

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910133169.3

[51] Int. Cl.

A61L 2/232 (2006.01)

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 27/28 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 15/18 (2006.01)

A61L 15/26 (2006.01)

[43] 公开日 2009年10月14日

[11] 公开号 CN 101554483A

[51] Int. Cl. (续)

A61M 1/14 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

A61M 16/00 (2006.01)

A61F 2/18 (2006.01)

A61F 5/44 (2006.01)

A61F 6/00 (2006.01)

A61B 19/04 (2006.01)

A61B 1/00 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61C 13/00 (2006.01)

A61J 15/00 (2006.01)

A61L 101/02 (2006.01)

A61L 101/46 (2006.01)

[22] 申请日 2009.4.7

[21] 申请号 200910133169.3

[30] 优先权

[32] 2008. 4. 8 [33] EP [31] 08154207.8

[71] 申请人 拜尔材料科学股份公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 J·科切 S·艾登

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 樊云飞

权利要求书 2 页 说明书 32 页

[54] 发明名称

具有抗微生物聚氨酯涂层的医疗器械

[57] 摘要

本发明涉及一种医疗器械，该医疗器械包括由包含非离子型聚氨酯脲和银的溶液得到的涂层。

1. 一种医疗器械，其包括由包含至少一种非离子型聚氨酯脲和至少一种含银组分的溶液得到的涂层。

2. 如权利要求 1 所述的医疗器械，其特征在于，所述聚氨酯脲被包含聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的共聚物单元封端。

3. 如权利要求 1 所述的医疗器械，其特征在于，所述聚氨酯脲涂层至少由以下合成组分合成：

a) 至少一种大分子多元醇；

b) 至少一种多异氰酸酯；

c) 至少一种二胺或氨基醇；

d) 至少一种被包含聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的共聚物单元封端的单官能聚氧化烯醚；和

h) 至少一种含银组分。

4. 如权利要求 1 所述的医疗器械，其特征在于，所述至少一种含银组分选自高孔隙率银粉、被载体材料负载的银或胶体银溶胶。

5. 如权利要求 1 所述的医疗器械，其特征在于，所述涂层包含平均粒度在 1-1000 纳米的纳米晶银颗粒。

6. 如权利要求 1 所述的医疗器械，其特征在于，以固体非离子型聚氨酯脲的量为基准计并且以 Ag 和 Ag⁺计算，所述涂层中银的量为 0.1 重量% 至 10 重量%。

7. 一种生产包括至少一个涂层的医疗器械的方法，其包括将包含至少一种非离子型聚氨酯脲和至少一种含银组分的溶液施涂到所述医疗器械上。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于，所述方法包括通过刮涂、打印、转移涂布、喷涂、旋涂或浸涂将所述溶液施涂到所述医疗器械上。

9. 一种包括由如权利要求 7 所述的方法得到的涂层的医疗器械。

10. 如权利要求 1 所述的医疗器械，其特征在于，所述医疗器械选自下组：接触镜；插管；导管；泌尿系统导管；导尿管；输尿管导管；中心静

脉导管；静脉导管；引入导管；引出导管；扩张气囊；用于血管成形术的导管；用于活组织检查的导管；用于引入支架的导管；用于引入栓塞滤器的导管；用于引入腔静脉滤器的导管；气囊导管；可膨胀医疗器械；内窥镜；喉镜；气管器械；气管内插管；呼吸器；气管吸引术器械；支气管肺泡灌洗导管；用于冠状动脉血管成形术的导管；导杆；插入引导器械；脉管塞；起搏器组件；耳蜗植入物；用于给料的牙科植入管；引流管；导丝；手套；支架；植入物；体外输血管线；膜；透析膜；血液过滤器；用于循环支持的器械；用于处理伤口的敷料；尿袋；造口袋；包含医疗活性剂的植入物；包含医疗活性剂的支架；包含医疗活性剂的气囊表面；包含医疗活性剂的避孕用品；内窥镜；喉镜和饲管。

具有抗微生物聚氨酯涂层的医疗器械

相关申请

本申请要求 2008 年 4 月 8 日提交的欧洲专利申请第 08 154 207.8 号的权益，对于所有可用的目的其全部内容通过参考结合于此。

发明背景

本发明涉及具有抗菌(抗微生物)聚氨酯涂层的医疗器械。本发明还提供生产具有抗菌(抗微生物)聚氨酯涂层的医疗器械的方法，以及该医疗器械的应用。所述医疗器械优选由聚氨酯脲溶液生产。

由塑料和金属制成的物品常用于医疗行业。这类材料的例子是植入物、插管或导管。与这些产品使用相关的问题是这些材料的表面容易被微生物寄居。使用被细菌寄居的制品(例如植入物、插管或导管)的后果是常常由于形成生物膜而导致感染。这种感染在使用了导管的中心静脉导管区域和泌尿系统区域内特别严重。

过去人们已经进行了许多尝试，以防止表面被细菌寄居，从而导致感染。通常，已经尝试用抗生素浸渍医疗植入物或导管的表面。但是，在此情况中，必须考虑抗性细菌的形成和筛选问题。

当使用植入物或导管时，另一种预防感染的方法是使用金属或金属合金，例如在使用导管的情况中。

在此方面具有特别意义的是银的抗菌效应。多年来人们早已知道银和银盐是具有抗微生物活性的物质。含银表面的抗微生物效应得益于银离子的释放。银的优点包括即使在极低浓度下，对细菌也具有高毒性。Hardes 等在 *Biomaterials* 28 (2007) 2869-2875 中报导了银在低至 35ppb 浓度下的杀菌活性。相反，即使在明显更高的浓度下，银对于哺乳动物细胞仍然没有毒性。另一个优点是细菌对于银产生抗性的趋势很低。

在该文献中描述了各种使医疗器械(例如导管)带有银的方法。一种方法

是在导管表面上使用金属银。US 3800087 描述了在外壁上包含涂银表面的导管。缺点是在面临严重情况时银在导管上的粘附性差，例如在体液(例如尿)中储存时、在引入体内和从体内取出过程中发生摩擦时、或者在导管反复弯曲时。DE 4328999 描述了对导管塑料上银涂层的粘附性的改进，具体的做法是在塑料和银涂层之间施加具有更好粘附性的金属层。对于所描述的产品，通过在真空室中进行气相沉积、通过溅射、或者通过离子注入法来施涂银。这些方法非常复杂，并且成本很高。另一个缺点是通过气相沉积施加的元素银的量较高，但是只有极少量的活性银离子被递送到周围的流体。此外，这些方法只能用于涂布植入物或导管的外部。但是，已经知道细菌还很容易附着到导管的内部，导致生物膜的形成，造成患者感染。

但是，医疗器械上的金属涂层不仅具有与导管材料粘附性差的缺点，而且将金属涂层施加到导管的内部至少是非常麻烦的。

许多应用涉及银盐在施加到医疗植入物或导管的抗微生物涂层中的应用。与金属银相比，银盐的缺点在于，在浸渍的涂料中，除了活性银外还可能存在一些阴离子，这些阴离子在某些情况下是有毒的，例如硝酸银中的硝酸根离子。另一个问题是银离子从银盐中释放的速率。某些银盐(例如硝酸银)在水中具有高溶解性，因此从表面涂层递送到周围介质中的速率可能太快。其它银盐(例如氯化银)在水中的溶解性又太差，以致于银离子递送到流体的速率太慢。

其它出版物，例如 WO 2004/017738 A、WO 2001/043788 A 和 US 2004/0116551 A 描述了一种将不同银盐组合在一起形成连续释放银离子的含银涂料的观点。将各种银盐与不同的聚合物(例如聚氨酯)混合，以某种方式调节具有不同水溶性的银盐的组合，使得在使用经过涂布的器械的整个过程中都能恒定地释放银。这些方法由于需要使用多种银盐和多种聚合物，因此是非常复杂的。

WO 2001/037670 A 和 US 2003/0147960 A 中描述了使用银离子的其它方法。WO 2001/037670 A 描述了在沸石中络合了银离子的抗微生物制剂。US 2003/0147960 A 描述了银离子被束缚在亲水性聚合物和疏水性聚合物的混合物中的涂料。

所描述的使用银盐的方法不仅具有上述缺点，而且实施起来非常复杂，因此，生产成本很高，所以仍然需要寻找在生产工艺和活性方面得到改进的含银涂料。

人们非常关心的一种给塑料赋予抗微生物性的可能方法是使用纳米晶银颗粒。与含金属银的涂料相比的优势在于纳米晶银的表面积，与其体积相比该表面积非常大；因此与金属银涂料相比，纳米晶银涂料的银离子释放增强。

Furno 等在 *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004, 54, 第 1019-1024 页中描述了使用超临界二氧化碳将纳米晶银浸渍到硅树脂表面中的方法。由于该浸渍操作复杂，因此该方法的成本很高，不容易实施。

另外，还有许多已知的将纳米晶银引入塑料中的方法。例如，WO 01/09229 A1、WO 2004/024205 A1、EP 0 711 113 A 和 Münstedt 等的 *Advanced Engineering Materials* 2000, 2(6), 第 380-386 页中描述了将纳米晶银引入热塑性聚氨酯中的方法。将商购的热塑性聚氨酯小球浸泡在含胶体银的溶液中。为了增强抗微生物活性，WO 2004/024205 A1 和 DE 103 51 611 A1 进一步提及可以使用硫酸钡作为添加剂。然后，通过挤出由经过掺杂的聚氨酯小球产生相应的产品，例如导管。这些出版物中描述的这种方法的缺点是，在浸渍后保留在聚氨酯小球上的银的量不恒定，并且/或者无法事先预测。因此，所得产品的有效银含量必须事后确定，也就是在已经制得了最终产品后确定。相反，由这些出版物无法得知可以预测所得最终产品将包含的有效的银的量的方法。

EP 0 433 961 A 描述了类似的方法。在此，同样将热塑性聚氨酯 (Pellethane)、银粉和硫酸钡的混合物混合，然后挤出。

该方法的缺点在于大量的银分布在整個塑料元件中。因此，该方法成本很高，而且由于胶体银被引入整个塑料基质中，因此银的释放太慢，在某些情况中无法达到足够的活性。通过加入硫酸钡改进银的释放又是一个高成本的处理步骤。

WO 2006/032497 A 描述了一种用于生产脉管假体 (vascular prostheses) 的涂料溶液，该溶液包含存在于有机溶剂中的热塑性聚氨酯和纳米晶银。

聚氨酯的结构不进一步限定，但是考虑到热塑性的要求，可以设想使用无脬的聚氨酯。通过比较测试元件和对照表面上附着的表皮葡萄球菌的生长情况来确定抗菌效应。但是，发现检测的含银涂料的抗菌作用被评定为弱，这是因为相对于对照表面，最大生长延迟仅仅为 33.2 小时(从规定的阈值生长开始)。因此，对于作为植入物或导管的长期使用，这种涂料制剂并不合适。

上述出版物中提到银是非常令人感兴趣的抗微生物材料，但是关于用于植入物或导管的抗微生物表面的生产所提出的技术建议还没有得到令人满意的解决方案。

有机溶液形式的聚氨酯脬是非常重要的涂布材料，因为经过设计该涂布材料实际上可以获得各种膜性质。或者，还可以制备水性分散体形式的聚氨酯脬。尽管从一定的毒物学角度考虑，这种纯水性体系确实代表了另一种选择，但是经验表明也可以从有机溶液生产聚氨酯脬的涂料，而没有残余的溶剂含量，因此也没有这些残余的有机溶剂导致的毒性性质。

然而，现有技术中已知的涂料在表面平滑度、形成的涂层的强度以及活性抗微生物物质的释放性能方面仍然不能令人满意。

因此，本发明的一个目的是提供一种具有了涂层的医疗器械，该涂层优选没有上述的那些缺点。

所述医疗器械应该特别包括优选具有平滑表面的涂层。

此外，所述医疗器械应该包括优选具有足够强度的涂层。

最后，所述医疗器械应该包括优选具有令人满意的释放活性抗微生物物质性能的涂层。

发明实施方式

本发明的一个实施方式是包括由包含至少一种非离子型聚氨酯脬和至少一种含银组分的溶液得到的涂层的医疗器械。

本发明的另一个实施方式是上述医疗器械，其中所述聚氨酯脬用包含聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的共聚物单元封端。

本发明的另一个实施方式是上述医疗器械，其中所述聚氨酯脬涂层至

少由以下合成组分合成：

- a) 至少一种大分子多元醇；
- b) 至少一种多异氰酸酯；
- c) 至少一种二胺或氨基醇；
- d) 至少一种用包含聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的共聚物单元封端的单官能聚氧化烯醚；和
- h) 至少一种含银组分。

本发明的另一个实施方式是上述医疗器械，其中所述至少一种含银组分选自高孔隙率银粉、被载体材料负载的银或胶体银溶胶。

本发明的另一个实施方式是上述医疗器械，其中所述涂层包含平均粒度为 1-1000 纳米的纳米晶银颗粒。

本发明的另一个实施方式是上述医疗器械，其中以固体非离子型聚氨酯脲的量为基准计并且以 Ag 和 Ag⁺ 计算，所述涂层中银的量为 0.1 重量% 至 10 重量%。

本发明的另一个实施方式是生产包括至少一种涂层的医疗器械的方法，包括将包含至少一种非离子型聚氨酯脲和至少一种含银组分的溶液施涂到所述医疗器械上。

本发明的另一个实施方式是上述方法，包括通过刮涂、打印、转移涂布、喷涂、旋涂或浸涂将所述溶液施涂到所述医疗器械上。

本发明的另一个实施方式是包括由上述方法得到的涂层的医疗器械。

本发明的另一个实施方式是上述医疗器械，其中所述医疗器械选自下组：接触镜；插管；导管；泌尿系统导管；导尿管；输尿管导管；中心静脉导管；静脉导管；引入导管；引出导管；扩张气囊；用于血管成形术的导管；用于活组织检查的导管；用于引入支架的导管；用于引入栓塞滤器的导管；用于引入腔静脉滤器的导管；气囊导管；可膨胀医疗器械；内窥镜；喉镜；气管器械；气管内插管；呼吸器；气管吸引术器械；支气管肺泡灌洗导管；用于冠状动脉血管成形术的导管；导杆；插入引导器械；脉管塞；起搏器组件；耳蜗植入物；用于给料的牙科植入管；引流管；导丝；手套；支架；植入物；体外输血管线；膜；透析膜；血液过滤器；用于循环支持的器械；用于处理伤

口的敷料；尿袋；造口袋；包含医疗活性剂的植入物；包含医疗活性剂的支架；包含医疗活性剂的气囊表面；包含医疗活性剂的避孕用具；内窥镜；喉镜和饲管。

发明详述

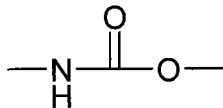
通过提供一种医疗器械实现该目的，该医疗器械具有至少一个由包含至少一种非离子型聚氨酯脲和至少一种含银组分的溶液得到的涂层。

本发明设想的基于非离子型聚氨酯脲和含银组分的涂层由相应的包含含银组分的聚氨酯脲溶液产生。

依据本发明，已经发现通过使用已经添加了含银组分的存在于有机溶剂中的聚氨酯脲，可以生产在表面平滑度、形成的涂层的强度和活性抗微生物物质的释放性能方面令人满意的用于医疗器械的涂料。在下文中将描述支持该发现的依据本发明的相应实验以及相应的对比实验。

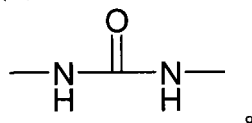
用于本发明的聚氨酯脲是包含以下重复单元的聚合化合物：

(a) 含有至少两个具有以下一般结构的氨基甲酸酯基的重复单元，



和

(b) 至少一个含脲基的重复单元



本发明的医疗器械具有基于基本上没有离子改性的聚氨酯脲的涂层。在本发明上下文中，这表示，用于本发明的聚氨酯脲基本上没有离子基团，例如，更具体地说就是没有磺酸根、羧酸根、磷酸根和膦酸根基团。

在本发明上下文中，术语“基本上没有离子基团”或“非离子型”表示所得聚氨酯脲涂层所含的离子基团的比例一般不超过 2.50 重量%，更优选不超过 2.00 重量%，更优选不超过 1.50 重量%，更优选不超过 1.00 重量%

%，更优选不超过 0.50 重量%，甚至更优选没有离子基团。因此，特别优选的是聚氨酯脲不含任何离子基团，原因在于，有机溶液中存在高浓度的离子会导致聚合物不再能有效地溶解，因此无法得到稳定的溶液。如果依据本发明使用的聚氨酯确实含有离子基团，则该离子基团优选是羧酸根。

依据本发明提供的用于医疗器械涂料的聚氨酯脲优选基本上是线型分子，但是也可以是支化的，不过后者不大优选。基本上是线型分子表示该体系只有轻微程度的初期交联，该体系包含作为合成组分的大分子多元醇组分，该组分优选自聚醚多元醇、聚碳酸酯多元醇和聚酯多元醇，平均官能度优选为 1.7-2.3，更优选为 1.8-2.2，更优选为 1.9-2.1。

如果像下文中详细描述的一样，聚氨酯脲中已经使用了大分子多元醇和(如果合适的)多元醇的混合物，则所述官能度指由大分子多元醇和/或多元醇全体得到的平均值。

优选依据本发明使用的聚氨酯脲的数均分子量优选为 1000-200 000，更优选为 5000-100 000。在此，数均分子量是在 30℃以聚苯乙烯作为标准在二甲基乙酰胺中测得的。

聚氨酯脲

下面将更详细地描述依据本发明在医疗器械上使用的基于聚氨酯脲的涂料体系。

依据本发明在医疗器械涂层中使用的聚氨酯脲通过至少一种大分子多元醇组分、至少一种多异氰酸酯组分、优选至少一种聚氧化烯醚、至少一种二胺和/或氨基醇和根据需要的多元醇组分反应而形成。所述医疗器械上的涂层优选由这些聚氨酯脲溶液生产。

(a) 大分子多元醇组分

依据本发明提供的聚氨酯脲的组合物包括源自作为合成组分的至少一种大分子多元醇组分的单元。

该大分子多元醇组分通常选自下组：聚醚多元醇、聚碳酸酯多元醇、聚酯多元醇和它们的合乎需要的任意混合物。

在本发明的一个优选实施方式中，该合成组分由聚醚多元醇或聚碳酸

酯多元醇形成，也可以由聚醚多元醇和聚碳酸酯多元醇的混合物形成。

在本发明的另一个实施方式中，大分子多元醇合成组分由聚醚多元醇、更优选由聚醚二醇形成。考虑银释放方面时，特别优选聚醚多元醇，特别是聚醚二醇。下文中描述了支持这些发现的本发明的相应实验。

在下文中，更详细地描述了各种大分子多元醇合成组分，本发明包括仅仅包含一种一般选自聚醚多元醇、聚酯多元醇和聚碳酸酯多元醇的合成组分的聚氨酯脲，本发明还包括包含这些合成组分的混合物的聚氨酯脲。此外，依据本发明提供的聚氨酯脲还可以包含一种或多种不同的这些类型合成组分。

在聚氨酯脲中含有两种或更多种不同的大分子多元醇和多元醇或多胺(在以下 c)和 e)中进一步描述)时，上述定义的依据本发明提供的聚氨酯脲的官能度应理解为是指平均官能度。

聚醚多元醇

所讨论的含羟基的聚醚是那些通过以下方法制备的聚醚：环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷、四氢呋喃、氧化苯乙烯或表氯醇之类的环醚在 BF_3 或碱性催化剂存在下自身发生聚合，或者这些环化合物(如果合适作为混合物或相继地)与含反应性氢原子的起始剂组分发生加成反应，所述起始剂组分例如醇和胺或氨基醇，例如水、乙二醇、1,2-丙二醇或 1,3-丙二醇。

优选的含羟基聚醚是那些基于环氧乙烷、环氧丙烷或四氢呋喃或这些环醚的混合物的聚醚。特别优选的含羟基聚醚是那些基于聚合的四氢呋喃的聚醚。还可以加入其它含羟基聚醚，例如那些基于环氧乙烷或环氧丙烷的聚醚，但是在该情况中，基于四氢呋喃的聚醚的含量优选至少为 50 重量%。

聚碳酸酯多元醇

合适的含羟基聚碳酸酯是通过 OH 值测得的分子量优选为 400-6000 克/摩尔、更优选为 500-5000 克/摩尔、更优选为 600-3000 克/摩尔的聚碳酸酯，该聚碳酸酯可通过碳酸二苯酯、碳酸二甲酯或光气之类的碳酸衍生物与多

元醇、优选与二醇反应制得。合适的这类二醇的例子包括乙二醇、1,2-和1,3-丙二醇、1,3-和1,4-丁二醇、1,6-己二醇、1,8-辛二醇、新戊二醇、1,4-二羟基甲基环己烷、2-甲基-1,3-丙二醇、2,2,4-三甲基戊烷-1,3-二醇、二甘醇、三甘醇、四甘醇、双丙甘醇、聚丙二醇、二丁二醇、聚丁二醇、双酚A、四溴双酚A、以及内酯改性的二醇。

所述二醇组分优选包含40-100重量%的己二醇，优选是1,6-己二醇和/或己二醇衍生物，优选除了端OH基团之外还包含醚基或酯基的二醇，例如通过使1摩尔己二醇与至少1摩尔、优选1-2摩尔的己内酯反应而获得的产物，或者通过使己二醇自身醚化从而形成二己二醇或三己二醇。还可以使用聚醚-聚碳酸酯二醇。所述羟基聚碳酸酯应当基本是线型的。但是，如果需要，由于引入了多官能组分、尤其是低分子量多元醇，所述羟基聚碳酸酯也可以略微支化。适合于该目的的化合物的例子包括丙三醇、三羟甲基丙烷、1,2,6-己三醇、1,2,4-丁三醇、三羟甲基丙烷、季戊四醇、对环己二醇、甘露醇、山梨糖醇、甲基糖苷或1,3,4,6-二失水己糖醇。优选的聚碳酸酯是那些基于1,6-己二醇的聚碳酸酯，以及基于具有改性作用的共聚二醇(co-diols)如1,4-丁二醇的聚碳酸酯，或者基于 ϵ -己内酯的聚碳酸酯。其它优选的聚碳酸酯二醇是那些基于1,6-己二醇和1,4-丁二醇的混合物的聚碳酸酯二醇。

聚碳酸酯的结构优选是基本线型的，只有略微的三维交联，结果形成具有上述规格的聚氨酯脘。

聚酯多元醇

合适的含羟基聚酯是例如多元醇(优选二元醇)与多元多羧酸(优选二元多羧酸)的反应产物。还可以使用相应的多羧酸酐或相应的低级醇的多羧酸酯或它们的混合物代替这些游离的羧酸，来制备聚酯。

多羧酸可以是脂族、脂环族、芳族和/或杂环族多羧酸，如果合适，它们可以被例如卤原子取代，以及/或者是不饱和的。优选的是脂族和脂环族二元羧酸。它们的例子包括以下：

琥珀酸、己二酸、壬二酸、癸二酸、邻苯二甲酸、四氯邻苯二甲酸、

间苯二甲酸、对苯二甲酸、四氢邻苯二甲酸、六氢邻苯二甲酸、环己烷二羧酸、衣康酸、癸二酸、戊二酸、辛二酸、2-甲基琥珀酸、3,3-二乙基戊二酸、2,2-二甲基琥珀酸、马来酸、丙二酸、富马酸或对苯二甲酸二甲酯。同样可以使用这些酸的酸酐(如果存在的话)。酸酐的例子是马来酸酐、邻苯二甲酸酐、四氢邻苯二甲酸酐、戊二酸酐、六氢邻苯二甲酸酐和四氯邻苯二甲酸酐。

如果合适，作为少量使用的多羧酸，可以提及苯偏三酸。

使用的多元醇优选是二醇。这类二醇的例子是例如乙二醇、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、1,4-丁二醇、2,3-丁二醇、二甘醇、三甘醇、1,6-己二醇、1,8-辛二醇、新戊二醇、2-甲基-1,3-丙二醇或羟基新戊酸新戊二醇酯。还可以使用由内酯如 ϵ -己内酯形成的聚酯二醇。如果合适，也可以使用的多元醇的例子是三羟甲基丙烷、丙三醇、赤藓醇、季戊四醇、三羟甲基苯或异氰脲酸三羟乙基酯。

(b) 多异氰酸酯

依据本发明提供的涂层包含聚氨酯脲，该聚氨酯脲包括源自作为合成组分的至少一种多异氰酸酯的单元。

作为多异氰酸酯(b)，可以使用本领域技术人员已知的平均 NCO 官能度 ≥ 1 、优选 ≥ 2 的所有芳族、芳脂族、脂族和脂环族异氰酸酯，它们可以单独使用或作为任何合乎需要的彼此之间的混合物使用，而它们是通过光气法还是无光气法制备的则无关紧要。所述多异氰酸酯还可含有亚氨基噁二嗪二酮、异氰脲酸酯、脲二酮(uretdione)、氨基甲酸酯、脲基甲酸酯、缩二脲、脲、噁二嗪三酮、噁唑烷酮、酰基脲和/或碳二亚胺结构。所述多异氰酸酯可以单独使用或者以任何合乎需要的彼此之间的混合物形式使用。

优选使用脂族或脂环族系列的具有 3-30、优选 4-20 个碳原子的碳主链(不包括存在的 NCO 基团)的异氰酸酯。

特别优选的组分(b)的化合物符合具有与脂族和/或脂环族基连接的 NCO 基团的上述类型化合物，例如二(异氰酸烷酯基)醚、二(异氰酸烷酯基)苯和三(异氰酸烷酯基)苯、二(异氰酸烷酯基)甲苯和三(异氰酸烷酯基)甲苯、

二(异氰酸烷酯基)二甲苯和三(异氰酸烷酯基)二甲苯、丙二异氰酸酯、丁二异氰酸酯、戊二异氰酸酯、己二异氰酸酯(例如, 1,6-己二异氰酸酯, HDI)、庚二异氰酸酯、辛二异氰酸酯、壬二异氰酸酯(例如三甲基-HDI (TMDI), 通常作为 2,4,4 和 2,2,4 异构体的混合物)、壬三异氰酸酯(例如, 4-异氰酸甲酯基-1,8-辛二异氰酸酯)、癸二异氰酸酯、癸三异氰酸酯、十一烷二异氰酸酯、十一烷三异氰酸酯、十二烷二异氰酸酯、十二烷三异氰酸酯、1,3-二(异氰酸甲酯基)环己烷和 1,4-二(异氰酸甲酯基)环己烷(H₆XDI)、3-异氰酸甲酯基-3,5,5-三甲基环己基异氰酸酯(异佛尔酮二异氰酸酯, IPDI)、二(4-异氰酸环己酯基)甲烷(H₁₂MDI)或二(异氰酸甲酯基)降冰片烷(NBDI)。

特别优选的组分(b)的化合物是 1,6-己二异氰酸酯(HDI)、三甲基-HDI (TMDI)、2-甲基-1,5-戊二异氰酸酯(MPDI)、异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)、1,3-二(异氰酸甲酯基)环己烷和 1,4-二(异氰酸甲酯基)环己烷(H₆XDI)、二(异氰酸甲酯基)降冰片烷(NBDI)、3(4)-异氰酸甲酯基-1-甲基环己基异氰酸酯(IMCI)和/或 4,4'-二(异氰酸环己酯基)甲烷(H₁₂MDI)或这些异氰酸酯的混合物。其它的例子是具有脲二酮、异氰脲酸酯、氨基甲酸酯、脲基甲酸酯、缩二脲、亚氨基噁二嗪二酮和/或噁二嗪三酮结构并且具有两个以上 NCO 基团的上述二异氰酸酯的衍生物。

在各情况中都以聚氨酯脲的组分(a)为基准计, 依据本发明提供的聚氨酯脲的组分 (b)的量优选为 1.0-4.0 摩尔, 更优选为 1.2-3.8 摩尔, 更优选为 1.5-3.5 摩尔。

(c) 二胺或氨基醇

依据本发明提供的涂层包含包括源自作为合成组分的至少一种二胺或氨基醇的单元的聚氨酯脲, 该组分称为增链剂(c)。

合适的增链剂是例如二胺或多胺以及酰肼, 例如肼、1,2-乙二胺、1,2-二氨基丙烷和 1,3-二氨基丙烷、1,4-二氨基丁烷、1,6-二氨基己烷、异佛尔酮二胺、2,2,4-三甲基-六亚甲基二胺 和 2,4,4-三甲基-六亚甲基二胺的异构体混合物、2-甲基五亚甲基二胺、二亚乙基三胺、1,3-亚二甲苯基二胺和 1,4-亚二甲苯基二胺、 $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -四甲基-1,3-亚二甲苯基二胺和 $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -四甲基

-1,4-亚二甲苯基二胺和 4,4'-二氨基二环己基甲烷、二甲基乙二胺、胼、己二酰肼(adipic dihydrazide)、1,4-二(氨基甲基)环己烷、4,4'-二氨基-3,3'-二甲基二环己基甲烷和其它(C₁-C₄)的二-烷基二环己基甲烷和四-烷基二环己基甲烷, 例如 4,4'-二氨基-3,5-二乙基-3',5'-二异丙基二环己基甲烷。

合适的二胺或氨基醇通常是含有对 NCO 基团具有不同反应性的活性氢的低分子量二胺或氨基醇, 例如除了伯氨基之外还包含仲氨基的化合物, 或者除了氨基(伯或仲)之外还包含 OH 基团的化合物。这类化合物的例子是伯胺和仲胺, 例如 3-氨基-1-甲基氨基丙烷、3-氨基-1-乙基氨基丙烷、3-氨基-1-环己基氨基丙烷、3-氨基-1-甲基氨基-丁烷, 以及氨基醇, 例如 N-氨基乙基乙醇胺、乙醇胺、3-氨基丙醇、新戊醇胺, 优选的是二乙醇胺。

在依据本发明提供的聚氨酯脲制备的过程中, 该聚氨酯脲的组分(c)可用作增链剂。

在各情况中以聚氨酯脲的组分(a)为基准计, 依据本发明提供的聚氨酯脲的组分 (c)的量优选为 0.05-3.0 摩尔, 更优选为 0.1-2.0 摩尔, 更优选为 0.2-1.5 摩尔。

(d) 聚氧化烯醚

依据本发明提供的涂层包含优选包括源自作为合成组分的聚氧化烯醚的单元的聚氨酯脲。

聚氧化烯醚优选是聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的共聚物。这些共聚物单元以端基的形式存在于聚氨酯脲中, 使聚氨酯脲具有亲水性。

符合组分(d)定义的合适的非离子型亲水化合物是例如包含至少一个羟基或氨基的聚氧化烯醚。这些聚合物通常包含 30-100 重量%的衍生自环氧乙烷的单元。

非离子型亲水化合物(d)是例如平均每分子含有 5-70 个、优选 7-55 个环氧乙烷单元的单官能聚环氧烷聚醚醇, 该种单官能聚环氧烷聚醚醇可以通过常规方法对合适的起始剂分子进行烷氧基化而得到(例如, Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, 第 4 版, 第 19 卷, Verlag Chemie, Weinheim 第 31-38 页)。

合适的起始剂分子的例子包括：饱和单醇，例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、同分异构的戊醇、同分异构的己醇、同分异构的辛醇、同分异构的壬醇、正癸醇、正十二烷醇、正十四烷醇、正十六烷醇、正十八烷醇、环己醇、同分异构的甲基环己醇或羟甲基环己烷、3-乙基-3-羟甲基氧杂环丁烷或四氢糠醇；二甘醇单烷基醚，例如二甘醇单丁基醚；不饱和醇，例如烯丙醇、1,1-二甲基烯丙醇或油醇；芳香醇，例如苯酚、同分异构的甲酚或甲氧基苯酚；芳脂族醇，例如苯甲醇、茴香醇或肉桂醇；仲单胺，例如二甲胺、二乙胺、二丙胺、二异丙胺、二丁胺、二(2-乙基己基)胺、N-甲基-环己胺和 N-乙基环己胺、或 N-甲基-二环己胺和 N-乙基二环己胺；杂环仲胺，例如吗啉、吡咯烷、哌啶或 1H-吡唑。优选的起始剂分子是饱和单醇。特别优选使用二甘醇单丁基醚作为起始剂分子。

适用于烷氧化化反应的环氧烷具体是环氧乙烷和环氧丙烷，它们可以按照任意的顺序、或者以混合物的形式用于烷氧化化反应中。

聚环氧烷聚醚醇是纯聚环氧乙烷聚醚或混合聚环氧烷聚醚，后者的环氧烷单元中包含至少 30 摩尔%、优选至少 40 摩尔%的环氧乙烷单元。优选的非离子型化合物是其中包含至少 40 摩尔%的环氧乙烷单元和不超过 60 摩尔%的环氧丙烷单元的单官能混合聚环氧烷聚醚。

依据本发明，已经可以表明具有基于包含聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的混合聚氧化烯醚的端基的聚氨酯脲特别适用于生产以特定效率释放活性抗微生物物质的涂料。如同下文所述的，这一点也通过实验得到了证实。

当环氧烷使用环氧乙烷和环氧丙烷时，它们可以按照任意的顺序、或者以混合物的形式用于烷氧化化反应中。

聚氧化烯醚的平均摩尔重量(average molar weight)优选为 500 克/摩尔至 5000 克/摩尔，更优选为 1000 克/摩尔至 4000 克/摩尔，更优选为 1000-3000 克/摩尔。

在各情况中以聚氨酯脲的组分(a)为基准计，依据本发明提供的聚氨酯脲的组分 (d)的量优选为 0.01-0.5 摩尔，更优选为 0.02-0.4 摩尔，更优选为 0.04-0.3 摩尔。

(e) 多元醇

在另一个实施方式中，依据本发明在医疗器械涂层中提供的聚氨酯脲还包括源自作为合成组分的至少一种多元醇的单元。与大分子多元醇相比，这些多元醇合成组分是链长度较短的合成组分，该组分通过补充硬链段可以产生硬化的效果。

因此，用于合成聚氨酯脲的低分子量多元醇(e)通常具有使聚合物链硬化和/或支化的作用。分子量优选为 62-500 克/摩尔，更优选为 62-400 克/摩尔，更优选为 62-200 克/摩尔。

合适的多元醇可以包含脂族、脂环族或芳族基团。在此可以提及的是例如每个分子中具有最多约 20 个碳原子的低分子量多元醇，例如乙二醇、二甘醇、三甘醇、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、1,4-丁二醇、1,3-丁二醇、环己二醇、1,4-环己烷二甲醇、1,6-己二醇、新戊二醇、氢醌二羟乙基醚、双酚 A(2,2-二(4-羟基苯基)丙烷)、氢化的双酚 A(2,2-二(4-羟基环己基)丙烷)、三羟甲基丙烷、丙三醇或季戊四醇、它们的混合物，如果合乎要求，还包括其它低分子量多元醇。还可以使用酯二醇，例如 α -羟丁基- ε -羟基己酸酯、 ω -羟己基- γ -羟基丁酸酯、己二酸 β -羟乙酯或对苯二甲酸二(β -羟乙基)酯。

在各情况中以聚氨酯脲的组分(a)为基准计，依据本发明提供的聚氨酯脲的组分 (e)的量优选为 0.1-1.0 摩尔，更优选为 0.2-0.9 摩尔，更优选为 0.2-0.8 摩尔。

(f) 其它含胺和/或含羟基的单元(合成组分)

含异氰酸酯的组分(b)与羟基或胺官能化合物(a)、(c)、(d)和任选的(e)之间的反应通常在观察到的 NCO 相对于反应性羟基或胺化合物而言略微过量的情况下进行。在此情况中，在达到目标粘度表明反应结束时，总是仍然残留一些活性异氰酸酯。这些残留物必须进行封闭，使得它们不会与大聚合物链发生反应。这种反应会导致批料的三维交联和胶凝。这种涂料溶液可能无法再进行处理，或者可能只能在受限制的情况下进行处理。所述批料通常含有大量醇。在数小时内，在室温下静置或搅拌批料后，这些醇会封闭仍然残留的异氰酸酯基。

但是，如果需要迅速地封闭残留的一定量的异氰酸酯基，则依据本发明提供的聚氨酯脲涂层还可包含单体(f)，该单体在各情况中都位于链端，将链封闭。

这些单元一方面衍生自对 NCO 基团具有反应性的单官能化合物，例如单胺、特别是单仲胺，或者单醇。在此可以提及的是例如乙醇、正丁醇、乙二醇单丁醚、2-乙基己醇、1-辛醇、1-十二烷醇、1-十六烷醇、甲胺、乙胺、丙胺、丁胺、辛胺、月桂胺、硬脂胺、异壬氧基丙胺、二甲胺、二乙胺、二丙胺、二丁胺、N-甲基氨基丙胺、二乙基(甲基)氨基丙胺、吗啉、哌啶以及它们的合适取代衍生物。

因为单元(f)在本发明涂料中的作用主要是消除过量的 NCO，所需的量主要取决于过量的 NCO 的量，通常不能具体指定。

较佳地，在合成的过程中不使用这些单元。在此情况中，未反应的异氰酸酯优选通过以极高浓度存在的溶剂醇转化为链端的氨基甲酸酯。

(g) 其它组分

尽管(抗微生物)聚氨酯脲涂层已经为本发明的医疗器械提供了足够的功能，但是在某个特定情况下对该涂层进行进一步的功能化作用是有利的。下文将更详细地描述这些可能的进一步功能化作用。

此外，依据本发明提供的聚氨酯脲涂层可包含其它常用于所需目的的组分，例如添加剂和填料。该组分的例子是活性药理学物质、药剂和促进活性药理学物质释放的添加剂(药物洗脱添加剂)。

可用于医疗器械上的本发明涂料的活性药理学物质和药剂通常是例如抗血栓形成剂、抗生素、抗肿瘤剂、生长激素、抗病毒剂、抗血管生成剂、血管生成剂、抗有丝分裂剂、抗炎剂、细胞周期调节剂、基因剂、激素、以及它们的同系物、衍生物、片断、药用盐、和它们的组合。

因此，这类药剂和活性药理学物质的具体例子包括抗血栓形成(无血栓形成)剂和其它用于抑制急性血栓、动脉狭窄或后期再狭窄的试剂，例子是肝素、链激酶、尿激酶、组织纤维蛋白溶酶原激活剂、抗-血栓素-B₂ 试剂；抗-B-血小板球蛋白、前列腺素-E、阿司匹林、双嘧达莫(dipyridimol)、抗-血

栓素-A₂ 试剂、鼠单克隆抗体 7E3、三唑并嘧啶(triazolopyrimidine)、西前列烯、水蛭素、噻氯匹定、尼可地尔等。生长因子可类似地用作药剂以抑制动脉狭窄位置的内膜下纤维肌性增生，或者可以在狭窄位置使用任何其它细胞生长抑制剂。

所述药剂或活性药理学物质也可以由血管舒张剂组成，以对抗血管痉挛，例如，罂粟碱之类的止痉剂。所述药剂本身可以是血管活性剂，例如钙拮抗剂，或者 α -和 β -肾上腺素激动剂或拮抗剂。另外，治疗剂可以是生物胶粘剂，例如医用级别的氰基丙烯酸酯或纤维蛋白，该试剂用于例如将组织瓣膜粘附到冠状动脉壁上。

所述治疗剂还可以是抗肿瘤剂，例如 5-氟尿嘧啶，优选与用于该试剂的控释媒介物一起使用(例如，在肿瘤位置使用进行控释的抗肿瘤剂)。

所述治疗剂可以是抗生素，优选与用于在体内感染的局部病灶从医疗器械的涂层进行释放的控释媒介物组合使用。类似地，所述治疗剂可包括用于抑制局部组织中的炎症或用于其它原因的类型固醇。

合适的药剂的具体例子包括：

(a) 肝素、硫酸肝素、水蛭素、透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质素、溶解剂，包括尿激酶和链激酶，它们的同系物、类似物、片断、衍生物和药用盐；

(b) 抗生素，例如青霉素、先锋霉素、万古霉素(vacomycons)、氨基糖苷、喹诺酮、多粘菌素、红霉素；四环素、氯霉素、克林霉素、林可霉素、磺胺类药，它们的同系物、类似物、衍生物、药用盐，以及它们的混合物；

(c) 紫杉醇，多西他赛，免疫抑制剂例如西罗莫司或依维莫司，烷基化剂，包括氮芥，苯丁酸氮芥，环磷酰胺，美法仑(melphalane)和异环磷酰胺；抗代谢物，包括甲氨蝶呤、6-巯嘌呤、5-氟尿嘧啶和阿糖胞苷；植物生物碱，包括长春碱；长春新碱和依托泊苷；抗生素，包括多柔比星、柔红霉素、博来霉素和丝裂霉素；亚硝基脲(nitrosurea)，包括卡莫司汀和洛莫司汀；无机离子，包括顺铂；生物反应改性剂，包括干扰素；血管他丁和内皮他丁；酶，包括天冬酰胺酶；和激素，包括他莫昔芬和氟他胺，它们的同系物、类似物、片断、衍生物、药用盐，以及它们的混合物；和

(d) 抗病毒剂, 例如金刚烷胺、金刚乙胺、瑞巴卫林(rabavirin)、碘苷、阿糖腺苷、曲氟尿苷、无环鸟苷、更昔洛韦、齐多夫定、磷酸基甲酸盐、干扰素, 它们的同系物、类似物、片断、衍生物、药用盐, 以及它们的混合物; 和

e) 抗炎剂, 例如布洛芬、地塞米松或甲泼尼龙。

其它典型的添加剂和助剂, 例如增稠剂、手性辅助剂(hand assistants)、颜料、染料、消光剂、紫外稳定剂、酚类抗氧化剂、光稳定剂、疏水化剂和/或流动控制助剂, 可类似地用于依据本发明提供的涂料中。

(h) 抗微生物银

本发明的医疗器械在相应的涂层中除了包含聚氨酯脲以外, 还包含至少一种含银组分。

为了本发明的目的, “含银组分”是指能够释放元素或离子形式的银从而产生抗微生物(杀生物/抗菌)作用的任何组分。

银的杀生物效应来自于银离子与细菌的相互作用。为了能够从元素银产生最多的银离子, 银具有大的表面积是有利的。因此, 对于抗微生物应用, 主要使用高孔隙率银粉、被载体材料负载的银或胶体银溶胶。

目前可购得的是例如 Ag-Ion (沸石中的银, 艾真(Agion), 韦克菲尔德, 马萨诸塞洲, 美国)、Ionpure® (玻璃中的 Ag⁺, 汽巴精化有限公司(Ciba Spezialitätenchemie GmbH), 兰沛特厄姆(Lampertheim), 德国)、Alphasan® (磷酸银锆, 美利肯化学公司(Milliken Chemical), 根特(Gent), 比利时)、Irgaguard® (沸石/玻璃中的 Ag)、Hygate® (银粉, 申门公司(Bio-Gate), 纽伦堡, 德国)、NanoSilver® BG (悬浮体中的银)和 Nanocid® (TiO₂上的银, PNN 公司(Pars Nano Nasb Co.), 德黑兰, 伊朗)。

银粉优选由气相得到, 即银熔体在氦气中汽化。所得的纳米颗粒立即团聚在一起, 以高孔隙率、容易过滤的粉末形式得到。但是, 这些粉末的缺点是团聚物不能再分散成单独的颗粒。

通过使银盐在有机或水性介质中还原而得到胶体银分散体。它们的制备比银粉更复杂, 但是优点是可以得到未团聚的纳米颗粒。由于在涂料中

掺入了未团聚的纳米颗粒，可以制得透明膜。

对于本发明的含银聚氨酯涂层，可以使用任何所需的银粉或胶体银分散体。大部分这类银材料是可以商购的。

优选用于配制本发明的含银聚氨酯涂层的银溶胶通过先加入分散助剂然后用甲醛水溶液之类的还原剂还原 Ag_2O 制得。为此目的，例如，通过快速搅拌使硝酸银溶液与 NaOH 迅速混合而间歇地制备 Ag_2O 溶胶，或者如 DE 10 2006 017 696 所述使用微混合器连续地制备。然后，在间歇工艺中用过量的甲醛还原 Ag_2O 纳米颗粒，最后，通过离心或膜过滤(优选膜过滤)进行纯化。该生产模式特别有利，因为可以最大程度地减少附着在纳米颗粒表面的有机助剂的量。产物是平均粒度约为 10-150 纳米、优选 20-100 纳米的银溶胶水分散体。

为了生产具有抗微生物性的涂层，可以使用平均粒度为 1-1000 纳米、优选 5-500 纳米、更优选 10-250 纳米的纳米晶银颗粒。该粒度值是通过激光关联能谱法测得的。

使用的银颗粒的结晶度优选为 50%，更优选为 70%，更加优选为 90%。

将银纳米颗粒分散在有机溶剂中。为了加入聚氨酯的有机溶液中，纳米晶银分散体中的水必须更换为有机溶剂。优选将银分散体提取到与用于溶解聚氨酯的溶剂相同的溶剂中。这类溶剂的例子是芳族溶剂，例如甲苯；醇，例如乙醇或异丙醇；有机酯，例如乙酸乙酯或乙酸丁酯；酮，例如丙酮或甲乙酮。也适合用于提取银分散体的是上述溶剂的混合物。粗制涂料通过以下步骤制备：将银溶液加入聚氨酯溶液中，然后通过搅拌或摇晃进行均化。

以固体聚合物的量为基准计并且以 Ag 和 Ag^+ 计算，纳米晶银的量可以变化。通常浓度在 0.1 重量%-10 重量%、优选 0.3 重量%-5 重量%、更优选 0.5 重量%-3 重量%的范围内。

与许多替代方法相比，本发明的含银聚氨酯的优点在于极大地方便了聚氨酯溶液与胶体银分散体的组合。根据要求对于不同的应用可以容易且精确地设定不同的银浓度。与本发明方法相比，许多现有技术的方法明显

更复杂，而且在计量银的量时也不够精确。

在一个特别优选的实施方式中，抗微生物银的形式为高孔隙率银粉、被载体材料负载的银或胶体银溶胶，以固体聚氨酯聚合物为基准计，银的含量为 0.1-10 重量%。

在另一个特别优选的实施方式中，抗微生物银的形式为存在于水性介质或水混溶性有机溶剂中的胶体银溶胶，粒度为 1-1000 纳米，以固体聚氨酯聚合物为基准计，加入量为 0.3-5 重量%。

在另一个特别优选的实施方式中，抗微生物银的形式为存在于水性介质中的胶体银溶胶，平均粒度为 1-500 纳米，以固体聚氨酯聚合物为基准计，加入量为 0.5-3 重量%。

聚氨酯脲组合物

在一个优选的实施方式中，依据本发明在医疗器械上提供的抗微生物涂层包含至少由以下组分合成的聚氨酯脲：

- a)至少一种大分子多元醇；
 - b)至少一种多异氰酸酯；
 - c) 至少一种二胺或氨基醇；和
 - d) 较佳地，至少一种单官能聚氧化烯醚；
- 以及
- h) 至少一种抗微生物的含银组分。

在本发明的另一个实施方式中，依据本发明在医疗器械上提供的抗微生物涂层包含至少由以下组分合成的聚氨酯脲：

- a) 至少一种大分子多元醇；
 - b) 至少一种多异氰酸酯；
 - c) 至少一种二胺或氨基醇；
 - d) 至少一种单官能聚氧化烯醚；和
 - e) 至少一种其它多元醇；
- 以及
- h) 至少一种抗微生物的含银组分。

在本发明的另一个实施方式中，依据本发明在医疗器械上提供的抗微生物涂层包含至少由以下组分合成的聚氨酯脲：

- a) 至少一种大分子多元醇；
 - b) 至少一种多异氰酸酯；
 - c) 至少一种二胺或氨基醇；
 - d) 至少一种单官能聚氧化烯醚；
 - e) 至少一种其它多元醇；和
 - f) 至少一种含胺或羟基的单体，该单体位于聚合物链端；
- 以及
- h) 至少一种抗微生物的含银组分。

依据本发明的更优选的是包含由以下组分合成的聚氨酯脲的聚氨酯脲涂层：

- a) 至少一种平均摩尔重量为 400 克/摩尔至 6000 克/摩尔、羟基官能度为 1.7-2.3 的大分子多元醇，或这类大分子多元醇的混合物；
- b) 至少一种脂族、脂环族或芳族多异氰酸酯，或这类多异氰酸酯的混合物，其量为 1.0-4.0 摩尔/摩尔大分子多元醇；
- c) 至少一种脂族或脂环族二胺或至少一种氨基醇，也称为增链剂，或这类化合物的混合物，其量为 0.05-3.0 摩尔/摩尔大分子多元醇；
- d) 至少一种平均摩尔重量为 500 克/摩尔至 5000 克/摩尔的单官能聚氧化烯醚或这类聚醚的混合物，其量为 0.01-0.5 摩尔/摩尔大分子多元醇；
- e) 如果需要，一种或多种摩尔重量为 62 克/摩尔至 500 克/摩尔的短链脂族多元醇，其量为 0.1-1.0 摩尔/摩尔大分子多元醇；和
- f) 如果需要，位于并保护聚合物链端的含胺或 OH 的单元；以及
- h) 至少一种抗微生物的含银组分。

依据本发明的更优选的是包含由以下组分合成的聚氨酯脲的聚氨酯脲涂层：

- a) 至少一种平均摩尔重量为 500 克/摩尔至 5000 克/摩尔、羟基官能度为 1.8-2.2 的大分子多元醇，或这类大分子多元醇的混合物；
- b) 至少一种脂族、脂环族或芳族多异氰酸酯，或这类多异氰酸酯的混

合物，其量为 1.2-3.8 摩尔/摩尔大分子多元醇；

c) 至少一种脂族或脂环族二胺或至少一种氨基醇，也称为增链剂，或这类化合物的混合物，其量为 0.1-2.0 摩尔/摩尔大分子多元醇；

d) 至少一种平均摩尔重量为 1000 克/摩尔至 4000 克/摩尔的单官能聚氧化烯醚或这类聚醚的混合物，其量为 0.02-0.4 摩尔/摩尔大分子多元醇；

e) 如果需要，一种或多种摩尔重量为 62 克/摩尔至 400 克/摩尔的短链脂族多元醇，其量为 0.2-0.9 摩尔/摩尔大分子多元醇；和

f) 如果需要，位于并保护聚合物链端的含胺或 OH 的单元；以及

h) 至少一种抗微生物的含银组分。

依据本发明的更优选的是包含由以下组分合成的聚氨酯脲的聚氨酯脲涂层：

a) 至少一种平均摩尔重量为 600 克/摩尔至 3000 克/摩尔、羟基官能度为 1.9-2.1 的大分子多元醇，或这类大分子多元醇的混合物；

b) 至少一种脂族、脂环族或芳族多异氰酸酯，或这类多异氰酸酯的混合物，其量为 1.5-3.5 摩尔/摩尔大分子多元醇；

c) 至少一种脂族或脂环族二胺或至少一种氨基醇，也称为增链剂，或这类化合物的混合物，其量为 0.2-1.5 摩尔/摩尔大分子多元醇；

d) 至少一种平均摩尔重量为 1000 克/摩尔至 3000 克/摩尔的单官能聚氧化烯醚或这类聚醚的混合物，其量为 0.04-0.3 摩尔/摩尔大分子多元醇，更优选的是使用聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的混合物；和

e) 如果需要，一种或多种摩尔重量为 62 克/摩尔至 400 克/摩尔的短链脂族多元醇，其量为 0.2-0.8 摩尔/摩尔大分子多元醇；

h) 至少一种抗微生物的含银组分。

上述聚氨酯涂层的组合物如果以溶液形式存在，则还包含至少一种有机溶剂。

这些有机溶剂可选自下组：二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、四甲基脲、氯代的溶剂、芳族溶剂、醚、酯、酮和醇。在此情况中，更优选的是芳族溶剂、醚、酯、酮和醇，更加优选的是甲苯和醇的混合物。

医疗器械

在本发明中，术语“医疗器械”应理解为广义。合适的医疗器械(包括设备)的非限制性例子是接触镜；插管；导管，例如泌尿系统导管，例如导尿管或输尿管导管；中心静脉导管；静脉导管或者引入或引出导管；扩张气囊；用于血管成形术和活组织检查的导管；用于引入支架、栓塞滤器或腔静脉滤器的导管；气囊导管或其它可膨胀医疗器械；内窥镜；喉镜；气管器械，例如气管内插管、呼吸器和其它气管吸引术器械；支气管肺泡灌洗导管；用于冠状动脉血管成形术的导管；导杆，插入引导器械等；脉管塞；起搏器组件；耳蜗植入物；用于给料的牙科植入管，引流管；和导丝。

此外，本发明的涂料溶液可用于生产保护涂层，例如用于手套、支架和其它植入物；外部(体外)输血管线(血液输运管道)；膜，例如用于透析的膜；血液过滤器；用于循环支持的器械；用于处理伤口的敷料；尿袋和造口袋。还包括包含医疗活性剂的植入物，例如用于支架或气囊表面或避孕用品的医疗活性剂。

通常，医疗器械由导管、内窥镜、喉镜、气管内插管、饲管、导杆、支架和其它植入物形成。

有许多材料适合作为待涂布表面的基材，例如金属、织物、陶瓷或塑料，优选使用塑料制造医疗器械。

涂层的生产

在本发明中，特别优选医疗器械的涂层由上文详细描述涂料组合物溶液制备。

依据本发明可知，在医疗器械上得到的涂层根据上述涂料组合物是由分散体还是溶液制备而不同。

当本发明的医疗器械上的涂层由上述涂料组合物的溶液制得时，该涂层的优点在于其机械稳定性。而且，由有机溶液形成的膜明显比由水性聚氨酯分散体得到的膜更平滑。

因此，在另一个实施方式中，本发明提供一种具有至少一个亲水性涂层的医疗器械，所述亲水性涂层包含至少一种聚氨酯脲和含银组分，所述

涂层由聚氨酯脲溶液制得。

可以通过各种方法用聚氨酯脲溶液涂布本发明的医疗器械。适用于该目的的涂布技术的例子包括刮涂、打印、转移涂布、喷涂、旋涂或浸涂。

有机聚氨酯溶液可通过任何所需的方法制备。

但是，优选的方法如下所述。

为了制备用于本发明的涂料的聚氨酯脲溶液，优选使大分子多元醇、多异氰酸酯、(如果合适)单官能聚醚醇和(如果合适)多元醇以熔融形式或在溶液中相互反应，直到所有的羟基被消耗。

参与反应的各组分之间的化学计量由上述本发明涂料的比例决定。

反应优选在 60-110°C、更优选 75-110°C、更加优选 90-110°C 的温度下进行，考虑到反应速率，反应优选在约 110°C 的温度进行。可以类似地采用更高的温度，但是在此情况下存在一定风险，即在某些情况下因为使用的各组分的作用，得到的聚合物可能发生分解和变色。

在使用包含异氰酸酯和所有含羟基组分的预聚物的情况中，反应优选在熔融状态下进行，尽管完全反应后混合物的粘度可能过高。在这些情况中，还可以加入溶剂。但是，溶剂的含量尽可能地不超过约 50 重量%，否则这样的稀释作用将明显减慢反应速率。

在异氰酸酯与含羟基的组分反应的情况中，反应可以在熔融状态下进行 1-24 小时。略微加入一些溶剂将导致反应速率减慢，但是反应时间仍然在相同的范围内。

各组分加入和/或反应的顺序可以与上文具体指定的不同。当所得涂层的机械性质需要改进时，这种特点特别有利。例如，如果所有含羟基的组分同时反应，则得到硬链段和软链段的混合物。例如，如果低分子量多元醇在大分子多元醇组分之后加入，则得到的指定的嵌段可能使所得涂层具有不同的性质。因此，本发明不受限于聚氨酯涂料各组分的任何一种加料和/或反应顺序。

然后，可以加入其它溶剂，也可以加入增链剂二胺(如果需要，可以为溶液形式)，或者加入增链剂氨基醇(溶液形式)(化合物(c))。

进一步添加溶剂的操作优选分步进行，以避免不必要地减慢反应速率，

如果在反应开始时一次性完全加入溶剂则会发生这种情况。此外，如果在反应开始时溶剂的含量很高，则必须控制在较低的温度，至少要同时考虑溶剂的性质。这也会导致反应变慢。

在达到目标粘度后，仍然残留的 NCO 基可以用单官能脂族胺进行封闭。残留的异氰酸酯基优选通过与溶剂混合物中存在的醇反应而被封闭。

适用于本发明聚氨酯脲溶液的制备和应用的溶剂包括所有能想到的溶剂和溶剂混合物，例如二甲基甲酰胺、N-甲基乙酰胺、四甲基脲、N-甲基吡咯烷酮、芳族溶剂如甲苯、直链和环状酯、醚、酮和醇。酯和酮的例子是例如乙酸乙酯、乙酸丁酯、丙酮、 γ -丁内酯、甲乙酮和甲基异丁基酮。

优选的是醇与甲苯的混合物。可与甲苯一起使用的醇的例子是乙醇、正丙醇、异丙醇和 1-甲氧基-2-丙醇。

通常，反应中溶剂的用量应该使得产生浓度约 10-50 重量%的溶液，更优选浓度约 15-45 重量%的溶液，更加优选浓度约 20-40 重量%的溶液。

聚氨酯溶液的固体含量通常为 5-60 重量%，优选为 10-40 重量%。对于涂布实验，可以用甲苯/醇混合物任意稀释聚氨酯溶液，以调节涂层的厚度。在 1-60 重量%的范围内的所有浓度都是可行的；优选浓度在 1-40 重量%范围内。

在本发明中，可以获得任何所需的涂层厚度，例如数百纳米至数百微米，但是更高和更低的厚度在本发明中也是可行的。

对本发明非常重要的在有机介质中的银分散体的制备通过以下步骤完成：将含银颗粒以固体或分散形式加入聚氨酯-聚脲溶液中，然后通过搅拌或摇晃进行均化。

为了加入有机聚氨酯溶液中，将颗粒分散在有机溶剂中。

可以类似地加入例如抗氧化剂或颜料。如果需要，还可以加入其它添加剂，例如手性辅助剂、染料、消光剂、紫外稳定剂、光稳定剂、疏水化剂、亲水化剂和/或流动控制助剂。

由这些溶液开始，然后通过上述方法生产依据本发明提供的涂层。

本发明中可以对种不同的基材进行涂布，例如金属、织物、陶瓷和塑料。优选的是涂布由金属或塑料制成的医疗器械。金属的例子包括以下：

医用不锈钢或镍-钛合金。设想用来制造医疗器械的聚合物材料有很多：例子是聚酰胺；聚苯乙烯；聚碳酸酯；聚醚；聚酯；聚乙酸乙烯酯；天然和合成橡胶；苯乙烯和不饱和化合物如乙烯、丁烯和异戊二烯的嵌段共聚物；聚乙烯或聚乙烯和聚丙烯的共聚物；硅树脂；聚氯乙烯(PVC)；和聚氨酯。为了提高亲水性聚氨酯对医疗器械的粘附性，可以在施涂这些亲水性涂料之前，先施涂合适的涂层作为基底。

可以通过各种方法用亲水性聚氨酯分散体涂布本发明的医疗器械。适用于该目的的涂布技术的例子包括刮涂、打印、转移涂布、喷涂、旋涂或浸涂。

通过以下实施例中的比较实验可以得出具有亲水性聚氨酯涂层的本发明医疗器械的优点。

为了所有可用的目的，上述所有参考文献的全部内容通过参考结合于此。

虽然显示和描述了体现本发明的某些具体结构，但是对本领域技术人员显而易见的是，可以在不背离本发明精神和范围的情况下对各部分进行各种修改和重排，本发明精神和范围不受限于所显示和描述的具体形式。

实施例

依据 DIN EN ISO 11909 通过滴定确定本发明实施例和对比例中描述的树脂的 NCO 含量。

依据 DIN-EN ISO 3251 确定固体含量。使用红外干燥器将 1 克聚氨酯分散体在 115°C 干燥至恒重(15-20 分钟)。

使用来自马尔文仪器公司(Malvern Instruments)的高性能粒度分析仪(HPPS 3.3)测量聚氨酯分散体的平均粒度。

除非另有说明，否则，以 % 表示的量是相对于得到的全部溶液的重量 %。

使用的物质和缩写：

Desmophen[®] C2200: 聚碳酸酯多元醇，OH 值为 56 毫克 KOH/克，数均

分子量为 2000 克/摩尔(德国勒沃库森的拜尔材料科学股份公司(Bayer, AG, Leverkusen, DE))

PolyTHF[®] 1000: 聚丁二醇多元醇, OH 值为 110 毫克 KOH/克, 数均分子量为 1000 克/摩尔(德国路德维希的巴斯夫公司(BASF AG, Ludwigshafen, DE))

PolyTHF[®] 2000: 聚丁二醇多元醇, OH 值为 56 毫克 KOH/克, 数均分子量为 2000 克/摩尔(德国路德维希的巴斯夫公司)

聚醚 LB 25: 基于环氧乙烷/环氧丙烷的单官能聚醚, 数均分子量为 2250 克/摩尔, OH 值为 25 毫克 KOH/克(德国勒沃库森的拜尔材料科学股份公司)

实施例 1:

该实施例描述了本发明聚氨酯脲溶液的制备。

197.4 克 PolyTHF[®] 2000、15.0 克 LB 25 和 47.8 克 4,4'-二(异氰酸环己酯基)甲烷(H₁₂MDI)在 110°C 反应至 NCO 含量恒定为 2.5%。反应产物冷却, 用 350.0 克甲苯和 200 克异丙醇稀释。在室温下加入 11.7 克异佛尔酮二胺在 90.0 克 1-甲氧基丙-2-醇中形成的溶液。当摩尔重量不再增加, 并且达到所需的粘度范围时, 继续搅拌 4 小时, 以使残留含量的异氰酸酯被异丙醇封闭。这样得到 912 克 30.0%浓度的聚氨酯脲的甲苯/异丙醇/1-甲氧基丙-2-醇溶液, 在 22°C 的粘度为 26800 mPas。

实施例 2:

该实施例描述了本发明聚氨酯脲溶液的制备。

194.0 克 PolyTHF[®] 2000、22.6 克 LB 25 和 47.8 克 4,4'-二(异氰酸环己酯基)甲烷(H₁₂MDI)在 110°C 反应至 NCO 含量恒定为 2.3%。反应产物冷却, 用 350.0 克甲苯和 200 克异丙醇稀释。在室温下加入 12.1 克异佛尔酮二胺在 89.0 克 1-甲氧基丙-2-醇中形成的溶液。当摩尔重量不再增加, 并且达到所需的粘度范围时, 继续搅拌 4 小时, 以使残留含量的异氰酸酯被异丙醇封闭。这样得到 916 克 30.7%浓度的聚氨酯脲的甲苯/异丙醇/1-甲氧基丙-2-

醇溶液，在 22℃ 的粘度为 15200 mPas。

实施例 3:

该实施例描述了本发明聚氨酯脲溶液的制备。

190.6 克 PolyTHF® 2000、30.0 克 LB 25 和 47.8 克 4,4'-二(异氰酸环己酯基)甲烷(H₁₂MDI)在 110℃ 反应至 NCO 含量恒定为 2.3%。反应产物冷却，用 350.0 克甲苯和 200 克异丙醇稀释。在室温下加入 11.6 克异佛尔酮二胺在 89.0 克 1-甲氧基丙-2-醇中形成的溶液。当摩尔重量不再增加，并且达到所需的粘度范围时，继续搅拌 4 小时，以使残留含量的异氰酸酯被异丙醇封闭。这样得到 919 克 30.7%浓度的聚氨酯脲的甲苯/异丙醇/1-甲氧基丙-2-醇溶液，在 22℃ 的粘度为 21000 mPas。

实施例 4:

该实施例描述了本发明聚氨酯脲溶液的制备。

202.2 克 Desmophen® C2200、15.0 克 LB 25 和 47.8 克 4,4'-二(异氰酸环己酯基)甲烷(H₁₂MDI)在 110℃ 反应至 NCO 含量恒定为 2.5%。反应产物冷却，用 350.0 克甲苯和 200 克异丙醇稀释。在室温下加入 12.4 克异佛尔酮二胺在 94.0 克 1-甲氧基丙-2-醇中形成的溶液。当摩尔重量不再增加，并且达到所需的粘度范围时，继续搅拌 3.5 小时，以使残留含量的异氰酸酯被异丙醇封闭。这样得到 921 克 30.0%浓度的聚氨酯脲的甲苯/异丙醇/1-甲氧基丙-2-醇溶液，在 22℃ 的粘度为 34600 mPas。

实施例 5:

该实施例描述了本发明聚氨酯脲溶液的制备。

198.6 克 Desmophen® C2200、23.0 克 LB 25 和 47.8 克 4,4'-二(异氰酸环己酯基)甲烷(H₁₂MDI)在 110℃ 反应至 NCO 含量恒定为 2.4%。反应产物冷却，用 350.0 克甲苯和 200 克异丙醇稀释。在室温下加入 12.5 克异佛尔酮二胺在 95.0 克 1-甲氧基丙-2-醇中形成的溶液。当摩尔重量不再增加，并且达到所需的粘度范围时，继续搅拌 4 小时，以使残留含量的异氰酸酯被

异丙醇封闭。这样得到 927 克 30.4%浓度的聚氨酯脲的甲苯/异丙醇/1-甲氧基丙-2-醇溶液，在 22℃的粘度为 19600 mPas。

实施例 6:

该实施例描述了本发明聚氨酯脲溶液的制备。

195.4 克 Desmophen® C2200、30.0 克 LB 25 和 47.8 克 4,4'-二(异氰酸环己酯基)甲烷(H₁₂MDI)在 110℃反应至 NCO 含量恒定为 2.3%。反应产物冷却，用 350.0 克甲苯和 200 克异丙醇稀释。在室温下加入 12.7 克异佛尔酮二胺在 94.0 克 1-甲氧基丙-2-醇中形成的溶液。当摩尔重量不再增加，并且达到所需的粘度范围时，继续搅拌 4 小时，以使残留含量的异氰酸酯被异丙醇封闭。这样得到 930 克 30.7%浓度的聚氨酯脲的甲苯/异丙醇/1-甲氧基丙-2-醇溶液，在 22℃的粘度为 38600 mPas。

实施例 7:

该实施例描述了本发明聚氨酯脲溶液的制备。

215.0 克 PolyTHF® 2000 和 47.8 克 4,4'-二(异氰酸环己酯基)甲烷(H₁₂MDI)在 110℃反应至 NCO 含量恒定为 2.4%。反应产物冷却，用 350.0 克甲苯和 200 克异丙醇稀释。在室温下加入 10.0 克异佛尔酮二胺在 82.0 克 1-甲氧基丙-2-醇中形成的溶液。当摩尔重量不再增加，并且达到所需的粘度范围时，继续搅拌 4 小时，以使残留含量的异氰酸酯被异丙醇封闭。这样得到 905 克 30.2%浓度的聚氨酯脲的甲苯/异丙醇/1-甲氧基丙-2-醇溶液，在 22℃的粘度为 19800 mPas。

实施例 8:

该实施例描述了本发明聚氨酯脲溶液的制备。

107.0 克 PolyTHF® 1000 和 47.8 克 4,4'-二(异氰酸环己酯基)甲烷(H₁₂MDI)在 110℃反应至 NCO 含量恒定为 3.9%。反应产物冷却，用 350.0 克甲苯和 200 克异丙醇稀释。在室温下加入 10.9 克异佛尔酮二胺在 94 克 1-甲氧基丙-2-醇中形成的溶液。当摩尔重量不再增加，并且达到所需的粘

度范围时,继续搅拌 1.5 小时,以使残留含量的异氰酸酯被异丙醇封闭。这样得到 810 克 20.5%浓度的聚氨酯脲的甲苯/异丙醇/1-甲氧基丙-2-醇溶液,在 22°C 的粘度为 40000 mPas。

实施例 9:

该实施例描述了本发明聚氨酯脲溶液的制备。

219.0 克 Desmophen® C2200 和 47.8 克 4,4'-二(异氰酸环己酯基)甲烷(H₁₂MDI)在 110°C 反应至 NCO 含量恒定为 2.4%。反应产物冷却,用 350.0 克甲苯和 200 克异丙醇稀释。在室温下加入 10.7 克异佛尔酮二胺在 90.0 克 1-甲氧基丙-2-醇中形成的溶液。当摩尔重量不再增加,并且达到所需的粘度范围时,继续搅拌 4 小时,以使残留含量的异氰酸酯被异丙醇封闭。这样得到 918 克 31.1%浓度的聚氨酯脲的甲苯/异丙醇/1-甲氧基丙-2-醇溶液,在 22°C 的粘度为 19400mPas。

实施例 10: 含银聚氨酯溶液

将 0.054 摩尔/升(molar)硝酸银溶液与 0.054 摩尔/升氢氧化钠溶液和分散助剂 Disperbyk 190 (制造商: BYK 化学公司(BYK Chemie)) (1 克/升)的混合物以 1:1 的体积比混合,然后将混合物搅拌 10 分钟。形成褐色 Ag₂O 纳米溶胶。在搅拌条件下向该反应混合物中加入 4.6 摩尔/升的甲醛水溶液,使 Ag⁺与还原剂的摩尔比为 1:10。将该混合物加热到 60°C,在该温度保持 30 分钟,然后冷却。颗粒通过离心(60 分钟, 30000rpm)纯化,再通过超声(1 分钟)分散到完全脱矿的水中。该操作重复两次。由此得到固体含量为 5 重量%(银颗粒和分散助剂)的稳定胶体溶胶。产率略低于 100%。在离心后,依据元素分析得出,以银含量为基准计,银分散体含有 3 重量%的 Disperbyk 190。激光关联能谱分析显示颗粒的有效直径为 73 纳米。

对于要加入本发明聚氨酯溶液中的银溶胶,得到的银必须首先再分散到有机介质中。为此目的,将水性银溶胶在旋转蒸发仪上几乎蒸发至干。然后,将银粉提取到 2.1 甲苯/异丙醇混合物中,使用超声探头再分散数秒。

将 50 毫升实施例 1-9 的聚氨酯溶液与 15%的胶体银分散体混合,该胶

体银分散体的制备如上，将该混合物摇晃而均化。加入到实施例 1-9 的聚氨酯溶液中的银分散体的量应该使得以固体聚合物含量为基准计，分散体含有 1 重量%的银。

表 1: 含有 1 重量%纳米晶银的聚氨酯溶液

实施例	产物
10a	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 1 的 PU 溶液
10b	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 2 的 PU 溶液
10c	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 3 的 PU 溶液
10d	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 4 的 PU 溶液
10e	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 5 的 PU 溶液
10f	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 6 的 PU 溶液
10g	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 7 的 PU 溶液
10h	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 8 的 PU 溶液
10i	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 9 的 PU 溶液

实施例 11: Ag 释放研究, 化学

借助于旋涂器(RC5 Gyrset 5, Karl Süß, 加兴(Garching), 德国), 在由聚氨酯(热塑性聚氨酯 Texin 3041, 拜尔材料科学股份公司)制成的实测大小为 25x75 毫米的板上形成用于测量银释放的含银涂层。为此目的, 将该板夹在旋涂器的样品板上, 用约 2.5-3 克聚氨酯溶液均匀地覆盖。为此目的, 用甲苯和异丙醇(65 重量%/35 重量%)的混合物将使用的来自实施例 1-9 的聚氨酯溶液稀释到初始浓度的一半。样品板以 1300 转/分钟的速率旋转 20 秒, 得到均匀的涂层, 该涂层在 50°C 干燥 24 小时。从这样得到的经过涂布的板上获得约 4 平方厘米的部分, 用于测量释放的银的量。

在片剂管中用 2.5 毫升蒸馏水覆盖实施例 10a-10i 的各种含银聚氨酯涂层, 在 37°C 的培养箱中储存一周。取出水, 通过原子吸收光谱测量从膜向液体释放的银的量。聚氨酯板上的干膜再次用 2.5 毫升水覆盖, 仍然在 37 °C 储存。整个过程重复 5 次, 测量数周内银的释放。

表 2: 在水性环境中膜的银释放

	实施 例 10a	实施 例 10b	实施 例 10c	实施 例 10d	实施 例 10e	实施 例 10f	实施 例 10g	实施 例 10h	实施 例 10i
纳克 Ag (第一周)	70	128	145	148	53	70	25	58	50
纳克 Ag (第二周)	33	70	55	13	8	5	23	38	15
纳克 Ag (第三周)	58	163	113	15	83	40	68	115	25
纳克 Ag (第四周)	15	28	18	5	5	5	3	15	5
纳克 Ag (第五周)	15	28	30	8	5	13	-	20	5

结果显示所述涂层在较长时间内都会释放银。引入了聚醚 LB 25 的涂层 10a-10f 产生了更高水平的银释放。在 5 周的时间内, 用 PolyTHF® 2000 和 LB 25 生产的膜 10b 和 10c 具有高于用聚碳酸酯生产的膜 10d-10i 的银释放水平。

实施例 12: 含银涂层的抗微生物活性

观察包含实施例 10a-10i 的含银聚氨酯分散体的聚氨酯板在大肠杆菌 (*Escherichia coli*) ATCC 25922 的细菌悬液中的杀菌作用。

测试微生物大肠杆菌 ATCC 25922 在哥伦比亚琼脂(哥伦比亚血液琼脂板, BD(Becton Dickinson), # 254071)上在 37°C 培养过夜。然后, 使大量菌落悬浮在含有 5% 米勒-欣顿培养基(Müller Hinton medium, BD, #257092)的 PBS (PBS pH 7.2, Gibco, #20012)中, 将细胞计数设定为约 1×10^5 个微生物/毫升。使用一片实测为 20 x 20 毫米的石蜡膜(Parafilm)将各 100 微升这些悬液分散在测试材料上, 使得表面均匀地被细胞悬液润湿。然后将带有细菌悬液的测量材料在 37°C 的湿度箱中培养 6 小时。在 6 小时后, 提取 20 微升细胞悬液用于监测生长。通过连续稀释, 将各稀释级数涂布在琼脂板上测量细胞计数。只检测活细胞。以菌落形成单位(CFU)/毫升的形式记录细胞计数。然后, 将石蜡膜从测试材料上取下, 用每次 4 毫升 PBS 洗涤测试

材料 3 次，以除去自由漂浮的细胞。

为了测量抗粘附活性，用每次 4 毫升 PBS 洗涤经过涂布的板 3 次，以除去未粘附的细胞。然后，将经过涂布的板转移到 15 毫升 PBS 中，在超声浴中超声两分钟，以使粘附的细胞脱附。通过连续稀释和涂布到琼脂板上，类似地分析含脱附细胞的 PBS 溶液的细胞计数。同样，只计算活细胞。如果可以获得足够的测试材料，则在各情况中该测试可以相互独立地进行三次。结果计为平均值(CFU/毫升)和标准偏差。

表 3：实施例 10a-10i 的涂层的抗菌作用

涂层	微生物生长(CFU/毫升)	细胞粘附(CFU/毫升)
实施例 10 a	$< 10^3$	$< 10^2$
实施例 10 b	8×10^3	$< 10^2$
实施例 10 c	$< 10^3$	$< 10^2$
实施例 10 d	$< 10^3$	$< 10^2$
实施例 10 e	$< 10^3$	$< 10^2$
实施例 10 f	1×10^4	$< 10^2$
实施例 10 g	$< 10^3$	$< 10^2$
实施例 10 h	1×10^8	$< 10^2$
实施例 10 i	1×10^7	5×10^2
阴性对照 (载玻片)	1×10^8	5×10^5

该表非常清楚地说明了所分析的含银涂层的抗菌活性。除了一种材料之外，所有其它涂料都显示在涂层上没有明显的对形成生物膜非常重要的粘附细胞群。而且，在大部分涂料中，在周围细菌悬液中的微生物生长明显受到抑制。

专利名称(译)	具有抗微生物聚氨酯涂层的医疗器械		
公开(公告)号	CN101554483A	公开(公告)日	2009-10-14
申请号	CN200910133169.3	申请日	2009-04-07
[标]申请(专利权)人(译)	拜尔材料科学股份公司		
申请(专利权)人(译)	拜尔材料科学股份公司		
当前申请(专利权)人(译)	拜尔材料科学股份公司		
[标]发明人	J科切 S艾登		
发明人	J·科切 S·艾登		
IPC分类号	A61L2/232 A61L29/08 A61L27/28 A61L27/54 A61L15/18 A61L15/26 A61M1/14 A61M1/34 A61M16/00 A61F2/18 A61F5/44 A61F6/00 A61B19/04 A61B1/00 A61N1/36 A61C13/00 A61J15/00 A61L101/02 A61L101/46		
CPC分类号	A61L2300/404 C08G18/4854 C09D175/04 C08G18/758 A61L27/34 A61L31/16 A61L29/16 C08G18/10 A61L31/10 A61L29/085 A61L2300/104 A61L27/54 C08G18/12 C08G18/44 C08G18/283		
优先权	2008154207 2008-04-08 EP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种医疗器械，该医疗器械包括由包含非离子型聚氨酯脲和银的溶液得到的涂层。

