

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6893038号
(P6893038)

(45) 発行日 令和3年6月23日 (2021.6.23)

(24) 登録日 令和3年6月2日 (2021.6.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 9 D 139/06	(2006.01)	C O 9 D 139/06
C O 9 D 133/00	(2006.01)	C O 9 D 133/00
C O 9 D 133/02	(2006.01)	C O 9 D 133/02
C O 9 D 5/02	(2006.01)	C O 9 D 5/02
C O 9 D 7/20	(2018.01)	C O 9 D 7/20

請求項の数 17 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-545699 (P2018-545699)
(86) (22) 出願日	平成28年11月24日 (2016.11.24)
(65) 公表番号	特表2019-501270 (P2019-501270A)
(43) 公表日	平成31年1月17日 (2019.1.17)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2016/000209
(87) 国際公開番号	W02017/089739
(87) 国際公開日	平成29年6月1日 (2017.6.1)
審査請求日	令和1年11月22日 (2019.11.22)
(31) 優先権主張番号	1520751.7
(32) 優先日	平成27年11月24日 (2015.11.24)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)

(73) 特許権者	313005123
	バイオインタラクションズ・リミテッド
	BioInteractions Ltd
	英国アールジー2・9エルエイチ、パーク
	シャー、レディング、シンフィールド、コ
	リジェイト・スクエア1番、ゲイトウェイ
	・ビルディング、タイムズ・バレー・サイ
	エンス・パーク
(74) 代理人	100145403
	弁理士 山尾 憲人
(74) 代理人	100156122
	弁理士 佐藤 剛

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コーティング溶液、これから形成されたコーティング、およびコーティングされた医療デバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N - ビニルピロリドンおよびアクリレート塩を含む初期モノマーフィードを水中で重合してそれらのコポリマーを合成すること、

得られたコポリマー - 水混合物を酸性化しコポリマー骨格に沿った遊離カルボン酸基を得ること、

水溶液をアルコールで希釈すること、および、

カルボン酸基と反応してコポリマーを硬化させることが可能である架橋剤を添加すること、

という工程を含む、コーティング溶液の作製方法。

【請求項 2】

(a) アクリレート塩が、アクリル酸、メタクリル酸、2 - カルボキシエチルアクリレート、2 - カルボキシエチルメタクリレート、メタクリロイル - L - リシンおよびモノ - 2 - (メタクリロイルオキシ)エチルマレートの塩から選択される1種以上を含み、かつ/あるいは

(b) 初期モノマーフィードが、約5 ~ 約25重量%のアクリレート塩を含み、かつ/あるいは

(c) N - ビニルピロリドンが1 - ビニル - 2 - ピロリドンである、

請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

(a) 初期モノマーフィードが、酢酸ビニル、アクリルアミド、グリセロールメタクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート、ポリエチレングリコールメタクリレート、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、[2-(メタクリロイルオキシ)エチル]ジメチル-(3-スルホプロピル)アンモニウムヒドロキシド、2-((2-(メタクリロイルオキシ)エチル)ジメチルアンモニオ)エチル2-メトキシエチルホスフェート、および2-((2-(メタクリロイルオキシ)プロピル)ジメチルアンモニオ)エチル2-メトキシエチルホスフェートから選択される1種以上の追加のモノマー種を含み、かつ/あるいは

(b) 追加のモノマー種が全モノマー混合物の40重量%以下である、

請求項1または2に記載の方法。

10

【請求項4】

(a) コポリマー-水混合物を塩酸で酸性化してコポリマー骨格に沿った遊離カルボン酸基を得て、かつ/あるいは

(b) 酸性化工程の後、溶液のpHが3~4.5の範囲である、

請求項1~3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

酸性化工程の後に、未反応モノマーおよび低分子量成分を除去することによってコポリマー-水混合物を精製し、

好ましくは、除去された低分子量成分は $10,000\text{ g mol}^{-1}$ 未満の種を含む、請求項1~4のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項6】

(a) 希釈工程の前に、水性混合物のコポリマー濃度が4~12重量%であり、かつ/あるいは

(b) アルコール希釈剤がイソプロピルアルコールを含み、かつ/あるいは

(c) 希釈工程の後、希釈溶液は、体積で、1~6部のアルコールに対して1部のコポリマー-水混合物を含む、

請求項1~5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

(a) 架橋剤が、多官能性のカルボジイミドもしくはポリカルボジイミドまたはアジリジンもしくはポリアジリジンを含み、かつ/あるいは

(b) 架橋剤が、コポリマーに対して5.0~50重量%の量で添加される、

請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項8】

1種以上のさらなる親水性ポリマーを水性-アルコール性コポリマー混合物に添加する追加工程を含み、

好ましくは、1種以上のさらなる親水性ポリマーが、1.5~3部のコポリマーに対して約1部のポリウレタンの重量比で親水性ポリウレタンポリマーを含み、かつ/あるいは、好ましくは、添加された親水性ポリウレタンポリマーが、架橋剤の重量の等量から4倍存在する、

請求項1~7のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項9】

ポリ(N-ビニルピロリドン-co-アクリル酸)コポリマーを含む水性-アルコール性コーティング溶液であって、N-ビニルピロリドン成分が非置換N-ビニルピロリドンに由来し、アクリル成分が置換または非置換アクリレート塩に由来し、コポリマーはコポリマー骨格に沿って遊離カルボン酸基を有し、コポリマー骨格におけるカルボン酸基と反応してコポリマーを硬化させることができる有効な割合の架橋剤を共に含む、コーティング溶液。

【請求項10】

コポリマーが、酢酸ビニル、アクリルアミド、グリセロールメタクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート、ポリエチ

50

レングリコールメタクリレート、2 - メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、[2 - (メタクリロイルオキシ)エチル]ジメチル - (3 - スルホプロピル)アンモニウムヒドロキシド、2 - ((2 - (メタクリロイルオキシ)エチル)ジメチルアンモニオ)エチル2 - メトキシエチルホスフェート、および2 - ((2 - (メタクリロイルオキシ)プロピル)ジメチルアンモニオ)エチル2 - メトキシエチルホスフェートから選択される1種以上の追加モノマー種を含み、

好ましくは、追加モノマー種が全コポリマーの40重量%以下である、請求項9に記載のコーティング溶液。

【請求項11】

アルコール希釈剤がイソプロピルアルコールを含み、かつ/またはコーティング溶液が重量比で1～6部のアルコールに対して1部のコポリマー - 水混合物を含み、かつ/またはコーティング溶液におけるアルコールは架橋剤が溶解することを補助する、請求項9または10に記載のコーティング溶液。

【請求項12】

1種以上のさらなる親水性ポリマーを含み、好ましくは、

(a) 1種以上のさらなる親水性ポリマーが、1.5～3部のコポリマーに対して約1部のポリウレタンの重量比で親水性ポリウレタンポリマーを含み、かつ/あるいは

(b) 親水性ポリウレタンポリマーが、架橋剤の重量の等量から4倍存在し、かつ/あるいは

(c) 1種以上のさらなる親水性ポリマーが、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(アクリルアミド)、ポリ(ビニルアルコール)、ヒアルロン酸、ポリ(メチルビニルエーテル)、ポリ(メチルビニルエーテル - alt - マレイン酸)、ポリ(メチルビニルエーテル - alt - 無水マレイン酸)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(N - ビニルピロリドン - co - 4 - ベンゾイルフェニルメタクリレート - co - メトキシポリエチレングリコールメタクリレート - co - ブチルメタクリレート)、及びこれらの混合物から選択される親水性ポリマーを含む、

請求項9～11のいずれか一項に記載のコーティング溶液。

【請求項13】

重量比で以下の組成を有する請求項9に記載のコーティング溶液：

水中におけるポリ(N - ビニルピロリドン - co - メタクリル酸)：15～30%

親水性ポリウレタン：0.4～1.4%

イソプロピルアルコール(IPA)：60～80%

水：3～10%

親水性ポリマー：0.2～5.0%

ポリカルボジイミド架橋剤：0.15～0.5%

。

【請求項14】

請求項9～13のいずれか一項に記載のコーティング溶液を医療機器の表面のような基板に適用すること、

この溶液を蒸発させて未硬化ポリマーコーティングをその上に残留させること、および、当該コーティングを基板上で、付加的にオーブン中での加熱またはマイクロ波照射を用いて、硬化させることを含む、基板をコーティングする方法。

【請求項15】

請求項14に記載の方法によってコーティングされた表面を有する医療デバイス。

【請求項16】

水和媒体に浸漬された請求項15に記載の医療デバイス。

【請求項17】

包装の内容物全体が滅菌されている、請求項16に記載の医療デバイスおよび水和媒体を

10

20

30

40

50

含む密封された包装。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、コーティング溶液およびその作製方法、この溶液でコーティングする方法およびこの溶液から形成されたコーティング、ならびにそのようなコーティングを備えた医療デバイスまたは他の物品、特にヒトまたは非ヒト動物の体に挿入されることが意図された医療デバイスに関する。本発明は、より具体的には身体と接触したときのデバイスの特性を向上させるために潤滑性ポリマーを含む医療デバイス用コーティングに関する。

【背景技術】

10

【0002】

医療デバイス用の潤滑性コーティングは、デバイスの挿入、操作、関節動作および除去を、容易にすることが意図される。典型的なこのようなデバイスは、カテーテルおよび他のチューブである。このようなデバイスは、デバイスの一部または全部を、潜在的に潤滑性を有するコーティング材料でコーティングすることによって、またはそのような材料から製造することによって、潜在的に潤滑性を有する表面を設けることが一般的である。潤滑性を十分に発揮させるために、このようなデバイスを体内に挿入する直前に、典型的には無菌生理食塩水または水に浸漬することによって潜在的に潤滑性を有する表面を水和させることが必要であることが一般的である。

【0003】

20

例えば、すでに水又は生理食塩水中にあるこの種の医療デバイスを、密封してあり直ぐに使える (ready-to-use) バッグ又はパウチ中に、長時間、確実に保管することができることが望ましい。しかし、特にコーティングされたデバイスに関し、このことはコーティングまたはその潤滑特性の著しい劣化なしに、包装と使用の間における取り扱いおよび保管に耐える安定で耐久性のある潤滑性コーティングを必要とする。

【0004】

さらに、潤滑性コーティングをデバイスに適用するための現在のコーティング溶液は、短寿命の傾向がある。多くのコーティング溶液は、経時的に粘度が上昇する傾向があり、これは連続コーティングプロセスにおける一貫した適用に弊害をもたらす、ゲル化の可能性さえある。したがって、使用中に定期的に適用液を交換する必要がある、塗装ラインを中絶して浸漬タンクを洗浄し補充する必要があるので生産効率が低くなり、多量の廃棄物をもたらす。

30

【0005】

コーティング溶液に架橋剤を含めることを必要とする現在の潤滑性コーティングは、使用直前に架橋剤を添加することを必要とし、製造中に添加される追加の架橋剤のためにコーティング溶液を「再活性化」する必要がある。

【発明の概要】

【0006】

本特許出願の主題である本発明の要素には、コーティング溶液の作製方法、この方法によって作製されたコーティング溶液、保存中のコーティング溶液、医療デバイスまたはその他の物品の上のまたはその一部の基材をコーティングする方法、このように適用されたコーティングを有する基材、物品または医療デバイス、水和溶液に包装されたコーティングされた医療デバイス、およびコーティングされた基材、物品または医療デバイスが含まれ、ここで、コーティングは新規で有利な特徴を有する。

40

【0007】

本発明は、長期のポットライフ (保管溶液の保管寿命および使用寿命の両方を意味する) を有するコーティング溶液; デバイスへ溶液を適用する直前に架橋剤を混入する必要性を避けること; 製造中にコーティング溶液を廃棄し置き換えなければならない頻度の低減; 廃棄物の低減; 使いやすさ; 直ぐに使える事前水和した製品の製造を可能にする、長期間水に保存することができデバイス上での硬化後において安定しているコーティング; を

50

含み得る様々な利点の1つまたは複数を提供することを目的として、コーティング溶液の改善に取り組むものである。

【0008】

本発明の様々な態様は、具体的には、添付の特許請求の範囲に記載されたものを含み、以下の詳細な説明において開示され、言及され、論議される他の態様、ならびに本明細書の特定の実施例に示される態様も含む。

【発明を実施するための形態】

【0009】

コーティング溶液の製造方法は、N - ビニルピロリドンおよびアクリレート、好ましくはメタクリレート塩を含む初期モノマーフィードを水中で重合してコポリマーを合成し、得られたコポリマー - 水混合物を酸性化してコポリマー骨格に沿った遊離カルボン酸基を得て、水溶液をアルコールで希釈し、コーティング溶液を基材に適用してコポリマーをその上にコーティングした後の段階においてカルボン酸基と反応してコポリマーを硬化させることが可能である架橋剤を添加する、工程を含む。

【0010】

本発明は、架橋剤の添加時と溶液を基材に適用することによってさらなる使用に付する時との間、長期間、適切には少なくとも1ヶ月間、望ましくは実質的により長く、水性アルコール性溶液を保管できる。

【0011】

ここでの「アクリレート」は広義にはアクリル酸の置換された誘導体および置換されていない誘導体を意味すると理解されるべきである。選択されたN - ビニルピロリドン種との共重合のために含まれ得るアクリレートモノマー塩の中には、アクリル酸、メタクリル酸、2 - カルボキシエチルアクリレート、2 - カルボキシエチルメタクリレート、メタクリロイル - L - リシン、モノ - 2 - (メタクリロイルオキシ)エチルマレートの塩である。可能なアクリレート塩の中には、メタクリル酸バリウム、メタクリル酸リチウム、アクリル酸マグネシウム、アクリル酸ナトリウム、(ジ)メタクリル酸亜鉛、メタクリル酸ナトリウム、アクリル酸亜鉛、アクリル酸ジルコニウム、アクリル酸カリウムがある。他の塩には、3 - スルホプロピルアクリレートカリウム塩、3 - スルホプロピルメタクリレートナトリウム塩が含まれる。したがって、アクリレート塩の適切なカチオンには、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、バリウム、および亜鉛が含まれ、通常ナトリウムが最も好ましい。保護されたアクリル酸、すなわちアクリル酸無水物、メタクリル酸無水物もモノマーとして含まれていてもよい。

【0012】

初期モノマーフィードは、全モノマー含有量を基準にしてアクリレート塩を具体的に約3 ~ 35重量%、好ましくは約5 ~ 約25重量%含み、反応する架橋剤に適した酸含有量をもたらし、溶液の粘度を過度に害することなく、コーティングを安定化させることができる。一貫して重量比を計算する目的で、アクリレート塩はナトリウム塩とみなす。

【0013】

モノマーフィード中のモノマー種は、単にN - ビニルピロリドン、通常は非置換N - ビニルピロリドン、多くの場合には特に1 - ビニル - 2 - ピロリドン、およびアクリレート、好ましくはメタクリレート塩を含んでよいが、コポリマーは、本発明の保管およびコーティングの利点と適合する、少量の割合の追加モノマー種を含んでよい。任意のそのような追加モノマー種もまた初期モノマーフィードに含まれるべきである。

【0014】

このような追加のコモノマーは、酢酸ビニル(コーティング接着を助ける)、アクリルアミド(潤滑性を助ける)、グリセロールメタクリレート(親水性を高める)、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート(親水性を高める)、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート(潤滑性および柔軟性を高める)、ポリエチレングリコールメタクリレート(潤滑性および柔軟性を高める)、2 - メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(親水性を高める)を含んでよい。双性イオン性コモノマーは、[2 - (メタクリロイルオキシ

）エチル〕ジメチル - (3 - スルホプロピル) アンモニウムヒドロキシド、2 - ((2 - (メタクリロイルオキシ) エチル) ジメチルアンモニオ) エチル 2 - メトキシエチルホスフェート、および 2 - ((2 - (メタクリロイルオキシ) プロピル) ジメチルアンモニオ) エチル 2 - メトキシエチルホスフェートを含む。

【 0 0 1 5 】

異なる組み合わせのコモノマーを使用してもよい。任意の追加モノマーは、全モノマー混合物の 5 0 重量 % を超えず、好ましくは 4 0 重量 % 以下であるべきである。

【 0 0 1 6 】

当業者に知られるように、モノマーの共重合は、アゾまたはペルオキシド開始剤のようなラジカル開始剤のような適当な開始剤を使用して、標準的な条件下で、熱 (熱) または光 (UV または可視) 開始によって開始することができる。

10

【 0 0 1 7 】

我々は、最初のコポリマーを塩として合成することが有利であるが、後で酸形態において架橋することが好ましいことを見出した。我々は遊離酸 (例えばメタクリル酸) としての重合が不溶性ポリ塩の形成をもたらし、それにより重合中に形成されたポリ (N - ビニルピロリドン) およびポリ (メタクリル酸) が合わさって溶液から沈殿するポリ塩を形成することを見出した。したがって、酸がその塩の形態で存在するときにコポリマーを形成することが有利である。架橋を可能にするために遊離酸への変換が必要であり、さもなければ、架橋剤との反応は起こらない。重合後の酸性化は、合成されたコポリマー塩を遊離酸に変換し、副生成物として、精製中に除去することができる塩化ナトリウムを生成する。好ましい酸は塩酸であるが、多くの他の酸でもまた実現可能である。

20

【 0 0 1 8 】

酸性化の後、コポリマー - 水混合物は望ましくは未反応モノマーおよび、低分子量の、例えば $10,000 \text{ g mol}^{-1}$ 未満の、成分の除去により精製される。この目的のために、溶液は透析されるかまたは沈殿されて、そのような低分子量種の一部または実質的に全てを除去することができる。未反応モノマー、オリゴマーおよび塩の除去は、透析を行うために使用される膜の分子量カットオフ (MWCO) によって制御することができる。例えば、 $10,000 \text{ g mol}^{-1}$ 未満の種を適切に除去するために、 $12 \sim 14,000 \text{ g mol}^{-1}$ MWCO 膜を使用することができる。

【 0 0 1 9 】

酸性化および任意の精製の後、溶液の pH は望ましくは約 4 . 5 以下、典型的には 3 ~ 4 . 5 の範囲である。この全範囲内で 3 . 5 または 4 . 0 を超える pH は許容可能であることができ、pH が 4 . 0 または 3 . 5 未満であってもよい。

30

【 0 0 2 0 】

水性混合物は、適切には、コポリマー濃度が重量比で、少なくとも約 4 % かつ約 1 2 % 未満、好ましくは 5 . 0 % 以上であり、好ましくは 7 . 5 % 以下である。

【 0 0 2 1 】

水性コポリマー溶液をアルコールで希釈する工程は、希釈された溶液が典型的には 1 ~ 6 部、典型的には 2 ~ 4 部、例えば 3 部のアルコールに対して、1 部のコポリマー - 水混合物を含むように行われる。これらの相対的な割合は、重量で測定することができ、またはより簡便には体積で測定することができる。アルコールは、イソプロピルアルコール (IPA、2 - プロパノール) または他の低級アルカノール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール (1 - プロパノール) またはブタノール (1 - ブタノール、2 - ブタノール、tert - ブタノール)、ペンタノールまたはそれらの混合物などの C 1 ~ C 5 アルカノールである。他の水および / またはアルコール混和性溶媒が最終コーティング溶液中に少量存在してもよい。

40

【 0 0 2 2 】

架橋剤は、市販されている多くのものから選択することができ、カルボン酸基と選択的に反応する多官能性カルボジイミドまたはポリカルボジイミド (すなわち、分子当たり少なくとも 2 個の反応性官能性カルボジイミド基を有するもの) であることが好ましい。ある

50

いは、それは多官能性アジリジンまたはポリアジリジン（すなわち、分子当たり少なくとも2つの反応性官能性アジリジン基を有するもの）であってもよい。この架橋剤は、コーティングされたデバイスの表面上のコーティングの安定性を高める。好ましい架橋剤は、イソシアネートのような代替物と比較して、水の存在に対して感受性が低く、長いポットライフ時間を達成することができる。それらの反応性は、標準的なオープンを用いて熱硬化できることを意味する。

【0023】

本発明に係るコーティング溶液の調製において、水性コポリマーの濃度（より具体的には遊離酸含有量）と添加される架橋剤の量との間のバランスは、物品をコーティングしてコーティングを硬化させた後において安定した耐久性コーティングが達成されるが、使用する前の保管中に溶液があまりにも速くゲル化しないことを意味する、長期のポットライフを維持するようにあるべきである。例えば、多すぎる架橋剤を添加すると、コーティングは非常に安定であるが、コーティング溶液は数日以内にゲル化する。同様に、水性ポリマーの濃度（遊離酸含有量）が高すぎる場合、同様に安定なコーティングが得られるが、ポットライフは著しく低下する（使用するには粘性が高くなる）。したがって、バランスを保つことが重要である。本発明者らは、水性コポリマーについて5.0～7.5% w/wの濃度が良好に作用することを見出した（すなわち、水中において5.0～7.5% w/wのコポリマー）。

【0024】

架橋剤は、典型的にはコポリマーに対して5.0～50重量%、より好ましくは10～40重量%の量で添加される。

【0025】

それぞれの特定の場合における、コポリマーの遊離酸含有量に対する架橋剤の割合は、使用される特定の架橋剤に依存する。水性コポリマー溶液の濃度および架橋剤の含有量は、長期保管期間にわたりコーティング溶液の安定性を維持しながら、これからデポジットされたコーティングの潤滑性および接着性（耐久性）を維持し、溶液は、好ましくは約1.0～約10重量%の固形分を有する。好ましい最小値は約1.5重量%である。好ましい最大値は約5.0重量%である。

【0026】

追加の方法工程は、水性-アルコールコポリマー混合物に1つ以上のさらなるポリマーを添加することを含むことができる。これらのさらなるポリマーは、フィルム-形成特性および全体のコーティング安定性を改善するために使用され得る。このようなさらなるポリマーは、親水性ポリウレタン、例えばポリエーテル系親水性ポリウレタンであり、その例は商業的に入手可能であり、適切な溶媒、例えば水およびイソプロピルアルコールまたは他の適切な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール（例えば1-プロパノール、2-プロパノール）、ブタノール（例えば1-ブタノール、2-ブタノール、tert-ブタノール）、ペンタノールを含む低級（C1～C5）アルカノール、および、例えば2-ブタノン、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル、1-メチル-2-ピロリドンなどのその他の水および/またはアルコール混和性溶媒、またはそれらの混合物に配合することができる。

【0027】

他のそのような、さらなるポリマー添加物は、ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（アクリルアミド）、ポリ（ビニルアルコール）、ヒアルロン酸、ポリ（メチルビニルエーテル）、ポリ（メチルビニルエーテル-alt-マレイン酸）、ポリ（メチルビニルエーテル-alt-無水マレイン酸）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（N-ビニルピロリドン-co-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート-co-メトキシポリエチレングリコールメタクリレート-co-ブチルメタクリレート）、またはそれらの混合物の任意の選択といった、親水性ポリマーを含む。これらのさらなるポリマーは、コーティングの潤滑性および乾燥時間を改善するために使用され得る。コーティング溶液中の追加のポリマーの使用によって調整することができる他の硬化コーティング特性に

10

20

30

40

50

は、とりわけ可撓性、耐久性、接着性、相溶性および色が含まれる。

【0028】

前述のさらなるポリマーの添加は適切には長期保存の前に行われるが、後で行うこともできる。

【0029】

したがって、本発明によって得られる水性・アルコール性コーティング溶液は、有効な割合の架橋剤、特に多官能性カルボジイミドまたはポリカルボジイミド、もしくは多官能性アジリジンまたはポリアジリジンと共にポリ(N-ビニルピロリドン-co-アクリル酸、好ましくはメタクリル酸)を含むが、N-ビニルピロリドンおよびアクリレートの代替化学種が想定される。溶液のアルコール含有量は、架橋剤を可溶化するのを助け、コーティング工程、例えば基板上へのコーティングのデポジットを助ける。上記のように、水性・アルコール性コポリマー溶液に添加される架橋剤の割合は、コポリマーの濃度を含む多くの因子に依存するが、濃度が高いほど、必要とされる架橋剤の量が少ない。

【0030】

さらなるポリウレタン成分を含むコーティング溶液において、親水性ポリウレタンは、重量割合で、典型的にはポリウレタン約1部対コポリマー1.5部~3部、より頻繁にはポリウレタン部に対して1.7部以上または2.5部以下のコポリマーであり、両方とも水性アルコール溶液に溶解されている。さらなる親水性ポリウレタンは、架橋剤重量と等量から4倍で、または架橋剤重量の1.5倍以上または3倍までで存在してもよい。

【0031】

好ましいコーティング溶液は、重量比で以下のパーセンテージの範囲内で種々の成分を含む：

【0032】

水中のポリ(N-ビニルピロリドン-co-メタクリル酸)	: 15 ~ 30 %
親水性ポリウレタン	: 0.4 ~ 1.4 %
イソプロピルアルコール(IPA)	: 60 ~ 80 %
水	: 3 ~ 10 %
親水性ポリマー	: 0.2 ~ 5.0 %
ポリカルボジイミド架橋剤	: 0.15 ~ 0.5 %

【0033】

パーセンテージに対応して調整するに際して他の構成要素を含んでいてもよい。そのような成分は、物理的改質剤、例えばコーティング特性を増強するための湿潤剤、ならびに化学修飾剤および抗菌剤を含み得る。

【0034】

本発明は、架橋剤を添加した時と、溶液を基材に適用することによってさらなる使用に付する時との間、水性アルコール性溶液を密閉容器内に、適切には少なくとも1ヶ月間(30日間)、望ましくは6ヶ月以上にわたって保管される。この期間中、高温からの適切な保護を受けることを条件として、溶液はコーティング目的のために使用可能なまま維持される。適切な保管容器は、典型的には1L~25Lのコーティング溶液を含有する、高密度ポリエチレンまたはポリプロピレンのようなプラスチック、および/またはガラス瓶および/またはステンレス鋼または他の容器、ジェリーカン、ドラムなどであり得る。保管の間、溶液は、望ましくは、7日間より長い連続時間の間、40°Cを超えない温度に曝されない。したがって、本発明は、40°Cを超えない温度で少なくとも30日間密閉容器内に保存した後、さらに調整することなく、コーティングを適用するために使用可能な特性を有する、本発明の方法により製造されたコーティング溶液を提供する。

【0035】

基材をコーティングする方法は、本発明によるコーティング溶液を基材に適用し、溶液を蒸発させてその上に未硬化ポリマーコーティングを残し、コーティングを基材上で硬化させることを含む。硬化は、コポリマーを架橋させることを含み、適切な時間、例えば0.25~5時間、好ましくは0.5~1.5時間、好適にはオープン中又はマイクロ波照射

により、例えば40～100、通常は60～80の高温とすることにより達成される。一般に、コーティングの硬化時間は温度に関連するため、多くのコーティングは90を超える温度を使用すると15分以内に硬化させることができる。主な制約は、基礎となる医療デバイスそのものであり、それが変形や歪みなどの損傷なしに耐えうる最大温度である。生産時間が短縮され、スループットが向上するので、速い硬化時間は有益である。

【0036】

基材は医療デバイスの表面であってもよく、医療デバイスの全表面であってもよい。デバイスは、フォーリーカテーテル（ラテックス、ポリ（ウレタン）およびシリコン）、間欠（泌尿器科）カテーテル（PVCおよびラテックス）、PTCA（経皮経管冠動脈形成術）カテーテル、バルーンカテーテル気管内チューブ、直腸カテーテル、直腸コーン、内視鏡、排液カテーテル、拡張器、導入器シース、眼内レンズ挿入器、気管拡張器、カニューレ、針、整形外科インプラントおよびガイドワイヤを含む。コーティングは、浸漬、噴霧、塗装、ワイピングおよびローリングを含む標準的な技術によって適用することができる。

10

【0037】

コーティング溶液の配合に依存して、溶液粘度の有害な増加なしにまたは溶液ゲル化なしに1～12ヶ月の溶液のポットライフ（保管寿命）を達成することができ、溶液はその期間中、使用可能なままである。現在のコーティング溶液の場合のように、使用の直前または最中に架橋剤を添加するか、または使用直前または使用中に繰り返しコーティングを吸引して再充填するという不便な必要性は、摩耗および剥離に耐性のある安定した潤滑性コーティングを達成することができる本発明により、軽減または回避することができる。配合は、コーティングの乾燥時間を制御および延長するように調節することができる。

20

【0038】

本発明によるコーティングされたデバイスは、水、生理食塩水または洗浄、消毒、抗菌または抗菌溶液などの他の溶液を含む水和媒体中に長期間保存することができる、直ぐに使える多用途製品であり、泌尿器カテーテルを含む。したがって、本発明は水和媒体に保管された本発明による潤滑性コーティングを有する包装されたデバイスに及ぶ。包装は、水和媒体を収容することが許容され、かつ関連するデバイスに適した任意の包装から選択することができる。デバイスは、通常、使用の必要があるまで包装に密封されている。適切な包装には、バッグ、パウチ、フォイル、スリーブ、エンベロープ、トレイ、シース、ボトル、チューブ、カートンおよびフィルムが含まれ得る。

30

【0039】

本発明のコーティングが適用されることが意図されている医療デバイスは、通常、それらを使用するときに無菌であることが要求される。したがって、本発明の実施には滅菌工程が含まれていてもよい。水和媒体に保管されたコーティングされたデバイスは無菌であるべきである。医療デバイスに使用するための多くの滅菌手段が知られている。本発明での使用に好ましいものの中には、エチレンオキシド滅菌技術、ガンマ線および電子線照射がある。

【0040】

本発明のさらなる態様は、一連の特定の実施例で以下に開示されており、これは比較的目的で参照例として識別されているものを含む。

40

【0041】

実施例

実施例1～3はベースポリマーの合成に着目する。これらは本発明における保管およびコーティングの利点に適合する追加のモノマー種の包含に着目する。これらは可能な精製方法、例えば透析、ならびに酸性化および精製後に得られる典型的な濃度についても示す。

【0042】

実施例1：ポリ（N-ビニルピロリドン-co-アクリル酸）の合成

この実施例は、ベースポリマーの合成を例示する。

窒素（N₂）インレットを備えた250mLフラスコに、N-ビニルピロリドン（NVP

50

)(27g)、水(100g)およびアクリル酸ナトリウム(3g)を添加した。混合物を N_2 でバージしながら70 に加熱した。温度が70 に達したら、2,2'-アゾビス(2-メチルブタンニトリル)(AMBN)(0.1g)(1gのNVPに溶解)を一度に加えて重合を開始させた。重合を100分間行った後、HCl(50%)(4.5mL)を含有する水(100g)を加えて反応を停止させ、得られたコポリマー-水混合物を酸性化し、コポリマー骨格に沿った遊離カルボン酸基を得た。この混合物を攪拌し、冷却し、次いで $12 \sim 14,000 \text{ g mol}^{-1}$ の分子量カットオフ(MWCO)を用いて約16時間水($\sim 10 \text{ L}$)に対する膜透析により精製した。透析後、最終コポリマー溶液の濃度は6.4%w/wであり、pHは4.4であり、コポリマー-水混合物がうまく酸性化されたことを示している。

10

【0043】

実施例2：ポリ(N-ビニルピロリドン-co-メタクリル酸)の合成

この実施例は、ベースポリマーの合成を例示する。

N_2 インレットを備えた250mLフラスコに、NVP(27g)、水(100g)およびメタクリル酸ナトリウム(3g)を添加した。混合物を N_2 でバージしながら70 に加熱した。温度が70 に達したら、AMBN(0.1g)(1gのNVPに溶解)を一度に加えて重合を開始させた。反応を100分間行った後、HCl(50%)(4.5mL)を含む水(100g)を添加して反応を停止させ、得られたコポリマー-水混合物を酸性化し、コポリマー骨格に沿った遊離カルボン酸基を得た。この混合物を攪拌し、冷却し、次いで $12 \sim 14,000 \text{ g mol}^{-1}$ の分子量カットオフ(MWCO)を用いて約16時間、水($\sim 10 \text{ L}$)に対して膜透析により精製した。透析後、最終コポリマー溶液の濃度は6.1%w/wであり、pHは4.5であり、コポリマー-水混合物がうまく酸性化されたことを示している。

20

【0044】

実施例3：ポリ(N-ビニルピロリドン-co-メタクリル酸-co-メトキシポリエチレングリコールメタクリレート)の合成

この実施例は、追加のモノマーを含むベースポリマーの合成を例示する。

N_2 インレットを備えた250mLフラスコに、NVP(27g)、水(100g)およびメタクリル酸ナトリウム(3g)およびメトキシポリ(エチレングリコール)メタクリレート(MPEGMA)(1.5g)を添加した。混合物を N_2 でバージしながら70 に加熱した。温度が70 に達したら、AMBN(0.1g)(1gのNVPに溶解)を一度に加えて重合を開始させた。反応を100分間行った後、HCl(50%)(4.5mL)を含む水(100g)を添加して反応を停止させ、得られたコポリマー-水混合物を酸性化し、コポリマー骨格に沿った遊離カルボン酸基を得た。この混合物を攪拌し、冷却し、次いで $12 \sim 14,000 \text{ g mol}^{-1}$ の分子量カットオフ(MWCO)を用いて約16時間、水($\sim 10 \text{ L}$)に対して膜透析により精製した。透析後、最終コポリマー溶液の濃度は6.8%w/wであり、pHは4.5であり、コポリマー-水混合物がうまく酸性化されたことを示している。

30

【0045】

実施例4～6は、ポリマーが架橋剤とどのように配合(混合)されるかに着目する。多官能性カルボジイミドおよび多官能性アジリジンの2種類の架橋剤が与えられる。実施例6は、架橋剤なしでポリマーを配合する方法を示す。これは架橋剤の必要性、すなわち架橋剤を製剤に添加しないとコーティングが安定(耐久性)でないことに着目するために含まれる。

40

【0046】

実施例4：架橋剤、多官能性ポリカルボジイミドを有する製剤

この実施例は、ベースポリマーがカルボジイミド架橋剤とどのように混合されるかを例示する。

実施例2で調製したコポリマー溶液(20g)をイソプロピルアルコール(IPA)(60mL)と混合し、均質になるまで攪拌した。これに、多官能性ポリカルボジイミド架橋

50

剤（0.4 g）を添加し、架橋剤が溶解するまで（約30分間）、溶液を攪拌した。溶液の濃度は2.0 % w / wであった。

【0047】

実施例5：架橋剤、多官能性アジリジンを有する製剤

この実施例は、ベースポリマーがアジリジン架橋剤とどのように混合されるかを例示する。

実施例2で調製したコポリマー溶液（20 g）をIPA（60 mL）と混合し、均質になるまで攪拌した。これに、トリメチロールプロパントリス（2-メチル-1-アジリジンプロピオネート）（0.3 g）を添加し、架橋剤が溶解するまで（約30分）溶液を攪拌した。溶液の濃度は1.9 % w / wであった。

10

【0048】

実施例6：架橋剤を含まない製剤

この実施例は、ベースポリマーがアルコール（架橋剤なし）とどのように混合されるかを例示する。

実施例2で調製したコポリマー溶液（20 g）をIPA（60 mL）と混合し、均質になるまで攪拌した。溶液の濃度は1.5 % w / wであった。

実施例7～8は、1種以上のさらなるポリマーを混合物に添加する追加の方法工程に着目し、例えばポリエーテル系の親水性および熱可塑性のポリウレタンが挙げられ、これを用いて特定の基材上のフィルム形成特性を改善し、それによってコーティング可能な材料の範囲を広げる。

20

【0049】

実施例7：Hydromed D640（市販品）を含む製剤

この実施例は、強化されたフィルム形成特性を有するコーティングを提供するために、追加のポリマーがベースポリマー製剤に配合（添加）される方法を例示する。

Hydromed D640（0.75 g）をIPA / 水（50 mL / 6.25 mL）の混合物に溶解した。これに、実施例2で調製したコポリマー（25 g）を加え、溶液を均質になるまで（～30分間）混合した。別に、多官能性ポリカルボジイミド架橋剤（0.375 g）をIPA（43.75 mL）に溶解し、その混合物をポリマー溶液に加え、2時間攪拌した。溶液の最終濃度は2.5 % w / wであった。

【0050】

30

実施例8：HydroSlip C（市販品）

この実施例は、増強されたフィルム形成特性を有するコーティングを提供するために、追加ポリマーがベースポリマー製剤に配合（添加）される方法を示す。

HydroSlip C（0.10 g）をIPA / 水（10 mL / 1.25 mL）の混合物に溶解した。これに実施例2で調製したコポリマー（5 g）を添加し、溶液を均一になるまで（～30分間）混合した。別に、多官能性ポリカルボジイミド架橋剤（0.075 g）をIPA（8.75 mL）に溶解し、その混合物をポリマー溶液に加え、2時間攪拌した。溶液の最終濃度は2.3 % w / wであった。

実施例9～11は、コーティングの潤滑性および乾燥時間を改善するために使用することができる親水性ポリマーを含むさらなるポリマー添加物に着目している。

40

【0051】

実施例9：親水性ポリマー、ポリ（ビニルピロリドン）を含む製剤

この例は、追加の親水性ポリマーがどのように配合（添加）されるかを示す。

Hydromed D640（0.75 g）をIPA / 水（50 mL / 6.25 mL）の混合物に溶解した。これに実施例2で調製したコポリマー（25 g）を添加し、溶液を均質になるまで（～30分間）混合した。別に、ポリ（ビニルピロリドン）（PVP）（0.75 g）をIPA（32 mL）に溶解した。溶解したあと、これを先に調製されたポリマー溶液に添加し、均質になるまで混合した。架橋剤溶液は、多官能性カルボジイミド架橋剤（0.375 g）をIPA（11.75 mL）に溶解することによって調製した。次いでこれをポリマー混合物に添加した。最終溶液を2時間攪拌した。濃度は3.2 % w

50

/wであった。

【0052】

実施例10：親水性ポリマー、ポリ（エチレングリコール）を含む製剤

この実施例は、追加の親水性ポリマーがどのように配合（添加）されるかを例示する。

Hydromed D640（0.75g）をIPA／水（50mL／6.25mL）の混合物に溶解した。これに実施例2で調製したコポリマー（25g）を添加し、溶液を均質になるまで（～30分間）混合した。別に、ポリ（エチレングリコール）（PEG）（0.5g）をIPA（32mL）に溶解した。溶解したあと、これを先に調製されたポリマー溶液に添加し、均質になるまで混合した。架橋剤溶液は、多官能性カルボジイミド架橋剤（0.375g）をIPA（11.75mL）に溶解し、次いでこれをポリマー混合物に添加することによって調製した。最終溶液を2時間攪拌した。濃度は3.0%w/wであった。

10

【0053】

実施例11：親水性ポリマー、ヒアルロン酸を含む製剤

この実施例は、追加の親水性ポリマーがどのように配合（添加）されるかを例示する。

HA（0.6g）を水（100g）に溶解することにより、ヒアルロン酸ナトリウム塩（HA）の0.6%w/v溶液を調製した。実施例2で調製したコポリマー溶液（4g）を水（3g）およびHA溶液（3g）と合わせた。透明な溶液が得られるように、この混合物にIPA（14mL）を攪拌しながら滴下した。次に、Hydromed D640（0.15g）をこの混合物に溶解した。別に、多官能性カルボジイミド架橋剤（0.057g）をIPA（1mL）に溶解し、次いでコーティング溶液に添加した。溶液を2時間攪拌した。コーティング溶液の濃度は2.0%w/wであった。

20

実施例12～15は、浸漬またはワイピングなどの様々な技術を用いて様々な基材／医療デバイス上にどのように先の実施例で調製されたポリマー／製剤がコーティングされ、様々な温度／時間を用いてそれらがどのように硬化されるかに着目している。

【0054】

実施例12：浸漬コーティング技術を用いた、実施例4で調製された製剤のPVC間欠カテーテル上へのコーティング

この実施例は、実施例4で製造されたコーティング製剤を特定の基材／デバイスにどのように適用することができ、特定の温度で特定の時間硬化させることができるかを例示する。

30

PVC間欠カテーテルは、最初にIPAに浸した糸くずのない布で拭いて清潔なものとした。乾燥後、それらを実施例4で調製したコーティング溶液に浸漬し、約10秒間浸漬した。この時間の後、それらを取り出し、大気条件下で少なくとも10分間乾燥させた。次にそれらを開閉に移し、70℃で1時間加熱してコーティングを硬化させた。サンプルは、包装化される前に冷却された。

【0055】

実施例13：浸漬コーティング技術を用いた、実施例6で調製した製剤のPVC間欠カテーテル上へのコーティング

この実施例は、実施例6で調製されたコーティング製剤（架橋剤なし）を特定の基材／デバイスにどのように適用することができ、特定の温度で特定の時間硬化させることができるかを例示する。この実施例は、架橋剤を用いて配合されたコーティングと、架橋剤を用いずに配合されたコーティングとの間の相違を示す比較として含まれる。

40

PVC間欠カテーテルは、最初にIPAに浸した糸くずのない布で拭いて清潔なものとした。乾燥後、それらを実施例6で調製したコーティング溶液に浸漬し、約10秒間浸漬した。この時間の後、それらを取り出し、大気条件下で少なくとも10分間乾燥させた。次にそれらを開閉に移し、70℃で1時間加熱した。サンプルは、包装化される前に冷却された。

【0056】

実施例14：浸漬コーティング技術を用いた、実施例7で調製した製剤のシリコンフォー

50

リーカテータルへのコーティング

この実施例は、実施例 7 で製造されたコーティング製剤が、コーティングのフィルム形成特性を改善するために供される追加のポリエーテルベースのポリウレタンを組み込むことにより、より困難な基材にどのように適用できるかについて例示する。

シリコンフォーリーカテータルは、最初に IPA に浸した糸くずのない布で拭いて清潔なものとした。乾燥後、それらを実施例 7 で調製したコーティング溶液に浸漬し、約 15 秒間浸漬した。この時間の後、それらを取り出し、大気条件下で少なくとも 10 分間乾燥させた。次にそれらをオープンに移し、70 で 1 時間加熱してコーティングを硬化した。サンプルは、包装化される前に冷却された。

【0057】

実施例 15：浸漬コーティング技術を用いた、実施例 9 で調製した製剤の PVC 間欠カテータル上へのコーティング

この実施例は、実施例 9 で調製されたコーティング製剤がどのように特定の基材 / デバイスに適用できるか、および、どのように特定の温度で特定の期間硬化させることができるかを例示する。

PVC 間欠カテータルは、最初に IPA に浸した糸くずのない布で拭いて清潔なものとした。乾燥後、それらを実施例 9 で調製したコーティング溶液に浸漬し、約 10 秒間浸漬した。この時間の後、それらを取り出し、大気条件下で少なくとも 10 分間乾燥させた。次にそれらをオープンに移し、70 で 45 分間加熱してコーティングを硬化した。サンプルは、包装化される前に冷却された。

【0058】

実施例 16：浸漬コーティング技術を用いた、実施例 11 で調製した製剤のポリ（ウレタン）カテータル上へのコーティング

この実施例は、実施例 11 で調製されたコーティング製剤がどのように特定の基材 / デバイスに適用できるか、および、どのように特定の温度、特定の期間において硬化させることができるかを例示する。

ポリ（ウレタン）カテータルは、最初に IPA に浸した糸くずのない布で拭いて清潔なものとした。乾燥後、それらを実施例 11 で調製したコーティング溶液に浸漬し、約 10 秒間浸漬した。この時間の後、それらを取り出し、大気条件下で少なくとも 10 分間乾燥させた。次にそれらをオープンに移し、70 で 45 分間加熱してコーティングを硬化した。サンプルは、包装化される前に冷却された。

【0059】

実施例 17：ワイブコーティング技術を用いた、実施例 9 で調製した製剤のポリ（アミド）PTCA カテータル上へのコーティング。

この実施例は、実施例 9 で調製されたコーティング製剤を特定の基材 / デバイスにどのように適用できるか、どのように特定の温度、特定の期間において硬化させることができるかを例示する。

ポリ（アミド）PTCA カテータルは、最初に IPA に浸した糸くずのない布で拭いて清潔なものとした。乾燥後、実施例 9 で調製した溶液を用いてそれらをワイブコーティングし、大気条件下で少なくとも 10 分間乾燥させた。次にそれらをオープンに移し、65 で 1.5 時間加熱してコーティングを硬化させた。サンプルは、包装化される前に冷却された。

【0060】

実施例 18：実施例 9 で調製した製剤の熱可塑性エラストマー（TPE）ベースのカテータルへのコーティング

この実施例は、実施例 9 で調製されたコーティング製剤を特定の基材 / デバイスにどのように適用できるか、どのように特定の温度、特定の期間において硬化させることができるかを例示する。

熱可塑性エラストマー（TPE）ベースのカテータルを、最初に IPA に浸した糸くずのない布で拭いて清潔なものとした。乾燥後、それらを実施例 9 で調製したコーティング溶

10

20

30

40

50

液に浸漬し、約 10 秒間浸漬した。この時間の後、それらを取り出し、大気条件下で少なくとも 10 分間乾燥させた。次にそれらをオープンに移し、95 で 8 分間加熱してコーティングを硬化させた。サンプルは、包装化される前に冷却された。

【0061】

実施例 19 ~ 25 は、減少した摩擦（潤滑性の増加）、コーティング安定性（耐久性）、および増加した乾燥時間のような、先の実施例で作製したコーティングされたデバイスの特性 / 機能を例示する。

【0062】

実施例 19 : コーティングされた実施例 12 の試験

実施例 12 でコーティングされた P V C カテーテルについて、クリスタルバイオレット染料を用いたそれらのコーティングの均一性、水中で 20 秒間水和後の潤滑性、湿潤手袋試験および染料を用いたコーティング耐久性を評価した。すべての場合において、コーティングは使用された試験条件下で均一で、潤滑性があり、耐久性があった。コーティングは約 3 分の乾燥時間および 0 . 3 未満の摩擦係数を示した。

10

【0063】

実施例 20 : コーティングされた実施例 13 の試験

実施例 13 でコーティングされた P V C カテーテルについて、クリスタルバイオレット染料を用いたそれらのコーティングの均一性、水中で 20 秒間水和後の潤滑性、湿潤手袋試験および染料を用いたコーティング耐久性を評価した。均一性および初期潤滑性は適切であったが、軽度の摩擦の下では、コーティングはカテーテルの表面から容易に除去された。これは、架橋剤を製剤に添加する必要性を示している。

20

【0064】

実施例 21 : コーティングされた実施例 14 の試験

実施例 14 でコーティングされたシリコンカテーテルについて、クリスタルバイオレット染料を用いたそれらのコーティングの均一性、水中で 20 秒間水和後の潤滑性、湿潤手袋試験および染料を用いたコーティング耐久性を評価した。すべての場合において、コーティングは、使用された試験条件下で均一で、潤滑性があり、耐久性があった。

【0065】

実施例 22 : コーティングされた実施例 15 の試験

実施例 15 でコーティングされたシリコンカテーテルについて、クリスタルバイオレット染料を用いたそれらのコーティングの均一性、水中で 20 秒間水和後の潤滑性、湿潤手袋試験および染料を用いたコーティング耐久性を評価した。すべての場合において、コーティングは、使用された試験条件下で均一で、潤滑性があり、耐久性があった。コーティングは、P V P 含有の結果として、約 6 分の乾燥時間、すなわちコーティングされた実施例 12 で示される 2 倍を示した。摩擦係数は、典型的に 0 . 2 未満であった。また、所望のコーティング特性を得るのに 45 分間の硬化時間で十分であった。

30

【0066】

実施例 23 : コーティングされた実施例 16 の試験

実施例 16 でコーティングされたポリ（ウレタン）カテーテルについて、クリスタルバイオレット染料を用いたそれらのコーティングの均一性、水中で 20 秒間水和後の潤滑性、湿潤手袋試験および染料を用いたコーティング耐久性を評価した。すべての場合において、コーティングは、使用された試験条件下で均一であり潤滑性および耐久性を有していた。H A 含有の結果としてコーティングされた実施例 12 と比較して潤滑性が増加したことが注目される。摩擦係数は、典型的に 0 . 2 未満であった。また、所望のコーティング特性を得るのに 45 分間の硬化時間で十分であった。

40

【0067】

実施例 24 : コーティングされた実施例 17 の試験

実施例 17 でコーティングされたポリ（アミド）カテーテルについて、クリスタルバイオレット染料を用いたそれらのコーティングの均一性、水中で 20 秒間水和後の潤滑性、湿潤手袋試験および染料を用いたコーティング耐久性を評価した。すべての場合において、

50

コーティングは、使用された試験条件下で均一であり潤滑性および耐久性を有していた。

【 0 0 6 8 】

実施例 2 5 : コーティングされた実施例 1 8 の試験

実施例 1 8 でコーティングされた T P E カテーテルについて、クリスタルバイオレット染料を用いたそれらのコーティングの均一性、水中で 2 0 秒間水和後の潤滑性、湿潤手袋試験および染料を用いたコーティング耐久性を評価した。すべての場合において、コーティングは、使用された試験条件下で均一であり潤滑性および耐久性を有していた。驚くべきことに、コーティングの品質はコーティングされた実施例 1 5 で達成されたものと類似しており、より高い硬化温度が用いられる時、より短い硬化時間 (8 分) 後に所望のコーティング特性が達成され得ることに着目される。

10

【 0 0 6 9 】

実施例 2 6 ~ 2 7 は、先の実施例で調製されたコーティング製剤のポットライフの増加を示し、保管条件、試験 (例えば、粘度) 、デバイスコーティングおよび機能試験の詳細を含む。

【 0 0 7 0 】

実施例 2 6 : 実施例 7 で調製した製剤のポットライフ試験

この実施例は、実施例 7 で調製した製剤について、1 日目および 9 ヶ月間室温で保存後の比較試験結果を示す。

時間	外観	濃度	粘度*
1 日目	透明、無色の溶液	2. 4 8 % w / w	1 8 秒
9 ヶ月	透明、無色の溶液	2. 5 7 % w / w	2 2 秒

20

* 粘度の尺度として使用することができ、溶液がオリフィスを通して流れるのに要する時間を測定する Z a h n C u p N o . 2 を用いて粘度を測定した。この試験方法の関連基準は A S T M D 1 0 8 4 および A S T M D 4 2 1 2 である。

【 0 0 7 1 】

9 ヶ月間保存した後、清潔な P V C 間欠カテーテルをコーティング溶液に浸漬し、約 1 0 秒間浸漬した。この時間の後、それらを取り出し、大気条件下で少なくとも 1 0 分間乾燥させた。次にそれらをオープンに移し、7 0 ° で 1 時間加熱してコーティングを硬化させた。試料を冷却してから、クリスタルバイオレット染料を用いたそれらのコーティングの均一性、水中で 2 0 秒間水和後の潤滑性、湿潤手袋試験および染料を用いたコーティング耐久性を評価した。すべての場合において、コーティングは、使用された試験条件下で均一であり潤滑性および耐久性を有していた。驚くべきことに、コーティングの性能は、新しく調製された溶液でコーティングされたサンプルに類似しており、したがって長期のポットライフを有するコーティング溶液を提供するために本発明の利点が注目される。

30

【 0 0 7 2 】

実施例 2 7 : 実施例 9 で調製した製剤のポットライフ試験

この実施例は、実施例 9 で調製した製剤の、1 日目および 6 ヶ月間室温で保存後の比較試験結果を示す。

40

時間	外観	濃度	粘度*
1 日目	透明、無色の溶液	3. 2 3 % w / w	2 5 秒
6 ヶ月	透明、無色の溶液	3. 2 6 % w / w	3 1 秒

* 粘度の尺度として使用することができ、溶液がオリフィスを通して流れるのに要する時間を測定する Z a h n C u p N o . 2 を用いて粘度を測定した。この試験方法の関連基準は A S T M D 1 0 8 4 および D 4 2 1 2 である。

【 0 0 7 3 】

6 ヶ月間保存した後、清潔な P V C 間欠カテーテルをコーティング溶液に浸漬し、約 1 0

50

秒間浸漬した。この時間の後、それらを取り出し、大気条件下で少なくとも10分間乾燥させた。次にそれらをオープンに移し、70で1時間加熱してコーティングを硬化させた。試料を冷却してから、クリスタルバイオレット染料を用いたそれらのコーティングの均一性、水中で20秒間水和後の潤滑性、湿潤手袋試験および染料を用いたコーティング耐久性を評価した。すべての場合において、コーティングは、使用された試験条件下で均一であり潤滑性および耐久性を有していた。驚くべきことに、コーティングの性能は、新しく調製された溶液でコーティングされたサンプルに類似しており、したがって長期のポットライフを有するコーティング溶液を提供するために本発明の利点が注目される。

【0074】

実施例28は、本発明の製剤でコーティングされた（エチレンオキシドによる）デバイスの滅菌およびその後の生体適合性試験を示す。

【0075】

実施例28：コーティングされたPVCカテーテルのEtO滅菌およびISO10993試験

コーティング製剤を、実施例9に記載したものと同様の手順に従い調製した。次いで、PVC間欠カテーテルを、実施例15に記載したものと同様の手順に従いコーティングした。コーティングサンプルをエチレンオキシド（EtO）ガスで滅菌し、コーティングされた物品の細胞傷害性、刺激性、急性全身性毒性および感受性を、ISO10993にしたがい評価した。コーティングは、L-929マウス線維芽細胞のサブコンフルエント単層に対して非細胞傷害性であり、ニュージーランドホワイトウサギの皮膚に対して非刺激性であると考えられた。コーティングは、スイスアルビノマウスに投与しても全身毒性を示さず、実験条件および使用された用量の下でモルモットの皮膚に対して非感作であることも示された。

【0076】

実施例29は、コーティングされたデバイスを長期間水中に浸漬したままにしたときのコーティングの安定性を示す。すなわち、この期間の後も機能は変化しない。これは、このコーティングが直ぐに使える（事前水和した）製品に利用される可能性を例示する。

【0077】

実施例29：水中に保管（密封）されたコーティングされたデバイスの長期安定性
コーティング製剤を、実施例7に記載されたものと同様の手順に従い調製した。その後、PVC間欠カテーテルを、実施例15に記載したものと同様の手順に従いコーティングした。コーティングカテーテルを1日目に試験したところ、均一で、潤滑性があり、安定な（耐久性のある）コーティングを示した。次にコーティングされたカテーテルを周囲温度の水を含有する密封チューブ中でインキュベートし、周期的に試験してコーティングの長期安定性を決定した。

【0078】

インキュベーションの持続時間	潤滑性	安定性
1日	YES	YES
6月	YES	YES
12月	YES	YES
18月	YES	YES

【0079】

予期しないことに、18ヶ月間インキュベートしたサンプルは、コーティング均一性、潤滑性および安定性（耐久性）に関して新しくコーティングされたカテーテルとほとんど遜色がない。したがって、周囲温度の水中でインキュベートした場合の本発明のコーティングの長期安定性が示される。

【0080】

実施例30：長期間水和されたコーティングされたデバイスの乾燥時間の増加

この実施例は、より長期間、例えば、24時間にわたってコーティングを水和させることにより、コーティングの乾燥時間をさらに延長することができることを例示する。水また

10

20

30

40

50

は生理食塩水中において供給される直ぐに使える製品に特に有利であり得る。

【 0 0 8 1 】

コーティング製剤を実施例 9 に記載されたものと同様の手順に従い調製した。その後、PVC 間欠カテーテルを実施例 15 に記載したものと同様の手順に従いコーティングした。コーティングカテーテルを 20 秒間水和させた後 1 日目に試験した。コーティングされたカテーテルは、約 6 分間の乾燥時間で、均一で、潤滑性があり、安定な（耐久性のある）コーティングを示した。次いで、コーティングされたカテーテルを周囲温度の水を含有する密封管中で一晩（約 16 時間）インキュベートし、再試験した。驚くべきことに、乾燥時間は約 12 分に倍増し、均一で潤滑性があり耐久性のあるコーティングを維持した。明らかに、長期の水和の期間は、本発明のコーティングによる長期の乾燥時間を達成するために有利であり、したがって、直ぐに使える（事前水和した）製品に有益であることを証明し得る。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 9 D 175/04	(2006.01)	C 0 9 D 175/04	
A 6 1 L 31/10	(2006.01)	A 6 1 L 31/10	
A 6 1 L 31/12	(2006.01)	A 6 1 L 31/12	
A 6 1 L 31/14	(2006.01)	A 6 1 L 31/14	
A 6 1 L 29/08	(2006.01)	A 6 1 L 29/08	1 0 0
A 6 1 L 29/12	(2006.01)	A 6 1 L 29/12	1 0 0
A 6 1 L 29/14	(2006.01)	A 6 1 L 29/14	

- (72)発明者 アラン・ローズ
英国アールジー 4 1 ・ 5 ジーエス、ワーキンガム、ウィナーシュ、アンガス・クローズ 2 1 番
- (72)発明者 ベサニー・シーラ・ハダート
英国オーエックス 1 1 ・ 6 イーティ、デイドコット、ハーウェル、ブランブル・レイン 3 番

審査官 上條 のぶよ

- (56)参考文献 特表 2 0 1 3 - 5 3 9 3 9 9 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 2 3 9 8 1 (J P , A)
特表 2 0 0 9 - 5 2 3 8 9 0 (J P , A)
特表 2 0 0 9 - 5 2 5 1 7 6 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 9 D
A 6 1 L