



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92114390.7

[51] Int.Cl⁵

A61J 1/10

[43] 公开日 1993 年 9 月 15 日

[22] 申请日 92.11.19

[30] 优先权

[32] 91.11.19 [33] US [31] 794,381

[71] 申请人 阿里·鲁宾斯坦

地址 美国纽约州

共同申请人 霍华德·I·波德尔

艾伯特·戈尔夫坦

[72] 发明人 阿里·鲁宾斯坦 霍华德·I·波德尔

艾伯特·戈尔夫坦

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨厚昌

A61F 6/04 A41D 19/00

A01N 47/28 A61K 31/17

A61K 31/44

说明书页数: 8

附图页数: 2

[54] 发明名称 血袋及其制备方法

[57] 摘要

容器, 如血袋的内表面上被预处理, 然后用随时释放吸收在水凝胶聚合物内的抗 HIV 的杀病毒剂涂覆。本发明的杀病毒剂是脲的衍生物, 并在血液释放, 且对血液的红血细胞功能无副作用。

<04>

权 利 要 求 书

1. 一种制备涂有杀病毒剂容器的方法，所说的容器在与液体接触时能随时释放这种杀病毒剂，该方法包括如下步骤：(a) 在已做成的或将要做的容器的基片上作预处理；(b) 用水凝胶聚合物对已预处理的基片涂覆，并把杀病毒剂吸入水凝胶聚合物内。

2. 按照权利要求 1 所述的方法，包括用水凝胶聚合物涂覆基片之后，把杀病毒剂吸入水凝胶聚合物内的步骤。

3. 按照权利要求 1 所述的方法，包括用水凝胶聚合物涂覆到基片之前，把杀病毒剂吸入水凝胶聚合物内的步骤。

4. 按照权利要求 1 所述的方法，其中被预处理和涂覆的基片定义为容器的内表面。

5. 按照权利要求 1 所述的方法，其中被预处理和涂覆的基片定义为容器的外表面。

6. 按照权利要求 1 所述的方法，其中杀病毒剂对抗 HIV 是有效的；

7. 按照权利要求 1 所述的方法，其中基片是聚氯乙烯薄膜。

8. 按照权利要求 1 所述的方法，其中基片是柔软的，且包括把预处理过的和涂覆的基片形成容器的步骤。

9. 按照权利要求 1 所述的方法，其中基片是用预处理措施预处理。

10. 按照权利要求 9 所述的方法，其中预处理是从包括火焰，氧基酸，电晕放电或等离子体中选取的。

11. 按照权利要求 1 所述的方法，其中预处理是用打底剂

涂覆基片实现的。

12. 按照权利要求 11 所述的方法，其中打底剂是从包括反应树脂，适合于紫外线或电束处理的成溶液状的低聚合物和各种多价离子的盐溶液中选取的。

13. 按照权利要求 12 所述的方法，其中多价离子是阳离子。

14. 按照权利要求 13 所述的方法，其中阳离子是从锌、钙、镁和铝中选取的。

15. 按照权利要求 12 所述的方法，其中多价离子是阴离子。

16. 按照权利要求 15 所述的方法，其中阴离子是从磷酸盐，硫酸盐，二元有机酸和三元有机酸中选取。

17. 按照权利要求 1 所述的方法，其中杀病毒剂是脲衍生物。

18. 按照权利要求 17 所述的方法，其中脲衍生物是羟基脲。

19. 按照权利要求 17 所述的方法，其中脲衍生物是烷基脲。

20. 按照权利要求 19 所述的方法，其中烷基脲是丁基脲。

21. 按照权利要求 19 所述的方法，其中烷基脲是从乙基脲和丙基脲中选取。

22. 按照权利要求 1 所述的方法，其中杀病毒剂是乙酰苯基偶氮二氨基吡啶氯化物。

23. 按照权利要求 1 所述的方法，其中杀病毒剂是溶于血的，但对血液的红血细胞功能无副作用。

24. 按照权利要求 23 所述的方法，其中杀病毒剂是从烷基脲，羟基脲或它们的组合中选取。

25. 按照权利要求 1 所述的方法，其中水凝胶聚合物是树脂。

26. 按照权利要求 1 所述的方法，其中水凝胶聚合物是羟

烷基丙烯酸脂和异丁烯酸脂的共聚物。

27. 按照权利要求 1 所述的方法，其中水凝胶聚合物是丙烯酸和异丙烯酸的共聚物。

28. 按照权利要求 1 所述的方法，其中水凝胶聚合物是丙烯酸单体，乙烯吡咯酮，衣康酸或马来酸，聚氧乙烯烷基醚和其它亲水单体的混合物。

29. 按照权利要求 1 所述的方法，其中水凝胶聚合物是纤维脂类。

30. 按照权利要求 1 所述的方法，其中水凝胶聚合物是聚氨酯类。

31. 按照权利要求 1 所述的方法，其中涂覆是从滚压，照相凹版，刮板，浸泡，印刷或喷射涂覆中所选取的方法实现的。

32. 按照权利要求 1 所述的方法，其中容器是血袋。

33. 按照权利要求 1 所述的方法，其中容器是手套。

34. 按照权利要求 1 所述的方法，其中容器是阴茎套。

35. 按照权利要求 1 所述的方法，其中液体是血液。

36. 一种按权利要求 1 制备的涂有杀病毒剂的容器。

37. 一种含有杀病毒剂的容器，所说的容器在与液体接触时能随时释放这种杀病毒剂，该方法包括一个已预处理的基片定义的容器，和位于在容器内表面的水凝胶聚合物涂层，水凝胶聚合物含有杀病毒剂。

38. 按照权利要求 37 所述的含有杀病毒剂的容器是血袋。

39. 按照权利要求 37 所述的含有杀病毒剂的容器是手套。

40. 按照权利要求 37 所述的含有杀病毒剂的容器是阴茎套。

41. 一种适合于插入容器的含有杀病毒剂的插入件，其中

所说的插入件已被预处理，之后用含杀病毒剂的水凝胶聚合物涂覆，这样，插入件在容器内与液体接触时随时释放杀病毒剂。

42. 按照权利要求 41 所述的含杀病毒剂的插入件，它适合于以压缩状态插入容器中，其中插入件实质上是由可压缩的材料组成，所说的材料已经被预处理，然后用含杀病毒剂的水凝胶聚合物涂覆，这样，插入件与液体接触时，随时释放杀病毒剂。

43. 一种用于对病毒感染处置的方法，该方法包括配以抗病毒地羟基脲的有效量。

44. 一种用于处置病毒感染的方法，它包括配给抗病毒地乙酰苯基偶氮二氨基吡啶氯化物的有效量。

45. 一种制备含杀病毒剂容器的方法，该方法能够实际上如图示和说明的在与液体接触时随时释放这种杀病毒剂。

46. 一种含杀病毒剂容器，该容器能够实际上如图示和说明的在与液体接触时随时释放这种杀病毒剂。

血袋及其制备方法

本发明涉及一种改进的用于贮存血液的容器（血袋），尤其是一种涂覆了能随时释放杀病毒剂的容器，本发明还涉及制造这种容器的方法和新的杀病毒剂。

目前，因输入受污染的血液制品被人体免疫缺陷病毒（HIV）感染的危险还不能用血清学检验供体予以消除，因此，需要继续减少或消除血液制品接受者受 HIV 感染的危险。

本发明的一个目的在于提供一种消除血液制品接受者受 HIV 感染危险的制品。

本发明的另一个目的在于提供一种可靠的，经济上有效的和制备简单的制品。

本发明的再一个目的在于提供一种不会损坏所贮存血液的红血球功能的新的杀病毒剂。

本发明的其它用途和优点将在下面说明。

本发明的上述和有关目的是通过一种改进的涂有杀病毒剂的容器（如血袋）实现，该容器在内壁上涂有随时可释放抗 HIV 的杀病毒剂。涂有杀病毒剂的容器是用在已经做成的或将要制作的容器壁的传统的热塑性基片底上作预处理制备的，以便激活基片，然后，基片用水凝胶聚合物涂覆。杀病毒剂或者在用水凝胶涂覆基片之前，或者在用水凝胶涂覆基片和对基片处置之后吸入在水凝胶聚合物内。可以使用传统的杀病毒剂，优选的是烷基脲，羟基脲，乙酰苯基偶氮二氨基吡啶氯化物或它们的

组合物。烷基脲或羟基脲对血液中所含的红血细胞没有不利的影响。

在本发明的一个优选的实施例中,基片是聚氯乙烯薄膜,基片用火焰,氧化酸,电晕放电,等离子体或者涂以底剂作预处理,涂覆的底剂可以是反应树脂,低聚物或多价离子的盐溶液。杀病毒剂优选地是脲的衍生物,如羟基脲或烷基脲。另外,杀病毒剂也可以是乙酰苯基偶氮二氨基吡啶氯化物。水凝胶可以是羧烷基丙烯酸脂和异丁烯酸脂或者丙烯酸和异丁烯酸的共聚物。水凝胶也可以是亲水的单体,纤维酸脂系或聚氨脂系的混合物。容器可以是成血袋,手套或阴茎套形式的。

参照下面本发明的优选实施例,并结合附图所作的详细说明,将更完整地理解上面简要的说明以及本发明的目的和特征。其中:

图 1 是本发明的血袋的平面图;

图 2 是沿图 1 的 1—1 剖面线的本发明的血袋的剖面图;

图 3 是沿图 1 的 2—2 剖面线的本发明的血袋的剖面图;

图 4 是本发明的血袋的一个变换的实施例的剖面图;

图 5 是本发明的血袋的又一个实施的剖面图;

图 6 是本发明的手套的平面图;

图 7 是本发明的阴茎套的平面图;

参照附图,图 1 和图 2 所示的是通常以编号 10 表示的,使用传统尺寸大小和形状的柔软的血袋,它用于接受来自供体的血液的转移和贮存,然后再输给患者。血袋 10 是由柔软的塑料薄膜,如聚氯乙烯(PVC)的外层 11 组成,配置在基片 11 的内表面 12 上的是一层水凝胶 14 的涂层,杀病毒剂材料 16 的溶液在水凝胶聚合物涂覆 PVC 层之前或之后都被吸收在水凝胶聚

合物内。

图 3 表示已部分装入来自供体血液 18 的血袋 10，在整个时间内，杀病毒剂 16 由于液体血液 18 与水凝胶聚合物接触，使它从水凝胶聚合物内浸出或析出，并扩散到贮存在血袋 10 内的血液 18 中。这种反应可以用把装有血液的血袋 10 放在振动器上，使贮存的血液保持轻度的连续搅动的传统操作来加快。

杀病毒剂 16 抑制在贮存血液（亦即，供体的血液）中可能存有的 HIV 病毒，从而在不损害所贮存的血液的红血细胞功能的情况下阻止了 HIV 的传染性。虽然，杀病毒剂的抑制作用只在几个小时就可以完成，但是，涂层 14 继续把附加的杀病毒剂释放到血液内达 30 天或更长的时间，以便使贮存的血液处于持续的保护之下而不受任何潜在的病毒感染。

本发明的涂有杀病毒剂的容器可以用在将要或者已经形成容器或血袋 10 的基片 11 作预处理来制备，如传统的塑料聚氯乙烯（PVC），以便激活基片 11，然后用水凝胶聚合物涂覆基片 11 的内表面。杀病毒剂 16 的溶液可以在用水凝胶聚合涂覆基片之前或之后被吸入到水凝胶聚合物内。当水凝胶聚合物 14 在贮存在血袋 10 内的液体溶液（如：血）紧密接触时，杀病毒剂 16 被释放到容器或血袋 10 的贮存物内。

为了使水凝胶聚合物 14 的涂覆能更好地粘固在容器的内表面上，首先要在已是或将要确定为本发明的容器或血袋 10 的内表面的 PVC 基片 11 的表面上作预处理，为此目的，优选的传统塑料基片表面的有效处理包括火焰，氧化酸，电晕放电或等离子体处理，其中以电晕放电为优选的预处理方法。

在把水凝胶聚合物 14 涂覆基片 11 之前可以实施的另一种表面预处理是用打底剂涂覆基片 11 的表面，这种材料将激活基

片的表面，从而保证把水凝胶聚合物粘结到基片上。这种打底剂可以是反应树脂，是一种适合于紫外线（UV）或电子束处理的处于溶液状态的低聚物，或者是各种多价离子的盐溶液，如阳离子的（锌、钙、镁或者铝），或者阴离子的（如磷酸盐、硫酸盐或二元或三元的有机酸）。这种打底剂通常应施加在基片上并在施加水凝胶聚合物之前应适当地干燥。虽然没有用电晕放电处理基片之前打底剂适当的激活基片表面，它还是要求应用电晕放电基片表面和打底剂适当地激活基片表面，以便使它能更好的粘结水凝胶聚合物的涂层。

用于涂覆基片 11 的水凝胶聚合物 14 优选地是亲水的水凝胶聚合物。这些水凝胶聚合物按其干燥重量可以吸收 80%—100% 的水，或更多，结果使它变软和成海绵状，对于这些水凝胶聚合物只能吸收它们的水的重量的 10%，或者更少，甚至当饱和时，仍保持相对地结实。

使用低吸收性的水凝胶聚合物涂覆基片的优点是在整个时期内，被吸收在水凝胶聚合物的化合物，如杀病毒剂，它可以释放到进入与水凝胶聚合物紧密接触的液体中。这就是通常称之为的随时释放作用。高吸收性的水凝胶聚合物很快地释放这种化合物，且可以有利地使用在需要快速释放杀病毒剂的地方。类似地，中等吸收性的水凝胶聚合物将呈现出中等的释放速率。

用于涂覆基片 11 的水凝胶聚合物 14 呈液体溶液形式，且可以用传统的涂覆方法，如用滚压，照相凹版，刮板，浸泡涂覆，或者喷射涂覆。水凝胶聚合物也可以印刷在基片上，以便提供所要求的覆盖图形。一旦基片被涂覆后，干燥水凝胶聚合物和适当的处理，以便形成一个具有适当内层强度和适当的粘结到基片上的固体涂覆层。

水凝胶聚合物 14 可以按照图形用印刷的方法施加,这样当底片 11 是模切时,切出的部分可以很快的成形并密封成袋或血袋 10,密封可以使用热或射频 (RF) 加装置完成。作为这种完全有效的密封方法,只要求被密封的边是清洁的,且是没有水凝胶聚合物的。把水凝胶聚合物涂覆到基片上的印刷方法允许只是在基片的选择区域内涂覆。在此所要求的是,印刷方法还允许施加的粘结剂涂到片状基片所选择的边缘区域内,以便基片可以很容易地制成袋。

本发明所使用的水凝胶聚合物是羟烷基丙烯酸盐和/或异丙烯酸酯的共聚物,和丙烯酸和/或异丙烯酸的共聚物。其它的水凝胶聚合物可以包括丙烯酸单体,乙烯吡咯酮,衣康酸或马来酸,聚氧乙烯烷基醚和其它的亲水的单体混合物。还有其它可以用于本发明的水凝胶聚合物也可以施加到基片上,如有机溶解液或者如含水溶液,且也可以包括适当的交联处理剂。

在此用于与血液(例如,在血袋的水凝胶聚合物内)接触的杀病毒剂,它必须是不损害所贮存血液的红血细胞功能。作为用在与血液接触的适合于本发明的被吸收在水凝胶涂层内的杀病毒剂是脲的衍生物,如烷基脲或羟基脲。只要这些不影响红血细胞功能的杀病毒剂都可以使用于贮存的物质是血的地方。所有的传统的杀病毒剂都可用于所贮存的物质是血的地方。

在抑制 HIV 感染的烷基脲的有效性是与增加脲分子的烷基链的长度有关,因此,烷基脲可以作为有效的杀病毒剂引入。当 HIV 的感染浓度用 0.2 摩尔的丁基脲处理一小时后,HIV 的感染就完全被阻止。

丁基脲不仅仅使 HIV 病毒失去活性,也使在 H9 细胞和周围的血细胞中存在于细胞内的 HIV 病毒失去活性。由此,血袋

内的红血细胞用从血袋内表面的水凝胶聚合物涂层释放的丁基脲处理是用于使 HIV 失去活性，和防止血袋内的已被感染血液制品的 HIV 扩散，而所说的血液制品可能由抗体阴性供者非故意地捐献的。

尽管丁基脲是选取的烷基脲，但其它的烷基脲，如乙基脲和丙基脲都已证明能抑制 HIV 感染，且可以作为本发明的杀病毒剂使用。

羟基脲也可用作本发明的杀病毒剂。羟基脲是一种众所周知的细胞生产抑制剂，且业已表明，它可以增加患镰状细胞症的胎儿的血红蛋白。相对低浓度的羟基脲 (0.5, 1 和 2mM) 能抑制玻璃试管中的在 T 细胞和 T 细胞株内存在的 HIV。结果是说明羟基脲可以作为有效的杀病毒剂引入。

最后，一种季胺表面活性剂的乙酰苯基偶氮二氨基吡啶氯化物也可以作为有效的杀病毒剂引入，且也可以作为吸收在本发明的水凝胶聚合物内的杀病剂使用。

应该理解，无论是基片是成片状形式的，或者是成容器形式的，都可以出现在基片的一个表面上作预处理和/或把水凝胶聚合物施加到已预处理的表面上。事实上，为了增加强度、刚度等，一旦成容器形式的基片还可以插入外容器中。

如图 4 所示的本发明的第二个实施例，它是一个用标号 32 标注的由装在容器 30 内的水凝胶聚合物 34 组成的自由流动的小球，另外，如图 5 所示，由聚合物 37 组成的小球（标号为 32A）是用水凝胶聚合物 34A 涂覆的，且是装在容器 30A 内，因此，小球 32 和 32A 每一个都浸泡在杀病毒剂溶液中，以便把杀病毒剂 36 吸入水凝胶聚合物 34, 34A 内。当液体药物接续加入到容器 30, 30A 中，杀病毒剂就在药物中释放，以便抑制在容

器内存在的任何病毒或其它微生物物质的活性。使用这种小球 32, 32A 可以使杀病毒剂能够长期地在容器内的液药或其它液体药剂中释放。使用这种小球在下列情况下是有益的, 即使用前已提前打开容器, 或者在有效期内使用前打开容器, 例如, 眼药水。小球的水凝胶聚合物 34 和小球 32A 的聚合物 37 和水凝胶聚合物 34A 优先地是弹塑性的, 以便它们可以受挤压(亦即, 实际上受压缩)通过容器 30, 30A 的开口 35 装入, 在此, 开口 35 具有比小球的标称尺寸更小的尺寸。按这种方法, 小球留在容器内, 而容器内的药物或血液被一次次地倒出容器, 例如, 当药物用于病人时。

如图 6 所示的本发明的第三个实施例, 它可以是一种柔软的手套 39, 其中, 内表面和外表面之一或两者是用水凝胶聚合物涂覆, 而杀病毒剂又吸收在其内, 因此, 杀病毒剂可以在穿戴者的手的皮肤上释放, 和/或与手套的外表面接触的表面上释放, 以便抑制病毒活性。

图 7 所示的是本发明的第四个实施例, 它是一个柔软的阴茎套, 其中内表面或外表面之一或两者用水凝胶聚合物 14 涂覆, 而杀病毒剂又吸收在其内。因此, 杀病毒剂 36 可以在穿戴者的皮肤上释放和/或在与阴茎套外表面接触的表面上释放, 以便抑制病毒活性。

在本发明另外一个变换的实施例中, 杀病毒剂的稀释溶液可以混合到水凝胶聚合物内, 然后用水凝胶涂覆基片, 或者在处置水凝胶聚合物之前或之后处置基片。这种水凝胶聚合物将使杀病毒剂释放到其后进入与水凝胶聚合物相接触的含水或不含水的溶液中。

例 1

用浓硫酸处理 PVC 基片，然后用水冲洗和干燥，一种由掺入在美国专利 US—4575476 公开的交联剂改进的丙烯酸树脂水凝胶聚合物的涂料施加到基片上，然后基片在干燥箱内干燥，且在 120℃ 的温度下经数分钟凝固。涂层是光滑的，平坦的，且显示卓越的吸湿特性。涂层也是粘的，柔软的，且能显示水凝胶层的吸收量。

例 2

使用在例 1 中所使用的类似的方法，其中，在用水凝胶聚合物涂覆之前，PVC 薄膜由暴露在电场中预处理，如同在电晕放电处理中所遇到的。人们可以再次观察到良好的吸湿性和扩散性，基片粘性和相应的柔软性，和显示和要求的吸收量的水凝胶聚合物树脂涂层。

尽管本发明在此参照特殊的实施例已作出说明，不过必须理解这些实施例仅仅是说明本发明的不同方面。因此，必须理解，在上述所说明实施例的基础上还可以做出许多改进，且也可以提出其它的结构，但这些都没有脱离在所附的权利要求书中确定的本发明的精神和保护范围。

说明书附图



