

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-518520

(P2009-518520A)

(43) 公表日 平成21年5月7日(2009.5.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 8 G 85/00 (2006.01)	C 0 8 G 85/00	4 C 0 8 I
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 U	4 J 0 3 I
A 6 1 L 29/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 W	
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00 Z	
	A 6 1 L 31/00 Z	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 39 頁)		

(21) 出願番号 特願2008-544485 (P2008-544485)
 (86) (22) 出願日 平成18年12月7日 (2006.12.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年6月4日 (2008.6.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/046586
 (87) 国際公開番号 W02007/142683
 (87) 国際公開日 平成19年12月13日 (2007.12.13)
 (31) 優先権主張番号 60/748,216
 (32) 優先日 平成17年12月8日 (2005.12.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

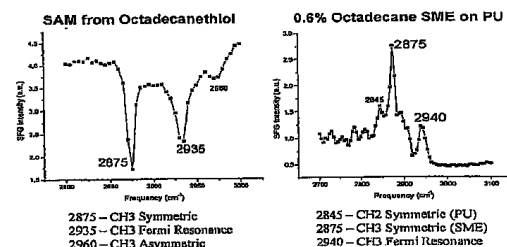
(71) 出願人 508167405
 ザ ポリマー テクノロジー グループ
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 710, バークレイ, 7ス・ストリート
 2810
 (74) 代理人 100070150
 弁理士 伊東 忠彦
 (74) 代理人 100091214
 弁理士 大貫 進介
 (74) 代理人 100107766
 弁理士 伊東 忠重

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 重合体用の表面を修飾する末端基としての自己組織化する単量体及びオリゴマー

(57) 【要約】

式 $R(L)_x$ を有する重合体であって、それにおいて、Rは、5000から7,000,000ダルトンまでの数平均分子量を有すると共にx個の末端基を有する重合体のコアである、Eは、連鎖Lによって重合体のコアRへ共有結合的に連結された末端基である、Lは、重合体の隣接の分子におけるLの鎖との自己組織化が可能で、少なくとも5個の同一の繰り返し単位を有する、二価のオリゴマーの鎖である、及び、重合体における部位 $(LE)_x$ は、互いに同じ又は異なるものであることがある。単量体、オリゴマー、又は、さもなければ知られた自己組織化された単層に類似性の、しかし、チオールの無いSAM類似体が、その重合体の末端基を修飾する自己組織化する表面になるように、重合体の終端へそれらを結び付けることが可能な少なくとも一つの反応性の化学的な基を備えた、他の反応性の構造の設計。表面が修飾された重合体から構成された物品又は別の材料から作られた物品におけるコーティング若しくは局所的な処置を製作するための重合体の使用。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式



を有する重合体において、

R は、5000 から 7,000,000 ダルトンまでの数平均分子量を有すると共に x 個の末端基を有する重合体のコアであると共に、

x は、整数 1 であると共に、

E は、連鎖 L によって重合体のコア R へ共有結合的に連結された末端基であると共に、

L は、該重合体の隣接の分子における L の鎖との自己組織化の可能な、少なくとも 5 個の同一の繰り返し単位を有する、二価のオリゴマーの鎖であると共に、

該重合体における部位 (L E)_x は、互いに同じ又は異なるものであることがある、重合体。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載の重合体において、

前記重合体における部位 (L E)_x の全ては、互いに同じものである、重合体。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の重合体において、

L は、長さが 8 個から 24 個までの単位の二価のアルカン、ポリオール、ポリアミン、ポリシロキサン、又はフルオロカーボンを含む、重合体。

20

【請求項 4】

請求項 1 に記載の重合体において、

E は、正に帯電させられた、負に帯電させられた、ものである、又は、正に帯電させられた及び負に帯電させられた部位の両方を含有するものである、末端基である、重合体。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の重合体において、

E は、親水性の、疎水性の、ものである、又は、親水性の及び疎水性の部位の両方を含有するものである、末端基である、重合体。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の重合体において、

E は、ヘパリンのような、生物学的に活性な末端基である、重合体。

30

【請求項 7】

請求項 6 に記載の重合体において、

E は、PDAMA のようなヘパリンを結び付ける基、又は、異なる鎖の長さの、典型的には 8 及び 24 単位の間における、自己組織化するポリアルキレンのスペーサーを介して重合体の骨格へ連結されるものである同様のものである、重合体。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の重合体において、

E は、(ここに参照によって組み込まれた) 米国特許第 6,492,445 B2 号明細書に開示されたような第四級アンモニウムの分子のような、抗菌性の部位又はエチレン性で不飽和のジアミン及びエチレン性で不飽和のジハロ化合物から誘導体化されたポリ第四級のもののようなオリゴマーの化合物である、重合体。

40

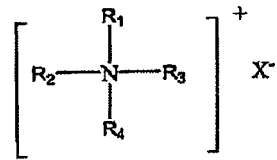
【請求項 9】

請求項 8 に記載の重合体において、

前記抗菌性の部位は、生物学的な微生物の形成を予防すると共に殺菌性の、殺藻性の、又は殺菌性の活性並びにヒト及び動物に対する低い毒性を有するものである有機の殺菌性の化合物、

例、後に続く式：

【化 1】



を有する化合物において、

R_1 、 R_2 、及び R_3 は、一個から八個までの炭素原子を有する直鎖の若しくは分岐鎖の若しくは環状のアルキル基又はアリール基のラジカルであると共に、

R_4 は、基礎の重合体に共有結合的に結合することが可能な、アミノ -、ヒドロキシル -、イソシアナート -、ビニル -、カルボキシ -、又は他の反応性の基 - で終端されたアルキル鎖であると共に、

不働化された有機の殺生物剤の永続性の本性のおかげで、このように調製された重合体が、環境へ低い分子量の殺生物剤を解放するものではないと共に長く持続する抗菌性の活性を有する、化合物

のような、重合体の主鎖に付けることが可能な付加的な反応性の官能基をもつものである第四級アンモニウム塩、

である、重合体。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の重合体において、

E は、アミノ基、イソシアナート基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルボキサルデヒド基、又はアルコキシカルボニル基である、重合体。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の重合体において、

E は、異なる鎖の長さの、典型的には 8 及び 24 単位の間における、自己組織化するポリアルキレンのスペーサーを介して前記重合体の骨格へ連結された保護されたアミノ基である、重合体。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の重合体において、

E は、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、メルカプト、アジド、ビニル、プロモ、アクリラート、メタクリラート、 $-O(CH_2CH_2O)_3H$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4H$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_6H$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_6CH_2COOH$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_3CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4CH_3$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_6CH_3$ 、トリフルオロアセトアミド、トリフルオロアセトキシ - 2', 2', 2' - トリフルオロエトキシ、及びメチルからなる群より選択される、重合体。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の重合体において、

R は、100,000 から 1,000,000 ダルトンまでの数平均分子量を有する、重合体。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の重合体において、

R は、生分解性の及び / 又は生物再吸収性のものである、重合体。

【請求項 15】

請求項 13 に記載の重合体において、

R は、線形の基礎の重合体であると共に、

x は、2 であると共に、

E は、表面の活性の末端基であると共に、

L は、式 $-(CH_2)_n-$ のポリメチレンの鎖であると共に、

10

20

30

40

50

n は、8 から 24 までの整数である、
重合体。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の重合体において、
前記線形の基礎の重合体は、ポリウレタンであると共に、
前記末端基は、単官能性の脂肪族のポリオール、脂肪族の又は芳香族のアミン、及びそれらの混合物からなる群より選択される、
重合体。

【請求項 17】

5,000,000 ダルトンまでの分子量を有する、請求項 1 に記載の重合体。

10

【請求項 18】

請求項 1 に記載の重合体において、
前記重合体において部位 (LE)_x の少なくともいくつかは、前記重合体における部位 (LE)_x の他のものから異なる、重合体。

【請求項 19】

前記重合体における部位 (LE)_x の約半分が、約 2000 の分子量を有するポリエチレンオキシドから誘導された E の基を有するところのポリウレタン又はポリ尿素の重合体であると共に、前記末端基を形成するものである反応性の単量体は、式 $\text{HO}(\text{CH}_2)_{17}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{45}\text{CH}_3$ を有すると共に、

前記重合体における部位 (LE)_x の約半分は、約 5000 の分子量を有するポリエチレンオキシドから誘導されるものである E の基を有すると共に、前記末端基を形成するものである反応性の単量体は、式 $\text{HO}(\text{CH}_2)_{17}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{114}\text{CH}_3$ を有する

20

ところの、請求項 18 に記載の重合体。

【請求項 20】

重合体の本体を含む、医療用のデバイス又は人工器官又は包装の組み立て体において、
該重合体の本体は、該本体に内部的に位置させられた複数の重合体の分子を含むと共に、それらの内部的な重合体の分子の少なくともいくつかは、該本体の表面を含むものである末端基を有すると共に、

該表面の末端基は、少なくとも一つの自己組織化する単層の部位を含むと共に、

30

該重合体の本体における自己組織化する分子の部位を含む重合体は、該本体の主要な部分の全体を作り上げると共に 5000 - 5,000,000 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する第一の重合体であるか、又は、該本体の全体若しくは主要な部分を作り上げる第一の重合体への添加剤を含むものである、1000 - 500,000 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する、第二の重合体である、医療用のデバイス又は人工器官又は包装の組み立て体。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の医療用のデバイス又は人工器官又は包装の組み立て体において、
前記第一の重合体は、50,000 - 5,000,000 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する、医療用のデバイス又は人工器官又は包装の組み立て体。

40

【請求項 22】

移植可能な医療用のデバイス若しくは人工器官として又は非移植可能な使い捨ての若しくは体外の医療用のデバイス若しくは人工器官として又は試験管内の若しくは生体内の診断のデバイスとして構成された、請求項 20 に記載のデバイス又は人工器官において、

前記デバイス又は人工器官は、組織、流体、及び / 又は血液が接触する表面を有する、デバイス又は人工器官。

【請求項 23】

請求項 20 に記載のデバイス又は人工器官において、

前記重合体の本体は、移植可能な医療用のデバイス若しくは人工器官における、若しくは、非移植可能な使い捨ての若しくは対外の医療用のデバイス若しくは人工器官における

50

、又は、試験管内の若しくは生体内の診断のデバイスとして、密な又は微孔性の膜の構成部品を含むと共に、前記重合体の本体が、診断のデバイスにおける膜の構成部品を含むとき、前記構成部品は、免疫反応物を含有する、デバイス又は人工器官。

【請求項 2 4】

請求項 2 0 に記載のデバイス又は人工器官において、

前記デバイス又は人工器官は、血液ガスセンサー、組成のセンサー、組み合わせ化学のための基体、カスタマイズ可能な能動的なバイオチップ、遺伝子の機能、遺伝子の組み換え、及びタンパク質を識別すると共に決定するための半導体に基づいたデバイス、薬物発見デバイス、免疫化学的な検出デバイス、ブドウ糖センサー、pH センサー、血圧センサー、血管のカテーテル、心臓の援助デバイス、人工器官の心臓弁、人工の心臓、血管のステント、人工器官の脊椎円板、人工器官の脊椎核、脊椎固定デバイス、人工器官の関節、軟骨修復デバイス、人工器官の腱、人工器官の靱帯、薬物の分子が時間とともに解放されるところの薬物搬送デバイス、薬物が重合体の末端基へ永続的に固定されるところの薬物搬送コーティング、カテーテルの風船、手袋、創傷被覆材、血液収集デバイス、血液貯蔵容器、血液を処理するデバイス、血漿濾過材、血漿濾過カテーテル、骨又は組織の固定用のデバイス、尿のステント、尿のカテーテル、コンタクトレンズ、眼内のレンズ、眼科用の薬物搬送デバイス、男性のコンドーム、女性のコンドーム、ヒトの不妊症を処置するためのデバイス及び収集設備、ペースメーカーの導線、移植可能な除細動器の導線、神経の刺激の導線、細胞の成長又は組織の工学技術用の足場、人工器官の又は美容の乳房の移植、人工器官の又は美容の胸筋の移植、人工器官の又は美容の殿筋の移植、陰茎の移植、失禁デバイス、腹腔鏡、血管又は器官の閉塞デバイス、骨プラグ、移植された組織を含有する混成の人工の器官、試験管内の又は生体内の細胞の培養デバイス、血液の濾過材、血液の管類、ローラ式ポンプの管類、心臓切開術の貯蔵器、酸素供給器の膜、透析膜、人工の肺、人工の肝臓、又は、血液、血漿、若しくは他の流体を精製する若しくは分離するためのカラムを充填する吸着剤若しくはキレート化剤を含む、デバイス又は人工器官。

10

20

【請求項 2 5】

請求項 1 9 に記載の薬物搬送デバイスにおいて、

該薬物は、表面を修飾する末端基へ錯体化されると共に拡散を通じて解放されるか、又は、該薬物は、時間とともに該薬物を劣化させると共に解放するものである表面を修飾する末端基と関連させられる、該表面を修飾する末端基へ錯体化される、若しくは、該表面を修飾する末端基へ共有結合的に結び付けられる、薬物搬送デバイス。

30

【請求項 2 6】

重合体の本体を含む、請求項 2 0 に記載の包装の組み立て体において、

該重合体の本体は、該本体内に内部的に位置させられた複数の重合体の分子を含むと共に、該内部の重合体の分子の少なくともいくつかは、該本体の表面を含むものである末端基を有すると共に、該表面の末端基は、少なくとも一つの自己組織化する単層の部位を含むと共に、

該重合体の本体における自己組織化する単層の部位を含む重合体は、該本体の主要な部分の全体を作り上げると共に 5 , 0 0 0 - 5 , 0 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する第一の重合体であるか、又は、該本体の全体若しくは主要な部分を作り上げる第一の重合体への添加剤を含むものである、1 0 0 0 - 5 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する、第二の重合体であるか、又は、

40

該包装の組み立て体は、無菌の溶液を含有するプラスチックのボトル及び点眼剤の組み立て体を含むと共に、該自己組織化する単層の部位は、抗菌性の薬剤を結び付けると共に、該結び付けられた抗菌性の薬剤は、該溶液の無菌性を維持する、包装の組み立て体。

【請求項 2 7】

重合体の本体の表面に、タンパク質、ペプチド、及び多糖類を含む、生物学的に活性な実体を不動化する方法であって、

該重合体の本体の表面は、界面の表面を含むと共に、

該方法は、

50

化学的な基、鎖、又はオリゴマーの相互作用によって該重合体の本体の表面へ、該表面へ生物学的に活性な実体を結び付けることが可能な、化学的に活性な基を含有する自己組織化する単層の部位を搬送するものである媒体と該重合体の本体の表面を接触させること、該自己組織化する単層の部位は、該本体における重合体へ共有結合的に又はイオン結合的に結合させられると共に該重合体の本体の表面の最も外側の単層において自然に組織化するものである一つの若しくはより多くの化学的な基、鎖、若しくはオリゴマー又は該重合体の本体の表面の最も外側の単層から離れた少なくとも一つの単層であるものである該重合体の本体のその部分において自然に組織化するものである一つの若しくはより多くの化学的な基、鎖、若しくはオリゴマーを含むものであること、及び

該反応性の基へ該生物学的に活性な実体を結び付けること
の順次のステップを含むと共に、

該重合体の本体における自己組織化する単層の部位を含む重合体は、該本体の主要な部分の実体を作り上げると共に 5 0 0 0 - 5 , 0 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する第一の重合体であるか、又は、該本体の全体若しくは主要な部分を作り上げる第一の重合体への添加剤を含むものである、1 0 0 0 - 5 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する、第二の重合体であるか、又は、

該結び付ける基を含有する自己組織化する単層の部位は、ポリエチレンオキシドの鎖に沿った一つの若しくはより多くのアミノ、ヒドロキシル、カルボキサルデヒド、若しくはカルボキシル基を有するメトキシエーテルで終端されたポリエチレンオキシドのオリゴマーを含む、生物学的に活性な実体を不動化する方法。

【請求項 2 8】

請求項 2 2 に記載の生物学的に活性な実体を不動化する方法において、

前記重合体の本体における自己組織化する単層の部位を含む重合体は、前記本体の主要な部分の全体を作り上げると共に 5 0 0 0 - 5 , 0 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する第一の重合体であるか、又は、前記本体の全体若しくは主要な部分を作り上げる第一の重合体への添加剤を含むものである、1 0 0 0 - 5 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する、第二の重合体である、生物学的に活性な実体を不動化する方法。

【請求項 2 9】

請求項 2 2 に記載の生物学的に活性な実体を不動化する方法において、

前記第一の重合体は、5 0 , 0 0 0 - 5 , 0 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する、生物学的に活性な実体を不動化する方法。

【請求項 3 0】

移植可能な医療用のデバイス若しくは人工器官として又は非移植可能な使い捨ての若しくは体外の医療用のデバイス若しくは人工器官として又は試験管内の若しくは生体内の診断のデバイスとして構成された、請求項 2 0 に記載のデバイス又は人工器官において、

前記デバイス又は人工器官は、自由選択で、末端基として重合体の鎖へ共有結合的に結合させられた自己組織化する抗菌性の薬剤によって付与された抗菌性の活性を有する、デバイス又は人工器官。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

この発明は、重合体の本体の表面における分子の単層の、ナノ構造、超分子の構造、及び/又は、配座の構成を可能とするものである新規な方法に提供する。この発明は、また、医療用の及び他の用途における使用についてのそれらの適合性を向上させるための当該発明の新規な方法を用いるものである製造の新規な物品を提供する。最後に、この発明は、当該発明の新規な物品を作ることと適合性のある新規な重合体を提供する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

表面を修飾する末端基 (Surface Modifying Endgroup) (SME) を含有する重合体

10

20

30

40

50

での本発明者による仕事は、いわゆる自己組織化された単層 (self-assembled monolayer) (SAM) を形成するために平坦な金の基体へとチオールの単量体を吸着することによって作り出された表面に対するそれらを比較してきたものである。SAMの技術は、文献において広範に議論されると共に、SAMは、良好に定義された表面をそれと共に作り出すことができる場所の相対的な簡単さの理由のために、調査において非常にポピュラーなものになってきたものである。生物医学的な用途が、この点において相当な関心のあるものであるとはいえ、SAMの方法論を、センサー、電子機器、マイクロリソグラフィー、組み合わせの化学、診断、船舶及び航空機のコーティングなど：を含む、同様にして多数の他の分野における使用のために表面を作り出すために使用することができる。ここに参照によって組み込まれた、米国特許出願公開第2005/0282997A1号明細書(特許文献1)(シリアル番号第11/211,734号)は、重合体の表面の技術を伴う追加の用途を教示する。

10

【0003】

SAMの単量体は、一般に、溶液からの吸着によって先に形成された表面へ適用される。溶液におけるチオールが、金に結合することは、知られたことである。この結合の形成は、チオールの単量体の自己組織化を駆動する重要な因子である。加えて、SAMの単量体の高い充填の密度で、アルカンチオールにおけるアルカンの‘スパーサーの鎖’の間における疎水性の相互作用が、また、自己組織化に寄与するものであるかのようにみえる。

【特許文献1】米国特許出願公開第2005/0282997A1号明細書

【発明の開示】

20

【課題を解決するための手段】

【0004】

我々は、チオール基を含有するものではないある一定の単量体が、線形の重合体における末端基として使用されるとき、それらは、金における類似のチオールを含有するSAMの単量体によって作り出された表面と同様に挙動するものである表面を形成するために自己組織化することを見出してきたものである。しかしながら、チオールの無い、SAMと同様の末端基は、金を含有するものではない、又は、それらは、重合体の表面に自己組織化された単層を形成するために、金が存在するものであることを要求するものでもない。

【0005】

チオールのSAMが、脆弱な金-チオールの結合によって予め形成された金の基体へ付けられるのに対して、SMEを、重合体の初期の合成間に安定な共有結合的な結合によって重合体へ付けることができる。すなわち、重合体の表面において自己組織化を得るためのSAMと同様のSMEの使用は、元来の表面が作り出された後で、コーティングの適用を要求するものではない。それに応じて、本発明に従ったSMEが作り出された表面は、従来のSAMで作り出された表面であるものと比べて、実際の用途において、はるかにより丈夫な及び有用なものである。たとえば、金へ吸着されたチオールの単量体から作り出されたSAMの表面は、その形成の後で数時間又は数日のみ持続することがある。対照的に、SMEで作り出された重合体の表面は、極度に丈夫な及び劣化に対して抵抗性のものであることができる。さらには、従来のSAMのコーティングとは違って、SMEを含有する重合体は、構成部品及び他の構成された品目の製作に有用な強い構造的な材料であることができる。

30

40

【0006】

SMEは、修飾されるものである重合体において非常に低いバルクの濃度で存在するものであるとき、有効なものである。例えば、有用な重合体の表面の修飾は、SMEが、<1の重量パーセントの合計の重合体の塊体を含むとき、得られることがある。たとえば、バルクの重合体の修飾が、また目標であるとき、ある一定のSMEが、より高い濃度を要求することがあるとはいえ、有用な重合体の修飾を果たすために必要な低い水準のバルクの濃度のSMEは、一般には、元来の重合体の加工性及び物理的な-機械的な性質に影響を及ぼすものではない。いくつかの事例では、事実上、SMEは、たとえば、溶融させられた又は溶解させられた重合体の鎖への内部の潤滑を提供することによって、加工を現実

50

に向上させることがある。

【 0 0 0 7 】

これらの理由のために、S M Eを含有する重合体は、幅広い範囲の商業的に見込みのある製造の方法によって加工されることがある。成形、押し出し、及び‘ 転換 ’の全ての他の熱可塑性の方法を、有用な物品へとS M Eを含有する重合体を形成するために、使用することができる。溶媒に基づいた加工、水上輸送の系、及び100%の固体（架橋性のもの）、液体、又はゴムの加工を、S M Eを含有する重合体から有用な物品を製作するために、また使用することができる。他方では、S A Mは、多数の製造工程に適用することが、困難な又は不可能なものである。

【 0 0 0 8 】

化学吸着されたチオール及びシランの単量体のような局所的な処置に相対的なS M E - 重合体の別の利点は、S M Eを含有する重合体において、表面を修飾する部位が、実質的には、バルクの重合体のあらゆる分子に存在するものであることができるというものである。さらには、低いバルクの濃度及び大抵の形成された物品の典型的な表面对体積の比でさえ、あるものは、重合体の物品のバルク内におけるS M Eの相当な貯蔵品又は貯蔵器である。S M Eのこの貯蔵器は、たとえば、摩損によって、使用の間に失われるかもしれないものであるS M Eを取り替えるために利用可能なものである。対照的に、従来のS A Mは、設計によって、典型的には剛性の基体における単一の単分子の層からなる。従来のS A Mが、損傷させられるとすれば、基体は、露出させられると共に、自己回復は、S A Mの単量体の再適用無しには、ありそうもないことである。

【 0 0 0 9 】

本発明は、実際の産業の、医療の、及び消費者の用途におけるS A Mの技術の利益を用いるための手段を提供する。これは、調査に使用されたS A Mによって提供されたものと類似の又は同一の表面を自然に‘ 与える ’ものである丈夫な且つ簡単に加工された重合体の材料の開発を含む。我々は、US 5, 589, 563におけるホメオパシーの（homopathic）S M E並びに我々の公開されたPCT特許出願WO 2004 / 044012 A1における及び出願US 2005 / 0282997 A1における両親媒性のS M Eを使用することの方法を開示してきたのである。本出願は、下に述べたような方法の請求項を含む。本発明の主たる焦点が、生物医学的な用途にあるとはいえ、本発明は、生物医学的な用途に決して限定されるものではない。

【 0 0 1 0 】

本発明の一つの利益は、特定の用途についての重合体の表面の化学及び構造を最適化するための、実験室又は探索性の研究におけるS A Mの使用及び / 又は文献からのS A Mの調査結果の使用を伴う。本発明に従って、（実験室に先にほとんど制限された）良好に定義された表面を調製する際のS A Mの利益は、この段階で利用可能なものである。本発明のこの利益は、それを基体へ結び付けるものである - 官能性の末端基又は頭部基が位置させられるところのその末端と反対の - スペースの鎖の末端におけるチオール、シラン、又は他の基を備えた、スペース及び官能性の末端基の基との一つの又はより多くの単純なS A Mの使用を伴うことがある。この‘ S A M調査 ’は、自由選択で、別の（生物学的に）活性な、生体模倣技術の、又は、官能性の基が、下に記載されたように基体への自己組織化に従うものである自由選択の反応のステップにおいて、付けられるところのS A Mを伴うことがある。

【 0 0 1 1 】

この発明の別の実施形態は、さもなければS A Mに類似の、しかし、チオールの無いS A M類似体が、その重合体の（自己組織化する表面を修飾する）末端基になるように、修飾されるものである重合体の終端へそれを結び付けることが可能な少なくとも一つの反応性の化学的な基を備えた、単量体、オリゴマー、又は他の反応性の構造の設計である。この発明に従って、重合体へS A M類似体をカップリングさせるものである反応性の基の現実の識別性は、順に修飾されるものである重合体の主鎖を合成するために使用された単量体に依存するものである、重合体へS M Eを結び付けるために使用された反応、触媒、及

び方法に依存するが、修飾されるものである重合体の化学、例、活性な水素を含有する基、オレフィン性の基、シランの基、アクリルオキシ又はメタクリルオキシ基、などによって決定されることになる。

【0012】

この発明の別の実施形態は、指定された末端基でのSMEを含有する重合体の合成及び自由選択の精製である。

【0013】

この発明の別の実施形態は、表面が修飾された重合体から、構成された物品を製作するためのSMEの重合体の使用、又は、別の材料から作られた物品におけるコーティング若しくは局所的な処置である。この発明に従って、熱可塑性のもの、溶媒に基づいた、水に
10 基づいた分散、蒸発の堆積、スパッタリング、浸漬、塗装、噴霧、100%の固体の単一の構成成分、又は、多数の構成成分の加工、機械加工、熱成形、冷間成形、などを含む、重合体の製作の利用可能な方法のいずれをも、使用することができる。

【0014】

この発明の別の実施形態は、構成された物品が、構成された物品の表面への末端基の拡散／移行及び表面におけるそれらの末端基の自己組織化によって、関心のある表面を自然に発達させることを可能にすることである。この発明に従って、-自己組織化の速度及び
20 /又は自己組織化された単層の質を最大化するための-環境的な条件を、和周波発生振動分光法(Sum Frequency Generation Vibration Spectroscopy)(SFG)、接触角ゴニオメーター、原子間力顕微鏡(Atomic Force Microscopy)、などと同様の、敏感な、表面に特異的な分析の方法の自由選択の使用と共に、又は、候補の環境的な条件：たとえば、時間、温度、及び重合体の表面と接触した流体若しくは固体の本性、を使用する調製の後における表面の官能的な試験の使用を通じて、決定することができる。候補の表面／前処理の組み合わせの官能的な試験は、表面が使用されることになるところの現実の用途において、又は、現実の用途における表面の性能を予言するものである試験管内のテストの使用によって、されることがある。

【0015】

この発明の別の実施形態は、上に記載されたように最適化された表面への、又は、上に記載されたように生産された構成された物品の最適化されたものでない表面への、官能性の、生体模倣技術の、及び/又は(生物学的に)活性な部位の自由選択の結び付けである
30 。

【0016】

この発明の別の実施形態は、構成された物品の使用である。用途の多数の例は、‘両親媒性のSME’の特許出願において与えられる。このような用途を、同様にして本発明の新規な重合体と共に使用することができる。それに応じて、出願US2005/0282997A1及びWO2004/044012A1の全体の開示は、ここに、参照によって明白に組み込まれる。

【0017】

この発明は、式

$$R(LE)_x$$

を有する重合体を提供するが、それにおいて、Rは、5000から7,000,000ダルトンまで、より普通には5,000,000ダルトンまで、の数平均分子量を有すると共にx個の末端基を含む重合体のコアであると共に、xは、1の整数であると共に、Eは、連鎖Lによって重合体のコアRへ共有結合的に連結された末端基であると共に、Lは、重合体の隣接の分子におけるLの鎖と自己組織化の可能な、少なくとも5個の同一の繰り返し単位を有する、二価のオリゴマーの鎖であると共に、 $x > 1$ のとき、重合体における部位 $(LE)_x$ は、多数の事例において重合体における部位 $(LE)_x$ の全てが、お互いに同じものであるとはいえず、お互いに同じ又は異なるものであることがある。

【0018】

式

10

20

30

40

50



を有するこれらの重合体において、Lは、たとえば、長さが8個から24個までの単位の二価のアルカン、ポリオール、ポリアミン、ポリシロキサン、又は、フルオロカーボンであることがある。

【0019】

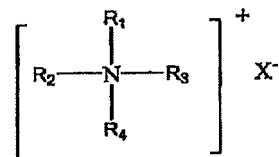
式



を有するこれらの重合体において、Eは、正に帯電させられる、負に帯電させられるものであるか、又は、正に帯電させられた及び負に帯電させられた部位の両方を含有するものである、末端基であることがある。また、Eは、親水性の、疎水性のものであるか、又は、親水性の及び疎水性の部位の両方を含有するものである、末端基であることがある。また、Eは、ヘパリンのような、生物学的に活性な末端基であることがある。この実施形態においては、Eは、典型的には8個の単位と24個の単位との間における、異なる鎖の長さの自己組織化するポリアルキレンのスペーサーを介して重合体の骨格へ連結されるものであるPDAMA又は同様のもののような末端基を結び付けるヘパリンであることがある。別の実施形態においては、Eは、(参照によってここに明白に組み込まれた)US6,492,445B2に開示されたような第四級のアモニウム分子又はエチレン性で不飽和のジアミン及びエチレン性で不飽和のジハロ化合物から誘導体化されたポリ第四級のもののようなオリゴマーの化合物のような、抗菌性の部位であることがある。抗菌性の部位は、生物学的な微生物の形成を予防するものである有機の殺菌性の化合物であることがあると共に、殺菌性の、殺菌性の、又は、殺菌性の活性並びにヒト及び動物に対して低い毒性を有する、例、後に続く式：

【0020】

【化1】



を有する化合物のような、重合体の主鎖に付くことが可能な付加的な反応性の官能基をもつものである第四級のアモニウム塩、それにおいて、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は、一個のから八個までの炭素原子を有する直鎖の若しくは分岐鎖の若しくは環状のアルキル基又はアリール基のラジカルであると共に、 R_4 は、基礎の重合体へ共有結合的に結合することが可能なアミノ-、ヒドロキシル-、イソシアナト-、ビニル-、カルボキシル-、又は他の反応性の基で終端されたアルキル鎖であるが、それにおいて、不動化された有機の殺生物剤の永続的な本性のおかげで、このように調製された重合体は、環境へ低い分子量の殺生物剤を解放するものではないと共に長く持続する抗菌性の活性を有する。あるいは、Eは、アミノ基、イソシアナート基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルボキサルデヒド基、又はアルコキシカルボニル基であることがある。このように、Eは、典型的には8個の単位と24個の単位との間の、異なる鎖の長さの自己組織化するポリアルキレンのスペーサーを介して重合体の骨格へ連結された、保護されたアミノ基であることがある。いくつかの具体的な実施形態においては、Eは、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、メルカプト、アジド、ビニル、プロモ、アクリラート、メタクリラート、 $-O(CH_2CH_2O)_3H$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4H$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_6H$ 、 $O(CH_2CH_2O)_6CH_2COOH$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_3CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4CH_3$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_6CH_3$ 、トリフルオロアセトアミド、トリフルオロ

アセトキシ、2', 2', 2' - トリフルオロエトキシ、及びメチルからなる群から選択されることがある。

【0021】

式



を有するこれらの重合体において、Rは、典型的には(必ずしも一定不変にではないとはいえ)、100, 000から1, 000, 000ダルトンまでの数平均分子量を有する。

Rは、例えば、xが2であるとき線形の基礎の重合体であることがあり、Eは、表面の活性な末端基であると共に、Lは、式 $-(CH_2)_n-$ のポリメチレン鎖であるが、それにおいて、nは、8個から24個までの整数である。いくつかの実施形態においては、線形の基礎の重合体は、ポリウレタンであることがあり、末端基は、単官能性の脂肪族のポリオール、脂肪族の若しくは芳香族のアミン、又はそれらの混合物であることがある。本発明の多数の実施形態においては、Rは、生分解性の及び/又は生物再吸収性のものであることになる。

【0022】

いくつかの実施形態における式



を有するこれらの重合体において、重合体における部位 $(L E)_x$ の少なくともいくつかは、重合体における部位 $(L E)_x$ の他のものとは異なるものであることがある。本発明のこの実施形態においては、スペーサーの鎖は、異なる長さのものであることがある、末端基は、異なる分子量及び/又は識別性を有することがある、又は、スペーサーの鎖及び末端基の両方は、お互いに異なるものであることがある。この実施形態が重合体へ分与するものである変動させられた表面の一つの実際的な用途は、たとえば、海水又は体液に沈められたとき、低い及び高い分子量のタンパク質の両方の改善された‘拒絶反応’であるであろう。自己組織化するものであるが、しかし、異なる化学のスペーサーの鎖と組織化するものではない、二つの又はより多くの異なるスペーサーの鎖の化学を使用することは、(例、タンパク質の吸着を妨げるためのある一定の用途において、有用な)重合体の表面に“とぎれとぎれの”単層を生産するものである。この例は、重合体における部位 $(L E)_x$ の約半分が、約2000の分子量を有するポリエチレンオキシドから誘導されたE基を有すると共に末端基を形成するものである反応性の単量体が、式 $HO(CH_2)_{17}(CH_2CH_2O)_{45}CH_3$ を有するもの、及び、重合体における部位 $(L E)_x$ の約半分が、約5000の分子量を有するポリエチレンオキシドから誘導されるものであるE基を有すると共に、末端基を形成するものである反応性の単量体が、式 $HO(CH_2)_{17}(CH_2CH_2O)_{114}CH_3$ を有するものである、ポリウレタン又はポリ尿素の重合体である。

【0023】

本発明の別の部類の実施形態は、重合体の本体を含む医療のデバイス若しくは人工器官又は包装の組み立て体であると共に、それにおいて、重合体の本体は、前記の本体内部に内部的に位置させられた複数の重合体の分子を含むが、それらの内部の重合体の分子の少なくともいくつかは、本体の表面を含むものである末端基を有すると共に、それにおいて、表面の末端基は、少なくとも一つの自己組織化する単層の部位を含むと共に、それにおいて、重合体の本体において自己組織化する分子の部位を含む重合体は、本体の主要な部分の全体を作り上げると共に5000 - 5, 000, 000ダルトン(好ましくは、50, 000 - 5, 000, 000ダルトン)の範囲における重量平均分子量を有する第一の重合体であるか、又は、本体の全体若しくは主要な部分を作り上げる第一の重合体に対する添加剤を含むものである、1000 - 500, 000ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する、第二の重合体である。これらの実施形態におけるデバイス又は人工器官は、移植可能な医療用のデバイス若しくは人工器官のように若しくは非移植可能な使い捨ての若しくは体外の医療用のデバイス若しくは人工器官のように又は試験管内の若しくは生体内の診断のデバイスのように構成されたものであるが、それにおいて前記のデバイス又

10

20

30

40

50

は人工器官は、組織、流体、及び／又は血液が接触する表面を有する。これらのデバイス又は人工器官において、重合体の本体は、移植可能な医療のデバイス若しくは人工器官における若しくは非移植可能な使い捨ての若しくは体液の医療のデバイス若しくは人工器官における又は試験管内の若しくは生体内の診断のデバイスとしての密な又は微孔性の（microporous）膜の構成成分であることがあると共に、それにおいて、前記の重合体の本体が、診断のデバイスにおいて膜の構成成分を含むとき、前記の構成成分は、免疫反応物を含有する。

【0024】

この発明のデバイス又は人工器官は、血液ガスセンサー、組成のセンサー、組み合わせ化学のための基体、カスタマイズ可能な能動的なバイオチップ、遺伝子の機能、遺伝子の組み換え、及びタンパク質を識別すると共に決定するための半導体に基づいたデバイス、薬物発見デバイス（それにおいては、薬物が、表面を修飾する末端基へ複合化させられると共に拡散を通じて解放させられる、又は、それにおいては、薬物が、時間とともに薬物を劣化させると共に解放するものである表面を修飾する末端基と関連させられる、それらへ複合化させられる、若しくは、それらへ共有結合的に結び付けられる）、免疫化学的な検出デバイス、ブドウ糖センサー、pHセンサー、血圧センサー、血管のカテーテル、心臓の援助デバイス、人工器官の心臓弁、人工の心臓、血管のステント、人工器官の脊椎円板、人工器官の脊椎核、脊椎固定デバイス、人工器官の関節、軟骨修復デバイス、人工器官の腱、人工器官の靱帯、薬物の分子が時間とともに解放されるところの薬物搬送デバイス、薬物が重合体の末端基へ永続的に固定されるところの薬物搬送コーティング、カテーテルの風船、手袋、創傷被覆材、血液収集デバイス、血液貯蔵容器、血液を処理するデバイス、血漿濾過材、血漿濾過カテーテル、骨又は組織の固定用のデバイス、尿のステント、尿のカテーテル、コンタクトレンズ、眼内のレンズ、眼科用の薬物搬送デバイス、男性のコンドーム、女性のコンドーム、ヒトの不妊症を処置するためのデバイス及び収集設備、ペースメーカーの導線、移植可能な除細動器の導線、神経の刺激の導線、細胞の成長又は組織の工学技術用の足場、人工器官の又は美容の乳房の移植、人工器官の又は美容の胸筋の移植、人工器官の又は美容の殿筋の移植、陰茎の移植、失禁デバイス、腹腔鏡、血管又は器官の閉塞デバイス、骨プラグ、移植された組織を含有する混成の人工の器官、試験管内の又は生体内の細胞の培養デバイス、血液の濾過材、血液の管類、ローラ式ポンプの管類、心臓切開術の貯蔵器、酸素供給器の膜、透析膜、人工の肺、人工の肝臓、又は、血液、血漿、若しくは他の流体を精製する若しくは分離するためのカラムを充填する吸着剤若しくはキレート化剤を含むことができる。

【0025】

本発明のデバイス又は人工器官は、移植可能な医療のデバイス若しくは人工器官として又は非移植可能な使い捨ての若しくは体外の医療のデバイス若しくは人工器官として又は試験管内の若しくは生体内の診断のデバイスとして構成されたとき、自由選択で、末端基として重合体の鎖へ共有結合的に結合させられた自己組織化する抗菌性の薬剤によって付与された抗菌性の活性を有することがある。

【0026】

本発明の包装の組み立て体は、重合体の本体を含むことがあると共に、それにおいて、重合体の本体は、前記の本体に内部的に位置させられた複数の重合体の分子を含むが、それら内部的な重合体の分子の少なくともいくつかは、本体の表面を含むものである末端基を有すると共に、それにおいて、表面の末端基は、少なくとも一つの自己組織化する単層の部位を含むと共に、それにおいて、重合体の本体における自己組織化する単層の部位を含む重合体は、本体の主要な部分の全体を作り上げると共に5000 - 5,000,000ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する第一の重合体であるか、若しくは、本体の全体若しくは主要な部分を作り上げる第一の重合体への添加剤を含むものである、1000 - 500,000ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する、第二の重合体であるか、又は、それにおいて、前記の包装の組み立て体は、無菌の溶液を含有するプラスチックのボトル及び点眼剤の組み立て体を含むと共に、それにおいて、前記の自己組

織化する単層の部位は、抗菌性の薬剤を結び付けると共に、それにおいて、前記の結び付けられた抗菌性の薬剤は、前記溶液の無菌性を維持する。

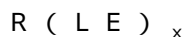
【 0 0 2 7 】

この発明は、また、重合体の本体の表面に、タンパク質、ペプチド、及び多糖類を含む、生物学的に活性な実体を不動化することの方法を提供すると共に、その方法は、化学的な基、鎖、又はオリゴマーの相互作用によって重合体の本体の表面へ、表面へ生物学的に活性な実体を結び付けることが可能な、化学的に反応性の基を含有する自己組織化する単層の部位を搬送するものである媒体と重合体の本体の表面を接触させることの順次のステップを含むが、前記の自己組織化する単層の部位は、本体における重合体へ共有結合的に又はイオン結合的に結合させられると共に重合体の本体の表面の最も外側の単層において自然に組織化するものである一つの若しくはより多くの化学的な基、鎖、若しくはオリゴマー又は重合体の本体の表面の最も外側の単層から離れた少なくとも一つの単層であるものである重合体の本体のその部分内で自然に組織化するものである一つの若しくはより多くの化学的な基、鎖、若しくはオリゴマーを含むと共に、その方法は、前記の反応性の基へ前記の生物学的に活性な実体を結び付けるステップを含み、それにおいて、重合体の本体に自己組織化する単層の部位を含む重合体は、本体の主要な部分の全体を作り上げると共に 5 0 0 0 - 5 , 0 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲における（好ましくは少なくとも 5 0 , 0 0 0 ダルトンでの）重量平均分子量を有する第一の重合体であるか、若しくは、本体の全体若しくは主要な部分を作り上げる第一の重合体への添加剤を含むものである、1 0 0 0 - 5 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する、第二の重合体であるか、又は、それにおいて、結び付ける基を含有する前記の自己組織化する単層の部位は、ポリエチレンオキシドの鎖に沿って一つの若しくはより多くのアミノ、ヒドロキシル、カルボキサルデヒド、若しくはカルボキシル基を有するメトキシエーテルで終端されたポリエチレンオキシドのオリゴマーを含む。この実施形態において、重合体の本体に自己組織化する単層の部位を含む重合体は、本体の主要な部分の全体を作り上げると共に 5 0 0 0 - 5 , 0 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する第一の重合体であることがあるか、又は、本体の全体又は主要な部分を作り上げる第一の重合体への添加剤を含むものである、1 0 0 0 - 5 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲における重量平均分子量を有する、第二の重合体であることがある。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 8 】

上で留意されたように、この発明は、一般的な式



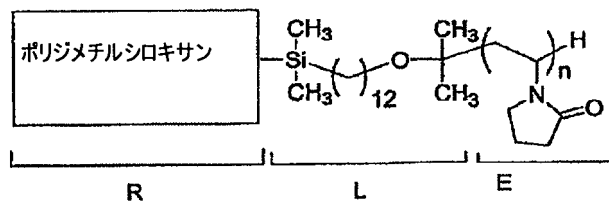
を有する重合体の部類を提供するが、それにおいて、Rは、x個の末端基を有する重合体のコアであると共に、Eは、連鎖Lによって重合体のコアRへ共有結合的に連結された末端基であると共に、Lは、重合体の隣接の分子におけるLの鎖との自己組織化の可能な二価のオリゴマーの鎖である。本発明のより広い態様の詳細な記述を提供する前に、我々は、本発明によって提供された重合体の後に続く限定するものではない例示の具体的な例を与える。

【 0 0 2 9 】

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、5 0 0 , 0 0 0 ダルトンのMW（分子量）を有するポリジメチルシロキサン（ポリシロキサン）の基礎の重合体であると共に、Lは、 $-Si(CH_3)_2-(CH_2)_1_2-O-C(CH_3)_2-$ であると共に、Eは、2 0 0 0 ダルトンのMWのポリビニルピロリドンであると共に、xは、2である。

【 0 0 3 0 】

【化 2】



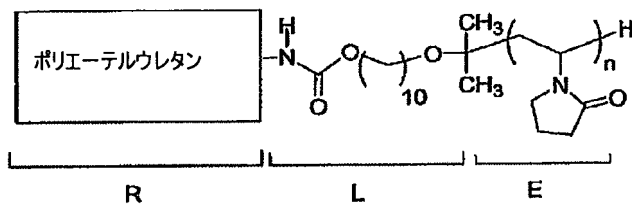
【0031】

10

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、250,000ダルトンのMWを有するポリエーテルウレタンの基礎の重合体であると共に、Lは、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ であると共に、Eは、1000ダルトンのMWのポリビニルピロリドンであると共に、xは、2である。

【0032】

【化 3】



20

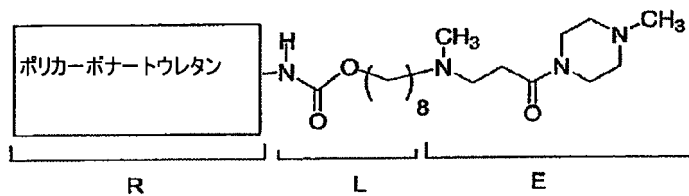
【0033】

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、500,000ダルトンのMWを有するポリカーボナートウレタンの重合体であると共に、Lは、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_8-$ であると共に、Eは、PDAMAであると共に、xは、2である。

【0034】

30

【化 4】



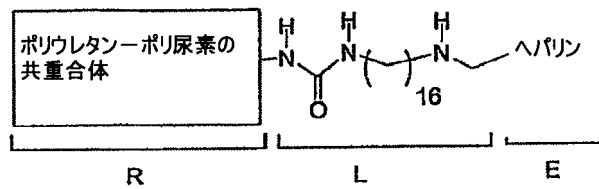
【0035】

40

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、250,000ダルトンのMWを有するポリウレタン-ポリ尿素の共重合体であると共に、Lは、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ であると共に、Eは、ヘパリンであると共に、xは、2である。

【0036】

【化5】



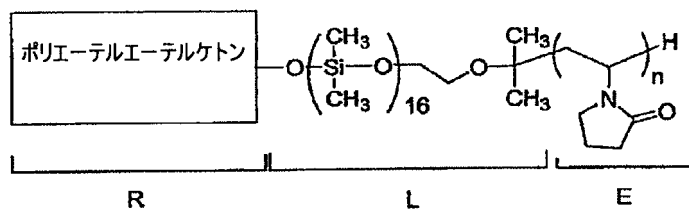
【0037】

10

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、300,000ダルトンのMWを有するポリエーテルエーテルケトンの基礎の重合体であると共に、Lは、 $-O-[Si(CH_3)_2O]_{16}-CH_2-CH_2-O-C(CH_3)_2-$ であると共に、Eは、2000ダルトンのMWのポリビニルピロリドンであると共に、xは、2である。

【0038】

【化6】



20

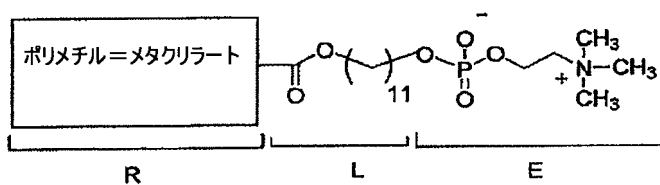
【0039】

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、500,000ダルトンのMWを有するポリメチルメタクリラートの基礎の重合体であると共に、Lは、 $-C(=O)O-(CH_2)_{11}-O-$ であると共に、Eは、PhCであると共に、xは、1である。

【0040】

30

【化7】



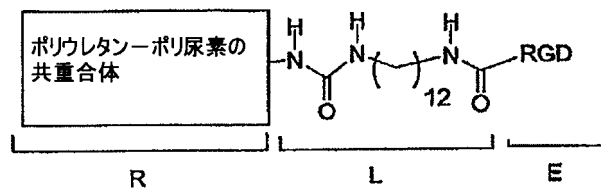
【0041】

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、300,000ダルトンのMWを有するポリウレタン-ポリ尿素の共重合体であると共に、Lは、 $-NH-C(=O)-NH-(CH_2)_{12}-NH-C(=O)-$ であると共に、Eは、RGDペプチドであると共に、xは、2である。

40

【0042】

【化 8】



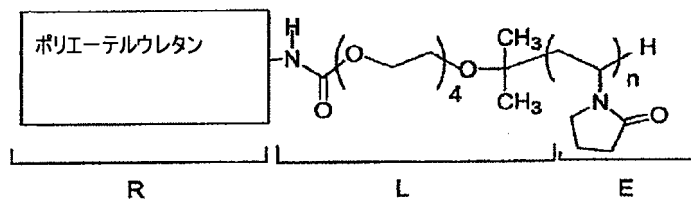
【 0 0 4 3 】

10

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、250,000ダルトンのMWを有するポリエーテルウレタンの基礎の重合体であると共に、Lは、 $-NH-C(=O)-[O-(CH_2)_2-O]_4-O-C(CH_3)_2-$ であると共に、Eは、1000ダルトンのMWのポリビニルピロリドンであると共に、xは、2である。

【 0 0 4 4 】

【化 9】



20

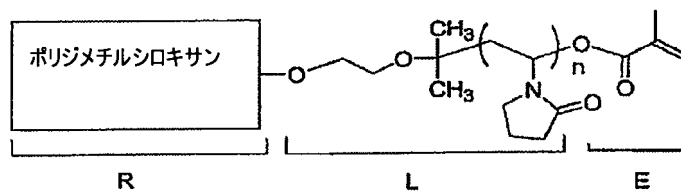
【 0 0 4 5 】

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、400,000ダルトンのMWを有するポリジメチルシロキサン基礎の重合体であると共に、Lは、 $-O-CH_2-CH_2-O-C(CH_3)_2-n=10$ 個の繰り返し単位を備えたPVPであると共に、Eは、メタクリラートの反応性の基であると共に、xは、2である。

【 0 0 4 6 】

30

【化 10】



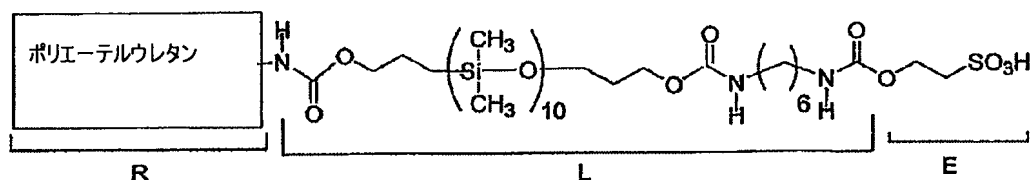
【 0 0 4 7 】

40

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、300,000ダルトンのMWを有するポリエーテルウレタンの基礎の重合体であると共に、Lは、 $-NH-C(=O)-O-(CH_2)_3-[Si(CH_3)_2O]_{10}-(CH_2)_3-O-C(=O)-NH-(CH_2)_6-NH-C(=O)-$ であると共に、Eは、イセチオン酸($HOCH_2CH_2SO_3H$)であると共に、xは、2である。

【 0 0 4 8 】

【化 1 1】



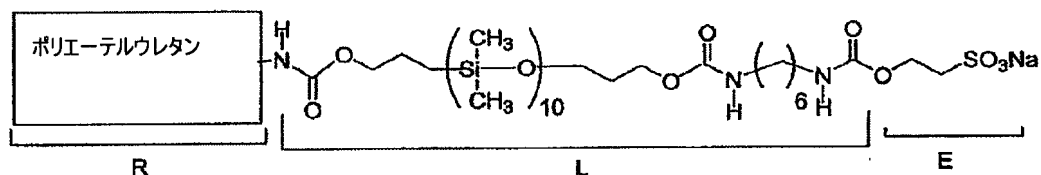
【0049】

10

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、300,000ダルトンのMWを有するポリエーテルウレタンの基礎の重合体であると共に、Lは、 $\text{-NH-C(=O)-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-[Si(CH}_3\text{)}_2\text{O]}_{10}\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-O-C(=O)-NH-(CH}_2\text{)}_6\text{-NH-C(=O)-}$ であると共に、Eは、イセチオン酸のナトリウム塩 ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$) であると共に、xは、2である。

【0050】

【化 1 2】



20

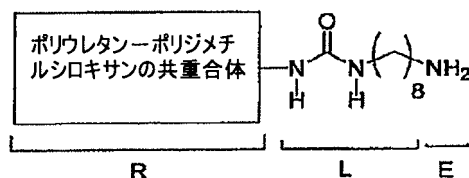
【0051】

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、200,000ダルトンのMWを有するポリウレタン-ポリジメチルシロキサン共重合体であると共に、Lは、 $\text{-NH-C(=O)-NH-(CH}_2\text{)}_8\text{-}$ であると共に、Eは、 -NH_2 であると共に、xは、2である。

【0052】

30

【化 1 3】



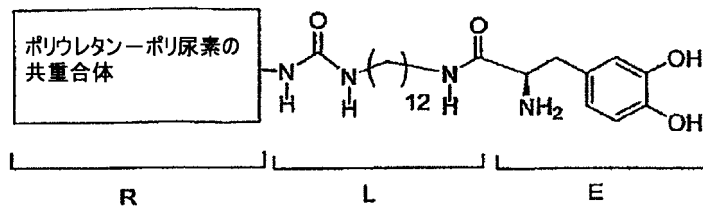
【0053】

40

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、400,000ダルトンのMWを有するポリスチレンの基礎の重合体であると共に、Lは、 $\text{-[Si(CH}_3\text{)}_2\text{O]}_{10}\text{-Si(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ であると共に、Eは、オキシラン (エポキシド) の反応性の基であると共に、xは、1である。

【0054】

【化 17】



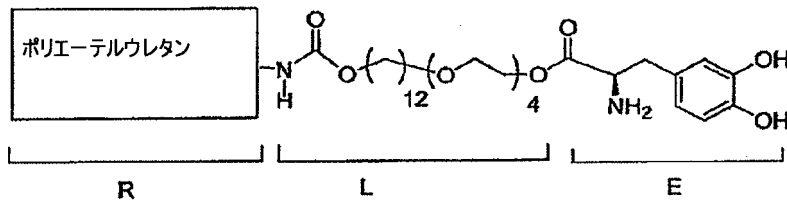
【0061】

10

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、200,000ダルトンのMWを有するポリエーテルウレタンの基礎の重合体であると共に、Lは、 $-NH-C(=O)-O-(CH_2)_{12}-(OCH_2CH_2)_4-O-C(=O)-$ であると共に、Eは、L-DOPA(3,4-ジヒドロキシ-L-フェニルアラニン)であると共に、xは、2である。

【0062】

【化 18】



20

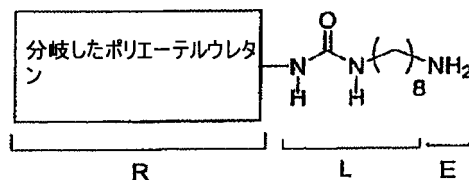
【0063】

下に例示された材質の重合体の組成は、それにおいて、Rは、200,000ダルトンのMWを有する“分岐鎖の”ポリエーテルウレタンの基礎の重合体であると共に、Lは、 $-NH-C(=O)-NH-(CH_2)_8-$ であると共に、Eは、アミン(NH_2)の基であると共に、xは、4である。分岐鎖の重合体は、下に例示された構造との合成のためのペンタエリスリトール $C(CH_2OH)_4$ の使用をなすことによって得られる。

30

【0064】

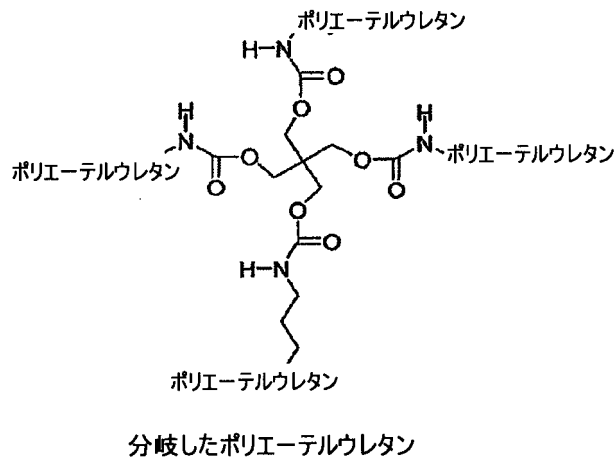
【化 19】



40

【0065】

【化 20】



10

【0066】

米国特許第5,589,563号明細書(Robert S. Ward及びKathleen A. White)は、重合体の表面の性質を仕立てるための表面を修飾する末端基(Surface modifying endgroup)(SME)の使用を記述する。‘563号特許は、“SURFACE-MODIFYING ENDGROUPS FOR BIOMEDICAL POLYMERS”と題されたものである。米国特許第5,589,563号明細書の全体の内容は、これにより、参照によって明白に組み込まれる。‘563号特許の文書によって証明されたように、多種多様な単純な疎水性の及び親水性の末端基は、重合体の表面の性質における有用な変化の達成を可能とすることが、立証されてきたものである。このような表面の性質は、生体安定性、タンパク質の吸着、耐摩耗性、細菌の付着及び増殖、繊維芽細胞の付着、並びに、摩擦の係数を含む。SMEの重合体は、SMEの無い基礎の重合体への表面を修飾する添加剤(surface modifying additive)(SMA)として低いバルクの濃度でもまた使用されてきたものである。米国特許第5,589,563号明細書に開示されたタイプの重合体は、本発明の共有結合的に結合させられた自己組織化する単層の末端基を担持するための基礎の重合体として使用されることがある。米国特許出願公開第2005/0282977A1号明細書(Robert S. Ward、Keith R. McCreary、Yuan Tian、及びJames P. Parakkal)は、また、本発明における基礎の重合体として使用されることがあるものである重合体を開示する。米国特許出願公開第2005/0282977A1号明細書の全体の内容は、これにより、参照によって明白に組み込まれる。

20

30

【0067】

“自己組織化する部位”を含有する重合体の分子の末端基は、本体の表面における部位を位置決めするために重合体の本体におけるその位置決めを自然に再構成するものである末端基として定義されるが、その位置決めは、界面のエネルギーの低減を果たす。末端基の構造は、重合体の本体の表面の最も外側の単層において自然に組織化するものである一つの若しくはより多くの化学的な基、鎖、若しくはオリゴマーを含むことがあるか、又は、重合体の本体のバルク内で自然に組織化するものである一つの若しくはより多くの化学的な基、鎖、若しくはオリゴマーを含むことがある。重合体のバルクは、重合体の本体の表面の最も外側の単層から離れた少なくとも一つの単層であるものである重合体の本体内の領域として定義される。

40

【0068】

この発明は、界面での重合体の本体の表面における分子の単層の、ナノ構造、超分子の構造、及び/又は、配座を構成することの方法を提供する。その方法は、重合体の本体の

50

表面への末端基の分子の部位の搬送を容易にすると共に最も外側の表面における頭部基の結果として生じる濃度を最大化するところの条件下で界面を形成するための別個の媒体と重合体の本体の表面を接触させることを伴う。この搬送は、部分的には、末端基の部位における化学的な基、鎖、又はオリゴマーの相互作用のおかげである。末端基の分子の部位は、本体における重合体へ共有結合的に又はイオン結合的に結合させられると共に、重合体の本体の表面の最も外側の単層において自然に組織化するものである一つの又はより多くの化学的な基、鎖、若しくはオリゴマー又は重合体の本体の表面の最も外側の単層から離れた少なくとも一つの単層であるものである重合体の本体のその部分内で自然に組織化するものである一つの若しくはより多くの化学的な基、鎖、若しくはオリゴマーを含む。本発明に従って、末端基は、重合体の組成の隣接の分子における対応する鎖との自己組織化の可能なものである、少なくとも5個の繰り返し単位を有する、二価のオリゴマーの鎖を通じて重合体へ結合させられる。スペーサーの鎖に適切な構造を、SAM及びシランの文献に見出すことができる。一般には、本発明の重合体の末端基に適切な自己組織化するスペーサーの鎖は、自己組織化するチオール又はシランのSAMに存在するものであるとき、自己組織化するところのものであることになる。それに応じて、例、金又はケイ素の基体における、従来のSAMの単量体の当業者は、本発明において用いることができるものである自己組織化する単量体を作ることにおける使用のための適切なスペーサーの鎖を容易に決定することができる。

10

【0069】

この方法において、表面を修飾する末端基の部位は、重合体の本体の表面の領域へのそれらの自然の拡散によって、又は、重合体の本体の表面の層の中におけるそれらの再構成若しくは再充填によって、重合体の本体の表面へ搬送させられることもある。

20

【0070】

重合体の本体における表面を修飾する末端基の部位を含む重合体は、本体の全部又は主要な部分を作り上げると共に5000 - 5,000,000ダルトンの範囲における、好ましくは50,000 - 1,000,000ダルトンの範囲における、重量平均分子量を有する。自由選択で、重合体の本体の表面への表面を修飾する末端基の搬送を、本発明の表面を修飾する末端基の部位へ共有結合的に又はイオン結合的に結合させられるものである第二の重合体を含む添加剤と共に、ちょうど記載された重合体へ表面を修飾する添加剤 (Surface-Modifying Additive) (SMA) を加えることによって、成し遂げることができる。

30

【0071】

重合体の表面への表面を修飾する末端基の部位の搬送が、修飾されるものである重合体へSMAを加えることによって成し遂げられるとき、SMAとして使用された重合体の有用な分子量の範囲は、より低いもの：1000 - 5,000,000ダルトン、及び、好ましくは5000 - 200,000ダルトンの範囲におけるもの、であることがある。これは、SMAが、典型的には、基礎の重合体 / SMAのブレンドの物理的な - 機械的な性質が、修飾されるものである基礎の重合体によってたいいてい決定されることになるように、例、15重量%と比べてより少ない、及び、好ましくは約1から5重量%までの、低いバルクの濃度で使用されるという理由のためである。しかしながら、非常に低いSMAの分子量は、例、特に流体、真空、及び / 又は使用の際における高い温度への露出があるとき、使用の際における基礎の重合体の表面から浸出することによって、又は揮発することによってさえも、SMAが、修飾されるものである重合体から一過性のものであることを引き起こすことがある。5000と比べてより少ない分子量を備えた候補のSMAの重合体は、一般に、不適切なものであると共に、用途における使用の前に、基礎の重合体におけるそれらの永続性について試験されるものでなければならない。

40

【0072】

あるいは、重合体の本体の表面又は修飾されるものである他の基体への表面を修飾する末端基の部位の搬送は、コーティング、プラズマ処理、塗装、又はさもなければ本発明の表面を修飾する末端基の部位へ共有結合的に若しくはイオン結合的に結合させられた第二

50

の重合体を含む材料で予め形成された本体の表面を局所的に処理することによって成し遂げられることがある。

【 0 0 7 3 】

この発明の別の方法は、酵素、タンパク質、ペプチド、多糖類、又は、重合体の本体の界面の表面で他の生物学的に活性な若しくは生体模倣技術的な部位を不動化することの方法である。この方法は、(a) 表面への末端基の分子の部位の搬送を容易にするものである媒体と重合体の本体を接触させること、それら分子の部位が、自己組織化することの可能なものであると共に重合体の本体の表面へ生物学的に活性な実体を結び付けることが可能な化学的に反応性の基へ結合させられること、及び、(b) 水性の溶液のような適切な媒体において反応性の基へ、酵素、タンパク質、ペプチド、多糖類、又は、他の生物学的に活性な若しくは生体模倣技術的な部位を結び付けることの順次のステップを含む。本発明における末端基の分子の部位は、本体における重合体へ共有結合的に又はイオン結合的に結合させられると共に、重合体の本体の表面の最も外側の単層において自然に組織化するものである一つの又はより多くの化学的な基、鎖、又はオリゴマーを含む。

【 0 0 7 4 】

和周波発生分析

【 0 0 7 5 】

本発明の表面を修飾する末端基は、物品の表面へと移行するように、及び、その表面において自己組織化するように、設計される。従来の SAM における表面の単層のみならず、この方式で提供された表面の単層の化学的な組成及び配向を調査することが要求された分析は、理想的には、表面の正確な表現を得る為に、その単層のみを探查することになる。 - 反射赤外分光法、減弱させられた合計の反射赤外分光法、及びラマン (Raman) 分光法を含む - 様々な分光法の技術は、重合体の表面を特性決定するために、使用されてきたものである。しかしながら、これらの方法は、表面の特異性を欠くと共に結果として生じるスペクトルは、しばしば、バルクからの応答によって覆い隠される。接触角の測定、中性子反射、及び X 線光電子分光法のような表面に敏感な技術は、しばしば、構造的な情報を提供するものではない、及び / 又は、現場での測定を許容するものではない。より最近では、単層の感度を備えた表面に特異的な分析技術は、様々な種類の表面及び界面へ、それが首尾良く適用されてきたものである。IR 及び可視の和周波発生分光法 (sum-frequency generation spectroscopy) (SFG) を通じて、表面の分子の種の同定を許容するだけでなく表面における官能基の配向についての情報をもまた提供するものである、強力な且つ多用途の現場でのプローブは、作り出されてきたものである。SFG は、レーザーの技術の共通の利点を有する。すなわち、それは、非破壊的な、高度に敏感な、ものであると共に、良好な空間的な、時間的な、及びスペクトルの分解能を有する。

【 0 0 7 6 】

SFG の実験の間に、二つのレーザービームは、重合体の表面における時間及び空間の両方において、部分的に重ね合わせられる。第一のレーザーは、532 nm の波長 (ν_{is}) を備えた固定された可視の緑色のビームである。第二のレーザーは、例、2 μ m と 10 μ m との間における波長の範囲 (1000 - 4000 cm^{-1}) において、調整可能な赤色のビーム (ν_{IR}) である。可視の及び IR ビームは、そして可視の及び IR の周波数の和 ($\nu_{SFG} = \nu_{is} + \nu_{IR}$) で光子のコヒーレントなビームを放出するものである、振動する双極子を駆動するために、表面で混合する。光電子像倍管は、振動のスペクトルを記録するために、この発生させられたビームを簡単に検出する。電気双極子の近似の下では、和周波信号の強度は、二次の非線形の表面の感受率の平方に比例するものである ($I \propto |\chi^{(2)}|^2$)。感受率は、等式

【 0 0 7 7 】

【数 1】

$$\chi^{(2)} = A_{NR} + \sum_R \frac{A_R}{(\omega_{IR} - \omega_0 - i\gamma)}$$

によって記述されたものであるが、そこでは、 A_{NR} は、非共鳴の寄与であると共に、 ω_0 は、線の幅であると共に、 ω_{IR} は、 $I R$ の周波数である。共鳴の強度 A_R は、表面における分子の濃度及び配向並びに赤外の及びラマンの遷移モーメントに比例するものである。この等式において観察されたように、 A_R が、 ω_0 に等しいものであるとき、 $\chi^{(2)}$ は、最大化されると共に、そのように表面の振動のスペクトルを、関心のある周波数の範囲を通じて ω_{IR} を走査することによって得ることができる。 A_R が、 $I R$ 及びラマンの遷移モーメントに比例するものであるので、 $I R$ 及びラマンの分光法の両方についての選択規則に従うものでなければならない。よって、媒体は、 $I R$ 活性の及びラマン活性の両方であるものでなければならない。群論から、反転の対称性を欠くものである媒体のみが、この要件を満足することになることは、示すことができることである。通常では、バルクの媒体は、中心対称性のものであると共に、従って、 $S F G$ を発生させるものではない。また、等方的な気体及び液体は、 $S F G$ を発生させるものではない。バルクの材料の中心対称性が破壊されるところの表面又は界面でのみ、 $S F G$ が、起こることができると共に、従って、 $S F G$ は、極度に表面特異的なものである。

【0078】

$S F G$ は、バルクが非晶質のものである；重合体の鎖の正味の配向が無いものであるという理由のために、多数の重合体について表面特異的なものである。この無作為の配向の理由のために、 $\chi^{(2)}$ は、消失すると共に、 $S F G$ は、許容されるものではない。しかしながら、重合体の表面は、その表面で骨格の原子又は官能基の正味の配向を有することができるが、それは、極性の秩序化に至る。そして、 $\chi^{(2)}$ は、重合体の表面について非ゼロのものであると共に、従って、 $S F G$ が許容されるものである。また、表面での分子の配向を、 $S F G$ によって決定することができる。先に記載したように、 $\chi^{(2)}$ は、表面の分子の配向に比例するものである。 $\chi^{(2)}$ は、三階のテンソルであると共に、表面の分子の正味の配向を、光の異なる偏光で表面を探索することによって導き出すことができる。入力及び出力のビームの偏光を変化させることによって、テンソルの異なる成分が、アクセスされる。

【0079】

$S F G$ が、表面特異的なものであるという理由のために、その技術を、レーザービームが通過しなければならない媒体が、その光と干渉するものではないものである限り、いずれの界面をも探索するために、使用することができる。 $S F G$ によってアクセス可能な界面の例は、重合体／気体の界面及び重合体／液体の界面を含むが、しかし、それらに限定されるものではない。

【0080】

$S F G$ の装置は、高出力のピコ秒の $N d : Y A G$ レーザー及び光学的なパラメトリック発生器／増幅器 (optical parametric generator/amplifier) ($O P G / O P A$) に基づいた複雑なレーザー系である。 $N d : Y A G$ レーザーの基本の出力 (1064 nm) は、 532 nm の可視のビームを生じさせるために、周波数が倍増させられたものである。調整可能な (例、 1000 cm^{-1} から 4000 cm^{-1} までの) $I R$ ビームは、 $O P G / O P A$ 及び差周波混合を通じて一連の非線形の結晶から発生させられる。和周波 (sum-frequency) ($S F$) スペクトルは、それぞれ、 55° 及び 60° の入射角で重合体の表面に可視の及び $I R$ のビームを部分的に重ね合わせるによって得られる。重合体の表面からの $S F$ 信号は、モノクロメーターによってフィルター処理されると共に、光電子増倍管 (photomultiplier tube) ($P M T$) によって収集されると共に、ゲーテッドイン

テグレーターを使用することで処理される。表面の振動のスペクトルは、入力 of I R 周波数の関数として S F 信号を測定することによって、得られる。

【 0 0 8 1 】

例

【 0 0 8 2 】

骨格の鎖に相対的な、重合体の末端基は、それらが、バルクから拡散することを許容する、より移動性のものであると共に、それらのバルクの濃度に相対的な重合体の界面で組織化する。これは、表面における末端基の存在が、系の界面のエネルギーを低減するとすれば、自然に起こるものである、表面の組成における主要な変化を生じさせる。純粋に親水性の末端基が、水性の本体の流体へ露出された重合体の表面を豊富にする一方で、単純な疎水性の末端基は、空気の界面に拡散する。これらの及びより複雑な表面を修飾する末端基 (surface-modifying endgroup) (S M E) を、医療のデバイスに使用された重合体の生物学的な応答に影響を及ぼすために、具体的に仕立てることができる。たとえば、空気中で、ポリエーテル - ウレタンの重合体におけるメトキシで終端されたポリエチレンオキシドの S M E は、疎水性のメチル基において豊富なものである表面を与えるものであるが、しかし、その表面は、水におけるメチル基の欠けたものである。これは、水和された P E O の ‘ アーチ ’ が、表面から突出するところの末端基の配座のおかげであると共に、終端のメチル基は、和周波発生 (Sum Frequency Generation) (S F G) によってアクセス可能な最も外側の表面の層より下に埋められたものである。親水性の末端基における疎水性の基及び自由選択の反応性の基の他の配置は、生物学的に活性な分子の搬送又は

10

20

【 0 0 8 3 】

例 1

【 0 0 8 4 】

エタノール溶液からの金の基体への吸着によってオクタデカンチオールから調製されたこの例の自己組織化する単層 (Self-Assembling Monolayer) (S A M) 。芳香族のポリカーボナート - ウレタン (polycarbonate-urethane) (P C U) の骨格を備えた ‘ S A M を含有する重合体 ’ は、連鎖停止剤として S A M 単量体 (オクタデカノール) の単官能性の S M E 類似体を使用する二軸スクリー押出機における連続的な段階的な成長の重合によって合成される。すなわち、反応性のヒドロキシル基は、オクタデカンチオールにおけるチオール基を ‘ 取り替える ’ 。バルクの重合体の合成の間に、S M E は、オクタデカノールにおけるヒドロキシル基と修飾されるものである P C U 重合体におけるイソシアナート基との間における反応によって形成されたウレタンの連鎖によって重合体の骨格の末端へカップリングさせられる。オクタデカノールの単官能性は、それが、末端基を形成する、重合体を連鎖停止させることを確約する。十分に反応させられた S M E の重合体のフィルムは、連続ウェブのコーターにおいて溶液から鑄造される。両方の表面は、下に記載したように空気中で S F G によって特性決定される。

30

【 0 0 8 5 】

上に記載されたように形成された S M E - P C U - S M E の重合体は、極度に強靱なものである。引っ張り強度は、例えば、62 MPa である。極限伸びは、例えば、400% である。B I O N A T E (R) 55D のポリカーボナート - ウレタン (polycarbonate-urethane) (P C U) における (a) オクタデカンチオールの S A M 及び (b) オクタデカンの S M E について S F G のスペクトルは、図 1 に示される。オクタデカンのメチル対称性の及びフェルミ (Fermi) 共鳴のピークは、それぞれ、 2875 cm^{-1} 及び 2935 cm^{-1} で観察される。P C U におけるバルクのオクタデカンの S M E の濃度が、0.6 重量% のみであるとはいえ、メチルのピークは、ポリカーボナートの P C U の骨格に存在するものであるメチレンによって寄与された小さいピークのみと共に、B I O N A T E S F G スペクトルを支配する。両方のプロットにおいて、縦座標は、S F G の強度 [任意単位] であると共に、横座標は、周波数 [cm^{-1}] である。注：非共鳴の金の信号と

40

50

共鳴のSAMの振動の信号との間における破壊的な干渉は、SAMの振動のモードと関連させられた負のピークを作り出す。

【0086】

金における初期のSAMの発達は、しばしば、最終的な単層のより遅い充満、表面に相対的なアルカンの特徴的な角度の達成、及び、（例、メチルの）頭部基の最密充填が後に続けられた、金-チオール結合の急速な形成及びアルカンの鎖の平面の配座によって特性決定される。SMEの重合体においては、バルクからの末端基の拡散は、SAMの吸着のステップを「取り替える」が、しかし、表面の平衡に向かって残留するステップが、類似のものあるのであるかのように見える。すなわち、バルクから空気の界面に到着する際に、SAMと同様のSMEは、疎水性のメチレン基による被覆率及び結果として生じる界面のエネルギーの低減の両方を最大化するために平面の配座を初期に仮定することがある。より多くのSMEが、到着すると、アルカンは、表面においてより最密に充填することを始めると共に、その後、空気/重合体の界面のエネルギーにおける付加的な減少について、非常に疎水性のメチル基のより緊密な充填を許容する。偏光したSFGの測定は、最も外側の空気に面する表面の平衡の構造が、最密充填のメチルの頭部基で構成されることを示唆する。

10

【0087】

表面でのSAMと同様のSMEの濃度は、温度に依存性のものである拡散の動力学に依存する。形成された物品が、室温に保たれるとすれば、SMEの表面の拡散が完了したものであるために、数日かかるものであることがある。図2は、形成された物品が、室温で平衡に達することが許容される一方で、時間の関数としてのオクタデカンのSMEの表面の濃度の増加を示す。時間0で、末端のメチル基にあるとされた小さいピークのみが、 2875 cm^{-1} に観察される。試料が、時間とともに発展することが許容されると、表面でのオクタデカンの増加を示唆する 2875 cm^{-1} のピークは、増加する。

20

【0088】

アルカンチオールのSAMは、組織化を向上させるために様々な溶媒において組織化される。溶媒は、また、SAMと同様のSMEの組織化に影響を及ぼす。エタノールは、SAMの組織化においてしばしば使用された極性の溶媒である。物品を含有するオクタデカンのSMEは、エタノールにおいて各々におけるRTで24時間の間に浸されたものであった。図3は、SAMと同様のSMEの表面の組織化において溶媒が有する効果を例示するSFGの結果を示す。 $2875/2855$ の比は、表面におけるBIONATEの官能基に相対的なSMEの濃度を与える。BIONATEの基に相対的な、SMEの表面の濃度は、フィルムがエタノールに露出されるとすれば、現実には減少する。これは、ちょうど極性の溶媒が、親水性のSMEの組織化を向上させることができると、極性の溶媒が、非極性のSME（オクタデカン）の組織化を抑制することができることを示す。

30

【0089】

また、疎水性の溶媒（ヘキサン）は、オクタデカンのSMEを含有する物品を処理するために、使用されたものであった。オクタデカンが、疎水性のものであるという理由のために、ヘキサンは、 $2875/2850$ の比の増加によって示唆されたような表面でのSMEの組織化を向上させることになる。加えて、 2960 のピークに対する 2875 の比は、我々に、メチル基の配向についての情報を与える。比が、増加すると、メチル基は、表面に対してより垂直なものになる。この比は、受容されたもの又はエタノールに浸された試料に対して比較された際に、ヘキサンに浸された試料について、相当に、より大きいものである。極性の溶媒に疎水性のSAMと同様のSMEを含有する物品を浸すことは、表面におけるSMEの拡散及び充填の速度を増加させる。非極性の溶媒は、親水性のSMEの組織化を抑制する。

40

【0090】

また、SAMと同様のSMEを含有する物品の熱的なアニーリングは、表面におけるSMEの組織化を向上させる。図4は、以下の例3の試料を焼きなましすることの効果を示す。未処理の、エタノールで処理された、及びヘキサンで処理された物品を焼きなましす

50

ることは、表面でのオクタデカンのSMEの組織化における向上を示す。

【0091】

例2

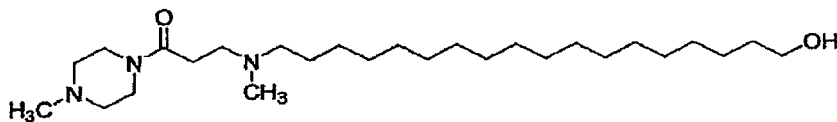
【0092】

下に描かれたタイプ(PDAMA)の単官能のヘパリンを結び付ける化合物を使用する段階的な成長の重合によって芳香族のポリカーボナート-ウレタン(polycarbonate-urethane)(PCU)の骨格を備えたSAMを含有する重合体の合成。結果として生じる重合体は、ポリアルキレンの鎖の自己組織化の結果として表面におけるヘパリンを結び付けるサイトで占有される。この例は、非共有結合的な相互作用を介してヘパリンへ結びつくものであるPCUを発生させる。

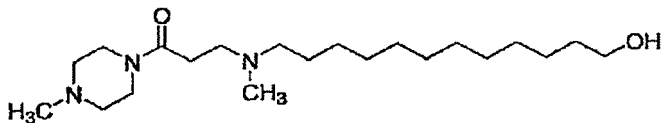
10

【0093】

【化21】



PDAMA-C₁₈-SME



PDAMA-C₁₂-SME

20

例3

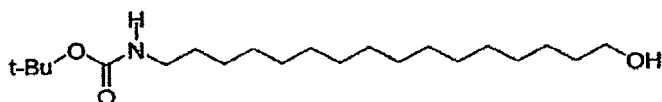
【0094】

段階的な成長の重合及び下に示されたようなブチルオキシカルボニル(butyloxycarbonyl)(BOC)で保護されたアミノ基をもつ化合物とのその後の反応による芳香族のポリカーボナート-ウレタン(polycarbonate-urethane)(PCU)の骨格を備えたSAMを含有する重合体の合成。有機酸(例、トリフルオロ酢酸-CH₂Cl₂の混合物)又は鉍酸(例、希HCl)を使用する酸性の条件下での脱保護は、アミノで終端されたPCUを付与する。シッフ(Schiff)の塩基を形成するためのヘパリンアルデヒドでの前記のアミノで官能化された重合体の反応及びその後の還元は、ヘパリンの末端の点での付着を備えた共有結合的に結合されたヘパリン化された重合体を発生させる。

30

【0095】

【化22】



BOCで保護されたC16のSME

40

例4

【0096】

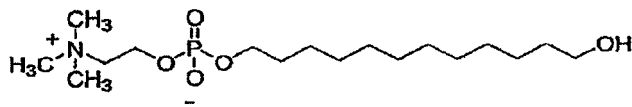
下に描かれた両性イオン性のホスホリルコリン(phosphoryl choline)(PhC)タイプの単官能のヘパリンを結び付ける化合物を使用する段階的な成長の重合による芳香族のポリカーボナート-ウレタン(polycarbonate-urethane)(PCU)の骨格を備えたSAMを含有する重合体の合成。結果として生じる重合体は、ポリアルキレンの鎖の自己組織化の結果として表面におけるヘパリンを結び付けるサイトで占有される。この例は

50

、イオン性の相互作用を介してヘパリンへ結び付くものであるPCUを発生させる。加えて、第四級のアミンの基は、抗菌の性質を提供するものである適切な末端基である。

【0097】

【化23】



PhC-C12-SME

10

例 5

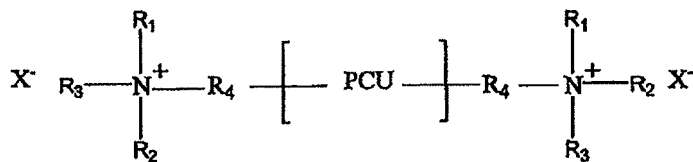
【0098】

抗菌の機能性をもつ熱可塑性のポリウレタンは、後に続く式に記載されたものであるが、それにおいては、PCUは、ポリカーボナートウレタンのバルクの鎖であると共に、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は、一個から十八個までの炭素原子又は置換された若しくは置換されていないものであるアリール基を有する直鎖の、分岐鎖の、又は環状のアルキル基のラジカルである。 R_4 は、アミノ、ヒドロキシル、イソシアナート、ビニル、カルボキシル、又はポリウレタンの化学で反応するものである他の反応性の基で終端されたアルキルの鎖である。

20

【0099】

【化24】



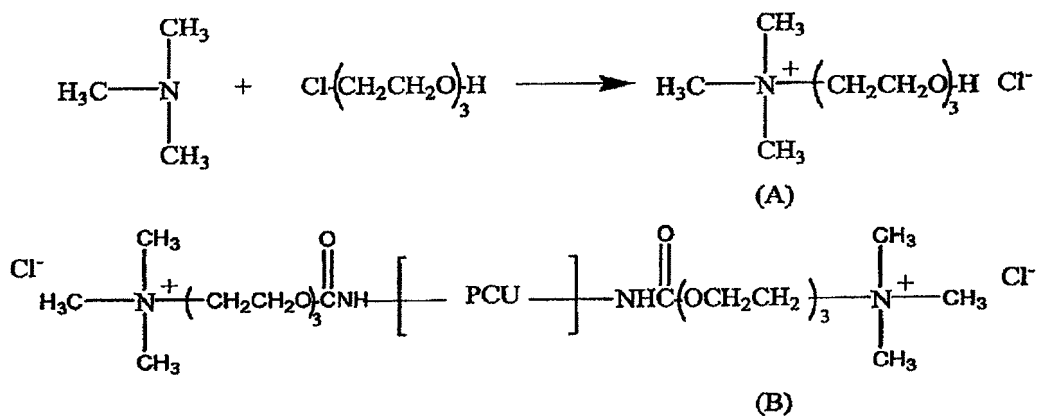
【0100】

当該発明における使用のためのこのような適切な第四級のアンモニウムの殺菌剤の例示的なものは、第四級の塩を形成するためにN,N-トリメチルアミン及び2-クロロエチルオキシエチルオキシエタノールから調製されたものである。この第四級のもは、バルクで又は溶液で熱可塑性のポリウレタン(B)を調製する際に表面を修飾する末端基(surface modifying endgroup)(SME)として使用される。このSMEの自己組織化は、グリム(glyme)基の分子内の相互作用を通じて表面で起こる。

30

【0101】

【化 2 5】



10

例 6

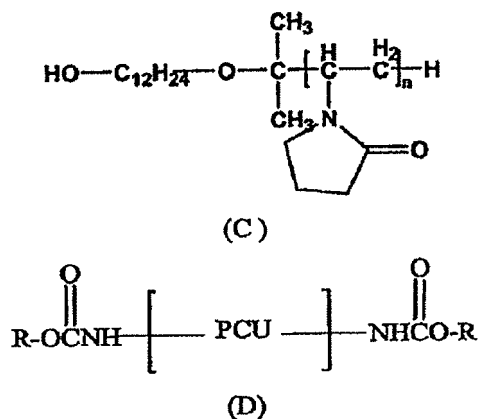
【 0 1 0 2 】

潤滑性の表面の性質をもつ熱可塑性のポリウレタンは、下に記載されたものである。ヒドロキシルで終端されたポリビニルピロリドン (C) は、ヒドロキシルを含有するラジカル移動剤 (radical transfer agent) の存在下でのビニルピロリドンのラジカル重合によって調製される。この調製されたヒドロキシルで終端された PVP は、バルクで又は溶液中で熱可塑性のポリウレタン (D) を調製する際に表面を修飾する末端基 (surface modifying endgroup) (SME) として使用される。表面での自己組織化は、C 1 2 のアルカンの鎖の間における分子内の力を通じて起こる。

20

【 0 1 0 3 】

【化 2 6】



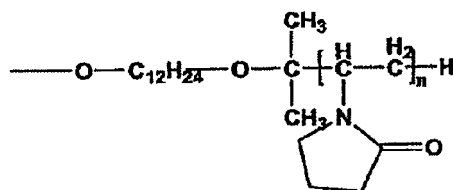
30

そこでは、R は、

40

【 0 1 0 4 】

【化 2 7】



である。

50

【 0 1 0 5 】

新規な方法の用途

【 0 1 0 6 】

この発明の構成されてないSAMを含有する重合体は、押し出し、射出成形、圧縮成形、圧延、及び圧力又は真空下での熱成形、並びに光造形のような方法を含む、重合体を加工するために使用された従来の熱可塑性の方法によって、形成された物品へ転換されることがある。同時押出又オーバーモールドイングのような多層の加工を、経済的に実現性のあるものであると共にSAMを含有する重合体から表面の性質を付与するために、基礎の重合体の上部で使用することができる。SAMの重合体は、また、エアブラシ又はエアレススプレー塗り、インクジェット印刷、光造形、静電的なスプレー塗り、はけ塗り、浸漬、鑄造、及びコーティングのような、溶液に基づいた技術によって加工されることがある。水に基づいたSAMの重合体のエマルジョンを、溶媒に基づいた方法に使用されたものに類似の方法によって製作することができる。両方の場合において、揮発性の液体の蒸発（例、有機の溶媒又は水）は、SAMの重合体のフィルムを置き去りにする。また、本発明は、三次元の印刷としてもまた知られた - コンピューター制御された光造形において、自由選択で生物学的に活性な又は生体模倣技術の種を含む又はを結び付けることが可能な、自己組織化する末端基を備えた液体又は固体の重合体の使用を企図する。この方法は、組織の工学技術用の足場、人工器官、医療用のデバイス、人工の器官、並びに、他の医療の、消費者の、及び産業の最終の用途のための、用途における使用のための、又は、試作品としての、密な又は多孔性の構造の製作における特定の使用のものである。

10

20

【 0 1 0 7 】

自由選択で、重合体の溶融物又は液体の系は、固体、液体、又は気体のものであることがあるものである補強する粒状の充填剤又は孔の形成具を含むことがある。固体及び液体の孔の形成具は、表面が修飾された孔が、組み込まれた孔の形成具の初期の添加量及び大きさに依存することで、単離される、相互接続される、又は、網状にされることがあるところの多孔性の構造を作り出すための、水、溶媒、又は、超臨界の流体の抽出、気体の拡散、蒸発などを含む周知の方法による構成部品の製作の後に取り除かれることがある。このような多孔性の構造は、組織の工学技術用の基体、フィルター、人工器官、膜、重量が低減された構造、及び、多孔性の媒体の多数の他の周知の使用として有用なものである。本発明に適用可能なものであるところの上の及び他の製作の考察は、米国特許第5,589,563号明細書において議論されたものであるが、その内容は、これにより、参照によって明白に組み込まれる。

30

【 0 1 0 8 】

しばしば、表面を修飾する末端基は、加工性についてほとんど又は全く負の効果を有するものではない。事実上、ある一定のSAMを含有する末端基は、組み込まれた充填剤における、及び、コートされるものである心棒又は重合体の、金属性の、若しくは非金属性の基体における、基礎の重合体で好ましく衝撃を付与すること、湿潤させること、及び塗布することによってそれらを組み込むものである、ある一定の重合体の加工性を現実に向上させる。また、SAMを含有する重合体は、改善された離型の性質、隣接の重合体の鎖の間における内部の潤滑性、押出物の増加させられた平滑度、及び、熱可塑性の溶液及び水に基づいた加工の間における重合体のより低い粘度を提供することがある。また、溶液流延、水に基づいたエマルジョンの凝集、基体への付着、及び同様のものの間における気体放出及び表面の仕上げは、それらの修飾されてない類似体と比較された際に、SAMを含有する重合体において改善されることがある。

40

【 0 1 0 9 】

この発明に従って有用な物品を作るために使用された重合体は、一般に、約100µmから約10,000µmまでの引っ張り強度及び約50%から約1500%までの破断における伸張を有することになる。いくつかの特に好適な実施形態においては、本発明の多孔性の又は非多孔性のフィルムは、可撓性のシートの形態で、又は、例えば、溶融物のブロー成形、スピニング、静電的なスプレー塗り、若しくは浸漬によって作られた中空

50

の膜若しくは繊維の形態で提供される。典型的には、このような可撓性のシートは、幅において約 10 インチから約 15 インチまで及び長さにおいて 1 フィートから数百フィートの長いローラーで圧延可能なシートとして調製される。これらのシートの厚さは、約 5 ミクロンから約 100 ミクロンまでの範囲にわたることがある。約 19 ミクロンから約 25 ミクロンまでの厚さは、製造されるものである物品が、支持又は補強無しに使用されるものであるとき、特に有用なものである。

【0110】

膜が、剥離紙、ウェブ、又は、ライナーへのロール式ナイフ鑄造によってこの発明の重合体から製作されるとき、たとえば、強制空気のオープンが備え付けられた 24 フットの長さ及び 15 インチの幅の連続的なウェブのコーターは、利用されることがある。コーターは、高い効率の粒状の空気フィルターと空気の入口の導管をフィットさせることによって清浄な動作のために変更されることがある。窒素でバージされたコーターの箱は、濾過された重合体の溶液又は反応性のプレポリマー液体を保持すると共に小出しするために使用されることがある。全ての、しかし僅少な、量の鑄造の溶媒（例、ジメチルホルムアミド）は、HEPA フィルターとフィットされたコーターの熱空気のオープンによって取り除かれることがある。膜の鑄造又は別の溶媒に基づいた製作の方法の後に、膜及び / 又は基体は、例えば、約 100 ppm と比べてより少ないものまで残留の溶媒の含有率を低減するために、さらに乾燥させられる及び / 又は抽出されることがある。表面を修飾する部位の顕著な喪失は、これらの部位が、事実上あらゆる SAM を含有する重合体の分子に共有結合的に又はイオン結合的に結合させられるという理由のために、SAM を含有する重合体のこれらの製作後の精製の間に起こるものではない。

10

20

【0111】

この発明の重合体の膜は、製作の間に又は製作の後に固体へその後転換されるものである液体、例、溶液、分散系、100%の固体のプレポリマーの液体、ポリマーの溶融物、など、を利用する工程から結果として生じるいずれの形状をも有することがある。また、転換された形状は、ダイ打ち抜き、ヒートシール、溶媒若しくは接着剤のボンディング、又は、多種多様な他の従来の製作方法のいずれのもののような方法を使用することで、さらに変更されることがある。

【0112】

この発明の熱可塑性の表面を修飾する末端基の部位を含有する重合体の場合には、熱可塑性の製作方法は、また、用いられることがある。バルクの又は溶媒の無い重合の方法によって作られた膜の重合体は、例、重合の反応の間にテフロン（登録商標）で裏打ちされた鍋へと鑄造されることがある。反応が、進行すると共に重合する液体が、ゴム状の固体になると、鍋は、例、約一時間の間に 100 - 120 で、オープンで後硬化させられることがある。冷却する際に、固体の塊体は、顆粒へと切り刻まれると共に例、約 16 時間の間に除湿するホッパー乾燥機において乾燥させられることがある。そして、乾燥の顆粒は、冷却のとき約 50 mm の厚さを有することになるものである、平坦な膜を形成するために、例、約 175 で、圧縮成形されることがある。また、押し出し、射出成形、圧延、及び、当技術において周知のものである他の転換の方法は、固体の繊維、管類、医療用のデバイス、及び人工器官へと構成された本発明の重合体の膜、フィルム、及びコーティングを形成するために、用いられることがある。当業者が、認識すると思われるように、これらの転換の方法は、また、非医療用の製品の用途のための構成部品を製造するために使用されることがある。

30

40

【0113】

このように、この発明は、重合体の本体で構成されたものである医療用のデバイス又は人工器官を提供するが、それにおいては、重合体の本体が、前記の本体内に内部的に位置させられた複数の重合体の分子を含むと共に、その内部の重合体の分子の少なくともいくつかは、本体の表面を含むものである末端基を有する。重合体の本体は、移植可能な医療用のデバイス若しくは人工器官において、又は、非移植可能な使い捨ての若しくは体内の医療用のデバイス若しくは診断の製品において、密な、微孔性の、又はマクロ孔性の膜の

50

構成部品を含むことができる。例えば、一つの実施形態においては、重合体の本体は、診断用のデバイスにおける免疫反応物を含む膜の構成部品又はコーティングを含むことがある。本発明は、移植可能な医療用のデバイス若しくは人工器官として又は非移植可能な使い捨ての若しくは体外の医療用のデバイス若しくは人工器官として又は試験管内の若しくは生体内の診断用のデバイスとして構成されたこのような物品を提供するために、特に適合させられたものであるが、それにおいては、デバイス又は人工器官は、組織、流体、及び/又は血液に接触する表面を有する。

【0114】

本発明の物品が、搬送デバイスである場合には、成長因子、細胞、微生物、島状物、骨原性の材料、新生血管のものを含む部位を含む、薬物を搬送するためのデバイスは、活性な薬剤は、SAMの末端基へ複合させられると共に拡散を通じて解放されることがあるか、又は、それは、時間とともに薬物をゆっくりと劣化させると共に解放するために選抜されるものであるSAMの末端基へ複合させられる若しくは結合させられることがある。この発明に従って、重合体の表面の末端基は、前記の共有結合的に結合させられた表面を修飾する末端基の部位の少なくともいくつか、アルキレンエーテルで終端されたポリ(アルキレンオキシド)以外のものであるとの条件で、表面を修飾する末端基の部位を含む。これらの後者の医療用のデバイス又は人工器官は、それらが米国特許第5,589,563号明細書に開示されるところの範囲まで本発明から排除される。

【0115】

当業者は、このように、本発明が、改善された血液ガスセンサー、組成のセンサー、組み合わせの化学用の基体、カスタマイズ可能な能動的なバイオチップ、すなわち、DNA合成/診断のもの、薬物の発見、及び免疫化学的な検出を含む用途における、遺伝子の機能、遺伝子の組み換え、及びタンパク質を識別すると共に決定することにおける使用のための半導体に基づいたデバイス、ブドウ糖センサー、pHセンサー、血圧センサー、血管のカテーテル、心臓の援助デバイス、人工器官の心臓弁、人工の心臓、例、冠状動脈、大動脈、大静脈、及び末梢血管の循環流動における使用のための、血管のステント及びステントのコーティング、人工器官の脊椎円板、人工器官の脊椎核、脊椎固定デバイス、人工器官の関節、軟骨修復デバイス、人工器官の腱、人工器官の靱帯、分子、薬物、細胞、又は組織が時間とともに解放されるところの薬物搬送デバイス、分子、薬物、細胞、又は組織が重合体の末端基へ永続的に固定されるところの搬送デバイス、カテーテルの風船、手袋、創傷被覆材、血液収集デバイス、血液を処理するデバイス、血漿濾過材、血漿濾過カテーテル及び膜、骨又は組織の固定又は再成長用のデバイス、尿のステント、尿のカテーテル、コンタクトレンズ、眼内のレンズ、眼科用の薬物搬送デバイス、男性の及び女性のコンドーム、ヒトの不妊症を処置するためのデバイス及び収集設備、ペースメーカーの導線及び他の電気刺激の導線並びに移植可能な除細動器の導線、神経の刺激の導線のような構成部品の絶縁の管類及び他の構成部品、細胞の成長/再成長又は組織の工学技術用の足場、漏出の検出の能力有りの又は無しの人工器官の又は美容の乳房又は胸筋又は殿筋又は陰茎の移植、失禁デバイス、酸の還流の疾患を処置するためのデバイス、肥満症を処置するためのデバイス、腹腔鏡、血管又は器官の閉塞デバイス、神経血管のステント及び閉塞のデバイス並びに関係付けられた配置の構成部品、骨プラグ、移植された組織を含む混成の人工の器官、試験管内の又は生体内の細胞の培養デバイス、血液の濾過材、血液の管類、ローラ式ポンプの管類、心臓切開術の貯蔵器、酸素供給器の膜、透析膜、人工の肺、人工の肝臓、又は、血液、血液細胞、血漿、若しくは他の流体を精製する若しくは分離するためのカラムを充填する吸着剤若しくはキレート化剤を提供することを認識すると思われる。全てのこのような物品を、従来手段によって作ることができると共に、この発明の利益は、ここに記載された重合体の特徴付けるものである表面を修飾する末端基によって提供されるものである。

【0116】

上記のパリエーションは、無菌の製品を貯蔵する及び/又は小出しするためのプラスチックの包装である。一つの例は、一般に、目の薬物治療に加えて抗菌性の添加剤を含有す

るものである、自由選択の点眼剤の組み立て体を備えたプラスチックのボトルであろう。この発明に従って、塩化ベンザルコニウム又はPolyquadのような抗菌性のもの又は殺生物剤を結び付けるものであるSAMと同様の末端基を含有する重合体は、包装のプラスチックへと組み込まれると共に、このように、このような抗菌性の薬剤が包装内における溶液の形態で存在するものであることの必要性を回避する又は低減する。このような包装は、薬物、タンパク質に基づいた製品、点眼薬、コンタクトレンズの溶液、及び、視力を改善する、目を保護する、薬物を搬送する、ドライアイを処置するための、又は、美容の／美観の使用のための、他の眼のデバイスに有用なものである。

【0117】

当業者は、本発明のこのような実施形態をどのように使用するかということもまた良く承知したことである。たとえば、Ebert, Stokes, Mc Venes, Ward, and Anderson, Biostable Polyurethane Silicone Copolymers for Pacemaker Lead Insulation, The 28th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, April 24 - 27, 2002, Tampa, Florida; Ebert, Stokes, McVenes, Ward, and Anderson, Polyurethane Lead Insulation Improvements using Surface Modifying Endgroups, The 28th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, April 24 - 27, 2002, Tampa, Florida; Litwak, Ward, Robinson, Yilgor, and Spatz, Development of a Small Diameter, Compliant, Vascular Prosthesis, Proceedings of the UCLA Symposium on Molecular and Cell Biology, Workshop on Tissue Engineering, February, 1988, Lake Tahoe, California; Ward, White, Wolcott, Wang, Kuhn, Taylor, and John, "Development of a Hybrid Artificial Pancreas with Dense Polyurethane Membrane", ASAIO Journal, J. B. Lippincott, Vol. 39, No. 3, July - September 1993; Ward, White, Wang, and Wolcott, A Hybrid Artificial Pancreas with a Dense Polyurethane Membrane: Materials & Design, Proceedings of the 40th Anniversary Meeting of the American Society for Artificial Internal Organs, April 14 - 16, 1994, San Francisco, California; Farrar, Litwak, Lawson, Ward, White, Robinson, Rodvien, and Hill, "In-Vivo Evaluation of a New Thromboresistant Polyurethane for Artificial Heart Blood Pumps", J. of Thoracic Surgery, 95: 191 - 200, 1987; Jones, Soranno, Collier, Anderson, Ebert, Stokes, and Ward, Effects of Polyurethanes with SMEs on Fibroblast Adhesion and Proliferation and Monocyte and Macrophage Adhesion, The 28th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, April 24 - 27, 2002, Tampa, Florida; and Ward, R. S. and White, K. A., Barrier Films that Breathe, CHEMTECH, Novem

10

20

30

40

50

ber, 1991, 21(11), 670: を、それら参考文献の全てが、これにより、参照によって明白に組み込まれるが、参照のこと。

【0118】

この発明の別の実施形態は、重合体の本体を含む物品であるが、それにおいては、重合体の本体は、本体内に内部的に位置させられた複数の重合体の分子を含むと共に、それら内部の重合体の分子の少なくともいくつかは、本体の表面を含むものである末端基を有する。この実施形態においては、表面の末端基は、前記の共有結合的に結合させられた表面を修飾する末端基の部位の少なくともいくつかは、アルキレンエーテルで終端されたポリ(アルキレンオキシド)以外のものであるとの条件で、少なくとも一つの表面を修飾する末端基の部位を含む。この実施形態に従って、重合体の本体の表面は、向上させられた抗菌の性質、低減された空力的な若しくは水力学的な薬物、海洋の有機体によるエンクラステーションに対する向上させられた抵抗性、及び/又は、水を通じて移動するとき海洋の有機体を解放するための向上させられた能力(例、船舶のコーティング)、ステルス技術の性質、氷の付着に対する向上させられた抵抗性及び/又は空気若しくは水を通じて移動するとき氷を解放するための向上させられた能力(例、船舶若しくは航空機のコーティング)、酸化、腐食、太陽光による損傷、水、若しくは基礎をなす基体の他の環境的な劣化に対する向上させられた抵抗性(例、外部の若しくは内部の塗料、処理剤、及び保護のコーティング)、低減された若しくは向上させられた摩擦の係数、向上させられた表面の潤滑性、向上させられた表面の付着若しくは粘着性、着用の向上させられた簡単さ、向上させられた摩滅の性質、向上させられた研磨の性質、向上させられた若しくは低減された静的な散逸、(例、光起電性の用途における)向上させられた若しくは低減されたエネルギーの吸収及び/又はエネルギー転換、又は、温度、pH、電気、若しくは他の刺激に対する向上させられた若しくは低減された応答性を有する。

10

20

【0119】

当該発明のこの及び他の実施形態の一つの好適な態様において、重合体は、各々自己組織化することが可能な鎖を含む複数の末端基を含むと共に、また、他の部位を結び付けるためのカップリング反応において自由選択で使用されるものである、究極的には重合体の表面の最も外側の単層に住するものである一つの又はより多くの頭部基を含有する。この及び他の実施形態においては、分岐鎖の、星形の、樹木状の、柱状の、管状の、及び/又は、他の多数の腕をもった重合体の構造は、修飾されるものである重合体の自由選択の特徴である。

30

【0120】

この発明の別の実施形態においては、末端基の自己組織化する鎖及び/又は頭部基は、環境の変化の際に又は吸着剤によって上塗りされたとき、再構築するための修飾された表面の能力を最小化するために、相互に対して又は基礎の重合体に対して自己組織化する鎖を架橋するための反応性のサイトを含む。後者は、重合体と頭部基との間におけるオレイルのスペーサーの鎖の使用によって例証されるが、しかし、それに限定されるものではない。この鎖は、空气中で表面において自己組織化することになると共に、その後紫外線の放射、熱、又は二重結合の反応を誘発させる及び/又は触媒することが可能な他の手段によって架橋させられることができる。一度架橋させられると、それは、例、水性の環境に沈められたときに、再編成することから制約される。一つの又はより多くの追加の反応物、開始剤、阻害剤、又は触媒を自由選択で含むことがあるものである、架橋することは、共有結合性の化学結合又はイオン性の結合と一緒にそれらを接合することによって、自己組織化された鎖を不動化させる。

40

【0121】

自己組織化するスペーサーの鎖を架橋する前に又は後に、付着させられた反応性の頭部基は、他の自由選択で生物学的に活性な部位へカップリングされることがある。このタイプの良好に定義された構造を生じさせるための好適なアプローチは、頭部基へ活性な部位をカップリングさせるために使用された反応よりも、自己組織化するスペーサーの鎖を架橋させるための異なる化学的な反応を使用することである。フリーラジカル又はイオン性

50

の反応は、たとえば、頭部基に対して活性な部位をカップリングするものである縮合反応に先行する、その後に続く、又は、それと同時期に、スペーサーを架橋させることができるであろう。

【0122】

意図された用途における最終的な表面の性能が、頭部基による高い水準の被覆率を要求するものではないとすれば、頭部基のいくつか又は全てが、スペーサーの鎖の自己組織化の後における架橋の反応に参加するところの頭部基の混合物を、利用することができる。例えば、活性な水素の頭部基は、適当な多官能性の架橋剤と反応させられることができるであろう。別の限定するものではない例において、アクリルオキシ又はメタクリルオキシの頭部基は、例、自由選択の共同の反応物の存在における（UV又は可視の光、電子ビーム、ガンマ源、などからの）熱又は放射によって誘発させられた、フリーラジカルの反応を介して一緒に連結されることがある。なおも別の例において、縮合反応は、例えば、架橋の形成の間における又はそれより先の、水、酸、又はアルコールのような生産物による縮合を与えるものであるシランを含むことによって、表面の層を架橋させるために用いられることがある。このような反応は、外部的に触媒される又は自己触媒されることがある。たとえば、自己の触媒は、縮合の副産物が、酢酸であるとき、起こることがある。末端基のフリーラジカルの架橋を含む、ある一定の場合には、不活性の環境は、架橋の反応を容易にするために必要とされることがある。例えば、水に対する露出が、反応性の頭部基として使用されたような多数のアシルオキシ基を備えたシランを伴うある一定の縮合の架橋の反応を開始することが要求されることがあるのに対して、不活性な気体のブランケットを介して酸素から表面の反応を遮蔽することは、フリーラジカルの反応の間に要求されることがある。これらの例に加えて、他の適切な架橋の反応及び反応の条件を、技術の文献から選抜することができる。これらは、形成された物品のバルク内で重合体の鎖を架橋させるために通常使用された幅広い種類の周知の反応を含む。

【0123】

架橋の反応は、また、SAMと同様のSMEによって修飾されるものであるバルクの重合体へ適用されることがある。架橋させることは、向上させられた物理的な機械的な性質、膨潤することに対する抵抗性、又は、当業者に周知であるものである架橋させることと関連させられたバルクの性質の改善のいずれをも、提供するために、表面の自己組織化の前に、その間に、又はその後に、行われることがある。バルクの重合体が、架橋させられるものであるとき、架橋するものではない、又は、異なる機構によって架橋するものである、SMEにおけるスペーサーの鎖を利用することが、望ましいものであることがある。この方式においては、バルクは、表面におけるスペーサーの鎖の整列又は自己組織化された構造に影響を及ぼすことなく、表面のスペーサーの鎖の前に又はその後に架橋させられることがある。

【0124】

この発明のさらに別の実施形態は、ナノの表面のアーキテクチャー又はマイクロの表面のアーキテクチャーが、生物医学的な移植への又は組織の工学技術用の足場への細胞の付着を向上させる又は低減するための表面を修飾する末端基の化学的な組成及び分子量における変動の関数であるところの物品又はデバイスを提供する。

【0125】

本発明は、そのある一定の具体的な実施形態への参照によって例示されてきたものである。しかしながら、当業者は、他の異なる実施形態を、当該発明の原理を使用することで、実践することができることを容易に認識すると思われる。全ての前記の実施形態は、それらが、添付された特許請求の範囲に反映されるという範囲まで特許された当該発明の一部を構成する。

【図面の簡単な説明】

【0126】

【図1】図1は、BIONATE^(R) 55Dのポリカーボナート-ウレタン (polycarbonate-urethane) (PCU) における、(a) オクタデカンチオール SAM及び(b)

10

20

30

40

50

）オクタデカンのSMEについてのSFGスペクトルを示す。

【0127】

【図2】図2は、形成された物品が、室温で平衡に達することが許容される一方で、時間の関数としてのオクタデカンのSMEの表面濃度の増加を示す。

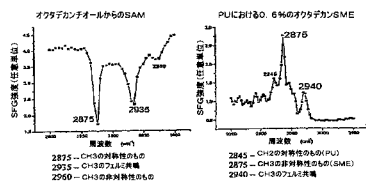
【0128】

【図3】図3は、SAMと同様のSMEの表面の組織化における溶媒の効果を図説するSFGの結果を示す。

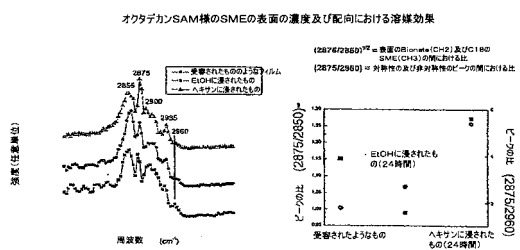
【0129】

【図4】図4は、例3のSAMと同様のSMEの試料を焼きなますことの効果を示す。

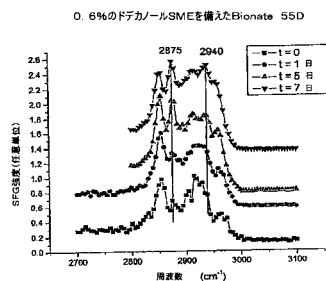
【図1】



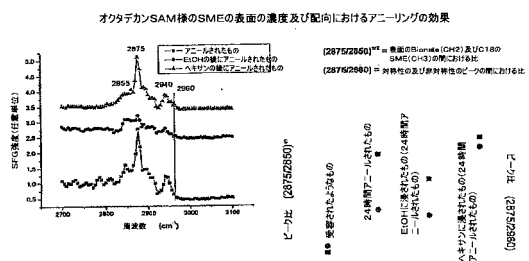
【図3】



【図2】



【図4】



【国際調査報告】

JP 06/2006 06:40:00 3/12/2013

USPTO FOR HEP 2008

PCT/US2006/046586

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/46586
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 7-9 and 25 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: Please See Continuation Sheet
3.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet(2)) (April 2007)

60800640012



07.11.2008

PCT/US2006/046586

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US06/46586

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 47/80(2006.01) USPC: 514/772.2 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) U.S. : 514/772.2 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,589,563 A (WARD et al) 31 December 1996 (31.12.1996), abstract, drawings, descriptions of drawings and claims.	1-6, 10-24, 26-30
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"L"	document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"A" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 10 June 2008 (10.06.2008)		Date of mailing of the international search report 18 AUG 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Eric E. Silverman, PhD <i>E. Roberts for</i> Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

PCT/US2006/046586

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/46586

Continuation of Box II Reason 2:

Claim 7's scope is unclear because it is limited to "PDAMA or the like", which language is indefinite. Claim 8 incorporates a US Patent's teachings in a claim limitation, but it is not clear what teachings of that patent the claim is limited to. Claim 9 depends on claim 8. Claim 25 recites a drug delivery device of claim 19, but claim 19 is not drawn to a drug delivery device.

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (April 2007)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ワード, ロバート エス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 9 4, ラフィエット, ロウエル・レーン 3 2 3

(72)発明者 マックレア, キース アール

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 1 8, コンコード, ランベス・レーン 1 8 5 4

(72)発明者 ティアン, ユアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 0 1, アラメダ, パシフィック・アヴェニュー 2 1 3 9

(72)発明者 バラッカ, ジェームズ ピー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 6 6, サンプルーノ, ヴァーモント・ウェイ 1 1 5 0

(72)発明者 ワング, シャンガー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 3 4, フェアフィールド, レイクスプリング・コート 5 0 5

F ターム(参考) 4C081 AB03 AB04 AB05 AB11 AB17 AB18 AB22 AB23 AB33 AB34
AC03 AC05 AC06 AC08 AC09 AC10 AC12 AC13 AC15 BA12
BA13 BA16 BB06 CA022 CA062 CA072 CA132 CA172 CA212 CA232
CA242 CA272 CD112 CE01 DA01 DC03
4J031 AA13 AA20 AA55 AA56 AA59 AF11 AF30 BD03 BD04 CA06
CD09 CD12 CD18 CD19 CD26