



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107771086 B

(45) 授权公告日 2021. 11. 05

(21) 申请号 201680029436.0

(22) 申请日 2016.05.20

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107771086 A

(43) 申请公布日 2018.03.06

(30) 优先权数据  
1554583 2015.05.21 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2017.11.21

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/FR2016/051211 2016.05.20

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02016/185153 FR 2016.11.24

(73) 专利权人 寇希西弗斯公司  
地址 法国第戎  
专利权人 波城大学 波尔多大学  
波尔多综合理工学院  
国家科研中心

(72) 发明人 伯特兰德·佩兰  
克里斯托夫·迪瑞尔  
蕾蒂西娅·巴迪 埃里克·帕蓬

(74) 专利代理机构 上海旭诚知识产权代理有限公司 31220  
代理人 郑立 周素霞

(51) Int.Cl.  
A61L 24/00 (2006.01)  
A61L 24/06 (2006.01)

(56) 对比文件  
US 2013302513 A1, 2013.11.14  
CN 102821792 A, 2012.12.12  
CN 102596268 A, 2012.07.18  
CN 1662622 A, 2005.08.31  
US 2005137276 A1, 2005.06.23  
US 4181752 A, 1980.01.01  
US 2010133728 A1, 2010.06.03

审查员 王液涛

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称  
外科粘合剂

(57) 摘要  
本发明涉及外科粘合剂领域,更具体地,本发明涉及一种组合物,用于将生物组织粘附到另一生物组织、将材料粘附到生物组织、将粘合剂或物质粘附到生物组织表面、封堵生物组织中的孔(止血,血瘀)、增强生物组织和/或固定及稳定生物组织。本发明特别涉及一种组合物,用于将生物组织粘附到另一生物组织、将材料粘附到生物组织、将粘合剂或物质粘附到生物组织表面、封堵生物组织中的孔、增强生物组织和/或固定及稳定生物组织,其特征在于,它包含在紫外射线照射作用下的可聚合单体,且在20℃它的粘度小于10mpa·s。

1. 一种组合物,旨在用于将生物组织粘附到另一生物组织的方法、将材料粘附到生物组织的方法、将粘合剂或物质粘附到生物组织表面的方法、封堵生物组织中的孔的方法、增强生物组织的方法和/或固定及稳定生物组织的方法,其特征在于,它包含在紫外线(UV)照射作用下的可聚合单体,且在20℃它的粘度小于10mPa·s,所述组合物不是水凝胶,其中所述单体是丙烯酸酯单体或甲基丙烯酸酯单体或丙烯酸酯低聚物或甲基丙烯酸酯低聚物。

2. 根据前一权利要求所述的组合物,其特征在于,所述紫外线的波长为150nm-280nm。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,所述紫外线的波长为170nm-260nm。

4. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,所述紫外线的波长为190nm-240nm。

5. 根据前述权利要求之一所述的组合物,其特征在于,所述可聚合单体仅通过紫外线照射可聚合。

6. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,它不包含通过水分子的接触即可引发聚合的可聚合单体。

7. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,它不包含氰基丙烯酸酯族的可聚合单体。

8. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,它的粘度在20℃小于6mPa·s。

9. 根据前一权利要求所述的组合物,其特征在于,它的粘度在20℃小于2mPa·s。

10. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于所述单体包含极性官能团。

11. 根据前一权利要求所述的组合物,其特征在于所述极性官能团选自羟基、酰胺、羧基、氨基、碳酸、氨基甲酸酯、磺酰胺、磺酸、磷酸、甲氧乙基、甲氧基乙氧基乙基、羟乙基和羟基乙氧基乙基的官能团。

12. 根据权利要求10所述的组合物,其特征在于,所述单体选自单-、二-、三-、四-和五-丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯,以及它们的混合物。

13. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,所述单体的摩尔质量为50-300g·mol<sup>-1</sup>。

14. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,它没有溶剂。

15. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,所述单体相对于组合物总质量的浓度为90-100%。

16. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,它还包含交联剂。

17. 根据前一权利要求所述的组合物,其特征在于,所述交联剂包含丙烯酸酯官能团。

18. 根据前一权利要求所述的组合物,其特征在于,所述交联剂选自多官能团的丙烯酸酯,包含1,6-己二醇二甲基丙烯酸酯(HDDMA)、乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)、丁二醇二丙烯酸酯(BDDA)、三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、1,2-乙二醇二丙烯酸酯、聚(乙二醇)二丙烯酸酯(PEGDA)、季戊四醇四丙烯酸酯及其混合物。

19. 根据权利要求16所述的组合物,其特征在于,所述交联剂相对于组合物总质量以1%-5%的浓度存在。

20. 根据权利要求16所述的组合物,其特征在于,所述交联剂相对于组合物总质量以1%-3%的浓度存在。

21. 根据权利要求16所述的组合物,其特征在于,所述交联剂相对于组合物总质量以

1%-2%的浓度存在。

22. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,它进一步包含光引发剂。

23. 根据权利要求22所述的组合物,其特征在于,所述光引发剂选自2,2-二甲氧基苯基-2-苯乙酮(DMPA)、樟脑醌和4,4'-双(二乙氨基)二苯甲酮。

24. 根据权利要求22所述的组合物,其特征在于,所述光引发剂的质量浓度为0.2-1%。

25. 根据权利要求22所述的组合物,其特征在于,所述光引发剂的质量浓度为0.2-0.3%。

26. 一种包含根据权利要求1至25之一所述的组合物和紫外线照射源的试剂盒。

## 外科粘合剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及外科粘合剂领域,更具体地,本发明涉及一种组合物,旨在用于将生物组织粘附到另一生物组织的方法、将材料粘附到生物组织的方法、将粘合剂或物质粘附到生物组织表面的方法、封堵生物组织中的孔(止血,血瘀)的方法、增强生物组织和/或固定及稳定生物组织的方法。

### 背景技术

[0002] 一定数量的外科技术采用外科粘合剂。后者主要用于帮助实现外科止血。然而,这个申请文件中的外科粘合剂的有效性是有争议的,且在例如处理血瘀的其他用途方面,不会显示出更好的结果。

[0003] 此外,外科粘合剂具有非常弱的粘合性能,因此不能用作粘合剂,也不能用作外科缝合线。大部分时候,外科粘合剂直接在组织上完成应用,无需制备粘合剂表面。对组织的渗透是弱的或不存在的,这导致低质量的粘合剂。申请方观察到目前的粘合剂不结合也不渗透组织。因此,他们开发出一种能够深入渗透生物组织表面的粘合剂,以实现所述粘合剂在所述组织中的整合。

[0004] 例如,从文献EP194886A1中已知,一种包括氰基丙烯酸酯族的可聚合单体的外科粘合剂。一旦外科粘合剂和生物组织形成接触,生物组织的湿度即触发所述可聚合单体的聚合。所以,尽管该外科粘合剂的粘度低,氰基丙烯酸酯单体的聚合发生在生物组织的表面上。因此,氰基丙烯酸酯单体不能渗透到生物组织中。氰基丙烯酸酯单体不能被整合到组织中,这解释了基于氰基丙烯酸酯的外科粘合剂的低机械阻力和低临床有效性。

[0005] 因此,本发明建议提供一种新型的外科粘合剂。根据本发明的组合物和方法能够获得有效和耐性的粘附。粘附的破裂是通过在结合的组织中或在粘合剂密封中的裂缝的传播而形成的,而不是在粘合剂/组织界面中。粘附适用于任何类型的生物组织(软组织,骨组织)。这种粘附还能获得有效的止血或有效的血瘀。它还使得外科缝合线可以用粘附代替。

### 发明内容

[0006] 本发明的原理是将可聚合单体渗透到生物组织中,从而增强了组织表面的粘附性。

[0007] 因此,本发明涉及一种组合物,旨在用于将生物组织粘附到另一生物组织的方法、将材料粘附到生物组织的方法、将粘合剂或物质粘附到生物组织表面上的方法、封堵生物组织中的孔(止血,血瘀)的方法、增强生物组织和/或固定及稳定生物组织的方法,值得注意的是,它包括在紫外(UV)射线照射作用下的可聚合单体,且在20℃它的粘度小于10mpa·s。

[0008] 本发明还涉及一种组合物,用于将生物组织粘附到另一生物组织的方法、将材料粘附到生物组织的方法、将粘合剂或物质粘附到生物组织表面上的方法、封堵生物组织中的孔(止血,血瘀)的方法、增强生物组织和/或固定及稳定生物组织的方法,值得注意的是,

它包括在紫外 (UV) 射线照射作用下的可聚合单体,且在20℃它的粘度小于10mpa • s。

[0009] 特别地,所述组合物的粘度可以通过落球粘度计根据标准DIN53015来测量。

[0010] 实际上,申请方已经能够突出显示,所述组合物的粘度能够获得对生物组织的显著渗透和最优粘附。

[0011] 在本发明的框架中,术语“可聚合单体”是指在紫外 (UV) 射线照射作用下可引发聚合的单体。该聚合引发方法能够预期单体的组合物在引发聚合之前已经渗透到组织中。优选地,根据本发明的组合物的聚合仅可以由UV射线引发,并且排除任何其它引发方法。特别地,可聚合单体的聚合引发由UV射线照射组成。优选地,所述UV射线的波长为150nm-280nm,甚至更优选为170nm-260nm,并且绝对优选为190nm-240nm。

[0012] 根据另一优选实施方案,所述UV射线的波长为200nm-400nm,甚至更优选为300nm-400nm,并且绝对优选为350nm-400nm。

[0013] 在单体聚合之后获得的聚合物优选为生物相容性聚合物。

[0014] 出于以上原因,本发明的组合物不包含通过水分子的接触即可引发聚合的可聚合单体。根据本发明的组合物在与组织接触时的立即聚合由此得以避免。

[0015] 出于这些相同的原因,本发明的组合物不包含已知用于与水和/或周围湿度接触快速聚合的氰基丙烯酸酯族的可聚合单体。

[0016] 优选地,可聚合单体仅通过UV射线照射可聚合。

[0017] 根据一个优选实施方案,所述粘度在20℃小于6mpa • s。

[0018] 根据一个更优选实施方案,所述粘度在20℃小于4mpa • s。

[0019] 根据一个绝对优选实施方案,所述粘度在20℃小于2mpa • s,更具体地在20℃为1-2mpa • s。

[0020] 根据一个优选实施方案,本发明的组合物不是水凝胶。

[0021] 根据一个优选实施方案,所述单体是甲基丙烯酸酯单体或丙烯酸酯低聚物或甲基丙烯酸酯低聚物。

[0022] 根据一个优选实施方案,所述单体包含极性官能团。

[0023] 在本发明的框架中,术语“极性官能团”是指具非对称分布电子的一组原子,该极性官能团因此能够参与静电相互作用。所述极性官能团特别可以选自羟基、酰胺、羧基、氨基、碳酸、氨基甲酸酯、磺酰胺、磺酸、磷酸、甲氧乙基、甲氧基乙氧基乙基、羟乙基和羟基乙氧基乙基的官能团。

[0024] 根据一个优选实施方案,所述丙烯酸酯单体选自单-、二-、三-、四-和五-丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯,以及它们的混合物。

[0025] 根据一个优选实施方案,所述丙烯酸酯单体选自丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸环己酯、甲基丙烯酸-2-羟乙酯、丙烯酸-3-羟丙酯、丙烯酸 $\alpha$ -溴乙酯、丙烯酸 $\alpha$ -氯乙酯、甲基丙烯酸氯甲基酯、甲基丙烯酸-2-溴乙酯、甲基丙烯酸-2-萘基酯、丙烯酸对甲苯基酯、甲基丙烯酸对氯苯基酯、丙烯酸异溴苯基酯、丙烯酸2,4,6-三溴苯基酯、甲基丙烯酸对氯苄基酯、甲基丙烯酸异甲氧苄基酯、丙烯酸对乙基苄基酯、1,6-己二醇二甲基丙烯酸酯、新戊二醇二丙烯酸酯、硫代二甘醇二甲基丙烯酸酯、双酚A乙氧基二丙烯酸酯、双酚A乙氧基二甲基丙烯酸酯、季戊四醇三丙烯酸酯、甘油三丙烯酸酯、双季戊四醇五丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、三异氰脲酸三甲基丙烯酸酯(2-羟

乙基)、三羟甲基丙烷聚氧乙烯三丙烯酸酯、聚氨酯丙烯酸酯、聚氨酯甲基丙烯酸酯、双硫(4-甲基丙烯酰基噻吩基)、丙烯酸叔丁酯、选自丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯的乙二醇或聚乙二醇、二丙烯酸酯、二甲基丙烯酸酯及其混合物。

[0026] 根据一个绝对优选实施方案,所述丙烯酸酯单体选自羟基(乙基)甲基丙烯酸酯、丙烯酸、羟基(丙基)甲基丙烯酸酯、丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯及其混合物。

[0027] 根据一个绝对优选实施方案,所述丙烯酸酯单体选自丙烯酸、(羟乙基)甲基丙烯酸酯、(羟丙基)甲基丙烯酸酯及其混合物。

[0028] 根据另一个绝对优选实施方案,所述丙烯酸酯单体选自丙烯酸、丙烯酸叔丁酯及其混合物。

[0029] 根据另一个绝对优选实施方案,所述丙烯酸酯单体选自丙烯酸、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯及其混合物。

[0030] 根据一个优选实施方案,所述单体的摩尔质量为 $50-300\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

[0031] 根据一个优选实施方案,所述单体相对于组合物总质量的浓度为90%-100%。

[0032] 根据一个优选实施方案,所述组合物还包含交联剂。

[0033] 根据一个优选实施方案,所述组合物仅包含所述单体或所述单体和交联剂。

[0034] 本领域技术人员能够根据所用单体选择最合适的交联剂。

[0035] 根据一个优选实施方案,所述交联剂包含丙烯酸酯官能团。

[0036] 根据一个优选实施方案,所述交联剂选自包含多官能团的丙烯酸酯,特别是包含1,6-己二醇二丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、1,2-乙二醇二丙烯酸酯、季戊四醇四丙烯酸酯及其混合物。

[0037] 根据另一优选实施方案,所述交联剂选自包含多官能团的丙烯酸酯,特别是己二醇二甲基丙烯酸酯(HDDMA)、乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)、丁二醇二丙烯酸酯(BDDA)、聚(乙二醇)二丙烯酸酯(PEGDA)及其混合物。

[0038] 根据一个优选实施方案,所述交联剂相对于组合物总质量以1%-5%的质量浓度存在,更优选为1%-3%,进一步优选为1%-2%的浓度。

[0039] 根据一个优选实施方案,所述交联剂相对于组合物总质量以0.1%-3%的质量浓度存在,更优选为0.1%-0.5%,进一步优选为0.1%至0.3%,并且绝对优选为0.2%的浓度。

[0040] 根据一个优选实施方案,本发明的组合物包含光引发剂。本领域技术人员将根据所用灯具的发射光谱选择最合适的光引发剂。

[0041] 所述光引发剂可以选自:2,2-二甲氧基苯基-2-苯乙酮(DMPA)、樟脑醌或4,4'-双(二乙氨基)二苯甲酮,该列表未穷举。

[0042] 有利的是,光引发剂以0.2%-1%的质量浓度使用,优选为0.2-0.3%。

[0043] 根据一个优选实施方案,所述光引发剂是DMPA。

[0044] 根据本发明的一个实施方案,所述组合物包含溶剂,更优选所述溶剂为水。根据另一优选实施方案,所述溶剂是醇,并且绝对优选为乙醇。

[0045] 根据另一优选实施方案,所述组合物没有溶剂。

[0046] 在本发明的框架中,术语“包含”指根据本发明的组合物包括所引用的元素。优选地,本发明涉及仅包含所引用的元素的组合物,排除其它。

[0047] 本发明还涉及一种将生物组织粘附到另一生物组织、将材料粘附到生物组织、将粘合剂或物质粘附到生物组织表面上、封堵生物组织中的孔(止血,血瘀)、增强生物组织和/或固定及稳定生物组织的方法,显著的是,所述方法包含以下步骤:

[0048] - (i) 用本发明的组合物涂覆待治疗组织,

[0049] - (ii) 使所述组合物渗透到所述组织中,

[0050] - (iii) 通过UV射线照射诱导所述组合物聚合。

[0051] 根据本发明的方法是有利地非侵入性的。术语“非侵入性”意味着根据本发明的方法没有包含进入待治疗组织的外科步骤。因此,根据本发明的方法在直接(例如皮肤)或者通过其它方法可进入的生物组织上实现。

[0052] 所述UV射线的特性,特别是其功率和其波长,适合于所述组合物的组分,特别适合于可聚合单体的类型及其在组合物中的浓度。

[0053] 根据一个优选实施方案,所述方法进一步包含在步骤(iii)之后的步骤(iv),组成步骤(iv)的步骤是将合成组织附着到所述组织的表面。

[0054] 根据一个优选实施方案,所述UV射线的波长为150nm-280nm。

[0055] 根据一个优选实施方案,所述UV射线的功率为100W-200W。

[0056] 本发明还涉及包含根据本发明的组合物和UV射线照射源的试剂盒。优选地,所述试剂盒的UV射线照射源可以发射适用于聚合和/或促进聚合和/或加速聚合所述组合物的可聚合单体的UV射线。

[0057] 在本发明的框架中,术语“UV射线照射源”是指能够产生UV射线的任何人工装置,更具体地,所述UV射线波长为150nm-280nm,更优选为170nm-260nm,并且绝对优选为190nm-240nm。优选地,所述UV射线的功率为0.5W-200W,并且绝对优选为100W-200W。

[0058] 根据另一优选实施例,术语“UV射线照射源”是指能够产生波长为200nm-400nm的UV射线的任何人工装置,更优选为300nm-400nm,并且绝对优选为350nm-400nm。

[0059] 优选地,所述UV射线的波长为150nm-280nm,功率为100W-200W。

## 具体实施方式

[0060] 设备和方法

[0061] 剥离试验

[0062] 在牛心包膜的样品中沉积可变粘度和浓度的丙烯酸、(羟乙基)甲基丙烯酸酯/丙烯酸、(羟丙基)甲基丙烯酸酯/丙烯酸、丙烯酸/丙烯酸叔丁酯/交联剂、甲基丙烯酸/丙烯酸/(羟乙基)甲基丙烯酸酯/交联剂溶液、或丙烯酸/甲基丙烯酸二甲氨基乙酯/交联剂溶液。该步骤在20℃进行。所述心包膜样品已经过150W的UV射线照射,持续5分钟,以引发单体的聚合。放射源放置在离所述心包膜10cm处。

[0063] 随后用一条玻璃纤维覆盖所述心包膜样品,所述玻璃纤维已经接收了与前述步骤中所用的单体溶液相同的单体溶液。

[0064] 在与前述步骤相同的条件下对心包样品进行UV射线照射。

[0065] 随后,在控制在37℃的炉中的玻纤带上,以180℃下的牵引进行剥离试验。牵引机的钳口之间安装的带的停留时间为1分钟,在开始试验时,样品内的温度为30℃, +/-4℃。

[0066] 在环境扫描电子显微镜下观察

[0067] 在心包膜样品上沉积丙烯酸溶液。所述心包膜样品经150W的UV射线照射5分钟,以引发单体的聚合。放射源放置在离所述心包膜10cm处。

[0068] 随后对所述心包膜样品进行横向切割并通过扫描电子显微镜观察。

[0069] 结果

[0070] 剥离试验

[0071] 所获得的结果在下表中给出。

[0072] 在所有的试验中,已经观察到,无论使用何种粘合剂,约70%比例的断裂发生在组织或玻璃纤维条中,约30%比例的断裂发生在粘合剂中。当断裂发生在粘合剂中时,破坏组装件所需的力等于断裂玻璃纤维所获得的力。

[0073] 已经观察到,抗断裂强度(即粘合强度)随本发明使用的组合物粘度的增加而减少。

[0074] 表1

[0075]

所用组合物(所有组合物包含 0.25%质量的 DMPA)	粘度 [mPa.s]	心包膜中抗断裂强度 F/b [N/m]
100% 丙烯酸	1	300
25%HEMA 75%AA	3	300
50%HEMA 50%AA	4	250
75%HEMA 25%AA	6	200
25%HPMA 75%AA	3	400
50%HPMA 50%AA	4.5	300
75%HPMA 25%AA	6.5	100
65%AA 35%tBuAC 2%HDDMA	1.23	400



[0076]

50%AA 50%tBuAC 2%HDDMA	1.23	190
50%AA 25%HEMA 25%MA 2%HDDMA	1.81	190
90%AA 10%DMAEMA 2%HDDMA	9.6	322
65%AA 35%tBuAC 2%EGDMA	1.18	343
65%AA 35%tBuAC 2%BDDA	1.27	286
65%AA 35%tBuAC 2%PEGDA	1.5	382

[0077] 在扫描电子显微镜下观察

[0078] 已经观察到,已形成的聚合物穿过组织表面,于50 $\mu$ m的深度存在。此外还观察到,已形成的聚合物渗入组织的胶原纤维之间的空间中。

[0079] 该观察表明本发明的组合物有能力渗透到组织中,这解释了所获得的理想的粘合性。