[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
A61L 29/00
C08L 75/04

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92101984.X

[45]授权公告日 2000 年 4 月 26 日

[11]授权公告号 CN 1051719C

[22]申请日 1992.3.7 [24]颁证日 2000.1.22
[21]申请号 92101984.X
[30]优先权
[32]1991.3.8 [33]JP [31]69344/1991
[73]专利权人 株式会社日庄
地址 日本大阪府
共同专利权人 三菱重工业株式会社
三菱电线工业株式会社
[72]发明人 松本孝 辻川肇 林俊一
近藤悟 内海厚 开出保
[56]参考文献
EP0404517 1990.12.27 A61L2900
WO8707155 1987.12. 3 A61L2900
审查员 谢 妍

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 杨厚昌

权利要求书 1 页 说明书 14 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 医用导管

[57]摘要

一种由有机聚合物制成的医用导管,在体温下具有至少为 0.5 的物理损失角 正切值,以及在体温下具有 1～1000 兆帕的横向弹性系数。本发明的医用 导管能够容易地插入体内,且在存在于体内或从体内取出的过程中产生更轻微 的疼痛和更轻微的身体不适感。

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1.一种由聚氨基甲酸乙酯制成的医用导管，其特征在于该导管在体温下具有至少为 0.5 的物理损失角正切值和 1－1000 兆帕的横向弹性系数，而且制成该医用导管的聚氨基甲酸乙酯其水吸收率不大于 5wt%以及其 G_{T-10}/G_T 的值至少为 2 。

2.如权利要求 1 所述的一种医用导管，其特征在于该聚氨基甲酸乙酯在低于体温 10℃时所具有的横向弹性系数至少为体温下横向弹性系统的两倍。

3.如权利要求 1 所述的一种医用导管，其特征在于该聚氨基甲酸乙酯的水吸收率在体温下不大于 5wt%。

4.如权利要求 1 所述的一种医用导管，其特征在于在制成该导管的聚氨基甲酸乙酯中的异氰酸酯成分是 4,4'-二苯基甲烷异氰酸酯，增链剂成分是 1，4-丁二醇和多羟基化合物是成分是双酚 A＋1，2-环氧丙烷或聚 1, 4-丁二醇已二酸酯，它们的摩尔比是 1.5 - 3 : 0.5 - 2 : 1。

5.如权利要求 4 所述的一种医用导管，其特征在于制成该导管的聚氨基甲酸乙酯中的异氰酸酯成分，增链剂和多羟基化合物成分的摩尔比是 1.8－2.5 : 0.8－1.5 : 1。

6.如权利要求 5 所述的一种医用导管，其特征在于制成该导管的聚氨基甲酸乙酯中的异氰酸酯，增链剂和多羟基化合物成分的摩尔比是 1.9－2.2 : 0.9 - 1.2 : 1。

7.如权利要求 1 所述的一种医用导管，其特征在于它是一种静脉插管。

8.如权利要求 1 所述的一种医用导管，其特征在于它是一种 ED 导管。

说　明　书

医用导管

本发明涉及用于动物，特别是人的一种医用导管。尤其是，本发明涉及用于疾病的检测，观察、预防和治疗的一种导管、一种静脉插管（此后简称插管），一种探条以及其它医用导管，如用于将液体引入体内或引出体外的导管，用于血管舒张、去除血栓及栓子、人造血管、人造气管等的导管。

为了注入液体、呼吸或使管道开放，将医用导管，例如，插入血管，特别是冠状动脉、气管、输卵管、输尿管及各种器官等。为近来建议采用的导管配备了除上述一般功能以外的许多功能，如用于内窥镜的照明纤维及影像导管、且一些甚至配备有闪光孔。美国专利第4，846，812号建议的导管是由一种形态记忆聚合物制成的。

当医用导管被插入人体内时，在其停留体内和／或从体内取出的过程中，有许多人有不适感或在某些情况下感到疼痛，（这种身体的不适感及身体状态此后在本发明中被普遍称为“身体不适感”）。然而，这种身体不适感在传统的医用导管中被认为不太重要，自然也就没有采取什么手段来避免这种身体不适感。在上述美国专利中公开的导管就忽略了这一方面。虽然采用了带有由非亲水性树脂构成的内层的两层结构减小了所述导管遇体液的膨胀，但由于其组成的物质是强亲水性的，因此在导管插入体内后与血液等接触时，无法避免膨胀，且在增加身体不适感方面存在严重缺陷。再加上由存在于人体内的医

用导管造成的对身体的约束，这种身体不适感可造成身体上的，以及心理上的痛苦。

同时，近年来肠内饲管（ＥＤ管）已经引起了人们的注意。为输入合成营养物，肠内营养物以及液体食物，通过口腔或鼻、喉、食管及胃将ＥＤ管伸入到十二指肠中。目前采用的是由EVA(乙烯-乙酸乙烯酯共聚物）或硅制成的ＥＤ导管。那些由ＥＶＡ制成的导管硬度大，且很容易插入，但造成了很大疼痛和强烈的不适感。另一方面，由硅制成的导管太柔软了，以至于不容易插入。因此，在插入和存在于体内过程中，能够容易地插入且造成更轻微的疼痛和更轻微身体不适感的ＥＤ管是我们所希望的。

本发明的一个目的是提供一种在存在于体内和从体内取出的过程中，能够很容易地插入体内，且产生更轻微的疼痛和更轻微的身体不适感的医用导管。

本发明者为达到上述目的作了深入细致的研究，并发现，一种由具有后面将提到的特定的物理损失角正切值及特定的横向弹性系数的有机聚合物制成的医用导管满足了发明目的的需要，而且，通过在一个特定范围内选择插入体内导管的水吸收性，能够显著地减轻身体不适感。

这就是说，本发明的医用导管是由一种有机聚合物制成的，它在体温下所具有的物理损失角正切值至少为０．５，横向弹性系数为1-1000兆帕(MPa)，且在一个优选实施例中，所说的有机聚合物在体温下的水吸收率为５ｗｔ％或更小。

图１是实验中采用的导管的剖面图。

本发明的医用导管包括为了检测、观察诊断、治疗、预防和／或

其它目的而插入动物，包括人体内的所有管状医疗装置，如导管、插管、冲洗器、探条以及类似物。即，本发明的导管是由特殊有机聚合物制成的，并根据使用目的，功能及应用范围如循环系统、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、生殖系统等等的不同而包括多种改进，例如具有下列功能的那些改进，如液体注入和排放功能、体温检测功能、血压测量和血液检测功能、化学分析功能、内窥功能、和那些配备有激光纤维或气囊的功能。

医用导管的例子是静脉内导管、心导管、血管造影术导管、血管扩张导管、血栓去除导管、胆管导管、支气管导管、胃导管、硬膜外导管、食管探条、中等的心脏静脉导管、排泄管、胰管导管、子宫颈腔插入导管、内窥镜导管、排尿管、鼻气管氧气插管、抽吸导管、套针导管、ED导管、溶液输注导管等等。

本发明的医用导管适用于包括人类在内的哺乳类动物（如牛、兔、马、羊、猴子、狗、猫等等）。因此，本发明所说的体温意思是指这些动物的体温，它依赖于动物种类的不同而变化。

构成本发明医导管的有机聚合物在体温(T℃)下具有至少为0.5的物理损失角正切值（tan δ_T），优选地至少为1.0，最好是2.0。当tan δ_T小于0.5时，导管太硬以至于当插入到体内时，顶住周围组织并产生身体不适感。在该tan δ_T值下，当导管周围的肌肉移动时，导管可使其产生疼痛。

本发明的医用导管在体温下具有1－1000兆帕的横向弹性系数（G_T），优选地为10－500兆帕，20－100兆帕则更好。当 G_T大于1000兆帕，所说医用导管当插入到人体内时，由于其过大的硬度，总是顶住周围组织，而产生身体不适感，这与具有小于

0．5的tan δ_T的导管的情况是相同的。另一方面，那些具有小于1兆帕的G_T的导管由于物理强度的原因受到内部压力的挤压。由于插管、ED导管等通常在人体内存在很长一段时间，因此希望将身体不适感降低到可能的最低程度。

在本发明中，前述两种物理特性用下列方法测量：

tan δ_T:分别测量动态损耗弹性系数A和动态存储弹性系数B，然后计算A／B。

G_T:采用RMS 800（Rheometrics公司）作为测量装置，以1.0赫兹的频率在扭转振动状态下测量G_T。

优选的医用导管由具有不大于5wt%的水吸收率的一种有机聚合物制成，更优选的是不大于2wt%，特别优选的是不大于1.5wt%。当水吸收率超过5wt%时，膨胀的导管就要压迫周围组织而产生身体不适感。当本发明的医用导管被用作插管、ED导管或类似物时，这一问题特别明显。在本发明的医用导管所施加的那种动物的体温下测量水吸收率（如对于人来说在36.5℃），其中的样品被浸在具有与体温对应的温度的水中24小时，然后将吸收了水份的样品在150℃下干燥30分钟，用Karl Fischer的水份测量仪器测量分离出来的水份。

从穿透力的观点考虑，希望本发明的医用导管在插入到人体之后也就是在体温下具有上述的柔性，而在插入之前，室温下或人为制造的低温（例如10－15℃）下具有足够的硬度。

当本发明的导管被用作带有金属穿刺针头（例如不锈钢针头）的插管时，如图1所示，在插入体内前没有足够的硬度就会造成穿刺力的明显增加，这是由于插管端部在插入时向上弯而与穿刺针分离的缘故，

有时会给患者造成剧烈疼痛。从这一观点考虑，也希望插管具有足够的硬度。而且，由于ED导管被打算用来通过口腔或鼻腔、喉、食管和胃插入到十二指肠中，因此，应该赋予导管以足够的硬度。尤其是，希望导管具有至少为2的G_T-10/G_T，优选地为至少为3，特别优选地为8,其中G_T-10是在低于体温10℃的温度下的横向弹性系数。

只要对于作为实施对象的动物无害，并在体温下具有至少0.5的物理损失角正切值以及1-10000兆帕的横向弹性系数，在本发明中所使用的有机聚合物可以由任何物质构成。实例包括聚氨基甲酸乙酯，苯乙烯-丁二烯共聚物和丙烯睛-丁二烯共聚物，优先选择聚氨基甲酸乙酯。

用来生成聚氨基甲酸乙酯的异氰酸酯成份不受特殊条件的限制并可以是那些普遍用于聚氨基甲酸酯的成份，如2，4-或2，6-亚甲苯基二异氰酸酯，4,4′-二苯基甲烷二异氰酸酯，1,6 亚已基二异氰酸酯，m-或p-苯基二异氰酸酯，异佛尔酮二异氰酸酯等等，它们被单独使用或彼此结合使用。作为异氰酸酯成分，4，4′-二苯基甲烷异氰酸酯是特别优选的。

作为多羟基化合物成分，所采用的是那些在一个分子中具有至少两个活性氢原子，特别是羟基基团的物质，以及通过在一种多元醇如二醇和三醇中，脂族胺、芳香胺等作为引发剂加入烯化氧而生成的聚氧化烯多元醇，由酸和醇的缩合作用而生成的聚酯多羟基化合物，聚1，4-丁二醇、聚丁二烯多羟基化合物，聚丙二醇、聚(1，4-丁二醇已二酸酯)，聚(乙二醇已二酸酯)，聚1，4-丁二醇，聚乙二醇，及双酚A+1,2-环氧丙烷,特别优选的是双酚A+1,2-环氧丙烷。

多羟基化合物的平均分子量最好在从约２００到２，０００之间。

作为增链剂，所采用的是二醇类，如乙二醇、１，４－丁二醇和二乙二醇，　胺如二乙醇胺、三羟乙基胺、甲代苯二胺和1,6-己二胺，以及聚异氰酸酯如三羟甲基丙烷、三苯甲烷三异氰酸酯、二（２－羟基乙基）对苯二酚，双酚Ａ＋氧化乙烯及双酚A+1,2-环氧丙烷的ＴＤＩ（亚甲苯基异氰酸酯）加合物。其中，特别优选的是１，４－丁二醇。

异氰酸酯成分，增链剂及多羟基化合物的摩尔比是１．５－３．０：０．５－２：１，优选地为１．８－２．５：０．８－１．５：１。仅仅在插管和ＥＤ导管的情况下，该比例更优选地是１．９－２．２：０．９－１．２：１。

如有必要，可以使用催化剂来增强反应。催化剂的实例为叔胺，如三乙胺、四甲基六亚甲基二胺及甲代苯二胺，以及金属催化剂如单独或结合使用的锡催化剂(例如:辛酸亚锡、油酸亚锡及二丁基二月桂酸锡)。

氨基甲酸乙酯是由上述异氰酸酯、多羟基化合物及增链剂，与按需要有选择地加入一种催化剂而合成的。合成的方法已作了公开，如在日本未审查专利出版物第２９３２１４／1986号和２４４３４１／１９８８号（美国对应专利，美国专利号４１３，７７１）中。

本发明的医用导管可以采用本身已知的方式制成，如由上述物质挤压成型。

本发明的医用导管的外径是，以插管为例，０．５－２．８毫米且优选地为０．６－２．３毫米，其厚度为０．０５－０．４毫米且优选地为０．１－０．３毫米。在ＥＤ导管的情况下，外径为１．０－４．０毫米，且优选地为１．６－３．５毫米，及厚度为０．１－

1．2毫米，且优选地为0．2－0．7毫米。

下面将采用实例和对照实例的方式对本发明作更详细的描述，但本发明并不局限于此。

实例1－10，对照实例1－5

用于制作插管的多种有机聚合物表示在表1中，插管采用挤压成型来制作，且由SUS304制成的穿刺针头置于其中。所采用的物质的化学种类以及在26．5℃和36．5℃下测得的物理特性总结在表1中。在表1所表示的物质当中，物质1－10分别用于实例1－10的插管，物质21－25分别用于对照实例1－5中。用于合成表1所示的聚氨基甲酸乙酯的异氰酸酯成分，多羟基化合物成分以及增链剂的种类及数量（摩尔比）列在表2中。

实验1

检测由本发明的导管所引起的身体不适感的程度。

图1是用于实验中的插管的剖面图。包括分别由实例1－10和对照实例1-5中所示的物质制成的，具有1．32毫米外径、0．96毫米内径、0．18毫米厚度及70毫米长的插入部分4和由聚丙烯制成的套筒2的插管是利用一芯线，采用传统挤压成型法制成的，具有锋利端部的由SUS304制成的穿刺针位于其中。插入部分具有一个成锥形的薄的端部，且端部的厚度约为其中间部分的一半。

使用每个如上制作的插管，检测每个插管给人们造成的身体不适感程度，其结果总结在表3中。

测试方法

从左臂的主要静脉将插管插入到每一位健康受试者体中（每组10个），且当确定血液从中流动时，仅将穿刺针抽回。在确定血液流出

到套筒一侧之后的三分钟，移动导管以检测身体不适感程度。

判断标准

按照下面的判断标准表示每位受试者感受到的身体不适，且取平均数作为10位受试者身体不适感的一个指标。

5：几乎未感到身体不适

4：感到身体有点不适

3：感到身体不适

2：感到相当强烈的身体不适

1：感到强烈的身体不适

实验2

检测实验1中所用每个插管的穿刺力及端部上弯情况。

1．上弯测定

将插管以100毫米／分钟的穿刺速度穿透六层包装纸（白色石蜡纸、中号，105毫米×105毫米），插管的上弯情况可以肉眼观察到，并与对照实例中的插管比较。结果总结在表3中。

2．穿刺力的测量

将在实验1中使用的每一个插管以100毫米／分的穿透速度穿透一块橡胶板（NR JIS K6301，1.5毫米厚，邵氏A硬度：30），用拉力试验自动绘图仪（Shimazu S500D）测量沿插管端部的直线断面的穿刺力（gf），并与对照实例的插管的穿刺力相比较，结果总结在表3中。

实例11－12，对照实例6－7

一种由实例8中所述物质制成的，具有3.5毫米的外径、3.0毫米内径，0.25毫米的厚度和1200毫米长（实例11）的导

管和一种由实例9中所述物质制作的，且具有3.5毫米外径，3.0毫米内径、0.25毫米厚度及1200毫米长（实例12）的导管采用传统的挤压模塑法（管塑法）进行制备。在其一端上形成入口部分，在另一端上形成输送部分，且有0.5克的重量设置在随输送部分之后的那部分上以得到ED导管。为了比较，制备如上述包含有分别由EVA（对照实例6）和硅氧烷(对照实例7)制成的导管，且都具有3.5毫米外径，3.0毫米内径，0.25毫米厚及1200毫米长的ED导管。

实验3

检测本发明医用导管的插入难易程度，插入后的疼痛情况，以及身体不适感。

将这样制成的各个ED导管从鼻子、通过喉、食管、胃到十二指肠插入到六位健康人体内，并在其中停留24小时，检测插入难易度。疼痛及停留于体内过程中的身体不适感，结果总结于表4中。

在本发明的实验中所采用的EVA和硅氧烷在26.5℃和36.5℃下的物理特性如下：

	EVA	硅氧烷
$\tan\delta_T$	5×10^{-2}	3×10^{-2}
$\tan\delta_{T-10}$	5×10^{-2}	3×10^{-2}
G_T	22兆帕	10.5兆帕
G_{T-10}	25兆帕	1.0.5兆帕
G_{T-10}/G_T	1.1	1.0
水吸收率	0.4wt%	0.1wt%

如从上述实验结果中表明的，本发明的医用导管在插入动物体内

时具有极好的硬度，且能够容易地插入。在停留体内的过程中表现出足够大的抗挤压力和抗弯曲力的同时，由于本发明的导管比传统导管具有更大的柔性，所以即使在体内存在很长一段时间，它仅引起更轻微的身体不适感。

尤其是，具有不大于5 w t %的水吸收率的导管和传统的高亲水性导管一样，在血管等中不膨胀，并在使用过程中在产生更轻微的身体不适感方面是有益的。

表 1

	物质编号	物质的化学种类	特性					
			$\tan\delta_T$ T=36.5℃	$\tan\delta_{T-10}$	G_T (MPa) 兆帕	G_{T-10} (MPa) 兆帕	G_{T-10}/G_T	在36.5℃下的水吸收率(wt%)
实例1	物质1	聚氨基甲酸乙酯	2.0	0.4	30	500	16.7	1.5
实例2	物质2	聚氨基甲酸乙酯	1.2	0.2	20	400	20.0	1.5
实例3	物质3	聚氨基甲酸乙酯	0.5	0.06	20	50	2.5	1.5
实例4	物质4	聚氨基甲酸乙酯	1.5	0.3	80	700	8.8	1.5
实例5	物质5	聚氨基甲酸乙酯	1.2	0.2	180	1000	5.6	1.5
实例6	物质6	聚氨基甲酸乙酯	1.0	0.1	300	1000	3.3	1.5
实例7	物质7	聚氨基甲酸乙酯	0.5	0.06	500	1000	2.0	1.5
实例8	物质8	聚氨基甲酸乙酯	1.8	0.4	50	700	14.0	1.5
实例9	物质9	聚氨基甲酸乙酯	1.0	0.2	40	400	10.0	1.5
实例10	物质10	聚氨基甲酸乙酯	0.5	0.05	30	100	3.3	1.5
对照实例1	物质21	聚氨基甲酸乙酯	0.3	0.05	800	1000	1.3	1.5
对照实例2	物质22	聚氨基甲酸乙酯	0.1	0.05	1000	1000	1.0	1.5
对照实例3	物质23	聚氨基甲酸乙酯	0.2	0.05	30	50	1.7	1.5
对照实例4	物质24	ETFE	0.04	0.04	500	500	1.0	0.05
对照实例5	物质25	聚丙烯	0.04	0.04	500	500	1.0	0.03

注:ETFE=乙烯-四氟乙烯共聚物,由DU PONT-MITSUI FLUOROCHE_MICALS有限公司得到。

聚丙烯由 MITSUI PETROCHEMICAL INDUSTRIES 有限公司得到。

表 2 物质及摩尔比

成分	物质编号												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	21	22	23
二异氰酸酯成分 4,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯	2.0	1.9	1.6	1.9	1.8	1.7	1.6	2.2	1.9	1.6	1.4	1.2	1.3
多羟基化合物成分双酚 A+1,2-环氧丙烷	1.0 (1000)	1.0 (1000)	1.0 (1000)	1.0 (900)	1.0 (800)	1.0 (700)	1.0 (600)				1.0 (550)	1.0 (450)	
聚丁二醇己二酸酯								1.0 (450)	1.0 (450)	1.0 (450)			1.0 (450)
增链剂1,4-丁二醇	1.0	0.9	0.6	0.9	0.8	0.7	0.6	1.2	0.9	0.6	0.4	0.2	0.3

注：括号中的数字是平均重量的分子量

表 3

	实例1	实例2	
	身体不适感	穿刺力(gf)	上弯情况
实例1	4.9	44.6	无
实例2	4.8	47.9	无
实例3	4.4	47.8	无
实例4	4.8	44.2	无
实例5	4.8	43.7	无
实例6	4.7	45.2	无
实例7	4.5	42.9	无
实例8	4.9	43.1	无
实例9	4.8	43.6	无
实例10	4.6	44.2	无
实例对照1	3.8	43.1	无
实例对照2	3.2	44.5	无
实例对照3	3.8	44.9	无
实例对照4	2.4	26.8	无
实例对照5	2.2	69.5	无

表　4

	实例11		实例12		对照实例6		对照实例7	
	可插入性	身体不适感	可插入性	身体不适感	可插入性	身体不适感	可插入性	身体不适感
男性(40)	好	无	好	无	好	有	差	无
男性(55)	好	无	好	无	好	有	差	无
男性(65)	好	无	好	无	好	有*	不可能	--
女性(40)	好	无	好	无	好	有*	差	无
女性(55)	好	无	好	无	好	有*	不可能	--
女性(65)	好	无	好	无	好	有*	不可能	--
注：	*伴有疼痛 括号中的数字是受试者的年龄。							

说 明 书 附 图

图 1

