

[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 03818548.2

[51] Int. Cl.

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 29/14 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

G03F 7/028 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年1月14日

[11] 授权公告号 CN 100450556C

[22] 申请日 2003.7.24 [21] 申请号 03818548.2

[30] 优先权

[32] 2002.8.22 [33] DE [31] 10238559.9

[86] 国际申请 PCT/EP2003/008180 2003.7.24

[87] 国际公布 WO2004/026356 德 2004.4.1

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.1

[73] 专利权人 弗雷森纽斯医疗护理德国有限责任公司

地址 德国巴特洪堡

[72] 发明人 斯特凡·德罗斯谢尔  
雷纳·菲斯拉格

[56] 参考文献

US4766160A 1988.8.23

US2001/0024697A1 2001.9.27

US6410645B1 2002.6.25

审查员 卢立明

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

代理人 王学强

权利要求书1页 说明书7页

[54] 发明名称

在聚合物基底表面上固定形成水凝胶聚合物的方法

[57] 摘要

本发明涉及在相应的聚合物基底表面上固定聚合物水凝胶的方法，以及在表面上至少某些区域中固定有聚合物水凝胶层的聚合物基底。本发明尤其可应用为医疗技术领域的生物相容性水凝胶涂层，例如作为透析中血液接触表面的涂层，以及尿管、静脉导管、支架和其他表面的涂层。

1. 一种在聚合物基底表面固定聚合物水凝胶的方法，其中将包含至少一种水凝胶形成聚合物和至少一种无毒光引发剂化合物的组合物涂覆到聚合物基底的表面上，以至少在某些区域中形成水凝胶层，然后将水凝胶层进行电磁辐射处理，从而使水凝胶固定在聚合物基底的表面上，形成水凝胶层。
2. 权利要求 1 的方法，其中使用紫外至可见光谱范围的电磁辐射进行固定。
3. 权利要求 2 的方法，其中使用 170 nm-600 nm 范围的电磁辐射进行固定。
4. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中所述的水凝胶形成聚合物是聚乙烯吡咯烷酮基、聚亚烷基二醇基、聚乙烯醇基、聚乙烯亚胺基或聚乙烯胺基聚合物。
5. 权利要求 4 的方法，其中所述的聚乙烯吡咯烷酮基聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、含有聚乙烯吡咯烷酮的共聚物。
6. 权利要求 4 的方法，其中所述的聚乙烯吡咯烷酮基聚合物包括低聚糖取代的聚乙烯吡咯烷酮、肽取代的聚乙烯吡咯烷酮和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代的聚乙烯吡咯烷酮。
7. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中所述的聚合物基底由选自聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、SEBS 或聚氨酯或其混合物的聚合物材料制成。
8. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中所述的聚合物基底是透析器、软管、导管或支架或其中之一至少一部分。
9. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中所述的聚合物基底是尿管或尿管的至少一部分。
10. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中所述的无毒光引发剂化合物选自黄素、黄酮、类黄酮、以及烟酰胺和噻吨酮。
11. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中所述的引发剂化合物是核黄素、桑色素、芸香苷或其混合物。
12. 权利要求 10 的方法，其中所述的引发剂化合物是烟酰胺。
13. 权利要求 10 的方法，其中所述的引发剂化合物是噻吨酮。

## 在聚合物基底表面上固定形成水凝胶聚合物的方法

本发明涉及在相应的聚合物基底表面上固定聚合物水凝胶的方法，以及其表面上至少某些区域中固定有聚合物水凝胶层的聚合物基底。本发明尤其可应用为医疗技术领域的生物相容性水凝胶涂层，例如作为透析中血液接触表面的涂层，以及尿管、静脉导管、支架（stents）和其他表面的涂层。

水凝胶涂层用于改善与体液尤其是血液相接触的表面的生物相容性。这些类型的水凝胶涂层应能减少覆盖表面的细胞和蛋白质，所述的表面能够活化机体自身对抗外来物质并促进血液凝固的防御系统。这些类型的水凝胶涂层还用于增加水溶液在相应基底上滑动的能力并改善其可润湿性。

用于该目的的水凝胶的公知例子为在生产相应的医疗技术产品时已插入到各基本聚合物基质中的聚乙二醇（PEG）和聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。如果熔融或溶解形式的基本聚合物不能和水凝胶复合物混合，则可以随后用它们来涂覆基底表面。

有许多种已知的方法将这些类型的水凝胶以共价键固定在待处理的基底表面上。因此，例如， $\gamma$ -辐射或 X-射线范围内的短期（short term）电磁辐射被用来将水凝胶均匀地固定在不是非常具有化学反应性的表面上。通常，反应性中间产物会在所用基底聚合物的内部产生。产品的色泽和机械稳定性也可变差。

在纯粹的化学固定方法中，一般来说，通过腐蚀剂如氯磺酸来活化不是非常具有反应性的基底材料，以使配基结合到待涂覆的表面上。这产生了与腐蚀剂或毒性剂相关的技术生产问题。但是，在聚乙烯吡咯烷酮的情况下，已证明难以使相应的水凝胶和如聚丙烯（PP）或聚氯乙烯（PVC）聚合物基底表面结合。

US-A-6,159,645 描述在电子工业的显象管生产中交联聚乙烯吡咯烷酮的方法，其中将 4,4'-二叠氮苯乙烯-2,2-二磺酸的钠盐用作光引发剂。但是，由于毒性原因，该钠盐在生产医疗技术产品中存在问题。

已知长期以来都使用维生素 B2（核黄素）作为光引发剂来聚合反应性单体如丙烯酰胺或乙烯吡咯烷酮（参见 US-A-2 850 445）。单体-引发剂混合物在均质溶液中的 UV 照射之后，形成相应的水凝胶，尤其在交联时，该水凝胶沉淀。上述的美国专

利提供了由单体单元形成水凝胶。已知如何用光引发剂维生素 B2 来引发聚合，尤其是生化分析领域中。这里，由此产生的聚丙烯酰胺凝胶被用作蛋白质电泳分离的基质。对于高敏感性的蛋白质来说，更为常用的过硫酸铵（APS）/N,N,N',N'-四甲基乙二胺（TEMED）引发剂体系被替换为核黄素，因为其已知是非常温和的。例如，这使得可以在以核黄素作为光引发剂的水凝胶基质中包括活细胞；参见 US-A-6,224,893。在该方法中，使用反应性单体和聚合物的混合物，其在反应后形成包含细胞的互穿网络。

US 2002/0122872 A1 描述了例如使用噻吨酮作为光引发剂来涂覆材料表面的方法。

本发明基于提供将水凝胶固定在聚合物表面上的简单、廉价且非常温和的方法的问题。这种方法不导致聚合物表面的不良变化，且不使用在生产过程中影响工人安全或作为杂质残留在所得的水凝胶层中的毒性不安全引发剂。

权利要求中所述的实施方案解决了该问题。

具体地，提供了将聚合物水凝胶固定在聚合物基底表面上的方法，其中包括至少一种形成水凝胶的聚合物和至少一种无毒光引发剂化合物的组合物被涂覆到聚合物基底的表面，以至少在其某些区域中形成水凝胶层，然后将水凝胶层用电磁辐射处理，使水凝胶固定在聚合物基底表面上，在其上形成水凝胶层。因此本发明提供了不同于现有技术中由相应单体生成水凝胶的常用的方法，在聚合物基底上固定或定位已完成的水凝胶。根据本发明，水凝胶的固定发生在聚合物表面已经物理涂覆水凝胶之后。

优选的是，形成水凝胶的聚合物基于聚乙烯吡咯烷酮、聚亚烷基二醇、聚乙烯醇、聚乙烯亚胺或聚乙烯胺，更优选基于聚乙烯吡咯烷酮或聚亚烷基二醇，最优选基于聚乙烯吡咯烷酮。

聚乙烯吡咯烷酮（PVP）基聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、含有聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮衍生物或其共聚物的共聚物。聚乙烯吡咯烷酮基聚合物的 K 值不受任何特定限制。优选的是，聚乙烯吡咯烷酮基聚合物具有 15-120 范围内的 K 值，特别优选的 K 值为 120。K 值是分子量的量度（H. Fikentscher, Cellulose Chemistry 13 (1932), 第 58 至 64 页和 71 至 74 页）。在将用于本发明的 PVP 聚合物的聚合条件下使用起始量、温度和 pH 值来设定聚合物的 K 值。根据本发明，还可以使用包含聚乙

烯吡咯烷酮的共聚物。优选这些类型的共聚物中至少 50%，更优选 75%的单体单元是乙烯吡咯烷酮单体。例如，醋酸乙烯酯和乙烯基醚可以是共聚单体。例如，聚乙烯吡咯烷酮的衍生物可以是能够改变或调节生理反应的衍生物。其具体包括能够影响血液凝固或免疫系统功能的化合物。这类聚乙烯吡咯烷酮衍生物包括，例如低聚糖取代的 PVP 聚合物和肽取代的 PVP 聚合物。举例来说，其中的一个例子是 PVP 肝素复合物，如 US-A-4,239,664 中所述，在此作为参考。例如，这类聚乙烯吡咯烷酮衍生物的例子为烷基取代聚合物，如 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基取代的聚乙烯吡咯烷酮衍生物。烷基取代可以发生在亚烷基聚合物的主链上，也可以发生在吡咯烷酮环上。

例如，基于亚烷基二醇的聚合物可以选自聚乙二醇 (PEG) 和聚丙二醇。

可以使用常用于医疗技术中的任意聚合物或共聚物作为聚合物基底，以得到本发明中的水凝胶层。优选的是，可使用由聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯或聚氨酯或其混合物或共聚物制成的聚合物材料作为聚合物基底，根据本发明对其涂覆水凝胶层。例如，SEBS 聚合物基底也可用于该目的。待涂覆的聚合物基底可以是渗析膜、软管、导管、支架或尿道管或至少其一部分。

用于水凝胶形成组合物中的水凝胶形成聚合物和引发剂化合物的浓度不受任何特定限制。但是，浓度应该足够高，以保证所述的表面特性，不形成可以被洗掉的水凝胶层。形成水凝胶组合物的粘度应该适合于所用的涂覆方法。所用的确切浓度可以由专家进行选择。例如，当使用 1 重量%-10 重量%聚乙烯吡咯烷酮 (K 值为 120) 的乙醇或二甲基乙酰胺溶液时，通常所用引发剂化合物的量将为形成水凝胶化合物的 0.1 重量%-0.5 重量%。确切浓度取决于引发剂和形成水凝胶聚合物在各所用溶剂中的溶解性。

通常，水凝胶形成组合物除了含有至少一种水凝胶形成聚合物和至少一种引发剂化合物之外，还含有一种或多种溶剂。溶剂的选择不受限制。例如，其可以是甲醇、乙醇、二甲基乙酰胺、乙腈等，和其混合物。引发剂化合物和水凝胶形成聚合物应能溶解于相同的溶剂或溶剂体系中，以保证水凝胶形成聚合物和引发剂在干燥的反应物层中均匀分布。

在本发明的方法中，使用至少一种无毒光引发剂化合物来固定相应的水凝胶。无毒或生理安全的光引发剂应被理解为 LD<sub>50</sub> (大鼠) ≥500 mg/kg，优选 ≥950 mg/kg，

最优选 2000 mg/kg 的化合物。优选的是，无毒的光引发剂是选自黄素、黄酮、类黄酮和其衍生物；以及烟酰胺（维生素 B3）及其衍生物和噻吨酮的化合物。在 N<sup>10</sup> 位上取代的（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基衍生物和（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷氧基衍生物和核黄素可以是黄素衍生物。例如，黄酮衍生物可以是芸香苷（五羟黄酮-3-rutinosid）和桑色素（2',3',4',5,7-五羟基黄酮）。例如，类黄酮衍生物可以是选自生理安全的黄酮醇、lavanol、黄烷酮、anthocyan 和异类黄酮的化合物。尤其优选用于本发明的是核黄素、芸香苷（五羟黄酮-3-rutinosid）、桑色素（2',3',4',5,7-五羟基黄酮）和烟酰胺；最优选的是烟酰胺。

在本发明中，令人惊奇地发现无毒的光引发剂化合物，如选自黄素、黄酮、类黄酮和其衍生物、以及烟酸及其衍生物和噻吨酮的无毒光引发剂化合物不但适于用作在均质溶液中聚合不饱和单体的光引发剂，还适于用作在相应的聚合物表面上固定已完成的聚乙烯吡咯烷酮基、聚亚烷基二醇基、聚乙烯醇基、聚乙烯亚胺基或聚乙烯胺基聚合物水凝胶的光引发剂。由至少一种水凝胶形成聚合物和至少一种无毒光引发剂化合物组成的水凝胶形成组合物在聚合物表面上用电磁辐射处理，优选紫外到可见光谱范围的电磁照射，其中所述的无毒光引发剂化合物具体是选自黄素、黄酮、类黄酮和其衍生物、烟酸及其衍生物和噻吨酮的一种。然后将根据本发明生成的这些类型水凝胶涂层固定在聚合物基底表面上，也就是说使之不能通过沸水或高压灭菌过程从聚合物表面除去。不局限于此，这些特性还可指示水凝胶层和聚合物表面的共价结合，从而在和血液接触时使这种聚合物的剥离最小化。通过这种方式处理的聚合物基底表面通过本发明的此类水凝胶的涂覆变得亲水，例如可以从表面张力减小和对水的可润湿性增加看出。

特别是通过使用核黄素作为光引发剂，本发明的特有优点在于：通过这种方式处理的聚合物基底，当用紫外线照射时显示出荧光，这可以非常有利地用于水凝胶涂层的质量控制。不描述作为理论基础的机理，荧光的存在可以指示本发明中用作引发剂化合物的已知其荧光特性的核黄素掺入到了水凝胶层中。

例如，可以通过使用 PVP 基聚合物来证实在水凝胶层中同时存在水凝胶形成聚合物，这是因为 PVP 能够和不同的染料形成配合物。因此，在公知为 Lugol's 试剂的碘/碘化钾溶液已知能与 PVP 形成褐色的配合物。公知的 Dragendorff 试剂与 PVP 形成橙-褐色的配合物。举例来说，两种颜色反应在包覆有 PVP/核黄素的表面上都是阳

性的。如果使用涂层组合物或水凝胶形成组合物，而不用相应的光引发剂化合物，在UV照射后得不到附着层。例如，如果将在本发明中的引发剂化合物替换为APS/TEMED引发剂体系，也得不到附着的PVP基水凝胶层。

本发明的另一个目的涉及聚合物基底，其至少在其表面的某些区域固定有聚合物水凝胶层，其中所述的水凝胶层还含有至少一种无毒光引发剂化合物，优选为选自黄素、黄酮、类黄酮和其衍生物、烟酰胺及其衍生物和噻吨酮的一种。可以通过本发明中的方法获得这种聚合物基底。上述的聚合物材料可以用作聚合物基底。待涂覆的聚合物基底可以是渗析膜、软管、导管、支架或尿管或至少其一部分。

将参照下面的实施例更详细地解释本发明。

## 实施例

### 实施例 1

室温下，将核黄素（Sigma, R-7649, EC NO 201-5071）溶解于无水乙醇中直至饱和，滤掉未溶解的部分。将PVP K120（ISP）4重量%溶解于该溶液中。将该涂层溶液涂覆到聚合物表面上，干燥后，用波长为170-600 nm的UV-VIS光（照射设备：Fusion 300, Lamp D）照射1-120秒。到UV-VIS灯的距离为100 mm。然后将表面在蒸馏水中煮沸60分钟，或于121°C以蒸气蒸40分钟。可以通过其荧光或与碘/碘化钾或Dragendorff试剂染色的能力来检测水凝胶层。

溶剂的选择和PVP基聚合物的选择都不受限制。也可以使用其他溶剂，如二甲基乙酰胺（DMAC）或其混合物，或具有其他K值的PVP聚合物。

### 实施例 2

将使用DMAC作为溶剂如实施例1所述制备的水凝胶形成涂层溶液通过Tampoprint压印机涂覆到血液透析器的聚氨酯浇铸复合物上，并加热干燥。UV-VIS照射后，PVP水凝胶层可以在可高压灭菌的聚合物表面上检测到，即其不能通过高压灭菌过程从聚合物基底去除。

### 实施例 3

使用乙醇作为溶剂如实施例 1 所述生成的水凝胶形成涂层溶液通过旋涂法均匀地分布在血液透析器的透析帽（接触血液的区域）的内侧，干燥并用 UV-VIS 光照射。透析帽材料为聚丙烯或聚碳酸酯，在这种情况下其在涂覆水凝胶形成溶液之前经电晕处理而活化。UV-VIS 照射后，可以在聚合物表面检测到 PVP 水凝胶层，其是可高压灭菌的，即不能通过高压灭菌过程或沸水煮而从聚合物基底上去除。

#### 实施例 4

室温下，将桑色素（2',3',4',5,7-五羟基黄酮）溶解于无水乙醇中，直至饱和，并滤掉未溶解的部分。将 4 重量%的 PVP K120（ISP）溶解于该溶液中。将该涂层溶液涂覆到聚合物表面上，干燥后用 170-600 nm 波长的 UV-VIS 光（照射设备：Fusion 300, Lamp D）照射 1-120 秒。到 UV-VIS 灯的距离为 100 mm。然后将表面在蒸馏水中煮沸 60 分钟，或于 121 °C 以蒸气蒸 40 分钟。所得的表面是亲水的，可以用 Dragendorff 试剂染色。

溶剂的选择和 PVP 基聚合物的选择都不受限制。也可以使用其他溶剂，如二甲基乙酰胺（DMAC）或其混合物，或具有其他 K 值的 PVP 聚合物。

#### 实施例 5

室温下，将芸香苷（五羟基黄酮-3-rutinosid）溶解于无水乙醇中，直至饱和，并滤掉未溶解的部分。将 4 重量%的 PVP K120（ISP）溶解于该溶液中。将该涂层溶液涂覆到聚合物表面上，干燥后用 170-600 nm 波长的 UV-VIS 光（照射设备：Fusion 300, Lamp D）照射 1-120 秒。到 UV-VIS 灯的距离为 100 mm。然后将表面在蒸馏水中煮沸 60 分钟，或于 121 °C 以蒸气蒸 40 分钟。所得的表面是亲水的，可以用 Dragendorff 试剂染色。

溶剂的选择和 PVP 基聚合物的选择都不受限制。也可以使用其他溶剂，如二甲基乙酰胺（DMAC）或其混合物，或具有其他 K 值的 PVP 聚合物。

#### 实施例 6

制备 4% PVP K120（ISP）/异丙醇溶液。然后，将 0.33 g 烟酰胺溶解于 100 g

溶液中。将该涂层溶液涂覆到聚合物表面上，干燥后用 170-600 nm 波长的 UV-VIS 光在光源透镜(lamp lens)中(照射设备: Fusion 300, Lamp D )照射 1-60 秒。到 UV-VIS 灯的距离为 100 mm。然后将表面在蒸馏水中煮沸 60 分钟，或于 121℃以蒸气蒸 40 分钟。所得的表面是亲水的，可以用 Dragendorff 试剂染色。

溶剂的选择和 PVP 基聚合物的选择都不受限制。也可以使用其他溶剂，如二甲基乙酰胺 (DMAC) 或其混合物，或具有其他 K 值的 PVP 聚合物。

然后将实施例 6 中用乙醇生成的水凝胶形成涂层溶液填充到聚氯乙烯或聚丙烯制得的软管中，除去该溶液后干燥成薄层。UV-VIS 照射后，可以在聚合物表面检测到 PVP 水凝胶层，其是可高压灭菌的，即不能通过高压灭菌过程或沸水煮 1 h 而从软管内表面上去除。

本发明中的方法并不局限于具有特定几何形状或特定材料组分的软管。基本上可以认为能够在其上固定具有所述特性的水凝胶层的任意材料。前提是 PVP 聚合物/引发剂反应层对于所用波长的可达性 (accessibility) 和达到足够高电磁辐射强度的能力。除了产生软管内侧的水凝胶层，自然还可以产生软管外侧的水凝胶层。

### 实施例 7

制备 4% PVP K120 (ISP) /异丙醇溶液。然后，将 0.33 g 噻吨酮溶解于 100 g 溶液中。将该涂层溶液涂覆到聚合物表面上，干燥后用 170-600 nm 波长的 UV-VIS 光在光源透镜中(照射设备: Fusion 300, Lamp D )照射 1-60 秒。到 UV-VIS 灯的距离为 100 mm。然后将表面在蒸馏水中煮沸 60 分钟，或于 121℃以蒸气蒸 40 分钟。所得的表面是亲水的，可以用 Dragendorff 试剂染色。

溶剂的选择和 PVP 基聚合物的选择都不受限制。也可以使用其他溶剂，如二甲基乙酰胺 (DMAC) 或其混合物，或具有其他 K 值的 PVP 聚合物。