



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101690827 A

(43) 申请公布日 2010.04.07

-
- (21) 申请号 200910133167.4 *A61F 5/44* (2006.01)
- (22) 申请日 2009.04.07 *A61F 6/00* (2006.01)
- (30) 优先权数据 *A61B 19/04* (2006.01)
08154208.6 2008.04.08 EP *A61B 1/00* (2006.01)
A61N 1/36 (2006.01)
- (71) 申请人 拜尔材料科学股份公司 *A61C 13/00* (2006.01)
地址 德国莱沃库森 *A61J 15/00* (2006.01)
- (72) 发明人 J·科切 S·艾登 *A61L 101/02* (2006.01)
A·迈耶-巴尔奇米德 I·克内泽科 *A61L 101/46* (2006.01)
- (74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100
代理人 樊云飞
- (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)
A61M 1/14 (2006.01)
A61M 1/34 (2006.01)
A61M 16/00 (2006.01)
A61F 2/18 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 23 页 附图 1 页

(54) 发明名称

具有抗菌聚氨酯涂层的医疗器械

(57) 摘要

本发明涉及一种具有至少一个由一种水性分散体得到的涂层的医疗器械,所述水性分散体包含至少一种非离子稳定化的聚氨酯脲和至少一种含银组分。

1. 一种包括由一种水性分散体制得的涂层的医疗器械，所述水性分散体包含至少一种非离子稳定化的聚氨酯脲和至少一种含银组分。

2. 如权利要求1所述的医疗器械，其特征在于，所述至少一种非离子稳定化的聚氨酯脲包含选自下组的大分子多元醇合成组分：聚酯多元醇、聚碳酸酯多元醇、聚醚多元醇和它们的混合物。

3. 如权利要求2所述的医疗器械，其特征在于，所述大分子多元醇合成组分选自下组：聚醚多元醇和聚碳酸酯多元醇。

4. 如权利要求1所述的医疗器械，其特征在于，所述涂层的聚氨酯脲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) 至少一种单官能聚氧化烯醚；和
- h) 具有抗微生物活性的银。

5. 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是高孔隙率银粉、被载体材料负载的银或胶体银溶胶。

6. 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。

7. 如权利要求1所述的医疗器械，其特征在于，以固体非离子稳定化的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%。

8. 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稳定化的聚氨酯脲和至少一种含银组分的水性分散体施涂到所述医疗器械上。

9. 如权利要求8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、旋涂或浸涂将所述水性分散体施涂到所述医疗器械上。

10. 一种包括由如权利要求8所述的方法得到的涂层的医疗器械。

11. 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。

具有抗菌聚氨酯脲涂层的医疗器械

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2008 年 4 月 8 日提交的欧洲专利申请第 08 154 208.6 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。

[0003] 发明背景

[0004] 本发明涉及具有抗菌(抗微生物)聚氨酯脲涂层的医疗器械。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。

[0005] 由塑料和金属制成的制品常用于医疗行业。这类材料的例子是例如植入物、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。

[0006] 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，已经尝试了用抗生素浸渍医疗植入物或导管的表面。但是，在此情况中，必须预料到抗性细菌的形成和筛选问题。

[0007] 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。

[0008] 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。Harden 等在 *Biomaterials* 28(2007)2869-2875 中报导了低至 35ppb 浓度的银的杀菌活性。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。

[0009] 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。因此，例如 US 3,800,087 揭示了一种使表面金属化的方法，依据 DE 43 28 999，该方法还可用于医疗器械，例如导管。缺点是在面临各种严重情况时银对导管的粘附性差，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。

[0010] 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。

[0011] 上述 DE 43 28 999A 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。

[0012] 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。

[0013] 因此，US 6,716,895B1 涉及包含亲水性聚合物组分的抗微生物组合物，所述亲水性聚合物选自聚醚聚氨酯、聚酯聚氨酯和聚氨酯脲。通过微动力学盐，例如通过使用银盐，获得抗微生物涂层。使用该组合物涂布医疗器械。该涂层以及上述使用银盐的缺点是涂层由聚合物组分的溶液产生，这样在许多情况中无法防止残余的毒性溶剂跟随涂敷了该涂层的医疗器械的植入而进入人体。

[0014] 其它出版物，例如 WO 2004/017738A、WO 2001/043788A 和 US2004/0116551A，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。

[0015] WO 2001/037670A 和 US 2003/0147960A 中描述了使用银离子的其它方法。WO 2001/037670A 描述了在沸石中络合了银离子的抗微生物制剂。US 2003/0147960A 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。

[0016] 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方法和活性方面得到改进的含银涂料。

[0017] 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，该表面积相对于其体积要大得多；因此与金属银涂料相比，纳米晶银涂料的银离子释放增强。

[0018] 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的方法。由于该浸渍操作复杂并且必须使用超临界二氧化碳，因此该方法的成本很高，不容易实施。

[0019] 另外，还有许多已知的将纳米晶银引入塑料中的方法。例如，WO01/09229A1、WO 2004/024205A1、EP 0 711 113A 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到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 2004/024205A1 和 DE 103 51611 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量的方法。

[0020] EP 0 433 961A 描述了类似的方法。在此，同样将热塑性氨酯 (Pellethane)、银粉和硫酸钡的混合物混合，然后挤出。

[0021] 该方法的缺点在于大量的银分布在塑料元件中。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。

[0022] WO 2006/032497 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，可以设想使用无脲的聚氨酯。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长期使用，这种涂料制剂是不合适的。

[0023] 另一个问题是该涂料溶液的制备需使用溶剂。WO 2006/032497A1 描述了一种由无纺结构形式的生物相容性塑料制成的具有挠性、多孔结构的抗微生物植入物。使用的组分包括热塑性聚氨酯的氯仿溶液。已经知道氯仿是高毒性溶剂。在对植入人体的医疗器械进行涂布后，存在该毒性溶剂的残余物随植入过程进入人体的风险。

[0024] 存在于有机涂料溶液中的胶体银的其它缺点是银纳米颗粒的稳定性常常较低。在有机溶液中，可能存在银颗粒的团聚物，因此无法配制可重现的银活性。因此，已经加入了胶体银的有机溶液在其制备后必须尽快地加工为涂层，以确保批次之间的银活性一致。但是，考虑到实际的操作，这种处理有时是不可能实现的。

[0025] 因此，需要含有胶态分布的银的水性聚氨酯涂料作为抗微生物涂料。

[0026] US 2006/045899 描述了借助于水性聚氨酯体系的抗微生物制剂。该抗微生物制剂是不同材料的混合物，使得这些产品的制造非常麻烦。水性聚氨酯体系的性质没有明确地描述，仅仅陈述了该体系是阳离子或阴离子稳定化的分散体。

[0027] CN 1760294 同样提及了包含粒度为 0.2-10 微米的银粉的阴离子聚氨酯分散体。依据现有技术，这种粒度不足以获得高抗微生物活性。

[0028] C.-W.Chou 等在 *Polymer Degradation and Stability* 91(2006), 1017-1024 中描述了聚醚聚氨酯的磺酸酯改性分散体，在该分散体中加入了少量 (0.00151 重量% -0.0113 重量%) 胶体银。这些研究的目的是提高所使用的聚氨酯的热学性质和机械性质。没有观察到任何抗微生物作用，并且考虑到银的量极少，这种作用也是不可能的。

[0029] 从现有技术出发，本发明的目的是提供具有令人满意的抗微生物活性的涂层的医疗器械。

[0030] 发明实施方式

[0031] 本发明的一个实施方式是包括由一种水性分散体制得的涂层的医疗器械，所述水性分散体包含至少一种非离子稳定化的聚氨酯脲和至少一种含银组分。

[0032] 本发明的另一个实施方式是上述医疗器械，其中所述至少一种非离子稳定化的聚氨酯脲包含选自下组的大分子多元醇合成组分：聚酯多元醇、聚碳酸酯多元醇、聚醚多元醇和它们的混合物。

[0033] 本发明的另一个实施方式是上述医疗器械，其中所述大分子多元醇合成组分选自下组：聚醚多元醇和聚碳酸酯多元醇。

[0034] 本发明的另一个实施方式是上述医疗器械，其中所述涂层的聚氨酯脲至少由以下合成组分合成：

[0035] a) 至少一种大分子多元醇；

[0036] b) 至少一种多异氰酸酯；

[0037] c) 至少一种二胺或氨基醇；

[0038] d) 至少一种单官能聚氧化烯醚；和

[0039] h) 具有抗微生物活性的银。

[0040] 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是高孔隙率银粉、被载体材料负载的银或胶体银溶胶。

[0041] 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在 1-1000 纳米的纳米晶银颗粒。

[0042] 本发明的另一个实施方式是上述医疗器械，其中以固体非离子稳定化的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%。

[0043] 本发明的另一个实施方式是生产包括至少一个涂层的医疗器械的方法，包括将包含至少一种非离子稳定化的聚氨酯脲和至少一种含银组分的水性分散体施涂到所述医疗器械上。

[0044] 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、旋涂或浸涂将所述水性分散体施涂到所述医疗器械上。

[0045] 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。

[0046] 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；体外输血导线；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。

附图说明

[0047] 图 1 示出了大肠杆菌的粘附性。

[0048] 发明详述

[0049] 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稳定化的聚氨酯脲和至少一种含银组分的水性分散体得到的涂层。

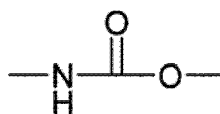
[0050] 依据本发明，已经发现在聚氨酯被非离子改性并且由水性分散体得到涂层时，包含银的聚氨酯脲涂层表现出有效的银释放。在下文中将描述支持该发现的依据本发明的相应实验以及相应的对比实验。

[0051] 本发明的聚氨酯脲是包含以下重复单元的聚合的化合物：

[0052] (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，

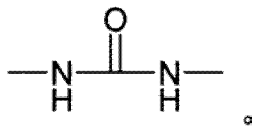
[0053] 和

[0054]



[0055] (b) 至少一个含脲基的重复单元

[0056]



[0057] 用于本发明的涂料组合物基于基本上没有离子改性的聚氨酯脲。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。

[0058] 在本发明上下文中，术语“基本上没有离子基团”表示所得聚氨酯脲涂料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，特别优选聚氨酯脲不含任何离子基团。

[0059] 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，但是后者不大优选。基本上是线型分子表示只有轻微程度的初期交联的体系，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。

[0060] 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，则所述平均官能度指由大分子多元醇和/或多元醇全体产生的平均值。

[0061] 优选依据本发明使用的聚氨酯脲的数均分子量优选为 1000-200000，更优选为 5000-100000。在此，数均分子量是在 30°C 以聚苯乙烯作为标准在二甲基乙酰胺中测得的。

[0062] 聚氨酯脲

[0063] 下面将更详细地描述用于本发明的基于聚氨酯脲的涂料体系。

[0064] 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、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任选的多元醇组分反应而形成。本发明的聚氨酯脲中可存在其它合成组分。

[0065] (a) 大分子多元醇组分

[0066] 依据本发明提供的聚氨酯脲涂料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。

[0067] 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。

[0068] 在本发明的一个优选实施方式中，该多元醇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。

[0069] 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。聚醚多元醇，特别是聚醚二醇，在银释放方面特别优秀。下文中描述了支持这些发现的本发明的相应实验。

[0070] 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。

[0071] 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。

[0072] 聚醚多元醇

[0073] 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。

[0074] 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%。

[0075] 聚碳酸酯多元醇

[0076] 原则上适用于引入基于含羟基聚碳酸酯的单元的化合物是平均羟基官能度为 1.7-2.3、优选 1.8-2.2、更优选 1.9-2.1 的多羟基化合物。

[0077] 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、优选二醇反应制得。合适的这类二醇的例子包括乙二醇、1,2-丙二醇和 1,3-丙二醇、1,3-丁二醇和 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。

[0078] 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。

[0079] 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。

[0080] 聚酯多元醇

[0081] 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。

[0082] 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：

[0083] 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。可以类似地使用这些酸的酸酐(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。

[0084] 如果合适，作为少量使用的多羧酸，可以提及苯偏三酸。

[0085] 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、三羟甲基苯或三羟乙基异氰脲酸酯。

[0086] **(b) 多异氰酸酯**

[0087] 依据本发明提供的聚氨酯脲涂料组合物包括源自作为合成组分的至少一种多异氰酸酯的单元。

[0088] 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混合物形式使用。

[0089] 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。

[0090] 特别优选的组分(b)的化合物符合上述类型的具有与脂族和/或脂环族基连接的NCO基团的化合物，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(H_6 XDI)、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(H_{12} MDI)或二(异氰酸甲酯基)降冰片烷(NBDI)。

[0091] 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 (H_6 XDI)、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 (H_{12} MDI) 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。

[0092] 在各种情况中以用于本发明的涂料的组分 (a) 为基准计, 本发明涂料中组分 (b) 的量优选为 1.0-3.5 摩尔, 更优选为 1.0-3.3 摩尔, 更优选为 1.0-3.0 摩尔。

[0093] (c) 二胺或氨基醇

[0094] 依据本发明提供的聚氨酯脲涂料组合物包括源自作为合成组分的至少一种二胺或氨基醇的单元, 该组分可以作为增链剂 (c)。

[0095] 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、 α , α , α' , α' - 四甲基 -1, 3- 亚二甲苯基二胺和 α , α , α' , α' - 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、肼、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。

[0096] 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。

[0097] 在该涂料组合物的制备过程中, 用于本发明的涂料组合物的组分 (c) 可用作增链剂。

[0098] 在各情况中以用于本发明的涂料组合物的组分 (a) 为基准计, 用于本发明的涂料组合物中组分 (c) 的量优选为 0.1-1.5 摩尔, 更优选为 0.2-1.3 摩尔, 更优选为 0.3-1.2 摩尔。

[0099] (d) 聚氧化烯醚

[0100] 用于本发明的聚氨酯脲包括源自作为合成组分的聚氧化烯醚的单元。

[0101] 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, 使本发明涂料组合物具有亲水性。

[0102] 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。

[0103] 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, 例如通过常规方法对合适的起始剂分子进行烷氧基化而

得到的(例如, Ullmanns **Enzyklopädie** der technischen Chemie, 第4版, 第19卷, Verlag Chemie, Weinheim 第31-38页)。

[0104] 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。

[0105] 适用于烷氧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反应中。

[0106] 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。

[0107] 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反应中。

[0108] 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。

[0109] 在各情况中以用于本发明的涂料组合物的组分(a)为基准计, 用于本发明的涂料组合物中组分(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。

[0110] **(e) 多元醇**

[0111] 在另一个实施方式中, 依据本发明提供的聚氨酯脲涂料组合物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。

[0112] 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。

[0113] 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。

[0114] 在各情况中以用于本发明的涂料组合物的组分(a)为基准计,用于本发明的涂料组合物中组分(e)的量优选为0.05-1.0摩尔,更优选为0.05-0.5摩尔,更优选为0.1-0.5摩尔。

[0115] (f)其它含胺和/或含羟基的单元(合成组分)

[0116] 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水。在数小时内,在室温下静置或搅拌批料后,这些水会导致仍然残留的异氰酸酯基被反应所消耗。

[0117] 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。

[0118] 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、哌啶以及它们合适的取代衍生物。

[0119] 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。

[0120] 较佳地,在合成的过程中不使用这些单元。在此情况下,优选通过起分散作用的水使未反应的异氰酸酯水解。

[0121] (g)其它组分

[0122] 尽管抗菌(抗微生物)聚氨酯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。

[0123] 此外,依据本发明提供的聚氨酯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)。

[0124] 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、抗血管形成剂、血管形成剂、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。

[0125] 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-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在动脉狭窄位置产生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增长抑制剂。

[0126] 所述药剂或活性药理学物质也可以由血管舒张剂组成，以消除血管痉挛，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。

[0127] 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）。

[0128] 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炎症或用于其它原因的类固醇。

[0129] 合适的药剂的具体例子包括：

[0130] (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；

[0131] (b) 抗生素，例如青霉素、先锋霉素、万古霉素 (vacomycins)、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；

[0132] (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

[0133] (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

[0134] e) 抗炎剂，例如布洛芬、地塞米松或甲泼尼龙。

[0135] 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，也可用于依据本发明提供的涂料中。

[0136] (h) 抗微生物银

[0137] 用于本发明的聚氨酯脲分散体除了包含聚氨酯脲以外，还包含至少一种含银组分。

[0138] 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。

[0139] 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。

[0140] 目前可购得的是例如 Ag-Ion(沸石中的银, 艾真 (Agion), 韦克菲尔德, 马萨诸塞州, 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® (磷酸银铝, 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)。

[0141] 银粉优选由气相得到, 即银熔体在氩气中汽化。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。

[0142] 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。

[0143] 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。

[0144] 优选用于配制本发明的含银水性聚氨酯分散体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 Ag₂O 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 Ag₂O 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 Ag₂O 纳米颗粒, 最后, 通过离心或膜过滤进行纯化, 优选的操作是膜过滤。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。

[0145] 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。可以将银纳米颗粒分散在有机溶剂或水中, 优选分散在水混溶性有机溶剂或水中, 更优选分散在水中。粗制涂料通过以下步骤制备: 将银分散体加入聚氨酯溶液中, 然后通过搅拌或摇晃进行均化。

[0146] 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。

[0147] 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水性聚氨酯分散体与水性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。

[0148] 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%。

[0149] 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%。

[0150] 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%。

[0151] 涂料组合物

[0152] 在一个优选的实施方式中，依据本发明提供的涂料组合物包含至少由以下组分合成的聚氨酯脲：

[0153] a) 至少一种大分子多元醇；

[0154] b) 至少一种多异氰酸酯；

[0155] c) 至少一种二胺或氨基醇；和

[0156] d) 至少一种单官能聚氧化烯醚；和

[0157] h) 至少一种具有抗微生物性的含银组分。

[0158] 在本发明的另一个实施方式中，依据本发明提供的涂料组合物包含至少由以下组分合成的聚氨酯脲：

[0159] a) 至少一种大分子多元醇；

[0160] b) 至少一种多异氰酸酯；

[0161] c) 至少一种二胺或氨基醇；

[0162] d) 至少一种单官能聚氧化烯醚；和

[0163] e) 至少一种其它多元醇；和

[0164] h) 至少一种具有抗微生物性的含银组分。

[0165] 在本发明的另一个实施方式中，依据本发明提供的涂料组合物包含至少由以下组分合成的聚氨酯脲：

[0166] a) 至少一种大分子多元醇；

[0167] b) 至少一种多异氰酸酯；

[0168] c) 至少一种二胺或氨基醇；

[0169] d) 至少一种单官能聚氧化烯醚；

[0170] e) 至少一种其它多元醇；和

[0171] 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

[0172] h) 至少一种具有抗微生物性的含银组分。

[0173] 依据本发明用于涂布医疗器械的特别优选的是由以下组分合成的聚氨酯脲分散体：

[0174] 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；

[0175] 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 1.0-3.5 摩尔/摩尔大分子多元醇；

[0176] 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 0.1-1.5 摩尔/摩尔大分子多元醇；

[0177] 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；

[0178] 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 0.05-1 摩尔/摩尔大分子多元醇；和

[0179] f) 如果需要，位于并封闭聚合物链端的含胺或 OH 的单元；以及

[0180] h) 至少一种具有抗微生物性的含银组分。

[0181] 依据本发明用于涂布医疗器械的更优选的是由以下组分合成的聚氨酯脲分散体：

[0182] 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；

[0183] 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 1.0-3.3 摩尔 / 摩尔大分子多元醇；

[0184] 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 0.2-1.3 摩尔 / 摩尔大分子多元醇；

[0185] 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；

[0186] 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 0.05-0.5 摩尔 / 摩尔大分子多元醇；和

[0187] f) 如果需要，位于并封闭聚合物链端的含胺或 OH 的单元；以及

[0188] h) 至少一种具有抗微生物性的含银组分。

[0189] 依据本发明用于涂布医疗器械的更优选的是由以下组分合成的聚氨酯脲分散体：

[0190] 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；

[0191] 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 1.0-3.0 摩尔 / 摩尔大分子多元醇；

[0192] 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 0.3-1.2 摩尔 / 摩尔大分子多元醇；

[0193] 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

[0194] 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 0.1-0.5 摩尔 / 摩尔大分子多元醇；和

[0195] h) 至少一种具有抗微生物性的含银组分。

[0196] 医疗器械

[0197] 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；导丝，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。

[0198] 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(血液运输管道)；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。

[0199] 通常，医疗器械由导管、内窥镜、喉镜、气管内管、饲管、导杆、支架和其它植入物形成。

[0200] 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，优选使用金属和塑料制造医疗器械。

[0201] 金属的例子可包括以下：医用不锈钢或镍-钛合金。

[0202] 在导管的情况中，优选由塑料制成，例如聚酰胺；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/或聚氨酯。为了提高对本发明非常重要的涂料组合物的粘附性，医疗器械的表面事先已经经过表面处理，例如用粘附促进剂进行了涂布。

[0203] 用于本发明的涂料分散体的生产

[0204] 所述合成组分(a)、(b)、(d)和(如果需要的)(e)反应，首先制得没有脲基的异氰酸酯官能预聚物，异氰酸酯基与异氰酸酯-反应性基团的物质量之比是0.8-3.5、优选为0.9-3.0、更优选为1.0-2.5，随后在分散到水中之前、分散到水中的过程中、或者分散在水中之后，对剩余的异氰酸酯基团进行氨基官能增链反应或链终止反应，用于增链的化合物的异氰酸酯-反应性基团与预聚物的游离异氰酸酯基的当量比为40-150%、优选为50-120%、更优选为60-120%。

[0205] 用作生产本发明涂料的原料的本发明聚氨酯脲分散体优选通过称为丙酮法的方法制备。

[0206] 为了通过丙酮法制备聚氨酯脲分散体，通常加入一些或全部合成组分(a)、(d)和(如果需要的)(e)(必须不含任何伯氨基或仲氨基)以及用于制备异氰酸酯官能聚氨酯预聚物的多异氰酸酯组分(b)，如果合适，用对异氰酸酯基团呈惰性的水混溶性溶剂进行稀释，将该初始进料加热到50-120°C的温度。为了加快异氰酸酯加成反应，可以使用聚氨酯化学中已知的催化剂，例如二月桂酸二丁基锡。较佳的是在无催化剂条件下合成。

[0207] 合适的溶剂通常是脂族、酮官能溶剂，例如丙酮或丁酮，这些溶剂不仅可以在制备反应开始时加入，如果需要，还可以随后分批加入。优选的是丙酮和丁酮。还可以类似地使用其他溶剂，例如二甲苯、甲苯、环己烷、乙酸丁酯、乙酸甲氧基丙酯、包含醚单元或酯单元的溶剂，这些溶剂可以完全或部分地蒸馏除去，或者可以全部保留在分散体中。

[0208] 然后，可以计量加入在反应开始时没有加入的(a)、(b)、(d)和(如果使用的)(e)的任何组分。

[0209] 在聚氨酯预聚物的制备中，异氰酸酯基与异氰酸酯-反应性基团的物质量之比为0.8-3.5，优选为0.9-3.0，更优选为1.0-2.5。

[0210] 组分(a)、(b)、(d)和(如果使用的)(e)生成预聚物的反应部分或完全地进行，但是优选完全进行。这样以本体或溶液形式得到含游离异氰酸酯基的聚氨酯预聚物。

[0211] 然后，在其它处理步骤中，如果反应还没有进行或只是部分地进行了，则用丙酮或丁酮之类的脂族酮溶解所得的预聚物。

[0212] 随后，可以是NH₂-官能和/或是NH-官能的组分与剩余的异氰酸酯基团反应。

该增链 / 链终止反应可以在分散到水中之前、分散到水中的过程中或者分散到水中之后，在溶剂中进行。优选在分散在水中之前进行增链反应。

[0213] 如果符合 (c) 定义的含有 NH_2 或 NH 基团的化合物用于增链反应，则预聚物的增链反应优选在分散之前进行。

[0214] 增链程度即用于增链的化合物的 NCO- 反应性基团与预聚物的游离 NCO 基团之间的当量比为 40% -150%，优选为 50% -120%，更优选为 60% -120%。

[0215] 如果需要，胺类组分 (c) 可以以水稀释的或溶剂稀释的形式用于本发明方法中，可以单独使用或作为混合物使用，原则上任何加料顺序都可以。如果水或有机溶剂用作稀释剂，则稀释剂含量优选为 70 重量%至 95 重量%。

[0216] 在增链之后，由预聚物制备聚氨酯分散体。为此目的，如果合适在强烈剪切条件 (例如剧烈搅拌) 下将溶解并且增链了的聚氨酯聚合物引入分散用的水中，或者相反，在搅拌条件下将分散用的水引入预聚物溶液中。优选将水加入溶解的预聚物中。

[0217] 随后一般通过蒸馏除去分散步骤之后仍然存在于分散体中的溶剂。还可以就在分散的过程中除去这些溶剂。

[0218] 聚氨酯分散体的固体含量为 20-70 重量%，优选为 20-65 重量%。对于涂布实验，可以用水任意稀释这些分散体，以调节涂层的厚度。

[0219] 然后，通过以下步骤得到依据本发明使用的聚氨酯分散体：使上述定义的非离子稳定化的聚氨酯脲和 / 或上述制得的聚氨酯脲与上述定义的含银组分混合，该混合物可以通过搅拌或摇晃而均化。

[0220] 本发明医疗器械的生产

[0221] 本发明还提供一种生产具有抗微生物性的医疗器械的方法，该方法至少包括将上述涂料组合物施涂到医疗器械的表面，然后固化为涂层。

[0222] 本发明的聚氨酯脲分散体可用于涂布各种基材，例如金属、塑料、陶瓷、纸张、皮革或织物。可以通过各种技术将涂料施加到任何想得到的基材上，例如喷涂、浸涂、刮涂、打印、旋涂或转移涂布。优选的是将这些亲水性涂料施涂到上文已经提及的医疗器械和植入物的表面上。

[0223] 本发明还提供如权利要求 1-7 中任一项或 10 中所述的医疗器械在医疗技术中的应用。

[0224] 通过以下实施例中的比较实验可以得出本发明聚氨酯脲溶液的优点。

[0225] 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。

[0226] 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

[0227] 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。

[0228] 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)。

[0229] 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。

[0230] 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%。

[0231] 使用的物质和缩写:

[0232] **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))

[0233] **Desmophen C1200**: 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))

[0234] **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)

[0235] **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)

[0236] 实施例 1:

[0237] 该实施例描述了本发明聚氨酯分散体的制备。

[0238] 在 65°C 加入 277.2 克 **Desmophen C 2200**、33.1 克聚醚 **LB 25** 和 6.7 克新戊二醇, 搅拌 5 分钟均化。在 65°C, 在 1 分钟内, 该混合物首先与 71.3 克 4, 4' - 二(异氰酸环己酯基) 甲烷 (**H₁₂MDI**) 混合, 然后与 11.9 克异佛尔酮二异氰酸酯混合。将反应混合物加热到 110°C。在 3 小时 40 分钟后, 达到理论 NCO 值。在 50°C, 将完成的预聚物溶解在 711 克丙酮中, 然后在 40°C 在 10 分钟的时间内计量加入 4.8 克乙二胺在 16 克水中形成的溶液。然后搅拌 15 分钟。然后, 在 15 分钟之内, 通过加入 590 克水进行分散。然后, 通过真空蒸馏除去溶剂。这样得到固体含量为 41.5%、平均粒度为 164 纳米的储存稳定的聚氨酯分散体。

[0239] 实施例 2:

[0240] 该实施例描述了本发明聚氨酯分散体的制备。

[0241] 在 65°C 加入 277.2 克 **Desmophen C 1200**、33.1 克聚醚 **LB 25** 和 6.7 克新戊二醇, 搅拌 5 分钟均化。在 65°C, 在 1 分钟内, 该混合物首先与 71.3 克 4, 4' - 二(异氰酸环己酯基) 甲烷 (**H₁₂MDI**) 混合, 然后与 11.9 克异佛尔酮二异氰酸酯混合。将反应混合物加热到 110°C。在 2.5 小时后, 达到理论 NCO 值。在 50°C, 将完成的预聚物溶解在 711 克丙酮中, 然后在 40°C 在 10 分钟的时间内计量加入 4.8 克乙二胺在 16 克水中形成的溶液。然后搅拌 5 分钟。然后, 在 15 分钟之内, 通过加入 590 克水进行分散。然后, 通过真空蒸馏除去溶剂。这样得到固体含量为 40.4%、平均粒度为 146 纳米的储存稳定的聚氨酯分散体。

[0242] 实施例 3:

[0243] 该实施例描述了本发明聚氨酯分散体的制备。

[0244] 在 65°C 加入 277.2 克 **PolyTHF 2000**、33.1 克聚醚 **LB 25** 和 6.7 克新戊二醇, 搅拌 5 分钟均化。在 65°C, 在 1 分钟内, 该混合物首先与 71.3 克 4, 4' - 二(异氰酸环己酯基) 甲烷 (**H₁₂MDI**) 混合, 然后与 11.9 克异佛尔酮二异氰酸酯混合。将反应混合物加热到 110°C。在 18 小时后, 达到理论 NCO 值。在 50°C, 将完成的预聚物溶解在 711 克丙酮中, 然后在 40°C 在 10 分钟的时间内计量加入 4.8 克乙二胺在 16 克水中形成的溶液。然

后搅拌 5 分钟。然后，在 15 分钟之内，通过加入 590 克水进行分散。然后，通过真空蒸馏除去溶剂。这样得到固体含量为 40.7%、平均粒度为 166 纳米的储存稳定的聚氨酯分散体。

[0245] 实施例 4：

[0246] 该实施例描述了本发明聚氨酯分散体的制备。

[0247] 在 65°C 加入 269.8 克 PolyTHF 2000、49.7 克聚醚 LB 25 和 6.7 克新戊二醇，搅拌 5 分钟均化。在 65°C，在 1 分钟内，该混合物首先与 71.3 克 4, 4' - 二(异氰酸环己酯基)甲烷 (H_{12} MDI) 混合，然后与 11.9 克异佛尔酮二异氰酸酯混合。将反应混合物加热到 110°C。在 17.5 小时后，达到理论 NCO 值。在 50°C，将完成的预聚物溶解在 711 克丙酮中，然后在 40°C 在 10 分钟的时间内计量加入 4.8 克乙二胺在 16 克水中形成的溶液。然后搅拌 5 分钟。然后，在 15 分钟之内，通过加入 590 克水进行分散。然后，通过真空蒸馏除去溶剂。这样得到固体含量为 41.6%、平均粒度为 107 纳米的储存稳定的聚氨酯分散体。

[0248] 实施例 5：

[0249] 该实施例描述了本发明聚氨酯分散体的制备。

[0250] 在 65°C 加入 282.1 克 PolyTHF 2000、22.0 克聚醚 LB 25 和 6.7 克新戊二醇，搅拌 5 分钟均化。在 65°C，在 1 分钟内，该混合物首先与 71.3 克 4, 4' - 二(异氰酸环己酯基)甲烷 (H_{12} MDI) 混合，然后与 11.9 克异佛尔酮二异氰酸酯混合。将反应混合物加热到 110°C。在 21.5 小时后，达到理论 NCO 值。在 50°C，将完成的预聚物溶解在 711 克丙酮中，然后在 40°C 在 10 分钟的时间内计量加入 4.8 克乙二胺在 16 克水中形成的溶液。然后搅拌 5 分钟。然后，在 15 分钟之内，通过加入 590 克水进行分散。然后，通过真空蒸馏除去溶剂。这样得到固体含量为 37.5%、平均粒度为 195 纳米的储存稳定的聚氨酯分散体。

[0251] 实施例 6：

[0252] 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 Ag_2O 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% (银颗粒和分散剂) 的稳定的胶体溶胶。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。

[0253] 将 50 毫升实施例 1-5 的聚氨酯分散体与 15.1% 的胶体银水分散体混合，该胶体银水分散体的制备如上，将该混合物摇晃而均化。加入到实施例 1-5 的聚氨酯分散体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。

[0254] 表 1：含有 1 重量%纳米晶银的聚氨酯分散体

[0255]

实施例	产物
6a	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 1 的 PU 分散体
6b	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 2 的 PU 分散体
6c	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 3 的 PU 分散体
6d	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 4 的 PU 分散体
6e	含有 1 重量%纳米晶银的实施例 5 的 PU 分散体

[0257] 实施例 7：Ag 释放研究，化学

[0258] 借助于旋涂器 (RC5 Gyrset 5, Karl Süß, 加兴 (Garching), 德国), 在实测大小为 25x75 毫米的载玻片上形成用于测量银释放的含银涂层。为此目的, 用 3-氨基丙基三乙氧基硅烷对载玻片进行了处理, 以提高粘附性, 将该载玻片夹在旋涂器的样品板上, 用约 2.5-3 克未稀释的聚氨酯水分散体均匀覆盖。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 100°C 干燥 15 分钟, 然后在 50°C 干燥 24 小时。从这样得到的载玻片上获得 4.5 平方厘米的部分, 用于测量释放的银量。

[0259] 在片剂管中用 2.5 毫升蒸馏水覆盖实施例 6a-6e 的具有各种含银聚氨酯涂层的载玻片部分, 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。载玻片部分上的干膜再次用 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。

[0260] 表 2: 在水性环境中膜的银释放

[0261]

	实施例 6a	实施例 6b	实施例 6c	实施例 6d	实施例 6e
纳克 Ag (第一 周)	450	475	1350	1475	400
纳克 Ag (第二 周)	77.5	400	400	625	182.5
纳克 Ag (第三 周)	35	170	247.5	500	185

	实施例 6a	实施例 6b	实施例 6c	实施例 6d	实施例 6e
纳克 Ag (第四周)	12.5	82.5	230	250	80
纳克 Ag (第五周)	12.5	45	1025	275	60

[0262] 结果显示所述涂层在较长时间内都会释放银。

[0263] 实施例 8:

[0264] 称取 2.5 克实施例 6b 和 6d 的含银聚氨酯分散体, 装入铝制容器(直径 6.4 厘米, 高度 1.3 厘米)中。首先使该水性分散体在室温下干燥 2 小时, 然后仍然潮湿的聚合物在 50°C 的干燥箱中干燥 25 小时。将所得的聚氨酯模塑品与铝盘分离, 切下直径 5 毫米的小板。测试这些厚度 150 微米的含银聚氨酯板对大肠杆菌的抗微生物活性。

[0265] 观察直径 5 毫米的包含实施例 6b 和 6d 的含银聚氨酯分散体的聚氨酯板在大肠杆菌 ATCC 25922 的细菌悬液中的杀菌作用。

[0266] 通过以下步骤制备大肠杆菌 ATCC 25922 的细菌培养物: 从已经被细菌寄居并在 37°C 生长过夜的含哥伦比亚琼脂(哥伦比亚血液琼脂板, BD(Becton Dickinson), #254071)的琼脂板上提取菌落, 然后使该菌落悬浮在 0.9% 浓度的氯化钠溶液中。将该溶液的等分样转移到含 5% 米勒-欣顿培养基(Müller Hinton medium, BD, #257092)的 PBS(PBS pH 7.2, Gibco, #20012)中, 给出 0.0001 的 OD600。该溶液相当于微生物计数为 1×10^5 个微生物/毫升。通过连续稀释, 将各稀释级数涂布在琼脂板上测量微生物计数。以菌落形成单位(CFU/毫升)的形式记录细胞计数。

[0267] 将直径 5 毫米的包含实施例 6b 和 6d 的含银聚氨酯分散体的各聚氨酯板放入 24 孔微量滴定板的一个孔中。用移液管向板上的各孔中加入 1 毫升微生物计数为 1×10^5 个微生物/毫升的大肠杆菌 ATCC 25922 悬液, 然后将该板在 37°C 培养 24 小时。制备实验一结束, 以及在结束后 2、4、6 和 24 小时, 提取每孔中 20 微升液体, 测量微生物计数。在 24 小时后, 移出样品板, 转移到新的 24 孔微量滴定板中。同样向各板中加入 1 毫升如上所述制备的大肠杆菌 ATCC 25922 的细菌悬液, 然后在 37°C 培养; 在制备实验一结束, 以及在结束后 24 小时, 提取 20 微升各样品, 测量微生物计数。该实验步骤重复, 直到达到 10 天。

[0268] 表 3a: 实施例 6b 的聚氨酯涂层的抗菌作用的研究

[0269]

	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 8 天
微生物计数/毫升 (0 小时)	1.5×10^5	1.0×10^5	1.0×10^5	1.5×10^5	1.0×10^5
微生物计数/毫升 (24 小时)	< 100	1.6×10^2	1.6×10^2	3.0×10^3	< 100

[0270] 表 3b：实施例 6d 的聚氨酯涂层的抗菌作用的研究

[0271]

	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 8 天	第 9 天	第 10 天
微生物计数/毫升 (0 小时)	1.5×10^5	1.0×10^5	1.0×10^5	1.5×10^5	1.0×10^5	1.5×10^5	2.0×10^5
微生物计数/毫升 (24 小时)	< 100	9×10^2	9×10^2	1.4×10^2	< 100	< 100	< 100

[0272] 该结果表明该涂层在超过 1 周时仍具有抗微生物作用。新鲜加入的细菌悬液持续被杀死，直到极低的微生物计数。

[0273] 实施例 9：

[0274] 借助于旋涂器 (RC5 Gyrset 5, Karl Süss, 加兴 (Garching), 德国), 在实测大小为 25x75 毫米的载玻片上形成用于测量抗微生物活性的含银涂层。为此目的, 用 3-氨基丙基三乙氧基硅烷对载玻片进行了处理, 以提高粘附性, 将该载玻片夹在旋涂器的样品板上, 用约 2.5-3 克未稀释的聚氨酯水分散体均匀覆盖。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 100°C 干燥 15 分钟, 然后在 50°C 干燥 24 小时。得到的经过涂布的载玻片直接用于测量抗微生物活性。

[0275] 依据以下说明进行抗微生物活性的测试：

[0276] 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, 使菌落悬浮在含有 5% 米勒-欣顿培养基 (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 (“微生物悬液”)。将测试材料转移到加入了 30 毫升微生物悬液的鹰牌管 (Falcon tube) 中, 在 37°C 培养过夜。在 24 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。以菌落形成单位 (CFU/毫升) 的形式记录细胞计数。

[0277] 表 4a：聚氨酯涂层的抗菌作用

[0278]

	实施例 6a	实施例 6b	实施例 6c	实施例 6d	实施例 6e
CFU/毫升 (0 小时)	4×10^5	4×10^5	4×10^5	4×10^5	4×10^5
CFU/毫升 (24 小时)	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100

[0279] 测试实施例 6d 的涂料在 15 天内的抗菌作用。为此目的，上述操作以这样的方式继续：在测量了微生物计数后，再次向涂层施加新鲜的已知浓度的细菌悬液，在 24 小时后，再次测量微生物计数。在第 4-6 天和 9-14 天用 PBS 缓冲液冲洗膜。

[0280] 表 4b：实施例 6d 的抗菌涂层的长期作用

[0281]

	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 8 天	第 15 天
微生物计数/毫升 (0 小时)	4×10^5	7×10^5	6×10^5	4×10^5	3×10^5	6×10^5
微生物计数/毫升 (24 小时)	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100

[0282] 实施例 10- 对比实验：

[0283] 银从含磺酸盐的分散体中的释放

[0284] 使用 Dispercoll® U 53 和 Impranil® DLN。两者都是用磺酸基稳定的基于脂族二异氰酸酯的含聚酯的聚氨酯脲。

[0285]

	DispercollU53	ImpranilDLN
纳克 Ag (第一周)	248	325
纳克 Ag (第二周)	70	98
纳克 Ag (第三周)	22	122
纳克 Ag (第四周)	23	20
纳克 Ag (第五周)	142	525

	DispercollU53	ImpranilDLN
纳克 Ag (第六周)	1100	1575

[0286] 与本发明的非离子型分散体的比较：

[0287] - 在第一周和第二周内，与本发明的非离子型分散体相比，对比例的分散体的银释放水平较低。

[0288] - 两种含磺酸盐的涂层在储存 4-5 周后都变硬，变脆。在第五和第六周银释放的急剧增加可以解释为聚合物基质的分解。

[0289] 实施例 14- 对比实验：

[0290] 此外，在大肠杆菌对不同聚氨酯表面的细菌粘附研究中，显示两种非离子型分散体 (实施例 2 和 4) 对大肠杆菌具有较低的亲和力，即使在不使用 Ag 的情况下也是如此。该实验依据日本标准 JIS Z 2801 所述的方法进行。

[0291] 为此目的，测试微生物大肠杆菌 ATCC 25922 在哥伦比亚琼脂上在 37°C 培养过夜。然后，使大量菌落悬浮在含有 5% 米勒 - 欣顿培养基的磷酸盐缓冲的硅烷 (PBS) 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 20x20 毫米的石蜡膜 (Parafilm) 将各 100 微升这些悬液分散在测试材料 (在此情况中是无纳米晶银的涂层) 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。在此情况中只检测活细胞。对于所有研究的材料，发现微生物生长到大约 10^7 - 10^8 个微生物 / 毫升。因此，不加入纳米晶银的测试材料不能阻止微生物生长。

[0292] 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。然后，将测试材料转移到 15 毫升 PBS 中，在超声浴中超声 30 秒，以使粘附在测试材料表面的细菌脱附。菌落形成单位 / 毫升以对数表示。

[0293] 从图 1 的结果可以得出，与不含其它助剂的含磺酸盐分散体 (Impranil DLN) 相比，非离子型分散体对大肠杆菌表现出较低的亲和力。但是，该非离子型分散体本身不能提供保护以避免感染，但是只需要较低浓度的银就很容易使表面上较低的细菌浓度完全减少。

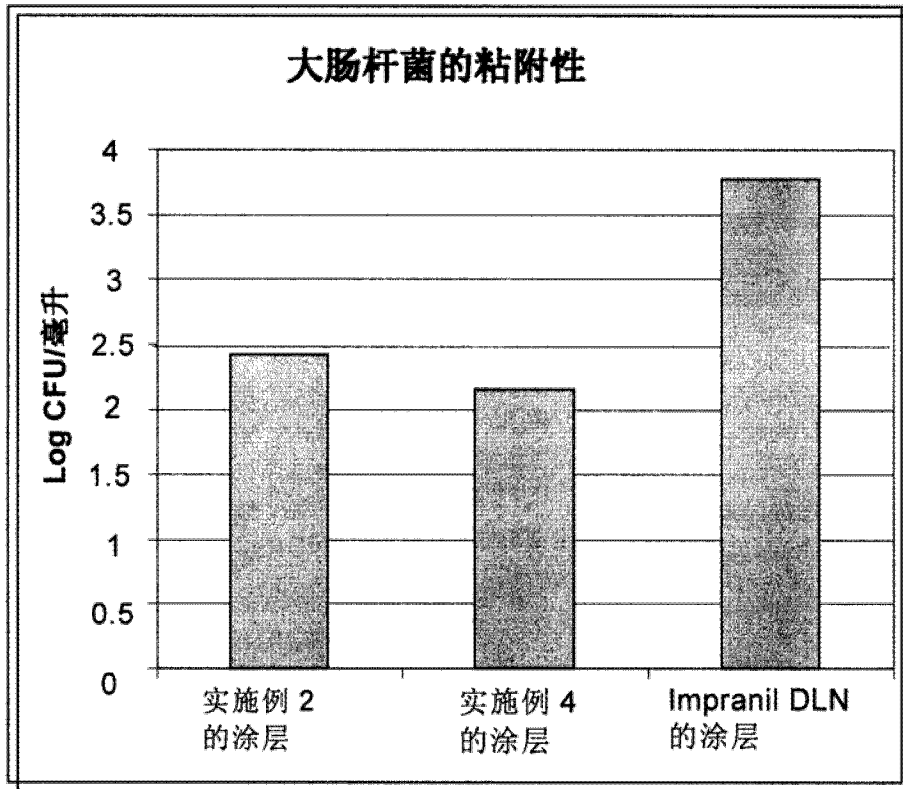


图 1

专利名称(译)	具有抗菌聚氨酯脲涂层的医疗器械		
公开(公告)号	CN101690827A	公开(公告)日	2010-04-07
申请号	CN200910133167.4	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 A迈耶 巴尔奇米德 I克内泽科		
发明人	J·科切 S·艾登 A·迈耶-巴尔奇米德 I·克内泽科		
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 A61L27/34 A61L27/54 A61L31/16 A61L29/16 A61L31/10 A61L29/085 A61L2300/104		
优先权	2008154208 2008-04-08 EP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种具有至少一个由一种水性分散体得到的涂层的医疗器械，所述水性分散体包含至少一种非离子稳定化的聚氨酯脲和至少一种含银组分。

