(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3580844号
(P3580844)
(45)発行日　平成16年10月27日(2004.10.27)　(24)登録日　平成16年7月30日(2004.7.30)

(51)Int.Cl.[7]　F I
A61L 29/00　A61L 29/00　Z
A61L 31/00　A61L 31/00　Z

請求項の数 1　(全 9 頁)

(21)出願番号　特願平6-13834
(22)出願日　平成6年2月7日(1994.2.7)
(65)公開番号　特開平6-285152
(43)公開日　平成6年10月11日(1994.10.11)
審査請求日　平成12年12月19日(2000.12.19)
(31)優先権主張番号　特願平5-20171
(32)優先日　平成5年2月8日(1993.2.8)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

前置審査

(73)特許権者　000109543
テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷２丁目４４番１号
(72)発明者　志村　賢一
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口１５００番地　テルモ株式会社内
(72)発明者　石井　直樹
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口１５００番地　テルモ株式会社内
(72)発明者　大西　誠人
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口１５００番地　テルモ株式会社内

審査官　安川　聡

最終頁に続く

(54)【発明の名称】湿潤時に表面が潤滑性を有する医療用具

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
分子内に反応性官能基が存在する水膨潤性重合体と、該反応性官能基と反応可能なプロトン供与性基を有するアクリル酸もしくはメタクリル酸で変性した変性ポリオレフィンからなる基材の反応物からなり、前記水膨潤性重合体は潤滑性を発現する部位と前記反応性官能基を有する部位とからなるブロックもしくはグラフト共重合体であり、１度のコーティング操作で湿潤時に潤滑性を発現することを特徴とする医療用具。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は、医療用具に関する発明で、更に詳しくは、本発明は医療用具の材料表面に存在している重合体により、湿潤時に潤滑性の優れた効果を発現する医療用具に関する。
【０００２】
【従来の技術】
一般的にカテーテル等の医療用具の材料には血管内や組織損傷の低減、操作性を向上させるといった点から低摩擦材料を基材として用いたり、さらに基材表面に親水性重合体をコーティングしたりしている。例えば、低摩擦基材としてフッ素樹脂やポリエチレン樹脂などを用いたり、さらにこれらの表面にフッ素樹脂、シリコンオイル、オリーブオイル、グリセリンなどを塗布したりしている。
しかし、これらの方法では永続的な潤滑性は期待できず、潤滑性を有する物質の基材表面

からの脱離、剥離や溶出といった安全性の面で問題があった。

【０００３】

また、米国特許第４１００３０９号においては潤滑性を有する物質としてポリビニルピロリドンとポリウレタンの共重合体を用いる旨が開示されており、この方法においては潤滑性および持続性の点においては満足のいく方法ではあるが、塗布してある重合体が２種類以上であること、また基材表面に反応性基としてのイソシアネート基の存在を必須としており、イソシアネート基を導入しにくい基材および潤滑性を有する重合体との反応は不可能であった。

【０００４】

また特開昭５９－８１３４１号にも同様に基材表面のイソシアネート基を用いた潤滑性の付与方法が開示されている。

【０００５】

さらに、特公平１－５５０２３号にも医療用具を構成する基材の表面に、ポリイソシアネートを介してポリエーテル、ポリアミド、ポリシロキサン等の共重合体を結合させる方法が開示されており、この方法においてはポリイソシアネートの存在を必須としており、基材の表面にアミノ基、イミノ基、カルボキシル基、メルカプト基の少なくとも１種以上の存在が不可欠であり、ポリオレフィン、ハロゲン化ポリオレフィンなどの上記の官能基を有していない医療用具においては処理が不可能であった。

【０００６】

上記各種の表面潤滑化方法では、永続的な潤滑性を付与する場合、少なくとも２回のコーティング操作（例えば、イソシアネートなどの架橋性化合物のコーティングと潤滑性を有する物質のコーティング）が必要となり、操作性の上でも好ましくなかった。

【０００７】

また、一般的に２反応性官能基（例えば、ジイソシアネート基やジエポキシ基などの活性が大きい官能基）は、反応性が高いため、これらの物質の使用は安全性の点からも好ましくなかった。

【０００８】

以上のように医療用具の表面上に潤滑性を付与するためには、基材の種類に制限がみられたり、永続的な潤滑性を付与する場合には複数回のコーティング操作が必要であった。

【０００９】

【発明が解決しようとする課題】

したがって、本発明の目的は上記の問題点を解決し、医療用具表面が体液や水系溶媒中等の湿潤時に永続的な潤滑性（低摩擦性）を有し、該表面の生成に複数回のコーティング操作を必要とせず、しかも安全性が高い医療用具を提供することにある。

【００１０】

【問題点を解決するための手段】

このような目的は、下記の本発明により達成される。即ち、本発明は、分子内にエポキシ基、酸ハロゲン基、イソシアネート基等の反応性官能基の少なくとも１種が存在する水膨潤性重合体を、該反応性官能基と反応可能なアミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基、メルカプト基等のプロトン供与性基を有する材料にコーティングする事により、該材料表面に該水膨潤性重合体を化学的に結合させた医療用具である。

【００１１】

本発明において、湿潤時に潤滑性を発現する水膨潤性重合体は、上記反応性官能基を有し、体液や水系溶媒中において潤滑性を発現すればいかなるものであっても良いが、合成の容易性や操作性などを考慮すると、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミドなどのアクリルアミド誘導体や無水マレイン酸、ビニルメチルエーテルなどが挙げられ、好ましくはジメチルアクリルアミドを主成分とすることが望ましい。さらに好ましくは、潤滑性を発現する部位と上記反応性官能基を有する部位とからなる共重合体が望ましい。共重合体としては、ランダム、ブロック、グラフト共重合体などが存在するが、好ましくはブロックもしくはグラフト共重合体である。ブロック共重合体やグラフト共重合体の優位性につい

て、ジメチルアクリルアミド（ＤＭＡＡ）とグリシジルアクリレート（ＧＭＡ）の共重合体を例にして示すと、ブロック共重合体やグラフト共重合体は、反応性基（ＧＭＡ）や親水性基（ＤＭＡＡ）がランダムに分散しているポリマーと比べて、基材表面の上記反応性官能基との反応性や結合性が強くなる。なぜなら、ポリＧＭＡ部分はポリＤＭＡＡ部分と比べて疎水的であり、基材表面への吸着性に勝るため、基材表面層の上記反応性官能基とも反応しやすくなる。また、分子間同士のＰＧＭＡドメインを介しての結合（架橋）においても、複数の結合（架橋）がチェーン状に生成するため、強固な表面改質層を形成することとなる。一方、ランダムに導入されたＧＭＡは、ＧＭＡ分子の周辺に存在するＤＭＡＡの影響により、基材表面の上記反応性官能基との反応性が低下している。また、ブロック共重合体等のポリＤＭＡＡドメインは、水を十分吸水するため良好な潤滑性を発現できることとなるが、ＧＭＡがランダムに分散している共重合体は、ランダムに生成したＧＭＡ間の分子内架橋やＧＭＡ自体の疎水性により、ＤＭＡＡの吸水性や膨潤性が抑制されるため、潤滑性が低くなる。また、潤滑性を発現する部位は水膨潤性重合体中に４０重量部以上、好ましくは６０重量部以上、更に好ましくは８０重量部以上が望ましく、上記反応性官能基を有する部位は１重量部以上、好ましくは１０重量部以上、更に好ましくは２０重量部以上が望ましい。また、湿潤時に潤滑性を発現する重合体を合成後、化学的処理により、部分的にエポキシ基、酸ハロゲン基、イソシアネート基等に変換させても構わない。

【００１２】

また本発明において、医療用具を構成する材料は、エポキシ基、酸ハロゲン基、イソシアネート基等と反応し得る官能基、即ち、アミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基、メルカプト基等のプロトン供与性基を有する変性ポレオレフィン、ポリエーテル、、ポリウレタン、ポリアミド、ポリイミド、ナイロン等の素材で主に構成された成形物もしくは他の素材との多層化成形物やアロイ化成形物であっても良い。好ましくは操作性を考慮するとアクリル酸で変性した変性ポリオレフィンが望ましい。また、医療用具を構成する材料表面の少なくとも１部の表面に、プラズマ開始グラフト重合法などの表面処理によりプロトン供与性基を導入したものであっても良い。該素材の含有量は、要求される機械的強度や性能により異なるが、医療用具材料中に５０重量部以上、好ましくは７０重量部以上、更に好ましくは９０重量部以上であることが望ましい。

【００１３】

更に本発明において、医療用具とは、唾液、消化液、血液等の体液や生理食塩水、水等の水系液体に濡れた状態で、挿入時や、摺動時や、体内留置時に、低い摩擦抵抗を要求される表面を、医療用具の内表面ないし外表面に持つものである。従って、本発明の医療用具としては、下記のようなものがある。

【００１４】

１）胃管カテーテル、栄養カテーテル、ＥＤ（経管栄養用）チューブなどの経口ないし経鼻的に消化器官内に挿入ないし留置されるカテーテル類。

２）酸素カテーテル、酸素カヌラ、気管内チューブのチューブやカフ、気管切開チューブのチューブやカフ、気管内吸引カテーテルなど経口ないし経鼻的に気道ないし気管内に挿入ないし留置されるカテーテル類。

３）尿道カテーテル、導尿カテーテル、バルーンカテーテルのカテーテルやバルーンなどの尿道ないし尿管内に挿入ないし留置されるカテーテル類。

４）吸引カテーテル、排液カテーテル、直腸カテーテルなど各種体腔ないし組織内に挿入ないし留置されるカテーテル類。

５）留置針、ＩＶＨカテーテル、サーモダリューションカテーテル、血管造影用カテーテル、血管拡張用カテーテルおよびダイレーターあるいはイントロデューサーなどの血管内に挿入ないし留置されるカテーテル類。あるいはこれらのカテーテル用のガイドワイヤー、スタイレット等。

６）各種器官内挿入用内視鏡、コンタクトレンズ等。

【００１５】

【実施例】
以下、本発明の実施例によりさらに具体的に説明する。
【００１６】
（実施例１～３）
ａ．ブロックコポリマーの製造
アジピン酸２塩化物７２．３ｇ中に５０℃でトリエチレングリコール２９．７ｇを滴下した後、５０℃で３時間塩酸を減圧除去して得られたオリゴエステル２２．５ｇにメチルエチルケトン４．５ｇを加え、水酸化ナトリウム５ｇ，３１％過酸化水素６．９３ｇ，界面活性剤ジオクチルホスフェート０．４４ｇ、水１２０ｇよりなる溶液中に滴下し、－５℃で２０分間反応させた。得られた生成物は、水洗、メタノール洗浄を繰り返した後、乾燥させて分子内に複数のパーオキサイド基を有するポリ過酸化物を（ＰＰＯ）を得た。続いて、このＰＰＯを重合開始剤として０．５ｇ、グリシジルメタクリレート（ＧＭＡ）９．５ｇを、ベンゼン３０ｇを溶媒として、６５℃２４時間、減圧下で撹拌しながら重合した。反応物は、ジエチルエーテルで再沈して、分子内にパーオキサイド基を有するポリグリシジルメタクリレート（ＰＧＭＡ）を得た。続いて、このＰＧＭＡ１．０ｇ、ジメチルアクリルアミド９．０ｇ，溶媒としてジメチルスルホキシド９０ｇを仕込み減圧で溶封した後８０℃に加熱して１８ｈｒ重合反応を行った。この溶液を、急速に撹拌されている２ｌのジエチルエーテルに注ぎ、重合体を沈澱させ、その沈澱物を濾過した。濾別された沈澱物をテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）を良溶媒、ジエチルエーテルを貧溶媒として精製を繰り返した後、減圧してブロック共重合体を得た。さらに、実施例２では上記ＧＭＡの代わりにメタクリル酸クロリド９．５ｇを使用し、この分子内にパーオキサイド基を有するポリメタクリル酸クロリド０．７ｇとジメチルアクリルアミドでブロック共重合体を得た。実施例３ではメタクリロイルオキシエチルイソシアネート９．５ｇを使用し、この分子内にパーオキサイド基を有するポリメタクリロイルオキシエチルイソシアネート０．５ｇとジメチルアクリルアミドでブロック共重合体を得た。
ｂ．潤滑性の試験方法
変性ポリオレフィンシート（三井ＤｕＰｏｎｔ社製、ニュクレルＮ－１５２５、メタクリル酸変性ポリエチレン）を上記のブロックポリマーの５ｗｔ％ＴＨＦ溶液に室温で３０秒間浸漬後、８０℃のオーブン中で１８ｈｒ反応させ潤滑性を有する材料を得た。
このシートを用いて、図１に示すように、水中１にて重さ１ｋｇの鉄製円柱状の重り２を傾いたプラスチック板上に接着したシート４の上に静かにのせ１００ｍｍ／ｍｉｎの速さで１ｃｍの幅を１００回繰り返して摺動させた抵抗値を測定した。
潤滑性の指標として１００回試験後の最終摩擦抵抗値、また潤滑性の持続的指標として下式（Ａ）の摩擦抵抗値の変化（△摩擦抵抗値）を表１に示す。
△摩擦抵抗値＝（最終摩擦抵抗値）－（初期摩擦抵抗値）　　（Ａ）
【００１７】
（比較例１）
実施例１～３と同じシートに対してコーティングを行わずに潤滑性の試験を行った。結果を表１に示す。
【００１８】
（実施例４～６）
ａ．ランダムコポリマーの製造
溶封し得る反応容器に表１に示す化合物（モノマー）１．０ｇ，ジメチルアクリルアミド９．０ｇ，開始剤としてアゾビスイソブチロニトリル０．０５ｇ，溶媒としてジメチルスルホキシド９０ｇを仕込み減圧で溶封した後８０℃に加熱して１８ｈｒ重合反応を行った。精製は、実施例１～３と同様に行った。
ｂ．潤滑性の試験方法
ポリプロピレンシート（二村化学株式会社製、ＦＯＰ＃６０）の表面に低温プラズマ（Ａｒ：０．１Ｔｏｒｒ）を１０秒間照射した後、メタクリル酸モノマーを気相にて供給し、２８８Ｋの温度で表面グラフトを行った。該シートはポリメタクリル酸の良溶媒にて１日

間洗浄した後、乾燥させた。乾燥後、上記のランダムコポリマーの５ｗｔ％ＴＨＦ溶液に室温で３０秒間浸漬後、８０℃のオーブン中で１８ｈｒ反応させ潤滑性を有する材料を得た。潤滑性の試験は、実施例１～３と同様に行った。結果を表１に示す。

【００１９】

（比較例２）

実施例４～６と同様の処理を施したシートに対してコーティングを行わずに潤滑性の試験を行った。結果を表１に示す。

【００２０】

（実施例７）

ａ．ランダムコポリマーの製造

溶封し得る反応容器にグリシジルアクリレート２．０ｇ，無水マレイン酸８．０ｇ，開始剤としてアゾビスイソブチロニトリル０．０５ｇ，溶媒としてジメチルスルホキシド９０ｇを仕込み減圧で溶封した後８０℃に加熱して１８ｈｒ重合反応を行った。精製は、実施例１～３と同様に行った。

ｂ．潤滑性の試験方法

ポリウレタンシート（Ｄｏｗ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ社、Ｐｅｌｌｅｔｈａｎｅ）を上記のランダムポリマーの５ｗｔ％ＴＨＦ溶液に室温で３０秒間浸漬後、８０℃のオーブン中で１８ｈｒ反応させた。次にシートに固定化されたポリマーの無水マレイン酸部位をエタノール中で硫酸を触媒として６０℃に加熱し、６ｈｒかけて開環させ、エタノールのハーフエステルとし、最後にこのシートを$NaHCO_3$ ０．０１ｗｔ％の０．１ｗｔ％食塩水で６０℃、１８ｈｒアルカリ洗浄して潤滑性を有する材料を得た。潤滑性の試験は、実施例１～３と同様に行った。結果を表１に示す。

【００２１】

（比較例３）

実施例７と同じシートに対してコーティングを行わずに潤滑性の試験を行った。結果を表１に示す。

【００２２】

（実施例８）

ａ．ランダムコポリマーの製造

重合、精製共に実施例７と同様に行った。

ｂ．潤滑性の試験方法

ポリエチレンテレフタレートシート（ダイアホイル株式会社製、Ｈ１００）の表面に低温プラズマ（Ａｒ：０．１Ｔｏｒｒ）を１０秒間照射した後、メタクリル酸モノマーを気相にて供給し、２８８Ｋの温度で表面グラフトを行った。該シートはポリメタクリル酸の良溶媒にて１日間洗浄した後、乾燥させた。乾燥後、実施例７と同様の操作を行い潤滑性を有する材料を得た。潤滑性の試験は、実施例１～３と同様に行った。結果を表１に示す。

【００２３】

（比較例４）

実施例８と同じシートに対してコーティングを行わずに潤滑性の試験を行った。結果を表１に示す。

【００２４】

（実施例９）

ａ．ランダムコポリマーの製造

重合、精製共に実施例８と同様に行った。

ｂ．潤滑性の試験方法

図２に示すように、ポリエチレンテレフタレート製バルーン１１（外径３ｍｍ、長さ４５ｍｍ）の表面に低温プラズマ（Ａｒ：０．１Ｔｏｒｒ）を１０秒間照射した後、メタクリル酸モノマーを気相にて供給し、２８８Ｋの温度で表面グラフトを行った。該バルーン１１はポリメタクリル酸の良溶媒にて１日間洗浄した後、乾燥させた。乾燥後、実施例８と同様の操作を行い潤滑性を有するバルーン１１を得た。得られたバルーン１１をシャフト

１２（外径１ｍｍ）に接続してカテーテル１０を得た。潤滑性試験は、触感にて行ない、結果を表１に示す。

【００２５】

【表１】

（表　1）

試料No	基材	コポリマー モノマー1	コポリマー モノマー2	最終摩擦抵抗値	Δ摩擦抵抗値
実施例1	変性ポリオレフィン	グリシジルメタクリレート	ジメチルアクリルアミド	６２ｇｆ	0
実施例2	〃	メタクリル酸クロリド	〃	６７ｇｆ	0
実施例3	〃	メタクリロイルオキシエチルイソシアネート	〃	６４ｇｆ	0
実施例4	ＰＰ－ｇ－ＭＡＡ	グリシジルメタクリレート	〃	７７ｇｆ	0
実施例5	〃	メタクリル酸クロリド	〃	７３ｇｆ	0
実施例6	〃	メタクリロイルオキシエチルイソシアネート	〃	７２ｇｆ	0
実施例7	ポリウレタン	グリシジルアクリレート	無水マレイン酸	８７ｇｆ	0
実施例8	ＰＥＴ－ｇ－ＭＡＡ	グリシジルアクリレート	〃	８３ｇｆ	0
実施例9	〃	〃	〃	優	優
比較例1	変性ポリオレフィン	—	—	４３１ｇｆ	＋２３４ｇｆ
比較例2	ＰＰ－ｇ－ＭＡＡ	—	—	３８６ｇｆ	＋　８２ｇｆ
比較例3	ポリウレタン	—	—	４１２ｇｆ	＋１８６ｇｆ
比較例4	ＰＥＴ－ｇ－ＭＡＡ	—	—	３７７ｇｆ	＋　８４ｇｆ

注）ＰＰ－ｇ－ＭＡＡ　：　ポリプロピレンにメタクリル酸モノマーをグラフト重合
　　ＰＥＴ－ｇ－ＭＡＡ　：　ポリエチレンテレフタレートにメタクリル酸モノマーをグラフト重合

【００２６】

（実施例１０，１１）

実施例１の（ａ）のポリグリシジルアクリレートを３．０ｇ、ジメチルアクリルアミド１２．５ｇを、実施例１と同様の条件で重合し、実施例１０のブロックポリマーを得た。

また、実施例４の（ａ）のグリシジルアクリレートを３．０ｇ、ジメチルアクリルアミド

１２．５ｇを、実施例４と同様な条件で重合し、実施例１１のランダムポリマーを得た。さらに上記のブロックポリマー、ランダムポリマーの５ｗｔ％ＴＨＦ溶液を使用して、実施例１の（ｂ）の潤滑性試験を行った結果が表２である。但し、重り２の繰り返し回数は５００回とした。

【００２７】

【表２】

（表　２）

ポリマー種	DMAA：GMA（NMRで測定）	抵抗値（ｇｆ）	
		初期摩擦抵抗値	△摩擦抵抗値
実施例１０ ブロックポリマー	7．81：1	89．2	2．6
実施例１１ ランダムポリマー	7．78：1	75．8	37．5

【００２８】

【発明の効果】

以上述べたように本発明は、分子中にエポキシ基、酸ハロゲン基、イソシアネート基等の反応性官能基の少なくとも１種が存在する水膨潤性重合体を、該反応性官能基と反応可能なアミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基、メルカプト基等のプロトン供与性基を有する材料表面にコーティングしてあることを特徴とする湿潤時に表面が潤滑性を有する医療用具である。さらに本発明の医療用具は材料表面に水可溶性もしくは水膨潤性の重合体を化学的に堅固に導入しているものである。このため本発明の医療用具は材料表面にシリコンオイル、オリーブオイル、グリセリン等を塗布する方法において見られる材料表面からの塗布剤の脱離、剥離、溶出という現象も観察されない為、高い安全性を確保できる。

【００２９】

また、本発明の医療用具は医療用具の材料表面の摩擦抵抗が極めて低くなり、特に唾液、消化液、血液等の体液や生理食塩水、水等の水系液体に濡れた状態、すなわち湿潤状態における摩擦抵抗は極めて小さくなり、このためカテーテル挿入の際、挿入の容易性、患者の苦痛軽減、粘膜や血管内膜の損傷防止等の利点が得られる。

【００３０】

さらに、本発明は、コーティング操作に、ジイソシアネートのような反応性の高い架橋性化合物を使用する必要もなく１度のコーティング操作で潤滑性が得られるため、操作性、安全性に優れ、また基材に対する制限もほとんどないので様々な医療用具に用いることが出来る。

【図面の簡単な説明】

【図１】本発明の潤滑性の試験方法を示す概略図である。

【図２】本発明の医療用具の一実施例であるカテーテルを示す図である。

【符号の説明】

１・・・水

２・・・鉄製円柱状の重り

３・・・ポリエチレンシート

４・・・シート

１０・・カテーテル

１１・・バルーン
１２・・シャフト

【図１】

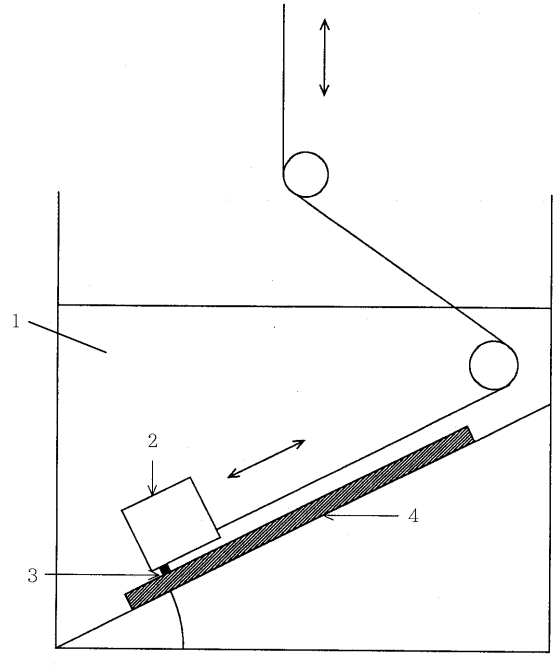

図　1

【図２】

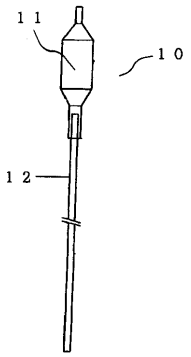

図　2

フロントページの続き

(56)参考文献 特開昭６０－２５９２６９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９０／００１３４４（WO，Ａ１）
特開昭４９－０５１３８６（ＪＰ，Ａ）
特開昭０４－１５９３３７（ＪＰ，Ａ）
特開平０１－２５０２６５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９３／０００３９１（WO，Ａ１）
SAWYER,P.N. et al, Experimental and clinical evaluation of a new catheter material, Transactions - American Society for Artificial Internal Organs, １９７６年, Vol.76, p.527-537

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
A61L 15/00-33/18