

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4316683号
(P4316683)

(45) 発行日 平成21年8月19日(2009.8.19)

(24) 登録日 平成21年5月29日(2009.5.29)

(51) Int.Cl.

F I

C O 9 D	201/00	(2006.01)	C O 9 D	201/00	
A 6 1 L	29/00	(2006.01)	A 6 1 L	29/00	Z
A 6 1 L	31/00	(2006.01)	A 6 1 L	31/00	Z
C O 8 J	7/04	(2006.01)	C O 8 J	7/04	C E X T
C O 9 D	5/00	(2006.01)	C O 9 D	5/00	Z

請求項の数 7 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平11-503611
 (86) (22) 出願日 平成10年6月19日(1998.6.19)
 (65) 公表番号 特表2002-505697(P2002-505697A)
 (43) 公表日 平成14年2月19日(2002.2.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/DK1998/000264
 (87) 国際公開番号 W01998/058989
 (87) 国際公開日 平成10年12月30日(1998.12.30)
 審査請求日 平成17年6月17日(2005.6.17)
 (31) 優先権主張番号 0730/97
 (32) 優先日 平成9年6月20日(1997.6.20)
 (33) 優先権主張国 デンマーク(DK)

(73) 特許権者
 コロプラスト アクティーゼルスカブ
 デンマーク国、デーコー—3050 フー
 ムルベーク、ホルテダム 1
 (74) 代理人
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人
 弁理士 鶴田 準一
 (74) 代理人
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人
 弁理士 西山 雅也
 (74) 代理人
 弁理士 樋口 外治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 親水性コーティング及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトの腔部に導入するための医療用具もしくは装置をコートするための共有架橋した親水性ポリマーを含む親水性コーティングであって、前記コーティングが尿素を含むことを特徴とする親水性コーティング。

【請求項 2】

前記親水性ポリマーがビニル基によって架橋していることを特徴とする、請求項 1 記載の親水性コーティング。

【請求項 3】

前記尿素が、親水性コーティングを基準として0.1~200% (w/w) の量存在することを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の親水性コーティング。

【請求項 4】

前記尿素が、2~80% (w/w) の量存在することを特徴とする、請求項 3 記載の親水性コーティング。

【請求項 5】

前記架橋したコーティングが抗菌剤を含むことを特徴とする、請求項 1~4 のいずれか 1 項に記載の親水性コーティング。

【請求項 6】

架橋した親水性ポリマーを含む親水性コーティングを有する、ヒトの腔部に導入するための医療用具もしくは装置であって、前記コーティングが尿素を含むことを特徴とする医療

10

20

用具もしくは装置。

【請求項 7】

架橋した親水性ポリマー及び尿素を含む親水性コーティングを有する、ヒトの腔部に導入するための医療用具もしくは装置の製造方法であって、1以上の工程において、親水性プレポリマー及び所望によりモノマー、オリゴマーもしくはポリマー及び尿素の溶液を塗布すること、溶剤を蒸発させること、及び放射線による活性化によってコーティングを架橋させること、及び所望によりこの親水性コーティングを加水分解し、所望により中和すること、を特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

10

本発明は、親水性コーティングに関する。さらに、本発明はそのような親水性コーティングを有する医療用具及び親水性コーティングを有する医療用具もしくは他の製品の製造方法、並びに架橋した親水性コーティングを含む医療用具もしくは装置の製造における水溶性化合物の使用に関する。

発明の背景

医療用具、例えば血管、消化器官及び泌尿器系等のヒトの腔部に導入するためのカテーテルに親水性コーティングを、この用具の導入の間に粘膜等と接触するその表面部分への適用を最小にしてコートすることが知られている。そのようなコーティングは乾燥した際にそれほど滑らかでないが、このことはこの用具の取扱は不都合ではなく、（好ましくはヒトの体に導入する直前に）水で膨潤してかなり滑りやすくなり、従って組織へのダメージを最小にして実質的に痛みのないようになる。

20

多くの親水性コーティングの製造方法が知られている。

これらの方法は、主に、親水性表面コーティングが設けられる基材が、乾燥と硬化を介して1以上の工程段階の間に、1以上（ほとんどの場合は2つ）の層（これは様々な方法で互いに反応される）により、例えば放射線により開始される重合、グラフト重合、共重合網状構造、又は直接化学反応によりコートされるという事実に基づいている。公知の親水性コーティング及びその形成方法は、例えばデンマーク特許第159,018号、公開欧州特許出願No. EP 0 389 632、EP 0 379 156、及びEP 0 454 293、欧州特許No. EP 0 093 093 B2、英国特許第1,600,963号、米国特許第4,119,094号、4,373,009号、5,041,100号及び5,120,816号、並びにPCT出願番号WO 90/05162及びWO 91/19756に記載されている。

30

米国特許第5,001,009号に記載の方法によれば、2段階もしくは1つの組合せ段階において、基材上に反応性もしくは接着剤プライマー層を塗布し、次いで活性成分としてポリビニルピロリドン（PVP）を含む親水性層を塗布することにより親水性表面コーティングを基材上に形成している。この方法によれば、塗布した2つの層の成分の間には化学反応は起こらない。

前記タイプの用具、例えば断続的に挿入するためのカテーテルが体内に短時間のみ留まる場合、親水性表面コーティングから周囲の粘膜内の体液へ、この体液の高い浸透圧のために水が移動する危険性がある。水の移動の結果、親水性コーティングは滑らかさが低下し、周囲の組織を傷つけ、体からのこの医療用具の取り出しが組織に痛みもしくは損傷を与える可能性がある。これは、カテーテルによって尿力学検査を行う場合に特に問題である。

40

欧州特許No. EP 0 217 771には、基材に非反応性親水性ポリマー表面層を塗布し、この非反応性親水性表面ポリマーに溶剤と2%（体積あたりの重量）の、単糖及び二糖、糖アルコール、並びに非毒性有機及び無機塩からなる群より選ばれるオスモル濃度（osmolality）増加成分（このオスモル濃度増加成分はKI₃のような三ハロゲン化物ではない）を含む溶液を塗布し、そして溶剤を蒸発させることによる、長時間滑りを保持するための親水性コーティングの形成方法が記載されている。

国際特許公開W094/16747には、化合して親水性コーティングを形成する成分の少なくとも1種の溶液を1以上の工程で表面に塗布することにより形成された、表面、特に尿道カテーテルのような医療用具の表面上の水の保持性を向上させた親水性コーティングが記載さ

50

れている。最終工程の間、この表面は、溶液中に溶解もしくは乳化されたオスモル濃度促進剤がコートされ、親水性コーティングが形成される。W094/16747には架橋されたコーティングは記載されていない。

W089/09246には、架橋した親水性ポリマーにより表面がコートされた固体成形構造体が記載されている。このコーティングは耐久性があり、湿った際に示す摩擦係数が低い。架橋度が重要であり、架橋度が高すぎるとこの低い摩擦係数が低下しもしくは完全に失われ、架橋度が低すぎるとコーティングの耐久性に悪影響があるため、操作条件を選択してこの架橋度を調節すべきであることが記載されている。W089/09246には、コーティング中の水溶性もしくはオスモル濃度増加化合物の存在は記載されていない。

オスモル濃度増加剤を含む親水性コーティングは従来の親水性表面コーティングと比較して改良された特性を示すが、例えばカテーテルを取り出す際にコーティングがその効果を失うことのないようにするため、長時間滑りを保持する親水性コーティングを有する医療用具、特にカテーテルが要求されている。

発明の簡単な説明

驚くべきことに、水溶性化合物を含む架橋した親水性コーティングを有する医療用具もしくは装置が、水溶性化合物を含まない架橋した親水性コーティングを有する用具もしくは装置と比較して、生組織に対する摩擦係数がかなり低くかつ保水性の高いことが見出された。

従って、本発明は、共有架橋した親水性ポリマー及び水溶性化合物を含む親水性コーティング、並びにその製造方法に関する。さらに、本発明は、そのような親水性コーティングを有する医療用具、及び架橋した親水性ポリマー及び水溶性化合物を含む親水性コーティングを有する医療用具もしくは他の製品の提供方法、並びに架橋した親水性コーティングを含む医療用具もしくは装置の製造における水溶性化合物の使用に関する。

発明の詳細な説明

最も広い態様において、本発明は、架橋した親水性ポリマー及び水溶性試薬を含む親水性コーティングに関する。

低分子量水溶性有機もしくは無機化合物を含む架橋した親水性コーティング系が、オスモル濃度増加成分を含む同じタイプの物理架橋したもしくは架橋していない親水性ポリマーと比較して生組織に対する摩擦係数が低くかつ高い保水性を示すことが見出された。

通常、架橋したコーティングは、架橋していないもしくは物理架橋した親水性コーティングと比較して高い耐摩耗性を示す。特定の仮説に本発明を限定するものではないが、本発明のコーティングが現存する架橋していないもしくは物理架橋した親水性コーティングと比較して摩擦係数が低いこと及び本発明のコーティングの耐久性が高いことは、本発明のコーティングが共有架橋しておりかつ水溶性化合物が容易に溶解し、使用前に湿潤した際にコーティングから浸出し、コーティング中に物理的に結合した水を含む架橋した親水性コーティングに空間を残すという事実起因すると考えられる。従って、このコーティングはとても低い摩擦を示し、水はゆっくりとコーティングから出て、コーティングの滑りを保持する。

この架橋はビニル不飽和基の重合によって行うことが好ましい。それは、この架橋が比較的制御容易であり、摩擦係数が低くかつ耐久性の高い親水性コーティングを形成することが証明されているからである。他の好ましい架橋は、ポリカルボキシルもしくはポリヒドロキシル化合物、例えばポリアクリル酸もしくはポリエチレングリコール及び所望によりイソシアネートを形成する架橋したポリウレタンを用いて得られる。

本発明に係る親水性コーティングの架橋は放射線により行われ、好ましくはUV光を用いる活性化によって行われる。

本発明に用いられる水溶性化合物は、湿った際に親水性コーティングの所望の滑りを確保する化合物であればいずれであってもよい。

用いられる水溶性化合物は好ましくは、単糖、二糖及びオリゴ糖、糖アルコール、ポリペプチド、非毒性有機塩、無機塩、有機酸、無機酸、尿素及びこれらの混合物より選ばれる。

。

10

20

30

40

50

従ってこの水溶性化合物は、グルコース、ソルビトール、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属又は銀のハロゲン化物、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩もしくは安息香酸塩、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、塩化カルシウム、塩化カリウム、沃化カリウム、硝酸カリウム；酢酸、アミノ酸、例えばグリシン、並びに尿素より選ばれる。この化合物又は化合物の混合物は好ましくは非毒性であり、この化合物が混入される溶液に可溶であっても不溶であってもよい。オスモル濃度増加化合物もしくは混合物を溶解もしくは乳化によって溶液に混入することが好ましい。

塩化ナトリウムもしくは尿素を含む本発明の親水性コーティングが特に好ましい。

本発明の親水性コーティングにおいて、塩化ナトリウムもしくは尿素は、乾燥親水性コーティングを基準として0.1~200% (w/w) の量で用いられ、「オスモル濃度増加化合物」を含む公知の親水性コーティングよりも低い摩擦係数を示す親水性コーティングを与える。好ましくは、塩化ナトリウムもしくは尿素は1~80% (w/w)、より好ましくは2~30% (w/w) の量で存在する。

架橋した親水性コーティングはどのような架橋したコーティングであってもよい。

架橋した親水性コーティングは、欧州特許出願No. EP 0 289 996 A2に記載されているタイプであってよい。このコーティングは、水溶性ポリマー、詳細にはポリビニルピロリドンもしくはそのコポリマー、1種以上のラジカル重合性ビニルモノマー及び光開始剤を含む溶液の形態で形成され、医療用具もしくは装置に塗布され、硬化するためこの塗布された溶液にUV照射がなされる。オスモル濃度増加化合物は医療用具もしくは装置に塗布される溶液に混入される。

架橋した親水性コーティングは架橋した親水性ポリマーも含み、このポリマーはビニル不飽和基の重合によって架橋可能な反応性サイトを含むプレポリマー及び所望によりビニル基によって架橋した1種以上の飽和ポリマーを含む。この場合、水溶性化合物はビニル不飽和基の重合によって架橋可能な反応性サイトを含む親水性プレポリマー及び所望により医療用具にコートされる1種以上の親水性ポリマーのゾルもしくは溶液に混入され、UV光もしくは放射線によって活性化されて架橋し、そして所望により加水分解され、中和される。

架橋した親水性コーティングは、架橋したポリビニルピロリドン又はN-ビニルピロリドンのコポリマー、及び所望により光開始剤を含む親水性コーティングであってよい。

本発明の親水性コーティングは、表面摩擦を低下させるため、広範囲の製品の表面もしくはその一部のコーティングに用いることができる。湿潤した際の表面の摩擦が低い製品の例は、医療用具、例えばカテーテル、内視鏡、咽頭鏡、供給チューブ、排気チューブ、気管内チューブ、コンドーム、バリアコーティング、例えば手袋、包帯、コンタクトレンズ、インプラント、体外血管、膜、例えば透析膜、血液フィルター、循環補助装置、食品用包装、かみそりの刃、魚網、配線用管、内部コーティングされた水管、スポーツ用品、化粧品添加剤、離型剤、並びに釣り糸及び網である。

さらに、本発明は、架橋した親水性ポリマーを含む親水性コーティングを有する医療用具もしくは装置に関し、このコーティングは水溶性化合物を含む。

本発明は詳細には、そのような架橋した親水性コーティングを有する、断続的に挿入するためのカテーテルに関する。

本発明の医療用具は好ましくはカテーテルである。架橋した親水性コーティングの成分はPVCもしくはポリウレタン製のカテーテルに塗布される。

本発明の好ましい実施態様によれば、このコーティングは、抗菌剤、例えば銀スルファジジンのような銀塩、許容される沃素源、例えばポビドン (povidone) 沃素 (ポリビニルピロリドン沃素とも呼ばれる)、クロルヘキシジン塩、例えばグルコン酸塩、酢酸塩、塩酸塩等、又は4級抗菌剤、例えばベンズアルコニウムクロリド、又は他の防腐剤もしくは抗生物質を含む。抗菌剤は、特に尿力学検査を行う際の感染の危険性を低下させる。

さらに、本発明は、架橋した親水性ポリマーの親水性コーティングを有する医療用具もしくは装置の製造方法に関する。このコーティングは水溶性化合物を含み、この方法では、1以上の工程で親水性ポリマーもしくはプレポリマー及び所望によりモノマー、オリゴマ

10

20

30

40

50

ーもしくはポリマー及び水溶性化合物の溶液を塗布し、溶剤を蒸発させ、そして放射線によって活性化することによりコーティングを架橋させ、所望により親水性コーティングを加水分解し、中和する。

本発明の方法は、第一のプライマー層をまず基材に塗布する方法で行ってよい。このプライマー層は、例えばPVPをベースとする架橋したプライマー層、又は溶液に加えたニトロセルロースをベースとする架橋していないプライマー層であってよい。プライマー層を乾燥した後、テトラヒドロフラン、メチルクロリド、メチレンクロリド、トルエン、アセトン、低級脂肪アルコール、シクロヘキサン、 C_2-C_4 アルキルアセテート、ブチロラクトン、及びジメチルホルムアミドより選ばれる溶剤中のポリビニルピロリドンの溶液からなる外層を塗布する。最も重要な成分はエチルアルコールである。本発明によれば、この溶液は水溶性化合物を含む。

10

本明細書において「尿素」とは、尿素並びに低級アルキルによりN置換したもしくはN,N-二置換したものをも包含する。

「低級アルキル」とは、炭素数1～6、好ましくは1～4の直鎖もしくは分枝鎖、又は環式脂肪族基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、又はn-ブチル、イソブチルもしくはtert-ブチルを意味する。

材料及び方法

摩擦及び保水性の測定方法

プラスチックチューブ及びカテーテルの摩擦係数及び磨耗をテストするため、プラスチックフィルム及びシートの動摩擦係数及び静摩擦係数の標準テスト法(The Standard Test Method for Static and Kinetic Coefficient of Friction of Plastic Film and Sheeti

20

ng)、ASTM D 1894-93を改変した。
チューブもしくはカテーテルを長さ10cmに切断し、ASTM D 1894-93に示されているように2つのステンレススチールロッドによりステンレススチールプレート上に固定した。このロッドは、とても重いスレージを乗せた際にもチューブもしくはカテーテルの形状を保つように、このチューブもしくはカテーテルの内径と等しい直径を有する。

摩擦は、1分間水中に浸漬することにより湿潤させた後又は水下で測定した。スレージから引き抜く力をニュートンで測定した。

コーティングの保水性は、水中にチューブを浸漬した後に16分又は18分摩擦を測定し、乾燥するまでの時間を測定することにより測定した。

30

ポリビニルピロリドン:International Speciality Products製のPlasdone K90 Povidone USP

エタノール:無水アルコール

ブチロラクトン:International Speciality Products製の γ -ブチロラクトン

UV触媒:Lamberti SpA製のESACURE KIP 150

本発明を以下の実施例を参照してさらに詳細に説明する。この実施例は本発明の原理を説明するものであり、本発明の要旨から離れることなく変形を行ってよいことは当業者に明らかであろう。

実施例

実施例A

40

架橋した親水性PVPコーティングを有するカテーテルの製造

4.9部のPVP K90及び0.1部のESACURE KIP 150を95部のエタノール/ γ -ブチロラクトン(85/15)溶剤混合物に溶解し、プライマーコートとして用いた。PVCカテーテルをこのプライマー溶液に浸漬し、オープン内で60℃において1分間乾燥し、次いで96部のエタノール/ γ -ブチロラクトン(85/15)溶剤混合物に溶解した4部のPVP K90の溶液に浸漬した。30分乾燥後、このPVCカテーテルを200～300nmの波長のUV光に5分間露光した。

比較例B

親水性コーティングを有するカテーテルの製造

PVCカテーテルを94部のTHFに溶解した4部の医療用グレード熱可塑性ポリウレタン及び2部のニトロセルロースのプライマー溶液に浸漬し、その後オープン内で60℃において15分

50

間乾燥した。4.0部のPVP K90を96部のエタノール／ γ ブチロラクトン（85/15）溶剤混合物に溶解し、PVCカテーテルにコートし、オープン内で60℃において1時間乾燥した。

実施例 1

尿素を含む架橋した親水性コーティングを有する、本発明のカテーテルの製造
PVCカテーテルを実施例 A で製造したプライマー溶液に浸漬し、60℃で1分間乾燥後、このカテーテルを96部のエタノール／ γ ブチロラクトン（85/15）溶剤混合物に溶解した0.64部の尿素及び3.36部のPVP K90のトップコート溶液に浸漬した。このコーティングをオープン内で60℃において30分間さらに乾燥し、200～300nmの波長のUV光に5分間露光した。

比較例 1

尿素を含む架橋していない親水性コーティングを有するカテーテルの製造
PVCカテーテルを比較例 B で製造したPU／ニトロセルロースプライマー溶液に浸漬し、60℃で1分間乾燥後、3.36部のPVP K90、0.64部の尿素及び96部のエタノール／ γ ブチロラクトン（85/15）溶剤混合物を含むPVP溶液に浸漬した。このカテーテルをさらに1時間乾燥した。

実施例 2（これは本願発明の例ではなく、参考例である）

塩化ナトリウムを含む架橋した親水性コーティングを有する、本発明のカテーテルの製造
PVCカテーテルを実施例 A で製造したプライマー溶液に浸漬し、60℃で1分間乾燥した。次いで、このカテーテルを96部のエタノール／ γ ブチロラクトン／水（64/20/16）溶剤混合物に溶解した3.6部のPVP K90及び0.4部の塩化ナトリウムのPVP溶液に浸漬した。このコーティングをSARANI30分間乾燥し、200～300nmの波長のUV光に5分間露光した。

比較例 2

塩化ナトリウムを含む架橋していない親水性コーティングを有するカテーテルの製造
PVCカテーテルを比較例 B で製造したPU／ニトロセルロースプライマー溶液に浸漬し、5分間乾燥後、96部のエタノール／ γ ブチロラクトン／水（64/20/16）溶剤混合物に溶解した3.6部のPVP K90及び0.4部の塩化ナトリウムを含むPVP溶液に浸漬した。
6つの親水性コーティングの摩擦力の測定結果を表1に示す。数字は3回の測定の平均である。

表 1

架橋した及び架橋していないPVP コーティング、並びに低分子量化合物である尿素もしくは塩化ナトリウムを含む架橋した及び架橋していないPVP コーティングにおいて測定した摩擦力

例	A	B	1	比較 1	2	比較 2
当初の値 (N)	0.10	0.07	0.03	0.07	0.10	0.3
2 分後 (N)	0.11	0.08	0.03	0.07	0.10	0.7
4 分後 (N)	乾燥	0.22	0.03	0.08	0.11	乾燥
6 分後 (N)		乾燥	0.03	0.10	0.3	
8 分後 (N)			0.04	乾燥	乾燥	
10分後 (N)			0.04			
12～18分後 (N)			乾燥			

この表より、本発明のコーティングは架橋していないコーティング及び架橋はしているがオスモル濃度増加剤を含むコーティングと比較して、低摩擦の維持について優れていることがわかる。

実施例 3（これは本願発明の例ではなく、参考例である）

本発明の親水性コーティングを有するチューブの製造

10モル%HEMAを有するPVP/ヒドロキシエチルメタクリレートコポリマー50部、 $M_w=10,000$ であるポリエチレングリコール10部、ポリイソシアネート（Bayer AG製のBayhudur VP LS 2032）30部、及び10%水分散液の形態の塩化ナトリウム10部からポリイソシアネートの分散液を製造した。ポリウレタンのチューブをこの分散液に浸漬し、オーブン中で70°Cにおいて3時間乾燥した。このコーティングは低い摩擦係数及び高い耐磨耗性を示した。

10

実施例 4

本発明のコーティングからの水溶性化合物の浸出

実施例 1 に従って製造した、本発明に係る厚さ5ミクロンのコーティングを有するカテーテルを、30秒及び24時間後における水中での尿素の浸出についてテストした。

カテーテルを60mLの水に浸漬し、30秒及び24時間後において吸光分光分析法により尿素の濃度を測定した。このコーティングは約80ミクロンまで膨潤した。すべての尿素が24時間後にコーティングから浸出したと考えられた。液体中の尿素の濃度は30秒後には0.0348g/Lであり、24時間後には0.0373g/Lであった。従って、30秒後に93.3%の尿素がコーティングから浸出し、コーティングに残っている尿素は0.06%のコーティングへの水の進入に相当する。

20

この結果に基づき、本発明のコーティングが親水性ではあるが摩擦係数が低いことが示された。

フロントページの続き

(72)発明者 マドセン, ニールズ イェルゲン
デンマーク国, デーコー 3 4 5 0 アレーズ, フォレルバイ 1 8

審査官 天野 宏樹

(56)参考文献 特開平06-197949 (JP, A)
特開昭62-082968 (JP, A)
国際公開第94/016747 (WO, A1)
特表平03-503379 (JP, A)
特開昭60-036064 (JP, A)
特開平05-016203 (JP, A)
特表2000-513959 (JP, A)
特開昭51-021384 (JP, A)
特開平06-090998 (JP, A)
特開平09-313594 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C09D