

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00814042.1

[43] 公开日 2002 年 11 月 6 日

[11] 公开号 CN 1378463A

[22] 申请日 2000.8.11 [21] 申请号 00814042.1

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

[30] 优先权

代理人 余 颖

[32] 1999.8.12 [33] US [31] 09/374,207

[86] 国际申请 PCT/US00/22159 2000.8.11

[87] 国际公布 WO01/12243 英 2001.2.22

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.8

[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 T·希基 U·A·斯图尔特 J·乔恩  
J·S·博博

权利要求书 3 页 说明书 15 页 附图 0 页

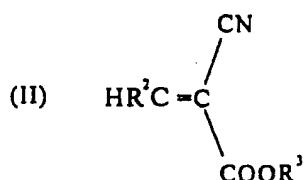
[54] 发明名称 含增稠剂的消毒氨基丙烯酸酯溶液

[57] 摘要

本发明涉及一种制备消毒胶粘剂组合物的方法，包括：将可聚合胶粘剂单体与增稠剂的混合物装入容器，将容器密封，进行混合物和容器消毒。该方法使得单体组合物具有超强的粘性。该消毒胶粘剂组合物尤其适合用作医用胶粘剂，其中可以包含 1,1 - 二取代乙烯单体，例如 α - 氨基丙烯酸酯。

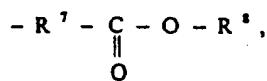
1. 一种制备消毒胶粘剂组合物的方法，包括：
  - (a) 将含有可聚合 1,1-二取代乙烯单体与增稠剂的混合物装入容器，所述增稠剂在室温下可溶于所述单体；
  - (b) 将容器密封；
  - (c) 对容器内的混合物进行消毒。
2. 根据权利要求 1 所述的方法，所述单体为以下物质至少其一：氰基丙烯酸正丁酯，氰基丙烯酸 2-辛酯和氰基丙烯酸乙酯。
3. 根据权利要求 1 所述的方法，所述增稠剂选自：聚(甲基丙烯酸 2-乙基己酯)，聚(丙烯酸 2-乙基己酯)和乙酸丁酸纤维素。
4. 根据权利要求 3 所述的方法，所述增稠剂是聚(甲基丙烯酸 2-乙基己酯)。
5. 根据权利要求 3 所述的方法，所述增稠剂是聚(丙烯酸 2-乙基己酯)。
6. 根据权利要求 3 所述的方法，所述增稠剂是乙酸丁酸纤维素。
7. 根据权利要求 1 所述的方法，所述增稠剂可生物降解。
8. 根据权利要求 1 所述的方法，所述增稠剂是乳酸-己内酯共聚物。
9. 根据权利要求 1 所述的方法，所述增稠剂约占组合物 0.5-25.0wt%。
10. 根据权利要求 1 所述的方法，所述增稠剂约占组合物 1.0-10.0wt%。
11. 根据权利要求 1 所述的方法，所述增稠剂约占组合物 1.0-5.0wt%。
12. 根据权利要求 1 所述的方法，所述增稠剂的分子量至少为 100,000。
13. 根据权利要求 1 所述的方法，所述增稠剂的分子量至少为 500,000。
14. 根据权利要求 1 所述的方法，所述增稠剂的分子量至少为 1,000,000。
15. 根据权利要求 1 所述的方法，所述消毒采用干热法， $\gamma$ 辐照法，电子束辐照法，或微波辐照法。
16. 根据权利要求 1 所述的方法，所述消毒采用干热法。
17. 根据权利要求 1 所述的方法，所述消毒采用 $\gamma$ 辐照法。
18. 根据权利要求 1 所述的方法，所述消毒采用电子束辐照法。
19. 根据权利要求 1 所述的方法，所述组合物的粘度约 20-500 厘泊。
20. 根据权利要求 1 所述的方法，所述组合物的粘度约 30-400 厘泊。
21. 根据权利要求 1 所述的方法，所述混合物还包含酸性稳定剂。
22. 根据权利要求 1 所述的方法，所述混合物还包含多种稳定剂。
23. 根据权利要求 1 所述的方法，所述混合物还包含增塑剂。

24. 根据权利要求 1 所述的方法，所述容器由以下材料至少其一制成：玻璃，塑料和金属。
25. 根据权利要求 1 所述的方法，所述容器由塑料制成。
26. 根据权利要求 1 所述的方法，所述容器由玻璃制成。
- 5 27. 根据权利要求 1 所述的方法，所述混合物粘度在消毒后高于消毒前。
28. 根据权利要求 1 所述的方法，所述混合物粘度在消毒后比消毒前升高不超过 100%。
29. 根据权利要求 1 所述的方法，所述单体是 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯。
30. 根据权利要求 1 所述的方法，所述单体是如下 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯：

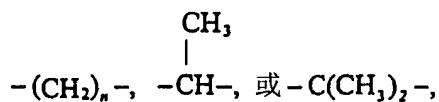


10

其中， $\text{R}^2$  是 H， $\text{R}^3$  是以下基团：



其中， $\text{R}^7$  是：



- 15 其中，n 是 1-10， $\text{R}^8$  是有机基团。
31. 根据权利要求 1 所述方法，所述增稠剂包含聚(己内酯+DL-丙交酯+乙交酯)。
32. 根据权利要求 1 所述的方法，所述增稠剂是聚(乙酸乙烯酯)。
33. 根据权利要求 32 所述的方法，所述单体是氰基丙烯酸 2-辛酯。
- 20 34. 一种胶粘剂组合物，包含氰基丙烯酸 2-辛酯和聚(乙酸乙烯酯)。
35. 根据权利要求 34 所述的组合物，所述聚(乙酸乙烯酯)约占组合物 0.5-25.0wt%。
36. 根据权利要求 34 所述的组合物，所述聚(乙酸乙烯酯)约占组合物 1.0-10.0wt%。
- 25 37. 根据权利要求 34 所述的组合物，所述聚(乙酸乙烯酯)约占组合物 1.0-5.0wt%。
38. 一种处理组织的方法，包括：将包含可聚合 1,1-二取代乙烯单体和聚(乙酸乙  
烯酯)的组合物涂在组织上。

39. 根据权利要求 38 所述的方法，所述的单体为以下物质至少其一：氰基丙烯酸正丁酯，氰基丙烯酸 2-辛酯和氰基丙烯酸乙酯。
  40. 根据权利要求 38 所述的方法，所述的单体是氰基丙烯酸 2-辛酯。
  41. 根据权利要求 38 所述的方法，所述组织是皮肤。
- 5    42. 根据权利要求 38 所述的方法，所述组织被灼伤，破开，受到刺激，擦伤或切开。
43. 根据权利要求 38 所述的方法，所述组合物被用于闭合手术切开或创伤破开的组织。
  44. 根据权利要求 38 所述的方法，所述组合物被用于遮盖或包扎伤口。

含增稠剂的消毒 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯溶液

5

发明背景1. 发明领域

本发明涉及具有工业和医学用途的经消毒的单体和聚合物胶粘剂和密封胶组合物，以及它们的生产方法。

10 2. 现有技术

单体和聚合物胶粘剂既可用于工业(包括家用)，又可用于医用。此类胶粘剂包括 1,1-二取代乙烯单体和聚合物，例如 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯。自从发现此类单体和聚合物具有胶粘性后，它们就因其固化迅速、粘合牢固和使用方便而得以广泛应用。这些特性使得 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯类胶粘剂成为诸多应用的首选，例如用于塑料、橡胶、玻璃、金属、木材的粘合，最近更被用于生物组织的粘合。

已知， $\alpha$ -氰基丙烯酸酯的单体形式具有极强的反应性，只要存在少量引发剂，例如空气中的水分或动物组织表面的水分，就能够迅速聚合。 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯单体可进行阴离子聚合，自由基聚合，两性离子或离子对聚合。一旦聚合反应开始，则迅速固化。

1,1-二取代乙烯胶粘剂组合物的医学用途包括：替代或辅助伤口封合，或用于覆盖和保护破口、擦伤、灼伤、口腔炎、肿痛和其他开放性创伤。当将胶粘剂涂于待粘合表面时，涂布的一般是其单体形式，然后由发生的聚合反应实现胶粘性结合。然而，在常温下，涂于表面的单体会流动。结果，单体胶粘剂会扩散进入创口或不需要该胶粘的区域。所以，必需限制胶粘剂的单体形式从涂布后所在区域扩散。而且，需要留有足够的时间以允许单体材料聚合以实现所需的粘合。为了获得粘性适当的胶粘剂，可以在单体组合物中加入增稠剂。

例如，Wicker 等的美国专利 3,527,841 描述了一种既可常用也可用于手术的 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯胶粘剂组合物，其中包含一种粘度改性剂，加热后可溶于多种 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯中。据称，该粘度改性剂为聚(乳酸)。加入该聚(乳酸)，然后对组合物进行 150°C 消毒，大多数所得组合物都会发生粘度降低，这主要是因为该增稠剂在消毒过程中发生了降解。

Greff 等的美国专利 5,665,817 描述了一种适合人体皮肤外用的 $\alpha$ -氰基丙烯酸烷

酯组合物。该组合物包含适量增稠剂以使组合物的粘性适合在人体皮肤上的特定用途。该增稠剂的加入使得 20°C 的粘度达到约 2-50,000 厘泊。所用增稠剂是各种可提高氰基丙烯酸烷酯组合物粘度的生物相容性材料，例如氰基丙烯酸烷酯的部分聚合物，聚甲基丙烯酸酯甲酯(PMMA)，或可溶于氰基丙烯酸烷酯的预聚物。  
5 如果想将这些溶液保存在涂布器中以备定期重复使用，需将氰基丙烯酸烷酯组合物保存于环境条件下，并且需选择抑菌的组合物。当所选为抑菌组合物时，环境条件下的长期保存无需考虑制剂的消毒性，因为保存期内，其中不会有细菌滋生。

Leung 等的美国专利 5,328,687 描述了可用于组织粘合的胶粘剂组合物。优选的是含 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯单体的组合物。此类组合物还可包含增稠剂之类助剂。其中揭示的合适增稠剂包括，例如，聚氰基丙烯酸酯，聚乳酸，聚乙醇酸，乳酸-乙醇酸共聚物，聚己内酯，乳酸-己内酯共聚物，聚-3-羟基丁酸，聚原酸酯，聚丙烯酸烷酯，丙烯酸烷酯和乙酸乙烯酯的共聚物，聚甲基丙烯酸酯烷酯和甲基丙烯酸酯烷酯与丁二烯的共聚物。虽然没有指明是增稠组合物还是未增稠组合物，  
15 专利'687 还提到：该发明的组合物可用高压或除菌过滤等常规方法消毒。

除具有胶粘性外，各种医用氰基丙烯酸酯组合物必需是经过消毒的。因为实现并维持组合物的无微生物性非常主要，所以，增稠剂之类添加剂必需在消毒前加入 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯组合物中。由于某些增稠剂需要在加入单体组合物之前进行预处理，于是产生了问题。O'Sullivan 等的美国专利 4,038,345 描述了一种粘度约  
20 200 厘泊以上的氰基丙烯酸酯胶粘剂组合物。该组合物的制备采用了粘度约 5 以上，自由基聚合物引发剂含量 1wt% 以下的可溶性丙烯酸类聚合物作为增稠剂。以上特性的获得是通过：增稠剂在加入氰基丙烯酸酯之前先在 140-180°C 进行约 30-180 分钟的预处理。一方面，专利'345 提出了一个制备改良氰基丙烯酸酯的方法，包括：将常规聚丙烯酸酯增稠剂在适当温度加热适当时间，使其中的自由基  
25 聚合引发剂含量降至 1% 以下，并使其低粘度提高至 5 以上；将足量的该增稠剂溶于 2-氰基丙烯酸酯中，形成粘度至少约 500 厘泊的氰基丙烯酸酯胶粘剂组合物。其中，最优选的增稠剂是聚(甲基丙烯酸甲酯)。该增稠剂需搅拌溶于氰基丙烯酸酯单体。在制备该增稠剂时，需将其在高温保持一定时间。合适的温度范围约为 140-180°C，合适的时间约为 30-180 分钟。

30 然而，不论采用何种类型和多少添加剂，经常难以进行 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯胶粘剂组合物的消毒。例如，干热和湿热消毒、离子化辐照、蒸汽、除菌过滤等常规消毒方法一般都不适用于单体型氰基丙烯酸酯组合物。问题的原因在于单体会在

消毒过程中发生聚合反应。许多时候，消毒引起的聚合反应可严重到产生不良副产物。

目前采用的 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯单体型组合物包装和消毒方法已就提高生产效率和产量进行了改良，所述的包装和消毒步骤都必需迅速而连续地进行。然而，  
5 这些方法都不能使得胶粘剂组合物获得所需的粘度。例如，McDonnel 等的美国专利 5,530,037 提出：可消毒胶粘剂组合物的组成非常有限，因为必需添加剂不能方便地以有控方式添加和混合。例如，聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)类粘度改性剂必需在另一罐中加热溶解，而该步骤会破坏无微生物性。

而且，问题还在于，某些增稠剂会在电子束和干热灭菌过程中分解。例如，  
10 聚(氰基丙烯酸 2-辛酯)在 160°C 干热消毒或 20-30kGy 电子束辐照消毒中降解。为了证实这一点而用聚(氰基丙烯酸 2-辛酯)作为增稠剂，以氰基乙酸 2-辛酯为不可聚合介质制备成制剂。表 I 数据证实：在目前的干热和电子束消毒方法中，聚(氰基丙烯酸 2-辛酯)是不稳定的。

15

表 I 聚(氰基丙烯酸 2-辛酯)(P2OCA)

以 P2OCA 增稠的制剂							
#	对照	160°C 干热	%变化	粘度(cps)			
				20kGy	%变化	30kGy	%变化
1	117	31	-73.2	37	-68.3	31	-73.5
2	138	62	-55.2	46	67.0	37	-73.2
3	133	48	-64.2	36	-73.0	32	-73.9
4	139	63	-54.7	43	-69.1	37	-73.4
5	139	64	-53.9	40	-71.2	35	-74.8
6	143	57	-60.1	45	-68.3	38	-73.4
7	142	70	-50.4	40	-71.6	33	-76.8
8	142	67	-53.1	44	-68.8	38	-73.2

以粘度作为稳定性指标是因为，稳定的制剂经消毒后的粘度变化应为 0。如果粘度下降，说明增稠剂(在此即聚(氰基丙烯酸 2-辛酯))降解。

许多其他增稠剂也会在消毒条件下分解。这样的不稳定性在通过加酸稳化胶粘剂单体的组合物中尤其常见，因为这些酸常会使得组合物中的增稠性聚合物不稳定。例如，氰基丙烯酸 2-辛酯单体组合物中的乳酸-己内酯共聚物容易在干热消毒条件下分解，使得增稠剂丧失增稠功效。然而，多种氰基丙烯酸酯类胶粘剂组合物都含有此类酸稳定剂。  
20

此外，除菌过滤是在装入容器前进行氰基丙烯酸酯组合物消毒的一种已知方

法。然而，高粘度组合物很难进行除菌过滤，所需技术的代价高得难以承受。

因此，一直以来，需要一种改良单体氯基丙烯酸酯胶粘剂组合物，尤其是医用组合物，它在具有高粘度的同时不损失其胶粘性。而且，还需要一种经消毒的胶粘剂组合物，其中不需要在将增稠剂加入单体胶粘剂之前对其进行预处理。此外，还需要一种经消毒单体型胶粘剂，其中的增稠剂不会在消毒过程中分解。

### 发明概述

本发明提供了一种制备增稠消毒单体胶粘剂组合物的方法。该组合物的制备包括：将可聚合 1,1-二取代乙烯单体与增稠剂的混合物装入容器，将该容器密封，对容器和混合物进行消毒。该增稠剂在室温下可溶于单体。按本发明制得、包装和消毒的组合物与现有技术相比，粘度更高，用途更广。

### 优选实施方式的描述

根据本发明，在消毒之前，将增稠剂加入含单体胶粘剂的组合物，然后制得消毒、粘性单体胶粘剂组合物。

所述增稠剂可选自以下已知增稠剂，包括但不限于：聚(甲基丙烯酸 2-乙基己酯)，聚(丙烯酸 2-乙基己酯)和乙酸丁酸纤维素。合适的增稠剂包括，例如：聚氯基丙烯酸酯，聚草酸酯，乳酸-乙醇酸共聚物，聚己内酯，乳酸-己内酯共聚物，聚(己内酯+DL-丙交酯+乙交酯)，聚原酸酯，聚丙烯酸烷酯，丙烯酸烷酯与乙酸乙烯酯的共聚物，聚甲基丙烯酸烷酯，以及甲基丙烯酸烷酯与丁二烯的共聚物。甲基丙烯酸烷酯和丙烯酸烷酯的例如聚(聚甲基丙烯酸丁酯)和聚(丙烯酸丁酯)，以及各种丙烯酸酯与甲基丙烯酸酯单体的共聚物，例如聚(甲基丙烯酸丁酯-共-甲基丙烯酸甲酯)。有些用途，例如手术中，优选可生物降解的聚合物增稠剂。较好的是，增稠剂可在室温(20-25°C)下溶于单体组合物，这样，加入时无需加热单体组合物，并可保持与该组合物中均匀混合。

加入单体组合物的增稠剂量取决于增稠剂的分子量。较好的是，增稠剂占胶粘剂组合物的 0.5-25.0wt%。优选实施方式中，增稠剂占胶粘剂组合物的 1.0-10.0wt%，1.0-5.0wt%更好。有些实施方式中，增稠剂是高分子量的，宜至少 100,000，至少 500,000 或 1,000,000。应选用与单体具有相容性的增稠剂(即，不会影响聚合反应，粘合强度，主要特性，或保存期)。本领域一般技术人员运用已知技术，无需过多试验，即可确定增稠剂的用量。

实施例中，根据 Brookfield 粘度计在 25°C 测定，消毒胶粘剂组合物的粘度约

为 20-500 厘泊，以 30-400 厘泊为宜。此外，该组合物的粘度应在消毒后保持不变，或现有控的、可接受的升高。

根据本发明的实施例，注意包装(即转入容器)和消毒过程的控制可进一步改善某些胶粘剂组合物的稳定性，由此延长其保存期。优选实施方式中，消毒过程几乎不引起液态单体胶粘剂组合物发生会影响单体用途的单体聚合反应。具体地说，是将可聚合的 1,1-二取代单体与增稠剂装入容器。然后将该容器密封后消毒。

可将该单体组合物装入各种材料的合适容器，所述材料包括但不限于：玻璃，塑料，金属容器或膜质容器。合适的容器指：可将组合物分装于其中并进行消毒，不会对容器或单体组合物的组分造成过度损害。干热法中特别优选的材料是玻璃，因为许多塑料在干热消毒温度(一般至少 160°C)下不稳定。合适的容器类型包括但不限于：安瓿瓶、小管、注射管和移液器等。在一优选实施方式中，所述容器是可密封容器。

实施例中，本发明的单体组合物被消毒。所述消毒可用已知方法进行，优选但不限于：化学，物理和辐照方法。化学法例如但不限于：环氧乙烷或过氧化氢蒸汽处理。物理法例如但不限于热(干热或湿热)消毒。辐照法包括但不限于 $\gamma$ 辐照，电子束辐照和微波辐照。优选干热、湿热和电子束消毒法。在医用组合物实施例中，消毒后的组合物应表现出使用寿命期内对活组织的低毒性。

消毒条件和增稠剂的选择需相互关联，还宜考虑到组合物中的其他组分。例如，如果采用强酸稳定的组合物，则宜选用酸稳定性较高的增稠剂和/或降解力弱的消毒条件。乳酸-己内酯共聚物等可生物降解的聚合物增稠剂在酸稳定的 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯组合物中，与干热消毒相比，更能耐受电子束消毒。另一方面，如果不需要用可生物降解的增稠剂，则可在(例如)干热消毒法中采用酸稳定性较高的增稠剂，例如聚(甲基丙烯酸 2-乙基己酯)。这样，在结合组合物的特性考虑增稠剂和消毒条件的选择后，本领域一般技术人员通过常规试验即可选择合适的参数，对容器内增稠胶粘剂组合物进行消毒。

实施方式中的单体组合物最好是单体型(包括预聚物型)胶粘剂组合物。该单体组合物还可包含一种或多种其他可聚合物单体。实施例中，所述单体中至少其一是 1,1-二取代乙烯单体，例如 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯。本发明的优选单体组合物和由其形成的聚合物适合用作组织胶粘剂，止血或遮盖创口的封胶剂，以及其他生物医学用途。例如，它们可用于粘合手术切开或创伤破开的组织；止血；传递药物；包扎灼伤、皮肤或诸如擦伤和/或溃疡等其他潜表性伤口的；促进活组织修复与再生。本发明的其他优选单体及其形成的聚合物可适合工业或家庭应用，例如粘合

橡胶、塑料、木材、复合材料、织物，及其他天然和合成材料。

本发明所用的单体须易于聚合，例如易于阴离子聚合物或自由基聚合，或两性离子或离子对聚合。此类单体包括那些可以形成可生物降解(但非必需)聚合物的单体。此类单体可参考 Leung 等的美国专利 5,328,687。

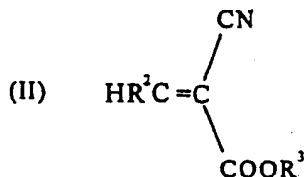
5 有用的 1,1-二取代乙烯单体包括：



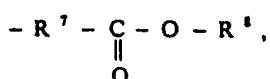
其中的 X 和 Y 各自为强吸电子基团，R 是 H，-CH=CH<sub>2</sub>，或者，当 X 和 Y 都是氰基时，R 是 C<sub>1-4</sub> 烷基。

10 单体(I)的例子包括  $\alpha$ -氰基丙烯酸酯，亚乙烯基二氰，亚乙烯基二氰的 C<sub>1-4</sub> 烷基同系物，亚甲基丙二酸二烷酯，酰基丙烯腈，亚磺酸乙烯酯，磺酸乙烯酯 CH<sub>2</sub>=CX'Y'，其中的 X' 是 -SO<sub>2</sub>R' 或 -SO<sub>3</sub>R'，Y' 是 -CN，-COOR'，-COCH<sub>3</sub>，-SO<sub>2</sub>R' 或 -SO<sub>3</sub>R'，R' 是 H 或烃基。

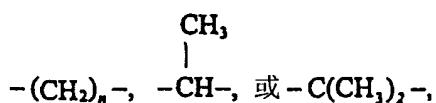
本发明优选的单体(I)是  $\alpha$ -氰基丙烯酸酯。此类单体是本领域所已知的，其结构式为：



其中 R<sup>2</sup> 是 H，R<sup>3</sup> 是烃基或取代烃基；R<sup>5</sup>-O-R<sup>6</sup>，R<sup>5</sup> 是 2-4 个碳原子的亚烷基，R<sup>6</sup> 是 1-6 个碳原子的烷基；或以下基团



其中 R<sup>7</sup> 是：



20 其中，n 是 1-10，优选 1-5，R<sup>8</sup> 是有机基团。

合适的烃基和取代烃基例如：直链或分支的 C<sub>1-16</sub> 烷基；直链或分支的 C<sub>1-16</sub> 取代烷基，取代基选自酰氧基，卤代烷基，烷氧基，卤原子，氰基，或卤代烷基；直链或分支 C<sub>2-16</sub> 烯基；直链或分支 C<sub>2-12</sub> 炔基；环烷基；芳烷基；烷芳基；和芳基。

25 有机基团 R<sup>8</sup> 含取代或不含取代，直链或分支或环状，饱和或不饱和或芳性。此类有机基团的例子包括 C<sub>1-8</sub> 烷基，C<sub>2-8</sub> 烯基，C<sub>2-8</sub> 炔基，C<sub>3-12</sub> 环烷基，芳基例如

苯基和取代苯基，芳烷基例如苄基，甲基苄基和苯乙基。其他有机基团包括取代烃基，例如卤代(例如氯代、氟代和溴代烃)和氧代烃(例如烷氧基取代烃)。优选的有机基团是1-8个碳原子的烷基，烯基和炔基，及其卤代物。特别优选的是C<sub>4-6</sub>烷基。

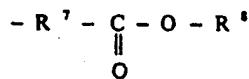
5 在氰基丙烯酸酯(II)中，R<sup>3</sup>优选C<sub>1-10</sub>烷基或-AOR<sup>9</sup>，其中A是二价C<sub>2-8</sub>直链或分支亚烷基或亚烷氧基，R<sup>9</sup>是C<sub>1-8</sub>直链或分支烷基。

-AOR<sup>9</sup>的例子包括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 α-氰基丙烯酸酯(II)可用已知方法制得。美国专利2,721,858和3,254,111都记载了制备α-氰基丙烯酸酯的方法。例如，α-氰基丙烯酸酯的制备可通过：在无水有机溶剂中，在碱性催化剂存在下，氰基乙酸烷酯与甲醛反应，然后在聚合引发剂存在下热解该无水聚合物中间体。生物医学应用优选的是含水量低且基本无杂质的α-氰基丙烯酸酯单体。

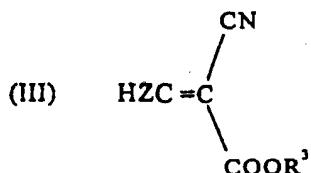
15 R<sup>3</sup>是R<sup>5</sup>-O-R<sup>6</sup>的α-氰基丙烯酸酯(II)可按Kimura等的美国专利4,364,876所述的方法来制备。其中，由氰基乙酸与醇的酯化或氰基乙酸烷酯与醇的酯交换制得氰基乙酸酯；在摩尔比0.5-1.5:1(以0.8-1.2:1为佳)的催化剂存在下，该氰基乙酸酯与甲醛或对甲醛缩聚生成缩聚物；直接对反应混合物解聚或在去除缩聚催化剂后解聚，生成粗制的氰基丙烯酸酯；然后经蒸馏得到高纯度的氰基丙烯酸酯。

20 R<sup>3</sup>为以下基团的α-氰基丙烯酸酯(II)可按Kronenthal等的美国专利3,995,461所述方法制备。



其中，此类α-氰基丙烯酸酯单体的制备为：α-氰基丙烯酸的烷酯与环1,3-二烯反应生成Diels-Alder加合物，然后进行碱水解，再然后酸化成α-氰基丙烯酸加合物。较好的是，该α-氰基丙烯酸加合物与溴乙酸烷酯酯化成相应的α-氰基丙烯酸烷酯基甲酯加合物。或者，该α-氰基丙烯酸加合物可通过与亚硫酰氯反应转化为α-氰基丙烯酰卤加合物。然后，该α-氰基丙烯酰卤加合物与羟基乙酸烷酯或甲基取代的羟基乙酸烷酯反应，生成相应的α-氰基丙烯酸烷酯基甲酯加合物或α-氰基丙烯酸烷酯基烷酯加合物。最后，去除1,3-二烯保护基，在略微不足量的马来酸酐存在下，加热α-氰基丙烯酸烷酯基甲酯加合物或α-氰基丙烯酸烷酯基烷酯加合物，使之转化为相应的α-氰基丙烯酸烷酯基烷酯。

单体(II)的例子包括氰基戊二烯酸酯和以下α-氰基丙烯酸酯：



其中，Z是-CH=CH<sub>2</sub>，R<sup>3</sup>如前所述。R<sup>3</sup>为C<sub>1-10</sub>烷基的单体(III)，例如2-氰基戊-2,4-二烯酸酯，可通过相应的2-氰基乙酸酯与丙烯醛在氯化锌等催化剂存在下反应制得。制备2-氰基戊-2,4-二烯酸酯的该方法可见于美国专利3,554,990。

5 本发明优选的 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯单体是 $\alpha$ -氰基丙烯酸烷酯，包括氰基丙烯酸辛  
酯，例如氰基丙烯酸 2-辛酯；氰基丙烯酸十二烷酯；氰基丙烯酸 2-乙基己酯；氰  
基丙烯酸丁酯，例如氰基丙烯酸正丁酯；氰基丙烯酸乙酯；氰基丙烯酸甲酯；氰  
基丙烯酸 3-甲氧基丁酯；氰基丙烯酸 2-丁氧基乙酯；氰基丙烯酸 2-异丙氧基乙酯；  
和氰基丙烯酸 1-甲氧基-2-丙酯。更好的单体是 $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯和 2-辛酯。本  
10 发明中用于医学目的的单体必需非常纯，几乎不含杂质(例如，达到外科级)。用  
于工业用途的单体则不必那么纯。

该组合物还可以包含至少一种增塑剂，使得由所述单体形成的聚合物具有柔  
性。所述增塑剂不宜含有水分，而且不能严重影响单体的稳定性或聚合反应。这  
样的增塑剂有利于用于闭合或遮盖创口、切口、擦伤、肿痛及其他需要柔性胶粘  
剂的聚合组合物。有些增稠剂，例如氰基丙烯酸 2-乙基己酯也能够赋予聚合物柔  
性。

合适的增塑剂例如：柠檬酸乙酰基三丁酯，癸二酸二甲酯，磷酸三乙酯，磷酸三(2-乙基己酯)，磷酸三(对羟甲苯酯)，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，月硅酸，偏苯三酸三辛酯，戊二酸二辛酯，以及它们的混合物。优选的增塑剂是柠檬酸三丁酯和柠檬酸乙酰基三丁酯。实施例中，合适的增塑剂包括聚合物增塑剂，例如聚乙二醇(PEG)酯和封端 PEG 酯或醚，聚戊二酸酯和聚己二酸酯。

加入增塑剂可提高单体聚合后的拉伸度和硬度，所述加量为 0.5-25wt%，以 1-20wt% 为宜，约 3-15wt%，5-7wt% 更好。

25 本发明组合物还可以包含至少一种触变剂，这包括但不限于：硅胶，例如异  
氰酸甲硅烷酯处理的硅胶。合适的触变剂例子是美国专利 4,720,513 中所述的那  
些。

本发明组合物还可以包含至少一种天然或合成橡胶，使得本发明的组合物，尤其是工业用组合物具有抗冲击性。此类橡胶包括但不限于：二烯橡胶，苯乙烯橡胶，丙烯腈橡胶，以及它们的混合物。合适的橡胶的例子是，例如，美国专利

4,313,865 和 4,560,723 所述的那些。

本发明组合物还可以包含至少一种阴离子气相稳定剂和至少一种阴离子液相稳定剂。所述稳定剂抑制聚合。此类稳定剂还包括阴离子稳定剂和自由基稳定剂的混合物。各种混合稳定剂都可以使用，只要它们不抑制所需的单体聚合反应，而且与所选的增稠剂在所选消毒条件下相容。

阴离子气相稳定剂可选自以下已知稳定剂：二氧化硫，三氟化硼和氟化氢。加入单体组合物中阴离子气相稳定剂的量取决于所选的液相取代基种类和待稳定单体，以及用于包装该组合物的材料。较好的是，各种阴离子气相稳定剂的加量不超过 200ppm。在优选实施方式中，各种阴离子气相稳定剂的含量为 1-10 200ppm，以 10-75ppm 为佳，10-50ppm 更好，最好是 10-20ppm。本领域一般技术人员无需过多试验即可确定该用量。

部分实施例中，气相中包含二氧化硫阴离子稳定剂及其他组分。另一些实施例中，气相中包含三氟化硼或氟化氢稳定剂及其他组分。有些实施例中，优选二氧化硫与三氟化硼或氟化氢的混合物。

部分实施例中，液相阴离子稳定剂是强酸。本文中，强酸指水中  $pK_a$  低于 1.0 的酸。合适的强酸稳定剂包括但不限于：无机和/或氧化强酸。此类强酸的例子包括但不限于：硫酸( $pK_a$ -3.0)，高氯酸( $pK_a$ -5)，盐酸( $pK_a$ -7.0)，氢溴酸( $pK_a$ -9.0)，氟磺酸( $pK_a$ <-10)，氯磺酸( $pK_a$ -10)。部分实施例中，所述强酸液相阴离子稳定剂加入后的最终浓度是 1-200ppm。较好的是，所述强酸液相阴离子稳定剂的浓度为约 5-80ppm，10-40ppm 更好。本领域一般技术人员无需过多试验即可确定强酸液相阴离子稳定剂的用量。

较好的是，所述强酸液相阴离子稳定剂是硫酸，高氯酸或氯磺酸，更好的是硫酸。

部分实施例用二氧化硫作为气相阴离子稳定剂，硫酸作为液相阴离子稳定剂。

本发明组合物还可以包含至少一种可抑制聚合的其他阴离子稳定剂。此类稳定剂在此称为第二阴离子活性剂，从而区别于称为“主要”阴离子稳定剂的强或极强液相阴离子稳定剂。该第二阴离子活性剂在组合物中用于，例如，调节胶粘剂组合物的固化速度。

该第二阴离子活性剂一般可以是  $pK_a$  略高于主要阴离子稳定剂的酸，它能够更准确地控制胶粘剂的固化速度和稳定性，以及固化胶粘剂的分子量。也可以使用主要阴离子稳定剂和第二活性剂的各种混合物，只要它们不影响组合物的化学

性质，而且不显著阻抑所需的组合物聚合反应。而且，如果是医用组合物，该组合物不能具有过高的毒性。

合适的第二阴离子活性剂包括水中离子化常数  $pK_a$  为 2-8 的那些，以 2-6 为佳，2-5 最好。此类合适的第二阴离子稳定剂包括但不限于：磷酸( $pK_a$ 2.2)，有机酸，例如乙酸( $pK_a$ 4.8)，苯甲酸( $pK_a$ 4.2)，氯乙酸( $pK_a$ 2.9)，氰基乙酸，和它们的混合物。优选有机酸，例如乙酸或苯甲酸。部分实施例中，乙酸或苯甲酸的含量为 25-500ppm。乙酸的浓度一般约为 50-400ppm，以 75-300ppm 为宜，100-200ppm 更好。采用磷酸之类强酸时，其浓度约为 20-100ppm，以 30-80ppm 为佳，40-60ppm 更好。

优选至少一种气相稳定剂与至少一种液相稳定剂的混合物。例如，可采用二氧化硫与硫酸，二氧化硫与高氯酸，二氧化硫与氯磺酸，三氟化硼与硫酸，三氟化硼与高氯酸，三氟化硼与氯磺酸，三氟化硼与甲磺酸，氟化氢与硫酸，氟化氢与高氯酸，氟化氢与氯磺酸，氟化氢与甲磺酸的化合物。此外，也可采用三氟化硼，二氧化硫和硫酸的混合物。两类阴离子稳定剂的选择需相互关联，这样才可使稳定剂与所选的胶粘剂组合物相容，使稳定剂与稳定剂彼此相容，并与制备和包装组合物的包装材料和设备相容。换言之，气相稳定剂，液相稳定剂和单体的选择应能够实现在包装后获得稳定、基本上不聚合的胶粘剂组合物。

本发明的医用组合物还可以包含至少一种生物相容性物质来有效降低聚合物生物降解过程中产生的活性甲醛浓度(又称“甲醛浓度降低剂”)。较好的是，该组分是一种除甲醛化合物。本发明可用的此类除甲醛化合物包括：亚硫酸盐；亚硫酸氢盐；硫酸盐和亚硫酸氢盐的混合物；亚硫酸铵；胺；酰胺；酰亚胺；腈；氨基甲酸酯；醇；硫醇；蛋白质；胺、酰胺和蛋白质的混合物；活性亚甲基化合物，例如环酮和具有  $\beta$ -二羰基的化合物；没有羰基并含一个 NH 基团的杂环化合物，成环原子包含氮和碳，该环可以是不饱和的，与苯基融合时则可饱和可不饱和，所含 NH 基团与双键所在的碳原子或氮原子相连。

本发明用作除甲醛剂的亚硫酸氢盐和亚硫酸盐包括：锂、钠、钾等碱金属盐，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。

本发明所用胺例如：脂族胺和芳族胺，例如：苯胺，联苯胺，氨基嘧啶，甲苯-二胺，三亚乙基二胺，二苯胺，二氨基二苯胺，肼和酰肼。

合适的蛋白质包括：胶原，明胶，酪蛋白，大豆蛋白，植物蛋白，角蛋白和动物胶，优选酪蛋白。

合适的酰胺包括：脲，氨腈，丙烯酰胺，苯甲酰胺和乙酰胺，优选脲。

合适的醇包括：酚类，1,4-丁二醇，d-山梨醇和聚乙烯醇。

具有 $\beta$ -二羰基的化合物例如：丙二酸，乙酰丙酮，乙基丙酮，乙酸酯，丙二酰胺，丙二酸二乙酯及其他丙二酸酯。

5 优选的环酮包括：环己酮或环戊酮。

适合用作本发明除甲醛剂的杂环化合物的例子包括 Perry 的美国专利 4,127,382 所述的那些。此类杂环化合物包括：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，苯并三唑等。

本发明优选的除甲醛剂是亚硫酸钠。

10 在实施本发明时，应向氰基丙烯酸酯中加入有效量的甲醛浓度降低剂。所谓“有效量”即：足以减少因体内生物降解聚氰基丙烯酸酯所产生的甲醛量。该有效量取决于活性甲醛浓度降低剂的种类，本领域一般技术人员无需过多试验即可确定该量。

15 本发明中，所述甲醛浓度降低剂可使用其游离形式，也可使用其微胶囊。微胶囊化后，甲醛浓度降低剂可以在体内生物降解氰基丙烯酸酯聚合物的一段时间内持续释放。

就本发明目的而言，优选的是甲醛浓度降低剂微胶囊，因为，这可以阻止或大大减少甲醛浓度降低剂引起的氰基丙烯酸酯单体聚合反应，因此可以延长单体组合物的储存期，并使之易于处理。

20 有许多已知方法可用于甲醛浓度降低剂的微胶囊化。例如，可以将包被聚合物溶于二氯甲烷等挥发性溶剂，达到约 6wt% 浓度；向该溶液中搅拌加入除甲醛剂化合物颗粒，达到 18wt% 浓度；缓慢加入含表面活性剂的矿物油溶液，同时高速搅拌；边搅拌边蒸发去除挥发性溶剂；撤去搅拌；从矿物油中分离出固体；洗涤并干燥该微粒。所得微粒的大小约 0.001-1000 微米。

25 用于以上微胶囊化的包被聚合物应为可体内生物腐蚀的聚合物，腐蚀速度应接近或高于单体形成氰基丙烯酸酯聚合物的速度，而且，其本身的含水量应较低。所述的生物腐蚀可以是包胶材料的物理或化学降解，例如，包胶材料在体液的存在下由固体溶解，或者被体内的某些物质生物降解。

可用的上述包胶材料例如：聚酯，例如聚乙醇酸，聚乳酸，聚 1,4-二噁-2-酮，聚草酸酯，聚碳酸酯，聚乙醇酸和聚乳酸的共聚物，聚己内酯，聚 $\beta$ -羟基丁酸酯， $\epsilon$ -己内酯与 $\delta$ -戊内酯的共聚物， $\epsilon$ -己内酯与 DL-二丙交酯的共聚物，聚酯水凝胶；聚乙烯吡咯烷酮；聚酰胺；明胶；白蛋白；蛋白质；胶原；聚(原酸酯)；

聚酸酐；聚(烷基-2-氰基丙烯酸酯)；聚(二氢吡喃)；聚(缩醛)；聚(磷腈)；聚氨基甲酸酯；聚(二噁酮)；纤维素和淀粉。

可加入矿物油的表面活性剂例如市售的 Triton X-100<sup>TM</sup>(Rohm and Haas)(octoxynol)，Tween20<sup>TM</sup>(ICI Americas)(多乙氧基醚)和 Tween80<sup>TM</sup>(ICI Americas)(多乙氧基醚)。

为了提高由本发明组合物形成的胶粘剂的粘合强度，可在所述组合物中加入双官能单体交联剂。此类交联剂是已知的。Overhults 的美国专利 3,940,362 就描述了此类交联剂。合适的交联剂例如：二(2-氰基丙烯酸)烷酯，异氰脲酸三烯丙酯，二丙烯酸亚烃酯，二甲基丙烯酸亚烃酯，三丙烯酸丙三醇酯，二(2-氰基丙烯酸)烷酯。可加入催化量的胺活化自由基引发剂或速度调节剂来引发氰基丙烯酸酯单体/交联剂混合物的聚合反应或调节聚合速度。

本发明的组合物还可以包含纤维增强剂和染料、颜料等着色剂。合适的纤维增强剂包括 PGA 微纤维，胶原微纤维，纤维素微纤维和烯烃微纤维。合适的着色剂包括：1-羟基-4-[4-甲基苯基氨基]-9,10-蒽二酮(D+C 紫 No.2)；6-羟基-5[(4-碘苯基)噁]-2-萘-磺酸二钠(FD+C 黄 No.6)；9-(邻羧基苯基)-6-羟基-2,4,5,7-四碘-3H-呡吨-3-酮二钠盐一水合物(FD+C 红 No.3)；2-(1,3-二氢-3-氧化-5-硫代-2H-亚呡哚-2-基)-2,3-二氢-3-氧化-1H-呡哚-5-磺酸二钠(FD+C 蓝 No.2)；和[酞菁(2-)]铜。

本发明还考虑采用例如以下文献所述的组合物：美国专利 5,624,669；5,582,834；5,575,997；5,514,371；5,514,372 和 5,259,835；美国专利申请 20 08/714,288。

### 实施例

为了寻找在干热消毒和电子束消毒中都可保持稳定的聚合物(增稠剂)，制备氰基丙烯酸 2-辛酯与数种不同聚合物的制剂。具体地说，将氰基丙烯酸 2-辛酯与以下聚合物之一混合：聚甲基丙烯酸丁酯(PBMA)，聚(甲基丙烯酸丁酯-共-甲基丙烯酸甲酯)(PBMAMMA)，聚(乙酸乙烯酯)(PVAc)，和聚(甲基丙烯酸 2-乙基己酯)(PEHMA)。见表 II-V。表 II-V 显示：这些聚合物在 160°C 干热循环(DH)中较稳定。电子束辐照对于粘度的影响随着辐照强度增强而增大。受 20kGy 电子束辐照的聚合物制剂其粘度的下降程度低于受 30kGy 辐照的制剂。所以，随着辐照强度的增强，聚合物的降解加剧，制剂的粘度下降。然而，表 II-V 所显示的聚合物降解(由此引起的百分比差异)远不及表 I 所示聚(氰基丙烯酸 2-辛酯)(P2OCA)的降解明显。

表 II 聚(甲基丙烯酸丁酯)(PBMA)

以 PBMA 增稠的制剂							
#	对照	DH	%变化	20kGy	%变化	30kGy	%变化
1	197	179	-9.1	161	-18.3	141	-28.4
2	203	184	-9.4	163	-19.7	139	-31.5
3	196	194	-1.0	158	-19.4	143	-27.0
4	195	199	2.1	171	-12.3	142	-27.2
5	198	189	-4.5	156	-21.2	144	-27.3
6	197	185	-6.1	158	-19.8	142	-27.9
7	197	199	1.0	160	-18.8	141	-28.4
8	191	192	0.5	152	-20.4	143	-25.1

表 III 聚(甲基丙烯酸丁酯-共-甲基丙烯酸甲酯)(PBMAMMA)

以 PBMAMMA 增稠的制剂							
#	对照	DH	%变化	20kGy	%变化	30kGy	%变化
1	205	ND	ND	201	-2.0	186	-9.9
2	196	ND	ND	203	3.6	185	-5.6
3	198	ND	ND	202	2.0	189	-4.5
4	198	ND	ND	190	-4.0	184	-7.1
5	194	ND	ND	207	6.7	183	-5.7
6	196	ND	ND	197	0.5	185	-5.6
7	199	ND	ND	203	2.0	186	-6.5
8	207	ND	ND	195	-5.8	187	-9.7

表 IV 聚(乙酸乙烯酯)(PVAc)

以 PVAc 增稠的制剂							
#	对照	DH	%变化	20kGy	%变化	30kGy	%变化
1	388	393	1.3	344	-11.3	331	-14.7
2	376	362	-3.7	339	-9.8	320	-14.9
3	403	435	7.9	355	-11.9	345	-14.4
4	395	385	-2.5	344	-12.9	320	-19.0
5	393	363	-7.6	363	-7.6	311	-20.9
6	404	ND	ND	335	-17.1	314	-22.3
7	392	396	1.0	358	-8.7	329	-16.1
8	396	376	-5.1	342	-13.6	317	-19.9

表 V 聚(甲基丙烯酸 2-乙基己酯)(PEHMA)

#	对照	DH	%变化	粘度(cps)			
				20kGy	%变化	30kGy	%变化
1	198	186	-6.1	178	-10.1	155	-21.7
2	195	178	-8.7	173	-11.3	157	-19.5
3	201	201	0.0	182	-9.5	159	-20.9
4	203	203	0.0	168	-17.2	156	-23.2
5	198	191	-3.5	171	-13.6	155	-21.7
6	200	189	-5.5	175	-12.5	154	-23.0
7	197	198	0.5	174	-11.7	152	-22.8
8	198	198	0.0	170	.14.1	151	-23.7

用氰基丙烯酸 2-辛酯(2OCA)配制了三种不同的单体制剂，其中以二氧化硫(15ppm)和氢醌(1500ppm)作为基础单体。然后向基础单体中加入不同量的 BHA，磺内酯和 TFA 作为稳定剂，得到三种不同的稳化单体(见表 VI)。然后，将这三种 5 稳化单体与一系列不同的聚合物对配成制剂。将这些制剂装入安瓿瓶进行干热和电子束消毒。

对增稠制剂对照进行测定，获得消毒前的基线。然后，对样品进行 160℃干热消毒，或 20 或 30kGy 电子束辐照。处理后( $t=0$ )，检测样品，确定消毒循环对制剂的影响。消毒后  $t=0$  时刻的数据见表 VII-IX。

10

表 VI

制剂	磺内酯	BHA(ppm)	TFA(ppm)
K1	1000	3000	500
Q	1500	3000	1000
S	1500	5000	5000

表 VII 制剂 K1 的消毒后数据( $t=0$ )

样品 ID	聚合物	粘度(cps)			
		对照	干热	20kGy	30kGy
1	无	6.6	6.7	8.4	9.4
2	PBMA	194	212	312	435
3	PBMAMMA	216	223	403	623
4	PVAc	319	309	369	407
5	PEHA	57.5	56	402	100
6	PEHMA	207	205	298	376

表 VIII 制剂 Q 的消毒后数据( $t=0$ )

制剂 Q 的初始数据					
粘度发生改变的单体					
样品 ID	聚合物	粘度(cps)			
		对照	干热	20kGy	30kGy
1	无	6.8	6.7	8.6	9.2
2	PBMA	197	215	317	433
3	PBMAMMA	190	190	304	447
4	PVAc	293	299	347	369
5	PEHA	59	60	427	102
6	PEHMA	192	193	256	307

表 IX 制剂 S 的消毒后数据( $t=0$ )

制剂 S 的初始数据					
粘度发生改变的单体					
样品 ID	聚合物	粘度(cps)			
		对照	干热	20kGy	30kGy
1	无	6.5	ND	8.4	9.4
2	PBMA	203	214	298	374
3	PBMAMMA	217	232	366	516
4	PVAc	295	306	357	369
5	PEHA	54	54	74	88
6	PEHMA	207	207	309	350

以上数据显示，干热循环对样品制剂的影响极小，电子束辐照对于制剂粘度的影响随着辐照强度的增强而增大。然而，以上影响表现出制剂种类依赖性，因为，制剂组之间的比较显示，粘度改变的程度明显不同。

数据还显示，本发明所选聚合物可在干热消毒中保持稳定，消毒后，粘度没有明显影响。对制剂的电子束辐照试验显示，聚合物的降解会影响到制剂的粘度。就增稠制剂而言，50-100%的粘度升高是可以接受的，条件是，制剂保持稳定，而且该提高具有可重复性。

虽然以上结合优选实施方式对本发明进行了描述，但是，本领域一般技术人员可以看出，本发明的宗旨和范围还包涵了其他的实施方式和修改形式。