键包括乙交酯、d,l- 丙交酯、l- 丙交酯、二氧环己酮、酯、碳酸酯和三亚甲基碳酸酯的聚合物、共聚物和低聚物。示例性的能以酶的方式生物降解的键包括可被金属蛋白酶和胶原酶切割的肽键。能生物降解的键的实例包括聚(醇酸)、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。

[0097] 如果期望生物相容的交联基体为能生物降解的或能吸收的,可使用具有存在于官能团之间的能生物降解的键的一种或多种前体。所述能生物降解的键任选地也可用于制备所述基体的一种或多种前体的水溶性核。对于各途径,可选择能生物降解的键使得所得的能生物降解的生物相容的交联聚合物将在期望的时期内降解或吸收。

[0098] 可选择基体材料使得降解产物吸收到循环系统中并基本上经由肾过滤从身体清

除。所述基体材料可为水凝胶。一个方法是选择在身体内不分解的前体（所述前体之间的键降解以回到所述前体）或者由共价交联过程导致的变化小的前体。该途径与选择通过酶过程破坏的生物基体材料和 / 或通过巨噬细胞清除的材料不同, 或者其导致无有效水溶性的副产物。可使用技术人员已知的技术来标记和检测尿液中通过肾过滤从身体清除的材料。虽然可能存在这些材料中的一些对其它身体系统的理论损失, 所述材料的正常命运是肾清除过程。因此所述术语基本上清除是指材料通常肾正常清除。

[0099] 可视化试剂

[0100] 可视化试剂可与所述水凝胶一起使用; 其以人眼可察觉的波长反射或发出光, 从而施用所述水凝胶的使用者可观察所述凝胶。

[0101] 一些生物相容的可视化试剂为 FD&C BLUE#1、FD&C BLUE#2 和亚甲基蓝。这些试剂优选以大于 0.05mg/ml、优选至少 0.1- 约 12mg/ml、和更优选 0.1-4.0mg/ml 的浓度存在于最终的亲电-亲核反应性前体物质混合物中, 尽管可能使用更大的浓度, 直至所述可视化试剂的溶解度极限。这些浓度范围可为所述水凝胶赋予颜色而不妨碍交联时间（如使所述反应性前体物质转变为凝胶的时间度量的）。

[0102] 可视化试剂可选自适用于医学可植入医用设备的任何各种无毒有色物质, 例如 FD&C BLUE 染料 3 和 6、曙红、亚甲基蓝、靛青绿或常用于合成手术缝合中的有色染料。所述可视化试剂可与反应性前体物质（如交联剂）或官能聚合物溶液一起存在。优选的有色物质可变为或可不变为化学结合到所述水凝胶。所述可视化试剂可以少量使用, 例如浓度为 1% 重量 / 体积, 更优选小于 0.01% 重量 / 体积和最优选小于 0.001% 重量 / 体积; 技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的。

[0103] 用于递送的药物或其它治疗剂

[0104] 可使用药物类来制备所述水凝胶或其它基体, 并且所述水凝胶或其它基体可用于递送所述药物类, 该药物类包括类固醇、非甾族抗炎药 (NSAIDS)、抗癌药、抗菌素或其它药物。所述水凝胶可用来递送药物和治疗剂, 如抗炎药（例如双氯芬酸）、止痛药（例如布比卡因）、钙离子通道阻滞药（例如硝苯地平）、抗菌素（例如环丙沙星）、细胞周期抑制剂（例如辛伐他汀）、蛋白质（例如胰岛素）。从所述水凝胶释放的速率将取决于所述药物和所述水凝胶的性质, 其中因素包括药物大小、相关疏水性、水凝胶密度、水凝胶固体含量和其它药物递送主体如微颗粒的存在。

[0105] 所述水凝胶前体可用来递送药物类, 所述药物类包括, 例如, 类固醇、NSAIDS、抗菌素、止痛药、抑制剂或脉管内皮生长因子 (VEGF)、化学治疗剂、抗病毒药物。所述药物本身可为小分子、蛋白质、RNA 片段、蛋白质、糖胺多糖、碳水化合物、核酸、无机和有机生物活性化合物, 其中具体的生物活性剂包括但不限于: 酶、抗菌素、抗肿瘤剂、局部麻醉剂、激素、血管新生剂、抗血管新生剂、生长因子、抗体、神经递质、精神药物、抗癌药、化学疗法药物、影响生殖器官的药物、基因和寡聚核苷酸, 或其它配置。具有低的水溶性的药物可例如作为颗粒或作为悬浮液引入。较高水溶性的药物可负载在微颗粒或脂质体内。微颗粒可由例如 PLGA 或脂肪酸形成。

[0106] 在一些实施方式中, 在制备水溶液之前或无菌制备官能聚合物期间, 将所述治疗剂与所述前体混合。然后该混合物与所述前体混合以制备其中捕集了所述生物活性物质的交联材料。由惰性聚合物如 PLURONIC、TETRONICS 或 TWEEN 表面活性剂制得的官能聚合物

可用来释放小分子疏水药物。

[0107] 在一些实施方式中,当交联剂和可交联聚合物反应以制备基体时,所述一种或多种治疗剂存在于单独的相中。这种相分离防止生物活性物质参与化学交联反应,如 NHS 酯与胺基之间的反应。所述单独的相还可调节活性剂从所述交联材料或凝胶的释放动力学,其中‘单独的相’可为油(水包油乳液)、能生物降解的载体等。其中可存在活性剂的能生物降解的载体包括:包封载体,如微颗粒、微球体、微珠、微小球等,其中将所述活性剂包封在可生物侵蚀或能生物降解的聚合物,如以下的聚合物和共聚物中:聚(酸酐)、聚(醇酸)、聚(内酯)、聚(碳酸三亚甲基酯)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)-共-聚(乙醇酸)、聚(原碳酸酯)、聚(己内酯)、交联的能生物降解的水凝胶网络如纤维蛋白胶或纤维蛋白密封剂、囚禁和捕集分子如环糊精、分子筛等。由聚(内酯)和聚(醇酸)的聚合物和共聚物制得的微球体可用作能生物降解的包封载体。

[0108] 可视化试剂可包含在例如所述微球体、微颗粒和/或微滴中。

[0109] 本发明的实施方式包括用于形成具有捕集的治疗化合物的基体的组合物和方法。在一个实施方式中,将生物活性剂捕集在具有疏水性的微颗粒(也称为疏水性微畴)中。在一些情况中,所得的复合材料可具有两相分散体,其中两相都是可吸收的,但不混溶。例如,连续相可为亲水性网络(如水凝胶,其可为交联的或可为未交联的),而分散相可为疏水性的(如油、脂肪、脂肪酸、蜡、碳氟化合物或其它合成的或天然的与水不混溶的相,在本文中统称为“油”或“疏水”相)。

[0110] 所述油相捕集所述药物并通过将该药物分配到所述水凝胶中而提供对释放的屏障。所述水凝胶相反过来保护所述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。预料后者例如由于疏水性、分子量、构象、扩散阻力等仅有限地渗透到所述水凝胶中。在疏水性药物在水凝胶基体中具有有限的溶解度的情况中,所述药物的颗粒形式还可用作释放速率改变剂。在一个实施方式中,制备了疏水相与水溶性分子化合物如蛋白质、肽或其它水溶性化学品的水溶液的微乳液。所述乳液为与“水包油”体系(其中水为连续相)相反的“油包水”型(油作为连续相)。药物递送的其它方面参见 U. S. 专利号 6,632,457、6,379,373 和 6,514,534 中,其均通过引用并入本文,在有抵触的情况下由本说明书控制。而且,描述于 2008 年 2 月 6 日提交的 U. S. 专利公开号 2008/0187568 中的药物递送方案也可与本文中的水凝胶一起使用,该专利公开通过引用并入本文(在有抵触的情况下由本说明书控制)。

[0111] 药物递送的受控速率也可用本文公开的系统通过生物活性分子对交联水凝胶网络的可降解的共价连接而获得。可以控制所述共价连接的性质以使得能够控制释放速率为数小时至数周或更长。通过使用由具有多个水解时间的键制得的复合物,可将受控的释放曲线延长更长时间。

[0112] 基准标记(fiducial marking)

[0113] 所述水凝胶的应用为作为基准标记物的用途。基准标记物用于多种医学成像应用中。通过在对象中放置基准标记物可关联相同对象的不同图像。在放射疗法中,基准点是有助于校正用于治疗的目标的标记物。开发放射方案以对肿瘤目标部位施用期望的放射剂量,并适当考虑限制其它组织的暴露。可通过模拟来开发方案。方案涉及要治疗的精确区域、要递送到所述肿瘤的总放射剂量、对所述肿瘤周围的正常组织而言多少剂量是允许的,

以及用于放射递送的最安全的路径。典型地使用具有合适软件的计算机来开发所述方案。应进行多次检查以保证所述治疗如方案中那样精确地递送。选择用于治疗的区域经常包括整个肿瘤加上该肿瘤周围的健康组织；这些是治疗边界。放射可来自于身体外部的机器（外束放射治疗）或来自于放置于身体内的放射性物质（近距放射疗法）。

[0114] 本文所述的水凝胶可用作基准标记物。实施例 1 和 2 描述了用作基准标记物的水凝胶。所述水凝胶成功地用来完全填充乳房肿瘤切除空腔、部分地填充空腔和标记缝合封闭的空腔。实施例 3 和 4 描述了与水凝胶组合使用的不透射线 (RO) 剂。所述 RO 剂增强了与周围组织的对比度。可流动的前体可用来在医源性部位原位制备所述水凝胶。所述前体可为大单体、聚合物或单体。可使所述水凝胶为低溶胀的。通常，可如本文所述，在医源性部位结合前体以制备粘附到所述部位的边界并具有稳定形状的共价交联材料如水凝胶。在乳房肿瘤切除空腔壁与缝合处相对的情况中，如在乳房修复重建 (oncoplasty) 程序中，所述材料可填充保留在所述空腔中的所有空隙，从而仍限定所述空腔边界。

[0115] 因此实施方式包括制定使用水凝胶作为基准标记物的放射方案。所述方案可为书面形式或保存在计算机可读介质中。本文中的术语方案 (plan) 是指可以书面或电子形式在人之间交流的，且不包括意图或其它心理过程的产物。该方案可包含放射剂量或方式和边界值。类似地，作为基准标记物的作用可包括在一段时间内反复地对具有水凝胶的部位进行成像，以及对所述部位提供放射。可通过典型地用于医学领域中的多个成像装置对所述部位和标记物进行成像。

[0116] 所述水凝胶可以能流动的形式（例如作为可流动的前体）提供给所述部位。所述前体可溶解在或悬浮在液体中并施用到所述部位。所述前体结合以形成具有单一连续相的水凝胶。或者，所述水凝胶可作为基本上彼此接触的多个颗粒提供，其中所述水凝胶相是连续的。可使所述颗粒具有从注射器经由 3-5 号 French 导管或 10-30 号规格 (gauge) 的针而手动取出的最大直径和润滑性。技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的。

[0117] 可使用所述水凝胶基本上填充部位。基本充满是指所述部位是有效满的，其中为了所述部位的弹性和所述水凝胶的装填而制造一些余量。所述水凝胶也可用来部分地填充部位，例如约 10%- 约 90%；技术人员将立即意识到在该明确陈述的界限内的所有范围和数值都是可想到的。

[0118] 具有 3cm 直径的乳房肿瘤切除具有约 14cc 的体积，因此将需要约 14ml 的水凝胶来完全填充所述空腔而没有过度张力。因此，所述材料的体积可调节成适应特定的缺陷，例如，约 1ml- 约 100ml；技术人员将立即意识到在该明确陈述的界限内的所有范围和数值都是可想到的，例如约 6ml- 约 40ml，或至少 5ml。所述植入物倾向于具有使得该植入物包括至少一个尺寸大于 $1 \times 1 \times 1\text{cm}$ 或大于 $1 \times 2 \times 2\text{cm}$ 的区域的体积。因此实施方式包括原位形成的具有至少一个区域的植入物，所述区域具有各自为 1-3cm 的三个尺寸；技术人员将立即意识到在该明确陈述的界限内的所有范围和数值都是可想到的，例如 $1 \times 1 \times 2\text{cm}$ 、 $1 \times 2 \times 2\text{cm}$ 、 $3 \times 2 \times 1\text{cm}$ 。所述区域可含有装填的颗粒或基体的连续相。这些实施方式与其它组织基体或涂层不同。通过对比，仅为 5mm 厚的材料层不会包含 $1 \times 1 \times 1\text{cm}$ 的区域。

[0119] 有用的材料特征包括组织相容性；所述材料是组织相容的，在高剂量下没有全身毒性。另一个特征是植入物稳定性，从而植入预定量的时间后尺寸没有可察觉的变化。另

一个特征是生物降解性：在植入后，水凝胶可逐渐软化、液化和吸收。

[0120] 或者，所述水凝胶可完全地或部分地耐久且不为能生物降解的，例如，以用于美容应用如乳房或面部部位。标准乳房肿瘤切除可导致折衷的美容结果，且由于不精确的肿瘤床可视性而经常需要照射整个乳房。

[0121] 颗粒

[0122] 本发明的一个实施方式涉及用颗粒群填充医源性部位，所述颗粒是小的、易挠的且滑的，从而它们容易流入部位及其不规则部分中，密实装填，提供稳定性，任选地是能生物降解的，并提供边界的良好可视性。

[0123] 用于制备颗粒的一种方法涉及基体的产生，将所述基体破碎以制备所述颗粒。因此，可产生基体和用本文所述的前体制得的基体，然后可将其破碎。一种技术涉及例如制备水凝胶和将其在球磨机中或用研钵和研杵研磨。可使用刀具或金属丝来剁碎所述基体或将其切成方块。或者可在共混机中切碎所述基体。另一个方法涉及驱使所述水凝胶通过网筛，收集碎片，并使它们通过相同的网筛或另一个网筛直至达到期望的大小。

[0124] 可通过多种方法将所述颗粒分离成具有期望的尺寸范围和尺寸分布的群。可得到对筛分 (sizing) 的非常精细的控制，其中尺寸从 1 微米至数毫米，且能以窄的分布控制颗粒尺寸的范围和平均值。技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的。约 10–约 500 微米是一个有用的范围，其中落入整个该范围内的尺寸具有位于该范围中的一个值处的平均尺寸，且以该平均值为中心，标准偏差为例如约 1%–约 100%。用于筛分颗粒的简单方法包括使用订制的或标准化的网筛尺寸。除标准 U. S. 和 Tyler 网筛尺寸外，还常使用 Market Grade、Mill Grade 和 Tensile Bolting Cloth 的网筛。已经观察到被驱使通过网筛的水凝胶显示出变形，从而颗粒尺寸并不与网筛尺寸精确匹配；但仍可选择网筛尺寸以实现期望的颗粒尺寸范围。球形颗粒是指其中最长的中心轴（穿过所述颗粒几何中心的直线）不超过其它中心轴长度的约两倍的颗粒，其中所述颗粒是真实的球形或具有不规则形状。棒状颗粒是指纵向中心轴为最短中心轴长度的约两倍以上倍的颗粒。

[0125] 也可以直接制备颗粒。在离子材料的情况中，用于制备颗粒的良好受控的方法对技术人员是已知的，例如将少量多糖滴到离子浴中。对于自由基聚合而言，光聚合技术是已知的，例如，如 U. S. 专利号 5, 410, 016 中的，该专利通过引用并入本文；在有抵触的情况下由本说明书控制。基于乳液的技术也是可用的。在一种方法中，通过将能聚合的相分散在第二不混溶的相中，由能聚合的大分子单体或单体形成水凝胶微球体，其中所述能聚合的相含有至少一种引发聚合（其导致交联）所需的组分，且所述不混溶的相含有引发交联所需的另一种组分，以及相转移剂。另外，可将含有用于反应的所有组分但具有慢的聚合速率的能聚合的相引入到第二不混溶的相中，其中其在聚合之前分散到微球体中。聚合领域还提供胶束和微乳液技术来制备颗粒。

[0126] 微颗粒的群可包括颗粒组。例如，可将一些颗粒制成含有不透射线剂，且这些颗粒在所述群内形成组。其它组涉及颗粒尺寸，且所述组具有不同的形状或尺寸分布。如讨论的，可使颗粒具有良好受控的尺寸，且将所述颗粒分为多个组以结合为群。

[0127] 具有不透射线剂的颗粒可与没有不透射线剂的颗粒共混以制备具有所需不透射线性的颗粒的群。实施例 3 详述了用于制备不透射线的水凝胶的方法。因此所述群可具有碘百分比，例如，量为约 0.05%–5%；技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有

范围和数值都是可想到的,例如约 0.1%–约 0.4%。碘或其它试剂可在共价结合到所述颗粒的碘和 / 或混合到所述颗粒中的碘 (例如,在形成时混合到所述颗粒中的碘) 之间分配,和 / 或与所述颗粒混合 (例如,加入到含有所述颗粒的溶液中)。可使用一种或多种不透射线剂来提供具有目标亨氏单位 (例如,超过约 50 或为在约 50–约 2000 之间的值) 的群;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的,例如超过约 90,从 80 至 800。

[0128] 其它组涉及降解性。一个实施方式涉及各自具有不同的降解曲线的多个组。一种应用是使用具有不同降解性的多个组来促进医源性部位的组织整合。通过使组织随着所述颗粒降解而逐步向内生长,该技术可用于减少周围组织的形状变化。医源性部位的一个问题是它们能够收缩或者使周围组织变形。例如,在乳腺癌中,除去的组织可导致乳房缺失一块 (divot) 或差的外观。然而,呈现出分阶段的降解的颗粒群保证组织随时间生长到间隙中,并提供了生长填充剂。一些或所有的所述群可以是耐久的或不降解的。降解时间包括 3–1000 天;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的。例如,第一组可具有约 5–约 8 天的降解中值时间,第二组具有约 30–约 90 天的中值时间,和第三组可具有约 180–约 360 天的中值时间。

[0129] 所述群可任选地制备成没有可导致不想要的超声回波的气体。一种方法涉及简单地使所述颗粒在真空中脱气,这使用 / 或不使用液体溶剂进行。取决于所使用的波长,超声波倾向于使大于约 20 微米的颗粒可视化。颗粒的尺寸范围包括小于约 20 和小于约 20 微米。或者,具有高水含量的尺寸较大的颗粒也可避免回波反射性 (echogenicity)。因此,实施方式包括基本上对超声波图像无贡献的颗粒。在上下文中,基本上是指所述颗粒不会干扰其它身体特征的可视化,即使有时候有可能通过超声波分辨出所述颗粒的存在。

[0130] 可使群具有用于通过小规格的针进行手工注射的尺寸和润滑性。破碎成约 40–约 100 微米直径的球形颗粒的亲水性水凝胶足够小以通过 30 号规格的针进行手工注射。

[0131] 观察到亲水性水凝胶颗粒通过小规格的针 / 导管是有困难的。颗粒尺寸对阻力以及溶液的粘度有贡献。颗粒倾向于堵塞针管。所述阻力与流体的粘度成正比,更粘稠的流体需要更大的力来挤过小的开口。

[0132] 然而,出乎意料地发现增大用于所述颗粒的溶剂的粘度可降低通过导管和 / 或针的阻力。该降低可能是由于使用了具有高摩尔渗透压的溶剂所致。不局限于特定的理论,这些试剂的加入改进了注射性是由于以下导致的:颗粒收缩,颗粒之间增加的游离水—这降低了颗粒–颗粒对粘度的贡献,以及所述游离水增大的粘度—这有助于将所述颗粒拉进和拉出注射器、防止应变和堵塞。使用线型聚合物可进一步促进触变性能,所述触变性能有利于防止沉降,和促使所述颗粒与溶剂一起移动,而在被迫从小的开口出来时呈现出剪切稀化。还观察到这种途径解决了另一问题,即:难以使颗粒从溶液移动通过针 / 导管,因为所述颗粒倾向于沉降且另外躲避了拾取。观察了颗粒在水溶剂中的溶液通过小孔开口的排出;所述溶剂倾向于优先从施用器移出,留下过量的颗粒,所述颗粒无法从所述施用器清除或堵塞所述施用器,或者在一些情况中仅能通过使用不合适的大的力来清除,所述力不适于操作手持注射器的一半使用者。然而,渗透剂的加入促进了有助于将颗粒从施用器排空的粘度和 / 或触变行为。

[0133] 本发明的实施方式包括向多个颗粒中加入渗透剂。该试剂的实例包括盐和聚

合物。实施方式包括聚合物、线型聚合物和亲水聚合物或它们的组合。实施方式包括约 500–约 100,000 分子量的聚合物；技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的，例如约 5000–约 50,000 分子量。实施方式包括，例如，浓度约 1%–约 50%w/w 渗透剂；技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的，例如 10%–30%。所述试剂和水凝胶可引入患者中并可成为用于患者的试剂盒的一部分。

[0134] 近距放射治疗

[0135] 在癌症治疗中使用多种近距放射治疗技术。在近距放射治疗中，将放射性同位素密封在小球（种子）中。将这些种子放置于患者中。随着所述同位素自然衰变，它们释放出损坏附近癌细胞的放射线。如果留在原处，在数周或数月后，所述同位素完全衰变且不再释放出放射线。所述种子如果留在身体内（永久的近距放射治疗），将不会导致危害，尽管已经观察到从所述植入物部位的不期望的迁移。近距放射治疗可作为低剂量率或高剂量率治疗给予：在低剂量率治疗中，在数天的时间内，癌细胞受到来自源的连续的低剂量放射线。

[0136] 常规途径是放置于乳房肿瘤切除部位中的气囊导管中的高剂量率近距放射治疗源。换言之，将气囊放置于空腔中，且经由经皮附着将放射性种子放置在所述气囊内部不连续的时间。因为存在许多可能的组织体积，临床医师通常会从尺寸目录中选择，并挑选看起来大约正好为所述部位的尺寸的那一个。MAMMOSITE 系统 (Hologic) 可在手术期间插入，且在治疗的 5 天中供照射用。该系统的负面之处包括报告的高感染率 (12–16%)（这大概是由于经皮进入引起的），患者问题如不适和气囊破裂，以及需要额外的装置如高剂量率近距放射治疗源、屏蔽室及其它专用装置。

[0137] 本发明的一个实施方式是近距放射治疗，其中放射性种子或其它源与基体一起置于空腔中或置于空腔中的基体内部。所述源可置于连续的本体水凝胶中，水凝胶颗粒中，或与水凝胶颗粒混合，或它们的任何组合。所述水凝胶的共形定位具有在需要时提供放射的显著优点。而且，所述颗粒或基体可与 MAMMOSITE 或其它放射源组合使用。所述源可在放置时以与水凝胶前体或颗粒的混合物的形式存在，或在放置所述基体或者水凝胶之后放置。

[0138] 如果在气囊表面与患者皮肤之间存在足够的空间，仅可进行乳房近距放射治疗。如果观察到这些表面之间没有足够的距离，有时损伤皮肤，或缩短乳房近距放射治疗。可在所述气囊表面和周围组织和 / 或皮肤之间注射本文所述的水凝胶，以有效地增大距离，从而允许进行近距放射治疗。

[0139] 组织增强 (augmentation)

[0140] 本文阐述的水凝胶可用于组织增强。将胶原用于皮肤增强是公知的。水凝胶，例如，颗粒，可用于皮肤填充物或用于组织增强。实施方式包括将多个颗粒注射或放置到组织中，或者原位形成水凝胶。可将所述材料注射到或放置于预期部位。

[0141] 隔离物

[0142] 本文阐述的水凝胶可用于隔开组织以降低所述组织之一受到的放射剂量。如 U. S. 专利号 7,744,913（其出于所有目的通过引用并入本文，在有抵触的情况下由本说明书控制）中所述，可将隔离物材料放置于患者中。某些实施方式是包括如下的方法：将隔离物引入第一组织位置和第二组织位置之间的位置，以增大所述第一组织位置和第二组织部位之间的距离。进一步地，可存在向至少所述第一组织位置或第二组织位置施加放射性

剂量的步骤。例如,方法是将治疗剂量的放射递送到患者,包括将生物相容的能生物降解的颗粒水凝胶(如颗粒的群),任选地与不透射线物一起递送到第一组织位置和第二组织位置之间,以增大所述第一组织位置和第二组织位置之间的距离,并用治疗剂量的放射治疗所述第二组织位置,使得与不存在所述隔离物时所述第一组织位置将接受的放射性剂量相比,填充物装置的存在导致所述第一组织位置受到较少的放射性剂量。所述隔离物可引入到可注射的材料中,并为在患者中的凝胶,所述凝胶可通过所述隔离物在患者中的生物降解而除去。一个实例是其中所述第一组织位置与直肠相关且第二组织位置与前列腺相关的情况。可改变放射减少的量。实施方式包括至少约 10%-约 90%;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的,例如至少约 50%。

[0143] 或者,所述放射可指向第三组织,从而所述第一组织或第二组织由于其与其它组织隔开而接受降低量的放射。所述第一组织和第二组织可在身体内彼此邻近,或可通过其它组织而彼此隔开。

[0144] 用于隔开组织的隔离物体积取决于待治疗的组织和要彼此隔开的组织的结构。在许多情况中,约 20 立方厘米(cc 或 ml)的体积是合适的。在其它实施方式中,可能需要约 1cc 那么少。其它体积在约 5-1000cc 的范围内;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的,例如 10-30cc。在一些实施方式中,隔离物在不同时间以两种剂量施用,从而允许组织拉伸和容纳所述隔离物,并从而接收比原本容易实行的更大体积的隔离物。通过隔离物隔开的组织包括例如直肠、前列腺和乳房中的至少一种,或它们的部分。例如,乳房的第一部分可与第二部分隔开。

[0145] 水凝胶的施用

[0146] 一种施用模式是将前体和其它材料(例如治疗剂、增粘剂、促进剂、引发剂)的混合物通过针、插管、导管或空心线施用到医源性部位。所述混合物可使用,例如,手控注射器或机械控制的注射器如注射泵来递送。或者,可使用双注射器或多管注射器或多腔系统在所述部位处或所述部位附近混合所述前体。或者,可施用多个水凝胶颗粒来代替所述前体。也可混合前体和颗粒。

[0147] 当空腔仍开口时,或在乳房修复重建之后且在皮肤封闭之前,或在皮肤封闭之后,所述部位中的小规格的针或经皮导管可首先用于吸出空气或流体,然后用于注射水凝胶的材料,例如水凝胶颗粒或原位固化材料。手术时或邻近手术时(在数天或数周内)的注射不同于在已经经历愈合过程的位置处以相当长的时间使用所述材料,并提供与其不同的结果。在上下中,数天包括 1-13 天和数周包括 2-10 周;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的。可选择前体使得降解产物吸收到循环系统中并经由肾过滤从身体清除。一种递送方式是由连接到 Y-连接器的两个注射器组成的、具有整体静态混合器的施用器。在植入时,将前体从注射器通过小的柔性导管注射。或者,可将其用途的注射器连接到所述导管并用于提供水凝胶颗粒。所述颗粒可为完全水合的、部分水合的或干燥的。所述导管可在手术时留在缝合线中并延伸到医源性部位。在递送水凝胶后除去所述导管。

[0148] 或者,在封闭所述部位后可使用针或导管递送所述水凝胶,任选地进行间接成像以将所述施用器的末端引导至预期部位。

[0149] 施用器可与所述基体和/或前体组合使用。可制备用来制备水凝胶的试剂盒或系

统。所述试剂盒使用医学可接受的条件制造并含有具有药用可接受的制剂 (preparation)、无菌性和纯度的组分。所述试剂盒如合适可包含施用器以及说明书。可包括预混合的或可用于混合的治疗剂。溶剂 / 溶液可在所述试剂盒中提供或单体提供,或者所述组分可与所述溶剂预混合。所述试剂盒可包括用于混合和 / 或递送的注射器和 / 或针。所述试剂盒或系统可包含本文的组分。

[0150] 一种系统使用双容器施用器,例如双管注射器,以递送至少一种前体。一个注射器可具有至少一个前体和另一个注射器可具有用于活化所述前体的活化剂,例如引发剂。或者各注射器可具有前体,且所述前体由于混合而制成基体。

[0151] 用于试剂盒或系统的另一个选项是颗粒群,其中至少一些颗粒是脱水的或干燥的。一个实施方式提供了 30%-100% 干燥的颗粒;技术人员将立即意识到在该明确陈述的范围内的所有范围和数值都是可想到的。试剂盒可包括一种或多种治疗剂,所述治疗剂可任选与所述颗粒混合。例如,所述试剂盒可具有第一试剂和第二试剂,所述第一试剂与第二试剂与半干燥组的颗粒在溶液中混合,使得所述颗粒吸收所述溶液和试剂。第一组颗粒可与第一试剂混合且第二组可与第二试剂混合,或者所述试剂可与颗粒组混合。所述颗粒组与所吸收的试剂可进一步与其它颗粒混合以制备用于放置到患者中的群。

[0152] 其它实施方式提供包含用于递送的颗粒的单一施用器,例如一个注射器。一个实施方式提供用于颗粒递送的容器(例如注射器筒、具有隔膜的小瓶),所述容器不需要加入其它内容物,例如,所述颗粒可以纯的方式使用,或者已经处于将放置到患者中的溶液或浆料中。这允许使用可注射的预形成的水凝胶浆料,消除了对重新配制、多个注射器的需要,并允许时而停止和开始的(stop-and-start)注射而不用担心针堵塞。所述颗粒溶剂可基本上为水,这意味着约 99%v/v 的溶剂为水,且根据需要存在盐或缓冲液。可使用安全且生物相容的其它溶剂如二甲亚砜。

[0153] 治疗患者的一个方法涉及形成紧密填充空腔的植入物。所述方法涉及用至少一种可流动材料填充医源性部位,所述可流动材料在进行填充时流入所述部位,同时如通过目视观察确定的基本上代替所除去材料的体积和形状。所述材料可包含颗粒群或水凝胶前体。

[0154] 在一些情况中,用第二程序再次处理部位。这可涉及对所述医源性部位再次进行手术以除去所述基体、通过手术除去另外的组织,和重复所述方法以形成新的水凝胶。在这些情况中的一些中,原始的水凝胶包含可目视观察的可视化试剂,且所述水凝胶的除去包含抽吸所述部位直至在吸出物中肉眼不再观测到可视化试剂,其中所述可视化试剂任选为染料,或选自绿色和蓝色染料的染料。

[0155] 实施例

[0156] 实施例 1 :使用水凝胶的共形填充

[0157] 在核准协议下,得到三具尸体标本以进行双侧乳房肿瘤切除;在一具中,由于之前的乳房手术而实施了单侧乳房肿瘤切除。在 CT 模拟台上,放置各标本以进行左侧乳房肿瘤切除(使用楔子)。进行了 31-70cc 的乳房肿瘤切除。乳房肿瘤切除后,将 0.25" 直径的硅酮导管放置于空腔中,对面为皮下组织,且封闭所述皮肤。在一种情况中,封闭前使上下空腔壁相对。在水凝胶注射之前,均进行 CT 模拟 (Philips BRILLIANCE BIG BORE CT, 3mm 层面, 120kVp, 300mA, 60cm FOV)。

[0158] 在 CT 模拟后,将 18-70cc 水凝胶注射到所述空腔中,取出所述硅酮导管,并使所述水凝胶凝固。当注射时所述水凝胶具有水的粘度,但是然后在 60 秒内,其聚合并形成软的固体凝胶。所述水凝胶为 DURASEAL,其可商购获得并由多臂 PEG 与三赖氨酸反应而形成。

[0159] 在三种情况中,注射的体积等于乳房肿瘤切除体积 (63、70 和 35cc)。在另外两种情况中,注射了仅 18cc PEG- 水凝胶 (在 31 和 33cc 乳房肿瘤切除后)。重复进行 CT 模拟。在轴向和径向平面上进行 T2 加权的 MR 成像 (Siemens ESPREE 1.5T MRI,快速自旋回波 (turbo spin-echo),TR 5.0 秒,TE106 10 毫秒,FOV 26cm,3.0mm 层面,256×256 基体,100% 相重复取样,130Hz/ 像素,回波波列长度 17)。然后进行锥束 CT 成像 (Elekta Synergy,XVI 软件 v. 4.1b21,1024×1024 平板检波器,M10 准直管,BOWTIE 滤波器,120kVp,标称 40mA/ 帧,标称 40ms/ 帧,360° 扫描,410×410×120 重建,各向同性 1mm 体元)。最后,进行超声成像 (7.1MHz,B-K Medical 2101 FALCON,#8658 4-9MHz 探针)。在完成所有的成像后,进行大体解剖以确认水凝胶位置 (图 3)。

[0160] 所述水凝胶在多重成像模态上清楚地限定了所述乳房肿瘤切除空腔。显示了来自一个乳房肿瘤切除程序的实例 (图 3)。在 CT 图像 (图片 a) 上,所述均相水密度水凝胶与较低密度乳房组织对比良好。使用 T2 加权的 MRI (图片 b),与周围组织相比,所述水凝胶是高信号的 (hyperintense) 且非常显著的。在 T1 加权的成像上,水凝胶具有低信号强度且不像在 T2 加权的成像上一样明显。在锥束 CT 成像 (图片 c) 上,乳房肿瘤切除空腔也是可视的。对应的轴向大切片 (图片 d;水凝胶染成蓝色以改进该研究的可视性) 显示出与所有三个横截面成像模态 (注意所述乳房肿瘤切除空腔中的脂肪瓣) 非常类似的特征。虽然超声波不显示同样多的空腔细节,所述无回波的 (echolucent) 水凝胶与周围乳房组织对比良好 (图片 e)。

[0161] 所述水凝胶成功地用来完全填充乳房肿瘤切除空腔、部分地填充空腔和用来标记已缝合封闭的空腔。在三种所述乳房肿瘤切除程序中,用体积相当于切除组织体积的水凝胶填充所述空腔。例如,在图 3a 和 3b 中,进行了 63cc 的乳房肿瘤切除,并注入等体积的水凝胶。所述水凝胶完全填充所述空腔并恢复正常的、凸形乳房轮廓。然而,在两种情况中,注入较小体积的水凝胶 (仅标记所述空腔,而不填充和扩展它)。在图 3c 和 3d 中,31cc 的乳房肿瘤切除仅注入 18cc 的水凝胶。虽然所述水凝胶清楚地标记了所述乳房肿瘤切除部位,但所述空腔和乳房表面保持凹陷的。在一种情况中,进行了 33cc 乳房肿瘤切除并然后 (其是一些乳房外科医生的偏好) 将所述上下空腔壁缝合在一起。将 18cc 水凝胶注入到该空腔中,其标记了所述空腔的边缘,勾画出相对组织的轮廓 (图 3e 和 3f)。在各情况中,在 CT 和 MR 成像上,所述水凝胶仍然清楚地限定了空腔位置。在所有 5 种情况中,大体解剖确认通过水凝胶对所述空腔的最大可能范围进行了标记。

[0162] 实施例 2:使用共形水凝胶的放射暴露控制

[0163] 实施例 1 的标本具有针对植入水凝胶前的情况和植入水凝胶后的情况制订的放射方案。将植入水凝胶前的和植入水凝胶后的 CT 扫描输入到 Pinnacle 治疗方案制定系统 (v8.0m,Philips Radiation Oncology Systems) 中。对于第一组方案,对所有五个水凝胶植入前和水凝胶植入后的方案使用标准边界扩展 (15mm GTV-CTV 扩展和 10mm CTV-PTV 扩展) (按照 NSABP-B-39/RTOG-0413 协议)。对于第二组方案,对水凝胶植入前的方案使用标准边界,但对于植入水凝胶后的方案,使用了减少的边界 (10mm GTV-CTV 扩展和 5mm

CTV-PTV 扩展)。

[0164] 使用设计成使正常结构放射暴露最低的五个非共面束进行强度调制的放射疗法 (IMRT) 治疗方案。非靶向结构包括同侧和对侧肺、心脏、和不包括在 PTV 中的同侧乳房组织 (非 PTV 乳房)。同侧乳房组织定义为位于标准的、全乳房正切束内的组织 (根据 NSABP-B-39/RTOG-0413 协议)。将合适剂量-体积的目标分配给这些结构,且当实现以下约束时认为方案是可接受的:非 PTV 乳房 V50%<50%,同侧肺 V30%<15%,和心脏 V5%<40%。

[0165] 当使用标准边界扩展时,所述水凝胶倾向于增大正常组织的放射剂量。对于 5 个乳房肿瘤切除程序中的每一个产生了五野部分乳房放射治疗方案;一个方案在注射水凝胶之前产生,和第二方案在注射水凝胶之后产生。如预期的,乳房肿瘤切除空腔和 PTV 在放置水凝胶之后均更大,且正常组织剂量适度地增大。使用水凝胶注射,平均空腔体积从 15.7cc 增大到 41.4cc,改变了 25.7cc (7.8-43.7cc 的 95% 置信区间)。平均 PTV 体积从 471.9cc 增大到 562.7cc,改变了 90.8cc (26.3-155.2cc 的 95% 置信区间)。虽然所述平均空腔体积几乎为三倍,但所述 PTV 尺寸的分度增大是更适度的 (仅增大 19%)。如图 5 中所示,所述水凝胶倾向于将所述空腔向外扩展,远离胸腔壁,但不在横向上。由于 CTV 扩展受限在保持于所述乳房组织内,因此对 PTV 尺寸没有多少净影响。在图 6 中给出来自所有的 5 个乳房肿瘤切除的正常组织剂量测定参数;大体上,当使用标准治疗边界 (25mm) 时,所述水凝胶倾向于增大正常组织剂量。在五种情况四种中,乳房 (非 PTV) V50% 增大;平均增大 1.4% (-1.7% 至 4.5% 的 95% 置信区间)。与 50% 的体积约束相比,该增大是适度的。在五种情况四种中,同侧肺 V30% 也增大。相对于 15% 的体积约束,该增大是相当大的 (平均增大 1.7%, -0.4% 至 3.8% 的 95% 置信区间)。如所预期的,更深、更大的空腔导致更高的肺剂量;在一种情况中,所述植入水凝胶后的方案达到了 15% 的同侧肺 V30% 极限。对于所有三个左侧乳房肿瘤切除,所述水凝胶增大了心脏 V5%。但是,在所有情况中,所述体积保持大大低于 40% 约束 (平均增大 3.1%, -3.0% 至 9.2% 的 95% 置信区间)。

[0166] 当使用减小的边界扩展时,所述水凝胶倾向于降低正常组织放射剂量。通过所述水凝胶改善的空腔可视性,使减小的边界可行。由于所述水凝胶改善了所述乳房肿瘤切除空腔的可视性,当采用较小的边界扩展时,也检查了其对正常组织剂量的影响。由于目标限定的不可靠性降低以及日常目标定位误差减小,减小的边界可为合适的。使用减小的治疗边界 (10mm GTV-CTV 扩展和 5mm CTV-PTV 扩展) 时,所述水凝胶倾向于降低正常组织剂量,而不论乳房肿瘤切除空腔体积增大多少 (与没有水凝胶和标准的 25mm 边界相比) (图 7)。在所有的五种情况中,乳房 (非 PTV) V50% 均降低 (平均改变 -3.2%, -6.4% 至 0.0% 的 95% 置信区间)。在 5 种情况的 4 种中,同侧肺 V30% 也降低 (平均改变 -1.5%, -4.1% 至 1.1% 的 95% 置信区间)。对于所有的左侧乳房肿瘤切除,心脏 V5% 显示出小的降低 (平均改变 -0.8%, -2.3% 至 0.8% 的 95% 置信区间)。

[0167] 实施例 3:不透射线的水凝胶与成像

[0168] 测量了一系列稀释的碘海醇 (OMNIPAQUE) 的不透射线性以获得随碘浓度变化的 CT 数。CT 数 (也称为亨氏单位或亨氏数) 是任意标尺上的 CT (计算层析成像) 扫描中分配给体元的密度,在该标尺上空气具有 -1000 的密度,水为 0,和密质骨为 +1000。稀释的碘海醇的 CT 数为 50% 浓度时的 2976 至 0.2% 时的 37。这些对应于碘浓度对 CT 数的曲线,其中约 0.15% 的碘浓度导致约 90 的 CT 数 (图 8)。测试了含有不同浓度的碘的两种不同基体

配方。第一,将具有琥珀酰亚胺基戊二酸酯 (SG 或 SGA) 末端官能团的碘与 5000 道尔顿的线型 PEG 复合,以制备与碘复合的 PEG 分子 (PEG-I)。第二,将碘化钾 (KI) 以不同浓度结合到所述凝胶中。

[0169] 碘结合到所述 PEG 分子中

[0170] 合成含有碘核的 PEG SG (每分子 SG 数为 2.3)。PEG-I 分子为 6400 道尔顿,其中碘为 381 道尔顿 (5.9%)。因此,例如,以该碘含量,在所得基体中产生 0.1% 和 0.2% 碘浓度的水凝胶中的 PEG-I 的固体百分数为 1.68% 和 3.36%。表 II 显示了如何操纵 PEG-I 浓度以得到百分碘含量,这反过来又可与 CT 数相关。

[0171] 表 II :PEG-I 在水凝胶中的固体百分数,和对应的碘浓度百分数。

[0172]

%碘	凝胶中的 %PEG-I
0.1	1.68
0.2	3.36
0.4	6.72
0.8	13.45

[0173] 在样品制备期间,注意到具有高 PEG-I 浓度的样品缓慢凝胶化或根本不凝胶化 (表 III)。在最高约 20% 的 PEG-I 浓度下观察到该现象。对此可能的原因包括由于接近碘疏水核的 SG 端基引起的交联干扰、聚合前所述端基的快速水解、或由于疏水区域引起的胶束 (可能已经聚合或可能尚未聚合) 的形成。

[0174] 表 III :评价的水凝胶样品 *

[0175]

ID	描述	状态
1	0.1%I, 1.68%PEG-I, 13.32%4a20kSGA	凝胶
2	0.2%I, 3.36%PEG-I, 11.64%4a20kSGA	凝胶
4	0.8%I, 13.45%PEG-I, 1.55%4a20kSGA	液体
5	0.1%I, 10%4a20kSGA, 0.120%KI	凝胶
6	0.2%I, 10%4a20kSGA, 0.241%KI	凝胶

[0176]

7	0.4%I, 10%4a20kSGA, 0.481%KI	凝胶
8	0.8%I, 10%4a20kSGA, 0.963%KI	凝胶
9	4%10 μ m MSs, 10%4a20kSGA	凝胶

[0177] *PEG-I 是指具有共价连接的碘的 PEG ;MSs 是指微球体 ;支化的 PEG 分子描述为 NaXXkYYY,其中 N 为臂数,XX 为以千计的 MW,和 YYY 指不终止于碘化基团的那些臂的在臂末端处的官能团。因此 4a20kSGA 是指具有 SGA 末端的约 20,000MW 的 4 臂 PEG。

[0178] 游离碘结合到凝胶中

[0179] 将碘化钾 (KI) 也负载到某些水凝胶中。KI 为 231.3 道尔顿,和碘为 192.2 道尔顿 (83.1%),使得可计算获得相同碘浓度所需的 KI 的浓度。0.1% 碘为 0.120%KI,0.2% 碘为 0.241%KI,和 0.8% 碘为 0.963%KI。

[0180] 微球体结合到凝胶中

[0181] 使用 4% 微球体负载。当以 20% 浓度负载到微球体中时,鉴于水凝胶中 4% 微球体负载,则水凝胶中的碘浓度为约 0.8%。微球体如上所述制备。

[0182] 方法

[0183] 通过将 5ml 原位胶凝化聚合物注入到 10ml 注射器中而产生具有 0.1、0.2、0.4 或 0.8% 结合碘的未消毒凝胶棒,产生了约 13.5mm 直径和 30 毫米长度的栓。在测试前控制条件以防止凝胶水解。

[0184] 当仍在注射器中时,对凝胶样品进行计算层析成像,从而确定 CT 数。将注射器放置在 CT 台上 (所述凝胶样品的长轴与所述台对齐)。使用下面的 CT 扫描仪和扫描设置: Philips BRILLIANCE BIG BORE CT 模拟器、层面厚度 3mm、120kVp、300mA、FOV 60cm。通过使用来自 20ml 注射器的空气将凝胶吹出,而将凝胶从注射器中移除。在移除之后,对所述凝胶栓称重。随后将成像样品放置于 150ml 容器中,各容器含有 100ml PBS,并将其在另外的测试前保存于室温下。

[0185] CT 成像

[0186] CT 成像显示了不透射线性的差异。如图 8 中所示,两种碘负载方法产生了类似的结果,对碘浓度具有线性的 HU 应答。这些数据具有与之前使用碘海醇 (OMNIPAQUE) 获得的斜率类似的斜率,尽管存在轻微的偏差。

[0187] 实施例 4 :具有结合碘的水凝胶的不透射线性

[0188] 本实施例描述了不同水平的三碘苯甲酸酯 (TIB) 负载与不同的水凝胶固体百分数的不透射线性。评价的材料和它们的估计的 (基于实施例 1) 亨氏单位 (HU) 示于表 VI 中。在 0.375 英寸 ID 的硅酮管中产生水凝胶栓并将其放置于锥形管中以防止蒸发。使具有 3-4 个末端 TIB(31% 取代) 或约 5 个末端 TIB(61% 取代) 的 8a20kSGA PEG 与三赖氨酸反应,以制得所述凝胶。使用中性水凝胶 pH 以防止测试之前的过度水解。在估计的不透射线性和在时间零点实际测量的不透射线性之间存在相当好的一致性。

[0189] 表 VI :评价的四种不同水凝胶以及它们的碘浓度 [I] 和不透射线性 (HU)

		连接有 TIB 的 PEG 臂的%	
		31% TIB 取代	61% TIB 取代
		水凝胶[I]: 0.21% 估计的 HU: 100	水凝胶[I]: 0.35% 估计的 HU: 155
[0190]	5%固体水凝胶		
	10%固体水凝胶	水凝胶[I]: 0.42% 估计的 HU: 180	水凝胶[I]: 0.70% 估计的 HU: 280

[0191] 在初始的不透射线性测量后,将样品从所述注射器中取出并放置于包含自来水的锥形管中。将样品在室温 (RT) 下保存,并在各时间点,将样品从小管移除、称重并再次扫描。在图 9 中显示了未校正溶胀时随时间的不透射线性 (R0)。对溶胀进行了校正的不透射线性示于图 10 中。该数据证明了一些重要的特征。第一,样品溶胀证实了进行中的水解,显示所测试配方最终将液化,和如果植入将吸收。第二,当对溶胀进行校正时,所述数据证实碘保持结合到所述前体。后一观察显示如果需要,可在所述植入物的整个使用期限内保持不透射线性。

[0192] 实施例 5 :用于可注射浆料的渗透剂

[0193] 观测到加入渗透剂降低使颗粒移动通过小开孔所需的力。线型聚合物的使用贡献粘度和不限于特定理论,贡献触变效果。图 11A 是浆料注射力测试试验的结果的曲线。在具有不同浓度的线型 PEG (20k 分子量) 的 28% 游离水中,配制了约 70 微米直径的共价交联多臂 PEG 水凝胶颗粒的溶液。使用 3cc 注射器和 18 号规格的 15cm 针注射材料,监测力并表示为 N。

[0194] 图 11B 显示在 PEG 溶液中的收缩。如所述的制备了共价交联的多臂 PEG 水凝胶栓并在 37°C 磷酸盐缓冲溶液 (PBS, 生理盐水) 中暴露 24 小时,所述磷酸盐缓冲溶液包含所示的不同浓度的 20k 线型 PEG。观察到所述栓收缩 (负溶胀),和 20%PEG 溶液产生约 70% 收缩。

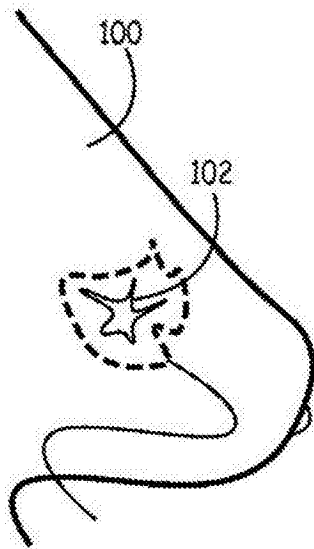
[0195] 进一步公开内容

[0196] 本发明的实施方式是药用可接受的植入物系统或包含药用可接受的共价交联的水凝胶颗粒的群的试剂盒,所述水凝胶颗粒具有共价连接到在所述群中的多个颗粒的不透射线剂,且所述不透射线剂在所述群中以至少约 0.1%w/w 的浓度存在。另一个实施方式用于制备可植入系统的方法,包括制备水凝胶基体并将所述基体破碎成药用可接受的共价交联的水凝胶颗粒的群,所述水凝胶基体包含共价连接的不透射线剂。另一个实施方式是药用可接受的植入物系统或包含药用可接受的共价交联水凝胶颗粒的群的试剂盒,所述水凝胶颗粒包含多个颗粒组,且所述组具有不同的生物降解速率。另一个实施方式是使用药用可接受的植入物系统治疗患者的方法,包括植入药用可接受的共价交联的水凝胶颗粒的群。另一个实施方式是治疗组织的方法,包括将水凝胶放置在医源性部位中,其中所述水凝胶符合所述部位的边界,并具有超过约 50 的亨氏数。另一个实施方式是用作植入物、隔离物、基准标记物、或用于医源性部位的植入物的多个颗粒或颗粒的群。

[0197] 这些方法、过程、群、水凝胶、颗粒和系统可包含例如一个或多个以下特征:所述颗粒群进一步包含没有共价结合的不透射线剂的颗粒;所述群进一步包含非共价结合的不透

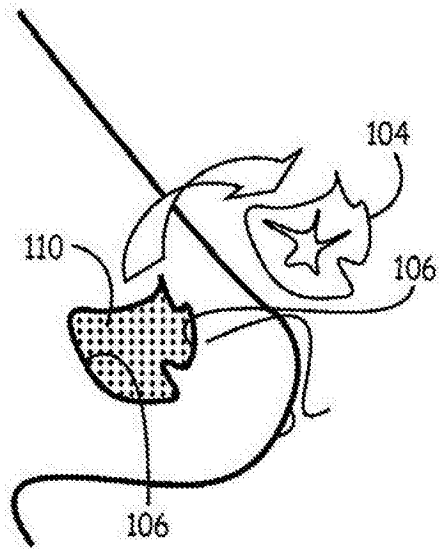
射线剂；其中所述群颗粒是最大直径约 20-约 200 微米的球型体，且所述颗粒可生物降解以仅产生吸收到循环系统中并经由肾过滤从身体清除的降解产物；所述颗粒是能以水解方式生物降解的；其中所述颗粒在水解前于生理溶液中具有不超过约 30 体积 % 的总溶胀性；其中所述降解产物包含共价结合到所述不透射线剂的聚乙二醇，且所述不透射线剂包含碘；其中所述聚乙二醇是具有至少四个臂的支化聚乙二醇；其中所述臂的 25%-90% 包含所述不透射线剂；且所述群具有从注射器经由 30 号规格的针手动取出的最大直径和润滑性；进一步包含渗透剂，所述渗透剂包含线型亲水聚合物，且所述渗透剂以与所述群的混合物的形式存在；其中所述颗粒的群能以约 30-约 365 天之间的时间完全生物降解；其中所述群包含多组所述颗粒，且所述组具有不同的生物降解速率；其中第一组所述颗粒能在约 8-约 12 天内生物降解，和第二组所述颗粒能在约 45-约 55 天内生物降解；其中所述颗粒是能以水解方式降解的；进一步包含施用器，且所述颗粒置于该施用器中；其中所述颗粒是经脱水的；进一步包含能流体连接至所述施用器的生理盐水的容器，以混合所述盐水与所述施用器中的颗粒；进一步包含治疗剂；进一步包含放射源；其中由包含多个第一官能团的第一前体和包含多个第二官能团的第二前体形成所述隔离物或基体，所述第一官能团与所述第二官能团形成共价键从而形成所述基体；其中至少一种前体进一步包含所述不透射线剂；其中所述颗粒通过研磨、碾磨、剁碎、胶束聚合或乳液聚合而制备；其中第一组所述颗粒能在约 8-约 12 天内生物降解，和第二组所述颗粒能在约 45-约 55 天内生物降解；能在约 60-约 90 天内生物降解的颗粒的组；其中所述颗粒是能以水解方式降解的；包含具有共价连接的不透射线剂的多个所述颗粒，且所述不透射线剂以至少约 0.1%w/w 的浓度存在于所述群中；其中所述颗粒由包含多个第一官能团的第一前体与包含多个第二官能团的第二前体形成，且所述第一官能团与所述第二官能团形成共价键，从而形成所述基体，且所述前体的至少一种包含聚乙二醇；其中所述前体的至少一种包含具有用三碘苯甲酸酯封端的多条支链的聚乙二醇；具有共价连接的不透射线剂的多个所述颗粒，且所述不透射线剂以至少约 0.1%w/w 的浓度存在于所述群中；将所述群放置于两个组织之间，和制定包含治疗剂量的放射以治疗所述组织之一中的癌症的放射治疗方案；包括将所述群放置于组织中以进行增强；所述水凝胶进一步包含不透射线剂；将包含水凝胶前体的液体引入所述部位中，所述液体流入所述部位中并在所述部位中反应以形成作为共价交联的连续相的、粘附到所述边界的所述水凝胶；包括与所述第一前体反应以形成共价键，从而形成所述水凝胶的第二前体；其中所述前体包含共价结合的不透射线剂；其中所述不透射线剂包含碘；其中所述前体包含支化的聚乙二醇，且所述不透射线剂置于所述支链的至少之一上；进一步包括用所述水凝胶基本上填充所述部位；其中所述水凝胶是能生物降解的；形成基于作为基准标记物的所述水凝胶的放射方案；其中所述方案给出小于约 20mm 的边界；其中所述水凝胶包含共价交联的水凝胶颗粒的群；其中水凝胶颗粒的群包含共价连接到所述群中的多个所述颗粒的不透射线剂，且所述不透射线剂以至少约 0.1%w/w 的浓度存在于所述群中

[0198] 本文已阐述了本发明的各种实施方式。通常，所述不同实施方式的特征可混合并匹配以得到未明确详述的进一步组合。标题仅仅用于组织的目的而非限定本发明的范围。



现有技术

图 1A



现有技术

图 1B

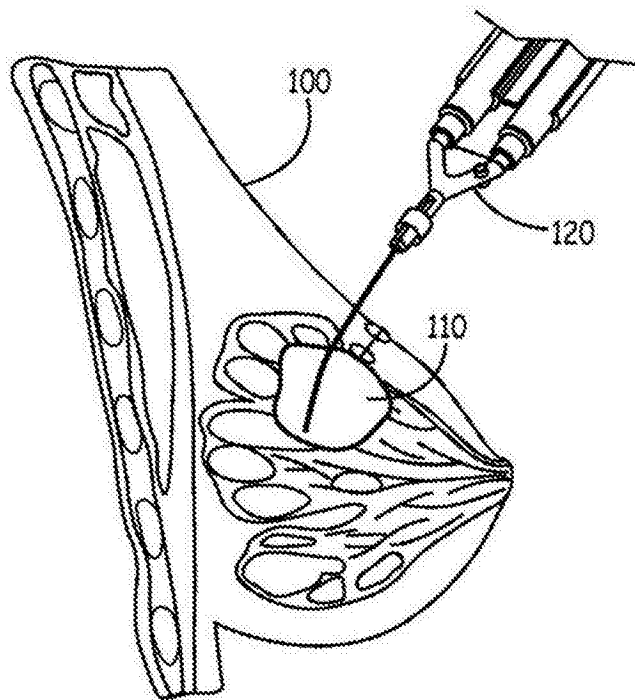


图 2A

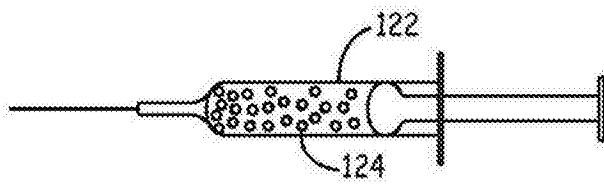


图 2B

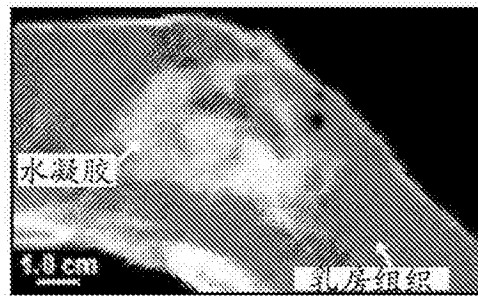


图 3a

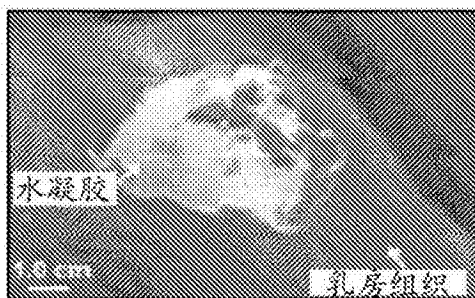


图 3b

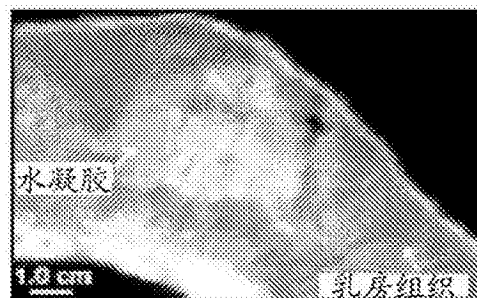


图 3c

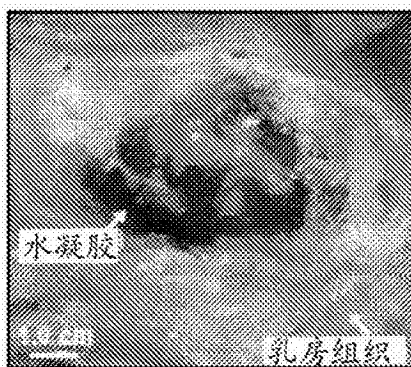


图 3d



图 3e

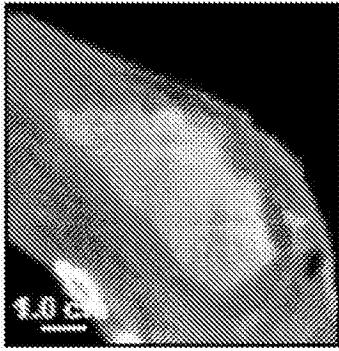


图 4a

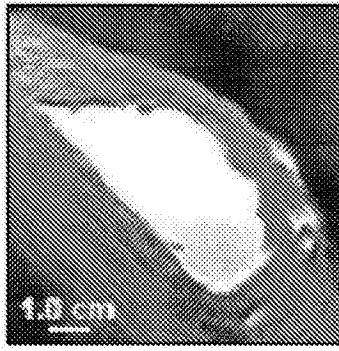


图 4b

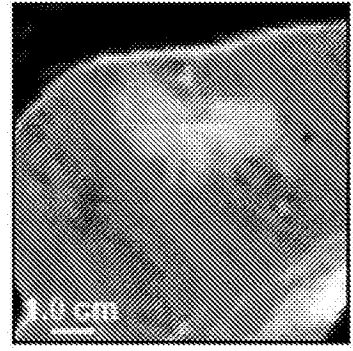


图 4c

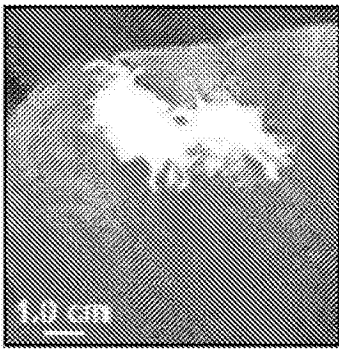


图 4d

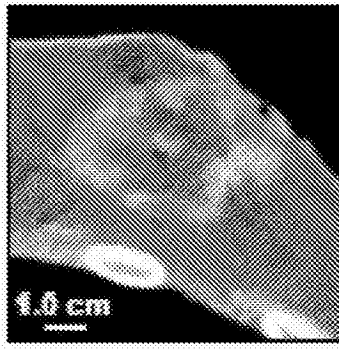


图 4e

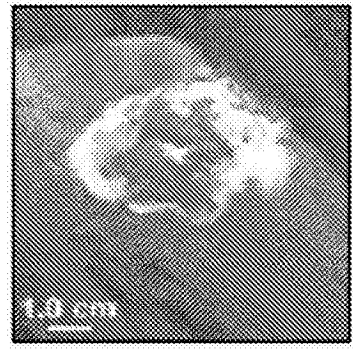


图 4f

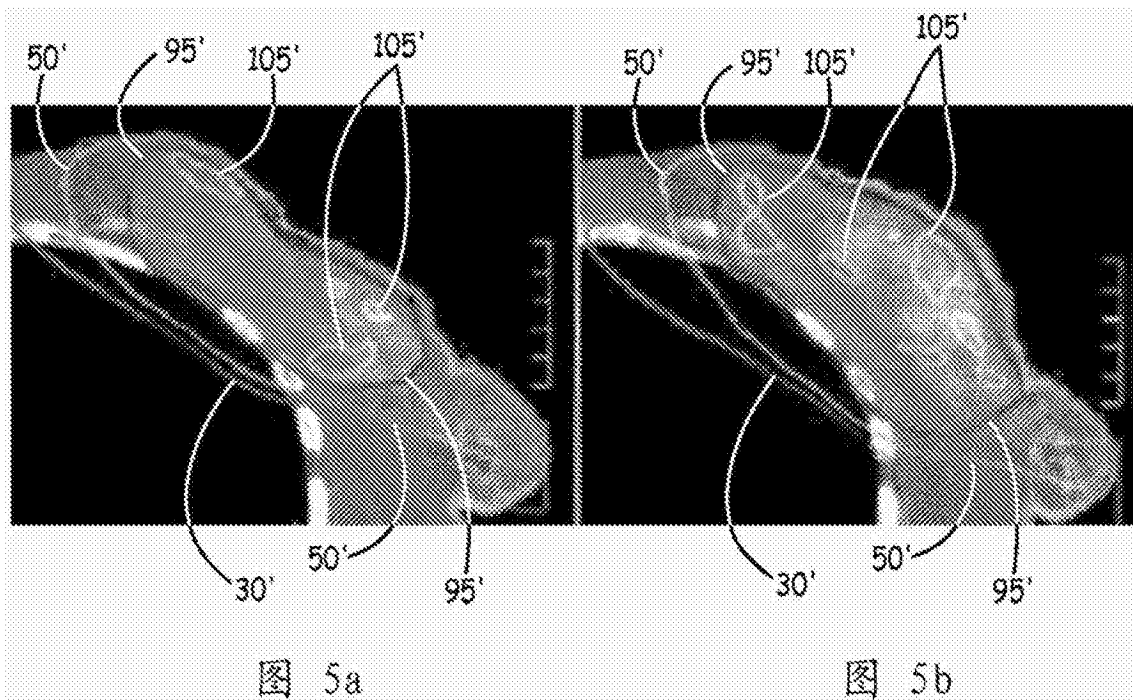


图 5a

图 5b

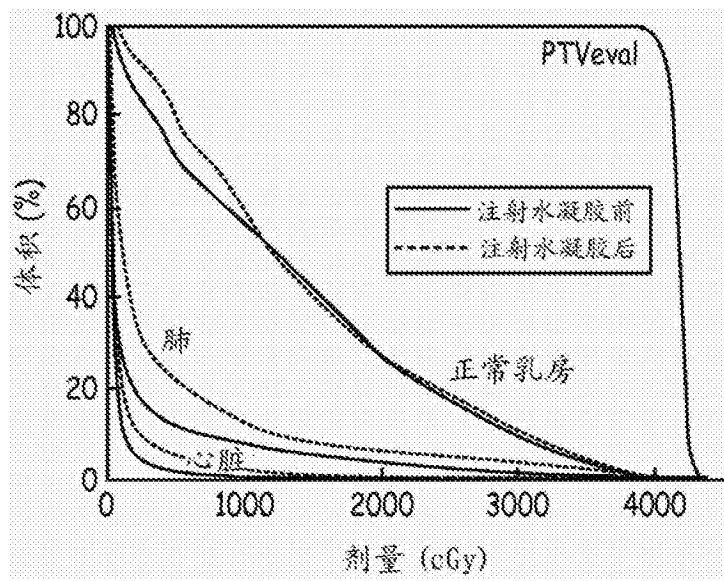


图 5c

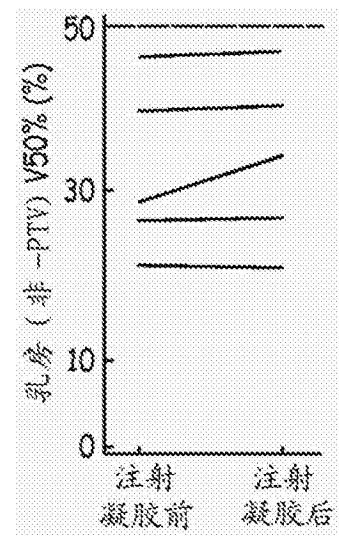


图 6a

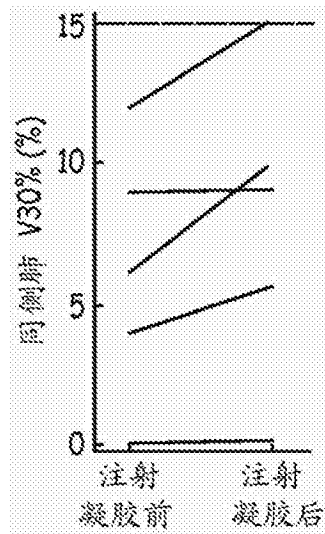


图 6b

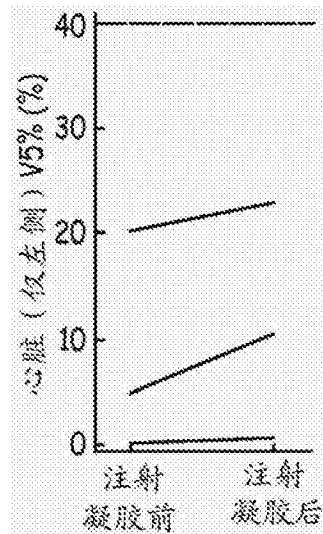


图 6c

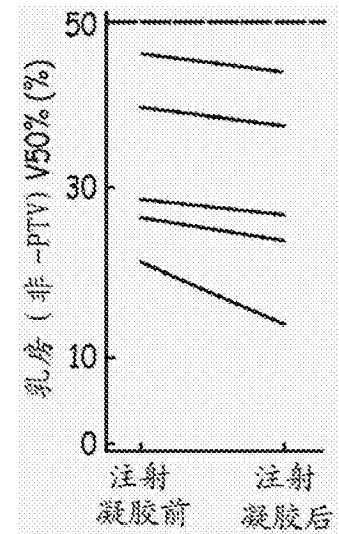


图 7a

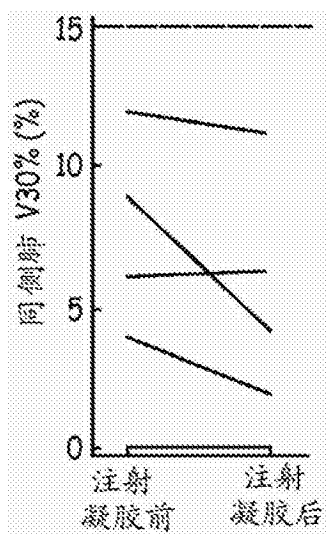


图 7b

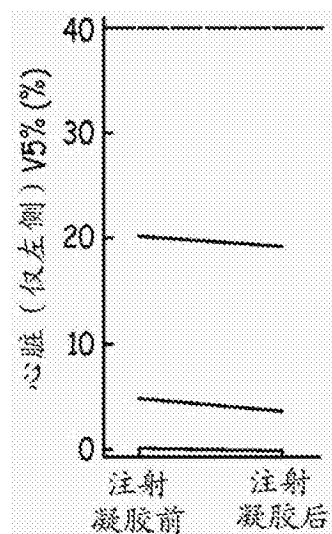


图 7c

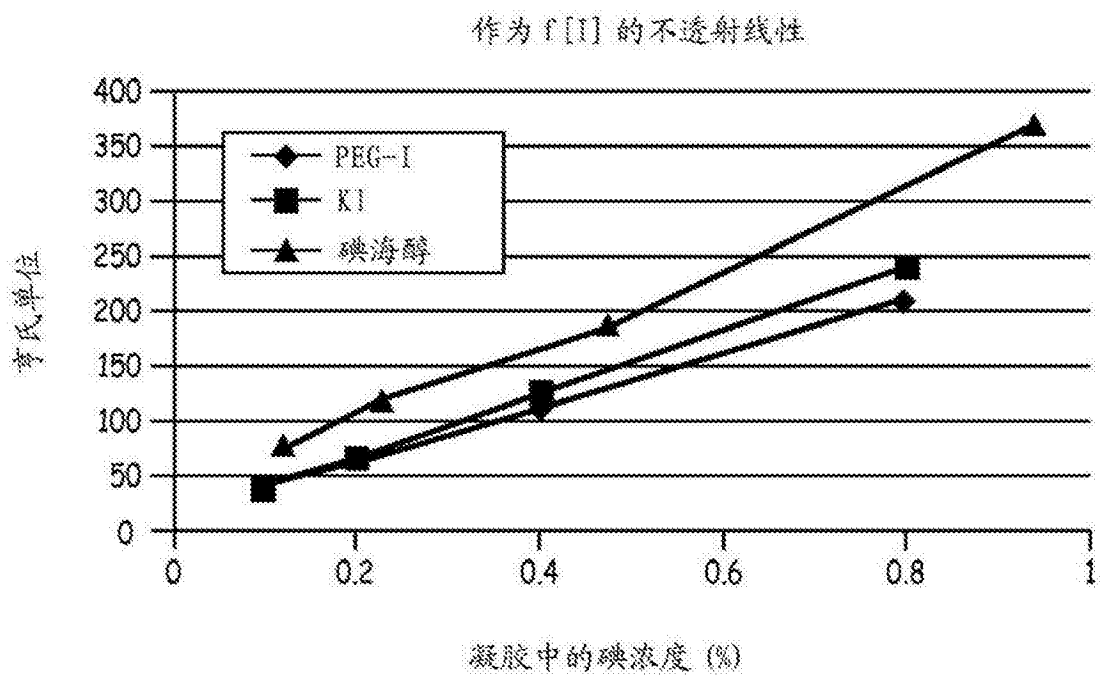


图 8

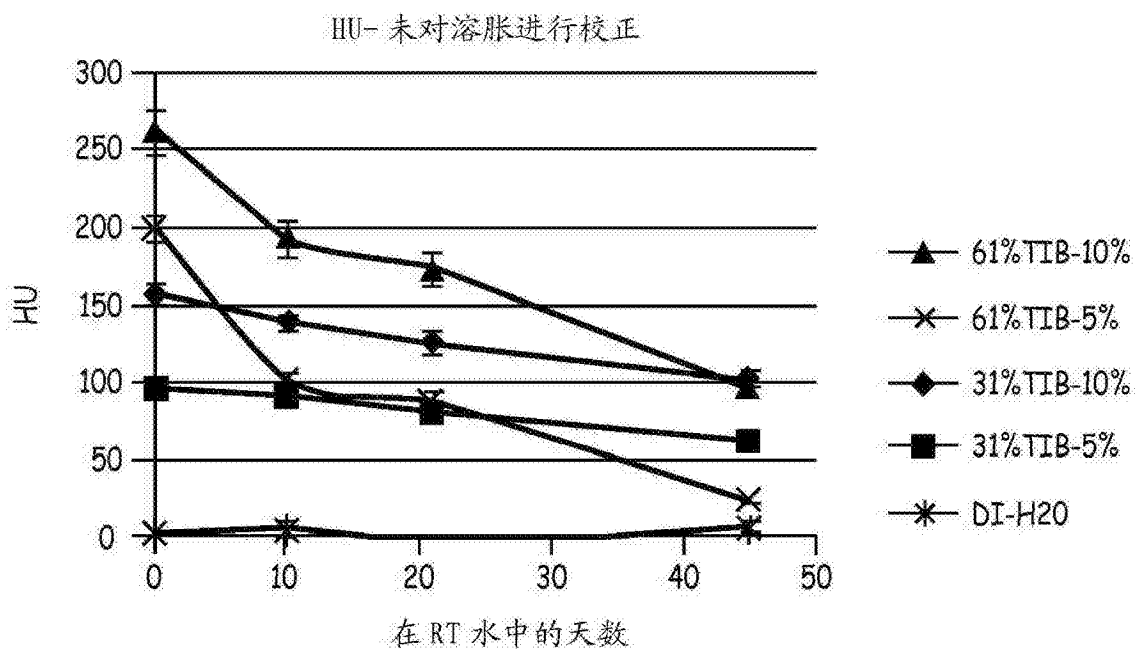


图 9

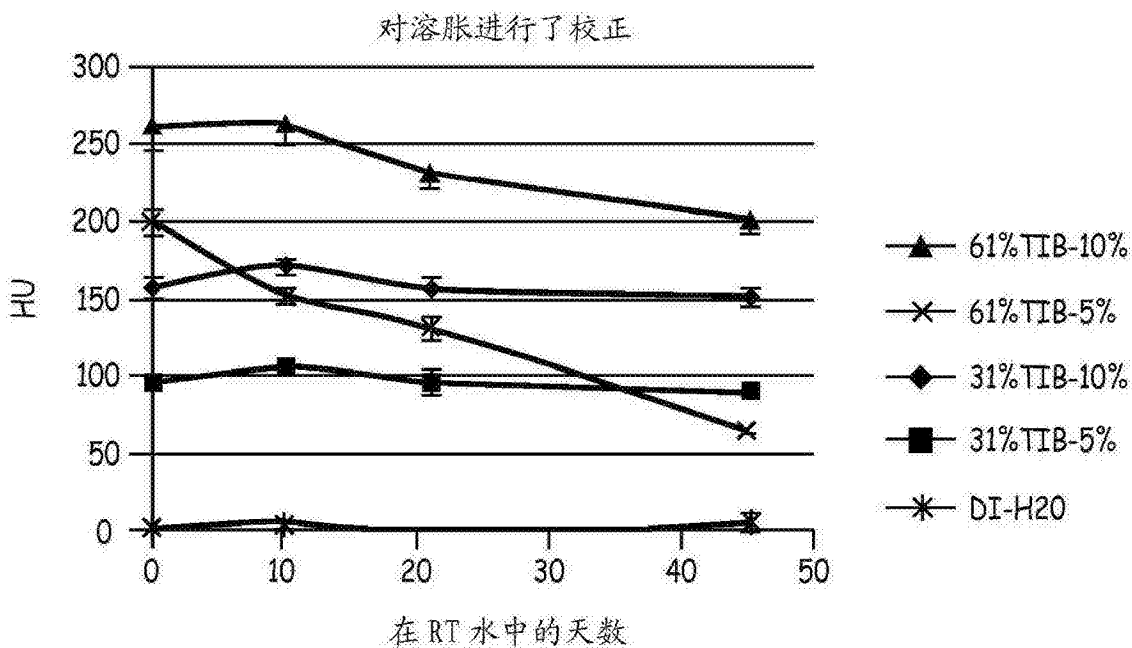


图 10

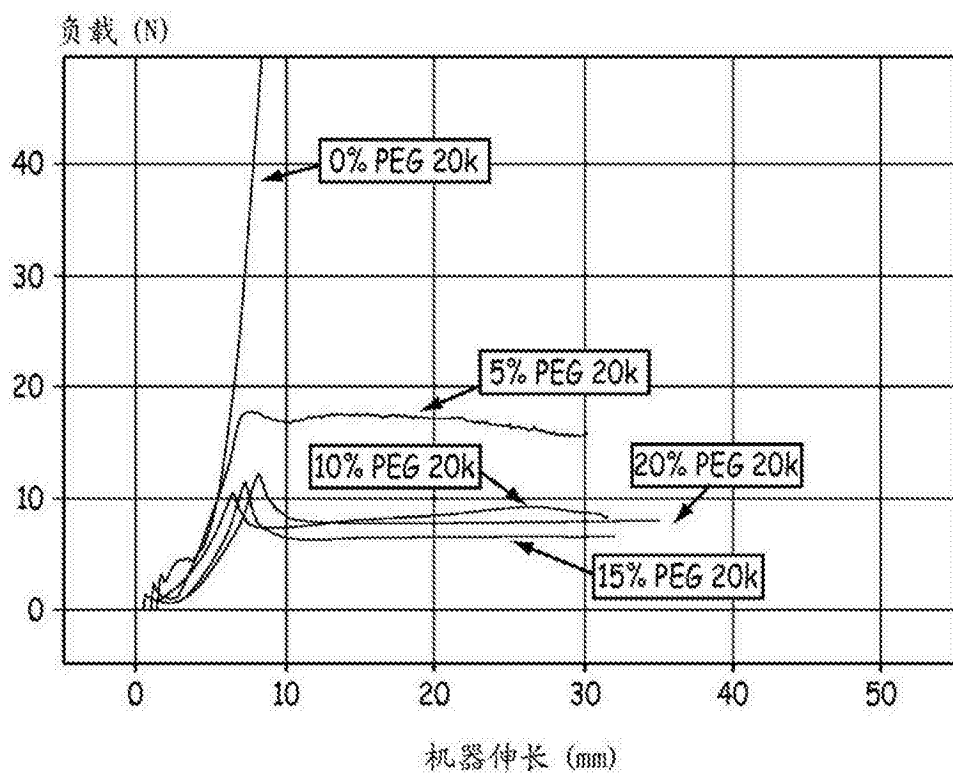


图 11A

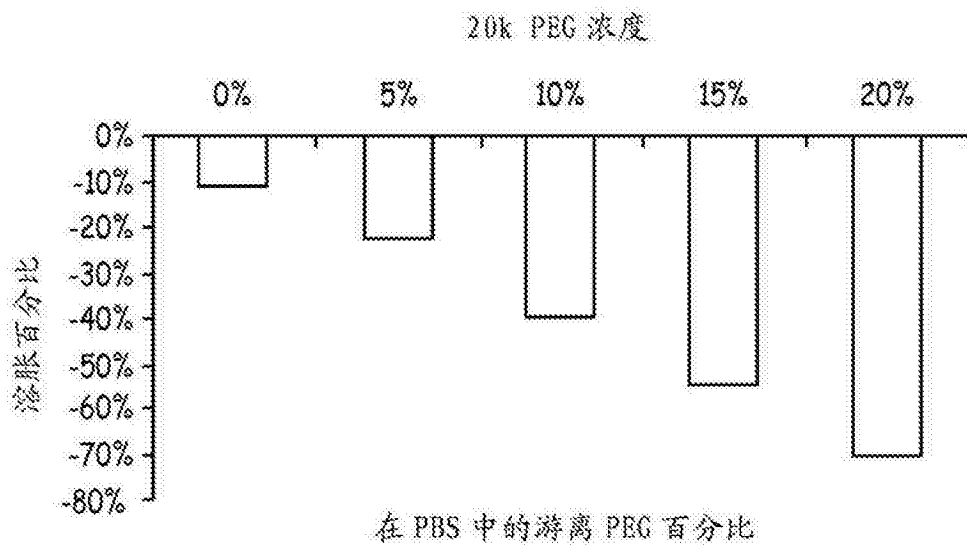


图 11B