



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110051876 A

(43)申请公布日 2019.07.26

(21)申请号 201811299270.1

(74)专利代理机构 上海德昭知识产权代理有限公司 31204

(22)申请日 2014.05.23

代理人 郁旦蓉

(30)优先权数据

61/827,240 2013.05.24 US

61/924,864 2014.01.08 US

(51)Int.Cl.

A61L 15/58(2006.01)

(62)分案原申请数据

201480030016.5 2014.05.23

(71)申请人 麻省理工学院

地址 美国马萨诸塞州

申请人 儿童医学中心公司

布里格姆及妇女医院股份有限公司

(72)发明人 J·M·卡普 P·德尔尼多 N·朗

R·S·兰格 M·J·M·N·佩雷拉

Y·李

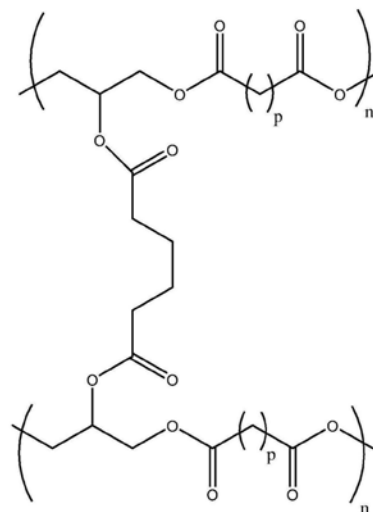
权利要求书2页 说明书29页 附图11页

(54)发明名称

疏水性组织粘着剂

(57)摘要

提供适用作组织密封剂和粘着剂的预聚物以及其制造和使用方法。所述预聚物具有流动特征以使得其可以经由注射器或导管施用但具有足够的粘性以保留在施用部位处适当位置并且不会从组织流出。所述预聚物还具有足够的疏水性以抵抗被体液清除。所述预聚物在体液中是稳定的;即,所述预聚物不会在不存在有意施加以引发交联的刺激的情况下在体液中自发交联。在交联后,所述粘着剂在血液和其它体液存在下展现显著粘着强度。所述粘着剂具有能够抵抗下方组织移动的足够的弹性。所述粘着剂可以提供止血密封。所述粘着剂是生物可降解和生物相容的,引起极小的炎症反应。



HLAA网络

1. 一种包含疏水性预聚物的手术胶,其中所述疏水性预聚物包含多个活化官能团,所述官能团可以反应或被反应以通过暴露于刺激形成交联,其中所述刺激选自自由光、热量和化学引发剂组成的组;其中聚合主链上的所述活化官能团的百分比大于1%,优选大于5%,更优选大于10%,更优选大于25%,最优选大于40%或更大,其中体液不会引发所述预聚物的交联,其中固化时的所述预聚物具有至少约1%或更大的交联密度,其中所述预聚物的重均分子量小于20,000道尔顿,并且其中所述预聚物的粘度为0.5至100Pa·s。

2. 根据权利要求1所述的手术胶,其中所述预聚物可经由具有14-20,优选16-18,更优选16-18的规格的注射器针头注射。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的手术胶,其中所述预聚物的分子量是1000道尔顿到10,000道尔顿,优选2,000道尔顿到约10,000道尔顿,更优选3,000道尔顿到10,000道尔顿,再进一步更优选5,000道尔顿到10,000道尔顿。

4. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的手术胶,其中:

(i) 所述预聚物上的所述多个活化官能团为丙烯酸酯基团;

(ii) 每摩尔所述聚合主链的所述活化官能团的摩尔是0.2到0.9,优选0.3到0.8,更优选0.4到0.6,最优选0.5;和/或

(iii) 其中所述预聚物的粘度是1.0到50Pa·s,更优选2.0到40Pa·s,最优选2.5到25Pa·s。

5. 根据权利要求1到4中任一权利要求所述的手术胶,其中所述聚合物是具有式(-A-B)<sub>n</sub>的聚酯,其中

A衍生自在交联之前包含一个或丙烯酸酯基团的经取代或未经取代的多元醇部分,

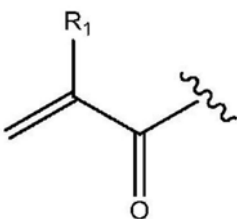
B衍生自经取代或未经取代的二酸,以及

n表示大于1的整数。

6. 根据权利要求5所述的手术胶,其中A选自自由三醇、四醇以及更高级多元醇组成的群组,任选地其中A是三醇,进一步任选地所述三醇是丙三醇。

7. 根据权利要求5或权利要求6所述的手术胶,其中所述二酸是脂肪族二酸,任选地其中所述二酸选自自由以下组成的群组:戊二酸(5个碳)、己二酸(6个碳)、庚二酸(7个碳)、辛酸(8个碳)、壬二酸(九个碳)、具有超过10个碳的二酸、具有超过15个碳的二酸、具有超过20个碳的二酸以及具有超过25个碳原子的二酸,任选地其中所述二酸是癸二酸。

8. 根据权利要求5到7中任一权利要求所述的手术胶,其中所述丙烯酸酯包含



其中,R<sub>1</sub>表示甲基或氢。

9. 一种由根据权利要求1到8中任一权利要求所述的手术胶制备的交联聚酯。

10. 根据权利要求9所述的交联聚酯,其中对湿润衬底的粘着性比未交联聚酯大至少1.5倍,任选地其中所述湿润衬底是组织。

11. 根据权利要求9或权利要求10所述的交联聚酯,其中所述聚合物仅在交联后粘着到

湿润衬底上,其中湿润粘着性大于0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2.0N/cm<sup>2</sup>。

12. 根据权利要求9到11中任一权利要求所述的交联聚酯,其中在聚合预聚物中,小于50%到60%的乙烯基交联。

13. 根据权利要求9到12中任一权利要求所述的交联聚酯,其中所述交联聚酯是弹性的,最大压缩应力大于30%;和/或所述交联聚酯是弹性的,最大压缩模量大于0.5MPa。

14. 根据权利要求9到13中任一权利要求所述的交联聚酯,其中所述交联聚酯在血液存在下粘着到湿润衬底上,其中与血液接触5分钟不会实质上改变粘着强度。

15. 根据权利要求9到14中任一权利要求所述的交联聚酯,其中破裂压力大于150mmHg。

16. 根据权利要求9到15中任一权利要求所述的交联聚酯,其中胶稳定地粘着到动态衬底上持续至少7天、14天、21天、28天、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月或更长的时间。

17. 根据权利要求9到16中任一权利要求所述的交联聚酯,其中所述聚酯透射至少5%的入射UV光并且优选大于80%的入射UV光。

18. 根据权利要求9到17中任一权利要求所述的交联聚酯,其中活化百分比大于10%。

19. 根据权利要求9到18中任一权利要求所述的交联聚酯,其中所述交联聚酯是生物相容的;和/或其中所述交联聚酯是生物可降解的。

20. 根据权利要求9到19中任一权利要求所述的交联聚酯,其中交联密度至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%、30%、32%、35%、38%、40%或更大。

21. 一种套组,其包含:包含根据权利要求1到8中任一权利要求所述的预聚物的第一容器和包含光引发剂的第二容器。

22. 一种包含根据权利要求1到8中任一权利要求所述的预聚物的贴片,任选地其中所述预聚物在所述贴片的表面上。

23. 根据权利要求22所述的贴片,其中所述贴片进一步包含光引发剂,任选地其中所述贴片对辐射的波长透明以活化所述光引发剂。

24. 根据权利要求1到8中任一权利要求所述的手术胶用于胶合或密封组织的方法,所述方法包含将所述预聚物施加到所述组织的表面上并且使所述预聚物交联以形成经固化的聚合物,其中所述经固化的聚合物的90°拉脱粘着强度是至少约0.5N/cm<sup>2</sup>,优选至少约1N/cm<sup>2</sup>,并且甚至更优选至少约2N/cm<sup>2</sup>。

25. 根据权利要求1到8中任一权利要求所述的手术胶用于将组织粘着到医用装置的表面上的方法,所述方法包含将所述预聚物施加到所述组织和/或医用装置的表面上,使所述组织与所述医用装置接触,并且使所述预聚物交联以形成交联聚合物,其中所述医用装置以至少约0.5N/cm<sup>2</sup>,优选至少约1N/cm<sup>2</sup>,并且甚至更优选至少约2N/cm<sup>2</sup>的90°拉脱粘着强度粘着到所述组织上。

## 疏水性组织粘着剂

[0001] 关于联邦政府资助的研究或开发的声明

[0002] 本发明在政府支持下在由美国国家卫生研究院 (National Institutes of Health) 授予的协议号 GM086433 和 DE013023 下进行。政府拥有本发明的某些权利。

### 技术领域

[0003] 本发明在手术胶和粘着剂,尤其可以用于心腔和主要血管中的那些的领域中。

[0004] 相关申请案的交叉参考

[0005] 本申请案要求2014年1月8日递交的标题为“疏水性组织粘着剂、其制造方法 以及使用方法 (Hydrophobic Tissue Adhesives, Methods of Making, and Methods of Using Thereof)”的第61/924,864号美国临时申请案和2013年5月24日递交的标题 为“疏水性组织粘着剂、其制造方法以及使用方法”的第61/827,240号美国临时申请 案的优先权和权益。

### 背景技术

[0006] 心血管缺陷是儿童中最常见的先天缺陷并且是一岁以下婴儿的主要死因。因为大多数先天性心血管缺陷是结构性的,涉及心腔、瓣膜或大血管异常,所以需要手术干 预来修复孔洞,重新连接异常的血管并且重建瓣膜以实现正常生理机能。还需要手术 来治疗成人中的获得性心血管疾病,包括退行性或风湿性心脏病的继发性瓣膜病变、心肌梗塞后心 室间隔或游离壁破裂以及主动脉剥离。

[0007] 打开心脏手术通常依赖于缝合型封闭或心血管结构的附接;然而,由于幼小婴儿 组织和患病/受损成人组织的脆弱性,这可能有技术挑战,导致更长的手术时间,增 加出血或开裂的并发症的风险,并且因此导致更坏的结果。此外,打开心脏手术需 要心肺旁路 (CPB),其可能具有显著不良作用,包括炎症反应和潜在的神经并发症。

[0008] 尽管最近已经出现基于导管的用于封闭心脏缺陷(例如心房和心室间隔缺陷 (ASD和VSD))的介入治疗,其致力于减少程序的侵袭性,但仍存在在跳动的内部紧固 装置的主要挑战。用于基于导管的心脏间隔缺陷的封闭的装置的固定当前依 赖于夹持组织的机械手段。这可能对关键结构,如心脏瓣膜或特殊的传导组织造成损 伤。此外,如果缺陷周围存在不充分的组织边缘,那么假体可能移位,损坏相邻结构 并且还留下残余缺陷,限制装置施用。因此,此类方法仅可以在筛选的患者中施用, 取决于缺陷的解剖学位置和几何形状。

[0009] 快速固化的柔软并且柔性的组织粘着剂具有显著粘着强度,并且在血液存在下起 作用,提供潜在解决方案。其可以在无需机械截留或固定的情况下用于将组织表面附 接在一起或将假体装置连接到组织上,从而避免组织挤压和侵蚀,并且也可以用于微 创手术程序中。此类材料可以潜在地在极小疤痕和损伤的情况下用于较广范围的应用 中,不仅用于微创心脏修复,还用于修复柔软组织。举例来说,在血管手术中,基于 缝合的吻合术不会总是产生瞬时止血密封,并且可能在易形成血栓的内皮中产生不规 则性。此外,永久缝合线

的存在可能引起外来身体反应,伴随其它炎症和修复部位处的疤痕,其可能提高后期血管闭塞的风险。组织粘着剂可以在瞬时密封和极小疤痕或组织损伤的情况下实现此类修复。

[0010] 理想的组织粘着剂,尤其用于心血管和/或胃肠应用,应具有以下特性:(1)固化前低粘度或液体状特性以使得能够容易施用到所需区域,(2)被体液清除最少并且仅在需要时活化以促进在微创程序期间的植入装置的递送和再定位,(3)显著粘着强度,尤其在血液和/或其它体液存在下,(4)抵抗由与高移动性组织(例如心脏收缩或大血管脉动)粘着时的机械负荷的能力,(5)形成止血密封的能力,(6)极小炎症反应,以及(7)生物可分解性,其对于儿科应用是尤其重要的,因为不断生长的身体中的异物的长期结果是不确定的。

[0011] 不幸的是,当前临床上可获得的粘着剂,如医用级氰基丙烯酸酯(CA)或纤维蛋白密封剂在动态条件下容易地被清除,有毒并且因此无法在内部使用,和/或在生理条件下展现较弱粘着和/或物理强度,以使得其无法耐受心腔和主要血管内部的力。此外,这些粘着剂中的许多展现使得装置的精细调整或再定位极其困难的活化特性。此外,许多研发中的粘着剂仅经由与组织表面处的官能团的化学反应实现组织粘着性,并且因而在血液存在下变得无效。

[0012] 已研究氰基丙烯酸酯的替代物。贝廷格(Bettinger)等人的第8,143,042号美国专利描述可以用于多种应用的生物可降解弹性体,如手术胶。所述弹性体通过使含有可交联官能团(如丙烯酸酯基团)的预聚物交联来制备。所述预聚物的分子量可以在约300道尔顿与75,000道尔顿之间。'042专利公开了丙烯酸酯化程度可以在0.3到0.8范围内变化,并且将“较低丙烯酸酯化程度”限定为0.31,并且将“较高丙烯酸酯化程度”限定为0.41。

[0013] 交联密度可以影响交联/固化的聚合物的机械特性和/或粘着强度。'042专利公开了当其中所描述的预聚物用作手术胶或密封剂时,经固化的聚合物中的交联密度,即,对应预聚物主链上活化官能团的百分比优选较低,低于1%,以增加游离羟基的数目并且使得产物极具粘性。'042专利公开了需要增加聚合物上的游离羟基的数目以提高聚合物的粘性。这表明,与所属领域中许多其它粘着剂一样,'042专利中所公开的聚合物的粘着性的主要机制是聚合物上的官能团(例如游离羟基)与其所施用的组织之间的化学相互作用。这种类型的化学相互作用在体液,尤其血液存在下变得无效(阿奇(Artzi)等人,先进材料(Adv.Mater.) 21,3399-3403(2009))。

[0014] 类似地,马达维(Mahdavi)等人,PNAS,2008,2307-2312描述了具有含醛官能团的氧化葡聚糖(DXTA)的薄层的纳米图案化弹性PGSA聚合物以通过促进DXTA中的末端醛基与组织蛋白质中的氨基之间的共价交联来提高粘着剂的粘着强度。

[0015] 主要基于固化过程期间所产生的自由基与组织的官能团之间的共价键结的这一粘着性机制具有若干限制。使用具有反应性化学物质的粘着剂需要在施用预聚物之前干燥组织表面,其使得如在紧急程序期间在心脏应用中的用途极具挑战性。另外,反应性化学物质可以使蛋白质或组织变性并且促进非所需免疫反应,如可能导致粘着剂排斥反应的局部炎症。此外,仅键结到组织表面的反应性化学物质将因为界面将较不同而可能具有较低粘着性,并且因而胶与组织之间的界面处的机械特性将存在失配。

[0016] 需要一种改进的组织密封剂/粘着剂,其可以容易地施用到所需部位,在固化/交联之前保留在所需部位处适当位置,不会被体液清除,是生物相容的(无毒的),并且甚至

在如血液的体液存在下展现较强粘着力,如心腔和主要血管内部遇到的那些。

[0017] 因此,本发明的目标是提供改进的组织密封剂/粘着剂,其可以容易地施用到所需部位并且在固化/交联之前保留在所需部位处适当位置并且不会被体液清除。

[0018] 本发明的另一个目标是提供生物相容的(无毒的)这些改进的组织密封剂/粘着剂。

[0019] 本发明的又一个目标是提供展现较强粘着力并且耐受(如心腔和主要血管内部遇到的那些机械破坏)的的这些改进的组织密封剂/粘着剂。

[0020] 本发明的其它目标是提供这些改进的组织密封剂/粘着剂的制造方法以及改进的组织密封剂/粘着剂的使用方法。

## 发明内容

[0021] 描述了适用作组织密封剂和粘着剂的预聚物以及其制造和使用方法。预聚物具有流动特征以使得其可以经由注射器或导管施用到所需区域(例如相对较低粘度),但具有足够的粘性以保留在施用部位处适当位置并且不会从组织流出。预聚物还具有足够的疏水性以抵抗被体液,如血液清除。这在微创手术期间促进递送到所需部位以及植入装置的再定位。预聚物在体液中是稳定的;不会在不存在有意施加以引发交联的刺激(例如UV光、加热、化学引发剂)的情况下在体液中自发交联。预聚物的分子量可以改变。在一些实施例中,预聚物的分子量是约1,000道尔顿到约10,000道尔顿,优选约3,000道尔顿。在交联后,经固化的聚合物在血液和其它体液存在下展现显著粘着强度。在投与和交联之前,预聚物可以在体液,如血液中培育,而在交联时无实质上粘着强度降低。

[0022] 生物粘着聚合物的粘着强度可以随粘着固化聚合物的机械特性和经固化的聚合物与其所施用的组织的交错结合或缠结程度而改进。缠结程度和机械特性随前体分子量、预聚物的活化程度(例如丙烯酸酯化活化)以及经固化的聚合物的交联百分比而变。在一个实施例中,通过引入可以反应形成聚合物链之间的交联的一种或多种官能团来活化预聚物。预聚物优选为经活化。这意味着反应性官能团并入在预聚物主链上。根据优选实施例,活化包括在预聚物主链中引入经取代或未经取代的乙烯基。在更优选实施例中,其包括使用所属领域中已知的技术引入经取代或未经取代的丙烯酸酯基团。根据另一个实施例,活化包括引入乙烯基酯、乙烯基氨基甲酸酯、乙烯基酮、乙烯基酰胺、乙烯基碳酸酯、乙烯基醚基团或呈烯丙基形式的乙烯基。在一些实施例中,聚合物链是由经取代或未经取代的多元醇(如三醇)和经取代或未经取代的二酸形成的聚酯。在特定实施例中,三醇是丙三醇。预聚物上的游离官能团可以通过引入可以反应形成交联的反应性官能团活化以形成组织密封剂或粘着剂。举例来说,在一些实施例中,多元醇上的游离羟基可以通过引入丙烯酸酯基团而丙烯酸化。丙烯酸酯基团随后反应形成交联,从而形成粘着剂或密封剂。在一些实施例中,预聚物的活化(优选丙烯酸酯化)程度是约0.2到约0.9,更优选约0.4到约0.6。经固化的聚合物中的交联密度可以通过改变活化(优选丙烯酸酯化)程度和/或交联条件(如时间)而改变。在一些实施例中,交联密度是至少约1%直到40%或更大。在特定实施例中,预聚物的活化是丙烯酸酯化并且经固化的聚合物中的交联含有单一二酸酯官能团。交联密度随预聚物的活化(优选丙烯酸酯化)的实际程度(例如交联位点的理论数目)而变。其可以通过调节交联反应时间(例如实际上反应的基团数目)和/或能量而进一步

改进。

[0023] 预聚物具有足够的疏水性以使得在施用或投与到所需部位后,预聚物排斥水并且不会被体液,如血液清除。预聚物还可以在体液,如血液中培育,而无反应(例如交联)。在施用和交联后,经固化的聚合物在粘着特性方面没有展现因为在体液,尤其血液中的培育的损失或展现极小的损失。粘着剂或密封剂的机械特性取决于经固化的聚合物的交联密度。

[0024] 在一些实施例中,活化(优选丙烯酸酯化)的程度是约0.2到约0.9,小于这一范围的值往往会形成机械稳固性不足的粘着剂,尤其对于其中粘着剂必须耐受较高压力,如心腔或血管和/或其中粘着剂与体液,如血液接触,尤其长时接触的应用来说。高于这一范围的值往往会形成具有更高硬度的粘着剂。这对于其中需要粘着剂随着患者移动而挠曲并且移动的应用来说可能是成问题的。

[0025] 在一些实施例中,直接将活化的预聚物施用到所需部位,如通过注射或经由导管。预聚物应是足够非粘性的以可经由具有约14-20,优选14-18的规格的注射器针头注射,但具有足够粘性以保留在投与部位处适当位置。预聚物还应具有足够疏水性以排斥水并且不会被体液清除。预聚物可以与光引发剂、治疗剂、防治剂和/或诊断剂和/或一种或多种赋形剂混合以及经由注射或导管施用的混合物。在一些实施例中,活化的预聚物在电磁辐射(例如UV光)存在下经固化以形成粘着剂(经固化的聚合物)。根据另一实施例,类似地可以热或化学方式,例如通过使用氧化还原引发剂来引发聚合。在其它实施例中,将活化的预聚物施加到贴片,所述贴片施用到所需部位。在使用光引发剂来引发聚合的那些实施例中,贴片足够透明(如上文所描述)以允许电磁辐射(例如UV光)通过贴片材料并且引发预聚物的光聚合以形成粘着剂(经固化的聚合物)。在其它实施例中,可以热或化学(例如氧化还原引发剂)方式引发聚合,在此情况下贴片的透明度并不重要。胶体层的量应使粘着性最大化。在优选实施例中,胶体层厚度是大于74 $\mu\text{m}$ ,更优选大于200 $\mu\text{m}$ 。

[0026] 粘着剂(经固化的聚合物)具有能够抵抗下方组织移动(例如心脏、血管等的收缩)的足够的弹性。粘着剂(经固化的聚合物)可以提供止血密封并且是生物可降解和生物相容的,引起极小炎症反应。在特定实施例中,单独或如施加到贴片的交联聚合物(或经固化的聚合物)的90°拉脱粘着强度是至少约0.5N/cm<sup>2</sup>,至少约1N/cm<sup>2</sup>,更优选至少约2N/cm<sup>2</sup>,并且具有以下特征中的一种或多种:(1)预聚物的分子量是约1,000道尔顿到约10,000道尔顿;(2)活化(优选丙烯酸酯化)程度是约0.2到约0.9;和/或(3)交联密度是至少约1%到40%或更大。在特定实施例中,单独或如施加到贴片的经固化的聚合物展现至少100mmHg到200mm Hg的破裂强度。

[0027] 所述材料可以用于其中需要密封剂或粘着剂或障壁的多种适应症。示例性适应症包括(但不限于)手术,如心血管手术(例如具有较高压力的区域,如心腔和/或主要血管);阻止由于伤口或创伤(战场损伤、车祸等)的出血;治疗适当地经由普通生理机制很难闭合或无法愈合的伤口,例如糖尿病溃疡;修复动脉瘤;组织闭合(GI道、肺脏等);防止在组织中形成孔洞;防止形成粘着物;增强/加强组织机械特性等。所描述的材料还可以用于单独药物递送或以密封剂、粘着剂或障壁形式作为材料的用途的一部分的药物递送。

[0028] 在优选实施例中,贴片材料是柔软和弹性的。优选地,贴片材料的伸长率是至少50%,更优选大于100%,并且更优选大于150%。贴片的杨氏模量(Young's modulus)还应

优选为小于20MPa,更优选小于10MPa,并且更优选为5MPa。在一些实施例中,贴片的厚度是小于约500 $\mu\text{m}$ ,更优选低于约400 $\mu\text{m}$ ,更优选小于约300 $\mu\text{m}$ ,并且更优选小于约200 $\mu\text{m}$ 。贴片适用作疝网;药物递送贴片;防止感染(即,阻挡细菌/真菌进入组织)的贴片;加强缝合线/钉或对其置换;局部递送药剂于组织上,即,递送到肿瘤的化学治疗剂;或化学递送到部位以防止复发以促进伤口愈合/再生;用于牙科应用以便引导骨骼再生或齿龈移植物的胶/贴片;用于将骨骼密封在一起的贴片;将装置或移植物粘附到软骨或骨骼的贴片;骨骼螺丝的替换等。所述贴片可以施用到需要粘着剂或密封剂的任何器官或部位,如胃、肺、心脏、胰腺、肠、结肠、肝脏、肾脏、矫形外科应用、颅面应用以及牙科应用。

[0029] 在一些实施例中,贴片可以是双面的,即,预聚物施加到两侧。在其它实施例中,材料可以是障壁膜的一部分,其中一侧是粘着剂并且另一侧不是。贴片可以含有表面形态,例如贴片表面上产生的微米级或纳米级特征以增强粘着性。这些特征可以使用如光刻的领域中的技术来制备。特征可以具有任何形状和/或大小,限制条件是其相比于不具有特征的贴片增强粘着性。

[0030] 非医用应用包括(但不限于)水下粘着,例如以密封船中的孔洞或将涂料施加到船上以防止藤壶附着。

## 附图说明

[0031] 图1A描绘在暴露于UV光之前疏水性光活化粘着剂(HLAA)预聚物的化学结构。图1B是在暴露于UV光之后HLAA的化学结构。图1C是聚(丙三醇癸二酸酯氨基甲酸酯)(PGSU)贴片的粘着强度( $\text{N}/\text{cm}^2$ )随(从左到右)氰基丙烯酸酯(CA, DERMABOND®)、纤维蛋白(TISSUESEAL®)以及未固化(0s)或分别固化1s、5s和30s的HLAA的粘着剂变化的柱状图。图1D是示出了HLAA粘着剂的粘着强度随贴片材料和固化时间变化的柱状图。贴片材料从左到右包括聚(丙三醇癸二酸酯氨基甲酸酯)(PGSU)、牛心包膜、猪小肠粘膜下层以及聚对苯二甲酸乙二酯(PET)。UV固化时间是5s或30s,如各条柱下所指示。图1E是在暴露于血液之后、在粘着性测试之前涂布有HLAA(左侧条柱)或CA(右侧条柱)的贴片的相对粘着强度的柱状图。对于HLAA贴片,观测到粘着强度无显著变化。相比之下,在与血液接触后,CA贴片立即活化,几乎损失了粘着于其预期衬底的所有能力。

[0032] 图2是示出了经固化的HLAA压缩超过100次循环的压力(MPa)-应力(%)曲线的图。

[0033] 图3A是示出了在固化之前HLAA预聚物的损耗模量( $G''$ )和储能模量( $G'$ )随角频率变化的图。图3B是示出了HLAA预聚物的粘度( $\text{Pa}\cdot\text{s}$ )随剪切速率( $1/\text{s}$ )变化的图。

[0034] 图4是HLAA的粘着强度( $\text{N}/\text{cm}^2$ )随丙烯酸酯化程度(丙烯酸酯摩尔/丙三醇摩尔)变化的图。

[0035] 图5A是用365nm光和3牛顿的预置负载固化5秒的HLAA的粘着强度( $\text{N}/\text{cm}^2$ )随光强度( $\text{W}/\text{cm}^2$ )变化的柱状图。图5B是用365nm光在0.38 $\text{W}/\text{cm}^2$ 的强度下固化5秒的HLAA的粘着强度( $\text{N}/\text{cm}^2$ )随固化期间的预置负载(N)变化的柱状图。

[0036] 图6是透射通过贴片材料(从左到右)聚(丙三醇癸二酸酯氨基甲酸酯)(PGSU)、牛类心包膜(BP)、猪小肠粘膜下层(SIS)以及聚对苯二甲酸乙二酯(PET)的UV光百分比的图。

[0037] 图7是在暴露于血液之前(左侧条柱)和之后(右侧条柱)HLAA粘着剂涂布贴片的

厚度的柱状图。

[0038] 图8描绘表示粘着性测量中评估的丙烯酸化聚(丙三醇辛二酸酯) (PGSubA) 和 丙烯酸化聚(丙三醇十二烷二酸酯) (PGDoA) 的化学结构。

[0039] 图9是GSubA (左侧条柱) 和PGDoA (右侧条柱) 的粘着力 ( $N/cm^2$ ) 的柱状图。虚线表示针对HLAA (PGSA) 的粘着性获得的平均值。

[0040] 图10描绘由PGS预聚物主链产生的不同丙烯酸酯衍生物的化学结构。

[0041] 图11是由PGS预聚物主链产生的不同丙烯酸酯衍生物的粘着力 ( $N/cm^2$ ) 的柱状图。虚线表示针对HLAA (PGSA) 的粘着性获得的平均值。

[0042] 图12描绘由PGS预聚物 (PGS-AI) 产生的乙烯基衍生物的化学结构。

[0043] 图13是示出了PGS-AI的粘着力 ( $N/cm^2$ ) 的柱状图。虚线表示针对HLAA (PGSA) 的粘着性获得的平均值。

[0044] 图14是在空白 (左侧条柱) 和胶原蛋白涂布 (右侧条柱) 的衬底上HLAA的粘着强度的增加倍数的柱状图。

[0045] 图15A-15B是坏死程度 (图15A) 和炎症程度 (15B) 的条形图, 如用HLAA (左侧条柱) 和CA (右侧条柱) 植入剂植入后7天和14天由对外植心脏不知情的病理学家进行的主观评估所得。

[0046] 图16是示出了沉积血小板的数目随材料变化的图。

## 具体实施方式

[0047] I. 定义

[0048] 如本文所使用的“90°拉脱粘着性”或“90°拉脱粘着强度”是指通过将粘着剂物件或样品附接到固定在如金属短柱的平坦衬底上的湿润组织 (如心脏组织的心外膜表面、血管或猪肠组织的浆膜侧) 来获得粘着性值。90°拉脱粘着性测试测定在粘着剂脱落之前表面积可以承受的最大垂直力 (以拉力形式)。

[0049] 如本文所使用, 术语“生物分子”是指细胞和组织中常见的天然存在的或人工产生 (例如通过合成或重组方法) 的分子 (例如蛋白质、氨基酸、肽、聚核苷酸、核苷酸、碳水化合物、糖、脂质、核蛋白、糖蛋白、脂蛋白以及小分子)。特定类别的生物分子包括 (但不限于) 酶; 受体; 神经传递素; 激素; 细胞因子; 细胞应答调节剂, 如生长因子和趋化因子; 抗体; 疫苗; 半抗原; 毒素; 干扰素; 核酶; 反义药剂; 质粒; DNA以及RNA。

[0050] 术语“聚核苷酸”、“核酸”或“寡核苷酸”是指核苷酸的聚合物。术语“聚核苷酸”、“核酸”以及“寡核苷酸”可互换使用。通常, 聚核苷酸包含至少三个核苷酸。DNA和RNA是聚核苷酸。聚合物可以包括天然核苷 (即, 腺苷、胸苷、鸟苷、胞苷、尿苷、脱氧腺苷、脱氧胸苷、脱氧鸟苷以及脱氧胞苷)、核苷类似物 (例如 2-氨基腺苷、2-硫代胸苷、肌苷、吡咯并-嘧啶、3-甲基腺苷、C5-丙炔基胞苷、C5-丙炔基尿苷、C5溴尿苷、C5氟尿苷、C5碘尿苷、C5甲基胞苷、7脱氮腺苷、7脱氮鸟苷、8氧代腺苷、8氧代鸟苷、O(6) 甲基鸟嘌呤以及2-硫代胞苷)、经化学修饰的碱基、经生物修饰的碱基 (例如甲基化碱基)、插入碱基、经修饰的糖 (例如2'-氟核糖、核糖、2'-脱氧核糖、阿拉伯糖以及己糖) 或经修饰的磷酸酯基团 (例如硫代磷酸酯和5'-N-亚磷酸键)。

[0051] 如本文所使用, “多肽”、“肽”或“蛋白质”包含通过肽键连接在一起的一串至少三

个氨基酸。术语“多肽”、“肽”以及“蛋白质”可互换使用。肽可以指单独的肽或肽集合。本发明肽优选仅含有天然氨基酸,但可以替代地采用如所属领域中已知的非天然氨基酸(即,自然界并不存在但可以并入到多肽链中的化合物)和/或氨基酸类似物。

[0052] 术语“多糖”、“碳水化合物”或“寡糖”是指糖的聚合物。术语“多糖”、“碳水化合物”以及“寡糖”可互换使用。通常,多糖包含至少三个糖。聚合物可以包括天然糖(例如葡萄糖、果糖、半乳糖、甘露糖、阿拉伯糖、核糖以及木糖)和/或经修饰的糖(例如2'-氟核糖、2'-脱氧核糖以及己糖)。

[0053] 如本文所使用,术语“生物相容的”意图描述不会引发活体内实质上有害的应答的材料。举例来说,氰基丙烯酸酯胶未被批准用于活体内,因为显著的炎症和毒性,并且因此不被认为是生物相容的。

[0054] 如本文所使用,“生物可降解的”聚合物是在生理或内体条件下降解成寡聚和/或单体物质的聚合物。在各种优选实施例中,聚合物和聚合物生物降解副产物是生物相容的。生物可降解的聚合物不一定是水解可降解的并且可能需要酶促作用以完全降解。

[0055] 如本文所使用,短语“生理条件”涉及在组织的细胞内和细胞外流体中可能遇到的化学(例如pH、离子强度)和生物化学(例如酶浓度)条件范围。对于大多数组织,生理pH在约7.0到7.4范围内。

[0056] 如本文所使用,“疏水性”意指预聚物足够排斥水以在交联之前保留在施用/投与部位处适当位置。

[0057] 如本文所使用,“可注射”意指预聚物组合物粘性足够低,即可以经由注射器,需要例如具有14-20,优选14-18,更优选16-18规格的针头施用。在一些实施例中,针头是18号的。

[0058] 如本文所使用,“活化程度”是指预聚物上活化/官能化的实际量。活化程度通常表示为每摩尔待丙烯酸化部分的活化剂摩尔。举例来说,丙烯酸酯化(例如丙烯酸酯化程度)表示为每摩尔待丙烯酸化部分(例如丙三醇)的丙烯酸化剂(例如丙烯酰基氯化物)的摩尔。在其它实施例中,活化程度(例如丙烯酸酯化程度)可以表示为已经活化并且可用于交联的可用部分百分比。交联部分的实际百分比通常低于活化部分百分比,因为交联所述取决于刺激时间(例如照射时间、加热时间等)。

[0059] 如本文所使用,“在血液存在下交联”意指预聚物可以在极少或无交联的情况下在施用/投与之前血液或其它体液中培育。预聚物实质上仅在有意施加外部刺激,如UV光、热量、化学引发剂等之后交联。这与其它已知粘着剂形成对比,其它已知粘着剂如氰基丙烯酸酯,其对周围大气中的水分具有高度反应性并且使用前必须储存在惰性、干燥环境中。在施用于所需部位处之前,此类粘着剂无法暴露于体液。

[0060] 如本文所使用,“生物活性剂”用于指改变、抑制、活化或者影响生物或化学事件的化合物或物质。

[0061] 如本文所使用,术语“组织”是指经组合以执行特定功能的类似细胞和围绕细胞的任何细胞外基质的集合。

[0062] 如本文所使用的术语“经取代”意指置换分子的氢或一个或多个原子,例如碳、氮、氧等。取代基可以包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯根、烷羰基、芳基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷基氨基

羰基、二烷基氨基羰基、烷氧基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳氨基、二芳基氨基以及烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基以及脲基)、甲脒基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷芳基或芳香族基团或杂芳香族基团。因此,短语“如本文所描述的取代基”等是指上述取代基和其组合中的一个或多个。

[0063] 术语“烷基”包括饱和脂肪族基团,其包括“未经取代的烷基”和“经取代的烷基”,其后者是指具有置换烃主链的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基。术语“烷基”包括直链烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等)、支链烷基(异丙基、叔丁基、异丁基等)、环烷基(脂环基)(环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基)以及经环烷基取代的烷基。术语“烷基”还包括天然和非天然氨基酸的侧链。

[0064] “烷芳基”或“芳烷基”是经烷基取代的芳基(例如苯基甲基(苯甲基))。

[0065] 术语“芳基”包括5元和6元单环芳香族基团以及多环芳基,例如三环、双环,例如萘、蒽、菲等。芳环可以在具有如上文所描述的此类取代基的一个或多个环位置处经取代。芳基还可以与例如非芳香族的脂环或杂环稠合或桥连以形成例如聚环。

[0066] 术语“烯基”包括与上文所描述的烷基在长度和可能的取代方面类似但含有至少一个双键的不饱和脂肪族基团。举例来说,术语“烯基”包括直链烯基(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等)、支链烯基、环烯基(脂环基)(环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基)、经烷基或烯基取代的环烯基以及经环烷基或环烯基取代的烯基。术语烯基包括“未经取代的烯基”和“经取代的烯基”两种,其后者是指具有置换烃主链的一个或多个碳上的氢的取代基的烯基。

[0067] 术语“炔基”包括与上文描述的烷基在长度和可能的取代方面类似但含有至少一个三键的不饱和脂肪族基团。举例来说,术语“炔基”包括直链炔基(例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等)、支链炔基以及经环烷基或环烯基取代的炔基。术语炔基包括“未经取代的炔基”和“经取代的炔基”两种,其后者是指具有置换烃主链的一个或多个碳上的氢的取代基的炔基。

[0068] 术语“酰基”包括含有酰基( $\text{CH}_3\text{CO}-$ )或羰基的化合物和基团。术语“经取代的酰基”包括具有置换氢原子中的一个或多个的取代基的酰基。

[0069] 术语“酰氨基”包括其中酰基键结到氨基的基团。举例来说,术语包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基以及脲基。

[0070] 术语“芳酰基”包括具有结合到羰基的芳基或杂芳香族基团的化合物和基团。芳酰基的实例包括苯基羧基和萘基羧基。

[0071] 术语“烷氧烷基”、“烷基氨基烷基”以及“硫基烷氧基烷基”包括如上文所描述的烷基,其进一步包括置换烃主链的一个或多个碳的氧、氮或硫原子,例如氧、氮或硫原子。

[0072] 术语“烷氧基”包括共价连接到氧原子的经取代的和未经取代的烷基、烯基以及炔基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基以及戊氧基,并且可以包括环状基团,如环戊氧基。

[0073] 术语“胺”或“氨基”包括其中氮原子共价键结到至少一个碳或杂原子的化合物。术语“烷基氨基”包括其中氮结合到至少一个额外烷基的基团和化合物。术语“二烷基氨基”包括其中氮原子结合到至少两个额外烷基的基团。术语“芳氨基”和“二芳基氨基”包括

其中氮分别结合到至少一个或两个芳基的基团。术语“烷基芳基氨基”、“烷基氨基芳基”或“芳基氨基烷基”是指结合到至少一个烷基和至少一个芳基的氨基。术语“烷氨基烷基”是指结合到氮原子(即,同样结合到烷基)的烷基、烯基或炔基。

[0074] 术语“酰胺”或“氨基羧基”包括含有结合到羰基或硫羰基的碳的氮原子的化合物或基团。术语包括“烷氨基羧基”,其包括结合到氨基(结合到羧基)的烷基、烯基或炔基。其包括芳基氨基羧基,所述基团包括结合到氨基(其结合到羰基或硫羰基的碳)的芳基或杂芳基。术语“烷基氨基羧基”、“烯基氨基羧基”、“炔基氨基羧基”以及“芳基氨基羧基”包括其中烷基、烯基、炔基以及芳基分别结合到氮原子(其转而结合到羰基的碳)的基团。

[0075] 术语“羰基”或“羧基”包括含有与键结到氧原子和其互变异构形式的双键连接的碳的化合物和基团。含有羰基的基团的实例包括醛基、酮基、羧酸基、酰胺基、酯基、酸酐基等。术语“羧基”或“羰基”是指以下基团:如“烷羰基”,其中烷基共价结合到羰基;“烯基羰基”,其中烯基共价结合到羰基;“炔基羰基”,其中炔基共价结合到羰基;“芳基羰基”,其中芳基共价连接到羰基。此外,术语还指其中一个或多个杂原子共价键结到羰基的基团。举例来说,术语包括以下基团:如氨基羰基(其中氮原子结合到羰基(例如酰胺)的碳);氨基羰基氧基,其中氧和氮原子都键结到羰基(例如也称为“氨基甲酸酯”)的碳。此外,还包括氨基羰基氨基(例如脲)以及结合到杂原子(例如氮原子、氧原子、硫原子等以及碳原子)的羰基的其它组合。此外,杂原子可以进一步经一个或多个烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、酰基等基团取代。

[0076] 术语“醚”包括含有键结到两个不同碳原子或杂原子的氧的化合物或基团。举例来说,术语包括“烷氧烷基”,其是指共价键结到氧原子(共价键结到另一种烷基)的烷基、烯基或炔基。

[0077] 术语“酯”包括含有结合到氧原子(键结到羰基的碳)的碳或杂原子的化合物和基团。术语“酯”包括烷氧基羧基,如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。烷基、烯基或炔基如上文所定义。

[0078] 术语“羟基(hydroxy或hydroxyl)”包括具有-OH或-O-的基团。

[0079] 术语“卤素”包括氟、溴、氯、碘等。术语“全卤化”一般是指其中所有氢经卤素原子置换的基团。

[0080] 术语“杂原子”包括除碳或氢外任何元素的原子。优选杂原子是氮和氧。术语“杂环”或“杂环基”包括含有一个或多个杂原子的饱和环、不饱和环、芳香族环(“杂芳基”或“杂芳香族基”)以及多环。杂环基可以经取代或未经取代。杂环基的实例包括例如苯并二噁唑、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并哌喃、脱氮嘌呤、呋喃、吡啶、吡啶、咪唑、异噁唑、异吡啶、异喹啉、异噻唑、亚甲基二氧基苯基、萘啶、噁唑、嘌呤、吡喃、吡嗪、吡啶、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹啉、四唑、噻唑、噻吩以及三唑。其它杂环包括吗啉基、哌啶、哌啶、硫代吗啉基以及四氢噻唑。

[0081] 术语“多环”和“多环结构”包括具有两个或更多个环的基团(例如环烷基、环烯基、环炔基、芳基和/或杂环基),其中两个或更多个碳与两个邻接环共用,例如所述环是“稠合环”。经由非相邻原子接合的环称为“桥连”环。多环的环中的每一个可以经如上文所描述的此类取代基取代。

[0082] 如本文所使用的术语“约”或“大约”一般意指在给定值或范围的20%内,优选在

10%内,并且更优选在5%内。术语“约x”进一步包括x。

## [0083] II. 预聚物

[0084] 适用作组织密封剂和粘着剂的预聚物具有流动特征以使得其可以经由注射器或导管施用到所需区域(例如相对较低粘度),但具有足够的粘性以保留在施用部位处适当位置并且不会从组织流出。如本文所使用,“预聚物”是指在交联之前活化的聚合物。预聚物还具有足够的疏水性以抵抗被体液,如血液清除。这在微创手术期间促进递送到所需部位以及植入装置的再定位。预聚物在体液中是稳定的;不会在不存在有意施加以引发交联的刺激(例如UV光、加热、化学引发剂)的情况下在体液中自发交联。预聚物的分子量可以改变。在一些实施例中,预聚物的分子量是约1,000道尔顿到约10,000道尔顿,约2,000道尔顿到约10,000道尔顿,约3,000道尔顿到约10,000道尔顿,约5,000道尔顿到约10,000道尔顿。在一些实施例中,预聚物的分子量是约3,000道尔顿。在交联后,经固化的聚合物在血液和其它体液存在下展现显著粘着强度。在投与和交联之前,预聚物可以在体液,如血液中培育,而在交联时无实质上粘着强度降低。粘着剂(经固化的聚合物)具有能够抵抗下方组织移动(例如心脏、血管等的收缩)的足够的弹性。粘着剂(经固化的聚合物)可以提供止血密封并且是生物可降解和生物相容的,引起极小炎症反应。

[0085] 生物粘着聚合物的粘着强度可以随粘着固化聚合物的机械特性和经固化的聚合物与其所施用的组织的交错结合或缠结程度而改进。缠结程度和机械特性随前体分子量、预聚物的活化程度(例如丙烯酸酯化活化)以及经固化的聚合物的交联百分比而变。在一个实施例中,通过引入可以反应形成聚合物链之间的交联的一种或多种官能团来活化预聚物。所得材料优选是生物可降解和弹性的。在一些实施例中,聚合物链是由经取代或未经取代的多元醇(如三醇)和经取代或未经取代的二酸形成的聚酯。在特定实施例中,三醇是丙三醇。预聚物上的游离官能团可以通过引入可以反应形成交联的反应性官能团活化以形成组织密封剂或粘着剂。举例来说,在一些实施例中,多元醇上的游离羟基可以通过引入丙烯酸酯基团而丙烯酸化。丙烯酸酯基团随后反应形成交联,从而形成粘着剂或密封剂。在一些实施例中,预聚物的活化(优选丙烯酸酯化)程度是约0.2到约0.9,优选约0.3到约0.7,更优选约0.4到约0.6。在特定实施例中,活化(优选丙烯酸酯化)程度是约0.5。经固化的聚合物中的交联密度可以通过改变活化(优选丙烯酸酯化)程度和/或交联条件(如时间)而改变。在一些实施例中,交联密度是至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%、30%、32%、35%、38%、40%或更大。在特定实施例中,预聚物的活化是丙烯酸酯化并且经固化的聚合物中的交联含有单一二酸酯官能团。

[0086] 在特定实施例中,单独或如施加到贴片的交联聚合物(或经固化的聚合物)的90°拉脱粘着强度是至少约0.5N/cm<sup>2</sup>,至少约1N/cm<sup>2</sup>,或甚至至少约2N/cm<sup>2</sup>,并且具有以下特征中的一种或多种:(1)预聚物的分子量是约1,000道尔顿到约10,000道尔顿,约2,000道尔顿到约10,000道尔顿,约3,000道尔顿到约10,000道尔顿,约5,000道尔顿到约10,000道尔顿,或根据优选实施例,约3,000道尔顿;(2)活化(优选丙烯酸酯化)程度是约0.2到约0.9,约0.3到约0.8,约0.4到约0.6,或约0.5;和/或(3)交联密度是至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%、30%、32%、35%、38%、40%或更大。在特定实施例中,单独或如施加到贴片的经固化的聚合物展现至少

100mmHg、140 mm Hg、150mm Hg、160mm Hg、170mm Hg、180mm Hg、190mm Hg、200mm Hg 或大于200mm Hg的破裂强度。

[0087] 预聚物具有足够的疏水性以使得在施用或投与到所需部位后,预聚物排斥水并且不会被如血液的体液清除。这与所属领域中的亲水性组织密封剂/粘着剂形成对比,所述亲水性组织密封剂/粘着剂如基于聚乙二醇(PEG)的材料,其在施用/投与之后被体液清除。预聚物还可以在体液,如血液中培育,而无反应(例如交联)。在施用和交联后,由于在体液,尤其血液中的培育,经固化的聚合物在粘着特性方面展现无损失或极小损失。这与已知粘着剂形成对比,已知粘着剂如氰基丙烯酸酯,其具有高度反应性并且使用前必须储存在惰性、干燥环境中,因为材料将由于周围环境(例如空气、体液等)中的水分而反应。这些材料无法在使用前培育在体液中。

[0088] 预聚物优选经活化。这意味着反应性官能团并入在预聚物主链上。根据优选实施例,活化包括在预聚物主链中引入经取代或未经取代的乙烯基。在更优选实施例中,其包括使用所属领域中已知的技术引入经取代或未经取代的丙烯酸酯基团。在一个实施例中,活化包括引入乙烯基酯、乙烯基氨基甲酸酯、乙烯基酮、乙烯基酰胺、乙烯基碳酸酯、乙烯基醚基团或呈烯丙基形式的乙烯基。

[0089] 粘着剂或密封剂的机械特性取决于经固化的聚合物的交联密度。在一些实施例中,经固化的聚合物中的交联密度大于1%,例如大于5%、8%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%、30%、32%、35%、38%、40%或更大。交联密度随预聚物的活化(优选丙烯酸酯化)的实际程度(例如交联位点的理论数目)而变。其可以通过调节交联反应时间(例如实际上反应的基团数目)和/或能量而进一步改进。

[0090] 在一些实施例中,活化(优选丙烯酸酯化)的程度是约0.2到约0.9,优选约0.4到约0.75,更优选约0.5。小于这一范围的值往往会形成机械稳固性不足的粘着剂,尤其对于其中粘着剂必须耐受较高压力,如心腔或血管和/或其中粘着剂与体液,如血液接触,尤其长时间接触的应用来说。高于这一范围的值往往会形成具有更高硬度的粘着剂。这对于其中需要粘着剂随着患者移动而挠曲并且移动的应用来说可能是成问题的。

[0091] 所述粘着剂具有能够抵抗下方组织移动(例如心脏、血管等的收缩)的足够的弹性。所述粘着剂可以提供止血密封。所述粘着剂是生物可降解和生物相容的,引起极小的炎症反应。粘着剂优选是弹性的。

[0092] 在一些实施例中,预聚物通过使多元醇(如二醇、三醇、四醇或更高级醇)与聚合酸(如二酸或更高阶酸)反应以形成聚酯来制备。其它预聚物主链也可以用于形成活化预聚物,包括(但不限于)聚(酯酰胺)、聚(氨基甲酸酯)和/或其它弹性材料。预聚物的游离羟基可以如通过丙烯酸酯化或乙烯化活化以形成活化的预聚物。在一些实施例中,丙烯酸酯化反应经由游离羟基的酰化进行。在其它实施例中,预聚物中的游离羟基可以经由产生氨基甲酸酯键的异氰酸酯连接体活化。其它官能团(例如羧酸、胺等)可以被活化,替代或除游离羟基以外。

[0093] A. 多元醇

[0094] 如本文所使用,“多元醇”意指含有两个或更多个羟基的分子或部分。如果仅使用一种类型的多元醇,那么多元醇含有三个或更多个羟基。在其它实施例中,可以使用不同多元醇的混合物,其中一些多元醇含有两个或更多个羟基,并且其它多元醇含有三个或更

多个羟基。适合的多元醇包括二醇,如烷烃二醇;三醇,如丙三醇、三羟 甲基丙烷、三乙醇胺;四醇,如赤藻糖醇、季戊四醇;以及更高级多元醇,如山梨糖 醇。还可以使用不饱和二醇,如十四-2,12-二烯-1,14-二醇或其它二醇,包括大分子单 体二醇,如聚氧化乙烯和N-甲基二乙醇胺(MDEA)。在一个实施例中,多元醇是 经取代或未经取代的丙三醇。

[0095] 除并入到预聚物中以外,多元醇可以经由例如丙烯酸酯化学作用并入到所得交联 聚合物中。举例来说,二醇可以首先丙烯酸化并且随后使用自由基聚合反应与丙烯酸 化预聚物组合。在各种实施例中,可以使用醛和硫醇,例如用于将蛋白质和生长因子 附接到预聚物上。

#### [0096] B. 多元酸

[0097] 广泛多种二酸或高阶酸可以用于形成弹性生物可降解的聚合物组合物。示例性酸 包括(但不限于)戊二酸(5个碳)、己二酸(6个碳)、庚二酸(7个碳)、辛二 酸(8个碳)以及壬二酸(九个碳)。示例性长链二酸包括具有超过10、超过15、 超过20以及超过25个碳原子的二酸。可以使用非脂肪族二酸。举例来说,具有一个 或多个双键的上述二酸的形式可以用于产生多元醇-二酸共聚物。

[0098] 胺和芳香族基团可以并入到碳链中。示例性芳香族二酸包括对苯二甲酸和羧基苯 氧基丙烷。同样,二酸也可以包括取代基。举例来说,在各种实施例中,可以使用反 应性基团(如胺和羟基)来增加可用于交联的位点数目。在各种实施例中,氨基酸和 其它生物分子可以用于修饰聚合物的生物特性。在各种实施例中,芳香族基团、脂肪 族基团以及卤素原子可以用于修饰聚合物内的链间相互作用。在一个实施例中,二酸 是经取代或未经取代的癸二酸。

#### [0099] C. 活化的预聚物

[0100] 预聚物优选经活化。其可以通过引入可以反应或被反应以形成交联的官能团而活 化。预聚物通过使聚合物主链上的一个或多个官能团与可以反应或被反应以形成交联 的一个或多个官能团反应而活化,产生经固化的聚合物。在一些实施例中,在预聚物 中待交联的反应性官能团是经取代或未经取代的乙烯基。在一些实施例中,对应经固 化的聚合物中的交联是或含有单一二酸酯官能团。

[0101] 预聚物主链上待活化的适合的官能团包括羟基、羧酸基、胺以及其组合。在特定 实施例中,待活化的官能团是羟基和/或羧酸。在更特定实施例中,其是羟基。预聚 物上的游离羟基可以通过可以形成聚合物链之间的交联的部分来使羟基官能化来活 化。在一些实施例中,活化的基团是预聚物中的A和/或B部分上的游离羟基。

[0102] 游离羟基可以用多种官能团官能化。在一个实施例中,游离羟基用乙烯基官能化。 乙烯基可以通过所属领域中已知的多种技术,如通过乙烯化或丙烯酸酯化来引入。乙 烯基含有以下结构 $-CR_1=CR_2R_3$ ,其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 彼此独立地选自H、烷基(例如甲 基、乙基)、芳基(例如苯基)、经取代的烷基、经取代的芳基、羧酸、酯、酰胺、胺、氨基甲酸酯、醚以及羰基。

[0103] 在一个实施例中,官能团是或含有丙烯酸酯基团。丙烯酸酯基团是含有经取代或 未经取代的丙烯酰基的部分。根据特定实施例,其含有以下基: $-C(=O)-CR_1=CR_2R_3$ , 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 彼此独立地选自自由以下组成的群组:H、烷基(例如甲基、乙基)、芳基(例如苯基)、 经取代的烷基、经取代的芳基、羧酸、酯、酰胺、胺、氨基甲酸 酯、醚以及羰基。

[0104] 优选实施例包括其中 $R_1$ 、 $R_2$ 以及 $R_3$ 是H; $R_1$ 是 $CH_3$ , $R_2$ 和 $R_3$ 是H; $R_1$ 和 $R_2$ 是H并且 $R_3$ 是 $CH_3$ ;

以及R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>是H并且R<sub>3</sub>是苯基。乙烯基还可以使用预聚物上的游离羧基并入在预聚物的主链中。举例来说,甲基丙烯酸羟乙酯可以经由预聚物的COOH基团使用羰基二咪唑活化化学作用并入。

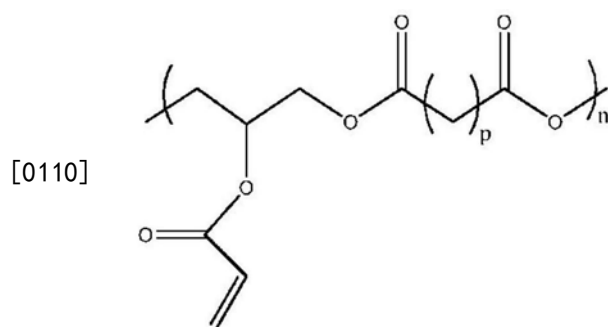
[0105] 活化程度可以改变。在一些实施例中,活化程度是约0.2到约0.9,优选约0.3到约0.8,最优选约0.4到约0.6。在特定实施例中,活化(优选丙烯酸酯化)程度是约0.5。在特定实施例中,活化程度如上文所描述,并且反应性官能团是丙烯酸酯(丙烯酸酯化程度)。

[0106] 除丙烯酸酯基团或其它乙烯基以外,其它试剂可以用于活化预聚物。此类试剂的实例包括(但不限于)缩水甘油基、表氯醇、三苯基磷、偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、二氮杂环丙烯、己二酸二乙酯以及癸二酸二乙酯(其中使用酶作为催化剂)、光气类型试剂、二酰基氯、双酸酐、双卤化物、金属表面以及其组合。

[0107] 活化的预聚物应具有允许预聚物保持在投与部位处适当位置的粘度,而不会被体液,如水和/或血液清除。在一些实施例中,预聚物的粘度在约0.5到约100Pa·s之间,优选在约1.0到约50Pa·s之间,更优选在约2.0到约40Pa·s之间,并且最优选在约2.5到约25Pa·s之间。预聚物的粘度部分地通过预聚物的分子量测定。在一些实施例中,预聚物的重均分子量在约5,000道尔顿到约1,000,000道尔顿之间,在约10,000道尔顿到约1,000,000道尔顿之间,优选在约10,000道尔顿到约500,000道尔顿之间,更优选在约10,000道尔顿到约250,000道尔顿之间,并且最优选在约10,000道尔顿到100,000道尔顿之间。在特定实施例中,重均分子量小于约100,000道尔顿,小于约75,000道尔顿,小于约50,000道尔顿,小于约40,000道尔顿,小于30,000道尔顿,或小于20,000道尔顿。在其它实施例中,分子量在约1000道尔顿到约10,000道尔顿之间,在约2000道尔顿到约10,000道尔顿之间,在约3000道尔顿到约10,000道尔顿之间,或在约5,000道尔顿到约10,000道尔顿之间。在一个优选实施例中,其是约3000道尔顿。

[0108] 预聚物的疏水性通过排斥水而作用于将预聚物保持在投与部位处适当位置。疏水性取决于预聚物的化学组成,包括聚合物主链(例如较长烷基链比较短链更具疏水性)的疏水性和活化程度。

[0109] 在一些实施例中,预聚物具有以下化学结构:



[0111] 其中p是1到20,优选2到20,更优选2到10,最优选4到10的整数,并且n是1到10,000的整数。在一些实施例中,交联在A部分的一部分之间。在其它实施例中,交联可以在B部分的一部分之间。在再其它实施例中,交联可以在A与B部分的一部分之间。如本文所使用,“部分”意指比总量低,例如低10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75%的一定量。在一些实施例中,活化的官能团的部分低于60%,优选低于55%,更优选低于50%。

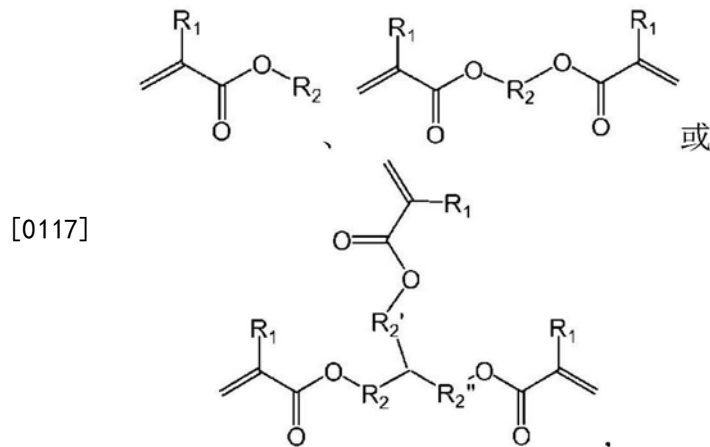
[0112] 活化的预聚物可以进一步与一种或多种额外材料反应以修饰聚合物链之间的交联。举例来说,在固化/交联之前或期间,一种或多种水凝胶或其它聚合前体(例如可以经修饰以含有丙烯酸酯基团的前体),如聚(乙二醇)、葡聚糖、壳聚糖、玻尿酸以及海藻酸盐;其它基于丙烯酸酯的前体,如丙烯酸、丙烯酸丁酯、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯腈、正丁醇、甲基丙烯酸甲酯以及三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯(“TMPTA”)、季戊四醇三甲基丙烯酸酯、季戊四醇四甲基丙烯酸酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、二季戊四醇五丙烯酸酯、(双苯酚A甲基丙烯酸缩水甘油酯)(“双-GMA”)以及(三乙二醇二甲基丙烯酸酯)(“TEGDMA”);蔗糖丙烯酸酯以及其组合,可以与丙烯酸化预聚物(例如PGSA)反应。

[0113] III. 预聚物的制造方法

[0114] 可交联基团,如乙烯基,可以在使用或不使用催化剂的情况下并入在预聚物的主链中,但使用催化剂是优选的。可以使用广泛多种催化剂,包括(但不限于)4-(二甲氨基)吡啶、N-羟基丁二酰亚胺、碳化二亚胺以及吡啶。优选地,反应在溶剂中进行。适合的溶剂的实例包括(但不限于)苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯以及四氢呋喃。

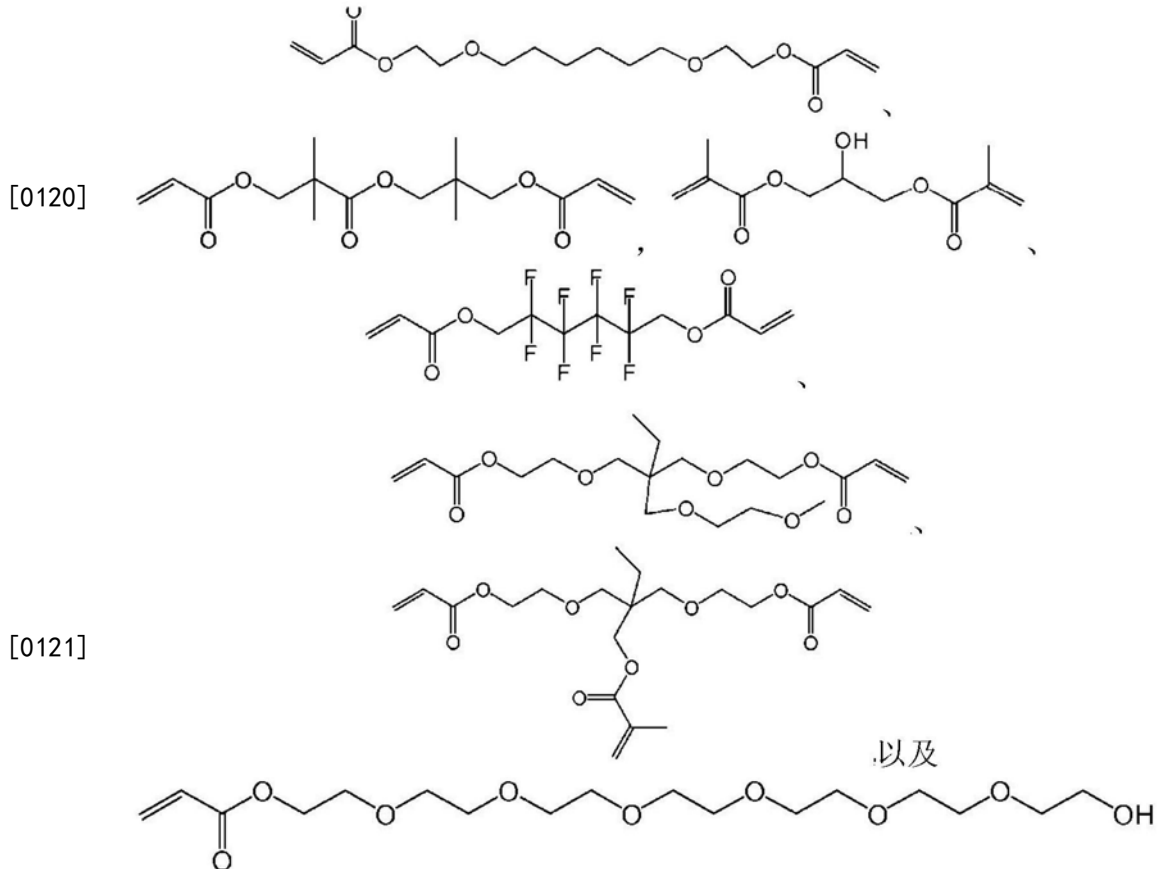
[0115] 在一些实施例中,可以经由乙烯化进行预聚物的活化。适合的活化预聚物的乙烯基的实例包括经取代或未经取代的乙烯基酯、经取代或未经取代的乙烯基氨基甲酸酯、经取代或未经取代的乙烯基酮、经取代或未经取代的乙烯基酰胺、经取代或未经取代的乙烯基碳酸酯、经取代或未经取代的乙烯基醚基以及呈烯丙基形式的经取代或未经取代的乙烯基。乙烯基可以经由在先技术中已知的多种技术引入预聚物中。其可以是(但不限于)酰化或氨基甲酸酯化反应。

[0116] 在一些实施例中,游离羟基(或其它官能团,如胺或羧酸)可以经由丙烯酸酯化活化,产生丙烯酸酯基团。适合的丙烯酸酯的实例包括(但不限于)甲基丙烯酸酯、3-苯基丙烯酸酯、 $\beta$ -丙烯酸甲酯乙烯基甲基丙烯酸酯、马来酸甲基丙烯酸酯以及具有以下结构的那些:



[0118] 其中 $R_1$ 可以是甲基或氢;并且 $R_2$ 、 $R_2'$ 以及 $R_2''$ 可以是烷基、芳基、杂环、环烷基、芳香族杂环、多环烷基、羟基、酯基、醚基、卤基、羧酸基、氨基、烷氨基、二烷基氨基、三烷基氨基、酰胺基、氨基甲酰基、硫醚基、硫醇基、烷氧基或脲基。 $R_2$ 、 $R_2'$ 以及 $R_2''$ 还可以包括分支或取代基,包括烷基、芳基、杂环、环烷基、芳香族杂环、多环烷基、羟基、酯基、醚基、卤基、羧酸基、氨基、烷氨基、二烷基氨基、三烷基氨基、酰胺基、氨基甲酰基、硫醚基、硫醇基、烷氧基或脲基。

[0119] 适合的丙烯酸酯单体的其它实例包括(但不限于),



[0122] 经由丙烯酸酯化的预聚物的活化可以通过使预聚物与丙烯酰基,如丙烯酰氯反应进行,经由酰化产生丙烯酸酯基团。反应可以在催化剂,如三乙胺和4-(二甲氨基)吡啶(“4-DMAP”)存在下进行。反应可以在有机溶剂,如无水二氯甲烷中进行。优选的是,这一反应在干燥条件下使用这些试剂进行。游离羧酸基团也可以在这一反应中被丙烯酸化。

[0123] 预聚物的活化程度(优选丙烯酸酯化程度)可以用于调节所得交联聚合物的特性。

[0124] 在替代实施例中,活化(优选丙烯酸化)预聚物是在无溶剂的情况下经固化的粘性液体。

[0125] III. 粘着剂的制造方法

[0126] 在各种实施例中,活化预聚物可以使用自由基引发反应,如通过光引发聚合、热引发聚合以及氧化还原引发聚合而交联以形成经固化的聚合网络。

[0127] 丙烯酸化预聚物可以在光引发剂存在下用光(通常紫外线(UV)光)照射以促进反应。适合的光引发剂的实例包括(但不限于)2-二甲氧基-2-苯基-苯乙酮、2-羟基-1-[4-(羟乙氧基)苯基]-2-甲基-1-丙酮(IRGACURE® 2959)、1-羟基环己基-1-苯基酮(IRGACURE® 184)、2-羟基-2-甲基-1-苯基-1-丙酮(DAROCUR® 1173)、2-苯甲基-2-(二甲氨基)-1-[4-吗啉基]苯基-1-丁酮(艳佳固(Irgacure) 369)、甲基苯甲酰基甲酸酯(DAROCUR® MBF)、氧基-苯基-乙酸-2-[2-氧代-2-苯基-乙酰氧基-乙氧基]-乙酯(IRGACURE® 754)、2-甲基-1-[4-(甲硫基)苯基]-2-(4-吗啉基)-1-丙酮(IRGACURE® 907)、二苯基(2,4,6-三甲基苯甲酰基)-氧磷(DAROCUR® TP0)、氧化物磷、苯基双(2,4,

6-三甲基苯甲酰基) (IRGACUR®E 819) 以及其组合。

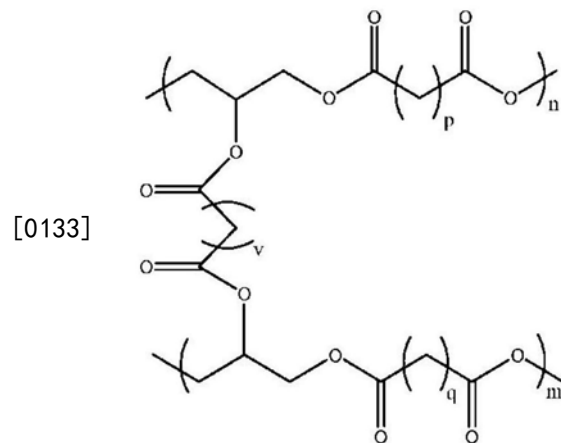
[0128] 在各种优选实施例中,活化的预聚物在光引发剂存在下用可见光(通常蓝光或绿光)照射以促进反应。针对可见光的光引发剂的实例包括(但不限于)伊红Y二钠盐、NVP以及三乙醇胺以及樟脑醌。

[0129] 在一些实施例中,预聚物通过光聚合交联。为了进行光聚合,预聚物(和其所施加的衬底)必须对UV光足够透明。在一些实施例中,预聚物(和衬底)透射至少5%、10%、12%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%或更多的UV光。照射的时间周期可以改变以实现所需交联量。在一些实施例中,照射时间是约1秒、5秒、10秒、15秒、20秒、30秒、45秒、一分钟、90秒或两分钟或更久。光强度可以按需要改变以实现足够交联。在一些实施例中,强度是小于约 $0.45\text{W}/\text{cm}^2$ 。在一些实施例中,将预聚物施加到贴片,其中所述贴片对辐射使用透明以使预聚物交联形成粘着剂。

[0130] 在涉及活体内光聚合和其它医用应用的那些实施例中,使用细胞相容的光引发剂是优选的并且可能是管理机构所要求的。已报告,光引发剂IRGACURE®2959对较广范围的哺乳动物细胞类型和物质产生极小细胞毒性(细胞死亡)。

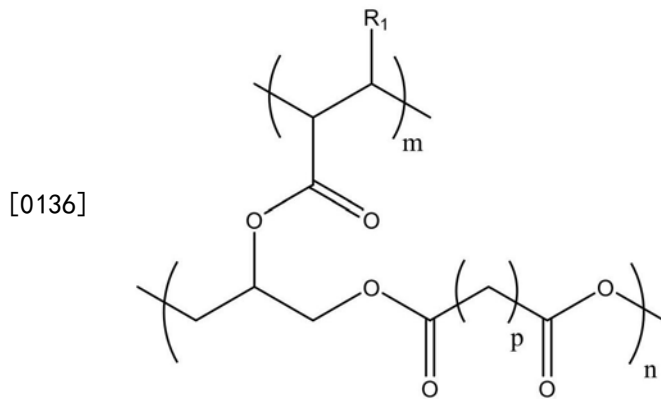
[0131] 在一些实施例中,活化的预聚物活体内交联。必须控制交联进行的温度以不损伤预聚物已施用的组织。在一些实施例中,预聚物混合物在照射期间不会加热高于约 $45^\circ\text{C}$ ,优选不高于约 $37^\circ\text{C}$ ,并且更优选不高于约 $25^\circ\text{C}$ 。

[0132] 在一些实施例中,经固化的聚合物具有以下结构:



[0134] 其中p和q独立地是1到20,优选2到20,更优选2到10,最优选4到10的整数,并且m和n独立地是1到10,000的整数。

[0135] 在其它实施例中,经固化的聚合物具有以下结构:



[0137] 其中 $m$ 、 $n$ 以及 $p$ 各自独立地表示大于1的整数,并且 $R_1$ 是氢或甲基。

[0138] 除光化学交联以外,预聚物可以热方式,通过光延(Mitsunobu)型反应,通过氧化还原对引发的聚合(例如过氧化苯甲酰、 $N,N$ -二甲基-对甲苯胺、过硫酸铵、“TEMED”)或通过麦可(Michael)型加成反应,使用双功能硫氢基化合物而交联。光延型反应可以用于使预聚物交联。举例来说,在室温和压力条件下使溶解于THF中的PGS预聚物与偶氮二甲酸二异丙酯和三苯基膦反应。在约1小时反应时间内,形成最终弹性交联聚酯组合物产物。这一反应的温和条件准许将多种官能团并入到弹性交联聚酯组合物中,如酯、环氧化物、卤化物。在其它实施例中,单酸可以用于引入酯连接侧链,并且单醇可以用于产生醚连接侧链。

[0139] 在经固化的聚合物网络中网络的链路和聚合物链不是均匀的。可以利用经固化的聚合物网络中的不同交联的形成调节或使所得经固化的聚合物的特性最佳化。举例来说,聚合物网络,如通过光聚合PGSA和丙烯酸化聚乙二醇(PEGD)形成的那些含有单一二酸酯交联和由PEGD形成的交联。

[0140] 可以通过改变聚合物主链和/或交联的化学组成、聚合物主链和/或交联的分子量、活化程度(例如丙烯酸酯化程度)和/或交联密度来改变材料的机械特性以符合所需应用的要求。在一些实施例中,材料展现大于约30%,如大于35%、40%、45%、50%或更大的最大压缩应力。在其它实施例中,交联材料展现大于约0.5MPa,如大于0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.25或1.5MPa的最大抗压强度。

[0141] 在一些实施例中,经固化的聚合物是生物可降解的。生物可分解性可以活体外,如在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中或在酸性碱性条件中评估。在其它实施例中,生物可分解性可以活体内,如在动物(例如小鼠、大鼠、狗、猪、人类)中评估。降解速率可以通过测量活体外或活体内聚合物随时间推移的质量损失来评估。降解速率取决于多种因素,包括聚合物的分子量、聚合物主链和/或交联的化学组成和/或交联密度。

[0142] 在一些实施例中,交联密度(在预聚物交联之后)是大于1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%、28%、30%、32%、35%、38%或40%。更高交联密度允许在交联后获得材料内聚力。据信,粘着性的原理机制是链缠结。通过提高交联程度,链缠结程度以及聚合物内聚力得到提高,从而促进粘着强度提高。通过活化(例如丙烯酸酯化)程度和暴露时间或反应时间和/或交联反应能量的最佳组合来实现必需交联密度。举例来说,在预聚物经光聚合的那些实施例中,将预聚物暴露到所施加的电磁辐射的时间影响交联密度。相比之下,在先技术教导低得多的交联密度,低于1%,优选低于0.5%,更优选低于0.05%,以使可用于与组织表面相互作用的游离羟基的数目

最大化。

#### [0143] IV. 使用方法

[0144] 不同于在施用期间或在水存在下自发活化的常规组织粘着剂或具有亲水性并且因而在固化之前被清除的粘着剂,在此描述的材料可以在无活化或位移的情况下施加到湿润衬底上。所述材料还可以施加到干燥衬底上。

[0145] 尽管先前已描述光活化粘着剂,但这些粘着剂中的大多数是亲水性的,导致实质上膨胀并且在剪应力存在下被快速清除。研究UV可交联生物相容和生物可降解的疏水性预聚物,如由两种天然存在的单体:(1)丙三醇-脂质的碱性构建模块和(2)癸二酸-脂肪酸的代谢中间物构成的聚(丙三醇癸二酸酯丙烯酸酯)。丙三醇和癸二酸都存在于美国食品和药物管理局(US Food and Drug Administration)批准的用于医用应用的产物中。

[0146] 所述材料可以用于其中需要密封剂或粘着剂或障壁的多种适应症。示例性适应症包括(但不限于)手术,如心血管手术(例如具有较高压力的区域,如心腔和/或主要血管);阻止由于伤口或创伤(战场损伤、车祸等)的出血;治疗适当地经由普通生理机制很难闭合或无法愈合的伤口,例如糖尿病溃疡;修复动脉瘤;组织闭合(GI道、肺脏等);防止在组织中形成孔洞;防止形成粘着物;增强/加强组织机械特性等。所描述的材料还可以用于单独药物递送或以密封剂、粘着剂或障壁形式作为材料的用途的一部分。

[0147] 在一些实施例中,直接将活化的预聚物施用到所需部位,如通过注射或经由导管。预聚物应是足够非粘性的以可经由具有约14-20,优选14-18的规格的注射器针头注射,但具有足够粘性以保留在投与部位处适当位置。预聚物还应具有足够疏水性以排斥水并且不会被体液清除。预聚物可以与光引发剂、治疗剂、防治剂和/或诊断剂和/或一种或多种赋形剂混合以及经由注射或导管施用的混合物。在一些实施例中,活化的预聚物在电磁辐射(例如UV光)存在下经固化以形成粘着剂(经固化的聚合物)。

[0148] 或者,聚合可以热或化学方式,例如通过使用氧化还原引发剂引发。在其它实施例中,将活化的预聚物施加到贴片,所述贴片施用到所需部位。在使用光引发剂来引发聚合的那些实施例中,贴片足够透明(如上文所描述)以允许电磁辐射(例如UV光)通过贴片材料并且引发预聚物的光聚合以形成粘着剂(经固化的聚合物)。在其它实施例中,可以热或化学(例如氧化还原引发剂)方式引发聚合,在此情况下贴片的透明度并不重要。

[0149] 胶体层的量应使粘着性最大化。在优选实施例中,胶体层厚度是大于74 $\mu\text{m}$ ,更优选大于200 $\mu\text{m}$ 。

[0150] 在优选实施例中,贴片材料是柔软和弹性的。优选地,贴片材料的伸长率是至少50%,更优选大于100%,并且更优选大于150%。贴片的杨氏模量还应优选小于20 MPa,更优选小于10MPa,并且更优选为5MPa。在一些实施例中,贴片的厚度是小于约500 $\mu\text{m}$ ,更优选小于约400 $\mu\text{m}$ ,更优选小于约300 $\mu\text{m}$ ,并且更优选小于约200 $\mu\text{m}$ 。

[0151] 适合的应用包括(但不限于)疝网;药物递送贴片;防止感染(即,阻挡细菌/真菌进入组织)的贴片;加强缝合线/钉或置换其;局部递送药剂于组织上,即,递送到肿瘤的化学治疗剂;或化学递送到部位以防止复发(即,胶质母细胞瘤)+促进伤口愈合/再生;用于牙科应用以便引导骨骼再生或齿龈移植物的胶/贴片;用于将骨骼密封在一起的贴片;将装置或移植植物粘附到软骨或骨骼的贴片;骨骼螺丝的替换等。所述贴片可以施用到需要粘着剂或密封剂的任何器官或部位,如胃、肺、心脏、胰腺、肠、结肠、肝脏、肾脏、矫形外科应

用、颅面应用以及牙科应用。

[0152] 所述材料可以在投与时与治疗剂、预防剂和/或诊断剂混合,或在投与时混合到药剂上。所述材料还可以用于将药剂涂布或粘着到用于植入或注射的装置上,例如支架或心脏瓣膜,其中所述药剂是消炎剂、抗感染或抗血栓剂。

[0153] 材料是柔性和弹性的,当患者移动,例如坐下、行走、跑动等时,允许胶/密封剂/粘着剂随着患者的移动而移动。材料是柔性的,同时针对特定应用维持必需机械特性(例如杨氏模量、最大伸长率等)。在特定实施例中,所描述的材料能够耐受在心腔和/或主要血管中所施加的压力。举例来说,经HLAA处理的贴片展现至少100 mm Hg、110mm Hg、120mm Hg、130mm Hg、140mm Hg、150mm Hg、160mm Hg、170mm Hg、180mm Hg、190mm Hg或200mm Hg的破裂强度。在一些实施例中,破裂强度是大于200mm Hg,其明显高于生理收缩动脉压力(90-130mm Hg)。

[0154] 在植入24小时之后,作为正常伤口愈合过程的一部分,形成较薄纤维蛋白封壳,可能有助于进一步紧固贴片在恰当位置。因此,在之后的时间,贴片不大可能移位。我们的基于HLAA的贴片附接经历与针对类似程序利用如CA或BSA-戊二醛胶的其它粘着剂的报告形成对比,其中都需要侵入性打开心脏手术。

[0155] 在一些实施例中,贴片可以是双面的,即,预聚物施加到两侧。在其它实施例中,材料可以是障壁膜的一部分,其中一侧是粘着剂并且另一侧不是。贴片可以含有表面形态,例如贴片表面上产生的微米级或纳米级特征以增强粘着性。这些特征可以使用如光刻的领域中的技术来制备。特征可以具有任何形状和/或大小,限制条件是其相比于不具有特征的贴片增强粘着性。

[0156] 如实例中所示,在体液存在下,预聚物不会被容易地清除或远离组织表面并且保持可交联的。在交联后,所得材料是柔性/弹性的并且甚至在与血液长时间接触之后展现极好的粘着强度。在一些实施例中,经固化的聚合物的粘着强度是大于0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4或1.5N/cm<sup>2</sup>,如实例中所描述的拉脱分析所测量。在其它实施例中,在体液,如血液中培育之后,粘着剂的粘着强度是至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。实例表明,粘着性的主要机制是在交联后聚合物链与下方组织(例如心外膜中的胶原蛋白)的物理缠结。也可以发生一些共价相互作用。

[0157] 材料与哺乳动物组织生物相容。如实例所展示,在七天之后,HLAA和对照CA(氰基丙烯酸酯)的坏死程度等效。在七天时,相比于CA,HLAA的炎症程度略微较轻(但具有误差容限)。相比之下,在14天之后,坏死程度不仅实质上小于CA,事实上还相较于7天后观测到的程度有所降低。在炎症程度方面观测到相同趋势。

[0158] 在一些实施例中,材料可以用于医疗装置中,例如作为装置的部分或全部或将装置粘着到组织上。在其它实施例中,本文所描述的材料可以用于连接组织(例如活体内的一种或多种组织)。由于在拉伸载荷期间良好表面粘着性以及剪切强度的需求,受损组织的保形密封可能具有挑战性。举例来说,肺脏穿刺、穿刺血管以及肠吻合术可能是具有挑战性的密封伤口。粘着剂/密封剂可以经设计以匹配组织机械特性,从而提供保形伤口闭合和密封。此类粘着剂可以尤其适用于其中存在相当大的组织移动的应用。

[0159] 可以直接使用材料,即,直接施用到待密封部位。或者,可以将材料施加到装置,如贴片或胶带上,以将贴片粘着到所需部位。可以使用所属领域中已知的常规贴片和/或贴片材料。适用于主要血管、心脏组织和/或难以治疗的伤口(例如糖尿病溃疡)的贴片是所属领域中已知的。可以使用生物相容的、生物可降解的手术胶带以例如阻止手术期间的出血。因为胶带是生物可降解的,所以不需要在外科医生缝合伤口之前将其去除。

[0160] 在一些实施例中,单独或涂布在贴片上的经固化的聚合物展现至少约 $0.5\text{N}/\text{cm}^2$ ,优选至少约 $1\text{N}/\text{cm}^2$ ,并且甚至更优选至少约 $2\text{N}/\text{cm}^2$ 的 $90^\circ$ 拉脱粘着强度。在其它实施例中,  $90^\circ$ 拉脱粘着强度是约 $0.5\text{N}/\text{cm}^2$ 到约 $2.5\text{N}/\text{cm}^2$ ,优选在约 $0.7\text{N}/\text{cm}^2$ 到约 $2.5\text{N}/\text{cm}^2$ ,更优选约 $1\text{N}/\text{cm}^2$ 到约 $2\text{N}/\text{cm}^2$ 之间。

[0161] 可以通过使经固化的聚合物经受预置负载来提高粘着强度。这可以尤其适用于涉及贴片的那些实施例,其中将预聚物施加到衬底上,并且将贴片施加到组织上。可以改变预置负载,限制条件是其使得粘着强度提高。在一些实施例中,预置负载是约 $0.5\text{N}$ 到约 $10\text{N}$ ,优选约 $1\text{N}$ 到约 $8\text{N}$ ,更优选约 $2\text{N}$ 到约 $8\text{N}$ ,最优选约 $3\text{N}$ 到约 $7\text{N}$ 。施加预置负载可以帮助粘着剂穿透进入组织中。

[0162] 粘着剂层的厚度可以取决于应用和投与部位而改变。在一些实施例中,涂层的厚度是至少约 $50\mu\text{m}$ 、 $60\mu\text{m}$ 、 $70\mu\text{m}$ 、 $74\mu\text{m}$ 、 $75\mu\text{m}$ 、 $80\mu\text{m}$ 、 $100\mu\text{m}$ 、 $125\mu\text{m}$ 、 $150\mu\text{m}$ 、 $175\mu\text{m}$ 、 $200\mu\text{m}$ 、 $225\mu\text{m}$ 、 $250\mu\text{m}$ 、 $275\mu\text{m}$ 、 $300\mu\text{m}$ 、 $325\mu\text{m}$ 、 $350\mu\text{m}$ 、 $375\mu\text{m}$ 、 $400\mu\text{m}$ 、 $425\mu\text{m}$ 、 $450\mu\text{m}$ 、 $475\mu\text{m}$ 、 $500\mu\text{m}$ 、 $525\mu\text{m}$ 、 $550\mu\text{m}$ 、 $575\mu\text{m}$ 、 $600\mu\text{m}$ 、 $625\mu\text{m}$ 、 $650\mu\text{m}$ 、 $675\mu\text{m}$ 、 $700\mu\text{m}$ 或 $725\mu\text{m}$ 。对于其中将预聚物施加到贴片的那些实施例,粘着剂的厚度可以小于 $75$ 、 $70$ 、 $65$ 、 $60$ 、 $55$ 、 $50$ 、 $45$ 、 $40$ 、 $35$ 、 $30$ 、 $25$ 、 $20$ 、 $15$ 或 $10\mu\text{m}$ 。

#### [0163] A. 微创心脏手术

[0164] 积极地实行微创重建心血管手术以避免侵入性打开心脏程序和心肺旁路的并发症。然而,主要挑战中的一个是在高度动态环境中在经受微创程序的血液存在下快速重新连接组织或附接假体材料的成功技术。此外,不管其常规用途,缝合线和钉与由深度刺穿和局部缺血引起的组织损伤有关。当处理易碎组织(例如在心肌梗塞之后或在幼小婴儿中)或接近特殊组织(例如心脏传导系统)的结构(其中损伤可能损害器官功能)时,这变得至关重要。

[0165] 考虑到HLAA预聚物的有利粘性和疏水性特性,其在暴露于血流后展现极少的表面清除,如活体外和活体内实验所示。此外,其UV光活化准许在未实质上提高温度的情况下贴片或装置在递送后的再定位。依赖于反应性化学物质的其它材料,如葡聚糖-醛胶与血液蛋白质反应并且因此粘着性可能因暴露于血液而受损,而HLAA在血液存在下保留其功能。

[0166] 实现粘着性的显著较短的固化时间限制生物组织所暴露的能量的量并且在固化过程期间使粘着剂-组织界面的不稳定风险减到最小。这在动态环境,如血管和跳动的的心脏中尤其重要。在活化后,胶-组织界面具有极小不连续和HLAA与存在于心脏表面上的胶原蛋白纤维之间的最大物理缠结(针对更强组织粘着剂的两种相关特征)。为了实现这一保形接触,预聚物的粘性和流动特性起主要作用。HLAA在特定交联程度下呈现最大粘着强度,揭示平衡材料的粘弹性特性的重要性。较低DA导致在较小力下归因于其有限交联的材料的内聚失效。在UV暴露期间,尽管产生更多反应性自由基,将DA提高到每摩尔丙三醇大

于0.5摩尔并不会导致组织粘着性增强。更高交联程度可能加固聚合网络,降低其顺从性。  
[0167] 手术胶/粘着剂还可以用于阻止例如归因于伤口或创伤(战场损伤、车祸等)或手术期间的出血。在外科医生缝合伤口之前不需要去除胶,因为其将随时间推移而降解。可以经处理的其它类型的伤口包括(但不限于)难以闭合或无法适当地经由普通生理机制愈合的伤口。举例来说,糖尿病患者常常患有皮肤损伤(“糖尿病溃疡”),尤其在下肢,其花费较长时间愈合或由于不佳循环而无法适当地愈合。使用材料将抗生素或消炎剂递送到这些创伤可以帮助愈合并且为伤口提供保护层。

[0168] 材料展现与待治疗的组织相符的机械特性。举例来说,周围神经的杨氏模量是大约0.45MPa,并且胸主动杨的杨氏模量是0.53MPa。在各种实施例中,材料以此类生物结构实现机械顺从性。另外,在各种实施例中,材料的膨胀和/或降解可以在不实质上改变一种或多种机械特性,如杨氏模量的情况下进行调节。

[0169] B. 支架、移植物以及瓣膜

[0170] 在一些实施例中,所述材料可以制造成生物可降解的支架、网状物、移植物或瓣膜。支架可以增加血管直径以增加通过血管的流量,但因为支架是生物可降解的,所以可以在血栓形成或支架覆盖有疤痕组织(其可能使血管再变窄)的风险减小的情况下增加血管直径。在降解之前支架保持在适当位置和保留其形状的时间可能随患者不同而变化,并且部分取决于阻挡量和患者年龄(例如大龄患者可能需要更多时间愈合)。在某些实施例中,材料可以覆盖支架的外表面以帮助以与未覆盖的支架相比损害更少的方式将支架粘着到血管壁。类似地,材料可以覆盖与组织接触的装置的表面以提供可以与组织粘着的适合的界面。

[0171] C. 其它活体内应用

[0172] 材料可以用于其中需要粘着剂或密封剂的多种其它应用。适应症包括(但不限于)肺脏切除术后的空气泄漏;缩短手术程序(例如缝线可能需要将组织与各缝针对准,但胶带可以能够一次对准组织)时间;密封硬脑膜;方便腹腔镜程序(例如其可能难以在较小空间中打结,但胶带可以卷起并且放置通过较大孔针头或套管针,并且在手术部位上展开);作为可降解皮肤粘着剂(例如其可以在其降解时释放药剂);作为疝基质以防止或减少对固定器或缝合钉的需求;防止失血;在手术程序期间操纵器官或组织(例如以将肝脏推动到旁边并且将其固持在适当位置);将角膜移植物紧固在适当位置;修补心脏以递送药物和/或减少心肌梗塞后的心脏生长;将另一种材料附接到组织(例如以促进移植物组织的移植,或将药物递送装置或架构或其它构造粘接到组织或器官);加强缝合线或钉;跨越组织分布力;防止泄漏;作为皮肤上的障壁膜以防止水从烧伤皮肤蒸发;作为用于递送抗瘢痕药物的贴片;将装置(例如药物递送装置、传感器)附接到组织;将装置(例如药物递送装置)附接到粘液膜(例如口腔、肠道、肛门、鼻孔、阴道等);防止大脑手术或装置植入后大脑组织与颅骨粘着;作为用于组织-组织粘着和/或组织-装置粘着的粘着剂屏障(当应用于手术应用时);防止血管失血;作为胶带以在口腔内固持装置,以便保持假牙和口服器具;作为胶带以将软组织锚定到骨骼;以及防止腹膜粘着(例如其中一侧粘着并且另一侧不粘着);防止在组织中形成孔洞;防止形成粘着物;增强/加强组织的机械特性等。

[0173] 在一些实施例中,直接将活化的预聚物施用到所需部位,如通过注射或经由导管。预聚物应是足够非粘性的以可经由具有约14-20,优选14-18的规格的注射器针头注射,但

具有足够粘性以保留在投与部位处适当位置。预聚物可以与光引发剂、治疗剂、防治剂和/或诊断剂和/或一种或多种赋形剂混合以及经由注射或导管施用的混合物。

[0174] 在其它实施例中,将活化的预聚物施加到贴片,所述贴片施用到所需部位。贴片足够透明(如上文所描述)以允许电磁辐射(例如UV光)通过贴片材料并且引发预聚物的光聚合以形成粘着剂。

[0175] D. 药物递送

[0176] 材料可以含有一种或多种在材料充当密封剂/粘着剂的时间段期间释放的治疗剂、防治剂和/或诊断剂。药剂可以是小分子药剂(例如分子量小于2000、1500、1000、750或500am)、生物分子(例如肽、蛋白质、酶、核酸、多糖、生长因子、细胞粘着序列(例如RGD序列、整合蛋白序列)、细胞外基质组分)或其组合。

[0177] 小分子药剂的示例性类别包括(但不限于)消炎剂、镇痛剂、抗菌剂以及其组合。

[0178] 示例性生长因子包括(但不限于)TGF- $\beta$ 、酸性纤维母细胞生长因子、碱性纤维母细胞生长因子、表皮生长因子、IGF-I和II、血管内皮衍生的生长因子、骨形态发生蛋白、血小板衍生的生长因子、肝素结合生长因子、造血生长因子以及肽生长因子。示例性细胞外基质组分包括(但不限于)胶原蛋白、纤维结合蛋白、层粘连蛋白、弹性蛋白以及其组合。蛋白多糖和葡糖胺聚糖还可以与材料共价或非共价相连。

[0179] 对于交联不活化的预聚物上的官能团可以用于共价连接一种或多种药剂,如小分子药剂和/或生物分子。或者,通过在药剂存在下使预聚物交联,一种或多种药剂可以物理方式截留在经固化的聚合物内。

[0180] 所述材料也可以含有一种或多种类型的细胞,如结缔组织细胞、器官细胞、肌肉细胞、神经细胞以及其组合。在一些实施例中,所述材料用腱细胞、纤维母细胞、韧带细胞、内皮细胞、肺脏细胞、上皮细胞、平滑肌细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞、胰岛细胞、神经细胞、肝细胞、肾细胞、膀胱细胞、尿道上皮细胞、软骨细胞以及骨骼形成细胞中的一种或多种接种。

[0181] E. 其它应用

[0182] 所述材料还可以用于涂布工具,如手术仪器(例如镊子、牵开器),以增强工具操纵(例如夹持)对象(例如组织)的能力。所述材料还可以在工业应用中,其中具有生物相容的可降解粘着剂(例如以减少降解产物的潜在毒性)是适用的,如船舶应用(例如水下用途、附接到船表面等)。

[0183] 非医用应用包括(但不限于)水下粘着,例如以密封船中的孔洞或将涂料施加到船上以防止藤壶附着。

[0184] 实例

[0185] 实例1. 经工程改造的HLAA组织粘着性

[0186] 材料和方法

[0187] 合成HLAA

[0188] 除非指定,否则所有化学物质都获自西格玛-阿尔德里奇(Sigma-Aldrich),并且按原样使用。经由等摩尔量的丙三醇和癸二酸的缩聚制备聚(丙三醇癸二酸酯)(PGS)预聚物。所形成的预聚物的大致重均分子量是5500克/摩尔,经由凝胶渗透色谱法(具有安捷伦(Agilent) 1260泵和自动进样器的VISCOTEK® TDA 305,马尔文仪器公司(Malvern

Instruments)) 测定。预聚物用丙烯酰氯丙烯酸化并且如所描述纯化。测试不同程度的丙烯酸酯化(DA)。在使用之前,将HLAA预聚物与光引发剂艳佳固2959(0.2%w/w)混合并且用装备有320到390nm范围内的滤光器的光点固化UV光源(OMNICURE®S1000,流明动力集团有限公司(Lumen Dynamics Group Inc.))固化。

[0189] 合成具有不同聚酯主链的HLAA衍生物

[0190] 除非指定,否则所有化学物质都获自西格玛-阿尔德里奇,并且按原样使用。

[0191] 经由丙三醇和不同二酸(辛二酸或十二烷二酸)的缩聚合成聚酯预聚物主链,产生聚(丙三醇辛二酸酯)(PGSub)或聚(丙三醇十二烷二酸酯)(PGDo)。对于PGSub,所形成的预聚物的大致重均分子量是3677克/摩尔,对于PGD是3371克/摩尔。这些预聚物用丙烯酰氯丙烯酸化,以0.5的丙烯酸酯化程度为目标,并且纯化。在使用之前,将光可固化预聚物与光引发剂IRGACURE®2959(0.2%w/w)混合并且用装备有320到390nm范围内的滤光器的光点固化UV光源(OMNICURE®S1000,流明动力集团有限公司)固化5秒。

[0192] 合成具有不同光可固化官能团的HLAA衍生物

[0193] 除非指定,否则所有化学物质都获自西格玛-阿尔德里奇,并且按原样使用。经由等摩尔量的丙三醇和癸二酸的缩聚制备聚(丙三醇癸二酸酯)(PGS)预聚物。所形成的预聚物的大致重均分子量是5500克/摩尔,经由凝胶渗透色谱法(具有安捷伦 AGILENT®1260泵和自动进样器的 VISCOTEK®TDA 305,马尔文仪器公司)测定。预聚物用甲基丙烯酰氯、肉桂酰氯或巴豆酰氯丙烯酸化,以0.5的丙烯酸酯化程度为目标,并且纯化。测试不同程度的丙烯酸酯化(DA)。在使用之前,将光可固化预聚物与光引发剂艳佳固2959(0.2%w/w)42混合并且用装备有320到390nm范围内的滤光器的光点固化UV光源(OMNICURE®S1000,流明动力集团有限公司)固化5秒。

[0194] 合成具有不同其它乙烯基官能团的HLAA衍生物

[0195] 除非指定,否则所有化学物质都获自西格玛-阿尔德里奇,并且按原样使用。经由等摩尔量的丙三醇和癸二酸的缩聚制备聚(丙三醇癸二酸酯)(PGS)预聚物。在锡(II)存在下使一克pfPGS预聚物与178 $\mu$ L含有分子异氰酸烯丙酯的乙烯(0.5摩尔/摩尔游离羟基于PGS中)反应。在使用之前,将光可固化预聚物与光引发剂艳佳固2959(0.5%w/w)42混合并且用装备有320到390nm范围内的滤光器的光点固化UV光源(OMNICURE®S1000,流明动力集团有限公司)固化30秒。

[0196] HLAA的化学和机械表征

[0197] 经由NMR(布鲁克(Bruker) AVANCE®400MHz)评估纯化后(n=3)PGSA网络的DA,并且如SI中所描述进行计算。以1mm/min的速率经由压缩测试(eXpert 3600Biaxial, ADMET)评估经固化的PGSA网络(n=5)的硬度和弹性。在0.38W/cm<sup>2</sup>的光强度下并且在UV透明硼硅玻璃存在下使测试样品固化总共5秒。样品的直径是6mm并且高度是1mm。压缩模量被计算为针对初始15%应力所观测到的斜率。

[0198] PGSU1:0.5贴片合成

[0199] 合成聚(丙三醇癸二酸酯氨基甲酸酯)(PGSU)贴片以便与HLAA一起使用。选择PGSU,因为其经由表面侵蚀机制在活体内缓慢生物降解并且在暴露于生理条件后经历极小膨胀。在活体内使用之前,通过高压釜(121 $^{\circ}$ C,100kPa,持续15分钟)将贴片材料灭菌。

## [0200] 动物

[0201] 使用雄性威斯塔 (Wistar) 大鼠 (300-350g, 查尔斯河实验室国际公司 (Charles River Laboratories International)) 和约克郡 (Yorkshire) 猪 (70-80kg, 用于心内研究, 以及40-50kg, 用于血管研究, 帕森斯埃姆父子有限公司 (Parsons Em&Sons Inc.))。根据实验室动物护理和使用指南 (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) 进行活体内研究。分别用CO<sub>2</sub>和FATALPLUS®对大鼠和猪进行安乐死。动物方案由动物护理委员会 (Animal Care Committee) 在波士顿儿童医院 (Boston Children's Hospital) 进行审查和批准。

## [0202] 统计分析

[0203] 数据以平均值±s.d.表示。统计分析使用SigmaStat软件进行。使用单因素ANOVA与事后图克测试 (post hoc Tukey testing) 和非配对t-检验来检查统计差异。当获得p 值<0.05时, 结果视为显著的。

## [0204] 结果

[0205] 在固化之前, HLAA是可以容易地散布在表面上的高粘性、水不可混溶的预聚物 (图1A)。材料的流变性表征展示其针对更低剪切速率的粘性状态以及大约14Pa·s 的粘度 (图3B)。在暴露于UV光后并且在光引发剂存在下, 交联进行, 并且HLAA 变成柔性聚合膜 (图1B)。由于预聚物中存在丙烯酸酯部分, 这一交联经由自由基 聚合进行。起初, 评估HLAA的多个组成以使在湿润条件下的粘着强度最大化。建立受控制的测试设备以确保在固化期间HLAA涂布的贴片对于心脏组织的恒定压缩。生物相容的贴片涂布有HLAA预聚物并且使用附接到UV光导末端的透明非粘着性 杆压缩在组织表面上, HLAA预聚物经固化并且在固化过程期间使用透明非粘着性杆 施加压缩力, 并且粘着力测量为在涉及控制施加预置负载继而夹持分离使得从组织表 面均匀的贴片脱落的拉脱程序期间观测到的最大力。

[0206] 发现, 预聚物中每丙三醇分子0.5摩尔丙烯酸酯基团提供与心脏组织的最强粘着 (图4)。较低程度丙烯酸酯化导致在较小力下归因于其有限交联的材料的内聚失效。更高层次的丙烯酸酯化导致粘着性降低, 可能由于聚合物网络的较高硬度, 其过脆并 且伴随组织柔软度的顺应性较低, 并且因此更倾向于在较小力下失效。对于0.5摩尔 / 摩尔丙三醇的丙烯酸酯化程度 (DA), 所产生的聚合网络是弹性的并且可以压缩到 其初始尺寸的61±11%。网络可以在材料的压缩模量变化极小的情况下循环压缩至少 100次循环 (图2)。在第一次压缩循环期间, 经固化的HLAA的压缩模量是3.8±0.8 (n=4) MPa。对于第二次压缩, 模量提高到4.2±0.6MP, 并且后续循环保持相对恒 定 (图2)。在37°C下在PBS中浸没24小时之后, 经固化的HLAA的压缩模量是 2.9±1.2MPa, 并且最终拉伸强度是6.4±1.7MPa。

[0207] 对于所有其余实验, 使用丙烯酸酯化程度为0.5的HLAA预聚物。经由拉脱粘着 性测试评估HLAA紧固假体贴片材料的能力 (图1C)。

[0208] 在ADMET eXpert 7601通用测试仪上使用新鲜猪心外膜组织进行拉脱粘着性测试 (在90°下)。将组织保持在磷酸盐缓冲液盐水 (PBS) 中以确保其在测试期间保 持湿润。除非指定, 否则对于测试使用PGSU贴片, 并且其厚度为大约200μm并且 直径为6mm。

[0209] 在粘着性测试之前, 将厚度大约300μm的HLAA薄层施加到贴片材料上。在固 化过程期间, 使用连接到UV光导 (流明动力集团有限公司; 光强度0.38W/cm<sup>2</sup>, 在 365nm的波长下 测量) 的非粘着性材料 (高度为9mm的硼硅玻璃杆) 将-3N的压缩 力施加到HLAA涂布贴片上。

硼硅玻璃杆的插入促进从贴片释放固化系统,而不干扰贴片/粘着剂-组织界面。

[0210] 拉脱程序涉及将预置负载(-1N)控制施加到粘着的PGSU贴片上,继而在8 mm/min的速率下夹持分离,使得从组织表面均匀脱落贴片。粘着力记录为观测到的最大力。为了与常规组织粘着剂进行比较,测量PGSU 1:0.5贴片上的纤维蛋白(TISSUSEAL®,n=4)和氰基丙烯酸酯(CA,DERMABOND®,n=3)涂层的粘着力。测试固化时间(1、5和30秒,每一条件n=4)对HLAA的粘着强度的影响。还测试了涂布有HLAA的临床用于心血管手术的不同贴片材料(SUPPLE PERI-GUARD®; CORMATRIX®; DACRON®,每种贴片材料n>4)的粘着性。

[0211] 为了检查粘着剂在暴露于流动的血液后抵抗清除和固化的能力,在培育振荡器中在500RPM和37°C下使涂布有HLAA预聚物或CA的PGSU贴片暴露于肝素化血液5分钟(n=3),继而进行拉脱粘着性测试。涂布有HLAA预聚物或CA的PGSU贴片相对于湿润心外膜组织的粘着强度用作对照。在无流动的血液的湿润心外膜组织上HLAA涂布和CA涂布的PGSU贴片的粘着强度充当对照。

[0212] 考虑到其优良UV光透明度,选择聚(丙三醇癸二酸酯氨基甲酸酯)(PGSU)作为贴片材料。放大FTIR光谱示出了在UV活化之前并且在暴露于UV光5秒之后,HLAA的乙烯基延伸峰。在光照后峰面积减少揭示,由于交联,预聚物中的丙烯酸酯部分数目减少。改变固化过程期间的固化时间、光强度以及预置负载以测定最大粘着强度的最佳条件。当使用0.38W/cm<sup>2</sup>的光强度时,在UV光照5秒之后HLAA达到其最大粘着力(图1D)。在UV光照5秒之后,HLAA具有CA的粘着强度的大约一半,并且大约比市售纤维蛋白密封剂强三倍(图1C)。

[0213] 经由UV固化5秒之前和之后的FTIR评估HLAA的网络。对应于丙烯酸酯基团的吸收,在1635cm<sup>-1</sup>下的峰值强度在暴露于UV光后降低。在光强度变化后,未观测到粘着强度的主要差异(图5A)。因此,选择0.38W/cm<sup>2</sup>的光强度。另外,不断提高的预置负载与粘着强度提高相关(图5B),可能由于水位移和贴片与组织表面之间的接触增强。在固化过程期间,考虑到活体内施加其的能力,选择3N的压缩力以确保贴片与组织之间的紧密接触。

[0214] 针对临床上可用的贴片材料,研究HLAA的多功能性。在固化5秒之后,所测量的这些材料相对于新鲜心脏组织的拉脱粘着力低于PGSU贴片(图1D)。这可能是由于在相比于PGSU具有较差UV光透明度的这些材料的情况下HLAA的固化效率低下(图6)。这通过将固化时间从5秒提高到30秒克服以获得与PGSU贴片类似的粘着强度(图1D)。

[0215] 采用原位可固化粘着剂的主要优势是在恰当安置后用外部刺激使其活化的可能性。然而,尽管导航到目标部位,在与血液或其它流体接触后可能发生粘着剂清除并且潜在地损害其效率。如果粘着剂涂布的贴片暴露于血流,例如在心脏腔室内部,那么这是尤其相关的。因此,在粘着性测试之前,在模拟动态暴露于血液的实验设定中评估CA和HLAA涂布的贴片的抵抗性。在与血液接触后,CA立即活化,损失其粘着于其预期衬底的能力(图1E)。相比之下,在HLAA预聚物暴露于流动的血液后,观测到无显著清除或粘着强度改变(图1E)。这通过测量在暴露于血液之前和之后HLAA预聚物的厚度来验证(参见图7)。

[0216] 实例2. 具有不同PGS主链的HLAA衍生物的特性

[0217] 材料和方法

[0218] 经由拉脱测试评估丙烯酸化PGDo(PGDoA)和丙烯酸化PGSu(PGSu)(图8)的性能,并且与针对衍生自如上文所描述的丙三醇和癸二酸的丙烯酸化聚合物(HLAA)获得的结果

进行比较。

[0219] 结果

[0220] 对于所有衍生物都获得了显著拉脱粘着性,指示对于不同预聚物主链结构,可以获得粘着疏水性聚合物,如图9中所示。

[0221] 实例3.具有不同丙烯酸酯官能团的HLAA衍生物的特性

[0222] 材料和方法

[0223] 经由拉脱测试评估使用图10中示出的甲基丙烯酰基(“MA”)、肉桂酰基(“CA”)以及巴豆酰基(“CinA”)丙烯酸化的PGS的性能,并且与使用上文所描述的方法针对衍生自丙三醇和癸二酸(HLAA)的丙烯酸化聚合物获得的结果进行比较。

[0224] 结果

[0225] 对于所有衍生物都获得了显著拉脱粘着性,指示对于丙烯酸酯衍生物化学物质,可以获得粘着疏水性聚合物,如图11中所展示。

[0226] 实例4.具有不同乙烯官能团的HLAA衍生物的特性

[0227] 材料和方法

[0228] 如上文所描述评估使用图12中示出的异氰酸烯丙酯(“AI”)乙烯化的PGS的性能。

[0229] 结果

[0230] 在UV光后30秒在0.5%w/w光引发剂存在下,可以获得显著拉脱粘着性,如图13所展示。在暴露于UV光后5秒粘着性不显著,如针对丙烯酸化HLAA(点线)所进行。

[0231] 实例5评估HLAA和生物组织的相互作用

[0232] 材料和方法

[0233] 进行HLAA相对于具有胶原蛋白的官能化盖玻片的粘着性测试以理解HLAA如何与组织表面相互作用并且粘着到组织表面上。经由如上文所描述的拉脱测试检查官能化玻璃胶原蛋白(碧迪生物科学公司(BD biosciences))上的HLAA的粘着性。未经修饰的玻璃表面充当对照。另外,将HLAA涂布的贴片附接到新鲜猪心外膜组织,并且进行梅森三色染色法(Masson Trichrome,MT)染色以表征组织-材料界面。

[0234] 结果

[0235] HLAA显示相对于胶原蛋白涂布的载片的较强粘着性(图14)。经由HLAA粘着剂与心脏组织之间的界面的梅森和三色染色法(MT)染色以及通过扫描电子显微术进一步活体外确认HLAA与胶原蛋白的相互作用。心外膜具有以物理方式连接到HLAA粘着剂层的胶原蛋白层。对于猪颈动脉外膜观测到类似状态。在固化过程期间所产生的自由基与组织表面处存在的官能团之间的共价键合的比重无法减少;然而,在HLAA与胶原蛋白之间观测到的缠结表明,互锁可以起主要作用。

[0236] 还评估随HLAA贴片的平均厚度变化的粘着强度。结果显示于图7中。当将200 μm厚HLAA层施加到贴片上时,获得最大粘着性,并且增加HLAA厚度不会影响粘着性。

[0237] 实例6.活体内生物相容性研究

[0238] 材料和方法

[0239] 进行手术前心回波描记术(VEVO®2100系统,维胜有限公司(VisualSonics Inc.))。在第4个肋间空间中进行左前部开胸术以接近左心室(LV)。在打开心包膜之后,将HLAA涂布的PGSU贴片(直径=6mm)附接到心外膜。当用UV光活化HLAA时,用光导和插入硼

硅玻璃圆柱体使贴片压抵心外膜表面。CA涂布的贴片 用作阳性对照。在限定存活时间点(7天和14天,对于HLAA n=8,并且对于CA n=7) 进行心回波描记术并且对动物实施安乐死。将心脏外植入、固定在4%多聚甲醛(PFA) 中,并且进行苏木精和伊红(H&E)以及MT染色。

[0240] 为了评估湿润和动态条件下HLAA的生物相容性和粘着潜能,PGSU贴片涂布有HLAA并且附接到活体内大鼠模型中的心脏的心外膜。

#### [0241] 结果

[0242] 在所有情况下,HLAA和CA涂布的贴片成功地附接到大鼠心脏的心外膜表面(PGSA:n=8;CA:n=7)。在CA的情况下,贴片再定位是不可能的,因为其在与水接触后立即固化。相比之下,由于其经由UV光照后的聚合的“按需”粘着性,HLAA涂布的贴片可以在活化之前原位再定位。

[0243] 在植入7天后,在两个群组中附接100%的贴片(n=3)。在植入14天后,基于 H&E染色组织切片的分析相比于CA群组,HLAA群组中的坏死和炎症的程度明显 较少(图15A和15B)。在两个群组中,炎症反应的性质类似。在7天和14天时,围绕贴片主要存在淋巴细胞和巨噬细胞。相比于CA,在14天时,对于HLAA,浸润尺寸减小。对于任一群组,通过心回波描记术测定的心脏功能在研究过程内未改变。

#### [0244] 实例7.透壁性左心室壁缺损的官能闭合

#### [0245] 材料和方法

[0246] 为了进一步评估HLAA的粘着潜能,尤其其在动态条件下在血液和全身性压力 存在下实现止血密封的能力,使用透壁性左心室(LV)壁缺损的活体内大鼠模型。

[0247] 如上文所描述进行手术前心回波描记术、麻醉以及手术准备。在LV暴露之后,使用2mm穿孔机(INTEGRA™ Miltex®)产生透壁性LV壁缺损。在缺损产生之前,在理想位置处施用荷包口缝合线以防止出血。用HLAA涂布的PGSU贴片(直径=6 mm)闭合缺损。随后,去除荷包口缝合线。在一些情况下,未实现即时止血密封,因为贴片未完全以缺损为中心完全在缺损上并且观测到贴片的边缘处出血。为了实现 完全密封,使用移液管尖端将额外胶施加到贴片边缘并且随后固化5秒。动物的单独 群组经受无HLAA的LV壁缺损的荷包口缝合线闭合。在7、28、90和180天之后,进行手术后心回波描记术和安乐死(HLAA:对于7、28和90天,n=6,对于180天, n=4;CA:对于7天,n=5,对于28和180天,n=3,并且对于90天,n=4)。将心脏外植入、固定在4%PFA中,并且进行H&E和MT染色。

#### [0248] 结果

[0249] 在一个动物群组中,HLAA涂布的贴片用于闭合LV壁缺损,并且将其与对照组 中常规基于缝合线的闭合进行比较。在接受HLAA涂布的贴片的19只动物中的17 只中实现透壁性LV壁缺损的成功即时闭合,其中一只额外动物在手术后第四天死于 出血并发症。贴片未紧固的3种情况部分由无法使较小(6mm直径)贴片位于快速 移动的2mm缺损正中上造成。大鼠的心率比人类的心率高6-7倍,使施用贴片变得 复杂,其在人类中应不是问题。在15个病例中的14个中用缝合线闭合透壁性伤口是 成功的。由于手术后LV功能下降,一只动物被处死。尽管在LV穿孔和闭合28天 之后超声波心动描记术分析揭示在透壁性LV壁缺损的区域中心心脏功能下降,但在 HLAA涂布的贴片群组与缝合线群组之间总体心脏功能方面无显著差异。由于在缺损 产生期间对组织的损伤,在两个群组中都可见伴随有组织的胶原蛋白的积聚的组织疤痕。

[0250] 实例8. 将具有HLAA的贴片附接到跳动的心脏的隔膜

[0251] 材料和方法

[0252] 为了展示HLAA能够用于跳动的心脏的心脏内程序,如VSD闭合的情况下,研发一种将涂布有HLAA的贴片附接到猪心脏的心室间隔膜上同时在活体内跳动心脏程序中的技术。

[0253] 如先前所描述进行麻醉和手术准备。简单来说,在第五个或第六个肋间空间中进行左侧开胸术以暴露心脏。在无CPB的情况下进行全部程序。在SONOS 7500系统(菲利普斯医用系统(Philips Medical Systems))上利用X4矩阵探针的2D和3D心外膜心回波描记术用于在跳动的心脏内部成像。用特别研发的技术(SI)将HLAA涂布的贴片附接到心室隔膜。针对4小时后程序监测两只动物。随后投与肾上腺素丸剂,并且经由心回波描记术监测贴片位置以评估较高血压和心率对HLAA性能的影响(n=2)。然后,对动物实施安乐死。监测其它两只动物24小时并且随后实施安乐死(n=2)。用4%PFA外植入、固定心脏,并且进行H&E染色。

[0254] 使用由镍钛诺框架组成的贴片递送系统和可以通过抽出将贴片固持到框架上的镍钛诺线释放的贴片。对于这一程序,相对于渐进角引入90°角度到递送系统中以与隔膜位置一致。通过贴片递送系统的薄镍钛诺框架递送HLAA涂布的PGSU贴片(直径=10mm),并且将其附接在跳动的心脏的心室间隔膜上。

[0255] 结果

[0256] 在用这一装置测试的所有4只动物中,都实现了贴片的成功附接。在贴片植入24小时之后,通过心回波描记术可以检测到贴片未位移。贴片放置后4小时投与肾上腺素之后,实现超常心率和血压:峰心率平均每分钟跳动186次(范围:173-200/min),并且峰收缩血压平均为204mmHg(范围:166-236;n=2)。在这一极其动态环境下,贴片与组织保持粘着。在心脏外植后,发现在所有4只动物中贴片与隔膜良好粘附。组织病理学分析揭示,在24小时之后,围绕贴片形成薄纤维蛋白封壳,其可能有助于进一步将贴片紧固在适当位置。

[0257] 如在用HLAA和CA植入剂植入7天和14天后由对外植入心脏不知情的病理学家进行的主观评估所得到的坏死程度和炎症程度显示HLAA的极少坏死和炎症,尤其与对照相比。

[0258] 实例9. 用HLAA闭合颈动脉缺损

[0259] 材料和方法

[0260] HLAA的使用不限于附接贴片以用于缺损闭合。如果缺损大小允许,那么可以单独使用HLAA以产生防漏密封。为了研究其,评估HLAA在外植入猪颈动脉上的活体外破裂压力强度。

[0261] 在新鲜外植入猪颈动脉上进行活体外破裂压力测试(n=3)。简单来说,血管的一端连接到注射器驱动器和压力转换器(哈尼威尔(Honeywell) T&M)上,并且另一侧使用定制插塞闭合。在血管壁中产生3到4mm完整厚度纵向切口。随后切口和周围的血管壁(覆盖约1cm<sup>2</sup>的区域)涂布有HLAA,并且随后在不施加压力的情况下固化20秒。以60ml/min输注盐水,并且记录破裂压力(eXpert 3600Biaxial, ADMET)。对于活体内研究(n=4),如上文所描述进行麻醉。手术前进行左侧颈动脉的颜色多普勒超声波以确认正常层流的血流。随

后切开左侧颈部,并且用血管夹钳暴露并且近端和远端控制颈动脉。随后在血管中产生2mm完整厚度纵向切口。用如上文所描述的HLAA闭合切口。随后释放血管夹钳并且检查颈动脉长达10分钟以检测出血。在监测24小时之后,进行颜色多普勒超声波以评估血流。随后,对动物实施安乐死,并且用4%PFA固定颈动脉。在缺损的中心和边缘的横截面上进行H&E染色。

[0262] 用粘性HLAA预聚物覆盖缺损(长度3-4mm),继而在固化期间不施加压力的情况下固化。平均破裂压力是 $203.5 \pm 28.5$ mmHg,明显大于生理收缩性动脉压力(90-130mmHg)。

[0263] 结果

[0264] 为了进一步检查HLAA产生防漏密封的能力,在活体内猪模型中的颈动脉中产生2mm直径缺损,并且在无贴片的情况下用HLAA闭合。在程序中所有动物(n=4)存活。在动物中的任一个中都未检测到手术后出血。多普勒成像揭示手术后血流。在颈动脉缺损闭合后24小时,在血管外植后未鉴别到血栓形成,并且内皮完整,如颈动脉的H&E染色所确认。

[0265] 实例10. 评估含有PGSU的HLAA的血栓形成潜能

[0266] 材料和方法

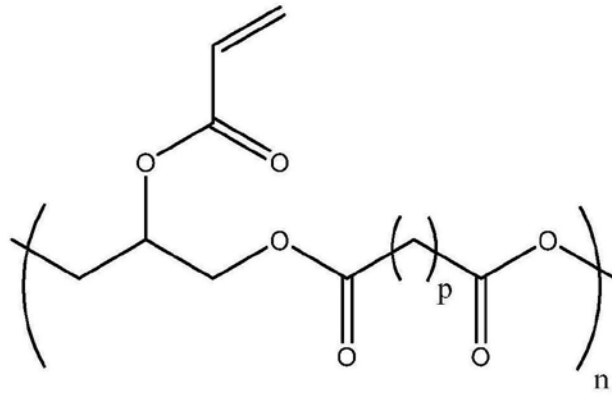
[0267] 评估HLAA和PGSU涂布的贴片并且相比于形成血栓的材料、玻璃的血栓形成潜能。乳酸脱氢酶分析用于测定血小板附着。

[0268] 在37°C下在血液学混合器上用肝素化猪血液培育HLAA、PGSU以及玻璃的圆形贴片(直径=12mm)1小时。在血液与50mL PBS接触之后充分冲洗表面,并且浸没在1mL 2% Triton X-100溶液中持续20分钟以使表面粘着的血小板裂解。随后通过乳酸脱氢酶(LDH)分析利用LDH细胞毒性检测试剂盒(Cytotoxicity Detection Kit)(普洛麦格(Promega))对各样品上的沉积血小板数目进行定量。

[0269] 结果

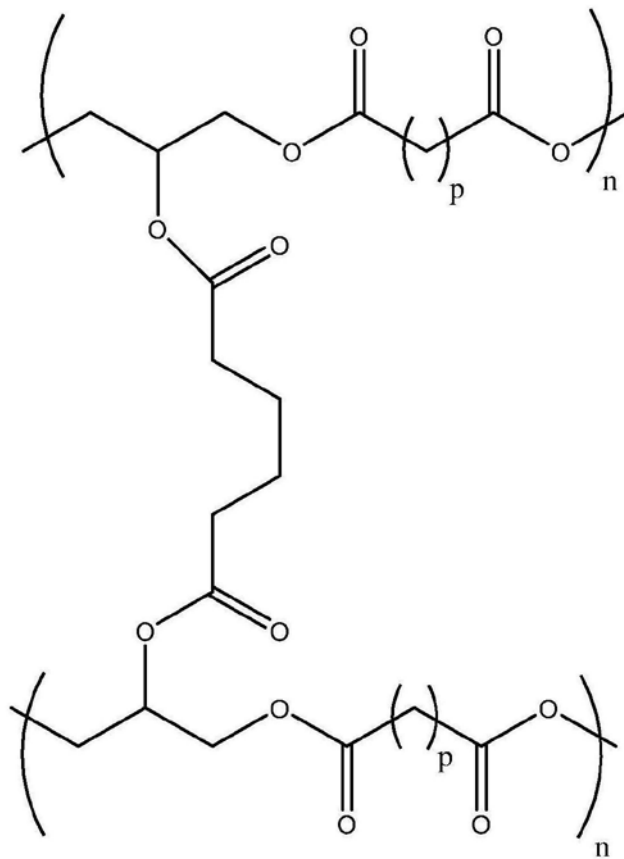
[0270] 相比于玻璃,HLAA展现少46%的血小板粘着性,并且PGSU贴片展现少65%的血小板粘着性,如图16所示。这些数据与PGSU的血液相容性的先前报告相一致。

[0271] 除非另有定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有与所公开的本发明所属领域的技术人员通常所了解相同的含义。所属领域的技术人员顶多使用常规实验即可识别或能够确定本文所描述的本发明的特定实施例的许多等效物。此类等效物是意图由随附的权利要求书涵盖的。



HLAA预聚物

图1A



HLAA网络

图1B

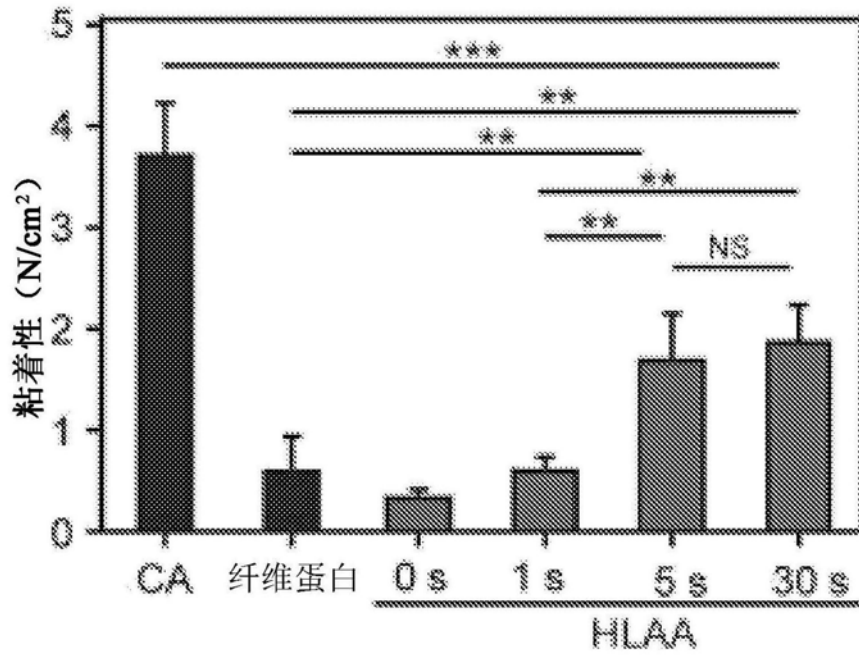


图1C

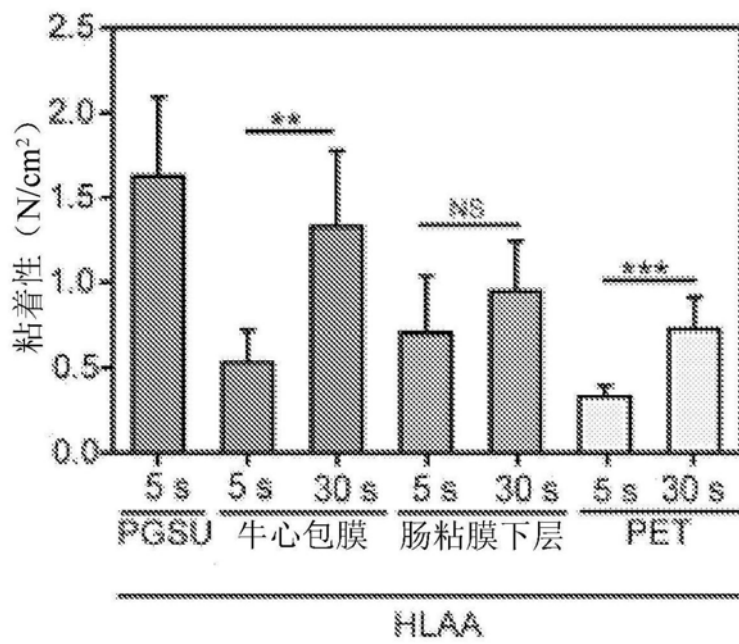


图1D

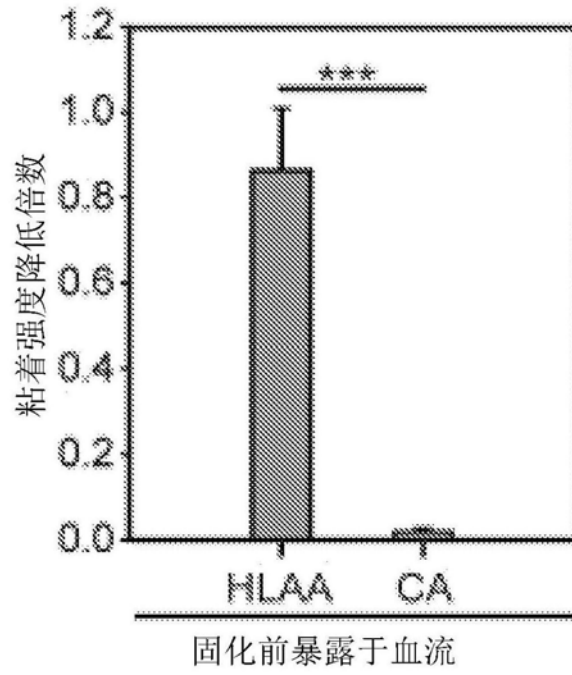


图1E

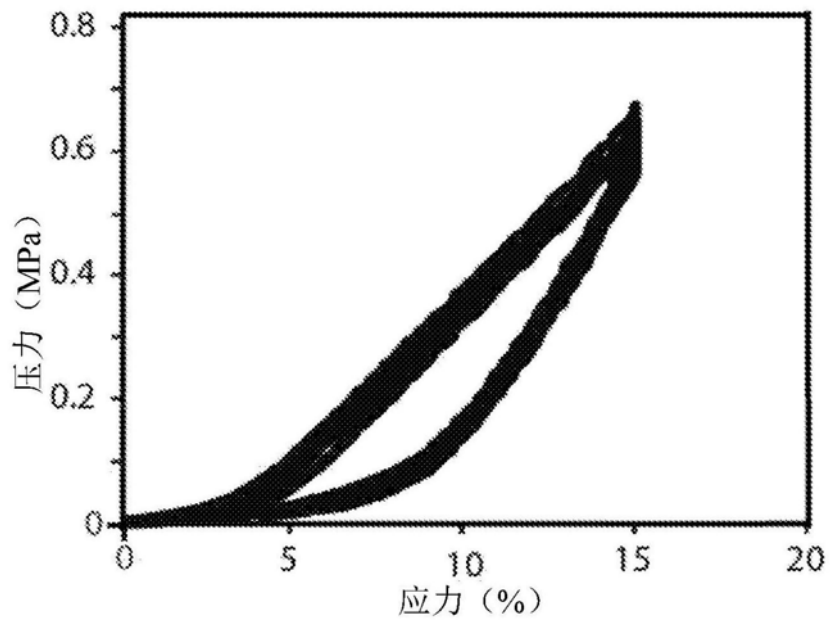


图2

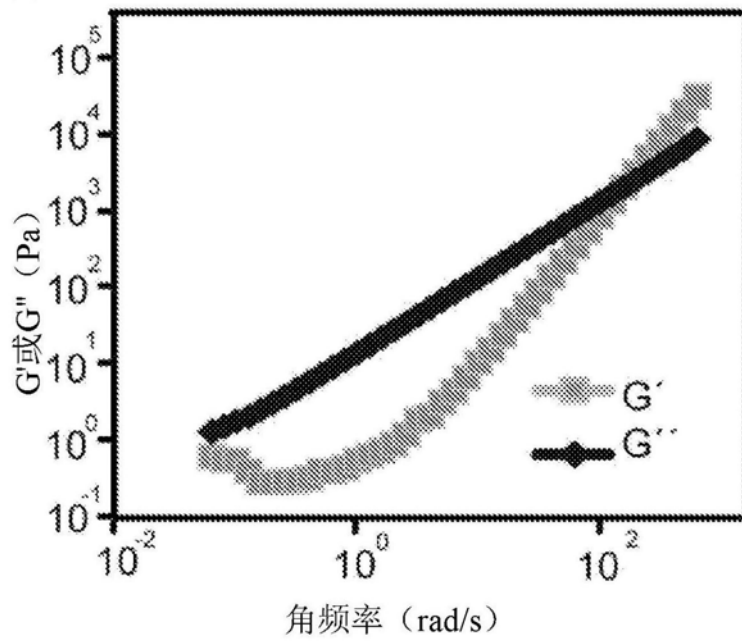


图3A

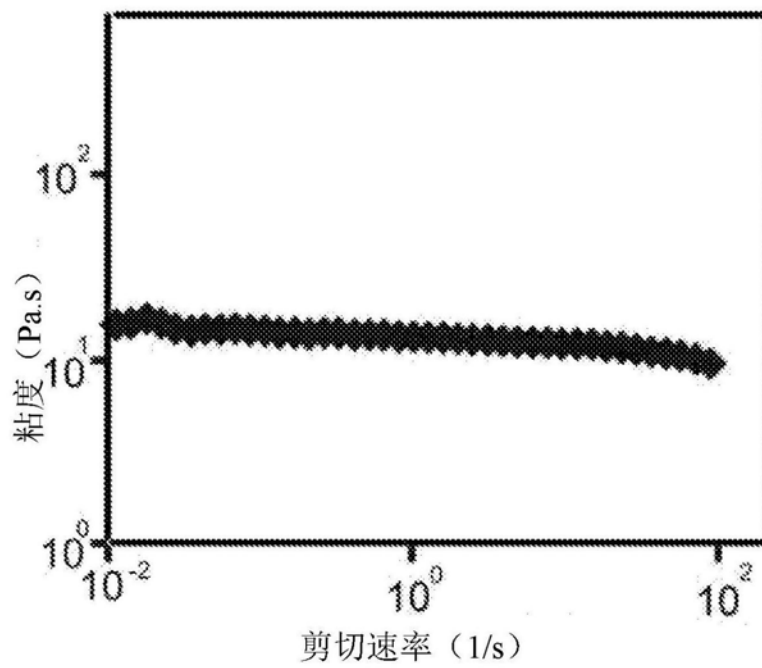


图3B

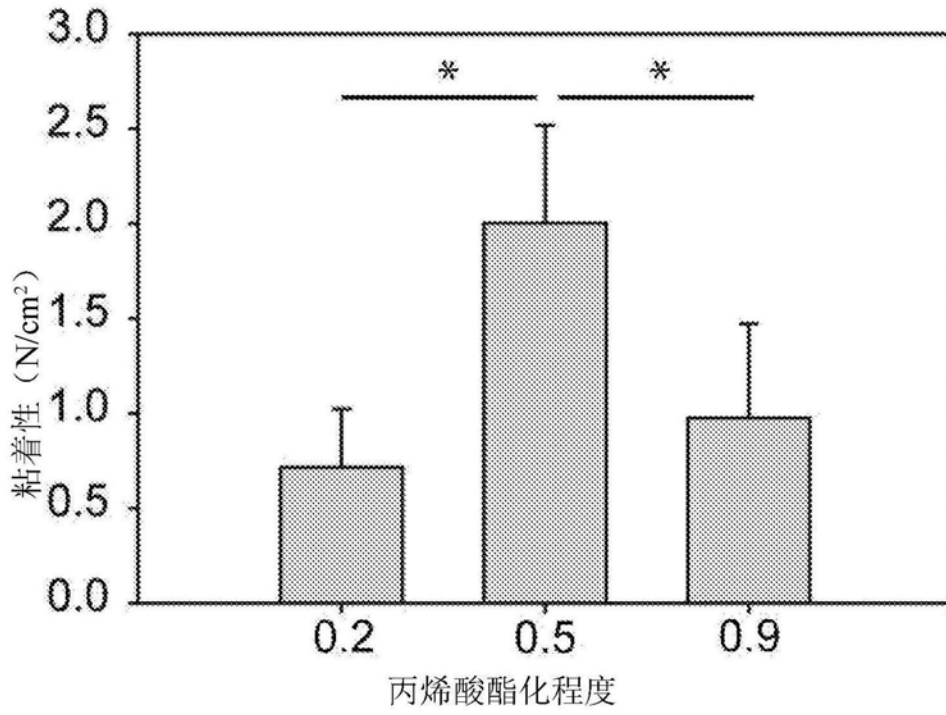


图4

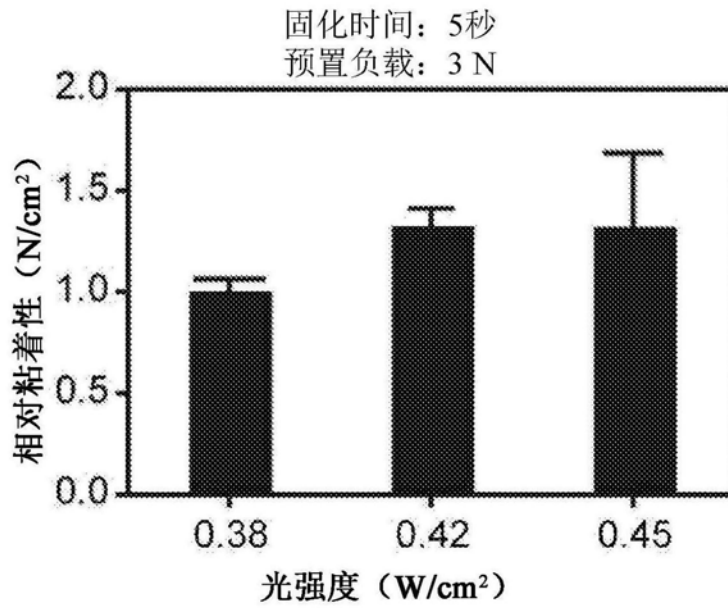


图5A

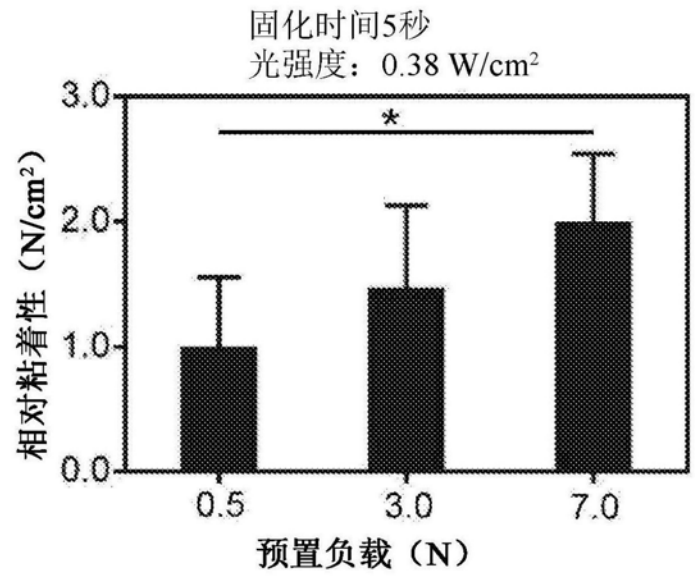


图5B

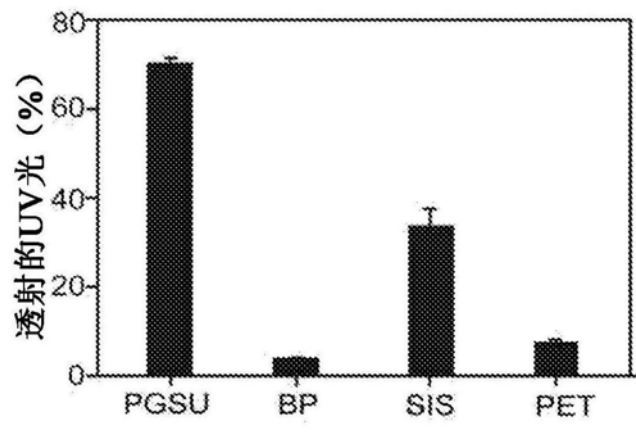


图6

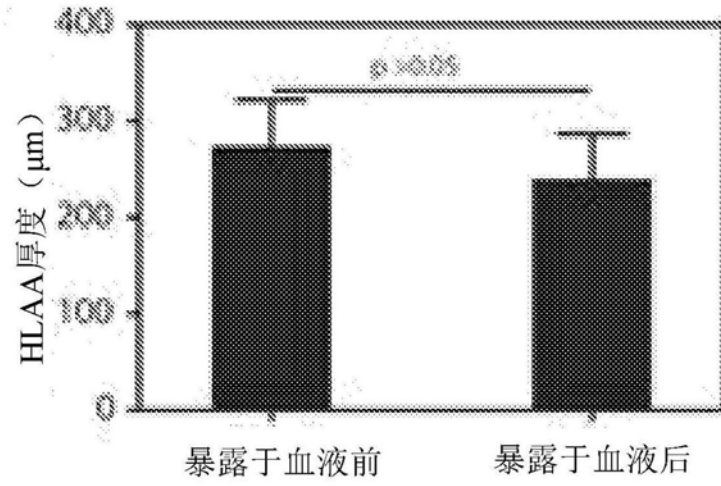


图7

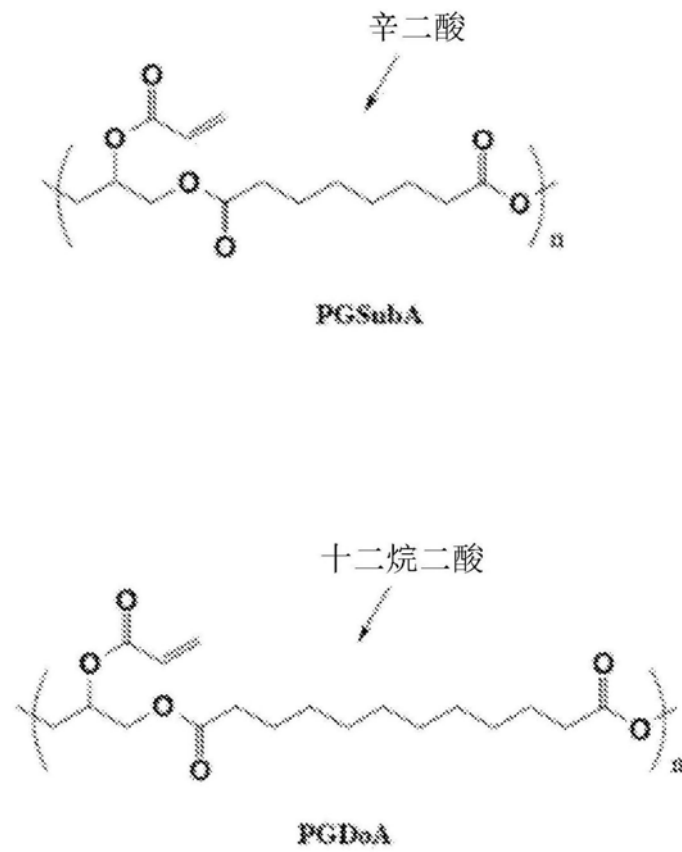


图8

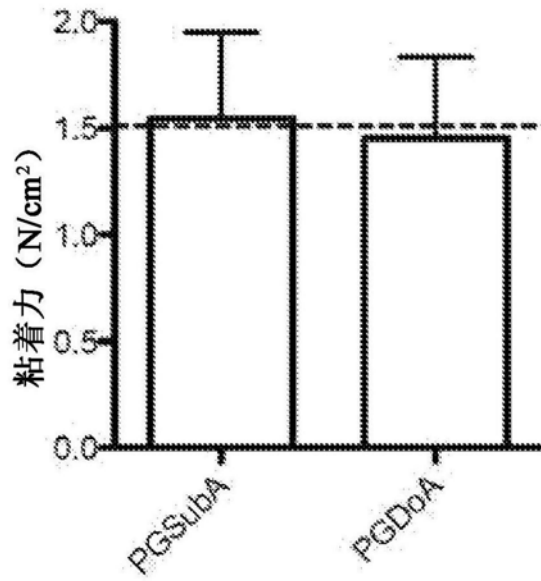


图9

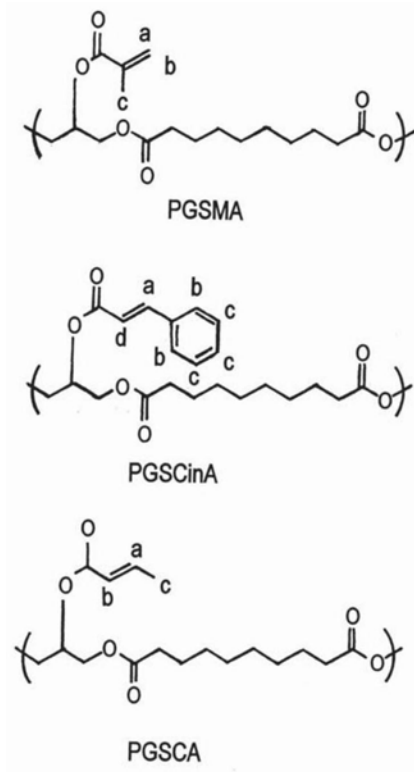


图10

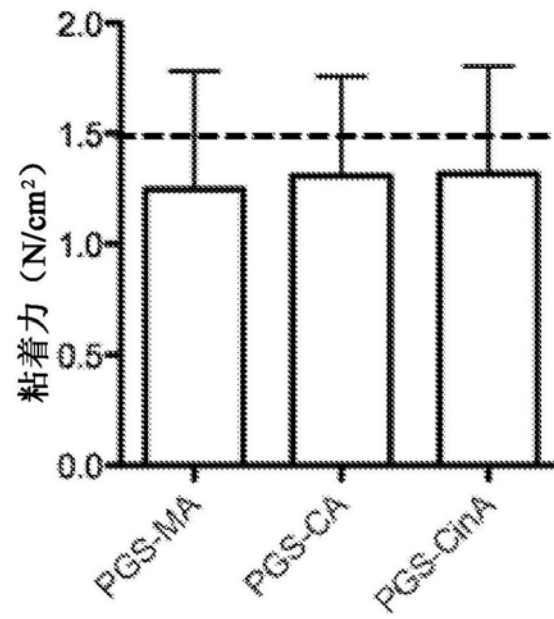


图11

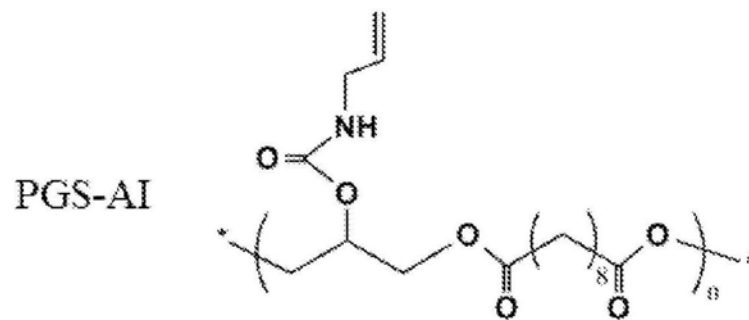


图12

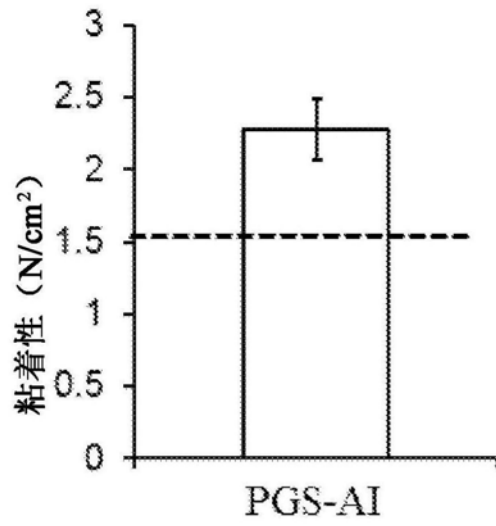


图13

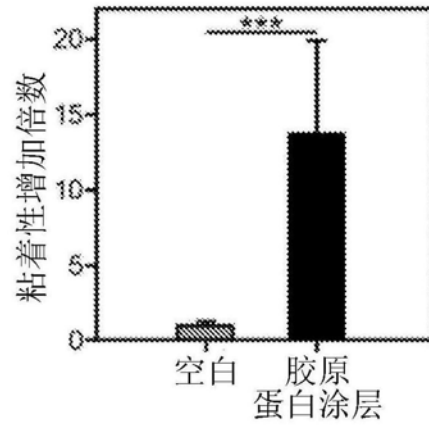


图14

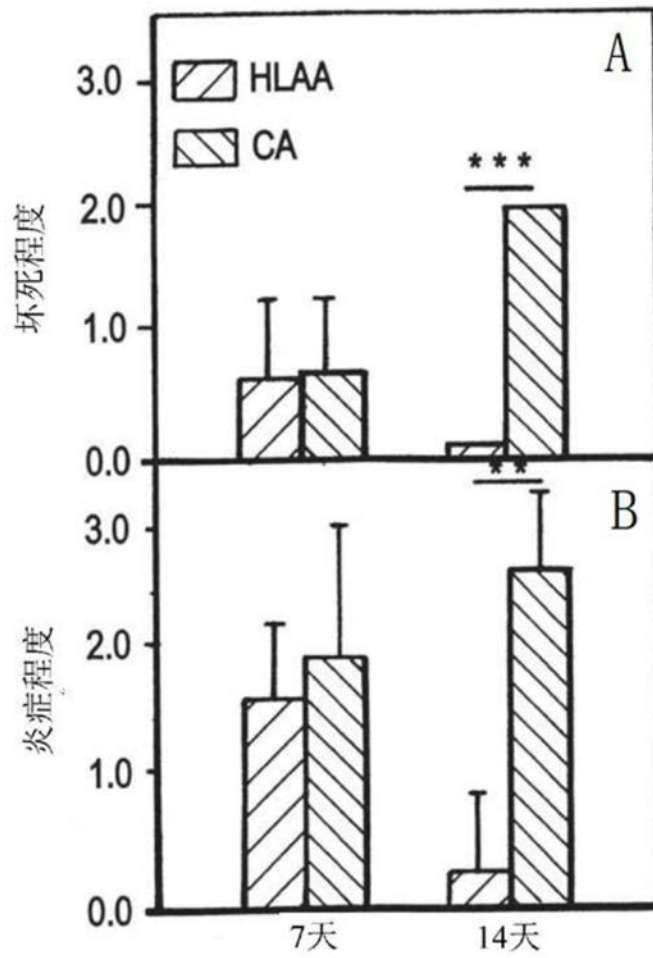


图15

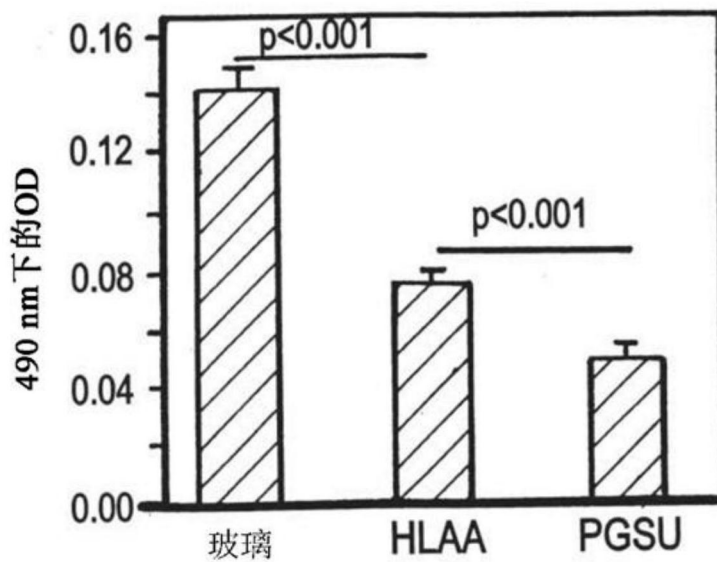


图16