

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61L 2/08

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99805096.2

[43]公开日 2001 年 5 月 30 日

[11]公开号 CN 1297360A

[22]申请日 1999.1.19 [21]申请号 99805096.2
[30]优先权
[32]1998.2.18 [33]US [31]09/025,472
[86]国际申请 PCT/US99/00992 1999.1.19
[87]国际公布 WO99/42142 英 1999.8.26
[85]进入国家阶段日期 2000.10.16
[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

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 白益华

权利要求书 2 页 说明书 23 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 对液体粘合剂组合物进行电子束灭菌的方法

[57]摘要

本发明揭示了对液体粘合剂组合物进行灭菌的方法,包括将所述组合物装入容器中对其进行电子束辐照。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 对液体单体粘合剂组合物进行灭菌的方法，所述方法包括以下步骤：
将所述组合物置于一容器中，对所述容器进行电子束辐照，辐照剂量足以使
5 所述组合物灭菌。
2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述组合物含有 1,1-二取代的
乙烯单体。
3. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于所述单体是氰基丙烯酸辛酯或
氰基丙烯酸丁酯。
- 10 4. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述容器是密封的。
5. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述容器是电子束至少可部分
穿透的。
6. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述容器由玻璃制成。
7. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述容器由塑料制成。
- 15 8. 如权利要求 6 所述的方法，其特征在于所述容器选自安瓿、管形瓶、
注射管、吸移管、管子和涂布器。
9. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述电子束辐照的剂量为 0.5-
10.0Mrad。
10. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述电子束辐照的剂量为
20 1.5-5.0Mrad。
11. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述剂量为 2.0-3.0Mrad。
12. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述进行电子束辐照的时间
短于 1 分钟。
13. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于还包括在对容器进行电子束
25 辐照时转动所述容器。
14. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于对所述容器进行化学、物理
或辐射灭菌。
15. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于还包括对所述容器进行 γ 射
线辐照、微波辐照、环氧乙烷、过氧化氢蒸汽或干热处理。
- 30 16. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述组合物还包含水溶液 pK_a
为 -12 至 7 的稳定剂。

17. 如权利要求 16 所述的方法, 其特征在于所述稳定剂选自二氧化硫、硫酸、三氟乙酸、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、氢醌和磺内酯。

18. 如权利要求 16 所述的方法, 其特征在于所述稳定剂是丁基化羟基苯甲醚。

5 19. 如权利要求 16 所述的方法, 其特征在于所述稳定剂是硫酸。

20. 如权利要求 17 所述的方法, 其特征在于所述二氧化硫的含量小于 27ppm。

21. 如权利要求 16 所述的方法, 其特征在于所述稳定剂为氢醌。

22. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于所述组合物还含有增稠剂。

10 23. 如权利要求 22 所述的方法, 其特征在于所述增稠剂选自聚丙烯酸烷基酯、聚氰基丙烯酸酯、聚乳酸、聚-1,4-二噁烷-2-酮、聚草酸酯、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、聚丙烯酸烷基酯、丙烯酸烷基酯和乙酸乙烯酯的共聚物、聚甲基丙烯酸烷基酯, 以及甲基丙烯酸烷基酯和丁二烯的共聚物。

15 24. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于基本上不引发液体粘合剂组合物的聚合反应。

对液体粘合剂组合物进行电子束灭菌的方法

5

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及对液体组合物进行处理的方法，所述组合物是有用的生物医用粘合剂和密封胶，尤其涉及对其进行灭菌的方法。更具体地说，本发明涉及用电子束辐照对单体液态粘合剂组合物(例如 1,1-二取代的乙烯单体)进行
10 灭菌的方法。

2. 有关的现有技术

已知有一些对单体和聚合物组合物进行灭菌的方法。

授予 McDonnell 等的美国专利 No. 5,530,037 揭示了用 γ 射线对氰基丙烯酸酯进行灭菌的方法。另外，还揭示了一些其他的方法，包括电离辐射的方法。然而，这些方法中的大多数被认为不适用于氰基丙烯酸酯粘合剂。特别是在上述 No. 5,530,037 专利中提到电子束加速器具有相对低的穿透性，因此
15 仅对容器的外表面进行灭菌时是有效的。

授予 Pomerantz 等的美国专利 No. 2,904,392 揭示了将各种化学品、汽油、聚合塑料或可聚合的单体包装在由薄膜制成的袋中并对该袋进行高强度电离
20 辐射灭菌的方法。所述辐射可由高压电子加速器产生的高能电子束获得。对于单体，适用的辐射剂量可用于引发聚合反应，而不必借助于化学催化剂或助催化剂。用此方法可在低温下进行聚合反应，并且得到的聚合物基本上是纯净的。

25 授予 Stehlik 的美国专利 No. 3,704,089 揭示了用于对 α 氰基丙烯酸的酯类单体进行灭菌的方法。所述灭菌是在所述酯类冷却之后，更好的是在其凝固点之下通过电离辐射(如 Co 60- γ 射线)进行的。

授予 Schmitz 等的美国专利 No. 2,921,006 揭示了用高能电子使有机化合物进行聚合反应，更具体的是揭示了这些化合物在液态或固态通过高能电子
30 束辐照进行聚合反应。这些有机化合物被放置在用铝片覆盖的容器中。

授予 Steigerwald 的美国专利 No. 3,122,633 揭示了用于通过将聚合物有

机材料细分成许多小体积，并在该细分状态下用电子束源对该材料进行辐照，使液体材料进行聚合反应的装置。

5 授予 Nablo 的美国专利 No. 3, 780, 308 揭示了对容器和其他制品(其壁对于相对较低能量的电子具有高的比能吸收)进行表面灭菌和/或表面处理。电子束略微穿透容器壁进行表面灭菌，而电子基本上被吸收在壁内以产生最少量的 x 射线。

发明概述

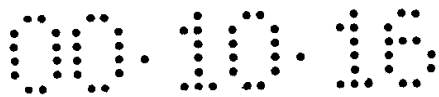
10 本发明涉及用电子束辐射对容器中的液体粘合剂组合物(较好的是单体组合物)进行灭菌的方法。本发明的液体粘合剂组合物可包含 1, 1-二取代的乙烯单体。

15 本发明使用电子束辐射对容器内的液体粘合剂组合物进行灭菌。在较好的实例中，基本上没有引发单体液态粘合剂组合物的聚合反应，因此不影响这些单体的使用。电子束辐照的优点包括在生产线上能在几秒钟里对液体组合物进行灭菌而不会引发显著的聚合反应，而且其穿透性较 γ 辐射低。经灭菌的液体粘合剂组合物具有良好的储存期限和优异的稳定性。在电子束辐照期间该液体组合物的温度仅在室温上下发生轻微变化。另外，灭菌之后不需要进行微生物测试，也不需要检疫期。

20 较好实施方案的详细描述

25 本发明涉及用电子束辐射对容器中的液体粘合剂组合物进行灭菌。在具体实施方案中，对所述液体粘合剂组合物进行电子束辐照的剂量约为 0.5-10Mrad(5-100kGy)，较好为约 1.0-5.0Mrad(10-50kGy)，更好为 2-3Mrad(20-30kGy)。辐照时间与电子束强度有关，通常为十分之几秒至数秒(取决于输送带速度)，较好为短于一分钟。辐照时间可根据当时的电子束强度而每天不同。可以使用剂量计测定样品的辐照剂量。

30 电子束辐照源有若干种。两种主要的电子束加速器为：(1)高频高压加速器，它采用绝缘芯变压器，(2)射频(RF)线性加速器(linacs)。高频高压加速器是一种粒子加速器(4.5MeV)，赋予电子以能量。通过安置在玻璃绝缘束射管(加速管)长度内的加速器电极的静电场产生高能电子并加速。这些通过真空束射管和束射传送器(漂移管)的电子进入磁偏转系统，以在经过电子束窗



离开真空系统之前产生“扫描”电子束。该剂量可通过控制扫描百分率、电子束电流和输送带速度而进行调节。

所述液体粘合剂组合物可以置于任何一种电子束至少可部分穿透的容器中，所述容器包括(但不限于)玻璃、塑料和薄膜制成的袋。在本发明的实施方案中，所述容器可以被密封或有一个开口。玻璃容器的实例包括(但不限于)安瓿、管形瓶、注射管、吸移管、涂布器等等。电子束辐射的穿透性与包装有关。如果来自固定的电子束一侧的穿透性不够，则可转动容器以达到足够的穿透性。也可以是电子束源围绕固定的包装转动。为了测定剂量分布和产品中剂量穿透情况，可绘制剂量分布图。这将标出产品中最小和最大剂量区域。

在实施方案中，装有液体粘合剂组合物的容器经电子束辐射灭菌之后，对该容器可进行 γ 辐照。例如，可将该容器置于一个含有其它需要进行灭菌的组分的箱包中。然后可以对整个箱包进行灭菌。除了 γ 辐照之外，所述整个箱包还可以用化学方法(例如用环氧乙烷或过氧化氢蒸汽)、物理方法(例如干热)或其它方法(例如微波辐射和电子束辐射)进行灭菌。

这些实施方案中的液体组合物较好为单体粘合剂组合物。在这些实施方案中，所述单体是 1,1-二取代的乙烯单体，如 α -氰基丙烯酸酯。较好的是本发明的单体组合物和由该单体组合物形成的聚合物可用作组织粘合剂(tissue adhesive)、用于防止出血或覆盖开放性伤口的密封胶以及用于其它的生物医学应用。例如，它们可用于外科手术切开或外伤性撕裂的组织；阻止血液从伤口流出；药物递送；烧伤敷料；以及帮助活体组织的修补和再生长。

常规的外科用粘合剂组合物含有具有降低薄膜强度的不利影响的增塑剂。现已发现，与上述论点相反，在某些情况下，加入较多量的增塑剂，薄膜的强度(如韧性)不会降低。根据粘合剂组合物中所使用的具体的酸性稳定剂以及单体的纯度，加入较多量的增塑剂可提高在伤口上所形成的粘合体的韧性。酸性稳定剂对本发明的组合物中的单体的聚合反应不会产生明显的影响，而且随着增塑剂量的增加，薄膜的强度提高。

本发明中可使用的单体可容易地进行聚合，如可阴离子聚合或自由基聚合，形成聚合物。这些单体包括那些所形成的聚合物可(但不是必须)生物降解的单体。可参阅美国专利 No. 5,328,687，该专利文献在此引用参考。“组织毒性”(histotoxicity)是指不利的组织反应，如由于组织中毒性物质的存

在而发炎。

适宜的 1, 1-二取代的乙烯单体包括(但不限于)具有下列通式的单体:

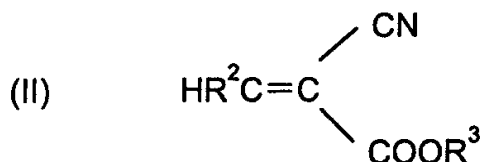


式中 X 和 Y 各为强吸电子基团, R 为 H、 $-CH=CH_2$, 或者当 X 和 Y 均为氰基时,

5 R 为 C_1-C_4 烷基。

式(I)范围内的单体的实例包括 α -氰基丙烯酸酯、偏二氰乙烯、偏二氰乙烯的 C_1-C_4 烷基同系物、亚甲基丙二酸二烷基酯、酰基丙烯腈、通式 $CH_2=CX'Y'$ (式中 X' 为 $-SO_2R'$ 或 $-SO_3R'$, Y' 为 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-COCH_3$ 、 $-SO_2R'$ 或 $-SO_3R'$, R' 为 H 或烃基)的亚磺酸乙烯酯和磺酸乙烯酯。

10 用于本发明的较好的式(I)单体为 α -氰基丙烯酸酯。这些单体是现有技术中已知的, 它们具有下列通式:



式中 R^2 为氢, R^3 为烃基或取代的烃基; 具有通式 $-R^4-O-R^5-O-R^6$ 的基团, 式中 R^4 为具有 2-4 个碳原子的 1, 2-亚烷基, R^5 为具有 2-4 个碳原子的亚烷基, R^6 为具有 1-6

个碳原子的烷基; 或者具有通式 $-R^7-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{O}}{\parallel}}C-O-R^8$ 的基团, 式中 R^7 为 $-CH_2-$ 、 $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{CH}}-$ 或 $-C(CH_3)_2-$,

15 式中 n 为 1-10, 较好为 1-5 个碳原子, R^8 为有机部分。

适宜的烃基和取代的烃基的实例包括具有 1-16 个碳原子的直链或支链烷基; 被酰氧基、卤代烷基、烷氧基、卤原子、氰基或卤代烷基取代的直链或支链 C_1-C_{16} 烷基; 具有 2 至 16 个碳原子的直链或支链烯基; 具有 2 至 12 个碳原子的直链或支链炔基; 环烷基; 芳烷基; 烷芳基; 以及芳基。

20 有机部分 R^8 可以是取代的或未取代的, 可以是直链、支链或环状的, 饱和、不饱和或芳族的。所述有机部分的实例包括 C_1-C_8 烷基部分、 C_2-C_8 烯基部分、 C_2-C_8 炔基部分、 C_3-C_{12} 环脂部分、芳基部分, 如苯基和取代的苯基以及芳烷基部分, 如苄基、甲基苄基和苯基乙基。其它的有机部分包括取代的烃基部分, 如卤代(如氯代、氟代和溴代烃基)和氧代(如烷氧基取代的烃基)

25 烃基部分。较好的有机基团有具有 1 至 8 个碳原子的烷基、烯基和炔基部分

及其卤代衍生物。特别好的是具有 4 至 6 个碳原子的烷基部分。

在式(II)的氰基丙烯酸酯单体中， R^3 较好为具有 1—10 个碳原子的烷基或式 $-AOR^9$ 的基团，式中 A 为具有 2 至 8 个碳原子的二价直链或支链亚烷基或氧化烯基部分， R^9 为具有 1—8 个碳原子的直链或支链烷基部分。

5 用式 $-AOR^9$ 表示的基团的实例包括 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 本发明中所用的较好的 α -氰基丙烯酸酯单体为氰基丙烯酸 2-辛酯、氰基丙烯酸十二烷基酯、氰基丙烯酸 2-乙基己酯、氰基丙烯酸丁酯、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-异丙氧基乙酯或氰基丙烯酸 1-甲氧基-2-丙酯。

15 式(II)的 α -氰基丙烯酸酯可以根据现有技术中已知的方法制备。参阅美国专利 No. 2,721,858 和 3,254,111，这两篇专利文献均在此引用参考。例如，可以通过使氰基乙酸烷基酯与甲醛在非水有机溶剂中在碱性催化剂的存在下反应，然后在阻聚剂的存在下使无水中间体聚合物高温分解，从而制备 α -氰基丙烯酸酯。制得的 α -氰基丙烯酸酯单体具有低的含湿量，且基本上无杂质，这对于生物学上的应用是较好的。

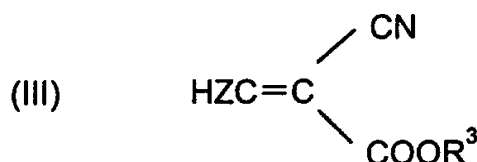
20 R^3 为式 $-R^4-O-R^5-O-R^6$ 的基团的式(II)的 α -氰基丙烯酸酯可根据授予 Kimura 等的美国专利 No. 4,364,876 中揭示的方法制备，该专利文献在此引用参考。在 Kimura 等的方法中，通过使氰基乙酸与醇酯化，产生氰基乙酸酯，或者使氰基乙酸酯和醇发生酯交换；在催化剂的存在下，使氰基乙酸酯和甲醛或低聚甲醛以 0.5-1.5:1(较好为 0.8-1.2:1)的摩尔比缩合，得到缩合物；使该缩合反应混合物直接解聚，或者在去除缩合反应催化剂之后解聚，以产生粗制的氰基丙烯酸酯；蒸馏该粗制的氰基丙烯酸酯，形成高纯度的氰基丙烯酸酯，从而制备 α -氰基丙烯酸酯。

25 R^3 为式 $-R^7-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{O}-R^8$ 的基团的式(II)的 α -氰基丙烯酸酯可根据上述授予 Kronenthal

等的美国专利 No. 3,995,641 中所揭示的步骤制备，该对比文献在此引用参考。在 Kronenthal 等人的方法中，该 α -氰基丙烯酸酯单体是通过下述步骤制备的：使 α -氰基丙烯酸的烷基酯与环状 1,3-二烯反应，形成第尔斯—阿尔德加合物，然后使该加合物进行碱解，再酸化，形成相应的 α -氰基丙烯酸加合物。该 α -

氰基丙烯酸加合物最好用溴代乙酸烷基酯酯化，产生相应的 α -氰基丙烯酸烷氧羰基甲酯加合物。 α -氰基丙烯酸加合物也可以通过与亚硫酰氯反应转化为 α -氰基丙烯酸酰卤加合物。然后使该 α -氰基丙烯酸酰卤加合物与羟基乙酸烷基酯或甲基取代的羟基乙酸烷基酯反应，分别产生相应的 α -氰基丙烯酸烷氧羰基甲酯加合物或 α -氰基丙烯酸烷氧羰基烷基酯加合物。最后除去环状 1,3-二烯保护基团，在略微不足量的马来酐的存在下加热该加合物，使 α -氰基丙烯酸烷氧羰基甲酯加合物或 α -氰基丙烯酸烷氧羰基烷基酯加合物转化为相应的 α -氰基丙烯酸烷氧羰基烷基酯。

式(II)的单体的实例包括氰基戊二烯酸酯和下式的 α -氰基丙烯酸酯：



10

式中 Z 为 $-\text{CH}=\text{CH}_2$, R^3 的定义如上所述。 R^3 为具有 1—10 个碳原子的烷基的式(III)的单体(即 2-氰基戊-2,4-二烯酸酯)可以通过下述方法制备：在催化剂(如氯化锌)的存在下，使适宜的 2-氰基乙酸酯与丙烯醛反应。在美国专利 No. 3,554,990 中揭示了该制备 2-氰基戊-2,4-二烯酸酯的方法，该专利文献

15

在此引用参考。
较好的单体是 α -氰基丙烯酸烷基酯，更好的是 α -氰基丙烯酸辛酯，特别好的是 α -氰基丙烯酸 2-辛酯。本发明中所用的单体应该是很纯的，基本上不含杂质(如外科级)。

本发明的组合物可以包含至少一种增塑剂，所述增塑剂赋予在伤口上或切口上所形成的聚合单体以柔韧性。所述增塑剂最好基本上不含或完全不含水分，而且应不会明显地影响单体的聚合反应。

20

在美国专利 No. 5,259,835 和 5,328,687 以及美国专利申请 No. 08/609,921、08/714,288、08/909,845、08/755,007、08/920,876 和 08/488,411 中列举了一些其它的组合物，这些文献的全文在此引用参考。

适宜的增塑剂的实例包括柠檬酸乙酰基三丁酯、癸二酸二甲酯、磷酸三乙酯、磷酸三(2-乙基己基)酯、磷酸三(对甲苯酯)、甘油三乙酸酯、甘油三丁酸酯、癸二酸二乙酯、己二酸二辛酯、肉豆蔻酸异丙酯、硬脂酸丁酯、月桂酸、偏苯三酸三辛酯、戊二酸二辛酯及其混合物。较好的增塑剂是柠檬酸

25

三丁酯和柠檬酸乙酰基三丁酯。在实施方案中，适宜的增塑剂包括聚合物增塑剂，如聚乙二醇(PEG)酯和封端的PEG酯或醚、聚戊二酸酯和聚己二酸酯。

本发明的组合物还可以包含至少一种抑制聚合反应的酸性稳定剂。这些稳定剂也可包含阴离子稳定剂和自由基稳定剂的混合物。

5 适宜的阴离子稳定剂的实例包括(但不限于)磺内酯(如 α -氯- α -羟基-邻甲苯磺酸- γ -磺内酯)、二氧化硫、硫酸、磺酸、内酯、三氟化硼、有机酸，如乙酸或磷酸、硫酸烷基酯、亚硫酸烷基酯、3-环丁烯磺(3-sulfolene)、烷基磺、烷基亚磺、硫醇和硫醚及其混合物。较好的阴离子稳定剂是有机酸的酸性稳定剂，如乙酸或磷酸。在实施方案中，二氧化硫稳定剂的用量少于 100ppm，
10 较好为 5-75ppm，更好为 20-50ppm。磺内酯和/或三氟乙酸的用量为 500-3000ppm。

适宜的自由基稳定剂的实例包括氢醌、氢醌一甲基醚、儿茶酚、连苯三酚、苯醌、2-羟基苯醌、对甲氧基酚、叔丁基儿茶酚、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、
15 丁基化羟基甲苯和叔丁基氢醌。在实施方案中，BHA 的用量为 1000-5000ppm。

适宜的酸性稳定剂包括水溶液 pK_a 电离常数为-12-7, 约-5-7, 较好约为-3.5-6, 更好约为 2-5.5 的那些稳定剂。例如，适宜的酸性稳定剂包括：硫化氢(pK_a 7.0)、碳酸(pK_a 6.4)、三乙酰基甲烷(pK_a 5.9)、乙酸(pK_a 4.8)、苯甲酸(pK_a 4.2)、2,4-二硝基酚(pK_a 4.0)、甲酸(pK_a 3.7)、亚硝酸(pK_a 3.3)、氢氟酸(pK_a 3.2)、氯乙酸(pK_a 2.9)、磷酸(pK_a 2.2)、二氯乙酸(pK_a 1.3)、三氯乙酸
20 (pK_a 0.7)、2,4,6-三硝基苯酚(苦味酸)(pK_a 0.3)、三氟乙酸(pK_a 0.2)、硫酸(pK_a -3.0)及其混合物。在实施方案中，三氟乙酸的用量为 500-1500ppm。

当向粘合剂组合物中加入上述酸性稳定剂时，增塑剂的加入量约为 0.5-16 重量%，较好约为 3-9 重量%，更好约为 5-7 重量%，此时与增塑剂和酸性稳定剂的用量在上述范围之外的聚合单体相比，聚合单体的薄膜强度(如柔韧性)得到提高。
25

所用的酸性稳定剂的浓度可因酸的强度而异。例如，当使用乙酸时，采用的浓度为 80-200ppm(重量/重量)，较好为 90-180ppm(重量/重量)，更好为 100-150ppm(重量/重量)。当使用更强的酸，如磷酸时，采用的浓度为 20-80ppm(重量/重量)，较好为 30-70ppm(重量/重量)，更好为 40-60ppm(重量/重量)。在一些实施方案中，三氟乙酸的用量约为 100-3000ppm，较好为 500-
30 1500ppm。在另外一些实施方案中，磷酸的用量约为 10-200ppm，较好为 50-

150ppm, 更好为 75-125ppm。

在美国专利 No. 5, 624, 669、5, 582, 834、5, 575, 997、5, 514, 371、5, 514, 372、5, 259, 835 和 5, 328, 687 中列举了其它的组合物, 这些专利文献的全文在此引用参考。本发明的组合物还可含有至少一种对减少聚合物在体内生物降解时产生的活性甲醛浓度有效的生物相容剂 (biocompatible agent) (也可称为“甲醛浓度减少剂”)。较好的是该组分为甲醛清除剂化合物。适用于本发明的甲醛清除剂化合物包括亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、亚硫酸盐和亚硫酸氢盐的混合物; 亚硫酸铵盐; 胺; 酰胺; 酰亚胺; 脒; 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, 如环酮以及具有 β -二羰基的化合物; 和不含羰基而含 NH 基团的杂环化合物, 所述环由氮原子或碳原子组成, 该环是不饱和的, 或者当与苯基稠合时为不饱和或饱和的, NH 基团与碳原子或氮原子连接, 该原子直接通过双键与另一个碳原子或氮原子连接。

本发明中可用作甲醛清除剂的亚硫酸氢盐和亚硫酸盐包括碱金属盐, 如锂盐、钠盐和钾盐, 以及铵盐, 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。

本发明中适用的胺的实例包括脂族和芳族胺, 例如苯胺、联苯胺、氨基嘧啶、甲苯-二胺、三亚乙基二胺、二苯基胺、二氨基二苯基胺、胍和酰胍。

适宜的蛋白质包括骨胶原、明胶、酪蛋白、大豆蛋白质、植物蛋白、角蛋白和动物胶。用于本发明的较好的蛋白质是酪蛋白。

本发明中适用的酰胺包括脲、氨氰、丙烯酰胺、苯甲酰胺和乙酰胺。脲是优选的酰胺。

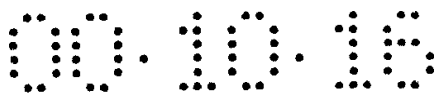
适宜的醇包括苯酚、1, 4-丁二醇、d-山梨醇和聚乙烯醇。

适宜的具有 β -二羰基的化合物的实例包括丙二酸、乙酰丙酮、乙基丙酮乙酸酯、丙二酰胺、丙二酸二乙酯或另一种丙二酸酯。

适用于本发明的较好的环酮包括环己酮或环戊酮。

本发明中适用的作为甲醛清除剂的杂环化合物的实例可参见美国专利 No. 4, 127, 382 (Perry), 该专利文献在此引用参考。这些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、二氢吲哚等等。

适用于本发明的较好的甲醛清除剂是亚硫酸氢钠。



在本发明的实施过程中，向氰基丙烯酸酯中加入有效量的甲醛浓度降低剂(如甲醛清除剂化合物)。“有效量”是指足以减少聚合的氰基丙烯酸酯在体内生物降解过程中产生的甲醛的量。该量取决于活性甲醛浓度降低剂的种类，本领域的普通技术人员不需进行过多实验即可容易地确定该量。

- 5 本发明中可以使用的甲醛浓度降低剂可以是游离的形式或者是微囊化形式。在美国专利申请 No. 08/714, 288 中列举了一些其它的组合物，该文献的全文在此引用参考。

当甲醛浓度降低剂微囊化时，它在氰基丙烯酸酯聚合物在体内生物降解过程中从微囊中连续地释放出来。

- 10 对于本发明来说，甲醛浓度降低剂的微囊化形式是优选的，这是因为该实施方案通过甲醛浓度降低剂防止或明显减少了氰基丙烯酸酯单体的聚合反应，从而提高了储存期，并且有利于在使用时处理该单体组合物。

- 15 甲醛清除剂的微囊化可通过许多已知的微囊技术来实施。例如通过将涂敷聚合物溶解在挥发性溶剂(如二氯甲烷)中，使聚合物的浓度达到约 6 重量%；在搅拌下向涂敷聚合物/溶剂溶液中加入颗粒状的甲醛清除剂化合物，使清除剂的浓度达到 18 重量%；在快速搅拌下向聚合物溶液中缓慢加入含有表面活性剂的矿物油溶液；在搅拌下蒸去挥发性溶剂；去除搅拌器；从矿物油中分离固体；洗涤并干燥微颗粒，从而达到微囊化。这些微颗粒的尺寸约为 0.001 至 1000 微米。

- 20 用于使甲醛浓度降低剂微囊化的涂敷聚合物应为在体内发生生物侵蚀的速率最好相同于或者快于单体形成氰基丙烯酸酯聚合物的速率的聚合物，而且该聚合物应具有低的固有水分含量。所述“生物侵蚀”可以是微囊物质发生物理或化学破裂的结果，例如由于体液的存在，微囊物质由固体到溶质，或者由于体内存在的介质使微囊物质发生生物降解。

- 25 可用于使甲醛浓度降低剂微囊化的涂敷材料的实例包括聚酯类，如聚乙醇酸(polyglycolic acid)、聚乳酸(polylactic acid)、聚-1,4-二噁烷-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-β-羟基丁酸酯、ε-己内酯和δ-戊内酯的共聚物、ε-己内酯和 DL-双交酯(dilactide)的共聚物和聚酯水凝胶；聚乙烯基吡咯烷酮；聚酰胺；明胶；清蛋白；蛋白质；骨胶原；聚(原酸酯)；聚(酐)；聚(烷基-2-氰基丙烯酸酯)；聚(二氢吡喃)；聚(缩醛)；聚(磷腈)；聚氨酯；聚(二噁星酮(dioxinones))；纤维素；
- 30

以及淀粉。

可加入矿物油中的表面活性剂的实例包括市售的商品名为 Triton x-100、Tween 20 和 Tween 80 的那些表面活性剂。

本发明的组合物还可含有一种或多种辅剂，如增稠剂、药剂等等，以提高该单体对具体医药应用的医疗效用。

适宜的增稠剂包括聚氰基丙烯酸酯、聚乳酸、聚-1,4-二噁烷-2-酮、聚草酸酯、聚乙醇酸、乳酸-乙醇酯共聚物、聚己内酯、乳酸-己内酯共聚物、聚-3-羟基丁酸、聚原酸酯、聚丙烯酸烷基酯、丙烯酸烷基酯和乙酸乙烯酯的共聚物、聚甲基丙烯酸烷基酯，和甲基丙烯酸烷基酯和丁二烯的共聚物。甲基丙烯酸烷基酯和丙烯酸烷基酯的实例有聚(甲基丙烯酸 2-乙基己酯)和聚(丙烯酸 2-乙基己酯)，聚(甲基丙烯酸丁酯)和聚(丙烯酸丁酯)，以及各种丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯单体的共聚物，如聚(甲基丙烯酸酯丁酯-丙烯酸甲酯)。

为了提高由本发明的组合物形成的粘合剂的粘结强度，可以向本发明的单体组合物中加入二官能单体交联剂。这些交联剂是已知的。可参见授予 Overhults 的美国专利 No. 3,940,362，该专利文献在此引用参考。适宜的交联剂的实例包括烷基二(氰基丙烯酸酯)、异氰脲酸三烯丙酯、二丙烯酸亚烷酯(alkylene diacrylates)、二甲基丙烯酸亚烷酯、三羟甲基丙烷三丙烯酸酯和烷基二(2-氰基丙烯酸酯)。可以加入催化量的胺活化自由基引发剂或速率改性剂，以引发聚合反应或改变氰基丙烯酸酯单体与交联剂共混物聚合反应的速率。

在许多实施方案中，粘合剂组合物中还可含有热和/或光(如可见光或紫外光)活化引发剂和促进剂，引发含式(I)化合物的氰基丙烯酸酯组合物的交联。

本领域的普通技术人员可容易地选择用于具体体系的具体引发剂，而不需要进行过分的实验。适宜的用于氰基丙烯酸酯组合物聚合反应的引发剂包括(但不限于)洗涤剂组合物；表面活性剂，例如非离子表面活性剂，如聚山梨酯 20 (polysorbate 20) (如 Tween 20™)、聚山梨酯 80 (如 Tween 80™) 和聚羟体(环氧丙烷-环氧乙烷共聚物) (poloxamers)，阳离子表面活性剂，如溴化四丁基铵，阴离子表面活性剂，如烷基二甲基苄基氯化铵苯扎氯铵(benzalkonium chloride)或其纯组分，辛酸亚锡(2-乙基己酸亚锡(II) (tin(II) 2-ethylhexanoate))，和十四烷基硫酸钠，以及两性或两性离子表面活性剂，

如十二烷基二甲基(3-磺基丙基)氢氧化铵、内盐；胺、亚胺和酰胺，如咪唑、色胺、脲、精氨酸和 povidone；磷，亚磷酸盐和磷盐，如三苯基磷和亚磷酸三乙酯；醇，如乙二醇，樟脑甲酯、抗坏血酸、单宁类和单宁酸；无机碱和盐，如亚硫酸氢钠、氢氧化镁、硫酸钙和硅酸钠；硫的化合物，如硫脲和聚硫化物；
5 环醚聚合物，如莫能菌素、无活菌素、冠醚、杯芳烃(calixarene)和聚环氧化物；环状和无环碳酸酯，如碳酸二乙酯；相转移催化剂，如 Aliquat 336；以及有机金属和乙酰丙酮化锰以及自由基引发剂。环烷酸钴可用作过氧化物的加速剂。

本发明的组合物中还可含有纤维增强料和着色剂，即染料和颜料。适宜的
10 纤维增强料的实例包括 PGA 微纤维、胶原微纤维、纤维素微纤维和烯烃微纤维。适宜的着色剂的实例包括 1-羟基-4-[4-磺基苯基-氨基]-9,10 蒽二酮(D+C 紫色 No. 2)；6-羟基-5-[(4-磺基苯基)偶氮]-2-萘-磺酸的二钠盐(FD+C 黄色 No. 6)；9-(邻羧基苯基)-6-羟基-2,4,5,7-四碘-3H-咕吨-3-酮，二钠盐，一水合物(FD+C 红色 No. 3)；2-(1,3-二氢-3-氧代-5-磺基-2H-亚吡啶-2-基)-2,3-二氢-3-氧代
15 -1H-吡啶-5-磺酸二钠盐(FD+C 蓝色 No. 2)；以及[酞菁(2-)]铜。

根据使用者的具体要求，本发明的液体组合物可用已知的方法施用，如用玻璃搅棒施用，用无菌刷施用，或者用医药用滴管施用。然而，在许多情况下，最好是在加压气溶胶配药袋中将粘合剂组合物置于相容性无水喷射剂的溶液中。

20

实施例

下述的实施例用于说明本发明的具体实施方案。这些实施例只是用于进行说明，而本发明并不限于这些实施例中所列的材料、条件或工艺参数。

表 1 列出了表 2-7 中试验 1-20 中所用的稳定剂浓度。表 8 列出了表 9-11
25 中试验 1-27 中所用的稳定剂浓度。

表 2 和表 5 分别列出了当进行电子束辐射灭菌时，含少于 5ppm SO₂ 以及不含 SO₂ 的氰基丙烯酸 2-辛酯单体组合物的初始粘度。表 3-4 列出了含少于 5 ppm SO₂ 的氰基丙烯酸 2-辛酯组合物在经过电子束辐射灭菌后其粘度随时间
(d=天数)的变化。表 6-7 列出了不含 SO₂ 的氰基丙烯酸 2-辛酯组合物在经
30 过电子束辐射灭菌后其粘度随时间的变化。粘度的变化是对聚合反应的衡量，

因而也是对液体粘合剂单体组合物的稳定性的衡量。

表 9 列出了当进行电子束辐射灭菌时, 含少于 1500ppm 氢醌以及 27ppmSO₂ 的氰基丙烯酸 2-辛酯单体组合物的初始粘度。表 10—11 显示出含稳定剂的单体组合物在电子束辐射灭菌后其粘度变化很小, 因而具有良好的稳定性。表 12 显示出氰基丙烯酸正丁酯单体组合物在进行电子束辐射灭菌后也具有

良好的稳定性。在 80℃ 进行的为了分析稳定性和自身寿命的加速稳定性试验结果中, 在 80℃ 的 3 天为室温的约 6 个月, 在 80℃ 的 6 天为室温的约 1 年, 以及在 80℃ 的 12 天为室温的约 2 年。N. D. 表示没有数据。粘度是在 25℃ 测定的。

10

表 1

试验	磺内酯 (ppm)	稳定剂浓度	
		BHA (ppm)	TFA (ppm)
1	1000	3000	1500
2	1500	5000	500
3	500	5000	500
4	1000	1000	1000
5	1000	5000	1000
6	500	5000	1500
7	500	3000	1000
8	1000	3000	1000
9	1500	1000	500
10	1000	3000	500
11	1000	3000	1000
12	1000	3000	1000
13	500	1000	500
14	1000	3000	1000
15	1500	3000	1000
16	1000	3000	1000
17	1500	5000	1500
18	1500	1000	1500
19	1000	3000	1000
20	500	1000	1500

表 2

具有 SO ₂ 的 20CA 制剂			
粘度 (cps)			
试验	对照	20kGy	30kGy
1	6.1	7.8	9.5
2	6.2	7.6	9.2
3	6.3	7.0	8.4
4	6.2	7.1	7.9
5	6.3	6.8	7.9
6	6.3	7.7	9.9
7	6.4	7.3	N. D.
8	6.3	7.1	8.4
9	6.3	7.1	8.4
10	6.2	7.1	8.5
11	6.2	7.3	8.5
12	6.2	7.1	8.5
13	6.3	7.2	8.5
14	6.2	7.2	8.6
15	6.1	6.9	8.3
16	6.1	7.8	10.2
17	6.1	7.6	9.3
18	6.1	7.1	8.3
19	6.2	7.1	8.2
20	6.3	6.9	7.8

00.10.16

表 3

具有 SO ₂ 的 20CA 制剂, 20kGy 辐照样品, 加速稳定性试验结果(80℃)			
粘度(cps)			
试验	t=0	t=6 天	t=12 天
1	7.8	30	449
2	7.6	1000	1000
3	7.0	69	N. D.
4	7.1	25	401
5	6.8	1000	1000
6	7.7	28	1000
7	7.3	15	N. D.
8	7.1	54	1000
9	7.1	23	1000
10	7.1	37	1000
11	7.3	33	1000
12	7.1	53	1000
13	7.2	45	1000
14	7.2	23	1000
15	6.9	20	478
16	7.8	20	177
17	7.6	50	1000
18	7.1	22	1000
19	7.1	16	304
20	6.9	34	1000

表 4

具有 SO ₂ 的 20CA 制剂, 30kGy 辐照样品, 加速稳定性试验结果(80℃)			
粘度(cps)			
试验	对照	t=6 天	t=12 天
1	9.5	191	1000
2	9.2	1000	1000
3	8.4	540	1000
4	7.9	384	1000
5	7.9	1000	1000
6	9.9	97	1000
7	N. D.	N. D.	N. D.
8	8.4	242	1000
9	8.4	63	1000
10	8.5	111	1000
11	8.5	130	1000
12	8.5	552	1000
13	8.5	157	1000
14	8.6	63	1000
15	8.3	49	1000
16	10.2	59	1000
17	9.3	187	1000
18	8.3	50	1000
19	8.2	26	1000
20	7.8	87	1000

表 5

没有 SO ₂ 的 20CA 制剂			
粘度(cps)			
试验	对照	20kGy	30kGy
1	6.1	8.2	9.8
2	6.2	7.9	9.1
3	6.2	7.5	8.3
4	6.1	7.2	7.9
5	6.1	6.6	7.8
6	6.3	7.8	9.6
7	6.1	7.4	8.1
8	6.1	7.3	8.0
9	6.1	7.4	8.3
10	6.2	7.5	8.3
11	6.1	7.5	8.2
12	6.3	7.4	8.2
13	6.0	7.3	8.3
14	6.2	7.5	8.1
15	6.2	7.3	7.8
16	6.0	8.6	10.7
17	6.1	8.6	11.0
18	6.1	7.7	8.6
19	6.1	7.4	8.0
20	6.2	7.2	7.5

表 6

没有 SO ₂ 的 20CA 制剂, 20kGy 辐照样品, 加速稳定性试验结果(80℃)			
粘度(cps)			
试验	对照	t=6 天	t=12 天
1	8.2	1000	1000
2	7.9	1000	1000
3	7.5	1000	1000
4	7.2	1000	1000
5	6.6	1000	1000
6	7.8	1000	1000
7	7.4	329	1000
8	7.3	1000	1000
9	7.4	345	1000
10	7.5	262	1000
11	7.5	520	1000
12	7.4	417	1000
13	7.3	198	1000
14	7.5	213	1000
15	7.3	428	1000
16	8.6	1000	1000
17	8.6	1000	1000
18	7.7	20	N. D.
19	7.4	16	92.0
20	7.2	37	N. D.

表 7

没有 SO ₂ 的 20CA 制剂, 30kGy 辐照样品, 加速稳定性试验结果 (80℃)			
粘度 (cps)			
试验	对照	t=6 天	t=12 天
1	9.8	1000	1000
2	9.1	1000	1000
3	8.3	1000	1000
4	7.9	1000	1000
5	7.8	1000	1000
6	9.6	1000	1000
7	8.1	1000	1000
8	8.0	1000	1000
9	8.3	1000	1000
10	8.3	1000	1000
11	8.2	1000	1000
12	8.2	1000	1000
13	8.3	1000	1000
14	8.1	1000	1000
15	7.8	1000	1000
16	10.7	1000	1000
17	11.0	1000	1000
18	8.6	1000	1000
19	8.0	149	1000
20	7.5	240	1000

00.10.16

表 8

试验	磺内酯(ppm)	稳定剂浓度	
		BHA (ppm)	TFA (ppm)
1	0	500	0
2	0	500	750
3	0	500	1500
4	0	2000	0
5	0	2000	750
6	0	2000	1500
7	0	3500	0
8	0	3500	750
9	0	3500	1500
10	750	500	0
11	750	500	750
12	750	500	1500
13	750	2000	0
14	750	2000	750
15	750	2000	1500
16	750	3500	0
17	750	3500	750
18	750	3500	1500
19	1500	500	0
20	1500	500	750
21	1500	500	1500
22	1500	2000	0
23	1500	2000	750
24	1500	2000	1500
25	1500	3500	0
26	1500	3500	750
27	1500	3500	1500

表 9

初始结果			
浓度(cps)			
试验	对照	20kGy	30kGy
1	6.8	10.2	12.0
2	6.6	8.6	9.8
3	6.7	8.7	10.0
4	6.7	9.4	11.0
5	6.7	8.3	9.3
6	6.7	8.1	8.7
7	6.6	9.1	10.0
8	6.6	8.5	8.9
9	6.6	8.6	8.4
10	6.6	10.3	12.0
11	6.7	9.3	10.0
12	6.6	9.1	9.5
13	6.8	9.8	11.0
14	6.7	8.9	9.3
15	6.7	8.6	9.2
16	6.6	9.4	9.7
17	6.8	8.6	9.6
18	6.8	8.5	9.3
19	6.8	10.0	11.0
20	6.5	9.7	11.2
21	6.7	9.2	10.7
22	6.7	9.7	11.0
23	6.8	9.0	9.8
24	6.9	8.6	9.8
25	6.7	9.3	10.0
26	6.7	8.8	9.8
27	6.6	8.6	8.8

表 10

20kGy 辐照		
加速稳定性试验结果 (80℃)		
粘度(cps)		
试验	t=0	t=3 天
1	10.2	13
2	8.6	14
3	8.7	16
4	9.4	11
5	8.3	11
6	8.1	16
7	9.1	11
8	8.5	11
9	8.6	13
10	10.3	12
11	9.3	13
12	9.1	15
13	9.8	11
14	8.9	11
15	8.6	14
16	9.4	11
17	8.6	11
18	8.5	12
19	10.0	13
20	9.7	13
21	9.2	14
22	9.7	12
23	9.0	11
24	8.6	12
25	9.3	11
26	8.8	11
27	8.6	13

表 11

30kGy 辐照		
加速稳定性试验结果 (80℃)		
粘度(cps)		
试验	t=0	t=3 天
1	12.0	21
2	9.8	23
3	10.0	24
4	11.0	18
5	9.3	18
6	8.7	22
7	10.0	15
8	8.9	15
9	8.4	18
10	12.0	18
11	10.0	16
12	9.5	19
13	11.0	14
14	9.3	13
15	9.2	17
16	9.7	13
17	9.6	14
18	9.3	15
19	11.0	16
20	11.2	17
21	10.7	18
22	11.0	15
23	9.8	15
24	9.8	16
25	10.0	14
26	9.8	13
27	8.8	14

表 12

50℃ 星期	粘度(cps)					
	0kGy	10kGy	20kGy	30kGy	40kGy	50kGy
0	3.0	4.1	5.0	8.9	22	153
1	3.1	4.2	5.0	9.4	24	375
4	3.2	4.2	7.7	8.8	1000	1000
8	3.0	5.5	15	129	1000	1000
12	3.5	8.7	119	1000	1000	1000
14	3.4	12	695	1000	1000	1000