



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106574022 B

(45)授权公告日 2020.08.14

(21)申请号 201580023214.3

(22)申请日 2015.03.05

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106574022 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(30)优先权数据
1404021.6 2014.03.05 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.11.04

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2015/000079 2015.03.05

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/132551 EN 2015.09.11

(73)专利权人 卢敏纳粘合剂公司
地址 瑞典哥德堡

(72)发明人 M.图尼厄斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 段菊兰 李炳爱

(51)Int.Cl.
C08F 222/10(2006.01)
C08F 220/06(2006.01)
C08F 220/10(2006.01)
C09J 4/06(2006.01)
C09J 9/00(2006.01)
C09J 11/06(2006.01)

(56)对比文件
WO 99/38900 A,1999.08.05
CN 102224214 A,2011.10.19
CN 103249795 A,2013.08.14

审查员 王雪艳

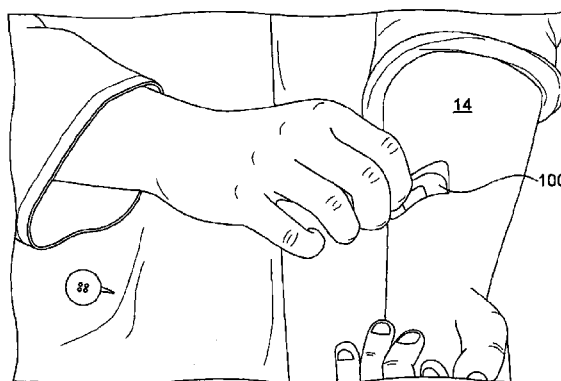
权利要求书5页 说明书33页 附图12页

(54)发明名称

低细胞毒性可转换型粘合剂组合物、医用敷料和皮肤覆盖物,以及使用其进行治疗的方法

(57)摘要

本发明公开了低细胞毒性组合物,最具体而言,其用于粘合性医疗产品如伤口敷料(100)和医用皮肤覆盖物中,所述医用皮肤覆盖物包括外科切割布、用于覆盖伤口的不具有伤口垫的细菌屏障和皮肤闭合产品。还公开了使用所述粘合性医疗产品进行治疗的方法,例如对具有受伤或需要重复施用敷料的长期医疗状况的患者、对经受外科手术的患者、对在外科手术和/或受伤之后需要皮肤覆盖物的患者进行治疗;以及皮肤闭合的方法。



1. 一种可从粘性状态转换至非粘性或低粘性状态的粘合剂组合物,所述组合物包含压力敏感粘合剂组分、可通过自由基聚合固化的可固化分子、光引发剂和稳定剂的混合物,其中所述可固化分子是以下式(I)至(VII)中至少一种的寡聚物:

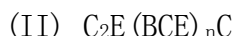


其中 n 是0或1至100的整数,

A是二异氰酸酯、双环氧化合物、二醇或二羧酸;

当A是二异氰酸酯或二羧酸时,B是二醇;当A是双环氧化合物或二醇时,B是二羧酸;

当A是二异氰酸酯或二羧酸时,C是含羟基的甲基丙烯酸酯;当A是双环氧化合物或二醇时,C是甲基丙烯酸;

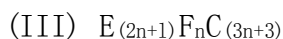


其中 n 是0或1至100的整数,

E是三异氰酸酯、三环氧化合物、三醇或三羧酸;

当E是三异氰酸酯或三羧酸时,B是二醇;当E是三环氧化合物或三醇时,B是二羧酸;

当E是三异氰酸酯或三羧酸时,C是含羟基的甲基丙烯酸酯;当E是三环氧化合物或三醇时,C是甲基丙烯酸;

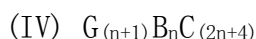


其中 n 是0或1至100的整数,

E是三异氰酸酯、三环氧化合物、三醇或三羧酸;

当E是三异氰酸酯或三羧酸时,F是三醇;当E是三环氧化合物或三醇时,F是三羧酸;

当E是三异氰酸酯或三羧酸时,C是含羟基的甲基丙烯酸酯;当E是三环氧化合物或三醇时,C是甲基丙烯酸;



其中 n 是0或1至100的整数,

G是四异氰酸酯或四羧酸;

B是二醇;

C是含羟基的甲基丙烯酸酯;



其中D是对称异氰脲酸酯三聚环结构,或由三个二异氰酸酯分子组成的非对称三聚亚氨基嘧二嗪二酮环结构,或者线性三聚缩二脲或脲基甲酸酯结构,

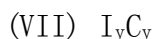
C是含羟基的甲基丙烯酸酯;



其中 x 是1、2、3、4、5或6,

H_x 是 x 个对称异氰脲酸酯三聚环结构,或 x 个由三个二异氰酸酯分子组成的非对称三聚亚氨基嘧二嗪二酮环结构,或者在均聚物中连接到一起的 x 个线性三聚缩二脲或脲基甲酸酯结构,

C是含羟基的甲基丙烯酸酯;



其中 y 是2、3、4、5、6、7、8或9,

I_y是具有y数量官能度的多异氰酸酯、多环氧化合物、多元醇或多元羧酸；

当I是多异氰酸酯或多元羧酸时，C是含羟基的甲基丙烯酸酯；当I是多环氧化合物或多元醇时，C是甲基丙烯酸；

其中所述寡聚物具有在1500至10,000道尔顿范围内的重均分子量。

2.如权利要求1中所述的粘合剂组合物，其中所述粘合剂组合物包含基于所述组合物的重量的如下重量比例的物质的混合物：

10%至95%的压力敏感粘合剂组分；

10%至85%的可固化分子；和

0.1%至10%的光引发剂，以及

0.01%至2%的稳定剂；

其中所述压力敏感粘合剂组分的重量比例基于它的干重计算。

3.如权利要求1中所述的粘合剂组合物，其中所述粘合剂组合物包含基于所述组合物的重量的如下重量比例的物质的混合物：

20%至75%的压力敏感粘合剂组分；

20%至75%的可固化分子；和

0.1%至5%的光引发剂，以及

0.1%至1%的稳定剂；

其中所述压力敏感粘合剂组分的重量比例基于它的干重计算。

4.如权利要求1中所述的粘合剂组合物，其中所述粘合剂组合物包含基于所述组合物的重量的如下重量比例的物质的混合物：

40%至70%的压力敏感粘合剂组分；

30%至60%的可固化分子；和

0.5%至2%的光引发剂，以及

0.1%至0.5%的稳定剂；

其中所述压力敏感粘合剂组分的重量比例基于它的干重计算。

5.如权利要求1中所述的粘合剂组合物，其中所述压力敏感粘合剂组分是混合物。

6.如权利要求1中所述的粘合剂组合物，其中所述可固化分子具有多官能度。

7.如权利要求1中所述的粘合剂组合物，其中所述光引发剂选自自由以下组成的组：苯偶姻、乙基苯偶姻、异丙基苯偶姻、2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦、2-苄基-2-二甲氨基-1-(4-吗啉代苯基)-丁酮-1、2-羟基-2-甲基-1-苯基-丙烷-1-酮、双(2,4,6-三甲基苯甲酰)-苯基氧化膦、2-甲基-1-[4-(甲硫基)苯基]-2-吗啉代-丙烷-1-酮、1-[9-乙基-6-(2-甲基苯甲酰)-9H-咔唑-3-基]-, 1-(O-乙酰肟)、2-羟基-1-[4-[4-(2-羟基-2-甲基-丙酰)-苄基]-苯基]-2-甲基-丙烷-1-酮、4,4'-双(二乙氨基)二苯甲酮、2-氯噻吨-9-酮、4-(二甲基-氨基)二苯甲酮、2,5-二甲基二苯甲酮、4-羟基二苯甲酮、苯甲酰甲酸甲酯、菲醌、2-乙基蒽醌、双(.eta.5-2,4-环戊二烯-1-基)-双(2,6-二氟-3-(1H-吡咯-1-基)-苯基)钛；双(2,4,6-三甲基-苯甲酰)-苯基氧化膦；樟脑-醌与叔胺的组合；2,4-二乙基噻吨酮与叔胺的组合，以及异丙基噻吨酮与叔胺的组合。

8.如权利要求1中所述的粘合剂组合物，其中所述光引发剂对长波长紫外光有反应。

9.如权利要求1中所述的粘合剂组合物，其中所述光引发剂对可见光有反应。

10. 如权利要求1中所述的粘合剂组合物,其中当干燥时所述压力敏感粘合剂组分和所述可固化分子是互溶的。

11. 如权利要求1中所述的粘合剂组合物,其中在与所述粘合剂组合物接触一周之后,在所述粘合剂组合物已被应用至的医用膜中未观察到可见起皱现象。

12. 一种制作如权利要求1至11中任一项中所述的粘合剂组合物的方法,所述方法包括:

(i) 在黑暗中或在红光条件下将所述压力敏感粘合剂组分、所述可固化分子、所述光引发剂和所述稳定剂一起搅拌;

(ii) 将所得混合物涂布至载体膜上;

(iii) 使涂布的混合物干燥;以及

(iv) 将第二载体膜应用至干燥的铺展混合物的暴露表面。

13. 如权利要求12中所述的方法,其中将所述压力敏感粘合剂组分、所述可固化分子、所述光引发剂和所述稳定剂一起搅拌30至60分钟。

14. 如权利要求12或权利要求13中所述的方法,其中在室温下进行所述搅拌。

15. 如权利要求12或权利要求13中所述的方法,其中在室温下进行干燥步骤(iii)。

16. 如权利要求12或权利要求13中所述的方法,其中干燥步骤(iii)包括在室温下使所述涂布的混合物干燥约10分钟,接着于80-150℃下烘箱干燥3至10分钟。

17. 如权利要求12或权利要求13中所述的方法,其中用硅氧烷隔离剂涂布所述载体膜中的至少一种。

18. 一种医用皮肤覆盖物,其包括如权利要求1至11中任一项中所述的粘合剂组合物。

19. 如权利要求18中所述的医用皮肤覆盖物,其中所述医用皮肤覆盖物是包括吸收性伤口垫的粘合性敷料。

20. 如权利要求18中所述的医用皮肤覆盖物,其中所述医用皮肤覆盖物是外科切割布。

21. 如权利要求18中所述的医用皮肤覆盖物,其中所述医用皮肤覆盖物是用于覆盖伤口的细菌屏障,所述细菌屏障不具有吸收性伤口垫。

22. 如权利要求18中所述的医用皮肤覆盖物,其中所述医用皮肤覆盖物是用于将伤口的边缘闭合到一起的皮肤闭合器件。

23. 如权利要求18至22中任一项中所述的医用皮肤覆盖物,其包括设置在第一载体膜与第二载体膜之间的一层所述粘合剂组合物,其中所述载体膜中的至少一种包括在远离所述粘合剂组合物的所述载体膜的表面上的光闭合层。

24. 如权利要求23中所述的医用皮肤覆盖物,其中所述载体膜具有相对于皮肤的低表面能以使得所述粘合剂组合物优选粘附至皮肤。

25. 一种医用皮肤覆盖物组合物,其包含混合物,所述混合物包含可通过自由基聚合固化的可固化分子、光引发剂和稳定剂,其中所述可固化分子是以下式(I)至(VII)中至少一种的寡聚物:



其中n是0或1至100的整数,

A是二异氰酸酯、二环氧化合物、二醇或二羧酸;

当A是二异氰酸酯或二羧酸时,B是二醇;当A是二环氧化合物或二醇时,B是二羧酸;

当A是二异氰酸酯或二羧酸时,C是含羟基的甲基丙烯酸酯;当A是二环氧化合物或二醇时,C是甲基丙烯酸;

(II) $C_2E(BCE)_nC$

其中n是0或1至100的整数,

E是三异氰酸酯、三环氧化合物、三醇或三羧酸;

当E是三异氰酸酯或三羧酸时,B是二醇;当E是三环氧化合物或三醇时,B是二羧酸;

当E是三异氰酸酯或三羧酸时,C是含羟基的甲基丙烯酸酯;当E是三环氧化合物或三醇时,C是甲基丙烯酸;

(III) $E_{(2n+1)}F_nC_{(3n+3)}$

其中n是0或1至100的整数,

E是三异氰酸酯、三环氧化合物、三醇或三羧酸;

当E是三异氰酸酯或三羧酸时,F是三醇;当E是三环氧化合物或三醇时,F是三羧酸;

当E是三异氰酸酯或三羧酸时,C是含羟基的甲基丙烯酸酯;当E是三环氧化合物或三醇时,C是甲基丙烯酸;

(IV) $G_{(n+1)}B_nC_{(2n+4)}$

其中n是0或1至100的整数,

G是四异氰酸酯或四羧酸;

B是二醇;

C是含羟基的甲基丙烯酸酯;

(V) DC_3

其中D是对称异氰脲酸酯三聚环结构,或由三个二异氰酸酯分子组成的非对称三聚亚氨基嘧二嗪二酮环结构,

C是含羟基的甲基丙烯酸酯;

(VI) $H_xC_{(x+2)}$

其中x是1、2、3、4、5或6,

H_x 是x个对称异氰脲酸酯三聚环结构,或x个由三个二异氰酸酯分子组成的非对称三聚亚氨基嘧二嗪二酮环结构,或者在均聚物中连接到一起的x个线性三聚缩二脲或脲基甲酸酯结构,

C是含羟基的甲基丙烯酸酯;

(VII) I_yC_y

其中y是2、3、4、5、6、7、8或9,

I_y 是具有y数量官能度的多异氰酸酯、多环氧化合物、多元醇或多元羧酸;

当I是多异氰酸酯或多元羧酸时,C是含羟基的甲基丙烯酸酯;当I是多环氧化合物或多元醇时,C是甲基丙烯酸;

其中所述寡聚物具有在1500至10,000道尔顿范围内的重均分子量,以及其中所述组合物在暴露于紫外光或可见光时可从粘弹性状态转换至弹性状态。

26. 如权利要求25中所述的医用皮肤覆盖物组合物,其包含基于所述组合物的重量的如下重量比例的物质的混合物:

90%至99.5%的可通过自由基聚合固化的所述可固化分子;

0.05%至10%的光引发剂,以及
0.1%至0.5%的稳定剂。

27.如权利要求25中所述的医用皮肤覆盖物组合物,其中所述组合物还含有多达10重量%的粘合剂组分,其中所述粘合剂组分的重量比例基于它的干重计算。

28.如权利要求27中所述的医用皮肤覆盖物组合物,其中当干燥时所述粘合剂组分和所述可固化分子是互溶的。

29.如权利要求27或权利要求28中所述的医用皮肤覆盖物组合物,其中所述粘合剂组分是混合物。

30.如权利要求25中所述的医用皮肤覆盖物组合物,其中所述光引发剂选自由以下组成的组:苯偶姻乙醚、乙酮、1-[9-乙基-6-(2-甲基苯甲酰)-9H-吡啶-3-基]-1-(0-乙酰肟)、2-苄基-2-二甲氨基-1-(4-吗啉代苯基)-丁酮-1、双(2,4,6-三甲基苯甲酰)-苯基氧化膦、2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦、2-乙基蒽醌、2-甲基-1[4-(甲硫基)苯基]-2-吗啉代丙烷-1-酮;二茂钛光引发剂;染料/共引发剂体系,包括硫堇/三乙醇胺;染料/硼酸盐体系;染料/过氧化合物体系以及1,2-二酮/共引发剂体系,包括樟脑-醌/叔胺和二乙基噻吨酮/叔胺。

31.如权利要求25中所述的医用皮肤覆盖物组合物,其中所述光引发剂对可见光有反应。

低细胞毒性可转换型粘合剂组合物、医用敷料和皮肤覆盖物， 以及使用其进行治疗的方法

[0001] 本发明涉及低细胞毒性组合物，最具体而言，其用于粘合性医疗产品如伤口敷料和医用皮肤覆盖物中，所述医用皮肤覆盖物包括外科切割布、用于覆盖伤口的细菌屏障（不具有伤口垫）以及皮肤闭合器件。本发明还涉及使用这些产品对具有损伤或需要重复施用敷料的长期医疗状况的患者、对经受外科手术的患者、对在外科手术和/或损伤之后需要皮肤覆盖物的患者进行治疗的方法，以及用于皮肤闭合应用的方法。

[0002] 上文提及的医用皮肤覆盖物具有共同的特征：在皮肤表面中已发生破裂例如切伤、刮伤和/或擦伤的部位处，或在皮肤表面中将由外科手术造成破裂的部位处，将它们应用至皮肤。

[0003] 粘合性医用皮肤覆盖物如粘合性外科医用敷料和粘合性绷带通常包括一层压力敏感粘合剂。然而，当从患者的皮肤上去除常规的粘合性敷料和/或粘合性绷带时，这往往给患者造成局部创伤和/或疼痛。这对于患有长期病状，需要在长时间内将粘合性敷料重复施用至身体的相同部分的患者如人造口患者而言尤其如此。对于具有脆弱皮肤的患者，尤其是老年人和幼儿而言也是如此。

[0004] 为了解决此问题，本申请人已开发出压力敏感粘合剂组合物，所述组合物在暴露于可见光或紫外辐射时可从粘性状态快速地“转换”至非粘性或低粘性状态，从而使得已转换的粘合剂组合物相比于它的未转换状态具有降低的剥离强度。使用上述类型的可转换型压力敏感粘合剂组合物制备的粘合性敷料在已公布的国际专利申请号W0 2010/034998A1中有描述。

[0005] 存在若干已知的获批用于医用皮肤覆盖物的压力敏感粘合剂，但不同于描述于W0 2010/034998A1中的粘合剂组合物，这些已知的获批用于医用皮肤覆盖物的压力敏感粘合剂不可从粘性状态转换至非粘性或低粘性状态。

[0006] 在其中医用皮肤覆盖物将与患者皮肤长时间接触的情况下，或在其中将在长时间内用新医用皮肤覆盖物数次替换所述医用皮肤覆盖物的情况下，特别重要的是用于医用皮肤覆盖物中的可转换型粘合剂组合物具有低细胞毒性。尽管获批的压力敏感粘合剂可被选定用于此类可转换型粘合剂组合物的粘合剂组分，但对于其中医用皮肤覆盖物将与患者皮肤长时间接触的应用，或在其中将在长时间内用新医用皮肤覆盖物数次替换所述医用皮肤覆盖物的应用中，所述可转换型粘合剂组合物中的其他成分也必须具有低细胞毒性。

[0007] 已鉴于上述问题而制作了本发明。

[0008] 本发明提供可转换型粘合剂组合物，其包含压力敏感粘合剂组分、可由自由基聚合固化的可固化分子、光引发剂和稳定剂的混合物，其中可固化分子是以下式(I)至(VII)中至少一种的寡聚物：

[0009] (I) $CA(BA)_nC$

[0010] 其中n是0或1至100的整数，

[0011] A是二异氰酸酯、二环氧化合物、二醇或二羧酸；

[0012] 当A是二异氰酸酯或二羧酸时，B是二醇；当A是二环氧化合物或二醇时，B是二羧

酸;

[0013] 当A是二异氰酸酯或二羧酸时,C是含羟基的携带双键的分子;当A是二环氧化合物或二醇时,C是携带羧酸双键的分子;

[0014] (II) $C_2E(BCE)_nC$

[0015] 其中n是0或1至100的整数,

[0016] E是三异氰酸酯、三环氧化合物、三醇或三羧酸;

[0017] 当E是三异氰酸酯或三羧酸时,B是二醇;当E是三环氧化合物或三醇时,B是二羧酸;

[0018] 当E是三异氰酸酯或三羧酸时,C是含羟基的携带双键的分子;当E是三环氧化合物或三醇时,C是携带羧酸双键的分子;

[0019] (III) $E_{(2n+1)}F_nC_{(3n+3)}$

[0020] 其中n是0或1至100的整数,

[0021] E是三异氰酸酯、三环氧化合物、三醇或三羧酸;

[0022] 当E是三异氰酸酯或三羧酸时,F是三醇;当E是三环氧化合物或三醇时,F是三羧酸;

[0023] 当E是三异氰酸酯或三羧酸时,C是含羟基的携带双键的分子;当E是三环氧化合物或三醇时,C是携带羧酸双键的分子;

[0024] (IV) $G_{(n+1)}B_nC_{(2n+4)}$

[0025] 其中n是0或1至100的整数,

[0026] G是四异氰酸酯、四环氧化合物、四醇或四羧酸;

[0027] 当G是四异氰酸酯或四羧酸时,B是二醇;当G是四环氧化合物或四醇时,B是二羧酸;

[0028] 当G是四异氰酸酯或四羧酸时,C是含羟基的携带双键的分子;当G是四环氧化合物或四醇时,C是携带羧酸双键的分子;

[0029] (V) DC_3

[0030] 其中D是对称异氰脲酸酯三聚环结构,或由三个二异氰酸酯分子组成的非对称三聚亚氨基嘧二嗪二酮环结构,或者线性三聚缩二脲或脲基甲酸酯结构,

[0031] C是含羟基的携带双键的分子;

[0032] (VI) $H_xC_{(X+2)}$

[0033] 其中x是1、2、3、4、5或6,

[0034] H_x 是x对称异氰脲酸酯三聚环结构,或由三个二异氰酸酯分子组成的x非对称三聚亚氨基嘧二嗪二酮环结构,或者在均聚物中连接到一起的x线性三聚缩二脲或脲基甲酸酯结构,

[0035] C是含羟基的携带双键的分子;

[0036] (VII) I_yC_y

[0037] 其中y是2、3、4、5、6、7、8或9,

[0038] I_y 是具有y数量官能度的多异氰酸酯、聚环氧化合物、多元醇或多元羧酸;

[0039] 当I是多异氰酸酯或多元羧酸时,C是含羟基的携带双键的分子;当I是聚环氧化合物或多元醇时,C是携带羧酸双键的分子;

[0040] 以及其中寡聚物具有在500至10,000道尔顿范围内的重均分子量。

[0041] 在式(I) $CA(BA)_n C$ 的情况下,当A是二异氰酸酯或二羧酸时,组分C可以是含羟基的丙烯酸酯,或当A是二环氧化合物或二醇时,C可以是丙烯酸。

[0042] 在式(II) $C_2E(BCE)_n C$ 的情况下,当E是三异氰酸酯或三羧酸时,组分C可以是含羟基的丙烯酸酯,或当E是三环氧化合物或三醇时,C可以是丙烯酸。

[0043] 在式(III) $E_{(2n+1)}F_n C_{(3n+3)}$ 的情况下,当E是三异氰酸酯或三羧酸时,组分C可以是含羟基的丙烯酸酯,或当E是三环氧化合物或三醇时,C可以是丙烯酸。

[0044] 在式(IV) $G_{(n+1)}B_n C_{(2n+4)}$ 的情况下,当G是四异氰酸酯或四羧酸时,组分C可以是含羟基的丙烯酸酯,或当G是四环氧化合物或四醇时,C可以是二羧酸。

[0045] 在式(V) DC_3 的情况下,组分C可以是含羟基的丙烯酸酯。

[0046] 在式(VI) $H_x C_{(x+2)}$ 的情况下,组分C可以是含羟基的丙烯酸酯。

[0047] 在式(VII) $I_y C_y$ 的情况下,当I是多异氰酸酯或多元羧酸时,组分C可以是含羟基的丙烯酸酯,或当I是聚环氧化合物或多元醇时,C可以是丙烯酸。

[0048] 为了避免怀疑,先前段落中对“丙烯酸酯”和“丙烯酸”的引用包括甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸。

[0049] 与已知医用粘合剂相比,根据本发明的可转换型粘合剂组合物的主要优点是:能以充足的变型产生生物相容的可转换型医用粘合剂,所述粘合剂在按照描述于用于洗脱试验的ISO 10993-5标准中的方法以及按照美国药典:<87>体外生物反应性试验(洗脱试验)的细胞毒性试验中显示为零。

[0050] 另一优点是在所产生的粘合剂组合物中中间范围分子量残留物(150-450道尔顿,或在一些情况下150-900道尔顿)可保持极低浓度。这点是重要的,因为较大分子不能够容易地渗透皮肤。一般而言,皮肤渗透被认为在低于约500-1000道尔顿下发生,这取决于分子的化学性质。例如,低极性有机分子可渗透皮肤,因为它们穿过皮肤的运输受皮肤油脂(皮脂)辅助。

[0051] 另一个优点是可对寡聚可固化分子进行定制以针对性质来优化最终的可转换型粘合剂组合物,所述性质如湿蒸气透过率(MVTR)、粘度、转换性能、附着力、疏水/亲水平衡、迁移至医用载体膜中以及医用载体膜的起皱等。

[0052] 寡聚可固化分子结构

[0053] 在根据本发明的可转换型粘合剂组合物中用作可固化分子的寡聚物由骨架分子如聚醚、聚酯、聚氨酯、异氰酸酯的均聚物等,与附接的含双键基团组成。

[0054] 在合成此类寡聚物中的第一步是产生具有侧基如羟基、环氧化合物、羧酸、异氰酸酯等的骨架分子(如果不能从商业来源得到合适的候选物),从而使得含双键的分子可在后面的阶段中化学键合至骨架分子。一般来说,任何具有合适官能以便附接至骨架分子的含双键分子均可用于形成侧基,但优选物质是含羟基的丙烯酸酯和丙烯酸,或含羟基的甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸。

[0055] 可用于将含双键分子附接至骨架分子的化学反应的优选实例是环氧化合物与丙烯酸之间的反应、羟基与丙烯酸之间的反应,丙烯酸至羟基的酯基转移,异氰酸酯与含羟基的丙烯酸酯之间的反应。这些实例中最优选的是异氰酸酯与含羟基的丙烯酸酯之间的反应。

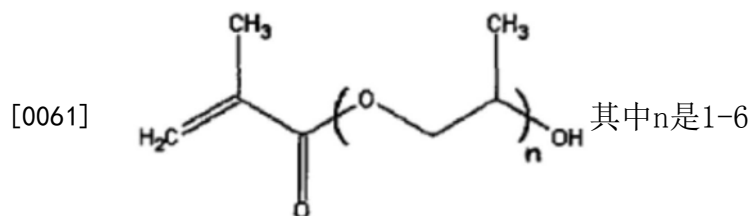
[0056] 原则上,所需反应性官能中的每一个可位于骨架分子上或含双键的分子上,但最常见的是,在骨架分子上提供环氧化合物和异氰酸酯官能,而羟基官能在酯形成反应的情况下通常附接至骨架分子,或在尿烷形成反应的情况下通常附接至含双键的分子上。

[0057] 寡聚物规格

[0058] 低于450道尔顿或更优选900道尔顿的分子残留物应保持低于3w/w%或更优选低于1w/w%的浓度。这确保低分子量物质的数量最少化。它不是必需应用于小于大约200道尔顿的残留分子,因为当将可转换型粘合剂组合物涂布在基板上并且在升温下干燥时,这些残留分子一般将在制造过程中干燥步骤期间蒸发掉。

[0059] 优选的是甲基丙烯酸或它的相关含羟基酯,因为甲基丙烯酸化的寡聚物一般比它们的丙烯酸酯对应物毒性更小,并且更少引起过敏。

[0060] 优选的含羟基丙烯酸酯是含有1-6个丙二醇单元的甲基丙烯酸羟乙酯或丙氧基化的甲基丙烯酸酯,或者可使用它们的乙二醇对应物,但当使用多于2个乙二醇单元($n < 3$)时这通常不太有益,因为它们促成更加亲水、稍低分子量和较高粘度的寡聚物。



[0062] 其他含羟基丙烯酸酯的实例是羟基(CH₂)_n甲基丙烯酸酯,其中n是4-8;甲基丙烯酸己内酯;以及3-(丙烯酰氧基)-2-羟丙基甲基丙烯酸酯。

[0063] 为了产生具有令人满意的转换性能(剥离力减小、转换时间减少)的粘合剂,纯寡聚物应含有至少每千克1当量的双键(mol/kg),但优选的是具有多于每千克2双键当量的寡聚物。

[0064] 为了避免迁移进入用作载体膜或释放层的常见医用聚合膜和其膨胀,寡聚物需要具有至少500道尔顿的重均分子量M_w,更优选至少1500道尔顿,与低于400道尔顿或更优选低于900道尔顿的极少量分子组合。优选地,寡聚物的疏水/亲水平衡应与医用聚合膜的不同。

[0065] 优选寡聚物具有每分子2个或更多个的可固化官能的平均数量。2个或更多个,例如3个或更多个的多个官能度,或4个或更多个官能度是尤其有效的,因为此类型的寡聚可固化分子能够形成高度交联的三维聚合网络,这在本发明所述粘合剂组合物从粘性状态变换至非粘性或低粘性状态以及从粘弹性状态变换至弹性状态中是重要特征。

[0066] 如果寡聚物的M_w增加,则重要的是增加每分子可固化官能的数量以便使每千克双键的当量数守恒。

[0067] 为了确保低细胞毒性,重要的是避免太亲水的寡聚物,因为它们可能在某种程度上可溶于水,并且将因此对用于细胞毒性试验中的活细胞表现为更强毒性。

[0068] 优选的异氰酸酯是三甲基六亚甲基二异氰酸酯、二环己基甲烷-4,4'-二异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯、甲代亚苯基二异氰酸酯,而更优选的是二异氰酸酯均聚物,例如脲基甲酸酯、异氰脲酸酯、亚氨基嘧二嗪二酮,以及基于二异氰酸酯如六亚甲基二异氰酸酯和异佛尔酮二异氰酸酯的缩二脲。

[0069] 用于控制不同参数的方法

[0070] 湿蒸气透过率(MVTR)

[0071] 可通过在寡聚物中使用更亲水的结构单元来改善粘合剂组合物的湿气透气性,例如通过用聚乙二醇部分或完全地交换二醇如聚丙二醇或丁二醇。类似地,可用单或聚乙二醇甲基丙烯酸酯部分或完全地交换含羟基酯如单或聚丙二醇单甲基丙烯酸酯。

[0072] 转换性能

[0073] 可用以下方式来增加组合物的反应性:通过在寡聚物中使用较高数量的可固化基团/分子,和/或通过在寡聚物中使用反应性更强的官能度,例如用丙烯酸酯部分或完全地交换甲基丙烯酸酯(丙烯酸酯反应性更强,但也毒性稍强),和/或通过在粘合剂组合物中使用较高比例的寡聚可固化分子。

[0074] 纯寡聚物的粘度

[0075] 可用以下方式来减少寡聚物分子之间的相互作用并且由此降低寡聚物的粘度:通过使用大体积基团(例如,通过添加甲基或通过分子链的支化);和/或在寡聚物分子中引入非对称性或较高疏水性,例如,通过用三甲基六亚甲基二异氰酸酯交换六亚甲基二异氰酸酯、用亚氨基噁二嗪二酮交换异氰脲酸酯,用甲基戊二醇交换丁二醇、用聚丙二醇交换聚乙二醇等。

[0076] 附着力

[0077] 此参数可通过寡聚物的极性或粘弹性性质来调控。

[0078] 疏水/亲水平衡

[0079] 参见MVTR。

[0080] 迁移

[0081] 寡聚物扩散进入用作载体层或释放衬垫的医用膜受分子大小和分子在膜中的可溶性的支配。

[0082] 具有适合侧官能的骨架分子的实例

[0083] 聚醚通常是丙氧基化的/乙氧基化的双酚A、烷基二醇、烷基三醇,以及单-、二-或更高级三羟甲基丙烷或季戊四醇。

[0084] 用羟基封端的聚酯端是通过使二羧酸与轻微过量的二醇反应而产生的。如果需要数量高于2的丙烯酸酯官能,则可包括像三羟甲基丙烷或季戊四醇的多元醇,以及可固化不饱和二酸如衣康酸、富马酸和马来酸。

[0085] 可产生具有环氧侧基的骨架分子,例如,通过使过量二环氧化合物与饱和或不饱和二酸反应(以与二醇和二异氰酸酯相似的方式来产生产品A、ABA、ABABA等)。

[0086] 粘合剂组合物

[0087] 本发明可使用粘合剂组合物,其包含以重量计如下比例的物质的混合物:10%至95%的压力敏感粘合剂成分,10%至85%的可通过自由基聚合来固化的寡聚可固化分子,0.1%至10%的光引发剂,以及0.01%至2%的稳定剂,剩余的是次要成分。优选地,当干燥时压力敏感粘合剂组分和可固化分子是相互可溶的,尽管当可固化分子均匀地分散在粘合剂组分中时得到了良好结果,但当干燥时所述粘合剂组分和可固化分子相互不可溶或仅部分相互可溶。

[0088] 优选地,存在于混合物中的压力敏感粘合剂组分的量在20重量%至75重量%范围

内,更优选40重量%至70重量%。优选地,在混合物中寡聚可固化分子的比例从20重量%变动至75重量%,更优选30重量%至60重量%。优选地,光引发剂按0.1重量%至5重量%、更优选0.5重量%至2重量%的比例存在于混合物中。优选地,光引发剂还可溶于压力敏感粘合剂组分和寡聚可固化分子的干燥混合物中,尽管如果光引发剂被细分散于整个干燥混合物而非溶解于干燥混合物中,则在暴露于活化光源时光引发剂将能够发挥它的固化引发效应。

[0089] 粘合剂混合物还含有稳定剂,添加所述稳定剂是为了防止在存储期间可固化分子的自发反应。

[0090] 压力敏感粘合剂组分的重量比例在上文按照其干重给出,并且排除任何可能通常存在于可商购获得的散装粘合剂产品中的溶剂。

[0091] 所述组合物还可包括用于交联压力敏感粘合剂组分的聚合物交联剂,所述交联剂可通过不同于自由基聚合的机制来交联。例如,对于其中粘合剂组合物的内聚强度(在可固化分子被固化之前)是重要的应用而言,可包括内部交联剂。此类应用的实例将用于皮肤闭合,其中在可固化分子暴露于紫外光或可见光而经受它们的自由基固化时,具有低内聚强度的粘合剂组合物可能不足以使皮肤边缘结合到一起。在这些情况下,在粘合剂组分中的聚合物交联剂增加组合物的内聚强度,并且在可固化分子经受固化时使得组合物能够使皮肤边缘结合到一起。

[0092] 在某些实施方案中,压力敏感粘合剂组分的重量比例来自以下下端点中的一个(包括在内),或来自以下上端点中的一个(包括在内)。下端点为10%、20%、30%、40%、50%、60%和70%;上端点为95%、90%、85%、80%和75%。在某些实施方案中,可固化分子的重量比例来自以下下端点中的一个(包括在内),或来自以下上端点中的一个(包括在内)。下端点为10%、20%和25%;上端点为85%、80%、70%、60%、50%、40%和30%。在某些实施方案中,光引发剂的重量比例来自以下下端点中的一个(包括在内),或来自以下上端点中的一个(包括在内)。下端点为0.1%、0.2%、0.5%和1.0%;上端点为10%、5%、4%和3%。

[0093] 次要成分可以是一种或多种光散射粒子、杀真菌剂、杀细菌剂、着色剂、湿润剂、增粘剂等。

[0094] 粘合剂组合物制备方法

[0095] 用于本发明中所使用的粘合剂组合物的制备方法是很简单的。将压力敏感粘合剂组分、寡聚可固化分子、光引发剂和稳定剂一起搅拌,如果使用可见光光引发剂则在黑暗中或在红光条件下,或者如果使用紫外光引发剂则在缺乏紫外光的情况下进行所述搅拌,持续约30至60分钟,最合宜地在室温下进行。压力敏感粘合剂组分通常供应在溶液中(通常,以重量计40%至60%固体);可固化分子通常是无溶剂的,尽管一些高粘度的可固化分子被携带于溶剂中;光引发剂通常是固体,并且是体系中最难溶解和/或分散的组分。

[0096] 在搅拌在一起完成之后,将所得溶液以一定厚度涂布至载体膜上——当潮湿时通常约100 μm ——然后,在室温下放置干燥约10分钟。

[0097] 然后,于80-150 $^{\circ}\text{C}$ 下进一步干燥铺展的粘合剂混合物3至10分钟。需要时可使用稍高温度和更长干燥时间。在干燥后,铺展的粘合剂混合物的厚度通常将为约60 μm 。

[0098] 然后,将第二载体膜应用至粘合剂混合物的另一个表面。优选地,载体膜中的一个

相比于另一个具有更低的释放力。在释放力上的差异有助于使粘合剂组合物能够在载体膜中的一个上原位保留同时去除另一个载体膜,从而使得可将因此暴露的粘合剂施用至皮肤。可例如通过使膜中的一个硅化或通过使用具有不同表面粗糙度的载体膜来实现在释放力上的差异;粘合剂组合物将优选粘贴至具有更大表面粗糙度的载体膜。

[0099] 如果期望粘合剂组合物应在转换后容易地从皮肤上去除,则可维持载体膜的表面不处理。另一方面,如果期望粘合剂组合物应在粘合剂组合物中的可固化分子固化之后保留在皮肤上,则用硅氧烷隔离剂的涂层处理靠近粘合剂组合物层的载体膜表面。因此,载体膜具有低表面能。相反地,皮肤不光滑(在微观水平上),并且具有许多表面不规则物,包括孔。因此,皮肤相比于硅化载体膜具有固有地高表面面积以及高表面能。当期望粘合剂组合物应在转换后保留在皮肤上时,将用作释放衬垫的载体膜的典型释放力在下方给出,使用 Finat 试验方法第10号和25mm宽度的TESA 7475胶带测量所述释放力:

[0100]	释放衬垫	释放水平 (cN/25mm)	释放水平的优选范围 (cN/25mm)
	第一(在皮肤应用前去除)	1-50	1-15
	第二,将在固化后去除	15-2000	50-100

[0101] 载体膜

[0102] 用于携带可转换型粘合剂组合物层的载体膜的示例性材料包括:聚乙烯,聚丙烯,聚氨酯,乙烯/丙烯共聚物,乙烯/丙烯酸乙酯共聚物,乙烯/乙酸乙烯酯共聚物,硅氧烷弹性体,聚二甲基硅氧烷,氯丁橡胶,聚异丁烯,聚丙烯酸酯,氯化聚乙烯,聚氯乙烯,氯乙烯-乙酸乙烯酯共聚物,交联的聚甲基丙烯酸酯聚合物(水凝胶),聚偏二氯乙烯,聚对苯二甲酸乙二酯,丁基橡胶,表氯醇橡胶,乙烯乙醇共聚物,乙烯-乙烯氧基乙醇共聚物;硅氧烷共聚物,例如,聚硅氧烷-聚碳酸酯共聚物,聚硅氧烷聚氧化乙烯共聚物,聚硅氧烷-聚甲基丙烯酸酯共聚物,聚硅氧烷-亚烷基共聚物(例如,聚硅氧烷-乙烯共聚物),聚硅氧烷-亚烷基硅烷共聚物(例如,聚硅氧烷-亚乙基硅烷共聚物),等等;纤维素聚合物,例如甲基或乙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,和纤维素酯;聚碳酸酯;聚四氟乙烯;等等。更优选的是医用级聚醚或聚酯聚氨酯、热塑性聚酯弹性体、多孔聚乙烯、聚丙烯和PET膜,以及医用级织物或非织物材料。

[0103] 光引发剂

[0104] 光引发剂可以是在例如长波长紫外(UVA,例如315-400nm)或可见光的温和条件下能够产生自由基物质的任何物质,以便促进在可固化分子中的自由基聚合反应。作为结果,当光引发剂通过暴露于长波长紫外线或可见光而变得活化时,寡聚可固化分子与其他寡聚可固化分子形成化学键,并且因此产生聚合交联。此类交联的一个效应是建造缠绕压力敏感粘合剂聚合物链的三维聚合网络,由此降低它们的迁移率和自由体积。具有多个官能度的可固化分子能够容易地形成高度交联的三维聚合网络。所述交联的另一个效应是相对低分子量的寡聚物充当粘合剂组分的增塑剂,从而在转换前而非转换以后提高粘合剂组分的粘着性和粘度。

[0105] 优选地,对于此处描述的医疗应用而言,紫外线暴露发生在长波紫外线的温和条件下。光引发剂可在暴露于可见光时替代地产生自由基物质,但可在暴露于可见光时固化的产物需要小心操作,和/或需要在所述产物中加入额外的可见光闭合层,以避免粘合剂的过早转换。当想要转换时,需要在适当的时间从产物上去除可见光闭合层。

[0106] 稳定剂

[0107] 可转换型粘合剂组合物混合物还含有稳定剂,添加所述稳定剂是为了防止在存储期间可固化分子的自发反应。此类稳定剂的实例是氢醌如甲氧基苯酚(有时称作氢醌单甲基醚),或1-哌啶基氧基-4,4'-[1,10-二氧化-1,10-癸烷二基]双(氧基)双[2,2,6,6-四甲基],以及季戊四醇四(3-(3,5-二-叔丁基-4-羟苯基)丙酸酯)。

[0108] 任选成分

[0109] 可转换型粘合剂组合物还可包括光敏剂。因为敏化物质往往在光谱的不同部分中从引发剂吸收能量,所以可通过将敏化剂加入混合物中来实现光源的更有效使用。许多光敏剂是复杂的有机分子,在光谱的长波长紫外和/或可见部分中吸收。

[0110] 可转换型粘合剂组合物还可包括散射粒子,以通过使辐照的紫外线或可见光散射穿过粘合剂混合物的厚度来增加粘合剂混合物的辐照效应。优选地,光散射粒子是无机化合物如硅石粉、氧化铝粉、硅石-氧化铝粉或云母粉,并且具有10nm或更大、典型地多达1 μ m量级的粒径。

[0111] 可使用任何常规已知的自由基引发剂。特别优选的是对长波长紫外辐射起反应的那些引发剂,尽管可使用在可见光下起反应的引发剂。因此,适合的自由基引发剂包括:苯偶姻乙醚、乙酮、1-[9-乙基-6-(2-甲基苯甲酰)-9H-吡唑-3-基]-1-(o-乙酰肟)、2-苄基-2-二甲氨基-1-(4-吗啉代苯基)-丁酮-1、双(2,4,6-三甲基苯甲酰)-苯基氧化膦、2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦、2-乙基蒽醌、2-甲基-1[4-(甲硫基)苯基]-2-吗啉代丙烷-1-酮,以及可见光敏感性二茂钛光引发剂;染料/共引发剂体系,例如硫堇/三乙醇胺;染料/硼酸盐体系;染料/过氧化物体系和噻吨酮/叔胺体系例如异丙基噻吨酮/醌/叔胺,以及1,2-二酮/共引发剂体系例如樟脑-醌/叔胺。

[0112] 用于粘合性医用皮肤覆盖物中的适合的光引发剂的实例有:苯偶姻、乙基苯偶姻、异丙基苯偶姻、2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦、2-苄基-2-二甲氨基-1-(4-吗啉代苯基)-丁酮-1、2-羟基-2-甲基-1-苯基-丙烷-1-酮、双(2,4,6-三甲基苯甲酰)-苯基氧化膦、2-甲基-1[4-(甲硫基)苯基]-2-吗啉代-丙烷-1-酮、1-[9-乙基-6-(2-甲基苯甲酰)-9H-吡唑-3-基]-,1-(O-乙酰肟)、2-羟基-1-{4-[4-(2-羟基-2-甲基-丙酰)-苄基]-苯基}-2-甲基-丙烷-1-酮、4,4'-双(二乙氨基)二苯甲酮、2-氯噻吨-9-酮、4-(二甲氨基)二苯甲酮、2,5-二甲基二苯甲酮、4-羟基二苯甲酮、苯甲酰甲酸甲酯、菲醌、2-乙基蒽醌、双(.eta.5-2,4-环戊二烯-1-基)-双(2,6-二氟-3-(1H-吡咯-1-基)-苯基)钛;双(2,4,6-三甲基-苯甲酰)-苯基氧化膦;樟脑-醌与叔胺组合;2,4-二乙基噻吨酮与叔胺组合,以及异丙基噻吨酮与叔胺组合。

[0113] 优选的可见光自由基光引发剂是二茂钛引发剂如双(.eta.5-环戊二烯基)-双(2,6-二氟-3-[吡咯-1-基]-苯基)钛,在英国由Ciba Geigy作为Irgacure 784(商标)出售。

[0114] 可转换型粘合剂组合物还可包含含有脂肪族硫醇基的组分,用于当表面不受膜(第二释放衬垫)保护时在表面减少自由基聚合的氧阻聚并且防止表面在固化后保留粘性。除了具有除氧性质,脂肪族硫醇还可参与可固化分子经由硫醇-烯反应的自由基聚合。为了更有效促成固化反应,可使用具有两个或更多个硫醇基的组分,如三羟甲基丙烷三(3-巯基丙酸酯)或季戊四醇四(2-巯基乙酸酯)。胺增效剂如三乙醇胺、乙基-4-二甲氨基苯甲酸酯或丙烯酸化胺也可用于当此表面不受膜保护时在粘合剂表面减少自由基聚合的氧阻聚。

[0115] 粘合性伤口敷料

[0116] 粘合性伤口敷料通常由用于吸收来自包扎伤口的渗出物的吸收垫组成,其中所述吸收垫由用于将伤口垫紧固在伤口上方的位置的粘合剂区域环绕。粘合剂区域和伤口垫被支撑在载体膜上,所述载体膜往往是肉色的或有时可在它的可见表面上具有吸引人的设计。根据本发明所述可转换型粘合剂组合物是用作在粘合性伤口敷料的伤口垫周围的粘合剂区域中粘合剂的理想候选物。

[0117] 粘合性伤口敷料往往由外行用户在他们自己的家里应用,并且不必由受过训练的开业医生应用。因为很少家庭可以获得适合的紫外辐照设备,所以掺合根据本发明所述可转换型粘合剂组合物的粘合性伤口敷料可能是可由可见光致动的而不是可由长波长紫外致动的。

[0118] 由于这个原因,意图用于家用的粘合性伤口敷料将优选地包括光闭合层以防止可转换型粘合剂组合物的过早转换,因为过早转换将致使粘合性伤口敷料无效,因为它将不能足够良好地粘贴至皮肤并且将太容易从皮肤上剥离。第一光闭合层可形成隔离纸的部分,所述隔离纸置于意图粘贴至皮肤的敷料的粘合剂侧面上。恰好在粘合性伤口敷料施用至伤口上之前去除此第一光闭合层。第二光闭合层定位在粘合性伤口敷料的相对侧面上,并且原位保留直至用户想要去除粘合性伤口敷料的时间为止。在此时,去除第二光闭合层,从而暴露在下方的可转换型粘合剂组合物。在暴露于可见光时,可转换型粘合剂组合物从其粘性状态变换至非粘性或低粘性状态。因此,去除粘合性伤口敷料所需的剥离力显著减小,并且可很容易地从皮肤上去除所述敷料。

[0119] 另一方面,由受过训练的开业医生应用的粘合性伤口敷料可使用可由用长波长紫外辐照致动的可转换型粘合剂组合物,因为受过训练的开业医生更可能获得适合的紫外灯。在这种情况下,光闭合层不是必需的。相反,粘合性伤口敷料的上表面(即,非皮肤接触面)仅需要对长波长紫外光透明或半透明。当想要去除粘合性伤口敷料时,受过训练的开业医生在粘合性伤口敷料上方照射适合的紫外光源。因此,可转换型粘合剂组合物从它的粘性状态变换至非粘性或低粘性状态。因此,去除粘合性伤口敷料所需的剥离力显著减小,并且可很容易地从皮肤上去除所述敷料。

[0120] 外科切割布

[0121] 尽管外科部位感染的发生可因外科医生而异、因医院而异、因患者而异,以及根据正在进行的外科手术程序而变化,但认为大多数外科部位感染是由通过外科切口进入身体的患者自己的正常皮肤菌群造成的。此原因在于患者的皮肤菌群能很容易地从皮肤表面移动至切口。此外,在患者皮肤上的无害细菌群落还可能是致病有机体的宿主。

[0122] 多年以来已开发了各种外科部位感染对策来降低此类对患者的感染的风险。明显的步骤如手术室工作人员和手术室自身的卫生管理能使外源病原体的发病率降低。此外,选择性外科手术的时序安排以使得当患者具有一般良好的健康和因此伴发的健康免疫系统时进行手术也被认为是有效的。当然,并非所有外科手术都能以这种方式来编时间表,并且不可避免的是,许多患者将必须要在他们的健康远非最佳时经受外科手术。

[0123] 在过去,将杀细菌剂或抗微生物剂在外科手术的预期部位处应用至患者皮肤曾对杀死细菌有效。出于此目的,多年来已使用各种手术前皮肤准备产品、清洗物、外科擦洗剂、伤口清洁剂、洗剂和软膏。然而,随着对抗生素治疗有抗性的细菌的出现,此类感染对策

的有效性正在变弱。

[0124] 可通过将外科手术前应用的抗微生物剂与外科切割布结合来得到更持久的抗微生物效应,所述外科切割布例如采取在用释放衬垫覆盖的一个侧面上具有粘合剂背衬的透明聚合膜的形式。去除释放衬垫,并且将外科切割布置于切口的预期部位上、粘合剂侧面向下,并且压入患者皮肤上的位置。

[0125] 不幸的是,此类型的已知外科布可在外科手术期间被抬起,这导致细菌进入至外科手术部位中。外科布的抬起通常由用来与患者皮肤保持接触的粘合的失败造成。增加粘合强度不必是对此问题的理想解决方法,因为随后需要更多力来从皮肤上去除所述布,这可能产生接近外科手术部位的皮肤的损坏。

[0126] 除在暴露于长波长紫外辐射或可见光时可从粘性状态转换至非粘性或低粘性状态之外,本发明的可转换型粘合剂组合物还在转换期间经受在它们的粘弹性性质上的变化。在未转换状态下,粘合剂组合物是粘弹性的,并且能够流入不规则物和孔,如在患者皮肤表面中的孔。发生良好的“润湿”。在已转换状态下,粘合剂组合物是弹性的,并且将随患者皮肤移动。如果需要,可通过使支撑粘合剂组合物的载体膜的表面很光滑来使粘合剂组合物在患者皮肤上原位保持,而不是如上述在粘合性伤口敷料的论述中被去除。在这些情况下,已转换粘合剂仍优选附接至皮肤,并且当去除支撑载体膜时未被去除。

[0127] 使根据本发明的可转换型粘合剂组合物优选粘附至皮肤而不是支撑它们的任何载体层的这种能力使得它们适合作为外科布。

[0128] 根据本发明的外科切割布使用粘合剂自身作为切割布的材料,而不是使用粘合剂作为将透明塑料膜粘附至预期切口部位的介质。

[0129] 为了用作外科切割布,医用皮肤覆盖物被供应为夹在两个释放衬垫之间的一层根据本发明的可转换型粘合剂组合物。释放衬垫可包括光闭合层以防止可转换型粘合剂组合物的可固化分子通过暴露于入射光而过早固化。或者,可将外科切割布包装于在展开外科切割布之前被去除的光闭合覆盖物中。恰好在将外科切割布施用至切割的预期部位之前去除第一释放衬垫。然后,将外科切割布在切割的预期部位处压至患者的皮肤表面上,其中第二释放衬垫在最上面并且粘合剂组合物层靠近患者皮肤。外科切割布的粘合剂组合物最初是粘弹性的,并且能够流入在患者皮肤表面中的不规则物和孔中,并且发生良好的“润湿”。需要时,去除在第二释放衬垫上的任何光闭合层。然后,将外科切割布的粘合剂组合物层暴露于穿过第二释放衬垫的紫外光或可见光,以实现粘合剂组合物中可固化分子的固化。所得已固化的粘合剂组合物层是弹性的,并且因此随患者皮肤移动,但它不再是粘弹性的并且不能容易地从皮肤上去除。在固化后第二释放衬垫的移除使弹性粘合剂组合物在患者皮肤上作为薄层留在原位。优选地,在患者皮肤上被留在原位的粘合剂组合物薄层是透明的,从而使得外科医生可能在外科手术开始前看见已在患者皮肤上制作的任何标记。不存在粘合剂组合物层的起皱以模糊外科医生对切割部位的观察,并且外科医生能够穿过已固化弹性粘合剂组合物层制作切口。患者正常皮肤菌群的迁移如果未通过手术前擦抹去除,则被粘合剂叠层抑制。

[0130] 接近外科手术程序的结束,当切口将闭合时,将皮肤的切割边缘聚到一起并且穿过构成外科切割布的已转换粘合剂组合物层以常见方式缝合、装钉或绑带。由于它对皮肤的粘附,已转换粘合剂组合物层难以从切口边缘剥掉,因此优选地留在原位。切口闭合之

后,可清除切口部位周围区域的粘合剂组合物层,尽管这并非必需的,以使切口部位准备好接收敷料。

[0131] 细菌屏障

[0132] 在外科手术后,如上述的,根据本发明的可转换型粘合剂组合物还可用作应用在已闭合切口部位上的细菌屏障。

[0133] 如上文论述的,如果已在外科手术程序期间使用了根据本发明第一方面的外科布,则可清除切口部位周围区域的构成切口布的粘合剂组合物层,例如通过剥掉粘合剂组合物层。然后,对已清除部位通过用抗细菌擦拭物擦拭它来以常见方式进行杀菌,从而使得它随后准备好接收细菌屏障。

[0134] 或者,可在没有任何从切口部位周围区域对外科切割布的预先清除的情况下直接将细菌屏障施用至外科切割布上。优选地,在施用细菌屏障之前,对它应用的预期部位进行消毒,例如通过用抗细菌擦拭物擦拭。

[0135] 在其他状况下,可将细菌屏障应用至持续受损伤的伤口。在应用细菌屏障之前,首先对伤口部位进行清洁和杀菌。

[0136] 此类细菌屏障包括夹在两个释放衬垫之间的一层根据本发明的可转换型粘合剂组合物。在固化前粘合剂组合物层最初是粘弹性的,但可通过可固化分子通过暴露于紫外线或可见光的固化而变换至弹性状态。释放衬垫可包括光闭合层以防止粘合剂组合物的可固化分子通过暴露于入射光而过早固化。或者,细菌屏障可包装于在展开细菌屏障之前被去除的光闭合覆盖物中。为了将细菌屏障应用至已闭合的切口部位或伤口上,去除第一释放衬垫,并且将细菌屏障应用至已闭合切口或伤口的部位上、粘合剂侧面向下,并且轻轻地压至剩余释放衬垫上。粘弹性粘合剂组合物流入患者皮肤的表面不规则物和孔,包括切口边缘或伤口边缘。需要时,去除在第二释放衬垫上的任何光闭合层。然后,使粘合剂组合物层中的可固化分子通过暴露于穿过第二释放衬垫的紫外光或可见光而固化,造成使粘合剂组合物层从它的粘弹性状态变化至弹性状态。在弹性状态下,粘合剂组合物层不再是可流动的,但有弹性,从而使得在患者动来动去时它与已闭合切口部位上的患者皮肤保持舒适。

[0137] 在固化步骤后去除第二释放衬垫,并且患者“穿上”已固化弹性粘合剂组合物层形式的细菌屏障。如果需要,可将敷料置于细菌屏障上,例如以缓解切口或伤口的已闭合部位上的直接压力。

[0138] 在应用细菌屏障之前保留在患者皮肤上的任何细菌在已固化粘合剂组合物层中变得不动,并且不能迁移入已闭合切口部位或伤口。已固化粘合剂组合物层是透气的,并且允许湿气从患者皮肤的孔逃逸。通过此透气性和通过细菌的排除来促进良好的伤口愈合。随着伤口愈合进展,细菌屏障随皮肤细胞从患者皮肤表面的脱落而最终蜕掉。

[0139] 当伤口已充分愈合以容许任何缝线或肘钉的去除时,可去除这些缝线或肘钉而不需要预先去除细菌屏障。相反,如果细菌屏障还未已随患者的死皮肤细胞剥落,则可穿过剩余的细菌屏障去除缝线或肘钉。

[0140] 皮肤闭合物

[0141] 在又一个方面,本发明可用于皮肤闭合应用中。

[0142] 近来,氰基丙烯酸酯粘合剂已广泛用作用于闭合伤口的缝合和/或装钉和/或捆绑的传统方法的替代。此类氰基丙烯酸酯粘合剂是快速的并且相对易于使用;它们还对患者

穿戴是舒适的。它们形成有效的细菌屏障,并且根据医生的观点,不存在针刺的风险。最后,不需要向医生二次就诊以去除氰基丙烯酸酯粘合剂,因为随着伤口愈合进展,氰基丙烯酸酯粘合剂随患者的死皮肤细胞蜕掉。

[0143] 然而,在皮肤闭合应用中使用此类氰基丙烯酸酯粘合剂存在若干缺点。首先,它们在应用时和在固化期间产生有毒蒸气;它们在固化时经受明显的放热反应,从而导致在患者皮肤上的燃烧感觉。还存在由于流入伤口的粘合剂而留疤的风险,并且对于接近眼睛的伤口而言,存在粘合剂进入患者的眼睛和使眼睑粘贴到一起和/或使眼睑粘贴至眼球的风险。氰基丙烯酸酯粘合剂的固化速度取决于配方,但因固化由湿气触发,由于存在于皮肤表面处的湿气,它们可在患者皮肤上很迅速地固化。有时,固化太迅速,并且发生在伤口边缘已被适当聚到一起之前。尽管在理论上易于使用,但氰基丙烯酸酯粘合剂作为皮肤闭合介质的不正确运用可导致外物粘附至伤口,包括医生的指尖套或手套。

[0144] 使用根据本发明的可转换型粘合剂组合物的皮肤闭合产品不遭受这些缺陷。

[0145] 与上述外科切割布和细菌屏障产品一样,本发明所述皮肤闭合产品最合宜地供应为夹在两个释放衬垫之间的一层根据本发明的可转换型粘合剂组合物。释放衬垫可包括光闭合层以防止粘合剂组合物的可固化分子通过暴露于入射光而过早固化。或者,皮肤闭合产品可包装于在展开皮肤闭合产品之前被去除的光闭合覆盖物中。粘弹性粘合剂组合物层中的可固化分子可通过暴露于紫外光或可见光而固化至弹性状态。

[0146] 在将皮肤闭合产品施用于患者的过程中,去除第一释放衬垫,并且将皮肤闭合产品置于患者皮肤上、粘合剂侧面向下、在待闭合伤口的一端处。医生使用一只手的拇指和手指将伤口的皮肤边缘闭合到一起,并且随着伤口边缘渐进地聚到一起,使用他的另一只手渐进地沿伤口和在伤口上压下皮肤闭合产品。

[0147] 当已沿伤口的长度施用皮肤闭合产品时,去除在第二释放衬垫上的任何光闭合层。然后,通过暴露于穿过第二释放衬垫的紫外光或可见光而使粘合剂组合物层中的可固化分子固化。在固化后,去除第二释放衬垫,并且一层粘合剂组合物原位保留在患者皮肤上。在它的固化状态下,粘合剂组合物层是弹性的,并且随着患者皮肤移动,但具有足够抗拉强度以使伤口边缘保持在一起。

[0148] 通过穿过第二释放衬垫的辐射使粘合剂组合物中可固化分子固化意指不存在外物粘附至伤口的风险,并且不存在医生的指尖套或手套粘附至伤口的风险。

[0149] 已固化粘合剂组合物层是透气的,并且允许湿气从患者皮肤的孔逃逸。此外,已固化粘合剂组合物层具有良好的抗水性,并且不需要患者在洗浴或淋浴时的特殊注意。

[0150] 随着伤口愈合进展,粘合剂组合物层逐渐随患者的死皮肤细胞蜕掉。

[0151] 在另一个实施方案中,如本文所述的包含低细胞毒性寡聚可固化分子的可固化皮肤闭合组合物可以与已知氰基丙烯酸酯粘合性皮肤闭合产品相似的形式从管中调配。因此调配的皮肤闭合组合物在由医生或护士使伤口边缘结合到一起时铺展在患者皮肤上。然后,通过使用紫外光或可见光的辐照例如从瞄准伤口的灯照射来固化所应用的皮肤闭合组合物中的可固化分子。在固化后,由于暴露于环境空气中的氧气,所应用的皮肤闭合层的上表面(即,非皮肤接触表面)可稍有粘性,所述暴露于氧气阻止了在暴露的表面处组合物中可固化分子的自由基聚合。

[0152] 这可以若干方式修正,例如通过应用上述类型的细菌屏障,或通过应用从管中调

配的第二层皮肤闭合组合物并且立即将它通过将硅化的透明释放衬垫应用至所调配粘合剂上的行为而铺展在患者皮肤上。然后,通过使用紫外光或可见光穿过释放衬垫的辐照来固化在第二层皮肤闭合组合物中的可固化分子。在第二层皮肤闭合组合物的固化之后,如上述地去除释放衬垫,以在伤口部位上原位留下成对层的已固化弹性皮肤闭合组合物,其中上层不具有残留粘着性。

[0153] 或者,可通过在皮肤闭合组合物中包括含有脂肪族硫醇基的组分来减少在暴露表面处可固化分子自由基聚合的抑制。除具有除氧性质外,脂肪族硫醇还可参与可固化分子经由硫醇-烯反应的自由基聚合。为了更有效促成固化反应,可使用具有两个或更多个硫醇基的组分,如三羟甲基丙烷三(3-巯基丙酸酯)或季戊四醇四(2-巯基乙酸酯)。胺增效剂如三乙醇胺、乙基-4-二甲氨基苯甲酸酯也可用于当暴露表面不受膜保护时在暴露表面处减少自由基聚合的氧阻聚。

[0154] 将仅以举例方式和无限制性地通过参考附图来进一步描述本发明,在附图中:

[0155] 图1是经过根据本发明第一实施方案的粘合性敷料的截面图;

[0156] 图2是显示出从患者前臂上尝试去除根据本发明第一实施方案的粘合性敷料的透视图;

[0157] 图3是显示出从根据本发明第一实施方案的粘合性敷料上去除光闭层的透视图;

[0158] 图4是显示出根据本发明第一实施方案的粘合性敷料经受辐照以实现粘合剂转换的透视图;

[0159] 图5是显示出在粘合剂转换之后根据本发明第一实施方案的粘合性敷料可如何容易地去除的透视图;

[0160] 图6是显示出穿过根据本发明第二实施方案的外科切割布而制作的切口的透视图;

[0161] 图7是经过根据本发明第二实施方案的外科切割布的截面图;

[0162] 图8是显示出去除根据本发明第二实施方案的外科切割布的释放衬垫中一个的行为的透视图;

[0163] 图9是在外科手术前正在被应用至患者躯干的行为中根据本发明第二实施方案的外科切割布的透视图;

[0164] 图10是根据本发明第二实施方案的外科切割布在患者躯干原位上并且经受辐照以实现粘合剂固化的透视图;

[0165] 图11是显示出去除根据本发明第二实施方案的外科切割布的剩余层第二释放衬垫的行为的透视图;

[0166] 图12是根据本发明第三实施方案的细菌屏障在患者大腿原位上覆于缝合伤口上的透视图;

[0167] 图13是根据本发明第三实施方案的细菌屏障的截面图;

[0168] 图14是显示出从根据本发明第三实施方案的细菌屏障上去除第一释放衬垫的行为的透视图;

[0169] 图15是将根据本发明第三实施方案的细菌屏障应用至患者大腿以覆盖缝合伤口的透视图;

[0170] 图16是正在被辐照以固化粘合剂的行为中的根据本发明第三实施方案的细菌屏

障在患者大腿原位上的透视图；

[0171] 图17是显示出去除本发明第三实施方案的细菌屏障的硅化释放层的过程、从而在患者大腿原位上仅留下已固化粘合剂层的透视图；

[0172] 图18是显示出在随着皮肤边缘由医生的拇指和手指渐进地聚到一起正在被应用至患者前臂上裂开伤口的行为中的根据本发明第四实施方案的皮肤闭合器件的透视图；

[0173] 图19是经过根据本发明第四实施方案的皮肤闭合器件的截面图；

[0174] 图20是显示出从根据本发明第四实施方案的皮肤闭合器件上去除第一释放衬垫的透视图；

[0175] 图21是根据本发明第四实施方案的皮肤闭合器件在患者前臂原位上并且在正在被辐照以实现粘合剂固化的行为中的透视图；

[0176] 图22是显示出去除根据本发明第四实施方案的皮肤闭合器件的硅化释放层、从而在患者前臂原位上仅留下已固化粘合剂层的行为的透视图；

[0177] 图23是显示出根据本发明第五实施方案从管中调配可固化皮肤闭合组合物的透视图；

[0178] 图24是根据本发明第五实施方案的皮肤闭合组合物的膜在患者皮肤原位上并且在正在被辐照以实现组合物固化的行为中的透视图；以及

[0179] 图25是显示出根据本发明第五实施方案的已固化皮肤闭合膜在患者皮肤上已闭合伤口上原位的透视图。

[0180] 第一实施方案

[0181] 现在将参考图1至5来描述采取粘合性医用敷料形式的本发明第一实施方案。

[0182] 图1是经过附着至患者皮肤20的粘合性医用敷料100的截面图。粘合性医用敷料100是具有下述结构的多层产品。敷料100包括设置在保护背衬层140下面的面向伤口的吸收层130。在相对的边缘150处，背衬层140具有可转换型粘合剂组合物170，所述可转换型粘合剂组合物170包括上述可在紫外线和/或可见光影响下交联的低细胞毒性寡聚可固化分子。

[0183] 背衬层140具有光闭合覆盖层180，所述光闭合覆盖层180由弱粘合剂190可释放地固定至背衬层140。在此处未示出的替代布置中，光闭合覆盖层180可层叠至背衬层140。为便于去除，光闭合覆盖层180在它的边缘110处重叠于背衬层140。

[0184] 在想要从患者皮肤上去除敷料时，光闭合覆盖层180可在它的边缘110处夹紧并且被从背衬层140上剥离以暴露下面的粘合剂组合物层170。粘合剂组合物层170用紫外线或可见光的辐照起作用从而产生使粘合剂组合物混合物中的可固化分子经受固化反应的自由基，在一定时间后（视所使用的粘合剂组合物混合物而定），所述固化反应导致粘合剂组合物170失去它的粘着性至一定程度以使得敷料100可在不对患者造成创伤的情况下被去除。

[0185] 为了使光闭合覆盖层180的去除自身不对患者造成创伤，将光闭合覆盖层180粘附至背衬层140的粘合剂190的剥离强度应小于将敷料100粘附至患者皮肤20的粘合剂170的剥离强度。

[0186] 因为粘合剂组合物170在暴露于可见和/或紫外光时失去粘着性，所以希望当将敷料100应用于患者时粘合剂70不要长时间地暴露于此类光。因此，粘合剂组合物170可最初

提供在具有隔离纸的表面上(参见图3),所述隔离纸优选对紫外线和可见光不透明,并且可容易地从粘合剂上去除从而使得当需要时敷料准备好使用。

[0187] 图2是显示出患者尝试从他的前臂14上去除根据本发明第一实施方案的粘合性敷料100的透视图。在转换前,粘合剂组合物170粘性很强并且将粘合性敷料100牢固地粘贴至患者皮肤20。因此,当患者尝试抬起敷料100的边角中一个时,他的皮肤20变得拉伸并且敷料100仍附着至皮肤。

[0188] 图3是显示出患者从粘合性敷料100上去除光闭合覆盖层180以暴露下面的粘合剂组合物170的透视图。在此视图中,还可看见伤口垫130。

[0189] 图4是显示出粘合性敷料经受辐照(在此实例中来自灯60)以实现粘合剂组合物170中可固化分子的固化的透视图。来自灯60的光(紫外光或可见光,优选长波长紫外光)使粘合剂组合物170中的光引发剂产生引发粘合剂组合物中可固化分子固化的自由基。固化使粘合剂组合物170从它的粘性状态变换(转换)至非粘性或低粘性状态。

[0190] 图5是显示出在粘合剂组合物转换之后患者如何能够容易地从他的前臂14上去除粘合性敷料100的透视图。

[0191] 第二实施方案

[0192] 现在将参考图6至11来描述采取外科切割布形式的本发明第二实施方案。

[0193] 图6是显示出手术刀80穿过根据本发明第二实施方案的外科切割布的粘合剂层202在患者躯干10中制作切口70的透视图。为清楚起见,已从图6中省略握手术刀的医生的手。

[0194] 如在图7中截面图中所示,外科切割布200是多层制品。粘合剂层202夹在第一释放衬垫201与第二释放衬垫205之间。

[0195] 第一释放衬垫201是一层硅化塑料膜,在面向粘合剂层202的表面上硅化。另外,第一释放衬垫201是防止紫外光和/或可见光穿过它并且到达下面的粘合剂层202的闭合材料。

[0196] 第二释放衬垫205在面向粘合剂层202的表面上硅化。硅化的第二释放衬垫205对紫外辐射和/或可见光透明。在粘合剂层202中的可固化分子经受由用紫外光辐照或由用可见光辐照造成的固化时,硅化的第二释放衬垫205原位保留。

[0197] 闭合的第一释放衬垫201通过防止粘合剂层202暴露于紫外光或可见光来防止粘合剂层202中可固化分子在预期时间之前的不慎固化。

[0198] 图8是显示出去除第一释放衬垫201以暴露下面的粘合剂层202的外科切割布200的透视图。第二释放衬垫205仍在粘合剂层202的另一个侧面原位上。在第一释放衬垫201去除后,将外科切割布200快速定位于预期切割的部位上以使粘合剂层202对可能引起粘合剂固化的任何辐射的暴露最小化,以及以使未固化粘合剂对大气氧暴露最小化。于下一段落中论述外科布的定位。

[0199] 图9是显示出将剩余层外科切割布由医生或护士的手20、21应用至患者躯干10的透视图。在此视图中,第二释放衬垫205在最上面,并且粘合剂层202是使得与患者皮肤接触的层。第二释放衬垫205的硅化释放表面靠近粘合剂层202。因为粘合剂层202的粘合剂组合物的可固化分子在此阶段未固化,所以粘合剂层202仍处于它的粘弹性状态下。在此状态下,粘合剂能够流入皮肤的表面不规则物和孔以确保外科切割布与患者皮肤之间的密切接

触。

[0200] 图10是外科切割布在患者躯干10原位上并且经受辐照(在此实例中来自灯60)以实现粘合剂层202的粘合剂组合物中可固化分子固化的透视图。来自灯60的光(紫外光或可见光,优选长波长紫外光)穿过透明硅化释放衬垫205到达下面的粘合剂层202,以引发粘合剂组合物中可固化分子的固化。固化使粘合剂组合物层从它的粘弹性状态变换至弹性状态。

[0201] 在固化步骤期间透明的硅化释放衬垫205在粘合剂层202上方原位保持,以防止环境空气中的氧气在粘合剂混合物中的可固化分子经受固化时与粘合剂组合物发生反应。在固化期间暴露于氧气使粘合剂组合物的上表面(即,非皮肤接触表面)在固化完成后仍稍有粘性。在外科切割布中优选避免这种轻微粘着性,因为它可导致外物(绒毛、粉尘等)变得粘贴至外科切割布。此外,轻微粘着性可能增加例如通过由与医生的手套的接触造成的刮擦而使外科切割布的部分将过早去除的可能性。通过使硅化释放衬垫205在粘合剂层202上方原位保持并且通过穿过硅化释放衬垫205的辐照来固化粘合剂层202中的可固化分子,已固化粘合剂组合物层中表面粘着性的发生被避免。

[0202] 图11是显示出在粘合剂层202的粘合剂组合物中可固化分子已固化后,医生的手21从外科切割布的粘合剂层202上去除硅化释放衬垫205的透视图。在硅化释放衬垫205去除后,仅已固化粘合剂组合物层202保留在患者皮肤上。

[0203] 优选地,已固化粘合剂组合物层是透明的,从而使得医生可看见预期切割的部位和可能在外科手术程序开始之前在患者皮肤上做出的任何标记。

[0204] 如上文提及的,在已固化状态下,使粘合剂层202的粘合剂组合物从它的初始粘弹性状态变换至弹性状态。在此状态下,粘合剂仍牢固地粘贴至患者皮肤,但由于它的弹性,粘合剂层能够在皮肤运动时随患者皮肤移动。此外,已固化粘合剂层是对细菌的有效屏障。在初步抗细菌擦抹步骤后保留在患者皮肤表面上的任何细菌在已固化粘合剂层中变得不动,并且由此阻止迁移至切口部位。

[0205] 再次参照图6,外科切割布的已固化粘合剂组合物层202在患者皮肤上原位保留,并且当医生(图6中未描绘)用手术刀80制作切口70时与患者皮肤一道被切开。

[0206] 在外科手术后,可剥掉在切口边缘处的粘合剂层202,从而使得可在没有相连皮肤边缘之间的任何粘合剂层材料的介入的情况下闭合切口。可以常见方式进行切口闭合,例如通过缝合或借助于外科肘钉或外科带。或者,粘合剂组合物层202可在切口闭合期间留在原位。如果留在原位,则随着愈合发生,粘合剂组合物层202随皮肤细胞从患者皮肤表面的脱落而逐渐蜕掉。

[0207] 第三实施方案

[0208] 现在将参考图12至17来描述采取细菌屏障形式的本发明第三实施方案。

[0209] 图12是显示出根据本发明第三实施方案的细菌屏障在患者大腿12上适当位置、覆于缝合伤口13上的透视图。如将在下文更详细解释的,在此视图中细菌屏障300由单层302的已固化粘合剂组合物组成。

[0210] 如在图13中截面图中所示,细菌屏障300是多层制品。粘合剂层302夹在第一释放衬垫301与第二释放衬垫305之间。

[0211] 第一释放衬垫301是一层硅化塑料膜,在面向粘合剂层302的表面上硅化。另外,第

一释放衬垫301是防止紫外光和/或可见光穿过它并且到达下面的粘合剂层302的闭合材料。

[0212] 第二释放衬垫305也在面向粘合剂层302的表面上硅化。硅化的释放衬垫305对紫外辐射和可见光透明。在粘合剂层302中的可固化分子经受由用紫外光辐照或由用可见光辐照造成的固化时,硅化的第二释放衬垫305原位保留。

[0213] 闭合的第一释放衬垫301通过防止粘合剂层302暴露于紫外光或可见光来防止粘合剂层302中可固化分子在预期时间之前的不慎固化。

[0214] 图14是显示出去除第一释放衬垫301以暴露下面的粘合剂层302的细菌屏障300的透视图。第二释放衬垫305包括它的硅化释放表面仍在粘合剂层302的另一个侧面原位上。在第一释放衬垫301去除之后,将细菌屏障300快速定位于待覆盖的伤口的部位上(参见图12)从而使粘合剂层302对可能引起粘合剂组合物中可固化分子固化的任何辐射的暴露最小化,以及使未固化粘合剂组合物层对大气氧的暴露最小化。于下一段落中论述细菌屏障的定位。

[0215] 图15是显示出将剩余层细菌屏障由护士或医生的手20、21施用至患者大腿12的透视图。在此视图中,第二释放衬垫305在最上面,并且粘合剂层302是使得与患者皮肤接触的层。第二释放衬垫305的硅化释放表面靠近粘合剂层302。因为粘合剂层的粘合剂组合物的可固化分子在此阶段未固化,所以粘合剂层302仍处于它的粘弹性状态下。在此状态下,粘合剂能够流入皮肤的表面不规则物和孔以确保表面中细菌屏障与患者皮肤之间的密切接触。

[0216] 图16是细菌屏障300在患者大腿12原位上并且经受辐照(在此实例中来自灯60)以实现粘合剂层302的粘合剂组合物中可固化分子固化的透视图。来自灯60的光(紫外光或可见光,优选长波长紫外光)穿过透明的硅化第二释放衬垫305到达下面的粘合剂层302,以引发粘合剂组合物中可固化分子的固化。固化使粘合剂组合物层从它的粘弹性状态变换至弹性状态。

[0217] 在固化步骤期间透明硅化释放衬垫305在粘合剂层302上原位保持,以防止环境空气中的氧气在粘合剂混合物中的可固化分子经受固化时与粘合剂组合物发生反应。在固化期间暴露于氧气使粘合剂组合物层的上表面(即,非皮肤接触表面)在固化完成后仍稍有粘性。在细菌屏障中优选避免这种轻微粘着性,因为它可导致外物(绒毛、粉尘等)变得粘贴至细菌屏障。此外,轻微粘着性可能使细菌屏障被无意间去除,例如通过由与患者衣服接触造成的刮擦。通过使硅化释放衬垫305在粘合剂层302上原位保持并且通过穿过硅化释放衬垫305的辐照来固化粘合剂层302中的可固化分子,已固化粘合剂组合物层中表面粘着性的发生被避免。

[0218] 图17是显示出在粘合剂层302的粘合剂组合物中的可固化分子已固化之后,医生或护士的手21从细菌屏障的粘合剂层302上去除硅化第二释放衬垫305的透视图。在硅化第二释放衬垫305去除后,仅已固化粘合剂组合物层302保留在患者大腿12上。

[0219] 如上文提及的,在已固化状态下,使粘合剂层302的粘合剂组合物从它的初始粘弹性状态变换至弹性状态。在此状态下,粘合剂仍牢固地粘贴至患者皮肤,但由于它的弹性,粘合剂层能够在患者运动时随患者皮肤移动。已固化粘合剂组合物层是对细菌的有效屏障。在初步抗细菌擦抹后,保留在患者皮肤表面上的任何细菌在已固化粘合剂组合物层中

变得不动,并且由此阻止至伤口部位的迁移。细菌屏障也是抵抗灰尘以及其他外源颗粒和物质的机械屏障。

[0220] 再次参照图12,细菌屏障的已固化粘合剂组合物层302在患者皮肤上伤口13上原位保留。在实践中,伤口13可以是由于对患者的创伤而出现的伤口,如上文关于第二实施方案论述的,伤口13可以是在外科手术完成后已被缝合、装钉或绑带闭合的外科医生切口的部位。

[0221] 细菌屏障是透气的,并且允许湿气从患者皮肤的孔逃逸。此外,已固化粘合剂组合物层302具有良好的抗水性,并且不需要患者在洗浴或淋浴时的特殊注意。优选地,已固化粘合剂组合物层302是透明的,以允许下面的皮肤表面的检查而不需要去除细菌屏障。

[0222] 随着伤口愈合进展,粘合剂组合物层302随皮肤细胞从患者皮肤表面的脱落而逐渐蜕掉。

[0223] 第四实施方案

[0224] 现在将参考图18至22来描述采取皮肤闭合膜形式的本发明第四实施方案。

[0225] 图18是显示出将根据本发明第四实施方案的皮肤闭合膜400应用至患者前臂14上适当位置以用于闭合裂开伤口15的透视图。裂开伤口15的皮肤边缘被显示在将皮肤闭合膜400应用至伤口15的新闭合部分时由医生或护士的手21渐进地推动到一起。为了清楚起见,从此视图中省略医生或护士用于将皮肤闭合膜400渐进地应用至伤口15的新闭合部分的第二只手。如将在下文更详细解释的,在此阶段所应用的皮肤闭合膜400是多层产品。

[0226] 如在图19中截面图中所示,皮肤闭合层压物400是多层制品。粘合剂层400夹在第一释放衬垫401与第二释放衬垫405之间。

[0227] 第一释放衬垫401是一层硅化塑料膜,在面向粘合剂层402的表面上硅化。另外,第一释放衬垫401是防止紫外光和/或可见光穿过它并且到达下面的粘合剂层402的闭合材料。

[0228] 第二释放衬垫405也在面向粘合剂层402的表面上硅化。硅化的释放衬垫405对紫外辐射和可见光透明。

[0229] 闭合的第一释放衬垫401通过防止粘合剂层402暴露于紫外光或可见光来防止粘合剂层402中可固化分子在预期时间之前的不慎固化。

[0230] 图20是显示出去除第一释放衬垫401以揭开下面的粘合剂层402的皮肤闭合层压物400的透视图。第二释放衬垫405仍在粘合剂层402的另一个侧面原位上。在第一释放衬垫401去除后,皮肤闭合层压物400优选快速定位于待闭合伤口的部位上(参见图18)从而使粘合剂层402对可能引起粘合剂中可固化分子固化的任何辐射的暴露最小化,以及使未固化粘合剂组合物对大气氧的暴露最小化。于下一段落中论述皮肤闭合层压物的定位。

[0231] 返回图18,此图是显示出将剩余层皮肤闭合层压物由护士或医生应用至患者前臂14的透视图。在此视图中,第二释放衬垫405在最上面,并且粘合剂层402是使得与患者皮肤接触的层。因为在粘合剂层的粘合剂组合物中的可固化分子在此阶段未固化,所以粘合剂层402仍处于它的粘弹性状态下。在此状态下,粘合剂能够流入皮肤的表面不规则物和孔以确保皮肤闭合膜与患者皮肤之间的密切接触。

[0232] 粘合剂层402在硅化第二释放衬垫405下面,并且与患者前臂14的皮肤接触。出于将在下文解释的原因,第二硅化释放层405对紫外光和/或可见光透明。

[0233] 图21是皮肤闭合层压物400在患者前臂14原位上并且经受辐照(在此实例中来自灯60)以实现粘合剂层402的粘合剂组合物中可固化分子固化的透视图。来自灯60的光(紫外光或可见光——长波长紫外线是优选的紫外光形式)穿过透明硅化释放衬垫405到达下面的粘合剂层402,以引发粘合剂组合物中可固化分子的固化。固化使粘合剂组合物层从它的粘弹性状态变换至弹性状态。

[0234] 在固化步骤期间透明硅化释放衬垫405在粘合剂层402上原位保持,以防止环境空气中的氧气在粘合剂混合物中的可固化分子经受固化时与粘合剂发生反应。在固化期间暴露于氧气使粘合剂组合物层402的上表面(即,非皮肤接触表面)在固化完成后仍稍有粘性。在皮肤闭合产品中优选避免这种轻微粘着性,因为它可导致外物(绒毛、粉尘等)变得粘贴至皮肤闭合膜。此外,轻微粘着性可能使皮肤闭合膜被过早去除,例如通过由与患者衣服接触造成的刮擦。通过使硅化释放衬垫405在粘合剂层402上原位保持并且通过穿过硅化释放衬垫405的辐照来固化粘合剂层402中的可固化分子,已固化粘合剂组合物层中表面粘着性的发生被避免。

[0235] 图22是显示出在粘合剂层402的粘合剂组合物中的可固化分子已固化后,医生或护士的手21从皮肤闭合膜的粘合剂层402上去除硅化释放衬垫405的透视图。在硅化释放衬垫405去除后,仅已固化粘合剂组合物层402保留在患者前臂14上。

[0236] 如上文提及的,在已固化状态下,使粘合剂层402的粘合剂组合物从它的初始粘弹性状态变换至弹性状态。在弹性状态下,粘合剂组合物层402仍牢固地粘贴至患者皮肤,但由于它的弹性,粘合剂层能够在患者运动时随患者皮肤移动。已固化粘合剂组合物层是对细菌的有效屏障。在初步抗细菌擦抹后,保留在患者皮肤表面上的任何细菌在已固化粘合剂组合物层中变得不动,并且由此阻止至伤口部位的迁移。已固化粘合剂组合物层402也是抵抗灰尘以及其他外源颗粒和物质的机械屏障。

[0237] 皮肤闭合膜的已固化粘合剂组合物层402在患者皮肤上伤口15上原位保留。皮肤闭合膜是透气的,并且允许湿气包括汗水从患者皮肤的孔逃逸。此外,已固化粘合剂组合物层402具有良好的抗水性,并且不需要患者在洗浴或淋浴时的特殊注意。优选地,已固化粘合剂组合物层402是透明的,以允许下面的皮肤表面的检查而不需要去除皮肤闭合膜。

[0238] 随着伤口愈合进展,粘合剂组合物层402随皮肤细胞从患者皮肤表面的脱落而逐渐蜕掉。

[0239] 尽管已在上文按照对层叠产品的具体构造描述了第一、第二、第三和第四实施方案,但本发明不限于此类构造。

[0240] 例如,至少第一载体层或第一释放衬垫可具有不用粘合剂组合物涂布的调整片(tab),所述调整片有助于促进层叠产品的操作以使得载体层或释放衬垫可在粘合剂组合物层不与医生或护士的手指或手套接触的情况下与粘合剂组合物层分离。

[0241] 还可在描述于第一实施方案中的伤口敷料的第二载体层上提供非粘合剂涂布的调整片,以在粘合剂组合物层中的可固化分子已经受它们的固化反应后帮助用已转换粘合剂的膜去除第二载体层,所述固化反应用来使粘合剂组合物层从它的粘性状态变换至它的非粘性或低粘性状态。

[0242] 类似地,还可在第二释放衬垫上提供非粘合剂涂布的调整片,以在粘合剂组合物层中的可固化分子已经受它们的固化反应后帮助从粘合剂组合物层去除第二释放衬垫,所

述固化反应用来使粘合剂组合物层从它的粘弹性状态变换至它的弹性状态。

[0243] 第一释放衬垫不需要由光闭合材料组成。如果用于层叠产品的包装是光闭合的,则第一释放衬垫可以是透明的,尽管当然,如果粘合剂组合物层中的光引发剂是由可见光活化的,则将需要快速去除第一释放衬垫并且将需要将层叠产品快速应用至患者皮肤。对层叠产品快速展开的需要对于使用响应于紫外光而非响应于可见光的光引发剂的粘合剂组合物层而言并非一样关键。

[0244] 类似地,第二释放衬垫不需要具有光闭合层。然而,如果在上述第二、第三和第四实施方案中第二释放衬垫由两个层(光闭合层以及硅化释放衬垫205、305和405)组成,则可使用低剥离强度粘合剂将所述层粘贴到一起。作为替代,可将它们热层叠到一起。

[0245] 释放衬垫可以是硅化纸而不是硅化塑料膜。

[0246] 100%透明度对第二载体层或第二释放衬垫而言不是必要的。第二载体层或第二释放衬垫可以是半透明的,前提是它允许足够的光(紫外光和/或可见光)穿过它以使得在下面的粘合剂组合物层中能够发生可固化分子的光引发的自由基反应。

[0247] 第五实施方案

[0248] 现在将参考图23至25来描述采取替代皮肤闭合产品形式的本发明第五实施方案。

[0249] 图23是显示出将根据本发明第四实施方案的皮肤闭合产品500应用至患者前臂14上适当位置以用于闭合裂开伤口15的透视图。在采取粘弹性组合物形式的皮肤闭合产品500被从管90中调配时,裂开伤口15的皮肤边缘被显示通过由医生或护士的手21的拇指和食指拉伸分开伤口末端来推动到一起。在将组合物调配至患者皮肤上之后,医生或护士可在需要使用握在他或她的空闲手中的药刀或类似工具将组合物铺展在伤口部位上方以实现具有大致上均匀厚度的皮肤闭合膜502。

[0250] 图24是皮肤闭合膜502在患者皮肤原位上并且经受辐照(在此实例中来自灯60)以实现粘合剂组合物中可固化分子的固化,同时仍由使伤口末端拉伸分开的医生或护士的手21的拇指和食指将裂开伤口15的皮肤边缘推动到一起的透视图。来自灯60的光(紫外光或可见光,优选长波长紫外光)引发粘合剂组合物中可固化分子的固化。可固化分子的固化使皮肤闭合组合物从它的粘弹性状态变换至弹性状态。

[0251] 尽管图23和图24显示伤口15的皮肤边缘是由在伤口末端处在伤口纵向上拉伸患者皮肤的作用而推动到一起的,但将理解将皮肤边缘挤压到一起可能是更适合的技术。此外,可能需要多于一只手以将伤口的皮肤边缘在伤口的整个长度上推动到一起。在这些情况下,第二医生或护士可通过将皮肤闭合组合物调配至伤口部位上来进行帮助。

[0252] 管90中的皮肤闭合组合物可仅含有少量的粘合剂聚合物成分,因为粘合剂聚合物成分将使得皮肤闭合组合物很粘并且因此难以从管中调配。例如,皮肤闭合组合物可含有多达10重量%的粘合剂聚合物成分。优选地,皮肤闭合组合物含有多达5重量%或更少的粘合剂聚合物成分。如果存在的话,粘合剂可以是热熔丙烯酸材料如Nanostrength M65或Nanostrength M75。添加粘合剂聚合物成分的目的是用于皮肤闭合组合物粘度的调整。更优选地,皮肤闭合组合物不具有粘合剂聚合物成分,并且主要包含可通过自由基聚合固化的可固化分子,与光引发剂和较少次要配料。皮肤闭合组合物的粘度优选在1mPa.s至100,000mPa.s的范围内,更优选100mPa.s至20,000mPa.s。

[0253] 在固化后,处于它的弹性状态的皮肤闭合膜502能够使伤口15的皮肤边缘结合到

一起而不需要医生或护士的手21的帮助。图25是已固化皮肤闭合膜502在患者皮肤原位上覆于已闭合伤口上的透视图。

[0254] 如上文提及的,在已固化状态下,使皮肤闭合膜502的组合物从它的初始粘弹性状态变换至弹性状态。在弹性状态下,皮肤闭合膜仍牢固地粘贴至患者皮肤。此外,已固化皮肤闭合组合物层是对细菌的有效屏障。在初步抗细菌擦抹后,保留在患者皮肤表面上的任何细菌在已固化皮肤闭合组合物层中变得不动,并且由此阻止至伤口部位的迁移。皮肤闭合膜502也是抵抗灰尘以及其他外源颗粒和物质的机械屏障。

[0255] 因此,皮肤闭合膜502在患者皮肤上伤口15上原位保留。皮肤闭合膜是透气的,并且允许湿气从患者皮肤的孔逃逸。此外,皮肤闭合膜502具有良好的抗水性,并且不需要患者在洗浴或淋浴时的特殊注意。优选地,已固化皮肤闭合膜502是透明的,以允许下面的皮肤表面的检查而不需要去除皮肤闭合膜。随着伤口愈合进展,皮肤闭合膜502随皮肤细胞从患者皮肤表面的脱落而逐渐蜕掉。

[0256] 在固化期间暴露于氧气使皮肤闭合膜502的最上表面(即,不与患者皮肤接触的表面)在固化完成后仍稍有粘性。然而,这种轻微粘着性可通过用滑石对皮肤闭合膜502进行涂粉来抵消。

[0257] 或者,可用在上文第三实施方案的论述中所描述类型的细菌屏障300覆于已固化皮肤闭合膜502上,其中通过使用紫外光或可见光穿过位于粘合剂层302上方的硅化释放层305的辐照来固化细菌屏障的粘合剂组合物层302中的可固化分子。以这种方式固化粘合剂组合物层302中的可固化分子避免了表面粘着性,而下面的皮肤闭合膜502的表面粘着性有助于使细菌屏障原位保持。如先前描述的,在粘合剂层302的粘合剂组合物中的可固化分子已固化后,从细菌屏障的粘合剂层302上去除硅化释放层305。

[0258] 随着伤口愈合进展,组合的皮肤闭合膜502和粘合剂层302随皮肤细胞从患者皮肤表面的脱落而逐渐蜕掉。

[0259] 在另一个对抗表面粘着性的替代中,皮肤闭合组合物可包括含有脂肪族硫醇基的组分。除具有除氧性质外,脂肪族硫醇还可参与可固化分子经由硫醇-烯反应的自由基聚合。为了更有效促成固化反应,可使用具有两个或更多个硫醇基的组分,如三羟甲基丙烷三(3-巯基丙酸酯)或季戊四醇四(2-巯基乙酸酯)。胺增效剂如三乙醇胺或乙基-4-二甲氨基苯甲酸酯也可用于在暴露表面处减少自由基聚合的氧阻聚。

实施例

[0260] 现在将参考实施例来进一步说明本发明。首先,我们将描述可如何制备用于本发明的可转换型粘合剂组合物中的示例性寡聚可固化分子。

[0261] 反应1.用异氰酸酯侧基形成聚氨酯

[0262] 在这种情况下,二醇用于给出对异氰酸酯单体分子量的初始增加。将异氰酸酯、催化剂和溶剂装入配备有搅拌器的反应容器,并且加热至60℃。然后,经1小时的时期缓慢添加二醇,并且温度不升高于70℃。当已添加完所有二醇时,每30分钟从反应容器中移取样本并且在GPC仪器中分析(在下文鉴定)直至色谱图中无二醇痕迹可检测为止。

[0263] 反应2.甲基丙烯酸化寡聚物的合成

[0264] 以相似方式制备所有寡聚物。在搅拌下于60℃下进行反应,并且以保持反应温度

低于70℃的方式添加反应物。在反应容器中用含异氰酸酯组分、催化剂(如果先前未添加)和抑制剂开始所有合成,随后仔细地添加含羟基的甲基丙烯酸酯以便避免温度的急剧上升。

[0265] 在其中使用两种不同含羟基甲基丙烯酸酯的情况下,首先添加具有更高分子量的含羟基甲基丙烯酸酯,而随后在由GPC测量法证实更高分子的含羟基甲基丙烯酸酯已完全反应之后添加低分子的含羟基甲基丙烯酸酯。

[0266] 在添加完所有反应物之后,将温度提升至70℃,并且使混合物处于搅拌下持续两天的时期。然后,添加乙醇,并且将温度维持于70℃再持续两小时。

[0267] 合成丙烯酸酯寡聚物的实施例

[0268] 在下述实施例中,按以下顺序列举成分:

[0269] 1 异氰酸酯

[0270] 2 溶剂,如果存在的话

[0271] 3 催化剂

[0272] 4 二羟基组分,如果存在的话

[0273] 5 用于防止在存储期间过早转换的稳定剂

[0274] 6 含羟基的甲基丙烯酸酯

[0275] 7 乙醇

[0276] 8 含羟基的光引发剂,如果存在的话

[0277] 实施例1

	组分	量(g)
	1 Vestanate TMDI	252.5
	2 乙酸乙酯	105.6
	3 DBTDL	0.173
[0278]	4 丁二醇	44.0
	5 Irganox 1010	1.27
	6 Bisomer HEMA	192.3
	7 乙醇	10.0

[0279] 根据反应1和反应2进行合成。

[0280] 实施例2

	组分	量(g)
	1 Desmodur N3600	200.2
	2 乙酸乙酯	10.6
[0281]	3 DBTDL	0.192
	5 Irganox 1010	0.89
	6 Bisomer HEMA	144.1
	7 乙醇	10.0

[0282] 根据反应2进行合成。

[0283] 实施例3

	组分	量(g)
	1 Desmodur N3600	200.2
	2 乙酸丁酯	30.2
[0284]	3 DBTDL	0.160
	5 Irganox 1010	0.87
	6a Bisomer PPM5 LI	130.2
	6b Bisomer HPMA	110.5
	7 乙醇	10.0

[0285] 根据反应2进行合成。

[0286] 实施例4

	组分	量(g)
	1 Desmodur N3900	200.7
	2 乙酸丁酯	30.1
[0287]	3 DBTDL	0.24
	4 聚丙二醇 Mn=425	53.3
	5 Irganox 1010	0.97
	6 Bisomer HPMA	130.6
	7 乙醇	10.0

[0288] 根据反应1和反应2进行合成。

[0289] 实施例5

	组分	量(g)
[0290]	1 Desmodur N3600	20.3
	2 乙酸丁酯	3.1
	3 DBTDL	0.185
	5 Irganox 1010	0.97
	6 Bisomer HPMA	14.5
	7 乙醇	1.0
	8 苯偶姻	2.00

[0291] 实施例5是如何能够将潜在有毒和迁移的低分子量光引发剂化学键合至较高分子量寡聚体分子的实施例。

[0292] 通过以下步骤进行合成:将Desmodur N3600、乙酸丁酯和苯偶姻装入试剂瓶并且搅拌直至苯偶姻溶解为止,随后添加DBTDL并且将温度提升至60℃。在确定已消耗掉所有苯偶姻之后,根据反应2添加Bisomer HPMA。

[0293] 包括寡聚可固化分子的可转换型粘合剂组合物

[0294] 实施例6至10是配制成包括来自上述实施例1至5的寡聚物的根据本发明的可转换型粘合剂组合物的实施例。

[0295] 在下述实施例6至10中,按以下顺序列举成分:

[0296] 1 一种或多种基础粘合剂

[0297] 2 可固化分子

[0298] 3 光引发剂

[0299] 4 额外溶剂,如果存在的话

[0300] 实施例6

	组分	量(g)
[0301]	1 ATR PSA 505	21.2
	2 来自实施例1的寡聚物	8.80
	3 TPO-L	0.18

[0302] 实施例7

	组分	量(g)
[0303]	1 ATR PSA 505	22.1
	2 来自实施例2的寡聚物	7.75
	3 Irgacure 369	0.180

[0304] 实施例8

	组分	量(g)
[0305]	1 ATR PSA 505	22.1
	2 来自实施例3的寡聚物	7.96
[0306]	3 Irgacure 369	0.184
[0307] 实施例9		
	组分	量(g)
[0308]	1 Aroset 1874	23.0
	2 来自实施例4的寡聚物	9.2
	3 Irgacure 369	0.21
	4 乙酸乙酯	4.9
[0309] 实施例10		
	组分	量(g)
[0310]	1 ATR PSA 505	21.7
	2 来自实施例5的寡聚物	7.7
	4a 乙醇	3.0
	4b 乙酸乙酯	0.6

[0311] 制备细节

[0312] 将相应实施例6至10中的所有组分装入可密封玻璃罐,并且使用磁性搅拌器在免受紫外线源照射的保护下经大约60分钟的时期混合至均相溶液。然后,将所得粘合剂溶液使用具有150 μ m规格的刮胶机铺展至载体膜上,并且在室温下放置干燥10分钟。

[0313] 然后,使粘合剂涂层在通风风扇辅助的烘箱中于110 $^{\circ}$ C下进一步干燥额外10分钟。在干燥后,粘合剂涂层的厚度是约50 μ m。

[0314] 对于剥离研究而言,将23 μ m Hostaphan RNK 2600 (聚酯)膜转移至在制备中的粘合剂的暴露侧面以用于剥离研究。这时,将这种医用膜转移至粘合剂的暴露侧面,随后在进行迁移和膨胀试验之前去除附着至挠性医用膜的载体膜(如果存在的话)。

[0315] 剥离力测量

[0316] 在20分钟的停留时间之后,使用配备有100N负载传感器的Instron 5943试验台根据FINAT试验方法FTM1来测定剥离强度,但不同之处是高密度聚乙烯(HDPE)面板用作基板表面以及使用100mm/min的剥离速率(十字头速度200mm/s)以便收集在一次剥离力测量的时间范围内所有的必需数据。

[0317] 通过将粘合剂膜(粘附至HDPE板)暴露于穿过PET载体膜背衬、具有大约5mW/cm²光强、来自具有大约365nm窄光谱的XeLED-Ni3UV-R4-365-E27-SS灯的光来实现粘合剂转换。针对不同涂层的转换时间测量为在约1分钟的连续剥离强度试验期间(即,在辐照时粘合剂被剥离一段时间),辐照开始时间与大致上粘性瞬时损失发生时间之间的时间。测量剥离强度和转换时间四次,并且计算转换时间和剥离力(转换前和转换后)的平均值。

[0318] 结果在下方表1中呈现。其中粘附链中最弱点不再是内聚强度,并且替代地变化为变成粘合强度;失效模式从接触表面粘结破坏(CF)变化至所谓“清洁面板”(CP),指示无残留粘合剂留在试验板上。

[0319] 凝胶渗透层析(GPC)

[0320] 用四氢呋喃以1:100的比率稀释样本,并且以20 μ l的量注射至使用1ml/min流速的Waters HPLC 1515泵的进样阀中。所述仪器配备有连接至Waters 2414折射率检测器的Styragel HR3和HR1柱。用聚苯乙烯标准品进行校准。

[0321]

表 1-粘合剂组合物性质					
实施例 编号	涂层重量 (g/m ²)	转换前剥离力 (N/25mm)	转换后剥离力 (N/25mm)	转换时间 (秒)	初始剥离力 失效模方
6	44	15.1	0.26	5.9	CF
7	55	26.4	0.21	3.6	CF
8	66	23.3	0.20	3.8	CF
9	65	7.4	0.24	6.1	CP
10	52	6.3	1.5	38	CP

[0322] 医用膜膨胀和迁移试验

[0323] 由于医用膜与湿气接触或存在于粘合剂中的低分子量组分造成的医用膜的膨胀和起皱是医疗产品领域中反复出现的问题。这是不希望的,因为它意味着如果起皱足够严重以致形成将损害伤口部位的沟道,则包括医用膜的医疗产品(例如粘合性敷料、手术布、细菌屏障、皮肤闭合产品)可能致使不能应用于患者。

[0324] 因此,对实施例6至10的粘合剂用不同可商购获得的膜(称作EU29、EU31、B020-67和Code 48938)进行试验。据制造商所说膜EU29是防淋浴膜——当用户洗淋浴时基于这种膜的医疗产品应不膨胀或起皱。膜EU31是所谓的“反应性”膜,其在淋浴期间膨胀,但后来干透并且复原至它的未润湿情况。膜B020-67是在淋浴期间不膨胀或起皱的非反应性膜。

[0325] 在试验中,在载体膜(医用膜通常挠性强,因此它们通常供应有载体膜以便支撑另外的挠性膜)去除之后,由释放衬垫、粘合剂和待测试医用膜组成的层压物存储持续一周的时期,随后通过眼睛根据下方表2来判断膜的起皱。

[0326]

表 2-皱纹的数值描述	
0	相比于非层叠膜无可见变化
1-	几乎无可见变化
1	在表面的一些部分上有可见图案
1+	在表面上各处可看见可见图案
2-	在表面的一些部分上有指纹般图案
2	在整个表面上有指纹般图案
3	在整个表面上可看见明显的图案
4	明显的图案与起皱和沟道组合
5	在表面上各处有膨胀、沟道和皱纹

- [0327] 细胞毒性测试
- [0328] 提取培养基
- [0329] 完全细胞培养基：具有10％胎牛血清和50μg/mL庆大霉素的HAMF12 (均由Gibco供应)。
- [0330] 提取程序
- [0331] 在红光条件下,使用已由Sponsor供应的红膜覆盖的标准荧光灯 (A5,Encapsulite Int.Ltd,Bedfordshire,England,Internal Lumina REF_3337) 进行提取程序。在细胞毒性测试的这个描述中所有对红光的引用都指的是这种光源。
- [0332] 试验样本被切断为在两个释放衬垫之间的粘合剂的30×30mm正方形。去除一个释放衬垫,并且将粘合剂胶合至消毒玻璃烧杯的底部。然后去除第二衬垫。然后,用1.5ml完全细胞培养基覆盖粘合剂,这对应于每毫升培养基6cm²试验样本的表面面积的提取率。对十二块试验样本进行此重复。然后,将玻璃烧杯包裹在金属箔中以保护它们免受光的照射。将提取混合物在孵化器组中于37℃下轻轻混合24小时。在无菌条件下进行所述程序。
- [0333] 在提取周期的结束时,在红光下收集提取物并且在同一天用于细胞毒性试验中。提取物的外观不能被评估,因程序是在红光下进行的。除未稀释提取物以外,还测试了试验样本提取物的三种稀释物。这些稀释物是1+0.75、1+1.5和1+3 (一份提取物分别+0.75、1.5或3份新鲜培养基)。
- [0334] 细胞
- [0335] 所使用的细胞,L929小鼠成纤维细胞 (ECACC No.85011425) 从欧洲细胞培养物保藏中心得到,在补充有10％胎牛血清和50μg/mL庆大霉素的HAMF12培养基中培养。
- [0336] L929细胞作为单层培养物生长,通过使用胰蛋白酶-EDTA再悬浮、稀释并且然后再接种来再次培养所述细胞。在消毒塑料烧瓶中培养细胞,并且在空气中含5％二氧化碳的湿润气氛中于37℃下孵育。
- [0337] 将冷冻的原种培养物保存在液氮罐中-196℃下。当必需时周期性地制作新原种培养物:用胰蛋白酶-EDTA溶液处理汇合的培养物,将细胞在新鲜培养基中再悬浮,并且添加二甲基亚砜 (10％v/v)。将细胞悬浮液的小瓶在冷冻器 (-80℃) 中缓慢冷冻,然后转移至液氮罐。当需要时在水浴中37℃下融化细胞。

[0338] 在测定中使用新原种培养物之前,对细胞的一般外观和生长特征进行检查。

[0339] 细胞毒性测定

[0340] 在试验前一天,L929细胞的连续混合悬浮液用于接种24孔微量滴定板。恰好在试验前,检查培养物以确保细胞具有正常形态并且是近汇合的(超过80%和不足100%汇合)。通过用试验样本提取物替换正常培养基来处理三种培养物。还在三种培养物中各自测试了试验样本提取物的三种稀释物(1份提取物+0.75份新鲜细胞培养基、1+1.5和1+3)以表征任何观测的细胞毒性。贯穿处理时期使用金属箔保护细胞培养物免受光照射直至对细胞毒性的水平进行评分为止。当必需时使用红光用于处理和中性红染色剂的添加。

[0341] 用0.2mg/ml的月桂基硫酸钠(SLS,十二烷基硫酸钠)溶液处理三种阳性对照培养物(在消毒净化水中以20mg/mL制备SLS溶液,并且刚好在处理细胞之前将此溶液用细胞培养基稀释100倍至SLS终浓度0.2mg/mL)。用高密度聚丙烯(PP,NUNC 4.5mL冻存管)的提取物处理三种阴性对照培养物,所述提取物在细胞培养基中37℃下使用6cm²/mL的提取率制备24小时。包括了三种未处理对照培养物(用已以与试验项目提取物相同的方式加工的细胞培养基处理)。

[0342] 将已处理培养物在空气中含5%二氧化碳的湿润气氛中约37℃下孵育48小时。在这个处理时期的结束,用倒置显微镜检查培养物。将中性红染色剂(125μL)在检查前1-2小时添加至培养物以便明显区别活细胞和死细胞。针对各培养物使用下方表3(来自ISO10993-5表1和USP<87>表2)作为指导来记录单细胞层的一般外观和活细胞的近似百分率。

表 3-细胞毒性评估		
等级	反应性	培养物情况
0	无	离散的胞质内颗粒; 无细胞裂解。
1	轻微	不多于 20%的细胞是圆的、松散附着的并且不具有胞质内颗粒; 出现偶然裂解的细胞。
2	适度	不多于 50%的细胞是圆的并且缺乏胞质内颗粒; 无广泛细胞裂解和细胞之间的空区域。
3	中等	不多于 70%的细胞层含有圆形细胞或是裂解的。
4	严重	细胞层几乎完全破坏。

[0343] 如果细胞毒性等级是2或更小则认为试验样本通过试验。

[0344] 下方表4是针对实施例6至10的粘合剂组合物分子量、细胞毒性和医用膜起皱性质的组合表。表4显示出具有更轻分子量寡聚可固化基团的粘合剂组合物(尤其是实施例6,和实施例7)用膜类型EU29、EU31和Code 48938进行得较不好,而具有更高分子量寡聚可固化基团的粘合剂组合物(实施例8和实施例9)用所有受测试膜类型均进行得较好。

[0345] 这些结果显示,正如同常规粘合剂,当选择用于本发明所述可转换型粘合剂的医用膜时必须要注意。

表 4-粘合剂组合物分子量、细胞毒性和医用膜起皱性质

[0347]

表 4-粘合剂组合物分子量、细胞毒性和医用膜起皱性质								
实施例 编号	寡聚物的数均 分子量, Mn	寡聚物的重均 分子量, Mw	每千克双键 当量	细胞毒性 结果	根据表 2 标度的膜起皱严重度			
					EU29	EU31	B020-67	Code 48938
6	675	841	2.9	0	5	4	0	5
7	1024	1120	3.2	0	3	3	*	*
8	1311	1585	2.5	0	3	1-	0	1
9	1654	4082	2.2	0	1-	0	0	0
10	1107	1223	3.0	0	*	*	*	*

[0348] *未测试

[0349] 比较实施例

[0350] 以下比较实施例是含有可商购获得的寡聚物的可转换型粘合剂的实例, 制造商宣称所述寡聚物不具有任何CLP法规(“分类、标签和包装”)危险物并且属于低皮肤刺激物。应注意的是, 在粘合剂干燥过程中去除残留单体以及将可商购获得的寡聚物包括至基础粘合剂聚合物中预期会改善它们的生物相容性。

[0351] 在下述实施例中, 按以下顺序列举成分:

[0352] 1 基础粘合剂

[0353] 2 可固化分子

[0354] 3 光引发剂

[0355] 4 自由基稳定剂

[0356] 比较实施例A

组分 量(g)

1 Aroset 1450 Z 40 100.6

[0357] 2 CN 925 28.5

3 Irgacure 784 0.78

4 Irganox 1010 0.10

[0358] 比较实施例B

组分 量(g)

1 Aroset 1450 Z 40 40.0

[0359] 2 CN965 12.6

3 Irgacure 784 0.45

4 Irganox 1010 0.020

[0360] 比较实施例C

	组分	量(g)
	1 Aroset 1450 Z 40	22.0
[0361]	2 Genomer 4256	6.8
	3 Irgacure 784	0.14
	4 Irganox 1010	0.022

[0362] 比较实施例D

	组分	量(g)
	1 Aroset 1450 Z 40	24.8
[0363]	2 环氧甲基丙烯酸酯97-053	6.9
	3 Irgacure 784	0.14
	4 Irganox 1010	0.020

[0364] 根据按照描述于用于洗脱试验的ISO 10993-5标准中的方法的细胞毒性试验而测量的比较实施例A至D的细胞毒性在下方表5中显示。要注意未稀释的实例均展示出细胞毒性。为了确定是否较少浓缩的实施例将显示更有利的细胞毒性,对粘合剂组合物提取物进行稀释。在表中,稀释比指示提取物在进行细胞毒性试验之前被稀释至何种程度。表列出提取物:培养基的比率。应注意仅未稀释结果1:0决定样本是否已通过试验。当未稀释时所有的比较实施例均展示出最大可能细胞毒性得分4。

表 5-比较实施例的细胞毒性					
比较实施例	稀释比				
	未稀释	1:0.75	1:1.5	1:3	1:6
[0365] A	4	*	4	3	*
B	4	*	4	4	3
C	4	*	4	4	4
D	4	2	0-1	0	*

[0366] *未测试

[0367]

表 6-供应商表		
组分	描述	公司
Vestanat TMDI	三甲基六亚甲基二异氰酸酯	Evonik Industries AG
Vestanat T 1890	用 30%乙酸丁酯稀释的异佛尔酮多 异氰酸酯	Evonik Industries AG
Desmodur N 3600	六亚甲基聚异氰酸酯(异氰脲酸酯)	Bayer Material Science AG
Desmodur N 3900	六亚甲基多异氰酸酯(亚氨基噁二 噻二酮)	Bayer Material Science AG
Bisomer HPMA	甲基丙烯酸羟丙基酯	GEO Specialty Chemicals UK Ltd

[0368]

Bisomer HEMA	甲基丙烯酸羟乙基酯	GEO Specialty Chemicals UK Ltd
Bisomer PPM5 LI	聚丙二醇单甲基丙烯酸酯	GEO Specialty Chemicals UK Ltd
癸二醇	二醇	Sigma-Aldrich
丁二醇	二醇	Sigma-Aldrich
聚丙二醇 Mn 425	二醇	Sigma-Aldrich
Irganox 1010	季戊四醇四(3-(3,5-二叔丁基-4-羟 苯基)丙酸酯	BASF AG
Irgacure 369	2-苄基-2-二甲氨基-1-(4-吗啉代苯 基)-丁酮-1	BASF AG
Irgacure 784	双(.eta.5-2,4-环戊二烯-1-基)-双(2,6- 二氟-3-(1H-吡咯-1-基)-苯基)钛	BASF AG
TPO-L	紫外引发剂	Rahn AG
ATR PSA 505	自固化的丙烯酸共聚物	ATR Chemicals SA
Aroset 1450 Z 40	丙烯酸共聚物	Ashland Inc.
Aroset 1874	丙烯酸共聚物	Ashland Inc.
CN927	改性的脂肪族尿烷四丙烯酸酯	Sartomer
CN 965	脂肪族尿烷二丙烯酸酯	Sartomer
Genomer 4256	脂肪族尿烷甲基丙烯酸酯	Rahn AG
环氧甲基丙烯酸酯 97-053	环氧甲基丙烯酸酯	Rahn AG

[0369]

EU29	医用膜	Smith&Nephew Extruded Films Ltd
EU31	医用膜	Smith&Nephew Extruded Films Ltd
B020-67, 20μm	医用膜	Gergonne Industri
Code 48938	医用膜	Shanghai ISO Medical Products Co. Ltd
XeLED-Ni3UV-R4 -365-E27-SS	LED 紫外光源	Xenopus Electronix
HDPE 面板	用于剥离试验测量的面板	ChemInstrument Inc.
Hostaphan RNK 2600	聚酯膜	Mitsubishi Polyester Film GmbH

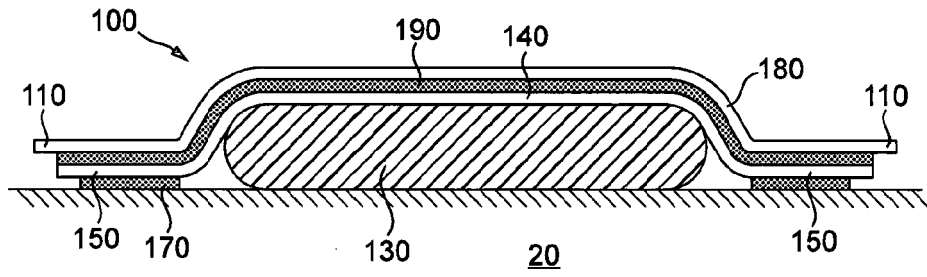


图 1

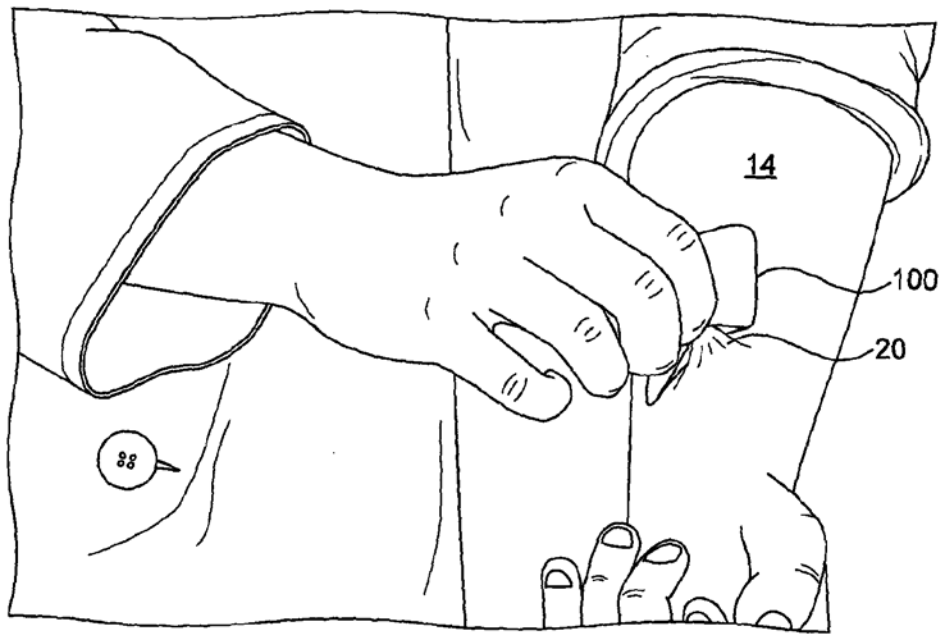


图 2

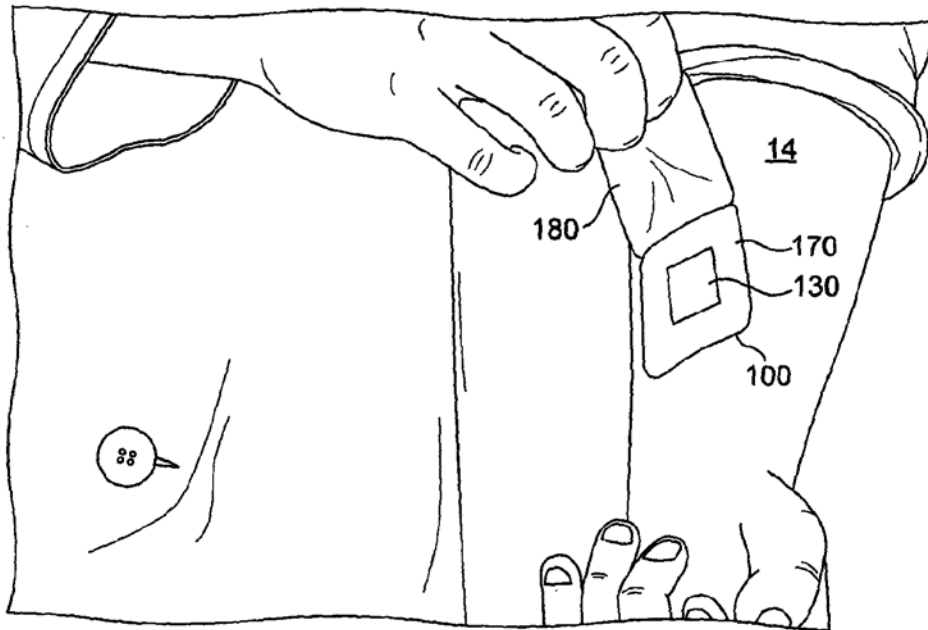


图 3

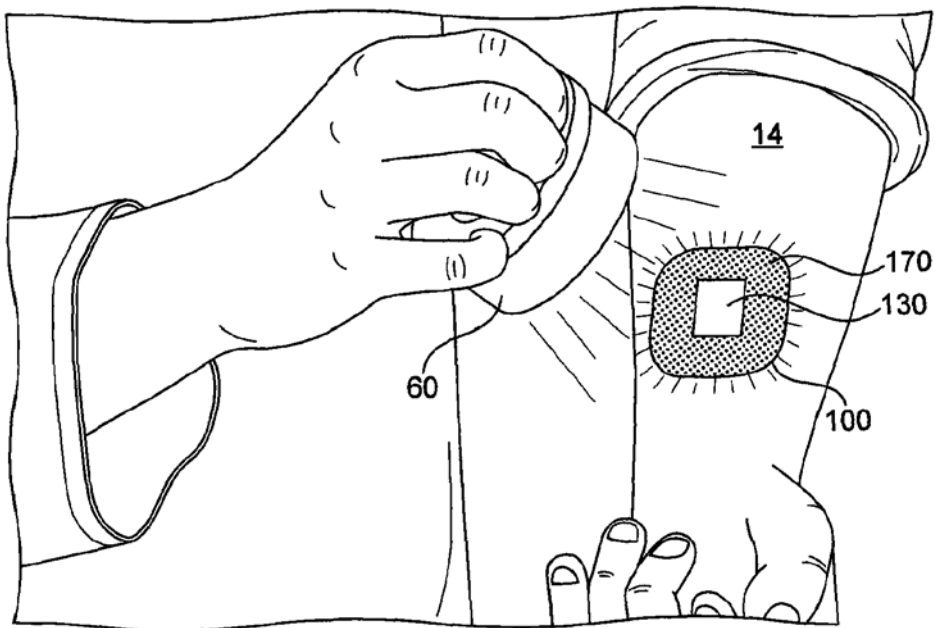


图 4

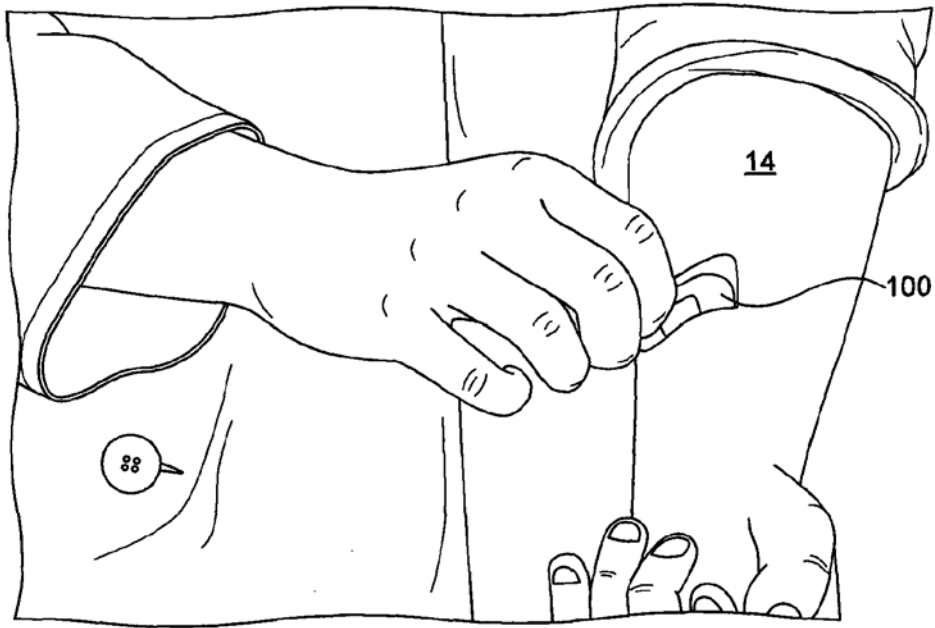


图 5

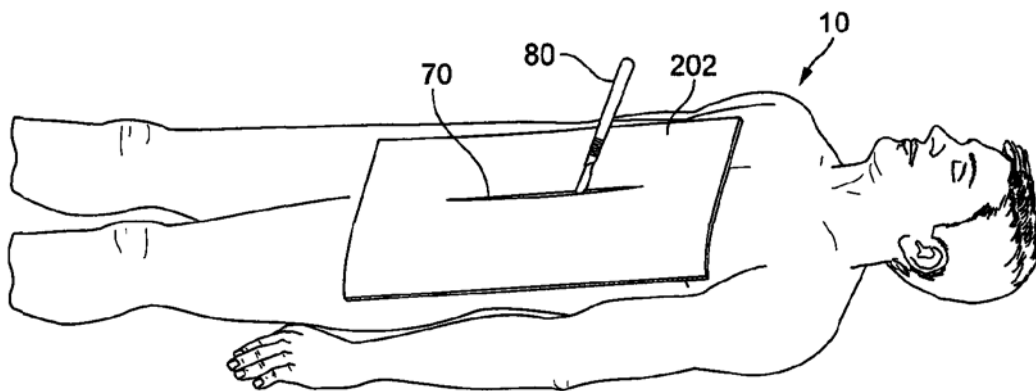


图 6

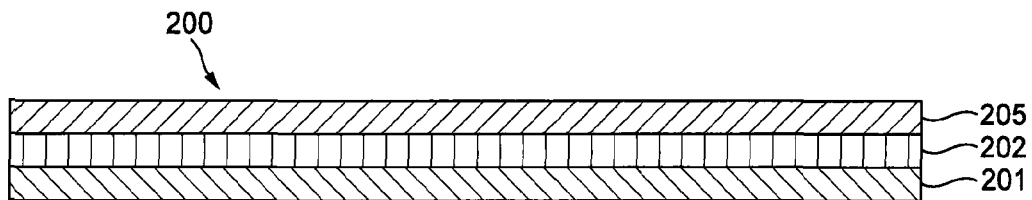


图 7

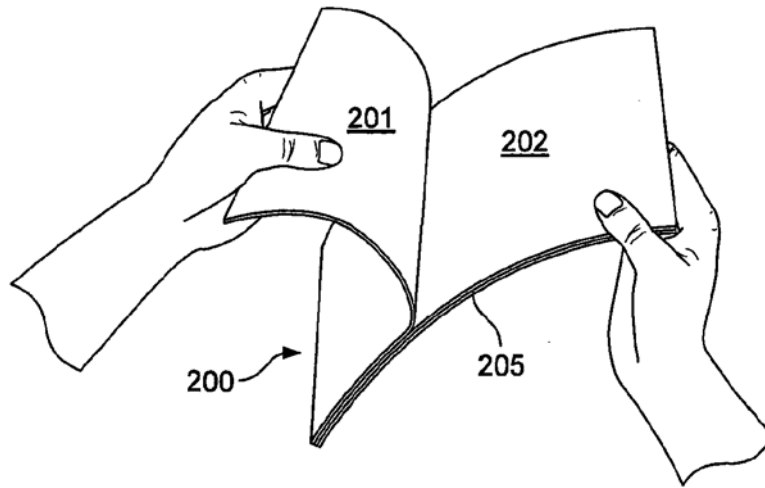


图 8

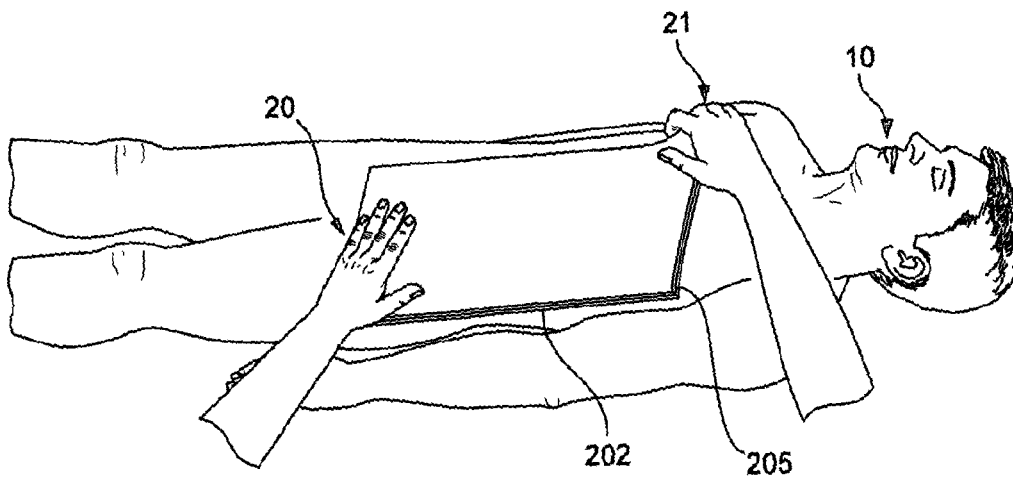


图 9

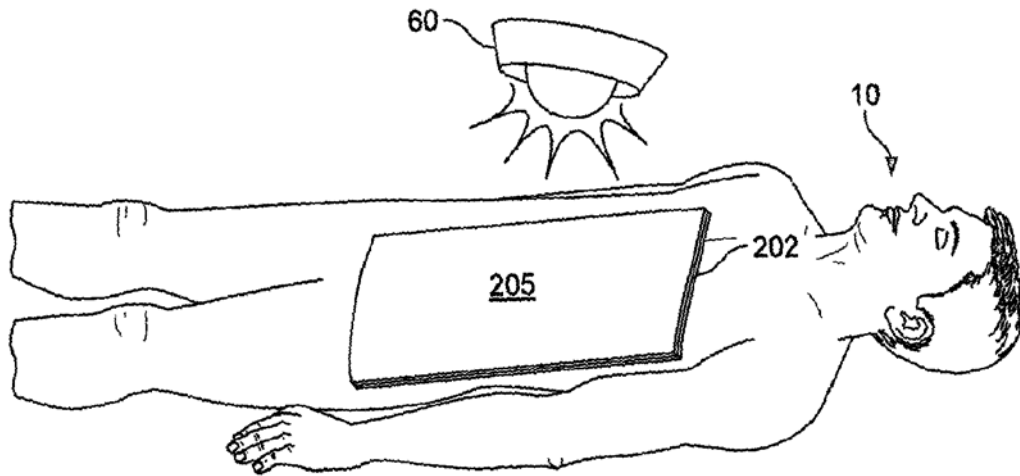


图 10

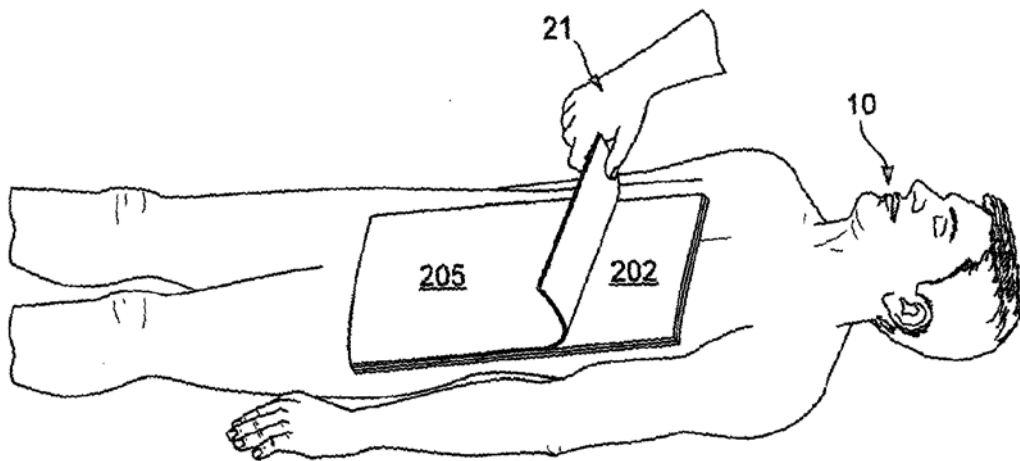


图 11

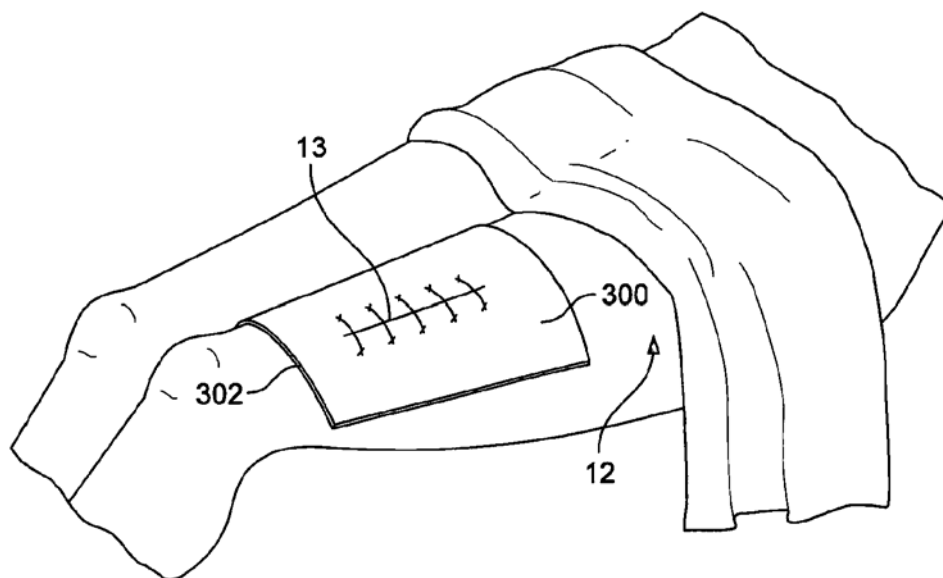


图 12

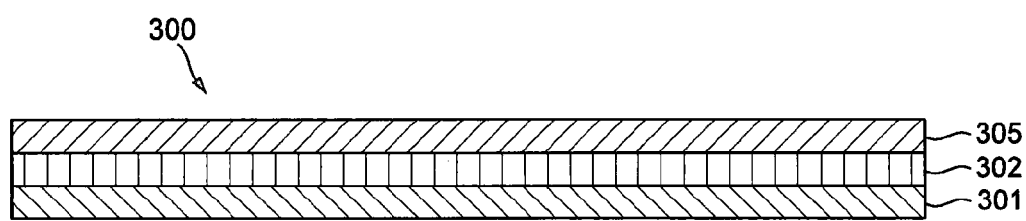


图 13

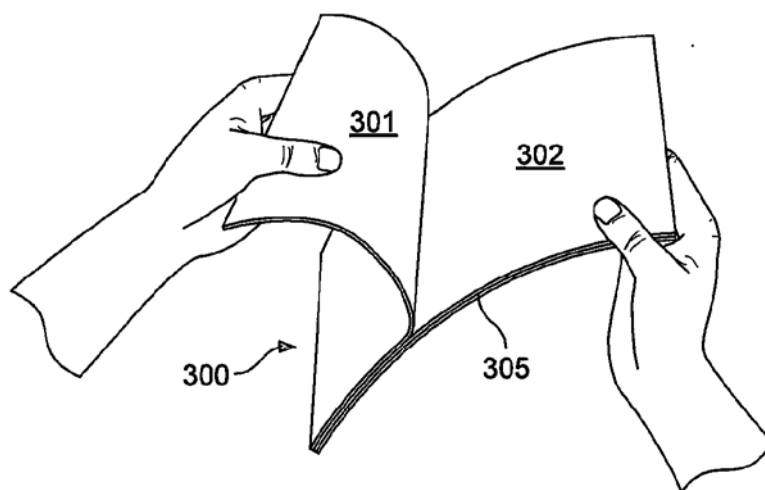


图 14

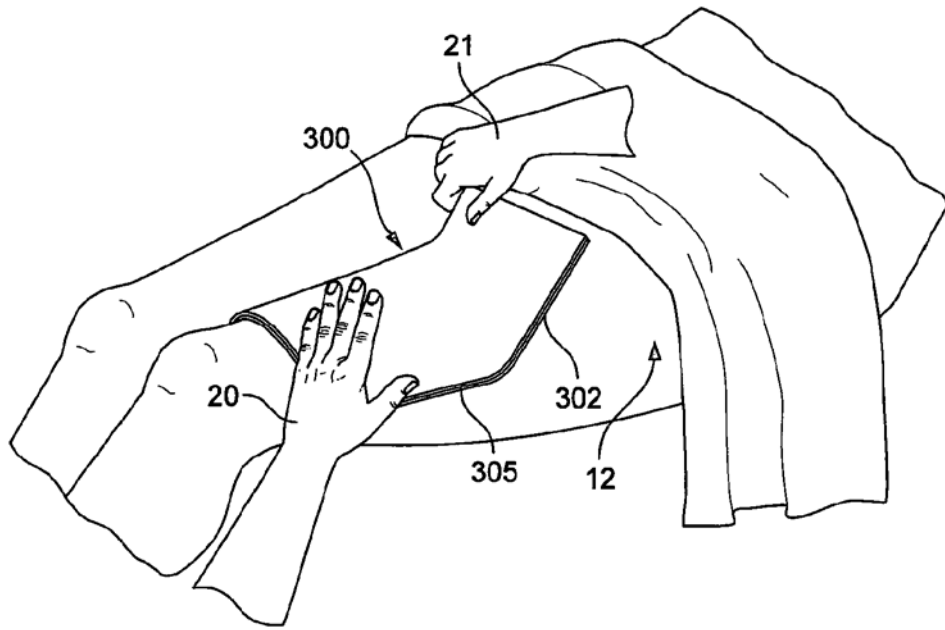


图 15

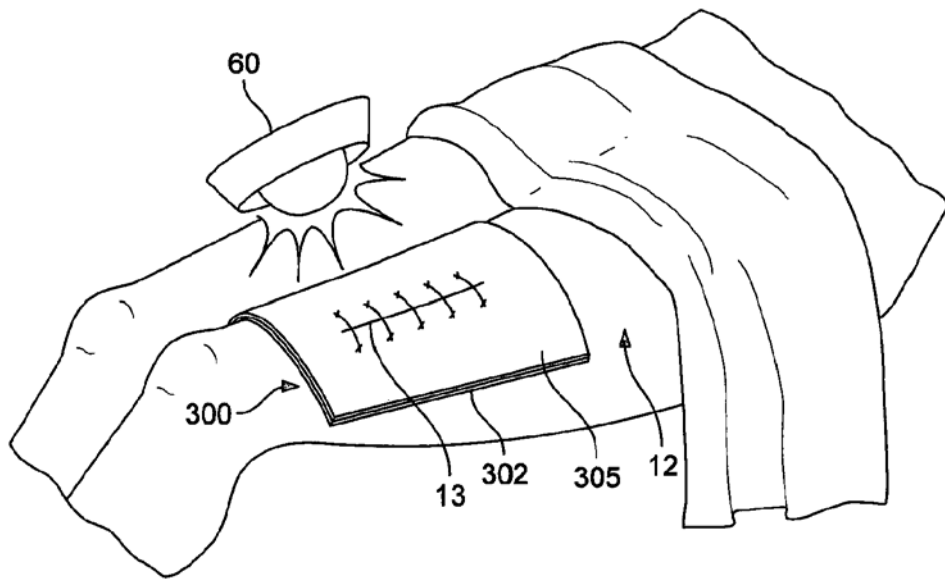


图 16

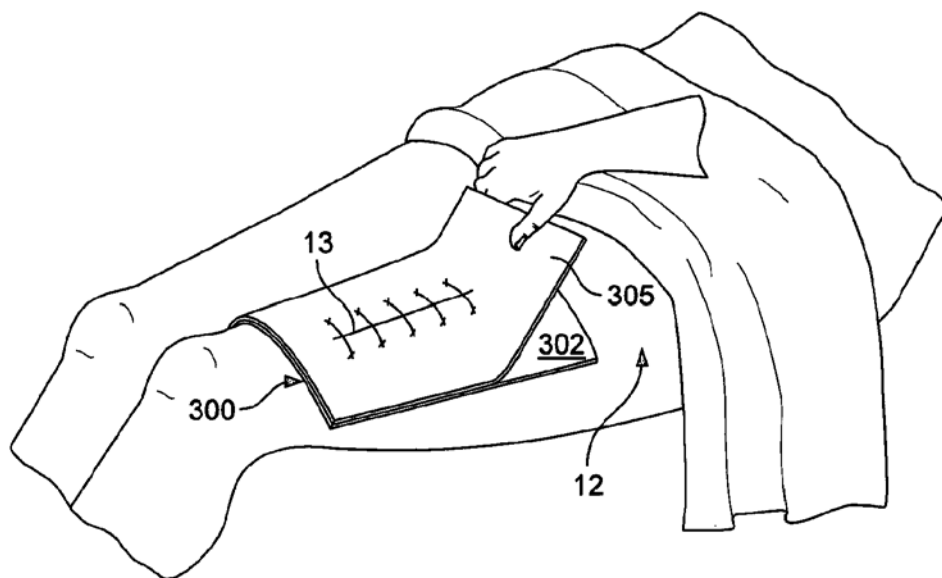


图 17

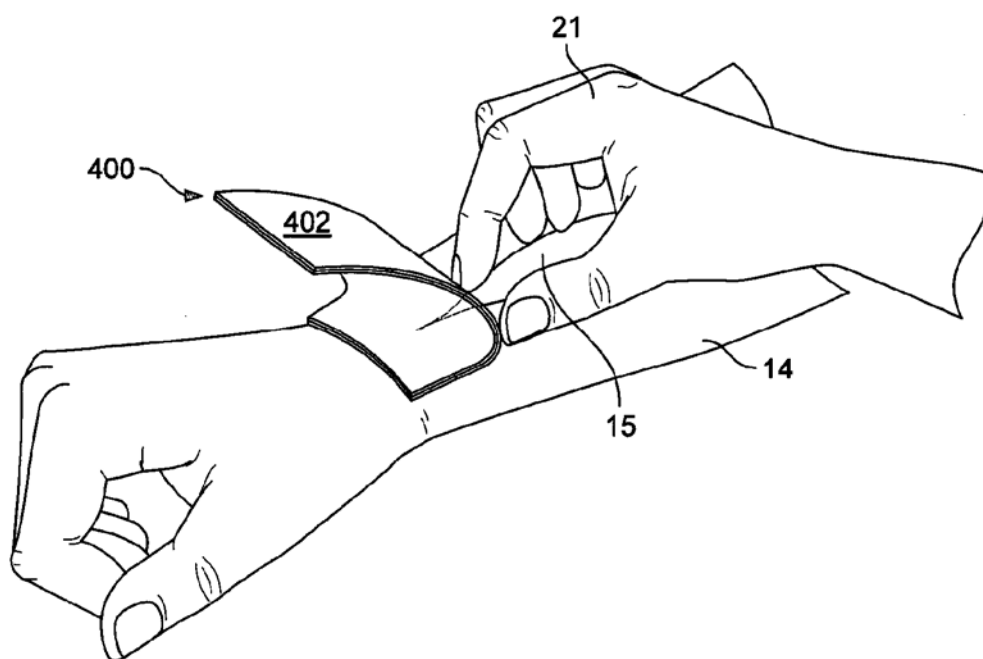


图 18

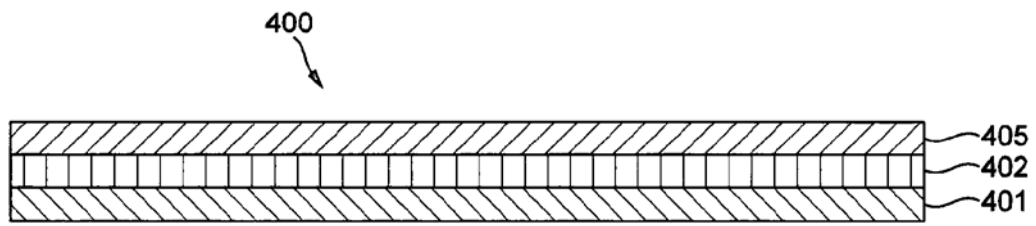


图 19

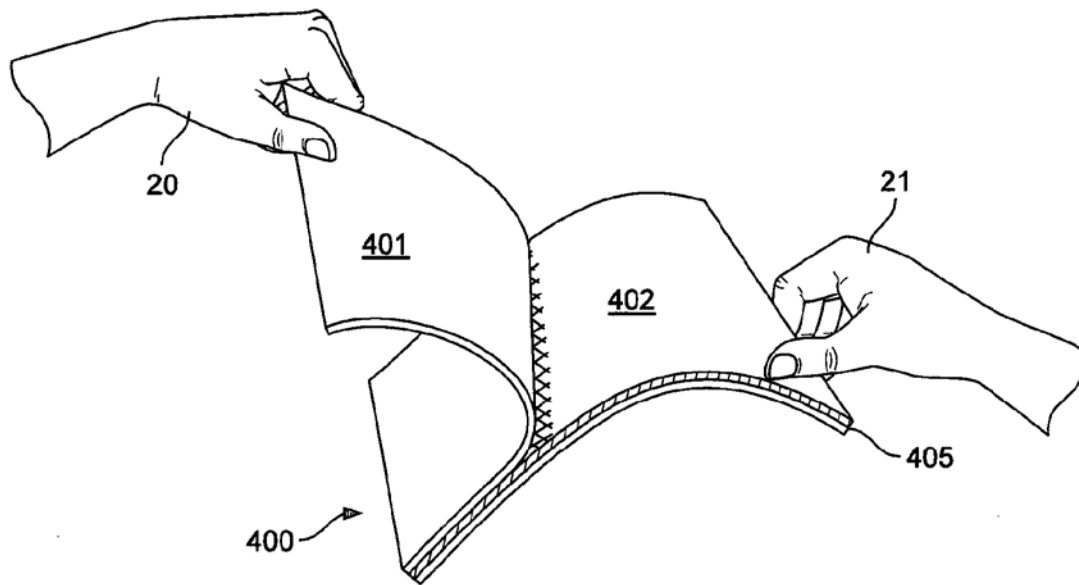


图 20

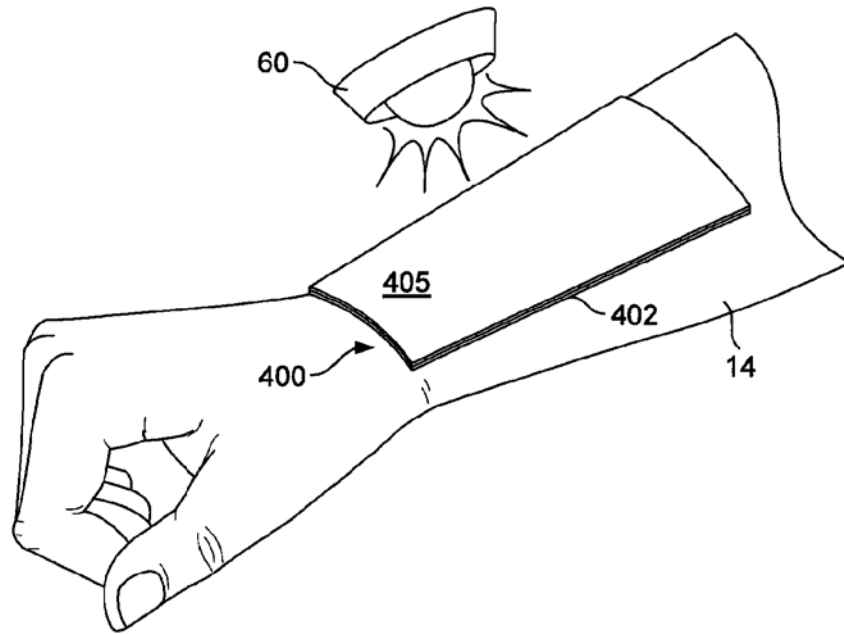


图 21

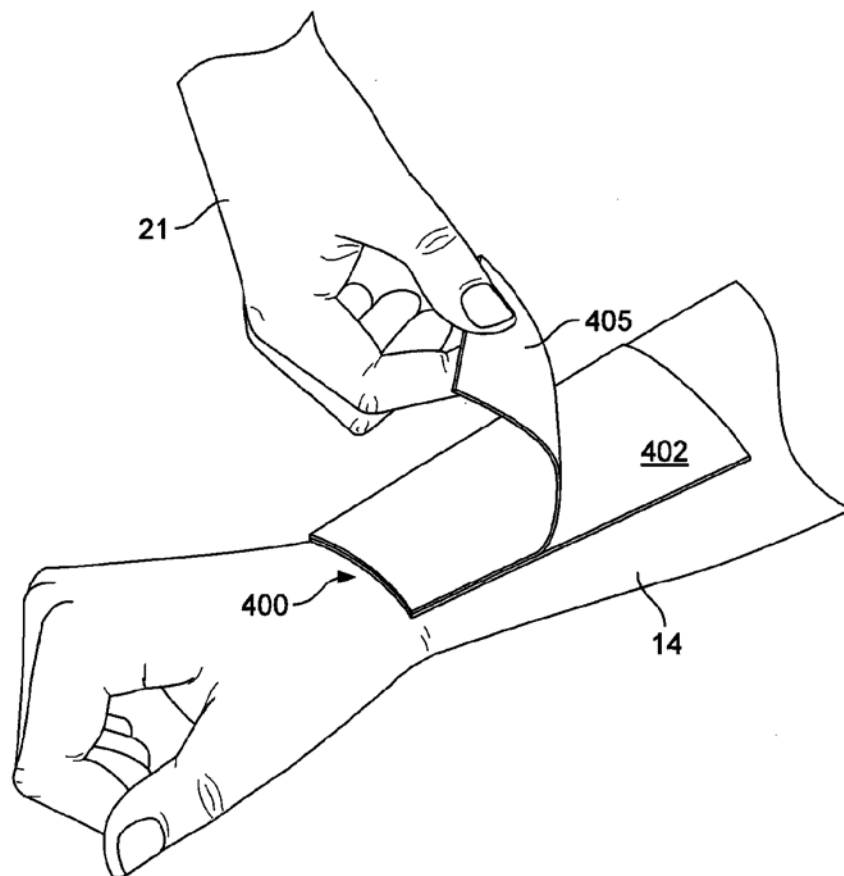


图 22

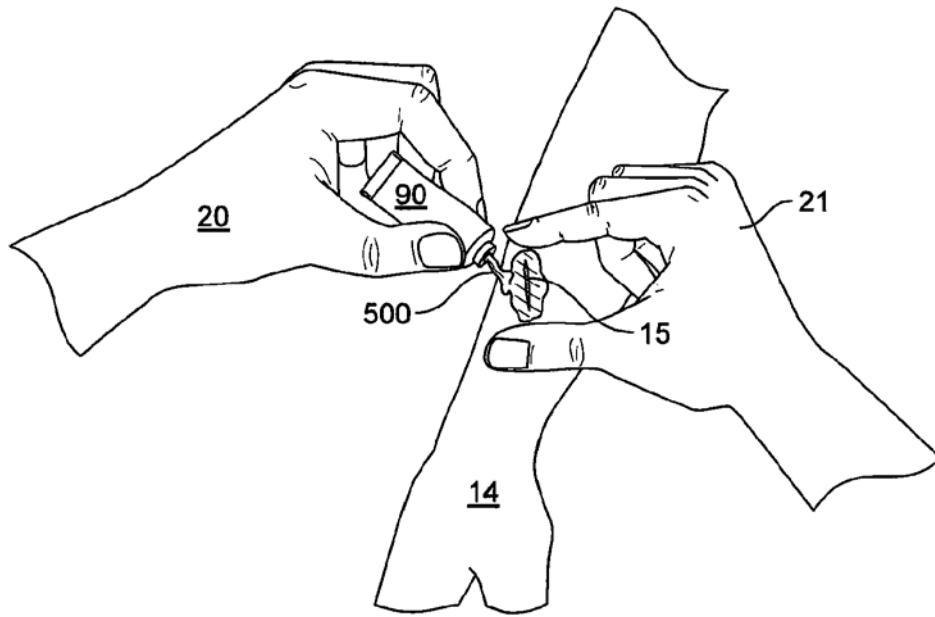


图 23

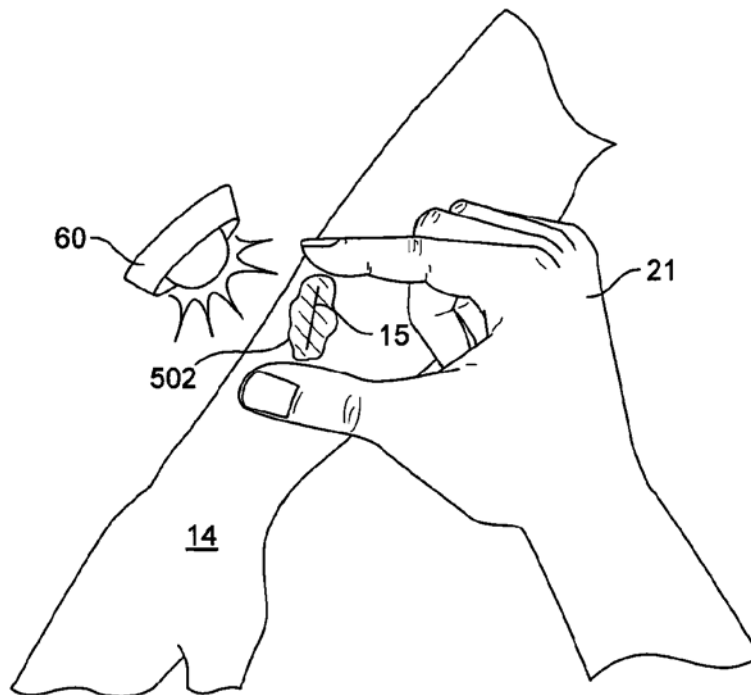


图 24

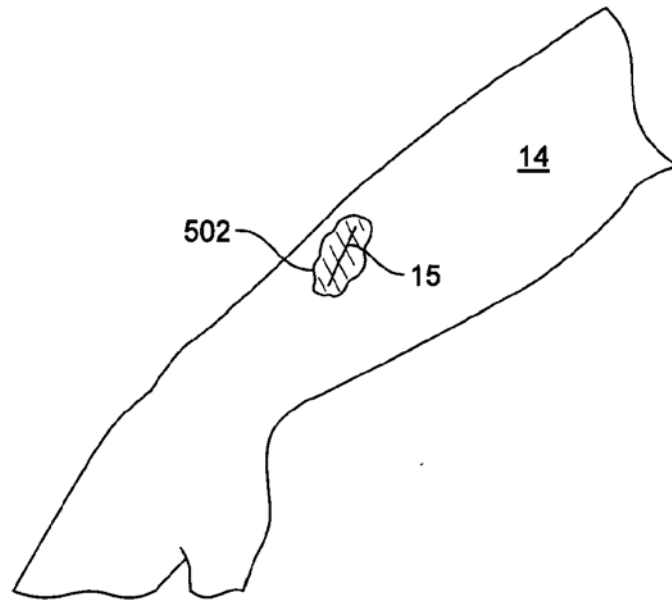


图 25