

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2011年12月22日(22.12.2011)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2011/158642 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61L 31/00 (2006.01) A61L 29/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/062414
- (22) 国際出願日: 2011年5月30日(30.05.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2010-137630 2010年6月16日(16.06.2010) JP  
特願 2010-186574 2010年8月23日(23.08.2010) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): テルモ株式会社 (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目4番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 篠田 さやか (SHINODA, Sayaka) [JP/JP]; 〒4180015 静岡県富士宮市舞々木町150 テルモ株式会社内 Shizuoka (JP). 小俣 力也 (OMATA, Kazuya) [JP/JP]; 〒4180015 静岡県富士宮市舞々木町150 テルモ株式会社内 Shizuoka (JP). 澤田 賢志 (SAWADA, Satoshi) [JP/JP]; 〒4180015 静岡県富士宮市舞々木町150 テルモ株式会社内 Shizuoka (JP). 安齊 崇王 (ANZAI, Takao) [JP/JP]; 〒4180015 静岡県富士宮市舞々木町150番地 テルモ株式会社内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 八田国際特許業務法人 (HATTA & ASSOCIATES); 〒1020084 東京都千代田区二番町11番地9 ダイアパレス二番町 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告(条約第21条(3))



WO 2011/158642 A1

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING MEDICAL DEVICE

(54) 発明の名称: 医療用具の製造方法

(57) Abstract: Disclosed is a method for firmly fixing a hydrophilic polymer on a polyamide surface. The method is characterized by comprising a step for applying a solution containing a phenolic compound to a base material of which at least a part of the surface is a polyamide and a step for coating the base material with a hydrophilic polymer after said application step.

(57) 要約: ポリアミド表面に親水性高分子を強固に固定化できる方法を提供する。本発明は、表面の少なくとも一部がポリアミドである基材にフェノール化合物を含む溶液を塗布する工程と、前記塗布する工程の後に親水性高分子を被覆する工程と、を含むことを特徴とする。

## 明 細 書

**発明の名称**：医療用具の製造方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、医療用具の製造方法に関する。

### 背景技術

[0002] カテーテル、ガイドワイヤ等生体内に挿入される医療用具は、血管などの組織損傷を低減させ、かつ術者の操作性を向上させるため、優れた潤滑性を示すことが要求される。このため、潤滑性を有する親水性高分子を基材表面に被覆する方法が開発され実用化されている。このような医療用具において、親水性高分子が基材表面から溶出・剥離してしまうことは、安全性や操作性の維持といった点で問題である。

[0003] このような問題を防止するため、米国特許第5,670,558号には、反応性官能基を分子内に有する親水性高分子と該反応性官能基と反応可能な官能基を有する高分子との混合物を含む高分子溶液を基材表面に含浸させた後、高分子同士を反応させて架橋構造を形成させて不溶化させることにより、基材表面に表面潤滑層を形成した医療用具が開示されている。

[0004] 米国特許第5,670,558号に記載の方法でも、表面潤滑層をある程度強固に基材に固定することができる。特に基材自身が親水性高分子溶液によって膨潤する場合、基材と表面潤滑層をなす親水性高分子とが相互貫入網目構造を形成することにより、強固な固定が可能である。

### 発明の概要

[0005] しかしながら、米国特許第5,670,558号に記載の技術では、基材が親水性高分子溶液によって膨潤しにくい場合、表面潤滑層をなす親水性高分子は架橋等による不溶化の効果によってのみ基材に固定化され、親水性高分子溶液によって膨潤して相互貫入網目構造を形成する基材に比べると表面潤滑層が剥離する可能性が高い。ポリアミド樹脂は、カテーテル、ガイドワイヤ、留置針など、医療用具の基材に幅広く用いられる樹脂として代表的な

ものであるが、異なる高分子鎖のアミド結合間で水素結合が形成されうる結晶性の高分子であり、結晶領域では分子間力が強く働いている。よって、親水性高分子溶液によって膨潤しにくく、相互貫入網目構造を形成させることが困難である。したがって、親水性高分子の不溶化によって表面潤滑層を形成するのみであり、表面潤滑層が剥離しやすいという問題があった。

[0006] このため、結晶性が高く、親水性高分子溶液によって膨潤しにくいポリアミド表面に親水性高分子をより強固に固定化できる方法が求められていた。

[0007] そこで、本発明は、ポリアミド表面に親水性高分子を強固に固定化できる方法を提供することを目的とする。

[0008] 本発明者らは、上記の課題に鑑み、鋭意研究を積み重ねた。その結果、表面の少なくとも一部がポリアミドである基材にフェノール化合物を含む溶液を塗布した後、親水性高分子を被覆することにより、親水性高分子が強固に固定化された医療用具が得られることを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0009] すなわち、本発明は、表面の少なくとも一部がポリアミドである基材にフェノール化合物を含む溶液を塗布する工程と、前記塗布する工程の後に親水性高分子を被覆する工程と、を含む、医療用具の製造方法である。

[0010] 本発明によれば、ポリアミド表面に親水性高分子を強固に固定化できる方法が提供されうる。

### 図面の簡単な説明

[0011] [図1]表面潤滑持続性評価に用いられた摩擦測定機を示す模式図である。図1中、1は、水を示し；2は、シャーレを示し；3は、SUS製球状接触子を示し；4は、重りを示し；および5は、サンプルを示す。

[図2]実施例1で得られたシート（サンプル）の表面潤滑持続性評価結果を示す図面である。

[図3]実施例2で得られたシート（サンプル）の表面潤滑持続性評価結果を示す図面である。

[図4]実施例3で得られたシート（サンプル）の表面潤滑持続性評価結果を示

す図面である。

[図5]実施例4で得られたフィルム（サンプル）の表面潤滑持続性評価結果を示す図面である。

[図6]比較例1で得られたシート（サンプル）の表面潤滑持続性評価結果を示す図面である。

[図7]比較例2で得られたシート（サンプル）の表面潤滑持続性評価結果を示す図面である。

[図8]比較例3で得られたフィルム（サンプル）の表面潤滑持続性評価結果を示す図面である。

[図9]実施例5で得られたシート（サンプル）の表面潤滑持続性評価結果を示す図面である。

[図10]比較例4で得られたシート（サンプル）の表面潤滑持続性評価結果を示す図面である。

[図11]実施例6で得られたシート（サンプル）の表面潤滑持続性評価結果を示す図面である。

[図12]比較例5で得られたシート（サンプル）の表面潤滑持続性評価結果を示す図面である。

### 発明を実施するための形態

[0012] 本発明は、表面の少なくとも一部がポリアミドである基材にフェノール化合物を含む溶液を塗布する工程と、前記塗布する工程の後に親水性高分子を被覆する工程と、を含む、医療用具の製造方法である。

[0013] ポリアミドは、異なる高分子鎖のアミド結合間で水素結合が形成される結晶性の高分子である。結晶領域では分子間力が強く働き、有機溶媒に対して容易に溶解せず、アセトンなどに対して、ごくわずかな変化が認められるのみであることが知られている。しかしながら、表面の少なくとも一部がポリアミドである基材にフェノール化合物を含む溶液を塗布すると、溶液中に含まれるフェノール化合物の作用によって、ポリアミドは部分的に非晶化され、その高分子鎖間を広げることが可能となる。そして、基材の上に被覆され

る親水性高分子が、広がったポリアミドの高分子鎖間に入り込み、ポリアミドと親水性高分子とが無定形状に絡み合う相互貫入網目構造を形成することが可能となる。よって、難膨潤性のポリアミドの表面に、親水性高分子（表面潤滑層）を強固に固定化することが可能となる。

[0014] 以下、本発明の医療用具の製造方法を、工程順にさらに詳細に説明する。しかしながら、本発明は下記の形態に制限されるものではない。

[0015] [基材にフェノール化合物を含む溶液を塗布する工程]

本工程では、表面の少なくとも一部がポリアミドである基材にフェノール化合物を含む溶液を塗布する。

[0016] <基材>

基材が「表面の少なくとも一部がポリアミドである」とは、基材の少なくとも一部の表面がポリアミドで構成されていればよく、基材全体（全部）がポリアミドで構成（形成）されているものに何ら制限されるものではない。したがって、金属材料やセラミックス材料等の硬い補強材料で形成された基材の表面に、金属材料等の補強材料に比して柔軟なポリアミドが適当な方法（浸漬（ディッピング）、噴霧（スプレー）、塗布・印刷等の従来公知の方法）で被覆（コーティング）されているもの、あるいは基材の金属材料等とポリアミドとが複合化（適当な反応処理）されて、表面の少なくとも一部がポリアミドであるものも、本発明の基材に含まれるものである。また、基材が、異なる材料を多層に積層してなる多層構造体、あるいは医療用具の部分ごとに異なる材料で形成された部材を繋ぎ合わせた構造（複合体）などであってもよい。

[0017] また、基材全表面のうち表面がポリアミドで構成（形成）または被覆（コーティング）される割合や部分は、基材の少なくとも一部の表面がポリアミドで構成されかつ次工程で基材表面に親水性高分子（表面潤滑層）を強固に固定化できる程度であれば特に制限されない。

[0018] 基材に用いることができるポリアミドとしては、特に制限されるものではなく、カテーテル、ガイドワイヤ、留置針等の用途に応じて最適な基材とし

ての機能を十分に発現し得るものを適宜選択すればよい。その例としては、アミド結合を有する重合体であれば特に制限されないが、例えば、ポリテトラメチレンアジパミド（ナイロン46）、ポリカプロラクタム（ナイロン6）、ポリヘキサメチレンアジパミド（ナイロン66）、ポリヘキサメチレンセバカミド（ナイロン610）、ポリヘキサメチレンドデカミド（ナイロン612）、ポリウンデカノラクタム（ナイロン11）、ポリドデカノラクタム（ナイロン12）などの単独重合体、カプロラクタム／ラウリルラクタム共重合体（ナイロン6／12）、カプロラクタム／アミノウンデカン酸共重合体（ナイロン6／11）、カプロラクタム／ $\omega$ -アミノノナン酸共重合体（ナイロン6／9）、カプロラクタム／ヘキサメチレンジアンモニウムアジペート共重合体（ナイロン6／66）などの共重合体、アジピン酸とメタキシレンジアミンとの共重合体、またはヘキサメチレンジアミンとm, p-フタル酸との共重合体などの芳香族ポリアミドなどが挙げられる。

[0019] さらに、ナイロン6、ナイロン66、ナイロン11、ナイロン12などをハードセグメントとし、ポリアルキレングリコール、ポリエーテル、または脂肪族ポリエステルなどをソフトセグメントとするブロック共重合体であるポリアミドエラストマーも、本発明に係る医療用具の基材として用いられる。上記ポリアミドは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0020] また、上記ポリアミドは、合成品を用いてもよいし市販品を用いてもよい。市販品の例としては、例えば、グリルアミド L25（エムスケミー・ジャパン株式会社(EMS-CHEMIE (Japan) Ltd.)製）などのポリアミド、グリルアミド ELG6260、グリルアミド ELG5660（以上、エムスケミー・ジャパン株式会社製）などのポリアミドエラストマーなどが挙げられる。

[0021] 基材に用いられるポリアミド以外の材料としては、例えば、SUS304、SUS316L、SUS420J2、SUS630などの各種ステンレス鋼（SUS）、金、白金、銀、銅、ニッケル、コバルト、チタン、鉄、アル

ミニウム、スズ、ニッケル-チタン合金、コバルト-クロム合金、亜鉛-タングステン合金およびそれらの合金などの各種金属材料、各種セラミックス材料などの無機材料、金属-セラミックス複合体、直鎖状低密度ポリエチレン、低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレンなどのポリエチレン樹脂やポリプロピレン樹脂などのポリオレフィン樹脂、エポキシ樹脂、ウレタン樹脂、ジアリルフタレート樹脂（アリル樹脂）、ポリカーボネート樹脂、フッ素樹脂、アミノ樹脂（ユリア樹脂、メラミン樹脂、ベンゾグアナミン樹脂）、ポリエステル樹脂、スチロール樹脂、アクリル樹脂、ポリアセタール樹脂、酢酸ビニル樹脂、フェノール樹脂、塩化ビニル樹脂、シリコーン樹脂（ケイ素樹脂）などの高分子材料が挙げられる。これらは1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよく、使用用途であるカテーテル、ガイドワイヤ、留置針等の基材として最適な材料を適宜選択すればよい。

[0022] <フェノール化合物>

本発明の製造方法に用いられるフェノール化合物は、ポリアミドの非晶化を引き起こすものであれば特に制限されない。具体的な例としては、例えば、1, 2-ジヒドロキシベンゼン（カテコール）、1, 3-ジヒドロキシベンゼン（レゾルシノール）、1, 4-ジヒドロキシベンゼン（ハイドロキノン）、1, 2, 4-トリヒドロキシベンゼン、1, 6-ジヒドロキシナフタレン、2, 2'-ビフェノール、4, 4'-ビフェノール、*t*-ブチルヒドロキシアニソールなどが挙げられる。これらは1種単独で用いてもよいし、2種以上併用してもよい。なかでもポリアミドの非晶化を顕著に引き起こすことから、好ましくは、1, 3-ジヒドロキシベンゼン（レゾルシノール）、*t*-ブチルヒドロキシアニソールである。

[0023] 本工程では、上記フェノール化合物を含む溶液を基材に塗布する。溶液に用いられる溶媒は、特に制限されず、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコールなどのアルコール類、*N*, *N*'-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*'-ジメチルアセトアミド、塩化エチレン、クロロホルム、アセ

トン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどを例示することができる。これらは1種単独で用いてもよいし、2種以上併用してもよい。なかでも、溶解性の観点から、メタノール、テトラヒドロフランがより好ましい。上記フェノール化合物の溶液中の濃度は、特に限定されないが、ポリアミドの非晶化をより効率的に起こすという観点から、好ましくは10～75重量%、より好ましくは20～50重量%である。ただし、上記範囲を外れても、本発明の作用効果に影響を及ぼさない範囲であれば、十分に利用可能である。

[0024] フェノール化合物を含む溶液を基材に塗布する方法は、特に制限されず、例えば、浸漬法（ディッピング法）、塗布・印刷法、噴霧法（スプレー法）、スピコート法、混合溶液含浸スポンジコート法など、従来公知の方法を適用することができる。なかでも、浸漬法が好ましい。

[0025] 浸漬法（ディッピング法）を用いる場合、浸漬に用いるフェノール化合物を含む溶液の浸漬条件は、特に制限されない。例えば、浸漬時間は、特に制限されないが、5秒～30分であることが好ましく、5秒～5分であることがより好ましい。かような時間であれば、ポリアミドの非晶化が十分に起こって、ポリアミドの高分子鎖間を広げることが可能となり、親水性高分子が、広がったポリアミドの高分子鎖の間に入り込み、無定形状に絡み合うことが可能となる。

[0026] [親水性高分子を被覆する工程]

本工程では、基材にフェノール化合物を含む溶液を塗布した後に、親水性高分子で基材を被覆する。被覆された親水性高分子は、基材の表面に表面潤滑層を形成する。

[0027] ここで、表面潤滑層は、基材表面全体を覆うように形成されていてもよいが、湿潤時に表面が潤滑性を有することが求められる表面部分のみに形成されていてもよい。

[0028] <親水性高分子>

親水性高分子は、例えば、親水性単量体を（共）重合することにより得ることができる。ここで、親水性高分子は、親水性単量体由来の構成単位を構



造中に有するものであれば特に制限されないが、親水性単量体のみから形成された重合体、または親水性単量体と、架橋反応可能な反応性官能基を有する単量体との共重合体であることが好ましい。また、親水性高分子は、架橋反応可能な反応性官能基を有することが好ましく、このような親水性高分子としては、架橋反応可能な反応性官能基を有するものであれば特に制限されないが、親水性単量体から形成されるブロックと反応性官能基を有する単量体から形成されるブロックとを有するブロック共重合体であることが好ましい。

[0029] (親水性単量体)

上記親水性単量体としては、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よく、アクリルアミドやその誘導体、ビニルピロリドン、アクリル酸やメタクリル酸及びそれらの誘導体、糖、リン脂質を側鎖に有する単量体を例示できる。例えば、N-メチルアクリルアミド、N, N'-ジメチルアクリルアミド (DMAA)、アクリルアミド、アクリロイルモルホリン、N, N'-ジメチルアミノエチルアクリレート、ビニルピロリドン、2-メタクリロイルオキシエチルフォスホリルコリン、2-メタクリロイルオキシエチル-D-グリコシド、2-メタクリロイルオキシエチル-D-マンノシド、ビニルメチルエーテル、ヒドロキシエチルメタクリレートなどを好適に例示できる。合成の容易性や操作性の観点から、好ましくは、N, N'-ジメチルアクリルアミドおよびビニルピロリドンであり、N, N'-ジメチルアクリルアミドがより好ましい。これらの親水性単量体は、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。2種以上用いる場合の重合体の形態は、ブロック共重合体でもよいしランダム共重合体でもよい。

[0030] この親水性高分子の製造法（重合法）については、特に制限されるものではなく、例えば、リビングラジカル重合法、マクロモノマーを用いた重合法、マクロアゾ開始剤等の高分子開始剤を用いた重合法、重縮合法など、従来公知の重合法を適用して製造可能である。

[0031] (架橋反応可能な反応性官能基を有する単量体)

上記親水性高分子は、上記親水性単量体と、架橋反応可能な反応性官能基を有する単量体との共重合体であってもよい。

[0032] 上記架橋反応可能な反応性官能基を有する単量体としては、特に制限されず、例えば、グリシジルアクリレートやグリシジルメタクリレートなどのエポキシ基を有する単量体、アクリロイルオキシエチルイソシアネートなどのイソシアネート基を有する単量体等を例示できる。なかでも、架橋反応が熱により促進され、さらに架橋構造を形成することで不溶化して容易に表面潤滑層を形成させることができ、取り扱いも比較的容易であるグリシジルアクリレートやグリシジルメタクリレートなどのエポキシ基を有する単量体が好ましい。エポキシ基を有する単量体を用いた親水性高分子は、イソシアネート基を有する単量体を用いた親水性高分子に比べて、加熱操作等で反応させる際の反応速度が穏やか（適当な速度）である。そのため、加熱操作等で反応させる際、すなわち、反応性官能基同士の架橋反応の際に、すぐに反応してゲル化したり、固まって表面潤滑層の架橋密度が上昇し潤滑性が低下するのを抑制・制御することができる程度に反応速度が穏やか（適当な速度）であることから、取り扱い性が良好であるといえる。これらの架橋反応可能な反応性官能基を有する単量体は、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0033] 良好な潤滑性を発現するためには、前記親水性高分子が、親水性単量体と架橋反応可能な反応性官能基を有する単量体とが共重合された架橋反応可能な反応性官能基を有する親水性高分子であることが好ましく、親水性単量体から形成されるブロックと架橋反応可能な反応性官能基を有する単量体から形成されるブロックとを有するブロック共重合体であることがより好ましい。こうしたブロック共重合体であると、表面潤滑層の強度や潤滑性において良好な結果が得られる。

[0034] 親水性単量体と架橋反応可能な反応性官能基を有する単量体を共重合させる親水性高分子の製造法（重合法）についても、上記と同様に、特に制限さ

れるものではなく、例えば、リビングラジカル重合法、マクロモノマーを用いた重合法、マクロアゾ開始剤等の高分子開始剤を用いた重合法、重縮合法など、従来公知の重合法を適用して製造可能である。

[0035] 親水性高分子からなる表面潤滑層を形成させる場合、親水性高分子を溶解した溶液（以下、「親水性高分子溶液」とも略記する）中に、フェノール化合物を含む溶液を予め塗布した基材を浸漬した後、乾燥させ、必要に応じて加熱処理等することにより、親水性高分子がポリアミドの高分子鎖間に入り込み、表面潤滑層を形成すると同時に、表面潤滑層を基材に強固に固定化することができる。なお、フェノール化合物を塗布した基材を親水性高分子溶液中に浸漬した状態で、系内を減圧にして脱泡させることで、カテーテル、ガイドワイヤ、留置針等の医療用具の細く狭い内面に素早く溶液を浸透させて表面潤滑層の形成を促進するようにしてもよい。

[0036] なお、上記親水性高分子溶液中にフェノール化合物を含む溶液を予め塗布した基材を浸漬する方法（浸漬法ないしディッピング法）に代えて、例えば、塗布・印刷法、噴霧法（スプレー法）、スピコート法、混合溶液含浸スポンジコート法など、従来公知の方法を適用して、親水性高分子を基材に被覆することができる。

[0037] 以下では、親水性高分子溶液中にフェノール化合物を予め塗布した基材を浸漬し、該親水性高分子溶液（コーティング溶液）を基材表面にコーティング（被覆）した後、加熱操作によって、親水性高分子を架橋反応させることで、表面潤滑層を形成する形態を例にとり詳しく説明する。ただし、本発明がこれらのコーティングおよび反応処理操作に何ら制限されるものでない。

[0038] 親水性高分子を溶解するために用いられる溶媒としては、例えば、N, N'-ジメチルホルムアミド（DMF）、クロロホルム、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、メタノールなどを例示することができるが、これらに何ら制限されるものではない。これらは1種単独で用いてもよいし、2種以上併用してもよい。

[0039] 表面潤滑層を形成させる際に用いられる親水性高分子溶液の濃度は、特に

限定されない。所望の厚さに均一に被覆する観点からは、親水性高分子溶液中の親水性高分子の濃度は、0.1～20重量%、好ましくは0.5～15重量%、より好ましくは1～10重量%である。親水性高分子溶液の濃度が0.1重量%未満の場合、所望の厚さの表面潤滑層を得るために、上記した浸漬操作を複数回繰り返す必要が生じるなど、生産効率が低くなる虞がある。一方、親水性高分子溶液の濃度が20重量%を超える場合、親水性高分子溶液の粘度が高くなりすぎて、均一な膜をコーティングできない虞があり、またカテーテル、ガイドワイヤ、留置針等の医療用具の細く狭い内面に素早く被覆するのが困難となる虞がある。但し、上記範囲を外れても、本発明の作用効果に影響を及ぼさない範囲であれば、十分に利用可能である。

[0040] また、浸漬法（ディッピング法）を用いる場合、フェノール化合物を含む溶液を予め塗布した基材の親水性高分子溶液への浸漬条件は、特に制限されない。例えば、浸漬時間は、特に制限されないが、5秒～30分であることが好ましく、5秒～5分であることがより好ましい。

[0041] また、本発明において親水性高分子が、架橋反応可能な反応性官能基を有する親水性高分子である場合、加熱処理等により親水性高分子を架橋させ、表面潤滑層を形成させてもよい。

[0042] かかる加熱処理の条件（反応条件）としては、親水性高分子の架橋反応が進行（促進）し得るものであればよく、基材のポリアミドの温度特性（耐熱性）に応じて適宜決定すればよい。

[0043] 例えば、加熱処理温度（加熱炉などの加熱装置の設定温度）は、好ましくは40～150℃、より好ましくは50～140℃である。かような範囲であれば、所望の架橋反応が十分に促進され、短時間で所望の効果が得られうる。

[0044] 加熱処理時間は、親水性高分子の架橋反応が進行し得る範囲であればよく、特に制限されるものではないが、好ましくは15分～15時間、より好ましくは30分～10時間である。かような範囲であれば、架橋反応が効率的に進行し、未架橋の親水性高分子の量を少なくすることができ、表面潤滑性

を長期間維持することが可能となる。また、製造コストの面でも有利である。

[0045] 加熱処理時の圧力条件も何ら制限されるものではなく、常圧（大気圧）下で行うことができるほか、加圧ないし減圧下で行ってもよい。また、親水性高分子の架橋反応可能な反応性官能基がエポキシ基の場合、架橋反応を促進することができるように、トリアルキルアミン系化合物やピリジン等の3級アミン系化合物などの反応触媒を、親水性高分子溶液に適時適量添加して用いてもよい。加熱手段（装置）としては、例えば、オーブン、ドライヤー、マイクロ波加熱装置などを利用することができる。

[0046] また、加熱処理以外の親水性高分子の架橋反応を進行させる方法としては、光、電子線、放射線などの照射が挙げられるが、これらに制限されるものではない。

[0047] 表面潤滑層の厚さは、使用時の優れた表面潤滑性を永続的に発揮することができるだけの厚さを有していればよく、未膨潤時の表面潤滑層の厚さが0.5～5 μm、好ましくは1～5 μm、より好ましくは1～3 μmの範囲とすることが好ましい。未膨潤時の表面潤滑層の厚さが0.5 μm未満の場合、均一な被膜を形成するのが困難であり、湿潤時に表面の潤滑性を十分発揮し得ない場合がある。一方、未膨潤時の表面潤滑層の厚さが5 μmを超える場合、高厚な表面潤滑層が膨潤することで、該医療用具を生体内の血管等に挿入する際、血管等と該医療用具とのクリアランスが小さい部位（例えば、末梢血管内部等）を通過させる際に、こうした血管等の内部組織を損傷したり、該医療用具が通過しにくくなる虞がある。

[0048] 表面潤滑層を形成させた後、余剰の親水性高分子を適切な溶剤で洗浄し、基材に強固に固定化されてなる親水性高分子のみを残存させることも可能である。

[0049] こうして形成された表面潤滑層は、患者の体温（30～40℃）において吸水し、潤滑性を発現するものである。

[0050] [医療用具の用途]

本発明の製造方法により得られる医療用具の用途としては、体液や生理食塩水などの水系液体中において表面が潤滑性を有し、操作性の向上や組織粘膜炎の損傷の低減が可能となるものが挙げられる。具体的には、血管内で使用されるカテーテル、ガイドワイヤ、留置針等が挙げられるが、その他にも以下の医療用具が示される。

- [0051] (a) 胃管カテーテル、栄養カテーテル、経管栄養用チューブなどの経口もしくは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。
- [0052] (b) 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の経口または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。
- [0053] (c) 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。
- [0054] (d) 吸引カテーテル、排液カテーテル、直腸カテーテルなどの各種体腔、臓器、組織内に挿入ないし留置されるカテーテル類。
- [0055] (e) 留置針、I V Hカテーテル、サーモダイリユーシオンカテーテル、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、スタイレットなど。
- [0056] (f) スtent類や人工血管、人工気管、人工気管支など。
- [0057] (g) 体外循環治療用の医療用具（人工肺、人工心臓、人工腎臓など）やその回路類。

## 実施例

- [0058] 本発明の効果を、下記の実施例および比較例を用いてさらに詳細に説明する。ただし、本発明の技術的範囲が、下記の実施例のみに制限されるわけではない。
- [0059] (実施例1)
- ポリアミドエラストマー（エムスケミー・ジャパン株式会社製、グリルア

ミドELG5660)のプレスシートを、1,3-ジヒドロキシベンゼン 25重量%のメタノール溶液中に1分間、浸漬した。次いで、親水性単量体から形成されたブロックとしてポリ(N,N'-ジメチルアクリルアミド)(DMAA)を、架橋反応可能な反応性官能基を有する単量体から形成されたブロックとしてポリグリシジルメタクリレート(GMA)を有するブロック共重合体[p(DMAA-b-GMA)](DMAA:GMA(モル比)=12:1)を1.5重量%の割合で溶解したテトラヒドロフラン(THF)溶液に前記シートを浸漬した。その後、50℃のオーブン中で2時間乾燥させる(加熱処理する)ことで、表面にp(DMAA-b-GMA)からなる表面潤滑層が被覆されたシートを得た。

[0060] (実施例2)

実施例1における1,3-ジヒドロキシベンゼン 25重量%のメタノール溶液を、t-ブチルヒドロキシアニソール 50重量%のメタノール溶液に変更した点以外は、実施例1と同様の方法で、表面にp(DMAA-b-GMA)からなる表面潤滑層が被覆されたシートを得た。

[0061] (実施例3)

実施例1におけるポリアミドエラストマー(エムスケミー・ジャパン株式会社製、グリルアミドELG5660)のプレスシートを、ポリアミド(エムスケミー・ジャパン株式会社製、グリルアミドL25)のプレスシートに変更した点以外は、実施例1と同様の方法で、表面にp(DMAA-b-GMA)からなる表面潤滑層が被覆されたシートを得た。

[0062] (実施例4)

ポリアミドエラストマー(エムスケミー・ジャパン株式会社製、グリルアミドELG5660)の2軸延伸フィルムを、1,3-ジヒドロキシベンゼン 25重量%のメタノール溶液中に3分間、浸漬した。次いで、親水性単量体から形成されたブロックとしてポリ(N,N'-ジメチルアクリルアミド)(DMAA)を、架橋反応可能な反応性官能基を有する単量体から形成されたブロックとしてポリグリシジルメタクリレート(GMA)を有するブ

ロック共重合体 [p (DMAA-b-GMA)] (DMAA : GMA (モル比) = 12 : 1) を 3.5 重量%の割合で溶解した THF 溶液に前記 2 軸延伸フィルムを浸漬した。その後、室温 (25℃) で 180 分間、乾燥させることで、表面に p (DMAA-b-GMA) からなる表面潤滑層が被覆されたフィルムを得た。

[0063] (比較例 1)

実施例 1 における 1, 3-ジヒドロキシベンゼン 25 重量%のメタノール溶液への浸漬を行わなかったこと以外は、実施例 1 と同様の方法で、表面に p (DMAA-b-GMA) からなる表面潤滑層が被覆されたシートを得た。

[0064] (比較例 2)

実施例 3 における 1, 3-ジヒドロキシベンゼン 25 重量%のメタノール溶液への浸漬を行わなかったこと以外は、実施例 3 と同様の方法で、表面に p (DMAA-b-GMA) からなる表面潤滑層が被覆されたシートを得た。

[0065] (比較例 3)

実施例 4 における 1, 3-ジヒドロキシベンゼン 25 重量%のメタノール溶液への浸漬を行わなかったこと以外は、実施例 4 と同様の方法で、表面に p (DMAA-b-GMA) からなる表面潤滑層が被覆されたフィルムを得た。

[0066] <表面潤滑持続性評価>

実施例 1 ~ 3、比較例 1 ~ 2 で作製したシート、および実施例 4、比較例 3 で作製したフィルム (以下、「シート」および「フィルム」を「サンプル」とも称する) について、下記方法にしたがって、摩擦測定機 (トリニティラボ社製、ハンディートライボマスター TL 201) を用いて、表面潤滑持続性を以下の方法で評価した。

[0067] すなわち、図 1 に示すようにガラス製のシャーレ 2 に両面テープを貼り付け、その接着面に各サンプル 5 を固定した。このシャーレ 2 を水 1 で満たし



て、摩擦測定機に載置した。そして、重り4によりSUS製球状接触子3に荷重300gを印加し、20mmの距離を1,000mm/minの速度で繰り返し50回摺動させた際の摩擦抵抗値を測定した。この際、測定は各サンプルについて3回行い(n=3)、それぞれの測定結果をグラフに示した。

[0068] 実施例1～4で作製したサンプルの表面潤滑持続性測定結果を図2～5に、比較例1～3で作製したサンプルの表面潤滑持続性測定結果を図6～8にそれぞれ示す。測定の結果、実施例1～4では、いずれのサンプルでも摩擦抵抗値はほぼ一定の低い値を維持し、50回の繰り返し摺動において安定した表面潤滑持続性を示した。一方、比較例1～3では、初期は低い摩擦抵抗値を示したものの、摺動を繰り返すうちに表面潤滑層が剥離することによって摩擦抵抗値が増加し、表面潤滑持続性が悪かった。

[0069] (実施例5)

ポリアミドエラストマー(エムスケミー・ジャパン株式会社製、グリルアミドELG5660)のプレスシートを、1,3-ジヒドロキシベンゼン25重量%のメタノール溶液中に1分間、浸漬した。次いで、親水性高分子としてポリ(N,N'-ジメチルアクリルアミド)(PDMAA、Scientific Polymer Products, Inc製、分子量100,000)を10重量%の割合で溶解したTHF溶液に、前記シートを浸漬した。その後、50℃のオープン中で4時間乾燥させる(加熱処理する)ことで、表面にPDMAAからなる表面潤滑層が被覆されたシートを得た。

[0070] (比較例4)

1,3-ジヒドロキシベンゼン25重量%のメタノール溶液への浸漬を行わなかった点を除いては、実施例5と同様の方法で、表面にPDMAAからなる表面潤滑層が被覆されたシートを得た。

[0071] (実施例6)

ポリアミドエラストマー(エムスケミー・ジャパン株式会社製、グリルアミドELG5660)のプレスシートを、1,3-ジヒドロキシベンゼン2

5重量%のメタノール溶液中に1分間、浸漬した。次いで、親水性高分子としてポリビニルピロリドン（PVP、和光純薬株式会社製、分子量360,000）を10重量%の割合で溶解したメタノール溶液に前記シートを浸漬した。その後、50℃のオープン中で4時間乾燥させる（加熱処理する）ことで、表面にPVPからなる表面潤滑層が被覆されたシートを得た。

[0072] （比較例5）

1, 3-ジヒドロキシベンゼン25重量%のメタノール溶液への浸漬を行わなかった点を除いては、実施例6と同様の方法で、表面にPVPからなる表面潤滑層が被覆されたシートを得た。

[0073] <表面潤滑持続性評価>

実施例5～6、比較例4～5で作製したサンプルの表面潤滑持続性を、以下の方法で評価した。図1に示すように、ガラス製のシャーレ2に両面テープを貼り付け、その接着面に実施例5～6、比較例4～5で作製した各サンプル5を固定した。このシャーレ2を水1で満たして、摩擦測定機（トリニティーラボ社製、ハンディートライボマスターTL201）に載置した。そして、重り4によりSUS製球状接触子3に荷重300gを印加し、20mmの距離を1,000mm/minの速度で繰り返し20回摺動させた際の摩擦抵抗値を測定した。この際、測定は各サンプルについて2回行い（n=2）、それぞれの測定結果をグラフに示した。

[0074] 実施例5～6で作製したサンプルの表面潤滑持続性評価結果を図9および図11に、比較例4～5で作製したサンプルの表面潤滑持続性評価結果を図10および図12にそれぞれ示す。試験の結果、実施例5～6では、初期において低い摩擦抵抗値を示した。一方、比較例4～5では、初期から摩擦抵抗値が高かった。これは、実施例5～6と異なり、基材に固定化されていない親水性高分子が、水に溶解してしまったためと考えられる。

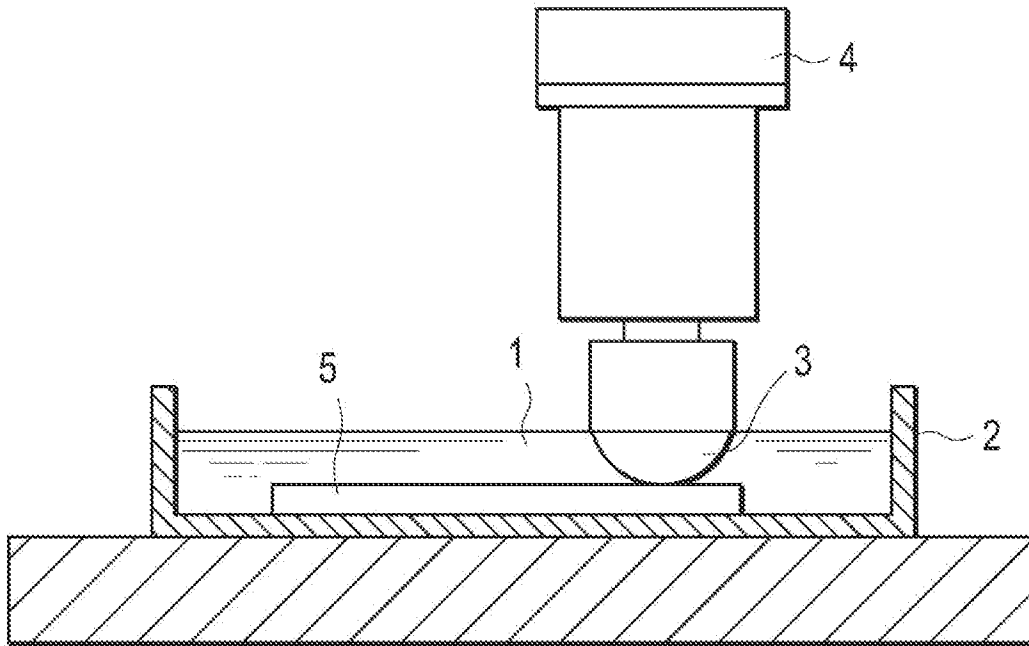
[0075] さらに、本出願は、2010年6月16日に出願された日本特許出願番号2010-137630号および2010年8月23日に出願された日本特許出願番号2010-186574号に基づいており、その開示内容は、参

照され、全体として、組み入れられている。

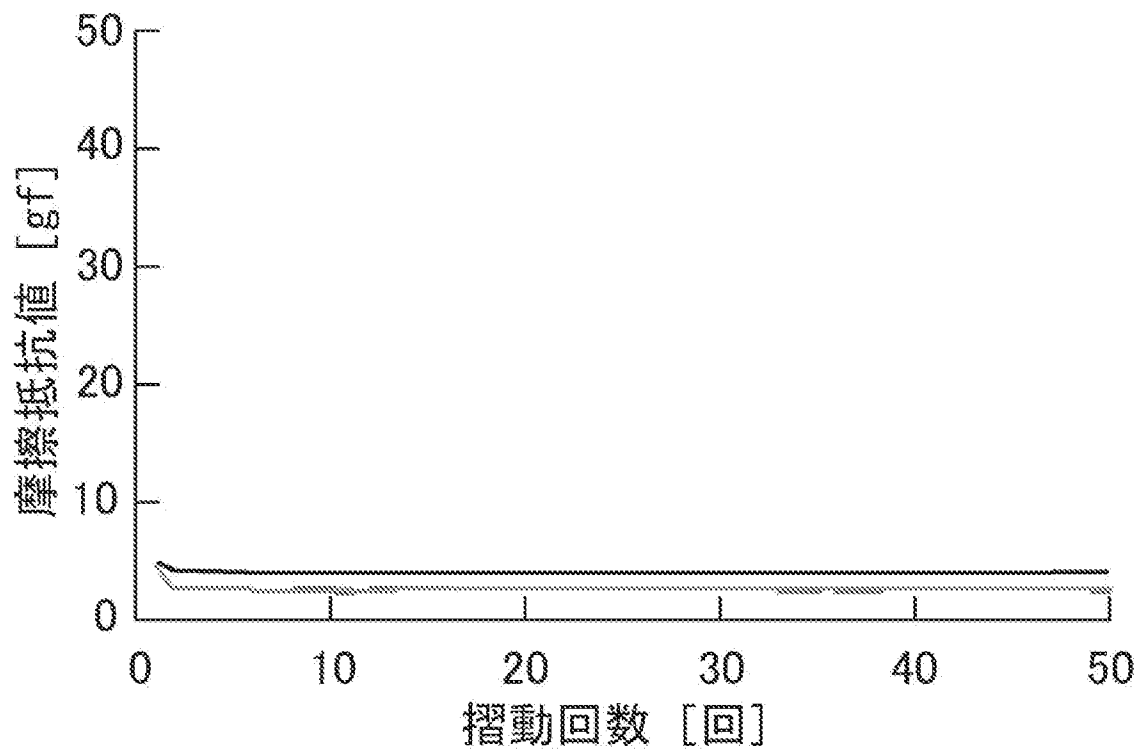
## 請求の範囲

- [請求項1] 表面の少なくとも一部がポリアミドである基材にフェノール化合物を含む溶液を塗布する工程と、  
前記塗布する工程の後に親水性高分子を被覆する工程と、  
を含む、医療用具の製造方法。
- [請求項2] 前記フェノール化合物が、1, 3-ジヒドロキシベンゼンまたは4-ブチルヒドロキシアニソールである、請求項1に記載の医療用具の製造方法。
- [請求項3] 前記溶液中の前記フェノール化合物の濃度が10～75重量%である、請求項1または2に記載の医療用具の製造方法。
- [請求項4] 前記親水性高分子が、架橋反応可能な反応性官能基を有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の医療用具の製造方法。
- [請求項5] 前記架橋反応可能な反応性官能基を有する親水性高分子が、親水性単量体から形成されるブロックと反応性官能基を有する単量体から形成されるブロックとを有するブロック共重合体である、請求項4に記載の医療用具の製造方法。
- [請求項6] 前記親水性高分子が、親水性単量体のみから形成されている、請求項1～3のいずれか1項に記載の医療用具の製造方法。

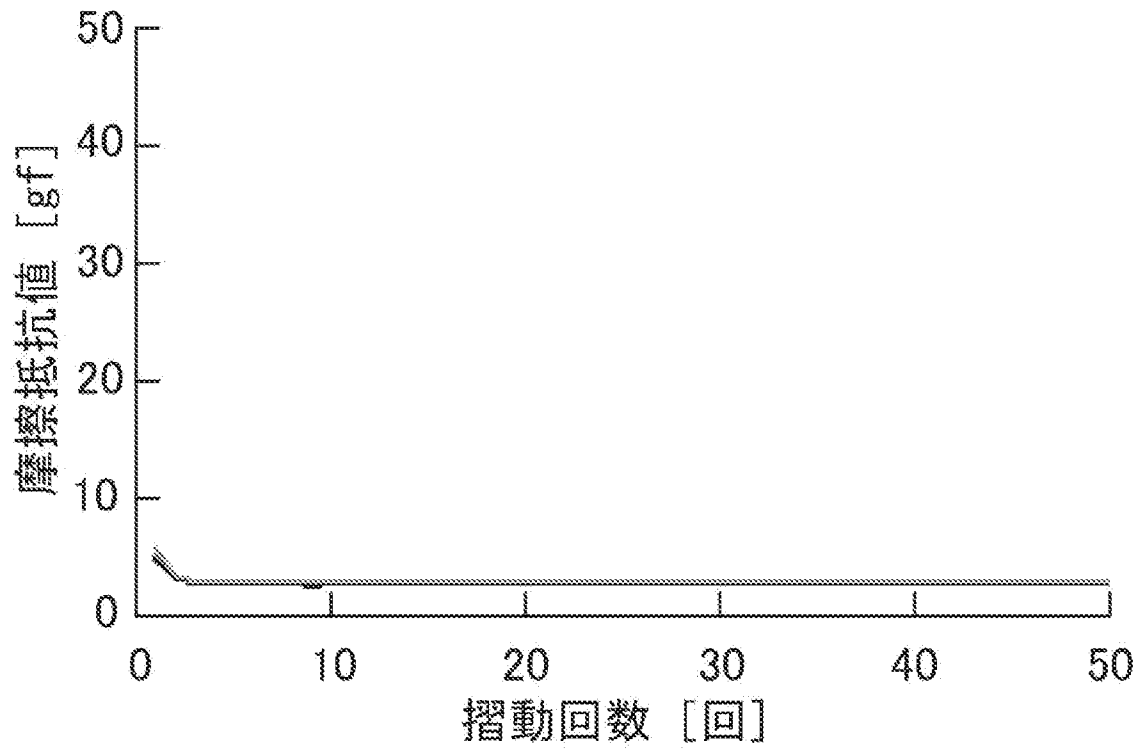
[図1]



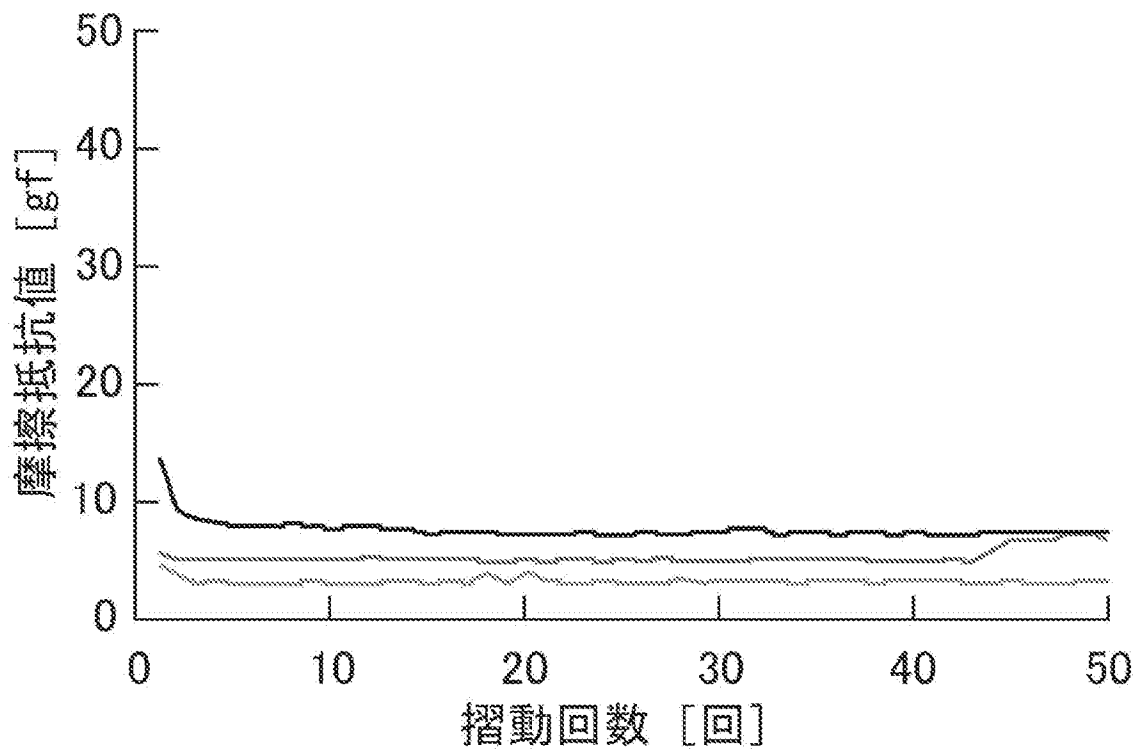
[図2]



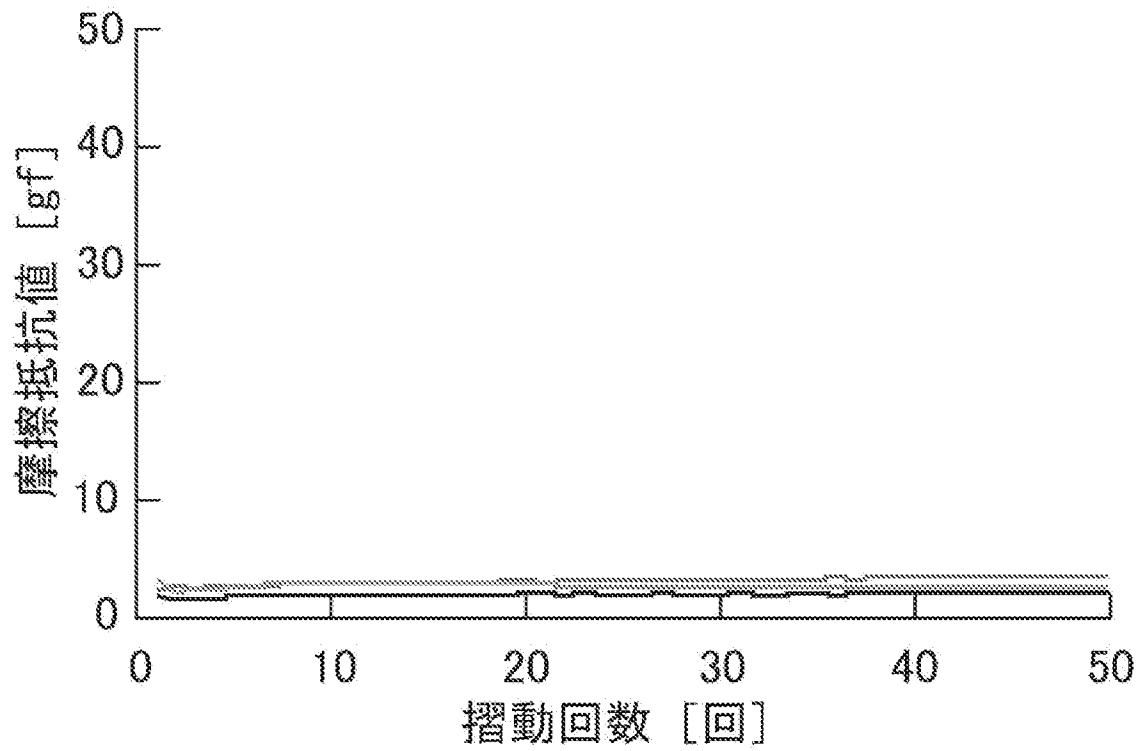
[図3]



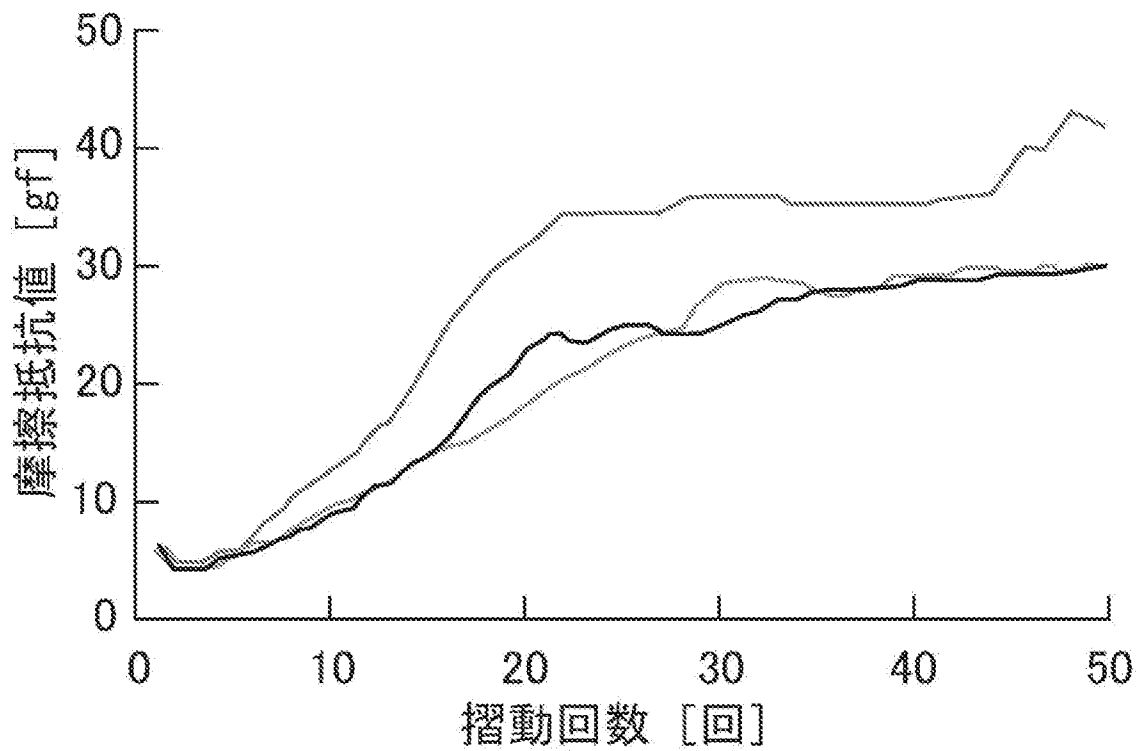
[図4]



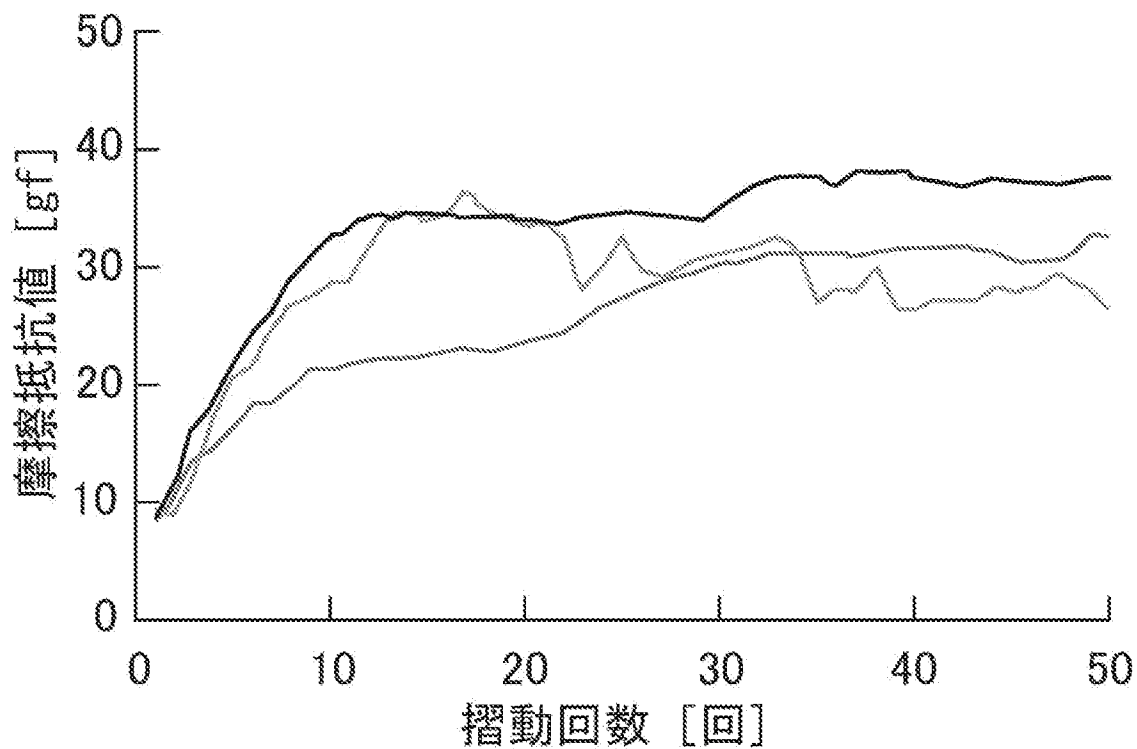
[図5]



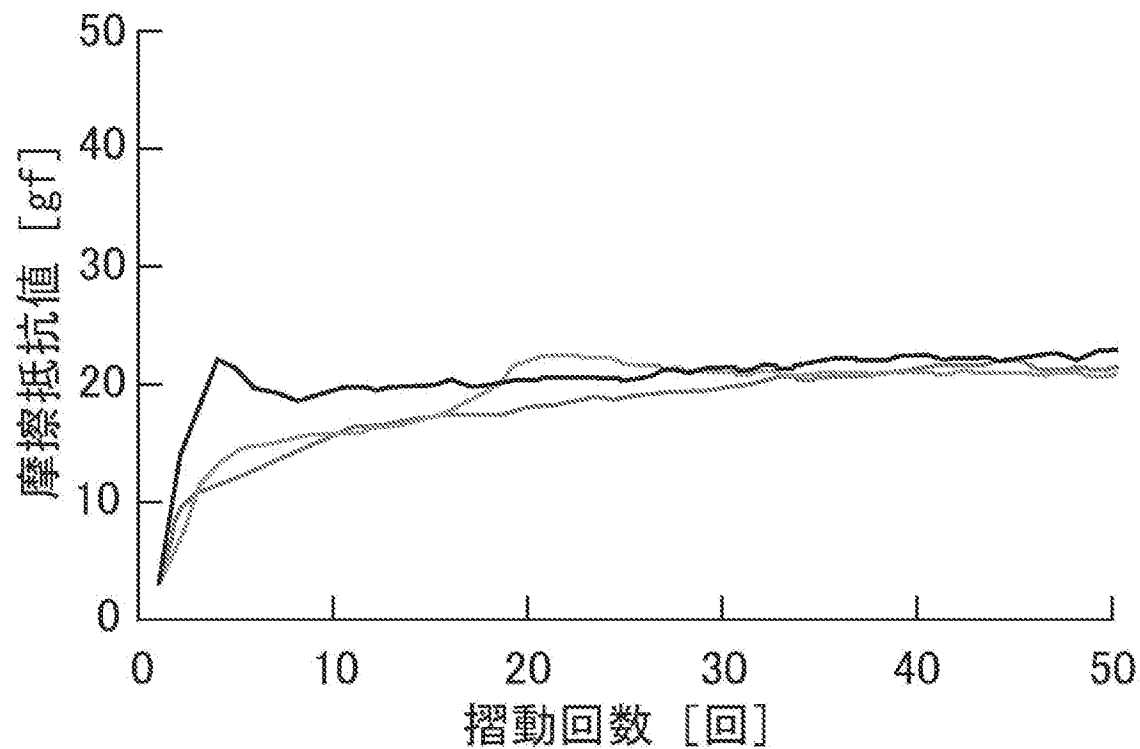
[図6]



[図7]

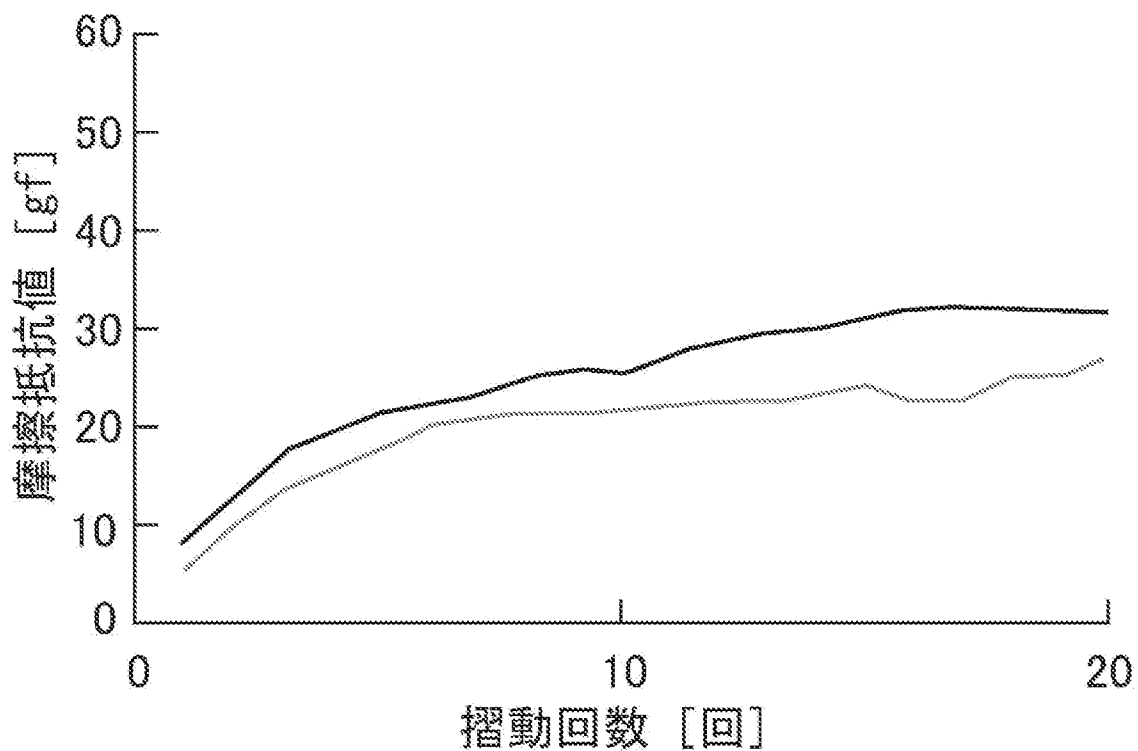


[図8]

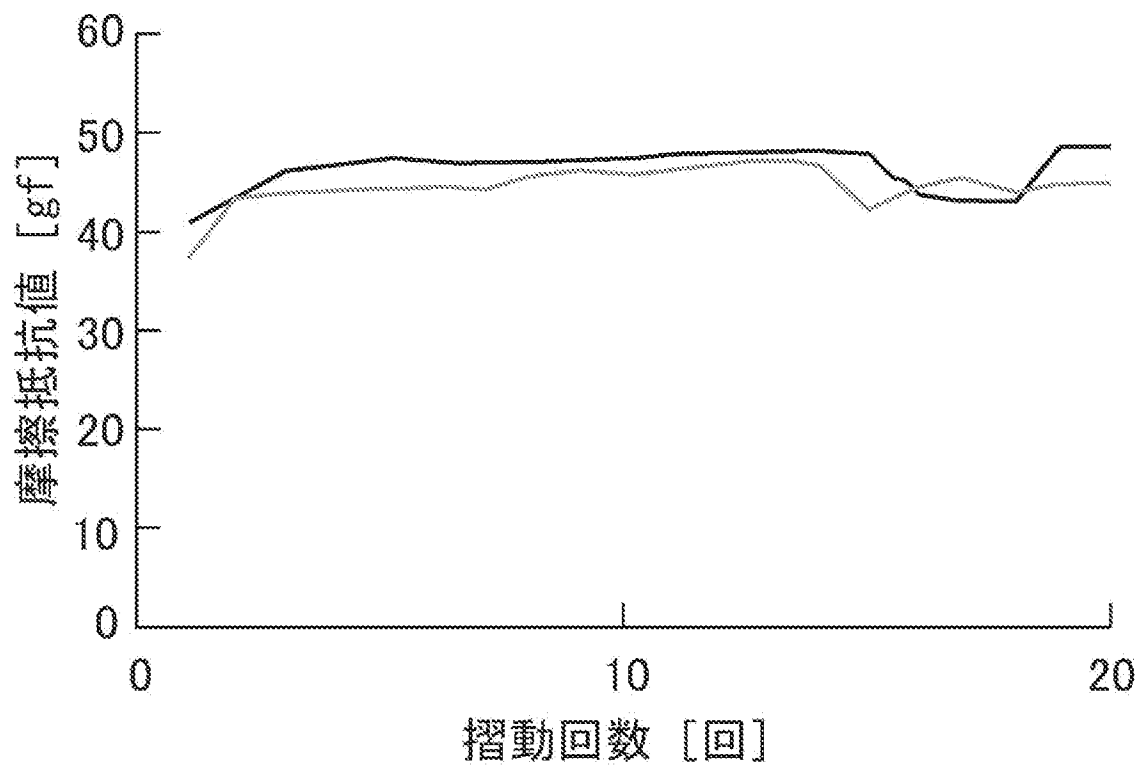




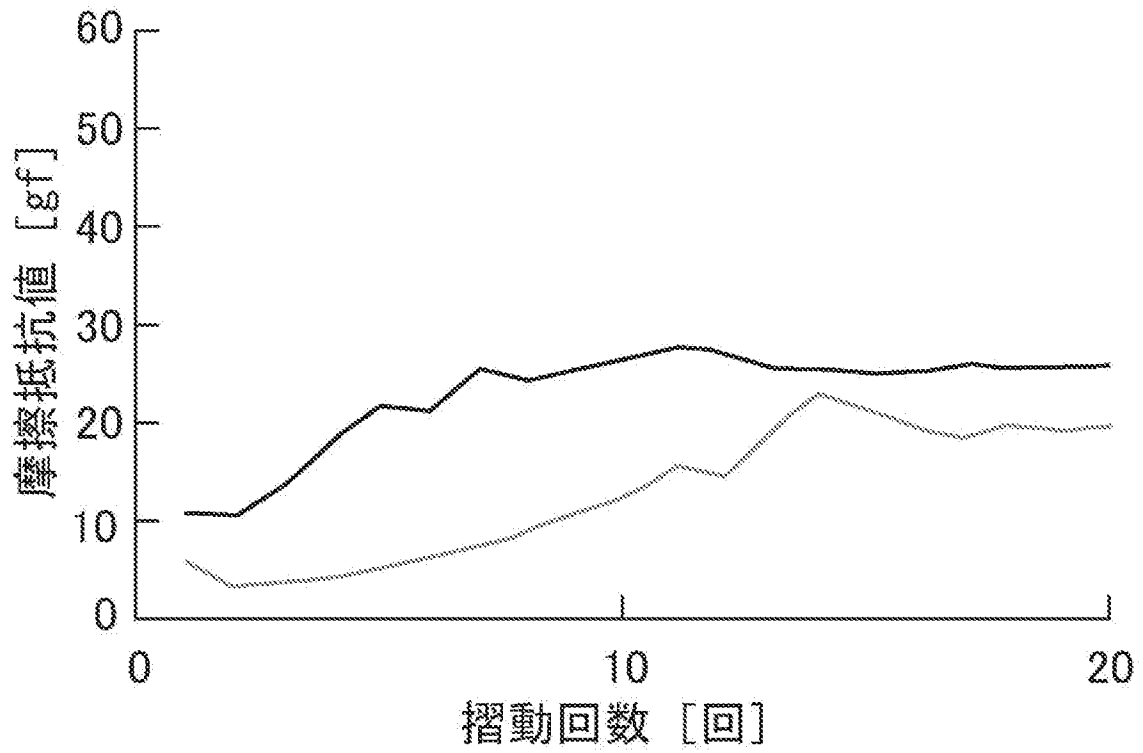
[図9]



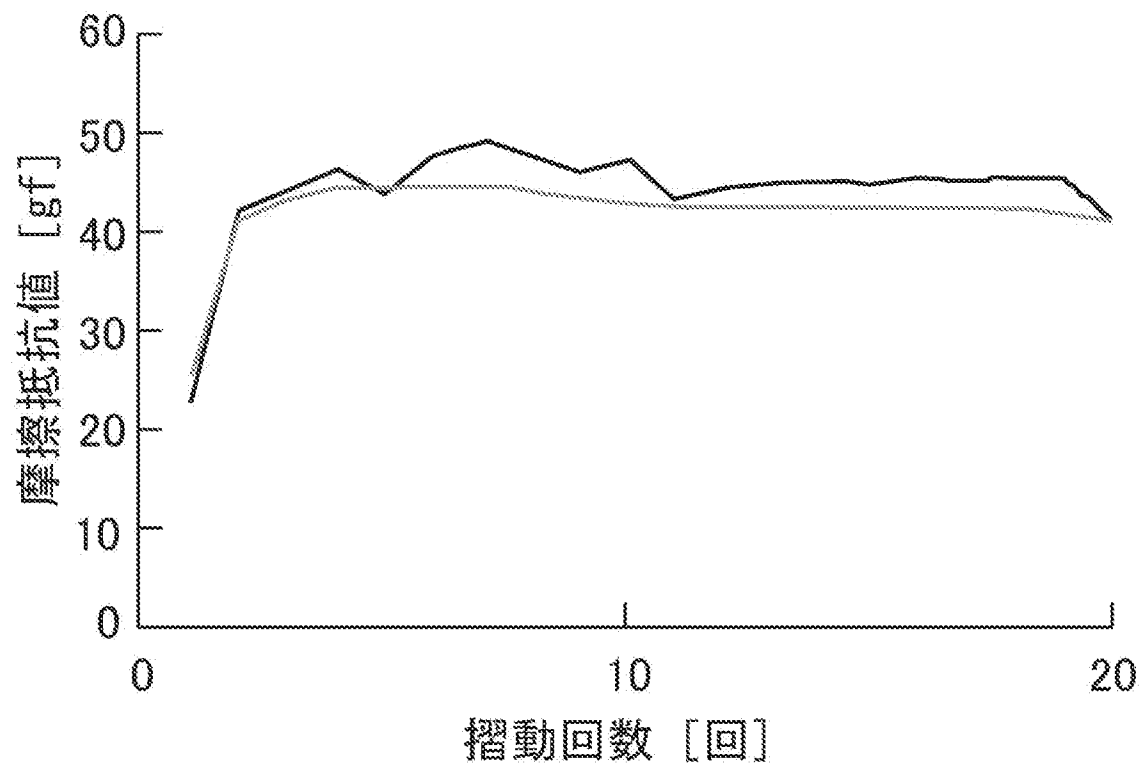
[図10]



[図11]



[図12]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2011/062414

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61L31/00(2006.01) i, A61L29/00(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L31/00, A61L29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2008-119022 A (Olympus Corp.), 29 May 2008 (29.05.2008), claims; paragraph [0006] (Family: none)	1-6
A	JP 2007-325639 A (Terumo Corp.), 20 December 2007 (20.12.2007), entire text (Family: none)	1-6
A	JP 2007-289299 A (Terumo Corp.), 08 November 2007 (08.11.2007), entire text (Family: none)	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
09 June, 2011 (09.06.11)

Date of mailing of the international search report  
21 June, 2011 (21.06.11)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/062414

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-145695 A (Terumo Corp.), 29 May 2001 (29.05.2001), entire text & US 6540698 B1 & EP 1103278 A2 & DE 60018527 D & AT 290411 T	1-6
A	JP 11-319071 A (Kawasumi Laboratories, Inc.), 24 November 1999 (24.11.1999), entire text (Family: none)	1-6
A	JP 8-257112 A (Clinical Supply Co., Ltd.), 08 October 1996 (08.10.1996), entire text (Family: none)	1-6
A	JP 8-317970 A (Meadox Medicals, Inc.), 03 December 1996 (03.12.1996), entire text & US 5702754 A & US 5869127 A & US 6048620 A & US 6099563 A & US 6179817 B1 & US 6231600 B1 & US 2002/0013549 A1 & US 6468649 B1 & US 2003/0162032 A1 & EP 728487 A1 & EP 1121947 A1 & WO 1999/040954 A1	1-6
A	JP 8-33704 A (Terumo Corp.), 06 February 1996 (06.02.1996), entire text & US 5670558 A & EP 693293 A1 & DE 69530028 D & DE 69530028 T & CA 2153466 A1	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61L31/00(2006.01)i, A61L29/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61L31/00, A61L29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2011年
日本国実用新案登録公報	1996-2011年
日本国登録実用新案公報	1994-2011年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2008-119022 A (オリンパス株式会社) 2008.05.29, 特許請求の 範囲、【0006】 (ファミリーなし)	1-6
A	JP 2007-325639 A (テルモ株式会社) 2007.12.20, 全文 (ファミリ ーなし)	1-6
A	JP 2007-289299 A (テルモ株式会社) 2007.11.08, 全文 (ファミリ ーなし)	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.06.2011

国際調査報告の発送日

21.06.2011

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

辰己 雅夫

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

2941

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2001-145695 A (テルモ株式会社) 2001. 05. 29, 全文 & US 6540698 B1 & EP 1103278 A2 & DE 60018527 D & AT 290411 T	1 - 6
A	JP 11-319071 A (川澄化学工業株式会社) 1999. 11. 24, 全文 (ファミリーなし)	1 - 6
A	JP 8-257112 A (株式会社クリニカル・サプライ) 1996. 10. 08, 全文 (ファミリーなし)	1 - 6
A	JP 8-317970 A (ミードックス メディカルズ インコーポレイテッド) 1996. 12. 03, 全文 & US 5702754 A & US 5869127 A & US 6048620 A & US 6099563 A & US 6179817 B1 & US 6231600 B1 & US 2002/0013549 A1 & US 6468649 B1 & US 2003/0162032 A1 & EP 728487 A1 & EP 1121947 A1 & WO 1999/040954 A1	1 - 6
A	JP 8-33704 A (テルモ株式会社) 1996. 02. 06, 全文 & US 5670558 A & EP 693293 A1 & DE 69530028 D & DE 69530028 T & CA 2153466 A1	1 - 6