



(10) 授权公告号 CN 108603136 B

(45) 授权公告日 2022.07.12

(21) 申请号 201680079911.5

(22) 申请日 2016.11.24

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108603136 A

(43) 申请公布日 2018.09.28

(30) 优先权数据
1520751.7 2015.11.24 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.07.24

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2016/000209 2016.11.24

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/089739 EN 2017.06.01

(73) 专利权人 生物相互作用有限公司
地址 英国伯克郡

(72) 发明人 A. 罗德斯 B.S. 胡达特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
专利代理师 童春媛 鲁炜

(51) Int.Cl.
C10M 169/04 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01)
C10M 173/00 (2006.01)
C09D 139/04 (2006.01)

审查员 陈睢

权利要求书3页 说明书11页

(54) 发明名称

涂布溶液、由其形成的涂层和涂布的医疗设备

(57) 摘要

一种制备涂布溶液的方法,包括以下步骤:
在水中聚合包含N-乙烯基吡咯烷酮和丙烯酸盐(优选甲基丙烯酸盐)的初始单体进料以合成其共聚物,酸化所得共聚物-水混合物以给出沿着共聚物主链的游离羧酸基团,用醇稀释所述水溶液,和加入交联剂,该交联剂能够与羧酸基团反应和在将涂布溶液施加到基材并在其上涂布共聚物之后的稍后阶段固化共聚物。还公开储存中的涂布溶液,涂布在医疗设备或其它制品上或为其一部分的基材的方法,具有如此施加的涂层的基材、制品或医疗设备,以及包装在水合溶液中的涂布的医疗设备。含水-含醇涂布溶液可以长时间储存合适地至少一个月、且理想地显著更长,而不恶化。

1. 一种制备涂布溶液的方法,所述方法包括以下步骤:在水中聚合包含N-乙烯基吡咯烷酮和丙烯酸盐的初始单体进料以合成其共聚物,其中初始单体进料基于总单体含量包含3至35重量%的丙烯酸盐;酸化所得共聚物-水混合物以给出沿着共聚物主链的游离羧酸基团;用醇稀释所述水溶液;和加入交联剂,所述交联剂能够与羧酸基团反应以便固化共聚物;其中所述稀释溶液包含按体积计的1份共聚物-水混合物:1-6份醇;且其中所述交联剂相对于所述共聚物以5.0至50重量%的量加入。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中丙烯酸盐包括选自以下物质的盐中的一种或多种:丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸2-羧基乙酯、甲基丙烯酸2-羧基乙酯和马来酸单-2-(甲基丙烯酰氧基)乙酯。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述初始单体进料包含5至25重量%的丙烯酸盐。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述N-乙烯基吡咯烷酮是1-乙烯基-2-吡咯烷酮。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述初始单体进料包括选自以下的一种或多种另外的单体物质:乙酸乙烯酯、丙烯酰胺、甘油甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸2-羟乙酯、甲氧基聚乙二醇甲基丙烯酸酯、聚乙二醇甲基丙烯酸酯、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、[2-(甲基丙烯酰氧基)乙基]二甲基-(3-磺丙基)氢氧化铵、磷酸2-((2-(甲基丙烯酰氧基)乙基)二甲基铵基)乙基 2-甲氧基乙基酯和磷酸2-((2-(甲基丙烯酰氧基)丙基)二甲基铵基)乙基 2-甲氧基乙基酯。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述另外的单体物质的量不大于总单体混合物的40重量%。

7. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述共聚物-水混合物用盐酸酸化以给出沿着共聚物主链的游离羧酸基团。

8. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中在所述酸化步骤之后,所述溶液的pH为3至4.5范围。

9. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中在所述酸化步骤之后,所述共聚物-水混合物通过除去未反应的单体和低分子量组分纯化。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所除去的低分子量组分包含低于 $10,000\text{g mol}^{-1}$ 的物质。

11. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中在所述稀释步骤之前,含水混合物具有4重量%至12重量%的共聚物浓度。

12. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述醇稀释剂包含异丙醇。

13. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述交联剂包含多官能碳二亚胺或聚碳二亚胺或氮丙啶或聚氮丙啶。

14. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,包括将一种或多种另外的亲水性聚合物加入到含水-含醇共聚物混合物中的另外的步骤。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述一种或多种另外的亲水性聚合物包括为1份聚氨酯:1.5-3份共聚物的重量比例的亲水性聚氨酯聚合物。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述加入的亲水性聚氨酯聚合物以所述交联剂的重量相等重量至四倍重量存在。

17. 通过前述权利要求中任一项所主张的方法制备时的涂布溶液, 其具有: 在不超过40℃的温度下在封闭容器中储存至少30天后, 在不进一步调节的情况下, 仍可用于施加涂层的性质。

18. 一种包含聚(N-乙烯基吡咯烷酮-共-丙烯酸) 共聚物和有效比例的交联剂的含水-含醇涂布溶液, 其中所述N-乙烯基吡咯烷酮组分衍生自未被取代的N-乙烯基吡咯烷酮且所述丙烯酸组分衍生自被取代或未被取代的丙烯酸盐, 所述共聚物具有沿着共聚物主链的游离羧酸基团, 所述交联剂能够与共聚物主链上的羧酸基团反应以便固化共聚物; 其中, 作为相应的丙烯酸钠盐的重量计算, 丙烯酸组分占共聚物质重量的5至25%; 其中所述涂布溶液包含按重量计的1份共聚物-水混合物: 1-6份醇; 且其中所述交联剂相对于所述共聚物以5.0至50重量%的量存在。

19. 根据权利要求18所述的涂布溶液, 其中丙烯酸组分衍生自选自丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸2-羧基乙酯、甲基丙烯酸2-羧基乙酯和马来酸单-2-(甲基丙烯酰氧基) 乙酯的盐中的一种或多种。

20. 根据权利要求18或19所述的涂布溶液, 其中N-乙烯基吡咯烷酮是1-乙烯基-2-吡咯烷酮。

21. 根据权利要求18或19所述的涂布溶液, 其中所述共聚物包含选自以下的一种或多种另外的单体物质: 乙酸乙烯酯、丙烯酰胺、甘油甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸2-羟基乙酯、甲氧基聚乙二醇甲基丙烯酸酯、聚乙二醇甲基丙烯酸酯、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、[2-(甲基丙烯酰氧基) 乙基] 二甲基-(3-磺丙基) 氢氧化铵、磷酸2-((2-(甲基丙烯酰氧基) 乙基) 二甲基铵基) 乙基 2-甲氧基乙基酯和磷酸2-((2-(甲基丙烯酰氧基) 丙基) 二甲基铵基) 乙基 2-甲氧基乙基酯。

22. 根据权利要求21所述的涂布溶液, 其中所述另外的单体物质的量不大于总共聚物的40重量%。

23. 根据权利要求18或19所述的涂布溶液, 其中所述醇稀释剂包含异丙醇。

24. 根据权利要求18或19所述的涂布溶液, 其中所述交联剂包含多官能碳二亚胺或聚碳二亚胺或氮丙啶或聚氮丙啶。

25. 根据权利要求18或19所述的涂布溶液, 其包含一种或多种另外的亲水性聚合物。

26. 根据权利要求25所述的涂布溶液, 其中所述一种或多种另外的亲水性聚合物包括为1份聚氨酯: 1.5-3份共聚物的重量比例的亲水性聚氨酯聚合物。

27. 根据权利要求26所述的涂布溶液, 其中所述亲水性聚氨酯聚合物以所述交联剂的重量的相等重量至四倍重量存在。

28. 根据权利要求25所述的涂布溶液, 其中所述一种或多种另外的亲水性聚合物包括选自以下的亲水性聚合物: 聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(乙二醇)、聚(丙烯酰胺)、聚(乙烯醇)、透明质酸、聚(甲基乙烯基醚)、聚(甲基乙烯基醚-*alt*-马来酸)、聚(甲基乙烯基醚-*alt*-马来酸酐)、聚(丙烯酸)、聚(N-乙烯基吡咯烷酮-共-甲基丙烯酸4-苯甲酰基苯基酯-共-甲氧基聚乙二醇甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸丁基酯) 及其混合物。

29. 根据权利要求17或权利要求18所述的涂布溶液, 其具有以下按重量计的组成:

水中的聚(N-乙烯基吡咯烷酮-共-甲基丙烯酸): 15-30%

亲水性聚氨酯: 0.4-1.4%

异丙醇 (IPA) :60-80%

水:3-10%

亲水性聚合物:0.2-5.0%

聚碳二亚胺交联剂:0.15-0.5%。

30. 根据权利要求17至19中任一项所述的涂布溶液,其包含在封闭的储存容器中。

31. 一种涂布基材的方法,包括将根据权利要求17至30中任一项所述的涂布溶液施加到基材,蒸发所述溶液以在其上留下未固化的聚合物涂层,且将所述涂层固化到所述基材上。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述涂布溶液先前已经储存在封闭的储存容器中至少30天。

33. 根据权利要求31或32所述的方法,其中所述涂层通过在烘箱中加热或通过微波辐射固化。

34. 根据权利要求31或32所述的方法,其中所述基材是医疗设备的表面。

35. 一种医疗设备,其具有通过根据权利要求34的方法涂布的表面。

36. 根据权利要求35所述的医疗设备,其浸没在水合介质中。

37. 根据权利要求36所述的医疗设备,其密封在包含所述设备和所述水合介质的包装中。

38. 包含根据权利要求37所述的医疗设备的密封包装,其中所述包装的全部内容物已经被灭菌。

涂布溶液、由其形成的涂层和涂布的医疗设备

发明领域

[0001] 本发明涉及涂布溶液和制备它们的方法、用这些溶液涂布的方法和由溶液形成的涂层,以及提供有这种涂层的医疗设备或其它制品,但特别是旨在被插入到人类或非人类动物身体中的医疗设备。本发明更具体地涉及用于医疗设备的涂层,其包含平滑聚合物以便增强设备在与身体接触时的性质。

[0002] 发明背景

[0003] 用于医疗设备的平滑涂层旨在促进设备的插入、操纵、铰接和除去。典型的这种设备是导管和其它管。通过用潜在平滑的涂布材料涂布设备的部分或全部,或通过由这种材料制造它,这种设备通常提供有潜在平滑的表面。通常的情况是,即将要将这种设备插入到身体中之前,潜在平滑的表面需要水合,典型地通过将其浸入无菌盐水溶液或水中以充分发展其平滑性。

[0004] 在使用之前,合乎需要的是能够可靠地将这种医疗设备长时间储存在水或盐水溶液中,例如在密封的即用型袋或囊中。然而,特别是与涂布的设备有关,这需要稳定和耐用的平滑涂层,该涂层在包装和使用之间的时间期间将经得起处理和储存,而涂层或其平滑性质没有明显的劣化。

[0005] 此外,用于将平滑涂层施加到设备的现有涂布溶液往往短寿命。许多涂布溶液随着时间的推移具有粘度增加的趋势,这对于连续涂布过程中的一致应用是有害的,且甚至会胶凝。因此,在使用期间需要定期更换涂布溶液,这导致当需要中断涂布管线以清洗并重新填充浸渍罐时生产效率低,且浪费大。

[0006] 需要在涂布溶液中包括交联剂的现有平滑涂层经常需要正好在使用前加入交联剂,且在生产运行期间加入另外的交联剂以“重新活化”涂布溶液。

[0007] 发明概述

[0008] 作为本专利申请的主题的本发明的要素包括:制备涂布溶液的方法,通过该方法制备的涂布溶液,储存的涂布溶液,在医疗设备或其它制品上或为医疗设备或其它制品的一部分的基材的涂布方法,具有如此施加的涂层的基材、制品或医疗设备,包装在水合溶液中的涂布的医疗设备,以及涂布的基材、制品或医疗设备,其中所述涂层具有某些新颖和有利的特征。

[0009] 本发明致力于改善涂布溶液,目的是提供一种或多种不同优点,其可以包括具有延长的适用期(表示涂布溶液的储存寿命和使用寿命二者)的涂布溶液;避免正好在将溶液施加到设备之前混入交联剂的需要;减少生产期间丢弃和更换涂布溶液的频率;减少浪费;容易使用;以及在设备上固化后可以长时间段储存在水中的稳定涂层,从而能够生产即用型预水合产品。

[0010] 本发明的各个方面具体包括在所附权利要求中阐述的那些,且还包括在以下详述中公开、提及和讨论的其它方面,以及在本文具体实施例中阐述的那些。

[0011] 详述

[0012] 制备涂布溶液的方法包括以下步骤:在水中聚合包含N-乙烯基吡咯烷酮和丙烯酸

盐(优选甲基丙烯酸盐)的初始单体进料以合成其共聚物,将所得共聚物-水混合物酸化以给出沿着共聚物主链的游离羧酸基团,用醇稀释所述水溶液,和加入交联剂,所述交联剂能够与羧酸基团反应和在将涂布溶液施加到基材并在其上涂布共聚物之后的稍后阶段固化共聚物。

[0013] 本发明规定,在加入交联剂和通过将溶液施加到基材而进一步使用溶液之间的时间期间,可以将含水-含醇溶液储存延长的时期,合适地至少一个月,且合乎需要地显著更长。

[0014] 应当理解,这里的“丙烯酸盐”在其广义上用于表示被取代以及未被取代的丙烯酸衍生物。可被包括用于与所选N-乙烯基吡咯烷酮物质共聚的单体丙烯酸盐为以下物质的盐:丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸2-羧基乙酯、甲基丙烯酸2-羧基乙酯、甲基丙烯酰基-L-赖氨酸、马来酸单-2-(甲基丙烯酰氧基)乙酯。可能的丙烯酸盐之中有甲基丙烯酸钡、甲基丙烯酸锂、丙烯酸镁、丙烯酸钠、(二)甲基丙烯酸锌、甲基丙烯酸钠、丙烯酸锌、丙烯酸钙、丙烯酸钾。其它盐包括丙烯酸3-磺丙酯钾盐、甲基丙烯酸3-磺丙酯钠盐。因此,丙烯酸盐的合适阳离子包括锂、钠、钾、镁、钡和锌,最通常优选钠。也可以包括被保护的丙烯酸即丙烯酸酐、甲基丙烯酸酐作为共聚单体。

[0015] 基于总单体含量,初始单体进料可具体包含约3至35重量%,且优选约5至约25重量%的丙烯酸盐,以产生合适的酸含量,使交联剂与涂层反应并稳定涂层,而不会过度损害溶液的粘度。为了一致地计算重量比例,将丙烯酸盐视为钠盐。

[0016] 尽管单体进料中的单体物质可以仅包含N-乙烯基吡咯烷酮(通常为未被取代的N-乙烯基吡咯烷酮,且在很多情况下特别为1-乙烯基-2-吡咯烷酮)和丙烯酸盐(优选甲基丙烯酸盐),所述共聚物还可以包括小比例的另外的单体物质,其与本发明的储存和涂布益处相容。任何这种另外的单体物质也应当包含在初始单体进料中。

[0017] 这种另外的共聚单体可以包括:乙酸乙烯酯(有助于涂层粘附),丙烯酰胺(有助于平滑性),甘油甲基丙烯酸酯(增加亲水性),甲基丙烯酸2-羟基乙酯(增加亲水性),甲氧基聚乙二醇甲基丙烯酸酯(增加平滑性和柔韧性),聚乙二醇甲基丙烯酸酯(增加平滑性和柔韧性),2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱(增加亲水性)。两性离子共聚单体包括[2-(甲基丙烯酰氧基)乙基]二甲基-(3-磺丙基)氢氧化铵、磷酸2-((2-(甲基丙烯酰氧基)乙基)二甲基铵基)乙基 2-甲氧基乙基酯 (2-((2-(methacryloyloxy)ethyl)dimethylammonio)ethyl 2-methoxyethyl phosphate)和磷酸2-((2-(甲基丙烯酰氧基)丙基)二甲基铵基)乙基 2-甲氧基乙基酯 (2-((2-(methacryloyloxy)propyl)dimethylammonio)ethyl 2-methoxyethyl phosphate)。

[0018] 可以采用共聚单体的不同组合。任何另外的单体的量不应大于总单体混合物的50重量%,且优选不大于40重量%。

[0019] 如本领域中已知,使用合适的引发剂例如自由基引发剂如偶氮或过氧化物引发剂(其可以通过热(加热)或光(UV或可见光)引发来引发)在标准条件下进行单体的共聚。

[0020] 我们已经发现作为盐合成初始共聚物是有利的,但后来以其酸形式交联它。我们已经发现作为游离酸(例如甲基丙烯酸)聚合会导致不溶性聚合盐形成,由此在聚合期间形成的聚(N-乙烯基吡咯烷酮)和聚(甲基丙烯酸)一起形成聚合盐,从溶液沉淀出来。因此,当酸以其盐形式存在时形成共聚物是有利的。然后需要转化成游离酸以实现交联,否则将不

与交联剂发生反应。聚合后的酸化将合成的共聚物盐转化成游离酸并产生作为副产物的氯化钠,其可以在纯化期间除去。优选的酸是盐酸,但许多其它酸也是可行的。

[0021] 在酸化之后,通过除去未反应的单体和低分子量组分(例如低于 $10,000\text{g mol}^{-1}$)来合乎需要地纯化共聚物-水混合物。为此,可将溶液透析或沉淀,以除去一些或基本上全部的这种低分子量物质。未反应的单体、低聚物和盐的除去可以通过用于进行透析的膜的截留分子量(MWCO)来控制。例如,可使用 $12\text{-}14,000\text{g mol}^{-1}$ MWCO膜来适当地除去低于 $10,000\text{g mol}^{-1}$ 的物质。

[0022] 在酸化和任选的纯化之后,溶液的pH合乎需要地为约4.5或更低,典型地在3至4.5的范围内。在该整个范围内大于3.5或4.0的pH可以是可接受的,小于4.0或3.5的pH同样可以。

[0023] 含水混合物合适地具有至少约4重量%且小于约12重量%,优选5.0重量%或更大,且优选7.5重量%或更小的共聚物浓度。

[0024] 然后进行用醇稀释含水共聚物溶液的步骤,使得稀释的溶液典型地包含1份共聚物-水混合物:1-6份(典型地2-4份,例如3份)醇。这些相对比例可以按重量测量,或可以更方便地按体积测量。醇可以是异丙醇(IPA,2-丙醇)或其它低级烷醇,例如C1-C5烷醇,如甲醇,乙醇,丙醇(1-丙醇)或丁醇(1-丁醇,2-丁醇,叔丁醇),戊醇,或其混合物。其它水和/或醇混溶性溶剂可以以小比例存在于最终的涂布溶液中。

[0025] 交联剂可以从市售可得许多交联剂中选择,且优选多官能碳二亚胺或聚碳二亚胺(即,每分子具有至少两个反应性官能碳二亚胺基团的一种),其与羧酸基团选择性反应。或它可以是多官能氮丙啶或聚氮丙啶(即每分子具有至少两个反应性官能氮丙啶基团的一种)。该交联剂增强涂布的设备表面上的涂层稳定性。与替代物例如异氰酸酯相比,优选的交联剂对水的存在较不敏感且能够实现长的适用期时间。它们的反应性表示它们可以使用标准烘箱热固化。

[0026] 在根据本发明的涂布溶液的制备中,含水共聚物的浓度(更具体地,游离酸含量)和加入的交联剂的量之间的平衡应当使得在随后涂布制品并固化其上的涂层后获得稳定的耐用涂层,同时仍保持延长的适用期,这表示溶液在使用前的储存中不会过快胶凝。例如,如果加入太多的交联剂,涂层将非常稳定,但涂布溶液将在几天内胶凝。类似地,如果含水聚合物的浓度(游离酸含量)太高,则又将提供稳定的涂层,但适用期将显著降低(将变得太粘稠而不能使用)。因此,保持平衡是重要的。我们已经发现含水共聚物的5.0-7.5重量%的浓度很好地起作用(即,水中5.0-7.5重量%的共聚物)。

[0027] 典型地,交联剂以相对于共聚物5.0至50重量%,更优选10至40重量%的量加入。

[0028] 在每种具体情况下,交联剂与共聚物的游离酸含量的比例将取决于所使用的具体交联剂。相应地管理共聚物水溶液的浓度和交联剂含量以在延长的储存期内保持涂布溶液的稳定性,同时保持从其沉积的涂层的平滑性和粘合性(耐用性),且在这样的储存之后固化。该溶液优选具有约1.0至约10重量%的固体含量。优选的最小值为约1.5重量%。优选的最大值为约5.0重量%。

[0029] 另外的方法步骤可以包括将一种或多种另外的聚合物加入到含水-含醇共聚物混合物中。这些另外的聚合物可用于改善成膜性质和整体涂层稳定性。这种另外的聚合物可以包括亲水性聚氨酯,例如基于聚醚的亲水性聚氨酯,其实例市售可得,且可以在合适的溶

剂中配制,合适的溶剂例如为水和异丙醇或其它合适的溶剂,例如低级(C1-C5)烷醇,包括甲醇、乙醇、丙醇(例如1-丙醇、2-丙醇)、丁醇(例如1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇)、戊醇,和其它水和/或醇混溶性溶剂或其混合物,例如2-丁酮、四氢呋喃、叔丁基甲基醚、1-甲基-2-吡咯烷酮。

[0030] 其它这种另外的聚合物添加还可以包括亲水性聚合物,例如聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(乙二醇)、聚(丙烯酰胺)、聚(乙烯醇)、透明质酸、聚(甲基乙烯基醚)、聚(甲基乙烯基醚-alt-马来酸)、聚(甲基乙烯基醚-alt-马来酸酐)、聚(丙烯酸)、聚(N-乙烯基吡咯烷酮-共-4-甲基丙烯酸苯甲酰基苯基酯-共-甲氧基聚乙二醇甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸丁基酯)或其混合物的任何选择。这些另外的聚合物可用于改善涂层的平滑性和干燥时间。可以通过在涂布溶液中使用另外的聚合物来调节的其它固化涂层性质包括柔韧性、耐用性、粘合性、相容性和颜色等。

[0031] 前述另外的聚合物添加适合地在延长的储存期之前进行,尽管可以在稍后进行。

[0032] 因此,通过本发明提供的含水-含醇涂布溶液包含聚(N-乙烯基吡咯烷酮-共-丙烯酸、优选甲基丙烯酸)以及有效比例的交联剂,特别是多官能碳二亚胺或聚碳二亚胺,或多官能氮丙啶或聚氮丙啶,应当注意到N-乙烯基吡咯烷酮的备选物质和丙烯酸盐(酯)的备选物质被设想到。该溶液的醇含量有助于溶解交联剂并有助于涂布过程,例如将涂层沉积到基材上。如上所述,加入到含水-含醇共聚物溶液中的交联剂的比例将取决于许多因素,包括共聚物的浓度——浓度越高,所需交联剂的量越低。

[0033] 在含有另外的聚氨酯组分的涂布溶液中,亲水性聚氨酯通常可以以如下的重量比例被包含:约1份聚氨酯:1.5-3份共聚物,更经常为每份聚氨酯1.7份或更多、或2.5份或更少的共聚物;二者都溶解在含水-含醇溶液中。该另外的亲水性聚氨酯可以以等于交联剂重量的四倍、或多于交联剂重量的1.5倍、或至多达3倍的重量存在。

[0034] 优选的涂布溶液含有以下重量百分比范围内的各种组分:

[0035] 水中的聚(N-乙烯基吡咯烷酮-共-甲基丙烯酸):15-30%

[0036] 亲水性聚氨酯:0.4-1.4%

[0037] 异丙醇(IPA):60-80%

[0038] 水:3-10%

[0039] 亲水性聚合物:0.2-5.0%

[0040] 聚碳二亚胺交联剂:0.15-0.5%

[0041] 可以包含其它组分,并对百分比进行相应调节。这些组分可以包括物理改性剂(例如增强涂层特征的润湿剂),以及化学改性剂和抗微生物剂。

[0042] 本发明规定,在加入交联剂和通过将溶液施加到基材来进一步使用溶液之间的时间期间,可以将含水-含醇溶液储存在封闭容器中,合适地至少一个月(30天),且合乎需要地六个月或更多。在该时间段期间,并受到适当的保护以防高温,该溶液仍可用于涂布目的。合适的储存容器可以为塑料的,例如高密度聚乙烯或聚丙烯,和/或玻璃瓶和/或不锈钢或其它容器、简便油桶、筒,通常含有1L至25L涂布溶液。在储存期间,溶液合乎需要地不暴露于高于40°C的温度长于7天的连续时期。因此,本发明提供一种通过本发明的方法制备的涂布溶液,其具有在不大于40°C的温度下在封闭容器中储存至少30天后,无需进一步调节而仍可用于施加涂层的性质。

[0043] 涂布基材的方法包括将根据本发明的涂布溶液施加到基材,蒸发溶液以在其上留下未固化的聚合物涂层,和将涂层固化到基材上。固化包括使共聚物交联,且合适地在烘箱中或通过微波辐射加热到例如40至100℃、通常60至80℃的升高的温度经合适的时间长度例如0.25至5小时、优选0.5至1.5小时来合适地实现。通常,涂层的固化时间与温度有关,使得如果采用大于90℃的温度,许多涂层可以在15分钟内固化。我们已经发现主要的限制是下面的医疗设备本身以及它在不损坏(例如变形或翘曲)的情况下能承受什么样的最大温度。快速固化时间是有益的,因为可以减少生产时间,因此可以提高生产量。

[0044] 基材可以是医疗设备的表面,且可以是医疗设备的整个表面。设备包括Foley导管(胶乳、聚氨酯和有机硅)、间歇(泌尿)导管(PVC和胶乳)、PTCA(经皮腔内冠状动脉成形术)导管、气囊导管、气管内管、直肠导管、直肠锥体、内窥镜、引流导管、扩张器、导引器鞘、人工晶状体插入器、气管扩张器、插管、针、整形外科植入物和导丝。涂层可以通过标准技术来施加,包括浸渍、喷涂、涂漆、擦拭和轧制。

[0045] 已经发现,取决于涂布溶液的制剂,可以实现溶液的1至12个月的适用期(储存寿命),而不会导致溶液粘度的有害增加或没有溶液胶凝,且溶液在该时间段期间保持可用。正好在使用之前或在使用期间加入交联剂或正好在使用之前或在使用期间反复排出和重新填充涂料的不方便的需要(如现有涂布溶液的情况下可发生的)可通过本发明减少或完全避免,同时仍然获得耐磨损和分层的稳定的平滑涂层。可以调节制剂以控制和延长涂层干燥时间。

[0046] 根据本发明的涂布设备可以长时间储存在包括水或盐水或其它溶液(例如清洁、灭菌、抗微生物或抗菌溶液)的水合介质中,使得它们特别适用于即用型和多用途产品,包括泌尿导管。因此,本发明延伸到储存在水合介质中的具有根据本发明的平滑涂层的被包装设备。包装可以选自对包含水合介质可接受并适用于相关设备的任何包装。该设备将通常密封到包装中,直到需要使用它。合适的包装可以包括袋、囊、箔、套管、包封、托盘、鞘、瓶、管、纸箱和膜。

[0047] 旨在要施加本发明的涂层的医疗设备在使用它们时通常需要无菌。因此,本发明的实践可以包括灭菌步骤。储存在水合介质中的涂布的设备应当是无菌的。已知用于医疗设备的许多灭菌手段;它们中优选用于本发明的是环氧乙烷灭菌技术,以及 γ 射线和电子束照射。

[0048] 下面以一系列具体实施例公开本发明的其它方面,其包括标识为用于比较目的的参考实施例的一些。

实施例

[0049] 实施例1-3强调基础聚合物的合成。它们强调包含与本发明的储存和涂布益处相容的另外的单体物质。它们也显示可能的纯化方法(例如透析),以及在酸化和纯化后获得的典型浓度。

[0050] 实施例1:聚(N-乙基吡咯烷酮-共-丙烯酸)的合成

[0051] 该实施例展示基础聚合物的合成。

[0052] 向装配有氮气(N_2)入口的250mL烧瓶中加入N-乙基吡咯烷酮(NVP)(27g)、水(100g)和丙烯酸钠(3g)。将混合物加热到70℃,同时用 N_2 吹扫。一旦温度达到70℃,一批加

入2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈) (AMBN) (0.1g) (溶解在1g NVP中)以引发聚合。聚合进行100分钟,在此之后加入含有HCl (50%) (4.5mL)的水(100g)以猝灭反应并酸化所得共聚物-水混合物,从而提供沿着共聚物主链的游离羧酸基团。将混合物搅拌并冷却,且然后通过使用12-14,000g mol⁻¹的截留分子量(MWCO)对水(约10L)进行膜透析来纯化约16小时。在透析后,最终的共聚物溶液具有6.4%w/w的浓度和4.4的pH,因此表明共聚物-水混合物被成功酸化。

[0053] 实施例2:聚(N-乙烯基吡咯烷酮-共-甲基丙烯酸)的合成

[0054] 该实施例展示基础聚合物的合成。

[0055] 向装配有N₂入口的250mL烧瓶中加入NVP (27g)、水(100g)和甲基丙烯酸钠(3g)。将混合物加热到70℃,同时用N₂吹扫。一旦温度达到70℃,一批加入AMBN (0.1g) (溶解在1g NVP中)以引发聚合。反应进行100分钟,在此之后加入含有HCl (50%) (4.5mL)的水(100g)以猝灭反应并酸化所得共聚物-水混合物,由此提供沿着共聚物主链的游离羧酸基团。将该混合物搅拌并冷却,且然后通过使用12-14,000 g mol⁻¹的截留分子量(MWCO)对水(约10L)进行膜透析来纯化约16小时。在透析后,最终的共聚物溶液具有6.1%w/w的浓度和4.5的pH,因此表明共聚物-水混合物被成功酸化。

[0056] 实施例3:聚(N-乙烯基吡咯烷酮-共-甲基丙烯酸-共-甲氧基聚乙二醇甲基丙烯酸酯)的合成

[0057] 该实施例展示包括另外的单体的基础聚合物的合成。

[0058] 向装配有N₂入口的250mL烧瓶中加入NVP (27g)、水(100g)、甲基丙烯酸钠(3g)和甲氧基聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯(MPEGMA) (1.5g)。将混合物加热到70℃,同时用N₂吹扫。一旦温度达到70℃,一批加入AMBN (0.1g) (溶解在1g NVP中)以引发聚合。反应进行100分钟,在此之后加入含有HCl (50%) (4.5mL)的水(100g)以猝灭反应并酸化所得共聚物-水混合物,由此提供沿着共聚物主链的游离羧酸基团。将混合物搅拌并冷却,且然后通过使用12-14,000g mol⁻¹的截留分子量(MWCO)对水(约10L)进行膜透析来纯化约16小时。在透析后,最终的共聚物溶液具有6.8%w/w的浓度和4.5的pH,因此表明共聚物-水混合物被成功酸化。

[0059] 实施例4至6强调聚合物如何与交联剂一起配制(混合)。给出两种类型的交联剂,多官能碳二亚胺和多官能氮丙啶。实施例6显示聚合物如何可以在没有交联剂的情况下配制,其被包括以强调交联剂需求,即如果不将交联剂加入到制剂中,则涂层不稳定(耐用)。

[0060] 实施例4:具有交联剂多官能聚碳二亚胺的制剂

[0061] 该实施例展示基础聚合物如何与碳二亚胺交联剂混合。

[0062] 将实施例2中制备的共聚物溶液(20g)与异丙醇(IPA) (60mL)混合并搅拌至均匀。向其中加入多官能聚碳二亚胺交联剂(0.4g)并搅拌溶液直至交联剂溶解(约30分钟)。溶液的浓度为2.0%w/w。

[0063] 实施例5:具有交联剂多官能氮丙啶的制剂

[0064] 该实施例展示基础聚合物如何与氮丙啶交联剂混合。

[0065] 将实施例2中制备的共聚物溶液(20g)与IPA (60mL)混合并搅拌直至均匀。向其中加入三羟甲基丙烷三(2-甲基-1-氮丙啶丙酸酯) (0.3g)并搅拌该溶液直至交联剂溶解(约30分钟)。溶液的浓度为1.9%w/w。

[0066] 实施例6:不具有交联剂的制剂

[0067] 该实施例展示基础聚合物如何与醇混合(无交联剂)。

[0068] 将实施例2中制备的共聚物溶液(20g)与IPA(60mL)混合并搅拌直至均匀。溶液的浓度是1.5%w/w。

[0069] 实施例7至8强调以下另外的方法步骤:将一种或多种另外的聚合物加入到混合物,例如基于聚醚的亲水性和热塑性聚氨酯,其可用于改善在某些基材上的成膜性能,从而扩大可被涂布的材料范围。

[0070] 实施例7:包含Hydromed D640(市售可得产品)的制剂

[0071] 该实施例展示如何将另外的聚合物配制(加入)到基础聚合物制剂以提供具有增强的成膜品质的涂层。

[0072] 将Hydromed D640(0.75g)溶解在IPA/水(50mL/6.25mL)的混合物中。向其中加入实施例2中制备的共聚物(25g),并将溶液混合直至均匀(约30分钟)。单独地,将多官能聚碳二亚胺交联剂(0.375g)溶解在IPA(43.75mL)中并将该混合物加入到聚合物溶液中并搅拌2小时。该溶液的最终浓度是2.5%w/w。

[0073] 实施例8:包含HydroSlip C(市售可得产品)的制剂

[0074] 该实施例展示如何将另外的聚合物配制(加入)到基础聚合物制剂以提供具有增强的成膜品质的涂层。

[0075] 将HydroSlip C(0.10g)溶解在IPA/水(10mL/1.25mL)的混合物中。向其中加入实施例2中制备的共聚物(5g)并将溶液混合直至均匀(约30分钟)。单独地,将多官能聚碳二亚胺交联剂(0.075g)溶解在IPA(8.75mL)中并将混合物加入到聚合物溶液中并搅拌2小时。溶液的最终浓度为2.3%w/w。实施例9至11强调可包含亲水性聚合物的另外的聚合物加入,其可用于改善涂层的平滑性和干燥时间。

[0076] 实施例9:包含亲水性聚合物聚(乙烯基吡咯烷酮)的制剂

[0077] 该实施例展示如何配制(加入)另外的亲水性聚合物。

[0078] 将Hydromed D640(0.75g)溶解在IPA/水(50ml/6.25ml)的混合物中。向其中加入实施例2中制备的共聚物(25g)并将溶液混合直至均匀(约30分钟)。单独地,将聚(乙烯基吡咯烷酮)(PVP)(0.75g)溶解在IPA(32mL)中。一旦溶解,将其加入到预先制备的聚合物溶液中并混合直至均匀。通过将多官能碳二亚胺交联剂(0.375g)溶解在IPA(11.75mL)中来制备交联剂溶液。然后将其加入到聚合物混合物中。将最终溶液搅拌2小时。浓度为3.2%w/w。

[0079] 实施例10:包含亲水性聚合物聚(乙二醇)的制剂

[0080] 这个实施例展示如何配制(加入)另外的亲水性聚合物。

[0081] 将Hydromed D640(0.75g)溶解在IPA/水(50ml/6.25ml)的混合物中。向其中加入实施例2中制备的共聚物(25g)并将溶液混合直至均匀(约30分钟)。单独地,将聚(乙二醇)(PEG)(0.5g)溶解在IPA(32mL)中。一旦溶解,将其加入到预先制备的聚合物溶液中并混合直至均匀。通过将多官能碳二亚胺交联剂(0.375g)溶解在IPA(11.75mL)中,且然后将其加入到聚合物混合物中来制备交联剂溶液。将最终溶液搅拌2小时。浓度为3.0%w/w。

[0082] 实施例11:包含亲水性聚合物透明质酸的制剂

[0083] 该实施例展示如何配制(加入)另外的亲水性聚合物。

[0084] 通过将HA(0.6g)溶解在水(100g)中制备0.6%w/v的透明质酸钠盐(HA)溶液。将实施例2中制备的共聚物溶液(4g)与水(3g)和HA溶液(3g)组合。在搅拌下将IPA(14mL)逐滴加入到该混合物中,从而得到澄清溶液。然后将Hydromed D640(0.15g)溶解在该混合物中。单

独地,将多官能碳二亚胺交联剂(0.057g)溶解在IPA(1mL)中,且然后加入到涂布溶液中。将该溶液搅拌2小时。涂布溶液的浓度为2.0%w/w。

[0085] 实施例12至15强调如何使用各种技术(例如浸渍或擦拭)将先前实施例中制备的聚合物/制剂涂布到各种基材/医疗设备上以及它们如何使用各种温度/时间固化。

[0086] 实施例12:使用浸涂技术将实施例4中制备的制剂涂布到PVC间歇导管上

[0087] 该实施例展示实施例4中制备的涂布制剂可以如何施加到特定的基材/设备以及它如何在特定的温度下固化特定的时间段。

[0088] 首先通过用IPA浸湿的无绒布擦拭来清洁PVC间歇导管。一旦干燥,将它们浸入实施例4中制备的涂布溶液中并浸没约10秒。在此之后,将它们取出并在环境条件下干燥至少10分钟。然后将它们转移到烘箱中并在70°C下加热1小时以固化涂层。在包装前使样品冷却。

[0089] 实施例13:使用浸涂技术将实施例6中制备的制剂涂布到PVC间歇导管上

[0090] 该实施例展示实施例6中制备的涂布制剂(不具有交联剂)可以如何施加到特定的基材/设备以及它如何可以在特定的温度下加热特定的时间段。该实施例被作为比较包括,以显示用交联剂配制的涂层和不用交联剂配制的涂层之间的差异。

[0091] 首先通过用IPA浸湿的无绒布擦拭来清洁PVC间歇导管。一旦干燥,将它们浸入实施例6中制备的涂布溶液中并浸没约10秒。在此之后,将它们取出并在环境条件下干燥至少10分钟。然后将它们转移到烘箱中并在70°C下加热1小时。在包装前使样品冷却。

[0092] 实施例14:使用浸涂技术将实施例7中制备的制剂涂布到有机硅Foley导管上

[0093] 该实施例展示如何可以通过掺入另外的基于聚醚的聚氨酯将实施例7中制备的涂布制剂施加到更具有挑战性的基材,所述基于聚醚的聚氨酯用来改善涂层的成膜性质。

[0094] 首先通过用IPA浸湿的无绒布擦拭来清洁有机硅Foley导管。一旦干燥,将它们浸入实施例7中制备的涂布溶液中并浸没约15秒。在此之后,将它们取出并在环境条件下干燥至少10分钟。然后将它们转移到烘箱中并在70°C下加热1小时以固化涂层。在包装前使样品冷却。

[0095] 实施例15:使用浸涂技术将实施例9中制备的制剂涂布到PVC间歇导管上

[0096] 该实施例展示如何可以将实施例9中制备的涂布制剂施加到特定的基材/设备,以及它如何可以在特定的温度下固化特定的时间段。

[0097] 首先通过用IPA浸湿的无绒布擦拭来清洁PVC间歇导管。一旦干燥,将它们浸入实施例9中制备的涂布溶液中并浸没约10秒。在此之后,将它们取出并在环境条件下干燥至少10分钟。然后将它们转移到烘箱中并在70°C下加热45分钟以固化涂层。在包装前使样品冷却。

[0098] 实施例16:使用浸涂技术将实施例11中制备的制剂涂布到聚氨酯导管上

[0099] 该实施例展示如何可以将实施例11中制备的涂布制剂施加到特定的基材/设备以及它如何可以在特定的温度下固化特定的时间段。

[0100] 首先通过用IPA浸湿的无绒布擦拭来清洁聚氨酯导管。一旦干燥,将它们浸入实施例11中制备的涂布溶液中并浸没约10秒。在此之后,将它们取出并在环境条件下干燥至少10分钟。然后将它们转移到烘箱中并在70°C下加热45分钟以固化涂层。在包装前使样品冷却。

[0101] 实施例17:使用擦拭涂布技术将实施例9中制备的制剂涂布到聚酰胺PTCA导管上

[0102] 该实施例展示如何可以将实施例9中制备的涂布制剂施加到特定的基材/设备以及它如何可以在特定的温度下固化特定的时间段。

[0103] 首先通过用IPA浸湿的无绒布擦拭来清洁聚酰胺PTCA导管。一旦干燥,使用实施例9中制备的溶液擦拭涂布它们并在环境条件下干燥至少10分钟。然后将它们转移到烘箱中并在65°C下加热1.5小时以固化涂层。在包装前使样品冷却。

[0104] 实施例18:将实施例9中制备的制剂涂布到基于热塑性弹性体(TPE)的导管上

[0105] 该实施例展示如何可以将实施例9中制备的涂布制剂施加到特定的基材/设备以及它如何可以在特定的温度下固化特定的时间段。

[0106] 首先通过用IPA浸湿的无绒布擦拭来清洁基于热塑性弹性体(TPE)的导管。一旦干燥,将它们浸入实施例9中制备的涂布溶液中并浸没约10秒。在此之后,将它们取出并在环境条件下干燥至少10分钟。然后将它们转移到烘箱中并在95°C下加热8分钟以固化涂层。在包装前使样品冷却。

[0107] 实施例19至25证实前述实施例中制备的涂布设备的性质/功能,例如降低的摩擦(增加的平滑性)、涂层稳定性(耐用性)和增加的干燥时间。

[0108] 实施例19:涂布的实施例12的测试

[0109] 评估实施例12中涂布的PVC导管的其使用结晶紫染料的涂层均匀性、其在水中水合20秒后的平滑性以及使用湿手套测试和随后的染料的涂层耐用性。在所有情况下,涂层在采用的测试条件下均匀、平滑且耐用。涂层表现出约3分钟的干燥时间和低于0.3的摩擦系数。

[0110] 实施例20:涂布的实施例13的测试

[0111] 评估实施例13中涂布的PVC导管的其使用结晶紫染料的涂层均匀性、其在水中水合20秒后的平滑性和使用湿手套测试和随后的染料的涂层耐用性。均匀性和初始平滑性是足够的,然而在轻度磨损下涂层容易从导管表面除去。因此表明交联剂必须加入到制剂中。

[0112] 实施例21:涂布的实施例14的测试

[0113] 评估实施例14中涂布的有机硅导管的其使用结晶紫染料的涂层均匀性、其在水中水合20秒后的平滑性和使用湿手套测试和随后的染料的涂层耐用性。在所有情况下,涂层在采用的测试条件下均匀、平滑且耐用。

[0114] 实施例22:涂布的实施例15的测试

[0115] 评估实施例15中涂布的PVC导管的其使用结晶紫染料的涂层均匀性、其在水中水合20秒后的平滑性以及使用湿手套测试和随后的染料的涂层耐用性。在所有情况下,涂层在采用的测试条件下均匀、平滑且耐用。作为PVP包含的结果,涂层展示约6分钟的干燥时间,即涂布的实施例12所示的干燥时间的两倍长。摩擦系数通常低于0.2。而且,45分钟的固化时间足以提供所需的涂层性质。

[0116] 实施例23:涂布的实施例16的测试

[0117] 评估实施例16中涂布的聚氨酯导管的其使用结晶紫染料的涂层均匀性、其在水中水合20秒后的平滑性和使用湿手套测试和随后的染料的涂层耐用性。在所有情况下,涂层在采用的测试条件下均匀、平滑且耐用。注意到作为HA包含的结果,与涂布的实施例12相比,平滑性增加。摩擦系数通常低于0.2。而且,45分钟的固化时间足以提供所需的涂层性

质。

[0118] 实施例24:涂布的实施例17的测试

[0119] 评估实施例17中涂布的聚酰胺导管的其使用结晶紫染料的涂层均匀性、其在水中水合20秒后的平滑性和使用湿手套测试和随后的染料的涂层耐用性。在所有情况下,涂层在采用的测试条件下均匀、平滑且耐用。

[0120] 实施例25:涂布的实施例18的测试

[0121] 评估实施例18中涂布的TPE导管的其使用结晶紫染料的涂层均匀性、其在水中水合20秒后的平滑性和使用湿手套测试和随后的染料的涂层耐用性。在所有情况下,涂层在采用的测试条件下均匀、平滑且耐用。意料不到地,注意到涂层的品质类似于涂布的实施例15中获得的涂层的品质,由此强调当采用较高的固化温度时,较短的固化期间(8分钟)后可以获得所需的涂层性质。

[0122] 实施例26至27展示前述实施例中制备的涂布制剂的适用期增加,并包括储存条件、测试(例如粘度)、设备涂布和功能测试的细节。

[0123] 实施例26:实施例7中制备的制剂的适用期测试

[0124] 该实施例显示在环境温度下储存的第1天和9个月之后测试的在实施例7中制备的制剂的比较测试结果。

时间	外观	浓度	粘度*
第1天	澄清、无色溶液	2.48 % w/w	18秒
9个月	澄清、无色溶液	2.57 % w/w	22秒

[0126] *粘度使用Zahn Cup No.2测量,其测量溶液流过孔口所费的时间且可以用作粘度的量度。这种测试方法的相关标准是ASTM D1084和ASTM D4212。

[0127] 在储存9个月后,将清洁的PVC间歇导管浸入涂布溶液中并浸没约10秒。在此之后,将它们取出并在环境条件下干燥至少10分钟。然后将它们转移到烘箱中并在70°C下加热1小时以固化涂层。在使用结晶紫染料评估其涂层均匀性、其在水中水合20秒后的平滑性和使用湿手套测试和随后的染料的涂层耐用性之前,使样品冷却。在所有情况下,涂层在采用的测试条件下均匀、平滑且耐用。意料不到地,涂层的性能类似于用新制备的溶液涂布的样品,从而强调本发明的优点,以提供具有延长的适用期的涂布溶液。

[0128] 实施例27:实施例9中制备的制剂的适用期测试

[0129] 该实施例显示在环境温度下储存的第1天和6个月后测试的在实施例9中制备的制剂的比较测试结果。

时间	外观	浓度	粘度*
第1天	澄清、无色溶液	3.23 % w/w	25秒
9个月	澄清、无色溶液	3.26 % w/w	31秒

[0131] *粘度使用Zahn Cup No.2测量,其测量溶液流过孔口所费的时间并可用作粘度的量度。这种测试方法的相关标准是ASTM D1084和D4212。

[0132] 在储存6个月后,将清洁的PVC间歇导管浸入涂布溶液中并浸没约10秒。在此之后,将它们取出并在环境条件下干燥至少10分钟。然后将它们转移到烘箱中并在70°C下加热1小时以固化涂层。在使用结晶紫染料评估其涂层均匀性、其在水中水合20秒后的平滑性和使用湿手套测试和随后的染料的涂层耐用性之前,使样品冷却。在所有情况下,涂层在采用

的测试条件下均匀、平滑且耐用。意料不到地,涂层的性能类似于用新制备的溶液涂布的样品,从而强调本发明的优点,以提供具有延长的适用期的涂布溶液。

[0133] 实施例28展示用本发明的制剂涂布的设备的灭菌(通过环氧乙烷)和随后的生物相容性测试。

[0134] 实施例28:涂布的PVC导管的Et0灭菌和ISO10993测试

[0135] 根据与实施例9中所述类似的程序制备涂布制剂。然后根据与实施例15中所述类似的程序涂布PVC间歇导管。通过环氧乙烷(Et0)气体对涂布的样品进行灭菌,且然后根据ISO10993测试,由此评估涂布的制品的细胞毒性、刺激性、急性全身毒性和致敏作用。该涂层被认为对L-929小鼠成纤维细胞的近汇合单层无细胞毒性,且对新西兰白兔皮肤无刺激性。还证实,当施用到瑞士白化小鼠时,涂层没有显示任何全身毒性,且在所采用的实验条件和剂量下对豚鼠的皮肤无敏感性。

[0136] 实施例29证实当使涂布的设备长时间段浸没在水中时涂层的稳定性,即在该时期之后功能性不变。这是为了例证这种涂层用于即用型(预水合)产品的潜力。

[0137] 实施例29:储存(密封)在水中的涂布的设备的长期稳定性

[0138] 根据与实施例7中所述类似的程序制备涂布制剂。然后根据与实施例15中所述类似的程序涂布PVC间歇导管。涂布的导管在第1天测试且表现出均匀、平滑和稳定(耐用)的涂层。然后将涂布的导管在环境温度下在含有水的密封管中培养,并定期测试以确定涂层的长期稳定性。

[0139] 培养持续时间	平滑	稳定
1 天	是	是
6个月	是	是
12个月	是	是
18个月	是	是

[0140] 意料之外地,培养18个月的样品仍然与新鲜涂布的导管在涂层均匀性、平滑性和稳定性(耐用性)方面非常好地媲美。因此证明当在环境温度下在水中培养时本发明的涂层的长期稳定性。

[0141] 实施例30:水合延长时间段的涂布的设备的增加的干燥时间

[0142] 该实施例证明涂层的干燥时间可以通过经较长时间段例如24小时水合涂层而进一步延长。例如,这对于在水或盐水中供应的即用型产品可能是特别有利的。

[0143] 根据与实施例9中所述类似的程序制备涂布制剂。然后根据与实施例15中所述类似的程序涂布PVC间歇导管。涂布的导管在水合20秒后在第1天测试。涂布的导管表现出均匀、平滑和稳定(耐用)的涂层,干燥时间为约6分钟。然后将涂布的导管在环境温度下在含有水的密封管中培养过夜(约16小时)并重新测试。意料不到地,干燥时间增加一倍至约12分钟,同时仍然保持均匀、平滑和耐用的涂层。显然,延长的水合时间段对于用本发明的涂层获得延长的干燥时间是有利的,并因此可证明对即用型(预水合)产品有益。