



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202327629 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：111132759

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/74 (2006.01)**C08F20/18 (2006.01)**C08F220/56 (2006.01)**A61P27/04 (2006.01)*

(30)優先權：2021/08/31

美國

63/239,027

(71)申請人：美商佛羅里達大學研究基金會公司 (美國) UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION, INC. (US)

美國

(72)發明人：薩默林 布倫特 S SUMERLIN, BRENT S. (US)；戴維森 庫倫 L G DAVIDSON, CULLEN LEE GARRETT (US)；索耶 華萊士 G SAWYER, WALLACE GREGORY (US)；烏拉諾亞瓦加斯 胡安 M URUENA VARGAS, JUAN MANUEL (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：2 共 37 頁

(54)名稱

超高分子量聚合物及使用其之方法

(57)摘要

本揭示提供一種包括至少一種類型的水溶性聚合物之組成物、製造該水溶性聚合物之方法、具有該水溶性聚合物佈置於其上之結構，及其使用方法。本揭示之水溶性聚合物可用於凝膠化及修復黏液化(mucinated)網絡及表面的功能性生物性質。

The present disclosure provides for compositions including at least one type of water-soluble polymer, methods of making the water-soluble polymer, structures having the water-soluble polymer disposed thereof, and methods of use thereof. The water-soluble polymer of the present disclosure can be used for gelation and restoration of the functional biological properties of mucinated networks and surfaces.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

超高分子量聚合物及使用其之方法

【英文發明名稱】

ULTRA-HIGH MOLECULAR WEIGHT POLYMERS AND METHODS OF
USING THE SAME

【中文】

本揭示提供一種包括至少一種類型的水溶性聚合物之組成物、製造該水溶性聚合物之方法、具有該水溶性聚合物佈置於其上之結構，及其使用方法。本揭示之水溶性聚合物可用於凝膠化及修復黏液化(mucinated)網絡及表面的功能性生物性質。

【英文】

The present disclosure provides for compositions including at least one type of water-soluble polymer, methods of making the water-soluble polymer, structures having the water-soluble polymer disposed thereof, and methods of use thereof. The water-soluble polymer of the present disclosure can be used for gelation and restoration of the functional biological properties of mucinated networks and surfaces.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

超高分子量聚合物及使用其之方法

【英文發明名稱】

ULTRA-HIGH MOLECULAR WEIGHT POLYMERS AND METHODS OF USING THE SAME

【技術領域】

相關申請案之交叉引用

【0001】 本申請案主張於2021年8月31日提申，標題為“ULTRA-HIGH MOLECULAR WEIGHT POLYMERS AND METHODS OF USING THE SAME”的美國臨時申請案序列號63/239,027的權益及優先權，其揭示內容通過引用整體併入本案。

【先前技術】

背景

【0002】 眼睛對抗外部環境的第一道防線是角膜表面一層薄薄的濕潤上皮細胞分層，其由水性及黏液性淚膜防護。眼睛的健康、耐用性及舒適度與這些上皮細胞產生黏液素以形成糖質包被及穩定淚膜的能力密不可分。眼黏液素有助於眼表的恆定，保持角膜與淚膜的澄明度，並提供物理屏障以防止外來碎屑(如，病原體、毒素及粒子)，同時允許選定的氣體、液體、離子及營養物質快速通過。

【0003】 角膜及結膜表現較低分子量的跨膜黏液素(MUC1、MUC4、MUC16及MUC20)，其等會錨定由結膜上皮細胞中發現的杯狀細胞產生的分泌及凝膠成型黏液素(MUC2、MUC5AC)。淚膜中存在的黏液素(MUC1、MUC2、MUC4、MUC5AC及MUC16)共同形成凝膠層，用於維持眼表的水合及澄明度，提供潤滑及抵抗眨眼期間角膜與結膜上皮細胞之間的黏連。

【0004】 這些黏液素製造一種凝膠間距(gel-spanning)水凝膠網絡，稱為糖質表被，其可以穩定淚膜並防止去濕。這種凝膠網絡主要是通過物理交聯而不是化學交聯進行交聯。關鍵是，黏液素凝膠之弱物理交聯及大網格尺寸導致表面在滑動期間具有固有的低剪切應力及低屈服應力。在超過屈服應力的條件下(如，在眨眼期間)時，物理交聯會動態地斷裂及癒合；凝膠間距黏液素網絡就像一個機械保險絲，限制了可傳遞到下層上皮細胞的潛在破壞性應力位準。

【0005】 表 1 (圖1)顯示在眼部環境中發現的黏液素列表。此各種的黏液素作為創建具有有限屈服應力、剪切稀化的凝膠間距網絡，並在整個光學界面上保持平滑及均勻的薄膜厚度的系統。凝膠形成及可溶性黏液素不是由角膜上皮細胞形成的。

【0006】 眼睛在醒著的時候很少休息，一天眨眼約20,000次。眨眼時，眼瞼刷加速至最大速率約100 mm/s，接近下眼瞼，然後縮回；整個過程發生在~100毫秒內。在此活動期間眼瞼施加在角膜上的接觸壓力尚未直接測量，但被認為約為1-5 kPa。

【0007】 圖2的插圖示意性地顯示了角膜上皮、淚膜、與眼表相關的黏液素，包括細胞間分泌的黏液素MUC20，以及蠟質脂質層。健康眼睛的恆定是一種動態平衡，需要橫跨角膜及結膜的低剪切應力。這是通過維持由黏液素、鹽、蛋白質及一系列複雜的細胞介素、趨化因子及生長因子組成的淚膜來實現的。淚膜成分的缺陷會導致脫水及剪切應力位準升高。兩種組織都是高度痛感受器神經支配的，高於生理“正常”位準的剪切應力會產生疼痛感。淚膜(~ 5 μm 厚)覆蓋眼表的角膜上皮細胞(~ 55 μm 厚)。脂膜筏(厚度50-100 nm)由眼瞼邊緣的瞼板腺產生，被認為可阻止淚膜蒸發並防止細小灰塵及碎屑進入眼部環境。插圖還說明了大分子量及複雜結構的分泌及凝膠成型黏液素以及可溶性淚膜黏液素。角膜上皮的超微結構及分層鱗狀上皮表面微絨毛的細節增加了分泌膜結合型黏液素

MUC1、MUC4 及 MUC16的表面積。這些黏液素一起錨定該分泌及可溶性黏液素並形成稱為糖質包被的生物聚合物水凝膠，它可以穩定淚膜並防止去濕。乾眼不適可能有涉及超過可以忍受的生理位準的摩擦剪切應力之潛在的病因。淚膜的品質對於這兩種應用都至關重要。

【發明內容】

發明概要

【0008】 本揭示提供一種包括至少一種類型的水溶性聚合物之組成物、製造該水溶性聚合物之方法、具有該水溶性聚合物佈置於其上之結構，及其使用方法。

【0009】 本揭示提供一種組成物，其包含：具有分子量約10kDa至10,000kDa之一第一水溶性聚合物，其中該第一水溶性聚合物包括多個主鏈單元及至少一個第一類型的黏液素結合單元，其中該主鏈單元按分子量計占大於該第一水溶性聚合物的50%，其中該第一類型的黏液素結合單元包含1個單元，按分子量計至多為該第一水溶性聚合物的50%，其中該第一類型的黏液素結合單元經官能化，因此該水溶性聚合物具有改變黏液素聚合物、一第二水溶性聚合物或其組合的水合、流變性或兩者的特性，其中改變該水合、流變性或兩者係通過黏液黏附、黏液不穩定性(mucolability)、黏液整合或其組合來實現。

【0010】 本揭示提供一種製造上文及本文中所述的第一水溶性聚合物之合成方法，其包含：聚合一主鏈單元與至少一種黏液素結合單元，以形成上文及本文中所述的第一水溶性聚合物。

【圖式簡單說明】

【0011】 在審視下文中所述之各個實施例的詳細說明時，一併參考所附的圖式，將更容易理解本揭示之進一步態樣。

【0012】 圖1，表1，說明可在眼部環境中找到的黏液素之列表。

【0013】 圖2是角膜上皮、淚膜、與眼表相關的黏液素，包括細胞之間分泌的黏液素MUC20，及蠟質脂質層之示意圖。

【實施方式】

詳細說明

【0014】 為方便起見，在進一步描述本揭示之前，在此收集說明書、範例及所附申請專利範圍中使用的某些術語。應當理解，本揭示不限於所描述的特定實施例，如此當然可以變化。還應理解，本文中使用的術語僅出於描述特定實施例的目的，而非旨在限制，因為本揭示的範疇將僅由所附的申請專利範圍限制。這些定義應根據本揭示的其餘部分來閱讀，並為本領域技術人員所理解。除非另有定義，否則本文使用的所有技術及科學術語具有與本領域普通技術人員通常理解的相同含義。除非在特定情況下另有限制，否則本說明書中使用的術語定義如下。

【0015】 在提供數值範圍的情況下，應理解在該範圍的上限及下限之間的每個中間值，到下限單位的十分之一(除非上下文另有明確規定)以及任何其它陳述或該陳述範圍內的中間值，均包含在本揭示內。這些較小範圍的上限及下限可以獨立地包括在該較小範圍內並且也包含在本揭示內，但受所述範圍內的任何具體排除限制的限制。在所述範圍包括該限制之一或兩者的情況下，排除那些包括的限制之一或兩者的範圍也包括在本揭示中。

【0016】 對本領域技術人員而言，在閱讀本揭示後將顯而易見的，在此描述及說明的每個單獨的實施例都具有各別的組份及特徵，其等可以在不逸離本揭示的範疇或精神的情況下，容易地與其他幾個實施例中的任何一個的特徵分開或組合。任何列舉的方法都可以按照列舉的事件的順序或任何其他邏輯上可能的順序來執行。

【0017】 除非另有說明，否則本揭示的實施例將採用本領域技術範圍內的

化學、生物化學、分子生物學、遺傳學等技術。這些技術在文獻中有充分的解釋。

【0018】 以下範例之提出係用以向本領域普通技術人員提供如何進行該方法及使用本文揭示及要求保護的組成物及化合物的完整揭示及描述。已努力確保數字(如，數量、溫度等)的準確性，但應考慮到一些錯誤及偏差。除非另有說明，否則份數為重量份，溫度以 $^{\circ}\text{C}$ 為單位，壓力為大氣壓或接近大氣壓。標準溫度及壓力定義為 20°C 及1個大氣壓。

【0019】 在詳細描述本揭示的實施例之前，應當理解，除非另有說明，否則本揭示不限於特定的材料、試劑、反應材料、製造製程等，因此可能會有所不同。還應理解，本文使用的術語僅用於描述特定實施例的目的，而不是限制性的。在本揭示中，步驟也可以在邏輯上可行的情況下以不同的順序執行。

【0020】 冠詞“一”、“一個”及“該”用於意指該冠詞的語法對象中的一個或超過一個(即，至少一個)。

【0021】 本文中所使用“約”、“大約”等，當與數值變量結合使用時，一般指該變量的值及在實驗誤差內的所有變量值(如，平均值的95%信賴區間內)或在指示值的 $\pm 10\%$ 內，以較大者為準。

【0022】 術語“包含(comprise、comprising)”、“包括”、“含有”、“特徵為”及其語法相等物係以包容的、開放的意義使用，意指可包括額外的元素。其不擬被解釋為“僅由...組成”。

【0023】 本文中使用的“受試者”是指由至少一個細胞組成的任何活體。活的有機體可以像例如單個分離的真核細胞或培養的細胞或細胞株一樣簡單，或者像哺乳動物(包括人類)及動物(如，脊椎動物、兩棲動物、魚、哺乳動物，如貓、狗、馬、豬、牛、羊、嚙齒動物、兔子、松鼠、熊、靈長類動物(如，黑猩猩、大猩猩及人)一樣複雜。

【0024】 本文中使用的術語“治療(treating、treatment)”通常可指獲得期望

的藥理學及/或生理學效果。就預防或部分預防疾病、症狀或病症而言，該效果可為但不一定必須是預防性的。就部分或完全治癒疾病、病症、症狀或歸因於該疾病、障礙或病症的副作用而言，該效果可為治療性的。本文中使用的術語“治療”可包括以下任何一項或多項：(a)防止疾病在可能易患該疾病但尚未被診斷為患有該疾病的受試者中發生；(b)抑制疾病，即，阻止其發展；及(c)緩解疾病，即，減輕或改善該疾病及/或其症狀或病症。本文中使用的術語“治療”可指單獨的治療性治療、單獨的預防性治療或治療性與預防性治療兩者。需要治療者(需要治療的受試者)可包括已經患有障礙及/或需要預防該障礙的那些。本文中使用的術語“治療”可包括抑制疾病、障礙或病症，如，阻止其進展；及緩解疾病、障礙或病症，如，使該疾病、障礙及/或病症消退。治療疾病、障礙或病症可包括改善特定疾病、障礙或病症的至少一種症狀，即使潛在的病理生理學不受影響，如，施用鎮痛劑來治療受試者的疼痛，即使此劑不能治療該疼痛的原因。

【0025】本文中使用的“預防性”及“預防”是指在疾病或病症發生之前阻擋或阻止其發生，即使未確診，或在疾病或病症仍處於亞臨床階段時。

【0026】“聚合物”應理解為包括但不限於均聚物、共聚物，如嵌段、接枝、無規及交替共聚物、三元聚合物等，以及其摻合物及改質物。

【0027】本文中使用的術語“疾病”意指身體功能、系統或器官的中斷、停止或障礙。

【0028】本文中使用的“衍生物”是指通過一或多種化學反應，由母化合物製成的化合物或分子。

討論

【0029】本揭示提供一種組成物，其包括至少一種類型之具有分子量約10kDa至10,000kDa的水溶性聚合物、製造該水溶性聚合物之方法、具有該水溶性聚合物佈置於其上之結構及其使用方法。

【0030】 本揭示提供具有高分子量(如，分子量約10kDa至10,000kDa)的水溶性聚合物，及該水溶性聚合物用於凝膠化及恢復黏液化網絡及表面的功能性生物性質的應用。該水溶性聚合物的實施例可具有以下特性中的一或多個：(1)黏液黏附性：能夠與天然存在的黏液素形成共價或非共價相互作用(如，非共價相互作用可描述為超分子相互作用，包括但不限於，氫鍵、離子鍵、凡得瓦相互作用、疏水相互作用及大分子鏈纏結)；(2)黏液不穩定性：該水溶性聚合物與黏液素之間的相互作用通常應為可逆的，以致此等相互作用可因機械力、背景水解、氧化還原反應或與其他相互作用的交換而逆轉；(3)黏液整合：因為其等與天然黏液素形成相互作用的能力以及因為其等與天然黏液素的親水性程度相似，所以該水溶性聚合物能夠整合到黏液素網絡中及/或與膜結合的黏液素相互作用。這三個特性的組合允許本文所述的材料在活體內增強黏液化(mucinated)表面的水合及流變性。本揭示的水溶性聚合物係設計成透過與黏液素之快速可逆的相互作用或通過與黏液素僅形成最小的相互作用，與黏液素弱相互作用。

【0031】 本揭示的水溶性聚合物可由親水性單體的聚合反應合成，產生高水溶性聚合物。在一個態樣中，該水溶性聚合物可具有約10kDa至10,000kDa或約100kDa至10,000kDa的總分子量。這些聚合物中大部分的分子量(如，大於該水溶性聚合物的分子量之50重量%或約75至99.9重量%)源自主鏈中的惰性、親水官能性(如，N，N-二甲基丙烯醯胺)。單體的官能性及/或單體上官能基的選擇，可基於與黏液素及彼此之間形成弱、瞬態、可逆的相互作用，恢復黏液素凝膠的剪切稀化行為的能力。這些瞬態相互作用可為共價的(如，硼酸酯的形成、二硫化物的形成)或非共價的(如，氫鍵、經由羧酸鹽的鈣橋接)或其組合。換言之，該聚合物的一部分單元是黏液素結合單元。在一個例子中，這些相互作用可通過分別包含N,N-二甲基丙烯醯胺、丙烯酸、3-(丙烯醯胺基)苯基硼酸及二硫化吡啶丙烯醯胺的聚合物來實現。此外，本揭示的水溶性聚合物還可包含疏水性及親水性單體

的混合物(如，透過丙烯酸酯或苯乙烯類及順丁烯二醯亞胺的聚合反應)，條件是整個聚合物是水溶性的。在一個態樣中，負責與黏液素或本揭示的水溶性聚合物之間的瞬態相互作用的官能性(如，黏液素結合單元，如單體及/或官能基)通常稀疏地分佈在整個主鏈中，構成該水溶性聚合物總分子量的約0.1%至50%、約0.1%至40%、約0.1%至35%、約0.1%至30%、約0.1%至25%。在一個態樣中，少量的單體/官能基可孤立在該聚合物的特定區域中，其中該結合官能性沿著該聚合物主鏈以梯度型方式存在，或主要或僅孤立在該聚合物的一端或兩端區域(如，位於末端)或僅孤立在該聚合物的中間區域(如，位於中心)。這樣，該黏液素結合單元的重量百分比，可從該水溶性聚合物總分子量中的非常低(如，0.1至1重量百分比)到0.1至25重量百分比內的任何範圍(如，約0.1至25、約0.1至20、約0.1至15、約0.1至10、約0.1至5、約0.1至2、約0.1至1、約0.1至0.5、約1至25、約1至20、約1至15、約1至10、約1至5、約1至2)。

【0032】 “水溶性聚合物”中的術語“水溶性”是在室溫下可溶於水的任何聚合物。通常，水溶性聚合物的溶液會透射由相同溶液在過濾後透射的光的至少約75%，更佳地至少約95%。以重量計，水溶性聚合物較佳地至少約35% (重量)可溶於水，更佳地至少約50% (重量)可溶於水，還更佳地約70% (重量)可溶於水及還更佳地約85% (重量)可溶於水。最佳地，該水溶性聚合物約95% (重量)可溶於水或完全可溶於水。

【0033】 在一個態樣中，本揭示提供一種包括水溶性聚合物之眼用溶液。在一個態樣中，本揭示提供一種治療或預防受試者的眼睛病症之方法，其包含將一治療上有效量之本文中所揭示的眼用溶液施用於該眼睛，藉此該水溶性聚合物與黏液素或黏液素結合蛋白形成非共價相互作用或可逆性共價鍵。在另一個態樣中，該水溶性聚合物可在結構或裝置上形成層，其中該裝置用於黏液素環境。

【0034】 在一個態樣中，該組成物包括具有分子量約10kDa至10,000kDa或約100kDa至10,000kDa的水溶性聚合物。在一個態樣中，該組成物可包括其他類型的水溶性聚合物。應當注意，在本文的大部分討論中提及“第一水溶性聚合物”，但在包括二或多種類型的水溶性聚合物的組成物中，本文提供的“第一水溶性聚合物”的描述同樣適用於其他類型的水溶性聚合物，在此這二種類型的水溶性聚合物的化學性質不同。

【0035】 該第一水溶性聚合物包括多個主鏈單元及至少一個第一類型的黏液素結合單元。該主鏈單元按分子量計占大於該第一水溶性聚合物的50%或約75至99.9%。該第一類型的黏液素結合單元包含1個單元，按分子量計至多為該第一水溶性聚合物的50%或約0.1至25%。在其他態樣中，該第一水溶性聚合物可包括第二類型或第三類型的黏液素結合單元。每種類型的黏液素結合單元可為1個單元，按分子量計至多為該第一水溶性聚合物的25%、1個功能單元至約5%、約0.1至25%、約0.1至20%、約0.1至15%、約0.1至10%、約0.1至5%或約0.1至1%。

【0036】 在一個實施例中，該第一水溶性聚合物可為直鏈或非直鏈的，如星形、分枝、超分枝、梳形/刷形、圖形共聚物(graph copolymer)、瓶刷形或環狀。在一個實施例中，該第一水溶性聚合物可為聚電解質、聚兩性電解質或聚兩性離子。

【0037】 在一個態樣中，該主鏈單元可包括一單體單元、包括該單體單元之共聚物、或單體單元與包括單體單元之共聚物單元兩者。在一個態樣中，該第一水溶性聚合物可為嵌段共聚物、無規共聚物、統計共聚物、交替共聚物或梯度共聚物。在一個態樣中，該第一水溶性聚合物是嵌段共聚物，如AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物。任擇地，該黏液素結合單元孤立於該AB二嵌段共聚物的A嵌段上或該ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。在一個態樣中，該AB或ABA嵌段共聚物的A及B嵌段含有共聚單體單元的混合物。在一個態樣中，該A或B嵌段內

的共聚單體單元可以交替、無規、統計或梯度方式排列。在另一個態樣中，該共聚物中的一或多個嵌段可為不溶於水的，只要整個共聚物是水溶性的即可。例如，AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物中的A嵌段或B嵌段之一可為不溶於水的，其中該共聚物本身是水溶性的。

【0038】 梯度共聚物是具有超過一種類型的單體單元之聚合物，其中至少一種單體單元的出現頻率沿該聚合物鏈逐漸變化。統計共聚物是其中單體單元的順序分佈遵循已知的統計規律且基於相對反應性的共聚物。

【0039】 在一個態樣中，該單體單元可選自：丙烯醯胺單體、甲基丙烯醯胺單體、丙烯酸酯單體、甲基丙烯酸酯單體、苯乙烯單體、乙基吡啶單體、順丁烯二醯亞胺單體、順丁烯二酐衍生單體、乙基酯單體、乙基醯胺單體、乙基鹵化物單體，或此等中任一者之衍生物。在一個特定態樣中，該主鏈單元可包括一單體單元或包括該單體單元之共聚物，其中該單體單元係選自：丙烯醯胺、N,N-二甲基丙烯醯胺、N,N-二烷基丙烯醯胺、N-烷基丙烯醯胺、N,N-二烷基甲基丙烯醯胺、N-烷基甲基丙烯醯胺、甲基丙烯酸烷酯、丙烯酸烷酯、寡(乙二醇)丙烯酸酯、寡(乙二醇)甲基丙烯酸酯、寡(乙二醇)丙烯醯胺或寡(乙二醇)甲基丙烯醯胺、其他經取代的丙烯酸酯(如，取代(R)包括如羥基、胺基、羧酸酯基團、磺酸酯基團等之官能性)，其他經取代的甲基丙烯酸酯(如，取代(R)包括如羥基、胺基、羧酸酯基團、磺酸酯基團等之官能性)。在一個具體態樣中，該主鏈單元是N,N-二甲基丙烯醯胺。

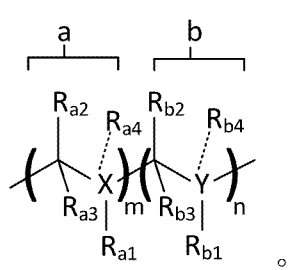
【0040】 各種類型(如，第一類型、第二類型、第三類型)的黏液素結合單元可被官能化，因此該水溶性聚合物具有改變黏液素基聚合物、一第二水溶性聚合物或其組合的水合、流變性或兩者的特性。如本文所述，改變該水合、流變性或兩者的特性可通過黏液黏附、黏液不穩定性、黏液整合或其組合來實現。

【0041】 在一個態樣中，該黏液素結合單元可包括一單體單元、包括該單

體單元之共聚物，或兩者，其中該單體單元包括與該單體鍵結之官能基，其中該官能基可為硼酸基團、羧酸酯基團、羧酸基團、氫鍵基團、疏水性基團或能夠形成雙硫鍵聯之基團。在一個實施例中，該多個官能基以均質、無規、梯度或嵌段順序分佈在該第一水溶性聚合物中，且在特定態樣中，在該水溶性聚合物的末端。

【0042】 每個類型的黏液素結合單元可為一單體單元或包括該單體單元之共聚物鏈段。該單體單元可選自：丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙基苯甲酸、4-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、3-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯醯胺基丙醯胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、4-乙基苯基硼酸、3-乙基苯基硼酸、2-乙基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯醯胺基、二硫化吡啶烷基(如，乙基)甲基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酸酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯醯胺，此等中每一者之鹵化形式，或此等中任一者之衍生物或此等中任一者之共聚物。

【0043】 在一個態樣中，該第一水溶性聚合物可具有諸如以下的化學結構：



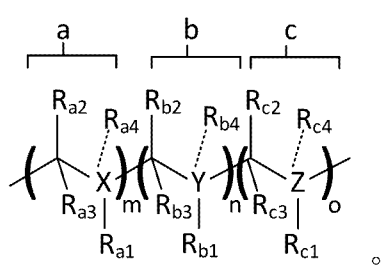
在一個態樣中，單元a是該主鏈單元且m按分子量計大於該第一水溶性聚合物的50%或約75至99.9%。在一個態樣中，m及n彼此獨立地可為約1000至100,000。單元b是一第一類型的黏液素結合單元且n是1個單元，按分子量計至多為該第一水溶性聚合物的50%或約0.1至25% (或本文中提供的另一個範圍，如約

0.1至10%、約0.1至15%、約1至10%、約1至15%、約5至10%、約5至15%、約5至20%、約5至25%等)。單元a及單元b彼此不同。針對R_{a4}及R_{b4}的虛線表示這是分別基於X及Y而任擇存在的。

【0044】 在一個態樣中，R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}、R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}及R_{b4}彼此獨立地可為H、-OR₁、-NR₁R₂、-N⁺(R₁)₃、-N⁺(R₁)₂(R₂)、-N⁺(R₁)(R₂)(R₃)、-S(O)₂R₁、-S(O)₂OR₁、-S(O)₂NR₁R₂、-NR₁S(O)₂R₂、-NR₁C(O)R₂、-C(O)R₁、-C(O)OR₁、-C(O)NR₁R₂、-NR₁C(O)OR₂、-NR₁C(O)NR₁R₂、-OC(O)NR₁R₂、-NR₁S(O)₂NR₁R₂、兒茶酚、硼酸基團及二硫化吡啶基團，其中各R₁、R₂及R₃獨立地為H或直鏈或支鏈C₁₋₁₈烷基以及-C(O)OCH₂CH₂-OH、-C(O)OCH₂CH₂-N(CH₃)₂、-C(O)OCH₂CH₂-N⁺(CH₃)₃、-C(O)OCH₂CH₂-OSO₃⁻、-C(O)OCH₂CH₂-OSO₃H、-C(O)OCH₂CH₂-SO₃⁻、-C(O)OCH₂CH₂-SO₃H、-C(O)N(H)C((CH₃)₂)CH₂SO₃⁻或-C(O)N(H)C((CH₃)₂)CH₂SO₃H。

【0045】 在一個態樣中，X可為N或C，及Y可為C或N。在一個特定態樣中，X及Y是C。

【0046】 在另一態樣中，該第一水溶性聚合物具有諸如以下的化學結構：



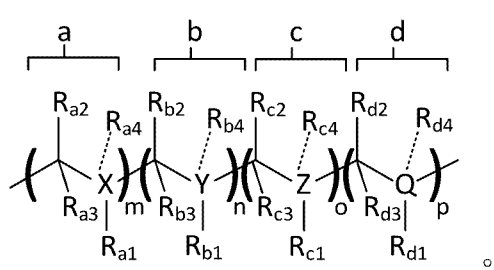
在一個態樣中，單元a可為該主鏈單元且m按分子量計大於該第一聚合物的50%或約75至99.9%。在一個態樣中，m、n及o彼此獨立地可為約1000至100,000。單元b可為一第一類型的黏液素結合單元且n是1個單元，按分子量計至多為該第一聚合物的50%或約0.1至24% (或本文中提供的另一個範圍)。單元c是該第二類型的黏液素結合單元且o是1個單元，按分子量計至多為該第一聚合物的50%或約

0.1至24% (或本文中提供的另一個範圍)。單元a及單元b彼此不同，或單元a、單元b及單元c彼此不同。針對 R_{a4} 、 R_{b4} 及 R_{c4} 的虛線表示這是分別基於X、Y及Z而任擇存在的。例如，在一個態樣中，單元c可負責黏液素結合或可負責進一步增強該主鏈的親水性(如，通過引入電荷)。

【0047】 在一個態樣中， R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{c1} 、 R_{c2} 、 R_{c3} 及 R_{c4} 彼此獨立地可為H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、兒茶酚、硼酸基團及二硫化吡啶基團，其中各 R_1 、 R_2 及 R_3 獨立地為H或直鏈或支鏈 C_{1-18} 烷基以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 或 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ ，

在一個態樣中，X可為N或C，其中Y可為C或N且其中Z可為N或C。在一個特定態樣中，X、Y及Z是C。

【0048】 在另一態樣中，該第一水溶性聚合物具有諸如以下的化學結構：



在一個態樣中，單元a可為該主鏈單元且m按分子量計大於該第一水溶性聚合物的50%或約75至99.9%。在一個態樣中，m、n及o彼此獨立地可為約1000至100,000。單元b可為該第一類型的黏液素結合單元且n是1個單元，按分子量計至多為該第一聚合物的50%或約0.1至24%。單元c可為該第二類型的黏液素結合單

元且o按分子量計為該第一水溶性聚合物的約0.1至24%。單元d可為該第三類型的黏液素結合單元且o是1個單元，按分子量計至多為該第一水溶性聚合物的50%或約0.1至24%。單元a及單元b可彼此不同，單元a、單元b及單元c可彼此不同，或單元a、單元b、單元c及單元d可彼此不同。針對 R_{a4} 、 R_{b4} 、 R_{c4} 及 R_{d4} 的虛線表示這是分別基於X、Y、Z及Q而任擇存在的。例如，在一個態樣中，單元c及/或單元d可負責黏液素結合或可負責進一步增強該主鏈的親水性(如，通過引入電荷)。

【0049】 在一個態樣中， R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{c1} 、 R_{c2} 、 R_{c3} 、 R_{c4} 、 R_{d1} 、 R_{d2} 、 R_{d3} 及 R_{d4} 彼此獨立地可為H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、兒茶酚、硼酸基團及二硫化吡啶基團，其中各 R_1 、 R_2 及 R_3 獨立地為H或直鏈或支鏈 C_{1-18} 烷基以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 或 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ ，

在一個態樣中，X可為N或C，其中Y可為C或N，其中Z可為N或C，及其中Q可為N或C。在一個特定態樣中，X、Y、Z及Q是C。

【0050】 在一態樣中，本揭示之水溶性聚合物可透過水性可逆去活化自由基聚合反應製備(見，Chem, 2017, 2(1), 93-101)。在一個實施例中，該聚合物材料係透過黃原酸酯交換的大分子設計(MADIX)之聚合反應製備。在一個實施例中，該聚合物材料係通過光引發轉移終止劑聚合反應製備。此等具有受控分子量的材料，也可通過其他受控自由基聚合方法得到，如原子轉移自由基聚合反應及氮氧基調控聚合反應。此外，此等材料可通過習用的自由基、陰離子、陽離子、開

環及開環移位聚合反應獲得。

【0051】 特別地，本揭示提供一種通過聚合一主鏈單元及至少一種黏液素結合單元以形成該第一水溶性聚合物，來製備本文中所提供的第一水溶性聚合物之合成方法。該聚合反應可為自由基聚合反應、習用的自由基聚合反應、可逆-去活化自由基聚合反應、可逆加成-碎斷鏈轉移(RAFT)聚合反應、透過黃原酸酯交換的大分子設計(MADIX)之聚合反應、光引發轉移終止劑聚合反應、原子轉移自由基聚合反應(ATRP)，或穩定自由基聚合反應(SFRP)以及通過後聚合反應的改質(如，通過含有活化酯基團之單體單元的改質)。

【0052】 由三硫碳酸酯引發的典型光引發轉移終止劑聚合反應如下。目標 $M_n \geq 5.00 \times 10^6$ g/mol)。將DMA (394 mg, 3.97 mmol)及三硫碳酸酯引發轉移終止劑(20.0 μ g, 從1.00 mg/mL二甲基亞砜(DMSO)原液獲得 7.45×10^{-5} mmol)溶解於10 mL Schlenk燒瓶中的水(1.70 mL, 2 M [DMA])中，並添加N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (0.100 mL)作為內標。將引發轉移終止劑原液儲存在2至6°C之間以供進一步使用。在聚合反應溶液中通入氬氣20分鐘。將反應容器置於距離紫外線(UV)光源2.50 cm處，強度7.0 mW/cm²，照射後開始聚合反應。通過¹H NMR光譜法，藉由監測DMA乙烯基峰(d, 1H, 5.60 ppm)相對於DMF (s, 1H, 8.02 ppm)的消失來測定單體轉化率。利用凍乾乾燥每個反應等分試樣，並在分子量特性分析前至少24小時溶解於SEC溶劑(≤ 1 mg/mL)中。

【0053】 證明透過光引發轉移終止劑聚合反應製造高分子量嵌段共聚物之能力的示例鏈伸長聚合反應如下。將DMA (417 mg, 4.20 mmol)及三硫碳酸酯引發轉移終止劑(0.100 mg, 從1.00 mg/mL DMSO原液獲得 3.72×10^{-4} mmol)溶解在10 mL Schlenk燒瓶中的水(3.70 mL 1 M [DMA])中，及添加DMF (0.100 mL)作為內標。在聚合反應溶液中通入氬氣20分鐘。將反應容器置於距離UV光源2.50 cm處，強度7.0 mW/cm²，照射後開始聚合反應。照射該反應24小時，並移出少量，

透過¹H NMR光譜法，藉由監測乙烯基、DMA峰(d, 1H, 5.60 ppm)相對於DMF (s, 1H, 8.02 ppm)的消失來測定單體轉化率，並透過SEC分析分子量特性。聚(DMA) (PDMA)第一嵌段的聚合反應達到>95%的單體轉化率。將DMA (420 mg, 4.24 mmol)溶於水(3.10 mL)、DMF (0.100 mL)及前面的PDMA聚合反應混合物中。於該黏性溶液中通入氬氣20分鐘，照射後開始鏈延伸。

【0054】 在一個態樣中，本揭示包括一種方法，其中通過共聚物單元的後聚合反應，將該黏液素結合單元或黏液素結合單元的組合併入該共聚物中。可與小分子反應以添加該黏液素結合單元之反應性單體單元可包括活化酯(如，N-羥基琥珀醯亞胺酯、五氟苯基酯、羥基苯并三唑酯、硝基苯酚酯、鄰苯二甲醯亞胺酯)、疊氮基團、炔基、鹵素基團、羧酸基團等)。

範例

【0055】 超高分子量聚合物及黏液素的細胞模型研究：

在有及無含黏液黏附部分之超高分子量聚合物之情況下，評估具有完整膜結合型黏液素及糖質包被(包括MUC1、MUC4及MUC16)及經純化的凝膠形成分泌型黏液素，MUC2，的角膜上皮細胞(自配及匹配)的Gemini模型。這些實驗是在生理接觸壓力下在微型生物摩擦計上以1mm/s的往復滑動300到1000+個週期進行。在實驗過程期間，細胞培養基不斷更換為不含黏液素或聚合物的新鮮培養基，以模擬眼部環境中的淚膜周轉率。加入超高分子量黏液黏附聚合物後，觀察到摩擦降低，且摩擦係數在更多的周期中保持低於單獨使用黏液素的實驗，這表明在施用超高分子量黏液模擬聚合物後具有持久的黏液黏附。

實驗裝置

【0056】 角膜上皮細胞的Gemini模型是透過纖維接合素塗層玻璃底培養皿及膠原蛋白共軛聚丙稀醯胺膜探針的表面功能化實現。共聚焦成像及生物摩擦學：在實驗之前，對角膜上皮細胞的匯合單層的二個表面(玻璃底培養皿及膜探

針)進行仔細成像、特性分析及確認。使用定制的載物台培養箱將培養條件保持在 $37\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 及 $\sim 100\%$ 濕度。在兩個上皮細胞表面之間施加 $300\ \mu\text{N}$ 的法向負載，在界面上產生 $\sim 600\ \text{Pa}$ 的平均接觸壓力。將法向負載除以角膜細胞塗層膜探針的測量接觸面積，確定接觸壓力。將安裝在往復台上的培養皿上的角膜細胞單層，以 $1\ \text{mm/s}$ 的速率及 $3\ \text{mm}$ 的衝程長度對膜探針上的細胞單層對應體滑動300個循環(30分鐘)。以 $100\ \text{Hz}$ 的數據採集速率從懸臂的彎曲處記錄法向力及摩擦力。在摩擦學實驗期間，使用注射泵以 $18.5\ \mu\text{L/min}$ 的速率同時注入及抽出無黏液素或聚合物存在的細胞培養物，以研究與細胞結合型黏液素的整合及黏附。

超高分子量聚合物及黏液素的微視流變性：

【0057】 使用磁性鐮子的微視流變性實驗顯示，超高分子量(UHMW)黏液黏附聚合物與經純化的凝膠形成分泌型黏液素MUC2的混合物之屈服應力低於已知產生促炎細胞介素($< 40\ \text{Pa}$)及細胞凋亡($< 100\ \text{Pa}$)的臨界閾值。重要的是，單獨對MUC2或UHMW黏液黏附聚合物進行的流變測量顯示出，黏性流體特性在寬頻率範圍內($G'' > G'$)，但是此兩者的混合物顯示出成功的動態凝膠形成及儲存/損耗模量的互換($G' > G''$)。實驗裝置

【0058】 將鎳基軟磁合金棒(ASTM A753 Type 4，MIL N-14411C Comp 1)加工成具有寬度 $\sim 100\ \mu\text{m}$ 的鑿尖。尖端幾何形狀設計成可在尖端附近實現最佳水平磁場。然後以1200匝的AWG 22銅漆包線纏繞該棒120毫米長。將整個裝置安裝在手動載物台機械手(OptoSigma)上，旁邊是倒置的Nikon A1R共聚焦顯微鏡。實驗在溫度控制及高濕度條件下進行，以防止樣品乾燥或脫水。對所有測量施加1A的電流。在這些設置下，桿的電阻加熱可以忽略不計。以 ~ 0.02 體積分率的濃度添加螢光標記及超順磁性粒子，直徑 $5.8\ \mu\text{m}$ (COMPEL™ UMDG002/UMC3F，COOH功能化珠，Bangs Laboratories Inc., Fishers, Indiana, USA)並渦旋混合15秒以確保均勻分散。此工作濃度已經過測試確保可測量的單粒子軌跡。使用高速電

子倍增CCD相機(Andor iXon Life 888, Oxford Instruments, U.K.)以100幀/秒的速率捕獲磁探針動力學數據。水平位移(在x方向上)為主。通過在80重量%之甘油(Sigma-Aldrich)水溶液中追蹤粒子運動，校正施加在探針粒子上的力，其動態黏度 $\eta = 0.060 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ ，已使用體流變性測量確認。使用史托克斯阻力建立粒子上的力為速度的函數之模型，其係通過粒子追蹤測量為位置的函數。

【0059】 特別地，本揭示提供，但不限於，以下態樣。

【0060】 態樣1，本揭示提供一種組成物，其包含：具有分子量約10kDa至10,000kDa之一第一水溶性聚合物，其中該第一水溶性聚合物包括多個主鏈單元及至少一個第一類型的黏液素結合單元，其中該主鏈單元按分子量計占大於該第一水溶性聚合物的50%，其中該第一類型的黏液素結合單元包含1個單元，按分子量計至多為該第一水溶性聚合物的50%，其中該第一類型的黏液素結合單元經官能化，因此該水溶性聚合物具有改變黏液素聚合物、一第二水溶性聚合物或其組合的水合、流變性或兩者的特性，其中改變該水合、流變性或兩者係通過黏液黏附、黏液不穩定性、黏液整合或其組合來實現。

【0061】 態樣2，如態樣1之組成物，其中該主鏈單元包含一單體單元、包括該單體單元之共聚物，或該單體單元與該共聚物兩者，其中該單體單元係選自於由下列所組成之群組：丙烯醯胺單體、甲基丙烯醯胺單體、丙烯酸酯單體、甲基丙烯酸酯單體、苯乙烯單體、乙基吡啶單體、順丁烯二醯亞胺單體、順丁烯二醯衍生單體、乙基酯單體、乙基醚單體、乙基醯胺單體、乙基胺單體、乙基鹵化物單體，或此等中任一者之衍生物。

【0062】 態樣3，如態樣1之組成物，其中該主鏈單元包含一單體單元、包括該單體單元之共聚物，或兩者，其中該單體單元係選自於由下列所組成之群組：丙烯醯胺、N,N-二甲基丙烯醯胺、N,N-二烷基丙烯醯胺、N-烷基丙烯醯胺、N,N-二烷基甲基丙烯醯胺、N-烷基甲基丙烯醯胺、聚(乙二醇)丙烯酸酯、聚(乙二

醇)甲基丙烯酸酯、聚(乙二醇)丙烯醯胺及聚(乙二醇)甲基丙烯醯胺。

【0063】 態樣4，如態樣1之組成物，其中該主鏈單元是N,N-二甲基丙烯醯胺。

【0064】 態樣5，如態樣1之組成物，其中該黏液素結合單元包含一單體單元、包括該單體單元之共聚物，或兩者，其中該單體單元係選自於由下列所組成之群組：丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、3-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯醯胺基丙醯胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯醯胺基、二硫化吡啶烷基(如，乙基)甲基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酸酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯醯胺、包括一或多個硼酸基團之單體、含有一或多個雙硫鍵形成基團之單體、此等中每一者之鹵化形式，或此等中任一者之衍生物或此等中任一者之共聚物。

【0065】 態樣6，如態樣1之組成物，其中該黏液素結合單元包含一單體單元、包括該單體單元之共聚物，或兩者，其中該單體單元包括選自於由下列所組成之群組之官能基：硼酸基團、羧酸酯基團、羧酸基團、氫鍵基團、疏水基團、1,2-二醇基團、1,3-二醇基團、能夠形成雙硫鍵聯的基團或此等中任一者之衍生物。

【0066】 態樣7，如態樣1之組成物，其中該第一水溶性聚合物包括一第二類型的黏液素結合單元，其中該第二類型的黏液素結合單元包含一單體單元、包括該單體單元之共聚物，或兩者，其中該單體單元係選自於由下列所組成之群組：丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、3-(丙烯

醯胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯醯胺基丙醯胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯醯胺基、二硫化吡啶烷基(如，乙基)甲基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酸酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯醯胺、包括一或多個硼酸基團之單體、含有一或多個雙硫鍵形成基團之單體、此等中每一者之鹵化形式，或此等中任一者之衍生物或此等中任一者之共聚物，其中該第一類型的黏液素結合單元不同於該第二類型的黏液素結合單元。

【0067】 態樣8，如態樣7之組成物，其中該第一水溶性聚合物包括一第三類型的黏液素結合單元，其中該第三類型的黏液素結合單元包含一單體單元、包括該單體單元之共聚物，或兩者，其中該單體單元係選自於由下列所組成之群組：丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、3-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯醯胺基丙醯胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯醯胺基、二硫化吡啶烷基(如，乙基)甲基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酸酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯醯胺、包括一或多個硼酸基團之單體、含有一或多個雙硫鍵形成基團之單體、此等中每一者之鹵化形式，或此等中任一者之衍生物或此等中任一者之共聚物，其中該第一類型的黏液素結合單元不同於該第二類型的黏液素結合單元，其中該第二類型的黏液素結合單元不同於包括一或多個二硫化吡啶

基團或此等中任一者之衍生物之第三類型的黏液素結合單元單體。

【0068】 態樣9，如態樣8之組成物，其中該第一類型的黏液素結合單元包含1個功能單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約5%；其中該第二類型的黏液素結合單元包含1個功能單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約5%；其中該第三類型的黏液素結合單元包含1個功能單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約5%。

【0069】 態樣10，如請求項1之組成物，其中該第一水溶性聚合物具有直鏈或非直鏈結構，其中該非直鏈結構係選自於由下列所組成之群組：星形、分枝、超分枝、環狀、圖形共聚物或瓶刷形。

【0070】 態樣11，如態樣1之組成物，其中該第一類型的黏液素結合單元僅位於該第一水溶性聚合物的一個或兩個末端。

【0071】 態樣12，如態樣1之組成物，其中該第一水溶性聚合物是嵌段共聚物。

【0072】 態樣13，如態樣1之組成物，其中該第一水溶性聚合物是無規共聚物。

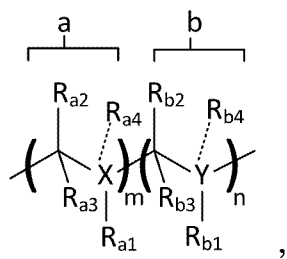
【0073】 態樣14，如態樣1之組成物，其中該第一水溶性聚合物是統計共聚物。

【0074】 態樣15，如態樣1之組成物，其中該第一水溶性聚合物是交替共聚物。

【0075】 態樣16，如態樣1之組成物，其中該第一水溶性聚合物是梯度共聚物。

【0076】 態樣17，如態樣12之組成物，其中該嵌段共聚物是AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物，任擇地其中該黏液素結合單元是孤立在該AB二嵌段共聚物的A嵌段上或該ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。

【0077】 態樣18，如態樣1之組成物，其中該第一水溶性聚合物具有以下化學結構：



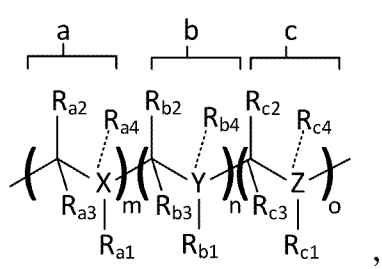
其中單元a是該主鏈單元且m按分子量計大於該第一水溶性聚合物的50%，其中單元b是該第一類型的黏液素結合單元且n是1個單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約50%，

其中單元a及單元b彼此不同，

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}、R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}及R_{b4}彼此獨立地選自：H、-OR₁、-NR₁R₂、-N⁺(R₁)₃、-N⁺(R₁)₂(R₂)、-N⁺(R₁)(R₂)(R₃)、-S(O)₂R₁、-S(O)₂OR₁、-S(O)₂NR₁R₂、-NR₁S(O)₂R₂、-NR₁C(O)R₂、-C(O)R₁、-C(O)OR₁、-C(O)NR₁R₂、-NR₁C(O)OR₂、-NR₁C(O)NR₁R₂、-OC(O)NR₁R₂、-NR₁S(O)₂NR₁R₂、-C(O)NR₁S(O)₂NR₁R₂、兒茶酚、硼酸基團及二硫化吡啶基團，其中各R₁、R₂及R₃獨立地為H或直鏈或支鏈C₁₋₁₈烷基以及 -C(O)OCH₂CH₂-OH、-C(O)OCH₂CH₂-N(CH₃)₂、-C(O)OCH₂CH₂-N⁺(CH₃)₃、-C(O)OCH₂CH₂-OSO₃⁻、-C(O)OCH₂CH₂-OSO₃H、-C(O)OCH₂CH₂-SO₃⁻、-C(O)OCH₂CH₂-SO₃H 及 -C(O)N(H)C((CH₃)₂)CH₂SO₃⁻、-C(O)N(H)C((CH₃)₂)CH₂SO₃H，

其中X是C，及其中Y是C。

【0078】 態樣19，如態樣1之組成物，其中該第一水溶性聚合物具有以下化學結構：



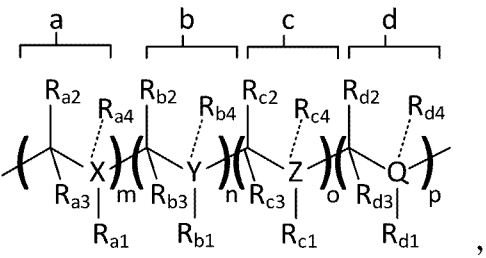
其中單元a是該主鏈單元且m按分子量計大於該第一水溶性聚合物的50%，其中單元b是該第一類型的黏液素結合單元且n是1個單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約50%，其中單元c是該第二類型的黏液素結合單元且o是1個單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約50%，其中單元a及單元b彼此不同，

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}、R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、R_{b4}、R_{c1}、R_{c2}、R_{c3}及R_{c4}彼此獨立地可為H、-OR₁、-NR₁R₂、-N⁺(R₁)₃、-N⁺(R₁)₂(R₂)、-N⁺(R₁)(R₂)(R₃)、-S(O)₂R₁、-S(O)₂OR₁、-S(O)₂NR₁R₂、-NR₁S(O)₂R₂、-NR₁C(O)R₂、-C(O)R₁、-C(O)OR₁、-C(O)NR₁R₂、-NR₁C(O)OR₂、-NR₁C(O)NR₁R₂、-OC(O)NR₁R₂、-NR₁S(O)₂NR₁R₂、-C(O)NR₁S(O)₂NR₁R₂、兒茶酚、硼酸基團及二硫化吡啶基團，其中各R₁、R₂及R₃獨立地為H或直鏈或支鏈C₁₋₁₈烷基以及-C(O)OCH₂CH₂-OH、-C(O)OCH₂CH₂-N(CH₃)₂、-C(O)OCH₂CH₂-N⁺(CH₃)₃、-C(O)OCH₂CH₂-OSO₃⁻、-C(O)OCH₂CH₂-OSO₃H、-C(O)OCH₂CH₂-SO₃⁻、-C(O)OCH₂CH₂-SO₃H及-C(O)N(H)C((CH₃)₂)CH₂SO₃⁻、-C(O)N(H)C((CH₃)₂)CH₂SO₃H，

其中X是C，其中Y是C及其中Z是C。

【0079】 態樣20，如態樣19之組成物，其中單元a、單元b及單元c彼此不同。

【0080】 態樣21，如態樣1之組成物，其中該第一水溶性聚合物具有如下所示的化學結構：



其中，單元a是該主鏈單元且m按分子量計大於該第一水溶性聚合物的50%，其中單元b是該第一類型的黏液素結合單元且n是1個單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約50%，其中單元c是該第二類型的黏液素結合單元且o是1個單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約50%，其中單元d是該第二類型的黏液素結合單元且p是1個單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約50%，其中單元a及單元b彼此不同，

R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{c1} 、 R_{c2} 、 R_{c3} 、 R_{c4} 、 R_{d1} 、 R_{d2} 、 R_{d3} 及 R_{d4} 彼此獨立地可為H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、兒茶酚、硼酸基團及二硫化吡啶基團，其中各 R_1 、 R_2 及 R_3 獨立地為H或直鏈或支鏈 C_{1-18} 烷基以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 及 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ ，

其中X是C，其中Y是C，其中Z是C及且其中Q是C。

【0081】 態樣22，如態樣21之組成物，其中單元a、單元b、單元c及單元d彼此不同。

【0082】 態樣23，如態樣1之組成物，其中該第一水溶性聚合物具有約100kDa至10,000kDa之分子量。

【0083】態樣24，一種製造如態樣1至23之第一水溶性聚合物之合成方法，其包含：聚合一主鏈單元與至少一種黏液素結合單元，以形成如請求項1至23之第一水溶性聚合物。

【0084】態樣25，如態樣24之方法，其中該聚合反應是陽離子聚合反應、陰離子聚合反應、開環聚合反應或配位聚合反應。

【0085】態樣26，如態樣24之方法，其中該聚合反應是自由基聚合反應、習用的自由基聚合反應、可逆-去活化自由基聚合反應、可逆加成-碎斷鏈轉移(RAFT)聚合反應、透過黃原酸酯交換的大分子設計(MADIX)之聚合反應、光引發轉移終止劑聚合反應、原子轉移自由基聚合反應(ATRP)，或穩定自由基聚合反應(SFRP)，或任選地，該聚合反應是可逆加成-碎斷鏈轉移(RAFT)聚合反應、光引發轉移終止劑聚合反應或透過黃原酸酯交換的大分子設計(MADIX)之聚合反應。

【0086】態樣27，如態樣24之方法，其中該主鏈單元包含選自於由下列所組成之群組之單體單元：丙烯醯胺單體、甲基丙烯醯胺單體、丙烯酸酯單體、甲基丙烯酸酯單體、苯乙烯單體、乙烯基吡啶單體、順丁烯二醯亞胺單體，順丁烯二酞衍生單體、乙烯基酯單體、乙烯基醚單體、乙烯基醯胺單體、乙烯基胺單體、乙烯基鹵化物單體或此等中任一者之衍生物。

【0087】態樣28，如態樣24之方法，其中該主鏈單元係選自於由下列所組成之群組：丙烯醯胺、N,N-二甲基丙烯醯胺、N,N-二烷基丙烯醯胺、N-烷基丙烯醯胺、N,N-二烷基甲基丙烯醯胺、N-烷基甲基丙烯醯胺、聚(乙二醇)丙烯酸酯(如，寡(乙二醇)丙烯酸酯)、聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯(如，寡(乙二醇)甲基丙烯酸酯)、聚(乙二醇)丙烯醯胺(如，寡(乙二醇)丙烯醯胺)及聚(乙二醇)甲基丙烯醯胺(如，寡(乙二醇)甲基丙烯醯胺)。

【0088】態樣29，如態樣24之方法，其中該黏液素結合單元包含一單體單

元、包括該單體單元之共聚物，或兩者，其中該單體單元包括選自於由下列所組成之群組之官能基：硼酸基團、羧酸酯基團、羧酸基團、氫鍵基團、疏水基團、1,2-二醇基團、1,3-二醇基團、能夠形成雙硫鍵聯之基團，或此等中任一者之衍生物。

【0089】 態樣30，如態樣24之方法，其中該黏液素結合單元係選自於由下列所組成之群組：丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙基苯甲酸、4-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、3-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯醯胺基丙醯胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、4-乙基苯基硼酸、3-乙基苯基硼酸、2-乙基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯醯胺基、二硫化吡啶烷基(如，乙基)甲基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酸酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯醯胺、包括一或多個硼酸基團之單體、含有一或多個雙硫鍵形成基團之單體、此等中每一者之鹵化形式，或此等中任一者之衍生物或此等中任一者之共聚物。

【0090】 態樣31，如態樣24之方法，其中該黏液素結合單元包括選自於由下列所組成之群組之官能基：硼酸基團、羧酸酯基團、羧酸基團、氫鍵基團、疏水基團、1,2-二醇基團、1,3-二醇基團及能夠形成雙硫鍵聯之基團。

【0091】 態樣32，如該等態樣中任一項之方法，其中該黏液素結合單元或黏液素結合單元之組合係通過共聚物單元的後聚合反應併入該共聚物中。

【0092】 應當注意，比率、濃度、量及其他數值數據在本文中可能以範圍格式表示。應當理解，使用這種範圍格式是為了方便及簡潔，因此，應該以彈性的方式解釋，不僅包括明確列舉為範圍限制的數值，還包括所有包含在該範圍內的個別數值或子範圍，就好像每個數值及子範圍都被明確地敘述一樣。為了說

明，“約0.1%至約5%”的濃度範圍應解釋為不僅包括明確列舉之約0.1重量%至約5重量%的濃度，還包括個別的濃度(如，1%、2%、3%及4%)以及指示範圍內的子範圍(如，0.5%、1.1%、2.2%、3.3%及4.4%)。在一個實施例中，術語“約”可包括根據數值的有效數字的傳統四捨五入。此外，短語“約'x'至'y’”包括“約'x'至約'y’”。

【0093】 可以對上述實施例進行許多變化及修改。所有這樣的修改及變化都旨在包括在本揭示的範疇內並受以下申請專利範圍之保護。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種組成物，其包含：具有分子量約10kDa至10,000kDa之一第一水溶性聚合物，其中該第一水溶性聚合物包括多個主鏈單元及至少一個第一類型的黏液素結合單元，其中該等主鏈單元按分子量計占大於該第一水溶性聚合物的50%，其中該第一類型的黏液素結合單元包含1個單元，按分子量計至多為該第一水溶性聚合物的50%，其中該第一類型的黏液素結合單元經官能化，因此該水溶性聚合物具有改變黏液素聚合物、一第二水溶性聚合物或其組合的水合、流變性或兩者的特性，其中改變該水合、流變性或兩者係通過黏液黏附、黏液不穩定性(mucolability)、黏液整合或其組合來實現。

【請求項2】 如請求項1之組成物，其中該主鏈單元包含單體單元、包括該單體單元之共聚物，或該單體單元與該共聚物兩者，其中該單體單元係選自於由下列所組成之群組：丙烯醯胺單體、甲基丙烯醯胺單體、丙烯酸酯單體、甲基丙烯酸酯單體、苯乙烯單體、乙烯基吡啶單體、順丁烯二醯亞胺單體、順丁烯二酐衍生單體、乙烯基酯單體、乙烯基醚單體、乙烯基醯胺單體、乙烯基胺單體、乙烯基鹵化物單體，或此等中任一者之衍生物。

【請求項3】 如請求項1之組成物，其中該主鏈單元包含單體單元、包括該單體單元之共聚物，或兩者，其中該單體單元係選自於由下列所組成之群組：丙烯醯胺、N,N-二甲基丙烯醯胺、N,N-二烷基丙烯醯胺、N-烷基丙烯醯胺、N,N-二烷基甲基丙烯醯胺、N-烷基甲基丙烯醯胺、聚(乙二醇)丙烯酸酯、聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯、聚(乙二醇)丙烯醯胺及聚(乙二醇)甲基丙烯醯胺。

【請求項4】 如請求項1之組成物，其中該黏液素結合單元包含單體單元、包括該單體單元之共聚物，或兩者，其中該單體單元係選自於由下列所組成之群組：丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、3-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯醯胺基丙醯胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯醯胺

基)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯醯胺基、二硫化吡啶烷基(如，乙基)甲基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酸酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯醯胺、包括一或多個硼酸基團之單體、含有一或多個雙硫鍵形成基團之單體、此等中每一者之鹵化形式，或此等中任一者之衍生物或此等中任一者之共聚物。

【請求項5】 如請求項1之組成物，其中該黏液素結合單元包含單體單元、包括該單體單元之共聚物，或兩者，其中該單體單元包括選自於由下列所組成之群組之官能基：硼酸基團、羧酸酯基團、羧酸基團、氫鍵基團、疏水基團、1,2-二醇基團、1,3-二醇基團、能夠形成雙硫鍵聯的基團或此等中任一者之衍生物。

【請求項6】 如請求項1之組成物，其中該第一水溶性聚合物包括一第二類型的黏液素結合單元，其中該第二類型的黏液素結合單元包含一單體單元、包括該單體單元之共聚物，或兩者，其中該單體單元係選自於由下列所組成之群組：丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、3-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯醯胺基丙醯胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯醯胺基、二硫化吡啶烷基(如，乙基)甲基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酸酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯醯胺、包括一或多個硼酸基團之單體、含有一或多個雙硫鍵形成基團之單體、此等中每一者之鹵化形式，或此等中任一者之衍生物或此等中任一

者之共聚物，其中該第一類型的黏液素結合單元不同於該第二類型的黏液素結合單元；

任擇地其中該第一水溶性聚合物包括一第三類型的黏液素結合單元，其中該第三類型的黏液素結合單元包含單體單元、包括該單體單元之共聚物，或兩者，其中該單體單元係選自於由下列所組成之群組：丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙基苯甲酸、4-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、3-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、2-(3-丙烯醯胺基丙醯胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯醯胺基)苯基硼酸、4-乙基苯基硼酸、3-乙基苯基硼酸、2-乙基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯酸酯、二硫化吡啶乙基丙烯醯胺基、二硫化吡啶烷基(如，乙基)甲基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酸酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯醯胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基甲基丙烯酸酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯醯胺、包括一或多個硼酸基團之單體、含有一或多個雙硫鍵形成基團之單體、此等中每一者之鹵化形式，或此等中任一者之衍生物或此等中任一者之共聚物，其中該第一類型的黏液素結合單元不同於該第二類型的黏液素結合單元，其中該第二類型的黏液素結合單元不同於包括一或多個二硫化吡啶基團或此等中任一者之衍生物之第三類型的黏液素結合單元單體；及

任擇地其中該第一類型的黏液素結合單元包含1個功能單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約5%；其中該第二類型的黏液素結合單元包含1個功能單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約5%；其中該第三類型的黏液素結合單元包含1個功能單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約5%。

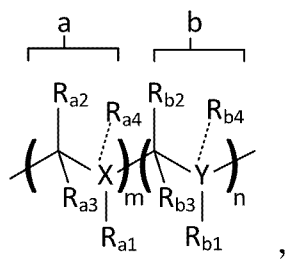
【請求項7】 如請求項1之組成物，其中該第一水溶性聚合物具有直鏈或非直鏈結構，其中該非直鏈結構係選自於由下列所組成之群組：星形、分枝、超分枝、環狀、圖形共聚物(graph copolymer)或瓶刷形。

【請求項8】 如請求項1之組成物，其中該第一類型的黏液素結合單元僅位於該第一水溶性聚合物的一個或兩個末端。

【請求項9】 如請求項1之組成物，其中該第一水溶性聚合物是選自於由下列所組成之群組：嵌段共聚物、無規共聚物、統計共聚物、交替共聚物或梯度共聚物。

【請求項10】 如請求項9之組成物，其中該嵌段共聚物是AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物，任擇地其中該黏液素結合單元是孤立在該AB二嵌段共聚物的A嵌段上或該ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。

【請求項11】 如請求項1之組成物，其中該第一水溶性聚合物具有以下化學結構：



其中單元a是該主鏈單元且m按分子量計大於該第一水溶性聚合物的50%，其中單元b是該第一類型的黏液素結合單元且n是1個單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約50%，

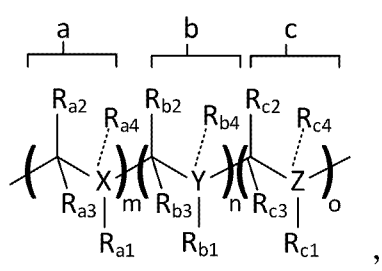
其中單元a及單元b彼此不同，

R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 及 R_{b4} 彼此獨立地選自：H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、兒茶酚、硼酸基團及二硫化吡啶基團，其中各 R_1 、 R_2 及 R_3 獨立地為H或直鏈或支鏈 C_{1-18} 烷基以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-$

$N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、
 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 及 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、
 $C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ ，

其中X是C，及其中Y是C。

【請求項12】如請求項1之組成物，其中該第一水溶性聚合物具有以下化學結構：



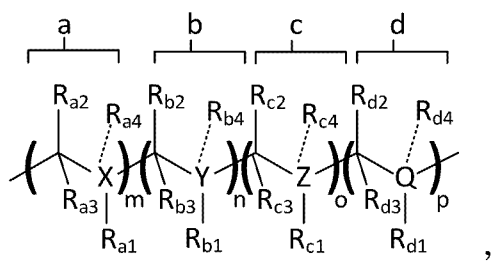
其中單元a是該主鏈單元且m按分子量計大於該第一水溶性聚合物的50%，其中單元b是該第一類型的黏液素結合單元且n是1個單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約50%，其中單元c是該第二類型的黏液素結合單元且o是1個單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約50%，其中單元a及單元b彼此不同，

R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{c1} 、 R_{c2} 、 R_{c3} 及 R_{c4} 彼此獨立地可為H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、兒茶酚、硼酸基團及二硫化吡啶基團，其中各 R_1 、 R_2 及 R_3 獨立地為H或直鏈或支鏈 C_{1-18} 烷基以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 及 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ ，

其中X是C，其中Y是C，及其中Z是C，任擇地其中單元a、單元b及單元c彼

此不同。

【請求項13】如請求項1之組成物，其中該第一水溶性聚合物具有如下所示的化學結構：



其中，單元a是該主鏈單元且m按分子量計大於該第一水溶性聚合物的50%，其中單元b是該第一類型的黏液素結合單元且n是1個單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約50%，其中單元c是該第二類型的黏液素結合單元且o是1個單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約50%，其中單元d是該第二類型的黏液素結合單元且p是1個單元至按分子量計該第一水溶性聚合物的約50%，其中單元a及單元b彼此不同，

Ra1、Ra2、Ra3、Ra4、Rb1、Rb2、Rb3、Rb4、Rc1、Rc2、Rc3、Rc4、Rd1、Rd2、Rd3及Rd4彼此獨立地可為H、-OR1、-NR1R2、-N+(R1)3、-N+(R1)2(R2)、-N+(R1)(R2)(R3)、-S(O)2R1、-S(O)2OR1、-S(O)2NR1R2、-NR1S(O)2R2、-NR1C(O)R2、-C(O)R1、-C(O)OR1、-C(O)NR1R2、-NR1C(O)OR2、-NR1C(O)NR1R2、-OC(O)NR1R2、-NR1S(O)2NR1R2、-C(O)NR1S(O)2NR1R2、兒茶酚、硼酸基團及二硫化吡啶基團，其中各R1、R2及R3獨立地為H或直鏈或支鏈C1-18烷基以及-C(O)OCH2CH2-OH、-C(O)OCH2CH2-N(CH3)2、-C(O)OCH2CH2-N+(CH3)3、-C(O)OCH2CH2-OSO3-、-C(O)OCH2CH2-OSO3H、-C(O)OCH2CH2-SO3-、-C(O)OCH2CH2-SO3H及-C(O)N(H)C((CH3)2)CH2SO3-、-C(O)N(H)C((CH3)2)CH2SO3H，

其中X是C，其中Y是C，其中Z是C及，且其中Q是C；任擇地其中單元a、單元b、單元c及單元d彼此不同。

【請求項14】如請求項1之組成物，其中該第一水溶性聚合物具有約100kDa至10,000kDa之分子量。

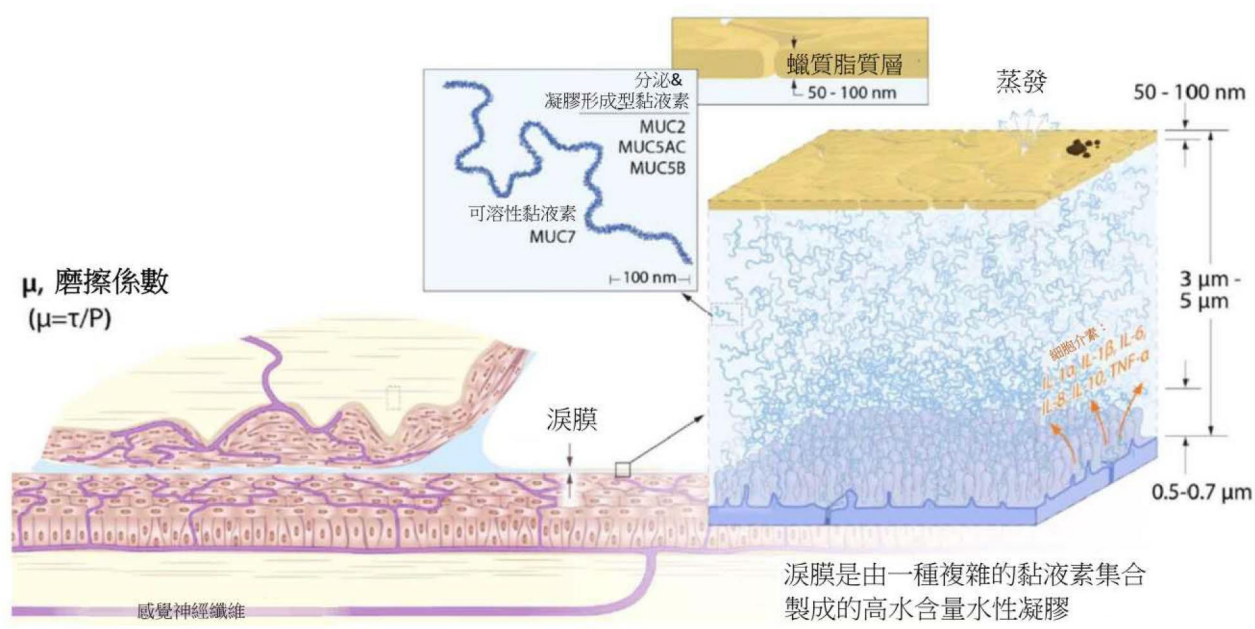
【請求項15】一種製造如請求項1至14之第一水溶性聚合物之合成方法，其包含：聚合一主鏈單元與至少一種黏液素結合單元，以形成如請求項1至14之第一水溶性聚合物。

【發明圖式】

HGNC ID		符號	膜相關的	上皮：位置	
淚膜	23282	MUC20	↓	結膜	角膜
	7508	MUC1		結膜	角膜
	7514	MUC4		結膜	角膜
	15582	MUC16		結膜	角膜
	7512	MUC2	↑	凝膠形成	結膜
	7515	MUC5AC		凝膠形成	結膜
	7516	MUC5B		凝膠形成	淚腺
	7518	MUC7	可溶性	淚腺	

分泌型

【圖1】



【圖2】