[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01806778.6

[51] Int. Cl[7]
A61L 33/06
C08G 79/02
A61L 27/34
A61L 29/08
A61L 31/10
A61K 6/08

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1211130C

[22] 申请日 2001.3.19 [21] 申请号 01806778.6
[30] 优先权
[32] 2000. 3.18 [33] DE [31] 10013639.7
[86] 国际申请 PCT/EP2001/003108 2001.3.19
[87] 国际公布 WO2001/070296 英 2001.9.27
[85] 进入国家阶段日期 2002.9.18
[71] 专利权人 保利詹尼克斯有限公司
地址 德国卡尔斯鲁厄
[72] 发明人 迈克尔·格伦策
审查员 杨金辉
[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司
代理人 丁业平 王维玉

权利要求书 2 页 说明书 10 页

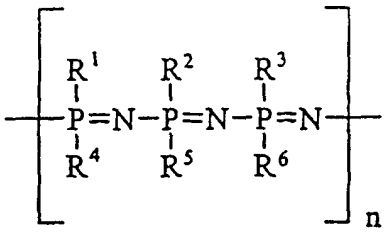
[54] 发明名称 具有抗菌性的聚磷腈衍生物及其应用

[57] 摘要

本发明涉及聚磷腈衍生物及其应用，该聚磷腈衍生物具有良好的生物相容性并且赋予了医疗装置等物品涂层以抗菌性。 特别地，该涂层至少在如前所述的医疗装置部分表面上使用，可预防和/或减少将所述医疗装置用于病人时引起的炎症反应。

ISSN1008-4274

1. 具有如下通式(I)的聚合物用以赋予涂层抗菌性的用途：



(I)

式中 n 为 2 至∞，

R^1 至 R^6 相同或相异，并代表烷氧基、烷基磺酰基、二烷基氨基或芳氧基，或其中杂原子为氮原子的杂环烷基或杂芳基。

2. 权利要求 1 的聚合物在制造包含涂层的医疗装置中的用途，用以防止和/或减少所述医疗装置用于病人时出现的炎症反应，所述的医疗装置在其至少部分表面上覆盖有所述涂层，其中所述的涂层含有权利要求 1 所述的聚合物。

3. 权利要求 2 的用途，其中的医疗装置选自人造植入物、硬膏剂、人造血管、支架、导管和治疗用设备。

4. 权利要求 3 的用途，其中人造植入物包括塑胶植入物，骨钉、骨螺钉、骨盘、人造膀胱、人造软骨、牙齿植入物、人造骨头、人造食道和人造气管。

5. 权利要求 3 的用途，其中人造血管包括动脉和静脉血管。

6. 权利要求 3 的用途，其中的支架包括泌尿道支架和心血管支架。

7. 权利要求 3 的用途，其中的导管包括泌尿道导管和心血管导

管。

8. 权利要求 3 的用途，其中治疗用设备包括心脏起博器、去纤颤器、心脏起博器和去纤颤器中的电极以及手术设备。

具有抗菌性的聚磷腈衍生物及其应用

技术领域

本发明涉及聚磷腈衍生物及其应用，该聚磷腈衍生物具有良好的生物相容性并且赋予了医疗器械等物品涂层以抗菌性。特别地，该涂层至少在如前所述的医疗器械部分表面上使用，可防止和/或减少将所述医疗器械用于病人时引起的炎症反应。

背景技术

一方面，临时性的或永久性的人造植入物和导管的主要并发症增加了外来体表面上血小板的沉积。另一方面，针对沉积在植入物表面上的细菌、巨噬细胞、和蛋白质的行为起了重要作用，这是由于随着植入物的成长，那些沉积物主要导致了炎症和其他有关的问题。

出现的问题之一是，例如，与人造植入物接触的受伤组织的细胞增生和炎症增加了。对于血管植入物，例如“支架”(stent)，不仅有众所周知的血栓形成增加的问题，而且还会导致再狭窄(即，通过血管成形术扩展的区域中血管的再变窄，常常发生于支架区)。由于凝结和免疫系统的激活诱发了以上的并发症，而植入的外来物和在血管成形术过程中在植入支架时对血管壁的破坏引起了凝结和免疫系统活化。结果是，造成了所谓的再狭窄(血管的再变窄)并可能造成处理区域的炎症，因此需要迅速进行内科和外科处理。

已用于对付并发症防止细胞过度增殖的一种可能性就是使用所谓的有覆盖和涂层的支架。在以前的技术中已知并已在研究多种可用于这些覆盖物和涂层制备的材料和覆盖或涂布的支架。例如，WO98/56312中描述了由ε-PTFE制备的用于该用途的具有扩展性的覆盖物。EP-A-0 810 845中描述了其他可用于该目的的材料，其中提到了在专利US-

A 4,883,699 和 US 4,911,691 中描述过的聚合物。用于该目的的更多的聚合物有，例如，水解的聚丙烯腈(US-A 4,480,642)，亲水的聚醚(US-A 4,798,876)，和聚氨基甲酸酯-二-丙烯酸酯(US-A 4,424,395)。此外，已知可用于该目的的各种水凝胶。潜在可用的材料更进一步包括聚(乙烯基吡咯烷酮)(PVP)聚合物，聚(乙烯醇)(PVA)，聚(环氧乙烷)(PEO)聚合物和聚(异丁烯酸羟基乙酯)p(HEMA)。此外，一些文献中描述了将一些标准材料，比如聚氨基甲酸酯、聚乙烯和聚丙烯等用作可行性材料。同时已知这些材料的混合物。已知的更多的材料来自专利 EP-A-0 804 909。

以上提到的化合物具有不同的性能。可以假定每一种材料对具体的应用有具体的性能。例如，PVA 在液体中溶解性很好。其他的材料表现出良好的血液耐受性。一方面，某些材料具有特别好的延展性。但是，不幸的是，在特定的领域各种材料都有其缺陷。例如，PVA 没有好的血液耐受性，而 ε-PTFE 虽然具有良好的延展性和血液耐受性，但是却难于处理。制备这样的覆盖物和涂层需要许多的加工步骤(专利 WO96/00103)。其他的一些材料只能通过添加增塑剂而变得有弹性，这却降低了血液耐受性和物理承受性，同时代表病人会由于增塑剂的“冲洗”而承受更多的痛苦。

因此，由于目前可用材料的性能的缺陷，在血管成形术后的手术后治疗中，给病人服用抗凝剂(维他命 K 拮抗剂)；但是其剂量是存在疑问的，同时对抑止炎症和自免疫反应方面没有作用，对再狭窄也没有抑制作用。

对通常商业可用支架来说，在成功施行血管成形术后的 6 个月内，再狭窄频率约为 30—50%。

当使用有助于避免产生反应，尤其是避免激活炎症反应的有涂层的支架时，其可以通过防止细胞组织在血管区内生长而降低再狭窄的

速度。但是，该技术特别受材料、以及它们的物化性能和表面性质(表面平滑)的限制。

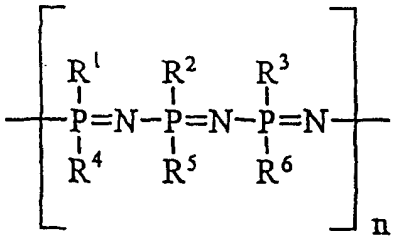
聚合物聚[双(三氟乙氧基)磷腈]作为填充物时表现出良好的抗血栓形成作用(参见 Tur，Untersuchungen zur Thrombenresistenz von Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazen] [聚[双(三氟乙氧基)磷腈]对血栓形成阻抗性研究], Hollemann Wiberg，“Stickstoffverbindungen des Phosphors”[磷的氮化物]，Lehrbuch der anorganischen Chemie[无机化学教科书]，666—669，91-100 版，Walter de Gruyter Verlag，1985；和 Tur，Vinogradova 等，“Entwicklungstendenzen bei polymeranalogen Umsetzungen von Polyphosphzenen”[聚磷腈的类似聚合物反应的发展趋势]，Acta Polymerica 39，No 8，424—429(1998))。此外，在德国专利 196 13 048 中使用聚磷腈覆盖人造植入物，目的就是要避免在植入物表面上形成血栓，尤其是，使用这种类型的涂层能改善心壁。

当然，正如将人造植入物移入病人体内而引起的通常的反应一样，仍然存在发炎的危险，只能通过施用抗生素等来减小这些危险。但是，已经清楚地知道当有规律地服用抗生素预防炎症反应时会产生多种细菌抗菌性的严重缺点。然而，即使是抗生素的使用也不能避免因使用这些装置导致的一定的自免疫反应。

发明内容

因此，本发明中的根本的技术问题就是要提供一种针对如医疗装置等的新的系统和方法，一方面，它应能给医疗装置带来卓越的机械性能和物理承受性能，从而改善这些医疗装置的生物相容性，同时防止或减少前面提到的成功治疗或移植后的后遗症，另一方面，除了抗血栓形成性能之外，作为对外来体移入机体的反应，它应该具有防止或减少炎症和自免疫反应的作用，目的是为了减小抗生素的剂量或甚至避免服用抗生素并改善外来装置与机体组织接触的相容性。

通过提供一种用于赋予表面抗菌性的具有如下通式(I)的聚合物来解决以上的问题：



(I)

式中 n 从 2 至∞，

R^1 至 R^6 相同或相异，并代表烷氧基、烷基磺酰基、二烷基氨基或芳氧基，或杂环烷基或杂芳基，其中的杂原子为氮原子。在优选的实施方式中，聚合物为具有生物相容性的聚合物，其可用于赋予涂层抗菌性。术语“抗菌性”包括预防细菌粘附和/或增殖的钝化涂层或表面。

该涂层可应用于任何物体。术语“物体”包括任何对形式或形状没有限制，但有无菌或抗菌性要求的物体。所述物体的示例包括，但并不限于，医院的墙壁和家具，并且，在优选的实施方式中，包括医疗装置。在至少部分表面上有以上涂层的医疗装置，在应用于病人时，可以防止和/或减少炎症反应。

术语“医疗装置”包括任何医疗中可用的装置，尤其是那些与病人组织和/或体液直接接触的装置。所述医疗装置的例子包括人造植入物，例如用于乳房、鼻子或耳朵等的塑胶植入物、骨钉、骨螺钉、骨盘、人造(泌尿器)膀胱、人造软骨、牙齿的植入物，用于人造臀部或髋关节的人造骨头、人造食道和人造气管；人造(动脉和静脉)血管；

支架，例如泌尿道支架和心血管支架；导管，例如泌尿导管和心血管导管；心血管移植物；硬膏剂；皮肤移植物；各种装置，例如胃肠道中的装置，前列腺中装置，尿道中的装置，或保护神经细胞和神经纤维的装置；治疗用的设备，例如心脏起博器、去纤颤器、心脏起博器和去纤颤器中的电极、外科手术设备、外科仪器，人造生物膜和人造器官，例如人造肾和人造心脏。

以上描述的聚合物不仅赋予了诸如医疗装置等涂层以生物相容性，而且增强了它们的抗血栓形成性能和抗菌性。因而，可以观察到在将这些医疗装置应用于病人时基本上没有血栓形成，没有自免疫反应，也没有发炎反应。这一令人惊讶的结果，和其他的一些因素，都是基于一个事实，那就是血液中的组分，例如巨噬细胞和细菌不粘附，并且，细菌不能在所述的涂层上生长。

根据本发明，涂层中使用的聚合物的聚合度可从 2 到∞之间。但是，优选聚合度范围从 20 到 200,000 之间，更优选从 40 到 10,000,000 之间。

优选所使用的聚合物中 R^1 到 R^6 的至少一个基团是被至少一个氟原子所取代的烷氧基。

烷氧基、烷基磺酰基和二烷基氨基中的烷基是，例如，具有 1 到 20 个碳原子的直链或支链基团，其中，烷基可以被至少一个卤原子例如氟原子取代。

烷氧基的示例有甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基，优选被至少一个氟原子取代。特别优选 2,2,2—三氟乙氧基。烷基磺酰基的例子有甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基和丁基磺酰基。二烷基氨基的例子有二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基和二丁基氨基。

芳氧基中的芳基为，例如，含有一个或多个芳香环的化合物，其中，芳基可以被至少一个前面描述过的烷基取代。芳氧基的例子有苯氧基和萘氧基以及它们的衍生物。

杂环烷基是例如具有 3 到 7 个碳原子的环系，其中至少一个环原子为氮原子。该杂环烷基可以被至少一个前述烷基取代。杂环烷基的示例有哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和吗啉基以及它们的衍生物。杂芳基是具有一个或多个芳香环的化合物，其中至少一个环原子为氮原子。该杂芳基可以被至少一个前述的烷基所取代。杂芳基的例子有吡咯基、吡啶基、pyridinolyl、异喹啉基和它们的衍生物。

按照本发明的医疗装置或物体的具有生物相容性的涂层，具有约 1nm 直到约 100μm 的厚度，优选厚达约 10μm，特别优选厚达约 1μm。

根据本发明，对于用作涂布基材的医疗装置或物体没有特别的限制，并且它可以是任何材料，例如塑胶、金属、金属合金和陶瓷以及具有生物相容性的聚合物(作为基体或填充料)。

在本发明的一个实施方式中，在基材表面和含有式(I)聚磷腈衍生物的具生物相容性的涂层之间是一层助粘剂。

优选助粘剂或衬垫各自有一极性末端。例子有羟基、羧基、氨基或硝基，但是 O-ED 型的末端基团也可使用，其中 O-ED 代表烷氧基、烷基磺酰基、二烷基氨基或芳氧基、或杂原子为氮原子的杂环烷基或杂芳基，并且可以有不同的取代基，比如卤原子，优选氟原子。

特别地，助粘剂为例如有机硅化合物，优选末端为氨基的硅烷，或基于氨基硅烷，末端为氨基的烯烃，末端为硝基的烯烃和硅烷，或烷基膦酸。特别优选氨基丙基三甲氧基硅烷。

助粘剂显著地提高了涂层对医疗装置等物体表面的附着力，该助粘剂通过如离子和/或共价键偶联到医疗装置的表面上，再通过离子和/或共价键进一步偶联到反应性部件，特别是以上描述的通式(I)的聚合物涂层上。

本发明的一个实施方式中，含有生物相容性涂层的医疗装置展现出令人惊讶的在所述医疗装置上特定真核细胞的附着力和/或增殖力。例如，用作人造血管的医疗装置展示出内皮细胞的附着力和生长。另一个表现出表面骨细胞附着力和生长例子中的人造骨也含有以上描述的具生物相容性的涂层。

本发明的另一目的涉及防止和/或减少由于将与病人组织和/或体液直接接触的医疗装置应用于病人而引起的炎症反应的方法，该方法通过在医疗装置的至少部分表面使用涂层来达到以上目的，其中所述的涂层含有以上通式(I)定义的具有生物相容性的聚合物。

以下的实施例对本发明进行了进一步的阐明，但是不能认为限制了权利要求书所限定的保护范围。

具体实施方式

实施例 1

在惰性气体中制备浓度为 0.1M 的聚二氯磷腈溶液(每 5mL 无水甲苯溶剂中加入 0.174g)。通过氧化纯化的人造植入物在室温下置于该溶液中 24 小时。然后，在作为溶剂的无水四氢呋喃中用 2,2,2-三氟乙醇钠(8mL 无水四氢呋喃，0.23g 钠，1.56ml 2,2,2-三氟乙醇)酯化固定在人造植入物中的聚二氯磷腈。在整个反应期间，反应混合物都保持在回流下。酯化反应在 80℃下，惰性气体中进行三小时。接着，这样涂布上的基材用 4—5ml 无水四氢呋喃冲洗并在氮气流中干燥。

这些处理后，使用 X-光谱对表面进行基本成分、化学计量法和

涂层厚度分析。结果表明所有的反应步骤都已成功进行，并且获得的涂层厚度大于 3.4nm。

如此获得的植入物在装有大肠杆菌在营养液中的悬浮液的陪替氏培养皿中进行抗菌性测试。经过 14 天的培育，从悬浮液中取出人造植入物在显微镜下进行分析。在涂覆的人造植入物上观测不到细菌粘附或生长。

实施例 2

将使用过一硫酸进行了氧化性纯化的人造植入物浸入 2%的氨基丙基三甲氧基硅烷的无水乙醇溶液中。然后，基材用 4—5ml 无水乙醇冲洗后在干燥器中 105℃下保存 1 小时。

将氨基丙基三甲氧基硅烷在氧化纯化后的基材表面上偶联后，将处理过的基材在室温下惰性气体中置于 0.1M 的聚二氯磷腈无水甲苯溶液中 24 小时。接着，按照实施例 1 的方法处理得到的人造植入物，得到涂层厚度<5.5nm 的人造植入物。

按实施例 1 的描述进行抗菌性测试，结果表明在人造植入物的表面上观测不到细菌粘附或生长。

实施例 3

实施例 3 按照实施例 2 的描述进行，不同的是在偶联上氨基丙基三甲氧基硅烷后，该人造植入物在室温下于 0.1M 的聚[双(三氟乙氧基)磷腈]的乙酸乙酯溶液(每 5ml 乙酸乙酯中 0.121g)中放置 24 小时。

X-光光谱分析表明通过助粘剂氨基丙基三甲氧基硅烷对聚[双(三氟乙氧基)磷腈]进行的固定成功完成，涂层厚度<2.4nm。

按照实施例 1 的描述进行抗菌性测试，结果表明在人造植入物表

面上没有观测到细菌粘附或生长。

实施例 4

将使用过一硫酸进行氧化性纯化的人造植入物于 70℃下在 0.1M 的聚[双(三氟乙氧基)磷腈]乙酸乙酯溶液(每 5ml 乙酸乙酯中 0.121g)中放置 24 小时。然后，这样处理过的人造植入物用 4—5ml 乙酸乙酯冲洗并在氮气流中干燥。

分析表明聚[双(三氟乙氧基)磷腈]在植入物表面上成功地进行了偶联，获得的涂层的厚度远<2.1nm。

按照实施例 1 的描述进行抗菌性测试，结果表明在人造植入物表面上没有观测到细菌粘附或生长。

实施例 5

将使用过一硫酸进行氧化性纯化的人造植入物在 70℃的聚[双(三氟乙氧基)磷腈]熔融物中放置约 10 秒钟，最高至约 10 小时。然后，这样处理过的人造植入物用 4—5ml 乙酸乙酯冲洗并在氮气流中干燥。

分析表明聚[双(三氟乙氧基)磷腈]在植入物表面上成功地进行了偶联，获得的涂层的厚度高达几个毫米。

按照实施例 1 的描述进行抗菌性测试，结果表明在人造植入物表面上没有观测到细菌粘附或生长。

含有以上说明的涂层并按照本发明进行使用的医疗装置等物体令人惊讶地保持了例如人造植入物材料的良好的机械性能。因此，不仅显著提高了这些医疗装置的生物相容性，并且显著提高了抗血栓形成性能，同时由于涂层的抗菌性而使对病人使用医疗装置带来的炎症危险降低到最低程度。

此外，所使用的涂层增加了医疗装置的化学和物理耐受性，这显著地改善了例如泌尿学中支架的应用，由于没有观测到盐的沉积，因此也就没有随后的细菌粘附以及生长。因而减少了发炎的风险。另外，具有生物相容性涂层的支架等医疗装置的耐腐蚀性得到了改善。