



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111514432 B

(45) 授权公告日 2021.06.08

(21) 申请号 201910107696.0

C09D 139/06 (2006.01)

(22) 申请日 2019.02.02

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 103203062 A, 2013.07.17

申请公布号 CN 111514432 A

CN 101622020 A, 2010.01.06

(43) 申请公布日 2020.08.11

US 2014257234 A1, 2014.09.11

(73) 专利权人 江苏百赛飞生物科技有限公司

US 5179174 A, 1993.01.12

地址 215123 江苏省苏州市工业园星湖街

US 2008255508 A1, 2008.10.16

218号生物纳米园A4-104室

CN 204723566 U, 2015.10.28

审查员 林楷挺

(72) 发明人 李业

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51) Int. Cl.

A61M 25/00 (2006.01)

C09D 5/14 (2006.01)

权利要求书2页 说明书14页 附图1页

(54) 发明名称

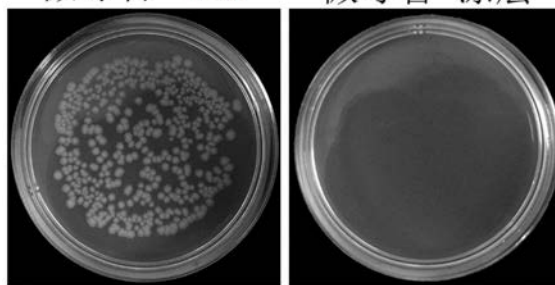
微导管及其制备方法和包括其的医疗器械

(57) 摘要

本发明涉及一种微导管及其制备方法和包括其的医疗器械,其包括:管体以及形成于所述管体表面的涂层,所述涂层由涂层组合物形成,所述涂层组合物包括至少一种光敏型离子液体化合物和至少一种可光固化聚合物。本发明的微导管不仅在使用过程中获得了良好且持久的抗菌效果,同时也能够使得表面涂层粘附牢固、润滑性良好。

微导管 (商购)

微导管-涂层



1. 一种微导管,其特征在於,包括:管体以及形成於所述管体表面的涂层,所述涂层由涂层组合物形成,所述涂层组合物包括至少一种光敏型离子液体化合物和至少一种可光固化聚合物,其中,

所述光敏型离子液体化合物结构中包括光敏结构部分以及季铵盐结构部分;

所述可光固化聚合物由包括水溶性可聚合光敏单体与亲水性单体的组分共聚而成,

所述水溶性可聚合光敏单体含有:1) 含光敏结构的单元;2) 含季铵盐结构的单元;3) 含不饱和键结构的单元;

所述含光敏结构的单元至少通过-C(=O)-与含季铵盐结构的单元相连接,所述含不饱和键结构的单元通过所述含季铵盐结构的单元与所述含光敏结构的单元相连接。

2. 根据权利要求1所述的微导管,其特征在於,所述光敏型离子液体化合物结构中:

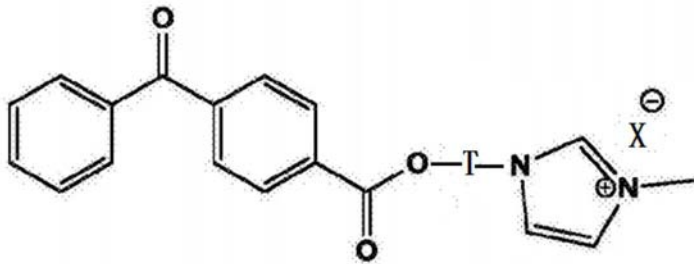
所述光敏结构部分源自芳香酮类光敏结构;

所述季铵盐结构部分源自取代或未取代的咪唑、吡啶及其衍生物中的一种。

3. 根据权利要求2所述的微导管,其特征在於,所述光敏结构部分源自取代或未取代的二苯甲酮、苯乙酮、噻吨酮、占吨酮、茚酮及其衍生物单元中的一种。

4. 根据权利要求1~3任一项所述的微导管,其特征在於,所述光敏型离子液体化合物由所述光敏结构部分通过酯键与所述季铵盐结构部分相连接。

5. 根据权利要求1~3任一项所述的微导管,其特征在於,所述光敏型离子液体化合物具有下述式(I)所示的结构:



式 (I)

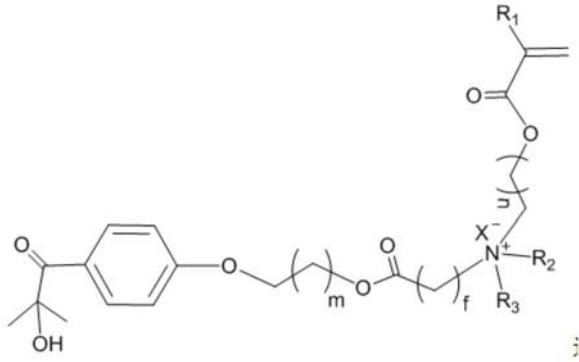
其中T表示烃基结构,X表示卤素。

6. 根据权利要求5所述的微导管,其特征在於,其中T表示碳原子数为1~30的直链或支链的烷基;X表示溴。

7. 根据权利要求1~3任一项所述的微导管,其特征在於,所述水溶性可聚合光敏单体中的1) 含光敏结构的单元源自取代或未取代的 $\alpha$ -羟烷基苯酮类光引发剂;所述3) 含不饱和键结构的单元选自含有(甲基)丙烯酸酯基团的单元。

8. 根据权利要求7所述的微导管,其特征在於,所述水溶性可聚合光敏单体中的1) 含光敏结构的单元源自2-羟基-2-甲基-1-苯基-1-丙酮、1-羟基-环己基-苯基-甲酮、2-羟基-4'-(2-羟乙氧基)-2-甲基苯丙酮、2-羟基-2-甲基-1-(4-异丙基苯基)-1-丙酮、2-羟基-2-甲基-1-(4-叔丁基苯基)-1-丙酮中的任一种。

9. 根据权利要求1~3任一项所述的微导管,其特征在於,所述水溶性可聚合光敏单体具有式(II)的结构:



式 (II)

其中： $R_1 = CH_3$ 或H； $R_2$ 和 $R_3$ 分别独立地选自1至20个C原子的直链烷基或具有3至20个C原子的支链烷基；X为卤素； $n = 1-10$ ； $m = 1-4$ ； $f = 1-3$ 。

10. 根据权利要求9所述的微导管，其特征在于， $R_2$ 和 $R_3$ 均为甲基或乙基；X为溴， $n = 1$ ， $m = 1$ ， $f = 1$ 。

11. 根据权利要求1~3任一项所述的微导管，其特征在于：

所述亲水性单体包括不饱和羧酸或羧酸盐、不饱和羧酸酯、不饱和酸羟烷基酯、不饱和酸酐、不饱和酰胺、不饱和内酰胺、环氧烷烃中的一种或多种。

12. 根据权利要求11所述的微导管，其特征在于：所述亲水性单体包括(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酰胺、乙烯基吡咯烷酮、(甲基)丙烯酸羟乙酯、(甲基)丙烯酸羟丙酯、二甲基丙烯酰胺中的一种或多种。

13. 根据权利要求1~3任一项所述的微导管，其特征在于：

所述水溶性可聚合光敏单体在所述可光固化聚合物中摩尔组分为0.08~12%；所述可光固化聚合物数均分子量的范围为0.2~150万。

14. 根据权利要求1~3任一项所述的微导管，其特征在于，所述涂层组合物中，以总干重计，所述光敏型离子液体化合物的含量为5~45%。

15. 根据权利要求1~14任一项所述的微导管的制备方法，其特征在于，包括：将所述涂层组合物形成于所述微导管管体表面，并在光照的条件下固化。

16. 一种医疗用器械，其特征在于，包括根据权利要求1~14任一项所述的微导管。

## 微导管及其制备方法和包括其的医疗器械

### 技术领域

[0001] 本发明属于医疗器械领域,具体涉及具有亲水润滑涂层的微导管领域。

### 背景技术

[0002] 微导管在诊断剂、治疗剂或器械输送以及疾病的介入治疗中起着十分重要的作用。在疾病介入治疗过程中,医生通常需要借助微导管来改善导丝的操作性,提升导丝的支撑力和通过性,如慢性完全闭塞病变、分叉病变等复杂冠脉病变的治疗。微导管的材质主要由金属和聚合物构成,而这些材质的微导管表面润滑效果普遍较差,在插入或拔出的过程中易对周围组织产生损伤。另外,微导管的操作过程中容易带入细菌,使术后感染的风险大大提升。因此需要赋予微导管一定的润滑和抗菌性能,减小阻力,消除治疗过程对病人的二次伤害,同时及时杀灭操作过程中引入的细菌。

[0003] 传统的润滑方法是在微导管使用前涂覆硅油等润滑剂以减少插拔过程中的阻力,但是由于硅油无法稳定存在于微导管表面,操作过程中依旧会对周围组织造成较大的伤害。因此,一种能够长期稳定存在于微导管表面的润滑涂层还有待开发。

[0004] 另一方面,在材料表面引入抗菌剂是赋予材料表面抗菌性能的一种十分有效的方法。而将抗菌剂引入材料表面的方法主要有两类,第一类是利用旋涂、沉积、等离子体注入等物理方法在表面修饰抗菌肽、抗生素、银离子和季铵盐等杀菌剂;第二类是通过表面接枝聚合、本体添加法、层层自组装法等化学方法在材料表面键合抗菌剂。物理方法虽然操作简单,但是抗菌涂层与基材间的结合力较弱,因此易脱落且使用寿命短。相比之下,利用化学方法制备的抗菌涂层具有更好的稳定性,因此使用寿命更长。但是目前大部分化学制备方法操作复杂且制备周期长,对基材的要求也较高,对于微导管这样的管状物质无法进行较为均匀的修饰。

[0005] 此外,在对微导管进行表面修饰时,通常会使用到小分子(光)引发剂,虽然能够提高聚合或交联程度,但在后续使用时,也存在小分子从表面涂膜中迁移的问题。另外,如前所述,虽然为了满足例如杀菌、抗菌的需要添加小分子的杀菌成分,但通常这样的小分子仅仅是功能性组分,对粘合性并无贡献,反而在进入到高分子涂层或膜中,有可能阻碍高分子膜对管体表面的粘合性。

[0006] 文献1公开一种包含亲水性聚合物、聚电解质、光引发剂、载体液的组合物制备方法,该组合物可在紫外光处理条件下形成润滑涂层。但该组合物中未加入有效的交联组分,容易产生交联度不够、涂层不牢固的情况,同时,该体系仅仅使用小分子光引发剂,容易导致伴有异味、碎片易迁移的问题,降低涂层的生物学安全性,影响综合性能。

[0007] 因此,对于微导管的表面处理仍然存在可提升的空间。

[0008] 引用文献

[0009] 文献1:CN102947376B

## 发明内容

## [0010] 发明要解决的问题

[0011] 鉴于本领域在制备微导管时存在的上述问题,本发明主要目的在于提供了一种表面带有抗菌功效的亲水润滑涂层的微导管及其制备方法,该微导管在使用时能够显著地减小细菌感染的风险,并同时也能够减小插拔过程中的阻力以及提高涂层与管体的结合性。此外,通过在可聚合成分中引入光引发剂结构,能够减小使用小分子引发剂时的迁移风险。

[0012] 此外,本发明的主要目的还包括提供一种包括上述微导管的医疗器械。

## [0013] 用于解决问题的方案

[0014] 通过发明人深入研究,发现如下技术方案可以解决上述技术问题:

[0015] [1]. 本发明首先提供了一种微导管,其包括:管体以及形成于所述管体表面的涂层,所述涂层由涂层组合物形成,所述涂层组合物包括至少一种光敏型离子液体化合物和至少一种可光固化聚合物,其中,

[0016] 所述光敏型离子液体化合物结构中包括光敏结构部分以及季铵盐结构部分;

[0017] 所述可光固化聚合物由包括水溶性可聚合光敏单体与亲水性单体的组分共聚而成,

[0018] 所述水溶性可聚合光敏单体含有:1) 含光敏结构的单元;2) 含季铵盐结构的单元;3) 含不饱和键结构的单元;

[0019] 所述含光敏结构的单元至少通过-C(=O)-与含季铵盐结构的单元相连接,所述含有不饱和键结构的单元通过所述含季铵盐结构的单元与所述含光敏结构的单元相连接。

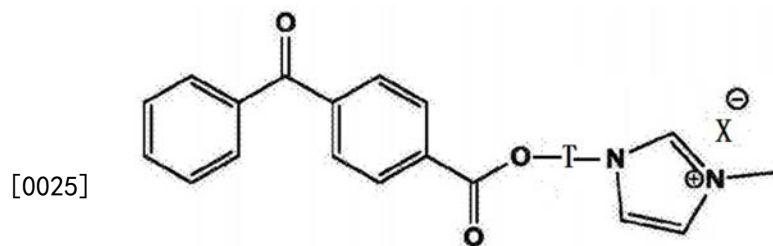
[0020] [2]. 根据[1]所述的微导管,所述光敏型离子液体化合物结构中:

[0021] 所述光敏结构部分源自芳香酮类光敏结构,优选源自取代或未取代的二苯甲酮、苯乙酮、噻吨酮、占吨酮、茚酮及其衍生物单元中的一种;

[0022] 所述季铵盐结构部分源自取代或未取代的咪唑、吡啶及其衍生物中的一种。

[0023] [3]. 根据[1]或[2]所述的微导管,所述光敏型离子液体化合物由所述光敏结构部分通过酯键与所述季铵盐结构部分相连接。

[0024] [4]. 根据[1]~[3]任一项所述的微导管,所述光敏型离子液体化合物具有下述式(I)所示的结构:



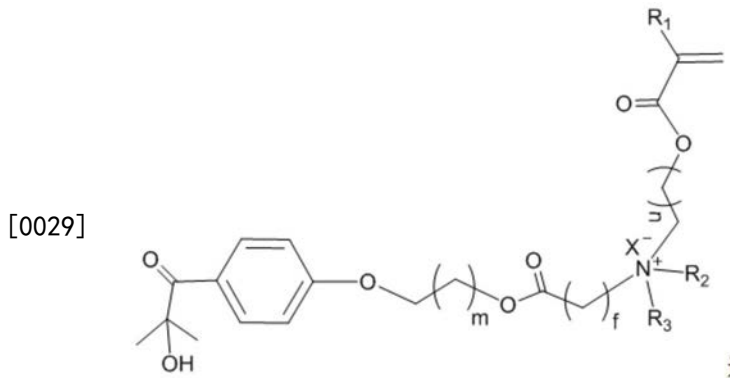
式(I)

[0026] 其中T表示烷基结构,优选为碳原子数为1~30的直链或支链的烷基,X表示卤素,优选为溴。

[0027] [5]. 根据[1]~[4]任一项所述的微导管,所述水溶性可聚合光敏单体中的1) 含光敏结构的单元源自取代或未取代的 $\alpha$ -羟烷基苯酮类光引发剂,优选源自2-羟基-2-甲基-1-

苯基-1-丙酮、1-羟基-环己基-苯基-甲酮、2-羟基-4'-(2-羟乙氧基)-2-甲基苯丙酮、2-羟基-2-甲基-1-(4-异丙基苯基)-1-丙酮、2-羟基-2-甲基-1-(4-叔丁基苯基)-1-丙酮中的任一种,更优选源自2-羟基-4'-(2-羟乙氧基)-2-甲基苯丙酮;所述3)含不饱和键结构的单元选自含有(甲基)丙烯酸酯基团的单元。

[0028] [6].根据[1]~[5]任一项所述的微导管,所述水溶性可聚合光敏单体具有式(II)的结构:



式(II)

[0030] 其中: $R_1 = \text{CH}_3$ 或H; $R_2$ 和 $R_3$ 分别独立地选自1至20个C原子的直链烷基或具有3至20个C原子的支链烷基; $X$ 为卤素; $n = 1-10$ ; $m = 1-4$ ; $f = 1-3$ ;优选地, $R_2$ 和 $R_3$ 相同, $X$ 为溴, $n = 1$ , $m = 1$ , $f = 1$ ;更优选, $R_2$ 和 $R_3$ 均为甲基或乙基, $X$ 为溴, $n = 1$ , $m = 1$ , $f = 1$ 。

[0031] [7].根据[1]~[6]任一项所述的微导管:

[0032] 所述亲水性单体包括不饱和羧酸或羧酸盐、不饱和羧酸酯、不饱和酸羟烷基酯、不饱和酸酐、不饱和酰胺、不饱和内酰胺、环氧烷烃中的一种或多种;优选地,亲水性单体包括(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酰胺、乙烯基吡咯烷酮、(甲基)丙烯酸羟乙(丙)酯、二甲基丙烯酰胺中的一种或多种;更优选地,亲水性单体选自乙烯基吡咯烷酮。

[0033] [8].根据[1]~[7]任一项所述的微导管:

[0034] 所述水溶性可聚合光敏单体在所述可光固化聚合物中摩尔组分为0.08-12%,优选为0.5-8%,进一步优选为3-7.5%,更优选为3-5%,最优选为4%;所述可光固化聚合物数均分子量的范围为0.2-150万,优选为0.5-100万,进一步优选为2-80万,更优选为5-60万,最优选为10-50万。

[0035] [9].根据[1]~[8]任一项所述的微导管,所述涂层组合物中,以总干重计,所述所述光敏型离子液体化合物的含量为5~45%。

[0036] [10].进一步,本发明还提供了根据[1]~[9]任一项所述的微导管的制备方法,包括:将所述涂层组合物形成于所述微导管管体表面,并在光照的条件下固化。

[0037] [11].另外,本发明还提了一种医疗用器械,其包括根据[1]~[9]任一项所述的微导管。

[0038] 发明的效果

[0039] 本发明通过上述技术方案的实施,能够获得如下的技术效果:

[0040] 本发明所提供的微导管,虽然表面涂层中使用了抗菌功能性成分,但不仅在使用过程中获得了良好且持久的抗菌效果,同时也能够使得表面涂层粘附牢固、润滑性良好。并



且,在可聚合成成分中引入了光引发剂成分,因而允许减少小分子光引发剂的使用,从而一定程度上降低了成膜后小分子迁移的风险。

[0041] 具体而言,利用光敏型离子液体化合物,尤其是二苯甲酮类离子液体化合物中的季铵盐成分实现杀菌效果、并且利用可光固化亲水性聚合物涂层赋予微导管表面良好的润滑性,同时,二者形成的涂层具有良好的抗剥离性。

## 附图说明

[0042] 图1:显示了利用平板涂布法测定微导管表面涂层的杀菌效果

## 具体实施方式

[0043] 下面将结合实施例对本发明的技术方案进行详细的描述。

[0044] 在本发明中术语“单体”的含义是可以由化学式表征的带有能聚合成低聚物或聚合物以增加分子量的可聚合基团(包括(甲基)丙烯酸酯基团)的任何化学物质。单体的分子量通常可以简单地根据给出的化学式计算出。

[0045] 在下文中,当将分子的部分描述为“任选地取代的”或“取代”时,这表示所述部分可以被选自以下的一个或多个取代基取代:C1-C6直链、支链或环状烷基、芳基、-OH、-CN、卤素、胺、酰胺、醇、醚、硫醚、砜及其衍生物、亚砜及其衍生物、碳酸酯、异氰酸酯、硝酸盐和丙烯酸酯。

[0046] 在本发明中术语“单元”的含义不仅仅包括功能性基团(如光敏基团、季铵盐基团、不饱和基团),还可以包括对功能性基团影响较小的额外化学基团如烷基、亚烷基等。

[0047] 在本发明中术语“聚合物”是指含有两个或多个重复单元的分子,具体地,聚合物可以由两个或多个相同或不同的单体形成,当用于本发明时,该术语还包括低聚物或预聚物。在本发明中术语“分子量”是指指数均分子量(Mn),Mn被定义为通过光散射(可选与尺寸排斥色谱SEC组合)测定的Mn。

[0048] 在本发明中术语“固化”被理解为:通过例如加热、冷却、干燥、结晶的任何方法造成物理或化学硬化或凝固,或由化学反应造成的固化,例如辐射固化、热固化或加入固化分子、引发剂固化。

[0049] 在本发明中术语“光固化”可用过如下示例性的方式来实现:经由用波长范围从100nm至600nm的光照射或UV照射而发生光引发过程。可以使用的照射源是阳光或人工灯或激光。例如,高压、中压或低压汞灯以及氙和钨灯是有利的。同样,基于准分子、固态和二极管的激光是有利的。基于二极管的光源通常有利于引发化学反应。

[0050] <第一实施方式>

[0051] 本发明的第一实施方式中,提供了一种微导管,其特征在于,包括:管体以及形成于所述管体表面的涂层,所述涂层由涂层组合物形成,所述涂层组合物包括至少一种光敏型离子液体化合物和至少一种可光固化聚合物,其中,

[0052] 所述光敏型离子液体化合物结构中包括光敏结构部分以及季铵盐结构部分;

[0053] 所述可光固化聚合物由包括水溶性可聚合光敏单体与亲水性单体的组分共聚而成,

[0054] 所述水溶性可聚合光敏单体含有:1)含光敏结构的单元;2)含季铵盐结构的单元;

3) 含不饱和键结构的单元;

[0055] 所述含光敏结构的单元至少通过  $-C(=O)-$  与含季铵盐结构的单元相连接, 所述含有不饱和键结构的单元通过所述含季铵盐结构的单元与所述含光敏化结构的单元相连接。

[0056] 管体

[0057] 本发明中, 对于微导管的管体没有特别的限定, 可以是本领域任意使用的管体, 本发明适用的制备管体的材质选自天然或人造聚合物、金属等。典型地可以为乳胶、聚氯乙烯(PVC)、硅橡胶、聚氨酯、尼龙、聚氯乙烯、Pebax、镍钛合金等中任一种。具有本发明的亲水涂层的微导管可以显著降低30次循环后摩擦力, 润滑性能更加稳定和持久。优选地, 材质选自乳胶、聚氯乙烯; 从润滑效果角度考虑, 最优选的是聚氯乙烯。

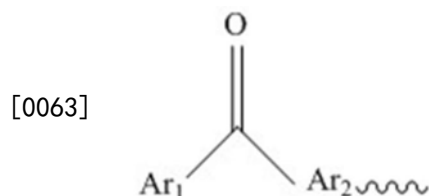
[0058] 光敏型离子液体化合物

[0059] 适用于本发明的光敏型离子液体化合物结构中包括光敏结构部分以及季铵盐结构部分。

[0060] 光敏型离子液体化合物在UV或可见光源的光照射下可产生活性自由基, 活性自由基可从聚合物中夺取氢原子或其他不稳定的原子从而实现聚合反应和固化交联。含光敏结构的单元不含会显著干扰阳离子聚合过程的官能团, 并且能够吸收约100至约600纳米(nm)波长范围内的光。

[0061] 本发明的光敏型离子液体化合物结构中的光敏结构部分源自于芳基酮类光引发剂结构, 其包含羰基官能团以及一个或多个芳环, 同时该芳基酮类结构中也可以进一步的包含硫原子。更具体地, 光敏结构的单元可以源自但不排他地限于下组, 该组由以下各项组成: 取代或未取代的二苯甲酮、苯乙酮, 噻吨酮、占吨酮、茚酮、葱醌吡酮、二苯并环庚酮、苯偶酰、苯基香豆素酮及其衍生物等。优选源自取代或为取代的二苯甲酮、苯乙酮、噻吨酮、占吨酮、茚酮及其衍生物。

[0062] 更具体而言, 典型地含光敏结构的单元可以是具有以下通式的二苯甲酮:



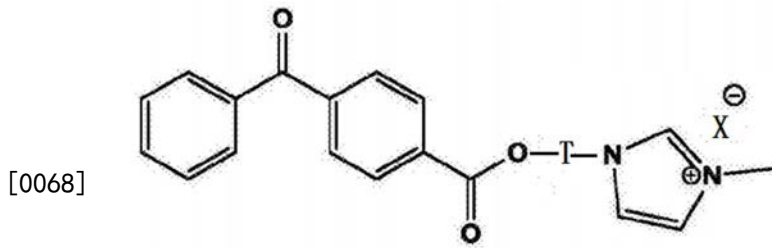
[0064] 其中  $Ar_1$  和  $Ar_2$  独立地选自相同或不同的任选地取代的芳基, 其中波浪线表示其通过连接基团与季铵盐结构部分相连。优选地,  $Ar_1$  和  $Ar_2$  两者可以是任选地取代的苯基, 进一步优选地均为苯基。二苯甲酮是充分研究的可商业获得的光引发剂部分, 并且它们的UV吸收可以根据芳基的取代模式进行调整。在  $Ar_1$  和  $Ar_2$  上的优选取代基是供电子基团或原子, 如 N、O、S、胺、酯或巯基, 上述取代基提供了在较长的波长的UV吸收, 这意味着可以使用LED灯作为UV源。此外,  $Ar_1$  和  $Ar_2$  也可以进一步的通过S原子等相连接。

[0065] 优选的, 本发明的光敏结构单元为如上的二苯甲酮单元, 本发明的发明人发现, 当使用二苯甲酮单元作为本发明的光敏结构单元时, 能够取得更优的光引发效率。

[0066] 本发明的光敏型离子液体化合物结构中的季铵盐结构部分可以是本领域通常的可以形成离子液体并具有一定杀菌作用的季铵盐。在本发明的一些实施方案中, 这样的季铵盐部分可以原子取代或未取代的咪唑、吡啶或其衍生物结构。

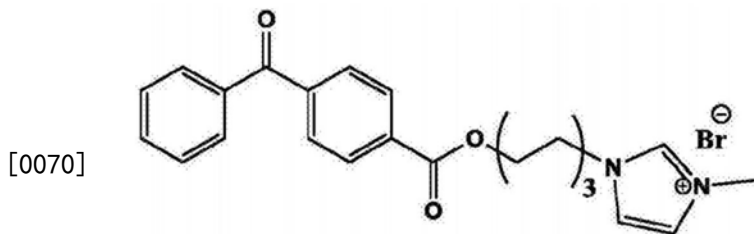


[0067] 在本发明的一些优选的实施方案中,所述的光敏型离子液体化合物具有下述式(I)所示的结构:



式 (I)

[0069] 其中T表示烃基结构,优选为碳原子数为1~30或2~15的直链或支链的烷基,X表示卤素,例如氯或溴,优选为溴。在进一步优选的实施方案中,敏型离子化合物具有下述式(a)所示的结构:



式 (a)

[0071] 本发明的涂层中使用了上述带有光引发剂的小分子抗菌成分,由于其具有反应活性端,能够固定于具有反应活性的高分子结构中,因此,令人意外地发现,这样得到的高分子涂层并没有因为小分子功能性助剂的加入而导致涂层与基底的结合性的降低。

#### [0072] 可光固化聚合物

[0073] 本发明的第一实施方式中还提供了一种可光固化聚合物。其由水溶性可聚合光敏单体与亲水性单体共聚而成,其具有光敏结构单元可以作为大分子光引发剂,因此将其配制成涂料组合物时可以减少小分子光引发剂的使用,可以克服小分子光引发剂在涂层中的残留、迁移等问题,具有优异的生物安全性和相容性,适用于医疗领域。

#### [0074] 水溶性可聚合光敏单体

[0075] 水溶性可聚合光敏单体含有:1) 含光敏结构的单元;2) 含季铵盐结构的单元;3) 含不饱和键结构的单元;所述含光敏结构的单元至少通过-C(=O)-与含季铵盐结构的单元相连接,所述含有不饱和键结构的单元至少通过所述含季铵盐结构的单元与所述含光敏结构的单元相连接。

[0076] 该水溶性可聚合光敏单体的分子结构中除了光引发单元(即光敏结构的单元),还含有季铵盐离子和双键,使该光敏单体同时具有了水溶性与可聚合性,不但与水性树脂相容性好,而且自身也聚合到树脂的大分子链上,可以有效地克服小分子易迁移到制品表面的缺陷。

[0077] 在本发明的一个实施方式中,含光敏结构的单元源自裂解型羟基苯酮类光引发剂,优选源自取代或未取代的 $\alpha$ -羟烷基苯酮类光引发剂。更具体而言, $\alpha$ -羟烷基苯酮类光引

发剂具有如下结构：

[0078]  $R^3\text{-Ph-C(=O)-C(R}^1\text{)(R}^2\text{)OH}$

[0079] 其中： $R^1$ 、 $R^2$ 独立选自氢、C1-C6烷基、苯基、C1-C6烷氧基或者 $R^1$ 、 $R^2$ 与它们所连接的碳原子一起形成环己基环； $R^3$ 选自氢、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6羟烷基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OR}_4$ ； $R_4$ 选自氢、C1-C6烷基。

[0080] 具体而言， $\alpha$ -羟烷基苯酮类光引发剂可以选自2-羟基-2-甲基-1-苯基-1-丙酮、1-羟基-环己基-苯基-甲酮、2-羟基-4'-(2-羟乙氧基)-2-甲基苯丙酮、2-羟基-2-甲基-1-(4-异丙基苯基)-1-丙酮、2-羟基-2-甲基-1-(4-叔丁基苯基)-1-丙酮；优选地，选自2-羟基-2-甲基-1-苯基-1-丙酮、1-羟基-环己基-苯基-甲酮、2-羟基-4'-(2-羟乙氧基)-2-甲基苯丙酮、2-羟基-2-甲基-1-(4-异丙基苯基)-1-丙酮、2-羟基-2-甲基-1-(4-叔丁基苯基)-1-丙酮中的任一种；从提高引发活性和耐黄变性角度考虑，更优选地为2-羟基-4'-(2-羟乙氧基)-2-甲基苯丙酮。

[0081]  $\alpha$ -羟烷基苯酮类光引发剂包含羰基和 $\alpha$ -羟基双活性官能团，使得该类光引发剂的化学性质活泼，具有很强的衍生能力，不仅适用于一般的光聚合体系，更适用于乳液型或胶乳型光聚合体系及水溶性光聚合体系。这类光引发剂属于裂解型自由基光引发剂，但其相对于其他常见的裂解型光引发剂如安息香醚类来说有良好的耐黄变性和热稳定性，相对于夺氢型自由基光引发剂如二苯甲酮(BP)类而言光引发活性高、耐黄变性好。本发明的发明人发现，当本发明的光敏结构单元源自于 $\alpha$ -羟烷基苯酮类光引发剂时，相对于其他类型的光引发剂能够取得更优的光引发效率、耐黄变性和热稳定性，而且还能降低挥发性，其中2-羟基-4'-(2-羟乙氧基)-2-甲基苯丙酮的效果尤为突出。本发明人推测可能由于其结构中苯环直接联有氧原子，氧原子上两个孤对电子可与苯环共轭，使苯环的电子密度增大，导致电子受激发跃迁的概率增大，与其他基团(如含氮基团、不饱和双键)共同作用，大大地提高光引发活性；而挥发性的降低与苯环具有长的侧链有关。

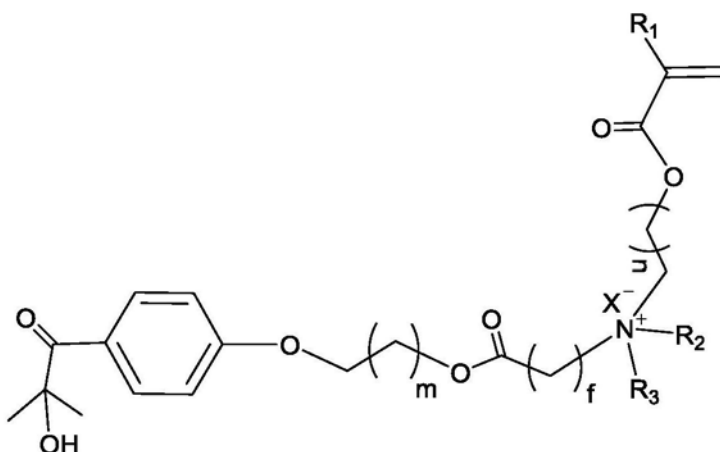
[0082] 季铵盐的存在能够大大提高水溶性，同时还能具有一定的抗菌性。含季铵盐结构的单元包含季铵盐基团，除此之外还可以包含若干个亚烷基基团。

[0083] 含有不饱和键的单元可以为含双键的可聚合基团。这样的反应性基团可以使得光敏单元以重复单元的形式，借助自由基聚合而结合到聚合物的主链中。含有不饱和键的单元可以选自具有(甲基)丙烯酸酯基团的单元。可聚合基团的存在可以克服常规小分子光引发剂存在的毒性和高迁移率的问题，促使光引发剂得以锚固在聚合物网络中，还可以通过与其他单体共聚改进材料性能，同时抑制小分子光引发剂残留所导致的不期望的挥发。

[0084] 本发明优选的方案中，含光敏结构的单元直接通过羰基( $-\text{C(=O)-}$ )与季铵盐结构相连接，所述含有不饱和键的单元直接通过含季铵盐的结构单元与所述光敏结构的单元相连接。该连接方式给各个结构单元之间的相互作用提供了最大的机会，有利于能量转移，能更多、更快的产生自由基活性种，提高引发效率。

[0085] 在本发明的一个优选实施方式中，水溶性可聚合光敏单体结构式如下：

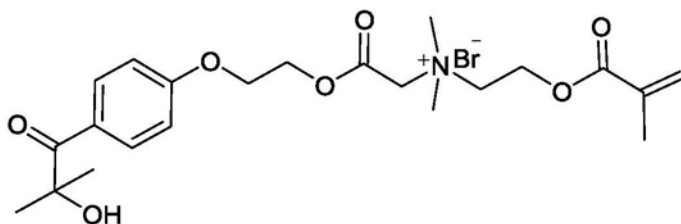
[0086]



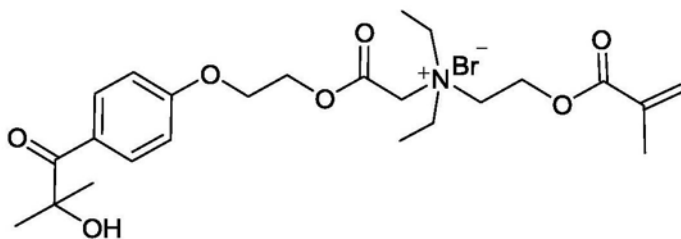
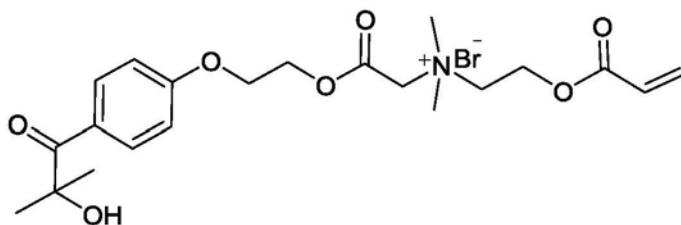
式 (II)

[0087] 其中： $R_1 = \text{CH}_3$ 或 $\text{H}$ ； $R_2$ 和 $R_3$ 分别独立地选自1至20个C原子的直链烷基或具有3至20个C原子的支链烷基； $X$ 为卤素； $n = 1-10$ ； $m = 1-4$ ； $f = 1-3$ ；优选地， $R_2$ 和 $R_3$ 相同， $X$ 为溴， $n = 1$ ， $m = 1$ ， $f = 1$ ；更优选， $R_2$ 和 $R_3$ 均为甲基或乙基， $X$ 为溴， $n = 1$ ， $m = 1$ ， $f = 1$ 。通式中基团及分子链长的选择主要是综合产品的粘度、引发速率、迁移性的要求。

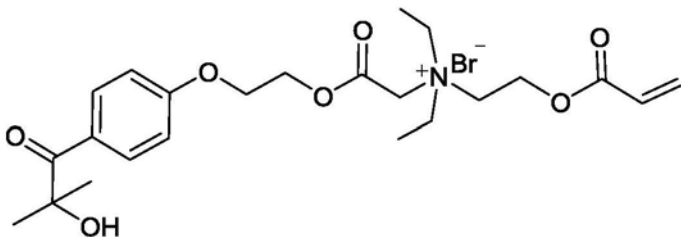
[0088] 进一步优选地，根据本发明的适合的水溶性可聚合光敏单体包括以下结构的一种或多种化合物：



[0089]



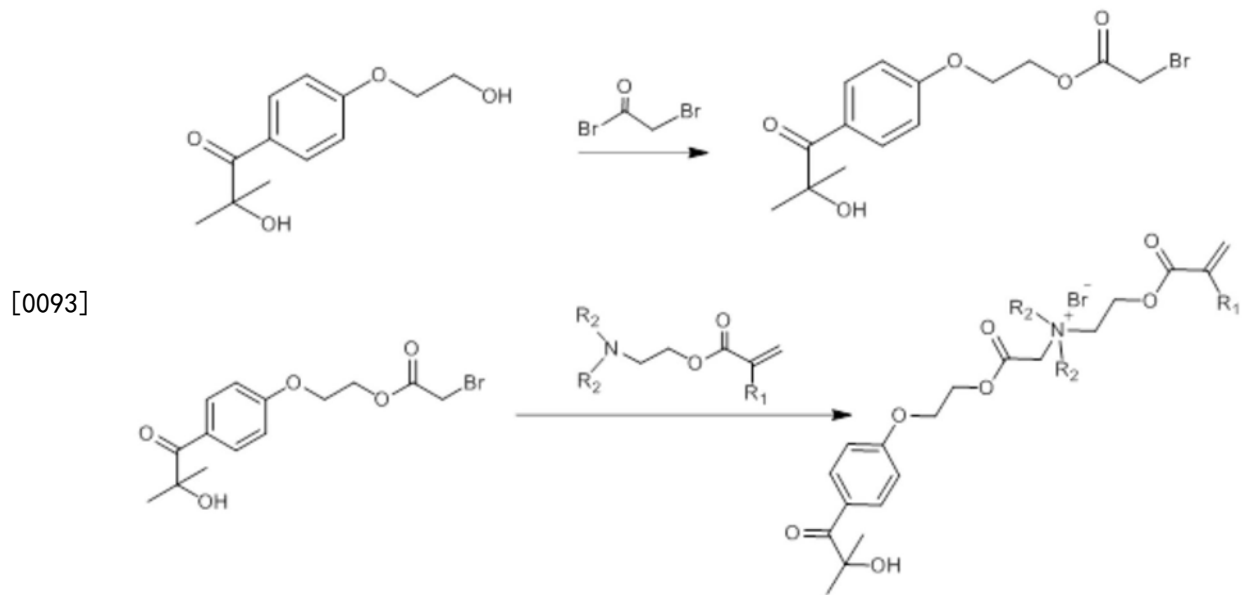
[0090]



[0091] 本发明的水溶性可聚合光敏单体是通过将含光敏结构的化合物分子末端进行酰

卤化处理,之后与含叔胺基的(甲基)丙烯酸酯类进行反应得到。

[0092] 示例性地水溶性可聚合光敏单体的反应流程如下:



[0094] 其中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>同通式(II)的定义。

[0095] 本发明发现水溶性可聚合光敏单体在聚合物即共聚物中的摩尔分数会影响其制备得到的亲水性涂层的润滑性。摩尔分数过高,亲水性单体的含量相对减少,所得到的亲水性涂层的初期润滑性不佳,摩擦力高;摩尔分数过低会影响固化效率,且随循环次数的增加,涂层的摩擦力会迅速增加。在本发明中,水溶性可聚合光敏单体在共聚物中摩尔分数0.08~12%,优选0.1~10%,进一步优选为0.5~8%,更优选为3~7.5%,最优选为3~5%,在本发明的一个优选实施方式中,水溶性可聚合光敏单体在共聚物中摩尔分数为4%,采用该特定摩尔组分可以获得摩擦力最低且摩擦力几乎不随循环次数的增加而增加,循环30次以上摩擦力未升高。

[0096] 亲水性单体

[0097] 亲水性单体是指在25℃的水100中可溶解1g以上的单体。水溶性可聚合光敏单体和亲水性单体共聚可以得到具有亲水性的可光固化聚合物。亲水性单体主要是为了给聚合物提供亲水性。

[0098] 亲水性单体包括不饱和羧酸或羧酸盐、不饱和羧酸酯、不饱和羧酸烷基酯、不饱和酸酐、不饱和酰胺、不饱和内酰胺、环氧烷烃中的一种或多种。

[0099] 示例性地,亲水性单体包括但不限于(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酰胺、乙烯基吡咯烷酮、(甲基)丙烯酸羟乙(丙)酯、醋酸乙烯酯、环氧乙烷、马来酸、马来酸酐、富马酸、富马酸酐、二甲基丙烯酰胺中的一种或多种;优选地,亲水性单体包括丙烯酸、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯酸羟乙酯、乙烯基吡咯烷酮中的一种或多种。

[0100] 在上述亲水性单体中,乙烯基吡咯烷酮(NVP)的结构赋予它及其聚合物特殊的性质:它易于聚合,并且其聚合物具有优良的亲水性、络合能力及生理相容性低毒,化学稳定性,对皮肤无刺激作用;具有很强的增溶作用,能增加某些基本不溶于水而有药理活性物质的水溶性,适用于医用。因此,本发明更优选亲水性单体为乙烯基吡咯烷酮。本发明还惊奇地发现,当采用乙烯基吡咯烷酮作为亲水性单体时,所得的亲水性涂层具有更佳的润滑效

果,突出体现在摩擦力低且随着循环次数增加,摩擦力几乎没有变化。

#### [0101] 聚合

[0102] 本发明中可光固化聚合物是由自由基聚合方法制备完成,包括但不限于普通自由基聚合、活性可控自由基聚合,优选地,该可固化亲水性聚合物由普通自由基聚合方法制备。可光固化聚合物是在一定介质中制备得到,包括但不限于溶液聚合、乳液聚合、反相乳液聚合、悬浮聚合、本体聚合,从操作简易角度,优选地,该可光固化亲水性聚合物由溶液聚合完成,从环保角度,更优选地,该可光固化聚合物在水溶液中共聚完成。在本发明的一个实施方式中,将水溶性可聚合光敏单体、亲水性单体溶于水,向体系内加入自由基引发剂,除氧,在特定温度下进行反应即可得到可光固化聚合物。

[0103] 单体包含在水溶液中的浓度按所述溶液重量计优选介于10%和50%之间,更优选介于10%和30%之间,还更优选介于12%和20%之间。

[0104] 在聚合反应中自由基引发剂是指施加激活能时可产生自由基的物质,包括热活化引发剂,例如有机过氧化物、有机过氧化氢和偶氮化合物。这些引发剂的代表性实例包括但不限于过氧化苯甲酰、过苯甲酸叔丁酯、过氧化二碳酸二异丙酯、氢过氧化枯烯、偶氮二异丁腈等,在本发明的一个优选实施方式中自由基引发剂为偶氮二异丁腈。热引发剂通常以单体的0.01~5质量%的量使用,优选0.02~0.05%。

[0105] 为了减少迁移性,可光固化聚合物优选数均分子量至少为2000,优选相对高分子量的可光固化聚合物,但为了易于施加涂层,优选150万以下。本发明还发现可光固化聚合物分子量的大小会对亲水涂层的润滑性会带来影响,为了获得多次循环仍具有良好的润滑性能的亲水涂层,可光固化聚合物数均分子量优选为0.5~100万,进一步优选为2~80万,更优选为5~60万,最优选为10~50万。

#### [0106] 涂层组合物

[0107] 本发明所述的涂层组合物包括至少一种上述光敏型离子液体化合物和至少一种上述可光固化聚合物。

[0108] 以所述涂层组合物的总干重计,所述所述光敏型离子液体化合物的含量为5~45%,优选为5~40%,进一步优选为10~25%,更优选为15~20%。并且,在本发明的一些实施方案中,所述涂层组合物的固含量为0.1~20%,优选为1~10%,更优选为2.5~7.5%。

[0109] 另外,本发明所述的涂料组合物中还可以包括溶剂以及任选的其他的亲水性聚合物。对于溶剂在本发明的一些实施方案中,以所述涂层组合物总质量计,可以为60~99.9%,优选为75~98%,更优选为90~95%。

[0110] 亲水性聚合物是指由大分子构成的高分子量线性、支化或交联的聚合物,该聚合物对水或其他极性液体有亲和性,能够为涂层提供亲水性。该亲水性聚合物可以是合成的或由天然产物衍生的。亲水性聚合物可以是均聚物、共聚物或共混物。亲水性聚合物包括但不限于聚内酰胺(如聚乙烯吡咯烷酮)、聚氨酯、(甲基)丙烯酸(钠)的均聚物或与其他单体的共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯基醚或其他单体的共聚物、马来酸(酐)共聚物、聚酯、聚丙烯酸酯、丙烯酰胺的均聚物或与其他单体的共聚物、聚氧化乙烯、聚酰胺、磺酸(盐)类均聚物或与其他单体的共聚物、纤维素及其衍生物、多糖(甲壳素、壳聚糖、透明质酸(钠)、海藻酸(钠))、多肽中的一种或多种。为保证涂层亲水润滑性,优选地,该亲水性聚合物包括聚丙

烯酰胺、聚乙烯基吡咯烷酮、聚氧化乙烯、透明质酸、聚丙烯酸中的一种或多种,更优选地,该亲水性聚合物包括聚氧化乙烯、聚丙烯酰胺、聚乙烯基吡咯烷酮中的一种或多种。

[0111] 为保证涂层亲水性和牢固性,亲水性聚合物分子量至少为1000,优选地,至少为5000,优选地,至少为1万,优选地,至少为10万。为保证涂液的工艺操作性,该亲水性聚合物分子量至多为500万,优选地,至多为300万,优选地,至多为200万,优选地,至多为150万。

[0112] 亲水性聚合物在涂层组合物中质量分数范围为0~20%,优选地,质量分数范围为0.1~10%,进一步,优选为0.1~5%,更优选为0.1~2.5%,最优选为0.1~1%,进一步为0.1~0.5%,

[0113] 适用于本发明中的溶剂,只要是允许在表面上涂敷具有亲水性的涂料组合物的任何溶剂都是满足需要的。优选地,该溶剂为可溶解上述光敏型离子液体化合物、可光固化聚合物、亲水性聚合物形成均相溶液的一种或混合溶剂。溶剂的实例包含水、低分子量醇(甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、戊醇、乙二醇、丙二醇、丙三醇等)、乙酸乙酯、正己烷、二氯甲烷、三氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、丙酮、乙醚、甲苯、苯、二甲苯、环己烷、苯酚中的一种或多种。适用于溶解和混合均匀配方且成本低、无污染的溶剂优选水与异丙醇的混合物,优选地,水与异丙醇的体积比为1:10~10:1,适用于溶解和混合均匀配方,更优选地水与异丙醇的体积比为1:5~5:1,最优选为2:3~3:2。

[0114] 此外,涂层组合物中还可以根据需要加入润滑添加剂,如表面活性剂、蜡、润滑剂、肥皂和去污剂。这些润滑添加剂不会使涂层增加太多的渗透压浓度,但可以增加润湿时的润滑性,并且降低粘接,它们在水中的低溶解度有助于使它们保留在涂层中。其它的添加剂可以包括支撑聚合物、聚电解质、润湿剂、流平剂、消泡剂、成膜助剂、增稠剂、颜料、抗菌剂、着色剂、表面活性剂等。本发明的具体实施方式中涂料组合物除了可光固化聚合物、溶剂和任选的亲水性聚合物外,不添加额外的任选组分,即可获得良好的润滑性和牢固性。

#### [0115] 微导管表面涂层的形成

[0116] 本发明中通过将本发明所述的涂层组合物通过涂刷、浸涂、喷涂、浇涂、刮涂中一种或者多种方法涂覆于微导管的表面,然后光照固化于所述微导管表面,通过本发明的方法可以提供触感十分润滑的微导管,从而容易将其插入身体组织或空腔中,在与组织接触一段长时间后仍能保持亲水性和润滑性,并且很容易地将微导管取出,在模拟人体组织环境中反复摩擦30次,涂层无脱落,润滑度没有下降,牢固度优。本发明的具体实施例,涂层经过30次循环摩擦力没明显上升即是优异的牢固度的体现,本领域公知若涂层摩擦力增大,代表涂层脱落,牢固度不好;摩擦力未明显增大,代表涂层未脱落,涂层牢固。

[0117] 优选地,本发明的涂料组合物通过刮涂、浸涂的方法涂覆;最优选地,本发明的涂料组合物通过浸涂的方法涂覆于所述微导管表面以获得厚度相对均一的涂层。在本发明固化过程所使用的光源包括UV光光源、可见光光源、红外光光源中任一种;优选地,光源为UV光源和可见光光源;更优选地为UV光光源。优选地,固化时紫外光强度为5~25mW/cm<sup>2</sup>,固化涂料组合物的时间在2~7分钟,优选3~5分钟。亲水性涂层的厚度可以通过如下方法控制:改变浸泡时间、改变牵引速率或改变涂料组合物的粘度和涂覆步骤的次数。在本发明中,微导管的亲水润滑涂层的厚度在2~15μm的范围内,最优选的在2~10μm范围内。当涂层厚度低于2μm时,涂层无法做到良好的吸水、保水,使得涂层的吸水膨胀效果较差,无法达到良好的吸水润滑效果和所期望的抗菌/杀菌性;然而涂层厚度高于15μm时,涂层的固化不完全,



易产生涂层凝胶化不良的现象,导致涂层整体牢固性降低,固化的聚合物容易在使用过程中游离出来,造成残留从而产生污染,使得涂层的润滑持久性和安全性降低。

[0118] 在本发明的一个实施方式中将微导管浸入盛有本发明涂层组合物的料筒,静置0.5~2min,以0.5~1cm/s的速度提拉导管,带涂液的导管用紫外灯照射3~5min进行固化处理,固化完成的样品置于空气中晾干即得到具有亲水润滑涂层的微导管。

[0119] <第二实施方式>

[0120] 本发明的第二实施方式中,提供了一种医疗器械,其包括上述表面形成了涂层的微导管。

[0121] 可以将经涂覆的微导管插入各种活体组织中和含有介质的生理溶液中。举例来说这些组织包括粘膜,如尿道、血管、心脏、肾、肺、咽喉、眼睛。本发明提供了触感如泥鳅般润滑的医疗器械,从而容易将其插入身体组织或空腔中,并且在与组织,如粘膜接触一段长时间以后能保持亲水性、润滑性以及抗菌/杀菌性,并且很容易地将制品取出,在模拟人体组织环境中反复摩擦30次,涂层无脱落,润滑度没有下降,牢固度优。

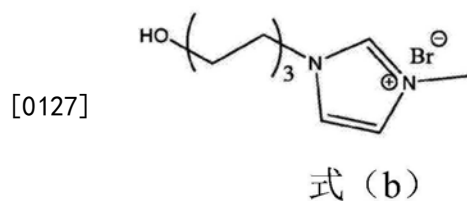
[0122] 本发明中“医疗器械”应该解释为广义。医疗器械可以为可植入器械或体外器械。该器械可以短期暂时使用或者长期永久性植入。适合的医疗器械的例子为导管、导丝、内窥镜、喉镜、饲管、引流管、医用导线、避孕套、屏障涂层如用于手套、支架、支架移植物、吻合连接器、体外血导管、薄膜如用于透析、血液过滤器、循环辅助器材、伤口敷料、集尿袋、耳管、眼内晶状体和在微创手术中使用的任何管等。典型的,该医疗器材选自导管、导丝、内窥镜、喉镜、饲管、引流管、医用导线。特别适于用在本发明中的制品包括微导管(例如间歇性导管、球囊导管、PTCP导管、支架输送导管)、导丝、导线、注射器、接触镜、医用管和支架及其它金属或聚合物基体的植入体。

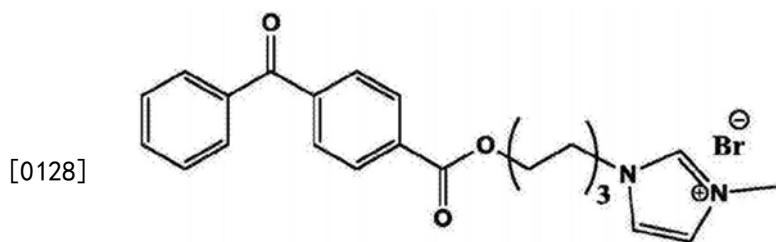
[0123] 实施例

[0124] 以下列举实施例来说明本发明,本领域技术人员能够理解,该例子仅是示例性的说明,并非穷尽性的说明。

[0125] <制备具有杀菌功效的二苯甲酮类离子液体化合物>

[0126] 称取式(b)所示化合物2.0g,溶解于20mL三氯甲烷和2mL三乙胺的混合溶液中。随后在冰浴条件下逐滴加入2M的4-苯甲酰苯甲酰氯的二氯甲烷溶液,滴加完毕后室温反应过夜,反应结束后得式(a)所示化合物。





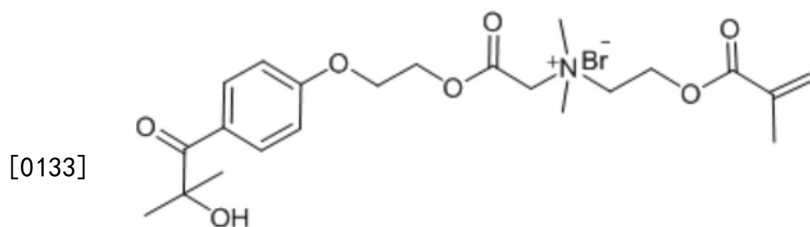
式 (a)

[0129] <制备水溶性可聚合光敏单体>

[0130] 称取22.4g (100mmol) 2-羟基-4'-(2-羟乙氧基)-2-甲基苯丙酮, 10.6g (105mmol) 三乙胺和溶于100mL二氯甲烷并置于250mL烧瓶中, 并置于冰水浴中使其充分溶解。将9.1mL 溴乙酰溴 (21.1g, 105mmol) 的二氯甲烷溶液缓慢滴加至烧瓶中, 1h内滴加完毕。在冰浴条件下反应0.5h后, 升至室温继续反应10h。反应结束, 冷却至室温并将粗产物溶于二氯甲烷, 依次用饱和食盐水、盐酸 (1M) 和饱和碳酸氢钠洗涤2次, 无水硫酸镁干燥过夜, 过滤并旋干溶剂, 以乙酸乙酯和正己烷为淋洗剂, 通过柱层析纯化后得到28.8g 2-羟基-4'-(2-羟乙氧基溴乙酸酯)-2-甲基苯丙酮, 产物为白色固体, 收率为84%。

[0131] 取6.9g (20mmol) 2-羟基-4'-(2-羟乙氧基溴乙酸酯)-2-甲基苯丙酮和0.05g对苯二酚溶于50mL乙腈并置于250mL烧瓶中, 使其充分溶解。将50mL甲基丙烯酸二甲氨基乙酯 (3.2g, 20mmol) 的乙腈溶液缓慢滴加至烧瓶中, 升温至60℃条件下反应12h。反应结束后旋干溶剂, 用无水乙醚沉淀产物, 通过柱层析纯化后得到10g水溶性可聚合光敏单体, 如结构式(III)所示, 呈浅黄色粘稠液体, 收率为100%。核磁氢谱 ( $^1\text{H}$  NMR) 结果如下:

[0132] 1.35ppm (m, 6H,  $\text{CH}_3\text{-C-OH}$ ), 1.98ppm (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ ), 3.30ppm (m, 6H,  $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 3.48ppm (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4.2ppm (s, 2H,  $\text{O=C-CH}_2\text{-}$ ), 4.44-4.6ppm (m, 6H,  $-\text{CH}_2\text{-O}$ ), 6.4-6.5ppm (m, 2H,  $=\text{CH}_2$ ), 7.01-7.94ppm (m, 4H, 苯环)。



式 (III)

[0134] <合成可光固化聚合物>

[0135] 称取106.7g (0.96mol) 乙烯基吡咯烷酮、16.9g (0.04mol) 水溶性可聚合光敏单体、0.0618g (以单体总量质量分数0.05%) 偶氮二异丁腈加入到1L圆底烧瓶中, 加入700mL去离子水, 机械搅拌溶解。溶液通 $\text{N}_2$  30min除氧, 将反应瓶放入65℃油浴加热, 开始反应。反应6h后, 将反应溶液取下冷却至室温, 用95%乙醇中沉淀, 沉淀于烘箱35℃避光干燥36h。所得聚合物经GPC测得数均分子量 $M_n$ 为39.6万, 分子量分布PDI为1.91。

[0136] <制备具有抗菌效果的亲水润滑涂层>

[0137] 称取3g二苯甲酮类离子液化合物、5g可光固化聚合物溶解于95g去离子水/异丙醇混合溶剂中, 避光搅拌18h溶解, 得无色澄清涂液。将微导管表面用蘸有75%乙醇的无尘纸

擦拭洁净,晾干。将导管浸入盛有上述涂液的料筒,静置1min,以0.5cm/s的速度提拉导管,带涂液的导管用紫外灯照射5min固化处理,紫外光强度为10mW/cm<sup>2</sup>,导管旋转速度为4rpm。固化完成的样品置于空气中晾干。

[0138] <测试润滑性能>

[0139] 将涂覆有涂层的微导管置于夹片式摩擦力测试仪测试润滑性能。

[0140] 本发明的润滑性能采用夹片式摩擦力测试仪进行测试。具体而言即使用双夹片夹持管材,夹片置于去离子水中,通过夹片施加一定压力,测试提拉管材所需的力得到其润滑性能结果。所用夹持力为300g,提拉速度为10cm/s,测试循环30次。

样品	初始摩擦力	第 30 次循环摩擦力	第 30 次循环摩擦力/ 初始摩擦力
[0141] 微导管(商购)	0.245	4.250	17.35
微导管-涂层(本发明)	0.146	0.186	1.27

[0142] <测试抗菌性能>

[0143] 将大肠杆菌种植于微导管表面培养2-3h后,将微导管浸置于含1mL磷酸缓冲液(pH=7.4)的离心管中,5000rpm离心5min收集微导管表面的细菌。取500μL收集的菌液以平板涂布法涂布于琼脂培养板上,置于37℃培养箱中培养18h。取出,拍照并计算细菌菌落数。

[0144] 图1显示了利用平板涂布法测定微导管表面涂层的杀菌效果。将大肠杆菌种植于样品上3h后离心收集,再用平板涂布法检测细菌死活。从图1可以看出,涂覆有涂层的微导管上收集下来的细菌基本已经死亡,没有形成任何明显的菌落,而商购导管上没有本发明的涂层,其抗菌效果差。

[0145] 产业上的可利用性

[0146] 本发明提供了在工业上可制备的医疗用微导管。

微导管 (商购)

微导管-涂层

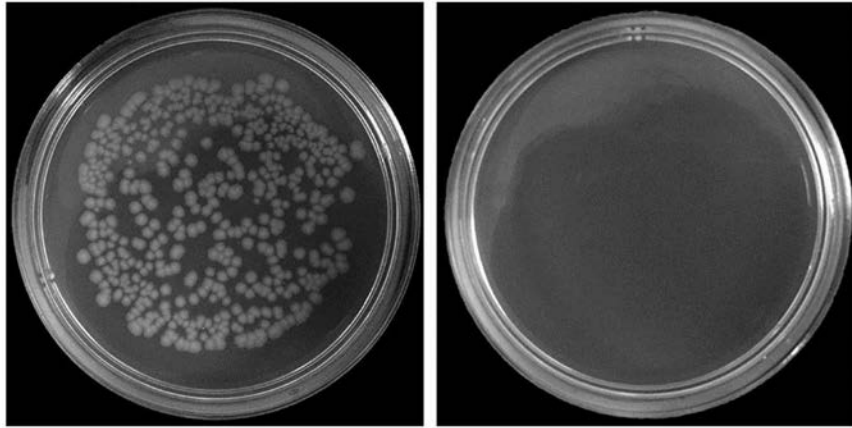


图1