

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/734 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

[21] 申请号 200580005837.4

[43] 公开日 2007年2月28日

[11] 公开号 CN 1921833A

[22] 申请日 2005.2.24

[21] 申请号 200580005837.4

[30] 优先权

[32] 2004.2.26 [33] US [31] 60/547,855

[86] 国际申请 PCT/US2005/005800 2005.2.24

[87] 国际公布 WO2005/082333 英 2005.9.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.25

[71] 申请人 博士伦公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 德哈曼德拉·亚尼

约瑟夫·C·萨拉莫内

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 程大军

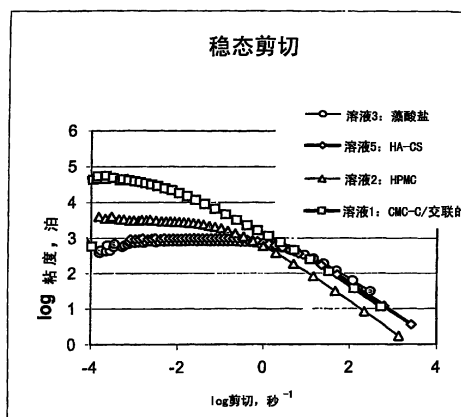
权利要求书9页 说明书12页 附图2页

[54] 发明名称

藻酸盐粘弹性组合物、使用方法及包装

[57] 摘要

本发明为一种包括合适水载体和藻酸盐的新型粘弹性组合物或材料。该新型粘弹性组合物具有优于商业分散粘弹性材料的流变性能，并兼顾有良好的分散粘弹特性和改进的阻尼。



1. 一种包括水载体及粘稠物质手术上的纯藻酸盐的组合物，以组合物的总重量计，所述组合物具有的最低藻酸盐浓度为约 0.01 % w/v，最高藻酸盐浓度为约 20 % w/v。
2. 权利要求 1 的组合物，其中所述藻酸盐的平均分子量最低为约 50 kD，最高为约 5,000 kD。
3. 权利要求 1 的组合物，其中以组合物的总重量计，所述组合物具有的最低藻酸盐浓度为约 0.05 % w/v，最高藻酸盐浓度为约 9 % w/v。
4. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物的同渗质量摩尔浓度最低为约 200 mOsmol/L，最高为约 400 mOsmol/L。
5. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物的零剪切粘度最低为约 10 Pa-s，最高为约 300 Pa-s。
6. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物的高剪切粘度最低为约 0.1 Pa-s，最高为约 30 Pa-s。
7. 权利要求 1 的组合物，其中所述粘弹性组合物的假塑性指数最低为约 100。
8. 权利要求 1 的组合物，其中所述藻酸盐包括 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古洛糖醛酸，其中所述 β -D-甘露糖醛酸与所述 α -L-古洛糖醛酸之比的最小值为约 1，最大值为约 4。

9. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物的 pH 最低为约 7，最高为约 8。

10. 一种临时保持哺乳动物组织窝洞中空间的方法，该方法包括以下步骤：

- (a) 向所述窝洞中注入包括藻酸盐和水载体的粘弹性材料；以及
- (b) 从所述窝洞中除去至少部分所述粘弹性材料。

11. 权利要求 10 的方法，其中所述藻酸盐是粘稠物质手术上的纯藻酸盐。

12. 权利要求 11 的方法，其中以粘弹性材料的总重量计，所述藻酸盐浓度的最低为约 0.01 % w/v，最高为约 20 % w/v。

13. 权利要求 11 的方法，其中所述藻酸盐的平均分子量最低为约 50 kD、最高为约 5,000 kD。

14. 权利要求 11 的方法，其中以粘弹性材料的总重量计，所述粘弹性材料具有的最低藻酸盐浓度为约 0.05 % w/v，最高藻酸盐浓度为约 9 % w/v。

15. 权利要求 10 的方法，其中所述粘弹性材料的同渗质量摩尔浓度最低为约 200 mOsmol/L，最高为约 400 mOsmol/L。

16. 权利要求 10 的方法，其中所述粘弹性材料的零剪切粘度最低为约 10 Pa-s，最高为约 300 Pa-s。

17. 权利要求 10 的方法，其中所述粘弹性材料的高剪切粘度最低为约 0.1 Pa-s，最高为约 30 Pa-s。

18. 权利要求 10 的方法，其中所述粘弹性材料的假塑性指数最低为约 100。

19. 权利要求 10 的方法，其中所述藻酸盐包括 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古洛糖醛酸，其中所述 β -D-甘露糖醛酸与所述 α -L-古洛糖醛酸之比的最小值为约 1，最大值为约 4。

20. 权利要求 10 的方法，其中所述粘弹性材料的 pH 最低为约 7，最高为约 8。

21. 一种在手术过程中保护组织免于受损伤的方法，该方法包括以下步骤：

- (a) 用包括水载体和藻酸盐的粘弹性材料涂敷至少部分所述组织；
- (b) 在步骤(a)的涂敷后，在所述组织的附近实施手术过程；以及
- (c) 在进行步骤(b)之前，从所述组织除去至少部分粘弹性材料。

22. 权利要求 21 的方法，其中所述步骤(a)的涂敷覆盖眼前房中的至少部分组织。

23. 权利要求 21 的方法，其中所述步骤(a)的涂敷覆盖至少部分眼角膜的内皮。

24. 权利要求 21 的方法，其中所述藻酸盐是粘稠物质手术上的纯的藻酸盐。

25. 权利要求 21 的方法，其中以粘弹性材料的总重量计，所述藻酸盐浓度最低为约 0.01 % w/v，最高为约 20 % w/v。

26. 权利要求 21 的方法，其中所述藻酸盐的平均分子量最低为约 50 kD，最大值为约 5,000 kD。

27. 权利要求 21 的方法，其中以粘弹性材料的总重量计，所述粘弹性材料具有的最低藻酸盐浓度为约 0.05 % w/v，最高藻酸盐浓度为约 9 % w/v。

28. 权利要求 21 的方法，其中所述粘弹性材料的同渗质量摩尔浓度最低为约 200 mOsmol/L，最高为约 400 mOsmol/L。

29. 权利要求 21 的方法，其中所述粘弹性材料的零剪切粘度最低为约 10 Pa-s，最高为约 300 Pa-s。

30. 权利要求 21 的方法，其中所述粘弹性材料的高剪切粘度最低为约 0.1 Pa-s，最高为约 30 Pa-s。

31. 权利要求 21 的方法，其中所述藻酸盐包括 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古洛糖醛酸，其中所述 β -D-甘露糖醛酸与所述 α -L-古洛糖醛酸之比的最小值为约 1，最大值为约 4。

32. 权利要求 21 的方法，其中所述粘弹性材料的 pH 最低为约 7，最高为约 8。

33. 一种用于粘弹性材料的包装，该包装包括注射器，所述注射器含有包括水载体和藻酸盐的粘弹性材料。

34. 权利要求 33 的包装，其中所述注射器有出口，该包装进一步包括配置为可密封连接到所述出口的插管，该出口的最大内径为约 1000 微米。

35. 权利要求 33 的包装，其中所述藻酸盐的平均分子量最低为约 50 kD，最高为约 5,000 kD。

36. 权利要求 33 的包装，其中以粘弹性材料的总重量计，所述粘弹性材料具有的最低藻酸盐浓度为约 0.05 % w/v，最高藻酸盐浓度为约 9 % w/v。

37. 权利要求 33 的包装，其中所述粘弹性材料的同渗质量摩尔浓度最低为约 200 mOsmol/L，最高为约 400 mOsmol/L。

38. 权利要求 33 的包装，其中所述粘弹性材料的零剪切粘度最低为约 10 Pa-s，最高为约 300 Pa-s。

39. 权利要求 33 的包装，其中所述粘弹性材料的高剪切粘度最低为约 0.1 Pa-s，最高为约 30 Pa-s。

40. 权利要求 33 的包装，其中所述粘弹性材料的假塑性指数最低为约 100。

41. 权利要求 33 的包装, 其中所述藻酸盐包括 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古洛糖醛酸, 其中所述 β -D-甘露糖醛酸与所述 α -L-古洛糖醛酸之比的最小值为约 1, 最大值为约 4。

42. 权利要求 33 的包装, 其中所述粘弹性材料的 pH 最低为约 7, 最高为约 8。

43. 一种从眼中更换天然晶状体的方法, 该方法包括以下步骤:

- (a) 提供通过巩膜或角膜进入眼前房的通道;
- (b) 从前房中至少除去部分房水;
- (c) 将粘弹性材料插入前房中, 该粘弹性材料包括水载体和藻酸盐;
- (d) 在眼的囊袋中对晶状体进行晶状体乳化;
- (e) 在囊袋中基本上除去全部晶状体;
- (f) 将所述粘弹性材料注入囊袋中; 以及
- (g) 将人工晶状体插入所述囊袋中。

44. 权利要求 43 的方法, 其还包括从所述囊袋除去至少部分粘弹性材料的步骤。

45. 权利要求 43 的方法, 其还包括从所述前房中除去至少部分粘弹性材料的步骤。

46. 权利要求 43 的方法, 其还包括在步骤(g)将人工晶状体插入之后缝合巩膜的步骤。

47. 权利要求 43 的方法，其中所述藻酸盐是粘稠物质手术上的纯的藻酸盐。

48. 权利要求 43 的方法，其中以粘弹性材料的总重量计，所述藻酸盐浓度最低为约 0.01 % w/v，最高为约 20 % w/v。

49. 权利要求 43 的方法，其中所述藻酸盐的平均分子量最低为约 50 kD，最大值为约 5,000 kD。

50. 权利要求 43 的方法，其中所述步骤(d)的除去进一步包括通过选自以下组中的过程除去晶状体：囊外白内障抽吸和晶状体乳化。

51. 权利要求 43 的方法，其中所述粘弹性材料的同渗质量摩尔浓度最低为约 200 mOsmol/L，最高为约 400 mOsmol/L。

52. 权利要求 43 的方法，其中所述粘弹性材料的零剪切粘度最低为约 10 Pa-s，最高为约 300 Pa-s。

53. 权利要求 43 的方法，其中所述粘弹性材料的高剪切粘度最低为约 0.1 Pa-s，最高为约 30 Pa-s。

54. 权利要求 43 的方法，其中所述粘弹性材料的假塑性指数最低为约 100。

55. 权利要求 43 的方法，其中所述藻酸盐包括 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古洛糖醛酸，其中所述 β -D-甘露糖醛酸与所述 α -L-古洛糖醛酸之比的最小值为约 1，最大值为约 4。

56. 权利要求 1 的方法,其中所述粘弹性材料的 pH 最低为约 7, 最高为约 8。

57. 一种将人工晶状体插入眼的囊袋中的方法,该方法包括以下步骤:

提供从囊袋除去了角膜后的眼、以及通过巩膜或角膜进入囊袋的通道;

提供晶状体插入装置,该装置包括配置为可接受人工晶状体的可承载腔室、锥形导管及可滑动的执行机构,所述导管的第一末端连接到可承载腔室,第二末端配置为穿透到通道中,所述执行机构配置为驱使人工晶状体穿过导管通过第二末端;

用包括水载体和藻酸盐的粘弹性材料涂覆至少部分的人工晶状体;

将人工晶状体装载到可承载腔室中;

将导管插入通道中;

将第二末端安置在囊袋中;

使涂敷过的人工晶状体经过导管进入囊袋中; 以及
从通道除去导管。

58. 权利要求 57 的方法,其中所述涂敷步骤在装载步骤后进行。

59. 权利要求 57 的方法,其中所述锥形导管的第二末端的内径最大为约 5 mm。

60. 权利要求 57 的方法,其中所述藻酸盐是粘稠物质手术上的纯的藻酸盐。

61. 权利要求 57 的方法，其中以粘弹性材料的总重量计，所述藻酸盐的最低浓度为约 0.01 % w/v，最高浓度为约 20 % w/v。

62. 权利要求 57 的方法，其中所述粘弹性材料的零剪切粘度最低为约 10 Pa-s，最高为约 300 Pa-s。

63. 权利要求 57 的方法，其中所述粘弹性材料的高剪切粘度最低为约 0.1 Pa-s，最高为约 30 Pa-s。

藻酸盐粘弹性组合物、使用方法及包装

技术领域

本发明涉及一种粘弹性组合物、其使用方法以及用于粘稠物质手术应用的相关装置，尤其是涉及用于诸如白内障清除手术等眼科手术应用的粘弹性组合物。

背景技术

在过去十年里，眼外科技术的进步使得眼科疾病和畸形的手术治疗比其它疗法更有吸引力。白内障清除是更常见的手术方法之一。白内障是眼晶状体上的不透明物，通常发生在年长的人群中。典型地，白内障手术涉及白内障晶状体从囊袋(capsular bag)中的切除以及用合成人工晶状体取代白内障晶状体。目前，该方法涉及从巩膜或角膜切入到病人眼睛的前房。另一种切法是切入到囊袋。白内障晶状体通过诸如晶状体乳化等方法在囊袋中被破碎，并且通过抽吸等方法从囊袋中除去。然后，将人工晶状体插入囊袋中并使其在其中展开。整个方法会对前房周围的组织产生潜在的创伤。在手术过程中减少患者眼睛活组织的创伤量是有利的。尤其是，囊袋中的角膜内皮细胞易于受损，而这种损伤经常是不可逆的。严重的损伤会导致失去视力和手术过程的失败。

粘弹性组合物在手术期间被注入到眼的前房和囊袋中以保护组织免受物理创伤。粘弹性组合物可在器械与组织之间提供物理阻隔或缓冲。此外，粘弹性组合物还可在手术期间保持包括前房和囊袋等窝洞的形状。

除了白内障手术，粘弹性组合物还可在其它眼科手术过程中用于

减少组织创伤、保持窝洞的空间，这些手术过程包括但不限于小梁切除术和玻璃体切割术。

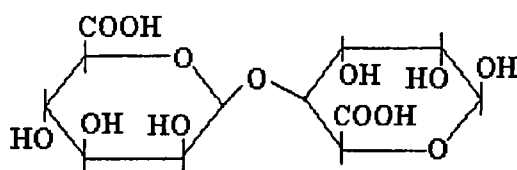
粘弹性材料具有的特性使其可有效用于眼部手术，以保持窝洞的形状并保护组织。粘弹性材料优选为在零剪切或低剪切下具有相对较高的粘度。零剪切或低剪切条件下粘度较高的化合物比低粘度化合物具有更好的空间保持性能。然而，高粘性的液体难以通过用于手术过程的插管注入眼睛里面或从中除去。非常需要一种在高剪切条件下粘度低而在零剪切或低剪切条件下粘度高的化合物。低剪切条件下与高剪切条件下的剪切速率之比称为假塑性指数。希望的是粘弹性材料具有高的假塑性。

常用于眼外科的粘弹性组合物包括透明质酸钠(纽约州纽约市 Pfizer 的 Healon®)、透明质酸钠和硫酸软骨素(德克萨斯州 Fort Worth Alcon Laboratories 的 Viscoat®)、羟丙基甲基纤维素(纽约州 Rochester Bausch & Lomb 的 Ocucoat®)。

其粘弹性组分基本上为透明质酸钠的组合物具有良好的形状保持性，但在晶状体乳化期间对保护细胞免于受损的有效性较低。

含有羟丙基甲基纤维素的组合物以及透明质酸和硫酸软骨素的混合物是具有分散粘弹特性的两种粘弹性组合物。然而，还是需要一种具有相对较平缓的低剪切粘度特征曲线和改进的阻尼特性的分散型粘弹性体。

用于本申请目的的藻酸盐为包括 D-甘露糖醛酸及 α -L-古洛糖醛酸单体或盐、或这类酸或盐的衍生物多糖。



β -D-甘露糖醛酸(M) α -L-古洛糖醛酸(G)

一些藻酸盐聚合物为含有交替的甘露糖醛酸(或盐)单体嵌段与

古洛糖醛酸(或盐)单体嵌段的嵌段共聚物。一些藻酸盐分子的单个古洛糖醛酸(或盐)单体与甘露糖醛酸(或盐)共聚单体相互交替。M 和 G 单体组分的比例与分布以及平均分子量会影响所述共聚物的物理和化学特性。参见 Haug, A.等, *Acta Chem Scand* 20: 183-190 (1966)。藻酸盐聚合物具有的粘弹流变性质及其它性质可使其适用于某些医学应用。参见 Klock, G.等, *Biocompatibility of manurononic acid-rich alginates*, *Biomaterials* 18 (10): 707-713 (1997)。

通过引用全部结合在此的 US 6,528,465 和美国专利公开号 2003-0232089 公开了藻酸盐作为增稠剂在局部眼科应用中的用途。在 US 5,776,445 中, 藻酸盐被作为药物递送剂用于局部眼科应用。尤其是, 所教授的藻酸盐中古洛糖醛酸的量超过了 50%。

尽管粘弹性组合物的流变特性已得到显著改进, 仍然存在对具有良好的粘合性和改进的阻尼能力的组合物的需求。本发明涉及这些内容及其它需求。

发明内容

本发明为一种具有改进的粘弹特性的新型粘弹性组合物。该组合物包括水载体及粘稠物质手术上的纯藻酸盐, 以组合物总重量计, 所述组合物具有的最低藻酸盐浓度为约 0.01 % w/v、最高藻酸盐浓度为约 20 % w/v。尤其是, 所述粘弹性组合物具有相对较平缓的低剪切粘度特征曲线。此外, 本发明至少一个实施方案的粘弹性组合物或材料具有阻尼特性, 其对于用于粘稠物质手术上应用的分散性粘弹组合物或材料有改进。

在本发明的另一个实施方案中, 有一种临时保持哺乳动物组织中窝洞空间的方法。该方法包括向窝洞中注射包括藻酸盐和水载体的粘弹性材料。从窝洞中除去至少部分的弹性材料。该藻酸盐在粘稠物质手术上是纯的。

在又一个实施方案中，有一种在手术步骤期间保护组织免于受损的方法，该方法包括对至少部分组织涂敷包括水载体和藻酸盐的粘弹性材料。对组织进行涂敷后，在组织的附近实施手术过程。手术过程完成后，从组织上除去至少部分的粘弹性材料。在一个实施方案中，在涂敷步骤期间，眼的前房中至少部分组织被覆盖。在另一个应用中，眼的至少部分角膜内皮被涂敷。

在还另一个实施方案中，粘弹性材料有包装。该包装包括注射器，所述注射器含有包括水载体和藻酸盐的粘弹性材料。任选地，该注射器有出口。该包装还包括配置为可密封连接到出口的插管，出口的最大内径为约 1000 微米。典型地，所述最大内径为约 700 微米、约 500 微米、或约 300 微米。

在一个实施方案中，有一种从眼中更换天然晶状体的方法，该方法包括以下步骤：

- (a) 提供通过巩膜或角膜进入眼前房的通道；
- (b) 从前房中除去至少部分房水；
- (c) 将粘弹性材料插入前房中，该粘弹性材料包括水载体和藻酸盐；
- (d) 在眼的囊袋中对晶状体进行晶状体乳化；
- (e) 从囊袋中基本上除去全部的晶状体；
- (f) 将粘弹性材料注入囊袋中；以及
- (g) 将人工晶状体插入囊袋中。

在一个实施方案中，在人工晶状体被插入囊袋中后，还有从囊袋中除去至少部分粘弹性材料的附加步骤。任选并且另外地，从前房除去至少一部分的粘弹性材料。术语“除去基本上全部”在涉及晶状体或晶状体碎片时是指可有效除去晶状体的足够的量。根据一个实施方案，有效除去晶状体要求除去至少 90% w/v 的晶状体、95% w/v 的晶状体或 98 % w/v 的晶状体。典型地，所述方法进一步包括在人工晶

状体插入囊袋中后缝合巩膜的步骤。

在一个实施方案中，提供了将人工晶状体插入眼囊袋中的方法。该方法包括以下步骤：

提供了从囊袋除去了角膜后的眼，及通过巩膜或角膜进入囊袋的通道；

提供了晶状体插入装置，该装置包括配置为接受人工晶状体的可承载腔室、锥形导管以及可滑动的执行机构(actuator)，所述导管的第一末端连接到可承载腔室，第二末端配置为穿透到通道中，所述执行机构配置驱使人工晶状体穿过导管通过第二末端；

对至少部分人工晶状体涂敷包括水载体和藻酸盐的粘弹性材料；

将人工晶状体装载到可承载腔室中；

将导管插入通道中；

将第二末端放置在囊袋内；

使经涂敷的人工晶状体经过导管进入囊袋中；以及

从通道移去导管。

在一个应用中，涂敷步骤发生在装载步骤之后。另外并且任选地，锥形导管的第二末端内径的最大值为约 5 mm。优选锥形导管第二末端的内径最大为约 4 mm、约 3.5 mm、约 3 mm 或约 2.8 mm。

附图说明

图 1 为表示一种藻酸盐溶液稳态剪切的图。

图 2 为表示一种藻酸盐溶液振动试验结果的图。

具体实施方式

本发明为一种具有改进的粘弹特性的新型粘弹性组合物。该组合物包括水载体及粘稠物质手术上的纯藻酸盐，其中以组合物的总重量计，最低藻酸盐浓度为约 0.01 % w/v、最高藻酸盐浓度为约 20 % w/v。

尤其是,本发明至少一个实施方案的粘弹性组合物或材料与其它主要的粘弹性材料相比,可以在更高的剪切速率下保持零剪切粘度特征曲线。此外,本发明至少一个实施方案的粘弹性组合物或材料与用于粘稠物质手术应用的其它粘弹性组合物或材料相比,具有更高的阻尼比。

针对本发明的目的,有一种粘弹性材料在低剪切下具有相对粘性的特性,而在高剪切条件下具有相对弹性的特性。

涉及本申请的粘稠物质手术上的纯是指粘弹性组合物或其成分足够纯且没有杂质,可满足或超过 United States Food and Drug Administration 在本申请生效时有效的针对粘稠物质手术上的粘弹性材料的标准。

藻酸盐为包括 β -D-甘露糖醛酸及 α -L-古洛糖醛酸单体或盐或这类酸或盐衍生物的多糖。一些藻酸盐聚合物为含有交替的甘露糖醛酸(或盐)单体嵌段与古洛糖醛酸(或盐)单体嵌段的嵌段共聚物。一些藻酸盐分子的单个古洛糖醛酸(或盐)单体与甘露糖醛酸(或盐)共聚单体相互交替。甘露糖醛酸和古洛糖醛酸的其它变种和组合还可以在藻酸盐聚合物中找到。藻酸盐典型地从包括海带等褐海藻来源提取。藻酸盐的来源包括但不限于来自宾夕法尼亚州费城 FMC Corporation、FMC Biopolymers 的商标为 Pronova UP 的藻酸盐。本发明一个实施方案的粘弹性组合物包括含有 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古洛糖醛酸的藻酸盐。尤其是, β -D-甘露糖醛酸与 α -L-古洛糖醛酸之比的最小值为约 1、最大值为约 4。典型地, β -D-甘露糖醛酸与 α -L-古洛糖醛酸之比的最小值为约 1.1 或约 1.2。典型地, β -D-甘露糖醛酸与 α -L-古洛糖醛酸之比的最大值为约 3.4、约 3、约 2 或约 1.3。在一个实施方案中,最优选 β -D-甘露糖醛酸与 α -L-古洛糖醛酸之比的最小值为约 1.2、最大值为约 1.3。甘露糖醛酸和古洛糖醛酸的其它变种和组合还可以在合成或天然来源的藻酸盐中找到。

藻酸盐的平均分子量最低为约 50 kD、最高为约 5,000 kD。典型地，藻酸盐平均分子量最低为约 50 kD、约 100 kD、约 200 kD、约 500 kD 或约 1000 kD。典型地，藻酸盐的平均分子量最高为约 2000 kD、约 1000 kD、约 750 kD 或约 500 kD。

如所指出的，以组合物的总重量计，所述粘弹性组合物具有的最低藻酸盐浓度为约 0.05 % w/v、最高藻酸盐浓度为约 9 % w/v。典型地，以粘弹性组合物或材料的总重量计，所述最低藻酸盐浓度为约 1 % w/v、约 1.5 % w/v、约 2 % w/v、约 3 % w/v 或约 4 % w/v。典型地，以粘弹性组合物或材料的总重量计，最高藻酸盐浓度为约 10 % w/v、约 8 % w/v、约 6 % w/v、约 4 % w/v、约 3 % w/v 或约 2 % w/v。藻酸盐浓度优选最低为约 2% w/v、最高为约 5.25% w/v。

优选地，在一个实施方案中，当最低藻酸盐浓度为约 1% w/v、最高为约 3% w/v、最优选为约 2% w/v 时，所述藻酸盐的平均分子量最低为约 295 kD、最高为约 350 kD。优选地，在一个实施方案中，当藻酸盐浓度为约 4% w/v ~ 约 6% w/v，最优选择为约 5% w/v 时，所述藻酸盐的平均分子量最低为约 200 kD ~ 最高约 300 kD。

任选地将 pH 调整到最低约 7、最高约 8 的要求范围。在一个实施方案中，粘弹性组合物或材料的 pH 最低为约 7.1、约 7.2 或约 7.3，最高为约 7.8、约 7.6、约 7.4 或约 7.3。pH 用诸如醋酸、醋酸盐、碳酸、碳酸盐、磷酸、磷酸盐等生理酸或碱进行调节。在调节过 pH 后，典型地用缓冲体系保持该 pH。优选缓冲体系基本上不影响粘弹性组合物或材料的粘弹特性。满意的是所述缓冲体系以其在粘弹性组合物或材料中的用量不引起刺激。用于本发明的缓冲体系包括但不限于 N-2 羟基乙基哌嗪-N'-乙烷磺酸(HEPES)缓冲体系、碳酸盐缓冲体系和磷酸盐缓冲体系 – 更优选为磷酸盐缓冲盐水(PBS)体系。

在一个实施方案中，组合物的同渗质量摩尔浓度最低为约 200 mOsmol/L、最高为约 400 mOsmol/L。典型地，粘弹性组合物或材料

的同渗质量摩尔浓度最低为约 220 mOsmol/L、约 260 mOsmol/L、约 280 mOsmol/L、约 300 mOsmol/L 或约 320 mOsmol/L。典型地，粘弹性组合物或材料的同渗质量摩尔浓度最高为 400mOsmol/L、约 380 mOsmol/L、约 360mOsmol/L 或约 340mOsmol/L。更优选地，粘弹性组合物的同渗质量摩尔浓度为约 340mOsmol/L。在一个实施方案中，通过加入本领域所熟知的同渗质量摩尔浓度调节剂来改变同渗质量摩尔浓度。典型地，同渗质量摩尔浓度调节剂在其适当改变同渗质量摩尔浓度所要求的加入量时可以增加粘弹性组合物或材料的同渗质量摩尔浓度，并且不会引起眼睛刺激。合适的同渗质量摩尔浓度调节剂包括但不限于甘油。最优选地，同渗质量摩尔浓度调节剂的加入量最低为约 0.1% w/v、约 1% w/v 或约 1.5% w/v，最高为约 5% w/v、约 2.5% w/v 或约 2% w/v。

本发明粘弹性组合物的粘弹特性对其在手术过程中的有效性很重要。零剪切粘度对于粘弹性材料如何保持人体组织中的窝洞空间是很好的指标。零剪切粘度是根据锥板流变仪在 37°C 下在剪切速率接近零的粘度测量结果，将剪切速率外推到零时液体粘度的数值。在一个实施方案中，所述组合物的零剪切粘度最低为约 10 Pa-s、最高为约 300 Pa-s。通常，粘弹性组合物或材料的零剪切粘度最低为约 50Pa-s、约 75Pa-s 或约 100Pa-s。通常，粘弹性组合物或材料的零剪切粘度最高为约 250Pa-s、约 200Pa-s 或约 150Pa-s。

高剪切条件是指最低剪切力为约 100 sec^{-1} 的剪切条件。本专利申请目的的高剪切粘度是指锥板流变仪在 1000 sec^{-1} 的剪切速率下 37°C 时测得的液体粘度。根据一个实施方案，所述组合物的低剪切粘度最低为约 0.1 Pa-s，最高为约 30 Pa-s。通常，粘弹性组合物或材料的高剪切粘度最低为约 0.5 Pa-s、约 1 Pa-s 或约 2 Pa-s。通常，粘弹性组合物或材料的高剪切粘度最高为约 20 Pa-s、约 15 Pa-s、约 10 Pa-s、约 5 Pa-s 或约 3 Pa-s。

假塑性指数是另一个重要因素。假塑性度测量的是粘度从低剪切状态到高剪切状态的改变程度。为了本申请的目的，假塑性度定义为剪切速率为 0.3s^{-1} 时的粘度与剪切速率为 300s^{-1} 时的粘度的比值。根据一个实施方案，所述粘弹性组合物的假塑性指数最低为约 80。典型地，粘弹性组合物的假塑性指数最低为约 100、约 120、约 140、约 160 或约 180。在一个实施方案中，粘弹性组合物的假塑性指数为约 200。

在一个实施方案中，提供了从眼中替代天然晶状体的方法。从患者眼中去除晶状体方法的实例包括但不限于美国专利号 US 3,589,363 (白内障手术)、3,693,613(晶状体乳化)及 5,718,676 (使用微流动针的方法)，这些专利通过引用全部结合在此。所述方法通常包括提供通过巩膜或角膜进入到眼前房的通道。该方法涉及向巩膜或角膜中做小切口。可选地或另外地，可使用插管或套针产生穿过巩膜或角膜的通道。切口或通道优选尽量的小。优选切口或通道小于约 5 mm、约 4 mm 或约 3 mm。此后，从眼的前房中吸出或除去房水。

根据任何一个实施方案或方案的组合，将粘弹性材料插入前房。一个实施方案的粘弹性材料保持前房中的空间。一个实施方案的粘弹性材料涂敷前房壁上的组织。

根据一个实施方案，有将粘弹性组合物或材料送入患者眼前房的装置。或者，有用于粘弹性材料的包装。所述包装或装置包括注射器，该注射器含有包括水载体和藻酸盐的粘弹性材料。在一个实施方案中，所述注射器有出口，该包装还包括配置为可密封连接到出口的插管，所述出口的最大内径为约 1000 微米。典型地，所述最大内径为约 700 微米、约 500 微米或约 300 微米。

一旦粘弹性材料插入前房就要除去角膜晶状体。除去晶状体的技术包括进行撕囊术(capsulorhexis)切割，以及通过晶状体乳化或其它已知技术将晶状体破碎成更小的碎片。此后，通过抽吸将碎片除去。

将粘弹性材料插入囊袋中以保持空间。此外，粘弹性组合物或材料被涂敷在囊袋上，并在手术过程的其它步骤中对其进行保护。

根据一个实施方案，将人工晶状体插入囊袋中。典型地有将人工晶状体插入眼囊袋中的方法。该方法包括提供晶状体插入装置，该装置包括配置为可接受人工晶状体的可承载腔室，以及锥形导管，所述导管的第一末端连接到可承载腔室，第二末端配置为可穿透角膜晶状体中的通道，并进入囊袋中。在 US 6,558,419 中可找到晶状体插入装置的实例，其全部内容通过引用结合在此。晶状体插入装置还配置有可滑动的执行机构。一个实施方案的该执行机构配置为驱使人工晶状体穿过导管通过第二末端。典型地，锥形导管的第二末端具有最大为约 5 mm 的内径。锥形导管第二末端的内径优选最大为约 4 mm、约 3.5 mm、约 3 mm 或约 2.8 mm。

在放置之前，至少部分人工晶状体已根据本发明的任一实施方案涂敷有粘弹性组合物或材料。人工晶状体可在涂敷前或涂敷后装载到可承载腔室。导管插入并穿过通道。执行机构使人工晶状体通过通道并进入囊袋。在放置好人工晶状体后，将导管从通道移走。

典型地，将至少部分的粘弹性材料从囊袋和/或前房除去。然后用生理溶液充满前房。缝合巩膜和/或角膜以封闭通道。

在本发明的一个实施方案中，使用本发明所阐述的一种或多种粘弹性组合物保持患者组织中的窝洞空间。方法包括将包含藻酸盐和水载体的粘弹性材料注入窝洞中。将窝洞保持一段时间后，从腔中除去至少部分的粘弹性材料。空间经常在手术过程期间保持，手术过程经常在窝洞本身中进行。在一个实施方案中，手术在患者的眼中进行。在另一个实施方案中，手术过程为白内障清除。窝洞为患者的眼前房和/或患者的眼囊袋。

在手术中使用藻酸盐还可以保护组织在手术过程中避免受损。粘弹性组合物或材料涂敷在组织的表面上。手术过程在组织附近进行。

粘弹性组合物保护组织缓冲物理损伤。优选粘弹性材料具有分散性的粘弹特性以保护组织。在一个实施方案中，涂敷方法覆盖至少部分眼前房中的组织。在另一个实施方案中，涂敷步骤覆盖包括至少部分眼角膜内皮。所述手术过程还包括从组织中除去至少部分粘弹性材料。

实施例 1

对几种粘弹性多糖进行比较，以确定其流变特性。

制备以下溶液用于测试：

溶液 1：2%经 PBS 缓冲、pH 为 7.3 的交联羧甲基纤维素(产自 Akzo Nobel 的 Akucell)。

溶液 2：2%经 PBS 缓冲、pH 为 7.3 的羟丙基甲基纤维素。

溶液 3：3%经 PBS 缓冲、pH 为 7.3 的藻酸盐溶液(satialgine, 从 Degussa Texturants 得到)。

溶液 4：透明质酸钠(Amvisc™ Plus, 产自 Bausch & Lomb)。

溶液 5：3%透明质酸钠和 4%硫酸软骨素(Viscoat®, Alcon Labs)。

稳态剪切试验

在环境条件下使用 TA Instruments T-1000R 流变仪、用 50-mm 直径的几何尺寸的锥板(锥角：2°)对上述溶液进行流变试验。所用的几何间隙为 48 微米。进行稳态剪切试验时使用扭矩作为对照参数。稳态剪切试验的结果在图 1 中给出。稳态剪切试验表明平缓的零剪切粘度特征曲线与溶液 5(透明质酸和硫酸软骨素)类似，其证实溶液 3(藻酸盐)具有良好的分散粘弹性。测试的其它粘弹性材料溶液如溶液 1(羧甲基纤维素)、溶液 2(羟丙基甲基纤维素)、溶液 4(透明质酸)没有表现出平缓的低剪切粘度特征曲线，而这对于分散粘弹性材料在晶状体乳化过程中保护内皮层是必需的。

实施例 3: 动态振动试验

动态振动试验在实施例 2 的所有条件下进行, 此外还对溶液 2、溶液 3 和溶液 5 进行 1% 应变对照时的试验。

动态振动试验的结果如图 2 中所示, 该图对作为角频率函数的动态储能与损耗模量进行了比较。与溶液 5(透明质酸-硫酸软骨素)相比, 溶液 3(藻酸盐)对大多数扫频表现出类似的储能与损耗模量曲线。这两种粘弹性材料对 G' 和 G'' 的交叉频率相似。阻尼比 $\tan \delta (= G''/G')$ 曲线的比较表明, 溶液 3 比溶液 5 具有更好的阻尼或输入应力分散能力。尤其令人感兴趣的是溶液 3 在峰值 315 rad/s 周围的阻尼区域, 这表明溶液 3 比溶液 5 能更有效地耗散晶状体能量, 尤其是在超声频率时, 这可以反过来避免内皮细胞的损伤。

