

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61L 24/06

C08F222/10 A61B 17/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410063701.6

[43] 公开日 2005 年 1 月 5 日

[11] 公开号 CN 1559622A

[22] 申请日 2000.2.9

[21] 申请号 200410063701.6

分案原申请号 00803582.2

[30] 优先权

[32] 1999.2.9 [33] FR [31] 9/01485

[71] 申请人 维赫索拉公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 N·布鲁-马格尼茨 P·布雷顿

C·罗奎斯-卡默斯 I·贝里阿德

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

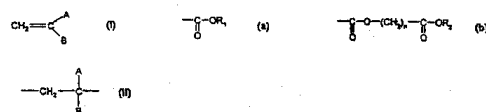
代理人 王 杰

权利要求书 2 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 基于亚甲基丙二酸酯的伤口缝合材料

[57] 摘要

本发明涉及新型伤口缝合材料，根据本发明，所述材料包含生物相容性、生物粘合性混合物，所述混合物含有至少 50wt% 基于亚甲基丙二酸酯的组合物，而所述组合物含有：40 至 100wt%、优选 50 至 100wt% 一或若干种通式(I)的其中 A 和 B 独立地表示基团(a)或(b)、R₁、R₂和 n 如说明书所定义的亚甲基丙二酸酯，和/或一或若干种分子量小于或等于 6000 的由通式(II)的其中 A 和 B 如上所述定义的重复单元所组成的亚甲基丙二酸酯低聚物；0 至 60wt%、优选 0 至 50wt% 一或若干种分子量大于 6000 且由通式(II)重复单元组成的亚甲基丙二酸酯聚合物。



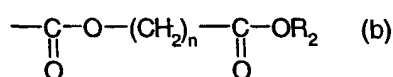
1. 新型材料, 其特征在于它含有至少 90wt% 基于亚甲基丙二酸酯的组合物, 所述组合物包含:

- 50-90wt% 一种或多种分子量小于或等于 6000 并由通式 (II) 的重复单元组成的亚甲基丙二酸酯低聚物,



其中:

- A 和 B 独立地表示基团 (a) 或 (b):



其中, R_1 和 R_2 独立地表示具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基基团, n 为 1-5 的整数, 并且 A 和 B 中至少一个代表基团 (b), 而另一个代表基团 (a); 和

- 10-50wt% 一种或多种分子量大于 6000 且由通式 (II) 的重复单元组成的亚甲基丙二酸酯聚合物,
并且所述材料的特征还在于其玻璃态转变温度小于或等于 0℃。

2. 权利要求 1 的材料, 其特征在于所述基于亚甲基丙二酸酯的组合物包含:

- 55-65wt% 一种或多种分子量小于或等于 3000 并由通式 (II) 的重复单元组成的亚甲基丙二酸酯低聚物, 和
- 35-45wt% 一种或多种分子量大于 6000 且由通式 (II) 的重复单元组成的亚甲基丙二酸酯聚合物。

3. 权利要求 2 的材料, 其特征在于所述基于亚甲基丙二酸酯的组合物包含:

- 55-65wt% 一种或多种分子量为 300-1000 并由通式 (II) 的重复单元组成的亚甲基丙二酸酯低聚物, 和
- 35-45wt% 一种或多种分子量为 12000-25000 且由通式 (II) 的重复单元组成的亚甲基丙二酸酯聚合物。

4. 权利要求 1 的材料, 其特征在于它的玻璃态转变温度介于 -10℃ 和 -35℃ 之间。

5. 权利要求 1 的材料, 其特征在于它含有至少 95wt% 的如权利要求 1 所定义的基于亚甲基丙二酸酯的组合物。

6. 权利要求 1 的材料, 其特征在于在所述通式(II)中:

- A 代表基团 (a), 其中 R_1 代表具有 1-6 个碳原子的烷基基团, 以及
- B 代表基团(b), 其中 R_2 代表具有 1-6 个碳原子的烷基基团, 且 n 等于 1。

7. 权利要求 6 的材料, 其特征在于在所述通式(II)中:

- A 代表基团 (a), 其中 R_1 代表乙基, 以及
- B 代表基团(b), 其中 R_2 代表乙基, 且 n 等于 1。

基于亚甲基丙二酸酯的伤口缝合材料

本案是分案申请，其母案申请号为 00803582.2（国际申请号为 PCT/FR00/00305），申请日为 2000 年 2 月 9 日，发明名称为“基于亚甲基丙二酸酯的伤口缝合材料”。

本发明涉及新型的基于亚甲基丙二酸酯的伤口缝合材料。

在本说明书中，术语“缝合材料”是指通过粘合使伤口边缘接合、止血并有利于受伤组织愈合的生物相容性材料。

本发明主要应用于处理表皮、真皮-表皮(dermo-epidermic)或皮下表皮(hypo-dermo-epidermic)伤口，尤其是纯粹的真皮-表皮伤口。

众所周知，医生目前采用四种主要途径，即通过可吸收或不可吸收的线缝合、使用创伤夹子、使用粘合细绷带或使用皮肤胶处理真皮-表皮创伤。

在不可吸收的线的情况下，用线缝合通常用于使真皮和表皮表面接合，在可吸收的线的情况下，用线缝合通常用于使肌肉和皮下深层接合。

这是目前最通常使用的处理方法。

然而，由于该方法需要局部麻醉、相关的消毒器具（镊子、剪刀、持针器...）、在处理后的护理以及在数天后除去缝线，而使该方法难以实施。

如果在手术后期间内这种实践并非过于具有强制性，但在医生诊所或急诊室中对经过处理的创伤后伤口的治疗过程中却不是这样。

此外，这种处理方法或多或少对患者造成心理伤害，当患者是被实施了快速无疼痛处理的儿童时尤为如此。

实际上，使用创伤夹子明显地涉及与用线缝合相同的问题。

使用粘合细绷带，如使用商标名为 St é ri-Strip®的公知产品能够以实际上无疼痛的方式处理不严重的伤口。

然而，其使用仅限于处理在易受机械应力的任何身体部位以外的小尺寸（厘米数量级）单独的真皮-表皮伤口（约一厘米）。

在过去数年中，已开发出不同的生物相容性粘合材料用于伤口的缝合。

这些统称为“胶”的粘合材料可分为两类：

- 生物粘合剂，一般由血浆蛋白合成；
- 合成粘合剂，主要是基于氰基丙烯酸酯、特别是 2-辛基氰基丙烯酸酯、2-乙基氰基丙烯酸酯、2-丁基氰基丙烯酸酯和 2-异丁基氰基丙烯酸酯。

生物粘合剂是被选择用于通过给愈合部位提供纤连蛋白（“接合”蛋白）来再生凝结的最后相并且将凝块固定于组织之上的产物。

这些生物粘合剂是特别有利的，因为它们被用于再次结合受伤的组织并形成愈合组织。

但其主要缺点是具有潜在的传播病毒的危险。

合成粘合剂是特别有利的，因为：

- 它们一般呈即时可用的形态；
- 它们可用于缝合各种尺寸的伤口（约 1 到 10cm）；和
- 在缝合后与用线缝合或创伤夹子形成的疤痕具有相同或更好的美观质量。

但目前市场上可得到的合成粘合剂具有许多缺点。

首先，所述粘合剂通常是液体，仅应用于表面，趋向于从它们的应用区域滴落。

其次，这些粘合剂一般是潜在的变应原，且在机体中很难分解，一般形成被视为对机体有毒性的产物。这明显地限制了其价值。

在这种情况下，本发明的目的在于解决下述技术难题：提供一种新型的用于缝合伤口的基本上合成性质的材料，其具有与上述合成粘合剂相同的优点，易于使用，可在机体中较容易地分解而不产物毒性产物且可被用在所有损伤皮肤层中的伤口内。

本发明的目的还在于以在工业规模上可应用的方式来解决上述技术难题。

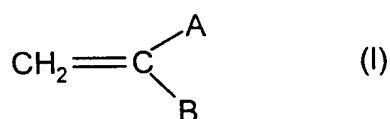
业已发现并且构成本发明的基础的是某些基于由亚甲基丙二酸酯

制备的单体和/或低聚物和/或聚合物组合物具有用于制备符合这一目的的新型伤口缝合材料所需的所有性能,尤其是在应用之前和/或之后的生物粘合性和粘度。

因而,按照第一方面,本发明涉及一种由生物相容性、生物粘合性混合物组成的伤口缝合材料,所述混合物含有至少 50wt%、优选至少 80wt%基于亚甲基丙二酸酯的组合物,而所述组合物含有:

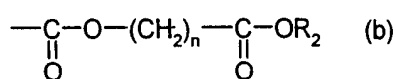
- 40 至 100wt%、优选 50 至 100wt%

一或多种通式 (I) 的亚甲基丙二酸酯



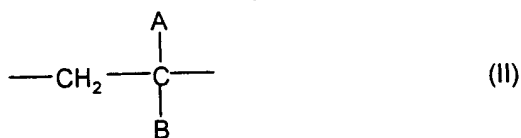
其中:

- A 和 B 独立地表示基团 (a) 或 (b):



其中 R_1 和 R_2 独立地表示具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基, n 为 1 至 5 的整数;

和/或一或多种分子量小于或等于 6000 的由通式 (II) 的重复单元所组成的亚甲基丙二酸酯低聚物:



其中 A 和 B 如上所定义;

- 0 至 60wt%、优选 0 至 50wt%一或多种分子量大于 6000 且由通式 (II) 重复单元组成的亚甲基丙二酸酯聚合物。

按照本发明的具体特征,在上述通式 (I) 和 (II) 中:

- A 代表基团 (a), 其中 R_1 代表具有 1 至 6 个碳原子的烷基, 优选乙基,

- B 代表基团 (b), 其中 R_2 代表具有 1 至 6 个碳原子的烷基, 优选乙基, n 为等于 1 的数字。

在本发明的优选实施方案中，上述基于亚甲基丙二酸酯的组合物含有：

- 50 至 90wt%一或多种分子量小于或等于 6000、优选小于或等于 3000 且由通式 (II) 重复单元组成的亚甲基丙二酸酯低聚物，
- 10 至 50wt%一或多种分子量大于 6000 的亚甲基丙二酸酯聚合物，

上述材料的玻璃态转变温度小于或等于 0°C，优选为 -10 至 -35°C，更优选为 -20 至 -30°C。

因此，这种组合物是新的，且本申请的目的也是使之作为新型材料得到保护。

在本发明的目前优选的实施方案中，上述基于亚甲基丙二酸酯的组合物含有：

- 55 至 65wt%一或多种分子量小于或等于 3000、优选为 300 至 1000 并由通式 (II) 重复单元组成的亚甲基丙二酸酯低聚物，
- 35 至 45wt%一或多种分子量大于 6000、优选大于 9000、更优选为 12000 至 25000 的亚甲基丙二酸酯聚合物。

因而，本发明的伤口缝合材料的主要特征在于，它主要由基于亚甲基丙二酸酯的组合物组成，而所述组合物自身主要由分子量小于或等于 6000、优选小于或等于 3000 的单体和/或低聚物组成。

这类组合物的粘度和生物粘合性（或连接）性能使得它能够单独或与其它生物相容性组分混合用于处理真皮-表皮伤口。

特别是，已观察到这类组合物可应用于伤口内，在粘合期间未观察到任何持续流血，在粘合 10 天后未观察到任何炎症反应。

此外，可用于本发明的基于亚甲基丙二酸酯的组合物可通过生物侵蚀分解，释出通常被认为对机体无毒性的乙醇和乙醇酸。乙醇酸似乎甚至起着细胞生长刺激物的作用。

这些基于亚甲基丙二酸酯的组合物易于由本领域技术人员任选地通过在适当溶剂中简单地混合单独制备的组分（单体、低聚物、聚合物）、并随后蒸发溶剂来制备。

亚甲基丙二酸酯单体可按照在对应于被引入本文供参考的 US4931584 和 US5142098 的专利 EP0283346 中叙述的方法在通过叶轮泵真空脱气至恒重以除去聚合抑制剂(SO_2)后制备。

亚甲基丙二酸酯低聚物和聚合物可由上述单体通过阴离子或自由基聚合来合成。

在优选的基于亚甲基丙二酸酯的组合物的情况下(所述组合物由低聚物和聚合物的混合物形成),这些组合物还可通过一个单一步骤获得。通过变化在聚合介质中阴离子或自由基引发剂的浓度可对组分的相对比例进行调整。

本领域技术人员可容易地调整上述基于亚甲基丙二酸酯的组合物的物化特征,来获得具有所需要的生物粘合性和粘度特征的伤口缝合材料。

正如人们所了解的那样,所述物化特征必须按照缝合材料中全部组分的性质进行调整。其目的是获得具有适当粘度的生物粘合性材料。

一般,除上述基于亚甲基丙二酸酯的组合物以外,本发明的伤口缝合材料的组分可占这种材料的高达 50wt%。

当然,这些组分的选择应使得其与上述基于亚甲基丙二酸酯的组合物形成具有所需生物粘合性和粘度特征的均匀混合物。

优选地,当这些组分存在时,它们仅占所述缝合材料总重量的约 1 至 20wt%、更优选 1 至 10wt%。

这些组分的性质可以不同,可以来源于天然或合成途径。

作为这些组分的实例,尤其可以提到:

- 可溶或不可溶的带有取代基的官能化含有吡喃葡萄糖的葡聚糖,更特别是在专利 FR No. 2555589 和 FR No. 2461724 中叙述的那些;
- 聚氰基丙烯酸酯,优选聚烷基氰基丙烯酸酯;
- 聚甲基丙烯酸烷基酯;
- 生物相容性聚氨酯;
- 聚氧化烯;

- 聚氨基酸;
- 聚乳酸酯;
- 乳酸酯 - 乙醇酸酯共聚物;
- 聚乙烯醇。

其它优选组分例如是聚乙二醇、属于在所述混合物内能够起增塑剂作用的聚氧化烯族的亲水性添加剂、或丙交酯 - 乙交酯共聚物、属于能够改进所述混合物的生物可降解性的聚乳酸酯 - 乙醇酸酯共聚物的可生物降解的添加剂。

一般，这些组分在所述缝合材料中呈其与上述基于亚甲基丙二酸酯的组合物的混合物形式存在。

应指出，在不背离本发明范围的条件下，这些组分在缝合材料中还可以处在包括如上述通式 (II) 亚甲基丙二酸酯单元的共聚物中的单体单元形式存在。

这些基于亚甲基丙二酸酯的共聚物可通过本领域技术人员公知的传统的聚合技术来制备。其中，可提到的是阴离子聚合、自由基聚合或甚至与共聚物的前体序列偶联的技术，这些序列预先已在链端上适当地官能化。

一般，形成上述组分的单体单元选自聚丙烯酸酯、多糖、聚氧化烯、聚乳酸酯和乳酸酯 - 乙醇酸酯共聚物的组分单体单元。

在可用于本发明的多糖组分单体单元中，尤其可提到特别是在专利 FR No. 2555589 和 FR No. 2461724 中叙述的可溶性或不溶性带有取代基的官能化含有吡喃葡萄糖的葡聚糖的组分单体单元。

在可用于本发明的聚丙烯酸酯单体单元中，可提到烷基氨基丙烯酸酯、甲基丙烯酸烷基酯和衣康酸酯。

一般，在用于本发明的基于亚甲基丙二酸酯的共聚物中，至少 50 % 单体单元由亚甲基丙二酸酯单元组成。

这些共聚物可以是无规的或具有嵌段或接枝结构。

本发明的缝合材料组分必要时可包括能够调节其粘度的生物相容性产物如增塑剂、或能够改进粘合性的生物相容性产物例如所谓的“增

粘”树脂。

在适用于本发明的增塑剂中，可提到例如由己二酸、壬二酸、柠檬酸、油酸、硬脂酸、癸二酸衍生的酯；聚乙二醇。

在适用于本发明的增粘树脂中，可提到改性多萜烯或萜烯树脂、烃类树脂、和芳族与脂族树脂的混合物。

本发明的缝合材料的组分中还可包括一或多种尤其是选自局部麻醉剂如利多卡因；抑菌剂和抗生素如链霉素；镇痛剂如酮洛芬的活性组分。

按照第二方面，本发明涉及处理表皮、真皮-表皮 (dermo-epidermic) 或皮下表皮 (hypo-dermo-epidermic) 伤口的的方法，其特征在于包括在上述伤口内施用足够数量如上定义的创伤缝合材料，如必要，可将所述材料预加热至高于其软化温度的温度。

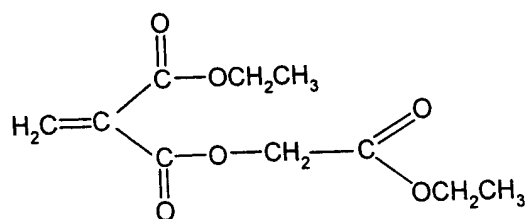
在主要由基于亚甲基丙二酸酯的、由玻璃态转变温度为 0 至 -50°C 的低聚物和聚合物的混合物形成的组合物组成的优选材料情况下，上述预热温度约为 35 至 47°C。

正如人们所了解的，本发明的缝合材料应包装为能够使其应用的形态，如包装在自加热的注射器内。

以下通过非限定性实施例对本发明进行说明。

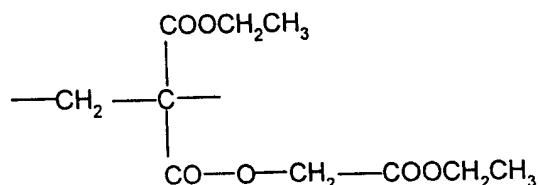
在这些实施例中使用如下缩略语：

MM2.1.2: 符合下式的亚甲基丙二酸酯：



也被称为：1-乙氧基羰基-1-乙氧基羰基亚甲基氧羰基乙烯

PMM2.1.2: 由符合下式的单体重复链节组成的低聚物或聚合物



PEG: 聚(乙二醇)

PLGA: 丙交酯-乙交酯共聚物

POE: 聚(氧乙烯)

PεCL: 聚(ε己内酯)

DCC: 二环己基碳二亚胺

此外, 在这些实施例中以及在说明书中, “分子量”是指以重量计的平均分子量, 称为 M_w , 以 g/摩尔聚苯乙烯 (PS) 当量来表示, 并通过以聚苯乙烯参照聚合物标准化的色谱设备经凝胶渗透色谱法来测量。

此外, 玻璃态转变温度 (T_g) 通过差示焓分析以每分钟 10°C 的扫描速率来测定。

实施例 1

制备本发明的伤口缝合材料

A. 实验规程

按照如下操作方式由单体通过在溶剂介质 (丙酮) 中阴离子聚合 (0.1 N NaOH) 来制备由低聚物和聚合物的混合物形成的基于亚甲基丙二酸酯的各种组合物:

- 在 250ml 圆底烧瓶中, 将数量为 m 的单体 (以克数计) 在初步真空下保持 5 小时以消除聚合抑制剂 (二氧化硫), 并溶于体积为 V (以毫升表示) 的丙酮中, 在磁力搅拌条件下保持 10 分钟。

- 然后, 仍在磁力搅拌下一次添加体积为 V' (以毫升计) 0.1N 氢氧化钠溶液。

保持搅拌约 15 分钟, 然后任选地通过添加体积与氢氧化钠溶液体积大致相同的十分之一摩尔的盐酸来停止聚合 (如其还未终止)。在真空下蒸发掉丙酮, 并用蒸馏水洗涤所获得的聚合物, 然后经硅胶干燥。

也可以通过向氢氧化钠在丙酮中的溶液中添加单体的丙酮溶液来制备这些组合物。

B. 所制备的组合物的特性

用于制备五种基于亚甲基丙二酸酯的组合物的实验条件以及这些组合物的玻璃态转变温度(T_g)列于以下表 I 中。

表 I

组合物 No.	m(g)MM2. 1. 2	V(ml) 丙酮	V` (ml) NaOH	T _g (°C)
1	1	50	10	-22
2	3	150	30	-20
3	1	50	2.6	-13
4	1	50	2.6	-11
5	3	150	3	-10

组合物 1 由约 80% (重量) 分子量低于 3000 (M_w=约 600) 的低聚物和约 20% (重量) 其中主要的有代表性部分的分子量为 10500 的聚合物组成。

组合物 2 由约 78% (重量) 分子量低于 3100 的低聚物和约 22% (重量) 其中主要的有代表性部分的分子量为 13000 的聚合物组成。

组合物 5 由约 78% (重量) 分子量低于 5100 的低聚物和约 22% (重量) 其中主要的有代表性部分的分子量为约 18000 的聚合物组成。

对在腹壁整形中由手术废物获得的人体皮肤皮片进行的研究已能够确定, 无论单独使用或与以上限定的其它生物相容性组分结合使用, 所有这些组合物均具有用作缝合材料所需求的全部质量, 尤其是生物粘合性和粘度。

特别是, 业已发现在 24 小时后上述五种基于亚甲基丙二酸酯的组合物的粘合能力保持稳定, 在粘合的伤口和剥去粘合物的伤口之间无任何差别。

另外, 当在施用了所述组合物后将伤口的两侧人为地压在一起时, 发现少量组合物已足以达到令人满意的粘合力。

用组合物 1 获得了最佳的结果。

当要单独使用这类组合物时, 其玻璃态转变温度必须小于 0°C,

以防止这些组合物在施用于伤口内之前过快硬化。

有利的是，这种玻璃态转变温度为 -10 至 -35°C ，优选为 -20 至 -30°C 。

本发明其它伤口缝合材料的制备

A / 实验规程

由低聚物和聚合物的混合物制成的、可包含任选地一或多种附加组分的、不同的基于亚甲基丙二酸酯的组合物通过在适当溶剂中混合来制备。

更具体地，称出预定数量的亚甲基丙二酸酯低聚物、亚甲基丙二酸酯聚合物和可能含有的一种附加组分，并在磁力搅拌下溶于共用的溶剂中（通常为丙酮），然后使用旋转蒸发器蒸发溶剂，并在初步真空干燥器中干燥所述混合物。

B / 制备的组合物的特性

所制备的组合物的主要特性示于如下表 IA 中。

组合物 6 和 7 仅由亚甲基丙二酸酯 2.1.2 低聚物和亚甲基丙二酸酯 2.1.2 聚合物构成。

组合物 8 和 9 还包含在所述混合物中可用作增塑剂的低分子量 PEG 类型的亲水添加剂。

组合物 10 和 11 还包含可用于调整混合物的生物降解性的 PLGA 类型的生物降解添加剂。

所使用的 PLGA 具有如下特征：

$M_w = 50000 - 70000$; $T_g = 45 - 50^{\circ}\text{C}$ (Aldrich 43044-7)

组合物 11 还包含由亚甲基丙二酸酯 2.1.2 单体制成的一部分，这种单体在冷却下被添加到由三种其它组分组成的处在丙酮中的混合物中。

组合物 12 和 13 还包含基于亚甲基丙二酸酯 2.1.2 的亲水亲油添加剂，所述添加剂与其它组分具有很好的亲合性且可用于改进伤口的粘合稳定性。

这种亲水亲油添加剂是具有 250 个氧化乙烯单元和 43 个 MM2.1.2

单元的嵌段共聚物，并由氧化乙烯和然后 MM2.1.2 通过连续阴离子聚合来制备。

组合物 14 还包含基于 MM2.1.2 的生物降解添加剂，所述添加剂基于 PMM2.1.2 P ϵ CL 共聚物，其具有与所述混合物良好的亲合性，且其具有能够调节所述混合物总体降解性动力学的生物降解序列。

这种添加剂是具有 5800g/摩尔 PMM2.1.2 序列和 2000 g/摩尔 P ϵ CL 序列的嵌段共聚物，它是通过处在二氯甲烷中的 DCC 存在下通过 α -羟基官能化的 PMM2.1.2 和 α -羧基官能化的 P ϵ CL 这两种均聚物之间的化学偶合来制备的。

表 IA

组合物 No.	MM2.1.2 低聚 物的 M_w^* (g/mol)	PMM2.1.2 的 M_w^* (g/mol)	添加剂性质	低聚物 / PMM 2.1.2/ 添加剂 组成	混合物的 T _g (°C)
6	1950	29300		91/9	-26.9
7	700	15000		60/40	-15
8	1950	-	PEG750	95/0/5	-22.3
9	1950	34700	PEG550	80/16/4	-31.3
10	2200	-	PLGA	95/0/5	-34.2
11	1450	60500	MM2.1.2/ PLGA	60/30/5/5	-41.7
12	2200	-	POE-PMM2.1.2	95/0/5	-45.1
13	1450	60500	MM2.1.2/ POE- PMM2.1.2	60/30/5/5	-44.4
14	1450		P ϵ CL-PMM2.1.2	91/9	-22.7

*PS 当量。

实施例 2

确证在伤口缝合材料中作为必要组分的基于亚甲基丙二酸酯的组合物的价值

基于亚甲基丙二酸酯的组合物的粘合能力通过在豚鼠的真皮-表

皮创伤处进行活体研究来确证。

这一研究用玻璃态转变温度为 -22°C 的上述组合物 1 来进行，与平行的对照体系（用非吸收的线缝合）进行对比。

使用如下的规程。

所使用的动物为体重为 250 - 300g、无所有病毒、细菌、真菌和寄生虫疾病的雄性 Hartley 豚鼠 (Charles Rivers ,France) (n=10)。

在于 P3000 兔笼 (IFFA CREDO, France) 中驯化三天后，将全部豚鼠进行第一次刮毛。

随机选择其中的五只并进行：

a-用发泡聚烯吡酮碘进行消毒来进行第二次刮毛（将毛剃光），

b-用氟烷 (3%) 以 $3\text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$ 的氧流速进行 3 分钟的全身麻醉 (ACOMA VAPORIZER[®], Japan),

c-用黄聚烯吡酮碘进行第二次辅助消毒，

d-用 No. 15 无菌手术刀 (Swann-Morton, England) 在脊柱旁真皮-表皮切口约 1cm 长。使用皮肤作为解剖方案的对照。

e-通过从伤口的一端向另一端的单一缓慢运动在伤口内立即施用试验组合物。所述组合物在玻璃杯中预热，所述玻璃盘放置在设置为 47°C 的加热板上。在含水的对照圆底烧瓶内达到该温度。在切口后立即使用化学实验微细刮勺（3mm 宽且 1mm 厚）将一定数量的试验组合物置于杯中用于施用，

f-用手指将伤口两侧接合在一起达 30 秒。用敷料纱布除去表面过量的试验组合物，

g-放置 3 个粘合带 (Steri-strip)。

随机选择的其余五只豚鼠构成对照组。它们进行切口，随后缝合。

手术规程与上述相同，不同之处是仅仅在步骤“e”后，将各豚鼠用装有截面为 13mm 的 P3 弯针的单线 Prolene Bleu 4/0 进行缝合。

切口的缝合方式如下进行：

- 豚鼠 6: 2 针，

- 豚鼠 7: 2 针,
- 豚鼠 8: 3 针,
- 豚鼠 9: 2 针,
- 豚鼠 10: 3 针。

在手术之后, 将各豚鼠放回到其笼中, 在术后不到 5 分钟清醒, 然后自由运动。

用黄聚烯吡酮碘每日在伤口局部消毒。在 $T=1$ 天、 $T=3$ 天和 $T=10$ 天对伤口拍照。

在六天后, 在全身麻醉下除去缝线。

借助于视觉类比分级由过去习惯于实施和监测缝合的急诊医师在不知情条件下评价疤痕的美观质量。在 $T=10$ 天使用 Mann and Whitney 非参数单向试验来对两组间的结果进行对比 (显著性临界值设定为 5%)。

“粘合”组豚鼠在 11 天后、“缝合”组豚鼠在 12 天后通过腹膜内注射苯巴比妥溶液来杀死。

对每只豚鼠进行两种切除活组织检查: 健康皮肤对照物和整体上包括疤痕的皮肤。

在等待解剖 - 病理分析过程中将试样放入 10% 甲醛溶液中。

得到如下结果。

在各组中第一只至最后一只豚鼠之间手术历时总计 1 小时。

得到若干观察结果:

a-在 $T=1$ 天时, 豚鼠 6 体内三条缝线自动地消失, 在 $T=5$ 天时, 豚鼠 8 和 10 体内一条缝线自动地消失。

在粘合组 (组合物 1) 中, 所有豚鼠的粘合带在 24 小时后自然地脱落,

b-未观察到局部或全身感染,

c-从蒙目触觉角度来看, 与使用缝合线的疤痕相反, 使用聚合物的疤痕显然柔软不粗糙,

d-用视觉类比分级 (0-200) 在不知情的条件下在 $T=10$ 天时对各

伤口评价其美观质量，所得结果列于表 II 中。

表 II

豚鼠 n=5	组合物 1 (评分)	豚鼠 n=5	缝合线 (评分)	
1	125	6	141	
2	190	7	121	
3	196	8	180	
4	168	9	90	
5	179	10	80	
中值	179	p=0. 0476		121
最小值	125			80
最大值	196			180

对在第 10 天除去缝线后的疤痕的美观质量（视觉类比分级）进行统计分析，结果表明，基于亚甲基丙二酸酯的组合物与缝合线相比呈现有利的统计显著性差异 ($p=0.0476$)。

在研究过程中两组均未观察到感染。

用组合物 6、8、9、10、11、12、13 和 14 进行相同的活体内研究。

在这一研究中所使用的实验规程与上述相同，对照组的各只豚鼠的切口缝合三针。

在表 III 中所列的结果涉及在 $T=21$ 天时每个伤口的美观质量，借助于视觉类比分级 (0-200) 在不知情条件下来评价。

这些结果的统计分析表明，基于亚甲基丙二酸酯组合物与缝合线相比呈现有利的统计性显著差异。

使用缝线的疤痕总是由于具有“梯子的横档”状外观而受到不利影响。

表 III

组合物 No.	粘合伤口的美观质量(评分/200)	缝合伤口的美观质量(评分/200)
6	192	175
8	189	168
9	184	155
10	183	162
11	175	172
12	178	155
13	183	169
14	169	160

进行解剖 - 病理研究:

- 一方面, 为检验由聚亚甲基丙二酸酯的分解产物引起的任何炎症危险,

- 另一方面, 为控制所使用的基于亚甲基丙二酸酯的组合物的生物吸收性。

所得结果证实, 从组织学角度来看, 基于亚甲基丙二酸酯组合物的行为是完全令人满意的。