(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106470673 B
(45)授权公告日 2020.01.31

(21)申请号 201580021324.6

(22)申请日 2015.02.24

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106470673 A

(43)申请公布日 2017.03.01

(30)优先权数据
61/944,340 2014.02.25 US
62/027,139 2014.07.21 US
62/035,221 2014.08.08 US
62/067,350 2014.10.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.10.24

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/017379 2015.02.24

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/130707 EN 2015.09.03

(73)专利权人 奥库利维公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·D·劳丁 A·古普塔
J·沃德尔 C·W·斯蒂夫斯
A·多雷斯瓦米 M·D·克里斯特
F·R·克里斯特

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 林柏楠 刘金辉

(51)Int.Cl.
A61K 9/14(2006.01)

(56)对比文件
US 2005/0137276 A1,2005.06.23,
WO 2012/139063 A2,2012.10.11,
CN 103467652 A,2013.12.25,
CN 1488331 A,2004.04.14,
CN 101589085 A,2009.11.25,
CN 102266592 A,2011.12.07,
CN 101087822 A,2007.12.12,
CN 101503491 A,2009.08.12,

审查员 王斯慧

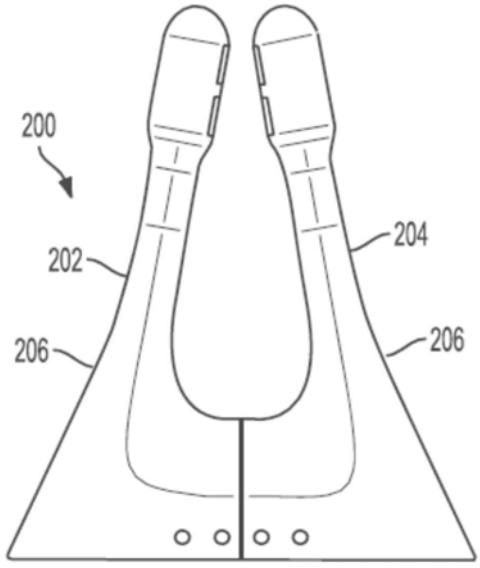
权利要求书1页 说明书26页 附图45页

(54)发明名称

用于鼻泪刺激的聚合物制剂

(57)摘要

本文描述了用于促进鼻或窦组织的电刺激的聚合物制剂。所述聚合物制剂可以是通过UV交联工艺制备的水凝胶。所述水凝胶可以包括作为鼻刺激器装置的部件,所述鼻刺激器装置对泪腺进行电刺激以改善眼泪的产生,并且治疗干眼。另外,本文描述了用于制造所述鼻刺激器的装置和方法,包括使所述水凝胶成形。



CN 106470673 B

1.一种用于向鼻组织提供电刺激的导电水凝胶,其中导电水凝胶包含以下组分的混合物:

单甲基丙烯酸甘油酯;

三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯;

二甲基丙烯酰胺;

N-乙烯基吡咯烷酮;

2,4,6-三甲基苯甲酰基-二苯基氧化膦;以及

甲醇。

2.如权利要求1所述的导电水凝胶,其中所述导电水凝胶还包含水合介质。

3.如权利要求2所述的导电水凝胶,其中所述水合介质包含丙二醇。

4.如权利要求3所述的导电水凝胶,其中所述水合介质包含5体积%至85体积%的丙二醇。

5.如权利要求4所述的导电水凝胶,其中所述水合介质包含35体积%的丙二醇。

6.如权利要求4所述的导电水凝胶,其中所述水合介质包含40体积%的丙二醇。

7.如权利要求4所述的导电水凝胶,其中所述水合介质包含45体积%的丙二醇。

8.如权利要求4所述的导电水凝胶,其中所述水合介质包含50体积%的丙二醇。

9.如权利要求1-8中任一项所述的导电水凝胶,其中导电水凝胶还包含甲基丙烯酸3-(三甲基氧基甲硅烷基)丙基酯。

10.一种鼻刺激器装置,其包括:

可重复使用的壳体;

一次性部件,其以可移除的方式附接到所述可重复使用的外壳,并且包括臂,所述臂具有当附接到可重复使用的壳体上时从其延伸的远侧端部;

设置在所述臂中的电极;以及

在所述臂的远侧端部处的如权利要求1-9中任一项所述的导电水凝胶。

用于鼻泪刺激的聚合物制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年2月25日提交的美国临时申请号61/944,340、2014 年7月21日提交的美国临时申请号62/027,139、2014年8月8日提交的美国临时申请号62/035,221以及2014年10月22日提交的美国临时申请号 62/067,350的优先权。将上述公开内容各自全部引入本文以供参考。

[0003] 领域

[0004] 本文描述了在电极与鼻或窦组织之间提供电触点的聚合物制剂。具体而言,描述了使用UV辐照交联的水凝胶制剂。还描述了制备水凝胶的方法,以及使用包含水凝胶的鼻刺激装置治疗干眼的方法。

背景技术

[0005] 干眼病是世界范围内当前不能永久性治愈的重要眼部病状。例如,已估计治疗干眼病的当前平均年度花费共计$850/人(Yu,J.,Andre,C.V.,和 Fairchild,C.J.“干眼病在美国的经济负担:决定树式分析(The economic burden of dry eye disease in the United States:a decision tree analysis)” Cornea 30 4(2011):379-387)。干眼病的发生频率的流行病学估计根据所监测的症状而变化广泛。例如,Friedman报道全球干眼病的发生率在5%至 35%的范围内(Friedman,N.“干眼病的影响以及对生活质量的影响(Impact of dry eye disease and impact on quality of life)”Current Opinion in Ophthalmology 21(2010):310-316)。

[0006] 目前的治疗包括使用润滑剂(例如羟甲基和羧丙基纤维素钠,一般称为人工泪液)、抗炎疗法(例如皮质类固醇和免疫调节剂,诸如环孢菌素)、眼泪保持疗法(例如泪点塞)以及对潜在原因诸如睑板腺功能障碍、眼睑异常等的治疗。这些治疗已显示对患者生活质量具有轻微至中度的改善。例如,放置在内部眼睑陷凹(cul-de-sac)中的**Lacrisert®**眼用嵌入剂(Aton Phama,Lawrenceville,NJ)、即羟丙基纤维素眼用嵌入剂显示根据McDonald等人的眼表疾病指数评分具有21%的改善(McDonald,M.B., D'Aversa,Perry H.D.等,“羟丙基纤维素眼科嵌入剂(Lacrisert)缓解干眼综合征的症状(Hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts(Lacrisert)reduce the signs and symptoms of dry eye syndrome)”Trans Am Ophthalmol Soc 107(2009):214-222)。然而,这些治疗经常要求每天多次施用,并且通常不能预防经常由所施用的化学物质引起的眼部表面的长期损伤。例如,已知防腐剂(例如苯扎氯铵)可能对眼部表面造成损伤并且引起炎症。

[0007] 因此,开发用于干眼症的替代性治疗将是有用的。尤其是,不涉及长期施用的药物疗法的治疗将是有益的。使用简化施用方案的治疗也将是所期望的。

发明概要

[0008] 本文描述了用于促进鼻或窦组织的电刺激的聚合物制剂。聚合物制剂可以形成水凝胶,后者是使用UV或可见光通过交联方法制备的。在一些应用中,水凝胶可以作为装置

(在此和通篇中称为鼻刺激装置或鼻部刺激装置)的部件被包括,所述装置在患有干眼的患者中通过鼻或窦传入神经对泪腺进行电刺激以改善眼泪的产生。鼻刺激器可以用于治疗各种病因的干眼。例如,它们可以用于治疗由于年龄、激素失衡、药副作用以及医学病状诸如舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、狼疮、硬皮病、甲状腺功能紊乱等引起的干眼。

[0009] 一般来讲,聚合物制剂可以形成由各种单体组成的导电水凝胶。这些单体可以是相同或不同的。导电水凝胶制剂可以包括第一单体;第二单体;以及光引发剂。可以有益的是,将丙烯酸酯单体、硅烷单体、被丙烯酸封端的硅烷单体和/或被丙烯酸封端的硅氧烷单体用作制剂的第一单体或唯一单体组分。导电水凝胶将通常具有使其适于与鼻刺激器装置一起使用的一个或多个特征。在一些情况下,导电水凝胶是具有高水含量的水凝胶,如下文进一步所述。如本文和通篇所用,根据术语所使用的语境,术语"制剂"、"聚合物制剂"、"水凝胶制剂"、"导电水凝胶制剂"、"水凝胶"以及"导电水凝胶"可以指在制剂固化之前或之后的包含单体和单体混合物的制剂。应理解的是,未固化或固化的制剂包含单体或单体混合物。

[0010] 本文还描述了用于生产导电水凝胶的方法。所述方法大体可以包括以下步骤:混合第一单体、第二单体和光引发剂以制备制剂,其中第一单体是丙烯酸酯单体;和使用UV辐射照射制剂以使制剂交联。制剂可通过共价键或离子键交联以形成水凝胶。

[0011] 本文还描述了用于制造鼻刺激器装置的方法,所述方法包括使导电水凝胶成形,例如形成可增强水凝胶与鼻粘膜的接触的凸起,并使用或不使用已成形的水凝胶将尖端组件附接到鼻刺激器装置的基座单元。用于成形水凝胶的方法将在下文进一步描述,并且可以包括将尖端组件浸入水凝胶,使用尖端组件以舀取此处的水凝胶,模塑或浇铸水凝胶,或经由设置从其穿过窗口将水凝胶分配到尖端组件中。包含成形水凝胶的尖端组件可以储存在分配盒中以用于随后附接到鼻刺激器装置的基座单元,如下文进一步所述。

[0012] 此外,本文描述了用于刺激鼻腔或泪腺的方法,所述方法包括紧靠鼻或窦组织放置鼻刺激器装置的臂,所述臂具有远侧端部和设置在所述远侧端部的导电水凝胶;并且激活鼻刺激器装置以向鼻或窦组织提供电刺激。所述导电水凝胶通常用于促进在鼻刺激器装置与鼻或窦组织之间的电连接。这些方法可用于治疗干眼。

[0013] 附图简述

[0014] 图1显示了具有一对可调节的刺激器电极的示例性鼻刺激器装置。

[0015] 图2显示了另一个示例性鼻刺激器装置的一次性部件的俯视图,该鼻刺激器装置包括基本上被不透明管套包封的一对弹簧样电极。

[0016] 图3A-3C显示了提供在鼻刺激器装置的一次性部件中的导电聚合物的示例性构造。图3A显示了被不透明聚合物管套围绕的刺激器电极的透视图。图3B显示了设置在尖端部分内的导电聚合物的图3A中刺激器电极的剖视图。图3B显示了图3A中刺激器电极的程式化视图,其中导电聚合物围绕聚合物管套的远侧端部形成壳。

[0017] 图4显示了在形成鼻刺激器装置的水凝胶部件中使用的示例性一次性模具。

[0018] 图5显示了一次性部件的示例性组装工艺。

[0019] 图6显示了示例性丙烯酸封端的硅烷和硅氧烷单体的化学结构。

[0020] 图7显示了固化以在鼻刺激器装置的尖端处形成电接触的SB5水凝胶制剂的设想的形态学。

[0021] 图8A-8C显示了用于使被包括在鼻刺激器装置尖端中的水凝胶成形的示例性方法。图8A显示了用于水凝胶成形的浸渍法。图8B显示了用于水凝胶成形的舀取法。图8C显示了水凝胶尖端，其中尖端的部分在绝缘体的喷雾期间已被遮掩以提供导电部分。

[0022] 图9A-9I显示了通过模制使水凝胶成形并然后切割的示例性方法。

[0023] 图10A-10C显示了用于使水凝胶成形的示例性分配方法和分配装置。

[0024] 图11A-11C显示了可用于帮助控制水凝胶分配的示例性结构和方法。

[0025] 图12A-12D显示了用于使水凝胶成形的示例性模具和浇铸方法。

[0026] 图13显示了能够持有较大体积的水凝胶的示例性薄壁尖端。

[0027] 图14A-14D显示了将结构附接到鼻刺激器装置的尖头的示例性尖端组件结构和方法。

[0028] 图15A-15C显示了其中将水凝胶预成型件包括在尖端组件中、并且然后水合的示例性方法。

[0029] 图16A-16D显示了包括铰链的示例性尖端组件结构和使用方法。

[0030] 图17A-17E显示了用于制造尖端组件的示例性分配盒和方法。

[0031] 图18A-18D显示了使用图17A-17E的分配盒将尖端组件附接到基座单元的示例性方法。

[0032] 图19A-19C显示了用于将尖端组件从基座单元移除的示例性工具和方法。

[0033] 图20A-20B显示另外的示例性尖端组件结构及其组装方法。

[0034] 图21A-21B显示针对SB1水凝胶，DMA和NVP单体提取速率。

[0035] 图22A-22B显示针对SB2水凝胶，NVP单体和甲醇提取速率。

[0036] 图23A-23B提供涉及作为电阻函数的SB1和SB2水凝胶水合的数据。

[0037] 图24A-24B提供涉及作为电阻函数的SB2和SB3水凝胶水合的数据。

[0038] 图25提供了涉及作为电阻函数的SB4A和SB4B水凝胶水合的数据。

[0039] 图26A-26B提供了涉及由于水合而导致的SB2和SB3水凝胶膨胀的数据。

[0040] 图27A-27B提供了涉及由于水合而导致的SB4A和SB4B水凝胶膨胀的数据。

[0041] 图28A-28C显示了针对SB5水凝胶，DMA和NVP单体以及甲醇提取速率。

[0042] 图29提供了涉及作为电阻函数的SB5水凝胶水合的数据。

[0043] 图30A-30C提供了涉及由于水合而导致的SB5水凝胶膨胀的数据。详述

[0044] 本文所述的聚合物制剂大体是可用于促进在鼻刺激器装置的电极与鼻或窦组织之间的电连接的水凝胶，如上所述。因此，水凝胶具有生物相容性并且对于鼻和窦组织不具有刺激性和磨蚀性。水凝胶一般还可形成为使得它们在插入或使用过程中不会断裂或破损，并且对鼻或窦组织具有中度的粘附性，以便将它所接触的组织的接触阻力、加热和热损伤最小化。水凝胶可以通过使用UV或可见光交联各种单体来制备。鼻刺激器装置可以包括一次性部件和可重复使用的部件。一次性部件大体可以包括一对刺激器电极和导电水凝胶，并且可重复使用的部件可以包括刺激器电极的电能来源。然而，在一些情况下，鼻刺激器装置可以被制成完全一次性的。

[0045] 导电水凝胶制剂

[0046] 导电水凝胶(“导电的水凝胶”)可以包含能提供适合用于鼻或窦组织、并且适于促进在鼻刺激器装置、例如便携式鼻刺激器装置与鼻或窦组织之间的电连接的任何单体。制

剂通常通过单体的UV交联制备，如下文进一步所述。在一些变型形式中，制剂提供导电的丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯/乙烯基水凝胶。在其他变型形式中，制剂提供导电的有机硅-丙烯酸酯水凝胶。

[0047] 在一个变型形式中，导电水凝胶制剂可以包括第一单体；第二单体；和光引发剂，其中第一单体是丙烯酸酯单体。在此，丙烯酸酯单体可以是单官能单体，双官能单体，三官能单体，或它们的前体或衍生物。

[0048] 可被包括在制剂中的单官能单体的例子包括但不限于：丙烯酸、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、2-氯乙基乙烯基醚、丙烯酸乙酯、丙烯酸2-乙基己基酯、丙烯酸糠酯、单甲基丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸、甲氧基聚乙二醇二甲基丙烯酸酯、甲氧基聚乙二醇单丙烯酸酯以及甲基丙烯酸氨基乙基酯。

[0049] 可用于制剂中的双官能单体包括但不限于：二甘醇二丙烯酸酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、新戊二醇二丙烯酸酯、聚乙二醇二丙烯酸酯、聚乙二醇二甲基丙烯酸酯、三甘醇二丙烯酸酯以及N,N'-二亚甲基二丙烯酰胺。

[0050] 关于三官能单体，例子包括但不限于：季戊四醇三丙烯酸酯、丙氧基化乙二醇三丙烯酸酯、三甲基丙烷三丙烯酸酯以及三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯。

[0051] 第一单体和第二单体可以是或不是相同类型的单体。第二单体的例子包括但不限于：二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸缩水甘油酯、N-乙烯基吡咯烷酮以及1,4-丁二醇二丙烯酸酯。

[0052] 导电水凝胶也可以使用硅烷或硅氧烷单体形成。合适的硅氧烷单体通常包含-O-Si←基团。在一个变型形式中，硅烷甲基丙烯酸酯单体作为第一和/或第二单体被包括在导电水凝胶制剂中。例如，可以使用甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷、甲基丙烯酰氧基甲基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷、甲基丙烯酰氧基丙基双(三甲基甲硅烷氧基)硅烷醇、3-甲氧基丙基双(三甲基甲硅烷氧基)甲基硅烷、甲基丙烯酰氧基五甲基二甲硅氧烷、甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷以及甲基丙烯酰氧基丙基三(甲氧基乙氧基)硅烷单体。在另外的变型形式中，可以使用被丙烯酸封端的硅烷和硅氧烷单体，例如图6中所示。这些被丙烯酸封端的硅烷和硅氧烷单体包括但不限于：三甲基甲硅烷基甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸2-(三甲基甲硅烷基氧基)乙基酯、甲基丙烯酸3-(三甲基氧基甲硅烷基)丙基酯以及(3-甲基丙烯酰氧基丙基)三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷。在一些情况下，将3-甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷包括在水凝胶中可以是有益的。也可以在水凝胶制剂中使用乙烯基取代的硅烷单体。在此，硅烷单体可以是包含-SiR基团的单体，其中R可以是氢或甲基或烷基。

[0053] 含有硅氧烷单体的水凝胶可保持它们在较长暴露于空气时吸收的水，并且因此将它们的导电性保持较长的时间段。在有机硅水凝胶中的硅氧烷基团的摩尔分数可以在约5％至约20％的范围内。当使用硅烷基团时，水凝胶中的硅烷基团的摩尔分数可以在约5％至约20％的范围内。

[0054] 导电水凝胶可通过UV交联法形成。在这种情况中，通常将光引发剂包括在制剂中。光引发剂可以是当暴露于光、例如具有约350nm至约450 nm范围内的波长的UV辐射时分解为自由基的任何化合物。自由基引发聚合以形成交联的水凝胶。在一个变型形式中，光引发剂引发开环聚合。在另一个变型形式中，光引发剂引发阳离子聚合。在另一变型形式，光引

发剂通过硫醇-烯式反应引发聚合。

[0055] 任何合适的光引发剂可以用于本文所述的制剂中。例如，光引发剂可选自由以下组成的组：酰基氧化膦(APO)、二酰基氧化膦(BAPO)、2,2-二甲氧基-1,2-二苯基乙-1-酮(Igracure®光引发剂)、苯偶姻醚、苄基缩酮、α-二烷氧基苯乙酮、α-羟烷基苯酮、α-氨基烷基苯酮、二苯甲酮、噻吨酮及其组合和衍生物。在一些情况下，将酰基膦氧化物或双酰基膦氧化物光引发剂包括在制剂中是有用的。

[0056] 可以使用的酰基膦氧化物光引发剂包括但不限于：2,4,6-三甲基苯甲酰基-二苯基氧化膦(TMDPO)；苯甲酰基-二苯基氧化膦(BDPO)；2,4,6-三甲基苯甲酰基-甲氧基-苯基氧化膦(TMMPO)；邻苯二甲酰基-双(二苯基氧化膦(PBDPO))；四氟对苯二甲酰基-双(二苯基氧化膦)(TFBDPO)；2,6-二氟苯甲酰基-二苯基氧化膦(DFDPO)；(1-萘酰基)二苯基氧化膦(NDPO)；及其组合。在一个变型形式中，2,4,6-三甲基苯甲酰基-二苯基氧化膦(TMDPO) 是可用的光引发剂。

[0057] 可以使用的双酰基膦氧化物光引发剂包括但不限于：双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-苯基氧化膦(BTMPO)；双(2,6-二甲氧基苯甲酰基)-2,4,4-三甲基- 戊基氧化膦；1-羟基-环己基-苯基-酮；及其组合。

[0058] 本文所述的导电水凝胶还可以包括合适的稀释剂。合适的稀释剂可以是甘油、异丙醇、聚乙二醇、水、甲醇及其组合。表1列出了示例性的可用于制备导电水凝胶的单体、光引发剂(例如UV引发剂)和稀释剂。

[0059] 表1：配方单体、稀释剂和UV引发剂的示例性列表。

[0060]

单官能单体	双官能单体	三官能单体	硅烷和硅氧烷单体	UV 引发剂	稀释剂
丙烯酸	乙二醇二甲基丙烯酸酯	季戊四醇三丙烯酸酯	甲基丙烯酸三甲基甲硅烷基酯	Irgacure 189 (Ciba/BASF)	水
甲基丙烯酸	聚乙二醇二丙烯酸(200-1500)	三甲基-丙烷三丙烯酸	甲基丙烯酸2(三甲基甲硅烷氧基)乙基酯	Irgacure 819 (Ciba/BASF)	异丙醇
甲氧基聚乙二醇单丙烯酸酯(300-550)	新戊二醇二丙烯酸酯	丙氧基化乙二醇三丙烯酸酯	甲基丙烯酸3(三甲氧基甲硅烷基)丙基酯	Irgacure 1173 (Ciba/BASF)	聚乙二醇
甲氧基聚乙二醇二甲基丙烯酸酯	二甘醇二丙烯酸酯	三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯	3-(甲基丙烯酰氧基丙基)三(三甲基甲硅烷氧基硅烷)	Lucirin TPO (BASF)	甘油
甲基丙烯酸羟乙酯	三甘醇二丙烯酸酯				甲醇

[0061]

单官能单体	双官能单体	三官能单体	硅烷和硅氧烷单体	UV 引发剂	稀释剂
丙烯酸糠酯	N,N’二亚甲基二丙烯酰胺				
甘油基单甲基丙烯酸酯	聚乙二醇二甲基丙烯酸酯				

[0062] 在一些变型形式中，单官能单体选自表1，并且在添加稀释剂之前占制剂的不超过80％摩尔/摩尔且不小于30％摩尔/摩尔。在其他变型形式中，双官能单体选自表1，并且在添加稀释剂之前占制剂的不超过25％摩尔/ 摩尔并且不小于5％摩尔/摩尔。在另一变型形式中，三官能单体选自表1，并且在添加稀释剂之前占100摩尔制剂的约0.0摩尔至约5.0摩尔。

[0063] 导电水凝胶通常将成为具有使其适于与鼻刺激器装置一起使用的一个或多个特征。例如，可以调整特征，诸如电阻率、最大水合程度、拉伸强度(断裂伸长率)、杨氏模量、玻璃化转变温度以及交联密度，从而使导电水凝胶适于与鼻刺激器装置一起使用。

[0064] 导电水凝胶的电阻率可在约500hm·cm至约20000hm·cm或约150 0hm·cm至约8000hm·cm的范围内。在一个变型形式中，电阻率在约400 0hm·cm至约8000hm·cm的范围内。在另一个变型形式中，电阻率在约 2000hm·cm至约6000hm·cm的范围内。在另一变型形式中，电阻率在约1500hm·cm至约5000hm·cm的范围内。另选地，电阻率可以在约5500hm·cm至约6000hm·cm的范围内。

[0065] 关于导电水凝胶的其他特征，在30％相对湿度下，最大水合程度可以在按重量计约35％至约80％的范围内，并且拉伸强度(断裂伸长率)可以在约35％至150％或约35％至约100％的范围内。在此，水合程度被定义为 $(W_{水合聚合物}-W_{干燥聚合物})/W_{水合聚合物}$。导电水凝胶的杨氏模量范围可以在约0.1 MPa至约1.5MPa或约0.1MPa至约1.0MPa的范围内。在干燥状态下，导电水凝胶的玻璃化转变温度可以在约5℃至约65℃的范围内。此外，交联密度可以在约0.01摩尔/摩尔至约0.10摩尔/摩尔的范围内。

[0066] 导电水凝胶制剂可以含有填料以改善以下一个或多个性能：机械特性、外表外观、电特性以及成本。合适的填料可以包括但不限于：硅石、氧化铝、二氧化钛、聚乙烯微球、碳黑、纳米纤维、纳米颗粒及其组合。

[0067] 导电水凝胶制剂可以是均质材料，或它们可以包含多相共混物，或已经历微相分离而具有相对疏水和相对亲水区域的嵌段共聚物。

[0068] 另外，导电水凝胶制剂可以含有可溶于或以分散形式存在于聚合物材料中的添加剂。这些添加剂可以包括亲水性分子、笼形分子结构、表面改性剂或两亲性分子。示例性的两亲性分子包括但不限于：纤维素、葡聚糖、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、透明质酸、透明质酸钠、甲壳质、脱乙酰壳多糖、冠醚衍生物及其组合。

[0069] 具有以下特征的导电水凝胶制剂可用于帮助鼻刺激器装置与鼻或窦组织之间的电通信：

[0070] • 在200-8000hm·cm范围内的电阻率，在拉伸模式下大于50％的断裂伸长率，以及在25-80％范围内的水合程度(水合程度表达为平衡溶胀比率，W_h/W_G X 100，其中W_h是具体温度下平衡时水的质量，W_G是在相同条件下检测的水合凝胶的重量)；

[0071] • 完全水合状态下的电阻率在300-5000hm·cm的范围内；

[0072] • 平衡溶胀比率在35-65％的范围内；

[0073] • 在25℃下连续暴露于具有不小于30％相对湿度的室内空气15小时，水合程度的改变不超过大约10％(或如果比较水合之前和之后的水凝胶重量，改变不超过5.0g至30g)；

[0074] • 完全水合状态下的杨氏模量在0.10-10MPa的范围内，以及干燥凝胶玻璃化转变温度在5-65℃的范围内；或

[0075] • 交联密度在0.01-0.10摩尔/摩尔的范围内。

[0076] 导电材料的一些变型形式可以包含填充有碳黑或金属颗粒的聚乙烯或聚丙烯聚合物。其他变型形式可以包括导电聚合物，诸如聚苯硫醚、聚苯胺或聚吡咯。还可以想到离子导电变型形式诸如亲水、交联聚合物网络。然而，在一些情况下，导电水凝胶可以是中性的，并且在亲水性网络中包含疏水性的片段或区域。在另外的变型形式中，导电水凝胶可以包含离子侧基，其中一些提供离子或静电交联。可用的导电水凝胶是包含疏水片段的具有生物相容性和亲水性的交联网络，并且其具有5℃至65℃范围内的玻璃化转变温度和50％至150％范围内的断裂伸长率。

[0077] 在另外的变型形式中，有益的导电水凝胶具有如通过下式计算的高水含量，例如60％或更大的水含量：水％＝($W_{水合溆胶}$-$W_{干燥溆胶}$)/($W_{水合溆胶}$) x 100，其中W是重量。在一些变型形式中，水含量可以在约60％至约99％、约60％至约95％、约60％至约90％、约60％至约85％、约60％至约80％、约60％至约75％、约60％至约70％或约60％至约70％的范围内。一般来讲，下限是被吸收以使水凝胶在暴露于室温和中等相对湿度的空气若干小时后保持高水含量所需的水量。水含量的上限值可以受具有包括高于约0.1 MPa的拉伸模量和大于50％的断裂伸长率的机械稳健性的需要的影响。

[0078] 具有高水含量的示例性导电水凝胶可以包含交联网络，其包括单体诸如丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺或其组合。在一个变型形式中，具有高水含量的水凝胶包括经由过硫酸钾交联的聚二甲基丙烯酰胺。

[0079] 在另一变型形式中，具有高水含量的水凝胶可以包含离子共聚单体，所述离子共聚单体包括但不限于：丙烯酸钠、丙烯酸锌、丙烯酸钙或其组合。离子共聚单体可以按照0至约20摩尔％范围内的浓度使用。使用离子共聚单体的水凝胶可以具有99％或更高的水含量百分比。

[0080] 具有高水含量的水凝胶一般具有约0.001-0.01MPa范围内的弹性模量。当与本文所述的鼻刺激器装置一起使用时，水凝胶可要求较高的交联水平，从而最小弹性模量为约0.1MPa。通过将N,N’二乙基二丙烯酰胺共聚单体添加到水凝胶制剂可提供另外的交联。N,N’二乙基二丙烯酰胺共聚单体可以按制剂重量计的约0.5％至约2.0％或约0.5％至约1.0％的量添加。具有高水含量的示例性导电水凝胶制剂列于下表2中。

[0081] 表2：具有高水含量的示例性导电水凝胶制剂

[0082]

单体	浓度	功能
N,N’二甲基丙烯酰胺	50-90％	单体和交联剂
N,N’二甲基二丙烯酰胺	0.5-2.0％	交联剂
丙烯酸钠	0-10％	单体
丙烯酸锌	0-10％	单体
聚乙二醇二丙烯酸酯	0-10％	交联剂
氢过氧化枯基	0-1％	引发剂
过硫酸钾	0-1％	引发剂

[0083] 在一些变型形式中，可以有用的是将亲水基团包括到导电水凝胶中，使得水凝胶与水分子形成较强的络合物，从而增加在水凝胶网络的分子结构中脱水处理的活化能，并

且减少水凝胶的干燥(或变干)速率。例如,多糖可以作为亲水添加剂被包括在水凝胶中,这是因为它们是生物相容性的,能强效结合水,并且可化学固定在水凝胶网络上。可以使用的多糖包括但不限于:硫酸葡聚糖、透明质酸、透明质酸钠、羟甲基纤维素、脱乙酰壳多糖、藻酸钠及其组合。当使用多糖添加剂时,其可按制剂的重量计以约 0.5%至约20%、约0.5%至约15%、约0.5%至约10%或约0.5%至约5%范围内的量被包括在水凝胶中。多糖添加剂可被加入单体制剂中,或可以在水合过程中并入网络中。

[0084] 也可通过在水凝胶制剂中包括水合剂或水合介质,使水凝胶的干燥速率显著减少。例如,丙二醇及其聚合物可作为水合剂被包括。另外,丙二醇和水的混合物可用作水合介质。将丙二醇和水的混合物包括在水凝胶制剂中可导致更少的水存在于水凝胶表面,因此更少的水从水凝胶表面蒸发。

[0085] 在水合介质中,丙二醇和水可以按照各种量或比例合并。在一些变型形式中,水合混合物可以包含约5体积%至约85体积%之间、约5体积%至约80体积%之间、约5体积%至约75体积%之间、约5体积%至约70 体积%之间、约5体积%至约65体积%之间、约5体积%至约60体积%之间、约5体积%至约55体积%之间、约5体积%至约50体积%之间、约5体积%至约45体积%之间、约5体积%至约40体积%之间、约5体积%至约35体积%之间、约5体积%至约30体积%之间、约5体积%至约25体积%之间、约5体积%至约20体积%之间、约5体积%至约15 体积%之间或约5体积%至约10体积%之间的量的丙二醇。在其他变型形式中,水合混合物可以包含约20体积%至约50体积%之间或约20体积%至约35体积%之间的量的丙二醇。在另外变型形式中,水合混合物可以包含约5体积%、约10体积%、约15体积%、约20体积%、约25体积%、约30体积%、约35体积%、约40体积%、约45体积%、约50体积%、约55体积%、约60体积%、约65体积%、约70体积%、约75体积%、约80体积%或约85体积%的量的丙二醇。

[0086] 水可以构成水合混合物的其余部分,或在一些情况下,可以包含其他组分。水合混合物可以包含约15体积%至约95体积%之间的量的水。例如,水合混合物可以包含约15体积%、约20体积%、约25体积%、约 30体积%、约35体积%、约40体积%、约45体积%、约50体积%、约 55体积%、约60体积%、约65体积%、约70体积%、约75体积%、约 80体积%、约85体积%、约90体积%或约95体积%的量的水。代替水,也可以使用盐水,并且其含量可以与如关于水所述的量相同。

[0087] 示例性的水合混合物可以包含以下量的丙二醇和水(或盐水):约5体积%丙二醇和约95体积%水;约10体积%丙二醇和约90体积%水;约 15体积%丙二醇和约85体积%水;约20体积%丙二醇和约80体积%水;约25体积%丙二醇和约75体积%水;约30体积%的丙二醇和约70体积%水;约35体积%丙二醇和约65体积%水;约40体积%丙二醇和约60体积%水;约45体积%丙二醇和约55体积%水;约50体积%丙二醇和约 50体积%水;约55体积%丙二醇和约45体积%水;约60体积%丙二醇和约40体积%水;约65体积%丙二醇和约35体积%水;约70体积%丙二醇和约30体积%水;约75体积%丙二醇和约25体积%水;约80体积%丙二醇和约20体积%水;或约85体积%丙二醇和约15体积%水。下表3 中的示例性水合介质可用于在鼻刺激器装置中用作电触点的水凝胶中。

[0088] 表3:示例性的水合介质

[0089]

组分/量	水合介质1	水合介质2	水合介质3	水合介质4
丙二醇(体积%)	35	40	45	50
水(体积%)	65	60	55	50

[0090] 本文所述的水凝胶通常具有功能时间段和变干时间段。功能时间段通常是水凝胶可被使用而不显著失去功能(例如水凝胶的阻抗升高不超过约25000hms)的时间段。变干时间段通常是使用水凝胶的最长时间段,其中在此时间段结束时,水凝胶的功能、例如刺激功能显著降低。有益的是,将本文所述鼻刺激器装置的水凝胶尖端的功能时间段和变干时间段最大化,从而例如延长它们的储存期。表4提供了四个示例性水凝胶尖端的功能时间段、变干时间段和阻抗。所有四个水凝胶包含实施例15中所述的 SB5制剂,但还包含丙二醇水合介质,其具有在约35体积%至约50体积%之间变化的量的丙二醇。

[0091] 表4:示例性的功能时间段、变干时间段和阻抗

[0092]

	具有丙二醇(PG)水合介质的水凝胶			
	35 体积%PG	**40 体积%PG**	**45 体积%PG**	**50 体积%PG**
功能时间段(小时)	**14**	**17.1**	**22**	**24.4**
变干时间段(小时)	**17.8**	**22.1**	**27.1**	**31.0**
阻抗(ohms)	**1150**	**1300**	**1670**	**1600**

[0093] 表4显示通过改变在水合介质中的丙二醇的量或比率,可将水凝胶尖端的保质期调节到需要的指征。例如,如果鼻刺激器装置要供单天使用,则可用的是包含35体积%(vol%)的丙二醇水合介质以形成水凝胶尖端。水凝胶,无论它们包含水合剂或水合介质,或无论它们不包含水合剂或水合介质,可被设定成合适的大小、形状、适当地模制等以形成鼻刺激器装置的电触点。例如,水凝胶可以作为鼻刺激器装置的尖头的一部分被包括,通常处于尖头的尖端。虽然已描述了在用于鼻或窦刺激的水凝胶尖端中使用水合介质,但应理解它们可以用于其他应用的水凝胶中。

[0094] 如上所述,导电水凝胶可以被包括在鼻刺激器装置的尖头或尖端中,并且用于促进在鼻刺激器装置与鼻或窦组织之间的电连接。鼻刺激器装置尖头或尖端的一些示例可以参见2014年4月18日提交的名称为“NASAL STIMULATION DEVICES AND METHODS”的美国申请序列号 14/256,915(美国公布号2014/0316485),将此专利的内容全部引入本文以供参考(在美国申请序列号14/256,915中,导电水凝胶被称为水凝胶电极)。鼻刺激器装置可以构造为包括一次性部件,该一次性部件以可移除的方式附接到可重复使用的部件或壳体。图1显示了示例性的一次性部件。在该图中,一次性单元(100)由用于容纳电极(未显示)的一对臂或尖头(102,106) 构成,该一对臂或尖头(102,106)在横向方向上是可调节的,并且还可以旋转或摆动以改变它们之间的角度。每个电极以被封装在聚合物管套(104) 中的金属棒的形式提供。每个管套(104)在狭槽(108,110)处中止,该狭槽 (108,110)被用于在电极与鼻或窦组织之间形成电接触的导电聚合物(例如水凝胶)填充。

[0095] 另选地并且如图2中所示,一次性单元(200)具有一对臂或尖头(202, 204),其包含用于封装电极(未显示)的不透明聚合物管套(206)。不透明聚合物管套可以构造成能完

全覆盖电极或部分地覆盖电极。在此变型形式中，管套(206)和电极被制成柔性和弹簧状的。它们的柔性被设计为适应鼻子宽度的变化和个体使用者优选的角取向。与图1类似，导电水凝胶可被设置在尖头(202,204)的尖端，从而在电极与鼻或窦组织之间作为电触点起作用。

[0096] 图3A-3C提供了当与鼻刺激装置一起使用时导电水凝胶的示例性构造。图3显示了作为不透明管的聚合物管套(300)，其在内部围绕支持电极。在此变型形式中，管套(300)在狭槽处中止，所述狭槽被用于在电极与鼻或窦组织之间提供电连接的导电聚合物填充。如图3B的剖视图所示，聚合物(302)填充狭槽(304)并且形成轻微突出的圆柱形表面以用于与鼻组织最佳地接触。可以有益的是，这种聚合物是可压缩的，从而使其符合鼻腔的轮廓，鼻腔衬有鳞状上皮的黏膜，这种组织然后转变成为柱状呼吸上皮。腔体为鼻窦和鼻泪管提供排水，因此表现为高度湿润和潮湿的环境(人类鼻部的解剖，维基百科(Anatomy of the human nose,Wikipedia))。在图3B 所示的变型形式中，导电聚合物围绕管套(300)的末端形成壳(306)，从而填充狭槽并且使管套向下延伸以接触电极。

[0097] 用于制备导电水凝胶的方法

[0098] 本文所述的用于制备导电水凝胶的方法大体包括以下步骤：混合第一单体、第二单体和光引发剂以制备制剂，其中第一单体是丙烯酸酯单体；和使用UV辐射照射制剂以使制剂交联。单体可以是上述那些，例如表1 中列出的单体。在一些变型形式中，导电水凝胶通过共价键交联。在其他变型形式中，水凝胶通过离子键交联。在带有亲水和疏水区域的水凝胶中，疏水区域可以围绕亲水芯形成壳，从而形成芯壳结构。具有高水含量(例如 50%-70%)且具有疏水壳的水凝胶可以比不具有疏水壳的水凝胶更慢变干，因此在使用之间被留下暴露于空气时可以将它的导电性保持更长时间。

[0099] 在一些变型形式中，水凝胶可被表面改性以发展相对更亲水的表面，从而进一步降低与鼻组织接触时的皮肤阻力。对于已发展疏水壳从而导致它的表面变得疏水的水凝胶来说，表面改性可以是期望的。在此应用中，如果水接触角(固着液滴)超过80度，则通常认为此表面是疏水的，而如果接触角小于30度，则通常认为此表面是亲水的。表面改性可以按照多种方式实现。一种方法是使用由RF放电或微波放电所产生的低压等离子体处理所形成的水凝胶。合适的等离子体材料包括空气、氧气和水蒸气。据信这种方法引起表面上分子的化学改性，从而形成使得表面疏水的羟基基团。另一种方法是通过等离子体聚合沉积亲水聚合物，所述等离子体聚合包括等离子体辅助的化学气相沉积(PACVD)或等离子体引发的化学气相沉积 (PICVD)。要使用等离子体聚合方法沉积的合适材料包括HEMA或GMA。另一种表面改性方法，其适用于在表面上具有硅氧烷基团的水凝胶(例如以下实施例15-19中描述的水凝胶SB5)，包括表面的化学活化，例如通过使用氢氧化钠(1-10%w/w)水溶液处理表面，将它洗涤以除去未反应的碱，然后使它与被羟基或氨基封端的分子诸如聚乙二醇反应。在另一种方法中，表面改性可以包括将表面活性剂加入在聚合时迁移到表面的水凝胶制剂。表面活性剂是在水凝胶表面处暴露亲水端部的两亲性分子。示例性的表面活性剂包括十二烷基硫酸钠、多糖醛酸的盐、Triton X-80等。另选地，可通过将水合介质包括到制剂中以将水凝胶表面改性，例如变得更亲水。示例性的水合介质如上文所述。

[0100] 可制备导电水凝胶制剂以固化成零或低膨胀的固体，所述固体是按照与当完全固化时水凝胶的平衡溶胀比率相同的重量分数使用稀释剂进行配制的。稀释剂与单体和光引

发剂混合物之间的重量比率可以是约35％至约 70％。可以使用的示例性稀释剂在表1中列出。这些稀释剂是水溶性的、生物相容的并且在25℃下具有小于100CST的粘度。

[0101] 固化过程可以由任何具有合适波长的光引起。在一些变型形式中，固化过程由使用约350nm至约450nm波长范围内的UV光的辐射引起，并且用选自表1的一种或多种光引发剂催化。也可以使用上述的其他光引发剂。例如，可以使用生物相容的并且吸收长波长紫外线辐射的酰基氧化膦和双酰基氧化膦。

[0102] 表5提供了导电水凝胶制剂的示例性列表，这些导电水凝胶制剂通过使用300-480nm、例如350-450nm波长范围内的UV光在10-65℃、优选 25-45℃范围内的温度下辐照10秒至30分钟、例如1-15分钟进行固化，其中2,4,6-三甲基苯甲酰基-二苯基氧化膦(TMDPO)用作光引发剂。

[0103] 表5:示例性的导电水凝胶制剂

[0104]

制剂*		水含量(%)**
1	HEMA/DMA 700CL	34
2	GMA/DMA 700CL	NM
3	100% MAA/DMA 700CL	44
4	HEMA/GMA/DMA 700 CL	42
5	HEMA/HEMA10/DMA 700 CL	44
6	HEMA/DMAC/DMA(700) 交联剂	50
7	HEMA/GMA/BDDA CL	41
8	HEMA10/HEMA/BDDA CL	39

[0105]

9	HEMA/DMAC/DMA(700) 交联剂	57
10	NVP/DMAC/HEMA	50
11	NVP/DMAC/HEMA	69
12	NVP/DMAC/HEMA	78
13	NVP/DMAC/HEMA	77
14	具有甘油稀释剂的 NVP/DMAC/HEMA	77
15	NVP/DMAC/HEMA	70
16	具有甘油稀释剂的 NVP/DMAC/HEMA	78
17	HEMA/MEMA/PEG 稀释剂	34
18	HEMA/MAA/DMA 700/水/PEG400	NM
19	HEMA/MAA/DMA 700/水/PEG400	20

[0106] *HEMA＝甲基丙烯酸羟乙酯;DMA＝二甲基丙烯酰胺;GMA＝单甲基丙烯酸甘油酯;MAA＝甲基丙烯酸;DMAC＝二甲基乙酰胺;BDDA＝1,4- 丁二醇二丙烯酸酯;NVP＝N-乙烯基吡咯烷酮;MEMA＝甲基丙烯酸甲氧基乙基酯;HEMA10＝甲基丙烯酸聚乙氧基(10)乙基酯。

[0107] **NM＝未测量到。

[0108] 实施例1-7和15提供了其他示例性的导电水凝胶制剂。基于来自使用这些水凝胶制剂进行实验的数据,可以使用具有在质量和高度(即溶胀/膨胀)方面以最小量增加且同时显示高水合性的水凝胶。由水凝胶溶胀所导致的膨胀通常产生可能需要平衡的效果。例如,溶胀增强了导电性,使得水凝胶更亲水,因此当与皮肤接触时更舒适并且减少接触阻力。然而,更多的溶胀还使得水凝胶更粘并且更不坚稳,因此在目前应用中更易于断裂,并且增加了变干速率(虽然在具体变干时间段后,剩下的水量取决于干燥速率和初始水含量两者)。考虑到这些效果,示例性制剂(例如制剂SB4A 和SB4B)可以包含属于惰性溶剂的稀释剂,其形成具有基本溶胀比(或水摄取)但在水合时不膨胀的水凝胶,因为在所述水凝胶水合和在水中溶胀时,进来的水取代了稀释剂,从而留下较少的体积变化。例如,在实施例6(水凝胶制剂SB4A)和实施例7(水凝胶制剂SB4B)中提供的包含被丙烯酸封端的硅氧烷单体的水凝胶制剂可以是可用的。SB4A和SB4B水凝胶制剂证明了以最小的膨胀程度实现高水平的水合,如实施例14中提供的数据所示。由于包含三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯,实施例15(水凝胶制剂SB5)中提供的有机硅水凝胶制剂显示出增加的交联,展示了零膨胀,如实施例18中提供的数据所示。总的来说,实施例16-19中提供的数据说明SB5制剂(SB5)当作为鼻刺激器装置的水凝胶尖端形成时是可用的。在水合时,SB5制剂的膨胀显示显著小于早期制剂(例如SB1和SB2),并且当水凝胶完全水合时,延伸超过尖端的边界小于0.5mm。另外,电阻小于 600Ω,这良好地处于要求范围内,并且在干燥高达8小时后,电阻不会增加超过1000Ω。结果还显示SB5制剂在55℃盐水中提取12-24小时后被充分地提取并且水合,以便于准备好使用。然而,表面的疏水性质使得接触阻力增加,尤其是与已经特别水合的鼻组织的部分接触时。这个问题可以通过亲水表面改性或添加水合介质来解决,如本文先前所述。能够摄取高程度水(即高度水合)的水凝胶的导电性通常更大。可测量参数,诸如单体提取速率和电阻,并且所得值用于指示水凝胶的水合程度,如实施例8-12、16和17中所示。如实施例9中所示,添加稀释剂看起来未影响水凝胶的水合,但可以影响固化速率。

[0109] 制造方法

[0110] 本文还描述了各种制造方法。这些工艺可以包括固化水凝胶制剂的各种方式、获得合适水凝胶形状的各种方式和在鼻刺激器的尖端组装水凝胶的各种方式。制造方法可用于形成图2中所示的鼻刺激器的一次性的分叉部分的水凝胶触点,或具有另外构造的鼻刺激器尖头/尖端的水凝胶触点,诸如于2014年4月18日提交的名称为“NASAL STIMULATION DEVICES AND METHODS”的美国申请序列号14/256,915(美国公布号 2014/0316485)中描述的鼻刺激器尖头/尖端,将所述专利的内容先前以引用方式整体并入本文(美国申请序列号14/256,915中的导电水凝胶被称为水凝胶电极)。一般来讲,可以使用有助于成形水凝胶的可扩展性和储存的制造方法。此外,增加在鼻刺激器的电极尖端处的水凝胶体积的制造方法可以是有益的,因为这将使得水凝胶更少地变干。调节制造方法,使得水凝胶在鼻刺激器的电极的远侧端部形成凸起也是可用的。

[0111] 在固化水凝胶制剂的一个变型形式中,使用一次性模具,例如图4中所示。一次性

模具在围绕管套周围形成导电水凝胶制剂的连续壳，同时填充刚好靠近电极的狭槽和管套内的空间。如图中所示，管可以由对于UV 辐射为透明的低成本且生物相容的可加工材料制成，例如聚乙烯、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚丙烯(非UV吸收等级)、聚苯乙烯、ABS等。管通常在其一端开放并且在另一端闭合，并且可以具有约6.0mm的内直径、约14mm 的长度以及约0.20至约1.0mm范围内的壁厚。管的其他变型形式可以具有约3.0mm至约10mm范围内的内直径和约5.0mm至约20mm范围内的长度。

[0112] 一次性模具可以在其刚好用于固化过程时进行即时注塑。如图5所示，示例性的组件和固化过程可以追踪运输部件和子组件并且遥控定位它们。在此过程中，将成形为杆、弹簧或箔的电极组装到单独模塑的管套中。可以存货预组装的电极和管套组件并且提供给图5所示的最终组装过程，或可将它们在线组装，如图5中所示。

[0113] 导电水凝胶制剂可被包含在不透明且与空气隔离的密封容器中。在被装载到容器中之前，还可以将制剂脱气。在一些变型形式中，在线注塑一次性模具并且储存在加工清单中盘存中。优选地避免长期储存一次性模具，因为长期储存将灰尘颗粒引入到模具中，并且然后在使用前将要求清洗或清洁一次性模具。接着，将电极子组件放置在一次性模具内，并且将具体体积的水凝胶制剂排放到一次性模具中。然后将一次性模具移动到其中放置辐照源以使得在一次性模具的所有侧边上提供均匀辐照的站点。通过使氮气流动通过站点来控制温度，这还将固化中的混合物保持在不含氧的环境中。在这种情况下，固化温度的范围为30-45℃，并且固化时间在约1 分钟至约15分钟的范围内。然后将子组件从一次性模具移除并且在固化完全后丢弃一次性模具。

[0114] 在一些变型形式中，可通过应用快速冷却脉冲，例如通过简单浸入0℃的水中实现脱模。然后可将包含水凝胶壳的电极子组件浸入去离子水中，持续2-24小时的时间段以便除去未反应的单体和稀释剂。去离子水的温度可以在约35℃至约50℃或约10℃至约40℃的范围内。然后将电极子组件、也被称为一次性单元从水移除，简单地干燥以除去多余的水，然后包装在密封的小袋中以用于灭菌。

[0115] 本文还描述了另外的用于将水凝胶成形为与鼻刺激器装置一起使用的合适形状的制造方法。此方法的一些变型形式包括浸渍涂覆和喷雾技术。例如，鼻刺激器的尖头(800)的尖端可以向上向下(沿着箭头方向)重复浸渍在水凝胶(802)中，如图8A所示；或使用尖头成一角度来舀取水凝胶 (802)，如图8B所示。在此，可调整水凝胶的粘度以使得在浸渍或舀取之后，尖头(800)内的腔体(804)被水凝胶填充。另外，可将底物包括在水凝胶制剂内以有助于浸渍或舀取时使水凝胶附着至尖头。通过这些因素例如浸渍或舀取过程中尖头的上升/下降速率、温度和/或水凝胶的粘度，可以控制水凝胶的厚度。可以将水凝胶的粘度调整得足够高以在最终固化前允许形状记忆。在通过浸渍或舀取浸渍涂覆后，在尖头尖端上的水凝胶的固化可以使用UV光(如上所述)或通过热方法进行。应理解可实施多个浸渍/固化循环。接着，可以遮掩水凝胶尖端的一个或多个部分，从而使得绝缘层 (806)能通过例如喷雾或附着方式施加在水凝胶尖端(800)上以覆盖和绝缘尖端(800)的不意图导电的那些部分，如图8C所示。绝缘层可以包含任何合适的绝缘体，例如非导电聚合物。在例如通过喷雾或附着方式施用绝缘体后，尖端(800)的掩膜部分(808)将是导电的。另选地，当未使用掩膜时，可以控制水凝胶尖端的取向以使得仅仅绝缘区域被喷雾或暴露。

[0116] 可以首先使水凝胶成形，然后放置在导体的端部，例如鼻刺激器尖头的尖端。使用

这些方法，可以提前制备成形的水凝胶部分，然后批量水合和/或批量清除多余的稀释剂和/或多余的未反应单体，在水合前作为水凝胶/导体子组件储存或在水合中储存(即，通过留在盐水溶液中储存)。

[0117] 可以按照任何合适的方式实现水凝胶的成形。在一个变型形式中，将水凝胶制剂倾倒在托盘中，然后将导体放置在制剂中。然后固化制剂以形成水凝胶片材，并且使用激光切割器、模压切割器、刀片进行切割以使片材成形。切割的水凝胶可被称为水凝胶预成型件。如果需要，还可以将已固化的水凝胶成形为包括凸起的形状。另选地，可以将水凝胶制剂倾倒在包括单独模具或具有期望形状例如凸起的腔体的托盘中。通过单独模具或腔体形成的水凝胶形状也可被称为水凝胶预成型件。在一些情况下，切割和模制可以组合方式使用，其中水凝胶被切割成模制的预成型件。

[0118] 更具体地并且如图9A-9I中所示，首先将水凝胶混合物(1)倾倒入托盘 (2)中。如图9B所示，托盘(2)可被构造成包括要倾倒水凝胶(1)的单独模具或腔体(3)。然后在固化前，导体(4)可被放置在水凝胶(1)的内部。导体可以具有任何合适的形式并且可以由任何合适的导电材料制成。例如并且如图 9C中所示，导体可被构造成具有孔(7)的金属条(5)、卷簧(6)或弯曲/成形为例如套环(8)的线材等。这些导体构造可用于在水凝胶与导体之间产生机械锁。在一些情况下，金属条(5)被构造成不具有孔。

[0119] 将导体放置在水凝胶制剂中可以包括使用定位或捕捉特征。定位和捕捉特征还可有助于导体插到水凝胶中达到期望的深度。例如，如图9D所示，在被构造成栓(9)或凹陷(10)的定位特征的帮助下，导体(4)的端部可被放置在托盘上。导体(4)的端部也可在捕捉特征诸如板(11)的帮助下放置，所示捕捉特征是在托盘(2)上方提供的，如图9E所示。在这些情况下，基于导体的几何结构，板(11)可被构造成捕捉导体，例如导体可以在它的一端具有较大的节段(12)，具有弯曲/变形的节段(13)，或与板(11)一起具有夹持或过盈配合(14)。在将导体放置在水凝胶中后，水凝胶根据本文所述的任一种方法进行固化。当水凝胶被模制/固化为片材时，水凝胶可以随后形成为期望的形状，例如通过激光切割器、模压切割器、刀片等。无论通过切割或模制，通过成形产生的部件(图9G中的元件16)可被称为导体- 水凝胶子组件(图9G中的元件17)。

[0120] 如图9G所示，导体-水凝胶子组件(17)可以随后水合并且储存在含水环境中，直到用于鼻刺激器装置的尖端的进一步组装，或它可被干燥储存以用于后续处理。根据变型形式，如图9H所示，将导体-水凝胶子组件(17) 组装到模制部分(20)种以产生期望的最终尖端组件，这可以包括将子组件 (17)下降到模制部分(20)的中空轴(21)，从而使得水凝胶(16)静置在轴(21) 内部的阶梯型部分(22)上。在此，导体(4)可以在它离开轴(21)的位置处弯曲 /变形，从而例如在子组件(17)与模制部分(20)之间产生机械锁。参照图9I，顶盖(24)也可以被包括作为模制部分(20)的部分，经由例如铰链状机构(23)。

[0121] 例如，也可以通过水凝胶制剂直接受控分配到尖端组件的腔体中，从而将水凝胶掺入到鼻刺激器装置尖端中，这例如通过计算机数控(CNC)或机器人或通过手动控制进行。可以通过保证窗口垂直对齐的倾斜机构或使用引导件(但不限于此)来实现受控分配。应理解可以使用其他合适的受控分配工艺。受控分配法可以用于控制水凝胶尖端的凸起的大小。

[0122] 在一个变型形式中，在分配过程中的倾斜可以用于控制水凝胶向装置尖端中的引

入。例如，如图10A所示，在从分配器装置(28)分配水凝胶制剂(26)期间，尖端部分(25)可以倾斜。倾斜量可以变化，并且可在约5度至约45度的范围内。倾斜量可以由待填充的窗口的几何结构决定。一般来讲，鼻刺激器装置将倾斜以使得窗口的壁围绕开口的垂直中心线等距，从而允许重力等同地分配液体水凝胶制剂。例如，如果被填充的窗口的中心线与所述中心线成45度，则鼻刺激器装置倾斜(旋转)45度。通常可通过使用倾斜机构诸如销、辊和/或板等实现倾斜。图10B显示了在水凝胶制剂分配且固化后如何使用位移辊(27)使得尖端部分(25)倾斜。在将水凝胶制剂分配到尖端部分(25)的一个尖端后，制剂固化并且位移辊(27)移动以在相反方向上倾斜尖端部分(25)。在放置尖端部分以将每个腔体暴露于分配器时，倾斜机构通常使得固定装置(例如平坦表面诸如板)倾斜，这是因为腔体在正常取向上是面朝内的(当尖端部分放置在固定装置上时)，并且对于分配，在尖端部分中的开口应当面向朝上的方向。在一些情况下，固定装置还可以具有对齐销，所述对齐销补足鼻刺激器的基底部分中提供的孔。

[0123] 一个或若干个尖端部分可在分配过程中倾斜。例如，如图10C所示，水凝胶分配器(28)包括多个分配器尖端(29)和设置在板(30)上的多个尖端部分(25)。联接到多个辊(31)的滑片(未显示)可以用于倾斜多个尖端部分(25)。板(30)还可以在箭头方向上前后移动以实现摇摆/倾斜运动。

[0124] 在另一个变型形式中，设置在尖端部分的部分之中或之上的一个或多个引导件可以用于控制水凝胶的分配，这通过使尖端部分能够倾斜或屈曲，从而使得腔体基本上垂直于水凝胶分配器来进行。引导件可以是轨道和/ 或槽/狭缝，其与在固定装置上的对应结构或结合结构交接，从而可逆地将尖端部分附接到固定装置并且倾斜或屈曲尖端部分以使腔体可被填充。例如，如图11A-11C所示，可以在尖端部分(33)(图11A)中提供狭槽(32)，可以在尖端部分(33)的内腔(35)内或在尖端部分(33)的外表面(36)上提供轨道或狭缝(34)(图11B)，或可以在尖端部分(33)的尖端(38)中提供狭槽(37)，类似于锁和钥匙的组合(图11C)。

[0125] 在又一变型形式中，可以使用浇铸工艺使尖端部分的水凝胶成形。在此，将水凝胶制剂倾倒入含有期望形状的中空腔体的模具中，然后允许固化。可以如图12A所示构造模具的一些变型形式。参照此图，模具(39)包括基底块(44)、摇摆板(42)、螺丝钉(43)以及压缩弹簧(45)。基底块(44)包括被构造在水凝胶尖端中形成凸起的一个或多个浇铸表面(41)(即凸起浇铸表面)。凸起浇铸表面将通常具有与尖端部分的远侧端部(参见图12B中的元件48)相同的半径，并且包括凹陷部，例如用于在浇铸期间产生凸起的凹陷部(40)。使用螺丝刀(43)和压缩弹簧(45)，摇摆板(42)进行压缩并且将尖端部分(参见图12C)紧固到基底块(44)。摇摆板可以由能透射UV 光的材料、例如丙烯酸系材料制成。可以调整螺丝钉(43)的高度以控制由板(42)赋予的压缩量。更具体地，如图12B-12D所示，通过浇铸制造水凝胶尖端的操作可以包括：提供具有窗口(47)的分叉的一次性尖端(46)，并且确定远侧端部(48)的方向以使窗口(47)面对模具(39)的基底块(44)的浇铸表面(41)(图12B)。然后通过拧紧螺丝钉(43)将分叉的尖端(46)的远侧端部(48) 紧固到基底块(44)上，从而使得摇摆板(42)挤压基底块(44)(图12C)。同样，将尖端(46)装载到具有面对浇铸表面的窗口的模具中。然后本文所述的UV 可固化水凝胶制剂可以经由一次性尖端(46)中的通道(49)注射，所述通道(49)按照将水凝胶输送到窗口和浇铸表面的方式流体连接到远侧端部(48) (图

12C)。如上所述,浇铸表面包括用于在水凝胶中形成凸起的凹陷部。在将水凝胶制剂注射到尖端部分(46)后,可以施加UV光以固化水凝胶。摇摆板或基底块可以由能透射UV光的材料制成。示例性的UV透射材料包括玻璃。在此,UV光能够透射通过基底块(44)和远侧端部(48)。然后释放摇摆板(42),从而使得可以从基底块(44)移除远侧端部(48)。如图12D所示,通过浇铸工艺形成的水凝胶具有从窗口(47)突出的凸起(50)。虽然图 12A-12D中显示了单个模具,但应理解可以构造并且使用成组阵列的模具以进行大规模生产。

[0126] 一些制造方法包括降低在尖端部分末端处的壁厚,从而使得在尖端部分中的水凝胶体积增加。在一个变型形式中,这可通过从单个部件模制尖端并且使用微模制工艺和材料实现。使用这种工艺,例如,尖端部分的壁厚可以从图13中的厚度A(左侧箭头之间)降低到厚度B(右侧箭头之间),从而增加尖端末端内的容积。其他方法可以包括产生高的体积对表面积之比的步骤,从而保持期望的水凝胶水合程度。

[0127] 尖端组装方法

[0128] 本文进一步描述了用于组装鼻刺激器装置的尖端部分的方法。这些组装方法可以与上文所述的各种使水凝胶成形的方式混用和匹配。该方法还可用于组装图2中所示的一次性尖端部分或具有其他构造的尖端部分。在将水凝胶添加到尖端部分之前,尖端部分的一些变型形式可能仅需要部分组件。一般来讲,组装方法包括以机械方式(例如通过在将水凝胶放置到尖端、过盈配合、螺纹配合等中之后进行水合)或化学方式(例如通过环氧树脂、生物粘合剂、超声等)将水凝胶固定在尖端部分内。

[0129] 在水凝胶制剂被分配到尖端部分的窗口中的变型形式中,尖端可以包括电极(51),其具有被模制插入顶盖(52)中的远侧端部(59)和包括臂(61)的柔性易碎或弹簧状的近侧端部(60),如图14A所示。电极(51)可以包括狭槽(53),其用于将水凝胶以力学方式保留在尖端组件(图14B中的元件55) 的腔体(图14B中的元件54)内。如图14B所示,在其部分组装的状态下,可以使用如上所述的分配系统和方法,将水凝胶经由窗口(56)注射到腔体(54)中。在此,可以通过未固化水凝胶的表面张力和/或粘度控制水凝胶凸起的形成。

[0130] 在水凝胶固化后,可以将尖端组件附接到鼻刺激器装置,如图14C所示。参见图14C,尖端组件(55)经由位于屈曲管(58)(在刺激器装置的尖头内)的远侧端部处的保持器块(57)附接到一次性尖端部分的剩余部分,所述屈曲管(58)具有带有坡度表面(62)的尖端保持器(62b)。沿着箭头方向推动尖端组件(55)的电极(51),从而使得它被迫跟随坡度表面(62)。当完全插入以基本上围绕尖端保持器(62b)时,电极臂(61)的柔性/易碎性质允许它们快速回缩至它们的初始构造。当沿着箭头方向朝上牵拉并且从尖端保持器 (62b)脱离时,电极臂(61)可被构造为永久性变形,从而使得尖端组件不能被再次使用,如图14D所示。

[0131] 在使用例如上述任一种方法预成型水凝胶的变型形式中,水凝胶可以预成型为圆柱(63),其具有用于接收电极(65)的狭槽(64),如图15A中所示。在此,水凝胶是未水合的预成型件,其在完全组装尖端组件之后水合。应理解,在整合到尖端组件前,水凝胶预成型件可以洗涤掉或不洗涤掉多余的未反应单体。在水合过程中,水凝胶预成型件(63)通常沿着箭头方向溶胀,填充打开的空间并且膨胀通过窗口(66)以产生刺激(接触)表面(67)。此外,如果电极(65)与狭槽(64)之间的空隙小,电极通常在水合的初始阶段 (例如在20%水合)中与水凝胶完全接触。这是有益的安全特征,因为这确保当患者使用鼻刺激器装置时,电极的全部表面正在承载电流。在窗口(66) 的对面,在尖端组件外部上的有角狭槽(68)可以用

于在制造过程中将尖端组件与在分配盒中相应的结构对齐和配合，如下文进一步所述。

[0132] 在其他变型形式中，可以将水凝胶预成型件放置在包括铰链、例如活动铰链的尖端组件中。例如，如图16A所示，尖端组件(69)可被构造成包括第一侧(70)，其具有用于放置水凝胶预成型件(未显示)的腔体(77a)、允许水凝胶预成型件膨胀的窗口(71)、用于可滑动地整合到电极(未显示)的通道 (72)，以及孔(73)。第一侧(70)经由活动铰链(75)联接到第二侧(74)。第二侧(74)包括腔体(77b)，当第二侧(74)折叠以在活动铰链(75)处接触第一侧(70) 时由孔(73)接收的锥形凸起件(76)。锥形凸起件(76)和孔(73)具有过盈配合，并且在水凝胶预成型件的水合之前可被焊接在一起。在另一个实例中，尖端组件可以包括可偏转电极(78)，该可偏转电极(78)能够沿着箭头方向偏转以允许水凝胶预成型件(79)安装在尖端组件中，如图16B中所示。在此，电极包括孔(73)，孔(73)用于当第一侧(70)和第二侧(74)在活动铰链(75)处旋转以将这些侧边关闭在一起时接收锥形凸起件(76)。除了锥形凸起件和孔，还可以使用舌状物和沟槽构造将侧边紧固在一起。例如图16C中所示，凹状锥形沟槽(80)可被构造成与凸状锥形舌状物(81)一起具有过盈配合。尖端组件的其他变型形式是如图16D中所示，并且包括水凝胶保持条(82)以帮助将水凝胶紧固在尖端内，和/或包括在尖端表面中提供的狭槽(83)内凹陷的活动铰链(84)以帮助防止鼻组织的擦伤。

[0133] 制造方法也可以使用分配盒以批量组装尖端组件。批量包装可以减少包装材料和体积，这方便了最终使用者。示例性的分配盒如图17A-17E 所示。参见图17A，分配盒(90)可以包括具有近侧端部(86)和远侧端部(87)的盒壳体(85)，以及联接到近侧端部(86)的对齐块(88)，和恒力弹簧(89)。多个尖端组件(91)可以储存在盒壳体(85)中并且通过恒力弹簧(89)保持在适当的位置，所述恒力弹簧(89)对着对齐块(88)推动尖端(91)。在恒力弹簧(89) 中提供多个孔(93)，所述多个孔(93)以等于一个尖端组件(91)的长度的距离间隔开。当分配盒(90)静止时，对齐块(88)的销(92)不与在恒力弹簧(89)中的孔(93)接合。如图17B中更详细地显示，当分配盒静止时，处于无限制状态的弹簧(94)将销(92)推出恒力弹簧(89)的孔(93)，并且恒力弹簧(89)将尖端(91)(参见图17A)朝向对齐块(88)的表面(95)推回。当分配盒被使用者激活以用于将尖端(91)附接到鼻刺激器装置的剩余部分(未显示)时，如图 17C所示，对齐块(88)被压低以压缩弹簧(94)并且允许销(92)与恒力弹簧孔 (93)的接合，从而在尖端附接的同时释放由恒力弹簧(89)向尖端(91)提供的负载。还可以提供吸芯(96)以在分配盒中保持水分的供应，从而使得尖端(91) 中的水凝胶不会过早变干。吸芯(96)可以用流体饱和，例如盐水。如先前所述，尖端组件可以包括狭槽(97)(如图17D所示)，所述狭槽(97)被构造成接合盒壳体(99)的互补结构，从而可以控制电极的角度对准。例如，如图17E所示，尖端(91)中的狭槽(97)接合盒壳体(99)的肋状物(98)。

[0134] 制造方法的一些变型形式将图14C所示的电极和尖端保持器与图 17A-17C所示的分配盒组合，如图18A-18D所示。首先，沿着箭头方向压低对齐块(88)(图18A)以暴露出新尖端组件(91)，所述新尖端组件(91)可通过鼻刺激器装置(103)的分叉的部分(101)接近(图18B)。对齐电极(105) 以附接到尖头(101)中的连接器(未显示)。接着，使装置(103)和尖头(101)前进通过对齐块(88)中的出入孔(107)直到尖端(未显示)如图18 C中所示附接。在附接后，装置(103)可以从对齐块(88)撤回，并且在对齐块(88)上的压缩力可以沿着箭头方向释放，如图18D所示。

[0135] 如果尖端脱离是期望的，则可以使用尖端移除工具，如图19A-19C所示。参见图

19A，可以将尖端组件(91)插入类似于扣环的尖端移除工具(113) 的腔体(111)中。然后可以压紧移除工具(113)以压缩在移除工具(113)内的尖端组件(91)，如图19B所示。在保持压缩力的同时，可将装置(103)拉开远离尖端移除工具(113)，以使装置(103)从尖端组件(91)脱离，如图19C所示。

[0136] 在另外的变型形式中，制造方法包括将柔性基座单元附接到刚性尖端组件的步骤。例如图20A所示，可以提供在水凝胶预成型件(117)上的顶盖 (115)。刚性的伸长电极(119)可以从顶盖(115)延伸以前进通过柔性基部 (121)。将包括窗口(125)的片段(123)附接到柔性基部(121)。如图所示，片段(123)具有开口顶部(127)，从而使得可将水凝胶预成型件(117)装载于其中。在电极(119)向前进入柔性基部(121)后，顶盖(115)可以被固定至柔性基部，例如通过焊接。在另一个实例中，如图20B所示，柔性基部(121)构造成包括锥形端部(129)，其用于接收靠近伸长电极(119)的远侧端部(133)的互补结构(131)。

[0137] 使用方法

[0138] 本文还描述了用于刺激鼻或窦组织(和泪腺)的方法。在一个变型形式中，此方法包括紧靠鼻或窦组织放置鼻刺激器装置的臂，所述臂具有远侧端部和设置在远侧端部处的导电水凝胶；并且激活鼻刺激器装置以向鼻或窦组织提供电刺激，其中导电水凝胶用于促进在鼻刺激器装置与鼻或窦组织之间的电连接。如上所述，导电水凝胶可以包含第一单体；第二单体；和光引发剂，其中第一单体是丙烯酸酯单体，并且导电水凝胶具有使其适于与鼻刺激器装置一起使用的一个或多个特征。导电水凝胶可以包括单体、稀释剂、光引发剂以及如本文所述的其他部件，例如表1和表3中列出的部件。同样，这些制剂经受UV辐照以形成交联的导电水凝胶。用于这些方法中的导电水凝胶可以包括表2和5中列出的那些。

[0139] 通常，当一条或多条鼻或窦传入(与嗅觉传入相对的三叉神经传入) 被刺激时，通过鼻泪反射激活流泪反应。此刺激可以用于治疗各种形式的干眼，包括(但不限于)慢性干眼、间歇性干眼、季节性干眼。为了连续减轻干眼症状，每天可能需要一到五次的鼻泪刺激。在一些情况下，刺激可以用作预防措施，从而治疗可能处于患上干眼的增加的风险下的用户，诸如已经历眼部手术诸如屈光视力矫正和白内障手术的患者。在其他情况下，刺激可以用于治疗眼部过敏。例如，泪液的增加可以从眼睛冲洗出过敏原和其他发炎性介体。在一些情况下，刺激可构造成引起在过敏反应期间激活的神经路径的习惯化(例如通过在延长的时段连续传递刺激信号)。这可以导致反射习惯化，这可以抑制用户对于过敏原具有的通常反应。

实施例

[0140] 以下实施例用于进一步说明本文所公开的导电水凝胶制剂，并且不应以任何方式理解为限制它们的范围。

[0141] 实施例1：制备用于与鼻刺激器装置一起使用的导电水凝胶的方法

[0142] 将第一单体、第二单体和光引发剂加入被包在铝箔中并且配有磁力搅拌棒的圆底烧瓶。还可以加入另外的单体(例如第三或第四类型的单体等) 和/或稀释剂。将烧瓶夹紧在配有氮气吹扫管线的磁力搅拌器/加热器的顶部。在启动磁力搅拌器和氮气吹扫后，将烧瓶中的内容物混合五分钟以形成单体混合物。在混合单体的同时，将鼻装置的管套(例如图3A-3C中所示的管套(300))插入具有打开以使UV光进入的窗口或通气窗的一次性模具(例

如图4中所示)中。管套应当在模具内垂直取向。接着，将单体混合物从烧瓶中抽入注射器中，并且用箔覆盖注射器。将针、例如30规格的钝化针附接到注射器。将针插入管套，并且用单体混合物填充管套。接着，打开通气窗并且使用UV光将模具辐照约三分钟。然后，水平地转动模具，其中通气窗面朝上，并且使用UV光将模具辐照约七分钟。冷却模具，然后将管套从模具移除。

[0143] 实施例2：制备包含甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲氧基甲硅烷氧基)硅烷和甲醇稀释剂的有机硅水凝胶

[0144] 将以下物质加入被包在铝箔中并且配有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中：

[0145] EGMDA(二甲基丙烯酸乙二醇酯)(0.081g)

[0146] NVP(N-乙烯基吡咯烷酮)(2.179g)

[0147] GMA (单甲基丙烯酸甘油酯)(1.112g)

[0148] DMA(二甲基丙烯酰胺)(3.917g)

[0149] 甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲氧基甲硅烷氧基)硅烷(2.712g)

[0150] Lucirin(TPO)(0.081g)

[0151] 甲醇(2.88g)

[0152] 将烧瓶夹紧在配有氮气吹扫管线的磁力搅拌器/加热器的顶部。然后将烧瓶的内容物混合五分钟以形成单体混合物。在混合单体的同时，如实施例1中所述制备鼻装置管套和一次性模具。然后如实施例1中所述，将单体混合物抽入到注射器中，注射到管套中并且辐照。冷却模具，然后将管套从模具移除。

[0153] 实施例3：有机硅水凝胶SB1

[0154] 如实施例1中所述制备有机硅水凝胶制剂SB1并且模制成管套。以下提供了SB1水凝胶的组分。稀释剂未包括在SB1水凝胶制剂中。

[0155]

单体	用于动力学研究的SB1 14020(14/03/13/配制)						
	分子量 (g/gmol)	摩尔	质量 (g)	摩尔分数	10克一批 (g)	与主要单体的摩尔比	重量%
HEMA	130.14	0.0768	10.0000	0.0964	0.9606	0.2152	9.5299
EGDMA	198.00	0.0018	0.3500	0.0022	0.0336	0.0049	0.3335
NVP	111.14	0.2969	33.0000	0.3726	3.1700	0.8315	31.4487
DMA	99.13	0.3571	35.4000	0.4481	3.4006	1.0000	33.7359
甲基丙烯酸烯丙基酯	126.16	0.0028	0.3500	0.0035	0.0336	0.0078	0.3335
甲基丙烯酰氧基丙基三三甲氧基甲硅烷氧基硅烷	422.82	0.0591	25.0000	0.0742	2.4015	0.1656	23.8248
lucerin	348.00	0.0024	0.8320	0.0030	0.0800	0.0067	0.7937
总计		0.7969	104.9320	1.0000	10.0800		100.0000

[0156] 实施例4：有机硅水凝胶SB2

[0157] 如实施例1中所述制备有机硅水凝胶SB2。以下提供了SB2水凝胶的组分。甲醇稀释剂被包括在SB2水凝胶制剂中。

[0158]

单体	用于动力学研究的SB2 14021(14/03/13/配制)						
	分子量 (g/gmol)	摩尔	质量 (g)	摩尔分数	10克一批 (g)	与主要单体的摩尔比	重量%
HEMA	130.14	0.0768	10.0000	0.0443	0.9606	0.2152	7.4582
EGDMA	198.00	0.0018	0.3500	0.0010	0.0336	0.0049	0.2610
NVP	111.14	0.2969	33.0000	0.1714	3.1700	0.8315	24.6120
DMA	99.13	0.3571	35.4000	0.2061	3.4006	1.0000	26.4020
甲基丙烯酸烯丙基酯	126.16	0.0028	0.3500	0.0016	0.0336	0.0078	0.2610
甲基丙烯酰氧基丙基三三甲氧基甲硅烷氧基硅烷	422.82	0.0591	25.0000	0.0341	2.4015	0.1656	18.6455
lucerin	348.00	0.0024	0.8320	0.0014	0.0800	0.0067	0.6211
稀释剂							
甲醇	32.04	0.9357	29.9808	0.5401	2.88	2.6203	22.3602
总稀释剂 +水凝胶		1.7327	134.9128	1.0000	12.88		100.0000

[0159] 实施例5:有机硅水凝胶SB3

[0160] 如实施例1中所述制备有机硅水凝胶SB3并且模制成管套。以下提供了SB3水凝胶的组分。SB3水凝胶制剂包含甲醇稀释剂,并且HEMA单体被EGDMA单体替代,EGDMA单体比HEMA单体更亲水。

[0161]

	SB3（动力学研究 3）				
单体	分子量（g/gmol）	摩尔分数	10 克水凝胶一批（g）	相对于主要单体的摩尔比	重量分数
EGDMA	198.00	0.0025	0.081	0.0103	0.0062
NVP	111.14	0.1203	2.179	0.4963	0.1681
GMA	160.00	0.0426	1.112	0.1759	0.0858
DMA	99.13	0.2424	3.917	1.0000	0.3022
(3-甲基丙烯酰氧基丙基)三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷	422.82	0.0393	2.712	0.1623	0.2092
lucerin	348.00	0.0014	0.080	0.0058	0.0062
稀释剂					
甲醇	32.04	0.5514	2.88	2.2751	0.2222
总计		1.0000	12.9600		1.0000

[0162] 实施例6:有机硅水凝胶SB4A

[0163] 如实施例1中所述制备有机硅水凝胶SB4A并且模制成管套。以下提供了SB4A水凝胶的组分。SB4A水凝胶制剂包含甲醇稀释剂和两种不同的被丙烯酸封端的硅氧烷单体。

[0164]

	SB4A（动力学研究3）				
单体	分子量（g/gmol）	摩尔分数	10克水凝胶一批（g）	相对于主要单体的摩尔比	重量分数
三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯	338.00	0.0019	0.131	0.0103	0.0091
NVP	111.14	0.0908	2.074	0.4963	0.1440
GMA	160.00	0.0322	1.058	0.1759	0.0735
DMA	99.13	0.1830	3.727	1.0000	0.2588
(3-甲基丙烯酰氧基丙基)三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷	422.82	0.0347	3.010	0.1894	0.2091
lucerin	348.00	0.0011	0.080	0.0061	0.0056
稀释剂					
甲醇	32.04	0.6563	4.32	3.5863	0.3000
稀释剂+水凝胶的总量		1.0000	14.400		1.0000

[0165] 实施例7:有机硅水凝胶SB4B

[0166] 如实施例1中所述制备有机硅水凝胶SB4B并且模制成管套。以下提供了SB4B水凝胶的组分。SB4水凝胶制剂也包含甲醇稀释剂和两种不同的被丙烯酸封端的硅氧烷单体。

[0167]

	SB4B（动力学研究3）				
单体	分子量（g/gmol）	摩尔分数	10克水凝胶一批（g）	相对于主要单体的摩尔比	重量分数
三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯	338.00	0.0019	0.137	0.0103	0.0095
NVP	111.14	0.0939	2.167	0.4963	0.1505
GMA	160.00	0.0333	1.106	0.1759	0.0768
DMA	99.13	0.1893	3.894	1.0000	0.2704
(3-甲基丙烯酰氧基丙基)三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷	422.82	0.0307	2.696	0.1623	0.1872
lucerin	348.00	0.0011	0.080	0.0059	0.0056
稀释剂					
甲醇	32.04	0.6497	4.32	3.4321	0.3000
总计		1.0000	14.400		1.0000

[0168] 实施例8:作为单体提取速率的函数检测SB1水凝胶的水合

[0169] 在固化后,作为未反应的DMA和NVP单体的提取速率的函数检测 SB1水凝胶制剂的水合,如下所示。每个管套使用3.5mL的盐水,将制剂浸入盐水(去离子水中的NaCl,0.9%w/w)中,每个管套含有约60mg聚合物。将温度保持恒定在55℃,并将溶液在温育摇动器中以

100rpm的速度摇动。在1、2、3、4、6、8、12和24小时的时候进行提取，其中在每个时间段后，盐水提取液被新鲜盐水溶液替代。提取工艺从聚合物除去未反应的杂质并且还允许发生水合。据信电阻取决于聚合物的水合程度。

[0170] 提取物通过GC-MS色谱来分析，其中在Agilent 7890A GC上使用 Agilent 5975C质量选择四极检测器，并监测N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)、二甲基丙烯酰胺(DMA)。在每次洗脱时记录总离子色谱图记录，并且将纯 NVP、DMA和甲醇用作参照来确认峰值。

[0171] 在提取约1小时后(在本申请中的术语提取和水合可互换使用)，针对DMA(如图21A所示)，SB1水凝胶制剂的提取速率为约170μg/h；并且针对NVP(如图21B所示)，SB1水凝胶制剂的提取速率为约450μg/h。

[0172] 实施例9：作为单体提取速率的函数检测SB2水凝胶的水合

[0173] 在固化后，作为未反应的NVP单体的提取速率的函数检测SB2水凝胶制剂的水合，如图22A中所示，并且如实施例8中所述；并且作为甲醇的提取速率的函数检测，如图22B中所示。在固化后约1小时，针对NVP，SB2水凝胶制剂的提取速率为约1150μg/hr，这比使用SB1水凝胶制剂所得的速度高得多。如上所述，SB1与SB2制剂之间的差别就是SB2含有甲醇稀释剂。稀释剂的存在显著加快了从SB2提取未反应单体的速度，如从 SB2和SB1提取NVP的相对速率所示(1,150μg/h对450μg/h)。然而，稀释剂的存在也通过减少每种单体的有效摩尔分数而降低了SB2相对于SB1 的固化速率(数据未显示)。

[0174] 实施例10：作为电阻的函数检测SB1和SB2水凝胶的水合

[0175] 在固化后，作为在72小时的提取时间段内电阻的函数(单体提取是帮助完成水凝胶水合的工艺)检测SB1和SB2水凝胶制剂的水合。使用被设定为串联电阻模式读取的万用表测量电阻。万用表的一个笔与参考管套的弹簧接触，并且另一个笔与测试管套的弹簧接触。在30秒内读取电阻测量值。电路的电阻，即测试管套之外的电阻，估算为2kΩ。在实施例中所用的“管套电阻”意指针对管套的电阻值，即刨除了2kΩ。

[0176] 根据图23A和23B中提供的数据，显示对于两种水凝胶制剂，在水合 /提取的第一个小时后的电阻较高(约145kΩ至175kΩ)，但随着水凝胶变得更水合化，电阻下降(即，它们变得更有导电性)。在水合8小时后，考虑到数值非常低，未对数据进行绘图。

[0177] 实施例11：作为电阻的函数检测SB2和SB3水凝胶的水合

[0178] 在固化后，在1-8小时的时间段内和4-72小时的时间段内，如实施例10中所述，作为电阻的函数检测SB2和SB3水凝胶制剂的水合。图24A 和24B中提供的数据显示水合在较长的时间段内持续(在此72小时)。在水合8小时后，这些水凝胶仍然是可以使用的(它们仍然导电)。此外，在水合后，SB3的凝胶质量显著高于SB2的凝胶质量。应注意，虽然SB3的凝胶质量高于SB2的凝胶质量，但SB3的凝胶高度较低。这是由于稀释剂的存在。

[0179] 实施例12：作为电阻的函数检测SB4A和SB4B水凝胶的水合

[0180] 在固化后，在144小时的时间段内，作为电阻的函数检测SB4A和SB4B 水凝胶制剂的水合。图25中提供的数据还显示水凝胶在较长的时间段内保持水合，并且随着水合的增加变得更导电。

[0181] 实施例13：由于水合导致的SB2和SB3水凝胶膨胀

[0182] 测量SB2和SB3水凝胶浇铸件的质量和高度，从而作为水合的函数确定水凝胶的溶胀。图26A和26B中提供了测量值。在SB3中使用EGDMA 单体替代HEMA单体，这使得它更亲水，

与SB2相比导致水摄取增加,因此导致更大的质量。

[0183] 实施例14:由于水合导致的SB4A和SB4B水凝胶膨胀

[0184] 测量SB4A和SB4B水凝胶的质量和高度,并且与SB3水凝胶的质量和高度相比,从而作为水合的函数测定水凝胶的溶胀,如图27A和27B中所示。表现出高水合程度(参见实施例12)的SB4A和SB4B水凝胶,比更亲水的SB3水凝胶膨胀得少。因此,使用SB4A和SB4B水凝胶实现了更高的导率,同时溶胀/膨胀更少。

[0185] 实施例15:有机硅水凝胶SB5

[0186] 如实施例1中所述制备有机硅水凝胶制剂SB5并且模制成管套。以下提供了SB5水凝胶的组分。甲醇稀释剂被包括在SB5水凝胶制剂中。

[0187]

SB5					
单体	分子量(g/gmol)	摩尔分数	10克水凝胶一批(g)	相对于主要单体的摩尔比	重量分数
三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯	338.00	0.0021	0.119	0.0151	0.01186
NVP	111.14	0.0686	1.278	0.4957	0.12779
GMA	160.00	0.0243	0.653	0.1760	0.06530
DMA	99.13	0.1383	2.299	1.0000	0.22992
(3-甲基丙烯酰氧基丙基)三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷	422.82	0.0224	1.591	0.1623	0.15914
lucerin	348.00	0.0011	0.067	0.0082	0.00666
稀释剂					
甲醇	32.04	0.7431	3.993	5.3738	0.39934
总计		1.0000	10.0000		1.0000

[0188] 在SB5制剂中,选择二苯基(2,4,6-三甲基苯甲酰基)氧化膦(CAS# 75980 60-8,Lucirin TPO)作为UV引发剂,因为它能够被400-450nm波长范围内的UV辐照激活,管套材料(Versaflex OM3060-1,苯乙烯-乙烯 /丁烯-苯乙烯共聚物)能透射此范围内的带。添加三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯增强了交联密度,并使得混合物更耐干燥。

[0189] 实施例16:作为单体提取的函数检测SB5水凝胶的水合

[0190] 在固化后,作为未反应的DMA和NVP单体以及甲醇的提取速率的函数检测SB5水凝胶的水合,如图28A-28C中所示并且类似于实施例8中所述。简而言之,提取物通过GC-MS色谱来分析,其中在Agilent 7890A GC 上使用Agilent 5975C质量选择四极检测器,并监测N-乙烯基吡咯烷酮 (NVP)、二甲基丙烯酰胺(DMA)和甲醇(MeOH)。在每次洗脱时记录总离子色谱图记录,并且将纯NVP、DMA和甲醇用作参照来确认峰值。图 28A-28C中提供的数据显示甲醇的提取速率最快,然后是DMA。NVP的提取最慢。提取速率仅取决于在水合温度(55℃)下每种物质在盐水中的溶解度,因为在所有情况下,水凝胶网络的溶胀是相同的。如图中所示,在水合24小时后,所有物质的提取速率看起来达到低的稳定阶段。基于这些结果,推断在水合24小时后,SB5水凝胶准备好被使用。

[0191] 实施例17:作为电阻的函数检测SB5水凝胶的水合

[0192] 在固化后,在不同时间段的提取中,作为电阻的函数检测SB5水凝胶制剂的水合,类似于实施例10-12中所述。如图29中所示,在通过使用盐水提取引起水合时,电阻显著下降。SB5水凝胶的电阻在提取12小时后达到大于0.6kΩ的程度,并且在提取约24小时后达到较低的稳定阶段。

[0193] 实施例18:由于水合导致的SB5水凝胶膨胀

[0194] 测量SB5水凝胶浇铸件的质量和高度(膨胀),从而作为水合(和提取时间段)的函数确定水凝胶的溶胀。参见图30A中的数据表,计算在48小时处SB5(42-05)的水合百分比(定义为100*($M_{48小时}$-$M_{0小时}$)/M48小时,其中M是质量,单位为克)为约35.5%,这显著小于SB1(42-01)和SB2(42-02) 的水合百分比。水合百分比的减少可以归因于相对于SB1和SB2,SB5具有增加的交联密度和增加的疏水性。因此,SB5水凝胶的益处在于它能够实现足以发挥其电功能的导电率水平且同时还具有相对低程度的水合,并且其加工性得以改善。增加的交联密度看起来还升高了未水合的水凝胶网络的玻璃化转变温度(数据未显示)。相对于SB1和SB2水凝胶,SB5水凝胶的组成的这些变化可以改善其变干时间以及对于由于与鼻组织摩擦引起的剪切力的坚稳性。

[0195] 参见图30B中提供的凝胶质量对水合持续时间的图表,与其中继续水合以增加凝胶质量直到约72小时的SB1和SB2水凝胶(参见例如实施例 13中的SB2数据)相比,SB5水凝胶在提取约24小时处达到水合阈值。这与SB5的较低水合百分比一致。

[0196] 图30C提供了凝胶膨胀对水合持续时间的图表,其中显示的数据是从记录由水合管套的光学照片获得的SB5水凝胶高度的增加得到。该数据表明与SB1和SB2水凝胶相比,在提取约24小时后的凝胶高度达到稳定阶段,SB1和SB2水凝胶显示在相同条件下用盐水提取高达且超过72小时的情况下,凝胶高度继续增加(参见例如在实施例13中的SB2数据)。

[0197] 总而言之,SB5水凝胶的数据显示它的平衡水含量为约35%。参见实施例15,这种制剂中使用的甲醇(稀释剂)的量为约39.9%。这些值表明SB5 水凝胶是零膨胀的水凝胶。关于凝胶高度膨胀提供的数据显示,相对于甲醇,从5.0mm(在水合前测量)增加至5.2mm(在约24小时水合完成后),这表明增加了约4%,这可以归因于水分子被聚合物网络另外络合。

[0198] 实施例19:有机硅SB5水凝胶制剂的接触角

[0199] 通过将1μl的去离子水放置在SB5水凝胶的表面,然后使用具有 L80nmnm数码照相机并且具有LAS版4.3.0光学捕捉软件的Leica M-80 显微镜对液滴进行拍照,测量在鼻刺激器装置的尖端处用作电接触的SB5 水凝胶的接触角。从照片估计接触角。使用在测量前通过浸入到去离子水中30分钟而水合的电接触尖端,重复测量。在这两种情况下,测得接触角为90度。这些结果表明SB5的表面是疏水的,即使总体凝胶物质是高度亲水的。因此,SB5水凝胶看起来具有由亲水芯和疏水表面构成的络合聚合物形态,例如图7中所示。

[0200] 实施例20:SB5水凝胶制剂的生物相容性

[0201] 对于在55℃下于盐水中水合12小时和24小时的SB5水凝胶样品进行 MEM研究以测定水凝胶的生物相容性,如以下所示。由Acta Laboratories 公司根据USP 36/NF 31增刊2,(87)生物活性实验(Biological Activity Tests),体外,洗脱实验,完成此研究。

[0202]

KS5 14043 12小时						
洗脱结果						
培养物	胞质内粒料%	融合单层	围绕并且松弛地附接%	细胞裂解%	等级	反应性
样品#1	100	(+)	0	0	0	无
样品#2	100	(+)	0	0	0	无
试剂对照#1	100	(+)	0	0	0	无
试剂对照#2	100	(+)	0	0	0	无
阴性对照#1	100	(+)	0	0	0	无
阴性对照#2	100	(+)	0	0	0	无
阳性对照#1	0	(-)	0	100	4	剧烈
阳性对照#2	0	(-)	0	100	4	剧烈

[0203]

KS5 14043 24小时						
洗脱结果						
培养物	胞质内粒料%	融合单层	围绕并且松弛地附接%	细胞裂解%	等级	反应性
样品#1	100	(+)	0	0	0	无
样品#2	100	(+)	0	0	0	无
试剂对照#1	100	(+)	0	0	0	无
试剂对照#2	100	(+)	0	0	0	无
阴性对照#1	100	(+)	0	0	0	无
阴性对照#2	100	(+)	0	0	0	无
阳性对照#1	0	(-)	0	100	4	剧烈
阳性对照#2	0	(-)	0	100	4	剧烈

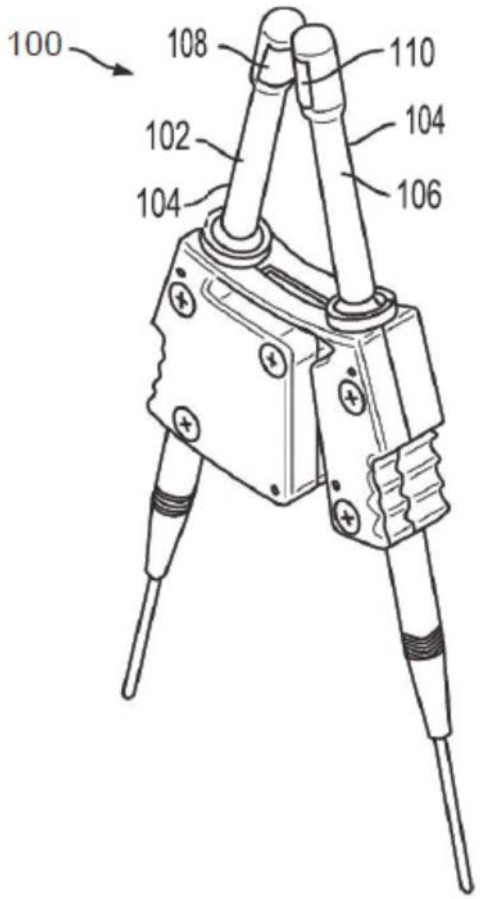


图1

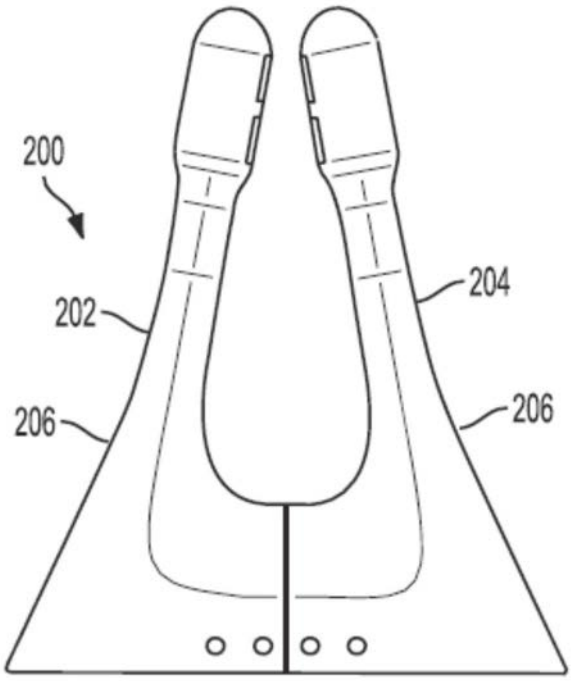


图2

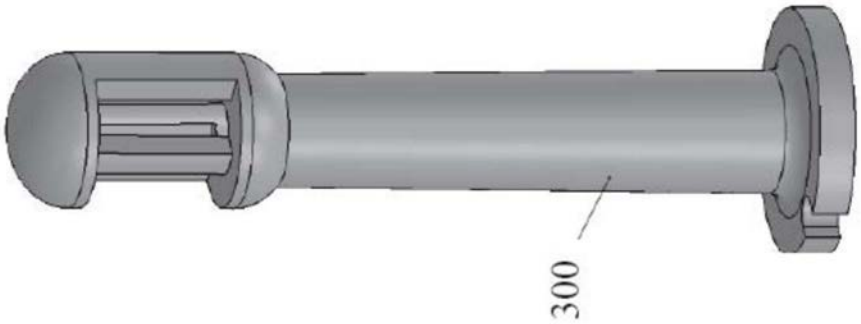


图3A

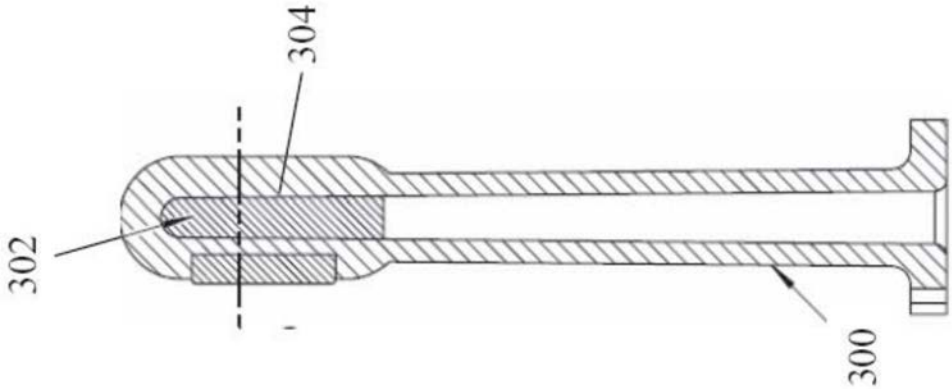


图3B

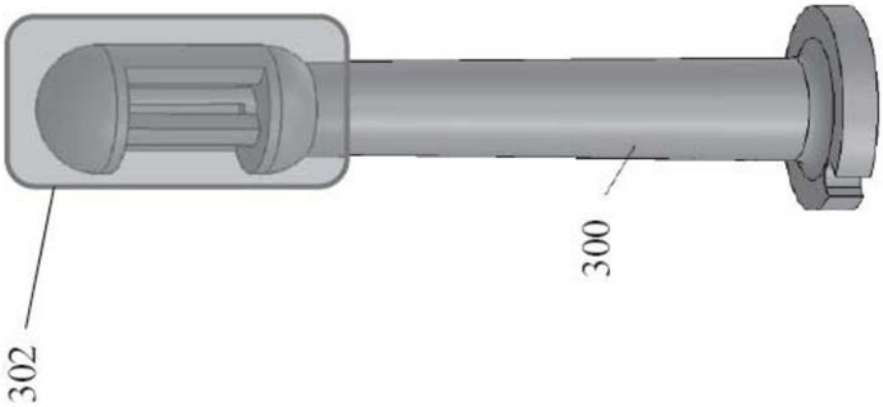


图3C

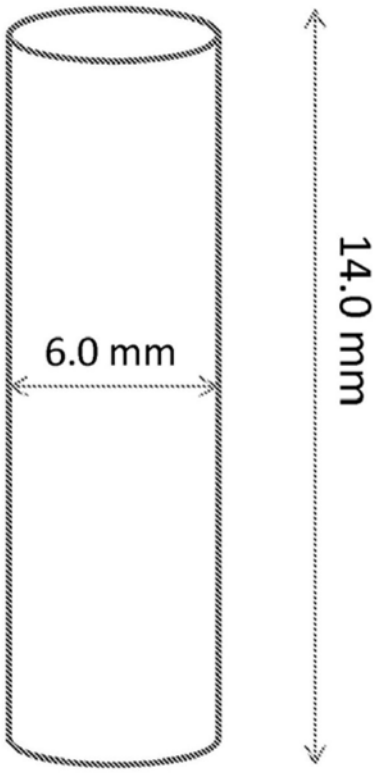


图4

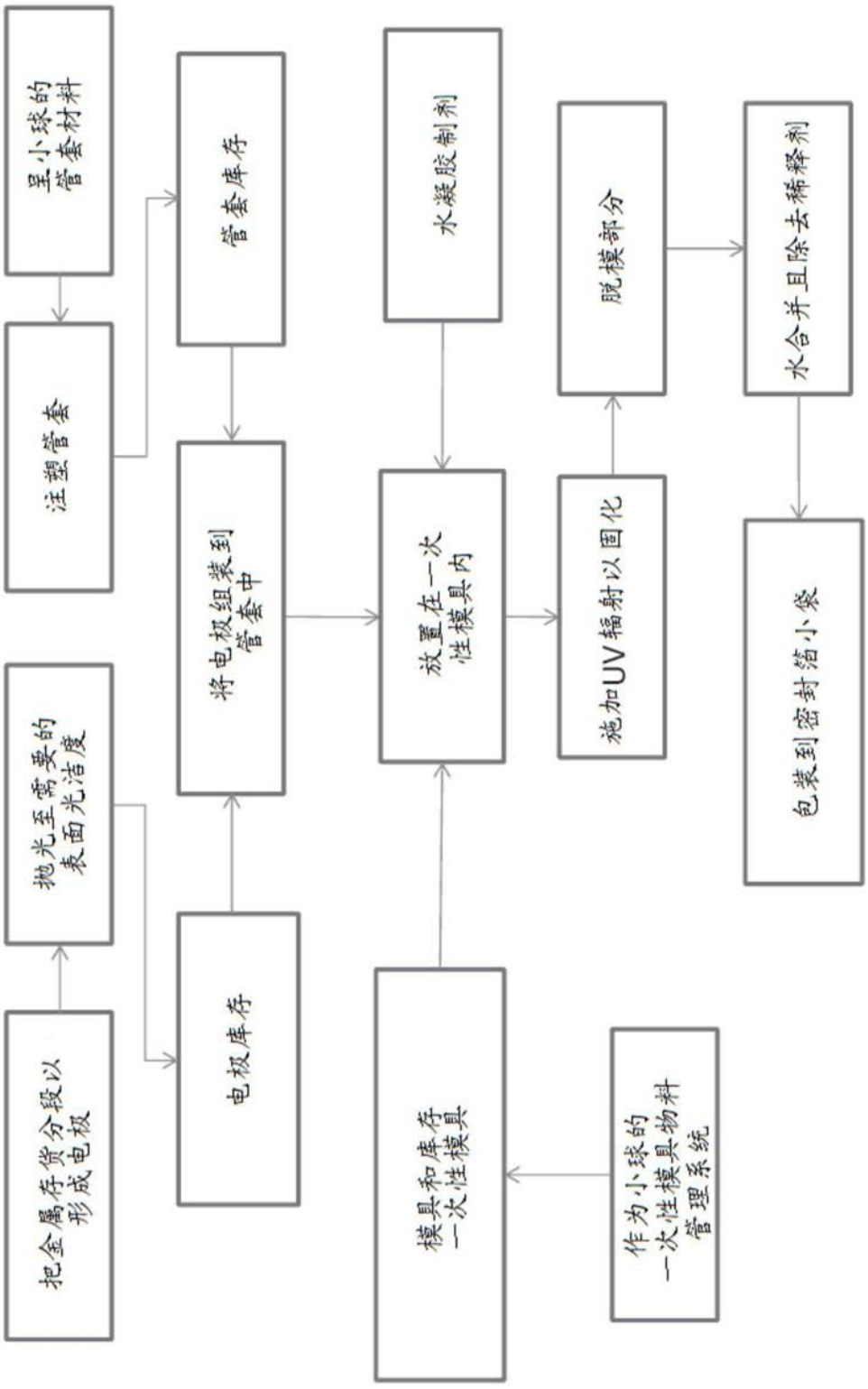

把金属存货分段以形成电极
抛光至需要的表面光洁度
电极库存
将电极组装到管套中
呈小球的管套材料
注塑管套
管套库存
模具和库存一次性模具
作为小球的一次性模具物料管理系统
放置在一次性模具内
水凝胶制剂
施加UV辐射以固化
脱模部分
水合并且除去稀释剂
包装到密封箔小袋

图5

$H_2C=C(CH_3)CO_2CH_2CH_2OSi(CH_3)_3$

2(三甲基甲硅氧基)甲基丙烯酸乙酯

$H_2C=C(CH_3)CO_2(CH_2)_3Si[OSi(CH_3)_3]_3$

TMS = 三甲基氧基甲硅烷基

(3-甲基丙烯酰氧基丙基)三(三甲基甲硅氧基)硅烷

$H_2C=C(CH_3)CO_2Si(CH_3)_3$

三甲基甲硅烷基甲基丙烯酸酯

$H_2C=C(CH_3)CO_2(CH_2)_3Si(OCH_3)_3$

3-(三甲基氧基甲硅烷基)丙基甲基丙烯酸酯

图6

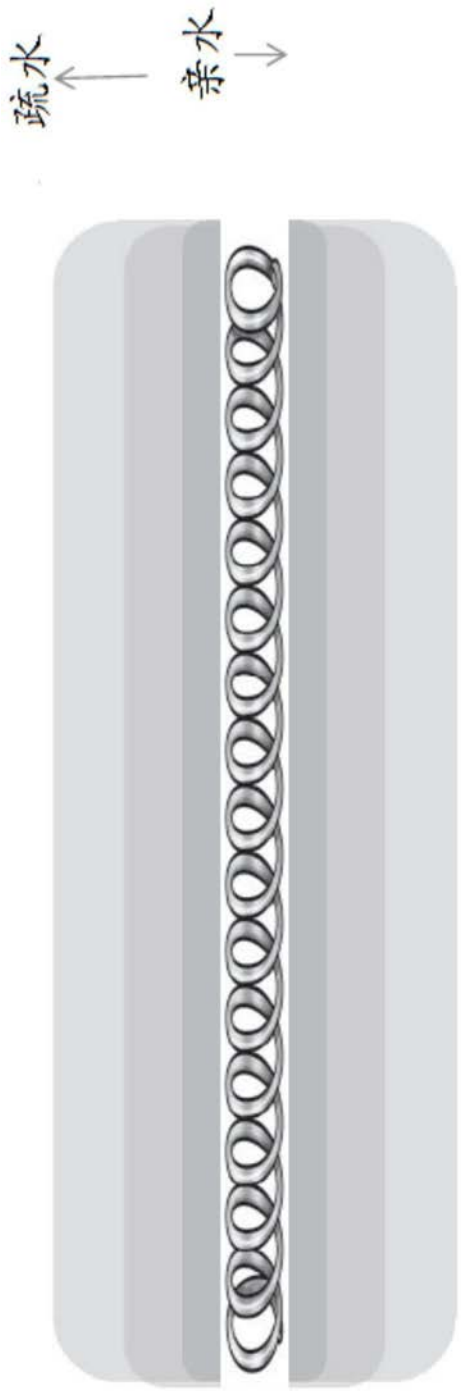


图7

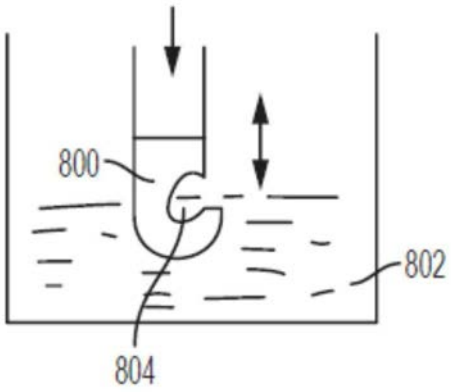


图8A

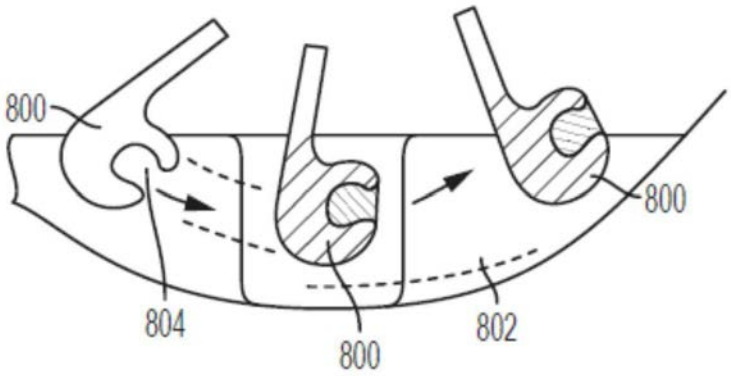


图8B

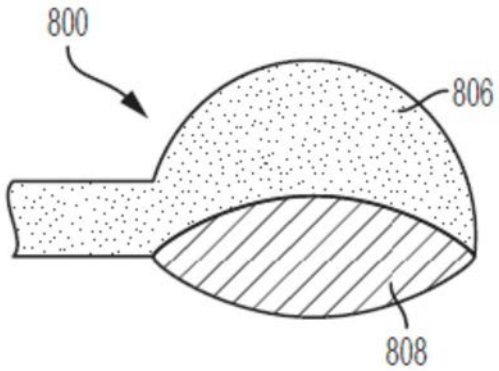


图8C

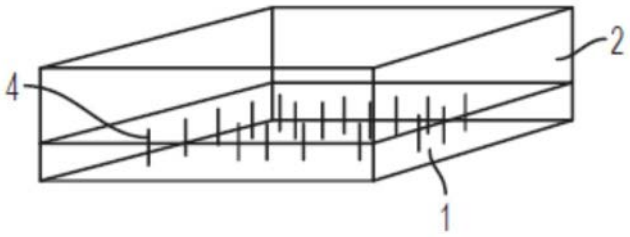


图9A

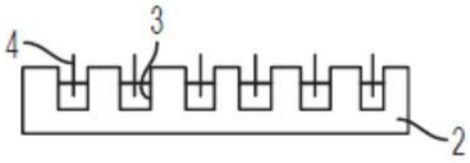


图9B

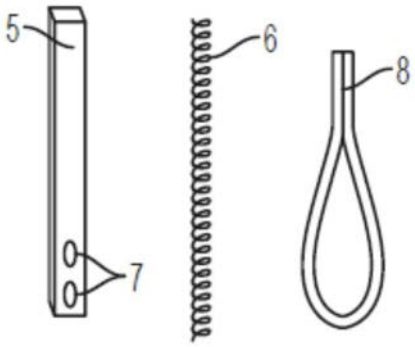


图9C

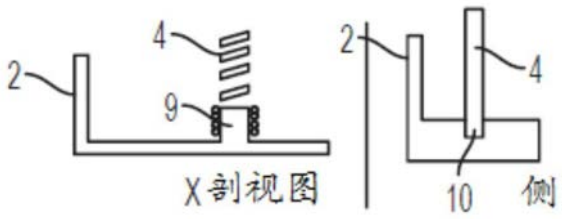


图9D

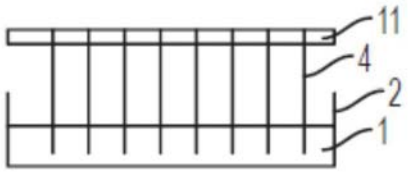


图9E

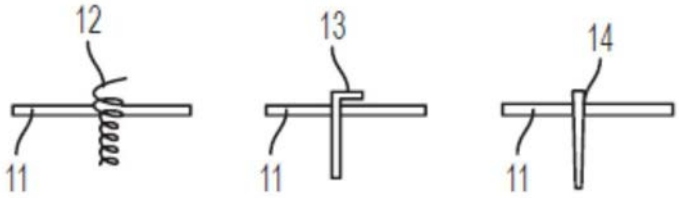


图9F

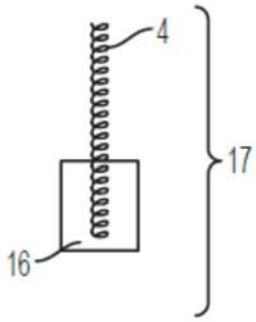


图9G

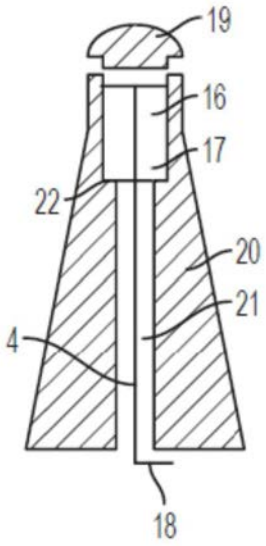


图9H

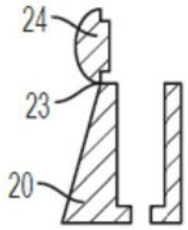


图9I

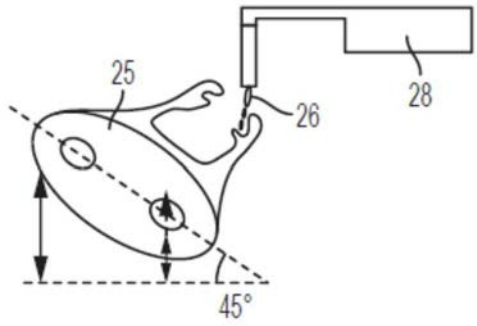


图10A



图10B

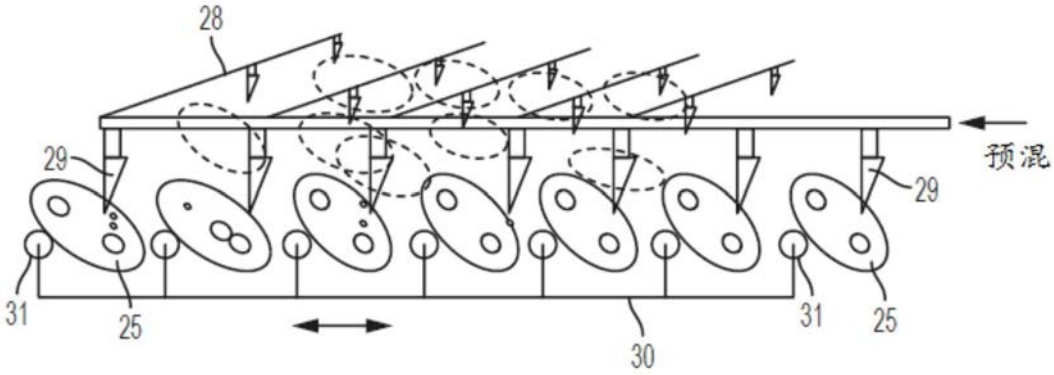


图10C

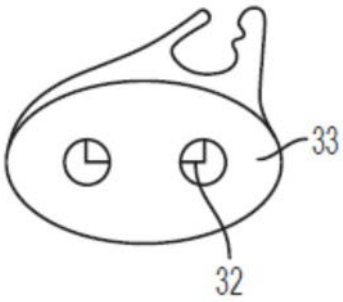


图11A

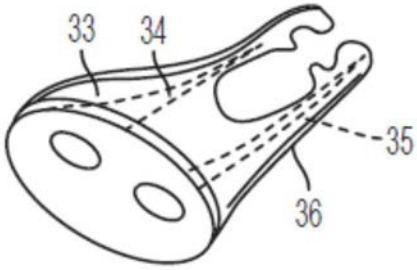


图11B

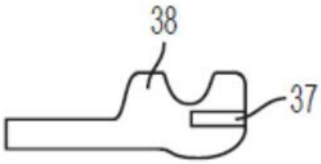


图11C

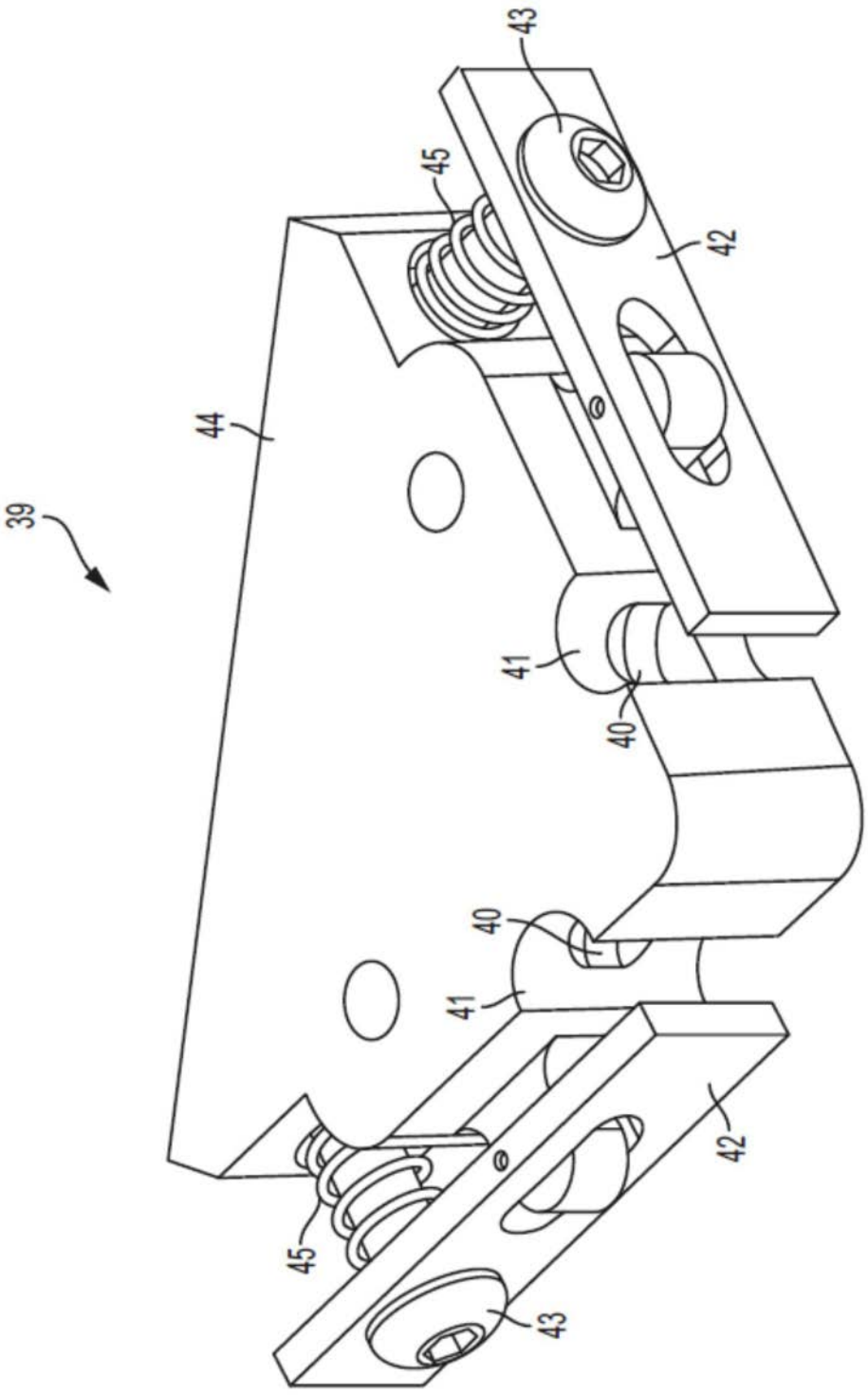


图12A

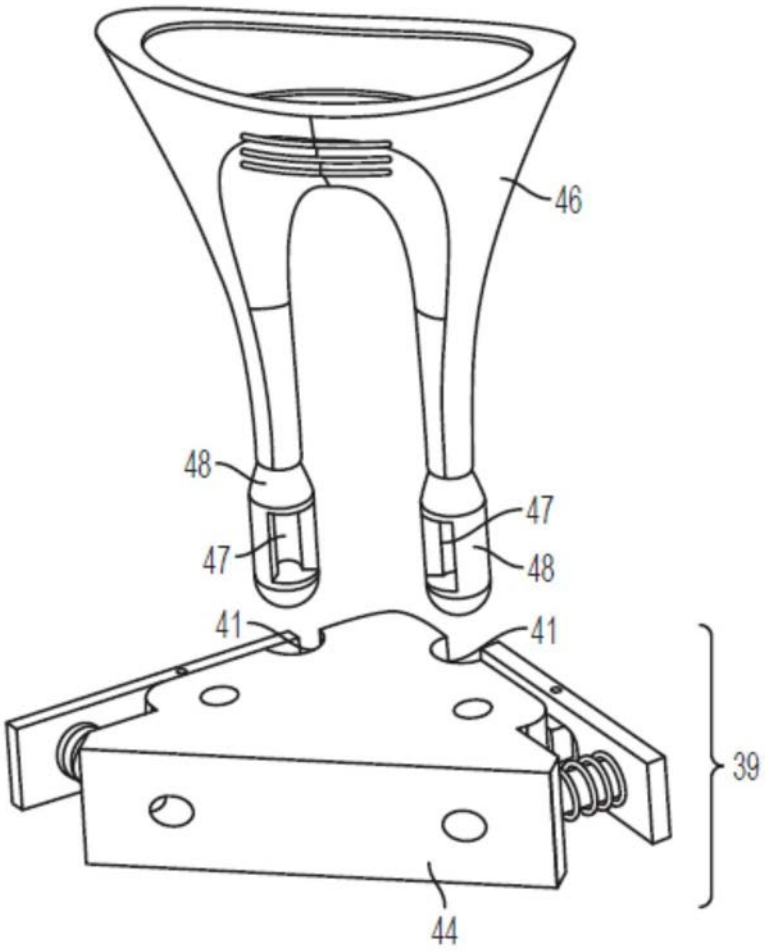


图12B

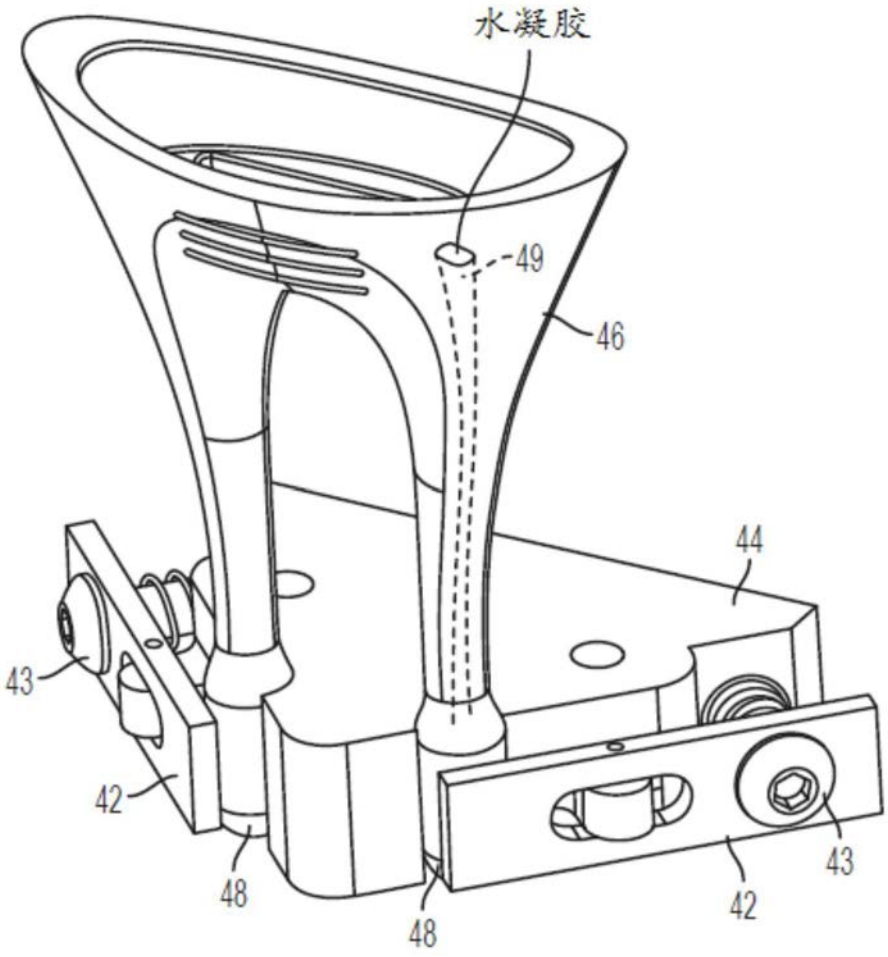


图12C

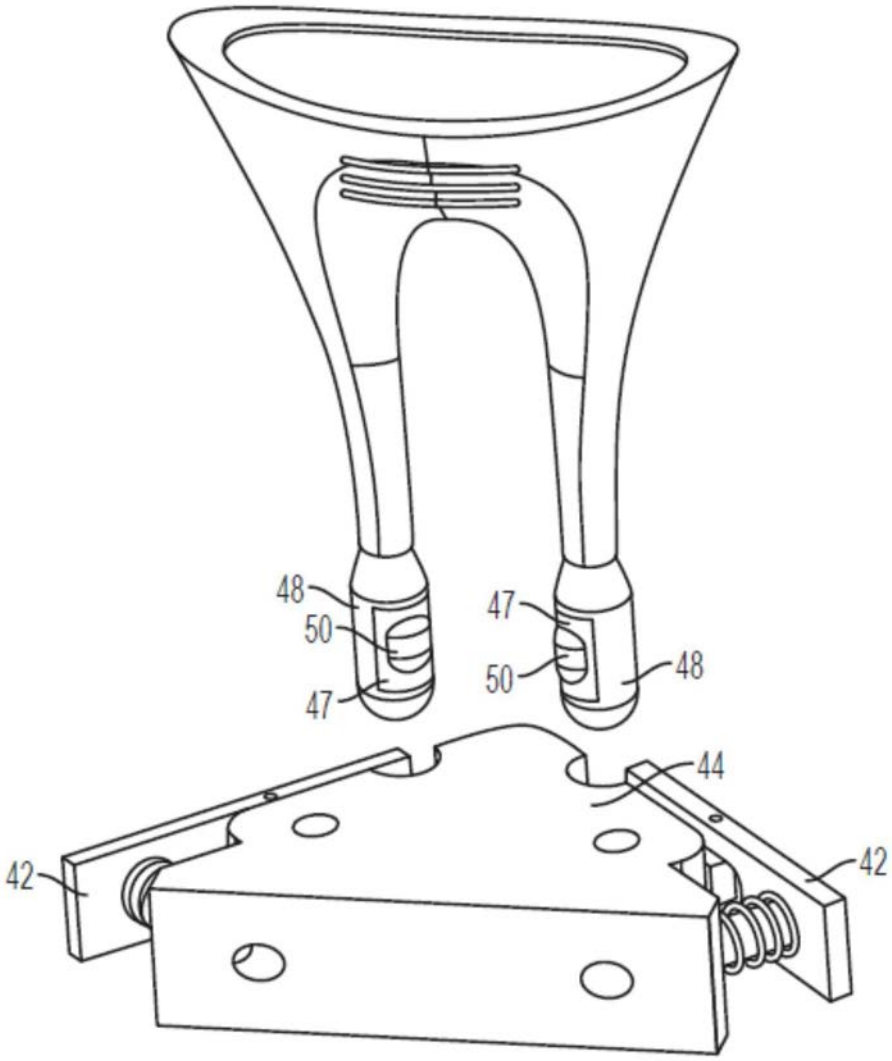


图12D

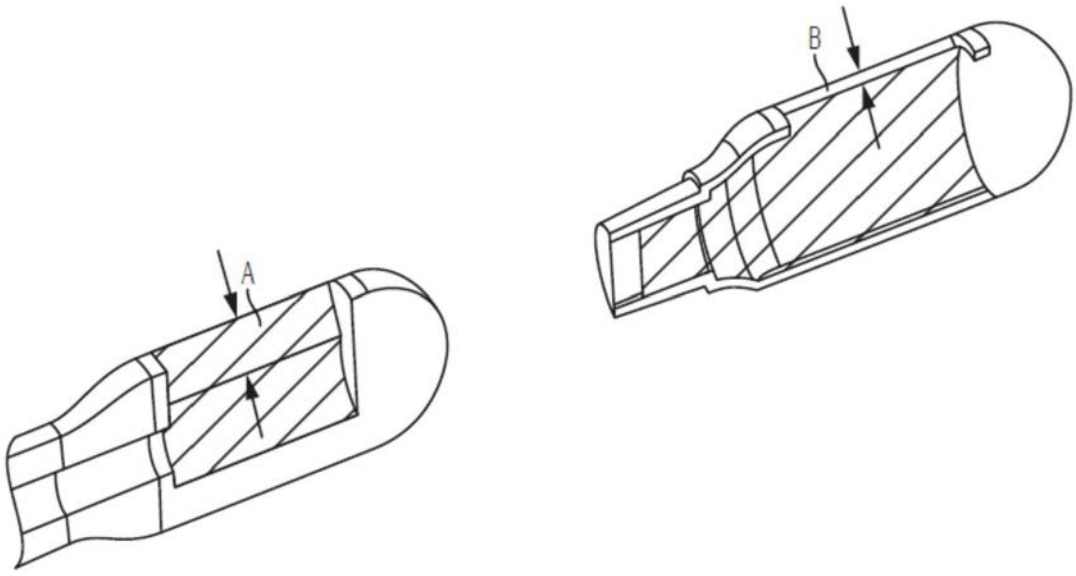


图13

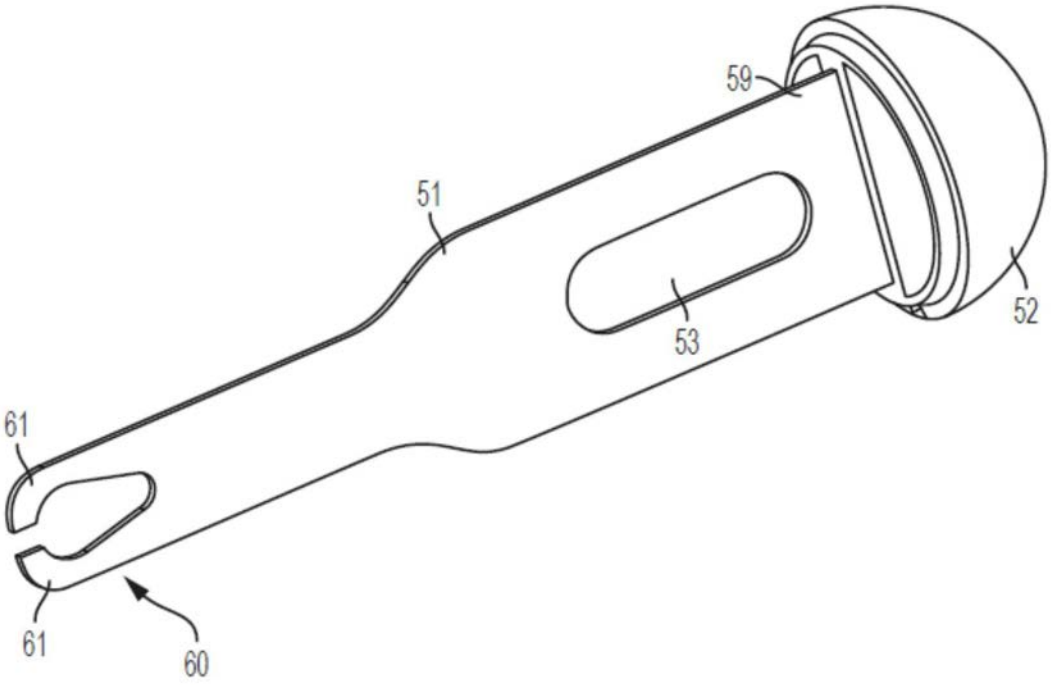


图14A

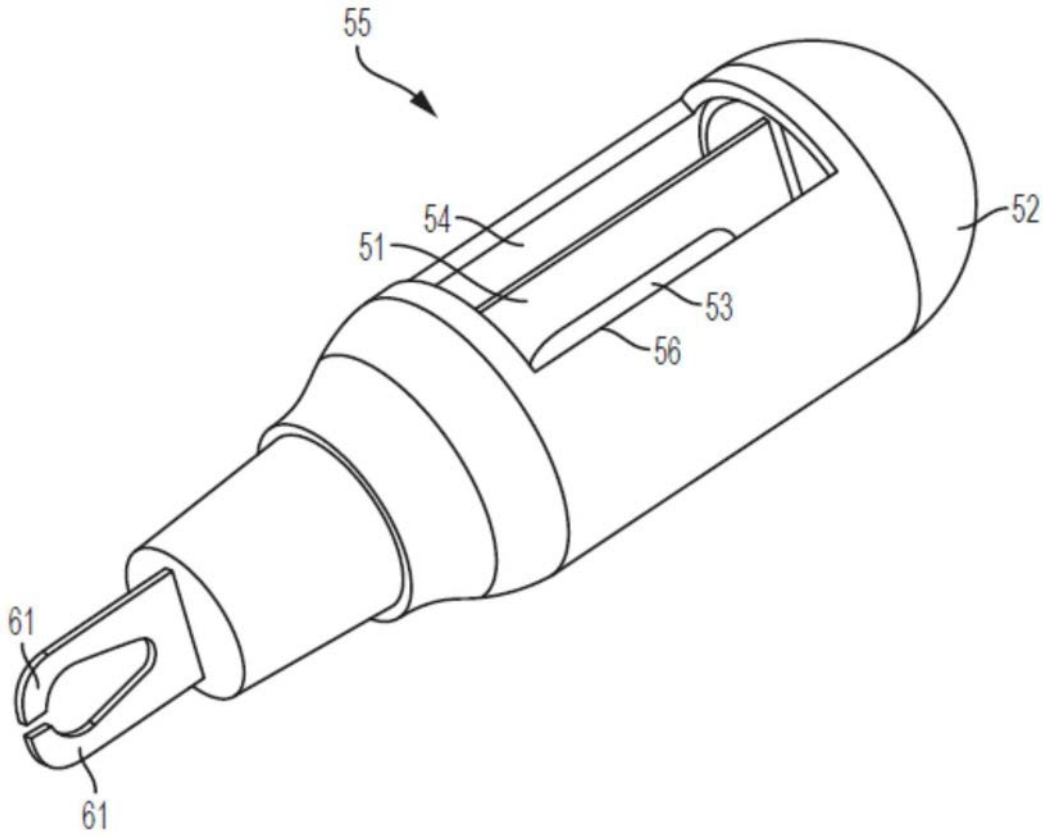


图14B

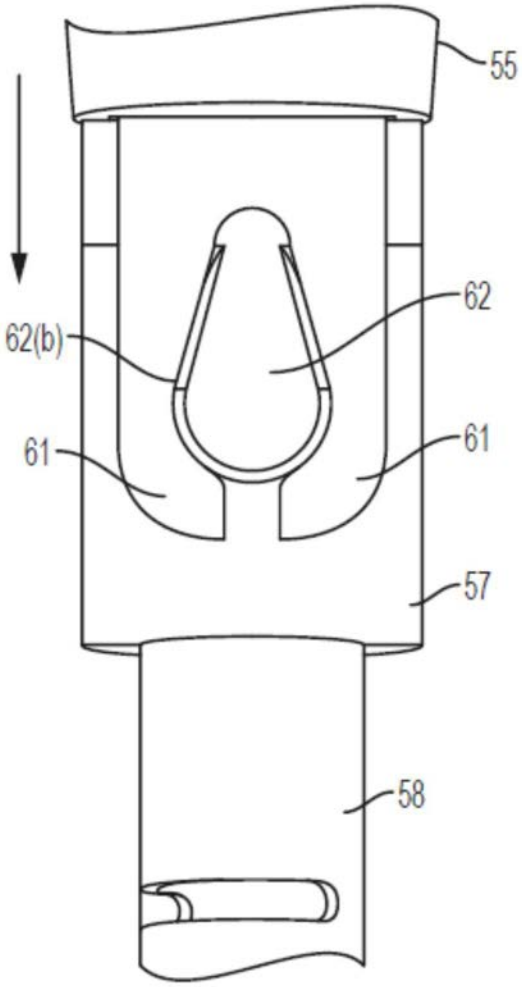


图14C

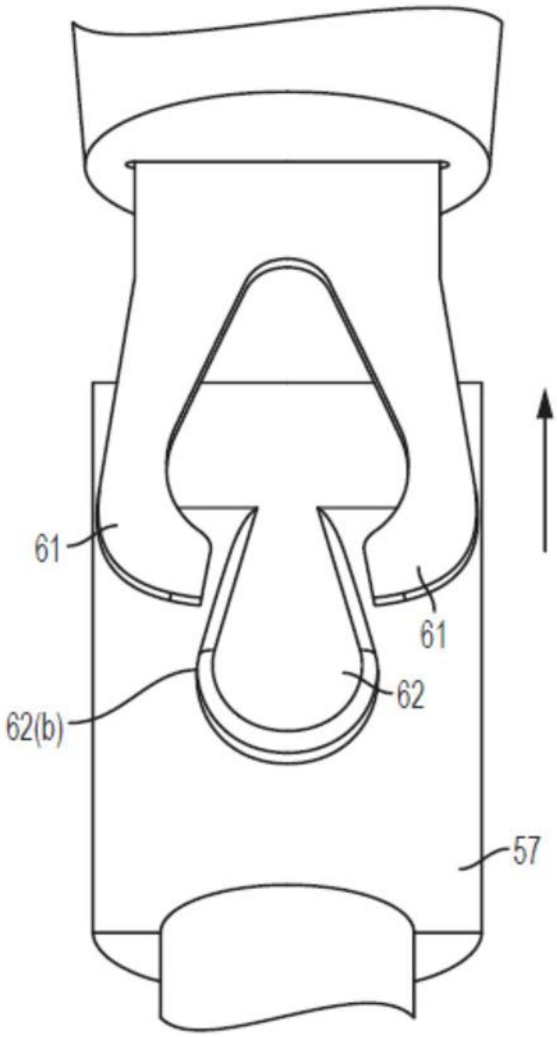


图14D

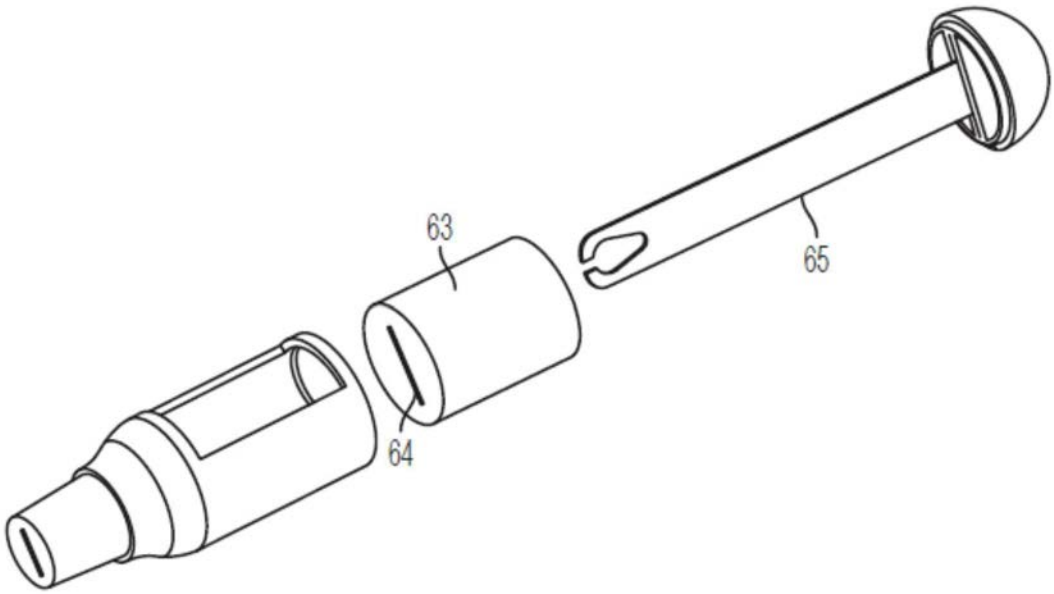


图15A

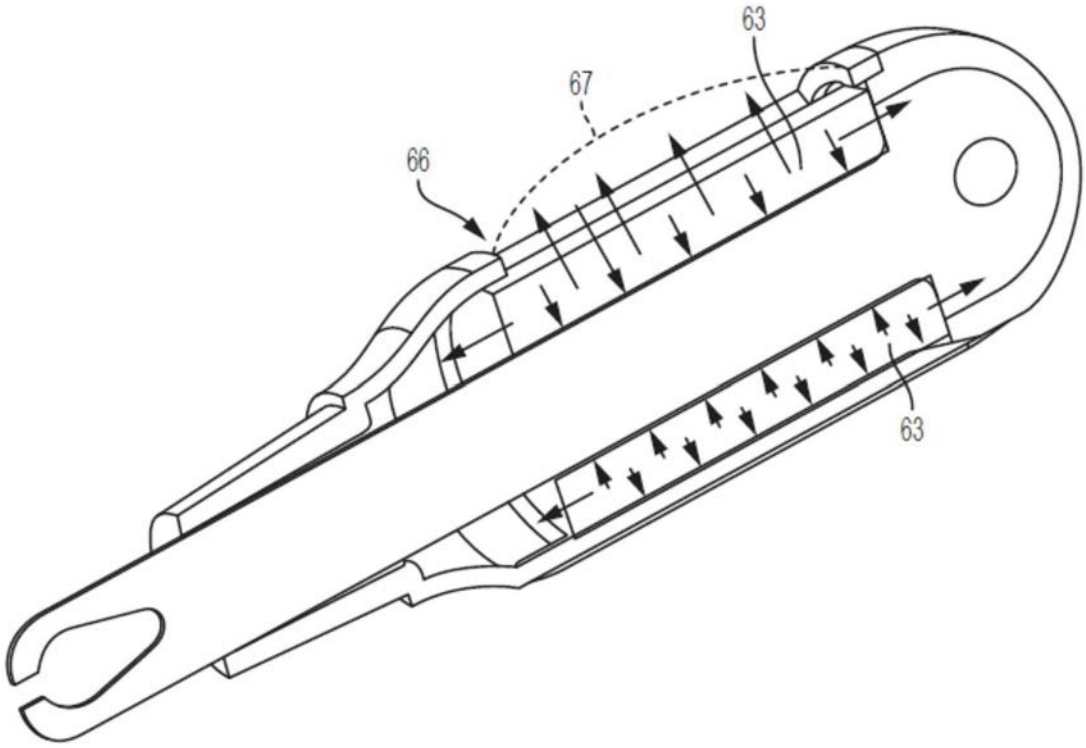


图15B

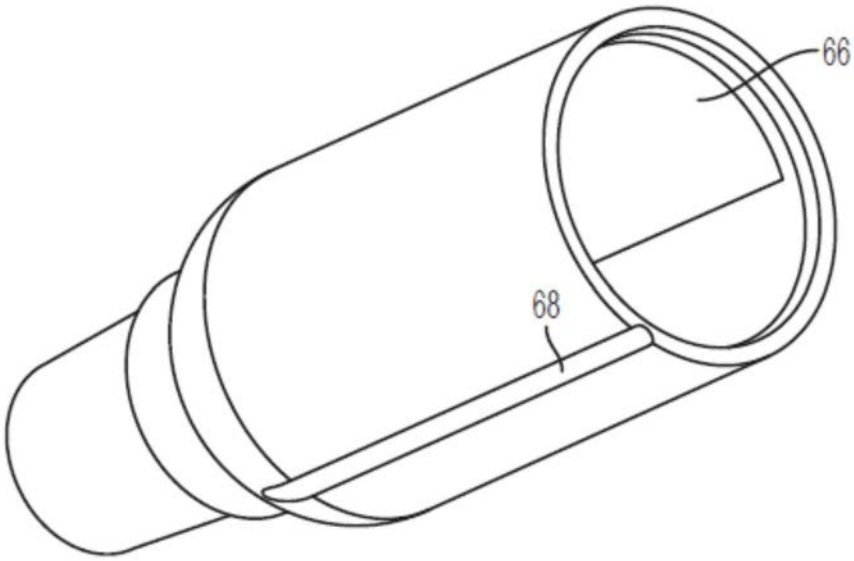


图15C

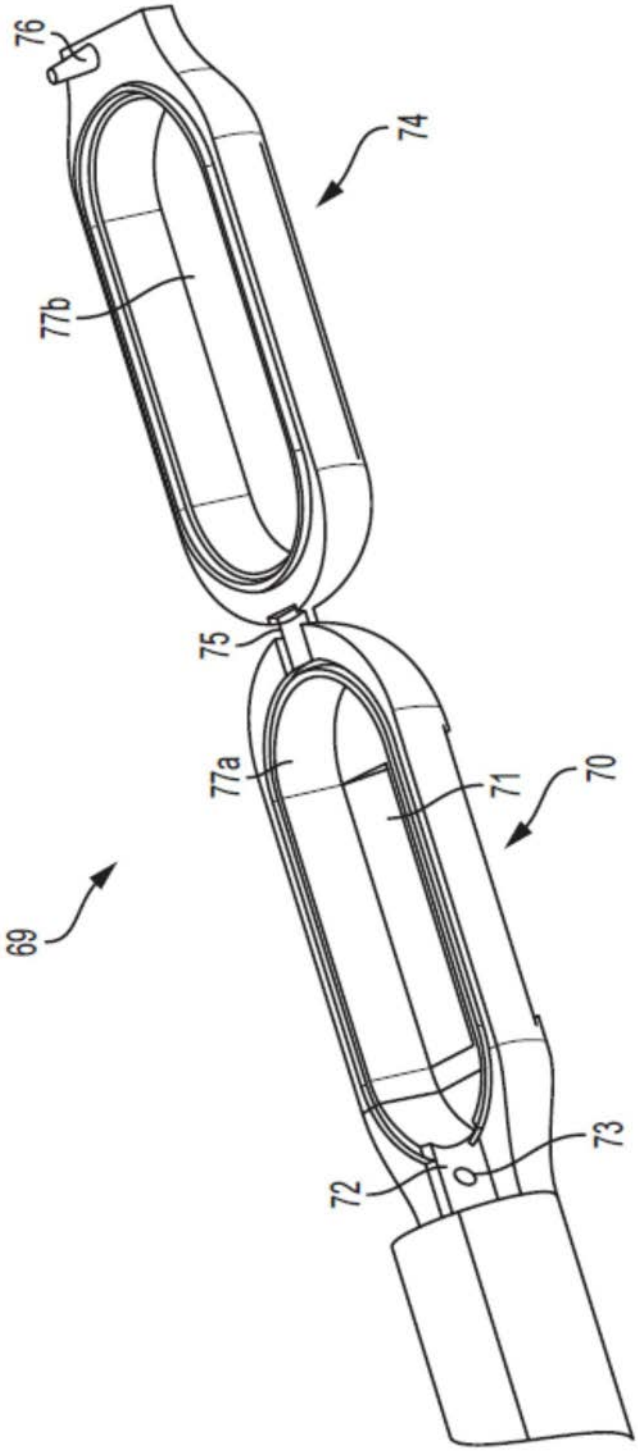


图16A

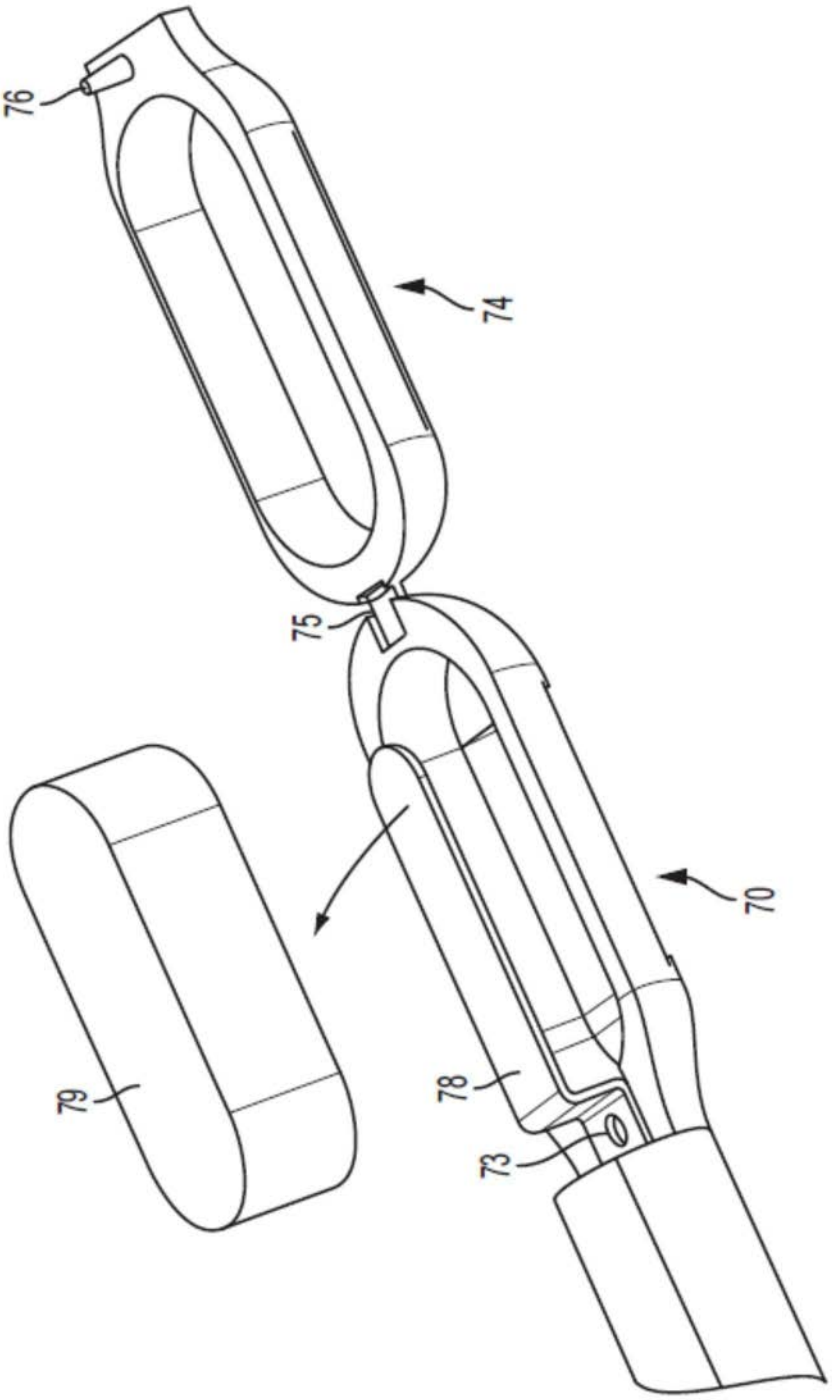


图16B

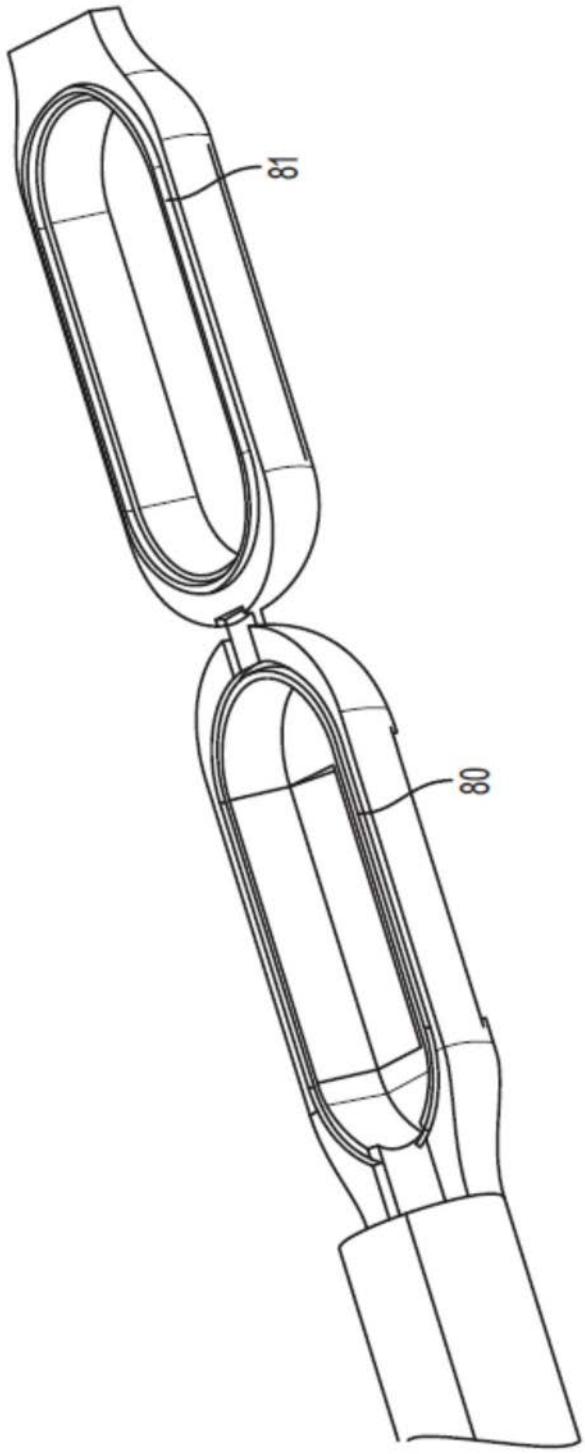


图16C

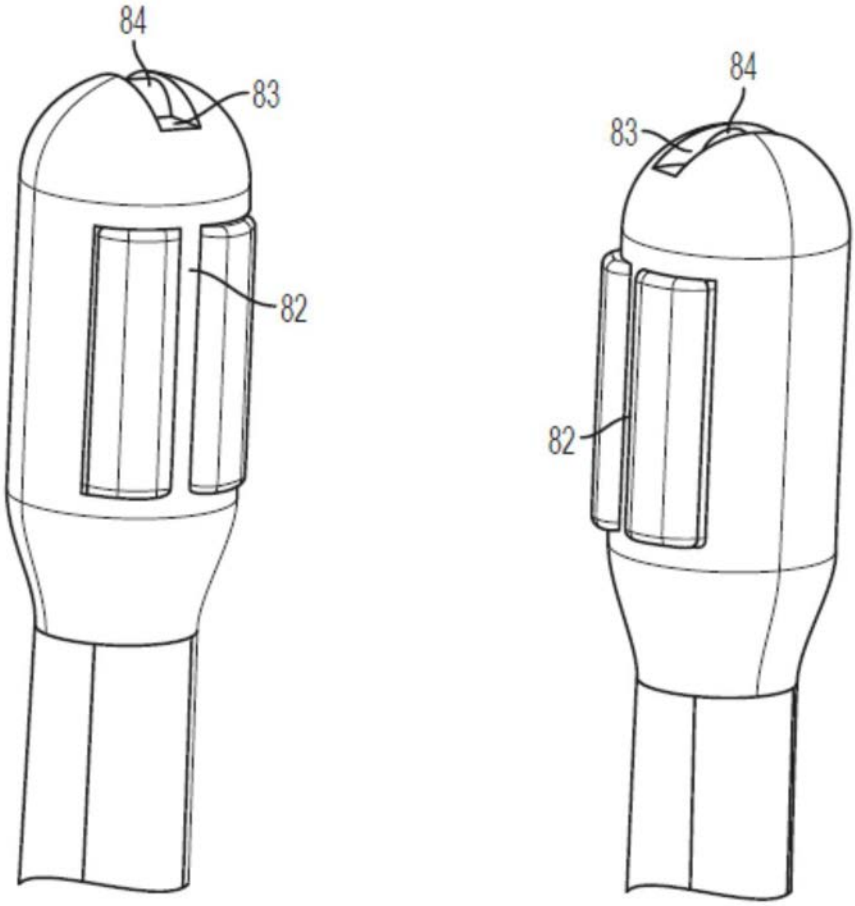


图16D

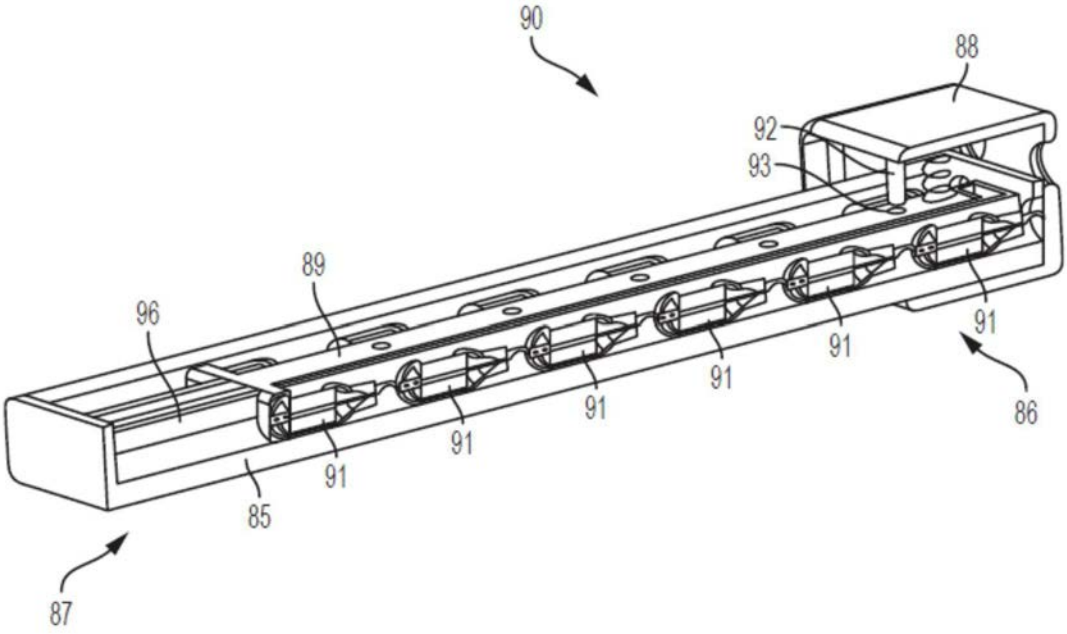


图17A

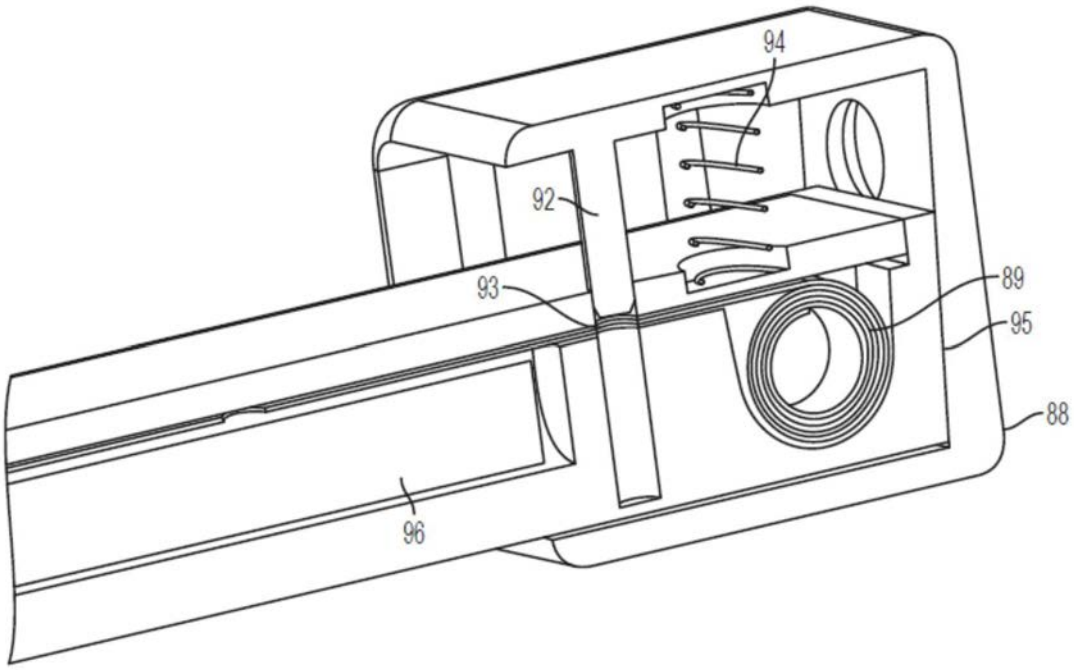


图17B

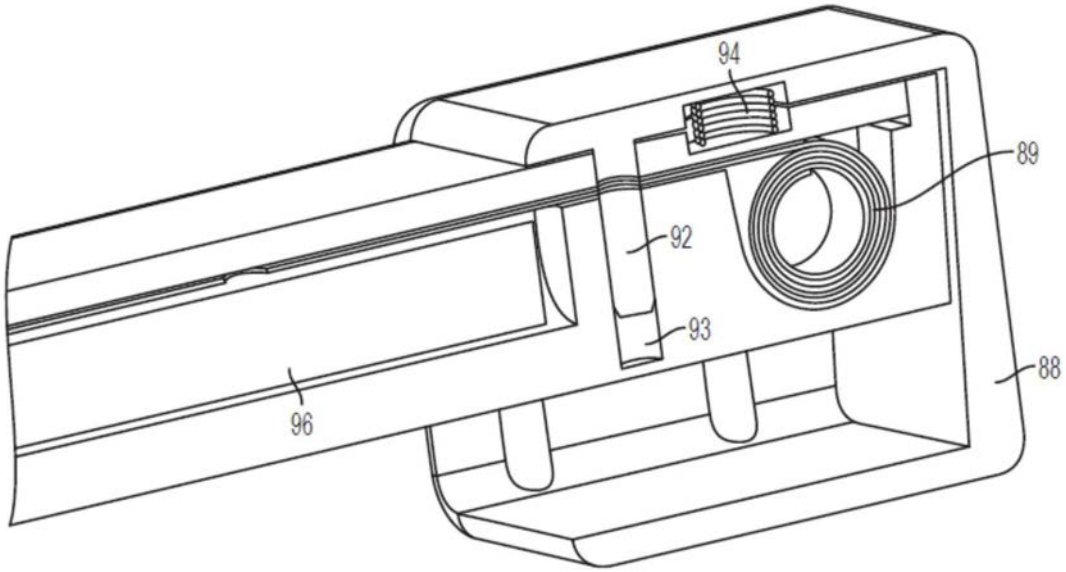


图17C

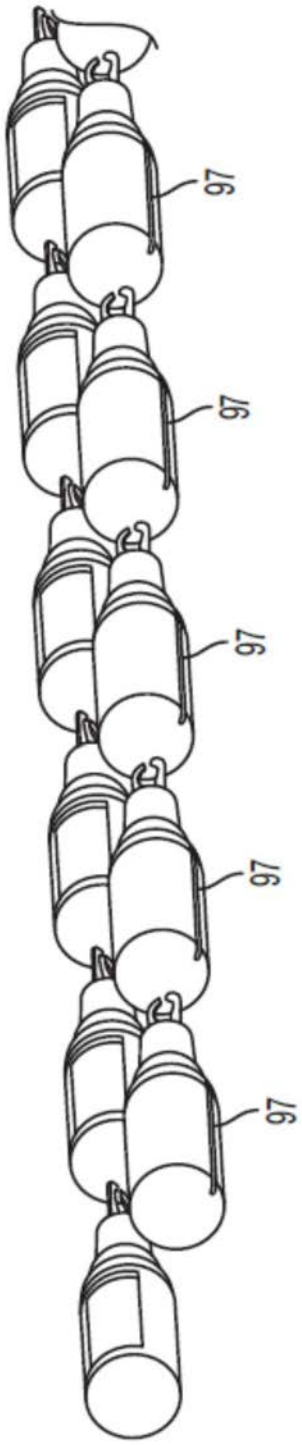


图17D

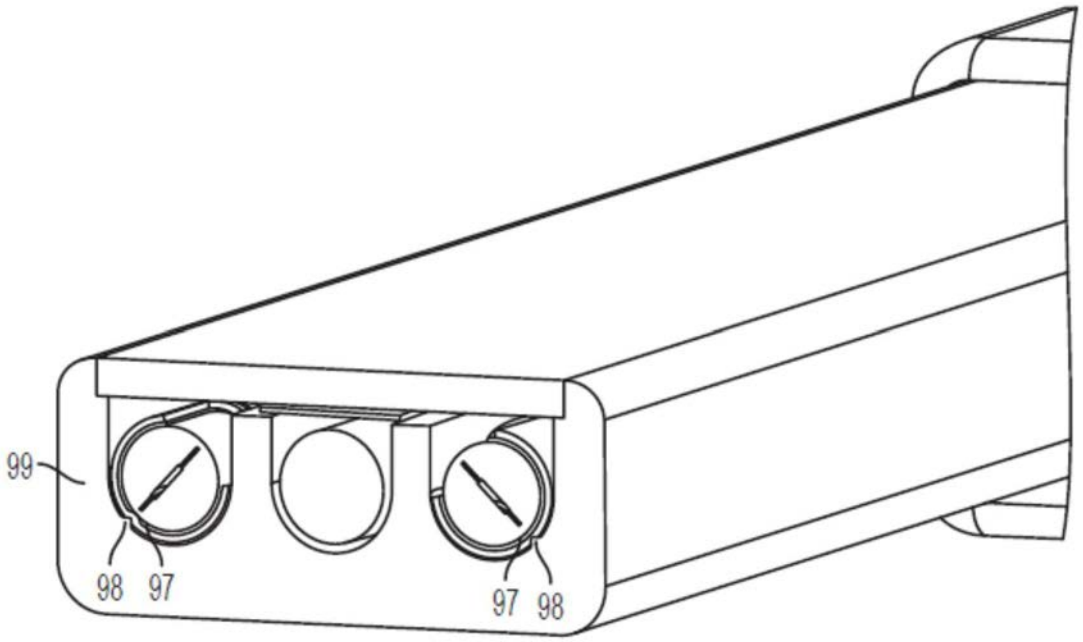


图17E

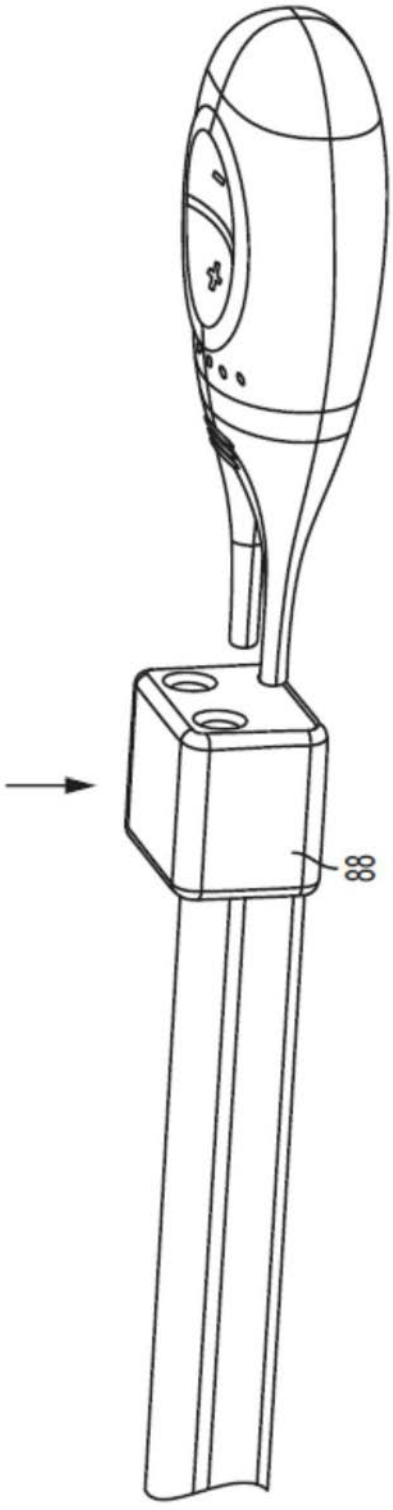


图18A

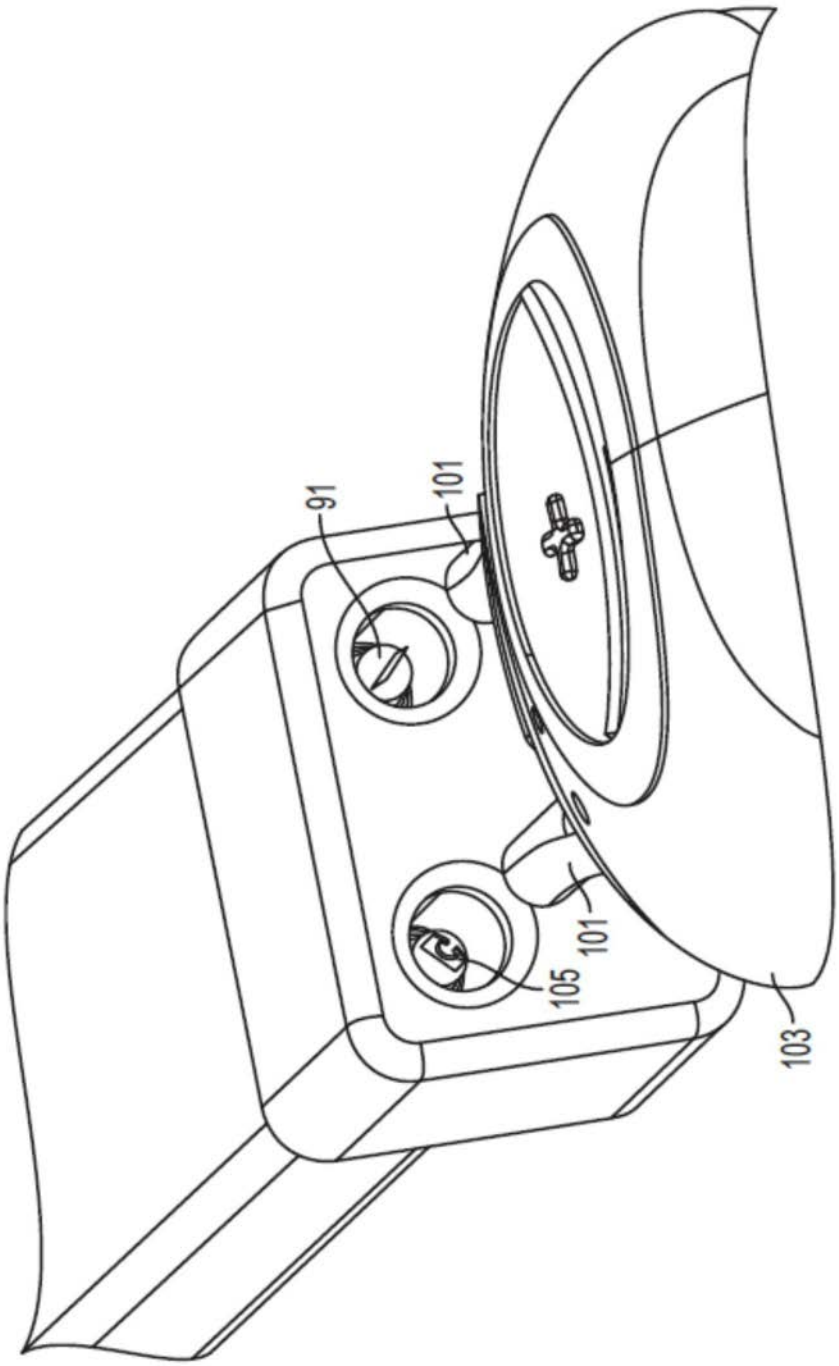


图18B

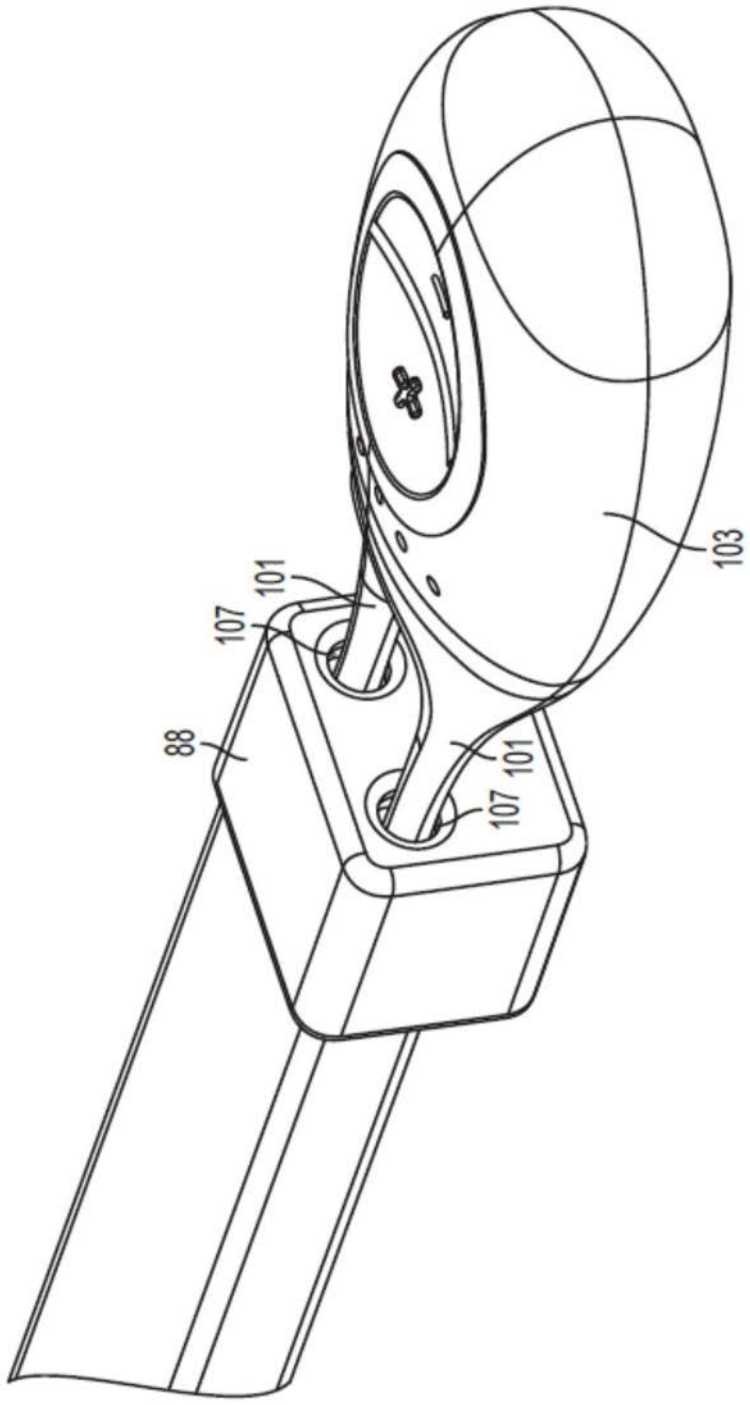


图18C

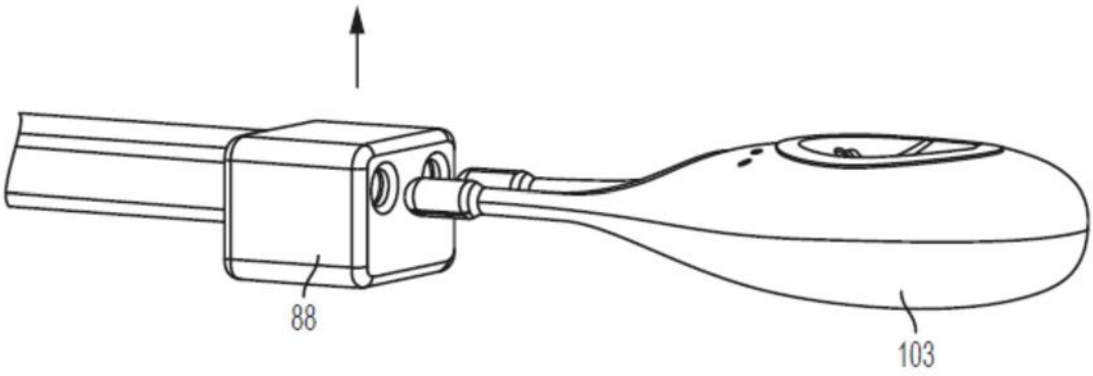


图18D

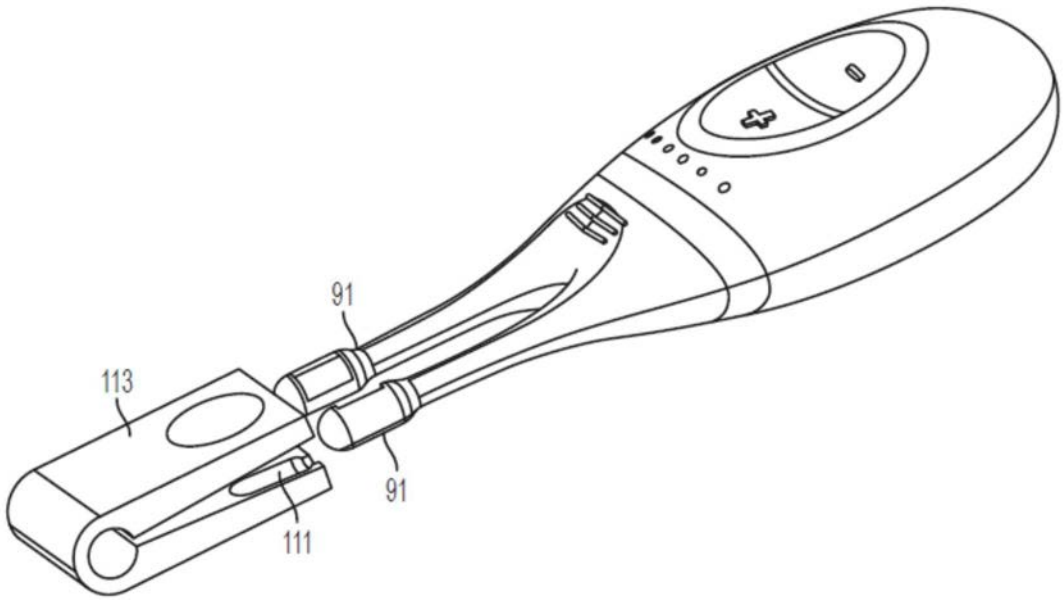


图19A

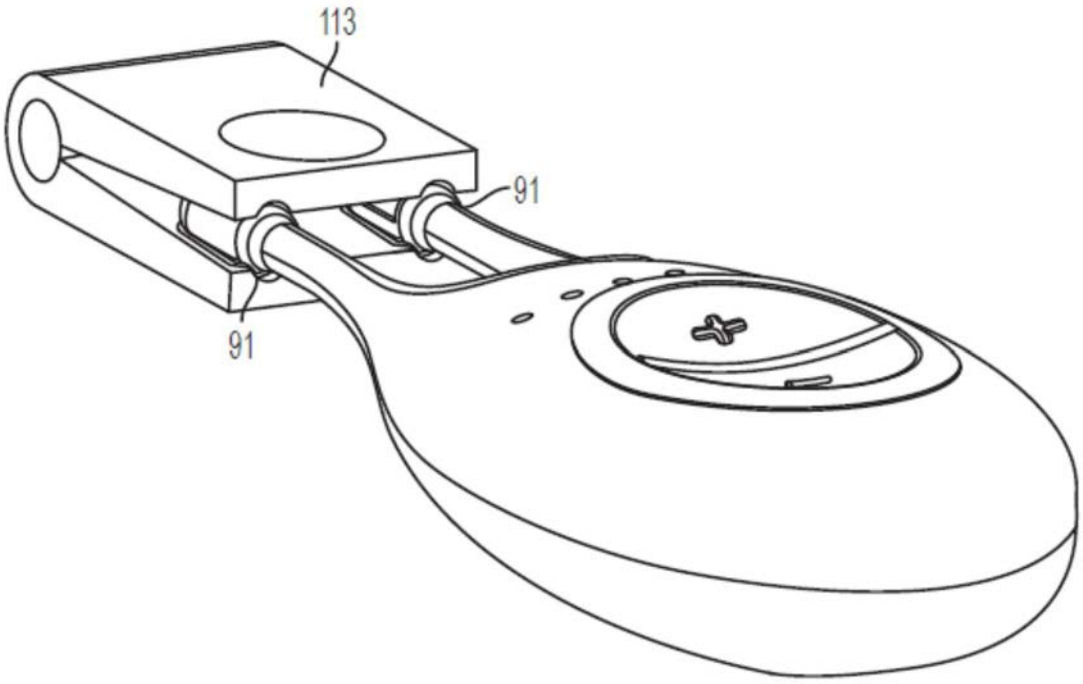


图19B

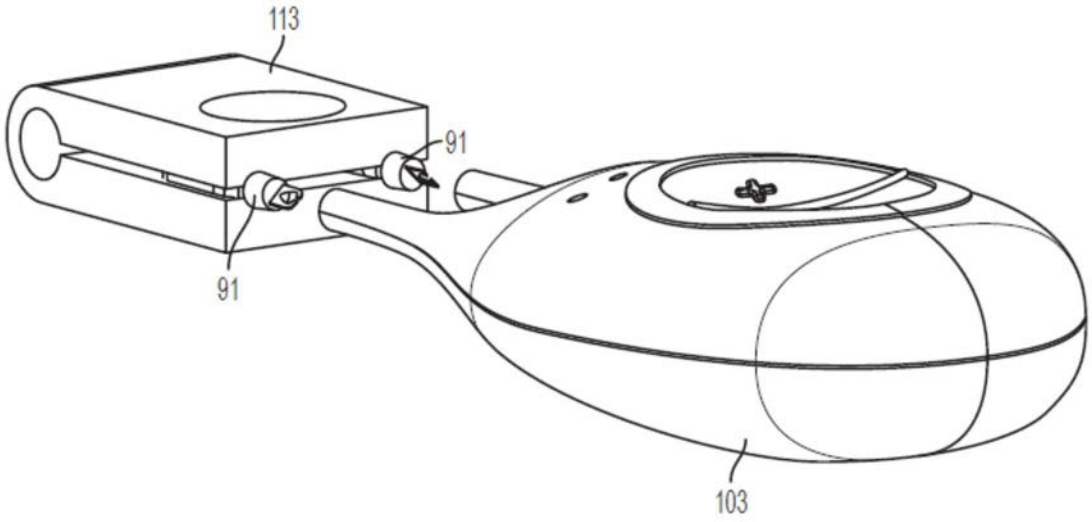


图19C

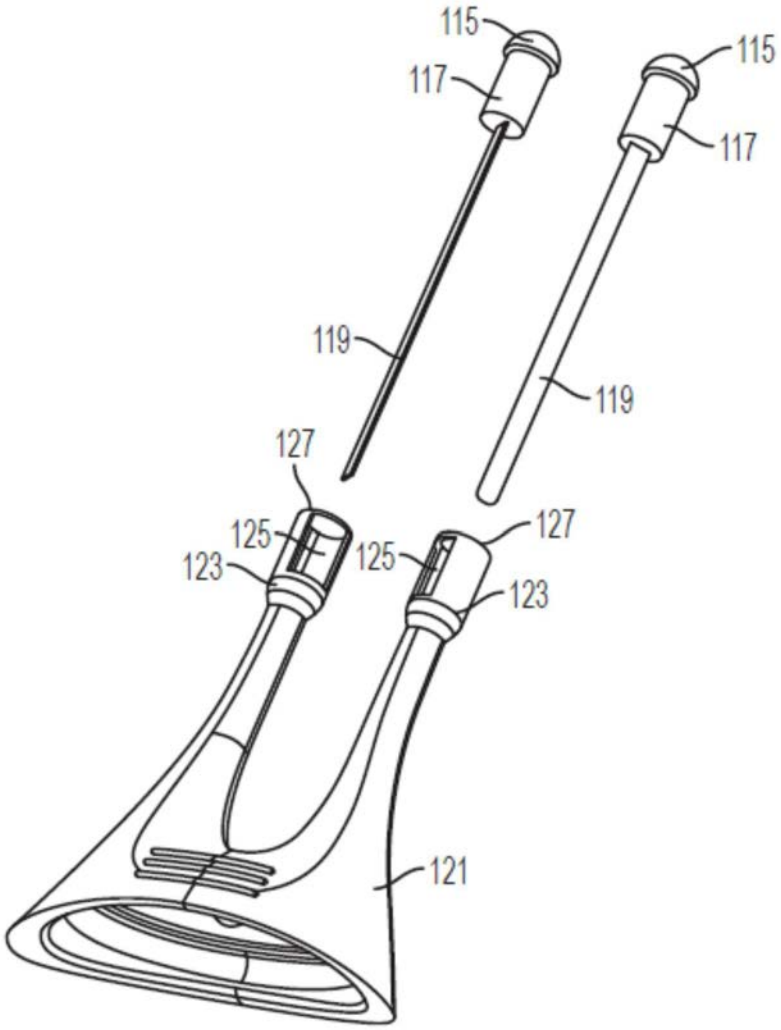


图20A

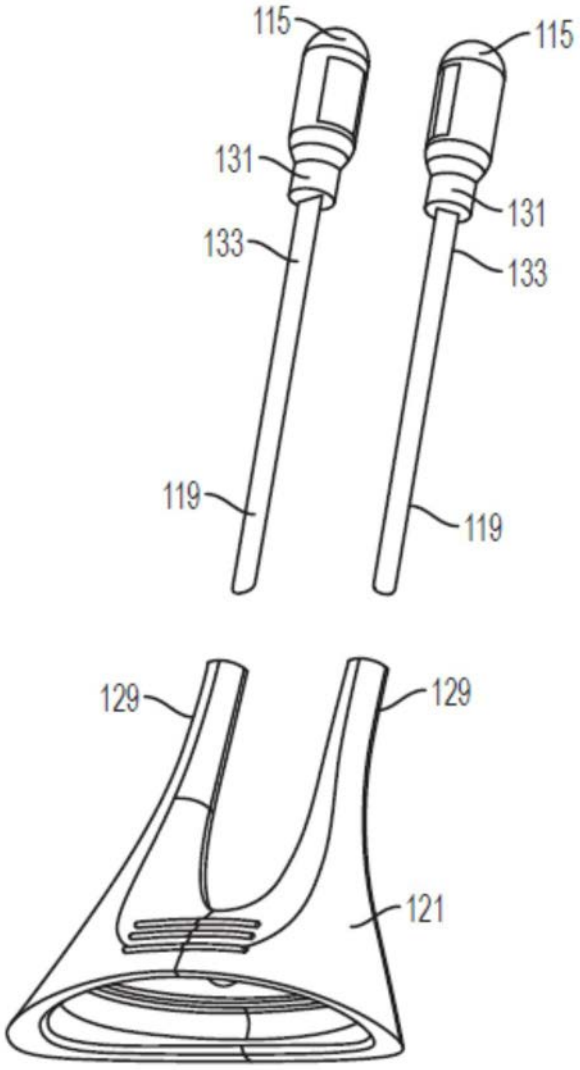


图20B

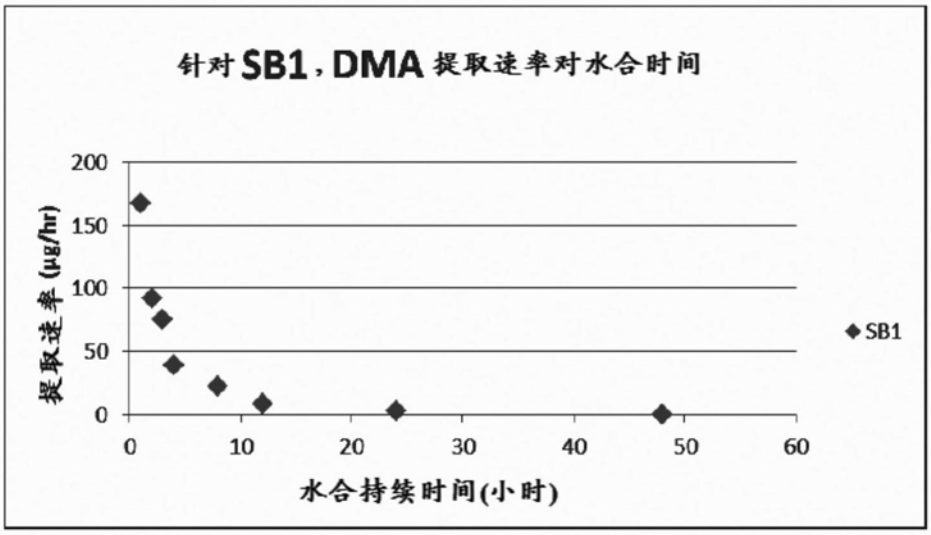

针对SB1，DMA提取速率对水合时间
提取速率(μg/hr)
200
150
100
50
0
0
10
20
30
40
50
60
水合持续时间(小时)
SB1

图21A

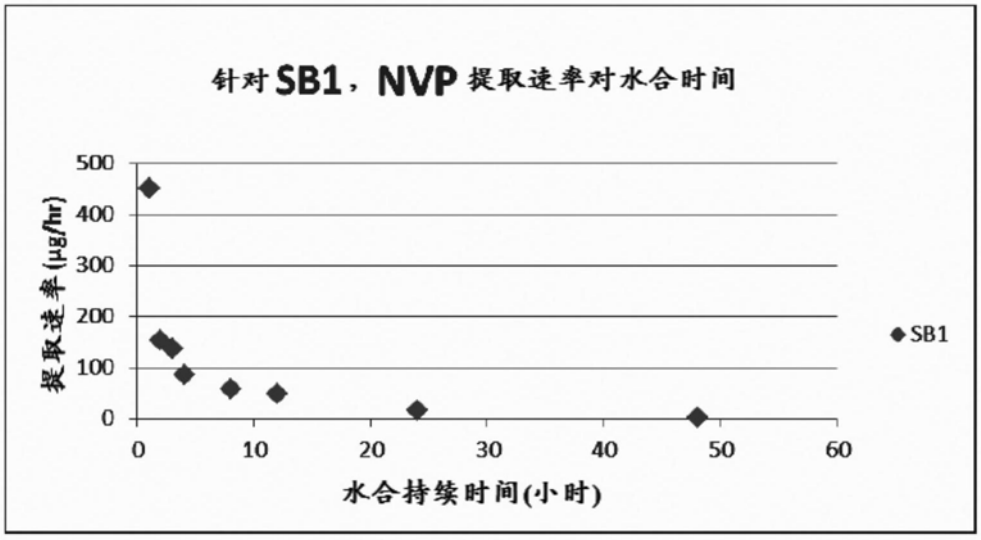

针对SB1，NVP提取速率对水合时间
提取速率(μg/hr)
500
400
300
200
100
0
0
10
20
30
40
50
60
水合持续时间(小时)
SB1

图21B

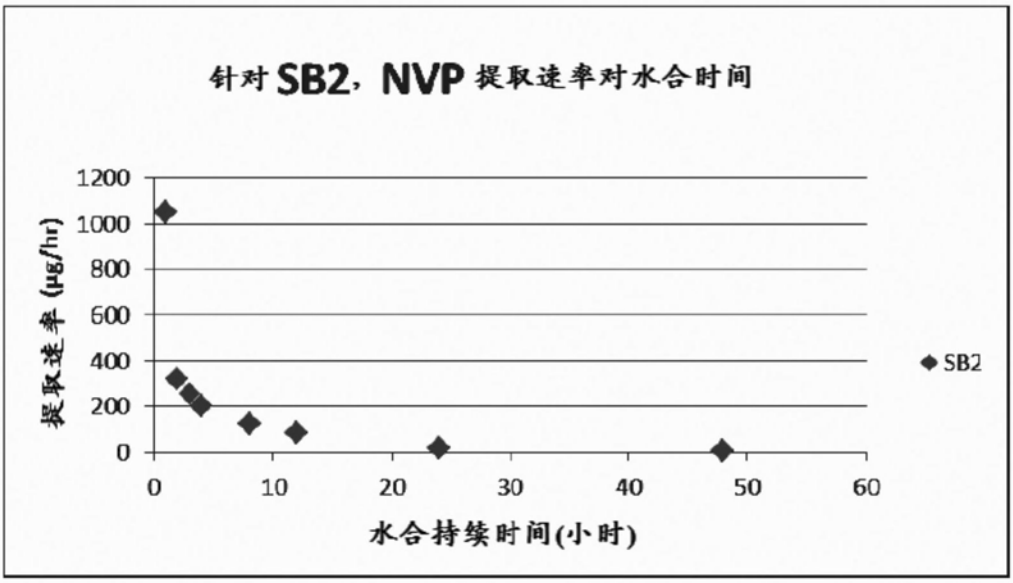

针对SB2，NVP提取速率对水合时间
提取速率 (μg/hr)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
50
60
水合持续时间(小时)
SB2

图22A

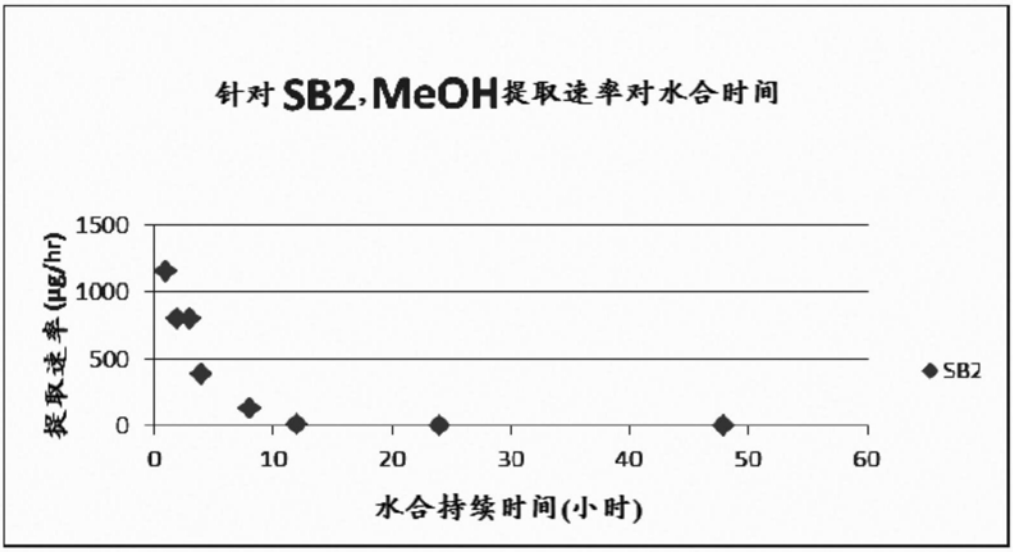

针对SB2,MeOH提取速率对水合时间
提取速率 (μg/hr)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
水合持续时间(小时)
SB2

图22B

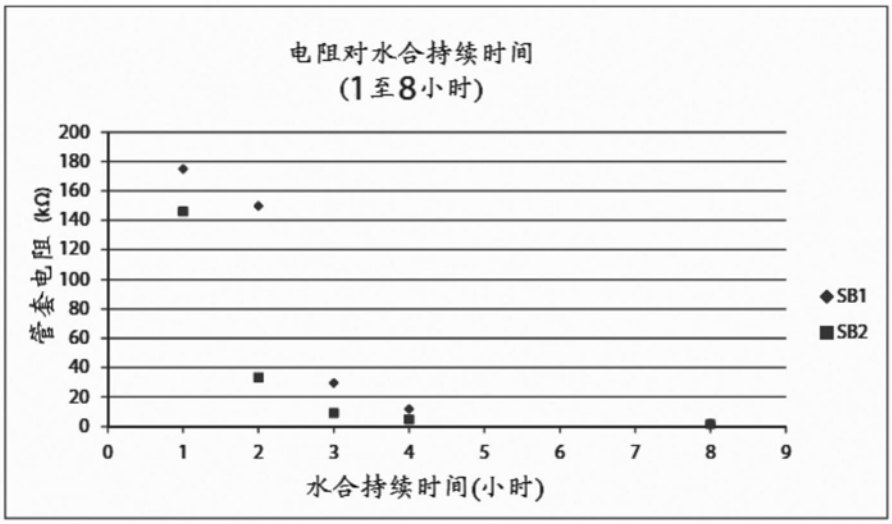


图23A

提取小时	SB1的管套电阻 ($X10^3\Omega$)	SB2的管套电阻 ($X10^3\Omega$)
1	175	146
2	149.7	33.4
3	29.6	9.1
4	11.9	4.7
8	1.8	1.6
12	0.9	1.1
24	0.6	0.7
48	0.5	0.6
72	0.4	0.4

图23B

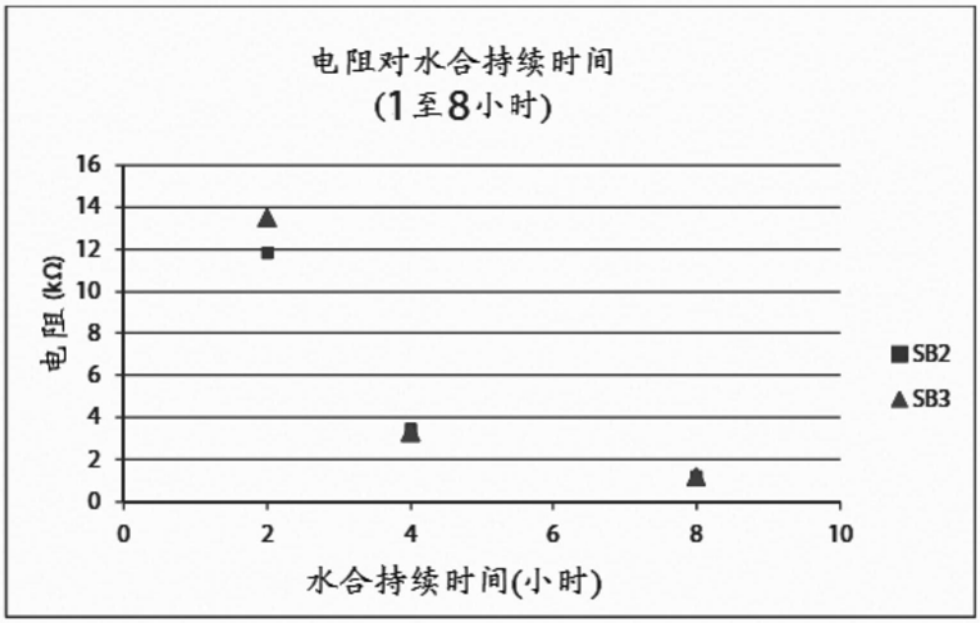

电阻对水合持续时间
(1至8小时)
电阻 (kΩ)
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
水合持续时间(小时)
SB2
SB3

图24A

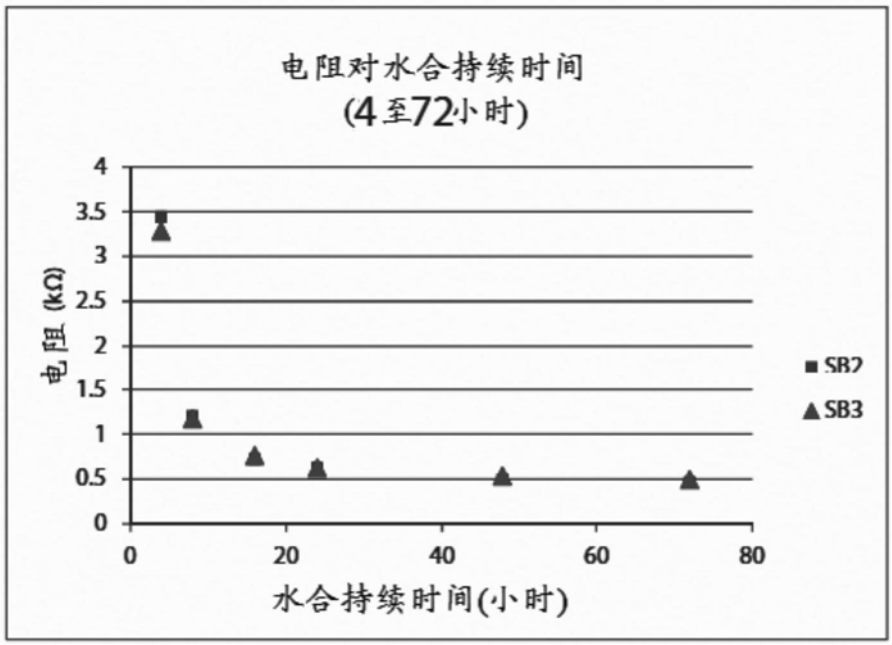

电阻对水合持续时间
(4至72小时)
电阻 (kΩ)
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
20
40
60
80
水合持续时间(小时)
SB2
SB3

图24B

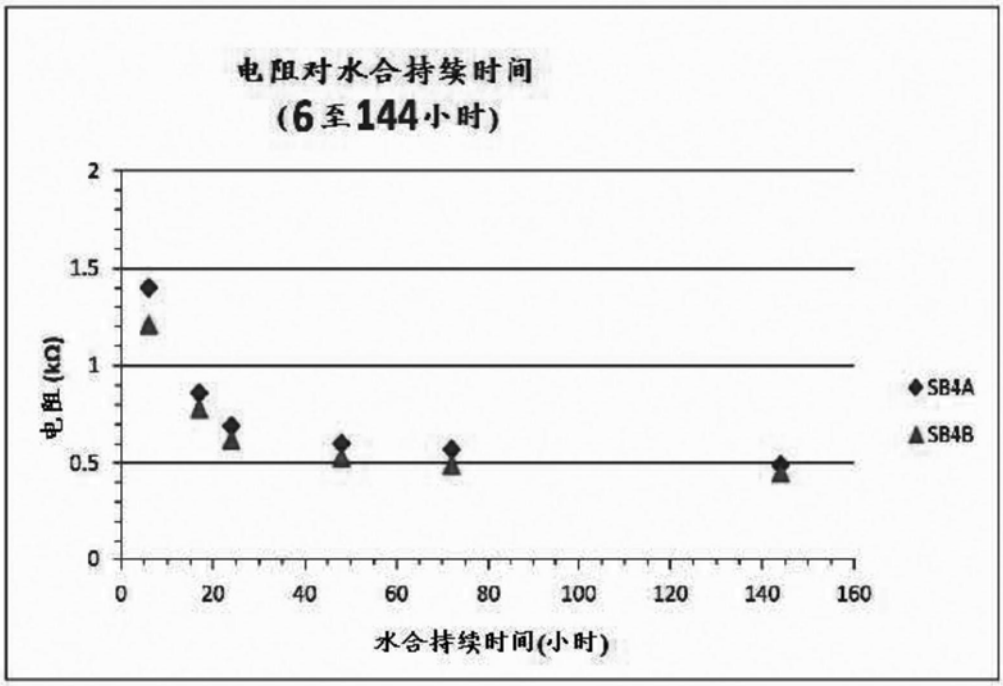

电阻对水合持续时间
(6至144小时)
电阻 (kΩ)
2
1.5
1
0.5
0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
水合持续时间(小时)
SB4A
SB4B

图25

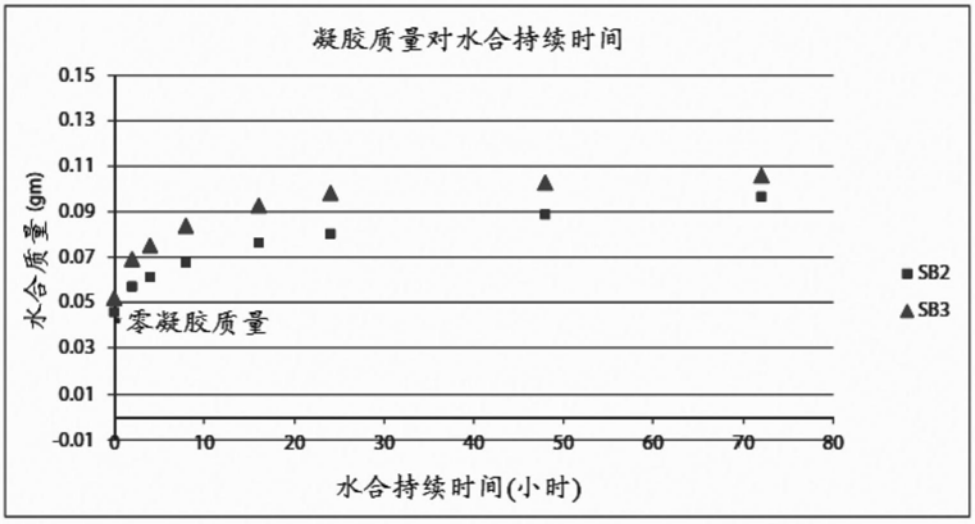

凝胶质量对水合持续时间
水合质量 (gm)
0.15
0.13
0.11
0.09
0.07
0.05
0.03
0.01
-0.01
0
10
20
30
40
50
60
70
80
零凝胶质量
水合持续时间(小时)
SB2
SB3

图26A

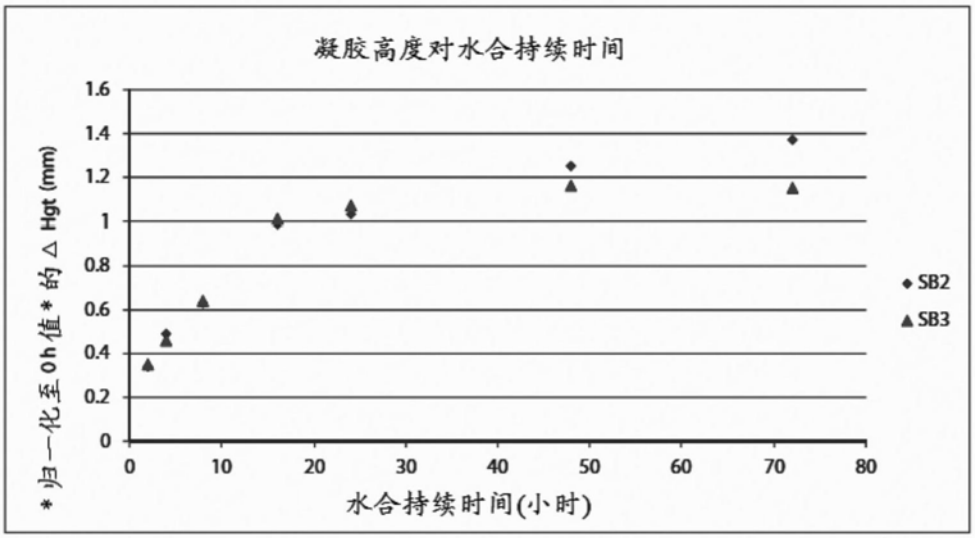

凝胶高度对水合持续时间
*归一化至0h值*的△Hgt (mm)
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
水合持续时间(小时)
SB2
SB3

图26B

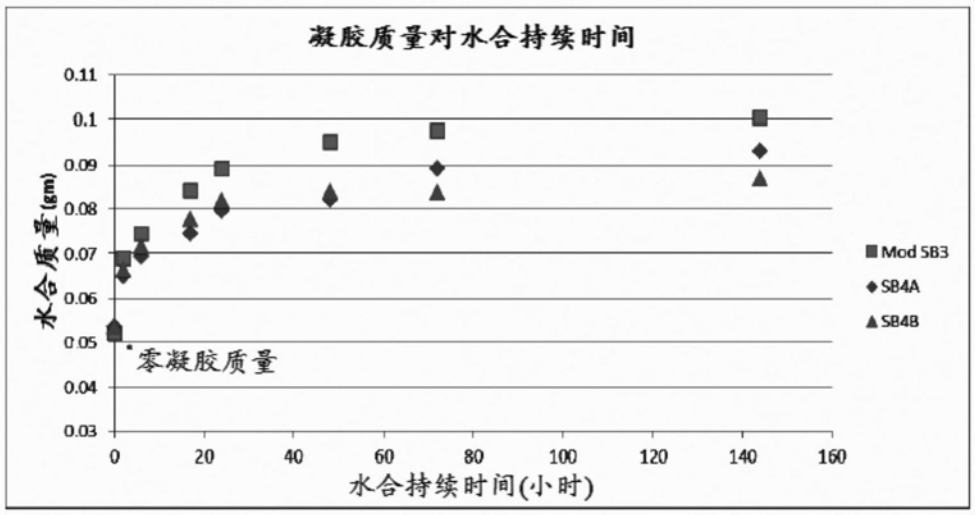

凝胶质量对水合持续时间
水合质量(gm)
0.11
0.1
0.09
0.08
0.07
0.06
0.05
0.04
0.03
0
20
40
60
80
100
120
140
160
水合持续时间(小时)
Mod SB3
SB4A
SB4B
零凝胶质量

图27A

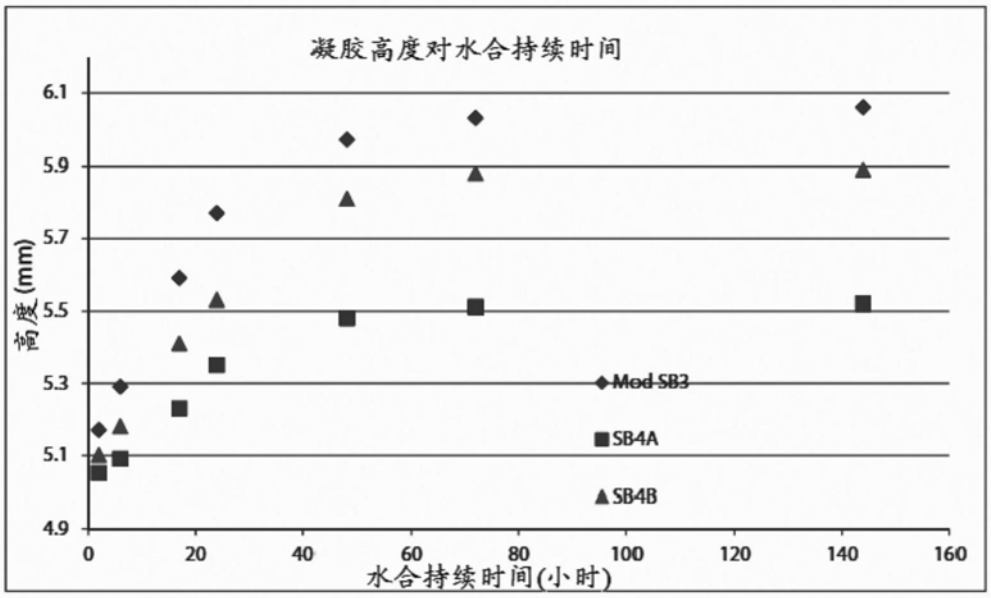

凝胶高度对水合持续时间
高度(mm)
6.1
5.9
5.7
5.5
5.3
5.1
4.9
0
20
40
60
80
100
120
140
160
水合持续时间(小时)
Mod SB2
SB4A
SB4B

图27B

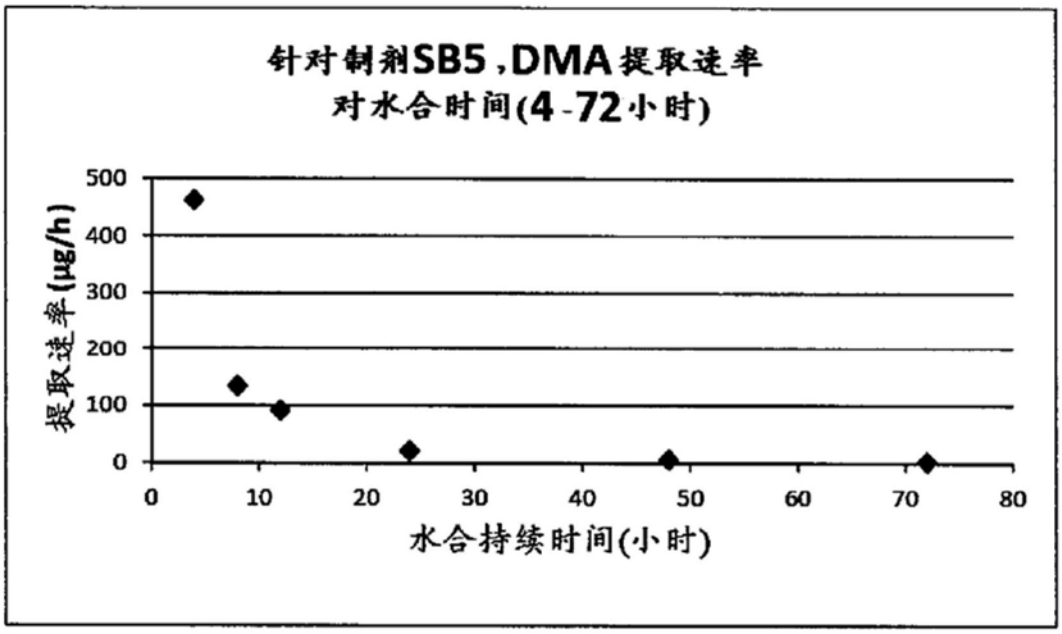

针对制剂SB5,DMA提取速率
对水合时间(4-72小时)
提取速率(μg/h)
500
400
300
200
100
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
水合持续时间(小时)

图28A

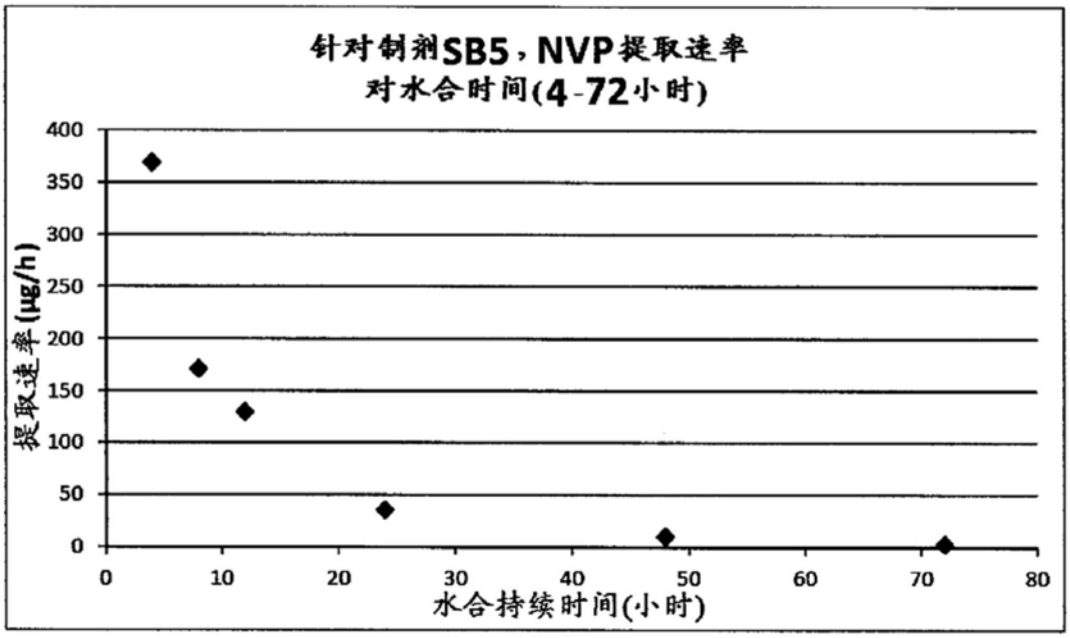

针对制剂SB5，NVP提取速率
对水合时间(4-72小时)
提取速率(μg/h)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
水合持续时间(小时)

图28B

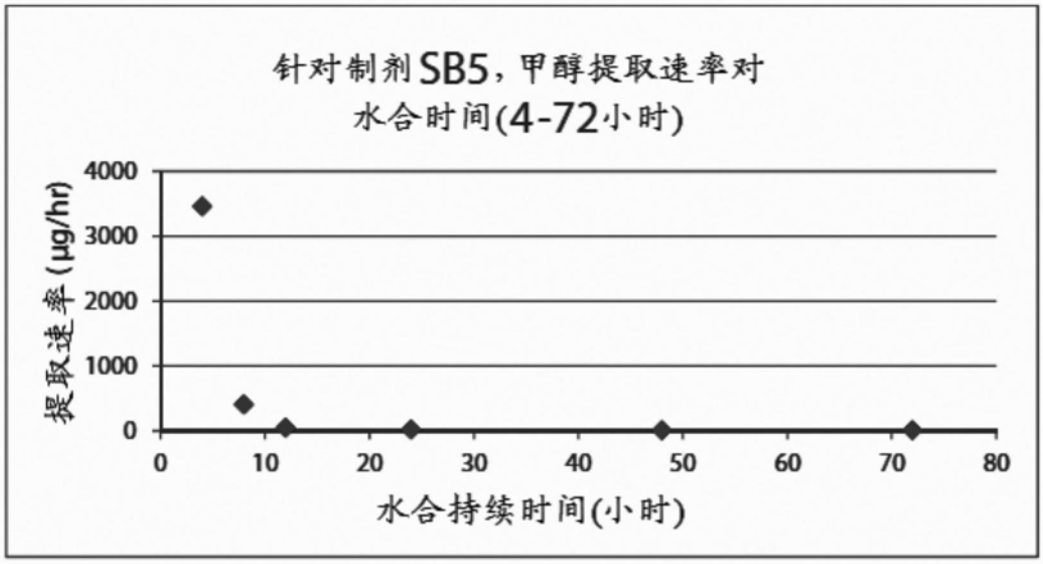

针对制剂SB5，甲醇提取速率对
水合时间(4-72小时)
提取速率(μg/hr)
4000
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
水合持续时间(小时)

图28C

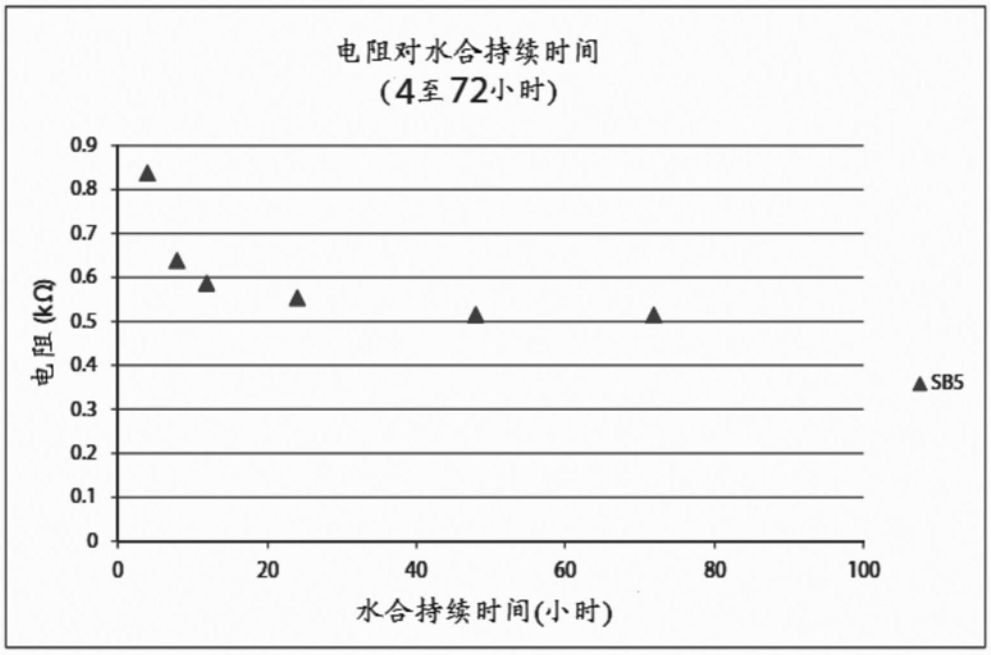


图29

	42-01		42-02		42-03		42-04		42-05	
皮重	0.39843		0.39464		0.39238		0.39318		0.39262	
时间(小时)	总重量	凝胶质量	总重量	凝胶质量	总重量	凝胶质量	总重量	凝胶质量	总重量	凝胶质量
0	0.44515	0.04672	0.4464	0.05176	0.44163	0.04925	0.44419	0.05101	0.44007	0.04745
4	0.46014	0.06171	0.46721	0.07257	0.46015	0.06777	0.46313	0.06995	0.46349	0.07087
8	0.46184	0.06341	0.4674	0.07276	0.46226	0.06988	0.46478	0.0716	0.46526	0.07264
12	0.46308	0.06465	0.46792	0.07328	0.46322	0.07084	0.46654	0.07336	0.46675	0.07413
24	0.46566	0.06723	0.47008	0.07544	0.46573	0.07335	0.46966	0.07648	0.46948	0.07686
48	0.46681	0.06838	0.47166	0.07702	0.46686	0.07448	0.47008	0.0769	0.47137	0.07875
72	0.46813	0.0697	0.47163	0.07699	0.46767	0.07529	0.47081	0.07763	0.4712	0.07858
144	0.46982	0.07139	0.50563	0.11099	0.46972	0.07734	0.47283	0.07965	0.47388	0.08126
192	0.4682	0.06977	0.50428	0.10964	0.46913	0.07675	0.47096	0.07778	0.47399	0.08137
240	0.46922	0.07079	0.5047	0.11006	0.46979	0.07741	0.47233	0.07915	0.47457	0.08195

图30A

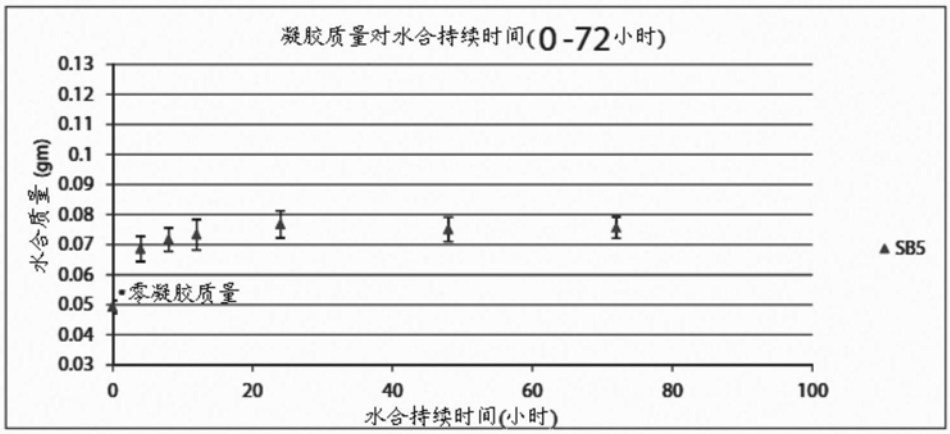

凝胶质量对水合持续时间(0-72小时)
水合质量 (gm)
0.13
0.12
0.11
0.1
0.09
0.08
0.07
0.06
0.05
0.04
0.03
零凝胶质量
SB5
0
20
40
60
80
100
水合持续时间(小时)

图30B

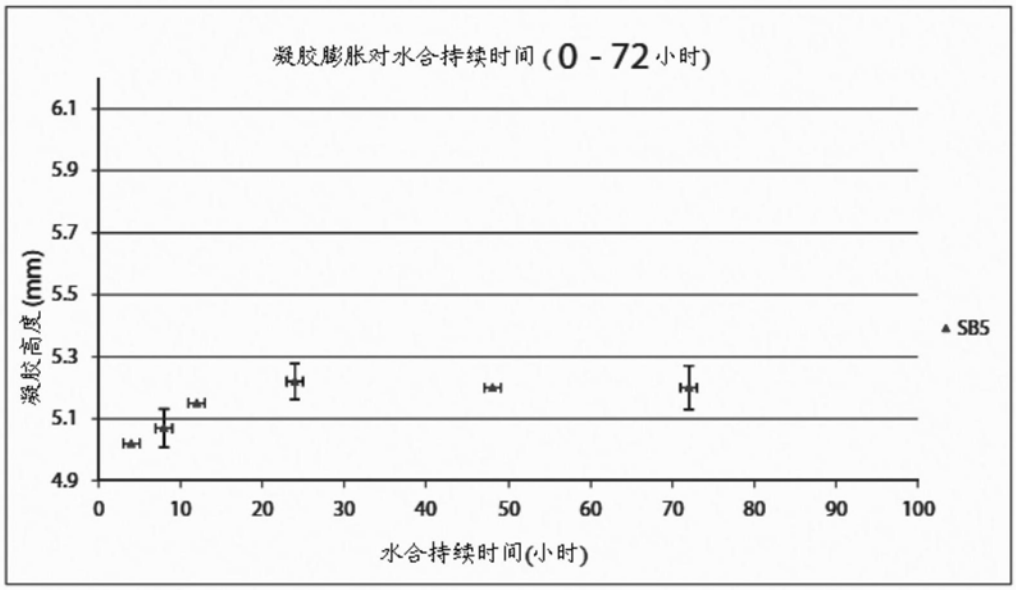

凝胶膨胀对水合持续时间(0-72小时)
凝胶高度 (mm)
6.1
5.9
5.7
5.5
5.3
5.1
4.9
SB5
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
水合持续时间(小时)

图30C