

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101219242 B

(45) 授权公告日 2013.03.20

(21) 申请号 200710152983.0

US 2006/0118121 A1, 2006.06.08, 说明书第
37-54 段.

(22) 申请日 2007.09.29

审查员 李燕芳

(30) 优先权数据

11/529,672 2006.09.29 US

(73) 专利权人 泰科保健集团有限合伙公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 L-H·赫洛克斯 A·M·波特

R·弗莱彻特 M·M·戴哈尼亚

(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 11038

代理人 龙传红

(51) Int. Cl.

A61L 29/16 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 4994047 A, 1991.02.19, 说明书第 2 栏第
31 行至第 9 栏第 45 行, 附图 1-7.

US 6273875 B1, 2001.08.14, 说明书第 2 栏
第 32 行至第 8 栏第 26 行, 附图 1-4.

权利要求书 3 页 说明书 6 页 附图 5 页

(54) 发明名称

包含抗微生物套管的导管及制备导管的方法

(57) 摘要

本申请公开了一种包含抗微生物套管的导管, 所述导管包含具有外表面的管状体和仅设置在管状体的一部分外表面上的套管。所述套管包含叠加内层上面的外层。所述导管包含在套管的外层中的水溶性抗微生物剂。本申请也公开了制备所述导管的方法。

1. 一种导管,包含:
具有外表面的管状体;和
仅设置在所述管状体的一部分外表面上的套管,所述套管包含在内层上共同挤出的外层,所述导管包含仅在所述套管的外层中包含的水溶性抗微生物剂,其中套管的内层的厚度为外层的厚度的至少三倍,以当外层吸收水分时减少溶胀和紧固外层。
2. 权利要求 1 的导管,其中所述套管的外层包含 5-20wt. %所述水溶性抗微生物剂。
3. 权利要求 2 的导管,其中所述套管的外层包含 15-20wt. %所述水溶性抗微生物剂。
4. 权利要求 1 的导管,其中所述水溶性抗微生物剂的粒度为 4-30 μm 。
5. 权利要求 4 的导管,其中所述水溶性抗微生物剂的粒度为 10-25 μm 。
6. 权利要求 1 的导管,其中所述套管的内层和外层包含相同的亲水性聚氨酯。
7. 权利要求 6 的导管,其中所述亲水性聚氨酯是可以吸收干燥树脂重量的 0.3-1%的水含量的脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯。
8. 权利要求 1 的导管,其中所述套管的内层和外层包含不同的亲水性聚氨酯。
9. 权利要求 8 的导管,其中所述套管的外层包含可以吸收干燥树脂重量的 20-100%的水含量的脂族聚醚基热塑性聚氨酯。
10. 权利要求 1 的导管,其中所述套管的内层的厚度为所述套管的外层的厚度的四倍。
11. 权利要求 1 的导管,其中所述水溶性抗微生物剂包括抗微生物金属化合物。
12. 权利要求 11 的导管,其中所述水溶性抗微生物剂包括引入所述抗微生物金属化合物的水溶性玻璃。
13. 权利要求 1 的导管,其中所述水溶性抗微生物剂包括数量为 0.1-90wt. %的抗微生物银化合物,基于所述水溶性抗微生物剂的总重量计。
14. 权利要求 1 的导管,其中所述水溶性抗微生物剂包括五氧化二磷和氧化银。
15. 权利要求 1 的导管,进一步包含非水溶性抗微生物剂。
16. 权利要求 1 的导管,进一步包含:
设置在所述管状体的外表面上的毂;
设置在所述管状体的外表面上的组织内生长套箍;和
仅在所述套箍和所述管状体的远侧末端之间在所述管状体的外表面上设置且在所述管状体的基本整个内表面上设置的含有抗血栓形成剂的涂层。
17. 权利要求 1 的导管,进一步包含在所述导管的基本整个外表面和内表面上的含有抗血栓形成剂的涂层。
18. 权利要求 17 的导管,其中所述抗血栓形成剂是抗血栓形成 / 非血栓形成组合物。
19. 权利要求 16 的导管,其中所述抗血栓形成剂是抗血栓形成 / 非血栓形成组合物。
20. 权利要求 1 的导管,其中所述管状体包含多个内腔。
21. 权利要求 20 的导管,其中所述管状体包含两个内腔和包括在所述管状体的相对侧形成的狭槽的远侧末端,每个内腔与单个狭槽连通。
22. 权利要求 1 的导管,其是血液透析导管。
23. 权利要求 1 的导管,其中所述套管胶粘合到所述管状体的外表面上。
24. 权利要求 23 的导管,其中使所述套管内层的基本整个内表面粘合到所述管状体的外表面上。

25. 权利要求 23 的导管,其中所述套管包含近端和远端,和采用在至少套管的近端和远端与外表面之间的不透液体密封使所述套管胶粘粘合到所述管状体的外表面上。

26. 权利要求 1 的导管,其中所述水溶性抗微生物剂包含具有第一粒度范围的第一颗粒和具有比所述第一粒度范围更大的第二粒度范围的第二颗粒,所述第一颗粒具有第一释放速率和所述第二颗粒具有比所述第一释放速率更小的第二释放速率。

27. 一种制备导管的方法,包括仅在管状体的一部分外表面上施加套管,所述套管包含在内层上共同挤出的外层,所述导管包含仅在所述套管的外层中包含的水溶性抗微生物剂,其中套管的内层的厚度为外层的厚度的至少三倍,以当外层吸收水分时减少溶胀和紧固外层。

28. 权利要求 27 的方法,其中所述套管的内层的厚度为所述套管的外层的厚度的四倍。

29. 权利要求 27 的方法,其中:

所述套管的内层和外层包含相同的亲水性聚氨酯;和

所述套管的外层包含 5-20wt. %所述抗微生物剂。

30. 权利要求 29 的方法,其中所述亲水性聚氨酯是可以吸收干燥树脂重量的 0.3-1%的水含量的脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯。

31. 权利要求 27 的方法,其中:

所述套管的内层和外层包含不同的亲水性聚氨酯;和

所述套管的外层包含 5-20wt. %所述抗微生物剂。

32. 权利要求 31 的方法,其中所述套管的外层包含可以吸收干燥树脂重量的 20-100%的水含量的脂族聚醚基热塑性聚氨酯。

33. 权利要求 27 的方法,进一步包括:

在所述管状体的外表面上形成毂;和

在与所述毂远隔的位置在所述管状体的外表面上施加组织内生长套箍,

其中在所述毂和套箍之间在所述管状体的外表面上设置所述套管。

34. 权利要求 33 的方法,进一步包括仅在所述套箍和远侧末端之间在所述管状体的外表面上和在所述管状体的基本整个内表面上施加含有抗血栓形成剂的涂层。

35. 权利要求 27 的方法,进一步包括含有抗血栓形成剂的涂层,所述涂层在所述导管的基本整个外表面和内表面上。

36. 权利要求 35 的方法,其中所述抗血栓形成剂是抗血栓形成 / 非血栓形成组合物。

37. 权利要求 34 的方法,其中所述抗血栓形成剂是抗血栓形成 / 非血栓形成组合物。

38. 权利要求 27 的方法,其中所述水溶性抗微生物剂包括抗微生物金属化合物。

39. 权利要求 38 的方法,其中所述水溶性抗微生物剂包括引入所述抗微生物金属化合物的水溶性玻璃。

40. 权利要求 27 的方法,其中所述水溶性抗微生物剂包括数量为 0.1-90wt. %的抗微生物银化合物,基于所述水溶性抗微生物剂的总重量计。

41. 权利要求 27 的方法,其中所述水溶性抗微生物剂包括五氧化二磷和氧化银。

42. 权利要求 27 的方法,其中所述导管进一步包含非水溶性抗微生物剂。

43. 权利要求 27 的方法,其中所述水溶性抗微生物剂包含具有第一粒度范围的第一颗

粒和具有比所述第一粒度范围更大的第二粒度范围的第二颗粒,所述第一颗粒具有第一释放速率和所述第二颗粒具有比所述第一释放速率更小的第二释放速率。

44. 权利要求 27 的方法,其中所述管状体包含多个内腔。

包含抗微生物套管的导管及制备导管的方法

背景技术

[0001] 一些已知的导管是适于在身体中用于流体给药（抽出、引入等）的管状柔性设备。这些导管可用于对患者的流体给药，如通过引入和抽出流体而应用如外科手术、治疗或诊断。

发明内容

[0002] 导管的例示实施方案包含具有外表面的管状体和仅设置在管状体的一部分外表面上的套管，所述套管包含在内层上共同挤出的外层，所述导管包含仅在所述套管的外层中包含的水溶性抗微生物剂。

[0003] 制备导管的方法的例示实施方案包含仅在管状体的一部分外表面上施加套管，所述套管包含在内层上共同挤出的外层，所述导管包含仅在所述套管的外层中包含的水溶性抗微生物剂。

附图说明

[0004] 图 1 是包含抗微生物套管的导管的例示实施方案的俯视图。

[0005] 图 2 是图 1 中描述的导管的侧视图。

[0006] 图 3 是沿图 1 的线 3-3 方向的导管的管状体的剖视图，显示在管状体上形成的抗血栓形成涂层。

[0007] 图 4 给出了包含图 1 中给出的导管远侧末端的一部分管状体。

[0008] 图 5 是抗微生物套管的例示实施方案的透视图。

[0009] 图 6 是沿图 1 的线 6-6 方向的剖视图，显示在管状体上提供的抗微生物套管的例示实施方案。

[0010] 图 7 显示对于在套管外层中包含脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯（□）和脂族聚醚基热塑性聚氨酯（◇）的抗微生物套管在释放的银%和时间之间的关系。

[0011] 图 8 显示对于包含水溶性抗微生物剂的套管和不包含水溶性抗微生物剂的套管在%增加与对水的曝露时间之间的关系。

具体实施方式

[0012] 提供导管和制备所述导管的方法。所述导管包含含有水溶性抗微生物剂的抗微生物外套管。所述导管可具有用于不同医疗应用的各种构造。例如导管可以为中线导管、中心静脉导管如血液透析导管（慢性或急性）、静脉内（IV）导管、周围插入中心导管（PICC）、泌尿道导管如 Foley 导管等。导管的一些实施方案可包含单一内腔。导管的其它实施方案可包含多个内腔如两个或三个内腔。

[0013] 图 1 和 2 给出了导管 10 的例示实施方案。导管 10 包含细长的管状体 12。依赖于导管 10 的类型，管状体 12 可以由提供所需性能的任何合适材料如聚氨酯制成和可具有任何合适的尺寸。依赖于导管的功能（如双内腔或三内腔血液透析导管），管状体 12 可包含

多个液体管道（内腔）。如图 3 所示，管状体 12 包含由隔膜 15 分隔的两个内腔 14、16，以允许流体沿一个轴向通过一个内腔流出和允许流体沿相反的轴向通过另一个内腔回流。内腔 14、16 可具有提供通过内腔的所需双向液体流动特性的任何合适的横截面形状和尺寸。

[0014] 导管 10 可用于例如在其中从身体除去毒素的血液透析过程期间处理血液。导管 10 可用于对身体同时抽出和引入流体。一个内腔可实施血液的抽出和另一个内腔可将处理的血液引入身体。在例示的血液透析过程期间，将导管 10 插入身体和通过导管 10 的动脉内腔抽出血液。将此血液提供到透析或清洁血液以除去废物和过量水的血液透析单元。通过导管 10 的静脉内腔将透析的血液返回到患者。

[0015] 管状体 12 在其远端具有远侧末端 18。在例示的实施方案中，每个内腔与单一狭槽连通。图 4 显示与在管状体 12 的外壁中形成的两个内腔 14、16 之一相关联的细长狭槽 20。在描述的实施方案中，在管状体 12 的相对侧中形成狭槽。

[0016] 在另一个例示的实施方案中，导管可包含如在 U.S. 专利申请公开 No. 2005/0033222 中公开的具有带远侧末端的三内腔结构的管状体，该文献的全部公开内容在此引入作为参考。

[0017] 如图 1 和 2 所示，导管 10 包含在管状体 12 的近端在管状体 12 的外表面 44（图 3）上提供的毂 42。可以采用任何合适的方式如在近端将毂 42 注塑到管状体 12 上而将毂 42 连接到管状体 12 上。

[0018] 所描述的导管 10 包含在沿着朝远侧末端 18 的方向与毂 42 间隔的位置在管状体 12 的外表面 44 上的组织内生长套箍 46。套箍 46 可以由本领域公知的任何合适材料如毡制成。典型地，在慢性血液透析导管上提供套箍 46。

[0019] 使延伸管 48、50 在导管 10 的后端固定到毂 42。可以在与固定到毂 42 上的延伸管端部相对的延伸管 48、50 的远端上分别提供适配器 52、54 如锁紧套口适配器。每个延伸管 48、50 经由通过毂 42 延伸的相关联流体通路和管状体 12 的内腔 14、16 之一流体连通。

[0020] 在管状体 12 上设置管状抗微生物套管 60。套管 60 可以与导管 10 的管状体 12 共同延伸。优选地，套管 60 不与管状体 12 共同延伸，即套管 60 不在管状体 12 的整个长度上延伸而只是覆盖一部分管状体 12。在图 1 和 2 所示的导管 10 中，套管 60 仅覆盖管状体 12 的一部分外表面。在图 1 和 2 所示的所述导管 10 中，套管 60 位于毂 42 的端部 43 和套箍 46 的端部 47 之间。

[0021] 如图 5 和 6 所示，套管 60 具有包含设置在管状体 12 的外表面 44 上的内层 62 和直接叠加在内层 62 之上的外层 64 的双层构造。套管 60 优选由共同挤出工艺形成，其中使用任何合适的挤出设备使内层 62 和外层 64 共同挤出。

[0022] 套管 60 包含在外层 64 中的水溶性抗微生物剂。在此使用的术语“水溶性抗微生物剂”表示基本完全溶于含水液体的抗微生物剂。当使套管中包含的水溶性抗微生物剂暴露于体液如血液或肠液且溶解时，在其中预先存在水溶性抗微生物剂的套管中形成空隙。由于水溶性抗微生物剂仅包含在外层 64 中，因此仅在外层 64 中形成空隙。通过限定空隙仅在外层 64 中，由于抗微生物剂引起的套管 60 的溶胀最小化。优选使水溶性抗微生物剂在外层 64 的整个体积中基本均匀地分布，使得当在导管 10 的使用期间暴露于体液时所述抗微生物剂均匀地释放。优选地，除套管 60 的外层 64 以外，水溶性抗微生物剂不包含在导管 10 的任何其它部分中。

[0023] 在例示的实施方案中,导管 10 也可包含至少一种例如位于管状体 12 中的非水溶性抗微生物剂。非水溶性抗微生物剂可以是本领域公知的任何合适的抗微生物剂。

[0024] 构造导管 10 使管状体 12 部分植入患者的身体(如植入皮下孔道(tunnel tract)),其中套管 60 的一部分长度植入和套管 60 的剩余部分位于导管 10 进入部位的外侧。套管 60 不插入血管。优选地,套管 60 中包含的水溶性抗微生物剂有效减少导管 10 使用期间与导管相关的孔道和出口部位微生物感染的危险。

[0025] 套管 60 的内层 62 和外层 64 可以由(除外层 64 中包含的水溶性抗微生物剂以外的)任何合适的材料制成,条件是形成外层 64 的材料允许水溶性抗微生物剂的释放。例如套管 60 的内层 62 和外层 64 可以由亲水性材料制成。在导管 10 的一个例示实施方案中,内层 62 和外层 64 包含相同的亲水性材料。在导管 10 的另一个例示实施方案中,内层 62 和外层 64 包含不同的亲水性材料。形成外层 64 的亲水性材料可具有所需的亲水性特性以影响外层 64 中包含的水溶性抗微生物剂的释放速率。

[0026] 亲水性聚氨酯是可用于制备套管 60 的内层 62 和外层 64 的例示亲水性材料。在例示的实施方案中,套管 60 的内层 62 和任选外层 64 由相同或不同的脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯(TPU)制成。在另一个实施方案中,套管 60 的外层 64 可以由脂族聚醚基热塑性聚氨酯制成,和套管 60 的内层 62 可以由不同的聚氨酯制成。配制可用于制备套管 60 的例示脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯以吸收干燥树脂重量的约 0.3-1%的水含量。配制可用于制备套管 60 的例示脂族聚醚基热塑性聚氨酯以吸收干燥树脂重量的约 20-100%或甚至更高的水含量。

[0027] 在导管的使用期间,使套管 60 的外层 64 中包含的水溶性抗微生物剂曝露于液体如体液。此曝露于液体使水溶性抗微生物剂从外层 64 释放,导致在外层 64 中形成空隙。套管 60 的外层 64 的亲水性材料当曝露于液体时吸收水分。优选地,套管 60 的内层 62 具有相对于外层 64 的厚度来说足够的厚度(和强度),以当外层 64 吸收水分时减少溶胀和紧固外层 64(和因此减少套管 60 的外径和长度的增加)。优选地,内层 62 的厚度大于外层 64 的厚度。更优选地,套管 60 的内层 62 的厚度是外层 64 的厚度的至少约三倍(如至少约三倍、四倍、五倍、六倍或更多倍),以减少当曝露于水分时外层 64 的溶胀。套管 60 的内层 62 和外层 64 的相对厚度将随导管尺寸和构造而变化。

[0028] 套管 60 可具有导管 10 中的任何合适长度。如上所述,套管优选不与管状体 12 共同延伸。例如套管 60 可具有约 50mm 的长度。套管 60 可典型地具有约 5mm 的外径。

[0029] 将套管 60 粘合到管状体 12 的外表面 44 上以将套管 60 固定在导管 10 上。可以使用粘合聚合物材料的任何公知方法。在例示的实施方案中,将套管 60 胶粘粘合到管状体 12 的外表面 44 上。优选地,至少将套管 60 的近端 66 和远端 68 胶粘粘合到管状体 12 的外表面 44 上。在例示的实施方案中,将套管 60 的内层 62 的基本整个内表面胶粘粘合到管状体 12 的外表面 44 上。可以通过任何合适的技术施加粘合剂以使套管 60 连接到管状体 12 的外表面 44 上。在例示的实施方案中,采用在至少套管 60 的近端 66 和远端 68 与外表面 44 之间的不透液体密封使套管 60 胶粘粘合到管状体 12 的外表面 44 上。

[0030] 以有效提供所需抗微生物效果的数量在套管 60 的外层 64 中包含水溶性抗微生物剂。在例示的实施方案中,套管 60 的外层 64 包含约 5-20wt. %水溶性抗微生物剂,优选约 10-20wt. %和更优选约 15-20wt. %水溶性抗微生物剂。

[0031] 水溶性抗微生物剂优选为颗粒形式。颗粒可具有任何合适的形状如多边形、球形、不规则形状、纤维性等形状或这些不同颗粒形状的组合。套管 60 的外层 64 中的水溶性抗微生物剂可具有任何合适的粒度。通常,较小的颗粒比较大的颗粒溶解更快。因此可以选择抗微生物剂的粒度以提供所需的溶解速率。在例示的实施方案中,水溶性抗微生物剂的粒度为约 0.001-100 微米,优选约 0.1-50 微米,更优选约 4-30 微米,如约 10-25 微米。

[0032] 优选地,水溶性抗微生物剂包括抗微生物金属。水溶性抗微生物剂可提供抗微生物金属阳离子。优选基本由水溶性玻璃引入抗微生物金属。在此使用的术语“水溶性玻璃”表示可用于引入抗微生物剂和基本完全可溶于含水液体的任何水溶性玻璃或类玻璃材料。可以在导管的实施方案中使用的合适水溶性玻璃材料的例子在 U. S. 专利 No. 5470585、WO-A-98/54104、WO-A-99/62834 和 WO-A-99/62835(受让于 Giltech Limited) 中有描述,这些文献的全部公开内容由此引入作为参考。

[0033] 五氧化二磷 (P_2O_5) 是用于例示的抗微生物剂的水溶性玻璃的优选玻璃形成材料。水溶性玻璃也可包含其它成分(包括碱金属氧化物、碱土金属氧化物、镧系元素氧化物、碳酸盐、及其组合等)作为玻璃改性剂。在例示的实施方案中,水溶性玻璃包含作为主要玻璃形成剂的五氧化二磷和一种或多种合适的其它组分如氧化钠 (Na_2O)、氧化钙 (CaO)、氧化钾 (K_2O)、氧化镁 (MgO)、氧化锌 (ZnO)、及其组合等。

[0034] 在例示的实施方案中,水溶性玻璃是磷酸盐玻璃,且水溶性抗微生物剂包含银离子源。可有利地在制造期间以包括例如正磷酸银 (Ag_3PO_4) 的各种形式引入银离子源。

[0035] 在包含银的水溶性抗微生物剂的例示实施方案中,基于抗微生物剂总重量的银含量可以为约 0.01-90wt. %, 如约 0.05-80wt. %、约 0.10-75wt. %、约 0.5-65wt. %、约 1-50wt. %、约 2-40wt. %、约 2-30wt. %、约 2.5-20wt. % 或约 3-9wt. %。

[0036] 用于套管 60 的外层 64 的配制物可任选地包含一种或多种着色颜料,以在导管 10 上向外层 64 提供所需的颜色。配制物可典型地包含约 1wt. % 或更少的着色颜料。

[0037] 玻璃的释放模式是时间、速率和浓度的函数。金属离子进入含水环境的最优释放速率可以根据包括释放的金属的具体功能的特定应用而调节。在一些情况下,所要求的释放速率可以使得加入体系的所有金属在短时间如数小时或数天之内释放,而在其它应用中可以使所有的金属缓慢地以基本均匀的速率在更长时间内释放。

[0038] 在例示的实施方案中,可以通过在套管 60 的外层 64 中使用一种或多种不同尺寸的水溶性抗微生物剂而达到多阶段释放曲线。例如具有多阶段释放的套管 60 的例示实施方案可包含形式为具有两个或多个不同预定粒度范围的颗粒的水溶性抗微生物剂。每个粒度范围提供不同的释放阶段。最小粒度范围中的颗粒可提供初始更快速的释放阶段和一个或多个更大粒度范围中的颗粒可提供随后更渐进的释放阶段。在这种实施方案中,在套管 60 中包含的水溶性抗微生物剂的组成、几何形状和 / 或构型可以变化,只要存在不同的预定尺寸范围以提供多个对应的释放阶段即可。

[0039] 如图 1-3 所示,所描述的导管 10 可包含含有抗血栓形成剂的任选涂层 70。在管状体 12 的外表面 44 上形成涂层 70。在例示的实施方案中,仅在套箍 46 的端部 49 和远侧末端 18 之间在管状体 12 的外表面 44 上形成涂层 70。优选也在管状体 12 的基本整个内表面上形成涂层 70。在另一个例示的实施方案中,可以在导管的基本整个外表面和内表面上形成含有抗血栓形成剂的涂层。

[0040] 抗血栓形成剂可以是当在管状体 12 的外表面 44 上施用提供所需抗血栓形成功能的任何合适的物质。在例示的实施方案中,抗血栓形成物质是肝素。

[0041] 在另一个例示的实施方案中,涂层 70 的抗血栓形成剂是抗血栓形成 / 非血栓形成组合物,即所述组合物既具有抗血栓形成功能又具有非血栓形成功能,并且可溶解已有的凝块和防止新凝块的形成。可用于涂层 70 的一种合适的抗血栓形成 / 非血栓形成组合物是商购自 BioInteractions, Ltd 的 BIBA-HEPCOAT。可以使用的合适的抗血栓形成 / 非血栓形成聚合物在 U. S. 专利 No. 6096798 中有描述,该文献的全部公开内容由此引入作为参考。

[0042] 可以由任何合适的涂覆技术在管状体 12 的外表面 44 和内表面上(或在导管的基本整个外表面和内表面上)形成含有抗血栓形成剂或抗血栓形成 / 非血栓形成组合物的涂层。

[0043] 实施例

[0044] 实施例 1 :制备在内层和外层中包含相同亲水性聚氨酯的抗微生物套管

[0045] 准备用于导管的抗微生物套管的第一例示实施方案。套管包含由脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯树脂(其描述为具有肖氏 A75 至肖氏 D72 的硬度)制备的内层和由包含约 81.4wt. %脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯树脂、约 18.5wt. %形式为抗微生物粉末的水溶性抗微生物剂和约 1.1wt. %着色添加剂的配制物制备的叠加在上面的外层。水溶性抗微生物剂由约 20.4 摩尔% Na_2O 、约 21.0 摩尔% MgO 、约 9.2 摩尔% Ag_2O 和约 49.4 摩尔% P_2O_5 组成。水溶性抗微生物剂的约 90% 颗粒具有小于约 25 μm 的粒度。

[0046] 通过使用形成套管内层的主挤出机和形成套管外层的辅挤出机的共同挤出工艺制造抗微生物套管。主挤出机和辅挤出机将挤出的材料送到相同的模头以产生双层套管结构。对于套管,内层的平均厚度等于外层平均厚度的约三倍。

[0047] 实施例 2 :制备在内层和外层中包含不同亲水性聚氨酯的抗微生物套管

[0048] 通过以上针对实施例 1 所述共同挤出工艺,准备用于导管的抗微生物套管的第二例示实施方案。套管包含由脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯树脂制备的内层和由配制的包含约 85wt. %的脂族聚醚基热塑性聚氨酯树脂(其描述为具有肖氏 A90 至肖氏 D60 的硬度)以吸收干燥树脂重量的约 20% 的水含量和约 15wt. %用于实施例 1 的平均粒度为约 19 μm 的水溶性抗微生物粉末的配制物制备的叠加在上面的外层。通过共同挤出内层组合物和外层组合物制造多个套管以形成双层套管构造。对于套管,内层的标称厚度为约 0.38mm,和外层的标称厚度为约 0.13mm。套管的长度为约 50mm。

[0049] 实施例 3 :套管银释放曲线

[0050] 将实施例 1 和 2 的套管经历洗脱测试以评价从套管外层的银释放。将套管放入约 50mL 温度为约 37°C 的去离子水中。图 7 显示对于实施例 1 和 2 的套管作为时间函数而释放的套管的总银含量的百分比。如图 7 所示,由于与实施例 1 的套管外层的聚氨酯相比,实施例 2 的套管外层是更为亲水性的和从而能够吸收更多的水和因此使水溶性抗微生物剂暴露于更高的水含量,与实施例 1 的套管(使用用于外层的脂族聚碳酸酯基热塑性树脂制备)相比,实施例 2 的套管(使用用于外层的脂族聚醚基热塑性聚氨酯制备)在测试期间释放明显更高百分比的总银。

[0051] 实施例 4 :套管溶胀行为

[0052] 测试单层和双层套管以确定套管在液体（去离子水）中的溶胀行为。制备多个三种不同构造的每一种的套管。第一套管构造是由脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯树脂制备的挤出单层套管，未采用水溶性抗微生物剂。第一套管的厚度为约 0.25mm。第二套管构造是由脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯树脂制备的挤出单层套管，其中在套管中包含水溶性抗微生物剂。第二套管的厚度为约 0.25mm。第二套管由约 85wt. % 脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯树脂和约 15wt. % 用于实施例 1 的平均粒度为约 $19\ \mu\text{m}$ 的水溶性抗微生物粉末组合物的配制物制备。第三套管构造是包含由脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯树脂制备的无水溶性抗微生物剂的内层和由相同聚氨酯树脂和水溶性抗微生物剂的配制物制备的外层的共同挤出的双层套管。第三套管的外层配制物包含约 85wt. % 脂族聚碳酸酯基热塑性聚氨酯树脂和约 15wt. % 用于实施例 1 的平均粒度为约 $19\ \mu\text{m}$ 的水溶性抗微生物粉末组合物。在第三套管中，内层的厚度为约 0.38mm 和外层的厚度为约 0.13mm。

[0053] 将第一、第二和第三套管放入去离子水中，和以一天间隔进行分析以确定由于曝露于水的套管溶胀（增长）量。通过比较每个套管的初始长度和外径与曝露于水之后的相同尺寸而确定溶胀。如图 8 所示，具有单层构造且不含水溶性抗微生物剂的第一套管显示长度的最小增加和外径约 6% 的最大增加。具有单层构造且含有水溶性抗微生物剂的第二套管显示套管的长度和外径的最高增加百分比。第二套管的结果证明套管中包含的水溶性抗微生物剂的溶解在套管中留下空隙，它导致套管溶胀。与不包含内层的第二套管相比，具有双层构造且在外层中包含水溶性抗微生物剂的第三套管显示长度和外径两者的更低增加百分比。第三套管的结果证明固定包含水溶性抗微生物剂的层到不含水溶性抗微生物剂的底层上降低套管的溶胀程度。

[0054] 本领域技术人员认识到可以在不背离本发明精神或基本特性的情况下采用其它具体的形式实施本发明。因此在所有方面考虑目前公开的实施方案均为说明性的而非限制性的。本发明的范围由所附的权利要求书而不是以上的描述所确定及打算在其中包括在其意义和范围和同等物之内的所有变化。

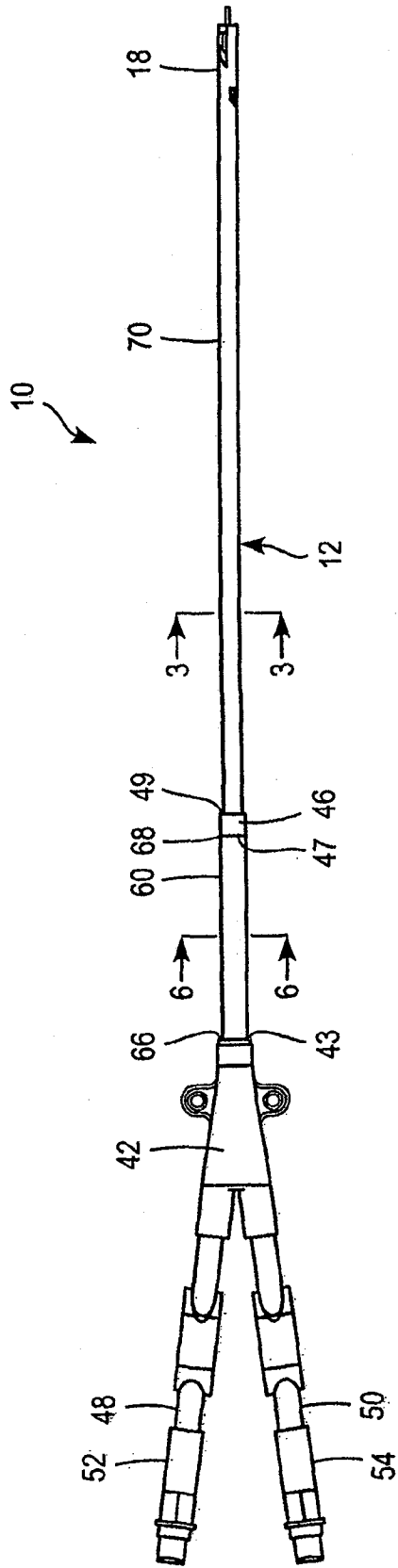


图 1

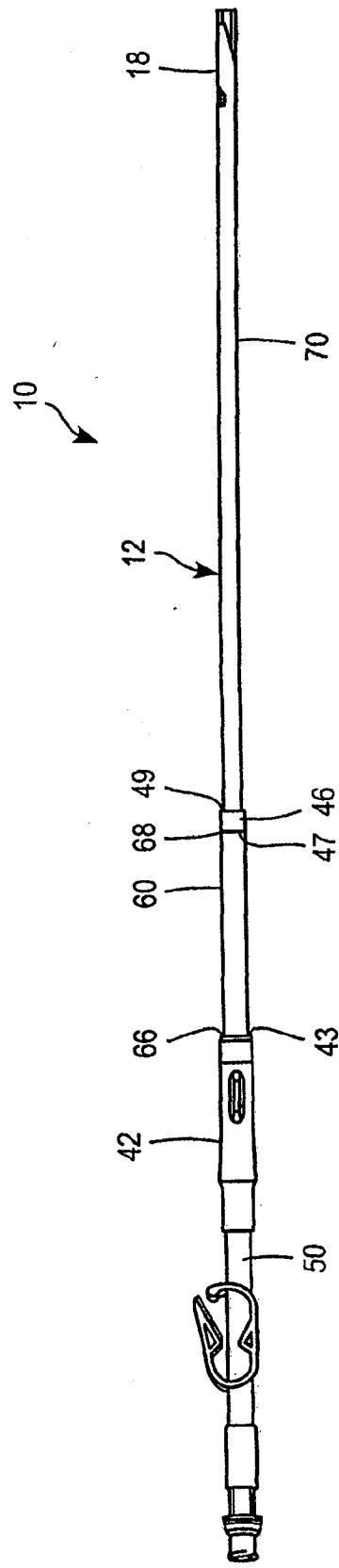


图 2

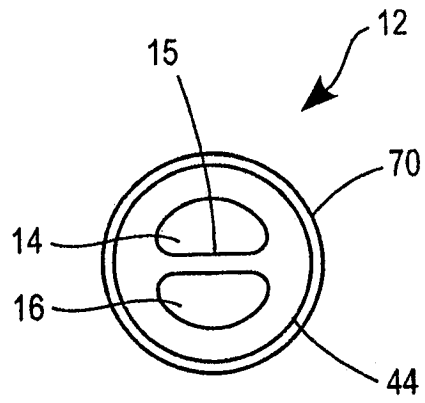


图 3

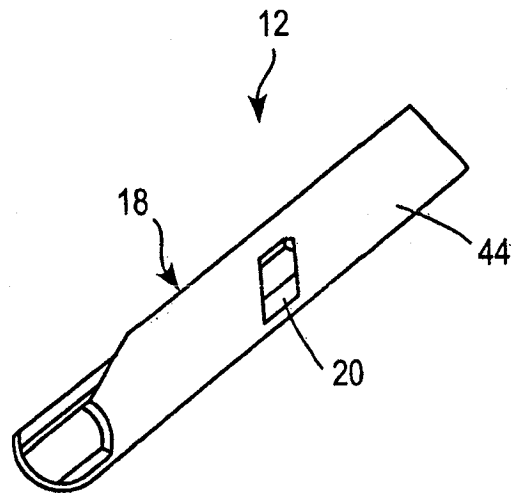


图 4

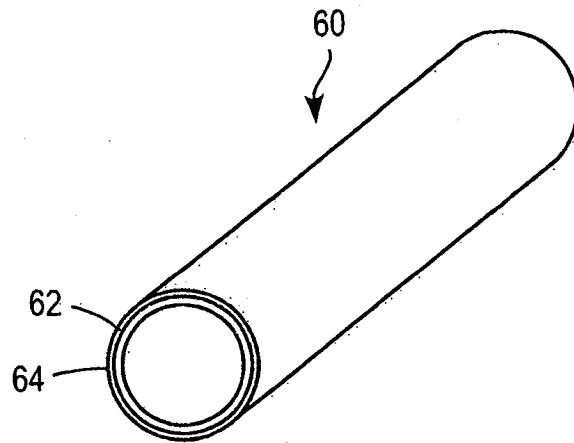


图 5

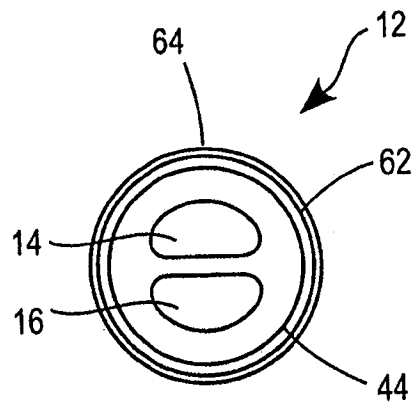


图 6

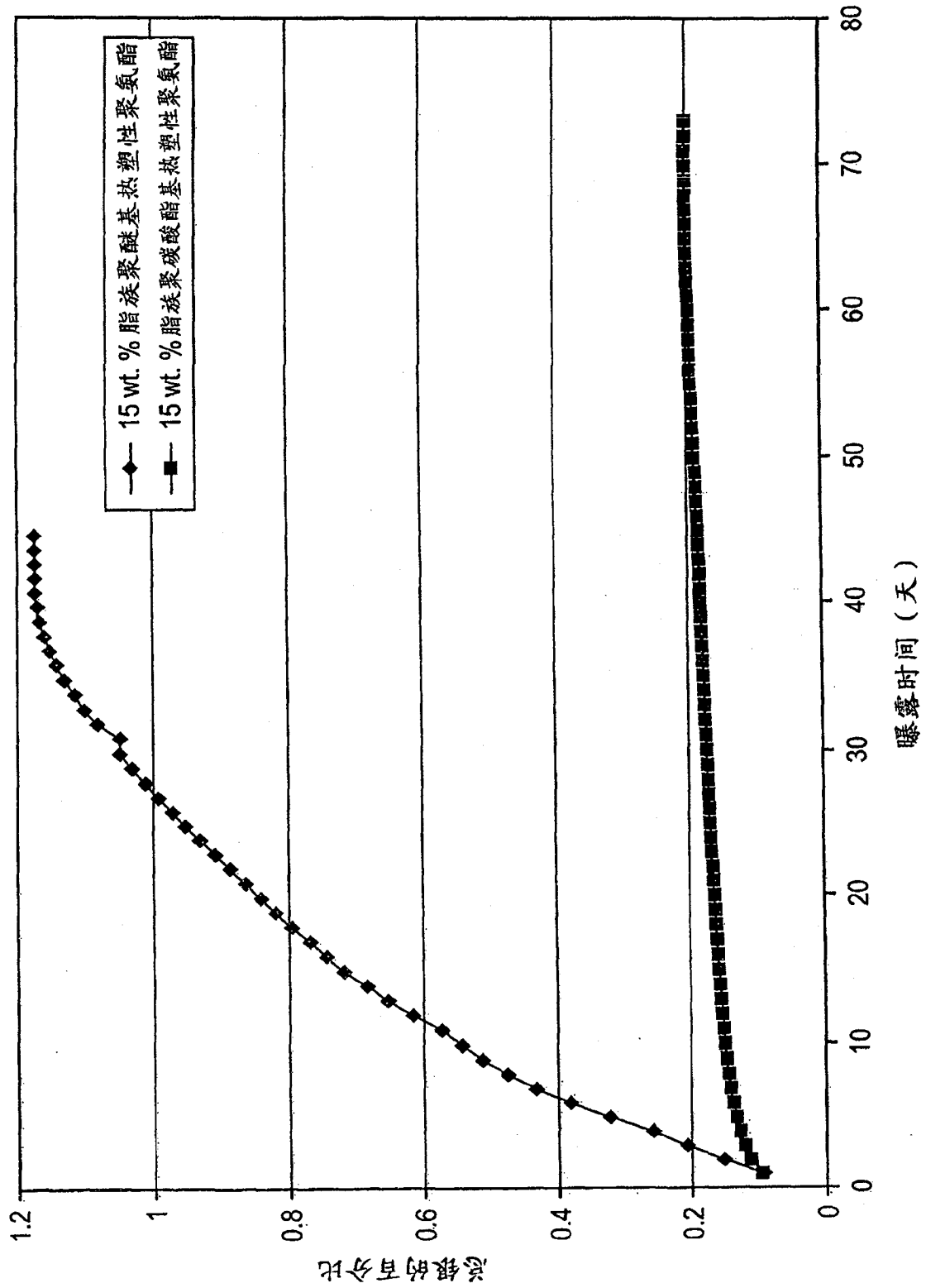


图 7

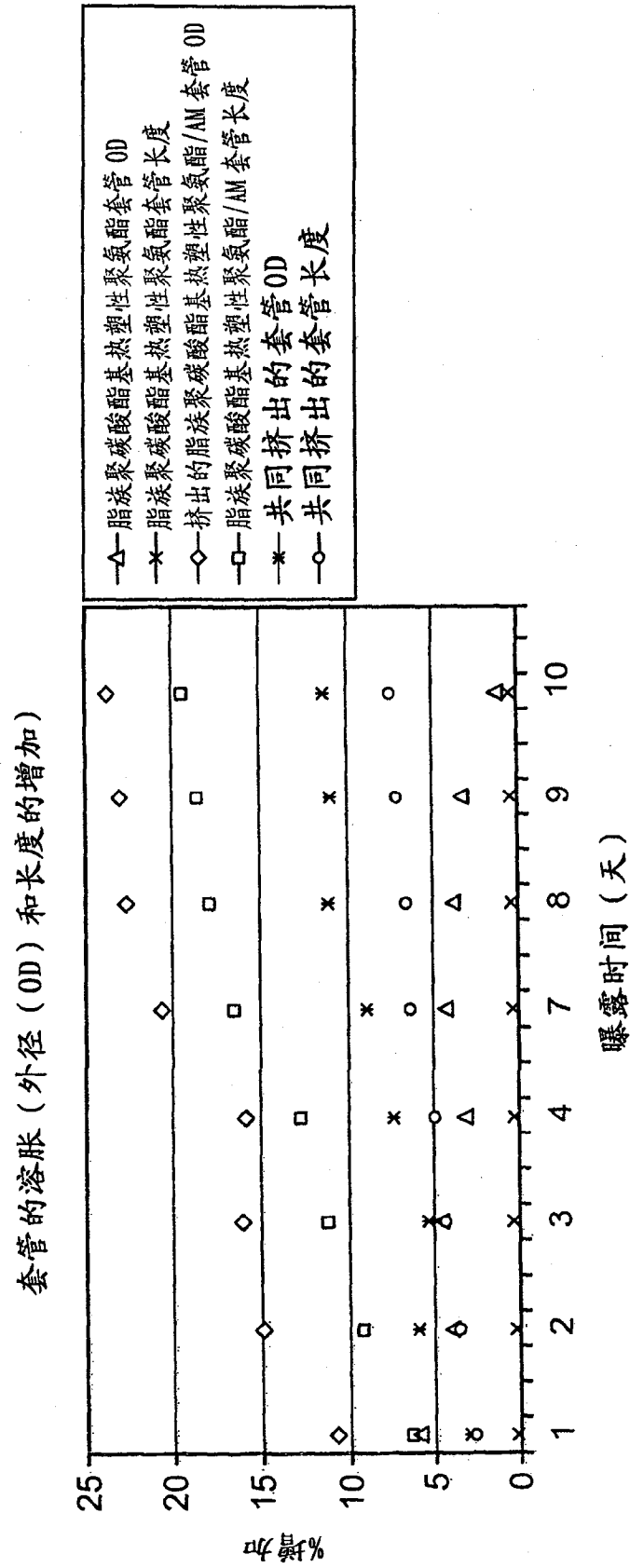


图 8