

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6938508号
(P6938508)

(45) 発行日 令和3年9月22日 (2021.9.22)

(24) 登録日 令和3年9月3日 (2021.9.3)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 L	29/04	(2006.01)	A 6 1 L	29/04	2 0 0
A 6 1 L	29/12	(2006.01)	A 6 1 L	29/12	
A 6 1 L	29/14	(2006.01)	A 6 1 L	29/14	
A 6 1 L	29/02	(2006.01)	A 6 1 L	29/02	

請求項の数 17 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2018-533063 (P2018-533063)	(73) 特許権者	513279799
(86) (22) 出願日	平成28年12月22日 (2016.12.22)		デントスプリー・アイエイチ・ユービー
(65) 公表番号	特表2019-505277 (P2019-505277A)		DENT SPLY IH AB
(43) 公表日	平成31年2月28日 (2019.2.28)		スウェーデン国、エスー431 21 メ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/082410		ルンダル、アミノガタン 1
(87) 国際公開番号	W02017/114753		Aminogatan 1, S-431
(87) 国際公開日	平成29年7月6日 (2017.7.6)		21 MOLNDAL, Sweden
審査請求日	令和1年10月25日 (2019.10.25)	(74) 代理人	100108855
(31) 優先権主張番号	15202776.9		弁理士 蔵田 昌俊
(32) 優先日	平成27年12月28日 (2015.12.28)	(74) 代理人	100103034
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		弁理士 野河 信久
		(74) 代理人	100153051
			弁理士 河野 直樹
		(74) 代理人	100179062
			弁理士 井上 正

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 親水性医療デバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

濡れ流体によって濡らされると医療デバイスの低摩擦表面性状を提供する親水性表面層をその表面上に、少なくともその一部の上に有する基材を備える医療デバイスであって、

前記親水性表面層を含む、前記基材の少なくとも1つのベース層が、少なくとも1つの疎水性ポリマーと少なくとも1つの親水性ポリマーとを含むポリマーブレンドから作製され、前記少なくとも1つの親水性ポリマーの濃度が、前記ベース層の残りの部分においてよりも前記親水性表面層内で高く、

乾燥状態にあるときの前記親水性表面層の前記ポリマーブレンドが、少なくとも80wt %の前記少なくとも1つの親水性ポリマーを含み、

前記ベース層の前記残りの部分における前記ポリマーブレンドが、20~75wt %の前記少なくとも1つの親水性ポリマーを含み、

前記親水性表面層内のポリマーは架橋結合されている、医療デバイス。

【請求項 2】

前記親水性表面層と前記ベース層の前記残りの部分との間に移行層が存在し、前記移行層が、前記ベース層の前記残りの部分から前記親水性表面層に向かっての前記親水性ポリマーの濃度の緩やかな増加を提供する、請求項1に記載の医療デバイス。

【請求項 3】

乾燥状態にあるときの前記親水性表面層の前記ポリマーブレンドが、少なくとも90wt %、好ましくは少なくとも95wt %、最も好ましくは少なくとも99wt %の前記少

10

20

なくとも1つの親水性ポリマーを含む、請求項1又は2に記載の医療デバイス。

【請求項4】

前記ベース層の前記残りの部分における前記ポリマーブレンドが、25～50wt%の前記少なくとも1つの親水性ポリマーを含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項5】

前記ベース層の前記残りの部分における前記ポリマーブレンドが、25～75wt%、好ましくは50～75wt%の前記少なくとも1つの疎水性ポリマーを含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項6】

前記少なくとも1つの親水性ポリマーが、ポリビニル化合物、多糖類、ポリウレタン、ビニル化合物とアクリレートまたは無水物のポリアクリレートまたはコポリマー、ポリ(アルキルエーテル)、すなわち、ポリオキシエチレンなどのポリエチレンオキシドまたはポリプロピレンオキシド、特に、ポリエチレンオキシド、ポリビニル-ピロリドン、ヘパリン、デキストラン、キサンタンガム、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ビニルピロリドンとヒドロキシエチルメチルアクリレートのコポリマー、またはポリメチルビニルエーテルとマレイン酸無水物のコポリマー、およびそれらのコポリマーから選択された少なくとも1つの材料を含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項7】

前記親水性ポリマーが、ポリエチレンオキシド、ポリ(アクリル酸)、ポリビニル-ピロリドン、およびカルボキシメチルセルロースなどの多糖類のうちの少なくとも1つを含む、請求項1から6のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項8】

前記親水性ポリマーが、少なくとも50kDa、好ましくは少なくとも100kDa、最も好ましくは少なくとも200kDaの分子量を有する、請求項1から7のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項9】

前記少なくとも1つの疎水性ポリマーが、ポリオレフィンと熱可塑性ポリウレタンなどのポリウレタンのうちの少なくとも1つを含む、請求項1から8のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項10】

前記医療デバイスがカテーテル、好ましくは尿道カテーテルであり、ここにおいて、少なくともその挿入可能な部品の上に前記親水性表面層が設けられる、請求項1から9のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項11】

前記基材が、炭酸カルシウムフィラーなどのフィラー材料をさらに備える、請求項1から10のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項12】

前記ベース層の前記残りの部分が、少なくとも2つの異なる副層を備え、ここにおいて、前記親水性表面層により近い外側副層が、前記親水性表面層からより遠い内側副層よりも高い濃度の前記親水性ポリマーを有する、請求項1から11のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項13】

前記少なくとも2つの異なる副層と一緒に共押出成形される、請求項12に記載の医療デバイス。

【請求項14】

医療デバイス、好ましくは尿道カテーテルを生産するための方法であって、
少なくとも1つの疎水性ポリマーと少なくとも1つの親水性ポリマーとを含むポリマーブレンドを準備することと、

10

20

30

40

50

前記ポリマーブレンドから作製された少なくとも１つの層を含む基材を形成することと、

前記基材を濡れ液体内に配置し、それにより、前記少なくとも１つの親水性ポリマーが前記基材の表面に向かって移動することと、

前記基材を照射し、それによって、ポリマー間に架橋結合を形成し、それによって、前記親水性ポリマーのさらなる移動を禁止し、それにより、前記ポリマーブレンドよりも高い濃度の前記親水性ポリマーを備える安定した親水性表面層が前記基材の前記表面上に形成されることと

を備える方法。

【請求項１５】

10

前記基材を濡れ液体内に配置する前記ステップが、前記濡れ液体とともに前記医療デバイスを容器内に配置することと、前記容器を閉じることとを備え、ここにおいて、以降の照射ステップが前記医療デバイスの滅菌も生じさせる、請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】

前記濡れ液体内での前記医療デバイスの配置と照射との間の待ち時間が、前記親水性表面層の性質を制御するために制御され、ここにおいて、前記待ち時間が、好ましくは、１分から２４時間の範囲、より好ましくは２分から４時間の範囲、最も好ましくは３～１８０分の範囲にあるように制御される、請求項１４または１５に記載の方法。

【請求項１７】

請求項１から１３のいずれか一項に記載の医療デバイスと、容器と、濡れ流体とを備える医療デバイスアセンブリであって、前記容器が、前記親水性表面層の少なくとも一部、好ましくは全体が、濡らされた状態で維持されるように、前記濡れ流体とともに前記医療デバイスの少なくとも一部、好ましくは全体を収容する、医療デバイスアセンブリ。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、一般に、親水性医療デバイスに関し、より詳細には、濡らされると低摩擦を示す親水性表面を有する、細長いシャフトなどの基材を与える医療デバイスに関する。より詳細には、本発明は、人間または動物の体内の通路への挿入のためのカテーテル、具体的には尿道カテーテルに関する。本発明は、対応する製造方法にも関連する。

30

【背景技術】

【０００２】

多数の医療デバイスは、尿道路および心血管系の通路など、生体の通路中への挿入、およびこれを通る挿入のために意図されたチューブなどの細長いシャフトを組み込む。医療デバイスのこの一般的なグループ分けの最もよく見られるタイプは、カテーテルとして知られている。例示的なカテーテルとしては、泌尿器科学的使用、血管形成術での使用、および弁形成術での使用のために設計された、すなわち、生体、通常は人体の、尿道、血管の内腔、および心臓通路への挿入にそれぞれ適合された、カテーテルがある。

【０００３】

尿道カテーテルとしての使用などの、そのような医療デバイスの意図された使用のために、いくつかのパラメータは、細長いシャフトが製造される材料によって満たされることを必要とする。材料は、軟度、良好なキック抵抗、良好な寸法安定性、加工性、たとえば形成および接着のしやすさ、および放射線、水蒸気、気体（たとえば酸化エチレン）、または他の手段によって滅菌される可能性などの要件を満たされなければならない。多数の製品のために、材料が低摩擦表面を有する必要性がさらに存在する。これは、医療デバイスの基材上に親水性コーティングを配置することによって得られ得る。

40

【０００４】

しかしながら、適切な親水性コーティングの提供には、問題がある場合がある。たとえば、基材材料の化学作用は、これが、基材をコーティングする可能性に影響を与えるので、重要である。さらに、コーティングプロセスは、多くの場合、煩雑でコストがかかる。

50

コーティングプロセスはまた、一般に、溶媒などを必要とし、それによって、コーティングプロセスは、環境的に満足のいくものではなくなる。またさらに、結果として生じる親水性コーティングは不適切な場合があり、たとえば、基材などに不十分に接続される場合などがある。

【0005】

したがって、親水性コーティングはコストがかかる、および/もしくは環境に有害であるという、ならびに/または、特に浸出後に保水性が乏しすぎる、基材への付着が貧弱すぎる、および濡らされたとき親水性表面の摩擦が高すぎるなどの、親水性コーティングに関連する問題があるという、最も以前から知られている親水性医療デバイスの一般的な問題がある。さらに、あるいは、またはそれに加えて、堅すぎる、または高すぎる弾性を有するなど、基材の機械的性質が不適切な場合がある。さらに、コーティング品質が保管中に影響を受け、劣化する場合があり、尿道カテーテルなどの多数の医療デバイスは、一般に、少なくとも2年、好ましくは3年または3.5年の貯蔵寿命を有するべきであり、多数の知られている親水性コーティングは、そのような長期間保存中に適切な品質を維持する上での問題を有する。

10

【0006】

したがって、新しい親水性医療デバイス、すなわち、上記で説明した問題を少なくとも部分的に軽減する、親水性表面を有する医療デバイスの必要性が依然として存在する。

【発明の概要】

【0007】

20

本発明の一般的な目的は、上記で説明した問題を軽減することである。

【0008】

この目的は、添付の特許請求の範囲に記載の医療デバイスおよび方法によって実現される。

【0009】

本発明の第1の態様によれば、濡れ流体によって濡らされると医療デバイスの低摩擦表面性状を提供する親水性表面層をその表面上に、少なくともその一部の上に有する基材を備える医療デバイスであって、ここにおいて、前記親水性表面層を含む、基材の少なくとも1つのベース層は、少なくとも1つのベースポリマーと少なくとも1つの親水性ポリマーを含むポリマーブレンドから作製され、ここにおいて、前記少なくとも1つの親水性ポリマーの濃度は、ベース層の残りの部分においてよりも親水性表面層内で高い、医療デバイスが提供される。

30

【0010】

この医療デバイスでは、親水性表面層は、たとえば、以下に開示されている方法によって、基材の不可欠な部品として形成される。したがって、親水性コーティングがないとしても、医療デバイスは、従来の親水性表面コーティングと同じ目的を果たし、これと類似の性質を有する親水性表面層を備える。さらに、本発明の親水性表面層は、以前から知られている親水性コーティングよりもすばやく、より簡単に、よりコスト効率が良く形成可能であり、特に、生産は、完全に自動化された製造に非常に適している。またさらに、親水性表面層は非常に堅牢で安定し、たとえば、基材の残りの部分にしっかりと接続される。

40

【0011】

基材は、全体としてベース層によって形成されてよく、したがって、指定されたポリマーブレンドによって完全に形成されてよい。しかしながら、基材は、好ましくはベース層の内部またはその下に配置されてよい1つまたは複数の追加の支持層も備えてよい。たとえば、ベース層は、ポリウレタン、ポリオレフィンなどの熱可塑性ポリマー材料から作製された支持層（すなわち第2のベース層）に取り付けられてよい。カテーテルの場合、そのような追加の支持層は、好ましくは、親水性表面層がカテーテルの外部に面するように、指定されたポリマーブレンドを備えるベース層の内部に配置される。さらなる支持層へのベース層の取り付けは、共押出成形などによってなどの、さまざまな様式で得られてよ

50

い。

【 0 0 1 2 】

実験では、この親水性表面層が、濡らされた直後と長期間にわたっての両方で、優れた保水、優れた表面層の安定性および基材への付着、ならびに濡れ流体を用いて濡らされたときの表面の優れた低摩擦性を提供すると結論が下されている。

【 0 0 1 3 】

親水性ポリマーの濃度は、本質的に、ベース層の内部の全体において同じであってよい。

【 0 0 1 4 】

さらに、親水性表面とベース層の内部との間に薄い移行層が存在することがあり、この移行層は、ベース層の内部から親水性表面に向かっての親水性ポリマーの濃度の緩やかな増加を提供する。しかしながら、製造プロセスに応じて、移行層は、非常に薄く、場合によっては検出不可能に近く、作製可能である。

10

【 0 0 1 5 】

親水性表面層は、好ましくは、非常に高い濃度の親水性ポリマーを備える。具体的には、親水性表面層の材料組成は、好ましくは、少なくとも1つのポリマーの少なくとも70 wt %、好ましくは少なくとも80 wt %、より好ましくは少なくとも90 wt %、さらにより好ましくは少なくとも95 wt %、最も好ましくは少なくとも99 wt %を含む。基材および表面層の材料組成に関連するこれらおよび他の濃度はすべて、乾燥した、濡らされていない状態を対象とし、すなわち、意図された使用のために親水性表面層を濡らすために使用される濡れ流体の含量を除外する。

20

【 0 0 1 6 】

ベース層の内部は、かなりの濃度の親水性ポリマーも備えるが、親水性表面層内よりも低い濃度である。ベース層の内部におけるポリマーブレンドは、好ましくは少なくとも1つの親水性ポリマーの20 ~ 90 wt %、好ましくは25 ~ 75 wt %、最も好ましくは25 ~ 50 wt %を含む。

【 0 0 1 7 】

ポリマーブレンドは、かなりの濃度のベースポリマーも含む。ベース層の内部におけるポリマーブレンドは、好ましくは少なくとも1つのベースポリマーの20 ~ 80 wt %、好ましくは25 ~ 75 wt %、最も好ましくは50 ~ 75 wt %を含む。

30

【 0 0 1 8 】

架橋結合された親水性表面層は、比較的薄いことが好ましく、たとえば、乾燥時はわずか数マイクロメートルの厚さである。親水性表面層は、好ましくは、基材のベース層の内部へと延びる単層の親水性ポリマーである。ベース層の内部自体が、その表面に向かって増加する親水性ポリマーの勾配を有することがあり、その移行を親水性表面層とベース層の内部との間で緩やかなものにすることがある。好ましくは、ベース層の内部は、ベース層の全厚（または、追加の支持層がない場合は基材の全厚）の少なくとも95 %、好ましくは少なくとも99 %、最も好ましくは少なくとも99.9 %を形成する。それに対応して、親水性表面層は、好ましくは、ベース層の全厚（または追加の支持層がない場合は基材の全厚）の1 %未満、好ましくは0.1 %未満の厚さを有する。これらの厚さ尺度は乾燥状態、すなわち、（以下でより詳細に説明されるように、親水性表面層が以前に生産中に濡らされていたかもしれないとしても）親水性表面層が濡らされていない場合に関連する。代替または追加として、親水性ポリマー層が、濡らされた状態でベース層の全厚の10 %未満、好ましくは1 %未満、より好ましくは0.1 %未満の厚さを有することが好ましい。ベース層内の勾配ゾーンすなわち移行層は、たとえばベース層の全厚の1 %からベース層の内部全体までであってよい。

40

【 0 0 1 9 】

「乾燥状態」に対する言及がなされるとき、これは、材料が屋内雰囲気内で通常状態下で得られるのと同じくらい材料が乾燥している状態を指す。多数の材料にとって、そのような乾燥状態は完全に乾燥しているが、いくつかの吸湿性材料は、通常状態においても少

50

量の水を含み、本出願の文脈では、この自然な状態も乾燥状態とみなされる。しかしながら、そのような吸湿性材料においても、通常状態では、含水量は非常に限られる。したがって、乾燥状態にある任意の材料における含水量は、好ましくは5 wt %を下回る、より好ましくは2 wt %を下回る、最も好ましくは1 wt %を下回る。

【0020】

少なくとも1つの親水性ポリマーは、ポリビニル化合物、多糖類、ポリウレタン、ビニル化合物とアクリレートまたは無水物のポリアクリレートまたはコポリマー、ポリ(アルキルエーテル)、すなわち、ポリオキシエチレン(POE)などのポリエチレンオキシドまたはポリプロピレンオキシド、特に、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリビニル-ピロリドン、ヘパリン、デキストラン、キサンタンガム、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ビニルピロリドンとヒドロキシエチルメチルアクリレートのコポリマー、またはポリメチルビニルエーテルとマレイン酸無水物のコポリマー、およびこれらのコポリマーから選択された少なくとも1つの材料を含んでよい。ポリオキシエチレンという用語は、本明細書では、任意の分子量のポリマー鎖を含めるために使用され、それによって、20,000 g/molを下回る分子量を有するポリエチレングリコール(PEG)と、20,000 g/molを上回る分子量を有するポリエチレンオキシド(PEO)の両方を含む。

10

【0021】

好ましくは、親水性ポリマーは溶解可能なポリマーである。

【0022】

親水性ポリマーは、好ましくは、ポリエチレンオキシド、ポリ(アクリル酸)、ポリビニル-ピロリドン、およびカルボキシメチルセルロースなどの多糖類のうちの少なくとも1つである。特に好ましい実施形態では、親水性ポリマーはポリエチレンオキシドを含む。

20

【0023】

親水性ポリマーは、好ましくは、比較的高い分子量を有する。好ましくは、親水性ポリマーは、少なくとも50 kDa、好ましくは少なくとも100 kDa、最も好ましくは少なくとも200 kDaの分子量を有する。

【0024】

少なくとも1つのベースポリマーは、好ましくは、主に疎水性の(predominantly hydrophobic)ポリマーである。

30

【0025】

一実施形態では、少なくとも1つのベースポリマーは、ポリオレフィンと熱可塑性ポリウレタンなどのポリウレタンのうちの少なくとも1つを含む。好ましくは、少なくとも1つのベースポリマーは、ポリオレフィンおよび/またはポリウレタンの少なくとも20 wt %、好ましくは少なくとも25 wt %、より好ましくは少なくとも50 wt %、より好ましくは少なくとも75 wt %、最も好ましくは少なくとも90 wt %を含む。

【0026】

ポリオレフィンが使用される場合、ポリオレフィン、ポリエチレン、ポリプロピレン、およびオレフィン熱可塑性エラストマーすなわちスチレンブロックコポリマー(SEBS)からなる群から選択された少なくとも1つのポリマーを含んでよい。ベースポリマーは、ポリオレフィンと、活性水素をもつ分子を有する少なくとも1つの組成物も含んでよく、この分子は、好ましくは、活性水素が窒素を介して分子に結合された分子である。活性水素をもつ分子を有する化合物は、ポリマーもしくはこれよりも小さな分子、またはそのようなポリマー/分子のさまざまな組み合わせのどちらかとすることができる。活性水素をもつ分子は、他の物質と反応しやすく、したがって、分子内でのその位置を離れやすい水素を有する分子である。活性水素基をもつ分子を有するそのような組成物の例は、アルコール、アミド、アミン、ウレタン、および酸であり、特に、アミド、アミン、およびウレタンが好ましい。

40

【0027】

50

ポリオレフィン、エチレン、プロピレン、ブタジエン、ペンテンなどのうちの1つまたはいくつかなどのオレフィンモノマーを含む材料である。ポリオレフィン、混合された医療オイルすなわち医療グレードのオイル、および/またはパラフィンを含むことができる。ポリオレフィン、コスト効果が高く、たとえばカテーテル、特に尿道カテーテルとして使用されるために良好な機械的性質をもち、良好な環境的性質をもつようにすることができる。しかしながら、ポリオレフィン基材では、親水性表面コーティングにとって良好な付着を得ることは比較的困難である。しかしながら、ポリオレフィンベースの基材は、以下でより詳細に説明される様式で親水性表面層を比較的容易に備え、それによって、優れた性質をもつ、非常に堅牢で安定した親水性表面層を提供することができる。さらに、ポリオレフィンの優れた機械的性質が維持され、基材を、尿道カテーテルなどの多数のタイプの医療デバイスに対して高度に使用可能にすることができる。

10

【0028】

ベース層は、炭酸カルシウムフィラーなどのフィラー材料をさらに備えてよい。たとえば、基材は、フィラー材料の1~20wt%、好ましくは2~10wt%を備えてよい。好ましくは、フィラー材料は、基材の性質、または意図された医療デバイスとしてのその使用可能性を大幅に変えないが、医療デバイスの全体的コストをより低くする、低価格の材料である。

【0029】

完全に均質である代わりに、ベース層の内部は、少なくとも2つの異なる副層を備えてよく、ここにおいて、親水性表面層により近い外側副層は、前記親水性表面層からより遠い内側副層よりも高い濃度の親水性ポリマーを有する。これらの2つの異なる副層は、たとえば、一緒に共押出成形されてよい。2つ以上の異なる副層のそのような配置は、たとえば、全体的な材料コストを低下させるなどの目的で、医療デバイスの所望の機械的性質を得るために使用されてよい。

20

【0030】

前述の内容から説明されるように、ベース層は、たとえば共押出成形によって、1つまたは複数の追加の支持層の上に配置されてもよい。これも、たとえば、全体的な材料コストを低下させるなどの目的で、医療デバイスの所望の機械的性質を得るために使用されてよい。

30

【0031】

医療デバイスは、好ましくはカテーテル、好ましくは尿道カテーテルであり、ここにおいて、親水性表面層は、少なくともその挿入可能部の上に設けられる。最も好ましくは、医療デバイスは、断続的なカテーテル挿入のための、すなわち、断続的な短時間の使用のための、尿道カテーテルである。尿道カテーテルは、好ましくは、好ましくは裾広がりのコネクタの形で配置された出口開口とカテーテルの近位の挿入可能端の近くに配置されたドレナージ開口との間に延びる内部内腔を有する。カテーテルの挿入可能な先端は、好ましくは閉じられ、好ましくは、丸い形状で形成される。好ましくは、ただ1つの、単一内腔がカテーテル内に設けられる。

【0032】

良好な機械的性質を得るために、基材は、好ましくは、75~85の範囲の、好ましくは78~82の範囲内のショアA硬度を有する。

40

【0033】

本質的に劣化することなく基材が少なくとも25kGy、好ましくは少なくとも50kGyに耐えることができるように、基材が放射抵抗を有することが、さらに好ましい。これによって、医療デバイスの性質に影響を与えることなく、医療デバイスの放射線滅菌が使用可能である。

【0034】

前記ポリマーブレンドからのベース層および基材の形成は、好ましくは、押出成形、共押出成形、または射出成形などの成形、または他の溶解形成プロセスによって行われる。

50

【 0 0 3 5 】

別の態様によれば、前述の内容において説明した医療デバイスの生産のための対応する方法が提供される。したがって、医療デバイス、好ましくは尿道カテーテルなどのカテーテルを生産するための方法であって、

少なくとも1つのベースポリマーと少なくとも1つの親水性ポリマーとを含むポリマーブレンドを準備することと、

前記ポリマーブレンドから作製された少なくとも1つの層を含む基材を形成することと

、
この基材を濡れ液体内に配置し、それにより、少なくとも1つの親水性ポリマーが基材の表面に向かって移動することと、

基材を照射し、それによって、ポリマー間に架橋結合を形成し、それによって、親水性ポリマーのさらなる移動を禁止し、それにより、前記ポリマーブレンドよりも高い濃度の親水性ポリマーを備える安定した親水性表面層が基材の表面上に形成されることと

を備える方法が提供される。

【 0 0 3 6 】

この方法は、上記で説明した新規で有利なタイプの医療デバイスを提供するのに特に有用である。生産方法は、さらに、比較的単純で迅速であり、非常にコスト効果の高い製造に使用可能である。方法はまた、完全にまたは部分的に自動化された製造において統合するのが容易である。

【 0 0 3 7 】

放射線は、好ましくは、ガンマ放射線、ベータ放射線、Eビーム、およびUV放射線のうちの少なくとも1つである。好ましくは、放射線は、電離放射線、最も好ましくはEビームまたはガンマ放射線である。照射された医療デバイスにおける吸収線量は、好ましくは、少なくとも50 kGyなど、少なくとも25 kGyである。

【 0 0 3 8 】

基材を濡れ液体内に配置するステップは、濡れ液体とともに医療デバイスを容器内に配置することと、この容器を閉じることとを備え、ここにおいて、以降の照射ステップは、医療デバイスの滅菌も生じさせる。このタイプの医療デバイスは、多くの場合に、滅菌されることを必要とするので、および、場合によっては、このタイプの医療デバイスを、作動された、すぐに使用できる状態で、常に濡れ流体内に維持させることが望まれることがあるので、これは、はるかに少ないステップが必要とされ、従来の製造と比較して、はるかに効率的でコストがかからない製造プロセスを提供するが、同時に、優れた性質をもつ低摩擦の親水性表面層を提供し、いかなるコーティングプロセスも必要としないことを意味する。

【 0 0 3 9 】

濡れ液体内での医療デバイスの配置と照射との間の待ち時間が、親水性表面層の性質を制御するために制御され得ることがわかっている。これによって、たとえば、非常に単純であるが非常に効率的な様式で、親水性表面層の厚さ、表面層内の親水性ポリマーの濃度などを制御することが可能になる。待ち時間は、1分から24時間の範囲内、好ましくは2分から4時間の範囲内、最も好ましくは3～180分の範囲内であるように制御されてよい。

【 0 0 4 0 】

濡らしの前の基材の前処理は、一般に、必要とされない、または望まれない。しかしながら、任意選択で、たとえば、移動および/または架橋結合の程度およびスピードも、濡らしの前のUVの照射、プラズマ処理などの追加の前処理によって制御され得る。そのような前処理は、任意選択で、基材の異なるエリアにおいて変化する性質を得るためにも使用されてよい。たとえば、そのような前処理は、特定の部品において、たとえば、挿入不可能な端において、またはその近くなどでより高い摩擦を提供するように、特定の部品において、たとえば挿入先端エリア内で摩擦を低下させるために使用されてよい。

【 0 0 4 1 】

「流体」によって、本出願の文脈において、特に液体と気体の両方を含めて、剪断応力下で流れる任意の媒体を含む、その用語の従来の意味が意味される。濡れ流体は、たとえば、蒸気もしくは水蒸気、または、等張食塩水もしくは高張食塩水などの、等張液もしくは高張液などの、水もしくは水溶液であってよい、濡れ液体であってよい。

【0042】

本発明のさらに別の態様によれば、前述の内容において説明された医療デバイスと、容器と、濡れ流体とを備える医療デバイスアセンブリであって、ここにおいて、前記容器は、親水性表面層の少なくとも一部、好ましくは全体が、濡らされた状態で維持されるように、濡れ流体とともに医療デバイスの少なくとも一部、好ましくは全体を収容する、医療デバイスアセンブリが提供される。たとえば、医療デバイスの全体または一部は、濡れ流体が本質的に医療デバイス内にのみ存在し、容器の残りの部分には存在しないように、濡れ流体と直接接触して維持されてもよいし、あらかじめ濡らされてもよい。

10

【0043】

これによって、上記で本発明の他の態様に関連して説明した類似の性質および利点が取得可能である。

【0044】

発明概念のこれらおよび他の態様は、以下で説明される実施形態から明らかであり、これらを参照して引き出されるであろう。

【0045】

次に、例として、本発明の実施形態が、添付の図面を参照しながら説明される。

20

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1】本発明によるカテーテルの一実施形態を示す図。

【図2】本発明の一実施形態による例示的なカテーテルアセンブリの断面図。

【図3】本発明の別の実施形態による例示的なカテーテルアセンブリの断面図。

【発明を実施するための形態】

【0047】

以下の詳細な説明では、本発明の好ましい実施形態が説明される。しかしながら、異なる実施形態の特徴が実施形態間で交換可能であり、他の何かが具体的に示されない限り、さまざまな様式で組み合わせられてよいことを理解されたい。わかりやすいように、図面に示される特定の構成要素の寸法は、本発明の現実の実装形態における対応する寸法、たとえばカテーテルの長さとは異なることがあることも留意され得る。さらに、以下の詳細な説明は、尿道カテーテルに重点を置いているにもかかわらず、この説明は、当業者によって諒解されるべきであるが、たとえば、尿道以外の他のタイプの体腔に導入されることが意図された他のタイプのカテーテルに等しく適用可能であり、親水性表面の必要性を有する多くの他のタイプの医療デバイスにも適用可能である。

30

【0048】

図1に示されるカテーテル1は、裾広がりの後部部分2と、この後部部分2から前方へ突き出す細長いシャフトまたはチューブ3とを備える。開端した内部内腔（図示せず）は、後部部分2の後端から細長いチューブ3の丸い先端5内のドレナージャパーチャ4まで延びる。カテーテルは、好ましくは、ただ1つの、単一の内部内腔を有する。ドレナージャ開口は、好ましくは、カテーテルの近位の挿入可能な端の近くに配置される。カテーテルの挿入可能な先端は、好ましくは閉じられ、好ましくは、丸い形状で形成される。後部部分2は、好ましくは、裾広がりの端として形成され、カテーテル1のコネクタとして機能し、蓄尿袋、ドレナージチューブなどの他のデバイスに接続可能であってよい。

40

【0049】

細長いチューブ3の少なくとも一部は、尿道カテーテルの場合は尿道などの使用者の身体開口を通して挿入されることになる挿入可能な長さを形成する。挿入可能な長さによって、通常、患者の尿道へと挿入可能な細長いチューブ3の長さが意味される。一般に、これは、女性患者の場合は80～140mm、男性患者の場合は200～350mmである

50

。少なくとも、カテーテルの挿入可能な部品は、好ましくは、以下でより詳細に説明されることになる親水性表面層を備える。

【 0 0 5 0 】

カテーテルは、好ましくは、閉じられた容器内に配置され、パッケージとして、および任意選択で、滅菌された状態で滅菌バリアとしても機能する。容器は、少なくともカテーテルの挿入可能な部品を、好ましくは、カテーテルを作動された、濡らされた状態で維持するために濡れ流体も収納する。これによって、カテーテルは、パッケージから引き抜かれると、直ちにすぐに使用できるようになる。

【 0 0 5 1 】

図 2 には、カテーテル 1 全体が容器 2 1 に閉じ込められているカテーテルアセンブリ 2 0 が、概略的に示されている。ここで、カテーテル全体が濡れ流体 2 3 と接触して配置され、それによって、適切な濡れがいつでも維持されることを保証することが好ましい。容器は、好ましくは、アルミニウムバリア層を備える材料などの気体不透過性材料から作製される。容器は、好ましくは、カテーテルの挿入可能な部品を収容する狭く細長い部品と、カテーテルのコネクタ端を収容する、若干広い後部部品 2 2 とを有する、カテーテルの形状に似た形状をもって配置される。これによって、パッケージは、カテーテルを狭く囲み、それによって、カテーテルとパッケージ壁との間の空間 (volume) を制限する。このタイプのパッケージはそれ自体、同じ出願人による US 6 8 4 8 5 7 4 にさらに開示されており、前記特許は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。しかしながら、容器は、方形であるなど、多くの他の形状および寸法を有してもよい。

【 0 0 5 2 】

図 3 では、カテーテルアセンブリの代替実施形態が示されている。ここで、挿入可能な部品を含む、カテーテルの一部のみが、濡れ流体とともにパッケージ内に閉じ込められる。

【 0 0 5 3 】

レセプタクル 3 1 は、たとえば、カテーテルに、特にコネクタに接続されてよい。たとえば、接続は、カテーテルとレセプタクルとの間に配置された溶接接合によって提供されてもよいし、焼きばめ、接着剤などによって提供されてもよい。カテーテル内腔は、コネクタ開口を密封して閉鎖するように配置されたキャップまたはカバー 3 2 によって閉鎖可能であってよい。しかしながら、破壊可能な膜を内腔内のどこかに配置することなどの、内腔の閉鎖を提供する他の様式も実行可能である。

【 0 0 5 4 】

濡れ流体 2 3 は、ここで、カテーテルシャフトのみと接触する。したがって、挿入可能な親水性部品全体は、濡れ流体内に浸漬されて維持されるが、挿入不可能な部品は、少なくともある程度はパッケージの外部にあることができ、濡れ流体と接触しない。しかしながら、上記の実施形態と同様に、カテーテルは、作動された、すぐに使用できる状態で維持される。この濡らされた状態を保持するために、レセプタクルおよびカテーテルによって形成される区画は、好ましくは気密であり、さらに、レセプタクルは、好ましくは気体不透過性である。この一般的なタイプのカテーテルアセンブリは、同じ出願人による US 2 0 0 9 / 0 2 0 0 1 8 7 にさらに開示されており、前記文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 5 5 】

使用に際して、レセプタクルは、上記で説明した両方の実施形態では、単に開けられてよく、カテーテルは、直ちに患者へと導入されてよい。

【 0 0 5 6 】

濡れ流体とカテーテルの一部または全体を収容するレセプタクルは、好ましくは、気体不透過性材料である。たとえば、以下の気体不透過性材料、すなわち、アルミニウム箔ラミネート、ポリ (塩化ビニリデン)、または金属化されたポリ (エチレンテレフタレート) などの金属化フィルムを備えるラミネート、または酸化ケイ素でコーティングされたフィルム、または酸化アルミニウムを備えるラミネートのうちの 1 つまたはいくつかの使用

されてよい。

【 0 0 5 7 】

上記で説明したアセンブリ実施形態においてなど、保管中にカテーテルが濡らされた状態で維持される場合、カテーテルは、容器から引き抜かれると、直ちにすぐ使用および挿入することができる。このすぐ使用できる場合では、カテーテルは、前述の内容において説明されたように、濡れ液体中に浸漬されて保管され得る。しかしながら、すべての濡れ流体が親水性表面層内に存在し、余分な濡れ流体が容器の残りの部分に存在しない、または、非常に限られた余分な濡れ流体が容器の残りの部分に存在する場合、カテーテルは、作動された状態で保管されてもよい。さらに、濡れ流体は、液体の形で存在する必要はないが、たとえば、湿気の多い、蒸気を含む空気を容器内に提供することによって、気体の形で存在してもよい。しかしながら、カテーテルは、乾燥状態で保管されてもよい。そのような場合、濡れ流体は、使用の直前のカテーテルの濡らしおよび作動のために、パッケージの別個の区画またはパウチ内に配置されてよい。乾燥状態で維持されるとき、外部供給源から提供された濡れ流体でカテーテルを濡らすことも可能である。

10

【 0 0 5 8 】

濡れ流体は、好ましくは、水性液体である、すなわち、淡水または、生理食塩水もしくはその他などの、溶媒として水を含む溶液を使用する。

【 0 0 5 9 】

カテーテルチュービング基材材料は、少なくとも1つのベースポリマーと少なくとも1つの親水性ポリマーとを含むポリマーブレンドを準備し、前記ポリマーブレンドから基材または基材内のベース層を形成することによって生産される。ブレンドの準備は、配合ステップによって行われてよい。形成は、たとえば、押出成形によって得られてよい。次いで、基材が、濡れ液体内に配置される。これによって、少なくとも1つの親水性ポリマーが、基材の表面に向かって移動する。わずかに数分に達することがある、または数時間もしくは数日すらという持続時間を有することがある、十分な待ち時間の後、基材は照射され、それによって、ポリマー間の架橋結合を形成する。この架橋結合は、親水性ポリマーのさらなる移動を禁止し、それにより、前記ポリマーブレンドよりも高い濃度の親水性ポリマーを備える安定した親水性表面層が基材の表面上に形成される。

20

【 0 0 6 0 】

したがって、結果として生成されるカテーテルは、少なくともその一部の上に、濡れた状態であるとき医療デバイスの低摩擦表面性状を提供する親水性表面層を備え、基材、または少なくとも基材のベース層は、少なくとも1つのベースポリマーと少なくとも1つの親水性ポリマーとを含むポリマーブレンドから作製され、ここにおいて、前記少なくとも1つの親水性ポリマーの濃度は、ベース層または基材の内部よりも親水性表面層内で高い。したがって、親水性表面層は、コーティングとしてではなく、ベース層または基材の不可欠な部品として、形成される。

30

【 0 0 6 1 】

基材は、全体としてベース層によって形成されてよく、したがって、指定されたポリマーブレンドによって完全に形成されてよい。しかしながら、基材は、1つまたは複数の追加の支持層も備えてよく、好ましくは、ベース層の内部またはその下に配置されてよい。たとえば、ベース層は、ポリウレタン、ポリオレフィンなどの熱可塑性ポリマー材料から作製された支持層（すなわち第2のベース層）に取り付けられてよい。カテーテルの場合、そのような追加の支持層は、好ましくは、親水性表面層がカテーテルの外部に面するように、指定されたポリマーブレンドを備えるベース層の内部に配置される。さらなる支持層へのベース層の取り付けは、共押出成形などによってなどの、さまざまな様式で得られてよい。

40

【 0 0 6 2 】

基材を濡れ液体内に配置するステップは、好ましくは、図2および図3で示されるように、濡れ液体とともに医療デバイスを容器内に配置することと、容器を閉じることとを備える。これによって、以降の照射ステップは、医療デバイスの滅菌も生じさせる。

50

【 0 0 6 3 】

親水性ポリマーの濃度は、本質的に、ベース層または基材の内部の全体において同じであってよく、すなわち、ベース層 / 基材の内部全体を通じて均質なブレンドを有する。しかしながら、完全に均質である代わりに、ベース層の内部は、少なくとも2つの異なる副層を備えてよく、ここにおいて、親水性表面層により近い外側副層は、前記親水性表面層からより遠い内側副層の対応するブレンド内よりも高い濃度の親水性ポリマーを有する、ベースポリマーと親水性ポリマーのブレンドを有する。両方ともベースポリマーと親水性ポリマーのブレンドを備えるこれらの2つの異なる副層は、たとえば、一緒に共押出成形されてよい。

【 0 0 6 4 】

10

少なくとも1つの親水性ポリマーは、ポリビニル化合物、多糖類、ポリウレタン、ビニル化合物とアクリレートまたは無水物のポリアクリレートまたはコポリマー、ポリ(アルキルエーテル)、すなわち、ポリオキシエチレン(POE)などのポリエチレンオキシドまたはポリプロピレンオキシド、特に、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリビニル-ピロリドン(PVP)、ヘパリン、デキストラン、キサンタンガム、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ビニルピロリドンとヒドロキシエチルメチルアクリレートのコポリマー、またはポリメチルビニルエーテルとマレイン酸無水物のコポリマー、およびこれらのコポリマーから選択された少なくとも1つの材料を含んでよい。好ましくは、親水性ポリマーは溶解可能なポリマーである。

【 0 0 6 5 】

20

親水性ポリマーは、好ましくは、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリ(アクリル酸)、ポリビニル-ピロリドン(PVP)、およびカルボキシメチルセルロースなどの多糖類のうちの少なくとも1つである。特に好ましい一実施形態では、親水性ポリマーはポリエチレンオキシドを含む。

【 0 0 6 6 】

親水性ポリマーは、好ましくは、比較的高い分子量を有する。好ましくは、親水性ポリマーは、少なくとも50 kDa、好ましくは少なくとも100 kDa、最も好ましくは少なくとも200 kDaの分子量を有する。

【 0 0 6 7 】

少なくとも1つのベースポリマーは、好ましくは、主に疎水性のポリマーである。たとえば、少なくとも1つのベースポリマーは、ポリオレフィンと熱可塑性ポリウレタンなどのポリウレタンのうちの少なくとも1つを含んでよい。

30

【 0 0 6 8 】

ポリオレフィンが使用される場合、ポリオレフィン、ポリエチレン、ポリプロピレン、およびスチレンブロックコポリマー(SEBS)からなる群から選択された少なくとも1つのポリマーを含んでよい。ベースポリマーは、ポリオレフィンと、活性水素をもつ分子を有する少なくとも1つの組成物も含んでよく、この分子は、好ましくは、活性水素が窒素を介して分子に結合された分子である。活性水素をもつ分子を有する化合物は、ポリマーもしくはこれよりも小さな分子、またはそのようなポリマー / 分子のさまざまな組み合わせのどちらかとすることができる。活性水素基をもつ分子を有するそのような組成物の例は、アルコール、アミド、アミン、ウレタン、および酸であり、特に、アミド、アミン、およびウレタンが好ましい。

40

【 0 0 6 9 】

ベース層または基材は、炭酸カルシウムフィラーなどのフィラー材料をさらに備えてよい。

【 0 0 7 0 】

良好な機械的性質を得るために、基材材料は、好ましくは、以下の要件のうちの少なくともいくつか、好ましくは本質的には以下の要件のすべてを満たすような様式で、準備および構成される。

【 0 0 7 1 】

50

・材料は、意図された使用に適した硬度を有すべきである。たとえば、尿道カテーテルの場合、ショアA硬度は、好ましくは75～85の範囲内、最も好ましくは78～82の範囲内にあるべきである。

【0072】

・既知の滅菌方法によって滅菌される可能性。特に、医療デバイスの放射線滅菌を可能にするために、本質的に劣化することなく基材が少なくとも25 kGy、好ましくは少なくとも50 kGyに耐えることができるように、基材が放射抵抗を有することが好ましい。

【0073】

・材料は、低い弾性を示すべきである。

10

【0074】

・材料は、良好なねじれ性質を有すべきである。

【0075】

・材料は、好ましくは、溶解加工可能であるべき、押出成形可能であるべきである、または成形に使用可能であるべきである、特に射出成形に使用可能であるべきである。

【0076】

・基材材料は、好ましくは、生体適合性であるべきである。

【0077】

・基材材料は、好ましくは、良好な寸法安定性を有すべきである。特に、コーティングプロセスの結果としてのカテーテルの長手方向収縮が元の長さの5%未満、好ましくは1%未満であることが好ましい。

20

実験

比較実験の第1のラインでは、PEOコーティングが、ポリオレフィンベースの基材の上部に共押出成形された。しかしながら、結果として生成されるコーティングされた基材はカテーテルに使用可能でないことがわかった。PEOコーティングは、非常に厚く、不均一で、最終的には、濡らされると溶解されるものになった。

【0078】

比較実験の第2のラインでは、基材をPEOのみから作製しようとする試みが行われた。この基材は、表面上で適切な低摩擦性質を有するが、カテーテル材料として使用できなかった。濡らす間に、基材は著しく変形され、大きく膨張させられ、不安定になり、不良な機械的性質などをもった。

30

【0079】

本発明による実験では、以下の材料が使用された。

【0080】

・PEO: Dow ChemicalのPolyox WSR N80。このポリエチレンオキシドは溶解可能であり、約200 kDaの分子量を有する。

【0081】

・PVP: たとえばSigma Aldrichによって販売されている、PVP K90。このポリマーは、約190摂氏度で分解するが、そのような温度を下回ると十分にブレンドし、300 kDaを上回る分子量を有する。

40

【0082】

・T60: 水の若干の吸い上げを可能にする成分を有する、LubrizolによってTecophil HP-60D-20として販売されている熱可塑性ポリウレタン。

【0083】

・T93: 水のはるかに多い(すなわち、T60の場合よりも高い)吸い上げを可能にする成分を有する、LubrizolによってTecophil HP-93-A-100として販売されている熱可塑性ポリウレタン。

【0084】

・PU: LubrizolによってPelletthane 5863-82AEとして販売されている、非常に低い親水性をもつ熱可塑性ポリウレタン。

50

【0085】

・PB：市販のポリオレフィン材料Meliflex（登録商標）に基づいたポリオレフィンベースポリマー。

【0086】

・PE：SK Chemicalsによって商品名Skypelで販売されている、ポリブチレンテレフタレート（PBT）とポリエーテルグリコールテレフタレートのブロックコポリマー。

【0087】

・フィラー：Imerys Carbonatesの炭酸カルシウムフィラーImercarb 10L。

【0088】

・相溶化剤：DuPontのFusabond E226。

【0089】

実験の第1のラインでは、ベースポリマーとPEOの異なるブレンドを含む、準備されたさまざまなブレンド。ブレンドは、Brabenderの配合機によって配合された。T60、T93、およびPEOなどの吸湿性材料は、より均質なブレンドを得るために配合の前に乾燥された。以下の表1では、ベースポリマーのタイプおよび量、ならびに配合機の運転条件（温度、混合時間、および混合速度）が記載されている。

【0090】

【表1】

表1:配合機において混合された試料

試料	ベースポリマー	ベースポリマー量 (g)	PEO量 (g)	T(摂氏度)	混合時間 (分)	混合速度 (rpm)
A1	T93	5	10	140	2	20
A2	T93	8	8	140	1.5	30
A3	PU	5	10	140	2	30
A4	PU	8	8	140	4	40
A5	T60	8	8	140	2	40
A6	PB	10	5	170	4	50
A7	PB	12	4	160	4	50
A8	PU	10	5	140	1.5	50
A9	PU	8	8	120	1.5	50

【0091】

試料のすべてが適切にブレンドされ、特に、ポリウレタンが非常によくブレンドされることがわかった。このことは、ブレンドされた材料から押し出され、拭き取られる前に30秒間濡らされたフィルムの試験によっても確認された。濡らす前と濡らした後の表面を比較する顕微鏡写真によって、構造が材料上に形成され、PEOからの移動を示すことがわかった。

【0092】

さらに、試料のすべてが、濡らされたとき、ベースポリマーそれ自体よりもはるかに滑りやすい表面を提供した。

【0093】

さらなる実験では、ベースポリマーとしてPUまたはT93を有する試料のうちのいくつか、1 mLの水で満たされたバイアル内に置かれた。3分から1時間の範囲にわたる一定時間の後、水中に浸出したPEOの量を決定するために、水が分析された。この分析は、高速液体クロマトグラフィ四重極飛行時間型質量分析法(LC-QTOF)を用いて行われた。

【0094】

この実験の結果は、以下の表2に要約されている。濡らす前の試料の寸法は、試料の重量、浸出時間(すなわち、試料が水中に浸漬された時間)、試料のブレンドのPEO含量、ブレンドのベースポリマー、および浸出後の水の決定されたPEO濃度とともに、記載されている。

【0095】

【表2】

表2: 水中へのPEOの浸出

濡らされていないときの寸法(mm)	濡らされていないときの重量(g)	浸出時間(分)	試料中のPEO含量(wt%)	ベースポリマー	水中のPEO濃度(g/l)
5x10x1.7	0.097	60	40	T93	0.74
5x10x0.8	0.054	3	75	PU	0
6x10x1	0.061	3	50	T93	0
5x10x1.5	0.11	3	75	PU	0
5x10x1.5	0.11	60	75	PU	2.51
5x10x1.5	0.09	30	75	PU	1.10
5x10x1	0.064	30	50	T93	0.40
5x10x1.2	0.074	3	50	PU	0.10
5x10x1.2	0.077	30	50	PU	0.47
5x10x1.2	0.072	60	50	PU	1.05
5x10x1.2	0.061	60	50	PU	0.82
5x10x1	0.03	3	50	PU	0.04
5x10x1	0.049	30	50	PU	0.38

【0096】

すでに数分以内に、かなりの量のPEOが材料の多くから浸出したことがわかる。このことは、PEOが水と接触すると表面から直ちに移動し始めるという発見を確認する。さらに、浸出したPEOの量が浸出時間とともに増加することが決定可能である。したがって、移動したPEOの量は、とりわけ、浸出時間の制御によって制御可能である。さらに、浸出したPEOの量は、ブレンド内のPEOの濃度が高くなると増加する。

【0097】

したがって、このことに基づいて、基材の表面に向かっての、最終的には周囲流体中への、親水性ポリマーの移動は、とりわけ、架橋結合の前に濡らしがどのくらい長く続行可能であるかを制御することによって、非常に効率的に制御可能であることが推論される。浸出および移動効果は、架橋結合の前にのみ発生する。架橋結合後、移動が直ちに停止し、本質的に、親水性ポリマーは、カテーテルが浸漬されると濡れ液体へと浸出しないことがわかっている。

【 0 0 9 8 】

実験のさらに別のラインでは、材料をさらにブレンドするために、および押し出し成型された基材を生産するために、ブレンドが、B r a b e n d e r 押出成形機における1回目の実行によって準備され、これに続いて、押出成形機における2回目の実行が行われた。以下の表3では、ベースポリマーのタイプおよび量、ならびに押出成形機の運転条件（温度、混合時間、および混合速度）が記載されている。

【 0 0 9 9 】

【表 3】

表3:押出成形機において混合される試料

試料	PU量 (wt%)	T93量 (wt%)	PEO量 (wt%)	T(摂氏度)	混合時間 (分)	混合速度 (rpm)
B1	13		87	120	2	70
B2	33		66	120	2	70
B3	50		50	120	2	70
B4	66		33	120	2	70
B5		25	75	120	2	70
B6		33	66	120	2	70

10

20

【 0 1 0 0 】

試料のすべてが適切にブレンドされ、特に、ポリウレタンが非常によくブレンドされたことと、試料のすべてが、濡らされたとき、ベース材料それ自体よりもはるかに滑りやすい表面を提供したことがわかった。

【 0 1 0 1 】

固体チューブは、これらの試料材料の押出成形によって作製された。試料チューブは、水中で2時間膨張することができ、チューブの膨張および濡れが研究された。濡らされると、濡らされ、膨張させられた材料の外側層が、濡らされておらず、膨張させられていない材料のコアの周りに形成される。経時的に、材料全体が膨張させられる点まで、外側層は厚さが増加し、コアは徐々に減少する。固体チューブの直径が、最初、膨張させられていない条件でAであり、2時間の膨張の後、膨張させられた層の厚さがbであり、膨張させられていない材料の残りの内側コアの直径がaである場合、膨張の量は $(2 \times b) / (A - a)$ であり、濡らしの量は $(A - a) / A$ であると考えられる。試料の膨張および濡れは、以下の表に提示されている。

30

【 0 1 0 2 】

【表 4】

表4:膨張および濡れ

試料	膨張(%)	濡れ(%)
B1	158	100
B2	144	76
B3	147	63
B4	129	60
B5	243	82
B6	なし(測定を可能にするために、境界は拡散するようになる)	63

10

【0103】

このことから、PUをもつブレンドは、ベースポリマーとしてT93をもつブレンドよりも少なく膨張するが、2時間後に濡れているチューブのパーセンテージは同等であることが推論可能である。一般に、両方のタイプのベースポリマーに対して、より高い比のPEOが、より高速な濡れプロセスと、より高い膨張度を提供する。

20

【0104】

次いで、チューブは、異なる量の水とともに、しかしチューブの完全な濡れを仮定した体積内に、気体不透過性パッケージ内に包装された。したがって、より少ない水とともに包装されたチューブは、「より密な」嵌合とともに、より小さい容器に包装された。アセンブリは、1時間後に56kGyにおける照射をさらに受けた。

【0105】

さらに、チューブの親水性表面層の摩擦および耐久性は、あらゆる場合において、非常に良好であると主観的に決定された。しかしながら、このことを確認するために、試料のうちのいくつかは、100gの型締め力と1.0cm/sの引っ張り速度で、Harland Medical Systemsから入手可能なHarland FTS摩擦試験機を使用して評価された。試料のうちのいくつかでは、親水性表面層の耐久性を決定するために摩擦測定も数回繰り返し行われた。この結果は、以下の表に示されている。

30

【0106】

【表 5】

表5:摩擦係数

試料	摩擦 (1回目)	摩擦 (5回目)	摩擦 (10回目)
B3	0.083	0.133	0.166
B4	0.093	N/A	N/A
B5	0.098	0.096	0.100
B3-密	0.091	0.090	0.091

40

【0107】

したがって、すべての試料は、Wellspect HealthCare(以前はAstra Tech)によってLoFric(登録商標)として販売されている親水性尿道カテーテルなどの、あらゆる場合において現在市場に出ている最良の市販の親水性尿道カテーテルの摩擦係数に類似した、非常に低い摩擦係数を示した。

【0108】

50

さらに、親水性表面層は、すべての場合において、非常に耐久性があり、5または10の測定サイクルの大きな摩耗を受けたときの劣化は限られている。試料のうち2つにおいて、親水性表面層は、この摩耗によって全く影響されないように見える。

【0109】

「B3 - 密」は、非常に限られた量の水とともに包装されたサンプルであった。カテーテルから浸出したPEOは、表面から離れて拡散することはできないので、このPEOは、より小型のゲルを材料の周りに形成した。これは、親水性表面層の耐久性を改善した。

【0110】

さらに、いくつかの包装および硬化処理されたB3サンプルは、6か月間にわたって、気候室内で経年処理が行われた。材料の劣化の兆候は、検出できなかった。

10

【0111】

さらに、B4ブレンドは、カテーテルチューブを押出成形するために使用され、切断後、溶解および成形を通して、一端がカテーテル先端へと形成され、サイドパンチを使用して穴が開けられた。生産されたカテーテルは、尿道カテーテルとして使用可能であり、現在市場に出ている尿道カテーテルと同等の性質および特性を有することがわかった。さらに、カテーテルの摩擦係数は、上記で説明した固体チューブの場合と同じであることがわかった。

【0112】

さらなる実験では、PEOは、配合機においてPEとブレンドされた。ブレンドのさまざまな組成が使用され、いくつかは、相溶化剤（DuPontのFusabond E226）をもつ。試料のうちのいくつかでは、少量のフィラーも追加された。サンプルの組成は、以下の表6に示されている。

20

【0113】

【表6】

表6:配合機内で混合された試料

試料	ベース ポリマー PE (wt%)	PEO量 (wt%)	相溶化剤量 (wt%)	炭酸 カルシウム 量(wt%)	T (摂氏度)	混合時間 (分)	混合速度 (rpm)
C1	84	10	6		190	2	20
C2	78	10	6	6	190	2	20
C3	40	48	12		180	2	20

30

【0114】

すべての化合物は、非常に良くブレンドした。このことは、ブレンドされた材料から押し出され、拭き取られる前に60秒間濡らされたフィルムの試験によっても確認された。濡らす前と濡らした後の表面を比較する顕微鏡写真によって、構造が材料上に形成され、PEOからの移動を示すことがわかった。

40

【0115】

さらに、試料のすべてが、濡らされたとき、ベース材料それ自体よりもはるかに滑りやすい表面を提供した。

【0116】

さらなる実験では、配合機において、PEOはPUと、PVPはPUと、それぞれブレンドされた。サンプルの組成は、以下の表7に示されている。

【0117】

【表 7】

表7:配合機内で混合された試料

試料	ベース ポリマー PU量 (wt%)	PEO量 (wt%)	PVP量 (wt%)	炭酸 カルシウム 量(wt%)	T (摂氏度)	混合時間 (分)	混合速度 (rpm)
D1	60	20		20	140	1	30
D2	80		20		150	5	50
D3	60	20	20		150	5	50

10

【0118】

この場合も、すべての化合物は、適切に良くブレンドした。このことは、ブレンドされた材料から押し出され、拭き取られる前に60秒間濡らされたフィルムの試験によっても確認された。濡らす前と濡らした後の表面を比較する顕微鏡写真によって、構造が材料上に形成され、それぞれPEOおよびPVPからの移動を示すことがわかった。

【0119】

20

この場合も、試料のすべてが、濡らされたとき、ベース材料それ自体よりもはるかに滑りやすい表面を提供した。

結論および要約

ここで、本発明は、異なる実施形態に関連して説明されてきた。しかしながら、いくつかのさらなる代替形態が可能であることが、当業者によって諒解されるべきである。たとえば、上記で説明されたさまざまな実施形態の特徴は、当然のことながら、多くの他の様式で組み合わせられてよい。

【0120】

他のタイプの医療デバイスに、たとえば血管カテーテルなどの、尿道カテーテル以外の他のタイプのカテーテルに本発明を使用することがさらに可能である。

30

【0121】

多数の異なる材料も、カテーテルアセンブリの異なる部品に使用されてよい。具体的には、さまざまなベースポリマーと親水性ポリマーの他のブレンドが使用されてよく、フィラー、相溶化剤などの添加剤が含まれてよい。たとえば、NaClなどのオスモル濃度増加剤をポリマーブレンドに直接に含めることも可能である。

【0122】

上記で説明されたものに類似したいくつかのそのような代替形態は、本発明の趣旨から逸脱することなく使用されてよく、あらゆるそのような修正は、添付の特許請求の範囲において定義される本発明の一部としてみなされるべきであることが、当業者によって諒解されよう。

40

以下に、出願当初の特許請求の範囲に記載の事項を、そのまま、付記しておく。

〔1〕 濡れ流体によって濡らされると医療デバイスの低摩擦表面性状を提供する親水性表面層をその表面上に、少なくともその一部の上に有する基材を備える医療デバイスであって、前記親水性表面層を含む、前記基材の少なくとも1つのベース層が、少なくとも1つのベースポリマーと少なくとも1つの親水性ポリマーとを含むポリマーブレンドから作製され、前記少なくとも1つの親水性ポリマーの濃度が、前記ベース層の残りの部分においてよりも前記親水性表面層内で高い、医療デバイス。

〔2〕 前記親水性表面と前記ベース層の前記残りの部分との間に移行層が存在し、前記移行層が、前記ベース層の前記残りの部分から前記親水性表面に向かっての前記親水性ポリマーの濃度の緩やかな増加を提供する、〔1〕に記載の医療デバイス。

50

〔 3 〕 乾燥状態にあるときの前記親水性表面層の材料組成が、前記少なくとも 1 つの親水性ポリマーの少なくとも 70 wt %、好ましくは少なくとも 80 wt %、より好ましくは少なくとも 90 wt %、さらにより好ましくは少なくとも 95 wt %、最も好ましくは少なくとも 99 wt % を含む、〔 1 〕又は〔 2 〕に記載の医療デバイス。

〔 4 〕 前記ベース層の内部における前記ポリマーブレンドが、前記少なくとも 1 つの親水性ポリマーの 20 ~ 90 wt %、好ましくは 25 ~ 75 wt %、最も好ましくは 25 ~ 50 wt % を含む、〔 1 〕から〔 3 〕のいずれか一項に記載の医療デバイス。

〔 5 〕 前記ベース層の内部における前記ポリマーブレンドが、前記少なくとも 1 つのベースポリマーの 20 ~ 80 wt %、好ましくは 25 ~ 75 wt %、最も好ましくは 50 ~ 75 wt % を含む、〔 1 〕から〔 4 〕のいずれか一項に記載の医療デバイス。

10

〔 6 〕 前記少なくとも 1 つの親水性ポリマーが、ポリビニル化合物、多糖類、ポリウレタン、ビニル化合物とアクリレートまたは無水物のポリアクリレートまたはコポリマー、ポリ(アルキルエーテル)、すなわち、ポリオキシエチレンなどのポリエチレンオキシドまたはポリプロピレンオキシド、特に、ポリエチレンオキシド、ポリビニル-ピロリドン、ヘパリン、デキストラン、キサンタンガム、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ビニルピロリドンとヒドロキシエチルメチルアクリレートのコポリマー、またはポリメチルビニルエーテルとマレイン酸無水物のコポリマー、およびそれらのコポリマーから選択された少なくとも 1 つの材料を含む、〔 1 〕から〔 5 〕のいずれか一項に記載の医療デバイス。

〔 7 〕 前記親水性ポリマーが、ポリエチレンオキシド、ポリ(アクリル酸)、ポリビニル-ピロリドン、およびカルボキシメチルセルロースなどの多糖類のうちの少なくとも 1 つを含む、〔 1 〕から〔 6 〕のいずれか一項に記載の医療デバイス。

20

〔 8 〕 前記親水性ポリマーが、少なくとも 50 kDa、好ましくは少なくとも 100 kDa、最も好ましくは少なくとも 200 kDa の分子量を有する、〔 1 〕から〔 7 〕のいずれか一項に記載の医療デバイス。

〔 9 〕 前記少なくとも 1 つのベースポリマーが主に疎水性のポリマーである、〔 1 〕から〔 8 〕のいずれか一項に記載の医療デバイス。

〔 10 〕 前記少なくとも 1 つのベースポリマーが、ポリオレフィンと熱可塑性ポリウレタンなどのポリウレタンのうちの少なくとも 1 つを含む、〔 1 〕から〔 9 〕のいずれか一項に記載の医療デバイス。

30

〔 11 〕 前記医療デバイスがカテーテル、好ましくは尿道カテーテルであり、ここにおいて、少なくともその挿入可能な部品の上に前記親水性表面層が設けられる、〔 1 〕から〔 10 〕のいずれか一項に記載の医療デバイス。

〔 12 〕 前記基材が、炭酸カルシウムフィラーなどのフィラー材料をさらに備える、〔 1 〕から〔 11 〕のいずれか一項に記載の医療デバイス。

〔 13 〕 前記ベース層の内部が、少なくとも 2 つの異なる副層を備え、ここにおいて、前記親水性表面層により近い外側副層が、前記親水性表面層からより遠い内側副層よりも高い濃度の前記親水性ポリマーを有する、〔 1 〕から〔 12 〕のいずれか一項に記載の医療デバイス。

〔 14 〕 前記少なくとも 2 つの異なる副層が一緒に共押出成形される、〔 13 〕に記載の医療デバイス。

40

〔 15 〕 医療デバイス、好ましくは尿道カテーテルを生産するための方法であって、少なくとも 1 つのベースポリマーと少なくとも 1 つの親水性ポリマーとを含むポリマーブレンドを準備することと、

前記ポリマーブレンドから作製された少なくとも 1 つの層を含む基材を形成することと、

前記基材を濡れ液体内に配置し、それにより、前記少なくとも 1 つの親水性ポリマーが前記基材の表面に向かって移動することと、

前記基材を照射し、それによって、前記ポリマー間に架橋結合を形成し、それによって、前記親水性ポリマーのさらなる移動を禁止し、それにより、前記ポリマーブレンドより

50

も高い濃度の前記親水性ポリマーを備える安定した親水性表面層が前記基材の前記表面上に形成されることと

を備える方法。

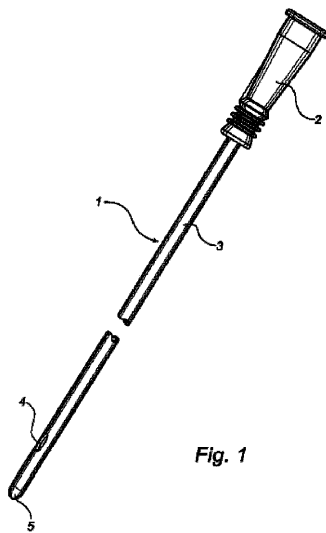
〔 1 6 〕 前記基材を濡れ液体内に配置する前記ステップが、前記濡れ液体とともに前記医療デバイスを容器内に配置することと、前記容器を閉じることとを備え、ここにおいて、以降の照射ステップが前記医療デバイスの滅菌も生じさせる、〔 1 5 〕に記載の方法。

〔 1 7 〕 前記濡れ液体内での前記医療デバイスの前記配置と前記照射との間の待ち時間が、前記親水性表面層の性質を制御するために制御され、ここにおいて、前記待ち時間が、好ましくは、1分から24時間の範囲、より好ましくは2分から4時間の範囲、最も好ましくは3～180分の範囲にあるように制御される、〔 1 5 〕または〔 1 6 〕に記載の方法。

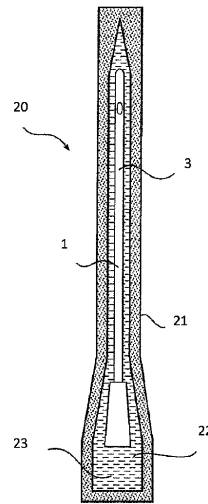
〔 1 8 〕 〔 1 〕から〔 1 4 〕のいずれか一項に記載の医療デバイスと、容器と、濡れ流体とを備える医療デバイスアセンブリであって、前記容器が、前記親水性表面層の少なくとも一部、好ましくは全体が、濡らされた状態で維持されるように、前記濡れ流体とともに前記医療デバイスの少なくとも一部、好ましくは全体を収容する、医療デバイスアセンブリ。

10

【図 1】



【図 2】



【 図 3 】

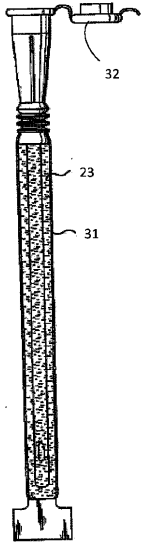


Fig. 3

フロントページの続き

(74)代理人 100189913

弁理士 鶴飼 健

(74)代理人 100199565

弁理士 飯野 茂

(72)発明者 リンドラブ・ウェストリンク、オーサ

スウェーデン国、4 3 7 3 2 リンドーム、パロス・パルクベーク 4 2

(72)発明者 ルンダール、ヨハン

スウェーデン国、4 1 6 6 7 イェーテボリ、オネースベーク 6 ビー

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 特表2009-515604(JP, A)

特表2009-525176(JP, A)

特表2009-501608(JP, A)

米国特許第05041100(US, A)

米国特許出願公開第2010/0159116(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 L 1 5 / 0 0 - 3 3 / 1 8

A 6 1 M 2 5 / 0 0 - 2 5 / 1 8