



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102665778 B

(45)授权公告日 2016.08.31

(21)申请号 201080051362.3

(22)申请日 2010.11.12

(30)优先权数据

102009052721.4 2009.11.12 DE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.05.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/067411 2010.11.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/058148 DE 2011.05.19

(73)专利权人 B·布朗·梅尔松根有限公司

地址 德国梅尔松根

(72)发明人 安德烈·韦贝特 托马斯·里曼

马丁·西佩尔

(74)专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司 32200

代理人 楼高潮

(51)Int.Cl.

A61L 29/06(2006.01)

A61L 29/16(2006.01)

(56)对比文件

CN 1569923 A,2005.01.26,全文.

WO 2004052961 A1,2004.06.24,全文.

WO 2008080184 A1,2007.07.10,全文.

CN 101250263 A,2008.08.27,权利要求1—4、8以及说明书说明书第3页第5—6段、第6页第2段.

审查员 罗平

权利要求书4页 说明书16页

(54)发明名称

用于医用制品的聚合活性组分或低聚活性组分的应用

(57)摘要

本发明涉及具有灭菌效果的聚合活性组分或者低聚活性组分的应用,其作为用于医用制品的组合物中的添加剂。本发明还涉及包括这样的添加剂的医用制品。

1. 具有灭菌活性的聚合活性组分在用于管状医用制品的组合物中作为添加剂的用途，其中聚合活性组分结合在塑料材料中，该聚合活性组分通过胍酸加成盐和胺混合物的缩聚反应而获得，

所述胺混合物包含第一组分和至少一个第二组分，其中

a) 第一组分为选自如下构成的组的二胺或者三胺：

i) 具有至少一个脂环族残基的二胺；和

ii) 二烯烃基三胺，并且其中

b) 第二组分为选自如下构成的组的二胺或者三胺：

i) 具有至少一个脂环族残基的二胺；

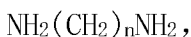
ii) 二烯烃基三胺；

iii) 烯烃基二胺；和

iv) 氧基烯烃基二胺；并且其中第一组分不同于第二组分，所述第一组分和所述第二组分的摩尔比为4:1至1:4，其中聚合活性组分最小抑制浓度为50 $\mu$ g/ml或更小。

2. 根据权利要求1的用途，其特征在于所述胍酸加成盐为盐酸胍。

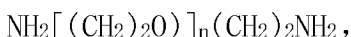
3. 根据权利要求1或2的用途，其特征在于所述烯烃基二胺为具有如下通式的化合物：



其中n表示2至10的整数。

4. 根据权利要求3的用途，其特征在于，n表示6。

5. 根据权利要求1的用途，其特征在于所述氧基烯烃基二胺为具有如下通式的化合物：



其中n表示2至5的整数。

6. 根据权利要求5的用途，其特征在于，n表示2。

7. 根据权利要求1的用途，其特征在于所述胺混合物包括三胺二乙烯基三胺。

8. 根据权利要求1的用途，其特征在于所述胺混合物包括二胺4,4'-亚甲基二(环己胺)。

9. 根据权利要求1的用途，其特征在于所述第一组分为4,4'-亚甲基二(环己胺)并且所述第二组分选自二乙烯基三胺、己二胺和三乙二醇二胺。

10. 根据权利要求1的用途，其特征在于所述第一组分为二乙烯基三胺，并且所述的第二组分选自己二胺和三乙二醇二胺。

11. 根据权利要求1的用途，其特征在于所述第一组分为二乙烯基三胺和/或4,4'-亚甲基二(环己胺)，并且所述第二组分为己二胺。

12. 根据权利要求1的用途，其特征在于所述第一组分包括具有至少一个脂环族残基的二胺和/或二烯烃基三胺，并且所述第二组分为氧基烯烃基二胺。

13. 根据权利要求12的用途，其特征在于所述氧基烯烃基二胺为三乙二醇二胺。

14. 根据权利要求1的用途，其特征在于所述第一组分和所述第二组分的摩尔比为2:1至1:2。

15. 根据权利要求1的用途，其特征在于所述聚合活性组分为亚氨基咪唑衍生物。

16. 根据权利要求1的用途，其特征在于所述聚合活性组分具有选自如下的组的结构：



23. 根据权利要求22的用途,其特征在於所述塑料材料为选自聚氨酯、聚烯烃、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚醚砜、硅树脂和聚酰胺的热塑性聚合物。

24. 根据权利要求1的用途,其特征在於所述医用制品选自如下构成的组:呼吸管,支架;应用于局部麻醉的产品,用于输液治疗的制品,附件,泌尿产品,伤口引流器;人造血管;胸腔引流管;探针。

25. 根据权利要求24所述的用途,其特征在於,所述应用于局部麻醉的产品是导管、接头和过滤器。

26. 根据权利要求24所述的用途,其特征在於,所述用于输液治疗的制品是容器、端口、导管系统和过滤器。

27. 根据权利要求24所述的用途,其特征在於,所述附件是连接器、长钉、阀、三路旋塞、注射器、导管和注射端口。

28. 根据权利要求24所述的用途,其特征在於,所述泌尿产品是导管、尿液测量和收集装置。

29. 一种用于制备管状医用制品的方法,包括如下的步骤:

a) 将具有灭菌活性的聚合活性组分结合到至少一种塑料材料中,该聚合活性组分通过胍酸加成盐与胺混合物的缩聚反应而获得,

其中,所述胺混合物包含第一组分和至少一个第二组分,其中

a<sub>1</sub>) 第一组分为选自如下构成的组的二胺或者三胺:

i) 具有至少一个脂环族残基的二胺;和

ii) 二烯烃基三胺,并且其中

b<sub>1</sub>) 第二组分为选自如下构成的组的二胺或者三胺:

i) 具有至少一个脂环族残基的二胺;

ii) 二烯烃基三胺;

iii) 烯烃基二胺;和

iv) 氧基烯烃基二胺;并且其中第一组分不同于第二组分,所述第一组分和所述第二组分的摩尔比为4:1至1:4

b) 使a)中获得的混合物经历一种或多种成型方法来形成医用制品,

其中聚合活性组分的最小抑制浓度为50 $\mu$ g/ml或更小。

30. 根据权利要求29所述的方法,其特征在於,所述塑料材料是热塑性聚合物。

31. 根据权利要求29的方法,其特征在於所述聚合活性组分作为球粒或者母料进行步骤b)中的成型方法。

32. 根据权利要求29的方法,其特征在於所述步骤a)中的混合在挤出机中实施。

33. 根据权利要求29的方法,其特征在於所述成型方法为挤出。

34. 一种包括具有灭菌活性的聚合活性组分以及至少一种塑料材料的管状医用制品,该聚合活性组分通过胍酸加成盐和胺混合物的缩聚反应而获得,所述聚合活性组分结合在塑料材料中,其中,所述胺混合物包含第一组分和至少一个第二组分,其中

a) 第一组分为选自如下构成的组的二胺或者三胺:

i) 具有至少一个脂环族残基的二胺;和

ii) 二烯烃基三胺,并且其中

- b)第二组分为选自如下构成的组的二胺或者三胺：
- i)具有至少一个脂环族残基的二胺；
  - ii)二烯烃基三胺；
  - iii)烯烃基二胺；和
  - iv)氧基烯烃基二胺；并且其中第一组分不同于第二组分，所述第一组分和所述第二组分的摩尔比为4:1至1:4，其中聚合活性组分最小抑制浓度为50 $\mu$ g/ml或更小。
- 35.根据权利要求34的医用制品，其特征在于该医用制品为导管。

## 用于医用制品的聚合活性组分或低聚活性组分的应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及聚合活性组分或者低聚活性组分的应用,其具有灭菌活性,在用于医用制品的组合物中用作添加剂。

[0002] 此外,本发明涉及一种医用制品及其制备方法。

### 背景技术

[0003] 插入病人体内的医用制品或者物体,例如血管导管、呼吸管或者支架,必须具有尽可能光滑的表面,从而最小化病人的不适以及表面沉积。这样的医用制品以及它们的包装经常由塑料材料利用塑料技术的方法来制备,例如模压成型、挤出成型、深拉和挤出法,其中试图获得尽可能光滑的表面。

[0004] 为了避免感染,有利的是使用抗菌活性剂来处理医用制品。对于医用制品的灭菌处理具有很高的要求,因为这一制品将接触人体的组织以及体液。例如,穿过皮肤表面插入至动脉和静脉的导管、以及创伤或胸腔引流管经常是感染的来源。特别地,需要留置导尿管的病人具有尿路感染的危险,其可能会导致细菌性肾盂肾炎或者慢性肾盂肾炎。

[0005] 在医疗领域中,特别地,中心静脉导管在治疗和外科手术中起着越来越重要的作用。在重症监护医学领域中越来越多地使用中心静脉导管,而且例如在骨髓和器官移植、血液透析或者心胸外科中也越来越多地使用中心静脉导管。

[0006] 类似的感染危险存在于所有的将导管与例如体外输液容器(例如连接部件、T部件、连接器、过滤器、导管系统、阀、注射器和多路旋塞阀)的装置中。出于本说明书和权利要求的目的,所有的这些物体被称为“医用制品”。

[0007] 然而,对于医用制品,特别是对于导管,不仅仅对于光滑的表面具有高度的需求,以例如避免或者减少血小板凝聚和生物膜的形成,而且必须确保用于预防微生物在表面的生长或者甚至是杀死所有微生物的灭菌处理,而且还应该确保医用制品的灭菌处理不能对医用制品的材料性能有不良影响。此外,尤其是在与流体接触的时候,必须确保医用制品一方面显示出高的灭菌效用,另一方面不释放进入该流体,从而避免灭菌活性物质在体内富集。来自医用制品的灭菌活性物质在流体接触面的释放也被称为“浸出”。

[0008] 根据EP 0229862,公开了在由聚氨酯制备的表面施加有抗菌剂的医用制品。根据EP 0379269,公开了由热塑性聚合物形成的医用制品,特别是导管,包含有双氯苯双胍己烷作为抗菌活性试剂。为了制备这些制品,首先提供双氯苯双胍己烷和热塑性聚合物塑料微球的混合物,然后将其加工为双氯苯双胍己烷在其中均匀分布的熔体,并将该熔体通过模具挤出而形成医用制品。然而,使用基于双胍的灭菌试剂,例如双氯苯双胍己烷或者聚六亚甲基双胍,并不总是令人满意的。特别地,考虑到医用制品表面的光滑性以及浸出效果的减少或者控制,还是需要对其进行改进的。

[0009] W02009/009814A2公开了一种聚合牙科材料,其包括硅酸盐填料,利用基于烯烃基二胺和/或氧基烯烃基二胺的聚合胍基衍生物来改性。其明确地公开了聚合胍基衍生物聚[2-(2-乙氧基乙氧基乙基)盐酸胍],但是对于直接与血液循环接触三类医用制品的抗菌

效果以及生物相容性并没有产生令人满意的结果。

## 发明内容

[0010] 此外,本发明的目的在于提供医用制品,该医用制品使用新的灭菌活性物质进行处理,并且甚至考虑到对于常规抗菌剂具有抗性的菌株也高度有效。

[0011] 对于应用于制备医用制品的灭菌活性物质具有很高的要求。一方面,该灭菌活性物质在加工工艺、即例如挤出成型或者注塑成型的热塑成型的条件下必须是足够柔软的,并且在占主要地位的温度和压力条件下不能分解,而且还必须与医用制品的其余的塑料组分是相容的。

[0012] 特别地,对于与血液循环直接接触的医用制品,其还尤其需要生物相容性,其中例如为细胞毒性、溶血或者变态反应的因素是十分重要的。此外,在为医用制品提供高抗菌效力的同时,还应避免灭菌活性物质释放进入血液中。

[0013] 本发明的目的通过使用新型聚合活性组分或者低聚活性组分作为医用制品的添加剂来实现。

[0014] 因此,本发明涉及具有灭菌活性的聚合活性组分或者低聚活性组分作为用于医用制品的组合物中的添加剂的用途,其通过胍酸加成盐与包含至少一种二胺和/或三胺的胺的混合物的缩聚反应而获得,其中至少一种胺选自如下构成的组:

[0015] i)具有至少一个脂环族残基的二胺;和

[0016] ii)二烯烃基三胺。

[0017] 已经发现当所提及的聚合活性组分或者低聚活性组分应用在含有塑料材料、特别是热塑性聚合物的组合物中的时候,其中所述塑料材料应用于制备医用制品,可以确保塑料材料的表面具有非常高的光滑度,其甚至可以超过不添加聚合活性组分或者低聚活性组分的塑料材料。聚合活性组分或者低聚活性组分除了可以给应用于医用制品的组合物提供极佳的灭菌活性之外,还惊奇地发现聚合活性组分或者低聚活性组分给该组合物提供了容易控制的释放性能(浸出效果)。该可控性的范围从无释放到最高几 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$ 的释放速率。

[0018] 此外,还惊奇地发现根据本发明所使用的聚合活性组分或者低聚活性组分具有良好的生物相容性,其对于广泛种类的细菌均表现出高的抗菌效果,并且此外对于制备医用制品所需要的热塑性聚合物在强度、光泽度以及耐久性方面仅产生微小的影响。

[0019] 根据本发明所使用的聚合活性组分或者低聚活性组分可以是均聚物或者共聚物的形式。如果胍酸加成盐为胍盐氯化物(或者盐酸胍),那么其是有利的。然而,其它的基于无机或者有机酸的胍酸加成盐也是合适的,例如氢氧化物、硫酸氢盐、醋酸盐。

[0020] 根据本发明所使用的聚合活性组分或者低聚活性组分优选为它们氢氧化物盐(hydroxide salts)的形式。这些例如可以通过来自相应卤化物、例如氯化物的碱性阴离子交换而获得。

[0021] 具有灭菌活性的聚合活性组分或者低聚活性组分可以通过胍酸加成盐和包含至少一个二胺和/或三胺的胺的混合物的缩聚反应而获得,其中至少一个胺选自如下构成的组:

[0022] i)具有至少一个脂环族残基的二胺;和

[0023] ii)二烯烃基三胺。

[0024] 可通过缩聚反应获得的聚合活性组分或者低聚活性组分优选具有多胍的结构,或者特别地如果使用二烯烃基三胍、例如二乙烯基三胺,那么其具有聚亚氨基咪唑的结构。

[0025] 在本发明的一种优选的实施方式中,胺的混合物包括组分 i)(具有至少一个脂环族残基的二胺)和/或组分 ii)(二烯烃基三胺),分别基于胺混合物的总量计,它们的用量至少为10mol%,优选至少25mol%,更优选至少45mol%,特别地至少85mol%,尤其是至少95mol%。

[0026] 优选地,胺的混合物包括烯烃基二胺,更优选为具有如下通式的化合物



[0028] 其中n表示2至10的整数,优选4或6。优选使用的烯烃基二胺具有末端氨基。己二胺(1,6-己二胺)为特别优选的。烯烃基二胺可以在缩聚反应中与其它的二胺或者三胺混合使用,其中至少一种胺选自如下构成的组:

[0029] i)具有至少一个脂环族残基的二胺;和

[0030] ii)二烯烃基三胺,

[0031] 优选选自自由4,4'-亚甲基二(环己胺)和/或二乙烯基三胺构成的组,从而形成共聚物。

[0032] 优选地,胺的混合物可以进一步包括氧基烯烃基二胺。

[0033] 特别地,合适的氧基烯烃基二胺包括那些具有末端氨基的氧基烯烃基二胺。一种优选的氧基烯烃基二胺为具有如下通式的化合物:



[0035] 其中n表示2至6的整数,优选为2至5,更优选为2至4,特别是2。优选聚氧基烯烃基二胺,特别是三乙二醇二胺。更加优选使用聚氧基烯烃基二胺,特别是二丙二醇二胺或者三丙二醇二胺。

[0036] 在一种优选的实施方式中,聚合活性组分或者低聚活性组分是均聚物的形式。在这种情况下,胺的混合物由具有至少一个脂环族残基的二胺或者二烯烃基三胺构成。

[0037] 在另一实施方式中,胺的混合物由三胺二乙烯基三胺构成。在这种变形中,聚合反应组分或者低聚反应组分由此为均聚物的形式,例如为聚(亚氨基咪唑)。

[0038] 在另一优选的实施方式中,胺的混合物由二胺4,4'-亚甲基二(环己胺)构成。例如,与胍酸加成盐的缩聚反应生成均聚物聚(4,4'-亚甲基二(环己胺)盐酸盐)。

[0039] 更优选地,所述聚合活性组分或者低聚活性组分通过胍酸加成盐和包含至少一个二胺的胺的混合物的缩聚反应而获得,该二胺具有至少一个脂环族残基。具有至少一个脂环族残基的二胺例如包括脂环族二胺,例如环己二胺、环戊二胺及其衍生物。至少一个NH<sub>2</sub>基团直接键合至脂环族残基的那些二胺是特别优选的。两个NH<sub>2</sub>基团均直接键合至同一个脂环族残基或者不同的脂环族残基的那些二胺为特别优选的。在一特定的实施方式中,胺的混合物包括4,4'-亚甲基二(环己胺)。

[0040] 在本发明的另一优选的实施方式中,胺的混合物包括至少一种二烯烃基三胺。该二烯烃基三胺可以具有不同链长的烯烃基残基。然而,具有相同长度的烯烃基基团的二烯烃基三胺为优选的。优选的烯烃基残基包括乙烯基、丙烯基和丁烯基以及己烯基。在一特别优选的实施方式中,胺的混合物包括三胺二乙烯基三胺。

[0041] 在另一优选的实施方式中,根据本发明使用的聚合活性组分或者低聚活性组分为共聚物的形式。它们可以是无规共聚物或者嵌段共聚物。在共聚物的情况中,胺的混合物包

含至少两种不同的胺。胺的混合物包含第一组分和至少一种第二组分,其中

[0042] a)第一组分为二胺或者三胺,其选自如下构成的组:

[0043] i)具有至少一个脂环族残基的二胺;和

[0044] ii)二烯烃基三胺,并且其中

[0045] b)第二组分为二胺或者三胺,其选自如下构成的组:

[0046] i)具有至少一个脂环族残基的二胺;

[0047] ii)二烯烃基三胺;

[0048] iii)烯烃基二胺;和

[0049] iv)氧基烯烃基二胺;并且

[0050] 其中第一组分不同于第二组分。

[0051] 第一组分为4,4'-亚甲基二(环己胺)并且第二组分选自二乙烯基三胺、己二胺和三乙二醇二胺的那些被证明是特别适合的共聚合活性组分或者共低聚活性组分。

[0052] 在另一优选的实施方式中,共聚合胍基衍生物包含二乙烯基三胺作为第一组分,并且第二组分选自由己二胺和三乙二醇二胺构成的组。

[0053] 特别地关于将该聚合活性组分或者低聚活性组分引入随后加工为医用制品的塑料材料中、特别是热塑性聚合物中的灭菌活性和浸出行为,那些至少一种组分为烯烃基二胺、尤其是己二胺的共聚合胍基衍生物被证明是特别合适的。可通过胍酸加成盐与胺的混合物的缩聚反应而获得的聚合活性组分或者低聚活性组分是特别优选的,其中在氨的混合物中,第一组分为二乙烯基三胺和/或4,4'-亚甲基二(环己胺)并且第二组分为己二胺。

[0054] 包括二乙烯基三胺和己二胺的胺的混合物是特别优选的。由其获得的活性组分不仅仅表现出极佳的抗菌性能,而且还额外的生物相容,其使得这些活性组分特别适合于与血液循环直接接触的医用制品。

[0055] 在另一种实施方式中,第一组分可以是具有至少一个脂环族残基的二胺和/或二烯烃基三胺,并且第二组分可以是氧基烯烃基二胺,特别是三乙二醇二胺。

[0056] 在共聚物的制备中,所使用的胺的混合比例可以在很大的范围内变化。然而,在那些优选的共聚合活性组分或者共低聚活性组分中,胺的混合物的单体的摩尔比,即第一组分和第二组分的摩尔比为4:1至1:4,优选为2:1至1:2。

[0057] 根据本发明所使用的聚合活性组分或者低聚活性组分的平均分子量(重均)范围为500至7000,特别是1000至5000道尔顿。

[0058] 根据本发明所使用的所有聚合活性组分或者低聚活性组分均具有抗菌活性,其可以通过所谓的“最小抑制浓度”来描述。最小抑制浓度表示抑制细菌生长的杀菌剂在特定溶液中的最低浓度。小于50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的最小抑制浓度是特别有利的。优选地,根据本发明所使用的聚合活性组分或者低聚活性组分的最小抑制浓度小于10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,特别地小于5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。该浓度越小,用作灭菌剂的相应的聚合活性组分或者低聚活性组分越有效。

[0059] 在一种优选的实施方式中,根据本发明所使用的聚合活性组分或者低聚活性组分的最小抑制浓度为50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更小,优选30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更小,更优选10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更小,特别是5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更小。

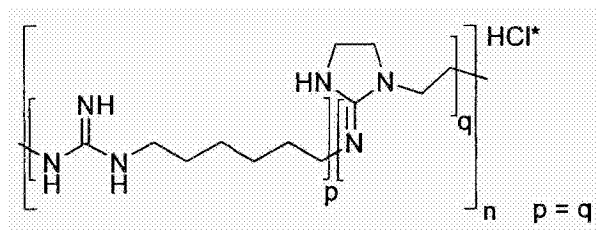
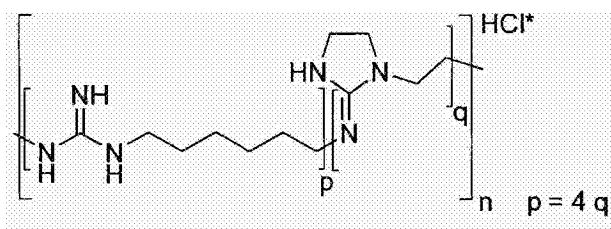
[0060] 根据本发明所使用的聚合活性组分或者低聚活性组分可以相当简单地制备。该缩合反应可以这样进行:混合1当量的酸加成盐以及1当量的胺的混合物,然后加热、优选在

140至180°C的范围内,并且在高温下、优选在140至180°C的范围内搅拌该熔体,直至气体完全释放。该缩合反应通常在几个小时的时间内完成,其间,该熔体优选在140至180°C的温度范围内搅拌。优选的反应时间为1至15小时,优选为5至10小时。

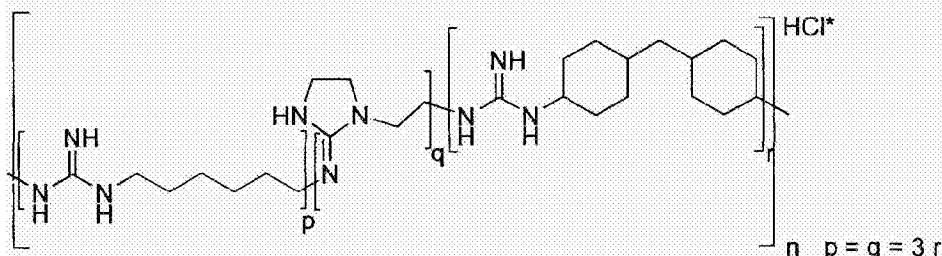
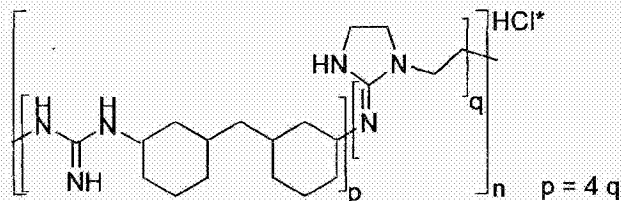
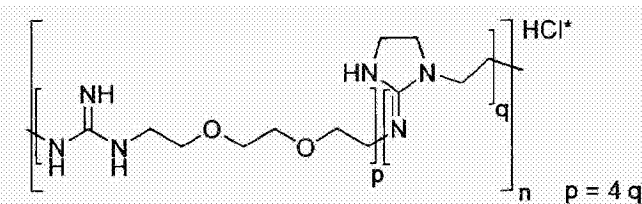
[0061] 该方法基于所需要的最终产品而存在轻微的不同;例如,为了制备基于4,4'-亚甲基二(环己胺)的均聚物,如果反应温度为170°C,那么其是有利的。与之相比,基于二乙烯基三胺制备的均聚物可在150°C下获得。根据本发明所使用的共聚合活性组分的制备相应优选地在约170°C的温度下实施。

[0062] 此外,惊奇地发现环状结构、例如亚氨基咪唑结构,可以在聚合物单元内形成,例如在三胺的缩合中,从而根据本发明所使用的活性组分可以不仅仅是聚合胍基衍生物或者低聚胍基衍生物,还可以是聚合亚氨基咪唑衍生物或者低聚亚氨基咪唑衍生物。

[0063] 特别地,如果聚合活性组分或者低聚活性组分具有选自如下的组的结构,那么其是有利的:



[0064]



[0065] 其中,  $\text{HCl}^*$ 是指非共价键合的 $\text{HCl}$ ,  $n$ 为自然数、优选为1至20、更优选2至16、特别是3至8,  $p$ 、 $q$ 和 $r$ 为整数, 其定义了通式中结构片段的优选的摩尔比。

[0066] 在本发明的一种优选的实施方式中, 聚合活性组分或者低聚活性组分通过胍酸加成盐和包含至少一个二胺和/或三胺的胺的混合物的缩聚反应而获得, 其中至少一个胺选自如下构成的组:

[0067] i) 具有至少一个脂环族残基的二胺; 和

[0068] ii) 二烯烃基三胺,

[0069] 并且其中将胍酸加成盐和胺混合物的混合物加热至高于 $140^\circ\text{C}$ 的温度, 优选为 $150^\circ\text{C}$ 至 $170^\circ\text{C}$ , 并且将该反应混合物在这一温度下保持至少一个小时, 优选至少5小时。

[0070] 根据本发明, 聚合活性组分或者低聚活性组分在医用制品的组合物中用作添加剂。基于聚合活性组分或者低聚活性组分的灭菌效用以及医用制品的类型和结构, 用于医用制品的组合物可以包含的聚合活性组分或者低聚活性组分的用量为至多10.0wt%, 尤其是0.01wt%至5wt%, 并且在一种优选的实施方式中的用量尤其是1.0wt%至4.0wt%, 以上分别基于用于医用制品的组合物。

[0071] 根据本发明所使用的聚合活性组分或低聚活性组分的一个特别的优点是它们被结合到塑料材料、特别是热塑性聚合物中的能力, 其通常形成应用于医用制品的组合物的重要部分。令人惊奇地, 已经发现不仅聚合活性组分或者低聚活性组分可以没有问题的结合到塑料材料、特别是热塑性聚合物组合物中, 而且另外其力学性能、例如抗张强度或者抗弯曲性也基本上不受到影响。此外, 已经惊奇地发现, 在用于医用制品的包括塑料材料、特别是热塑性聚合物的组合物中使用聚合活性组分或者低聚活性组分会在加工过程中导致极其光滑的表面, 并且还表现出可控的浸出行为。由此, 该灭菌聚合活性组分或者低聚活性组分可以通过这样的方式来加工, 即, 它们没有从与液体、例如水或者乙醇混合的聚合物中浸出, 这一点对于例如像导管的医用制品来说是重要的。另一方面, 例如在创伤敷料中, 控制释放也是需要的。使用聚合活性组分或者低聚活性组分处理的组合物、尤其是应用于医用制品的包括热塑性聚合物的组合物, 具有极佳的抗菌作用, 尽管如此, 就导管应用来说, 其也没有表现出浸出作用。

[0072] 在一种优选的实施方式中, 用于医用制品的组合物进一步包括塑料材料, 尤其是热塑性聚合物, 尤其是选自聚氨酯、聚烯烃、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚醚砜、硅树脂和聚酰胺的那些。更优选地, 用于医用制品的组合物包括聚氨酯、聚乙烯或聚丙烯。

[0073] 在一种特别优选的实施方式中, 低聚活性组分或者聚合活性组分还可以共价键合至热塑性聚合物。在一实施方式中, 至少50wt%、优选至少75wt%并且尤其是至少95wt%的低聚活性组分或者聚合活性组分共价键合至用于医用制品的组合物中的热塑性塑料。

[0074] 此外, 用于医用制品的组合物可以包含其它的常规添加剂。特别地, 这些包括在生理条件下呈惰性的填料。硫酸钡是特别合适的。举例来说, 合适的 $\text{BaSO}_4$ 可以从Sacht leben Chemie GmbH公司以商标名Blancfix®购得。在应用于医用制品的组合物中, 基于总混合物, 所包含的填料优选的用量为10至35wt%。有利地, 该填料的平均颗粒尺寸为 $0.01\mu\text{m}$ 至 $10\mu\text{m}$ 。

[0075] 然而, 在本发明优选的实施方式中, 组合物基本上不含硅酸盐填料, 因为这些可能会不利地影响表面光滑度和浸出效果。

[0076] 根据本发明, “基本上不含”是指硅酸盐填料的存在可以是低于1wt%, 优选低于

0.5wt%，更优选低于0.1wt%，并且特别是不含任意的硅酸盐填料，该重量百分比基于用于制备医用制品的组合物的总重量。

[0077] 特别地，在本发明范围内的医用制品选自由如下产品构成的组：中心静脉导管；外周静脉导管；呼吸管，支架；应用于局部麻醉的产品，特别是导管、接头、过滤器；用于输液治疗的制品，特别是容器、端口、导管系统、过滤器；附件，像连接器、长钉、阀、三路旋塞、注射器、导管、注射端口；制剂产品，特别是转移装置、混合装置；泌尿产品，特别是导管、尿液测量和收集装置；伤口引流器；创伤敷料；外科缝合材料；植入辅助部件以及植入物，特别是塑料植入物，例如疝气网、非织布、针织品/针织物、端口、端口导管、人造血管；消毒剂；一次性手术器械；胸腔引流管；探针；导管；医疗设备壳体，特别是输液泵、透析装置和屏幕；人造托牙；液体容器，尤其是接触镜片容器。

[0078] 根据本发明的医用制品还包括用于医用制品的附属部件，例如注射模制部件和其它模制的部件。使用聚合活性组分或低聚活性组分作为应用于外科缝合材料敷料中的添加剂是特别重要的。

[0079] 根据本发明的一种优选的医用制品为创伤敷料。

[0080] 特别优选的医用制品包括管状医用制品。这样的制品具有至少一个管状部分。

[0081] 在本发明范围内的管状医用制品为那些可以传输流体的医用制品。特别地，该医用制品选自由导管、中心静脉导管、外周静脉导管、呼吸管、支架、接头、端口、导管系统、连接器、长钉、阀、三路旋塞、注射器、导管、注射端口、伤口引流器、胸腔引流管和探针构成的组。

[0082] 特别优选的医用制品包括导管，尤其是通过包括聚氨酯和/或聚乙烯和/或聚酰胺的组合物的挤出制备的那些。

[0083] 一种特别合适的聚酰胺的商标名为Pebax®(Arkema)。其是包括聚醚嵌段的聚酰胺。

[0084] 由于它们极佳的抗菌活性，该聚合活性组分或者低聚活性组分还适合作为清洁剂或者消毒剂、特别是手部消毒剂的添加剂。

[0085] 本发明还涉及一种用于制备医用制品、优选管状医用制品的方法，包括如下的步骤：

[0086] a)组合并混合具有灭菌活性的聚合活性组分或低聚活性组分以及至少一种塑料材料、优选热塑性聚合物，该聚合活性组分或低聚活性组分通过胍酸加成盐与包含至少一种二胺和/或三胺的胺混合物的缩聚反应而获得，其中至少一种胺选自由如下构成的组：

[0087] i)具有至少一个脂环族残基的二胺；和

[0088] ii)二烯烃基三胺；

[0089] b)使a)中获得的混合物经历一种或多种成型方法来形成医用制品、优选管状医用制品。

[0090] 优选的聚合活性组分或者低聚活性组分以及优选的塑料材料为在上文中提及的那些。

[0091] 步骤a)中的混合优选通过熔融捏合来实施。该聚合胍基衍生物可以作为水性溶液加入至熔融的塑料材料中，接下来在挤出机中进行混合。优选地，该熔融捏合在大于100℃的温度下实施，更优选大于150℃。

[0092] 优选地,该聚合活性组分或者低聚活性组分作为球粒或者母料进行步骤b)中的成型方法。可以通过塑料技术领域的技术人员所熟知的那些方法制备球粒。优选地,该母料为球粒的形式,其包含的聚合活性组分或者低聚活性组分的浓度高于医用制品所需要的最终浓度。因此,当使用母料的时候,通过进一步加入塑料材料来进一步将其稀释至所需要的最终浓度。

[0093] 根据本发明的方法的步骤b)中所使用的成型方法优选为挤出方法。挤出方法可以用来制备例如导管的管状部分。

[0094] 该成型方法优选在大于在步骤a)中制备的混合物的熔点的温度下实施,更优选在大于160°C的温度下,甚至是更优选在180至260°C的温度范围内。

[0095] 结果,获得具有抗菌特性的材料,其中添加剂(聚合活性组分或者低聚活性组分)与相应的塑料材料物理混合,或者任选地化学键合。

[0096] 本发明还涉及一种包括具有灭菌活性的聚合活性组分或者低聚活性组分以及至少一种塑料材料、优选为热塑性聚合物的医用制品,该聚合活性组分或者低聚活性组分通过胍酸加成盐和包含至少一种二胺和/或三胺的胺混合物的缩聚反应而获得,其中至少一种胺选自如下构成的组:

[0097] i)具有至少一个脂环族残基的二胺;和

[0098] ii)二烯烃基三胺。

[0099] 优选的聚合活性组分或者低聚活性组分以及优选的塑料材料为上文提及的那些。

[0100] 在根据本发明的医用制品以及根据本发明的方法中所使用的热塑性聚合物优选为热塑性聚氨酯。由4,4'-二甲苯二异氰酸酯(MDI)和聚酯基或者聚醚基多元醇的组合所获得的聚氨酯被证明是特别合适的。有利地,该多元醇包括聚四亚甲基乙二醇醚。优选在根据本发明的医用制品的组合物中使用的其它合适的热塑性聚合物例如选自聚氨酯、聚烯烃、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚醚砜、硅树脂和聚酰胺。更优选地,用于医用制品的组合物包括聚氨酯或聚乙烯或聚丙烯或聚酰胺。

[0101] 优选的医用制品为在上文中提及的那些。特别优选的医用制品为创伤敷料和导管。

[0102] 本发明其它的特征、细节和优点可以从权利要求的措辞以及下文实施例的描述中看出。

## 具体实施方式

[0103] 实施例1-聚(4,4'-亚甲基二(环己胺)盐酸胍)(PMBCG)的合成

[0104] 在氩气逆流中,将1当量(8.12g,85mmol)的盐酸胍加入至已经烘烤三次的100ml三颈烧瓶中。接下来,将1当量(17.88g,85mmol)的4,4'-亚甲基二(环己胺)加入至手套式操作箱中。

[0105] 该烧瓶装备有内部温度计和根据Stutz的具有单向阀的回流冷凝器(在下文中被称为Stutz冷凝器),其被烘烤三次。

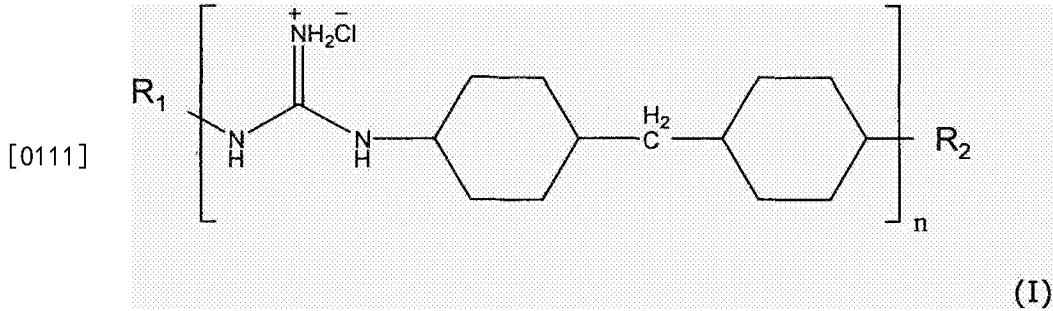
[0106] 该反应混合物在油浴中加热,气体从100°C的温度开始缓慢地释放。当温度进一步升高时,气体的释放仅慢慢地变强。总共85分钟后,达到170°C的温度。

[0107] 保持这一温度9小时,直至根据肉眼观测气体释放完毕。

[0108] 在冰冷却以及油泵真空条件下,该熔体被冷却至室温。

[0109] 在上文提及的条件下,使用的起始量产生24.48g透明、无色并且易碎的固体。

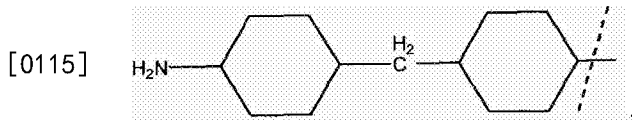
[0110] 所获得的聚合物的结构可以根据通式(I)来示出。



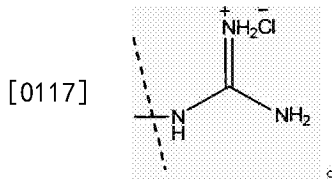
[0112] 其中,n=1至8,优选1至3。

[0113] 残基R1和R2可以衍生自所应用的单体或者所应用的盐酸胍,并且它们由此具有如下的定义:

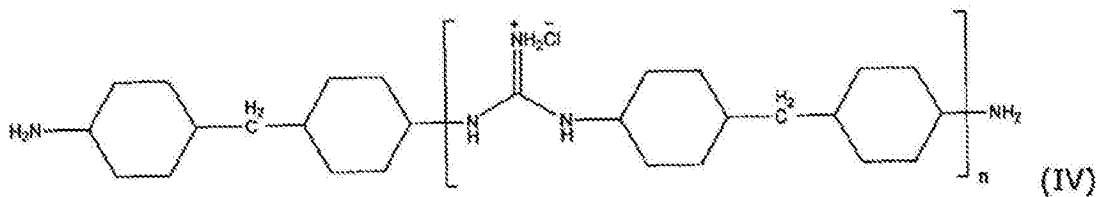
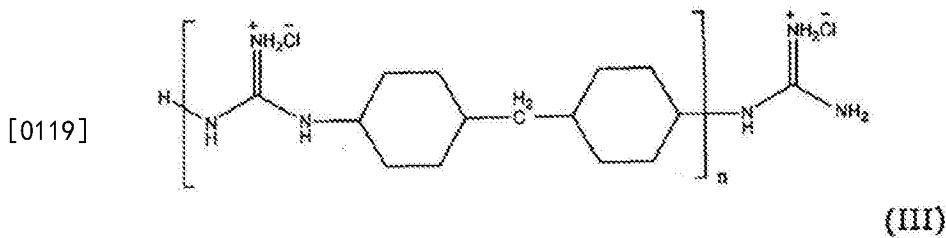
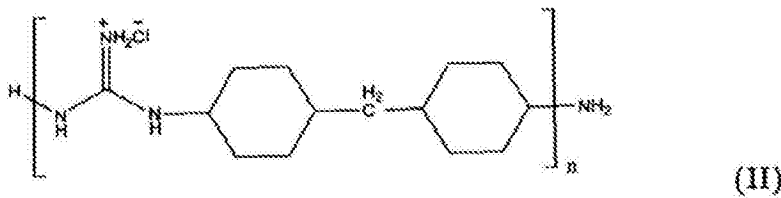
[0114] R1选自H或者



[0116] 并且R2选自NH2或者



[0118] 由此获得的产物混合物包含对应于通式(II)、(III)和(IV)的聚合化合物:



[0120] 其中n的定义与通式(I)中相同。

[0121] 实施例2-基于二乙烯基三胺的均聚物的合成

[0122] 在具有内部温度计,Stutz冷凝器和具有塞子的吸入部件的100ml已经被烘烤三次并充填有氩气的三颈烧瓶中,将1当量(8.12g,85mmol)的盐酸胍和1当量(8.77g,85mmol)的二乙烯基三胺在50分钟内通过油浴加热至150℃的温度。

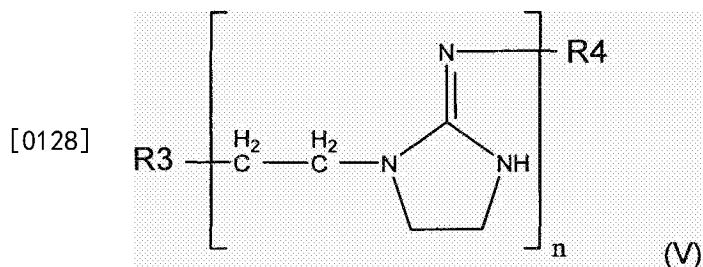
[0123] 从温度到达95℃的时间开始,就可以观察到气体释放,当温度进一步升高时,气体释放快速地增加。

[0124] 将熔体保持在150℃下搅拌5小时,直至气体不再释放。

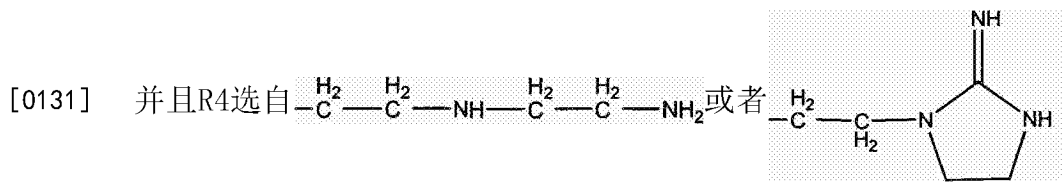
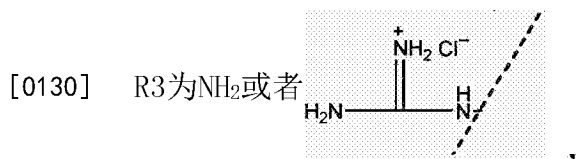
[0125] 在冰冷却和油泵真空的条件下,将熔体冷却至室温。

[0126] 在上文所提及的条件下,使用的起始量产生11.96g白色的且易碎的固体。

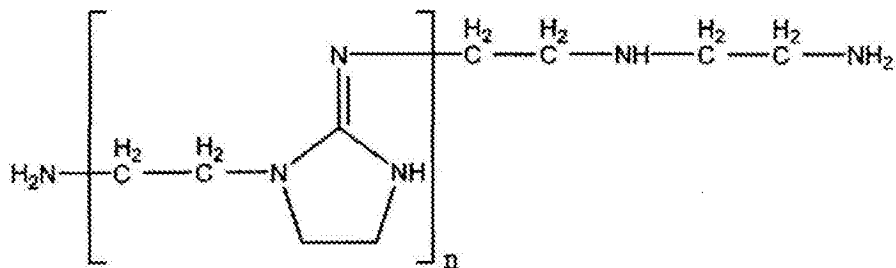
[0127] 令人惊奇地,所获得的聚合活性组分的重复单元单元显示出根据通式(V)的环状结构:



[0129] 其中n=1至12,优选2至8。

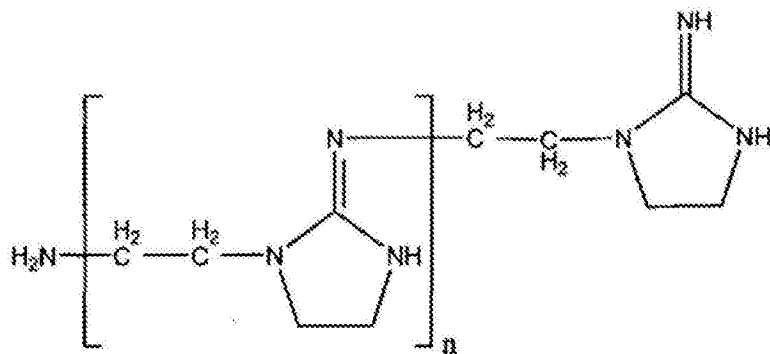


[0132] 由此,所获得的产物混合物包含对应于通式(VI),(VII)和(VIII)的聚合化合物:

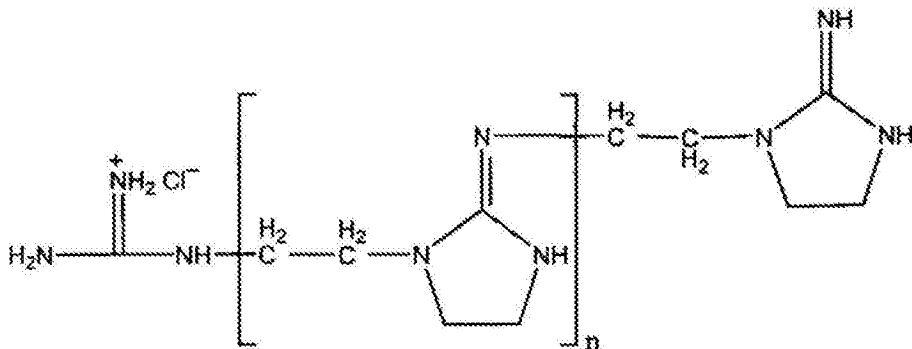


(VI)

[0133]

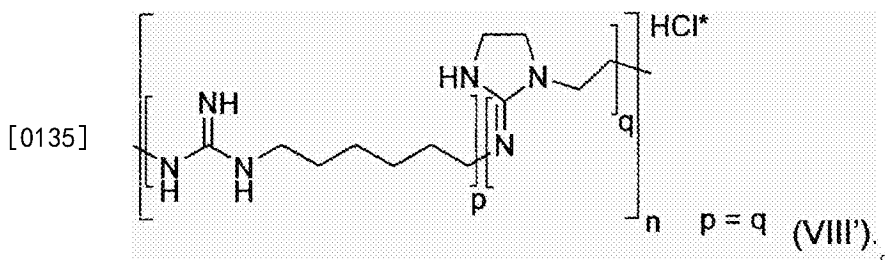


(VII)



(VIII).

[0134] 据信在通式(VI)、(VII)和(VIII)中约90%的环携带有正电荷。还据信该正电荷并不位于环中的某一个氮原子上,而是产生了移位。由此,表示通式(VIII)的一种替换形式为下述的通式(VIII'):



[0135]

[0136] 实施例2的通式(I)至(IV)还可以类似地表示,其中正电荷以互变异构的方式分布在胍基单元的所有的三个氮原子上。

[0137] 实施例3-胍基共聚物的合成

[0138] 在根据上述的实施例准备的反应烧瓶中,将1当量(8.12g,85mmol)的盐酸胍和1当量的共聚单体(其混合比例在表1中示出)共同在30分钟的时间内通过油浴加热至170℃。

[0139] 将该熔体在这一温度下保持搅拌5个小时。在冰冷却和油泵真空的条件下,将熔体冷却至室温。

[0140] 表1:用于制备胍基共聚物的胺混合物中所应用的二胺和三胺的混合比例(eq=当量)

[0141]

编号	单体 1	单体 2	单体 1 用量	单体 2 用量
C1	4,4'-亚甲基二(环己胺)	二乙烯基三胺	14.30 g 68 mmol 0.80 eq	2.21 g 17 mmol 0.2 eq
C2	4,4'-亚甲基二(环己胺)	二乙烯基三胺	13.41 g 63.75 mmol 0.75 eq	2.77 g 21.25 mmol 0.25 eq
C3	4,4'-亚甲基二(环己胺)	二乙烯基三胺	11.92 g 56.67 mmol 0.67 eq	3.69 g 28.33 mmol 0.33 eq
C4	4,4'-亚甲基二(环己胺)	二乙烯基三胺	8.94 g 42.50 mmol 0.50 eq	5.53 g 42.50 mmol 0.50 eq
C5	4,4'-亚甲基二(环己胺)	己二胺	3.58 g 17.00 mmol 0.20 eq	7.90 g 68.00 mmol 0.80 eq
C6	4,4'-亚甲基二(环己胺)	己二胺	4.47 g 21.25 mmol 0.25 eq	7.41 g 63.75 mmol 0.75 eq
C7	4,4'-亚甲基二(环己胺)	己二胺	5.96 g 28.33 mmol 0.33 eq	6.59 g 56.67 mmol 0.67 eq
C8	4,4'-亚甲基二(环己胺)	己二胺	8.94 g 42.50 mmol 0.50 eq	4.94 g 42.50 mmol 0.50 eq
C9	4,4'-亚甲基二(环己胺)	己二胺	11.92 g 56.67 mmol 0.67 eq	3.29 g 28.33 mmol 0.33 eq
C10	4,4'-亚甲基二(环己胺)	己二胺	13.41 g 63.75 mmol 0.75 eq	2.47 g 21.25 mmol 0.25 eq
C11	4,4'-亚甲基二(环己胺)	己二胺	14.30 g 68.00 mmol 0.80 eq	1.98 g 17.00 mmol 0.20 eq
C12	4,4'-亚甲基二(环己胺)	三乙二醇二胺	13.41 g 63.75 mmol 0.75 eq	3.15 g 21.25 mmol 0.25 eq
C13	4,4'-亚甲基二(环己胺)	三乙二醇二胺	11.92 g 56.67 mmol 0.67 eq	4.20 g 28.33 mmol 0.33 eq

[0142]

C14	4,4'-亚甲基二(环己胺)	三乙二醇二胺	8.94 g 42.50 mmol 0.50 eq	6.30 g 42.50 mmol 0.50 eq
C15	4,4'-亚甲基二(环己胺)	三乙二醇二胺	5.96 g 28.33 mmol 0.33 eq	8.40 g 56.67 mmol 0.67 eq
C16	4,4'-亚甲基二(环己胺)	三乙二醇二胺	4.47 g 21.25 mmol 0.25 eq	9.45 g 63.75 mmol 0.75 eq
C17	二乙烯基三胺	己二胺	1.75 g 17.00 mmol 0.20 eq	7.90 g 68.00 mmol 0.80 eq
C18	二乙烯基三胺	己二胺	2.19 g 21.25 mmol 0.25 eq	7.41 g 63.75 mmol 0.75 eq
C19	二乙烯基三胺	己二胺	3.69 g 28.33 mmol 0.33 eq	6.59 g 56.67 mmol 0.67 eq
C20	二乙烯基三胺	己二胺	5.53 g 42.50 mmol 0.50 eq	4.94 g 42.50 mmol 0.50 eq
C21	二乙烯基三胺	三乙二醇二胺	8.30 g 63.75 mmol 0.75 eq	3.15 g 21.35 mmol 0.25 eq
C22	二乙烯基三胺	三乙二醇二胺	7.38 g 56.67 mmol 0.67 eq	4.20 g 28.33 mmol 0.33 eq
C23	二乙烯基三胺	三乙二醇二胺	5.53 g 42.50 mmol 0.50 eq	6.30 g 42.50 mmol 0.50 eq

[0143] 实施例4-根据本发明所使用的聚合胍基衍生物的最小抑制浓度的测定

[0144] 为了测试根据本发明所使用的聚合胍基衍生物的灭菌活性,将根据前述实施例之一所制备的化合物加入至细菌培养基中,优选为胰蛋白酶大豆肉汤,并且稀释至不同的浓度。

[0145] 这些不同浓度的溶液在大肠杆菌悬浮液中培养,并在37°C下培养24小时。

[0146] 该“最小抑制浓度”(MIC)为测试的灭菌剂在溶液中的能够抑制细菌生长的最低浓度。在相应的溶液中,从细菌生长开始没有观测到浑浊。

[0147] 对于在实施例1和2中制备的相应于通式(I)和(V)均聚物,以及对于在实施例3中提及的根据共聚单体混合物C1至C23获得的共聚物,其最小抑制浓度(MIC)在表2中示出。

[0148] 表2:根据本发明所使用的聚合胍基衍生物的最小抑制浓度的测定(MIC=最小抑制浓度)

[0149]

化合物	MIC[ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ]	化合物	MIC[ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ]
对照聚合物	5	C11	9.75
对应于通式(I)	5	C12	5.5
对应于通式(V)	>250	C13	8.5
C1	7.5	C14	10
C2	22.5	C15	10

C3	25	C16	10
C4	50	C17	3
C5	1.5	C18	10
C6	4.7	C19	10
C7	4.25	C20	40
C8	2.5	C21	>50
C9	3.5	C22	>50
C10	2.5	C23	>50

[0150] 作为对照的对照聚合物的灭菌活性是已知的并且其最小抑制浓度通常为5 $\mu$ g/ml。

[0151] 可以看出,所有根据本发明所使用的聚合胍基衍生物、尤其是根据本发明所使用的共聚物均具有灭菌效果。特别地,具有己二胺作为第二单体的共聚物显示出甚至是低于5 $\mu$ g/ml的最小抑制浓度:

[0152] 表3:具有特别低的最小抑制浓度(MIC)的根据本发明所使用的选定共聚物。

[0153] (MBC=4,4'-亚甲基二(环己胺),HMD=己二胺,DETA=二乙烯基三胺)。

[0154]

共聚物	单体1	单体2	混合比例	反应条件	MIC
C5	MBC	HMD	1:4	5h,170 $^{\circ}$ C	1.5
C6	MBC	HMD	1:3	5h,170 $^{\circ}$ C	4.7
C7	MBC	HMD	1:2	5h,170 $^{\circ}$ C	4.25
C8	MBC	HMD	1:1	5h,170 $^{\circ}$ C	2.5
C9	MBC	HMD	2:1	5h,170 $^{\circ}$ C	3.5
C10	MBC	HMD	3:1	5h,170 $^{\circ}$ C	2.5
C17	DETA	HMD	1:4	5h,170 $^{\circ}$ C	3

[0155] 在根据本发明使用的具有灭菌活性的聚合活性组分或者低聚活性组分中,其中该活性组分为胍酸加成盐和包含至少一种二胺和/或三胺的胺混合物的缩聚反应产物,已经看到如果至少一种胺选自4,4'-亚甲基二(环己胺)和二乙烯基三胺,那么其是特别有利的。合适地,该胍酸加成盐为盐酸胍。

[0156] 进一步看出该聚合活性组分或者低聚活性组分可以是均聚物。在这种情况下,如果胺的混合物由三胺二乙烯基三胺构成,或者如果胺的混合物由二胺4,4'-亚甲基二(环己胺)构成,那么其是有利的。

[0157] 还可以看出胺的混合物可以包含第一组分和至少一种第二组分,其中第一组分为二胺或者三胺,选自由4,4'-亚甲基二(环己胺)、二乙烯基三胺构成的组,并且其中第二组分为二胺或者三胺,选自由4,4'-亚甲基二(环己胺)、二乙烯基三胺、己二胺、三乙二醇二胺构成的组,并且其中第一组分不同于第二组分。

[0158] 更优选地,第一组分为4,4'-亚甲基二(环己胺),并且第二组分选自二乙烯基三胺、己二胺、三乙二醇二胺。如果第一组分为二乙烯基三胺并且第二组分选自己二胺和三乙二醇二胺,那么其也是有利的。

[0159] 第一组分和第二组分的混合比例优选为4:1至1:4。胺混合物和胍盐优选以大约等摩尔量使用。

[0160] 在根据本发明使用的聚合活性组分或者低聚活性组分中,其中该活性组分为胍酸加成盐和包含至少一种二胺和/或三胺的胺混合物的缩聚反应产物,可以看出如果它们通过包括如下步骤的方法来制备,那么其是特别有利的,即,提供约1当量的盐酸胍,加入约1当量的胺混合物,该胺混合物包含一种或两种包括具有至少一个脂环族残基的二胺和二烯烃基三胺的组的化合物,在150至170°C下加热,并且在150至170°C下搅拌该熔体直至没有气体释放,但是持续至少5小时。

[0161] 实施例5-由使用根据本发明应用的聚合活性组分或者低聚活性组分处理的TPU颗粒制备基于聚氨酯的导管的通用方案

[0162] 基于总的混合物,脂肪族热塑性聚氨酯(基于聚四亚甲基乙二醇醚)与10wt%至35wt%的平均粒度为0.01 $\mu\text{m}$ 至10 $\mu\text{m}$ 的硫酸钡以及0.5wt%至10wt%的根据本发明所使用的聚合活性组分或低聚活性组分相混合,并且将该混合物挤出。该挤出通过使用通常用于导管制造的挤出机来实施,例如Maillefer型ED45-30D挤出机。

[0163] 实施例6-导管的制造

[0164] 将热塑性聚氨酯Pellethane®2363-90A (Lubrizol Advanced Materials; U.S.A.)与25wt%平均粒度为0.7 $\mu\text{m}$ 的硫酸钡以及3wt%的活性组分C20相混合,并且挤出该混合物。该挤出使用Maillefer型ED4530D挤出机在大于160°C的温度下实施。

[0165] 实施例7(比较实施例)

[0166] 制造根据实施例6的导管部件,但是不添加多胍。根据实施例6和7制备的导管部件通过扫描电子显微镜来检测。通过光学显微镜,已经检测到相比于根据比较实施例7的导管部件,根据本发明的导管部件具有基本上更加平滑的形状。

[0167] 此外,对表面粗糙度 $R_z$ [ $\mu\text{m}$ ]进行测量。对于比较实施例7,检测出2.91 $\mu\text{m}$ 的表面粗糙度 $R_z$ ,并且对于根据实施例6发明的导管部件,检测出仅2.32 $\mu\text{m}$ 的表面粗糙度 $R_z$ 。

[0168] 实施例8(比较实施例)

[0169] 制造根据实施例6的导管部件,但是使用用量为3wt%的聚[2-(2-乙氧基)乙氧基乙基]盐酸胍,而不是使用根据本发明的多胍。

[0170] 对根据实施例6(根据本发明)以及根据比较实施例8的导管部件进行增殖测试。

[0171] 该增殖测试基于出版物Nature Medicine, vol.6, No.8, 1053-1056; 2000。由此,使用不同的细菌污染待测试的导管部件,之后观察细菌的生长,与未进行抗菌处理的试样进行对比。与未进行抗菌处理的试样相比,记录细菌生长达到预定值(设置OD为0.2)所需要的时间。时间越长,试样抵抗各种细菌的抗菌效果越好。

[0172] 表4示出了使用不同细菌的增殖测试结果。

[0173] 表4

细菌	实施例 8 [h]	实施例 6 [h]
MRSA	21.0	48.0
表皮葡萄球菌	35.5	48.0
金黄色酿脓葡萄球菌	26.8	48.0
绿脓假单胞菌	0.1	48.0
粪肠球菌	0.3	48.0
克雷白氏杆菌		48.0

[0174] 根据表4的结果,很明显根据本发明处理的导管部件显著地对于MRSA、表皮葡萄球菌、金黄色酿脓葡萄球菌、绿脓假单胞菌和粪肠球菌的抵抗更加有效。