

[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 01808622.5

[51] Int. Cl.

A01N 25/34 (2006.01)

A01N 25/10 (2006.01)

B65D 47/18 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

A61J 1/14 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年7月19日

[11] 授权公告号 CN 1264403C

[22] 申请日 2001.4.26 [21] 申请号 01808622.5

[30] 优先权

[32] 2000.4.28 [33] FR [31] 00/05532

[86] 国际申请 PCT/FR2001/001290 2001.4.26

[87] 国际公布 WO2001/082696 法 2001.11.8

[85] 进入国家阶段日期 2002.10.25

[71] 专利权人 沙文实验室股份有限公司

地址 法国蒙彼利埃

[72] 发明人 M·纳吉 B·帕吉斯 J·拉科姆

审查员 杨明

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商

标事务所

代理人 唐晓峰

权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图 1 页

[54] 发明名称

以苯甲羟铵单元接枝的聚合物材料为基础的
多孔抗菌元件

[57] 摘要

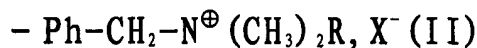
本发明涉及一种抗菌的多孔部件，该部件是在其表面和本体中接枝了具有抗菌和/或杀菌和/或杀真菌活性的铵，优选苯甲羟铵的聚合物材料为基础的。本发明的特征在于其具有高到能确保适宜粘度的液体通过其结构并低到能确保污染微生物被留在该结构内的孔隙率。

1. 一种多孔的抗菌元件，该元件是以在其表面和本体中接枝了具有抗菌和/或杀菌和/或杀真菌活性的铵单元的得自聚苯乙烯的聚合物材料为基础的，其具有多孔性，具有5至30微米的深度孔隙率，一方面，该多孔性高到能确保适宜粘度的液体通过其结构，另一方面，又低到能确保污染微生物被留在该结构内。

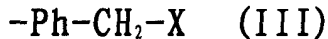
2. 如权利要求1所述的多孔元件，其中所说的聚合物材料得自含有包含如下式(I)单元的聚合物：



其中 Ar 代表下式的链：



或



其中：

-R 代表 C₂-C₁₅ 烷基，

-Ph 是苯基，和

-X⁻ 具有式 II 链的可药用的阴离子，

所述聚合物材料是以 15% 至 30% 的克分子百分比被接枝的。

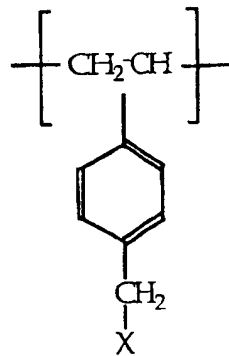
3. 如权利要求2所述的多孔元件，其中所说的聚合物是用二甲基十四烷基胺单元部分接枝的聚苯乙烯。

4. 如权利要求3所述的多孔元件，其中苯甲胺单元的重量百分比是接枝聚合物质量的 30% 至 40%。

5. 如前面任意一项权利要求所述的多孔元件，该元件是烧结物的形式。

6. 一种制备如前面任意一项权利要求所述的多孔元件的方法，其特征在于：

- 将一种具有如下单元的聚合物与分子式为 $N(CH_3)_2(R)$ 的胺进行反应：



在分子式 $N(CH_3)_2(R)$ 中，X 和 R 的定义同权利要求 2，并且根据所希望的接枝度来调节克分子比例，

- 所说的接枝材料通过沉淀进行分离，和
- 所获得的粉末被精加工成所说的多孔元件。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其中所述反应在均匀介质中进行。

8. 如权利要求 6 所述的方法，其中所说的起始聚合物是氯甲基聚苯乙烯。

9. 如权利要求 6 或 8 所述的方法，其中所说的接枝胺是二甲基十四烷基胺，并且接枝的克分子百分比在 20% 的范围内。

10. 如权利要求 6 至 9 中任意一项所述的方法，其中粉末精加工成多孔元件是通过烧结技术来完成的。

11. 如权利要求 1 至 5 中任意一项所述的多孔元件在装载液体溶

液的瓶的分散喷嘴中的应用。

12. 如权利要求 11 所述的应用，其中所说的液体溶液是用于食品、药品或皮肤的溶液。

13. 如权利要求 11 或 12 所述的应用，其中所说的瓶是用于包装眼科溶液的。

14. 一种包含小管（11）的液体溶液分散喷嘴，所说的小管（11）包含一个内部通道（12），并且在其一端配有一个装配于瓶（1,2）的开口（4）的末端部分（13），并且在所说末端的另一端带有一个用于滴送液体溶液的孔（14），其中在所说小管（11）所包含的内部通道（12）中包含如权利要求 1 至 5 中任意一项所述的多孔元件（20）。

以苯甲羟铵单元接枝的聚合物材料 为基础的多孔抗菌元件

本发明涉及希望确保没有微生物污染的包装液体溶液的领域。本发明的领域更优选的是药学领域，尤其是眼科学领域。

一般而言，任何治疗学并且尤其是眼科学领域的液体溶液都被包装在带有分散该溶液的喷嘴的瓶类装置中。该喷嘴在直至使用时都是密不透气的，以避免该溶液受到任何污染，尤其是受到周围空气中微生物的污染。

本发明所提出和解决的问题与确保该包装溶液在打开该瓶后及使用期间的保护直接相关。

目前有两种供替代的选择用于确保用户这种抗微生物的保护。

第一种选择是向其提供一种已经加入了抗菌或杀菌防腐剂的液体溶液。这种类型的溶液的优点在于被包装的溶液在长时间的使用期间都是适用的。另一方面，对某些使用者，这些防腐剂可能会引起不良的副作用。

第二种选择是制备一种单使用剂量形式的溶液。这样包装的溶液不含防腐剂，但是，另一方面，当使用时间超过3小时时，这种溶液不适用。这种第二种类型包装的主要缺陷在于如下三方面：该类包装的成本、批量（对于治疗一个月而言）以及装置困难和不能在避免污染危险情况下重复使用。

因此，目前需要一种用于灭菌液体溶液的新型包装，该包装适于该溶液超时的长时间使用，但并且不需要向所说的溶液中加入抗菌和/或杀菌的防腐剂。

已经研制出考虑了这些因素的新型装置。但是，这些装置并不完全令人满意，因为它们一般都涉及一种新瓶的概念，由于成本的原因而不被企业家们所采纳。

特定的，本发明的一个目的就是要提供一种能满足上述所有讨论要点的溶液。

因此，本发明的第一方面涉及一种多孔的抗菌元件，该元件是在其表面和本体中接枝了具有抗菌和/或杀菌和/或杀真菌活性的铵单元的聚合物材料为基础的，其特征在于其具有多孔性，该多孔性一方面高到能确保适宜粘度的液体通过其结构，另一方面，又低到能确保污染微生物被留在该结构内。

因此，本发明已经证明可利用该类多孔元件能满足上述所有需要。

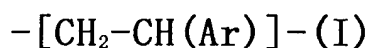
本发明的多孔元件的第一个优点是能与已经存在的瓶装置完全相容。给定其大小，它可以被容易的插入到瓶子的分散喷嘴中，并且在该水平下能在被包装于瓶容器的溶液和暴露于大气的分散喷嘴末端之间提供一种有效的屏障功能。

由于其化学结构，即其在表面上和本体中并入具有抗菌和/或杀菌活性的单元，通过对污染微生物有效截留在其活性表面，其能够将这些微生物与液体溶液有效的分离，并且，然后，通过该材料和微生物的亲密接触，随着时间的推移而减少并消除该类微生物。

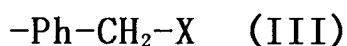
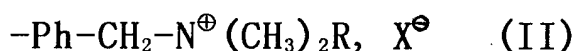
最后，其具有深至内部网状物的小管的多孔结构使得当被使用时，它能使液体溶液通过。

所以，使用本发明的多孔元件可以达到前面所提及的三方面目标。

更特别地，该多孔元件的化学结构是得自由如下通式 I 的单元所组成的聚合物：



其中，Ar 代表如下式的链：



其中：

-R 代表 C₂-C₁₅ 烷基，

-Ph 是苯基，和

-X 选自本领域常用的阴离子，这些具有式 II 的链的阴离子是可药用的，存在的量足以为所说的材料提供足够的抗菌性。

以 X⁻表示的离子的代表可以更特别提及的是卤化物例如氯化物、溴化物或碘化物、醋酸盐、苯甲酸盐、碳酸盐、枸橼酸盐、甲酸盐、葡萄糖酸盐、羟乙酸盐、氢氧化物、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、硝酸盐、磷酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐等等。本发明一个优选的变型是氯化物阴离子。

根据本发明一个优选的变型，该聚合物得自聚苯乙烯，优选非交

联的聚苯乙烯。

至于式 II 的苯甲烃铵单元，它们优选的包含作为季铵的二甲基十四烷基铵基。

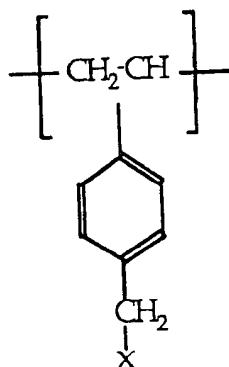
存在于聚合物结构中的式 II 的苯甲烃铵类单元的含量随着聚合物骨架的性质和苯甲烃铵单元上取代基的性质而变化。

实际上，将其进行调整以便兼顾其抗微生物和/或抗菌效能和与其所组成的塑性材料相关的、与其所希望应用相配的疏水性保证。更特定地，聚合物上的接枝度过高会使其亲水性过强，这一点可以通过当该材料与水溶液接触时形成凝胶而反映出来，这种现象与所希望的应用不相配。

当该聚合物是用聚苯乙烯骨架组成时，这种兼顾可以通过约 15% 至 30% 的接枝摩尔百分比来有利地获得，优选约 20%，即式 II 中的苯甲烃铵单元的重量百分比约为所获得的接枝聚合物质量的 30% 至 40%，优选约 36%。很显然，可以根据所希望的抗微生物功效的机能来降低该值。

该聚合物材料优选用二甲基十四烷基铵单元部分接枝的聚苯乙烯，优选的接枝克分子百分比在 18% 至 25% 之间。

通过将由如下单元所组成的聚合物与分子式为 $N(CH_3)_2(R)$ 的胺反应来获得该聚合物材料：



在分子式 $N(CH_3)_2(R)$ 中，X 和 R 的定义如上，该反应是在均匀介质中进行的，即以溶解形式进行，并且根据所希望的接枝度来调节克分子比例。

根据一种优选的制备方法，通过将该聚合物材料溶解于有机溶剂例如二氯甲烷中，并通过加入醇例如甲醇使之再沉淀来对该聚合物材料进行预先纯化。通过过滤收集重结晶的该聚合物。在接枝反应后，这一步可以从聚合物中除去低分子量的化合物，这些低分子量化合物易于被释放到水性介质中。

将纯化了的聚合物和上面所定义的胺溶于有机介质如丙酮中，并且在室温下持续搅拌 24 小时。

优选的，该被接枝的胺是二甲基十四烷基胺，接枝的克分子百分比在 20% 的范围内。

然后将所获得的物质分离出来，优选通过向反应介质中加入溶剂使之沉淀而进行分离，其中所说的溶剂如己烷。该处理不仅能对该物质进行纯化，并且也能使之得到粒度均一的粉末。调整搅拌条件和所用的溶剂容量可以制备纯度和粒度得到很好控制的产物。

所获得的这种材料抗菌的和/或杀菌的和/或杀真菌的活性特别用假单胞菌属、葡萄球菌属、念珠菌属和曲霉属菌株进行测试。这种测试是下面实施例 2 的主题。

该聚合物的抗菌活性满足欧洲药典对于 3 种对照微生物（金黄色酿脓葡萄球菌、绿脓杆菌和白色念珠菌）的标准 A 和第四种微生物（黑曲霉）的标准 B，它们被认为对季铵甚至是溶解的季铵相对较不敏感。使用每 100mg 材料中含 100 000 株微生物（在 0.1 ml 微生物混悬液中）

的初始污染物负荷，不搅拌，所得的这些结果十分令人满意并能够重现。

类似的，在2克材料和100 ml蒸馏水间进行有力的搅拌，在接触24小时后，可以证明材料的水不溶性及其构成单元不释放（低分子量的季铵的低聚物）：因为多孔元件和被包装的溶液间的接触仅限于在传递期间通过多孔元件的通道，因此在长期内可以确保该溶液的整体性。

然后将所得的聚合物材料制成单孔元件。这种精加工可以用本领域技术人员所熟悉的各种技术来进行，例如以烧结物的形式压紧上面所定义的材料粉末的技术。在定义了大小的铸模中，在参数化的温度和压力条件下，将该材料颗粒软化使之相互粘合在一起，以便形成坚硬可塑的组分。在粉末的粘合颗粒间自由留下的空隙形成了小管的多维网状物，它们形成了元件的深度空隙率。

在这一精加工后，就获得一种材料，该材料的表面上和本体内被具有抗菌活性的单元所官能团化，并且具有使低粘度的溶液通过其结构的足够的孔隙率。

上面所定义的元件的深度孔隙率首先是以该材料的粒度均一和该材料的平均粒度为条件的，其次是这种相同材料对所用温度和压力条件的抵抗力。

本发明的多孔元件优选烧结物的形式，其深度孔隙率在5和30微米之间，需要材料的平均粒度在30至350微米之间，并且优选的在80至125微米之间。

本发明的第三方面涉及所要求的多孔元件在用于包装液体溶液的

瓶的分散喷嘴上的应用。

所用的溶液可以具有十分不同的性质。它们尤其可以是用于食用的溶液（例如果汁或液体酸奶）、用于药用的溶液（例如饮用的溶液、糖浆、眼用溶液、鼻用溶液或耳用溶液）或用于皮肤的溶液（例如体液或化妆清除溶液）。

实际上，该溶液的唯一选择原则仅与其粘度有关。当然，其必须与多孔元件的深度孔隙率相容。

根据本发明优选的方式，该被包装的溶液是眼用溶液。

本发明的第三方面尤其涉及一种用于分散液体溶液的喷嘴，该喷嘴包含一条小管，该小管包含内部通道并且其末端之一被填充，具有一个与瓶口相适合的末端部分，并且，在所说末端的另一端，有一个滴送液体溶液的孔，其特征在于该管道在所说的内部通道中包含一种如上所定义的多孔元件。

正如前面所讨论的那样，所要求的多孔元件的优点之一是能够与已经存在的瓶体系相容。更特别的地，多孔元件能够由聚合物材料来制造，多孔元件的大小根据所考虑使用的瓶的分散喷嘴来进行调整。

下面给出的实施例和图形用于对本发明进行非限制性的说明。

图形

图1代表对装有液体溶液分散喷嘴的瓶的分解透视图的图示，图2代表配有本发明的抗菌多孔元件的这种喷嘴的轴向截面的图示。

在图 1 中所表示的是作为一个整体被标为参照 1 的一个瓶子，它包括形成用于装载液体溶液的储器的壳体 2。该壳体 2 包括顶端的颈 3，颈 3 配有用于装配分散壳体 2 中所含液体溶液的喷嘴的开口 4。此外，颈 3 外表面上有用于拧紧盖子的螺纹 5，没有表明，为了关上喷嘴。

整体被标为参照 10 的喷嘴由包含内部通道 12 的小管 11 形成。在小管 11 的末端之一用一个末端部分 13 来与瓶 1 中的壳体 2 的开口 4 相配，并且，在所说的末端的另一端，有一个小孔 14 用于滴送装在所说的瓶 1 中的液体溶液。

小管 11 的外面也配有一个槽 15，用于卡紧壳体 2 上的孔 4 上所作出来的边缘，并且也挡住瓶 1 上的颈 3 顶端边缘上的凸缘环 16。

小管 11 包括内部通道 12 内的抗菌多孔元件 20。

优选地，该多孔元件 20 在其一个末端含有一个渗透到用于传递液体溶液的孔 14 中的尖端。

这个多孔元件 20 具有高到足够允许适合粘度的液体通过其结构的孔隙率，另一方面，该孔隙率又低到足够确保污染微生物能被截留在该结构中。

然后，这些微生物通过接触作用被减少或消灭在其中。

实施例

实施例 1: 抗菌材料的制造

相当于 Aldrich 试剂的氯甲基聚苯乙烯参照: 18, 2532/批号 00128

TQ.

相当于 Fluka 试剂的二甲基十四烷基胺：41653/批号 363679/1-22399.

将氯甲基聚苯乙烯 (21 g) 分散到 2000 ml 甲醇中，分散 1 小时，通过过滤进行回收，将其溶解于 130 ml 的二氯甲烷中，然后在 2000 ml 甲醇中进行再沉淀。重复进行这一步。在搅拌 1 小时 30 分钟后将该纯化了的聚合物通过过滤分离出来，然后在 40℃ 烘箱干燥。

搅拌下，在一个 2 升的圆底烧瓶中，将 20 g 纯化了的聚合物溶解于 40 ml 的丙酮中，然后向其中加入 6.4 g 二甲基十四烷基胺。将该混合物搅拌 24 小时。

通过在搅拌下逐渐向该反应介质中加入 1500 ml 己烷形成沉淀而对该接枝产物进行分离。将该混合物搅拌 4 小时，然后将所获得的产物在 40℃ 烘箱干燥。

将所获得的产物进行筛分，以便得到 80 至 125 微米之间的粒度。

搅拌下，将由此所获得的 25 g 产物在 1000 ml 蒸馏水中洗涤 1 小时，通过过滤将最终产物分离出来，然后在 40℃ 烘箱干燥 12 小时。至此，获得 25 g 所预期的材料。

所得材料的特征鉴定通过在氘代氯仿中的质子核磁共振、凝胶渗透色谱法、氯化物测定和差示热分析法来进行：该结果证实了该聚合物的预期结构。

通过将 2 g 材料和 100 ml 蒸馏水在强力搅拌下进行接触 24 小时

后来检查材料的水不溶性：材料处理前和处理后未发现显著失重，并且水溶液中不含任何溶解的苯甲羟铵单元。通过用此相同溶液所进行的 UV、HPLC 和 GC 检验可以得出如下的结论：聚合物的低分子量化合物都不以高于 0.05 mg/升的剂量释放到水中，因此证实了材料的抗菌活性是接触活性。

实施例 2：多孔元件的抗菌功效

为了检测上面所定义材料的抗菌活性，将该产物进行欧洲药典的抗菌转换功效测试。

测试微生物是绿脓杆菌、金黄色酿脓葡萄球菌、白色念珠菌和黑曲霉。

对于每一测试微生物，在各含 100 mg 材料的 4 根溶血小管中以 0.1 ml 100 000 微生物的量进行接种；匀化并且不搅拌放置接触。

在所描述的各间隔（接触的 6 小时、24 小时、7 天、14 天和 28 天），对残留的有活力的微生物进行计数。

所得结果，相对于接种物的最初计数，以十进制对数减少的形式表示。

下表给出了欧洲药典的标准：

非胃肠道和眼科制剂

		对数减少				
		6 小时	24 小时	7 天	14 天	28 天
细菌	标准 A	2	3	-	-	NF*
	标准 B	-	1	3	-	NI**
真菌	标准 A	-	-	2	-	NI**
	标准 B	-	-	-	1	NI**

*NF:没有发现

**NI: 没有增长

将用上述的本发明的材料所得的结果列于下表:

		黑曲霉 ATCC 16 404	白色念珠菌 ATCC 10 231	绿脓杆菌 CIP 82 118	金黄色酿脓葡萄球菌 CIP 4 83
{接种物}在CFU/ml中		1.60×10^6	1.39×10^6	1.43×10^6	1.85×10^6
在0.1 ml中引入的CFU数量		160 000	139 000	143 000	185 000
T 6 小时	在浸渍溶液中CFU计数的数量	-	-	0	0
	对数减少 R	-	-	NF	NF
T24 小时	在浸渍溶液中CFU计数的数量	-	-	0	0
	对数减少 R	-	-	NF	NF
T 7 天	在浸渍溶液中CFU计数的数量	95 000	0	0	0
	对数减少 R	0.23	NF	NF	NF
T 14 天	在浸渍溶液中CFU计数的数量	2576	0	-	-
	对数减少 R	1.79	NF	-	-
T 28 天	在浸渍溶液中CFU计数的数量	0	0	0	0
	对数减少 R	NF	NF	NF	NF
NF=没有发现					
结论: 所得标准		B	A	A	A

聚合物材料的抗菌活性满足欧洲药典对金黄色酿脓葡萄球菌、绿脓杆菌和白色念珠菌的标准 A (在 6 小时后两种细菌及 7 天后酵母菌分别完全被消除) 和黑曲霉的标准 B (在 28 天后霉菌被完全消除)。

