

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61L 27/26 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780043227.2

[43] 公开日 2010年2月10日

[11] 公开号 CN 101646468A

[22] 申请日 2007.10.10

[21] 申请号 200780043227.2

[30] 优先权

[32] 2006.10.10 [33] US [31] 60/828,833

[86] 国际申请 PCT/US2007/080976 2007.10.10

[87] 国际公布 WO2008/045953 英 2008.4.17

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.21

[71] 申请人 西洛诺瓦生物科学公司

地址 美国佐治亚州

[72] 发明人 T·A·戈迪 N·S·昂

U·弗里茨 O·弗里茨

R·沃杰齐克

[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

代理人 焦丽雅

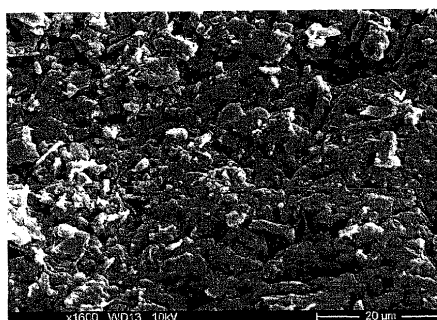
权利要求书5页 说明书51页 附图3页

### [54] 发明名称

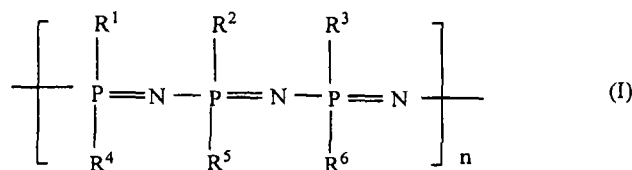
包含硅酮和特定聚磷氮烯的组合物和装置

### [57] 摘要

本发明涉及包含聚有机硅氧烷和聚磷氮烯化合物两者的组合物和医疗装置。当结合至医疗装置之内或之上时，这些组合物减少在所述装置上的硬壳形成，当所述装置与体液接触时降低血栓形成的严重性，并将抗排异反应性赋予所述装置。



1. 一种医疗装置，其包含聚有机硅氧烷与聚磷氮烯组合，其中所述聚磷氮烯具有下式：



$n$  是 2 到  $\infty$ ；并且

$R^1$  到  $R^6$  各自独立地选自烷基，氨基烷基，卤代烷基，硫代烷基，硫代芳基，烷氧基，卤代烷氧基，芳氧基，卤代芳氧基，烷基硫醇酸根，芳基硫醇酸根，烷基磺酰基，烷基氨基，二烷基氨基，包含选自氮、氧、硫、磷或其组合的一个或多个杂原子的杂环烷基，或者包含选自氮、氧、硫、磷或其组合的一个或多个杂原子的杂芳基。

2. 权利要求 1 的医疗装置，其中  $R^1$  到  $R^6$  中的至少一个是被至少一个氟原子取代的烷氧基基团。

3. 权利要求 1 的医疗装置，其中  $R^1$  到  $R^6$  中的至少一个选自  $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CF_3$ 、 $OCH_2CF_2CF_3$ 、 $OCH(CF_3)_2$ 、 $OCCH_3(CF_3)_2$ 、 $OCH_2CF_2CF_2CF_3$ 、 $OCH_2(CF_2)_3CF_3$ 、 $OCH_2(CF_2)_4CF_3$ 、 $OCH_2(CF_2)_5CF_3$ 、 $OCH_2(CF_2)_6CF_3$ 、 $OCH_2(CF_2)_7CF_3$ 、 $OCH_2CF_2CHF_2$ 、 $OCH_2CF_2CF_2CHF_2$ 、 $OCH_2(CF_2)_3CHF_2$ 、 $OCH_2(CF_2)_4CHF_2$ 、 $OCH_2(CF_2)_5CHF_2$ 、 $OCH_2(CF_2)_6CHF_2$  或  $OCH_2(CF_2)_7CHF_2$ 。

4. 权利要求 1 的医疗装置，其中所述聚磷氮烯是聚[二(2, 2, 2-三氟乙氧基)]磷氮烯。

5. 权利要求 1 的医疗装置，其中所述聚有机硅氧烷用所述聚磷氮烯涂覆，与所述聚磷氮烯反应，与所述聚磷氮烯混合，接枝至所述聚磷氮烯，键合至所述聚磷氮烯，与所述聚磷氮烯交联，与所述聚磷氮烯共聚，或者用中间层涂覆和/或与中间层反应，所述中间层用所述聚磷氮烯涂覆和/或与所述聚磷氮烯反应。

6. 权利要求 1 的医疗装置，其中所述聚有机硅氧烷用所述聚磷

氮烯涂覆，其中所述聚磷氮烯涂层具有从约一个聚合物单层到约 100  $\mu\text{m}$  的厚度。

7. 权利要求 1 的医疗装置，进一步包含所述聚有机硅氧烷和所述聚磷氮烯间的连接层。

8. 权利要求 1 的医疗装置，其中在将所述聚有机硅氧烷与所述聚磷氮烯组合之前，将所述聚有机硅氧烷与选自 N-甲基-氮杂-2, 2, 4-三甲基硅杂环戊烷、2, 2-二甲氧基-1, 6-二氮杂-2-硅杂环辛烷、(3-三甲氧基硅烷基丙基)二亚乙基三胺、(3-氨基丙基)三甲氧基硅烷 (APTMS)、N-(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)甲烷二胺、 $N^1, N^2$ -二(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)乙烷-1, 2-二胺、1, 3, 5-三(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)-1, 3, 5-三嗪烷-2-4-6-三酮或其任意组合的粘合促进剂接触。

9. 权利要求 1 的医疗装置，其中在与所述聚磷氮烯组合之前，将所述聚有机硅氧烷用选自羟基、羧基、羧基、醛、过氧基、氨基、亚氨基、卤、氢化物、硝基、烷氧基、烷基磺酰基、二烷基氨基、芳氧基、N-杂环烷基、N-杂芳基、一亚乙基亚胺、寡亚乙基亚胺、聚乙烯亚胺、氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、环聚磷氮烯、甲硅烷、寡硅烷、聚硅烷、氨基-封端的硅烷、氨基-封端的烯、硝基-封端的烯、烷基膦酸、脲基-封端的硅烷、缩水甘油基-封端的硅烷、巯基-封端的硅烷、丙烯酰基-封端的硅烷、全氟硅烷或其任意组合的官能化部分来功能化。

10. 权利要求 1 的医疗装置，其中在与所述聚磷氮烯组合之前，将所述聚有机硅氧烷与粘合促进剂、膨胀剂、交联剂、酸、碱、氧化剂、氟化剂、还原剂、X-射线源、光化辐射、电离辐射、电子束辐射、电晕放电、火焰裂解、等离子放电或其任意组合接触。

11. 权利要求 1 的医疗装置，其中所述聚磷氮烯具有至少约 70,000 g/mol 的分子量。

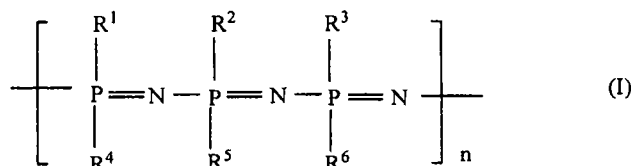
12. 权利要求 1 的医疗装置，其中所述聚有机硅氧烷选自按照 ASTM D1418 分类的 MQ、VMQ、PMQ、PVMQ 或 FVMQ。

13. 一种制造医疗装置的方法，包含：

- a. 提供一种医疗装置，其包含聚有机硅氧烷；和  
 b. 将所述聚有机硅氧烷与聚磷氮烯组合；

其中

所述聚磷氮烯具有下式：



$n$  是 2 到  $\infty$ ；并且

$R^1$  到  $R^6$  各自独立地选自烷基，氨基烷基，卤代烷基，硫代烷基，硫代芳基，烷氧基，卤代烷氧基，芳氧基，卤代芳氧基，烷基硫醇酸根，芳基硫醇酸根，烷基磺酰基，烷基氨基，二烷基氨基，包含选自氮、氧、硫、磷或其组合的一个或多个杂原子的杂环烷基，或者包含选自氮、氧、硫、磷或其组合的一个或多个杂原子的杂芳基。

14. 权利要求 13 的制造医疗装置的方法，其中  $R^1$  到  $R^6$  中的至少一个是被至少一个氟原子取代的烷氧基基团。

15. 权利要求 13 的制造医疗装置的方法，其中  $R^1$  到  $R^6$  中的至少一个选自  $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{OCCH}_3(\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_6\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_6\text{CHF}_2$  或  $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CHF}_2$ 。

16. 权利要求 13 的制造医疗装置的方法，其中所述聚磷氮烯是聚[二(2,2,2-三氟乙氧基)]磷氮烯。

17. 权利要求 13 的制造医疗装置的方法，其中所述聚有机硅氧烷用所述聚磷氮烯涂覆，与所述聚磷氮烯反应，与所述聚磷氮烯混合，接枝至所述聚磷氮烯，键合至所述聚磷氮烯，与所述聚磷氮烯交联，与所述聚磷氮烯共聚，或者用中间层涂覆和/或与中间层反应，所述中间层用所述聚磷氮烯涂覆和/或与所述聚磷氮烯反应。

18. 权利要求 13 的制造医疗装置的方法，其中所述聚有机硅氧烷

用所述聚磷氮烯涂覆，其中所述聚磷氮烯涂层具有从约一个聚合物单层到约 100  $\mu\text{m}$  的厚度。

19. 权利要求 13 的制造医疗装置的方法，进一步包含在将所述聚有机硅氧烷与所述聚磷氮烯组合之前，将所述聚有机硅氧烷与选自 N-甲基-氮杂-2, 2, 4-三甲基硅杂环戊烷、2, 2-二甲氧基-1, 6-二氮杂-2-硅杂环辛烷、(3-三甲氧基硅烷基丙基)二亚乙基三胺、(3-氨基丙基)三甲氧基硅烷 (APTMS)、N-(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)甲烷二胺、 $N^1, N^2$ -二(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)乙烷-1, 2-二胺、1, 3, 5-三(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)-1, 3, 5-三嗪烷-2-4-6-三酮或其任意组合的粘合促进剂接触。

20. 权利要求 13 的制造医疗装置的方法，进一步包含在组合聚有机硅氧烷与所述聚磷氮烯之前，将所述聚有机硅氧烷用选自羟基、羧基、羰基、醛、过氧基、氨基、亚氨基、卤、氢化物、硝基、烷氧基、烷基磺酰基、二烷基氨基、芳氧基、N-杂环烷基、N-杂芳基、一亚乙基亚胺、寡亚乙基亚胺、聚乙烯亚胺、氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、环聚磷氮烯、甲硅烷、寡硅烷、聚硅烷、氨基-封端的硅烷、氨基-封端的烯、硝基-封端的烯、烷基膦酸、脲基-封端的硅烷、缩水甘油基-封端的硅烷、巯基-封端的硅烷、丙烯酰基-封端的硅烷、全氟硅烷或其任意组合的官能化部分来功能化。

21. 权利要求 13 的制造医疗装置的方法，进一步包含在组合聚有机硅氧烷与所述聚磷氮烯之前，将所述聚有机硅氧烷与粘合促进剂、膨胀剂、交联剂、酸、碱、氧化剂、氟化剂、还原剂、X-射线源、光化辐射、电离辐射、电子束辐射、电晕放电、火焰裂解、等离子放电或其任意组合接触。

22. 权利要求 13 的制造医疗装置的方法，其中所述聚磷氮烯具有至少约 70,000 g/mol 的分子量。

23. 一种制造医疗装置的方法，包含：

- a. 提供一种医疗装置，其包含聚有机硅氧烷；
- b. 可选地，清洁所述聚有机硅氧烷的表面；

c. 将所述聚有机硅氧烷与选自 N-甲基-氮杂-2, 2, 4-三甲基硅杂环戊烷、2, 2-二甲氧基-1, 6-二氮杂-2-硅杂环辛烷、(3-三甲氧基硅烷基丙基)二亚乙基三胺、(3-氨基丙基)三甲氧基硅烷 (APTMS)、N-(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)甲烷二胺、 $N^1, N^2$ -二(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)乙烷-1, 2-二胺、1, 3, 5-三(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)-1, 3, 5-三嗪烷-2-4-6-三酮或其任意组合的粘合促进剂接触; 和

d. 在将所述聚有机硅氧烷与所述粘合促进剂接触的基本同时或之后, 将所述聚有机硅氧烷与聚[二(2, 2, 2-三氟乙氧基)]磷氮烯接触。

24. 权利要求 23 的制造医疗装置的方法, 其中通过等离子活化或者将所述聚有机硅氧烷与可选地包含膨胀剂的碱性溶液接触来清洁所述聚有机硅氧烷的表面。

25. 在与哺乳动物的组织或流体接触时改善医疗装置的生物相容性的方法, 包含:

a. 提供一种医疗装置, 其包含聚有机硅氧烷;

b. 可选地, 清洁所述聚有机硅氧烷的表面;

c. 将所述聚有机硅氧烷与选自 N-甲基-氮杂-2, 2, 4-三甲基硅杂环戊烷、2, 2-二甲氧基-1, 6-二氮杂-2-硅杂环辛烷、(3-三甲氧基硅烷基丙基)二亚乙基三胺、(3-氨基丙基)三甲氧基硅烷 (APTMS)、N-(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)甲烷二胺、 $N^1, N^2$ -二(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)乙烷-1, 2-二胺、1, 3, 5-三(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)-1, 3, 5-三嗪烷-2-4-6-三酮或其任意组合的粘合促进剂接触; 和

d. 在将所述聚有机硅氧烷与所述粘合促进剂接触的基本同时或之后, 将所述聚有机硅氧烷与聚[二(2, 2, 2-三氟乙氧基)]磷氮烯接触。

其中所述与哺乳动物的组织或流体接触的医疗装置的表面包含所述聚有机硅氧烷。

## 包含硅酮和特定聚磷氮烯的组合物和装置

### 对相关申请的交叉引用

本申请要求 2006 年 10 月 10 日提交的 U.S. 临时专利申请 No. 60/828,833 的权益，将其全部通过引用并入本文。

### 发明领域

本发明涉及医疗装置和组合物，其通过比如说，减少细胞性或细菌性粘连和/或增生，减少有机或无机硬壳形成，降低血栓形成的危险，或者改善宿主对象中对所述医疗装置的生物学接受（抗排异反应性），将有益的和/或改善的性质赋予所述医疗装置。

### 发明背景

现今的医疗方法常常需要将医疗装置植入人或动物受试者中并在长时期内周期地或连续地与内源或外源的组织 and 体液保持接触。管道是可植入装置的一般实例并在医疗方法中具有很多应用。比方说，管道可以包括流体和药物递送管道、外部喂食管道、创伤或液体引流管以及导管，它们全部都必须经得起与受试者的组织和液体的连续接触。然而，在人或动物体内的这种医疗装置的存在或者以其他方式接触组织、流体或器官的任何装置的存在会引起不希望的反应，比如炎症，感染，血栓形成，细胞性和细菌性粘连、增生和/或生长过表达，有机或无机硬壳形成（物质堆积），再狭窄等。这种装置还能够导致细胞生长增生，从而阻塞通道，包括管道自身创造的那些通道。

除管道外的可植入装置也可以用于当前的医疗方法中。例如，用于额、颊、鼻、颧骨、胸肌、腓肠、乳房和臀的植入物通常由软的或半坚硬的/流体硅酮橡胶制成，其被置入身体的某部位从而扩大、在（生物）力学上稳定或重建身体的该部位。在隆乳手术中，将外壳置入腔内，

而所述外壳预先填充流体或在置入后填充流体。尽管在过去几年中用来生产这些装置的具体材料有所改变，硅酮仍然是用在或用于这种装置中的基本材料。

硅酮是用来合成许多医疗植入物的有用且流行的材料。然而，使用硅酮不能避免与硅酮使用有关的风险和不良反应。在其中硅酮用作骨移植物的动物模型中，硅酮引起长期的局部流体蓄积和所接触骨的再吸收，因此患者必须进行额外的矫形手术。硅酮导管与所述导管的硬壳形成和阻断有关，这引起泌尿道感染和尿道炎，并可以发生在导管插入后相对短的时间内。此外，甚至在不存在细菌感染时硅酮也引起高炎症指标。当存在细菌时，相比其它材料硅酮具有化脓性感染的更高可能性。目前硅酮还是局部肉芽肿性炎症的公认诱导物。参见 Cole, P.; Zackson, D. A.; Am. J. Clin. Pathol., 1990年1月, 93(1), 148-52。另外，硅酮还相对地对酸敏感。例如，已知胃酸对硅酮具有不利作用。此外，在暴露于生物环境之后，包括长期暴露于生物流体之后，可以观察到机械弹性柔度的损失和硬度的增加。此外，由于增塑剂和润滑剂如寡聚硅氧烷和长链脂肪酸可以随时间表面迁移 (surface-migrate) 并从植入物浸出，可产生降低的生物相容性，由此引起不希望的生物反应。

因为硅酮材料普遍地用于可植入医疗装置，所以需要某种方法来调解或补偿硅酮的不良反应。这种需要是广泛的，因为硅酮材料用于包括医疗管道、敷料、膨胀剂、引流管、泵部件、T形管、眼内晶状体、接触镜、皮肤扩张器、乳房植入物、气管造口通气孔、羊毛围巾 (comforters)、膜敷料、箔、绝缘体如起搏器电极的绝缘体、关节置换物、血管植入物、钉、夹子、瓣包括心瓣、旁通管、螺丝、板、移植植物、支架、植入物、起搏器部件、去纤颤器部件、电极部件、手术装置、手术器械、人工膜或结构、人工器官或组织的部件等的装置。所以，需要在医疗装置中使用时可以帮助减少硅酮的不良反应的任何化合物、组合物、处理和/或方法。

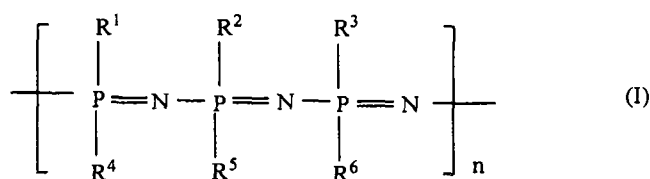


## 发明概述

本发明提供用于引入人或动物的身体或器官或者与人或动物的身体或器官的组织或流体接触的医疗装置,其包含聚有机硅氧烷(也称为“硅酮”)和一种或多种特定聚磷氮烯。发现这种材料组合使所述医疗装置更具生物相容性,更加光滑,抗微生物和抗血栓形成。

上述医疗装置和包含该装置的方法并不限于聚有机硅氧烷和聚磷氮烯成分的具体处理,例如,所述聚有机硅氧烷可以以任何方式用所述聚磷氮烯涂覆,与所述聚磷氮烯反应,与所述聚磷氮烯掺合(或混合),接枝至所述聚磷氮烯,键合至所述聚磷氮烯,与所述聚磷氮烯交联,与所述聚磷氮烯共聚,或者用中间层涂覆和/或与中间层反应,或者与所述聚磷氮烯组合,所述中间层用所述聚磷氮烯涂覆和/或与所述聚磷氮烯反应。进一步地,本发明的聚磷氮烯可以与聚有机硅氧烷组合,此组合可以涂覆在装置或表面上,从而所述聚磷氮烯和聚有机硅氧烷基本上在同时涂覆。全部这些方面都包含在关于任何材料包括或包含聚有机硅氧烷和特定聚磷氮烯的公开中,或者包含在关于将特定聚磷氮烯加至聚有机硅氧烷的公开中。如本文所用,聚有机硅氧烷也指硅酮、聚硅氧烷或者只是聚合的硅氧烷。

在另一方面,本公开提供医疗装置,其包含聚有机硅氧烷与由式 I 所示的特定聚磷氮烯或其衍生物或类似物的组合:



其中  $n$  是 2 到  $\infty$ ; 并且  $R^1$  到  $R^6$  是基团,其各自独立地选自烷基,氨基烷基,卤代烷基,硫代烷基,硫代芳基,烷氧基,卤代烷氧基,芳氧基,卤代芳氧基,烷基硫醇酸根(alkylthiolate),芳基硫醇酸根(arylthiolate),烷基磺酰基,烷基氨基,二烷基氨基,包含选自氮、氧、硫、磷或其组合的一个或多个杂原子的杂环烷基,或者包含选自氮、氧、硫、磷或其组合的一个或多个杂原子的杂芳基。在一方面,例如,所述聚有机硅氧烷可以构成所述医疗装置的一部分如涂层或者

构成整个所述医疗装置，而所述聚磷氮烯可以以任何方式包括在含所述聚有机硅氧烷的所述装置中。本发明还提供使得医疗装置更具生物相容性，更加光滑，抗微生物和抗血栓形成的方法，其包含将聚磷氮烯加至所述聚有机硅氧烷。此外，所述聚磷氮烯可以与或不与下述物质组合使用：单体、寡聚或聚合的粘合促进剂，连接层，表面活性剂，分散剂，填充剂，稳定剂，或者旨在改善所述聚磷氮烯和聚有机硅氧烷化合物相互接触时它们之间的界面相容性和/或稳定性的任何其它试剂。

在另一方面，本公开提供医疗装置包含聚有机硅氧烷和聚[二(2,2,2-三氟乙氧基)磷氮烯]。进一步地，本发明提供组合物，其包含硅酮和特定聚磷氮烯，其中所述聚磷氮烯是聚[二(三氟乙氧基)磷氮烯]，也称为聚[二(2,2,2-三氟乙氧基)磷氮烯]。

#### 附图说明

图1是Silastic® Foley导管放大1600倍的扫描电子显微镜(SEM)图像，该导管用聚[二(2,2,2-三氟乙氧基)]磷氮烯处理，随后在含大肠杆菌的人工尿液中温育3天。

图2是Silastic® Foley导管放大550倍的扫描电子显微镜(SEM)图像，该导管不用任何磷氮烯处理，随后在含大肠杆菌的人工尿液中温育3天。

图3是Silastic® Foley导管放大1600倍的扫描电子显微镜(SEM)图像，该导管不用任何磷氮烯处理，随后在含大肠杆菌的人工尿液中温育3天。

#### 发明详述

本发明涉及用于引入人或动物的身体或器官或者与人或动物的身体或器官的组织或流体接触的医疗装置，其包含与聚磷氮烯组合的聚有机硅氧烷，换言之，其包含其中加入聚磷氮烯的聚有机硅氧烷。

在一方面，本发明提供一种装置，其包含与聚有机硅氧烷组合的

特定聚磷氮烯或其衍生物。尽管不欲受理论限制，但通过描述所述聚有机硅氧烷与所述聚磷氮烯“组合”，意在不受限制地反映，所述聚磷氮烯与所述聚有机硅氧烷接触，或者所述聚磷氮烯与中间成分接触，所述中间成分与所述聚有机硅氧烷接触。如本文所公开，中间成分包括材料如粘合促进剂、连接层、过渡材料、插入层等。如本文所用，术语“接触”包括这些成分或层之间的任何化学或物理相互作用。例如，与聚有机硅氧烷接触的聚磷氮烯意在包括硅酮和本文公开的特定聚磷氮烯的任意组合，所述组合包括它们的任意共聚物(随机、交替、嵌段、接枝、梳形、星形、树状等)，所述硅酮和所述聚磷氮烯间的互穿网络，掺合物，或其它化学或物理相互作用。类似地，通过描述所述聚磷氮烯与中间成分相接触，所述中间成分与所述聚有机硅氧烷接触，意在包括任意类型的化学反应，键合，离子和/或静电相互作用，或任意类型的物理或化学方法，通过这些方法所有这些成分实现它们的相互作用。还应理解包含与聚有机硅氧烷组合的聚磷氮烯的任何装置可以包括任何上述接触相互作用类型及其任意组合，和/或包括不容易确认属于一种类型还是另一种类型而是位于两者之间的作用模式的连续区(通过参数如键能、范德华相互作用、离子相互作用、静电相互作用、路易斯酸/碱复合物形成等来测量)的接触相互作用。

聚有机硅氧烷 在一方面，所述聚有机硅氧烷构成所述医疗装置的一部分，比如涂层，尽管在某些实施方式中所述医疗装置制备自所述聚有机硅氧烷本身(形成体相材料)。术语聚有机硅氧烷、聚硅氧烷或硅酮指一大类合成聚合物，其骨架由重复的硅氧键构成。除了与氧连接形成聚合物骨架链，硅原子还与一般是有机基团的侧基键合。在一方面，所述有机侧基包含甲基基团。一种普通硅酮的特征在于在聚合物链中具有与每个硅原子键合的两个甲基基团；所以，这种硅酮由重复的 $[-O-SiMe_2-]$ 单元构成。这种硅酮命名为聚二甲基硅氧烷(或二甲基聚硅氧烷)，通常缩写为PDMS。

然而，许多其它聚有机硅氧烷也可以用于本发明。例如，适宜的聚有机硅氧烷包括，但不限于，任意下述基团可以与聚有机硅氧烷结

构中的硅键合的那些：

烷基，芳基，烷基氧基(烷氧基)，芳氧基，卤代烷基，卤代芳基，卤代烷氧基，卤代芳氧基，烯基，炔基，烷基-或芳基-醚基团，烷基-或芳基-酯基团，O-杂环基团，N-杂环基团，和其另外的杂环变种，及其组合，包括其任意异构体，其中任意基团可以具有至多约20个碳原子。有用的特定基团的实例包括，但不限于，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、苯基、甲苯基、二甲苯基、苯甲基、咪唑基、乙烯基、乙烯基苯甲基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、氟苯基、氟苯基、三氟甲基、三氟乙基、三氟丙基、六氟异丙基、乙酸酯、甲酸酯等及其任意组合。因此，能够水解的基团常常取代链上的甲基基团，提供相应的具有本领域通常已知并使用的所需特性的均聚或共聚硅氧烷制剂或掺合物，所述能够水解的基团包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、醚或者乙酸酯或甲酸酯，其间接地作为酞酸酯或锆酸酯连接或者直接地连在所述硅氧烷骨架上等。像这样的取代基可以取代聚二甲基硅氧烷结构中的某些或全部甲基基团，提供相应的普通技术人员已知的均聚或共聚硅氧烷制剂或掺合物。可以取代聚二甲基硅氧烷结构中的某些或全部甲基基团的其它基团是比如苯基、乙基、乙烯基、烯丙基等，其中这些基团可以是部分或完全卤代的。卤代基团的实例包括，但不限于，五氟苯基、三氟乙基或三氟甲基苯基基团。此外，具有所需特性的共聚硅氧烷制剂或掺合物也已知于并且用于本领域。

可用于本发明中的特定聚硅氧烷或“硅酮”是不受限制的。更准确地说，在医疗装置使用或可以使用的硅酮包括在本发明中，所述医疗装置包括适于引入人或动物的身体、器官、导管或腔体或者与人或动物的身体或器官的组织或流体(液体和/或气体)接触的任何装置。进一步地，本公开可用于按照硅酮橡胶的主要工业分类来分类的任何硅酮，例如，可在本发明中使用高温硫化(HTV)硅酮、室温硫化(RTV)硅酮和甚至流体硅酮橡胶(LSR)。此外，可以使用按照硅酮橡胶的ASTM D1418来分类的任何硅酮橡胶，它们的实例提供于表1。

表 1. 硅酮橡胶的 ASTM D1418 分类

分类	说明
MQ	聚合物链(聚二甲基硅氧烷)上只有甲基基团的硅酮橡胶
VMQ	聚合物链上具有甲基和乙烯基取代基的硅酮橡胶
PMQ	聚合物链上具有甲基和苯基取代基的硅酮橡胶
PVMQ	聚合物链上具有甲基、苯基和乙烯基取代基的硅酮橡胶
FVMQ	聚合物链上具有氟、甲基和乙烯基取代基的硅酮橡胶

普遍用于这些各种化合物的术语包括硅酮、硅酮-弹性体(包括但不限于高稠度弹性体、流体硅酮橡胶、低稠度硅酮和粘合剂)、硅酮-橡胶、氟硅酮、氟硅酮的聚合物、二甲基硅酮、含苯基的硅酮、含乙烯基的硅酮、经取代的硅酮、硅酮树脂、硅酮树脂和弹性体的掺合物、硅酮凝胶、硅酮流体弹性体、聚硅氧烷和在室温下是固体的其它硅氧烷。全部这些材料都包含在本发明中。所述聚合物上的端基还可以包含三甲基甲硅烷氧基末端,但是这些末端上的甲基基团也可以被其它基团或原子取代。本发明中的具体硅酮类型是不受限制的,只要加至所述硅酮的所述聚磷氮烯有效地起作用并且赋予硅酮有利的特性,所述硅酮包括但不限于室温固化硅酮、加热固化硅酮、化学固化硅酮、辐射固化硅酮、液体注射模塑硅酮、硅酮流体弹性体、浓缩固化硅酮、添加固化硅酮以及弹性体硅酮和树脂状硅酮。所以,硅酮的进一步实例包括,但不限于,室温固化(RTV)硅酮、湿气-固化硅酮、铂固化硅酮、过氧基固化硅酮,或者更宽泛地,金属和自由基-固化硅酮。

此外,填充剂材料包含可以加至所述硅酮的化合物或组合物。例如,碳黑、氧化钛、硫酸钡、硅胶填充剂如烟雾硅胶或者根据普通技术人员的理解可以加入所述硅酮从而赋予所述硅酮附加特性的各种色素。比如说,填充剂材料可以用来改变触觉,用来提供刚性或柔性特性,用来改变光学性质如不透射线性或电磁特性,或者用来改变传导率特性。

**装置** 在一方面，本发明涵盖包含硅酮的任何装置，并提供包含硅酮的装置的制造方法，所述方法包含将所述硅酮与本发明的聚磷氮烯组合。例如，不是医疗级管道的管道也属于本发明范围。其它实例包含各种密封圈、垫圈、波纹管、滚子、阀、挤出装置、经模塑装置、经造形装置、经雕刻装置、经定型装置等。构成所述装置的基底材料不受限制，因为本发明可用于包含硅酮的任何装置。加入所述硅酮的所述聚磷氮烯赋予所述硅酮也对非医疗用途有利的性质。例如，本发明的所述聚磷氮烯具有并且赋予高度的润滑性和不粘性，其有助于材料或流体在管道内部或装置表面迁移，并且减少与表面和周围环境接触时的成分摩擦损耗。此外，加至所述包含硅酮的装置的本发明的所述聚磷氮烯向所述装置赋予抗菌性质，其可以减少为保持所述装置清洁所做的维护工作。所述装置也不限于管道而可以是包含硅酮的任何三维结构或任何二维表面。例如，固体结构、片状物和具有与或不与外部环境或结构中的其它空间连通的内部空间的结构或其组合包括在本发明的范围内。

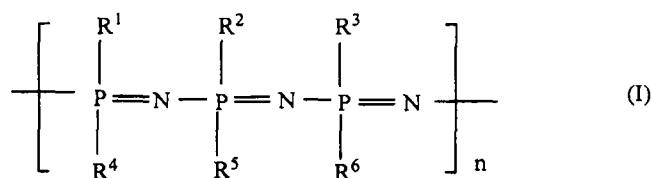
在一方面，并不需要所述装置或医疗装置仅包含硅酮和本发明的聚磷氮烯。在本发明的某些实施方式中，所述装置或医疗装置可以包含硅酮与至少一种除所述聚磷氮烯外的其它化合物或材料的组合物。例如，某些医疗装置可以包含包括硅酮和尿烷或聚氨酯共聚物的组合物。包含硅酮的其它组合物包括也包含聚氯乙烯(PVC)、丙烯酸脂类、乙烯基化合物的聚合物、尼龙、包括聚乙烯和聚丙烯的聚烯、聚醚、聚碳酸酯、聚酯、聚酰胺、聚酰亚胺、水凝胶、离子聚合物、硅酮橡胶、热塑橡胶、含氟聚合物、其它聚硅氧烷等的那些。本领域技术人员将认识到，包含硅酮和聚磷氮烯的组合物成分可以进一步包括任意的上面所列的那些材料或者其它材料及其任意组合，可将其应用至其它材料的表面或混合至、掺合至、涂覆至、接枝至或键合于其它材料，只要该组合物包含硅酮和聚磷氮烯。

在另一方面，所述装置或医疗装置还可以是这样的，其中所述硅酮和聚磷氮烯包封所述装置或医疗装置，被应用至所述装置或医疗装

置的一个或多个表面，在所述装置或医疗装置内部，或者是所述装置或医疗装置的一部分。例如，可以用硅酮涂覆内部结构如金属板，随后可以将此硅酮层或包含硅酮的材料用聚磷氮烯涂覆、接枝、掺合或键合，或者涂覆、接枝、掺合或键合至聚磷氮烯。可替代地，所述内部结构可以用本发明包含硅酮和聚磷氮烯的组合物来涂覆、接枝、掺合或键合。

所述医疗装置可以用任意多种技术引入人或动物的身体或器官。例如，所述装置可以通过侵入性方法如手术引入，其中在人或动物身体、器官、导管或腔体上开口，并置入所述装置。可替代地，所述人或动物可以吞咽所述装置或者所述装置可以被置入人或动物身体上的孔口中，或者所述装置可以至少部分地连在人或动物的身体上。此外，所述装置还可以与人或动物身体的组织或流体(包括液体和气体)或者人或动物的器官接触。例如，所述装置可以包含内通流体的管道并且所述管道可以将所述流体递送至人或动物其中而不将所述管道插入该人或动物，比如任何体外装置，其将流体递送和/或输送进入或离开受试者的身体。另一个实施例包含一种医疗装置如控制气或液通过或流动的阀，其中所述阀可以置入人或动物身体或者置于人或动物身体外部。所述装置的具体放置不受限制，因为本发明的一个方面是硅酮基或含硅酮的装置与本发明的聚磷氮烯的组合，由此所述聚磷氮烯将有益特性赋予所述硅酮或含硅酮的装置。

聚磷氮烯 包含硅酮和聚磷氮烯的所述装置或医疗装置通常包含具有下式 I 的特定聚磷氮烯或其衍生物：

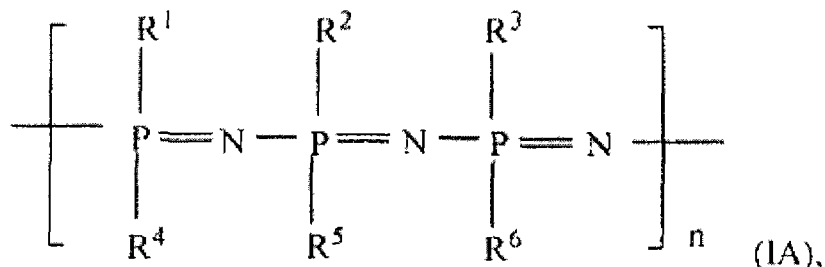


$n$  是 2 到  $\infty$ ；并且  $R^1$  到  $R^6$  各自独立地选自烷基，氨基烷基，卤代烷基，硫代烷基，硫代芳基，烷氧基，卤代烷氧基，芳氧基，卤代芳氧基，烷基硫醇酸根，芳基硫醇酸根，烷基磺酰基，烷基氨基，二烷基氨基，包含选自氮、氧、硫、磷或其组合的一个或多个杂原子的杂

环烷基，或者包含选自氮、氧、硫、磷或其组合的一个或多个杂原子的杂芳基。因此，所述基团  $R^1$  到  $R^6$  是各自独立的变量，从而可以是相同或不同的。指出式 I 中的  $n$  可以高达  $\infty$  意在确定  $n$  值，从而包含可以具有至多约 75 百万道尔顿的平均分子量的聚磷氮烯聚合物。例如，在一方面， $n$  可以是至少约 40 到约 100,000。在另一方面，指出式 I 中的  $n$  可以是  $\infty$  意在确定  $n$  值是约 4,000 到约 50,000，更优选地  $n$  是约 7,000 到约 40,000，最优先地  $n$  是约 13,000 到约 30,000。

在本发明的另一方面，用于制备本文公开的装置的聚合物具有基于上式的分子量，其可以是至少约 70,000 g/mol，更优选至少约 1,000,000 g/mol 的分子量，并且更优选至少约  $3 \times 10^6$  g/mol 到约  $20 \times 10^6$  g/mol 的分子量。最优选具有至少约 10,000,000 g/mol 的分子量的聚合物。

在本发明的一个方面，聚磷氮烯是聚[二(2,2,2-三氟乙氧基)磷氮烯]或其氟化醇盐类似物。优选的聚[二(三氟乙氧基)磷氮烯]聚合物由下述式 IA 表示的重复单体构成：



其中  $R^1$  到  $R^6$  都是三氟乙氧基 ( $OCH_2CF_3$ )，并且其中  $n$  可以是至少 100 到更大分子量的长度。例如， $n$  是约 4,000 到约 500,000，或约 4,000 到约 3,000。在一方面， $n$  是约 13,000 到约 30,000。可替代地，可以在本发明装置的制备中使用此聚合物的类似物。术语“类似物”意在指具有式 IA 结构的单体构成的聚合物，但其中一个或多个所述  $R^1$  到  $R^6$  官能团被不同的官能团取代，不过此时所述聚合物的生物学惰性基本上不改变。示例性官能团包括乙氧基 ( $OCH_2CH_3$ )、2,2,3,3,3-五氟丙氧基 ( $OCH_2CF_2CF_3$ )、2,2,2,2',2',2'-六氟异丙氧基 ( $OCH(CF_3)_2$ )、2,2,3,3,4,4,4-七氟丁氧基 ( $OCH_2CF_2CF_2CF_3$ )、3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-十三氟辛氧基 ( $OCH_2(CF_2)_7CF_3$ )、2,2,3,3,-四氟丙氧基



( $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ )、2,2,3,3,4,4-六氟丁氧基( $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ )、3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-十二氟辛氧基( $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CHF}_2$ )等。进一步地,在某些实施方式中,1%或更少的所述 $\text{R}^1$ 到 $\text{R}^6$ 基团可以是烯氧基基团,此特征可以有助于在交联中提供更具弹性的磷氮烯聚合物。在此方面,烯氧基基团包括,但不限于, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、烯丙基苯氧基等,以及其组合。

在另一方面,指出式 I 或 IA 中的  $n$  可以高达  $\infty$  意在确定  $n$  值,从而包含其中分子量是至少约 70,000 g/mol 的聚磷氮烯聚合物。在另一方面,可以选择  $n$  以使平均分子量为至少约 10,000,000 g/mol。进一步地,可以选择  $n$  以使平均分子量为至少约 1,000,000 g/mol。在另一方面,平均分子量的有用范围是约  $7 \times 10^6$  g/mol 到约  $25 \times 10^6$  g/mol。

悬垂的侧基或部分(还名为“基团”)  $\text{R}^1$  到  $\text{R}^6$  是各自独立的变量从而可以是相同或不同的。进一步地, $\text{R}^1$  到  $\text{R}^6$  可以是经取代的或未经取代的。在烷氧基、烷基磺酰基、二烷基氨基和其它包含烷基的基团中的烷基基团或部分可以是,例如,具有 1 到 20 个碳原子的直链或支链烷基基团,所述烷基基团可以被进一步取代,例如,被至少一个卤素原子如氟原子或者其它官能团如上述对  $\text{R}^1$  到  $\text{R}^6$  基团注明的那些所取代。指明烷基基团是丙基或丁基时,意在包含所述具体烷基基团的任意异构体。

在一方面,烷氧基基团的实例包括,但不限于,甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等,其也可以被进一步取代。例如,所述烷氧基基团可以被至少一个氟原子取代,成为 2,2,2-三氟乙氧基的有用烷氧基基团。在另一方面,一个或多个所述烷氧基基团包含至少一个氟原子。进一步地,所述烷氧基基团可以包含至少两个氟原子或者所述烷氧基基团可以包含三个氟原子。例如,与硅酮组合的聚磷氮烯可以是聚[二(2,2,2-三氟乙氧基)磷氮烯]。聚合物的烷氧基基团还可以来自前述实施方式的组合,其中一个或多个氟原子与其它基团或原子组合地存在于所述聚磷氮烯上。

在一方面,例如,至少一个取代基  $\text{R}^1$  到  $\text{R}^6$  可以是未经取代的烷

氧基取代基如甲氧基 ( $\text{OCH}_3$ )、乙氧基 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) 或 n-丙氧基 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )。在另一方面, 例如至少一个取代基  $\text{R}^1$  到  $\text{R}^6$  是被至少一个氟原子取代的烷氧基。有用的氟取代烷氧基基团  $\text{R}^1$  到  $\text{R}^6$  的实例包括, 但不限于  $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{OCCH}_3(\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_6\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_6\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CHF}_2$  等。

烷基磺酰基取代基的实例包括, 但不限于, 甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基和丁基磺酰基。二烷基氨基取代基的实例包括, 但不限于, 二甲基-、二乙基-、二丙基-和二丁基氨基。同样地, 指明烷基基团如丙基或丁基意在包含所述具体烷基基团的任意异构体。

示例性芳氧基基团包括, 例如, 具有一个或多个芳族环系的化合物, 所述环系具有至少一个氧原子、非氧原子和/或具有烷氧基取代基的环, 芳基基团可以是经取代的, 例如被至少一个前文定义的烷基或烷氧基所取代。芳氧基基团的实例包括, 但不限于, 苯氧基和萘氧基及其衍生物, 包括例如经取代的苯氧基和萘氧基。

所述杂环烷基基团可以是, 例如, 包含 3 到 10 个原子的环系, 其中至少一个环原子是氮、氧、硫、磷或这些杂原子的任意组合。所述杂环烷基基团可以是经取代的, 例如, 被如前文所定义的至少一个烷基或烷氧基取代基所取代。杂环烷基基团的实例包括, 但不限于, 吡啶基、哌嗪基、吡咯烷基和吗啉基及其经取代的类似物。

所述杂芳基基团可以是, 例如具有一个或多个芳族环系的化合物, 其中至少一个环原子是氮、氧、硫、磷或这些杂原子的任意组合。所述杂芳基基团可以是经取代的, 例如被前文定义的至少一个烷基或烷氧基取代基所取代。杂芳基基团是实例包括, 但不限于, 咪唑基、噻吩、呋喃、噁唑基、吡咯基、吡啶基、吡啶醇基 (pyridinoly1)、异喹啉基和喹啉基及其衍生物。

包含硅酮和聚磷氮烯的装置的制备 所述医疗装置和包含所述

装置的方法并不受限于聚有机硅氧烷和聚磷氮烯成分的具体处理，也不受限于聚有机硅氧烷和聚磷氮烯成分的组合方式，还受限于这些成分间可以发生的相互作用或键合机制的类型。一般而言，本公开提供一种装置，其包含聚有机硅氧烷与本文所提供的聚磷氮烯的组合。

因此，下述制备各装置和组合聚有机硅氧烷和聚磷氮烯成分的方法不是限制性的，而是供示范。例如，可以以任意方式涂覆、掺合、混合、接枝、键合、制层或组合所述聚有机硅氧烷。如本文所用，全部这些方面都包含在关于将聚有机硅氧烷加至或与聚磷氮烯组合的公开中，或者包含在关于任意材料包括或包含聚有机硅氧烷和聚磷氮烯的公开中。例如，在一方面，可以将所述聚磷氮烯加至包含所述装置或医疗装置的硅酮，这是通过将所述聚磷氮烯加至所述硅酮的一个或多个表面完成。例如，可以将所述聚磷氮烯加至(涂覆、掺合、接枝、键合等)所述硅酮的外表面、所述硅酮的内表面、所述硅酮或其部件体内或其任意组合。进一步地，可以将所述聚磷氮烯加至所述硅酮的一个以上表面。例如，可以在管道的外表面、管道的内表面或者管道的内表面和外表面上对所述硅酮管道涂覆、掺合、接枝、键合等。对包含硅酮的装置的内表面不与所述装置的外表面流体连通或这些内表面被密封在所述装置内的情况来说，在生产中所述内表面未被密封时可以对所述内表面涂覆、掺合、接枝、键合等。可替代地，可以通过在所述装置上引入开口用所述聚磷氮烯对所述内表面涂覆、掺合、接枝、键合等，如此可以将所述聚磷氮烯涂覆、掺合、接枝、键合等在所述内表面上并随后封上所述开口，此时所述经涂覆、掺合、接枝或键合的内表面即被密封。可替代地，已用硅酮涂覆、掺合、接枝或键合的装置还可以或者随后进一步用聚磷氮烯涂覆在硅酮上。例如，包含硅酮的阀可以具有用聚磷氮烯涂覆、掺合、接枝或键合的一个或多个阀表面。由于所述聚磷氮烯表面的光滑性质，加至所述阀表面的聚磷氮烯可以帮助气体或液体通过所述阀。

在另一方面，当本发明聚磷氮烯被加至(涂覆、掺合、接枝、键合等)至硅酮表面时，此组合还提供阻挡界面，其阻止或者调节化合物、

液体或气体迁移进或迁移出硅酮体或者迁移至其表面，从而以受控方式分别阻止或调节这些试剂的泄漏或损失。这些可以控制其迁移的试剂的实例包括填充剂、稳定剂、色素、着色剂、染料、沉淀色料、表面活性剂、抗静电剂、润滑剂、分离剂、药剂等及其组合。所以，在一方面，硅酮体与聚磷氮烯涂层的组合可以有助于通过控制从置于生物环境中的硅酮体中浸出的化合物来减少生物降解。此特征可以增加装置的寿命和/或生物稳定性，并且帮助减少体-表面相互作用的不希望效果。在另一方面，此特征还可以阻止紧邻或相互接触时硅酮表面的再融合或再连接作用，此作用已知于本领域。所述聚磷氮烯进一步提供这样的表面，其抵抗细菌成长，显示降低到等离子体蛋白质吸附、降低的血小板附着，并且增强装置的生物相容性。

根据加工方法和具体的聚合物材料，前述技术可以产生任意多数量的聚硅氧烷-聚磷氮烯结构。在这方面，例如，所公开的方法可以提供聚硅氧烷-聚磷氮烯的组合，是均聚物、共聚物、接枝共聚物、交联结构和/或互穿网络等形式的组合。例如，本文所公开的方法可以产生结构均匀的、不可分辨的内部复合的聚合物网络，或者结构不均匀的共聚物，其中不同聚合物相形成可分辨的隔开区域，具有纳米-、介米(meso)-或微米结构。在另一方面，例如，所公开的技术可以产生外部宏观可分辨的二-或三-维连接的界面聚合物相，比如多层结构，从而按装置的特定用途需要将它们的特定性质赋予所述复合装置。应理解各类型的聚合物网络可以影响所述聚合物混合物的机械和表面性质，从而将一系列所需性质赋予装置的所需用途。

所述聚磷氮烯涂层可以通过任意多数目的技术来应用。在一方面，例如，可以通过将硅酮浸入聚磷氮烯的溶液从而将本发明的聚磷氮烯应用至所述硅酮。因此，溶剂蒸发速率、浓度、溶剂类型、具体的聚磷氮烯、聚磷氮烯的浓度情况、所用的具体硅酮、基底材料的溶剂敏感性、硅酮基底结构、浸渍-涂覆参数(温度、浸渍-涂覆速度、在溶液中的停留时间等)以及其它类似参数可以用来创造高度均匀的和/或专门的聚磷氮烯涂层，其在特定基底上具有所需厚度和形态。许多

溶剂适于所述聚磷氮烯溶液的制备，包括如极性非质子溶剂。在另一方面，在水中显示一定溶解度或可与水互溶的极性质子溶剂适于使用。例如，适宜的溶剂包括，但不限于，乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯、乙酸己酯、乙酸庚酯、乙酸辛酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基丙基酮、甲基异丁基酮、四氢呋喃、环己酮、二甘醇二甲醚、叔丁基甲基醚、二甲基醚、六氟苯、四甲基脲、四甲基胍、二甲基乙酰胺等，及其任意组合。可以使用这些溶剂的混合物，或可以加入其它溶剂或非溶剂如乙烷、丙烷、丁烷、戊烷、己烷、庚烷、甲苯、苯、二甲苯、均三甲苯、二乙基醚、水等来补充任一溶剂。另外，可以向所述聚磷氮烯溶液加入其它成分，其实例包括，但不限于，调节溶解度的共溶剂、表面活性剂、粘合剂等，及其任意组合。

在另一方面，可替代地，可以通过将聚磷氮烯喷雾至硅酮上将本发明聚磷氮烯应用至所述硅酮。例如，可以通过喷雾涂覆方法将所述聚磷氮烯沉积至基底上。此方法特别适用于涂覆不规则形状的物体。有机溶剂中的聚磷氮烯溶液可以通过气动喷嘴来雾化，使用特定压力下的惰性载气来打断液体进料。可替代地，所述喷嘴可以是最低压力或者无压力超声类型，通过使用超声振荡打断溶液来产生雾气。将所产生的溶液喷雾剂对准欲涂覆的基底，根据所述方法的具体条件在基底上产生各种厚度的保形涂层。在又一个方面，在特定组合的温度和压力参数下形成适宜溶剂如二氧化碳或二甲基醚中的聚磷氮烯超临界溶液，并涂覆在目标基底上。

本发明的另一方面提供，所述聚磷氮烯可以与硅酮在硅酮的生产过程中共挤出(co-extruded)，从而新生产的硅酮涂覆有所述聚磷氮烯。可替代地，所述聚磷氮烯可以旋转-涂覆在硅酮上。所述旋转-涂覆方法特别适于在平表面上形成非常薄的均匀膜，此时适宜有机溶剂中的聚磷氮烯聚合物溶液可以被旋转-浇铸至目标基底上。溶剂蒸发速率、浓度、溶剂类型、聚磷氮烯浓度情况和旋转-涂覆参数(温度、旋转速度等)等可以用来在含硅酮基底上形成特定厚度和形态的高度均匀且保形的聚磷氮烯涂层。

在又一个方面，用本发明聚磷氮烯涂覆硅酮的又一个方法是将所述聚磷氮烯电子自旋至硅酮上。因此，可以使用任意多数目的方法，包括喷雾、浸渍-涂覆、电喷雾、旋转-涂覆、电旋转(electro-spinning)等。用所述聚磷氮烯涂覆硅酮的还又一个方法是将所述聚磷氮烯沉淀至硅酮上。这种方法的一个实例是在某种气体气氛存在下使所述聚磷氮烯挥发，所述气体是蒸气沉积方法中的反应性气体或惰性气体。可替代地，可以在还原性气体气氛下将所述聚磷氮烯应用至硅酮。

在又一方面，可以用本发明聚磷氮烯这样涂覆含硅酮基底，通过预先形成聚磷氮烯膜然后将所述膜应用至所述含硅酮基底，或者用所述含硅酮基底接触所述聚磷氮烯。所述膜可以使用粘合促进剂来涂布，如本文所述，或者可替代地通过溶剂将所述膜融合至基底，其中所述溶剂使所述基底表面改性从而所述膜与所述基底结合。形成聚磷氮烯膜的实例提供于 U.S. Patent No. 7,265,199，通过引用将其全部引入本文。不受理论限制，认为两种成分间形成了半互穿网络。然而，本发明涵盖硅酮和聚磷氮烯的任意组合，包括将预先形成的聚磷氮烯膜应用至含硅酮基底，而无论所述聚磷氮烯与硅酮以何种机理相互作用。

在又一方面中，如本文所公开的方法可以进行一次或多次。例如，可以将聚磷氮烯层一次或多次地涂布至硅酮基底。使用多次涂布时，可以调节或调控所述聚磷氮烯涂层的厚度。在一个实施方式中，所述聚磷氮烯涂层基本上是一个聚合物单层的厚度，就是说，所述涂层相应于单个聚合物链的回转半径的尺寸。在另一个实施方式中，所述聚磷氮烯涂层是从一个单层到约  $1\mu\text{m}$  的厚度。在另一个实施方式中，所述聚磷氮烯涂层的厚度是从约一个单层到约  $2\mu\text{m}$ ，或从约一个单层到约  $3\mu\text{m}$ ，或从约一个单层到约  $4\mu\text{m}$ ，或从约一个单层到约  $5\mu\text{m}$ ，或从约一个单层到约  $10\mu\text{m}$ ，或从约一个单层到约  $20\mu\text{m}$ ，或从约一个单层到约  $30\mu\text{m}$ ，或从约一个单层到约  $40\mu\text{m}$ ，或从约一个单层到约  $50\mu\text{m}$ ，或从约一个单层到约  $75\mu\text{m}$ ，或从约一个单层到约  $100\mu\text{m}$ ，或从约一个单层到约  $150\mu\text{m}$ ，或从约一个单层到约  $200\mu\text{m}$ ，或从一个单层到约  $300\mu\text{m}$ ，

或从一个单层到约 350 $\mu\text{m}$ 。本领域技术人员应理解所述聚磷氮烯的厚度可以变化，并且可以取决于所述装置或医疗装置的具体用途或计划用途。

在另一方面，可以通过将所述聚磷氮烯与硅酮掺合将本发明聚磷氮烯加至硅酮。例如，可以在硅酮的生产过程中将所述聚磷氮烯与硅酮掺合。例如，在硅酮弹性体聚合之后但在交联之前，可将聚磷氮烯加至硅酮，随后可对所述混合物进行一种或多种不同交联方法或反应。例如，交联方法包括自由基交联、缩合交联、加成交联等。可替代地，可以交联所述硅酮弹性体并随后在固化步骤前加入所述聚磷氮烯，从而以所需的方式、浓度和程度掺合所述硅酮和所述聚磷氮烯。在还另一方面，可以在注入塑型方法中将所述聚磷氮烯加至硅酮，从而在所述塑型方法中按需要掺合硅酮和所述聚磷氮烯。普通技术人员应理解，根据所用方法参数，例如在环境温度或高温下热交联或固化，可以获得硅酮和所述聚磷氮烯的基本上均匀的组合。

在各种可能的硅酮生产方法，例如在掺合方法中，可以加入所述聚磷氮烯和所需硅酮一起实现所述聚磷氮烯的希望的最佳或预选的浓度。例如，在硅酮合成方法中，可以将所述聚磷氮烯以特定量、特定浓度或特定速率加至硅酮，从而实现相对包含硅酮和聚磷氮烯的组合物的所述聚磷氮烯的最佳预选浓度。

在另一方面，可通过将所述聚磷氮烯接枝至硅酮来可替代地将本发明聚磷氮烯加至硅酮。将所述聚磷氮烯接枝至硅酮的一个方法包含共挤出所述两种成分，由此所述硅酮部分固化并且所述聚磷氮烯应用至所述部分固化的硅酮的一个或多个表面，从而这两种成分一起混合或接枝为稳定构造。该接枝方法可应用至硅酮的一个表面或硅酮的一个以上表面。例如，硅酮基管道可以与本发明聚磷氮烯共挤出，从而仅所述管道的内表面或外表面与所述聚磷氮烯接枝。可替代地，所述管道的外表面和内表面都可以与所述聚磷氮烯接枝。在另一方面，可以将交联和聚合的硅酮在一个或多个表面上部分增溶，并将聚磷氮烯加至所述部分增溶的表面。一经应用，随之使这些材料重固化，从而

所述聚磷氮烯接枝至硅酮的一个或多个表面。

在又一个方面，本发明聚磷氮烯与硅酮组合时一般使用数个步骤或实验室方法。根据基底特性和计划用途，首先视需要清洁基底，例如进行超声处理或将基底材料浸入各种液态化学清洁浴、溶液或试剂，随后用针对具体清洁浴的合适溶剂冲洗。清洁试剂的实例包括，但不限于，氧化性、酸性或碱性侵蚀溶液。经数步这种清洁，随后将基底浸入包含表面反应性粘合促进剂的溶液中，持续足够的时间从而在所述基底上获得所需的单层或多层粘合促进剂。一般可以通过进一步清洁除去过剩的未反应的试剂，随后进行最终的干燥步骤。

在另一方面，一般如下将聚磷氮烯膜物理接枝至基底上：先将粘合促进层化学接枝至表面上来制备基底，然后用本发明的聚磷氮烯膜涂覆所述表面。在一方面，为促进粘合层或连接层对基底的化学键合，可以在所述基底表面富集羟基，其充当粘合促进剂的连接位点。例如，可以等离子活化硅酮基底形成反应性合适的、羟基化的表面，或者可替代地，硅酮基底可以用酸性、碱性或氧化性化学试剂来处理。不受理论限制地，认为此方法尤其用来形成在基底和所述聚磷氮烯膜之间的所需界面吸引力，其有助于防止聚合物因粘合失效而分层。此方法还可以用来调节基底和所述聚磷氮烯涂层溶液的表面能，从而防止溶液在涂层期间去湿，从而沉积出结构均匀的膜。

例如，可以将硅酮浸没入氢氧化钾或氢氧化钠的稀溶液中，此后洗涤并随后用粘合促进剂来处理。例如，可以将所述硅酮浸没入5.7%(重量/体积)的碱溶液，可以根据碱的浓度、硅酮类型、硅酮的交联度、温度等来调节浸没时间等，此后洗涤，然后在沉积粘合促进剂后与聚磷氮烯接触。使用5.7%(重量/体积)的碱溶液时，对许多种硅酮的一般浸没时间是约1到约10分钟。

在本发明的一个方面，可以以下述方式应用所述粘合促进剂。一般情况下，例如，在基底和本发明聚磷氮烯聚合物间的界面可以包括粘合促进剂或交联剂。例如，在一方面，所述粘合促进剂可以包含酸组分和胺组分。所述酸组分和所述胺组分可以位于不同物质、材料或

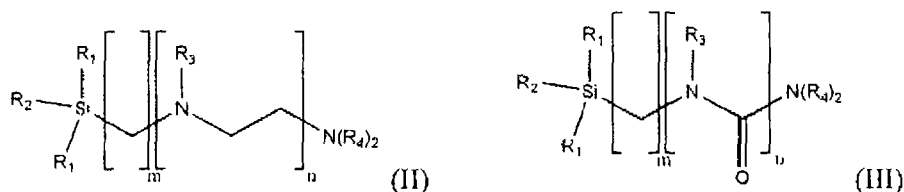


分子中，或者在单一物质、材料或分子中。在这方面，例如，粘合促进剂组分相对所述基底和本发明磷氮烯聚合物的定位通常可以表示为下述形式：

基底-酸组分-胺组分-磷氮烯聚合物。

在这方面，所述酸组分可以包含提供酸性官能度的任意分子部分，可以选自例如，酸、酸的酯、酸的偏酯或者酰卤，其用水来水解时形成羟基(OH-)。提供酸组分的材料的实例包括，但不限于，羧酸、磷酸或磷酸衍生物、硫酸或磺酸衍生物、原硅酸衍生物、硼酸衍生物、钛酸衍生物及其全部其它已知在用水水解时形成 OH-基团的类别、化合物、组合物、混合物或分子部分。在这方面，与所述胺(或脒)组分的连接可以这样建立，例如通过所述酸组分与游离胺反应并随后脱水得到典型的酰胺连接。在另一方面，当所述酸组分包含酰卤时，所述酰胺连接还可随着消除卤素基团而非羟基而建立。不受理论限制地，所述基底-酸组分连接本身可以通过形成醚或氢键，或者通过其中酸部分或组分可以有效地与所述基底互相作用的方法来建立。在另一方面，例如，氨基酸可用作粘合促进剂，这提供了分子的原型实例，其中所述酸组分和所述胺组分位于单个分子中。

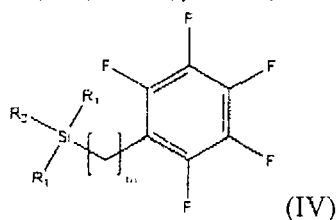
在本发明的一方面中，氨基烷基三烷氧基硅烷例如氨基丙基三烷氧基硅烷在与聚磷氮烯和硅酮组合使用时很好地充当粘合促进剂，其实例包括式 II 和 III 的化合物，如下式。



在式 II 和 III 中， $R_1$  可以选自 -O 烷基、-O 烷基酯或烷基； $R_2$  可以选自 -O 烷基； $R_3$  可以选自 H 或烷基；而  $R_4$  可以选自 H 或烷基，其中烷基如本文所定义，并且其中至少一个  $R_1$  或  $R_2$  包含可水解的 -O 烷基基团。因为  $R_1$  或  $R_2$  中至少一个包含可水解基团，可发生水解反应从而形成共价表面接枝。进一步关于式 II 和 III， $m$  可以是从 0 到约 20 的整数， $m$  通常是 2 到 12 的整数，优选  $m$  是 3。此外， $n$  可以是 0 到 4 的整数，

m 通常选自 1 或 2。例如，在一方面， $R_3$  和  $R_4$  可以都是 H，或者在另一方面， $R_3$  和  $R_4$  可以都是  $\text{CH}_3$ ，其中 m 是 3 并且 n 是 1 或 2，不受理论限制地，据信硅烷粘合促进剂的具有暂时或恒定正偶极或四级矩的悬垂基团，与所述聚磷氮烯的负极化的氟化悬垂基团形成良好的相互作用，所述氟化悬垂基团包括氟化烷氧基如三氟乙氧基。例如，悬垂基团如二甲基乙酰氨基、三甲基脲基、五氟苯基、季铵、叔胺、仲胺、伯胺和烷基化酰胺等表现出良好的粘合力。

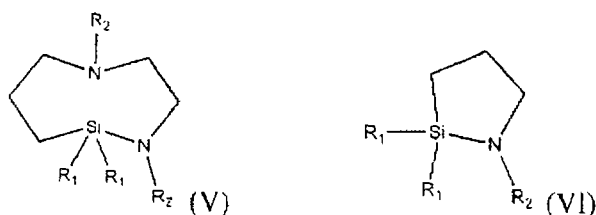
在本发明的另一方面，带有五氟苯基悬垂基团的示例性化合物可以包括下述式 IV 化合物，其展示有利的硅烷醇(silanol)端基。



比较区别仅在于  $R_1$  和  $R_2$  的粘合促进剂的 -O 烷基类似系列各自的水解速率，其中  $R_1$  和  $R_2$  选自 OMe、OEt 或 OPr，显示从 OMe 到 OPr 水解速率递减。例如，在酸性含水甲醇中， $(\text{OMe})_3$  封端的硅烷比  $(\text{OEt})_3$  封端的硅烷水解快 70 倍。所以，可以选择不同硅烷封端基团来适应所需的反应时间。除非需要较慢的反应时间，通常使用经  $(\text{OMe})_3$  取代的硅烷。

在另一方面，为控制所得硅氧烷寡聚物和聚合物的弹性模量，可通过在硅烷端基用烷基代替 -O 烷基将交联官能度从 3 减少到 1。例如，选自甲基的  $R_1$  优选用于具有增加的柔性的硅烷粘合促进性多层。

本发明的另一方面提供很适于气相沉积方法的其它硅烷粘合促进剂，下面提供其实例式 V 和 VI。



例如，在式 V 和 VI 中， $R_1$  可以选自 -O 烷基或烷基；而  $R_2$  可以选自 H 或烷基。无论环境含水或无水，式 V 和 VI 的粘合促进剂都适用

于液相和气相硅烷沉积方法。因此，在一方面，这些粘合促进剂不需水解就能与富集羟基的表面反应。例如，不受理论限制地，式 V 或 VI 一接触即与表面结合的羟基反应从而引发开环事件，从而可产生开环变体。此外，粘合促进剂的反应速率是合适的。如本文所描述，可在液相中用侵蚀剂、氧化性溶液、挥发溶剂和其它反应性物质来进行这种表面改性。此外，采用本文所公开的粘合促进剂的方法提供所述粘合促进剂的均匀和光滑沉积，而膜厚将取决于所述粘合促进剂的浓度和沉积时间。

在表 2 中，举例说明了这些各个个体成分，即基底、描述为酸组分和胺组分的粘合促进剂以及所述聚磷氮烯。表 2 中提供了全部酸组分的实例，而仅举例说明了可以构成胺组分的组合物或分子或胺部分的实例，其中 R 就普通技术人员的理解可以是烷基、芳基、经取代的烷基等。任意个体组分可以与相同模件类型(栏)中的任意其它个体组分互换。总的来说，表 2 提供基底、酸组分、胺组分和聚磷氮烯的模件“库”。

表 2. 基底、粘合促进剂和聚磷氮烯的模件库的实例

基底	酸组分	胺组分	聚磷氮烯式 (I) R <sup>1</sup> 到 R <sup>6</sup> 独立地选自
玻璃	(RO) <sub>4-n</sub> Si(OH) <sub>n</sub>	-NHC(NH <sub>2</sub> )(NH)	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
金属	(RO) <sub>4-n</sub> P(OH) <sub>n</sub>	-NHCOR	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
硅酮	(RO) <sub>4-n</sub> Si(OH) <sub>n</sub>	-NHCONH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
其它聚合物	(RO) <sub>4-n</sub> Ti(OH) <sub>n</sub>	-NHCONHR	OCH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
	(RO) <sub>3-n</sub> B(OH) <sub>n</sub>	-NHR	OCF <sub>3</sub>
		-NH <sub>2</sub>	
	-HOOC-CHNHR- (氨基酸)		

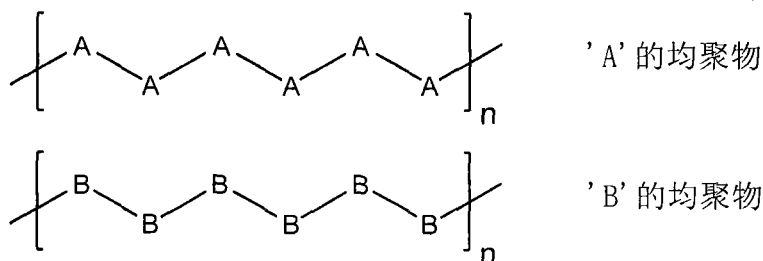
在这方面，例如，当组合包含一个或多个卤代烷基的烷氧基硅烷，并沉积四甲基胍或聚乙烯亚胺时，可以使用此方法。进一步地，不受

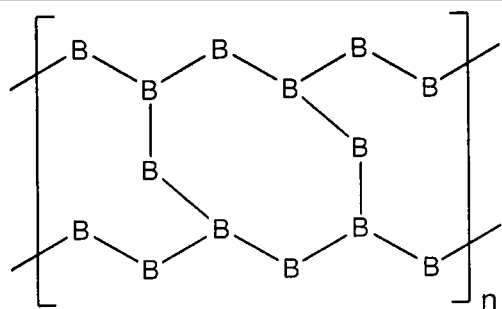
理论限制地，将金属用作基底时，可以直接沉积如前文提到的那些氨基酸，这是由于金属羧酸盐的形成。

在另一方面，可以在粘合促进剂相互作用中使用强化学相互作用，例如，通过化学接枝方法等。例如，二醇侧链可以用作粘合促进剂的一部分，在此情况下可以通过与聚合物侧基形成醚键将粘合层与聚合物层相连。这方面还允许将侧链末端融合在一起，而不是以一般方式将它们简单地配对。例如，通过在取代中使用单保护的醇官能团使此技术成为可能，在此情况下获得聚磷氮烯，是包含少量上述官能侧基的共聚物。在此情况下，所述保护基可以是对水分不稳定的。

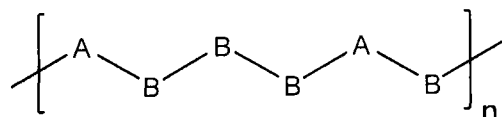
现已描述了各种技术比如用于将化合物接枝至硅酮的那些，但本文所公开的发明并不限于这些方法。在将硅酮接枝至其它化合物之前的硅酮表面制备的其它实例可以在例如 U.S. Patent No. 5,494,756 中找到。

不受理论限制地，在另一方面，例如，硅酮和聚磷氮烯的适宜组合包括其共聚物，比如随机共聚物、交替共聚物、嵌段共聚物、接枝共聚物、其它共聚物、在包含所述硅酮的基底和所述聚磷氮烯之间的互穿网络，或者这些材料的掺合物。在一方面，例如，使用缩写“A”代表聚磷氮烯 $[-R^x_2P=N-]$ 部分(其中x是1到6的整数，根据式I)，具有 $[-P=N-]$ 骨架，使用缩写“B”代表硅酮 $[-R_2Si-O-]$ 部分(其中各R独立地是硅酮取代基如本文所公开的那些)，具有 $[-Si-O-]$ 骨架，本发明涵盖的聚合物、结构单元和硅酮聚磷氮烯组合中的一些可以描述如下。

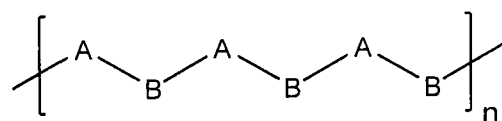




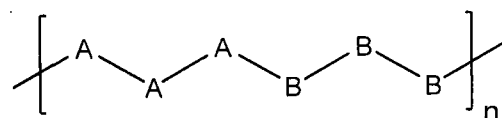
交联聚合物'B'



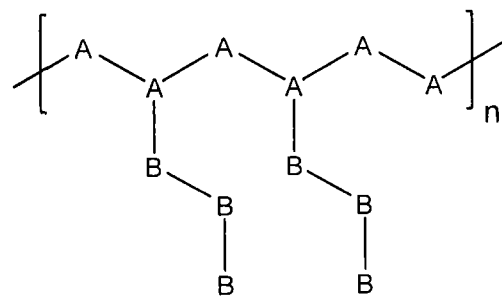
'A'和'B'的随机共聚物



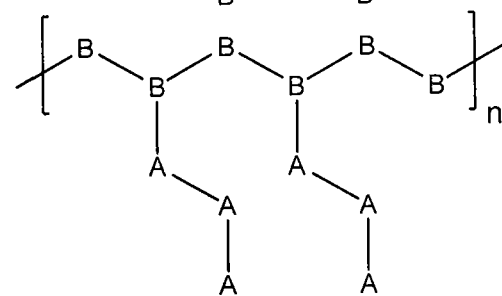
'A'和'B'的交替共聚物



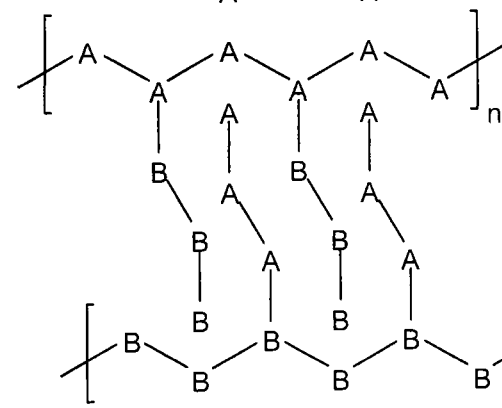
'A'和'B'的嵌段共聚物



接枝共聚物;'B'接枝于'A'上



接枝共聚物;'A'接枝于'B'上



互穿网络

同样地, 不受理论限制地, 除了上述示意图中的硅酮-聚磷氮烯的骨架到骨架的连接方式, 本发明的其它方面包括这样的硅酮-聚磷氮

烯组合，其特征在于下述结构：一种聚合物的一个或多个侧基连接至另一种聚合物的一个或多个骨架单元；一种聚合物的一个或多个侧基连接至另一种聚合物的一个或多个侧基；和/或其全部可能的变换。此外，这些连接方式并不限于形成共聚物的两种聚合物，而是还可以包括第三种或甚至更多的聚合物，或者参与聚合物间包括骨架间或侧基间键合的适宜的连接部分。所以，这方面还涵盖连接层或粘合促进剂如本文所描述的乙烯亚胺，氨基硅烷等。

聚合物的掺合物可以被描述为硅酮和聚磷氮烯聚合物的混合物，一般通过使用适宜各聚合物的共溶剂或使用熔体来形成。除具有超过一个中间相的不均匀掺合物的形成，还可以实现均匀的或相互梯度(intergradient)的掺合物的形成。本发明涵盖掺合物中的硅酮和聚磷氮烯聚合物的所有比例。

同样，不受理论限制地，互穿网络被认为可以这样理解：聚合物链(具有侧基的骨架单元)从一种聚合物扩散至另一种聚合物，并与另一种聚合物的聚合物链相互作用从而在不同聚合物间形成合适的附着力。在这方面，常使用术语半-互穿网络，此时一种聚合物(例如，包含硅酮的聚合物)包含交联的聚合物链，而另一种聚合物(所述聚磷氮烯)可以是非交联的并且扩散入前一种聚合物。半-互穿网络可以不同于互穿网络，区别在于一种或多种聚合物是交联的并且形成稳定的网状物基底，而另一种聚合物是非交联的。在真正的互穿网络中，即本发明的另一方面，两种聚合物都可以是交联的。

有几种合成方案可以用来形成前文所公开的组合或共聚物。在这方面，例如，共聚物可以这样形成，在同时或接近的时间共聚单体前体或硅酮和聚磷氮烯的小的低分子量的寡聚物的适宜混合物。通过将一种聚合物的这些单体/前体单元附着于另一种聚合物并随后聚合这些“接枝”在另一种聚合物骨架上的单体单元，可以形成稳定的共聚物。在此前提下，这可以通过共聚适宜的磷氮烯前体与适宜的硅氧烷前体或硅酮聚合物链来实现。在此实例中，此方法可提供 A 接枝在 B 上的共聚物，其中聚磷氮烯链(和/或它们的前体)接枝在硅氧烷的骨架

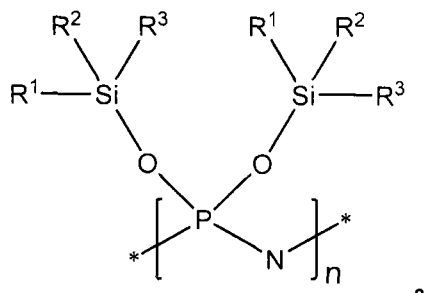
上。

这种类型的接枝方法还可以涉及步进地增加经接枝的聚磷氮烯侧链的分子量，所述增加相关于硅酮聚合物相与所述聚磷氮烯相的距离。分子量的逐渐改变会增加所述聚磷氮烯聚合物向硅酮聚合物相中的扩散，同时导致表面能的逐渐变化，引起两种聚合物间更强的附着。

在另一方面，这类接枝还可以通过使用在聚合物的末端位置包含硅氧烷附着基团的聚磷氮烯聚合物来实现。由于具有水解敏感性的烷氧基取代基，在固化时上述聚合物将与硅酮聚合物结合。

在另一方面，所述共聚物可以通过将反应性硅酮基团接枝至具有适宜的反应性短链硅氧烷侧基的聚磷氮烯聚合物骨架来形成。例如，可以合成包含适宜数目的硅氧烷“附着”基团的聚磷氮烯聚合物从而可以进行与标准硅酮类似的固化反应。由于 $-[NP-(OSiR^1R^2R^3)_2]_n-$ 键的水解性质，优选在硅原子上使用大取代基( $R^1$ 、 $R^2$ 和/或 $R^3$ )从而形成对所述聚磷氮烯PN聚合物骨架的空间保护，使这些部分稳定而不水解，并同时提供反应性取代基( $R^1$ 、 $R^2$ 和/或 $R^3$ 中的至少一个)，其可以方便地水解并从而交联至存在的硅氧烷网状物。

在这方面，下述结构是连接至或插入于聚磷氮烯骨架的适宜硅氧烷附着基团的一个实例：



在此实例中，下述化学取代反应描述了可以提供接枝的聚磷氮烯硅氧烷共聚物的反应方案。1) 将聚磷氮烯前体如聚氯磷氮烯或聚烷氧基磷氮烯与硅烷醇金属盐物质反应，随着金属氯化物或金属醇盐的消除，可以提供 $-[NP(OSiR^1R^2R^3)_2]_n-$ 部分。可以用来形成硅烷醇金属盐的试剂包括格氏试剂、有机锂试剂、有机铜试剂、有机锌试剂等。因此，硅烷醇 $HOSiR^1R^2R^3$ 的金属化将形成金属硅烷醇盐 $(M_j(OSiR^1R^2R^3)_k)$  (其中 $j$ 和 $k$ 取决于金属离子的种类)，其对卤代聚磷氮烯或带有敏感的烷氧基

取代基的磷氮烯有足够的反应性。金属可以包括，但不限于，1、2、11、12、13 和 14 族金属，优选锂、钠、镁、铝、锌、锡或铜。2) 将聚磷氮烯前体如聚氯磷氮烯与适宜的氨基(有机)硅烷或氨基(有机)硅氧烷试剂反应，形成所需的聚磷氮烯-硅氧烷共聚物，并形成盐酸或任何稳定的离去基团。在后面这种情况下，此反应可选地可以在碱存在下进行。

在另一方面，形成共聚物的其它方案包括用适宜试剂连接侧基。这可以通过例如有机硅氢化物来实现，其与聚磷氮烯聚合物的经活化(有机)双键附着基团反应。可替代地，还可以例如通过经接枝硅氧烷聚合物的侧臂上的反应来实现，所述反应比如是氟取代反应，其将氟取代基从氟-有机磷氮烯侧基转移至带甲硅烷基的侧基。

与使用上述公开的相对弱的物理或化学相互作用如成氢键不同，当使用二醇侧链作为粘合促进剂部分时，还可以通过化学接枝实现更强的成键相互作用。在此情况下，通过与聚合物侧基形成醚键可以将粘合层与聚合物层相连。这方面也允许将侧链末端融合在一起，而不是以一般方式将它们简单地配对。

如本文所公开，稳定互穿网络的形成可以涉及聚磷氮烯层的分步沉积，伴有分子量增加的具体的经沉积的聚磷氮烯聚合物，所述增加相关于硅酮聚合物相与所述聚磷氮烯相的距离。分子量的逐渐改变会增加所述聚磷氮烯聚合物向硅酮聚合物相中的扩散，从而导致表面能的逐渐变化，由此增加两种成分间的附着力。

另外，主要聚磷氮烯层与硅酮的初始结合可以涉及前文描述的适宜前体的沉积，随后的热聚合、辐射引发聚合或等离子体引发聚合，所述聚磷氮烯或其前文描述的前体的交联反应，在硅酮区域内扩散。

如本文所提供，所公开的装置和方法并不限于硅酮和聚磷氮烯成分的具体处理，也使用这样的描述，比如，所述硅酮可以用所述聚磷氮烯涂覆(涂层)，与所述聚磷氮烯反应，与所述聚磷氮烯掺合(混合)，接枝至所述聚磷氮烯，键合至所述聚磷氮烯，与所述聚磷氮烯交联，与所述聚磷氮烯共聚，或者用中间层涂覆和/或与中间层反应，



所述中间层用所述聚磷氮烯涂覆和/或与所述聚磷氮烯反应,或者与所述聚磷氮烯以任何方式组合。所以,与硅酮结合或加至硅酮的聚磷氮烯可以用来描述这两种分子的共聚物,其中通过将两种聚合物键合在一起,一种化学部分被加至另一种化学部分。措辞“加至聚磷氮烯的硅酮”或“加至硅酮的聚磷氮烯”或这些描述的变形包括包含聚磷氮烯侧链的硅酮;换言之,这些聚合物可以通过将聚磷氮烯侧链键合或合并至硅酮之上或之内来形成。上述键合可以是共价键合或离子键合。在将聚磷氮烯加至硅酮的这方面,可以将所述聚磷氮烯以这种方式加至所述硅酮:其中所述聚磷氮烯的厚度是受控的而且所述聚磷氮烯和所述硅酮间的化学键合类型是由所选的试剂或前体控制的,如本文所公开。

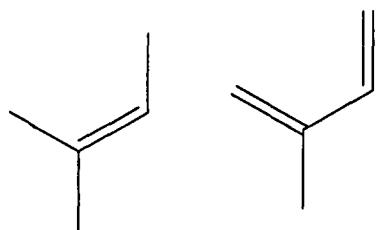
本领域技术人员会认识到,除了在本公开中常用来描述硅酮和本发明聚磷氮烯的相互作用的术语,比如涂覆、掺合、接枝、键合等,其它术语也可以用来描述本发明所涵盖的硅酮和聚磷氮烯的各种组合。在这方面,例如,术语比如粘附、粘着、胶粘、固定、连接、结合、附着、胶合、链接、附加、并入、融入、固着、融合、合并、附上、附加、混入、混杂、混合、联合、整合、并合和组合是可以使用的术语的实例,除了本文所用来描述将聚磷氮烯加至硅酮的术语之外。

设计用来产生所描述的内在或外在结构化的聚合物复合物体的加工技术通过物理或化学相互作用或两者兼有地来实现它们的紧密相互连接的网络。在一方面,不同聚合物相间的界面接触区域可以在键合进程中最大化从而增强它们之间的粘合相互作用。

粘合促进剂、连接层和预先处理 对聚合物相间的增强的粘合作用,表面能可以与内聚能密度相匹配,从而在添加或组合进程中可以将所述聚磷氮烯聚合物应用于硅酮弹性基底从而实现均匀且保形的接触。聚合物如 PDMS、Silastic<sup>®</sup>和其他类似硅酮弹性体的表面通常是疏水的,这意味着它们具有低表面能并因此不容易用亲水化合物或组合物涂覆。低表面能聚合物的另一特征是这种基底可以变得带静电并因此容易收集气氛中的灰尘粒子。为了实现良好清洁度、可湿性和

要涂覆的聚合物基底的改善的粘合性，这种基底可以预先用各种方法预处理来“活化”它们的表面。这种活化方法旨在增加所述基底的极性并提高表面能从而增加粘合力、可湿性和无静电和不沾尘特征。

因此，本文公开的方法可用于 Silastic<sup>®</sup>，其本身是包含许多二甲基乙烯基封端的二甲基硅氧烷的硅酮，其可以用来与胶乳（其本身是基于异戊二烯单元的聚合物）形成共聚物。异戊二烯和二甲基乙烯基示于下文。共聚的胶乳和 Silastic<sup>®</sup>材料的固化可以通过铂催化剂（添加型）或过氧化物固化（加热）来实现。上述方法可以用于加热和过氧化物固化对其有用的成型工艺，其中甲苯是常用溶剂而且过氧化苯甲酰是有用的固化剂。



二甲基乙烯基

异戊二烯

使用许多可以对聚合物表面提供足够表面活化的基底预处理实例。在这方面，一般方法包括，但不限于，使用含酸性、碱性或氧化性溶液的侵蚀性化学浴的湿化学处理。可将这种方法用于本发明中从而帮助将所述聚磷氮烯粘合和/或键合至硅酮或含硅酮基底。

在这方面，例如，可将聚合底物在（卤代）有机溶剂中泡胀然后用氧化性溶液处理，所述溶液包含含铬-硫酸、硝酸、过氧化物（过氧化氢）、过二硫酸盐、卡罗酸（过一硫酸， $\text{SO}_2(\text{OH})(\text{OOH})$ ）、臭氧等。其它预处理方法包括用溴饱和的水对聚合物基底的湿化学处理或使用基于碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物的碱性溶液的处理。更多其它处理包括用氢氟酸或钠单质来与聚酰亚胺表面反应从而引起表面能的所需变化。

表面处理技术的其它方面包括，比如，将聚合物基底暴露于火焰裂解、氟化、光化暴露于 X-射线或其它辐射、正离子化或负离子化和电子束辐射、电晕放电或等离子处理从而引起表面能的所需变化。后两种技术广泛地用于要涂覆的聚合材料的表面处理，简要说明如下。

电晕放电通常通过将聚合物基底暴露于产生的直流电、气氛电晕(火花)放电来进行,从环境中存在的空气中形成高反应性的臭氧,随后将聚合物基底的上表面与臭氧反应,形成氧化的、化学反应性的高表面能聚合物,适于进一步的键合用途。

其它等离子处理技术涉及在室温或稍高的温度下、在大气压或低压环境中从无机和有机气体中用 AC、DC 或微波产生的不同功率(通常是几百至几千瓦特)的等离子体来处理聚合物基底。无机和有机气体的实例包括,但不限于,单独的或适宜组合的氩、氦、氮、氢、氧化亚氮、氧、空气、氯化氢、氟、溴、氯、一氧化碳、二氧化碳、氨、甲烷、烷烃、芳族化合物、卤代烷烃和芳族化合物及其类似化合物。这种等离子体处理可以引起表面能和化学官能度的所需变化。

此方面用于含硅酮基底时,监测等离子体活化处理对含硅酮基底的影响从而验证表面能的变化是相对容易的。例如,一种此方法是在等离子体处理之前和之后测量基底的接触角。由于材料的疏水特性,天然塑料基底一般显示大接触角。在等离子体活化后,例如在氮/氧气氛中等离子体活化后,由于羟基在表面的产生使得所述基底表面亲水。所以,在等离子体活化后接触角会显著的下降。

所述等离子体活化处理对基底是很温和的,可以视需要重复数次。在基底接触角保持恒定后可以减少有效的表面处理需要的时间。基底蚀刻风险仅在长时间的连续的等离子体处理后发生,通常超过约 15 分钟。经处理的基底表面通常保持活化约十分钟到几小时,此时间可根据个体处理、维持活化表面的条件、活化表面在活化后可接触到的任意活性物质而变化。

一旦通过上述方法或类似技术将所述基底充分地清洁并活化,可进一步处理所述基底从而导致形成化学或物理活性的表面或者层所需的表面官能度,所述表面或者层用于所述聚磷氮烯与含硅酮基底反应、掺合、接枝或以其它方式结合。如前文对湿化学方法或干性技术的公开,所述聚合物基底可以与液态或气态的表面改性剂接触。

为在基于等离子体和电晕放电的技术中赋予所需表面官能度,可

以用例如气态氧在聚合物基底上产生羟基、羧基、醛基或过氧基。可以用氮赋予表面氨基或亚氨基官能度。另外，可以用氢来为硅酮表面提供氢化物官能度。所以，如本领域技术人员所理解，可以通过选择其中进行等离子体和电晕放电的试剂气体来定制表面官能度。

在将聚磷氮烯加至硅酮的前述方面中，可以用许多步骤和试剂来补充这些方法，从而有助于将本发明聚磷氮烯加至硅酮的方法。在一方面，化合物或组合物可包括在将硅酮与所述聚磷氮烯接触或者添加硅酮至所述聚磷氮烯的方法中，从而促进所述聚磷氮烯与硅酮的粘合。例如，可在将所述聚磷氮烯加至硅酮之前将粘合促进剂或间隔物加至硅酮表面，加至所述聚磷氮烯，掺合入硅酮或所述聚磷氮烯，接枝至硅酮或者键合至硅酮或所述聚磷氮烯。

不受理论限制地，在这方面，所述粘合促进剂可以改善所述聚磷氮烯与硅酮的粘合，通过将所述粘合促进剂偶联至硅酮和所述聚磷氮烯，例如，通过离子和/或共价键合，或通过其它能量更低的相互作用如范德华力或氢键相互作用，或其组合。在一方面，例如，可以通过硅酮的等离子体活化步骤，从而形成反应性部分如羟基化表面或者层，其可以键合至所述粘合促进剂或所述聚磷氮烯来增强所述聚磷氮烯对含硅酮基底的附着。

这方面中进一步地，所述粘合促进剂或间隔物可以包含极性端基，其实例包括，但不限于羟基、羧基、羧基、氨基、硝基等。此外，还可以使用 O-ED 型端基，其中“O-ED”表示烷氧基、烷基磺酰基、二烷基氨基或芳氧基，或者氮作为杂原子的杂环烷基或杂芳基。在此情况下，所述 O-ED 型端基可以是未取代的或被例如卤素原子如氯或氟取代。在这方面，氟-取代的 O-ED 基团效果良好。

在公开的另一方面中，所述粘合促进剂可以包含或选自单硅烷、寡硅烷、聚硅烷、单乙烯亚胺、寡乙烯亚胺、聚乙烯亚胺或环状聚磷氮烯前体。例如，对硅酮和聚磷氮烯表面的处理可以包括表面粘合促进剂，其包含乙烯亚胺单体、寡聚物或聚合物中间层(连接层)，其可以通过化学或物理互相作用反应、接枝或以其它方式键合至两种基底

表面。例如，化学相互作用可以通过可将中间(连接)层与硅酮和聚磷氮烯两者永久键合的适宜交联反应来实现。

许多方法可引起(聚)乙烯亚胺(PEI)连接层的交联，所述方法包括，但不限于，连接层、硅酮和/或聚磷氮烯复合层的反应，或者其组合，使用至少一种下述试剂。可用的交联试剂包括，但不限于，(二)醛(例如，对苯二甲醛)、烷基(二)卤化物(例如，二溴乙烷)、异氰酸酯和/或硫代异氰酸酯(例如，4-硝基苯基异硫氰酸酯、4-硝基苯基异氰酸盐酯)、活化的双键化合物(比如乙烯基、丙烯酸和/或丙烯腈化合物)、环氧化合物(比如表氯环氧丙烷或双环氧乙烷)，或通过与氰氨、脒、尿素或相关化合物形成稳定的酰胺。

此外，可以通过与羧酸、酰氯、羧酸、羧酸酐或其它反应性羧酸衍生物如氯乙酸乙酯形成缩合产物实现交联，形成稳定的酰胺。

将连接层键合至硅酮表面的另一种方法涉及使用受辐射时自发交联的光化学活性化合物如丙烯酸、乙烯基、硝基-芳族、氟-苯基、二苯酮基和/或偶氮-化合物。

这些交联剂中的任一种可以包含一种、两种、三种或更多的活性化学基团从而引起一-、二-或三-维聚合网络的形成，以在所述聚磷氮烯聚合物和含硅酮基底间造成合适的粘合作用。

将聚乙烯亚胺膜化学键合至硅酮基底表面的其它方式包括，但不限于，将乙烯亚胺单体(“氮丙啶”)气体与合适活化的硅酮表面反应。所述活化表面提供化学反应性单元，从而键合单体并引发后续单元的聚合。上述活性通常涉及本文描述的氧化性预处理方法从而形成表面硅酮羟基。

在本公开的一方面中，制备和活化硅酮的一种有用方法是通过等离子体活化硅酮表面，并将乙烯亚胺(氮丙啶)气体定量给料至等离子体室。在此方法中，在基底表面上形成均匀的或近似均匀的聚乙烯亚胺连接层。此方法的一个优点在于氮丙啶的共价键合，是由于位于二氧化硅/硅酮表面的羟基亲核进攻导致开环连接至基底并形成 C-O 醚键。余下的氨基官能度可以与其它氮丙啶分子反应，或者可以形成荷

正电的氨基基团的层，从而物理地吸引荷负电的聚磷氮烯聚合物膜。

其它旨在并入(聚)乙烯亚胺的硅酮表面的适宜化学活化方法可以包括，但不限于，将表面 Si-OH(羟基)基团转化为更具反应性的基团，例如卤素基团(F、Cl、Br 或 I)，特别是氯，通过使用氯化剂如亚硫酸氯、氯化磷、三氯氧磷和/或草酰二氯来转化。将无水，酞类(聚)乙烯亚胺(例如，溶于有机溶剂或使用乙烯亚胺气体)与这类活化(氯化)硅酮表面反应可以在所述硅酮表面产生均匀的或近似均匀的连接层。

也可以通过在硅酮和(聚)乙烯亚胺(PEI)间使用中间的(3-氨基丙基)三甲氧基硅烷(APTMS)层，从而将聚乙烯亚胺层结合至硅酮。然后在所述 APTMS 连接层的氨基端基与所述(聚)乙烯亚胺(PEI)的氨基间发生后续交联。在将烷氧基硅烷用作粘合促进剂的情况下，非常有用的优选溶剂是来自硅酮前体水解的类似醇，对 APTMS 来说是甲醇。

通过使用任意这些所描述的活化方法，可将(聚)乙烯亚胺膜以充分的表面粘合力沉积于硅酮表面或者层上，并随后与聚磷氮烯基底结合。

在本发明的一方面，可建立基底与连接层间的物理相互作用从而帮助结合硅氧烷与所述聚磷氮烯。术语“物理相互作用”意在包括这种相互作用如静电相互作用，单一的静电相互作用，例如通过形成离子对比如聚乙烯亚胺与羧基化合物反应所得的羧基铵盐，或者单一的带相反电荷的两个聚合表面的吸引力。

在本公开的另一方面中，所述粘合促进剂可以是有机硅化合物，比如氨基封端的硅烷，或者基于氨基硅烷、氨基封端的烯烃、硝基封端的烯烃和硅烷，或者烷基膦酸。各种硅烷基粘合促进剂可以包括脲基-和缩水甘油基-封端的硅烷，其对键合环氧树脂特别有用，硫醇或丙烯酰基端基，其可以用来键合基于插烯橡胶和丙烯酸酯的橡胶，或本文公开的其它基底。对于氟弹性体，通常优选基于胺和全氟代的硅烷。硅烷基粘合促进剂的其它实例包括 N-(2-氨基乙基)-3-氨基丙基三甲氧基硅烷、二[(3-三甲氧基硅烷)丙基]-乙二胺和其它可商购的功能硅烷试剂。在一方面，特别有用的硅烷基粘合促进剂是(3-氨基丙

基)三甲氧基硅烷(APTMS)。

在普通化学蒸气沉积和等离子体聚合技术中,预先清洁并活化的聚合物基底可进一步与不饱和的、可交联的、单体的、成链的反应气体反应,所述气体在等离子体条件下在所述基底上形成高度交联的聚合物涂层。例如,适宜的气体包括乙烯亚胺、烯丙基胺、氰基乙烯、乙炔或其它类似化合物,特别是不饱和化合物。这种等离子体聚合膜和改性的表面或者层可以充当粘合促进性连接层,用于进一步键合其它聚合物膜,包括聚磷氮烯膜。

在另一方面,作为替代或另外的使用蒸气沉积和/或等离子体聚合技术的步骤,还可以对活化表面进行液体处理,其涉及表面活性剂如单体、寡聚或聚合的阴离子、非离子或阳离子表面活性剂的溶液,或者一般地涉及向所述表面赋予正电、负电、离子或任何其它所需特定官能度的化合物。这些功能化且分别带电的基底表面可以充当粘合促进性连接层,用于进一步键合其它聚合物膜,包括聚磷氮烯膜。

在本公开的另一方面,能够帮助硅酮基底与所述聚磷氮烯结合的其它基底反应可以包括将溶液中的单体、寡聚或聚合部分接枝至等离子体活化的基底。适宜的化合物也可以作为未交联的、非聚合的单体、寡聚体、多聚体溶液来涂覆。适宜的化合物的实例,包括,但不限于(寡聚-、多聚-)乙烯亚胺、(寡聚-、多聚-)氯化二烯丙基二甲基铵、(寡聚-、多聚-)环氧乙烷、(寡聚-、多聚-)丙烯酸酯和(寡聚-、多聚-)硅烷,然后可将其聚合并接枝至所述基底。所述聚合-接枝方法可以这样进行:物理上使所述经涂覆的基底受热或经受(正电/负电)电离辐射、光化辐射、X-射线辐射、UV-光,或者化学上采用热固化或光固化、基于过渡金属的过氧化物-、偶氮-和其它本领域已知的一般聚合催化剂。

在另一方面,可以采用其它步骤与前文所公开的活化方法和其它步骤相结合,用于将本发明聚磷氮烯加至含硅酮基底。例如,所述基底可以用清洁剂如化学清洁剂来处理,或者可对所述基底作其它处理,从而清除所述基底表面或者层上的污染物。这些方法可以包含用化学

试剂洗涤所述基底，所述化学试剂比如是可以侵蚀含硅酮基底的氧化剂、酸性溶液、碱性溶液或还原剂。可选地还可采用单独的干燥步骤。

在另一方面，本公开提供制造医疗装置的方法，所述装置包含聚有机硅氧烷与本发明聚磷氮烯的组合。本公开还提供将改善特性赋予所述医疗装置的方法，通过，例如，减少细胞硬壳形成，降低血栓形成的严重性，改善所述医疗装置的抗排异反应性。本公开还提供将抗菌和/或抗血栓形成的特性赋予包含聚有机硅氧烷的医疗装置的方法，所述方法包含将所述聚有机硅氧烷加至至少一种本发明聚磷氮烯或者将所述聚有机硅氧烷与至少一种本发明聚磷氮烯组合。

参考图 1 到 3，给出一系列扫描电子显微镜 (SEM) 图像，从而说明本发明可以将生物相容性赋予装置的事实。图 1 到 3 是 Silastic<sup>®</sup> Foley 导管的表面图像，在包含大肠杆菌的人工尿液中温育 3 天后拍摄。在图 1 中 (1600×)，所述 Silastic<sup>®</sup> Foley 导管用本发明的聚[二(2, 2, 2-三氟乙氧基)]磷氮烯来处理，然后经过 3 天温育期。在图 2 (550×) 和图 3 (1600×) 中，所述 Silastic<sup>®</sup> Foley 导管不用任何聚磷氮烯处理，然后经过 3 天温育期。如这些 SEM 数据所示，在 3 天温育期结束时未观察到经聚磷氮烯-处理的 Silastic<sup>®</sup> 导管有明显的钙化或矿化 (图 1)，而未处理的 Silastic<sup>®</sup> 导管在 3 天温育期后显示明显的钙化 (图 2 和 3)。因此，图 2 和 3 样品清楚地显示更多的晶体形成，其中所述矿物沉积显现为针状矿物。所以，在另一方面，本公开还提供减少含聚有机硅氧烷装置的钙化的方法，包含将聚磷氮烯加至所述聚有机硅氧烷，所述装置与人或动物身体或器官的组织或流体相接触。如本文所描述，此方法也不限于所述聚有机硅氧烷和聚磷氮烯成分的具体处理，例如，可以以任意方式涂覆、掺合、混合、接枝、键合、制层或组合所述聚有机硅氧烷

总的来说，本公开提供方法和装置以及相关发明，其中将聚磷氮烯加至含硅酮装置从而相对无所述聚磷氮烯的装置为所述装置提供增强的更优越的特性。特别地，所述硅酮-聚磷氮烯装置具有增强的抗菌性、抗血栓形成性、增强的流动特征、增强的润滑性、增强的生物相



容性、增强的抗降解性和抗排异反应性。

本发明还通过下述实施例进一步举例说明，这并不以任意方式解释为对其范围进行限制。正相反，应清楚地理解本领域技术人员在阅读本文的说明后可找到各种其它的方面、实施方式、变化和其同等方法，而不背离本发明的主旨或权利要求的范围。

应理解本发明不限于特定的装置、基底、硅酮类型、聚磷氮烯或其它本文所描述的发明中使用和公开的化合物，以及下述实施例。上述各种都可变化。此外，还应理解本文所用的术语旨在描述具体方面或实施方式，而不是意在限制。如果在通过引用并入的任意参考文献中使用的用法或术语与本公开中的用法或术语有矛盾，以本公开的用法和术语为准。

除非另有说明，份额用重量表示，温度用摄氏度表示，除非另有规定，压力是或者接近大气压。本发明聚磷氮烯的制备实施例中使用聚[二(三氟乙氧基)磷氮烯] (PzF) 聚合物的合成，其按照 U.S. 专利申请公开 No. 2003/0157142 来制备，据此将其全文通过引用并入。

除非另有说明，当公开或要求保护任意类型的范围时，例如分子量、层厚、浓度、温度等的范围，旨在公开或要求保护这种范围可合理包含的各个可能数字，以及其中包含的任意子范围。例如，当申请人公开或要求保护具有某些数量的原子如碳原子的化学部分时，申请人意在公开或要求保护这种范围可包含的各个可能数字，与本文的公开一致。因此，在公开烷基取代基或基团可以具有 1 到 20 个碳原子时，申请人意在说明所述烷基基团具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子。在另一个实施例中，在公开涂层厚度是一个单层到约  $1\mu\text{m}$ 、或约一个单层到约  $2\mu\text{m}$ 、或约一个单层到约  $3\mu\text{m}$ 、或约一个单层到约  $4\mu\text{m}$ 、或约一个单层到约  $5\mu\text{m}$ 、或约一个单层到约  $10\mu\text{m}$  等时，意在包括公开范围内的子范围，比如，例如，约  $1\mu\text{m}$  到约  $5\mu\text{m}$  的厚度，和约  $3\mu\text{m}$  到约  $10\mu\text{m}$  的厚度。因此，如果出于任何原因，例如申请人在提交申请时未获知某参考文献，申请人选择要求保护比公开的整个范围更少的内容时，申请人保

留或排除按某范围或类似方式可要求保护的集合中的任意个体成员以及所述集合中任意子范围或子范围组合的权力。

## 具体实施方式

### 实施例

下面提供关于本公开的分子量和分子量确定的一般信息。在本发明装置和方法中使用的典型聚磷氮烯是分子量一般是约 10 百万 kg/mol 到约 25 百万 kg/mol, 相当于约 85000 到约 215000 的  $n$  值, 其中用聚合物中的重复单体单元的数目  $n$  表示聚合度。

通过至少一种下述方法来确定聚磷氮烯的分子量大小。

a) 粘度测量法。粘度测量在四氢呋喃溶剂中进行, 根据 S. V. Vinogradova, D. R. Tur, V. A. Vasnev, "Open-chain poly(organo-phosphazenes). Synthesis and properties", Russ. Chem. Rev. 1998, 67 (6), 515-534。用稀释系列来确定聚[二(三氟乙氧基)磷氮烯]在四氢呋喃溶剂中的溶液的相对粘度。然后通过将减少的粘度外延至浓度为零来计算固有粘度。然后用 Mark-Houwink 方程来帮助确定分子量。

b) 凝胶渗透色谱法。凝胶渗透色谱法 (GPC) 也称为尺寸排阻色谱法, 按照 T. H. Mourey, S. M. Miller, W. T. Ferrar, T.R. Molaire, Macromolecules 1989, 22, 4286-4291 中提供的方法在环己酮中进行。

粘度测量和 GPC 方法都给出了统一的结果, 误差范围在  $\pm 2 \times 10^6$  g/mol 分子量以内。所述 GPC 分析显示单峰分子量分布, 通过小于约 1.6 的尖锐多分散度指数证明不存在寡聚物。多分散度值通常在约 1.2 到约 1.4 的范围。

### 实施例 1

#### 等离子体清洁和活化的一般方法

通过 1-30 分钟低压 (一般是 0.01-10 毫巴) 下的等离子体处理实现基底清洁和形成粘合促进剂分子的反应性附着位点, 在真空室内使

用 70-100/0-30 (v/v) %的(氮气或氩气)/氧气混合物作反应气体混合物。所述氮气/氧气等离子体本身通过各种强度的 RF 激发来形成, 最优选但不限于可变功率 100-300 瓦不同的频率 13.56 MHz 的交流电场。反应在室温下进行。为避免基底过热, 可使所述 RF 场周期脉冲从而散发所产生的热量。来自普遍存在的有机物质的偶生碳、硅酮油和来自硅酮弹性体产物处理的其它残余污染物, 即由此通过与高反应性等离子体反应从基底表面除去。

通过吹洗上述室腔除去产生的气态反应产物。所述基底表面通过等离子体处理稍稍变得粗糙, 从而导致增加的界面接触面积。所述反应性氧其等离子体产生富集羟基的荷负电基底表面, 特别适于接枝单体、寡聚和/或聚合硅烷、荷正电的表面活性剂、聚电解质等。低压等离子体处理的另一个优点基于所得的湿润特征。例如, 经等离子体清洁并活化的基底可以通过液体改性剂来均匀地湿润, 其可导致对所述基底更深的渗透和更有效的表面改性。

## 实施例 2

### 硅酮表面的等离子体清洁和活化的方法

将来自 NuSil 的硅酮 RTV 化合物在经预先清洁的玻璃棒(长度 60 mm; 直径 1mm)和光学显微镜玻片上涂覆为 1 mm 厚的膜。在室温和环境湿度下使所述硅酮化合物固化 24h。在  $\leq 5$  毫巴的 20/80 (v/v) %  $O_2/N_2$  气氛中对基底进行 120 秒的脉冲等离子体处理, 使用 IImvac PlasmaClean-4 等离子体室。以 10 秒间隔周期地中断处理, 从而等离子体处理总时间为约 1 分钟。重复此方法数次, 并在每次处理后确定与水的动态接触角。重复此过程直到实现完全的表面活化, 这通过接触角不再被改变来测定, 甚至在延长等离子体暴露时间的情况下亦如此。作为结果, 确定大约两次 1 分钟(共 120 秒)的处理对完全的表面活化已足够。将装置部件从等离子体室移除后, 用 Dataphysics DCAT 1.2 Wilhelmy 天平对全部部件进行接触角测量。先用 Pt 标准板对水来校准 Wilhelmy 天平, 此后用正全氟己烷来确定各装置部件的湿润长

度，将此值用于测量对水的动态接触角。在每个连续的涂覆步骤后重复此方法。

所述 RTV 硅酮化合物显示非常高的水接触角，天然状态下超过  $90^\circ$ 。所述等离子体活化处理引起硅酮基底上的接触角的大大下降，这意味着氨基硅烷粘合促进剂与所述硅酮表面的键合更容易而且所述聚磷氮烯涂层溶液的展开更良好。在所述等离子体处理后对任意表面未观察到光学变质。第二次等离子体处理未引起接触角的进一步降低，所以，一次 120 秒的处理时间对稳定的表面改性已足够。

### 实施例 3

#### 可选的湿清洁和活化的一般方法

作为对等离子体清洁和活化方法的延伸或者单独的步骤，可对硅酮弹性体和任何其它聚合物基底进行湿化学处理从而增强附着基团的官能密度，所述附着基团适于所述聚磷氮烯特定粘合促进剂在表面上的键合。这种处理被用来增加粘合强度。

所述湿化学处理包括将所述基底浸没入 1-10%、或 1-20%、或 1-30%、或 1-40%、或 1-50%、或 1-60%、或 1-70%、或 1-80%、或 1-90% 或更高浓度的碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物水溶液，持续 1-30 分钟或更长时间。上述氢氧化物溶液可以包含用于硅酮弹性体基底的有机泡胀溶剂或试剂，从而实现所述氢氧化物溶液向所述聚合物基底的更深渗透。在这方面，例如，所述泡胀溶剂可以选自醇或有机胺。例如，膨胀剂可以选自甲醇、乙醇、异丙醇、1,2-乙二醇、乙醇胺、乙二胺、二异丙胺或本领域已知的其它典型膨胀剂，或其任意组合。从而，只要所选氢氧化物化合物的溶解度允许，这些膨胀剂可以以任何浓度存在于氢氧化物水溶液中。在一个实施方式中，使用 7:3 (v/v) 异丙醇/水混合物中的 5 (w/v)% 的含水 KOH 溶液。

在湿化学处理后，用去离子水长时间冲洗所述基底，直到除去所有残余碱。所述冲洗介质可选地可以包含适宜量的 EDTA 或醋酸，用来中和并同时络合可干扰后续处理的金属离子。也可以最后用水冲洗并

在高温下或真空下干燥样品基底，无论是否与此可选的清洁和活化方法一起使用。

#### 实施例 4

##### 湿化学处理方法

为评价等离子体清洁和活化效果，检验活化的 100%全硅酮导管上的表面带电和羟基密度，使用荷正电的荧光染料 Pyronin G。

制备 7:3 (v/v) 异丙醇/水混合物中的 5 (w/v)% 的含水 KOH 溶液。经等离子体处理的 100%硅酮管道基底浸入并保持在上述溶液中，持续 15 分钟，此后通过将所述管道基底浸入 10 mM HOAc 溶液中 30 分钟来将其中和。在此中和步骤后，用去离子水冲洗样品三次。然后在约 60 °C 下的对流炉中干燥上述管道样品约 1 小时。

在上述湿处理过程后，将样品浸入在 0.1 M 磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 溶液中配制的 250 mg/L Pyronin G 溶液，持续约 120 分钟，此后取出所述样品，用去离子水彻底冲洗，空气干燥。然后在传导照明下用 0.65(放大的光学显微镜来评价上述样品。

评价结果显示，对硅酮弹性体的表面羟基化来说，等离子体处理并随后浸入碱性 KOH 溶液(KOH 5 (m/v)%，3:7 (v/v) 异丙醇:水)将产生用于硅烷粘合促进剂的共价键合的优异负表面电荷。

#### 实施例 5

##### 用粘合促进剂对硅酮弹性体进行表面改性的一般方法

聚磷氮烯表面活性剂与所述基底的键合可以在经等离子体活化的基底存在下通过在反应室中蒸发粘合促进剂来增强，使用动态真空并视需要加热。在基底的等离子体清洁期间或之后即刻，通过将气态粘合促进剂引入等离子体室，也在等离子体室内部进行粘合促进剂的沉积。为获得足够蒸汽压的粘合促进剂，需要合适的和尺度正确的真空泵，例如，旋转和涡轮分子泵的组合或其它适宜的真空源。

在引入除 N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> 或 Ar/O<sub>2</sub> 混合物以外的反应气体的同时进行等离子体放电可以从其它情况下的惰性物质形成反应性部分。所以，可以通过

在分子本身上形成额外的附着位点来增强粘合促进分子的反应特性。例如，可以通过六氟苯或其它在基底存在下通常是惰性的含氟无机或有机化合物的等离子体激发来沉积出氟聚合物膜。这种聚合物膜可以改善表面特性，从而改善聚磷氮烯的粘合，不需要粘合促进剂。

## 实施例 6

### 硅烷基粘合促进剂的一般沉积方法

可以在液相或气相中进行硅烷化方案。进一步地，可以在含水或无水条件下进行液相方法，一般采用有机溶剂，其中水的存在和浓度不定。例如，硅氧烷表面衍生化普遍采用的方法是在无水有机溶剂或含水有机溶剂中进行的。在此情况下，水中即使存在痕量的水也可在反应介质中导致与表面接枝反应平行的自催化水解和随后的硅氧烷化合物的聚合。所以，含水条件可以导致硅氧烷的多层沉积，而无水反应介质在真正的硅氧烷单层的形成中更加优选。

在含水反应介质中的反应于环境条件下更容易进行并且通常在基底上实现硅氧烷聚合物更完全的表面覆盖。然后加热处理所述基底，引起聚合物层交联，从而加强聚合物和基底间的粘合力。基于先前使用的 Stenger 硅烷化方法，引用如下，膜厚的给定文献值通常从较低的限制范围，约 4 Å 到约 6 Å，15 分钟反应时间，变化至约 50 Å 到约 100 Å，24 -72 小时反应时间的范围。交联前的接触角是约 20° 到约 30°，在交联后升高至约 45° 到约 55°。参见：Stenger 等人，*J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 8435-8442; Bascom, W., *Macromolecules* 1972, 5, 792-798; Heiney 等人，*Langmuir* 2000, 16, 2651-2657; Charles 等人，*Langmuir* 2003, 19, 1586-1591; 和 White 等人，*Langmuir* 2000, 16, 10471-10481。

在无水液体环境中进行的方法更加接近理论预测的单层厚度 8.5 Å。如果在回流条件下进行，可以省略单独的交联步骤，而所得接触角在约 45° 到约 55° 的范围内。仔细并彻底的除去痕量水从而防止含水环境中可发生的聚合物硅氧烷聚集体形成。参见：Sligar 等人，

Langmuir 1994, 10, 153-158; Vincent et al (Vandenberg method) Langmuir 1997, 13, 14-22。还参见: Langmuir 1996, 12, 4621-4624; Langmuir 1995, 11, 3061-3067; 以及 Haller 和 Ivan, J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 8050-8055。

也在气相中进行硅烷化。此方法可以实现与无水液相沉积技术相同的膜品质, 而没有在基底上形成聚合物聚集体的风险。无论此方法在真空或大气压条件下进行, 较大的聚合物聚集体都缺少足够的蒸汽压来被带到气相中; 所以, 聚集体不在基底上沉积。此外, 在交联或暴露于湿气之前, 可以在富集硅烷的环境中温育基底后, 用除去物理吸附的硅烷的方法与所述硅烷化技术结合。通过在动态真空下除去未反应的硅烷来实现上述方法。气相与液相沉积的混合方法使用在回流下的溶剂来在基底表面上沉积硅烷, 从而实现类似结果而无需单独交联步骤。(参见: J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2950-2953; J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 8050-8055; Haller 和 Ivan, Langmuir 1993, 9, 2965-2973; Langmuir 1995, 11, 3061-3067)。

因此, 如本文所公开, 使用粘合促进剂的硅酮弹性体的表面改性是在本发明范围内将硅烷沉积在含硅酮基底上的优选方法。然而, 不难通过本领域已知的前述硅烷化方法来沉积聚磷氮烯-特定硅烷粘合促进剂。

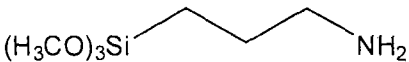

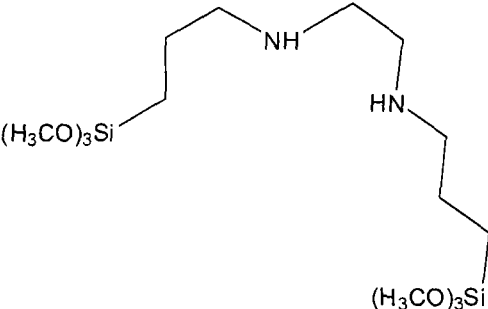
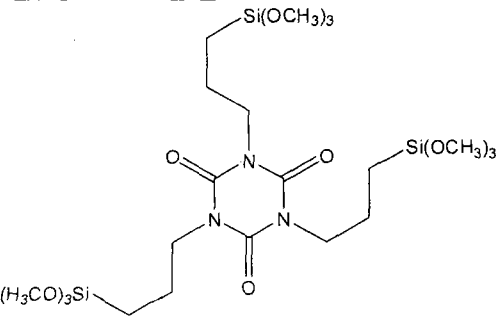
## 实施例 7

### 基底硅烷化方法

在如上所述的等离子体活化后, 将不同硅酮基底置于不同干燥器中, 并将 10  $\mu\text{L}$ 、50  $\mu\text{L}$  或 200  $\mu\text{L}$  的 (3-氨基丙基) 三乙氧基硅烷 (APTES) 样品置于所述基底下, 在密闭的培替氏培养皿中。将所述干燥器抽真空至  $1 \times 10^{-1}$  毫巴的压力, 此后关闭真空线形成静态真空。在所述干燥器中温育 30-60 分钟后, 再次打开真空阀, 在动态真空下除去物理吸附的硅烷, 压力为约  $1 \times 10^{-2}$  毫巴以下。然后在 60°C 下对样品进行加热处理约 30 分钟到约 60 分钟从而交联氨基硅烷层。在本文所述的聚磷

氮烯涂层评价中，使用八片相同的“氨基硅烷化”硅片作为标准基底。经等离子体活化后，在气相中硅化全部基底，此过程将全部基底的接触角提高至文献报道范围 65-75°。

还测试了其它粘合促进剂从而显得有效促进含硅酮基底与聚磷氮烯膜特别是聚[二(2,2,2-三氟乙氧基)磷氮烯]间的强粘合力。所测其它粘合促进剂是：N-甲基-氮杂-2,2,4-三甲基硅杂环戊烷；2,2-二甲氧基-1,6-二氮杂-2-硅杂环辛烷；(3-三甲氧基硅烷基丙基)二亚乙基三胺；对下述各项列出接触角：

粘合促进剂	接触角 CA (H <sub>2</sub> O)
 (3-氨基丙基)三甲氧基硅烷 (APTMS)	120.81 ± 4.79°
 N-(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)甲烷二胺	119.82 ± 4.82°
 N <sup>1</sup> , N <sup>2</sup> -二(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)乙烷-1,2-二胺	114.59 ± 0.98°
 1,3,5-三(3-(三甲氧基硅烷基)丙基)-1,3,5-三嗪烷-2-4-6-三酮	115.65 ± 0.13°



## 实施例 8

### 喷雾涂覆聚磷氮烯掺合物的方法

A. 基底的制备。将一组硅酮基底切成 2.0 cm × 3.6 cm 的片段，用浸湿丙酮的不含棉绒的擦拭布擦干净，用纯丙酮冲洗，用氩气流吹干。将这些预先清洁的基底转移至等离子体室并在 0.1 毫巴下经等离子体处理约 8 分钟。将样品从所述室中移出后，用各种包含聚[二(2, 2, 2-三氟乙氧基)磷氮烯] (PzF) 的 (3-氨基丙基) 三甲氧基硅烷 (APTMS) 粘合促进剂溶液来喷雾涂覆所述样品。这些 APTMS/PzF 喷雾涂覆溶液如下制备。

B. 聚磷氮烯 (PzF) 储备溶液和稀释溶液的制备 乙酸乙酯 (EtOAc)-聚[二(2, 2, 2-三氟乙氧基)磷氮烯] (PzF) 储备溶液制备如下。将 20 g 的 PzF 样品与 898 g 的 EtOAc 组合，浓度 (C) 如下：C = 20.0 mg PzF/mL 储备溶液、21.8 mg PzF/g 储备溶液或者 22.2 mg PzF/g EtOAc。视需要使用 EtOAc/乙酸异戊酯 (IAA) 混合物来稀释上述储备溶液，从而提供所需重量/重量比的 PzF 喷雾涂覆溶液。出于此目的使用 EtOAc: IAA 重量比为约 1:1 (重量/重量) 的 EtOAc/IAA 混合物。例如，将 150 g 的储备溶液 (PzF/EtOAc) 与包含 1925 g 的 EtOAc 和 1925 g 的 IAA 的 EtOAc/IAA 混合物组合从而提供 PzF 浓度为 C (PzF) = 0.82 mg PzF/g 的喷雾涂覆溶液。

C. APTMS/PzF 喷雾涂覆溶液的添加。使用 PzF 的 EtOAc/IAA 稀释溶液，制备下述 (3-氨基丙基) 三甲氧基硅烷 (APTMS) 喷雾涂覆溶液。APTMS 的重量%数被报道为 APTMS 相对喷雾涂覆溶液中的 PzF 重量的重量百分比。

1. 1% APTMS/PzF。通过混合 4000 g 的稀释 PzF 溶液和 33.4 mg (32.9  $\mu$ L) 的 APTMS 来制备喷雾涂覆溶液。所述 4000 g 的稀释 PzF 溶液制备自如上提供的 150 g 储备溶液 (PzF/EtOAc)、1925 g 的 EtOAc、1925 g 的 IAA。APTMS 的最终浓度是约 8.2  $\mu$ L / kg 喷雾涂覆溶液。APTMS 比 PzF 的最终浓度是约 1%，即相对所制备的喷雾涂覆溶液中的 PzF 重量。

2. 5% APTMS/PzF. 如上文刚描述的, 通过混合 4000 g 的稀释 PzF 溶液和 167 mg (164.4  $\mu\text{L}$ ) 的 APTMS 来制备喷雾涂覆溶液, 从而提供具有约 41.1  $\mu\text{L}/\text{kg}$  喷雾涂覆溶液的 APTMS 浓度的喷雾涂覆溶液。APTMS 比 PzF 的最终浓度是约 5%, 即相对所制备的喷雾涂覆溶液中的 PzF 重量。

3. 10% APTMS/PzF. 如上文刚描述的, 通过混合 4000 g 的稀释 PzF 溶液和 334.1 mg (328.8  $\mu\text{L}$ ) 的 APTMS 来制备喷雾涂覆溶液, 从而提供具有约 82.2  $\mu\text{L}/\text{kg}$  喷雾涂覆溶液的 APTMS 浓度的喷雾涂覆溶液。APTMS 比 PzF 的最终浓度是约 10%, 即相对所制备的喷雾涂覆溶液中的 PzF 重量。

D. 喷雾涂覆方法。对每种喷雾组合物, 将总量 10 mL 的所述 APTMS/PzF 喷雾涂覆掺合物喷雾至所述基底。通过使用注射泵的双进料喷嘴泵出液体, 速率 20mL/h, 并用大约 4 巴的压缩氩气来雾化。对每种样品将各基底和所述喷雾嘴的距离调至 20 cm。涂布 APTMS/PzF 喷雾涂层后, 将所述各基底置于 60 $^{\circ}\text{C}$  下的干燥炉中, 都持续约 30 分钟, 从而除去残余溶剂并使 APTMS 交联。

E. ASTM 分层试验。将经喷雾涂覆的膜置于光学显微镜下, 在 2.5 $\times$ 、5 $\times$ 和 10 $\times$ 放大下评价各膜的形态。为进行磨损实验, 用 ASTM 分层试验盒中的划线工具将各样品膜以 90 $^{\circ}$  角切割两次, 得到 2 mm  $\times$  2 mm 的正方形。所用试验盒是 Gardco, P-A-T 型号的粘合试验盒, 按 ASTM D-3359 操作。所用试验胶带是 Permacel, P-99, 聚酯/纤维包装胶带, 规格已知。将所提供的试验胶带置于所制备的膜上, 牢固地刷在基底上, 2 分钟后从所述膜表面剥下。在使用试验胶带之前和之后评价所述成形膜。此试验显示用 10% APTMS/PzF 涂覆溶液喷雾的膜具有最大的粘合力增加。大约 90% 的初始膜表面在除去胶带后没有变化。进一步地, 将所述 PzF 溶液与增加浓度的 APTMS 掺合从而增加所述 PzF 溶液的湿润行为并引起连续的更小的粒状结构。

F. 膜的分层倾向。所述 PzF 喷雾涂覆溶液中 APTMS 含量的逐渐增加在施加机械应力时引起所述 PzF 膜的增加的粘合力改善。对包含

5% (wt%) APTMS 的 PzF 溶液(相对于喷雾溶液中的 PzF 质量含量), 首先观察到明显差异。在 10%浓度, 粘合力非常好并且 90%的膜面积在施加机械应力后保持不变。

喷雾涂覆溶液中的 APTMS 与 PzF 的组合具有两种有益作用。首先, 其导致 PzF 溶液在基底上的改善的湿润能力, 并且降低不利的去湿润作用, 由此消除 PzF 膜的起皱。作为结果, 观察到更均匀的涂层形态。

其次, 喷雾涂覆溶液中的 APTMS 与 PzF 的组合大大增加所沉积的 PzF 膜对基底的粘合力。相比用 PzF 涂覆 APTMS 单层或多层基底, 通过直接掺合氨基硅氧烷形成的聚合物与 PzF 获得的界面粘合导致更佳的粘合力。不受理论限制地, 据信两个界面间互穿网络的形成创造大得多的表面接触面积, 具有更多的膜附着位点。

加入 APTMS 对 PzF 膜的一般接触角没有不利作用, 对全部基底其都保持在  $90^\circ$  以上。

## 实施例 9

### 用聚磷氮烯涂覆含硅酮导管

将各种可商购的泌尿导管切成 2 cm 片段并用 20 mg/mL 的 PzF 溶液涂覆。一组样品用作标准, 而其它组用粘合促进剂预处理。通过光学显微镜和荧光染色来检验样品。在涂覆后进行分层试验。所用泌尿导管(尺寸 14-20 FR, Foley 型)提供于表 2。

表 2. 聚磷氮烯涂覆中使用的含硅酮导管样品。

制造商	导管类型	商品名	导管材料
Mentor	16 FR Foley	FOLYSIL	100%硅酮
	16 FR Foley	FOLATEX	硅酮涂覆的胶乳
Kendall / Tyco	16 FR Foley	ARGYLE	100%硅酮
	16 FR Foley	KENGUARD	硅酮涂覆的胶乳
Rusch / Teleflex	16 FR Foley	SILKOMED	100%硅酮
	16 FR Foley	SILKOLATEX	硅酮涂覆的胶乳
CR Bard	16 FR Foley	BARDEX	100%硅酮
	18FR Foley	BARDEX	100%硅酮
	14FR Foley	BARDIA	硅酮涂覆的胶乳
	16 FR Foley	BARDEX	硅酮涂覆的胶乳
	20FR Foley	BARDEX	硅酮涂覆的胶乳
	16 FR Foley	SILASTIC	硅酮涂覆的胶乳

A. 等离子体处理。在 Diener Electronics Femto 等离子体室中对样品进行等离子体活化约 120 秒。在低于 5 毫巴的压力下将体系抽真空，将普通空气引入所述室内作为操作气体，此后开始所述等离子体方法。此后将所述室通气，对样品进行氨基硅烷化。

B. 氨基硅烷化。将经等离子体处理的样品置入包含 10  $\mu\text{L}$  APTMS 的 Schlenk 管，然后将其与标准真空线连接。将所述管抽真空，并在低于  $1 \times 10^{-1}$  毫巴的动态真空下保持 60 分钟。此后，将样品  $65^\circ\text{C}$  下的干燥炉中保持约 60 分钟，从而导致氨基硅氧烷粘合促进剂的交联。

C. 浸入涂覆。将经过氨基硅烷化的样品部分地浸入 PzF 浸渍涂覆溶液并在 1 分钟的短暂停留时间后以 9 mm/分的预设速度取出。所述 PzF 溶液基于溶于乙酸乙酯的 OF 282 ( $11.4 \times 10^6 \text{ gmol}^{-1}$ )。

D. 分层试验。通过固定未涂覆部分将经涂覆的样品固定起来，紧握经涂覆的管部分。将经涂覆部分拉过施加压力的区域数次(约 4 次)。

E. 结果 等离子体预处理并未引起各所测材料的可检测的不利光学变化，但其确实带来了需要的表面能增加，由此在涂覆过程中增加 PzF 溶液浸润底物表面的倾向。等离子体预处理还有助于在处理前尽量减少表面污染并在氨基硅烷化前提供表面活化。在氨基硅烷化或裸胶乳基底间仅存在边际可测的差异，但是 Silastic<sup>®</sup>硅酮弹性体和硅酮材料从氨基硅烷化过程中获得更多益处。

进一步地，对在低于约 5 mg/mL 的乙酸乙酯中的 PzF 浓度下涂覆基底观察到，经处理的基底的疏水性增加并不多。在大于约 5 mg/mL 的浓度下，包括在大约 10 mg/mL 或以上，观察到 PzF 对水的典型不浸润行为。

在基底完全干燥后，全部泌尿导管的敏感球部分都可以容易地在适中压力(0-1.5 巴)下膨胀，而不造成球破裂或 PzF 膜分层。

通常地，所述 PzF 膜的分层仅在天然基底和经涂覆基底的界面边界发生，还需高负荷的机械应力。从未发现所述 PzF 层变得从所述硅酮、Silastic<sup>®</sup>或胶乳基底完全脱离。

此实施例显示经硅酮涂覆的胶乳导管能以简单方式来涂覆，而没有任何去浸润作用或缺少 PzF 粘合力。对水的接触角升高立即显现出所述涂覆作用。通过用 APTMS 作粘合促进剂的预处理改善在机械应力下的 PzF 涂层的粘附力，APTMS 交联所需的天然基底的热稳定性在所用条件下是足够的。还观察到，从 100%硅酮制得的导管也可以用与胶乳材料类似的方法来涂覆，而基于硅酮弹性体的导管材料如 C. R. Bard Silastic® Brand 在浸润倾向和 PzF 粘合力方面处于所述乳胶和纯硅酮的之间。

该涂覆研究进一步证明，绝大多数通常可获得的导管材料可以成功地用乙酸乙酯中高于约 10 mg/mL 浓度的 PzF 溶液来涂覆，而不引起对所述导管的敏感部分的任何可察觉损伤。因此，在用于所述导管上的条件下 PzF 粘合力是足够的，并且这种粘合力应耐受产生自导管弯曲和插入或取出导管的一般机械应力。所以，从硅酮涂覆的胶乳、硅酮®或 100%硅酮聚合物制得的导管很适于应用 PzF 膜。通过在涂覆过程中保持导液孔打开，可以同时涂覆所述导管的内腔和外表面。此外，导管的充气口不受此涂覆方法影响。

## 实施例 10

### PzF 涂覆的导管的特性

评价了两类硅酮管道材料(16 French 尺寸 × 长度 11 cm 或 20 cm)的摩擦和涂覆耐受性，所述材料是 100%硅酮制成的橡胶材料以及包含乳胶和硅酮的材料。按上述方法用 PzF 涂覆两类管道。用 FTS5000 摩擦力试验系统(Harland Medical Systems)来评价 PzF 涂层的润滑性，其可以通过将试验样品拉过以可编程力夹住的两个硅酮橡胶垫片同时地测定表面摩擦力和涂覆耐受性。对各试验样品循环十五次，在此试验中使用 300 g 的夹力。记录 15 次循环操作的平均拉力。

结果显示，在经涂覆的所述硅酮或所述硅酮/胶乳的管道样品上未观察到 PzF 分层。平均拉力的初步结果总结在下面的表 3 中：

表 3. 涂覆 PzF 的管道相比未涂覆的对照管道的润滑性

管道样品	平均拉力 (g $\pm$ SD)	平均摩擦力
经涂覆的硅酮	348.2 $\pm$ 44.7	1.161
未经涂覆的硅酮	460.4 $\pm$ 32.0	1.535
经涂覆的胶乳/硅酮	342.7 $\pm$ 10.0	1.142
未经涂覆的胶乳/硅酮	475.0 $\pm$ 0	1.583
经涂覆的胶乳/硅酮	567.9 $\pm$ 10.04	1.893
未经涂覆的胶乳/硅酮	689.3 $\pm$ 25.24	2.298

这些结果显示用 PzF 涂覆的硅酮导管和胶乳/硅酮导管具有明显降低的摩擦力从而具有明显增强的润滑性。

#### 实施例 10

对 PzF 涂覆的硅酮管道的生物学评价：细菌粘附和生物膜形成

对两类硅酮管道材料作评价，即 Silastic<sup>®</sup>材料和包含乳胶和硅酮的材料。按上述方法用 PzF 涂覆大约 30 cm 和 16 French 尺寸的两类管道。评价两类样品的细菌粘附和生物膜形成，使用含大肠杆菌的人工尿液培养基。该评价采用两种分开的测试方法：a) 动态连续流动方法；和 b) 静态方法或分段测试，如下所述。

A. 连续流动测试。将经或未经 PzF 涂覆的管道的各样品装入含有四个平行通道(每根管道一个通道)的测试系统中的各通道。将整个系统置入 37°C 下的温育器中，与人工尿液的连续流平衡至少 30 分钟，然后接种 37°C 下在人工尿液培养基中事先生长的大肠杆菌(ATCC 25922)。人工尿液培养基流保持在大约 0.7 mL/min 的速率，持续至多 7 天。在 1、3 和 7 天的设定时间间隔从所述管道样品的下游端切下大约 5.0 cm 的片段。将所述 5 cm 片段分成 3 份，通过平板计数分析其细菌粘附，通过 SEM 分析生物膜形成，用 LIVE/DEAD<sup>®</sup> BacLight<sup>™</sup> 细菌活力盒(L7012, Molecular Probes, Oregon, USA)将细菌染色后，

通过共聚焦激光扫描显微镜 (CSLM) 分析活细胞。获得下述连续流动测试结果。

流动测试平板计数分析。将平板计数分析的结果总结在下面的表 4 中。将使用 PBS 的冲洗步骤用在第 7 天的样品上从而在平板计数分析前除去未附着的细胞。结果表明在经涂覆的导管上形成的生物膜并不在所述导管上粘附，这与在未经涂覆的导管上形成的生物膜相反。

表 4. 活细胞计数每  $\text{cm}^2 \times 10^6$

管道样品	第 1 天	第 3 天	第 7 天-经冲洗
未经涂覆的 Silastic®	13.5	45.5	9.68
经涂覆的 Silastic®	8.33	25.4	0.03
未经涂覆的硅酮	10.1	16.7	4.03
经涂覆的硅酮	4.88	1.81	0.16

流动测试共聚焦和 SEM 分析。代表性的经涂覆和未经涂覆的样品的共聚焦和 SEM 图像显示，在经涂覆的导管上比在上述未经涂覆的对照存在更少的生物膜。与表 4 中的数据相一致，在未经涂覆的导管表面上比经涂覆的导管上存在明显更多的活细胞。

B. 分段、静态模式试验。该实验采用 3 cm 的管道片段。仅使用经涂覆的或未经涂覆的 Silastic® 分段样品。如上所述，将样品置于含用大肠杆菌接种的人工尿液的试管中。在暴露于 37°C 下的含大肠杆菌的尿液培养基中后，将一组三个片段样品 (3 × 3 cm) 分 4 次取出，具体是在 2 小时、24 小时、48 小时和 72 小时。通过平板计数测试样品的细菌粘合并用共聚焦激光扫描显微镜 (CSLM) 鉴定活细胞。对静态试验平板计数，刮擦每个时间点的三个未经涂覆和经涂覆的片段，并三个一组展开铺板进行活 (可培养的) 细胞计数。对静态试验 CSLM 分析，按生产商的说明书 (L7012, Molecular Probes, Oregon, USA)，用 LIVE/DEAD® BacLight™ 细菌活力盒来染色。获得下述静态模式试验结果。



静态试验平板计数和共聚焦分析。总结于表 5 中的结果显示，相比对应的未经涂覆样品，大肠杆菌与经 PzF 涂覆的样品的结合有所减少。在细菌暴露 2 小时后观察到戏剧性的细胞计数减少。上述结果显示了与流动试验方法相符的发现。还与流动试验相符的是，在未经涂覆的 Silastic® 样品表面上明显存在比经涂覆 Silastic® 样品更多的活细胞。

表 5. 经 PzF 涂覆的 Silastic® 样品的活细胞计数/m<sup>2</sup>

管道样品	2 小时	第 1 天	第 3 天	第 7 天
未经涂覆的 Silastic®	3600	$2.0 \times 10^6$	$5.8 \times 10^6$	$1.8 \times 10^6$
经涂覆的 Silastic®	28	$4.5 \times 10^5$	$9.9 \times 10^5$	$1.1 \times 10^6$

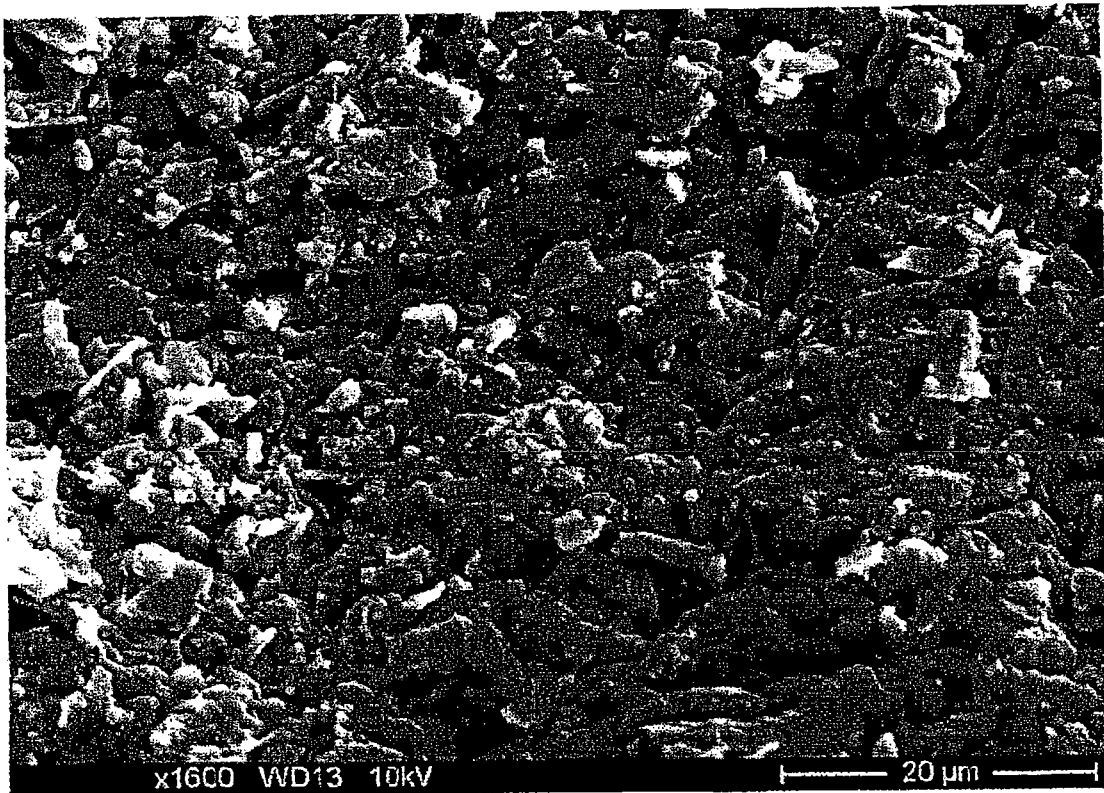


图1

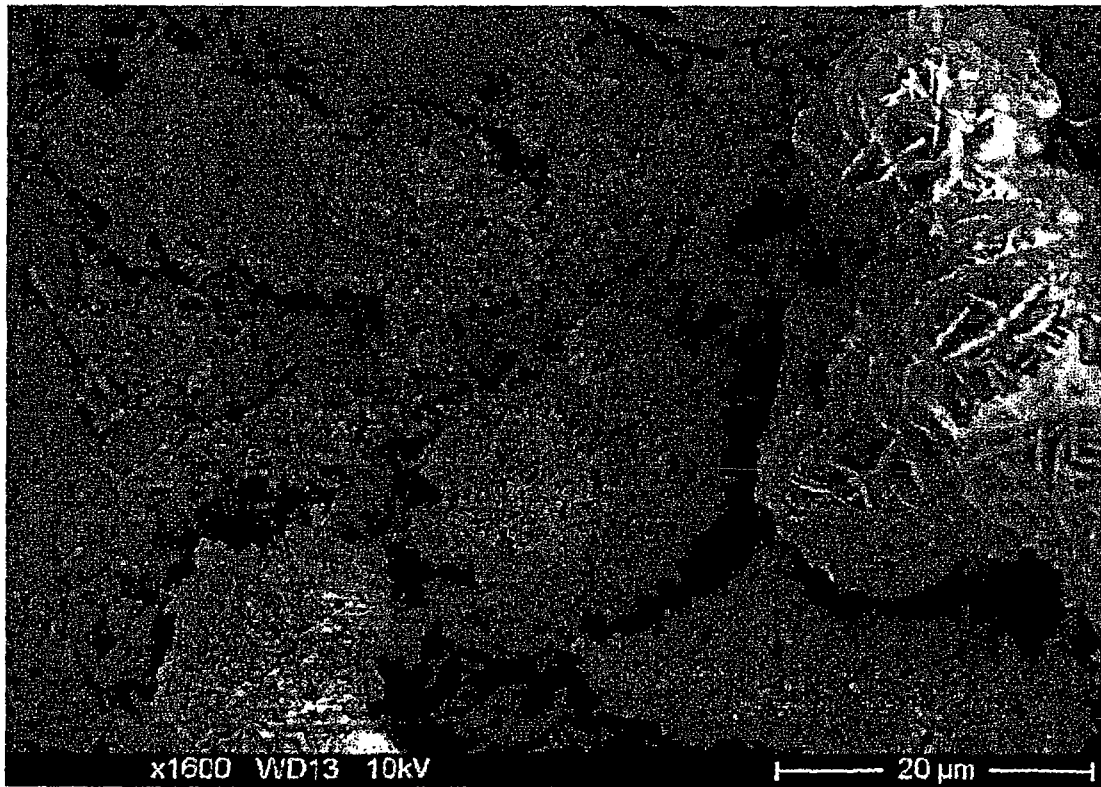


图2

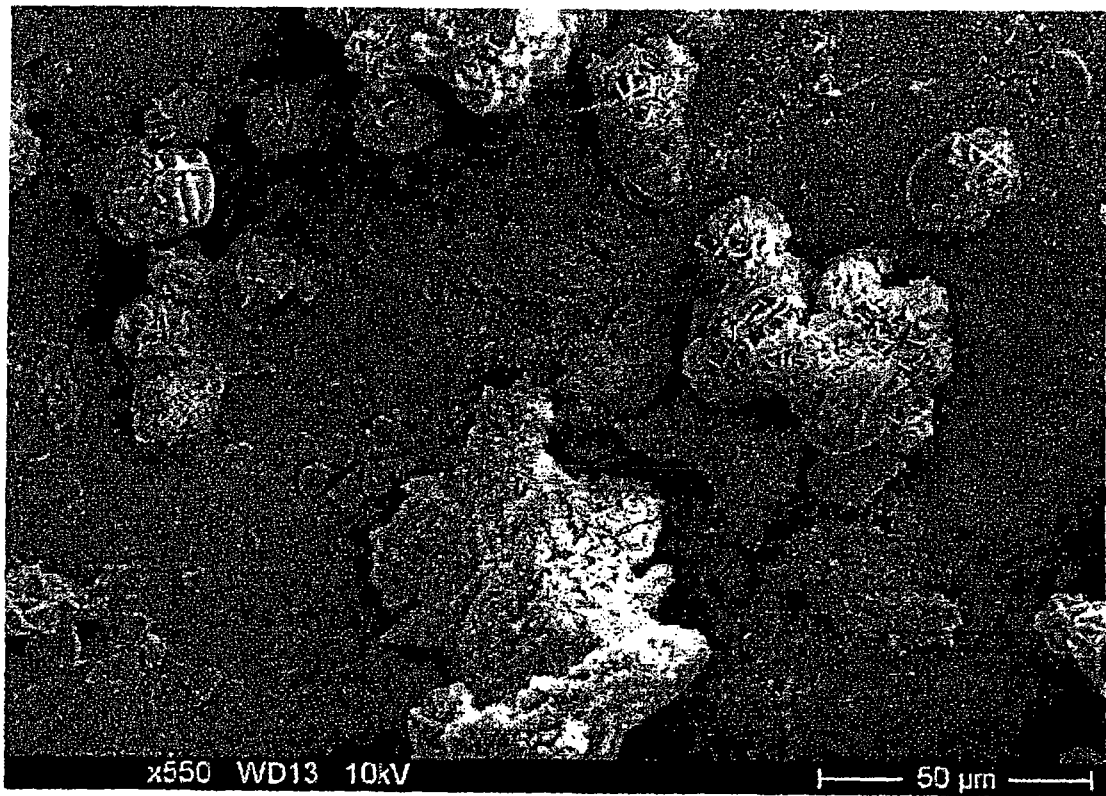


图3