

(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2005-514192  
(P2005-514192A)

(43) 公表日 平成17年5月19日(2005.5.19)

(51) Int.C1.<sup>7</sup>

**B05D 7/24**  
**A61L 27/00**  
**A61L 29/00**  
**A61L 31/00**  
**A61M 29/00**

F 1

B05D 7/24  
B05D 7/24  
A61L 27/00  
A61L 27/00  
A61L 27/00

302Z  
302P  
D  
M  
U

テーマコード(参考)

4C081  
4C167  
4D075  
4FO06

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-556180 (P2003-556180)  
(86) (22) 出願日 平成14年12月20日 (2002.12.20)  
(85) 翻訳文提出日 平成16年8月20日 (2004.8.20)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2002/041143  
(87) 國際公開番号 WO2003/055611  
(87) 國際公開日 平成15年7月10日 (2003.7.10)  
(31) 優先権主張番号 10/028,518  
(32) 優先日 平成13年12月21日 (2001.12.21)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 500064890  
サーモディックス、インコーポレイティド  
アメリカ合衆国、ミネソタ 55344,  
イーデン ブレイリー、ウェスト セブン  
ティフォース ストリート 9924  
(74) 代理人 100099759  
弁理士 青木 篤  
(74) 代理人 100077517  
弁理士 石田 敏  
(74) 代理人 100087413  
弁理士 古賀 哲次  
(74) 代理人 100098486  
弁理士 加藤 憲一  
(74) 代理人 100082898  
弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】表面にコーティングを供給するための試薬および方法

## (57) 【要約】

本発明は、グラフト試薬、及び、支持体表面、特に多孔質支持体表面の上に、その表面の所望の特性(多孔性等)を提供及び/又は維持する形式で、ポリマー層を形成するためにその試薬を使用する関連方法を提供する。その試薬及び方法は、特に多孔質のポリマー基材の表面上に、所望の特性を有する、薄くて、適合性のある、均一な、架橋していないコーティングを提供するために使用され得る。その方法は、a) 多孔質の支持体表面を供給する工程、b) 光開始剤基を含む非ポリマー性グラフト試薬を供給する工程、c) 該グラフト試薬の存在下で、該表面と接触されるように、及び該光開始剤の活性化で重合されるように適合した1種以上の重合可能なモノマーを供給する工程、及びd) 該表面を該グラフト試薬でコートするため、及び該グラフト試薬の活性化で該モノマーの重合を該表面に生じさせるために適した方法および条件で、該グラフト試薬及びモノマーを該表面に適用する工程を含む。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

支持体表面上にポリマーコーティングを形成する方法であって、

a) 支持体表面を供給する工程；

b) 少なくとも1種の光開始剤基を含む非ポリマー性グラフト試薬を供給する工程；

c) 該グラフト試薬の存在下で、該表面と接触されるように、及び該光開始剤の活性化で重合されるように適合した少なくとも1種の重合可能なモノマー溶液を供給する工程；及び

d) 該表面を該グラフト試薬でコートするため、及び該グラフト試薬の活性化で該モノマーの重合を該表面に生じさせるために適した方法および条件で、該グラフト試薬及びモノマー溶液を該表面に適用する工程

を含む方法。

## 【請求項 2】

該支持体表面が多孔質支持体表面を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

該試薬が、潜在的反応基の活性化で、該グラフト試薬を該表面自体に共有結合させるために活性化されるように適合した1種以上の該潜在的反応基を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

該表面上に約 100 nm 未満の厚さのポリマーコーティングを形成するために使用される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

該支持体表面が、ポリオレフィン類、ポリスチレン類、ポリ(アルキル)メタクリレート類およびポリ(アルキル)アクリレート類、ポリアクリロニトリル類、ポリ(ビニルアセテート)類、ポリ(ビニルアルコール)類、ポリビニルクロリドのような塩素含有ポリマー類、ポリオキシメチレン類、ポリカーボネート類、ポリアミド類、ポリイミド類、ポリウレタン類、ポリビニリデンジフルオリド(PVDF)、フェノール樹脂類、アミノ-エポキシ樹脂類、ポリエステル類、シリコーン類、ポリエチレンテレフタレート類(PET)、ポリグリコール酸類(PGA)、ポリ-(p-フェニレンテレフタルアミド)類、ポリフォスファゼン類、ポリプロピレン類、パリレン類、シラン類、及びシリコーンエラストマー類、加えてそれらのコポリマー類及び組合せからなる群から選ばれる材料を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6】

該表面が、身体及びバイオメディカル装置の中又はその上での使用のためのメディカル装置類から選ばれる装置の表面によって供給される、請求項 5 に記載の方法。

## 【請求項 7】

該メディカル装置類が、グラフト類、ステント類、ステント/グラフトの組合せ類、弁類、心臓補助装置類、シャント類、及び吻合装置類からなる群から選ばれる長期装置類；カテーテル類；関節インプラント類、破損修復用装置類及び人工腱類からなる群から選ばれる整形外科用装置類；歯科インプラント類及び歯破損修復用装置類からなる群から選ばれる歯科用装置類；眼内レンズ類；縫合類及びパッチ類からなる群から選ばれる手術用装置類；合成プロテーゼ類；人工の肺、腎臓、及び心臓装置類からなる群から選ばれる人工臓器類および脈管装置類からなる群から選ばれる短期装置類；急性及び慢性の血液透析用カテーテル類、冷却/加熱用カテーテル類および経皮経管冠動脈流張衡(PTCA)用カテーテル類からなる群から選ばれるカテーテル類；及びコンタクトレンズ及び緑内障ドレインシャント類からなる群から選ばれる眼科装置類から選ばれるものである、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

該バイオメディカル装置が、遺伝子チップ類、DNAチップアレイ類、ミクロアレイ類、蛋白質チップ類、及び蛍光インシトゥハイブリッド形成(FISH)スライド類からな

10

20

30

40

50

る群から選ばれる診断用スライド類；cDNAアレイ類及びオリゴヌクレオチドアレイ類からなる群から選ばれるアレイ類；血液サンプリング及び検査配合剤類；機能化された微小球類；管及び膜類；血液バッグ類、膜類、細胞培養装置類、クロマトグラフィーサポート部材類、及びバイオセンサー類から選ばれるものである、請求項6に記載の方法。

【請求項9】

該表面が、該装置自体の成形加工の前、間及び/又は後にポリマーコーティングを備え、該光開始剤及び潜在的反応基が同時に活性化されて、該モノマー類を重合させて該表面上に該試薬を結合させる、請求項3に記載の方法。

【請求項10】

該グラフト試薬が、

a) テトラキス(4-ベンゾイルベンジルエーテル)、ペンタエリスリトールの該テトラキス(4-ベンゾイルベンゾエートエステル)、及びテトラフェニルメタンのアシル化誘導体、

b) 4,5-ビス(4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1,3-ジスルホン酸カリウム塩(DBDS)、2,5-ビス(4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1,4-ジスルホン酸カリウム塩(DBHQ)、及び2,5-ビス(4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1-スルホン酸モノ(又はジ-)ナトリウム塩；及び

c) エチレンビス(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム)ジブロミド(Diphoto-Diquat)；ヘキサメチレンビス(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム)ジブロミド(Diphoto-Diquat)；1,4-ビス(4-ベンゾイルベンジル)-1,4-ジメチルピペラジンディウムジブロミド(Diphoto-Diquat)；ビス(4-ベンゾイルベンジル)ヘキサメチレンテトラミンディウムジブロミド(Diphoto-Diquat)；ビス[2-(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ)エチル]-4-ベンゾイルベンジルメチルアンモニウムトリブロミド(Triphoto-Triquat)；4,4-ビス(4-ベンゾイルベンジル)モルフォリニウムブロミド(Diphoto-Monoquat)；エチレンビス[(2-(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ)エチル)-4-ベンゾイルベンジルメチルアンモニウム]テトラブロミド(Tetraphoto-Tetraquat)；1,1,4,4-テトラキス(4-ベンゾイルベンジル)ピペラジンディウムジブロミド(Tetraphoto-Diquat)；及びN,N-ビス[2-(4-ベンゾイルベンジルオキシ)エチル]-2-アミノエタンスルホン酸ナトリウム塩(Diphoto-Monosulfonate)、及びそれらの類似物類から選ばれる、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

該重合可能なモノマーが、

a) アクリルアミド、メタクリルアミド、N-アルキルアクリルアミド類、N-ビニルピロリジノン、N-ビニルアセトアミド、N-ビニルホルムアミド、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート又はメタクリレート、グリセロールモノメタクリレート、及びグリセロールモノアクリレートから選ばれる中性親水性モノマー類；

b) アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、イタコン酸、AMP(S(アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸))、ビニルホスホン酸、ビニル安息香酸から選ばれる負に帯電した親水性官能性モノマー類；及び

c) 3-アミノプロピルメタクリルアミド(APMA)、メタクリルアミドプロピルトリメチル塩化アンモニウム(MAPTA C)、N,N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、N,N-ジエチルアミノエチルアクリレートから選ばれる正に帯電したモノマー類、

及びそれらの組合せから選ばれる、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

該重合可能なモノマーが、ポリ(エチレングリコール)モノメタクリレート、メトキシポリ(エチレングリコール)モノメタクリレート、ポリ(エチレングリコール)モノアク

10

20

30

40

50

リレート、メタクリルアミドポリ(アクリルアミド)、ポリ(アクリルアミド-コ-3-メタクリルアミドプロピルアクリルアミド)、ポリ(ビニルアルコール)メタクリレート、ポリ(ビニルアルコール)アクリレート、及びポリ(ビニルアルコール)ジメタクリレートから選ばれるマクロマー性の重合可能な分子を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

該ポリマーコーティングが、達成されるポリマーの結合によって形成される比較すべきポリマーコーティングに比較して、透過性、抗血栓性、減摩性、血液適合性、湿潤性/親水性、該表面への結合の耐久性、生体適合性、及びバクテリア付着抑制から選ばれる特性類の改良された組み合わせを供給する、請求項1に記載の方法。

【請求項14】

該光開始剤及び潜在的反応基が、同時に活性化されて、該モノマー類を重合させて該表面に該試薬を結合させる、請求項3に記載の方法。

【請求項15】

支持体表面上にポリマーコーティングを形成する方法であって、

- a) 多孔質の支持体表面を供給する工程、
- b) 少なくとも1種の光開始剤基を含み、非ポリマー性グラフト試薬を該表面自体に共有結合させるために活性化されるように適合した1種以上の潜在的反応基をさらに含む該非ポリマー性グラフト試薬を供給する工程、
- c) 該グラフト試薬の存在下で、該表面と接触されるように、及び該光開始剤の活性化で重合されるように適合した少なくとも1種の重合可能なモノマー溶液を供給する工程、及び

d) 該表面を該グラフト試薬でコートするため、及び該グラフト試薬の活性化による該表面への該モノマーの重合と該試薬の該表面への共有結合を該表面に生じさせるために適した方法および条件で、該グラフト試薬及びモノマー溶液を該表面に適用する工程、を含む方法。

【請求項16】

該表面上に約100nm未満の厚さのポリマーコーティングを供給するため、該光開始剤及び潜在的反応基が、同時に活性化されて、該モノマー類を重合させ、そして該表面に該試薬を結合させる、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

該支持体表面が、ポリオレフィン類、ポリスチレン類、ポリ(アルキル)メタクリレート類およびポリ(アルキル)アクリレート類、ポリアクリロニトリル類、ポリ(ビニルアセテート)類、ポリ(ビニルアルコール)類、ポリビニルクロリドのような塩素含有ポリマー類、ポリオキシメチレン類、ポリカーボネート類、ポリアミド類、ポリイミド類、ポリウレタン類、ポリビニリデンジフルオリド(PVDF)、フェノール樹脂類、アミノ-エポキシ樹脂類、ポリエステル類、シリコーン類、ポリエチレンテレフタレート類(PET)、ポリグリコール酸類(PGA)、ポリ-(p-フェニレンテレフタルアミド)類、ポリフォスファゼン類、ポリプロピレン類、パリレン類、シラン類、及びシリコーンエラストマー類、加えてそれらのコポリマー類及び組合せからなる群から選ばれる材料であり、

該グラフト試薬が、

a) テトラキス(4-ベンゾイルベンジルエーテル)、ペンタエリスリトールの該テトラキス(4-ベンゾイルベンゾエートエステル)、及びテトラフェニルメタンのアシル化誘導体、

b) 4,5-ビス(4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1,3-ジスルホン酸ジカリウム塩(DBDS)、2,5-ビス(4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1,4-ジスルホン酸ジカリウム塩(DBHQ)、及び2,5-ビス(4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1-スルホン酸モノ(又はジ-)ナトリウム塩；及び

c) エチレンビス(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム)ジプロミド(Diphos)

10

20

30

40

50

to-Diquat) ; ヘキサメチレンビス (4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム) ジブロミド (Diphoto-Diquat) ; 1,4-ビス (4-ベンゾイルベンジル) -1,4-ジメチルピペラジンディウムジブロミド (Diphoto-Diquat) ; ビス (4-ベンゾイルベンジル) ヘキサメチレンテトラミンディウムジブロミド (Diphoto-Diquat) ; ビス [2- (4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ) エチル] -4-ベンゾイルベンジルメチルアンモニウムトリブロミド (Triphoto-Triquat) ; 4,4-ビス (4-ベンゾイルベンジル) モルフォリニウムブロミド (Diphoto-Monoquat) ; エチレンビス [ (2- (4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ) エチル) -4-ベンゾイルベンジルメチルアンモニウム] テトラブロミド (Tetraphoto-Tetraquat) ; 1,1,4,4-テトラキス (4-ベンゾイルベンジル) ピペラジンディウムジブロミド (Tetraphoto-Diquat) ; 及び N,N-ビス [2- (4-ベンゾイルベンジルオキシ) エチル] -2-アミノエタンスルホン酸ナトリウム塩 (Diphoto-Monosulfonate) 、及びそれらの類似物類から選ばれる、請求項 15 に記載の方法。 10

【請求項 18】

該表面が、身体及びバイオメディカル装置の中又はその上での使用のためのメディカル装置類から選ばれる装置の該表面によって供給される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

a) 該メディカル装置が、グラフト類、ステント類、ステント / グラフトの組合せ類、弁類、心臓補助装置類、シャント類、及び吻合装置類からなる群から選ばれる長期装置類；カテーテル類；関節インプラント類、破損修復用装置類及び人工腱類からなる群から選ばれる整形外科用装置類；歯科インプラント類及び歯破損修復用装置類からなる群から選ばれる歯科用装置類；眼内レンズ類；縫合類及びパッチ類からなる群から選ばれる手術用装置類；合成プロテアーゼ類；人工の肺、腎臓、及び心臓装置類からなる群から選ばれる人工臓器類および脈管装置類からなる群から選ばれる短期装置類；急性及び慢性の血液透析用カテーテル類、冷却 / 加熱用カテーテル類および経皮経管冠動脈流張衡 (PTCA) 用カテーテル類からなる群から選ばれるカテーテル類；及びコンタクトレンズ及び緑内障ドレインシャント類からなる群から選ばれる眼科装置類から選ばれるものであり、そして 20

b) 該バイオメディカル装置が、遺伝子チップ類、DNAチップアレイ類、ミクロアレイ類、蛋白質チップ類及び蛍光インシトゥハイブリッド形成 (FISH) スライド類からなる群から選ばれる診断用スライド類；c DNAアレイ類及びオリゴヌクレオチドアレイ類からなる群から選ばれるアレイ類；血液サンプリング及び検査配合剤類；機能化された微小球類；管及び膜類；血液バッグ類、膜類、細胞培養装置類、クロマトグラフィーサポート部材類、及びバイオセンサー類から選ばれるものである。 30

請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

該重合可能なモノマーが、

a) アクリルアミド、メタクリルアミド、N-アルキルアクリルアミド類、N-ビニルピロリジノン、N-ビニルアセトアミド、N-ビニルホルムアミド、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート又はメタクリレート、グリセロールモノメタクリレート、及びグリセロールモノアクリレートから選ばれる中性親水性構造のモノマー類； 40

b) アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、イタコン酸、AMPs (アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸) 、ビニルホスホン酸、ビニル安息香酸から選ばれる負に帯電した親水性官能性モノマー類；及び

c) 3-アミノプロピルメタクリルアミド (APMA) 、メタクリルアミドプロピルトリメチル塩化アンモニウム (MAPTAC) 、N,N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、N,N-ジエチルアミノエチルアクリレートから選ばれる正に帯電したモノマー類、

及びそれらの組合せから選ばれる、請求項 17 に記載の方法。 50

## 【請求項 2 1】

請求項 1 に記載の方法によって製造されたポリマーコーティングを有する支持体表面。

## 【請求項 2 2】

該支持体表面が多孔質支持体表面を含み、そして該コーティングが該グラフト試薬で供給される 1 種以上の潜在的反応性（例えば光反応性）基の残基によって該表面に共有結合される、請求項 2 1 に記載の表面。

## 【請求項 2 3】

該ポリマーコーティングが約 100 nm 未満の厚さである、請求項 2 1 に記載の表面。

## 【請求項 2 4】

該表面が、ポリオレフィン類、ポリスチレン類、ポリ（アルキル）メタクリレート類およびポリ（アルキル）アクリレート類、ポリアクリロニトリル類、ポリ（ビニルアセテート）類、ポリ（ビニルアルコール）類、ポリビニルクロリドのような塩素含有ポリマー類、ポリオキシメチレン類、ポリカーボネート類、ポリアミド類、ポリイミド類、ポリウレタン類、ポリビニリデンジフルオリド（P V D F）、フェノール樹脂類、アミノ - エポキシ樹脂類、ポリエステル類、シリコーン類、ポリエチレンテレフタレート類（P E T）、ポリグリコール酸類（P G A）、ポリ - (p - フェニレンテレフタルアミド) 類、ポリフオスファゼン類、ポリプロピレン類、パリレン類、シラン類、及びシリコーンエラストマー類、加えてそれらのコポリマー類及び組合せからなる群から選ばれる材料によって供給される、請求項 2 1 に記載の表面。

## 【請求項 2 5】

該表面が、グラフト類、ステント類、ステント / グラフトの組合せ類、弁類、心臓補助装置類、シャント類、及び吻合装置類からなる群から選ばれる長期装置類；カテーテル類；関節インプラント類、破損修復用装置類及び人工腱類からなる群から選ばれる整形外科用装置類；歯科インプラント類及び歯破損修復用装置類からなる群から選ばれる歯科用装置類；眼内レンズ類；縫合類及びパッチ類からなる群から選ばれる手術用装置類；合成プロテーゼ類；人工の肺、腎臓、及び心臓装置類からなる群から選ばれる人工臓器類および脈管装置類からなる群から選ばれる短期装置類；急性及び慢性の血液透析用カテーテル類、冷却 / 加熱用カテーテル類および経皮経管冠動脈流張衡（P T C A）用カテーテル類からなる群から選ばれるカテーテル類；及びコンタクトレンズ及び緑内障ドレインシャント類からなる群から選ばれる眼科装置類から選ばれるメディカル装置によって供給される、請求項 2 4 に記載の表面。

## 【請求項 2 6】

該グラフト試薬が、

a) テトラキス（4 - ベンゾイルベンジルエーテル）、ペンタエリスリトールの該テトラキス（4 - ベンゾイルベンゾエートエステル）、及びテトラフェニルメタンのアシル化誘導体、

b) 4 , 5 - ビス（4 - ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン - 1 , 3 - ジスルホン酸ジカリウム塩（D B D S）、2 , 5 - ビス（4 - ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン - 1 , 4 - ジスルホン酸ジカリウム塩（D B H Q）、及び 2 , 5 - ビス（4 - ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン - 1 - スルホン酸モノ（又はジ - ）ナトリウム塩；及び

c) エチレンビス（4 - ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム）ジブロミド（Diphoto-Diquat）；ヘキサメチレンビス（4 - ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム）ジブロミド（Diphoto-Diquat）；1 , 4 - ビス（4 - ベンゾイルベンジル） - 1 , 4 - デミチルピペラジンディウムジブロミド（Diphoto-Diquat）；ビス（4 - ベンゾイルベンジル）ヘキサメチレンテトラミンディウムジブロミド（Diphoto-Diquat）；ビス[2 - (4 - ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ)エチル] - 4 - ベンゾイルベンジルメチルアンモニウムトリブロミド（Triphoto-Triquat）；4 , 4 - ビス（4 - ベンゾイルベンジル）モルフォリニウムプロミド（Diphoto-Monoquat）；エチレンビス[ (2 - (4 - ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ)エチル) - 4 - ベンゾイルベンジルメチルアンモニウム

]テトラブロミド (Tetraphoto-Tetraquat) ; 1 , 1 , 4 , 4 - テトラキス (4 - ベンゾイルベンジル) ピペラジンディウムジブロミド (Tetraphoto-Diquat) ; 及び N , N - ビス [2 - (4 - ベンゾイルベンジルオキシ) エチル] - 2 - アミノエタンスルホン酸ナトリウム塩 (Diphoto-Monosulfonate) 、及びそれらの類似物類から選ばれる、請求項 2 1 に記載の表面。

【請求項 2 7】

該ポリマーが、

a) アクリルアミド、メタクリルアミド、N - アルキルアクリルアミド類、N - ビニルピロリジノン、N - ビニルアセトアミド、N - ビニルホルムアミド、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート又はメタクリレート、グリセロールモノメタクリレート及びグリセロールモノアクリレートから選ばれる中性親水性構造のモノマー類；

b) アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、イタコン酸、AMP S (アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸) 、ビニルホスホン酸、ビニル安息香酸から選ばれる負に帯電した親水性官能性モノマー類；

c) 3 - アミノプロピルメタクリルアミド (APMA) 、メタクリルアミドプロピルトリメチル塩化アンモニウム (MAPTAC) 、N , N - ジメチルアミノエチルメタクリレート、N , N - ジエチルアミノエチルアクリレートから選ばれる正に帯電したモノマー類、及び

d) ポリ (エチレングリコール) モノメタクリレート、メトキシポリ (エチレングリコール) モノメタクリレート、ポリ (エチレングリコール) モノアクリレート、メタクリルアミドポリ (アクリルアミド) 、ポリ (アクリルアミド - コ - 3 - メタクリルアミドプロピルアクリルアミド) 、ポリ (ビニルアルコール) メタクリレート、ポリ (ビニルアルコール) アクリレート、及びポリ (ビニルアルコール) ジメタクリレートから選ばれるマクロマー性の重合可能な分子、

及びそれらの組合せから選ばれる、重合可能なモノマー類の重合によって形成される、請求項 2 1 に記載の表面。

【請求項 2 8】

該ポリマーコーティングが、達成されるポリマーの結合によって形成される比較すべきポリマーコーティングを有する表面に比較して、透過性、抗血栓性、減摩性、血液適合性、湿潤性 / 親水性、該表面への結合の耐久性、生体適合性、及びバクテリア付着抑制から選ばれる特性類の改良された組み合わせを供給する、請求項 2 1 に記載の表面。

【請求項 2 9】

請求項 1 5 に記載の方法によって製造されたポリマーコーティングを有する多孔質支持体表面。

【請求項 3 0】

該支持体表面が、ポリオレフィン類、ポリスチレン類、ポリ (アルキル) メタクリレート類およびポリ (アルキル) アクリレート類、ポリアクリロニトリル類、ポリ (ビニルアセテート) 類、ポリ (ビニルアルコール) 類、ポリビニルクロリドのような塩素含有ポリマー類、ポリオキシメチレン類、ポリカーボネート類、ポリアミド類、ポリイミド類、ポリウレタン類、ポリビニリデンジフルオリド (PVDF) 、フェノール樹脂類、アミノ - エポキシ樹脂類、ポリエステル類、シリコーン類、ポリエチレンテレフタレート類 (PET) 、ポリグリコール酸類 (PGA) 、ポリ - (p - フェニレンテレフタルアミド) 類、ポリフオスファゼン類、ポリプロピレン類、パリレン類、シラン類、及びシリコーンエラストマー類、加えてそれらのコポリマー類及び組合せからなる群から選ばれる材料を含み、

該グラフト試薬が、

a) テトラキス (4 - ベンゾイルベンジルエーテル) 、ペンタエリスリトールの該テトラキス (4 - ベンゾイルベンゾエートエステル) 、及びテトラフェニルメタンのアシル化誘導体、

10

20

30

40

50

b) 4, 5 - ビス (4 - ベンゾイルフェニルメチレンオキシ) ベンゼン - 1, 3 - ジスルホン酸ジカリウム塩 (D B D S) 、 2, 5 - ビス (4 - ベンゾイルフェニルメチレンオキシ) ベンゼン - 1, 4 - ジスルホン酸ジカリウム塩 (D B H Q) 、 及び 2, 5 - ビス (4 - ベンゾイルフェニルメチレンオキシ) ベンゼン - 1 - スルホン酸モノ (又はジ - ) ナトリウム塩 ; 及び

c) エチレンビス (4 - ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム) ジブロミド (Diphoto-Diquat) ; ヘキサメチレンビス (4 - ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム) ジブロミド (Diphoto-Diquat) ; 1, 4 - ビス (4 - ベンゾイルベンジル) - 1, 4 - ジメチルピペラジンディウムジブロミド (Diphoto-Diquat) ; ビス (4 - ベンゾイルベンジル) ヘキサメチレンテトラミンディウムジブロミド (Diphoto-Diquat) ; ビス [2 - (4 - ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ) エチル] - 4 - ベンゾイルベンジルメチルアンモニウムトリブロミド (Triphoto-Triquat) ; 4, 4 - ビス (4 - ベンゾイルベンジル) モルフォリニウムブロミド (Diphoto-Monoquat) ; エチレンビス [(2 - (4 - ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ) エチル) - 4 - ベンゾイルベンジルメチルアンモニウム] テトラブロミド (Tetraphoto-Tetraquat) ; 1, 1, 4, 4 - テトラキス (4 - ベンゾイルベンジル) ピペラジンディウムジブロミド (Tetraphoto-Diquat) ; 及び N, N - ビス [2 - (4 - ベンゾイルベンジルオキシ) エチル] - 2 - アミノエタンスルホン酸ナトリウム塩 (Diphoto-Monosulfonate) 、 及びそれらの類似物類から選ばれ、 そして

そこでは該ポリマーが、

a) アクリルアミド、 メタクリルアミド、 N - アルキルアクリルアミド類、 N - ビニルピロリジノン、 N - ビニルアセトアミド、 N - ビニルホルムアミド、 ヒドロキシエチルアクリレート、 ヒドロキシエチルメタクリレート、 ヒドロキシプロピルアクリレート又はメタクリレート、 グリセロールモノメタクリレート及びグリセロールモノアクリレートから選ばれる中性親水性構造のモノマー類 ;

b) アクリル酸、 メタクリル酸、 マレイン酸、 フマル酸、 イタコン酸、 A M P S (アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸) 、 ビニルホスホン酸、 ビニル安息香酸から選ばれる負に帯電した親水性官能性モノマー類 ; 及び

c) 3 - アミノプロピルメタクリルアミド (A P M A) 、 メタクリルアミドプロピルトリメチル塩化アンモニウム (M A P T A C) 、 N, N - ジメチルアミノエチルメタクリレート、 N, N - ジエチルアミノエチルアクリレートから選ばれる正に帯電したモノマー類

、 から選ばれる重合可能なモノマー類の重合によって形成される、 請求項 2 9 に記載の多孔質表面。

### 【請求項 3 1】

少なくとも1種の潜在的反応性 (例えば光反応性) 基の残基によって該試薬が該表面に結合され、 そして該試薬によって供給される光開始剤の活性化で該モノマーが重合されるのに適した条件下で、 該多孔質支持体表面の接触されるように適合した形で、 試薬および重合可能なモノマーの両方を含む、 請求項 3 に記載の方法の実施に使用するためのグラフトシステム。

### 【請求項 3 2】

請求項 1 に記載の方法によって形成されたポリマーコーティングを有する表面を含む装置。

### 【請求項 3 3】

該装置が、 グラフト類、 ステント類、 ステント / グラフトの組合せ類、 弁類、 心臓補助装置類、 シヤント類、 及び吻合装置類からなる群から選ばれる長期装置類 ; カテ - テル類 ; 関節インプラント類、 破損修復用装置類及び人工腱類からなる群から選ばれる整形外科用装置類 ; 歯科インプラント類及び歯破損修復用装置類からなる群から選ばれる歯科用装置類 ; 眼内レンズ類 ; 縫合類及びパッチ類からなる群から選ばれる手術用装置類 ; 合成プロテアーゼ類 ; 人工の肺、 腎臓、 及び心臓装置類からなる群から選ばれる人工臓器類および脈管装置類からなる群から選ばれる短期装置類 ; 急性及び慢性の血液透析用カテーテ

10

20

30

40

50

ル類、冷却／加熱用カテーテル類および経皮経管冠動脈流張衡（P T C A）用カテーテル類からなる群から選ばれるカテーテル類；及びコンタクトレンズ及び緑内障ドレインシャント類からなる群から選ばれる眼科装置類から選ばれるメディカル装置を含む、請求項32に記載の装置。

【請求項34】

該装置が、遺伝子チップ類、DNAチップアレイ類、ミクロアレイ類、蛋白質チップ類及び蛍光インシトゥハイブリッド形成（FISH）スライド類からなる群から選ばれる診断用スライド類；cDNAアレイ類及びオリゴヌクレオチドアレイ類からなる群から選ばれるアレイ類；血液サンプリング及び検査配合剤類；機能化された微小球類；管及び膜類；血液バッグ類、膜類、細胞培養装置類、クロマトグラフィーサポート部材類、及びバイオセンサー類から選ばれるバイオメディカル装置を含む、請求項32に記載の装置。

10

【請求項35】

先端保護装置を含む、請求項33に記載の装置。

【請求項36】

該支持体表面が多孔質支持体表面を含み、そして該コーティングが該グラフト試薬で供給される1種以上の潜在的反応性（例えば光反応性）基の残基によって該表面に共有結合される、請求項32に記載の装置。

20

【請求項37】

該ポリマーコーティングが約100nm未満の厚さである、請求項32に記載の装置。

【請求項38】

該コートされた表面が、ポリオレフィン類、ポリスチレン類、ポリ（アルキル）メタクリレート類およびポリ（アルキル）アクリレート類、ポリアクリロニトリル類、ポリ（ビニルアセート）類、ポリ（ビニルアルコール）類、ポリビニルクロリドのような塩素含有ポリマー類、ポリオキシメチレン類、ポリカーボネート類、ポリアミド類、ポリイミド類、ポリウレタン類、ポリビニリデンジフルオリド（PVDF）、フェノール樹脂類、アミノ-エポキシ樹脂類、ポリエステル類、シリコーン類、ポリエチレンテレフタレート類（PET）、ポリグリコール酸類、ポリ-（p-フェニレンテレフタルアミド）類、ポリフォスファゼン類、ポリプロピレン類、パリレン類、シラン類、及びシリコーンエラストマー類、加えてそれらのコポリマー類及び組合せからなる群から選ばれる材料によって供給される、請求項33に記載の装置。

30

【請求項39】

該グラフト試薬が、

a) テトラキス（4-ベンゾイルベンジルエーテル）、ペンタエリスリトールの該テトラキス（4-ベンゾイルベンゾエートエステル）、及びテトラフェニルメタンのアシリ化誘導体、

b) 4,5-ビス（4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン-1,3-ジスルホン酸ジカリウム塩（DBDS）、2,5-ビス（4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン-1,4-ジスルホン酸ジカリウム塩（DBHQ）、及び2,5-ビス（4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン-1-スルホン酸モノ（又はジ-）ナトリウム塩；及び

40

c) エチレンビス（4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム）ジブロミド（Diphoto-Diquat）；ヘキサメチレンビス（4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム）ジブロミド（Diphoto-Diquat）；1,4-ビス（4-ベンゾイルベンジル）-1,4-ジメチルピペラジンディウムジブロミド（Diphoto-Diquat）；ビス（4-ベンゾイルベンジル）ヘキサメチレンテトラミンディウムジブロミド（Diphoto-Diquat）；ビス[2-（4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ）エチル]-4-ベンゾイルベンジルメチルアンモニウムトリブロミド（Triphoto-Triquat）；4,4-ビス（4-ベンゾイルベンジル）モルフォリニウムブロミド（Diphoto-Monoquat）；エチレンビス[（2-（4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ）エチル）-4-ベンゾイルベンジルメチルアンモニウム]テトラブロミド（Tetraphoto-Tetraquat）；1,1,4,4-テトラキス（4-ベンゾイ

50

ルベンジル)ピペラジンディウムジブロミド(Tetraphoto-Diquat)；及びN,N-ビス[2-(4-ベンゾイルベンジルオキシ)エチル]-2-アミノエタンスルホン酸ナトリウム塩(Diphoto-Monosulfonate)、及びそれらの類似物類から選ばれる、請求項38に記載の装置。

【請求項40】

該ポリマーコーティングが、

a)アクリルアミド、メタクリルアミド、N-アルキルアクリルアミド類、N-ビニルピロリジノン、N-ビニルアセトアミド、N-ビニルホルムアミド、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート又はメタクリレート、グリセロールモノメタクリレート及びグリセロールモノアクリレートから選ばれる中性親水性構造のモノマー類；

b)アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、イタコン酸、AMP(S(アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸))、ビニルホスホン酸、ビニル安息香酸から選ばれる負に帯電した親水性官能性モノマー類；及び

c)3-アミノプロピルメタクリルアミド(APMA)、メタクリルアミドプロピルトリメチル塩化アンモニウム(MAPTA C)、N,N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、N,N-ジエチルアミノエチルアクリレートから選ばれる正に帯電したモノマー類、及び

d)ポリ(エチレングリコール)モノメタクリレート、メトキシポリ(エチレングリコール)モノメタクリレート、ポリ(エチレングリコール)モノアクリレート、メタクリルアミドポリ(アクリルアミド)、ポリ(アクリルアミド-コ-3-メタクリルアミドプロピルアクリルアミド)、ポリ(ビニルアルコール)メタクリレート、ポリ(ビニルアルコール)アクリレート、及びポリ(ビニルアルコール)ジメタクリレートから選ばれるマクロマー性の重合可能な分子、

及びそれらの組合せから選ばれる重合可能なモノマー類の重合によって形成される、請求項38に記載の装置。

【請求項41】

該ポリマーコーティングが、達成されるポリマーの結合によって形成される比較すべきポリマーコーティングに比較して、透過性、抗血栓性、減摩性、血液適合性、湿潤性/親水性、該表面への結合の耐久性、生体適合性、及びバクテリア付着抑制から選ばれる特性類の改良された組み合わせを供給する、請求項40に記載の装置。

【請求項42】

請求項15に記載の方法によって形成されたポリマーコーティングを有する表面を含む装置であって、該支持体表面が、ポリオレフィン類、ポリスチレン類、ポリ(アルキル)メタクリレート類およびポリ(アルキル)アクリレート類、ポリアクリロニトリル類、ポリ(ビニルアセテート)類、ポリ(ビニルアルコール)類、ポリビニルクロリドのような塩素含有ポリマー類、ポリオキシメチレン類、ポリカーボネート類、ポリアミド類、ポリイミド類、ポリウレタン類、ポリビニリデンジフルオリド(PVDF)、フェノール樹脂類、アミノ-エポキシ樹脂類、ポリエステル類、シリコーン類、ポリエチレンテレフタレート類(PET)、ポリグリコール酸類(PGA)、ポリ-(p-フェニレンテレフタルアミド)類、ポリフオスファゼン類、ポリプロピレン類、パリレン類、シラン類、及びシリコーンエラストマー類、加えてそれらのコポリマー類及び組合せからなる群から選ばれる材料を含み、そして

該グラフト試薬が、

a)テトラキス(4-ベンゾイルベンジルエーテル)、ペンタエリスリトールの該テトラキス(4-ベンゾイルベンゾエートエステル)、及びテトラフェニルメタンのアシル化誘導体、

b)4,5-ビス(4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1,3-ジスルホン酸ジカリウム塩(DBDS)、2,5-ビス(4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1,4-ジスルホン酸ジカリウム塩(DBHQ)、及び2,5-ビス(

10

20

30

40

50

4 - ベンゾイルフェニルメチレンオキシ) ベンゼン - 1 - スルホン酸モノ (又はジ - ) ナトリウム塩 ; 及び

c) エチレンビス (4 - ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム) ジブロミド (Diphoto-Diquat) ; ヘキサメチレンビス (4 - ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム) ジブロミド (Diphoto-Diquat) ; 1 , 4 - ビス (4 - ベンゾイルベンジル) - 1 , 4 - ジメチルピペラジンディウムジブロミド (Diphoto-Diquat) ; ビス (4 - ベンゾイルベンジル) ヘキサメチレンテトラミンディウムジブロミド (Diphoto-Diquat) ; ビス [2 - (4 - ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ) エチル] - 4 - ベンゾイルベンジルメチルアンモニウムトリブロミド (Triphoto-Triquat) ; 4 , 4 - ビス (4 - ベンゾイルベンジル) モルフォリニウムブロミド (Diphoto-Monoquat) ; エチレンビス [(2 - (4 - ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ) エチル) - 4 - ベンゾイルベンジルメチルアンモニウム] テトラブロミド (Tetraphoto-Tetraquat) ; 1 , 1 , 4 , 4 - テトラキス (4 - ベンゾイルベンジル) ピペラジンディウムジブロミド (Tetraphoto-Diquat) ; 及び N , N - ビス [2 - (4 - ベンゾイルベンジルオキシ) エチル] - 2 - アミノエタンスルホン酸ナトリウム塩 (Diphoto-Monosulfonate) 、及びそれらの類似物類から選ばれ、そして

そこでは、該ポリマーが、

a) アクリルアミド、メタクリルアミド、N - アルキルアクリルアミド類、N - ビニルピロリジノン、N - ビニルアセトアミド、N - ビニルホルムアミド、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート又はメタクリレート、グリセロールモノメタクリレート及びグリセロールモノアクリレートから選ばれる中性親水性構造のモノマー類 ;

b) アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、イタコン酸、AMP S (アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸) 、ビニルホスホン酸、ビニル安息香酸から選ばれる負に帯電した親水性官能性モノマー類 ; 及び

c) 3 - アミノプロピルメタクリルアミド (APMA) 、メタクリルアミドプロピルトリメチル塩化アンモニウム (MAPTAC) 、N , N - ジメチルアミノエチルメタクリレート、N , N - ジエチルアミノエチルアクリレートから選ばれる正に帯電したモノマー類 、

及びそれらの組合せから選ばれる重合可能なモノマー類の重合によって形成されるものである、装置。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、工業的におよび医学的に重要な基材の表面特性の化学的及び / 又は物理的な改質に関する。そのような一つの側面において、本発明は、血液濾過における使用のための先端保護装置のような小さな気孔又は開口を有する材料の表面改質に関する。関連する側面では、本発明は、親水性及び減摩性のような所望の性質を有する表面を提供する目的のための表面特性の改質に関する。特別な側面では、本発明は、化学的誘導化及び光開始重合のような表面改質技術に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

所望の化学的及び / 又は物理的性質を達成するための表面の化学的改質は、これまでに開示されてきている。しばしば、種々のコーティングおよび上記した技術が、身体中への一時的又は永続的な設置を意図された材料 (例えば医療装置) の表面をコートするために使用される。また逆に、結果的に得られるコーティングが、通常、減摩性のような所望の機能又は特徴を提供し、ある意味では、血液適合性、耐久性及び無菌性のような他の特性の所望の組合せを提供するようにしなければならない。

#### 【0003】

多くの特許が、生体分子及び合成ポリマーのような薬剤の種々の基材への共有結合を達成するための潜在的反応基を使用することによる表面改質に一般的に関係している。例え

10

20

30

40

50

ば、本出願人の米国特許第4,722,906号、第4,826,759号、第4,973,493号、第4,979,959号、第5,002,582号、第5,073,484号、第5,217,492号、第5,258,041号、第5,263,992号、第5,414,075号、第5,512,329号、第5,512,474号、第5,563,056号、第5,637,460号、第5,714,360号、第5,741,551号、第5,744,515号、第5,783,502号、第5,858,653号、第5,942,555号、第6,007,833号、第6,020,147号、第6,077,698号、第6,090,995号、第6,121,027号、第6,156,345号、第6,214,901号、及び公開された国際出願US82/06148号、US87/01018号、US87/02675号、US88/04487号、US88/04491号、US89/02914号、US90/05028号、US90/06554号、US93/01248号、US93/10523号、US94/12659号、US96/07695号、US96/08797号、US96/17645号、US97/05344号、US98/16605号、US98/20140号、US99/03862号、US99/05244号、US99/05245号、US99/08310号、US99/12533号、US99/21247号、US00/00535号、US00/01944号、US00/33643号、及びUS01/40255号（各々が通常ここに記載された発明の譲受人によって所有され、各々の開示が参考のためにここに含まれる）を参照されたい。好ましい潜在的反応基は、しばしば光化学的に反応性の官能基（光反応性基（photoreactive group））として記載される。ある適当なエネルギー源に曝された場合に、潜在的反応性（例えば光反応性）基が、不活性の状態（すなわち基底状態）から適当な物質と共有結合を形成し得る反応性中間体への転位を受ける。

#### 【0004】

そのような潜在的反応基は、例えば、標的分子を最初に誘導化し、次いでその誘導化された標的分子を表面に光化学的に結合させるために使用され得る。そのような逐次的なアプローチは、多くの場合に適するが、特に、最初に誘導化するのが本来的に困難な標的分子と共に使用されるとき、又は所望の（例えば生物学的な）活性の喪失に終わるような条件で使用されることが必要な場合に、速度、融通の利き易さ及び使用のし易さのような特質を欠き得る。

#### 【0005】

もうひとつのアプローチでは、表面そのものが、潜在的反応基を備える（例えば誘導化または下塗される（primed））ことが可能で、標的分子が充分に近づきその表面に結合するようになる間に、活性化され得る。例えば、本出願人の米国特許第5,414,075号は、表面に光活性化可能な基を提供するために表面を下塗するためのカップリング剤の使用を記載している。この特許は、支持体表面を下塗するため、又は支持体に標的分子を同時に適用するために有用な制限された多機能試薬を記載する。

#### 【0006】

対照的に、例えばグラフトによって表面上に現場でポリマーの形成によって提供される表面コーティングの比較的新しい例があるようである。例えば、タズケらは、増感剤（例えばベンゾフェノン）及び基礎ポリマー上にグラフトされるべき選択されたポリマーを含む反応溶液で基礎ポリマー（例えばポリプロピレン）を処理することを含むグラフト技術の利用によるポリマー表面の改質を議論している（「A Novel Modification of Polymer Surface by Photografting」タズケ（Tazuke）ら、217-241頁、Modification of Polymers、ACSシンポジウムシリーズ121 American Chemical Society 1980年）。重合を開始するための重合性光増感剤の利用も、すでに開示されている（例えば「Radical Polymerization」バンフォード（C.H. Bamford）940-957頁 Kroschwitz, ed. Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering 1990年 参照）。

#### 【0007】

さらに、本出願人の米国特許第5,741,551号は、反応性化学単位の分子が潜在的反応基の活性化によって表面に結合され得る方法を記載している。また逆に、異なるモ

10

20

30

40

40

50

ノマー、オリゴマー又はポリマーが、反応性化学単位に、そしてまた逆に、例えば双方の間の重合反応によって支持体表面に、共有結合し得る。

【0008】

関連する方法において、本出願人の米国特許第5,714,360号は、ジ-又はそれ以上の官能性光活性化可能な帶電化合物を含む化学カップリング剤を記載している。そのカップリング剤は、上記の特許'075の試薬に比較して増強された親水性を有する。本出願人が先に出願した国際出願U.S.99/21247号は、特許'360に記載のタイプの試薬を、グラフト重合によって表面上にポリマー層を形成するためのコーティング剤として使用する方法をさらに提供している。背景に関する記載において、その国際出願は、支持体表面にポリマーを付着させ、予備形成されたポリマーの表面への付着を含めさせて、そしてポリマーを表面にグラフトさせる通常の方法を記載している。

【0009】

国際公開第99/15917号(バロン(Baron), Novartis AG)は、シロキサン含有ヒドロゲルコンタクトレンズの表面の処理方法を記載している。その国際公開は、予備形成されたポリマーが、光増感剤として光基(photogroup)(ベンゾフェノンのような)を用いて表面上にグラフトされる方法を記載する。最初の処理において、光増感剤を含有する溶剤溶液中に浸漬して、その表面が官能基化される。その後、その官能基化された表面は、紫外線の適用でその表面にグラフトされるマクロマーを含有した溶液と接触される。

【0010】

国際公開第01/17575号(STS Biopolymers, Inc.)は、基材表面のグラフト重合の方法を記載する。その国際公開は、基材上のグラフト重合反応を開始し得る開始剤に基材を曝して、基材の表面上に反応性のラジカル部位を生成する工程、基材と異なる親水性を有する媒体中でその基材を1種以上のモノマーを含む組成物と接触させる工程、および基材表面上の反応性ラジカル部位でモノマー分子と基材間に共有結合を形成させて基材上にモノマー分子をグラフトする工程を含む、基材のコーティング方法を記載している。

【0011】

ポリマー基材の表面を親水性にするプロセスを記載する、アンダース(Anders)らの米国特許第6,096,369号も参照されたい。そのプロセスは、その表面を「マクロ開始剤」(macroinitiator)の溶液でコーティングする工程を含み、表面にモノマーのフリーラジカル重合を提供するために、その工程の後に親水性ビニルモノマー溶液が適用されて、そしてその系が活性化される。

【0012】

別の主題について、多孔質基材上にコーティングを施す際に使用される種々のアプローチが開示されている。例えば、本出願人の米国特許第5,744,515号は、生体内に設置されたキャピラリーの内皮化を促進するために脈管移植片のような多孔質材料が接着性分子でコートされることが可能な方法を記載している。一つの実施態様において、その分子が表面と接触されて光反応性基の活性化で固定されるように、接着性分子そのものが光反応性基を有する。

【0013】

比較的新しいタイプの医療装置は、介入処置(interventional procedure)が実施されている部位から下流の血液を現場で濾過する際の使用のための「先端保護装置」(distal protection device)と呼ばれる。そのような装置の例は、例えば米国特許第6,245,089号に記載される。但し、特にそれらの所望の性能特性を実質上変えることなく、そのような装置にポリマーコーティングを提供し得ること又はその要求に関する教示は見当たらない。

【0014】

実際には、本出願人が、誘導化されたポリマーを結合するため、又はポリマーを表面にグラフトするための上記のアプローチと試薬が、それらの目的での使用の際に開いたままで詰まりのないことが意図されている、特に小さな気孔、隙間または開口を有する表面についてかなり使用しにくい傾向にある。そのような細孔等は、開口の上に「編み掛け」(

10

20

30

40

50

web) し易い比較的親水性のコーティング剤の使用で、特に詰まりやすい傾向になり得て、それがこのようにコートされた物の均一性及び/又は有用性を損なう。

#### 【0015】

本出願人の知るかぎりでは、表面から光重合を開始するために、物品の多孔質表面にそれ自体結合されるような非ポリマーコーティング剤の製造及び用途を含む商業的な製品は、当業界で教示されず、存在もしていない。更には、比較的疎水性の表面、特に比較的小さな気孔、隙間又は開口を提供するような表面をコートするのに使用され得るコーティング剤についての要求が残っている。

#### 【発明の開示】

##### 【課題を解決するための手段】

#### 【0016】

本発明は、グラフト試薬、及び、支持体表面好ましくは多孔質支持体表面の上に、その表面の所望の特性を充分に維持及び/又は提供、例えば表面の所望の多孔性を維持する形で、ポリマーコーティングを形成するためにその試薬を使用する方法を提供する。もう一つの側面では、本発明は、グラフトによってポリマーコーティングの形成をするのに適合した形式で、グラフト試薬自体で支持体表面を下塗する方法を提供する。本発明は、また、そのような方法で形成されたグラフトされたポリマーコーティングを備えた多孔質表面をも提供する。更に本発明は、ここに述べるようなグラフト試薬と重合可能な化合物類を含むグラフトシステムを提供する。

#### 【0017】

その試薬及び方法は、予備成形されたそして特に多孔質のポリマー基材の表面上に、所望の特性（例えば、減摩性、血液適合性及び湿潤性のような特性の所望の組み合わせ）を有する、薄い、適合性のある、均一な、架橋していないコーティングを形成するのに特に有用である。「多孔質」(porous)の語は、この関連で使用される場合、一般にここで記載されるグラフト方法によって現場で形成されるタイプの予備成形されたポリマーでコートされるときに実質上塞がれる（例えばウエッピングにより）ような大きさ/又は形態の細孔、隙間の空間、または他の開口またはボイドを言うために用いられる。この関連において「実質上塞がれる」(substantially occluded)によって、その細孔の表面をもはや意図される用途に適さなくする程に細孔が塞がれる（例えば充填される、または締め付けられる）ことが意味される。

#### 【0018】

一つの側面では、本発明は、支持体表面上にポリマーコーティングを形成する方法であって、

- a) 支持体表面、好ましくは多孔質支持体表面を供給する工程；
- b) 少なくとも1種の光開始剤基を含み、そして好ましくは、該表面自体に非ポリマー性グラフト試薬を共有結合させるために活性化されるように適合した1種以上の潜在的反応性（例えば光反応性）基を更に含む、非ポリマー性グラフト試薬を供給する工程、
- c) 該グラフト試薬の存在下で、該表面と接触されるように、及び該光開始剤の活性化で重合されるように適合した少なくとも1種の重合可能なモノマー溶液を供給する工程、及び
- d) 該表面を該グラフト試薬でコートするため、及び該グラフト試薬の活性化で該モノマー重合を該表面に生じさせるため、そして任意に該潜在的反応性（例えば光反応性）基の活性化で該表面に該グラフト試薬を結合させるために、適した方法および条件で、該グラフト試薬及びモノマー溶液を該表面に適用する工程、  
を含む方法を提供する。

#### 【0019】

光開始剤及び潜在的反応性（例えば光反応性）基を供給するために使用される部分は、同じか異なるものあり得る。例えば、好ましい態様において、その試薬は、各々がいずれかの機能を供するのに適合している、多数のアリールケトン基を含む。そのような態様では、いずれの特定基を実際に使用するかが、使用時にそして使用条件下で決定される。

10

20

30

40

50

代わりの態様では、カルベン類およびニトレン類のような基が、試薬の光反応性基として供し得るが、ここに記載されるタイプのモノマーを光開始するのに適合しない。そのような代わりの態様では、それ故、少なくとも1種の光開始剤基が追加して含められる。

【0020】

本発明による方法は、コーティングプロセスの改良された（例えば、予備成形されたコーティングポリマーに比較して）制御を提供し、そして特に小さな細孔サイズを提供する表面（例えば「微孔性」（microporous）表面）と共に使用する際の、従来法における多くの非効率性を減少させ、又は避ける。本発明は、潜在的反応性（例えば光反応性）の光開始基の濃縮を装置の表面上に直接提供し、かくしてこれらの基の効率を最大にして、そして線状ポリマー鎖の形成を促進（例えば、予備成形された潜在的反応性（例えば光反応性）ポリマーの使用から得られる架橋マトリックスに比較して）する。

【0021】

結果として生じるポリマーコーティングは、その製造または使用中に、または一旦生体内に配置され及び／又は体外で使用される際に、透過性、抗血栓性、減摩性、血液適合性、湿潤性／親水性、その表面への結合の耐久性、生体適合性、及びバクテリア付着抑制を含む所望の特徴を有する表面を提供するように、選択されそして適合され得る。

【0022】

特に好ましい態様において、その方法および組成物は、その開示を文献でここに含める米国特許第6,245,089号に記載されるタイプのエンボリキャッチング（embolic catching）（「先端保護」（distal protection）としても知られている）装置のような装置の表面をコートするために使用される。その組成物は、多孔質材料の表面を的確にコートでき、そして、それらを意図された目的に適さなくするような形に細孔を過度に詰まらせることなく、それによってそれらの物理・化学的特長を所望の、制御可能なタイプに変えることによる特別な利点を提供する。

【0023】

本方法の種々の工程は、いかなる適当な形式、順番、好ましくは逐次的に遂行され得る。これらは、重合可能なモノマーを供給する工程、及びグラフト試薬を照明して重合を開始させる工程に加えて、表面にグラフト試薬を結合するための照明工程を含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

本発明の方法で有用な支持体表面は、多孔性、疎水性／親水性、強度、可撓性、透過性、伸び、耐磨耗性、及び引裂抵抗のような物理的及び機械的性質の最適な組合せを提供する。

【0025】

適当な支持体表面を提供するために使用される材料の例は、ポリオレフィン類、ポリスチレン類、ポリ（アルキル）メタクリレート類およびポリ（アルキル）アクリレート類、ポリアクリロニトリル類、ポリ（ビニルアセテート）類、ポリ（ビニルアルコール）類、ポリビニルクロリドのような塩素含有ポリマー類、ポリオキシメチレン類、ポリカーボネート類、ポリアミド類、ポリイミド類、ポリウレタン類、ポリビニリデンジフルオリド（PVDF）、フェノール樹脂類、アミノ-エポキシ樹脂類、ポリエステル類、シリコーン類、ポリエチレンテレフタレート類（PET）、ポリグリコール酸類（PGA）、ポリ-（p-フェニレンテレフタルアミド）類、ポリフォスファゼン類、ポリプロピレン類、パリレン類、シラン類、及びシリコーンエラストマー類、加えてこれらのコポリマー類及び組合せ、加えてセルロースをベースとするプラスチック類、及びゴムのようなプラスチック類を含む。一般には、その開示が文献でここに含められる、「Plastics」462～464頁、Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Kroschwitz, ed., John Wiley and Sons 1990年を参照されたい。パリレンは、多くのユニークなポリマー（ポリ-p-キシレン）シリーズの総称であって、そのうちのいくつかは、商業的に入手できる（例えば、Union Carbideから「Parylene C」、「Parylene D」及び「Parylene N」の形で）。例えば、「Parylene C」は、置換された塩素原子を含むポリ-p-キシレンで

10

20

30

40

50

あり、メディカル装置の表面上に防湿層を生成するために使用され得る。Parylene Cは、ガス状の重合可能なモノマーとして減圧された環境下において低圧で送出されることによってコートされ得る。そのモノマーは、メディカル装置の表面上にマトリックスを形成する基材上に室温で凝縮して重合する。不活性で非反応性障壁層を形成するために、コーティング厚さが、圧力、温度及び使用されるモノマーの量によって制御される。さらに追加して、熱分解カーボンで出来たもののような支持体及びガラス、セラミックまたは金属のシリル化された表面が、表面改質のために適する。

【0026】

そのような材料は、本発明によるポリマーコーティングで成形加工を行う前、途中及び／又は後のいずれかに、提供され得る多くの装置を加工するために使用され得る。そのような装置は、永続的又は一時的なベースのいずれかで、そして体内又はその上のいずれかで使用されるように通常適合する。そのような装置は、本試薬で全体的にコートされることが可能で、又は特別な部分又は構成部品をコートされることが出来る。

【0027】

体内又はその上で使用のために適合する物を含めて、長期使用のために体内に永続的に植込まれた物、又は体内で一時的に使用される物のいずれかを含むメディカル装置は、好適な装置の一つの一般的なクラスであり、そして限定されるものではない次のものを含む。

【0028】

グラフト類、ステント類、ステント／グラフトの組合せ類、弁類、心臓補助装置類、シャント類及び吻合装置類を含む長期装置類；中心静脈アクセスカテーテルのようなカテーテル類；関節インプラント類、破損修復用装置類及び人工腱類のような整形外科用装置類；歯科インプラント類及び歯破損修復用装置類；眼内レンズ類；縫合類及びパッチ類のような手術用装置類；合成プロテアーゼ類；人工の肺、腎臓、心臓装置類のような人工臓器類。

【0029】

先端保護装置類のような脈管装置類を含む短期装置類；急性及び慢性の血液透析用カテーテル類、冷却／加熱用カテーテル類および経皮経管冠動脈流張衡（P T C A）用カテーテル類のようなカテーテル類；コンタクトレンズ及び緑内障ドレインシャント類のような眼科装置類。

【0030】

同様に、非植込みのバイオメディカル装置が、それに限定されないが以下のものを含む本発明の試薬を使用して、全体的または部分的にコートされ得る。すなわち、遺伝子チップ類、D N Aチップアレイ類、ミクロアレイ類、蛋白質チップ類及び蛍光インシット・ハイブリッド形成（F I S H）スライド類のような診断用スライド類；c D N Aアレイ類及びオリゴヌクレオチドアレイ類を含むアレイ類；血液サンプリング及び検査配合剤類；機能化された微小球類；例えば透析又は血液酸素化装置における使用のための管及び膜類；血液バッグ類、膜類、細胞培養装置類、クロマトグラフィーサポート部材類、バイオセンサー類、及びこれらに類するもの。

【0031】

本発明の方法及び試薬は、例えばここではその開示が文献で含められる米国特許第6,245,089号に記載されるタイプの先端保護装置（エンボリキャッチング装置としても知られている）のような装置をコートするのに特に良く適している。

【0032】

本発明は、潜在的反応性（例えば光反応性）基（表面に試薬を共有結合させるのに充分な）及び光開始剤（例えば重合を開始させるための光開始基）の両方として供し得る潜在的反応性（例えば光反応性）種の使用によって、現場での（in situ）重合プロセスに渡る改良された制御を提供する。ここで記載されるように、光開始基は、別に溶液中に提供される代わりに（又は任意に追加的に）グラフト試薬自体によって、又は支持体表面に結合されるべきポリマーによって、提供され得る。本発明の光開始基は、再生的にその重合

10

20

30

40

50

プロセスに関与するように適合する。

【0033】

特に好ましい態様では、潜在的反応性（例えば光反応性）種が、可逆的な光分解活性化を受けるように適合し、それによって潜在的反応性（例えば光反応性）種が支持体表面への結合において消費されることなく不活性又は「潜在的」（latent）状態にもどることが可能になる。これらの潜在的反応性（例えば光反応性）種は、遊離基重合を開始するための光開始剤基として供するために、その後で活性化され得る。かくして、光開始剤の励起は可逆的であり、その基はエネルギー源の除去で基底状態のエネルギーレベルにもどり得る。特に好ましい光開始剤は、適当な（通常水性の）系中で多重の活性化を受けやすい基類であり、そのために高められたコーティング効率を提供する。

10

【0034】

もう一つの好ましい態様では、光開始種が、カルボニル基と隣接炭素原子間のホモリティックアルファ開裂反応（homolytic alpha cleavage reaction）を受けるように適合する。このタイプの反応は、一般にノリッシュ（Norrish）タイプIの反応と言われる。

【0035】

もう一つの態様では、光開始種が光増感剤である。光増感剤は、一般に光還元性又は光酸化性染料である。大部分の例では、光還元性染料が、還元体、通常は第三アミンと共に使用される。その還元体は、染料のラジカル陰イオンと還元体のラジカル陽イオンを生成する誘導されたトリプレットを妨害する

20

【0036】

通常の遊離基重合は、開始、成長、停止及び連鎖移動の四つの工程を含む。開始工程において、開始剤から誘導された遊離基がモノマー分子に付加して、活性中心を形成する。他の開始反応は、その分子頭部への付加又は水素引抜きを含み、そしてその反応機構はラジカル及びモノマーの構造による。成長反応は、モノマー分子のラジカル種への急速な付加から成る。成長の最も一般的な機構は、頭-尾形式で生じる。但し、成長は、頭-頭、尾-頭及び尾-尾のモードでも生じるかも知れない。停止では、成長しているラジカルの破壊によって、ポリマー鎖が成長を止める。通常、ラジカルを破壊する種が無い場合には、ラジカルの2分子相互作用（例えばラジカル結合又は不均化）によって、連鎖停止反応が生じる。

30

【0037】

好ましい態様では、グラフト試薬が、抑制された多機能性のグラフト試薬を含む。その製造は、その全体の開示がここに文献で含められる本出願人の米国特許第5,414,075号に記載されている。そのような試薬は、表面を重合可能なモノマーに接触させる前に、支持体表面を最初に誘導化するために使用され得る。

【0038】

この好ましいタイプのグラフト試薬は、化学的な非ポリマー性コア-分子を含み、その分子は、1種以上の第1の潜在的反応性基と1種以上の第2の潜在的反応性基を結合しており、各第1、第2の潜在的反応性基が、支持体表面の近傍での潜在的反応性基の活性化で、次のような形式で主鎖に結合される。

40

a) 第1潜在的反応性基が支持体表面に共有結合することが出来て、そして

b) 第1潜在的反応性基が表面へ結合する際に、第2潜在的反応性基が、

i) スペーサ又は支持体表面のいずれかとの反応から制限されて、

ii) それらの不活性状態にもどることが出来て、そして

iii) それらの不活性状態にもどった場合に、後にモノマーの重合を開始してそれによって表面上にポリマーを形成するために再活性化されることができる。

【0039】

その第1、第2の潜在的反応性基は、同じタイプ又は異なるタイプであり得て、そして前記のように、二つの間の差異は、使用の条件および使用の時に決定され得る。一般に、第1潜在的反応性基が、表面自体に結合するようになるものとして定義（最初に存在するそれらの中から）され、それがまた逆に、第2潜在的反応性基を、結合せずに残りその

50

ために活性化可能な形にもどるものとして定義するのに供する。本発明において、本出願には、これらの第2潜在的反応性基が重合反応のための光開始剤として特に良く適していることを見出した。理論によってまとめるつもりは無いが、そのような試薬のグラフトでの活用が、試薬の極性溶剤中での溶解性の無さによっても改善されるように思われる。特に好ましい態様では、本発明のグラフト試薬が、テトラキス(4-ベンゾイルベンジルエーテル)、ペニタエリスリトールの該テトラキス(4-ベンゾイルベンゾエート)、及びテトラフェニルメタンのアシル化誘導体からなる群から選ばれる。

【0040】

代わりの態様では、本発明は、負に帯電した基を含む1種以上の置換基、及び2種以上の潜在的反応種を直接的又は間接的に結合した非ポリマー性コア-分子を含むコーティング剤を提供する。そこでは、潜在的反応種は別々の潜在的反応性基として提供される。そのような態様において、潜在的反応種は、表面にコーティング剤を結合するのに適合した1種以上の第1の潜在的反応種、および光重合を開始するのに適合した1種以上の第2の潜在的反応(例えば光反応)種を含む。このタイプの好適な試薬が、例えば、その開示がここに文献で含められる、本出願人の国際出願U.S.99/21247号に記載される。

10

【0041】

一つのそのような態様において、コーティング剤は、負に帯電した基を含む1種以上の置換基を直接的又は間接的に結合した共役環状ジケトンを含み、そこではジケトンの各ケトン基が、遊離基を供給するために活性化することが出来る光反応性部分として供するのに適合する。好ましくは、共役環状ジケトンが、置換および非置換のベンゾキノン、カンファーキノン、ナフトキノン、及びアントラキノンから選ばれるキノンである。

20

【0042】

そのような試薬は、通常、負に帯電した基を含む1種以上の置換基、及び2種以上の潜在的反応種を直接的又は間接的に結合した非ポリマー性コア-分子を含み、そこでは、潜在的反応種が別々の光反応性基として提供される。好ましい態様では、そのようなコーティング剤が、4,5-ビス(4-ベンジルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1,3-ジスルホン酸ジカリウム塩(DBDS)、2,5-ビス(4-ベンジルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1,4-ジスルホン酸ジカリウム塩(DBHQ)、ハイドロキノンモノスルホン酸誘導体、アントラキノンスルホン酸塩、及びカンファーキノン誘導体から選ばれる。最適には、コーティング剤が、DBDS、DBHQ、及び2,5-ビス(4-ベンジルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1-スルホン酸モノ(又はジ-)ナトリウム塩から選ばれる。

30

【0043】

このタイプの特に好ましいグラフト試薬は、4,5-ビス(4-ベンジルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1,3-ジスルホン酸ジカリウム塩(DBDS)、及び2,5-ビス(4-ベンジルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1,4-ジスルホン酸ジカリウム塩(DBHQ)から選ばれる。

40

【0044】

もう一つの代わりの態様では、本発明のグラフト試薬が、一般式



40

そこでは、各Xが、独立して、潜在的反応性(例えば光反応性)基を含むラジカルであり、Yが、1種以上の帯電した基を含むラジカルである、  
の試薬の形で供給され得る。そのような試薬は、例えば、その開示がここに文献で含められる、本出願人の米国特許第5,714,360号に記載されている。

【0045】

このタイプの試薬は、1種以上の帯電した基、及び任意に、「Y」としてその実験式で特定されるラジカルに含まれる1種以上の追加の潜在的反応性(例えば光反応性)基を含む。「帯電した」(charged)基は、この関連で使用される場合、イオンの形で存在する、すなわち使用の条件(例えばpH)下で電荷を運ぶ基を言う。帯電した基は、部分的に、所望の水溶性を持つ化合物を供給するために在る。

50

## 【0046】

好みいY基は、非ポリマー性であり、すなわちいかなる組合せのモノマー類の重合によっても形成されないものである。非ポリマー性剤は、それらが低分子量を持つ傾向があり、またそのことが逆に、それらが一般に単位量当たりで潜在的反応性基の高い濃度を有するように製造され得ることを意味するので、好みい。また逆に、それらは一般に、比較され得る潜在的反応性のポリマー性剤よりも、高いコーティング密度の潜在的反応性基を提供し得る。

## 【0047】

好みい薬剤における帯電した基のタイプ及び数は、少なくとも約0.1mg/ml、好みくは少なくとも約0.5mg/ml、そしてより好みくは少なくとも約1mg/mlの水溶性(室温、最適のpHで)を有する薬剤を供給するのに充分である。表面コーティングプロセスの特質を与えるならば、カップリング剤の少なくとも約0.1mg/mlなる溶解度レベルは、一般に、表面上に標的分子の有用なコーティングを供給するのに充分である。

## 【0048】

適当な帯電した基の例は、それらに限定されるものではないが、有機酸の塩類(スルホン酸塩、ホスホン酸塩、及びカルボン酸塩類のような)、オニウム化合物類(第四アンモニウム、スルホニウム、及びホスホニウム基類)、及びプロトン化アミン、加えてそれらの組合せが含まれる。第四アンモニウム化合物類以外の帯電した基を使用する薬剤の例は、その開示がここに文献で含められる、米国特許'360における表Iの式Xで提供される。

上記の実験式に関連して、式X中のR<sup>3</sup>は、第三アミン基を提供するために孤立電子対であり、R<sup>2</sup>は、式-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>Naのラジカル中の帯電したスルホネート基を含む。その化合物を水溶性にするために充分な全電荷は、離れたスルホネート基の負の電荷によって供給される。

## 【0049】

本発明の化合物を製造するのに使用される好みい帯電した基は、第四アンモニウム基である。「第四アンモニウム」(quaternary ammonium)は、ここで使用されるように、その中の水素原子がそれぞれラジカルによって取り替えられ、それによってそのラジカルに正味の正の電荷を与える、NH<sub>4</sub><sup>+</sup>の有機誘導体を言う。残っているカウンターイオンは、塩素、臭素、ヨウ素または硫酸イオンのよういかなる好適な陰イオン種によっても供給され得る。

## 【0050】

好みい態様において、2種以上の光反応性基が、中央のYラジカルに結合したX基で供給される。適当な光源に曝されて、各光反応性基が活性化を受けやすい。「光反応性基」(photoreactive group)の語は、ここで用いられるように、活性種を生成するために外部から適用される紫外線または可視光線源に応答して、結果的に隣接の化学構造に共有結合(引抜き可能な水素を介して)する化学基を言う。

## 【0051】

このタイプの好みい試薬は、上記の米国特許'360の化合物IIから化合物Xにそれぞれ対応する、エチレンビス(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム)ジブロミド(Diphoto-Diquat)；ヘキサメチレンビス(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム)ジブロミド(Diphoto-Diquat)；1,4-ビス(4-ベンゾイルベンジル)-1,4-ジメチルピペラジンディウムジブロミド(Diphoto-Diquat)；ビス(4-ベンゾイルベンジル)ヘキサメチレンテトラミンディウムジブロミド(Diphoto-Diquat)；ビス[2-(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ)エチル]-4-ベンゾイルベンジルメチルアンモニウムトリブロミド(Triphoto-Triquat)；4,4-ビス(4-ベンゾイルベンジル)モルフォリニウムブロミド(Diphoto-Monoquat)；エチレンビス[(2-(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニオ)エチル)-4-ベンゾイルベンジルメチルアン

モニウム]テトラブロミド (Tetraphoto-Diquat) ; 1, 1, 4, 4-テトラキス (4-ベンゾイルベンジル) ピペラジンディウムジブロミド (Tetraphoto-Diquat) ; 及び N, N-ビス [2-(4-ベンゾイルベンジルオキシ)エチル]-2-アミノエタンスルホン酸ナトリウム塩 (Diphoto-Monosulfonate)、及びそれらの類似物 (代わりのカウンターアイオンを有するものを含む) から選ばれる。「Diphoto-Diquat」のような語は、ここでは、多くの各々の基 (例えば光基、第四アンモニウム基等) を試薬分子毎にまとめるために使用される。

#### 【0052】

「潜在的反応性基」 (latent reactive group) は、ここで使用されるように、活性種を生成するために外部から適用されるエネルギー源に応答して、結果的に隣接の化学構造に共有結合 (引抜き可能な水素を介して) する化学基を言う。好ましい基は、その性質を維持する条件下で保存されるのに充分に安定なものである。その開示がここに文献で含められる、米国特許 5,002,582 号を参照されたい。電磁スペクトルの種々の部分に応答する潜在的反応性基が選択され得て、特に紫外及び可視部のスペクトルに応答するもの (ここでは「光反応性」と言う) が好ましい。

#### 【0053】

例えば、同一または異なる分子によって提供されるように、隣接の化学構造への結果的な共有結合を有する活性種を生成するために、光反応性種が外部から適用された特定の紫外線または可視光線源に応答する。光反応性種は、保存条件下で変化しない共有結合を保持するが、外部から適用された特定の紫外線または可視光線源による活性化で他の分子と共有結合を形成するような、分子中の原子類の基である。

#### 【0054】

潜在的反応性 (例えば光反応性) 種は、遊離基及び特にカルベン類およびニトレン類のような活性種、及び電磁エネルギーの吸収でのケトン類の励起状態を生成する。潜在的反応性 (例えば光反応性) 種は、電磁スペクトルの種々の部分に応答するように選ばれ得て、そしてそのスペクトルの紫外および可視部に応答する光反応性種が好ましく、ここでは時々「光化学基」 (photochemical group) 又は「光基」 (photogroup) と呼ばれ得る。

#### 【0055】

潜在的反応性 (例えば光反応性) アリールケトン類中、アセトフェノン、ベンゾフェノン、アントラキノン、アントロン、及びアントロン類似の複素環 (すなわち第 10 の位置に N、O 又は S を有するもののようなアントロンの複素環類似物)、又はそれらの置換 (例えば環置換) 誘導体のような潜在的反応性 (例えば光反応性) 種が好ましい。好ましいアリールケトン類の例は、アクリドン、キサントン、及びチオキサントンを含むアントロンの複素環式誘導体、及びそれらの環置換誘導体を含む。チオキサントン及び約 360 nm より大きい励起エネルギーを有するその誘導体が特に好ましい。

#### 【0056】

そのようなケトン類の官能基は、ここに記載される活性化 / 不活性化 / 再活性化のサイクルを受けることが既に可能なものであるので、好ましい。ベンゾフェノンは、三重項状態への項間交差を受ける励起された一重項状態の最初の形成と共に光化学的に励起可能であるので、特に好ましい潜在的反応性 (例えば光反応性) 部である。その励起された三重項状態は、水素原子の引抜き (例えば支持体表面から) によって炭素 - 水素結合に入り込むことが可能で、かくしてラジカル対を生成する。ラジカル対のその後の崩壊が、新しい炭素 - 炭素結合の形成に至る。反応性の結合 (例えば炭素 - 水素結合) が得られない場合には、ベンゾフェノン基の紫外線で誘導された励起が可逆的であり、そしてエネルギー源の除去でその分子が基底状態のエネルギーレベルにもどる。ベンゾフェノン及びアセトフェノンのような光活性化可能なアリールケトン類は、これらの基が水中で多様な再活性化を受けやすく高められたコーティング効率をもたらすので、特に重要である。

#### 【0057】

本発明の方法は、上記されたグラフト試薬を使用することによる、重合可能な化合物の支持体表面への結合を含む。以下に更に議論されるように、グラフト試薬は所望の結果を

10

20

30

40

50

達成するために多くの異なる方法で使用され得る。

【0058】

一つの態様において、本発明は、ここで記載されるように、グラフト試薬及び、各々が1種以上の重合可能な基を有する多数の分子を含むシステムを提供する。この態様に応じて、光開始剤が、重合可能な基の重合を開始するのに供し、それによって、例えばグラフト試薬によって所望の物品の支持体表面に共有結合した層の形で、ポリマーコーティングを形成する。ここで使用されるように、「重合可能な基」(polymerizable group)は一般に、遊離基の生成による開始によって、より好ましくは可視又は長波長の紫外線照射により活性化された光開始剤によって、重合されるように適合した基を言う。

【0059】

好適な重合可能な化合物が、本来的に親水性の、又は適当な反応条件(例えばpH)で親水性を提供するように既に改質されていることが可能な重合生成物(例えば遊離基重合から得られるポリマーコーティング)を提供するために使用され得る。更に、そのような化合物の重合可能な基は、遊離基重合に加わるように適合したものを含み得る。好ましい化合物は、少なくとも1種の遊離基重合可能な化合物(例えばビニル基)、及び水に対する高い親和性を持った少なくとも1種の官能基を含む。本発明によって意図されるように、水に対する高い親和性を持った基は、負に帯電され、正に帯電され、又は電気的に中性であり得る。

【0060】

好適な重合可能な化合物は、重合可能なモノマー分子(例えば有機モノマー)、及び重合可能なマクロマー分子(例えば有機マクロマー)から選ばれる。ここで使用されるように、「マクロマー」(macromer)は、約250～約25,000、好ましくは約1,000～約5,000の分子量を持った高分子モノマーを言う。本発明の目的のために、そして他に特定しないかぎりは、「モノマー」(monomer)は、この観点で使用される場合、モノマーの及び/又は重合可能なマクロマーの分子を言う。

【0061】

好適な重合可能な化合物は、中性の親水性官能単位、例えばアクリルアミド及びメタクリルアミドの誘導体類を含み得る。電気的に中性の親水性構造単位を含む好適なモノマーの例は、アクリルアミド、メタクリルアミド、N-アルキルアクリルアミド類(例えばN,N-ジメチルアクリルアミド又はメタクリルアミド)、N-ビニルピロリジノン、N-ビニルアセトアミド、N-ビニルホルムアミド、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート又はメタクリレート、グリセロールモノメタクリレート及びグリセロールモノアクリレートを含む。

【0062】

一方、帯電された親水性官能単位を含む好適な重合可能な化合物は、水に対する強化された親和性を持った生成物を供給するために、一旦形成されたそのポリマーが改質(例えば加水分解)され得るような分子を含む。このタイプの好適なモノマーの例は、そのポリマーが水に対する高い親和性を持ったグリコール構造を提供するために加水分解され得るエポキシ基を有するような、グリシジルアクリレート又はメタクリレートを含む。適当なpHレベルで負に帯電している重合可能なモノマー分子の好適な例は、アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、イタコン酸、AMP(S(アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸))、ビニルホスホン酸、ビニル安息香酸、その他同様のものを含む。

【0063】

また、適当なpHレベルで負に帯電している好適な重合可能なモノマー分子は、一旦形成されたそのポリマーが水に対する高められた親和性を持った生成物を供給するために改質され得るような分子を含む。適当なpHレベルで正に帯電している好適なモノマー分子の例は、3-アミノプロピルメタクリルアミド(APMA)、メタクリルアミドプロピルトリメチル塩化アンモニウム(MAPTA C)、N,N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、N,N-ジエチルアミノエチルアクリレート、その他同様のものを含む。

【0064】

10

20

30

40

50

一方、正に帶電した重合可能な好適なモノマー分子は、水に対する高められた親和性、加えて正の電荷を持った生成物を提供するために改質され得るような分子、例えば、そのポリマー生成物がアミン類（例えばエチルアミン）と反応して、ヒドロキシアミノ化合物を提供し得るグリシジルメタクリレートを含む。ある場合には、これらの材料は、例えば充分に四級化されたアンモニウム構造を持った固有の正電荷を有する構造を含む。他の場合には、正に帶電した構造単位が、あるpH値で、特に酸性のpH値で存在する。

【0065】

またもう一つの態様では、本発明の重合可能なモノマー化合物は、重合可能なマクロマー分子を含む。好適なマクロマー類は、上記で説明されたもののようなモノマー類から合成され得る。本発明によって、マクロマーの重合可能な官能性成分（例えばビニル基）が、ポリマー鎖の末端で、又はポリマー鎖に沿って1個所以上の点で、ランダムな又は非ランダムな構造様式で配置され得る。

10

【0066】

分子当りの遊離基重合可能な基の数は、用途に応じて変化し得る。例えば、たった1個の遊離基重合可能な単位を持ったマクロマーを採用することが好ましい。但し他の例では、マクロマー当りに1個より多い、例えば2個又は3個の重合可能な単位を持ったマクロマーを採用することが好ましい。加えて、本発明のマクロマーは、小さな分子構造（例えば親水性のポリ（エチレングリコール）材料）では通常得られない形で、水に対する改良された親和性を提供するための構造的特長を含み得る。好適な重合可能なマクロマー化合物の例は、メタクリレート誘導体類、モノアクリレート誘導体類、及びアクリルアミド誘導体類を含む。特に好ましい重合可能なマクロマー化合物は、ポリ（エチレングリコール）モノメタクリレート、メトキシポリ（エチレングリコール）モノメタクリレート、ポリ（エチレングリコール）モノアクリレート、メタクリルアミドポリ（アクリルアミド）、ポリ（アクリルアミド-コ-3-メタクリルアミドプロピルアクリルアミド）、ポリ（ビニルアルコール）メタクリレート、ポリ（ビニルアルコール）アクリレート、ポリ（ビニルアルコール）ジメタクリレート、及びその他同様のものを含む。

20

【0067】

そのようなマクロマーは、例えば、まず所望の分子量の親水性ポリマーを合成して、次いで重合可能な（例えばビニル）官能性単位の所望のレベルを導入するためのポリマー改質工程によって製造され得る。例えば、アクリルアミドが、特定量の3-アミノプロピルメタアクリルアミドコモノマーで共重合されることが出来て、その得られるコポリマーが次いでメタアクリルアミド官能性基を導入するためにメタアクリル酸無水物との反応で改質されることが出来、それによって本発明の目的のために有用なマクロマーを製造する。

30

【0068】

所望の分子量のポリ（エチレングリコール）は、合成または商業的ソースから購入され、そして、末端のメタアクリレートエステル単位を導入して、本発明のプロセスにおいて有用なマクロマーを生成するために、改質（例えばメタアクリリルクロリド又はメタアクリル酸無水物との反応により）され得る。ある用途は、ポリマー鎖の末端に、又はその近くに重合可能な単位を有するマクロマーの使用によって利益を受け得るが、他の用途は、重合可能な単位を親水性ポリマーの主鎖に沿って配置されることによって利益を受け得る。

40

【0069】

そのような重合可能なモノマー分子及びマクロマー分子は、単独で、又は、例えばマクロマー類の他のマクロマー類との組合せ、マクロマー類の他のモノマー類との組合せ、又は水との所望の親和性を持ったポリマー生成物を提供し得る1種以上の低分子モノマー類と組合せたマクロマー類を含めて、互いに組合わせて使用され得る。更に、上記の重合可能な化合物は、両性化合物（例えば両性イオン）の形で提供され得て、それによって正及び負の電荷の両方を提供する。

【0070】

本発明の好ましい方法は、好ましくは細孔を含む表面をコートするのに好適な方法及び

50

条件で、グラフト試薬及びモノマー溶液を表面に適用する工程を含む。その方法は、その表面を、通常溶剤又は他の溶液の形の重合可能なモノマー類と接触させる工程、及び、グラフト試薬の活性化で表面にモノマーの重合を生じさせるために、表面を照明する工程をも含む。

#### 【0071】

本発明のグラフト試薬は、例えばグラフト試薬と重合可能なモノマー類の支持体表面への同時の又は逐次的な結合のような、いかなる好適な方法でも使用され得る。好ましい態様では、本発明の方法は、グラフト試薬がまず表面に結合され、その後で結合された薬剤の光開始剤を使用して化合物がその上で重合される、逐次的工程を含んだ2工程プロセスを含む。逐次的アプローチの一つの利点は、この種の光重合が支持体表面上での薄いポリマーコーティングの生成を可能にすることである。得られたポリマーコーティングは、通常高い粘着性であり、厚さが均一で、そして高い耐久性を有する。更に、ポリマーコーティングの形成に使用される溶液は、いかなる表面形態のいかなる好適な支持体表面にも適用(例えば溶液中での適用、浸漬、スプレーコーティング、ナイフコーティング、及びローラーコーティングによって)され得る。

#### 【0072】

ここで記載されたようなグラフト試薬は、いかなる好適な表面を改質するためにも使用され得る。その薬剤の潜在的反応性基が好ましいタイプの潜在的反応性(例えば光反応性)基である場合、コートされるべき支持体表面が好ましくは、活性化された基と共有結合させ得るのに適した引抜き可能な水素原子を提供する。もう一つの態様では、表面上に引抜き可能な水素原子を提供するために、その表面が改質(例えば好適な試薬で処理することによって)され得る。

#### 【0073】

その方法の工程は、いかなる好適な順序でも達成され得る。例えば、上記の如き多官能性のグラフト試薬自体が、疎水性相互作用によって好適な支持体表面に物理的に付着し得る。照明で、光反応性基(例えばベンゾフェノン基)が、後記の機構による支持体表面での共有結合の形成を受ける。残存する未結合の光反応性基の近傍に引抜き可能な水素がなく、照明源が除去された場合、励起状態のベンゾフェノンは基底状態のエネルギーにもどる。これらの残存する基は、その後、固定化を意図した重合可能化合物が存在するとき、及び処理表面がもう一つのラウンドの照明に曝されるときに、再活性化され得る。この方法は、2工程アプローチとして記載され得るが、そこでは光反応性グラフト試薬が、潜在的反応性表面を生成するために第1工程において適用されて、そして第2工程において、活性化された表面への結合のために重合可能性化合物が添加される。

#### 【0074】

本発明は、次の非限定の実施例に関して更に記載される。本発明の範囲から離れることなく、記載された態様において多くの変更がなされ得ることは、当業者にとって明らかであろう。それ故、本発明の範囲は、本願で記載される態様に限定されるべきものではなく、請求項の文言で記載される態様、及びその態様に均等なものによってのみ限定されるべきである。他に示されないかぎり、全ての%は重量によるものである。

#### 【実施例】

#### 【0075】

#### 構造

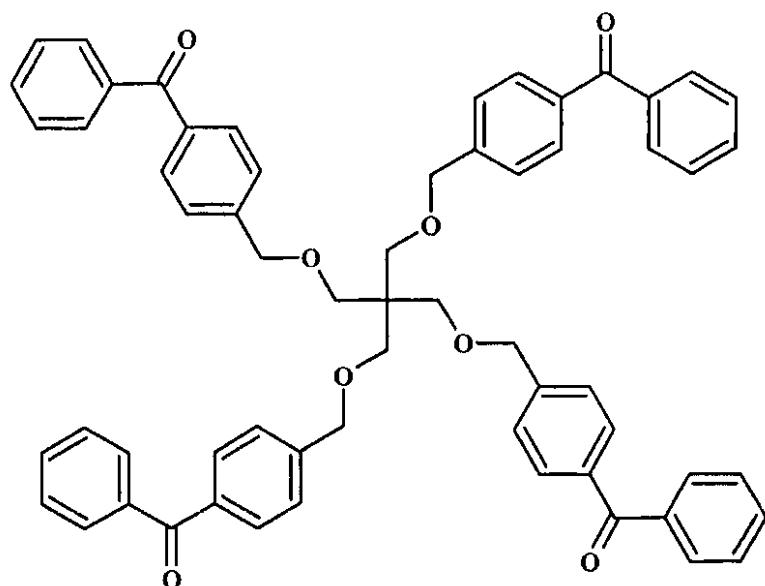
10

20

30

40

【化1】



10

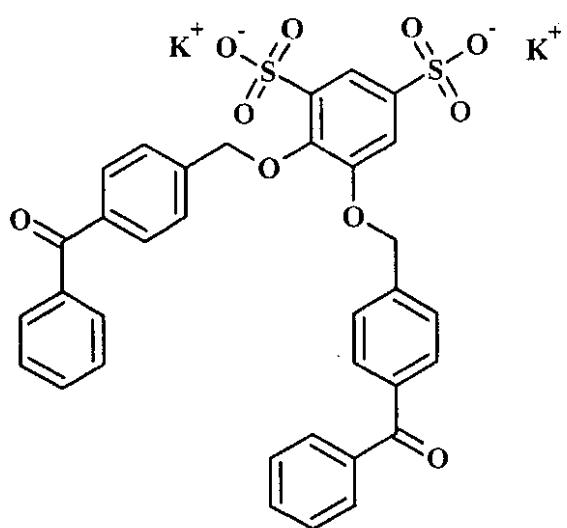
化合物I

ペンタエリスリトールのテトラキス(4-ベンゾイルベンジルエーテル)

20

【0076】

【化2】



30

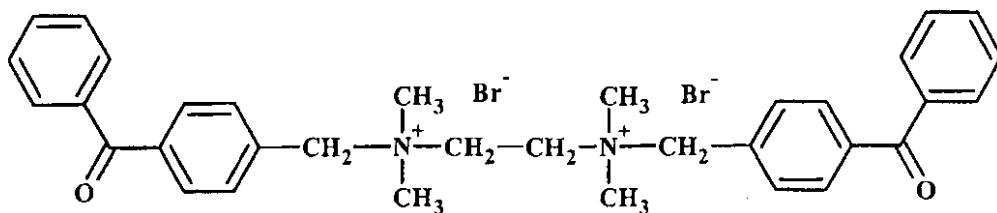
40

化合物II

4, 5-ビス(4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1, 3-ジスルホン酸ジカリウム塩(DBDS)

【0077】

## 【化3】



10

## 化合物III

エチレンビス(4-ベンジルベンジルジメチルアンモニウム)ジブロミド

## 【0078】

## 実施例1

化合物Iと共にアクリルアミド/アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸(AMPS)の適用によるポリウレタン(PU)の表面改質

化合物Iが、米国特許第5,414,075号の実施例1に記載される方法によって準備された。コーティング溶液が、化合物Iを1g/リットルの量で100%のイソプロピルアルコール(IPA)に溶解することによって調整された。棒状のポリウレタン(長さ5cm(2インチ)、Thermedics)が、糸屑の無い布に浸透されたIPA(純度99%)で擦られて、そして乾燥された。そのきれいなポリウレタン棒が、次いで、上記のように前もって調整された化合物Iの溶液中に浸漬され、一定の速度(約2cm/秒)でその溶液から取り出され、そして少なくとも5分間乾燥された。

## 【0079】

化合物Iを棒へ適用した後、その棒が、脱イオン(DI)水にモノマー混合物を含有(容積に対する重量で、それぞれ3%又は7%のアクリルアミドと7%又は3%のAMPS)した溶液中に据えられた。約8mlのそのモノマー混合物が、溶液が出るのを防ぐための活栓を底部に有するガラス注射器(10ml、Micro-mate<sup>TM</sup>、レバーロック付きの互換可能な皮下注射器、Popper and Sons, Inc.)の中に据えられた。そのポリウレタン棒が、モノマー溶液を含む注射器中に置かれて、その溶液中の酸素を除去するために、窒素ガスが少なくとも10分間溶液中に泡立てられた。脱酸素化の後、ポリウレタン棒を含む溶液が、紫外線(EFOS light-Ultracure 100 SS Plus systems、導光器付き、EFOS USA Inc. 320~500nmの波長範囲で150秒間)に曝された。放射計(SEL005/NS335/W付きのIL 1400A、International Light)で測定して、その紫外線の強さは、光源の端部から2.5~3cmの距離のところで測定された320~340nmの波長において、約20mw/cm<sup>2</sup>であった。紫外線への曝露後、そのサンプルは、モノマー溶液から取出されて、いかなる未結合の残留モノマーをも除去するために完全に洗浄された。

## 【0080】

## 減摩性及び耐久性

コーティングの後、そのポリウレタン棒が、以下に記載する垂直挾持法(Vertical Pinch Method)(図1)を使用して摩擦測定により減摩性/耐久性について評価された。コートされたポリウレタン棒が、注射器の水または塩水中に浸漬されたピンチテスターの二つのかみ合い部間に置かれた棒ホルダーの端部に挿入された。サンプルが垂直方向に引っ張られるように、ピンチテスターのかみ合い部が閉じられて、そのコートされたサンプルが元の位置に戻されたときに開かれた。サンプル棒が挾持されたかみ合い部を通して引抜かれるように、300重量g(3N)(荷重)が適用された。コートされた棒が0.5mm/秒の移動速度で3cm移動した15サイクルについて、平均の摩擦力が決定された。

20

30

40

50

表1に示されたその結果は、コートされなかった対照と比較して、適用されたコーティングが棒の減摩性を改善したことを示している。その結果はまた、そのコーティングが15サイクルに渡って減摩性を維持したことも示しており、それはそのコーティングが耐久性をも有していたことを示すものである。

【0081】

【表1】

表1  
減摩性／耐久性試験

| 基材   | サイクル1<br>摩擦力<br>(g) | サイクル15<br>摩擦力<br>(g) | 増加%<br>(サイクル1～サイクル15) | 15サイクル<br>の平均<br>(g) | 力減少%<br>(コートなしに比較して) |
|--|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| ポリウレタンーコートなし n=1                           | -                   | -                    | -                     | 190.6                |                      |
| ポリウレタングラフトコーティング (7% AMP, 3% アクリルアミド) n=3  | 6.7                 | 6.5                  | -2.7                  | 6.5                  | 96.6                 |
| PEBAXーコートなし n=2                            | -                   | -                    | -                     | 190.3                |                      |
| PEBAXーグラフトコーティング (7% AMPS, 3% アクリルアミド) n=3 | 9.1                 | 10.2                 | 12.2                  | 9.5                  | 95.0                 |
| シリコーンーコートなし n=3                            | -                   | -                    | -                     | 157.6                | -                    |
| シリコーンーグラフトコーティング (3% AMPS, 7% アクリルアミド) N=8 | 21.5                | 19.4                 | -9.8                  | 19.1                 | 87.9                 |

【0082】

【表2】

表2

## バクテリア付着性評価

| 基材     | 生物          | コートなしに比較した<br>減少% (n = 6) | P値 (1テール,<br>$\alpha = 0.05$ ) |
|--------|-------------|---------------------------|--------------------------------|
| ポリウレタン | S. エピデルミディス | 97.9                      | 0.0034                         |
| ポリウレタン | C. アルビカンス   | 99.1                      | 0.0392                         |
| ポリウレタン | P. ミラビリス    | 99.6                      | 0.0063                         |
| PEBAX  | S. エピデルミディス | 96.7                      | 0.1104                         |
| PEBAX  | C. アルビカンス   | 96.0                      | 0.0167                         |
| PEBAX  | P. ミラビリス    | 99.6                      | 0.1112                         |
| シリコーン  | S. エピデルミディス | 82.8                      | 0.0408                         |

10

20

30

40

50

【0083】

## バクテリア付着の評価

得られたコートされたポリウレタン棒に関するバクテリア付着の評価が次のように実施された。シュードモナスミラビリス (*Pseudomonas mirabilis*) (ATCC 35506)、スタフィロコカスエピデルミディス (*Staphylococcus epidermidis*) (ATCC 25222) 及びカンジダアルビカンス (*Candida albicans*) (ATCC 64550) の三つのバクテリア種が、そのコートされた棒で試験された。サンプルが、個々にスナップキャップチューブ内に置かれ、そこで、 $1 \times 10^7$  CFU / ml が調整された各バクテリアの懸濁液 3 ml が添加された。チューブが、150 rpm に設定されたオービタルシェーカー上の台に 2 時間置かれた。次いで、サンプルがチューブから取出されて、40 ml の磷酸緩衝塩水 (PBS、pH 6.8) と共に 50 ml のスクリューキャップ遠心チューブ中に室温でグルーブのように入れられた。キャップが閉じられて、サンプルが 200 rpm でオービタルシェーカー上に 2 分間置かれた。磷酸緩衝塩水が汚染除去されて、この工程が 3 回以上繰り返された。洗浄工程の完了後、0.001% の TTC (2,3,5-トリフェニルテトラゾリウムクロリド、Difco) と共に溶解した (55) Tryptic Soy Agar 中に埋め込まれる前に、そのサンプルが、100% IPA 処理された Kimwipes (登録商標) 上に置かれて、そして Kimwipes (登録商標) 上の層流フード中で乾燥された。凝固された寒天のプレートが 37 の培養器中に一晩置かれて、次の日にコロニーが数えられた。各サンプルが、ペトリ皿の上でサンプル上に直接線を書いて、手で 8 個のパイ片に区分された。立体鏡とハンドトリーカウンターを用いて、各セクションが単位を形成しているコロニーについて数えられて、コートされなかったサンプルに比較した減少% が決定された。表2に示されるように、コートされた棒は、コートされなかった表面に比べて、試験された三種の生物に対して有意に低い付着性を有していた。

【0084】

## 実施例2

## 化合物Iと共にアクリルアミド/AMP Sの適用によるポリエーテルプロックアミド(PEBA X)の表面改質

実施例1に記載されるように化合物Iを溶解することによって、コーティング溶液が調整された。PEBA X棒(5cm、O.D. 118、Light Blue、20% Barium Sulfate、Medical Profiles Inc.)が、化合物Iのコーティング溶液に30分間浸漬しておかれてることを除いて、実施例1に記載されるようにコートされた。減摩性/耐久性及びバクテリア付着についての結果が、表1と表2にそれぞれ示される。表1に示される結果は、コートされなかった対照に比して、適用されたコーティングが棒の減摩性を改善したことを見ている。表2に示される結果は、対照の棒が、コートされなかった棒に比して、三種の生物に対して付着性を示さなかったことを示した。

10

### 【0085】

#### 実施例3

## 化合物Iと共にアクリルアミド/AMP Sの適用によるシリコーンゴム(SR)の表面改質

化合物Iを含有するコーティング溶液が、実施例1に記載されるように調整された。SR棒(5cm、SSF-19ETD-750、Specialty Silicone Fabricators)が、次のことを除いて、実施例1と同様な手順でコートされた。コートされるべきSR棒が、IPA溶液中で少なくとも10分間音波処理された。音波処理の後、その棒は、2~3時間乾燥に付された。その棒は、化合物Iコーティング溶液でコートする前に、IPAを浸透した糸屑の無い布でも洗浄された。SR棒は、化合物Iコーティング溶液中に約30分間浸漬しておかれた。減摩性/耐久性及びバクテリア付着特性の両方についての実験結果が、表1と表2にそれぞれ示される。表1と表2に示される結果は、コートされなかった対照に比して、コートされた棒が高い減摩性および三種の生物に対して有意に低い付着性を有したことを見している。

20

### 【0086】

#### 実施例4

## 化合物Iと共にアクリルアミド/AMP Sの適用による低密度ポリエチレン(LDPE)の表面改質と解析

低密度ポリエチレン(LDPE)が化合物Iを含有する溶液で予備コートされた。ポリエチレン基材が、平坦なシート(厚さ0.3mm)として得られて、直径0.5インチ(1.3cm)のディスクとして使用された。化合物Iのコーティング溶液が、実施例1に記載されたようにLDPE表面にコートされた。予備コートの後、LDPEディスクが前に記載した(実施例1)ようにアクリルアミド/AMP Sでコートされ、その後に、そのコートされたLDPE片が0.1%のToluidine Blue(Sigma, PN:T3260)中に約60秒間着色処理された。目視試験が、コートされたLDPE材料が均等に、すなわちむら無く一様に、青に着色されたことを示した。コートされたサンプルは、それから以下に記載されるプロトコールを使って血液適合性についての試験がなされた。

30

### 【0087】

#### 血小板結合及び多血小板血漿からの活性化

上記の表面改質された材料の種々のサンプルが、多血小板血漿(Platelet Rich Plasma)(PRP)で培養され、蛍光鏡検法で観察され、そして血小板の活性化と結合に対する表面化学の影響を決定するために、デジタルカメラで像を映された。血液が志願者から、血液の凝固防止剤に対する比を9:1として、3.8%(v/v)クエン酸ナトリウム溶液を含むチューブに新たに採取された。その血液は、血液からPRPを分離するために、1200rpmで15分間遠心分離された。そのPRPが集められて、使用するときまで(1時間未満)室温に維持された。

40

### 【0088】

試験サンプル(1.5cm×1.5cm)が、1ウェル当り1サンプルで12ウェルプレート中に据えられた。各サンプルの全体の表面が覆われるまで、PRP溶液がそのサンプル(150μl)に添加され、次いでそのサンプルが攪拌無しで室温下で1時間培養さ

50

れた。培養の後、その P R P が、吸引によって注意深く取出されて、そして 3 m l のタイロード (Tyrode) 緩衝液 (138 mM の NaCl、2.9 mM の KCl、12 mM の重炭酸ナトリウム、1% (v/v) グルコース、pH 7.4) が各ウエルに静かに添加された。そのプレートは、オービタルシェーカ上で少し攪拌されて、その溶液が交換され、そして洗浄が繰り返された。その洗浄溶液が吸引されて、磷酸緩衝塩水 (PBS) (2 mM の KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、8 mM の K<sub>2</sub>HP0<sub>4</sub>、150 mM の NaCl、pH 7.4) 中の 3.7% (v/v) ホルムアルデヒド溶液 2 m l が各ウエルに添加された。そのプレートは、オービタルシェーカ上で少し攪拌されながら室温で 20 分間培養された。

## 【0089】

ホルムアルデヒド溶液が吸引除去されて、サンプルが脱イオン水で一度リーンスされた。PBS 中の 1% (v/v) Triton-X 100 (t-オクチルフェノキシポリエトキシエタノール、Sigma 9002-93-1) の溶液 1 m l を添加することによって、その血小板の細胞膜が透過可能にされ、そしてオービタルシェーカ上で室温で 15 分間培養された。そのサンプルの Triton-X 100 溶液が吸引除去されて、そのサンプルがそれぞれ 3 m l の PBS で 3 回リーンスされた。Phalloidin-Texas Red ストック (T-7471, Molecular Probes) が PBS 中に 1:80 に希釈されて、400 μl が各サンプルに添加された。プレートは、暗闇でオービタルシェーカ上で少し攪拌されながら室温で 20 分間培養された。サンプルは、それぞれ 3 m l の PBS で 3 回リーンスされて、脱イオン水で 1 回リーンスされた。サンプルは、それらが蛍光顕微鏡で見られるまで、脱イオン水中に保存された。各サンプルの代表的な像を与えるために、デジタルカメラを使って 500 X の倍率でサンプルの異なる位置の映像が取られた。Image-Pro-Plus ソフトウェア (Media Cybernetics) を使用して像を解析することによって、血小板カバーパーセントが測定された。表 3 を参照されたい。

## 【0090】

## 【表 3】

表3  
血小板付着

| サンプル                            | 血小板カバー%<br>(n=3) | 標準偏差<br>(SD) | 減少%<br>(コートなしに<br>比較して) |
|---------------------------------|------------------|--------------|-------------------------|
| コートなし 実施例1                      | 62.3             | 3.1          | -                       |
| 化合物 I, 7/3<br>アクリルアミド/AMPS-実施例1 | 2                | 0            | 97                      |
| コートなし 実施例2                      | 54               | 10.4         | -                       |
| 化合物 I, 7/3<br>アクリルアミド/AMPS-実施例2 | 0.4              | 0.5          | 99                      |

## 【0091】

少血小板血漿 (Platelet Poor Plasma) (PPP) からのフィブリノーゲン吸着

ELISA 技術を用いてフィブリノーゲン吸着が定量化された。第 1 に、フィブリノーゲンがサンプル (コートされていないものおよび表面改質されたもの) に人血漿から吸着

10

20

30

40

50

された。第2に、吸着されたフィブリノーゲンがポリクローナル抗ヒトフィブリノーゲン-HRP(ホーセラディッシュペルオキシダーゼ)結合物と交換された。その抗体結合物は、発色基質の添加で色を生じた。更に吸光度が、分光光度計を使って測定された。発色の量は、吸着されたフィブリノーゲンの量に比例していた。

## 【0092】

サンプルが、 $12 \times 75 \text{ mm}$ のガラス試験管(3サンプル/試験管)中に据えられた。ヒト少血小板血漿(プールされた正常血漿、George King Bio-Medical Inc.)の1mlが各試験管に添加された。サンプルが、オービタルシェーカ上で攪拌されながら室温で2時間培養された。その血漿がサンプルから吸引されて、そしてそのサンプルがTN(TN洗浄溶液(50mMのトリス(Tris)、150mMのNaCl、0.05%(v/v)のツイーン(Tween)20、pH7.5)で2回洗浄された。1mlのポリクローナル抗ヒトフィブリノーゲン-HRP(BioDesignの製品番号K90056P)が、トリス-塩水(TN)緩衝溶液(50mMのトリス、150mMのNaCl、0.05%(v/v))中で1:10,000に希釈して各試験管に加えられた。サンプルが、オービタルシェーカ上で攪拌されながら室温で30分間培養された。その抗体溶液が吸引されて、そのサンプルがTN洗浄溶液で3回洗浄された。

## 【0093】

サンプルが、きれいな $12 \times 75 \text{ mm}$ のガラス試験管(1サンプル/試験管)に移され、1mlのテトラメチルベンジジン(TMB)基質溶液と過酸化水素が各試験管に添加された。そのサンプルは、オービタルシェーカ上で攪拌されながら室温で15分間培養された。その上澄液が96ウェルのミクロタイタープレートに移されて、次いで650mmでの吸光度が、色原体を含むがブランクとして用いられた結合物は含まない負の対照溶液(negative control solution)を使って分光光度計(Thermomaxミクロプレートリーダ、Molecular Devices)上で読み取られた。その吸光度は、HRPの表面濃度に直接比例しており、それ故、材料の表面に結合したフィブリノーゲンの表面濃度にも比例している。その結果は、表4に示される。

## 【0094】

## 【表4】

10

20

30

表4

## フィブリノーゲン結合

| サンプル                      | 平均±SD<br>(650nmでの吸光度) n=3 | 減少%<br>(コートなしに比較して) |
|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| コートなし                     | 0.294±0.024               | -                   |
| 化合物I, 7/3<br>アクリルアミド/AMPS | 0.113±0.019               | 61                  |

40

## 【0095】

## 第XIIa因子の生成 - 接触活性化の測定

コート無しの及び表面改質された低密度ポリエチレン(LDPE)のサンプルが、第XIIa因子(活性化された第XII因子)の生成、内因性凝固力スケードの接触活性化の測定のために評価された。ヒト血漿がサンプル上で1時間培養された。その血漿のサンプルが除去されて、96ウェルプレートに移された。第XIIa因子に特異的な色原体基質がそのウェルに

50

添加された。分光光度計を使って、吸光度が測定され、第XIIa因子の生成が色の生成量に比例していた。

#### 【0096】

ヒト少血小板血漿（プールされた正常血漿、George King Bio-Medical Inc.）が、25%の血漿を得るために、トリス・緩衝塩水（TBS）（50 mMのトリス、150 mMのNaCl）中に4倍に希釈された。サンプル（25 mm直径のコート無しのLDPEディスク、表面改質されたLDPEディスク、及びガラスディスク）が、6ウエルのプレート（1ディスク/ウエル）に置かれた。第XII因子が負に帯電した表面によって大いに活性化されるので、ガラスディスクが正の対照（positive control）として供した。6ウエルプレートではなくて、ディスクのみに血漿を接触させるために、25%血漿のアリコート500 μlが、ディスク上に注意深く配置された。サンプルが、攪拌されることなく室温で2時間培養された。培養された血漿が取り出され、評価が実施されるときまで-80で保存された。

#### 【0097】

評価のための基質、Z-Lys-Phe-Arg-pNA・2HCl（Calbiochem製品番号03-32-0073）がTBS中に溶解され、1 mg / mlのアリコートで-80で保存された。冷凍血漿サンプルが溶解され、TBSで5倍に希釈された。その5倍希釈の血漿サンプルから、50 μlの血漿が96ウエルプレートに移された。50 μlの血漿を含有するウエル中に、50 μlの800 KIU / mlアプロチニン（Calbiochem製品番号616398）が、カリクレインによる基質開裂を抑制するために添加された。次いで、全血漿サンプルが40倍に希釈され、100 μlの容積を有した。さらに希釈された血漿サンプルが、TBSで希釈された基質と1:1で混合された。

#### 【0098】

黄色のpNAの放出を含む、37での培養中に生成した第XIIa因子の蛋白分解活性の量が、405 nmで30分間隔で30秒間記録された（Thermomax ミクロプレートリーダおよびSoftMax-Proソフトウェア、Molecular Devices）。結果は、mO.D. / 分で表現された。正の対照が、カオリンとの血漿の培養によって得られた。1 mlの希釈（25%（v/v））された血漿に対して、10 mgのカオリン（Sigma製品番号K-7375）が加えられ、全体で10秒間振とうされ、そしてオービタルシェーカ上で攪拌されながら37で5分間培養された。培養の後、その血漿は3,000 Gで30秒間遠心分離された。その血漿がきれいなマイクロ遠心分離機試験管に移されて、第XIIa因子の活性測定が実施されるまで、-80で保存された。その結果が表5に示される。

#### 【0099】

【表5】

表5  
第X II a因子の生成

| サンプル                           | 接触活性化<br>(mOD/分) n = 3 | 減少%<br>(正の対照に比較して) |
|--------------------------------|------------------------|--------------------|
| LDPE (負の対照)                    | 0                      | 100                |
| ガラス (正の対照)                     | 1.73                   | -                  |
| 化合物I, 7/3<br>アクリルアミド/AMPS グラフト | 0.11                   | 93.4               |

【0100】

表3～5に示された結果は、前に記載された生体外評価を用いて、化合物Iで予備処理されたLDPEディスク上でのアクリルアミド/AMPSのコーティングが血液適合性を有していることを示した。

【0101】

#### 実施例5

#### 化合物IIと共にアクリルアミド/AMPSの適用によるPUの表面改質

上記で化合物IIとして示された構造の試薬が、米国特許第6,278,018号の実施例1に記載された方法で準備された。

【0102】

コーティング溶液が、脱イオン水中に化合物IIを5mg/ml含有させて調整された。PU棒(5cm、Pellethane、EG-60D、Thermedics)が、糸屑の無い布を用いてIPA(99%より高い純度)で洗浄され、そして乾燥された。そのきれいな棒が、化合物IIの溶液を含むきれいなガラス管中に据えられた。との棒は、その溶液中において室温で約5分間培養された。

【0103】

培養に続いて、化合物IIの溶液中の基材が、化合物IIに存在する光反応性基を活性化し、ベースコートとして棒表面にそれを結合させるために、ドープされた水銀蒸気灯を含むDymax投光器(モデル番号2000EC、Dymax Corporation、Torrington、コネチカット州)で照明された。その棒が、棒の位置において330～340nmの波長範囲で1～1.5mW/cm<sup>2</sup>の強度で3分間照明された。紫外線硬化の後、その棒が、グラフト重合の前に、脱イオン水中で約30秒間リノスされた。

【0104】

化合物IIのベースコートでの棒のコーティングに続いて、その棒は、10mlガラス注射器(Micro-mate<sup>TM</sup>、ルアーロック付きの互換可能な皮下注射器、Pupper and Sons, Inc.)中に含まれたアクリルアミド(0～10%、Aldrich)およびAMPS(0～10%、AMPS 2405モノマー、塩溶液、Lubrizol)の混合物8.0mlに据えられた。モノマー混合物と基材が、注射器の底部から発泡する窒素ガスを使って10分間脱酸素化された。モノマー溶液の窒素による10分間の散気の後、EFOS紫外線灯が注射器の頭頂部に据えられた。

【0105】

10

20

30

40

50

窒素ガスがモノマー溶液を通過して泡立てられた間に、溶液がEFOS灯で照明された。その溶液が、ライトガイドの端部から3.0 cmの距離のところで330~340 nmの波長範囲で放射計(SEL005/NS335/W付きのIL 1400A, International Light)で測定して、10 mW/cm<sup>2</sup>の強度で150秒間照明された。UV照明への曝露後、その棒がグラフト溶液から取り出されて、いかなる未結合のモノマーも除去するためにDI水で洗浄された。

【0106】

減摩性及び耐久性

コーティングの後、その棒は実施例1で記載されたように摩擦測定によって減摩性/耐久性について評価された。表6に示された結果は、そのコーティングがコートされなかつた基材よりも基材の減摩性を改善したことを示した。その結果は、そのコーティングが耐久性のあるコーティングであることを示す15サイクルに渡る減摩性を維持したことも示していた。

【0107】

【表6】

表6  
減摩性／耐久性試験

| 基材   | サイクル1<br>摩擦力<br>(g) | サイクル15<br>摩擦力<br>(g) | 増加%<br>(サイクル<br>1～サイクル15) | 15サイクル<br>の平均<br>(g) | 力減少%<br>(コートな<br>しに比較<br>して) |
|--|---------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|------------------------------|
| ポリウレタンーコートな<br>し n=1                                     | -                   | -                    | -                         | 190.6                |                              |
| ポリウレタン 化合物II<br>1mg/ml 7%<br>アクリルアミド 3%<br>AMPS グラフト n=3 | 6.7                 | 5.9                  | -12.2                     | 5.9                  | 96.9                         |
| ポリウレタン 化合物II<br>5mg/ml 7%<br>アクリルアミド 3%<br>AMPS グラフト n=3 | 3.8                 | 3.6                  | -5.3                      | 3.6                  | 98.1                         |
| PEBAXーコートなし<br>n=2                                       | -                   | -                    | -                         | 190.3                |                              |
| PEBAX 化合物II<br>1mg/ml 7%<br>アクリルアミド 3%<br>AMPS グラフト n=3  | 11.9                | 17.5                 | 47.1                      | 14.3                 | 92.3                         |
| PEBAX 化合物II<br>5mg/ml 7%<br>アクリルアミド 3%<br>AMPS グラフト n=3  | 7.1                 | 8.0                  | 12.7                      | 7.5                  | 96.1                         |
| シリコーンーコートなし<br>n=3                                       | -                   | -                    | -                         | 157.6                | -                            |
| シリコーン 化合物II<br>1mg/ml 7%<br>アクリルアミド 3%<br>AMPS グラフト n=3  | 21.2                | 20.1                 | -5.2                      | 19.8                 | 92.1                         |

10

20

30

40

【0108】

バクテリア付着

モノマーーグラフトされたPU棒についてのバクテリア付着試験が、実施例1に記載されたように評価された。表7におけるバクテリア付着の結果は、得られたグラフトコーティングが、コートされなかった表面に比較して、試験された3種の生物に対して有意に低い付

50

着性を有したことを見ている。

【0109】

【表7】

表7

バクテリア付着評価

| 基材コーティング  | 生物          | コートなしに比較した減少% (n=6) |
|---|-------------|---------------------|
| ポリウレタン 化合物II 1mg/ml<br>7% アクリルアミド 3%<br>AMPS グラフト n=6 | S. エピデルミディス | 96.3                |
| ポリウレタン 化合物II 1mg/ml<br>7% アクリルアミド 3%<br>AMPS グラフト n=6 | C. アルビカンス   | 97.3                |
| ポリウレタン 化合物II 1mg/ml<br>7% アクリルアミド 3%<br>AMPS グラフト n=6 | P. ミラビリス    | 99.3                |
| PEBAX 化合物II 1mg/ml<br>10% AMPS n=6                    | S. エピデルミディス | 97.7                |
| PEBAX 化合物II 1mg/ml<br>7% アクリルアミド 3%<br>AMPS グラフト n=6  | C. アルビカンス   | 99.0                |
| PEBAX 化合物II 1mg/ml<br>10% AMPS グラフト n=6               | P. ミラビリス    | 96.0                |
| シリコーン 化合物II 1m/ml<br>7% アクリルアミド<br>3% AMPS グラフト n=6   | S. エピデルミディス | 78.3                |

10

20

30

40

【0110】

実施例6

化合物IIと共にアクリルアミド / AMPS の適用によるPEBAXの表面改質

PEBAX棒 (Medical Profiles, Inc.) が実施例5に記載されたようにコートされた。減摩性 / 耐久性及びバクテリア付着性についての結果が表6及び表7にそれぞれ示されている。PEBAX上のグラフトコーティングが減摩性 / 耐久性の両方を改善し、バクテリア付着性を有意に低下させた。

【0111】

実施例7

50

化合物IIと共にアクリルアミド/AMPSの適用によるシリコーンゴム(SR)の表面改質

シリコーンゴム(SR)の棒が得られて、実施例5に記載されたようにコートされた。減摩性/耐久性及びバクテリア付着性についての検討の結果が表6及び表7にそれぞれ示されている。SR上でのコーティングの結果が、コートされなかった基材よりも改良された減摩性/耐久性を再度示し、そして得られたグラフトコーティングがコートされなかった表面に比較して試験された3種の生物に対して有意に低い接着性を有していた。

【0112】

実施例8アクリルアミド/AMPSと化合物IIでコートされたLDPEの表面改質と血液適合性の解析

低密度ポリエチレンディスクが、実施例5に記載されたように化合物IIで予備コートされ、そしてアクリルアミド/AMPSでグラフトコートされた。コーティングの後、そのディスクは、前(実施例4)に記載されたように、血小板付着、フィブリノーゲン結合、及び第XIIa因子の生成を含む生体外での血液適合特性について評価された。表8~10に示された結果は、化合物IIで予備コートされたポリエチレン上のアクリルアミド/AMPSでのグラフトが、生体外評価で血液適合特性を有していたことを示している。

【0113】

【表8】

表8

## 血小板付着

10

20

30

| サンプル   | 血小板カバー%<br>(n=3) | 標準偏差<br>(SD) | 減少%<br>(コートなしに<br>比較して) |
|--|------------------|--------------|-------------------------|
| コートなし 実施例1                                   | 62.3             | 3.1          | -                       |
| 化合物II, 1mg/ml 7/3 アクリル<br>アミド/AMPS グラフト 実施例1 | 0.3              | 0.3          | >99                     |
| コートなし 実施例2                                   | 54               | 10.4         | -                       |
| 化合物II, 1mg/ml 7/3 アクリル<br>アミド/AMPS グラフト 実施例2 | 0.06             | 0            | >99                     |

【0114】

40

【表9】

表9

## フィブリノーゲン結合

| サンプル                                    | 平均±SD<br>(650nmでの吸光度) n = 3 | 減少%<br>(コートなしに比較して) |
|---|-----------------------------|---------------------|
| コートなし                                   | 0.294±0.024                 | -                   |
| 化合物Ⅱ 1mg/ml 7/3<br>アクリルアミド/AMPS<br>グラフト | 0.095±0.019                 | 68                  |

10

20

【0115】

【表10】

表10

## 第XIIa因子の生成

| サンプル                                 | 接触活性化<br>(mOD/分) n = 3 | 減少%<br>(正の対照に比較して) |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------|
| LDPE (負の対照)                          | 0                      | 100                |
| ガラス (正の対照)                           | 1.73                   | -                  |
| 化合物Ⅱ 1mg/ml 7/3<br>アクリルアミド/AMPS グラフト | 0.38                   | 78.0               |

30

40

【0116】

## 実施例9

化合物I又は化合物IIで予備処理されアクリルアミド/AMPSでコートされたLDPEの表面改質と血液適合性の解析

低密度ポリエチレン棒が、実施例4及び実施例8において前に記載されたように化合物I又は化合物IIでそれぞれ予備コートされた。予備処理の後、その棒が実施例5に記載されたようにアクリルアミド/AMPSでグラフトコートされ、そして以下に記載されるように血小板付着と活性化血凝固について評価された。

【0117】

## 放射線標識された血小板付着と活性化凝固時間の評価

新鮮な牛血が公設畜殺場から入手されて、ヘパリンを含有する折畳式容器に収集された

50

。ヘパリンの最終濃度は 1 . 5 U / m l であった。各実験毎に、10 リットルの血液が集められて、3 . 3 リットルの部分 3 個に分けられた。試験サーキットは、試験棒が挿入された 3 / 8 インチ ( 1 c m ) 試験管を含み、エポキシで密封された。1 実験当り 4 個の棒と 8 個の反復試験片があった。1 実験当り 4 個の棒のうちで、3 個がコートされたサンプルであり、1 個がコートされない対照であった。その棒は、再循環導管内に据えられて、37 に維持された。バイパスローラーポンプの補助で、ループ内の血液流れが行われた。その流れの速度は、15 c m / 秒の平均速度を与える 640 m l / 分であった。同一の試験条件下で、三つの試験サーキットが同時に作動された。三つのサーキットにおける血流循環は 75 分間維持された。実験が停止された時、その棒が試験サーキットから注意深く回収され、試験されて、そしてデジタルカメラで撮影された。棒上における血栓症が評価された。  
10

#### 【 0 1 1 8 】

血栓症を評価するために、実験の開始前に、自己血液からの血小板が<sup>111</sup>インジウムで放射線ラベルされた。10 リットルプールから採取された 255 m l の血液に 45 m l の acid citrate dextrose ( A C D ) を添加した後、その血液が 350 G で 15 分間遠心分離された。これは遠心分離管の底部の赤い細胞の沈降を生じた。ピペットを使用して、多血小板血漿 ( P R P ) を含む上澄が、沈降赤色細胞から他の空の遠心分離管中に分離された。分離された P R P が次いで 850 G で 15 分間遠心分離された。これで、ペレットを形成するための試験管の底に血小板が沈降した。血小板の無い上澄血漿のデカンテーション後、試験管の底にある血小板が、2 m l の A C D 塩水溶液 ( 5 % A C D ( v / v ) ) 中に血小板ペレットをゆっくりリスワーリングすることによって懸濁された。放射性ラベル -<sup>111</sup>インジウムオキシムが次いでその懸濁した血小板に加えられて、37 で 30 分間培養された。放射性ラベルされた血小板が血液に戻して加えられた。回収された棒は、写真撮影の後、小さい部分 ( 各々 2 ~ 3 c m ) に切断されて、ガンマカウントのための小びんに据えられた。  
20

#### 【 0 1 1 9 】

【表11】

表11

% CPM (放射性ラベルされた血小板の1分当たりのカウント) 及びACT (活性化凝固時間)

| 実験      | コートなし | 化合物Ⅱ 7/3<br>グラフト | 化合物Ⅰ 7/3<br>グラフト | ACT |    |
|---------|-------|------------------|------------------|-----|----|
| 1       | 13.78 | 6.05             | 14.22            | 250 | 10 |
| 2       | 96.48 | 0.51             | 1.75             | 251 |    |
| 3       | 88.16 | 4.40             | 3.10             | 237 |    |
| 4       | 62.56 | 8.68             | 12.62            | 309 |    |
| 5       | 52.65 | 11.72            | 11.25            | 296 |    |
| 6       | 77.93 | 5.45             | 4.32             | 287 | 20 |
| 7       | 89.57 | 0.19             | 7.70             | 284 |    |
| 8       | 98.89 | 0.23             | 0.51             | 306 |    |
| 平均      | 72.50 | 4.65             | 6.93             | 278 |    |
| 標準偏差    | 28.73 | 4.23             | 5.27             | 28  |    |
| 実験1を除いて |       |                  |                  |     |    |
| 平均      | 80.89 | 4.45             | 5.89             | 281 | 30 |
| 標準偏差    | 17.50 | 4.53             | 4.72             | 27  |    |

## 【0120】

これらの結果は、化合物Ⅰ及び化合物ⅠⅠの両方がアクリルアミドとAMPsのモノマー混合物でグラフトに好結果の先駆体として貢献したことを見ている。得られたコーティングは、血液適合性能においてコートされなかったPE材料より統計的な改良を示した。

## 【0121】

## 実施例10

アクリルアミド又はメトキシポリエチレングリコール(PEG)1000モノメチルメタクリレート(MMA)の化合物Ⅲでの適用によるシリコーンゴム(SR)の表面改質

化合物Ⅲの構造による試薬が、米国特許第5,714,360号の実施例2に記載された方法で準備された。

## 【0122】

コーティング溶液が、D.I.水中に化合物Ⅲを0.5mg/mlで溶解して調整された。シリコーンのコンタクトレンズが、2mlの化合物Ⅲコーティング溶液を含むアルミ

ニウム蓋付き小びん内に据えられた。そのレンズが化合物IIIコーティング溶液中で約5分間培養された。培養に引き続いて、化合物III溶液中のシリコーンが、そのレンズの位置において1~1.5mW/cm<sup>2</sup>(330~340nmの波長)のUV出力を有するDymax(登録商標)投光器の下に置かれた。そのシリコーンはUV灯のもとに1分間置かれた。次いでそのシリコーンがUV灯から取り出されて、軽くたたかれて、そしてUV灯のもとに戻されさらに1分間追加された。そのレンズはリーンスされ、アクリルアミド又はPEG1000でグラフトする前にDI水中に据えられた。

## 【0123】

化合物IIIのベースコートの後、そのシリコーンが、20mlのFortunaブランド注射器中の、12%メトキシPEG1000MMA溶液(DI水中)又は10%アクリルアミド溶液(DI水中)8mlの中に据えられた。グラフト溶液中のシリコーン装置が、注射器の底部から泡立つ窒素ガスを使用して10分間脱酸素化された。窒素使用の10分間の散気の後、EFOS紫外線灯が注射器の頭頂部に据えられた。窒素ガスがまだ溶液を通って発泡している最中にEFOS灯が1~10分間点灯された。EFOS灯のUV強度は、溶液面において320~390nmのフィルターを使用して、4~6mW/cm<sup>2</sup>であった。

## 【0124】

脱イオン水下でのレンズの広範囲な洗浄、及び親指と人差し指の間でその表面を擦る(約30秒間)ことが、PEGとアクリルアミドの両方をグラフトされたレンズにおける強い接着性と減摩性層を示した(表12参照)。

## 【0125】

## 【表12】

10

20

表12

ポリエチレングリコールグラフト及びアクリルアミドグラフトのコンタクトレンズ

| コーティング                                    | 観察一指でのこすり                         |
|---|-----------------------------------|
| 化合物III 0.5mg/ml 12%<br>メトキシPEG1000MMAグラフト | 非常によくすべり耐久性あり、シリコーンの<br>膨潤が少ないか無し |
| 化合物III 0.5mg/ml 10%<br>アクリルアミドグラフト        | 非常によくすべり耐久性あり、シリコーン<br>材料が膨潤      |

30

## 【0126】

## 実施例11

化合物II/Aクリルアミド-AMPsでグラフトコートされたPEBAX棒と光架橋可能な光ポリマーでグラフトコートされたPEBAX棒のコーティング厚みの比較

PEBAX棒(Medical Profiles, Inc.)が、実施例6で記載されたように化合物IIとアクリルアミド/AMPsでグラフトコートされ、または、光ポリビニルピロリドン(SurModics Product PV05)、ポリビニルピロリドン(Kollidon 90F, BASF)、光ポリアクリルアミド(SurModics Product PA05)、及びエチレンビス(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム)ジプロミド(SurModics Product PR03)からなる「PhotoLink」カクテルでコートされた。コートされなかった基材のサンプルと共に、コートされたサンプルは、走査型電子顕微鏡(SEM)と原子間力顕微鏡(AFM)で試験された。

## 【0127】

40

50

S E M 解析は、電界放射型電子銃を備えた機器日立 S - 800 を使って実施された。P E B A X のコートされた棒は、棒の端部に鋭い先端を設けるために、先ずかみそり刃によつて 45 度の角度で薄切りにされた。その先端の面は、次いでダイアモンドナイフを備えた Leica Ultramicrotome を使って 90 度で薄切りにされた。このプロセスは薄切りプロセスにおけるせん断応力を低減させて、コーティングと基材の両方を含んだ先端部上に平坦な面を形成した。そのサンプルが 5 nm の白金でスパッターコートされた後、ミクロトームで切断された面の像が S E M で形成された。

#### 【 0 1 2 8 】

このプロセスを使って、PhotoLink コーティングが、約 500 nm (0.5 μm) のコーティング厚みで、目に見えるようになった。その結果は、厚みが 0.2 ~ 1 μm の範囲にある他の PhotoLink コーティングと一致する。但し、グラフトコーティングはこのプロセスを使用して見えはしなかった。グラフトコーティングのコーティング厚みが、ここに記載された特定の方法の解決策より下に沈んでいるに違いないと結論付けられた。経験によれば、この方法は 50 ~ 100 nm よりも厚いコーティングを像に出来るが、50 ~ 100 nm よりも薄いコーティングを像に出来ない。それ故、控えめな推定としては、グラフトコーティングが約 100 nm よりも薄かった。

#### 【 0 1 2 9 】

原子間力顕微鏡 (AFM) の結果は S E M の結果を立証している。表面粗さについての AFM 解析が、Digital Instruments 3100 AFM を使って、コートされなかつたサンプル、グラフトコートされたサンプル、及び PhotoLink コートされたサンプルについて実施された。P E B A X 棒が AFM に設置され、解析中にコーティングが破損されるのを防ぐために、各サンプル上の 25 μm<sup>2</sup> の面が「タッピングモード」(tapping mode) を使って試験された。

#### 【 0 1 3 0 】

未コート P E B A X 棒は、最も高いピークと最も低いくぼみの間の差が約 200 nm である粗さを有する。グラフトコーティングでコートすると、小さい粗さが見えなくなり、大きな粗さのならされた形だけが残る。言い換えれば、グラフトコーティングでのコートで、表面の凹凸模様がより滑らかになり「砂丘地」(sand dune) 型の凹凸模様のように見える。その結果は、コーティング厚みが 10 nm より厚いが、200 nm のくぼみの測定に対するピークよりも目立つて薄いことを示唆している。かくして、AFM の結果は電子顕微鏡の結果 (100 nm より薄いコーティング厚み) を立証している。PhotoLink コーティングでのコートでは、PhotoLink コーティングが基材の最も粗い部分 (200 nm) よりも厚く、P E B A X 表面の粗さを覆い尽すので、P E B A X 基材で現れた粗さの全てが見えなくなつた。

#### 【 0 1 3 1 】

グラフトコートされた表面が減摩性と血液適合性の両方を呈するので、そのコーティングが非常に薄く 100 nm 以下の厚さを示すと考えられ得る。

#### 【 図面の簡単な説明 】

#### 【 0 1 3 2 】

図 1 は、ここに記載された垂直挟持法による摩擦測定を実施するための装置の概略図である。

10

20

30

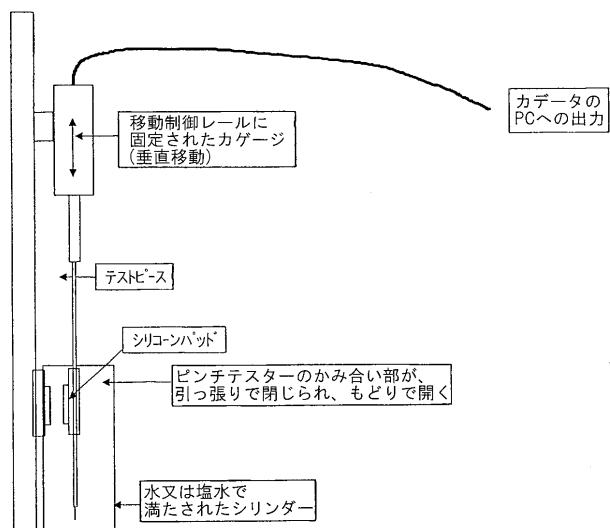
30

40

【図1】

Figure 1

垂直挟持法による摩擦測定



## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT   |  | International application No.<br>PCT/US02/41143   |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |
|---|--|---|------------|--|-----------------------|---|---|------|---|--|--|-----|--|---|---|--|--|-----|--|---|---|--|-------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(7) : B05D 1/36, 3/06, 1/00; C07C 309/42; A61L 29/00, 31/00; C08F 2/26<br>US CL : 427/2.1, 2.3, 2.25, 2.28, 231, 2.24, 409; 623/1<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |   |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>U.S. : 427/2.1, 2.3, 2.25, 2.28, 231, 2.24, 409; 623/1  |  |   |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |
| 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)<br>Please See Continuation Sheet   |  |   |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 01/21326 A1 (SWAN et al) 29 March 2001 (29.03.2001), entire.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-42</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6,221,425 B1 (MICHAL et al) 24 April 2001 (24.04.2001), abstract, col. 4, line 14, col. 5, lines 18-23.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-3, 5-7, 9, 11, 13-16, 18-25, 27-29, 31-33, 36, 38, 40-41</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">---</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">4, 8, 10, 12, 17, 26, 30, 34-35, 37, 39, 42</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6,096,369 A (ANDERS et al) 01 August 2000 (01.08.2000), abstract, col. 5, lines 5, 22, 50, col. 6, lines 6-9, col. 7, line 13, col. 8, line 12, col. 9.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-3, 5-7, 9, 11, 13-16, 18-25, 27-29, 31-33, 36, 38, 40-41</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">---</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">4, 8, 10, 12, 17, 26, 30, 34-35, 37, 39, 42</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-----</td> </tr> </tbody> </table> |  |   | Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X | WO 01/21326 A1 (SWAN et al) 29 March 2001 (29.03.2001), entire. | 1-42 | X | US 6,221,425 B1 (MICHAL et al) 24 April 2001 (24.04.2001), abstract, col. 4, line 14, col. 5, lines 18-23. | 1-3, 5-7, 9, 11, 13-16, 18-25, 27-29, 31-33, 36, 38, 40-41 | --- |  | 4, 8, 10, 12, 17, 26, 30, 34-35, 37, 39, 42 | X | US 6,096,369 A (ANDERS et al) 01 August 2000 (01.08.2000), abstract, col. 5, lines 5, 22, 50, col. 6, lines 6-9, col. 7, line 13, col. 8, line 12, col. 9. | 1-3, 5-7, 9, 11, 13-16, 18-25, 27-29, 31-33, 36, 38, 40-41 | --- |  | 4, 8, 10, 12, 17, 26, 30, 34-35, 37, 39, 42 | Y |  | ----- |
| Category *  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.   |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |
| X   | WO 01/21326 A1 (SWAN et al) 29 March 2001 (29.03.2001), entire.  | 1-42  |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |
| X   | US 6,221,425 B1 (MICHAL et al) 24 April 2001 (24.04.2001), abstract, col. 4, line 14, col. 5, lines 18-23.   | 1-3, 5-7, 9, 11, 13-16, 18-25, 27-29, 31-33, 36, 38, 40-41  |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |
| ---   |  | 4, 8, 10, 12, 17, 26, 30, 34-35, 37, 39, 42   |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |
| X   | US 6,096,369 A (ANDERS et al) 01 August 2000 (01.08.2000), abstract, col. 5, lines 5, 22, 50, col. 6, lines 6-9, col. 7, line 13, col. 8, line 12, col. 9. | 1-3, 5-7, 9, 11, 13-16, 18-25, 27-29, 31-33, 36, 38, 40-41  |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |
| ---   |  | 4, 8, 10, 12, 17, 26, 30, 34-35, 37, 39, 42   |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |
| Y   |  | -----   |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |
| <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:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"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<br>11 March 2003 (11.03.2003)   |  | Date of mailing of the international search report<br>28 MAR 2003   |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Commissioner of Patents and Trademarks<br>Box PCT<br>Washington, D.C. 20231<br>Facsimile No. (703)305-3230  |  | Authorized officer<br>Jennifer Kolb Michener<br><br>Telephone No. 703-308-0661 |            |  |                       |   |   |      |   |  |  |     |  |   |   |  |  |     |  |   |   |  |       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/41143

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:**  
EAST  
search terms: photoinitiator, monomer, graft, polymerize, medical device

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | F I            | テーマコード(参考) |
|--------------------------|----------------|------------|
| C 0 8 J 7/04             | A 6 1 L 29/00  | Z          |
| // C 0 8 L 101:00        | A 6 1 L 31/00  | Z          |
|                          | A 6 1 M 29/00  |            |
|                          | C 0 8 J 7/04   | C E R U    |
|                          | C 0 8 J 7/04   | C E Z      |
|                          | C 0 8 L 101:00 |            |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 チャッパ, ラルフ エー.  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55372, プライアー レイク, スール レーン 6260

(72)発明者 スタック, ショーン エム.  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55024, ファーミントン, フィールドクロスト アベニュー 16  
975

(72)発明者 エイモス, リチャード エー.  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55418, セント アンソニー, スカイクロフト サークル 34  
37

(72)発明者 エバーソン, テレンス ピー.  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55123, イーガン, カントリー コート 560

(72)発明者 チュドジック, スティーブン ジェイ.  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55102, セント ポール, ヘザー ブレイス 11

(72)発明者 スワン, デイル ジー.  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55426, セントルイス パーク, パーカー ロード 1856

(72)発明者 ダケット, ピーター エイチ.  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55439, エディナ, ペウト ドライブ 6813

F ターム(参考) 4C081 AB05 AB06 AB12 AB22 AB23 AB32 AB33 AB34 AB35 AC06  
AC08 BA02 BA03 BA14 BB02 BB05 CA012 CA021 CA031 CA041  
CA051 CA052 CA062 CA072 CA081 CA082 CA091 CA102 CA151 CA161  
CA162 CA171 CA181 CA182 CA201 CA211 CA231 CA232 CA271 CA281  
CC03 DA01 DA03 DC03 DC05 DC06 EA05 EA06 EA14  
4C167 AA01 AA41 AA50 BB05 CC09 FF01 FF05 GG01 GG16 HH14  
HH16  
4D075 BB92Z CA09 CA31 CA37 CA42 DA04 DA06 DA10 DA11 DA17  
DA19 DA20 DA23 DA25 DB32 DB35 DB36 DB37 DB38 DB39  
DB40 DB43 DB45 DB46 DB47 DB48 DB50 DB52 DB53 DB54  
DC16 DC30 EA21 EB14 EB20 EB22 EB24 EC07 EC37  
4F006 AA12 AA15 AA17 AA18 AA22 AA32 AA33 AA34 AA35 AA36  
AA37 AA38 AA39 AA42 AB24 BA09 BA10 BA17