



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104428014 B

(45)授权公告日 2016.11.09

(21)申请号 201380037109.6

(22)申请日 2013.05.10

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104428014 A

(43)申请公布日 2015.03.18

(30)优先权数据

61/646,227 2012.05.11 US

61/669,577 2012.07.09 US

61/785,358 2013.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.01.12

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/040619 2013.05.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/170195 EN 2013.11.14

(73)专利权人 梅迪卡斯生物科学有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 赛义德·H·阿斯卡里 妍·S·崔

(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 王思琪 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 9/127(2006.01)

A61L 24/04(2006.01)

(56)对比文件

US 6,149,931 A,2000.11.21,全文.

US 6,818,018 B1,2004.11.16,全文.

US 7,255,874 B1,2007.08.14,全文.

CN 101094650 A,2007.12.26,全文.

US 2008/0095736 A1,2008.04.24,全文.

US 2009/0215923 A1,2009.08.27,说明书

摘要、第[0002]、[0019]-[0021]、[0035]-

[0038]、[0061]、[0064]-[0065]、[0068]、

[0075]-[0076]、[0118]、[0130]-[0132]、

[0135]-[0136]、[0141]段.

审查员 周丹

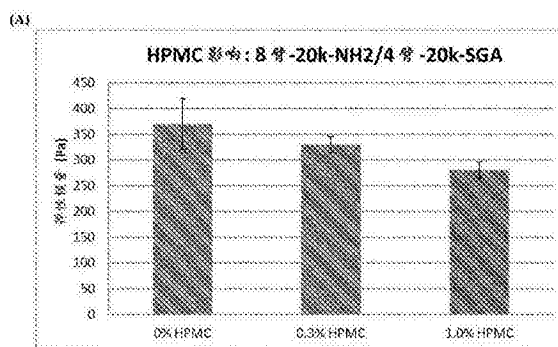
权利要求书9页 说明书55页 附图21页

(54)发明名称

针对视网膜脱离的生物相容性水凝胶治疗

(57)摘要

本文提供了形成生物相容性视网膜补片的体内胶凝眼科预制剂,该生物相容性视网膜补片包含至少一种亲核化合物或单体单元、至少一种亲电子化合物或单体单元和任选的治疗剂和/或粘度增强剂。在一些实施方案中,该视网膜补片至少部分地粘附到视网膜撕裂部位。本文还提供了通过将体内胶凝眼科预制剂递送到人眼内的视网膜撕裂部位而治疗视网膜脱离的方法,其中该体内胶凝眼科预制剂形成视网膜补片。



1. 一种体内胶凝眼科预制剂,其包含:

(a)至少一种包含多于两个亲核基团的第一化合物,其中所述第一化合物进一步包含含有1至200个乙二醇亚单位的聚乙二醇(PEG)链,其中所述PEG链自多元醇核心延伸出并且是将多元醇核心连接至亲核基团的臂;

(b)至少一种包含多于两个亲电子基团的第二化合物,其中所述第二化合物进一步包含含有1至200个乙二醇亚单位的聚乙二醇(PEG)链,其中所述PEG链自多元醇核心延伸出并且是将多元醇核心连接至亲电子基团的臂;

(c)在6.0至8.5的pH范围内的水性缓冲液;以及

(d)粘度增强剂;

其中,该体内胶凝眼科制剂至少部分地在眼睛的目标部位聚合和/或胶凝,以形成生物相容性视网膜补片。

2. 根据权利要求1所述的体内胶凝眼科预制剂,其进一步包含治疗剂。

3. 根据权利要求1所述的体内胶凝眼科预制剂,其中所述粘度增强剂选自羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸盐、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、角豆胶、十六醇十八醇混合物、壳聚糖、胶体二氧化硅、环甲基硅油、乙基纤维素、明胶、甘油、山萘酸甘油酯、瓜尔胶、锂蒙脱石、I型氢化植物油、羟乙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、聚卡波非、聚葡萄糖、聚乙二醇、聚(甲基乙烯基醚/马来酸酐)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、氯化钾、海藻酸丙二醇酯、皂石、氯化钠、硬脂醇、蔗糖、磺丁基醚 β -环糊精、黄耆胶、黄原胶、透明质酸钠,以及它们的衍生物和混合物。

4. 根据权利要求3所述的体内胶凝眼科预制剂,其中所述海藻酸盐是海藻酸钠。

5. 根据权利要求3所述的体内胶凝眼科预制剂,其中所述粘度增强剂是羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮。

6. 根据权利要求2所述的体内胶凝眼科预制剂,其中所述粘度增强剂选自羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸盐、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、角豆胶、十六醇十八醇混合物、壳聚糖、胶体二氧化硅、环甲基硅油、乙基纤维素、明胶、甘油、山萘酸甘油酯、瓜尔胶、锂蒙脱石、I型氢化植物油、羟乙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、聚卡波非、聚葡萄糖、聚乙二醇、聚(甲基乙烯基醚/马来酸酐)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、氯化钾、海藻酸丙二醇酯、皂石、氯化钠、硬脂醇、蔗糖、磺丁基醚 β -环糊精、黄耆胶、黄原胶、透明质酸钠,以及它们的衍生物和混合物。

7. 根据权利要求6所述的体内胶凝眼科预制剂,其中所述海藻酸盐是海藻酸钠。

8. 根据权利要求6所述的体内胶凝眼科预制剂,其中所述粘度增强剂是羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮。

9. 根据权利要求1所述的体内胶凝眼科预制剂,其中所述粘度增强剂是生物粘合性聚合物。

10. 根据权利要求9所述的体内胶凝眼科预制剂,其中所述生物粘合性聚合物是羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、透明质酸钠、壳聚糖、海藻酸盐、黄多醣胶、丙烯酸聚合物,以及它们的衍生物和混合物。

11. 根据权利要求2所述的体内胶凝眼科预制剂, 其中所述粘度增强剂是生物粘合性聚合物。

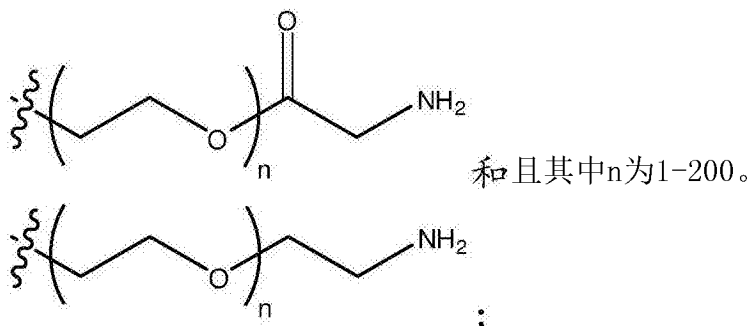
12. 根据权利要求11所述的体内胶凝眼科预制剂, 其中所述生物粘合性聚合物是羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、透明质酸钠、壳聚糖、海藻酸盐、黄多醣胶、丙烯酸聚合物, 以及它们的衍生物和混合物。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的体内胶凝眼科预制剂, 其中所述体内胶凝眼科预制剂的粘度为5cP至4000cP。

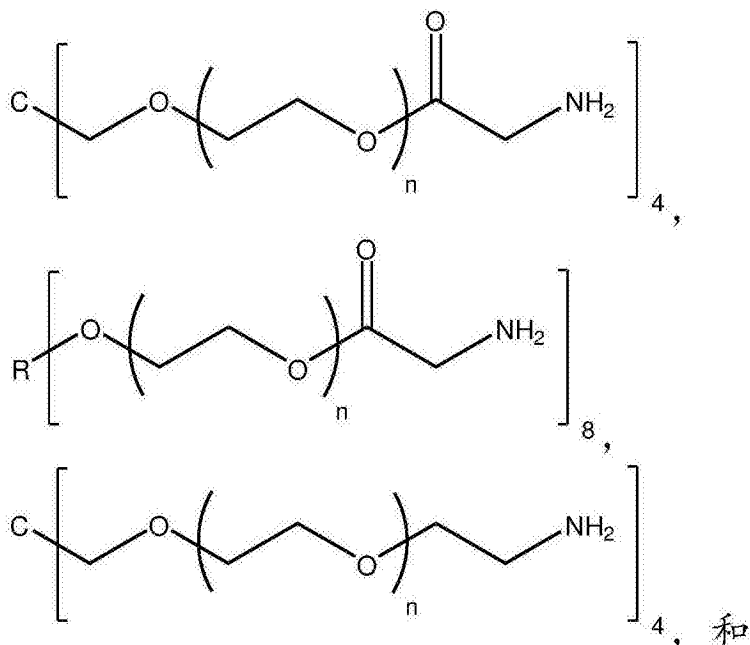
14. 根据权利要求1-12中任一项所述的体内胶凝眼科预制剂, 其中所述缓冲液中的粘度增强剂的浓度范围为0.1%至2%。

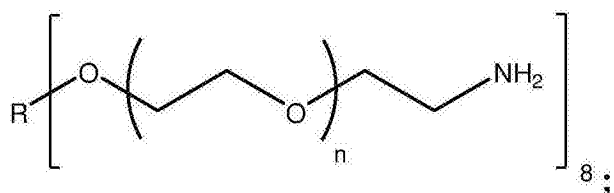
15. 根据权利要求1-12中任一项所述的体内胶凝眼科预制剂, 其中所述体内胶凝眼科预制剂在眼睛的目标部位聚合和/或胶凝, 以形成生物相容性视网膜补片。

16. 根据权利要求1-12中任一项所述的体内胶凝眼科预制剂, 其中所述第一化合物中的臂和亲核基团选自:



17. 根据权利要求1-12中任一项所述的体内胶凝眼科预制剂, 其中所述第一化合物选自:

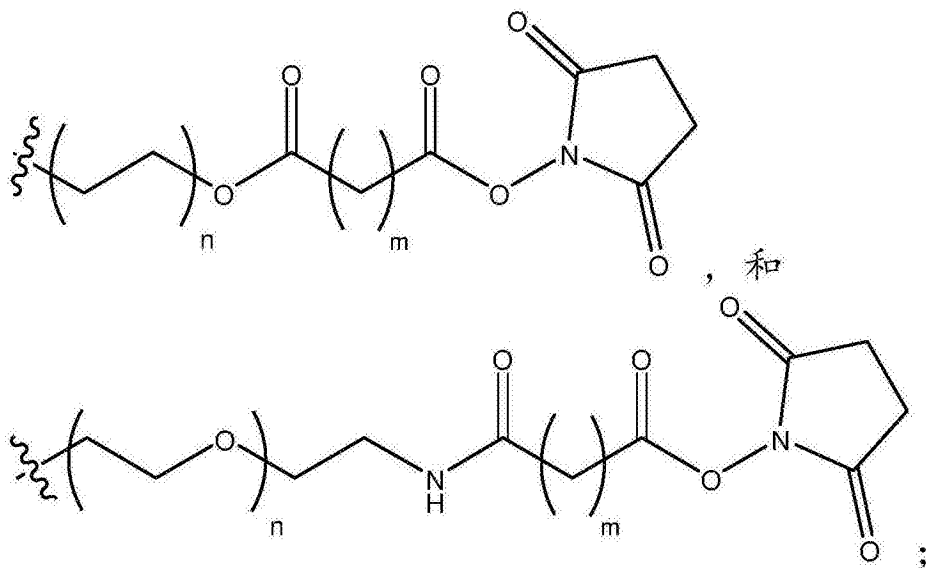




其中R为六甘油或三季戊四醇;且

其中n为1-200。

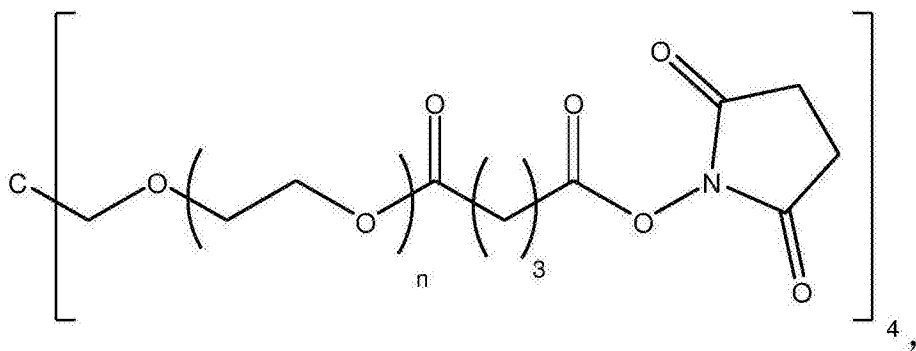
18. 根据权利要求1-12中任一项所述的体内胶凝眼科预制剂, 其中所述第二化合物中的臂和亲电子基团选自:

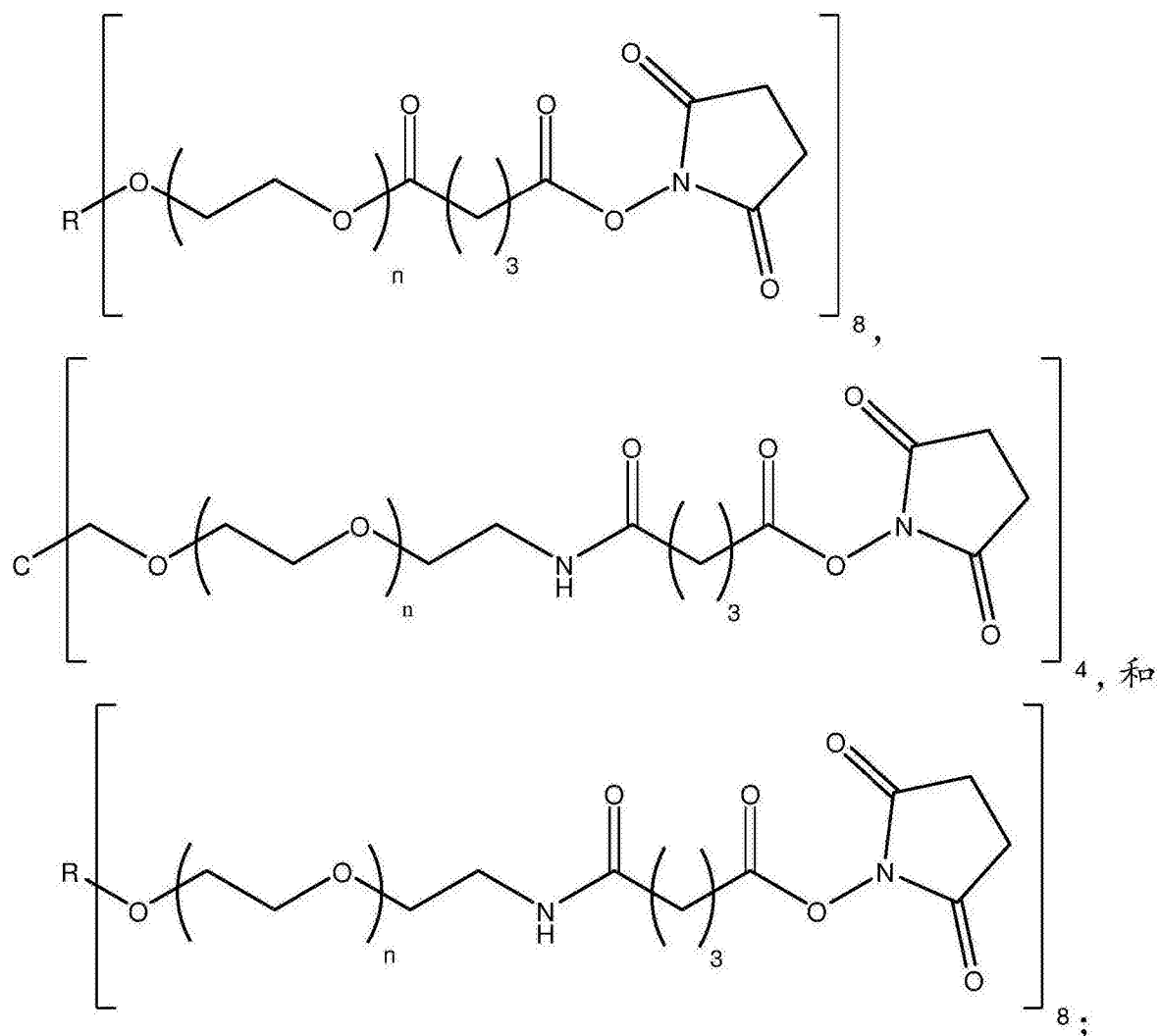


其中m为2或3;且

其中n为1-200。

19. 根据权利要求1-12中任一项所述的体内胶凝眼科预制剂, 其中所述第二化合物选自:

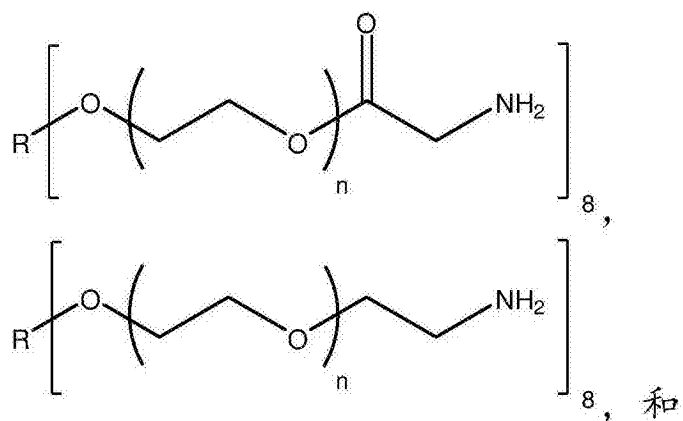


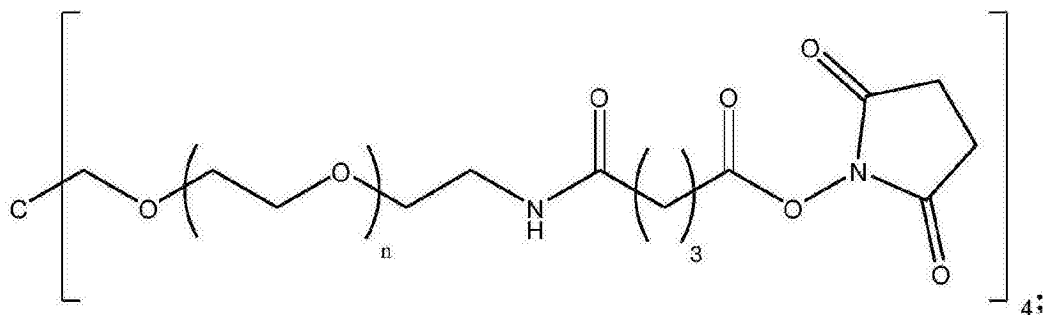


其中R为六甘油或三季戊四醇;且

其中n为1-200。

20. 根据权利要求1-12中任一项所述的体内胶凝眼科预制剂, 其中所述体内胶凝眼科预制剂由下述化合物制备:





其中R为六甘油或三季戊四醇；且

其中n使得每个化合物的分子量为20kDa。

21. 一种体内胶凝眼科预制剂在制备治疗视网膜脱离的药物中的用途，其中所述药物配制为递送至人眼中的视网膜撕裂部位，该体内胶凝眼科预制剂包含：

(a) 至少一种包含多于两个亲核基团的第一化合物，其中所述第一化合物进一步包含含有1至200个乙二醇亚单位的聚乙二醇(PEG)链，其中所述PEG链自多元醇核心延伸出并且是将多元醇核心连接至亲核基团的臂；

(b) 至少一种包含多于两个亲电子基团的第二化合物，其中所述第二化合物进一步包含含有1至200个乙二醇亚单位的聚乙二醇(PEG)链，其中所述PEG链自多元醇核心延伸出并且是将多元醇核心连接至亲电子基团的臂；

(c) 在6.0至8.5的pH范围内的水性缓冲液；以及

(d) 粘度增强剂；

其中该体内胶凝眼科制剂至少部分地在人眼中的视网膜撕裂部位聚合和/或胶凝，以形成生物相容性视网膜补片。

22. 根据权利要求21所述的用途，其中所述体内胶凝眼科预制剂进一步包含治疗剂。

23. 根据权利要求21所述的用途，其中所述粘度增强剂选自羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸盐、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、角豆胶、十六醇十八醇混合物、壳聚糖、胶体二氧化硅、环甲基硅油、乙基纤维素、明胶、甘油、山萘酸甘油酯、瓜尔胶、锂蒙脱石、I型氢化植物油、羟乙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、聚卡波非、聚葡萄糖、聚乙二醇、聚(甲基乙烯基醚/马来酸酐)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、氯化钾、海藻酸丙二醇酯、皂石、氯化钠、硬脂醇、蔗糖、磺丁基醚β-环糊精、黄耆胶、黄原胶、透明质酸钠，以及它们的衍生物和混合物。

24. 根据权利要求23所述的用途，其中所述海藻酸盐是海藻酸钠。

25. 根据权利要求23所述的用途，其中所述粘度增强剂是羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮。

26. 根据权利要求22所述的用途，其中所述粘度增强剂选自羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸盐、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、角豆胶、十六醇十八醇混合物、壳聚糖、胶体二氧化硅、环甲基硅油、乙基纤维素、明胶、甘油、山萘酸甘油酯、瓜尔胶、锂蒙脱石、I型氢化植物油、羟乙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、聚卡波非、聚葡萄糖、聚乙二醇、聚(甲基乙烯基醚/马来酸酐)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、氯化钾、海藻

酸丙二醇酯、皂石、氯化钠、硬脂醇、蔗糖、磺丁基醚 β -环糊精、黄蓍胶、黄原胶、透明质酸钠，以及它们的衍生物和混合物。

27. 根据权利要求26所述的用途，其中所述海藻酸盐是海藻酸钠。

28. 根据权利要求26所述的用途，其中所述粘度增强剂是羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮。

29. 根据权利要求21所述的用途，其中所述粘度增强剂是生物粘合性聚合物。

30. 根据权利要求29所述的用途，其中所述生物粘合性聚合物是羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、透明质酸钠、壳聚糖、海藻酸盐、黄多醣胶、丙烯酸聚合物，以及它们的衍生物和混合物。

31. 根据权利要求22所述的用途，其中所述粘度增强剂是生物粘合性聚合物。

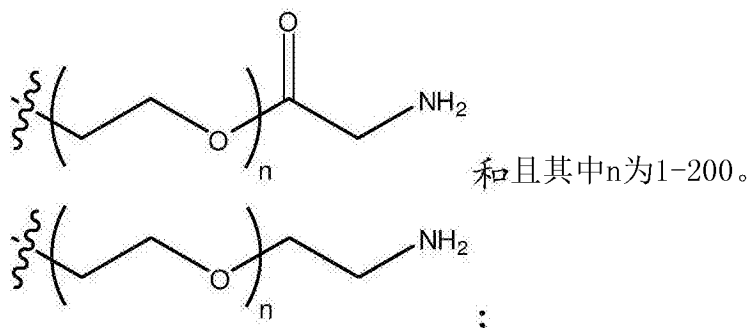
32. 根据权利要求31所述的用途，其中所述生物粘合性聚合物是羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、透明质酸钠、壳聚糖、海藻酸盐、黄多醣胶、丙烯酸聚合物，以及它们的衍生物和混合物。

33. 根据权利要求21-32中任一项所述的用途，其中所述体内胶凝眼科预制剂的粘度为5cP至4000cP。

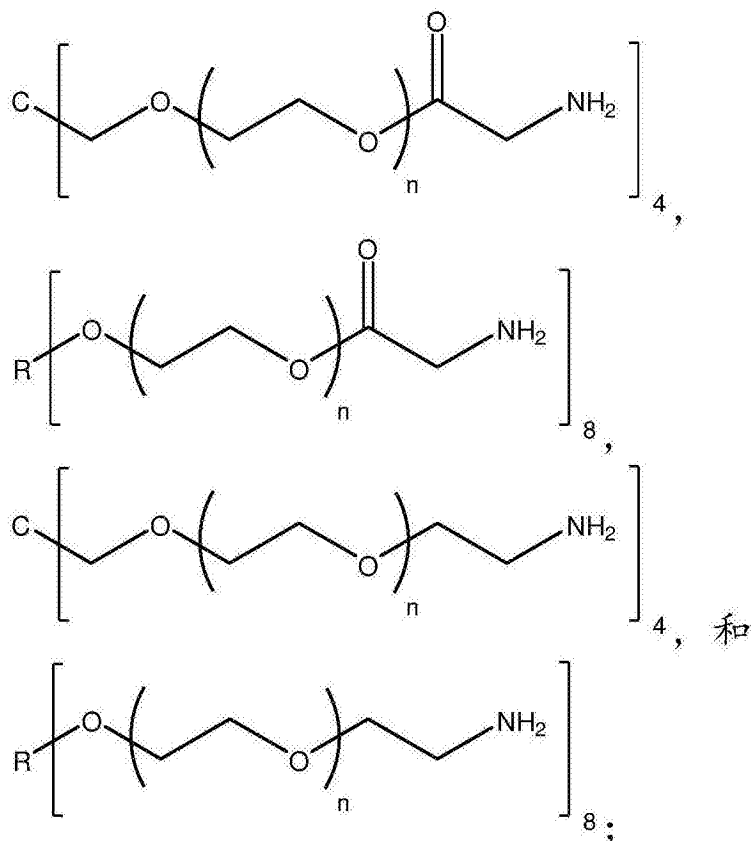
34. 根据权利要求21-32中任一项所述的用途，其中所述缓冲液中的粘度增强剂的浓度范围为0.1%至2%。

35. 根据权利要求21-32中任一项所述的用途，其中该体内胶凝眼科预制剂在眼睛的目标部位聚合和/或胶凝，以形成生物相容性视网膜补片。

36. 根据权利要求21-32中任一项所述的用途，其中所述第一化合物中的臂和亲核基团选自：



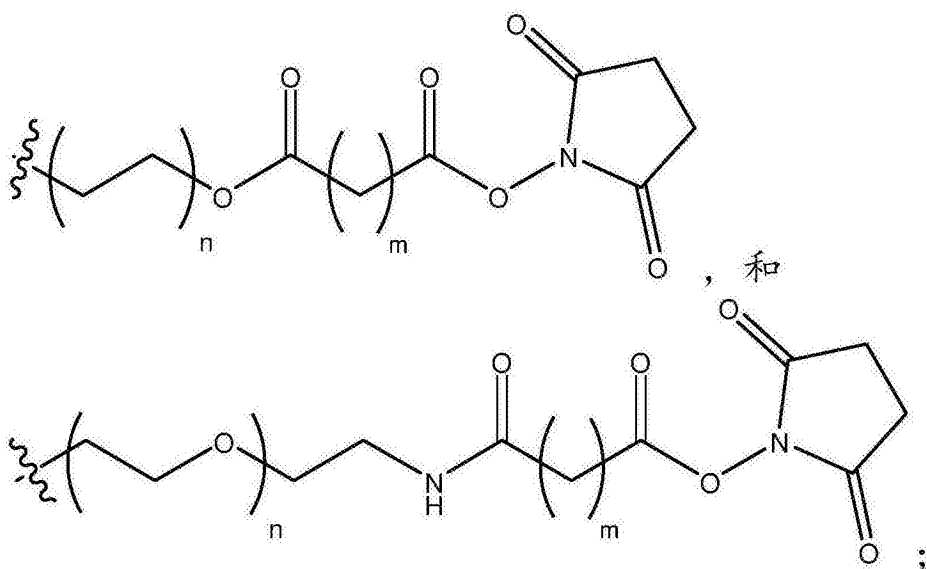
37. 根据权利要求21-32中任一项所述的用途，其中所述第一化合物选自：



其中R为六甘油或三季戊四醇;且

其中n为1-200。

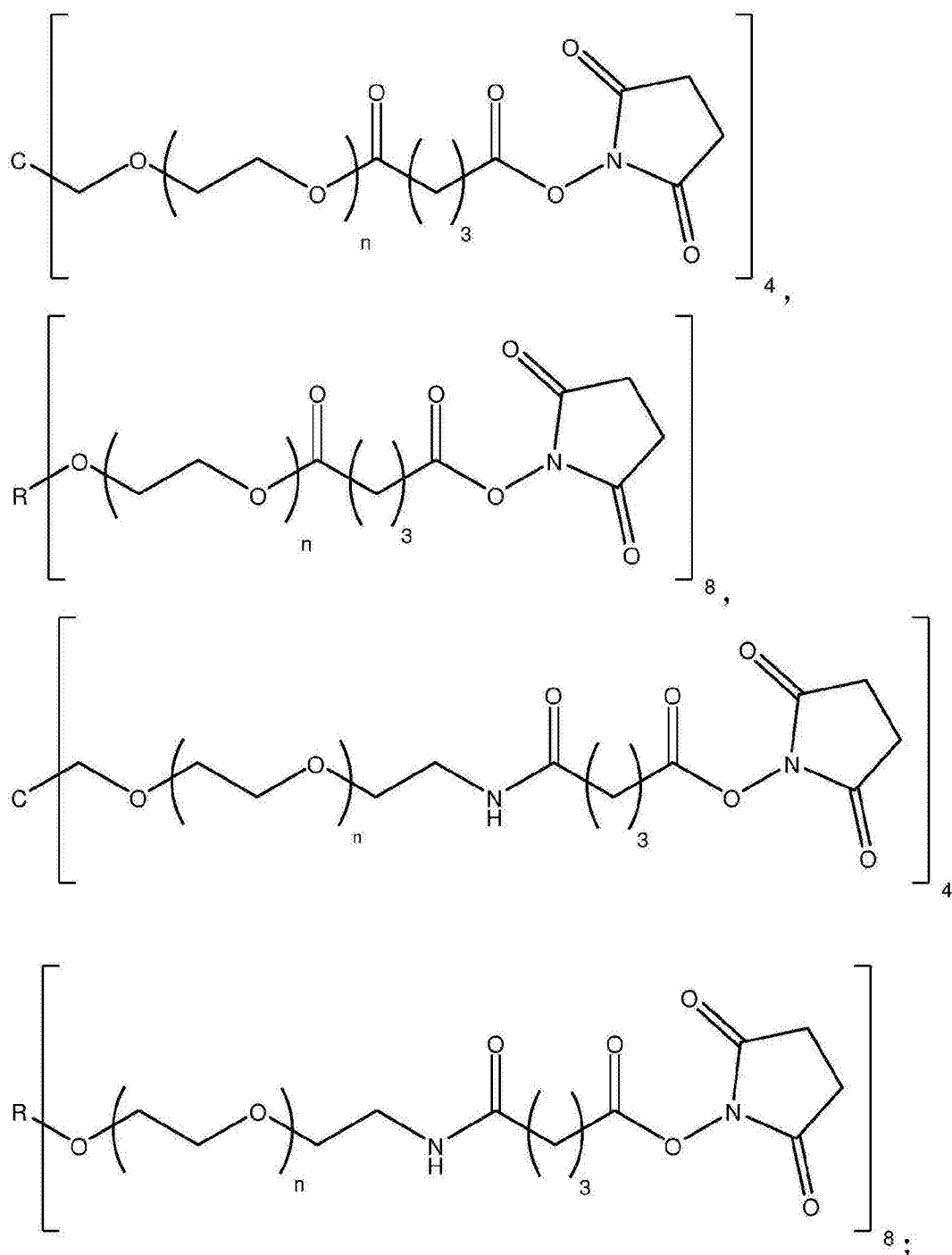
38. 根据权利要求21-32中任一项所述的用途,其中所述第二化合物中的臂和亲电子基团选自:



其中m为2或3;且

其中n为1-200。

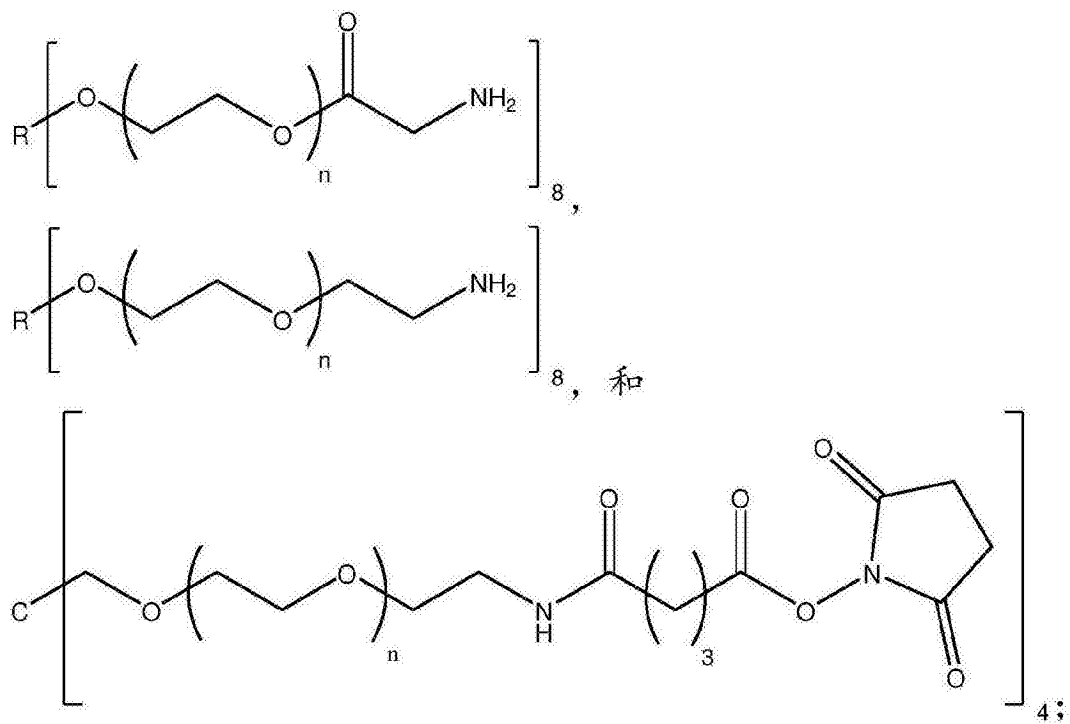
39. 根据权利要求21-32中任一项所述的用途,其中所述第二化合物选自:



其中R为六甘油或三季戊四醇；且

其中n为1-200。

40. 根据权利要求21-32中任一项所述的用途，其中所述体内胶凝眼科预制剂由下述化合物制备：



其中R为六甘油或三季戊四醇;且

其中n使得每个化合物的分子量为20kDa。

针对视网膜脱离的生物相容性水凝胶治疗

背景技术

[0001] 视网膜脱离是一种视网膜从其支撑组织底层上剥离下来的眼部疾病。当视网膜脱离时,区域血管的出血可能会使通常填充有玻璃体液的眼睛内部浑浊(cloud)。如果黄斑(负责精细视觉的视网膜的一部分)脱离,中央视觉将受到严重影响。最常见的视网膜脱离类型通常由视网膜中的撕裂或裂孔引起。眼部液体可能通过此开口渗漏。这会导致视网膜从底层组织分离,很像壁纸下的气泡。这最常由称作后玻璃体脱离的状况所引起。另一种类型的视网膜脱离被称为牵引性脱离。这见于患有未控制的糖尿病、先前接受视网膜手术或患有慢性炎症的人群中。如果不及时治疗,会导致失明。初始的脱离可能是局部的,但在没有快速治疗的情况下,整个视网膜可能脱离,从而导致视力减退和失明。

[0002] 大多数患有视网膜脱离的人将需要手术治疗。手术可立即进行或在短时间后进行。

发明内容

[0003] 本文提供一种体内胶凝眼科预制剂(pre-formulation),其包含:(a)至少一种包含多于一个亲核基团的第一化合物;(b)至少一种包含多于一个亲电子基团的第二化合物;(c)在约6.0至约8.5的pH范围内的水性缓冲液;以及(d)粘度增强剂;其中,所述体内胶凝眼科制剂至少部分地在眼睛的目标部位聚合和/或胶凝,以形成生物相容性视网膜补片(patch)。在一些实施方案中,该目标部位是视网膜撕裂。在某些实施方案中,该生物相容性视网膜补片至少部分地粘附至目标部位。在一些实施方案中,该体内胶凝眼科预制剂进一步包含治疗剂。在一些实施方案中,该粘度增强剂选自羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮。

[0004] 在体内胶凝眼科预制剂的某些实施方案中,所述亲核基团是硫醇或氨基基团。在一些实施方案中,第一化合物是二醇(glycol)、三羟甲基丙烷、季戊四醇、六甘油或三季戊四醇衍生物。在某些实施方案中,第一化合物进一步包含一个或多个聚乙二醇部分。在一些实施方案中,第一化合物是季戊四醇或六甘油衍生物。在某些实施方案中,第一化合物选自乙氧基化季戊四醇乙胺醚、乙氧基化季戊四醇丙胺醚、乙氧基化季戊四醇氨基乙酸酯、乙氧基化六甘油乙胺醚、乙氧基化六甘油丙胺醚和乙氧基化六甘油氨基乙酸酯。在某些实施方案中,第一化合物选自三羟甲基丙烷三巯基乙酸酯、三羟甲基丙烷三-3-巯基丙酸酯、季戊四醇四巯基乙酸酯、季戊四醇四-3-巯基丙酸酯、乙氧基化三羟甲基丙烷三巯基乙酸酯、乙氧基化三羟甲基丙烷三-3-巯基丙酸酯、乙氧基化季戊四醇四巯基乙酸酯和乙氧基化三羟甲基丙烷三-3-巯基丙酸酯。在一些实施方案中,第一化合物的分子量为约100至100000。在某些实施方案中,第一化合物是水溶性的。在一些实施方案中,所述亲电子基团是环氧化物、N-琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、N-琥珀酰亚胺基戊二酸酯、N-琥珀酰亚胺基琥珀酰胺或N-琥珀酰亚胺基戊二酰胺。

[0005] 在体内胶凝眼科预制剂的某些实施方案中,第二化合物为三羟甲基丙烷、甘油、二甘油、季戊四醇、山梨糖醇、六甘油、三季戊四醇或聚甘油衍生物。在一些实施方案中,第二

化合物进一步包含一个或多个聚乙二醇部分。在某些实施方案中,第二化合物为三羟甲基丙烷、季戊四醇或六甘油衍生物。在一些实施方案中,第二化合物选自乙氧基化季戊四醇琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、乙氧基化季戊四醇琥珀酰亚胺基戊二酸酯、乙氧基化季戊四醇琥珀酰亚胺基戊二酰胺、乙氧基化六甘油琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、乙氧基化六甘油琥珀酰亚胺基戊二酸酯和乙氧基化六甘油琥珀酰亚胺基戊二酰胺。在某些实施方案中,第二化合物选自山梨糖醇聚缩水甘油醚、聚甘油聚缩水甘油醚、二甘油聚缩水甘油醚、甘油聚缩水甘油醚和三羟甲基丙烷聚缩水甘油醚。在一些实施方案中,第二化合物的分子量为约100至100000。在某些实施方案中,第二化合物是水溶性的。

[0006] 在体内胶凝眼科预制剂的一些实施方案中,通过水性缓冲液的pH、缓冲液的类型、缓冲液的浓度、缓冲液中第一化合物和/或第二化合物的浓度或亲电子基团的性质来控制所述生物相容性视网膜补片的胶凝时间。在某些实施方案中,胶凝时间为约20秒至10分钟。在一些实施方案中,所述水性缓冲液的pH为至少约8。在某些实施方案中,所述体内胶凝眼科预制剂在预定的时间胶凝,以形成生物相容性视网膜补片。在一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片是生物可吸收性聚合物。在某些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片在约1至70天内被生物吸收。在一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片是基本上不可生物吸收的。

[0007] 在体内胶凝眼科预制剂的某些实施方案中,所述治疗剂通过扩散、渗透、生物相容性视网膜补片的降解或其任意组合而从生物相容性视网膜补片中释放。在一些实施方案中,所述治疗剂最初通过扩散从生物相容性视网膜补片中释放,并且之后通过生物相容性视网膜补片的降解而被释放。在某些实施方案中,所述治疗剂在180天内基本从生物相容性视网膜补片中释放。在一些实施方案中,所述治疗剂在14天内基本从生物相容性视网膜补片中释放。在某些实施方案中,所述治疗剂在24小时内基本从生物相容性视网膜补片中释放。在一些实施方案中,所述治疗剂在一小时内基本从生物相容性视网膜补片中释放。在某些实施方案中,在生物相容性视网膜补片形成期间,第一化合物和第二化合物不与治疗剂反应。在一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片与治疗剂相互作用,并且其中大于10%的治疗剂通过生物相容性视网膜补片的降解而被释放。在某些实施方案中,大于30%的治疗剂通过生物相容性视网膜补片的降解而被释放。在一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片与治疗剂通过在生物相容性视网膜补片和治疗剂之间形成共价键而相互作用。在某些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片与治疗剂通过在生物相容性视网膜补片和治疗剂之间形成非共价键而相互作用。在一些实施方案中,所述治疗剂在生物相容性视网膜补片降解时被释放。在某些实施方案中,所述治疗剂的释放基本被抑制,直至生物相容性视网膜补片开始降解的时刻。在一些实施方案中,生物相容性视网膜补片的交联度越高,生物相容性视网膜补片开始降解的时刻越晚。在某些实施方案中,第一或第二化合物中的酯基团的浓度越高,生物相容性视网膜补片开始降解的时刻越早。

[0008] 本文还提供一种生物相容性视网膜补片,其通过混合下列成分而制成:(a)至少一种包含多于一个亲核基团的第一化合物;(b)至少一种包含多于一个亲电子基团的第二化合物;(c)在约6.0至约8.5的pH范围内的水性缓冲液;(d)粘度增强剂;以及(e)任选的治疗剂;其中所述混合在人眼外部进行,并且该生物相容性视网膜补片至少部分地在人眼内部的目标部位胶凝。

[0009] 在生物相容性视网膜补片的一些实施方案中,所述粘度增强剂选自羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮。

[0010] 在生物相容性视网膜补片的某些实施方案中,所述目标部位是视网膜撕裂。在一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片至少部分地粘附至目标部位。

[0011] 在生物相容性视网膜补片的某些实施方案中,所述亲核基团是硫醇或氨基基团。在一些实施方案中,第一化合物是二醇(glycol)、三羟甲基丙烷、季戊四醇、六甘油或三季戊四醇衍生物。在某些实施方案中,第一化合物进一步包含一个或多个聚乙二醇部分。在一些实施方案中,第一化合物选自乙氧基化季戊四醇乙胺醚、乙氧基化季戊四醇丙胺醚、乙氧基化季戊四醇氨基乙酸酯、乙氧基化六甘油乙胺醚、乙氧基化六甘油丙胺醚、乙氧基化三羟甲基丙烷三-3-巯基丙酸酯、乙氧基化六甘油氨基乙酸酯。

[0012] 在生物相容性视网膜补片的一些实施方案中,所述亲电子基团是环氧化物、N-琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、N-琥珀酰亚胺基戊二酸酯、N-琥珀酰亚胺基琥珀酰胺或N-琥珀酰亚胺基戊二酰胺。在某些实施方案中,第二化合物是三羟甲基丙烷、甘油、二甘油、季戊四醇、山梨糖醇、六甘油、三季戊四醇或聚甘油衍生物。在一些实施方案中,第二化合物进一步包含一个或多个聚乙二醇部分。在某些实施方案中,第二化合物选自乙氧基化季戊四醇琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、乙氧基化季戊四醇琥珀酰亚胺基戊二酸酯、乙氧基化季戊四醇琥珀酰亚胺基戊二酰胺、乙氧基化六甘油琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、乙氧基化六甘油琥珀酰亚胺基戊二酸酯、乙氧基化六甘油琥珀酰亚胺基戊二酰胺和山梨糖醇聚缩水甘油醚。

[0013] 在生物相容性视网膜补片的某些实施方案中,第一化合物和第二化合物的分子量为约100至100000。在一些实施方案中,第一化合物是水溶性的。在某些实施方案中,第二化合物是水溶性的。

[0014] 在生物相容性视网膜补片的一些实施方案中,通过水性缓冲液的pH、缓冲液的类型、缓冲液的浓度、缓冲液中第一化合物和/或第二化合物的浓度或亲电子基团的性质来控制所述生物相容性视网膜补片的胶凝时间。在某些实施方案中,胶凝时间为约20秒至10分钟。在一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片在预定的时间胶凝。

[0015] 在生物相容性视网膜补片的某些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片是生物可吸收性聚合物。在一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片在约1至70天内被生物吸收。在某些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片是基本上不可生物吸收的。

[0016] 在生物相容性视网膜补片的一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片进一步包含不透射线的材料或者药学上可接受的染料。

[0017] 在生物相容性视网膜补片的某些实施方案中,所述治疗剂通过扩散、渗透、生物相容性视网膜补片的降解或其任意组合而从生物相容性视网膜补片中释放。在一些实施方案中,所述治疗剂最初通过扩散从生物相容性视网膜补片中释放,并且之后通过生物相容性视网膜补片的降解而被释放。在某些实施方案中,所述治疗剂在180天内基本从生物相容性视网膜补片中释放。在一些实施方案中,所述治疗剂在24小时内基本从生物相容性视网膜补片中释放。

[0018] 在生物相容性视网膜补片的某些实施方案中,在生物相容性视网膜补片形成期间,第一化合物和第二化合物不与治疗剂反应。在一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片与治疗剂相互作用,并且其中大于10%的治疗剂通过生物相容性视网膜补片的降解而

被释放。在某些实施方案中,所述治疗剂的释放由生物相容性视网膜补片的组成决定。在一些实施方案中,所述治疗剂在生物相容性视网膜补片降解时被释放。在某些实施方案中,所述治疗剂的释放基本被抑制,直至所述生物相容性视网膜补片开始降解的时刻。在一些实施方案中,在所述生物相容性视网膜补片开始降解的时刻之前,所述治疗剂的至少一部分被释放。在某些实施方案中,生物相容性视网膜补片的交联度越高,生物相容性视网膜补片开始降解的时刻越晚。在一些实施方案中,第一或第二化合物中的酯基团的浓度越高,生物相容性视网膜补片开始降解的时刻越早。

[0019] 本文进一步提供了一种体内聚合的生物相容性视网膜补片,其包含:(a)通过至少一个酰胺、硫酯或硫醚键与至少一个第二单体单元结合的至少一个第一单体单元;(b)与至少一个第一单体单元结合的至少一个第二单体单元;(c)粘度增强剂;以及(d)任选的治疗剂;其中,该体内聚合的生物相容性视网膜补片至少部分地在人眼内的视网膜撕裂处聚合。在一些实施方案中,所述体内聚合的生物相容性补片至少部分地粘附至眼睛的视网膜上。在某些实施方案中,所述粘度增强剂选自羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮。

[0020] 在体内聚合的生物相容性视网膜补片的一些实施方案中,第一单体单元是二醇、三羟甲基丙烷、季戊四醇、六甘油或三季戊四醇衍生物。在某些实施方案中,第一单体单元进一步包含一个或多个聚乙二醇部分。在一些实施方案中,第二单体单元是三羟甲基丙烷、甘油、二甘油、季戊四醇、山梨糖醇、六甘油、三季戊四醇或聚甘油衍生物。在某些实施方案中,第二单体单元包含一个或多个聚乙二醇部分。在一些实施方案中,第一单体单元和第二单体单元的分子量为约100至100000。

[0021] 在体内聚合的生物相容性视网膜补片的某些实施方案中,所述体内聚合的生物相容性视网膜补片是生物可吸收性聚合物。在一些实施方案中,所述体内聚合的生物相容性视网膜补片在约1至70天内被生物吸收。在某些实施方案中,所述体内聚合的生物相容性视网膜补片是基本上不可生物吸收的。

[0022] 在体内聚合的生物相容性视网膜补片的一些实施方案中,所述体内聚合的生物相容性视网膜补片进一步包含不透射线的材料或者药学上可接受的染料。

[0023] 在体内聚合的生物相容性视网膜补片的某些实施方案中,所述治疗剂通过扩散、渗透、体内聚合的生物相容性视网膜补片的降解或其任意组合而从体内聚合的生物相容性视网膜补片中释放。在某些实施方案中,所述治疗剂最初通过扩散从体内聚合的生物相容性视网膜补片中释放,并且之后通过体内聚合的生物相容性视网膜补片的降解而被释放。在一些实施方案中,所述治疗剂在180天内基本从体内聚合的生物相容性视网膜补片中释放。在某些实施方案中,所述治疗剂在24小时内基本从体内聚合的生物相容性视网膜补片中释放。在一些实施方案中,所述治疗剂的释放由体内聚合的生物相容性视网膜补片的组成决定。在某些实施方案中,所述治疗剂在体内聚合的生物相容性视网膜补片降解时被释放。在一些实施方案中,所述治疗剂的释放基本被抑制,直至所述体内聚合的生物相容性视网膜补片开始降解的时刻。在某些实施方案中,在所述体内聚合的生物相容性视网膜补片开始降解的时刻之前,所述治疗剂的至少一部分被释放。在一些实施方案中,所述体内聚合的生物相容性视网膜补片的交联度越高,所述体内聚合的生物相容性视网膜补片开始降解的时刻越晚。在某些实施方案中,第一或第二化合物中的酯基团的浓度越高,所述体内聚合

的生物相容性视网膜补片开始降解的时刻越早。

[0024] 本文还提供了一种治疗视网膜脱离、视网膜撕裂或视网膜裂孔的方法,该方法包括:将体内胶凝眼科预制剂递送至人眼中的视网膜撕裂部位,该体内胶凝眼科预制剂包含:(a)至少一种包含多于一个亲核基团的第一化合物;(b)至少一种包含多于一个亲电子基团的第二化合物;(c)在约6.0至约8.5的pH范围内的水性缓冲液;以及(d)粘度增强剂;其中体内胶凝眼科制剂至少部分地在人眼中的视网膜撕裂部位聚合和/或胶凝,以形成生物相容性视网膜补片。在一些实施方案中,该生物相容性视网膜补片至少部分地粘附至视网膜撕裂部位。在某些实施方案中,该生物相容性视网膜补片使视网膜撕裂部位闭合。

[0025] 在所述方法的一些实施方案中,所述体内胶凝眼科预制剂进一步包含治疗剂。在某些实施方案中,所述粘度增强剂选自羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮。

[0026] 在所述方法的某些实施方案中,所述亲核基团是硫醇或氨基基团。在一些实施方案中,第一化合物是二醇、三羟甲基丙烷、季戊四醇、六甘油或季戊四醇衍生物。在某些实施方案中,第一化合物进一步包含一个或多个聚乙二醇部分。在一些实施方案中,第一化合物是季戊四醇或六甘油衍生物。在某些实施方案中,第一化合物选自乙氧基化季戊四醇乙胺醚、乙氧基化季戊四醇丙胺醚、乙氧基化季戊四醇氨基乙酸酯、乙氧基化六甘油乙胺醚、乙氧基化六甘油丙胺醚和乙氧基化六甘油氨基乙酸酯。在一些实施方案中,第一化合物选自三羟甲基丙烷三巯基乙酸酯、三羟甲基丙烷三-3-巯基丙酸酯、季戊四醇四巯基乙酸酯、季戊四醇四-3-巯基丙酸酯、乙氧基化三羟甲基丙烷三巯基乙酸酯、乙氧基化三羟甲基丙烷三-3-巯基丙酸酯、乙氧基化季戊四醇四巯基乙酸酯和乙氧基化三羟甲基丙烷三-3-巯基丙酸酯。在某些实施方案中,第一化合物的分子量为约100至100000。在一些实施方案中,第一化合物是水溶性的。

[0027] 在所述方法的一些实施方案中,所述亲电子基团是环氧化物、N-琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、N-琥珀酰亚胺基戊二酸酯、N-琥珀酰亚胺基琥珀酰胺或N-琥珀酰亚胺基戊二酰胺。在某些实施方案中,第二化合物为三羟甲基丙烷、甘油、二甘油、季戊四醇、山梨糖醇、六甘油、季戊四醇或聚甘油衍生物。在一些实施方案中,第二化合物进一步包含一个或多个聚乙二醇部分。在某些实施方案中,第二化合物为三羟甲基丙烷、季戊四醇或六甘油衍生物。在一些实施方案中,第二化合物选自乙氧基化季戊四醇琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、乙氧基化季戊四醇琥珀酰亚胺基戊二酸酯、乙氧基化季戊四醇琥珀酰亚胺基戊二酰胺、乙氧基化六甘油琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、乙氧基化六甘油琥珀酰亚胺基戊二酸酯和乙氧基化六甘油琥珀酰亚胺基戊二酰胺。在某些实施方案中,第二化合物选自山梨糖醇聚缩水甘油醚、聚甘油聚缩水甘油醚、二甘油聚缩水甘油醚、甘油聚缩水甘油醚和三羟甲基丙烷聚缩水甘油醚。在一些实施方案中,第二化合物的分子量为约10000至100000。在某些实施方案中,第二化合物是水溶性的。

[0028] 在所述方法的某些实施方案中,通过水性缓冲液的pH、缓冲液的类型、缓冲液的浓度、缓冲液中第一化合物和/或第二化合物的浓度或亲电子基团的性质来控制所述生物相容性视网膜补片的胶凝时间。在一些实施方案中,胶凝时间为约20秒至10分钟。在某些实施方案中,所述水性缓冲液的pH为至少约8。在一些实施方案中,所述体内胶凝眼科预制剂在预定的时间胶凝,以形成生物相容性视网膜补片。

[0029] 在所述方法的一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片是生物可吸收性聚合物。在所述方法的某些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片在约1至70天内被生物吸收。在所述方法的一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片是基本上不可生物吸收的。

[0030] 在所述方法的某些实施方案中,所述治疗剂通过扩散、渗透、生物相容性视网膜补片的降解或其任意组合而从生物相容性视网膜补片中释放。在一些实施方案中,所述治疗剂最初通过扩散从生物相容性视网膜补片中释放,并且之后通过生物相容性视网膜补片的降解而被释放。在某些实施方案中,所述治疗剂在180天内基本从生物相容性视网膜补片中释放。在一些实施方案中,所述治疗剂在14天内基本从生物相容性视网膜补片中释放。在某些实施方案中,所述治疗剂在24小时内基本从生物相容性视网膜补片中释放。在一些实施方案中,所述治疗剂在一小时内基本从生物相容性视网膜补片中释放。在某些实施方案中,在生物相容性视网膜补片形成期间,第一化合物和第二化合物不与治疗剂反应。在一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片与治疗剂相互作用,并且大于10%的治疗剂通过生物相容性视网膜补片的降解而被释放。在某些实施方案中,大于30%的治疗剂通过生物相容性视网膜补片的降解而被释放。在一些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片与治疗剂通过在生物相容性视网膜补片和治疗剂之间形成共价键而相互作用。在某些实施方案中,所述生物相容性视网膜补片与治疗剂通过在生物相容性视网膜补片和治疗剂之间形成非共价键而相互作用。在一些实施方案中,所述治疗剂在生物相容性视网膜补片降解时被释放。在某些实施方案中,所述治疗剂的释放基本被抑制,直至所述生物相容性视网膜补片开始降解的时刻。在一些实施方案中,生物相容性视网膜补片的交联度越高,生物相容性视网膜补片开始降解的时刻越晚。在某些实施方案中,第一或第二化合物中的酯基团的浓度越高,生物相容性视网膜补片开始降解的时刻越早。

附图说明

[0031] 本发明的新颖特征在所附的权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用了本发明原理的说明性实施方案加以阐述的发明详述以及附图,将会获得对本发明的特征和优点的更好的理解,附图中:

[0032] 图1示出了对于以下两种制剂,pH对向0.1M磷酸盐反应缓冲液中添加单体的影响:1)8臂-20k-NH₂和4臂-20k-SGA,含有0.3%HPMC的4.8%溶液;2)8臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(70/30)和4臂-20k-SGA,含有0.3%HPMC的4.8%溶液。

[0033] 图2示出了在使用0.05M磷酸盐缓冲液下,反应缓冲液pH对8臂-20k-NH₂和8臂-15k-SG聚合物制剂的5%溶液的胶凝时间的影响。

[0034] 图3示出了在使用pH 7.4的磷酸盐缓冲液下,反应缓冲液的磷酸盐浓度对8臂-20k-NH₂和8臂-15k-SG聚合物制剂的5%溶液的胶凝时间的影响。

[0035] 图4示出了在使用pH 7.4的0.05M磷酸盐缓冲液下,聚合物浓度对胶凝时间的影响。

[0036] 图5示出了温度对下列两种制剂的胶凝时间的影响:1)8臂-20k-NH₂和4臂-20k-SGA,含有0.3%HPMC的4.8%溶液;2)8臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(70/30)和4臂-20k-SGA,含有0.3%HPMC的4.8%溶液。

[0037] 图6示出了作为相对于距离胶凝点的时间的%的函数的聚合物溶液的粘度,直至

胶凝点。

[0038] 图7示出了以1:1的胺:酯摩尔比、牵涉8臂-20k-NH₂、4臂-20k-AA和8臂-15k-SG的制剂在约56周内的总体(bulk)单体稳定性。聚合物溶液的%为5%±0.5%。随时间使用不同的反应缓冲液,但其组成通常为pH 7.4±0.1的0.058M磷酸盐。

[0039] 图8示出了可降解的乙酸胺(acetate amine)8臂-20k-AA或4臂-20k-AA的添加对降解时间的影响。降解在37℃下在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中发生。

[0040] 图9示出了降解缓冲液的pH对降解时间的影响。降解在37℃下发生。

[0041] 图10示出了若干照片,显示了含有0.3%HPMC的8臂-20k-NH₂和4臂-20k-SGA的4.8%溶液的制剂,作为平滑的降解过程的一个实例。将聚合物构建为圆柱形状,并带有红色食用染料以用于可视化目的。聚合物在降解缓冲液中的初始状态示于(A)中。几天后,聚合物溶胀,但仍保持其形状(B)。当接近降解点时,聚合物变软,并失去其形状(C)。最后,聚合物降解成溶液(D)。

[0042] 图11示出了显示作为破碎降解过程的实例的两种不同制剂的照片。将聚合物构建为圆柱形状,并带有红色食用染料以用于可视化目的。显示接近降解点的含有0.3%HPMC的8臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(60/40)和4臂-20k-SGA的4.8%溶液(A)。显示接近降解点的含有0.3%HPMC的4臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(70/30)和4臂-20k-SGA的4.8%溶液(B)。

[0043] 图12示出了聚合物溶液对如下制剂的胶凝时间(A)、硬度(B)、粘着力(C)、弹性模量(D)和溶胀(E)的影响:含有0.3%HPMC的8臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(75/25)和4臂-20k-SGA。误差条代表3个样品的标准偏差。

[0044] 图13示出了向聚合物制剂中加入0、0.3%和1.0%的羟丙甲纤维素(HPMC)对溶胀的影响。

[0045] 图14示出了聚合物溶液相对于纯水的比重。

[0046] 图15示出了浓度为0.0、1.0%、2.0%、5.0%和10.0%(w/v)的硫酸钡(BaSO₄)对溶液粘度的影响。

[0047] 图16示出了由运行硬度测试的Texture Analyzer Exponent软件生成的样品曲线图。记录峰值力作为聚合物硬度,其表示当探头已达到4mm的目标穿透深度时的点。

[0048] 图17示出了由运行压缩下的弹性模量测试的Texture Analyzer Exponent软件生成的样品曲线图。根据直至最大压缩应力的10%处曲线的初始斜率计算模量。

[0049] 图18示出了由运行粘附测试的Texture Analyzer Exponent软件生成的示例性的曲线图。施加100.0g的接触力10秒。将粘着力测量为在将探头从样品中提起后的峰值力。将粘附能或粘附功计算为代表粘着力的曲线下面积(点1至2)。将延性(stringiness)定义为在影响到粘着力(点1和2)时探头所行进的距离。

[0050] 图19示出了将羟丙甲纤维素(HPMC)以0、0.3%和1.0%加入至聚合物制剂对硬度的影响(A)。将可降解的乙酸胺8臂-20k-AA以0、70%和100%加入至聚合物制剂对硬度的影响(B)。

[0051] 图20示出了将羟丙甲纤维素(HPMC)以0、0.3%和1.0%加入至聚合物制剂对弹性模量的影响(A),并示出了将可降解的乙酸胺8臂-20k-AA以0、70%和100%加入至聚合物制剂对弹性模量的影响(B)。

[0052] 图21示出了如下通式的聚合物制剂的硬度(A)、粘着力(B)、粘附能(C)和延性(D)

的比较:含有0.3%HPMC的8臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(x/y)和4臂-20k-SGA的4.8%溶液。包括对于Post-It™贴(Post-It™note)的测量值作为参考。

[0053] 图22示出了对于以下聚合物制剂,作为百分比绘制的硬度-降解时间图:含有0.3%HPMC的8臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(70/30)和4臂-20k-SGA的4.8%溶液。误差条代表3个样品的标准偏差。聚合物的降解时间是18天。

[0054] 图23示出了在试剂盒中使用的直接连接的注射器的一般组件。

[0055] 图24示出了混合组件的一般设计(为了清楚显示的目的加入红色食用染料)。

[0056] 发明详述

[0057] 当前用于治疗视网膜脱离的方法包括:手术继以缝合,或激光治疗继以用惰性气体或硅油填充眼内部。术后操作导致内部的眼内压并且2-4周没有视力。如果填充惰性气体,则由于在新的地点大气压可能变化,因此在此期间也不可能旅行。然而,如果用硅油填充腔体,则需要另一次手术,以在愈合过程完成后去除硅油。此外,目前的视网膜补片难以留在原位,同时目前市售的粘合剂并不能很好地粘结至视网膜,并且难以递送至部位。

[0058] 因此,本文提供了一系列体内胶凝生物相容性眼科预制剂,其可使用窄孔针注射于受影响区域或其附近,并且形成生物相容性视网膜补片。一旦确定目标位置在眼内部,则向内部注入精确体积的反应混合物。一旦位于部位上,液体润湿视网膜表面并填充孔洞。在预设时间之后,液体变成固体并将两个层粘结在一起,并附着在视网膜上,并且还填充孔洞,从而形成视网膜补片。控制制剂的粘度,使得液体保持定位在目标部位处。在一些实施方案中,体内胶凝生物相容性眼科预制剂还粘附至眼内的部位上。在某些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂的粘度和胶粘性适于容易地通过窄孔针递送至部位,与此同时在视网膜撕裂部位处保留在原位并粘附于视网膜撕裂处周围的组织。在一些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂包含粘度增强剂,以确保预制剂在胶凝过程中保持在和/或粘附在眼内的目标部位。生物聚合物的物理化学性质与周围组织和视网膜匹配,使之与天然大气的压力差异很小。

[0059] 在进一步的实施方案中,用于形成生物相容性视网膜补片的体内胶凝眼科预制剂能够实现药物向玻璃体的直接施用。聚合物作为液体预制剂开始,并与一种或多种任选的治疗剂一起通过使用微创技术被递送到病变部位。液体预制剂一旦位于眼内,即聚合成固体水凝胶,该固体水凝胶在一些情况下粘附于组织上并将聚合物/药物组合保持在病变部位处。在一些情况下,通过改变单体和缓冲液的组成来控制聚合和降解时间,以允许水凝胶聚合物的适当的施用和放置。在一些实施方案中,药物以精确且一致的方式被释放出来。在某些情况下,生物相容性水凝胶聚合物经确定的一段时间被生物吸收。在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物提供治疗剂在目标部位的持续释放。在某些实施方案中,持续和控制释放减少了对治疗剂的系统性暴露。受控的胶凝和生物降解允许使用生物相容性水凝胶聚合物将一种或多种治疗剂直接递送至受疾病影响的组织,从而最小化对治疗剂的系统性暴露。

[0060] 在一些情况下,治疗剂经延长的一段时间从生物相容性水凝胶聚合物中释放。在某些情况下,生物相容性水凝胶聚合物中治疗剂的递送提供了治疗剂的贮库(depot)(例如,在皮肤下),其中该贮库经延长的一段时间(例如,1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、14天、3周、4周)释放治疗剂。在一些情况下,生物相容性水凝胶聚合物作为延迟的爆发

(delayed burst)在延迟后释放治疗剂。

[0061] 在一些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂完全取代眼睛的玻璃体液。在某些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂部分地取代眼睛的玻璃体液。

[0062] 体内胶凝眼科预制剂可用于治疗视网膜脱离以及眼睛的其他病症。将体内胶凝眼科预制剂递送至眼内的视网膜撕裂部位,该预制剂至少部分地在眼内的视网膜撕裂部位聚合和/或胶凝,并形成视网膜补片。视网膜补片至少部分地粘附至视网膜撕裂处并使裂孔闭合,从而治疗视网膜脱离并使其愈合。

[0063] 此外,体内胶凝眼科预制剂可用于递送治疗剂至眼睛内部以治疗眼睛的病症,例如与年龄相关的黄斑变性、糖尿病视网膜病变、白内障、眼内压(青光眼)或增生性玻璃体视网膜病变。

[0064] 示例性的水凝胶成分

[0065] 本文提供了体内胶凝眼科预制剂,其包含至少一种包含多于一个亲核基团的第一化合物、至少一种包含多于一个亲电子基团的第二化合物、在约5.0至约9.5的pH范围内的水性缓冲液以及任选的一种或多种治疗剂。在某些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂通过以下方式在人体内的目标部位形成生物相容性水凝胶聚合物:在水性缓冲液中混合所述至少一种第一化合物、至少一种第二化合物和任选的治疗剂,并将混合物递送至目标部位以使生物相容性水凝胶聚合物至少部分地在目标部位聚合和/或胶凝。在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物在将第一化合物和第二化合物于水性缓冲液中混合之后而形成;并且其中生物相容性水凝胶聚合物在目标部位胶凝。在某些实施方案中,在水性缓冲液中混合第一化合物、第二化合物以及任选的治疗剂并将混合物递送至人体内的目标部位,这产生体内胶凝眼科预制剂,使得所述体内胶凝眼科预制剂至少部分地在目标部位聚合和/或胶凝,以形成生物相容性水凝胶聚合物。

[0066] 在一些实施方案中,包含多于一个亲核或亲电子基团的第一或第二化合物是多元醇衍生物。在某些实施方案中,第一或第二化合物是树枝状的多元醇衍生物。在一些实施方案中,第一或第二化合物是二醇、三羟甲基丙烷、甘油、二甘油、季戊四醇(pentaerythritol)、山梨糖醇、六甘油、三季戊四醇或聚甘油衍生物。在某些实施方案中,第一或第二化合物是二醇、三羟甲基丙烷、季戊四醇、六甘油或三季戊四醇衍生物。在一些实施方案中,第一或第二化合物是三羟甲基丙烷、甘油、二甘油、季戊四醇、山梨糖醇、六甘油、三季戊四醇或聚甘油衍生物。在一些实施方案中,第一或第二化合物是季戊四醇、二季戊四醇或三季戊四醇衍生物。在某些实施方案中,第一或第二化合物是六甘油(2-乙基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇,三羟甲基丙烷)衍生物。在一些实施方案中,第一或第二化合物是山梨糖醇衍生物。在某些实施方案中,第一或第二化合物是二醇、丙二醇、甘油、二甘油或聚甘油衍生物。

[0067] 在一些实施方案中,第一和/或第二化合物进一步包含含有1至200个乙二醇亚单位的聚乙二醇(PEG)链。在某些实施方案中,第一和/或第二化合物进一步包含含有1至200个丙二醇亚单位的聚丙二醇(PPG)链。自多元醇延伸出的PEG或PPG链是将多元醇核心连接至亲核或亲电子基团的“臂(arm)”。

[0068] 示例性的亲核单体

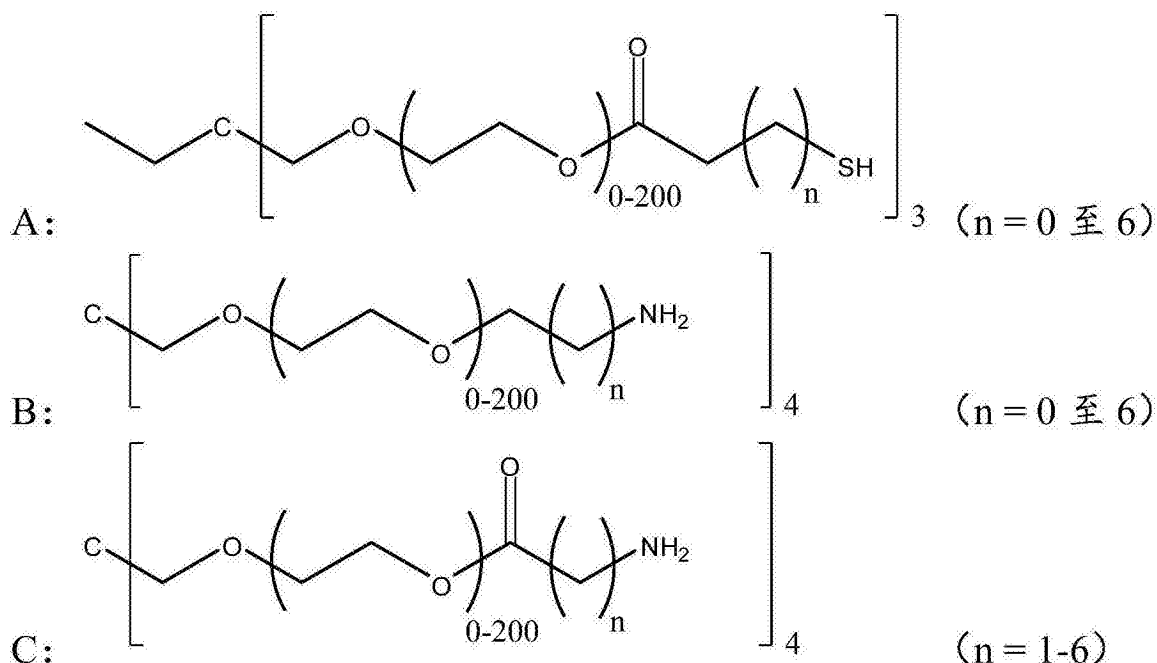
[0069] 体内胶凝眼科预制剂包含至少一种包含多于一个亲核基团的第一化合物。在一些

实施方案中,该亲核基团为羟基、硫醇或氨基基团。在优选的实施方案中,该亲核基团是硫醇或氨基基团。

[0070] 在某些实施方案中,亲核基团通过合适的连接体连接到多元醇衍生物上。合适的连接体包括但不限于酯(例如,乙酸酯)或醚。在一些情况下,包含酯连接体的单体对生物降解更敏感。含有亲核基团的连接体的实例包括但不限于巯基乙酸酯、氨基乙酸酯(甘氨酸)和其他氨基酸酯(例如,丙氨酸、β-丙氨酸、赖氨酸、鸟氨酸)、3-巯基丙酸酯、乙胺醚或丙胺醚。在一些实施方案中,多元醇核心衍生物结合至聚乙二醇或聚丙二醇亚单位,该亚单位连接至包含亲核基团的连接体。第一化合物(亲核单体)的分子量为约100至100000。在某些实施方案中,第一化合物(亲核单体)的分子量为约100、约500、约1000、约2000、约3000、约4000、约5000、约6000、约7000、约8000、约9000、约10000、约12000、约15000、约20000、约25000、约30000、约35000、约40000、约50000、约60000、约70000、约80000、约90000或约100000。在某些实施方案中,第二化合物的分子量为约500至40000。在一些实施方案中,第一化合物的分子量为约500至2000。在某些实施方案中,第一化合物的分子量为约15000至约40000。在一些实施方案中,第一化合物是水溶性的。

[0071] 带有三羟甲基丙烷或季戊四醇核心多元醇、包含多于一个亲核基团的单体的结构实例如下所示。所示的化合物具有硫醇或胺亲电子基团,该硫醇或胺亲电子基团通过乙酸酯、丙酸酯或乙醚连接体连接至长度不等的PEG亚单位(例如,以下的结构:ETTMP(A;n=1)、4臂-PEG-NH₂(B;n=1)和4臂-PEG-AA(C;n=1))。使用其他多元醇核心的单体以类似的方式构建。

[0072]



[0073] (在胺-酯化学中使用的)包含亲核基团的合适的第一化合物包括但不限于季戊四醇聚乙二醇胺(4臂-PEG-NH₂)(分子量选自约5000至约40000,例如,5000、10000或20000)、季戊四醇聚乙二醇氨基乙酸酯(4臂-PEG-AA)(分子量选自约5000至约40000,例如,5000、10000或20000)、六甘油聚乙二醇胺(8臂-PEG-NH₂)(分子量选自约5000至约40000,例如,10000、20000或40000)或三季戊四醇乙二醇胺(8臂(TP)-PEG-NH₂)(分子量选自约5000至约

40000,例如,10000、20000或40000)。在此类化合物中,4(或8)臂-PEG-AA包含酯(或乙酸酯)基团,而4(或8)臂-PEG-NH₂单体不包含酯(或乙酸酯)基团。

[0074] (在硫醇-酯化学中使用的)包含亲核基团的其他合适的第一化合物包括但不限于乙二醇二巯基乙酸酯(THIOCURE®GDMA)、三羟甲基丙烷三巯基乙酸酯(THIOCURE®TMPMA)、季戊四醇四巯基乙酸酯(THIOCURE®PETMA)、乙二醇二-3-巯基丙酸酯(THIOCURE®GDMP)、三羟甲基丙烷三-3-巯基丙酸酯(THIOCURE®TMPMP)、季戊四醇四-3-巯基丙酸酯(THIOCURE®PETMP)、多元醇-3-巯基丙酸酯、聚酯-3-巯基丙酸酯、丙二醇3-巯基丙酸酯(THIOCURE®PPGMP 800)、丙二醇3-巯基丙酸酯(THIOCURE®PPGMP 2200)、乙氧基化三羟甲基丙烷三-3-巯基丙酸酯(THIOCURE®ETTMP-700)和乙氧基化三羟甲基丙烷三-3-巯基丙酸酯(THIOCURE®ETTMP-1300)。

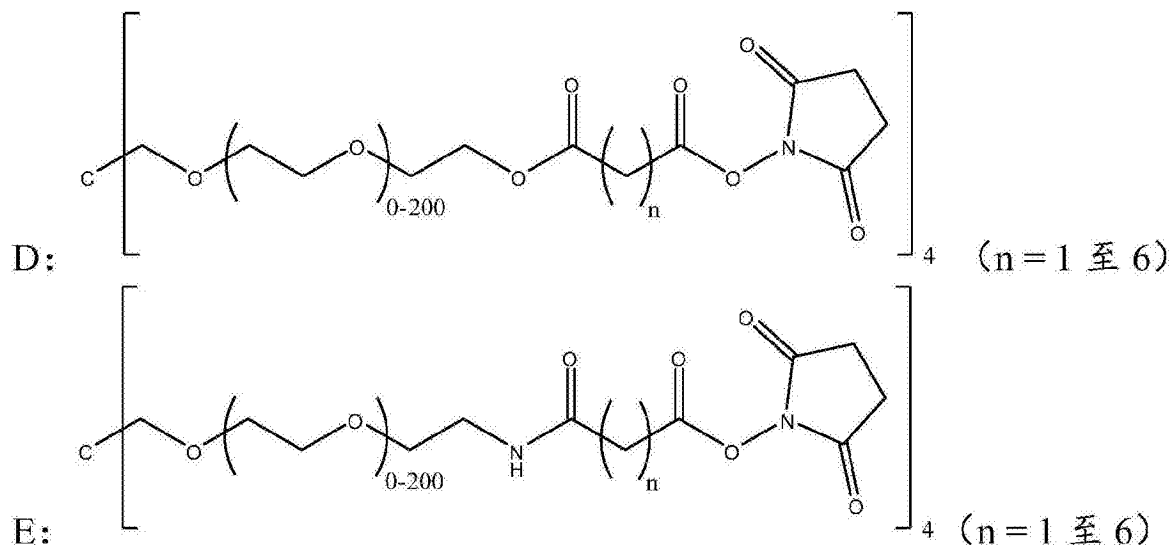
[0075] 示例性的亲电子单体

[0076] 体内胶凝眼科预制剂包含至少一种包含多于一个亲电子基团的第一化合物。在一些实施方案中,该亲电子基团是环氧化物、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺基或 α - β 不饱和酯。在优选的实施方案中,该亲电子基团是环氧化物或琥珀酰亚胺基。

[0077] 在某些实施方案中,亲电子基团通过合适的连接体连接至多元醇衍生物。合适的连接体包括但不限于酯、酰胺或醚。在一些情况下,包含酯连接体的单体对生物降解更敏感。包含亲电子基团的连接体的实例包括但不限于琥珀酰亚胺基琥珀酸酯、琥珀酰亚胺基戊二酸酯、琥珀酰亚胺基琥珀酰胺、琥珀酰亚胺基戊二酰胺或缩水甘油醚。在一些实施方案中,多元醇核心衍生物结合至聚乙二醇或聚丙二醇亚单位,该亚单位连接至包含亲电子基团的连接体。第二化合物(亲电子单体)的分子量为约100至100000。在某些实施方案中,第二化合物(亲电子单体)的分子量为约100、约500、约1000、约2000、约3000、约4000、约5000、约6000、约7000、约8000、约9000、约10000、约12000、约15000、约20000、约25000、约30000、约35000、约40000、约50000、约60000、约70000、约80000、约90000或约100000。在某些实施方案中,第二化合物的分子量为约500至40000。在一些实施方案中,第二化合物的分子量为约500至2000。在某些实施方案中,第二化合物的分子量为约15000至约40000。在一些实施方案中,第二化合物是水溶性的。

[0078] 带有季戊四醇核心多元醇、包含多于一个亲电子基团的单体的结构实例如下所示。所示的化合物具有琥珀酰亚胺基亲电子基团、戊二酸酯或戊二酰胺连接体以及长度不等的PEG亚单位(例如,以下的结构:4臂-PEG-SG(D;n=3)和4臂-PEG-SGA(E;n=3))。使用其他多元醇核心或不同的连接体(例如,琥珀酸酯(SS)或琥珀酰胺(SSA))的单体以类似的方式构建。

[0079]



[0080] 包含亲电子基团的合适的第二化合物包括但不限于季戊四醇聚乙二醇马来酰亚胺(4臂-PEG-MAL)(分子量选自约5000至约40000,例如,10000或20000)、季戊四醇聚乙二醇琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(4臂-PEG-SS)(分子量选自约5000至约40000,例如,10000或20000)、季戊四醇聚乙二醇琥珀酰亚胺基戊二酸酯(4臂-PEG-SG)(分子量选自约5000至约40000,例如,10000或20000)、季戊四醇聚乙二醇琥珀酰亚胺基戊二酰胺(4臂-PEG-SGA)(分子量选自约5000至约40000,例如,10000或20000)、六甘油聚乙二醇琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(8臂-PEG-SS)(分子量选自约5000至约40000,例如,10000或20000)、六甘油聚乙二醇琥珀酰亚胺基戊二酸酯(8臂-PEG-SG)(分子量选自约5000至约40000,例如,10000、15000、20000或40000)、六甘油聚乙二醇琥珀酰亚胺基戊二酰胺(8臂-PEG-SGA)(分子量选自约5000至约40000,例如,10000、15000、20000或40000)、三季戊四醇聚乙二醇琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(8臂(TP)-PEG-SS)(分子量选自约5000至约40000,例如,10000或20000)、三季戊四醇聚乙二醇琥珀酰亚胺基戊二酸酯(8臂(TP)-PEG-SG)(分子量选自约5000至约40000,例如,10000、15000、20000或40000)或三季戊四醇聚乙二醇琥珀酰亚胺基戊二酰胺(8臂(TP)-PEG-SGA)(分子量选自约5000至约40000,例如,10000、15000、20000或40000)。4(或8)臂-PEG-SG单体包含酯基团,而4(或8)臂-PEG-SGA单体不包含酯基团。

[0081] 包含亲电子基团的其他合适的第二化合物是山梨糖醇聚缩水甘油醚,包括但不限于山梨糖醇聚缩水甘油醚(DENACOL®EX-611)、山梨糖醇聚缩水甘油醚(DENACOL®EX-612)、山梨糖醇聚缩水甘油醚(DENACOL®EX-614)、山梨糖醇聚缩水甘油醚(DENACOL®EX-614B)、聚甘油聚缩水甘油醚(DENACOL®EX-512)、聚甘油聚缩水甘油醚(DENACOL®EX-521)、二甘油聚缩水甘油醚(DENACOL®EX-421)、甘油聚缩水甘油醚(DENACOL®EX-313)、甘油聚缩水甘油醚(DENACOL®EX-313)、三羟甲基丙烷聚缩水甘油醚(DENACOL®EX-321)、山梨糖醇聚缩水甘油醚(DENACOL®EJ-190)。

[0082] 粘度增强剂

[0083] 体内胶凝眼科预制剂、生物相容性视网膜补片和体内聚合的生物相容性视网膜补片包含粘度增强剂。在一些情况下,粘度增强剂提高了预制剂的粘度,防止预制剂扩散并使预制剂留在目标部位。粘度增强剂包括但不限于:阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、膨润土、卡波姆(carbomer)、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、角豆胶、十六醇十八醇混合物、壳聚糖、胶体二氧化硅、环甲基硅油、乙基纤维素、明胶、甘油、山萘酸甘油酯、瓜尔胶、锂蒙脱石、I型氢化植物油、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙甲纤维素、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、甲基纤维素、聚葡萄糖、聚乙二醇、聚(甲基乙烯基醚/马来酸酐)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇、氯化钾、聚维酮、海藻酸丙二醇酯、皂石、海藻酸钠、氯化钠、硬脂醇、蔗糖、磺丁基醚(3-环糊精、黄耆胶、黄原胶,以及它们的衍生物和混合物。在某些实施方案中,粘度增强剂选自羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮。在一些实施方案中,粘度增强剂是甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素。在优选的实施方案中,粘度增强剂是羟丙基甲基纤维素。

[0084] 在一些实施方案中,粘度增强剂是生物粘合剂或包含生物粘合性聚合物。在某些情况下,生物粘合剂是与活的组织和/或生物流体接合的任何粘合剂。生物粘合性聚合物包括但不限于羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、透明质酸钠、壳聚糖、海藻酸盐、黄多醣胶(xanthum gum)、丙烯酸聚合物(例如,卡波姆、聚卡波非),以及它们的衍生物和混合物。

[0085] 在一些实施方案中,缓冲液中的粘度增强剂的浓度范围为0.1%至20%。在某些实施方案中,缓冲液中的粘度增强剂的浓度范围为5%至20%。在其他实施方案中,缓冲液中的粘度增强剂的浓度范围为0.1%至2%。在具体的实施方案中,缓冲液中的粘度增强剂的浓度范围为0.1%至0.5%。在一些实施方案中,粘度增强剂的浓度小于20%、小于15%、小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1.8%、小于1.6%、小于1.5%、小于1.4%、小于1.2%、小于1%、小于0.9%、小于0.8%、小于0.7%、小于0.6%、小于0.5%、小于0.4%、小于0.3%、小于0.2%或小于0.1%。在一些实施方案中,粘度增强剂的浓度为至少10%、至少8%、至少6%、至少5%、至少4%、至少2%、至少1.8%、至少1.6%、至少1.5%、至少1.4%、至少1.2%、至少1%、至少0.9%、至少0.8%、至少0.7%、至少0.6%、至少0.5%、至少0.4%、至少0.3%、至少0.2%或至少0.1%。在一些实施方案中,粘度增强剂的浓度为约20%、约15%、约10%、约9%、约8%、约7%、约6%、约5%、约4%、约3%、约2%、约1.8%、约1.6%、约1.5%、约1.4%、约1.2%、约1%、约0.9%、约0.8%、约0.7%、约0.6%、约0.5%、约0.4%、约0.3%、约0.2%或约0.1%。

[0086] 在某些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂的粘度小于4000cP、小于2000cP、小于1000cP、小于800cP、小于600cP、小于500cP、小于400cP、小于200cP、小于100cP、小于80cP、小于60cP、小于50cP、小于40cP、小于20cP、小于10cP、小于8cP、小于6cP、小于5cP、小于4cP、小于3cP、小于2cP、小于1cP。在一些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂的粘度为至少4000cP、至少2000cP、至少1000cP、至少800cP、至少600cP、至少500cP、至少400cP、至少200cP、至少100cP、至少80cP、至少60cP、至少50cP、至少40cP、至少20cP、至少10cP、至少8cP、至少6cP、至少5cP、至少4cP、至少3cP、至少2cP、至少1cP。在某些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂的粘度为约4000cP、约2000cP、约1000cP、约800cP、约600cP、约500cP、约400cP、约200cP、约100cP、约80cP、约60cP、约50cP、约40cP、约20cP、约10cP、约8cP、约6cP、约5cP、

约4cP、约3cP、约2cP、约1cP。在一些实施方案中，体内胶凝眼科预制剂的粘度为约5cP至50cP。在某些实施方案中，体内胶凝眼科预制剂的粘度为约5cP至500cP。

[0087] 水凝胶的形成

[0088] 在某些实施方案中，包含多于一个亲核基团或多于一个亲电子基团的第一化合物和第二化合物安全地在哺乳动物体内的目标部位（例如在眼内，例如在视网膜撕裂部位）进行聚合。在某些实施方案中，体内胶凝眼科预制剂部分地或完全取代眼内的玻璃体。在一些实施方案中，第一化合物和第二化合物是通过第一化合物中的亲核基团与第二化合物中的亲电子基团反应而形成聚合物的单体。在某些实施方案中，单体在预定的时间聚合。在一些实施方案中，单体在温和且接近中性的pH条件下聚合。在某些实施方案中，水凝胶聚合物在固化后不改变体积。

[0089] 在一些实施方案中，第一化合物与第二化合物反应以形成酰胺、硫酯或硫醚键。当硫醇亲核体与琥珀酰亚胺基亲电子体反应时，形成硫酯。当氨基亲核体与琥珀酰亚胺基亲电子体反应时，形成酰胺。

[0090] 在一些实施方案中，一种或多种包含氨基基团的第一化合物与一种或多种包含琥珀酰亚胺基酯基团的第二化合物反应，以形成酰胺键连接的第一和第二单体单元。在某些实施方案中，一种或多种包含硫醇基团的第一化合物与一种或多种包含琥珀酰亚胺基酯基团的第二化合物反应，以形成硫酯键连接的第一和第二单体单元。在一些实施方案中，一种或多种包含氨基基团的第一化合物与一种或多种包含环氧化物基团的第二化合物反应，以形成胺键连接的第一和第二单体单元。在某些实施方案中，一种或多种包含硫醇基团的第一化合物与一种或多种包含环氧化物基团的第二化合物反应，以形成硫醚键连接的第一和第二单体单元。

[0091] 在一些实施方案中，将第一化合物在加入到一种或多种第二化合物之前与不同的第一化合物混合。在其他实施方案中，将第二化合物在加入到一种或多种第一化合物之前与不同的第二化合物混合。在某些实施方案中，通过至少一种第一单体混合物和至少一种第二单体混合物的性质来控制体内胶凝眼科预制剂和生物相容性水凝胶聚合物的性质。

[0092] 在一些实施方案中，在生物相容性水凝胶聚合物中使用一种第一化合物。在某些实施方案中，将两种不同的第一化合物混合，并用于生物相容性水凝胶聚合物中。在一些实施方案中，将三种不同的第一化合物混合，并用于生物相容性水凝胶聚合物中。在某些实施方案中，将四种或更多种不同的第一化合物混合，并用于生物相容性水凝胶聚合物中。

[0093] 在一些实施方案中，在生物相容性水凝胶聚合物中使用一种第二化合物。在某些实施方案中，将两种不同的第二化合物混合，并用于生物相容性水凝胶聚合物中。在一些实施方案中，将三种不同的第二化合物混合，并用于生物相容性水凝胶聚合物中。在某些实施方案中，将四种或更多种不同的第二化合物混合，并用于生物相容性水凝胶聚合物中。

[0094] 在一些实施方案中，将包含连接至亲核基团的醚键的第一化合物与包含连接至亲核基团的酯键的不同的第一化合物混合。这使得能够对得到的生物相容性水凝胶聚合物中的酯基团的浓度进行控制。在某些实施方案中，将包含连接至亲电子基团的醚键的第二化合物与包含连接至亲电子基团的醚键的不同的第二化合物混合。在一些实施方案中，将包含连接至亲电子基团的酯键的第二化合物与包含连接至亲电子基团的酰胺键的不同的第二化合物混合。在某些实施方案中，将包含连接至亲电子基团的酰胺键的第二化合物与包

含连接至亲电子基团的醚键的不同的第二化合物混合。

[0095] 在一些实施方案中,将包含氨基乙酸酯亲核体的第一化合物与包含乙胺醚亲核体的不同的第一化合物以指定的摩尔比(x/y)混合。在某些实施方案中,摩尔比(x/y)为5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10或95/5。在某些实施方案中,将两种第一化合物的混合物与等于x和y之和的摩尔量的一种或多种第二化合物混合。在一些实施方案中,两种第一化合物的合并的摩尔量与第二化合物的摩尔量的比例不相等。

[0096] 在一些实施方案中,第一化合物的合并的摩尔量与第二化合物的合并的摩尔量的摩尔比大于1。在某些实施方案中,第一化合物的合并的摩尔量与第二化合物的合并的摩尔量的摩尔比小于1。在一些实施方案中,第一化合物的合并的摩尔量与第二化合物的合并的摩尔量的摩尔比约为1。在某些实施方案中,第一化合物的合并的摩尔量与第二化合物的合并的摩尔量的摩尔比为约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1或约1:1。在一些实施方案中,第一化合物的合并的摩尔量与第二化合物的合并的摩尔量的摩尔比为约1:10、约1:9、约1:8、约1:7、约1:6、约1:5、约1:4、约1:3、约1:2或约1:1。在某些实施方案中,当第一化合物(例如,胺)的合并的摩尔量与第二化合物(例如,酯)的合并的摩尔量的摩尔比大于1时,所获得的视网膜补片的胶粘性增大。

[0097] 在一些实施方案中,将包含多于一个亲核基团的第一化合物和治疗剂在水性缓冲液中预混合。一旦预混合完成,将包含多于一个亲电子基团的第二化合物加入到预混合物中。在最终混合后不久,将水凝胶聚合物递送至目标部位。在某些实施方案中,就在将水凝胶聚合物混合物递送至目标部位之前,将任选的不透射线的材料加入到预混合物、第二化合物或加入至混合物中。

[0098] 在其他实施方案中,将包含多于一个亲电子基团的第二化合物和治疗剂在水性缓冲液中预混合。一旦预混合完成,将包含多于一个亲核基团的第一化合物加入到预混合物中。在最终混合后不久,将水凝胶聚合物递送至目标部位。在某些实施方案中,就在将水凝胶聚合物混合物递送至目标部位之前,将任选的不透射线的材料加入至预混合物、第一化合物或加入至混合物中。

[0099] 在一些实施方案中,将包含多于一个亲核基团的第一化合物和包含多于一个亲电子基团的第二化合物在约5.0至约9.5的pH范围内的水性缓冲液中混合在一起,由此形成生物相容性水凝胶聚合物。在某些实施方案中,将包含多于一个亲核基团的第一化合物和/或包含多于一个亲电子基团的第二化合物分别于约5.0至约9.5的pH范围内的水性缓冲液中稀释,其中将各稀释液或未经稀释(neat)的单体混合,由此形成生物相容性水凝胶聚合物。在一些实施方案中,水性缓冲液在约6.0至约8.5的pH范围内。在某些实施方案中,水性缓冲液在约8的pH范围内。

[0100] 在某些实施方案中,水性缓冲液中的单体的浓度为约1%至约100%。在一些实施方案中,采用稀释来调节单体稀释液的粘度。在某些实施方案中,水性缓冲液中的单体的浓度为约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0101] 在一些实施方案中,将亲电子和亲核单体以这样的比例混合,即在混合物中存在

亲电子基团的轻微过量。在某些实施方案中,该过量为约10%、约5%、约2%、约1%、约0.9%、约0.8%、约0.7%、约0.6%、约0.5%、约0.4%、约0.3%、约0.2%、约0.1%或小于0.1%。

[0102] 在某些实施方案中,通过选择第一和第二化合物来控制生物相容性水凝胶聚合物的胶凝时间或固化时间。在一些实施方案中,第一或第二化合物中的亲核或亲电子基团的浓度影响体内胶凝眼科预制剂的胶凝时间。在某些实施方案中,温度影响体内胶凝眼科预制剂的胶凝时间。在一些实施方案中,水性缓冲液的类型影响体内胶凝眼科预制剂的胶凝时间。在某些实施方案中,水性缓冲液的浓度影响体内胶凝眼科预制剂的胶凝时间。在一些实施方案中,单体的亲核和亲电子基团的亲核性和/或亲电子性影响体内胶凝眼科预制剂的胶凝时间。

[0103] 在一些实施方案中,通过水性缓冲液的pH来控制生物相容性水凝胶聚合物的胶凝时间或固化时间。在某些实施方案中,胶凝时间随pH的升高而减少。在一些实施方案中,胶凝时间随缓冲液浓度的升高而减少。在某些实施方案中,胶凝时间随温度的升高而减少。在一些实施方案中,胶凝时间随溶液(单体)浓度的升高而减少。

[0104] 在某些实施方案中,胶凝时间为约20秒至10分钟。在一些实施方案中,胶凝时间少于30分钟、少于20分钟、少于10分钟、少于5分钟、少于4.8分钟、少于4.6分钟、少于4.4分钟、少于4.2分钟、少于4.0分钟、少于3.8分钟、少于3.6分钟、少于3.4分钟、少于3.2分钟、少于3.0分钟、少于2.8分钟、少于2.6分钟、少于2.4分钟、少于2.2分钟、少于2.0分钟、少于1.8分钟、少于1.6分钟、少于1.4分钟、少于1.2分钟、少于1.0分钟、少于0.8分钟、少于0.6分钟或少于0.4分钟。在某些实施方案中,水性缓冲液的pH为约5至约9.5。在一些实施方案中,水性缓冲液的pH为约7.0至约9.5。在具体的实施方案中,水性缓冲液的pH为约8。在一些实施方案中,水性缓冲液的pH为约5、约5.5、约6.0、约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7.0、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.8、约7.9、约8.0、约8.1、约8.2、约8.3、约8.4、约8.5、约9.0或约9.5。

[0105] 在某些实施方案中,通过水性缓冲液的类型来控制生物相容性水凝胶聚合物的胶凝时间或固化时间。在一些实施方案中,水性缓冲液是生理上可接受的缓冲液。在某些实施方案中,水性缓冲液包括但不限于,水性盐溶液、磷酸盐缓冲盐水、硼酸盐缓冲盐水、各成分溶解于各自的缓冲液中的硼酸盐和磷酸盐缓冲液的组合、N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-羟基丙磺酸(HEPES)、3-(N-吗啉基)丙磺酸(MOPS)、2-([2-羟基-1,1-双(羟甲基)乙基]氨基)乙磺酸(TES)、3-[N-三(羟基甲基)乙基氨基]-2-羟乙基]-1-哌嗪丙磺酸(EPPS)、三[羟甲基]-氨基甲烷(THAM)和三[羟甲基]甲基氨基甲烷(TRIS)。在一些实施方案中,硫醇-酯化学反应(例如,ETTTP亲核体与SGA或SG亲电子体)在硼酸盐缓冲液中进行。在某些实施方案中,胺-酯化学反应(NH₂或AA亲核体与SGA或SG亲电子体)在磷酸盐缓冲液中进行。

[0106] 在一些实施方案中,视网膜补片的粘着力为约40mN。在某些实施方案中,视网膜补片的粘着力为约20mN至约100mN。在一些实施方案中,视网膜补片的粘着力为约30mN至约50mN。在某些实施方案中,视网膜补片的硬度为约30g至约100g。在一些实施方案中,视网膜补片的硬度为约45g至约90g。在某些实施方案中,视网膜补片的弹性模量为约50Pa至约500Pa。在一些实施方案中,视网膜补片的弹性模量为约100Pa至约400Pa。

[0107] 在某些实施方案中,在生物相容性水凝胶聚合物形成期间,第一化合物和第二化

合物不与治疗剂反应。在一些实施方案中,在第一和第二化合物(即单体)聚合后治疗剂保持不变。在某些实施方案中,治疗剂不改变水凝胶聚合物的性质。在一些实施方案中,治疗剂和水凝胶聚合物制剂的生理化学性质不受单体聚合影响。

[0108] 治疗的区域-目标部位

[0109] 在某些实施方案中,目标部位在哺乳动物内部。在一些实施方案中,目标部位在人体内。在某些实施方案中,目标部位在人体上。在一些实施方案中,目标部位可通过手术达到。在某些实施方案中,目标部位可通过微创手术达到。在一些实施方案中,目标部位可通过内窥镜装置达到。在某些实施方案中,目标部位在眼睛内或在眼睛上。在一些实施方案中,治疗视网膜撕裂、裂孔或视网膜脱离的方法包括在局部麻醉下将体内胶凝眼科预制剂递送至裂孔、撕裂或脱离的部位。在某些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂通过尖锐的24至28号针来递送。

[0110] 在一些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂或生物相容性水凝胶聚合物在具有或不具有治疗剂的情况下用作密封剂或粘合剂。在某些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂或生物相容性水凝胶聚合物用于密封人眼内的视网膜撕裂。在其他实施方案中,体内胶凝眼科预制剂或生物相容性水凝胶聚合物用于填充人体内的腔体,例如,部分或完全取代眼睛的玻璃体液。

[0111] 水凝胶制剂向目标部位的递送

[0112] 在一些实施方案中,将体内胶凝眼科预制剂作为体内胶凝眼科预制剂通过导管或针递送至目标部位,以在目标部位形成生物相容性水凝胶聚合物。在某些实施方案中,针或导管附接于递送装置或为递送装置的一部分。

[0113] 在其他实施方案中,使用注射器和针将体内胶凝眼科预制剂递送至眼睛中的目标部位。在一些实施方案中,使用递送装置将体内胶凝眼科预制剂递送至目标部位。在一些实施方案中,该针具有约4mm、约3.8mm、约3.6mm、约3.4mm、约3.2mm、约3.0mm、约2.8mm、约2.6mm、约2.4mm、约2.2mm、约2.0mm、约1.8mm、约1.6mm、约1.4mm、约1.2mm、约1.0mm、约0.8mm或约0.6mm的外径。在优选的实施方案中,该针具有约1.2mm或更小的外径。在某些实施方案中,当混合物通过导管递送至肿瘤部位时,体内胶凝眼科预制剂的粘度接近于水的粘度。在一些实施方案中,形成生物相容性水凝胶的体内胶凝眼科预制剂进一步包含药学上可接受的粘度增强剂,以确保预制剂在胶凝过程中在目标部位保持原位。

[0114] 在某些实施方案中,将1至3mL的任选地包含治疗剂的体内胶凝眼科预制剂递送至目标部位。在一些实施方案中,将约12mL、约11mL、约10mL、约9mL、约8mL、约7.5mL、约7.0mL、约6.5mL、约6.0mL、约5.5mL、约5.0mL、约4.5mL、约4.0mL、约3.5mL、约3.0mL、约2.5mL、约2.0mL、约1.5mL、约1.0mL、约0.5mL、约0.2mL、约0.1mL、约0.05mL或约0.01mL的任选地包含治疗剂的体内胶凝眼科预制剂递送至目标部位。在某些实施方案中,将少于12mL、少于11mL、少于10mL、少于9mL、少于8mL、少于7.5mL、少于7.0mL、少于6.5mL、少于6.0mL、少于5.5mL、少于5.0mL、少于4.5mL、少于4.0mL、少于3.5mL、少于3.0mL、少于2.5mL、少于2.0mL、少于1.5mL、少于1.0mL、少于0.5mL、少于0.2mL、少于0.1mL、少于0.05mL或少于0.01mL的任选地包含治疗剂的体内胶凝眼科预制剂递送至目标部位。在某些实施方案中,将约0.05至5mL的任选地包含治疗剂的体内胶凝眼科预制剂递送至目标部位。

[0115] 在一些实施方案中,根据将水凝胶聚合物混合物递送至目标部位的医生的偏好设

定生物相容性水凝胶聚合物的胶凝时间。在大多数情况下,医师在15至30秒内将水凝胶聚合物混合物递送至目标。在一些实施方案中,水凝胶聚合物混合物在被递送至目标部位之后胶凝,而覆盖目标部位。

[0116] 在一些实施方案中,通过水性缓冲液的pH来控制生物相容性水凝胶聚合物的胶凝时间或固化时间。在某些实施方案中,胶凝时间为约20秒至10分钟。在优选的实施方案中,胶凝时间为约90秒。在一些实施方案中,胶凝时间少于120分钟、少于90分钟、少于60分钟、少于50分钟、少于40分钟、少于30分钟、少于20分钟、少于10分钟、少于9分钟、少于8分钟、少于7分钟、少于6分钟、少于5分钟、少于4.8分钟、少于4.6分钟、少于4.4分钟、少于4.2分钟、少于4.0分钟、少于3.8分钟、少于3.6分钟、少于3.4分钟、少于3.2分钟、少于3.0分钟、少于2.8分钟、少于2.6分钟、少于2.4分钟、少于2.2分钟、少于2.0分钟、少于1.8分钟、少于1.6分钟、少于1.5分钟、少于1.4分钟、少于1.2分钟、少于1.0分钟、少于0.8分钟、少于0.6分钟或少于0.4分钟。在某些实施方案中,胶凝时间多于120分钟、多于90分钟、多于60分钟、多于50分钟、多于40分钟、多于30分钟、多于20分钟、多于10分钟、多于9分钟、多于8分钟、多于7分钟、多于6分钟、多于5分钟、多于4.8分钟、多于4.6分钟、多于4.4分钟、多于4.2分钟、多于4.0分钟、多于3.8分钟、多于3.6分钟、多于3.4分钟、多于3.2分钟、多于3.0分钟、多于2.8分钟、多于2.6分钟、多于2.4分钟、多于2.2分钟、多于2.0分钟、多于1.8分钟、多于1.6分钟、多于1.5分钟、多于1.4分钟、多于1.2分钟、多于1.0分钟、多于0.8分钟、多于0.6分钟或者多于0.4分钟。在一些实施方案中,胶凝时间为约120分钟、约90分钟、约60分钟、约50分钟、约40分钟、约30分钟、约20分钟、约10分钟、约9分钟、约8分钟、约7分钟、约6分钟、约5分钟、约4.8分钟、约4.6分钟、约4.4分钟、约4.2分钟、约4.0分钟、约3.8分钟、约3.6分钟、约3.4分钟、约3.2分钟、约3.0分钟、约2.8分钟、约2.6分钟、约2.4分钟、约2.2分钟、约2.0分钟、约1.8分钟、约1.6分钟、约1.5分钟、约1.4分钟、约1.2分钟、约1.0分钟、约0.8分钟、约0.6分钟或约0.4分钟。

[0117] 在某些实施方案中,水性缓冲液的pH为约5.0至约9.5。在一些实施方案中,水性缓冲液的pH为约6.0至约8.5。在具体的实施方案中,水性缓冲液的pH为约8.0。在一些实施方案中,pH为约5、约5.1、约5.2、约5.3、约5.4、约5.5、约5.6、约5.7、约5.8、约5.9、约6、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4、约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8、约7.9、约8、约8.1、约8.2、约8.3、约8.4、约8.5、约8.6、约8.7、约8.9、约9、约9.1、约9.2、约9.3、约9.4或约9.5。

[0118] 在某些实施方案中,通过选择第一和第二化合物来控制生物相容性水凝胶聚合物的胶凝时间或固化时间。在一些实施方案中,第一或第二化合物中的亲核或亲电子基团的浓度影响体内胶凝眼科预制剂的胶凝时间。

[0119] 在一些实施方案中,在施用后验证生物相容性水凝胶聚合物的固化。在某些实施方案中,在递送部位进行体内验证。在其他实施方案中,进行离体验证。在一些实施方案中,视觉验证生物相容性水凝胶聚合物的固化。生物相容性水凝胶聚合物缺乏流动表明生物相容性水凝胶聚合物已胶凝并且水凝胶已充分固化。在进一步的实施方案中,通过评估递送装置中的残余物(例如支气管镜或其他内窥镜装置的导管中的残留物,或者在用于递送生物相容性水凝胶聚合物的注射器中的残留物)来验证生物相容性水凝胶聚合物的固化。在其他实施方案中,通过将小样品(例如,~1mL)沉积在一张纸上或一个小容器中且之后在超

过胶凝时间后评估流动特性来验证生物相容性水凝胶聚合物的固化。

[0120] 在一些实施方案中,将任选地包含一种或多种治疗剂的体内胶凝眼科预制剂递送至目标部位,使得预制剂大部分覆盖目标部位。在某些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂基本上覆盖病变组织的暴露部分。在一些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂不会有目的地扩散到任何其他位置。在一些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂基本上覆盖病变组织,并且不显著地覆盖健康组织。在某些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物不显著地覆盖健康组织。在一些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂在整个目标部位上胶凝并完全覆盖病变组织。在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物粘附到组织上。

[0121] 水凝胶的生物吸收

[0122] 在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物是生物可吸收性聚合物。在某些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物在约5至30天内被生物吸收。在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物在约30至180天内被生物吸收。在优选的实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物在约1至70天内被生物吸收。在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物在约365天、180天、约150天、约120天、约90天、约80天、约70天、约60天、约50天、约40天、约35天、约30天、约28天、约21天、约14天、约10天、约7天、约6天、约5天、约4天、约3天、约2天或约1天内被生物吸收。在某些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物在少于365天、180天、少于150天、少于120天、少于90天、少于80天、少于70天、少于60天、少于50天、少于40天、少于35天、少于30天、少于28天、少于21天、少于14天、少于10天、少于7天、少于6天、少于5天、少于4天、少于3天、少于2天或少于1天内被生物吸收。在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物在多于365天、180天、多于150天、多于120天、多于90天、多于80天、多于70天、多于60天、多于50天、多于40天、多于35天、多于30天、多于28天、多于21天、多于14天、多于10天、多于7天、多于6天、多于5天、多于4天、多于3天、多于2天或多于1天内被生物吸收。在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物是基本上不可生物吸收的。

[0123] 生物相容性水凝胶聚合物被缓慢地生物吸收、溶解和或排泄。在一些情况下,通过生物相容的和/或可生物降解的水凝胶聚合物中的酯基团的数目来控制生物吸收的速率。在其他情况下,生物相容性水凝胶聚合物中酯单元的浓度越高,其在体内的寿命越长。在进一步的情况下,酯单元的羰基处的电子密度控制水凝胶聚合物在体内的寿命。在某些情况下,没有酯基团的生物相容性水凝胶聚合物基本上不可生物降解。在另外的情况下,第一和第二化合物的分子量控制水凝胶聚合物在体内的寿命。在进一步的情况下,每克聚合物中酯基团的数目控制水凝胶聚合物在体内的寿命。

[0124] 在一些情况下,可使用模型来估算水凝胶聚合物的寿命,该模型将温度和pH控制在生理水平而将水凝胶聚合物暴露于缓冲溶液。在某些情况下,水凝胶聚合物的生物降解基本为非酶促降解。

[0125] 在一些实施方案中,反应条件的选择决定了水凝胶聚合物的降解时间。在某些实施方案中,第一化合物和第二化合物的单体的浓度决定了所获得的水凝胶聚合物的降解时间。在一些情况下,较高的单体浓度导致所获得的水凝胶聚合物中较高的交联度。在某些情况下,越多的交联导致水凝胶聚合物越迟降解。

[0126] 在某些实施方案中,第一和/或第二化合物中的连接体的组成影响所获得的水凝胶聚合物的降解速度。在一些实施方案中,越多酯基团存在于水凝胶聚合物中,水凝胶聚合

物降解越快。在某些实施方案中,巯基丙酸酯(ETTTP)、乙酸胺(AA)、戊二酸酯或琥珀酸酯(SG或SS)单体的浓度越高,降解的速率越快。

[0127] 视网膜疾病治疗中的视网膜补片或缝合线

[0128] 在一些实施方案中,将本文所述的体内胶凝眼科预制剂递送至眼睛的目标部位以治疗视网膜脱离。在某些实施方案中,将体内胶凝眼科预制剂递送至眼睛的目标部位以治疗失明。在一些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂在眼内的目标部位形成生物相容性视网膜补片。在某些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂充当在眼内目标部位处的视网膜胶(retinal glue)。在一些实施方案中,体内胶凝眼科预制剂形成视网膜缝合线。在某些实施方案中,视网膜补片、视网膜胶或视网膜缝合线至少部分地在眼内的目标部位胶凝。在一些实施方案中,视网膜补片、视网膜胶或视网膜缝合线至少部分地在眼内的视网膜撕裂处胶凝。在某些实施方案中,视网膜补片、视网膜胶或视网膜缝合线至少部分地在眼内的目标部位聚合。在一些实施方案中,视网膜补片、视网膜胶或视网膜缝合线至少部分地在眼内的视网膜撕裂处聚合。在一些实施方案中,视网膜补片、视网膜胶或视网膜缝合线至少部分地粘附至目标部位。

[0129] 在某些实施方案中,将体内胶凝水凝胶聚合物用作“液体缝合线(liquid suture)”或用作药物递送平台,以将药物直接运送至眼内的目标部位。在一些实施方案中,对水凝胶制剂的覆盖性、粘度、光学透明度和粘附性质进行优化,以形成作为用于治疗视网膜脱离(脱落的视网膜的再附着)的液体缝合线的理想材料。在某些实施方案中,控制胶凝时间为50秒至15分钟。

[0130] 治疗剂的释放速率的控制

[0131] 在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物经数小时至数天的时间通过扩散和/或渗透将治疗剂缓慢地递送至目标部位。在某些实施方案中,将药物直接递送至目标部位。在一些实施方案中,如有需要,将包含治疗剂的生物相容性水凝胶聚合物递送至目标部位的过程重复数次。在其他实施方案中,治疗剂通过水凝胶聚合物的生物降解而从生物相容性水凝胶聚合物中释放。在一些实施方案中,治疗剂通过扩散、渗透和/或水凝胶降解机制的组合而被释放。在某些实施方案中,治疗剂从水凝胶聚合物中释放的释放曲线是单峰的。在一些实施方案中,治疗剂从水凝胶聚合物中释放的释放曲线是双峰的。在某些实施方案中,治疗剂从水凝胶聚合物中释放的释放曲线是多峰的。

[0132] 在一些实施方案中,治疗剂通过扩散或渗透而从生物相容性水凝胶聚合物中释放。在某些实施方案中,治疗剂在180天内基本从生物相容性水凝胶聚合物中释放。在一些实施方案中,治疗剂在14天内基本从生物相容性水凝胶聚合物中释放。在某些实施方案中,治疗剂在24小时内基本从生物相容性水凝胶聚合物中释放。在一些实施方案中,治疗剂在一小时内基本从生物相容性水凝胶聚合物中释放。在某些实施方案中,治疗剂在约180天、约150天、约120天、约90天、约80天、约70天、约60天、约50天、约40天、约35天、约30天、约28天、约21天、约14天、约10天、约7天、约6天、约5天、约4天、约3天、约2天、约1天、约0.5天、约6小时、约4小时、约2小时或约1小时内基本从生物相容性水凝胶聚合物中释放。在一些实施方案中,治疗剂在多于180天、多于150天、多于120天、多于90天、多于80天、多于70天、多于60天、多于50天、多于40天、多于35天、多于30天、多于28天、多于21天、多于14天、多于10天、多于7天、多于6天、多于5天、多于4天、多于3天、多于2天、多于1天、多于0.5天、多于6小时、

多于4小时、多于2小时或多于1小时内基本从生物相容性水凝胶聚合物中释放。在某些实施方案中,治疗剂在少于180天、少于150天、少于120天、少于90天、少于80天、少于70天、少于60天、少于50天、少于40天、少于35天、少于30天、少于28天、少于21天、少于14天、少于10天、少于7天、少于6天、少于5天、少于4天、少于3天、少于2天、少于1天、少于0.5天、少于6小时、少于4小时、少于2小时或少于1小时内基本从生物相容性水凝胶聚合物中释放。在一些实施方案中,治疗剂在约一天至约十四天内基本从生物相容性水凝胶聚合物中释放。在某些实施方案中,治疗剂在约一天至约70天内基本从生物相容性水凝胶聚合物中释放。

[0133] 在一些实施方案中,治疗剂是生物分子,并且通过水凝胶聚合物的组成来控制生物分子从水凝胶聚合物中的释放。在某些实施方案中,生物分子在水凝胶聚合物开始降解时被释放。在一些实施方案中,水凝胶聚合物的孔径足够小,足以防止生物分子的早期释放(即,在水凝胶聚合物降解之前释放)。在某些实施方案中,水凝胶聚合物的孔径足够大,足以允许生物分子的早期释放。在一些实施方案中,水凝胶聚合物的孔径与生物分子的尺寸的比值决定了生物分子的释放速率。

[0134] 示例性的抗真菌剂

[0135] 在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物包含作为治疗剂的抗真菌剂。在某些实施方案中,抗真菌剂是多烯抗真菌剂,咪唑、三唑或噻唑抗真菌剂,三唑抗真菌剂,噻唑抗真菌剂,烯丙胺衍生物,或棘白菌素衍生物。抗真菌剂的实例包括但不限于:多烯衍生物,如纳他霉素、龟裂霉素、非律平(filipin)、制霉菌素、两性霉素B、坎底辛(candicidin)、哈霉素;咪唑衍生物,如咪康唑、酮康唑、克霉唑、益康唑、奥莫康唑、联苯苄唑、布康唑、芬替康唑、异康唑、奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑;四唑衍生物,如氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、泊沙康唑、伏立康唑(voriconazole)、特康唑、阿巴康唑;噻唑衍生物,如阿巴芬净;烯丙胺衍生物,如特比萘芬(terbinafine)、萘替芬、布替萘芬;棘白菌素衍生物,如阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净;其他抗真菌剂,如水蓼二醛(polygodial)、苯甲酸、环吡酮、托萘酯(tonaftate)、十一碳烯酸、5-氟胞嘧啶(flycytosine)、灰黄霉素、卤普罗近、碳酸氢钠、吡罗克酮乙醇胺(pirctone olamine)、吡啶硫酮锌、硫化硒、焦油或茶树油。

[0136] 示例性的抗生素

[0137] 在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物包含抗生素。在某些实施方案中,抗生素药物是氨基糖苷、安沙霉素、碳头孢烯、碳青霉烯、头孢菌素、糖肽、林可酰胺、脂肽、大环内酯、单环内酰胺(monobactam)、硝基呋喃、青霉素、多肽、喹诺酮、磺酰胺或四环素。抗生素药物的实例包括但不限于:氨基糖苷衍生物,如阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、妥布霉素、巴龙霉素;安沙霉素衍生物,如格尔德霉素、除莠霉素;碳头孢烯衍生物,如氯碳头孢;碳青霉烯衍生物,如厄他培南、多尼培南、亚胺培南、美罗培南;头孢菌素衍生物,如头孢羟氨苄、头孢唑啉、头孢噻吩、头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢丙烯、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼、头孢妥仑、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、头孢比普;糖肽衍生物,如替考拉宁、万古霉素、特拉万星;林可酰胺衍生物,如克林霉素、林可霉素;脂肽衍生物,如达托霉素;大环内酯衍生物,如阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素;泰利霉素(telithromycin)、壮观霉素;单环内酰胺衍生物,如氨曲南;硝基呋喃衍生物,如呋喃唑酮、呋喃妥因;青霉素衍生物,如阿莫西林、氨苄西林、阿洛西林、羧苄青霉素

(carbinicillin)、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、美洛西林、甲氧西林、奈夫西林、苯唑西林、青霉素G、青霉素V、哌拉西林、替莫西林、替卡西林；青霉素组合，如阿莫西林/克拉维酸盐、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸盐；多肽衍生物，如杆菌肽、粘菌素、多粘菌素B；喹诺酮衍生物，如环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、萘啶酸、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、格帕沙星、司帕沙星、替马沙星；磺酰胺衍生物，如磺胺米隆、磺酰胺柯衣定(sulfonamidochrysoidine)、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶银、磺胺甲噁唑、磺胺二甲异噁唑(sulfanilimide)、柳氮磺胺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑；四环素衍生物，如地美环素、多西环素、米诺环素、土霉素、四环素；抗分枝杆菌的衍生物，如氯法齐明、氨苯砒、卷曲霉素、环丝氨酸、乙胺丁醇、乙硫异烟胺(ethioamide)、异烟肼、吡嗪酰胺、利福平(rifampin)、利福平(refampicin)、利福布汀、利福喷丁、链霉素；或其他抗生素药物，如肿凡纳明、氯霉素、磷霉素、夫西地酸、利奈唑胺(linezolid)、甲硝唑、莫匹罗星、平板霉素、奎奴普丁/达福普汀、利福昔明、甲砒霉素(thiamphenicol)、替加环素、替硝唑。

[0138] 示例性的抗病毒剂

[0139] 在一些实施方案中，生物相容性水凝胶聚合物包含抗病毒剂。在某些实施方案中，抗病毒剂是核苷逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、融合抑制剂、整合酶抑制剂、核苷类似物、蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂。抗病毒剂的实例包括但不限于，阿巴卡韦、阿昔洛韦、无环鸟苷、阿德福韦、金刚烷胺、安普那韦、安普利近、阿比朵尔、阿扎那韦、波普瑞韦、西多福韦、地瑞那韦、地拉韦啉、去羟肌苷、二十二醇、依度尿苷、依法韦仑、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、泛昔洛韦、福米韦生、福沙那韦、膦甲酸(foscarnet)、膦乙酸盐(fosfonet)、更昔洛韦、伊巴他滨、异丙肌苷(imunovir)、碘苷(idoxuridine)、咪喹莫特、茚地那韦、肌苷、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、干扰素、拉米夫定、洛匹那韦、洛韦胺、马拉韦罗(maraviroc)、吗啉胍、美替沙隆、奈非那韦、奈韦拉平、多吉美(nexavir)、奥司他韦、聚乙二醇干扰素 α -2a、喷昔洛韦、帕拉米韦、普来可那立(pleconaril)、鬼臼毒素、拉替拉韦、利巴韦林、金刚烷乙胺、利托那韦、嘧啶(pyrimidine)、沙奎那韦、司他夫定、茶树油、替诺福韦、替诺福韦酯(tenofovir disoproxil)、替拉那韦、曲氟尿苷、三协唯(trizivir)、醋胺金刚烷、特鲁瓦达、伐昔洛韦(维德思(Valtrex))、缙更昔洛韦、维立韦罗(vicriviroc)、阿糖腺苷、韦拉咪定(viramidine)、扎西他滨、扎那米韦、齐多夫定。

[0140] 示例性的免疫抑制剂

[0141] 在一些实施方案中，生物相容性水凝胶聚合物包含免疫抑制剂。在某些实施方案中，免疫抑制剂是钙依赖磷酸酶(calcineurin)抑制剂、mTor抑制剂、抗增殖剂(例如，烷化剂或抗代谢物)、糖皮质类固醇、抗体或作用于抑免蛋白的药剂。免疫抑制剂的实例包括但不限于：钙依赖磷酸酶抑制剂，如环孢素、他克莫司；mTOR抑制剂，如西罗莫司、依维莫司；抗增殖剂，如硫唑嘌呤(azathioprine)、霉酚酸；皮质类固醇，如泼尼松龙、氢化可的松；单克隆抗IL-2R α 受体抗体，如巴利昔单抗、达利珠单抗；多克隆抗T细胞抗体，如抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、抗淋巴细胞球蛋白(ALG)；单克隆抗CD20抗体，如利妥昔单抗；白介素抑制剂，如达利珠单抗、巴利昔单抗、阿那白滞素、利纳西普、乌司奴单抗(ustekinumab)、美泊利单抗、托珠单抗、卡那奴单抗(canakinumab)、布雷奴单抗(briakinumab)；肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制剂，如依那西普、英夫利昔单抗、阿非莫单抗、阿达木单抗、培化舍珠单抗(certolizumab)

pegol)、戈利木单抗;选择性免疫抑制剂,如莫罗单抗-CD3(muromonab-CD3)、抗淋巴细胞免疫球蛋白(马)、抗胸腺细胞免疫球蛋白(兔)、霉酚酸、西罗莫司、来氟米特、阿来法塞(alefacept)、依维莫司、胍立莫司、依法珠单抗、阿贝莫司、那他珠单抗、阿巴西普(abatacept)、依库珠单抗、贝利木单抗、芬戈莫德、贝拉西普;或其他免疫抑制剂,如硫唑嘌呤、沙利度胺(thalidomide)、甲氨喋呤、来那度胺。

[0142] 示例性的止血剂

[0143] 在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物包含止血剂(或抗出血剂)。在某些实施方案中,止血剂是抗纤维蛋白溶解剂(氨基酸或蛋白酶抑制剂)、维生素K、纤维蛋白原、局部止血剂或凝血因子。止血剂的实例包括但不限于:氨基酸,如氨基己酸、氨甲环酸、氨甲基苯甲酸;蛋白酶抑制剂,如抑肽酶、 α 1抗胰蛋白酶、C1-抑制剂、卡莫司他(camostat);维生素K,如植物甲萘醌(phytomenadione)、甲萘醌;纤维蛋白原,如人纤维蛋白原;局部止血剂,如可吸收性明胶海绵、氧化纤维素、四半乳糖醛酸羟甲酯、肾上腺酮、凝血酶、胶原、海藻酸钙、肾上腺素、人纤维蛋白原;凝血因子,如凝血因子IX、II、VII和X的组合,凝血因子VIII,凝血因子VIII旁路活性抑制剂,凝血因子IX,凝血因子VII,血管性血友病因子(von Willebrand factor)和凝血因子VIII的组合,凝血因子XIII,依他凝血素 α (eptacog alfa),诺那凝血素 α (nonacog alfa),凝血酶;其他全身性止血剂,如酚磺乙胺、卡巴克络、巴曲酶、罗米司亭(romiplostim)、艾曲波帕。

[0144] 示例性的非甾体抗炎剂

[0145] 在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物包含抗炎剂。在某些实施方案中,抗炎剂是非甾体抗炎剂。在其他实施方案中,抗炎剂是糖皮质类固醇。在一些实施方案中,非甾体抗炎剂是丁基吡唑烷、乙酸衍生物、昔康类(oxicam)、丙酸衍生物、芬那酸类(fenamate)或昔布类(coxib)。抗炎剂的实例包括但不限于:丁基吡唑烷类,如保泰松、莫非布宗、羟布宗、氯非宗、凯布宗;乙酸衍生物及相关物质,如吲哚美辛、舒林酸、托美丁、佐美酸、双氯芬酸、阿氯芬酸、布马地宗、依托度酸、氯那唑酸、芬替酸、阿西美辛、联苯吡胺、奥沙美辛、丙谷美辛、酮咯酸、醋氯芬酸、丁苯羟酸、吲哚美辛组合、双氯芬酸组合;昔康类,如吡罗昔康、替诺昔康、屈噁昔康、氯诺昔康、美洛昔康;丙酸衍生物,如布洛芬、萘普生、酮洛芬、非诺洛芬、芬布芬、苯噁洛芬、舒洛芬、吡洛芬、氟比洛芬、吲哚洛芬、噻洛芬酸(tiopropenoic acid)、奥沙普秦、异丁普生、右布洛芬、氟诺洛芬、阿明洛芬、右酮洛芬、萘普西诺;芬那酸类,如甲芬那酸、托芬那酸、氟芬那酸、甲氯芬那酸;昔布类,如塞来昔布、罗非昔布、伐地昔布、帕瑞昔布、依托昔布、罗美昔布;其他抗炎剂和抗风湿剂,如萘丁美酮、尼氟灭酸、阿扎丙宗、葡糖胺、苄达明、葡糖胺聚糖多硫酸酯(glucosaminoglycan polysulfate)、普罗喹宗、奥古蛋白、尼美舒利、非普拉宗、双醋瑞因、吗尼氟酯、替尼达普、奥沙西罗、硫酸软骨素。

[0146] 示例性的镇痛剂和麻醉剂

[0147] 在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物包含镇痛剂或麻醉剂。在某些实施方案中,镇痛剂或麻醉剂包括扑热息痛、阿片剂(opiate)、地普喹酮、非那宗、可卡因或多卡因。在某些实施方案中,阿片样物质是天然的阿片全碱、苯基哌啶衍生物、二苯基丙胺衍生物、苯并吗啡烷衍生物、C3-去甲蒂巴因(oripavin)衍生物或吗啡喃衍生物。在一些实施方案中,镇痛剂是水杨酸衍生物、吡唑啉酮或苯胺。在其他实施方案中,镇痛剂是麦角生物

碱、皮质类固醇衍生物或选择性血清素(5HT1)激动剂。局部麻醉剂的实例包括但不限于,氨基苯甲酸的酯,如美布他明、普鲁卡因、丁卡因、氯普鲁卡因、苯佐卡因;酰胺,如布比卡因、利多卡因、甲哌卡因、丙胺卡因、布坦卡因、辛可卡因、依替卡因、阿替卡因、罗哌卡因、左布比卡因、丁卡因、氯普鲁卡因、苯佐卡因;苯甲酸的酯,如可卡因;其他的局部麻醉剂,如氯乙烷、达克罗宁、苯酚、辣椒辣素。

[0148] 示例性的蛋白质和其他生物分子

[0149] 在一些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物包含蛋白质或其他生物分子。蛋白质和其他生物分子的实例包括但不限于,阿巴瑞克、阿巴西普、阿卡波糖、阿达木单抗、阿葡糖苷酶 α (*alglucosidase alfa*)、重组抗血友病因子、用于重构的重组抗凝血酶冻干粉、贝拉西普、贝利木单抗、贝伐珠单抗、A型肉毒杆菌毒素、卡那奴单抗、培化舍珠单抗、西曲肽、西妥昔单抗、重组人绒毛膜促性腺激素(*chorionic human recombinant gonadotropin*)、凝血因子IX(重组)、溶组织梭菌胶原酶(*collagenase clostridium histolyticum*)、共轭雌激素、氰钴胺、达贝泊汀 α (*darbepoetin alfa*)、地舒单抗、白喉和破伤风类毒素和无细胞百日咳吸附疫苗(*Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed*)、白喉和破伤风类毒素和无细胞百日咳吸附疫苗、 α 链道酶、替加色罗 α [活化的]、艾卡仑肽、依库珠单抗、恩夫韦肽、依诺肝素钠、红细胞生成素 α 、依那西普、艾塞那肽、非格司亭、促卵泡素 α 、促卵泡素 β 、达肝素、戈硫酯酶、吉妥珠单抗奥佐米星(*gemtuzumab ozogamicin*)、乙酸格拉替雷、胰高血糖素、戈利木单抗、乙酸戈舍瑞林、b型嗜血杆菌结合疫苗—破伤风类毒素结合疫苗(*Tetanus Toxoid Conjugate*)、乙酸组氨瑞林、替伊莫单抗(*ibritumomab tiuxetan*)、艾度硫酸酯酶、肉毒毒素A(*incobotulinumtoxin A*)、英夫利昔单抗、流感病毒疫苗、胰岛素衍生物、门冬胰岛素、甘精胰岛素[rDNA来源]、赖脯胰岛素、干扰素 α con-1、干扰素 β -1a、干扰素 β -1b、伊匹木单抗、日本脑炎疫苗—灭活的—吸附型、乙酸兰瑞肽、拉罗尼酶、持久悬浮(*depot suspension*)用乙酸亮丙瑞林、乙酸亮丙瑞林、利格利汀、利拉鲁肽(*liraglutide*)、美卡舍明、促生育素、甲氧基聚乙二醇—红细胞生成素 β 、那他珠单抗、奥法木单抗、奥马佐单抗、奥那肉毒毒素A(*onabotulinumtoxin A*)、帕利珠单抗、胰脂肪酶、胰脂肪酶、帕木单抗、培加尼布(*pegaptanib*)、培非司亭、聚乙二醇干扰素 α -2a、聚乙二醇干扰素 α -2b、培戈洛酶、培维索孟、戊聚糖多硫酸酯钠(*pentosan polysulfate sodium*)、普兰林肽、四价人乳头瘤病毒(6、11、16、18型)重组疫苗、雷珠单抗、拉布立酶、重组人乳头瘤病毒二价(16和18型)疫苗、重组干扰素 α -2b、瑞替普酶、利妥昔单抗、甲磺霉素、沙格司亭、分泌素、碳酸司维拉姆、盐酸司维拉姆、*sipuleucel-T*、生长激素、生长激素[rDNA来源]、特立帕肽(*teriparatide*)、托珠单抗、曲妥珠单抗、双羟萘酸曲普瑞林、乌司奴单抗、注射用维拉西酶 α 。

[0150] 在某些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物包含作为药物活性生物分子的蛋白质。蛋白质的实例包括但不限于,奥曲肽、依替巴肽、去氨加压素、亮丙瑞林/利普安(*leuprORElin*)、戈舍瑞林、环孢素、比伐卢定、胰高血糖素、降钙素、特立帕肽、恩夫韦肽(*enfuvirtide*)、艾卡仑肽、甲磺霉素。在一些实施方案中,生物相容性聚合物包含作为药物活性生物分子的重组蛋白。重组蛋白的实例包括但不限于,胰岛素、来匹卢定、生长激素、阿地白介素、干扰素 γ 1b、阿那白滞素、干扰素 α 2b、干扰素 β 1b、干扰素 β 1a、PEG干扰素 α 2a、非格司亭、培非司亭、奥普瑞白介素、瑞替普酶、地尼白介素、促卵泡素 α 、重组FSH(*recFSH*)、促甲状腺素 α 、伊米昔酶、贝卡普勒明、沙格司亭、达贝泊汀(*darbepoetin*)、红细胞生成素、DNA

酶、因子VIIa、因子IX、因子XIII、替加色罗、阿替普酶、替奈普酶、莫罗凝血素 α (BDDrFVIII)、因子VIII-2、因子VIII、聚乙二醇干扰素(peginterferon)、利巴韦林(ribavarin)、梭菌胶原酶(clostridial collagenase)、阿葡糖苷酶 $\alpha 2$ 、肉毒毒素a (incobotulinumtoxina)、培戈洛酶、帕利夫明、戈硫酯酶、艾度硫酸酯酶。在某些实施方案中,生物相容性水凝胶聚合物包含作为药物活性生物分子的抗体。抗体的实例包括但不限于,依那西普、阿昔单抗、吉妥珠单抗、利妥昔单抗、阿达木单抗、帕利珠单抗、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、那他珠单抗、奥马佐单抗、英夫利昔单抗、阿仑珠单抗、依法珠单抗、西妥昔单抗、戈利木单抗、阿波肉毒毒素a(abobotulinumtoxina)、卡那奴单抗、乌司奴单抗、奥法木单抗、培化舍珠单抗、托珠单抗、地舒单抗、阿巴西普、雷珠单抗、帕木单抗、依库珠单抗、brentixumab、易普利单抗(iplimumab)、贝利木单抗、利纳西普。

实施例

[0151] 以下具体的实施例应理解为仅是说明性的,并不以任何方式限制本文公开内容的其余部分。

[0152] 单体和聚合物的下列一般特性对于成功地粘结视网膜而不造成任何不良反应是必需的。

[0153]

	单体性质	特性
1	体内可聚合	可在哺乳动物眼内聚合
2	反应混合物 pH	生理 pH 至 8.0 的 pH 范围
3	反应温度	环境温度至体温
4	制剂物理形态	两种或三种组分的体系; 临使用前混合
5	启动反应的混合时间	数秒 (~10 秒)
6	凝胶形成时间	凝胶形成时间范围为 10 秒至 120 秒
7	溶液粘度	溶液粘度范围为 1 至 800 cps
8	灭菌能力	ETO 至电子束 (E-beam) 可灭菌的
9	局部递送	对于小分子、大分子和细胞的局部递送是理想的
任选的	制剂混合物中药物的稳定性	已发现迄今研究的所有小分子药物和蛋白质是稳定的

[0154] 以下为一些粘附性聚合物的特性。

[0155]

	粘附性质	特性
1	组织粘附	粘性制剂, 对于粘接到视网膜理想的物理化学特性
2	光学澄清度	光学上澄清的材料
3	聚合物的硬度	与视网膜和周围组织相似
4	生物吸收时间	约 2 周 (最多 10 年的药物递送)
5	生物相容性	高度生物相容; 通过了所有进行的 ISO10993 测试
6	聚合物细胞毒性	非细胞毒性制剂
任选的	小分子洗脱	可控制小药物分子的洗脱, 因此在需要时也可使用制剂递送药品
任选的	与蛋白质和细胞的相容性	由于聚合物的生理 pH 而高度相容

[0156] 对于现场应用, 理想的胶凝时间为 120 秒以下。此外, 粘度应足够高以防止在目标治疗区周围过度的扩散, 但也应足够低以防止进入部位处任何小腔体。此外, 反应缓冲液应接近于生理条件。理想的降解时间和聚合物孔径将根据应用而变化。聚合物应当是有弹性的且足够强以抵抗在体内的破碎。

[0157] 聚合物的化学成分列于表 1 中。化学单体将以其缩写而被提及。若干经批准用于眼科的 USP 级粘度增强剂购自 Sigma-Aldrich, 并储存在 25℃ 下。它们包括简称为 MC 的甲基纤维素 (**Methocel®** MC, 10-25MPA.S); 简称为 HPMC 的羟丙甲纤维素 (羟丙基甲基纤维素 2910); 和简称为 PVP 的聚维酮 K-30 (聚乙烯吡咯烷酮)。将单体储存于 5℃ 下, 并在使用前使其升温至室温, 这通常需要 30 分钟。使用后将内容物用 N₂ 吹扫约 30 秒, 然后用石蜡膜密封并返回至 5℃。

[0158] 通过在 25℃ 和磁力搅拌下将 9.00g (0.075mol) NaH₂PO₄ 溶解于 500mL 蒸馏水中来制备 0.15M 磷酸盐缓冲液。然后通过逐滴加入 50% 的 NaOH 水溶液将 pH 调至 7.99。以类似的方式制备其他几种磷酸盐缓冲液: pH 9 的 0.10M 磷酸盐缓冲液、pH 7.80 的 0.10M 磷酸盐缓冲液、pH 7.72 的 0.10M 磷酸盐缓冲液、pH 7.46 的 0.10M 磷酸盐缓冲液、pH 7.94 的 0.15M 磷酸盐缓冲液、pH 7.90 的 0.15M 磷酸盐缓冲液、pH 9 的 0.4M 磷酸盐缓冲液和 pH 7.40 的 0.05M 磷酸盐缓冲液。

[0159] 制备含 0.30% HPMC 的 pH 7.58 的无菌 0.10M 磷酸盐缓冲液以用于试剂盒。首先, 通过剧烈摇动将 1.417g HPMC 溶解于 471mL pH 7.58 的 0.10M 磷酸盐缓冲液中。使粘稠溶液澄清过夜。通过施加轻度真空将溶液通过 0.22μm 过滤器 (Corning#431097) 过滤。在 20℃ 测得所得溶液的粘度为 8.48cSt±/-0.06。

[0160] 通过在 25℃ 和剧烈摇动下将两片 PBS 片 (Sigma Chemical, P4417) 溶解于 400mL 蒸馏水中来制备磷酸盐缓冲盐水 (PBS)。该溶液具有以下的组成和 pH: 0.01M 磷酸盐、0.0027M 氯化钾、0.137M 氯化钠, pH 7.46。

[0161] 通过在25℃和磁力搅拌下将3.45g(0.029mol)的 NaH_2PO_4 溶解于500mL蒸馏水中来制备0.058M磷酸盐缓冲液。然后逐滴加入50%NaOH水溶液将pH调节至7.97。通过在25℃和磁力搅拌下将9.53g(0.025mol)的 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 溶解于500mL蒸馏水中来制备0.05M硼酸盐缓冲液。然后逐滴加入6.0N HCl将pH调节至7.93或8.35。

[0162] 将胺或硫醇成分(通常在0.1mmol臂当量的范围内)加入到50mL离心管中。通过移液器将一定体积的反应缓冲液加入到该管中,使得溶液中固体的最终浓度约为5%。将混合物轻微地涡旋以溶解固体,然后加入适量的酯或环氧化物。加入酯或环氧化物后,立即将整个溶液摇动10秒,随后使其静置。

[0163] 测量所有情况下从加入酯或环氧化物开始直到溶液胶凝的胶凝时间。通过移取1mL反应混合液并观察逐滴的粘度增加来记录胶凝点。通过将5至10mL磷酸盐缓冲盐水加入至在50mL离心管中的约5g材料中并在37℃下孵育该混合物来进行聚合物的降解。测量从加入磷酸盐缓冲液之日开始到聚合物完全溶解到溶液中的降解时间。

[0164] 表1.制剂中使用的成分。

[0165]

成分	技术名称
ETTMP-1300	乙氧基化三羟甲基丙烷三(3-巯基丙酸酯)
4 臂-5k-SH	4 臂 PEG 硫醇(季戊四醇)
4 臂-2k-NH ₂	4 臂 PEG 胺(季戊四醇), HCl 盐, MW 2000
4 臂-5k-NH ₂	4 臂 PEG 胺(季戊四醇), HCl 盐, MW 5000
8 臂-20k-NH ₂	8 臂 PEG 胺(六甘油), HCl 盐, MW 20000
4 臂-20k-AA	4 臂 PEG 乙酸胺 HCl 盐, MW 20000
8 臂-20k-AA	8 臂 PEG 乙酸胺(六甘油) HCl 盐, MW 20000
8 臂-20k-AA	8 臂 PEG 乙酸胺(六甘油) TFA 盐, MW 20000
4 臂-10k-SG	4 臂 PEG 琥珀酰亚胺基戊二酸酯(季戊四醇), MW 10000
8 臂-15k-SG	8 臂 PEG 琥珀酰亚胺基戊二酸酯(六甘油), MW 15000
4 臂-20k-SGA	4 臂 PEG 琥珀酰亚胺基戊二酰胺(季戊四醇), MW 20000
4 臂-10k-SS	4 臂 PEG 琥珀酰亚胺基琥珀酸酯(季戊四醇), MW 10000
EJ-190	山梨糖醇聚缩水甘油醚
MC	甲基纤维素 (Methocel® MC)
HPMC	羟丙甲纤维素 (羟丙基甲基纤维素)
PVP	聚维酮 (聚乙烯吡咯烷酮)

[0166] 实施例1:水凝胶的制备(胺-酯化学)

[0167] 通过将约0.13g固体单体溶解于约2.5mL磷酸钠缓冲液(缓冲液pH 7.36)中而在Falcon管中制备8臂-20K-NH₂溶液。将混合物在环境温度下振荡约10秒,直至达到完全溶解。使Falcon管在环境温度下静置。在另一Falcon管中,将0.10g的8臂-15K-SG溶解于与上述相同的磷酸盐缓冲液中。将混合物振荡约10秒,此时所有粉末均溶解。将8臂-15K-SG溶液立即倾倒入8臂-20K-NH₂溶液中并启动计时器。振荡混合物,混合约10秒,并用机械高精度移液器吸出1mL混合物溶液。采集1mL液体的胶凝时间,然后对于剩余液体验证是否无法流动。记录制剂的胶凝时间数据且该胶凝时间数据为约90秒。

[0168] 实施例2:水凝胶的制备(胺-酯化学)

[0169] 通过将约0.4g固体4臂-20k-AA和约0.2g固体8臂-20k-NH₂溶解于约18mL磷酸钠缓冲液(缓冲液pH 7.36)中而在Falcon管中制备胺溶液。将混合物在环境温度下振荡约10秒,直至达到完全溶解。使Falcon管在环境温度下静置。向该溶液中加入0.3g的8臂-15K-SG。将

混合物振荡混合约10秒,直到所有粉末均溶解。使用机械高精度移液器吸出1mL混合物。采用上述方法采集制剂的胶凝时间。胶凝时间为约90秒。

[0170] 实施例3:水凝胶的制备(硫醇-酯化学)

[0171] 通过将约0.04g单体溶解于约5mL硼酸钠缓冲液(缓冲液pH8.35)中而在Falcon管中制备ETTMP-1300溶液。将混合物在环境温度下振荡约10秒,直至达到完全溶解。使Falcon管在环境温度下静置。向该溶液中加入0.20g的8臂-15K-SG。将混合物振荡约10秒,直至粉末溶解。使用机械高精度移液器吸出1mL混合物。发现胶凝时间为约70秒。

[0172] 实施例4:水凝胶的制备(硫醇-环氧化物化学)

[0173] 通过将约0.04g单体溶解于约5mL硼酸钠缓冲液(缓冲液pH8.35)中而在Falcon管中制备ETTMP-1300溶液。将混合物在环境温度下振荡约10秒,直至达到完全溶解。使Falcon管在环境温度下静置。向该溶液中加入0.10g的EJ-190。将混合物振荡约10秒,直至达到完全溶解。使用机械高精度移液器吸出1mL混合物。发现胶凝时间为约6分钟。

[0174] 实施例5:体外生物吸收测试

[0175] 用去离子水制备pH 7.40的0.10摩尔的缓冲溶液。将该溶液的一部分(50mL)转移至Falcon管中。在20cc注射器中制备样品聚合物。固化后,从聚合物块中切下2-4mm厚的切片并置于Falcon管中。准备循环水浴并保持在37℃。将带有聚合物的Falcon管置于水浴内且开始计时。对聚合物的溶解进行监测并记录。根据样品聚合物的类型,溶解时间范围为1-90天。

[0176] 实施例6:胺-酯聚合物的胶凝和降解时间

[0177] 所研究的胺是8臂-20k-NH₂和4臂-5k-NH₂。该制剂的细节和材料性质示于表2中。对于8臂-20k-NH₂,发现含有0.058M磷酸盐且pH为7.97的磷酸盐缓冲液对于获得约100秒的可接受的胶凝时间是必要的。使用pH 7.41的0.05M磷酸盐缓冲液导致胶凝时间增加至超过2倍(270秒)。

[0178] 对于8臂-20k-NH₂,使4臂-10k-SS与4臂-20k-SGA的比例在50:50至90:10之间变化。胶凝时间保持一致,但降解时间在80:20的比例左右有明显变化。对于比例为75:25和50:50的制剂,降解时间飙升至一个月及更长。使用较少量的4臂-20k-SGA(80:20、85:15、90:10)导致降解时间少于7天。

[0179] 作为比较,将4臂-5k-NH₂用于4臂-10k-SS与4臂-20k-SGA的比例为80:20的制剂中。正如所预期的,降解时间保持一致,这表明降解机制不受胺的变化的影响。然而,胶凝时间增加了60秒,这可能反映出高分子量8臂胺和低分子量4臂胺中的反应性基团的相对可及性。

[0180] 表2. 使用8臂-15k-SG酯,对于不同的4臂-10k-SS/4臂-20k-SGA比的胶凝和降解时间

[0181]

成分	4 臂-10k-SS / 4 臂-20k-SGA 比	磷酸盐反应缓冲液的浓度和 pH	胶凝 时间 (s)	降解时间 (天)
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-10k-SS, 4 臂-20k-SGA	50/50	0.05 M pH 7.41	270	N/A
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-10k-SS, 4 臂-20k-SGA	50/50	0.058 M pH 7.97	100	>41
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-10k-SS, 4 臂-20k-SGA	75/25	0.058 M pH 7.97	90	29
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-10k-SS, 4 臂-20k-SGA	80/20	0.058 M pH 7.97	100	7
4 臂-5k-NH ₂ 4 臂-10k-SS, 4 臂-20k-SGA	80/20	0.058 M pH 7.97	160	6
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-10k-SS, 4 臂-20k-SGA	85/15	0.058 M pH 7.97	100	5
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-10k-SS, 4 臂-20k-SGA	90/10	0.058 M pH 7.97	90	6

[0182] 实施例7:硫醇-酯聚合物的胶凝和降解时间

[0183] 所研究的硫醇是4臂-5k-SH和ETTTP-1300。该制剂的细节和材料性质示于表3中。发现pH 7.93的0.05M硼酸盐缓冲液产生约120秒的胶凝时间。增加制剂中4臂-20k-SGA的量使胶凝时间增加至190秒(25:75的4臂-10k-SS与4臂-20k-SGA之比),最高至390秒(0:100的4臂-10k-SS与4臂-20k-SGA之比)。使用pH 8.35的0.05M硼酸盐缓冲液导致65秒的胶凝时间,胶凝时间降低约两倍。因此,可通过简单地调节反应缓冲液的pH来调整胶凝时间。

[0184] 使4臂-10k-SS与4臂-20k-SGA的比例在0:100至100:0之间变化。在所有情况下,降解时间没有显著变化,通常为3至5天。很可能降解经由替代途径发生。

[0185] 表3. 使用4臂-5k-SH和ETTTP-1300硫醇,对于不同的4臂-10k-SS/4臂-20k-SGA比的胶凝和降解时间

[0186]

成分	4臂-10k-SS / 4臂-20k-SGA 比	磷酸盐反应缓冲液 的浓度和 pH	胶凝 时间 (s)	降解时间 (天)
4臂-5k-SH 4臂-10k-SS, 4臂-20k-SGA	50/50	0.05 M pH 8.35	65	N/A
4臂-5k-SH 4臂-10k-SS, 4臂-20k-SGA	50/50	0.05 M pH 7.93	120	4
4臂-5k-SH 4臂-10k-SS, 4臂-20k-SGA	75/25	0.05 M pH 7.93	125	4
4臂-5k-SH 4臂-10k-SS, 4臂-20k-SGA	90/10	0.05 M pH 7.93	115	4
4臂-5k-SH 4臂-10k-SS, 4臂-20k-SGA	25/75	0.05 M pH 7.93	190	4
4臂-5k-SH 4臂-10k-SS, 4臂-20k-SGA	10/90	0.05 M pH 7.93	200	4
ETTMP-1300 4臂-20k-SGA	0/100	0.05 M	390	3
4臂-5k-SH 4臂-10k-SS	100/0	0.05 M pH 7.93	120	4

[0187] 实施例8:胺-酯和硫醇-酯聚合物的胶凝和降解时间

[0188] 使用酯4臂-10k-SG对胺(4臂-5k-NH₂)和硫醇(4臂-5k-SH)进行研究。该制剂的细节和材料性质示于表4中。使用胺时,pH 7.97的0.058M磷酸盐缓冲液产生150秒的胶凝时间。使用硫醇时,pH 8.35的0.05M硼酸盐缓冲液产生75秒的胶凝时间。

[0189] 正如根据缺乏可降解基团所预期的,基于胺的聚合物似乎未显示出降解的迹象。然而,基于硫醇的聚合物在5天内降解。这表明降解通过替代途径发生,正如在含有4臂-10k-SS和4臂-20k-SGA的硫醇制剂中所观察到的(如上所述)。

[0190] 表4. 含有4臂-10k-SG的胺和硫醇制剂的胶凝和降解时间

[0191]

成分	反应缓冲液的类型、浓度 和 pH	胶凝时间 (s)	降解时间 (天)
4臂-5k-NH ₂ 和 4臂-10k-SG	磷酸盐 (0.058 M, pH 7.97)	150	不确定
4臂-5k-SH 和 4臂-10k-SG	硼酸盐 (0.05 M, pH 8.35)	75	5

[0192] 实施例9:硫醇-山梨糖醇聚缩水甘油醚聚合物的胶凝和降解时间

[0193] 对于ETTMP-1300,诸如高pH(10)、高溶液浓度(50%)或高硼酸盐浓度(0.16M)的条件是使混合物胶凝所必需的。胶凝时间范围为约30分钟至多个小时。所考察的条件包括:pH为7至12;溶液浓度为5%至50%;硼酸盐浓度为0.05M至0.16M;硫醇与环氧化物之比为1:2至2:1。

[0194] 反应发生所需的高pH可能导致硫醇的降解。因此,制备含有EJ-190和4臂-5k-SH的

聚合物。13%的溶液制剂在pH 9至10下显示出230秒的胶凝时间。降解时间为32天。在约8的较低pH下,混合物表现出在1至2小时范围内的胶凝时间。

[0195] 实施例10:用于制备体内可聚合材料的通用程序

[0196] 若干代表性的粘性制剂连同用于制备体内可聚合材料的具体反应细节列于表5中。通过首先将胺成分溶解于磷酸盐缓冲液中或将硫醇成分溶解于硼酸盐缓冲液中来制备聚合物。然后加入适量的酯成分,并将整个溶液剧烈混合10到20秒。测量从添加酯开始直至溶液胶凝的胶凝时间。

[0197] 表5.(A)不含粘度增强剂的几种代表性粘性制剂的反应细节的汇总;(B)包括摩尔数在内的反应细节选择的更详细列表(降解时间在37℃下在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中测量)。

[0198] (A)

[0199]

成分	胺或硫醇 /酯的摩尔比	缓冲液	%溶液	胶凝时间 (s)	降解时间 (天)
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20K-SGA	3	0.15 M 磷酸盐, pH 7.99	3	130	N/A
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20K-SGA	1/3	0.15 M 磷酸盐, pH 7.99	3	300	N/A
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-10K-SS	3	0.15 M 磷酸盐, pH 7.99	8	50	N/A
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-10K-SS	1/3	0.15 M 磷酸盐, pH 7.99	8	80	N/A
4 臂-20K-AA/ 8 臂-20k-NH ₂	3	0.15 M 磷酸盐, pH 7.99	5	210	1 至 3

[0200]

成分	胺或硫醇 /酯的摩尔比	缓冲液	%溶液	胶凝时间 (s)	降解时间 (天)
(75/25) 4 臂-20K-SGA					
4 臂-20K-AA/ 8 臂-20k-NH2 (75/25) 4 臂-20K-SGA	5	0.15 M 磷酸盐, pH 7.99	10	180	1 至 3
4 臂-5K-NH2 4 臂-10K-SG	5	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	10	160	7
4 臂-5K-NH2 4 臂-10K-SS	5	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	20	160	1 至 3
4 臂-5K-NH2 4 臂-10K-SG	3	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	5	160	13
4 臂-5K-NH2 4 臂-10K-SG	5	0.15 M 磷酸盐, pH 7.99	20	80	7
4 臂-5K-NH2 4 臂-10K-SG	5	0.15 M 磷酸盐, pH 7.99	30	70	10
4 臂-5K-NH2 4 臂-20K-SGA	5	0.15 M 磷酸盐, pH 7.99	19	60	53
4 臂-5K-NH2 4 臂-20K-SGA	5	0.15 M 磷酸盐, pH 7.99	12	70	53
4 臂-5K-NH2 4 臂-10K-SG	1/5	0.15 M 磷酸盐, pH 7.99	19	160	15
4 臂-SH-5K 4 臂-10K-SG	5	0.05 M 硼酸盐, pH 7.93	20	120	2 至 4
4 臂-NH2-2K 8 臂-15K-SG	5	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	10	120	15
4 臂-NH2-2K 4 臂-20K-SGA	7	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	30	150	N/A

[0201] (B)

[0202]

成分	分子 量	Mmol	重量 (g)	臂	mmol	臂当量	聚合物% 溶液 (w/v)
8 臂-20k-NH2	20000	1000	0.075	8	0.00375	0.03	
4 臂-20k-SGA	20000	1000	0.05	4	0.0025	0.01	
缓冲液体积 (磷酸盐)			4.1				3.0
8 臂-20k-NH2	20000	1000	0.025	8	0.00125	0.01	
4 臂-20k-SGA	20000	1000	0.15	4	0.0075	0.03	
缓冲液体积 (磷酸盐)			5.8				3.0

[0203]

成分	分子量	Mmol	重量(g)	臂	mmol	臂当量	聚合物% 溶液 (w/v)
8 臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.3	8	0.015	0.12	
4 臂-10k-SS	10000	1000	0.1	4	0.01	0.04	
缓冲液体积 (磷酸盐)			5				8.0
8 臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.1	8	0.005	0.04	
4 臂-10k-SS	10000	1000	0.3	4	0.03	0.12	
缓冲液体积 (磷酸盐)			5				8.0

[0204] 表6. 具有不同缓冲液和浓度、包含HPMC作为粘度增强剂的8臂-20k-NH₂/4臂-20k-SGA(1/1)粘性聚合物的胶凝时间

[0205]

成分	胺/酯的摩尔比	缓冲液	%溶液	胶凝时间 (分钟)
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	4.8	1.5
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	3.5
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.05 M 磷酸盐, pH 7.42	4.8	4.5
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.05 M 磷酸盐, pH 7.42	4	5.5
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.05 M 磷酸盐, pH 7.42	3	8.5
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.05 M 磷酸盐, pH 7.24	4.8	6.75
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.05 M 磷酸盐, pH 7.24	3	12
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.05 M 磷酸盐, pH 7.24	2.5	15.5

[0206] 胶凝时间的范围为60至300秒,并发现其很容易通过调整反应缓冲液的pH、缓冲液的浓度或聚合物的浓度来调节。针对单一制剂的凝胶时间控制的一个实例示于表6中,其中8臂-20k-NH₂/4臂-20k-SGA(1/1)聚合物的胶凝时间在1.5至15.5分钟之间变化。

[0207] 在一些情况下,聚合物的胶粘性源自于成分的摩尔当量的错配。构建了使用分子量为2000至20000的4或8臂胺和分子量为10000至20000的4或8臂酯的组合的多种粘性材料。发现与使用8臂酯相比,4臂酯形成了粘性更大的材料。对于胺成分,发现较小的分子量导致粘性较大的材料和较高的胺与酯的摩尔比。

[0208] 需要至少3个错配(胺与酯的摩尔比)才能定性地感应到胶粘性。更优选地,约5的比例产生理想水平的胶粘性与聚合物强度的组合。也可形成胺与酯的摩尔比大于5的聚合物,但可能需要对一些反应条件如聚合物浓度进行调整以获得合理的胶凝时间。此外,发现使用粘度增强的溶液通过提高聚合物的强度和弹性而改善了该聚合物,从而允许更高的胺与酯的摩尔比(实施例11,表8)。

[0209] 所形成的材料通常是透明且弹性的。通过触摸定性地检测胶粘性。因此,粘性材料粘附于人的手指或其他表面,并保持在原位直至被去除。降解时间从1天到53天不等。在某些情况下,在不失去胶粘性的情况下可对聚合物的性质,例如胶凝和降解时间、孔径大小、溶胀等进行优化以用于不同的应用。

[0210] 实施例11:用于制备具有增强的粘性的溶液的通用程序

[0211] 通过将粘度增强剂加入到反应缓冲液中来制备具有增强的粘性的聚合物溶液。表8B列出了所研究的粘度增强剂,包括对形成的聚合物的性质的观察。用不同浓度的甲基纤维素(MC)、羟丙甲纤维素(HPMC)或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)制备反应缓冲液的储备溶液。作为一个实例,通过将0.2g HPMC加入至9.8mL pH 7.80的0.10M磷酸盐缓冲液中继以剧烈振荡来制备在缓冲液中的2%(w/w)HPMC溶液。使溶液静置过夜。以类似的方式制备HPMC浓度范围为0.01%至2.0%的缓冲溶液。还通过类似的方法制备了PVP浓度范围为5%至20%的缓冲溶液和MC浓度范围为1.0%至2.0%的缓冲溶液。

[0212] 采用与如上在用于制备粘性材料的通用程序(实施例10)中所述的相同的方法形成聚合物。通常的程序包括首先将胺成分溶解于含有所需浓度的粘度增强剂的磷酸盐缓冲液中。然后加入适量的酯成分并将整个溶液剧烈混合10到20秒。测量从添加酯开始直至溶液胶凝的胶凝时间。

[0213] 几个代表性制剂连同具体的反应细节列于表7中。可降解的乙酸胺成分的摩尔当量百分比由括号中指定的比例来表示。例如,具有75%可降解胺的制剂将写为8臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(75/25)。如下制备聚合物:首先将胺成分溶解于磷酸盐缓冲液。然后加入适量的酯成分,并将整个溶液剧烈混合10到20秒。测量从添加酯开始直至溶液胶凝的胶凝时间。

[0214] 胶凝时间取决于几个因素:pH、缓冲液浓度、聚合物浓度、温度和所使用的单体。先前的实验已表明,一旦成分在溶液中,则混合的程度对胶凝时间几乎没有影响(这通常需要最多10秒)。图1示出了添加单体对缓冲液pH的影响。对于8臂-20k-NH₂和4臂-20k-SGA制剂,缓冲液pH在加入单体后从7.42略微降至7.36。对于8臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(70/30)和4臂-20k-SGA制剂,缓冲液pH在加入单体后从7.4降至7.29。发现pH的另外的降低源于可降解的乙酸胺中的酸性残基。对于4臂-20k-AA胺,观察到相同的pH下降现象。在某些情况下,可能需要对乙酸胺溶液pH的质量控制规范,以改善可降解的制剂的一致性。

[0215] 图2示出了反应缓冲液pH对胶凝时间的影响。胶凝时间以近似线性的方式随水合氢离子浓度的增加而增加。更一般地,胶凝时间随缓冲液pH的增加而减少。图3示出了反应缓冲液的磷酸盐浓度对胶凝时间的影响。胶凝时间随磷酸盐浓度的增加而减少。图4示出了

聚合物浓度对胶凝时间的影响。胶凝时间随聚合物浓度的增加而显著减少。在胶凝时间大于5分钟的低聚合物浓度下,酯的水解反应开始与聚合物的形成发生竞争。温度对胶凝时间的影响似乎遵循Arrhenius方程,如在图5中所见。胶凝时间与聚合物溶液的反应程度直接相关,因此该现象并非不寻常的。

[0216] 在图6中,聚合物在凝胶化过程中的流变学作为相对于距离胶凝点的时间的百分比的函数示出。因此,100%表示胶凝点而50%表示胶凝点前一半的时间。该反应溶液的粘度保持相对恒定,直到胶凝点的约80%处。在该点之后,粘度急剧增加,表示固体凝胶形成。

[0217] 图7示出了使用同一批单体的单一制剂在约一年的过程中的胶凝时间稳定性。根据如上概述的标准规程处理单体。胶凝时间保持相对稳定;反应缓冲液的一些差异可导致胶凝时间上的不同。

[0218] 表7.(A)几种代表性粘性制剂的反应细节的汇总;(B)包括摩尔数在内的反应细节的选择的更详细列表(在37℃下在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中测量降解时间)。

[0219] (A)

[0220]

成分	缓冲液	% 溶液	胶凝时间 (s)	降解时间 (天)
4 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH ₂ (60/40) 4 臂-20k-SGA	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	5	150	21
4 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH ₂ (60/40) 4 臂-20k-SGA 0.3% HPMC	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	5	150	21
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20k-SGA 0.3% HPMC	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	4.8	100	N/A
8 臂-20k-NH ₂ 8 臂-15k-SG 0.3% HPMC	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	4.8	70	48
4 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH ₂ (60/40) 8 臂-15k-SG 0.3% HPMC	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	4.8	110	12
4 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH ₂ (60/40) 4 臂-20k-SGA 0.3% HPMC	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	20	160	21
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20k-SGA	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	4.8	90	N/A
8 臂-20k-NH ₂ 4 臂-20k-SGA 1.0% HPMC	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	4.8	80	N/A

[0221]

成分	缓冲液	% 溶液	胶凝时间 (s)	降解时间 (天)
8 臂-20k-NH2 4 臂-20k-SGA 0.3% HPMC	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	210	N/A
8 臂-20k-NH2 4 臂-20k-SGA 0.3% HPMC	0.05 M 磷酸盐, pH 7.42	4.8	270	N/A
8 臂-20k-NH2 4 臂-20k-SGA 0.3% HPMC	0.05 M 磷酸盐, pH 7.42	4	330	N/A
8 臂-20k-NH2 4 臂-20k-SGA 0.3% HPMC	0.05 M 磷酸盐, pH 7.42	3	510	N/A
8 臂-20k-NH2 4 臂-20k-SGA 0.3% HPMC	0.05 M 磷酸盐, pH 7.24	4.8	405	N/A
8 臂-20k-NH2 4 臂-20k-SGA 0.3% HPMC	0.05 M 磷酸盐, pH 7.24	3	720	N/A
8 臂-20k-NH2 4 臂-20k-SGA 0.3% HPMC	0.05 M 磷酸盐, pH 7.24	2.5	930	N/A
8 臂-20k-AA 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	90	6
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (75/25) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	100	16
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (60/40) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	95	256 (估计值)
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (50/50) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	120	N/A
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (70/30) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	100	21
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (65/35) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	100	28
8 臂-20k-NH2 4 臂-20k-SGA 1.5% HPMC	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	4.8	90	N/A

[0222]

成分	缓冲液	% 溶液	胶凝时间 (s)	降解时间 (天)
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (75/25) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	90	16
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (70/30) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	105	21
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (50/50) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	120	N/A
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (70/30) 8 臂-15k-SG HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	70	7
4 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (70/30) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	260	10
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (60/40) 8 臂-15k-SG HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	70	17
8 臂-20k-AA 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	85	7
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (70/30) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	95	13
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (75/25) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.46	4.8	95	10
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (75/25) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.58	4	110	10
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (75/25) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.58	3.5	150	9
8 臂-20k-AA/8 臂-20k-NH2 (75/25) 4 臂-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M 磷酸盐, pH 7.58	3	190	8

[0223] (B)

[0224]

成分	分子量	Mmol	重量(g)	臂	mmol	臂当量	聚合物% 溶液(w/v)
8 臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.04	8	0.002	0.016	
4 臂-20k-SGA	20000	1000	0.08	4	0.004	0.016	
缓冲液体积 (磷酸盐)			2.5				4.8
粘度增强剂	0.3% HPMC						
8 臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.08	8	0.004	0.032	
8 臂-15k-SG	15000	1000	0.06	8	0.004	0.032	
缓冲液体积 (磷酸盐)			2.9				4.8
粘度增强剂	0.3% HPMC						
8 臂-20k-AA	20000	1000	0.04	8	0.002	0.016	
4 臂-20k-SGA	20000	1000	0.08	4	0.004	0.016	
缓冲液体积 (磷酸盐)			2.5				4.8
粘度增强剂	0.3% HPMC						
4 臂-20k-AA	20000	1000	0.06	4	0.003	0.012	
8 臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.02	8	0.001	0.008	
4 臂-20k-SGA	20000	1000	0.1	4	0.005	0.02	
缓冲液体积 (磷酸盐)			3.6				5.0
粘度增强剂	0.3% HPMC						
4 臂-20k-AA	20000	1000	0.12	4	0.006	0.024	
8 臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.04	8	0.002	0.016	
8 臂-15k-SG	15000	1000	0.075	4	0.005	0.02	
缓冲液体积 (磷酸盐)			4.9				4.8
粘度增强剂	0.3% HPMC						
8 臂-20k-AA	20000	1000	0.06	8	0.003	0.024	
8 臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.02	8	0.001	0.008	
4 臂-20k-SGA	20000	1000	0.16	4	0.008	0.032	
缓冲液体积 (磷酸盐)			5				4.8
粘度增强剂	0.3% HPMC						
8 臂-20k-AA	20000	1000	0.03	8	0.0015	0.012	
8 臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.02	8	0.001	0.008	
4 臂-20k-SGA	20000	1000	0.1	4	0.005	0.02	
缓冲液体积 (磷酸盐)			3.1				4.8
粘度增强剂	0.3% HPMC						

[0225]

成分	分子量	Mmol	重量(g)	臂	mmol	臂当量	聚合物% 溶液(w/v)
8臂-20k-AA	20000	1000	0.02	8	0.001	0.008	
8臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.02	8	0.001	0.008	
4臂-20k-SGA	20000	1000	0.08	4	0.004	0.016	
缓冲液体积(磷酸盐)			2.5				4.8
粘度增强剂	0.3% HPMC						
8臂-20k-AA	20000	1000	0.035	8	0.00175	0.014	
8臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.015	8	0.00075	0.006	
4臂-20k-SGA	20000	1000	0.1	4	0.005	0.02	
缓冲液体积(磷酸盐)			3.1				4.8
粘度增强剂	0.3% HPMC						
8臂-20k-AA	20000	1000	0.039	8	0.00195	0.0156	
8臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.021	8	0.00105	0.0084	
4臂-20k-SGA	20000	1000	0.12	4	0.006	0.024	
缓冲液体积(磷酸盐)			3.75				4.8
粘度增强剂	0.3% HPMC						
8臂-20k-AA	20000	1000	0.09	8	0.0045	0.036	
8臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.03	8	0.0015	0.012	
4臂-20k-SGA	20000	1000	0.24	4	0.012	0.048	
缓冲液体积(磷酸盐)			9				4.0
粘度增强剂	0.3% HPMC						
8臂-20k-AA	20000	1000	0.075	8	0.00375	0.03	
8臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.025	8	0.00125	0.01	
4臂-20k-SGA	20000	1000	0.2	4	0.01	0.04	
缓冲液体积(磷酸盐)			8.55				3.5
粘度增强剂	0.3% HPMC						
8臂-20k-AA	20000	1000	0.06	8	0.003	0.024	
8臂-20k-NH ₂	20000	1000	0.02	8	0.001	0.008	
4臂-20k-SGA	20000	1000	0.16	4	0.008	0.032	
缓冲液体积(磷酸盐)			8				3.0
粘度增强剂	0.3% HPMC						

[0226] 细胞毒性和溶血评估

[0227] 将若干聚合物样品送至NAMS进行细胞毒性和溶血评估。根据ISO 10993-5指南对细胞毒性效应进行评估。根据基于ASTM F756和ISO 10993-4的程序对溶血进行评估。

[0228] 发现含有0.3%HPMC的聚合物8臂-20k-NH₂和4臂-20k-SGA的4.8%溶液是无细胞毒性且非溶血性的。发现含有0.3%HPMC的聚合物8臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(70/30)和4臂-20k-SGA的4.8%溶液是无细胞毒性且非溶血性的。此外,牵涉4臂-20kAA和8臂-15k-SG的制

剂也是无细胞毒性且非溶血性的。

[0229] 胶凝和降解时间测量

[0230] 测量所有情况下从添加酯开始直至溶液胶凝的胶凝时间。通过移取1mL反应混合物并观察逐滴的粘度增加直到混合物停止流动来记录胶凝点。通过向在50mL离心管中的每1g材料中加入1至10mL的磷酸盐缓冲盐水并在37℃下孵育该混合物来进行聚合物的降解。使用数字水浴保持温度。测量从加入磷酸盐缓冲液之日开始到聚合物完全溶解于溶液中的降解时间。

[0231] 表征了反应缓冲液pH、磷酸盐浓度、聚合物浓度和反应温度对胶凝时间的影响。通过逐滴加入50%NaOH水溶液或6.0N HCl,使缓冲液pH在7.2至8.0之间变化。制备浓度为0.01M、0.02M和0.05M的磷酸盐并调节至pH 7.4。对2%至20%溶液的聚合物浓度进行研究。通过将单体、缓冲液和反应混合物保持在适当的温度,对5、20和37℃的反应温度进行测试。5℃的环境由冰箱提供,而37℃的温度通过水浴维持。实测室温为20℃。

[0232] 考察了降解缓冲液pH和可降解胺在聚合物制剂中的比例对降解时间的影响。通过逐滴加入50%的NaOH水溶液或6.0N HCl,使降解缓冲液pH在7.2至9.0之间变化。所研究的可降解胺成分是4臂-20k-AA或8臂-20k-AA,且可降解胺相对于不可降解胺的百分比在50%至100%之间变化。

[0233] 降解时间主要依赖于缓冲液pH、温度以及所使用的单体。降解主要通过酯键水解而发生;在生物系统中,酶促途径也可以发挥作用。图8比较了含有不同量的4臂-20k-AA和8臂-20k-AA的制剂的降解时间。通常,提高可降解乙酸胺相对于不可降解胺的量减少了降解时间。另外,在一些情况下,8臂-20k-AA比4臂-20k-AA表现出每摩尔当量更长的降解时间,当乙酸胺的百分比下降至低于70%时,这变得尤其明显。

[0234] 图9示出了缓冲液pH值对降解时间的影响。研究了7.2至9.0的pH范围。通常,高pH环境导致大大加速的降解。例如,pH从约7.4增加至7.7使降解时间减少约一半。

[0235] 也已发现在制剂中使用的单体在聚合物的降解方式中发挥作用。对于8臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(70/30)和4臂-20k-SGA聚合物,降解在整个材料中均匀地发生,从而导致“平滑”的降解过程,如在图10中所示。聚合物的初始状态在图10A中示出。聚合物在最初数天吸收水并且略微溶胀(图10B)。然后,该聚合物逐渐变得更软但仍维持其形状(图10C)。最后,该聚合物失去其形状并变为高度粘稠的流体(图10D)。选择70/30制剂用于14天眼科应用,尽管其降解时间为21天,因为该聚合物保持其形状可达14天。从第14天直至21天,该聚合物开始失去其形状并进入粘稠流体阶段。

[0236] 破碎降解过程的例子示于图11中。当可降解胺的量变低时,可能会在聚合物中出现不可降解的区域。图11A描绘了约80天后的8臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(60/40)和4臂-20k-SGA制剂。图11B描绘了4臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(70/30)和4臂-20k-SGA制剂,其降解为若干大碎块。对于其中聚合物经受巨大的力的用途,当聚合物随着时间的推移而变得更软和更弱时也可发生破碎。

[0237] 聚合物浓度

[0238] 可以采用更稀的聚合物溶液,而机械性质几乎无变化。对于含有0.3%HPMC的8臂-20k-AA-20k/8臂-20k-NH₂(75/25)和4臂-20k-SGA的制剂,对3.0%、3.5%和4.0%的聚合物浓度进行了研究。图12A示出了胶凝时间,其随着聚合物浓度的降低而稳步增加。硬度随着

聚合物浓度的降低而略有降低(图12B)。粘着力示于图12C中。聚合物的粘附性质基本上没有变化。弹性模量随着聚合物浓度的降低而略有下降(图12D)。溶胀或水吸收示于图12E中。

[0239] 表8(A)特定粘性制剂的反应细节;(B)具有各种粘度增强剂的特定粘性制剂的制剂结果(在大约30°倾角的、含有97.5%水的亲水性水凝胶表面上进行水凝胶表面扩散试验;来自22号针头的一滴聚合物溶液在胶凝前被施加到该表面上);(C)含有各种粘度增强剂的溶液的澄清度,如根据在650nm处的%透射而测得的。

[0240] (A)

[0241]

成分	分子量	重量 (g)	臂	mmol	臂当量	%溶液
8 臂-20k-NH ₂	20000	0.04	8	0.002	0.016	
4 臂-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
磷酸盐缓冲液		2.5 mL 0.10 M, pH 7.80				4.8

[0242] (B)

[0243]

粘性试剂 % (w/w)	近似粘度 (cP)	胶凝 时间 (s)	水凝胶表面扩 散试验类别	注释
0 (初始制剂)	1.1	80	2	刚性,有“回弹(bounce)”。略有弹性。
5% PVP	1 至 5	90	2 至 3	除了弹性略有增加外没有变化。
10% PVP	3 至 5	90	2 至 3	稍不透明,弹性中度增加。滑。
15% PVP	5 至 10	100	2 至 3	不透明,弹性明确增强。潮湿时滑,干燥时略有粘性。
20% PVP	10	110	2	不透明,弹性明确增强。潮湿时滑,干燥时非常粘。
0.3% HPMC	8.4	80	2	没有变化。
1.0% HPMC	340.6	90	1	没有变化。
1.25% HPMC	1,000	90	1	没有变化。
1.5% HPMC	2,000	100	1	略软,缺乏“回弹”。
2.0% HPMC	4,000	100	1	略软,缺乏“回弹”。滑。

[0244] 水凝胶表面扩散试验类别:1)没有扩散,紧密的液滴留在原处;2)轻度扩散,液滴慢慢滴下;3)严重扩散,液滴完全湿润表面。水属于第3类。

[0245] (C)

[0246]

样品	在650nm处的%透射
0.10M磷酸盐缓冲液,pH 7.80	100.0%
10% PVP	99.9%
1.5% HPMC	95.7%
1.0% HPMC	96.8%
0.5% HPMC	99.1%

0.1%HPMC	99.6%
----------	-------

[0247] 发现甲基纤维素(MC)与羟丙甲纤维素(HPMC)的表现类似,并在0至2%(w/w)的浓度范围内提供可使用的粘稠溶液。然而,HPMC相比MC更容易溶解,并且HPMC溶液具有更大的光学澄清度;因而青睐使用HPMC。聚维酮(PVP)在缓冲液中容易溶解,但即使在20%(w/w)时也几乎未提供粘度增强。

[0248] 在大多数情况下,加入低浓度的HPMC或PVP后,聚合物保持不变。然而,在约0.3%的HPMC时,聚合物有明显的变化,其特征在于弹性增强,这通过该材料延伸超过通常而没有破损的能力得到证明。在1.5%以上的HPMC时,聚合物变得稍软,并表现出较低的回弹。胶凝时间也保持在与不含粘性剂的制剂的胶凝时间相差10秒以内。在PVP的情况下,聚合物在10%以上的PVP时发生显著变化。聚合物变得更加不透明,同时弹性和胶粘性明显增加。在15%至20%的PVP时,聚合物变得类似于粘性材料,但具有更好的机械强度。相对于无粘性剂的制剂,胶凝时间也增加了大约20秒。因此,将较低浓度的PVP或HPMC添加至聚合物溶液中可能有利于改善聚合物的弹性和润滑性。

[0249] 水凝胶表面扩散试验的结果表明,大多数制剂属于第2类。

[0250] 基于这些观察,选择使用0.3%HPMC的制剂以供进一步评估。在1.0%以上的HPMC时,溶液变得显著更难以混合并且单体的溶解成为问题。在0.5%及以上的HPMC时,混合过程中气泡的形成变得显著。此外,该溶液并不容易通过0.5 μ m注射器过滤器进行过滤以去除气泡。然而,0.3%HPMC溶液即使在中度混合后也容易过滤,从而产生无气泡、光学澄清的聚合物。

[0251] 粘度测量

[0252] 用适当大小的来自Ace Glass的Cannon-Fenske粘度计管测量所获得的缓冲溶液的粘度。使用的粘度计尺寸范围为25至300。在20℃和37℃下一式三份对选定的溶液进行测量。结果示于表8B中。为了计算近似动态粘度,假设所有的缓冲溶液均具有与水相同的密度。

[0253] 为了表征聚合物在凝胶化过程中的流变学,使用尺寸300的粘度计与设计为在约15分钟后胶凝的制剂。所使用的制剂涉及8臂-20k-NH₂与4臂-20k-SGA酯的2.5%溶液和0.3%HPMC。反应在pH7.2的0.05M磷酸盐缓冲液中进行。由此,使用尺寸300的粘度计进行的一次粘度测量在约一分钟内获得,并且随后的测量可以快速连续地获得直至达到胶凝点。

[0254] 水凝胶表面扩散试验

[0255] 由于视网膜的表面极度亲水,使得液滴可能会扩散至所期望的施用部位之外,因此使用极其亲水的表面模拟扩散。为了对聚合物溶液在亲水性表面上的表现建模,记录液滴在约30°倾斜度的高含水量水凝胶表面上的扩散和滴落程度。通过在培养皿中将0.10g(0.04mol臂当量)的8臂-20k-NH₂溶解在7mL pH 7.4的0.05M磷酸盐缓冲液中,接着加入0.075g(0.04mol臂当量)的8臂-15k-SG酯,而制备水凝胶。用药匙搅拌该溶液10至20秒,并使其胶凝,这通常需要5到10分钟。所获得的聚合物的含水量为97.5%。

[0256] 该试验如下进行:首先以惯常的方式制备聚合物溶液。充分混合后,将聚合物溶液通过22号针头逐滴分配到水凝胶表面上。结果示于表8B中,且分为三大类:1)没有扩散,紧密的液滴留在原处;2)轻度扩散,液滴慢慢滴下;3)严重扩散,液滴完全湿润表面。水属于第3类。

[0257] 溶胀测量

[0258] 根据聚合物的液体吸收对聚合物在降解过程中的溶胀程度进行定量。将已知质量的聚合物置于37℃的PBS中。以指定的时间间隔,将聚合物从缓冲溶液中分离,用纸巾轻轻拍干并称重。根据最初的质量计算质量增加的百分比。

[0259] 含有0%、0.3%和1.0%HPMC的8臂-20k-NH₂/4臂-20k-SGA聚合物的水吸收百分比示于图13中。1.0%HPMC聚合物吸收可达其重量的30%的水直到第20天。第20天之后,该聚合物回复到其重量的约10%的水。相比较而言,0%HPMC聚合物最初吸收可达其重量的10%的水,但开始逐渐失水,在其重量的约5%的水附近徘徊。0.3%HPMC聚合物的表现为居于中间的方式。它最初吸收可达其重量的20%的水,但一周后返回至其重量的约10%的水,并继续缓慢失水。

[0260] 比重测量

[0261] 通过以惯常的方式制备聚合物溶液并将1.00mL充分混合的溶液移液到分析天平上来获得聚合物的比重。测量在20℃下一式三份进行。通过使用4℃的水的密度作为参考而计算比重。

[0262] 所得比重数值示于图14中。聚合物的比重与单独缓冲液的比重并没有显著不同,都与水的比重基本相同。当聚合物溶液没有被过滤和气泡嵌入聚合物基质中时,可能会出现例外。

[0263] 硫酸钡悬浮液

[0264] 为了成像,将硫酸钡作为造影剂加入到几种聚合物制剂中。考察了1.0%、2.0%、5.0%和10.0%(w/v)的硫酸钡浓度。测量了所获得的聚合物溶液的粘度,并且还研究了硫酸钡的加入对聚合物胶凝时间和可注射特性的影响。

[0265] 考察了1.0%、2.0%、5.0%和10.0%(w/v)的硫酸钡浓度。不透明、乳白色的悬浮液形成了类似地不透明和白色的聚合物。没有观察到胶凝时间的变化。定性地,该聚合物似乎与不含硫酸钡的聚合物具有类似的性质。所有制剂都能够很容易地通过22号针头进行分配。

[0266] 对1.0%、2.0%、5.0%和10.0%的硫酸钡浓度的粘度测量结果示于图15中。粘度保持相对稳定直至2.0%;在5.0%时,粘度略微增加至约2.5cP。当浓度接近10.0%时,粘度急剧增加至接近10cP。因此,基于高对比强度和与未改性聚合物制剂的相似性之间的平衡,选择5.0%的硫酸钡浓度。

[0267] 水凝胶硬度、弹性模量与粘附

[0268] 聚合物的硬度通过使用Exponent软件6.0.6.0版的TA.XT.plus型Texture Analyzer进行表征。该方法遵循用于测量明胶的硬度的行业标准“Bloom测试”。在该试验中,使用TA-8¹/₄”球探头穿透聚合物样品至规定的深度,然后从样品中返回至原来的位置。测得的峰值力被定义为样品的“硬度”。对于所研究的聚合物,使用0.50mm/sec的测试速度、4mm的穿透深度和5.0g的触发力。以2.5mL的规模直接在5mL大小的小瓶中制备聚合物,以确保一致的样品尺寸。所使用的小瓶为ThermoScientific/Nalgene LDPE样品瓶,产品编号6250-0005(批号7163281060)。在20℃进行测量。在测量前使聚合物在室温下静置约1小时。对至少三个样品一式三份进行测量。在图16中给出了由运行硬度测试的Exponent软件生成的样品曲线图。曲线图中的峰代表达到4mm的目标穿透深度时的点。

[0269] 聚合物的弹性模量通过使用Exponent软件6.0.6.0版的TA.XT.plus型Texture Analyzer进行表征。在该试验中,使用TA-19Kobe探头压缩已知尺寸的聚合物圆柱体直至该聚合物发生断裂。该探头具有 1cm^2 的确定的表面积。以直至最大压缩应力的10%的初始斜率计算模量。对于所研究的聚合物,使用 5.0mm/min 的测试速度和 5.0g 的触发力。样品高度由探头自动检测。以 2.5mL 的规模直接在 5mL 大小的小瓶盖中制备聚合物,以确保一致的样品尺寸。所使用的小瓶为ThermoScientific/Nalgene LDPE样品瓶,产品编号6250-0005(批号7163281060)。在 20°C 进行测量。在测量前使聚合物在室温下静置约1小时。对至少三个样品进行测量。在图17中给出了由运行模量测试的Exponent软件生成的样品曲线图。聚合物在初始压缩时通常表现出弹性行为,如近似线性的曲线所证明的。

[0270] 聚合物的粘附性质通过使用Exponent软件6.0.6.0版的TA.XT.plus型Texture Analyzer进行表征。在粘附测试中,使用直径 7mm 的TA-57R冲击探头以限定的力使聚合物样品接触特定的时间长度,然后从样品中返回至原来的位置。在图18中给出了由运行粘附测试的Exponent软件生成的示例性曲线图。当探头击中聚合物的表面时绘图开始。在规定的单元内在样品上施加目标力,该时间单元由图中的恒定力区域表示。然后,探头从样品中返回至原来的位置,且探头和样品之间的粘合力被测量为“粘着力”,其为从样品上移除探头所需要的峰值力。测量的其他性质包括粘附能或粘附功,以及材料的“延性”。粘附能简单地是代表粘着力的曲线下面积。因此,具有高粘着力和低粘附能的样品将定性地感觉非常粘,但可以通过迅速牵拉而干净地移除;具有高粘着力和高粘附能的样品也会感觉非常粘,但材料的移除会更加困难,并且可能伴随着聚合物的拉伸、纤维丝形成和粘附的残留物。聚合物的弹性与测量的“延性”成比例,延性为聚合物在粘附到探头上时在粘结失败之前其拉伸的距离。对于所研究的聚合物,使用 0.50mm/sec 的测试速度、 2.0g 的触发力和 100.0g 的接触力及 10.0s 的接触时间。以 1.0 至 2.5mL 的规模直接在 5mL 大小的小瓶中制备聚合物,以确保一致的样品尺寸。所使用的小瓶为ThermoScientific/Nalgene LDPE样品瓶。在 20°C 进行测量。在测量前使聚合物在室温下静置约1小时。作为参照材料,测量标准Post-It Note®和Scotch Tape®的粘附性质。所有的测量一式三份进行。计算平均值和标准偏差。

[0271] 考察了HPMC添加对聚合物的机械性能的影响,以及添加可降解的8臂-20k-AA胺的影响。结果示于图19和图20中。在所述的硬度测试条件下,发现加入 0.3% HPMC使聚合物的硬度降低了约一半(图19A)。这对应于弹性模量的略微下降(图20A)。 1.0% HPMC聚合物具有与 0.3% HPMC聚合物大致相同的硬度,但弹性模量略微下降。硬度和弹性模量测试之间的差异可能是由于实验误差引起的。没有对聚合物溶液进行过滤,所以气泡的存在可能会增大误差。当聚合物处在空气中时,聚合物的含水量也可能发生改变,从而实质上改变材料的物理性质。

[0272] 发现加入可降解的8臂-20k-AA胺基本上不改变硬度或弹性模量的测量值(图19B和图20B)。粘附测试的结果示于图21中。也包括对于标准商业Post-It™Note的测量值作为参考。发现聚合物的粘着力大约为 40mN ,比Post-It™Note的值低大约3倍。没有发现聚合物的粘附性质随可降解胺的加入而改变。

[0273] 图22示出了含有 0.3% HPMC的8臂-20k-AA/8臂-20k-NH₂(70/30)和4臂-20k-SGA的 4.8% 溶液的硬度-降解时间图。误差条代表3个样品的标准偏差。聚合物的降解时间为18

天。聚合物的硬度与降解程度强烈相关。溶胀也可能在早期阶段中发挥作用。

[0274] 光学澄清度

[0275] 使用Thermo Scientific GENESYS 10S紫外可见分光光度计测量粘稠溶液的光学澄清度。将1.5mL的样品溶液移至石英小杯(cuvette)中。使用无添加剂的缓冲液溶液作为参照。记录样品在650nm处的稳定的%透射,结果列于表8C中。

[0276] 发现所考虑的所有粘稠溶液在使用的浓度范围下均具有可接受的至优异的光学澄清度(大于97%的透射率)。对于高度粘稠的溶液,在混合过程中观察到气泡的形成,这可通过加入消泡剂或者通过使用注射器过滤器而加以解决。

[0277] 实施例12:用于制备体内可聚合薄膜的通用程序

[0278] 表9中列出了粘性和非粘性膜的几个代表性制剂以及特定反应的细节。这些膜具有100至500 μ m的厚度,并且可以在复合膜中以不同的制剂分层。

[0279] 表9.(A)几种代表性薄膜制剂的反应细节的汇总;(B)包括摩尔数的反应细节选择的更详细列表(膜厚度为100至500 μ m)。

[0280] (A)

[0281]

成分	胺/酯摩尔比	缓冲液	% 溶液
4 臂-20k-AA 和 8 臂-15k-SG	1	0.15 M 磷酸盐, pH 7.99	19.6
4 臂-5k-NH ₂ 和 4 臂-10k-SG	4.5/1	0.05 M 磷酸盐, pH 7.40	39

[0282]

成分	胺/酯摩尔比	缓冲液	% 溶液
4 臂-5k-NH ₂ 和 4 臂-10k-SG	1	0.05 M 磷酸盐, pH 7.40	36.4
4 臂-5k-NH ₂ 和 4 臂-10k-SG 和 HPMC (1.25%)	4.5/1	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	39
4 臂-2k-NH ₂ 和 4 臂-10k-SG 和 HPMC (1.5%)	8/1	0.10 M 磷酸盐, pH 7.80	30.6
4 臂-2k-NH ₂ 和 4 臂-20k-SGA 和 MC (2%)	8/1	0.15 M 磷酸盐, pH 7.94	30
4 臂-2k-NH ₂ 和 4 臂-20k-SGA 和 MC (2%)	10/1	0.15 M 磷酸盐, pH 7.94	30

[0283] (B)

[0284]

成分	分子量	Mmol	重量(g)	臂	mmol	臂当量	聚合物 %溶液(w/v)
4臂-20k-AA	20000	1000	0.2	4	0.01	0.04	
8臂-15k-SG	15000	1000	0.075	8	0.01	0.04	
缓冲液体积(磷酸盐)			1.4				19.6
4臂-5k-NH ₂	5000	1000	0.27	4	0.05	0.22	
4臂-10k-SG	10000	1000	0.12	4	0.01	0.05	
缓冲液体积(磷酸盐)			1				39.0
4臂-5k-NH ₂	5000	1000	0.17	4	0.03	0.14	
4臂-10k-SG	10000	1000	0.34	4	0.03	0.14	
缓冲液体积(磷酸盐)			1.4				36.4
4臂-5k-NH ₂	5000	1000	0.27	4	0.05	0.22	
4臂-10k-SG	10000	1000	0.12	4	0.01	0.05	
缓冲液体积(磷酸盐)			1				39.0
粘度增强剂		1.25% HPMC					

[0285] 实施例13:试剂盒的制备及其应用

[0286] 用先前测试过的聚合物制剂制备若干试剂盒。用来组装试剂盒的材料列于表10中,所用的制剂列于表11中。试剂盒通常由两个注射器组成:一个含有固体成分的注射器和另一个含有液体缓冲液的注射器。注射器经由混合管和单向阀连接。通过打开阀并反复将一个注射器的内容物转移至另一个注射器中10至20秒来混合注射器的内容物。然后取出用过的注射器和混合管并丢弃,并且向正在使用的(active)注射器装配分配单元,如针头或套管,并且排出聚合物溶液直至胶凝开始。在其他实施方案中,粘稠溶液阻碍固体成分的溶解,因此使用第三注射器。第三注射器包含浓缩的粘稠缓冲液,一旦所有成分已溶解,该缓冲液即增强溶液的粘度。在一些实施方案中,通过加入注射器过滤器而改善所获得的聚合物的光学澄清度。

[0287] 所有测试的制剂均易于通过22号针头分配。两个注射器之间的混合动作是湍流的,并且明显引入了显著量的气泡。轻柔混合产生无气泡的透明材料。另外,发现使用注射器过滤器能够去除气泡,而聚合物性质没有任何变化。

[0288] 表10.用于制造试剂盒的材料,包括供应商、部件号和批号。

[0289]

描述	供应商
Vincon 管, 1/8"内径 1/4"外径 1/16"壁, 100 英尺	Ryan Herco Flow Solutions
12 mL Leur-Lok 注射器	Tyco Healthcare, Kendall Monoject™
3 mL Leur-Lok 注射器	Tyco Healthcare, Kendall Monoject™
单向活塞, 阴鲁尔锁至阳鲁尔锁	QOSINA
用于 1/8"内径管的阴鲁尔锁齿, RSPC	QOSINA
无开口鲁尔分配器顶端帽, 白色	QOSINA
32 mm 亲水性注射器过滤器, 5 微米	PALL® Life Sciences

[0290] 表11. 四种不同试剂盒的详细内容物; 固体成分在一个注射器中, 而液体成分在另一个注射器中; 混合管连接这两个注射器。

[0291]

成分	分子量	重量(g)	臂	mmol	臂当量	%溶液
8 臂-20k-NH ₂	20000	0.04	8	0.002	0.016	
4 臂-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
磷酸盐缓冲液		2.5 mL 0.10 M, pH 7.80				4.8
粘度增强剂		无粘度增强剂				
8 臂-20k-NH ₂	20000	0.04	8	0.002	0.016	
4 臂-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
磷酸盐缓冲液		2.5 mL 0.10 M, pH 7.80				4.8
粘度增强剂		0.3% HPMC				

[0292]

成分	分子量	重量(g)	臂	mmol	臂当量	%溶液
8 臂-20k-NH ₂	20000	0.04	8	0.002	0.016	
4 臂-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
磷酸盐缓冲液		2.5 mL 0.10 M, pH 7.80				4.8
粘度增强剂		7.5%聚维酮				
8 臂-20k-NH ₂	20000	0.04	8	0.002	0.016	
4 臂-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
磷酸盐缓冲液		2.5 mL 0.10 M, pH 7.80				4.8
粘度增强剂		1.0% HPMC				

[0293] 使用在初始试验中表现最好的聚合物制剂制备若干额外的试剂盒。用于组装试剂盒的材料列于表12中。试剂盒通常由两个注射器组成, 一个含有固体成分的注射器和另一个含有液体缓冲液的注射器。通过移除柱塞(plunger)、加入成分、用轻柔的氮气流吹扫注射器20秒然后更换柱塞而装载注射器。最后, 尽可能压下柱塞, 以减小注射器的内部容积。试剂盒中化学成分的量规格列于表13A中。描述了所制备的试剂盒的批次的总结列于表13B中。

[0294] 将注射器在除掉帽塞后直接连接,阳部件锁定到阴部件内(图23)。通过反复将一个注射器的内容物转移至另一个注射器中10至20秒来混合注射器的内容物。然后取出用过的注射器并丢弃,并且向正在使用的注射器装配分配单元,如针头或套管,并排出聚合物溶液直至胶凝开始。在其他实施方案中,粘稠溶液阻碍固体成分的溶解,因此使用第三注射器。第三注射器包含浓缩的粘稠缓冲液,一旦所有成分已溶解,该缓冲液即增强溶液的粘度。

[0295] 所有测试的制剂均易于通过22号针头分配。两个注射器之间的混合动作是湍流的,并且明显引入了显著量的气泡。发现使用注射器过滤器能够去除气泡,而聚合物性质没有任何变化。

[0296] 将制备的试剂盒连同每袋一个氧吸收包置于箔袋中。用CHTC-280PROMAX台式腔室密封单元对小袋进行热封。研究了两种不同的密封模式:在氮气下和在真空下。在氮气下密封的设置为:30秒真空、20秒氮气、1.5秒热封,并冷却3.0秒。在真空下密封的设置为:60秒真空、0秒氮气、1.5秒热封,并冷却3.0秒。

[0297] 表12.用于制造试剂盒的材料,包括供应商、部件号和批号。

[0298]

描述	供应商
12mL阳鲁尔锁注射器	Tyco Healthcare, Kendall Monoject™
5mL阴鲁尔锁注射器,紫色	QOSINA
阳鲁尔锁帽,无开口	QOSINA
无开口阴鲁尔分配器顶端帽,白色	QOSINA
100cc氧气吸收袋	IMPAK
6.25" x 9" 外径PAKVF4Mylar箔袋	IMPAK

[0299] 表13.含有60%、65%、70%和75%可降解胺的8臂-20k-AA/8臂-20-NH₂和4臂-20k-SGA制剂的试剂盒组分的规格(A)。批制剂汇总(B)。

[0300] (A)

[0301]

组分	规格			
	60/40	65/35	70/30	75/25
8臂-20k-AA	0.024 - 0.026 g	0.026 - 0.027 g	0.028 - 0.029 g	0.030 - 0.031 g
8臂-20k-NH ₂	0.014 - 0.016 g	0.013 - 0.014 g	0.011 - 0.012 g	0.009 - 0.010 g
4臂-20k-SGA	0.080 - 0.082 g	0.080 - 0.082 g	0.080 - 0.082 g	0.080 - 0.082 g
磷酸盐缓冲液	2.50 mL 0.10 M 磷酸盐, pH 7.58, 0.30% HPMC (8.48 cSt +/- 0.06 于 20°C)			

[0302] (B)

[0303]

制剂	缓冲液pH	密封方法	备注
60/40	7.46	氮气	
60/40	7.58	氮气	
60/40	7.72	氮气	

70/30	7.58	真空	
70/30	7.58	真空	注射器无氮气吹扫
65/35	7.58	真空	
75/25	7.58	真空	
75/25	7.58	真空	
75/25	7.58	氮气	
65/35	7.58	真空	
65/35	7.58	氮气	

[0304] 实施例14:在收获的猪眼中的视网膜补片

[0305] 对表14中列出的制剂进行使用和测试,以评估聚合物在收获的猪眼中的粘附性、胶粘性、厚度和透明度。通过在25℃和磁力搅拌下将9.00g(0.075mol)NaH₂PO₄溶解于500mL蒸馏水中而制备0.15M磷酸盐缓冲液。然后通过滴加50%NaOH水溶液将pH调节至7.99。通过在25℃和剧烈振荡下将2片PBS片(Sigma Chemical, P4417)溶解于400mL蒸馏水中而制备磷酸盐缓冲盐水(PBS)。该溶液具有以下组成和pH:0.01M磷酸盐、0.0027M氯化钾、0.137M氯化钠,pH 7.46。

[0306] 表14.在收获的猪眼中测试的制剂的成分。

[0307]

制剂	成分	分子量	重量(g)	臂	mmol	臂当量	%溶液
A	4臂-5k-NH ₂	5000	0.2	4	0.04	0.16	
	4臂-10k-SG	10000	0.08	4	0.008	0.032	
	磷酸盐缓冲液		1.5 mL 0.15 M, pH 7.99				18.7
B	4臂-5k-NH ₂	5000	0.3	4	0.06	0.24	
	4臂-10k-SG	10000	0.12	4	0.012	0.048	
	磷酸盐缓冲液		1.5 mL 0.10 M, pH 7.80				28
C	8臂-20k-NH ₂	20000	0.04	8	0.002	0.016	
	4臂-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
	磷酸盐缓冲液		2.5 mL 0.10 M, pH 7.80				4.8

[0308] 递送装置的一般设计示于图24中。试剂盒由两个注射器组成:一个含有固体组分的注射器和另一个含有液体的注射器。两个注射器经由混合管和单向阀连接起来。在打开阀并反复将一个注射器的内容物转移至另一个注射器中10至20秒后混合注射器的内容物。然后取出用过的注射器和混合管并丢弃,向正在使用的注射器装配针头,并且在聚合物溶液仍处于液态时将其注射到期望的部位内。液体聚合物在预设的时间在期望的部位变为固

体,并粘附于组织上。通过加入注射器过滤器去除气泡而改善所获得的聚合物的光学澄清度。

[0309] 视网膜组织试验

[0310] 获得猪眼并妥善保存。仔细进行手术,将玻璃体液与视网膜分离,随后在若干部位对视网膜进行切割,然后适当地固定到泡沫聚苯乙烯(Styrofoam)基底上以构建基本上是平的视网膜表面。将表14的液体缝合线制剂按照上述混合程序进行混合,并仔细地逐滴沉积在视网膜表面上。仔细观察并记录液滴从该位置的任何扩散。测试样品在约60-120秒胶凝后,评估粘附的粘结强度。全部三种制剂均以相同的方式施加。结果总结于表15中。

[0311] 表15. 制剂A-C在视网膜组织上的试验结果。

[0312]

制剂	结果 / 观察
A	这是一种粘性材料, 在 110 秒内胶凝。不认为其足够“硬”。该材料显示存在气泡, 并且到处扩散; 未局部化。
B	这是一种粘性材料, 在 120 秒内胶凝。不认为其足够“硬”。该材料显示存在气泡, 并且到处扩散; 未局部化。
C	这是一种粘性较低的材料, 在 80 秒内胶凝。粘结是令人满意的。制剂均匀地粘结到视网膜上并且在显微镜下显示没有层离区域。该材料显示存在气泡, 并且同样没有仅局限在目标部位。聚合物中的气泡降低了在该位置的光学澄清度。该材料还通过了蓝色染料泄漏测试, 表明粘结强劲并且无泄漏。

[0313] 在所测试的3种制剂类型中,制剂“C”是最成功的,尽管所有3种制剂均提供了令人满意的结果。

[0314] 为了改善澄清度和控制聚合物扩散,对气泡形成和液滴扩散进行了评估。

[0315] 为了避免气泡形成,改变了混合程序,使用较大直径的混合管、改变注射器尺寸、加入消泡剂、向制剂中加入有机溶剂如DMSO或使用过滤器。检查所有的选项后,使用5微米过滤器被认为是最有效且实用的程序。通过在注射过程中使用5微米过滤器消除了气泡的形成。0.2微米过滤器也是可以接受的,除了较高粘度的材料会堵塞过滤器以外。

[0316] 在一些情况下,较高粘度的材料不像较低粘度的材料那样快地扩散。因此,使用表16中所示的初始制剂配制了若干粘度增强剂。粘度的初始结果包括于表11中。光学澄清度数据包括于表8中。

[0317] 表16. 粘度增强的制剂A-C

[0318]

制剂	成分	分子量	重量(g)	臂	mmol	臂当量	%溶液
C-1	8 臂-20k-NH ₂	20000	0.04	8	0.002	0.016	
	4 臂-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
	磷酸盐缓冲液		2.5 mL YC-06-105 (0.10 M, pH 7.80)				4.8
	粘度增强剂		无粘度增强剂				
C-2	8 臂-20k-NH ₂	20000	0.04	8	0.002	0.016	
	4 臂-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
	磷酸盐缓冲液		2.5 mL YC-06-105 (0.10 M, pH 7.80)				4.8
	粘度增强剂		0.3% HPMC				
C-3	8 臂-20k-NH ₂	20000	0.04	8	0.002	0.016	
	4 臂-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
	磷酸盐缓冲液		2.5 mL YC-06-105 (0.10 M, pH 7.80)				4.8
	粘度增强剂		1.0% HPMC				

[0319] 本研究中使用20个猪眼。在使用23号跨结膜技术进行三端口平坦部玻璃体切割术(在用玻璃体切割机取出白内障之后)后,构建出视网膜撕裂或裂孔。在气/液交换后通过23号眼内插管递送体内胶凝眼科预制剂,以在视网膜损伤上构建视网膜补片。经确认,该聚合物覆盖视网膜撕裂区域,并在受损的视网膜上构建补片。约1分钟后,液体变为固态并粘附到视网膜的病理性区域。将染色的液体(台盼蓝)注入视网膜下间隙中,以评估补片的阻力(resistance)。光学澄清度符合预期。

[0320] 实施例15:活动物(兔)中的视网膜补片

[0321] 此研究被设计为用于选择在粘附性、胶粘性、厚度和透明度方面最佳的聚合物;用于改善递送系统和技术的设计;评估视网膜补片在保持视网膜补片粘附上的效力;以及评估聚合物在视网膜上的炎症反应或其他毒性作用方面的安全性。

[0322] 本研究中使用40只兔,其中40只眼接受治疗,而对侧眼用作对照眼。在三端口平坦部玻璃体切割术(在用玻璃体切割机取出白内障之后)后,构建出视网膜撕裂或裂孔。在20只兔中递送体内胶凝眼科预制剂以在视网膜损伤上构建视网膜补片,而在其他20只兔中整个玻璃体腔填充有聚合物。

[0323] 在第1、7、15和30天通过裂隙灯评价、眼底评价以及眼内压测量对眼睛的眼内炎症进行评估。在第1、7、15和30天通过视网膜(其已经或尚未与补片接触)的解剖病理学评价、多灶性ERG和+/-DNA分析对眼睛的视网膜毒性进行评价。

[0324] 实施例16:采用局部麻醉治疗视网膜撕裂的方法

[0325] 本研究被设计为利用局部麻醉来治疗视网膜撕裂。使用现有的和已确立的技术确定裂孔、撕裂或视网膜脱离的部位。一旦确定了裂孔/撕裂/脱离位置,即根据实施例13所述制备试剂盒。使用尖锐的24至28号针头,将约10-500微升的聚合物注射到裂孔周围和之上,以确保整个表面区域完全被聚合物混合物覆盖。反应混合物的粘度不允许流体过度流动越过注射部位。每次均尝试通过将受试者保持在稳定的位置而使聚合物注射靠近裂孔、撕裂或脱离部位。即使有少量在另一区域流过,其也会在大约14-17天内溶解并消失。在将撕裂处覆盖后,聚合物在距混合开始时不到3分钟内凝固。聚合物将在该部位保留14-17天,然后

溶解并消失。

[0326] 实施例17：在手术后用水凝胶制剂治疗视网膜脱离的临床试验

[0327] 本研究的目的是通过使用光学相干体层摄影术(OCT)在接受平坦部玻璃体切割术的患者中评估示例性的水凝胶制剂C对视网膜神经纤维层的厚度的影响。该研究将包括60名患者,使用在此提供的制剂C,他们因孔源性视网膜脱离和增生性玻璃体视网膜病变而采用平坦部玻璃体切割术进行手术治疗。所有受试者在手术前和在术后期检查的控制访问时均被要求完成眼科检查、通过OCT检查对视网膜神经纤维层厚度的测量、使用Octopus计算机视野计(自动化静态视野检查)和FDT-视野检查法进行的视野检查。术后检查所提供的所有结果均相互进行比较。期望此研究提供示例性制剂C对视网膜神经纤维层厚度的影响的数据。还计划显示OCT作为在使用眼内制剂C的患者的随访中所选择的方法的可能性和优势。

[0328]

病症	干预
孔源性视网膜脱离 制剂 C 的副作用	其他：光学相干体层摄影术 药物：眼内压升高的局部药物治疗

[0329] 研究类型：观察。研究设计：观察。模型：病例对照。时间角度：前瞻性。

[0330] 资格性

[0331] 有研究资格的年龄：18岁至80岁

[0332] 有研究资格的性别：均可

[0333] 是否接受健康志愿者：否

[0334] 抽样方法：概率抽样标准

[0335] 入选标准：-孔源性视网膜脱离患者

[0336] 排除标准：

[0337] 先前存在青光眼

[0338] 先前进行过视网膜手术

[0339] 在手术过程中放置巩膜扣

[0340] 进一步的研究细节：

[0341] 主要结果评价指标：通过光学相干体层摄影术测量的视网膜神经纤维层厚度变化的证据,时间范围：6个月。

[0342] 通过光学相干体层摄影术测量的视网膜神经纤维层厚度变化可能是另一个参数,其可以为对使用示例性制剂C的患者作出的临床决策提供新的见解。

[0343] 次要结果评价指标：眼内压升高的患者继发于制剂C的视网膜神经纤维层厚度变化,时间范围：6个月。

[0344] 评估在眼内压升高的患者中视网膜神经纤维层厚度是否继发于制剂C而改变。

[0345]

组/组群	分配的干预
不存在眼内压升高的患者	所有研究患者在接受平坦部玻璃体切割术和制剂 C 后进行光学相干体层摄影术。每一患者的对侧眼将作为对照。加入研究的每名患者将接受 4 次测量： 在术后第 7 天 在术后第 30 天 在术后第 90 天 在术后第 180 天
存在眼内压升高的患者	所有研究患者在接受平坦部玻璃体切割术和制剂 C 后进行光学相干体层摄影术。每一患者的对侧眼将作为对照。加入研究的每名患者将接受 4 次测量： 在术后第 7 天 在术后第 30 天 在术后第 90 天 在术后第 180 天

[0346] 实施例18:使用制剂C填充的眼睛进行光学相干体层摄影术的临床试验

[0347] 本研究的目的是确定通过对填充有制剂C的眼睛进行谱域光学相干体层摄影术(SD-OCT)来检测黄斑裂孔状态的条件。在术后第1、3、7和30天,使用SD-OCT(OCT-4000,Carl Zeiss Meditec)对因黄斑裂孔而接受玻璃体手术的患者黄斑区进行扫描,以检测黄斑裂孔闭合。

[0348] 所研究的26只眼睛存在特发性黄斑裂孔(MH),7只眼睛存在MH视网膜脱离(MHRD),4只眼睛存在MH伴以近视牵引性黄斑病变。这是一项前瞻性研究。记录年龄、性别、患病眼睛的偏侧化、基于Gass分类的MH分期以及Snellen最佳矫正视力(BCVA)。术前对存在MH的眼睛测量轴向长度,术后对存在MHRD和近视牵引性黄斑病变的眼睛测量轴向长度,以避免视网膜脱离对轴向长度的影响。通过检眼镜检查和超声波检查确定后部血管连拱内的眼后葡萄肿的存在。

[0349]

病症	干预
黄斑裂孔	操作:玻璃体手术

[0350] 研究类型:观察

[0351] 研究设计:观察,模型:组群

[0352] 时间角度:前瞻性

[0353] 资格性

[0354] 有研究资格的年龄:35岁至85岁。有研究资格的性别:均可。是否接受健康志愿者:否。抽样方法:非概率抽样。

[0355] 研究人群。因黄斑裂孔、黄斑裂孔视网膜脱离、近视牵引性黄斑病变而接受玻璃体手术并且在术前和术后进行谱域光学相干体层摄影术检查的患者。

[0356] 标准

[0357] 入选标准:因黄斑裂孔、黄斑裂孔视网膜脱离、黄斑裂孔伴近视牵引性黄斑病变而接受玻璃体手术并且在术前和术后进行谱域光学相干体层摄影术检查的患者。

[0358] 排除标准:因其他疾病而接受玻璃体手术的患者;没有进行谱域光学相干体层摄影术的术后检查的患者。

[0359] 进一步的研究细节

[0360] 主要结果评价指标:通过谱域光学相干体层摄影术检测的黄斑裂孔闭合,时间范围:从术前状态直至术后第30天的变化。通过谱域光学相干体层摄影术检测使用制剂C的眼内黄斑裂孔的闭合。

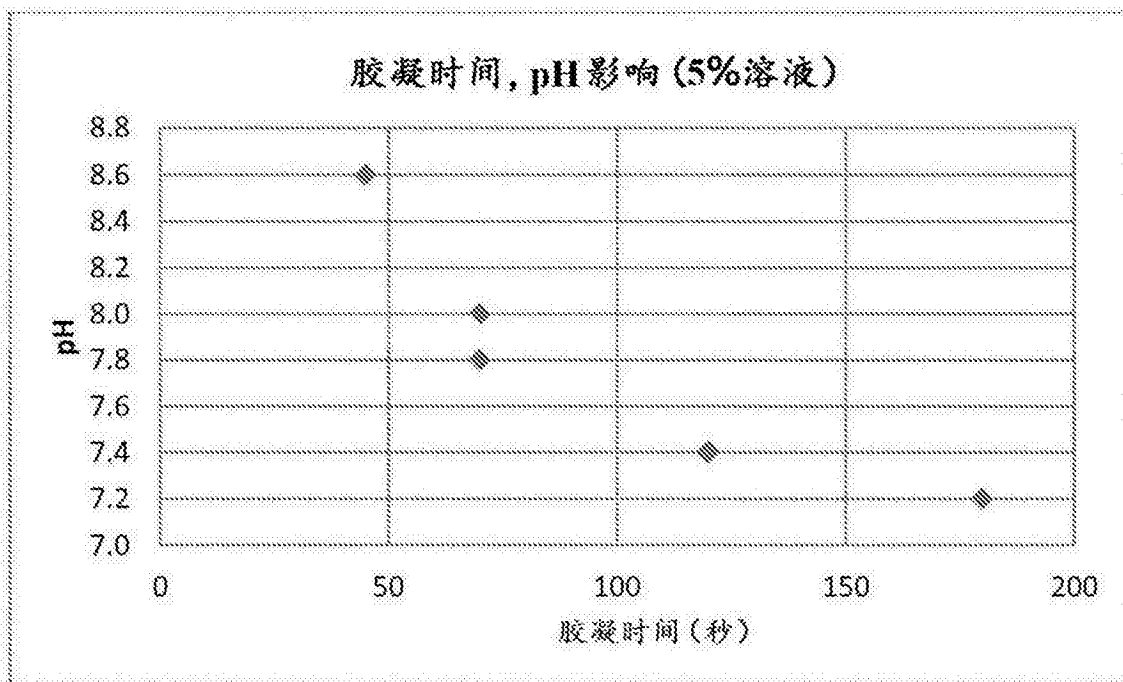
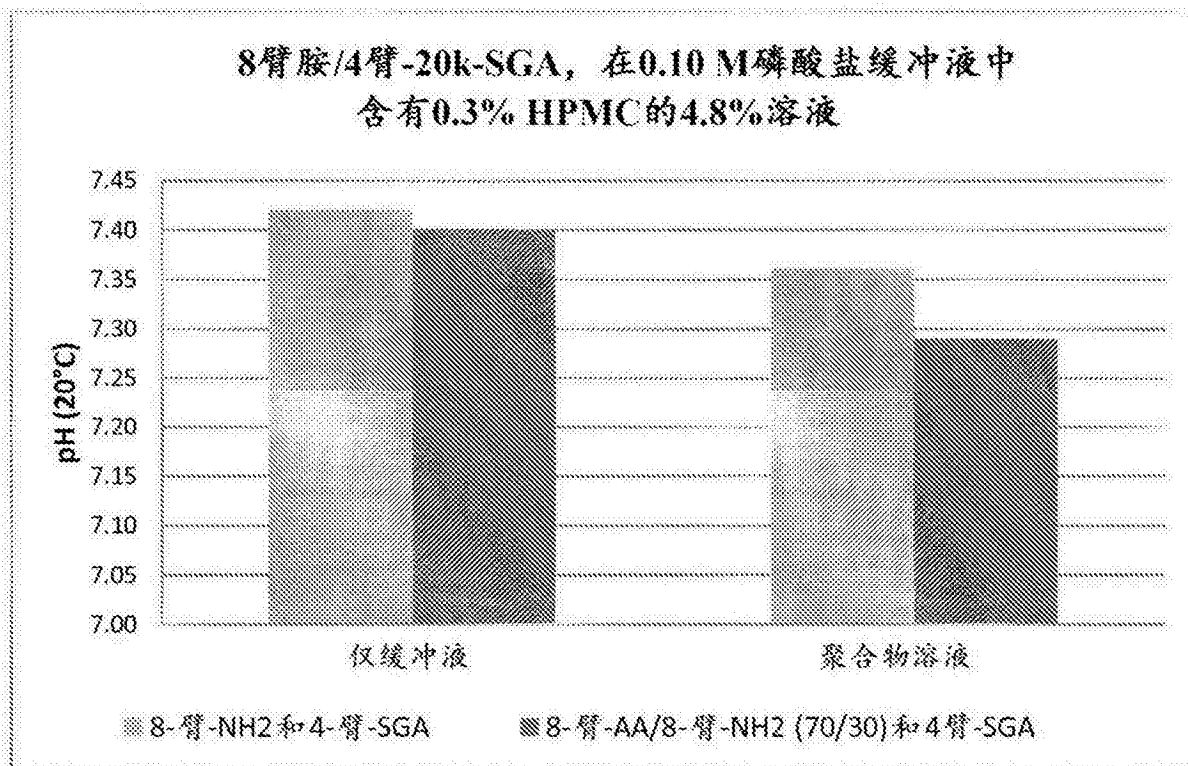
[0361] 次要结果评价指标:术前和术后视力。在术前和术后第30天检查视力。测量术前和术后的视力。

[0362]

组/组群	分配的干预
黄斑裂孔 加入本研究的特发性黄斑裂孔患者	操作: 玻璃体手术 进行玻璃体手术以治疗初始疾病, 而不是为了本研究。
黄斑裂孔视网膜脱离 加入本研究的黄斑裂孔性视网膜脱离患者	操作: 玻璃体手术 进行玻璃体手术以治疗初始疾病, 而不是为了本研究。
近视牵引性黄斑病变 加入本研究的黄斑裂孔伴近视牵引性黄斑病变患者	操作: 玻璃体手术 进行玻璃体手术以治疗初始疾病, 而不是为了本研究。

[0363] 进行标准平坦部玻璃体切割术。用曲安奈德或吲哚菁绿使内界膜(ILM)在全部眼内可见之后将内界膜移除。将术前白内障分级为轻度(核硬化1+)或中度至晚期(核硬化2+或3+),并对所有高于1级的白内障眼进行超声乳化白内障吸除术并植入人工晶状体。使用制剂C填充视网膜。

[0364] 全部手术均在眼球后麻醉下进行,并且在对所有患者全面解释治疗的目的和可能的并发症后获得他们的书面知情同意。以坐姿对整个黄斑区进行SD-OCT扫描,以免错过MH。在术后天第1、3、7和30天使用5行光栅模式获得高质量的图像。对通过SD-OCT检测闭合的MH或中心凹脱离或裂开的状态的能力进行评估,并对影响OCT图像的术前和术后因素进行研究。



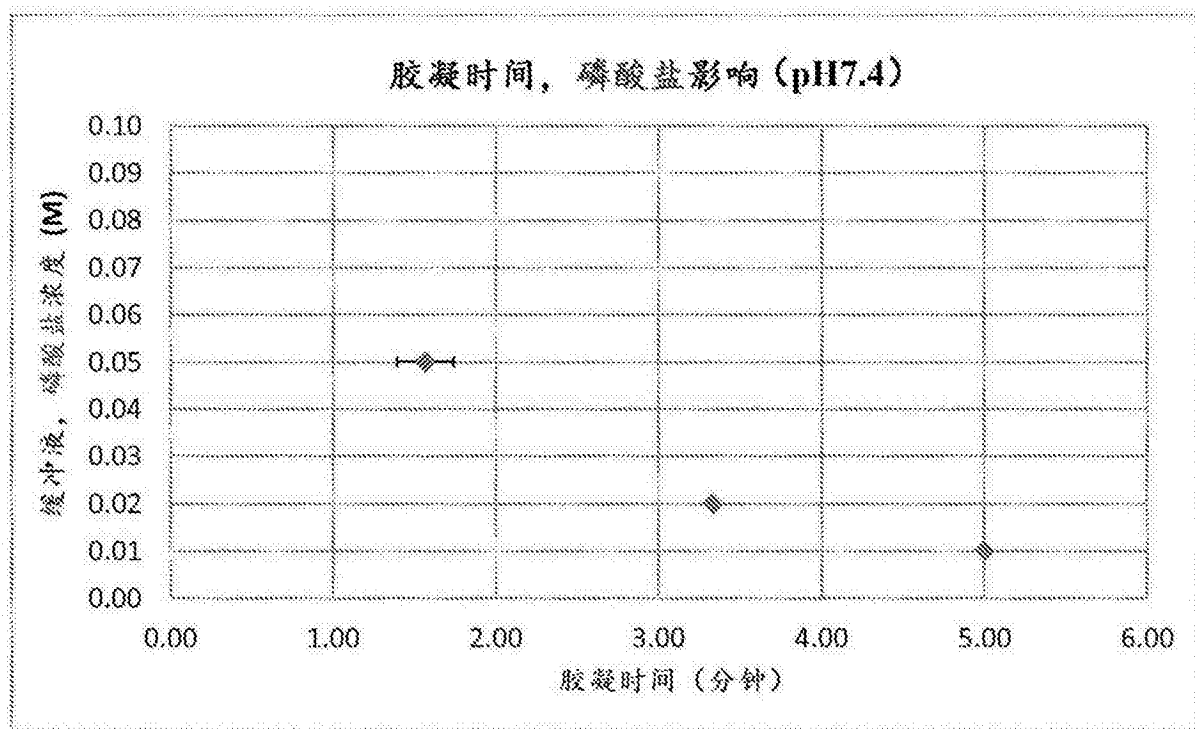


图3

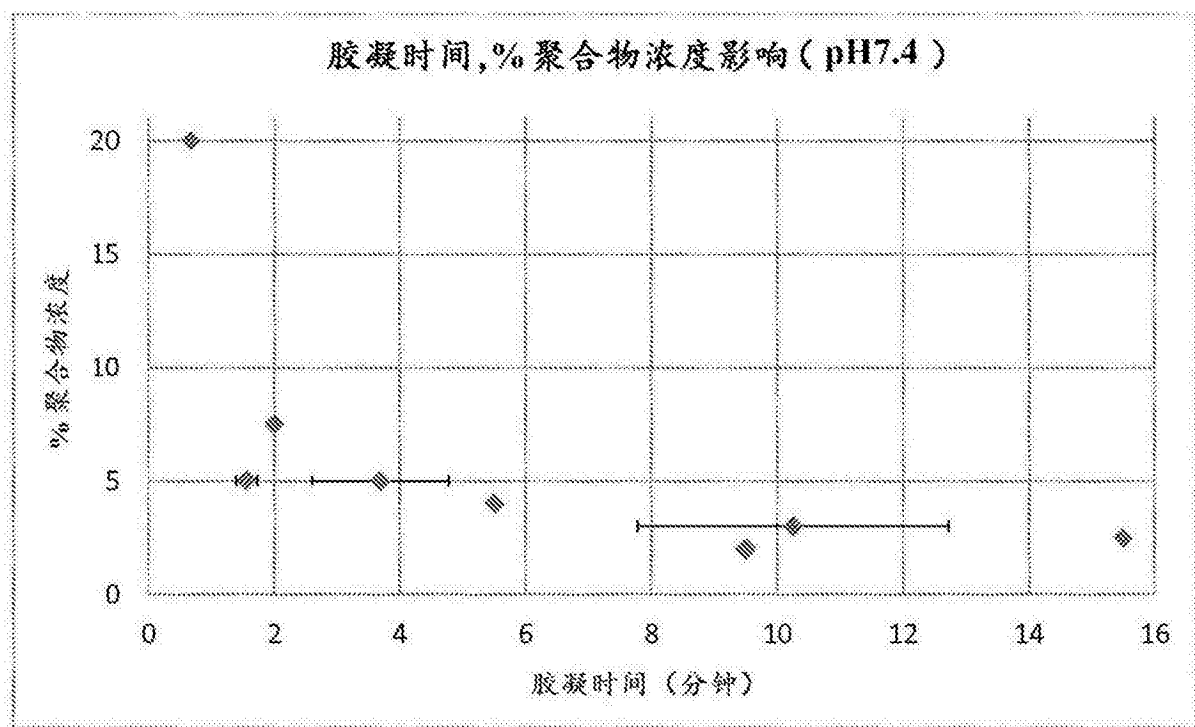


图4

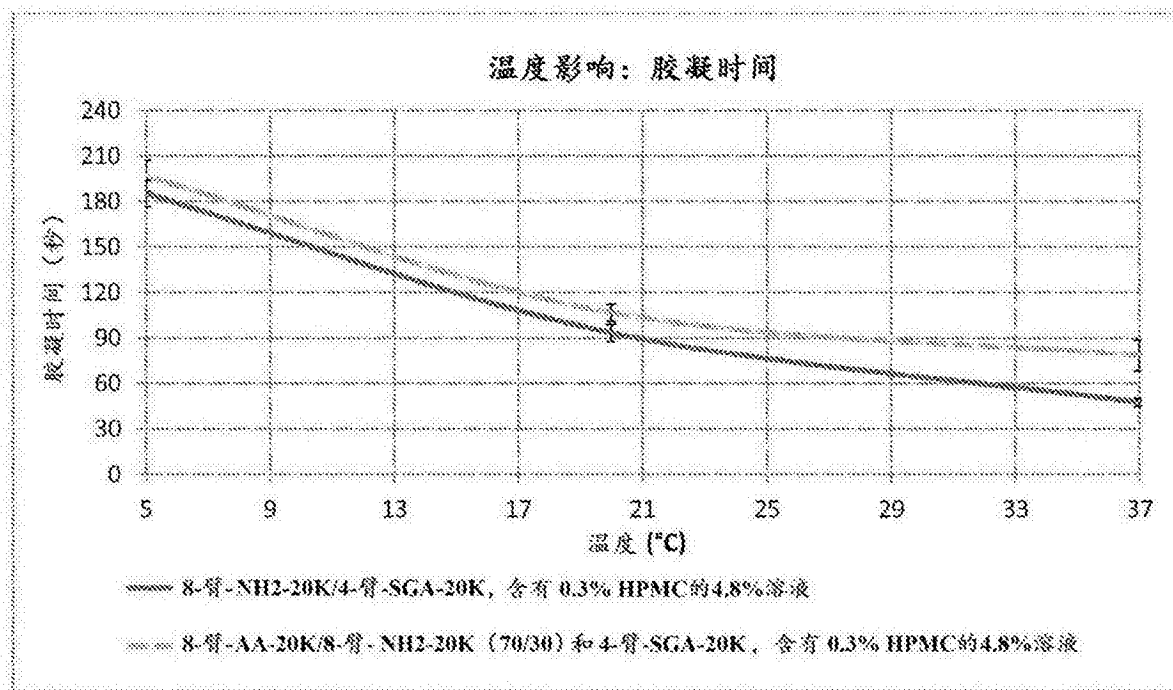


图5

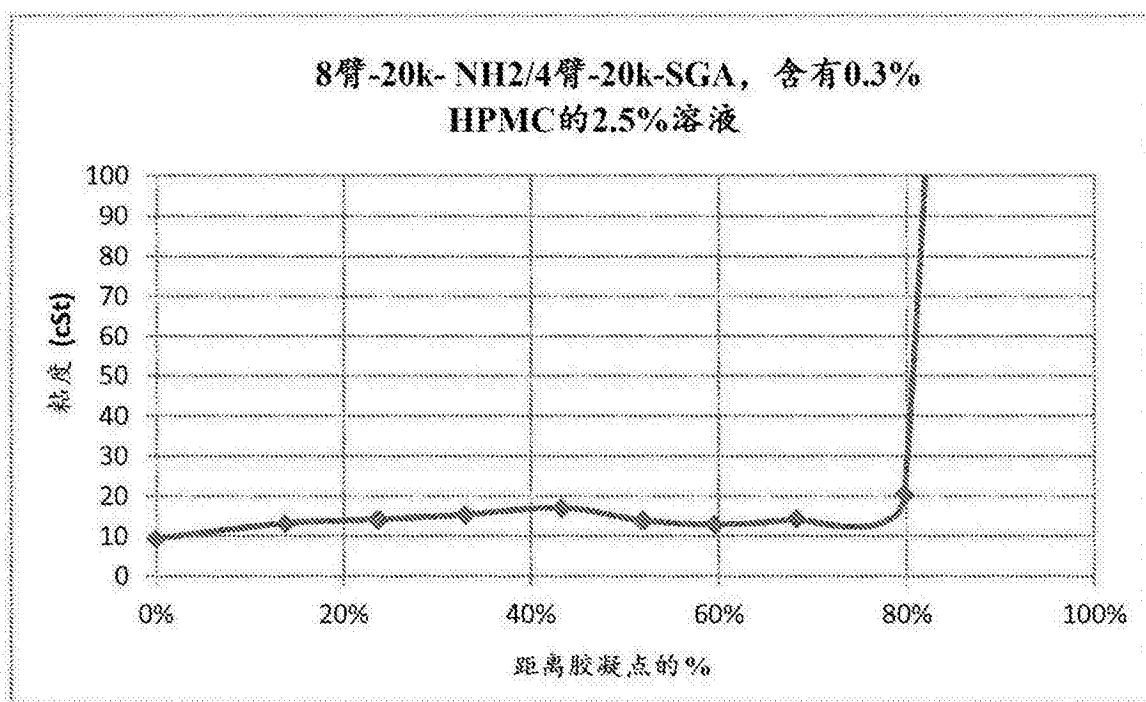


图6

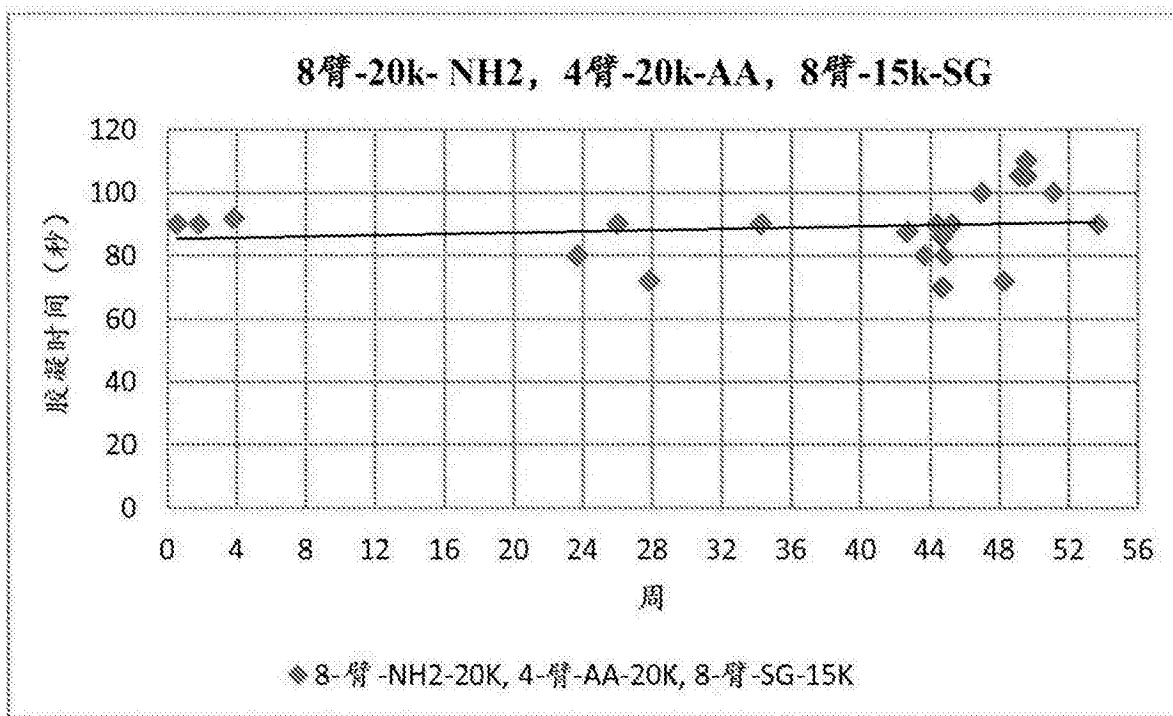


图7

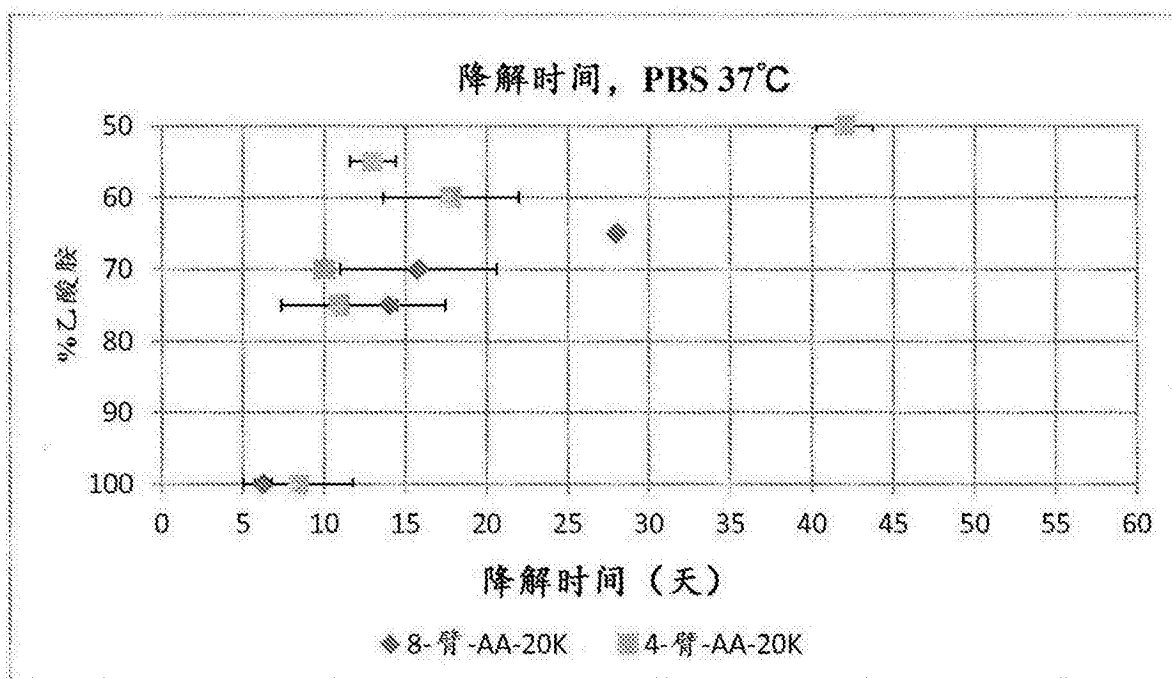


图8

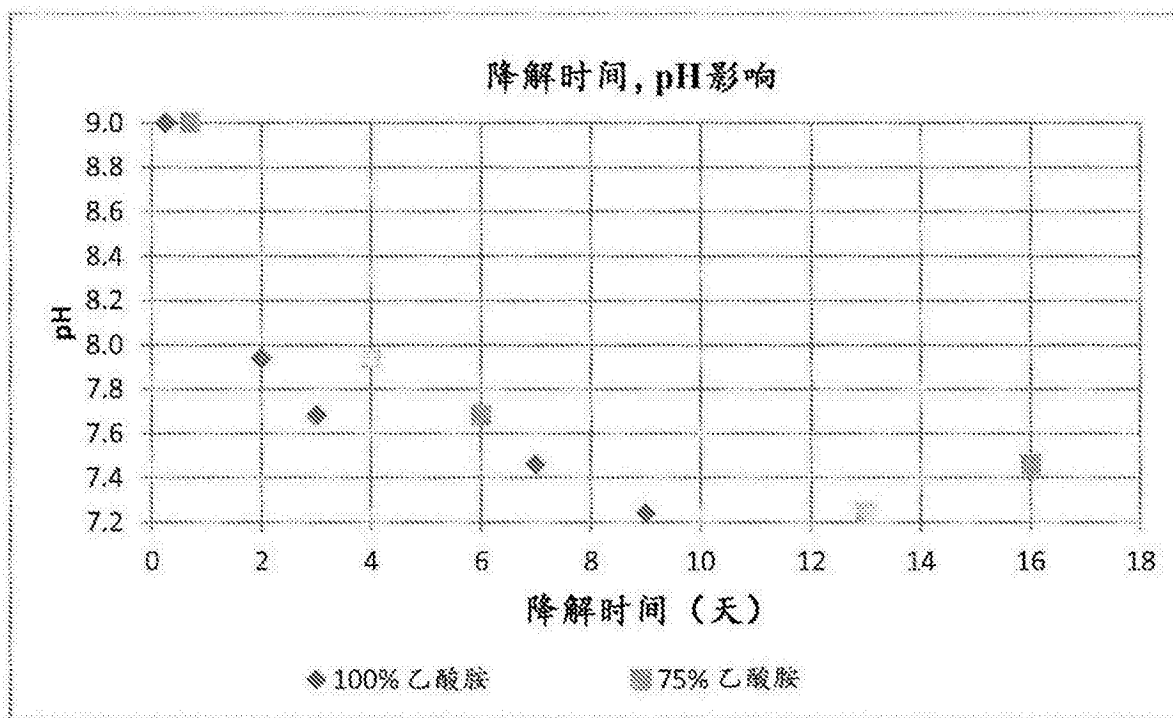


图9

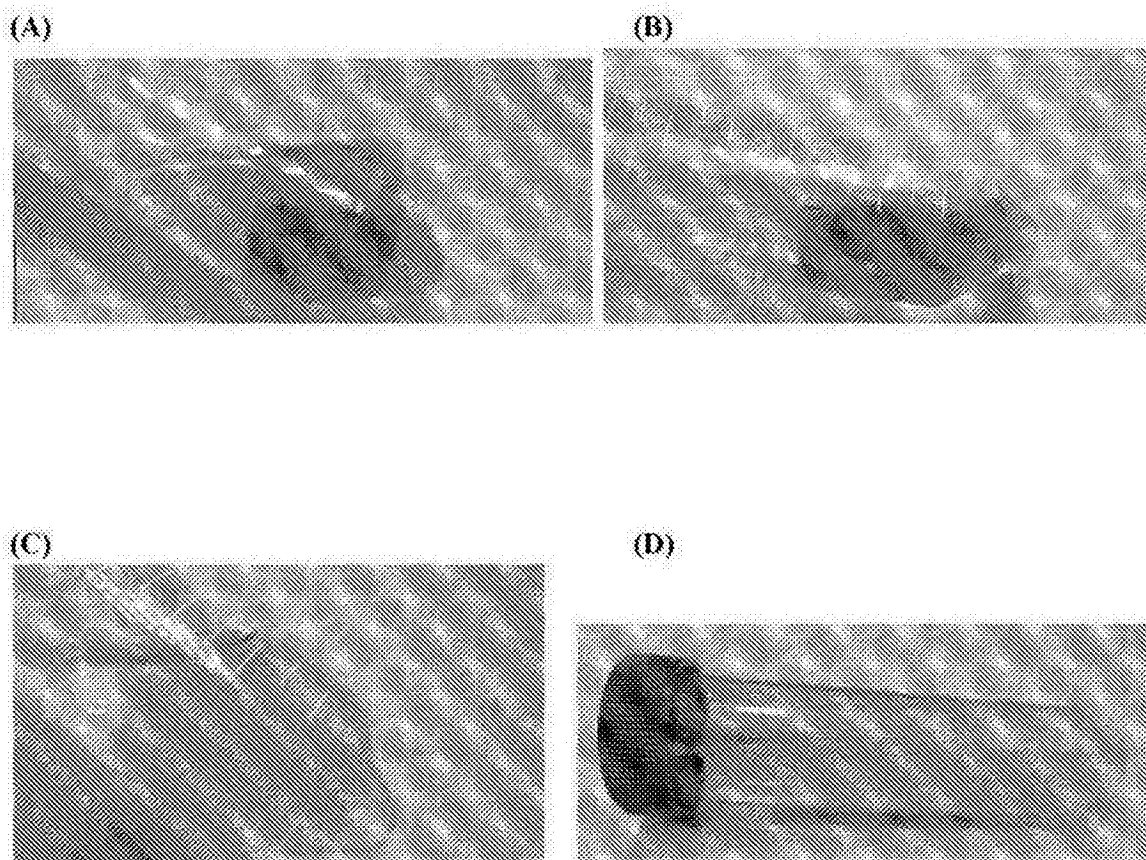


图10

(A)



(B)

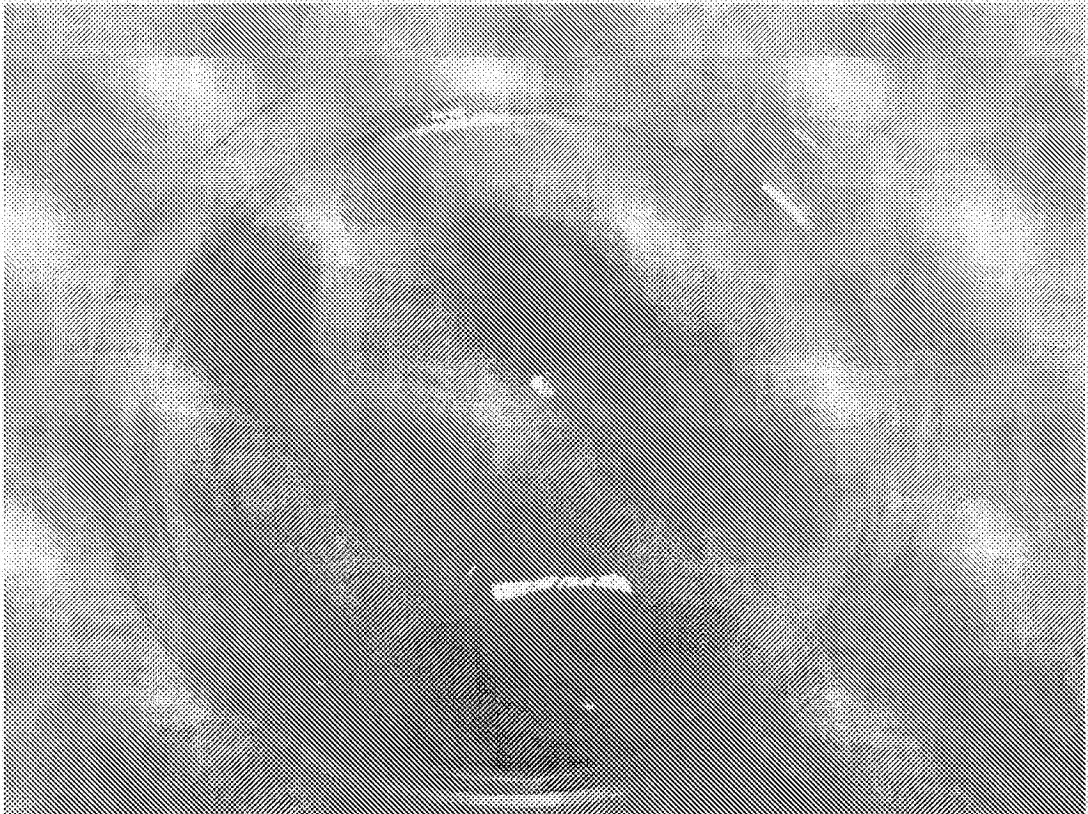


图11

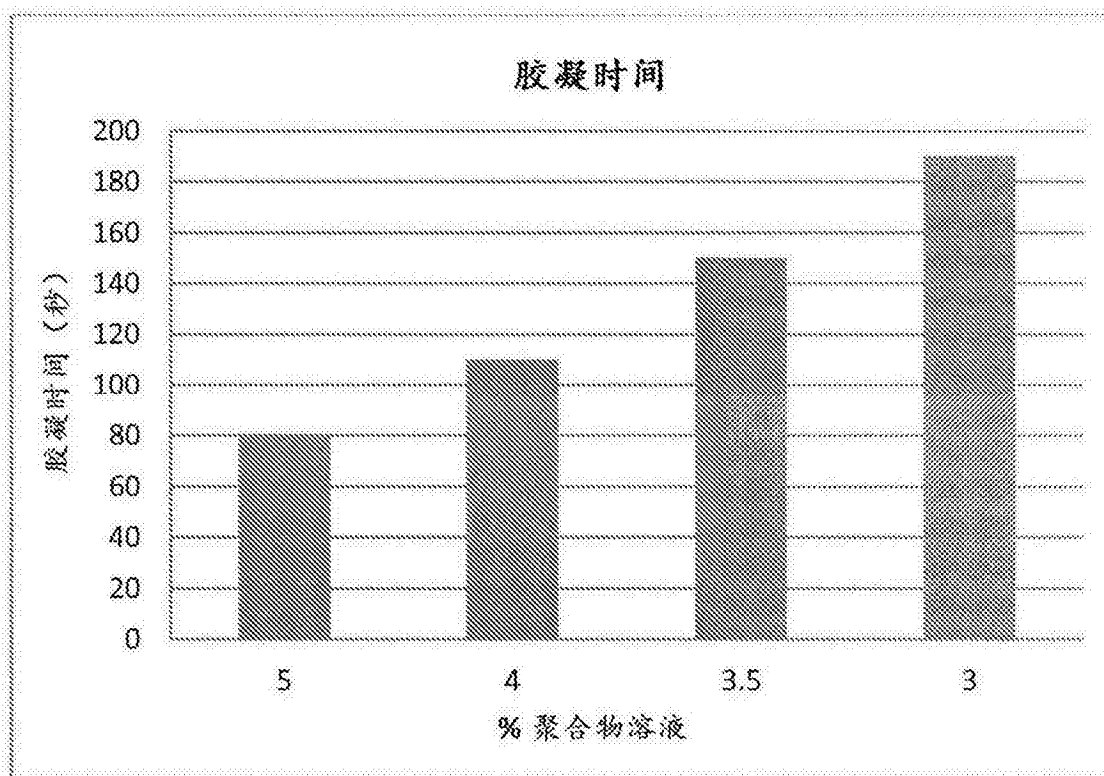


图12A

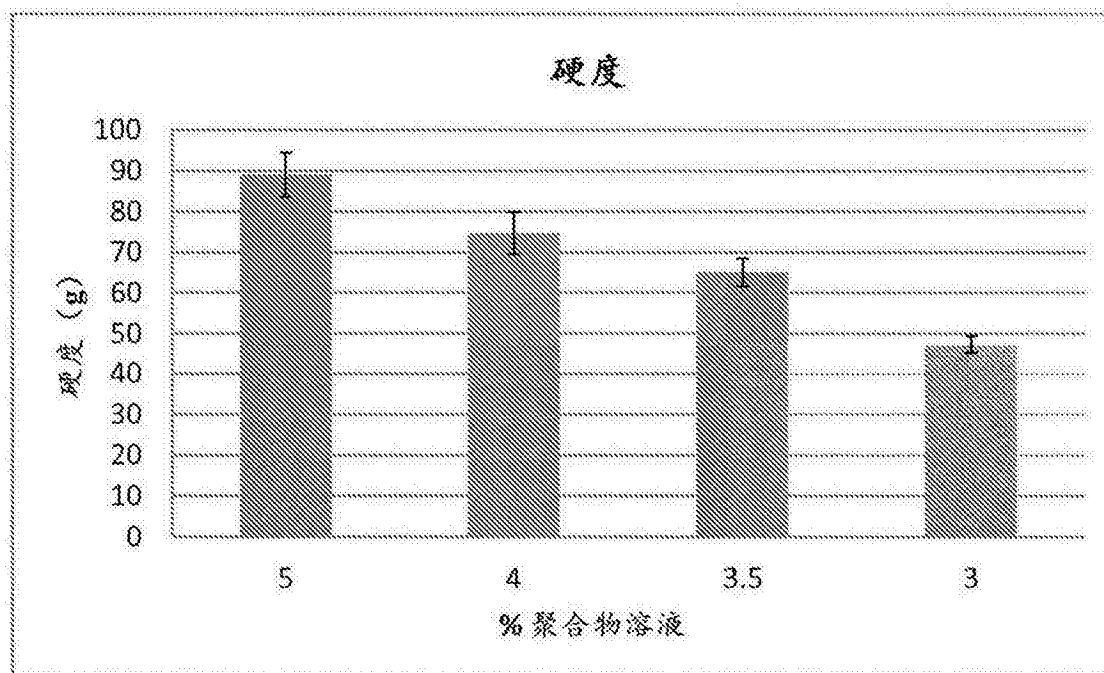


图12B

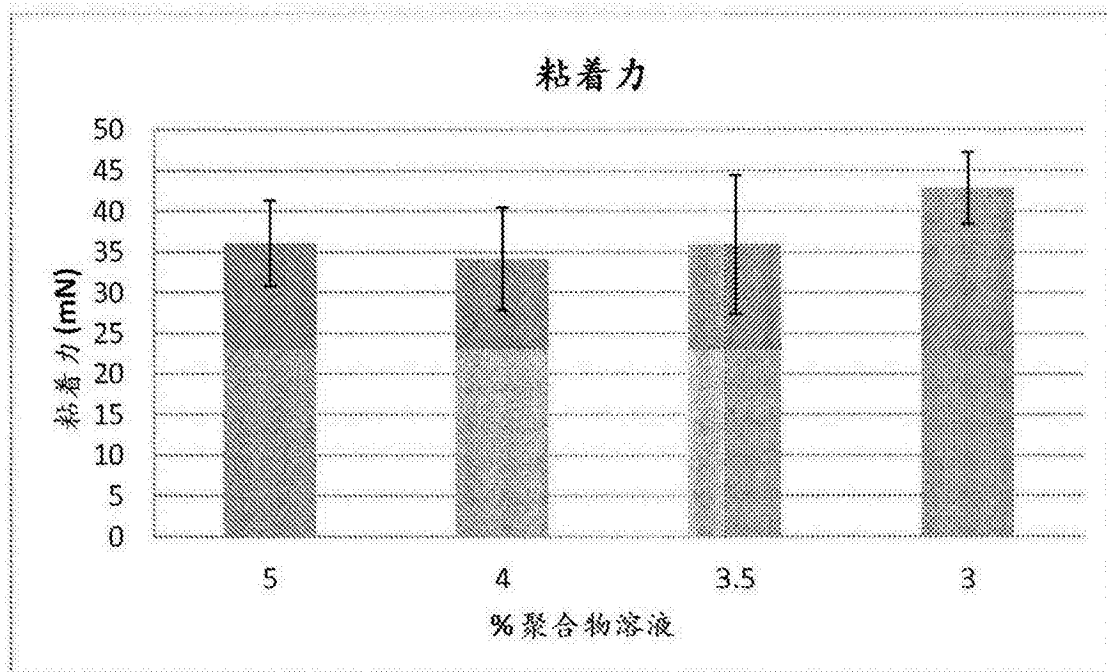


图12C

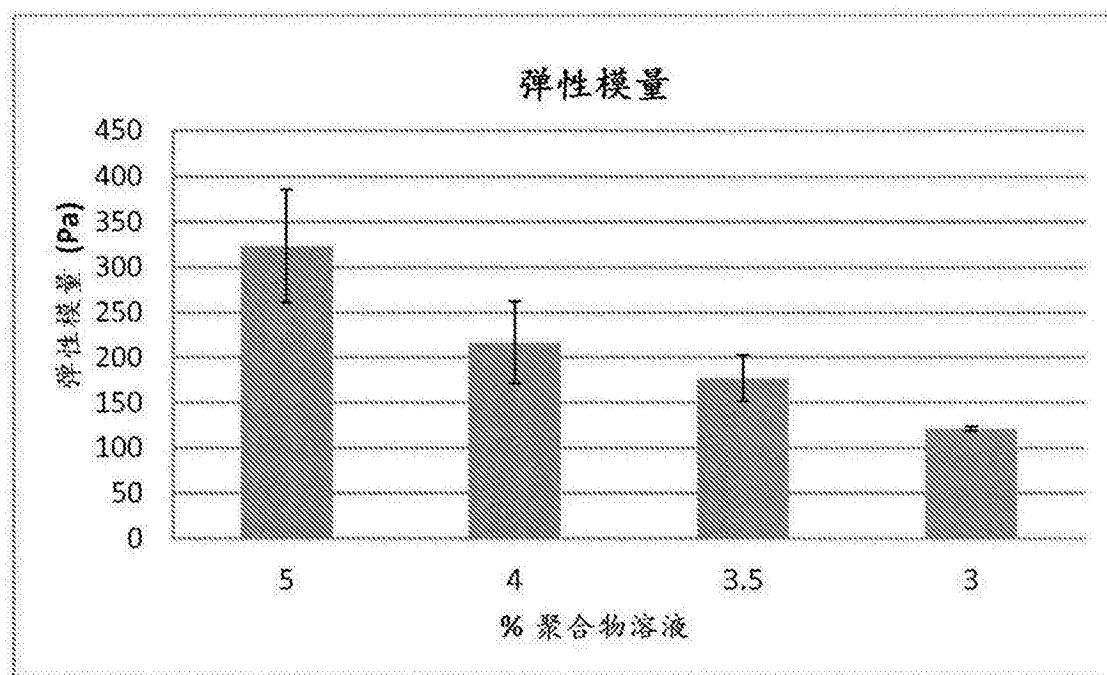


图12D

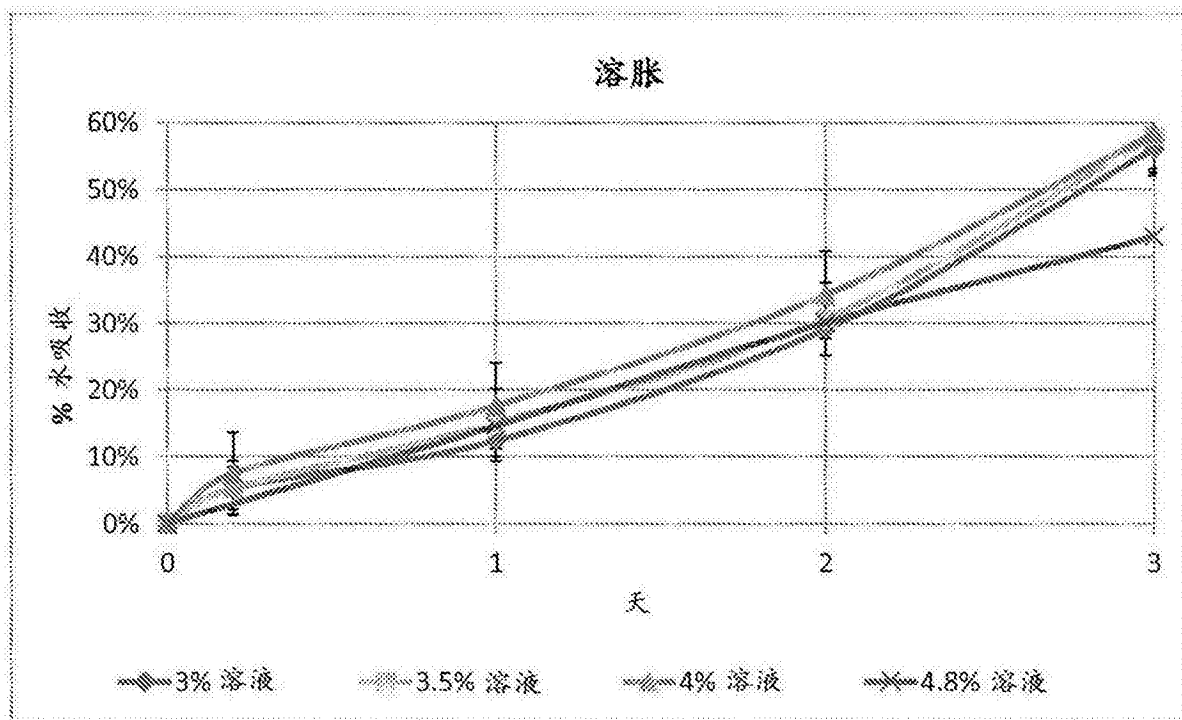


图12E

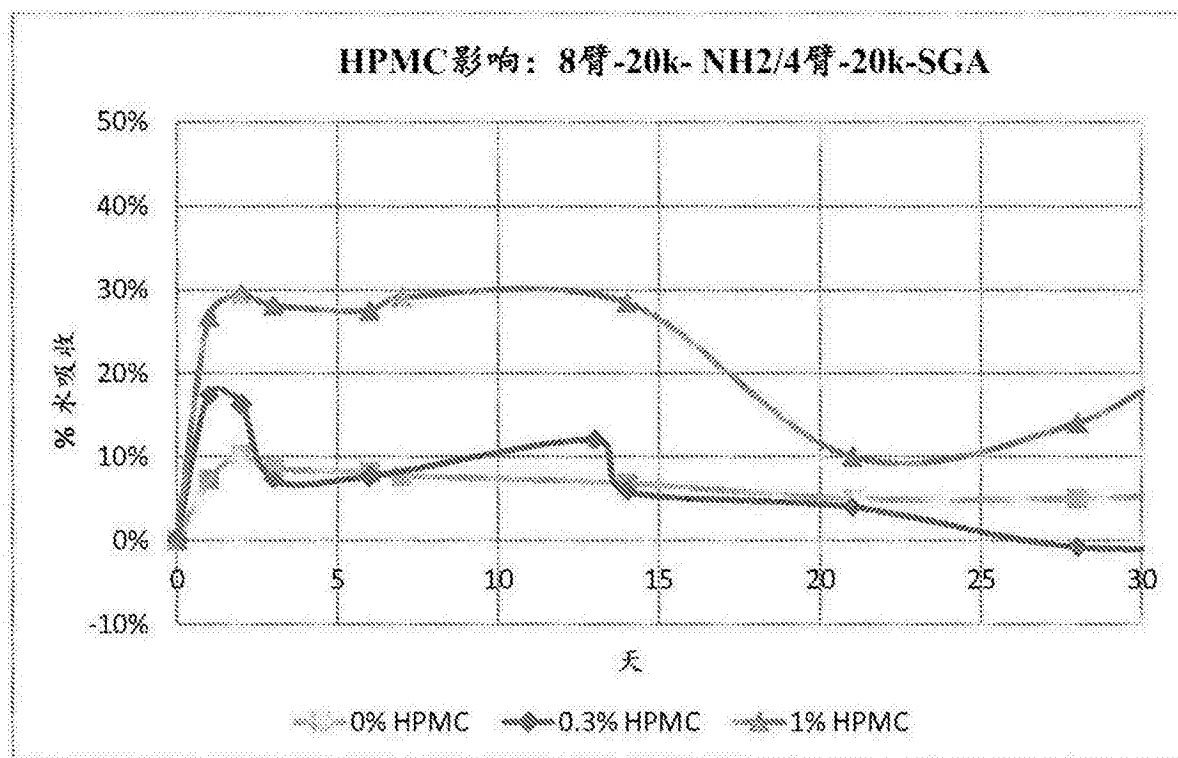


图13

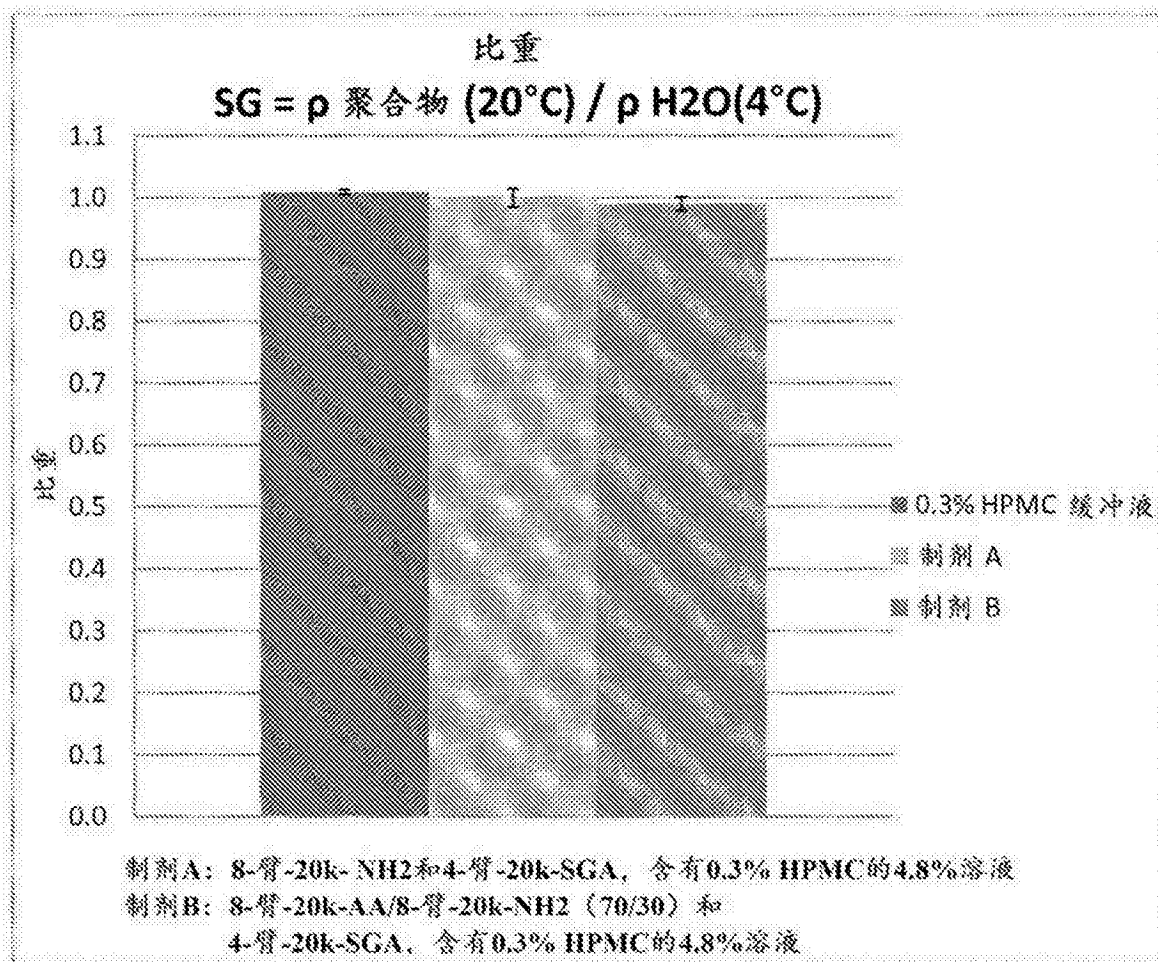


图14

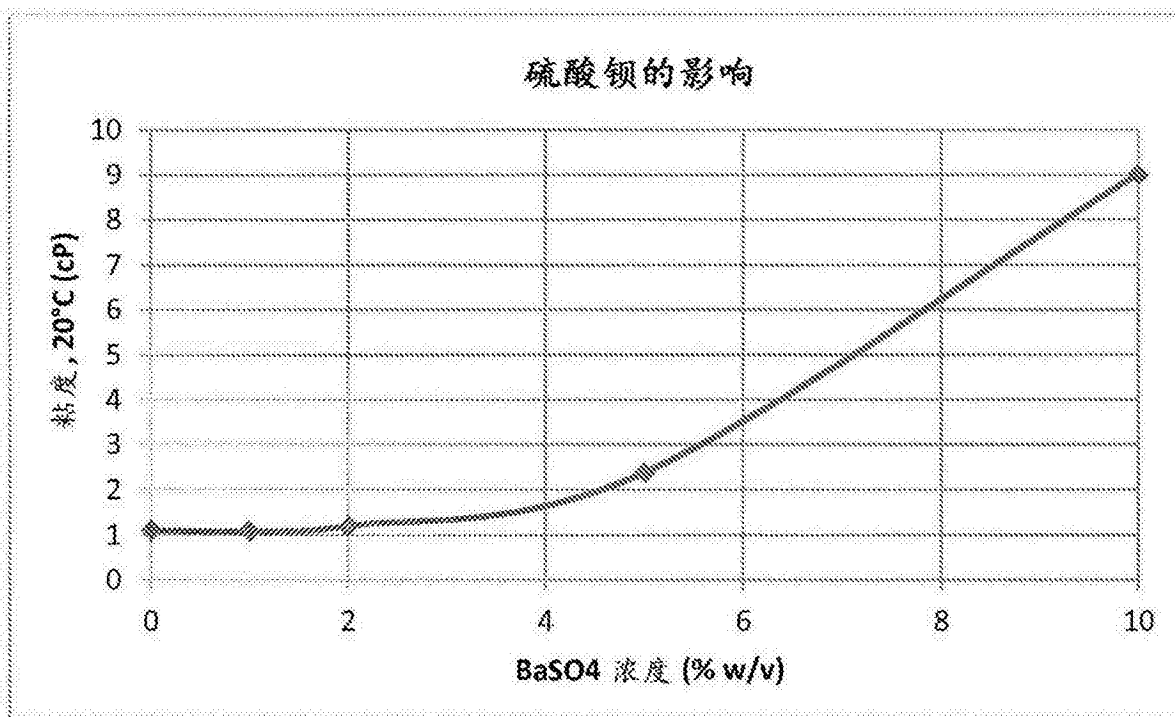


图15

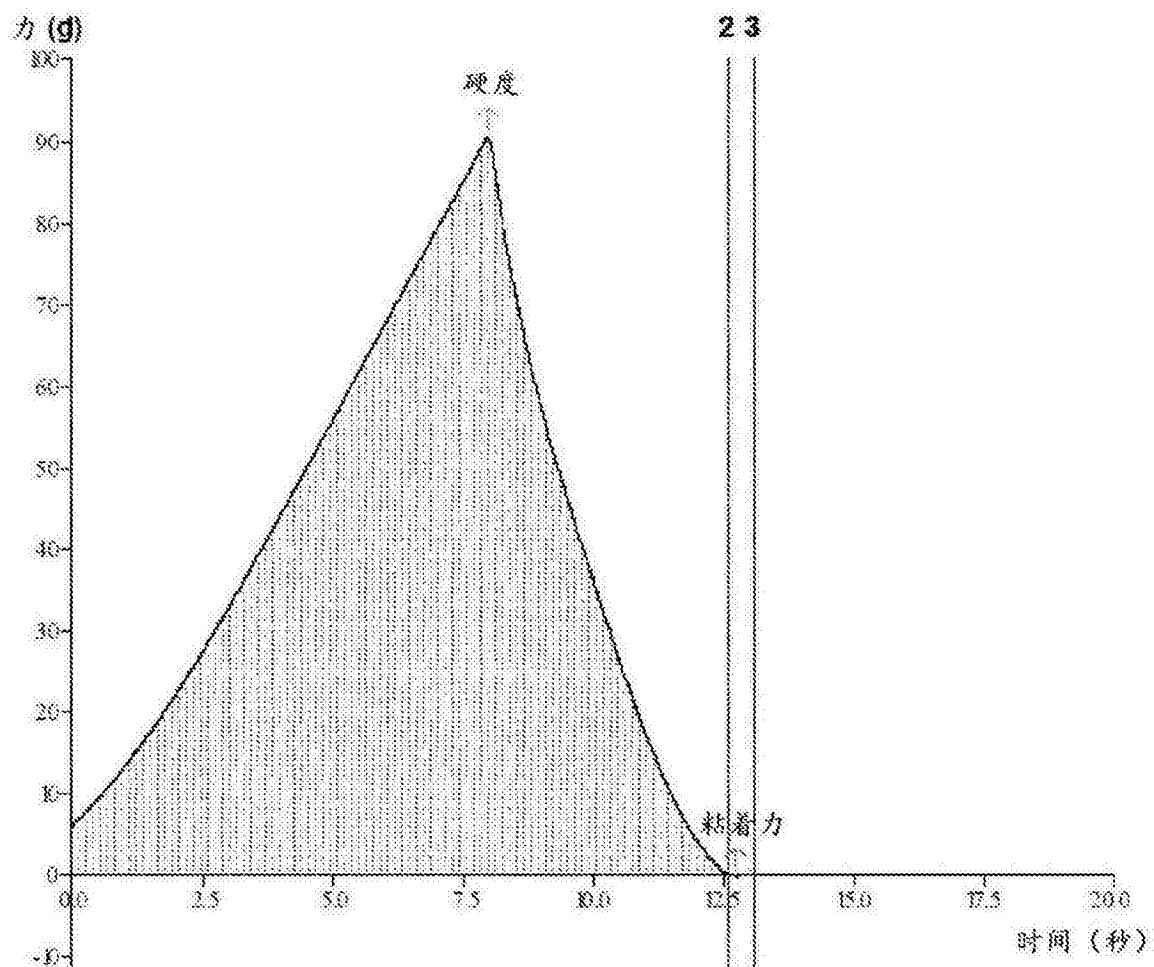


图16

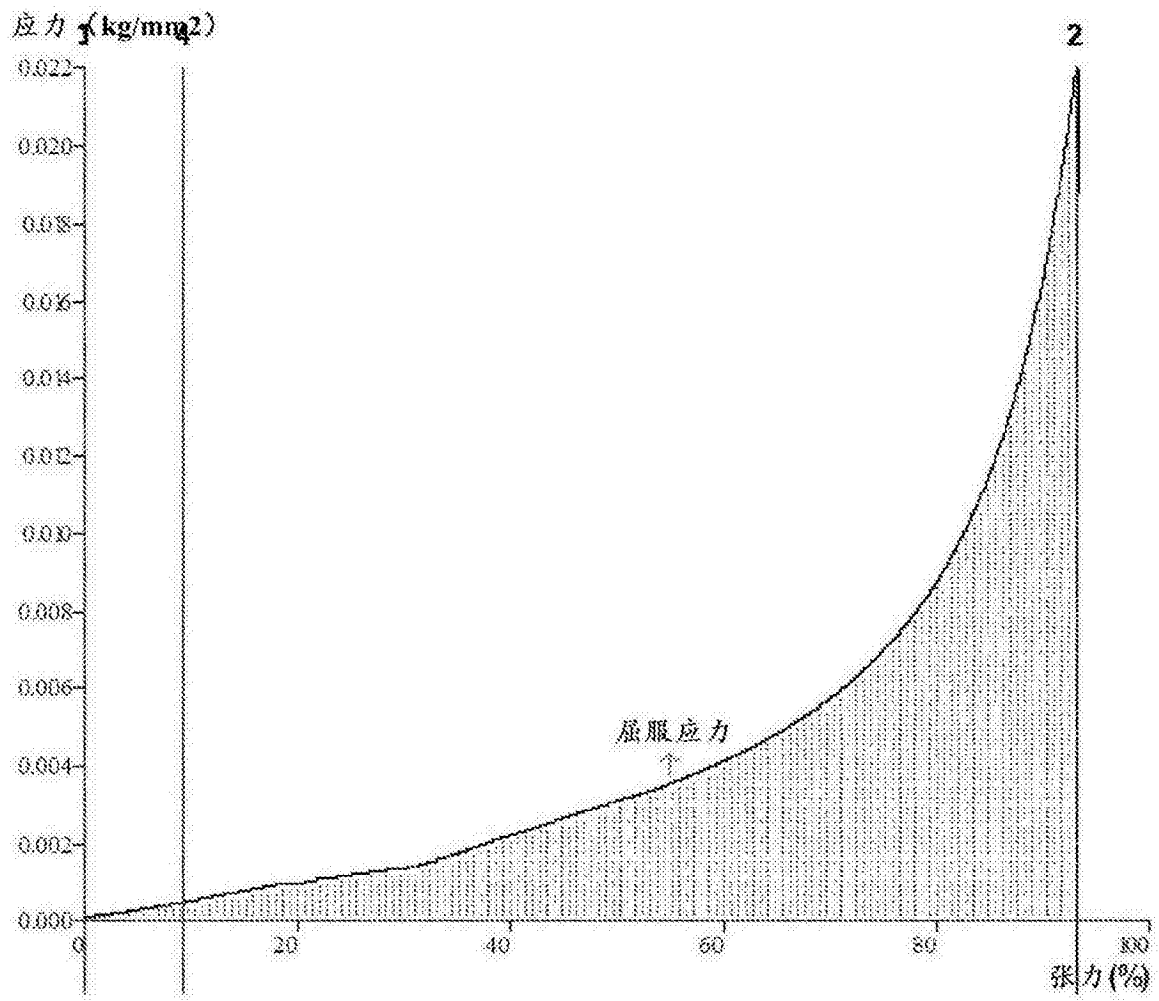


图17

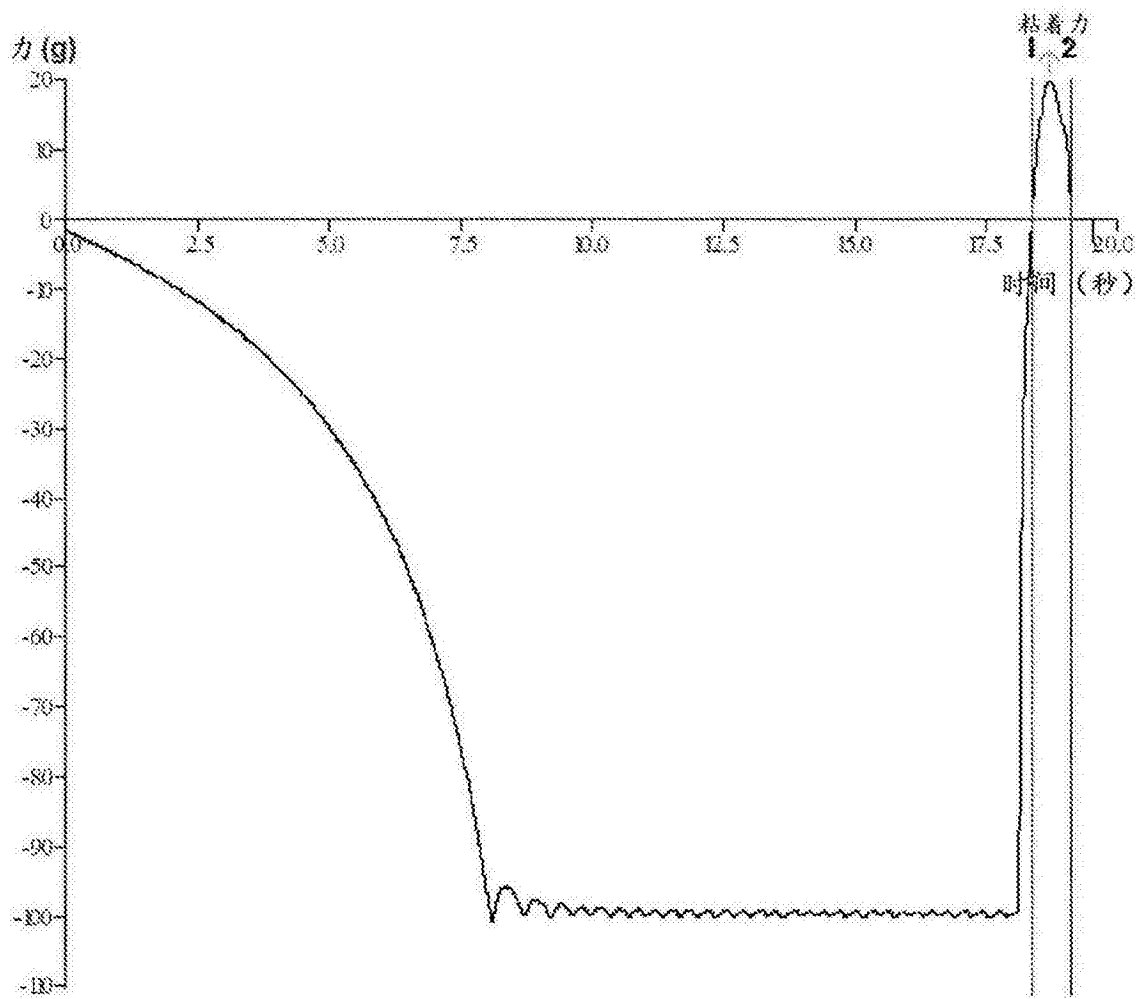


图18

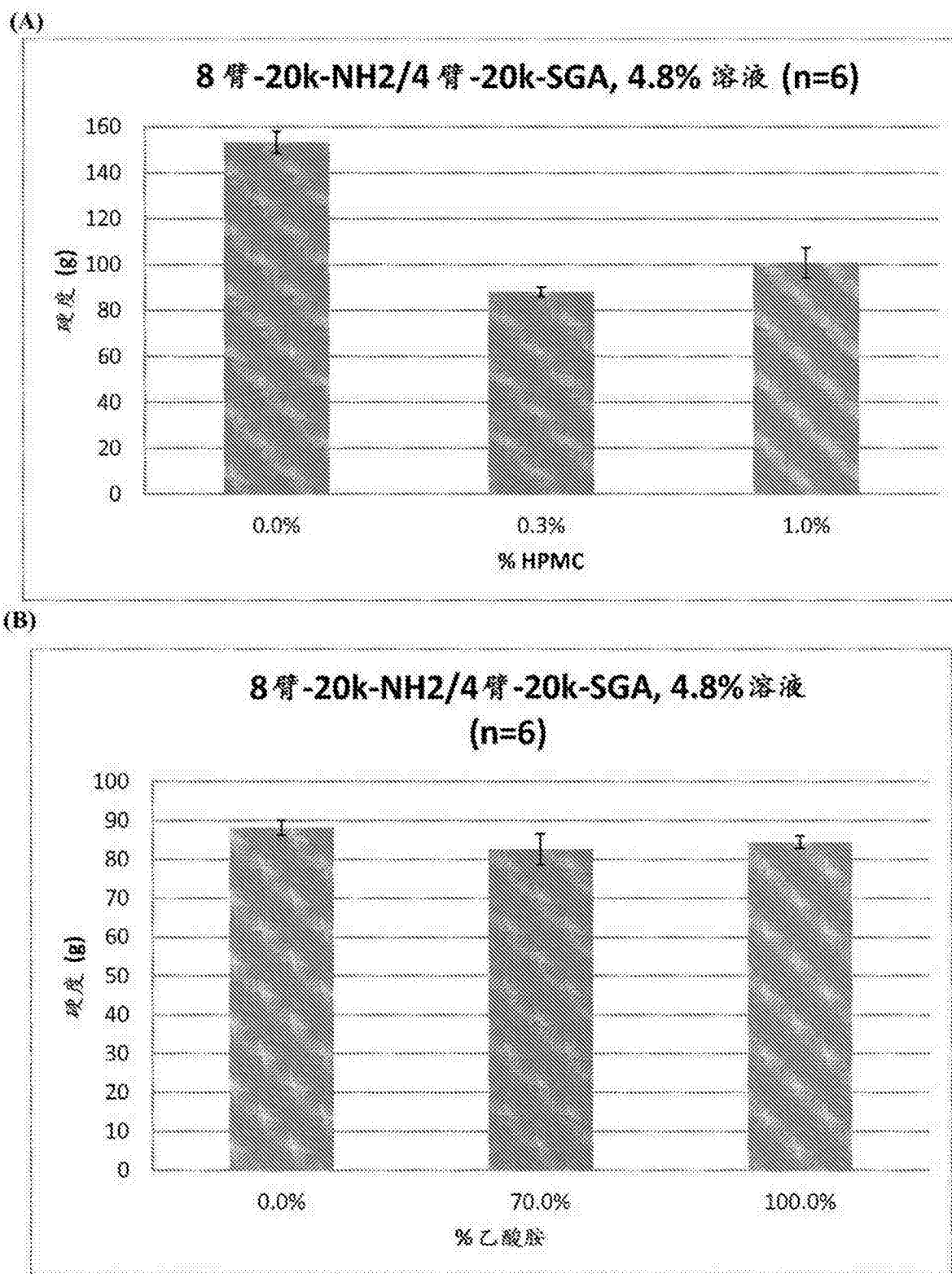
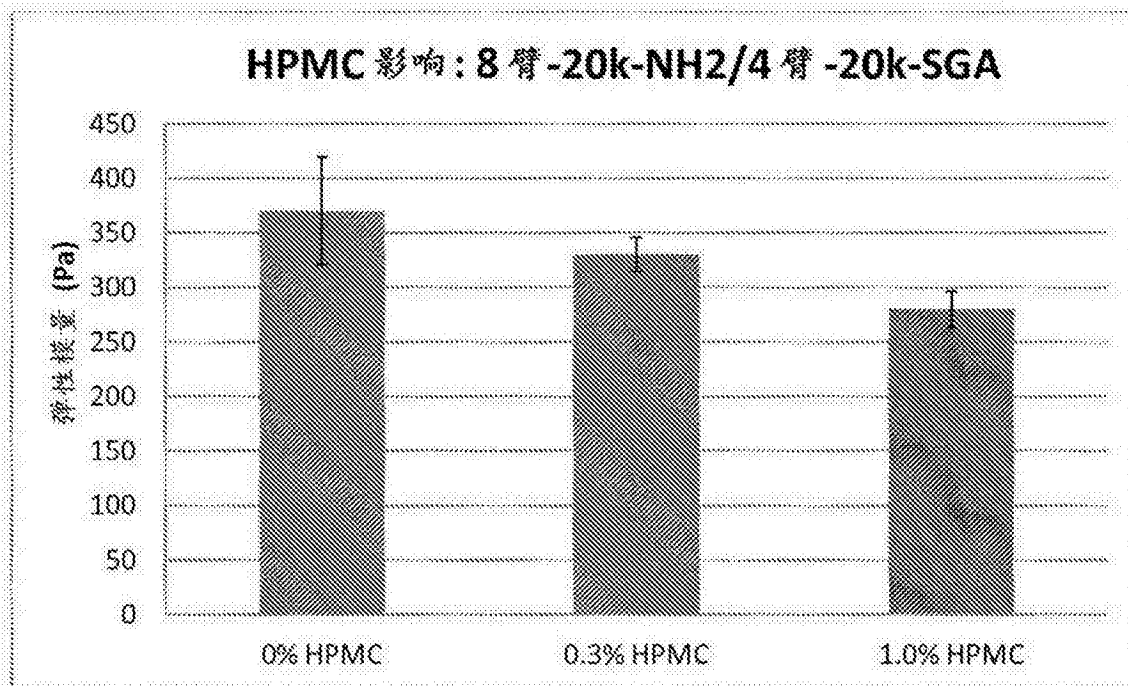


图19

(A)



(B)

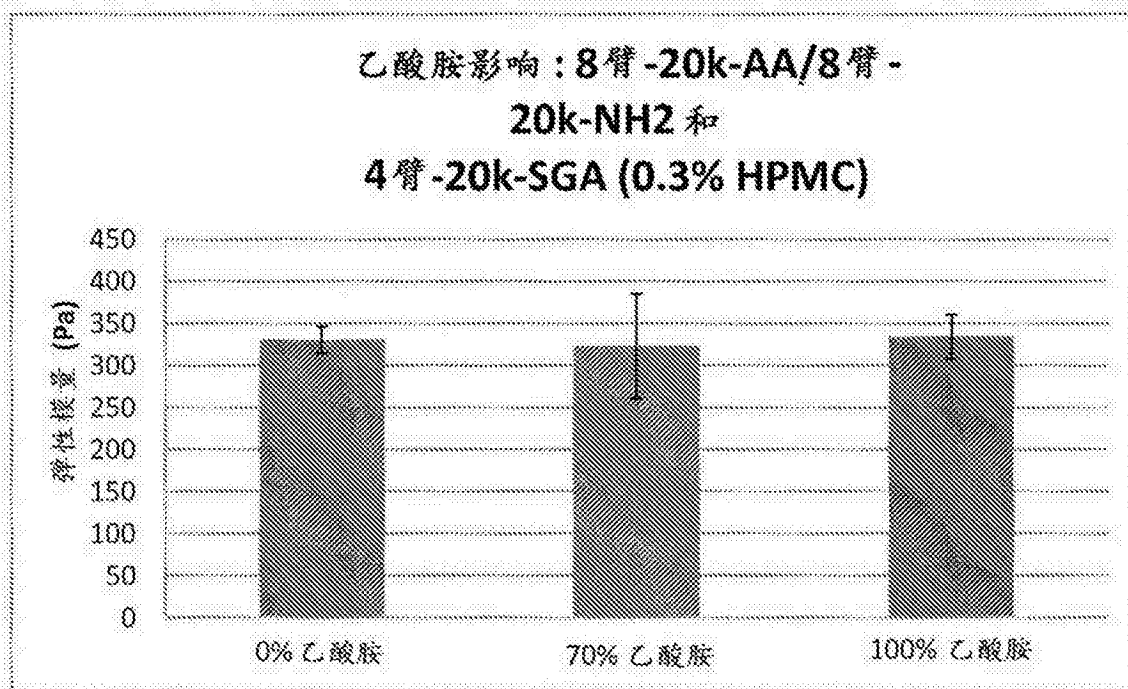


图20

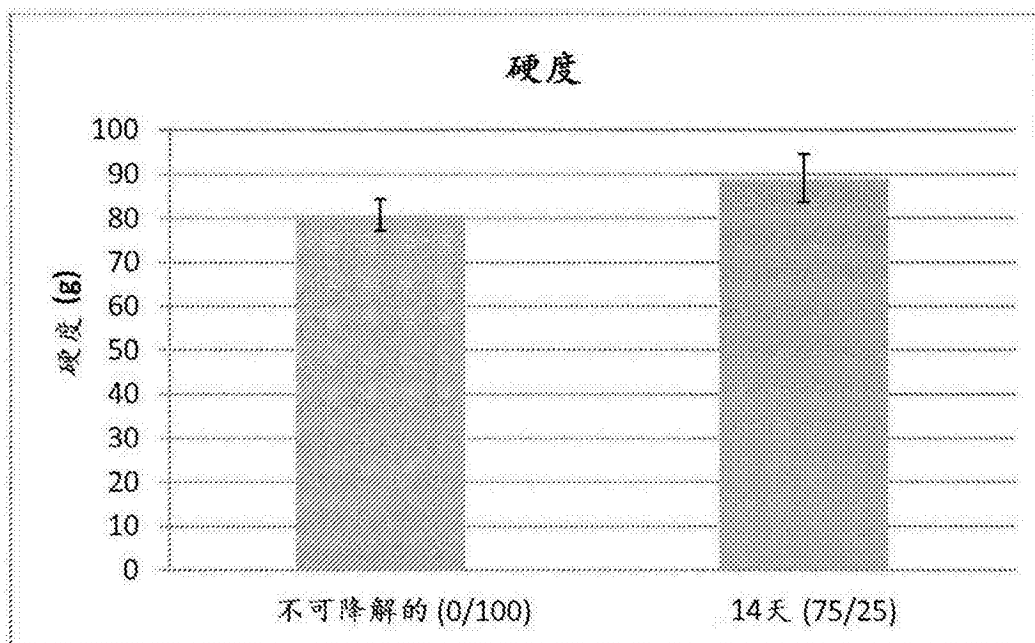


图21A

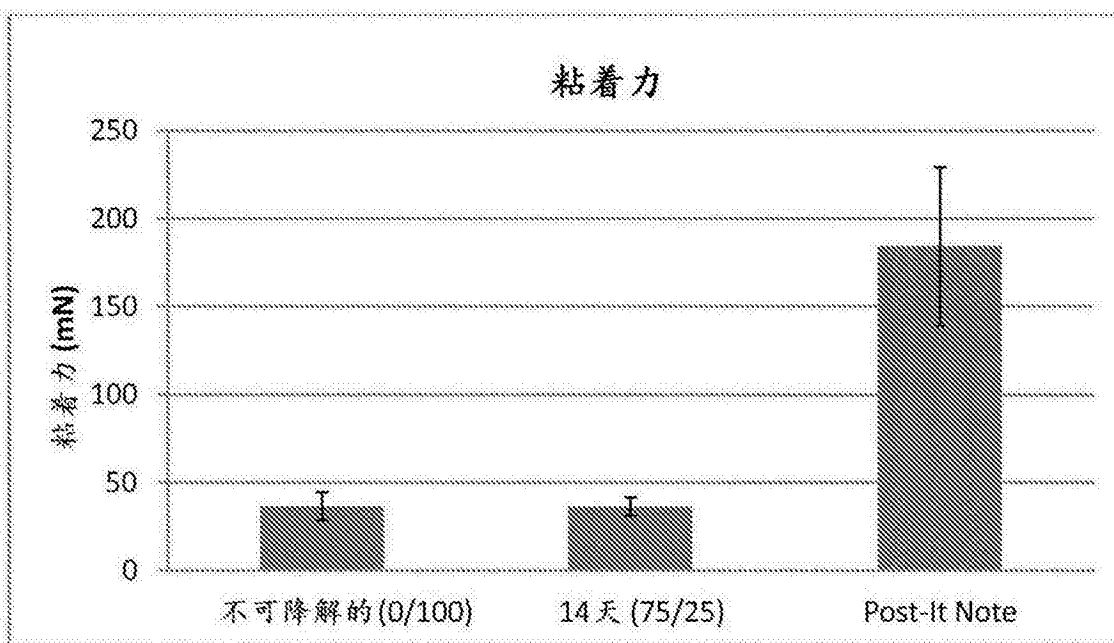


图21B

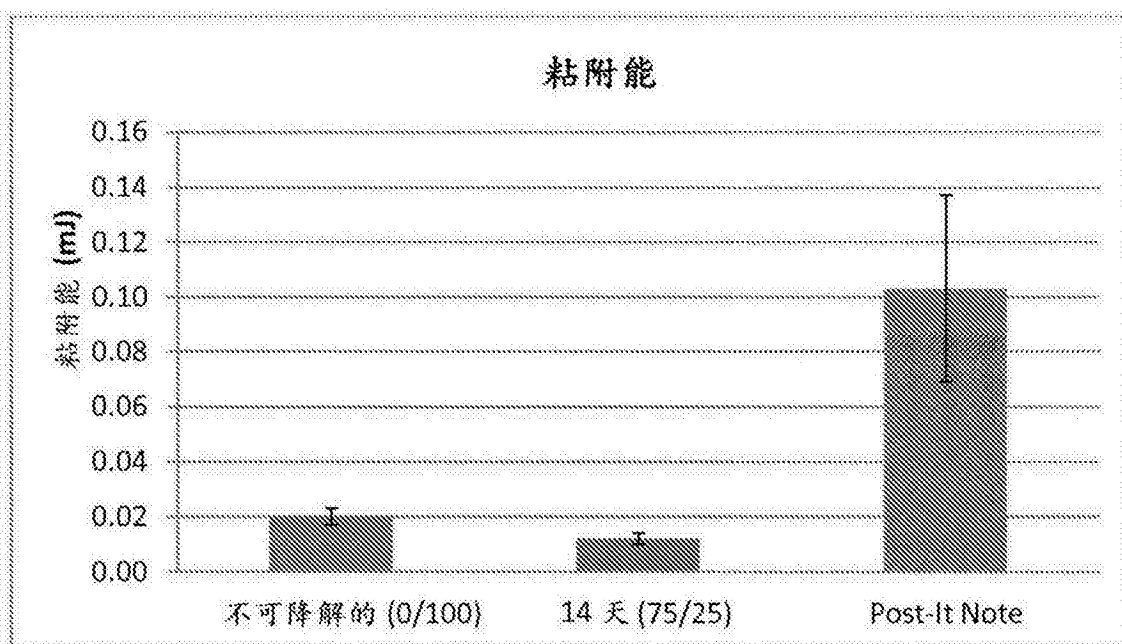


图21C

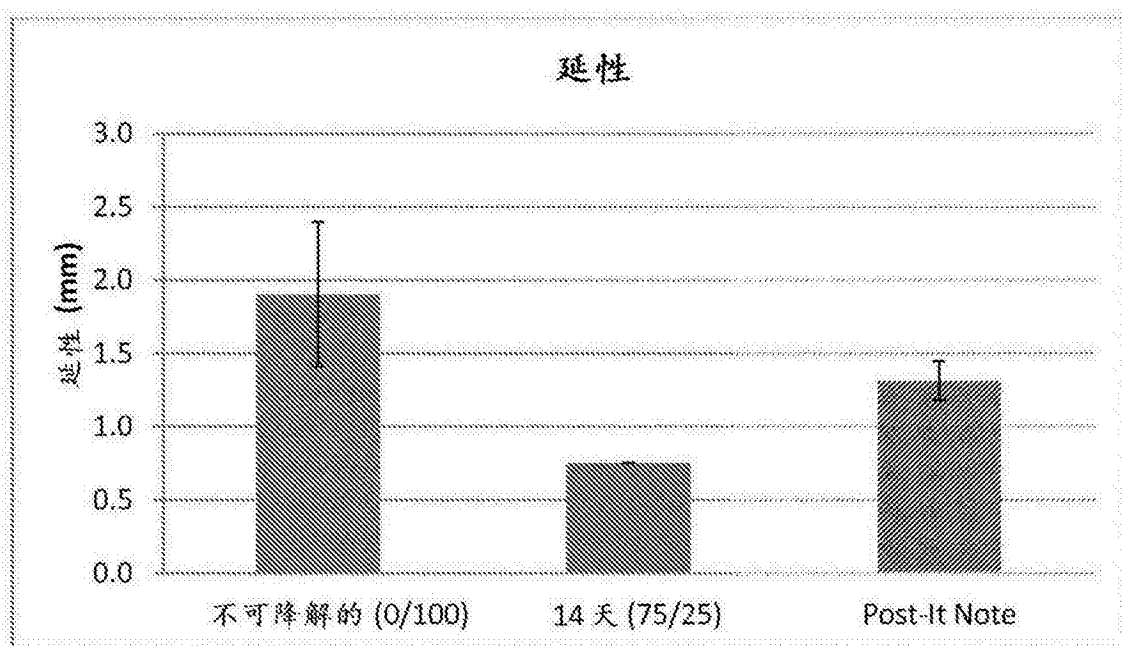


图21D

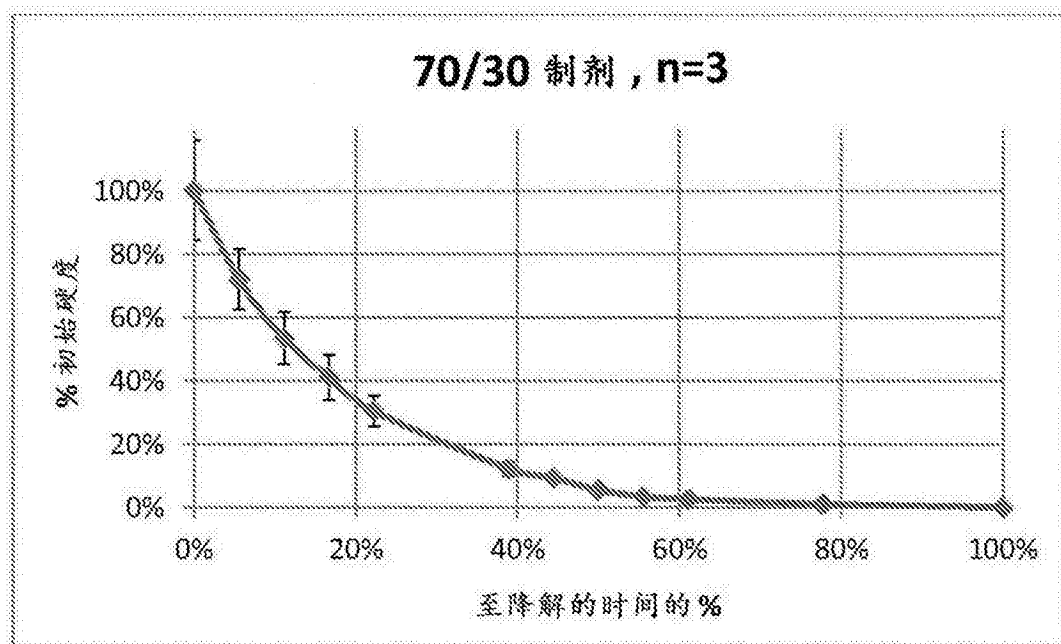
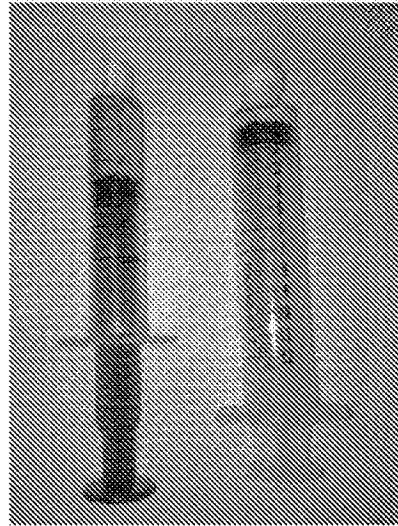


图22

(A)



(B)

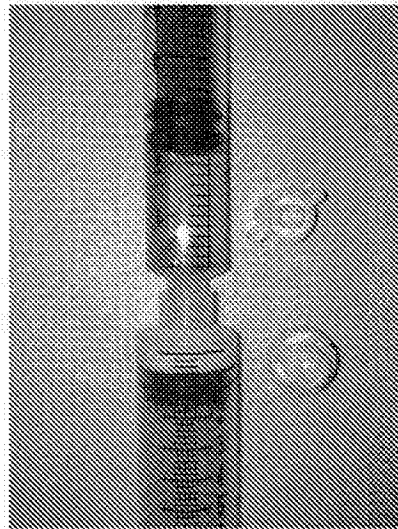
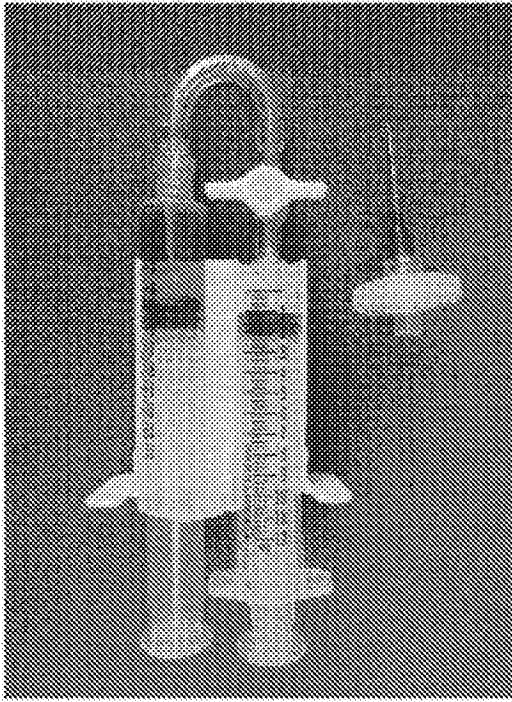


图23

单向阀



混合组件

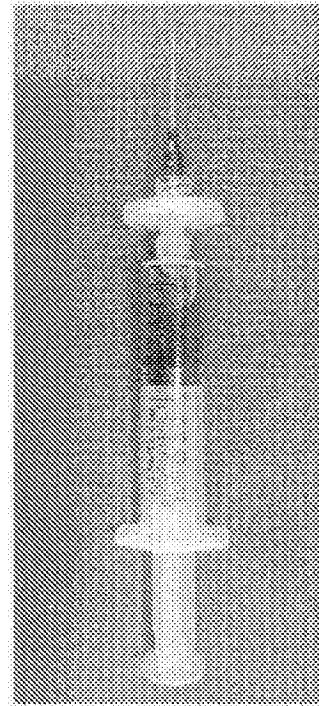
准备用于注射的
最终混合物

图24