

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5110609号
(P5110609)

(45) 発行日 平成24年12月26日(2012.12.26)

(24) 登録日 平成24年10月19日(2012.10.19)

(51) Int.Cl.	F 1
C08L 83/04	(2006.01) C08L 83/04
A61L 27/00	(2006.01) A61L 27/00 Y
A61L 29/00	(2006.01) A61L 29/00 B
C08K 5/16	(2006.01) A61L 29/00 S
A61M 25/00	(2006.01) C08K 5/16

請求項の数 20 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-506949 (P2009-506949)
(86) (22) 出願日	平成19年4月17日 (2007.4.17)
(65) 公表番号	特表2009-535434 (P2009-535434A)
(43) 公表日	平成21年10月1日 (2009.10.1)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2007/003344
(87) 國際公開番号	W02007/124855
(87) 國際公開日	平成19年11月8日 (2007.11.8)
審査請求日	平成22年4月16日 (2010.4.16)
(31) 優先権主張番号	102006020644.4
(32) 優先日	平成18年4月28日 (2006.4.28)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	507051259 バイエル・イノベーション・ゲー・エム・ ペー・ハー ドイツ国、40225・デュッセルドルフ 、メロビンガーブラツツ・1
(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】防腐剤含有シリコーンエラストマー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1種のシリコーンエラストマーと防腐剤懸濁液とを含有するシリコーンエラストマーであって、

前記防腐剤懸濁液は、少なくとも1種類の防腐剤が前記少なくとも1種のシリコーンエラストマー中に均質に分布されるように、前記少なくとも1種のシリコーンエラストマーに組み込まれており、前記防腐剤懸濁液は、

懸濁媒と、

少なくとも1種の防腐剤と、

任意成分として非官能性ポリシロキサンと
からなり、

a. 前記懸濁媒は、架橋反応により前記少なくとも1種のシリコーンエラストマーに
化学的に組み込まれた少なくとも1種のポリシロキサンからなり、前記少なくとも1種の
ポリシロキサンは、次の(i)及び(ii)から成る群から選択され：

(i) 式(I)で表されるポリシロキサン

【化1】



R¹は、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-アルケニル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され；

R²は、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され；

ここで、R¹及びR²は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく；

R³は、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-アルケニル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに-O-SiR²R³R' [ここで、R'は、ポリシロキサンが式SiO₄/₂及びR³SiO₃/₂で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(I)のシロキサン鎖が続いていることを表わす]から成る群から選択され；

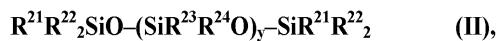
R⁴は、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに-O-SiR²R³R' [ここで、R'は、ポリシロキサンが式SiO₄/₂及びR³SiO₃/₂で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(I)のシロキサン鎖が続いていることを表わす]から成る群から選択され；

ここで、R³及びR⁴は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、明確に各繰り返し単位を包含し；

xは、2~15,000の整数であって、ポリシロキサンの粘度が25で0.1Pa sから1000Pasとなるように変わる；

ただしR¹又はR³がC₁-C_{1,2}-アルケニルであるとき、式(I)のポリシロキサンは、0.0002~3重量%のビニル基及び少なくとも2つの二重結合を有する]；及び

(i i) 式(I I)で表されるポリヒドロシロキサン
【化2】



[式中、

R^{2,1}及びR^{2,2}は、C₁-C_{1,2}-アルキルから成る群から選択され、いずれの場合にも、R^{2,1}及びR^{2,2}は、同一であっても又は異なっていてもよく；

R^{2,3}は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、水素、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに-O-SiR^{2,3}R^{2,4}R" [ここで、R"は、ポリヒドロシロキサンが式SiO₄/₂及びR^{2,3}SiO₃/₂ (ここで、R^{2,3}は、分子が少なくとも4つの架橋部位を有するように、前記シリルジオキシ単位のうちの少なくとも4つにおいては、水素である)で表される分枝単位を有し得るように、シロキサン鎖が続いていることを表わす]から成る群から選択され；

R^{2,4}は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに-O-SiR^{2,3}R^{2,4}R"，[ここで、R"は、当該ポリマー分子が式SiO₄/₂及びR^{2,3}SiO₃/₂で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(I I)のシロキサン鎖が続いていることを表わす]から成る群から選択され；

yは、4~10,000の整数であって、ポリヒドロシロキサンの粘度が25で0.0005から0.1Pasとなるように変わる]、且つ

b. 前記少なくとも1種の防腐剤は、0.5~15μmの平均粒径d₅₀、及び0.1~30μmの粒度分布を有する、ビスピリジニウムアルカン、高分子アミドビグアニド及び第4級アンモニウム化合物から成る群から選択されるものである、シリコーンエラストマー。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のシリコーンエラストマーを得ること、及び前記シリコーンエラストマーを使用して医療用物品を製造することを含む、医療用物品の製造方法。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のシリコーンエラストマーを含むカテーテル。

【請求項 4】

請求項 1 に記載のシリコーンエラストマーを含む医療用機器。

【請求項 5】

前記防腐剤が、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、タウロリジン及びトリクロサンから選択される請求項 1 に記載のシリコーンエラストマー。

10

【請求項 6】

前記懸濁媒が、ビニル末端シリコーンポリマーを少なくとも 1 種含む、請求項 1 に記載のシリコーンエラストマー。

【請求項 7】

微生物による表面コロニー化を 15 日間阻害する、請求項 1 に記載のシリコーンエラストマー。

【請求項 8】

シリコーン - ゴム配合物であって、

(A) 式(I)で表される少なくとも 1 種類のポリシロキサン

【化 3】

20



[式中、

R¹ は、C₁ - C_{1~2} - アルキル、C₁ - C_{1~2} - アルケニル、C₁ - C_{1~2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され、ここで、R¹ は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく；

R² は、C₁ - C_{1~2} - アルキル、C₁ - C_{1~2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され、ここで、R² は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく；

30

R³ は、C₁ - C_{1~2} - アルキル、C₁ - C_{1~2} - アルケニル、C₁ - C_{1~2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに - OSiR²R³R [ここで、R は、ポリシロキサンが式 SiO_{4/2} 及び R³SiO_{3/2} で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(I)と同様にシロキサン鎖が続いていることを表わす] から成る群から選択され、ここで、R³ は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、明確に各繰り返し単位を包含し；

R⁴ は、C₁ - C_{1~2} - アルキル、C₁ - C_{1~2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに - OSiR²R³R [ここで、R は、ポリシロキサンが式 SiO_{4/2} 及び R³SiO_{3/2} で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(I)と同様にシロキサン鎖が続いていることを表わす] から成る群から選択され、ここで、R⁴ は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、明確に各繰り返し単位を包含し；

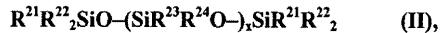
40

ただし R¹ 又は R³ が C₁ - C_{1~2} - アルケニルであるときはいずれも場合も、このポリマーは、0.0002 ~ 3 重量% のビニル基を有し、及び少なくとも 2 つのオレフィン性不飽和多重結合を有する；

x は、2 ~ 15, 000 の整数であって、ポリシロキサンの粘度が 25 で 0.1 Pa s から 1000 Pa s となるように変わる]；

(I) 式(II)で表される少なくとも 1 種類のポリヒドロシロキサン

【化4】



[式中、

R²¹ 及び R²² は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、C₁ - C_{1,2} - アルキル、C₁ - C_{1,2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され；

R²³ は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、水素、C₁ - C_{1,2} - アルキル、C₁ - C_{1,2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに - O Si R²³ R²⁴ R [ここで、R²³ は、ポリヒドロシロキサンが式 Si O_{4/2} 及び R²³ Si O_{3/2} (ここで、R²³ は、分子が少なくとも4つの架橋部位を有するように、前記シリルジオキシ単位のうちの少なくとも4つにおいては、水素である)で表される分枝単位を有し得るように、分子鎖において式(II)と同様にシロキサン鎖が続いていることを表わす]から成る群から選択され；

R²⁴ は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、C₁ - C_{1,2} - アルキル、C₁ - C_{1,2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに - O Si R²³ R²⁴ R [ここで、R²⁴ は、当該ポリヒドロシロキサンが式 Si O_{4/2} 及び R²³ Si O_{3/2} で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(II)と同様にシロキサン鎖が続いていることを表わす]から成る群から選択され；

x は、4 ~ 10,000 の整数であって、ポリヒドロシロキサンの粘度が 25 で 0.0005 から 0.1 Pas となるように変わる]；

(J) 白金族元素を含む少なくとも1種類の触媒であって、前記触媒は、100重量部の成分(A)に基づいて、最大で3重量部の金属化合物、塩及び Fe、Al、Zn、Ti、Zr、Ce 又は別のランタノイド系の錯体化合物を含有する)；

(K) 少なくとも1種類の懸濁液であって

懸濁媒と、

少なくとも1種の防腐剤と、

任意成分として非官能性ポリシロキサンと

から成り、

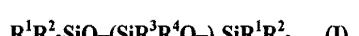
a. 前記懸濁媒が、前記式(I)のポリシロキサン及び前記式(II)のポリヒドロシロキサンから成る群から選択される少なくとも1種のポリシロキサンからなり、前記懸濁媒は、(A)に架橋反応により化学的に組み込まれてあり；且つ

b. 前記少なくとも1種の防腐剤が、0.5 ~ 1.5 μm の平均粒径 d₅₀、及び 0.1 ~ 3.0 μm の粒度分布を有する、ビスピリジニウムアルカン、高分子アミドビグアニド及び第4級アンモニウム化合物から成る群から選択されるものである、懸濁液を含む、シリコーン - ゴム配合物。

【請求項9】

ポリシロキサン(A)が、式(I)のポリシロキサン

【化5】



[式中、

R¹ は、C₁ - C_{1,2} - アルキル、C₁ - C_{1,2} - アルケニル、C₁ - C_{1,2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され、ここで、R¹ は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく；

R³ は、C₁ - C_{1,2} - アルキル、C₁ - C_{1,2} - アルケニル、C₁ - C_{1,2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る

10

20

30

40

50

群から選択され、ここで、R³は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、明確に各繰り返し単位を包含し；

R⁴は、C₁ - C_{1,2} - アルキル、C₁ - C_{1,2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され、ここで、R⁴は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、明確に各繰り返し単位を包含し；

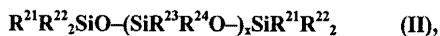
ただしR¹又はR³がC₁ - C_{1,2} - アルケニルであるときはいずれも場合も、ポリシロキサンは、0.0002~3重量%のビニル基を有し、及び少なくとも2つのオレフィン性不飽和多重結合を有する；

xは、2~15,000の整数であって、ポリシロキサンの粘度が25で0.1Pa¹⁰sから1000Pasとなるように変わる】；

であり、

- BET比表面積が50~400m²/gを有する充填剤が使用され、
- ポリヒドロシロキサン(I)が式(II)に対応し、

【化6】



[式中、

R^{2,1}及びR^{2,2}は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、C₁ - C_{1,2} - アルキル、C₁ - C_{1,2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され、；

R^{2,3}は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、水素、C₁ - C_{1,2} - アルキル、C₁ - C_{1,2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され、ここで、R^{2,3}は、ポリヒドロシロキサンが少なくとも4つの架橋部位を有するように、前記シリルジオキシ単位のうちの少なくとも4つにおいては、水素である；

R^{2,4}は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、C₁ - C_{1,2} - アルキル、C₁ - C_{1,2} - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され；

xは、4~10,000の整数であって、ポリヒドロシロキサンの粘度が25で0.0005から0.1Pasの範囲に広がるように変わる】；

- 白金族由来の触媒(J)が、ヒドロシリル化反応を触媒する触媒であって、白金族の金属並びに塩及び/又は錯体化合物を含む白金族の金属化合物から成る群から選択され；

- 懸濁液(K)に使用される懸濁媒が、(A)に規定する式(I)【ここで、置換基R¹~R⁴は、それぞれ、メチル基及びビニル基から選択され(それによって、ポリシロキサンは、0.0002~3重量%のビニル基を含んでおり、且つポリシロキサンは、少なくとも2つのオレフィン性不飽和多重結合を有する)、及びxは、ポリシロキサンの粘度が25で0.1Pasから1000Pasの範囲に広がるように変わる】であり；

且つ

防腐剤懸濁液(K)は、クロルヘキシジン、オクテニジン、PHMB、クオーツ(quartz)、タウロリジン及びトリクロサンからなる群から選択される少なくとも1種の防腐剤を含むものである、請求項8に記載のシリコーン-ゴム配合物。

【請求項10】

請求項8に記載のシリコーン-ゴム配合物を供給すること、及び前記シリコーン-ゴム配合物を重合させ、シリコーンエラストマーを製造することを含む、シリコーンエラストマーの調製方法。

【請求項11】

請求項9に記載のシリコーン-ゴム配合物を供給すること、及び前記シリコーン-ゴム配合物を重合させ、シリコーンエラストマーを製造することを含む、シリコーンエラスト

10

20

30

40

50

マーの調製方法。【請求項 1 2】

成分(I)中でケイ素原子に直接結合している水素原子と成分(A)及び(K)中の不飽和基のモル比が、0.1~2.0である、請求項8に記載のシリコーン-ゴム配合物。

【請求項 1 3】

ポリシロキサンエラストマーを、微生物によるコロニー化に対して耐性にするための方法であって、

防腐剤懸濁液を製造することであって、前記防腐剤懸濁液が、
懸濁媒と、

少なくとも1種の防腐剤と、

任意成分として非官能性ポリシロキサンと
からなり、

a. 前記懸濁媒は、次の(i)及び(ii)から成る群から選択される少なくとも1種のポリシロキサンからなり：

(i) 式(I)で表されるポリシロキサン

【化7】[式中、

R¹は、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-アルケニル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され；

R²は、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され；

ここで、R¹及びR²は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく；

R³は、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-アルケニル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに-O-SiR²R³R' [ここで、R'は、ポリシロキサンが式SiO_{4/2}及びR³SiO_{3/2}で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(I)のシロキサン鎖が続いていることを表わす]から成る群から選択され；

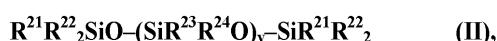
R⁴は、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに-O-SiR²R³R' [ここで、R'は、ポリシロキサンが式SiO_{4/2}及びR³SiO_{3/2}で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(I)のシロキサン鎖が続いていることを表わす]から成る群から選択され；

ここで、R³及びR⁴は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、明確に各繰り返し単位を包含し；

xは、2~15,000の整数であって、ポリシロキサンの粘度が25で0.1Pa sから1000Pa sとなるように変わる；

ただしR¹又はR³がC₁-C_{1,2}-アルケニルであるとき、式(I)のポリシロキサンは、0.0002~3重量%のビニル基及び少なくとも2つの二重結合を有する]；及び

(ii) 式(II)で表されるポリヒドロシロキサン

【化8】[式中、

R²¹及びR²²は、C₁-C_{1,2}-アルキルから成る群から選択され、いずれの場合

10

20

30

40

50

にも、 R^{2-1} 及び R^{2-2} は、同一であっても又は異なっていてもよく；

R^{2-3} は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、水素、 C_1-C_{1-2} -アルキル、 C_1-C_{1-2} -フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに $-OSiR^{2-3}R^{2-4}R''$ [ここで、 R'' は、ポリヒドロシロキサンが式 SiO_{4-2} 及び $R^{2-3}SiO_{3-2}$ (ここで、 R^{2-3} は、分子が少なくとも 4 つの架橋部位を有するように、前記シリルジオキシ単位のうちの少なくとも 4 つにおいては、水素である) で表される分枝単位を有し得るように、シロキサン鎖が続いていることを表わす] から成る群から選択され；

R^{2-4} は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、 C_1-C_{1-2} -アルキル、 C_1-C_{1-2} -フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに $-OSiR^{2-3}R^{2-4}R''$ [ここで、 R'' は、当該ポリマー分子が式 SiO_{4-2} 及び $R^{2-3}SiO_{3-2}$ で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式 (II) のシロキサン鎖が続いていることを表わす] から成る群から選択され；

y は、4 ~ 10,000 の整数であって、ポリヒドロシロキサンの粘度が 25 で 0.0005 から 0.1 Pas となるように変わる]、且つ

b. 前記少なくとも 1 種の防腐剤は、0.5 ~ 15 μm の平均粒径 d_{50} 、及び 0.1 ~ 30 μm の粒度分布を有する、ビスピリジニウムアルカン、高分子アミドビグアニド及び第 4 級アンモニウム化合物から成る群から選択される、

であるものを製造することと、

前記懸濁媒と前記ポロシロキサンエラストマーとの架橋反応により、前記防腐剤懸濁液を前記ポロシロキサンエラストマーに化学的に組み込むこととを含む、方法。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の方法により製造した、ポリシロキサンを含む医療用機器。

【請求項 15】

医療用管及びカテーテルから成る群から選択される請求項 14 に記載の医療用機器。

【請求項 16】

防腐剤が、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、タウロリジン及びトリクロサンから選択される請求項 13 に記載の方法。

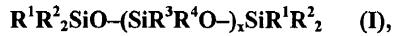
【請求項 17】

ポリシロキサン成分、少なくとも 1 種の触媒及び防腐剤懸濁液を含有するシリコーン-ゴム配合物において、

a. 前記ポリシロキサン成分は、次の (i) 及び (ii) から成る群から選択される少なくとも 1 種のポリシロキサンを含有し：

(i) 式 (I) で表されるポリシロキサン

【化 9】



[式中、]

R^1 は、 C_1-C_{1-2} -アルキル、 C_1-C_{1-2} -アルケニル、 C_1-C_{1-2} -フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され；

R^2 は、 C_1-C_{1-2} -アルキル、 C_1-C_{1-2} -フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され；

ここで、 R^1 及び R^2 は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく；

R^3 は、 C_1-C_{1-2} -アルキル、 C_1-C_{1-2} -アルケニル、 C_1-C_{1-2} -フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに

10

20

30

40

50

- O Si R² R³ R' [ここで、R'は、ポリシロキサンが式SiO₄/₂及びR³SiO₃/₂で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(I)のシロキサン鎖が続いていることを表わす]から成る群から選択され;

R⁴は、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに-O Si R² R³ R' [ここで、R'は、ポリシロキサンが式SiO₄/₂及びR³SiO₃/₂で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(I)のシロキサン鎖が続いていることを表わす]から成る群から選択され;

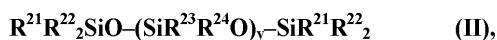
ここで、R³及びR⁴は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく明確に各繰り返し単位を包含し;

xは、2~15,000の整数であって、ポリシロキサンの粘度が25で0.1Pa sから1000Pa sとなるように変わる;

ただしR¹又はR³がC₁-C_{1,2}-アルケニルであるとき、式(I)のポリシロキサンは、0.0002~3重量%のビニル基及び少なくとも2つの二重結合を有する];及び

(iii) 式(II)で表されるポリヒドロシロキサン

【化10】



10

20

[式中、

R²¹及びR²²は、C₁-C_{1,2}-アルキルから成る群から選択され、いずれの場合にも、R²¹及びR²²は、同一であっても又は異なっていてもよく;

R²³は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、水素、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに-O Si R²³ R²⁴ R" [ここで、R"は、ポリヒドロシロキサンが式SiO₄/₂及びR²³SiO₃/₂(ここで、R²³は、分子が少なくとも4つの架橋部位を有するように、前記シリルジオキシ単位のうちの少なくとも4つにおいては、水素である)で表される分枝単位を有し得るように、シロキサン鎖が続いていることを表わす]から成る群から選択され;

R²⁴は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに-O Si R²³ R²⁴ R" [ここで、R"は、当該ポリマー分子が式SiO₄/₂及びR²³SiO₃/₂で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(II)のシロキサン鎖が続いていることを表わす]から成る群から選択され;

yは、4~10,000の整数であって、ポリヒドロシロキサンの粘度が25で0.0005から0.1Pa sとなるように変わる];

b. 前記少なくとも1種の触媒は、白金族の元素を含有し、酸化物及び/又はカーボネート、さらに、塩及びFe、Al、Zn、Ti、Zr、Ce又は別のランタノイド系の錯体化合物を含む金属化合物が、100重量部の成分(A)に基づいて、最大で3重量部存し;

c. 前記懸濁液が、

懸濁媒と、

少なくとも1種の防腐剤と、

任意成分として非官能性ポリシロキサンとから成り、

a. 前記懸濁媒は、前記ポリシロキサン成分に架橋反応により化学的に組み込まれている少なくとも1種のポリシロキサンからなり、前記少なくとも1種のポリシロキサンは、前記式(I)のポリシロキサン及び前記式(II)のポリヒドロシロキサンから成る

40

50

群から選択され；且つ

b . 前記少なくとも 1 種の防腐剤は、0.5 ~ 1.5 μm の平均粒径 d_{50} 、及び 0.1 ~ 3.0 μm の粒度分布を有する、ビスピリジニウムアルカン、高分子アミドビグアニド及び第 4 級アンモニウム化合物から成る群から選択される、シリコーン - ゴム配合物。

【請求項 18】

少なくとも 1 種の式(I)のポリシロキサン及び少なくとも 1 種の式(II)のポリヒドロシロキサンを含有する、請求項 17 に記載のシリコーン - ゴム配合物。

【請求項 19】

少なくとも 1 種のシリコーンエラストマーと、
10
少なくとも 1 種の防腐剤懸濁液と、

を含有するシリコーンエラストマー組成物であって、

前記少なくとも 1 種の防腐剤懸濁液が、懸濁媒と、少なくとも 1 種の防腐剤と、任意成分として非官能性ポリシロキサンとを含み、

前記少なくとも 1 種の防腐剤懸濁液が、前記少なくとも 1 種のシリコーンエラストマーに架橋反応により化学的に組み込まれた少なくとも 1 種のポリシロキサンを含み、

前記少なくとも 1 種のポリシロキサンが、次の(i)及び(ii)から成る群から選択され：

(i) 式(I)で表されるポリシロキサン

【化 11】

20

[式中、

R^1 は、C₁ - C₁₂ - アルキル、C₁ - C₁₂ - アルケニル、C₁ - C₁₂ - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され；

R^2 は、C₁ - C₁₂ - アルキル、C₁ - C₁₂ - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチルから成る群から選択され；

ここで、 R^1 及び R^2 は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく；

R^3 は、C₁ - C₁₂ - アルキル、C₁ - C₁₂ - アルケニル、C₁ - C₁₂ - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに - OSiR²R³R' [ここで、R' は、ポリシロキサンが式 SiO_{4/2} 及び R³SiO_{3/2} で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(I)のシロキサン鎖が続いていることを表わす] から成る群から選択され；

R^4 は、C₁ - C₁₂ - アルキル、C₁ - C₁₂ - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに - OSiR²R³R' [ここで、R' は、ポリシロキサンが式 SiO_{4/2} 及び R³SiO_{3/2} で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(I)のシロキサン鎖が続いていることを表わす] から成る群から選択され；

ここで、 R^3 及び R^4 は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、明確に各繰り返し単位を包含し；

x は、2 ~ 15, 000 の整数であって、ポリシロキサンの粘度が 2.5 ~ 0.1 Pa s から 1000 Pa s となるように変わる；

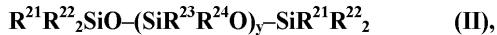
ただし R^1 又は R^3 が C₁ - C₁₂ - アルケニルであるとき、式(I)のポリシロキサンは、0.0002 ~ 3 重量% のビニル基及び少なくとも 2 つの二重結合を有する]；及び

(ii) 式(II)で表されるポリヒドロシロキサン

30

40

【化12】



[式中、]

R²¹ 及び R²² は、C₁ - C₁₂ - アルキルから成る群から選択され、いずれの場合にも、R²¹ 及び R²² は、同一であっても又は異なっていてもよく；

R²³ は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、水素、C₁ - C₁₂ - アルキル、C₁ - C₁₂ - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに - OSiR²³R²⁴R" [ここで、R" は、ポリヒドロシロキサンが式 SiO_{4/2} 及び R²³SiO_{3/2} (ここで、R²³ は、分子が少なくとも4つの架橋部位を有するように、前記シリルジオキシ単位のうちの少なくとも4つにおいては、水素である)で表される分枝単位を有し得るように、シロキサン鎖が続いていることを表わす] から成る群から選択され；

R²⁴ は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、C₁ - C₁₂ - アルキル、C₁ - C₁₂ - フルオロアルキル、置換されていてもよいフェニル及び置換されていてもよいナフチル、並びに - OSiR²³R²⁴R"，[ここで、R" は、当該ポリマー分子が式 SiO_{4/2} 及び R²³SiO_{3/2} で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(II)のシロキサン鎖が続いていることを表わす] から成る群から選択され；

y は、4 ~ 10,000 の整数であって、ポリヒドロシロキサンの粘度が 25 で 0.0005 から 0.1 Pas となるように変わる]、且つ

前記少なくとも1種の防腐剤が、0.5 ~ 1.5 μm の平均粒径 d₅₀、及び 0.1 ~ 3.0 μm の粒度分布を有する、ビスピリジニウムアルカン、高分子アミドビグアニド及び第4級アンモニウム化合物から成る群から選択されるものである、シリコーンエラストマー組成物。

【請求項20】

平均粒径 d₅₀ が 1 ~ 10 μm であり、粒度分布が 0.5 ~ 20 μm である、請求項1に記載のシリコーンエラストマー。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、均質に分布したシリコーンエラストマー及び防腐剤を含んでいる組成物、それを製造する方法、及び、医療用物品におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

プラスチック製医療用物品（例えば、カテーテル）は、現在、診断及び治療の目的のための多くの用途において使用されている。中心静脈カテーテルは、例えば、侵襲的なモニタリング及び治療方法（例えば、持続血液濾過）のための現代的な集中治療において使用される。尿路カテーテルは、現代医療の必須要素であり、例えば、尿流の障害の治療において、なくてはならないものである。近代的な医療用物品によって集中治療患者の治療が実質的に改善されてきたが、そのような医療用物品の適用には少ながらぬリスクが伴っている。プラスチック製物品（例えば、カテーテル）を頻繁に使用したことによって、いわゆるポリマー関連感染症（polymer-associated infections）が大幅に増加した。ポリマー関連感染症は、一般に、主として、当該物品のプラスチックの表面に付着してコロニーを形成する多耐性院内病原体に起因する（Urogenitale Infektionen, Ed. A. Hofstetter, Springer 1999, 241-64）。

【0003】

カテーテル関連感染症は、現在、集中治療患者の罹患率及び死亡率の重要な原因を代表

10

20

30

40

50

している。最近の研究によって、院内感染した尿路感染症の70～90%が尿路における器具の使用（カテーテル処置）に関連しているということが示されている。膀胱にカテーテルを単独で使用した後では、例えば、患者の0.5～28%において、細菌尿症が発症する。カテーテル関連尿路感染症の発症は、さらに、カテーテル時間並びに患者の年齢、性別及び状態（免疫適格性）に依存する（Urogenitale Infektionen, Ed. A. Hofstetter, Springer 1999, 241-64）。しかしながら、カテーテルの使用は、患者に対する感染の高いリスクを伴うのみではなく、高い追跡治療コストの原因にもなる。GivenとWenzelは、院内尿路感染症によって術後入院患者の入院期間が平均で2.4日長くなり、それに対応する付加的なコストをもたらすということを示すことができた（J. Urol. 1980, 124: 646-48）。従って、カテーテル関連感染症を予防することは、医学的理由と経済学的理由の両方により、現代医療における最優先事項である。10

【0004】

カテーテル関連感染症（これは、敗血症を発症する恐れがある）は、外傷性及び血栓塞栓性の合併症であることに加えて、集中治療において中心静脈カテーテルを使用することに対する重大な問題でもある。

【0005】

多くの研究によって、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、過度的生物（transient organism）である黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）及びさまざまなカンジダ種がカテーテル関連感染症の主要な原因であるということが明らかにされた。カテーテルを適用している間に、皮膚の至る所に存在している上記微生物は、皮膚の生理学的バリヤーを突破して、皮下の領域に達し、最終的には血流に達する。プラスチックの表面に細菌が付着することは、異物感染の病因における必須段階であると考えられる。皮膚微生物がポリマーの表面に付着した後、細菌の代謝的に活性な増殖が始まり、そのポリマーに定着する。これには、細菌による細胞外糖衣の排出をとおしたバイオフィルムの產生が伴う。そのバイオフィルムは、当該病原体の付着を補助し、免疫系の特定の細胞による攻撃から病原体を保護する。さらに、そのフィルムは、多くの種類の抗生物質が通過できないバリヤーを形成する。ポリマーの表面上で病原性微生物が大量に増殖すると、その後、最終的には、敗血症性菌血症（septic bacteremia）を発症し得る。そのような感染症の治療では、感染したカテーテルを除去することが必要である。それは、抗生物質を用いた化学療法で非生理学的に高い薬量が必要とされ得るからである。20

【0006】

中心静脈カテーテルを用いた場合の細菌性感染症（bacterially induced infections）の発症率は、平均して約5%である。総体的に、中心静脈カテーテルは、集中治療における敗血症の全症例の約90%に関与しているということが分かる。従って、中心静脈カテーテルを使用することは、患者に対する感染症の高いリスクを伴うのみではなく、非常に高い追跡治療コストの原因にもなる（続いて行われる治療、病院への入院期間の延長）。

【0007】

尿路カテーテル及び中心静脈カテーテルに伴っている問題は、予防的手段、例えば、衛生的な手段（カテーテルの取り扱い、スタッフの訓練）、又は、管腔内への日常的な抗生物質の投与によっては、部分的にしか解決され得ない。

【0008】

ポリマー関連感染症を予防するための合理的な戦略は、使用するポリマー材料を修飾することからなる。この方法で異物感染を原因的に予防するためには、この修飾の目標は、細菌の付着とすでに付着した細菌の増殖を阻害するものでなければならない。これは、例えば、抗微生物活性を有する適切な物質（例えば、抗生物質）を当該ポリマーマトリックスの中に組み入れることによって達成することができるが、但し、その組み入れられる活性成分が制御された方法でポリマーマトリックスの中から外側に拡散することも可能であ4050

ることを条件とする。従って、感染抵抗性材料は、以下の特性を有するべきである：

(1) 適切なカテーテルに伴う感染症に関連した微生物（特に、中心静脈カテーテルに対するコアグラーゼ陰性ブドウ球菌、例えば、黄色ブドウ球菌 (*S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s*)、及び、尿道カテーテルにおける腸球菌のプロテウス (*P r o t e u s*) 種、クレブシエラ (*K l e b s i e l l a*) 種、エンテロバクター (*E n t e r o b a c t e r*) 種）に対する広い範囲の効果；

(2) 抗微生物効果の充分な持続期間（作用の持続期間に関しては、30日よりも長いことが求められる）；

(3) 当該材料の内部表面及び外部表面の保護；

(4) ポリマーの修飾は、当該材料の生体適合性（血栓形成 (*t h r o m o g e n i c i t y*)、細胞毒性）又は機械的特性（引張強度、モジュラス、硬さ）を損なうものであってはならない。

【0009】

抗微生物的に修飾された医療用ポリマーを製造する方法は、すでに開示されている。

【0010】

EP-A 0696604には、脂肪族熱可塑性ポリウレタン・尿素が記載されており、この脂肪族熱可塑性ポリウレタン・尿素は、尿素基によって親水性であるが、カテーテル表面への細菌の付着及びカテーテル表面上での細菌の増殖を防止することはできない。

EP-A 1067974、EP-A 0927222、EP-A 1128724及びEP-A 1128723には、活性成分が充分に微細で且つ高粘性加工技術によって均質に分布している状態で導入されている抗細菌的に有効な熱可塑性化合物が記載されている。しかしながら、比較実験によって、カテーテル管の製造に使用されるシリコーン固相ゴムの中における粉末状活性成分の必要とされる分布を達成するためには、押出機内における剪断力が不十分であるということが示された。

【0011】

活性成分含有コーティングを有する医療用ポリマー材料も、EP-A 328421に記載されている。抗微生物活性を有するコーティングの製造方法及び医療器具の表面に適用する方法について記載されている。そのコーティングは、ポリマーマトリックス（特に、ポリウレタン、シリコーン又は生物分解性ポリマー）及び抗微生物活性を有する物質（好ましくは、銀塙（スルファジアジン銀）とクロルヘキシジン又は抗生物質の相乗作用性組合せ）からなる。この刊行物には、さまざまなポリマー（とりわけ、シリコーン）と抗生物質からなる組合せが記載されている。しかしながら、粉末状の活性成分をシリコーンゴムの中に組み入れることの困難さについては、扱われていない。本発明による調製方法は、この刊行物の中には記載されていない。

【0012】

欧州特許 EP-A 0688564には、架橋密度によって送達速度を制御することが可能な活性成分含有シリコーンエラストマーが記載されている。シリコーンエラストマー中の活性成分の粒径が特に重要であること及び上記のことをどのようにして達成するのかについては、言及されていない。さらに、活性成分の放出を補助する添加剤については記載されているが、そのような添加剤は、本発明においては意図的に使用せずに済ましている。

【0013】

US公開第4230686号 (*S c h o p f l i n e t a l*) には、非イオン性親油性活性成分を含んでいる室温架橋性 (RTV) シリコーンエラストマーが記載されている。この刊行物（第5欄、第57～59行）によれば、そのようなシリコーンエラストマーは、親油性非イオン性活性成分のみに対して、徐放性を有する活性成分用担体として適している。さらに、第7欄の第51～60行には、乾燥粉末としての活性成分をシリコーンエラストマーに組み入れることが記載されている。この場合、粒径は、当該活性成分の水中での溶解度が増大するにつれて組み入れられる粒子の寸法 (4～400 μm) は大きくなければならないというように選択されると考えられている。

10

20

30

40

50

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0014】**

本発明の目的は、短期間インプラントのための医療用成形物品（特に、カテーテル）を製造するのに適しており且つ微生物による表面でのコロニー形成を長期間にわたって（30日を超えて）効率よく防止するのに適した、新規シリコーンエラストマーを提供することであった。

【0015】

本発明のさらなる目的は、シリコーンエラストマーの中に活性成分を微細に分散した状態で組み入れることを可能とする調製方法を提供することであった。 10

【課題を解決するための手段】**【0016】**

驚くべきことに、極めて小さな粒径（約 $3\text{ }\mu\text{m}$ ）を有する防腐剤、特に、ビスピリジニウムアルカンの群、高分子アミドビグアニドの群、第4級アンモニウム化合物の群（特に、塩化ベンザルコニウム）、並びに、クロルヘキシジン、タウロリジン及びトリクロサンから選択される防腐剤を含んでいる本発明のシリコーンエラストマーが、カテーテルの表面上における細菌のコロニー形成に対し数週間にわたって極めて優れた活性をもたらすということが見いだされた。

【0017】

かくして、本発明は、第1に、均質に分布した少なくとも1種類の防腐剤を含んでいるシリコーンエラストマーに関し、ここで、該防腐剤（特に、懸濁液の形態にある防腐剤）は、 $0.5\sim15\text{ }\mu\text{m}$ （好ましくは、 $1\sim10\text{ }\mu\text{m}$ ）の平均粒径 d_{50} 、及び、 $0.1\sim30\text{ }\mu\text{m}$ （好ましくは、 $0.5\sim20\text{ }\mu\text{m}$ ）の粒度分布を有している。 20

【0018】

本発明は、さらに、上記防腐剤をシリコーン・ゴム配合物に組み入れるための懸濁液の使用にも関する。ここで、好ましい変形態様では、その懸濁媒を該シリコーンエラストマーの中に化学的に組み入れることが可能である。

【0019】

本発明は、さらに、本発明のシリコーン・ゴム配合物を架橋させることによって製造された成形物品にも関する。 30

【0020】

本発明は、さらに、医療用チューブ、膀胱カテーテル（Foleyカテーテル、間欠的カテーテル、恥骨上及び経尿道カテーテル）、血液透析カテーテル、シングルルーメン中心静脈カテーテル、マルチルーメン中心静脈カテーテル、末梢カテーテル、熱希釈カテーテル、経皮経管的冠状動脈形成術（PTCA）のためのバルーンカテーテルを製造するための本発明のシリコーンエラストマーの使用にも関する。

【0021】

本発明は、さらに、本発明のシリコーンエラストマーから製造することが可能な医療器具（特に、カテーテル）にも関する。

【0022】

本発明は、さらに、本発明のシリコーンゴムを調製する方法にも関し、ここで、該方法は、本明細書に記載されているシリコーン・ゴム配合物を供給すること、及び、そのシリコーン・ゴム配合物を重合させることを含む。本発明は、さらに、当該シリコーン・ゴム配合物にも関する。 40

【0023】

本発明のシリコーン・ゴム配合物は、以下の成分：

(A) 式(I)で表される少なくとも1種類のポリシロキサン

【0024】

【化5】



[式中、基]

R^1 及び R^2 は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、そして、それぞれ、 $C_1 - C_{1,2}$ - アルキル、 $C_1 - C_{1,2}$ - フルオロアルキル、及び、場合により置換されていてもよいフェニル又はナフチルであり；

R^3 及び R^4 は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく（明確に各繰り返し単位を包含する）、そして、それぞれ、 $C_1 - C_{1,2}$ - アルキル、 $C_1 - C_{1,2}$ - フルオロアルキル、及び、場合により置換されていてもよいフェニル又はナフチル、さらに、 $-OSiR^2 R^3 R$ [ここで、Rは、当該ポリマー分子が式 $SiO_{4/2}$ 及び式 $R^3 SiO_{3/2}$ で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(I)と同様にシロキサン鎖が続いていることを表している] であり；

R^1 及び R^3 は、さらに、互いに独立して、 $C_1 - C_{1,2}$ - アルケニルでもあり（その場合、当該ポリマーは、0.0002~3重量%のビニル基を含んでおり、また、当該分子は、少なくとも2のオレフィン性不飽和多重結合を有している）；

x は、2~15000の整数であって、当該ポリマーの粘度が25で0.1Pasから1000Pasまで及ぶように変えられる]；

(B) 場合により、 $50~500 m^2/g$ の BET 比表面積を有する少なくとも1種類の充填剤；

(C) 場合により、 $50 m^2/g$ 未満の BET 比表面積を有する少なくとも1種類の充填剤；

(D) 場合により、少なくとも1種類のさらなる補助剤；

(E) 場合により、ジシラザン、シロキサンジオール、アルコキシシラン、シリルアミン、シラノール、アセトキシシロキサン、アセトキシシラン、クロロシラン、クロロシロキサン及びアルコキシシロキサンからなる群から選択される少なくとも1種類の飽和撥水剤；

(F) 場合により、複合的にビニルで置換されているメチルジシラザン並びにメチルシラノール及びアルコキシシラン（ここで、これらは、それぞれ、アルケニル、アルケニルアリール、アクリル及びメタクリルからなる群から選択される不飽和基を有している）からなる群から選択される少なくとも1種類の不飽和撥水剤；

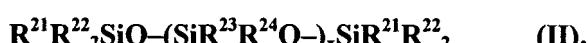
(G) 場合により、少なくとも1種類の非官能性ポリシロキサン；

(H) 場合により、ヒドロシリル化反応に対する少なくとも1種類の阻害薬；

(I) 式(II)で表される少なくとも1種類のポリヒドロシロキサン

【0025】

【化6】



[式中、置換基]

$R^{2,1}$ 及び $R^{2,2}$ は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、そして、それぞれ、 $C_1 - C_{1,2}$ - アルキル、 $C_1 - C_{1,2}$ - フルオロアルキル、及び、場合により置換されていてもよいフェニル又はナフチルであり；

$R^{2,3}$ は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_{1,2}$ - アルキル、 $C_1 - C_{1,2}$ - フルオロアルキル、及び、場合により置換されていてもよいフェニル又はナフチル、さらに、 $-OSiR^{2,3} R^{2,4} R$ [ここで、Rは、当該ポリマー分子が式 $SiO_{4/2}$ 及び式 $R^{2,3} SiO_{3/2}$ (ここで、 $R^{2,3}$ は、分子が少なくとも4つの架橋部位を有するように、上記シリルジオキシル単位のうちの少なくとも4つにおいては、水素である)で表される分枝単位を有し得るように、分枝鎖において式(II)と同様にシロキサン鎖が続いていることを表している] であり；

$R^{2,4}$ は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、 C_1

10

20

30

40

50

- C_{1~2} - アルキル、C₁ - C_{1~2} - フルオロアルキル、及び、場合により置換されてもよいフェニル又はナフチル、さらに、- OSiR_{2~3}R_{2~4}R [ここで、Rは、当該ポリマー分子が式 SiO_{4-x} 及び式 R_{2~3}SiO_{3-x} で表される分枝単位を有し得るよう、分枝鎖において式 (II) と同様にシロキサン鎖が続いていることを表している] であり；

xは、4~10000の整数であって、当該ポリマーの粘度が25で0.0005Pa^sから0.1Pa^sまで及ぶように変えられる]；

(J) 白金族元素を含んでいる少なくとも1種類の触媒；

(ここで、100重量部の成分(A)に基づいて、最大で3重量部の金属化合物、例えば、Fe、Al、Zn、Ti、Zr、Ce又は別のランタノイド系の、酸化物及び/又は炭酸塩、さらに、塩及び錯体化合物が存在している) 10

(K) 少なくとも1種類の懸濁液(ここで、懸濁媒は、式(I)表されるポリシロキサン及び/又は式(II)表されるポリシロキサン及び/又は非官能性シロキサン(G)である)；

を含み、さらに、少なくとも1種類の防腐剤、特に、ビスピリジニウムアルカンの群、高分子アミドビグアニドの群、第4級アンモニウム化合物の群(特に、塩化ベンザルコニウム)、並びに、クロルヘキシジン、タウロリジン及びトリクロサンから選択される防腐剤を含んでいる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

ビスピリジニウムアルカン類

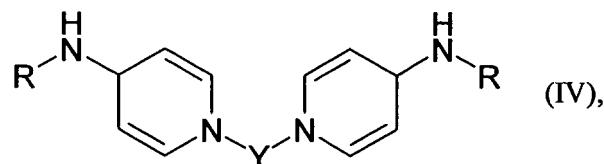
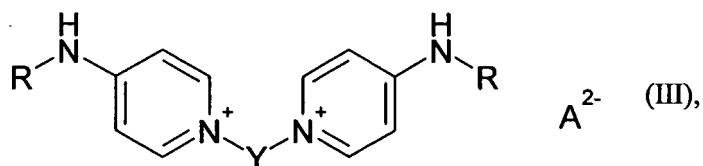
原則として適している活性成分は、DE 2708331 C2 の第28頁の請求項1~請求項4において定義されている全ての活性成分である。好ましくは、実施例1~実施例82(第5頁~第18頁第19行)の化合物を使用し、また、特に好ましくは、オクテニジン、その塩酸塩又は極めて好ましくは二塩酸塩1,1'-(1,10-デカンジイル)ビス[4-(オクチルアミノ)ピリジニウム]ジクロリドを使用する。

【0027】

ビス[4-(置換アミノ)-1-ピリジニウム]アルカンと称されるこれらの活性成分は、一般式(III)及び一般式(IV)

【0028】

【化7】



[式中、

Yは、4~18個の炭素原子を有するアルキレン基であり；

Rは、C₆-C₁₈-アルキル、C₅-C₇-シクロアルキル又はフェニル(これは、ハロゲン原子で置換されている)であり；及び、

Aは、2つの1価アニオン又は1つの2価アニオンである] 40
によって定義される。

【0029】

20

30

40

50

Yは、好ましくは、1,10-デシレン又は1,12-ドデシレンであり、特に好ましくは、1,2-ドデシレンである。

【0030】

Rは、好ましくは、n-ヘキシリ、n-ヘプチル又はn-オクチルであり、特に好ましくは、n-オクチルである。

【0031】

Aは、例えば、1つの硫酸アニオン、いずれの場合にも2つのフロリド、クロリド、ブロミド若しくはヨージド、又は、メタンスルホン酸アニオンであり、好ましくは、いずれの場合にも2つのフロリド、クロリド又はブロミドであり、特に好ましくは、2つのクロリドイオンである。

10

【0032】

式(IV)は、有機化学の慣習的な方法で中和することによって式(III)で表される塩から調製することが可能な対応する遊離塩基を示している。式(III)で表される塩は、文献中では、多くの場合、式(V)

【0033】

【化8】

Formel (IV) x H₂A (V),

[式中、「式(IV)」及びAは、上記で示されている意味を有する]

の形態でも表される。本質的に、化学式は、実在の単純化された描写にしかすぎない。この場合、互変異性体が包含されているが、それについて、通常の条件及び温度下において区別可能であるという証拠な存在しない。それにもかかわらず、オクテニジン二塩酸塩に関する、いずれの場合にも、2つのケミカルアブストラクト登録番号と歐州商業用既存化学物質名簿における2つの番号が存在している。式(III)の化合物と式(V)の化合物のどちらを使用するかということ、又は、どちらの形態で当該ポリマー組成物中に存在しているかということは、本発明に関連するものではない。式(III)の化合物又は式(V)の化合物の塩を用いるのが好ましい。

20

【0034】

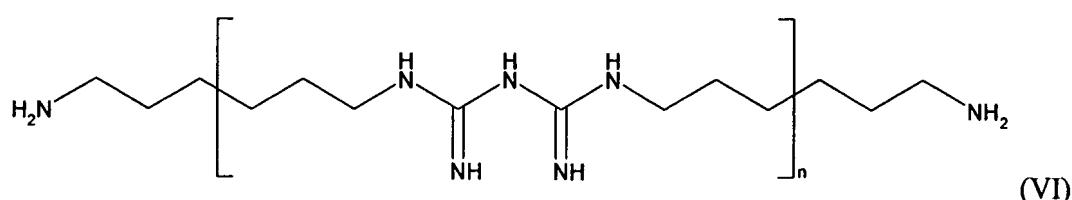
高分子アミドビグアニド

本発明に従って使用されるアミノプロピルビグアニド類は、特に、式(VI)

30

【0035】

【化9】



[式中、nは、1~500の整数である]

で表される。式(VI)で表される化合物の塩、特に、その塩を使用することも可能である。

40

【0036】

式(VI)で表される化合物は、既知である。それらの調製については、例えば、GB 702268及びGB 1152243に記載されている。さらに、これらの化合物は、ICI Chemicalsから、例えば、Vantocil™、Cosmocil™又はAr lagard™ Eとして、市販もされている。

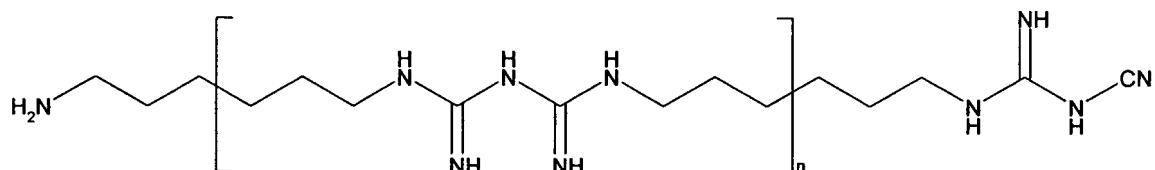
【0037】

式(VI)で表される化合物は、それらの調製方法に応じて、特定の割合の式(III)

【0038】

50

【化 1 0】



(VII)

[式中、nは、同様に、1～500の整数である]

で表される副生物又はその塩を含んでいることがあり得る。式(VI)で表される化合物と式(VII)で表される化合物の混合物は、同様に、本発明に従って使用することが可能である。式(VI)で表される化合物と式(VII)で表される化合物の総量に基づいた式(VII)で表される化合物の比率は、好ましくは、20重量%未満、さらに好ましくは、2～10重量%未満であり、特に好ましくは、0重量%である。

10

【0039】

式(VI)及び式(VII)の添え字nは、好ましくは、1～200であり、好ましくは、2～100であり、特に好ましくは、2～50であり、極めて特に好ましくは、3～12である。式(VI)又は式(VII)における添え字nの意味に応じて、使用可能なアミノプロピルビグアニドの分子量は、式(VI)で表されるモノマー(n=1)の分子量という低いものであるか、又は、オリゴマーを使用する場合(即ち、nが、例えば、3～8である場合)は、約600～1600の範囲内であるか、又は、nが明らかに高い値を表す場合(例えば、約270～500を表す場合)、約50000～90000の範囲内である。

20

【0040】

適切な塩は、無機酸又は有機酸との塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、グルコン酸塩、スルホン酸塩、マレイン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩又はクエン酸塩である。

【0041】

該防腐剤は、好ましくは、本発明のシリコーン・ゴム配合物の中に抗微生物活性に適した濃度で組み入れる。該防腐剤は、シリコーンエラストマー中で、通常、0.01～10.0重量%の濃度範囲、好ましくは、0.05～5重量%の濃度範囲、特に好ましくは、0.1～5重量%の濃度範囲で使用する。

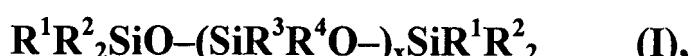
30

【0042】

本発明の目的のために、成分(A)は、上記で示した一般式(I)で表される少なくとも1種類の直鎖又は分枝鎖のポリシロキサンによって定義される。

【0043】

【化 1 1】



40

【0044】

R^1 及び R^2 は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、そして、それぞれ、好ましくは、C₁-C₁₂-アルキル、C₁-C₁₂-フルオロアルキル、及び、フェニル又はナフチル(ここで、該フェニル又はナフチルは、F、C₁、C_{F3}、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₃-C₇-シクロアルキル、C₂-C₆-アルケニル又はフェニルで場合により1置換又は多置換されていてもよい)である。

【0045】

R^3 及び R^4 は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく(明確に各繰り返し単位を包含する)、そして、それぞれ、好ましくは、C₁-C₁₂-アルキル

50

、C₁ - C₁₂ - フルオロアルキル、及び、フェニル又はナフチル（ここで、該フェニル又はナフチルは、F、C₁、CF₃、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₃ - C₇ - シクロアルキル、C₂ - C₆ - アルケニル又はフェニルで場合により1置換又は多置換されていてもよい）である。

【0046】

R¹ 及び R³ は、好ましくは、さらに、互いに独立して、C₁ - C₁₂ - アルケニルでもある（その場合、当該ポリマーは、0.0002 ~ 3重量%のビニル基を含んでおり、また、各分子は、少なくとも2つのオレフィン性不飽和多重結合を有している）。

【0047】

x は、好ましくは、2 ~ 15000 の整数であって、当該ポリマーの粘度が 25 で 0 . 1 P a s から 1000 P a s まで及ぶように変えられる。 10

【0048】

R² ~ R⁴ は、特に好ましくは、C₁ - C₁₂ - アルキルである。

【0049】

R¹ は、特に好ましくは、ビニルである。

【0050】

R² ~ R⁴ は、極めて特に好ましくは、メチルである。

【0051】

成分(A)の粘度は、好ましくは、0.1 ~ 30000 P a s である。 20

【0052】

本発明の目的のために、成分(B)は、50 ~ 500 m² / g の BET 比表面積を有する充填剤を意味する。これらの充填剤は、補強充填剤であるのが適切である。これに関連して、「補強」は、機械的強度特性が改善されること、特に、引張り強さ、引裂き伝播抵抗などが改善されることを意味する。該補強充填剤は、適切には、本発明による硬化組成物の電気的特性に肯定的な影響を与える形態で添加するか、又は、少なくとも本発明による硬化混合物の電気的特性を損なわない形態で添加する。これは、例えば、50 ~ 500 m² / g の BET 比表面積を有する沈殿した又は熱によって生じた（好ましくは、熱によって生じた）シリカを添加することによって達成される（BET 表面積は、「S. Brunauer, P. H. Emmett, E. Teller, J. Am. Soc. 60, 309 (1938)」の方法によって測定する）。 30

【0053】

該充填剤は、疎水性充填剤であっても、又は、親水性充填剤であってもよい。充填剤(B)は、例えば有機ケイ素化合物を用いて、表面修飾されていてもよい（即ち、撥水性にされていてもよい）。そのような修飾は、本発明のシリコーンゴム配合物の混合前又は混合中に実施することができる。

【0054】

成分(E)及び/又は成分(F)は、好ましくは、適切な場合には水を添加した場合に撥水させるために使用する。成分(E)又は成分(F)の定義に従う飽和又は不飽和のジシラザン及びメチルシラノール（これは、適切な場合には、ジシラザンから製造することもできる）を、好ましくは、撥水性にするために使用する。 40

【0055】

充填剤(B)の BET 表面積の好ましい範囲は、50 ~ 400 m² / g、特に好ましくは、150 ~ 300 m² / g である。成分(B)の量は、成分(A) 100 重量部当たり、適切には、0 ~ 75 重量部、好ましくは、20 ~ 50 重量部である。

【0056】

本発明の目的のために、成分(C)は、50 m² / g 未満、好ましくは、40 m² / g 未満、さらに好ましくは、30 m² / g 未満の BET 比表面積を有する充填剤である。機械的特性（特に、引張り強さ、引裂き伝播抵抗など）を改善しない、いわゆる「非補強充填剤」が適切である。ケイ藻土、微粉碎された石英若しくはクリストバライト、別のアモルファスシリカ又はシリケートが好ましい。成分(C)の量は、成分(A) 100 重量部 50

当たり、適切には、0～300重量部、好ましくは、0～50重量部である。

【0057】

本発明の目的のために、成分(D)による用語「補助剤」には、適切には、顔料、剥離剤、押出助剤及び熱空気安定剤(即ち、熱空気老化に対する安定剤)が包含される。剥離剤は、適切には、離型剤の群、例えば、ステアリル誘導体、又は、蠅、脂肪酸金属塩から選択される。押出助剤は、例えば、ホウ酸又はPTFEペーストである。熱空気安定剤は、例えば、金属化合物、例えば、Fe、Al、Zn、Ti、Zr、Ce又は別のランタノイド系の、酸化物及び/又は炭酸塩、さらに、塩及び錯体化合物、並びに、酸化防止剤である。成分(D)の量は、成分(A)100重量部当たり、適切には、0～10重量部である(3重量部を超える、好ましくは、2重量部を超える金属化合物(例えば、Fe、Al、Zn、Ti、Zr、Ce又は別のランタノイド系の、酸化物及び/又は炭酸塩、さらに、塩及び錯体化合物など)の存在を除く)。
10

【0058】

本発明のシリコーン-ゴム配合物は、好ましくは、金属化合物、例えば、Fe、Al、Zn、Ti、Zr、Ce又は別のランタノイド系の、酸化物及び/又は炭酸塩、さらに、塩及び錯体化合物などを含有しない。

【0059】

本発明の目的のために、成分(E)は、ジシラザン、シロキサンジオール、アルコキシリラン、シリルアミン、シラノール、アセトキシシリキサン、アセトキシシリラン、クロロシリラン、クロロシリキサン及びアルコキシリキサンからなる群から選択される飽和撥水剤である。成分(E)は、充填剤(C)及び好ましくは(B)を撥水性にする役割を果たす。この撥水性にするのは、さらにまた、独立して、混合前に実施可能であるか、又は、混合中にその場で実施することも可能である。成分(E)の量は、100重量部の(B)に基づいて、適切には、0～30重量部、好ましくは、2～25重量部である。
20

【0060】

本発明の目的のために、成分(F)は、複合的にビニルで置換されているメチルジシラザン並びにメチルシラノール及びアルコキシリラン(ここで、これらは、それぞれ、アルケニル、アルケニルアリール、アクリル及びメタクリルからなる群から選択される不飽和基を有している)からなる群から選択される不飽和撥水剤である。成分(F)は、同様に、充填剤(B)及び(C)を撥水性にする役割を果たす。成分(F)の量は、100重量部の(A)に基づいて、適切には、0～2重量部、好ましくは、0.01～1重量部である。
30

【0061】

成分(E)と成分(F)の総量は、成分(B)と成分(C)の総量に基づいて(好ましくは、(B)に基づいて)、好ましくは、5～25重量%である。

【0062】

本発明の目的のために、成分Gによる用語「非官能性ポリシリコン」は、適切には、重合度が4～1000の低分子量ポリシリコン(ここで、該低分子量ポリシリコンは、該ヒドロシリル化反応に関して非官能性であり、非架橋性であり、好ましくはトリメチルシリル末端がブロックされており、及び、ジメチルシリルオキシ基、ジフェニルシリルオキシ基又はフェニルシリルオキシ基を有している)を意味するか、又は、例えばEP-A-0057098に記載されているように、架橋後に絶縁体の表面を確実に撥水性にして成形物品を与える低分子量ポリシリコンを意味する。成分(G)の量は、100重量部の(A)に基づいて、適切には、0～15重量部、好ましくは、1～3重量部である。
40

【0063】

本発明の目的のために、成分(H)による用語「ヒドロシリル化反応に対する阻害薬」には、Pt族の金属を用いたヒドロシリル化反応について当技術分野で知られている全ての阻害薬、例えば、マレイン酸及びその誘導体、アミン、アゾール、アルキルイソシアヌレート、ホスフィン、ホスフィト及びアセチレン性不飽和アルコール(ここで、該アセチレン性不飽和アルコールは、例えばUS 3445420に詳細に記載されているように
50

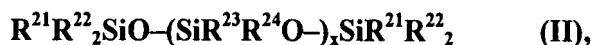
、 C - C 三重結合に隣接している炭素原子に OH 基が結合している) などが含まれる。成分 (G) は、好ましくは、 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オール又は 1 - エチニルシクロヘキサノール又は (±) 3 - フェニル - 1 - ブチン - 3 - オールである。成分 (H) は、 100 重量部の (A) ~ (I) の総量に基づいて、好ましくは、 0 ~ 1 重量部の相応する量で使用する。成分 (H) は、いずれの場合にも当該混合物の総重量に基づいて、好ましくは、 0.0001 重量 % ~ 2 重量 % 、特に好ましくは、 0.01 重量 % ~ 2 重量 % 、極めて特に好ましくは、 0.05 重量 % ~ 0.5 重量 % の相応する量で存在させる。

【 0064 】

本発明の目的のために、成分 (I) は、上記で示されている一般式 (II) による、異なったケイ素原子に直接結合した少なくとも 2 個の水素原子を有する少なくとも 1 種類のポリヒドロシロキサンによって定義される。以下の定義は、式 (II) 中の基に当てはまる。

【 0065 】

【 化 12 】



【 0066 】

R^{21} 及び R^{22} は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、そして、それぞれ、好ましくは、 $\text{C}_1 - \text{C}_{1,2}$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{1,2}$ - フルオロアルキル、及び、場合により置換されていてもよいフェニル又はナフチルである。

【 0067 】

R^{23} は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、好ましくは、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_{1,2}$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{1,2}$ - フルオロアルキル、及び、場合により置換されていてもよいフェニル又はナフチルである (ここで、 R^{23} は、分子が少なくとも 4 つの架橋部位を有するように、上記シリルジオキシル単位のうちの少なくとも 4 つにおいては、水素である) 。

【 0068 】

R^{24} は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_{1,2}$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{1,2}$ - フルオロアルキル、及び、場合により置換されていてもよいフェニル又はナフチルである。

【 0069 】

x は、好ましくは、 4 ~ 10000 の整数であって、当該ポリマーの粘度が 2.5 ~ 0.0005 Pas から 0.1 Pas にまで及ぶように変えられる。

【 0070 】

成分 (I) 中でケイ素原子に直接結合している水素原子のモル比は、好ましくは、 0.01 ~ 10 mmol / g 、特に好ましくは、 0.5 ~ 9 mmol / g 、極めて特に好ましくは、 1 ~ 7 mmol / g である。

【 0071 】

成分 (I) の量は、 100 重量部の (A) に基づいて、好ましくは、 0.2 ~ 3.0 重量部、好ましくは、 0.2 ~ 2.0 重量部である。

【 0072 】

成分 (J) は、 1 種類の白金族元素を少なくとも含んでいる触媒である。

【 0073 】

成分 (J) は、好ましくは、ヒドロシリル化反応を触媒する触媒であって、白金族の金属 (例えば、 Pt 、 Rh 、 Ni 、 Ru) 及び白金族の金属の化合物 (例えば、白金族の金属の塩又は錯体化合物) から選択される。成分 (J) は、さらに好ましくは、白金及び白金化合物 (ここで、白金及び白金化合物は、場合により、担体上に吸収されていてもよい) 並びに白金族元素の別の化合物から選択される白金族元素を含んでいる触媒である。白金及び白金化合物が、もっとも好ましい。かくして、 Pt 塩、窒素化合物、リン化合物及び / 若しくはアルケン化合物との Pt 錯体化合物又は担持されている Pt 金属を使用する

10

20

30

40

50

のが好ましい。全ての Pt (0) 化合物及び Pt (II) 化合物が好ましく、また、 Pt - オレフィン錯体及び Pt - ビニルシロキサン錯体が好ましい。 Pt - ビニルシロキサン錯体、 Pt - ビニルジシロキサン錯体及び Pt - ビニルテトラシロキサン錯体（ここで、これらは、好ましくは、シロキサン内に少なくとも 2 つ又は 4 つのオレフィン性不飽和二重結合を有している）が、特に好ましい（例えば、 U S 3 7 1 5 3 3 4 を参照されたい）。これに関連して、用語「シロキサン」は、ポリシロキサン又はポリビニルシロキサンを包含する。

【 0 0 7 4 】

さらに、成分 (J) は、反応性白金化合物と阻害薬 (H) の反応生成物であることも可能である。

10

【 0 0 7 5 】

本発明による配合物中の成分 (J) の量は、成分 (A) ~ 成分 (I) の総量に基づいて、好ましくは、 10 ~ 100 ppm、好ましくは、 15 ~ 80 ppm、極めて特に好ましくは、 20 ~ 50 ppm であって、成分 (J) 中の白金族の金属に基づいて計算する。該シリコーン - ゴム配合物は、好ましくは、 Pt 塩の形態、窒素化合物、リン化合物及び／若しくはアルケン化合物との Pt 錯体化合物の形態又は担持されている Pt 金属の形態にある 20 ~ 100 ppm (成分 (A) ~ 成分 (J) の量に基づいている) の Pt を含んでいる。

【 0 0 7 6 】

活性成分懸濁液 (K) は、一方においては、好ましくは、懸濁化剤としての上記で示した式 (I) で表されるポリシロキサンからなる。式 (I) 中の基の定義は、以下の通りである。

20

【 0 0 7 7 】

【 化 1 3 】



【 0 0 7 8 】

R¹ ~ R⁴ は、互いに独立して、それぞれ、特に好ましくは、メチル及びビニルである（ここで、当該ポリマーは、 0.0002 ~ 3 重量 % のビニル基を含んでおり、また、各分子は、少なくとも 2 つのオレフィン性不飽和多重結合を有している）。

30

【 0 0 7 9 】

x は、特に好ましくは、当該ポリマーの粘度が 25 で 0.1 Pas から 1000 Pas にまで及ぶように変えられる。

【 0 0 8 0 】

懸濁液 (K) は、他方においては、 0.5 ~ 15 μm (好ましくは、 1 ~ 10 μm) の平均粒径 d₅₀ 及び 0.1 ~ 30 μm (好ましくは、 0.5 ~ 20 μm) の粒度分布で分散している、ビスピリジニウムアルカンの群、高分子アミドビグアニドの群、第 4 級アンモニウム化合物の群（特に、塩化ベンザルコニウム）、並びに、クロルヘキシジン、タウロリジン及びトリクロサンから選択される少なくとも 1 種類の防腐剤を含んでいる。

40

【 0 0 8 1 】

該粉末状防腐剤は、通常、微粉化形態で供給される。そのような粉末状防腐剤を当該シリコーンゴムの中に組み入れるために、それらを適切な媒体に予め懸濁させておく。これに関連して、その媒体が当該シリコーンエラストマー中で良好な溶解性を示すということに注意しなければならない。本発明の一実施形態においてこの目的に適しているものは、 25 で 100 ~ 1000000 mPas (好ましくは、 100 ~ 500000 mPas) の粘度を有する、市販されているシリコーン油 (R' 及び R'' = アルキル)、ビニル末端ポリジメチルシロキサン (R' = ビニル； R'' = メチル) 又はポリヒドロシロキサン (R' = H； R'' = メチル) である。その適性は、当該活性成分 / 媒体混合物がビーズミル内で充分に微細に均質化され得るか否かによって決定される。

50

【0082】

好ましい変形態様では、使用する懸濁媒は、少なくとも1の末端がビニル基であるシリコーンポリマーであり、これは、次の架橋反応において、シリコーンエラストマーの中に化学的に組み込まれる。それによって、シリコーンエラストマーを使用したときに当該懸濁媒が周囲の体組織又は体液中に侵出するということは、もはや起りえない。例えば、ビニル基末端シリコーンポリマーは、Hanse-Chemieから、ポリマーVS200((25)=200 MPa s; ビニル基含有量0.25 mmol/g)、ポリマーVS1000((25)=1000 MPa s; ビニル基含有量0.11 mmol/g)又はポリマーVS165000((25)=165000 MPa s; ビニル基含有量0.015 mmol/g)として、入手可能である。類似した製品は、ほかの供給元から、例えば、Dow Corning(Syl-Off(登録商標)7673: (25)=425 MPa s)、又は、Wacker Silicones(Dehesive(登録商標)920; (25)=500 MPa s)若しくは(Dehesive(登録商標)924; (25)=200 MPa s)から入手可能である。

【0083】

「明確に各繰り返し単位を包含する(expressly including each repeating unit)」は、対応する式の正確な定義からの逸脱において、例えば、本発明によって用いられる式(I)のポリマーの記載されている繰り返し単位において、1分子内にx回出現する個々のR³及びR⁴のそれぞれが、いずれの場合にも独立して、記載されている定義及びそれらの好ましい範囲から選択され得ることを意味する。即ち、1分子内に存在している該基が同一であっても又は異なっていてもよいことを意味する。

【0084】

C₁-C₁₂-アルキルは、本発明の目的のためには、1~12個の炭素原子を有し、直鎖又は分枝鎖であり得る脂肪族炭化水素基である。挙げることができる例は、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、ノニル、デシル、イソプロピル、ネオペンチル及び1,2,3-トリメチルヘキシルである。

【0085】

C₁-C₁₂-フルオロアルキルは、本発明の目的のためには、1~12個の炭素原子を有し、少なくとも1個のフッ素原子で置換されている、直鎖又は分枝鎖であり得る脂肪族炭化水素基を意味する。

【0086】

挙げができる例は、ペルフルオロアルキルエチレン、1,1,1-トリフルオロプロピル及び1,1,1-トリフルオロブチルであって、トリフルオロプロピルが好ましい。

【0087】

置換されているフェニルは、本発明の目的のためには、置換されていないフェニル基又はF、C₁、CF₃、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₃-C₇-シクロアルキル、C₂-C₆-アルケニル若しくはフェニルで1置換若しくは多置換されているフェニル基を意味する。フェニルが好ましい。

【0088】

本発明のシリコーンゴムを得るための本発明のシリコーン-ゴム配合物の重合は、原則として、この目的のために慣習的な任意の温度で実施することができる。該重合は、好ましくは、室温又は室温付近の温度(20~25)で実施する。

【0089】

とりわけアミン類が架橋における白金触媒の活性を損なうということは、文献(例えば、Wackerの製品パンフレット「Die platin-katalysierte Additionsvernetzung mit Elastosil R plus」)から知られている。

【0090】

10

20

30

40

50

しかしながら、驚くべきことに、アミン基が存在しているにもかかわらず、本発明によるシリコーン・ゴム配合物の白金が触媒する架橋において白金触媒がその活性を維持するということが、見いだされた。本発明によるシリコーン・ゴム配合物から調製されたシリコーンゴムについて見られる機械的特性は、防腐剤を含有しない比較被検体の機械的特性と同じであった。

【0091】

本発明のシリコーンゴムを調製するためには、白金が触媒して室温で架橋される上記で記載したシリコーン・ゴム配合物の他に、原則として、加硫触媒（例えば、過酸化ベンゾイル又は過酸化ジ-p-クロロベンゾイルに基づく加硫触媒）を用いて約200の温度で加硫され、熱後処理が必要な熱加硫性（HV）配合物も使用することが可能である。そのようなシリコーンエラストマーは、米国特許第2541137号又は米国特許第3002951号に記載されているように製造することができる。10

【0092】

本発明のシリコーンゴムを調製するためには、さらに、さらなる添加物なしで大気湿度にさらされると室温で硬化する、いわゆる単一成分シリコーン・ゴム配合物が使用される。そのような単一成分配合物は、大気湿度にさらされると加水分解して3官能性シロキサン単位を形成し且つポリマー中で架橋剤として作用してエラストマーを形成する、2つの末端アシルオキシ基（例えば、アセトキシ基）を含有するオルガノポリシロキサンを主として含んでいる。

【0093】

本発明においては、白金が触媒して室温で架橋される上記シリコーンゴムが好ましい。それは、HVシリコーン・ゴム系の場合、用いられる活性成分が、必要とされる高い加硫温度及び過酸化物触媒の使用下において化学的变化を受ける可能性があるからである。さらに、HVシリコーン・ゴム系の場合にエラストマー中に残る触媒残留物は、体内において、毒性反応に関与する恐れがある。20

【0094】

室温で大気湿度にされたときに起こる加硫の副生物として通常の湿気硬化シリコーン・ゴム配合物から排除される酢酸は、用いる活性成分との望ましくない副反応を受ける可能性がある。

【0095】

好ましい実施形態では、本発明は、さらに、上記で記載したシリコーン・ゴム配合物にも関し、ここで、30

- ・ ポリシロキサン（A）は、式（I）

【0096】

【化14】



[式中、基]

R^1 及び R^2 は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、そして、それぞれ、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、及び、場合により置換されていてもよいフェニル又はナフチルであり；40

R^3 及び R^4 は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく（明確に各繰り返し単位を包含する）、そして、それぞれ、C₁-C_{1,2}-アルキル、C₁-C_{1,2}-フルオロアルキル、及び、場合により置換されていてもよいフェニル又はナフチルであり；

R^1 及び R^3 は、さらに、互いに独立して、C₁-C_{1,2}-アルケニルでもあり（その場合、当該ポリマーは、0.0002~3重量%のビニル基を含んでおり、また、当該分子は、少なくとも2つのオレフィン性不飽和多重結合を有している）；

xは、2~15000の整数であって、当該ポリマーの粘度が25で0.1Pasか50

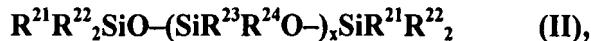
ら 1 0 0 0 P a s まで及ぶように変えられる]

で表されるポリシロキサンであり ;

- ・ 5 0 ~ 4 0 0 m² / g の B E T 比表面積を有する充填剤 (B) を使用し ;
- ・ ポリヒドロシロキサン (I) は、式 (II)

【 0 0 9 7 】

【 化 1 5 】



[式中、置換基

R²¹ 及び R²² は、いずれの場合にも、同一であっても又は異なっていてもよく、そして、それぞれ、C₁ - C_{1~2} - アルキル、C₁ - C_{1~2} - フルオロアルキル、及び、場合により置換されていてもよいフェニル又はナフチルであり ;

R²³ は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、水素、C₁ - C_{1~2} - アルキル、C₁ - C_{1~2} - フルオロアルキル、及び、場合により置換されていてもよいフェニル又はナフチルであり (ここで、R²³ は、分子が少なくとも 4 つの架橋部位を有するように、上記シリルジオキシル単位のうちの少なくとも 4 つにおいては、水素である) ;

R²⁴ は、いずれの場合にも、明確に各繰り返し単位を包含し、互いに独立して、C₁ - C_{1~2} - アルキル、C₁ - C_{1~2} - フルオロアルキル、及び、場合により置換されていてもよいフェニル又はナフチルであり ;

x は、4 ~ 1 0 0 0 0 の整数であって、当該ポリマーの粘度が 2 5 で 0 . 0 0 0 5 P a s から 0 . 1 P a s にまで及ぶように変えられる]

に相当し ;

・ 白金族から選択される触媒 (J) は、ヒドロシリル化反応を触媒する触媒であって、白金族の金属 (例えば、P t、R h、N i、R u) 及び白金族の金属の化合物 (例えば、白金族の金属の塩又は錯体化合物) から選択され ;

・ 懸濁液 (K) に使用される懸濁媒は、(A) による式 (I) [ここで、置換基 R¹ ~ R⁴ は、それぞれ、メチル基及びビニル基であり (それによって、当該ポリマーは、0 . 0 0 0 2 ~ 3 重量 % のビニル基を含んでおり、また、当該分子は、少なくとも 2 つのオレフィン性不飽和多重結合を有している) 、及び、x は、当該ポリマーの粘度が 2 5 で 0 . 1 P a s から 1 0 0 0 P a s にまで及ぶように変えられる] で表される少なくとも 1 種類のポリシロキサンであり ;

並びに、懸濁液 (K) は、ビスピリジニウムアルカンの群、高分子アミドビグアニドの群、第 4 級アンモニウム化合物の群 (特に、塩化ベンザルコニウム) 、並びに、クロルヘキシジン、タウロリジン及びトリクロサンからなる群から選択される少なくとも 1 種類の防腐剤 (ここで、該防腐剤は、いずれの場合にも、0 . 5 ~ 1 5 μ m、好ましくは、1 ~ 1 0 μ m の平均粒径 d₅₀ 、及び、0 . 1 ~ 3 0 μ m、好ましくは、0 . 5 ~ 2 0 μ m の粒度分布を有している) を含んでいる。

【 0 0 9 8 】

好ましい実施形態、特に好ましい実施形態又は極めて特に好ましい実施形態は、好ましいもの、特に好ましいもの又は極めて特に好ましいものとして特定されているパラメータ、化合物、定義及び説明を使用する実施形態である。

【 0 0 9 9 】

しかしながら、本明細書中で挙げられている一般的な定義、パラメータ、化合物及び説明、又は、このましい範囲内で挙げられている定義、パラメータ、化合物及び説明は、互いに組み合わせることも可能である。即ち、必要に応じて、それぞれの範囲と好ましい範囲の間で組み合わせることができる。

【 0 1 0 0 】

ポリビニルピロリドン又はポリエチレングリコールなどの高分子添加剤は、当該シリコーンゴムと、原則として、最大で 5 重量 % の濃度まで混合させることができる。好ましい

10

20

30

40

50

実施形態では、表面への放出に影響を与えるそのような添加剤は、不要である。

【0101】

懸濁液(K)は、ビーズミルとして使用される慣習的な溶解機(dissolver)を用いて製造する。活性成分、懸濁媒及びビーズを温度が制御されている容器の中に入れると、総容積に加えて、1/3のガラスピーツも添加する。ガラスピーツの代わりに、別の粉碎ビーズ(例えば、酸化ジルコン製ビーズ)を使用することも可能である。

【0102】

懸濁液(K)中の活性成分の濃度は、10~40重量%、好ましくは、15~35重量%である。粉碎に適した粘度を調節するために、粉碎用の物質を100まで加熱することができる。しかしながら、可能な限り穏やかな条件下で活性成分の加工を実施するためには、可能な最も低い温度が常に好ましい。

10

【0103】

懸濁液(K)は、例えばロール混合機上で、シリコーン-ゴムマトリックスの中に組み入れる。それらの粘度は、この目的のためには低すぎてはならない。それは、それらが過度に容易に流動するからである。粘性が高すぎるペーストに伴うリスクは、当該シリコーンゴムの中に均質に組み入れることができないということである。

【0104】

従って、本発明による懸濁液(K)は、室温で、10000mPa s ~ 2000000mPa sの粘度を有するべきである。本発明による調製方法に関して好ましくは使用に適するものは、25で、20000~1000000mPa s、特に好ましくは、50000~500000mPa sの粘度を有する。

20

【0105】

本発明による懸濁液(K)の中の活性成分は、通常、0.5~15μm、好ましくは、1~10μmの平均粒径 d_{50} 、及び、0.1~30μm、好ましくは、0.5~20μmの粒度分布を有している。

【0106】

さらに、上記粘度範囲で製造された懸濁液(K)は、数週間にわたって安定であり、沈殿しない。付加的な分散助剤を添加しないで済ますことができる。

【0107】

成分(A)+(F)+(K)及び成分(I)は、好ましくは、成分(I)の中のケイ素原子に直接結合している水素(SiH)と成分(A)、(F)及び(K)の中の不飽和基のモル比が0.1~2.0、好ましくは、0.8~1.0、極めて特に好ましくは、1~5である比率の量で、本発明の活性成分含有シリコーン-ゴム混合物中に存在しているべきである。

30

【0108】

本発明のシリコーン-ゴム配合物は、成分(A)~成分(K)からなり、その際、成分(B)~成分(H)は、場合により存在させてもよい成分である。本発明によるシリコーン-ゴム配合物は、好ましくは、必須成分(A)、(I)、(J)及び(K)に加えて、成分(G)を含んでいる。

【0109】

40

本発明のゴム配合物においては、成分(A)である式(I)のポリシロキサン及び成分(I)である式(II)のポリヒドロシロキサンは、懸濁媒として、成分(K)の懸濁液中に、完全に又は部分的に存在させることができる。本発明によれば、別個のさらなる成分(A)及び/又は成分(I)を含まない配合物も、包含される。

【0110】

本発明は、さらに、本発明のシリコーン-ゴム配合物を製造する方法にも関し、ここで、該方法は、最初に、成分(A)~成分(J)を合して混合し、次いで、成分(K)を添加して混合することを特徴とする。

【0111】

懸濁液(K)は、ロール混合機上で、混練機内で、又は、押出機上で、当該シリコーン

50

- ゴム組成物に添加する。好ましい実施形態では、2成分系の場合、当該2種類の成分を予め混合させ、次いで、活性成分懸濁液を添加する。

【0112】

本発明のシリコーン-ゴム配合物は、好ましくは、場合により使用する撥水剤(E)及び撥水剤(F)を成分(A)に添加し、また、場合により水を成分(A)に添加し、窒素雰囲気下、20~160 の温度で成分(D)(充填剤)を混合させ、そして、成分(E)及び成分(F)と反応させることによって充填剤(D)を撥水性とすることにより製造する。次に、余分な反応生成物(E)及び(F)並びに揮発性反応生成物(例えは、シラノール、アルコール及び水)を除去する(好ましくは、適切な場合には減圧下、150 ~ 170 で加熱することにより除去する)。2成分配合物の場合、得られた混合物(好ましくは、冷却した混合物)に、成分(H)及び(I)又は成分(J)を計量して供給する。成分(C)、成分(D)及び成分(G)が必要な場合、それらは、揮発性成分(E)及び(F)を除去した後、計量供給する。単一成分配合物の場合、(H)、(I)及び(J)を計量供給するが、その際、阻害薬(H)を最初に計量供給する。
10

【0113】

慣習的な混合機、例えは、密閉式混合機、スクリュー混合機、混練機などを使用し、好ましくは、混練機を使用する。

【0114】

本発明による架橋性シリコーン-ゴム組成物は、さらに、1成分系、2成分系又は多成分系であり得る。多成分系は、例えは、成分(H)、成分(I)及び成分(J)を別々に含んでいる系である。
20

【0115】

以下の実施例は、限定する効果を有することなく本発明について例証するのに役立つ。

【実施例】

【0116】

実施例

原料:

尿カテーテル用のシリコーン固形ゴム

D e g a n i a 製の 50 : 50 A / B 2 K 白金触媒固形シリコーン-ゴム系 30
97 / P A を使用して、シリコーン F o l e y カテーテルシャフトを製造した。
30

【0117】

A成分: ビニル基末端ポリジメチルシロキサン; 成分(A)、(B)及び(J)を含有している。

【0118】

B成分: ポリヒドロシロキサン; 成分(B)、(G)及び(I)を含有している。

【0119】

当該シリコーンエラストマーのショアA硬度が65になるように、成分(A)、(B) ; (G)、(I)及び(J)の量の比率を、A / B 成分で調節する。

【0120】

被検プレート用シリコーン固形ゴム

被検プレートを製造するための実験室試験に、G E B a y e r S i l i c o n e s 製 1 K 白金触媒付加 - 架橋固形シリコーンゴム A d d i s i l 1 6 0 を使用した。
40

【0121】

懸濁媒

ポリマー V S 1 0 0 0 : H a n s e - C h e m i e 製ビニル基末端ポリジメチルシロキサン; 粘度(25) = 1 0 0 0 m P a s ; ビニル基含有量: 0 . 1 1 m m o l / g 。

【0122】

活性成分

オクテニジン二塩酸塩を、98.5%を超える純度で 15 μm の平均粒径を有する白色の粉末として、P C A S , T u r k u , F i n l a n d から購入した。
50

【0123】

バントシリ塩酸塩（PHMB）は、淡黄色の結晶質粉末として、Aveciaから購入した。それは、使用の前に粉碎して、 $16 \mu\text{m}$ の平均粒径を有する無色の粉末とした。

【0124】

実施例1-2

ポリマーVS1000中の活性成分懸濁液の製造：

VMA Getzmann製Dispermat F 105溶解機を使用して、懸濁液を製造した。粉碎器具として、プラスチック製ディスクを用いた。温度制御容器の温度は、Julabo HC製サーモスタットを用いて制御した。

【0125】

45 g のビニル末端シリコーンポリマーVS1000、15 g の活性成分（表を参照されたい）及び20 mLの酸化ジルコン製ビーズ（直径約2.8 mm）を秤量して、250 mL容の温度制御容器の中に入れる。その容器の温度は25で制御し、溶解機を導入する。粉碎対象の物質を、8000/分で20分間混合させる。次いで、酸化ジルコン製ビーズを除去する。クリーム状の白色のペーストが得られる。平均粒径を測定した。

【0126】

【表1】

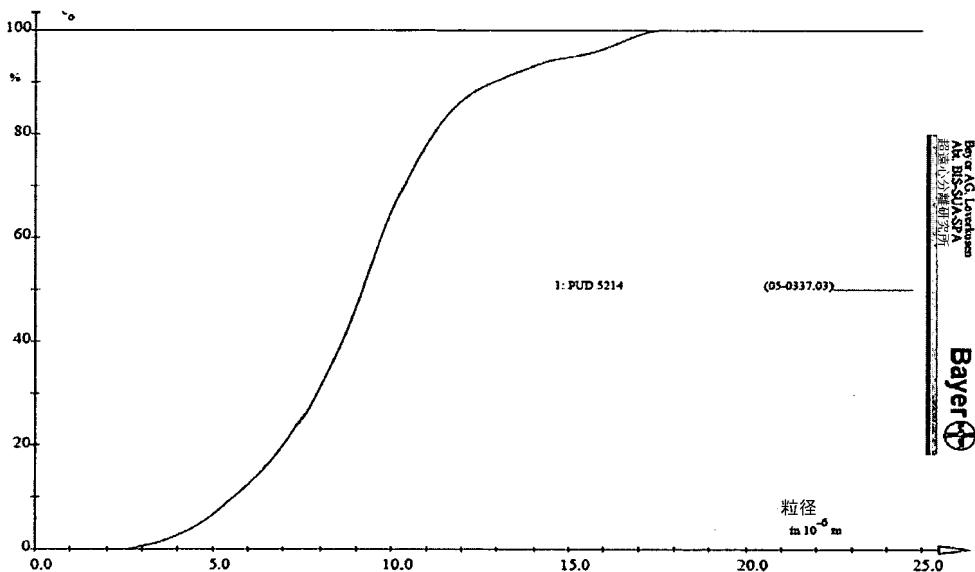
	活性成分	濃度	平均粒径 d_{50}
実施例1	オクテニジン二塩酸塩	25 重量%	1.7 μm
実施例2	PHMB	25 重量%	9.2 μm

10

20

【0127】

【化16】



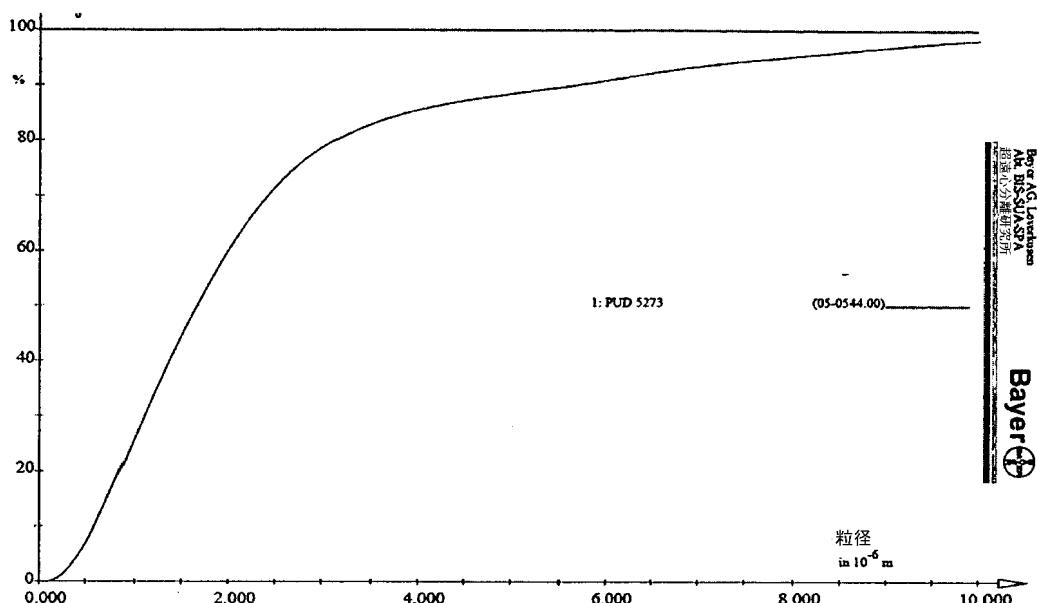
30

40

実施例2からのPHMB懸濁液の超遠心分離による粒度分布

【0128】

【化17】



実施例1からのオクテニジンニ塩酸塩懸濁液の超遠心分離による粒度分布

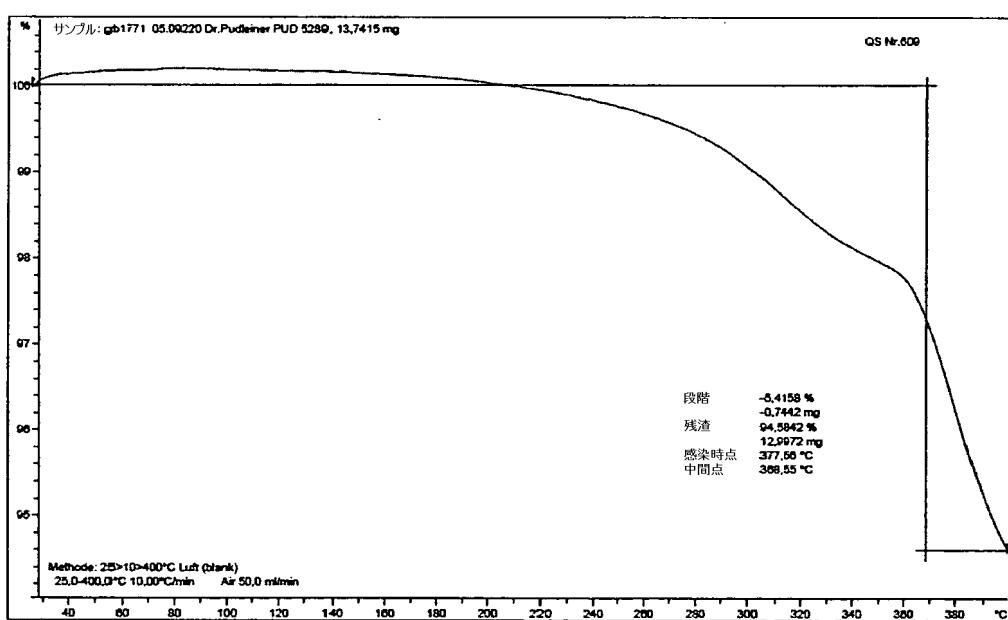
【0129】

実施例3

実施例1からのオクテニジンニ塩酸塩懸濁液の熱安定性を、熱重量分析(TGA)によって測定した。

【0130】

【化18】



実施例1からの懸濁液のTGA曲線

【0131】

該懸濁液は、少なくとも200℃までは熱的に安定であり、従って、混合してシリコーンゴムに導入した後に170℃で行う架橋反応は、活性成分又は懸濁媒の安定性の問題なく実施することができる。

【0132】

実施例 4 - 7

固形シリコーンゴム Addisil 160 を、室温で冷却しながら、Vogt 製ロール混合機（2つのロール；ロール直径 80 mm、ロール幅 280 mm；有効幅 200 mm）の上に置いた。前方の回転ロールを 16.5 分⁻¹で運転し、後方のロールは 20 分⁻¹で運転した。次に、実施例 1 又は実施例 2 からの活性成分懸濁液の表に示されている量をロールギャップ内に添加することにより活性成分を混合し、その懸濁液が均質に組み入れられるまで混合を続けた。次いで、ロールから、活性成分を含有しているシリコーンゴムを厚さ約 2 mm のシートとして取り出した。

【0133】

【表 2】

10

	シリコーンゴム Addisil 160 (g)	ポリマー VS1000 に基づく オクテニジン二塩酸塩懸濁液 懸濁液の量	活性成分 濃度
実施例4	96	実施例1からの懸濁液 4g	1 重量%
実施例5	92	実施例1からの懸濁液 8g	2 重量%

【0134】

【表 3】

20

	シリコーンゴム Addisil 160 (g)	ポリマー VS1000 に基づく PHMB懸濁液 懸濁液の量	活性成分 濃度
実施例6	96	実施例2からの懸濁液 4g	1 重量%
実施例7	92	実施例2からの懸濁液 8g	2 重量%

【0135】

次いで、硬化（架橋）させるために、それぞれのボードを 170 で 2 時間加熱した。

実施例 8活性成分の分布

EDX に連結した走査電子顕微鏡写真により、特に塩素を検出することによってシリコーンエラストマーマトリックス中の活性成分粒子のみを視覚化することが可能である。図 1 及び図 2 は、実施例 6 (1 重量% PHMB) 及び実施例 7 (2 重量% PHMB) (PHMB 活性成分粒子は淡い色に見える) からのシリコーンエラストマー被検体プレートの走査電子顕微鏡写真を示している。該フィルムは、シリコーンエラストマーマトリックス中に活性成分が約 1 ~ 5 μm の寸法を有する微細粒子として均質に分布していることを示している。

30

【0136】

実施例 9PHMB 含有シリコーンエラストマーブレートにおける表面保護の継続性

実施例 6 及び実施例 7 からの活性成分含有シリコーンエラストマーボードを 1 cm² の寸法の小片に切断したものを用いて、溶出試験を実施した。サンプルは、それぞれ、重さが約 2.1 g で表面積が約 22 又は 25 cm² であった。16 mL の脱塩水を溶出媒体として使用した。溶出媒体は、いずれの場合にも、1 時間後、4 時間後、8 時間後、24 時間後、48 時間後、120 時間後及び 360 時間 (15 日) 後に、新しい水で置き換える。溶液中の活性成分含有量を測定した。

40

【0137】

【表4】

時間	実施例6からの被検物 [$\mu\text{g}/\text{g}^*\text{cm}^2$]	実施例7からの被検物 [$\mu\text{g}/\text{g}^*\text{cm}^2$]
1.00	0.810	2.19
4.00	0.980	2.36
8.00	1.150	2.53
24.00	1.320	2.70
48.00	1.490	2.87
120.00	1.660	3.20
360.00	1.830	3.43

10

【0138】

試験期間中に、活性成分がサンプル体の表面へ拡散している。従って、細菌及び酵母によるコロニー形成に対する表面の持続的な保護が保証される。

【0139】

実施例10オクテニジン二塩酸塩含有シリコーンエラストマー プレートにおける表面保護の継続性

実施例4及び実施例5からのボードを 1 cm^2 の寸法の小片に切断したものを用いて、溶出試験を実施した。サンプルは、それぞれ、重さが約2.0 gで表面積が約 35 cm^2 であった。 16 mL の脱塩水を溶出媒体として使用した。溶出媒体は、いずれの場合にも、1時間後、4時間後、8時間後、24時間後、48時間後、120時間後及び360時間(15日)後に、新しい水で置き換え、溶液中の活性成分含有量を測定した。

20

【0140】

【表5】

時間	実施例4からの被検物 [$\mu\text{g}/\text{g}^*\text{cm}^2$]	実施例5からの被検物 [$\mu\text{g}/\text{g}^*\text{cm}^2$]
1.00	1.72	0.01
4.00	2.33	0.02
8.00	2.61	0.03
24.00	3.59	0.04
48.00	4.04	0.05
120.00	4.05	0.06
360.00	4.27	0.07

30

【0141】

試験期間中に、活性成分がサンプル体の表面へ拡散している。従って、細菌及び酵母によるコロニー形成に対する表面の持続的な保護が保証される。

【0142】

該サンプルは、15日間にわたって少量の活性成分を放出するが、その量は、薬理学的に効果を有する薬量からは懸け離れている。

40

【0143】

実施例11実施例4～実施例5からのサンプルの微生物評価

実施例4及び実施例5の活性成分含有シリコーンエラストマー ボードから約 5 mm の直径を有する被検プレートを切断し、ガンマ線によって滅菌した。その無菌の被検プレートを用いて、以下の微生物試験を実施した。

【0144】

1. 方法

寒天拡散試験を用いて、抗細菌効果について調べた。

【0145】

50

1.1. 被検プレート

18 mLのN C C L S - c o m p l i a n t M u e l l e r - H i n t o n 寒天 (M e r c k K G a A D a r m s t a d t / L o t Z C 2 1 7 9 3 5 4 3 0) を直径9 cmのペトリ皿の中に注ぎ入れた。

【0146】

1.2. 細菌懸濁液

被検株をコロンビア血液寒天上で一晩培養したものから、0.85%NaCl溶液中のM c F a r l a n d 密度0.5の懸濁液を調製した。懸濁液には、接種ループを押し当てた3~4のコロニーからなる「コロニープール」を用いた。

【0147】

10

1.3. 被検混合物

無菌のワタ製スワブを上記懸濁液に浸漬する。余分な液体は、ガラスの端で絞り出す。該スワブを用いて、M u e l l e r - H i n t o n 寒天プレートに、いずれの場合にも60°の角度で三方向に均一に接種する。次いで、材料サンプルをその被検プレートの上に置く。その被検プレートを37で24時間インキュベートした。阻害域に基づいて、サンプルの抗細菌効果について評価した。

【0148】

2.2. 被検株

選択した被検株は、代表的に、グラム陰性桿菌、M R S A (S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s M R S A 1 1 5 0 - 9 3) 及びカンジダ菌 (C a n d i d a a l b i c a n s A T C C 1 4 0 5 3) であった。

20

【0149】

3. 結果

実施例4及び実施例5のサンプルでは、阻害域の検出が可能であった。従って、当該シリコーン材料中の活性成分は、細菌の増殖を防止している。

【0150】

酵母様真菌のカンジダ・アルビカンス (C a n d i d a a l b i c a n s) に対する効果は、特に顕著である。

【0151】

30

図3及び図4は、試験結果を実証している。これらにおいて、図3は、実施例4(5217)及び実施例5(5219)からのサンプルでのカンジダ・アルビカンス (C a n d i d a a l b i c a n s) A T C C 1 4 0 5 3に対する阻害域を示しており、図4は、実施例4(5217)及び実施例5(5219)からのサンプルでの黄色ブドウ球菌 (S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s) M R S A 1 1 5 0 - 9 3に対する阻害域を示している。

【0152】

実施例12実施例6~実施例7からのサンプルの微生物評価

実施例6及び実施例7の活性成分含有シリコーンエラストマーボードから約5 mmの直径を有する被検プレートを切断し、ガンマ線によって滅菌した。その無菌の被検プレートを用いて、以下の微生物試験を実施した。

40

【0153】

1.方法

寒天拡散試験を用いて、抗細菌効果について調べた。

【0154】

1.1. 被検プレート

18 mLのN C C L S - c o m p l i a n t M u e l l e r - H i n t o n 寒天 (M e r c k K G a A D a r m s t a d t / L o t Z C 2 1 7 9 3 5 4 3 0) を直径9 cmのペトリ皿の中に注ぎ入れた。

【0155】

50

1.2.細菌懸濁液

被検株をコロンビア血液寒天上で一晩培養したものから、0.85%NaCl溶液中のMcFarland密度0.5の懸濁液を調製した。懸濁液には、接種ループを押し当てた3~4のコロニーからなる「コロニープール」を用いた。

【0156】

1.3.被検混合物

無菌のワタ製スワブを上記懸濁液に浸漬する。余分な液体は、ガラスの端で絞り出す。該スワブを用いて、Mueller-Hinton寒天プレートに、いずれの場合にも60°の角度で三方向に均一に接種する。次いで、材料サンプルをその被検プレートの上に置く。その被検プレートを37度で24時間インキュベートした。阻害域に基づいて、サンプルの抗細菌効果について評価した。10

【0157】

2.2.被検株

選択した被検株は、代表的に、3種類のグラム陰性桿菌のATCC株、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)MRSA株及びカンジダ菌であった。

【0158】

3.結果

【0159】

【表6】

グラム一桿菌	35218	<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218
	35659	<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 35659
	27853	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853
グラム十球菌	29213	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213
	0134-93	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA 0134-93
酵母様真菌	14053	<i>Candida albicans</i> ATCC 14053

【0160】

阻害域を用いて、サンプルの抗細菌活性を検出することが可能であった。図5~図8は、試験結果を実証している。図5は、実施例6(5289)及び実施例7(5291)からのサンプルでの大腸菌(*Escherichia coli*)ATCC 35218に対する阻害域を示している。図6は、実施例6(5289)及び実施例7(5291)からのサンプルでの黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)MRSA 0134-93に対する阻害域を示している。図7は、実施例6(5289)及び実施例7(5291)からのサンプルでのカンジダ・アルビカヌス(*Candida albicans*)ATCC 14053に対する阻害域を示している。図8は、実施例6(5289)及び実施例7(5291)からのサンプルでの黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)ATCC 29213に対する阻害域を示している。30

。

【0161】

実施例13

カレンダー混練機の上で、Degania製のA/B 2K 白金触媒添加架橋シリコーン-ゴム系の中に実施例1からの活性成分懸濁液を混入させ、次いで、オクテニジンニ塩酸塩含有シリコーンゴムをさらに加工して、1重量%のオクテニジンニ塩酸塩を含んでいるFoleyカーテルシャフトとした。

【0162】

実施例14

オクテニジンニ塩酸塩含有シリコーンエラストマーFoleyカーテルシャフトにおける表面保護の継続性40

実施例13からのシャフトを2cmの長さの小片に切断したものを用いて、溶出試験を実施した。サンプルは、それぞれ、重さが約2.0gで表面積が約33cm²であった。16mLの以下の組成を有する疑似尿を溶出媒体として使用した。

【0163】

【表7】

尿素	1.94 %
NaCl	0.84 %
MgSO ₄ ・七水和物	0.11 %
CaCl ₂	0.06 %

10

【0164】

溶出媒体は、いずれの場合にも、1時間後、4時間後、8時間後、24時間後、48時間後、120時間後及び360時間(15日)後に取り替え、溶液中の活性成分含有量を測定した。

【0165】

【表8】

	実施例13からの Foley カテーテルシャフト	
Lot	5050419	
オクテニジン 2×HCl conc.	1%	
重量:	1.93	g
表面	33.35	cm ²
1 h	0.44	mg/L
4 h	0.540	mg/L
8 h	0.710	mg/L
24 h	1.150	mg/L
48 h	1.460	mg/L
120 h	1.610	mg/L
360 h	2.050	mg/L

20

【0166】

試験期間中に、活性成分のサンプル体の表面への拡散が起こっている。従って、細菌及び酵母による表面コロニー形成に対する持続的な保護が保証される。

【0167】

該サンプルは、15日間にわたって少量の活性成分を放出するが、その量は、薬理学的に効果を有する薬量からは懸け離れている。

【0168】

実施例15

DIN ISO 10993-5(1999), EN 30993-5(1994)において規定されている生体適合性試験

40

この目的のために、実施例13からのカテーテルシャフトを、滅菌せずに、37、5%_pCO₂で、抽出培地(FCSなしで抗生物質を含んでいないD MEM)中に24時間抽出した。抽出培地の表面-容積比は、1cm²/mLであった。抽出完了後、その抽出培地を濾過により滅菌し、無菌のFCSを補足した(最終濃度:抽出培地中10% FCS)。そのFCSを補足した抽出培地を、前培養したL929マウス線維芽細胞の上に無菌的に置き、37、5%_pCO₂で48時間インキュベートした。抽出物を、4反復平行検査に付した。

【0169】

毒性陽性対照として、Trition X 100をL929細胞に添加した(最終濃度1%)。細胞培養培地は、非毒性陰性対照として用いた。

50

【0170】

48時間インキュベートした後、細胞培養上清中における乳酸脱水素酵素（LDH）の放出を測光法によって測定した。次いで、その細胞をアルカリ溶解法に付し、Bradford法でタンパク質含有量を測定した。

【0171】

細胞を固定し、メチレンブルーで染色して、細胞数を測定した。そのメチレンブルーを酸性抽出した後、測光によって染料の含有量を確認し、染料の濃度に基づいて細胞数を測定するために、吸光度を標準曲線と比較した。

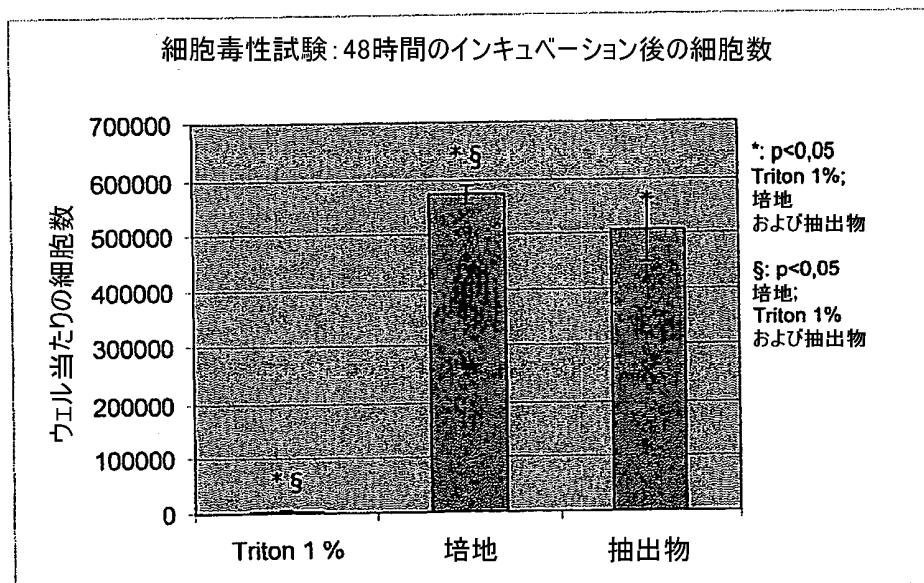
【0172】

細胞数：

10

【0173】

【化19】



20

【0174】

陽性対照の値は陰性対照の0.5%であった。従って、陽性対照の値は、培養培地対照に対して35%未満の有効範囲である。

30

【0175】

陰性対照についての細胞数の値と比較して19%よりも大きく下回った、抽出物についての細胞数の値は、細胞毒性であると見なされる。本発明による実施例13からのサンプルの抽出物では、そのようなことはない。当該材料の抽出物は、細胞毒性反応は示さない。

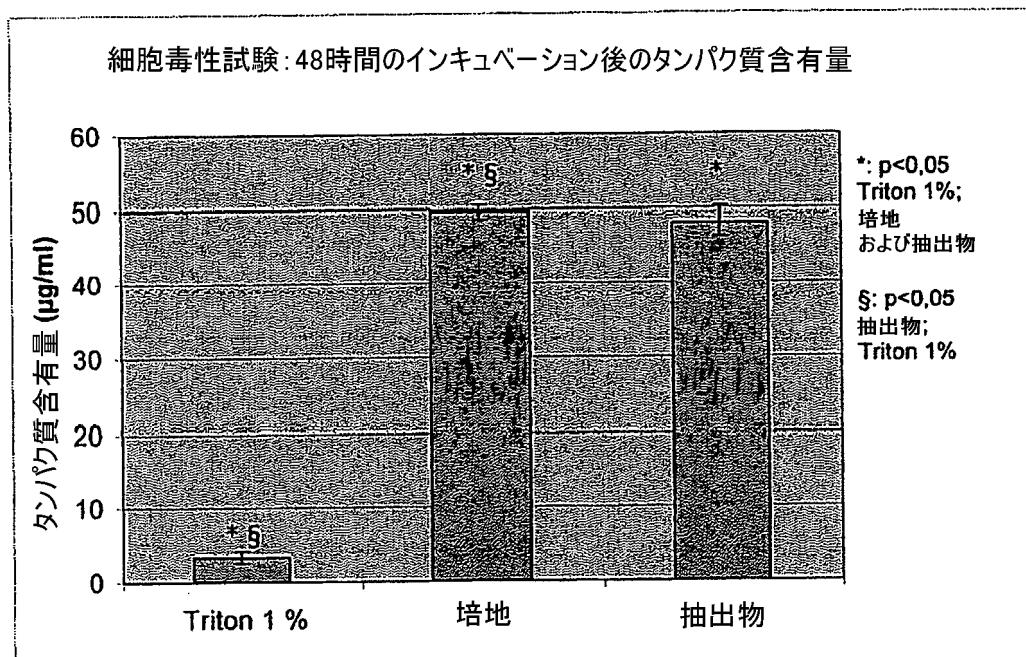
【0176】

タンパク質含有量：

【0177】

40

【化 2 0】



10

20

【0 1 7 8】

陽性対照の値は陰性対照の 6 . 8 % であった。従って、陽性対照の値は、培養培地対照に対して 3 5 % 未満の有効範囲である。

【0 1 7 9】

陰性対照におけるタンパク質含有量のレベルと比較して 1 9 % よりも大きく下回る、抽出物におけるタンパク質のレベルは、細胞毒性であると見なされる。本発明による実施例 13 からのサンプルの抽出物では、そのようなことはない。当該材料の抽出物は、細胞毒性反応は示さない。

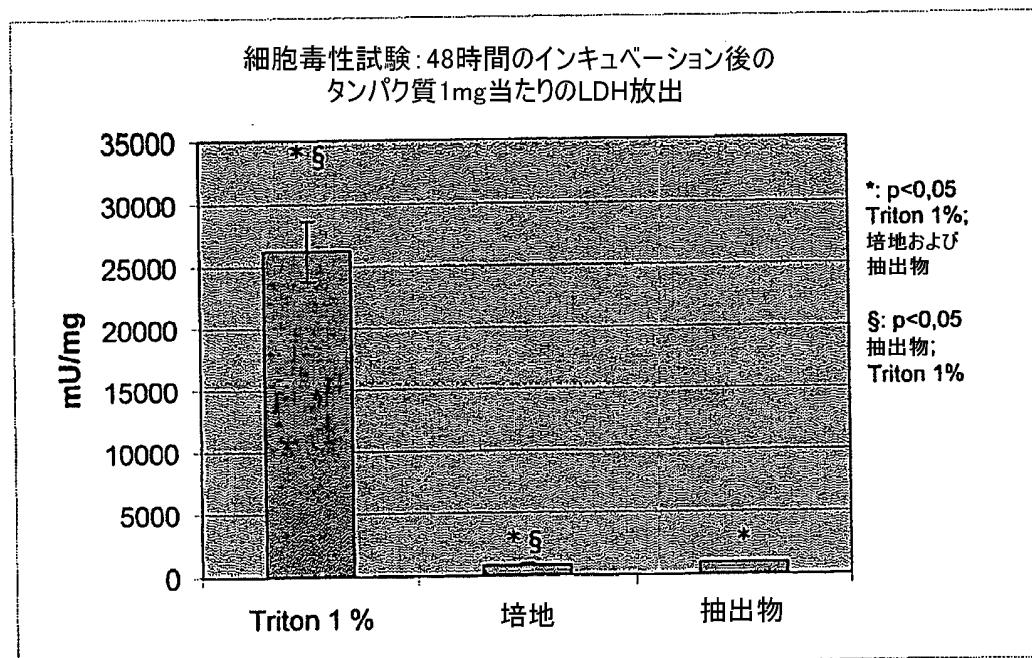
【0 1 8 0】

LDH の放出 :

30

【0 1 8 1】

【化 2 1】



40

50

【0182】

細胞培養培地中の Triton X 100 とは対照的に、特異的な LDH 活性は、陰性対照（培地）と比較して、31倍を超えて増大している。

【0183】

実施例13からのサンプルは、細胞毒性効果は示さない。

【図面の簡単な説明】**【0184】**

【図1】実施例6（1重量% PHMB）及び実施例7（2重量% PHMB）からのシリコーンエラストマー被検体プレートの走査電子顕微鏡写真を示す図である。

【図2】実施例6（1重量% PHMB）及び実施例7（2重量% PHMB）からのシリコーンエラストマー被検体プレートの走査電子顕微鏡写真を示す図である。 10

【図3】実施例4（5217）及び実施例5（5219）からのサンプルでのカンジダ・アルビカанс（Candida albicans）ATCC 14053に対する阻害域を示す図である。

【図4】実施例4（5217）及び実施例5（5219）からのサンプルでの黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）MRSA 1150-93に対する阻害域を示す図である。

【図5】実施例6（5289）及び実施例7（5291）からのサンプルでの大腸菌（Escherichia coli）ATCC 35218に対する阻害域を示す図である。 20

【図6】実施例6（5289）及び実施例7（5291）からのサンプルでの黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）MRSA 0134-93に対する阻害域を示す図である。

【図7】実施例6（5289）及び実施例7（5291）からのサンプルでのカンジダ・アルビカанс（Candida albicans）ATCC 14053に対する阻害域を示す図である。

【図8】実施例6（5289）及び実施例7（5291）からのサンプルでの黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）ATCC 29213に対する阻害域を示す図である。

【図1】

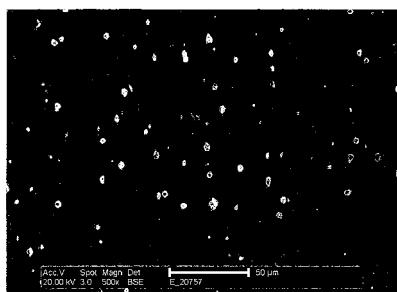


Figure 1

【図2】

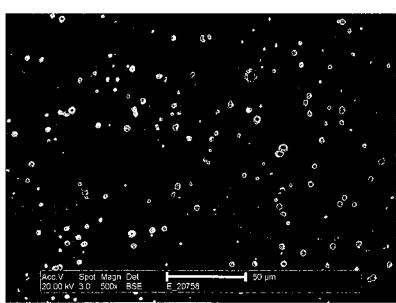


Figure 2

【図3】

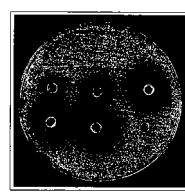


Figure 3

【図4】

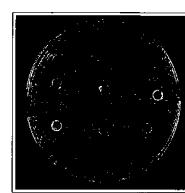


Figure 4

【図5】

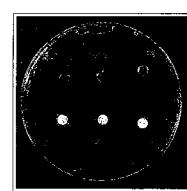


Figure 5

【図6】

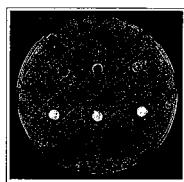


Figure 6

【図7】

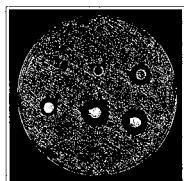


Figure 7

【図8】

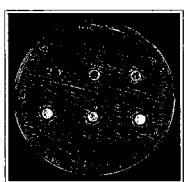


Figure 8

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 M	25/00	3 0 4
A 6 1 M	25/00	3 0 6 Z

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ロールマン, マルク

ドイツ国、71032・ベーブリングен、ヘルダーシュトラーセ・32

(72)発明者 プトライナー, ハインツ

ドイツ国、47800・クレーフェルト、ベテルシュトラーセ・39

(72)発明者 ハイナー, ヨアヒム

ドイツ国、40764・ランゲンフェルト、アウグスタシュトラーセ・26・アー

審査官 岡 崎 忠

(56)参考文献 特開2005-041823(JP, A)

特開平04-304265(JP, A)

特開平10-265370(JP, A)

特開平02-017071(JP, A)

特開昭60-080457(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08L 83/00-83/16

A61L 27/00

29/00

A61M 25/00-25/02

C08K 5/00-5/59