(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3580843号
(P3580843)
(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 3　(全 9 頁)

(21)出願番号　特願平6-6716
(22)出願日　平成6年1月26日(1994.1.26)
(65)公開番号　特開平7-204262
(43)公開日　平成7年8月8日(1995.8.8)
審査請求日　平成12年12月19日(2000.12.19)

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　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
(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

審査官　安川　聡

最終頁に続く

(54)【発明の名称】低摩擦性医療用具およびその製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
酸無水物を含む単量体を共重合した合成高分子基材からなる医療用具において、該基材の表面に親水性単量体と該酸無水物と反応しうる官能基を有する単量体とのブロック共重合体もしくはグラフト重合体である水膨潤性重合体が被覆してなることを特徴とする低摩擦性医療用具。
【請求項２】
前記官能基が、ヒドロキシ基、アミノ基、エポキシ基のいずれかであることを特徴とする請求項１に記載の低摩擦性医療用具。
【請求項３】
前記親水性単量体が、アクリルアミド類、ビニルピロリドン類、ビニルエーテル類のいずれかであることを特徴とする請求項１に記載の低摩擦性医療用具。
【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。さらに詳しくは、基材表面に固定化された水膨潤性重合体により低摩擦性を発現しており、血管や生体組織を著しく損傷させることなく、比較的容易に血管や生体組織へ挿入したり脱着したりすることができる操作性及び生体適合性に優れた医療用具に関する。
【０００２】

【従来の技術】
一般的に、カテーテル等の医療用具は、血管などの組織損傷の低減、操作性を向上させるといった点から低摩擦材料を基材表面に用いていたり、材料表面の低摩擦化のために、潤滑剤、低摩擦性樹脂、水膨潤性重合体などをコーティングしている。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、材料表面にフッ素樹脂やシリコン樹脂、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ている。しかしながら、これらの方法は、潤滑性物質の基材表面からの脱離、剥離、溶出といった安全面や効果の持続性において、問題があるものが多い。
【０００３】
近年では、実用性や安全性の面から、水膨潤性ポリマーをコーティングする方法が研究されている。例えば、米国特許第４１００３０９号では、イソシアネートを用いて水膨潤性ポリマー（ポリビニルピロリドン）をコートする方法が開示されている。また、イソシアネートを利用して、反応性官能基を共重合した水膨潤性ポリマーをコートする方法（特開昭５９－８１３４１号）やポリエチレンオキサイド（特開昭５８－１９３７６６号）をコートする方法が開示されている。しかしながら、これらの方法は、基材と水膨潤性ポリマー層との結合が不十分であり、溶出や剥離が起こる。特に、ポリエチレンやポリプロピレンなどのポリオレフィンのように、イソシアネートと反応する官能基を持たない基材に対しては結合性が悪かった。
【０００４】
基材との結合性を向上させた例として、特公平１－５５０２３号がある。これは、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種以上が存在している表面に、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である。しかしながらが、この方法も上記官能基を有していない基材に対しての結合性は悪かった。
【０００５】
上記各種の表面潤滑化方法は、イソシアネート化合物と水膨潤性ポリマーの２種類の化合物を均一にコーティングしなければならなかったり、複数のコーティング操作（例えば、ポリイソシアナートなどの架橋性化合物のコーティングと水膨潤性ポリマーのコーティング）を必要としており、操作性の面において好ましくなかった。また、イソシアネート基などの反応性官能基を分子内に複数有する化合物は、高い反応性を有しており容易に空気中の水分や不純物と反応するため、工程や試薬の管理が煩雑となったり、人体に対しても有害であることなどの欠点があった。
【０００６】
【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、上記問題点を解決し、体液や水系液体中において永続的な低摩擦性表面を有する安全性の高い医療用具とその簡便な製造方法を提供することにある。
【０００７】
【課題を解決するための手段】
このような目的は、下記の発明により達成される。即ち、
（１）酸無水物を分子内に有する合成高分子からなる医療用具において、該医療用具の表面に、該酸無水物と反応しうる官能基を有する水膨潤性重合体が被覆された低摩擦性医療用具。
【０００８】
（２）該官能基がヒドロキシ基、アミノ基、エポキシ基である（１）記載の低摩擦性医療用具。
【０００９】
（３）該水膨潤性重合体が、親水性単量体と該官能基を有する単量体との共重合体である（１）（２）記載の低摩擦性医療用具。
【００１０】

（４）酸無水物を分子内に有する合成高分子を構成成分とする基材表面に、該酸無水物と反応しうる官能基を有する水膨潤性高分子を被覆した後、３０℃以上で加熱処理を行うことを特徴とする低摩擦性医療用具の製造方法。

【００１１】

（５）酸無水物を分子内に有する合成高分子を構成成分とする基材表面に、酸無水物と反応しうる官能基を有する水膨潤性高分子を被覆した後、該水膨潤性高分子を架橋することを特徴とする低摩擦性医療用具の製造方法。

【００１２】

酸無水物とは、カルボン酸２分子が水１分子を失って縮合した化合物であり、一般式

（ＲＣＯ）$_2$Ｏ

で表される。酸無水物を分子内に含む合成高分子は特に限定されないが、酸無水物を含む単量体、例えば無水マレイン酸を共重合した合成高分子などを好適に例示できる。好ましくは、無水マレイン酸を含むポリエチレンやポリプロピレンである。無水マレイン酸を含むこれらのポリオレフィンは、近年、オレフィンの改質や多層成形における接着性ポリマーとして需要が増加しており、「変性ポリオレフィン」として生産・販売されているため、容易に入手することができる。また、成形加工性にも優れた熱可塑性ポリマーであり、物性・加工性・安定性（耐劣化性）・安全性・コスト等の面から好ましい。

【００１３】

酸無水物を有する合成高分子は、基材の表面層に存在していればよい。従って、該高分子単体で成形加工された基材であってもかまわないし、アロイ化により成形加工され基材表面に存在している基材であってもよい。たとえば、ポリオレフィン、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリアミド、ポリイミド、ポリエステルやそれらの共重合体などの基材の表面に、酸無水物を有する合成高分子層を、多層成形、ラミネート、コーティング、ブレンドなどによって、低摩擦化が必要とされる部位のみに存在させてもよい。

【００１４】

酸無水物の含量は、合成高分子を構成する単量体とのモル組成において、０．０１モル％以上あることが好ましく、さらに好ましくは０．５～５０モル％である。酸無水物と反応する官能基としては、ヒドロキシ基、アミノ基、エポキシ基などが存在するが、好ましくは、反応性の面よりエポキシ基である。これらの官能基を有する水膨潤性高分子とは、吸水して溶解もしくは膨潤する高分子であり、アクリルアミドやジメチルアクリルアミドのようなアクリルアミド類、ビニルピロリドン類、ビニルエーテル類などの親水性単量体と上記官能基を有する単量体との共重合体を例示できる。これら水膨潤性高分子は、材料表面に固定化された後、体液や生理食塩水と接触すると、吸水して表面に高含水性層を形成する。この高含水性層は、医療用具の表面と生体組織との直接的な接触を回避させる「潤滑層」となり、摩擦を低減させることとなる。

【００１５】

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は、今後、詳細な研究を必要とするが、現時点での推測を、ビニルピロリドン（ＶＰ）とグリシジルメタクリレート（ＧＭＡ）の共重合体を例にして、以下に示す。ＶＰとＧＭＡのブロック共重合体やグラフト共重合体は、反応性を発現するドメイン（ポリＧＭＡ）を有しており、反応性基（ＧＭＡ）や親水性基（ＶＰ）がランダムに分散しているポリマーと比べて、基材表面の酸無水物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ＶＰ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、基材表面層の酸無水物とも反応しやすくなると考えられる。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ＶＰの影響により、基材表面の酸無水物との反応性が低下していると推測している。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。　これらの水膨潤性高分子において、酸無水物と反応しうる官能基の含量は、親水性単量体とのモル組成において、２～５０％が好ましく、さらに好ましくは５～２５％である。

【００１６】

本発明において、低摩擦性医療用具とは、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、脱着、移動、体内留置時などに、摩擦抵抗が低い表面を有する医療用具である。摩擦抵抗の測定は、医療用具と同様の表面を有するシートを作製し、図１のような測定器により測定することができる。簡易的には、指で擦ることにより評価できる。水膨潤性高分子が結合した低摩擦性表面は、ヌルヌルとした感触を有することが特徴である。

【００１７】

低摩擦性が要求される医療用具としては、限定されないが、検査や治療などに使用される下記の医療器を例示できる。

【００１８】

１）胃管カテーテル、栄養カテーテル、経管栄養用（ＥＤ）チューブなどの経口ないし経鼻的に消化　器管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、臓器、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、サーモダイリューションカテーテル、血管造影用カテーテル、血管　拡張用カテーテル及びダイレーターあるいはイントロデューサ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）各種器官挿入用の検査器具や治療器具、コンタクトレンズ等

【００１９】

本発明の低摩擦性医療用具は、酸無水物を有する合成高分子を構成成分とする基材表面に、該酸無水物と反応しうる官能基を有する水膨潤性高分子を被覆し、３０℃以上で加熱処理を行うことにより得られる。加熱処理は、水膨潤性高分子と基材表面の酸無水物との反応や水膨潤性高分子間の反応を促進し、その温度は、好ましくは３０～１２０℃以上、さらに好ましくは５０～８０℃以上である。酸無水物の反応を促進するために、触媒、特にトリアルキルアミン化合物やピリジンなどの３級アミン化合物が好適に使用される。

【００２０】

また、水膨潤性低摩擦表面の耐久性を向上させたり潤滑性を制御することを目的として、水膨潤性高分子を被覆した後、該水膨潤性高分子に架橋処理を施こすことも可能である。つまり、少量の３次元網目構造を形成させることにより潤滑性を著しく低下させることなく表面潤滑化層の強度を高めることができる。しかしながら、架橋構造が多くなり過ぎると、水膨潤性が低下して表面の低摩擦性が損なわれるため、架橋の形成には注意を要する。架橋せしめる方法としては、一般的な種々の方法が適用可能である。例えば、光、熱、もしくは放射線を用いて活性ラジカルを発生させて該ポリマーを架橋せしめたり、それに加えて重合性多官能モノマーを添加する方法や、多官能性の架橋剤を塗布する方法、触媒を用いて分子内の官能基同士を架橋させる方法などを例示できる。例えば、エポキシ基のように反応性に富む官能基を含んだ水膨潤性高分子であれば、エポキシ基間での重合、ジアミノ化合物、ジヒドロキシ化合物、ジアルデヒド化合物などにより容易に架橋することができる。

【００２１】

【実施例】
（実施例１～３）
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ＧＭＡを得た。続いて、このポリＧＭＡ１ｇを重合開始剤とし、親水性モノマーとしてジメチルアクリルアミド（ＤＭＡＡ）８ｇをＤＭＳＯ中に仕込み、７０℃、１８時間重合させることにより、反応性ドメインとしてポリＧＭＡ、水膨潤性の親水性ドメインとしてポリＤＭＡＡを有するブロックコポリマー（実施例１）を得た。組成比（モル比）をH^1－ＮＭＲで分析したところ、ＤＭＡＡ：ＧＭＡ＝１０．１：１であった。同様にして、実施例２として組成比（モル比）をＤＭＡＡ：ＧＭＡ＝７．１：１としたブロックポリマーを，実施例３としてＤＭＡＡの代わりにビニルピロリドンを使用したブロックポリマー（組成比（モル比）はビニルピロリドン：ＧＭＡ＝６．６：１）を得た。
【００２２】
上記ブロックポリマーの２％テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）溶液（ピリジンを１ｗｔ％含む）に、エチレン－アクリル酸エステル－無水マレイン酸３元共重合体（住化シーディーエフ化学：ボンダインＴＸ８０３０）よりなるシート（２００μ）を、２５℃で３０秒浸漬した後、８０℃のオーブン中で１８時間反応させ、水洗－乾燥を行った。得られたシートは、湿潤下で表面がヌルヌルと潤滑性を示し、低摩擦性表面となった。
【００２３】
図１に示したように、水中（１）にて重さ１Ｋｇの真鍮製円柱状の重り（２）を３０°傾いたプラスチック板状に接着した評価用シート（４）の上に静かにのせ、１００ｃｍ／ｍｉｎの速さで、１ｃｍの幅を１００回繰り返して上下に移動させ、その時の抵抗値の変化を測定した。
【００２４】
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（Δ摩擦抵抗値）を表１に示す。
Δ摩擦抵抗値　＝　（最終摩擦抵抗値）－（初期摩擦抵抗値）　（Ａ）
【００２５】
摩擦抵抗値は７０ｇｆ前後、また、Δ摩擦抵抗値も１０ｇｆ以下であり、１００回の移動試験においても安定した低摩擦性を示した。走査型電子顕微鏡（日本電子ＪＳＭ８４０）でシートの表面と断面を観察した結果、試験前後で変化がないことから、表面改質層が剥離することなく安定して結合していることが確認できた。
【００２６】
（比較例１）
実施例１～３で用いた基材シート（エチレン－アクリル酸エステル－無水マレイン酸３元共重合体）よりなるシート（２００μ）に対して、実施例１～３と同様の試験を行った。結果を表１に示す。
Δ摩擦抵抗値が大きくなっているが、これはシートの極表面の酸化層が、重りにより削られたことに起因すると推測している。
【００２７】
（参考例）
実施例１と同様にして、反応性ドメインとしてポリＧＭＡ、親水性ドメインとしてポリＤＭＡＡを有するブロックコポリマー（組成比（モル比）がＤＭＡＡ：ＧＭＡ＝２．８：１

）を合成した。実施例１～３と同様に、エチレン－アクリル酸エステル－無水マレイン酸３元共重合体（住化シーディーエフ化学：ボンダインＴＸ８０３０）よりなるシート（２００μ）に固定化した。実施例１～３と同様の試験を行い、結果を表１に示す。基材シートと比較すると、表面の潤滑性は向上していた。

【００２８】

（実施例４）

エチレン－アクリル酸エステル－無水マレイン酸３元共重合体（住化シーディーエフ化学：ボンダインＴＸ８０３０）とポリエチレンを１：１でブレンドした後、内径３ｍｍ，外径４ｍｍのカテーテルチューブに成形した。このチューブの内に、実施例１の２％ＴＨＦ溶液（ピリジンを１ｗｔ％含む）を、シリンジポンプで注入して３０秒、室温で放置した後、溶液を排出させた。続いて、８０℃のオーブン中で１８時間反応させ、水洗－乾燥を行った後、カッターで切り開いてチューブの内面をむき出し、水を滴下させて潤滑性を調べたところ、ヌルヌルとした低摩擦性表面となっていた。

【００２９】

（実施例５、６）

エチレン－アクリル酸エステル－無水マレイン酸３元共重合体（住化シーディーエフ化学：ボンダインＡＸ８３９０）に増感剤としてタングステンを５０ｗｔ％練り込んだＸ線造影用カテーテル（外径３．６ｍｍ）を作製した。このチューブを、実施例２または実施例３の２％ＴＨＦ溶液（ピリジンを１ｗｔ％含む）からなるコート槽に室温で３秒浸漬した後、乾燥させ、６０℃のオーブン中で４０時間反応させた。水洗－乾燥を行った後、チューブ表面に水を滴下させて潤滑性を調べたところ、ヌルヌルとした低摩擦性表面となっていた。また、指先で２０回程度強く擦っても潤滑性は失われることがなかった。

【００３０】

（実施例７）

エチレン－アクリル酸エステル－無水マレイン酸３元共重合体（住化シーディーエフ化学：ボンダインＴＸ８０３０）とポリエチレンを１：１でブレンドした材料よりなる、内径３ｍｍ，外径４ｍｍのカテーテルを作製した。架橋剤としてヘキサメチレンジアミンを０．１％含んだ実施例１の２％ＴＨＦ溶液（トリエチルアミンを１ｗｔ％含む）にこのチューブを室温で３０秒浸漬した後、８０℃のオーブン中で１８時間反応させた。チューブを生理食塩水に浸漬して、指で擦ったところ、未処理のチューブと比較して滑りやすい低摩擦性表面となっていた。

【００３１】

【表１】

［表１］

	最終摩擦抵抗値	Δ摩擦抵抗値
実施例１	６２ ｇｆ	１０ ｇｆ 以下
実施例２	７２ ｇｆ	１０ ｇｆ 以下
実施例３	７０ ｇｆ	１０ ｇｆ 以下
比較例１	４４３ ｇｆ	７２ ｇｆ
参考例	１７２ ｇｆ	１０ ｇｆ 以下

【００３２】

【発明の効果】

本発明の低摩擦性医療用具は、水膨潤性の水膨潤性重合体を材料表面に化学的に堅固に固定化しているため、材料表面にシリコンオイルやグリセリンなどの潤滑剤を塗布する方法において見られる材料表面からの潤滑剤の脱離や溶出という現象も観察されず、高い安全性と耐久性を有する低摩擦性医療用具となっている。従って、唾液や消化液、血液などの体液や生理食塩水、水等の水系液体に濡れた状態、即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や脱着の際、挿入（脱着）操作の容易性、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。更に、本発明は、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ことなく、一度のコーティングで潤滑性が得られるため、医療用具の製造時の操作性や安全性にも優れることとなる。

【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。

【符号の説明】

１ 水
２ 真鍮製円柱状の重り
３ ポリエチレンシート
４ 試料

【図１】

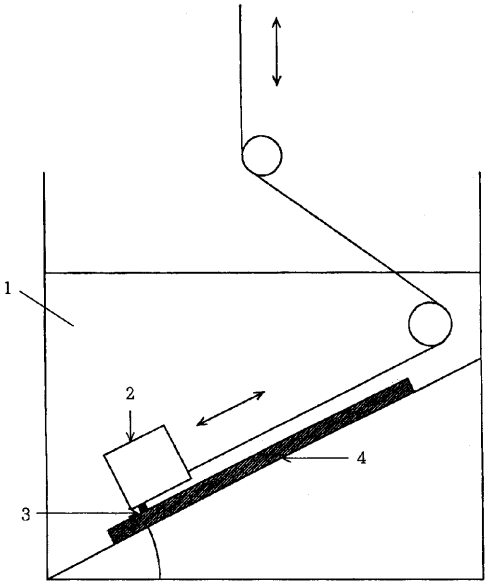


図 1

フロントページの続き

(56)参考文献 特開昭６０－２５９２６９（ＪＰ，Ａ）
特開昭５３－１０６７７８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９０／００１３４４（WO，Ａ１）
特開平０１－２５０２６５（ＪＰ，Ａ）

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