



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 396 985** (13) **C2**

(51) МПК
A61L 15/58 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007107906/15, 29.07.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.07.2005

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2008

(45) Опубликовано: 20.08.2010 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 03/020824 A1, 13.03.2003. US 5066521 A, 19.11.1991. WO 02/34304 A1, 02.05.2002. RU 2212232 C2, 20.09.2003. Энциклопедия полимеров. - М.: Советская энциклопедия, 1974, ч.2, с.103.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 05.03.2007

(86) Заявка РСТ:
GB 2005/002981 (29.07.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/013337 (09.02.2006)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

КЕТТЛВЕЛЛ Грэм (GB),
МЭНДЛИ Дэвид Джон (GB),
ФОРТЪЮН Дэвид Гарри (GB),
ТОМПСОН Ян (GB),
МОРРИС Дайан (GB)

(73) Патентообладатель(и):

ТИССЬЮМЕД ЛИМИТЕД (GB)

(54) МАТЕРИАЛЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АДГЕЗИЕЙ К ТКАНЯМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к листу, обладающему адгезией к тканям, содержащему гомогенную, готовую и сшитую матрицу, образованную одним или более полимером и имеющую по меньшей мере одну поверхность, которая при использовании обнажается, по меньшей мере один из указанного одного или более полимеров является синтетическим полимером и имеет дополнительные функциональные группы первой формы, сшивание указанной матрицы осуществляется за счет части указанных функциональных групп первой формы, и оставшиеся из указанных

функциональных групп первой формы свободны. Лист особенно применим в качестве тканевого клея и герметизирующего материала и предназначен для местного наложения на внутреннюю и наружную поверхность тела с лечебными целями. Изобретение также относится к листам, содержащим поддерживающий материал, трехмерным изделиям, сформированным из материала, подобного материалу листа, и имплантируемым медицинским устройствам, покрытым таким материалом. Лист проявляет хорошую начальную адгезию к поверхности ткани. 5 н. и 13 з.п. ф-лы, 7 ил., 2 табл.

RU 2 396 985 C2

RU 2 396 985 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61L 15/58 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2007107906/15, 29.07.2005**

(24) Effective date for property rights:
29.07.2005

(43) Application published: **10.09.2008**

(45) Date of publication: **20.08.2010 Bull. 23**

(85) Commencement of national phase: **05.03.2007**

(86) PCT application:
GB 2005/002981 (29.07.2005)

(87) PCT publication:
WO 2006/013337 (09.02.2006)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**KETTLVELL Grehm (GB),
MEhNDLI Dehvid Dzhon (GB),
FORT'JuN Dehvid Garri (GB),
TOMPSON Jan (GB),
MORRIS Dajan (GB)**

(73) Proprietor(s):

TISS'JuMED LIMITED (GB)

(54) MATERIALS CHARACTERISED BY ADHESION TO TEXTILES

(57) Abstract:

FIELD: mechanics.

SUBSTANCE: invention relates to a sheet characterised by adhesion to textiles and containing a homogenous prepared and sewn matrix formed by one or multiple polymer(s) and having at least a single surface that is disclosed during usage; at least one of the polymers abovementioned is a synthetic polymer having additional functional groups of the first form; the above matrix sewing is done at the expense of some of the above functional groups of the first form while the other functional groups of

the first form are free. The sheet is particularly applicable as a textile glue and as a sealing material and is intended for local overlay on the body inner and outer surfaces for medical purposes. The invention additionally relates to sheets containing a support material, 3D products moulded from a material similar to that of the sheet and implantable medical devices coated with such material.

EFFECT: sheet is noted for good initial adhesion to textile surface.

18 cl, 7 dwg, 2 tbl, 16 ex

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к гибкому листу, содержащему шитую полимерную матрицу; к листу, пригодному для применения в качестве тканевого клея и материала для герметизации и предназначенному для местного наложения на внутреннюю и наружную поверхность тела с лечебными целями. Изобретение также относится к способу получения такого листа и к способам применения такого листа. В частности, изобретение относится к самоклеящемуся, биологически совместимому и способному к гидратации полимерному листу, который может использоваться для лечебных целей, таких как заживление ран, соединения, герметизация и укрепление ослабленной ткани, и для доставки лекарственных средств, и к способу получения и способам применения такого листа. Кроме того, изобретение относится к трехмерным изделиям, образованным из материала, подобного материалу листа, и к имплантируемым медицинским устройствам, покрытым таким материалом.

Уровень техники

Существует значительный интерес к использованию в ряде хирургических или других лечебных применений материалов, которые прилипают к биологическим тканям, например в качестве альтернативы применению механических соединительных средств, таких как швы, скобки и т.д. Рецептура таких материалов, которые были предложены до настоящего времени, содержит вязкие растворы или гели, которых либо изготавливают в такой форме, либо получают непосредственно перед применением путем смешивания ингредиентов. Такие композиции затем наносят на поверхность ткани, используя подходящее устройство для нанесения, такое как шприц.

Композиции описанного выше типа имеют ряд недостатков. Если вязкость композиции низкая, она может распространиться за пределы области нанесения и, следовательно, ее трудно нанести на желаемую область ткани. Если, с другой стороны, композиция более вязкая, может затрудниться ее распределение. В любом случае композиция, приготовленная в гидратированной форме, может иметь ограниченный срок годности и может подвергаться преждевременному отверждению. Поэтому может возникнуть необходимость использовать всю композицию сразу или выбросить. Кроме того, приготовление композиций непосредственно перед применением путем смешивания ингредиентов, безусловно, трудоемко и отнимает много времени. В дополнение к этим недостаткам степень адгезии между поверхностями ткани, которая обеспечивается такими композициями, может оказаться меньше желаемой.

Композиции материалов, обладающих адгезией к тканям, также наносили на подходящую подложку для наложения на поверхность ткани. Применение терапевтических материалов в форме листа, пластыря или пленки для местного наложения либо на внутренние, либо на внешние органы хорошо задокументировано для широкого диапазона применений в медицине. Недостаток продуктов, предложенных до настоящего времени, однако, заключается в том, что степень адгезии к подлежащей ткани, особенно в отдаленные сроки, может быть недостаточной. Несмотря на то, что вначале адгезия может быть удовлетворительной, впоследствии лист может отделиться от ткани, нередко всего лишь через несколько секунд или минут, например в результате гидратации листа после его наложения. Кроме того, гибкость продукта может быть недостаточной для легкого приспособления к поверхности, на которую он наложен, что также может отрицательно влиять на его адгезию.

В результате неадекватной адгезии этих продуктов может потребоваться дополнительное закрепление, например путем механического прикрепления с использованием швов, скобок и т.п. Альтернативно, может быть применена энергия (например, световая или тепловая энергия) с тем, чтобы начать химическое связывание адгезивной композиции с подлежащей тканью и, тем самым, связывание поверхностей ткани друг с другом. Ясно, что такие подходы влекут дополнительные недостатки. Применение устройств для механического соединения, таких как швы или скобки, - часто именно то, что пытаются заменить применением адгезивных композиций или избежать. Во многих случаях применение таких устройств для механического соединения либо недостаточно эффективно (например, на легком), либо нежелательно, поскольку их введение увеличивает зону ослабленных тканей. Для применения внешней энергии требуется предоставить источник такой энергии и управлять им. Такие источники энергии могут быть дорогими и сложными в обращении, особенно в условиях операционной или тому подобных условиях. Кроме того, применение внешней энергии для прикрепления может отнимать много времени и (в некоторых случаях) от хирурга требуется очень точно оценивать количество подведенной энергии, чтобы осуществить прикрепление, не повреждая подлежащие ткани.

В WO 00/02539 раскрыт пластырь с активным средством в форме нестероидного противовоспалительного средства. Пластырь состоит из инертной подложки с нанесенным на нее самоклеющимся матричным слоем, основу матричного слоя составляет полиакрилатное липкое вещество, матричный слой содержит активное вещество.

В WO 02/34304 раскрыты многослойные листы для местного применения, как внутреннего, так и наружного. Листы содержат вещество, способное к образованию поперечных связей, и синтетический полимер, имеющий биоадгезивные свойства.

В WO 2004/087227 раскрыты композиции, обладающие адгезией к тканям; эти композиции содержат вещество, состоящее из частиц, которое способно к образованию поперечных связей, в смеси с частицами вещества, содержащего функциональные группы, которые могут реагировать с тканями. Композиции могут наноситься на материал основы, чтобы получить лист, пригодный для наложения на тело.

В WO 03/20824 раскрыта самоклеющаяся гелевая матрица на основе полиакриловой кислоты, которая содержит гомополимер или сополимер винилпирролидона в качестве вещества, образующего поперечные связи с полиакриловой кислотой.

К настоящему времени изобретены улучшения, относящиеся к листам, обладающим адгезией к тканям, и т.п. общего типа, описанного выше, и относящиеся к родственным заявкам на материал, обладающий адгезией к тканям, эти улучшения устраняют или значительно смягчают вышеупомянутые и/или другие недостатки, известные из уровня техники.

Сущность изобретения

Первый аспект изобретения относится к листу, обладающему адгезией к тканям, содержащему гомогенную, готовую и сшитую матрицу, образованную одним или более полимерами и имеющую по меньшей мере одну поверхность, которая при использовании обнажается, по меньшей мере один из указанного одного или более полимеров является синтетическим полимером и имеет дополнительные функциональные группы первой формы, сшивание указанной матрицы

осуществляется за счет части указанных функциональных групп первой формы, и оставшиеся из указанных функциональных групп первой формы свободны.

В определенных вариантах осуществления функциональные группы первой формы являются единственными дополнительными группами, присутствующими в синтетическом полимере (или в одном или более синтетических полимерах, если матрица содержит более одного синтетического полимера, имеющего функциональные группы первой формы).

В других вариантах осуществления синтетический полимер (или один или более синтетических полимеров, если матрица содержит более одного синтетического полимера, имеющего функциональные группы первой формы) может дополнительно содержать дополнительные группы, которые отличаются от первой формы функциональной группы.

В определенных вариантах осуществления, в которых матрица содержит более одного синтетического полимера, дополнительные группы, которые присутствуют более чем в одном синтетическом полимере и которые отличаются от первой формы функциональной группы, могут быть одинаковыми или различными, т.е. дополнительные группы могут быть группами более чем одного типа.

По изобретению часть функциональных групп первой формы участвует в сшивании матрицы, в то время как остальная часть свободна. Под этим просто подразумевают, что некоторые, но только некоторые, из этих функциональных групп реагируют с другими функциональными группами, присутствующими в композиции, во время изготовления с тем, чтобы образовать сшитую матрицу, в то время как оставшиеся функциональные группы первой формы не участвуют в образовании поперечных связей во время изготовления и поэтому присутствуют в готовом изделии в непрореагировавшей форме. Специалистам в данной области техники будут очевидны способы, позволяющие гарантировать, что только некоторые из функциональных групп первой формы будут участвовать в образовании поперечных связей матрицы; один такой способ предусматривает смешивание ингредиентов с подходящей стехиометрией.

Первая форма функциональной группы может быть любой функциональной группой, которая способна реагировать с одним или более компонентом композиции, вызывая сшивание матрицы.

Наиболее предпочтительно, чтобы сшивание матрицы происходило путем образования ковалентных связей.

Предпочтительно первая форма функциональной группы такова, что придает листу биоадгезивные свойства. Под этим подразумевают, что материал должен проявлять хорошую начальную адгезию к биологической ткани, на которую его накладывают. Полимеры с такими свойствами типично содержат химические группы с высокой ионной плотностью, например гидроксильные, карбоксильные, амидные, лактамные, группы простого эфира и сложноэфирные группы и их соли, которые взаимодействуют с тканью кооперативно посредством образования ионных и водородных связей, диполь-дипольных взаимодействий и сил Ван-дер-Ваальса.

Поэтому первую форму функциональной группы предпочтительно выбирают из группы, состоящей из гидроксильной, карбоксильной, амидной, лактамной группы, группы простого эфира и сложноэфирных групп. Особенно предпочтительные функциональные группы первой формы представляют собой гидроксильные или карбоксильные группы.

Часть первой формы функциональных групп, которые присутствуют в каждом

синтетическом полимере, участвует в сшивании матрицы. Такое сшивание происходит во время изготовления листа, а не после наложения листа на ткань (хотя возможно образование в последующем определенного количества дополнительных поперечных связей). Оставшаяся часть первой формы функциональных групп свободна. В определенных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере некоторые из свободных функциональных групп первой формы находятся в дериватизированной или активированной форме с тем, чтобы образовывать функциональные группы, способные реагировать с тканями, т.е. группы, которые способны химически реагировать с тканью, на которую при применении накладывается лист, или которые проявляют повышенную способность реагировать с тканью. Например, там, где первая форма функциональной группы является карбоксильной группой, часть свободных карбоксильных групп может быть преобразована в реакционноспособные сложноэфирные, в частности, группы N-гидроксисукцинимидоэфира (NHS).

В других вариантах осуществления изобретения по меньшей мере некоторые из свободных функциональных групп первой формы присоединяют к дополнительным остаткам, например полимерным остаткам, которые содержат функциональные группы, способные реагировать с тканями.

Преимущество листа по изобретению прежде всего состоит в том, что он эффективно связывается с тканью, что позволяет его использовать для ряда медицинских применений. В предпочтительных вариантах осуществления лист проявляет хорошую начальную адгезию к ткани, на которую его накладывают (и, таким образом, его можно описать как «самоклеящийся»), и, кроме того, остается прочно приклеенным к ткани в течение длительного времени. Не желая связываться с какой-либо теорией, полагают, что начальную адгезию листа к ткани можно приписать электронному сцеплению листа к ткани, и что такое сцепление подкрепляется или заменяется образованием химических связей между функциональными группами композиции, способными реагировать с тканями, и тканью, в частности между аминогруппами и/или тиоловыми группами на поверхности ткани и группами листа, способными реагировать с тканью.

Лист проявляет хорошую начальную адгезию к поверхности ткани, считается, что она обусловлена силами Ван-дер-Ваальса и/или водородными связями между листом и поверхностью ткани. При контакте с поверхностью ткани лист становится гидратированным, что вызывает реакцию между функциональными группами, способными реагировать с тканями, и поверхностью основной ткани. Такие реакции между функциональными группами, способными реагировать с тканями, и основной тканью приводят к высокой адгезии листа к поверхности ткани. Лист может поглощать физиологические жидкости (как следствие наложения на сочащуюся жидкостью поверхность ткани) и любые дополнительные растворы, использованные для гидратации листа после наложения (такие жидкости могут быть обычными растворами, используемыми для хирургического орошения), становясь более податливым и плотно прилегающим к поверхностям ткани и тем самым обеспечивая адгезивную герметизирующую, гемостатическую и пневмостатическую функцию.

Применение листа уменьшает или устраняет потребность в дополнительных средствах механического прикрепления к ткани (например, швах или скобках) или потребность во внешней энергии в форме высокой температуры или света, чтобы вызвать прилипание листа к основной ткани. Другое преимущество листа по изобретению заключается в том, что его накладывают на ткань как готовое изделие

вместо того, чтобы изготавливать путем смешивания материалов непосредственно перед применением.

Кроме того, поскольку лист изготавливают в твердой форме, т.е. до гидратации и последующего контакта с поверхностью ткани он по существу неактивен, лист не подвержен преждевременной реакции, и в результате срок его годности может быть значительным, например более шести месяцев в случае надлежащего хранения при комнатной температуре.

Под термином «лист» понимается изделие, толщина которого значительно меньше, чем другие измерения. Альтернативно такое изделие может быть описано как пластырь или пленка.

Поскольку готовая и сшитая матрица гомогенна, - под этим подразумевается, что она имеет сплошную и однородную композицию на всем протяжении, вместо того, чтобы иметь многослойную структуру или быть образованной из дискретных физических доменов, например частиц, лист может проявлять повышенную гибкость и/или может быть менее хрупким, чем листы из известного уровня техники.

В определенных вариантах осуществления может быть необходимым или желательным включить в лист поддерживающий материал, чтобы увеличить механическую прочность и/или гибкость пленки для конкретного применения. Таким образом, другой аспект изобретения относится к листу, обладающему адгезией к тканям, который содержит гомогенную готовую и сшитую матрицу, наложенную на поддерживающий материал, указанная матрица образуется из одного или более полимеров, по меньшей мере один из указанных одного или более полимеров является синтетическим полимером и имеет дополнительные функциональные группы первой формы, сшивание указанной матрицы осуществляется за счет части указанных функциональных групп первой формы, и оставшаяся часть указанных функциональных групп первой формы свободна.

Подходящие поддерживающие материалы предпочтительно состоят из биологически совместимого и поддающегося биологическому разложению материала. Удобно, когда поддерживающий материал имеет форму листа материала, на одну или обе стороны листа накладывают гомогенную, готовую и сшитую матрицу. В таком случае изделие имеет многослойную форму. Поддерживающий материал может быть сплошным или перфорированным. Наиболее предпочтительно, чтобы поддерживающий материал был перфорирован. В особенно предпочтительных вариантах осуществления в листе поддерживающего материала создают множество перфораций, и гомогенную пленку накладывают на одну или обе стороны листа поддерживающего материала.

Другие варианты осуществления изобретения имеют форму трехмерных изделий, которые могут быть имплантированы в организм. Таким образом, другой аспект изобретения относится к трехмерному имплантируемому изделию, указанное изделие содержит готовую и сшитую матрицу, образованную из одного или более полимеров, по меньшей мере один из указанных одного или более полимеров является синтетическим полимером и имеет дополнительные функциональные группы первой формы, сшивание указанной матрицы осуществляется за счет части указанных функциональных групп первой формы, и оставшаяся часть указанных функциональных групп первой формы является свободной.

Трехмерные изделия данной формы могут иметь форму, например, пломб, шариков или тампонов.

Изобретение также может найти применение в создании клеевого покрытия для

имплантируемого медицинского устройства. Таким образом, еще один аспект изобретения относится к имплантируемому медицинскому устройству, по меньшей мере часть внешней поверхности которого несет покрытие, содержащее сшитую матрицу, образованную из одного или более полимеров, по меньшей мере один из указанных одного или более полимеров является синтетическим полимером и имеет дополнительные функциональные группы первой формы, сшивание указанной матрицы осуществляется за счет части указанных функциональных групп первой формы, и оставшаяся часть указанных функциональных групп первой формы свободна.

В нижеследующем подробном описании изобретения преимущественно упоминаются варианты осуществления изобретения, которые имеют форму листов. Однако следует принять во внимание, что аналогичные комментарии применимы там, где это уместно, к вариантам осуществления изобретения, относящимся к поддерживаемому материалу, трехмерным имплантируемым изделиям или покрытию имплантируемых устройств.

Еще один аспект изобретения также относится к способу соединения поверхности ткани с другой тканью или к герметизации поверхности ткани, данный способ предусматривает наложение на поверхность ткани листа по первому аспекту изобретения.

Лист по изобретению может использоваться для доставки одного или более терапевтически активных средств к участку, на который накладывают лист. В таком случае активное средство(а) может быть включено в лист, например, путем смешивания с другими ингредиентами, которые используются в изготовлении листа. Альтернативно, активное средство(а) может быть ковалентно связано с компонентом композиции. Тем не менее, в остальных вариантах осуществления лист свободен от терапевтически активных средств.

Краткое описание чертежей

На фиг.1 изображена полимеризация N-гидроксисукцинимидоэфира акриловой кислоты, приводящая к получению полимера с гидроксильными функциональными группами.

На фиг.2 показано связывание полимера с гидроксильными функциональными группами с фиг.1 посредством реакции с сукцинилхлоридом.

Фиг.3 иллюстрирует удаление групп NHS из сополимера с фиг.2 путем основного гидролиза.

На фиг.4 показана привитая сополимеризация акриловой кислоты и полимера, содержащего гидроксильные функциональные группы, с использованием церия (IV).

На фиг.5 показан механизм, посредством которого привитой сополимер с фиг.4 может разрушаться *in vivo*.

На фиг.6 обрисован синтез полимера на основе поли(акриловой кислоты), поддающегося биологическому разложению.

Фиг.7 представляет собой график, показывающий среднюю работу адгезии листов по настоящему изобретению, обладающих адгезией к тканям, к эксплантированной свиной печени.

Подробное описание изобретения

Сокращения

| | |
|------|------------------------|
| AAc | Акриловая кислота |
| AIBN | Азоизобутиронитрил |
| CMC | Карбоксиметилцеллюлоза |

| | | |
|----|----------------------|--|
| | DCC | Дициклогексилкарбодимид |
| | DCU | Дициклогексимочевина |
| | DEAE-декстран | Диэтиламиноэтилдекстран |
| | ДМФА | Диметилформамид |
| 5 | ENT | Ухо, нос и горло |
| | HEMA | Гидроксиэтилметакрилат |
| | HPC | Гидроксипропилцеллюлоза |
| 10 | HPC-терполимер | Конъюгат HPC, сшитый с PEG-дикарбоновой кислотой и соединенный с остатками поли(VP-AAc-AAc(NHS)) |
| | HPMC | Гидроксипропилметилцеллюлоза |
| | M _n | Среднечисленная молекулярная масса |
| | M _w | Средневзвешенная молекулярная масса |
| | DP _n | Степень полимеризации |
| 15 | NHS | N-гидроксисукцинимид |
| | PCL | Поликапролактон |
| | PEEK | Полиэфиркетон |
| | PEG | Полиэтиленгликоль |
| | PTFE | Политетрафторэтилен |
| | PHBV | Полигидроксibuтират-валерат |
| 20 | PLG | Сополимер DL-лактида и гликолида |
| | Поли(VP-AAc) | Сополимер винилпирролидона и акриловой кислоты |
| | Поли(VP-AAc(NHS)) | Сополимер винилпирролидона и NHS-эфира акриловой кислоты |
| | Поли(VP-AAc-AA(NHS)) | Терполимер винилпирролидона, акриловой кислоты и NHS-эфира акриловой кислоты |
| 25 | PVOH | Поливиниловый спирт |

Природа одного или более полимеров

Лист содержит один или более полимеров, которые сшиты (во время изготовления) с образованием матрицы. По меньшей мере один полимер является синтетическим и содержит дополнительные функциональные группы первой формы.

Функциональные группы первой формы могут выполнять в матрице три роли:

- a) часть функциональных групп первой формы вовлечена в образование поперечных связей;
- b) по меньшей мере часть оставшихся функциональных групп первой формы остается свободной и может обеспечить хорошую контактную адгезию (т.е. биоадгезивные свойства) между листом и тканью, на которую он наложен; и
- c) содействуют образованию ковалентных связей между матрицей и поверхностью ткани, на которую наложен лист, некоторые из свободных функциональных групп первой формы могут находиться в дериватизированной или активированной форме с тем, чтобы они представляли собой группы, способные реагировать с тканями, и/или могут быть соединены с другими остатками, содержащими группы, способные реагировать с тканями.

Гидроксильные или карбоксильные группы могут выполнять все три вышеупомянутые роли, и, следовательно, намного предпочтительнее, чтобы каждый синтетический полимер, имеющий функциональные группы первой формы, имел дополнительные гидроксильные или дополнительные карбоксильные группы.

Предпочтительными синтетическими полимерами для применения по изобретению, имеющими дополнительные гидроксильные группы, служат синтетические полисахариды, предпочтительно производные целлюлозы, и более предпочтительно простые эфиры целлюлозы. Самым предпочтительным синтетическим полимером, имеющим дополнительные гидроксильные группы,

служит гидроксипропилцеллюлоза (НРС).

Примеры предпочтительных синтетических полимеров для применения по изобретению, имеющих дополнительные карбоксильные группы, включают поли(акриловую кислоту), поли(метакриловую кислоту) и поли(VP-ААс).

Поли(акриловая кислота) - особенно предпочтительный синтетический полимер для применения по изобретению. Подходящие сорта поли(акриловой кислоты) доступны под торговым наименованием Carborol.

Обнаружено, что поли(акриловая кислота) с молекулярной массой, превышающей 250000, проявляет особенно хорошие адгезивные свойства. Начальные исследования композиций, содержащих сорт поли(акриловой кислоты), продающийся под названием Carborol 907 (который имеет молекулярную массу, M_w , приблизительно 500000), позволили простым способом получить лист с превосходной адгезией, эластичностью и гибкостью. Однако для многих применений, особенно для применений, при которых лист находится внутри организма, предпочтительно использовать материал, содержащий поли(акриловую кислоту) относительно низкой молекулярной массы, или материал, который будет разрушаться, давая поли(акриловую кислоту) с относительно низкой молекулярной массой.

Такие материалы могут, например, принять одну из следующих двух общих форм:

1) полимер высокомолекулярной поли(акриловой кислоты), содержащий относительно низкомолекулярные остатки, соединенные связями, поддающимися биологическому разложению;

2) высокомолекулярный полимер, содержащий относительно низкомолекулярные цепи поли(акриловой кислоты), которые связаны с полимерным остовом связями, поддающимися биологическому разложению.

Как правило, остатки или цепи поли(акриловой кислоты), включенные в такие материалы, будут иметь M_w менее 10000, более предпочтительно менее 5000, например приблизительно 2000.

В одном способе материал первой общей формы, состоящий из низкомолекулярной (например, с $M_w \leq 2000$) поли(акриловой кислоты), связанной алкиленовыми диэфирными связями, может быть синтезирован путем защиты кислотной группы поли(акриловой кислоты), реакции с диацилхлоридом и последующего удаления защитной группы.

По другому способу может быть полимеризован NHS-эфир акриловой кислоты (например, с использованием функционального инициатора, такого как VA-086, поставляемого Wako Chemicals) с получением α, ω -дигидроксифункционального полимера (см. фиг.1, на которой R-OH представляет остаток, полученный от инициатора, например, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ в случае VA-086, и n может иметь широкий диапазон значений). Затем полимер может реагировать с сукцинилхлоридом, чтобы получить полимер, вдоль остова которого находятся связи, поддающиеся гидролизу (фиг.2, в которой m типично равняется 100-150). Удаление групп NHS посредством щелочного гидролиза дает полимер, состоящий из единиц поли(акриловой кислоты), соединенных связями, которые поддаются биологическому разложению (фиг.3). Предпочтительно, чтобы молекулярная масса полимера составляла 250000 или более.

Материалы второй общей формы, в которой цепи поли(акриловой кислоты) соединены с остовом полимера связью, поддающейся биологическому разложению, можно синтезировать прививочной сополимеризацией.

В одном подходящем способе синтеза протон у атома углерода, смежного с гидроксильной функциональной группой, можно отделить с использованием церия (IV), чтобы обеспечить место для свободнорадикального роста (фиг.4, в которой m имеет широкий диапазон значений). Добавление акриловой кислоты с правильной стехиометрией даст поли(акриловую кислоту), привитую к веществу с гидроксильными функциональными группами. Это вещество может быть любым водорастворимым полимером, например поли(акриловую кислоту) можно привить на остов поли(НЭМА). Другие примеры применимых веществ с гидроксильными функциональными группами включают α,ω -дигидрокси-PEG, полисахариды, такие как НРС, СМС, НРМС, хитозан, РВОН и т.д. Кроме того, может оказаться возможным использовать подобные реакции для прививки цепей поли(акриловой кислоты) на атомы углерода, смежные с атомами кислорода в полиэфирах, например α,ω -диметокси-PEG.

В продукте, показанном на фиг.4, цепи поли(акриловой кислоты) связаны с остовом полимера сложноэфирными группами. Эти связующие группы чувствительны к гидролизу, и поэтому эти функциональные вещества могут поддаваться биологическому разложению, как показано на фиг.5.

Еще один способ получения материала второй общей формы, содержащего поли(акриловую кислоту) и поддающегося биологическому разложению, обрисован на фиг.6.

Сначала можно выполнить синтез гидроксильной функциональной поли(акриловой кислоты-NHS) с подходящей молекулярной массой ($DP_n \leq 30$), как показано на фиг.1. Затем продукт данной реакции можно присоединить к функциональному полимеру карбоновой кислоты (например, НРС-сукцинату, РВОН-сукцинату, поли(акриловой кислоте) и т.д.) с использованием активатора карбоксильных групп, например DCC (см. фиг.6, стадия А). NHS легко гидролизуется (фиг.6, стадия В), оставляя поли(акриловую кислоту) связанной с остовом инертного или нетоксичного полимера связью, которая поддается гидролизу.

Материалы второй общей формы также можно синтезировать путем введения кислотных функциональных групп в полимер, содержащий дополнительные гидроксильные группы, например поли(виниловый спирт). Кислотные функциональные группы можно ввести в такие полимеры путем введения группы, удлиняющей цепь, которая заканчивается карбоксильной группой. Этого можно достичь путем реакции поли(винилового спирта) с циклическим ангидридом (например, янтарным ангидридом) в присутствии основания, такого как пиридин или 4-диметиламинопиридин.

Синтетический полимер (или синтетические полимеры, если их более одного), используемые для создания сшитой матрицы, помимо функциональных групп первой формы может содержать дополнительно группы. Одним примером такого синтетического полимера служит сополимер N-винил-2-пирролидона и акриловой кислоты поли(VP-ААс), в котором молярное соотношение единиц-производных акриловой кислоты предпочтительно составляет от 0,20 до 0,80, и следовательно, содержание единиц-производных винилпирролидона составляет от 0,80 до 0,20. Наиболее предпочтительно, чтобы молярное соотношение единиц-производных акриловой кислоты и единиц-производных винилпирролидона в сополимере находилось в пределах от 0,35 до 0,65.

В таком случае новые дополнительные группы могут внести свой вклад в

биоадгезивные свойства матрицы. Например, если матрица содержит дериватизированный PVP или дериватизированный сополимер винилпирролидона с другим мономером (например, акриловой кислотой), дополнительные

5 адгезию (полагают, что она обусловлена образованием водородных связей и/или силами Ван-дер-Ваальса, как описано выше).

Синтетический полимер(ы), из которого образована матрица, будет, как правило, иметь общую M_w более 100000, и чаще более 200000, и часто более 300000.

10 *Группы, способные реагировать с тканями*

Как описано выше, некоторые из свободных функциональных групп первой формы, которые в предпочтительных вариантах осуществления изобретения являются гидроксильными или карбоксильными группами, можно (если они не являются группами, способными реагировать с тканями) превратить в

15 функциональные группы, способные реагировать с тканями.

Под «функциональными группами, способными реагировать с тканями» понимаются функциональные группы, способные к реакции с другими функциональными группами, присутствующими на поверхности ткани, для

20 образования ковалентных связей между композицией и тканью. Ткани, как правило, частично состоят из белков, которые обычно содержат остатки тиолов и первичных аминов. Многие функциональные группы, например имидоэфиры, п-нитрофенилкарбонат, NHS-эфир, эпоксид, изоцианат, акрилат, винилсульфон, ортопиридилдисульфид, малеимид, альдегид, йодацетамид и другие, могут

25 реагировать с тиолами или первичными аминами и потому составляют «функциональные группы, способные реагировать с тканями». Как используется в данном документе, подразумевается, что термин «NHS» или «сложный NHS-эфир» охватывает не только N-гидроксисукцинимид сам по себе, но и его производные, в

30 которых цикл сукцинимидила замещен. Примером такого производного служит N-гидроксисукцинимидил и его соли, особенно натриевая соль, которая может увеличить растворимость материала, способного реагировать с тканями.

Функциональные группы, способные реагировать с тканями, которые могут быть применимыми в настоящем изобретении, представляют собой любые

35 функциональные группы, способные к реакции (при условиях, преобладающих при наложении композиции на ткани, т.е. в водной среде и без применения значительных количеств тепла или другой внешней энергии) с функциональными группами, присутствующими на поверхности ткани. Последний класс функциональных групп

40 включает тиоловые группы и аминогруппы, и, следовательно, функциональные группы, способные реагировать с тканями, включают группы, способные реагировать с тиоловыми и/или аминогруппами. Примеры:

имидоэфир;
 карбонат п-нитрофенила;
 45 NHS-эфир;
 эпоксид;
 изоцианат;
 акрилат;
 50 винилсульфон;
 ортопиридилдисульфид;
 малеимид;
 альдегид; и

йоацетамид.

Особенно предпочтительной функциональной группой, способной реагировать с тканями, является NHS-эфир.

5 Предпочтительно, чтобы были активированы только некоторые из функциональных групп первой формы для образования функциональных групп, способных реагировать с тканями.

10 В других вариантах осуществления изобретения по меньшей мере некоторые из свободных функциональных групп первой формы присоединены к одному или более дополнительным веществам, которые содержат функциональные группы, способные реагировать с тканями. Такие дополнительные вещества предпочтительно являются полимерами, содержащими дополнительные функциональные тканевые группы («полимерами, способными реагировать с тканями»). Особенно предпочтительной функциональной группой, способной реагировать с тканями, является NHS-эфир и
15 поэтому предпочтительными полимерами, способными реагировать с тканями, являются полимеры с высоким содержанием NHS-эфира. Особенно предпочтительными полимерами, способными реагировать с тканями, являются поли(VP-ААс(NHS)) и терполимер (VP-ААс-ААс(NHS)).

20 Термин «функционализированный» используется в данном документе при ссылке на такие синтетические полимеры, в которых некоторые из свободных функциональных групп первой формы либо активированы для образования функциональных групп, способных реагировать с тканями, либо прореагировали с
25 дополнительными веществами, которые содержат функциональные группы, способные реагировать с тканями, например с полимерами, способными реагировать с тканями.

30 Степень связывания с тканями функциональных группы матрицы, способных реагировать с тканями, можно контролировать, меняя долю функциональных групп первой формы, которые дериватизированы для образования групп, способных реагировать с тканями, и/или связаны посредством реакции с полимером(ами), способным реагировать с тканями.

35 В настоящее время наиболее предпочтительным функционализированным синтетическим полимером является НРС-терполимер (конъюгат НРС, сшитый поли(VP-ААс-ААс(NHS)), синтез одного примера которого описан в примере М.

40 Адгезивные свойства листа можно усилить путем включения в композицию одного или более веществ, способных реагировать с тканями, в частности, полимеров, способных реагировать с тканями, в дополнение к функционализированному полимеру, содержащему функциональные группы первой формы. Группы, способные реагировать с тканями, присутствующие в таких дополнительных полимерах, способных реагировать с тканями, могут быть теми же группами, которые присутствуют в любом функционализированном синтетическом полимере композиции, способном реагировать с тканями, или отличаться от них.
45 Предпочтительные дополнительные полимеры, способные реагировать с тканями, включают поли(VP-со-ААс(NHS)) и терполимер (VP-ААс-ААс (NHS)).

50 Достаточность степени начальной адгезии листа к ткани для биоадгезивного полимера(ов) можно определить количественно *in vitro*, например, с помощью испытания на адгезионную прочность. Данное испытание выполняют, позволяя листу прилипнуть к подходящему субстрату (закрепленному в фиксированном положении), в то время как сам лист в отдельной точке физически прикрепляют к нагрузке аппарата для испытания на растяжение, расположенного так, что до

испытания лист не подвергается нагрузке. Датчик нагрузки может передвигаться вдоль оси, по существу перпендикулярной к оси, вдоль которой размещен субстрат. Испытание включает передвижение датчика нагрузки от субстрата с постоянной,

5 заранее определенной скоростью до тех пор, пока лист не отделится от субстрата. Результатом испытания служит количественное измерение энергии адгезии для листа, т.е. совокупного количества энергии, необходимой для того, чтобы разорвать связь между листом и субстратом, к которому он приклеен. Подходящая совокупная энергия адгезии для листа по изобретению должна составлять не менее 0,5 мДж.

10 В определенных вариантах осуществления изобретения, в которых функциональные группы первой формы являются карбоксильными группами, предпочтительный функционализированный полимер представляет собой терполимер (VP-ААс-ААс(NHS)). Карбоксильные группы поли(VP-ААс) можно превратить в группы NHS-эфира посредством реакции с NHS в присутствии DCC (см. пример К). Если содержание кислоты в поли(VP-ААс) определено (в моль), процентом превращения можно управлять, добавляя желаемый молярный процент NHS.

15 Если функциональные группы первой формы - гидроксильные, предпочтительным функционализированным полимером является НРС сукцинат-NHS. В этом случае некоторые из гидроксильных групп активируются NHS, связывая их с сукцинатом (см. пример L).

25 В особенно предпочтительных вариантах осуществления, в которых синтетический полимер, имеющий функциональные группы первой формы, является гидроксипропилцеллюлозой, особенно предпочтительно, чтобы полимер был функционализирован с помощью терполимера (VP-ААс-ААс(NHS)) (который в этом случае представляет собой полимер, способный реагировать с тканями). Наиболее предпочтительные конъюгаты НРС-терполимера образуются при

30 использовании PEG-дикислоты для образования поперечных связей с НРС, за этим следует реакция между кислотными группами терполимера и некоторыми гидроксильными группами НРС. Особенно подходящей PEG-дикислотой является PEG с функциональной группой α,ω -дикарбоновой кислоты, наиболее предпочтительно поли(этиленгликоль)бис(карбоксиметилэфир).
35 Листы по настоящему изобретению могут содержать более одного синтетического полимера, имеющего функциональные группы первой формы. Дополнительные синтетические полимеры, имеющие функциональные группы первой формы, не обязательно функционализированы. Таким образом, в

40 предпочтительном варианте осуществления лист содержит первый функционализированный, синтетический полимер (имеющий функциональные группы первой формы, некоторые из которых дериватизированы для образования групп, способных реагировать с тканями) и второй синтетический полимер, имеющий функциональные группы первой формы, которые не
45 функционализированы.

Хотя функциональные группы первой формы во втором нефункционализированном синтетическом полимере могут быть выбраны с тем, чтобы обеспечить некоторую начальную адгезию к биологической ткани, основная роль нефункционализированного полимера будет заключаться в сшивании матрицы и, следовательно, в обеспечении структурной целостности листа.

Свойства листа, обладающего адгезией к тканям, могут быть оптимизированы путем включения других полимеров и добавок.

Пластификаторы

Может оказаться желательным улучшить гибкость и/или прочность в мокром состоянии листов по настоящему изобретению, обладающих адгезией к тканям, путем добавления одного или более пластификаторов. В частности, для увеличения 5 гибкости композиции в нее можно включить низкомолекулярные вещества, такие как глицерин и низкомолекулярный поли(этиленгликоль) (предпочтительно с $M_w = 200-600$). Такие вещества могут увеличить гибкость листа, когда их добавляют в количестве до 30% по массе ингредиентов, составляющих лист. Однако включение 10 больших количеств таких веществ может негативно сказаться на адгезивных свойствах листа.

Для компенсации данного недостатка предпочтительные пластификаторы представляют собой функциональные вещества, которые содержат группы, способные реагировать с тканями, такие как α,ω -ди-NHS-эфир функциональных 15 групп поли(этиленгликоля) и NHS-эфир лимонной кислоты, которые могут участвовать в адгезии к тканям.

Аминированные или тиолированные полимеры

Предпочтительно, чтобы лист по изобретению был по существу полностью 20 синтетическим, будучи свободным или по существу свободным от веществ человеческого или животного происхождения, в частности, полученных от млекопитающих. Под этим подразумевается, что лист содержит менее 10% масс./масс., более предпочтительно менее 5% масс./масс., менее 1% масс./масс. или 25 менее 0,1% масс./масс. таких веществ.

Однако было обнаружено, что добавление небольших количеств одного или более аминированного и/или тиолированного полимера может улучшить структурную целостность листов по изобретению, обладающих адгезией к тканям, особенно при гидратации, а также улучшить гибкость и адгезию к ткани. Некоторые 30 из таких полимеров имеют природное происхождение, или их получают из природных материалов. Подходящие аминированные полимеры природного происхождения включают определенные полисахариды и белки. Примером подходящего белка служит альбумин. Однако из-за риска или предполагаемого риска передачи возбудителей инфекций предпочтительны небелковые полимеры. 35 Предпочтительные примеры подходящих полисахаридных веществ включают диэтиламиноэтилдекстран (DEAE-декстран) и, более предпочтительно, хитозан или олигосахарид хитозана (который также может проявлять гемостатические свойства). Подходящими могут быть производные PEG, например PEG, 40 функционализированный аминокгруппами и/или тиоловыми группами, поливиниламины и полиалкиламины тоже могут принести выгоду, если они биологически совместимы.

Предпочтительное процентное содержание аминированного (или тиолированного) полимера в композиции будет зависеть от плотности аминокгрупп 45 (или тиоловых групп) в полимере. Тем не менее, предпочтительно, чтобы аминированный или тиолированный полимер присутствовал в количестве менее 10% по массе ингредиентов, которые составляют лист.

Желательно, чтобы аминированный (или тиолированный) полимер(ы) не 50 реагировал с группами композиции, способными реагировать с тканями, во время изготовления листа, потому что это уменьшит количество групп, доступных для реакции с поверхностью ткани, тем самым уменьшая биоадгезию листа. Таким образом, особенно предпочтительные аминированные полимеры нерастворимы в

растворителе, который используется для растворения других компонентов композиции в процессе производства (удобнее всего получать матрицу путем растворения или диспергирования компонентов матрицы в подходящем растворителе и разлива полученного в результате раствора в подходящую литейную форму или на подходящую пластину).

Например, тонкомолотый хитозан, олигосахарид хитозана, диэтиламиноэтилдекстран и альбумин образуют тонкие суспензии в 15/4 об./об. динитрометане/этаноле, и такие суспензии при кратковременном взаимодействии не способны реагировать с растворами, в которых содержатся вещества на основе сложного NHS-эфира.

Буферы

Реакция между функциональными группами, находящимися на листах по настоящему изобретению, и функциональными группами на поверхности ткани может варьировать в зависимости от pH. Поэтому может оказаться предпочтительным непосредственно перед наложением забуферить поверхность ткани или, более предпочтительно, включить буфер в композицию. Экспериментальная работа показала, что средняя работа адгезии конкретных листов по изобретению по отношению к эксплантированной свиной печени увеличивается, если поверхность ткани забуферена фосфатным/карбонатным буфером с pH 10,5 (фиг.7 и пример P).

Более предпочтительно, чтобы, если буфер требуется, он был включен в композицию путем сушки аминированного полимера от буферного раствора лиофилизацией.

Другие добавки

Для улучшения гибкости и прочности листа могут включаться неприлипающие добавки. Ожидается, что подходящим может быть любой полимер, образующий пленку, биологически совместимый и поддающийся биологическому разложению. Предпочтительные добавки включают PNBV, который продается под торговой маркой Biopol®, и PCL. Тем не менее, самая предпочтительная добавка данной природы - это PLG.

Такие добавки предпочтительно содержатся в количестве от 0 до 10% по массе ингредиентов, которые составляют биоадгезивные листы по настоящему изобретению. Более предпочтительно, чтобы содержание таких добавок составляло приблизительно 3% по массе ингредиентов.

Сшивание матрицы во время изготовления

Матрица сшивается, главным образом, путем связывания вместе молекул синтетического полимера(ов) за счет части функциональных групп первой формы. Такое сшивание увеличивает физическую прочность матрицы, и сшиванием можно управлять для оптимизации свойств листа, особенно по отношению ко времени, которое требуется для биологического распада листа после наложения.

Сшивание матрицы может быть вызвано различными способами. Наиболее предпочтительно, однако, чтобы в композицию, из которой изготавливают лист, был включен по меньшей мере один компонент, содержащий по меньшей мере две функциональные группы, которые способны реагировать с первой формой функциональной группы, присутствующей в синтетическом полимере (полимерах), из которого образуется матрица. Таким образом, этот компонент будет действовать как сшивающий агент. Предпочтительно, чтобы сшивающий агент содержал по меньшей мере две функциональные группы одинаковой формы. Таким образом,

наиболее предпочтительно, чтобы сшивающий агент был гомобифункциональным или гомополифункциональным сшивающим агентом.

Как упоминалось выше, предпочтительным типом функциональной группы первой формы является гидроксильная группа или карбоксильная группа. Реакция конденсации между гидроксильными и карбоксильными группами для образования сложноэфирной связи особенно подходит для сшивания компонентов для образования матрицы по изобретению.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления изобретения, где функциональные группы первой формы являются карбоксильными группами, сшивание предпочтительно производится путем реакции карбоксильных групп с гидроксильными группами одного или более компонентов композиции. В этом случае особо предпочтительными сшивающими агентами служат многоатомные спирты. Примеры таких многоатомных спиртов - сшивающих агентов включают сахарозу, глицерин и PEG, применение которых в качестве пластификаторов упоминалось выше.

Может быть особенно полезным, чтобы комбинации сшивающих агентов применялись при изготовлении листа, чтобы оптимизировать свойства листа. Таким образом, свойства листа можно менять, используя различные сшивающие агенты (например, PEG различной молекулярной массы), различные пропорции бифункциональных сшивающих агентов (например, PEG и глицерина) и применяя полифункциональные сшивающие агенты (например, сахарозу).

В других предпочтительных вариантах осуществления, где функциональные группы первой формы являются гидроксильными группами, сшивание предпочтительно производится путем реакции гидроксильных групп с карбоксильными группами одного или более компонентов композиции. Одним особенно предпочтительным компонентом композиций, в котором гидроксильные группы являются функциональными группами первой формы, служит терполимер (VP-AAc-AAc(NHS)). Функционализированный синтетический полимер в композиции может содержать группы терполимера (VP-AAc-AAc(NHS)), и/или терполимер (VP-AAc-AAc(NHS)) может присутствовать в композиции в качестве дополнительного полимера, способного реагировать с тканями.

Физическая форма листа

Лист типично может иметь общую толщину от 0,01 до 1 мм, типично от 0,01 до 0,5 мм, и более часто от 0,02 до 0,4 мм, например приблизительно 50 мкм, или 100 мкм, или 200 мкм.

Лист может быть получен с размерами или затем обрезан до размеров от нескольких квадратных миллиметров до нескольких десятков квадратных сантиметров.

Необязательно, чтобы поверхность листа, которая не предназначена для прилипания к тканям при использовании, была покрыта неприлипающим материалом. Наиболее предпочтительно, чтобы такой материал был синтетическим полимером. Примеры подходящих полимеров включают PEG, полилактид и PLG. Лист с таким неприлипающим покрытием прилипнет только к целевой ткани (на которую накладывают нижнюю сторону листа), а не к окружающим тканям (например, стенке плевральной полости или полости брюшины). Такое неприлипающее покрытие типично будет иметь толщину 10-50 мкм. Неприлипающее покрытие может содержать хромофор, поглощающий в видимой области, для опознавания поверхности листа, не контактирующей с тканями. Примером

подходящего хромофора является хлорид метилтиониния.

Как отмечено выше, в определенных вариантах осуществления может быть желательным включение поддерживающего материала, чтобы улучшить механическую прочность и/или гибкость листа для конкретного применения или укрепить конкретную часть листа. Поддерживающий материал может присутствовать в виде оборотной стороны или покрытия листа, или центрального ядра, инкапсулированного в матрицу. Подходящие поддерживающие материалы могут быть перфорированными или неперфорированными, предпочтительны перфорированные. Предпочтительные поддерживающие материалы включают поливиниловые спирты, полиэфиры, PTFE, PEEK и полилактиды (при условии, что они не растворяются в растворителе, который используется для растворения синтетического полимера(ов) и других компонентов при изготовлении сшитой матрицы).

Изготовление листа

Наиболее удобно, чтобы матрицу можно было получить путем растворения или диспергирования компонентов матрицы в подходящем растворителе и разлива полученного в результате раствора в подходящую литейную форму или на подходящую пластину. Наиболее предпочтительно, чтобы за этим следовала сушка для удаления растворителя и отверждение, чтобы достичь желаемой степени сшивания. Наиболее предпочтительно, чтобы отверждение вызывалось длительным применением повышенной температуры (типично несколько часов при температуре более 60°C).

После изготовления и перед применением лист по изобретению типично будет иметь содержание воды менее 10% масс./масс. и чаще менее 5% масс./масс.

Трехмерные изделия могут быть получены подобным образом путем заполнения литейных форм жидкими композициями.

Листы, содержащие структурный поддерживающий материал, могут быть приготовлены путем выливания жидкой композиции на поддерживающий материал, погружения поддерживающего материала в жидкую композицию или распыления композиции на поддерживающий материал. Если поддерживающий материал требуется в виде подложки одной стороны листа, его можно добавить во время отверждения или после отверждения.

Аналогично, покрытия могут быть нанесены на медицинские устройства путем выливания композиции на устройство, погружения устройств в жидкие композиции или опрыскивания устройства жидкой композицией.

Листы и другие композиции по изобретению типично могут состоять из следующих ингредиентов в указанных пропорциях:

синтетический полимер(ы) с функциональными группами первой формы: предпочтительно 20-80% масс./масс., более предпочтительно 20-70% масс./масс., 30-60% масс./масс. или 40-60% масс./масс.;

дополнительный синтетический полимер(ы): предпочтительно 0-30% масс./масс., более предпочтительно 0-20% масс./масс. или 5-20% масс./масс.;

пластификатор(ы): предпочтительно 0-30% масс./масс., более предпочтительно 10-30% масс./масс. или 10-20% масс./масс.;

аминированный и/или тиолированный полимер(ы): предпочтительно 0-10% масс./масс., более предпочтительно 2-8% масс./масс.;

неприлипающий полимер(ы), образующий пленку: предпочтительно 0-10% масс./масс., более предпочтительно 0-5% масс./масс.

Лечебные применения листа

Лист по изобретению подходит для наложения как на внутренние, так и наружные поверхности организма, т.е. его можно наложить местно на наружную поверхность организма (например, на кожу) или на внутренние поверхности, такие как поверхности внутренних органов, обнаженные во время хирургических процедур, включая традиционную и минимально инвазивную хирургию.

Лист по изобретению особенно подходит для хирургического применения в следующих областях:

Торакальной/сердечно-сосудистой

Общей хирургии

Оториноларингологии

Урологии

Оральной/челюстно-лицевой

Ортопедической

Неврологической

Гастроэнтерологии

Офтальмологии

Гинекологии/акушерстве

Возможные применения более подробно описаны ниже.

Заживление ран

Способность листа разрушаться означает, что это может поддержать и вызвать рану, излечивающую во время и внутренних, и местных процедур. Как только лист начинает разрушаться, фибробласты приближаются к компонентам осадка внеклеточной матрицы. Поэтому лист может использоваться как внутреннее или внешнее перевязывание. Кроме того, факторы, такие как факторы роста и цАМФ, которые, как известно, вызывают пролиферацию клеток кожи, могут быть добавлены к препарату, чтобы помочь в способе заживления. Лист может быть разработан, чтобы управлять передачей влажности и инфекционных средств и таким образом быть применимым особенно в лечении ожогов.

Закрытие кожи

Лист может быть наложен местно, чтобы ускорить закрытие раны (как альтернатива швам). Благоприятные эффекты могут заключаться в уменьшении рубцевания, следовательно, и композиция, и лист могут быть применимыми для косметических целей во время малых операций (например, в отделениях скорой помощи). Самоклеящиеся свойства листа облегчают быстрое наложение.

Герниопластика

Лист может использоваться для укрепления во время процедур герниопластики. Самостоятельное приклеивание позволяет преодолеть потенциальные проблемы, связанные с традиционными хирургическими сетчатыми продуктами для укрепления тканей, которые требуют наложения швов или скобок на уже ослабленную область. Для таких процедур можно разработать лист, сохраняющий прочность короткое или длительное время, в зависимости от требуемого восстановления тканей. Лист также может выдерживать наложение скобок.

Изобретение также может найти применение в виде адгезивного покрытия для сетчатых устройств, используемых при герниопластике.

Анастомоз

Самоклеящийся лист является средством для быстрой герметизации и предупреждения утечки в соединенных трубчатых структурах, таких как

кровеносные сосуды и сосудистые трансплантаты, трансплантаты пузыря и трансплантаты ЖКТ. Способность листа поддерживать заживление тканей может приобретать особое значение, если лист используют для восстановления нерва.

Герметизации больших областей тканей

5 Хорошие герметизирующие свойства листа, удобство в применении, вместе с самоклеящимися свойствами и способностью покрывать большую поверхность означают, что лист может найти особое применение в герметизации поверхностей резецированных тканей, в частности тех тканей, резекция которых ведет к
10 диффузному кровотечению (например, печени). Лист также обеспечивает идеальную поддерживающую матрицу для заживления тканей в таких областях. Лист может оказаться применимым в ограничении утечки цереброспинальной жидкости после нейрохирургических операций.

Прекращение утечки воздуха

15 В дополнение к свойствам пластыря, описанным выше, высокая прочность при растяжении и хорошая эластичность, присущие листу (после гидратации и реакции функциональных групп, способных реагировать с тканями), делают лист особенно подходящим для прекращения утечки воздуха из легкого, особенно после резекции
20 легкого. И снова, создав герметичность, лист обеспечивает идеальную поддерживающую матрицу для заживления тканей в таких местах.

Гемостаз

Лист можно наложить на кровоточащую область, где он действует как
25 физический барьер. Материал листа, способный реагировать с тканями, может связывать белки и тем самым способствовать гемостазу.

Введение терапевтических средств

Лекарственные средства и другие терапевтические средства (включая
30 биологически активные вещества, такие как факторы роста и даже клетки и компоненты клеток) могут быть добавлены к раствору(ам), который используется для создания компонентов листа, или ковалентно связаны с компонентами перед их применением в изготовлении листа. Как только лист находится на месте после наложения на желаемый участок, лекарственное средство будет медленно
35 высвобождаться либо за счет диффузии, либо лист спроектирован таким образом, что лекарственное средство высвобождается по мере его разрушения. Скорость высвобождения можно контролировать путем соответствующей разработки листа. Следовательно, лист может являться средством доставки известного количества лекарственного средства, либо системной, либо доставки в точно заданный участок.
40 Лекарственное средство может непосредственно связываться с компонентом композиции или быть просто диспергированным в композиции.

Профилактика послеоперационных спаек

Послеоперационные спайки - образование нежелательной соединительной ткани между прилегающими тканями - серьезная проблема, которая может привести к
45 значительным послеоперационным осложнениям. Особую проблему спайки представляют при операции на кишечнике, где они могут вызвать, например, заворот кишки, который может затем потребовать дополнительно хирургического вмешательства. Наложение материала листа по изобретению, обладающего
50 самоклеящимися свойствами, на ткань, обнаженную при операции, может эффективно предупреждать образование послеоперационных спаек между этой тканью и соседними тканями.

Минимально инвазивные процедуры

Применение минимально инвазивных методов для получения ткани при биопсии, введения устройств, введения терапевтических средств и выполнения хирургических процедур быстро развиваются в качестве альтернативы традиционной «открытой» хирургии. Как правило, минимально инвазивные процедуры сопровождаются 5 меньшей болью, меньшим рубцеванием, более быстрым выздоровлением и более редкими послеоперационными осложнениями для пациентов, а также позволяют сократить затраты. Процедуры выполняют, используя специально разработанные инструменты, которые вводят через хирургические разрезы, имеющие размер 10 небольшой замочной скважины. Лист может быть введен в организм с помощью существующих и специально разработанных инструментов для минимально инвазивной хирургии и системы троакаров, и листу может быть придана определенная форма или определенный размер и конфигурация. Формат композиции также может быть изменен, чтобы сделать возможным введение порошков, 15 таблеток, шариков, лент/полос/pleget и других трехмерных матриц. Применение самоклеящейся композиции значительно уменьшит технические трудности, связанные с манипуляциями на тканях, соединением и восстановлением тканей, доступ к которым ограничен. Кроме того, свойства листа делают его особенно 20 подходящим для прекращения утечки воздуха, крови или жидкости или для введения терапевтических средств. Тонкая и гибкая форма листа и других трехмерных матриц по изобретению может сделать их особенно применимыми для минимально инвазивных хирургических процедур.

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления

Теперь изобретение будет описано подробнее, исключительно в иллюстративных целях, следующими примерами.

Пример А - Общий способ изготовления биоадгезивных листов с использованием функционализированного НРС

| | |
|---|-------|
| Функционализированный НРС | 1,0 г |
| Неприлипающая добавка | 0,1 г |
| Полимер, способный реагировать с тканями | 0,6 г |
| Нефункционализированный синтетический полимер | 0,5 г |
| Пластификатор | 1,0 г |
| Аминированный полимер | 0,2 г |

Листы, сделанные с использованием данной композиции, получают путем растворения компонентов, за исключением аминированного полимера, в 15/4 об./об. дихлорметане/метаноле (DCM/MeOH). После полного смешивания их объединяют с 40 суспензией аминированного полимера в том же самом растворителе. Листы сушат приблизительно при 40°C до тех пор, пока они не станут сухими, а затем при 90°C под вакуумом в течение 3-4 час, чтобы обеспечить дополнительное сшивание посредством конденсации кислотных функциональных групп со спиртовыми 45 функциональными группами, присутствующими в составных частях полимеров.

Конкретные вещества, которые могут использоваться, включают следующие:

| | | |
|---|--|-------|
| Функционализированный НРС | Конъюгат терполимера НРС из примера М | 1,0 г |
| Неприлипающая добавка | Сополимер DL-лактида и гликолида, который поставляется Purac Biochem BV (Gorinchem, Нидерланды) как 50/50PDLG. Приблизительная молекулярная масса $M_n=70000$, $M_w=200000$ | 0,1 г |
| Полимер, способный реагировать с тканями | Терполимер (VP-AAc-AAc(NHS)) примера К | 0,6 г |
| Нефункционализированный синтетический полимер | НРС, приобретенный в Sigma Aldrich (номер по каталогу 19,189-2), $M_w=370000$ | 0,5 г |

| | | |
|-----------------------|--|-------|
| Пластификатор | PEG 200, приобретенный в Sigma Aldrich (номер по каталогу 20,236-3) | 1,0 г |
| Аминированный полимер | Лактат олигосахарида хитозана, приобретенный в Sigma Aldrich (номер по каталогу 52,368-2), $M_n = <5000$ | 0,2 г |

5 Примеры В-D - Предпочтительные композиции, использованные для получения биоадгезивных листов с использованием поли(акриловой кислоты)

Листы по изобретению получали диспергированием следующих ингредиентов, в указанных концентрациях, в 100 мл 50:50 ацетон:вода:

10

| | % масс./масс. | | |
|------------------------|---------------|----------|----------|
| | Пример В | Пример С | Пример D |
| Carbopol 907 | 3 | 5 | 3 |
| Поли(VP-ААс-ААс(NHS))* | 2 | 0 | 2 |
| PEG 200** | 3 | 0 | 3 |
| 15 Сахароза | 2 | 2 | 4 |
| Глицерин | 2 | 0 | 2 |

*Сополимер акриловой кислоты и N-винилпирролидона 50:50, в котором приблизительно половина карбоксильных групп акриловой кислоты активирована для образования групп, способных реагировать с NHS (как показано в примере К).
**Полиэтиленгликоль с приблизительной относительной молекулярной массой 200.

20 Раствор выливали в покрытую PTFE чашку Петри или разливали на пластину из PTFE, и ацетон удаляли при нагревании до 40°C в течение 16 час. Затем лист отверждали в течение 4 час при 90°C (примеры В и С) или 8 час при 90°C (пример D).

25 Адгезию листов к свиной печени измеряли, помещая образец 15 мм×15 мм на удаленную оперативным путем свиную печень. Через 5 мин образец погружали в физиологический раствор с фосфатным буфером Dulbecco еще на 5 мин, а затем удаляли с использованием универсальной испытательной машины Zwick. Испытание повторяли с погружением в течение 30 мин и 90 мин.

30 Средняя энергия адгезии для каждой композиции была следующей:

30

| Пример | Средняя энергия адгезии/мДж (SD) | | |
|--------|----------------------------------|------------------------|------------------------|
| | 5-минутное погружение | 30-минутное погружение | 90-минутное погружение |
| В | 4,93 | 2,86 | 5/45 |
| 35 С | 4,89 | 1,55 | 1,36 |
| D | 1,81 | 1,18 | 0,41 |

40 Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, полагают, что сниженную адгезию примера D можно отнести за счет большей, чем оптимальная, степени сшивания полимеров из-за наличия относительно больших количеств многофункционального сшивающего агента (сахарозы), большей, чем оптимальная, концентрации неприлипающих пластификаторов (сахарозы и PEG). В результате значительная часть карбоксильных групп участвует в сшивании, соответственно, меньшее количество карбоксильных и меньшая доля сложноэфирных групп NHS 45 доступны для создания начальной контактной адгезии и длительной адгезии при реакции с тканями.

50 Пример E-I - Вещества, содержащие поли(акриловую кислоту), которые можно включить в композиции, приведенные выше в примерах В-D, в качестве прямой замены нефункционализированного синтетического полимера Carbopol 907

В каждом случае поли(акриловую кислоту) прививали к остову основного полимера с помощью связи, способной к распаду, и комбинированная молекулярная масса поли(акриловой кислоты) составляла 250000 или больше.

Способы синтеза примеров Е-Е являются модификацией ковалентного связывания иммуноглобулина G с привитым полимером поливиниловым спиртом-поли(акриловой кислоты) способом изготовления слоя межфазного узнавания резонансного иммуносенсора поверхностного плазмона (Disley D.M. et al., Biosensors and Bioelectronics (1998), Vol. 13, No. 3-4 pp 383-396).

На фиг.4 показана реакция между РVОН и акриловой кислотой в присутствии окисляющего средства, церия (IV).

Пример Е - Привитая полимеризация акриловой кислоты на высокомолекулярном РVОН

1 г РVОН с молекулярной массой 145000, гидролизованного на 99-99,8%, растворяли в 500 мл дистиллированной воды. Воду дезоксигенировали, барботируя через нее очищенный от кислорода азот в течение по меньшей мере 30 мин. 24,5 г (0,34 моль) акриловой кислоты добавляли к раствору полимера и азот барботировали через раствор в течение еще 5 мин. 13,3 г (0,023 моль) аммония нитрата церия (IV) растворяли в 30 мл 1,0 М азотной кислоты и добавляли к раствору полимер/акриловая кислота при быстром перемешивании. Реакционную смесь оставляли в атмосфере азота в течение 18 час при комнатной температуре. Раствор фильтровали, чтобы удалить остатки катализатора, и лиофилизировали, чтобы выделить полимер.

Пример F - Привитая полимеризация акриловой кислоты на низкомолекулярном РVОН

1 г РVОН с молекулярной массой 9-10000, гидролизованного на 80%, растворяли в 500 мл дистиллированной воды. Воду дезоксигенировали, барботируя через нее очищенный от кислорода азот в течение по меньшей мере 30 мин. 36,32 г (0,5 моль) акриловой кислоты добавляли к раствору полимера и азот барботировали через раствор в течение еще 5 мин. 9,86 г (0,018 моль) аммония нитрата церия (IV) растворяли в 30 мл 1,0 М азотной кислоты и добавляли к раствору полимер/акриловая кислота при быстром перемешивании. Реакционную смесь оставляли в атмосфере азота в течение 18 час при комнатной температуре. Раствор фильтровали, чтобы удалить остатки катализатора, и лиофилизировали, чтобы выделить полимер.

Пример G - Привитая полимеризация акриловой кислоты на хитозане

(Ссылка: Studies on the degradation behaviour of chitosan-g-poly(acrylic acid) copolymers. Ming-Don et al., Tamkang Journal of Science and Engineering, Vol. 5, No. 4, pp 235-240 (2002)).

1 г хитозана растворяли в 100 мл дезоксигенированной дистиллированной воды и 13,7 мл (0,19 моль) акриловой кислоты. Раствор нагревали до 70°C на водяной бане и 3,73 г (0,007 моль) аммония нитрата церия (IV), растворенных в 5 мл 1,0 М азотной кислоты, добавляли к раствору полимер/акриловая кислота при быстром перемешивании. Раствор оставляли на ночь при 70°C и лишний катализатор удаляли диализом. Сополимер выделяли лиофилизацией.

Пример H - Привитая полимеризация акриловой кислоты на PEG

При данном подходе церий (IV) может отнимать протон от атомов углерода, соседних с кислородом эфира PEG. Это было проделано с использованием α,ω -функционального PEG и также диметоксистерминального PEG.

PEG с молекулярной массой 10000 растворяли в 500 мл дистиллированной воды. Воду дезоксигенировали, барботируя через нее очищенный от кислорода азот в течение по меньшей мере 30 мин. 46,4 г (0,64 моль) акриловой кислоты добавляли к

раствору полимера и азот барботировали через раствор в течение еще 5 мин. 13,4 г (0,024 моль) аммония нитрата церия (IV) растворяли в 30 мл 1,0 М азотной кислоты и добавляли к раствору полимер/акриловая кислота при быстром перемешивании. Реакционную смесь оставляли в атмосфере азота в течение 18 час при комнатной температуре. Раствор фильтровали, чтобы удалить остатки катализатора, и лиофилизировали, чтобы выделить полимер.

Пример I - Привитая полимеризация акриловой кислоты на поли(НЭМА)

1 г поли(2-гидроксиэтилметакрилата) (M_w приблизительно 20000) растворяли в 500 мл дезоксигенированной воды, содержащей 15,4 г (0,008 моль) акриловой кислоты. Через раствор барботировали очищенный от кислорода азот до тех пор, пока твердое вещество не растворялось полностью. Как только твердое вещество полностью растворялось, растворяли 0,008 моль (4,2 г) аммония нитрата церия (IV) в 8 мл 1,0 М азотной кислоты. Раствор перемешивали при 25°C в течение 18 час, фильтровали и лиофилизировали, чтобы выделить р(НЭМА)-g-P(ААс).

Пример J - Получение поли(VP-ААс(NHS))

600 мл толуола нагревали до 80°C на водяной бане, барботируя очищенный от кислорода азот через растворитель в течение 30 мин, чтобы удалить растворенный кислород. 64,88 г (0,58 моль) N-винилпирролидона и 10,11 г (0,14 моль) акриловой кислоты добавляли к толуолу, затем немедленно добавляли 0,144 г ($8,8 \times 10^{-4}$ моль) AIBN, растворенного в 3 мл толуола. Температуру реакции 80°C поддерживали в течение 17-19 час в атмосфере азота. Полимер выделяли осаждением из 3000 мл 1:1 об./об. гексан/диэтиловый эфир, после чего фильтровали под пониженным давлением. Полимер промывали три раза 600 мл диэтилового эфира перед сушкой под вакуумом при 40°C в течение 72 час.

Содержание акриловой кислоты в полимере определяли титрованием 1,0 М NaOH. 50 г поли(VP-ААс), содержащего 0,10 моль акриловой кислоты, растворяли в 400 мл N,N'-диметилформамида. К раствору добавляли 0,10 моль (11,58 г) N-гидроксисукцинимиды, и как только твердое вещество полностью растворялось, к реакционной смеси добавляли 0,10 моль (20,74 г) DCC, растворенного в 25 мл ДМФА. Раствор перемешивали при 25°C в течение по меньшей мере 96 час, после чего фильтровали, чтобы удалить побочный продукт реакции, дициклогексилмочевину. Полимер выделяли осаждением из 3200 мл 5:1 об./об. гексан/изопропанол и фильтровали под пониженным давлением. Полимер далее очищали тремя последовательными промывками 425 мл диэтилового эфира и затем сушили под уменьшенным вакуумом при 40°C в течение 72 час.

Остаточные количества примесей, таких как растворители, непрореагировавший мономер, DCC и DCU, удаляли Soxhlet экстракцией с использованием изопропанола в качестве экстракционного растворителя.

Пример K - Синтез терполимера (VP-ААс-ААс(NHS))

400 мл толуола в круглодонной колбе на 500 мл нагревали, используя термостатированную водяную баню, установленную на 80°C. Толуол дезоксигенировали, барботируя через растворитель очищенный от кислорода азот в течение 30 мин. К толуолу добавляли 31,6 г (0,28 моль) N-винилпирролидона и 20,6 г (0,28 моль), сразу после этого добавляли 0,1 г ($6,1 \times 10^{-4}$ моль) 2,2'-азобис(2-метилпропионитрила). Реакционную смесь оставляли при 80°C в течение 17-19 час. Полимер выделяли осаждением в 2000 мл 1/1 об./об. гексан/диэтиловый эфир, затем фильтровали под пониженным давлением. Полимер трижды промывали 300 мл диэтилового эфира и, наконец, сушили под вакуумом при 40°C.

Содержание кислоты в сополимере поли(VP-ААс) определяли титрованием 1,0 М NaOH. 50% мол. кислотных групп превращали в группы NHS-эфира реакцией с NHS в присутствии DCC. Кратко, 133,7 г поли(VP-ААс), содержащего 0,77 моль функциональных групп акриловой кислоты и 44,54 г (0,38 моль) NHS, растворяли в 1000 мл N,N'-диметилформамида (DMФА) при 25°C. 79,77 г (0,38 моль) DCC растворяли в 137 мл DMФА и добавляли к раствору полимера, и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 96 час. Побочный продукт реакции, дициклогексилмочевину, удаляли фильтрацией под сниженным давлением, используя 10-16-мкм спеченную стеклянную воронку. Полимер выделяли, добавляя к 1250 мл изопропанола, а затем осаждали из 5000 мл диэтилового эфира, вслед за этим фильтровали. Полимер трижды промывали в 1000 мл диэтилового эфира и затем сушили при 40°C под сниженным давлением.

Полимер можно очистить далее, чтобы удалить следовые количества примесей, с помощью ряда общеизвестных способов, например экстракцией Soxhlet, диализом или промыванием с использованием подходящего растворителя, такого как изопропанол. Кроме того, следовые количества растворителей и других летучих веществ можно удалить сушкой при повышенной температуре под сниженным давлением.

Приблизительная молекулярная масса $M_n=2-5000$, $M_w=10-30000$.

Пример L - Синтез сукцинат-NHS НРС

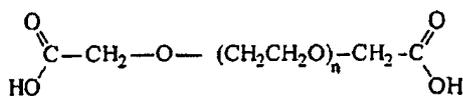
10 г гидроксипропилцеллюлозы (M_w приблизительно 370000) растворяли в 350 мл безводного N-метилпирролидона при 80°C на термостатируемой водяной бане. 1,4 г (0,014 моль) янтарного ангидрида растворяли в растворе вместе с 1,71 г (0,014 моль) 4-диметиламинопиридином. Реакцию оставляли в течение ночи при 80°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 400 мл изопропанола. Полимер осаждали из 3000 мл диэтилового эфира, фильтровали и последовательно промывали 300 мл диэтилового эфира. Наконец, полимер сушили под вакуумом при 40°C.

Этот полимер затем растворяли в DMФА и подвергали реакции с NHS в присутствии DCC для образования NHS-эфира, способного реагировать с аминогруппами и тиоловыми группами.

Пример M - Композиция конъюгата НРС-терполимера

5 г гидроксипропилцеллюлозы и 18 г терполимера, описанного в примере K, растворяли в 200 мл DMФА. Добавляли 2,3 г поли(этиленгликоль)бис(карбоксиметил)эфира (строение приведено ниже), затем 1,3 г DCC, растворенного в 50 мл DMФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 дней при 25°C, после чего побочный продукт, DCU, удаляли фильтрацией. Раствор полимера разбавляли 500 мл изопропанола, осаждали из 500 мл диэтилового эфира при быстром перемешивании и затем отделяли фильтрацией под сниженным давлением. Полимер промывали три раза, используя 500 мл диэтилового эфира, и затем сушили под сниженным давлением при 40°C.

Строение простого поли(этиленгликоль)бис(карбоксиметил)эфира:



Примеры N и O - Способные реагировать пластификаторыПример N - α,ω -NHS эфир функциональных групп PEG

20 г поли(этиленгликоль)бис(карбоксиметил)эфира, содержащего 0,067 моль остатков карбоновой кислоты, растворяли в 200 мл ДМФА. В сосуд добавляли 7,7 г (0,067 моль) N-гидроксисукцинимид, затем добавляли 13,7 г (0,067 моль) дициклогексилкарбодиимида. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 час и побочный продукт, дициклогексилмочевину, удаляли фильтрацией под сниженным давлением. ДМФА удаляли ротационным выпариванием и продукт дополнительно очищали последовательным промыванием диэтиловым эфиром, что давало соломенно-желтую вязкую жидкость. Жидкость сушили под вакуумом при 40°C, чтобы удалить следы диэтилового эфира.

Пример O - NHS-эфир лимонной кислоты

(Способ синтеза, описанный в Bonding of soft tissues using a novel tissue adhesive consisting of a citric acid derivative and collagen. Taguchi et al., Materials Science and Engineering C, Vol.24, pp 775-780, 2004, с изменениями.)

10 г лимонной кислоты, содержащих 0,143 моль карбоксильных групп, и 1634 г (0,143 моль) NHS растворяли в 350 мл ДМФА. Сразу после их полного растворения к реакционной смеси добавляли 29,4 г (0,143 моль) DCC. Быстро возникало осаждение DCU, за которым следовало изменение цвета от прозрачного к желтому, затем - к оранжевому и темно-красному/коричневому. Через 24 час DCU удаляли фильтрацией под сниженным давлением, используя 16-40-мкм спеченную стеклянную воронку. Объем ДМФА уменьшали ротационным выпариванием, что давало темно-красную жидкость.

Пример P - Сводка по средней работе адгезии к эксплантированной свиной печени листов по настоящему изобретению, обладающих адгезией к тканям, полученных с аминированием полимеров и без такового

| | С аминированием | Без аминирования |
|---------|-----------------|------------------|
| pH 10,5 | 7,73 | 4,20 |
| DPBS | 4,57 | 1,07 |

Экспериментальная работа показала, что средняя работа адгезии листов по изобретению к эксплантированной свиной печени улучшалась путем буферизации поверхности ткани фосфатным/карбонатным буфером с pH 10,5. Буферизации достигали, смачивая поверхность ткани буфером перед началом испытания адгезии. Влияние на адгезию композиций, содержащих и не содержащих аминированных полимеров, буферизации поверхности ткани фосфатным/карбонатным буфером с pH 10,5 показано на фиг.7 и в таблице 2.

Формула изобретения

1. Терполимер винилпирролидона, акриловой кислоты и функционализированной акриловой кислоты, в котором функционализированной акриловой кислотой является NHS-эфир акриловой кислоты.

2. Терполимер по п.1, в котором функционализирована приблизительно половина карбоксильных групп акриловой кислоты.

3. Терполимер по п.1, в котором соотношение винилпирролидона к акриловой кислоте и функционализированной акриловой кислоте составляет 50:50.

4. Терполимер по п.1, который имеет среднечисленную молекулярную массу

от 2000 до 5000.

5. Терполимер по п.1, который имеет средневесовую молекулярную массу от 10000 до 30000.

6. Конъюгат гидроксипропилцеллюлозы с ПЭГ дикарбоновой кислотой и терполимером винилпирролидона, акриловой кислоты и функционализированной акриловой кислоты по любому из предшествующих пунктов.

7. Способ получения терполимера винилпирролидона, акриловой кислоты и функционализированной акриловой кислоты по п.1, включающий следующие стадии:

(а) получение сополимера винилпирролидона/акриловой кислоты; и

(б) функционализирование, по меньшей мере, некоторых карбоксильных групп акриловой кислоты дериватизацией сложноэфирными группами N-гидроксисукцинимидом.

8. Способ по п.7, в котором соотношение винилпирролидона и акриловой кислоты в сополимере составляет 50:50.

9. Способ по п.7, в котором на стадии (б) функционализирована приблизительно половина карбоксильных групп акриловой кислоты.

10. Лист, обладающий адгезией к тканям, который содержит гомогенную пленку, имеющую по меньшей мере одну поверхность, которая при использовании подвергается воздействию; указанная пленка содержит предварительно сформованную и сшитую матрицу, образованную одним или более полимерами, по меньшей мере один полимер является синтетическим полимером как заявлено в любом из пп.1-5.

11. Лист по п.10, который дополнительно содержит один или более пластификаторов.

12. Лист по п.11, где пластификатор выбран из группы, состоящей из сахарозы, глицерина, полиэтиленгликоля, α,ω -ди-NHS-эфир функциональных групп полиэтиленгликоля или NHS-эфира лимонной кислоты.

13. Лист по п.10, где лист содержит менее 10% мас./мас. материалов человеческого или животного происхождения.

14. Лист по п.10, где лист имеет общую толщину от 0,01 до 1 мм.

15. Лист по п.10, содержание воды в котором составляет менее 10% мас./мас.

16. Лист по п.10, где одна поверхность покрыта неприлипающим материалом, выбранным из полиэтиленгликоля, полилактида или сополимера D,L-лактида и гликолида.

17. Лист по п.10, где матрица состоит из следующих ингредиентов в указанных пропорциях:

а) синтетический полимер(ы) с функциональными группами первой формы: 20-80% мас./мас.;

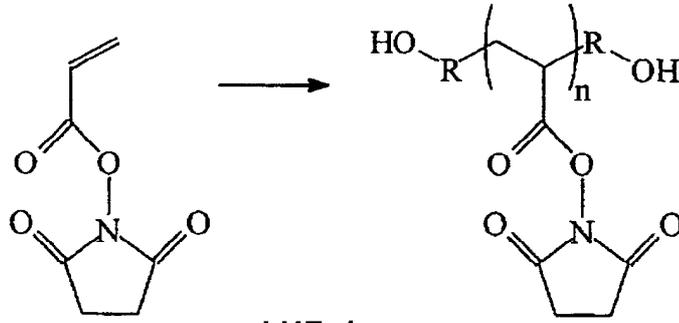
б) дополнительный синтетический полимер(ы): 0-30% мас./мас.;

с) пластификатор(ы): 0-30% мас./мас.;

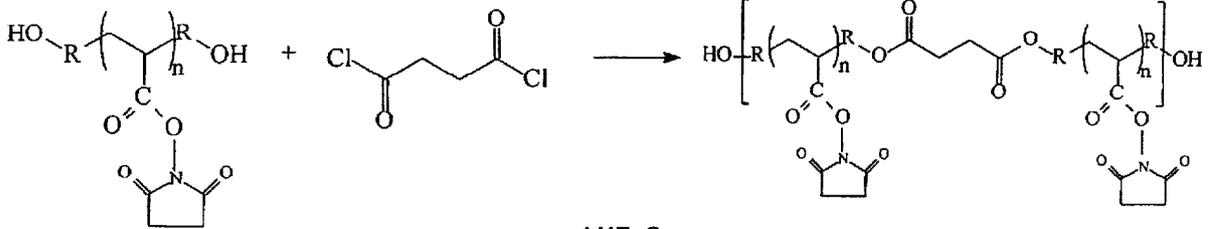
д) аминированный и/или тиолированный полимер(ы): 0-10% мас./мас.; и

е) неприлипающий, образующий пленку полимер(ы): 0-10% мас./мас.

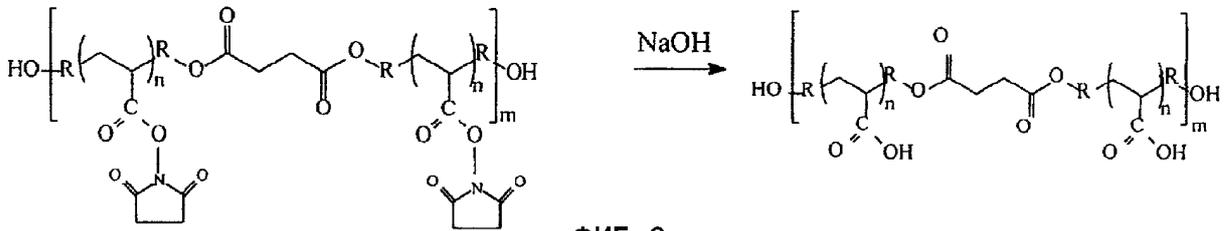
18. Способ изготовления листа по п.10, где указанный способ включает растворение или диспергирование компонентов матрицы в подходящем растворителе, разлив полученного в результате раствора в подходящую литейную форму или на подходящую пластину, сушку для удаления растворителя и отверждение для достижения желаемой степени сшивания.



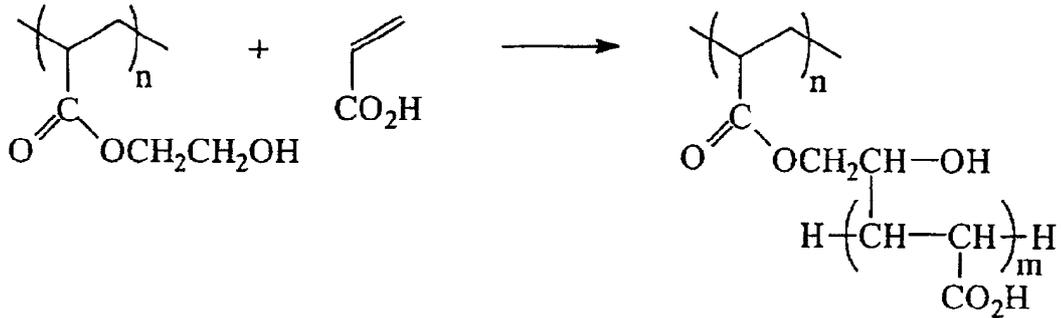
ФИГ. 1



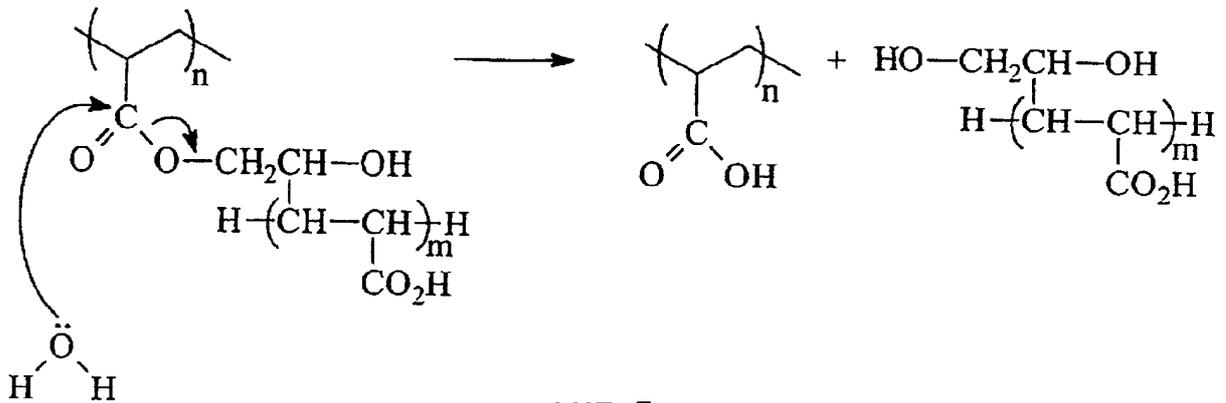
ФИГ. 2



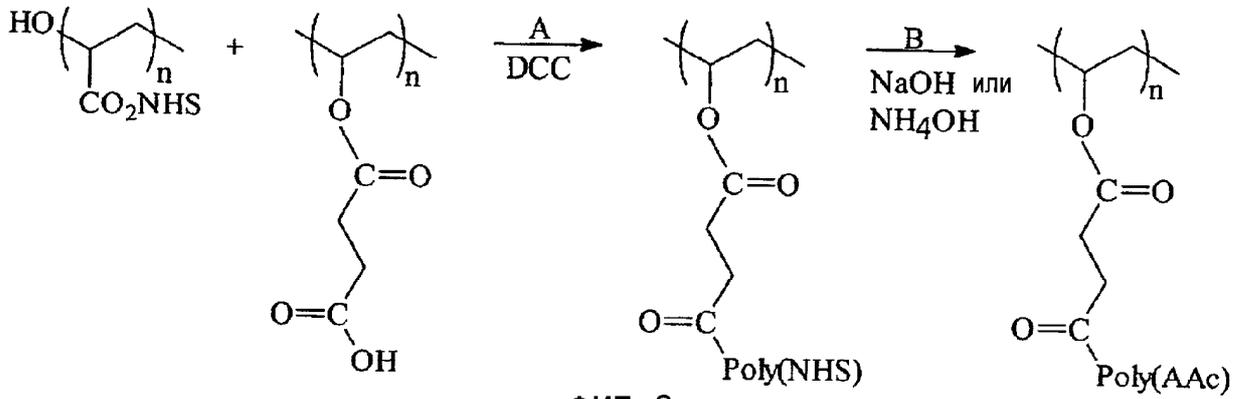
ФИГ. 3



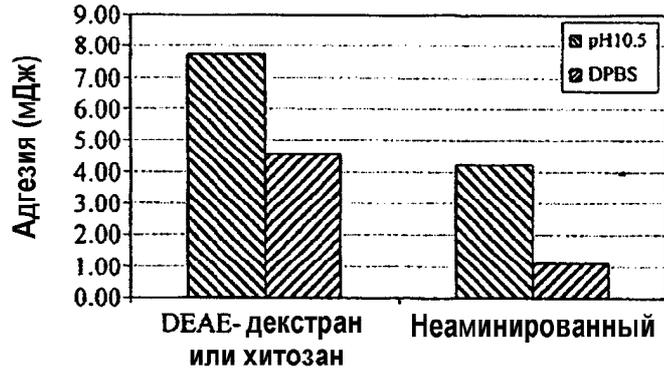
ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7