(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103025360 A
(43)申请公布日 2013.04.03

(21)申请号 201180024981.8
(22)申请日 2011.05.24
(30)优先权数据
61/347,611 2010.05.24 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2012.11.20
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2011/037697 2011.05.24
(87)PCT申请的公布数据
WO2011/149907 EN 2011.12.01
(71)申请人 犹他大学研究基金会
地址 美国犹他州
(72)发明人 拉塞尔·J·斯图尔特
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 武晶晶 杨淑媛
(51)Int.Cl.
A61L 24/00(2006.01)
A61L 24/04(2006.01)
A61L 27/26(2006.01)
C08F 8/00(2006.01)
C08F 8/06(2006.01)

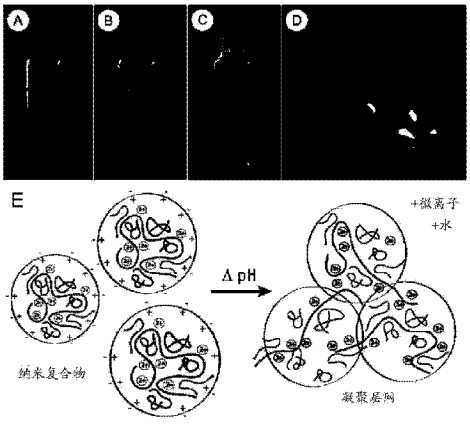
权利要求书 6 页 说明书 28 页
序列表 21 页 附图 5 页

(54)发明名称

增强的粘合剂复合物凝聚层和其制备和使用方法

(57)摘要

本发明描述了多个增强的粘合剂复合物凝聚层的合成和其用途。这些增强的粘合剂复合物凝聚层由(a)至少一种聚阳离子,(b)至少一种聚阴离子以及(c)一种增强组分构成。随后,在此所述的粘合剂复合物凝聚层可以被固化以产生强内聚性粘合剂。与常规粘合剂相比,增强的粘合剂复合物凝聚层具有若干希望的特征。增强的粘合剂复合物凝聚层在湿式应用或水下应用中有效。在此所述的增强的粘合剂复合物凝聚层,作为与水分离的相,可以在水下应用,而不溶解或不分散在水中。增强的粘合剂复合物凝聚层作为生物粘合剂和生物活性递送装置而具有众多生物应用。具体来说,在此所述的增强的粘合剂复合物凝聚层在水下应用和在存在水的情形中,例如像在多种生理条件下的湿性组织中是特别有用的。



CN 103025360 A

1. 一种粘合剂复合物凝聚层，包含 (a) 至少一种聚阳离子；(b) 至少一种聚阴离子；以及 (c) 一种增强剂。

2. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阳离子包括一种聚氨基化合物。

3. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阳离子包括一种可生物降解的聚胺。

4. 如权利要求 3 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该可生物降解的聚胺包括一种多糖、一种蛋白质、一种重组蛋白或一种合成聚胺。

5. 如权利要求 3 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该可生物降解的聚胺包括一种胺改性的天然聚合物。

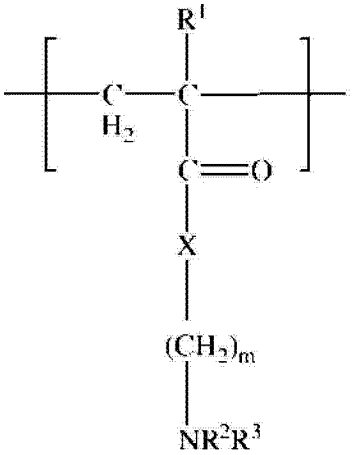
6. 如权利要求 3 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该可生物降解的聚胺包括一种重组蛋白。

7. 如权利要求 3 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该可生物降解的聚胺包括用乙二胺改性的明胶。

8. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阳离子包括一种聚丙烯酸酯，该聚丙烯酸酯包含两个或更多个侧氨基。

9. 如权利要求 4 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该氨基包括 (1) 烷基氨基；或 (2) 杂芳基、胍基或被一个或多个氨基取代的芳香族基团。

10. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阳离子包括一种聚合物，该聚合物包含具有化学式 I 的至少一个片段



I

其中 R^1、R^2 以及 R^3 独立地为氢或烷基，X 为氧或 NR^5，其中 R^5 为氢或一个烷基，并且 m 为从 1 至 10，或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求 10 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中 R^1、R^2 以及 R^3 为甲基，X 为 O，并且 m 为 3。

12. 如权利要求 2 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚氨基化合物包含 10 摩尔 % 至 90 摩尔 % 的伯胺基、仲胺基或叔氨基。

13. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阳离子包括一种阳离子胶束或脂质体。

14. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阴离子包含两个或更多个硫

酸根、磺酸根、羧酸根、硼酸根(borate)、硼酸根(boronate)、膦酸根或磷酸根基团。

15. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阴离子包括一种聚磷酸盐。

16. 如权利要求 15 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚磷酸盐包括一种天然聚合物或一种合成聚合物。

17. 如权利要求 15 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚磷酸盐包括一种聚磷酸丝氨酸。

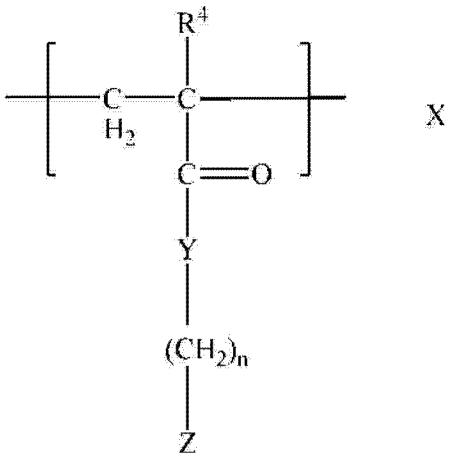
18. 如权利要求 15 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚磷酸盐包括一种聚丙烯酸酯，该聚丙烯酸酯包含一个或多个侧磷酸根基团。

19. 如权利要求 15 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚磷酸盐进一步包含一个或多个邻 - 二羟基芳香族基团。

20. 如权利要求 15 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚磷酸盐为 (1) 一种磷酸盐丙烯酸酯和 / 或磷酸盐甲基丙烯酸酯与 (2) 一种第二丙烯酸酯和 / 或第二甲基丙烯酸酯之间的共聚产物，该第二丙烯酸酯和 / 或第二甲基丙烯酸酯包含一个侧二羟基芳香族基团共价地键结至该第二丙烯酸酯和 / 或第二甲基丙烯酸酯。

21. 如权利要求 15 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚磷酸盐包含 5 摩尔 % 至 90 摩尔 % 的磷酸根基团。

22. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阴离子包括一种聚合物，该聚合物包含具有化学式 X 的至少一个片段：



其中 R^4 为氢或一个烷基；

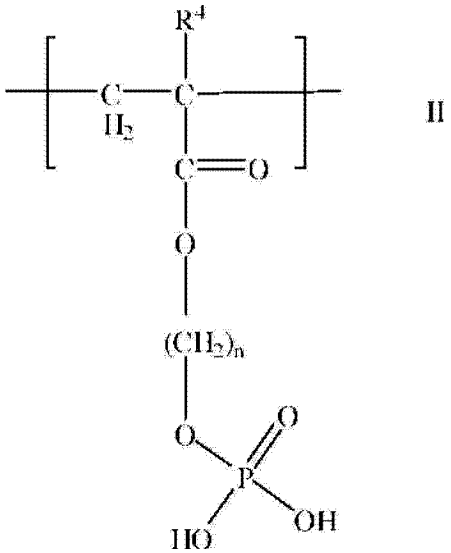
n 为从 1 至 10；

Y 为氧、硫或 NR^{30}，其中 R^{30} 为氢、一个烷基或一个芳基；

Z 为一个阴离子基团或可以被转化为阴离子基团的一个基团，或其药学上可接受的盐。

23. 如权利要求 22 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中 Z 为硫酸根、磺酸根、羧酸根、硼酸根(borate)、硼酸根(boronate)、一个取代或未取代的磷酸根，或一个膦酸根基团。

24. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阴离子包括一种聚合物，该聚合物包含具有化学式 II 的至少一个片段：



II

其中 R^4 为氢或一个烷基，并且 n 为从 1 至 10，或其药学上可接受的盐。

25. 如权利要求 24 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中 R^4 为甲基并且 n 为 2。

26. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阴离子包括一种阴离子胶束或脂质体。

27. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阳离子和 / 或聚阴离子包含至少一个可交联的基团。

28. 如权利要求 27 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阳离子上的交联基团包括一个亲核基团并且该聚阴离子上的交联基团包括一个亲电基团。

29. 如权利要求 27 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阳离子和聚阴离子上的交联基团包括能够与一个亲核基团发生氧化交联的一个邻 - 二羟基芳香族基团。

30. 如权利要求 27 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阴离子上的交联基团包括一个邻 - 二羟基芳香族基团，并且该聚阳离子包含能够与该交联基团反应以形成一个共价键的一个亲核基团。

31. 如权利要求 27 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中 (1) 该聚阴离子上的交联基团包括一个烯属基团并且 (2) 该聚阳离子上的交联基团包括与该烯属基团反应以产生新的共价键的一个亲核基团。

32. 如权利要求 27 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中 (1) 该聚阳离子上的交联基团包括一个烯属基团并且 (2) 该聚阴离子上的交联基团包括与该烯属基团反应以产生新的共价键的一个亲核基团。

33. 如权利要求 27 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中 (1) 该聚阴离子上的交联基团包括一个烯属基团 ;(2) 该聚阳离子上的交联基团包括一个烯属基团 ;并且 (3) 一种多价交联剂，包含与该聚阳离子和聚阴离子上的烯属基团反应以产生新的共价键的两个或更多个亲核基团。

34. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该增强组分包含一种可聚合单体、非水溶性填充剂、一种纳米结构、一种胶束或一种脂质体。

35. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该增强组分包含一种可聚合单体，并且该单体包括一种可聚合烯属单体，该可聚合烯属单体包含至少一个烯属基团。

36. 如权利要求 35 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该单体包含两个烯属基团。

37. 如权利要求 35 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该烯属基团包括一个侧丙烯酸酯基、甲基丙烯酸酯基、丙烯酰胺基、甲基丙烯酰胺基、烯丙基、乙烯基、乙烯酯基或苯乙烯基。

38. 如权利要求 35 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该单体为一种二丙烯酸酯化合物或二甲基丙烯酸酯化合物。

39. 如权利要求 35 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该单体为聚乙二醇二丙烯酸酯或聚乙二醇二甲基丙烯酸酯。

40. 如权利要求 35 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该单体在聚合后产生一种可生物降解的互穿网。

41. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该增强组分包含一种填充剂，并且该填充剂包括一种金属氧化物、一种陶瓷颗粒或一种非水溶性无机盐。

42. 如权利要求 41 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该填充剂包括纳米二氧化硅或微硅粉。

43. 如权利要求 41 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该填充剂包括一种磷酸钙纳米颗粒或微粒。

44. 如权利要求 41 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该填充剂包括羟磷灰石或取代的羟磷灰石、α－磷酸三钙、β－磷酸三钙、非晶形磷酸三钙或其任意组合。

45. 如权利要求 41 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该填充剂包含能够与该聚阳离子、聚阴离子和／或该可聚合烯属单体上的可交联基团反应的一个或多个可聚合烯属基团。

46. 如权利要求 41 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该填充剂包含能够与该聚阳离子和／或聚阴离子以及当存在时，该可聚合烯属单体上的可交联基团反应的一个或多个亲核基团。

47. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该增强组分包含一种纳米结构。

48. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该增强组分包含一种胶束或脂质体。

49. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该凝聚层进一步包含一种引发剂和任选地一种共引发剂。

50. 如权利要求 49 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该引发剂以及任选地一种共引发剂是共价地附接至该聚阳离子和／或聚阴离子。

51. 如权利要求 49 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该引发剂包括一种光敏引发剂，其中该光敏引发剂包括一种水溶性引发剂，该水溶性引发剂包括核黄素、曙红、曙红 y 或玫瑰红。

52. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该凝聚层进一步包含至少一种多价阳离子。

53. 如权利要求 52 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该多价阳离子包括一种或多种过渡金属离子或稀土金属。

54. 如权利要求 52 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该多价阳离子包括一种或多种二价阳离子。

55. 如权利要求 52 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该多价阳离子包括 Ca^{+2} 和 Mg^{+2}。

56. 如权利要求 1 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该凝聚层进一步包含一种或多种被封装在该凝聚层中的生物活性剂。

57. 如权利要求 56 所述的粘合剂复合物凝聚层，其中该生物活性剂包括一种抗生素、一种镇痛药、一种免疫调节剂、一种生长因子或其任意组合。

58. 一种固化的粘合剂复合物凝聚层，通过包括使如权利要求 1 至 57 所述的粘合剂复合物凝聚层固化的方法产生。

59. 一种固化的粘合剂复合物凝聚层，通过包括以下各项的方法产生：

(a) 提供一种粘合剂复合物凝聚层，所述粘合剂复合物凝聚层包含 (1) 至少一种聚阳离子，(2) 至少一种聚阴离子，以及 (3) 一种可聚合单体；并且

(b) 使该粘合剂复合物凝聚层固化以使该可聚合单体聚合并产生一个互穿网。

60. 如权利要求 59 所述的固化的粘合剂复合物凝聚层，进一步包括使该聚阳离子与聚阴离子交联，其中可以在步骤 (b) 之前、步骤 (b) 之后或与步骤 (b) 同时进行交联步骤。

61. 如权利要求 60 所述的固化的粘合剂复合物凝聚层，其中使该凝聚层与一种氧化剂接触，以便促进该聚阳离子与聚阴离子之间的交联。

62. 如权利要求 61 所述的固化的粘合剂复合物凝聚层，其中该氧化剂包括 O_2、$NaIO_4$、一种过氧化物、一种过渡金属氧化剂或一种稳定化的氧化剂。

63. 如权利要求 59 所述的固化的粘合剂复合物凝聚层，其中在存在一种光敏引发剂和任选地一种共引发剂下，通过使该单体曝露至光来使该可聚合单体聚合。

64. 如权利要求 59 所述的固化的粘合剂复合物凝聚层，其中用引发剂过硫酸铵和共引发剂 N,N,N',N'- 四甲基乙二胺使该可聚合单体聚合。

65. 如权利要求 59 所述的固化的粘合剂复合物凝聚层，其中该聚阳离子和 / 或聚阴离子在步骤 (b) 后被共价地附接至该互穿网。

66. 如权利要求 59 所述的固化的粘合剂复合物凝聚层，其中该凝聚层进一步包含一种填充剂，其中该填充剂被静电键结至该聚阳离子、聚阴离子、互穿网或其任意组合。

67. 如权利要求 59 所述的固化的粘合剂复合物凝聚层，其中该凝聚层进一步包含一种填充剂，其中该填充剂在步骤 (b) 之后被共价键结至该聚阳离子、聚阴离子、互穿网或其任意组合。

68. 一种试剂盒，包括 (1) 一种聚阳离子；(2) 一种聚阴离子；(3) 一种增强组分；以及 (4) 一种引发剂和任选地一种共引发剂。

69. 一种试剂盒，包括 (1) 聚阳离子与一种聚阴离子的一种混合物；(2) 一种增强组分；以及 (3) 一种引发剂和任选地一种共引发剂。

70. 一种试剂盒，包括 (1) 一种干聚阳离子；(2) 一种干聚阴离子；(3) 一种可聚合单体，且其中一种聚合引发剂和任选共引发剂被共价附接至该聚阳离子和 / 或聚阴离子。

71. 如权利要求 68 至 70 所述的试剂盒，其中该聚阳离子和聚阴离子为干粉。

72. 如权利要求 68 或 69 所述的试剂盒，其中该增强组分包含一种可聚合单体和一种非水溶性填充剂。

73. 如权利要求 70 所述的试剂盒，其中该试剂盒进一步包括一种非水溶性填充剂。

74. 如权利要求 68 至 70 所述的试剂盒，其中该试剂盒进一步包括一种氧化剂。

75. 一种用于修复受试者骨折的方法，包括 (1) 使断裂的骨与如权利要求 1 至 57 所述的粘合剂复合物凝聚层接触并且 (2) 使该粘合剂复合物凝聚层固化。

76. 一种用于将基板粘附至受试者的骨骼上的方法，包括 (1) 使该骨骼与如权利要求 1 至 57 所述的粘合剂复合物凝聚层接触；(2) 将该基板施用至该经涂覆的骨骼上；并且 (3) 使该粘合剂复合物凝聚层固化。

77. 一种用于将骨组织支架粘附至受试者的骨骼上的方法，包括 (1) 使该骨骼和组织与如权利要求 1 至 57 所述的粘合剂复合物凝聚层接触；(2) 将该骨组织支架施用至该骨骼和组织上；并且 (3) 使该粘合剂复合物凝聚层固化。

78. 一种用以使软组织支架粘结至软组织或粘结两个软组织支架或两个软组织的方法，包括 (1) 将如权利要求 1 至 57 所述的粘合剂复合物凝聚层施用至该组织支架和 / 或软组织上；并且 (2) 使该粘合剂复合物凝聚层固化。

79. 一种用于治疗眼部创伤的方法，包括 (1) 向该创伤施用如权利要求 1 至 57 所述的粘合剂复合物凝聚层；并且 (2) 使该粘合剂复合物凝聚层固化。

80. 如权利要求 79 所述的方法，其中该创伤包括角膜裂伤、巩膜裂伤、外科切口、由青光眼手术或角膜移植引起的创伤。

81. 一种如权利要求 1 至 57 所述的粘合剂复合物凝聚层用以密封皮肤与插入的医疗装置之间的接面的用途。

82. 一种闭合或密封内部组织或膜中的穿孔的方法，包括 (1) 用如权利要求 1 至 57 所述的粘合剂复合物凝聚层将一个补片粘附至该穿孔；并且 (2) 使该粘合剂复合物凝聚层固化。

83. 一种用于将一种或多种生物活性剂递送至受试者的方法，包括向该受试者给予如以上权利要求的任一项所述的粘合剂复合物凝聚层或固化的粘合剂复合物凝聚层，其中该生物活性剂被封装在该粘合剂复合物凝聚层或固化的粘合剂复合物凝聚层中。

84. 如权利要求 83 所述的方法，其中该生物活性剂包括抗生素类、镇痛药类、免疫调节剂类、生长因子类、酶抑制剂类、激素类、介体类、信使分子类、细胞信号传导分子类、受体激动剂类、受体拮抗剂类、核酸类、骨形态发生蛋白 (BMP) 类、前列腺素类或其任意组合。

85. 一种用于抑制受试者的血管中的血液流动的方法，包括 (1) 将如权利要求 1 至 57 所述的粘合剂复合物凝聚层引入到该血管中；并且 (2) 使该粘合剂复合物凝聚层固化。

增强的粘合剂复合物凝聚层和其制备和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2010 年 5 月 24 日提交的美国临时申请序号 61/347,611 的优先权。本申请的所有传授内容是通过引用以其全文并入在此。

[0003] 序列表的交叉引用

[0004] 在此所描述的蛋白质是以序列标识号(SEQ ID NO)来提及。SEQID NO 在数字上与序列标识符 <400>1、<400>2 等相对应。序列表是以书写的计算机可读格式(CFR)通过引用以其全部内容并入。

[0005] 致谢

[0006] 产生本发明的研究是部分由由美国国立卫生研究院(基金号 R01EB006463)和美国海军研究办公室(基金号 N000141010108)资助。美国政府对本发明有某些权利。

背景技术

[0007] 骨折在现今社会中是一个严重的健康问题。除了骨折本身之外,还有许多与骨折相关的附加健康风险。例如,关节内骨折是延伸至关节表面并且使软骨表面破碎的骨损伤。软骨表面的骨折经常导致使人衰弱的创伤后关节炎。认为发展创伤后关节炎的主要决定因素是在受伤时赋予的能量的量,患者对创伤后关节炎的遗传易感性(或患者的缺少易感性),以及复位的准确度和维持。在这三个预后因子中,矫形护理人员唯一可以控制的因子是复位的实现和维持。关节表面(软骨)和干骺端(直接在所述软骨下方的骨的部分)的粉碎性损伤对维持在复位(对准)位置处特别具有挑战性。这涉及在这一区域的骨骼的质量和类型。还涉及用钛或不锈钢植入物来固定所带来的限制。

[0008] 目前,不锈钢和钛植入物是固定的主要方法,但是它们的尺寸和放置这些植入物所必须的钻孔时常干扰较小块的骨骼和软骨的精确操作和复位。已经测试多种骨粘合剂来作为机械固定的替代物。这些骨粘合剂分成四类:聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、纤维蛋白基胶、磷酸钙(CP)骨水泥(cement)以及 CP 树脂复合材料。在假体固定中使用的 PMMA 骨水泥具有众所周知的缺点,最严重的一个缺点是由放热凝固反应产生的热量能够杀死相邻骨组织。同样的,与骨的不良粘结导致无菌性松动,无菌性松动是 PMMA 骨水泥结合的假体失败的主要原因。

[0009] 从 20 世纪 70 年代就开始针对固定骨移植物和修复软骨来测试基于凝血蛋白纤维蛋白原的纤维蛋白胶,但是这些纤维蛋白胶并未广泛展开。纤维蛋白胶缺点中的一个是:它们是由收集的人类捐赠者血液制造的。因此,它们携带传播感染病的风险并且它们的供应可能会是有限的。

[0010] CP 骨水泥是一种或多种形式的 CP 的粉末,这些形式例如磷酸四钙、无水磷酸二钙以及 β-磷酸三钙。当粉末与水混合时形成糊剂,该糊剂通过一种或多种形式的 CP 晶体(包括羟磷灰石)的缠绕来凝固并且硬化。CP 骨水泥的优点包括等温凝固、已证实的生物相容性、骨传导性,并且它们在愈合过程中用作用于形成羟磷灰石的 Ca 和 PO_4 的储集器。主要的缺点是 CP 骨水泥易碎、具有低机械强度并且因此对于稳定复位小的关节片段来说不

理想。CP 骨水泥主要用作骨隙填充剂。CP 骨水泥的不良机械特性引起了 CP 颗粒和聚合物的复合骨水泥的产生。通过改变颗粒相和聚合物相的体积分率，胶的模量和强度可以被调节朝向天然骨骼的模量和强度，这也为我们打开了一条渠道。

[0011] 考虑到与骨折相关的整体健康影响和当前固定方法的不完美状态，需要新的固定方法。因此，需要的是具有提高的粘结强度的生物粘合剂。这些生物粘合剂与湿性基板如骨、膜以及组织应具有良好粘附力。最后，这些生物粘合剂应易于产生、处理以及存储。

[0012] 概述

[0013] 在此描述的是增强的粘合剂复合物凝聚层的合成和它们的用途。这些增强的粘合剂复合物凝聚层由 (a) 至少一种聚阳离子、(b) 至少一种聚阴离子以及 (c) 一种增强组分构成。在此描述的粘合剂复合物凝聚层可以随后被固化以产生强内聚性粘合剂。与常规粘合剂相比，增强的粘合剂复合物凝聚层具有若干希望的特征。增强的粘合剂复合物凝聚层在水基应用中有效。在此描述的增强的粘合剂复合物凝聚层与水和可湿性基板具有低界面张力。当这些增强的粘合剂复合物凝聚层被施用至一个湿性基板时，它们在界面上扩散而不是形成串珠。增强的粘合剂复合物凝聚层作为生物粘合剂和药物递送装置具有许多生物应用。具体来说，在此描述的增强的粘合剂复合物凝聚层在水下应用和在存在水的情形中，例如像在多种生理条件下是特别有用的。

[0014] 本发明的优点将部分地在随后的说明中提出，并且从该说明中部分地将是明显的，或可以从以下所述的方面的实施了解到。以下所述优点将通过特别是在所附权利要求书中指出的要素和组合而认识到并获得。应当理解，上述的总体说明和以下详细说明均仅为示例性和解释性的而不是限制性的。

[0015] 附图简要说明

[0016] 结合到本说明书中并构成本说明书的一部分的附图示出了以下所述的若干方面。

[0017] 图 1 示出通过调节聚阳离子和聚阴离子溶液的 pH 形成复合物凝聚层。(A) 带相反电荷的聚阳离子和聚阴离子在胶体聚电解质复合物 (PEC) 具有如 (E) 中表示的净正电荷的 pH (针对示出的实例为约 6) 下缔合成 PEC。(B) 通过提高 pH (针对示出的实例至约 7)，胶体 PEC 上的净电荷接近净电荷中性，于是复合物缔合并分离为一个稠密流体相，即一个复合物凝聚层。(C) 该复合物凝聚层具有若干理想特性作为水下粘合剂的基础 ：密度大于水，因此它们下沉而不是上浮 ；水不混溶性，防止混合于水环境中 ；以及注射能力，允许方便施用于湿性表面上或水下。(D) 由于与水和可湿性表面的低界面张力，这些复合物凝聚层可以易于在湿性亲水性基板上扩散。

[0018] 图 2 示出用于形成粘合剂复合物凝聚层的代表性合成聚阴离子 (A) 和聚阳离子 (B)。(A) 具有磷酸根基和邻 - 二羟基苯基侧链的聚甲基丙烯酸酯。磷酸根基与儿茶酚基都是助粘剂。(B) 具有氨基 - 丙基侧链的聚丙烯酰胺共聚物。这些共聚物被用来形成如图 1 所示的粘合剂复合物凝聚层。

[0019] 图 3 示出在将凝聚层施用至一个基板或一对基板上之后，在该粘合剂复合物凝聚层中的聚阳离子与聚阴离子之间进行共价交联，以便提供内聚力。儿茶酚侧链与伯胺侧链之间的氧化交联是用于图 2 中的聚合物的共价交联方法的一个代表性实例。通过添加高碘酸钠来引发交联，高碘酸钠可以或可以不与糖分子复合以控制氧化反应的动力学。反应进行至一个醌中间物，该醌中间物与亲核基团发生快速反应，以形成共价加合物。

[0020] 图 4 示出光致交联复合物凝聚层。通过静电作用形成复合物凝聚层的聚胺和聚磷酸盐具有多个甲基丙烯酸酯侧链，这些甲基丙烯酸酯侧链在存在引发剂下共价交联(例如，在存在光敏引发剂如曙红 Y 下照射)。

[0021] 图 5 示出将增强组分并入粘合剂复合物凝聚层以便改善机械特性。(左侧)在复合物凝聚层凝结之前，存在于溶液中的水溶性或水悬浮性组分，或固体颗粒将会被截留在复合物凝聚层网(右侧)的水相中。

[0022] 图 6 示出双重交联含有水溶性聚乙二醇可聚合单体的一个粘合剂复合物凝聚层。该单体通过自由基聚合来交联以在复合物凝聚层结构内部形成一个聚合物网。在这个实例中，通过添加高碘酸钠，复合物凝聚层相中的聚阴离子和聚阳离子通过聚磷酸盐上的邻 - 二羟基苯基侧链和聚胺上的丙基胺侧链共价交联。

[0023] 图 7 示出用于制作在此描述的粘合剂复合物凝聚层和粘合剂的示例性程序。

[0024] 图 8 示出多相粘合剂的粘结强度。左图：柱 1 至 5，复合物凝聚层分别形成于 5wt%、10wt%、15wt%、20wt%、25wt% 的 PEG- 二丙烯酸酯中。右图：具有不同填充剂颗粒的 10wt%PEG- 二丙烯酸酯凝胶。柱 1：二氧化硅微粒；柱 2：甲基丙烯酸酯改性的二氧化硅微粒；柱 3：硫酸钡微粒；柱 4：甲基丙烯酸酯改性的硫酸钡微粒。使用表面改性的填充剂的粘结强度最高(柱 2 和 4)。

[0025] 图 9 示出固化的粘合剂复合物凝聚层的尺寸稳定性。该凝聚层在近似 5mm 的圆形模中被固化。在通过具有侧邻 - 二羟基苯基的聚磷酸盐与聚胺之间的共价交联来进行固化之后，圆形粘合剂被放置在生理盐水中并且测量该圆形粘合剂的直径长达 30 天。30 天之后，直径的改变小于 1%。这些符号代表三个独立制备的样本的测量值。

[0026] 详细描述

[0027] 在披露并且描述本发明化合物、组合物、物品、装置和 / 或方法之前，应当理解，以下描述的方面并不局限于特定化合物、合成方法或用途，因而这些方面当然可以改变。还应当理解，在此所用的术语仅为了描述具体方面的目的，而并非旨在进行限制。

[0028] 在本说明书和随后的权利要求书中，将参考一些术语，这些术语将定义为具有如下含义：

[0029] 必须指出，如在本说明书和所附权利要求书中使用的，单数形式“一个 / 一种(a/an)”和“该”包括复数指示物，除非内容以其他方式明确指定。因此，例如，提及“一种药物载体”包括两种或更多种这类载体的混合物等。

[0030] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或不发生，并且该描述包括事件或情况发生的实例以及事件或情况不发生的实例。例如，短语“任选地取代的低级烷基”是指该低级烷基可为取代或未取代的，并且该描述包括未取代的低级烷基和其中存在取代的低级烷基两者。

[0031] 在此范围可以表述为从“大约”一个具体值和 / 或至“大约”另一个具体值。当表述这样一个范围时，另一个方面包括从一个具体值和 / 或至其他具体值。类似地，当值表述为近似值时，通过使用先行词“约”，应当理解，该具体值形成另一个方面。还应当理解，每个范围的端值在与其他端值相关和独立于其他端值的情况下均为重要的。

[0032] 本说明书和最后的权利要求书中所提及的在组合物或物品中的具体元素或组分的重量份，表示该元素或组分与该重量份表述用于其中的组合物或物品中的任何其他元素

或组分之间的重量关系。因此，在含有 2 重量份的组分 X 与 5 重量份的组分 Y 的化合物中，X 和 Y 以 2:5 的重量比存在，并且不管化合物中是否还含有其他组分都以该比率存在。

[0033] 组分的重量百分比，除非另外相反的指出，均是基于包含该组分的配制品或组合物的总重量。

[0034] 如在此所用的术语“烷基”为具有 1 至 25 个碳原子的支链或非支链的饱和烃基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、癸基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四烷基等。长链烷基的实例包括但不限于棕榈酸基。“低级烷基”为含有一至六个碳原子的烷基。

[0035] 如在此所用的术语“芳基”是任何碳基芳香族基团，包括但不限于苯、萘等。术语“芳基”还包括“杂芳基”，该“杂芳基”被定义为具有至少一个杂原子被并入芳香族基团的环中的芳香族基团。杂环原子的实例包括但不限于氮、氧、硫以及磷。芳基可以是取代的或未取代的。芳基可以被包括但不限于以下的一个或多个基团取代 :烷基、炔基、烯基、芳基、卤素、硝基、氨基、酯、酮、醛、羟基、羧酸或烷氧基。

[0036] 在此描述的是增强的粘合剂复合物凝聚层和它们的应用。总体上来说，这些复合物凝聚层是平衡比例的聚阳离子与聚阴离子的混合物，以便在希望的 pH 下产生相分离的流体。增强的粘合剂复合物凝聚层包含至少一种聚阳离子、至少一种聚阴离子以及一种增强组分。

[0037] 粘合剂复合物凝聚层是具有动态结构的缔合型液体，在该液体中单独聚合物组分可以扩散贯穿整个相。如上所述，增强的粘合剂复合物凝聚层与水和亲水基板表现出低界面张力。也就是说，当施用至水下基板或湿性基板时，该复合物凝聚层在界面上均匀扩散而不是形成串珠(beading up)并且渗透裂纹和缺陷。此外，在分子间交联时(下文进行详细讨论)，粘合剂复合物凝聚层形成强不溶性内聚材料。相反地，可以作为在此描述的粘合剂复合物凝聚层的前体的聚电解质复合物(PEC)是小的胶体颗粒。

[0038] 图 1 呈现聚电解质复合物(PEC)与粘合剂复合物凝聚层之间的相行为差异的示例性模型。在低 pH 下，带相反电荷的聚电解质静电地缔合成具有使悬浮稳定的净正表面电荷的纳米复合物(图 1A)。随着 pH 提高，复合物的净电荷接近净中性(图 1B)。因此，在某些方面，能够通过调节多价阳离子的 pH 和 / 或浓度来“触发”PEC 转化成复合物凝聚层。例如，能够在低于或等于 4 的 pH 下产生 PEC，并且 PEC 的 pH 能够增加至大于或等于 7.0，从 7.0 至 9.0，或从 8.0 至 9.0，以便将 PEC 转化成一种复合物凝聚层。作为替代方案，聚阳离子溶液能够与聚阴离子溶液混合，这样使得当两种溶液混合时，混合物的最终 pH 有益于形成复合物凝聚层。在这个实施例中，为了产生复合物凝聚层，可相应地调节聚阳离子和聚阴离子的浓度。

[0039] 下文描述用来制备增强的粘合剂复合物凝聚层的各组分和用于制作和使用它们的方法。

[0040] I. 聚阳离子

[0041] 聚阳离子总体上由一个聚合物主链组成，该聚合物主链在特定 pH 下具有多个阳离子基团。这些阳离子基团可以是聚合物主链的侧基和 / 或被并入到该聚合物主链中。在某些方面(例如生物医学应用)，聚阳离子是任何生物相容性聚合物，所述生物相容性聚合物拥有阳离子基团或通过调节 pH 易于转换成阳离子基团的基团。在一个方面，聚阳离子为

一种聚胺化合物。该聚胺的氨基可以是支链的或是聚合物主链的一部分。氨基可以为能够在选定的 pH 下被质子化而产生阳离子铵基的伯氨基、仲氨基或叔氨基。总体上来说，聚胺是在相关 pH 下相对于负电荷具有大量过量的正电荷的聚合物，如在聚胺的等电点（pI）所反映，等电点是聚合物具有净中性电荷的一个 pH。存在于聚阳离子上的氨基的数量最终决定了聚阳离子在特定 pH 下的电荷。例如，聚阳离子可以具有从 10 摩尔 % 至 90 摩尔 %、10 摩尔 % 至 80 摩尔 %、10 摩尔 % 至 70 摩尔 %、10 摩尔 % 至 60 摩尔 %、10 摩尔 % 至 50 摩尔 %、10 摩尔 % 至 40 摩尔 %、10 摩尔 % 至 30 摩尔 % 或 10 摩尔 % 至 20 摩尔 % 氨基。在一个方面，聚胺在大约为 7 的 pH 下具有过量正电荷，而 pI 明显大于 7。如下文将要讨论的，为提高 pI 值可将另外的氨基并入到聚合物中。

[0042] 在一个方面，氨基可以衍生自附接至聚阳离子的赖氨酸、组氨酸或精氨酸残基。任何阴离子抗衡离子可以用来与该阳离子型聚合物缔合。抗衡离子应当与组合物的基本组分物理地和化学地相容，并且不另外不当地损害产物性能、稳定性或美观。此类抗衡离子的非限制性实例包括卤素离子（例如氯离子、氟离子、溴离子、碘离子）、硫酸根以及甲基硫酸根。

[0043] 在一个方面，聚阳离子可以是由天然有机体产生的带正电的蛋白。例如，重组加州野生牡丹（P.californica）蛋白可用作聚阳离子。在一个方面，Pc1、Pc2、Pc4 至 Pc18（SEQ ID NO 1 至 17）可用作聚阳离子。为达到所需要的溶液特性，可改变存在于蛋白质中的氨基酸的类型和数量。例如，Pc1 富有赖氨酸（13.5 摩尔 %），而 Pc4 和 Pc5 富有组氨酸（分别为 12.6 摩尔 % 和 11.3 摩尔 %）。

[0044] 在另一方面，聚阳离子是通过人工表达含有来自例如像细菌、酵母、母牛、山羊、烟草等的异源性寄主中的若干基因的部分的基因或修饰的基因或复合基因而产生的重组蛋白。

[0045] 在另一方面，聚阳离子可以为一种生物可降解的聚胺。该生物可降解的聚胺可为一种合成聚合物或天然存在的聚合物。聚胺可降解的机制会根据所用的聚胺而不同。就天然聚合物而言，它们是生物可降解的，这是因为存在可以水解该聚合物并打破聚合物链的酶。例如，蛋白酶可以水解类似明胶的天然蛋白。就合成生物可降解的聚胺而言，它们还拥有化学不稳定的键。例如，β - 氨基酯具有可水解的酯基。除了聚胺的性质之外，还可以改变如聚胺的分子量和粘合剂的交联密度的其他考虑以改变生物可降解性的程度。

[0046] 在一个方面，生物可降解的聚胺包括一种多糖、一种蛋白或一种合成聚胺。在此可以使用带有一个或多个氨基的多糖。在一个方面，多糖为一种如壳聚糖的天然多糖或化学改性的壳聚糖。类似地，蛋白质可以为一种合成或天然存在的化合物。在另一方面，生物可降解的聚胺为一种合成聚胺，如聚（β - 氨基酯）、聚酯胺、聚（二硫胺）、混合聚（酯和酰胺胺），以及肽交联的聚胺。

[0047] 在聚阳离子为一种合成聚合物的情况下，可以使用多种不同的聚合物；然而，在例如像生物医学应用的某些应用中，希望聚合物是生物相容性的并且对细胞和组织无毒。在一个方面，该生物可降解的聚胺可以是一种胺改性的天然聚合物。例如，胺改性的天然聚合物可以是用一个或多个烷基氨基、杂芳基、或被一个或多个氨基取代的芳香族基团改性的明胶。烷基氨基的实例被描绘在式 IV 至 VI 中。

[0048] $-NR^{13}(CH_2)_sNR^{14}R^{15}$ IV

[0049]

$$-NR^{13}(CH_2)_tN(CH_2)_uNR^{17}R^{18} \quad V$$
$$\qquad\qquad\quad R^{16}$$

$$-NR^{13}(CH_2)_xN-\{(CH_2)_wN\}_A-(CH_2)_xNR^{21}R^{22} \quad VI$$
$$\qquad\quad R^{19} \qquad\quad R^{20}$$

[0050] 其中 R^{13} 至 R^{22} 独立地为氢、烷基或含氮的取代基；

[0051] s、t、u、v、w 以及 x 为从 1 至 10 的整数；并且

[0052] A 为从 1 至 50 的整数，

[0053] 其中该烷基氨基被共价地附接至天然聚合物上。在一个方面，如果该天然聚合物具有一个羧基(例如酸或酯)，则该羧基可以与烷基氨基化合物反应以生成酰胺键并将烷基氨基并入到该聚合物中。因此，参阅式 IV-VI，氨基 NR^{13} 共价附接至该天然聚合物的羰基上。

[0054] 如式 IV 至 VI 所示，氨基的数量可不同。在一个方面，烷基氨基是 $-NHCH_2NH_2$、$-NHCH_2CH_2NH_2$、$-NHCH_2CH_2CH_2NH_2$、$-NHCH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-NHCH_2NHCH_2CH_2CH_2NH_2$、$-NHCH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2NH_2$、$-NHCH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2NH_2$、$-NHCH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-NHCH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2NH_2$ 或 $-NHCH_2CH_2NH(CH_2CH_2NH)_dCH_2CH_2NH_2$，其中 d 为从 0 至 50。

[0055] 在一个方面，胺改性的天然聚合物可以包含芳基，该芳基具有一个或多个氨基直接或间接附接至芳香族基团。作为替代方案，该氨基可被并入到芳香族环中。例如，该芳香族氨基为吡咯、异吡咯、吡唑、咪唑、三唑或吲哚。在另一方面，该芳香族氨基包括存在于组氨酸中的异咪唑基团。在另一方面，这种生物可降解的聚胺可以为用乙二胺改性的明胶。

[0056] 在另一方面，该聚阳离子可以为用阳离子型表面活性剂形成的一种胶束或混合胶束。该阳离子型表面活性剂可与非离子型表面活性剂相混合来产生具有可变电荷比的胶束。由于形成多价胶束的疏水性相互作用，这些胶束为聚阳离子型的。

[0057] 非离子型表面活性剂的实例包括如脂肪醇的高级脂肪族醇的缩合产物，该高级脂肪族醇呈直链或支链的构型含有大约 8 至大约 20 个碳原子，与大约 3 至大约 100 摩尔，优选大约 5 至大约 40 摩尔，最优选大约 5 至大约 20 摩尔的氧化乙烯缩合。这类非离子型乙氧基化脂肪醇表面活性剂的实例是来自 Union Carbide 的 Tergitol™ 15-S 系列和来自 ICI 的 Brij™ 表面活性剂。Tergitol™ 15-S 表面活性剂包括 C_{11}-C_{15} 仲醇聚乙二醇醚。Brij™97 表面活性剂是聚氧乙烯 (10) 油烯基醚；Brij™58 表面活性剂是聚氧乙烯 (20) 十六基醚；并且 Brij™ 76 表面活性剂是聚氧乙烯 (10) 硬脂基醚。

[0058] 非离子型表面活性剂的另一个有用类别包括一摩尔烷基酚与氧化乙烯的聚氧化乙烯缩合物，该烷基酚在直链或支链构型中含有从大约 6 至 12 个碳原子。非反应性非离子型表面活性剂的实例为来自纳普朗克公司(Rhone-Poulenc)的 Igepal™ CO 和 CA 系列。Igepal™CO 表面活性剂包括壬基苯氧基聚（乙烯氧基）乙醇。Igepal™ CA 表面活性剂包括辛基苯氧基聚（乙烯氧基）乙醇。

[0059] 烃非离子型表面活性剂的另一个有用类别包括氧化乙烯和氧化丙烯或环氧丁烷的嵌段共聚物。这类非离子型嵌段共聚物表面活性剂的实例是来自巴斯夫公司(BASF)的 Pluronic™ 和 Tetronic™ 系列。Pluronic™ 表面活性剂包括氧化乙烯 - 氧化丙烯嵌段共聚物。Tetronic™ 表面活性剂包括氧化乙烯 - 氧化丙烯嵌段共聚物。

[0060] 在其他方面，这些非离子型表面活性剂包括脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯以及聚氧乙烯硬脂酸酯。这类脂肪酸酯非离子型表面活性剂的实例为来自 ICI 的 Span™、Tween™ 以及 Myj™ 表面活性剂。Span™ 表面活性剂包括 C_{12}-C_{18} 脱水山梨糖醇单酯。Tween™ 表面活性剂包括聚（氧化乙烯）C_{12}-C_{18} 脱水山梨糖醇单酯。Myj™ 表面活性剂包括聚（氧化乙烯）硬脂酸酯。

[0061] 在一个方面，非离子型表面活性剂可以包括聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯烷基－苯基醚、聚氧乙烯酰基酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基胺、聚氧乙烯烷基酰胺、聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯十六烷基醚、聚氧乙烯硬脂基醚、聚氧乙烯油烯基醚、聚氧乙烯辛基苯基醚、聚氧乙烯壬基苯基醚、聚乙二醇月桂酸酯、聚乙二醇硬脂酸酯、聚乙二醇二硬脂酸酯、聚乙二醇油酸酯、氧乙烯－氧丙烯嵌段共聚物、脱水山梨糖醇月桂酸酯、脱水山梨糖醇硬脂酸酯、脱水山梨糖醇二硬脂酸酯、脱水山梨糖醇油酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯（sorbitan sesquioleate）、脱水山梨糖醇三油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇油酸酯、聚氧乙烯月桂基胺、聚氧乙烯月桂基酰胺、月桂基胺乙酸盐、硬牛油丙二胺二油酸酯、乙氧基化四甲基癸炔二醇、氟脂肪族聚酯、聚醚－聚硅氧烷共聚物等。

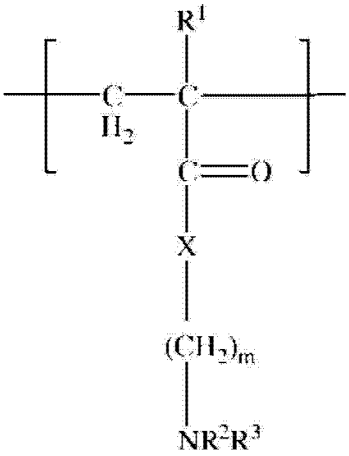
[0062] 对于制作阳离子胶束有用的阳离子型表面活性剂的实例包括烷基胺盐类、季铵盐类、锍盐类以及鏻盐类。阳离子型表面活性剂的非限制性实例包括：可具有多达 26 个碳原子的季铵表面活性剂，这些季铵表面活性剂包括：如美国专利号 6,136,769 中讨论的烷氧基化季铵（AQA）表面活性剂；如美国专利号 6,004,922 中讨论的二甲基羟乙基季铵；二甲基羟乙基月桂基氯化铵；如 WO 98/35002、WO 98/35003、WO 98/35004、WO 98/35005 以及 WO 98/35006 中讨论的聚胺阳离子型表面活性剂；如美国专利号 4,228,042、4,239,660、4,260,529 以及美国专利号 6,022,844 中讨论的阳离子型酯表面活性剂；以及如美国专利号 6,221,825 和 WO 00/47708 中讨论的氨基表面活性剂，特别是酰胺基丙基二甲胺（APA）。

[0063] 在一个方面，聚阳离子包括具有一个或多个侧氨基的聚丙烯酸酯。例如，聚阳离子的主链可以衍生自丙烯酸酯单体的聚合作用，这些丙烯酸酯单体包括但不限于丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酰胺等。在一个方面，聚阳离子主链是衍生自聚丙烯酰胺。在其他方面，聚阳离子是嵌段共聚物，其中取决于用于产生共聚物的单体的选择，该共聚物的片段或部分拥有阳离子基团或中性基团。

[0064] 在其他方面，聚阳离子可以是一种树状聚合物。该树状聚合物可以是一种支化聚合物、一种多臂状聚合物、一种星型聚合物等。在一个方面，该树状聚合物是一种聚烷基亚胺树状聚合物、混合氨基／醚树状聚合物、混合氨基／酰胺树状聚合物或氨基酸树状聚合物。在另一方面，该树状聚合物是聚（酰胺基胺）或 PAMAM。图 4 描绘了一种支化聚胺的实例。在这一方面，该聚胺具有带有侧自由氨基连同甲基丙烯酸酯基（即可交联的基团）的四个臂。

[0065] 在一个方面，聚阳离子是一种聚氨基化合物。在另一方面，该聚氨基化合物具有 10 摩尔％至 90 摩尔％的伯氨基团。在又一个方面，聚阳离子聚合物具有化学式 I 的至少一个片段。

[0066]



I

[0067] 其中 R^1、R^2 以及 R^3 独立地为氢或一个烷基，X 为氧或 NR^5，其中 R^5 为氢或一个烷基，并且 m 为从 1 至 10，或其药学上可接受的盐。在另一方面，R^1、R^2 以及 R^3 为甲基，并且 m 为 2。参阅式 I，聚合物主链由具有侧 $-C(O)X(CH_2)_mNR^2R^3$ 单元的 CH_2-CR^1 单元构成。图 2B 示出具有式 I 的片段的一种聚阳离子的实例，其中聚合物主链衍生自如上讨论的甲基丙烯酸酯残基。在一个方面，聚阳离子为阳离子型伯胺单体(甲基丙烯酸 3- 氨基 - 丙酯)与丙烯酰胺的自由基聚合产物，其中分子量为从 10 至 200kd 并且拥有从 5 摩尔 % 至 90 摩尔 % 的伯胺单体浓度。

[0068] II. 聚阴离子

[0069] 与聚阳离子相似，聚阴离子可以是一种合成聚合物或天然存在的。其他天然存在的聚阴离子的实例包括糖胺聚糖类，如硫酸软骨素、肝素、硫酸肝素、硫酸皮肤素以及透明质酸。在其他方面，中性 pH 下具有净负电荷的酸性蛋白或具有低 pI 的蛋白可以被用作在此描述的天然存在的聚阴离子。这些阴离子基团可以是聚合物主链的侧基和 / 或被并入到该聚合物主链中。

[0070] 当聚阴离子为一种合成聚合物时，它总体上是拥有阴离子基团或通过调节 pH 可以易于转化成阴离子基团的基团的任何聚合物。可转化成阴离子基团的基团的实例包括但不限于羧酸根、磺酸根、膦酸根、硼酸根(boronate)、硫酸根、硼酸根(borate)或磷酸根基团(phosphate)。如果满足以上所述的考虑因素，任何阳离子抗衡离子可用于与阴离子聚合物缔合。

[0071] 在一个方面，聚阴离子为一种聚磷酸盐。在另一方面，聚阴离子为具有从 5 摩尔 % 至 90 摩尔 % 磷酸根基的聚磷酸盐化合物。例如，聚磷酸盐可以是天然存在的化合物，例如像高度磷酸化的蛋白，如卵黄高磷蛋白(卵蛋白)、牙本质(天然牙磷蛋白)、酪蛋白(磷酸化乳蛋白)或骨蛋白(例如骨桥蛋白)。

[0072] 作为替代方案，聚磷酸丝氨酸可以是通过使氨基酸丝氨酸聚合并且然后可在化学上使该多肽磷酸化而制成的一种合成多肽。在另一方面，可以通过磷酸丝氨酸的聚合反应来产生聚磷酸丝氨酸。在一个方面，可在化学上或酶促使蛋白质(例如天然富有丝氨酸或苏氨酸的蛋白质)磷酸化来产生聚磷酸盐。在又一方面，通过在化学上使多元醇磷酸化来制备聚磷酸盐，该多元醇包括但不限于如纤维素或葡聚糖的多糖。

[0073] 在另一方面，该聚磷酸盐可为一种合成化合物。例如，该聚磷酸盐可为具有侧磷酸根基附接至聚合物主链上和 / 或存在于聚合物主链(例如磷酸二酯主链)中的聚合物。

[0074] 在另一方面，聚阴离子可以是用阴离子型表面活性剂形成的一种胶束或混合胶束。该阴离子型表面活性剂可以与上述的非离子型表面活性剂中的任一种混合来产生具有可变电荷比的胶束。由于形成多价胶束的疏水性相互作用，这些胶束为聚阴离子型的。

[0075] 其他有用的阴离子型表面活性剂包括但不限于以下各项的碱金属和（烷基）铵盐：1）烷基硫酸盐和磺酸盐，如十二烷基硫酸钠、2- 乙基己基硫酸钠以及十二烷磺酸钾；2）直链或支链脂肪族醇和羧酸的聚乙氧基化衍生物的硫酸盐；3）烷基苯或烷基萘磺酸盐和硫酸盐，如月桂基苯 -4- 磺酸钠和乙氧基化和聚乙氧基化烷基和芳烷基醇羧基盐；5）甘氨酸盐，如烷基肌氨酸盐和烷基甘氨酸盐；6）磺基丁二酸盐，包括二烷基磺基丁二酸盐；7）异硫代硫酸盐衍生物；8）N- 酰基牛磺酸衍生物，如 N 甲基 -N- 油烯基牛磺酸钠；9）胺氧化物，包括烷基和烷基酰胺基烷基二烷基胺氧化物；以及 10）烷基磷酸单或双酯，如乙氧基化十二烷基醇磷酸酯、钠盐。

[0076] 适合的阴离子磺酸盐表面活性剂的代表性商用实例包括例如月桂基硫酸钠，可作为 TEXAPON™ L-100 从汉高公司（Henkel Inc.），得拉瓦州威尔明顿（Wilmington, Del.）获得或可作为 POLYSTEP™ B-3 从斯泰潘化工有限公司（Stepan Chemical Co），伊里诺州诺斯菲尔德（Northfield, Ill.）获得；25 月桂基醚硫酸钠，可作为 POLYSTEP™ B-12 从斯泰潘化工有限公司，伊里诺州诺斯菲尔德获得；月桂基硫酸铵，可作为 STANDAPOL. TM. A 从汉高公司，得拉瓦州威尔明顿获得；以及十二烷基苯磺酸钠，可作为 SIPONATE™ DS-10 从罗纳普朗克公司（Rhone-Poulenc, Inc.），纽泽西州卡百利（Cranberry）获得；二烷基磺基丁二酸盐，具有商标名 AEROSOL™ OT，可从氰特化工公司（CytecIndustries），纽泽西州西帕特森（West Paterson）商购；甲基牛磺酸钠（可根据商品名称 NIKKOL™ CMT30 从日本东京的日本日光化学公司（Nikko Chemicals Co.）获得）；仲烷磺酸盐，如 Hostapur™ SAS，它是 (C14-C17) 仲烷磺酸（α - 烯烃磺酸）钠，可从科莱恩公司（ClariantCorp），北卡罗来纳州夏洛特（Charlotte）获得；甲基 -2- 磺基烷基酯，如可根据商品名称 ALPHASTE™ PC48 从斯泰潘化工有限公司获得的甲基 -2- 磺基 (C12-16) 酯钠和 2- 磺基 (C12-C16) 脂肪酸二钠；烷基磺基乙酸盐和烷基磺基丁二酸盐，可作为月桂基磺基乙酸钠（根据商品名称 LANTHANOL™ LAL）和月桂醇聚醚磺基丁二酸二钠（STEPANMILD™ SL3）从斯泰潘化工有限公司获得；烷基硫酸盐，如可根据商品名称 STEPANOL™ AM 从斯泰潘化工有限公司商购的月桂基硫酸铵；和或斯泰潘化工有限公司以BIO-SOFT® AS-100 出售的十二烷基苯磺酸。在一个方面，表面活性剂可以是含有 C_{12} 至 C_{16} 磺酸盐的混合物的 α 烯烃磺酸二钠。在一个方面，在此可以使用由百乐公司（Pilot Corp.）制造的 CALSOFT™ AOS-40 作为表面活性剂。在另一方面，表面活性剂是由陶氏化学公司（Dow Chemical）制造的 DOWFAX2A1 或 2G，它们是烷基二苯基氧化合物二磺酸盐。

[0077] 适合的阴离子磷酸盐表面活性剂的典型商用实例包括：根据商品名称 HOSTAPHAT™ 340KL 从科莱恩公司商购的一般被称为三月桂醇聚醚 -4- 磷酸酯的单 -、二 - 和三 -（烷基四乙二醇醚）-o- 磷酸酯的混合物，连同根据商品名称 CRODAPHOS™ SG 从禾大公司（Croda Inc.），纽泽西州 Parsipanny 获得的 PPG-5 十六烷基 10 磷酸盐。

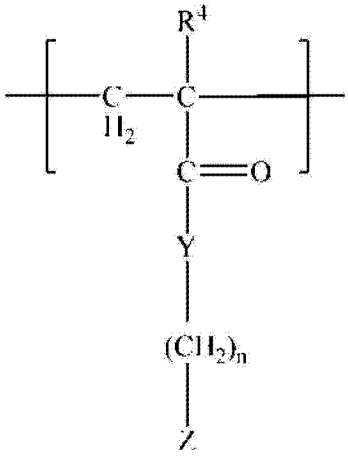
[0078] 适合的阴离子胺氧化物表面活性剂的代表性商用实例为可根据商品名称 AMMONYX™ LO、LMDO 和 CO 全部从斯泰潘化工有限公司商购的那些，它们是月桂基二甲基胺氧化物、月桂基酰胺基丙基二甲基胺氧化物和十六烷基胺氧化物。

[0079] 在其他方面，例如磷脂的含磷聚合物可以转化成聚阴离子。例如，磷脂或磷糖可以转化成聚阴离子以产生脂质体或胶束。因此，在这一方面，复合物凝聚层是带电的疏水性缔合的胶体。

[0080] 在一个方面，聚阴离子包括具有一个或多个侧磷酸根基的聚丙烯酸酯。例如，聚阴离子可以衍生自丙烯酸酯单体的聚合反应，这些丙烯酸酯单体包括但不限于丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯等。在其他方面，聚阴离子是嵌段共聚物，其中取决于用于产生该共聚物的单体的选择，该共聚物的片段或部分拥有阴离子基团或中性基团。

[0081] 在另一方面，聚阴离子为具有具有化学式 II 的至少一个片段的聚合物：

[0082]



X

[0083] 其中 R^4 为氢或一个烷基；

[0084] n 为从 1 至 10；

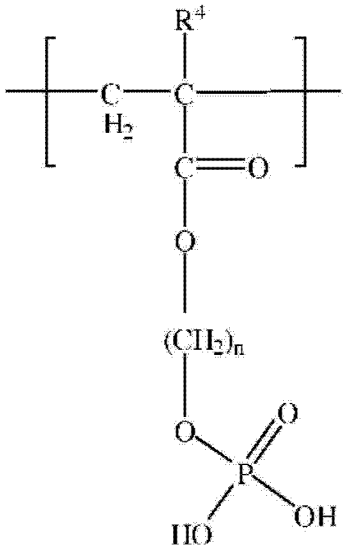
[0085] Y 为氧、硫或 NR^{30}，其中 R^{30} 为氢、一个烷基或一个芳基；

[0086] Z 为一个阴离子基团或可以转换成阴离子基团的一个基团，或其药学上可接受的盐。

[0087] 在一个方面，化学式 X 中的 Z 为硫酸根、磺酸根、羧酸根、硼酸根（borate）、硼化根（boronate）、取代的或未取代的磷酸根或膦酸根基团。

[0088] 在另一方面，聚阴离子为具有化学式 II 的至少一个片段的聚合物：

[0089]



II

[0090] 其中 R^4 为氢或一个烷基，并且 n 为从 1 至 10，或其药学上可接受的盐。在另一方面，其中 R^4 为甲基并且 n 为 2。图 2A 示出具有化学式 II 的片段的在此有用的一种聚阴离子的实例，其中该聚合物主链衍生自甲基丙烯酸酯残基。在一个方面，聚阴离子是甲基丙烯酰氧乙基磷酸盐与丙烯酰胺的共聚产物，其中质量平均分子量为从 10,000 至 200,000，优选为 50,000，并且具有量值为 20 摩尔 % 至 90 摩尔 % 的磷酸酯基。

[0091] III. 可交联的基团

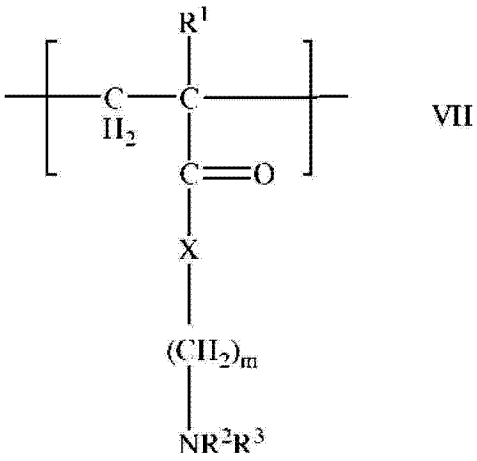
[0092] 在某些方面，聚阳离子和聚阴离子可以含有在固化时允许两种聚合物之间发生交联从而产生新的共价键的基团。交联的机制可根据交联基团的选择而不同。在一个方面，交联基团可为亲电基团和亲核基团。例如，聚阴离子可以具有一个或多个亲电基团，而聚阳离子可以具有一个或多个能够与亲电基团反应以产生新的共价键的亲核基团。亲电基团的实例包括但不限于酸酐基团、酯、酮、内酰胺（例如顺丁烯二酰亚胺和丁二酰亚胺）、内酯、环氧基、异氰酸酯基以及醛。亲核基团的实例呈现如下。在一个方面，聚阳离子和聚阴离子可经由迈克尔加成反应（Michael addition）而相互交联。例如，聚阳离子可具有一个或多个亲核基团，该亲核基团例如像可与存在于聚阴离子上的烯属基团发生反应的羟基或硫醇基。

[0093] 在一个方面，聚阴离子上的交联基团包括烯属基团，并且聚阳离子上的交联基团包括亲核基团，该亲核基团与该烯属基团反应而产生新的共价键。在另一方面，聚阳离子上的交联基团包括烯属基团，并且聚阴离子上的交联基团包括亲核基团，该亲核基团与该烯属基团反应而产生新的共价键。

[0094] 在另一方面，聚阳离子和聚阴离子各自具有可光化交联的基团（图 4）。如在此所用的与固化或聚合有关的“可光化交联的基团”是指聚阳离子与聚阴离子之间的交联是通过光化照射进行的，该光化照射例如像 UV 照射、可见光照射、电离辐射（例如 -γ 射线或 X 射线辐照）、微波辐照等。光化固化方法是本领域技术人员所熟知的。可光化交联的基团可以是一种不饱和的有机基团，例如像烯属基团。在此有用的烯属基团的实例包括但不限于丙烯酸酯基、甲基丙烯酸酯基、丙烯酰胺基、甲基丙烯酰胺基、烯丙基、乙烯基、乙烯酯基或苯乙烯基。在另一方面，可光化交联的基团可以是叠氮基。例如，交联可经由光活化的交联通过叠氮基发生在聚阳离子和聚阴离子之间。

[0095] 可以用作聚阳离子和聚阴离子的上述的任何聚合物（合成的或天然存在的）可被改性以包含该可光化交联的基团。例如，聚磷酸盐可被改性以包含一种或多种可光化交联的基团。在一个方面，聚阳离子和 / 或聚阴离子可包含具有化学式 VII 的至少一个片段

[0096]



VII

[0097] 其中 R^1、R^2 以及 R^3 独立地为氢或一个烷基，X 为氧或 NR^5，其中 R^5 为氢或烷基，并且 m 为从 1 至 10，或其药学上可接受的盐，其中 R^2 或 R^3 中的至少一个为一种可光化交联的基团。在一个方面，参阅化学式 VII，R^1 为甲基，R^2 为氢，R^3 为丙烯酸酯基或甲基丙烯酸酯基，X 为 NH 并且 m 为 2。

[0098] 在一个方面，聚阳离子为一种聚胺基化合物，该聚胺基化合物被改性以便包含一个或多个丙烯酸酯基或甲基丙烯酸酯基。作为聚阳离子有用的上述任何聚胺基化合物可以被化学改性以便并入一个或多个丙烯酸酯基或甲基丙烯酸酯基。可在图 4 中发现此聚胺基化合物的实例，其中支化聚胺基化合物具有一个甲基丙烯酸酯基附接至该聚胺的各臂。附接至该聚胺基化合物的丙烯酸酯基或甲基丙烯酸酯基的数量可根据需要不同。

[0099] 在一个方面，聚阴离子为一种磷酸盐化合物，该磷酸盐化合物被改性以包含一个或多个丙烯酸酯基或甲基丙烯酸酯基。作为聚阴离子有用的上述任何磷酸盐化合物可以被化学改性，以并入一个或多个丙烯酸酯基或甲基丙烯酸酯基。在图 4 中可发现此磷酸盐化合物的实例，其中具有侧羧酸基的磷酸盐化合物与甲基丙烯酸缩水甘油酯发生反应以产生具有末端甲基丙烯酸酯基的磷酸盐化合物。附接至该磷酸盐化合物的丙烯酸酯基或甲基丙烯酸酯基的数量可根据需要不同。

[0100] 在另一方面，可交联的基团包括在存在氧化剂的下能够进行氧化的二羟基取代的芳香族基团(参见例如图 2A)。在一个方面，该二羟基取代的芳香族基团是能够被氧化成相应的醌的邻 - 二羟基芳香族基团。在另一方面，该二羟基取代的芳香族基团为二羟基苯酚或卤化二羟基苯酚基团，例如像 DOPA 和儿茶酚(3,4 二羟基苯酚)。例如，就 DOPA 而论，它可以被氧化成多巴醌。多巴醌能够与邻近 DOPA 基团或另一亲核基团发生反应。在氧化剂如氧或其他添加剂存在下，这些其他添加剂包括但不限于过氧化物、高碘酸盐(例如 $NaIO_4$)、过硫酸盐、高锰酸盐、重铬酸盐、过渡金属氧化剂(例如 Fe^{+3} 化合物、四氧化锇)或酶(例如儿茶酚氧化酶)，该二羟基取代的芳香族基团可以被氧化。

[0101] 在一个方面，聚阴离子是两种或更多种单体之间的聚合产物，其中这些单体中的一个具有一个二羟基芳香族基团共价地附接至该单体。例如，聚阴离子可以是 (1) 磷酸盐丙烯酸酯和 / 或磷酸盐甲基丙烯酸酯与 (2) 第二丙烯酸酯和 / 或第二甲基丙烯酸酯之间的聚合产物，该第二丙烯酸酯和 / 或第二甲基丙烯酸酯具有一个二羟基芳香族基团共价地键结至该第二丙烯酸酯或第二甲基丙烯酸酯。在另一方面，聚阴离子为甲基丙烯酰氧乙基磷酸盐与多巴胺甲基丙烯酰胺之间的聚合产物(图 2A)。在这些聚合物的每一个中，含有侧邻 - 二羟基苯基残基的丙烯酸酯与适当的单体发生聚合，产生有侧邻 - 二羟基苯基残基的聚阴离子。邻 - 二羟基苯基基团的氧化得到一种活性中间物：邻醌基团，并且经由迈克尔型加成反应能够与例如像氨基、羟基或硫醇基的亲核基团发生交联(即反应)以形成一种新的共价键。例如，聚阳离子上的赖氨酰基可以与聚阴离子上的邻醌残基发生反应而生成新的共价键。尽管邻 - 二羟基苯基是适合的交联基团，在此可以使用例如像酪氨酸的其他基团。下文将关于在此描述的粘合剂复合物凝聚层的用途讨论交联的重要性。

[0102] 在某些方面，以上使用的氧化剂可以被稳定化。例如，一种化合物与高碘酸盐形成不具有氧化还原活性的复合物可产生稳定化的氧化剂。换句话讲，高碘酸盐以非氧化形式被稳定，并且当在复合物中时不能氧化该邻 - 二羟基取代的芳香族基团。该复合物是可逆的，并且即使它具有非常高的稳定性常数，但仍会形成少量的未复合的高碘酸盐。邻 - 二

羟基取代的芳香族基团与化合物竞争该少量的游离高碘酸盐。随着游离高碘酸盐被氧化，更多的游离高碘酸盐从该平衡复合物中释放出来。在一个方面，在六元环上拥有顺，顺 -1,2,3- 三醇基团的糖可以形成竞争性高碘酸盐复合物。形成稳定高碘酸盐复合物的特定化合物的实例为 1,2-O- 异亚丙基 - α -D- 呋喃葡萄糖（A. S. Perlin&E. VON Rudloff，加拿大化学杂志（Canadian Journal of Chemistry），第 43 卷 (1965)）。稳定化的氧化剂可以控制交联速率。不希望受理论的束缚，稳定化的氧化剂减缓氧化速率，从而提供时间来增加氧化剂，并且在粘合剂不可逆地硬化之前定位基底。

[0103] 在其他方面，存在于聚阳离子和 / 或聚阴离子上的交联剂可以与过渡金属离子形成配位复合物。例如，可将过渡金属离子添加至聚阳离子与聚阴离子的混合物中，其中两种聚合物含有能够与过渡金属离子配位的基团。配位侧链的实例为儿茶酚、咪唑、磷酸盐、羧酸以及组合。配位和解离的速率可以通过选择配位基团、过渡金属离子以及 pH 来控制。因此，除了如上描述的共价交联，交联可以通过静电、离子、配位或其他非共价键结来进行。在此可以使用例如像铁、铜、钒、锌以及镍的过渡金属离子。

[0104] 在某些方面，该粘合剂复合物凝聚层还可以包含多价交联剂。在一个方面，该多价交联剂具有两个或更多个亲核基团（例如羟基、硫醇等），这些亲核基团经由迈克尔加成反应与存在于聚阳离子和聚阴离子上的可交联基团（例如烯属基团）发生反应，从而生成一种新的共价键。在一个方面，该多价交联剂为二巯基或三巯基化合物。

[0105] IV. 增强组分

[0106] 在此所述的凝聚层包含一种增强组分。术语“增强组分”在此定义为与不包含该增强组分的相同凝聚层相比，增强或改善在凝聚层固化之前或之后的粘合剂复合物凝聚层的机械特性（例如内聚性、断裂韧性、弹性模量、释放生物活性剂的能力以及固化之后的尺寸稳定性等）的任何组分。增强组分可以提高凝聚层的机械特性的模式可以变化，并且将取决于粘合剂的预期应用连同聚阳离子、聚阴离子以及增强组分的选择。例如，在固化凝聚层时，存在于凝聚层中的聚阳离子和 / 或聚阴离子可以与增强组分共价地交联。在其他方面，增强组分可在该凝聚层内占有一个空间或“相”，这最终提高了该凝聚层的机械特性。下文提供在此有用的增强组分的实例。图 5 示出在粘合剂复合物凝聚层中并入水溶性或水悬浮性颗粒。

[0107] 在一个方面，该增强组分是一种可聚合单体。截留在该复合物凝聚层中的可聚合单体可以是能够进行聚合反应以便产生互穿聚合物网的任何水溶性单体。可根据应用改变可聚合单体的选择。可以改变如分子量的因素以便改进该可聚合单体在水中的溶解度特性连同所得凝聚层的机械特性。

[0108] 可聚合单体上的官能团的选择决定了聚合反应的模式。例如，可聚合单体可以是能够通过例如像自由基聚合和迈克尔加成反应的机制而进行聚合的可聚合烯属单体。在一个方面，该可聚合单体具有两个或更多个烯属基团。在一个方面，该单体包含一个或多个可光化交联的基团。如在此讨论的与固化或聚合有关的“可光化交联的基团”是指可聚合单体之间的交联是通过光化照射进行的，该光化照射例如像 UV 照射、可见光照射、电离照射（例如 γ 射线或 X 射线照射）、微波照射等。在存在光敏引发剂的下可以进行交联，这将在下文详细讨论。光化固化方法是本领域技术人员所熟知的。在此有用的可光化交联的基团的实例包括但不限于一种侧丙烯酸酯基、甲基丙烯酸酯基、丙烯酰胺基、甲基丙烯酰胺基、烯丙

基、乙烯基、乙烯酯基或苯乙烯基。作为替代方案，下文还详细讨论可以在存在一种引发剂和共引发剂下进行聚合。

[0109] 水溶性可聚合单体的实例包括但不限于甲基丙烯酸羟烷基酯(HEMA)、丙烯酸羟烷基酯、N- 乙烯吡咯烷酮、N- 甲基 -3- 亚甲基 - 吡咯烷酮、烯丙醇、N- 乙烯基烷基酰胺、N- 乙烯基 -N- 烷基酰胺、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、(低级烷基)丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺，以及羟基 - 取代的(低级烷基)丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺。在一个方面，该可聚合单体是一种二丙烯酸酯化合物或二甲基丙烯酸酯化合物。在另一方面，该可聚合单体是一种聚氧化烯烃乙二醇二丙烯酸酯或二甲基丙烯酸酯。例如，该聚烯烃可以是乙二醇、丙二醇的聚合物或其嵌段共聚物。在一个方面，该可聚合单体是聚乙二醇二丙烯酸酯或聚乙二醇二甲基丙烯酸酯。在一个方面，聚乙二醇二丙烯酸酯或聚乙二醇二甲基丙烯酸酯具有为 200 至 2,000、400 至 1,500、500 至 1,000、500 至 750 或 500 至 600 的 M_n。

[0110] 在另一方面，增强组分可以为一种纳米结构。取决于该纳米结构的选择，聚阳离子和 / 或聚阴离子可以与该纳米结构共价地交联。作为替代方案，这些纳米结构可以被物理地截留在该凝聚层中。纳米结构可以包括例如纳米管、纳米线、纳米棒或其组合。就纳米管、纳米线以及纳米棒而论，纳米结构的尺寸之一小于 100nm。

[0111] 在此有用的纳米结构可以由有机和 / 或无机材料构成。在一个方面，这些纳米结构可以由像碳的有机材料或无机材料构成，这些无机材料包括但不限于硼、钼、钨、硅、钛、铜、铋、碳化钨、氧化铝、二氧化钛、二硫化钼、碳化硅、二硼化钛、氮化硼、氧化镝、氢氧化铁(III)、氧化铁、氧化锰、二氧化钛、碳化硼、氮化铝或其任何组合。

[0112] 在某些方面，这些纳米结构可以被官能化以便与聚阳离子和 / 或聚阴离子反应(即交联)。例如，可以用 -OH 或 -COOH 基团使碳纳米管官能化。在其他方面，所希望的是使用两种或更多种不同类型的纳米结构。例如，一种碳纳米结构可以与一种或多种无机纳米结构组合使用。

[0113] 在其他方面，该增强组分可以为一种非水溶性填充剂。该填充剂可以具有范围从颗粒到纤维材料的多种不同大小和形状。在一个方面，该填充剂为一种纳米大小的颗粒。与微米大小的二氧化硅填充剂相比，纳米级填充剂具有若干希望的特性。第一，纳米颗粒对比微米颗粒的较高比表面积使从聚合物基质到刚性填充剂的应力传递增加。第二，在更大的韧性增加方面，与较大的微米大小的颗粒相比，需要较小体积的纳米填充剂。另外，纳米颗粒的较小直径和较低填充体积的重要结果未固化的粘合剂的降低的粘度，这对于可加工性具有直接益处。这一点是有利的，因为凝聚层可以保留它的可注射特征，同时有可能显著提高粘结强度。第三，最大韧化要求填充剂颗粒在凝聚层中均匀散布。纳米级胶体颗粒也因为该小的直径使它们本身更易于在该凝聚层中稳定散布。

[0114] 在一个方面，填充剂包括一种金属氧化物、一种陶瓷颗粒或非水溶性无机盐。在此有用的纳米颗粒或纳米粉末的实例包括以下列出的由 SkySpring Nanomaterials, Inc. 制造的那些：

[0115] 金属和非金属元素

[0116] Ag, 99.95%, 100nm

[0117] Ag, 99.95%, 20 至 30nm

[0118] Ag, 99.95%, 20 至 30nm, PVP 涂覆

[0119] Ag,99.9%,50 至 60nm

[0120] Ag,99.99%,30 至 50nm,油酸涂覆

[0121] Ag,99.99%,15nm,10 重量 %,可自分散

[0122] Ag,99.99%,15nm,25 重量 %,可自分散

[0123] Al,99.9%,18nm

[0124] Al,99.9%,40 至 60nm

[0125] Al,99.9%,60 至 80nm

[0126] Al,99.9%,40 至 60nm,低氧

[0127] Au,99.9%,100nm

[0128] Au,99.99%,15nm,10 重量 %,可自分散

[0129] B,99.9999%

[0130] B,99.999%

[0131] B,99.99%

[0132] B,99.9%

[0133] B,99.9%,80nm

[0134] 金刚石,95%,3 至 4nm

[0135] 金刚石,93%,3 至 4nm

[0136] 金刚石,55% 至 75%,4 至 15nm

[0137] 石墨,93%,3 至 4nm

[0138] 超级活性炭,100nm

[0139] Co,99.8%,25 至 30nm

[0140] Cr,99.9%,60 至 80nm

[0141] Cu,99.5%,300nm

[0142] Cu,995%,500nm

[0143] Cu,99.9%,25nm

[0144] Cu,99.9%,40 至 60nm

[0145] Cu,99.9%,60 至 80nm

[0146] Cu,5 至 7nm,分散,油溶性

[0147] Fe,99.9%,20nm

[0148] Fe,99.9%,40 至 60nm

[0149] Fe,99.9%,60 至 80nm

[0150] 羰基 -Fe,微尺寸

[0151] Mo,99.9%,60 至 80nm

[0152] Mo,99.9%,0.5 至 0.8μm

[0153] Ni,99.9%,500nm（可调节）

[0154] Ni,99.9%,20nm

[0155] 涂覆有碳的 Ni,99.9%,20nm

[0156] Ni,99.9%,40 至 60nm

[0157] Ni,99.9%,60 至 80nm

[0158] 碳基 -Ni,2 至 3μm

[0159] 碳基 -Ni,4 至 7μm

[0160] 羰基 -Ni-Al（Ni 壳,Al 核心）

[0161] 碳基 -Ni-Fe 合金

[0162] Pt,99.95%,5nm,10 重量 %,可自分散

[0163] Si,立方体,99%,50nm

[0164] Si,多晶,99.99995%, 块状

[0165] Sn,99.9%,<100nm

[0166] Ta,99.9%,60 至 80nm

[0167] Ti,99.9%,40 至 60nm

[0168] Ti,99.9%,60 至 80nm

[0169] W,99.9%,40 至 60nm

[0170] W,99.9%,80 至 100nm

[0171] Zn,99.9%,40 至 60nm

[0172] Zn,99.9%,80 至 100nm

[0173] 金属氧化物

[0174] AlOOH,10 至 20nm,99.99%

[0175] Al_2O_3-α,98+%,40nm

[0176] Al_2O_3-α,99.999%,0.5 至 10μm

[0177] Al_2O_3-α,99.99%,50nm

[0178] Al_2O_3-α,99.99%,0.3 至 0.8μm

[0179] Al_2O_3-α,99.99%,0.8 至 1.5μm

[0180] Al_2O_3-α,99.99%,1.5 至 3.5μm

[0181] Al_2O_3-α,99.99%,3.5 至 15μm

[0182] Al_2O_3-γ,99.9%,5nm

[0183] Al_2O_3-γ,99.99%,20nm

[0184] Al_2O_3-γ,99.99%,0.4 至 1.5μm

[0185] Al_2O_3-γ,99.99%,3 至 10μm

[0186] Al_2O_3-γ,挤出物

[0187] Al_2O_3-γ,挤出物

[0188] $Al(OH)_3$,99.99%,30 至 100nm

[0189] $Al(OH)_3$,99.99%,2 至 10μm

[0190] 异丙醇铝(AIP),$C_9H_{21}O_3AI$,99.9%

[0191] AIN,99%,40nm

[0192] $BaTiO_3$,99.9%,100nm

[0193] BBr_3,99.9%

[0194] B_2O_3,99.5%,80nm

[0195] BN,99.99%,3 至 4μm

[0196] BN,99.9%,3 至 4μm

[0197] B_4C,99%,50nm

[0198] Bi_2O_3,99.9%,<200nm

[0199] $CaCO_3$,97.5%,15 至 40nm

[0200] $CaCO_3$,15 至 40nm

[0201] $Ca_3(PO_4)_2$,20 至 40nm

[0202] $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$,98.5%,40nm

[0203] CeO_2,99.9%,10 至 30nm

[0204] CoO,<100nm

[0205] Co_2O_3,<100nm

[0206] Co_3O_4,50nm

[0207] CuO,99+%,40nm

[0208] Er_2O_3,99.9%,40 至 50nm

[0209] Fe_2O_3-α,99%,20 至 40nm

[0210] Fe_2O_3-γ,99%,20 至 40nm

[0211] Fe_3O_4,98+%,20 至 30nm

[0212] Fe_3O_4,98+%,10 至 20nm

[0213] Gd_2O_3,99.9%<100nm

[0214] HfO_2,99.9%,100nm

[0215] In_2O_3:SnO_2=90:10,20 至 70nm

[0216] In_2O_3,99.99%,20 至 70nm

[0217] $In(OH)_3$,99.99%,20 至 70nm

[0218] LaB_6,99.0%,50 至 80nm

[0219] La_2O_3,99.99%,100nm

[0220] $LiFePO_4$,40nm

[0221] MgO,99.9%,10 至 30nm

[0222] MgO,99%,20nm

[0223] MgO,99.9%,10 至 30nm

[0224] $Mg(OH)_2$,99.8%,50nm

[0225] Mn_2O_3,98+%,40 至 60nm

[0226] $MoCl_5$,99.0%

[0227] Nd_2O_3,99.9%,<100nm

[0228] NiO,<100nm

[0229] Ni_2O_3,<100nm

[0230] Sb_2O_3,99.9%,150nm

[0231] SiO_2,99.9%,20 至 60nm

[0232] SiO_2,99%,10 至 30nm,用硅烷偶联剂处理

[0233] SiO_2,99%,10 至 30nm,用六甲基二硅氮烷处理

[0234] SiO_2,99%,10 至 30nm,用钛酸酯处理

[0235] SiO_2,99%,10 至 30nm,用硅烷处理

[0236] SiO_2，10 至 20nm，用氨基改性，可分散

[0237] SiO_2，10 至 20nm，用环氧基改性，可分散

[0238] SiO_2，10 至 20nm，用双键改性，可分散

[0239] SiO_2，10 至 20nm，用双层进行改性表面，可分散

[0240] SiO_2，10 至 20nm，表面改性，超疏水且亲油，可分散

[0241] SiO_2，99.8％，5 至 15nm，表面改性，疏水且亲油，可分散

[0242] SiO_2，99.8％，10 至 25nm，表面改性，超疏水，可分散

[0243] SiC，β，99%，40nm

[0244] SiC，β，晶须，99.9%

[0245] Si_3N_4，无定形，99%，20nm

[0246] Si_3N_4-α，97.5% 至 99%，纤维，100nmX800nm

[0247] SnO_2，99.9%，50 至 70nm

[0248] ATO，SnO_2:Sb_2O_3=90:10，40nm

[0249] TiO_2 锐钛矿，99.5％，5 至 10nm

[0250] TiO_2 金红石，99.5％，10 至 30nm

[0251] TiO_2 金红石，99％，20 至 40nm，用 SiO_2 涂覆，高度疏水

[0252] TiO_2 金红石，99％，20 至 40nm，用 SiO_2/Al_2O_3 涂覆

[0253] TiO_2 金红石，99%，20 至 40nm，用 Al_2O_3 涂覆，亲水

[0254] TiO_2 金红石，99％，20 至 40nm，用 SiO_2/Al_2O_3/ 硬脂酸涂覆。

[0255] TiO_2 金红石，99％，20 至 40nm，用硅油涂覆，疏水

[0256] TiC，99%，40nm

[0257] TiN，97+%，20nm

[0258] WO_3，99.5%，<100nm

[0259] WS_2，99.9%，0.8μm

[0260] WCl_6，99.0%

[0261] Y_2O_3，99.995%，30 至 50nm

[0262] ZnO，99.8%，10 至 30nm

[0263] ZnO，99％，10 至 30nm，用硅烷偶联剂处理

[0264] ZnO，99％，10 至 30nm，用硬脂酸处理

[0265] ZnO，99%，10 至 30nm，用硅油处理

[0266] ZnO，99.8%，200nm

[0267] ZrO_2，99.9%，100nm

[0268] ZrO_2，99.9%，20 至 30nm

[0269] ZrO_2-3Y，99.9%，0.3 至 0.5um

[0270] ZrO_2-3Y，25nm

[0271] ZrO_2-5Y，20 至 30nm

[0272] ZrO_2-8Y，99.9%，0.3 至 0.5μm

[0273] ZrO_2-8Y，20nm

[0274] ZrC，97+%，60nm

[0275] 在一个方面，该填充剂为纳米二氧化硅。可从多种来源商购广泛大小范围的纳米二氧化硅。例如，可从 Nyacol Nanotechnologies, Inc. 获得直径为从 6 至 85nm 的含水 Nexsil 胶体二氧化硅。也可从例如西格玛奥利奇公司(Sigma Aldrich)商购氨基改性的纳米二氧化硅，但是直径范围比未改性二氧化硅要窄。纳米二氧化硅对凝聚层的不透明性没有贡献，这是由此产生的粘合剂和胶的一个重要属性。

[0276] 在另一方面，填充剂可由磷酸钙构成。在一个方面，填充剂可以是具有化学式 $Ca_5(PO_4)_3OH$ 的羟磷灰石。在另一方面，填充剂可以为取代的羟磷灰石。取代的羟磷灰石是具有一个或多个原子被另一原子取代的羟磷灰石。由化学式 M_5X_3Y 来描绘取代的羟磷灰石，其中 M 为 Ca、Mg、Na；X 为 PO_4 或 CO_3；并且 Y 为 OH、F、Cl 或 CO_3。在该羟磷灰石结构中还可以存在来自以下离子的少量的杂质：Zn、S、Al、Pb、Ba。在另一方面，磷酸钙包括一种正磷酸钙。正磷酸钙的实例包括但不限于无水磷酸一钙、单水合磷酸一钙、二水合磷酸二钙、无水磷酸二钙、磷酸八钙、β 磷酸三钙、α 磷酸三钙、超 α 磷酸三钙、磷酸四钙、无定形磷酸三钙或其任何组合。在其他方面，磷酸钙还可以包括可优先吸收骨基质蛋白的缺钙羟磷灰石。

[0277] 在某些方面，可以用一个或多个可聚合官能团使填充剂官能化，该一个或多个可聚合官能团能够与聚阳离子和/或聚阴离子以及可聚合单体(当存在时)上的可交联基团反应。在这个方面，填充剂被共价地附接至聚阳离子和/或聚阴离子以及互穿网(当存在时)。例如，胺化二氧化硅可以与一种化合物反应，该化合物拥有 (1) 能够与存在于二氧化硅上的氨基反应的官能团和 (2) 能够进行聚合反应的烯属基团。因此，这些烯属基团是共价地附接至二氧化硅。在一个方面，胺化纳米二氧化硅可以与丙烯酰氯反应以将一个丙烯酸酯基团共价地附接至二氧化硅。取决于聚阳离子和聚阴离子的选择，填充剂可以与这些组分反应以共价地附接至复合物凝聚层和互穿网(当存在时)。

[0278] 在另一方面，填充剂包含一个或多个亲核基团，该一个或多个亲核基团能够与聚阳离子和/或聚阴离子以及该可聚合单体(当存在时)上的可交联的基团反应。例如，在凝聚层聚合物网中，可以用可以与亲电试剂(例如通过氧化邻-二羟基苯基而产生的邻醌)反应的表面胺或硫醇类(即亲核试剂)来改性填充剂颗粒。在其他方面，存在于填充剂上的亲核基团可以经由迈克尔加成反应与存在于可聚合单体和/或凝聚层聚合物网中的烯属基团反应。

[0279] 在其他方面，可以修饰填充剂以产生带电基团，这样使得当使用可聚合单体时，填充剂可以与该凝聚层聚合物网和/或互穿网形成静电键。例如，可以将胺化二氧化硅添加至一种溶液，并且调节 pH 以便使氨基被质子化并且可用于静电键结。

[0280] 在一个方面，增强组分可以为胶束或脂质体。总体上来说，在这一方面使用的胶束和脂质体与作为聚阳离子和聚阴离子用于制备凝聚层的胶束或脂质体不同。可以由上述的非离子型、阳离子型或阴离子型表面活性剂来制备胶束和脂质体。胶束和脂质体的电荷可根据聚阳离子或聚阴离子的选择连同凝聚层的预期用途而变化。在一个方面，胶束和脂质体可以用于溶解疏水化合物如药物化合物。因此，除了被用作粘合剂，在此描述的增强的粘合剂复合物凝聚层可以有效作为一个生物活性递送装置。

[0281] V. 引发剂和其他组分

[0282] 在某些方面，凝聚层还包含截留在凝聚层中的一种或多种引发剂。在此有用的引发剂的实例包括热引发剂、化学引发剂或光敏引发剂。在一个方面，当凝聚层包含可聚合单

体作为增强组分时，当引发剂被激活时，截留在凝聚层中的可聚合单体发生聚合反应以产生互穿网。另外，交联可以发生于聚阳离子与聚阴离子连同与互穿网之间。

[0283] 光敏引发剂的实例包括但不限于氧化膦、过氧化物基、叠氮基、α-羟基酮或α-氨基酮。在一个方面，光敏引发剂包括但不限于樟脑醌、安息香甲醚、1-羟基环己基苯基酮，或Darocure®或Irgacure®型，例如Darocure® 1173或Irgacure® 2959。在此可以使用通过引用结合的欧洲专利号0632329中披露的光敏引发剂。在其他方面，光敏引发剂是一种水溶性光敏引发剂，所述水溶性光敏引发剂包括但不限于核黄素、曙红、曙红y以及玫瑰红。

[0284] 在一个方面，引发剂具有带正电的官能团。实例包括2,2'-偶氮二[2-(5-甲基-2-咪唑啉-2-基)丙烷]-二盐酸盐；2,2'-偶氮二[2-(2-咪唑啉-2-基)丙烷]二盐酸盐；2,2'-偶氮二[2-(2-咪唑啉-2-基)丙烷]无水二硫酸盐；2,2'-偶氮二(2-甲基丙脒)二盐酸盐；2,2'-偶氮二[2-(3,4,5,6-四氢嘧啶-2-基)丙烷]二盐酸盐；偶氮二{2-[1-(2-羟乙基)-2-咪唑啉-2-基]丙烷}二盐酸盐；2,2'-偶氮二(1-亚氨基-1-吡咯烷-2-乙基丙烷)二盐酸盐，以及其组合。

[0285] 在另一方面，该引发剂是一种油溶性引发剂。在一个方面，该油溶性引发剂包含有机过氧化物或偶氮化合物。

[0286] 有机过氧化物的实例包括过氧化酮、过氧化缩酮、氢过氧化物、二烷基过氧化物、二酰基过氧化物、过氧化二碳酸酯、过氧化酯等。可用作油溶性引发剂的有机过氧化物的一些特定非限制性实例包括：过氧化月桂酰、1,1-二(叔己基过氧化)-3,3,5-三甲基环己烷、1,1-二(叔丁基过氧化)-3,3,5-三甲基环己烷、过氧化月桂酸叔丁酯、过氧化异丙基单碳酸叔丁酯、过氧化-2-乙基己基碳酸叔丁酯、过氧化六氢对苯二甲酸二-叔丁酯、过氧化二异丙苯、2,5-二甲基-2,5-二(叔丁基过氧化)己烷、二-叔丁基过氧化物、过氧化-2-乙基己酸叔丁酯、过氧化二-碳酸二(4-叔丁基环己基)酯、过氧化-3,5,5-三甲基己酸叔戊酯、1,1-二(叔戊基过氧化)-3,3,5-三甲基环己烷、苯甲酰基-过氧化物、过氧化乙酸叔丁酯等。

[0287] 可用作油溶性引发剂的偶氮化合物的一些特定非限制性实例包括：2,2'-偶氮二-异丁腈、2,2'-偶氮二-2,4-二甲基戊腈、1,1′-偶氮二-1-环己烷-腈、二甲基-2,2'-偶氮二异丁酸酯、1,1′-偶氮二-(1-乙酰氧基-1-苯基乙烷)、4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)以及它的可溶盐(例如钠盐、钾盐)等。

[0288] 在一个方面，引发剂是一种水溶性引发剂，所述水溶性光敏引发剂包括但不限于过硫酸钾、过硫酸铵、过硫酸钠以及其混合物。在另一方面，引发剂是一种氧化还原引发剂，如以上提及的过硫酸盐与如偏亚硫酸氢钠和亚硫酸氢钠的还原剂的反应产物；以及4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)和它的可溶盐(例如钠盐、钾盐)。

[0289] 在某些方面，可以使用多个引发剂来扩展该引发剂系统的吸收特征曲线以便提高引发速率。例如，可以采用通过不同波长的光来激活的两种不同的光敏引发剂。在另一方面，共引发剂可以与在此所述的任何引发剂一起组合使用。在一个方面，共引发剂是丙烯酸2-(二乙基氨基)乙酯、丙烯酸2-(二甲基氨基)乙酯、苯甲酸2-(二甲基氨基)乙酯、甲基丙烯酸2-(二甲基氨基)乙酯、4-(二甲基氨基)苯甲酸2-乙基己酯、丙烯酸3-(二甲基氨基)丙酯、4,4'-二(二乙基氨基)二苯甲酮或4-(二乙基氨基)二苯甲酮。

[0290] 在某些方面，引发剂和 / 或共引发剂共价地附接至聚阳离子和 / 或聚阴离子。例如，引发剂和 / 或共引发剂可以与用于制作聚阳离子和 / 或聚阴离子的单体共聚。在一个方面，引发剂和共引发剂拥有可聚合烯属基团如丙烯酸酯基和甲基丙烯酸酯基(例如参见以上共引发剂的实例)，这些可聚合烯属基团可以与用于制作聚阳离子和聚阴离子的单体共聚。在另一方面，这些引发剂可以在化学上接枝到聚阳离子和聚阴离子的主链上。因此，在这些方面，光敏引发剂和 / 或共引发剂被共价地附接至聚合物上并且是聚合物主链的侧基。这一方法将简化配方并且可能增强存储和稳定性。

[0291] 粘合剂复合物凝聚层可以任选地含有一种或多种多价阳离子(即具有 +2 或更大的电荷的阳离子)。在一个方面，该多价阳离子可以为由一种或多种碱土金属构成的二价阳离子。例如，该二价阳离子可以为 Ca^{+2} 与 Mg^{+2} 的混合物。在其他方面，具有 +2 或更大的电荷的过渡金属离子可以用作多价阳离子。这些多价阳离子的浓度可以决定凝聚层形成的速率和程度。不希望受理论束缚，流体中的颗粒之间的弱内聚力可以通过用多价阳离子桥接过量的负表面电荷来调节。在此使用的多价阳离子的量值可以改变。在一个方面，该量值是基于存在于聚阴离子和聚阳离子中的阴离子基团和阳离子基团的数目。

[0292] VI. 制备增强的粘合剂复合物凝聚层

[0293] 可以使用许多技术和程序来进行在此描述的增强的粘合剂复合物凝聚层的合成。实例中提供了用于使用可聚合单体来产生凝聚层的示例性技术。在一个方面，将聚阳离子的水溶液与聚阴离子水溶液进行混合，其中一种或两种溶液含有可聚合单体和其他任选的组分(例如填充剂、引发剂等)。在某些方面，每种溶液的 pH 可以在相互混合以产生复合物凝聚层之前被调节至希望的 pH (例如生理学 pH)。作为替代方案，在混合聚阳离子、聚阴离子、可聚合单体以及任选的组分之后，可以调节所得溶液的 pH 以产生复合物凝聚层。混合后，粘合剂复合物凝聚层形成一种流体，该流体沉降至溶液的底部，此时移除上清夜并且该复合物凝聚层已准备好用于产生粘合剂。

[0294] 在该粘合剂复合物凝聚层之后，该粘合剂复合物凝聚层随后被固化以诱导该凝聚层内部的交联，以产生一种固化的粘合剂复合物凝聚层。该固化的粘合剂复合物凝聚层在此也被称作“粘合剂”。根据对起始材料的选择，在固化期间在整个凝聚层中的交联程度可能发生变化。在一个方面，聚阳离子和聚阴离子可以在固化时通过共价键相互交联。在其他方面，聚阳离子和 / 或聚阴离子可以与增强组分交联。

[0295] 在一个方面，在粘合剂复合物凝聚层已产生并且被施用到一个基板或粘附体之后，使用本技术领域已知技术可以将该粘合剂复合物凝聚层转化成承载粘合剂粘结。在一个方面，可以通过包括以下的方法来产生该粘合剂。

[0296] (a) 提供一种在此描述的粘合剂复合物凝聚层，该粘合剂复合物凝聚层包含一种可聚合单体，并且

[0297] (b) 固化该粘合剂复合物凝聚层以聚合该可聚合单体并且产生一个互穿网。

[0298] 在这一方面，步骤 (b) 包括固化该粘合剂复合物凝聚层以便聚合该可聚合单体并且在整个凝聚层中产生一个互穿网。在一个方面，聚阳离子和聚阴离子可以在固化时通过共价键相互交联。在其他方面，聚阳离子和 / 或聚阴离子可以与该互穿网交联。例如，该可聚合单体可拥有能够与聚阳离子和 / 或聚阴离子共价地交联的基团，这提高了凝聚层的整体机械特性。

[0299] 使该可聚合单体聚合以产生互穿网的方法可以根据该可聚合单体的性质而变化。例如，如果该可聚合单体具有一个或多个可聚合烯属基团，那么可以使用上述方法将一种引发剂和一种共引发剂并入到凝聚层中，并且该凝聚层可以被曝露至光。在此，可聚合单体在凝聚层中聚合以产生互穿网。在此可以使用上述的任何引发剂和共引发剂。

[0300] 在某些方面，当聚阳离子和聚阴离子拥有可正交交联的基团时，在该可聚合单体的聚合反应之前，在该可聚合单体的聚合反应之后，或与该可聚合单体的聚合反应同时，这些基团可以相互交联。例如，使用上述的技术并且在实例中，该凝聚层可以与氧化剂如 O_2、$NaIO_4$、一种过氧化物或一种过渡金属氧化剂相接触以便促进交联。如上所述，当氧化剂与某些糖组合时，可以控制氧化交联的速率。这是一个重要特征，因为在某些应用中希望它来延迟交联。

[0301] 如上所述，聚阳离子和 / 或聚阴离子可以被共价地附接至互穿网。例如，聚阳离子和聚阴离子可以包含烯属基团，这些烯属基团能够与该可聚合单体聚合，以便与该互穿网形成共价键(图 6)。在其他方面，聚阳离子和聚阴离子包含能够与互穿网上的基团(例如烯属基团) 反应的亲核基团(例如硫醇类或胺类)。

[0302] 在其他方面，当增强组分是一种填充剂时，可以使该填充剂官能化，这样使得该填充剂可以与聚阳离子、聚阴离子和 / 或互穿网形成共价键或非共价键。例如，如果用烯属基团如丙烯酸酯基使该填充剂官能化，那么该填充剂可以与该可聚合单体聚合，这样使得该填充剂被共价地键结至所得互穿网。作为替代方案，可以用亲核基团来改性该填充剂，这些亲核基团能够与聚阳离子、聚阴离子和 / 或互穿网上的亲电基团反应。在其他方面，填充剂拥有允许聚阳离子、聚阴离子、互穿网或其任何组合之间发生静电相互作用的基团。

[0303] 总体上来说，该互穿聚合物网对于医学应用来说应是生物可降解的和生物相容的。因此，选择可聚合单体这样使得在聚合时产生一种生物可降解并且生物相容性互穿网。例如，该可聚合单体可以拥有可裂解的酯键。在一个方面，该可聚合单体是甲基丙烯酸羟丙酯(HPMA)，它会产生一种生物相容性互穿网。在其他方面，生物可降解的交联剂可以被用于聚合生物相容性水溶性单体，例如像烷基甲基丙烯酰胺。该交联剂能够像肽一样被酶促降解，或通过具有酯或二硫键化学降解。

[0304] 图 7 提供用于制作在此所述的凝聚层和粘合剂的示例性反应方案。参阅图 7，一种聚阳离子和聚阴离子(即聚电解质) 与 PEG-dA (可聚合单体) 的溶液(步骤 A)。由这个溶液产生一个凝聚层(步骤 B)，其中截留有 PEG-dA 的复合物凝聚层是在小瓶底部的一种流体。将凝聚层施用到一个粘附体(即基板)，并且将凝聚层进行固化以产生互穿网(步骤 c)。图 7 还描绘经由氧化存在于聚电解质上的邻 - 二羟基苯酚和氨基来氧化交联聚电解质。图 7D 还描绘表面官能化的填充剂颗粒与互穿网和聚电解质网共价地交联。

[0305] 在其他方面，当增强组分不拥有能够与该凝聚层形成共价键的基团时，增强组分可以通过占据或填充凝聚层中的间隙来提高凝聚层的机械特性。在这一方面，增强组分被物理地截留在凝聚层中。在移除溶剂例如像水时，增强组分形成增强该凝聚层的机械特性的一种刚性内部骨架。

[0306] 与常规粘合剂相比，在此描述的增强的粘合剂复合物凝聚层具有若干希望的特征，这些特征在湿式或水下应用中有效。在此描述的粘合剂复合物凝聚层可以在水下递送而不分散到水中，因为尽管该粘合剂复合物凝聚层为水传播的，但它们是与水分离的相，所

以它们与水和可湿性基板具有低界面张力；当被施用到湿性基板时，它们在界面上扩散而不是形成串珠。该粘合剂复合物凝聚层在将两种粘附体粘结在一起中是有效的，特别是当这些粘附体是湿性的或将会暴露于水环境时。互穿网的形成提高了凝聚层的机械特性，这些机械特性包括但不限于内聚性（即内部力量）、断裂韧性、可伸展性、耐疲劳性、弹性模量等。换句话说，在形成该互穿网时，显著提高了通过凝聚层在两个粘附体之间形成的粘结的强度。可根据起始材料的选择来改变固化步骤期间发生的交联的程度。

[0307] VII. 试剂盒

[0308] 在此描述的聚阳离子和聚阴离子可以作为干粉被长期储存。这个特征对于制备凝聚层和最终制备粘合剂（需要时）是非常有用的。因此，在此描述的是用于制作在此描述的复合物凝聚层和粘合剂的试剂盒。在一个方面，该试剂盒包含 (1) 一种干聚阳离子、(2) 一种干聚阴离子、(3) 一种增强组分以及 (4) 一种引发剂和任选的共引发剂。在另一方面，该试剂盒包含 (1) 聚阳离子和聚阴离子的一种干混合物、(2) 增强组分以及 (3) 引发剂和任选的共引发剂。在又一个方面，该试剂盒包含 (1) 一种干聚阳离子、(2) 一种干聚阴离子以及 (3) 一种增强组分，并且其中一种引发剂和任选的共引发剂被共价地附接至该聚阳离子和 / 或聚阴离子。

[0309] 需要时，这些试剂盒可以包含其他组分，例如像如在此所述的氧化剂。当作为干燥的粉末被储存时，水可以与增强组分一起或在增强组分缺失下添加至该聚阳离子和 / 或聚阴离子以产生该凝聚层。在一个方面，在冻干该聚阳离子和聚阴离子以便产生一种干粉之前，可以调节聚阳离子和聚阴离子的 pH，这样使得当它们在水中混合时，产生希望的 pH，而无需添加酸或碱。例如，过量的碱可存在于聚阳离子粉末中，从而在添加水时调节 pH。

[0310] VII. 施用增强的粘合剂复合物凝聚层

[0311] 在此描述的粘合剂复合物凝聚层和粘合剂在关于它们作为生物胶和递送装置的用途方面具有许多益处。例如，凝聚层具有低初始粘度、大于 1 的比重，并且按重量计含有显著分率的水、在水环境中具有低界面张力，所有这些都促进了凝聚层粘附至湿性表面的能力。这些凝聚层是水性的，消除了对潜在有毒溶剂的需要。尽管是水性的，这些凝聚层是与水分离的相。这一点允许粘合剂复合物凝聚层在水下被递送而不分散。在交联之后，粘合剂复合物凝聚层是尺寸稳定的，这样使得当在湿性生理学环境施用中时，它们不会溶胀。缺乏溶胀性，即水吸收，是由于共聚物网的相分离性质。图 9 示出一种固化的粘合剂复合物凝聚层的尺寸稳定性。这对于医学粘合剂十分重要；在施用之后溶胀可以引起对周围组织的损伤和疼痛。尺寸稳定性是优于基于交联的 PEG 水凝胶的组织粘合剂 / 密封剂的主要优点。关于粘合剂复合物凝聚层的粘结机制（即交联）的另一优点包括在凝固期间产生低热量，这防止了对活组织的损伤。

[0312] 在此描述的粘合剂复合物凝聚层可以被施用至许多不同的生物基板。可以在体外或体内接触基板。基于所使用的引发剂的选择和量值，可相应地变固化的速率。在聚阳离子与聚阴离子能够相互交联的情况下，交联的速率可以通过例如 pH 和促进交联的氧化剂或其他试剂的存在来控制。

[0313] 用于将该粘合剂复合物凝聚层施用至该基板的一种方法包括使用多隔室注射器。在一个方面，可以使用双隔室或双针筒注射器。例如，一个隔室可以容纳作为一种干粉的聚阳离子与聚阴离子的混合物并且第二隔室容纳可聚合单体的溶液。任一个或两个隔室可以

容纳其他组分，如聚合反应引发剂、填充剂等。当将干聚阳离子和聚阴离子与该可聚合单体的溶液混合时，原位产生粘合剂复合物凝聚层。因此，在这一方面，该粘合剂复合物凝聚层可以被施用在基板的相异和特定区域。

[0314] 在此描述的粘合剂复合物凝聚层的特性使它们理想用于水下应用，如给予受试者。例如，这些粘合剂复合物凝聚层和由其产生的粘合剂可以用于修复许多不同的骨折和骨裂。这些凝聚层通过若干种机制粘附至骨(和其他材料)。骨的羟磷灰石矿物相($Ca_5(PO_4)_3(OH)$)的表面是正电荷与负电荷的阵列。存在于聚阴离子上的负性基团(例如磷酸根基团)可以与正表面电荷直接相互作用或它能够通过聚阳离子上的阳离子基团和/或多价阳离子桥接至负表面电荷。同样地，聚阳离子与负表面电荷的直接相互作用有助于粘附。此外，当聚阳离子和/或聚阴离子含有儿茶酚部分时，它们可以促进凝聚层易于粘附至湿性羟磷灰石。其他粘附机制包括未氧化交联剂(例如邻-二羟基苯基化合物或其他儿茶酚)与羟磷灰石的直接键结。作为替代方案，氧化的交联剂可以偶联至骨基质蛋白的亲核侧链。

[0315] 这类骨裂的实例包括完全骨折、不完全骨折、线性骨折、横骨折、斜骨折、压缩骨折、螺旋骨折、粉碎性骨折、压缩骨折(compactedfracture)或开放性骨折。在一个方面，骨折是关节内骨折或颅面骨折。如关节内骨折的骨折是延伸至软骨表面并且使软骨表面破裂的骨损伤。这些粘合剂复合物凝聚层和粘合剂可以有助于维持这类骨折的复位、允许较少的侵入性手术、减少手术室时间、降低成本，并且通过降低创伤后关节炎的风险来提供更好的结果。

[0316] 在其他方面，粘合剂复合物凝聚层和由其产生的粘合剂可以用于接合高度粉碎性骨折的小碎片。在这一方面，断裂的骨小碎片可以被粘附至现有的骨。通过用机械固定器给小碎片钻孔来维持小碎片的复位是尤其有挑战性的。碎片越小且数量越多，这个问题就越大。在一个方面，粘合剂复合物凝聚层可以被小体积注入，以产生如上所述的点焊以便固定断面而不是填充整个裂纹，然后固化该粘合剂复合物凝聚层。小的生物相容性点焊会使对周围组织的愈合的干扰最小化，并且不必须是生物可降解的。在这一方面，点焊类似于永久植入的金属制品。

[0317] 在其他方面，该粘合剂复合物凝聚层和由其产生的粘合剂可以用于将补片固定至骨骼和其他组织，例如像软骨、韧带、肌腱、软组织、器官和这些材料的合成衍生物。在一个方面，该补片可以是典型地用于创伤愈合应用中的一种组织支架或其他合成的材料或基板。使用在此描述的复合物和点焊技术，这些粘合剂复合物凝聚层和由其产生的粘合剂可以用于将生物支架定位在受试者体内。由在此描述的粘合剂复合物凝聚层构成的小的粘合剂钉不会干扰细胞迁移或小分子运输入或出该支架。在某些方面，该支架可含有一种或多种有利于骨骼和组织生长或修复的药物。在其他方面，该支架可包含防止感染的药物，例如像抗生素。例如，可用药物涂覆支架，或作为替代方案，可将药物并入在支架中，使得药物随着时间推移从支架中洗脱。

[0318] 这些粘合剂复合物凝聚层和由其产生的粘合剂具有许多牙科应用。例如，这些粘合剂复合物凝聚层可用于密封牙齿中的裂缝或裂纹，以便固定牙冠或同种异体移植物或使植入物和假牙固定就位。该粘合剂复合物凝聚层可应用于口中的特定点(例如颌、齿的部分)，然后将植入物附接至基板，并且随后固化。

[0319] 在其他方面，粘合剂复合物凝聚层和由其产生的粘合剂可将一个基板粘附至骨。例如，由氧化钛、不锈钢或其他金属制成的植入物常常用于修复断裂的骨骼。在将基板粘附至骨之前，可将粘合剂复合物凝聚层施用于金属基板、骨或这两者上。在某些方面，存在于聚阳离子或聚阴离子上的交联基团可与氧化钛形成一个强结合。例如，已显示 DOPA 可强力结合至湿性氧化钛表面上（Lee 等人，PNAS 103:12999(2006)）。在其他方面，该基板可以是织物（例如内部绷带）、组织接枝物或创伤愈合材料。因此，除了粘结骨碎片之外，在此描述的粘合剂复合物凝聚层可以促进将基板粘结至骨骼上，这可促进骨修复和恢复。

[0320] 还设想到，这些粘合剂复合物凝聚层和由其产生的粘合剂可以封装一种或多种生物活性剂。这些生物活性剂可以是任何药物，包括但不限于抗生素类、镇痛药类、免疫调节剂类、生长因子类、酶抑制剂类、激素类、介体（mediator）类、信使分子类、细胞信号传导分子类、受体激动剂类或受体拮抗剂类。

[0321] 在另一方面，生物活性剂可为一种核酸。该核酸可以是一种寡核苷酸、脱氧核糖核酸（DNA）、核糖核酸（RNA）或肽核酸（PNA）。感兴趣的核酸可以是来自任何来源的核酸，如从天然存在核酸的细胞中获得的一种核酸、重组产生的核酸或化学合成的核酸。例如，核酸可以是 cDNA 或基因组 DNA 或被合成以具有与天然存在的 DNA 相对应的核苷酸序列的 DNA。核酸还可以是核酸的突变或变异形式（例如通过变异、删除、置换或添加至少一个核酸残基而与天然存在的 DNA 不同的 DNA）或天然不存在的核酸。

[0322] 在其他方面，该生物活性剂被用于骨治疗应用中。例如，该生物活性剂可以是骨形态发生蛋白（BMP）和前列腺素。当该生物活性剂被用于治疗骨质疏松症时，可通过在此描述的粘合剂复合物凝聚层和粘合剂将本领域已知的生物活性剂，例如像二膦酸盐，局部地递送至受试者。

[0323] 在某些方面，用于产生凝聚层的填充剂还可以拥有生物活性特性。例如，当填充剂是一种银颗粒时，该颗粒还可以充当一种抗菌剂。释放速率可通过选择用于制备复合物的材料连同生物活性剂的电荷（如果该试剂为盐的话）来控制。因此，在这方面，不溶性固体可用作局部控制的药物释放储库。有可能同时固定组织和骨骼连同递送生物活性剂，从而提供更大的患者舒适度、加速骨骼愈合和 / 或防止感染。

[0324] 粘合剂复合物凝聚层和由其产生的粘合剂可用于多种其他手术程序。例如，粘合剂复合物凝聚层和由其产生的粘合剂可用于治疗由外伤或由手术程序引起的眼部创伤。在一个方面，这些粘合剂复合物凝聚层和由其产生的粘合剂可用于修复受试者的角膜或巩膜裂伤。在其他方面，粘合剂复合物凝聚层可用于促进由于手术程序（例如青光眼手术或角膜移植）而损伤的眼部组织的愈合。披露在美国公开申请号 2007/0196454（通过引用结合）中的方法可以用来将在此所述的凝聚层施用至眼睛的不同区域。

[0325] 在其他方面，这些粘合剂复合物凝聚层和由其产生的粘合剂可以用于抑制受试者的血管中的血液流动。总体上来说，将粘合剂复合物凝聚层注入血管中，然后聚合如上所述的可聚合单体以便部分地或完全地阻塞血管。这种方法具有许多应用，包括止血或产生人工栓塞以阻止血液流动至肿瘤或动脉瘤或其他血管缺陷。

[0326] 在此描述的粘合剂复合物凝聚层用于密封皮肤与一个插入的医学装置之间的接面（junction），该插入的医学装置如导管、电极导线、针、套管、骨整合假体等。在这个方面，当将装置插入受试者时，凝聚层防止进入部位处的感染。在其他方面，这些凝聚层可以在移

除装置之后被施用至皮肤的进入部位，以便加快创伤愈合并且防止进一步的感染。

[0327] 在另一方面，在此描述的粘合剂复合物凝聚层可用于闭合或密封内部组织或膜的穿孔。在某些医学应用中，内部组织或膜被穿孔，穿孔随后必须密封以便防止其他并发症。作为替代方案，在此描述的粘合剂复合物凝聚层可以用于将一个支架或补片粘附至组织或膜，以便防止进一步的损伤并且存进创伤愈合。

[0328] 实例

[0329] 提出以下实例来为本领域的普通技术人员提供如何制备并且评价本文所述并且提出权利要求的化合物、组合物和方法的完整披露内容和说明，并且旨在仅为示例性的，并非旨在限制发明人视为其发明的内容的范围。已经做出努力来确保关于数字(例如量、温度等)的精确性，但一些误差和偏差也应考虑。除非另外指出，否则份数为重量份，温度是以° C 计或为环境温度，并且压力为大气压或接近大气压。存在可用于优化由所述方法获得的产物纯度和产率的以下反应条件的许多变型形式和组合，例如组分浓度、所希望的溶剂、溶剂混合物、温度、压力和其他反应范围和条件。仅要求合理的常规实验来优化这些工艺条件。

[0330] 方法

[0331] 凝聚层形成

[0332] 用两种交联聚合物系统来形成粘合剂凝聚层。第一，缔合成一种复合物凝聚层的带正电荷的聚胺和带负电荷的含有 20 摩尔 % 多巴胺侧链的聚磷酸盐(聚磷酸多巴)。第二，一种单体，当该单体聚合时在凝聚层基质中形成一个聚合物网。聚乙二醇(PEG)二丙烯酸酯被用作可聚合单体。通过将不同量值的 PEG 二丙烯酸酯(0wt%、5wt%、10wt%、15wt%、20wt% 或 25wt%)溶解于脱气去离子水中来制备 PEG 二丙烯酸酯水溶液。通过在给定重量 % 的 PEG 二丙烯酸酯溶液中溶解聚胺来制备 50mg/ml 的聚胺水溶液。通过在给定重量 % 的 PEG 二丙烯酸酯中溶解聚磷酸多巴来制备 50mg/ml 的聚合物水溶液。添加氯化钙贮备液至 Ca^{2+} 与磷酸根的摩尔比为 0.2。用 NaOH 调节该聚胺溶液和该聚磷酸盐溶液的 pH 至 7.4±0.2。当搅拌时，按固定的胺与磷酸根的比 0.6，将聚胺溶液逐滴地添加至聚磷酸盐溶液中。首先该溶液呈现浑浊。数分钟内，凝聚层相沉降至底部，而透明的上清液在顶部。然后从顶部移除上清液。

[0333] 机械粘结测试

[0334] 为了测试胶的粘结强度而使用尺寸为 0.5x5cm 的 5052 铝基板。用 600 目的砂纸来抛光这些基板，然后在超声处理下在甲醇中清洗两次，每次 10 分钟，风干，在硫酸中浸泡 15 分钟，用去离子水漂洗，并且存储在去离子水中直至粘结。在被施用在这些铝基板上之前，将固化剂添加至该粘合剂凝聚层。用高碘酸钠将聚磷酸盐中的多巴胺(DOPA)侧链($NaIO_4$)氧化交联。为减缓氧化反应，使 $NaIO_4$ 与糖 1,2-O- 异亚丙基 -D- 呋喃葡萄糖复合。在 DI 水中制备 $NaIO_4$:糖为 1:1.2 的 $NaIO_4$/ 糖复合溶液(100mg/ml)的水溶液。使用 APS (过硫酸铵)和 TEMED (N,N,N',N'- 四甲基乙二胺)来引发凝聚层内部的 PEG 二丙烯酸酯单体的聚合反应。制备 10mg/ml 的 APS 贮备水溶液。通过在 990μl 的 DI 水中溶解 10μl 的 TEMED 来制作 TEMED 贮备液。通过添加 10μl APS 贮备液、10μl 的 TEMED 贮备液，以及 $NaIO_4$/ 糖复合物(摩尔比为 $NaIO_4$:DOPA 为 1:1)来固化各 100μl 的凝聚层。针对每种类型的凝聚层，测量 5 个样本的粘结强度在每个样本中，使用移液管将 20μl 的氧化的凝聚层施用至湿性

基板，然后使该湿性基板与从14mm变化至20mm的另一个基板重叠、夹紧并且立即浸没在水中。然后将浸没在水中的粘结的试样在37° C下固化20小时。使用具有100N的测力元件的Instron 3342材料测试系统来测试这些样本的剪切强度。这些样本在测试时被浸没在温度受控的水浴中。在下沉之后，测量施用胶的面积以获得凝聚层的粘结强度(kPa)(图8A)。在15wt%的PEG-二丙烯酸酯下观察到最高的粘结强度。

[0335] 在另一个实验中，在由10重量%的PEG-二丙烯酸酯构成的凝聚层相分离之前，将填充剂颗粒添加至聚电解质溶液。粘结强度被显示于图8B中。总体上来说，与相同的不含填充剂的凝聚层相比，用填充剂的凝聚层的粘结强度提高。当该填充剂是与PEG互穿网交联的甲基丙烯酸酯改性的二氧化硅时，观察到最高粘结强度。

[0336] 制备粘合剂的第二个程序

[0337] 预称重的组分管的标签

[0338]

标签	材料
-4	聚磷酸盐粉末
+4	聚胺粉末
M	单体溶液
A	APS
T	TEMED
N	$NaIO_4$
S1	糖[a](糖:$NaIO_4$ 1:1)
S2	糖[a](糖:$NaIO_4$ 1.1:1)
S3	糖[a](糖:$NaIO_4$ 1.2:1)

[0339] [a]糖是1,2-O-异亚丙基-D-呋喃葡萄糖。

[0340] 制备粘合剂凝聚层

[0341] 1.将聚合物预称重到单独的微量离心管(eppendorftube)中，以生产200μl的凝聚层。在500μl 20%单体溶液(M)中溶解预称重的聚磷酸盐(标记4的管)。

[0342] 2.在500μl的DI水中溶解预称重的聚胺(+4)。

[0343] 3.在涡旋之时，将聚胺溶液(+4)逐滴地缓慢地添加至聚磷酸盐溶液(-4)。溶液将立即变浑浊。

[0344] 4.在数分钟内，流体凝聚层相将沉降至管的底部。顶部的相几乎是透明的。应该有大约200μl的凝聚层和800μl的上部透明相(pH大约7.4)。用移液管移除顶层。

[0345] 5.使用100μl正排量移液管将100-200μl的凝聚层转移至在底部开口具有塑料塞的1000μl尖端(tip)。

[0346] 制备固化溶液

[0347] 6. 通过每毫克预称重的 APS（标记 A 的管）添加 100μl 的 DI 水来制备过硫酸铵（APS）贮备液（10mg/ml）。按 mg 计的 APS 重量写在管的侧面（例如对于 2.43mg，添加 243μl DI 水）。

[0348] 7. 通过将 10ml 的 TEMED（标记 T 的瓶）添加至 990μl 的 DI 水中并且混合来制备 TEMED（T）贮备液。

[0349] 8. 制备一种高碘酸钠 / 糖复合物（NS）贮备液。**

[0350] a. 将 200μl 的 DI 水添加至预称重的糖（标记 S1、S2 或 S3 的管）。

[0351] b. 将糖溶液混合至预称重的高碘酸钠（标记 N 的管）中。

[0352] 9. 通过混合 20μl 的 T 贮备液与 22μl 的 NS 贮备液制备一种高碘酸盐 / 糖复合物和 TEMED（NST）贮备液。

[0353] 施用粘合剂凝聚层

[0354] 10. 向堵塞的尖端内部的各 100μl 的凝聚层，添加：

[0355] a. 10μl 的贮备液 A 并且混合。

[0356] b. 21μl 贮备液 NTS 并且快速且充分地混合。

[0357] c. 将“带缺口的”柱塞放置在移液管尖端内。在将移液管尖端保持指向上时从末端移除该塑料塞。

[0358] d. 在两分钟内施用胶。随着粘合剂固化，粘合剂变成红棕色。颜色变化可用于判断施用该粘合剂的时间（无颜色 = 过早，深棕色 = 过晚）。** 准备三种不同量值的糖来控制固化反应的速率。该比例越高（管上的数字），则固化速率越慢。

[0359] 在无菌条件下制备包裹在石蜡膜内的聚合物管以用于毒性测试。用无菌尖端、溶液等进行步骤 1 至 10。

[0360] 在整个本申请中，提及了多个出版物。这些出版物的披露内容以其全文通过引用结合在此，以便更加全面地描述在此所述的化合物、组合物和方法。

[0361] 可以对在此描述的化合物、组合物和方法做出各种修改和变化。鉴于本说明书以及在此所披露的化合物、组合物和方法的实施，在此所述的化合物、组合物和方法的其他方面将是明显的。本说明书和实例旨在视为示例性的。

[0001]

序列表

<110> 犹他州大学研究基金会
拉塞尔·J·斯图尔特
辉·邵

<120> 增强的复合物凝聚层和其制备和使用方法

<130> 24U03.2-590

<150> US 61/347,611
<151> 2010-05-24

<160> 17

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 191
<212> PRT
<213> 沙堡虫(Phragmatopoma californica)

<400> 1

Met Lys Val Phe Ile Val Leu Ala Leu Val Ser Ala Ala Tyr Gly Cys
1 5 10 15

Gly Val Gly Ile Gly Cys Ala Gly Gly Arg Cys Gly Gly Ala Cys Gly
20 25 30

Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Lys Leu Gly Tyr Gly Ala Tyr Gly
35 40 45

Lys Gly Gly Ile Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Lys Gly Cys Val Gly Gly
50 55 60

Tyr Gly Tyr Gly Gly Leu Gly Ala Gly Lys Leu Gly Gly Tyr Gly Tyr
65 70 75 80

[0002]

Gly Gly Ser Lys Cys Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Gln Lys Leu Gly
85 90 95

Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Lys Lys Leu Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala Ala
100 105 110

Lys Lys Val Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Ala Lys Lys Val Gly Gly Tyr
115 120 125

Gly Tyr Gly Ala Lys Lys Val Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Ala Lys Lys
130 135 140

Val Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Ala Lys Lys Val Gly Gly Tyr Gly Tyr
145 150 155 160

Gly Ala Lys Lys Val Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Ala Lys Lys Val Gly
165 170 175

Gly Tyr Gly Tyr Gly Val Lys Lys Val Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly
180 185 190

<210> 2
<211> 210
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 2

Met Lys Val Leu Ile Phe Leu Ala Thr Val Ala Ala Val Tyr Gly Cys
1 5 10 15

Gly Gly Ala Gly Gly Trp Arg Ser Gly Ser Cys Gly Gly Arg Trp Gly
20 25 30

[0003]

His Pro Ala Val His Lys Ala Leu Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Ala
35 40 45

His Pro Ala Val His Ala Ala Val His Lys Ala Leu Gly Gly Tyr Gly
50 55 60

Ala Gly Ala Tyr Gly Ala Gly Ala Trp Gly His Pro Ala Val His Lys
65 70 75 80

Ala Leu Gly Gly Tyr Gly Ala Gly Ala Trp Gly His Pro Ala Val His
85 90 95

Lys Ala Leu Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Ala His Pro Ala Val His
100 105 110

Val Ala Val His Lys Ala Leu Gly Gly Tyr Gly Ala Gly Ala Cys Gly
115 120 125

His Lys Thr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Ala His Pro Val Ala Val
130 135 140

Lys Ala Ala Tyr Asn His Gly Phe Asn Tyr Gly Ala Asn Asn Ala Ile
145 150 155 160

Lys Ser Thr Lys Arg Phe Gly Gly Tyr Gly Ala His Pro Val Val Lys
165 170 175

Lys Ala Phe Ser Arg Gly Leu Ser His Gly Ala Tyr Ala Gly Ser Lys
180 185 190

Ala Ala Thr Gly Tyr Gly Tyr Gly Ser Gly Lys Ala Ala Gly Gly Tyr
195 200 205

[0004]

Gly Tyr
210

<210> 3
<211> 272
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 3

Met Pro Thr Leu Tyr Lys Lys Val Gly Lys Leu Val Ile Leu Ala Ile
1 5 10 15

Ile Val Thr Val Ala Ser Val Ala Ser Ala Gly Tyr Pro Thr Tyr Ser
20 25 30

Pro Ser Gly Gly Thr His Ser Gly Tyr Asn Gly Pro His Gly Asn Val
35 40 45

Val Lys Lys Thr Tyr Arg Gly Pro Tyr Gly Ala Gly Ala Ala Lys Ala
50 55 60

Trp Asn Gly Tyr His Gly Ala Gly Tyr Thr Ser Val His His Gly Pro
65 70 75 80

Ala Ser Thr Ser Trp His Thr Ser Trp Ser Asn Lys Lys Gly Gly Tyr
85 90 95

Gly Tyr Gly Leu Lys Asn Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Leu Lys Lys Val
100 105 110

Gly Tyr Gly Val Gly Leu His Ala Ala Gly Trp His Gly Val Gly Pro
115 120 125

[0005]

Tyr Gly Ala Gly Tyr His Gly Ala Gly Trp Asn Gly Leu Gly Tyr His
130 135 140

Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Gly Val Gly Leu His Gly Ala Gly Tyr
145 150 155 160

Gly Leu His Gly Val Gly Leu His Gly Val Gly Tyr Gly Leu His Gly
165 170 175

Val Gly Leu His Gly Ala Gly Tyr Gly Leu His Gly Val Gly Leu His
180 185 190

Gly Ala Gly Tyr Gly Ile His Gly Val Gly Leu His Gly Ala Gly Tyr
195 200 205

Gly Ile His Gly Val Gly Leu His Gly Val Gly Tyr Gly Leu His Gly
210 215 220

Val Gly Leu His Gly Ala Gly Tyr Gly Leu His Gly Val Gly Leu His
225 230 235 240

Gly Ala Gly Tyr Gly Ile His Gly Val Gly Leu His Gly Ala Gly Cys
245 250 255

Gly Ile His Lys Thr Ala Cys Tyr Gly Val Gly Leu His Gly His Tyr
260 265 270

<210> 4
<211> 144
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 4

Met Lys Phe Leu Val Leu Leu Ala Leu Val Ala Ser Ala Ser Ala Tyr
1 5 10 15

[0006]

Tyr Pro Leu Met Gly Gly Phe His Gly Gly Trp His Ala Pro Met Val
20 25 30

His Gly Gly Leu Tyr His Gly Gly Trp His Ala Pro Met Val His Gly
35 40 45

Gly Leu Tyr His Gly Gly Trp His Ala Pro Ile Val His Gly Gly Trp
50 55 60

His Ala Pro Val Phe His Ala Pro Ala Pro Ile His Thr Val Ser His
65 70 75 80

Ser Val Val Asn His Val Pro Met Met Pro Met Trp His His Pro Ala
85 90 95

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Arg Pro Gly Arg Thr Ile Ile Leu Gly
100 105 110

Gly Gly Lys Tyr Gly Pro Phe Gly Lys Tyr Gly Gly Gly Ala Gly Leu
115 120 125

Leu Ala Leu Gly Ala Leu Gly Gly Asn Gly Gly Phe Trp Lys Arg Arg
130 135 140

<210> 5
<211> 328
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 5

Met Leu Phe Tyr Asn Ala Asn Phe Val Gln Lys Ser Trp Val Leu Ile
1 5 10 15

[0007]

Leu Leu Gly Leu Ala Ala Val Val Ala Cys Ser Glu Tyr Asp Lys Gly
20 25 30

Leu Gly Gly Tyr Gly Arg Pro Ser Tyr Gly Gly Arg Arg Gly Tyr Gly
35 40 45

Gly Arg Arg Gly Leu Gln Tyr His Gly Lys Tyr Gln Gly Arg Cys Glu
50 55 60

Tyr Asp Gly Leu Tyr Phe Arg Asp Glu Lys Ser Phe Val Tyr Cys Ser
65 70 75 80

Asn Arg Asn Ser Tyr Ile Gln Pro Cys Ala Pro Gly Thr Arg Asn Ser
85 90 95

Pro Tyr Thr Lys Tyr Asn Arg Gly Ser Lys Tyr Asn Tyr Arg Asp Phe
100 105 110

Cys Glu Val Asn Leu Val Asp Ser Gly Tyr Val Pro Lys Pro Gly Tyr
115 120 125

Leu Pro Ala Pro Lys Lys Ala Tyr Pro Thr Lys Val Tyr Asp Leu Lys
130 135 140

Val Asp Tyr Ala Pro Lys Val Asp Tyr Ala Pro Lys Val Asp Tyr Ala
145 150 155 160

Pro Lys Val Asp Tyr Ala Pro Lys Val Asp Tyr Val Ala Pro Lys Ala
165 170 175

Ser Tyr Val Pro Pro Lys Ala Ser Tyr Val Asp Pro Thr Pro Thr Tyr
180 185 190

[0008]

Gly Tyr Glu Ala Pro Phe Lys Gly Gly Tyr Asp Lys Pro Ser Tyr Gly
195 200 205

Lys Asp Val Asp Thr Ser Tyr Glu Ser Lys Thr Thr Tyr Thr Val Glu
210 215 220

Lys Thr Ala Asp Lys Gly Tyr Gly Lys Gly Tyr Gly Asp Lys Glu Ile
225 230 235 240

Ser Ala Lys Lys Ser Tyr Thr Leu Thr Glu Lys Arg Asp Tyr Asp Thr
245 250 255

Gly Tyr Asp Asn Ser Arg Ser Asp Glu Asp Ser Lys Glu Tyr Gly Tyr
260 265 270

Asp Asn Asp Arg Ser Glu Ser Tyr Glu Arg Thr Glu Ser Tyr Thr Asp
275 280 285

Glu Arg Thr Asp Gly Tyr Gly Thr Gln Lys Val Glu Tyr Thr Gln Gln
290 295 300

Ser Glu Tyr Asp Arg Val Thr Arg Arg Gly Ile Trp Leu His Lys Gly
305 310 315 320

Thr Glu Val Glu His Val Leu Tyr
325

<210> 6
<211> 136
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<220>

[0009]

<221> misc_feature
<222> (49)..(49)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 6

Met Asn Thr Phe Val Val Leu Ala Ala Ile Val Ala Val Ala Ala Cys
1 5 10 15

Ser Gly Gly Tyr Asp Gly Arg Gln Tyr Thr Tyr Arg Gly Arg Tyr Asn
20 25 30

Asn Lys Cys Gly Asn Asp Gly Leu Tyr Phe Lys Asp Asp Lys Asn Phe
35 40 45

Xaa Phe Cys Ser Asn Gly Asn Ser Tyr Val Gln Pro Cys Ala Pro Gly
50 55 60

Thr Arg Asn Ser Gly Tyr Asn Asn Tyr Lys Gln Gly Ser Ile Tyr Asn
65 70 75 80

Tyr Arg Asp Phe Cys Asp Val Asn Leu Val Asp Glu Gly Tyr Gly Val
85 90 95

Gly Ala Lys Pro Gly Tyr Asn Lys Gly Tyr Asn Pro Gly Tyr Asn Pro
100 105 110

Gly Tyr Gly Gly Tyr Asn Pro Gly Tyr Ser Thr Gly Tyr Gly Gly Tyr
115 120 125

Lys Ala Gly Pro Gly Pro Tyr Trp
130 135

<210> 7
<211> 158

[0010]

<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 7

Met Lys Leu Ala Leu Leu Leu Leu Val Ala Val Cys Ala Ala Val Ala
1 5 10 15

Val Asn Ala Cys Gly Pro Leu Gly Cys Ser Gly Gly Tyr Gly Gly Val
20 25 30

Leu Lys Cys Gly Val Gly Gly Cys Ala Leu Gly Gly Tyr Gly Gly Gly
35 40 45

Tyr Ser Ala Gly Ile Gly Gly Tyr Gly Ile Lys Arg Leu Gly Cys Arg
50 55 60

Gly Gly Arg Cys Gly Leu Arg Arg Arg Val Gly Cys Arg Gly Gly Arg
65 70 75 80

Cys Gly Leu Arg Gly Arg Leu Gly Cys Arg Gly Gly Arg Cys Gly Leu
85 90 95

Arg Lys Leu Gly Cys Arg Gly Gly Arg Cys Gly Leu Arg Gly Arg Leu
100 105 110

Gly Cys Arg Gly Gly Arg Cys Gly Leu Arg Lys Arg Leu Gly Cys Arg
115 120 125

Gly Gly Arg Cys Gly Arg Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Val
130 135 140

Cys Ser Lys Gly Val Cys Gly Gly Tyr Pro Ala Tyr Gly Lys
145 150 155

[0011]

<210> 8
<211> 236
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 8

Met Lys Val Ser Ile Ala Val Leu Ile Met Cys Cys Ile Ala Ala Val
1 5 10 15

Leu Ala Asp Gly Tyr Lys Ser Lys Asn Gly Gly Gln Ala Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Tyr Asp
35 40 45

Gly Gly Tyr Gly Gly Glu Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Tyr Gly Asp
50 55 60

Arg Lys Gly Lys Ser Glu Lys Gly Tyr Gly Asn Gly Lys Gly Lys Gly
65 70 75 80

Gly Ser Gly Tyr Gly Gly Gly Tyr Asp Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Lys
85 90 95

Gly Lys Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Gly Gly Tyr Asp Gly Gly Tyr Gly
100 105 110

Gly Gly Lys Gly Lys Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Gly Gly Tyr Asp Gly
115 120 125

Gly Tyr Asp Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Lys Gly Lys Ser Gly Ser Gly
130 135 140

[0012]

Phe Gly Gly Gly Tyr Asp Gly Gly Tyr Asp Gly Gly Tyr Gly Gly Gly
145 150 155 160

Lys Gly Lys Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Gly Gly Tyr Asp Gly Gly Tyr
165 170 175

Asp Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Lys Gly Lys Ser Gly Ser Gly Tyr Gly
180 185 190

Gly Gly Tyr Asp Gly Gly Tyr Asp Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Lys Gly
195 200 205

Lys Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Gly Gly Tyr Asp Gly Gly Tyr Asp Gly
210 215 220

Arg Tyr Gly Gly Gly Lys Gly Lys Ser Gly Ser Gly
225 230 235

<210> 9
<211> 191
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 9

Met Lys Leu Ile Cys Leu Val Leu Leu Ala Val Cys Ile Val Ala Val
1 5 10 15

Ser Ala Ser Ser Ser Ser Gly Gly Arg Arg Arg Arg Val Ile Val Ile
20 25 30

Gly Asn Arg Gly Arg Ala Pro Ala Arg Pro Arg Ser Asn Ile His Tyr
35 40 45

His Met His Ala Pro Gln Pro Arg Met Met Met Ala Pro Arg Met Met
50 55 60

[0013]

Met Ala Pro Met Met Met Ala Pro Met Ala Met Pro Ala Thr Ser His
65 70 75 80

Val Tyr Gln Ser Val Ser Tyr Pro Gly Ala Met Tyr Arg Tyr Gly Leu
85 90 95

Gly Ser Leu Gly Gly Gly Phe Ile Ser Gly Gly Leu Gly Gly Ile Val
100 105 110

Gly Gly Gly Leu His Gly Gly Val Val Thr Ser Gly Leu His Gly Gly
115 120 125

Val Val Thr Ser Gly Leu His Gly Gly Val Val Thr Ser Gly Leu His
130 135 140

Gly Gly Leu Val Ser Gly Gly Trp His Ser Gly Val Val Ser His Gly
145 150 155 160

Gly Leu Ile Gly Gly Gly Ile His Thr Thr Tyr Gly Gly Phe His Lys
165 170 175

Gly Val Val His Gly Gly Tyr Thr Gly His Tyr Gly Lys Arg Arg
180 185 190

<210> 10
<211> 102
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 10

Met Lys Leu Ala Val Phe Ala Leu Leu Val Ala Phe Ala Ile Val Tyr
1 5 10 15

[0014]

Thr Ala Glu Gly Leu Val Tyr Gly Gly Gln Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly
20 25 30

Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Cys Thr Gly Gly Tyr Gly Leu Tyr Gly
35 40 45

Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Cys Arg Gly
50 55 60

Gly Tyr Gly Tyr Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Lys Tyr Arg Gly
65 70 75 80

Tyr Gly Tyr Gly Asn Lys Val Gly Tyr Gly Tyr Gly Gln Gln Leu Gly
85 90 95

Tyr Lys Asn Gly Arg Lys
100

<210> 11
<211> 91
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 11

Leu Asp Gly Gly Cys Lys Pro Thr Gly Gly Phe Ile Lys Gly Ser Val
1 5 10 15

Gly Pro Cys Gly Gly Tyr Asn His Gln His Val Val Gly Pro Asn Gly
20 25 30

Ala His Gly Arg Arg Val Gly Tyr Gly Pro Asn Gly Lys Tyr Ser Gln
35 40 45

[0015]

Ile Tyr Gly Asn Gly Pro Gly Gly Arg Tyr Ser His Thr Val Val Tyr
50 55 60

Pro Arg Val Arg Pro Tyr Gly Gly Tyr Gly Phe Lys Gly Gly Tyr Gly
65 70 75 80

Gly Tyr His Gly Val Gly Tyr Lys Gly Gly Tyr
85 90

<210> 12
<211> 145
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 12

Met Lys Val Phe Val Ala Ala Leu Leu Leu Cys Cys Ile Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ala Glu Asp Gly Tyr Gly Phe Gly Tyr Asp Gly Tyr Gly Ser Gly
20 25 30

Tyr Gly Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Gly Asp Lys Gly Tyr Gly Tyr
35 40 45

Gly Lys Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr Glu Gly Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr
50 55 60

Glu Gly Gly Lys Gly Tyr Gly His Glu Glu Gly Lys Gly Tyr Gly His
65 70 75 80

Glu Gly Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr Glu Gly Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr
85 90 95

Gly Gly Gly Lys Gly Tyr Gly His Asp Gly Gly Lys Gly Tyr Gly His
100 105 110

[0016]

Asp Gly Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Gly Lys Gly Tyr Gly His
115 120 125

Glu Gly Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr Glu Gly Gly Lys Gly Tyr Gly Lys
130 135 140

Tyr
145

<210> 13
<211> 134
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 13

Met Arg Ile Val Ile Cys Leu Leu Val Leu Val Ala Gly Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Ile Gly Cys Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Phe His
20 25 30

Gly Gly Tyr Ile Gly Tyr His Gly Gly Tyr Pro Gly Tyr Ser Gly Gly
35 40 45

Phe Arg Gly Tyr Gly Tyr Pro Gly Arg Val His Thr Asn Val Val His
50 55 60

His Asn Ile Pro Val Phe Met Pro Pro Pro Met Pro Arg Arg Ala Pro
65 70 75 80

Ala Pro Ala Pro Arg Gly Arg Thr Ile Ile Leu Gly Gly Gly Lys Tyr
85 90 95

[0017]

Gly Leu Phe Gly Lys Lys Ser Lys Asn Lys Gly Phe Gly Gly Leu Gly
100 105 110

Val Leu Ser Leu Leu Gly Gly Leu Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ile
115 120 125

Arg Phe Leu Gly Arg Lys
130

<210> 14
<211> 226
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 14

Met Lys Val Ile Ile Leu Leu Ala Thr Val Ala Ala Val Tyr Gly Cys
1 5 10 15

Gly Gly Trp Asn Gly Gly Phe Gly Gly Gly Lys Ala Cys Gly Gly Gly
20 25 30

Trp Gly Ala Lys Ala Leu Gly Gly Tyr Gly Ser Tyr Asn Gly Asn Gly
35 40 45

Tyr Gly Ala His Pro Val Ala Val Lys Ser Ala Phe Asn Lys Gly Val
50 55 60

Ser Tyr Gly Ala Arg Ser Ala Val Lys Ala Thr Arg Gly Phe Ala Tyr
65 70 75 80

Gly Lys Gly Ser Ser Tyr Gly Tyr Gly Ala His Pro Ala Val Lys Ser
85 90 95

[0018]

Ala Phe Gly Asn Gly Phe Lys Thr Gly Ala His Ala Ala Val Asn Gly
100 105 110

Tyr Gly Tyr Gly Ala Val Lys Ser Ala Leu Ser Gly Gly Tyr Gly Tyr
115 120 125

Gly Ser Tyr Gly Ala His Pro Ala Val Lys Ser Ala Tyr Arg Lys Gly
130 135 140

Leu Ser Tyr Gly Ala Lys Ser Ala Val Lys Ala Thr Arg Gly Phe Ala
145 150 155 160

Tyr Gly Arg Ser Gly Tyr Gly Ala His Pro Val Val Lys Ser Ala Phe
165 170 175

Ser Asn Gly Phe Lys Tyr Gly Ala His Ala Ala Val Lys Ala Thr Asn
180 185 190

Gly Tyr Gly Tyr Gly Ala Val His Pro Ala Val Lys Ala Ala Val Lys
195 200 205

Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Asn Lys Gly Gly Tyr Gly Ala Gly Tyr Ala
210 215 220

Ala Tyr
225

<210> 15
<211> 89
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 15

Met Lys Val Phe Val Ala Thr Leu Leu Leu Cys Cys Ile Ala Ala Ala
1 5 10 15

[0019]

Ala Ala Ala Gly Tyr Gly Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Ser Gly Tyr
20 25 30

Ala Gly Tyr Gly Thr Gly Tyr Ala Gly Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Tyr
35 40 45

Asp Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Asp
50 55 60

Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Gln Lys
65 70 75 80

Gly Tyr Gly Tyr Gly Tyr Gly Lys Tyr
85

<210> 16
<211> 105
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 16

Met Lys Leu Leu Leu Leu Phe Ala Leu Ala Ala Val Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Pro Tyr Gly Tyr Ser Gly Lys Pro Gly Tyr Gly Tyr Asp Ala Val Asp
20 25 30

Ala Val Tyr Asn Arg Leu Ala Asp Lys Gln Gln Ala Val Asn Arg Lys
35 40 45

Ala Glu Tyr Val Gly Ala Gly Thr Gly Thr Ala Lys Tyr Asn Gly Val
50 55 60

[0020]

Pro Gly Ala Asn Tyr Gly Tyr Glu Asn Asp Arg Lys Tyr Gly Tyr Asp
65 70 75 80

Asn Lys Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Asp Lys Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly
85 90 95

Asp Lys Gly Leu Tyr Asp Gly Tyr Tyr
100 105

<210> 17
<211> 275
<212> PRT
<213> 沙堡虫

<400> 17

Lys Tyr Tyr Asp Asp Glu Lys Arg Asp Ala Asp Lys Tyr Arg Lys Pro
1 5 10 15

Ser Tyr Asn Pro Tyr Asn Thr Tyr Lys Asp Tyr Pro Pro Lys Lys Ile
20 25 30

Tyr Asn Asp Asp Glu Lys Arg Asp Ala Asp Gln Tyr Arg Ile Ser Tyr
35 40 45

Asn Pro Tyr Asn Thr Tyr Lys Asp Tyr Pro Pro Lys Lys Lys Tyr Tyr
50 55 60

Asp Asp Glu Lys Arg Asp Ala Tyr Lys Tyr Arg Asn Pro Ser Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Tyr Asn Thr Tyr Lys Asp Tyr Pro Pro Lys Lys Ile Tyr Tyr Asp
85 90 95

Asp Glu Lys Arg Asp Ala Asp Gln Tyr Arg Asn Pro Ser Tyr Asn Pro
100 105 110

[0021]

Tyr Asn Thr Tyr Lys Asp Tyr Pro Pro Lys Lys Lys Tyr Tyr Asp Asp
115 120 125

Glu Lys Arg Asp Ala Asp Gln Tyr Arg Asn Pro Ser Tyr Asn Pro Tyr
130 135 140

Asn Thr Tyr Lys Asp Tyr Leu Pro Lys Lys Lys Tyr Tyr Asp Asp Glu
145 150 155 160

Lys Arg Asp Ala Asp Gln Tyr Arg Lys Pro Ser Tyr Asn Pro Tyr Asn
165 170 175

Ser Tyr Lys Asp Tyr Pro Pro Lys Lys Lys Tyr Tyr Asp Asp Glu Lys
180 185 190

Arg Asp Ala Asp Gln Tyr Arg Asn Pro Ser Tyr Asn Pro Tyr Asn Thr
195 200 205

Tyr Lys Asp Tyr Leu Pro Lys Lys Lys Tyr Tyr Asp Asp Glu Lys Arg
210 215 220

Asp Ala Asp Gln Tyr Arg Asn Pro Ser Tyr Asn Pro Tyr Asn Thr Tyr
225 230 235 240

Lys Asp Tyr Pro Pro Lys Lys Lys Tyr Tyr Asp Asp Glu Lys Arg Asp
245 250 255

Ala Asp Gln Tyr Arg Asn Pro Ser Tyr Asn Pro Tyr Asn Thr Tyr Lys
260 265 270

Asp Tyr Pro
275

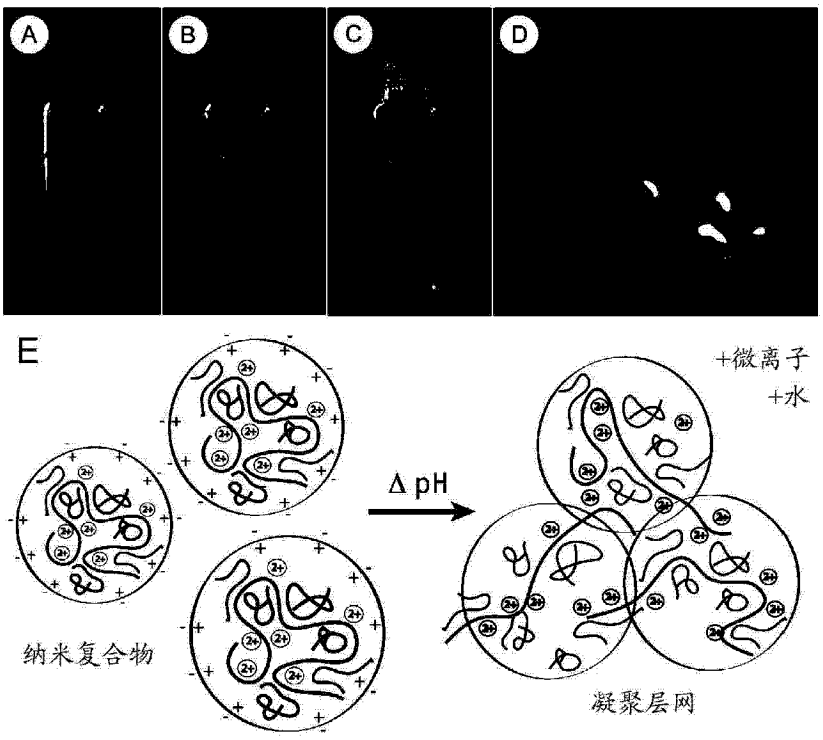


图 1

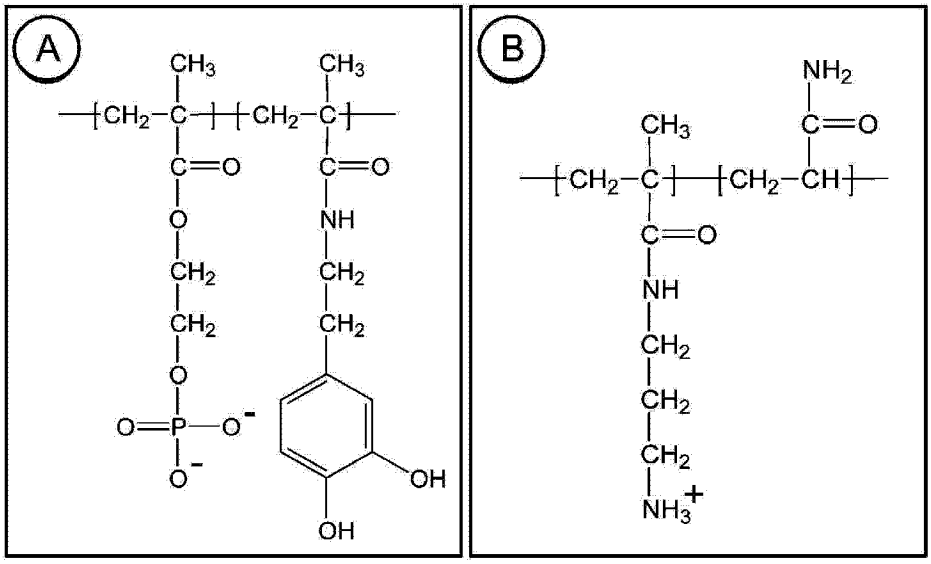


图 2

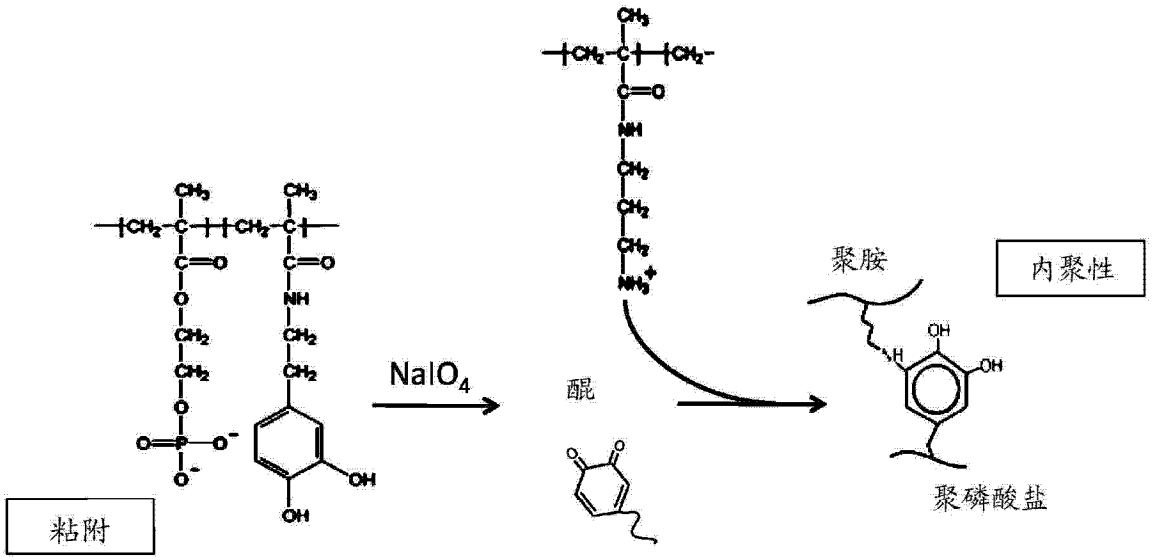


图 3

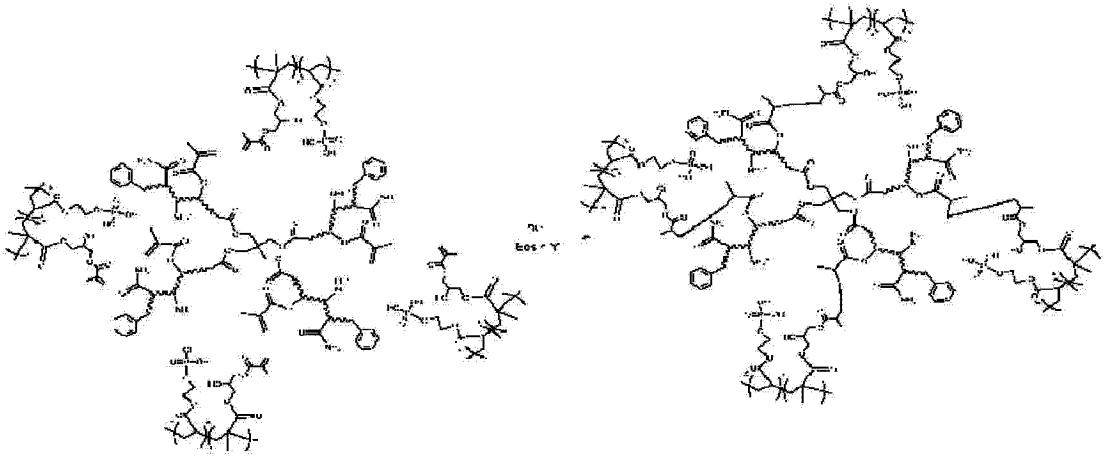


图 4

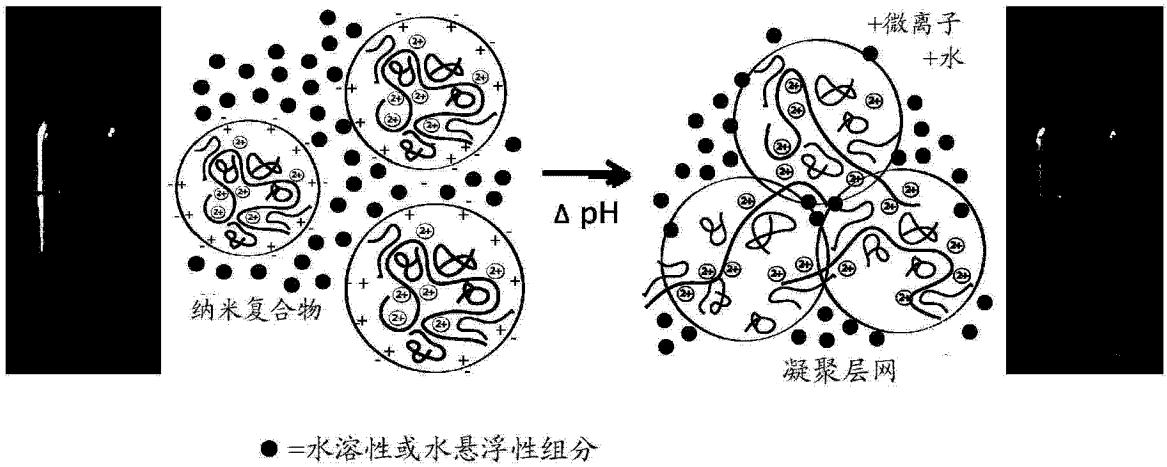

纳米复合物
Δ pH
+微离子
+水
凝聚层网
● =水溶性或水悬浮性组分

图 5

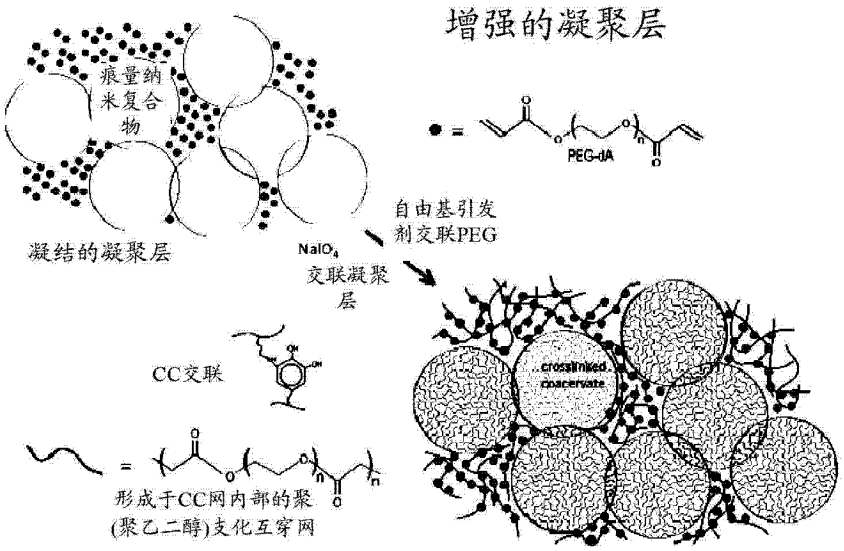

增强的凝聚层
痕量纳米复合物
凝结的凝聚层
NaIO4
交联凝聚层
PEG-dA
自由基引发剂交联PEG
CC交联
crosslinked coacervate
形成于CC网内部的聚(聚乙二醇)支化互穿网

图 6

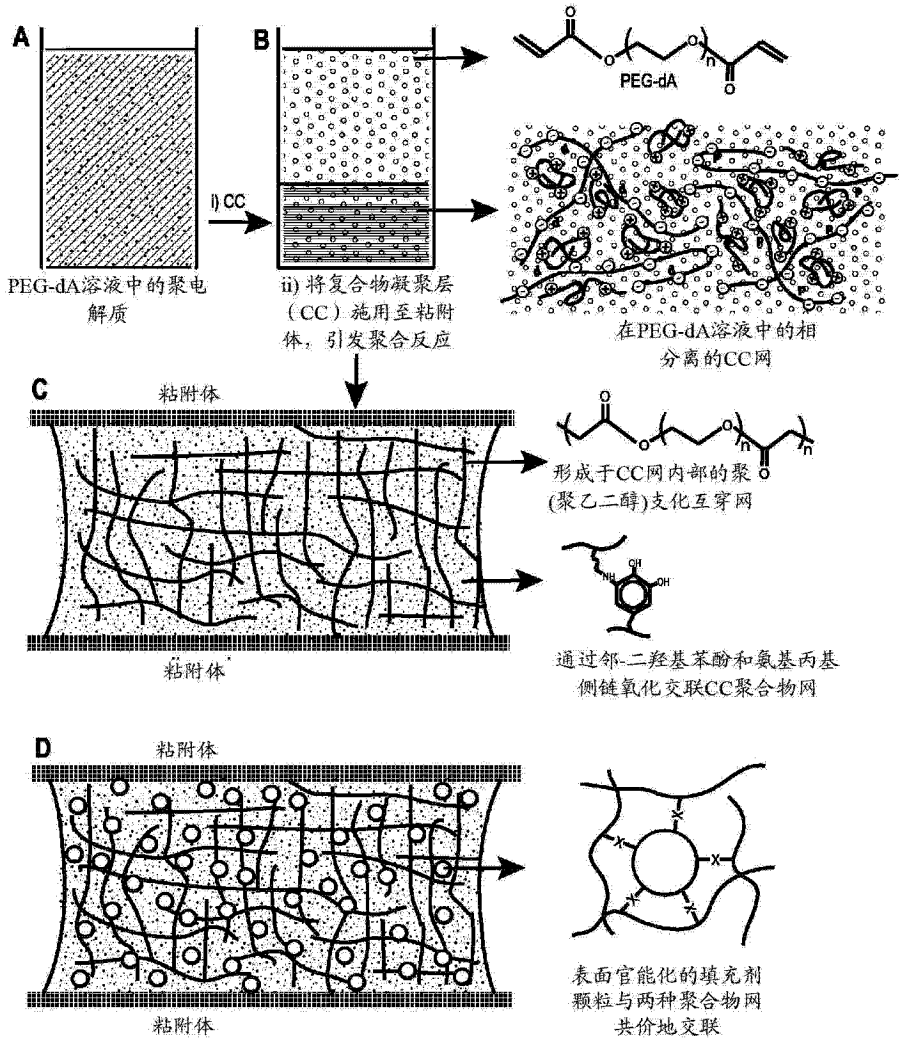

A
B
PEG-dA
i) CC
PEG-dA溶液中的聚电解质
ii) 将复合物凝聚层（CC）施用至粘附体，引发聚合反应
在PEG-dA溶液中的相分离的CC网
C
粘附体
形成于CC网内部的聚(聚乙二醇)支化互穿网
粘附体
通过邻-二羟基苯酚和氨基丙基侧链氧化交联CC聚合物网
D
粘附体
粘附体
表面官能化的填充剂颗粒与两种聚合物网共价地交联

图 7

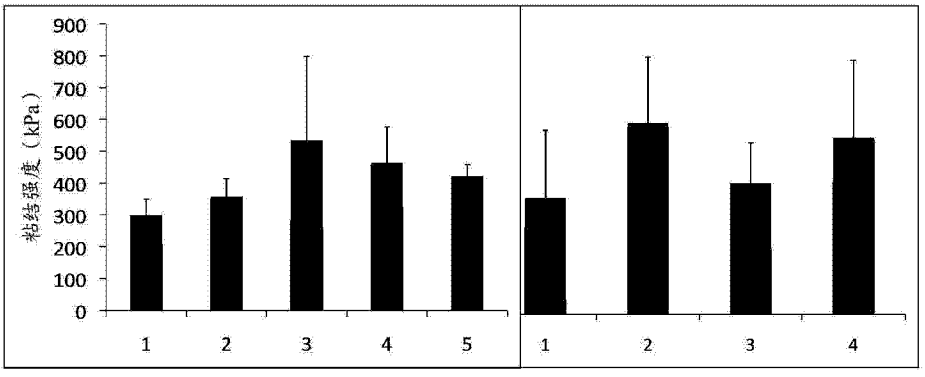

粘结强度（kPa）
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
1
2
3
4
5
1
2
3
4

图 8

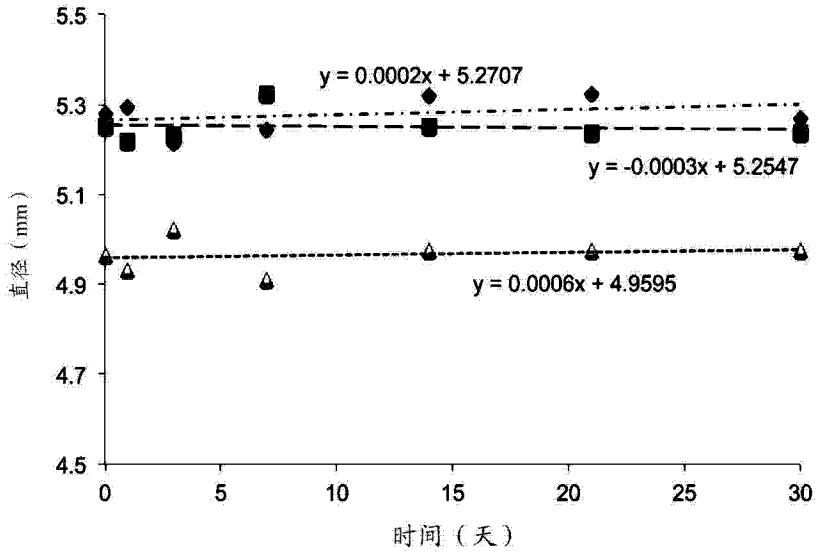

y = 0.0002x + 5.2707
y = -0.0003x + 5.2547
y = 0.0006x + 4.9595
直径（mm）
时间（天）
5.5
5.3
5.1
4.9
4.7
4.5
0
5
10
15
20
25
30

图 9