



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102046008 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 25

(21) 申请号 200980119804. 0

小罗伯特·L·琼斯

(22) 申请日 2009. 05. 26

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258

(30) 优先权数据

61/057, 024 2008. 05. 29 US

代理人 李剑

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 11. 29

(51) Int. Cl.

A01N 33/12(2006. 01)

A01N 25/10(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/045140 2009. 05. 26

审查员 周倩

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/148880 EN 2009. 12. 10

(73) 专利权人 帝斯曼知识产权资产管理有限公司
司

地址 荷兰海尔伦

(72) 发明人 王尚儿 罗伯特·S·瓦德 元·田
立·李 基思·麦克里
詹姆斯·帕拉卡

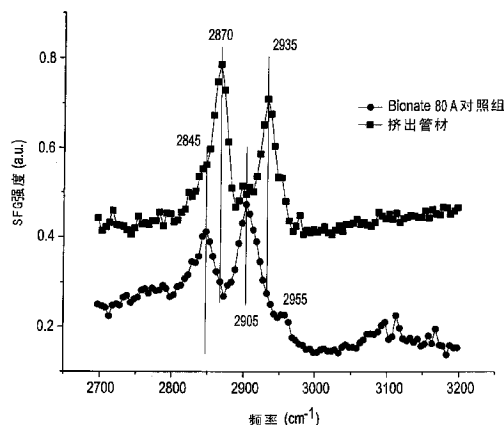
权利要求书2页 说明书19页 附图8页

(54) 发明名称

抗微生物聚合物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及具有非浸出抗微生物活性的聚合物以及该聚合物作为医疗器械用涂层或本体树脂的用途。制成的抗微生物聚合物具有共价键合到聚合物链端或者在侧链端键合到聚合物主链的抗微生物片段。含抗微生物片段的端基包括表面活性(或表面组装)片段,这些片段促进抗微生物端基在聚合物表面的富集,因而促进抗微生物活性表面的形成。具有嵌入式抗微生物端基的聚合物在医疗器械(例如导管、脉管通路器械、外周线路、IV位点、引流管、胃管、气管、和其他可植入器械)的制造中可被用作主体树脂、抗微生物添加剂或预防感染的涂层。上述材料也可以用在与需要控制生物膜形成的环境中的微生物接触的结构中作为抗微生物涂层和防污涂层。



1. 一种具有式 $P-(L-R-S)_n$ 的抗微生物活性聚合物分子, 其中片段 $-(L-R-S)_n$ 是在所述聚合物分子上的端基, 变量 n 在线性聚合物中是 1 至 2 的整数, 在支化或树枝状聚合物中是 3 至 100 的整数,

在上述式中,

P 表示重均分子量为 5000 至 1,000,000 的聚合物片段, 并且 P 为聚氨酯;

L 表示数均分子量至多 132 的脂族连接基, 其将片段 R 共价连接到片段 P 上;

R 表示卤化季铵或双胍;

S 表示数均分子量至多 1000 的表面活性端基, 其选自由如下组成的组: 具有 4 至 22 个碳原子的直链、支化或环状烷基、聚亚烷基氧、氟化的聚亚烷基氧、聚硅氧烷、氟化的聚硅氧烷、聚硅氧烷聚醚及其混合物,

其中, 片段 $-(L-R-S)_n$ 在制品的制造期间或之后移动到由多个所述聚合物分子制成的所述制品的表面, 从而提供其表面具有抗微生物性能的聚合物制品。

2. 如权利要求 1 所述的抗微生物活性聚合物分子, 其中 P 是数均分子量为 5000 至 1,000,000 的热塑性聚氨酯, 其包含 5 至 75wt% 的至少一种硬段和 95 至 25wt% 的至少一种软段, 所述软段包含至少一种选自由脂族多元醇、脂族和芳族多胺、氨基和羟基封端的硅酮流体及其混合物组成的组的亲水性、疏水性或两性低聚物。

3. 如权利要求 1 或 2 的抗微生物活性聚合物分子, 其中 S 是具有 4 至 22 个碳原子的直链、支化或环状烷基。

4. 如权利要求 1 所述的抗微生物活性聚合物分子, 选自由具有式 $P-(L-R-S)_n$ 的化合物组成的组, 其中, P 是数均分子量为 60,000 至 100,000 的热塑性聚氨酯, n 是 2, L-R-S 具有式 $-(OCH_2CH_2)_yN^+[(CH_3)_2](C_xH_{2x+1})X^-$ 的片段, 该式中, x 是 6 至 22 的整数, y 是 1 至 3 的整数, X 是卤原子。

5. 如权利要求 4 所述的抗微生物活性聚合物分子, 其中, x 是 8 至 18 的整数, y 是 1 至 3 的整数, X 是氯原子。

6. 如权利要求 1 所述的抗微生物活性聚合物分子, 选自由具有 $P-(L-R-S)_2$ 的化合物组成的组, 其中, P 是数均分子量为 10,000 至 300,000 的热塑性聚氨酯, L-R-S 是具有式 $-(OCH_2CH_2)_mN^+[(CH_3)_2](C_xH_{2x+1})X^-$ 的片段, 该式中, m 是 1 至 3 的整数, x 是 8、12、16 或 18, X 是氯离子或溴离子。

7. 一种医疗器械, 所述医疗器械选自由如下组成的组: 尿管、经皮导管、中心静脉导管、脉管通路器械、静脉输送位点、药物输送导管、引流管、胃管、气管、接触镜、矫形植入物、神经刺激导联、起搏器导联和血袋, 其中, 所述医疗器械包括权利要求 1 至 6 中任意一项所述的抗微生物活性聚合物。

8. 如权利要求 7 所述的医疗器械, 其为中心静脉导管或尿管。

9. 一种医院设备用或海船用涂层, 包含权利要求 1 至 6 中任意一项所述的抗微生物活性聚合物。

10. 一种抗微生物活性聚合物共混物, 包含权利要求 1 至 6 中任意一项所述的抗微生物活性聚合物作为添加剂。

11. 一种赋予医疗器械或涂层抗微生物表面的方法, 所述方法包括如下步骤:

在比制造所述医疗器械或涂层所用聚合物的玻璃化转变温度高 10°C 并且比制造所述

医疗器械或涂层所用聚合物的熔融温度或软化温度低 30℃ 的温度下,对权利要求 7 所述的医疗器械或权利要求 9 所述的涂层进行退火处理。

12. 一种赋予医疗器械或涂层抗微生物表面的方法,所述方法包括如下步骤:

使权利要求 1 至 6 中任意一项所述的聚合物熔融;

将聚合物熔体成型成医疗器械或涂层;并且

使所述医疗器械或涂层淬火,使其凝固成具有抗微生物表面的所述医疗器械或涂层。

13. 通过对由权利要求 1 至 6 中任意一项所述的抗微生物活性聚合物制成的医疗器械或涂层进行退火,使得所述聚合物赋予所述医疗器械或涂层抗微生物表面的用途。

14. 通过熔融权利要求 1 至 6 中任意一项所述的抗微生物活性聚合物并且使所述聚合物的熔体成型成医疗器械或涂层,使得所述聚合物赋予所述医疗器械或涂层抗微生物表面的用途。

抗微生物聚合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种具有抗微生物活性片段的新型聚合物,该抗微生物活性片段共价结合到该聚合物的分子结构上。本文中公开了由这种聚合物制成的新型的可用医疗器械以及涂层。

背景技术

[0002] 抗微生物剂是减少或减轻微生物体生长或发展的化合物。这通过取决于作用方式、组成、活性程度和应用的各种机理实现。使用抗微生物化合物导致目标微生物死亡或者停止生长。自从 20 世纪早期的发现以来,抗微生物试剂已转移到预防和治疗传染性疾病。它们目前在非常宽的应用范围内应用。

[0003] 抗微生物剂也可能给人类健康带来潜在风险。因此,希望具有这样的非浸出抗微生物材料 (non-leaching antimicrobial materials),该材料在使用期限内保持有效并且可以减少形成耐药性微生物的风险。理想地,这样的抗微生物剂已经具有经证明的对各种微生物使用和展示广谱活性而未不利地影响患者健康的历史。抗微生物材料或其他含有抗微生物试剂的材料应当通过商业上可行的制造方法可应用于成形的医疗产品或其他健康护理产品的表面,所述方法诸如为模制成型、挤出和所有其他“转化”或溶剂型加工、水性体系和 100%固含量(可交联)液体的热塑性方法。另外,抗微生物添加剂不应干扰被处理材料的物理化学性质和机械性质,并且必须可应用于现有配制和制造工艺。此外,重要的是,在产品中结合新抗微生物性能应当是经济的。

[0004] 细菌感染是与使用医疗器械相关的常见并发症之一。医疗器械诸如导管、脉管通路器械、外周线路(peripheral lines)、静脉(IV)位点、引流管、胃管、气管、支架、导线、起搏器和其他可植入器械的进展非常有益于医疗中的诊断和治疗实践。然而,不幸的是,细菌感染正在成为与使用留置医疗器械相关的最严重并发症之一。例如,体内具有 Foley 导管超过 10 天的患者中约 20%出现尿道感染,而体内具有该导管超过 25 天的患者中约 40%出现尿道感染。参见 Plott 等人的“Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection”, N. Eng. J. Med., 30(11):637(1982)。此外,细菌对当前抗微生物治疗的耐受性已成为全球主要的健康问题。耐药株持续形成,因而更多抗生素被开出以治疗由人造移植物引起的感染。

[0005] 减少与器械相关感染的一种常见方法是:通过释放抗微生物化合物的手段来开发具有杀菌活性的表面。根据结合抗微生物试剂所用方法,几乎所有常用治疗方法落在如下三种方法之一中:1)被动的或者与表面活性剂或经表面结合的聚合物组合使抗微生物试剂吸附到材料的表面上;2)将抗微生物试剂加入涂覆在材料表面上的聚合物涂层中;3)将抗微生物试剂混入构成器械的本体材料中。在这些方法中,可能最常见的策略包括:将抗微生物试剂注入涂覆在器械表面上的聚合物粘合剂中。例如,美国专利 6,939,554 描述了一种可交联聚合物制剂,其包含季铵盐化合物、龙胆紫化合物、被取代的或未被取代的酚、双胍化合物、碘化合物及其混合物作为可浸出活性成分。美国专利 4,612,337 公开了通过如

下制备医疗器械抗微生物表面的方法：用溶解在有机溶剂中的有机金属化合物的溶液浸泡医疗器械的聚合物材料。然后，将聚合物材料在洗涤后干燥。美国专利 7,306,777 描述了一种涂料组合物，其包含抗微生物化合物和作为粘合剂的聚乙烯-聚乙烯醇共聚物，目的在于更好的控制活性成分的释放速率。已知重金属离子诸如锌、铜和银起到可浸出活性抗微生物剂的作用，并且已被用在涂层和混合组合物中。美国专利 4,973,320 描述了一种由有机金属化合物和聚氨酯弹性体的组合物制成的医疗器械，其中所述聚氨酯弹性体具有硅酮软段以控制金属离子在使用时间内的释放。

[0006] 上述方法不管活性成分是有有机化合物还是金属离子都是基于该活性成分的浸出机理。抗微生物表面的抗微生物效力取决于生物活性试剂的浓度（负荷）以及其从表面释放的速率。不管释放模式是使活性成分溶解或扩散到接触介质中，还是水解或溶解含有抗微生物试剂的基质以实现其释放到基质中，必须严格控制活性化合物的浸出量。未经控制的释放如果超出中毒水平则可能对用户的健康和安全具有显著影响。或者，释放可能不会达到抗微生物有效的最低感应浓度（MIC）。实际上，通常观察到一股初始高水平的活性成分涌入接触介质中，从而这些化合物在瞬间环境中达到细胞毒素水平，然后快速损耗从而导致短期抗微生物效力。通常非常难以控制释放速率，并且难以在表面上维持恒定水平的浓度，这是因为释放速率取决于诸如这些活性成分在本体聚合物中的实际浓度、溶解性和扩散率等的许多因素，这些因素在使用时间内也发生变化。

[0007] Piozzi 等人的“Antimicrobial activity of polyurethanes coated with antibiotics:a new approach to the realization of medical devices exempt from microbial colonization”, *International Journal of Pharmaceutics*, 280(2004), 173-183 和 Ke' bir 等人的“Use of telechelic cis-1,4-polyisoprene cationomers in the synthesis of antibacterial ionic polyurethanes and copolyurethanes bearing ammonium groups”, *Biomaterials*, 28(2007), 4200-4208 提供了附加的相关背景。

[0008] 从经济观点出发，为了将配制的涂料涂覆到表面上需要通常复杂的次要制造步骤。所需要的附加步骤可能影响最终产率和产品尺寸。除了附加的成本以外，在一些情况下，改变现有表面可能不可接受，因为它们的用途可能需要对应用来说很重要的精确尺寸控制、光学透明度、体积均匀性或其他表面要求。此外，药物释放类产品的长期使用可能对局部环境具有显著影响。已知非常低浓度的重金属诸如银或汞对人细胞是有毒的，并且对神经系统和生殖系统显示不利影响。

[0009] 固定抗微生物试剂诸如多肽已显示改善的杀菌稳定性，但是由于基质截留大多数多肽，所以限制了表面上活性多肽的有效量。参见 Haynie 等人的“Antimicrobial activities of amphiphilic peptides covalently bonded to a water insoluble resin,” *J. Antimicrob. Chemother.*, 39:301, 1995。Cooper 等人报道了制备具有 N,N-双(2-羟乙基)异烟酰胺(BIN)的聚氨酯，所述 N,N-双(2-羟乙基)异烟酰胺(BIN)在合成期间并入聚合物硬段中作为扩链剂，并且随后使叔胺扩链剂转换成具有烷基卤化物的季铵盐。参见 Cooper 等人的“Synthesis and characterization of non-leaching biocidal polyurethanes”, *Biomaterials*, 22:2239, 2001。Al-Salah 等人使用 N-烷基二乙醇胺作为扩链剂制成聚氨酯，其中季铵化通过如下实施：使用聚合季铵化试剂 60℃ 下强烈搅拌至少 5 小时，然后在室温下强烈搅拌 10 小时。参见 Al-Salah 等人的“Polyurethane

cationomers. I. structure-properties relationships”, J. Polym. Sci. :Part A: Polym. Chem., 26, 1609-1620 (1988)。采用草酸的季铵化仅在室温下实施。然后, 将聚合物溶液浇铸成膜, 并干燥。所有这些方法包括复杂的多步过程, 其包括溶液合成、季铵化以及严格纯化以除去任何残留的烷基卤化物和溶剂。此外, 由于水合作用, 这些材料遭受物理性质诸如拉伸强度和最终伸长率等的损失。因为季铵盐以悬挂基团形式连接在硬段上, 所以它们到达表面的迁移率受限, 从而必须引入更高浓度的这些活性扩链剂以达到抗微生物有效。以侧链形式将季铵引入软段改善了悬挂的季铵盐的表面活性, 但是本体性质可能遭受吸水率增大和多嵌段共聚物 (诸如聚氨酯) 的微相结构变化。

[0010] 因此, 需要一种简单的、成本有效的方法以在完成的器械上形成具有长期杀菌效力的杀菌表面。

[0011] 例如聚合物链中具有嵌入式抗微生物结构的聚氨酯的一个优点是: 抗微生物聚合物体系具有分子水平的均匀性。现有技术教导, 无机抗微生物试剂诸如银和铜当被用作涂层或者当热成形产品时往往导致聚合物体系变色。例如参见标题为“Antimicrobial Acrylic Polymer”的美国专利申请 2007/0021528 A1。

发明内容

[0012] 为了解决上述问题和局限性, 我们已经开发了一种形成抗微生物表面的新型的、改进的方法, 该抗微生物表面由包含具有通式 L-R-S 的共价键合抗微生物试剂的聚合物构成, 通式 L-R-S 中, L 是能够反应到各种类型的单体、低聚物和聚合物上的连接基, R 是抗微生物活性片段, S 是具有高表面活性的端基。这些新型的聚合物在聚合体的接触表面上呈现抗微生物活性片段。在可供选择的实施方式中, L 被表面组装片段 Q 替代, 省略基团 S。

[0013] 在另一方面中, 本发明提供了一种通过端基连接来固定并增强并入聚合物链中的抗微生物化合物的表面活性的方法, 这种方法不会妨碍聚合材料的物理性质和加工能力。

[0014] 在另一方面中, 本发明涉及被连接的抗微生物化合物的表面自组装, 从而提供具有出众抗微生物性能的抗感染表面。更具体地, 本发明的抗微生物聚合物可以包含连接着的抗微生物化合物, 其具有高表面活性和 / 或自组装组分, 其中该表面活性组分在制造制品期间和之后具有高的移动到表面的趋势, 因而便于生物活性片段迁移到表面上, 从而提供具有出众抗微生物性能的抗感染表面。

[0015] 本发明的另一目的是提供一种加速抗微生物端基的表面富集和 / 或组装从而提供具有出众抗微生物性能的抗感染医疗器械的方法。

[0016] 本发明还包括通过在特定条件下对制品进行退火处理 (annealing treatment) 形成生物活性表面的方法, 其中, 所述特定条件是比制造制品所用聚合物的玻璃化转变温度高 10°C 且比熔融温度 (如果结晶的话) 或软化温度低 30°C 的温度。或者, 抗微生物表面可以在本发明中通过如下形成: 熔融本文所述具有共价键合的抗微生物试剂的聚合物, 将聚合物熔体成型成制品, 使所述制品淬火从而使其凝固。

[0017] 如本文所述制备的聚合物可被制成诸如医疗器械的制品, 所述医疗器械选自由如下组成的组: 尿管、经皮导管、中心静脉导管、脉管通路器械、外周线路、IV 位点、药物输送导管、引流管、胃管、气管、接触镜、矫形植入物、神经刺激导联 (neuro-stimulation lead)、起搏器导联、血袋、伤口护理产品、人身保护器械、节育器械、包装组件。上述聚合物

同样可被制成如下制品,诸如与微生物接触并且需要控制细菌粘附和生物膜形成的医院设备和海船用涂层。

附图说明

[0018] 由此后给出的详细说明以及附图将更充分地理解本发明,这些详细说明和附图仅以说明方式给出,因而并不限制本发明。

[0019] 图 1 表示抗微生物有效的季铵盐 $C_{12}H_{25}N^+(Me)_2(CH_2CH_2O)_2H Cl^-$ 的 ^1H NMR 谱图。

[0020] 图 2 表示抗微生物有效的季铵盐 $C_{18}H_{37}N^+(Me)_2CH_2CH_2OH Cl^-$ 的 ^1H NMR 谱图和峰归属。

[0021] 图 3 表示抗微生物有效的季铵盐 $C_{18}H_{37}N^+(Me)_2CH_2CH_2OH Br^-$ 的 ^1H NMR 谱图。

[0022] 图 4 表示 $C_{18}H_{37}N^+(Me)_2CH_2CH_2OH Cl^-$ 季铵盐、**BIONATE**[®] 80A 聚合物对照组、以及索氏提取前后的根据本发明采用所述季铵盐改性的 **BIONATE**[®] 80A 聚合物的 ^1H NMR 谱图。

[0023] 图 5 表示根据本发明含有 0.5 重量%的抗微生物季铵盐 $C_{18}H_{37}N^+(Me)_2CH_2CH_2OH Br^-$ 的 **BIONATE**[®] 80A 聚合物在氮气和空气中的热重分析以及 **BIONATE**[®] 80A 聚合物对照组在氮气和空气中的热重分析。

[0024] 图 6 表示由根据本发明含有 0.5 重量%的抗微生物季铵盐 $C_{18}H_{37}N^+(Me)_2CH_2CH_2OH Br^-$ 的 **BIONATE**[®] 80A 聚合物制成的管材的和频光谱 (SFG) 分析以及 **BIONATE**[®] 80A 聚合物对照管材的 SFG 分析。

[0025] 图 7 表示,通过 SFG 分析,在 60°C 下退火对由根据本发明含有 0.5 重量%的抗微生物季铵盐 $C_{18}H_{37}N^+(Me)_2EtOH Cl^-$ 的 **BIONATE**[®] 80A 聚合物制成的膜的影响。

[0026] 图 8A 描绘了在 *Staphylococcus aureus* 培养基中的 **BIONATE**[®] 80A 聚合物对照管材。图 8B 描绘了在 *Staphylococcus aureus* 培养基中的由根据本发明含有 0.5 重量%的抗微生物季铵盐 $C_{18}H_{37}N^+(Me)_2CH_2CH_2OH Br^-$ 的 **BIONATE**[®] 80A 聚合物制成的管材。

[0027] 本发明的详细描述

[0028] 应当理解到:如下的详细说明以及具体实例,尽管表示本发明的具体实施方式,但仅仅是说明性的,这是因为本领域技术人员根据如下详细描述显然会在本发明的精神和范围内进行各种变动和修正。

[0029] 本发明涉及一种提供具有长效抗微生物性能表面的聚合物的新方法。在本发明的一个实施方式中,提供具有通式 $P-(L-R-S)_n$ 的抗微生物试剂,其中 P 是聚合物主链, L 是使片段 R 共价连接到片段 R 上的脂族或芳族连接基, R 是抗微生物活性片段, S 是具有高表面活性的端基。片段 $-(L-R-S)$ 因而是聚合物分子的端基,变量 n 在线性聚合物中是 1 至 2 的整数,在支化或树枝状聚合物中是 3 至 100 的整数。

[0030] 和基于抗微生物试剂释放的方法不同,在本发明中抗微生物试剂在合成期间或之后共价键合到基体聚合物上。因此,它们比释放例如金属(例如银)或氯离子或其他有机杀菌片段的材料更安全。

具体实施方式

[0031] 本发明的一个实施方式是具有式 $P-(L-R-S)_n$ 的抗微生物活性聚合物分子, 其中片段 $-(L-R-S)_n$ 是在所述聚合物分子上的端基, 变量 n 在线性聚合物中是 1 至 2 的整数, 在支化或树枝状聚合物中是 3 至 100 的整数。在上述式中, P 表示数均分子量为 5000 至 1,000,000 的聚合物片段, 其选自聚氨酯、聚硅氧烷、聚酰胺、聚酰亚胺、聚醚、聚酯、聚碳酸酯、聚烯烃、聚砜及其共聚物组成的组; L 表示数均分子量至多约 1000 的脂族或芳族连接基, 其将片段 R 共价连接到片段 P 上; R 表示抗微生物活性有机或有机金属片段; S 表示数均分子量为至多 1000 的表面活性端基, 其选自如下组成的组: 具有 4 至 22 个碳原子的直链、支化或环状烷基、聚亚烷基氧、氟化的聚亚烷基氧、聚硅氧烷、氟化的聚硅氧烷、聚硅氧烷聚醚及其混合物。

[0032] 根据本发明, 聚合物分子包含足以为该分子赋予抗微生物性能的片段 $-(L-R-S)_n$ 量。通常, 所述聚合物分子的 0.1 重量%至 20 重量%或更多由片段 $-(L-R-S)_n$ 构成。通常, 线性聚合物具有较低重量%的上述片段, 而较高重量%的支化或树枝状聚合物可由其中的 $-(L-R-S)_n$ 片段构成。通常, 聚合物分子包含 0.1 至 10 重量%的片段 $-(L-R-S)_n$, 或者包含 0.25 至 10 重量%的片段 $-(L-R-S)_n$ 。根据本发明, 片段 $-(L-R-S)_n$ 在制品制造期间或之后移动到由多个所述聚合物分子制成的制品表面, 从而提供其表面具有抗微生物性能的聚合物制品。

[0033] 在本发明的抗微生物活性聚合物分子中, R 可以是抗微生物活性有机片段, 其选自季铵盐 (例如卤化物)、双胍、酚、醇、醛、羧酸酯、碘伏 (iodophore)、对羟基苯甲酸酯、咪唑烷基脲、氮鎓金刚烷、异噻唑啉酮 (isothiazolone)、2,3-咪唑烷二酮、溴硝丙二醇 (bronopol)、氟代喹诺酮、 β -内酰胺、糖肽、氨基糖苷类抗生素和肝磷脂。

[0034] 在本发明的抗微生物活性聚合物分子中, P 可以是数均分子量为 5000 至 1,000,000 的热塑性聚氨酯, 其包含约 5 至 75wt%的至少一种硬段和约 95 至 25wt%的至少一种软段, 所述软段包含至少一种选自脂族多元醇、脂族和芳族多胺及其混合物的亲水性、疏水性或两性低聚物。

[0035] 在本发明的抗微生物活性聚合物分子中, 连接基 L 可以包括具有 2 至 30 个碳原子的脂族胺或脂族醇的残基。连接基 L 也可以包含具有 1 至 30 个 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ 重复单元的含硅酮醇或含硅酮胺的残基,

[0036] 本发明的抗微生物活性聚合物分子可以是具有式 $P-(L-R-S)_n$ 的化合物, 其中, P 是名义数均分子量为 10,000 至 300,000 的热塑性聚氨酯, n 是 2, $L-R-S$ 具有下式 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_y\text{N}^+[(\text{CH}_3)_2](\text{C}_x\text{H}_{2x+1})\text{X}^-$, 该式中, x 是 6 至 22 (或 8 至 18) 的整数, y 是 1 至 8 (或 1 至 3) 的整数, X 是卤 (例如氯) 原子。本发明的抗微生物活性聚合物分子包含具有式 $P-(L-R-S)_2$ 的化合物, 其中, P 是名义数均分子量为 10,000 至 300,000 的热塑性聚氨酯, $L-R-S$ 是具有式 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{N}^+[(\text{CH}_3)_2](\text{C}_x\text{H}_{2x+1})\text{X}^-$ 的片段, 该式中, m 是 1 至 3 的整数, x 是 8、12、16 或 18, X 是氯离子或溴离子。

[0037] 本发明的抗微生物活性聚合物分子可以是具有式 $P-(L-R-S)_n$ 的化合物, 其中, P 是名义数均分子量为 10,000 至 300,000 的热塑性聚氨酯, n 是 2, $L-R-S$ 是具有式

$$\text{R}_6\text{-NH}-\overset{\text{NH}}{\underset{\text{HCl}}{\text{C}}}-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{R}_5$$
 的双胍片段, 该式中, R_6 是将该双胍片段共价连接到热塑性聚氨酯上

的式 $-\text{O}(\text{CH}_2)_z-$ 的基团, z 是 1 至 18 的整数, 并且 R_5 选自具有 2 至 22 个碳原子的直链或支化烷基、脂族酯、脂族聚醚、氟化脂族聚醚、硅酮和硅酮聚醚组成的组。

[0038] 在另一实施方式中, 本发明提供了一种医疗器械, 所述医疗器械包括尿管、经皮导管、中心静脉导管、脉管通路器械、静脉输送位点、药物输送导管、引流管、胃管、气管、接触镜、矫形植入物、神经刺激导联、起搏器导联和血袋。根据本发明, 这些器械由本发明所述的抗微生物活性聚合物制成。本发明还预期医院设备用或海船用涂层, 这些涂层由本发明的抗微生物活性聚合物制备。还预期具有本文所述表面改性抗微生物聚合物作为添加剂的抗微生物活性聚合物共混物。

[0039] 本发明提供了一种通过如下赋予医疗器械或涂层抗微生物表面的方法: 在比用于制造所述医疗器械或涂层的本发明聚合物的玻璃化转变温度高 10°C 并且比用于制造所述医疗器械或涂层的本发明聚合物的熔融温度或软化温度低 30°C 的温度下, 对所述医疗器械或在所述涂层进行退火处理。在本发明的另一加工实施方式中, 提供了一种赋予医疗器械或涂层抗微生物表面的方法, 该方法包括如下步骤: 使本发明的聚合物熔融; 将聚合物熔体成型成医疗器械或涂层; 使所述医疗器械或涂层淬火, 使其凝固成具有抗微生物表面的所述医疗器械或涂层。

[0040] 聚合物主链

[0041] P 表示数均分子量为 5000 至 1,000,000 的聚合物片段。或者, 聚合物的数均分子量在 10,000 至 500,000 的范围内, 或者在 10,000 至 300,000 的范围内。 P 可以选自聚氨酯、聚硅氧烷、聚酰胺、聚酰亚胺、聚醚、聚酯、聚碳酸酯、聚烯烃、聚砜及其共聚物组成的组。

[0042] 可用在本发明中作为主链的聚氨酯可以通过多异氰酸酯与多元醇的反应制成。用于制备聚氨酯主链的硬段的多异氰酸酯是芳族或脂族二异氰酸酯, 包括烷基二异氰酸酯、芳基烷基二异氰酸酯、环烷基烷基二异氰酸酯、烷基芳基二异氰酸酯、环烷基二异氰酸酯、芳基二异氰酸酯、环烷基芳基二异氰酸酯 (所有这些可以被氧进一步取代), 及其混合物。适当的二异氰酸酯的实例包括六亚甲基二异氰酸酯、4,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯、环己烷-1,4-二异氰酸酯、二环己基甲烷二异氰酸酯、2,4-甲苯二异氰酸酯、2,6-甲苯二异氰酸酯、六亚甲基-1,6-二异氰酸酯、四亚甲基-1,4-二异氰酸酯、萘-1,5-二异氰酸酯、二苯基甲烷-4,4'-二异氰酸酯、亚二甲苯基二异氰酸酯、二环己基甲烷-4,4'-二异氰酸酯、1,4-苯二异氰酸酯、3,3'-二甲氧基-4,4'-二苯基二异氰酸酯、间-亚苯基二异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯、多亚甲基多苯基二异氰酸酯、4,4'-联亚苯基二异氰酸酯、4-异氰酸根合环己基-4'-异氰酸酯及其混合物。其子集由二苯基甲烷二异氰酸酯 (MDI)、二环己基甲烷二异氰酸酯、及其混合物构成。硬段的二异氰酸酯组分的分子量通常为 100 至 500, 经常为 150 至 270。在本发明的共聚物的制备中, 所用硬段的扩链剂可以是脂族多元醇或脂族或芳族多胺, 诸如已知的用于制备的那些, 它们的分子量通常为 18-500, 经常为 60-200。硬段中的多元醇组分可以是亚烷基、亚环烷基或亚芳基二醇、三醇、四醇或五醇。适于用于制备硬段的多元醇的实例是 1,4-丁二醇、乙二醇、1,6-己二醇、丙三醇、三羟甲基丙烷、季戊四醇、1,4-环己烷二甲醇和苯基二乙醇胺。硬段中的多胺组分可以是烷基、环烷基或芳基胺

(它们可以被氮、氧或卤素进一步取代)、上述胺与碱金属盐的络合物、及其混合物。适用于制备硬段的多胺是 p, p' - 亚甲基二苯胺及其与碱金属氯化物、溴化物、碘化物、亚硝酸盐和硝酸盐的络合物、4, 4' - 亚甲基 - 双(2-氯苯胺)、哌嗪、2-甲基哌嗪、氧联二苯胺、肼、乙二胺、环己烷二胺、二甲苯二胺、双(对-氨基环己基)甲烷、4, 4' - 亚甲基二邻氨基苯甲酸二甲酯、对-亚苯基二胺、邻-亚苯基二胺、4, 4' - 亚甲基双(2-甲氧基苯胺)、4, 4' - 亚甲基双(N-甲基苯胺)、2, 4-甲苯二胺、2, 6-甲苯二胺、联苯胺(benzidine)、二氯联苯胺、3, 3' - 二甲基联苯胺、3, 3' - 二甲氧基联苯胺、联茴香胺(diansidine)、1, 3-丙二醇双(对-氨基苯甲酸酯)和异佛尔酮二胺。聚氨酯主链中的软段可以是多官能脂族多元醇、或多官能脂族或芳族胺、或其混合物。脂族多元醇可以是线性或支化聚亚烷基氧和聚烯基氧、聚碳酸酯多元醇、羟基封端的硅酮或其无规或嵌段共聚物。适于用在本发明中的多元醇的实例是聚亚乙基氧、聚亚丙基氧、聚四亚甲基氧(PTMO)、聚亚丙基氧-聚亚乙基氧共聚物、经亚乙基氧封端的多元醇、聚四亚甲基氧-聚亚乙基氧共聚物、聚碳酸酯二醇和 triol、多官能经羟烷基-或胺-封端的硅酮、硅酮-聚亚乙基氧共聚物、聚丁二烯二醇和 triol、聚异亚丁基二醇和 triol、聚亚丁基氧二醇和 triol、及其混合物。胺组分的软段可以是上述多元醇的胺封端同系物。适当胺的实例是多官能胺封端的聚四亚甲基氧、多官能胺封端的聚亚乙基氧、多官能胺封端的聚亚丙基氧-聚亚乙基氧共聚物、多官能胺封端的聚四亚甲基氧-聚亚乙基氧共聚物、多官能胺封端的硅酮、胺封端的硅酮聚亚乙基氧共聚物、及其混合物。

[0043] 主链聚硅氧烷片段可以是 25°C 下粘度在 10,000 至 500,000 厘泊之间变化的有机聚硅氧烷, 其中有机基团选自一价烷基和被卤化的一价烷基。上述一价烷基和被卤化的一价烷基的实例是: 烷基, 诸如甲基、乙基和丙基; 烯基, 诸如乙烯基和烯丙基; 环烷基, 诸如环己基; 一价芳基, 诸如苯基和甲基苯基; 被卤化的一价芳基, 诸如氯苯基; 和被卤化的烷基, 诸如三氟丙基。通常, 上述二有机聚硅氧烷聚合物中的有机基团选自具有 1 至 8 个碳原子的烷基, 以及选自苯基、氯苯基、四氯苯基和三氟丙基。

[0044] 在本发明中, 构成主链的聚酰胺均聚物或共聚物可以是分子量为约 10,000 至约 300,000 的脂族聚酰胺或脂族/芳族聚酰胺。上述聚酰胺包括二酸与二胺的反应产物。可用于制备聚酰胺的二酸包括二元羧酸, 其由如下通式表示: HOOC-Z-COOH , 其中 Z 代表含有至少两个碳原子的二价脂族基团, 诸如为己二酸、癸二酸、十八烷二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、十二烷二酸和戊二酸。二元羧酸可以是脂族酸或芳族酸, 诸如间苯二甲酸和对苯二甲酸。适用于制备聚酰胺的二胺包括具有下式的那些二胺: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, 其中 n 是 1 至 16 的整数, 包括脂族二胺, 诸如三亚甲基二胺、四亚甲基二胺、五亚甲基二胺、六亚甲基二胺、八亚甲基二胺、十亚甲基二胺、十二亚甲基二胺、十六亚甲基二胺; 芳族二胺, 诸如对亚苯基二胺、4, 4' - 二氨基二苯基醚、4, 4' - 二氨基二苯基砜、4, 4' - 二氨基二苯基甲烷; 烷基化二胺, 诸如 2, 2-二甲基五亚甲基二胺、2, 2, 4-三甲基六亚甲基二胺和 2, 4, 4-三甲基五亚甲基二胺; 以及脂环族二胺, 诸如二氨基二环己基甲烷; 和其他化合物。其他可用的二胺包括七亚甲基二胺、九亚甲基二胺等。可用的聚酰胺均聚物和共聚物包括聚(4-氨基丁酸)、聚(6-氨基己酸)(也被称为聚(己内酯))、聚(12-氨基十二烷酸)、聚(六亚甲基己二酰胺)、聚(六亚甲基壬二酰胺)、聚(四亚甲基二胺-共-草酸)、正十二烷二酸与六亚甲基二胺的聚酰胺等等。可用的脂族聚酰胺共聚物包括己内酰胺/六亚甲基己二酰胺的共聚物、六亚甲基己二酰胺/己内酰胺的共聚物等。

[0045] 聚酰亚胺主链聚合物可以通过将四羧酸二酐与芳族或脂族二胺进行缩合而制成。预计的四羧酸二酐的具体实例包括 3,3',4,4'-二苯甲酮四羧酸二酐、3,3',4,4'-联苯四羧酸二酐、3,3',4,4'-二苯基砒四羧酸二酐、4,4'-全氟异亚丙基二邻苯二甲酸二酐、4,4'-氧联二邻苯二甲酸酐、双(3,4-二羧基)四甲基二硅氧烷二酐、双(3,4-二羧基苯基)二甲基硅烷二酐、丁烷四羧酸二酐和 1,4,5,8-萘四羧酸二酐。预计的二胺的具体实例包括间-亚苯基二胺、对-亚苯基二胺、2,2'-双(三氟甲基)-4,4'-二氨基-1,1'-联苯、3,4'-二氨基二苯基醚、4,4'-二氨基二苯基醚、3,3'-二氨基二苯基醚、2,4-甲苯二胺、3,3'-二氨基二苯基砒、3,4'-二氨基二苯基砒、4,4'-二氨基二苯基砒、3,3',5,5'-二氨基二苯基甲烷、4,4'-二氨基二苯基甲烷、3,4'-二氨基二苯基甲烷、4,4',-二氨基二苯基甲酮、3,3'-二氨基二苯基甲酮、3,4'-二氨基二苯基甲酮、1,3-双(4-氨基苯氧基)苯、1,3-双(3-氨基-苯氧基)苯、1,4-双(γ -氨基丙基)四-甲基二硅氧烷和 4,4'-二氨基二苯基硫醚。

[0046] 可以构成本发明主链聚合物的聚醚可以是分子量从约 10000 至约 300000 的聚亚乙基氧、聚亚丙基氧、聚四亚甲基氧 (PTMO)、聚亚丙基氧-聚亚乙基氧共聚物等等。

[0047] 本发明的聚酯主链聚合物可以例如为二羧酸和二醇的缩聚产物。二醇可以选自一种或多种二醇,包括脂族二醇,诸如乙二醇、三亚甲基二醇、四亚甲基二醇、五亚甲基二醇、六亚甲基二醇、八亚甲基二醇、十亚甲基二醇、新戊二醇、二乙二醇、聚亚乙基二醇和聚四亚甲基醚二醇;脂环族二醇,诸如 1,2-环己烷二醇、1,4-环己烷二醇和 1,1-环己烷二甲醇;和芳族二醇,诸如亚二甲苯基二醇、4,4'-二羟基联苯、2,2-双(4'-羟苯基)丙烷。二羧酸可以选自自由如下通式表示的二酸: HOOC-Z-COOH ,其中 Z 是含有至少 2 个碳原子的二价脂族基团。上述二羧酸包括己二酸、癸二酸、十八烷二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、十二烷二酸和戊二酸。二元羧酸可以是脂族酸或芳族酸,诸如间苯二甲酸和对苯二甲酸。

[0048] 在本发明中,可用作主链聚合物的聚碳酸酯可以通过如下制备:使二羟基芳族化合物,诸如 2,2-双-(4-羟苯基)丙烷(也被称为双酚 A)、双(4-羟苯基)甲烷、2,2-双(4-羟基-3-甲基苯基)-丙烷、4,4-双(4-羟苯基)庚烷、2,2-(3,5,3',5'-四氯-4,4'-二羟苯基)丙烷、2,2-(3,5,3',5'-四溴-4,4'-二羟苯基)丙烷、3,3'-二氯-3,3'-二氯-4,4'-二羟基二苯基)甲烷、2,2'-二羟苯基砒或 2,2'-二羟苯基硫醚;二羟基脂族化合物,诸如 1,4-环己烷二甲醇、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、1,4-丁二醇、1,6-己二醇、1,4-环己烷二醇、1,2-环己烷二甲醇或 2,2,4,4-四甲基环丁烷-1,2-二醇与碳酸酯前驱体诸如光气、卤代甲酸酯或碳酸酯进行反应。

[0049] 可以构成本发明主链聚合物的聚烯烃可以是分子量从约 10000 至约 500000 的聚乙烯、聚丙烯、乙烯和丙烯的共聚物、聚丁烯等等。

[0050] 可以构成本发明主链聚合物的聚砒具有下式重复单元: $[-\text{Ar-SO}_2-]$ 或 $[-\text{Ar-SO}_2-\text{Ar-O-}]$,其中 Ar 是亚苯基或亚萘基,这些基团可以被烷基、卤代烷基或卤素取代。

[0051] 抗微生物试剂到聚合物主链的链接

[0052] 根据本发明,抗微生物有效端基通过在基体聚合物“P”和抗微生物片段“R”之间形成共价键合链接“L”的反应被引入聚合物“P”中。当基体聚合物是聚氨酯或其他由异氰酸酯衍生的聚合物时,末端异氰酸酯可以便利地与含有表面活性片段的适当前驱体进行反

应。尽管上述端基前驱体在本文中例举为醇和胺,但是包含活泼氢的任意化合物都可用于将表面活性片段引入聚合物中。例如,大多数含有与氧键合的氢原子的化合物在适当条件下都与异氰酸酯反应,该化合物包括例如苯酚。基本上所有含有与氮连接的氢的化合物都是反应性的,包括例如酰胺。硫化合物以与它们的氧类似物相同的方式进行反应,但是以相对较慢的速率进行。因而,根据本发明预计导致在抗微生物活性片段“R”和基体聚合物“P”之间形成共价键的任何方法。

[0053] 固定抗微生物试剂通过连接到抗微生物试剂的连接基中的反应性基团的反应来实现。上述连接基包括羟基、氨基、醛、环氧、酸酐、异氰酸酯、羧酸、Si-H基、含有不饱和官能片段的基团(诸如 $C=C$ 、 $C\equiv C$)和其他可以与常用在聚合中的聚合物的组成组分(诸如单体、低聚物、交联剂等)形成共价键的反应性基团。

[0054] 根据本发明,聚合物的表面活性(源于本发明特定构成的聚合物能够在与环境(空气、体液和组织等)接触的聚合物体的表面上提供生物活性片段“R”的迁移和富集)通过引入已连接到生物活性片段上的表面活性端基来增强。上述表面活性端基在式 $P-(L-R-S)_n$ 中由变量“S”表示。因为该端基连接到聚合物的一端,所以它们通常比聚合物主链的迁移性更强。这种额外的迁移性允许端基扩散通过本体并集中在聚合物表面。表面活性端基“S”的实例是烷基链、经氟化的烷基链、聚醚、经氟化的聚醚、硅酮以及其他端基,其中,这些端基导致聚合物表面上的接触角滞后与在其他方面相同但不含共价键合的表面活性端基的聚合物的表面上的接触角滞后相比变化至少10%。

[0055] 接触角滞后是已知的方法,该方法中,将液体(诸如水)的所谓前进接触角与当该座固液滴(sessile droplet)在同一表面上回缩时的后退接触角相比较。在平滑的表面上,前进角和后退角之间的差值(通常表示为前进角的百分比)是接触角滞后的量度:表面使界面能最小化的能力。表面改性端基能够使表面相对于所关注流体的接触角滞后变化大于约10%或更多是显著的。这个差值水平足以将SME驱赶到表面,并且足以从存在于经改性聚合物表面中的SME获益。在SME使得液体在经改性表面上的前进角大于90度(未湿润)且后退角小于90度(润湿)时,在某些应用中实现特别有益的情形。

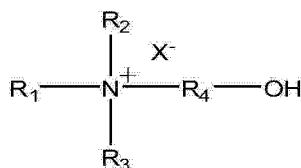
[0056] 抗微生物片段

[0057] 本领域技术人员知晓术语“抗微生物”的含义。而且,本领域技术人员熟悉各种具有抗微生物性能的化学物质。然而,本申请人在本发明的上下文中提供术语“抗微生物”的量化定义。在本发明的聚合物中,抗微生物端基片段是这样的片段,该片段使含有该片段的聚合物能够使聚合物表面上的E. coli浓度参照含有二乙氨基端基(替代抗微生物端基)且其他方面类似的聚合物的效果减少50%。

[0058] 根据本发明,为聚合物提供抗微生物性能的抗微生物活性片段R可以是有机或有机金属化合物,诸如季铵盐、酚、醇、醛、碘伏(iodophore)、聚季铵盐(诸如由烯属不饱和二胺和烯属不饱和二卤化合物衍生得到的低聚聚季铵盐)、双胍、苯甲酸酯、对羟基苯甲酸酯、山梨酸酯、丙酸酯、咪唑烷基脲、1-(3-氯烯丙基)-3,5,7-三氮杂-1-氮鎓金刚烷氯化物(Dowacil200, Quaternium)、异噻唑啉酮、DMDM乙内酰脲(2,3-咪唑烷二酮)、苯氧基乙醇、溴硝丙二醇、氟代喹诺酮(诸如环丙沙星)、“有效的” β -内酰胺(第三代和第四代头孢菌素、碳青霉烯类化合物)、 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂、糖肽、氨基糖苷类抗生素、抗生素药物、肝磷脂、磷酸胆碱化合物、磺基甜菜碱、羧基甜菜碱;和有机金属盐,选自银盐、锌

盐、和铜盐,及其衍生物。这些抗微生物试剂的实例包括药物,诸如盘尼西林、三氯生、官能双胍、单官能聚季铵化物 (mono-functional poly quaternium)、季铵化的单官能聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP)、硅烷季铵化合物和具有如下通式的其他季铵盐:

[0059]

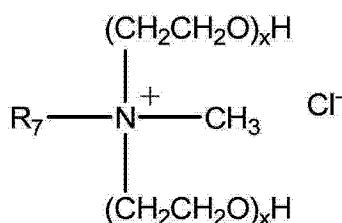


[0060] 其中, (1) X 是药学上可接受阴离子, 诸如硫酸根阴离子、磷酸根阴离子、碳酸根阴离子、卤阴离子等; (2) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 独立地选自由如下组成的组: 具有 1 至 22 个碳原子的直链或支化烷基、被取代的或未被取代的苯基或苄基、脂族酯、脂族聚醚 (包括氟化的脂族聚醚)、硅酮和硅酮聚醚; (3) R_2 和 R_3 可以 (a) 与 N 一起形成具有 5 至 7 个原子的饱和或不饱和和杂环, 可以 (b) 与 N 一起并组合氧原子从而形成 N-吗啉代基; 或者 (4) R_1 、 R_2 、 R_3 和 N 连在一起表示喹啉、异喹啉或六亚甲基四胺。在具体的实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 的至少一个是具有 6 至 18 个碳原子的烷基。在更具体的实施方式中, R_4 与 R_1 、 R_2 、 R_3 基团之一二者是具有至少 8 个碳原子的脂族链。本领域技术人员将认识到: 在本文中, 具有 6 个或更多个碳原子的烷基将在式 $\text{P}-(\text{L}-\text{R}-\text{S})_n$ 聚合物中起到表面活性端基“S”的作用。

[0061] 在特别可行的实施方式中, 抗微生物片段 R 是美国专利 6, 492, 445 B2 中公开的季铵分子, 该专利文献通过引用插入本文。

[0062] 适当单官能抗微生物化合物的具体实例包括 2-羟基乙基二甲基十二烷基氯化铵、2-羟基乙基二甲基十八烷基氯化铵、酯季铵盐诸如来自 Mason Chemical Company, Fluoroquats 的 Behenoyl PG-三甲铵离子 (trimonium) 氯化物。其他具有抗微生物活性中心的小分子二醇可以作为扩链剂并入聚合物主链中。这种抗微生物扩链剂的实例包括二酯季铵盐, 诸如甲基硫酸甲基双 [乙基 (牛脂酸酯)]-2-羟乙基] 铵 (CAS No. 91995-81-2)、具有如下通式的 Ethoquads:

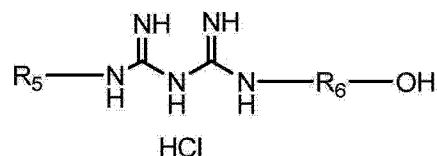
[0063]



[0064] 其中, R_7 是具有 ≥ 6 个碳原子的烷基, $x \geq 1$ 。Ethoquads 的具体实例包括可得自 Lion Akzo Co. Ltd 的十八烷基甲基双 (2-羟乙基) 氯化铵 (CAS No. 3010-24-0)、油基-双-(2-羟乙基) 甲基氯化铵、聚氧乙烯 (15) 椰子油烷基甲基氯化铵 (CAS No. 61791-10-4), 等等。

[0065] 可用作抗微生物表面改性端基的官能双胍的实例包括具有如下通式的羟基官能结构:

[0066]



[0067] 其中, R_5 和 R_6 独立地选自自由如下组成的组: 具有 2 至 22 个碳原子的直链或支化烷基、被取代的或未被取代的苯基或苄基环、脂族酯、脂族聚醚、氟化的脂族聚醚、硅酮、或硅酮聚醚。

[0068] 实用性

[0069] 具有不同结构的抗微生物表面改性端基“L-R-S”的组合可被用于对生物杀伤活性形成协同作用并且扩大抗微生物作用谱。通过应用不同类型的抗微生物端基, 诸如季铵、双胍和银离子, 可以优化抗微生物效力和范围。

[0070] 然而, 在本发明的特别可行方面中, 还公开了一种促进抗微生物端基表面富集和自组装的方法。业已发现, 聚合物的表面组成可能受由该聚合物制造可用制品的方法的影响。退火和热形成方法(诸如注塑或挤出)促进抗微生物端基的扩散过程和表面饱和速率。具有抗微生物表面的医疗产品可以通过用本发明的聚合物涂布来制成。

[0071] 根据涂布工艺的各个方面, 包括溶剂、溶剂蒸发速率、将涂层涂覆到基材上的方法(喷涂、浸涂、旋涂、辊对辊涂布、网涂), 由此制成的表面可能未达到据信产生最佳抗微生物性能所必需的平衡状态。根据本发明, 上述制成的表面可以通过退火被进一步处理, 从而促进抗微生物试剂迁移到表面到饱和。本文中使用的术语“退火”指在如下条件下的制品处理过程, 在该条件下, 可以在缩短的时间内达到最大效果。在本发明的一个实施方式中, 退火是在升高温度下的医疗产品处理过程, 不论是否存在水溶液环境或有机溶液环境。如果在处理过程中使用的溶剂容易通过工业干燥工艺去除, 那么这是有益的。

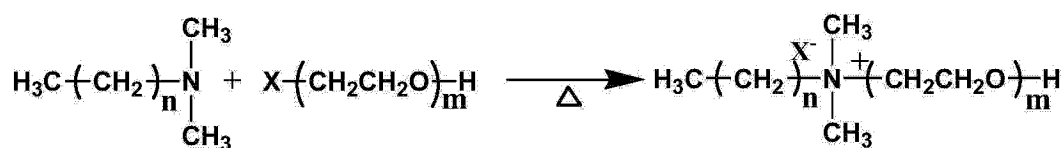
[0072] 本发明进一步描述了一种由热形成工艺直接获得的医疗器械, 其在表面具有饱和的抗微生物试剂。本文中使用的术语“热形成”指制造工艺, 其包括熔融/塑化聚合物, 并成型成最终形式的产品和部件。典型的热形成工艺包括但不限于挤出、注射成型、吹塑成型、压制成型、焊接和热结合。被连接到聚合物链上的抗微生物试剂的迁移性随着升高的温度而增加。聚合物链和所连接端基的迁移性在聚合物熔融时经历瞬间增加(transitional increase), 这有点类似于小分子从固体到液体的相转变。通过使聚合物经受熔融阶段, 进一步促进抗微生物试剂到表面的迁移, 在凝固时, 可以直接得到富集抗微生物试剂的表面, 而无需进一步处理。通过自组装片段在聚合物表面上的结晶来部分促进表面层的有序化。

[0073] 实施例

[0074] 羟基官能化的抗微生物卤化季铵的制备

[0075] 通过如下反应示意图制备具有羟基官能团和多亚乙基氧(EtO)间隔基的示例性卤化季铵(A)

[0076]



[0077] 其中, $m = 1-3$, $n = 7, 11, 15, 17$, X 是氯离子或溴离子。

[0078] 被表示为 $C_{12}H_{25}N^+(Me)_2(CH_2CH_2O)_2H Cl^-$ 的 2-羟基乙氧基乙基二甲基十二烷基氯化铵的制备

[0079] 抗微生物氯化季铵 (A), 其中 $n = 11, m = 2$, 通过如下制备: 将 85.36 克的 N,N-二甲基十二烷基胺和 67.6 克的去离子水在安装有加料漏斗、回流冷凝器和磁力搅拌器的 500ml 三口圆底烧瓶中进行混合。将混合物在氮气下加热至 $70^\circ C$, 然后在 0.5 小时内将 49.83 克的 2-(2-氯乙氧基)乙醇添加到该反应混合物中。将反应混合物加热到回流温度 ($\sim 100^\circ C$), 并保持 14 小时。在冷却到室温后得到无色凝胶块。将粗产物在 $80^\circ C$ 下旋转蒸发仪中进行干燥, 溶解在温丙酮中, 并在约 $3^\circ C$ 下进行重结晶。由这个步骤得到的白色结晶温度在温丙酮中再次重结晶, 以去除任何杂质和原料。为了除去残余水, 将结晶粉末从丙酮/THF (8/3, v/v) 溶剂混合物中进一步重结晶。总产率为约 80%。FTIR 和 NMR 表征确认了结构和 $\geq 99\%$ 的纯度。参见图 1。Karl Fischer 水滴定显示了 0.12% 的残余水, 这是因为合成中少量 ($< 2\%$) 使用化合物, 其对总水含量的影响对典型的聚氨酯反应来说足够小。

[0080] 被表示为 $C_{18}H_{37}N^+(Me)_2CH_2CH_2OH Cl^-$ 的 2-羟基乙氧基乙基二甲基十八烷基氯化铵的制备

[0081] 抗微生物氯化季铵 (A), 其中 $x = 18, m = 1$, 通过如下制备: 将 21.34 克的 N,N-二甲基乙醇胺和 43.34 克的十八烷基氯化物在 500ml 三口圆底玻璃反应器中进行混合, 并将混合物加热至 $100^\circ C$ 14 小时。反应结束时, 形成白色蜡状固体, 然后通过从丙酮中重结晶纯化粗产物。得到约 20 克薄片形式的纯化产物。Karl Fischer 水滴定显示了 0.11% 的残余水, 这是因为少量 ($< 2\%$) 使用化合物, 其对总水含量的影响对典型的聚氨酯反应来说足够小。FTIR 和 NMR 表征确认了结构和 $\geq 99\%$ 的纯度。参见图 2。

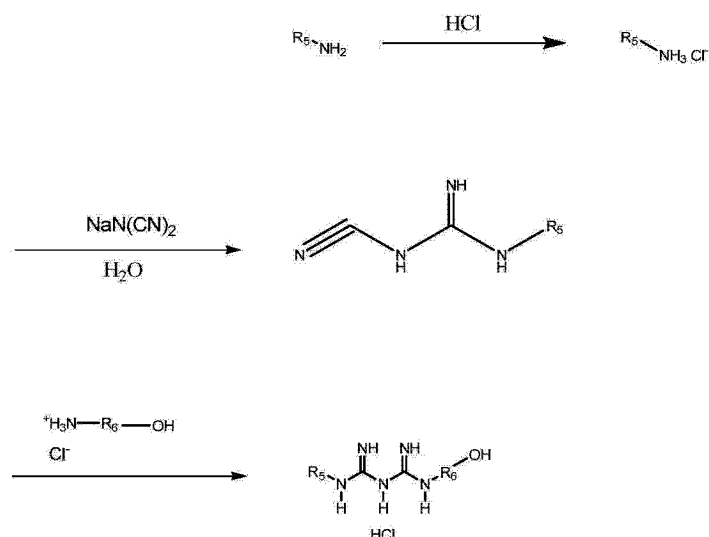
[0082] 被表示为 $C_{18}H_{37}N^+(Me)_2EtOH Br^-$ 的 2-羟基乙基二甲基十八烷基溴化铵的制备

[0083] 溴化季铵 (A), 其中 $x = 18, m = 1$, 通过如下制备: 将 43.34 克的 N,N-二甲基十八烷基胺和 21.34 克的 2-溴乙醇在 500ml 三口圆底玻璃反应器中进行混合, 并将混合物加热至 $100^\circ C$ 14 小时。反应结束时, 形成白色蜡状固体, 然后通过从丙酮中重结晶纯化粗产物。得到约 20 克薄片形式的纯化产物。Karl Fischer 水滴定显示了 0.07% 的残余水, 这是因为少量 ($< 2\%$) 使用化合物, 其对总水含量的影响对典型的聚氨酯反应来说足够小。FTIR 和 NMR 表征确认了结构和 $\geq 99\%$ 的纯度。参见图 3

[0084] 可由相应的叔胺和烷基卤化物以类似方式制备卤化季铵 (A) 的其他变体。

[0085] 单羟基官能化双胍的一般制法

[0086]

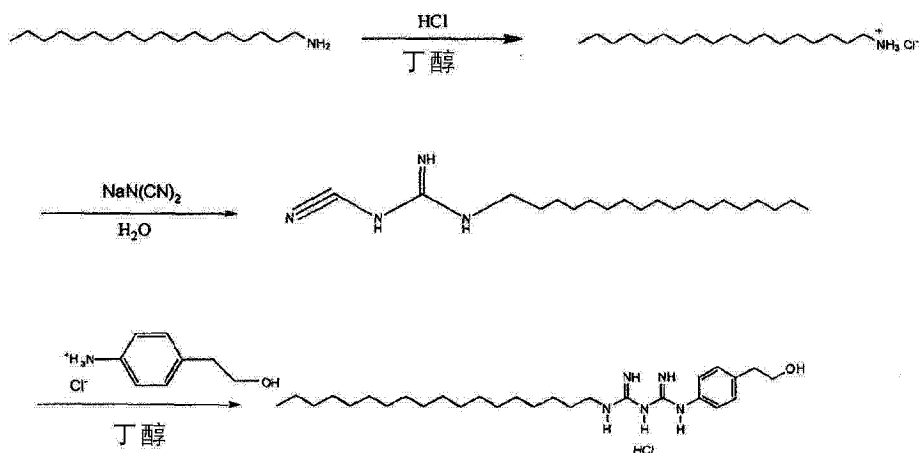


[0087] 单羟基官能化双胍的合成通过如下实施：使烷基胺盐酸盐与二氰胺钠反应，从而得到烷基二氰二胺，接着使其与单羟基官能化烷基胺盐酸盐反应。在先前的结构式中， R_6 是具有式 $-\text{O}(\text{CH}_2)_z-$ 的基团，其中 z 是 1 至 18 的整数， R_5 选自由如下组成的组：具有 2 至 22 个碳原子的直链或支化烷基、脂族酯、脂族聚醚、氟化的脂族聚醚、硅酮和硅酮聚醚。

[0088] 具体例子如下。

[0089] N^1 -2-羟乙基苯基- N^5 -十八烷基双胍盐酸盐的制备

[0090]

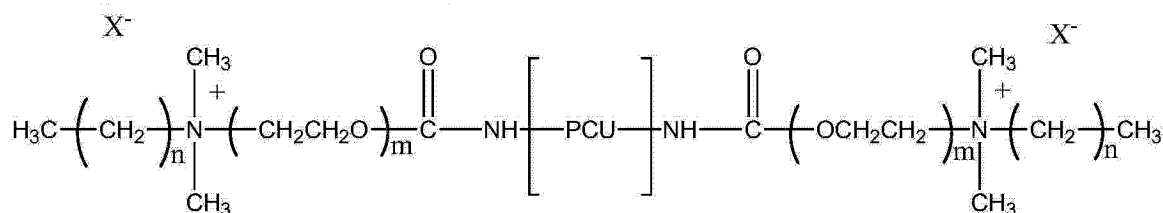


[0091] 中间体十八烷基双胍的合成通过如下实施：首先，在 60°C 下，将 26.95 克的十八烷基胺和 50ml 的盐酸在 50ml 正丁醇中进行混合。将 8.9 克二氰胺钠在 20ml 去离子水中的溶液添加到反应中，并在 100°C 下反应 12 小时。冷却到室温 (25°C) 后，白色固体从溶液中沉淀出来，并将其过滤通过多孔圆盘过滤器。将固体从水/IPA (4/1, v/v) 的混合物中重结晶，然后从 IPA 中重结晶，接着在真空下干燥，从而得到 73% 产率的白色粉末状十八烷基双胍。纯度和结构通过 NMR 确认。类似地，由 4-(2-羟乙基)苯胺和 2N 盐酸在异丙醇 (IPA) 中制备 2-羟乙基苯基胺盐酸盐，将其通过 IPA 重结晶纯化，并干燥。纯度和结构通过 NMR 确认。然后，由十八烷基双胍和 2-羟乙基苯基胺盐酸盐在正丁醇中制备双胍。由此，将 1.68 克的十八烷基双胍和 0.87 克的 2-羟乙基苯基胺盐酸盐在 8.5 克的正丁醇中进行混合。将混合物加热至 115°C 以溶解并反应 5 小时。在冷却到室温后，将粗制固体从 IPA 中重结晶。将白色固体在 60°C 、真空下干燥整夜。

[0092] 具有共价键合到聚合物末端的抗微生物试剂的热塑性聚氨酯的制备

[0093] 具有抗微生物活性的热塑性聚氨酯的说明性实例如下式所示,其中 PCU 是聚碳酸酯氨基甲酸酯主体链。

[0094]

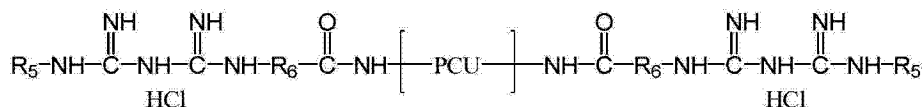


[0095] 其中, $m = 1-3$, $n = 7, 11, 15, 17$, X 是氯或溴。

[0096] 具有变化量的共价键合到聚合物末端的抗微生物试剂的热塑性聚氨酯可以在间歇反应器中合成或者可以通过连续反应性挤出工艺合成。作为实例,在两步工艺中,预聚物通过如下制备:首先将 MDI 和聚碳酸酯二醇 ($M_w = 1727$) 的混合物在 $60-100^\circ\text{C}$ 下加热 2 小时,然后添加丁烷二醇和羟基官能化的卤化季铵的溶液混合物。将熔融混合物剧烈搅拌 5-10 分钟,然后转移到透明的 PE 容器中,并在 100°C 下后固化 24 小时。然后,将硬化的聚合物片研磨成较小颗粒,用于溶液制备或重新粒化。不含抗微生物试剂的对照样品由可商购的 **BIONATE**[®] 80A 获得,该商品是由 Berkeley, California 的 DSM PTG 生产的具有芳族氨基甲酸酯硬段和聚碳酸酯软段的聚碳酸酯氨基甲酸酯嵌段共聚物。

[0097] 具有抗微生物双胍端基的热塑性聚氨酯的说明性例子表示在下式中,其中 PCU 是聚碳酸酯氨基甲酸酯主链。

[0098]



[0099] 由此,预聚物通过如下得到:首先将 MDI 和聚碳酸酯二醇 ($M_w = 1992$) 的混合物在 $55-100^\circ\text{C}$ 下加热 2.5 小时,然后添加丁烷二醇和双胍盐酸盐的溶液混合物。将熔融混合物剧烈搅拌 5-10 分钟,然后转移到透明容器中,并在 $80-100^\circ\text{C}$ 下后固化 24 小时。然后,将硬化的聚合物片研磨成较小颗粒,用于溶液制备或重新粒化。

[0100] 膜样品制备

[0101] 15-20% 固含量的聚合物溶液通过如下制备:将聚合物小球溶解在二甲基乙酰胺 (DMAc) 溶剂中,然后使用 20 微米的不锈钢过滤器过滤。然后,利用连续网涂机,将过滤过的溶液在聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) Mylar 基材上浇铸形成 0.002-0.004 英寸厚的膜,并在 50°C 下干燥。然后,将膜样品浸泡在室温下的去离子水中整夜,并空气干燥。利用顶空气相色谱法分析膜中的残余溶剂,发现低于可测水平 (约 10ppm)。这些膜样品稍后用于抗微生物测试、和频光谱 (SFG) 分析和摩擦系数 (COF) 测试。

[0102] 物理性质

[0103] 研究掺入抗微生物表面改性剂对物理性质诸如分子量、机械性质、接触角、吸水性和摩擦系数的影响,并将其与标准 **BIONATE**[®] 80A 对照组进行比较。该聚合物保持通常对热塑性聚氨酯弹性体 (TPU) 而言良好的强度和高弹性。与对照组相比,在室温下水中浸

泡 24 小时后,未发现显著增加的吸水量。结果汇总在表 1 中,其中显示 BIONATE® 80A 对照组和根据本发明含有抗微生物活性端基的 BIONATE® 80A 聚合物的分子量、机械性质和吸水量。

[0104] 表 1

[0105]

抗微生物季铵盐原料	季铵盐 Wt%	Mw (道尔顿)	最终拉伸 (psi)	最终伸长率 (%)	50% Sec. Mod. (psi)	吸水量 %
对照组 (不含季铵盐)	0	216891	7267	504	1423	0.71
$C_{18}H_{37}N^+(Me)_2EtOH Cl^-$	0.5	191415	6132	525	1506	0.74
$C_{18}H_{37}N^+(Me)_2(EtO)_3H Cl^-$	1.0	254663	6706	509	1519	0.40
$C_{18}H_{37}N^+(Me)_2EtOH Br^-$	0.5	172785	6543	575	1570	0.60
$C_{12}H_{25}N^+(Me)_2(EtO)_2H Cl^-$	0.5	283006	7294	535	1461	0.79
$C_{12}H_{25}N^+(Me)_2(EtO)_2H Cl^-$	1.0	162032	5890	534	1526	0.84

[0106] 使用接触角测角器,测定浇铸膜样品上的接触角,并报道 5-10 个测量结果的平均值。表 2 显示 BIONATE® 80A 对照组和根据本发明含有抗微生物活性端基的 BIONATE® 80A 聚合物的接触角和摩擦系数。

[0107] 表 2

[0108]

抗微生物季铵盐原料	季铵盐的 Wt%	接触角 (°)	静态 COF	动态 COF
BIONATE® 80A control	0	69	8.24	3.15
$C_8H_{17}N^+(Me)_2EtOH Cl^-$	0.5	70	4.11	2.03
$C_{18}H_{37}N^+(Me)_2EtOH Br^-$	0.5	67	3.83	1.99
$C_{18}H_{37}N^+(Me)_2EtOH Br^-$	1	70	4.21	2.16
$C_{18}H_{37}N^+(Me)_2(EtO)_3H Cl^-$	1	68	2.67	1.91

[0109] 由列在表 2 中的结果显然可见,水对经季铵盐改性的 BIONATE® 的润湿性和对对照组的润湿性几乎相同,而根据 ASTM D1894 在聚乙烯基材上测定的经季铵盐改性的 BIONATE® 摩擦系数与对照组相比要低。降低的 COF 对于一些医疗应用来说是需要的特征,诸如操作性质(不发粘)改善、对移动部件的表面磨损以及与插入医疗器械相关的组织干扰减少。

[0110] 非浸出行为和热稳定性

[0111] 利用去离子水作为溶剂对膜样品进行 16 小时的索氏提取,以研究键合到聚合物末端的抗微生物表面改性剂的非浸出稳定性。如果抗微生物季铵盐未以化学方式结合或者该键对沸水不稳定,那么季铵盐将溶解在水中,从聚合物中提取出来。在提取后,通过 NMR 分析膜样品。如图 4 所示,仍存在与季铵盐的端甲基和相邻亚甲基相关的质子峰,其在剧烈索氏提取后在数量上相当。这证明了抗微生物试剂共价键合到聚合物上,并且在热水环境中稳定。

[0112] 热稳定性对于要通过传统热形成工艺(诸如挤出和成型)进行加工的医疗塑料制品来说很重要。任何显著量的热降解(>0.2%)可能导致严重的气体放出(out-gassing),并且导致产品的粗表面和不良的物理性质。对于传统的 BIONATE[®]来说,推荐 160-200°C 的热加工窗口用于挤出和注射成型机筒温度。由图 5 可见,含有季铵端基的 BIONATE[®] 80A 小球具有良好的热稳定性,其中高达 200°C 的重量损耗小于 0.1%。因此,由此制成的材料适于标准热形成加工。

[0113] 还通过抗微生物浸出试验研究非浸出性质。这些测试要确定是否从各种材料中浸提出任何有毒化合物。将聚合物样品浸泡在无菌生长培养基中,并在无菌条件下培养 24 小时。然后,该培养基被 Staphylococcus epidermidis 或 Pseudomonas aeruginosa 接种,并采用经过时间来量化悬浮的活细菌细胞和死细菌细胞的个数。基本上任何材料样品对 Staphylococcus epidermidis 或 Pseudomonas aeruginosa 的悬浮生长没有影响(对 S. epidermidis 获得类似结果)。总之,在 24 小时的时间段内没有从材料中浸提出毒物;从而,对细菌附着的任意抑制作用可能是由于不同于杀灭悬浮细胞的一些作用。

[0114] 管材挤出

[0115] 将具有 0.5wt% 的抗微生物季铵盐 $C_{18}H_{37}N^+(Me)_2EtOH Br^-$ (其共价键合到聚合物末端)的 BIONATE[®] 80A 的小球在具有双层再生干燥剂的干燥器中在 170°F 下干燥整夜。然后,由精密管材挤出生产线挤出 0.072" ID 和 0.082" OD 的管材,该生产线由如下构成: L/D = 25/1 机筒的 1" 单螺杆挤出机、十字头模具、气腔控制器(lumen air controller)、DI 水冷罐、牵引器和切刀以及其他在线测量附件,包括超声壁测量、2- 头激光 OD 测量。将该管材在 DI 水罐中淬火,并切割至一定长度(20")。然后,1.5" 长的部分被直接用于抑制测试的区域。还通过如下收集膜样品:将管材吹成气球,然后切割成方形膜用于抗微生物测试。业已发现,由经季铵盐改性的 BIONATE[®] 80A 制成的管材与具有精确相同尺寸的 BIONATE[®] 80A 对照管材相比具有远远更低的彼此粘合趋势。在通过和频光谱(SFG)的管材表面分析的帮助下,更好理解这一点。

[0116] 标题为“SELF-ASSEMBLING MONOMERS AND OLIGOMERS AS SURFACE-MODIFYING ENDGROUPS FOR POLYMERS”的国际专利申请 WO 2007/142683 A2 描述了具有单层灵敏度的表面特效分析技术,该技术已经成功地应用于各种表面和界面。参见其中的第 [0058]-[0062] 段。通过 IR 和可见光(激光)和频光谱(SFG),已经形成了一种有力的万能原位表面探针,该探针不仅允许识别表面分子种类,还提供了关于功能基团在表面上取向的信息。该探针是非破坏性的、高度敏感的,且具有良好的空间、时间和光谱分辨率。因为

SFG 具有表面特异性,所以该项技术可用于探测任何界面,只要激光通过的介质不受激光干扰即可。SFG 可以达到的界面实例包括但不限于聚合物 / 气体界面和聚合物 / 液体界面。

[0117] 如图 6 可见,在对照管材的 SFG 谱中观察到的主要特征是 2845cm^{-1} 和 2905cm^{-1} 处的两个主峰,这两个峰分别与聚碳酸酯软段中亚甲基的对称伸缩和不对称伸缩有关。与此相比,经季铵盐改性的聚合物管材的表面以在 2870cm^{-1} 和 2935cm^{-1} 处的两个峰为特征,这两个峰与端甲基的对称共振和费米共振有关。因为端甲基仅占聚合物重量的约 0.02wt%,所以由 SFG 结果推导出的甲基的全覆盖率显示,十八烷基端基在具有覆盖最外层的端甲基的表面上有序组装。在表面上组装的十八烷基层可以起到如润滑剂的作用,从而减少了表面发粘。

[0118] 表面上的退火效应

[0119] 季铵盐端基在所形成制品的表面的迁移主要取决于温度和聚合物的物理状态。当熔融时,聚合物链的迁移性更强,并且获得更多的自由体积,从而允许端基移动到表面并在短时间内达到平衡。结果,由熔融态挤出的管材以饱和、有序的烷基端基为特征。溶液浇铸膜显示较小的具有与亚甲基的对称伸缩和不对称伸缩相关的在 2845cm^{-1} 和 2905cm^{-1} 处的主峰的表面特征。参见图 7。在 60°C 下退火整夜后,出现了端甲基,这由与甲基的对称伸缩和费米共振有关的峰的增加得以证明。在成膜过程中,亲水性 DMAc 气相由于亲水性和疏水性相互作用可以立即在聚合物表面上形成覆盖,从而疏水性十八烷基端基被抑制出现在表面,并且在膜干燥后被“截留”(entrapped)。“被截留”的端基需要很少的能力,并且在升高温度下退火时能够在短时间内迁移到表面上。这将提供一种使下面的生物活性基团可用并且使生物性能(诸如抗微生物性能)最大化的方法。

[0120] 抗微生物性能

[0121] 在上述膜样品上测试抗微生物效力。Staphylococcus aureus(ATCC6538) 和 Pseudomonas aeruginosa(ATCC15442) 菌株分别被用作革兰氏阳性测试物种和革兰氏阴性测试物种。ASTM E2180“Method for Determining Antimicrobial Activity in Polymer or Hydrophobic Materials”作为测试方案。该标准测试方法涉及琼脂浆接种体载体 (agar slurry inoculum vehicle),其提供接种体与经抗微生物处理的疏水性表面相对均匀的接触。该方法可以确认塑料制品或者疏水性表面中抗微生物活性的存在,并且允许测定未经处理的塑料制品或聚合物与具有结合的或掺入的低水溶性抗微生物试剂的那些塑料制品或聚合物之间的抗微生物活性的数量差。表 3 中列举了在 $2\text{cm}\times 2\text{cm}$ 膜表面上 24 小时暴露后的细胞减少结果。

[0122] 表 3

[0123]

掺入 BIONATE® 80A 中的季铵盐原料	聚合物中的季铵盐 %	相对于对照组 24 小时细胞减少率 %	
		<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (-)
$C_8H_{17}N^+(Me)_2EtOH Cl^-$	0.5	99.8	10.2
$C_{18}H_{37}N^+(Me)_2EtOH Cl^-$	0.5	99.8	0
$C_{18}H_{37}N^+(Me)_2(EtO)_3H Cl^-$	0.5	>99.9999	8.7
$C_{18}H_{37}N^+(Me)_2(EtO)_3H Cl^-$	1.0	>99.9999	20.7
$C_{18}H_{37}N^+(Me)_2EtOH Br^-$	0.5	>99.9999	8.7
$C_{18}H_{37}N^+(Me)_2EtOH Br^-$	1.0	>99.9999	24.0

[0124] 在对照组 BIONATE® 80A 膜不会引起任何细胞减少的同时,但是经季铵盐改性的聚合物膜对革兰氏阳性 *Staphylococcus aureus* 菌株显示非常有效的杀菌效果,并且对革兰氏阴性 *Pseudomonas aeruginosa* 显示一些效果。

[0125] 还测试了含有 1% 季铵盐 $C_{18}H_{37}N^+(Me)_2(EtO)_3H Cl^-$ 的聚合物膜对 Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*-MRSA (ATCC 33592) 的抗微生物性能,观察到菌落形成单位 (CFU) 减少了 4 个数量级 (4log reduction),这暗示了聚合物表面对 MRSA 菌株也有效。

[0126] 在挤出膜上观察到对 *Pseudomonas aeruginosa* 的抗微生物效果增强 (表 4),推测这是因为在挤出期间,季铵盐端基在表面上进一步富集。

[0127] 表 4

[0128]

掺入 BIONATE® 80A 中的季铵盐原料	聚合物中的季铵盐 %	相对于对照组 24 小时细胞减少率 %	
		<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (-)
$C_{18}H_{37}N^+(Me)_2(EtO)_3H Cl^-$	1.0	>99.999	94.7

[0129] 区域抑制

[0130] 通过区域抑制实验检测由经季铵盐改性的聚碳酸酯氨基甲酸酯制成的管材样品耐细菌生长的能力以及生物杀灭剂浸出到接触环境的可能性。结果表示在图 8A 和图 8B 中。由本发明的经季铵盐改性的 BIONATE® 80A 制成的管材对 *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) 显示接触抑制作用,这以抑制区域的尺寸接近管材的投影面积 (0.174" × 1.50") 为特征。参见图 8A。管材保持澄清、透明,显然没有细菌粘附。在该管材的临近表面区域以外未发现以浸出生物杀灭剂为特征的区域抑制。与此相对,在对照管材上未观察到接触抑制,该管材变成表面被菌落完全包覆的不透明物体。参见图 8B。合起来,图 8A 和图 8B 所描绘的结果表明,根据本发明制成的制品具有有益的抗微生物性能。

[0131] 成形制品的制造

[0132] 根据本发明的含有 L-R-S- 的未成形聚合物可以通过用于加工未经改性的基体聚合物的方法转换成成形制品。上述方法包括熔融加工方法（例如挤出）、注射成形、压缩成形、压延加工和充分混合。该聚合物还可以通过以溶液为基础的技术（诸如喷射、浸渍、浇铸和涂布）进行加工。蒸发挥发性液体（例如有机溶剂或水）形成 SME 聚合物的膜。

[0133] 由本发明的组合物制成的聚合物制品通常具有：约 350 至约 10,000psi 的拉伸强度、约 300 至约 1500% 的断裂伸长率、约 5 至约 100 微米非支撑厚度和约 1 至约 100 微米的支撑厚度。

[0134] 根据本发明的聚合物可用于制备制品，诸如心脏辅助器械，例如人造心脏和主动脉内球囊；导管和导管引管；起搏器导联；血管移植物；假体植入物，诸如心瓣膜、韧带、腱和关节替代品；避孕套和避孕套涂层；以及手套和手套涂层。本发明还提供了由本发明的聚合物形成的可生物相容的膜，该膜可以涂布到载体上。本发明的膜可以以柔性片材形式提供以及以中空膜或纤维形式提供。通常，柔性片材被制成宽约 10 至 15 英寸、长 1 至 6 英尺的长卷片材。然后，正如本领域技术人员认识到的，还可以选择其他尺寸。

[0135] 柔性片材由本发明的嵌段共聚物通过本领域已知的方法、通常通过浇铸、更优选通过浇铸在网或剥离衬（release liner）上而制成。组合物可以膜形式涂布到基材上。如果被永久支撑在增强网（例如织物）上，那么膜可以更薄，诸如薄至约 1 微米；然而如果使用未经支撑的，那么厚度尽可以低至约 5 至 10 微米。当膜由本发明的聚合物通过刮刀涂布（knife-over-roll）以干膜形式浇铸在剥离纸、剥离网或剥离衬上制成时，它们必须可以在连续涂布生产线上具有约 1 至 100 微米的名义厚度。

[0136] 本发明的膜可以具有任何利用液体的工艺而形成的形状，该液体随后在制造期间或之后转化成固体，例如为溶液、分散液、100% 固体的预聚物液体、聚合物熔体等。还可以利用诸如冲切、热封、溶剂或粘合剂结合、或各种其他常用制造方法等中的任意一种的方法进一步修饰加工形状。例如，在为中空管形状而旨在用作例如导管的情况下，膜通常被制成具有约 0.5 至 10mm、更优选约 1 至 3mm 的外径，约 1 至 100 微米、更优选约 19 至 25 微米的厚度。导管的具体例子是：由膜制成的厚度为 24 微米、外径为 2.7mm 的中空管，其由含有 1 重量% 端基（由抗微生物活性季铵盐 $C_{12}H_{25}N^+(Me)_2(EtO)_2H Cl^-$ 构成）的 **BIONATE[®] 80A** 聚合物制成。

[0137] 上述制造方法使用膜聚合物的液态溶液或者反应性液态预聚物。在本发明的线性聚合物的情况下，还可以使用热塑性聚合方法。在聚合反应期间，通过上述本体聚合方法或无溶剂聚合方法制成的膜聚合物可被浇铸到例如用特氟龙加衬的盘子中。随着反应的进行，聚合液体变成橡胶状固体，然后，将该盘子在例如 100–120°C 的烘箱中后固化约 1 小时。冷却后，将橡胶块剥成小球并在除湿的斗式干燥器中干燥例如约 16 小时。然后，将干燥的小球例如在约 175°C 下压塑形成平膜，该膜冷却后具有约 0.5mm 的厚度。挤出、注射成型、压延加工和本领域已知的其他转化方法也可用于形成本发明聚合物的膜和涂层，包括固体纤维、管材、医疗器械和假体等。

[0138] 本领域技术人员显然可以以一些方式对所述发明进行变化。上述变化未被认为脱离本发明的精神和范围，并且对本领域技术人员来说显而易见的所有上述变动都旨在包含在所附权利要求书的范围内。

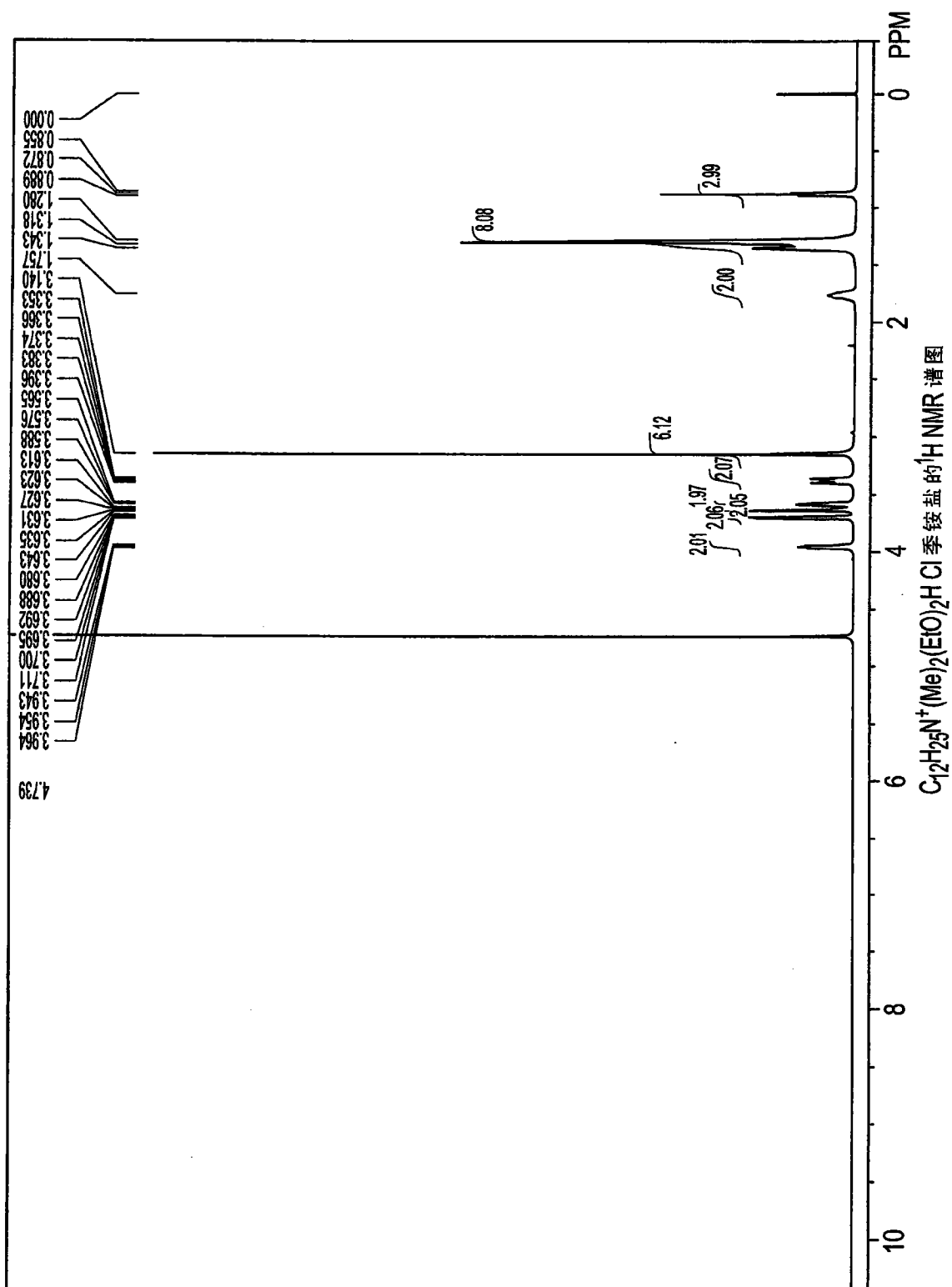


图 1

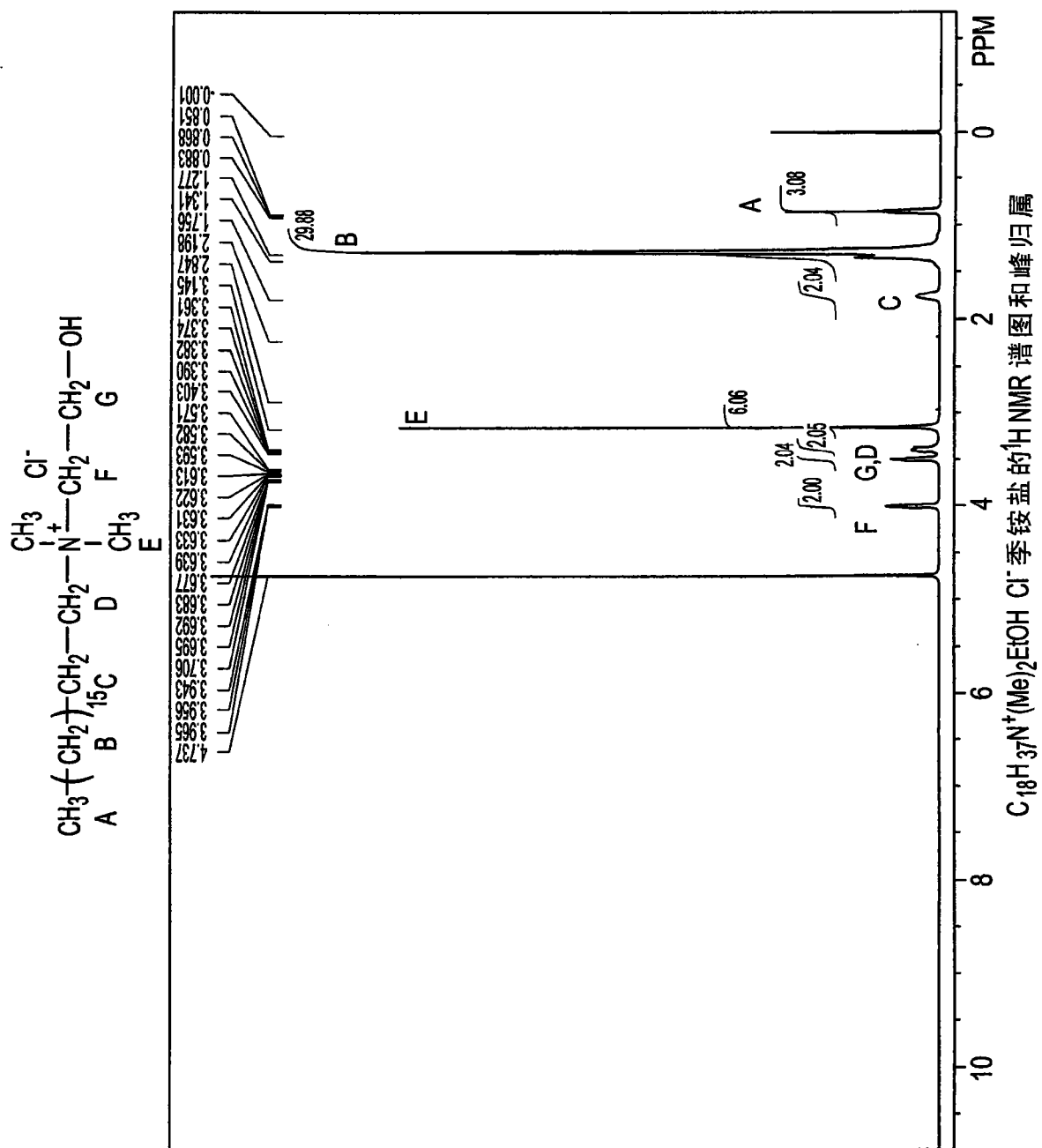


图 2

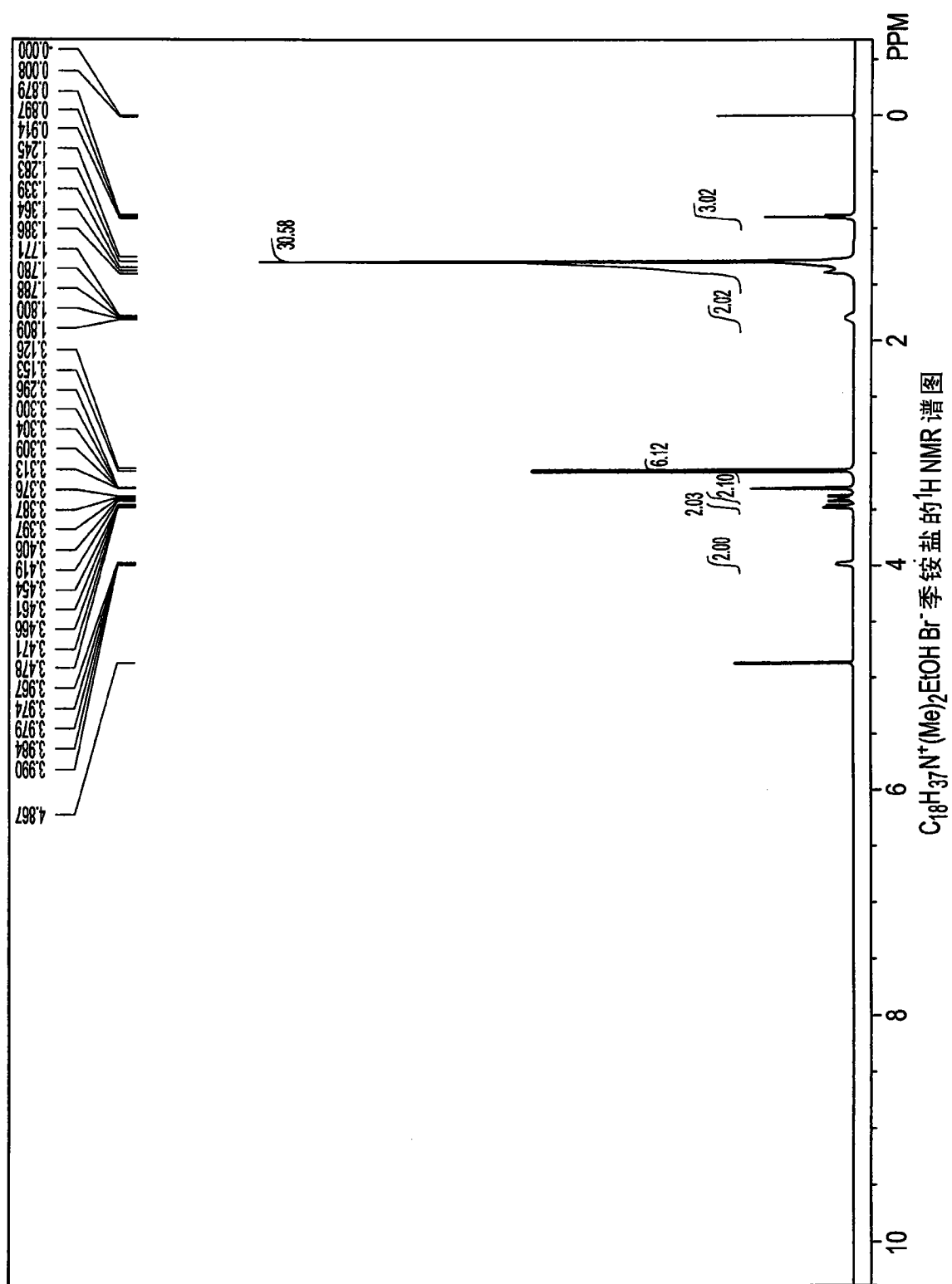


图 3

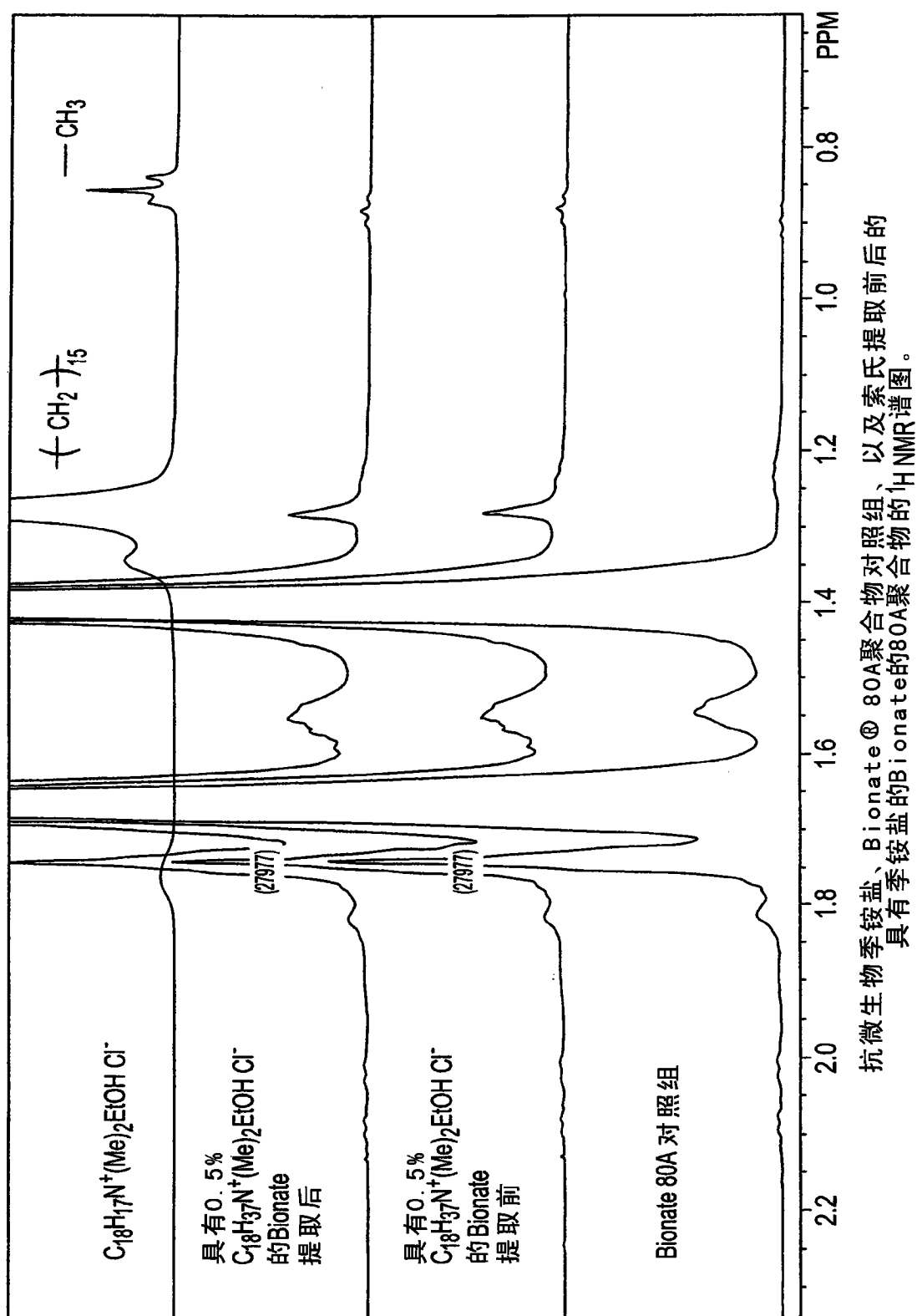


图 4

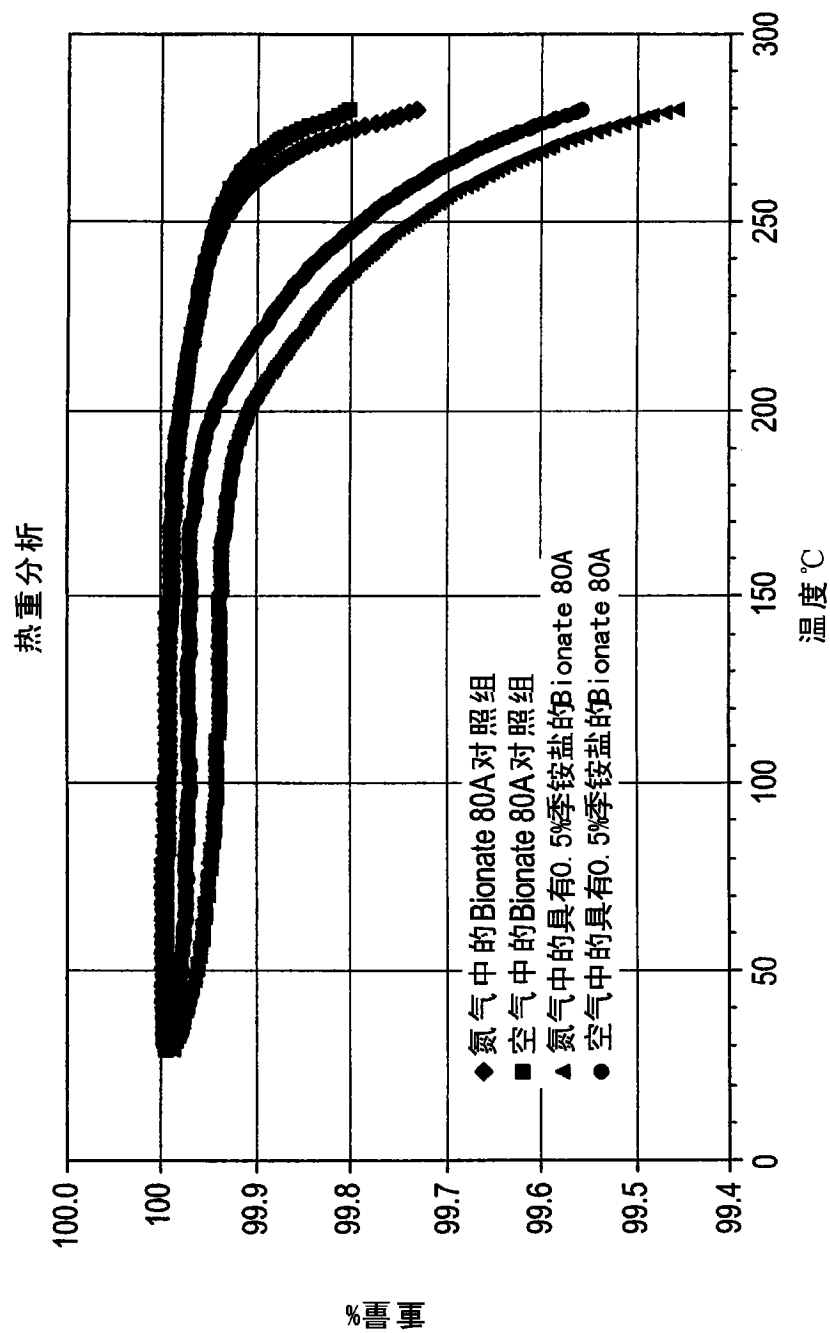


图 5

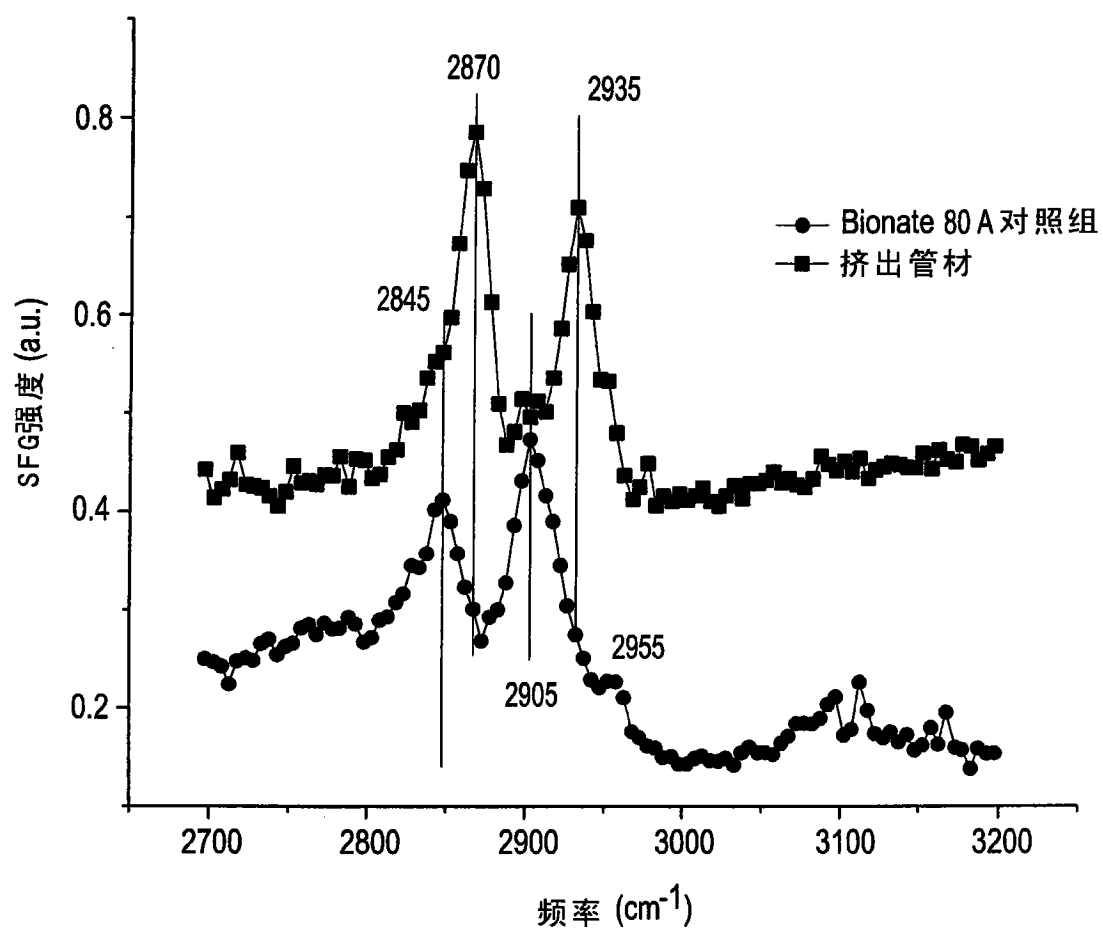


图 6

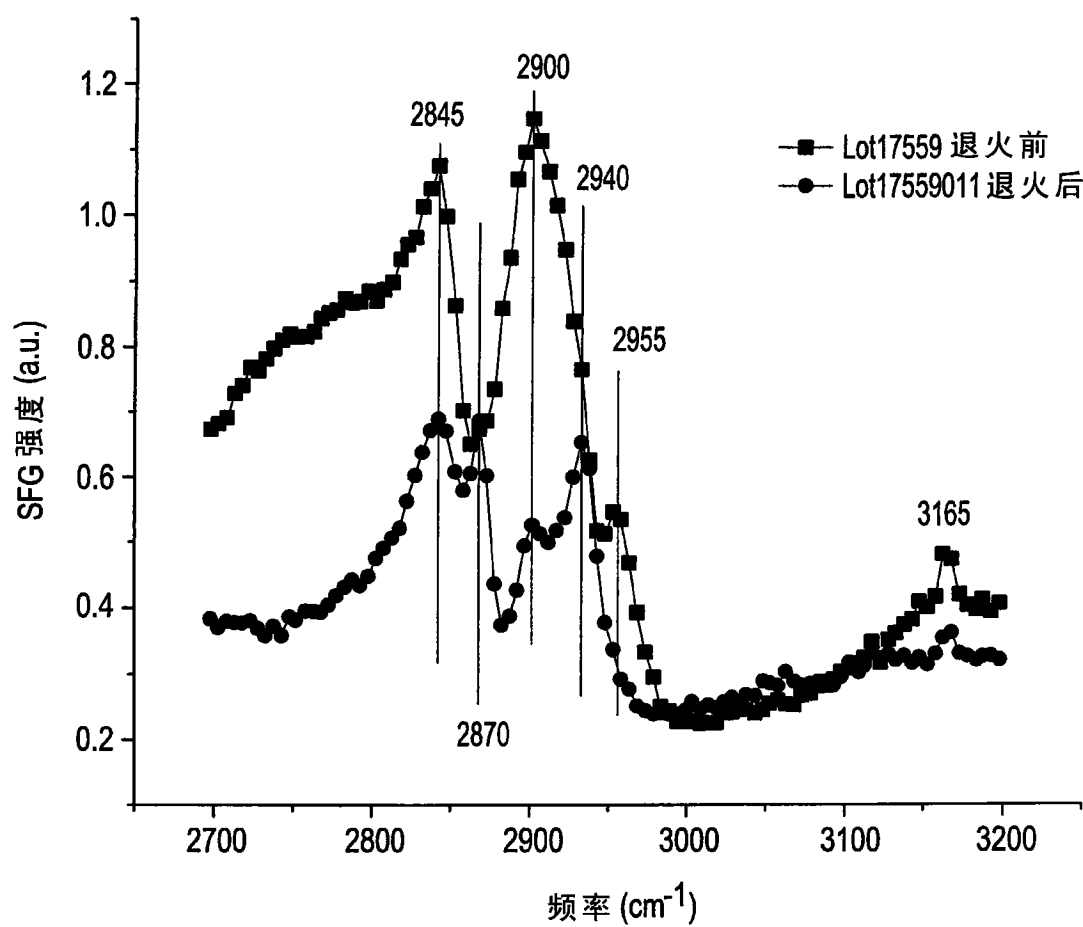


图 7

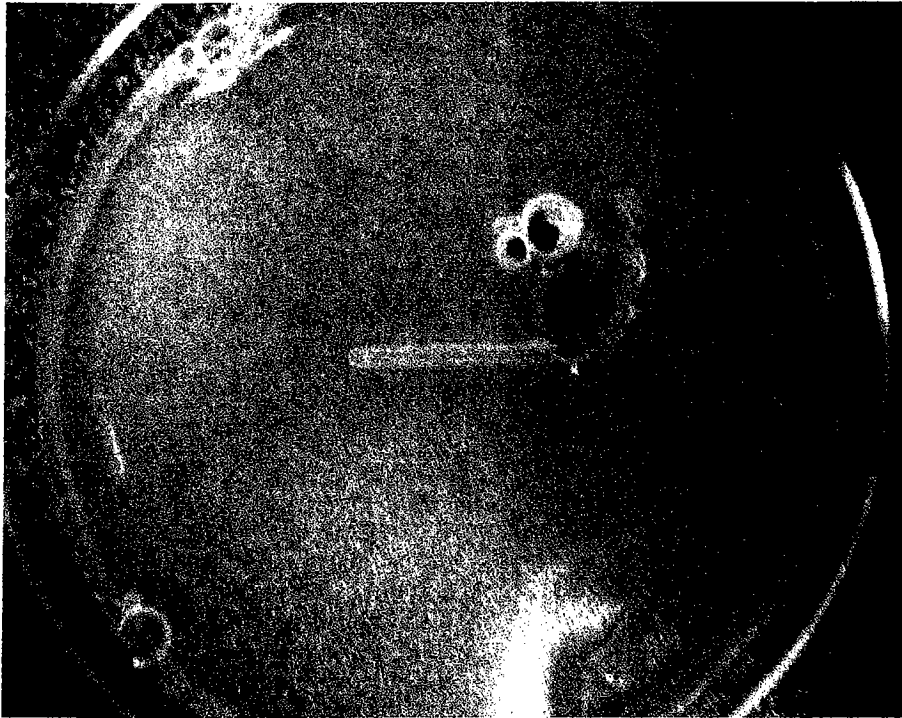


图 8A

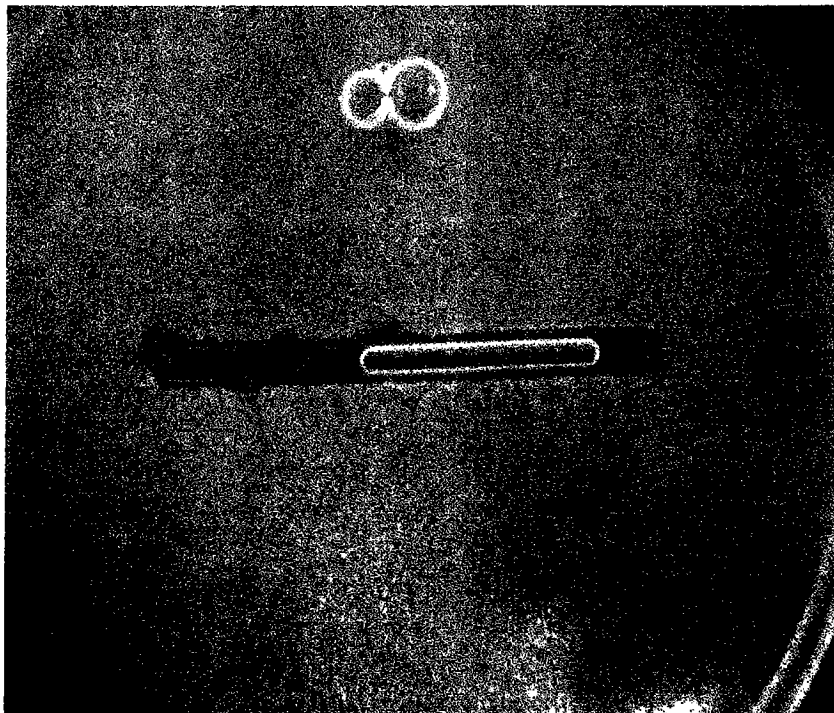


图 8B