（由本局填寫）

| | |
|---|---|
| 承辦人代碼： | |
| 大　　類： | |
| ＩＰＣ分類： | |

A6
B6

本案已向：

美　　國（地區）　申請專利，申請日期：1998.08.17　案號：09/135,120，☑有　☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 1 ）

本發明係有關於無菌物件的製備方法。

聚（氯乙烯）（PVC）所具有之性質可使其做爲醫藥裝置和做爲使用於醫藥應用的包裝物。使用於醫藥領域的物件必須在使用之前先滅菌。通常γ射線可使用至此一目的。然而，經發現γ射線會造成 PVC 變黃，且已經轉黃的醫藥物件可能會因其次等品質而受到排斥。由 PVC 製成的物件在再利用與每次利用後滅菌時尤其可能變黃。

許多不同物質已使用至加入 PVC 中使其對γ射線穩定而避免變黃，其等包括有機性鈣／鋅皂摻合物（JP 57,003,653），有機錫化合物（JP 02189352，JP 08073619，和 EP 83112278），及硫化合物（JP 08151495，07102142，和 01278551）。

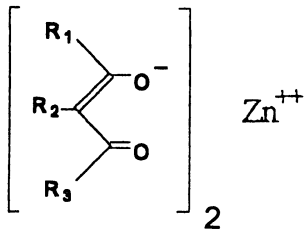
依據本發明的一個範圍，其提供一種製備無菌物件的方法，該方法包含

（A）製造一種選自聚氯乙烯和聚偏二氯乙烯的氯化聚合物，其包含約 0.0001 至約 5 重量%具有至少一個陰離子配位體的鋅複合物，該陰離子配位體具有至少一個共振結構且其中之電荷係位於碳原子上；

（B）由該氯化之聚合物製造物件；及

（C）使用γ射線對物件滅菌。

較佳者，該鋅複合物具有下列通式






本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

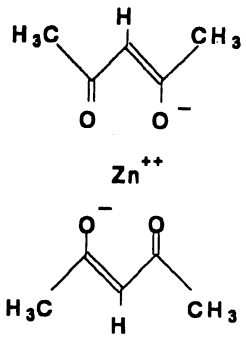
五、發明說明（7）

其中$R_1$，$R_2$，和$R_3$分別爲選自R，OR，SR，和$N(R)_2$，R爲氫，由$C_1$至$C_{12}$之烷基，或由$C_6$至$C_{18}$之芳基。

有利者爲$R_1$和$R_3$分別爲選自由$C_1$至$C_8$之烷基和醇鹽。

方便者爲$R_2$爲氫。

方便者爲該金屬複合物具有下式



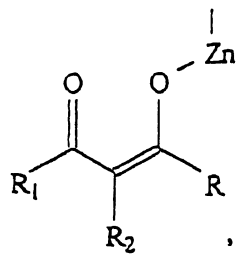

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

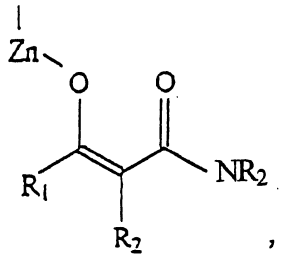


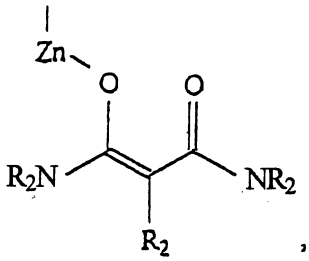
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

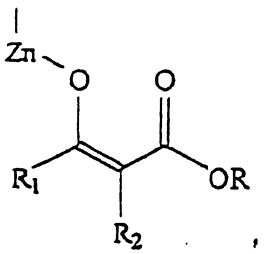
五、發明說明（7）

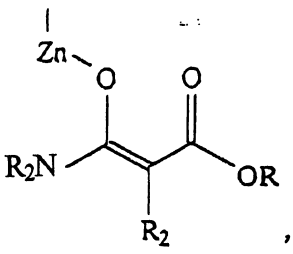
較佳者爲該金屬複合物係選自：

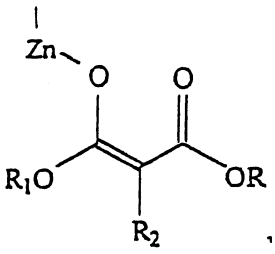

，

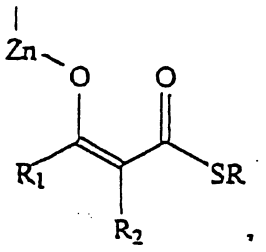

，

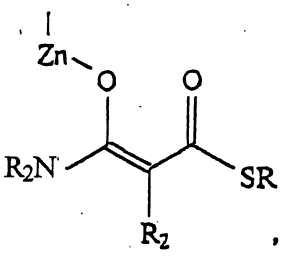

，

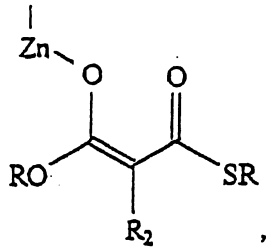

，

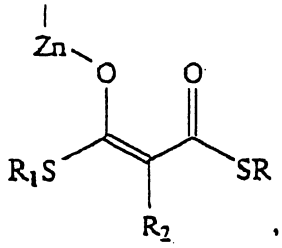

，

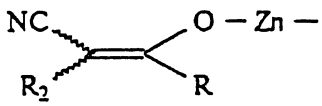

，

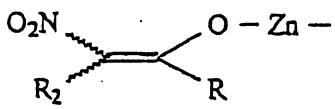

，

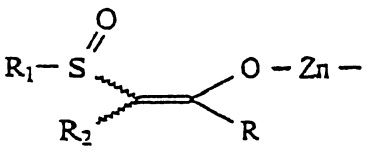

，

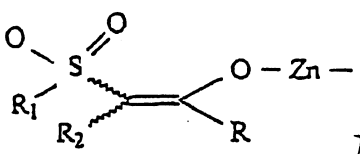

，

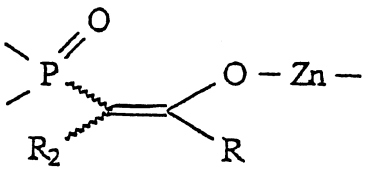

，


，


，


，


，及


。



本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

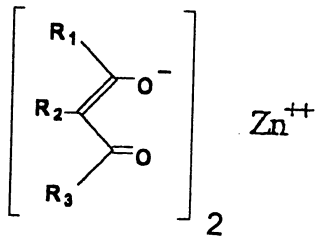
五、發明說明（4）

有利者爲該氯化之聚合物爲聚（氯乙烯）。

方便者爲該氯化之聚合物爲聚偏二氯乙烯。

依據本發明的另一個範圍，其提供一種製備無菌物件的方法，該方法包含

（A）製造聚（氯乙烯），其包含約 0.001 至約 0.5 重量%具下列通式之鋅複合物

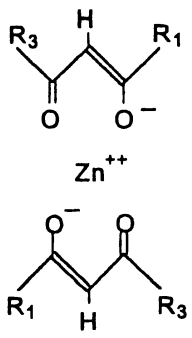


其中$R_1$，$R_2$，和$R_3$分別爲選自R，OR，SR，和$N(R)_2$，及R爲氫，由$C_1$至$C_{12}$之烷基或由$C_6$至$C_{18}$之芳基；

（B）由該聚（氯乙烯）製造物件；及

（C）使用γ射線對物件重複滅菌。

較佳者爲該鋅複合物具有下式



其中$R_1$和$R_3$分別爲選自由$C_1$至$C_8$之烷基和醇鹽。

有利者爲$R_1$和$R_3$爲$CH_3$。

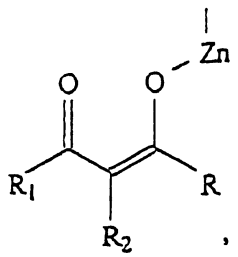


本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

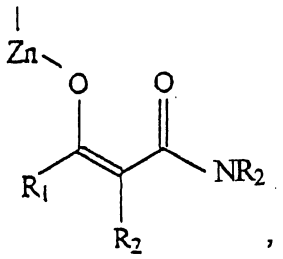
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

五、發明說明（ ）

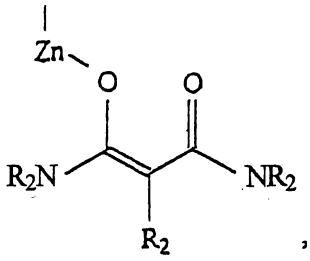
方便者爲該鋅複合物係選自：



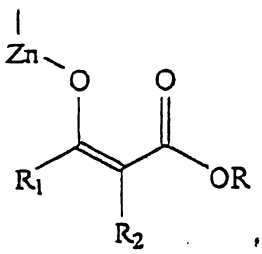
，



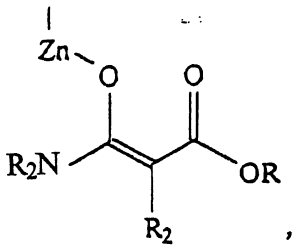
，



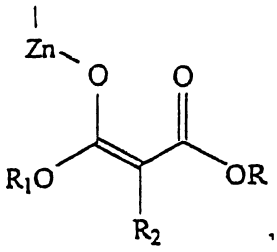
，



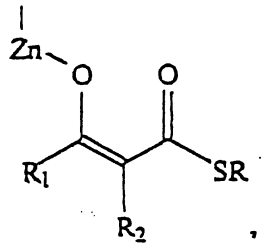
，



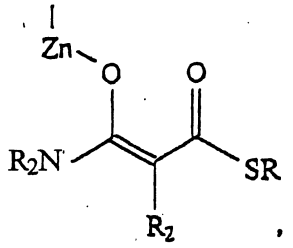
，



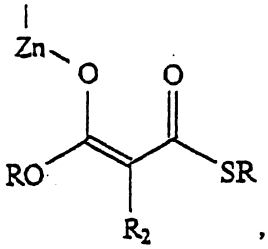
，



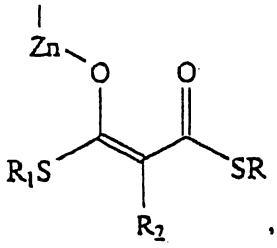
，



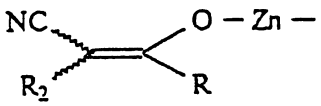
，



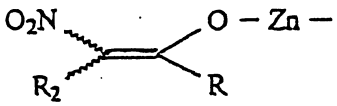
，



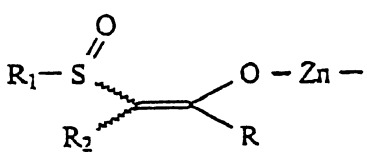
，



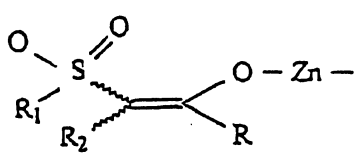
，



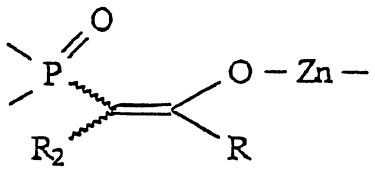
，



，



，及



。



本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

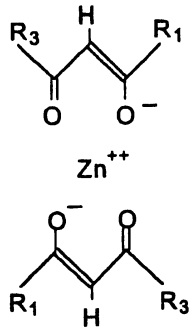
訂

線

五、發明說明（6）

依據本發明另一個進一步具體實施例，其提供一種製備無菌物件的方法，該方法包含

（A）製造聚（氯乙烯），其包含約 0.001 至約 0.5 重量%具下列通式之鋅複合物



其中$R_1$和$R_3$分別爲選自由$C_1$至$C_8$之烷基和醇鹽；

（B）由該聚（氯乙烯）製造物件；及

（C）使用γ射線對物件重複滅菌。

較佳者爲$R_1$和$R_3$爲甲基。

依據本發明進一步的較佳具體實施例，其提供一種依據上述之任何方法所製得之無菌物件。

該物件可爲醫藥物件。

加入特定鋅複合物至 PVC 和聚偏二氯乙烯已發現可穩定聚合物阻抗γ射線。在聚合作用或加工期間，鋅複合物可簡易地加至聚合物中致使無需額外的程序步驟。這些物件可使用γ射線滅菌而不顯著變黃。

在本發明方法中，無菌醫藥物件或無菌包裝物之製備首先爲製造具有鋅複合物添加劑的氯化聚合物。該氯化聚合物可爲 PVC 或聚偏二氯乙烯。該鋅複合物可在任何步驟



本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210×297 公釐）

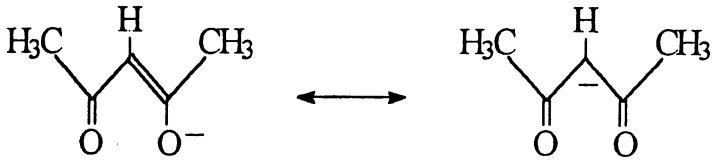
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

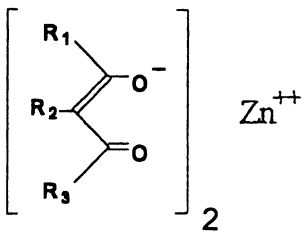
五、發明說明（7）

中加至聚合物，例如在聚合物乾燥期間，或在將聚合物加工成爲醫藥物件期間加至單體中，加至部份聚合的單體中。然而，較佳爲在單體至少部份聚合之後的最早可能階段加入，其可避免任何的額外程序步驟且可確定其係完全併至聚合物中。

加至聚合物以穩定該聚合物阻抗γ射線之鋅複合物含有至少一個陰離子配位體，該陰離子配位體具有至少一個共振結構且電荷係位於碳原子上。亦即，該陰離子配位體在二個結構之間共振，且至少其中一個結構之中負電荷係位於碳原子上。例如，如果陰離子配位體爲乙醯丙酮化物，在下列的二種共振結構之中負電荷係在兩個結構的其中一個的碳原子上。



通常，鋅複合物具有下列通式



其中$R_1$，$R_2$，和$R_3$分別爲選自R，OR，SR，和$N(R)_2$，且其中R爲氫，由$C_1$至$C_{12}$之烷基，或由$C_6$



本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

五、發明說明（ 8 ）

至$C_{18}$之芳基。較佳者，$R_1$和$R_3$分別爲選自由$C_1$至$C_8$之烷基和醇鹽，同時其等爲相同而使該複合物的合成簡化。較佳者，$R_2$爲氫使這些化合物可更簡易地取得。鋅爲較佳的金屬，因爲鋅複合物具有較低毒性且比較不昂貴。這些複合物的路易斯酸性係在所需的範圍內，且可避免必需調整至酸性。

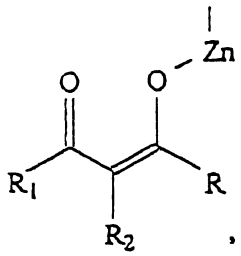
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線



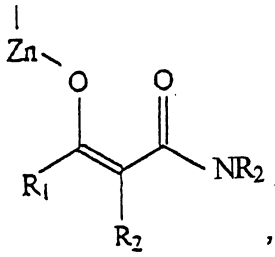
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 9 ）

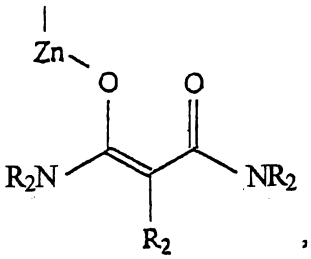
更佳的鋅複合物例子包括：



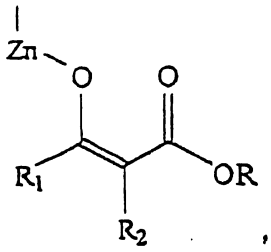
，



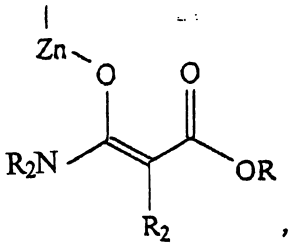
，



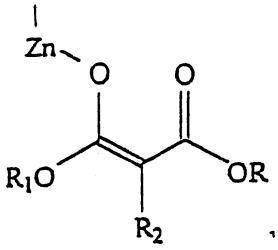
，



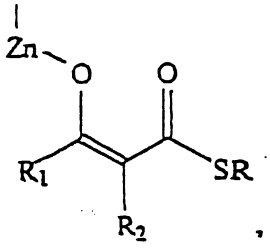
，



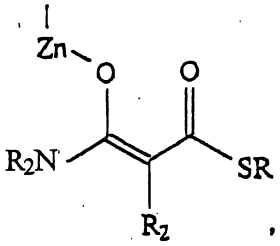
，



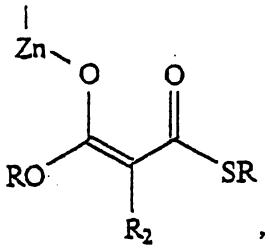
，



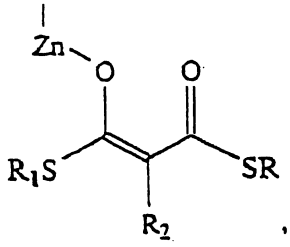
，



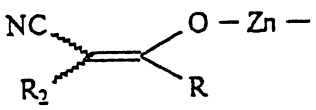
，



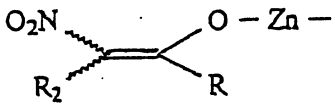
，



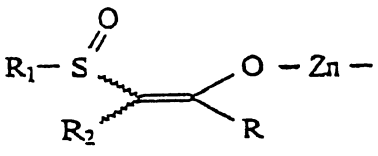
，



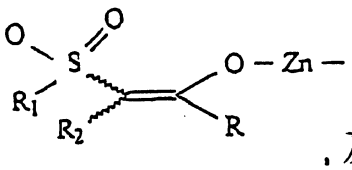
，



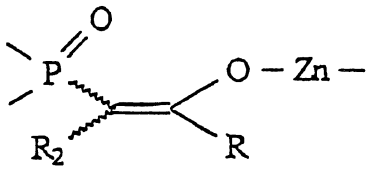
，



，



，及



。



本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線

五、發明說明（10）

所加入的鋅複合物數量可爲基於聚合物重量之約0.0001 重量%至約5重量%；較佳之範圍爲約 0.001 至約0.5 重量%。

除此之外，塑化劑，熱穩定劑，環氧化大豆油，潤滑劑，及其他的添加劑，如同於本技藝中所習知者，可與PVC 混合。

下列實施例可進一步說明本發明。

實施例1至5

在 150.00 克 PVC（由西洋(Occidental)化學品公司出售，稱爲″ Oxy 240″），0.30 克硬脂酸，0.23 克由 Witco 售出且稱爲″ Mark 152 S″ 的皂基熱穩定劑，97.50 克二辛基鄰苯二甲酸酯，及 15.00 克由 Witco 售出且稱爲″ Drapex 6.8 ″ 的環氧化大豆油混合物中，將各種不同數量之不同β-雙羰基化合物的鋅鹽加至其中。將混合物完全混合且在300°F（149℃）下熱磨碾5分鐘。所得的 PVC 片在 330°F（166℃）下壓製且切割成 4” x 3” x 114”（10 公分 x 8 公分 x 0.6 公分）板。將這些斑分成二個較小塊。保留一塊用於比較的目的，及另一個在 50 kGy 下接受 5.0 Mrad 的γ射線。受照射的小塊再次分割成爲二塊，一塊用於在 50℃下烤箱老化 48 小時。三個塊均使用 Mascbeth 2020 Plas Color Eye 分光計測量泛黃度指數。以相類似的方法製備控制組物質，但未加入β-雙羰基化合物的鋅複合物。下表中顯示所得之結果：



本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線

五、發明說明（11）

| 實施例 | 金屬複合物 | 泛黃度 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 含金屬複合物 | | 未含金屬複合物 |
| 1 | 0.35 克乙醯丙酮鋅 | 起始 | 11.3 | 12.4 |
| | | γ照射後 | 29.4 | 45.0 |
| | | 老化 | 37.2 | 72.0 |
| 2 | 0.60 克乙醯丙酮鋅 | 起始 | 21.6 | 19.8 |
| | | γ照射後 | 34.1 | 52.8 |
| | | 老化 | 38.8 | 73.3 |
| 3 | 0.91 克乙醯丙酮鋅 | 起始 | 34.5 | 19.8 |
| | | γ照射後 | 35.1 | 52.8 |
| | | 老化 | 37.4 | 73.3 |
| 4 | 0.35 克雙(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮)鋅 | 起始 | 16.4 | 12.4 |
| | | γ照射後 | 39.5 | 45.0 |
| | | 老化 | 57.7 | 72.0 |
| 5 | 0.31 克六氟乙醯丙酮鋅 | 起始 | 11.6 | 12.4 |
| | | γ照射後 | 36.8 | 45.0 |
| | | 老化 | 55.0 | 72.0 |

該表說明，PVC 在含有β-雙羰基化合物的鋅鹽時相較於並未含有此類化合物之控制組試樣，其在γ照射之較具有顯著較低的褪色作用。

實施例6至9

重複實施例1，但使用不同的鋅鹽做爲γ照射的穩定劑，或使用相同莫耳當量數的相對應酮（參見 JP 02263853）。下表中顯示所測試之穩定劑及其結果：



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明（12）

| 實施例 | 鋅鹽(g)<br>酮 | 泛黃度 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 起始 | γ照射後 | 老化後 |
| 6 | 乙醯丙酮鋅(0.4) | 19.1 | 38.6 | 45.9 |
| | 2,4-戊二酮 | 16.9 | 55.8 | 76.3 |
| 7 | 1-苯甲醯基丙酮鋅(0.59) | 18.9 | 39.4 | 44.9 |
| | 1-苯甲醯基丙酮 | 15.6 | 50.9 | 72.6 |
| 8 | (甲氧基乙氧基)羰基丙酮鋅(0.58) | 19.0 | 40.6 | 49.1 |
| | 乙醯乙酸 2-甲氧基乙氧基酯 | 18.0 | 54.0 | 73.3 |
| 9 | 3-(2′-乙基羧基乙基)-2,4-戊二酮鋅(0.70) | 21.9 | 45.0 | 52.9 |
| | 4-乙醯基-5-氧基己酸乙酯 | 17.1 | 49.6 | 61.5 |

上表中顯示，鋅鹽在降低泛黃度上比相對應的酮類更有效。

於本說明書中，『包含』(comprise 或 comprises)一詞意爲『包括或包括在』(includes or consists of)，及『包含於』(comprising)意爲『包括於或包括在於』(including or consisting of)。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

# 製備無菌醫療物件之方法

本發明揭示一種製備無菌物件的方法。先製造一種聚氯乙烯和聚偏二氯乙烯聚合物，其包含約 0.0001 至約 5 重量%具有至少一個陰離子配位體的金屬複合物，該陰離子配位體具有至少一個共振結構且其中之電荷係位於碳原子上。由該氯化之聚合物製造物件，及該物件曝露至γ射線中。

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

# METHOD OF PREPARING A STERILE MEDICAL ARTICLE

Disclosed is a method of preparing a sterile article. A poly(vinyl chloride) or polyvinylidene chloride polymer is produced that contains about 0.001 to about 5 wt% of a metal complex having at least one anionic ligand that has at least one resonance structure in which the charge is localized on a carbon atom. An article is fabricated from the chlorinated polymer and the article is exposed to gamma radiation.

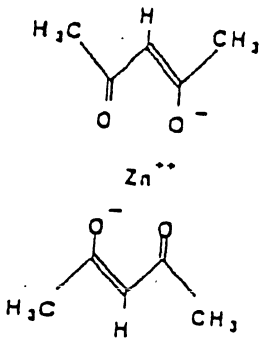
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

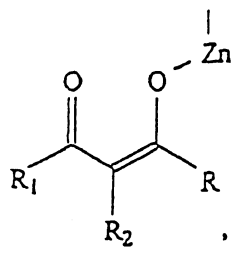
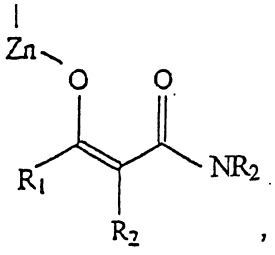
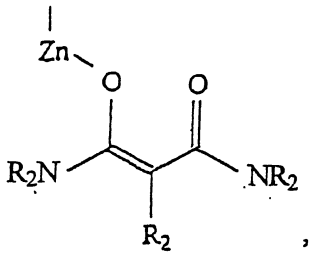
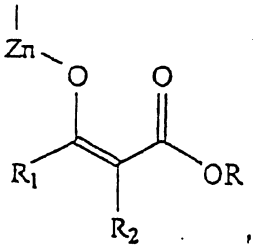
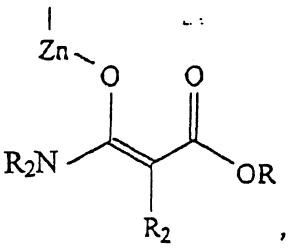
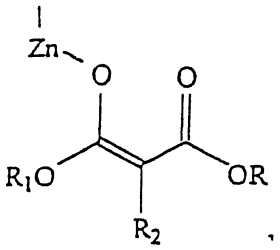
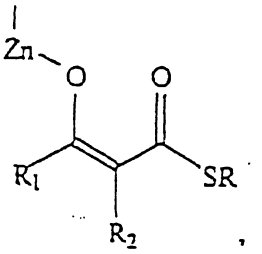
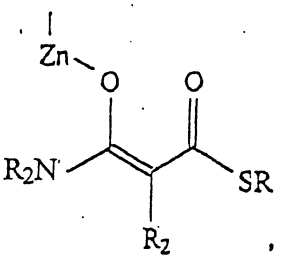
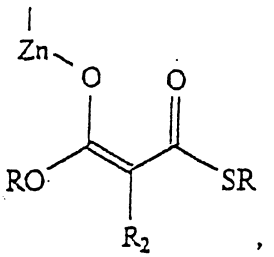


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍



5．根據申請專利範圍第1項之方法，其中該鋅複合物係選自：

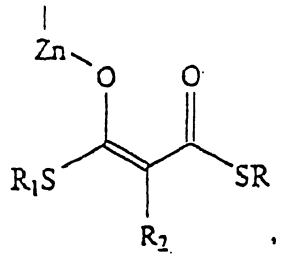

，

，

，

，

，

，

，

，

，

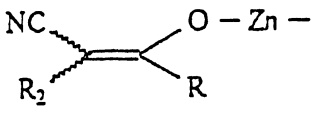


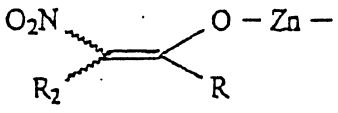
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

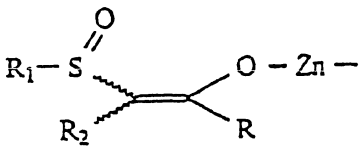
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

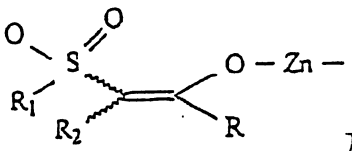
六、申請專利範圍



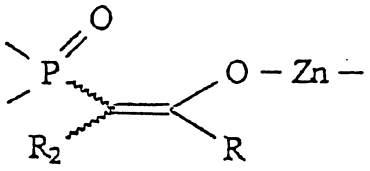




及



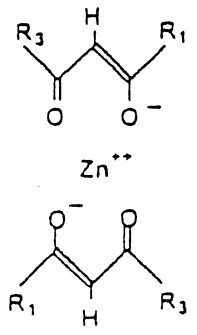

。

6．根據申請專利範圍第1項之方法，其中該氯化之聚合物爲聚（氯乙烯）。

7．根據申請專利範圍第1項之方法，其中該氯化之聚合物爲聚偏二氯乙烯。

8．一種製備無菌物件的方法，該方法包含

（A）製造聚（氯乙烯），其包含 0.001 至 0.5 重量%具下列通式之鋅複合物




其中 $R_1$ 和 $R_3$ 分別爲選自由 $C_1$ 至 $C_8$ 之烷基和醇鹽，或苯甲基；



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

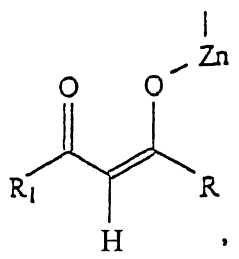
六、申請專利範圍

（Ｂ）由該聚（氯乙烯）製造物件；及

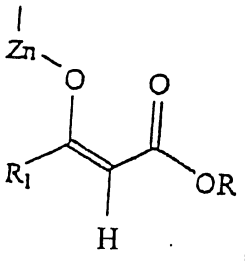
（Ｃ）使用γ射線對物件重複滅菌。

９．根據申請專利範圍第８項之方法，其中$R_1$和$R_3$爲$CH_3$。

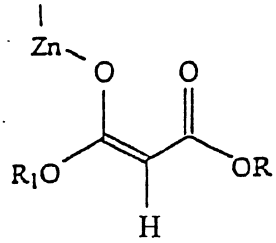
１０．根據申請專利範圍第８項之方法，其中該鋅複合物係選自：



，



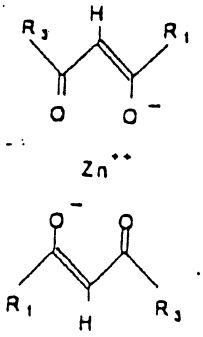
，及



。

１１．一種製備無菌物件的方法，該方法包含

（Ａ）製造聚（氯乙烯），其包含 0.001 至 0.5 重量%具下列通式之鋅複合物




其中$R_1$和$R_3$分別爲選自由甲基或苯甲基；

（Ｂ）由該聚（氯乙烯）製造物件；及

（Ｃ）使用γ射線對物件重複滅菌。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

公告本

| | |
|---|---|
| 申請日期 | 88.4.27 |
| 案號 | 88116665 |
| 類別 | C08K5/00, A61L2/00 |

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

# 發明 新型 專利說明書 I225502

| | | |
|---|---|---|
| 一、發明 新型 名稱 | 中文 | 製備無菌醫療物件之方法 |
| | 英文 | METHOD OF PREPARING A STERILE MEDICAL ARTICLE |
| 二、發明 創作 人 | 姓名 | (1)王 基<br>(2)山多 那吉<br>(3)徐 明 珠 |
| | 國籍 | (1)中國大陸<br>(2)俄 羅 斯<br>(3)中國大陸 |
| | 住、居所 | (1)美國 14072 紐約,格蘭島,貝德爾路 2189 號<br>(2)美國 14072 紐約,格蘭島,詹姆士鎮路 66 號<br>(3)美國 14228 紐約,阿姆赫斯特,小羅賓路 103 號 |
| 三、申請人 | 姓名（名稱） | 西方化學公司 |
| | 國籍 | 美 國 |
| | 住、居所（事務所） | 美國 75244 德州,達拉斯,LBJ 高速公路 5005 號 |
| | 代表人姓名 | 凱斯 C. 麥多 |

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

92. 8. 16

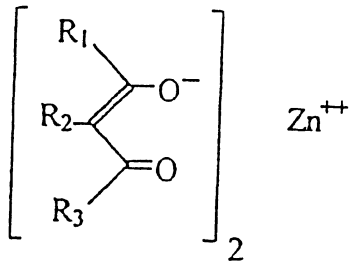
## 六、申請專利範圍

修正 年 月 日 補充

1．一種製備無菌物件的方法，該方法包含

（A）製造一種選自聚氯乙烯和聚偏二氯乙烯的氯化聚合物，其包含 0.0001 至 5 重量%具有至少一個陰離子配位體的鋅複合物，該陰離子配位體具有至少一個共振結構且其中之電荷係位於碳原子上；

其中該鋅複合物具有下列通式



其中 $R_1$，$R_2$，和 $R_3$ 分別爲選自 R，OR，SR，和 $N(R)_2$，且 R 爲氫，由 $C_1$ 至 $C_{12}$ 之烷基，或由 $C_6$ 至 $C_{18}$ 之芳基；

（B）由該氯化之聚合物製造物件；及

（C）使用 γ 射線對物件滅菌。

2．根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中 $R_1$ 和 $R_3$ 分別爲選自由 $C_1$ 至 $C_8$ 之烷基和醇鹽。

3．根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中 $R_2$ 爲氫。

4．根據申請專利範圍第 3 項之方法，其中該鋅複合物具有下式



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線