



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117999081 A

(43) 申请公布日 2024. 05. 07

(21) 申请号 202280055985.0

胡安·M·乌鲁埃尼亚·瓦尔加斯

(22) 申请日 2022.08.30

(74) 专利代理机构 深圳鹰翅知识产权代理有限公司 44658

(30) 优先权数据

专利代理师 王怡瑾 黄幸兒

63/239,027 2021.08.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2024.02.08

A61K 31/74 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C08F 20/18 (2006.01)

PCT/US2022/075616 2022.08.30

C08F 220/56 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07F 5/02 (2006.01)

W02023/034765 EN 2023.03.09

(71) 申请人 佛罗里达大学研究基金会公司

地址 美国佛罗里达州

(72) 发明人 库伦·L·戴维森

华莱士·G·索耶

布兰特·S·萨默林

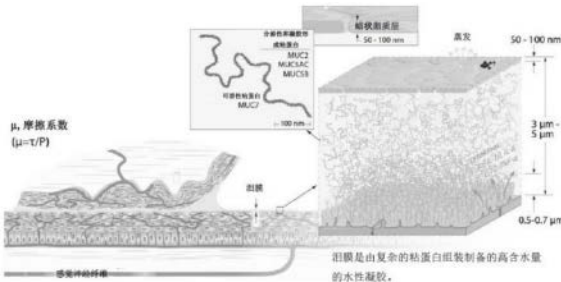
权利要求书5页 说明书15页 附图1页

(54) 发明名称

超高分子量聚合物及其使用方法

(57) 摘要

本公开提供了包含至少一种类型的水溶性聚合物的组合物、制备所述水溶性聚合物的方法、具有设置在其中的所述水溶性聚合物的结构及其使用方法。本公开的水溶性聚合物可以用于粘蛋白化网络和表面的功能生物特性的胶凝和恢复。



1. 一种组合物,其包含:具有约10kDa至10,000kDa的分子量的第一水溶性聚合物,其中所述第一水溶性聚合物包含多个主链单元和至少一个第一类型的粘蛋白结合单元,其中基于分子量,所述主链单元占所述第一水溶性聚合物的大于50%,其中基于分子量,所述第一类型的粘蛋白结合单元占所述第一水溶性聚合物的1个单元直至50%,其中所述第一类型的粘蛋白结合单元被官能化,使得所述水溶性聚合物具有改变粘蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合、流变学或两者的特性,其中改变水合、流变学或两者是通过粘膜粘附、粘膜不稳定性、粘膜整合或其组合来实现的。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述主链单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或者所述单体单元和所述共聚物两者,其中所述单体单元选自以下项组成的组:丙烯酰胺单体、甲基丙烯酰胺单体、丙烯酸酯单体、甲基丙烯酸酯单体、苯乙烯单体、乙烯基吡啶单体、马来酰亚胺单体、马来酸酐衍生单体、乙烯基酯单体、乙烯基醚单体、乙烯基酰胺单体、乙烯基胺单体、乙烯基卤化物单体或这些中任一者的衍生物。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述主链单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或两者,其中所述单体单元选自以下项组成的组:丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二烷基丙烯酰胺、N-烷基丙烯酰胺、N,N-二烷基甲基丙烯酰胺、N-烷基甲基丙烯酰胺、聚(乙二醇)丙烯酸酯、聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯、聚(乙二醇)丙烯酰胺和聚(乙二醇)甲基丙烯酰胺。

4. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述主链单元为N,N-二甲基丙烯酰胺。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合物,其中所述粘蛋白结合单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或两者,其中所述单体单元选自以下项组成的组:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯酰胺基丙酰胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯酰胺基)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)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物乙基丙烯酰胺基、吡啶基二硫化物烷基(例如,乙基)甲基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯酰胺、包含一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体、这些中每一者的卤化形式或者这些中任一者的衍生物或这些中任一者的共聚物。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合物,其中所述粘蛋白结合单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或两者,其中所述单体单元包含选自以下项组成的组的官能团:硼酸基团、羧酸酯基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团、1,2-二醇基团、1,3-二醇基团、能够形成二硫键的基团或这些中任一者的衍生物。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物包含第二类型的粘蛋白结合单元,其中所述第二类型的粘蛋白结合单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或两者,其中所述单体单元选自以下项组成的组:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯酰胺基丙酰胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯酰胺基)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)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物丙烯

酸乙酯、吡啶基二硫化物乙基丙烯酰胺基、吡啶基二硫化物烷基(例如,乙基)甲基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯酰胺、包含一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体、这些中每一者的卤化形式或者这些中任一者的衍生物或这些中任一者的共聚物,其中所述第一类型的粘蛋白结合单元不同于所述第二类型的粘蛋白结合单元。

8. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物包含第三类型的粘蛋白结合单元,其中所述第三类型的粘蛋白结合单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或两者,其中所述单体单元选自由以下项组成的组:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯酰胺基丙酰胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯酰胺基)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)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物乙基丙烯酰胺基、吡啶基二硫化物烷基(例如,乙基)甲基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯酰胺、包含一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体、这些中每一者的卤化形式或者这些中任一者的衍生物或这些中任一者的共聚物,其中所述第一类型的粘蛋白结合单元不同于所述第二类型的粘蛋白结合单元,其中所述第二类型的粘蛋白结合单元不同于包含一个或多个吡啶基二硫化物基团或这些中任一者的衍生物的所述第三类型的粘蛋白结合单元单体。

9. 根据权利要求8所述的组合物,其中基于分子量,所述第一类型的粘蛋白结合单元占所述第一水溶性聚合物的1个官能单元至约5%;其中基于分子量,所述第二类型的粘蛋白结合单元占所述第一水溶性聚合物的1个官能单元至约5%;其中基于分子量,所述第三类型的粘蛋白结合单元占所述第一水溶性聚合物的1个官能单元至约5%。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物具有线性或非线性的结构,其中所述非线性结构选自由以下项组成的组:星状、支化、超支化、环状、图形共聚物或瓶刷状。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的组合物,其中所述第一类型的粘蛋白结合单元仅位于所述第一水溶性聚合物的一个或两个末端。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物为嵌段共聚物。

13. 根据权利要求1至11中任一项所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物为无规共聚物。

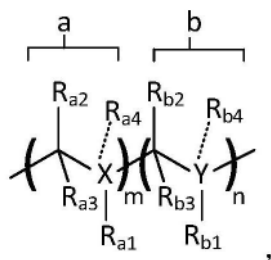
14. 根据权利要求1至11中任一项所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物为统计共聚物。

15. 根据权利要求1至11中任一项所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物为交替共聚物。

16. 根据权利要求1至11中任一项所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物为梯度共聚物。

17. 根据权利要求12所述的组合物,其中所述嵌段共聚物为AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物,任选地其中所述粘蛋白结合单元被隔离在所述AB二嵌段共聚物的A嵌段或所述ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。

18. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物具有以下化学结构:



其中单元a为所述主链单元,并且基于分子量,m大于所述第一水溶性聚

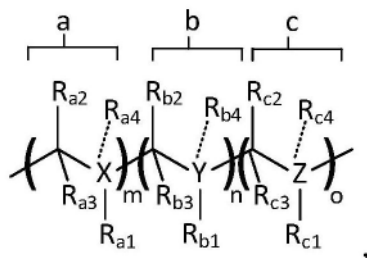
合物的50%,其中单元b为所述第一类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,n为所述第一水溶性聚合物的1个单元至约50%,

其中单元a和单元b彼此不同,

R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 和 R_{b4} 彼此独立地选自:H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫化物基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或者直链或支链 C_{1-18} 烷基以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$,

其中X为C,并且其中Y为C。

19. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物具有以下化学结构:



其中单元a为所述主链单元,并且基于分子量,m大于所述第一水

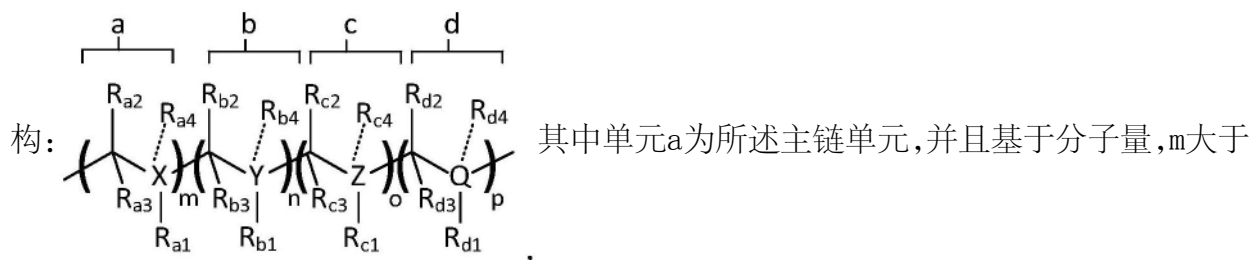
溶性聚合物的50%,其中单元b为所述第一类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,n为所述第一水溶性聚合物的1个单元至约50%,其中单元c为所述第二类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,o为所述第一水溶性聚合物的1个单元至约50%,其中单元a和单元b彼此不同,

R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{c1} 、 R_{c2} 、 R_{c3} 和 R_{c4} 彼此独立地可以为H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫化物基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或者直链或支链 C_{1-18} 烷基以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$, ,

其中X为C,其中Y为C,并且其中Z为C。

20. 根据权利要求19所述的组合物,其中单元a、单元b和单元c彼此不同。

21. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物具有如下所示的化学结构:



所述第一水溶性聚合物的50%,其中单元b为所述第一类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,n为所述第一水溶性聚合物的1个单元至约50%,其中单元c为所述第二类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,o为所述第一水溶性聚合物的1个单元至约50%,其中单元d为所述第二类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,p为所述第一水溶性聚合物的1个单元至约50%,其中单元a和单元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} 和 R_{d4} 彼此独立地可以为H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫化物基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或者直链或支链 C_{1-18} 烷基以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$,

其中X为C,其中Y为C,其中Z为C,并且其中Q为C。

22. 根据权利要求21所述的组合物,其中单元a、单元b、单元c和单元d彼此不同。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物具有约100kDa至10,000kDa的分子量。

24. 一种制备根据权利要求1至23所述的第一水溶性聚合物的合成方法,其包括:聚合主链单元和至少一个粘蛋白结合单元以形成根据权利要求1至23所述的第一水溶性聚合物。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中聚合为阳离子聚合、阴离子聚合、开环聚合或配位聚合。

26. 根据权利要求24所述的方法,其中聚合为自由基聚合、常规自由基聚合、可逆去活化自由基聚合、可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合、通过黄原酸酯交换的大分子设计(MADIX)聚合、光引发转移终止剂聚合、原子转移自由基聚合(ATRP)或稳定自由基聚合(SFRP),或者任选地,聚合为可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合、光引发转移终止剂聚合或通过黄原酸酯交换的大分子设计(MADIX)聚合。

27. 根据权利要求24至26中任一项所述的方法,其中所述主链单元包含所述单体单元并且选自以下项组成的组:丙烯酰胺单体、甲基丙烯酰胺单体、丙烯酸酯单体、甲基丙烯酸酯单体、苯乙烯单体、乙烯基吡啶单体、马来酰亚胺单体、马来酸酐衍生单体、乙烯基酯单体、乙烯基醚单体、乙烯基酰胺单体、乙烯基胺单体、乙烯基卤化物单体或这些中任一者的

衍生物。

28. 根据权利要求24至26中任一项所述的方法, 其中所述主链单元选自由以下项组成的组: 丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二烷基丙烯酰胺、N-烷基丙烯酰胺、N,N-二烷基甲基丙烯酰胺、N-烷基甲基丙烯酰胺、聚(乙二醇)丙烯酸酯(例如, 低聚(乙二醇)丙烯酸酯)、聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯(例如, 低聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯)、聚(乙二醇)丙烯酰胺(例如, 低聚(乙二醇)丙烯酰胺)和聚(乙二醇)甲基丙烯酰胺(例如, 低聚(乙二醇)甲基丙烯酰胺)。

29. 根据权利要求24至28中任一项所述的方法, 其中所述粘蛋白结合单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或两者, 其中所述单体单元包含选自由以下项组成的组的官能团: 硼酸基团、羧酸酯基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团、1,2-二醇基团、1,3-二醇基团、能够形成二硫键的基团或这些中任一者的衍生物。

30. 根据权利要求24至28中任一项所述的方法, 其中所述粘蛋白结合单元选自由以下项组成的组: 丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯酰胺基丙酰胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯酰胺基)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)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物乙基丙烯酰胺基、吡啶基二硫化物烷基(例如, 乙基)甲基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯酰胺、包含一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体、这些中每一者的卤化形式或者这些中任一者的衍生物或这些中任一者的共聚物。

31. 根据权利要求24至28中任一项所述的方法, 其中所述粘蛋白结合单元包含选自由以下项组成的组的官能团: 硼酸基团、羧酸酯基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团、1,2-二醇基团、1,3-二醇基团和能够形成二硫键的基团。

32. 根据权利要求24至31中任一项所述的方法, 其中所述粘蛋白结合单元或粘蛋白结合单元的组合通过共聚物单元的后聚合反应掺入到所述共聚物中。

超高分子量聚合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年8月31日提交的标题为“超高分子量聚合物及其使用方法 (ULTRA-HIGH MOLECULAR WEIGHT POLYMERS AND METHODS OF USING THE SAME)”的美国临时申请序列号63/239,027的权益和优先权,其公开内容通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 眼睛抵御外部环境的第一道防线是角膜表面处被水性和粘液性泪膜屏蔽的湿润上皮细胞薄分层。眼睛的健康、持久和舒适与这些上皮细胞产生粘蛋白以形成糖萼和稳定泪膜的能力密切相关。眼睛的粘蛋白有助于眼睛表面的稳态,保持角膜和泪膜的透明度,并提供防御外来碎片(例如,病原体、毒素和颗粒)的物理屏障,同时允许选定的气体、流体、离子和营养物质快速通过。

[0004] 角膜和结膜表达较低分子量的跨膜粘蛋白(MUC1、MUC4、MUC16和MUC20),这些粘蛋白锚定由结膜上皮中发现的杯状细胞产生的分泌性和凝胶形成粘蛋白(MUC2、MUC5AC)。泪膜中存在的粘蛋白(MUC1、MUC2、MUC4、MUC5AC和MUC16)一起形成凝胶层,该凝胶层用于保持眼睛表面的水合和透明度,提供润滑并抵抗眨眼期间角膜和结膜上皮之间的粘附。

[0005] 这些粘蛋白形成了跨凝胶的水凝胶网络,称为糖萼,其稳定泪膜并防止去湿。该凝胶网络主要通过物理交联而不是化学交联进行交联。至关重要的是,粘蛋白凝胶的弱物理交联和大网孔尺寸导致具有在滑动期间本质上低的剪切应力以及低屈服应力的表面。在超过屈服应力(例如,在眨眼期间)的条件下,物理交联会动态断裂和愈合;跨越粘蛋白网络的凝胶就像机械保险丝一样作用,限制可以传递到下面的上皮细胞的潜在破坏性的应力水平。

[0006] 表1(图1)显示了眼睛环境中发现的粘蛋白列表。这种大量的粘蛋白充当系统来创建具有有限屈服应力、剪切稀化的凝胶跨越网络,并保持跨越光学界面的光滑和均匀的膜厚度。凝胶形成和可溶性粘蛋白不是由角膜上皮细胞形成的。

[0007] 眼睛在清醒时间期间很少休息,并且每天眨眼约20,000次。在眨眼期间,睑缘刷加速到约100mm/s的最大速度,接近下眼睑,并且然后缩回;整个过程在大约100毫秒内完成。在此活动期间眼睑应用于角膜的接触压力尚未直接测量,但被认为为约1-5kPa。

[0008] 角膜上皮、泪膜、与眼睛表面相关的粘蛋白(包括细胞间分泌的粘蛋白MUC20)和蜡状脂质层的示意图示意性地显示在图2的插图中。健康眼睛的稳态是要求跨越角膜和结膜的低剪切应力的动态平衡。这是通过保持由粘蛋白、盐、蛋白质以及大量复杂的细胞因子、趋化因子和生长因子构成的泪膜来实现的。泪膜组成的缺陷可以导致脱水和剪切应力水平升高。这两种组织都受到疼痛感受器的高度支配,并且高于生理“正常”水平的剪切应力可以产生疼痛感。泪膜(厚度约5 μ m)覆盖眼睛表面的角膜上皮细胞(厚度约55 μ m)。脂筏(厚度50-100nm)由眼睑边缘的睑板腺产生,并且被认为阻止泪膜蒸发并防止细小的灰尘和碎片进入眼睛环境。插图还说明了分泌性和凝胶形成粘蛋白以及可溶性泪膜粘蛋白的大分子量和复杂结构。角膜上皮的超微结构和分层鳞状上皮表面上微绒毛的细节增加了用于分泌膜

结合粘蛋白MUC1、MUC4和MUC16的表面积。这些粘蛋白一起锚定分泌性和可溶性粘蛋白,并形成称为糖萼的稳定泪膜并防止去湿的生物聚合物水凝胶。干眼不适可能具有涉及超过可以很好耐受的生理水平的摩擦剪切应力的潜在病因。泪膜的质量对于这两种应用都至关重要。

发明内容

[0009] 本公开提供了包含至少一种类型的水溶性聚合物的组合物、制备该水溶性聚合物的方法、具有设置在其中的该水溶性聚合物的结构及其使用方法。

[0010] 本公开提供了一种组合物,其包含:具有约10kDa至10,000kDa的分子量的第一水溶性聚合物,其中该第一水溶性聚合物包含多个主链单元和至少一个第一类型的粘蛋白结合单元,其中基于分子量,该主链单元占该第一水溶性聚合物的大于50%,其中基于分子量,该第一类型的粘蛋白结合单元占该第一水溶性聚合物的1个单元直至50%,其中该第一类型的粘蛋白结合单元被官能化,使得该水溶性聚合物具有改变粘蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合、流变学或两者的特性,其中改变水合、流变学或两者是通过粘膜粘附、粘膜不稳定性(mucolability)、粘膜整合或其组合来实现的。

[0011] 本公开提供了一种制备上文和本文所述的第一水溶性聚合物的合成方法,其包括:聚合主链单元和至少一个粘蛋白结合单元以形成上文和本文所述的第一水溶性聚合物。

附图说明

[0012] 当结合附图回顾下面描述的本公开的各种实施例的详细描述时,将更容易理解本公开的其他方面。

[0013] 图1表1说明了眼睛环境中发现的粘蛋白列表。

[0014] 图2是角膜上皮、泪膜、与眼睛表面相关的粘蛋白(包括细胞间分泌的粘蛋白MUC20)和蜡状脂质层的示意图。

具体实施方式

[0015] 为了方便起见,在进一步描述本公开之前,此处收集了说明书、实例和所附权利要求书中采用的某些术语。应理解的是,本公开不限于所描述的特定实施例,因为这些实施例当然可以变化。还应当理解,本文所使用的术语仅出于描述具体实施例的目的,而不旨在是限制性的,因为本公开的范围仅受所附权利要求书限制。这些定义应根据本公开的其余部分来阅读并且如所属领域的技术人员所理解。除非另有定义,否则本文所使用的所有技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。除非在特定情况下另有限制,本说明书通篇使用的术语定义如下。

[0016] 在提供了值范围的情况下,应当理解的是,介于所述范围的上限与下限之间的每个中间值(到下限的单位的十分之一,除非另外明确说明)以及所述范围中的任何其他所陈述或中间值均涵盖于本公开内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在较小范围内,并且也涵盖在本公开内,但受所陈述范围内的任何具体排除的限制。在所陈述的范围包含限值中的一个或两个限值的情况下,排除被包含在内的限值中的任一个或两个限值的范

围也包含在本公开内。

[0017] 本领域技术人员在阅读本公开后将明白,本文描述和图示的每个单独实施例具有离散的组分和特征,该组分和特征可以容易地与其他几个实施例中的任何一个的特征分离或组合而不背离从本公开的范围或精神。任何记载的方法都可以按照记载的事件的顺序或逻辑上可能的任何其他顺序进行。

[0018] 除非另有说明,否则本公开的实施例将采用化学、生物化学、分子生物学、遗传学等技术,这些技术在本领域技术范围内。此类技术在文献中被充分地解释。

[0019] 提出以下实例以便为本领域普通技术人员提供如何实施本文公开和要求保护的方法以及使用组合物和化合物的完整公开和描述。已经努力确保关于数字(例如,量、温度等)的准确性,但是应当考虑一些误差和偏差。除非另有说明,否则份为重量份,温度为℃,并且压力为大气压或接近大气压。标准温度和压力定义为20℃和1个大气压。

[0020] 在详细描述本公开的实施例之前,应当理解,除非另有说明,否则本公开不限于特定的材料、试剂、反应材料、制造过程等,因为这些都可以变化。还应理解,本文所使用的术语仅出于描述特定实施例的目的,而不希望是限制性的。在本公开中,在逻辑上可行的情况下,还可以以不同的顺序执行步骤。

[0021] 本文使用冠词“一”、“一个”和“所述”来指代所述冠词的一个或多于一个(即,至少一个)语法对象。

[0022] 如本文所用,“约”、“大约”等当与数字变量结合使用时,通常指该变量的值以及该变量在实验误差内(例如,在平均值的95%置信区间)或指示值的+/-10%内的所有值,以较大者为准。

[0023] 术语“包含(comprise/comprising)”、“包括”、“含有”、“特征在于”及其语法等同物以包含性、开放的意义使用,意味着可以包括附加元件。它不意图被解释为“仅由...组成”。

[0024] 如本文所用,“受试者”是指由至少一个细胞构成的任何活体。活生物体可以简单如例如单个分离的真核细胞或培养的细胞或细胞系,或复杂如哺乳动物,包括人类和动物(例如,脊椎动物、两栖动物、鱼、哺乳动物,例如,猫、狗、马、猪、牛、羊、啮齿动物、兔、松鼠、熊、灵长类动物(例如,黑猩猩、大猩猩和人)。

[0025] 如本文所用,术语“治疗(treating/treatment)”一般可以指获得期望的药理学和/或生理学效应。该效应可以是但不一定必须是预防性的,即预防或部分地预防疾病、其症状或病症。该效应可以是治疗性的,即部分或完全地治愈疾病、病症、症状或归因于该疾病、疾患或病症的副作用。如本文所用,术语“治疗”可以包括以下中的任一项或多项:(a) 预防疾病在可能易患该疾病但尚未被诊断患有该疾病的受试者中发生;(b) 抑制疾病,即阻滞其发展;以及(c) 缓解疾病,即减轻或改善疾病和/或其症状或病症。如本文所用,术语“治疗”可以指单独的治疗性治疗、单独的预防性治疗、或治疗性治疗和预防性治疗两者。需要治疗的那些(有此需要的受试者)可以包括已经患有该病症的那些和/或其中待预防该病症的那些。如本文所用,术语“治疗”可包括抑制疾病、疾患或病症,例如,阻止其进展;以及缓解疾病、疾患或病症,例如,引起疾病、疾患和/或病症的消退。治疗疾病、疾患或病症可以包括改善特定疾病、疾患或病症的至少一种症状,即使潜在的病理生理学不受影响,诸如通过施用镇痛剂来治疗受试者的疼痛,即使这种药物不能治疗疼痛的原因。

[0026] 如本文所用,“预防性的”和“预防”是指在疾病或病症发生之前,即使未诊断,或者当疾病或病症仍处于亚临床阶段时阻挡或阻止该疾病或病症。

[0027] “聚合物”应理解为包括但不限于均聚物、共聚物(诸如例如嵌段、接枝、无规和交替共聚物)、三元共聚物等及其共混物和变型。

[0028] 如本文所用,术语“疾病”是指身体功能、系统或器官的中断、停止或紊乱。

[0029] 如本文所用,“衍生物”是指由母体化合物通过一种或多种化学反应制备的化学化合物或分子。

[0030] 讨论

[0031] 本公开提供了包含至少一种类型的具有约10kDa至10,000kDa的分子量的水溶性聚合物的组合物、制备该水溶性聚合物的方法、具有设置在其中的该水溶性聚合物的结构及其使用方法。

[0032] 本公开提供了具有高分子量(例如,约10kDa至10,000kDa的分子量)的水溶性聚合物,以及该水溶性聚合物用于粘蛋白化(mucinated)网络和功能生物特性的胶凝和恢复的应用。水溶性聚合物的实施例可以具有以下特征中的一者或多者:(1) 粘膜粘附:能够与天然存在的粘蛋白形成共价或非共价相互作用(例如,非共价相互作用可以被描述为超分子相互作用,包括但不限于氢键、离子键、范德华相互作用、疏水相互作用和大分子链缠结);(2) 粘膜不稳定性:水溶性聚合物和粘蛋白之间的相互作用通常应该是可逆的,使得这些相互作用通过机械力、背景水解、氧化还原反应或与其他相互作用的交换来逆转;以及(3) 粘膜整合:由于它们能够与天然粘蛋白形成相互作用并且由于它们与天然粘蛋白相似的亲水性程度,水溶性聚合物能够整合到粘蛋白网络中和/或与膜结合粘蛋白相互作用。这三个特征的组合使得本文描述的材料增强体内粘蛋白化表面的水合和流变学。本公开的水溶性聚合物被设计为经由快速可逆的相互作用或通过仅与粘蛋白形成最小数量的相互作用而与粘蛋白弱相互作用。

[0033] 本公开的水溶性聚合物可以通过亲水性单体的聚合来合成,从而产生高度水溶性的聚合物。在一个方面,水溶性聚合物可以具有约10kDa至10,000kDa或约100kDa至10,000kDa的总分子量。这些聚合物的分子量的大部分(例如,水溶性聚合物分子量的大于50重量百分比或约75至99.9重量百分比)衍生自主链中的惰性亲水性官能性(例如,N,N-二甲基丙烯酰胺)。单体的官能性和/或单体上的官能团可以基于通过与粘蛋白以及彼此之间形成弱的、瞬时的、可逆的相互作用来恢复粘液凝胶的剪切稀化行为的能力来选择。这些瞬时相互作用可以是共价的(例如,硼酸酯形成、二硫化物形成)或非共价的(例如,氢键、经由羧酸盐的钙桥)或其组合。换句话说,聚合物的一部分单元为粘蛋白结合单元。在一个实例中,这些相互作用可以通过分别由N,N-二甲基丙烯酰胺、丙烯酸、3-(丙烯酰胺基)苯基硼酸和吡啶基二硫化物丙烯酰胺构成的聚合物来实现。此外,本公开的水溶性聚合物还可以由疏水性和亲水性单体的混合物构成(例如,经由丙烯酸酯或苯乙烯和马来酰亚胺的聚合),条件是整个聚合物是水溶性的。在一个方面,负责与粘蛋白或本公开的水溶性聚合物之间的瞬时相互作用的官能性(例如,粘蛋白结合单元,诸如单体和/或官能团)通常稀疏地分布在整个主链中以构成水溶性聚合物总分子量的约0.1%至50%、约0.1%至40%、约0.1%至35%、约0.1%至30%、约0.1%至25%。在一个方面,低含量的单体/官能团可以在聚合物的特定区域中被隔离,其中结合官能性沿着聚合物主链以梯度型方式存在,或者被隔离到主

要或仅在聚合物的一端或两端的区域(例如,位于末端的区域)或者仅被隔离在聚合物的中间区域(例如,位于中心的区域)。以此方式,粘蛋白结合单元的重量百分比可以为水溶性聚合物的总分子量的非常低(例如,0.1至1重量百分比)至0.1至25重量百分比内的任意值(例如,约0.1至25、约0.1至20、约0.1至15、约0.1至10、约0.1至5、约0.1至2、约0.1至1、约0.1至0.5、约1至25、约1至20、约1至15、约1至10、约1至5、约1至2)。

[0034] “水溶性聚合物”中的术语“水溶性”是在室温下可溶于水的任何聚合物。通常,水溶性聚合物的溶液将透射相同溶液在过滤后透射的光的至少约75%,更优选至少约95%。基于重量,水溶性聚合物优选至少约35%(按重量计)可溶于水,更优选至少约50%(按重量计)可溶于水,仍更优选约70%(按重量计)可溶于水,并且仍更优选约85%(按重量计)可溶于水。最优选水溶性聚合物约95%(按重量计)可溶于水或完全可溶于水。

[0035] 在一个方面,本发明提供了一种包含水溶性聚合物的眼科溶液。在一个方面,本公开提供了一种治疗或预防受试者眼睛病症的方法,其包括向眼睛施用治疗有效量的本文公开的眼科溶液,由此水溶性聚合物与粘蛋白或粘蛋白结合蛋白形成非共价相互作用或可逆共价键。在另一个方面,水溶性聚合物可以在结构或装置上形成层,其中该装置用于粘蛋白环境中。

[0036] 在一个方面,组合物包含具有约10kDa至10,000kDa或约100kDa至10,000kDa的分子量的水溶性聚合物。在一个方面,组合物可以包含其他类型的水溶性聚合物。应当注意的是,在本文的大部分讨论中提及“第一水溶性聚合物”,但是在包含两种或更多种类型的水溶性聚合物的组合物中,本文提供的对“第一水溶性聚合物”的描述等同适用于其他类型的水溶性聚合物,其中两种类型的水溶性聚合物在化学上不同。

[0037] 第一水溶性聚合物包含多个主链单元和至少一个第一类型的粘蛋白结合单元。基于分子量,主链单元占第一水溶性聚合物的大于50%或约75至99.9%。基于分子量,第一类型的粘蛋白结合单元占第一水溶性聚合物的1个单元直至50%或约0.1至25%。在其他方面,第一水溶性聚合物可以包含第二类型或第三类型的粘蛋白结合单元。基于分子量,每种类型的粘蛋白结合单元可以为第一水溶性聚合物的1个单元直至25%、1个官能单元至约5%、约0.1至25%、约0.1至20%、约0.1至15%、约0.1至10%、约0.1至5%或约0.1至1%。

[0038] 在一个实施例中,第一水溶性聚合物可以为线性或非线性的,诸如星形、支化、超支化、梳状/刷状、图形共聚物、瓶刷状或环状。在一个实施例中,第一水溶性聚合物可以为聚电解质、聚两性电解质或聚两性离子。

[0039] 在一个方面,主链单元可以包含单体单元、包含单体单元的共聚物、或者单体单元和包含单体单元的共聚物单元两者。在一个方面,第一水溶性聚合物可以为嵌段共聚物、无规共聚物、统计共聚物、交替共聚物或梯度共聚物。在一个方面,第一水溶性聚合物为嵌段共聚物,诸如AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物。任选地,粘蛋白结合单元被隔离在AB二嵌段共聚物的A嵌段或ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。在一个方面,AB或ABA嵌段共聚物的A和B嵌段含有共聚单体单元的混合物。在一个方面,A或B嵌段内的共聚单体单元可以以交替、无规、统计或梯度方式排列。在另一个方面,共聚物的一个或多个嵌段可以是水不溶性的,只要整个共聚物是水溶性的。例如,AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物中的A嵌段或B嵌段中的一者可以是水不溶性的,其中共聚物本身是水溶性的。

[0040] 梯度共聚物为具有多于一种类型的单体单元的聚合物,其中至少一种单体单元的

出现频率沿着聚合物链逐渐变化。统计共聚物为其中单体单元的顺序分布遵循已知统计定律并且基于相对反应性的共聚物。

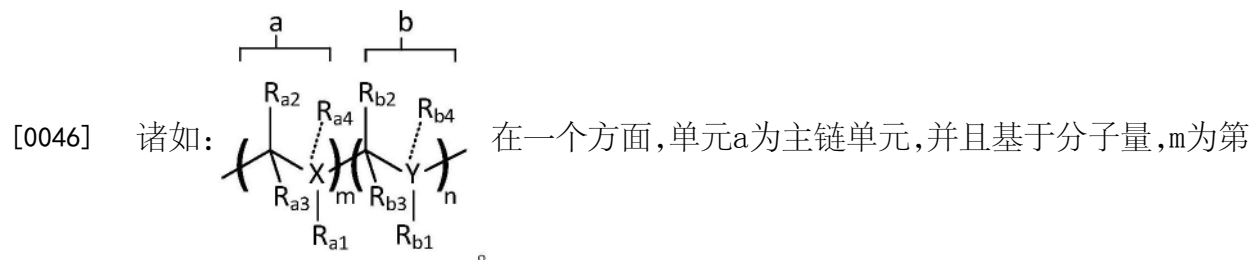
[0041] 在一个方面,单体单元可以选自:丙烯酰胺单体、甲基丙烯酰胺单体、丙烯酸酯单体、甲基丙烯酸酯单体、苯乙烯单体、乙烯基吡啶单体、马来酰亚胺单体、马来酸酐衍生单体、乙烯基酯单体、乙烯基酰胺单体、乙烯基卤化物单体或这些中任一者的衍生物。在一个特定方面,主链单元可以包含单体单元或包含单体单元的共聚物,其中单体单元选自:丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二烷基丙烯酰胺、N-烷基丙烯酰胺、N,N-二烷基甲基丙烯酰胺、N-烷基甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸烷基酯、丙烯酸烷基酯、低聚(乙二醇)丙烯酸酯、低聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯、低聚(乙二醇)丙烯酰胺或低聚(乙二醇)甲基丙烯酰胺、其他取代的丙烯酸酯(例如,取代(R)包括官能性,诸如羟基基团、胺基团、羧酸酯基团、磺酸酯基团等)、其他取代的甲基丙烯酸酯(例如,取代(R)包括官能性,诸如羟基基团、胺基团、羧酸酯基团、磺酸酯基团等)。在一个具体方面,主链单元为N,N-二甲基丙烯酰胺。

[0042] 每种类型(例如,第一类型、第二类型、第三类型)的粘蛋白结合单元可以被官能化,因此水溶性聚合物具有改变基于粘蛋白的聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合、流变学或两者的特性。改变水合、流变学或两者的特性可以通过粘膜粘附、粘膜不稳定性、粘膜整合或其组合来实现,如本文所述。

[0043] 在一个方面,粘蛋白结合单元可以包含单体单元、包含单体单元的共聚物或两者,其中单体单元包含键合至单体的官能团,其中官能团可以为硼酸基团、羧酸酯基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团或能够形成二硫键的基团。在一个实施例中,多个官能团以均匀、无规、梯度或嵌段顺序分布在第一水溶性聚合物中,并且在特定方面中,分布在水溶性聚合物的末端。

[0044] 每种类型的粘蛋白结合单元可以为单体单元或包含单体单元的共聚物节段。单体单元可以选自:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯酰胺基丙酰胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯酰胺基)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)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物乙基丙烯酰胺基、吡啶基二硫化物烷基(例如,乙基)甲基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯酰胺、这些中每一者的卤化形式或者这些中任一者的衍生物或这些中任一者的共聚物。

[0045] 在一个方面,第一水溶性聚合物可以具有化学结构



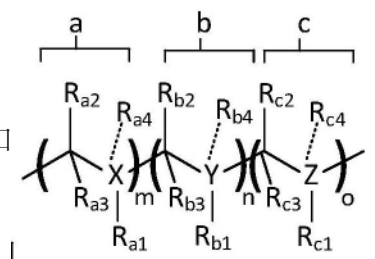
一水溶性聚合物的大于50%或约75至99.9%。在一个方面,m和n可以彼此独立地为约1000至100,000。单元b为第一类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,n为第一水溶性聚合物

的1个单元直至50%或约0.1至25% (或本文提供的另一范围, 诸如约0.1至10%、约0.1至15%、约1至10%、约1至15%、约5至10%、约5至15%、约5至20%、约5至25%等)。单元a和单元b彼此不同。 R_{a4} 和 R_{b4} 的虚线表明其分别基于X和Y任选地存在。

[0047] 在一个方面, R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 和 R_{b4} 彼此独立地可以为H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫化物基团, 其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或者直链或支链 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 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ 。

[0048] 在一个方面,X可以为N或C并且Y可以为C或N。在特定方面,X和Y为C。

[0049] 在另一个方面,第一水溶性聚合物具有化学结构,诸如

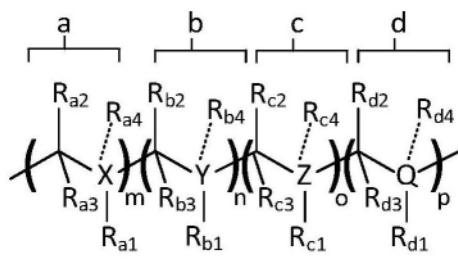


在一个方面,单元a可以为主链单元,并且基于分子量,m为第一聚合物的大于50%或约75至99.9%。在一个方面,m、n和o可以彼此独立地为约1000至100,000。单元b可以为第一类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,n为第一聚合物的1个单元直至50%或约0.1至24% (或本文提供的另一范围)。单元c为第二类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,o为第一聚合物的1个单元直至50%或约0.1至24% (或本文提供的另一范围)。单元a和单元b彼此不同,或者单元a、单元b和单元c彼此不同。 R_{a4} 、 R_{b4} 和 R_{c4} 的虚线表明其分别基于X、Y和Z任选地存在。在一个方面,例如,单元c可以负责粘蛋白结合或可以负责进一步增强主链的亲水性(例如,通过引入电荷)。

[0050] 在一个方面, R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{c1} 、 R_{c2} 、 R_{c3} 和 R_{c4} 彼此独立地可以为H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫化物基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或者直链或支链 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 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ 。

[0051] 在一个方面,X可以为N或C,其中Y可以为C或N并且其中Z可以为N或C。在特定方面,X、Y和Z为C。

[0052] 在另一个方面,第一水溶性聚合物具有化学结构,诸如



在一个方面,单元a可以为主链单元,并且基于分子量,m

为第一水溶性聚合物的大于50%或约75至99.9%。在一个方面,m、n和o可以彼此独立地为约1000至100,000。单元b可以为第一类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,n为第一聚合物的1个单元直至50%或约0.1至24%。单元c可以为第二类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,o为第一水溶性聚合物的约0.1至24%。单元d可以为第三类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,o为第一水溶性聚合物的1个单元直至50%或约0.1至24%。单元a和单元b可以彼此不同,单元a、单元b和单元c可以彼此不同,或者单元a、单元b、单元c和单元d可以彼此不同。 R_{a4} 、 R_{b4} 、 R_{c4} 和 R_{d4} 的虚线表明其分别基于X、Y、Z和Q任选地存在。在一个方面,例如,单元c和/或单元d可以负责粘蛋白结合或可以负责进一步增强主链的亲水性(例如,通过引入电荷)。

[0053] 在一个方面, 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} 和 R_{d4} 彼此独立地可以为H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫化物基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或者直链或支链 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 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$,

[0054] 在一个方面,X可以为N或C,其中Y可以为C或N,其中Z可以为N或C,并且其中Q可以为N或C。在特定方面,X、Y、Z和Q为C。

[0055] 在一个方面,本发明的水溶性聚合物可以经由水性可逆去活化自由基聚合来制备(参见Chem,2017,2(1),93-101)。在一个实施例中,聚合物材料经由通过黄原酸酯交换的大分子设计(MADIX)聚合来制备。在一个实施例中,聚合物材料经由光引发转移终止剂聚合来制备。这些具有受控分子量的材料也可以通过其他受控自由基聚合方法衍生,诸如原子转移自由基聚合和硝基氧介导的聚合。另外,这些材料可以通过常规的自由基聚合、阴离子聚合、阳离子聚合、开环聚合和开环复分解聚合衍生。

[0056] 具体地,本公开提供了通过聚合主链单元和至少一个粘蛋白结合单元以形成第一水溶性聚合物来制备本文所提供的第一水溶性聚合物的合成方法。聚合可以为自由基聚合、常规自由基聚合、可逆去活化自由基聚合、可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合、通过黄原酸酯交换的大分子设计(MADIX)聚合、光引发转移终止剂聚合、原子转移自由基聚合(ATRP)或稳定自由基聚合(SFRP),以及通过后聚合改性(例如,通过含有活化酯基团的单体单元的改性)进行。

[0057] 由三硫代碳酸酯引发的典型光引发转移终止剂聚合如下。靶向 M_n 3 5.00×10⁶g/mol)。将DMA(394mg,3.97mmol)和三硫代碳酸酯引发转移终止剂(20.0μg,7.45×10⁻⁵mmol,

来自1.00mg/mL二甲基亚砷(DMSO)储备溶液)溶于10mL Schlenk烧瓶中的水(1.70mL, 2M [DMA]),并添加N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(0.100mL)作为内标。将引发转移终止剂储备溶液储存在2℃和6℃之间以供进一步使用。将氩气鼓泡通过聚合溶液20分钟。反应容器距离紫外(UV)光源2.50cm放置,强度为7.0mW/cm²,并且照射后引发聚合。通过¹H NMR光谱确定单体转化率,从而监测DMA乙烯基峰(d, 1H, 5.60ppm)相对于DMF(s, 1H, 8.02ppm)的消失情况。每个反应等分试样在分子量表征之前至少24小时通过冻干干燥并溶于SEC溶剂(£ 1mg/mL)。

[0058] 展示经由光引发转移终止剂聚合来制备高分子量嵌段共聚物的能力的扩链聚合示例如下。将DMA(417mg, 4.20mmol)和三硫代碳酸酯引发转移终止剂(0.100mg, 3.72×10^{-4} mmol, 来自1.00mg/mL DMSO储备溶液)溶于10mL Schlenk烧瓶中的水(3.70mL 1M [DMA]),并添加DMF(0.100mL)作为内标。将氩气鼓泡通过聚合溶液20分钟。反应容器距离UV光源2.50cm放置,强度为7.0mW/cm²,并且照射后引发聚合。将反应照射24小时,并除去少量以经由¹H NMR光谱通过监测乙烯基DMA峰(d, 1H, 5.60ppm)相对于DMF(s, 1H, 8.02ppm)的消失情况来确定单体转化率,并经由SEC表征分子量。聚(DMA)(PDMA)第一嵌段的聚合达到>95%的单体转化率。将DMA(420mg, 4.24mmol)溶于水(3.10mL)、DMF(0.100mL)和前述PDMA聚合混合物。将氩气鼓泡通过粘性溶液20分钟,并在照射后开始扩链。

[0059] 在一个方面,本公开包括一种方法,其中粘蛋白结合单元或粘蛋白结合单元的组合通过共聚物单元的后聚合反应掺入到共聚物中。可以与小分子反应以添加粘蛋白结合单元的反应性单体单元可以包括活化酯(例如,N-羧基琥珀酰亚胺酯、五氟苯酯、羧基苯并三唑酯、硝基苯酚酯、邻苯二甲酰亚胺酯)、叠氮基基团、炔基团、卤素基团、羧酸基团等)。

[0060] 实例

[0061] 超高分子量聚合物和粘蛋白的细胞模型研究:

[0062] 在存在和不存在含有粘膜粘附部分的超高分子量聚合物的情况下评估具有完整的膜结合粘蛋白和糖萼(包括MUC1、MUC4和MUC16)以及纯化的凝胶形成分泌性粘蛋白MUC2的角膜上皮细胞(自配和匹配)的Gemini模型。这些实验在生理接触压力下在微型生物摩擦计上以1mm/s进行300至1000+个往复滑动循环。在实验期间,细胞培养基不断更换为不含粘蛋白或聚合物的新鲜培养基,以模拟眼睛环境中的泪膜更新。添加超高分子量粘膜粘附聚合物后,观察到摩擦力降低,并且与单独使用粘蛋白的实验相比,摩擦系数在显著更多的循环中保持较低,这表明在应用超高分子量粘液模拟聚合物后具有持久的粘膜粘附。

[0063] 实验设置

[0064] 经由纤连蛋白涂覆的玻璃底培养皿和胶原蛋白缀合的聚丙烯酰胺膜探针的表面官能化来获得角膜上皮细胞的Gemini模型。共焦成像和生物摩擦学:实验前,在两个表面(玻璃底培养皿和膜探针)上对角膜上皮细胞的汇合单层进行仔细成像、表征和确认。使用定制的阶段培养箱将培养条件维持在 $37 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 、5% CO₂和约100%湿度。在两个上皮细胞表面之间应用300µN的法向负载,从而使跨越界面的平均接触压力为约600Pa。通过将法向负载除以测量的角膜细胞涂覆的膜探针的接触面积来确定接触压力。将培养皿上的角膜细胞单层安装在往复式载物台上,以1mm/s的速度、3mm的行程长度相对于膜探针上的细胞单层对应物滑动300个循环(30分钟)。以100Hz的数据采集速率记录来自悬臂梁变形的法向力和摩擦力。在摩擦学实验期间,使用注射泵以18.5µL/分钟的速率同时注入和抽取不存在粘蛋白或聚合物的细胞培养物,以研究与细胞结合粘蛋白的整合和粘附。

[0065] 超高分子量聚合物和粘蛋白的微观流变学:

[0066] 使用磁力镊子的微观流变学实验显示,超高分子量(UHMW)粘膜粘附聚合物和纯化的凝胶形成分泌性粘蛋白MUC2的混合物的屈服应力低于已知产生促炎细胞因子(<40Pa)和细胞凋亡(<100Pa)的临界阈值。重要的是,对单独的MUC2或UHMW粘膜粘附聚合物进行的流变测量显示出在大频率范围内的粘性流体特性($G'' > G'$),但这两者的混合物显示出成功的动态凝胶形成和储能/损耗模量的交叉($G' > G''$)。实验设置

[0067] 将镍基软磁合金棒(ASTM A753类型4,MIL N-14411C Comp 1)加工成宽度为约100 μm 的凿尖。设计尖端几何形状以在尖端附近实现最佳水平磁场。然后在该棒上缠绕1200匝AWG 22铜磁线,长度为120mm。整个装置安装在手动载物台操纵器(OptoSigma)上,旁边是倒置的Nikon A1R共焦显微镜。实验在温度控制和高湿度条件下进行,以防止样品干燥或失水。所有测量均应用1A电流。在这些设置下,棒的电阻加热可以忽略不计。添加荧光标记且超顺磁的直径为5.8 μm 的颗粒(COMPELTMUMDG002/UMC3F,COOH官能化珠,Bangs Laboratories Inc.,Fishers,Indiana,USA),浓度为约0.02体积分数,并涡旋混合15秒以确保均匀分散。该工作浓度已经过测试,以确保可测量的单颗粒轨迹。使用高速电子倍增CCD相机(Andor iXon Life 888,Oxford Instruments,U.K.)以100帧 s^{-1} 的速率捕获磁探针动力学数据。水平位移(沿x方向)占主导地位。通过跟踪80wt.%甘油(Sigma-Aldrich)水溶液中的颗粒运动来校准应用于探针颗粒的力,该水溶液的动态粘度 $\eta = 0.060$ 至 $\text{Pa}\cdot\text{s}$,该动态粘度使用本体流变学测量来证实。斯托克斯阻力用于将颗粒上的力建模为速度的函数,速度通过颗粒跟踪作为位置的函数来测量。

[0068] 特别地,本公开提供但不限于以下方面。

[0069] 方面1.本公开提供了一种组合物,其包含:具有约10kDa至10,000kDa的分子量的第一水溶性聚合物,其中该第一水溶性聚合物包含多个主链单元和至少一个第一类型的粘蛋白结合单元,其中基于分子量,该主链单元占该第一水溶性聚合物的大于50%,其中基于分子量,该第一类型的粘蛋白结合单元占该第一水溶性聚合物的1个单元直至50%,其中该第一类型的粘蛋白结合单元被官能化,使得该水溶性聚合物具有改变粘蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合、流变学或两者的特性,其中改变水合、流变学或两者是通过粘膜粘附、粘膜不稳定性(mucolability)、粘膜整合或其组合来实现的。

[0070] 方面2.根据权利要求方面1所述的组合物,其中所述主链单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或者所述单体单元和所述共聚物两者,其中所述单体单元选自以下项组成的组:丙烯酰胺单体、甲基丙烯酰胺单体、丙烯酸酯单体、甲基丙烯酸酯单体、苯乙烯单体、乙烯基吡啶单体、马来酰亚胺单体、马来酸酐衍生单体、乙烯基酯单体、乙烯基醚单体、乙烯基酰胺单体、乙烯基胺单体、乙烯基卤化物单体或这些中任一者的衍生物。

[0071] 方面3.根据方面1所述的组合物,其中所述主链单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或两者,其中所述单体单元选自以下项组成的组:丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二烷基丙烯酰胺、N-烷基丙烯酰胺、N,N-二烷基甲基丙烯酰胺、N-烷基甲基丙烯酰胺、聚(乙二醇)丙烯酸酯、聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯、聚(乙二醇)丙烯酰胺和聚(乙二醇)甲基丙烯酰胺。

[0072] 方面4.根据方面1所述的组合物,其中所述主链单元为N,N-二甲基丙烯酰胺。

[0073] 方面5.根据方面1所述的组合物,其中所述粘蛋白结合单元包含单体单元、包含所

述单体单元的共聚物或两者,其中所述单体单元选自由以下项组成的组:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯酰胺基丙酰胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯酰胺基)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)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物乙基丙烯酰胺基、吡啶基二硫化物烷基(例如,乙基)甲基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯酰胺、包含一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体、这些中每一者的卤化形式或者这些中任一者的衍生物或这些中任一者的共聚物。

[0074] 方面6.根据方面1所述的组合物,其中所述粘蛋白结合单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或两者,其中所述单体单元包含选自由以下项组成的组的官能团:硼酸基团、羧酸酯基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团、1,2-二醇基团、1,3-二醇基团、能够形成二硫键的基团或这些中任一者的衍生物。

[0075] 方面7.根据方面1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物包含第二类型的粘蛋白结合单元,其中所述第二类型的粘蛋白结合单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或两者,其中所述单体单元选自由以下项组成的组:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯酰胺基丙酰胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯酰胺基)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)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物乙基丙烯酰胺基、吡啶基二硫化物烷基(例如,乙基)甲基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯酰胺、包含一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体、这些中每一者的卤化形式或者这些中任一者的衍生物或这些中任一者的共聚物,其中所述第一类型的粘蛋白结合单元不同于所述第二类型的粘蛋白结合单元。

[0076] 方面8.根据方面7所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物包含第三类型的粘蛋白结合单元,其中所述第三类型的粘蛋白结合单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或两者,其中所述单体单元选自由以下项组成的组:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯酰胺基丙酰胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯酰胺基)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)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物乙基丙烯酰胺基、吡啶基二硫化物烷基(例如,乙基)甲基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯酰胺、包含一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体、这些中每一者的卤化形式或者这些中任一者的衍生物或这些中任一者的共聚物,其中所述第一类型的粘蛋白结合单元不同于所述第二类型的粘蛋白结合单元,其中所述第二类型的粘蛋白结合单元不同于包含一个或多个吡啶基二硫化物基团或这些中

任一者的衍生物的所述第三类型的粘蛋白结合单元单体。

[0077] 方面9.根据方面8所述的组合物,其中基于分子量,所述第一类型的粘蛋白结合单元占所述第一水溶性聚合物的1个官能单元至约5%;其中基于分子量,所述第二类型的粘蛋白结合单元占所述第一水溶性聚合物的1个官能单元至约5%;其中基于分子量,所述第三类型的粘蛋白结合单元占所述第一水溶性聚合物的1个官能单元至约5%。

[0078] 方面10.根据方面1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物具有线性或非线性的结构,其中所述非线性结构选自以下项组成的组:星状、支化、超支化、环状、图形共聚物或瓶刷状。

[0079] 方面11.根据方面1所述的组合物,其中所述第一类型的粘蛋白结合单元仅位于所述第一水溶性聚合物的一个或两个末端。

[0080] 方面12.根据方面1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物为嵌段共聚物。

[0081] 方面13.根据方面1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物为无规共聚物。

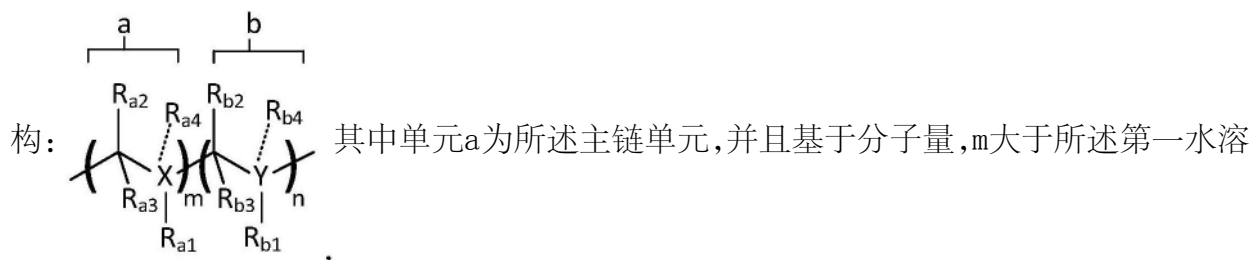
[0082] 方面14.根据方面1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物为统计共聚物。

[0083] 方面15.根据方面1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物为交替共聚物。

[0084] 方面16.根据方面1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物为梯度共聚物。

[0085] 方面17.根据方面12所述的组合物,其中所述嵌段共聚物为AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物,任选地其中所述粘蛋白结合单元被隔离在所述AB二嵌段共聚物的A嵌段或所述ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。

[0086] 方面18.根据方面1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物具有以下化学结



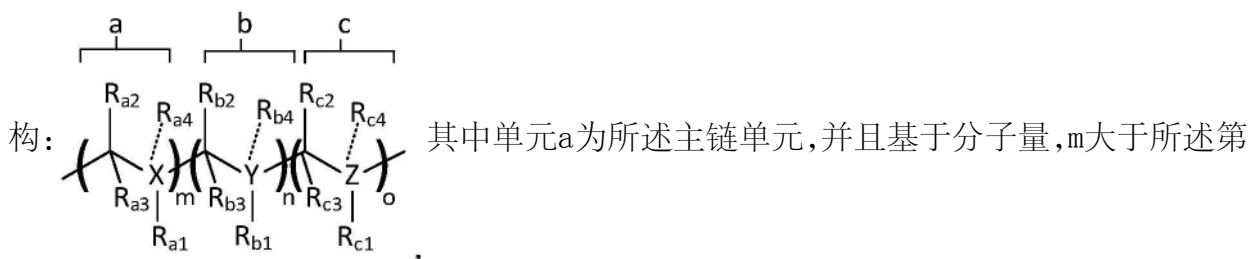
性聚合物的50%,其中单元b为所述第一类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,n为所述第一水溶性聚合物的1个单元至约50%,

[0087] 其中单元a和单元b彼此不同,

[0088] R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 和 R_{b4} 彼此独立地选自:H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫化物基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或者直链或支链 C_{1-18} 烷基以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$,

[0089] 其中X为C,并且其中Y为C。

[0090] 方面19.根据方面1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物具有以下化学结



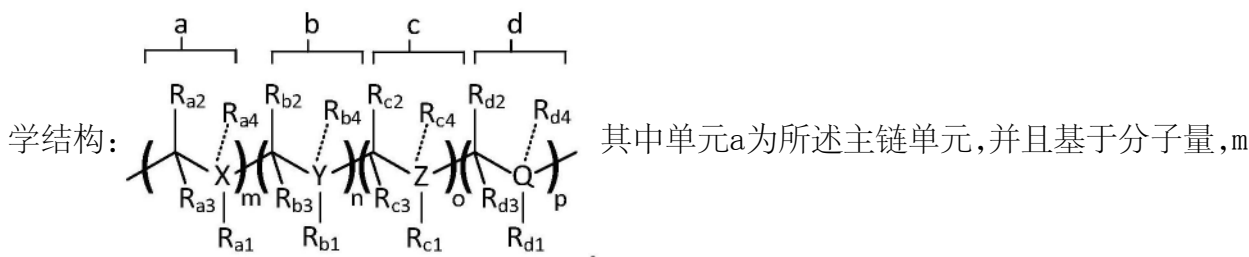
一水溶性聚合物的50%,其中单元b为所述第一类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,n为所述第一水溶性聚合物的1个单元至约50%,其中单元c为所述第二类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,o为所述第一水溶性聚合物的1个单元至约50%,其中单元a和单元b彼此不同,

[0091] R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{c1} 、 R_{c2} 、 R_{c3} 和 R_{c4} 彼此独立地可以为H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫化物基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或者直链或支链 C_{1-18} 烷基以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$,

[0092] 其中X为C,其中Y为C,并且其中Z为C。

[0093] 方面20.根据方面19所述的组合物,其中单元a、单元b和单元c彼此不同。

[0094] 方面21.根据方面1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物具有如下所示的化



大于所述第一水溶性聚合物的50%,其中单元b为所述第一类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,n为所述第一水溶性聚合物的1个单元至约50%,其中单元c为所述第二类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,o为所述第一水溶性聚合物的1个单元至约50%,其中单元d为所述第二类型的粘蛋白结合单元,并且基于分子量,o为所述第一水溶性聚合物的1个单元至约50%,其中单元a和单元b彼此不同,

[0095] 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} 和 R_{d4} 彼此独立地可以为H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫化物基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或者直链或支链 C_{1-18} 烷基以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$,

[0096] 其中X为C,其中Y为C,其中Z为C,并且其中Q为C。

[0097] 方面22.根据方面21所述的组合物,其中单元a、单元b、单元c和单元d彼此不同。

[0098] 方面23.根据方面1所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物具有约100kDa至10,000kDa的分子量。

[0099] 方面24.一种制备根据方面1至23所述的第一水溶性聚合物的合成方法,其包括:聚合主链单元和至少一个粘蛋白结合单元以形成根据权利要求1至23所述的第一水溶性聚合物。

[0100] 方面25.根据方面24所述的方法,其中所述聚合为阳离子聚合、阴离子聚合、开环聚合或配位聚合。

[0101] 方面26.根据方面24所述的方法,其中所述聚合为自由基聚合、常规自由基聚合、可逆去活化自由基聚合、可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合、通过黄原酸酯交换的大分子设计(MADIX)聚合、光引发转移终止剂聚合、原子转移自由基聚合(ATRP)或稳定自由基聚合(SFRP),或者任选地,聚合为可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合、光引发转移终止剂聚合或通过黄原酸酯交换的大分子设计(MADIX)聚合。

[0102] 方面27.根据方面24所述的方法,其中所述主链单元包含所述单体单元,选自自由以下项组成的组:丙烯酰胺单体、甲基丙烯酰胺单体、丙烯酸酯单体、甲基丙烯酸酯单体、苯乙烯单体、乙烯基吡啶单体、马来酰亚胺单体、马来酸酐衍生单体、乙烯基酯单体、乙烯基醚单体、乙烯基酰胺单体、乙烯基胺单体、乙烯基卤化物单体或这些中任一者的衍生物。

[0103] 方面28.根据方面24所述的方法,其中所述主链单元选自自由以下项组成的组:丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二烷基丙烯酰胺、N-烷基丙烯酰胺、N,N-二烷基甲基丙烯酰胺、N-烷基甲基丙烯酰胺、聚(乙二醇)丙烯酸酯(例如,低聚(乙二醇)丙烯酸酯)、聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯(例如,低聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯)、聚(乙二醇)丙烯酰胺(例如,低聚(乙二醇)丙烯酰胺)和聚(乙二醇)甲基丙烯酰胺(例如,低聚(乙二醇)甲基丙烯酰胺)。

[0104] 方面29.根据方面24所述的方法,其中所述粘蛋白结合单元包含单体单元、包含所述单体单元的共聚物或两者,其中所述单体单元包含选自自由以下项组成的组的官能团:硼酸基团、羧酸酯基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团、1,2-二醇基团、1,3-二醇基团、能够形成二硫键的基团或这些中任一者的衍生物。

[0105] 方面30.根据方面24所述的方法,其中所述粘蛋白结合单元选自自由以下项组成的组:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺基)苯基硼酸、(2-(3-丙烯酰胺基丙酰胺基)苯基)硼酸(APAPBA)、2-(丙烯酰胺基)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)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物丙烯酸乙酯、吡啶基二硫化物乙基丙烯酰胺基、吡啶基二硫化物烷基(例如,乙基)甲基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺基、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、N-(2-(三苯甲基硫基)乙基)丙烯酰胺、包含一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体、这些中每一者的卤化形式或者这些中任一者的衍生物或这些中任一者的共聚物。

[0106] 方面31.根据方面24所述的方法,其中所述粘蛋白结合单元包含选自自由以下项组成的组的官能团:硼酸基团、羧酸酯基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团、1,2-二醇基团、1,3-二醇基团和能够形成二硫键的基团。

[0107] 方面32.根据所述方面中任一项所述的方法,其中所述粘蛋白结合单元或粘蛋白结合单元的组合通过共聚物单元的后聚合反应掺入到所述共聚物中。

[0108] 应当注意的是,比率、浓度、量和其他数值数据可以在本文中以范围格式表达。应当理解,此类范围格式是为了方便和简洁而使用的,并且因此,应当以灵活的方式解释为不仅包括作为范围界限而明确列举的数值,而且包括该范围内涵盖的所有单个数值或子范围,如同每个数值和子范围被明确列举一样。为了说明,“约0.1%至约5%”的浓度范围应解释为不仅包括明确列举的约0.1wt%至约5wt%的浓度,而且还包括单独的浓度(例如,1%、2%、3%和4%)以及指定范围内的子范围(例如,0.5%、1.1%、2.2%、3.3%和4.4%)。在一个实施例中,术语“约”可以包括根据数值的有效数字的传统四舍五入。另外,短语“约‘x’至‘y’”包括“约‘x’至约‘y’”。

[0109] 可以对上述实施例进行许多变化和修改。所有此类修改和变化旨在被包括在本公开的范围内并受到所附权利要求的保护。

表1

	HGNC ID	符号	膜相关	上皮: 位置	
				结膜	角膜
泪膜	23282	MUC20	↓	结膜	角膜
	7508	MUC1		结膜	角膜
	7514	MUC4		结膜	角膜
	15582	MUC16		结膜	角膜
	7512	MUC2	↑	结膜	
	7515	MUC5AC		结膜	
	7516	MUC5B		泪腺	
	7518	MUC7	可溶性	泪腺	

分泌性

图1

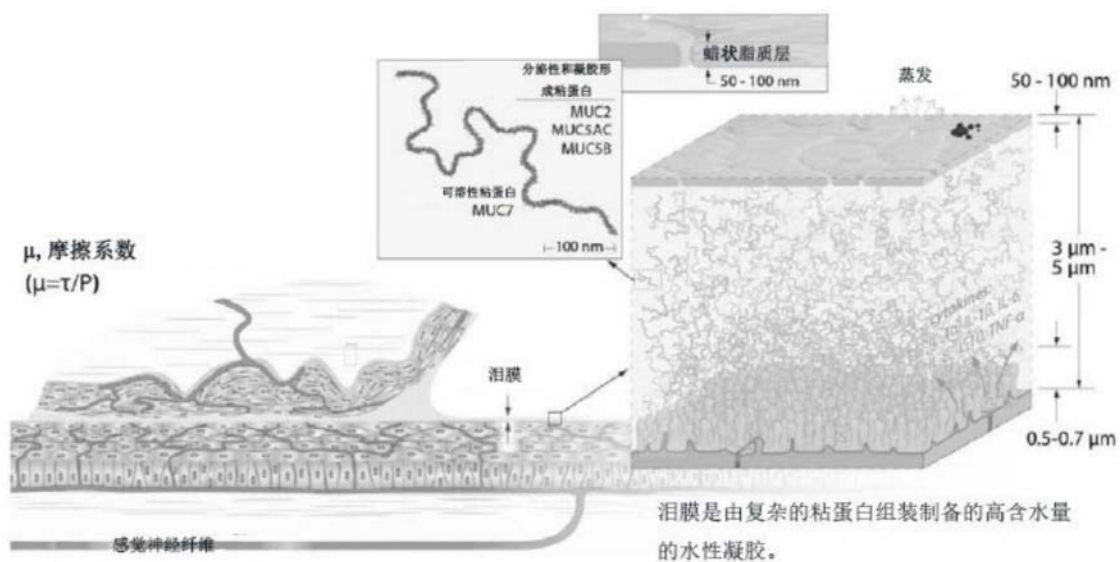


图2