



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102695500 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 26

(21) 申请号 201080060518. 4

A61K 47/34 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 11. 05

A61K 9/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/259, 564 2009. 11. 09 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 07. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/055714 2010. 11. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02011/057131 EN 2011. 05. 12

(71) 申请人 聚光灯技术合伙有限责任公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 G·宫 S·S·派 S·R·塞尔申

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006. 01)

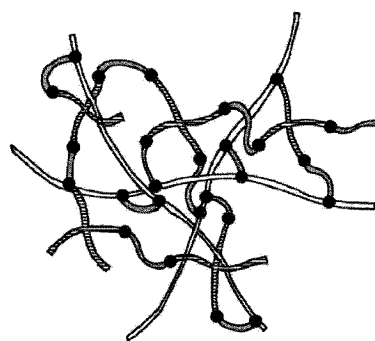
权利要求书 8 页 说明书 24 页 附图 9 页

(54) 发明名称

多糖基水凝胶

(57) 摘要

提供了多糖基水凝胶组合物及制备和使用所述水凝胶组合物的方法。所述主题多糖基水凝胶组合物通过将多糖组分与亲水聚合物和交联剂混合来制备。还提供了用于制备所述主题组合物的试剂盒和系统。



— 多糖
- - - 生理学上可接受的聚合物
· · · 交联剂
● 共价键

1. 一种水凝胶组合物,其包含
具有 160 道尔顿至 80,300 道尔顿的分子量并且包含至少两个反应性亲核基团的多糖基质或其衍生物;
具有 200 道尔顿至 100000 道尔顿的分子量并且包含至少两个亲核反应性基团的合成亲水聚合物;和
交联剂。
2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述多糖基质是壳聚糖、羧甲基纤维素、羧甲基壳聚糖或其衍生物。
3. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述合成亲水聚合物基质是包含至少两个亲核活性基团的聚乙二醇。
4. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述交联剂是包含至少两个亲电活性基团的聚乙二醇。
5. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述交联剂是醛。
6. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述交联剂是戊二醛或其衍生物。
7. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述交联剂是经热处理的戊二醛或其衍生物。
8. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物包含增稠剂。
9. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物包含发泡剂。
10. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物包含生物活性剂和 / 或药物活性剂。
11. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物包含显像剂和或造影剂。
12. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述多糖基质可溶于碱性水溶液。
13. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述多糖基质可溶于浓度为至少 30mM 的水溶液。
14. 一种水凝胶组合物,其包含
具有 160 道尔顿至 80,300 道尔顿的分子量并具有 30% 至 90% 的脱乙酰化程度和至少两个反应性亲核基团的壳聚糖或其衍生物,其中所述壳聚糖或其衍生物可溶于具有碱性 pH 的水溶液;
具有 200 道尔顿至 100000 道尔顿的分子量并包含至少两个亲核反应性基团的多官能团聚乙二醇聚合物,和;
具有 200 道尔顿至 100000 道尔顿的分子量并包含至少两个亲电反应性基团的聚乙二醇的多官能团多臂交联剂。
15. 根据权利要求 14 所述的组合物,其中所述组合物包含增稠剂。
16. 根据权利要求 14 所述的组合物,其中所述组合物包含发泡剂。
17. 根据权利要求 14 所述的组合物,其中所述组合物包含生物活性剂和或药物活性剂。
18. 根据权利要求 14 所述的组合物,其中所述组合物包含显像剂和或造影剂。
19. 根据权利要求 14 所述的组合物,其中所述多糖基质可溶于浓度为至少 30mM 的水溶液。
20. 一种水凝胶组合物,其包含

具有 160 道尔顿至 80,300 道尔顿的分子量并具有 30% 至 90% 的脱乙酰化程度和至少两个反应性亲核基团的壳聚糖或其衍生物,其中所述壳聚糖或其衍生物可溶于具有碱性 pH 的水溶液;

具有 200 道尔顿至 100000 道尔顿的分子量并包含至少两个亲核反应性基团的多官能团聚乙二醇聚合物,和;

包含至少两个醛基的戊二醛或其衍生物的多官能团交联剂。

21. 根据权利要求 20 所述的组合物,其中所述组合物包含增稠剂。

22. 根据权利要求 20 所述的组合物,其中所述组合物包含发泡剂。

23. 根据权利要求 20 所述的组合物,其中所述组合物包含生物活性剂和或药物活性剂。

24. 根据权利要求 20 所述的组合物,其中所述组合物包含显像剂和或造影剂。

25. 根据权利要求 20 所述的组合物,其中所述多糖基质可溶于浓度为至少 30mM 的水溶液。

26. 一种形成权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合物的方法,其包括:

在溶液中混合所述水凝胶组合物的所有组分,以及
使所述溶液固化足够长的一段时间以形成所述水凝胶组合物。

27. 根据权利要求 26 所述的方法,其进一步包括:

使所述水凝胶组合物干燥。

28. 根据权利要求 27 所述的方法,其中在所述交联反应完成之前使所述水凝胶干燥一段时间。

29. 根据权利要求 26 所述的方法,其进一步包括:

将所述水凝胶组合物碎裂。

30. 根据权利要求 29 所述的方法,其中所述水凝胶组合物在干燥之后进行碎裂。

31. 根据权利要求 26 所述的方法,其进一步包括:

将所述水凝胶组合物浇注成预定浇注形状。

32. 根据权利要求 31 所述的方法,其进一步包括:

将所述水凝胶组合物切割、折叠、拉伸、取芯和 / 或加工成不同于所述浇注形状的预定形状或尺寸。

33. 根据权利要求 26 所述的方法,其进一步包括:

在所述水凝胶组合物形成之后将第二试剂掺入所述水凝胶组合物。

34. 一种减少通过缝合线、吻合口或切口渗漏的方法;其包括:

将权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合物沉积在所述缝合线、吻合口或切口的至少一部分上;

其中所述水凝胶组合物的放置与没有所述水凝胶组合物相比减少通过所述缝合线、吻合口或切口的液体渗漏。

35. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述水凝胶组合物在所述缝合线、吻合口或切口的至少一部分上原位形成。

36. 根据权利要求 35 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分同时沉积。

37. 根据权利要求 35 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的一种或多种组分最初在所

述缝合线、吻合口或切口的至少一部分上沉积,随后所述组合物的剩余部分沉积以形成所述水凝胶。

38. 根据权利要求 35 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分作为喷雾应用。

39. 根据权利要求 35 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分作为液体分配。

40. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述水凝胶组合物在沉积之前形成。

41. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是干燥的。

42. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是水化的。

43. 一种填充或封闭血管或动脉瘤的方法,其包括:

将权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合物沉积在靶向血管或动脉瘤内,其中所述水凝胶的沉积填充或封闭所述血管或动脉瘤。

44. 根据权利要求 43 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分沉积在所述靶向血管或动脉瘤上,使得所述组分在所述靶向血管或动脉瘤交联以原位形成所述水凝胶组合物。

45. 根据权利要求 43 所述的方法,其中所述水凝胶组合物在沉积之前形成。

46. 根据权利要求 45 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是干燥的。

47. 根据权利要求 45 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是水化的。

48. 根据权利要求 45 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是碎裂的。

49. 根据权利要求 43 所述的方法,其中在将所述复合材料引入所述靶向血管或动脉瘤之前所述水凝胶组合物被涂覆到材料的表面以形成复合材料。

50. 根据权利要求 49 所述的方法,其中所述材料是金属线圈,并且其中所述金属线圈的表面涂有所述水凝胶组合物以在所述线圈沉积到所述靶向血管或动脉瘤中时提供增加的空间填充。

51. 一种减少伤口流血的方法,其包括:

将权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合物放置在所述伤口的至少一部分上,其中所述组合物的放置与没有所述水凝胶组合物相比减少或消除血液从所述伤口的流动。

52. 根据权利要求 51 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分沉积在所述伤口区域,使得所述组分在所述伤口交联以原位形成所述水凝胶组合物。

53. 根据权利要求 52 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分同时在所述伤口区域沉积。

54. 根据权利要求 52 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的一种或多种组分最初沉积在所述伤口区域的至少一部分上,随后所述组合物的剩余部分在所述伤口区域沉积以形成所述水凝胶组合物。

55. 根据权利要求 52 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分作为喷雾应用。

56. 根据权利要求 52 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分作为液体分配。

57. 根据权利要求 51 所述的方法,其中所述水凝胶组合物在沉积于所述伤口区域之前形成。

58. 根据权利要求 57 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是干燥的。

59. 根据权利要求 57 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是水化的。

60. 根据权利要求 57 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是碎裂的。

61. 根据权利要求 57 所述的方法,其中所述水凝胶与粘性膜连接。

62. 一种处理在受试者上的伤口的的方法,其提供覆盖并保护裸露组织的湿润环境,所述方法包括:

将权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合物放置在所述伤口的至少一部分上,其中所述水凝胶组合物的放置与没有所述水凝胶组合物相比提供至少部分覆盖并保护所述裸露组织的湿润环境。

63. 根据权利要求 62 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分沉积在所述伤口上,使得所述组分在所述伤口交联以原位形成所述水凝胶组合物。

64. 根据权利要求 63 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分同时在所述伤口沉积。

65. 根据权利要求 63 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的一种或多种组分最初沉积在至少一部分伤口上,随后所述组合物的剩余部分沉积以形成所述水凝胶组合物。

66. 根据权利要求 63 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分作为喷雾应用。

67. 根据权利要求 63 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分作为液体分配。

68. 根据权利要求 62 所述的方法,其中所述水凝胶组合物在沉积之前形成。

69. 根据权利要求 68 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是干燥的。

70. 根据权利要求 68 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是水化的。

71. 根据权利要求 68 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是碎裂的。

72. 根据权利要求 68 所述的方法,其中所述水凝胶与粘性膜连接。

73. 一种对医学植入物应用权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合物的方法,其包括:将所述水凝胶组合物沉积在医学植入物上。

74. 根据权利要求 73 所述的方法,其中所述医学植入物的表面涂有所述水凝胶组合物。

75. 根据权利要求 73 所述的方法,其中所述医学植入物的凹处、空隙或管腔涂有或填充有所述水凝胶组合物。

76. 一种形成组织支架的方法,其包括:

将权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合物形成为组织支架,其中所述组织支架任选包含哺乳动物细胞。

77. 一种向受试者递送治疗剂或缓和剂的方法,其包括:

对受试者施用包含治疗剂或缓和剂的根据权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合物,其中所述施用向所述受试者提供所述治疗剂或缓和剂的递送。

78. 一种用水凝胶组合物扩大现有组织的方法,其包括:

对靶组织施用权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合物,其中所述施用与没有所述水凝胶组合物相比提供现有组织的扩大。

79. 根据权利要求 78 所述的方法,其中向所述靶组织递送所述水凝胶组合物的组分,使得所述组分在所述靶组织交联以原位形成所述水凝胶组合物。

80. 根据权利要求 78 所述的方法,其中所述水凝胶组合物在沉积于所述靶组织上之前形成。

81. 根据权利要求 80 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是干燥的。

82. 根据权利要求 80 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是水化的。

83. 根据权利要求 80 所述的方法,其中所述水凝胶组合体是碎裂的。

84. 一种在靶组织和相邻组织之间形成能量屏障的方法,其包括:

将权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合体放置在靶组织和相邻组织之间的靶区域,其中所述水凝胶组合体的放置与没有所述水凝胶组合体相比减少从所述靶组织向所述相邻组织的能量传递。

85. 根据权利要求 84 所述的方法,其中向所述靶区域递送所述水凝胶组合体的组分,使得所述组分在所述靶区域交联以原位形成所述水凝胶组合体。

86. 根据权利要求 85 所述的方法,其中所述水凝胶组合体的组分同时沉积。

87. 根据权利要求 85 所述的方法,其中所述水凝胶组合体的一种或多种组分最初沉积在所述靶组织,随后所述组合体的剩余部分沉积以形成所述水凝胶组合体。

88. 根据权利要求 85 所述的方法,其中所述水凝胶组合体的组分作为喷雾应用。

89. 根据权利要求 85 所述的方法,其中所述水凝胶组合体的组分作为液体分配。

90. 根据权利要求 84 所述的方法,其中所述水凝胶组合体在沉积之前形成。

91. 根据权利要求 90 所述的方法,其中所述水凝胶组合体是干燥的。

92. 根据权利要求 90 所述的方法,其中所述水凝胶组合体是水化的。

93. 根据权利要求 90 所述的方法,其中所述水凝胶组合体是碎裂的。

94. 一种填充现有组织中的空隙的方法,其包括:

将权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合体放置在现有组织中的空隙中,其中所述水凝胶组合体的位置至少部分地占据所述现有组织的空隙。

95. 根据权利要求 94 所述的方法,其中向所述靶区域递送所述水凝胶组合体的组分,使得所述组分在所述靶区域交联以形成所述水凝胶组合体。

96. 根据权利要求 95 所述的方法,其中所述水凝胶组合体的组分同时沉积。

97. 根据权利要求 95 所述的方法,其中最初向所述靶区域递送所述水凝胶组合体的一种或多种组分,随后所述组合体的剩余部分沉积以形成所述水凝胶组合体。

98. 根据权利要求 95 所述的方法,其中所述水凝胶组合体的组分作为喷雾应用。

99. 根据权利要求 95 所述的方法,其中所述水凝胶组合体的组分作为液体分配。

100. 根据权利要求 94 所述的方法,其中所述水凝胶组合体在沉积之前形成。

101. 根据权利要求 100 所述的方法,其中所述水凝胶组合体是干燥的。

102. 根据权利要求 100 所述的方法,其中所述水凝胶组合体是水化的。

103. 根据权利要求 100 所述的方法,其中所述水凝胶组合体是碎裂的。

104. 一种将两种或两种以上组织彼此粘合的方法,其包括:

将根据权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合体放置在至少两个组织之间,其中所述水凝胶组合体的放置与没有所述水凝胶组合体相比提供所述两种组织彼此的粘合。

105. 根据权利要求 104 所述的方法,其中向所述靶组织递送所述水凝胶组合体的组分,使得所述组分在所述靶区域交联以形成所述水凝胶组合体。

106. 根据权利要求 105 所述的方法,其中所述水凝胶组合体的组分同时沉积。

107. 根据权利要求 105 所述的方法,其中最初向所述靶组织或组织递送所述水凝胶组合体的一种或多种组分,随后所述组合体的剩余部分沉积以形成所述水凝胶组合体。

108. 根据权利要求 105 所述的方法,其中所述水凝胶组合体的组分作为喷雾应用。

109. 根据权利要求 105 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分作为液体分配。

110. 根据权利要求 104 所述的方法,其中所述水凝胶组合物在沉积之前形成。

111. 根据权利要求 110 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是干燥的。

112. 根据权利要求 110 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是水化的。

113. 一种使两种或两种以上组织之间的粘合或摩擦减小的方法,其包括:

将权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合物放置在两种或两种以上组织之间,其中所述组合物的放置与没有所述水凝胶组合物相比使所述两种或两种以上组织之间的粘合或摩擦减小。

114. 根据权利要求 113 所述的方法,其中向所述靶组织递送所述水凝胶组合物的组分,使得所述组分在所述靶区域交联以形成所述水凝胶组合物。

115. 根据权利要求 114 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分同时沉积。

116. 根据权利要求 114 所述的方法,其中最初向所述靶组织或组织递送所述水凝胶组合物的一种或多种组分,随后所述组合物的剩余部分沉积以形成所述水凝胶组合物。

117. 根据权利要求 114 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分作为喷雾应用。

118. 根据权利要求 114 所述的方法,其中所述水凝胶组合物的组分作为液体分配。

119. 根据权利要求 113 所述的方法,其中所述水凝胶组合物在沉积之前形成。

120. 根据权利要求 119 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是干燥的。

121. 根据权利要求 119 所述的方法,其中所述水凝胶组合物是水化的。

122. 一种试剂盒,其包含:

权利要求 1、14 或 20 所述的水凝胶组合物,和
递送装置,

其中所述水凝胶组合物的组分在溶液中提供以形成所述水凝胶组合物,从而实现向靶区域或靶组织递送所述水凝胶组合物。

123. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物的组分在单独的或组合的容器内提供,并且所述试剂盒进一步包含在单独的或组合的容器内的缓冲溶液。

124. 根据权利要求 123 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物的组分在一个或多个密封小瓶内提供并且所述缓冲溶液在一个或多个注射器内提供。

125. 根据权利要求 124 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物的至少两种组分在注射器中的溶液中提供,所述一种或多种其余组分在密封小瓶中提供,并且在注射器中提供用于所述一种或多种其余组分的复原缓冲液。

126. 根据权利要求 124 所述的试剂盒,其中所述注射器具有不同的体积和/或直径。

127. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物的至少两种组分在第一双腔注射器的第一腔内提供并且在所述第一双腔注射器的第二腔中装有缓冲液;

其中所述一种或多种其余组分在第二双腔注射器的第一腔内提供并且缓冲液在所述第二双腔注射器的第二腔中提供。

128. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物的至少两种组分在注射器中的溶液中提供,并且所述一种或多种其余组分作为粉末在与所述注射器的末端连接的腔中的提供。

129. 根据权利要求 128 所述的试剂盒,其中在所述腔内的所述组分以冻干形式提供。

130. 根据权利要求 128 所述的试剂盒,其中所述腔经由允许从所述注射器向所述腔流动的单向阀与所述注射器的末端连接。

131. 根据权利要求 128 所述的试剂盒,其中所述腔具有降低所述粉末在所述溶液中的溶解时间的特征。

132. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物的至少两种组分在第一注射器中的溶液中提供,并且所述一种或多种其余组分在第二注射器中提供。

133. 根据权利要求 132 所述的试剂盒,其中所述第一注射器和所述第二注射器具有不同的体积或直径。

134. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物的组分在药签上或药签内以干燥形式提供。

135. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述递送装置包括一个或多个管,所述一个或多个管具有相同或不同大小和形状的一个或多个管腔以及不同数目、几何形状、尺寸和位置的出口点。

136. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述递送装置包括具有类似或不同直径和体积的一个或多个注射器。

137. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述递送装置包括一个或多个喷雾元件。

138. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述递送装置包括一个或多个止回阀。

139. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述递送装置包括一个或多个旋塞阀。

140. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述递送装置包括一个或多个放气阀元件。

141. 根据权利要求 140 所述的试剂盒,其中所述放气阀元件包含与所述水凝胶组合物的复原组分的流动路径成直线放置的膜。

142. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述递送装置包括用于引入加压气体流的入口或腔。

143. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述递送装置包括通过将阻塞的药筒换成新药筒来提供所述水凝胶组合物的长时间沉积的一次性药筒。

144. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述递送装置包括施用器或涂布器。

145. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述递送装置包括用于实现在递送本发明的所述组合物中的机械优点的组件。

146. 根据权利要求 122 所述的试剂盒,其中所述递送装置包括保护并包含上述组分的腔室或套管。

147. 一种试剂盒,其包含:

权利要求 1、14 或 20 所述的固化的水凝胶组合物,和

用于提供向靶区域或靶组织递送所述固化水凝胶的递送装置。

148. 根据权利要求 147 所述的试剂盒,其中所述固化的水凝胶组合物以干燥形式和/或碎裂形式提供。

149. 根据权利要求 148 所述的试剂盒,其中所述固化的水凝胶组合物在第一容器内提供并且缓冲溶液在第二容器内提供。

150. 根据权利要求 149 所述的试剂盒,其中所述第一容器包含注射器,并且所述第二

容器包含第二注射器。

151. 根据权利要求 149 所述的试剂盒,其中所述第一容器包含小袋,并且所述第二容器包含注射器。

152. 根据权利要求 148 所述的试剂盒,其中所述固化的水凝胶组合物和缓冲溶液在单个注射器内提供。

153. 根据权利要求 148 所述的试剂盒,其中所述固化的水凝胶组合物是容器中的粉末。

154. 根据权利要求 147 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物是呈任何形状或几何形状的干燥材料。

155. 根据权利要求 154 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物的几何形状是圆柱形管。

156. 根据权利要求 154 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物的形状或几何形状是直线型片材。

157. 根据权利要求 154 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物附着在粘性膜上。

158. 根据权利要求 147 所述的试剂盒,其中呈任何形状或几何形状的所述水凝胶组合物包含介于约 0% 和约 100% 之间的含水量。

159. 根据权利要求 158 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物的形状或几何形状是圆柱形管。

160. 根据权利要求 158 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物的几何形状是直线型片材。

161. 根据权利要求 154 所述的试剂盒,其中所述水凝胶组合物附着在粘性膜上。

多糖基水凝胶

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2009 年 11 月 9 日提交的美国临时申请第 61/259,564 号的权益,所述美国临时申请以引用的方式整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 水凝胶是亲水性均聚物或共聚物的水溶胀性网络。这些网络可通过各种技术形成;然而,最常见的合成路线是乙烯基单体在双官能团交联剂和溶胀剂存在下进行自由基聚合。所得聚合物同时表现出可归因于主要成分水的类似液体的性质和由于交联反应形成的网络的类似固体的性质。这些类似固体的性质的形式为在形变时具有明显的剪切模量。

[0005] 水凝胶提供生物相容性并且已经证明在医疗器械中使用具有降低诱导血栓、结皮(encrustation)和炎症的倾向。遗憾的是,水凝胶在生物医疗器械应用中的使用受到不良机械性能的阻碍。许多医疗器械使用水凝胶来改善器械生物相容性;然而,由于用作本体聚合物的机械性能不足,许多水凝胶只能在涂层中使用。当与不溶胀的聚合物体系相比时,许多水凝胶受低模量、低屈服应力和低强度所困。较低的机械性能源于水凝胶的溶胀性质和溶胀剂的不承受应力性质。

[0006] 现有技术的水凝胶制剂不足以与所有类型的组织表面结合。此外,许多现有水凝胶材料提供止血控制的能力不一致。这些材料的效能受满足在水凝胶生物材料中希望的许多品质(例如止血或作为粘合屏障,或提供感染控制,或引起极小的组织反应)之一所限制。一致地满足这些多个品质的水凝胶生物材料目前在本领域还不可实现。

[0007] 因而,仍然需要开发能够形成提供具有改善的治疗效果的生物相容水凝胶结构的新组合物。

[0008] 相关文献

[0009] 美国专利第 4,890,612 号;第 4,963,489 号;第 5,080,655 号;第 5,192,302 号;第 5,250,020 号;第 5,266,480 号;第 5,278,201 号;第 5,278,204 号;第 5,282,827 号;第 5,324,775 号;第 5,433,950 号;第 5,599,916 号;第 5,609,629 号;第 5,618,622 号;第 5,652,347 号;第 5,690,955 号;第 5,716,413 号;第 5,725,498 号;第 5,741,223 号;第 5,827,937 号;第 5,836,970 号;第 5,852,024 号;第 5,863,297 号;第 5,874,417 号;第 5,874,500 号;第 5,888,988 号;第 5,977,204 号;第 6,001,352 号;第 6,071,301 号;第 6,156,068 号;第 6,203,573 号;第 6,323,278 号;第 6,344,272 号;第 6,350,244 号;第 6,418,934 号;第 6,428,811 号;第 6,444,797 号;第 6,511,511 号;第 6,514,286 号;第 6,530,994 号;第 6,551,610 号;第 6,566,406 号;第 6,592,608 号;第 6,602,952 号;第 6,645,517 号;第 6,783,712 号;第 6,790,185 号;第 6,890,343 号;第 6,896,692 号;第 6,994,712 号;第 7,001,410 号;第 7,083,635 号;第 7,166,574 号;第 7,226,615 号;第 7,303,757 号;第 7,329,414 号;第 7,334,979 号;第 7,335,220 号;第 7,371,403 号;第 7,414,028 号;第 7,482,427 号;第 7,482,503 号;第 7,528,105 号;第 7,670,592 号;第 7,691,127 号;第 7,766,891 号和第 7,776,022 号。

[0010] 美国专利申请第 2006/0241777 号、第 2007/0196454 号、第 2007/0231366 号和第

2009/0252781 号。

[0011] 外国专利文献第 WO 2009/028965 号。

[0012] Braunova 等, Collect. Czech. Chem. Commun. 2004, 69:1643-1656。

[0013] Carlson, R. P. 等, Journal of Polymer Science, Polymer Edition. 2008, 19(8):1035-1046。

[0014] 发明概述

[0015] 提供了多糖基水凝胶组合物及制备和使用所述水凝胶组合物的方法。所述主题多糖基水凝胶组合物通过将多糖组分与亲水聚合物和交联剂混合来制备。还提供了用于制备所述主题组合物的试剂盒和系统。

[0016] 通过阅读以下更全面地描述的本公开的细节,本发明的这些和其它目的、优点和特征将对本领域技术人员来说变得显而易见。

[0017] 附图简述

[0018] 结合附图阅读以下详细描述时可最透彻地理解本发明。要强调的是,按照惯例,附图的各种特征不成比例。相反,为清楚起见,各种特征的尺寸任意地放大或缩小。在附图中包括以下各图:

[0019] 图 1 展示示例性的多糖基水凝胶的基质。

[0020] 图 2 展示 PEG 琥珀酰亚胺琥珀酸酯的化学结构。

[0021] 图 3 展示 PEG 琥珀酰亚胺戊二酸酯的化学结构。

[0022] 图 4 展示 PEG-PEG-壳聚糖水凝胶的示例性组合物。

[0023] 图 5 展示 PEG-GA-壳聚糖水凝胶的示例性组合物。

[0024] 图 6 展示 PEG-PEG-羧甲基纤维素水凝胶的示例性组合物。

[0025] 图 7 展示冷冻碾磨成颗粒形式的 PEG-PEG-壳聚糖水凝胶的示例性组合物。

[0026] 图 8 展示卷成管并由一副镊子夹持的冻干 PEG-PEG-壳聚糖水凝胶的示例性组合物。

[0027] 图 9 展示干燥和水化状态的 PEG-PEG-壳聚糖水凝胶的形状记忆实施方案的示例性组合物。

[0028] 图 10 展示作为在薄涂层中的喷雾涂覆到人手掌的 PEG-PEG-壳聚糖水凝胶的示例性组合物。

[0029] 图 11 展示涂有 PEG-PEG-壳聚糖水凝胶的示例性组合物的牛肌腱的剖视图。

[0030] 图 12 展示涂覆到人手上的 PEG-戊二醛-壳聚糖水凝胶的示例性组合物的喷雾涂层的透视图。

[0031] 图 13 展示涂有 PEG-PEG-壳聚糖水凝胶的示例性组合物的冻干 PEG-PEG-壳聚糖水凝胶的示例性组合物的剖视图。

[0032] 图 14 展示自身对折并夹持在一副镊子中的涂有 PEG-PEG-壳聚糖水凝胶的示例性组合物的冻干 PEG-PEG-壳聚糖水凝胶的示例性组合物的剖视图。

[0033] 图 15 展示由 PEG-PEG-壳聚糖水凝胶的示例性组合物形成的中空腔。

[0034] 发明详述

[0035] 在描述本发明之前,应理解本发明不限于所描述的特定实施方案,因而这些特定实施方案当然可以变化。还应理解的是,本文中使用的术语仅是为了描述特定的实施方案,

并且不希望进行限制,因为本发明的范围仅由所附权利要求所限制。

[0036] 在提供数值范围时,应理解,还明确公开了该范围的上下限之间的各中间值,其中下限精确到十分位,除非上下文另外明确地规定。在规定范围中的任何规定值或中间值和在该规定范围中的任何其它规定值或中间值之间的各个较小范围涵盖在本发明之内。这些较小范围的上下限可被独立地包括在所述范围中或排除在所述范围外,并且当两个界限之一、都不或全都包括在所述较小范围中时各个范围也被涵盖在本发明内,除非是所述规定范围中的任何明确排除的极限值。当规定范围包括极限值之一或两者时,将这些所包括的极限值的任一个或两个排除也包括在本发明中。

[0037] 除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。虽然在实践或测试本发明时可以使用与本文中描述的那些类似或等效的任何方法和材料,但是现在描述一些可能和优选的方法和材料。本文中提到的所有公开文献均以引用的方式并入本文,以公开和描述与所引用的公开文献相关的方法和/或材料。应理解的是,如果有矛盾,本公开内容取代所并入公开文献的任何公开内容。

[0038] 必须指出,除非上下文明确地另外规定,否则在本文和所附权利要求中使用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指示物。因此,例如,对“一种化合物”的指代包括多种这些化合物并且对“所述聚合物”的指代包括指代一种或多种聚合物和本领域技术人员已知的其等价物,等等。

[0039] 提供本文中讨论的公开文献仅仅是因为它们在本申请的提交日期之前公开。本文中的任何内容均不应被理解为认可本发明未先于根据先前发明的这些公开文献授权。此外,提供的公布日期可能与可能需要单独确认的实际公布日期不同。

[0040] 介绍

[0041] 一般来讲,本发明包括已经由多糖和两种或两种以上其它组分制备的水凝胶组合物。所述主题水凝胶组合物的特征在于在湿润(例如血液)和干燥环境中都能够粘合组织,其中所述组合物与组织的粘附力是生理学上可接受的。所述主题组合物的另一个特征是其良好地耐受并且不引起实质性的炎性反应(如果有炎性反应)。所述主题组合物可以提供多种希望的性质,如以下任何的组合:止血性质、粘合性质、血管再生、生物相容性、杀菌、抑菌和/或杀真菌性质、组织重塑和/或提供用于组织工程、再生和/或细胞接种的支架、酶催化或水解降解途径、溶胀、工程滞留时间、工程粘度、温度或能量活化、包含能够在影像仪器(X-射线、CT、MRI、US、PET、CTA等)下显像的试剂、工程级的亲水性或疏水性、缝隙和/或空间填充、表面涂层、吸收能量的能力、包含发泡剂、包含显像剂、作为药物递送平台的能力、用于声音传输的介质和工程硬度计(engineered durometer)。

[0042] 所述主题多糖基水凝胶组合物通过将多糖成分和两种或两种以上组分(如聚合物和交联剂)组合或混合来制备。示例性的基质在图1中提供。现在更详细地分别叙述这些前体组分或组合物的每一种。

[0043] 组合物

[0044] 如上所述,本发明的组合物包括多糖组分。适于与本发明一起使用的多糖的实例包括但不限于壳聚糖、透明质酸、硫酸软骨素系列、肝素、硫酸角质素、糖原、葡萄糖、淀粉酶、支链淀粉和其衍生物。所述多糖可以是天然存在的或合成制备的。多糖具有若干可用

于化学修饰的反应性基团。这些基团包括羟基 (OH)、羧基 (COOH) 和乙酰胺基 (COCH₃)。其它官能团可以通过碱性脱乙酰化以胺基 (NH₂) 的形式赋予特定的多糖,其中多糖在高温下暴露于碱性条件下。脱乙酰化的程度取决于碱性条件的强度、反应环境的温度和反应的持续时间。例如,可以控制脱乙酰化的百分比以从单一甲壳质源得到不同的壳聚糖分子。对多糖赋予官能团的其它方法在本领域是已知的,如按 Prestwich 和 Marecak 在美国专利第 5,874,417 号中教导的通过使用酰肼使天然透明质酸通过胺基而官能化,该专利以引用方式并入本文。在该方法中,二糖的羧基在酸性条件下在可溶性碳二亚胺存在下连接至多官能的酰肼上。

[0045] 在某些实施方案中,所述多糖是壳聚糖。壳聚糖是通过甲壳质的脱乙酰化形成的二糖,甲壳质是在甲壳动物壳和一些真菌中发现的天然存在的材料。壳聚糖是具有止血和抗菌特性的生物相容、亲水聚合物。壳聚糖可以来自天然存在的来源或可以源自合成方法。壳聚糖在美国专利第 5,836,970 号、第 5,599,916 号和第 6,444,797 号中详细描述,所述专利的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0046] 水凝胶材料的非多糖组分可以包括亲水聚合物,如以下天然、合成或杂化聚合物中的任一种:聚(乙二醇)、聚(环氧乙烷)、聚(乙烯醇)、聚(烯丙醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(环氧烷)、聚(氧乙基化多元醇)、聚(乙烯亚胺)、聚(烯丙胺)、聚(乙烯胺)、聚(氨基酸)、聚(乙基噁唑啉)、聚(环氧乙烷)-共-聚(环氧丙烷)嵌段共聚物、多糖、碳水化合物、寡肽和多肽。所述聚合物链可以包括以上材料和其衍生物的均聚物、共聚物或三元共聚物(成直链或支链形式)。这些材料可以通过存在于多糖和对应亲水聚合物上的化学活性基团的作用,通过形成共价键而交联成水凝胶。在化学活性基团中,优选用于本发明的是那些可以与易于得到是亲核或亲电残基形成共价键的基团。

[0047] 可与存在于组分材料上的亲核基团反应的亲电基团的实例包括但不限于羧基、异氰酸酯基、硫氰酸酯基、N-羟基琥珀酰亚胺酯基、缩水甘油醚基、缩水甘油基环氧化物基团、乙烯砜基、马来酰亚胺基、邻二硫吡啶基、碘乙酰胺基和碳二亚胺基。可以与存在于组分材料上的亲电基团反应的亲核基团的实例包括但不限于酸酐、伯胺基、仲胺基、叔胺基或季胺基、酰胺基、尿烷基、脲基、酰肼基、硫氢基或硫醇基。前述列举的反应性基团作为说明性实例;向其它亲核和亲电部分的扩展对本领域技术人员来说应该是清楚的。

[0048] 在一个实施方案中,所述水凝胶组合物是包括具有末端亲核基团的多官能团 PEG、具有末端亲电基团的多官能团 PEG 和壳聚糖的三组分水凝胶。当将所述聚合物组分用适当的缓冲液复原并混合时,它们进行反应形成粘性水凝胶。

[0049] 所述具有末端亲核基团的多官能团 PEG 可以包含双官能团活化的、三官能团活化的、四官能团活化的或星形支链的活化的聚合物。所述多官能团亲核 PEG 的分子量可以在 1 千道尔顿 (kD) 至 100kD 范围内;在 5kD 至 40kD 范围内;或在 10kD 至 20kD 范围内。所述多官能团亲核 PEG 质量以至少 1%;至少 5%;至少 10%;至少 20%;至少 40%;至少 80%;至少 99% 的质量百分数存在。

[0050] 所述具有末端亲电基团的多官能团 PEG 可以包含双官能团活化的、三官能团活化的、四官能团活化的或星形支链的活化的聚合物。所述多官能团亲电 PEG 的分子量可以在 1kD 至 100kD 范围内;在 5kD 至 40kD 范围内;或在 10kD 至 20kD 范围内。所述多官能团亲电 PEG 质量以至少 1%;至少 5%;至少 10%;至少 20%;至少 40%;至少 80%;至少 99% 的质量百

分数存在。

[0051] 所述多糖(例如壳聚糖)可以以盐或胺的形成存在。所述壳聚糖的分子量可以在 10 道尔顿至 1kD 范围内;在 1kD 至 10kD 范围内;在 10kD 至 100kD 范围内;在 100kD 至 250kD 范围内;在 250kD 至 500kD 范围内;或在 500kD 至 1000kD 范围内。所述壳聚糖的脱乙酰化程度可以在 1% 至 10% 范围内;在 10% 至 20% 范围内;在 20% 至 30% 范围内;在 30% 至 40% 范围内;在 40% 至 50% 范围内;在 50% 至 60% 范围内;在 60% 至 70% 范围内;在 70% 至 80% 范围内;在 80% 至 90% 范围内;或在 90% 至 99% 范围内。所述壳聚糖可以在 .01% 至 0.1% 范围内;在 0.1% 至 0.5% 范围内;在 0.5% 至 1.0% 范围内;在 1.0% 至 5% 范围内;在 5% 至 10% 范围内;在 10% 至 20% 范围内;在 20% 至 40% 范围内;在 40% 至 80% 范围内;或在 80% 至 99% 范围内的质量百分数存在于所述硬化的水凝胶中。在某些实施方案中,所述多糖是壳聚糖。在其它实施方案中,所述壳聚糖还可以包含壳聚糖的衍生物,如在美国专利第 5,888,988 号中描述的 N, O 羧甲基壳聚糖,其公开内容以引用的方式整体并入本文,或在 WO 2009/028965 中描述的草酸衍生化的壳聚糖,其公开内容以引用的方式整体并入本文。例如,草酸衍生化的壳聚糖可以经由具有至少两个亲电反应性基团的聚乙二醇与具有至少两个亲核反应性基团的聚乙二醇交联。

[0052] 可以将可水解降解的键掺入所述多官能团 PEG 聚合物的主链。包含可水解降解的化学基团使所得水凝胶能够在植入之后以受控、一致的方式降解。邻近所述可水解降解的键的化学基团影响水解反应的速率。Braunova 等(Collect. Czech. Chem. Commun. 2004, 69, 1643-1656) 已经证明在聚(乙二醇)聚合物中的酯键的水解速率随着邻近所述酯键的亚甲基的数目增加而降低。例如,三赖氨酸和多臂聚(乙二醇)琥珀酰亚胺琥珀酸酯的共聚物在生理学条件下在含水介质中将在大约 8 天内降解。如图 2 所示,所述琥珀酰亚胺琥珀酸酯具有两个位于邻近易水解酯键的两个甲基。

[0053] 通过比较,三赖氨酸和多臂聚(乙二醇)琥珀酰亚胺戊二酸酯的共聚物将在生理学条件下在含水介质中在大约 50 天内降解。如图 3 所示,所述琥珀酰亚胺戊二酸酯具有位于邻近易水解酯键的三个甲基。

[0054] 随着邻近酯键的甲基的数目增加,酯键的水解速率降低。通过沿着以下进程增加 PEG 聚合物中的甲基的数目,将应实现酯键水解速率的进一步降低:PEG 琥珀酰亚胺己二酸酯,PEG 琥珀酰亚胺庚二酸酯、PEG 琥珀酰亚胺辛二酸酯、PEG 琥珀酰亚胺壬二酸酯、PEG 琥珀酰亚胺癸二酸酯等。将这种控制降解时间的方法扩展到其它系统对本领域的技术人员来说应该是易于实现的。

[0055] 本发明的另一种形式是由具有末端亲核基团的多官能团 PEG、醛组分和壳聚糖组成的三组分水凝胶。当将所述聚合组分用适当的缓冲液复原并混合时,它们进行反应形成粘性水凝胶。

[0056] 组合物中的亲核 PEG 和多糖(例如壳聚糖)组分如先前描述。在本文中所提供的组合物中的醛组分可以是具有低毒性的任何生物相容的醛。具体来讲,醛组分包括二醛、聚醛或其混合物。醛的实例包括但不限于乙二醛、硫酸软骨素醛、丁二醛、戊二醛和顺丁烯二醛。在一些实施方案中,醛组分是戊二醛。具有低毒性的其它合适的醛包括来源于天然存在的物质的多官能团醛,例如葡聚糖二醛或糖。醛组分可以通过糖和其衍生物用高碘酸、臭氧等氧化裂解获得的醛产物。醛可以任选用热预处理。参见 Schankereli 的美国专

利第7,303,757号“Biocompatible phase invertable proteinaceous compositions and methods for making and using the same”。可以分析醛组分的性质如粘度和同渗重摩。粘合组合物的醛组分本身可以进一步由组分和 / 或亚组分组成。因此,在混合之前或之后,可将醛组分以重量、重量与重量之比、重量与体积之比或体积与体积之比进行描述。例如,多糖可以经由用醛基衍生化的葡聚糖与具有至少两个反应性亲核基团的多官能团合成聚合物交联。

[0057] 在一些实施方案中,醛组分包含约 1-90% 的醛浓度。在一些实施方案中,醛组分包含约 1-75% 的醛浓度。在一些实施方案中,醛组分包含约 5-75% 的醛浓度;约 10-75% 的醛浓度;约 20-75% 的醛浓度;约 30-75% 的醛浓度;约 40-75% 的醛浓度;约 50-75% 的醛浓度;或约 60-75% 的醛浓度。

[0058] 所述组合物可以包含至少约 1% 的醛浓度;至少约 5% 的醛浓度;至少约 10% 的醛浓度;至少约 20% 的醛浓度;至少约 30% 的醛浓度;至少约 40% 的醛浓度;至少约 50% 的醛浓度;至少约 60% 的醛浓度;至少约 70% 的醛浓度;至少约 80% 的醛浓度;至少约 90% 的醛浓度;或至少约 99% 的醛浓度。在一些实施方案中,所述粘合组合物包含约 1-30%、约 25-75%、约 50-75% 或约 75-99% 的醛浓度。

[0059] 在一些实施方案中,所述组合物包含至少约 1% 的戊二醛浓度;至少约 5% 的戊二醛浓度;至少约 8% 的戊二醛浓度;至少约 10% 的戊二醛浓度;至少约 20% 的戊二醛浓度;至少约 30% 的戊二醛浓度;至少约 40% 的戊二醛浓度;至少约 50% 的戊二醛浓度;至少约 60% 的戊二醛浓度;至少约 70% 的戊二醛浓度;至少约 80% 的戊二醛浓度;至少约 90% 的戊二醛浓度;或至少约 99% 的戊二醛浓度。在一些实施方案中,所述组合物包含约 1-30%、约 25-75%、约 50-75% 或约 75-99% 的戊二醛浓度。

[0060] 可以向上述本发明的形式中加入增稠剂。增稠剂包括例如葡聚糖、羧甲基纤维素、聚乙二醇、脂质体、前体脂质体、甘油、淀粉、糖、聚维酮、聚环氧乙烷和聚乙烯醇。在一些实施方案中,增稠剂是葡聚糖、聚乙二醇或羧甲基纤维素。在一些实施方案中,所述组合物包含至少约 1% 的增稠剂浓度;至少约 5% 的增稠剂浓度;至少约 10% 的增稠剂浓度;至少约 20% 的增稠剂浓度;至少约 30% 的增稠剂浓度;至少约 40% 的增稠剂浓度;至少约 50% 的增稠剂浓度;至少约 60% 的增稠剂浓度;至少约 70% 的增稠剂浓度;至少约 80% 的增稠剂浓度;或至少约 90% 的增稠剂浓度。在一些实施方案中,所述组合物包含至少约 0.5%-10%、至少约 0.5%-25% 或至少约 0.5%-50% 的增稠剂浓度。在一些实施方案中,增稠剂可以占所述组合物的至少约 0.5%。增稠剂可以改变所述组合物的胶凝时间。

[0061] 本发明的上述方面的一些实施方案可以进一步包含不透射线材料。所述不透射线包括例如氧化铋 (Bi_2O_3)、氧化锌 (ZnO)、硫酸钡 (BaSO_4)、氧化镧 (La_2O_3)、氧化铈 (CeO_2)、氧化铽、氧化镱、氧化钕、氧化锆 (ZrO_2)、氧化锶 (SrO)、氧化锡 (SnO_2)、不透射线玻璃和硅酸盐玻璃。不透射线玻璃包括例如硅酸钡、含有硅-铝钡 (silico-alumino barium) 或锶的玻璃。硅酸盐玻璃包括例如含有钡或锶的玻璃。在一些实施方案中,所述不透射线材料占所述粘合组合物的至少约 0.001%;至少约 0.05%;至少约 0.1%;至少约 0.2%;至少约 0.5%;至少约 1%;至少约 2%;至少约 5%;至少约 8%;或至少约 10%。

[0062] 本文中提供的水凝胶组合物可以任选含有各种天然存在的或合成制备的添加剂,例如但不限于水、缓冲液、盐水溶液、中性盐、碳水化合物、纤维、其它生物材料、润湿剂、抗

生素、防腐剂、染料、增稠剂、稀释剂、纤维蛋白原、聚合物如聚乙二醇或其组合。聚合物包括合成聚合物如聚酰胺、聚酯、聚苯乙烯、聚丙烯酸酯、乙烯基聚合物(例如聚乙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯和聚氯乙烯)、聚碳酸酯、聚氨酯、聚二甲基硅氧烷、醋酸纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯、乙烯-醋酸乙烯、聚砜、硝基纤维素和类似的共聚物。聚合物进一步包括可以是天然存在或通过发酵等体外制备的生物聚合物。生物聚合物包括不限于胶原、弹性蛋白、丝、角蛋白、明胶、聚氨基酸、多糖(例如纤维素和淀粉)和其共聚物。

[0063] 在所述水凝胶组合物中可以包括增韧剂以在固化时向所述材料提供柔韧性。增韧剂可以是天然存在的组合物或合成制备的。合适的增韧剂包括合成和天然橡胶、合成聚合物、天然非天然(non-native)生物相容的蛋白质(如外源性(即非天然)胶原等)、粘多糖(GAG)(如透明质酸(hyaluronin)和硫酸软骨素)和血液组分(如纤维蛋白、纤维蛋白原、白蛋白和其它血液因子)。

[0064] 本文中提供的组合物可以任选包括盐和/或缓冲液。盐的实例包括但不限于氯化钠、氯化钾等。合适的缓冲液可以包括例如氨水、磷酸盐、硼酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、二甲胺盐、柠檬酸盐和其它有机缓冲液如三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)、吗啉丙磺酸(MOPS)和N-(2-羟乙基)哌嗪-N'(2-乙磺酸)(HEPES)。合适的缓冲液可以根据所述水凝胶组合物的所需pH范围来选择。

[0065] 在所述制剂中可以存在其它添加剂来改进所述组合物的机械性能。一些添加剂包括例如填充剂、软化剂和稳定剂。填充剂的实例包括但不限于炭黑、金属氧化物、硅酸盐、丙烯酸树脂粉末和各种陶瓷粉末。软化剂的实例包括但不限于磷酸二丁酯、磷酸二辛酯、磷酸三甲苯酯、磷酸三丁氧乙酯和其它酯。稳定剂的实例包括但不限于三甲基二氢醌、苯基-β-萘基胺、对-异丙氧二苯基胺、联苯-对-苯二胺等。

[0066] 在所述组合物中可以包括的一类添加剂是纳米粒子或纳米级构造。已经设计出具有特定物理特性的纳米粒子的实例是纳米壳,如Oldenburg等教导(美国专利第6,344,272号,其以引用的方式整体并入本文)。纳米壳由环绕不传导的核的金属壳组成;通过改变核的直径和壳的厚度,可以将材料的吸收波长调整至特定的光谱区。West等在美国专利第6,428,811号和第6,645,517号中公开了将纳米壳掺入用于药物递送的热敏聚合物基质中,并且在美国专利第6,530,994号中进一步教导使用纳米壳通过局部的高温来治疗肿瘤(以上专利均以引用的方式整体并入本文)。纳米粒子或其它纳米级结构与本发明的组合物的组合物可以对所述组合物提供其它功能性(即可调的吸收光谱)。在一个实例中,在应用近红外激光诱导局部高温之前可以使用所述组合物将调整至吸收近红外光的纳米粒子固定在希望的物理位置。将纳米壳掺入所述水凝胶基质中以防止纳米壳从靶区域浸出。

[0067] 所述组合物还可以任选包括增塑剂。增塑剂提供若干功能,包括表面的湿润,或者,增加材料的弹性模量,或再进一步,有助于材料的混合和施加。存在大量的增塑剂,包括脂肪酸,例如油酸、棕榈酸等,邻苯二甲酸二辛酯、磷脂和磷脂酸。因为增塑剂通常是水不溶性的有机物质并且不容易与水混溶,所以有时有利的是通过将适当的增塑剂与醇预混合以降低与所述溶液相关的表面张力来改进其与水的混溶性是有利的。为此,可以使用任何醇。在本发明的一个代表性的实施方案中,将油酸与乙醇混合以形成50%(w/w)溶液并且随后在配制过程期间将该溶液用于对聚合物基质增塑。然而增塑剂的类型和浓度取决于应用,在某些实施方案中,增塑剂的最终浓度是约.01至10%(w/w),包括约2至约4%(w/w)。值得

关注的其它增塑剂包括但不限于：聚乙二醇、甘油、丁基羟基甲苯等。

[0068] 值得关注的填充剂包括补强填充剂和非补强填充剂。可以包括的补强填充剂，如切碎的纤维丝、聚酯、PTFE、NYLON、碳纤维、聚丙烯、聚氨酯、玻璃等。可以按需要改进纤维（例如以上对于其它组分所描述的），从而（例如）增加可润湿性、混合程度等。补强填充剂可以以约 0 至 40%，如约 10 至约 30% 存在。还可以包括非补强填充剂，例如粘土、云母、羟基磷灰石、硫酸钙、骨碎片等。需要时，也可以改进这些填充剂，例如如上所述。非补强填充剂可以以约 0 至 40%，如约 10 至约 30% 存在。

[0069] 在某些实施方案中，所述组合物可以包括发泡剂，当其与交联剂组合物组合时，产生发泡组合物，例如包括四处散布的气态空气气泡的组合物。可以存在任何适当的气泡剂，其中所述发泡剂可以是当与交联组合物接触时产生提供气泡发生的气体并且从而产生所述组合物的希望的发泡特性。例如，在基质中可以存在范围为约 2 至约 5%w/w 的量的盐（如碳酸氢钠）。当基质与酸性交联剂组合物（例如具有约 5 的 pH）组合时会产生发泡组合物。

[0070] 可以将生物活性剂掺入本发明的聚合物网络；这些药剂包括但不限于天然存在或合成制备的血浆蛋白、激素、酶、抗生素、防腐剂、抗肿瘤剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂、人源性和非人源性生长因子、麻醉剂、类固醇、细胞悬浮液、细胞毒素、细胞增殖抑制剂和仿生剂。生物活性剂可以通过任何本领域已知的方法掺入本发明的水凝胶中。作为一个非限制性实例，在混合之前可以向组分溶液中加入一种试剂或多种试剂，从而使水凝胶基质在所述试剂或多种试剂周围形成并以机械方式包封所述一种或多种试剂。或者，可以将所述一种或多种试剂在混合之前加入一种或所有组分溶液中。在另一个实例中，可以将所述一种或多种试剂进行修饰或衍生化以与水凝胶的组分反应并与所述水凝胶形成共价键。可以将所述一种或多种试剂与呈侧链构型的水凝胶结构的主链结合或作为水凝胶结构的完全一体的部分。在又一个实例中，所述一种或多种试剂可以悬浮在包封在水凝胶中或贯穿水凝胶分布的疏水性区域内。或者，所述一种或多种试剂可以通过静电、范德华力（van Der Waals）或疏水作用与水凝胶的主链相连。同样涵盖任何上述技术的组合（例如以物理方式包封在带正电的水凝胶基质中的带负电的试剂）。掺入的确切方法将由所述生物活性剂的性质决定。

[0071] 方法

[0072] 将所述组分聚合物的水溶液混合以形成本发明的水凝胶。通常，将等体积所述含水组分溶液混合以形成所述水凝胶。然而，如果所述溶液的性质使得当它们混合时交联形成本发明的水凝胶，就可以使用不同比例的含水组分溶液。通过操纵一个或多个以下示例性的参数，本领域技术人员可以实现本发明水凝胶的不同固化时间：

[0073] a) 所述多糖（例如壳聚糖）的脱乙酰化的程度；

[0074] b) 所述多糖（例如壳聚糖）的分子量；

[0075] c) 本发明的醛组分的种类；

[0076] d) 在所述水溶液中的聚合物组分的质量百分数；

[0077] e) 在所述水溶液中的相应聚合物组分的相对质量百分数；

[0078] f) 所述多官能团亲核 PEG 聚合物的分子量；

[0079] g) 所述多官能团亲核 PEG 聚合物的臂的数目；

[0080] h) 存在于所述多官能团亲核 PEG 聚合物上的亲核化学基团的类型；

- [0081] i) 所述多官能团亲电 PEG 聚合物的分子量；
 [0082] j) 所述多官能团亲电 PEG 聚合物的臂的数目；
 [0083] k) 存在于所述多官能团亲电 PEG 聚合物上的亲电化学基团的类型；
 [0084] l) 在所述水溶液中的缓冲盐的浓度；
 [0085] m) 所述水溶液的 pH；和
 [0086] n) 所述水溶液的粘度。

[0087] 在本发明的一个实施方案中，所述水凝胶在原位形成。本发明组分的水溶液可以通过喷雾、流动、注射、涂抹或倾倒所述溶液以同时应用或沉积在靶区域上。当应用或沉积在靶区域上时所述组分就混合并交联以形成聚合物网络。在含水介质中形成聚合物网络就产生了水凝胶。或者，所述组分可以在转送至靶区域时就混合。这可以在雾化或喷雾应用的情况下在空气中发生，或在流动或注射递送的情况下在递送装置的管腔中发生。可以通过在任何一种递送中使用稳定或活性混合要素促进所述组分溶液的混合，如包含非活性要素以有助于所述组分的混合，例如珠粒。另一种应用方法将是在递送之前混合所述含水组分溶液，前提是适当地选择水凝胶的固化时间。

[0088] 所述组分溶液可以同时应用或沉积到靶区域上，或以重复的方式（应用初始组分溶液，随后应用第二组分溶液等）。应用或沉积方法可以是任何上述方法，此外，用于进行多组分体系的原位固化的各种方法和装置均可以用于应用本发明的材料。

[0089] 在本发明的另一个实施方案中，所述水凝胶在应用之前形成。可以将所述组分溶液在适当的容器中混合并使其固化。随后可以将固化的水凝胶从所述容器除去并应用到靶区域。或者，所述固化的水凝胶可以在应用到靶区域之前进行干燥。术语“干燥”是指将候选聚合物材料的含水量从初始值减少至较低值的任何方法。这可以通过在各种温度和压力条件下将材料放置在具有比聚合物材料更低含水量的环境中实现，其中一些条件在表 1 中列举。

[0090] 表 1：

温度	压力	实例
环境温度	环境压力	空气干燥
高温	环境压力	烘箱干燥
环境温度	负压	真空干燥
高温	负压	真空烘箱干燥
低温	负压	冷冻干燥

[0092] 除本文中列举那些以外，干燥技术的应用对本领域的技术人员来说应该是容易实现的。例如，美国公开专利申请第 2007/0231366 号教导了一种干燥水凝胶的方法，所述方法包括在反应完成之前通过将溶液的温度降低至所述反应溶液的凝固点以下使进行交联反应的组分溶液停止，随后接着冷冻干燥部分交联的水凝胶以从所述部分交联的水凝胶除去溶剂。随后通过一系列用来完成所述交联反应的处理来处理所述部分交联的水凝胶。这种制备方法对液体和固体之间的相变过度依赖，并且限制可以在通过所述教导的方法制备

的水凝胶中使用的制备方法。例如,所述溶液从液体向固态(即凝固)的转变时间很大程度上取决于模具的物理和材料特性(壁厚、传热系数、模具表面的亲水性或疏水性)、冷冻方法(冷却板、冷冻机、浸入液氮中等)和交联反应的速率等等。面对这些变量要保持一致的处理是有挑战性的,并且可对通过所述教导方法扩大水凝胶生产造成障碍。

[0093] 一种用于降低在美国公开专利申请第 2007/0231366 号中教导的方法的复杂性的方法是使用停止或减慢不经受与冷冻同样多的参数的交联反应速率的方法,如将反应组分的溶液的 pH 改变至不支持进一步交联的水平。例如,在 N-羟基琥珀酰亚胺和伯胺之间的二级亲核取代的反应速率随着反应介质的 pH 碱性更强而加速并且随着反应介质的 pH 酸性更强而减速。因此,以足以将反应介质的 pH 改变至酸性条件的摩尔浓度和体积添加一定分量的酸性溶液将会停止或减慢所述亲核取代的反应速率。改变反应速度的另一种方法是改变反应介质的离子强度。水凝胶组分的溶液随后准备进行冷冻干燥。该新颖方法的有益效果是反应速率的改变可以在水凝胶组分处于液相(例如在室温下)时进行,并且不依赖于浇注模具的大小、形状或材料。所述方法独立于上述限制将会通过降低所述方法步骤的复杂性和使用者依赖性来改善批次间生产批量的一致性并且通过简化较大模具的使用而适用于扩大生产。

[0094] 可以组合使用干燥和其它处理技术(即收缩(necking)、拉伸、加工、切割、按压、成形等)以对所述制剂赋予形状记忆特性。作为一个实例,所述组合物的模具可以以圆柱形管的形状浇注并且随后风干直到所述材料的含水量与环境达到平衡(通过质量或其它适当的方法测定)。所述干燥制剂随后可以经受收缩处理,其中将所述干燥水凝胶加热并拉伸以减小圆柱的直径并增加圆柱的长度。当冷却至室温时,所述圆柱保持其收缩的尺寸。当吸收水时,所述圆柱恢复其浇注长度和尺寸。前述实例示范了一种处理所述制剂以获得响应于水化的形状记忆特征的方法;将该构思扩展到其它外界刺激(即 pH、超声、辐射、温度等)对所属领域的技术人员来说应该是可达到的。

[0095] 在本发明的一个实施方案中,将多糖和合成聚合物溶于中性或碱性的缓冲液中。将交联剂溶于适当 pH 的平衡缓冲液中。将两种溶液混合以允许在所述多糖、合成聚合物和交联剂之间形成水凝胶网络。所述溶液可以作为用作通过喷雾或液体应用的原位交联材料的递送体系的一部分来混合,或可以在混合之后将所述溶液浇注到模具中以制备用于随后应用而不经进一步调整的水凝胶,或可以按先前描述将所得水凝胶干燥并处理。

[0096] 在第二实施方案中,将多糖和合成聚合物连同可见染料分子一起溶于中性或碱性缓冲液中,所述可见染料分子如亚甲基蓝、蓝色葡聚糖、FD&C Blue No. 1、FD&C Blue No. 2、FD&C Green No. 3、FD&C Red No. 40、FD&C Red No. 3、FD&C Yellow No. 5、FD&C Yellow No. 6 等等。将交联剂溶于适当的缓冲溶液中。如以上在先前实施方案中所述将所述溶液混合以形成所述水凝胶。包含染料材料允许使用者确定在应用部位的水凝胶的厚度和 / 或位置。作为一个实例,通过观察随着涂层厚度的增加染料染色的强度变化,所述染料可以用于推断通过喷雾或气溶胶向组织表面应用的水凝胶涂层的厚度。作为另一个实例,作为制造方法中的步骤,可用染料来确认模具或浇注形式的覆盖率。或者,可见染料与交联剂一起存在于溶液中。作为又一个替代方案,在多糖 / 合成聚合物溶液和交联剂溶液中可以包括一种或多种染料。例如,可以向多糖 / 合成聚合物溶液中加入蓝色染料并向交联剂溶液中加入黄色染料以允许对两种组分混合的进行目视确认,因为当充分混合时混合溶液会具有绿

色。将这些技术用不同的染料、染料的组合、在多糖 / 合成聚合物溶液之一或两者中包含染料等进行变换对本领域的技术人员而言是清楚的。

[0097] 在第三实施方案中,不透射线材料可与多糖及合成聚合物一起包括在中性或碱性缓冲液中。或者,所述不透射线材料可以与所述缓冲交联剂溶液一起包括,或不透射线材料可以包括在多糖 / 合成聚合物溶液和交联剂溶液两者中。将所述溶液如以上在先前实施方案中所述混合以形成包含分散在所述水凝胶主体内的不透射线成分的水凝胶。当不能获得到达水凝胶的直线光(即直接显像)时,,不透射线成分的存在允许经由荧光屏幕检查使所述水凝胶显像。例如,可以通过作为用于封闭子宫纤维瘤的栓塞剂的标准心血管导管对患者递送本发明的原位交联实施方案。所述水凝胶的位置可以作为在荧光检查成像系统的输出设备上的暗色或不透明团块观察到。

[0098] 在第四实施方案中,可以向多糖和合成聚合物的中性至碱性溶液、缓冲液交联剂溶液或这两种溶液中加入增稠剂。将两种溶液混合以引发交联反应并形成如先前实施方案所描述的水凝胶。可以选择增稠剂使其不包含会与多糖、合成聚合物或交联剂组分中的任一者或全部反应的化学基团。或者,所述增稠剂可以是单官能的,因为其包含可以与所述多糖、合成聚合物或交联剂组分中的任一者或全部上的互补化学基团结合的单个反应性基团。增稠剂的存在用来增加多糖 / 合成聚合物和交联剂溶液之一或两者的粘度。作为一个实例,,如果在添加增稠剂之前多糖 / 合成聚合物溶液比交联溶液的粘性显著更大,则可以向交联剂溶液中加入增稠剂。除了在操作中的其它改善,使两种组分溶液的粘度相匹配可以改善所述溶液的混合,从而制备更一致、均匀的水凝胶结构并且减少由于不完全或低效混合而可能使交联反应速率存在变化。作为另一个实例,可以向多糖 / 合成聚合物和交联剂溶液之一或两者中加入增稠剂,从而制备在完全交联和形成水凝胶之前阻止从递送点迁移的溶液。在所述水凝胶的原位交联实施方案的递送的示例性情况中,高粘性的材料在递送和交联反应完成之间的时间期间不会被洗去、扩散或以其它方式被稀释。

[0099] 在第五实施方案中,可以将类固醇与交联剂在中性至酸性缓冲液中混合。将多糖和合成聚合物溶于中性至碱性缓冲溶液。将两种溶液混合以引发交联反应并形成如先前的实施方案所描述的水凝胶,将类固醇截留在所述水凝胶网络中。类固醇通常在碱性溶液中是不可溶的,因此在将所述类固醇掺入到所述水凝胶中之前将类固醇添加到含有交联剂的中性至酸性缓冲液中起到防止或减轻类固醇从溶液中析出的作用。当对伤口应用或植入受试者中时,所述类固醇会以部分由所述水凝胶的孔径决定的速率从水凝胶扩散出来,或其将仍被截留在所述水凝胶中直到所述水凝胶降解至允许所述类固醇扩散至周围解剖部位的点。

[0100] 在第六实施方案中,可以将抗生素如庆大霉素(gentamicin)与交联剂在中性以酸性缓冲液中混合。将多糖和合成聚合物溶于中性至碱性缓冲溶液。将两种溶液混合以引发交联反应并形成如先前的实施方案所描述的水凝胶,将类固醇截留在所述水凝胶网络中。抗生素通常在碱性溶液中是不可溶的,因此在将所述抗生素掺入到所述水凝胶中之前将抗生素添加到含有交联剂的中性至酸性缓冲液中起到防止或减轻抗生素从溶液中析出的作用。当对伤口应用或植入受试者中时,所述抗生素会以部分由所述水凝胶的孔径决定的速率从水凝胶扩散出来,或其将仍被截留在所述水凝胶中直到所述水凝胶降解至允许所述抗生素扩散至周围解剖部位的点。

[0101] 在第七实施方案中,可以将本发明组合物的完全交联的形式用作富含血小板血浆 (PRP) 的载体。将所述水凝胶的完全交联的形式以小于平衡溶胀的状态浸入 PRP 溶液以将所述 PRP 吸收到所述水凝胶网络的空隙中。所述水凝胶的完全交联的状态可以包括但不限于诸如以下形式:风干形式、完全固化但还未干燥(半水化)的形式、冻干形式和干燥碎裂的形式等。随后将本发明的负载 PRP 的组合物应用于靶解剖部位,如软组织缺损(例如肌腱、韧带、疝、肩袖等)、撕裂伤或外部创面(例如压疮、糖尿病溃疡等)或硬组织缺损(例如骨骼),以将所述 PRP 经过指定的一段时间递送给靶区域。或者,可以用外部材料来吸收并承载具有本发明组合物的 PRP(例如叠片纱布、TephaFLEX®编织单丝网、TephaFLEX®可吸收膜、胶原海绵、绷带、其它支架材料等),所述本发明组合物可应用于所述载体的表面以形成水凝胶涂层并作为 PRP 从所述载体材料出来的扩散屏障。可以任选地加入钙、凝血酶或胶原以激活生长因子从所述 PRP 的释放。应用方法可以包括但不限于喷雾应用、浸涂和涂抹等。

[0102] 应该清楚的是,将类固醇、抗生素和 PRP 掺入到本发明的组合物中的实例可以扩展至任何生物活性剂,包括但不限于天然存在或合成制备的血浆蛋白、激素、酶、防腐剂、抗肿瘤剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂、人源性和非人源性生长因子、麻醉剂、细胞悬浮液、细胞毒素、细胞增殖抑制剂、纤维蛋白、纤维蛋白原、胶原和仿生剂。

[0103] 在第八实施方案中,可以向所述组合物中加入纤维如甲基纤维素,以防止所述材料通过胃肠道的吸附。为了这个目的,可以将甲基纤维素加入碎裂水凝胶在适当的缓冲液中的溶液中。

[0104] 在第九实施方案中,可以向多糖和合成聚合物的中性至碱性溶液、缓冲交联剂溶液或这两种溶液中加入润湿剂如油酸。将两种溶液混合以引发交联反应并形成如先前实施方案所描述的水凝胶。所述润湿剂用来促进所述水凝胶的原位组合物在油质目标表面(如皮肤、肝脏或胆囊)上的固化和粘合。

[0105] 在第十实施方案中,可以向多糖和合成聚合物的中性至碱性溶液、缓冲交联剂溶液或这两种溶液中加入增韧剂如胶原。将两种溶液混合以引发交联反应并形成如先前实施方案所描述的水凝胶。可以调节掺入所述水凝胶组合物的增韧剂的类型和用量以改变所述固化水凝胶的延性和弹性。

[0106] 在第十一实施方案中,可将特定的盐和 / 或缓冲液用作溶解所述多糖、合成聚合物和交联剂的溶剂。例如,可以将所述多糖和合成聚合物溶于调节至中性或碱性 pH 的硼酸钠缓冲液。可以将所述交联剂溶于调节至中性或酸性 pH 的磷酸钠缓冲液。所述两种溶液的组合物将使包含所述水凝胶的三种组分的缓冲溶液处于产生适于给定应用的交联反应速率的 pH(例如对于喷雾应用,在小于 10 秒之内胶凝,对于浇注应用,在小于 10 分钟之内胶凝,等)。可以选择特定的盐和缓冲液来适应可能组成本发明的组合物的其它组分。例如,可以使用磷酸单钠盐来获得适于溶解交联剂和类固醇两者的酸性缓冲液。

[0107] 在第十二实施方案中,可以向多糖和合成聚合物的中性至碱性溶液、缓冲交联剂溶液或这两种溶液中加入填充剂如羟基磷灰石、纤维丝、碳纤维、骨碎片、聚乙醇酸网、TephaFLEX®网等。将两种溶液混合以引发交联反应并形成如先前实施方案所描述的水凝胶。所述填充剂用来改变所述水凝胶的机械特性,包括但不限于强度、韧性、抗撕裂性、压缩模量和抗拉模量。或者,将多糖和合成聚合物溶于中性或碱性缓冲液中。将交联剂溶于

适当 pH 的平衡缓冲液中。将两种溶液混合并倾倒或喷雾到包含所述填充剂材料的模具中，以允许在所述多糖、合成聚合物和填充剂周围和 / 或内部的交联剂之间形成水凝胶网络。

[0108] 在第十三实施方案中，可以向多糖和合成聚合物的中性至碱性溶液或所述交联剂组分的粉末形式中加入稳定剂如三甲基二氢醌。包含稳定剂是用来在混合成本发明的原位交联形态之前延长所述组分的保存期限。在使用时，将所述交联剂的粉末形式溶于适当地 pH 平衡的缓冲溶液中并与所述多糖 / 合成聚合物溶液混合以引发交联反应并形成如先前的实施方案所描述的水凝胶。

[0109] 在第十四实施方案中，可以向多糖和合成聚合物的中性至碱性溶液、缓冲交联剂溶液或这两种溶液中加入发泡剂如碳酸氢钠。将两种溶液混合以引发交联反应并形成如先前实施方案所描述的水凝胶。碳酸氢钠的存在诱发起泡形成以及反应溶液混合物起泡，产生表现出大孔结构的水凝胶。或者，可以在两种溶液已经混合之后（在交联反应正在进行时）向所述多糖 / 合成聚合物和交联剂溶液的混合物中加入发泡剂。在另一种方法中，可以将发泡剂置于容纳所述混合的多糖 / 合成聚合物和交联剂溶液的模具或注件中。所述发泡水凝胶的平均孔径、气孔大小分布、总气孔体积和其它特性可以通过调节掺入本发明的组合物的发泡剂的量来控制。

[0110] 在第十五实施方案中，通过冷冻干燥包含所述多糖和合成聚合物的中性至碱性缓冲液和包含所述交联剂的适当地 pH 平衡的缓冲液的组合物的产物来制备吸收性的海绵。所述海绵可以在包含生物或药物活性剂的溶液中溶胀，并且随后由本发明的组合物的原位交联剂涂覆。所述生物或药物活性剂的释放将取决于所述药剂相对于所述原位固化涂层网目尺寸的尺寸。如果所述药剂的尺寸明显大于所述涂层的网目尺寸，所述药剂将被保留直到所述涂层大体上降解或耗尽。如果所述药剂的尺寸与所述涂层的网目尺寸大致相似，所述药剂将以一定速率从所述海绵中扩散出来，所述速率部分由以下参数决定但不限于以下参数：整个涂层上的扩散梯度、通过所述涂层的平均路径的曲折度、所述药剂相对于所述涂层的电荷、所述涂层的厚度和所述涂层的水化程度等参数。所述涂层可以使用喷涂和 / 或浸涂方法应用，如包模 (overmolded) 浇注技术，或其它本领域已知的方法。所述涂层可以通过共价键、机械嵌合或电荷差等结合到所述海绵的表面中。或者，所述涂层可以不与所述海绵结合而作为围绕所述海绵材料中心的自由浮动的壳或摩擦结合的壳。当所述海绵是水化、半水化或干燥状态时，可以将所述涂层应用于所述海绵芯。例如，可以将所述海绵芯以干燥状态涂覆，并且将涂覆的海绵浸入生物或药物活性剂的负载溶液。或者，可以将所述海绵芯浸入生物或药物活性剂的负载溶液，使其干燥，随后以干燥状态涂覆。在另一个实例中，可以将所述海绵芯浸入适当的溶液达到希望的水化和涂覆水平，同时使所得涂有材料的水化芯浸入包含生物或药物活性剂的第二溶液中。在所述涂层海绵的负载大体上完成之后，任何以上实例均可以以干燥、半水化或水化状态植入。

[0111] 在另一个实例中，可以在所述海绵芯材料的制备期间将生物或药物活性剂掺入所述多糖和合成聚合物溶液和 / 或所述交联剂溶液。所述掺入可以包含但不限于共价键、静电和 / 或范德华力相互作用、疏水作用和截留等。随后可以将负载的海绵材料用如上所述的原位交联的涂层进行涂覆。所述原位交联的涂层可以包含至少一种其它不同的生物或药物活性剂，以实现至少两种不同药剂从单一材料中的递送。所述药剂的释放速度将由其通过海绵芯和 / 或涂层的相应的扩散常数和所述海绵芯和 / 或涂层的降解速率决定。在另一

个实例中,可以将相同的生物或药物活性剂装入所述海绵和所述芯,以实现延长或调节的释放状况。所述释放状况可以通过改变所述海绵和涂层的降解时间、所述海绵和涂层的水凝胶网络的密度、所述海绵的相对大小和所述涂层的厚度等来调整。在又一个实例中,可以在所述海绵的制备期间将一种药剂掺入所述海绵,可以通过先前描述的溶胀方法将第二药剂装入所述海绵,并且可以将第三药剂掺入所述涂层。此外,可对原位固化聚合物的底漆(successive coats)进行分层以调整所述材料的结构、机械和释放状况。各层可以具有独特的性质,包括但不限于降解时间、降解方法、交联密度、聚合材料百分数、平衡溶胀、延性、压缩模量、亲水性等。对于本领域的技术人员而言明显的是,可以实现所述涂层和海绵的结构和机械特性的变换、具有活性剂的材料负载顺序的变换以及除这里列举的那些以外的活性剂的类型的变换。

[0112] 在第十六实施方案中,将多糖和合成聚合物溶于中性或碱性的缓冲液中。将交联剂溶于适当 pH 的平衡缓冲液中。将两种溶液混合以允许用大约几十分钟的胶凝时间在所述多糖、合成聚合物和交联剂之间形成水凝胶网络。将混合的溶液转移到模具中,其中所述溶液的体积小于所述模具的体积。随后转动模具(例如使用车床、离心机或类似装置)以用所述混合溶液涂覆所述模具的内壁。在胶凝完成之后停止模具的旋转,从模具除去中空、固化的水凝胶。此时可以通过早先描述的任何方法将所述中空水凝胶干燥。所述水凝胶中央内的腔可以用作生物或药物活性剂、盐水溶液等的储存器。在将所述水凝胶植入靶组织之前或之后可以用所需溶液填充所述腔。如果所述溶液在一系列处理结束之前从所述材料流出,可以通过注射器、导管、填充管或其它机构用所需溶液再填充所述腔。

[0113] 效用

[0114] 本文中描述的组合物可以兼备如以下描述的多种效用。例如,可以应用或沉积所述水凝胶来防止在治疗或介入操作之后通过缝合线或吻合口的渗漏,所述操作包括在美国专利第 7,303,757 号中描述的冠状动脉旁路移植术、颈动脉内膜切除术、人造的移植操作、在美国专利第 6,350,244 号、第 6,592,608 号、第 6,790,185 号、第 6,994,712 号、第 7,001,410 号、第 7,329,414 号和第 7,766,891 号中描述的活体检查、在美国专利第 7,226,615 号中描述的肝脏或肾脏移植、在美国专利第 5,716,413 号、第 5,863,297 号、第 5,977,204 号、第 6,001,352 号、第 6,156,068 号、第 6,203,573 号、第 6,511,511 号、第 6,514,286 号和第 6,783,712 号中描述的疝修复、胃旁路术、肺切除术、肺容量降低、骨骼空隙填充、软骨修复和在美国专利第 7,371,403 号、第 7,482,503 号和第 7,776,022 号中描述的局部切口(作为水凝胶绷带)、创伤或溃疡。在前段中列举的所有提到的专利均以引用的方式整体并入本文。

[0115] 在眼科学中,密封剂可以用于密封明显的角膜切口以提供柔软润滑的表面屏障,从而避免眼表面切口与外界环境接触,如在美国公开专利申请第 2007/0196454 号和第 2009/0252781 号中描述。在神经外科和 / 或矫形外科中,密封剂可以用于修复硬脑膜撕裂或切口以确保不透水的密封,从而防止 CSF 渗漏,如美国专利第 6,566,406 号教导的。在前段中列举的所有提到的专利均以引用的方式整体并入本文。

[0116] 所述组合物可以用作用于动脉瘤闭合的栓塞。本发明的形式可以包括但不限于以下:在动脉瘤中交联形式固体物料的液态组合物、当暴露于在动脉瘤内的液体时就溶胀的干燥组合物和放置在传统的线圈上以改善效能和所述线圈的空间填充特性的干燥涂层。

所述组合物可以用于神经血管和 / 或周围动脉瘤的封闭或输卵管和 / 或精囊的封闭来灭菌。本发明组合物的其它应用是在美国专利 7, 670, 592 中教导的静脉曲张栓塞、子宫肌瘤栓塞、高度血管化肿瘤的栓塞、动静脉畸形的栓塞、脑膜瘤栓塞、副神经节肿瘤栓塞和转移性肿瘤栓塞, 所述专利以引用的方式整体并入本文。肿瘤的治疗可以包括或不包括作为所述水凝胶的组分的化学治疗剂。

[0117] 所述组合物可以用作止血剂。本发明的一种形式是作为第一反应救生手段的用于民用和军用创伤的出血控制的固体绷带, 如在美国专利第 7, 371, 403 号、第 7, 482, 503 号 and 第 7, 776, 022 号中描述。本发明的组合物的用途的再一个实例是作为用于封闭基于导管的诊断或介入操作后的股桡动脉或臂桡动脉的穿刺术止血剂, 如在美国专利第 7, 331, 979 号、第 7, 335, 220 号、第 7, 691, 127 号、第 6, 890, 343 号、第 6, 896, 692 号、第 7, 083, 635 号、第 4, 890, 612 号、第 5, 282, 827 号、第 5, 192, 302 号 and 第 6, 323, 278 号中教导的。再一个实例是处理损伤、破裂、灼烧或划破的粘膜内层, 如扁桃体切除术后的扁桃体、增殖腺切除术后的增殖腺, 拔牙之后, 用于治疗牙齿干槽症, 治疗鼻出血或治疗需要控制流血的任何其它粘膜表面的破裂。如在美国专利第 5, 080, 655 号、第 5, 741, 223 号、第 5, 725, 498 号 and 第 6, 071, 301 号中教导的, 在肝脏、肺、肾脏、乳房、软组织和淋巴结活检中为了活检目的经受组织去除后, 所述组合物可以用于提供止血控制。在前段中列举的所有提到的专利均以引用的方式整体并入本文。

[0118] 所述组合物可以用来作为治疗糖尿病足溃疡、静脉瘀血性溃疡、压疮或需要高级创伤处理的任何类型的溃疡和撕裂伤的药剂。如在美国专利第 4, 963, 489 号、第 5, 266, 480 号 and 第 5, 443, 950 号中教导的, 这些材料的目的是为了提供湿润环境以覆盖和保护露出的组织, 有时是为了促进最佳的愈合。在前段中列举的所有专利均以引用的方式整体并入本文。

[0119] 所述组合物可以在全身性、妇科和 ENT 手术应用中用作粘连屏障以降低术后粘连的发生率、范围和严重程度。粘连是一种在通常在身体内是分离的两种器官或表面之间形成连接的疤痕组织。据推测由手术产生的自由血液和血浆可以在组织之间急剧地形成纤维蛋白链; 这些链可以在几天的时间跨度内成熟为永久组织带, 它可影响正常器官功能并引起其它严重的临床并发症。如在美国专利第 5, 852, 024 号、第 6, 551, 610 号 and 第 5, 652, 347 号中教导的, 它们有时与子宫内膜异位和盆腔炎性疾病相关并且已知往往在腹部、骨盆或窦房手术之后形成。进行这种类型手术操作的超过 90% 的患者都可能形成粘连。所述组合物可以形成使得在所述组合物内保留有内腔以使空气流动(即在窦房手术之后的应用期间)或液体排泄能够进行。所述组合物还可以用作保持组织之间的间隔的支架。例如, 可以使所述组合物形成柱状结构并插入已经扩张的窦口以在组织愈合的同时保持所述窦口的扩张。在另一个实例中, 所述组合物可以用作筛窦隔片以在手术之后保持通向所述筛窦的开口。在又一个实例中, 本发明的组合物可以是冻干水凝胶的圆柱状结构, 其浸在生物或药物活性剂中, 涂有本发明的原位可交联组合物并插入额页或筛窦以提供所述生物或药物活性剂的局部递送。在前段中列举的所有专利均以引用的方式整体并入本文。

[0120] 本文中描述的组合物可以用作医疗器械或组织上的表面涂层以防止生物膜和细菌或真菌菌落的形成。选择强阳离子多糖(例如壳聚糖)作为所述水凝胶网络的组分允许在提供对生物膜沉积的阻碍的植入物和一次性医疗器械上的连续表面涂层(Carlson, R.

P. 等, Anti-biofilm properties of chitosan coated surfaces. *Journal of Polymer Science, Polymer Edition*, 19(8):pp1035-1046, 2008)。作用机理可能有两方面,所述多糖的物理结构可能起破坏细菌细胞壁的作用,或所述多糖的阳离子性质可能用于与阴离子抗生素剂结合。或者,可以用非多糖糖组分或添加剂来提供类似的抗微生物、抗菌或抗真菌性质(例如银)。提供感染控制的表面涂层的一个重要应用是预防或治疗骨髓炎。骨髓炎是由致热细菌(pyrogenic bacteria)引起的具有进展倾向的骨或骨髓感染。由于医源性原因如关节代替物、骨折内固定术或根管牙,可以观察到骨髓炎的表象。本发明的水凝胶组合物可以允许持续性抗生素治疗。此外,可以将所述组合物设计成能防止或减轻细菌或真菌感染,降低或消除对延长的全身抗生素治疗的需要,减少或避免对长期全身抗生素治疗的需求,如美国专利第 5,250,020 号、第 5,618,622 号、第 5,609,629 号和第 5,690,955 号中所教导。在前段中列举的所有专利均以引用的方式整体并入本文。

[0121] 本文中描述的组合物可以有效地用于形成有利于细胞接种和组织工程应用的受控微结构的多孔和无孔支架。孔径和结构的控制方法包括以下:冷冻干燥(冻干)、盐萃取、使用发泡剂如过氧化氢和本领域熟知的其它方法。多种细胞系具有使用这些多孔和无孔支架来实现复杂组织的生长和修复的现时意义,如用于形成组织工程胰腺、神经再生、软骨再生和修复、骨生长和修复和连接和软组织修复(腹部和腹股沟疝、骨盆底重建、阴道吊带、肩袖、肌腱等)的血管、上皮组织、胰岛细胞。

[0122] 本发明的水凝胶组合物可以在治疗剂或缓和剂的受控递送或施用中使用。所述组合物可以包括作为所述治疗剂或缓和剂的载体或储库的合成组分。所述药剂可以与所述水凝胶基质的结构共价结合或以物理方式截留在所述水凝胶基质内。所述治疗剂或缓和剂的释放速率可以通过调整本发明的组合物来控制。在一个实例中,可以将所述组合物形成中空的腔以允许注射包含治疗或缓和剂的溶液。随后将包含所述治疗剂或缓和剂的腔放置在靶解剖部位(例如插入筛窦,额窦细胞、鼻丘气房、上颌窦等)并且所述药剂随后通过所述腔的壁随时间扩散。或者,可以通过结合或包封将所述治疗剂或缓和剂掺入所述组合物的结构中。这允许所述治疗剂或缓和剂的释放状况进行调整,通过所述药剂通过水凝胶的扩散速率或所述水凝胶的降解速率,或两种机理同时进行。在另一个实例中,可以将所述中空的腔插入靶解剖部位,随后用包含目标治疗剂或缓和剂的溶液填充。具有现时意义的靶包括以下:用于治疗肿瘤的紫杉醇、用于治疗糖尿病的胰岛素、用于治疗疼痛的镇痛剂或麻醉剂、用于控制血压的血管收缩剂如安非他明(amphetamines)、抗组胺药、伪麻黄碱和咖啡因、用于控制血压的血管扩张剂如 α 阻滞剂、一氧化氮诱导剂和罂粟碱、降低胆固醇药如他汀类(例如洛伐他汀(lovostatin))、用于控制凝结的促凝血剂如硫酸鱼精蛋白、凝血酶、纤维蛋白和胶原、用于控制凝结的抗凝血剂如肝素、香豆定(Coumadin)、糖蛋白 2- β -3- α 、华法林(warfarin)、阿昔单抗(abciximab)、替格瑞洛(Ticagrelor)和硫酸氯吡格雷(clopidogrel)和选择性血清素再吸收抑制剂如氟西汀(fluxetine),以提供抑郁症、强迫症、食欲过盛、食欲不振、恐慌症和月经前焦虑障碍的缓和治疗,用于抑郁症的缓和治疗的单胺氧化酶抑制剂如苯乙肼和用于与慢性鼻窦炎相关的鼻窦腔炎症的治疗的糖皮质激素。所述水凝胶组合物可以用作用于合成的和基于人的骨再生剂如重组人骨形态发生蛋白以及可用于该指征的仿生材料的载体,所述仿生材料如来自 Bio Surfaces Engineering Technology 的 B2A、F2A、PBA、LA1、VA5、PBA、LA1、VA5、B7A、F9A、F5A 和 F20A,

如在美国专利第 7, 528, 105 号中教导的杂二聚链合成肝素 - 结合生长因子类似物, 如在美国专利第 7, 482, 427 号 and 第 7, 414, 028 号中教导的骨形态发生蛋白 -2 的正调节剂, 如在美国专利第 7, 414, 028 号中教导的生长因子类似物和如在美国专利第 7, 166, 574 号中教导的合成肝素 - 结合生长因子类似物, 所有专利均以引用的方式整体并入本文。

[0123] 本发明的组合物具有多种用途, 特别是在美容手术和皮肤科领域。如在美国专利第 5, 827, 937 号、第 5, 278, 201 号 and 第 5, 278, 204 号中所教导, 可将有韧性的流动性组合物制备为可注射的制剂, 并且适于表层至深层皮肤的扩大, 例如用来矫正、填充和支撑皮肤的皱纹、皱痕和皱褶以及嘴唇。如在美国专利第 6, 418, 934 号中所教导, 可以想象较大体积的注射用于乳房、阴道阴道头和在身体内的其它解剖部位的扩大; 所有列举的专利均以引用的方式整体并入本文。

[0124] 为了美容和重建的目的, 涵盖塑身方法, 包括乳房扩大。阴道的阴道头的扩大用于治疗早泄。在历史上, 用于早泄的医学治疗的主要限制是停药之后的复发。使用本发明的可注射组合物的阴道头扩大通过阻断触觉刺激对神经受体的可及性促进早泄的治疗。本发明的组合物还可以用作用于括约肌扩大的可注射填充剂来控制失禁。在该应用中, 将所述材料直接注射到括约肌组织中以改善并扩大组织结构, 从而可以恢复括约肌控制。

[0125] 本文中描述的组合物可以用作空间填充剂和能量屏障以减弱现有的基于能量的操作并降低相邻组织中的当前的剂量限制的发病问题。本发明的水凝胶组合物在非患病组织和肿瘤靶标之间起过渡缓冲液的作用。该方法的有益效果有两方面; 所述制剂的空间填充性质将并生组织以物理方式移动远离被施加能量的目标肿瘤, 此外, 所述组合物可以配制为包括减弱所施加的辐射或其它能量的强度的添加剂。例如, 所述组合物可以在放射治疗过程期间用于减轻或降低前列腺的辐射损伤。本文中描述的使肿瘤移位远离健康组织还适用于头部和颈部癌症、骨盆、胸部、乳房和软组织肉瘤。该组合物在放射治疗和手术肿瘤去除过程中的另一种用途是使用所述组合物作为描绘肿瘤边界的标记系统。

[0126] 本发明的组合物可以用于填充组织中的空隙。潜在的用途包括骨骼中的空隙(承重的和非承重的)的治疗、关节软骨中的空隙或缺口、由活检操作引起的空隙和心脏的间隔缺损的治疗。这些空隙的治疗可以通过在所述水凝胶制剂中包含生物活性剂和生物激活剂来增强。例如, 可以将重组人骨形态发生蛋白或同种异体人源性骨骼材料, 或脱矿质骨基质, 或合成仿生生长因子材料掺入所述组合物, 以帮助骨骼空隙的治疗。

[0127] 本文中描述的组合物可以用于将两种或两种以上组织彼此粘合, 或将植入物或一次性医疗器械与组织粘合。例如, 可以使用所述制剂的固化、部分水化的变体来将助听器与耳鼓粘合。所述半水化水凝胶传导压力波的能力将允许声音从助听器向中耳传导。所述组合物的粘性变体的其它应用可以包括粘膜绷带或口腔绷带或用于真皮撕裂伤的覆盖物。

[0128] 当前环境下的组合物可以可能用作合成滑膜液或其它类型的润滑剂。通过掺入高亲水性的合成聚合物, 这些材料可以在如肌腱或韧带修复和胸部手术领域得到应用。已进行手术修复的撕裂肌腱与腱鞘的粘连降低了损伤脚趾或四肢的活动范围并且增加了达到其余活动范围需要的动力。在手术修复的肌腱和腱鞘之间设置所述水凝胶组合物的流动性浆液可以起到减少摩擦的作用并且能够使用于所述损伤肌腱伸展动力降低。在另一个应用中, 可以将所述组合物的薄层喷雾或此外应用到肌腱上以形式防止所述肌腱和所述腱鞘之间粘合的光滑涂层。在胸外科手术中, 可以在胸部干预之后形成粘连。引入本文中描述的

水凝胶可以防止或减少胸膜之间粘连的形成,并且此外提供相邻组织经过彼此移动的润滑剂。

[0129] 本发明中描述组合物可以作为喷雾涂层应用。所述制剂的多种组分可以依次应用或同时应用以通过在靶部位部分或完全交联实现固化。喷雾涂层可以应用于多种医疗器械和植入物,包括可植入的整形装置、冠状、外周、神经血管支架、导管、插管等。此外,所述喷雾涂层可以作为密封剂或粘合屏障应用于各种问题,应用于创伤或损伤以帮助或加速愈合,或作为密封剂,作为眼睛的保护涂层,或用于药物递送。作为详细的实例,整形植入物可以用设计成能促进骨发生和或骨诱导和或骨传导的制剂喷涂,以防止细菌、微生物或真菌菌落的形成,有助于所述植入物的载荷特性,或充当用于递送生物活性或生物激活剂的储库。

[0130] 本发明中描述的组合物可以作为液体应用以通过部分或完全交联原位固化。所述制剂的多种组分可以依次应用或同时应用以在靶部位实现固化或交联。这些实施方案可以通过将所述制剂注射到要放入身体内的植入物的中心或凹处中应用,以提供局部药物递送,包括但不限于镇痛剂、抗生素、促凝血剂、化学治疗剂和抗凝血剂,或组织工程特征,包括但不限于骨发生、骨诱导和骨传导。预期放置在身体内的植入物还可以在本文中描述的液体制剂中浸涂。可使这些涂层干燥以长期储存;可以将它们以干燥或复水状态植入。在干燥形式中,预期所述材料可以原位复水。可以将所述液体制剂引入组织空隙,包括但不限于骨骼空隙、活检后管口和间隔心脏缺损。可以引入所述液体制剂来扩大存在的结构的形状或形式,包括但不限于乳房、嘴唇和鼻唇沟。所述液体制剂还可以用作用于治疗但不限于神经血管和外周血管动脉瘤、子宫纤维瘤、转移性和良性肿瘤和静脉曲张的栓塞。所述液体制剂可以在手术之后向眼睛提供保护、润滑和缓冲。所述液体制剂可以用作递送或应用药物、生物和仿生材料的方法。所述液体制剂还可用作治疗但不限于通向硬脑膜、通向脊柱或通向血管的密封剂。

[0131] 本发明中描述的组合物可以作为可以水化或不水化的固化或大体上完全交联的材料应用。本发明的该实施方案的使用领域可以包括但不限于以下:作为具有或没有粘性背面的预先形成的覆盖物(通常以绷带形式使用)的伤口愈合,作为用于治疗神经血管或周围动脉瘤、子宫纤维瘤、转移性和良性肿瘤或静脉曲张的固体栓塞,作为连接两种或两种以上组织或材料的粘合剂,作为将植入物如助听器与组织连接的粘合剂以及作为药物递送的方法。随后可以加工(例如收缩、拉伸、成形、切割等)所述非水化、固化(大体上完全交联的)材料以获得其它希望的特性。这些加工的材料可以在本文中的说明书中提到的应用中使用。例如,可以将所述水凝胶浇注成管,并将其收缩至缩小的直径或剖面,以便于插入紧密的管腔或有限的空间,这在基于最小创伤和经皮导管的医疗技术领域通常是希望的。可使用该实施方案的一个特定实例是控制创伤,其中将所述已经收缩的浇注水凝胶插入由子弹通过所述组织形成的狭窄的组织创伤。所述材料可以作为应急止血器由民间机构的急救室技师或军事机构的医师插入,以便于将患者移动到更稳定的医学治疗环境。作为另一个实例,还涵盖神经血管动脉瘤的治疗,其中将所述非水化、固化材料收缩,以便于通过通常在神经介入治疗操作中使用的微导管管腔的通行和递送。随后可以将所述固化、收缩的水凝胶沉积到所述动脉瘤中,类似于现代的金属可拆线圈,以便于所述动脉瘤的封闭或除去。

[0132] 本发明中描述的固化的(完全或部分交联的)组合物可以配制为粉末。所述粉末通

过注射器至注射器混合或可以用于将材料大小降低至希望的颗粒大小的任何其它方法进行粉碎、碾磨、切碎、冷冻碾磨、碎裂处理。所述处理可以在所述材料为水化、部分水化或非水化形式时进行。或者,可以使用喷雾干燥通过使用热气体迫使所述组合物的浆液从雾化器或喷雾嘴出来而获得所述组合物的细粉末。所述浆液可以包含处于未反应的、部分反应的或完全反应的状态的组合物的组分。在一些情况下,可以将所述组合物的个别成分通过单独的进料管线引入所述雾化器或喷雾嘴以防止交联反应在通过所述雾化器或喷雾嘴之前就开始。所述部分交联的实施方案对随后的原位或局部反应是特别适合的,其中所述反应实现但不限于以下:作为密封剂、作为栓塞剂、作为止血剂、作为表面涂层、作为润滑剂、作为粘合剂、作为空隙填充剂、作为空间填充剂或该说明书涵盖的任何其它应用。该实施方案可以具有作为具有止血性质的局部包扎的应用。

[0133] 本发明中描述的组合物可以配制为复水的粉末。所述复水的粉末可以由固化(部分或完全交联的)水凝胶材料组成,所述水凝胶材料已经通过注射器至注射器混合或可以用于将材料的大小降低至希望的颗粒大小的任何其它方法进行粉碎、碾磨、切碎、冷冻碾磨、碎裂,并且随后复水。该实施方案可以应用于以下示例性领域:糖尿病溃疡的治疗、窦和粘膜损伤的治疗、作为栓塞剂、作为肌腱、韧带或胸膜接触面的保护涂层、作为药物递送的方法、作为组织增大(皮肤填充剂、声带填充剂等)的方法、作为乳房植入物的填充剂,和作为可吸收植入物的填充剂,如用于紧靠骨放置和填充如骨骼之间的空隙的那些,如美国公开专利申请 2006/0241777 中所教导,所述专利以引用的方式整体并入本文。

[0134] 试剂盒

[0135] 还提供了用于实施所述主题方法的试剂盒,其中所述试剂盒通常包括所述组合物的独特的基质和交联剂组分(如上所述)。所述基质和交联剂组分可以存在于所述试剂盒中的单独的容器中,其中所述基质存在于第一容器中并且所述交联剂存在于第二容器中,其中所述容器可以或不以组合构造存在。用于所述基质和交联剂组合物的必要的缓冲溶液可以在其它、单独的容器中提供。容器应理解为是指可以容纳或包裹本发明的水凝胶组合物的组分的任何结构;示例性的容器包括注射器、小瓶、小袋、胶囊、卡普耳(carpule)、安瓿、药筒等。容器可以通过使用其它部件(例如包裹注射器的箔片小袋)或通过选择容器本身的材料性质(例如棕色玻璃小瓶或不透明注射器)来屏蔽可见、紫外或红外辐射。

[0136] 所述主题试剂盒还可以包括混合装置,用于将基质和交联组合物混合在一起以制备本发明的组合物。所述试剂盒还可以包括递送装置(它可以包括或不包括混合元件),如导管装置(例如,具有不同几何形状、尺寸和位置的出口端,具有相同或不同大小和形状的一个或多个管腔的管)、具有类似或不同直径和体积、喷雾元件、单向阀、旋塞阀、Y型连接器、放气元件的注射器(例如允许在向患者递送之前从液体溶液去除空气的膜),用于引导加压气体流的入口或腔,允许水凝胶组合物的长时间沉积的一次性药筒,施用器或涂布器,在递送本发明的组合物中用于实现机械优点的组件,保护并包含上述部件的腔室或套管等。

[0137] 所述试剂盒可以进一步包括其它部件,例如干燥剂或保持对试剂盒中含水量的控制的其它构件;氧气洗涤器或保持对试剂盒内氧含量的控制的其它构件;惰性气氛(例如氮气或氩气);传达所述试剂盒经受的最高温度的指示器,传达对灭菌辐射、环氧乙烷、高压灭菌器条件等的暴露情况的指示器;防止对部件破坏的保持或定位结构(例如托盘或包装

卡),其需要在运输和储存期间使产品保持良好的状态。

[0138] 用于本发明的水凝胶组合物的使用和原位形成的试剂盒的实例包括但不限于:

[0139] 两个密封小瓶,一个含有(多种)亲核组分并且另一个含有(多种)亲电组分,两个注射器,一个含有用于所述(多种)亲核组分的缓冲液并且另一个含有用于所述(多种)亲电组分的缓冲液,用于包含并稳定所述注射器的套管,用于装有并稳定所述小瓶的套管,和在所述小瓶腔室内的连接元件,其上夹持着针头,在将注射器套管和小瓶套管匹配在一起时所述针头刺穿在小瓶上的隔片。使用者通过将两个套管匹配(驱使针头穿过相应的隔片),将缓冲溶液注射到小瓶中并将复原的溶液抽取到注射器中装满注射器。使用者随后可以按需要将递送装置连接至所述注射器(参见以上非全面性列举的示例性递送装置元件)。

[0140] 用于所述水凝胶制剂的原位递送和形成的第二试剂盒可以由两个双腔混合注射器(例如 Vetter **Lyo-Ject**[®])和装有两个双腔注射器的注射器套管组成;一个注射器包含亲核粉末和亲核缓冲液,另一个注射器包含亲电粉末和亲电缓冲液。使用者按下注射器旋塞阀以将缓冲液从近端腔转移到远端粉末腔中并且使所述粉末复原。使用者随后可以按需要将递送装置连接至所述注射器(参见以上非全面性列举的示例性递送装置元件)。

[0141] 用于所述水凝胶制剂的原位递送和形成的第三试剂盒可以由包含用适当的缓冲液复原的亲核基质的注射器、包含亲电基质粉末的密封小瓶、包含亲电缓冲液的第二注射器、用于包含并稳定所述注射器的套管、用于装有并稳定所述单个小瓶的套管和在小瓶腔室内的连接元件组成,所述连接元件上夹持着针头,在将注射器套管和小瓶套管匹配在一起时所述针头刺穿在小瓶上的隔片。使用者通过将两个套管匹配(驱使针头穿过相应的隔片),将亲电缓冲溶液注射到小瓶中并将复原的溶液抽取到注射器中装满注射器。使用者随后可以按需要将递送装置连接至所述注射器(参见以上非全面性列举的示例性递送装置元件)。

[0142] 用于所述水凝胶制剂的原位递送和形成的第四试剂盒由通过单向止回阀分隔的包含用适当的缓冲液复原的亲核基质的注射器和包含冻干的亲电粉末的密封腔组成。按下注射器将亲核试剂溶液引入亲电试剂粉末腔就迅速地使亲电试剂复原并开始进行交联反应。继续按压所述注射器将活化的溶液从粉末腔压出并进入附属部件(例如如以上列举的混合元件、套管或喷头等)。

[0143] 用于所述水凝胶制剂的原位递送和形成的第五试剂盒可以由两个注射器和注射器套管组成,一个注射器包含用适当的缓冲液复原的亲核基质并且另一个注射器包含用适当的缓冲液复原的亲电基质。使用者随后可以按需要将递送装置连接至所述注射器(参见以上非全面性列举的示例性递送装置元件)。

[0144] 用于所述水凝胶制剂的原位递送和形成的第六试剂盒可以由包含干燥形式的多糖基质、生理学上可接受的聚合物基质、交联组合物和适当的缓冲盐的海绵或药签组成。使用者可以通过用盐水润湿所述药签并在靶组织或区域擦拭湿润的药签来沉积所述固化水凝胶制剂的层。盐水使在所述药签内的四种组分复原并开始交联反应;在活化的组分已经沉积在目标上之后该反应完成,导致交联的水凝胶制剂的形成。或者,所述反应可以通过使包含所述四种组分的药签与湿润组织表面如眼睛的角膜接触来推动。

[0145] 可以设想有其它用于使用在运送给使用者之前就已经固化的水凝胶制剂的试剂盒。以下实例是非限制性的并且旨在证实将所述水凝胶制剂制成试剂盒的可能性。

[0146] 在一个实施方案中,容器提供所述固化、干燥和碎裂水凝胶制剂。提供包含适于将所述粉末复水的缓冲液的注射器。将注射器与所述碎裂水凝胶容器连接,并且将缓冲液引入所述容器以使所述碎裂水凝胶复水。将复水的水凝胶制剂抽取到注射器中,使用者可以在该点将其与先前列举的任何示例性装置元件连接。

[0147] 在第二实施方案中,将固化、干燥和碎裂水凝胶制剂和适当的缓冲溶液均在双腔注射器中提供。使用者通过按压注射器旋塞阀并使缓冲溶液与干燥水凝胶片段混合来将干燥水凝胶片段复水。使用者随后可以将注射器与先前列举的任何示例性装置元件连接。

[0148] 在第三实施方案中,将所述固化、干燥和碎裂水凝胶制剂在注射器中以复水的状态提供。使用者随后可以将注射器与先前已经列举的任何示例性装置元件连接。

[0149] 在第四实施方案中,将所述固化、干燥和碎裂水凝胶制剂在用于直接对靶部位应用的小袋或容器中提供。

[0150] 在第五实施方案中,可以将所述固化水凝胶干燥并以任何形式或几何形状提供。例如,所述固化水凝胶可以作为用于插过导管的细圆柱提供;可以将相同形式的水凝胶装入想要插入神经血管导管的导管或药筒中提供。或者,所述固化水凝胶可以作为用于插入鼻腔的螺旋管或锥形螺旋管提供以防止鼻瓣膜凹陷并保持气道开放。在另一个实例中,所述固化水凝胶可以作为编织支架提供以防止气管或鼻通道凹陷,或用于防止在身体管腔的内表面之间形成粘合,如在美国专利第 6,322,590 号中所教导,所述专利以引用的方式整体并入本文。在又一个实例中,所述固化水凝胶可以作为薄片提供以用作绷带或包扎。作为又一个实例,可以将冻干的水凝胶制剂附着于粘性膜上以用作绷带或包扎。在其它实例中,可以将所述水凝胶涂在卷曲的线上并干燥用于插入神经血管动脉瘤。当暴露于所述动脉瘤内的血液时,所述水凝胶涂层溶胀并占据比线圈本身或线圈和干燥水凝胶的组合物大得多的空间。

[0151] 在第六实施方案中,可以将所述固化水凝胶干燥并复水,并且以任何形式或几何形状提供。例如,所述复水水凝胶可以以薄片提供以用作湿润伤口覆盖物。在另一个实例中,可以将所述复水水凝胶附着于粘性膜上作为包扎或湿润伤口覆盖物。

[0152] 在第七实施方案中,所述固化水凝胶可以在用 pH 平衡的盐水冲洗的试剂盒中提供以加速所述水凝胶的降解。例如,冻干的水凝胶可以作为用于在防止粘合中使用的薄片提供,其中应用盐水冲洗相对没有所述冲洗的冻干水凝胶的降解速率引起所述薄片的更快的降解。

[0153] 除了上述部件之外,本试剂盒通常进一步包括用于使用所述试剂盒的部件来实施所述主题方法的说明书。用于实施所述主题方法的说明书通常记录在合适的记录介质上。例如,所述说明书可以打印在基底上,如纸或塑料等。因而,可将所述说明书可以在所述试剂盒中作为包装说明书呈现,在所述试剂盒或其部件(即与包装或分包装相关)的容器的标签中呈现,等等。在其它实施方案中,所述说明书作为在合适的计算机可读存储介质(例如 CD-ROM、磁盘等)上提供的电子存储数据文件呈现。在又一些其它实施方案中,实际的说明书不在试剂盒中提供,而是提供从远程来源(例如通过因特网)获得说明书的方法。该实施方案的一个实例是包括网址的试剂盒,可以从该网址查看和/或下载说明书。如同说明书一样,用于获得说明书的这种方法记录在合适的载体上。

实施例

[0154] 提出以下实施例是为了向普通技术人员提供如何制备和使用本发明的完全公开和说明,不意欲限制本发明人看待其发明的范围,也不意欲表示以下试验是进行的全部或仅有的试验。已经努力确保使用的数值(例如用量、温度等)的准确性,但应说明一些实验误差和偏差。除非另外指出,否则份数是重量份,分子量是重均分子量,温度是摄氏度并且压力是大气压或接近大气压。

[0155] 实施例 1

[0156] 将具有胺活性基团的多臂聚乙二醇与壳聚糖以聚乙二醇:壳聚糖为 10:1 的比例在硼酸钠缓冲液中混合。将在硼酸钠缓冲液中以聚乙二醇酯:聚乙二醇胺为 2:1 的比例复原的具有酯活性基团的等体积多臂聚乙二醇与所述壳聚糖溶液混合。经过一个小时之后,形成坚硬、透明的水凝胶(图 4)。

[0157] 实施例 2

[0158] 从按实施例 1 中描述制备的水凝胶分出三个样品,称重并放置在 37°C 下的磷酸盐缓冲盐水中。经过二十四小时之后,将样品称重并且按 $100 \times (m_{24} - m_0) / m_0$ 计算在该时间段的溶胀量,其中 m_0 是在时间零点的样品质量并且 m_{24} 是在二十四小时时的样品质量。所述水凝胶在二十四小时期间内溶胀了平均 143%。

[0159] 实施例 3

[0160] 将具有胺活性基团的多臂聚乙二醇与壳聚糖以聚乙二醇:壳聚糖为 10:1 的比例在硼酸钠缓冲液中混合。将含有 4% 戊二醛(GA)的等体积磷酸钠缓冲液与所述壳聚糖溶液混合。经过一个小时之后,形成坚硬、黄棕色的凝胶(图 5)。

[0161] 实施例 4

[0162] 将具有胺活性基团的多臂聚乙二醇与羧甲基纤维素(CMC)以聚乙二醇:羧甲基纤维素为 4:1 的比例在硼酸钠缓冲液中混合。将在硼酸钠缓冲液中以聚乙二醇酯:聚乙二醇胺为 1:1 的比例复原的具有酯活性基团的等体积多臂聚乙二醇与所述羧甲基纤维素溶液混合。经过一小时之后,形成柔软、透明的水凝胶(图 6)。

[0163] 实施例 5

[0164] 将具有胺活性基团的多臂聚乙二醇与壳聚糖以聚乙二醇:壳聚糖为 5:1 的比例在硼酸钠缓冲液中混合。将等体积在硼酸钠缓冲液中以聚乙二醇酯:聚乙二醇胺为 2:1 的比例复原的具有酯活性基团的多臂聚乙二醇与所述壳聚糖溶液混合。经过一小时之后,形成坚硬、透明的水凝胶。将所述水凝胶干燥至恒定质量并且用冷冻粉碎方法粉碎成颗粒。所述冷冻碾磨的颗粒的图像在图 7 中展示。

[0165] 实施例 6

[0166] 将具有胺活性基团的多臂聚乙二醇与壳聚糖以聚乙二醇:壳聚糖为 5:1 的比例在硼酸钠缓冲液中混合。将在硼酸钠缓冲液中以聚乙二醇酯:聚乙二醇胺为 2:1 的比例复原的具有酯活性基团的等体积多臂聚乙二醇与所述壳聚糖溶液混合,并且将所述混合溶液浇注到大约 3mm 深度的托盘中。将样品进行冷冻干燥,随后从较大的样品上切下 1cm 乘 1cm 的样品。所述材料具有海绵或稠密纱布的稠密度;它可以用如卷、按压和折叠的操作进行处理而没有显著的破坏或撕裂。图 8 展示所述样品材料自身卷起并夹持在一副镊子中。

[0167] 实施例 7

[0168] 将具有胺活性基团的多臂聚乙二醇与壳聚糖以聚乙二醇：壳聚糖为 15:1 的比例在硼酸钠缓冲液中混合。将在硼酸钠缓冲液中以聚乙二醇酯：聚乙二醇胺为 2:1 的比例复原的具有酯活性基团的等体积多臂聚乙二醇与所述壳聚糖溶液混合，并且将所述混合溶液浇注到直径为 0.25" 的圆柱形模具中。使所述组合物固化，随后将其从所述模具除去并风干至恒定质量和 0.114" 的外直径。将所述圆柱的直径通过收缩方法从其浇注尺寸进一步减小至 0.033"。将收缩的圆柱的样品切割至 0.5" 的长度并放入水中；记录所述样品随时间推移的质量、长度和直径。与水接触大约 24 小时时，所述样品表现出质量增加 1285%，长度降低 44%，并且直径增加 481%。图 9 展示呈干燥和水化状态的材料的样品。

[0169] 实施例 8

[0170] 将具有胺活性基团的多臂聚乙二醇与壳聚糖以聚乙二醇：壳聚糖为 5:1 的比例在具有作为着色剂的亚甲基蓝的硼酸钠缓冲液中混合。将该溶液装入 1 毫升注射器。将在磷酸钠缓冲液中以聚乙二醇酯：聚乙二醇胺为 2:1 的比例复原的具有酯活性基团的等体积多臂聚乙二醇装入第二个 1mm 注射器。将所述注射器连接至注射器柄、包模连接器、混合元件和喷头。所述递送体系用于将所述水凝胶组合物的薄的、适形的涂层涂覆到人手上，其在涂覆几秒内就固化。所述涂层能够在以垂直方向保持时附着在皮肤上并且可经受手掌的弯曲而没有破裂或裂纹（图 10）。

[0171] 实施例 9

[0172] 将具有胺活性基团的多臂聚乙二醇与壳聚糖以聚乙二醇：壳聚糖为 9:1 的比例在硼酸钠缓冲液中混合。将该溶液装入在双注射器施用器上的两个套筒之一。将具有酯活性基团的等体积多臂聚乙二醇在磷酸钠缓冲液中以聚乙二醇酯：聚乙二醇胺为 2:1 的比例复原。为了显像目的向所述磷酸钠溶液中加入亚甲基蓝并且将所述溶液装入所述双注射器施用器的第二套筒中。将所述双注射器施用器与柱塞帽、双注射器柱塞和喷头组合。

[0173] 将一部分移植的牛肌腱和所述腱鞘的完整部分切割成大约 3 英寸的长度。从所述腱鞘提拉所述肌腱直到所述肌腱露出大约 1.5 英寸。使用所述递送体系向所述肌腱的外表面涂覆所述水凝胶组合物的薄的（亚毫米）、适形的涂层。四秒之后，使用一副镊子将所述肌腱缩回所述腱鞘中。在 20 个伸长 / 收缩循环的过程中，所述涂层是滑润和不易碎的，保持完整并且附着在所述肌腱上。图 11 展示用箭头标识涂层的牛肌腱的截面图像。

[0174] 实施例 10

[0175] 将具有胺活性基团的多臂聚乙二醇与壳聚糖以聚乙二醇：壳聚糖为 17:1 的比例在硼酸钠缓冲液中混合。将该溶液装入在双注射器施用器上的两个套筒之一。将等体积热处理的戊二醛和葡聚糖在无菌注射用水中以热处理的戊二醛：聚乙二醇为 1:42.5 的比例和葡聚糖：聚乙二醇为 1:10（聚乙二醇）的比例复原。将所述热处理的戊二醛 / 葡聚糖溶液装入所述双注射器施用器的第二套筒中。将所述双注射器施用器与柱塞帽、双注射器柱塞和喷头组合。所述递送体系用于向人手涂覆所述水凝胶组合物的薄的、适形的涂层。所述涂层能够在以垂直方向保持时附着在皮肤上并且可经受手掌的弯曲而没有破裂或裂纹。图 12 展示附着在皮肤上的涂层的透视图。

[0176] 实施例 11

[0177] 将具有胺活性基团的多臂聚乙二醇与壳聚糖以聚乙二醇：壳聚糖为 9:1 的比例在硼酸钠缓冲液中混合。将在硼酸钠缓冲液中以聚乙二醇酯：聚乙二醇胺为 2:1 的比例复原

的具有酯活性基团的等体积多臂聚乙二醇与所述壳聚糖溶液混合,并且将所述混合溶液浇注到大约 3mm 深度的托盘中。将样品进行冷冻干燥,随后从较大的样品上切下 1cm 乘 1cm 的样品。将所述样品放入无菌盐水溶液中溶胀 1 小时。

[0178] 同时,通过制备将具有胺活性基团的多臂聚乙二醇与壳聚糖以聚乙二醇:壳聚糖为 22:1 的比例在 FD&C Blue No. 1 在硼酸钠缓冲液中的碱性溶液中混合的溶液来制备用于涂覆所述组合物的喷雾涂层的试剂盒。将该溶液装入在双注射器施用器上的两个套筒之一。将等体积具有酯活性基团的多臂聚乙二醇在磷酸钠缓冲液中以聚乙二醇酯:聚乙二醇胺为 2:1 的比例复原。将所述双注射器施用器与柱塞帽、双注射器柱塞和喷头组合。

[0179] 从所述无菌盐水除去复水的水凝胶并且使用双注射器施用器在所述水凝胶的表面上涂覆所述组合物的原位交联形式的涂层。图 13 展示用直尺作为参照的涂层的水凝胶的横截面;所述直尺上的刻度以毫米计。所述涂层似乎是粘合并合并到所述水凝胶的表面中,并且伸缩或弯曲时不剥离或断裂。图 14 展示呈对折构造的由镊子夹持的涂层水凝胶的横截面。将所述涂层水凝胶放回无菌盐水中 24 小时。在该时间结束时,通过目测所述水凝胶涂层已经溶胀至显著的程度,然而所述涂层并未断裂、剥离,或出现任何裂缝或瑕疵。

[0180] 实施例 12

[0181] 将具有胺活性基团的多臂聚乙二醇与壳聚糖以聚乙二醇:壳聚糖为 9:1 的比例在硼酸钠缓冲液中混合。将在硼酸钠缓冲液中以聚乙二醇酯:聚乙二醇胺为 2:1 的比例复原的具有酯活性基团的等体积多臂聚乙二醇与所述壳聚糖溶液混合,并且将所述混合溶液浇注到圆柱形模具中。所述混合溶液的体积小于所述模具的体积。将所述模具固定在车床中并旋转以用所述溶液将所述模具的内壁涂覆。当所述水凝胶已经固化时,将所述模具从所述车床除去并打开以允许所述水凝胶干燥并形成中空、气球样结构。图 15 展示在干燥时间结束时的水凝胶结构。

[0182] 前述内容仅说明本发明的原理。应理解的是,本领域的技术人员将能够设计出实施本发明的原理的各种方案,虽然本文中并没有明确地描述或展示这些方案,但是这些方案包括在本发明的精神和范围之内。此外,本文中叙述的所有实施例和条件性语言主要是希望帮助读者理解本发明的原理和本发明人为了促进本项技术而贡献的理念,并且应理解为不受限于这些明确叙述的实施例和条件。此外,本文中叙述本发明的原理、方面和实施方案以及其特定的实施例的所有叙述均希望同时涵盖其结构和功能的等价物。此外,希望这些等价物同时包括目前已知的等价物和未来开发的等价物,即开发的执行相同功能的任何要素,而与结构无关。因此,不希望本发明的范围局限于本文中展示和描述的示例性实施方案。相反地,本发明的范围和精神由所附权利要求来体现。

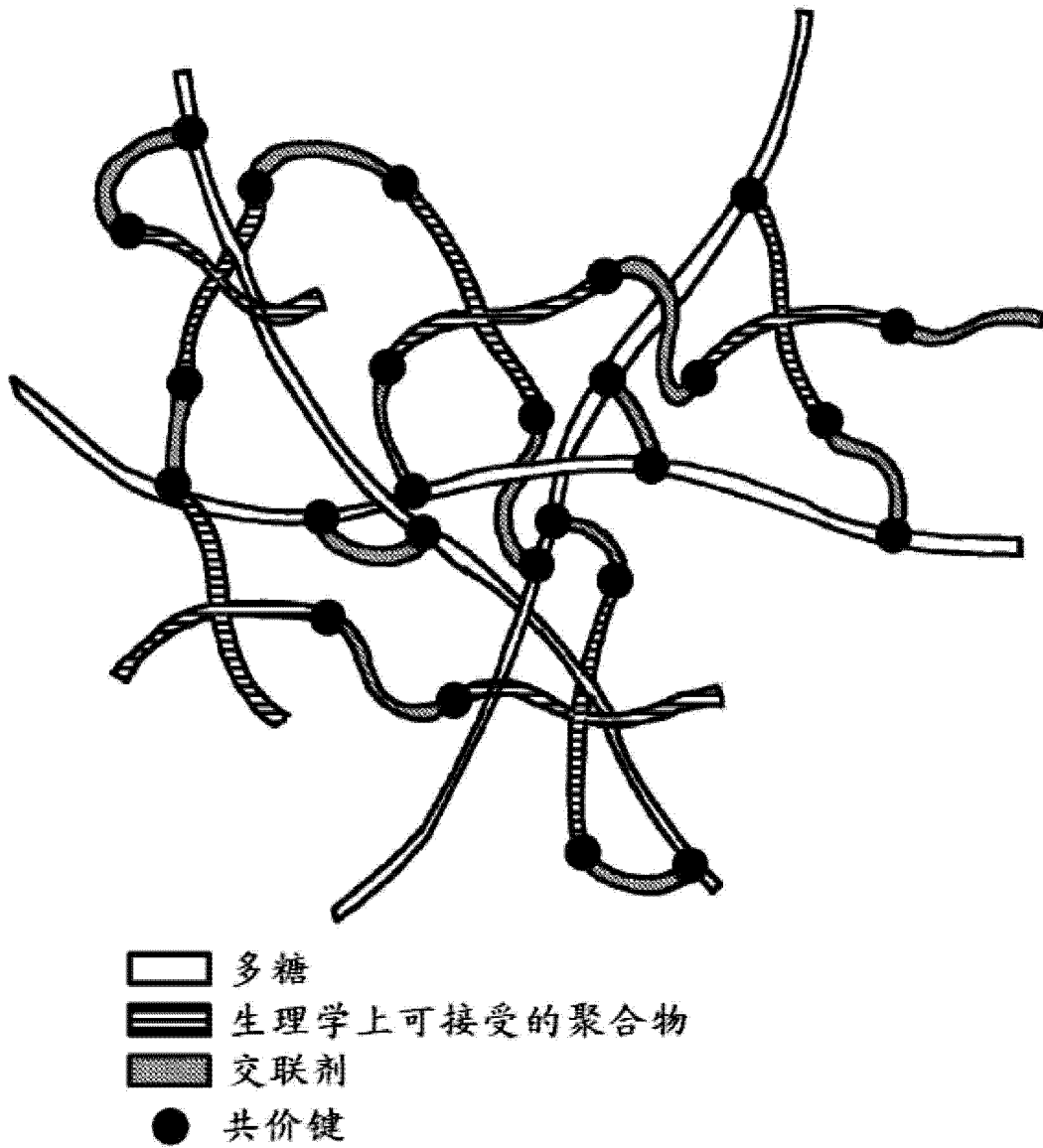


图 1

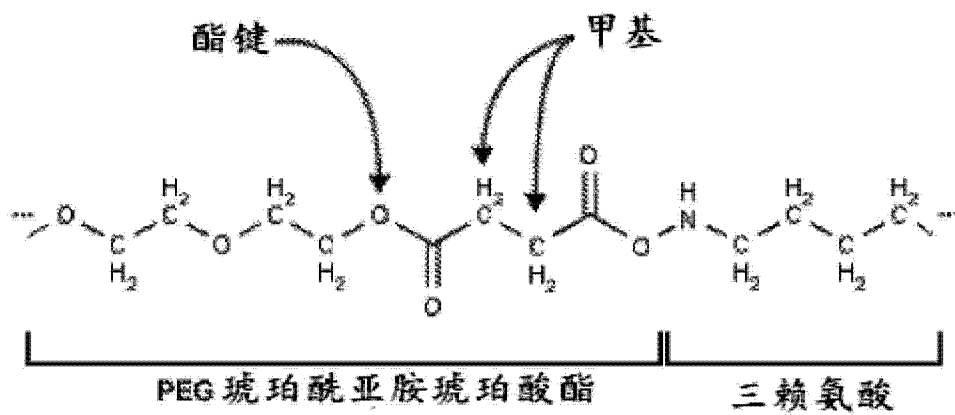


图 2

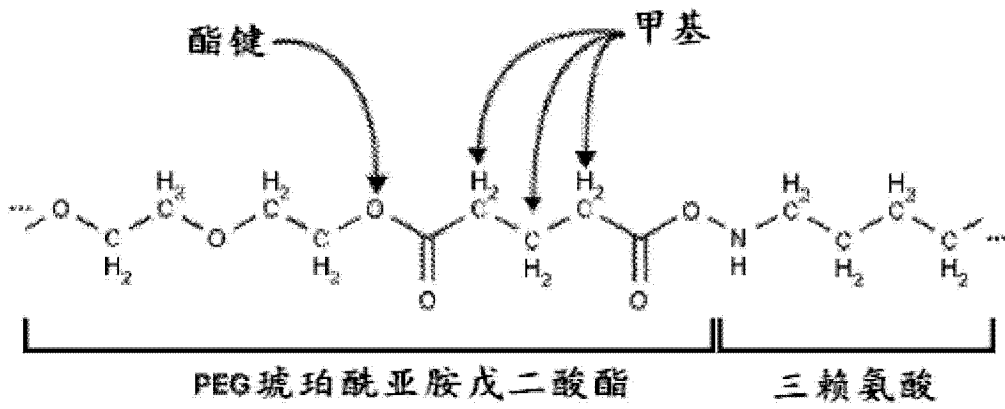


图 3

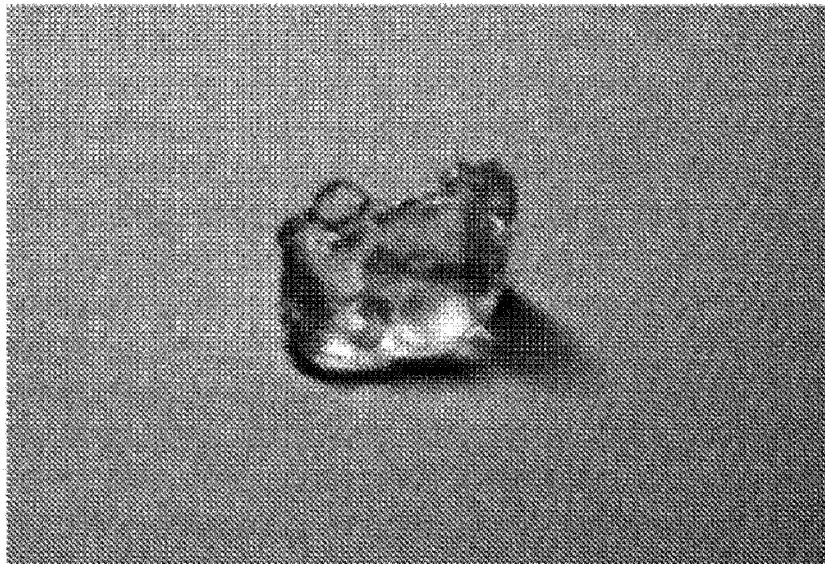


图 4

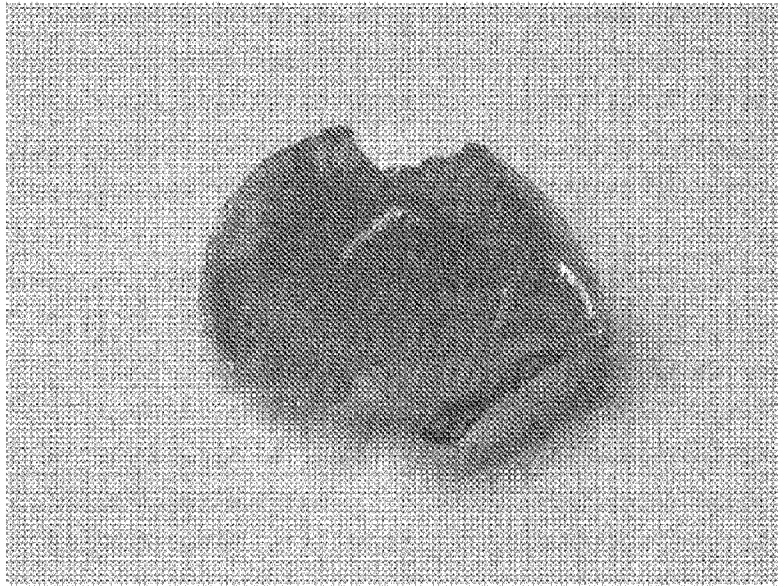


图 5

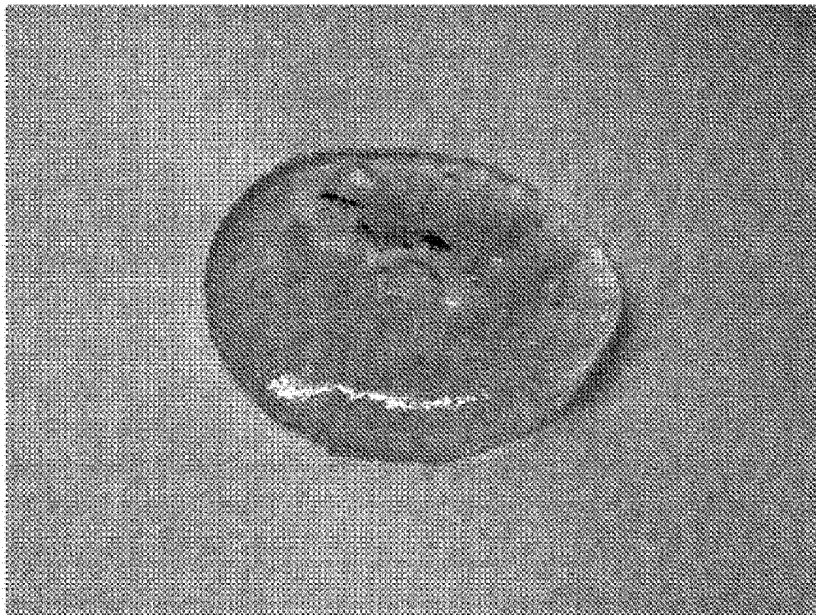


图 6

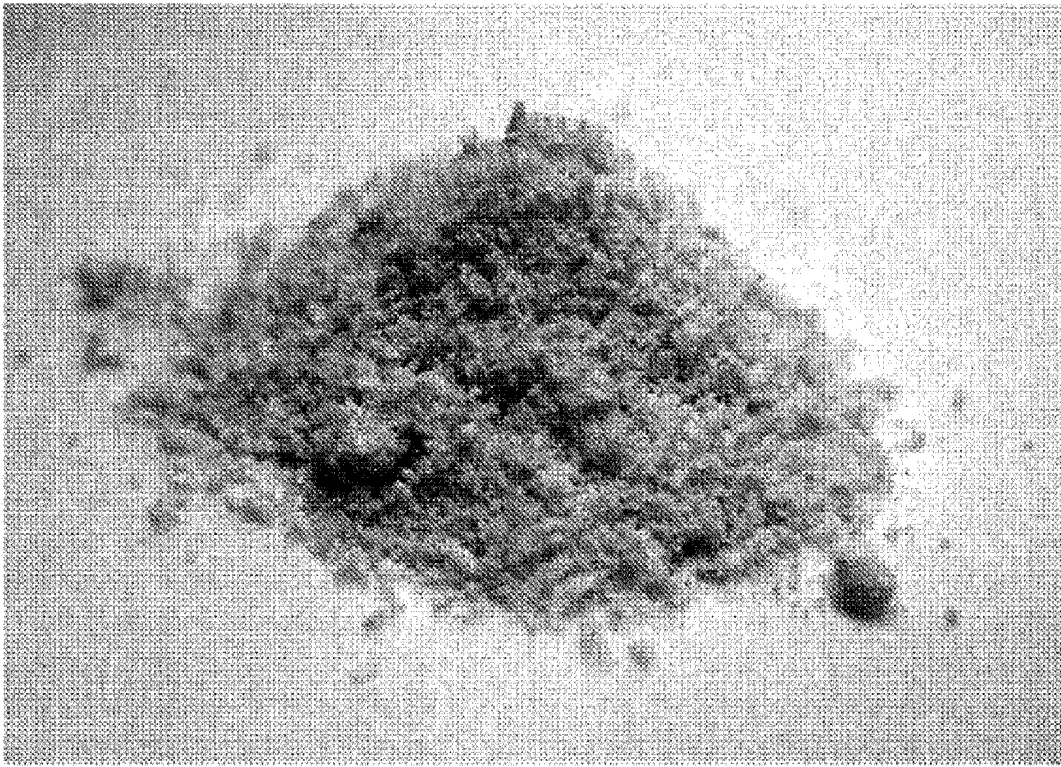


图 7

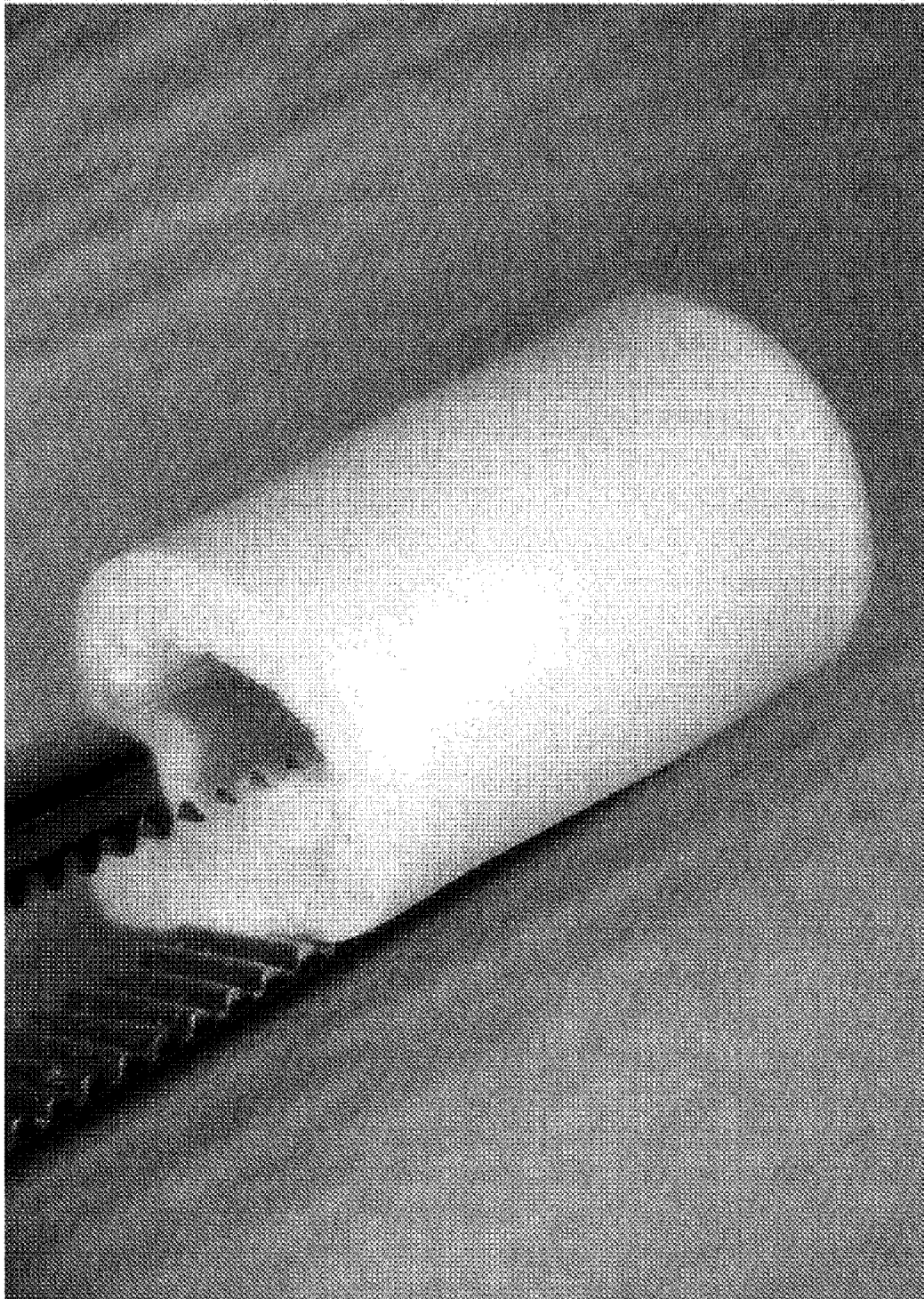


图 8

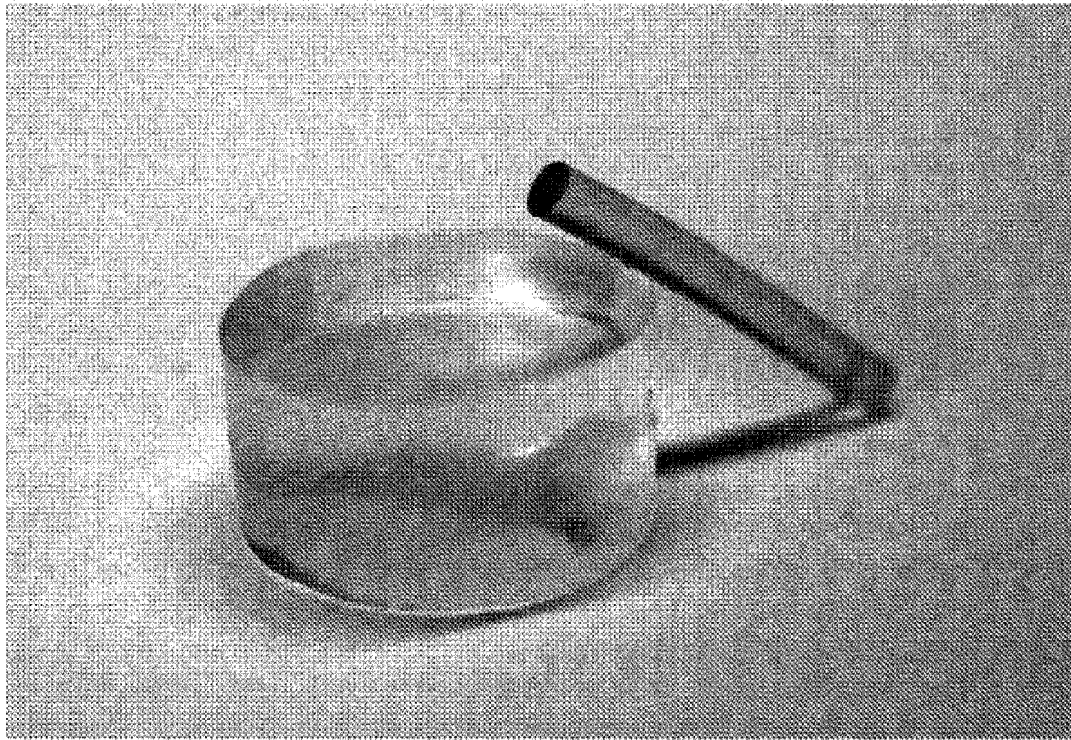


图 9

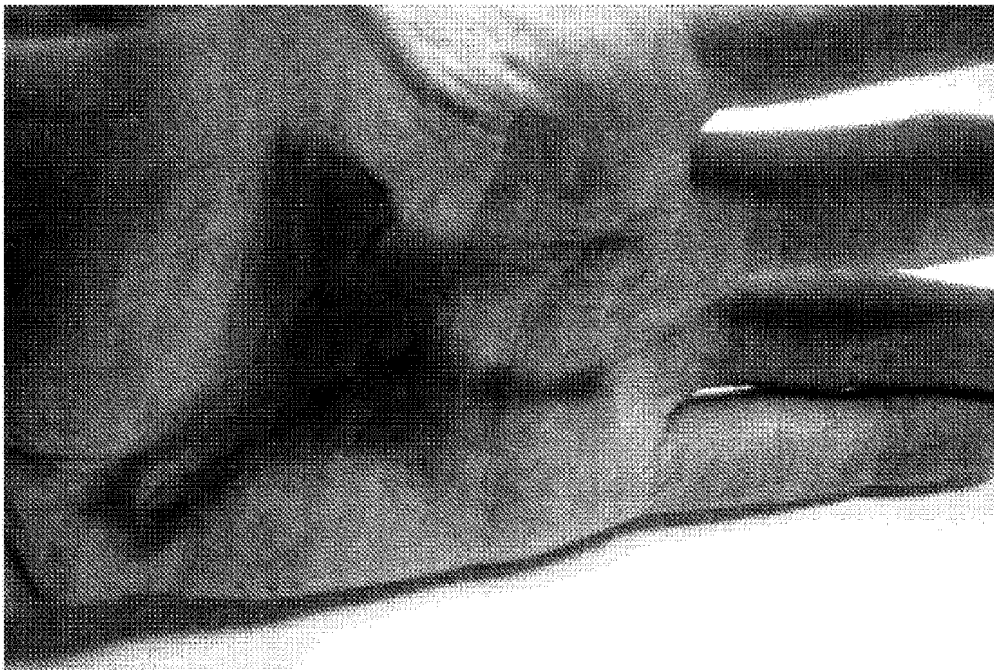


图 10

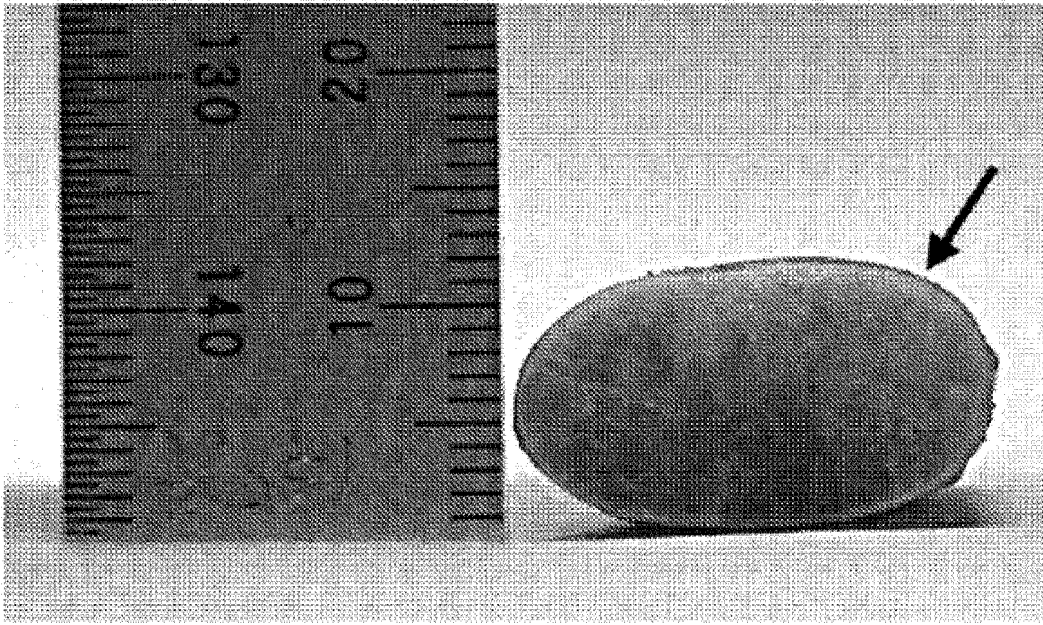


图 11

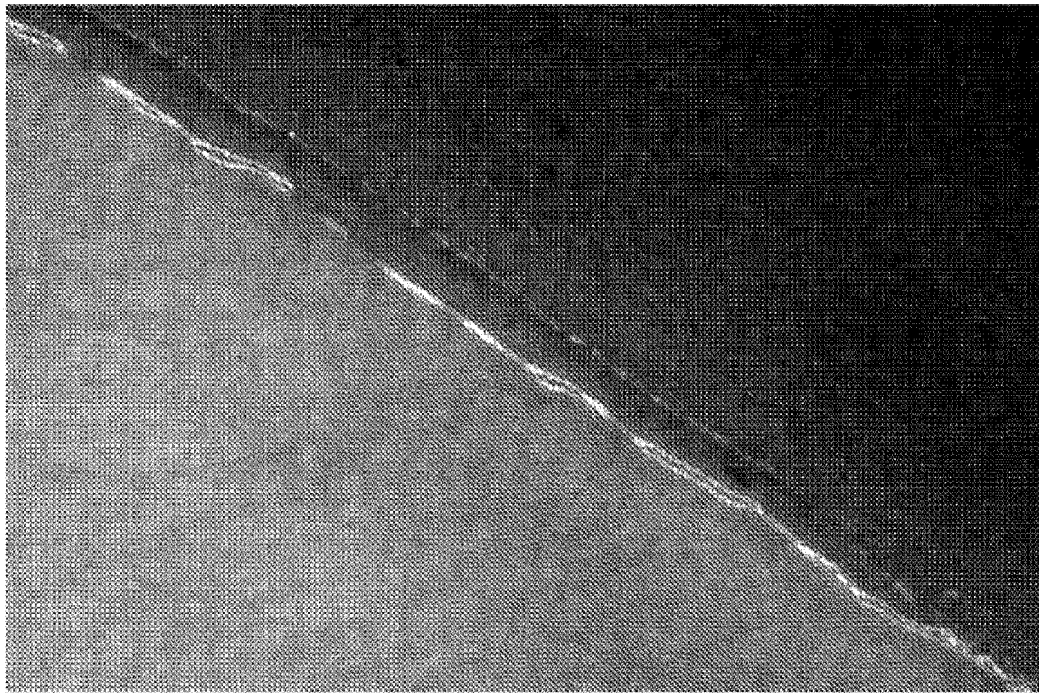


图 12

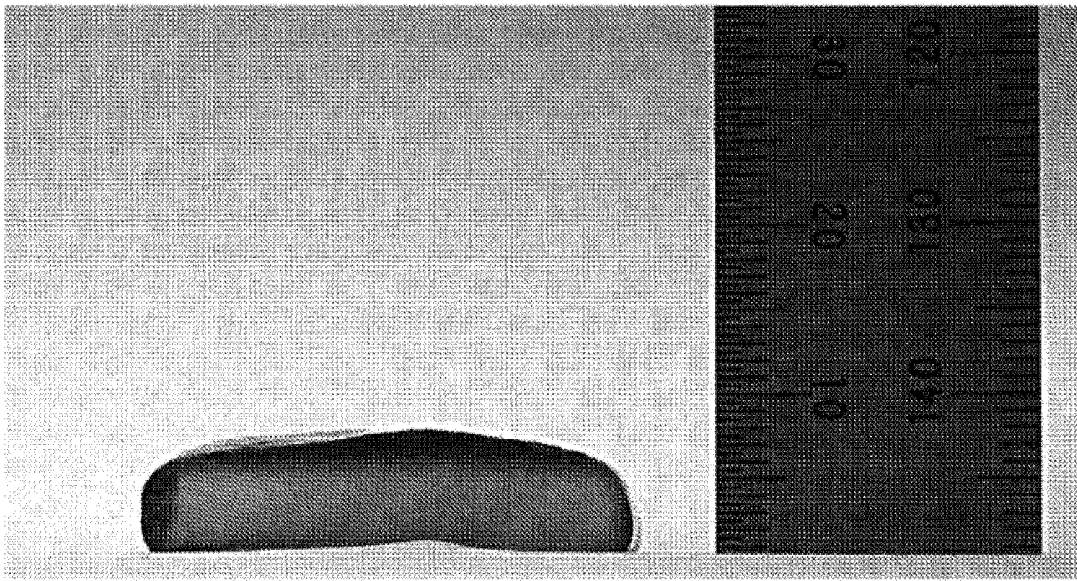


图 13

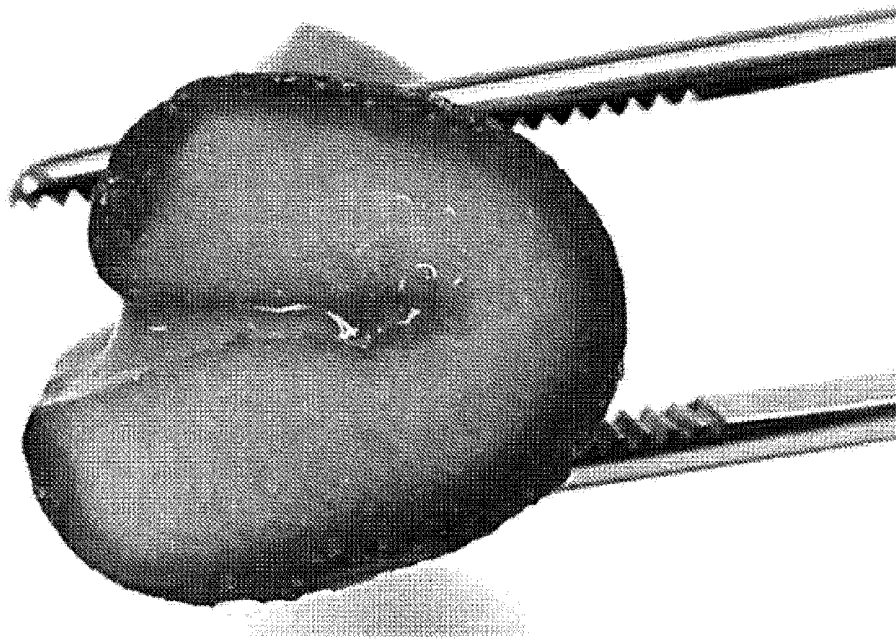


图 14

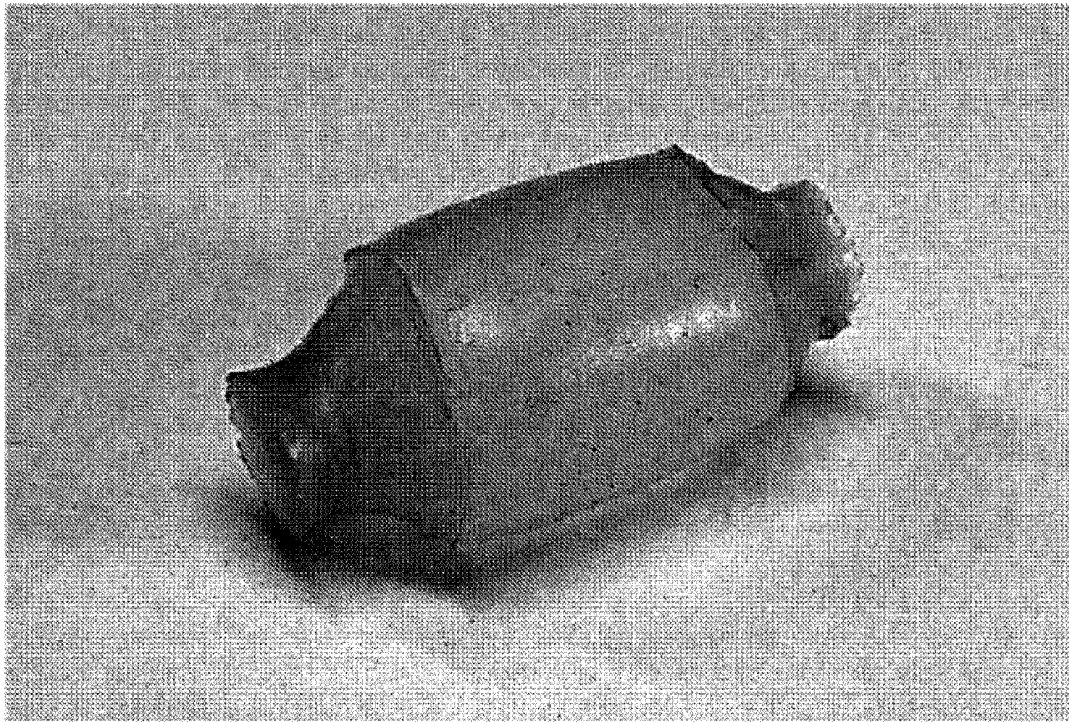


图 15