

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61L 24/10
C09J189/00

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 93109889.0

[45] 授权公告日 2001 年 12 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1075952C

[22] 申请日 1993.7.6

[21] 申请号 93109889.0

[30] 优先权

[32] 1992.7.6 [33] US [31] 908,474

[73] 专利权人 N·科万柯

地址 美国明尼苏达

[72] 发明人 N·科万柯

[56] 参考文献

US4627879 1996.12.9 A61B17/04
ENCYCLOPEDIA OF POLYMER SCIENCE AND ENGI-
NEERING VOL.1 1985. 1. 1 JOHN WILEY SONS
J. CARDIOVASC SURG VOL31 1990. 1. 1 BACHET 等, SUR-
GERY OF TYPE A ACUTE AORTIC DISSECTION WITH GE-
LATINE RESORCIN

审查员 刘素萍

[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 任宗华

权利要求书 4 页 说明书 20 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 粘合剂组合物及其用法

[57] 摘要

一种主要用作组织用粘合剂的粘合剂组合物,它由
蛋白质类材料和二或多醛组 成;以及这种粘合剂组合物的
使用方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1. 一种粘合剂组合物，它包含血浆蛋白质与二或多官能醛的混合物，血浆蛋白质的浓度为该组合物重量 27% - 53%，及二或多官能醛的浓度为能粘结天然或合成物质的组合物重量的 0.5% - 5%。

2. 一种粘合剂组合物，它包含球状蛋白质与二或多官能醛的混合物，球状蛋白质的浓度为该组合物重量的 27% - 35%，及二或多官能醛的浓度为能粘结天然或合成物质的组合物重量的 0.5% - 5%。

3. 根据权利要求 2 的粘合剂组合物，其中球状蛋白质是清蛋白。

4. 根据权利要求 1 或 2 的粘合剂组合物，其中该粘合剂固化时，其撕裂强度按组织粘附性检测法测出为至少约 $75\text{g}/\text{cm}^2$ 。

5. 根据权利要求 4 的粘合剂组合物，其撕裂强度为至少约 $400\text{g}/\text{cm}^2$ 。

6. 根据权利要求 1 或 2 的粘合剂组合物，其中的醛组份是一种选自乙二醛，琥珀醛，戊二醛，马来醛和邻苯二甲醛的二醛。

7. 一种粘合剂组合物，它包含已消毒的蛋白质材料与二或多官能醛的混合物，蛋白质类材料的浓度为该组合物重量的 27% - 55%，及二或多官能醛的浓度为能粘结天然或合成物质的组合物重量的 0.5% - 5%。

8. 根据权利要求 7 的粘合剂组合物，其中蛋白质类材料是血浆蛋白质。

9. 根据权利要求 7 的粘合剂组合物, 其中蛋白质类材料是球状蛋白质。

10. 一种试剂盒, 它包括在其中配置有血浆蛋白质的第一容器和在其中配置有二或多官能醛的第二容器, 用于包含血浆蛋白质或球状蛋白质与二或多官能醛的混合物的药用粘合剂的治疗给药。

11. 一种试剂盒, 它包括在其中配置有球状蛋白质的第一容器和在其中配置有二或多官能醛的第二容器, 用于包含血浆蛋白质或球状蛋白质与二或多官能醛的混合物的药用粘合剂的治疗给药。

12. 根据权利要求 11 的试剂盒, 其中球状蛋白质是清蛋白。

13. 一种试剂盒, 它包括在其中配置有血浆蛋白质组分的第一容器, 浓度为 30 重量% - 55 重量% 之间; 以及在其中配置有二或多官能醛的第二容器, 浓度为 5 重量% 至 15 重量%, 蛋白质组分和醛组分的量足以使得 1 重量份的醛组分能与 5 至 60 重量份的蛋白质组分进行混合, 用于包含血浆蛋白质或球状蛋白质与二或多官能醛的混合物的药用粘合剂的治疗给药。

14. 一种把粘合剂组合物施用到组织表面的施用器, 在施用器内配置有血浆蛋白质或球状蛋白质及二或多官能醛, 其中施用器包括第一和第二两个分开部分, 蛋白质类材料配置在施用器第一部分, 而醛配置在第二部分。

15. 根据权利要求 14 的施用器, 其中施用器是注射器。

16. 将生物组织粘合到基材的方法, 它包括在一定条件下将包含球状蛋白质或血浆蛋白质和二或多官能醛的混合物的粘合剂组

合物与组织及基材相接触，从而在组织和基材之间形成粘结。

17. 根据权利要求 16 的方法，其中基材为生物组织。

18. 根据权利要求 16 的方法，其中基材为合成材料。

19. 根据权利要求 16 的方法，其中蛋白质包括血浆蛋白质，而粘合剂当固化时其撕裂强度按组织粘附性检测法测得为至少约 $75\text{g}/\text{cm}^2$ 。

20. 根据权利要求 16 的方法，其中蛋白质和醛被依次施用到表面上，并在原地混合以形成此组合物。

21. 根据权利要求 16 的方法，其中在把此组合物施用于组织表面之前把蛋白质和醛进行混合以形成此组合物。

22. 包含血浆蛋白质或球状蛋白质及二或多官能醛的混合物的组合物用于制备药用粘合剂的用途。

23. 根据权利要求 22 的用途，其中蛋白质是清蛋白。

24. 根据权利要求 22 或 23 的用途，其中粘合剂当固化时其撕裂强度根据组织粘附性检测法测定至少为 $75\text{g}/\text{cm}^2$ 。

25. 根据权利要求 24 的用途，其中撕裂强度为至少 $400\text{g}/\text{cm}^2$ 。

26. 根据权利要求 22 - 25 任一项的用途，其中蛋白质组分的浓度基于组合物重量计为 27% - 53% 重量。

27. 根据权利要求 22 - 26 任一项的用途，其中醛组分的浓度为组合物重量的 0.5% - 5% 重量。

28. 根据权利要求 22 - 27 任一项的用途，其中醛组分是选自乙二醛、琥珀醛、戊二醛、马来醛和邻苯二甲醛的二醛。

29. 根据权利要求 28 的用途，其中的醛是戊二醛。

30. 根据权利要求 22 - 29 任一项的用途，其中混合物是无毒

的。

31. 根据权利要求 22 - 30 任一项的用途，包括一种球状蛋白质与二或多官能醛的混合物，其中粘合剂当固化时其撕裂强度按组织粘附性检测法测得为至少 75g/cm^2 。

32. 根据权利要求 22 - 31 任一项的用途，用于将生物组织与一种基材粘合的方法，包括与组织及基材相接触。

33. 根据权利要求 32 的用途，其中所述基材是生物组织。

34. 根据权利要求 32 或 33 的用途，其中所述基材是合成材料。

35. 根据权利要求 32、33 或 34 的用途，其中蛋白质和醛被依次施用到表面上，并在原地混合以形成此组合物。

36. 根据权利要求 32、33、34 或 35 的用途，其中在把此组合物施用于组织表面上之前，把蛋白质和醛进行混合以形成此组合物。

说明书

粘合剂组合物及其用法

本发明一般涉及粘合剂组合物，更具体地说涉及在人或动物上进行的医学的和外科的实践中有用的组织用粘合剂。

在现有技术中，各种类型的组织用粘合剂是公知的，它们当中有三类，即氰基丙烯酸酯类，明胶-甲醛组合物，以及血纤维蛋白基胶水，已引起人们的注意。例如，血纤维蛋白（血凝结的蛋白）和明胶-甲醛每个均已用于外科手术中，如氰基丙烯酸酯一样。这类粘合剂的作用仅有一定程度，但有如下所述的缺点。

已研制了若干类外科用氰基丙烯酸酯类。例如，某些氰基丙烯酸异丁酯配制物已被证实可用于兽医中。典型的是，单体或者齐聚物和/或单体的混合物被用于被粘接的部位，在该处，它迅速聚合，生成粘稠固体。氰基丙烯酸酯胶水的一个缺点是它需要干燥环境。其他缺点是所生成的固体是不能吸收的，这就限制了这种胶水在体内的用途。此外，聚合时是很放热的，而且已报导会产生有害的组织反应。例如见 Bonutti, P 等人, 《Clinical Orthopedics and Related Research》, 第 229 卷, 241-248 页 (1988); Nelson, R. 等人, 《Arch. Surg.》, 第 100 卷, 第 295-298 页 (1970 年); 以及 Celik, H. 等人, “用 2-氰基丙烯酸异丁酯作为组织用粘合剂所进行的脉管移植使动脉缺陷实现无缝合封闭” 《Journal of Neurosurgical Sciences》, 第 35 卷, No. 2 (4-6 月, 1991)。

约从 1964 年开始，主要在欧洲，已开始试验应用用甲醛交联的明胶基胶水。已报导过的若干配方中，一种称作“GRF”（明胶，间

苯二酚，甲醛）可能是知道得最多的。将明胶的热溶液在原地与主要含甲醛溶液的交联剂相混合。此混合物迅速固化成固体，后者粘附在组织上。对 G R F 胶水的主要反对意见是它必须使用甲醛这种公知的有害物质。此外，明胶必须在热，即明显高于体温时使用。而且，为了成功使用 G R F，对其混合和使用的方法要求很严格。例如见 Fabiani 等人，《Ann Thorac. Surg.》，143-145 (1990)；Fabiani 等人，《Supplement I Circulation》，第 80 卷，No. 3 (1989 年 9 月)；Bachet 等人《J. Thorac Cardiovasc Surg.》第 83 卷 (1982)；以及 Braunwald 等人，《Surgery》，第 59 卷，No. 6 (1966, 6 月)。

血纤维蛋白利用产生血凝结的天然过程以生成一种粘合组合物或密封组合物。一种商品是“Tussicol®”，法国 Rugis 生产。另一种是“Fibrin Sealant Kit 1.0”，由 Osterreichisches Institut forHaemoderivate, GMBH (奥地利，维也纳，A-1220, Immuno GA 的分公司) 供应。在血纤维蛋白胶水的使用过程中，两种组份被混合，生成一种人造的血凝块。组分之一是血纤维蛋白原与血凝结因子例如因子 XIII 的混合物，而另一组分主要是凝血酶与钙离子的溶液。血纤维蛋白胶水的缺点包括它们的强度很低（一般低于 $50 \text{ g} / \text{cm}^2$ ），以及粘好的时间较慢。此外，使用由众多人员得来的血液制品（血纤维蛋白原及助一因子）存在着把某些疾病传染给病人的内在危险。已提出一些使用自体血来制取血纤维蛋白密封胶的方法例如见日本专利，No. 57 149-229, 1982 年 9 月出版。

本发明提供一种粘合剂，它由包含蛋白质组份和二或多官能醛组份经固化而制得。在组织粘附性检测中，已固化的粘合剂优选生成一

种其撕裂强度至少为约 $75 \text{ g} / \text{cm}^2$ 的粘合。在别的具体实施中，

本发明提供一种包含蛋白质和醛组分的试剂盒，它用于制造这一种组合物，在另一具体实施中，本发明提供一种组织用粘合剂组合物，其本身包含蛋白质和醛组份。

本发明的粘合剂具有粘结强度、使用的容易程度、组织相容性以及价格这些方面的合适配合。本发明的一种优选粘合剂是高强度的，例如强于缝线。此优选组合物可在等于或少于 30 秒之内生成无毒粘合，而且甚至在湿的环境下也能很好地起作用。

本发明组合物的蛋白质组份优选含有得自人或动物的蛋白质类物质。在用醛将蛋白质类物质交联时，所得的粘合剂对众多得自天然的和合成的基材，产生强的和快的粘合，这就提供了可应用的宽广范围。因此，本发明组合物可以被固化，生成一种粘合剂，后者可粘合到已消毒或已进行化学处理的活组织包括肌肉，皮肤，连接组织，神经组织，血管或心脏组织，脂肪组织，软骨，骨头等等，以及相应的尸体中的组织上去。

也可以在天然的或合成的材料上形成强的粘合，例如连接生物可相容物质，以便使它们与其他这类物质以及与组织连接到一起。合适材料的例子包括皮革以及皮革类材料，金属及聚合材料。

合适的皮革类材料例子包括已涂的和未涂的纺织物及无纺布物（例如涂乙烯及涂氨基甲酸酯的织物），以及微孔材料（例如“合成皮革”）

合适金属的例子包括生物相容金属例如镍，银，不锈钢和铝，以及金属化基材例如已用贵金属涂覆的惰性聚合材料。

合适聚合材料的例子包括聚合物例如聚氯乙烯，聚乙烯，超高分

子量聚乙烯，聚丙烯，聚苯乙烯，硅橡胶，聚碳酸酯，聚酯，聚四氟乙烯，氟化的乙烯-丙烯共聚物，聚烯烃橡胶，聚氨基甲酸酯，聚乙烯醇，聚丙烯腈，聚丙烯酰胺，聚丙烯醛，聚砜，再生纤维素及纤维素醋酸酯，聚甲基丙烯酸甲酯，甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物，聚甲基丙烯酸羟乙酯，等等。

这些材料典型地用于制造永久性的或一次性使用的医用物件，例如体外装置，导液管，细管，修复物（包括血管移植修复物）以及其他人造人体部件和器官，膜，外科胶布，纱布，绷带，以及补钉，缝线，分流器，粘结剂，固定装置，连接器和其他医用部件。

适用的材料例子包括例如纺织的的确良血管修复材料（例如 VERI-SOFT，杜邦）；PTFE 泡沫血管修复材料（例如 Gore Co. 所供应的）；纯胶导尿管；硅橡胶包复电极，以及用于心脏移植的引线（例如明尼苏达州，St. Paul, Cardiac Pacemakers, Inc. 供应的那种）。

本发明的组合物能用于例如人和兽的医学实践中外科移植物和装置的连接，以及伤口的封闭，损伤的修补，止血等等。本粘合剂的非医学应用也包括在本发明的范围之内。

除了已固化粘合剂和相关组合物外，本发明还提供一种制备此粘合剂组合物的方法；一种用此组合物将众多组织和/或生物相容材料粘合到一起的方法；以及一种包含用本发明的已固化粘合剂粘结到一起的组织表面的结合体。

本发明提供一种包含血浆蛋白质以及二或多官能醛的混合物的粘合剂组合物。在另一具体实施中，本发明提供一种包含球状蛋白质和二或多官能醛的混合物的粘合剂组合物，其中的球状蛋白质优选为清蛋白。本发明的优选粘合剂组合物固化时的撕裂强度至少为约 75 g

/ cm^2 ，优选为至少 $400\text{g}/\text{cm}^2$ ，按组织粘附性检测法测得。

优选粘合剂组合物是这样一种，在其中，蛋白质组份的浓度以组合物重量计为约 2.7 重量%至 5.3 重量%之间，而醛组份的浓度为组合物重量的 0.5% 至 5% 之间。

在另一具体实践中，本发明提供一种包含蛋白质类材料和二或多官能醛的消毒混合物的粘合剂组合物，其中蛋白质类材料选自血浆蛋白质和球状蛋白质。

在另一具体实践中，本发明提供一种试剂盒，其第 1 容器中配置有血浆蛋白质或球状蛋白质而第 2 容器中配置有二或多官能醛。在优选具体实施中，此试剂盒的第 1 容器中配置有血浆蛋白组分，浓度为约 3.0%—5.5 重量%之间，而在第 2 容器中配置有二或多醛组分，浓度为约 0.5%—5 重量%之间，蛋白质组分和醛组分的含量应足以使得 1 重量份醛组分与 5 至 60 重量份蛋白质组分能进行混合。

在相关的具体实施中，本发明提供一种把粘合剂组合物用到组织表面的施用器，此施用器内配置有蛋白类材料及二或多官能醛。优选的施用器是注射器。

施用器也可包括第 1 和第 2 两个分开的部件，蛋白质类物质配置在第 1 部件内，而醛配置在施用器的第 2 部件内。

本发明的优选粘合剂是在一个或多个被粘合表面上形成一种组合物而制得的，而此组合物包含：

A 部分，它包含蛋白质，其浓度为组合物重量的约 2.7% 至约 5.3% 之间；以及

B 部分，它包含二醛或多醛，浓度为组合物重量的约 0.5% 至约 5%。

各成份的优选浓度可以以它们在各个试剂盒组分中的浓度，即将这些组分混合以生成组合物之前的浓度来表示。当以试剂盒组分来表示时，试剂盒组分 A 部分优选含有的蛋白质的浓度，以试剂盒组分 A 部分的重量计为自约 30 % 至约 55 % 之间，更优选为自约 35 % 至约 47 % 之间，最优选为自约 40 % 至约 43 重量 % 之间。

同样地，试剂盒组分 B 部分优选含有的二或多醛的浓度，为组物组分 B 部分重量的 5 % - 15 %，优选为 10 % - 15 %。试剂盒优选含足够浓度和数量的 A 部分和 B 部分，以便能够使 1 重量份的 B 部分可与 5 - 60 重量份的 A 部分，优选 20 - 60 重量份的 A 部分混合。

A 部分和 B 部分均可含有其他的非必要成份以便使组合物足额。这类非必要材料的例子是中性盐，碳水化合物、纤维和各种生物物质，润湿剂，抗生素，防腐剂，染料，增稠剂，等等。在混合 A 部分和 B 部分时，血浆蛋白组分中的蛋白质类材料被醛组分交联，以生成交联的粘合剂。

最终的已交联固化的粘合剂的形态典型地是水不溶的橡胶状或皮革状的蛋白质类固体，实质上不含醛类。合适的粘合剂与被粘合基材的粘接的撕裂强度典型地为 75g/cm^2 - 800g/cm^2 ，按下面实施例中更详述的组织粘附性检测法测得。本发明的粘合剂具有的撕裂强度为约 100g/cm^2 - 约 500g/cm^2 。特别优选的是撕裂强度为 250g/cm^2 - 约 400g/cm^2 的那些粘合剂。为了比较。列出了下列的在可比较的组织粘附性检测中其他材料所具有的撕裂强度：

材料	组织粘附性 (g/cm ²)
聚丙烯纺织纤维缝线 (5-0)	约 300
氰基丙烯酸酯粘合剂	130-360
“GRF” 胶水	130-280
血纤维蛋白密封剂	7-16
牛血纤维蛋白原 (6.7重量%)	约 25

将两部分体系 (这里 “ 部分 ” 是分别指 A 部分和 B 部分) 混合, 并使此混合物在一个或多个被粘合表面上起反应, 即可产生粘结 (即让试剂盒组分混合以生成一组合物, 后者固化成为粘合剂) 。粘结的生成是快速的, 一般不需 1 分钟即可完成。所得的粘合是强的, 一般能生成撕裂强度为约 400g/cm² - 约 600g/cm² 的粘结, 当按组织粘附性检测法进行检测时, 术语 “ 撕裂强度 ” 在这里与术语 “ 组织粘附性 ” 可交换使用。本发明已获得了等于或大于 1300g/cm² 的撕裂强度。未测过撕裂强度的上限, 这些上限不应被理解为对本发明的限制。

本权利要求的组合物的 A 部分优选含一种水溶液后者含有约 30 重量% - 约 55 重量% 的血浆蛋白质组分。浓度低于约 30 % 时, 已固化产物很像是在悬浮液中形成了凝乳, 而不是均匀物质, 而且粘合性能将是不好的。浓度大于约 55 % 时, 则当蛋白质和醛两组分混合时, 组合物会极快固化。这里所表示的浓度是以所述各固体组分的冷冻干燥重量计算的。

在优选具体实施中, 试剂盒组分 A 部分含约 35 重量% - 约 55 重量% 的血浆蛋白质组份, 而在特别优选具体实施中, 则为约 40 重量% - 43 重量%。A 部分的其余物典型地是惰性媒介物, 例如水, 稀缓冲剂, 和 / 或生理盐水, 也可含有不明显干扰粘合剂形成反应的非

必须材料。这类非必须材料的例子是中性盐，碳水化合物，纤维及各种生物材料，润湿剂，抗生素，防腐剂，染料，增稠剂，等等。例如，如在实施例 5、19 以及在实施例 9 中，不必须物分别是血纤维蛋白原和聚乙二醇。

用于制备本权利要求组合物的试剂盒组分 B 部分优选含有溶于水或其他合适介质中的二或多醛溶液。优选的是戊二醛的 5% - 15% (最好是 10% - 15%) 溶液，但其他醛类也是合适的。例如，当醛组分中包含二醛时，合适的二醛选自戊二醛，以及乙二醛，琥珀醛，马来醛，和邻苯二甲醛。因此，含水乙二醛，例如碳水化合物及其衍生物用过碘酸，臭氧等等进行氧化裂解所得的二醛和多醛含水混合物，作为 B 部分，是合适的。其他水溶二醛和/或多醛将很容易被认为是适用于本发明目的的。

当让合适的 A 部分和 B 部分混合物在被粘合表面上以进行反应时，则一般在 1 分钟内，常常是等于或小于 30 秒，即生成粘的组合物。如前所述，很多类基材可用这一方法进行粘合，未观察到明显放热，在湿表面上获得了良好的粘结，因此使得本发明获得了广泛应用。

作为外科用粘合剂，本发明的优选组合物提供了一种已固化粘合剂，其粘结强度比常用的血纤维粘合剂及传统的缝线大很多倍。用这种粘合剂已成功地进行了（在猪上）若干实验性外科手术。例如，将补钉材料制成胶水用于受损处，修补了已穿孔的主动脉和肠，使用本发明的粘合剂使被切的脾迅速止血。

如前所指出的，将试剂盒组分 A 部分与 B 部分混合可产生权利要求的组合物的用途。组合物和所得粘合剂的性质，主要取决于蛋白质类型和 A 部分的含量，以及 B 部分中醛的类型和重量比。使用中（即恰

好在固化之前)，粘结组合物的真实混合方式不是一个影响因素，可以随其用途而变。经混合而产生粘结组合物的A部分和B部分的优选浓度范围将在下面及实施例中进行讨论。

如上所述，粘合剂组合物的A部分优选含有卵清蛋白或血浆蛋白组分，即来自人和动物的蛋白质类物质的水溶液。用作A部分的优选蛋白质源是选自浓血清，血清清蛋白，以及它们的混合物的血浆蛋白。包括卵清蛋白的清蛋白是优选的蛋白质，而得自人或其它动物的血清清蛋白是特别优选的。

蛋白质类材料可以以已提纯蛋白质来提供，也可以以蛋白质例如血清清蛋白为主要成份的混合物来提供。例如已发现，存在少量血浆组分血纤维蛋白原（例如占A部分重量的约1%—20%，优选约1%—约10%）能改善本发明的已固化组合物的粘合性能。例如，由血浆或血清经脱水，或由稳定化的血浆蛋白质商业溶液经脱水而得到的固体混合物可用于制造A部分。这些混合物，通常称为血浆固体或混成的血清固体，典型地含有作为主要成份的清蛋白，此含量为约50重量%—约90重量%。所述“血浆”是指血液中离心分离除去了血球的血液。这里所用的术语“血清”指的是再经处理以防止凝集的血浆，这种处理是除去其血纤维蛋白原和/或血纤维蛋白，或通过加入试剂例如柠檬酸或EDTA以抑制血纤维蛋白凝块的生成。

粘合剂组合物的B部分优选含有二醛或多醛的水溶液。这类物质广泛存在，它们的用处受其可供性和在水中的溶解度而严重制约。例如，与含水戊二醛（glutaraldehyde，或 pentandial）一样，含水乙二醛（glyoxal，或 ethandial）也是有用的。由合适碳水化合物用过碘酸盐，臭氧或类似物进行氧化裂解所制得二醛和多醛水溶性混

合物也是有用的。戊二醛是B部份的优选二醛成份。

当如下面的实施例所述把A部分和B部分放到一起时，在短的混合时间内，一般为约15秒至约30秒，所得的产物迅速硬化，生成结实的皮革状或橡胶状材料。如果在被粘结表面的一面或两面均有粘合剂组合物，而且在粘结变硬之前把表面放在一起，则产生强的粘合。在少于1分钟之内即可达到最终的粘结强度，但本领域技术熟练人员会知道，熟练地改变例如用于A部分和B部分的具体成份，改变温度，等等，可以改变粘结形成的速度。例如，当使用由碳水化合物氧化裂解所得的二醛或多醛作为B部分时，可显著降低固化速度。同样，当A部分是基于血浆固体时，则获得最终粘结强度的速度比使用纯牛血清清蛋白时快一倍。

如这里所述，当包括A部分和B部分的优选组合物的组成在上述可接受范围内时，即含蛋白质约27重量%—53重量%，以及必要重量的二醛和水，则可获得有效的粘结。然而，如果是在被粘结表面用机械混合A部分和B部分的办法来制造组合物的话，则存在一些优选浓度范围，在此范围内，A部分和B部分会容易地混合，因此，优选使用固体含量为A部分重量的约30%—约50%的蛋白质溶液（A部分），并用浓度为B部分重量的约5%—15%的二醛溶液（B部分）与之混合。

当生成本发明的粘合剂组合物时，A部分和B部分可以予混合，并在用注射器，导液管或其他装置进行混合之后马上用于被粘表面上。另一种方法是，A部分和B部分可同时使用，例如采用双喷嘴装置并在被粘表面混合。将A部分和B部分顺序用于表面上也是令人满意的，优选的顺序是用B，然后用A，再用B。

在一特别优选具体实施中，最方便的是用 B 部分（含约 5 重量%—约 15 重量%的戊二醛或其他二醛或多醛）去与 A 部分（含约 40 重量%—约 43 重量%的血浆蛋白质）混合。然而，在某些应用中，偏离 A、B 部分的上述浓度是优选的，只要所得混合物的组合物仍在上述范围即可。在某些应用中，使用稍过量的 B 组分也是方便的，因为未反应的材料在粘结生成后能容易地予以中和。浓度例如为约 5% 的蛋白质、肽或氨基酸的稀溶液适合于中和过量醛组份这一目的。

在其优选具体实施中，试剂盒的 A 部分典型地是膏状物质，而 B 部分典型地是液体。当合并时优选获得一种蜂蜡状组合物（就其外观和稠度而言）。

除了当前描述的本发明的已固化粘合剂，相关的试剂盒，以及组合物外，本发明还提供一种制取组织用粘合剂的方法，此方法包括下列步骤：（a）制成一种这里所述的包含蛋白质组分和二或多官能醛组分的组合物；（b）使此组合物固化以形成粘合剂。优选的是，该蛋白质组分是血浆蛋白质，而已固化组合物在进行组织粘附性检测时能产生撕裂强度至少为约 $75 \text{ g} / \text{cm}^2$ 的粘结。

把干的蛋白质类固体溶于水中，而此固体也可含有非必须材料，或把此固体溶于也可含有该非必须材料的水中，均可制得 A 部分。将稀的蛋白质类溶液进行冷冻干燥可制得干的蛋白质类固体，而蛋白质类溶液是例如血浆，血清，或商业上的血浆补充物，例如 Plasma-plex®（Plasma-Plex 血浆蛋白质级分（人的），USP 5% 溶液，经过热处理，生产厂家 Armour Pharmaceutical company, Kankakee, 伊利诺斯州 60901），或 Plasmanate®（血浆蛋白质级分（人的），USP 5% 溶液，生产厂家 Miles, Inc. Cutter Biological, Elkhart, 印

第安那州 46515, 美国, 以及 Miles Canada, Inc., Etobicoke, 安大略, 加拿大), 它们是含 5 重量%蛋白质的已稳定的再生的血浆蛋白质溶液, 或者其他合适的溶液。已纯化的蛋白质粉末例如人或动物的血清清蛋白, 卵清蛋白或蛋白质粉末的混合物也可用于制备 A 部分。

制备 A 部分的另一路线是把稀蛋白质类溶液浓缩到所需固体含量。这一路线对于从病人自己的血, 或从单一供血者所得到的已过筛的血来制取粘合剂, 是特别合适的。已经有很多技术用于蛋白质溶液的浓缩, 它们是本领域技术熟练人员所公知的。它们之中可列出冷冻干燥和再生 (如上所述), 蒸发, 与吸湿性固体相接触, 渗析, 超滤, 以及真空离心蒸发。在特殊应用中, 浓缩稀溶液的其他方法可能是优选的。

除了现在已述的已固化粘合剂和本发明的相关组合物外, 本发明还提供一种用本组合物把多种组织和 / 或与组织接触的表面粘接到一起的方法。此方法包括下述步骤: (a) 往一个或多个组织表面施放含有蛋白质组份和二或多官能醛组份的一种组合物, 此组合物可被固化以生成粘结, (b) 使表面相接触; 和 (c) 使组合物固化以粘接此表面。优选的蛋白质组分是血浆蛋白质, 而已固化组合物在组织粘附性检测中其撕裂强度至少为 $75 \text{ g} / \text{cm}^2$ 。在使用此方法时, 可把组合物的组分依次用到表面上并在原地混合到一起, 以形成此组合物。在另一方法中, 可把各组分混合在一起, 以便在把组合物用到组织表面之前形成此组合物。

因此, 本发明在一个方面提供了一种将生物组织粘结到一种物质上去的方法, 它包括在一定条件将包含蛋白质和二或多官能醛的混合物的粘合剂组合物与此组织及此物质相接触, 这样, 在这组织和这物质之间即形成粘结。此物质可以是一种生物的组织或一种合成材料。

在本发明的方法中，蛋白质和醛可依次施用到表面上，并在原地混合到一起，以生成此组合物。一种替代办法是，在将组合物用于组织表面之前，可将蛋白质和醛混合到一起以生成组合物。

除了目前描述的本发明的已固化粘合剂和相关试剂盒以及组合物外，本发明还提供一种组合体，后者包含用本发明的已固化粘合剂粘结在一起的一种或多种组织表面，其中也可以包括一种或多种生物相容的装置表面。此组合体包含被已固化粘合剂粘结在一起的多个表面，而此已固化粘合剂是由包含蛋白质组分和二或多官能醛组分的组合物制得的。优选的是，蛋白质组分包含血浆蛋白质，而此组合物可被固化，产生一种粘结，经组织粘附性检测其撕裂强度为至少 $75 \text{ g} / \text{cm}^2$ 。

下面的实施例将进一步说明本发明的优选具体实施。

实施例 1

将新鲜的冷冻人血浆进行冷冻干燥，制得干血浆固体。往此固体中加入水以制成含 45 重量%固体的粘稠溶液。此溶液用作 A 部分。B 部分是含 10 重量%戊二醛的戊二醛水溶液。用 B 在两片长方形肉片的被粘合表面上轻微地进行喷涂。然后用 A 涂覆此表面，涂覆厚度约 1 mm 至 2 mm，再用 B 喷涂。A 对 B 的比例为 7:1（重量）。在使用 A 的约 10 秒钟内将表面粘到一起，并固定在该位置直至完全固化，通常需 15 - 60 秒钟，这取决于温度和将 A 和 B 混合的有效性。

组织粘附性检测

为检测撕裂强度，用夹子把已粘合的长方形肉片的一端连接到弹

簧秤上去，另一端连接一个可变重量。连续增大此重量直至已粘合或已连接的肉片破裂为止。把粘合破裂时所需的撕裂强度以 g/cm^2 记录下来。除非另有指出，表面粘合后 1 分钟测定此撕裂强度。对上述组合物来说，典型的撕裂强度值为 $445 g/cm^2$ 。肉本身的强度作为能用这种方法检测的组织粘附性的上限。在此具体检测中，该上限大约为 $1200g/cm^2$ （等同于“ $1200+g/cm^2$ ”）。虽然在任何具体检测中上限取决于例如肉的类型，切割方向等等，但是所得的低于该上限的值在各种样品之间仍是可比较的。虽然这种强粘合剂在软组织粘合方面可能用处不大，但它们在腱和连接组织的粘合方面仍是特别有用的。

当 A 和 B 的使用顺序反过来，或当 A 和 B 同时使用时，或当恰好在使用前才预涂，观察到基本上相同的粘接强度。

实施例 2

与实施例 1 相同，区别在于使用热处理过的 5% 血浆蛋白级分（人的）USP 来制造干固体，在 A 部分中其浓度为 4.7 重量%，按上述做法以获得粘附。撕裂强度在 $550-624 g/cm^2$ 之间。

实施例 3

将牛血清清蛋白溶于水中以制取含 4.0 重量%固体的溶液，然后把它作为实施例 1 中的 A 部分来粘结肉片。撕裂强度为 $514-629 g/cm^2$ 之间。

实施例 4

用渗析法把 2.5% 溶液进行浓缩，制备含 40 - 45 重量% 蛋白的人血清清蛋白溶液。当如上述的在粘合中把这些溶液用作 A 部分时，撕裂强度在 605-922 g/cm² 的范围。

实施例 5

当 A 部分为固含量 45.5%，并由牛血清清蛋白和牛血纤维蛋白原组成（其中清蛋白占 90.97%）时，所获得的粘合撕裂强度为从 786 至超过 1280 g/cm² 的范围。

实施例 6

使用这里所包括的所有实施例中所述的任何组合物，均能使由的确良（TM）制的合成血管替代物和由聚四氟乙烯（PTFE）制的替代物，以及由尸体得来的血管接枝材料，成功地粘合到肉片上或互相粘合。例如，用实施例 5 的组合物来粘结牛肉和编织的确良血管代用品时，所获得的撕裂强度为 890g/cm²，按剪切模式测得，而聚四氟乙烯接枝物为 670g/cm²。同样地，用 A 组分中的牛血清清蛋白进行粘结时，涂有硅橡胶的可植入医用电极的撕裂强度为 1080g/cm²。

实施例 7

或者从新鲜血浆，或者从经超滤而稳定化的 5% 血浆蛋白溶液而制得的含 30 - 32 重量% 人血清清蛋白的 A 部分。当使用 50% 戊二醛水溶液作为 B 部分时，所获得的粘合撕裂强度为 267-335 g/cm²。

实施例 8

A 部分是按实施例 7 所述由 5 % 己稳定溶液 (U S P) 而制得的 3 0 重量 % 人血蛋白。B 部分是 2 5 重量 % 戊二醛水溶液，将 A 部分与 B 部分以重量比 1 0 份 A 对 1 份 B 进行混合，得含 2 7 重量 % 蛋白质的混合物。此混合物立即用于两片肉片的表面，于是肉片被粘合了。所获得的粘合撕裂强度为 75 g/cm^2 。

实施例 9

用 4 7 % 牛血清清蛋白水溶液作为 A，1 0 % 乙二醛作为 B，当将肉片按实施例 1 所述进行粘合时，撕裂强度为 333 g/cm^2 。

实施例 1 0

以含约 4 1 % 牛血清清蛋白和 4 % 分子量为 15000 至 20000 的聚乙二醇作为 A 部分，以 1 0 % 戊二醇水溶液作为 B 部分，把主要部分是皮肤的试样与脂肪组织进行粘合。所产生的粘合的撕裂强度为 1300 g/cm^2 。

实施例 1 1

实施例 1 的组合物成功用于重 3 5 - 4 0 磅的猪的若干外科手术中。进行的手术是将补钉（不缝）用于已穿孔腹主动脉和肠，以及已切除脾的止血。此补钉切自人心肺动脉组织，而此组织已经加工，以便在人的心血管外科手术中用作移植材料。

实施例 1 2

A 部分是 4 7 % 牛血清清蛋白。B 部分如下制备：将甲基葡萄糖

貳 (0.5g) 溶于水 (4.1ml) 中，并在冰浴中在碳酸氢钠存在下用过碘酸钠氧化 4 5 分钟。这一反应的产物公知是复杂的二醛，浓度为约 10 重量%，以及非必要的盐类。此溶液不必提纯而用作 B 部分，在 1 小时内此混合物固化成为柔顺的粘合，撕裂强度为 $320\text{g}/\text{cm}^2$ 。

实施例 1 3

与实施例 1 1 相同，但使用海藻糖 (0.5g)，过碘酸钠 (1.2g) 及碳酸氢钠 (0.5g) 作为试剂，溶于水 (4.0ml) 中，在冰浴中生成 B 部分。已知此产品含二醛，四醛及多醛的混合物约 10% 溶液，含非必要的盐类。一小时后的撕裂强度为 $245\text{g}/\text{cm}^2$ 。

实施例 1 4

如实施例 1 1，但使用蔗糖 (0.5g)，过碘酸钠 (1.0g)，碳酸氢钠 (1.0g) 和水 (5.0ml)。已知所得产物溶液含二醛，四醛及多醛的混合物约 8%。所得粘结强度为 $364\text{g}/\text{cm}^2$ 。

实施例 1 5

将鸡蛋白冷冻干燥而得的主要含卵清蛋白的固体混合物溶于水中，制得固含量为 44.0 - 44.8% 范围的溶液。当在粘合研究中把此溶液用作 A 部分，用 10% 含水戊二醛作为 B 部分时，所获得的撕裂强度为 $255-339\text{g}/\text{cm}^2$ 的范围。

实施例 1 6

将牛血清清蛋白 (BSA) 溶于水中，浓度如下所示，并用作 A

部分。B 部分是 10% 戊二醛水溶液。测得下列的撕裂强度：

<u>重量% B S A</u>	<u>撕裂强度 (gm/cm²)</u>
25	<50
30	<50
35	100
40	514-629
45	610
50	96-557+

* 太粘了以致不能均匀摊开。

实施例 17

将 plasma-plex[®]，一种人蛋白级分 (USP) 的 5% 溶液进行冷冻干燥，所得固体与水构成如下所示的浓度，而且此溶液被用作 A 部分。B 部分是 10% 戊二醛水溶液。观察到了下列撕裂强度：

<u>重量% H S A</u>	<u>撕裂强度 (gm/cm²)</u>
35	<50
37	163-257
41	250-381
43	358-413
45	423-567
47	550-624
51	400-527*
53	338-500
55	85-390*

* 表示是基材组织而不是粘合处被撕裂。

* 太粘了以致不能均匀使用。

实施例 1 8

如实施例 1 7 那样，但使用由新鲜冷冻血浆经冷冻干燥而得的固体，得到下面的撕裂强度：

<u>重量% H S A</u>	<u>撕裂强度 (gm/cm²)</u>
30	136-269
35	486
40	550*
45	544-445
50	278-361
55	150-226*
60	不溶解

* 表示是基材组织而不是粘合处被撕裂。

* 太粘了以致不能很好摊开。

实施例 1 9

蛋白质混合物可在本发明 A 部分的浓度范围内使用。例如，牛血清蛋白 (B S A) 和牛纤维蛋白原 (B F) 产生优异的粘结。总固体 (已混合) 含量为 45.5 重量%。

<u>BSA 百分数</u>	<u>BF 百分数</u>	<u>撕裂强度 (gm/cm²)</u>
97	3	708-1280*
93.3	6.7	797*
90	10	786
80	20	736-237*

* 表示是基材组织而不是粘合处被撕裂。

* BF 不完全溶解，溶液是橡胶状的。

这类混合物例如含 93 份 BSA 和 7 份 BF，浓度 45 - 46% 固体的那一种，能特别成功地粘合到的确良 (TM) 和聚四氟乙烯上去，强度为 890⁺ 至 1200⁺。

一般来说，例如从两个喷嘴，先用 A 或先用 B，或者同时使用它们，能获得良好的粘合。此外，在原地混合的方法产生良好的粘合。A 部分和 B 部分可按先 B，后 A，再 B，或者先 A 后 B，或者同时在被粘合的表面上进行混合；或通过一个或多个导液管；或通过注射器或相似装置，然后马上进行予混合。

尽管本发明可用很多不同方式来实施，但这里详细描述了本发明的特别优选具体实施办法。这些公开是对本发明原理的解说，而不是企图把本发明限于已列出的具体实施上。

至此结束了对本发明的优选的和替换的具体实施的描述。本领域技术熟练人员会认识到与这里所述具体实施相等同的其他事物，而这些等同物是用这里所附的权利要求来概括的。