

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61L 15/58 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580026544.4

[43] 公开日 2007 年 7 月 4 日

[11] 公开号 CN 1993149A

[22] 申请日 2005.7.29

[21] 申请号 200580026544.4

[30] 优先权

[32] 2004.8.3 [33] GB [31] 0417267.2

[32] 2005.1.18 [33] EP [31] 05075123.9

[86] 国际申请 PCT/GB2005/002981 2005.7.29

[87] 国际公布 WO2006/013337 英 2006.2.9

[85] 进入国家阶段日期 2007.2.5

[71] 申请人 组织医药有限公司

地址 英国利兹

[72] 发明人 格雷姆·凯特尔韦尔

大卫·约翰·曼利

大卫·哈里·福琼 扬·托莫森

黛安娜·莫里斯

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

代理人 樊卫民 郭国清

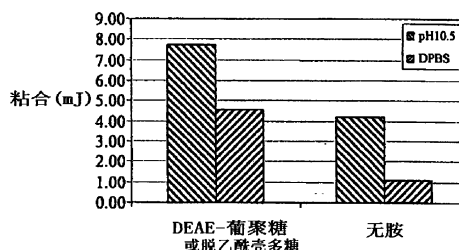
权利要求书 7 页 说明书 31 页 附图 4 页

[54] 发明名称

组织粘性材料

[57] 摘要

本发明涉及包括均匀的预成型交联基体的组织粘性薄片，该基体由一种或多种聚合物中形成，该薄片在使用时至少暴露一个表面，所述一种或多种聚合物中的至少一种为合成聚合物且具有第一形式的侧链官能团，通过一部分所述第一形式的官能团来交联所述基体，剩余的所述第一形式的官能团是游离的。该薄片特别用作组织粘合剂和密封剂，出于治疗目的而局部应用到身体的内表面和外表面。本发明还涉及包括支架材料的薄片、由与薄片材料类似的材料形成的三维制品、以及用该材料涂布的可植入医疗器械。



1. 一种包括均匀薄膜的组织粘性薄片，该薄片在使用时至少暴露一个表面，所述薄膜包括由一种或多种聚合物形成的预成型的交联基体，至少一种聚合物为合成聚合物且具有第一形式的侧链官能团，通过一部分所述第一形式的官能团来交联所述基体，剩余的所述第一形式的官能团是游离的。

2. 如权利要求 1 所述的薄片，其中第一形式的官能团可赋予薄片以生物粘附性。

3. 如权利要求 2 所述的薄片，其中第一形式的官能团选自：羟基、羧基、酰胺基、内酰胺基、醚基和酯基。

4. 如权利要求 3 所述的薄片，其中第一形式的官能团为羟基。

5. 如权利要求 3 所述的薄片，其中第一形式的官能团为羧基。

6. 如权利要求 4 所述的薄片，其中合成聚合物为多糖。

7. 如权利要求 6 所述的薄片，其中多糖为纤维素衍生物。

8. 如权利要求 7 所述的薄片，其中纤维素衍生物为纤维素醚。

9. 如权利要求 8 所述的薄片，其中纤维素醚为羟丙基纤维素。

10. 如权利要求 5 所述的薄片，其中合成聚合物选自：聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、和乙烯基吡咯烷酮与丙烯酸的共聚物。

11. 如权利要求 5 所述的薄片，其中合成聚合物包括通过可生物

降解的键连接的聚(丙烯酸)链。

12. 如前面任一项权利要求所述的薄片，其中合成聚合物的分子量大于 250,000。

13. 如前面任一项权利要求所述的薄片，还包括具有侧基的一种或多种聚合物，该侧基与第一形式的官能团不同。

14. 如前面任一项权利要求所述的薄片，其中至少一些第一形式的游离官能团被衍生化或活化，以形成组织活性官能团。

15. 如权利要求 1 至 13 中任一项所述的薄片，其中至少一些第一形式的游离官能团与包含组织活性官能团的一种或多种附加材料偶合。

16. 如权利要求 15 所述的薄片，其中包含组织活性官能团的一种或多种附加材料为组织活性聚合物。

17. 如权利要求 14 至 16 中任一项所述的薄片，其中组织活性官能团选自：亚氨酸酯、碳酸对硝基苯酯、环氧化物、异氰酸酯、丙烯酸酯、乙烯砜、邻吡啶基-二硫化物、马来酰亚胺、醛、碘乙酰胺、和 N-羟基琥珀酰亚胺酯基。

18. 如权利要求 17 所述的薄片，其中组织活性官能团为 N-羟基琥珀酰亚胺酯基。

19. 如权利要求 16 所述的薄片，其中组织活性聚合物选自：丙烯酸，乙烯基吡咯烷酮和丙烯酸 NHS 酯的共聚物，以及乙烯基吡咯烷酮、丙烯酸和丙烯酸 NHS 酯的三元共聚物。

20. 如权利要求 9 所述的薄片，其中羟丙基纤维素与乙烯基吡咯烷酮、丙烯酸和丙烯酸 NHS 酯的三元共聚物共轭。

21. 如前面任一项权利要求所述的薄片，其还包括一种或多种增塑剂。

22. 如权利要求 21 所述的薄片，其中增塑剂为多元醇。

23. 如权利要求 22 所述的薄片，其中多元醇选自：蔗糖、甘油和聚(乙二醇)。

24. 如权利要求 21 所述的薄片，其中增塑剂包括组织活性基团。

25. 如权利要求 24 所述的薄片，其中增塑剂为 α,ω -二 NHS 酯官能聚(乙二醇)或柠檬酸 NHS 酯。

26. 如前面任一项权利要求所述的薄片，其中薄片完全是合成的。

27. 如权利要求 1 至 25 中任一项所述的薄片，其中薄片包含小于 10% w/w、更优选小于 5% w/w、小于 1% w/w 或小于 0.1% w/w 的人或动物来源的材料。

28. 如权利要求 27 所述的薄片，其还包括一种或多种胺化和/或硫醇化的聚合物。

29. 如权利要求 28 所述的薄片，其中胺化聚合物是蛋白质。

30. 如权利要求 28 所述的薄片，其中胺化聚合物是多糖。

31. 如权利要求 29 所述的薄片，其中蛋白质是白蛋白。

32. 如权利要求 30 所述的薄片, 其中多糖选自: 二乙氨基乙基-葡聚糖(DEAE-葡聚糖)、脱乙酰壳多糖和脱乙酰壳多糖低聚糖。

33. 如权利要求 28 所述的薄片, 其中胺化聚合物是 PEG 衍生物。

34. 如权利要求 28 所述的薄片, 其中按组成薄片的成分的重量计, 一种或多种胺化和/或硫醇化聚合物的含量小于 10%。

35. 如前面任一项权利要求所述的薄片, 其还包括选自聚羟基丁酸酯-戊酸酯、聚己酸内酯和聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)中的无粘性添加剂。

36. 如权利要求 35 所述的薄片, 其中无粘性添加剂为聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)。

37. 如权利要求 35 或 36 所述的薄片, 其中按组成薄片的成分的重量计, 无粘性添加剂的含量为 0 至 10%。

38. 如前面任一项权利要求所述的薄片, 其中薄片的总厚度为 0.01 至 1mm。

39. 如权利要求 46 所述的薄片, 其中薄片的总厚度为 0.01 至 0.5mm。

40. 如权利要求 47 所述的薄片, 其中薄片的总厚度为 0.02 至 0.4mm。

41. 如前面任一项权利要求所述的组织粘性薄片, 其含水量小于 10% w/w。

42. 如权利要求 41 所述的组织粘性薄片, 其中含水量小于 5% w/w。

43. 如前面任一项权利要求所述的组织粘性薄片, 其中一个表面涂布有无粘性材料。

44. 如权利要求 43 所述的薄片, 其中无粘性材料为聚乙二醇、聚丙交酯或聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)。

45. 如权利要求 43 或 44 所述的薄片, 其中无粘性涂料的厚度为 10-50 μ m。

46. 如权利要求 43 至 45 中任一项所述的薄片, 其中无粘性涂料包括能吸收可见光的生色团。

47. 如权利要求 46 所述的薄片, 其中能吸收可见光的生色团为亚甲蓝。

48. 如前面任一项权利要求所述的薄片, 其中将基体应用到支架材料上。

49. 一种可植入的三维制品, 所述制品包括由一种或多种聚合物形成的预成型的交联基体, 至少一种聚合物为合成聚合物且具有第一形式的侧链官能团, 通过一部分所述第一形式的官能团来交联所述基体, 剩余的所述第一形式的官能团是游离的。

50. 一种可植入的医疗器械, 该器械的至少部分外表面具有涂料, 所述涂料包括由一种或多种聚合物形成的预成型交联基体, 至少一种聚合物为合成聚合物且具有第一形式的侧链官能团, 通过一部分所述

第一形式的官能团来交联所述基体，剩余的所述第一形式的官能团是游离的。

51. 如前面任一项权利要求所述的薄片、制品或器械，其中基体由所示比例的下列成分制得：

- a) 具有第一形式官能团的合成聚合物：20-80% w/w，更优选 20-70% w/w、30-60% w/w 或 40-60% w/w；
- b) 附加的合成聚合物：0-30% w/w，更优选 0-20% w/w 或 5-20% w/w；
- c) 增塑剂：0-30% w/w，更优选 10-30% w/w 或 10-20% w/w；
- d) 胺化和/或硫醇化聚合物：0-10% w/w，更优选 2-8% w/w；和
- e) 无粘性的成膜聚合物：0-10% w/w，更优选 0-5% w/w。

52. 一种用于制备权利要求 1 至 48 中任一项的薄片的方法，该方法包括：将基体的组分溶解或分散到合适的溶剂中，将所得溶液浇铸到合适的模具内或合适的板上，干燥以除去溶剂，并固化以获得所需的交联度。

53. 如权利要求 52 所述的方法，其中胺化或硫醇化的聚合物不溶于溶剂，作为微悬浮体被添加。

54. 一种将组织表面连接到另一个组织、或密封组织表面的方法，该方法包括：向组织表面应用权利要求 1 至 48 中任一项的薄片。

55. 权利要求 1 至 48 中任一项的组织粘性薄片促进伤口闭合的用途。

56. 权利要求 1 至 48 中任一项的组织粘性薄片为疝修补方法提供加固的用途。

57. 权利要求 1 至 48 中任一项的组织粘性薄片密封管状结构如血管、血管移植物和膀胱移植物、和 GI 道的用途。

58. 权利要求 1 至 48 中任一项的组织粘性薄片促进神经修复的用途。

59. 权利要求 1 至 48 中任一项的组织粘性薄片密封被切除的组织表面的用途。

60. 权利要求 1 至 48 中任一项的组织粘性薄片密封肺内气漏的用途。

61. 权利要求 1 至 48 中任一项的组织粘性薄片促进止血的用途。

62. 权利要求 1 至 48 中任一项的组织粘性薄片递送药物或其它治疗剂的用途。

63. 权利要求 1 至 48 中任一项的组织粘性薄片预防术后粘合的用途。

64. 权利要求 1 至 48 中任一项的组织粘性薄片在微创方法中的用途。

65. 一种组织粘性薄片，基本上如上面所述和如实施例 A 或 B 所说明。

组织粘性材料

发明领域

本发明涉及一种包括交联聚合物母体的柔韧薄片，该薄片适合用作组织粘合剂和密封剂，以为了治疗目的而局部应用到身体的内表面和外表面。本发明还涉及用于制备该薄片的方法和使用该薄片的方法。具体地，本发明涉及自粘性的、可生物相容的和可水合的聚合物薄片，该薄片可以用于治疗目的，例如伤口愈合、连接、密封和加固弱化的组织，和用于递送药物，本发明还涉及制备和使用该薄片的方法。本发明还涉及由与薄片材料类似的材料中形成的三维制品，并涉及用该材料涂布的可植入医疗器械。

发明背景

对于许多手术应用或其它治疗应用，使用能够粘合至生物学组织的材料，例如作为使用机械紧固件如缝合线、钉等的替代物引起了人们的极大关注。迄今提出的这些材料的剂型包括粘稠溶液或凝胶，它们被制成粘稠溶液或凝胶的形式，或者就在使用前通过混合成分而制得。然后使用合适的给药器械如注射器将这些剂型施用到组织表面。

上述剂型类型会遇到许多缺点。如果剂型是低粘性的，它就会从施用区域扩散，因此难以准确施用到所需的组织区域。另一方面，如果剂型是过粘的，则难以分配。在任一种情况下，制成水合形式的剂型都可能具有有限的寿命，可能会遭遇过早固化。因此可能必须立刻使用全部剂型或者弃去。而且，就在使用前通过混合成分来制备剂型，这明显是费力和耗时的。除了这些缺点外，这些剂型在组织表面之间提供的粘合度也可能小于所需的粘合度。

组织粘性材料的剂型还被应用到合适的载体上，以应用到组织表

面上。在广阔范围的医疗应用中充分证明了薄片、贴片或薄膜形式的治疗材料局部施用到身体的内部或外部器官的用途。但是，至今提出的产品的缺点在于，对下面组织的粘合度，尤其是较长期的粘合度，可能是不够的。虽然初始粘合性可能是令人满意的，但通常在仅几秒或几分钟后，薄片可能随后从组织上脱落，例如由于薄片应用后的水合作用。此外，产品的柔韧性可能不足以使它容易地配合所应用的表面，这还可能对于其粘合也具有不利影响。

由于这些产品的粘合度不够，就必须提供进一步的加固，例如通过机械连接，使用缝合线、钉等。或者，为了引发粘合剂剂型与下面组织的化学结合，从而使组织表面相互结合，可以施加能量(例如光能或热能)。显然，这些方法会引入其他缺点。使用机械紧固件如缝合线或钉通常就是这样的，希望能取代或避免使用这些产品。在许多情况下，使用这些紧固件是不完全有效的(例如在肺上)，或者是不希望的，因为引入它们会使其他的组织区域弱化。使用外部能量需要提供和操作这些能量的来源。这些能源可能昂贵并难以操作，尤其是在手术室或类似环境的限制下。而且，对于外科医生来说，使用外部能量来连接可能既耗时，又(在一些情况下)需要非常谨慎的判断，以评价何时输送足够的能量以实现连接，而不会损害下面的组织。

WO 00/02539 公开了一种包含活性剂的局部膏药，该活性剂为非甾类抗风湿药的形式。膏药由应用有自粘性基体层的惰性背衬层组成，所述自粘性基体层基于聚丙烯酸酯粘合剂并包含活性剂。

WO 02/34304 公开了用于体内或体外局部应用的多层薄片。薄片包括可交联的材料和具有生物粘附性的合成聚合物。

WO 2004/087227 公开了组织粘合剂型，该剂型包括可交联的微粒物质，掺混着包括组织活性官能团的微粒材料。为了形成适合应用到身体的薄片，可以将剂型应用到芯材上。

WO 03/20824 公开了一种基于自粘性聚丙烯酸的凝胶基体，其包括乙烯基吡咯烷酮的均聚物或共聚物作为聚丙烯酸的交联剂。

现在已经设计出对上述普通类型的组织粘性薄片的改进、和对于组织粘性材料的相关应用的改进，以克服或充分减轻现有技术的上述和/或其它缺点。

发明简述

根据本发明的第一方面，提供了包括均匀的预成型的交联基体的组织粘性薄片，该基体由一种或多种聚合物形成，所述薄片的至少一个表面在使用时会暴露，所述一种或多种聚合物中的至少一种为合成聚合物且具有第一形式的侧链(appendant)官能团，通过一部分所述第一形式的官能团来交联所述基体，剩余的所述第一形式的官能团是游离的。

在某些实施方案中，第一形式的官能团是合成聚合物(或者当基体包括多种具有第一形式官能团的合成聚合物时，为一种或多种合成聚合物)中仅存的侧基(appendant group)。

在其它实施方案中，合成聚合物(或者当基体包括多种具有第一形式官能团的合成聚合物时，为一种或多种合成聚合物)还可以包括与第一形式官能团不同的附加侧基。

在某些实施方案中，当基体包括多种合成聚合物时，所述多种合成聚合物中所含的不同于第一形式官能团的附加侧基可以全部相同，或者它们可以不同，即该附加侧基可以是多种类型的基团。

在本发明中，一部分第一形式的官能团会参与基体的交联，而剩余者是游离的。这只是意味着这些官能团中的一些、但仅仅一些在制

备过程中会与剂型所含的其它官能团反应，从而形成交联的基体，而剩余的第一形式官能团在制备过程中不参与交联，因此在成品中以未反应的形式存在。可以使用的能够确保仅有一些第一形式的官能团参与基体交联的方法对本领域技术人员是显而易见的，一种这样的方法包括混合具有适当化学计量比的成分。

第一形式的官能团可以是能够与剂型中一种或多种组分反应以使基体交联的任何官能团。

最优选通过共价键合来交联基体。

优选地，第一形式的官能团可赋予薄片以生物粘附性。这意味着材料应该对所应用的生物组织具有良好的初始粘合性。具有这种性质的聚合物典型地包含具有高离子密度的化学基团，例如羟基、羧基、酰胺基、内酰胺基、醚基和酯基、及其盐，通过形成离子键和氢键、偶极-偶极相互作用和范德华力，这些基团与组织协同地相互作用。

因此，第一形式的官能团优选选自：羟基、羧基、酰胺基、内酰胺基、醚基和酯基。特别优选的第一形式官能团为羟基或羧基。

在所述或各种合成聚合物中所含的第一形式官能团中，有一些会参与基体的交联。这种交联发生在制造薄片的过程中，而不是发生在将薄片应用到组织上后(尽管有可能会接着继发一定量的附加交联)。剩余的第一形式官能团是游离的。在本发明的某些实施方案中，至少一些第一形式的游离官能团是衍生或活化的形式，从而形成组织活性官能团，即在使用时对薄片所应用的组织具有化学活性的，或者对组织具有增加活性的基团。例如，当第一形式的官能团是羧基时，一部分游离羧基可以被转化成活性酯，尤其是 N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)酯基团。

在本发明的其它实施方案中，至少一些第一形式的游离官能团会偶合到附加部分如聚合部分上，这些部分包含组织活性官能团。

本发明薄片的主要优点在于，它能有效地结合到组织上，从而使它能用于各种医疗应用。在优选实施方案中，薄片对它所应用的组织具有良好的初始粘合性(因此可以描述为“自粘性”)，并且在较长的时间范围仍能充分粘合到组织上。不希望受任何理论的约束，据信薄片对组织的初始粘合性来自薄片对组织的电子结合，通过在剂型的组织活性功能团与组织之间的化学结合，尤其是在组织表面上的胺基和/或硫醇基与薄片的组织活性基团之间的化学结合，可以补充或取代这种电子结合。

薄片对组织表面具有良好的初始粘合性，这据信是由于薄片和组织表面之间的范德华力和/或氢键所致。在与组织表面接触后，薄片被水合，从而引起组织活性官能团与下面组织表面之间的反应。组织活性官能团与下面组织之间的这种反应导致薄片与组织表面之间的高度粘合。薄片可以吸收生理流体(作为应用到渗出性组织表面的结果)、和在应用后用于使薄片水合的任何附加溶液(这些流体可以是手术冲洗时使用的常用溶液)，变得对组织表面更依从和粘合，从而提供粘合密封、止血和静气(pneumostatic)功能。

使用薄片减少或消除了对机械连接至组织的附加方式(例如缝合线或钉)的需要，或提供热或光形式的外部能量以将薄片粘合到下面组织的需要。本发明薄片的另一个优点在于，它是作为预成型的制品应用到组织上的，而不是就在使用前通过混合材料而制备的。

此外，因为薄片被制成固体形式，也就是直到薄片与组织表面接触并在其上水合后，薄片才会基本上失活，所以薄片不易于发生过早反应，结果是其贮存期限相当长，例如当在室温下正确贮存时大于六个月。

术语“薄片”是指制品的厚度显著小于制品的其它尺寸。或者可以将该制品描述为贴片或薄膜。

因为预成型的交联基体是均匀的，这意味着它在全部范围内具有连续均匀的组成，而不具有多层结构或是由离散的物理区域如粒子形成的，所以薄片可具有改善的柔韧性和/或比现有技术的薄片更不易碎。

在某些实施方案中，可能必须或希望向薄片中添加支架(scaffold)以增加薄膜的机械强度和/或柔韧性以用于特定的应用。因此，在本发明的另一个方面，提供了一种组织粘性薄片，该薄片包括应用到支架材料上的、均匀的、预成型的交联基体，所述基体由一种或多种聚合物形成，所述一种或多种聚合物中的至少一种为合成聚合物且具有第一形式的侧链官能团，通过一部分所述第一形式的官能团来交联所述基体，剩余的所述第一形式的官能团是游离的。

合适的支架优选由生物相容的可生物降解的材料组成。支架方便地为一块材料的形式，将均匀的预成型的交联基体应用到薄片的一侧或两侧。在这种情况下，产物是多层形式。支架可以是连续的或有孔的。最优选地，支架是穿孔的。在特别优选的实施方案中，形成的支架薄片具有一排穿孔，将均匀的薄膜应用到支架薄片的一侧或两侧。

本发明的其它实施方案具有可植入体内的三维制品形式。因此，在本发明的另一方面，提供了可植入的三维制品，所述制品包括预成型的交联基体，该基体由一种或多种聚合物中形成，所述一种或多种聚合物中的至少一种是合成的聚合物并具有第一形式的侧链官能团，通过一部分所述第一形式的官能团来交联所述基体，剩余的所述第一形式的官能团是游离的。

例如，这种形式的三维制品可以为塞子、小球或小拭子(pledget)

的形式。

本发明也可以用于给可植入的医疗器械提供粘合涂料。因此，在本发明的另一方面，提供了可植入的医疗器械，该器械的至少部分外表面具有涂料，该涂料包括由一种或多种聚合物形成的交联基体，所述一种或多种聚合物中的至少一种为合成聚合物且具有第一形式的侧链官能团，通过一部分所述第一形式的官能团来交联所述基体，剩余的所述第一形式的官能团是游离的。

在本发明的下面详细描述中，主要参考薄片形式的本发明实施方案。但是将会理解，在适当时，类似的评述适用于涉及支架、可植入三维制品或可植入器械上的涂料的本发明实施方案。

在另一方面，本发明还提供了一种将组织表面连接到另一个组织、或密封组织表面的方法，该方法包括将本发明第一方面的薄片应用到组织表面。

本发明的薄片可以用于将一种或多种治疗活性剂递送到应用薄片的位置。在这种情况下，例如通过将活性剂与制造薄片时所用的其它成分相掺混，可以将活性剂添加到薄片。或者，活性剂可以与剂型的组分共价结合。但是，在其它实施方案中，薄片不包括治疗活性剂。

附图简述

图 1 表示聚合丙烯酸 N-羟基琥珀酰亚胺酯以获得羟基官能聚合物。

图 2 显示了通过与琥珀酰氯的反应来耦合图 1 的羟基官能聚合物。

图 3 说明了通过碱水解从图 2 的耦合聚合物中除去 NHS 基团。

图 4 显示了用铈(IV)将丙烯酸接枝聚合到羟基官能聚合物上。

图 5 显示了图 4 的接枝共聚物可在体内降解的机理。

图 6 表示基于聚(丙烯酸)的可生物降解的聚合物的合成。

图 7 显示了本发明组织粘性薄片对离体猪肝的平均粘附功。

发明详述

简写

AAc	丙烯酸
AIBN	偶氮异丁腈
CMC	羧甲基纤维素
DCC	二环己基碳二亚胺
DCU	二环己脲
DEAE-葡聚糖	二乙氨基乙基-葡聚糖
DMF	二甲基甲酰胺
ENT	耳、鼻和喉
HEMA	甲基丙烯酸羟乙酯
HPC	羟丙基纤维素
HPC-三元共聚物	HPC 与 PEG 二羧酸交联并与聚 (VP-AAc-AAc(NHS))部分偶合的共轭物
HPMC	羟丙基甲基纤维素
M_n	数均分子量
M_w	重均分子量
DPn	聚合度
NHS	N-羟基琥珀酰亚胺
PCL	聚己酸内酯
PEEK	聚醚酮
PEG	聚乙二醇
PTFE	聚四氟乙烯
PHBV	聚羟基丁酸酯-戊酸酯
PLG	聚(DL-丙交酯-共(co)-乙交酯)
聚(VP-AAc)	乙烯基吡咯烷酮和丙烯酸的共聚物
聚(VP-AAc(NHS))	乙烯基吡咯烷酮与丙烯酸 NHS 酯的共 聚物

聚(VP-AAc-AAc(NHS)) 乙烯基吡咯烷酮、丙烯酸和丙烯酸 NHS
酯的三元共聚物

PVOH 聚乙烯醇

一种或多种聚合物的性质

薄片包括一种或多种聚合物,所述聚合物交联(在制造过程中)形成基体。至少一种聚合物是合成的,并包括第一形式的侧链官能团。

第一形式的官能团可在基体中实现三种功能:

- a) 一部分第一形式的官能团参与交联;
- b) 剩余的第一形式官能团中的至少一些仍是游离的,可以在薄片和其所应用的组织之间提供良好的触点粘结(即生物粘附性);和
- c) 促进基体和其所应用的组织表面之间形成共价键,一些第一形式的游离官能团可以是衍生化或活化的形式,从而它们构成组织活性基团,和/或可以与包含组织活性基团的其它部分偶合。

羟基或羧基可以实现上述的所有三种功能,因此强烈优选的是,具有第一形式官能团的所述或各种合成聚合物都应具有侧链羟基或侧链羧基。

在用于本发明时,具有侧链羟基的优选合成聚合物是合成的多糖,优选纤维素衍生物,更优选纤维素醚。具有侧链羟基的最优选合成聚合物是羟丙基纤维素(HPC)。

在用于本发明时,具有侧链羧基的合成聚合物的优选例子包括聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)和聚(VP-AAc)。

在用于本发明时,聚(丙烯酸)是一种特别优选的合成聚合物。可以以商品名 Carbopol 购得合适级别的聚(丙烯酸)。

已发现分子量大于 250,000 的聚(丙烯酸)具有特别良好的粘合性能。通过简单的制造方法,用包括作为 Carbopol 907(分子量 M_w 为约 500,000)出售的聚(丙烯酸)级别的剂型进行初步研究,制得的薄片具有优良的粘合力、弹性和柔韧性。但是,对于许多应用,尤其是将薄片用于身体内部的应用,可优选使用包含相对低分子量的聚(丙烯酸)的材料,或者使用能降解以产生相对低分子量的聚(丙烯酸)的材料。

例如,这些材料可以具有下列两种常规形式中的一种:

1) 高分子量的聚(丙烯酸)聚合物,其包括通过可生物降解的键连接的相对低分子量部分;

2) 高分子量的聚合物,其包括相对低分子量的聚(丙烯酸)链,该聚(丙烯酸)链通过可生物降解的键连接到聚合物骨架上。

典型地,被添加到这些材料中的聚(丙烯酸)部分或链的分子量 M_w 小于 10,000,更优选小于 5,000,例如约 2,000。

在一种方法中,第一常规形式的材料由通过亚烷基二酯键连接的低分子量(例如 $M_w \leq 2,000$)聚(丙烯酸)组成,通过保护聚(丙烯酸)上的酸部分、与二酰基氯反应、然后除去保护基,可以合成该材料。

在另一种方法中,可以将丙烯酸 N-羟基琥珀酰亚胺酯聚合(例如使用羟基官能引发剂,例如由 Wako Chemicals 供应的 VA-086),以获得 α,ω -二羟基官能聚合物(参见图 1,其中 R-OH 表示衍生自所用引发剂的残基,例如在 VA-086 的情况下残基为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, n 可以具有广阔范围的值)。然后可以使 α,ω -二羟基官能聚合物与琥珀酰氯反应,以获得沿着骨架具有水解敏感键的聚合物(图 2,其中 m 典型地为 100-150)。通过碱水解除去 NHS 基团,产生由聚(丙烯酸)单元组成的聚合物,所述聚(丙烯酸)单元通过可生物水解的键连接(图 3)。优选地,聚合物的分子量为 250,000 或更高。

在第二常规形式的材料中,通过可生物降解的键将聚(丙烯酸)链连接到聚合物骨架上,可以通过接枝共聚来合成该材料。

在一种合适的合成方法中,可以用铈(IV)抽取(abstract)与羟基官能团相邻的碳原子上的质子,以提供用于游离基生长的位置(图 4, 其中 m 具有广阔范围的值)。添加正确化学计量学的丙烯酸将产生被接枝到羟基官能材料上的聚(丙烯酸)。这可以发生在可溶于水的任何聚合物上,例如可以将聚(丙烯酸)接枝到聚(HEMA)骨架上。可以使用的羟基官能材料的其它例子包括: α,ω -二羟基 PEG, 多糖如 HPC、CMC、HPMC、脱乙酰壳多糖(chitosan)、PVOH 等。此外,有可能使用类似的反应以将聚(丙烯酸)链接枝到如下碳原子上,该碳原子与聚醚如 α,ω -二甲氧基 PEG 的氧原子相邻。

在图 4 所示的产物中,酯基将聚(丙烯酸)链连接到聚合物骨架上。这些连接基对水解敏感,因此这些官能材料可以如图 5 所示进行生物降解。

图 6 概括了制备第二常规形式的材料的另一种方法,该材料中包含可生物降解的聚(丙烯酸)。

首先,可以如图 1 所示合成具有合适分子量($DP_n \leq 30$)的羟基官能聚(丙烯酸-NHS)。然后,可以使用羧基活化剂如 DCC 将该反应的产物偶合到羧酸官能聚合物上(例如 HPC-琥珀酸酯、PVOH-琥珀酸酯、聚(丙烯酸)等)(参见图 6, 步骤 A)。容易地使 NHS 水解(图 6, 步骤 B),以通过可水解的键使聚(丙烯酸)连接到惰性或无毒的聚合物骨架。

还可以通过向包括侧链羟基的聚合物如聚(乙烯醇)中引入酸官能团,从而合成第二常规形式的材料。通过添加在羧基中终止的链增长基团,可以向这些聚合物中引入酸官能团。在碱如吡啶或 4-二甲氨基吡啶存在的情况下,通过聚(乙烯醇)与环酐(例如琥珀酸酐)的反应,可

以实现这种引入。

除了第一形式的官能团外，用于形成交联基体的合成聚合物(或者当有多种聚合物时，为多种合成的聚合物)还可以包括其它的侧基。这种合成聚合物的一个例子是聚(N-乙烯基-2-吡咯烷酮-共-丙烯酸)共聚物—聚(VP-AAc)，其中丙烯酸衍生单元的摩尔比优选为 0.20 至 0.80，因此乙烯基吡咯烷酮衍生单元的摩尔比为 0.80 至 0.20。最优选地，共聚物中丙烯酸衍生单元与乙烯基吡咯烷酮衍生单元的摩尔比都落入 0.35 至 0.65 的范围内。

在这种情况下，其它侧基能够赋予基体以生物粘附性。例如，当基体包括衍生化 PVP、或乙烯基吡咯烷酮与另一种单体(例如丙烯酸)的衍生化共聚物时，吡咯烷酮侧基将有助于即时触点粘结(据信是由于氢键和/或范德化键，如上所述)。

形成基体的合成聚合物的总分子量 M_w 通常将超过 100,000，更经常超过 200,000，常常超过 300,000。

组织活性基团

如上所述，在本发明的优选实施方案中，一些第一形式的游离官能团为羟基或羧基，它们可能会(如果它们不是组织活性基团)被转化为组织活性官能团。

“组织活性官能团”是指官能团能够与组织表面存在的其它官能团反应，从而在剂型和组织之间形成共价键。组织通常部分地由蛋白质组成，该蛋白质通常包含硫醇和伯胺部分。许多官能团如亚氨酸酯、碳酸对硝基苯酯、NHS 酯、环氧化物、异氰酸酯、丙烯酸酯、乙烯砜、邻(ortho)吡啶基-二硫化物、马来酰亚胺、醛、碘乙酰胺等可以与硫醇或伯胺反应，从而构成“组织活性官能团”。用于本文时，术语“NHS”或“NHS 酯”不仅用于包括 N-羟基琥珀酰亚胺本身，而且包括其琥珀

酰亚胺环被取代的衍生物。这种衍生物的一个例子是 N-羟基磺基琥珀酰亚胺及其盐，尤其是钠盐，它可以增加组织活性材料的溶解性。

可以用于本发明的组织活性官能团是能够与组织表面存在的官能团反应(在将剂型应用到组织的一般条件下，即在水性环境中并且不使用显著量的热或其它外部能量)的任何官能团。后一类官能团包括硫醇和胺基，因此组织活性官能团包括能与硫醇和/或胺基反应的基团。例子为：

亚氨酸酯；
碳酸对硝基苯酯；
NHS 酯；
环氧化物；
异氰酸酯；
丙烯酸酯；
乙烯砜；
邻吡啶基-二硫化物；
马来酰亚胺；
醛；和
碘乙酰胺。

NHS 酯是特别优选的组织活性官能团。

优选地，仅有一些第一形式的官能团会被活化以形成组织活性官能团。

在本发明的其它实施方案中，至少一些第一形式的游离官能团与包含组织活性官能团的一种或多种附加材料偶合。这些附加的材料优选为包括侧链组织官能团的聚合物(“组织活性聚合物”)。NHS 酯是特别优选的组织活性官能团，因此优选的组织活性聚合物是富含 NHS 酯的聚合物。特别优选的组织活性聚合物是聚(VP-AAc(NHS))和聚

(VP-AAc-AAc(NHS))三元共聚物。

用于本文时，术语“官能化的”是指所参照的合成聚合物中的一些第一形式的游离官能团被活化以形成组织活性官能团，或者与包含组织活性功能团的附加材料如组织活性聚合物反应。

通过改变被衍生化以形成组织活性基团和/或通过反应连接至组织活性聚合物的第一形式官能团的比例，可以控制基体中组织活性官能团与组织结合的程度。

目前最优选的官能化合成聚合物是 HPC-三元共聚物(HPC 与聚(VP-AAc-AAc(NHS))交联的共轭物)，其一个合成例子描述于实施例 M。

除了包含第一形式官能团的官能化聚合物外，通过在剂型中引入一种或多种组织活性材料，尤其是组织活性聚合物，也可以增加薄片的粘合性。在这些附加的组织活性聚合物中所含的组织活性基团可以与剂型中任何官能化合成聚合物中存在的组织活性基团相同或不同。优选的附加组织活性聚合物包括聚(VP-共-AAc(NHS))和聚(VP-AAc-AAc(NHS))三元共聚物。

例如通过进行粘合强度测试，能够在体外定量确定薄片通过生物粘附聚合物对组织的初始粘合程度的充足性。如下进行该测试：使薄片粘合至合适的底物(固定在固定位置上)，同时将薄片本身物理连接到与张力试验仪的载荷分离的点，其位置能使薄片在测试前不经受载荷。测力传感器可以沿着基本上与底物安装所沿的轴垂直的轴移动。测试包括以恒定的预定速率使测力传感器移动离开底物，直到薄片与底物分开。测试结果是定量测量该薄片的粘合能-即打破薄片和其所粘合底物之间相互作用所需的累积能量。本发明薄片的合适累积粘合能将不小于 0.5mJ。

在本发明的某些实施方案中，其中第一形式的官能团是羧基，优选的官能化聚合物是聚(VP-AAc-AAc(NHS))三元共聚物。在 DCC 存在的情况下，通过与 NHS 反应，可以将聚(VP-AAc)上的羧基转化为 NHS 酯(参见实施例 K)。如果确定了聚(VP-AAc)的酸含量(摩尔量)，通过添加所需摩尔百分比的 NHS 就可以控制转化百分比。

当第一形式的官能团是羟基时，优选的官能化聚合物是 HPC 琥珀酸酯-NSH。在这种情况下，通过琥珀酸键用 NHS 活化一些羟基(参见实施例 L)。

在特别优选的实施方案中，其中具有第一形式官能团的合成聚合物是羟丙基纤维素，特别优选用聚(VP-AAc-AAc(NHS))三元共聚物(在这种情况下它组成组织活性聚合物)将聚合物官能化。使用 PEG 二酸交联 HPC，然后通过三元共聚物上的酸基与 HPC 上一些羟基的反应，形成最优选的 HPC-三元共聚物共轭物。特别合适的 PEG 二酸是 α,ω -二羧酸官能 PEG，最优选聚(乙二醇)二(羧甲基)醚。

本发明的薄片可以包括具有第一形式官能团的多种合成聚合物。不一定要将具有第一形式官能团的附加合成聚合物官能化。因此，在优选实施方案中，薄片包括第一官能化合成聚合物(具有第一形式的官能团，其中一些官能团被衍生化以形成组织活性基团)和第二合成聚合物，其具有未官能化的第一形式的官能团。

虽然可以选择第二未官能化合成聚合物上的第一形式的官能团，以提供对生物学组织的一些初始粘性，但未官能化聚合物的首要作用将是交联基体，从而为薄片提供结构完整性。

通过添加其它聚合物和添加剂，有可能优化组织粘性薄片的性质。

增塑剂

可能希望通过添加一种或多种增塑剂来改善本发明组织粘性薄片的柔韧性和/或湿强度。尤其是,可以将低分子量种类如甘油和低分子量聚(乙二醇)(优选 $M_w=200-600$)添加到剂型中以增加柔韧性。当添加水平高达组成薄片的成分重量的 30%时,这些材料可以增加薄片的柔韧性。但是,添加高水平的这些材料可能会损害薄片的粘合性能。

为了弥补这种缺点,优选的增塑剂是包括组织活性基团的官能材料,例如 α,ω -二 NHS 酯官能聚(乙二醇)和柠檬酸 NHS 酯,它们可以参与组织粘合。

胺化或硫醇化的聚合物

优选地,本发明的薄片完全是合成的或基本上如此,不包含或基本上不包含来自人或动物、尤其是哺乳动物的材料。这意味着薄片包含小于 10% w/w、更优选小于 5% w/w、小于 1% w/w 或小于 0.1% w/w 的这些材料。

但是,已发现添加少量的一种或多种胺化和/或硫醇化聚合物可以改善本发明组织粘性薄片的结构完整性,尤其是水合时的结构完整性,并且可以改善柔韧性和对组织的粘合性。一些这类聚合物是天然的,或是从天然材料中衍生的。合适的天然胺化聚合物包括某些多糖和蛋白质。白蛋白是合适蛋白质的一个例子。但是,由于与传播病原体相关的危险或感知危险,优选非蛋白类胺化聚合物。合适多糖材料的优选例子包括二乙氨基乙基-葡聚糖(DEAE-葡聚糖),更优选脱乙酰壳多糖或脱乙酰壳多糖低聚糖(它也具有止血性)。PEG 衍生物可以是适合的,例如用胺基和/或硫醇基官能化的 PEG,如果聚乙烯胺和聚烯丙胺是生物相容的,则它们也是有益的。

剂型中胺化(或硫醇化)聚合物的优选百分比将取决于聚合物中胺基(或硫醇基)的密度。但是,按组成薄片的成分的重量计,胺化或硫醇化聚合物的含量水平优选小于 10%。

在制造薄片的过程中,不希望胺化(或硫醇化)聚合物与剂型中的组织活性基团反应,因为这会减少可用于与组织表面反应的基团数,从而减少薄片的生物粘附。因此,特别优选的胺化聚合物不溶于如下溶剂,该溶剂在制造过程中用于溶解剂型中的其它组分(最便利地,可以如下制备基体:将基体的组分溶解或分散到合适的溶剂中,然后将所得溶液浇铸到合适的模具内或合适的板上)。

例如,磨细的脱乙酰壳多糖、脱乙酰壳多糖低聚糖、二乙氨基乙基葡聚糖和白蛋白在 15/4 v/v 二氯甲烷/甲醇中形成微悬浮体,该悬浮体在短期内不会与含 NHS 酯材料的溶液反应。

缓冲剂

在本发明薄片的官能团与组织表面官能团之间的反应可以随 pH 变化。因此,优选就在应用前缓冲组织表面,或者更优选在剂型中包括缓冲剂。实验工作显示,通过用 pH10.5 的磷酸盐/碳酸盐缓冲剂缓冲组织表面,改善了本发明某些薄片与离体猪肝的平均粘附功(图 7 和实施例 P)。

更优选地,如果需要,有可能通过从缓冲溶液中冻干胺化聚合物,将缓冲剂添加到剂型中。

其它添加剂

可以包括无粘性的添加剂,以改善薄片的柔韧性和强度。预期任何生物相容的和可生物降解的成膜聚合物都是合适的。优选的添加剂包括以商品名 Biopol®出售的 PHBV 和 PCL。但是,具有这种性质的最优选添加剂是 PLG。

按组成本发明生物粘附薄片的成分重量计,这些添加剂的优选含量水平为 0 至 10%。按成分的重量计,这些添加剂的更优选水平为约

3%。

在制造过程中基体的交联

主要通过一部分第一形式的官能团将合成聚合物的分子偶合在一起，从而交联基体。这种交联增加了基体的物理强度，可以调节这种交联以优化薄片的性质，尤其是薄片在应用后生物降解所需要的时间。

可以通过各种方式进行基体的交联。但是，最优选将至少一种组分添加到制造薄片的剂型中，该组分包括至少两个官能团，所述官能团能与形成基体的合成聚合物中存在的第二形式的官能团反应。因此，这种组分将作为交联剂发挥作用。优选地，交联剂包含同一形式的至少两种官能团。因此，最优选交联剂为同型双官能(homobifunctional)或同型多官能的交联剂。

如上所述，第二形式官能团的首选类型为羟基或羧基。羟基和羧基缩合以形成酯键的反应特别适合交联组分，以形成本发明的基体。

在本发明的某些优选实施方案中，其中第二形式的官能团是羧基，优选通过羧基与剂型中一种或多种组分上羟基的反应实现交联。在这种情况下，多元醇是特别优选的交联剂。这些多元醇交联剂的例子包括蔗糖、甘油和 PEG，上面提及它们可以用作增塑剂。

为了优化薄片的性质，将制造薄片时要用的交联剂组合起来是特别有益的。因此，通过使用不同的交联剂(例如不同分子量的 PEG)、不同比率的双官能交联剂(例如 PEG 和甘油)和多官能交联剂(例如蔗糖)，可以改变薄片的性质。

在其它优选实施方案中，其中第二形式的官能团是羟基，优选通过羟基与剂型中一种或多种组分上羧基的反应实现交联。在羟基为第二形式官能团的剂型中，一种特别优选的组分是聚(VP-AAc-AAc(NHS))

三元共聚物。剂型中的官能化合成聚合物可以包括聚(VP-AAc-AAc(NHS))三元共聚物基团, 和/或聚(VP-AAc-AAc(NHS))三元共聚物可以作为附加的组织活性聚合物存在于剂型中。

薄片的物理形式

薄片的总厚度典型地可为 0.01 至 1mm, 典型地为 0.01 至 0.5mm, 更普遍为 0.02 至 0.4mm, 例如约 50 μ m 或 100 μ m 或 200 μ m。

可以将薄片的尺寸制备成、或随后切割成几平方毫米至高达几十平方厘米。

任选地, 可以用无粘性材料来涂布在使用时不希望粘合组织的薄片表面。最优选地, 该材料为合成聚合物。合适的聚合物例子包括 PEG、聚丙交酯和 PLG。具有该无粘性涂层的薄片将只粘合目标组织(薄片下侧所应用的组织), 而不会粘合周围的组织(例如胸膜壁或腹膜壁)。这种无粘性涂层的厚度典型地为 10-50 μ m。无粘性涂层可以包括能吸收可见光(visibly-absorbing)的生色团以区别薄片的非组织接触表面。合适生色团的例子为亚甲蓝(methylthioninium chloride)。

如上所述, 在某些实施方案中可能会希望添加支架材料以改善薄片的机械强度和/或柔韧性以用于特殊应用, 或加固薄片的特定部分。支架可以作为薄片上的背衬或涂层存在, 或作为被基体包封的中心核存在。合适的支架可以是穿孔或未穿孔的, 优选穿孔的。优选的支架材料包括: 聚乙烯醇、聚酯、PTFE、PEEK、聚丙交酯(假设它们不溶于如下溶剂, 该溶剂用于溶解在制造交联基体时所用的合成聚合物和其它组分)。

薄片的制造

最便利地, 通过将基体组分溶解或分散到合适的溶剂中, 并将所得溶液浇铸到合适的模具内或合适的板上, 从而可以制备基体。最优

选地，随后干燥以除去溶剂，固化以获得所需的交联度。最优选通过延长应用高温(典型地为，在超过 60°C 的温度下固化几小时)来促进固化。

一旦制造好，在使用前，本发明薄片的含水量典型地小于 10% w/w，最普遍为小于 5% w/w。

通过用液体剂型来填充模具可类似地制备三维制品。

通过将液体剂型浇铸到支架上、通过在液体剂型中浸渍支架、或通过将剂型喷洒到支架上，可以制造包括结构支架的薄片。如果在薄片的一侧上需要支架作为背衬，可以在固化过程之中或之后添加支架。

类似地，通过在器械上浇铸剂型、在液体剂型中浸渍器械、或通过用液体剂型喷洒器械，可以将涂料应用到医疗器械上。

可以从所示比率的下列成分中典型地制备本发明的薄片和其它剂型：

具有第一形式官能团的合成聚合物：优选 20-80% w/w，更优选 20-70% w/w、30-60% w/w 或 40-60% w/w；

附加的合成聚合物：优选 0-30% w/w，更优选 0-20% w/w 或 5-20% w/w；

增塑剂：优选 0-30% w/w，更优选 10-30% w/w 或 10-20% w/w；

胺化和/或硫醇化的聚合物：优选 0-10% w/w，更优选 2-8% w/w；

无粘性的成膜聚合物：优选 0-10% w/w，更优选 0-5% w/w。

薄片的治疗应用

本发明的薄片适用于身体的内表面和外表面，即它可以局部用于身体的外部(例如应用至皮肤)，或者局部应用到内表面，例如在手术方法中暴露的内部器官表面，手术方法包括常规的手术和微创(minimally

invasive)手术。

本发明的薄片特别适合下列区域的手术应用：

胸/心血管

常规手术

ENT(耳鼻喉)

泌尿科

口/颌面

整形外科

神经科

胃肠科

眼科

妇科/产科

下面更详细地描述了可能的用途。

伤口愈合

薄片的可降解性意味着，在内部和局部程序中，它可以支持并促进伤口愈合。一旦薄片开始降解，成纤维细胞就会移动到细胞外基体内，并开始沉积该细胞外基体的组分。因此薄片可以用作内部或外部敷料。此外，可以向剂型中添加已知能促进皮肤细胞增殖的因子如生长因子和 cAMP，以有助于愈合过程。可以设计薄片以控制水分和抗感染药的传送，从而特别用于治疗烧伤。

皮肤闭合

可以局部应用薄片以促进伤口闭合(作为缝合线的替代物)。这样可以具有有益的效果，因为它可以减少疤痕，因此在小手术方法(例如在意外事故和急救部(Accident and Emergency Department))中，可以将剂型和薄片用于化妆目的。薄片的自粘性使其易于快速应用。

疝修补

在疝修补方法中，可以用薄片提供加固。自粘性连接克服了常规外科加固网产品面临的潜在问题，其需要在已经弱化的区域中进行缝合或订钉。用于该过程的薄片可以设计成具有短期或长期的耐久性，这取决于组织修复所需的程度。薄片也可以能够经受钉的应用。

本发明还可应用于为疝网器械制备粘合涂料。

吻合

自粘性薄片提供了快速密封连接的管状结构如血管、血管移植植物 (vascular grafts) 和膀胱移植植物、和 GI(胃肠)道并防止其泄漏的方式。如果用于神经修复，则薄片支持组织修复的能力会具有特殊的价值。

密封大面积组织

薄片的良好密封性和操作性、连同其自粘性和覆盖巨大表面积的能力意味着它可以特别用于密封切除的组织表面，尤其是那些弥散性出血成为问题的切除组织表面(例如肝)。薄片还可以为这些位置的组织修复提供理想的支撑基体。薄片也可以用于在神经手术后限制脑脊髓液的泄漏。

密封气漏(air leak)

除了上述的贴片性质外，薄片的高拉伸强度和良好的固有弹性(在水合以及与组织活性官能团反应后)使它特别适用于密封肺中的气漏，尤其是在肺切除后。而且，在进行密封后，薄片为这些位置的组织修复提供了理想的支撑基体。

止血

可以将薄片应用于出血区域作为物理屏障。薄片中的组织活性材料可固定蛋白质，从而促进止血。

施用治疗剂

可以将药物和其它治疗剂(包括生物学活性剂如生长因子,甚至细胞和细胞组分)添加到用于形成薄片组分的溶液中,或者在使用组分制造薄片前,将药物和其它治疗剂共价键合到组分上。一旦准备好薄片,在应用到所需的位置后,药物将会通过扩散而缓慢释放,或者设计薄片使得在它随时间降解时,释放药物。通过适当地设计薄片能够控制释放速率。因此薄片可以提供一种用于向全身或向精确位置递送已知量药物的方式。可以将药物直接结合到剂型的组分上,或者简单地分散到剂型中。

防止术后粘合

术后粘合就是在相邻组织间形成不希望的连接组织,这是严重的问题,它会产生严重的术后并发症。在肠手术中它是特别的问题,其中例如它能引起肠缠绕,这样会需要再进行外科手术。向在手术方法中暴露的组织应用具有自粘性的本发明薄片材料,这能够有效地防止该组织和相邻组织之间的术后粘合。

微创方法

使用微创技术以通过活组织检查采集组织样品、插入器械、递送治疗剂和实施手术方法,这已经迅速发展成为常规“开放性”手术的替代选择。微创方法典型地导致患者更少的疼痛、更少的疤痕、更快的恢复时间和更少的术后并发症,以及减少健康护理成本。用特别设计的仪器实施该方法,通过锁眼尺寸的小手术切口插入该仪器。通过现有地特别设计的微创手术器械和套针系统,可以将薄片引入体内,可以将薄片成形为或制造为适当的尺寸和构型。也可以修改配方的形式,从而能够递送粉末、片剂、小球、带/条/小拭子(pleget)和其它三维基体。使用自粘性剂型将显著减少与操作、闭合和修复组织相关的技术难题,这些组织的通路是受限制的。此外,薄片的性质使得它们特别适合密封空气、血液或流体的漏出,或用于递送治疗剂。本发明柔韧形式的薄片和其它三维基体可使得它们能特别用于微创手术方法。

优选实施方案详述

现在将仅通过说明、并参考下列实施方案来更详细地描述本发明。

实施例 A - 用官能化的 HPC 制备生物粘附薄片的常规方法

官能化的 HPC	1.0g
无粘性添加剂	0.1g
组织活性聚合物	0.6g
未官能化的合成聚合物	0.5g
增塑剂	1.0g
胺化聚合物	0.2g

除了胺化聚合物的 15/4 v/v 二氯甲烷/甲醇(DCM/MeOH)溶液外，将组分溶解以产生用该配方制备的薄片。一旦充分混合，就将它们与胺化聚合物在同一溶剂中的悬浮液合并。在约 40℃干燥薄片直到变干，然后在 90℃真空中干燥 3-4 小时，通过成分聚合物中存在的酸官能团与醇官能团的缩合，提供进一步的交联。

可以使用的具体材料包括如下：

官能化的 HPC	实施例 M 的 HPC 三元共聚物共轭物	1.0g
无粘性添加剂	聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)，由 Purac Biochem BV (Gorinchem, The Netherlands)作为 50/50 PDLG 提供。近似分子量： $M_n=70,000$ ， $M_w=200,000$	0.1g
组织活性聚合物	实施例 K 的聚(VP-AAc-AAc(NHS))三元共聚物	0.6g
未官能化的合成聚合物	从 Sigma Aldrich 购买的 HPC(目录号 19,189-2)， $M_w=370,000$	0.5g
增塑剂	从 Sigma Aldrich 购买的 PEG-200(目录号 20,236-3)	1.0g
胺化聚合物	从 Sigma Aldrich 购买的脱乙酰壳多糖低聚糖乳酸酯(目录号 52,368-2)， $M_n \leq 5,000$	0.2g

实施例 B-D - 使用聚(丙烯酸)制备生物粘附薄片的优选配方

通过以所示浓度将下列成分分散到 100ml 50:50 丙酮:水中, 制备本发明的薄片。

	%w/w		
	实施例 B	实施例 C	实施例 D
Carbopol 907	3	5	3
聚(VP-AAc-AAc(NHS))*	2	0	2
PEG200**	3	0	3
蔗糖	2	2	4
甘油	2	0	2

* 丙烯酸与 N-乙烯基吡咯烷酮的 50:50 共聚物, 其中将约一半的丙烯酸羧基活化以形成活性 NHS 酯基(如实施例 K 所示)

** 近似相对分子量为 200 的聚乙二醇

将溶液倒入具有 PTFE 衬里的培替氏培养皿(Petri dish)中, 或者浇铸到 PTFE 板上, 通过在 40℃加热 16 小时来除去丙酮。随后在 90℃将薄片固化四小时(实施例 B 和 C), 或者在 90℃固化 8 小时(实施例 D)。

通过将 15mm×15mm 的样品放置到离体猪肝上, 测定薄片对猪肝的粘合。在 5 分钟后, 将样品在 Dulbecco 氏磷酸盐缓冲盐水中再浸泡 5 分钟, 然后用 Zwick 万能试验机除去。还用 30 分钟浸泡和 90 分钟浸泡重复这个过程。

各种配方的平均粘合能如下:

实施例	平均粘合能/mJ(SD)		
	5 分钟浸泡	30 分钟浸泡	90 分钟浸泡
B	4.93	2.86	5.45
C	4.89	1.55	1.36
D	1.81	1.18	0.41

不希望受任何具体理论的约束, 据信实施例 D 的粘合减少可归因为, 由于存在相对大量的多官能交联剂(蔗糖)而超过了聚合物的最佳交联, 以及因为超过了无粘性增塑剂(蔗糖和 PEG)的最佳浓度。结果是高比例的羧基可参与交联, 从而相应减少数量的羧基和相应减少百分比的 NHS 酯基可用于分别与组织反应, 以提供初始接触粘合和较长期的粘合。

实施例 E-I - 含聚(丙烯酸)的材料, 可以将该材料添加到上面实施例 B-D 所示的配方中, 作为未官能化的合成聚合物 Carbopol 907 的直接代替物。

在每种情况下, 通过可降解的键合将聚(丙烯酸)接枝到主要的聚合物骨架上, 聚(丙烯酸)的组合分子量为 250,000 或更高。

实施例 E-F 的合成方法的修改来自, 通过将免疫球蛋白 G 共价偶合至聚(乙烯醇)-聚(丙烯酸)接枝聚合物来作为制造表面胞质团共振免疫感受器的界面识别层的方法(Disley D.M. 等人, Biosensors and Bioelectronics (1998), Vol 13, No. 3-4, pp 383-396)。

图 4 显示了, 在氧化剂铈(IV)存在的情况下, PVOH 与丙烯酸之间的反应。

实施例 E - 丙烯酸在高分子量 PVOH 上的接枝聚合

将 1g 分子量为 145,000 的 PVOH 水解 99-99.8%, 将其溶于 500ml 蒸馏水中。通过将无氧的氮气从水中鼓泡通过至少 30 分钟, 以将水脱氧。将 24.5g(0.34 摩尔)丙烯酸添加到聚合物溶液中, 再使氮气鼓泡通过溶液五分钟。将 13.3g(0.023 摩尔)硝酸铈(IV)铵溶于 30ml 1.0M 硝酸中, 在快速搅拌下将其添加到聚合物/丙烯酸溶液中。在室温下, 将反应物在氮气层下放置 18 小时。过滤该溶液以除去催化剂残渣, 并将其冻干以分离聚合物。

实施例 F - 丙烯酸在低分子量 PVOH 上的接枝聚合

将 1g 分子量为 9-10,000 的 PVOH 水解 80%，将其溶于 500ml 蒸馏水中。通过使无氧的氮气从水中鼓泡通过至少 30 分钟，以将水脱氧。将 36.32g(0.50 摩尔)丙烯酸添加到聚合物溶液中，再使氮气鼓泡通过溶液五分钟。将 9.86g(0.018 摩尔)硝酸铈(IV)铵溶于 30ml 1.0M 硝酸中，在快速搅拌下将其添加到聚合物/丙烯酸溶液中。在室温下，将反应物在氮气层下放置 18 小时。将溶液过滤以除去催化剂残渣，并冻干以分离聚合物。

实施例 G - 丙烯酸在脱乙酰壳多糖上的接枝聚合

(参考：对脱乙酰壳多糖-g-聚(丙烯酸)共聚物降解行为的研究 (“Studies on the degradation behaviour of chitosan-g-poly(acrylic acid) copolymers”), Ming-Don 等人, Tamkang Journal of Science and Engineering, Vol 5, No. 4, pp 235-240 (2002)。)

将 1g 脱乙酰壳多糖溶于 100ml 脱氧蒸馏水和 13.7ml(0.19 摩尔)丙烯酸中。将溶液在水浴中加热至 70℃，将 3.73g(0.007 摩尔)硝酸铈(IV)铵溶于 5ml 1.0M 硝酸中，在快速搅拌下将其添加到聚合物/丙烯酸溶液中。将溶液在 70℃放置过夜，通过渗析除去过量的催化剂。通过冻干来分离共聚物。

实施例 H - 丙烯酸在 PEG 上的接枝聚合

在本方法中，铈(IV)可以从与 PEG 醚氧相邻的碳原子上抽取质子。使用 α,ω -二羟基官能 PEG 以及还使用二甲氧基封端的 PEG 来实施该方法。

将分子量为 10,000 的 PEG 溶于 500ml 蒸馏水中。通过用无氧的氮气从水中鼓泡通过至少 30 分钟，以将水脱氧。将 46.4g(0.64 摩尔)丙烯酸添加到聚合物溶液中，再使氮气鼓泡通过溶液五分钟。将 13.4g(0.024 摩尔)硝酸铈(IV)铵溶于 30ml 1.0M 硝酸中，在快速搅拌下将其添加到聚合物/丙烯酸溶液中。在室温下，将反应物在氮气层下放置 18 小时。

将溶液过滤以除去催化剂残渣，冻干以分离聚合物。

实施例 I - 在聚(HEMA)上接枝聚合丙烯酸

将 1g 聚(甲基丙烯酸-2-羟乙酯)(M_w 为约 20,000)溶于包含 15.4g(0.008 摩尔)丙烯酸的 500ml 脱氧蒸馏水中。将无氧的氮气鼓泡通过溶液，直到所有的固体都完全溶解。一旦所有的固体都完全溶解，就将 0.008 摩尔(4.2g)硝酸铈(IV)铵溶于 8ml 1.0M 硝酸中。将溶液在 25°C 搅拌 18 小时，过滤并冻干以分离 p(HEMA)-g-P(AAc)。

实施例 J - 聚(VP-AAc(NHS))的制备

在水浴中将 600ml 甲苯加热到 80°C，同时使无氧的氮气从溶剂中鼓泡通过 30 分钟以除去溶解的氧。将 64.88g(0.58 摩尔)N-乙烯基吡咯烷酮和 10.11g(0.14 摩尔)丙烯酸添加到甲苯中，然后立即添加溶于 3ml 甲苯中的 0.144g(8.8×10^{-4} 摩尔)AIBN。在氮气层下，将反应温度在 80°C 保持 17-19 小时。通过从 3000ml 1:1 v/v 己烷/二乙醚中沉淀，然后减压过滤来分离聚合物。用 600ml 二乙醚将聚合物洗涤三次，然后在 40°C 真空干燥 72 小时。

通过用 1.0M NaOH 滴定来确定聚合物的丙烯酸含量。将包含 0.10 摩尔丙烯酸的 50g 聚(VP-AAc)溶于 400ml N,N'-二甲基甲酰胺中。将 0.10 摩尔(11.58g) N-羟基琥珀酰亚胺添加到溶液中，一旦所有的固体都完全溶解，就将溶于 25ml DMF 的 0.10 摩尔(20.74g) DCC 添加到反应物中。将溶液在 25°C 搅拌至少 96 小时，然后过滤以除去反应副产物二环己脲。通过从 3200ml 5:1 v/v 己烷/异丙醇中沉淀，并减压过滤来分离聚合物。用 425ml 二乙醚连续洗涤三次，然后在 40°C 减压真空(reduced vacuum)下干燥 72 小时，从而纯化聚合物。

使用异丙醇为萃取溶剂，通过索格利特(S Soxhlet)萃取除去残余量的污染物，如溶剂、未反应的单体、DCC 和 DCU。

实施例 K - 聚(VP-AAc-AAc(NHS))三元共聚物的合成

使用设置为 80℃ 的恒温水浴来加热 500ml 圆底烧瓶中的 400ml 甲苯。通过用无氧的氮气鼓泡通过溶剂 30 分钟将甲苯脱氧。将 31.6g(0.28 摩尔)N-乙基吡咯烷酮和 20.6g(0.28 摩尔)丙烯酸添加到甲苯中，然后立即添加 0.1g(6.1×10^{-4} 摩尔) 2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)。将反应物在 80℃ 放置 17-19 小时。通过在 2000ml 1:1 v/v 己烷/二乙醚中沉淀，然后减压过滤来分离聚合物。用 300ml 二乙醚将聚合物洗涤三次，最后在 40℃ 真空干燥。

用 1.0M 氢氧化钠滴定来确定聚(VP-AAc)共聚物的酸含量。在 DCC 存在的情况下，通过酸基与 NHS 反应，将 50mol% 的酸基转化为 NHS 酯。简言之，在 25℃，将包含 0.77 摩尔丙烯酸官能团的 133.7g 聚(VP-AAc)和 44.54g(0.38 摩尔)NHS 溶于 1000ml N,N'-二甲基甲酰胺(DMF)中。将 79.77g(0.38 摩尔)DCC 溶于 137ml DMF 中，将其添加到聚合物溶液中，将反应物在 25℃ 搅拌 96 小时。使用 10-16 μ m 烧结玻璃漏斗，通过减压过滤来除去反应副产物二环己脲。通过将聚合物添加到 1250ml 异丙醇中，然后从 5000ml 二乙醚中沉淀，然后过滤，从而分离聚合物。用 1000ml 二乙醚将聚合物洗涤三次，然后在 40℃ 减压干燥。

通过许多公知的方法，例如索格利特萃取、渗析或用合适的溶剂如异丙醇洗涤，可以进一步纯化聚合物以除去痕量的污染物。此外，减压高温干燥可除去痕量的溶剂和其它挥发性物质。

近似分子量 $M_n = 2-5,000$, $M_w = 10-30,000$ 。

实施例 L - HPC 琥珀酸酯-NHS 的合成

在 80℃ 的恒温水浴中将 10g 羟丙基纤维素(M_w 为约 370,000)溶于 350ml 无水 N-甲基吡咯烷酮中。将 1.4g(0.014 摩尔)琥珀酸酐和 1.71g(0.014 摩尔) 4-二甲氨基吡啶一起溶于溶液中。将反应物在 80℃ 放

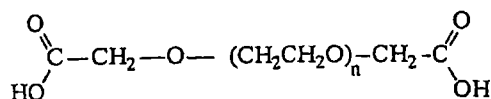
置过夜。将溶液冷却到室温，添加 400ml 异丙醇。将聚合物从 3000ml 二乙醚中沉淀，过滤，用 300ml 二乙醚连续洗涤。最后，将聚合物在 40℃ 真空干燥。

然后将该聚合物溶于 DMF 中，在 DCC 存在的情况下与 NHS 反应，以形成胺活性和硫醇活性的 NHS 酯化合物。

实施例 M - HPC-三元共聚物共轭物的制备

将 5g 羟丙基纤维素和实施例 K 中描述的 18g 三元共聚物溶于 200ml DMF 中。添加 2.3g 聚(乙二醇)二(羧甲基)醚(结构在下面提供)，然后添加溶于 50ml DMF 中的 1.3g DCC。将反应物在 25℃ 搅拌十天，然后通过过滤来除去 DCU 副产物。用 500ml 异丙醇稀释聚合物溶液，从 500ml 快速搅拌的二乙醚中沉淀，然后通过减压过滤来分离。用 500ml 二乙醚将聚合物洗涤三次，然后在 40℃ 减压干燥。

聚(乙二醇)二(羧甲基)醚的结构：



实施例 N 和 O-活性增塑剂

实施例 N - α,ω -二 NHS 酯官能 PEG

将包含 0.067 摩尔羧酸部分的 20g 聚(乙二醇)二(羧甲基)醚溶于 200ml DMF 中。将 7.7g(0.067 摩尔)N-羟基琥珀酰亚胺添加到容器中，然后添加 13.7g(0.067 摩尔)二环己基碳二亚胺。将反应物在 25℃ 搅拌 24 小时，通过减压过滤来除去二环己脲副产物。通过旋转蒸发除去 DMF，用二乙醚连续洗涤来进一步纯化产物，以获得稻草色粘性液体。将该液体在 40℃ 真空干燥以除去痕量的二乙醚。

实施例 O - 柠檬酸 NHS 酯

(从下述方法中改进合成方法：用由柠檬酸衍生物和胶原组成的新型组织粘合剂来粘合软组织(“Bonding of soft tissues using a novel tissue adhesive consisting of a citric acid derivative and collagen”), Taguchi 等人, Materials Science and Engineering C, Vol. 24, pp 775-780, 2004)。

将包含 0.143 摩尔羧酸基团的 10g 柠檬酸和 1634g(0.143 摩尔)NHS 溶于 350ml DMF 中。一旦完全溶解, 就将 29.4g(0.143 摩尔) DCC 添加到反应物中。迅速出现 DCU 沉淀物, 然后颜色从清澈经黄色、橙色变成深红色/棕色。在 24 小时后, 使用 16-40 μ m 烧结玻璃漏斗, 通过减压过滤来除去 DCU。通过旋转蒸发减少 DMF 的体积, 剩下深红色的液体。

实施例 P - 在使用和不使用胺化聚合物配制时, 本发明的组织粘附薄片对离体猪肝的平均粘附功的总结

	使用胺	不使用胺
pH10.5	7.73	4.20
DPBS	4.57	1.07

实验工作显示, 通过用 pH10.5 的磷酸盐/碳酸盐缓冲液来缓冲组织表面, 改善了本发明薄片对离体猪肝的平均粘附功。已通过在开始粘合测试前用缓冲液润湿组织表面来实现这种改善。图 7 和表 2 显示了, 在包含和不包含胺化聚合物的配方中, 用 pH10.5 的磷酸盐/碳酸盐缓冲液缓冲组织表面对粘合的影响。

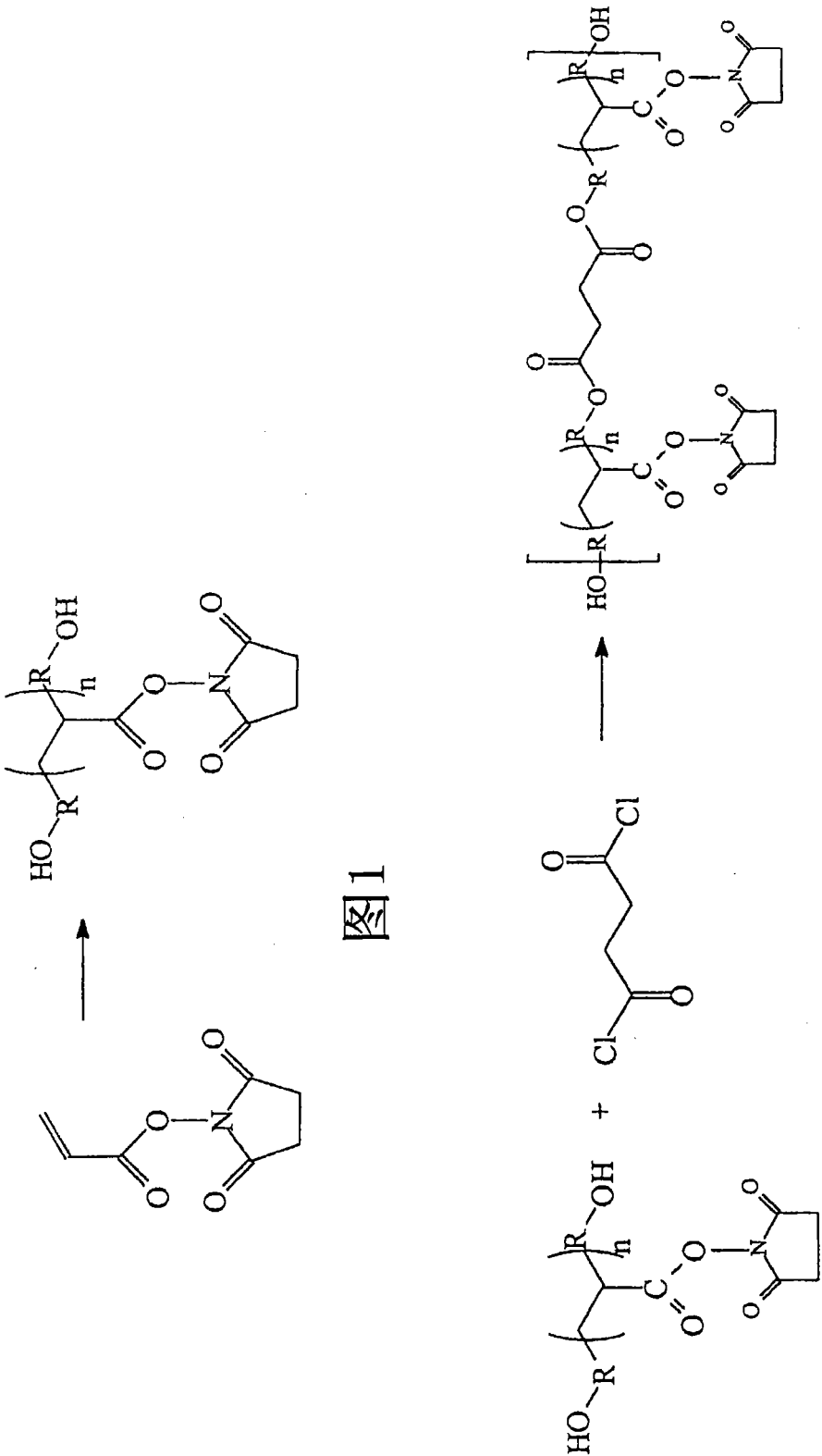


图1

图2

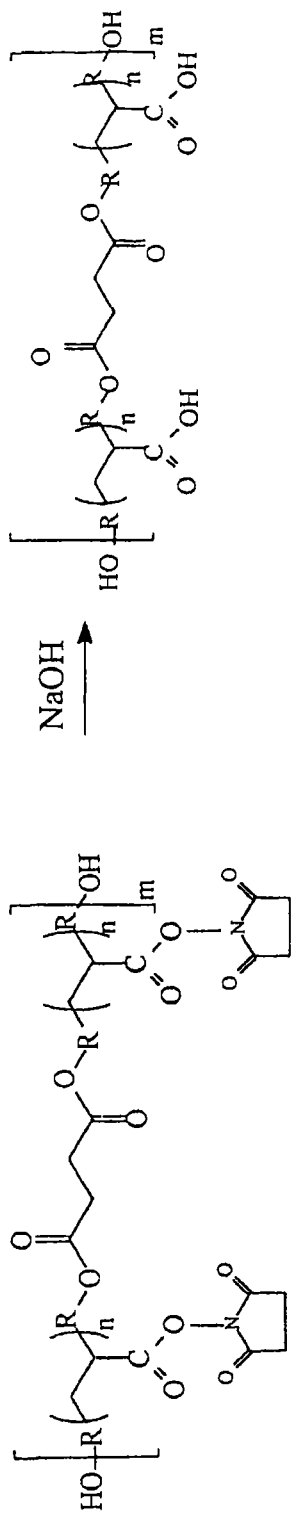


图3

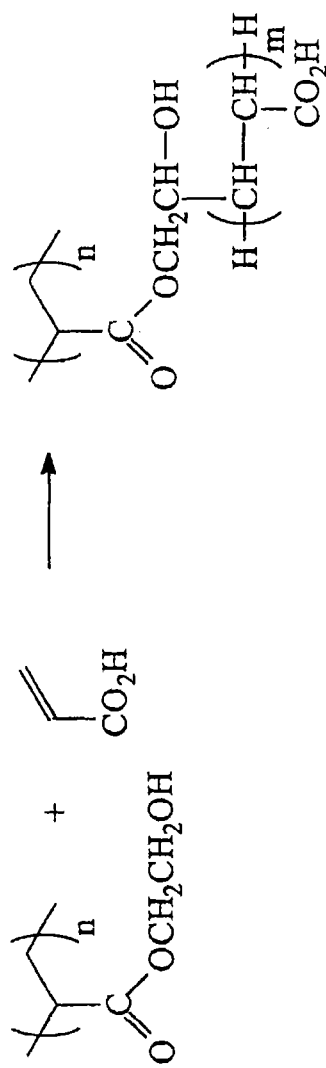


图4

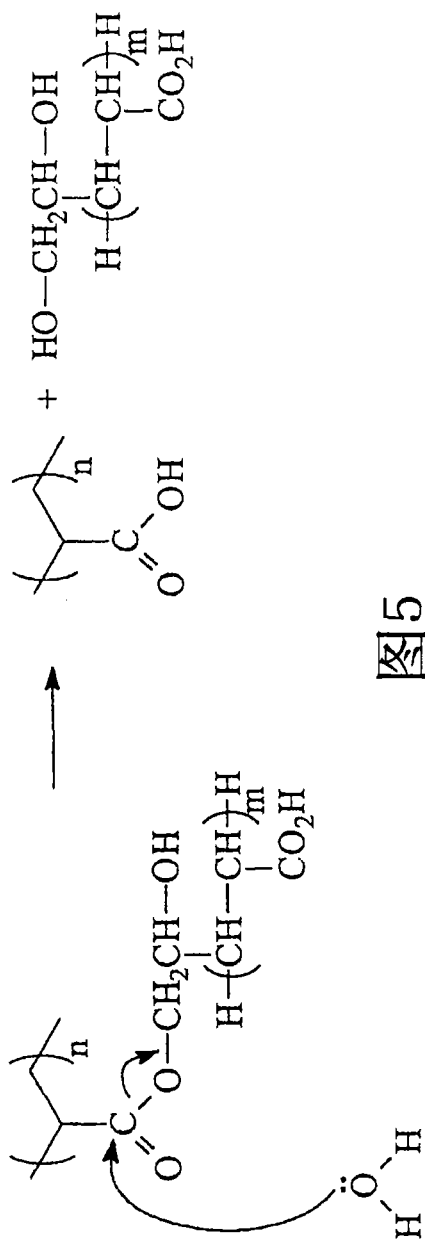


图5

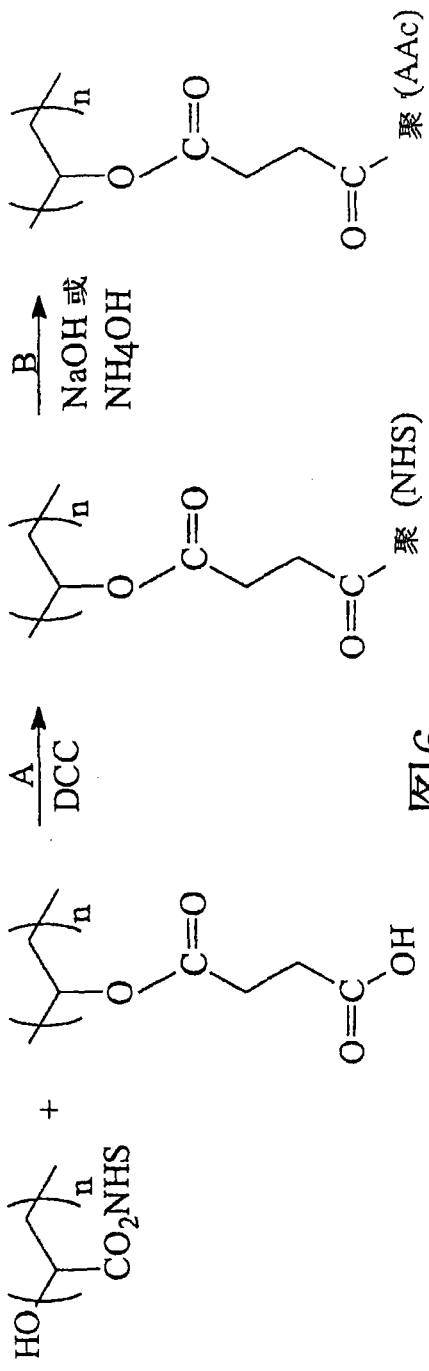


图6

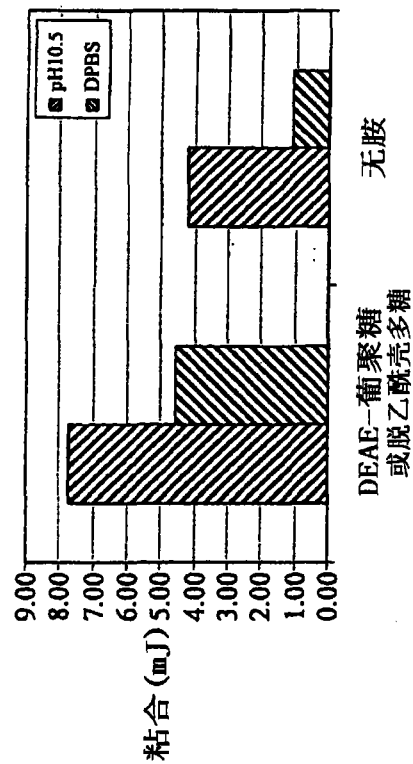


图7