



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201016248 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 01 日

(21) 申請案號：098124025

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 16 日

(51) Int. Cl. : *A61L24/04 (2006.01)*

(30) 優先權：2008/07/17 歐洲專利局 08012901.8

(71) 申請人：拜耳材料科學股份有限公司 (德國) BAYER MATERIALSCIENCE AG (DE)
德國

(72) 發明人：海克斯 漢克 HECKROTH, HEIKE (DE)；寇勒 布卡得 KOEHLER, BURKHARD
(DE)；朵爾 塞巴斯汀 DOERR, SEBASTIAN (DE)

(74) 代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 25 頁

(54) 名稱

用於防止嚴重出血和密封滲漏之醫療黏著劑

MEDICAL ADHESIVES FOR STAUNCHING SEVERE BLEEDING AND SEALING LEAKS

(57) 摘要

本發明關於創新的快速固化黏著劑，其係以親水性聚異氰酸酯預聚物為基礎，並意欲在手術中供防止嚴重出血(止血)和密封滲漏之用。



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201016248 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 01 日

(21) 申請案號：098124025

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 16 日

(51) Int. Cl. : *A61L24/04 (2006.01)*

(30) 優先權：2008/07/17 歐洲專利局 08012901.8

(71) 申請人：拜耳材料科學股份有限公司 (德國) BAYER MATERIALSCIENCE AG (DE)
德國

(72) 發明人：海克斯 漢克 HECKROTH, HEIKE (DE)；寇勒 布卡得 KOEHLER, BURKHARD
(DE)；朵爾 塞巴斯汀 DOERR, SEBASTIAN (DE)

(74) 代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 25 頁

(54) 名稱

用於防止嚴重出血和密封滲漏之醫療黏著劑

MEDICAL ADHESIVES FOR STAUNCHING SEVERE BLEEDING AND SEALING LEAKS

(57) 摘要

本發明關於創新的快速固化黏著劑，其係以親水性聚異氰酸酯預聚物為基礎，並意欲在手術中供防止嚴重出血(止血)和密封滲漏之用。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於創新的快速固化黏著劑，其係以親水性聚異氰酸酯預聚物為基礎，並意欲供防止嚴重出血(溢血)和密封滲漏之緊急照護之用。

【先前技術】

許多作為組織黏著劑使用的材料係在市面上可購得者。它們包括氰基丙烯酸酯 Dermabond® (2-氰基丙烯酸辛酯)以及 Histoacryl Blue® (氰基丙烯酸丁酯)。對於有效結合氰基丙烯酸酯的一個要求在於乾燥的基材。在嚴重出血的情況下，該黏著劑會失效。

有數種生物性黏著劑可用來做為氰基丙烯酸酯的替代品，例如 BioGlue®，其乃是一種戊二醛與牛血清白蛋白的混合物；以膠原蛋白和明膠為基礎的系統(FloSeal®)以及血纖維蛋白黏著劑(Tissucol)。這些系統主要供用於止血(停止出血)。除了高昂的價格以外，血纖維蛋白黏著劑還以較低的黏著性和快速分解著稱，因而僅能供用於鬆弛組織上的較小傷口。諸如 FloSeal®等以膠原蛋白和明膠為基礎的系統專供止血之用。又，因為血纖維蛋白和凝血酶得自於人類材料，且膠原蛋白和明膠源自於動物性材料，所以總是存在有生物系統中的感染風險。再者，對於生物性材料必須提供冷凍儲藏，故它們無法用於諸如災區中的緊急照護，或是在軍事部署的情形下使用。在這些例子中，QuikClot®或 QuikClot ACS+™ 可用來處理創傷傷口，

QuikClot 是一種供緊急時嵌入傷口的顆粒狀礦物，於該處，其移除水份而導致凝血。在 QuikClot®的例子中，這是一個高度放熱的反應，導致灼熱。QuikClot ACS+™是一種包埋有鹽類的紗布。該系統必須確實地壓在傷口上以達止血目的。

聚胺基甲酸酯預聚物在作為止血劑上的可能應用係在"異氰酸酯封端的胺基甲酸酯預聚物作為生物黏著性材料：生物黏著性和生物相容性的評估，活體外和活體內分析" (Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition (2001), 12(7), 707-719)以及"一種含有胺基甲酸酯基團的生物可降解性生物黏著劑之發展" (Journal of Materials Science: Materials in Medicine (2008), 19(1), 111-120)等文獻中述及。

【發明內容】

現已發現，包含有特定親水性聚胺基甲酸酯預聚物和胺基-官能的固化劑之調配物可用作為用以止血的止血劑且具有突出的功效。此外，這些調配物具有有利的黏著品質，因此，除了止血以外，同時達成將調配物所形成之薄膜固定於受傷部位的功效。再者，藉著這個手段，特別是在傷勢較嚴重的情形下，組織的斷片可再次相互接合並固定，此有利於癒傷過程。

因此，本發明提供一種調配物的用途，其係供用於防止失血(止血)或組織液喪失或是用於密封細胞組織中之滲漏，該等調配物包含：

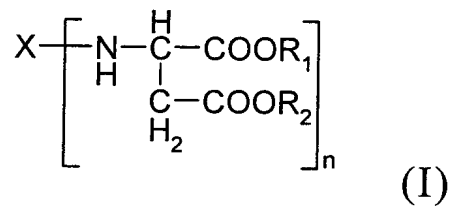
A) 異氰酸酯-官能的預聚物，該預聚物可得自於：

A1) 脂族異氰酸酯，以及

A2) 具有 ≥ 400 克/莫耳之數量平均分子量以及2至6之平均OH官能度的多元醇，

B) 一固化成份，其包含：

B1) 通式(I)的胺基-官能的天冬胺酸酯



其中

X 是一 n-價有機基團，其係藉由將一 n-官能的胺的一級胺基基團予以移除而得到，

R₁ 和 R₂ 為相同或相異之有機基團，其不含有澤列維季諾夫(Zerewitinoff)-活性氫，以及

n 是一至少為2的整數

以及

B2) 視情況地，有機填料，其具有一依據 DIN 53019 在 23°C 下所測得之位於 10 至 6000 mPas 之範圍內的黏度，

以及

C) 視情況地，針對成份 A) 所定義之異氰酸酯-官能的預聚物與如成份 B1) 之天冬胺酸酯及/或如成份 B2) 之有機填料的反應產物。

同樣地，本發明提供一種前述調配物之用途，其係供

製造一用於防止失血(止血)或組織液喪失或是用於密封細胞組織中之滲漏的組成物。

同樣地，本發明提供一種用於防止失血(止血)或組織液喪失或是用於密封細胞組織中之滲漏的方法，其係藉由將本發明所需調配物施用於一細胞組織並隨後將它們予以固化。

本發明所必須之對於體液或血液喪失的防止作用，或是對於細胞組織中之滲漏的密封作用，可於活體內以及於活體外進行。

至於澤列維季諾夫-活性氫的定義，請參照 Römpp Chemie Lexikon, Georg Thieme Verlag Stuttgart 此文獻。具有澤列維季諾夫-活性氫的基團較佳為包括 OH、NH 或 SH。

就本發明而言，組織或細胞組織被理解為關於由具有相同形式和功能的細胞所構成的細胞群落，例如表面組織(皮膚)、上皮組織、心肌、結締或基質組織、肌肉、神經和軟骨。除了其他系統以外，此亦包含由細胞群落所構成的所有器官，例如肝、腎、肺、心等。

A)中所使用的異氰酸酯-官能的預聚物可藉由令異氰酸酯與羥基-官能的多元醇進行反應並任擇地加入觸媒及輔劑和添加劑而製得。

可供用於 A1)之異氰酸酯的實例包括單體型脂族或環脂族二-或三異氰酸酯，例如 1,4-伸丁基二異氰酸酯(BDI)、1,6-六亞甲基二異氰酸酯(HDI)、異佛酮二異氰酸酯(IPDI)、2,2,4-及/或 2,4,4-三甲基六亞甲基二異氰酸酯、異

構型雙(4,4'-異氰酸基環己基)甲烷或其具有任何所欲異構物含量之混合物、1,4-伸環己基二異氰酸酯、4-異氰酸基甲基-1,8-辛烷二異氰酸酯(壬烷三異氰酸酯)，以及具有 C1-C8 烷基基團之 2,6-二異氰酸基己酸烷酯(離胺酸二異氰酸酯)。

除了前述單體型異氰酸酯以外，亦可使用它們與脲二酮(uretdione)、異氰脲酸酯(isocyanurate)、胺基甲酸酯、脲基甲酸酯(allophanate)、縮二脲(biuret)、亞胺基喹二吡二酮或喹二吡三酮結構所形成的高分子質量衍生物，以及彼等之混合物。

在 A1)中，較佳為運用前述類型的異氰酸酯，其具有完全與脂族及/或環脂族相接合的異氰酸酯基團或是彼等之混合物。

A1)中所使用的異氰酸酯或異氰酸酯混合物較佳為具有一為 2 至 4、更佳為 2 至 2.6 且絕佳為 2 至 2.4 的平均 NCO 官能度。

在一特佳具體例中，A1)中係使用六亞甲基二異氰酸酯。

為了合成 A2)中之預聚物，原則上可以運用每個分子中具有 2 或更多個 OH 官能之本身已為習於此藝者所知悉的所有多羥基化合物。這些化合物可為諸如聚酯多元醇、聚丙烯酸酯多元醇、聚胺基甲酸酯多元醇、聚碳酸酯多元醇、聚醚多元醇、聚酯聚丙烯酸酯多元醇、聚胺基甲酸酯聚丙烯酸酯多元醇、聚胺基甲酸酯聚碳酸酯多元醇、聚胺基甲酸酯聚醚多元醇、聚胺基甲酸酯聚碳酸酯多元醇、聚胺基甲酸酯聚

碳酸酯多元醇或是其彼此之任何所欲混合物。

A2)中所使用的多元醇較佳為具有一為 3 至 4 的平均 OH 官能度。

A2)中所使用的多元醇更佳為具有一為 400 至 20 000 克/莫耳、更佳為 2000 至 10 000 克/莫耳且絕佳為 4000 至 8500 克/莫耳的數量平均分子量。

聚醚多元醇係較佳為以環氧乙烷和視情況地環氧丙烷為基礎的聚環氧烷聚醚。

這些聚醚多元醇係較佳為以具有二或更多官能度的起始分子為基礎，例如二官能或更多官能的醇或胺。

這些起始分子的實例為水(視為一種二醇)、乙二醇、丙二醇、丁二醇、甘油、TMP、山梨聚糖醇、新戊四醇、三乙醇胺、氨或乙二胺。

較佳的聚環氧烷聚醚對應於前述類型者，且依據環氧烷單元所存在的總量為基準係含有 50%至 100%且較佳為 60%至 90%之以環氧乙烷為基礎的單元。

較佳的聚酯多元醇為由二醇及視情況地三醇和四醇以及二羧酸和視情況地三羧酸和四羧酸或羥基羧酸或內酯所構成的縮聚物(polycondensates)-其本身為習知者。也可以使用對應多羧酸酐或是具有低級醇的對應多羧酸酯來替代游離多羧酸，以供製備聚酯之用。

適用之二醇的實例為乙二醇、丁二醇、二伸乙甘醇(diethylene glycol)、三伸甘醇(triethylene glycol)、聚伸烷基二醇(polyalkylene glycols)如聚乙二醇，以及 1,2-丙二醇、

1,3-丙二醇、丁烷-1,3-二醇、丁烷-1,4-二醇、己烷-1,6-二醇及異構物、新戊二醇或是羥基特戊酸新戊二醇單酯(neopentyl glycol hydroxypivalate)，以己烷-1,6-二醇及異構物、丁烷-1,4-二醇、新戊二醇以及羥基特戊酸新戊二醇單酯為較佳者。此外，亦可以使用諸如三羥甲基丙烷、甘油、赤藻糖醇、新戊四醇、三羥甲基苯或參羥乙基異氰脲酸酯之多元醇。

作為二羧酸，可以運用鄰苯二甲酸、間苯二甲酸、對苯二甲酸、四氫苯二甲酸、六氫苯二甲酸、環己烷二甲酸、己二酸、壬二酸、癸二酸、戊二酸、四氯苯二甲酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、衣康酸、丙二酸、辛二酸、2-甲基琥珀酸、3,3-二乙基戊二酸及/或 2,2-二甲基琥珀酸。亦可使用對應的酸酐做為酸的來源。

當待酯化之多元醇的平均官能度大於 2 時，也可以額外地使用單羧酸，以及諸如苯甲酸和庚酸。

較佳的酸為前述類型的脂族或芳族酸。尤以己二酸、間苯二甲酸以及鄰苯二甲酸為佳。

也可以在製備具有末端羥基基團之聚酯多元醇時供用作為反應參與者的羥基羧酸為諸如羥基己酸、羥基丁酸、羥基癸酸、羥基硬脂酸等。適用的內酯為己內酯、丁內酯及類似物。較佳者為己內酯。

同樣地，可運用含羥基的聚碳酸酯，較佳為聚碳酸酯二醇，其具有 400 至 8000 克/莫耳且較佳為 600 至 3000 克/莫耳的數量平均分子量 M_n 。它們可藉由令諸如碳酸二苯

酯、碳酸二甲酯或光氣之碳酸衍生物與多元醇(較佳為二醇)進行反應來製得。

這些二醇的實例為乙二醇、1,2-和 1,3-丙二醇、1,3-和 1,4-丁二醇、1,6-己二醇、1,8-辛二醇、新戊二醇、1,4-雙羥基甲基環己烷、2-甲基-1,3-丙二醇、2,2,4-三甲基戊烷-1,3-二醇、二伸丙甘醇(dipropylene glycol)、聚丙二醇、二伸丁甘醇(dibutylene glycol)、聚丁二醇、雙酚 A 以及前述類型之經內酯改質的二醇。

為了預聚物的合成，較佳為運用前述類型的聚醚多元醇。

為了製備預聚物，令成份 A1)之化合物與成份 A2)之化合物以一較佳為 4:1 至 20:1 且更佳為 8:1 的 NCO/OH 比例進行反應，並隨後藉由適當的方法將成份 A1)的未反應化合物部分予以分離去除。通常運用薄膜蒸餾法來達成此一目的，而得到具有低於 1 重量%、較佳為低於 0.5 重量%且絕佳為低於 0.1 重量%之殘留單體含量的低殘留單體產物。

視情況地，在製備期間或以後，可以添加諸如苯甲醯氯、間苯二甲醯氯、磷酸二丁酯、3-氯丙酸或對甲苯磺酸甲酯之安定劑。

反應溫度為 20 至 120°C，較佳為 60 至 100°C。

較佳地，在式(I)中：

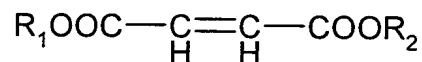
R_1 和 R_2 為相同或相異且視情況地呈分支或環狀的有機基團，其具有 1 至 20 個且較佳為 1 至 10 個碳原子，且

不含有澤列維季諾夫-活性氫，

n 是一由 2 至 4 的整數，以及

X 是一 n -價、視情況地呈分支或環狀的有機基團，其具有 2 至 20 個且較佳為 5 至 10 個碳原子，並藉由將一 n -官能的一級胺的一級胺基基團予以移除而製得。

胺基-官能的聚天冬胺酸酯 B1) 係以一習知方式而藉由令對應的一級、至少為二官能之胺 $X(NH_2)_n$ 與具有下列通式之順丁烯二酸酯或反丁烯二酸酯進行反應來製成：



較佳的順丁烯二酸酯或反丁烯二酸酯為順丁烯二酸二甲酯、順丁烯二酸二乙酯、順丁烯二酸二丁酯以及對應的反丁烯二酸酯。

較佳的一級、至少為二官能性之胺 $X(NH_2)_n$ 為乙二胺、1,2-二胺基丙烷、1,4-二胺基丁烷、1,3-二胺基戊烷、1,5-二胺基戊烷、2-甲基-1,5-二胺基戊烷、1,6-二胺基己烷、2,5-二胺基-2,5-二甲基己烷、2,2,4-及/或 2,4,4-三甲基-1,6-二胺基己烷、1,11-二胺基十一烷、1,12-二胺基十二烷、1-胺基-3,3,5-三甲基-5-胺基甲基-環己烷、2,4-及/或 2,6-六氫甲苯二胺、2,4'-及/或 4,4'-二胺基-二環己基甲烷、3,3'-二甲基-4,4'-二胺基二環己基甲烷、2,4,4'-三胺基-5-甲基-二環己基甲烷，以及具有與脂族相接合之一級胺基基團並具有一為 148 至 6000 克/莫耳之數量平均分子量 M_n 的聚醚胺。

特佳的一級、至少為二官能性之胺為 1,3-二胺基戊烷、1,5-二胺基戊烷、2-甲基-1,5-二胺基戊烷、1,6-二胺基己烷、1,13-二胺基-4,7,10-三氧雜十三烷。尤以 2-甲基-1,5-二胺基戊烷為佳。

較佳地， R_1 和 R_2 係彼此獨立地為 C_1 至 C_{10} 烷基基團，更佳為甲基或乙基基團。

在本發明的一個較佳具體例中， $R_1 = R_2 =$ 乙基，且 X 係以 2-甲基-1,5-二胺基戊烷為基礎作為 n-官能的胺。

較佳地，n 在式(I)中係用以描述 n-官能的胺之官能度，其乃是一由 2 至 6 且較佳為由 2 至 4 的整數。

胺基-官能的天冬胺酸酯 B1) 係依據 DE-A 69 311 633 且較佳為位於 0 至 100°C 之溫度範圍內而從所述起始材料製成，這些起始材料係成比例運用，以使得對於各個一級胺基基團而言係具有至少有 1 個且較佳為恰有 1 個烯烴雙鍵，且在反應之後，可藉由蒸餾法來分離去除任何過量使用的起始材料。該反應可呈固體團塊形式進行，或是在諸如甲醇、乙醇、丙醇或二噁烷之適當溶劑或由這些溶劑之混合物的存在下進行。

B2) 中所使用之有機液態填料較佳為依據 ISO 10993 來測量其細胞毒性時係不具細胞毒性。

作為有機填料，可諸如運用液態聚乙二醇，例如 PEG 200 至 PEG 600；其單烷基及/或二烷基醚，例如 PEG 500 二甲基醚；液態聚醚多元醇和聚酯多元醇；液態聚酯，例如 Ultramoll (Lanxess AG, Leverkusen, DE)；以及甘油及其

液態衍生物，例如三醋酸甘油酯 (Lanxess AG, Leverkusen, DE)。

成份 B2)的有機填料較佳為羥基-或胺基-官能的化合物，較佳為純質的羥基-官能的化合物。較佳的純質羥基-官能的化合物為聚醚多元醇及/或聚酯多元醇，更佳為聚醚多元醇。

成份 B2)的較佳有機填料係較佳為具有 1.5 至 3、更佳為 1.8 至 2.2 且絕佳為 2.0 的平均 OH 官能度。

成份 B2)的較佳有機填料係較佳為具有從環氧乙烷衍生而來的重覆單元。

依據 DIN 53019 的測量，成份 B2)的有機填料的黏度較佳為在 23°C 下為 50 至 4000 mPas。

在本發明的一個較佳具體例中，聚乙二醇被使用作為成份 B2)的有機填料。它們較佳為具有一為 100 至 1000 克/莫耳、更佳為 200 至 400 克/莫耳的數量平均分子量。

B1)對 B2)的重量比為 1:0 至 1:20，較佳為 1:0 至 1:12。

以 B1、B2 和 A 之混合物的總量為基準，成份 B2 的重量比係座落在 0 至 100%、較佳為 0 至 60%的範圍內。

為了進一步降低預聚物交聯作用中所使用的化合物平均當量總和，以 NCO-反應性基團為基準，除了 B1)和 B2)中所使用的化合物以外，亦可以在另外的預備反應中製備出由異氰酸酯-官能的預聚物與天冬胺酸酯及/或有機填料 B2)所構成的胺基-或羥基-官能的反應產物，其中成份 B2)具有胺基-或羥基-官能的，並隨後將它們使用作為相對高分

子量固化成份 C)。

在前延長反應(pre-extension)中，較佳為運用 50:1 至 1.5:1、更佳為 15:1 至 4:1 的異氰酸酯-反應性基團相對於異氰酸酯基團之比例。

用於此目的之異氰酸酯-官能的預聚物可對應於成份 A)化合物，或是任擇地由在本說明書中被列示作為異氰酸酯-官能的預聚物之可能組份的諸多成份建構而成。

此一藉由前延長反應而改質的一個優點在於，固化成份的當量和等值體積可在清楚的限值範圍內變化。其結果是，可以運用市售 2-腔室計量系統進行施加而得到一黏著劑系統，利用腔室體積的既定比例，可將該系統調整至所希望的 NCO-反應性基團相對於 NCO 基團之比例。

若有需要，可以將該二種成份中之一者予以染色。

本發明所需調配物係藉由將預聚物與固化成份 B)及/或 C)相混合而製得。在成份 B)及/或 C)中，亦可存有一生物活性成份 D)。NCO-反應性 NH 基團相對於 NCO 基團的比例係較佳為 1:1.5 至 1:1，更佳為 1:1。

緊接於個別成份彼此混合之後，本發明所需調配物在 23°C 下之剪切黏度較佳為 1000 至 10 000 mPas，更佳為 2000 至 8000 mPas 且絕佳為 2500 至 5000 mPas。

在 23°C 下，完成黏著劑的交聯和固化作用的速率通常為 30 秒至 10 分鐘，較佳為 1 分鐘至 8 分鐘達到。

本發明所需調配物可供用於防止血液和體液的喪失以及用於密封人體或動物體中之滲漏，亦可供用作為一組織

黏著劑，其以於活體內施用為佳，例如用於意外或手術後之多發性創傷的緊急處理。

【實施方式】

實例：

除非另行指明，否則所有的百分率係以重量計。

PEG = 聚乙二醇

實例 1 (預聚物 A)

將 465 克之 HDI 和 2.35 克之苯甲醯氯饋入一個 1 升的四頸錐瓶內。在 2 小時的過程中，於 80°C 下，添加 931.8 克具有 71% 之環氧乙烷含量以及 29% 之環氧丙烷含量且由 TMP (3-官能的) 所製得的聚醚(在各個情形下均以環氧烷總含量為基準)，隨後予以攪拌 1 小時。接著，藉由在 130°C 以及 0.1 托下進行薄膜蒸餾來移除過量的 HDI。此製程獲得 980 克(71%)之預聚物，其具有一為 2.53% 之 NCO 含量。殘留單體含量為 < 0.03% HDI。

實例 2 (天冬胺酸酯 B)

在氮氣環境下，令 2 莫耳之順丁烯二酸二乙酯以一致使反應溫度不會超過 60°C 之速率，緩慢地且逐滴地與 1 莫耳之 2-甲基-1,5-二胺基戊烷相摻混。隨後，將混合物加熱至 60°C，直到反應混合物中不再能夠測出順丁烯二酸二乙酯為止。藉由蒸餾來純化產物。

實例 3 (將本發明所需調配物用於防止嚴重出血和密封滲漏)

本發明所需調配物係藉由設有靜態混合機的市售雙-

腔室施加器來施加。一腔室含有一 0.45 克之 PEG 200 與 0.55 克之天冬胺酸酯 B 的混合物。第二腔室含有 4 克之預聚物 A。按下壓頭即可混合該兩種成份。

對於止血的活體內實驗 - 動物模型：大鼠

實驗係利用一隻 350 克重的威斯特大鼠(Wistar rat)來進行。利用二乙醚並接著腹膜內注入氯胺酮/賽拉嗪(ketamine/xylazine)進行麻醉。隨後，將一個 14 號靜脈導管插入氣管中。利用一種由空氣/氧氣混合物($FiO_2=0.5$)進行換氣。將大鼠固定於一經加熱的支架。手術的準備係在無菌環境下加以局部浸潤木卡因(lidocaine)來進行。

藉由前縱向及橫向剖腹法來打開腹部，以提供廣大開口接近肝臟和脾臟。

實例 3a - 擴散性出血

利用砂紙使肝臟表面受損，造成擴散性出血。將本發明所需調配物施加於肝臟表面。經過約 2 分鐘以後，薄膜已固化，且已防止了肝臟表面的出血。

實例 3b - 肝臟截除術

將肝左葉尖部移離。此產生一個約 1 平方厘米的切口區域，其橫越肝組織且嚴重出血。施加本發明所需調配物，且在 2 分鐘內防止出血。

實例 3c - 肺部抽吸

藉由正中胸骨切開術來打開胸腔並利用右側胸廓切開術予以擴張。切除右肺中葉尖部，產生一個約 1 平方厘米

尺寸的傷口區域。此導致嚴重的靜脈和嚴重的動脈出血。再者，將一中型尺寸的支氣管予以切斷，造成氣漏現象。將組織黏著劑施加於肺部傷口區域，並立即防止靜脈和動脈的出血。至於該氣漏現象，黏著劑中形成一個大氣泡並脹破，且仍舊存在有一個氣瘻管。經過約 1 分鐘以後，再次將一滴黏著劑施加於氣漏處，並運用一塑膠刮勺穩固地壓下。此密封了氣漏。

經過 3 分鐘之後，所有的薄膜均固化並持續地防止出血並密封氣漏。

實例 3d - 上行大動脈的抽吸

將上行大動脈暴露出並加以準備。利用一個 0.5 毫米厚的針溫和地抽吸上行大動脈，造成血液噴出。將本發明所需調配物施加於血液，並運用一塑膠刮勺溫和地按壓於洞口上。出血在 2 分鐘內停止。

對於止血的活體內實驗 - 動物模型：豬

實驗係一隻 30 公斤重經吸入罩麻醉的雌性家豬上進行。在左側腹部切開皮膚達胸鎖乳突肌。在扁桃腺區域暴露出頸動脈。可見頸動脈具有一為約 5-6 毫米的直徑。

實例 3e - 少量動脈出血

利用一解剖刀，謹慎地在扁桃腺區域切開頸動脈，以使得少量血液從動脈噴出。以混合型套管大致潤洗之後，將約 4 毫升之本發明所需調配物施加於出血源頭，並藉由透過週邊組織，特別是經由胸鎖乳突肌，施加壓力。在約 1½ 分鐘以後停止出血。週邊組織已黏合至頸動脈。在切口

位置遠處可感覺到頸動脈的脈搏。

實例 3f - 嚴重動脈出血

利用血管剪，將頸動脈切開超過一半圓周。在此手術過程中，發生嚴重的動脈噴血。將 5 毫升之本發明所需調配物施加於出血部位，並利用週邊組織施壓經過約 2 分鐘。2 分鐘後停止出血。

實例 3g - 靜脈出血

利用一解剖刀將右耳靜脈切開超過約 10 毫米的長度，造成嚴重出血。在不施壓下施加本發明所需調配物。經過約 1 分鐘以後停止出血。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98124025

※申請日： 98.7.16 ※IPC 分類：

A61L 24/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於防止嚴重出血和密封滲漏之醫療黏著劑

MEDICAL ADHESIVES FOR STAUNCHING SEVERE
BLEEDING AND SEALING LEAKS

二、中文發明摘要：

本發明關於創新的快速固化黏著劑，其係以親水性聚異氰酸酯預聚物為基礎，並意欲在手術中供防止嚴重出血(止血)和密封滲漏之用。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to innovative, quick-curing adhesives based on hydrophilic polyisocyanate prepolymers and intended for use in surgery for staunching severe bleeding (haemostasis) and sealing leaks.

七、申請專利範圍：

1. 一種調配物之用途，其係用於防止血液或組織液的喪失或是用於密封細胞組織中之滲漏，該等調配物包含：

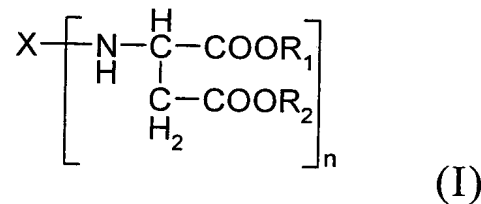
A) 異氰酸酯-官能的預聚物，該預聚物可得自於：

A1) 脂族異氰酸酯，以及

A2) 具有 ≥ 400 克/莫耳之數量平均分子量以及 2 至 6 之平均 OH 官能度的多元醇，

B) 一固化成份，其包含：

B1) 通式(I)的胺基-官能的天冬胺酸酯



其中

X 是一 n-價有機基團，其係藉由將一 n-官能的胺的一級胺基基團予以移除而得到，

R₁ 和 R₂ 為相同或相異之有機基團，其不含有澤列維季諾夫(Zerewitinoff)-活性氫，以及

n 是一至少為 2 的整數

以及視情況地

B2) 有機填料，其具有一依據 DIN 53019 在 23°C 下所測得之位於 10 至 6000 mPas 之範圍內的黏度，

以及

C) 視情況地，針對成份 A) 所定義之異氰酸酯-官能的

預聚物與如成份 B1) 之天冬胺酸酯及/或如成份 B2) 之有機填料的反應產物。

2. 一種用於防止失血(止血)或組織液喪失或是用於密封細胞組織中之滲漏的方法，其係藉由將包含有下列成份的調配物施加於一細胞組織並隨後將它們予以固化：

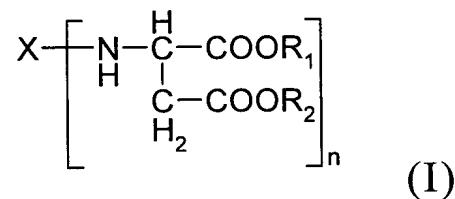
A) 異氰酸酯-官能的預聚物，該預聚物可得自於：

A1) 脂族異氰酸酯，以及

A2) 具有 ≥ 400 克/莫耳之數量平均分子量以及 2 至 6 之平均 OH 官能度的多元醇，

B) 一固化成份，其包含：

B1) 通式(I)的胺基-官能的天冬胺酸酯



其中

X 是一 n-價有機基團，其係藉由將一 n-官能的胺的一級胺基基團予以移除而得到，

R₁ 和 R₂ 為相同或相異之有機基團，其不含有澤列維季諾夫-活性氫，以及

n 是一至少為 2 的整數

以及視情況地

B2) 有機填料，其具有一依據 DIN 53019 在 23°C 下所測得之位於 10 至 6000 mPas 之範圍內的黏

度，

以及

C) 視情況地，針對成份 A) 所定義之異氰酸酯-官能的預聚物與如成份 B1) 之天冬胺酸酯及/或如成份 B2) 之有機填料的反應產物。

3. 一種調配物之用途，其係供製造一用於防止血液或組織液的喪失或是用於密封細胞組織中之滲漏的組成物，該等調配物包含：

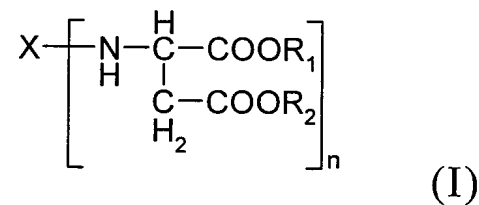
A) 異氰酸酯-官能的預聚物，該預聚物可得自於：

A1) 脂族異氰酸酯，以及

A2) 具有 ≥ 400 克/莫耳之數量平均分子量以及 2 至 6 之平均 OH 官能度的多元醇，

B) 一固化成份，其包含：

B1) 通式(I)的胺基-官能的天冬胺酸酯



其中

X 是一 n-價有機基團，其係藉由將一 n-官能的胺的一級胺基基團予以移除而得到，

R₁ 和 R₂ 為相同或相異之有機基團，其不含有澤列維季諾夫-活性氫，以及

n 是一至少為 2 的整數

以及視情況地

B2) 有機填料，其具有一依據 DIN 53019 在 23°C 下所測得之位於 10 至 6000 mPas 之範圍內的黏度，

以及

C) 視情況地，針對成份 A) 所定義之異氰酸酯-官能的預聚物與如成份 B1) 之天冬胺酸酯及/或如成份 B2) 之有機填料的反應產物。

4. 如申請專利範圍第 1 或 3 項之用途，其特徵在於，A2) 中所使用的多元醇具有 4000 至 8500 克/莫耳的數量平均分子量。
5. 如申請專利範圍第 1、3 或 4 項之用途，其特徵在於，在 A2) 中係使用聚環氧烷聚醚。
6. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其特徵在於，該等聚環氧烷聚醚依據環氧烷烴單元所存在的總量為基準係含有 60% 至 90% 之以環氧乙烷為基礎的單元。
7. 如申請專利範圍第 1 項或第 3 至 6 項中任一項之用途，其特徵在於，聚醚多元醇被使用作為成份 B2) 的有機填料。
8. 如申請專利範圍第 1 項或第 3 至 7 項中任一項之用途，其特徵在於，如 C) 的反應產物係用以完全地替代固化成份 B)，以用於固化 A) 中所使用的預聚物。
9. 如申請專利範圍第 1 項或第 3 至 8 項中任一項之用途，其特徵在於，其係關於一種用於人類或動物組織的組織之黏著劑。

10. 如申請專利範圍第 1 項或第 3 至 9 項中任一項之用途，其特徵在於，其係關於一種於活體內或活體外的施用。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無