

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01816399.8

C08G 69/48 (2006.01)

C08G 69/04 (2006.01)

C08G 18/60 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 1 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 1297587C

[22] 申请日 2001.9.26 [21] 申请号 01816399.8

[30] 优先权

[32] 2000. 9. 27 [33] US [31] 09/671,784

[86] 国际申请 PCT/US2001/029982 2001.9.26

[87] 国际公布 WO2002/026887 英 2002.4.4

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.27

[73] 专利权人 密执安生物技术研究

地址 美国密执安

[72] 发明人 黄志恒 威廉·F·麦克唐纳

斯泰西·C·赖特

安德鲁·C·泰勒

[56] 参考文献

US6075082A 2000.6.13 C08K3/10

WO0017254A1 2000.3.30 C08G69/08

审查员 李 丽

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 于 辉

权利要求书 5 页 说明书 16 页 附图 2 页

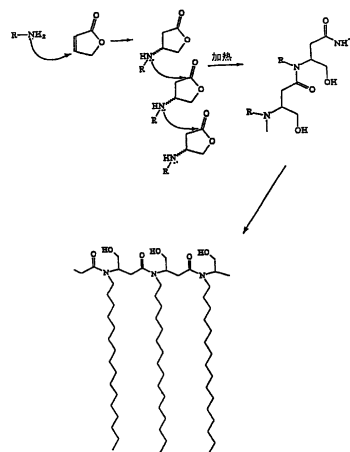
[54] 发明名称

交联聚酰胺

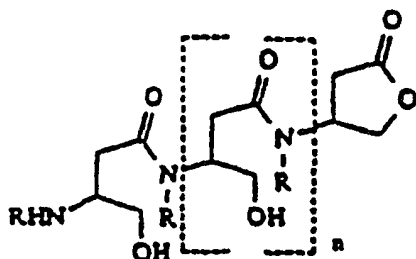
[57] 摘要

公开了一种交联的聚酰胺材料和制备该交联聚酰胺材料的方法。该交联聚酰胺材料包含以下物质的交联化学组合物：(1) 按照以下通式的聚酰胺 (见附图)，其中 n 在 50 和 10,000 之间，其中每个 R 单独地有 1 - 50 个碳原子并任选地由杂原子、氧、氮、硫或磷以及它们的组合所取代，其中多个 R 沿着形成聚酰胺的主链呈垂直地成行排列的空间关系，并且其中两个或更多个 R 含有氨基；和 (2) 含有至少两个能够与该聚酰胺的氨基反应的官能团的交联剂。在本发明的一个实施方案中，该交联剂是具有 2 个或更多个 $-N=C=O$ 基团的脂族或芳族异氰酸酯化合物。在本发明的另一个实施方案中，该交联剂选自具有通式 $(A)_2P(B)$ 的磷和它们的混合物，其中 A 是羟烷基， B 是羟烷基、烷基或芳基。在本发明的另一个实施方案中，该交联剂

选自每个分子具有超过一个环氧基团的环氧树脂。



1、包含交联的化学组合物的聚酰胺材料，所述组合物含有以下通式的聚合物：



其中n在50和10,000之间，其中每个R具有1-50个碳原子并任选由杂原子氧、氮、硫或磷以及它们的组合所取代，其中两个或更多个R含有氨基，其中多个R沿形成所述聚酰胺的主链呈垂直地成行排列的空间关系；和

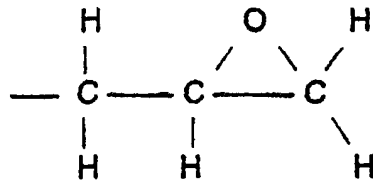
含有至少两个能够与氨基反应的官能团的交联剂。

2、权利要求1的聚酰胺材料，其中所述交联剂选自具有2个或更多个-N=C=O基团的脂族异氰酸酯化合物、具有2个或更多个-N=C=O基团的芳族异氰酸酯化合物，和它们的混合物。

3、权利要求1的聚酰胺材料，其中所述交联剂选自具有2个或更多个-CHO基团的脂族醛化合物、具有2个或更多个-CHO基团的芳族醛化合物，和它们的混合物。

4、权利要求1的聚酰胺材料，其中所述交联剂选自具有通式(A)₂P(B)的磷以及它们的混合物，其中A是羟烷基，B是羟烷基、烷基或芳基。

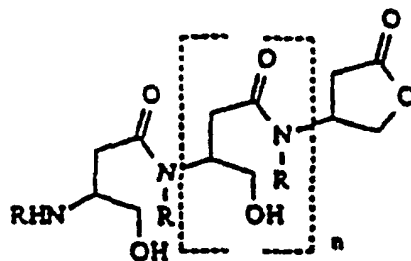
5、权利要求1的聚酰胺材料，其中所述交联剂选自具有如下端基的环氧树脂：



6、权利要求1的聚酰胺材料，其还含有金属粉末。

7、权利要求6的聚酰胺材料，其中所述聚酰胺材料可以导电。

8、包含交联的化学组合物的聚酰胺材料，所述组合物含有以下通式的聚合物：



其中n在50和10,000之间，其中每个R具有1-50个碳原子并任选由杂原子氧、氮、硫或磷以及它们的组合所取代，其中多个R沿形成所述聚酰胺的主链呈垂直地成行排列的空间关系；和

含有至少两个能够与羟基反应的官能团的交联剂。

9、一种涂敷聚酰胺的制品，其含有：

一个基体；和

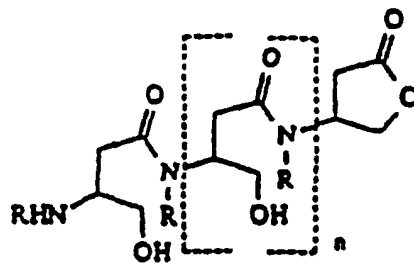
在所述基体表面上的涂层，其中所述涂层包含权利要求1-8任一的聚酰胺材料。

10、权利要求9的涂敷聚酰胺的制品，其中所述涂层还含有一抗血栓剂。

11、权利要求10的涂敷聚酰胺的制品，其中所述抗血栓剂包括肝素。

12、一种用于制备如权利要求1所述的聚酰胺材料的方法，其包括：

提供具有以下通式的聚酰胺：

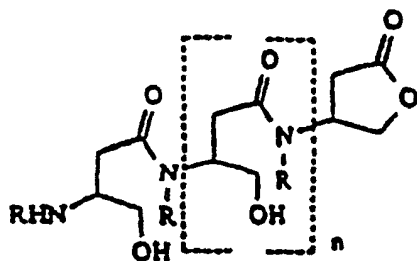


其中 n 在50和10,000之间，其中每个 R 具有1-50个碳原子并任选由杂原子氧、氮、硫或磷以及它们的组合所取代，其中两个或更多个 R 含有氨基，其中多个 R 沿形成所述聚酰胺的主链呈垂直地成行排列的空间关系；和

将所述聚酰胺与含有至少两个能够与氨基反应的官能团的交联剂混合。

13、一种用于制备如权利要求8所述的聚酰胺材料的方法，其包括：

提供具有以下通式的聚酰胺：

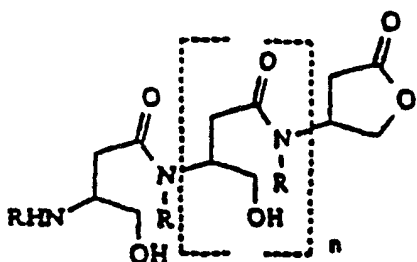


其中 n 在50和10,000之间，其中每个 R 具有1-50个碳原子并任选由杂原子氧、氮、硫或磷以及它们的组合所取代，其中多个 R 沿形成所述聚酰胺的主链呈垂直地成行排列的空间关系；和

将所述聚酰胺与含有至少两个能够与羟基反应的官能团的交联剂混合。

14、一种通过涂敷如权利要求1所述的交联的化学组合物使基体表面具有抗血栓特性的方法，其包括：

提供具有以下通式的聚酰胺：



其中 n 在50和10,000之间，其中每个 R 具有1-50个碳原子并任选由杂原子氧、氮、硫或磷以及它们的组合所取代，其中两个或更多个 R 含有氨基，其中多个 R 沿形成所述聚酰胺的主链呈垂直地成行排列的空间关系；

将所述聚酰胺与交联剂混合以制备聚酰胺溶液，其中所述交联剂含有至少两个能够与氨基反应的官能团；

用所述聚酰胺溶液涂敷基体的至少一部分以提供一涂覆基体；和对基体加热，以制备交联聚酰胺涂层。

15、权利要求14的方法，其还包括用抗血栓剂涂敷所述基体上的至少一部分交联聚酰胺。

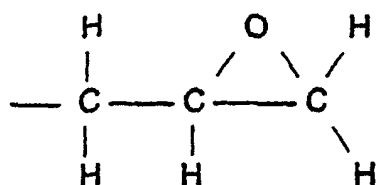
16、如权利要求1或8所述的聚酰胺材料，其中所述聚合物由前驱体制备，所述前驱体包括：

(i) 2(5H)呋喃酮；和

(ii) 具有侧链R基团的伯胺，其中，所述R是长链烷基或多胺。

17、权利要求16的聚酰胺材料，其中所述R是多胺。

18、权利要求16的聚酰胺材料，其中所述交联剂选自具有2个或更多个-N=C=O基团的脂族异氰酸酯化合物；具有2个或更多个-N=C=O基团的芳族异氰酸酯化合物；具有2个或更多个-CHO基团的脂族醛化合物；具有2个或更多个-CHO基团的芳族醛化合物；具有通式(A)₂P(B)的磷，其中A是羟烷基，B是羟烷基、烷基或芳基；具有下式的末端基团的环氧树脂：



及其混合物。

交联聚酰胺

技术领域

本发明涉及一种交联聚酰胺，其通过将交联剂与由胺、多胺和不饱和内酯合成的聚酰胺反应制备。其中，交联聚酰胺可用作对于基体的涂料，特别是作为基体涂层用于承载抗血栓剂罩面层的医疗用途。

背景技术

众所周知可以通过将特定的官能团引入聚合物主链改变有机聚合材料的物理性能。例如，通过将官能团加入到聚合物主链上已经制备出可以导电的聚合材料、有磁性的聚合材料、或在各种外界因素，例如光、压力、电场、磁场、pH值变化或温度改变的影响下改变某些性质，例如颜色或折射率的聚合材料。在所有的这些用途中，一个关键的要求是，一部分沿着聚合物主链的官能团能以非常高的密度和以有规律的重复方式成行排列。依靠对官能团的选择可以制备具有很大性质差别的聚合材料。给电子-受电子体对可以是导电的，或具有受电场或磁场影响的光学性质。带负电荷基团的阵列是获取导电有机聚合物(其中带电粒子是金属离子和质子)的典型排列。如果存在电荷，就可以形成水凝胶。可以从具有特定芳族主链或侧链的聚合物制造出具有特殊的导电性、磁性或电光学性质的材料。

在PCT国际公开号WO 00/17254的背景部分中，讨论和评估了几种用于向聚合物的主链引入侧链的方法。例如，在该文件中报告说，用于向聚合物的主链引入侧链的一种策略是向预先形成的主链加入该侧链。然而，已表明，因为缺乏化学计量的可预测性和重现性，出于与硬脂有关的原因的低衍生作用，进入聚合物内部的困难，聚合物

的溶解性差和偶联反应的效率低下，这通常是不能令人满意的。在WO 00/17254中还报告说，用于向聚合物的主链引入侧链的一个替代方法是在聚合物链形成之前将需要的侧链与每个单体连接。据说该方法通常更有效，但是随后该单体的偶合常常需要与一个或两个偶合点相接的活性基团。

WO 00/17254提供了与向聚合物的主链引入侧链有关的上述问题的一种解决方法。在WO 00/17254中，公开了用于从不饱和内酯和胺合成新的聚酰胺的方法。在该聚合反应中，不饱和内酯与各种单官能、双官能或多官能的胺的缩合是由迈克尔加成反应开始，然后通过得到的取代内酯开环得到聚酰胺。得到的聚酰胺沿着聚酰胺主链具有有规律的、顺序成行排列的侧链。该聚合方法可以根据与聚合物主链相接的侧链的性质制造出阳离子、阴离子或中性的聚合物。据报告，其中的侧链可以是：产生双极结构的很长的烷基链、具有特殊电性质的分子体系、具有金属络合性质的多胺、或具有阳离子交换或捕获性质的羧酸盐。该公开方法提供了用于以迅速和有效的方式沿着聚合物主链组装连续阵列的侧链的令人满意的基本方法，它不需要单体基团的活化，不产生任何不得不除去的副产物，在温和条件下进行，适合于许多官能团，包括醇、酸、磷酸基、磺酸基、亚硝酸根、腈、酰胺和胺，可以在从质子惰性溶剂到水的各式各样的溶剂中进行，和可采用可再生资源替代衍生于化石燃料的材料。

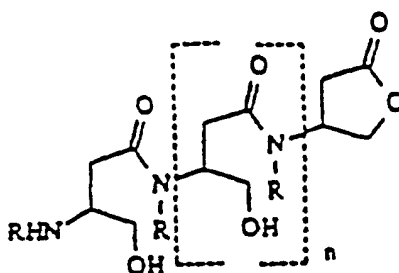
尽管在WO 00/17254中描述的聚合方法对与向聚合物主链引入侧链的已知方法有关的上述问题提供了一种解决方法，但是对于由WO 00/17254的方法制备的聚酰胺存在一个缺点。具体地说，已经发现在某些涂料应用中，例如将聚酰胺作为不形成血栓的涂料用于在医疗用途中与血接触的表面时(参看，例如，WO 00/17254的实施例26)，该聚酰胺在被涂敷的基体上形成柔软的蜡状涂层。这种柔软的蜡状聚酰胺涂层当与水介质和与某些溶剂接触时具有被部分地或完全地从

基体上除去的倾向。该涂层可能从被涂敷的基体表面上完全除去。在完全覆盖置于下面的基体是关键问题的医疗用途中(例如,在该基体表面接触血的用途中),采用在WO 00/17254中公开的聚酰胺制备的涂料也许是不可接受的。

因此,需要用于改进在WO 00/17254中公开的这类聚酰胺的物理性质的方法,使得该聚酰胺更可靠地粘附在基体表面上。此外,需要一种聚酰胺,它与在WO 00/17254中公开的这类聚酰胺相比具有改进的物理性质。

发明概述

用一种聚酰胺材料能够满足本领域的上述需要,它包含以下物质的交联化学组合物:(1)以下通式的聚酰胺:



其中n在约50和10,000之间,其中每个R单独地有1—50个碳原子并任选地由杂原子、氧、氮、硫或磷以及它们的组合所取代,其中多个R沿着形成聚酰胺的主链呈垂直地成行排列的空间关系,和其中两个或更多个R含有氨基;和(2)含有至少两个能够与该聚酰胺的氨基反应的官能团的交联剂。在本发明的一个实施方案中,该交联剂选自具有2个或更多个-N=C=O基团的脂族异氰酸酯化合物、具有2个或更多个-N=C=O基团的芳族异氰酸酯化合物、和它们的混合物。在本发明的另一个实施方案中,该交联剂选自具有2个或更多个-CHO基团的脂族醛化合物,具有2个或更多个-CHO基团的芳族醛化合物,和它们的混合物。在本发明的另一个实施方案中,该交联剂选自具有通式(A)₂P(B)

的磷以及它们的混合物，其中A是羟烷基，B是羟烷基、烷基或芳基。在本发明的另一个实施方案中，该交联剂选自每个分子具有超过一个环氧基团的环氧树脂、和它们的混合物。

根据本发明的交联聚酰胺提供了超过WO 00/17254中公开的聚酰胺的改进的物理性能。该交联聚酰胺也具有许多实际应用。例如，该交联聚酰胺特别地可用作对于基体的涂料。在一种涂料应用中，该交联聚酰胺被用于涂敷聚合基体，该聚合基体可以含有天然聚合物例如纤维素、或合成聚合物例如聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚氨酯、硅橡胶或聚四氟乙烯。在另一个涂料应用中，一种抗血栓剂(即，阻止血栓形成的材料)，例如肝素，被粘合到交联聚酰胺涂层上以制备适合于医疗应用的制品，在这种医疗应用中该制品接触血。(在这里使用的术语“抗血栓”和“不形成血栓的”指的是阻止在表面形成血栓的任何材料。)在另一个涂料应用中，该交联聚酰胺被用于涂敷表面以便抑制生物薄膜的形成。在另一个涂料应用中，该交联聚酰胺用作电子器件用的薄的导电膜。另外，该交联聚酰胺可用于涂敷油气管道。

在阅读以下详细说明、附图和附加的权利要求后，将能更好地了解本发明的这些和其它特点、方面和优点。

附图简述

图1说明一种适合于形成本发明的交联聚酰胺的合成聚酰胺方法；

图2说明适合于形成本发明的交联聚酰胺的聚酰胺；和

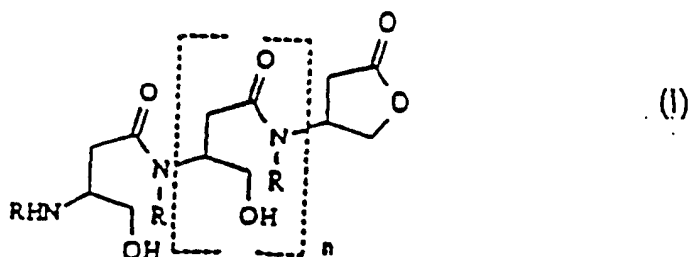
图3说明适合于形成本发明的交联聚酰胺的有氨基的聚酰胺。

发明详述

用于制备本发明的交联聚酰胺材料的方法包括使以下(1)和(2)反

应:

(1) 以下通式的聚酰胺:



其中 n 在约50和10,000之间, 其中每个 R 单独地有1—50个碳原子和任选地由杂原子、氧、氮、硫或磷以及其组合所取代, 和其中多个 R 沿着形成聚酰胺的主链呈垂直地成行排列的空间关系;

(2) 含有至少两个能够与该聚酰胺的氨基反应的官能团的交联剂。可以采用在WO 00/17254中公开的聚合反应合成该聚酰胺, 其可见图1。参照图1, 能够看出可以采用 α,β -不饱和 γ -内酯(例如2(5H)-呋喃酮)作为试剂实现侧链沿着聚酰胺主链的有规律的顺序成行排列来合成该聚酰胺。通过迈克尔型加成, 呋喃酮经历与伯胺的容易的反应获得 α,β -氨基 γ -内酯, 后者然后聚合成带有悬挂侧链的聚酰胺链。取决于该侧基(R), 该方法可以制备许多不同种类的聚酰胺。例如, 当 R 是饱和长链烷基(例如当该胺是十四胺)时, 就形成了在聚合物主链一侧具有烷基链和在该主链另一侧具有羟甲基的聚合物。参见图2。当 R 基团是多胺(例如五亚乙基六胺)时, 就形成了在聚合物主链一侧具有氨基取代的烷基链和在该主链另一侧具有羟甲基的聚合物。参见图3。

已经发现可以采用异氰酸酯交联剂交联通式(1)的聚酰胺。合适的异氰酸酯交联剂是具有2个或更多个 $-N=C=O$ 基团的单体分子或低聚物分子。通常, $-N=C=O$ 基团可在聚酰胺上的羟基($-OH$)基团之间和氨基($-NH_2$ 或 $-NH-$)基团之间交联聚酰胺。可用于交联通式(1)的聚酰胺的聚异氰酸酯化合物包括具有至少2个异氰酸酯官能度的脂族和芳族异氰酸酯化合物。该聚异氰酸酯化合物还可以含有其它取代基, 该取

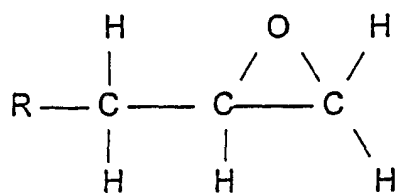
代基在通式(1)的聚酰胺交联中对-N=C=O基团的反应性基本上没有不利影响。该聚异氰酸酯化合物还可以含有芳族异氰酸酯和脂族异氰酸酯两者的混合物和兼有脂族和芳族特性的异氰酸酯化合物。聚异氰酸酯交联剂的非限制性实例包括二异氰酸乙二酯、乙叉二异氰酸酯、二异氰酸丙二酯、二异氰酸丁二酯、二异氰酸己二酯、甲苯二异氰酸酯、环戊撑-1,3-二异氰酸酯、环己撑-1,4-二异氰酸酯、环己撑-1,2-二异氰酸酯、4,4'-二苯甲烷二异氰酸酯、2,2-二苯丙烷-4,4'-二异氰酸酯、对-苯撑二异氰酸酯、间-苯撑二异氰酸酯、亚二甲苯基二异氰酸酯、1,4-萘二异氰酸酯、1,5-萘二异氰酸酯、二苯基4,4'-二异氰酸酯、偶氮苯-4,4'-二异氰酸酯、二苯砜-4,4'-二异氰酸酯、二氯己撑二异氰酸酯、呋喃亚甲基二异氰酸酯、1-氯苯-2,4-二异氰酸酯、4,4',4''-三异氰酸根合三苯甲烷、1,3,5-三异氰酸根合-苯、2,4,6-三异氰酸根合-甲苯、四甲基二甲苯二异氰酸酯、聚((苯基异氰酸酯)-共甲醛)和它们的混合物。优选的异氰酸酯是聚((苯基异氰酸酯)-共甲醛)。用于该交联方法的聚异氰酸酯用量和聚酰胺用量可以根据具体使用的交联剂、反应条件和预期的具体产品用途来改变。通常，在聚异氰酸酯中的-N=C=O基团与在聚酰胺中的羟基和氨基的总量的比例可以变化以达到预定的交联水平。通常，相对于聚酰胺的总量，至少4%的聚异氰酸酯可提供可以接受的交联。在本发明的一个方案中，将足够的聚异氰酸酯加入聚酰胺中，使得聚酰胺中的可利用的氨基和羟基中的至少15%通过聚异氰酸酯中的-N=C=O基团交联。

也已经发现可以采用聚醛交联剂交联通式(1)的聚酰胺。合适的聚醛交联剂是具有2个或更多个-CHO基团的单体分子或低聚物分子。通常，-CHO基团将在聚酰胺上的氨基之间交联聚酰胺。可用于交联通式(1)的聚酰胺的聚醛化合物包括具有至少2个聚醛官能度的脂族和芳族聚醛化合物。聚醛化合物还可以含有其它取代基，该取代基在通式(1)的聚酰胺的交联中对-CHO基团的反应性基本上没有不利影

响。该聚醛化合物还可以含有芳族聚醛和脂族聚醛和兼有脂族和芳族特性的聚醛化合物的混合物。聚醛交联剂非限制性实例包括戊二醛、乙二醛、丁二醛、2,6-吡啶二羧基醛和3-甲基戊二醛。用于该交联方法的聚醛用量和聚酰胺用量可以根据具体使用的交联剂、反应条件和预期的具体产品用途来改变。通常，在聚醛中的-CHO基团与在聚酰胺中的氨基总量的比例可以变化以达到预定的交联水平。通常，聚醛相对于聚酰胺中的氨基总量的百分比是大约30%，以提供可以接受的交联。在本发明的一个方案中，将足够的聚醛加入聚酰胺中，使得聚酰胺中的可利用的氨基中的至少30%通过聚醛中的-CHO基团交联。

也已经发现可以采用具有通式(A)₂P(B)的磷交联剂和它们的混合物交联通式(1)的聚酰胺，其中A是羟烷基，B是羟烷基、烷基或芳基。通常，基团A将在聚酰胺上的氨基之间交联聚酰胺以形成曼尼希碱类键-NH-CH₂-PRR₁，其中R和R₁选自羟基、甲基、羟烷基、烷基和芳基基团。磷交联剂还可以与基体反应造成在聚酰胺涂层和基体之间的紧密结合锚。磷交联剂的非限制性实例包括三(羟甲基)磷、三(1-羟乙基)磷、三(1-羟丙基)磷、双(羟甲基)-烷基磷和双(羟甲基)-芳基磷。用于该交联方法的磷交联剂用量和聚酰胺用量可以根据具体使用的交联剂、反应条件和预期的具体产品用途来改变。通常，在磷交联剂中的A基团与在聚酰胺中的氨基总量的比例可以变化以达到预定的交联水平。通常，在磷交联剂中的A基团相对于在聚酰胺中的氨基总量是大约30%，以提供可以接受的交联。在本发明的一个方案中，将足够的磷交联剂加入聚酰胺中，使得聚酰胺中的可利用氨基中的至少30%通过磷交联剂中的A基团交联。该磷交联剂的百分比或数量可以变化以获得具有需要的交联密度的涂料。

也已经发现，通式(1)的聚酰胺可以采用环氧交联剂交联，该环氧交联剂选自每个分子具有超过一个环氧基团的环氧树脂和它们的混合物。优选环氧交联剂选自具有以下通式的端基的环氧树脂：



该端基直接与碳、氧、氮、硫或磷原子相连，以及这类树脂的混合物。例如，R可以是双酚-A。通常，环氧交联剂将在聚酰胺上的氨基之间交联聚酰胺。该交联通过用胺质子攻击环氧化物环而形成，胺质子打开了环氧化物环形成-OH基团，并在胺(或酰胺)和尾端环氧化物碳之间形成共价的交联。环氧交联剂的非限制性实例包括可通过每个分子含有至少两个游离醇式羟基和/或酚羟基的化合物与表氯醇在碱性条件下反应而获得的聚缩水甘油醚。这些聚缩水甘油醚可以由非环的醇，例如乙二醇、二乙二醇和更高级的聚(环氧乙烷)二醇；由环脂族的醇，例如环己醇和1,2-环己二醇；由具有芳基核的醇，例如N,N-双(2-羟乙基)苯胺；由单环的苯酚，例如间苯二酚和对苯二酚；和由多环的苯酚，例如双(4-羟基苯基)甲烷、4,4'-二羟基二苯基、双(4-羟基苯基)砒、1,1,2,2-四(4-羟基苯基)乙烷和2,2-双(4-羟基苯基)丙烷(或者称为双酚A)制备。最优选地，该环氧交联剂是以双酚-A缩水甘油醚为终端的树脂。用于该交联方法的环氧交联剂用量和聚酰胺用量可以根据具体使用的交联剂、反应条件和预期的具体产品用途来改变。通常，在环氧交联剂中的环氧基团与在聚酰胺中的氨基总量的比例可以变化以达到预定的交联水平。通常，在环氧交联剂中的环氧基团相对于在聚酰胺中的氨基总量的比例是大约20%以提供可以接受的交联。在本发明的一个方案中，将足够的环氧交联剂加入聚酰胺中，使得聚酰胺中的可利用氨基中的至少20%通过环氧交联剂中的环氧基团交联。该环氧交联剂的百分比或数量可以变化以获得具有对于不同用途所需要的交联密度的涂料。例如，该聚酰胺涂料可以作为不形成血栓的涂料配制物和可以载有金属粉末以形成用于互连用途的导电涂层。

可以采用任何上述交联剂通过制备聚酰胺溶液并将交联剂加入该溶液中以交联通式(1)的聚酰胺。通常,可以采用极性溶剂溶解聚酰胺,然后加入交联剂和其它涂料组分以形成涂料溶液。当不希望有过早的交联时,注意不要加热这种溶液。在本发明的一个方案中,将聚酰胺/交联剂溶液涂敷于基体,加热该基体完成交联过程,这样在基体上形成交联的聚酰胺涂层。

在该交联聚酰胺材料的一个具体应用中,交联聚酰胺的涂料在基体表面上沉积,涂层再用抗血栓剂,例如肝素涂敷,以制备适合于医疗用途的制品,在该种医疗用途中制品接触血。该交联聚酰胺涂料提供了不容易从基体上除去的可靠的粘合,从而确保抗血栓剂保持在基体上和该基体保持其不形成血栓的性质。相比之下,在WO 00/17254中公开的聚酰胺在被涂敷的基体上形成柔软的蜡状涂层。这种柔软的蜡状聚酰胺涂层当被接触和在某种情况下具有容易从基体上除去的倾向,该涂层可能从被涂敷的基体表面的区域上完全除去。

实施例

以下实施例用来进一步说明本发明。实施例1、1a和1b是比较例,说明现有的聚酰胺材料的性质。实施例2详述适于在本发明中使用的聚酰胺的制备。实施例3、3a、3b和3c说明根据本发明的交联合物的制备和性质。实施例4、4a、4b和4c说明根据本发明的另一种交联合物的制备和性质。实施例5、5a、5b和5c说明根据本发明的另一个交联合物的制备和性质。实施例6、6a、6b和6c说明根据本发明的另一个交联合物的制备和性质。这些实施例并不意味着以任何方式限制本发明。

实施例1-比较例

使用在WO 00/17254中实施例16描述的方法制备具有混合侧链

的聚酰胺。这种聚合物的制备过程是：加入1摩尔当量的呋喃酮(2(5H)-呋喃酮)至50毫升的异丙醇中，然后逐滴地将0.5摩尔当量的十四胺加入到该呋喃酮溶液中。一旦完成十四胺的加入，加入0.25摩尔当量的五亚乙基六胺。制备的聚合物具有混合侧链，适于制备涂料。这种聚合物具有的结构类似于在图3中给出的结构。

实施例1a-比较例

将在比较例1中制备的聚合物溶解于异丙醇，通过将聚丙烯基体浸入该聚合物溶液中使该聚合物溶液涂敷在该基体上。该基体在未实施加热下干燥。可替代地，对该基体可以采用加热干燥。

实施例1b-比较例

对在实施例1a中制备的涂敷基体按照以下试验方法进行试验以测定该涂层的防潮性和耐溶剂性。对涂层的防潮性所进行的试验采用的试验规程模拟了在全身性肝素化过程中涂敷基体在水汽下的暴露。使用傅里叶变换-红外(FT-IR)分析评定在基体上的涂层的损失或无损失。对涂层的耐溶剂性所进行的试验采用的是出自ASTM D4752的溶剂双摩擦试验(solvent double rub test)，其中的修改是使用异丙醇或丙酮。

在防潮性试验中，将实施例1a的涂敷基体沉浸在水溶液2小时，以图将肝素引入至表面。对于肝素的FT-IR分析说明在表面上没有肝素和没有聚酰胺。该聚酰胺的羰基键已经完全消失(即，在 1641 cm^{-1} 的C=O和在 1580 cm^{-1} 的C-N)。

在耐溶剂性试验中，涂层容易地和迅速地该基体上去除。

实施例2

一种适于在本发明中使用的可交联的聚酰胺的制备过程如下。将

12.7克十四胺样品和10.0克2(5H)-呋喃酮加入反应容器，并在30–40℃温和地加热，直至胺溶入2(5H)-呋喃酮，并且溶液变成琥珀色。暂时停止加热反应容器，加入13.8克五亚乙基六胺。加入五亚乙基六胺后，立即重新加热容器，由此它加热至70℃并维持四个小时。将得到的聚酰胺通过非溶剂中沉淀或者通过旋转蒸发进行分离。尺寸排阻色谱法提供了1,000,000道尔顿左右的典型的重均分子量。因呋喃酮环与胺的反应，傅里叶变换红外光谱清楚地分辨出在 1641cm^{-1} 处出现的酰胺羰基，并且在 1600cm^{-1} 的全部碳-碳双键伸展光谱带完全失去。该红外数据支持了呋喃酮材料与氨基官能团单体的全部反应。该聚合物包含具有氨基的侧链。

实施例3

将在实施例2中制备的聚酰胺溶于甲苯中达到2wt%。然后，基于反应的化学计量，加入0.5克聚(异氰酸苯酯-共-甲醛)($M_n=340$ 道尔顿)与在实施例2的聚合反应中在聚酰胺中形成的大约18%的可利用的氨基和羟基反应。该异氰酸酯-聚酰胺交联反应是活泼的，足以在室温下进行，使大部分异氰酸酯在将该异氰酸酯加入到该聚酰胺溶液以后一个小时内被消耗掉。当然，可以使用任何异氰酸酯官能材料以交联该聚酰胺以提供改进的表现性质。

实施例3a

通过将基体放进聚酰胺涂料溶液中浸渍，将在实施例3中制备的聚酰胺溶液作为涂料涂敷至聚丙烯基体和聚二甲硅氧烷基体。(虽然使用了浸渍涂敷法，应该指出浸渍涂敷不是涂敷该涂料的唯一方法。在涂料应用领域实际操作的人员可以找到许多将这种涂料涂敷在基体上的替代方法。)然后将具有交联聚酰胺涂料的基体在120℃下加热2分钟，以使该聚合物进一步交联。烘焙该基体可进一步改进该

涂料性质(例如, 125°C下2-4小时)。

实施例3b

对在实施例3a中制备的已涂敷的基体进行在实施例1a中描述的防潮性和耐溶剂性试验。当进行防潮性试验中, 实施例3a的基体没有显示出任何涂层的损失, 并且在耐溶剂性试验中未显示有侵蚀或显示有极小的侵蚀。相比之下, 涂层容易地和迅速地从比较例1b的基体上除去。

实施例3c

再用肝素(以强烈的血液凝固抑制剂著称的粘多糖)进一步涂敷实施例3a中制备的已涂敷的基体。在缓冲液(pH等于5)中冲洗已涂敷的基体15分钟, 然后在0.5%肝素溶液中浸渍1小时。用甲苯胺蓝分析法确定肝素含量。然后将异氰酸酯交联的聚酰胺和肝素涂敷的基体进行血凝固试验以确定用异氰酸酯交联的聚酰胺和肝素涂敷的基体维持不形成血栓的性质的能力。人们发现, 用异氰酸酯交联的聚酰胺内涂层和肝素外涂层涂敷的基体在室内温度和湿度下未能维持不形成血栓的性质。这可能是由于异氰酸酯消耗了肝素的粘合所需要的游离-NH基团所引起。

实施例4

将在实施例2中制备的聚合物样品溶于异丙醇以制备2%聚合物溶液。一旦聚合物溶解, 将足够的50%戊二醛水溶液加入以制备0.5-1%的戊二醛溶液。搅拌该溶液使戊二醛全部溶解和混合。

实施例4a

通过将基体放进聚酰胺涂料溶液中浸渍将在实施例4中制备的聚

合物-戊二醛溶液作为涂料涂敷至聚丙烯基体和聚二甲硅氧烷基体。(虽然使用了浸渍涂敷法, 应该指出有许多方法能将该涂料有效地输送至基体表面, 这包括喷涂、HVLP喷涂和辊涂。) 通过沾吸基体的下缘除去过量的溶剂。该涂敷的基体在120-150℃加热固化1分钟以交联聚合物。

戊二醛交联聚合物的机理是在聚合物和戊二醛之间形成席夫碱(Schiff base)。取决于基体的表面预处理, 戊二醛可以在经表面处理的基体和聚合物涂层之间充当固定锚。

实施例4b

对在实施例4a中制备的已涂敷的基体进行在实施例1a中描述的防潮性和耐溶剂性试验。当进行防潮性试验时, 实施例4a的基体没有显示出任何涂层损失, 并且在耐溶剂性试验中未显示有侵蚀或显示有极小的侵蚀。因为该涂料不会容易地从基体上除去, 它提供了良好的薄膜性质。然而, 在低pH值(例如, pH值等于3或更低)下, 该涂层受到损害。

实施例4c

使用在实施例3c中描述的肝素涂敷方法, 将在实施例4a中制备的涂敷基体再用肝素涂敷。然后将戊二醛交联聚酰胺和肝素涂敷的基体进行甲苯胺蓝分析以确定在基体上肝素的实际数量。血凝固试验显示用戊二醛交联聚酰胺和肝素涂敷的基体维持了不形成血栓的性质。人们发现, 用戊二醛交联的聚酰胺内涂层和肝素外涂层涂敷的基体能在较长的时间内维持不形成血栓的性质。然而, 在某些强酸性的条件下, 该聚合物倾向于水解。

实施例5

将在实施例3中制备的聚合物样品1.0克溶于50毫升的异丙醇以制备聚合物溶液。将50微升乙酸和260微升(大约340毫克)的三(羟甲基)膦, $(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{P}$, (它可以采用出自文献的标准方法合成)加入该聚合物溶液中。将该聚合物-三(羟甲基)膦溶液搅拌几分钟以实现完全混合。过滤出所有的沉淀物以形成澄清的涂料溶液。在一种替代方法中, 用四(羟甲基)氯化膦取代聚合物溶液中的三(羟甲基)膦, 然后对其加热以就地释放出用于反应的三(羟甲基)膦。用四(羟甲基)氯化膦的取代被发现特别有利, 因为三(羟甲基)膦, $(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{P}$ 是极其活泼的并且具有相对短的贮存期, 而四(羟甲基)氯化膦是相对不活泼的起始物料, 其具有相当长的活性寿命(12至24小时)而且不需要过滤。

实施例5a

然后通过将基体放进聚酰胺涂料溶液中浸渍并将该基体从聚合物溶液中取出, 将在实施例5中制备的聚合物溶液作为涂料涂敷至聚丙烯基体和聚二甲硅氧烷基体。(虽然使用了浸渍涂敷法, 应该指出有许多方法能将该涂料有效地输送至基体表面, 这包括喷涂、HVL P喷涂和辊涂。)通过沾吸基体的下缘除去过量的溶剂。将涂敷的基体加热固化至120°C 2分钟以交联聚合物。

三(羟甲基)膦通过在三(羟甲基)膦的 CH_2OH 基团和聚合物的氨基之间的反应交联该聚合物, 以形成曼尼希碱类键 $\text{-NH-CH}_2\text{-PRR}_1$ 。也可预期, 取决于基体的表面预处理, 三(羟甲基)膦可以在基体表面和聚合物涂层之间充当固定锚。

实施例5b

对在实施例5a中制备的涂敷基体进行在实施例1a中描述的防潮性和耐溶剂性试验。当进行防潮性试验中, 实施例5a的基体没有显示出任何涂层的损失, 并且在耐溶剂性试验中未显示有侵蚀。

实施例5c

使用在实施例3c中描述的肝素涂敷方法,将在实施例5a中制备的涂敷基体再用肝素涂敷。然后将三(羟甲基)膦交联聚酰胺和肝素涂敷的基体进行甲苯胺蓝分析,以确定在基体上肝素的实际数量。血凝固试验显示用三(羟甲基)膦交联聚酰胺和肝素涂敷的基体维持了不形成血栓的性质。已经发现,用三(羟甲基)膦交联的聚酰胺内涂层和肝素外涂层涂敷的基体维持了不形成血栓的性质,并且在酸性条件下是稳定的。因此,用三(羟甲基)膦交联的聚酰胺内涂层和肝素外涂层涂敷的基体可以适合于医疗用途,在该用途中基体接触血并且在酸性的环境下工作(例如暴露于胃酸的胃管内导管)。

实施例6

将在实施例3中制备的聚合物样品1.0克溶于50毫升的异丙醇以制备聚合物溶液。一旦聚合物溶解,将1.0毫升的50% w/w戊二醛、1.0毫升三乙胺和0.5克双酚-A缩水甘油醚为终端的树脂(商购自Aldrich Chemical, Mn等于340道尔顿)混合加入聚合物溶液。将聚合物溶液混合几分钟以实现完全混合。

实施例6a

然后通过将基体放进聚酰胺涂料溶液中浸渍,并将该基体从该溶液中取出,将在实施例6中制备的聚合物-双酚-A缩水甘油醚为终端的树脂溶液作为涂料涂敷至聚丙烯基体。聚二甲硅氧烷基体也用含有50毫升异丙醇、0.1-0.2毫升冰醋酸和1毫升3-[2-(2-氨基乙基氨基)乙氨基]丙基三甲氧基硅烷的预处理溶液预先处理。将预先处理的聚二甲硅氧烷基体放进聚酰胺涂料溶液中浸渍然后取出。(虽然使用了浸渍涂敷法,应该指出有许多方法能将该涂料有效地输送至基体表面,这包括

喷涂、HVL P喷涂和辊涂。) 将基体用热风干燥器加热干燥, 并在125℃烘焙1小时以使聚合物交联。

实施例6b

将在实施例6a中制备的涂敷基体沉浸在沸水中30分钟。通过FT-IR发现实施例6a的基体在沸水中是稳定的。

实施例6c

使用在实施例3c中描述的肝素涂敷方法, 将在实施例6a中制备的涂敷基体再用肝素涂敷。然后将环氧交联聚酰胺和肝素涂敷的基体进行甲苯胺蓝分析, 以确定在基体上肝素的实际数量。血凝固试验显示用环氧交联聚酰胺和肝素涂敷的基体维持了不形成血栓的性质。已经发现, 用环氧树脂交联的聚酰胺内涂层和肝素外涂层涂敷的基体维持了不形成血栓的性质。

虽然已经参考某些实施方案相当详细地描述了本发明, 但是本领域的技术人员将完全了解, 可以不用所描述的实施方案(提交这些实施方案是用于说明的目的而没有限制性)实施本发明。因此, 附加的权利要求的范围不应该被这里包含的实施方案的描述所限制。

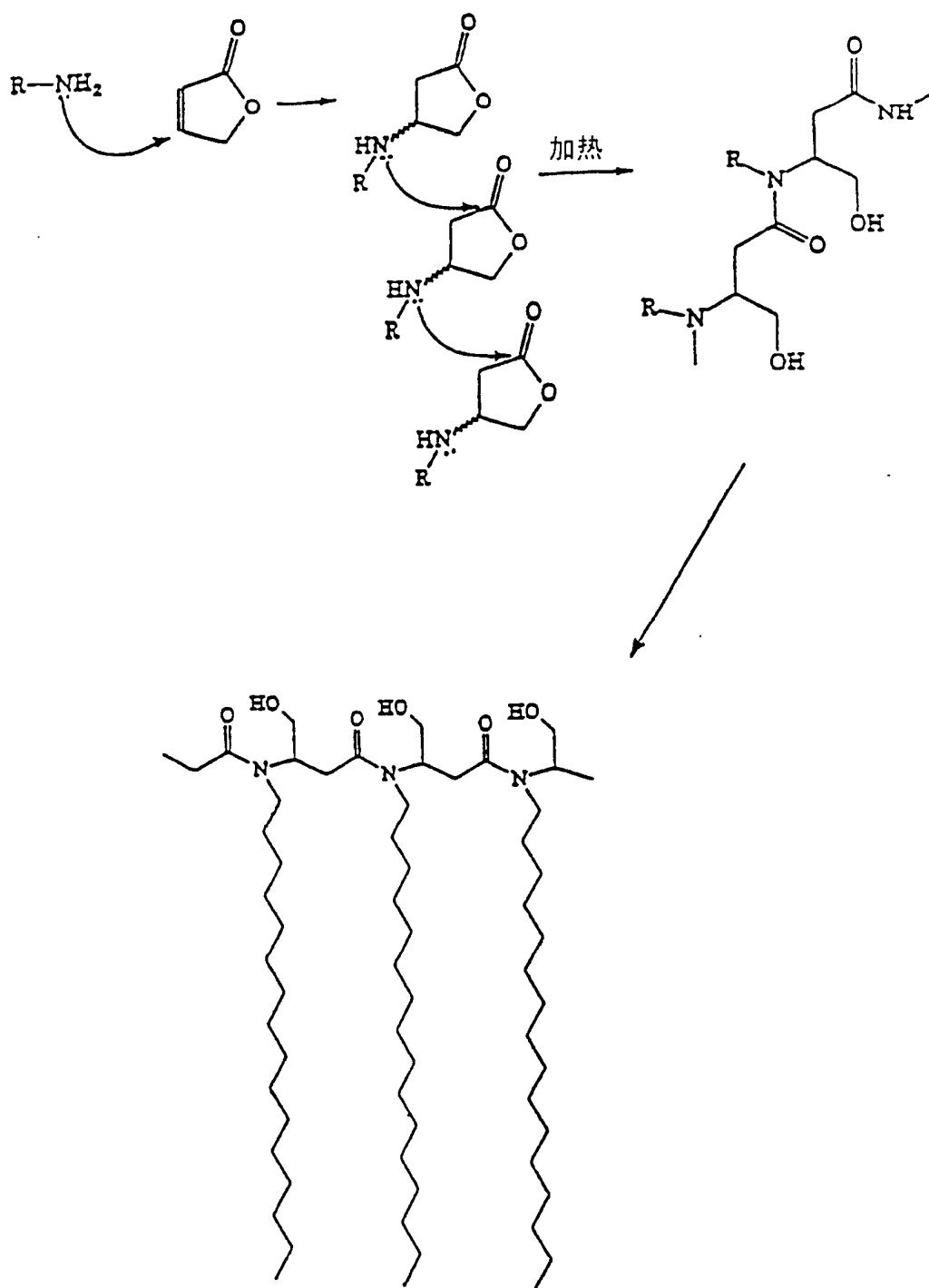


图1

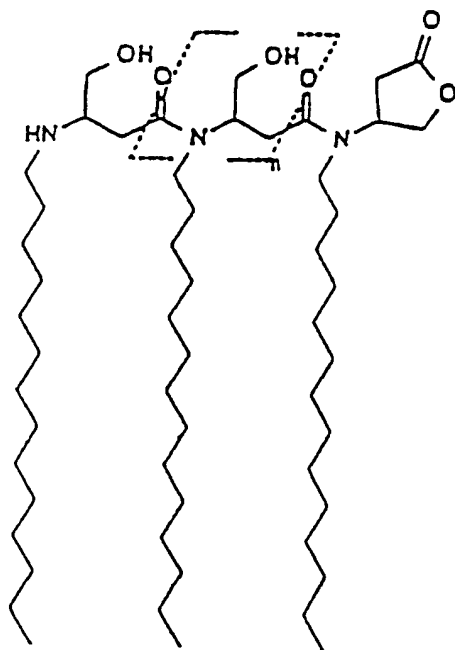


图2

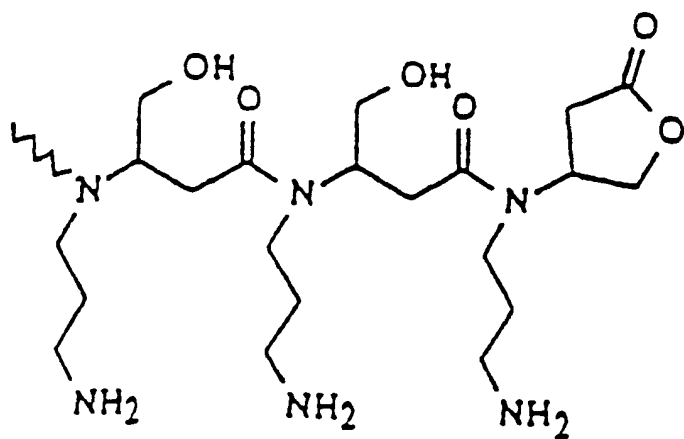


图3