

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61L 24/04

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99805652.9

[43] 公开日 2001年6月13日

[11] 公开号 CN 1299293A

[22] 申请日 1999.4.30 [21] 申请号 99805652.9

[30] 优先权

[32] 1998.4.30 [33] US [31] 09/069,979

[86] 国际申请 PCT/US99/09373 1999.4.30

[87] 国际公布 WO99/55394 英 1999.11.4

[85] 进入国家阶段日期 2000.10.30

[71] 申请人 科乐医药有限公司

地址 美国北卡罗来纳州

[72] 发明人 U·纳兰 W·S·C·尼科尔森

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 徐迅

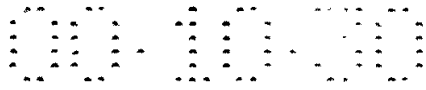
权利要求书4页 说明书21页 附图页数5页

[54] 发明名称 具有聚合试剂和/或生物活性物质的黏合剂涂药器

[57] 摘要

将生物活性物质和/或聚合或交联速率调节剂和/或聚合引发剂涂在涂药器尖端的方法,包括将速率调节剂、引发剂和/或生物活性物质溶解或分散在低沸点溶剂中;将得到的溶液或分散液涂在涂药器尖端;和干燥该涂药器尖端。引发剂和/或速率调节剂宜在甲醇溶剂中使用且在涂药器的尖端分散成浓度梯度。

ISSN 1008-4274



权 利 要 求 书

1. 一种方法，其特征在于，将至少一种选自：生物活性物质、聚合引发剂和聚合速率调节剂的试剂涂在黏合剂涂药器尖端上，包括以下步骤：

- 5 将所述试剂溶解或分散在低沸点的溶剂中，形成溶液；
将所述溶液涂在所述涂药器尖端；和
干燥所述涂药器尖端；

至少当试剂中不含生物活性物质时，其中的低沸点溶剂包括甲醇。

- 10 2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述的试剂溶解在低沸点的溶剂中。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，所述的试剂选自聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80、泊洛沙姆、溴化四丁铵、苯扎氯铵、辛酸亚锡(锡(II)2-乙基己酸酯)、十四烷基硫酸钠和月桂基二甲基(3-磺丙基)氢氧化铵。

- 15 4. 如权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，所述的试剂选自：咪唑、色胺、尿素、精氨酸、聚乙烯吡咯酮、三苯基膦、三乙基膦、乙二醇、甲基榕酸盐、维生素 C、单宁、单宁酸、亚硫酸氢钠、氢氧化镁、硫酸钙、硅酸钠、硫脲、莫能菌素、无活菌素、冠醚、环状芳烃、聚合环氧化物、碳酸二乙酯、二-叔-丁基过氧化物和偶氮二异丁腈。

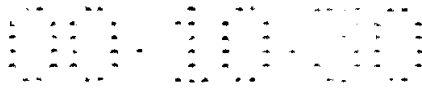
- 20 5. 如权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，所述的试剂是带有 6-18 个碳原子烷基的烷基苄基二甲基铵氯化物，其纯组分或混合物。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，所述的试剂是生物活性物质。

- 25 7. 如权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，所述的试剂包括至少一种选自以下的物质：抗菌素、抗微生物药、防腐剂、杆菌素、抑菌剂、消毒剂、甾类化合物、麻醉药、杀真菌药、抗炎剂、抗病毒剂、抗肿瘤剂和抗细菌药。

8. 如权利要求 1-7 任一所述的方法，其特征在于，所述的试剂包括一种(i)至少一种物质选自聚合引发剂和聚合速率调节剂的物质，和(ii)生物活性物质构成的混合物。

- 30 9. 如权利要求 1-8 任一所述的方法，其特征在于，所述的试剂包括至少一种化合物，它既是(i)聚合引发剂和聚合速率调节剂中至少一种物质又是(ii)生物活性物质。



10. 如权利要求 8 或 9 所述的方法，其特征在于，所述的试剂选自抗菌素、抗微生物药、防腐剂、杆菌素、抑菌剂、消毒剂、甾类化合物、麻醉药、杀真菌药、抗炎剂、抗病毒剂、抗肿瘤剂和抗细菌药。

11. 如权利要求 1-10 任一所述的方法，其特征在于，所述的溶剂是甲醇。

5 12. 如权利要求 1-11 任一所述的方法，其特征在于，所述的溶剂还包括低沸点的酮或除甲醇以外的醇。

13. 如权利要求 1-12 任一所述的方法，其特征在于，所述的溶剂还包括丙酮。

10 14. 如权利要求 1-13 任一所述的方法，其特征在于，所述的方法包括，将所述溶液涂在涂药器尖端的远端，并形成从所述的涂药器尖端的远端朝涂药器中心和近端递减的所述试剂的浓度梯度。

15. 如权利要求 1-14 任一所述的方法，其特征在于，所述的方法包括，在将所述溶液涂在涂药器尖端前，将所述的涂药器尖端加到涂药器管上。

15 16. 如权利要求 1-14 任一所述的方法，其特征在于，所述的方法包括，在将所述的溶液涂在涂药器尖端后，将所述的涂药器尖端置于涂药器管之上或之内。

17. 如权利要求 1-16 任一所述的方法，其特征在于，所述的涂药器尖端包括多孔的聚烯烃、聚酯或聚酰胺。

18. 如权利要求 1-17 任一所述的方法，其特征在于，所述的涂药器尖端包括多孔的聚乙烯。

20 19. 如权利要求 1-18 任一所述的方法，其特征在于，所述的涂药器尖端的平均孔径大小为约 $1\mu\text{m}$ 到约 $500\mu\text{m}$ 。

20. 一种用权利要求 1-19 任一所述的方法制造的涂药器尖端。

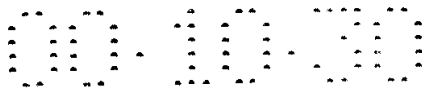
21. 一种用于可聚合的黏合剂的涂药器，其特征在于，包括用于液体可聚合黏合剂材料的导管；

25 操作时与所述导管相连的涂药器尖端，这样在所述导管中流动的液体同样也可在所述涂药器尖端中流动；和

至少一种，选自生物活性物质、聚合引发剂和聚合速率调节剂的试剂，它位于所述涂药器尖端之上或之内；

30 至少在试剂不含有生物活性物质时，所述的涂药器尖端具有所述试剂的梯度。

22. 如权利要求 21 所述的涂药器，其特征在于，所述的试剂是生物活性物



质，和至少一种选自聚合引发剂和聚合速率调节剂的物质。

23. 如权利要求 21 或 22 所述的涂药器，其特征在于，所述的试剂是生物活性物质，选自：抗菌素、抗微生物药、防腐剂、杆菌素、抑菌剂、消毒剂、甾类化合物、麻醉药、杀真菌药、抗炎剂、抗细菌药、抗病毒剂、抗肿瘤剂和它们的混合物。

24. 如权利要求 21-23 任一所述的涂药器，其特征在于，所述的试剂是生物活性物质，选自：醋酸、醋酸铝、杆菌肽、杆菌肽锌、苯扎氯铵、聚烯吡酮碘、氯铂酸钙、西曲溴胺、氯胺-T、磷酸洗必泰、洗必泰、硫酸洗必泰、chloropenidine、氯铂酸、环丙沙星、氯洁霉素、氯碘羟喹、cysostaphin、硫酸庆大霉素、过氧化氢、iodinated polyvidone、碘、碘伏、米诺环素、莫匹罗星、新霉素、硫酸新霉素、呋喃西林、壬苯醇醚、高锰酸钾、青霉素、多链丝霉素、多链丝霉素 B、多粘菌素、硫酸多粘菌素 B、聚乙烯吡咯烷酮碘、聚乙烯吡酮碘、8-羟基喹啉、硫脲喹诺酮、利福平、利福霉素、乙酸银、苯甲酸银、碳酸银、氯化银、柠檬酸银、碘化银、硝酸银、氧化银、磺胺嘧啶银、硫酸银、氯铂酸钠、次氯酸钠、磺胺嘧啶钠、鞘酯、四环素、氧化锌、和磺胺嘧啶锌。

25. 如权利要求 21-24 任一所述的涂药器，其特征在于，所述的涂药器带有实质上与所述的涂药器尖端分开的装可聚合黏合剂的容器。

26. 如权利要求 21-25 任一所述的涂药器，其特征在于，所述的可聚合黏合剂包括 1, 1-二取代的次乙基单体。

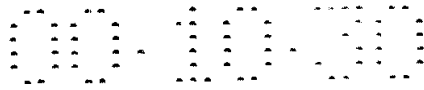
27. 如权利要求 26 所述的涂药器，其特征在于，所述的单体是氰基丙烯酸酯。

28. 一种用于可聚合黏合剂的涂药器，其特征在于，所述的涂药器包括，用于液体可聚合黏合剂材料的导管；和权利要求 20 的涂药器尖端。

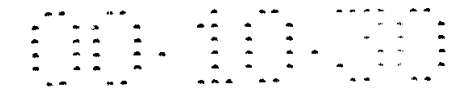
29. 如权利要求 21-28 任一所述的涂药器，其特征在于，所述的涂药器含有所述的可聚合黏合剂材料。

30. 如权利要求 21-29 任一所述的涂药器，其特征在于，所述的可聚合黏合剂组合物一旦穿过涂药器尖端，就溶解或分散，并与所述试剂混合，产生医用黏合剂组合物。

31. 如权利要求 21 任一所述的涂药器，其特征在于，所述的梯度显示为从涂药器的远端朝涂药器的近端成递减浓度。



32. 如权利要求 21-31 任一所述的涂药器，其特征在于，所述的涂药器是灭菌的。



说明书

具有聚合试剂和/或生物活性物质的黏合剂涂药器

5

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及用生物学黏合剂和密封剂的涂药器、制造它们的方法和用这些黏合剂和密封剂的方法。具体地说，本发明涉及将生物活性剂、聚合速率调节剂、
10 和/或聚合引发剂涂在涂药器尖端的方法；用这些方法制造的涂药器和涂药器尖端；和将这种涂药器用于医药、手术和其它局部用药上的方法。

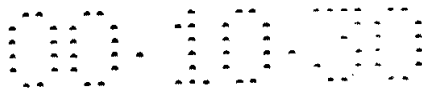
2. 相关领域描述

最初用于伤口闭合的产品是手术缝线和 U 形钉。据信缝线提供了充分的伤口支持。然而，缝线对伤口位点造成了附加的外伤(因为需要将针和缝线穿过组织，
15 并且需要穿刺针麻醉伤口)，费时且在皮肤水平造成不美观的伤口闭合痕迹。开发手术 U 形钉来加速伤口对合，且提供改善的整容效果。然而，手术 U 形钉同样施加了附加的外伤，而且要求用辅助的通常价格昂贵的设备来固定和应用 U 形钉。缝线和 U 形钉在小儿手术中尤其困难，因为患者会产生强烈的恐惧反应，且拒绝合作安置它们，而在老年手术中也尤其困难，因为皮肤组织较薄弱且易于撕裂。

20 作为手术缝线和 U 形钉的替代物，已提出了用于伤口闭合的黏合剂。类似地，已提出用于那些局部用的伤口覆盖和保护的黏合剂，如用于表面撕伤、擦伤、口炎和其它敞开表面的伤口。这种黏合剂的一类是 α -氰基丙烯酸酯的单体形式。

典型用于伤口闭合的氰基丙烯酸酯手术黏合剂施用于伤口或切口一个和二个表面，包括伤口内部，任何过量的黏合剂可从结合表面很快地被除去。结果，伤
25 口的边缘并在一起直至黏合。例如，见 Coover, Jr. 等人的美国专利 No. 3, 559, 652。氰基丙烯酸酯手术黏合剂对伤口或切口的另外一种应用方法包括在伤口位点形成一种桥梁。如 Halpern 的美国专利 No. 3, 667, 472 所述，当氰基丙烯酸酯黏合剂涂抹在切口并允许足够的时间进行结合时，被切开的组织结合起来并保持固定的联系。

30 局部氰基丙烯酸酯组织黏合剂应用的方法公开于 Histoacryl®的产品说明中，该产品可从德国 B. Braun Melsungen AG 购得。该黏合剂的生产商推荐使用只



可用于小的皮肤伤口不适合内部使用。另外该生产商说明这种黏合剂使用时应少量或薄层，因为厚层不能增加层的强度，反而会因为氰基丙烯酸酯黏合剂中的产热的聚合作用而造成周围组织的坏死。

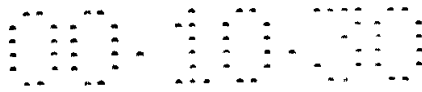
5 典型地，当用于医药应用时，氰基丙烯酸酯黏合剂以单体形式用于表面的结合、封闭或其它处理。典型的是，原位发生的单体阴离子聚合，产生了理想的附着黏合或覆盖。在这些例子中，存在于被处理的组织的水汽和/或蛋白触发了黏合剂的聚合。然而，对于 Histoacryl®来说，聚合进行的非常快，并伴随大量的热量，这常常破坏涂抹药物处或其周围的组织。

10 为了克服这种类型组织的破坏，可先干燥组织，如通过用海绵在该位点除去所有的组织液。用该方法，本质上没有水触发聚合。所以聚合进行得相对较慢，例如一般需要大于 150 秒。该系统有效时，由于聚合所需的扩展时间，对使用者不提供较好的方便水平。

15 从上述方法相关的缺点来看，尝试控制发生聚合的速率，使得聚合反应发生得足够快而方便使用者，但其快速又不会因为聚合反应而发生对组织的破坏。为了控制黏合剂聚合速率(并改善其保存期限)，添加剂被包括入单体黏合剂组合物中。例如，用到的氰基丙烯酸酯聚合抑制剂或稳定剂包括路易斯酸(Lewis acid)如二氧化硫、氧化氮、三氟化硼和其它酸性物质，包括对苯二酚一甲基醚、对苯二酚、硝基对苯二酚、邻苯二酚和对苯二酚一乙基醚。这些抑制剂被公开，如 Banitt 的美国专利 No. 3, 559, 652，该发明主题在此引入作为参考。加入这些抑制剂和
20 稳定剂抑制了单体的早期聚合，当组合物与被处理的组织接触时降低了聚合速率。

在 McIntire 等人的美国专利 No. 4, 291, 131 中公开了其它抑制单体黏合剂聚合的方法。McIntire 等人公开了一种在容纳氰基丙烯酸酯黏合剂的容器上带有的喷嘴，这样氰基丙烯酸酯组合物在暴露于空气中的水汽时，不开始聚合。该喷嘴包括一种可塑的物质，其具有分散的有机酸，从而抑制了喷嘴中氰基丙烯酸酯
25 的聚合。在挤压成形前，有机酸就被结合入可塑物质中。

虽然已知将聚合抑制剂和稳定剂加入氰基丙烯酸酯组合物中，来增加组合物的稳定性和保存期限，却没有广泛实现将聚合引发剂或催速剂加入氰基丙烯酸酯组合物中。如上述，典型原位发生的聚合无需外部的引发剂或催速剂。在引发剂或催速剂被加入组合物的情况中，如当从用药位点除去组织液时，在施用黏合剂
30 前立刻加入引发剂或催速剂。例如 Dombroski 等人的美国专利 No. 4, 042, 442 中公开了，将聚合引发剂(咖啡碱或可可碱)加入氰基丙烯酸酯黏合剂组合物中。咖



啡碱或可可碱以两种方法中的一种被加入到黏合剂组合物中。第一种方法，在将黏合剂施用到需连接的基质前，将咖啡碱或可可碱与氰基丙烯酸酯黏合剂组合物通过搅拌混合。第二种方法，将咖啡碱或可可碱在挥发性溶剂中溶解，施用于需连接的表面，让挥发性溶剂蒸发，然后将氰基丙烯酸酯黏合剂组合物施用在需连接的基质表面。这两种方法，如果有效，对使用者来说都是不方便的，因为需要两种分离的溶液或两次分别的施用。

针对这种不方便和对聚合过程控制的缺少作的尝试，共同转让的出版的 PCT 申请 No. W096/40797 公开的在这此引入作为参考，其公开了将聚合引发剂或聚合速率调节剂结合到一个涂药器尖端上。引发剂或速率调节剂结合到涂药器尖端上提供了方便性，因为只需要单种组合物，且使得对聚合速率有控制的水平，这依赖伤口位点天然存在的聚合引发剂或速率调节剂(如水)是不能实现的。

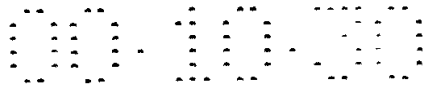
聚合引发剂和/或速率调节剂结合入涂药器尖端，是通过用含有引发剂和/或速率调节剂的溶剂(这里同样也可是液态介质)来喷镀、浸渍或刷布涂药器尖端。所用的引发剂和/或速率调节剂为低沸点的溶剂(如丙酮和乙醇，或它们的混合物)。

共同转让的出版的 PCT 申请中公开的涂药器尖端在配药时，有效且方便地使得氰基丙烯酸酯组合物和聚合引发剂或聚合速率调节剂混合。结果产生的聚合反应可能是高度放热的，与其它方法使用中一样，可能因为聚合中产生的过热造成用药位点组织的破坏。

除了添加聚合抑制剂、稳定剂及引发剂到单体氰基丙烯酸酯组合物中外，已知可将生物活性的材料加入这些黏合剂组合物中。通常这些生物活性材料是药物，在氰基丙烯酸酯黏合剂用于闭合伤口时，这些药物被加入到黏合剂组合物来辅助愈合过程。例如 Greff 等人的美国专利 No. 5, 684, 042 中公开的氰基丙烯酸酯组合物，其含有抗菌有效量的含碘抗细菌生长剂。这种含碘的抗细菌生长剂在氰基丙烯酸酯组合物中是可分散的，而且不造成氰基丙烯酸酯黏合剂的早期聚合(即不引发聚合)。

另外，Leung 等人的美国专利 No. 5, 514, 371 和 5, 624, 669 中公开了在氰基丙烯酸酯组合物中添加治疗剂。该氰基丙烯酸酯黏合剂形成了治疗剂的基质，在生物降解聚合物的过程中，该治疗剂从基质中在体内被释放。

Randen 的美国专利 No. 4, 940, 579 中公开了一种含有药物和氰基丙烯酸酯黏合剂的组合物。该组合物被用于将药物输送到哺乳动物体的非粘膜区域。



Barley 等人的美国专利 No. 5, 254, 132 中公开了将氰基丙烯酸酯用于带有抗菌素的连接的方法。抗菌素加入到氰基丙烯酸酯组合物中, 保存于无菌涂药器中用于一次性用药。组合物保存于封闭的容器中防止用药前的聚合, 所以, 抗菌素不会引发或加速黏合剂组合物的聚合。

5 所有的这些方法包括将氰基丙烯酸酯黏合剂与生物活性材料的结合, 公开的方法对于施用黏合剂组合物来说是不方便的, 因为需要多种溶液和/或涂药器来混合引发剂和黏合剂组合物或不能提供控制聚合过程速率的途径。另外, 对生物活性材料的选择由于希望避免黏合剂和生物活性材料之间的反应而受到限制。

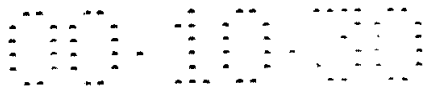
10 发明概述

已经发现, 单独使用甲醇或将其作为低沸点溶剂混合物中的组分使用, 从而将一种材料(如聚合和/或交联引发剂或速率调节剂)涂到用于分配含单体黏合剂组合物的涂药器尖端时, 可提供出乎意料优异的材料在涂药器尖端之上或之中的分布状况。这种优异的分布状况可减少分散的单体黏合剂的聚合时间, 同时避免因
15 为高度放热的聚合反应所造成的组织破坏。还已经发现, 生物活性材料(可以是聚合引发剂和/或速率调节剂)可以涂在这些涂药器尖端上, 从而在用生物活性材料处理组织时可提供更大的方便性。

本发明提供一种将至少一种材料涂在用于分配液体组合物的涂药器尖端上的方法。在实施例
20 中, 可通过用一种含有甲醇的溶剂将材料涂到涂药器尖端上, 该溶剂还可含有其它低沸点的溶剂如低分子量的酮或醇、或它们的混合。这里所述的低分子量酮和醇是指那些在主链上有 3 个或更少碳原子的。在优选实施例中, 溶剂本质上或全部都是由甲醇组成的。

在实施例
25 中, 材料涂到涂药器尖端上, 该材料在(涂药器)尖端上是成梯度或各向异性地存在的(即在尖端的所有方向不是相同的)。较佳的是, 材料成梯度存在于尖端上, 即与近端(在涂药时, 液体组合物加入涂药器尖端的端)相比, 大量的材料存在于涂药器尖端的远端(在涂药时, 从涂药器尖端引出液体组合物的端)。

在实施例
30 中, 该材料是可聚合单体的聚合和/或交联引发剂和/或速率调节剂。任何可导致应用于充分干燥组织(即基本上没有血浆或类似的组织液)的单体组合物在少于 300 秒中(环境温度, 如约 21-25°C)聚合的材料, 这里这种材料即为聚合引发剂。较佳的是, 在环境温度中造成单体组合物在少于 150 秒中聚合的引发剂, 更佳的是在 130 秒内。这里所用的聚合速率调节剂是任何改变速率(无这



种材料时，可聚合单体聚合的速率)的材料。较佳的是，速率调节剂可加速聚合反应的速率。

在实施例中，引发剂或速率调节剂是催速剂或催化剂。在实施例中引发剂和/或速率调节剂是生物活性的。在其它实施例中，涂到尖端的材料是生物活性的，
5 而聚合和/或交联聚合单体的引发剂或速率调节剂不是生物活性的。

本发明还提供了一种方法，该方法将含有聚合和/或交联引发剂、聚合和/或交联速率调节剂和/或生物活性物质的涂药器尖端应用到单体组合中，用于预期的位点如伤口、手术位点或其它局部或深部组织位点。在实施例中，该方法用于处理伤口或处理或保护局部位点，如趋于创伤的皮肤区域。

10 本发明提供了一种将生物活性物质传递给组织的方法。这里组织包括任何人或动物的组织，如皮肤、粘膜、口腔或鼻组织、胃肠组织、脏器组织、肿瘤、非角质组织等。

本发明提供一种涂药器尖端，其含有聚合或交联引发剂、聚合和/或交联速率调节剂、和/或生物活性物质。

15 本发明的涂药器尖端提供的若干优点，包括以下能力：

- a) 控制聚合的或交联的黏合剂分子量的分布；
- b) 控制聚合或交联黏合剂的凝固时间；
- c) 提供施用该黏合剂到组织的精确性和方便性；
- d) 延长单体的保存期限；

20 e) 减少聚合反应完成中没有反应的单体量，从而避免聚合后相关的单体气味；

f) 控制施用的氰基丙烯酸酯黏合剂的流动特性；

g) 在伤口位点提供生物活性物质，同时提供伤口闭合、保护、和/或覆盖；
和/或

25 h) 上述的任何组合。

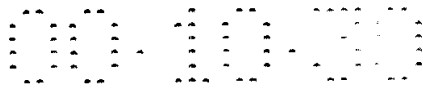
依照本发明的实施例，提供了一种方法，将至少一种选自生物活性物质、聚合引发剂和聚合速率调节剂的试剂涂到黏合剂的涂药器尖端上，包括：

在低沸点溶剂中溶解或分散所述试剂以形成溶液；

将所述溶液用到所述涂药器尖端上；和

30 干燥所述涂药器尖端；

当试剂不含有生物活性物质时，所述的低沸点溶剂至少包括甲醇。



在这些实施例中，当试剂不是生物活性物质时，即当试剂是聚合引发剂或聚合速率调节剂时，低沸点溶剂包括甲醇。但当试剂是生物活性物质时，低沸点溶剂不特别限制，但可以包括甲醇。

在其它实施例中，本发明提供的用于聚合黏合剂的涂药器，包括：

5 用于液体聚合黏合剂物质的导管；

操作时与所述导管相连的涂药器尖端，这样在所述导管中流动的液体同样也可在所述涂药器尖端中流动；和

至少一种试剂，选自生物活性物质、聚合引发剂和聚合速率调节剂，在所述涂药器尖端之上或之内；

10 至少在试剂不含有生物活性物质时，所述的涂药器尖端具有所述试剂的梯度。

在这些实施例中，当试剂不包括生物活性物质时，即试剂包括聚合引发剂或聚合速率调节剂但无生物活性物质时，涂药器尖端含有带试剂的梯度。然而，当试剂含有生物活性物质，独自或与聚合引发剂或聚合速率调节剂为组合物时，涂
15 药器可以或无需试剂梯度。

附图说明

图 1 描述了本发明的涂药器，显示了在用甲醇的涂药器尖端中聚合速率调节剂或聚合引发剂的分布。

20 图 2 显示了沿 A-A 线图 1 涂药器的切面图。

图 3 描述了涂药器，显示了在用丙酮的涂药器尖端中聚合速率调节剂或聚合引发剂的分布。

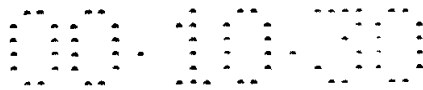
图 4 显示了沿 A-A 线图 3 涂药器的切面图。

25 图 5 显示了 2-氰基丙烯酸辛酯组合物聚合温度，该组合物分布于有引发剂带有甲醇和丙酮的涂药器尖端中。

图 6 显示了 2-氰基丙烯酸辛酯组合物凝固时间(聚合所需时间)和引发剂浓度的关系。该图也显示 2-氰基丙烯酸辛酯组合物聚合所需时间，该 2-氰基丙烯酸辛酯组合物分布于有引发剂带有甲醇和丙酮的(涂药器)尖端中。

30 发明详述

如上述，共同转让的 PCT 申请 No. WO 96/40797，其公开的在这里全部被引用，



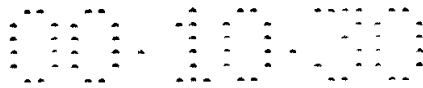
公开了低沸点溶剂的使用，如丙酮、乙醇或它们的混合，将聚合或交联引发剂或速率调节剂涂到涂药器尖端上。通过这种(涂药器)尖端施用的氰基丙烯酸酯黏合剂组合物显示出快速的聚合，并伴随产热。如果组合物被施用在活组织上，在以下实验中，可能造成对组织的破坏和下部和/或周围活物质的坏死。用 WO 96/40707 5 的方法对(涂药器)尖端作的分析，显示用丙酮将引发剂或速率调节剂涂到(涂药器)尖端，将导致材料分布主要在(涂药器)尖端外表面的外部或附近，以及近端或底部、某些部分。如图 3 所示的分布。

为了改善经(涂药器)尖端传递的(带有聚合引发剂和/或聚合速率调节剂处理的)可聚合的单体组合物聚合特性，用于引发剂或速率调节剂的溶剂是多种的。发现用甲醇将引发剂或速率调节剂涂在涂药器尖端，与用丙酮将引发剂和/或速率调节剂涂到(涂药器)尖端相比，提供了意想不到好的可聚合单体组合物的聚合特性。分布于经该尖端配入的可聚合氰基丙烯酸酯单体组合物，与用丙酮制备的经(涂药器)尖端中分布的相同的组合物相比，典型地产生了更少的热量。

用热分析技术如差示扫描量热术，可以显示通过这种(涂药器)尖端施用的单体组合物产生的热量水平对组织是破坏性的。例如，如图 5 所示，含有 2-氰基丙烯酸辛酯的组合物，配制于含有用丙酮的引发剂(苯扎氯铵)的涂药器尖端，在引发聚合后的 200 秒内产生的热量足可以使组合物的温度上升到 80℃。然而，配制于含有用甲醇的同样引发剂的涂药器尖端的同种组合物，显示产生的热量水平非常低(约 40℃)。

另外，如图 6 所示，凝固时间或 2-氰基丙烯酸辛酯组合物聚合所需的时间，在氰基丙烯酸酯组合物经过尖端配入用甲醇处理的(与用丙酮处理相比)苯扎氯铵引发剂时，时间略微长些。

如图 1-4 显示了用不同溶剂将聚合引发剂或聚合速率调节剂涂在涂药器尖端上的效果。通过抽吸含有引发剂或速率调节剂的液体介质经过注射管并到达涂药器尖端的远端，将引发剂或速率调节剂涂在涂药器尖端上。图 1 显示用溶解于 100μL 25 甲醇的引发剂或速率调节剂的溶液处理，然后干燥约 30 分钟的涂药器 1 的涂药器尖端 2。图 2 显示图 1 涂药器和涂药器尖端的切面图。涂药器尖端上引发剂或速率调节剂成浓度梯度。引发剂或速率调节剂的浓度最高点在涂药器尖端的顶部或远端，并且朝着涂药器尖端的中心和底部或近端递减。相反，图 3 显示用溶解于 30 110μL 丙酮的引发剂或速率调节剂溶液处理，然后干燥约 30 分钟的涂药器尖端。图 4 显示图 3 涂药器和涂药器尖端的切面图。涂药器尖端上的引发剂或速率调节



剂，成从涂药器尖端的顶部(远端)端朝底部(近端)递增的浓度梯度。

(涂药器)尖端中物质的分布形式，当用含有甲醇的溶剂时，与分布于用其它低沸点溶剂(如丙酮)制备(涂药器)尖端的组合物相比，提供意想不到好的分布于(涂药器)尖端的单体组合物聚合特性。分布于用含有甲醇的溶剂制备的(涂药器)尖端的单体组合物，聚合足够快速使它们方便于使用；然而，发生的聚合作用并不导致组织的破坏水平(通常见于用其它氰基丙烯酸酯传递系统时)。

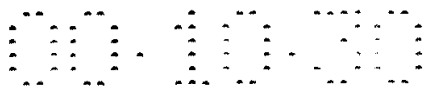
鉴于本发明的这一特性，用于该物质的溶剂(这里同样也指液体介质)包括甲醇。甲醇可作为唯一的溶剂，或存在于甲醇与其它低沸点溶剂(包括低分子量的酮，如丙酮)的混合物中。混合物可以是任何比例。较佳的是，混合物中甲醇与其它溶剂的比例在 99: 1 到 1: 99 之间。例如，甲醇与其它溶剂的比例可约为 80: 20 到 20: 80，或 60: 40 到 40: 60。在实施例中理想的比例至少为 70: 30，如 80: 20 或 90: 10 或更高。较佳的是，当溶剂含有除甲醇外的其它成分时，其它成分为低沸点溶剂，其 20°C 的蒸汽压约为 25-150mm Hg，诸如 20°C 约 30-125mm Hg，或 20°C 约 40-100mm Hg，或它们的混合。在实施例中，可用低分子量的溶剂。包括低分子量的酮和醇。

通过用含有该物质的液态介质来喷镀、浸渍、注射或刷布涂药器尖端，将该物质涂到涂药器尖端上。较佳的是通过浸渍或注射来用在(涂药器)尖端上。例如，通过注射管抽吸液体介质到达涂药器尖端的远端。。

在实施例中，制备分配可聚合单体组合物的涂药器，包括将物质涂在多孔的聚乙烯(涂药器)尖端上，该涂药器尖端连接于丁酸酯涂药器管。用含有甲醇的溶剂还提供了丁酸酯涂药器管和聚乙烯涂药器尖端的充分结合。用于将材料涂在涂药器尖端上的溶剂也辅助了聚乙烯涂药器尖端和丁酸酯涂药器管的结合。当用丙酮时，如果用了太多的丙酮将发生对(涂药器)管和/或尖端的破坏。含有甲醇的溶剂，在提供保持(涂药器)尖端和管必需的结合时，可允许用更大范围的溶剂量将材料涂在(涂药器)尖端上。

用含有甲醇的溶剂可以得到涂药器尖端中物质各向异性的分布或物质的浓度梯度。依赖所采用的溶剂及溶剂和(涂药器)尖端的湿润特性，物质的分布可以是多样的。一般而言，溶剂的湿润特性为其使表面张力接近(涂药器)尖端物质的表面张力，从而至少湿润(涂药器)尖端的表面。

涂在涂药器尖端上的材料可以是任何材料，但较佳的是引发单体聚合和/或交联的引发剂；调节单体聚合速率的聚合速率调节剂；或生物活性物质，如药物。



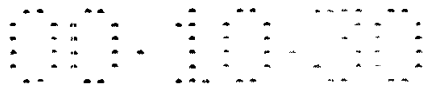
该材料可以涂在涂药器尖端的表面每个部分或整个表面。较佳的是，只用该材料处理涂药器尖端外部的一个部分。

本领域的技术人员无需过多的实验，就可选出对特定单体的特定引发剂和速率调节剂。可通过对选定单体的相对引发剂或速率调节剂的浓度和官能度的选择，提高对施用的黏合剂分子量分布的控制。氰基丙烯酸酯组合物适合的聚合引发剂和速率调节剂包括，但并不限于，去污剂组合物；表面活性剂，包括非离子表面活性剂如聚山梨醇酯 20 (如 Tween 20™; ICI Americas)，聚山梨醇酯 80 (如 Tween 80™; ICI Americas)，和泊洛沙姆 (poloxamer)；阳离子型表面活性剂，包括溴化四丁铵；阴离子型表面活性剂，包括季铵卤化物如苯扎氯铵或它的纯化合物，和苜索氯铵；辛酸亚锡 (锡(II)2-乙基己酸盐) 和；硫酸十四 (烷) 钠；和两性或两性离子表面活性剂，如月桂基二甲基 (3-磺丙基) 氢氧化铵，内盐；胺、亚胺和酰胺，如咪唑、色胺、尿素、精氨酸和聚乙烯吡咯酮 (povidone)；磷类、亚磷酸盐和磷盐，如三苯基磷和三乙基磷；醇如乙二醇；甲基榕酸盐；维生素 C；单宁和单宁酸；无机碱和盐，如亚硫酸氢钠、氢氧化镁、硫酸钙和硅酸钠；含硫化物，如硫脲和多硫化物；聚合环醚如莫能菌素、无活菌素、冠醚、环状芳烃 (calixarene) 和聚合环氧化物；环状和非环状碳酸盐，如碳酸二乙酯；相转移催化剂，如 Aliquat™ 336 (General Mills, Inc., Minneapolis, MN)；有机金属；乙酰丙酮酸锰；引发剂基和基团，如二-t-丁基过氧化物和偶氮二异丁腈；和生物活性化合物或试剂。

在优选实施例中，引发剂可以是生物活性物质，包括季铵卤化物如烷基苜基二甲基铵氯化物 (苯扎氯铵；BAC) 的纯化合物，或它的混合物，尤其是那些与烷基 (含有 6-18 个碳原子) 的混合物；苜索氯铵；和磺胺嘧啶盐。环烷酸钴可用作过氧化物的促进剂。

聚合和/或交联物质也可含有引发剂和/或速率调节剂，其在涂药器尖端是非活化的直到催化剂或促进剂 (包括这里所用的术语“引发剂”的范围)。如果尖端和/或涂药器适合这样的刺激，由刺激如热和/或光 (如紫外线或可见光) 激活的引发剂也同样适合。

引发剂或速率调节剂溶解或用别的方式分散在溶剂中，以有效剂量涂在涂药器尖端。有效剂量就是指引发剂或速率调节剂的剂量，在该剂量影响干组织上的聚合胶凝点少于 300 秒，较佳的是 150 秒，更佳的是 130 秒 (在环境温度，如约 21-25℃)。然后让涂好的涂药器干燥，蒸发掉溶剂。在实施例中，让涂药器干燥约 5-35 分钟。在实施例中，溶剂中溶解或分散的引发剂或速率调节剂的量约为或



腐剂、杆菌素、抑菌剂、消毒剂、甙类化合物、麻醉药、杀真菌药、抗炎剂、抗细菌剂、抗病毒试剂、抗肿瘤剂、生长促进剂、或它们的混合物。这些化合物包括，但并不限于，醋酸、醋酸铝、杆菌肽、杆菌肽锌、苯扎氯铵、苜索氯铵、聚烯吡酮碘 (betadine)、氯铂酸钙、西曲溴胺 (certrimide)、氯胺-T (cloramine T)、磷酸洗必泰 (chlorhexidine phosphanilate)、洗必泰、硫酸洗必泰、chloropenidine、氯铂酸、环丙沙星、氯洁霉素、氯碘羟喹、cysostaphin、硫酸庆大霉素、过氧化氢、碘化聚乙烯烷酮 (polyvinylidone)、碘、碘伏、米诺环素、莫匹罗星、新霉素、硫酸新霉素、呋喃西林、壬苯醇醚 (non-onynol 9)、高锰酸钾、青霉素、多链丝霉素、多链丝霉素 B、多粘菌素、硫酸多粘菌素 B、聚乙烯吡咯烷酮碘、聚乙烯吡酮碘、8-羟基喹啉、硫脲喹诺酮 (quinolone)、利福平、利福霉素、乙酸银、苯甲酸银、碳酸银、氯化银、柠檬酸银、碘化银、硝酸银、氧化银、硫酸银、氯铂酸钠、次氯酸钠、鞘酯、四环素、氧化锌、磺胺嘧啶盐 (如银、钠、锌)、和它们的混合。较佳的生物活性物质是 USP 批准的，更佳的是 USP 专载于正文中的。

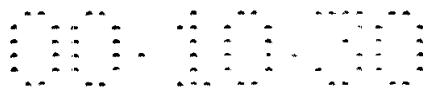
15 本发明公开一种用含有尖端的涂药器施用黏合剂组合物的方法，该尖端上涂有聚合引发剂、聚合速率调节剂、和/或生物活性物质。鉴于本发明，可用任何适当设计的涂药器。这些涂药器设计包括，但并不限于，可挤压的刷式涂药器、注射器、黏合剂枪、吸管、滴眼管、西林瓶，和类似的各种分配喷嘴或尖端。

20 例如，涂药器尖端可从装有可聚合和/或可交联材料的涂药器容器上拆下。这样的涂药器尖端在使用前可装到涂药器容器上，使用后从涂药器容器上拆下，可以防止涂药器容器内没有涂的材料过早的聚合或交联。从这一点来说，涂药器尖端可废弃掉，新的涂药器尖端在下一次的使用前再装上，或者该涂药器尖端可以清洗并重复使用。

25 另外，本发明的涂药器尖端可以包括多个部分，其中至少有一个部分带有引发剂、速率调节剂和/或生物活性物质。例如，含有引发剂、速率调节剂和/或生物活性物质的组分与涂药器尖端的其它组分分离制造，在涂药器容器装配前先安装。

涂药器尖端也可成为喷嘴形式用于喷雾液体可聚合和/或可交联材料。锥形、平喷嘴或浓缩流出的喷嘴都是适合的。

30 涂药器尖端和涂药器容器可以是整体或单个的组件。组件可以是单件的，并用聚合和/或交联材料填充。在施用涂药器容器内材料后，该组件可以丢弃掉。另



外，这样的整体或单个涂药器尖端/涂药器容器组件可以改变其构造，来提供用新材料再次装料作为多次使用的器具。

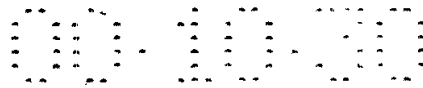
涂药器尖端可以由任何材料组成，包括聚合材料如塑料、泡沫、橡胶、热固性材料、薄膜或膜。在实施例中，涂药器尖端可以由聚酯、聚烯烃如聚乙烯或聚酰胺制得。在实施例中，涂药器可以由聚乙烯制得，如 Porex Technologies Corp 出售的 LabPor®。另外，涂药器尖端可以由金属、玻璃、纸、陶瓷和类似物制得。涂药器尖端材料可以是多孔的、能吸收的、或天然吸附的，来提高和便于将引发剂和/或速率调节剂装在涂药器尖端上或内。例如，涂药器尖端可以由以下材料组成：带有无规则孔的材料、毛细管、蜂窝状材料、有编织纹的材料等。孔隙度依赖于所用的材料，本领域的技术人员容易确定。孔隙度就是涂药器尖端孔的空体积除以涂药器尖端的总体积。

在实施例中，涂药器尖端可以是多孔的，且平均孔径大小约为 $1\mu\text{m}$ - $500\mu\text{m}$ 。一般而言，鉴于本发明，用平均孔径大小约 $20\mu\text{m}$ 的涂药器尖端，聚合材料的黏度约为 1-30cPs，较佳的是约 2-18cPs，更佳的是约 7cPs (25°C)。当聚合和/或交联材料的黏度系数大于 7cPs 时，涂药器尖端的平均孔径大小也要增加。例如，平均孔径大小为 $140\mu\text{m}$ 的涂药器尖端，使用的聚合材料较佳的黏度系数约 30-500cPs，再较佳的是 35-350cPs，更佳的是 250cPs (25°C)。在实施例中，涂药器尖端的孔隙度小于或等于 80%。

在实施例中，当用多孔涂药器时，引发(聚合和/或交联)或调节(聚合和/或交联)速率所需的引发剂或速率调节剂的量随着涂药器尖端孔径大小的增加而增加。

当本发明的涂药器尖端与涂药器管相连时，可以有一个延长的管状部分，在其外排出混合的聚合和/或交联材料。紧靠涂药器管下方的涂药器尖端的一个部分宜为多孔的，以避免压力急剧下降并确保了恒定的混合比。较佳地，该结构能捕获用于分开涂药器容器内一种或多种组分的任何挡板或材料的碎片，从而使它们不会塞住设备或碰到患者。

当用多孔的涂药器尖端来涂抹黏合剂组合物时，较佳的是，组合物不是直接从涂药器尖端连续挤出的。鉴于本发明的实施例，黏合剂组合物是(1)在涂药器尖端端点或到端点的中途被挤出的，(2)释放的压力将组合物吸回到涂药器，和(3)然后组合物通过涂药器尖端连续地被挤出。这就是涂抹本发明黏合剂组合物的，被称为回吸(suck-back)的方法。结果，该黏合剂组合物聚合要慢于直接通过尖端



挤出的组合物。

引发剂、速率调节剂、和/或生物活性物质可以是固体形式，如粉状或固体膜，或液体形式，如粘稠或糊状材料。尖端也可以包括各种添加剂，如表面活性剂或乳化剂。较佳的是，引发剂、速率添加剂和/或生物活性物质是可溶的或其它形式可分散于聚合和/或交联材料中，和/或包括或伴有至少一种表面活性剂，表面活性剂辅助其与聚合和/或交联材料的共洗脱。在实施例中，表面活性剂辅助其溶解于聚合和/或交联材料。引发剂、速率调节剂和/或生物活性物质与黏合剂组合物混合，作为混合物穿过尖端。

本发明提供一种处理伤口的办法，包括伤口闭合。本发明的办法可用于替换或补充缝线或 U 形钉来缝合两个表面，通过在伤口表面涂抹本发明的组合物，当聚合进行时伤口表面被固定在一起。本发明的办法也可用于涂抹、保护或其它形式的覆盖表面，表面的或其它局部伤口包括，但并不限制于，表面撕伤、擦伤、烫伤、疮和口炎。本发明的办法还可用于没有显现出任何信号的组织破坏。例如，本办法可用于通过健康组织将药物传递到患者。它们同样可用于，例如，将药物局部传递到组织如肿瘤或脏器。

在实施例中，本发明提供缝线和 U 形针的替换，包括在体内连接两表面的办法，包括：(a) 将受伤或切开的组织表面连接起来形成对接组织面；(b) 在对接组织面施用本发明的组合物；和(c) 保持表面相连直到组合物聚合。在上述涂药或上述涂药完全聚合后，迅速施用后续涂药。较佳的是，在后续涂药或施用附加单体组合物前，允许施用在对接组织面的单体组合物至少部分聚合。带有单体(不同于第一次或前次涂药的单体)的本发明黏合剂组合物涂药作为第二次或后续涂药。

修复受伤组织(如控制流血)包括，一般而言，用海绵除去表面的体液，以对接关系将受伤的组织面固定起来，然后在外露的对接组织上施用本发明的黏合剂组合物。当与对接组织面接触时，组合物聚合形成聚合薄膜。那些不流血或不被体液覆盖的组织无需先用海绵吸。对接组织面可以多于一次的涂药或施用单体组合物。在存在血液和其它体液中很好地进行了理想的组织连接或止血。形成的连接充分柔韧和有强度，足以承受正常的组织活动。另外，连接强度与天然伤口愈合过程中获得的一样。

在实施例中，本发明提供一种处理表面或局部伤口诸如，皮肤伤口或粘膜上的伤口的办法，包括(a) 在表面伤口上施用本发明的组合物；(b) 让组合物聚合；和(c) 任选，在覆盖的表面伤口至少一次施用组合物。

存在塑化剂和/或酸稳定剂可以造成涂层有充分的结合强度和柔韧度，还具有明显的薄膜或涂层厚度。在黏合剂替换缝线的实验中，伤口闭合的适合薄膜厚度范围为 0.1mm-2.0mm 或 3.0mm 或更高，较佳的是 0.2mm-1.5mm，更佳的是 0.4mm-0.8mm。其它施用的适合薄膜厚度范围为 1 μ m-1000 μ m。

- 5 在实施例中，替换缝线形成的生物相容性的膜在体内的薄膜强度，为诱导伤口愈合所需的至少 70mm Hg 真空压力，一般需要 70mmHg 到 400mmHg 的真空压力以使伤口愈合；较佳的为诱导伤口愈合所需的 90mm Hg 到 400mm Hg 真空压力；更佳的是诱导伤口愈合所需的 100mm Hg 到 400mm Hg 真空压力。在实施例中，其它施用中形成的生物相容性的膜在体内的薄膜强度是为诱导伤口愈合所需的 5-400mm
- 10 Hg 真空压力，较佳的是 50-400mm Hg。

本发明包括一种可聚合的黏合剂组合物，如单体组合物包括：

- A) 至少一种可聚合单体，形成医用可接受的黏合剂聚合物；
- B) 任选，塑化剂；
- C) 任选，稳定剂；和
- 15 D) 任选，增稠剂。

在实施例中，较佳的是组合物含有单体(或预聚合的)黏合剂。在实施例中，单体是 1, 1-二元取代的次乙基单体，例如 α -氰基丙烯酸酯。在实施例中，单体组合物包括生物活性物质。本发明的优选组合物和它们形成的聚合物可用于组织黏合剂、防止流血或覆盖敞开创口的封闭剂，和其它生物医学应用。它们可用于，

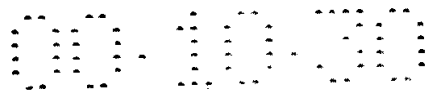
20 例如合并手术切开的或创伤撕裂的组织；抑制伤口流血；药物传递；涂抹烫伤；涂抹皮肤或其它浅表的或表面伤口(如擦伤、被摩擦刺激的或擦掉皮的皮肤、和/或口炎)；保护趋于被破坏的组织(如人工骨痂)；和活组织的协助修复和再生。

Leung 等人的美国专利 No. 5, 328, 687, Wicker 等人的美国专利 No. 3, 527, 841, Robertson 等人的美国专利 3, 722, 599, Kronenthal 等人的美国专利 No. 3, 995, 641, 和 Overhults 的美国专利 No. 3, 940, 362, 和美国专利申请 No. 08/266, 647 公开了可用于手术黏合剂的材料。上述所有参考文献在此全部引入作为参考。

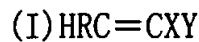
25

可用于本发明单体是易于聚合的，如阴离子可聚合的或自由基引发聚合的，或由两性离子或离子配对聚合形成聚合物。这些单体包括那些形成可生物降解(但不是必须的)聚合物的单体。美国专利 No. 5, 328, 687 中公开了这些单体作为实施例，在此全部引入作为参考。有用的 1, 1-二元取代的次乙基单体包括，但并不

30



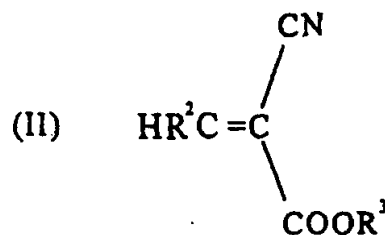
限制于，具有以下式的单体：



其中 X 和 Y 是强吸电子基团，R 是 H、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ，或如果 X 和 Y 是氰基，R 是 C_1 - C_4 烷基。

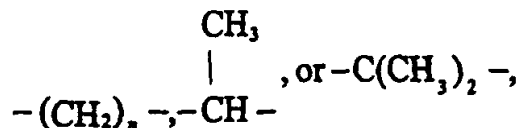
- 5 在式 (I) 范围内的单体实施例包括式为 $\text{CH}_2=\text{CHX}'\text{Y}'$ 的 α -氰基丙烯酸酯、二氰基乙烯、 C_1 - C_4 的二氰基乙烯烷基同系物、二烷基甲烯丙二酸酯、酰基丙烯腈、乙烯亚磺酸酯和乙烯磺酸酯，其中 X' 是 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 或 $-\text{SO}_3\text{R}'$ 和 Y 是 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 或 $-\text{SO}_3\text{R}'$ ，及 R' 是 H 或羟基。

用于本发明的较佳具有式 (I) 的单体是 α -氰基丙烯酸酯。

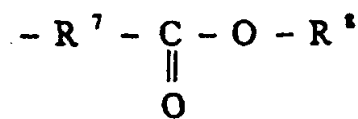


10

这些单体在本领域是已知的，所具的式中 R^2 是氢， R^3 是烃基或被取代的烃基基团；具有式 $-\text{R}^4-\text{O}-\text{R}^5-\text{O}-\text{R}^6$ 的基团，其中 R^4 是有 2-4 个碳原子的 1, 2-烯烃基团， R^5 是有 2-4 个碳原子的烯烃基团， R^6 是有 1-6 个碳原子的烷基基团；或有



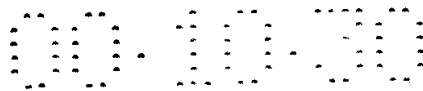
- 15 式的基团，其中 R^7 是



其中 n 是 1-10 个，较佳的是 1-5 碳原子， R^8 是有机分子的一部分。

- 20 适合的烃基和被取代的烃基的例子包括，有 1-16 个碳原子的直链或支链烷基基团；被酰氧基、卤代烷基、烷氧基、卤原子、氰基、或卤代烷基取代的直链或支链 C_1 - C_{16} 烷基基团；有 2-16 个碳原子的直链或支链链烯基；有 2-12 个碳原子的直链或支链炔基；环烷基；芳烷基；烷基芳基；和芳基。

有机分子的一部分 R^8 可以是取代的或未被取代的，可以是直链、支链或环状的，饱和、未饱和或芳香的。这些有机分子的部分例子包括 C_1 - C_8 的烷基部分、 C_2 - C_8 的链烯基部分、 C_2 - C_8 的炔基部分、 C_3 - C_{12} 的脂肪环部分、芳基部分如苯基和



取代苯基及芳烷基部分如苄基、甲基苄基和苯乙基。其它有机分子部分包括取代的烃部分，如卤(例如氯、氟和溴取代的烃)和氧(例如烷氧基取代的烃)取代的烃部分。较佳的有机基是有 1-8 个碳原子的烷基、链烯基和炔基，及它们的卤代衍生物。尤其是有 4-6 个碳原子的烷基部分。

5 在式(II)的氰基丙烯酸酯单体中，R³ 较佳地是有 1-10 个碳原子的烷基或式为 -AOR⁹ 的基团，其中 A 是有 2-8 个碳原子的二价直链或支链亚烷基或氧化烯基部分，R⁹ 是有 1-8 个碳原子的直链或支链烷基部分。

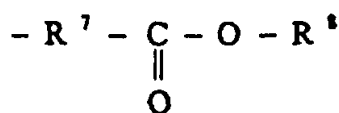
代表式 -AOR⁹ 的基团例子包括 1-甲氧基-2-丙基、2-丁氧基乙基、异丙氧基乙基、2-甲氧基乙基和 2-乙氧基乙基。

10 较佳用于本发明的 α-氰基丙烯酸酯单体包括，2-辛烷基氰基丙烯酸酯、月桂基氰基丙烯酸酯、2-乙基己基氰基丙烯酸酯、丁基氰基丙烯酸酯、甲基氰基丙烯酸酯、3-甲氧基丁基氰基丙烯酸酯、2-丁氧基乙基氰基丙烯酸酯、2-异丙氧基乙基氰基丙烯酸酯或 1-甲氧基-2-丙基氰基丙烯酸酯。

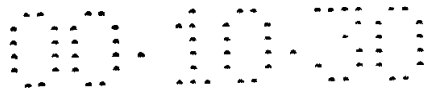
15 式(II)的 α-氰基丙烯酸酯可以按照美国专利 No. 2, 721, 858 和 3, 254, 111 中本领域已知的方法制备，这两个专利这里引用作为参考，它们公开了制备 α-氰基丙烯酸酯的方法。例如，α-氰基丙烯酸酯的制备，可以通过在无水有机溶剂中烷基氰基乙酸酯与甲醛的反应(在碱性催化剂存在下)，随后在存在聚合抑制剂的情况下高温裂解无水的中间聚合物。用低含水量且基本上无杂质制备的 α-氰基丙烯酸酯用于生物医学用途。

20 式(II)(其中 R³ 是具有 -R⁴-O-R⁵-O-R⁶ 式的基团)的 α-氰基丙烯酸酯，可按照 Kimura 等人的美国专利 No. 4, 364, 876 中公开的方法制备，该专利这里引入作为参考。在 Kimura 等人的方法中，α-氰基丙烯酸酯的制备，通过产生氰乙酸酯，即通过用醇酯化氰基乙酸或将烷基氰乙酸酯和醇进行酯交换；以摩尔比率 0.5-1.5:1，用催化剂使氰乙酸酯和甲醛或聚甲醛缩合，较佳的比率为 0.8-1.2:1，得到缩合物；直接解聚或，在除去缩合的催化剂之后解聚缩合反应混合液，得到粗
25 氰基丙烯酸酯；和蒸馏粗氰基丙烯酸酯，形成高纯度的氰基丙烯酸酯。

式(II)的 α-氰基丙烯酸酯，其中 R³ 是具有下式

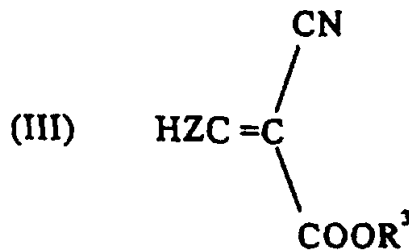


的基团，是用 Kronenthal 等人的美国专利 No. 3, 995, 641 中描述的流程制备的



基团，该专利这里引用作为参考。在 Kronenthal 等人的方法中，这种 α -氰基丙烯酸酯单体的制备，通过 α -氰基乙酸的烷基酯与环 1,3-二烯反应，生成狄尔斯-阿尔德(Diels-Alder)加合物，将其用碱水解，然后酸化，形成相应的 α -氰基乙酸加合物。较佳地，该 α -氰基乙酸加合物用烷基溴乙酸酯酯化，得到相应的烷基甲基 α -氰基丙烯酸酯加合物。另外，该 α -氰基乙酸加合物可以通过与亚硫酸氯反应，转化成 α -氰烯丙酰卤素加合物。然后该 α -氰烯丙酰卤素加合物与烷基羟基乙酸酯或甲基取代的烷基羟基乙酸酯反应，分别得到相应的烷基甲基 α -氰基丙烯酸酯加合物或烷基基烷基 α -氰基丙烯酸酯加合物。最后，除去环 1,3-二烯保护基，烷基甲基 α -氰基丙烯酸酯加合物或烷基基烷基 α -氰基丙烯酸酯加合物在略微缺少马来酸酐的存在下加热加合物，转化成相应的烷基基烷基 α -氰基丙烯酸酯。

式(II)的单体包括氰戊二烯酯和式为

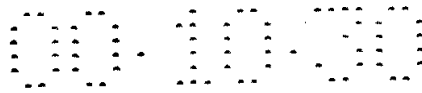


的 α -氰基丙烯酸酯，其中 Z 是 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ， R^3 的定义如上。式(III)单体中， R^3 是有 1-10 碳原子的烷基，即 2-氰戊-2,4-二烯酸酯，可以通过在催化剂如氯化锌存在中，适当的 2-氰基乙酸与丙烯醛反应制备。公开了制备 2-氰戊-2,4-二烯酸酯的方法，如美国专利 No. 3,554,990，该专利引入作为参考。

较佳的单体是 α -氰基丙烯酸烷酯，更佳的是 α -氰基丙烯酸辛酯，尤其是 α -氰基丙烯酸-2-辛酯。本发明所用的单体应该是纯的且含有极少的杂质(如手术级别)。

当存在时，组合物 B)是至少一种塑化剂，给予形成于伤口、切口或擦伤处的聚合单体柔韧性。较佳的塑化剂含有极少或没有水分，而且应该不显著影响单体的聚合。

适合的塑化剂例子包括乙酰柠檬酸三丁酯、癸二酸二甲酯、磷酸三乙酯、三(2-乙基己基)磷酸酯、三(p-甲苯基)磷酸酯、三乙酸甘油酯、三丁酸甘油酯、癸二酸二乙酯、己二酸二辛酯、肉豆蔻酸异丙酯、硬脂酸丁酯、月桂酸、苯三酸三辛酯、戊二酸二辛酯和它们的混合物。较佳的塑化剂是柠檬酸三丁酯和乙酰柠檬



酸三丁酯。在实施例中，适合的塑化剂包括聚合增塑剂，如聚乙二醇(PEG)酯和封端的 PEG 酯或醚、戊二酸聚酯和己二酸聚酯。

当存在时，组合物(C)是至少一种稳定剂，来抑制聚合。这些稳定剂也可包括阴离子稳定剂和游离基稳定剂的混合。

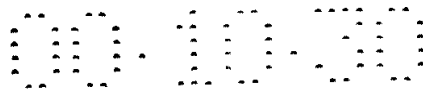
5 适合的阴离子稳定剂例子包括，但并不限于，磺内酯(如 α -氯- α -羟基-*o*-甲苯磺酸- γ -磺内酯)、二氧化硫、硫酸、磺酸、内酯、三氟化硼、有机酸如醋酸或磷酸、烷基硫酸酯、烷基硫、3-sulfolene、烷基砷、烷基亚砷、硫醇和烷基硫化物和它们的混合物。较佳的阴离子稳定剂是有机酸的酸式稳定剂如醋酸或磷酸。在实施例中，二氧化硫稳定剂的量少于 100ppm，较佳地为约 5-75ppm，更佳地为
10 20-50ppm。磺内酯和/或三氟醋酸的量是约 500-3000ppm。

适合的游离基稳定剂例子包括，对苯二酚、对苯二酚一甲基醚、儿茶酚、没食子酚、苯醌、2-羟基苯醌、*p*-甲氧基苯酚、*t*-丁基儿茶酚、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基羟基甲苯和 *t*-丁基对苯二酚。在实施例中，BHA 的量为约 1,000-5,000ppm。

15 适合的酸式稳定剂包括，那些含水的电离常数范围从-12 到 7，约-5 到 7，较佳的是从约-3.5 到 6 的稳定剂。例如，适合的酸式稳定剂包括：硫化氢(pKa 7.0)、碳酸(pKa 6.4)、三乙酰甲烷(pKa 5.9)、醋酸(pKa 4.8)、苯甲酸(pKa 4.2)、2,4-二硝基苯酚(pKa 4.0)、蚁酸(pKa 3.7)、亚硝酸(pKa 3.3)、氢氟酸(pKa 3.2)、氯醋酸(pKa 2.9)、磷酸(pKa 2.2)、二氯乙酸(pKa 1.3)、三氯乙酸(pKa 0.7)、2,
20 4,6-三硝基苯酚(苦味酸)(pKa 0.3)、三氟乙酸(pKa 0.2)、硫酸(pKa -3.0)、亚硫酸和它们的混合物。在实施例中，三氟乙酸的量为约 500-1,500ppm。可采用到上述稳定剂的组合，如二氧化硫和硫酸、氟化硼和硫酸、二氧化硫和氯醋酸、氟化硼和氯醋酸、二氧化硫和三氟乙酸及氟化硼和三氟乙酸。

25 当在黏合剂组合物中加入上述酸式稳定剂时，加入增塑剂的量为约 0.5wt.%-16wt.%，较佳的是约 3 wt.%-9 wt.%，更佳的是 5 wt.%-7 wt.%，该塑化剂的用量提供了聚合单体的薄膜强度的增加(与含上述范围外的塑化剂和酸式稳定剂的聚合的单体相比)。

所用的酸式稳定剂的浓度可根据酸的强度而不同。例如，用醋酸时，所用的浓度为 80-200ppm(wt/wt)，较佳的是 90-180 ppm(wt/wt)，更佳的是 100-150
30 ppm(wt/wt)。当用强酸，如磷酸时，所用的浓度范围为 20-80 ppm(wt/wt)，较佳的是 30-70 ppm(wt/wt)，更佳的是 40-60 ppm(wt/wt)。在实施例中，三氟乙酸的



量为约 100-3000ppm, 较佳的是 500-1500 ppm。在其它实施例中, 磷酸的量为约 10-200 ppm, 较佳的是 50-150 ppm, 更佳的是 75-125 ppm。

5 本发明的组合物可以包括至少一种生物相容性的试剂, 该试剂有效地减少了体内生物降解聚合物时产生的活性甲醛的浓度水平(这里也引用为“甲醛浓度减少试剂”)。较佳地, 该组分是甲醛清除剂化合物。用于本发明的甲醛清除剂化合物包括亚硫酸盐; 亚硫酸氢盐; 亚硫酸盐和亚硫酸氢盐的混合物; 亚硫酸铵盐; 胺; 酰胺; 亚胺; 脘; 氨基甲酸盐; 醇; 硫醇; 蛋白质; 胺、酰胺、与蛋白质的混合物; 活性甲烯化合物如环酮和有 β -二羰基的化合物; 和无羰基而含有一个 NH 基团的杂环化合物, 其中由氮或碳原子构成环, 环是未饱和的, 或与苯基稠合时, 10 是饱和或未饱和的, NH 基团连接在碳或氮原子, 且该原子与另一个碳原子或氮原子直接以双键连接的。

本发明中用作甲醛清除剂化合物的亚硫酸氢盐和亚硫酸盐包括碱金属盐如锂、钠和钾盐, 和铵盐, 例如亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钾、亚硫酸氢锂、亚硫酸氢铵、亚硫酸钠、亚硫酸钾、亚硫酸锂、亚硫酸铵等等。

15 用于本发明的胺的例子包括脂肪胺和芳香胺诸如, 苯胺、二氨基联苯、氨基嘧啶、甲苯基二胺、三乙烯二胺、二苯胺、二氨基二苯胺、胍和酰胍。

适合的蛋白质包括胶原、明胶、酪蛋白、大豆蛋白、植物蛋白、角蛋白和骨胶。本发明所用的较佳的蛋白质是酪蛋白。

用于本发明的适合的酰胺包括尿素、氰胺、丙烯酰胺、苯甲酰胺和乙酰胺。20 尿素是较佳的酰胺。

适合的醇包括苯酚、1, 4-丁二醇、d-山梨糖醇和聚乙烯醇。

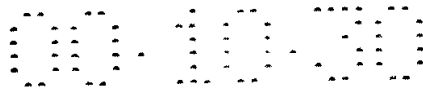
适合的带有 α , β -二羰基的化合物包括, 丙二酸、乙酰丙酮、乙基丙酮、乙酸盐、丙二酰胺、丙二酸二乙酯或其它丙二酸酯。

较佳的用于本发明的环酮包括环己酮或环戊酮。

25 公开的用作本发明中甲醛清除剂的适合杂环化合物, 例如, 美国专利 No. 4, 127, 382(Perry), 这里引入作为参考。这些杂环化合物包括, 例如, 苯并咪唑、5-甲基苯并咪唑、2-甲基苯并咪唑、吲哚、吡咯、1, 2, 4-三唑、二氢吲哚、苯并噻唑、二氢吲哚和其类似物。

较佳的用于本发明的甲醛清除剂是亚硫酸氢钠。

30 在实施本发明中, 甲醛浓度减少试剂, 如甲醛清除剂化合物, 以有效剂量加入到氰基丙烯酸酯中。“有效剂量”指足够的剂量来减少体内生物降解聚合的氰



基丙烯酸酯时产生的甲醛的量。该剂量依赖活性甲醛浓度减少试剂的类型而定，且本领域的技术人员无需过多实验就易确定。

用于本发明的甲醛浓度减少试剂可以是自由形式或被微囊化。美国专利申请 No. 08/714, 288 列举了其它组合物，在专利引入作为参考。

5 当被微囊化时，甲醛浓度减少试剂在体内生物降解氰基丙烯酸酯聚合物的过程中，从微囊中连续地被释放出。

出于本发明的目的，较佳的是微囊形式的甲醛浓度减少试剂，因为这一实例通过甲醛浓度减少试剂防止或充分减少了氰基丙烯酸酯单体的聚合，增加了保存期限且便于使用时对单体组合物的处理。

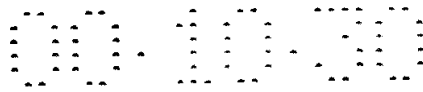
10 通过许多已知的微囊化技术实现甲醛清除剂的微囊化。例如，可以通过在挥发性溶剂(如二氯甲烷)中溶解涂层的聚合物，得到聚合物浓度为约 6% (重量)；在振荡中，将颗粒形状的甲醛清除剂化合物加入到涂层的聚合物/溶剂溶液中，得到清除剂浓度为 18% (重量)；在剧烈振荡中，将含有表面活性剂的矿物油溶液缓慢加入到聚合物溶液中；在振荡中蒸发掉挥发性溶剂；移去搅拌器，从矿物油中
15 分离固体；洗涤并干燥微粒实现微囊化。微粒的大小范围从约 0.001 到约 1000 微米。

用于甲醛浓度减少试剂微囊化的涂层聚合物应是那些可承受体内生物侵蚀的聚合物，较佳地，速率近似或大于单体形成氰基丙烯酸酯聚合物的速率，且应该具有低的内在含水量。这种生物侵蚀的发生是该包束的物质的物理或化学损坏的
20 结果，例如，在体液的存在下，包束的物质从固体成为溶质或由体内的因子生物降解包束的物质造成的。

可用于微囊化甲醛浓度减少试剂的涂层材料例子包括聚合酯如聚乙醇酸 (polyglycolic acid)、聚乳酸、聚-1,4-二噁-2-酮、聚草酸酯 (polyoxaltes)、聚碳酸酯、聚乙醇酸酯和聚乳酸的共聚物、聚己内酯、聚- β -羟丁酸酯、 ϵ -己内
25 酯和 δ -戊内酯的共聚物、 ϵ -己内酯和 DL-二丙交酯的共聚物、水凝胶聚合物；聚乙烯吡咯烷酮；聚酰胺；明胶；白蛋白；蛋白质；胶原；聚(原酸酯)；聚(酞)；聚(烷基-2-氰基丙烯酸酯)；聚(二氢吡喃)；聚(醛缩醇)；聚磷腈 (phosphazenes)；聚(氨基甲酸乙酯)；聚 8-羟基喹啉酮 (dioxinone)；纤维素；和淀粉。

可加入到矿物油的表面活性剂例子包括，那些可购得的 Triton x-100, Tween
30 20 和 Tween 80。

当存在时，组分 D) 是增稠剂。适合的增稠剂包括，例如，聚氰基丙烯酸酯、



5 聚乳酸、聚-1,4-二噁-2-酮、聚草酸酯 (polyoxalates)、聚乙醇酸、乳酸与乙醇酸的共聚物、聚己内酯、乳酸和己内酯共聚物、聚-3-羟丁酸、聚原酸酯、聚烷基丙烯酸酯、烷基丙烯酸酯和醋酸乙烯酯的共聚物、聚烷基异丁烯酸酯、及烷基异丁烯酸酯和丁二烯的共聚物。烷基异丁烯酸酯和丙烯酸酯的例子是聚(2-乙基己基异丁烯酸酯)和聚(2-乙基己基丙烯酸酯)，也可以是聚(丁基异丁烯酸酯)和聚(丁基丙烯酸酯)，也可以是各种丙烯酸酯和异丁烯酸酯单体的共聚物，如聚(丁基异丁烯酸酯-共-甲基丙烯酸酯)。

10 为了改善本发明组合物形成的黏合剂的粘聚力，可将双功能的单体交联试剂加入到本发明的组合物单体中。这样的交联试剂是已知的，可见于 Overhults 的美国专利 No. 3, 940, 362，该专利引入作为参考，其公开了这种交联试剂。适合的交联试剂例子包括烷基双(2-氰基丙烯酸酯)、三烯丙基异氰尿酸酯、亚烷基二丙烯酸酯、亚烷基二异丁烯酸酯、三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、和烷基双(2-氰基丙烯酸酯)。可以加入催化量的无活化胺的游离基引发剂或速率调节剂，来引发

15 本发明的组合物还可含有纤维增强剂和着色剂，即染料和色素。适合的纤维增强剂包括 PGA 微原纤维、胶原微纤维、纤维素微纤维和烯类微纤维。适合的着色剂例子包括，1-羟基-4-[4-甲基苯基-氨基]-9, 10 蒽二酮(D+C violet NO. 2)；6-羟基-5-[(4-磺苯基)偶氮]-2-萘-磺酸(6-hydroxy-5-[(4-sulfophenyl)azo]-2-naphthalene-sulfonic acid)的二钠盐(FD+C Yellow No. 6)；9-(o-羧基苯基)-6-羟基-2, 4, 5, 7-四碘-3H-咕吨-3-酮，二钠盐，一水化合物(FD+C Red No. 3)；2-(1, 3-二氢-3-氧-5-磺基-2H-二氢亚吲哚-2-基)-2, 3-二氢-3-氧-1H-吲哚-5-磺酸二钠盐(FD+C Blue No. 2)；和[酞花青(2-)合]铜。

25 本发明完成的其它组合物在美国专利 No. 5, 624, 669；5, 582, 834；5, 575, 997；5, 514, 371；5, 514, 372；和 5, 259, 835 中列举，所有这些公开的全部引入作为参考。

用于本发明的组合物包括聚合引发剂、速率调节剂、和/或生物活性物质，较佳地是可灭菌的，如干热(如超过 100°C)，电子束、 γ 辐射、环氧乙烷或过氧化氢蒸汽，和其它方法。

说明书附图

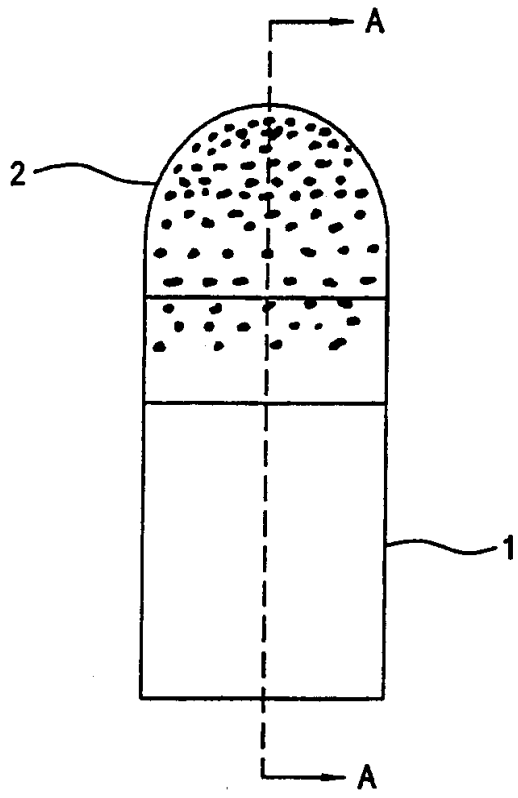


图 1

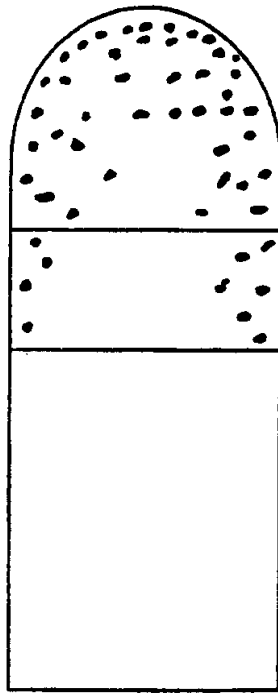


图 2

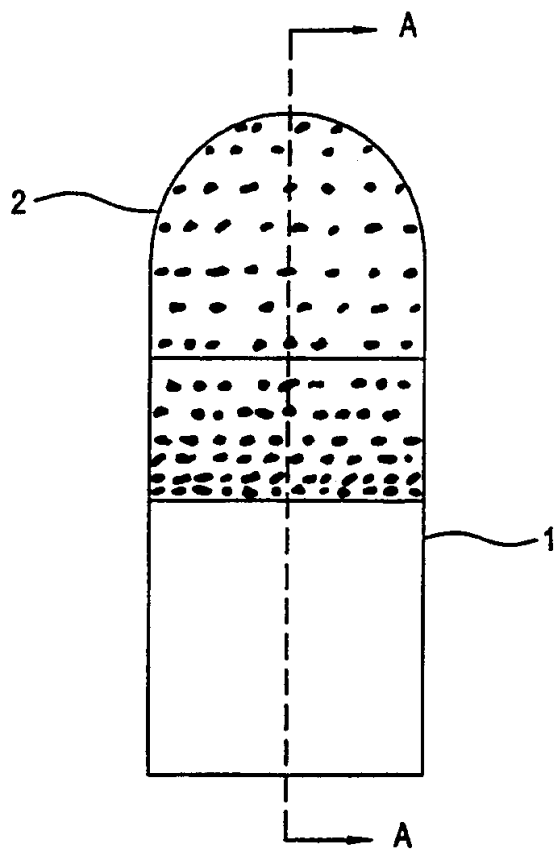


图 3

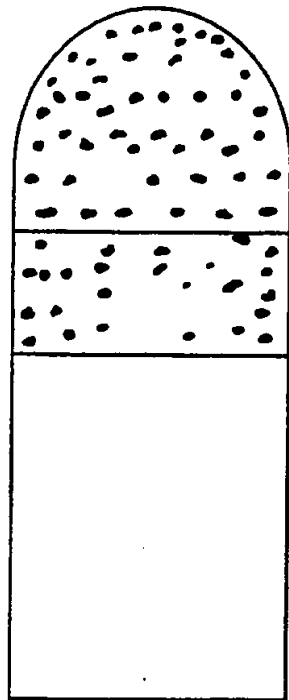


图 4

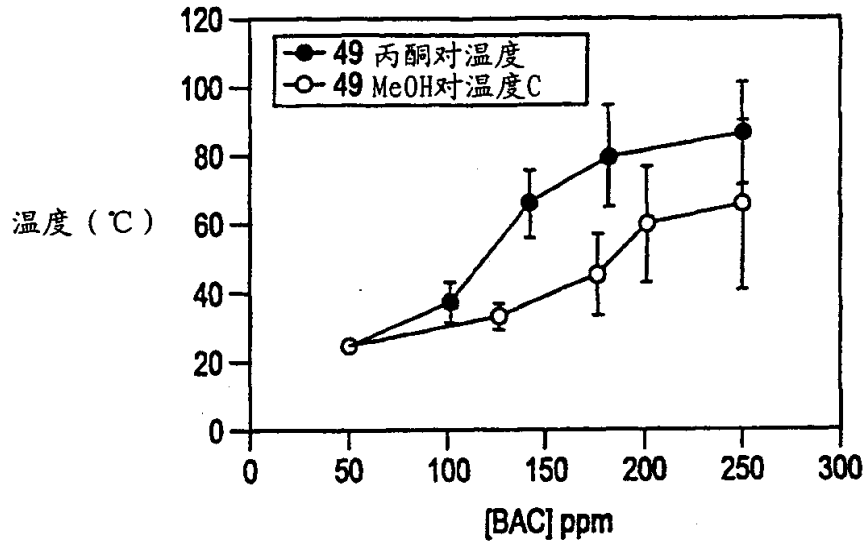


图 5

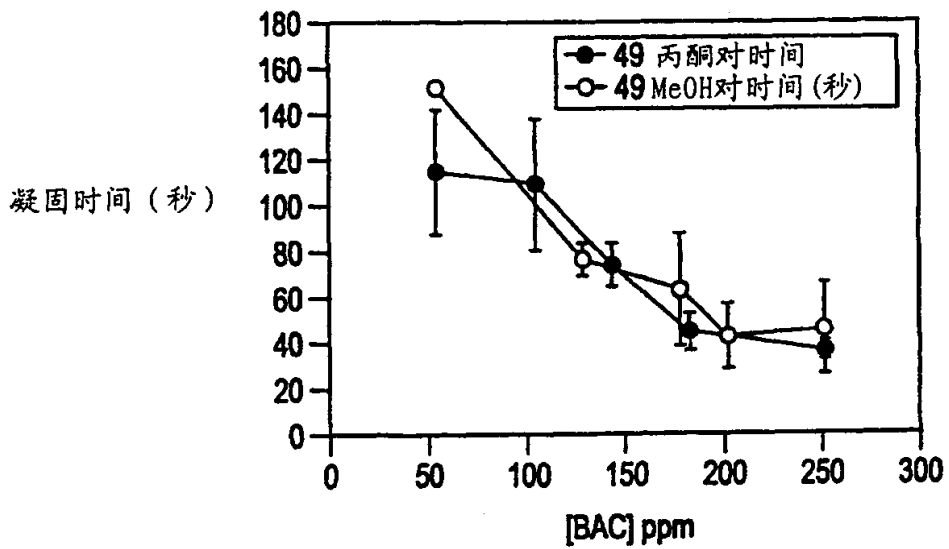


图 6