(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6454325号
(P6454325)

(45)発行日　平成31年1月16日(2019.1.16)　(24)登録日　平成30年12月21日(2018.12.21)

(51)Int.Cl.		F I		
C08F 299/02	(2006.01)	C08F	299/02	
C08F 20/36	(2006.01)	C08F	20/36	
C08F 20/60	(2006.01)	C08F	20/60	
A61L 31/10	(2006.01)	A61L	31/10	
A61L 29/08	(2006.01)	A61L	29/08	100

請求項の数 13　(全 47 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-509536 (P2016-509536)
(86)(22)出願日　平成26年4月28日 (2014.4.28)
(65)公表番号　特表2016-526060 (P2016-526060A)
(43)公表日　平成28年9月1日 (2016.9.1)
(86)国際出願番号　PCT/GB2014/000164
(87)国際公開番号　WO2014/174237
(87)国際公開日　平成26年10月30日 (2014.10.30)
審査請求日　平成29年4月21日 (2017.4.21)
(31)優先権主張番号　61/816,519
(32)優先日　平成25年4月26日 (2013.4.26)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(73)特許権者　313005123
バイオインタラクションズ・リミテッド
ＢｉｏＩｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ　Ｌｔｄ
英国アールジー６・６ビーゼット、バークシャー、レディング、ホワイトナイツ・ロード、アーリー・ゲイト、ユニバーシティ・オブ・レディング、サイエンス・アンド・テクノロジー・センター
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100084146
弁理士　山崎　宏
(74)代理人　100156122
弁理士　佐藤　剛

最終頁に続く

(54)【発明の名称】生物活性被覆

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ポリマー、抗血栓剤および抗菌剤を含む化合物であって、前記抗血栓剤および前記抗菌剤が、前記ポリマーに含まれる重合したビニル基、アリル基、メタクリラート基、アクリラート基またはそれらの組合せと、連結基を介してまたは介さずに、共有結合している化合物。

【請求項２】

前記ポリマーは架橋を含まない、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

前記抗菌剤がグアニジン基または第四級アンモニウム塩を含む、請求項１または請求項２に記載の化合物。

【請求項４】

前記抗血栓剤および前記抗菌剤のどちらかまたは両方がポリエチレンオキシド基を含む前記連結基により前記ポリマーに共有結合しているペンダント状基である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５】

前記抗血栓剤が、多糖、グリコサミノグリカン、ワルファリン、ヒルジン、ヘパリン基、ヒアルロン酸基またはそれらの組合せを含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】

前記抗血栓剤が、ヘパリン誘導体、ヘパリンアミン、ヘパリン塩、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリンメタクリラート、ヘパリン第四級アンモニウム塩複合体メタクリラート、ヘパリンメタクリラート塩またはヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラートであるヘパリン基を含む、請求項５に記載の化合物。

【請求項７】

前記グアニジン基が、グアニド誘導体、グアニジン誘導体、ビグアニド基、ビグアニド誘導体、ポリアミノプロピルビグアニド基、ポリ（ヘキサメチレンビグアニド）基、ポリ（ヘキサメチレンビグアニド）誘導体基、クロルヘキシジン基またはクロルヘキシジン誘導体基を含む、請求項３に記載の化合物。

【請求項８】

前記ポリマーにおける前記抗血栓剤部分の数の、前記抗菌剤部分の数に対する比率が約１：３～約１：２５である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

前記ポリマーに共有結合する滑沢基および／または付着防止基をさらに含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

Ｎ－ビニルピロリドン基および／もしくはグリセロールメタクリラート基を含む滑沢剤ならびに／またはメタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、２－（（２－（メタクリロイルオキシ）エチル）ジメチルアンモニオ）エチル２－メトキシエチルホスファート、２－（（２－（メタクリロイルオキシ）エチル）ジメチルアンモニオ）プロピル２－メトキシエチルホスファートもしくはそれらの組合せのうちの１つもしくは複数を含む付着防止化合物とブレンドされた、請求項１～９のいずれか一項に記載される化合物を含むポリマー被覆。

【請求項１１】

請求項１～９のいずれか一項に記載される化合物を含む被覆または請求項１０に記載される被覆を有する医療デバイス。

【請求項１２】

抗菌剤と抗血栓剤との混合物を重合することを含む、ポリマーを製造するための方法であって、前記抗菌剤が、共有結合した抗菌性化合物と第１の重合可能な基とを伴う第１の骨格前駆体を含み、かつ前記抗血栓剤が、共有結合した抗血栓性化合物と第２の重合可能な基とを伴う第２の骨格前駆体を含み、これにより請求項１～９のいずれか一項に記載される化合物を製造する、方法。

【請求項１３】

滑沢基および／または付着防止基を、連結基および第３の重合可能な基を含む第３の骨格前駆体と反応させて、添加剤を形成すること、ならびに

前記添加剤を重合前の前記混合物と混合すること

をさらに含む、請求項１２に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本技術分野は、抗菌性かつ抗血栓性のポリマー、該ポリマーを含有する化合物、被覆および材料、ならびに該ポリマーを用いて作製される物品または該ポリマーにより被覆される物品、および該ポリマーを作製する方法に関連する。

【背景技術】

【０００２】

近年、抗菌性材料は、様々な表面のための被覆として、とりわけ医療用途で使用される被覆として広範囲に使用されてきた。これらの被覆は、感染に基づく合併症の可能性を低下させている。付着防止性材料もまた、これらの表面を被覆し、デバイス関連合併症の可能性を低下させるために使用されてきた。

【発明の概要】

【０００３】
様々な物品を被覆することができ、かつ高まった抗菌性および低下した血小板付着を与えることができるポリマー材料が本明細書中に記載される。これらのポリマー材料は、様々な医療デバイスを作製するために、または被覆するために使用することができる。本発明の実施形態には、同じポリマー骨格に結合する抗菌性部分および抗血栓性部分を含むポリマー、または抗菌性部分を伴うポリマーと、抗血栓性部分を伴うポリマーとを含むポリマーブレンド物が含まれる。
【０００４】
本発明は、抗菌性成分および抗血栓性成分の両方を含むポリマーであって、驚くべきことに、これらの個々の成分がそれらの機能性において相互に排他的ではなく、それにより、高まった抗菌活性を与えることが見出されるポリマーを提供するという課題に対処する。本明細書中に記載されるポリマーおよびポリマーブレンド物は、とりわけグラム陰性細菌（例えば、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））に関して、現在使用されているポリマーを上回る驚くほどに優れた抗菌活性を有することが見出されている。
【０００５】
非血栓形成性の成分は一般には、タンパク質／血小板の結合を高めたり、または血小板を活性化したりしない性質を有することが認められる場合がある。すなわち、血餅形成を防止することは、受動的現象として見られる場合がある。これに対して、抗血栓性の成分は、能動的現象として、すなわち、（例えば）ヘパリンおよび他の多糖（グリコサミノグリカンを含む）が、血餅形成を防止することにおいて特異的な役割を果たす能動的現象として見られる場合がある。
【０００６】
より具体的には、本発明は、化合物、ポリマー被覆、医療デバイス、ポリマーを作製するための方法、およびポリマーブレンド物を提供する（添付された請求項において示されるようなものであるとともに、また、他の局面では、本明細書においてさらに記載されるようなものでもある）。
【０００７】
１つの局面において、本発明は、ポリマー、抗血栓剤および抗菌剤を含む化合物であって、抗血栓剤および抗菌剤がポリマーに共有結合する化合物を提供する。いくつかの好ましい場合において、ポリマーは、重合したビニル基、アリル基、メタクリラート基、アクリラート基またはそれらの組合せを含む場合がある。ポリマーはまた、コポリマーを含む場合がある。
【０００８】
抗血栓剤および抗菌剤のどちらかまたは両方がペンダント状基である場合がある。ペンダント状基には、ポリマーの骨格鎖に連結される基が含まれる。そのような連結が、一部分となるもの（好適な種、例えば、モノマーおよびオリゴマーなど）を共重合して、ペンダント状の基を有するより長い鎖のポリマー構造を直接に生じさせることによって、または段階的に、例えば、最初に１つのポリマー（このポリマー自体がコポリマーである場合がある）を好適な種から形成し、続いてペンダント状の官能基を連結することなどによって達成される場合がある。本発明による化合物において、抗血栓剤および抗菌剤はそれぞれが、連結基によりポリマーにそれぞれが共有結合する場合がある。いくつかの実施形態において、連結基は、ポリエチレンオキシド基、アミン基、エーテル基またはそれらの組合せを含む。
【０００９】
本発明を具体化するいくつかの化合物において、抗血栓剤が、多糖、グリコサミノグリカン、ワルファリン、ヒルジン、ヘパリン基、ヒアルロン酸基またはそれらの組合せを含む場合がある。ヘパリン基の場合、抗血栓剤は好適には、ヘパリン誘導体、ヘパリンアミン、ヘパリン塩、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリンメタクリラート、ヘパリン第四級アンモニウム塩複合体メタクリラート、ヘパリンメタクリラート塩またはヘパリンポリ

（エチレングリコール）メタクリラートを含む場合がある。
【００１０】
いくつかの実施形態において、抗菌剤がグアニジン基または第四級アンモニウム塩を含む場合がある。好ましいグアニジン基は、グアニド誘導体、グアニジン誘導体、ビグアニド基、ビグアニド誘導体、ポリアミノプロピルビグアニド基、ポリ（ヘキサメチレンビグアニド）基、ポリ（ヘキサメチレンビグアニド）誘導体基、クロルヘキシジン基またはクロルヘキシジン誘導体基を含む場合がある。
【００１１】
本発明の化合物、ポリマーおよび方法において、ポリマーにおける抗血栓剤部分の数の、抗菌剤部分の数に対する比率（すなわち、それらのモル比）が、有用には約１：３～約１：２５である場合があり、または約１：６～約１：２０である場合がある。
【００１２】
本発明の化合物は、ポリマーに共有結合する滑沢基および／または付着防止基をさらに含む場合がある。滑沢基および付着防止基または非付着性基は、本発明が配備した適切な時間にある環境において滑剤効果または付着防止効果または非付着性効果をそれぞれ有する基である。したがって、滑沢基には、そのような基または部分を伴わない対応する化合物または被覆と比較されたとき、適切な環境において本発明の化合物または被覆の摩擦係数を低下させる基または部分が含まれる。対応する様式で、付着防止基または非付着性基により、表面への生物学的実体および／または化学的実体の沈着および付着が軽減され、または防止される。本発明はまた、本発明の化合物を含むポリマー被覆にまで及ぶ。そのようなポリマー被覆は、滑沢剤および／または付着防止化合物もしくは非付着性化合物とブレンドされた、本発明の化合物を含む場合がある。
【００１３】
本発明の好ましい実施形態において、ポリマー被覆は、Ｎ－ビニルピロリドン基および／またはグリセロールメタクリラート基を含む滑沢剤を含む場合がある。さらなる好ましい実施形態において、ポリマー被覆は、メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、２－（（２－（メタクリロイルオキシ）エチル）ジメチルアンモニオ）エチル２－メトキシエチルホスファート、２－（（２－（メタクリロイルオキシ）エチル）ジメチルアンモニオ）プロピル２－メトキシエチルホスファートまたはそれらの組合せのうちの１つまたは複数を含む付着防止化合物を含む場合がある。
【００１４】
本発明は、そのような化合物または被覆が利用される医療デバイスにまで及び、具体的には、本発明による被覆を有する医療デバイスにまで及ぶ。そのような医療デバイスには、人工血管、心臓ステント、静脈ステント、動脈ステント、腎臓ステント、尿管ステント、弁、心臓弁尖、シャント、心臓デバイス、ペースメーカー、経皮カテーテル、透析ポートまたは化学療法用ポートが含まれ得るが、これらに限定されない。そのような化合物および被覆は典型的には、使用時において生物学的環境（例えば、流体および組織など）にさらされることになるデバイスの表面に適用されるであろう。
【００１５】
本発明はさらに、抗菌剤と抗血栓剤との混合物を重合することを含む、ポリマーを製造するための方法であって、抗菌剤が、共有結合した抗菌性化合物と第１の重合可能な基とを伴う第１の骨格前駆体を含み、かつ抗血栓剤が、共有結合した抗血栓性化合物と第２の重合可能な基とを伴う第２の骨格前駆体を含む、方法にまで及ぶ。好適な場合において、上記方法はさらに、フリーラジカル開始剤を上記混合物に加えることを含む。
【００１６】
ある特定の好ましい方法において、第１の重合可能な基および／または第２の重合可能な基は、重合可能なビニル基、アリル基、メタクリラート基、アクリラート基またはそれらの組合せを含む。
【００１７】
ある特定の好ましい方法において、抗菌性化合物は、グアニド基、グアニド誘導体、ビ

グアニド基、ビグアニド誘導体、ポリアミノプロピルビグアニド基、ポリアミノプロピルビグアニド誘導体、ポリ（ヘキサメチレンビグアニド）基、ポリ（ヘキサメチレンビグアニド）誘導体基、ポリヘキサメチレングアニジン基、ポリヘキサメチレングアニジン誘導体、クロルヘキシジン基、クロルヘキシジン誘導体基または第四級アンモニウム塩を含む。

【００１８】

本発明はさらに、抗血栓性ポリマーとブレンドされた、抗菌性ポリマーを含むポリマーブレンド物であって、抗菌性ポリマーが、第１の骨格、第１の骨格に共有結合する第１の連結基、および第１の連結基に共有結合する抗菌性基を含み、かつ抗血栓性ポリマーが、第２の骨格、第２の骨格に共有結合する第２の連結基、および第２の連結基に共有結合する抗血栓性基を含む、ポリマーブレンド物を提供する。

【００１９】

本発明の方法はさらに、滑沢基および／または付着防止基を、連結基および第３の重合可能な基を含む第３の骨格前駆体である場合があるさらなる骨格前駆体と反応させて、添加剤を形成すること、ならびにこの添加剤を重合前の混合物と混合することを含む場合がある。

【００２０】

ポリマーブレンド物において、第１の骨格および／または第２の骨格は、好ましくは重合したビニル基、アリル基、メタクリラート基、アクリラート基またはそれらの組合せを含む場合がある。

【００２１】

請求項および本明細書中の記載において使用される場合、「抗血栓剤」、「抗菌剤」、「治療剤」、「滑沢剤」、「付着防止性の機能剤」などの表現における用語「剤」は、化合物自体（これには、モノマーおよびポリマーが含まれるが、これらに限定されない）だけではなく、関連のある性質を有する、化合物の相応に活性な部分（例えば、ラジカルおよび基など）にもまた及ぶ。

【図面の簡単な説明】

【００２２】

【図１】非被覆のポリウレタン、９０％ポリヘキサメチレンビグアニドポリマー：１０％ヘパリンポリマーにより被覆されたポリウレタン、および７５％ポリヘキサメチレンビグアニドポリマー：２５％ヘパリンポリマーにより被覆されたポリウレタンへの血小板付着を示す一連の光学顕微鏡法写真である。

【図２】組合せポリマー被覆、抗菌性ポリマー被覆または非被覆を含むカテーテルに関連する溶液の濁度のグラフである。

【図３】非被覆のポリウレタン、および２つのポリマーのうちの一方により被覆されたポリウレタンへの血小板付着を示す一連の光学顕微鏡法写真である。

【図４】緑膿菌を用いて検討されたときの、非被覆、抗菌性ポリマー被覆、またはヘパリンを含む組合せ被覆を含むカテーテルに関連する溶液の濁度のグラフである。

【図５】エンテロコッカス・フェカリス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃａｌｉｓ）を用いて検討されたときの、非被覆、抗菌性ポリマー被覆、またはヘパリンを含む組合せ被覆を含むカテーテルに関連する溶液の濁度のグラフである。

【図６】大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）を用いて検討されたときの、非被覆、抗菌性ポリマー被覆、またはヘパリンを含む組合せ被覆を含むカテーテルに関連する溶液の濁度のグラフである。

【図７】黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）を用いて検討されたときの、非被覆、抗菌性ポリマー被覆、またはヘパリンを含む組合せ被覆を含むカテーテルに関連する溶液の濁度のグラフである。

【図８】黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｓ）を用いて検討されたときの、非被覆、抗菌性ポリマー被覆、またはヘパリンを含む組合せ被覆を含むカテーテルに関連する溶液の濁度のグラフである。

【図９】緑膿菌を用いて検討されたときの、非被覆、抗菌性ポリマー被覆、またはヘパリンを含む組合せ被覆を含むカテーテルに関連する溶液の濁度のグラフである。
【図１０】抗菌性ポリマー、組合せポリマーまたはブレンドポリマーにより被覆された表面についての血小板付着のグラフである。
【図１１】非被覆のポリウレタンについての血小板付着を示す光学顕微鏡法である。
【図１２】組合せポリマーにより被覆されたポリウレタンについての血小板付着を示す光学顕微鏡法である。
【図１３】組合せポリマーについての経時的な表面ヘパリン活性のグラフである。
【発明の詳細な説明】
【００２３】
ポリマーは、ときにはモノマーと呼ばれるより小さい単位の繰り返しによって組み立てられる分子である。ポリマーは典型的には、モノマーを互いに化学的に反応させて、その長さが短い分子から非常に長い分子にまで及ぶことが可能である分子鎖を形成させる特別な化学的スキームによって作製される。ポリマーをより大きい材料に組み立てることが可能である。例えば、多くのポリマーが一緒に連結されてヒドロゲルを形成する場合がある。ポリマーは架橋している場合があり、または架橋を含まない場合がある。架橋は、１つのポリマー鎖を別のポリマー鎖に連結する共有結合である。
【００２４】
抗血栓性基および抗菌性基は、独立して選ばれ、かつポリマー骨格に連結されるペンダント状の基である場合がある。様々なペンダント状基がポリマー骨格に独立して連結されるであろうし、その結果、ポリマーはポリマー骨格および複数のペンダント状基を含むであろう。さらに、他のペンダント状基がポリマーに連結される場合があり、あるいは、ポリマーは抗血栓性基および／または抗菌性基のほかにペンダント状基を含まない場合がある。ポリマーの組成は一般には、平均的性質によって一般に特徴づけられ得る分子量の分布を有する。ポリマーまたはポリマー骨格は、重量において、例えば、１００ダルトンの最小値または１，０００ダルトンの最小値から、例えば、１，０００，０００ダルトンまたは１０，０００，０００ダルトンの最大値にまで及ぶ場合がある。したがって、ポリマーまたはポリマー骨格についての例示的な分子量範囲としては、１００ダルトン～１０，０００，０００ダルトン、または１，０００ダルトン～１，０００，０００ダルトンが可能である。高度に架橋したポリマーは分子量によって容易に特徴づけられない場合があるが、その場合、当該ポリマーはポリマー内のポリマー鎖および架橋度によって特徴づけられることが可能である。抗血栓性基または抗菌性基（これらはペンダント状基である場合がある）の量が自由に変更される場合があり、例えば、ペンダント状基を含む化合物全体の約０．１％（ｗ／ｗ）から約９９％（ｗ／ｗ）まで変更される場合がある。さらなる実施形態において、ポリマーの総重量に対する抗血栓性ペンダント状基の濃度（すなわち、重量割合）が少なくとも１％または少なくとも１．５％である場合があり、かつ８％以下または２０％以下である場合がある。したがって、抗血栓性基についての濃度範囲には、例えば、約１％～約２０％、または約１．５％～約８％が含まれる。さらなる実施形態において、ポリマーの総重量に対する抗菌性ペンダント状基の濃度（重量割合）が少なくとも２％または少なくとも６％である場合があり、かつ７％以下、８％以下または１０％以下である場合がある。したがって、抗菌性基についての濃度範囲には、例えば、約２％～約１０％、または約６％～約７％または８％が含まれる。当業者であれば、さらなる範囲が意図され、かつ本開示の範囲内であることを認識するであろう。技術者であれば、明示的に述べられた限界の範囲内にあるすべての値および範囲が意図されることを即座に理解するであろう。これらの範囲を達成するために、例えば、モノマー化合物が高濃度の状態から重合される場合があり、または重合のための様々な他のモノマーと混合される場合がある。あるいは、ポリマーが、ポリマー骨格としての役目をするように選択される場合があり、また、抗血栓性／抗菌性のペンダント状基により、ならびに他のペンダント状基により軽度に、または高度に修飾される場合がある。
【００２５】

図１は、１ｘ１０^{5}血小板／μｌの血小板濃縮血漿（ＰＲＰ）にさらされた後における、非被覆ポリウレタン（図１Ａ）、９０％のＰＨＭＢポリマー（ＰＨＭＢはポリヘキサメチレンビグアニドを意味する）および１０％のヘパリンポリマーのポリマーにより被覆されたポリウレタン（図１Ｂ）、ならびに７５％のＰＨＭＢポリマーおよび２５％のヘパリンポリマーのポリマーにより被覆されたポリウレタン（図１Ｃ）の血小板付着のｘ４００の倍率でそれぞれが撮影された一連の３枚の光学顕微鏡法写真（顕微鏡写真）を示す。組合せ被覆はそれぞれが血小板付着を低下させることが明らかである。

【００２６】

図２は、抗菌性ポリマーまたは組合せポリマー（抗菌性＋ヘパリン）のどちらかにより被覆され、緑膿菌を用いて検討された血液透析カテーテルについてのバイオフィルム媒介濁度を示すグラフである。具体的には、図２は、組合せポリマーにより被覆された基体（組合せポリマー３３により被覆された基体（Ａとして示される）および組合せポリマー４６により被覆された基体（Ｂとして示される））、抗菌性ポリマーにより被覆された基体（Ｃとして示される）、および非被覆の基体（Ｄ）に関連する溶液の濁度を示す。

（Ａ）低ヘパリンの組合せポリマーにより被覆されたＤｕａｌ　Ｌｕｍｅｎ　１４Ｆｒポリウレタン製透析カテーテル

（Ｂ）高ヘパリンの組合せポリマーにより被覆されたＤｕａｌ　Ｌｕｍｅｎ　１４Ｆｒポリウレタン製透析カテーテル

（Ｃ）抗菌性ポリマーにより被覆されたＤｕａｌ　Ｌｕｍｅｎ　１４Ｆｒポリウレタン製透析カテーテル

（Ｄ）非被覆のＤｕａｌ　Ｌｕｍｅｎ　１４Ｆｒポリウレタン製透析カテーテル

【００２７】

基体が細菌供給源により処理され、基体には、細菌が表面に付着するための適切な量の時間が与えられ、その後、基体はすすがれる。その後、処理された基体は溶液に入れられ、細菌が増殖させられる。設定された期間の後、溶液の光学密度（ＯＤ）が測定される。より大きいＯＤは、より多くの細菌が溶液に存在しており、したがって、より多くの細菌が基体表面に存在していたことを示している。組合せポリマーは、非被覆の基体と、抗菌性のみのポリマーにより被覆された基体との両方を覆うＰ．　ａｅｒｉｇｉｎｏｓａに関する抗菌性における有意な改善をもたらすことが図２において認めることができる。

【００２８】

図３は、１ｘ１０^{5}血小板／μｌのＰＲＰにさらされた後で図２において試験されるような、非被覆ポリウレタン（図３Ａ）、組合せポリマー３３により被覆されたポリウレタン（図３Ｂ）、および組合せポリマー４４により被覆されたポリウレタン（図３Ｃ）の血小板付着の一連の３枚の光学顕微鏡法写真（顕微鏡写真、ｘ４００）である。組合せ被覆は、血小板付着を低下させることが認められる。

【００２９】

実施例１は抗血栓性モノマーの合成を記載する。一般には、重合可能な基（例えば、メタクリラート）を連結基（例えば、ポリ（エチレングリコール））とともに含むモノマー（例えば、ポリ（エチレングリコール）メタクリラート）が活性化され、その後、典型的には活性な形態（例えば、塩など）での所望される抗血栓性基と混合される。その後、モノマーは精製される。実施例１におけるプロセスと類似するプロセスが、実施例４～６、３９および４３における抗菌性モノマーを作製するために使用される。

【００３０】

実施例２は、官能基を保護するために、またはモノマーの溶解をより容易にするために必要である場合に、抗血栓性モノマーを複合体化するためのプロセスを記載する。このようなモノマー／ポリマーは、実施例３に記載されるように脱複合体化することができる。

【００３１】

実施例７は、組合せポリマーを合成するためのプロセスを記載する。一般には、抗血栓性モノマーまたは抗菌性モノマーが１つまたは複数のコモノマーと混合され、脱気され、反応温度に加熱される。その後、重合開始剤が加えられ、続いて、加えられていない抗血

栓性モノマーまたは抗菌性モノマーが加えられる。反応は、ある決められた量の時間にわたって進行させられ、その後、停止される。その後、生じたポリマーが精製される。実施例７におけるプロセスと類似するプロセスが、実施例８～１４、４０および４４における組合せポリマーを作製するために使用される。

【００３２】

実施例１５は、抗菌性ポリマーを合成するためのプロセスを記載する。一般には、抗菌性モノマーが１つまたは複数のコモノマーと混合され、脱気され、反応温度に加熱される。その後、重合開始剤が加えられる。反応は、所望される粘度に達するまで進行させられ、その後、停止される。その後、生じたポリマーが精製される。実施例１５におけるプロセスと類似するプロセスが、実施例１６における抗菌性ポリマーを作製するために使用される。

【００３３】

実施例１７は、抗血栓性ポリマーを合成するためのプロセスを記載する。一般には、抗血栓性モノマーが１つまたは複数のコモノマーと混合され、脱気され、反応温度に加熱される。その後、重合開始剤が加えられる。反応は、所望される粘度に達するまで進行させられ、その後、停止される。その後、生じたポリマーが精製される。実施例１７におけるプロセスと類似するプロセスが、実施例１８～２０における抗血栓性ポリマーを作製するために使用される。

【００３４】

実施例２１～２７は、基体を、熱硬化、ＵＶ効果および浸漬被覆を使用してポリマー被覆により被覆するための可能なプロセスを記載する。

【００３５】

実施例２８は、被覆された基体の抗菌性を試験するための方法を記載する。一般には、試験片が、（タンパク質付着などを可能にするための）特定の培地（例えば、血漿、血液または尿など）に所定の時点にわたってさらされ、その後、試験片が洗浄され、その後、試験プロトコルに移される。試験プロトコルにより、デバイスは、生きている微生物と効果的にインキュベーションされ、デバイスは、洗浄されて「溶液に存在する細菌」が除かれ、活性な成分には、「殺す」ための十分な時間が与えられ、その後、デバイスは成長培地に移された。この場合、成長培地において、デバイス表面の生菌微生物が溶液中の娘細胞に増殖し、したがって、その後に光学密度によって測定することができる成長培地の濁度を増大させるであろう。

【００３６】

実施例２９は、基体の血小板付着を試験するための方法を記載する。一般には、試験片が、（タンパク質付着などを可能にするための）特定の培地（例えば、血漿、血液または尿など）に所定の時点にわたってさらされる場合があり（またはさらされない場合があり）、その後、試験片が洗浄され、その後、試験プロトコルに移される。試験プロトコルは、処理された試験片を、ある特定の濃度の血小板を含有し、かつ一晩静置される血漿にさらすことからなる。

【００３７】

実施例３０は、ヘパリン活性を試験するための方法を記載する。

【００３８】

実施例３１は、緑膿菌に対する様々な被覆の活性を試験するための一般的手順を記載する。この方法は、図２に関して記載される方法と類似している。図４（抗菌性ポリマーまたは組合せポリマー（抗菌性＋ヘパリン）のどちらかにより被覆され、緑膿菌を用いて検討された血液透析カテーテルについてのバイオフィルム媒介濁度）は、実施例３１から得られる結果を示す。このグラフから、組合せ被覆が、非被覆のカテーテルおよび抗菌性ポリマーの両方と比較して、驚くほどに優れた抗菌活性を緑膿菌に対して示すことが明らかである。

【００３９】

実施例３２～３６は、実施例３１と類似する様式で行われる。図５（抗菌性ポリマーま

たは組合せポリマー（抗菌性＋ヘパリン）のどちらかにより被覆され、エンテロコッカス・フェカリスを用いて検討された血液透析カテーテルについてのバイオフィルム媒介濁度）は、実施例３２から得られる結果を示す。このグラフから、組合せ被覆が、非被覆のカテーテルと比較して、優れた抗菌活性をエンテロコッカス・フェカリスに対して示すことが明らかである。図６（抗菌性ポリマーまたは組合せポリマー（抗菌性＋ヘパリン）のどちらかにより被覆され、一晩の血漿インキュベーションの後で大腸菌を用いて検討された血液透析カテーテルについての濁度）は、実施例３３から得られる結果を示す。このグラフから、ヘパリン含有量が大きい組合せ被覆が、非被覆のカテーテルおよび抗菌性ポリマーの両方と比較して、驚くほどに優れた抗菌活性を大腸菌に対して示すことが明らかである。図７（抗菌性ポリマーまたは組合せポリマー（抗菌性＋ヘパリン）のどちらかにより被覆され、一晩の血漿インキュベーションの後で黄色ブドウ球菌を用いて検討された血液透析カテーテルについての濁度）は、実施例３４から得られる結果を示す。このグラフから、ヘパリン含有量が大きい組合せ被覆が、非被覆のカテーテルおよび抗菌性ポリマーの両方と比較して、驚くほどに優れた抗菌活性を黄色ブドウ球菌に対して示すことが明らかである。図８（血漿インキュベーション後の黄色ブドウ球菌に対する（ポリウレタン製血液透析カテーテルの表面における）ブレンドポリマーおよび抗菌性ポリマーの活性）は、実施例３５から得られる結果を示す。このグラフから、組合せ被覆が、非被覆のカテーテルと比較して、優れた抗菌活性を黄色ブドウ球菌に対して示すことが明らかである。図９は、実施例３６から得られる結果を示す。このグラフから、組合せ被覆が、非被覆のカテーテルと比較して、優れた抗菌活性を緑膿菌に対して示すことが明らかである。

【００４０】

実施例３７では、上記のような血小板付着が、抗菌性ポリマー、組合せポリマー（抗菌性＋ヘパリン）またはブレンドポリマー（抗菌性＋ヘパリン）により被覆された表面について試験される。結果を図１０～１２に示す。

【００４１】

実施例３８は、経時的なヘパリン活性を組合せポリマーについて記載する。結果（ＰＢＳにおける１６週間の連続インキュベーションにわたる組合せポリマー（高ヘパリン）被覆ＰＵＲ細片についての（ＩＩａによる）表面ヘパリン活性）を図１３に示す。

【００４２】

実施例４１～４２、４５および４６は、抗菌性モノマーを重合するためのプロセスを記載する。一般には、抗菌性モノマーが１つまたは複数のコモノマーと混合され、脱気され、反応温度に加熱される。その後、重合開始剤が加えられる。反応は、所望されるレベルの粘度に達するまで進行させられ、その後、停止される。その後、生じたポリマーが精製される。

【００４３】

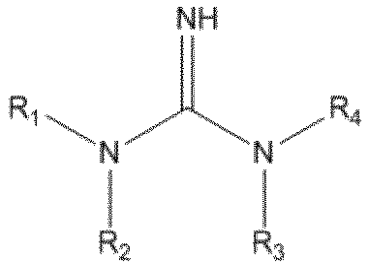
抗菌性の官能基は、感受性クラスの微生物を殺すこと、感受性クラスの微生物の増殖を防止すること、あるいは、感受性クラスの微生物の成長を阻害することまたは少なくとも実質的に遅らせることが可能である。微生物としては、細菌、ウイルス、真菌、酵母、藻類および他の生命体が挙げられるが、必ずしもこれらに限定されない。抗菌性の官能基は、グアニド基、ビグアニド基および第四級アミンを含む。

【００４４】

グアニド基は、下記の一般式を有する化合物の一部分を有する：

【００４５】

【化１】



【００４６】

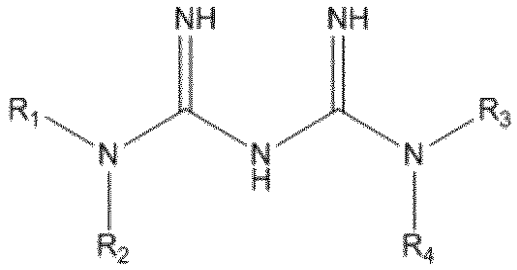
本発明によれば、R_1、R_2、R_3およびR_4は独立して、水素、置換または非置換のアルキル鎖、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアルコキシ、アミジンおよびアミンからなる群から選ばれる。

【００４７】

ビグアニド基はグアニドの亜群であり、下記の一般式を有する化合物の一部分を有する：

【００４８】

【化２】



【００４９】

本発明によれば、R_1、R_2、R_3およびR_4は独立して、水素、置換または非置換のアルキル鎖、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアルコキシ、アミジンおよびアミンからなる群から選ばれる。R_1、R_2、R_3およびR_4の好ましい組合せには、上記のグアニドについて示される組合せが含まれる。

【００５０】

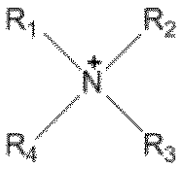
ビグアニド基および／またはグアニド基を有する好適な抗菌性基としては、ポリ（グアニド）、ポリ（ビグアニド）、ポリ（ヘキサメチレンビグアニド）、クロルヘキシジンおよびそれらの誘導体が挙げられる。抗菌性官能基の誘導体もまた、抗菌性官能基として使用するために好適である。誘導体は、親化合物から何らかの化学的プロセスまたは物理的プロセスによって導くことができる化合物である。一般に、誘導体は構造において親化合物と類似しており、類似した特性を有する。いくつかの実施形態において、抗菌性官能基は、グアニジン基またはビグアニド基を含有する基の誘導体である場合があり、例えば、ポリ（ヘキサメチレンビグアニド）の誘導体である場合がある。グアニド、ビグアニドおよびポリ（ヘキサメチレンビグアニド）の好適な誘導体、とりわけグアニド誘導体、ポリアミノプロピルビグアニド誘導体、ポリヘキサメチレングアニジンおよびポリヘキサメチレングアニジン誘導体、ならびに上記抗菌性基のビニル誘導体およびメタクリル酸誘導体としては、例えば、米国特許第４，６７０，５９２号、米国特許第８，６０３，４５３号、米国特許第７，２５６，２１８号、米国特許第７，５６３，７９２号、米国特許出願公開第２００９／０３０６１５７号、国際公開２０１３／１５２８３８、欧州特許第１，６２４，７５４号、欧州特許第０，４５６，０９３号、英国特許第７０５，８３８号および英国特許第１，０９５，９０２号に開示されるものが挙げられる（これらは、本明細書中に明示的に開示されることとそれらが矛盾しない範囲でそれらの全体が参照によって本明細書中に組み込まれる）。

【００５１】

第四級アミン基は、下記の一般式の基を含むカチオン性化合物である：

【００５２】

【化３】



【００５３】

本発明によれば、R_1、R_2、R_3およびR_4は独立して、ヘテロ原子、置換または非置換のアルキル鎖、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアルコキシ、アミジンおよびアミンからなる群から選択される。好適な第四級アミン基が、有機ケイ素系の第四級アンモニウム化合物および３－（トリメトキシシリル）プロピルジデシルメチルアンモニウム塩において存在する。他には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルベンゼトニウム、塩化セタルコニウム、塩化セチルピリジニウム、セトリモニウム、セトリミド、塩化ドファニウム（ｄｏｆａｎｉｕｍ　ｃｈｌｏｒｉｄｅ）、臭化テトラエチルアンモニウム、塩化ジデシルジメチルアンモニウムおよび臭化ドミフェンが挙げられる。さらなる好適な抗菌性第四級アミン基が、米国特許第８，５９８，２６９号、米国特許第８，５１２，７３１号、米国特許第３，７９４，７３６号；米国特許第３，７３０，７０１号；米国特許第３，８６０，７０９号；米国特許第４，２８２，３６６号；米国特許第４，３９４，３７８号；米国特許第４，４０８，９９６号；米国特許第４，４１４，２６８号；米国特許第４，５０４，５４１号；米国特許第４，６１５，９３７号；米国特許第４，６２０，８７８号；米国特許第４，６３１，２７３号；米国特許第５，３５８，６８８号；米国特許第５，３５９，１０４号；および米国特許出願第２００６／０２２３９６２号に開示される（これらは、本明細書中に明示的に開示されることとそれらが矛盾しない範囲でそれらの全体が参照によって本明細書中に組み込まれる）。

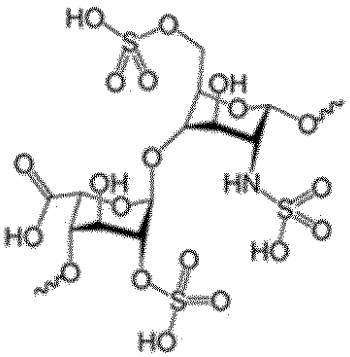
【００５４】

抗血栓性の官能基は、一般には異物が持ち込まれた後に、体内における血栓形成の量を低下させる。多糖は、糖モノマーの組合せから作製されるポリマーである。いくつかの多糖が抗血栓性を有しており、これらとしては、グリコサミノグリカン、ヘパリンおよびそれらの誘導体が挙げられる。好適な抗血栓性官能基としては、ヘパリンおよびヘパリン誘導体、グリコサミノグリカン、ワルファリン、ヒルジン、ヒアルロン酸、デルマタン硫酸、多糖、ムコ多糖、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、硫酸基、スルホン酸基、スルファミン酸基、ポリオキシアルキレンエーテル基を有するモノマー；両性イオン基、２－スルホエチルメタクリラート、２－スルホエチルアクリラート、３－スルホプロピルメタクリラート、３－スルホプロピルエトキシメタクリラート、３－スルホプロピルアクリラート、４－スルファトブチルメタクリラート、４－スルファトブチルアクリラート、アリルスルファート、メチルアリルスルファート、３－ブテン－１－スルファート、３－メチル－３－ブテン－１－スルファート、３－メチル－３－ブテン－１－スルファート、２－スルファトエチルメタクリルアミド、２－スルファトエチルアクリルアミド、３－スルファトプロピルメタクリルアミド、３－スルファトプロピルアクリルアミド、４－スルファトブチルメタクリルアミド、４－スルファトブチルアクリルアミド、スルファトポリオキシアルキレンメタクリラート、スルファトポリオキシアルキレンアクリラート、２－スルファマトエチルメタクリラート、２－スルファマトエチルアクリラート、３－スルファマトプロピルメタクリラート、３－スルファマトプロピルアクリラート、４－スルファマトブチルメタクリラート、４－スルファマトブチルアクリラート、アリルスルファマート、メチルアリルスルファマート、２－スルファマトエチルメタクリルアミド、２－スルファマトエチルアクリルアミド、３－スルファマトプロピルメタクリルアミド、３－スルファマトプロピルアクリルアミド、４－スルファマトブチルメタクリルアミド、４－スルファマ

トブチルアクリルアミド、スルファマトポリオキシアルキレンメタクリラートおよびスルファマトポリオキシアルキレンアクリラートが挙げられる。上記の言及された例から理解され得るように、硫酸基、スルホン酸基およびスルファミン酸基などを有する好適なモノマーは、炭素・炭素の二重結合を有する重合可能な基（とりわけ、アクリル酸基およびメタクリル酸基）を含むことができる。さらなる好適な抗血栓性化合物および抗血栓性官能基は、米国特許出願公開第２０１１／０２７４８２１号および米国特許第６，０９６，７９８号において見出すことができる（これらは、本明細書中に明示的に開示されることとそれらが矛盾しない範囲でそれらの全体が参照によって本明細書中に組み込まれる）。ヘパリン基は、下記の一般式を有する化合物の一部分を有する多糖である：

【００５５】

【化４】



【００５６】

抗血栓性官能基の誘導体もまた、抗血栓性官能基として使用するために好適である。誘導体は、親化合物から何らかの化学的プロセスまたは物理的プロセスによって導くことができる化合物である。一般に、誘導体は構造において親化合物と類似しており、類似した特性を有する。いくつかの実施形態において、抗血栓性官能基はヘパリン誘導体である場合がある。ヘパリン誘導体としては、例えば、ベンザルコニウムヘパリン、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリンアンモニウム、ヘパリンベンジルエステル、ヘパリンカルシウム、ヘパリンリチウム、ヘパリンナトリウムヘパリン塩、低分子量ヘパリンおよび高分子量ヘパリン、硫酸化ヘパリン、アミノ化ヘパリン、ヘパリンメタクリラート、ヘパリン第四級アンモニウム塩複合体メタクリラート、ヘパリンメタクリラート塩ならびにヘパリンポリエチレングリコールメタクリラートが挙げられる。

【００５７】

重合可能な基は、反応させてポリマーを形成することができる官能基である。重合可能な基は、フリーラジカル重合、付加重合または縮合重合によって重合可能であり得る。重合可能な基を含有する様々なモノマーが、米国特許第６，１２７，３４８号、米国特許第６，１２１，０２７号、米国特許第７，７７１，７４３号、ＰＣＴＧＢ９７０１１７３、米国特許第６，０９６，７９８号、米国特許第６，０６０，５８２号、同第５，９９３，８９０号、同第５，９４５，４５７号、同第５，８７７，２６３号、同第５，８５５，６１８号、同第５，８４６，５３０号、同第５，８３７，７４７号、同第５，７８３，５７０号、同第５，７７６，１８４号、同第５，７６３，５０４号、同第５，７４１，８８１号、同第５，７４１，５５１号、同第５，７２８，７５１号、同第５，５８３，２１３号、同第５，５１２，３２９号、同第５，４６２，９７６号、同第５，３４４，４５５号、同第５，１８３，８７２号、同第４，９８７，１８１号、同第４，３３１，６９７号、同第４，２３９，６６４号、同第４，０８２，７２７号、米国特許出願公開第２００３／００２１７６２号および欧州特許第０４９，８２８号Ａ１および同Ｂ１に開示される。これらの参考文献は、上記モノマーをコモノマーとして使用すること、または機能的化合物による修飾のためのポリマーを作製することを含めてすべての目的のために、本明細書中に明示的に開示されることとそれらが矛盾しない範囲で参照によって本明細書中に組み込まれる。さらなる好適な重合可能な基としては、ポリ（エチレン）オキシド、ポリエチレン

グリコール、ポリビニルピロリジノン、ポリアクリラート、ポリメチルアクリラート、ポリアルキレンオキシド、メタクリル酸または他のビニルモノマー、アシルクロリド（例えば、メタクリロイルクロリド）、イソシアナートまたはメタクリル酸２－イソシアナトエチル、求電子性のポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＰＥＧＭＡ）が挙げられる。ＰＥＧＭＡが使用される場合、ＰＥＧＭＡは、最初にＰＥＧＭＡをエピクロロヒドリンと反応させてエポキシド基をＰＥＧＭＡに連結することによって求電子性にされる。その後、エポキシドは官能基上のアミンと反応することができる。エポキシドはまた、他の官能基（例えば、－ＯＨ、－ＣＯＯＨなど）と反応させることができる。同様に、ＰＥＧＭＡは、カルボニルジイミダゾールと反応させて、－ＮＨ、－ＯＨ、－ＣＯＯＨとさらに反応することができる反応基を与えることができる。

【００５８】

フリーラジカル重合は、一般には様々なアクリラートおよびメタクリラートを含めてビニル基またはアリル基により達成される。モノマーが単独で重合される場合があり、または同様にフリーラジカル重合するコモノマーと重合される場合がある。コモノマーの例としては、下記の１つまたは複数が挙げられる：アクリラート、メタクリラート、メタクリル酸２－ヒドロキシエチル、メタクリル酸ヒドロキシプロピル、メタクリル酸ｎ－ブチル、メタクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル、メタクリル酸ｎ－ヘキシル、メタクリル酸２－メトキシエチル、ポリ（ヘキサニド）メタクリラート、ポリ（ヘキサニド）ポリエチレンオキシドメタクリラートまたはアルキル誘導体化ポリ（ヘキサニド）メタクリラート、ヘパリン誘導体化ポリエチレンオキシドマクロマー（ｍａｃｒｏｍｅｒ）、ビニルスルホン酸モノマー、ポリ（エチレングリコール）を含むモノマー、Ｎ－ビニルピロリドンモノマー、４－ベンゾイルフェニルメタクリラートアリルメチルカルボナート、アリルアルコール、アリルイソシアナート、メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン。

【００５９】

本発明のいくつかの実施形態において、抗菌性基および／または抗血栓性基は連結基を介してそれらのそれぞれの重合可能な基に共有結合する。これらの連結基は一般には骨格前駆体の一部であり、所望されるアミンまたは水酸化物と反応して、モノマー（例えば、ビニル基またはアリル基を含有するモノマー）を形成する反応基を含有する（例えば、ポリヘキサメチレンビグアニドメタクリラート）。様々な化学的選択肢が、連結を作製するために存在する。例えば、連結基は、炭素数１～１３の範囲の置換または非置換の炭化水素鎖、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のシクロアルケニル、置換または非置換の複素環、置換または非置換のアルケニル、エステルを含む機能的な鎖、アミドを含む機能的な鎖、尿素を含む機能的な鎖、カルボナートを含む機能的な鎖、カルバマートを含む機能的な鎖、ポリ（エチレンオキシド）を含む機能的な鎖、およびポリ（プロピレン）オキシドポリマーを含む機能的な鎖である場合がある。置換または非置換のという用語は、１つまたは複数のさらなる置換基によりそれ自体が置換される場合がある化学的官能基を記載するために使用される。これらのさらなる置換基は、ヘテロ原子（例えば、Ｏ、ＮまたはＳ）を含むことができる。しかしながら、結合した置換基の数、置換位置およびタイプは、具体的に言及される場合を除き、特に限定されない。さらなる好適な連結基としては、ヒドロキシル基、カルボキシル基、無水物基、イソシアナート基、アリル基、ビニル基、アクリラート基、メタクリラート基、エポキシド基、スルホン酸基または硫酸基などの基が挙げられる。ポリマーに対する連結は、共有結合（グラフト化を含む）による連結、またはイオン結合による連結である場合がある。イソシアナートによる第二級アミン窒素原子に対する化学的結合は、置換された尿素連結を生じさせ、またはイソチオシアナートによる場合には置換されたチオ尿素連連結を生じさせ、またはエポキシドによる場合にはベーターヒドロキシ第三級アミンを生じさせ、または酸塩化物による場合にはＮ，Ｎ－二置換アミドを生じさせ、または酸無水物による場合にはＮ，Ｎ－二置換アミドを生じさせ、またはアルデヒドもしくはケトンによる場合には、Ｎ，Ｎ－二置換のヘミアミナールもしくはアミナールを、アルデヒドもしくはケトンに依存して生じさせ、または不飽和結合による場合

には第三級アミン連結を生じさせる。

【００６０】

ポリマーは、反復したサブユニットから構成される分子である。このサブユニットは一般には、モノマーユニットまたは量体（ｍｅｒ）と呼ばれる。モノマーという用語は典型的には、反応してポリマーを作製することができる化学的サブユニットを示すために使用される。ほんの少数のモノマーユニットからなるポリマーはときには、オリゴマーと呼ばれる。ポリマーという用語は、ホモポリマー、コポリマー、ターポリマー、ブロックコポリマー、ランダムコポリマーおよびオリゴマーの意味を包含する。ポリマーはブロックを含む場合がある。つながって一緒になった一連の同一モノマーユニットにより、ブロックが形成される。ポリマーはブロックを全く有しない場合があり、または複数のブロックを有する場合がある。コポリマーは、少なくとも２つの異なるモノマーユニットを有するポリマーである。コポリマーには、ブロックを有するものがあり、一方で、ランダムな構造を有するものがある。また、コポリマーには、ブロックと、ランダムコポリマー結合の領域との両方を有するものがある。コポリマーが、反応性のモノマー、オリゴマー、ポリマーまたは他のコポリマーから作製される場合がある。

【００６１】

フリーラジカル重合技術は、ポリマーを作製するための強力な手段である。この技術では、溶液におけるモノマーが活性化されてフリーラジカルを形成する。フリーラジカルを有するモノマーが別のモノマーと反応し、これにより、共有結合を形成し、そして、そのような他のモノマーが活性化されて、フリーラジカルを形成する。生じた連鎖反応が、ポリマーを形成するために使用される。ポリマーを形成するための他の方法、ならびにポリマーまたはオリゴマーを、新しいポリマーを作製するプロセスにおいて含むための技術が存在する。これらは技術者には広く知られており、多くのそのようなプロセスが一般に使用されている。コポリマーを作製するための１つのプロセスが、２つの他のポリマー（ここでは前駆体ポリマーまたは前駆体）を、典型的には、互いに反応して共有結合を形成することができる２つの前駆体における官能基を使用することによってつないで一緒にすることである。これら２つの前駆体ポリマーのそれぞれの１つがエンド・ツー・エンドでつながって、コポリマーをもたらす場合があり得、または前駆体同士が反応して、多くの前駆体がつながって一緒になっているポリマーをもたらす場合があり得る。２つ以上のポリマー前駆体を使用することができる。ポリマーを作製するための本明細書中で詳述されるプロセスはまた、コポリマーを作製するために使用することができる。そのうえ、本明細書中に記載されるようなポリマーは、さらなる化学基（例えば、ポリマー）をその骨格に有することができる。ポリマー科学において、ポリマーの骨格鎖または主鎖は、一緒になって分子の連続している鎖を生じさせる一連の共有結合した原子である。

【００６２】

したがって、本発明の実施形態には、コポリマーである、抗菌性基および抗血栓性基を伴うポリマーが含まれる。そのようなコポリマーは様々なポリマーの１つまたは複数を含む場合がある。様々なポリマーとしては、例えば、親水性ポリマー、疎水性ポリマー、ポリアルキレンオキシド、ポリエチレンオキシド、ポリエーテルおよびポリビニルピロリドンが挙げられる。明白であるように、様々なポリマーとしては、例えば、本明細書中に示される重合可能な基であって、簡潔さのためにここでは再び述べられない重合可能な基を用いて作製されるポリマーが挙げられる。

【００６３】

ポリマーは架橋している場合があり、または架橋を含まない場合がある。架橋は、１つのポリマー鎖を別のポリマー鎖に連結する共有結合である。実施形態には、多官能の架橋剤により架橋したポリマー（これは、コポリマーを包含する用語である）が含まれる。多官能性架橋剤は、その用語が本明細書中で使用される場合、ポリマーとの共有結合を形成するであろう２つ以上の反応基を含む分子である。いくつかの実施形態には、２個～１００個の反応基を有する多官能性架橋剤が含まれる。技術者であれば、明示的に述べられた範囲の間におけるすべての範囲および値が意図され、例えば、３もしくは５の下限、また

は５０もしくは９５の上限が意図され、したがって、好適な範囲が、３～約５０、または５～約９５である場合があることを即座に理解するであろう。例としては、ビニル系、エポキシド系、アルデヒド系、イミン系、イソシアナート系、ベンゾフェノン系、アジリジン系、マレイミド系、ジイミド系、カルボジイミド系およびスクシンイミド系が挙げられる。さらなる好適な架橋剤としては、ビニルスルホン酸、メタクリル酸グリシジルおよび他のエポキシド官能基、アルコールメタクリラート（ＨＥＭＡ）およびメタクリル酸４－ベンゾイルフェニルが挙げられる。これらの官能基は、抗菌性基または抗血栓性基を含むポリマーにおいて、あるいは、別個の多官能性架橋剤分子において提供される場合がある。例えば、反応基が、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリジノン、ポリアクリラート、ポリメチルアクリラートまたはポリアルキレンオキシドの骨格に配置される場合がある。架橋剤はポリマーの溶液に加えられる場合があり、または他の方法でポリマーと接触させられる場合がある。架橋が、関与する特定の化学反応に依存して、混合時に生じるであろうし、または所望されるときに活性化される場合がある。多官能性架橋剤が、ポリマーを含む溶融物または溶液の一部である場合があり、あるいは、そのようなポリマーが表面と接触させられる前、またはそのようなポリマーが表面と接触させられた後において加えられる場合がある。

【００６４】

本発明は下記のプロセスによって実施される場合があり、また、様々な実施形態が下記のプロセスによってなされる場合がある。一般には、所望される連結基を含む骨格モノマーが抗菌性前駆体における所望されるアミン位置と反応させられる。生じた生成物が、連結基によって抗菌剤につながれる重合可能な基であり、これにより、抗菌性モノマーを形成する。同様に、所望される連結基を含む骨格モノマーが抗血栓性前駆体における所望されるアミン位置または水酸化物位置と反応させられる。生じた生成物が、連結基によって抗血栓剤につながれる重合可能な基であり、これにより、抗血栓性モノマーを形成する。抗血栓性モノマーおよび抗菌性モノマーはその後、所望される比率で一緒に混合され、適切な方法によって反応させられて、抗菌剤および抗血栓剤の両方を含むポリマーを形成する。いくつかの実施形態において、抗血栓性モノマー対抗菌性モノマーの所望されるモル比は１：３以下であり、または１：２５以上であり、または約１：３～１：２５である。さらなる実施形態において、抗血栓性モノマー対抗菌性モノマーの所望されるモル比は約１：６～１：２５であり、または約１：３～１：２０であり、または約１：６～１：２０である。当業者であれば、さらなる範囲が意図され、かつ本開示の範囲内であることを認識するであろう。明示的に述べられた限界の範囲内にあるすべての値および範囲が意図される。さらなる実施形態において、抗菌性モノマーおよび抗血栓性モノマーが別々に重合され、その後、上記の所望される比率でブレンドされて一緒にされる。

【００６５】

いくつかの実施形態において、重合がフリーラジカルプロセスにより生じる。一般には、抗血栓性モノマーまたは抗菌性モノマーが１つまたは複数のコモノマーと混合され、脱気され、反応温度に加熱される。反応温度は、約６０℃超、または約６０℃～約８０℃、または約６５℃～約７５℃である場合がある。その後、重合開始剤（例えば、過硫酸カリウム）が加えられ、続いて、加えられていない抗血栓性モノマーまたは抗菌性モノマーが加えられる。反応は、ある決められた量の時間にわたって進行させられ、その後、停止される。反応を、少なくとも２０分間にわたって、約２０～約４０分間にわたって、約２５～約３０分間にわたって、最大でも約９０分間にわたって、または最大でも約６０分間にわたって進行させられる場合がある。その後、生じたポリマーが精製される。当業者であれば、さらなる範囲が意図され、かつ本開示の範囲内であることを認識するであろう。明示的に述べられた限界の範囲内にあるすべての値および範囲が意図される。

【００６６】

さらなる実施形態において、抗菌性モノマーおよび抗血栓性モノマーが別々に重合される場合がある。一般には、抗菌性モノマーが１つまたは複数のコモノマーと混合され、脱気され、反応温度に加熱される。その後、重合開始剤が加えられる。反応は、所望される

粘度に達するまで進行させられ、その後、停止される。その後、生じたポリマーが精製される。抗血栓性モノマーが１つまたは複数のコモノマーと混合され、脱ガスされ、反応温度に加熱される。反応温度は、約６０℃超、約６０℃～約８０℃、または約６５℃～約７５℃である場合がある。その後、重合開始剤（例えば、過硫酸カリウム）が加えられる。反応は、所望される粘度に達するまで進行させられ、その後、停止される。その後、生じたポリマーが精製される。その後、これら２つのポリマーが、所望される比率でブレンドされて一緒にされる。当業者であれば、さらなる範囲が意図され、かつ本開示の範囲内であることを認識するであろう。明示的に述べられた限界の範囲内にあるすべての値および範囲が意図される。

【００６７】

いくつかの実施形態において、抗菌性前駆体は、ビグアニド基を含む化合物で、所望されるアミン位置が上記ビグアニド基の一部である化合物である。そのような実施形態において、抗菌性前駆体は、ビグアニド基を含む塩酸塩である場合がある。この塩は最初に、強塩基により中和される場合がある。その後、ビグアニド基が、下記の反応スキーム１において示されるように、所望される連結基を含む骨格モノマーと反応させられる。さらなる実施形態において、抗菌性前駆体は、ビグアニド基を含む化合物で、所望されるアミン位置が、上記ビグアニド基の一部でない第一級アミン基、シアノアミン基またはシアノグアニジン基である化合物である。そのような実施形態において、抗菌性前駆体は、ビグアニド基を含む塩酸塩である場合がある。この前駆体が、下記の反応スキーム２において示されるように、最初に塩を中和することなく、所望される連結基を含む骨格モノマーと反応させられる。

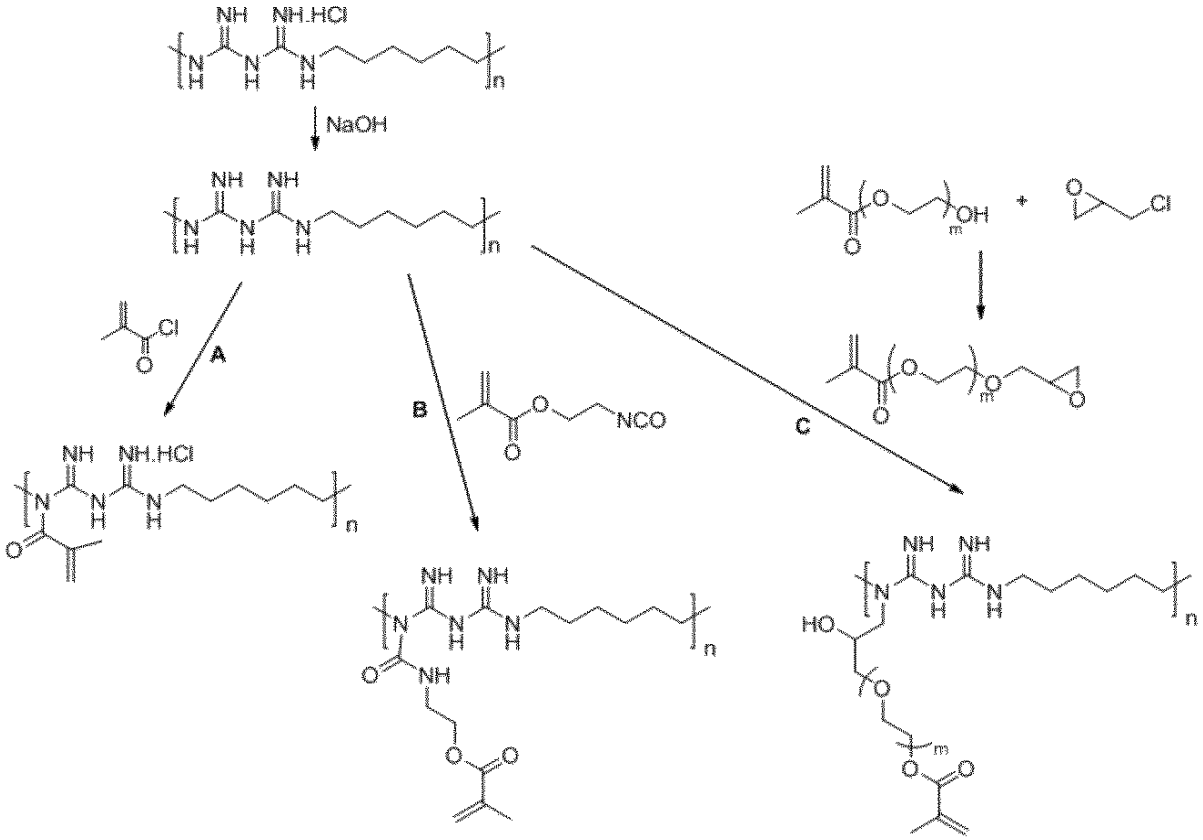
【００６８】

いくつかの実施形態において、抗血栓性前駆体は、ヘパリン基を含む化合物であり、ただし、この場合、ヘパリン基は水酸化物または第一級アミンを含む。そのような実施形態において、抗血栓性前駆体は、反応スキーム３において示されるように、所望される連結基を含む活性化された骨格モノマーと反応させられる。ヘパリン基が反応の前にベンザルコニウムと複合体化される場合がある。ヘパリン基が複合体化される場合、ヘパリン基は、被覆として使用される前に脱複合体化される場合がある。骨格モノマーが、反応スキーム３において示されるように、アミドと反応させることによって活性化される場合がある。

【００６９】

【化５】

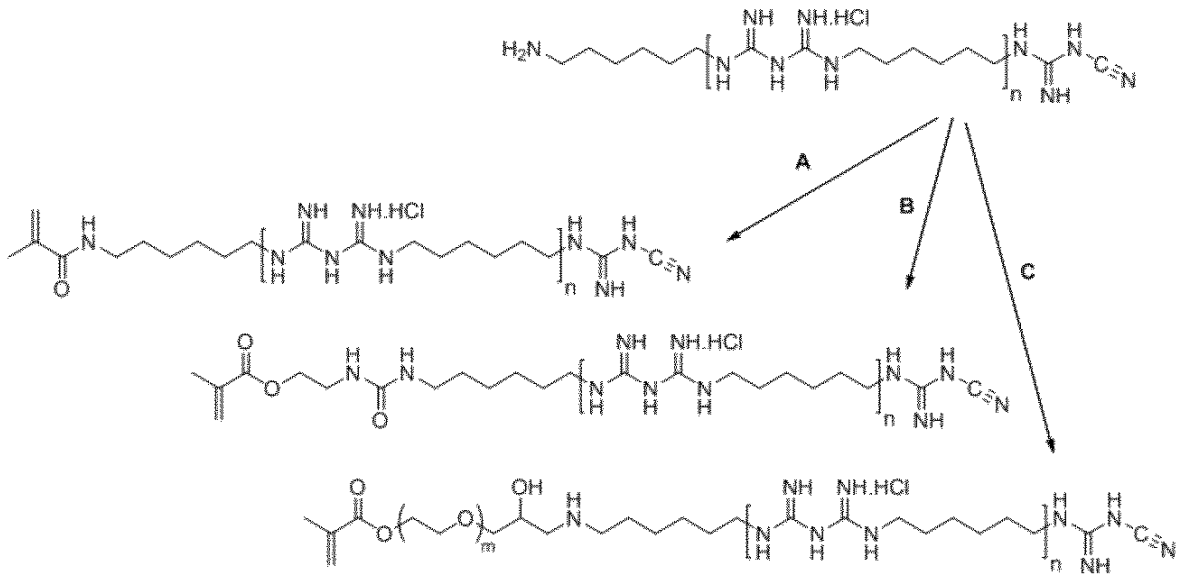
反応スキーム１：ビグアニド基における反応



【００７０】

【化６】

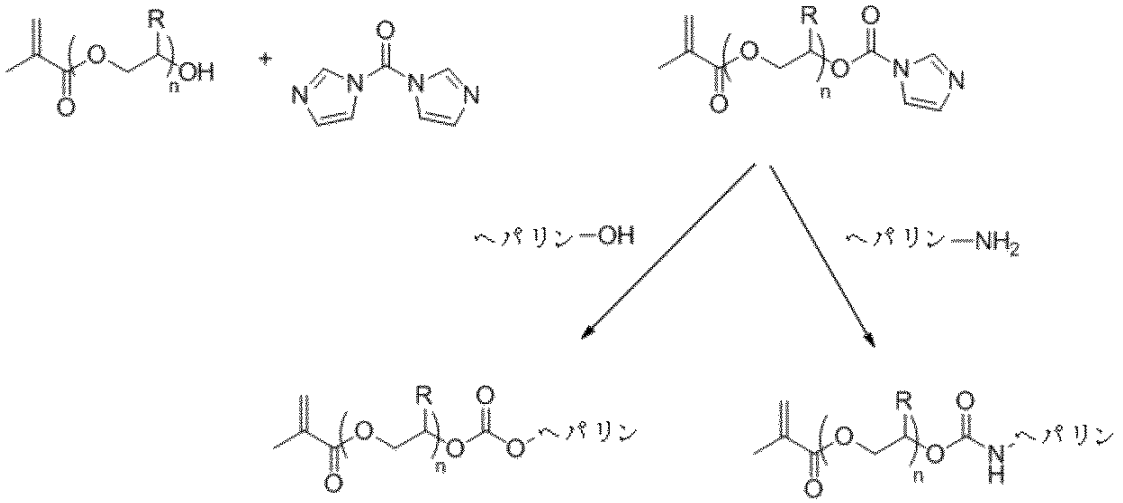
反応スキーム２：第一級アミン末端基における反応



【００７１】

【化７】

反応スキーム３：ヘパリンの反応



【００７２】

被覆は、品物を完全または部分的に覆う物質である。被覆は単層である場合があり、あるいは、同じ化合物または異なる化合物をそれぞれの層が含む２層以上である場合がある。いくつかの実施形態において、被覆は、抗菌性／抗血栓性のポリマーまたはポリマーブレンド物を、何らかの他の所望される化合物と一緒に有する１層のみを有するであろう。層は、抗菌性／抗血栓性のポリマーまたはポリマーブレンド物から本質的になる場合がある。さらなる実施形態において、被覆は、少なくとも１つの層が抗菌性／抗血栓性のポリマーまたはポリマーブレンド物から本質的になる多数の層を有するであろう。層がポリマーまたはポリマーブレンド物から本質的になるとき、そのようなポリマーまたはポリマーブレンド物は重量比で層の少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態において、そのようなポリマーまたはポリマーブレンド物が、重量比で層の少なくとも約９３％、９５％または９７％である場合がある。さらなる範囲が意図され、本開示の範囲内である。明示的に述べられた限界の範囲内にあるすべての値および範囲が意図される。

【００７３】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載されるポリマー化合物を医療デバイスの材料と一緒に直接に重合することが望ましい場合がある。他の実施形態において、コポリマーは、溶液に溶解されて、浸漬被覆、噴霧被覆（超音波、静電的、熱的）、ＵＶ硬化を伴う浸漬被覆、または浸漬被覆を含む何らかの好適な溶液被覆方法を使用して医療デバイスに被覆され、多官能性架橋剤（例えば、ポリアジリジン、ポリイソシアナート）により架橋されることができる。

【００７４】

被覆のための好適な医療装置としては、様々な医療デバイス、例えば、コンタクトレンズ、血管アクセスのためのカテーテル（動脈および静脈の両方）、腹腔用管類、様々な種類の排液バッグおよびコネクター、カテーテル、血液バッグ、透析膜または他の膜、手術用手袋、手術用器具、血管グラフト、ステント、コンタクトレンズおよび眼内レンズ、コンタクトレンズケース、ビン、診断装置、酸素供給器、心臓弁およびポンプ、人工血管、心臓ステント、静脈ステント、動脈ステント、腎臓ステント、尿管ステント、心臓弁尖、シャント、心臓デバイス（ペースメーカーを含む）、経皮カテーテル、透析ポートまたは化学療法用ポートなどが挙げられる。

【００７５】

いくつかの実施形態において、ポリマーは、被覆にさらなる有益な性質を与えるために、さらなるペンダント状基またはコモノマーを含む場合があり、および／あるいは、他のポリマーまたは化合物とブレンドされる場合がある。これらのさらなる化合物およびペンダント状基としては、滑沢剤、親水性の化合物およびペンダント状基、非付着性化合物、

治療剤ならびに架橋剤が挙げられる。

【００７６】

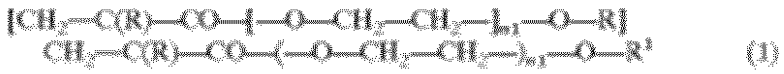
コモノマーの例を米国特許出願公開第２０１１／０２７４８２１号（「Ｈｅｐａｒｉｎ Ｃｏａｔｉｎｇｓ」、Ｌｕｔｈｒａ他）（これは、本明細書中に明示的に開示されることとそれが矛盾しない範囲で、その全体が参照によって本明細書中に組み込まれる）において見出すことができる。多糖マクロマーと混合するためのモノマーには、下記のものが含まれ得るが、これらに限定されない：ヒドロキシル基を有するモノマー（例えば、メタクリル酸ヒドロキシエチル）、グリセロール基を有するモノマー（例えば、グリセロールモノメタクリラート、グリセロールジメタクリラート、グリセロールトリメタクリラート）、ポリオキシアルキレンエーテル基を有するモノマー（例えば、ポリエチレングリコールメタクリラート、ポリプロピレングリコールメタクリラート）、ビニル基を有するモノマー（例えば、Ｎ－ビニルピロリドン）、両性イオン基を有するモノマー（例えば、２－メタクリロイルオキシエチル－２－（トリメチルアンモニウム）ホスファート）、シリコーン基を有するモノマー（例えば、メタクリルオキシプロピルトリス（トリスメチル－シロキシ）シランおよび他のシリコーンメタクリラートまたはシリコーンアクリラート）、硫酸基を有するモノマー（例えば、ビニルスルホン酸）、スルホナート基を有するモノマー（例えば、アンモニウムスルファトエチルメタクリラート）、特許ＰＣＴ ＧＢ９７０１１７３および米国特許第６，０９６，７９８号（これらは、本明細書中に明示的に開示されることとそれらが矛盾しない範囲でそれらの全体が参照によって本明細書中に組み込まれる）において引用されるようなヘパリンモノマー。

【００７７】

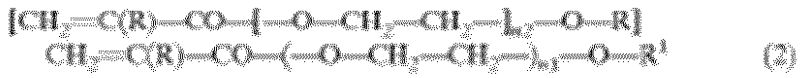
部類としての滑沢剤は一般には、摩擦係数を低下させる基または部分である。有用な滑沢剤としては、Ｎ－ビニルピロリドン、グリセロール、グリセロールメタクリラート、グリコール、ポリエチレングリコールメタクリラート、ホスホリルコリンおよびそれらの誘導体が挙げられる。好適な滑沢剤の例を米国特許第６，２８７，７０７号（「Ｂｉｏｃｏｍｐａｔｉｂｌｅ Ｌｕｂｒｉｃｉｏｕｓ Ｈｙｄｒｏｐｈｉｌｉｃ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ ｆｏｒ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｅｖｉｃｅｓ」、Ｌｕｔｈｒａ他）（これは、本明細書中に明示的に開示されることとそれが矛盾しない範囲で、その全体が参照によって本明細書中に組み込まれる）において見出すことができる。そこで開示される１つの好適な滑沢剤が、平均重合度が５～１８であるポリエチレンオキシドユニットと、重合可能な炭素・炭素二重結合とを有する５モルパーセント～２５モルパーセントの重合可能なモノマー（１）、平均重合度が１９～６５であるポリエチレンオキシドユニットと、重合可能な炭素・炭素二重結合とを有する５モルパーセント～３０モルパーセントの重合可能なモノマー（２）、および４５モルパーセント～９０モルパーセントの下記のメタクリル酸アルキル（３）のターポリマーを含む生体適合性で、滑らかな親水性の材料である：

【００７８】

【化８】



（式中、ｎ１は５～１８であり、［それぞれの］ＲおよびR^1が独立して、ＨまたはＣＨ$_3$である）



（式中、ｎ２は１９～６５であり、［それぞれの］ＲおよびR^1が独立して、ＨまたはＣＨ$_3$である）



（式中、ｍは３～１７である）。

【００７９】

モノマー（１）およびモノマー（２）はヒドロキシまたは好ましくはメトキシポリエチレングリコールアクリラートまたは好ましくはポリエチレングリコールメタクリラートであり、ターポリマーにおける親水性部分を提供する。モノマー（３）はメタクリル酸ブチルからメタクリル酸オクタデシルにまで及んでおり、疎水性部分を提供する。（１）、（２）および（３）の好ましいモル割合は、（１）および（２）のそれぞれが約１５％であり、（３）が７０％である。重量的には、６％～２０％の（１）、４０％～８０％の（２）および１０％～５０％の（３）の割合が一般には適切である。モノマー（１）は、重合度ｎ１が５～１２であるポリエチレンオキシドユニットを有することが好ましく、より特には重合度ｎ１が５～１０であるポリエチレンオキシドユニットを有することが好ましい。モノマー（２）は、重合度ｎ２が２０～５０であるポリエチレンオキシドユニットを有することが好ましく、より特には重合度ｎ２が２２～４８であるポリエチレンオキシドユニットを有することが好ましい。モノマー（３）はメタクリル酸ｎ－ブチルであることが好ましい。さらなる好適な滑沢剤としては、Ｎ－ビニルピロリドンが挙げられる。

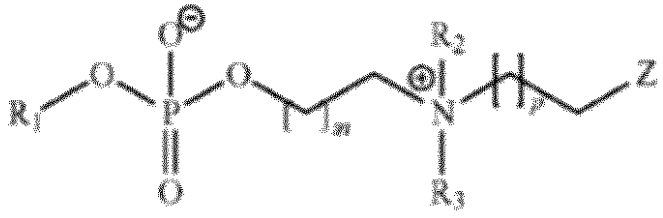
【００８０】

様々な親水性基がこの技術分野では広く知られており、この用語は十分に理解されている。好適な親水性基としては、Ｎ－ビニルピロリドン、グリセロール、グリセロールメタクリラート、グリコール、ポリエチレングリコールメタクリラート、ホスホリルコリンおよびそれらの誘導体が挙げられる。好適な親水性の基および化合物の例もまた、米国特許出願公開第２０１３／００５３４７０号（「Ｂｉｏｃｏｍｐａｔｉｂｌｅ，　Ｂｉｏｍｉｍｅｔｉｃ　Ａｍｐｈｏｌｙｔｅ　Ｍａｔｅｒｉａｌｓ」、Ｒａｉｓｉｎ－Ｄａｄｒｅ他）（これは、本明細書中に明示的に開示されることとそれが矛盾しない範囲で、その全体が参照によって本明細書中に組み込まれる）において見出すことができる。例えば、下記の一般式：

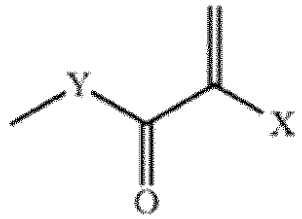
【００８１】

【化９】

General

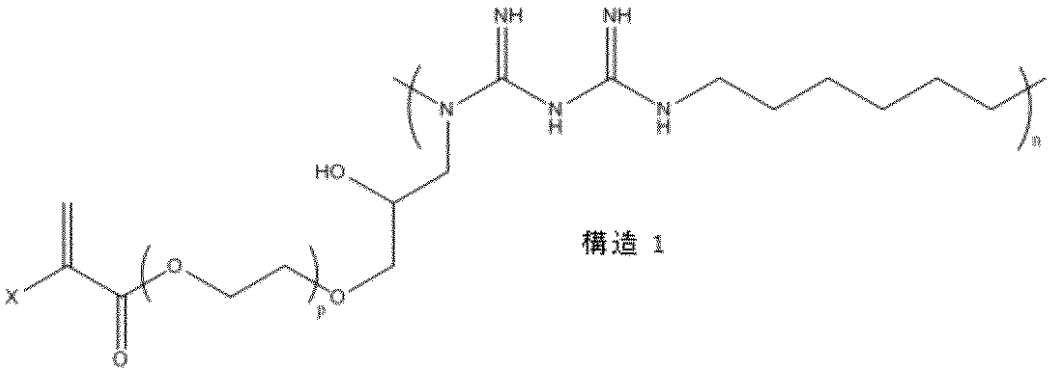


【００８２】
（式中、R_1、R_2およびR_3は独立して、
（ａ）アルキル基、
（ｂ）アリール基、
（ｃ）シクロアルキル基、
（ｄ）シクロアルケニル基、
（ｅ）複素環基、および
（ｆ）アルケニル基
からなる群から選ばれ、
ｍおよびｐは独立して、０～１３の範囲にあり（ただし、１～１３のｍは、ｍ－炭化水素鎖として示される炭化水素鎖を表し、１～１３の範囲におけるｐは、ｐ－炭化水素鎖として示される炭化水素鎖を表す）、Ｚは、（ａ）化合物に対する二重結合を有する炭素、（ｂ）下記の一般式：
【００８３】
【化１０】

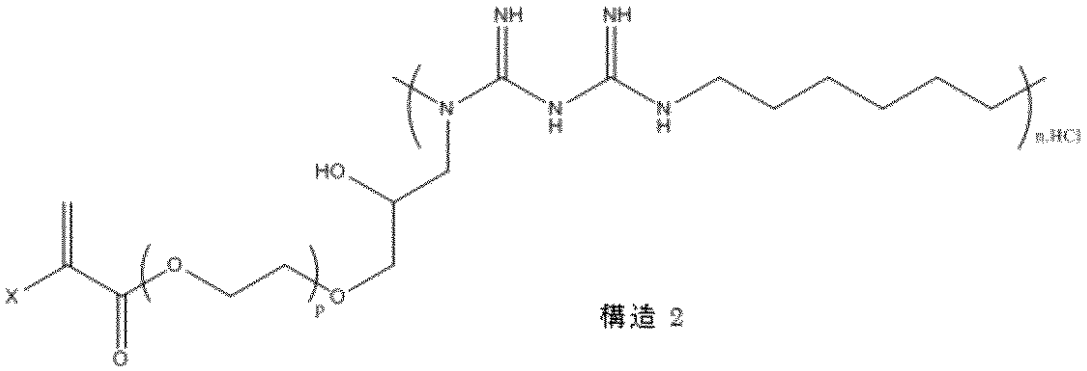


【００８４】
（式中、Ｘは水素またはメチルを表し、Ｙは、エステル部分における酸素、またはアミド部分における第二級アミンを表す）によって表される基を表す）によって表される両性電解質化合物。
【００８５】
好適な非付着性化合物としては、（ポリ（エチレングリコール）およびメトキシエーテルポリ（エチレングリコール））、メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンならびに２－（（２－メタクリロイルオキシ）エチル）ジメチルアンモニオ）エチル２－メトキシエチルホスファート）、また、表面への生物学的実体および化学的実体の沈着および付着を防止する他の剤が挙げられる。数多くの例がこの技術分野では知られている。
【００８６】
治療剤を、生物活性化合物の局所的送達を可能にするためにポリマー被覆とブレンドすることができる。
【００８７】
いくつかの実施形態において、抗菌性モノマーは、下記の構造１～４において示される構造を取る。構造１～４のいくつかの実施形態において、ｎは１～３０であり、ｐは１～１００００である。Ｘはメチルまたは水素である。さらなる実施形態において、ｎは５～１５である場合がある。さらなる実施形態において、ｐは５～５０である場合がある。これらの範囲は組み合わされる場合がある。
【００８８】

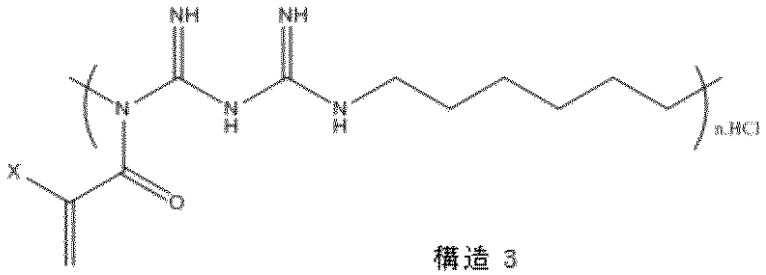
【化１１】



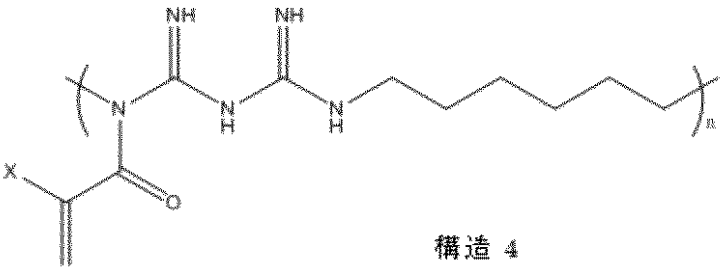
構造 1



構造 2



構造 3



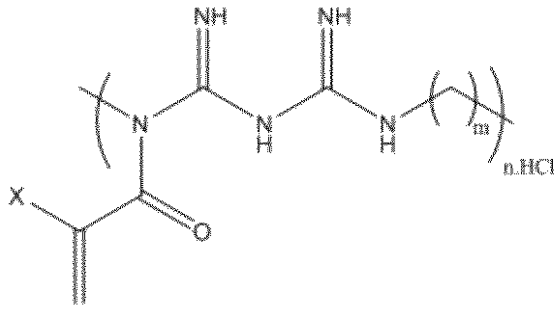
構造 4

【００８９】

いくつかの実施形態において、抗菌性モノマーは、構造５において示される構造を取る。構造５のいくつかの実施形態において、ｎは１～３０であり、ｍは１～１００００である。Ｘはメチルまたは水素である。さらなる実施形態において、ｎは５～１５である場合がある。さらなる実施形態において、ｍは３～６である場合がある。これらの範囲は組み合わされる場合がある。

【００９０】

【化１２】



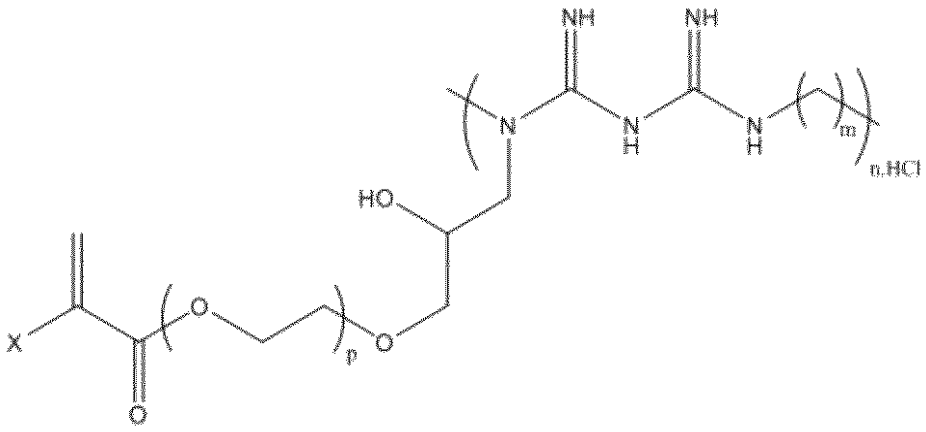
構造５

【００９１】

いくつかの実施形態において、抗菌性モノマーは、構造６において示される構造を取る。構造６のいくつかの実施形態において、ｎは１～３０であり、ｍは１～１０であり、ｐは１～１００００である。Ｘはメチルまたは水素である。さらなる実施形態において、ｎは５～１５である場合がある。さらなる実施形態において、ｍは３～６である場合がある。さらなる実施形態において、ｐは５～５０である場合がある。これらの範囲は組み合わされる場合がある。

【００９２】

【化１３】



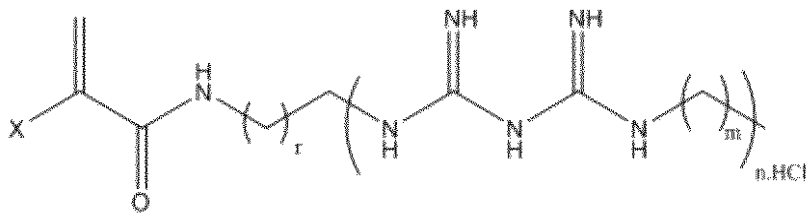
構造６

【００９３】

いくつかの実施形態において、抗菌性モノマーは、構造７において示される構造を取る。構造７のいくつかの実施形態において、ｎは１～３０であり、ｍは１～１０であり、ｒは０～１０である。Ｘはメチルまたは水素である。さらなる実施形態において、ｎは５～１５である場合がある。さらなる実施形態において、ｍは３～６である場合がある。さらなる実施形態において、ｒは２～５である場合がある。これらの範囲は組み合わされる場合がある。

【００９４】

【化１４】



構造７

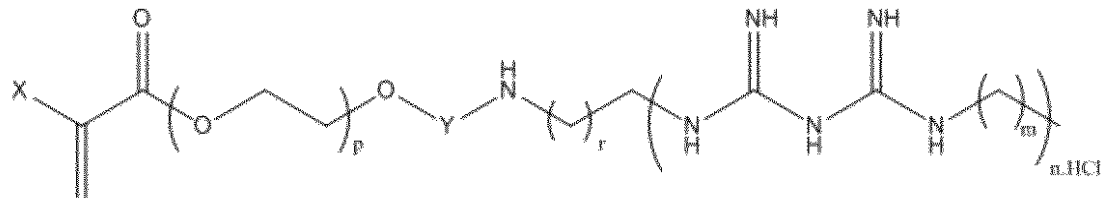
【００９５】

いくつかの実施形態において、抗菌性モノマーは、構造８において示される構造を取る

。構造８のいくつかの実施形態において、ｎは１～３０であり、ｍは１～１０であり、ｐは１～１００００であり、ｒは０～１０である。Ｘはメチルまたは水素である。Ｙは、ヘテロ原子を含有してもしなくてもよい置換または非置換の炭化水素鎖である。さらなる実施形態において、ｎは５～１５である場合がある。さらなる実施形態において、ｍは３～６である場合がある。さらなる実施形態において、ｐは５～５０である場合がある。さらなる実施形態において、ｒは２～５である場合がある。これらの範囲は組み合わされる場合がある。

【００９６】

【化１５】



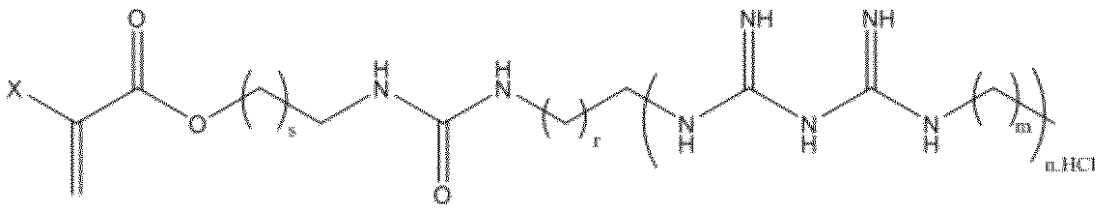
構造８

【００９７】

いくつかの実施形態において、抗菌性モノマーは、構造９において示される構造を取る。構造９のいくつかの実施形態において、ｎは１～３０であり、ｍは１～１０であり、ｒは０～１０であり、ｓは０～２０である。Ｘはメチルまたは水素である。さらなる実施形態において、ｎは５～１５である場合がある。さらなる実施形態において、ｍは３～６である場合がある。さらなる実施形態において、ｒは２～５である場合がある。さらなる実施形態において、ｓは１～５である場合がある。これらの範囲は組み合わされる場合がある。

【００９８】

【化１６】



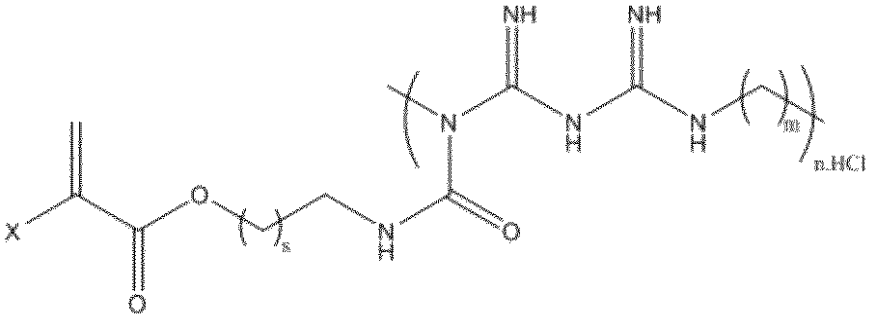
構造９

【００９９】

いくつかの実施形態において、抗菌性モノマーは、構造１０において示される構造を取る。構造１０のいくつかの実施形態において、ｎは１～３０であり、ｍは１～１０であり、ｓは０～２０である。Ｘはメチルまたは水素である。さらなる実施形態において、ｎは５～１５である場合がある。さらなる実施形態において、ｍは３～６である場合がある。さらなる実施形態において、ｓは１～５である場合がある。これらの範囲は組み合わされる場合がある。

【０１００】

【化１７】



構造１０

【０１０１】

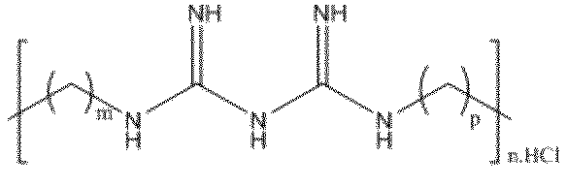
いくつかの実施形態において、抗菌性基は、下記の構造１１および１２において示される構造を取る。構造１１および１２のいくつかの実施形態において、ｎは１～３０である。構造１１および１２のいくつかの実施形態において、ｍは、炭素数１～６の炭化水素鎖である。鎖は置換される場合があり、または置換されない場合がある。構造１１および１２のいくつかの実施形態において、ｐは、炭素数１～６の炭化水素鎖である。鎖は置換される場合があり、または置換されない場合がある。さらなる実施形態において、ｎは５～１５である場合がある。これらの範囲は組み合わされる場合がある。

【０１０２】

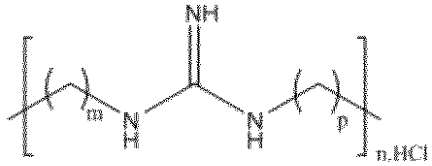
構造１１および１２の実施形態は、リンカーおよびメタクリラート官能基により、グアニド官能基上において、または鎖末端において誘導体化される場合がある。

【０１０３】

【化１８】



構造１１



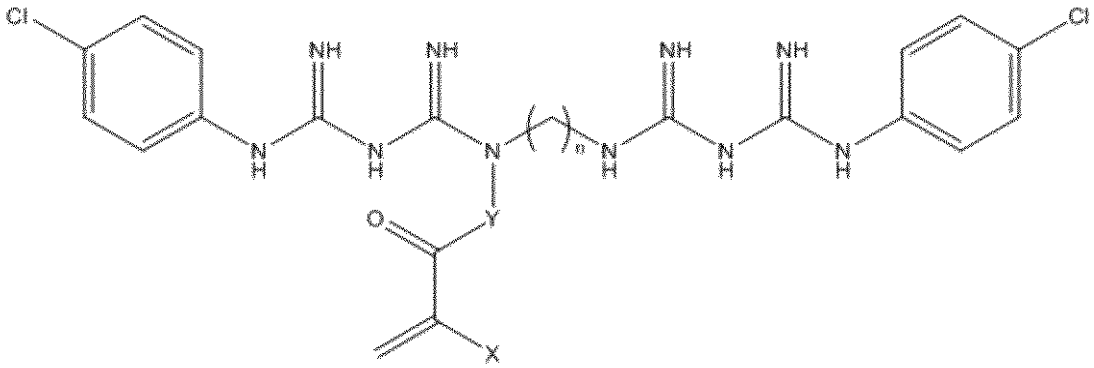
構造１２

【０１０４】

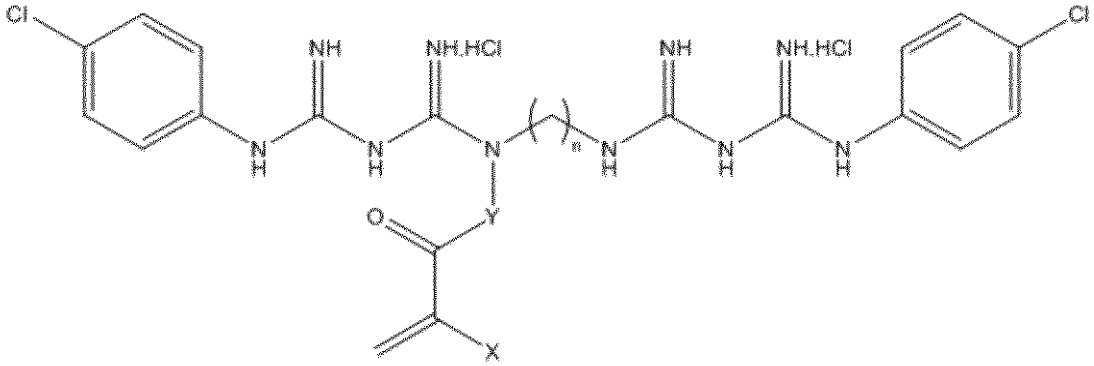
いくつかの実施形態において、抗菌性モノマーは、構造１３および１４において示される構造を取る。構造１３および１４のいくつかの実施形態において、ｎは１～３０である。Ｘはメチルまたは水素である。Ｙは、ヘテロ原子を含有してもしなくてもよい置換または非置換の炭化水素鎖である。ある特定の実施形態において、Ｙは完全に除外される場合がある。さらなる実施形態において、ｎは５～１５である場合がある。これらの範囲は組み合わされる場合がある。

【０１０５】

【化１９】



構造１３



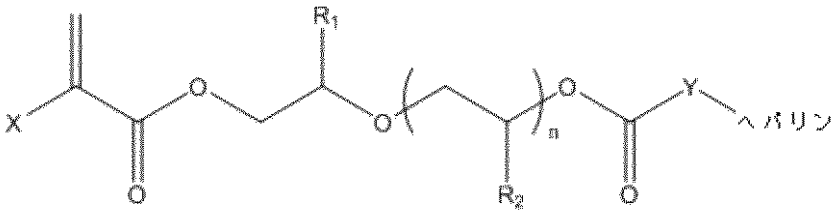
構造１４

【０１０６】

いくつかの実施形態において、抗血栓性モノマーは、構造１５において示される構造を取る。構造１５のいくつかの実施形態において、ｎは１～１００００である。Ｘはメチルまたは水素である。Ｙは、ヘテロ原子、窒素原子または酸素原子である。R_1およびR_2は、ヘテロ原子を含有してもしなくてもよい置換または非置換の炭化水素鎖である。ある特定の実施形態において、Ｙは完全に除外される場合がある。さらなる実施形態において、ｎは５～５０である場合がある。さらなる実施形態において、ヘパリンは、ベンザルコニウムヘパリン、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリンアンモニウム、ヘパリンベンジルエステル、ヘパリンカルシウム、ヘパリンリチウム、ヘパリンナトリウムである場合がある。ヘパリンは、ヘパリンメタクリラート、ヘパリン第四級アンモニウム塩複合体メタクリラート、ヘパリンメタクリラート塩およびヘパリンポリエチレングリコールメタクリラートまたは他のグリコサミノグリカン（デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸およびヒアルロン酸を含む）を含めてヘパリンの誘導体によって置換される場合がある。

【０１０７】

【化２０】



構造１５

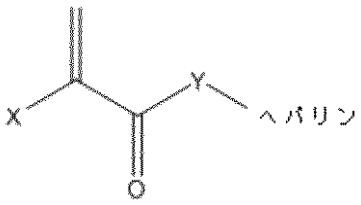
【０１０８】

いくつかの実施形態において、抗血栓性モノマーは、構造１６において示される構造を取る。Ｘはメチルまたは水素である。Ｙは、ヘテロ原子を含有してもしなくてもよい置換または非置換の炭化水素鎖である。さらなる実施形態において、ヘパリンは、ベンザルコ

ニウムヘパリン、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリンアンモニウム、ヘパリンベンジルエステル、ヘパリンカルシウム、ヘパリンリチウム、ヘパリンナトリウムである場合がある。ヘパリンは、ヘパリンメタクリラート、ヘパリン第四級アンモニウム塩複合体メタクリラート、ヘパリンメタクリラート塩およびヘパリンポリエチレングリコールメタクリラートまたは他のグリコサミノグリカン（デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸およびヒアルロン酸を含む）を含めてヘパリンの誘導体によって置換される場合がある。

【０１０９】

【化２１】



構造１６

【０１１０】

下記の限定されない実施例により、本発明の種々の局面が例示される。

【実施例】

【０１１１】

実施例１：ヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラートの合成

１．２５ｇのカルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）を１００ｍＬの三角フラスコ中で１０ｍＬの無水ジクロロメタンに溶解した。２．５ｇのポリ（エチレングリコール）メタクリラートを１０ｍＬの無水ジクロロメタンに溶解し、混合物を２５ｍＬの滴下ロートの中に混ぜ合わせ、室温で、およそ１時間の時間にわたって三角フラスコ内のＣＤＩに滴下して加えた。混合物をさらに２時間撹拌したままにした。その後、ジクロロメタンをロータリーエバポレーション下で除いた。

【０１１２】

１２．５ｇのナトリウムヘパリン（１２～１４ｋＤａ）を７５ｍＬの純水に溶解した。三角フラスコ中で、３０ｍＬの純水を、上記から得られるＣＤＩ活性化ポリ（エチレングリコール）メタクリラートに加えた。その後、混合物をナトリウムヘパリンの水溶液に加え、室温で１６時間撹拌したままにした。

【０１１３】

１６時間の時間の後、ヘパリン混合物を、テトラヒドロフランで２回、そして、アセトンで２回沈殿させた。

【０１１４】

その後、ポリ（エチレングリコール）メタクリラート誘導体化ヘパリンを、小さいペレット形態で、約４０℃～５０℃で８時間、真空オーブン中で乾燥した。

【０１１５】

代替として、ヘパリンとＣＤＩ活性化ポリ（エチレングリコール）メタクリラートとが混合されて一緒にされると、溶液のｐＨを８．５～９に調節することができる。その後、反応が終了すると、ｐＨを７に再調節することができる。

【０１１６】

実施例２：ベンザルコニウム－ヘパリン複合体

１０ｇのナトリウムヘパリンを６０ｍＬの水に溶解した。３０ｇの塩化ベンザルコニウムを１００ｍＬの水に溶解した。

【０１１７】

完全に溶解し、冷却されると、塩化ベンザルコニウム溶液をナトリウムヘパリン水溶液に加えて、ヘパリン－ベンザルコニウム複合体を沈殿させた。

【０１１８】

白色沈殿物を１０分間撹拌し、その後、放置した。
【０１１９】
白色沈殿物をろ過し、あらゆる水溶性の出発物質を除くために水により徹底的に洗浄した。
【０１２０】
白色沈殿物をイソプロパノールに溶解し、水中に再沈殿させ、ろ過し、水により徹底的に洗浄した。
【０１２１】
沈殿物を水に懸濁し、３５００ダルトンの分画分子量で水中で透析し、その後、凍結乾燥して、ナトリウムヘパリン－ベンザルコニウム複合体の白色粉末を回収した。
【０１２２】
実施例１から得られるヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラートもまた、上記と同じ方法を使用して塩化ベンザルコニウムと複合体化することができる。
【０１２３】
実施例３：ヘパリン－ベンザルコニウム複合体（溶液中で脱複合体化される）
上記のヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラート－ベンザルコニウム複合体またはヘパリンメタクリラート－ベンザルコニウム複合体を塩化ナトリウム水溶液（２．１Ｍ）に導入した。時間とともに、固体が溶解した。溶解すると、水溶液をアセトンから沈殿させ、さらに、アセトンにより洗浄して、脱複合体化されたヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラートまたはヘパリンメタクリラートを単離した。
【０１２４】
白色沈殿物を真空オーブン中で乾燥した。
【０１２５】
実施例４：ポリ（ヘキサニド）メタクリラート（ＰＨＭＢ－ＭＡ）の合成
ポリ（ヘキサニド）塩酸塩を３５００ダルトンの分画分子量で水に対して透析した。その後、水溶液における１３０ｇの透析されたポリ（ヘキサニド）（約４Ｌの溶液）を、２２０ｍＬの水に溶解した１．９８ｇの水酸化ナトリウムの溶液により中和した。水酸化ナトリウム水溶液を、透析されたポリ（ヘキサニド）水溶液にゆっくり加えた（１Ｌ／分）。
添加後、中和された溶液を凍結し、最終的には凍結乾燥して、中和されたポリ（ヘキサニド）の白色粉末を得た。
【０１２６】
５０ｇの中和されたポリ（ヘキサニド）を１２５ｍＬの水に溶解した。１．８６ｍＬのメタクリロイルクロリドを溶液に加え、ｐＨが５．５になり、かつ溶液が完全に透明になるまで少なくとも１分間撹拌したままにした。
【０１２７】
水性混合物をテトラヒドロフランで２回沈殿させ、アセトンで２回洗浄した。沈殿物を５０℃で８～１２時間にわたって真空オーブン中で乾燥して、白色粉末を得た。
【０１２８】
実施例５：ポリ（エチレングリコール）メタクリラート－ポリ（ヘキサニド）の合成
４．８ｇの水酸化ナトリウムを４０ｍＬの水に溶解した。混合物を撹拌し、室温に冷えるまで放置した。
【０１２９】
４０ｇのポリ（エチレングリコール）メタクリラートを上記混合物に加え、約２時間にわたって撹拌したままにした。
【０１３０】
１７．４ｍＬのエピクロロヒドリンをフラスコ中で混ぜ合わせ、上記から得られるポリ（エチレングリコール）メタクリラート溶液を滴下ロート中で混ぜ合わせ、エピクロロヒドリンを含有するフラスコにゆっくり加えた。添加を、約２時間３０分の時間をかけて完了させた。

【０１３１】
その後、反応混合物を４５℃で１６時間撹拌した。
【０１３２】
１６時間の時間の後、水混合物を、抽出によってジエチルエーテルにより洗浄した。その後、水層をジクロロメタンにより抽出した。ジクロロメタン画分を乾燥剤で乾燥し、ジクロロメタンを、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発させて、エポキシ－ポリ（エチレングリコール）メタクリラートの透明なオイルを得た。
【０１３３】
５７ｇの中和されたポリ（ヘキサニド）（実施例３によるもの）を２４０ｍＬの水に溶解した。１０．８ｇのエポキシ－ポリ（エチレングリコール）メタクリラートを、中和されたポリ（ヘキサニド）に加えた。混合物を約４０℃で一晩（約１６時間）撹拌した。
【０１３４】
１６時間の時間の後、混合物をテトラヒドロフランで２回沈殿させ、アセトンで２回洗浄した。白色のペーストを少量の水に溶解し、凍結し、最終的には凍結乾燥して、ポリ（エチレングリコール）メタクリラートポリ（ヘキサニド）の白色粉末を得た。
【０１３５】
実施例６：クロルヘキシジンメタクリラートの合成
１ｇのクロルヘキシジンを１００ｍＬの無水ジクロロメタンに溶解した。１５３．４ｍｇ（１４０μＬ）のメタクリル酸２－イソシアナトエチルを５０ｍＬの無水ジクロロメタンに溶解し、クロルヘキシジン溶液に滴下して加えた。赤外線を使用して、イソシアナート官能性の消失を追跡した。イソシアナートが完全に消失すると、生じた生成物の二塩酸塩を、０．９９ｍＬのＨＣｌ（４Ｍ）の１，４－ジオキサン溶液を加えることによって形成させた。その後、反応混合物を蒸発させて、クロルヘキシジン二塩酸塩メタクリラートを得た。
【０１３６】
１ｇのクロルヘキシジンを１００ｍＬの無水ジクロロメタンに溶解した。１０３．４ｍｇ（９７μＬ）のメタクリロイルクロリドを１０ｍＬの無水ジクロロメタンに溶解し、クロルヘキシジン溶液に滴下して加えた。反応液を３～４時間にわたって撹拌したままにした。二塩酸塩を、０．９９ｍＬのＨＣｌ（４Ｍ）の１，４－ジオキサン溶液を加えることによって形成させた。その後、反応混合物を蒸発させて、クロルヘキシジン二塩酸塩メタクリラートを得た。
【０１３７】
クロルヘキシジンジグルコナートをクロルヘキシジンの代わりに使用することができる。
【０１３８】
実施例７：組合せポリマーの合成（ポリ（エチレングリコール）メタクリラートポリヘキサニドおよび低用量のヘパリンメタクリラートを使用）
冷却器、温度計、および窒素導入口に対するパスツールピペット連結具を備える丸底フラスコ中で、０．５ｇのヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラート（実施例１によるもの）を２８ｍＬの水に溶解した。続いて、下記の成分をフラスコに加えた：木炭で精製され、２０％（ｗ／ｖ）で希釈された１３．５ｇ（固体）のメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ２０００）、２．９８ｇのメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ３５０）、１ｍＬのメタクリル酸、５．９８ｇのメタクリル酸ブチルおよび１５ｍＬのイソプロパノール。還流冷却器を開け、窒素をモノマーの混合物の中に吹き込み、加熱を開始して、モノマーの混合物を暖めた。
【０１３９】
別個のバイアル中で、１．６ｇのポリ（エチレングリコール）メタクリラート－ポリ（ヘキサニド）（実施例４から得られるもの）を５ｍＬの水に溶解した。さらに別のバイアル中で、１５０ｍｇの過硫酸カリウムを４ｍＬの水に溶解し、窒素により脱気した。
【０１４０】

混合物が７０℃の温度に達すると、過硫酸カリウム水溶液を丸底フラスコ中のモノマーの混合物に加え、重合を開始させた。

【０１４１】

その後、ポリ（エチレングリコール）メタクリラート－ポリ（ヘキサニド）水溶液を加えた。重合を合計で２５～３０分間にわたって進行させ、２５ｍＬの氷冷の水を加えることによって停止させた。重合溶液を室温にまで冷却し、１２～１４ＫＤａの分画分子量で水に対して一晩透析した。

【０１４２】

実施例８：組合せポリマーの合成

メタクリル酸が合成時にメタクリル酸４－ベンゾイルフェニル（１５０ｍｇ）によって置き換えられる、またはメタクリル酸およびメタクリル酸４－ベンゾイルフェニルの両方が一緒に使用される実施例７から得られるポリマー。

【０１４３】

実施例９：組合せポリマーの合成（ポリ（エチレングリコール）メタクリラートポリ（ヘキサニド）および高用量のヘパリンメタクリラートを使用）

冷却器、温度計、および窒素導入口に対するパスツールピペット連結具を備える丸底フラスコ中で、１．０３ｇのヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラート（実施例１によるもの）を２８ｍＬの水に溶解した。続いて、下記の成分をフラスコに加えた：木炭で精製され、２０％（ｗ／ｖ）で希釈された１３．５ｇ（固体）のメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ２０００）、３ｇのメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ３５０）、１ｍＬのメタクリル酸、５．９８ｇのメタクリル酸ブチルおよび１５ｍＬのイソプロパノール。還流冷却器を開け、窒素をモノマーの混合物の中に吹き込み、加熱を開始して、モノマーの混合物を暖めた。

【０１４４】

別個のバイアル中で、１．６ｇのポリ（エチレングリコール）メタクリラート－ポリ（ヘキサニド）（実施例４から得られるもの）を５ｍＬの水に溶解した。さらに別のバイアル中で、１５０ｍｇの過硫酸カリウムを４ｍＬの水に溶解し、窒素により脱気した。

【０１４５】

混合物が７０℃の温度に達すると、過硫酸カリウム水溶液を丸底フラスコ中のモノマーの混合物に加え、重合を開始させた。

【０１４６】

その後、ポリ（エチレングリコール）メタクリラート－ポリ（ヘキサニド）水溶液を加えた。重合を合計で２５～３０分間にわたって進行させ、２５ｍＬの氷冷の水を加えることによって停止させた。重合溶液を室温にまで冷却し、１２～１４ＫＤａの分画分子量で水に対して一晩透析した。

【０１４７】

実施例１０：組合せポリマーの合成

メタクリル酸が合成時にメタクリル酸４－ベンゾイルフェニル（１５０ｍｇ）によって置き換えられる、またはメタクリル酸およびメタクリル酸４－ベンゾイルフェニルの両方が一緒に使用される実施例９から得られるポリマー。

【０１４８】

実施例１１：組合せポリマーの合成（ポリ（ヘキサニド）メタクリラートを使用）

冷却器、温度計、および窒素導入口に対するパスツールピペット連結具を備える丸底フラスコ中で、１ｇのヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラート（実施例１によるもの）を２８ｍＬの水に溶解した。続いて、下記の成分をフラスコに加えた：木炭で精製され、２０％（ｗ／ｖ）で希釈された１３．５ｇ（固体）のメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ２０００）、２．９８ｇのメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ３５０）、１ｍＬのメタクリル酸、５．９８ｇのメタクリル酸ブチルおよび１５ｍＬのイソプロパノール。還流冷却器を開け、窒素をモノマーの混合物の中に吹き込み、加熱を開始して、モノマーの混合物を暖めた。

【０１４９】
別個のバイアル中で、１．６ｇのポリ（ヘキサニド）メタクリラート（実施例３から得られるもの）を５ｍＬの水に溶解した。さらに別のバイアル中で、１５０ｍｇの過硫酸カリウムを４ｍＬの水に溶解し、窒素により脱気した。
【０１５０】
混合物が７０℃の温度に達すると、過硫酸カリウム水溶液を丸底フラスコ中のモノマーの混合物に加え、重合を開始させた。
【０１５１】
その後、ポリ（ヘキサニド）メタクリラート水溶液を加えた。重合を合計で２５～３０分間にわたって進行させ、２５ｍＬの氷冷の水を加えることによって停止させた。重合溶液を室温にまで冷却し、１２～１４ＫＤａの分画分子量で水に対して一晩透析した。
【０１５２】
実施例１２：クロルヘキシジン二塩酸塩メタクリラートを使用した組合せポリマーの合成
冷却器、温度計、および窒素導入口に対するパスツールピペット連結具を備える丸底フラスコ中で、０．５ｇのヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラート（実施例１によるもの）を２８ｍＬの水に溶解した。続いて、下記の成分をフラスコに加えた：木炭で精製され、２０％（ｗ／ｖ）で希釈された１３．５ｇ（固体）のメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ２０００）、２．９８ｇのメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ３５０）、１ｍＬのメタクリル酸、５．９８ｇのメタクリル酸ブチルおよび１５ｍＬのイソプロパノール。還流冷却器を開け、窒素をモノマーの混合物の中に吹き込み、加熱を開始して、モノマーの混合物を暖めた。
【０１５３】
別個のバイアル中で、２ｇのクロルヘキシジン二塩酸塩メタクリラートを５ｍＬのイソプロパノールに溶解した。さらに別のバイアル中で、１５０ｍｇの過硫酸カリウムを４ｍＬの水に溶解し、窒素により脱気した。
【０１５４】
混合物が７０℃の温度に達すると、過硫酸カリウム水溶液を丸底フラスコ中のモノマーの混合物に加え、重合を開始させた。
【０１５５】
その後、クロルヘキシジン二塩酸塩メタクリラート水溶液を加えた。重合を合計で２５～３０分間にわたって進行させ、２５ｍＬの氷冷の水を加えることによって停止させた。重合溶液を室温にまで冷却し、１２～１４ＫＤａの分画分子量で水に対して一晩透析した。
【０１５６】
実施例１３：組合せポリマーの合成（ヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラート／ベンザルコニウム複合体を使用）
冷却器、温度計、および窒素導入口に対するパスツールピペット連結具を備える丸底フラスコ中で、１．６８ｇのポリ（エチレングリコール）メタクリラートポリ（ヘキサニド）を、木炭で精製され、２０％（ｗ／ｖ）で希釈された１３．５ｇ（固体）のメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ２０００）、２．５４ｇのメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ３５０）、１．５ｍＬのメタクリル酸、５．８０ｇのメタクリル酸ブチルおよび３５ｍＬのイソプロパノールと混ぜ合わせた。還流冷却器を開け、窒素をモノマーの混合物の中に吹き込み、加熱を開始して、モノマーの混合物を暖めた。
別個のバイアル中で、２ｇのヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラート／ベンザルコニウム複合体（実施例２によるもの）を１０ｍＬのイソプロパノールに溶解した。さらに別のバイアル中で、１４５ｍｇの過硫酸カリウムを５ｍＬの水に溶解し、窒素により脱気した。
【０１５７】

丸底フラスコ中の混合物が７０℃の温度に達すると、過硫酸カリウム水溶液を丸底フラスコ中のモノマーの混合物に加え、重合を開始させた。

【０１５８】

その後、ヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラート／ベンザルコニウム複合体溶液を加えた。重合をおよそ１時間にわたって進行させ、その後、室温にまで冷やした。

【０１５９】

上記ヘパリン／ベンザルコニウム複合体は、ポリマー骨格に取り込まれているが、実施例２３で記載されるようにデバイスの被覆の後で脱複合体化することができ、または塩化ナトリウム水溶液を使用して重合後に溶液中で脱複合体化することができる。

【０１６０】

重合溶液を１２～１４ＫＤａの分画分子量で水に対して一晩透析した。

【０１６１】

実施例１４：組合せポリマーの合成

メタクリル酸が合成時にメタクリル酸４－ベンゾイルフェニル（１５０ｍｇ）によって置き換えられる、またはメタクリル酸およびメタクリル酸４－ベンゾイルフェニルの両方が一緒に使用される実施例１３から得られるポリマー。

【０１６２】

実施例１５：抗菌性ポリマーの合成

冷却器、温度計、および窒素導入口に対するパスツールピペット連結具を備える丸底フラスコ中で、１１．６７ｇのポリ（エチレングリコール）メタクリラートポリ（ヘキサニド）を１４０．７ｍＬの水に混ぜ合わせ、溶解した。木炭で精製され、２０％（ｗ／ｖ）で希釈された８１ｇ（固体）のメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ２０００）を、１６．２１ｇのメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ３５０）、１１．２２ｍＬのメタクリル酸、３７．３３ｇのメタクリル酸ブチルおよび８４．８ｍＬのイソプロパノールとともに加えた。還流冷却器を開け、窒素をモノマーの混合物の中に吹き込み、加熱を開始して、モノマーの混合物を暖めた。

【０１６３】

別個のバイアル中で、９０５ｍｇの過硫酸カリウムを２４ｍＬの水に溶解し、窒素により脱気した。

【０１６４】

丸底フラスコ中の混合物が７０℃の温度に達すると、過硫酸カリウム水溶液を丸底フラスコ中のモノマーの混合物に加え、重合を開始させた。

【０１６５】

重合を、所望されるレベルの粘度に達するまで進行させ、１００ｍＬの氷冷の水を加えることによって停止させた。室温にまで冷えると、重合溶液を１２～１４ＫＤａの分画分子量で水に対して一晩透析した。

【０１６６】

実施例１６：抗菌性ポリマーの合成

メタクリル酸が合成時にメタクリル酸４－ベンゾイルフェニル（９００ｍｇ）によって置き換えられる、またはメタクリル酸およびメタクリル酸４－ベンゾイルフェニルの両方が一緒に使用される実施例１５から得られるポリマー。

【０１６７】

実施例１７：抗凝血性ポリマー（高ヘパリン比）の合成

冷却器、温度計、および窒素導入口に対するパスツールピペット連結具を備える丸底フラスコ中で、５．５２ｇのヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラートを６０ｍＬの水と混ぜ合わせ、溶解した。木炭で精製され、２０％（ｗ／ｖ）で希釈された１４．５ｇ（固体）のメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ２０００）を、３．５ｇのメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ３５０）、１．２５ｍＬのメタクリル酸、８ｇのメタクリル酸ブチルおよび２０ｍＬのイソプロパノール

とともにフラスコに加えた。還流冷却器を開け、窒素をモノマーの混合物の中に吹き込み、加熱を開始して、モノマーの混合物を暖めた。

【０１６８】

別個のバイアル中で、２００ｍｇの過硫酸カリウムを５ｍＬの水に溶解し、窒素により脱気した。

【０１６９】

丸底フラスコ中の混合物が７０℃の温度に達すると、過硫酸カリウム水溶液を丸底フラスコ中のモノマーの混合物に加え、重合を開始させた。

【０１７０】

重合を、所望されるレベルの粘度に達するまでおよそ１時間にわたって進行させ、その後、室温にまで冷やした。重合溶液を１２～１４ＫＤａの分画分子量で水に対して一晩透析した。

【０１７１】

実施例１８：抗凝血性ポリマー（低ヘパリン比）の合成

冷却器、温度計、および窒素導入口に対するパスツールピペット連結具を備える丸底フラスコ中で、１．５ｇのヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラートを３７ｍＬの水と混ぜ合わせ、溶解した。木炭で精製され、２０％（ｗ／ｖ）で希釈された１４．５ｇ（固体）のメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ２０００）を、３．５ｇのメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ３５０）、１．２５ｍＬのメタクリル酸、８ｇのメタクリル酸ブチルおよび１８ｍＬのイソプロパノールとともにフラスコに加えた。還流冷却器を開け、窒素をモノマーの混合物の中に吹き込み、加熱を開始して、モノマーの混合物を暖めた。

【０１７２】

別個のバイアル中で、２００ｍｇの過硫酸カリウムを５ｍＬの水に溶解し、窒素により脱気した。

【０１７３】

丸底フラスコ中の混合物が７０℃の温度に達すると、過硫酸カリウム水溶液を丸底フラスコ中のモノマーの混合物に加え、重合を開始させた。

【０１７４】

重合を、所望されるレベルの粘度に達するまでおよそ１時間にわたって進行させ、その後、室温にまで冷やした。重合溶液を１２～１４ＫＤａの分画分子量で水に対して一晩透析した。

【０１７５】

実施例１９：抗凝血性ポリマーの合成

メタクリル酸が合成時にメタクリル酸４－ベンゾイルフェニル（１５０ｍｇ）によって置き換えられる、またはメタクリル酸およびメタクリル酸４－ベンゾイルフェニルの両方が一緒に使用される実施例１７および１８から得られるポリマー。

【０１７６】

実施例２０：抗凝血性ポリマーの合成

ヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラートがベンザルコニウム－ヘパリンメタクリラート複合体またはベンザルコニウム－ヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラート複合体によって置き換えられることがある実施例１７、１８および１９から得られるポリマー。

【０１７７】

実施例２１：熱硬化される、組合せポリマーを使用した被覆

配合物を下記のように調製した（％体積）：

実施例９から得られるポリマー溶液	３５．８％
ＩＰＡ	１９％
ポリアジリジン系架橋剤溶液（１０％）	０．８％
ＴＨＦ	４４．４％

【０１７８】
デバイスを被覆配合物中で浸漬被覆し、薄膜を室温でおよそ２０分間にわたって乾燥させ、その後、７０℃で１時間にわたって硬化させた。
【０１７９】
実施例２２：ＵＶ硬化される、組合せポリマーを使用した被覆
配合物を下記のように調製した（％体積）：

実施例１０から得られるポリマー溶液	３５．８％
ＩＰＡ	１９％
ポリアジリジン系架橋剤溶液（１０％）	０．８％
ＴＨＦ	４４．４％

【０１８０】
デバイスを被覆配合物中で浸漬被覆し、薄膜を室温でおよそ２０分間にわたって乾燥させた。薄膜を最初に、ＵＶ光を使用して硬化させ（３６０秒）、その後、７０℃における１時間の硬化を行って、強くて安定な被覆を得た。
【０１８１】
実施例２３：複合体化された組合せポリマーを使用した被覆

実施例１３から得られるポリマー溶液	３９．６％
ＩＰＡ	１８％
ポリアジリジン系架橋剤溶液（１０％）	０．５％
ＴＨＦ	４１．９％

【０１８２】
デバイスを被覆配合物中で浸漬被覆し、薄膜を室温でおよそ２０分間にわたって乾燥させ、その後、７０℃で１時間にわたって硬化させた。
その後、被覆されたデバイスをリン酸緩衝生理食塩水中で５分間放置して、塩を脱複合体化し、その後、水で徹底的にすすいで、あらゆる残留する塩を除いた。
【０１８３】
実施例２４：抗菌性ポリマーと抗凝血性ポリマー（それぞれ、９０／１０％（ｗ／ｖ）の最終濃度）とのブレンド物を使用した被覆
Ｆａｌｃｏｎチューブ中で、２．７５ｍＬのイソプロパノールを６．４２ｍＬのテトラヒドロフランと混ぜ合わせた。４．２ｍＬの抗菌性ポリマー（実施例１１から得られるもの）を０．６３ｍＬの抗凝血性ポリマー（実施例１２から得られるもの）と混ぜ合わせた。１００μＬのポリアジリジン系架橋剤（１０％（ｗ／ｖ））を加え、溶液を十分に混合して、静置した。
【０１８４】
デバイスを被覆配合物中で浸漬被覆し、薄膜を室温でおよそ２０分間にわたって乾燥させ、その後、７０℃で１時間にわたって硬化させた。
【０１８５】
実施例２５：抗菌性ポリマーと抗凝血性ポリマー（それぞれ、７５／２５％（ｗ／ｖ）の最終濃度）とのブレンド物を使用した被覆
Ｆａｌｃｏｎチューブ中で、２．６８ｍＬのイソプロパノールを６．２６ｍＬのテトラヒドロフランと混ぜ合わせた。３．５ｍＬの抗菌性ポリマー（実施例１５から得られるもの）を１．５６ｍＬの抗凝血性ポリマー（実施例１２から得られるもの）と混ぜ合わせた。１００μＬのポリアジリジン系架橋剤（１０％（ｗ／ｖ））を加え、溶液を十分に混合して、静置した。
【０１８６】
デバイスを被覆配合物中で浸漬被覆し、薄膜を室温でおよそ２０分間にわたって乾燥させ、その後、７０℃で１時間にわたって硬化させた。
【０１８７】
実施例２６：抗菌性ポリマーを使用した被覆
Ｆａｌｃｏｎチューブ中で、３ｍＬのイソプロパノールを７ｍＬのテトラヒドロフラン

と混ぜ合わせた。４ｍＬの抗菌性ポリマー（実施例１５から得られるもの）を加え、１００μＬのポリアジリジン系架橋剤（１０％（ｗ／ｖ））を加え、溶液を十分に混合して、静置した。

【０１８８】

デバイスを被覆配合物中で浸漬被覆し、薄膜を室温でおよそ２０分間にわたって乾燥させ、その後、７０℃で１時間にわたって硬化させた。

【０１８９】

実施例２７：抗凝血性ポリマーを使用した被覆

Ｆａｌｃｏｎチューブ中で、３ｍＬのイソプロパノールを７ｍＬのテトラヒドロフランと混ぜ合わせた。４ｍＬの抗凝血性ポリマー（実施例１７から得られるもの）を加え、１００μＬのポリアジリジン系架橋剤（１０％（ｗ／ｖ））を加え、溶液を十分に混合して、静置した。

【０１９０】

デバイスを被覆配合物中で浸漬被覆し、薄膜を室温でおよそ２０分間にわたって乾燥させ、その後、７０℃で１時間にわたって硬化させた。

【０１９１】

実施例２８：試験の方法論－抗微生物増殖／微生物付着

試験片を、（タンパク質付着などを可能にするための）特定の培地（例えば、血漿、血液または尿など）に所定の時点にわたってさらす。その後、試験片を洗浄し、その後、試験プロトコルに移す。試験プロトコルにより、デバイスは、生きている微生物と効果的にインキュベーションされ、デバイスは、洗浄されて「溶液に存在する細菌」が除かれ、活性な成分には、「殺す」ための十分な時間が与えられ、その後、デバイスは成長培地に移された。成長培地において、デバイス表面の生菌微生物が溶液中の娘細胞に増殖し、したがって、その後に光学密度によって測定することができる成長培地の濁度を増大させるであろう。

【０１９２】

プロトコル

１日目

それぞれの関連する細菌（Ｏｘｏｉｄ、ＵＫ）のコロニーを寒天斜面（Ｏｘｏｉｄ、ＵＫ）上の培養物からトリプトンソーヤブロス（ＴＳＢ）（Ｏｘｏｉｄ、ＵＫ）に移し、３７℃で一晩インキュベーションした。第２の細菌非含有コントロール体積物（ｖｏｌｕｍｅ）もまた３７℃でインキュベーションした。

【０１９３】

２日目

細菌培養物および培養されたコントロールを濁りについて調べた。濁りを培養物において認めることができたが、コントロールは濁っていなかった。等張食塩水における所与量の１０％（ｖ／ｖ）ＴＳＢを無菌容器において調製し、３７℃で置いた。

【０１９４】

この後、被覆された物品および非被覆の物品（必要に応じて、好適なアッセイ用大きさに切断されたもの）を新鮮な脱イオン化滅菌水（Ｂａｘｔｅｒ、ＵＫ）に周囲温度で３０分間入れて、被覆を水和させた。物品がチューブ（例えば、カテーテルなど）であった場合、内腔には、水和プロセスを通して当該物品に取り付けられたままである使い捨てシリンジ（Ｍｉｄｍｅｄｓ、ＵＫ）を使用して注水した。試験表面のすべての取り扱いを無菌ピンセットにより行った。

【０１９５】

水和段階の間、それぞれの培養物の菌数密度（ＣＦＵ／ｍｌ）を、ＭｃＦａｒｌａｎｄ Ｔｕｒｂｉｄｉｔｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓと類似のプロセスを使用して評価し、６００ｎｍで読み取った。吸光度が読み取られると、適切な量の５ｘ１０^{5}ＣＦＵ／ｍｌの細菌懸濁物を１０％（ｖ／ｖ）ＴＳＢ中で調製した。その後、このチャレンジ懸濁物を、試験用物品を収容するための適切な大きさ／体積の無菌のガラス／プラスチック器具に移す。

【０１９６】
その後、試験用物品を脱イオン化滅菌水によりすすぎ、チャレンジ懸濁物に入れた。再度ではあるが、物品がチューブである場合には、内腔の暴露を保証するように注意される。その後、試験用物品を３７℃で６０分間インキュベーションする。手による穏やかな撹拌を、デバイス表面に生じるあらゆる泡を取り除くために３０分で適用した。
【０１９７】
チャレンジインキュベーションの後、物品を懸濁物から取り出し、等張食塩水により徹底的にすすいだ。二次的な物品（例えば、シリンジまたはニードルなど）が試験品に取り付けられた場合には、これらを取り外し、必要な場合、無菌の未使用品で取り替えた。試験品がチューブ（例えば、カテーテルなど）である場合には、２０ｍｌの使い捨てシリンジ（プランジャーを除いたもの）を、内腔をすすぐためのロートとして使用する。
【０１９８】
その後、試験用物品を等張食塩水の「浸し液」に周囲温度で３０分間置き、その後、もう一度すすぎ、第２の浸し液に６０分間置く。その期間中に、等張食塩水における所与量の５０％（ｖ／ｖ）ＴＳＢを調製し、培養ディッシュ（問題としている試験品について適切であるような６ウェル～２４ウェル）（Ｇｒｉｅｎｅｒ　Ｂｉｏ－Ｏｎｅ、ＵＫ）に計り取り、周囲温度にした。５０％ＴＳＢを含有する一定数のウェルをデバイス非存在コントロールとして残しておいた。２回目の浸し液の後、試験用物品を最後のすすぎに供した。二次的な物品が存在した場合には、それらを再び取り外した。このすすぎの後、試験品を５０％のＴＳＢ溶液にそっくり移したか、または適切な場合、（無菌のカミソリ刃および無菌のホイルを使用して）切片に切断し、その後、これらの切片を５０％のＴＳＢ溶液に移した。試験品が切片に切断されると、最上端部および最下端部の切片を捨てた。試験用物品がチューブであった場合、２０～２００μｌ用のピペット（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ、ＵＫ）および無菌チップ（Ｇｒｉｅｎｅｒ　Ｂｉｏ－Ｏｎｅ、ＵＫ）を必要に応じて使用して、気泡を、５０％ＴＳＢに浸された切片の内腔から流し出した。
【０１９９】
試験品およびデバイス非存在コントロールのウェルを周囲温度で一晩インキュベーションする。
【０２００】
３日目
試験品を含有する培養プレートを試験品ウェルまたはコントロール（デバイス非存在）ウェルのどちらかにおける成長の兆候について目視により調べた。その後、プレートをフィルムにより密封し、３７℃で置き、成長の兆候について１時間毎に目視により評価した。濁りが典型的には、ＲＴでの一晩のインキュベーションの後、３７℃において４時間超の後でもたらされた（だが、種間およびデバイス間の変動が生じた）。非被覆の物品を含有するウェルが細菌成長の強い兆候を示したときには、それらの内容物を、使い捨てのパスツールピペットを使用して完全に再懸濁し、その後、３００μｌをそれぞれのウェルから９６ウェルプレートに（三連で）移し、その後、プレートを６００ｎｍで読み取った。
【０２０１】
実施例２９：試験の方法論－デバイスに対する血小板付着
試験片が、（タンパク質付着などを可能にするための）特定の培地（例えば、血漿、血液または尿など）に所定の時点にわたってさらされる場合がある（またはさらされない場合がある）。その後、試験片を洗浄し、その後、試験プロトコルに移す。
【０２０２】
静脈血を、（６週間にわたっていかなる薬物も服用していることを否定した）健康なヒト志願者から採取した。簡単に記載すると、静脈穿刺後、２．５ｍｌの血液を採取し、捨てた。その後、１０ｍｌの血液を採取し、クエン酸・リン酸・ブドウ糖液（ＣＰＤ）を使用して抗凝固処理した。その後、これを５ｍＬの小分け物に二等分し、５ｍＬの血小板濃縮血漿（ＰＲＰ）および血小板低濃度血漿（ＰＰＰ）を遠心分離によって調製した。その後、血小板数を、血球計数器および位相差利用の光学顕微鏡を使用して調べた。

【０２０３】
その後、ＰＲＰを、ＰＰＰを希釈剤として使用して１ｘ１０^{5}血小板／μＬに調節した。
【０２０４】
実験のために、上記から得られる１ｘ１０^{5}血小板／μＬのＰＲＰの２００μＬを、被覆されたカバースリップの中央部に移し、３７℃で半時間、（蒸発を防止するために覆われたままで）放置した。この時点の後で、その後、スライドを生理的食塩水で３回すすぎ、その後、２．５％のグルタルジアルデヒド（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）のＰＢＳ（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）溶液中で一晩、固定処理した。その後、スライドをｘ２００で光学顕微鏡法によって調べ、視野内の血小板の量を計数した。
【０２０５】
その後、例証となる写真を、倒立顕微鏡およびカメラ（ともに、Ｍｏｔｉｃ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を使用して撮影した。
【０２０６】
実施例３０：試験の方法論－被覆表面のヘパリン活性
試験片が、（タンパク質付着などを可能にするための）特定の培地（例えば、血漿、血液または尿など）に所定の時点にわたってさらされる場合がある（またはさらされない場合がある）。その後、試験片を洗浄し、試験プロトコルに移す。
【０２０７】
市販の抗ＩＩａヘパリンキット（Ｈｙｐｈｅｎ　Ｂｉｏｍｅｄ、英国代理店のＱｕａｄｒａｔｅｃｈ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ経由）を使用して、デバイス表面のヘパリン活性を抗ＩＩａ阻害により測定した。
【０２０８】
簡単に記載すると、ヘパリン標準物質（Ｃｅｌｓｕｓ　ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を使用して、ヘパリンの較正曲線を、表１に示されるように、１％のウシ血清アルブミン（「ＢＳＡ」、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を含有する生理食塩水（９ｇ／Ｌ　ＮａＣｌ（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ））中で調製した。
【０２０９】
【表１】

表１

ヘパリン（Ｕ／ｍｌ）	０	０．５	１	２	４	６
ｍＵ（ヘパリン） （１００μＬが試験で使用される場合）	０	５０	１００	２００	４００	６００

【０２１０】
その後、試薬を製造者の説明書に従って作製し、試験を（製造者の説明書に従って）開始した。
【０２１１】
３７℃における一連の試験チューブに、下記のものを加えた：
１００μＬの較正物質または試験片（１ｃｍ^{2}）および１００ｕｌの１％ＢＳＡ／生理的食塩水（すなわち、０Ｕ／ｍｌまたは０ｍＵ）
１００μＬのアンチトロンビン（２００ｕｇ／ｍｌ）
５００μＬのアッセイ反応緩衝液
２００μＬのトロンビン基質
【０２１２】
その後、これを混合し、３７℃で２～３分間インキュベーションし、その後、２００μＬのヒトトロンビン（３７℃でプレインキュベーションされたもの）を加えた。その後、これを混合し、３７℃で正確に５分間インキュベーションした。その後、反応を、クエン酸（２０ｇ／Ｌ、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を使用して停止させた。酸を混合し、その後、４０５ｎｍにおける吸光度を、上記試薬を逆の順序で混合することによって調製さ

れるブランクに対して分光光度計（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で測定した。その後、較正曲線を作成し、線形回帰を、表面におけるヘパリンレベルを補間するために使用した（$ｒ^2$＞０．９８である場合、許容可能である）。

【０２１３】

実施例３１：（ポリウレタン製血液透析カテーテルに被覆される）組合せポリマーおよび抗菌性ポリマーの緑膿菌に対する活性

カテーテルを、関連する実施例（すなわち、実施例２１～２７）において詳述される方法論に従って被覆し、その後、緑膿菌に対する抗菌活性について実施例２８に従って試験した。

【０２１４】

得られた濁度結果を以下の表２および図４に示す。

【０２１５】

【表２】

表２

被覆	平均光学密度（ＯＤ）（６００ｎｍ）	SD
Ａ：非被覆のＤｕａｌ　Ｌｕｍｅｎ　１４Ｆｒポリウレタン製透析カテーテル	0.05825	0.00783
Ｂ：抗菌性ポリマー（実施例２６から得られるもの）により被覆される	0.03937	0.00342
Ｃ：低ヘパリン組合せポリマー（実施例7から得られるもの）により被覆される	−4.6E−18	0.001155
Ｄ：高ヘパリン組合せポリマー（実施例9から得られるもの）により被覆される	0.003856	0.00362

【０２１６】

実施例３２：（ポリウレタン製血液透析カテーテルに被覆される）組合せポリマーおよび抗菌性ポリマーのエンテロコッカス・フェカリスに対する活性

カテーテルを、関連する実施例（すなわち、実施例２１～２７）において詳述される方法論に従って被覆し、その後、エンテロコッカス・フェカリスに対する抗菌活性について実施例２８に従って試験した。

【０２１７】

得られた濁度結果を以下の表３および図５に示す。

【０２１８】

【表３】

表３

被覆	平均ＯＤ（６００ｎｍ）	SD
Ａ：非被覆のＤｕａｌ　Ｌｕｍｅｎ　１４Ｆｒポリウレタン製透析カテーテル	0.472394	0.050788
Ｂ：抗菌性ポリマー（実施例２６から得られるもの）	0.061583	0.065647
Ｃ：低ヘパリン組合せポリマー（実施例7から得られるもの）	0.062913	0.031085
Ｄ：高ヘパリン組合せポリマー（実施例9から得られるもの）	0.03535	0.019943

【０２１９】

実施例３３：（ポリウレタン製血液透析カテーテルに被覆される）組合せポリマーおよび抗菌性ポリマーの、血漿インキュベーション後における大腸菌に対する活性

カテーテルを、関連する実施例（すなわち、実施例２１～２７）において詳述される方法論に従って被覆し、その後、大腸菌に対する抗菌活性について実施例２８に従って試験した。試験に先立って、切片をクエン酸添加ヒト血漿中で一晩インキュベーションした。

【０２２０】

得られた濁度結果を以下の表４および図６に示す。

【０２２１】

【表４】

表４

被覆	平均ＯＤ（６００ｎｍ）	SD
Ａ：非被覆のＤｕａｌ　Ｌｕｍｅｎ　１４Ｆｒ ポリウレタン製透析カテーテル	0.348924	0.0348
Ｂ：抗菌性ポリマー（実施例２６から得られるもの）	0.117033	0.027831
Ｃ：高ヘパリン組合せポリマー（実施例９から得られるもの）	0.000333	0.000957

【０２２２】

実施例３４：（ポリウレタン製血液透析カテーテルに被覆される）組合せポリマーおよび抗菌性ポリマーの、血漿インキュベーション後における黄色ブドウ球菌に対する活性

カテーテルを、関連する実施例（すなわち、実施例２１～２７）において詳述される方法論に従って被覆し、その後、黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性について実施例２８に従って試験した。試験に先立って、切片をクエン酸添加ヒト血漿中で一晩インキュベーションした。

【０２２３】

得られた濁度結果を以下の表５および図７に示す。

【０２２４】

【表５】

表５

被覆	平均ＯＤ（６００ｎｍ）	SD
Ａ：非被覆のＤｕａｌ　Ｌｕｍｅｎ　１４Ｆｒ ポリウレタン製透析カテーテル	0.213158	0.013578
Ｂ：抗菌性ポリマー（実施例２６から得られるもの）	0.056938	0.009539
Ｃ：高ヘパリン組合せポリマー（実施例９から得られるもの）	0.001063	0.001063

【０２２５】

実施例３５：（ポリウレタン製血液透析カテーテルに被覆される）ブレンドポリマーおよび抗菌性ポリマーの、血漿インキュベーション後における黄色ブドウ球菌に対する活性

カテーテルを、関連する実施例（すなわち、実施例２１～２７）において詳述される方法論に従って被覆し、その後、黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性について実施例２８に従って試験した。試験に先立って、切片をクエン酸添加ヒト血漿中で一晩インキュベーションした。

【０２２６】

得られた濁度結果を以下の表６および図８に示す。

【０２２７】

【表６】

表６

被覆	平均ＯＤ（６００ｎｍ）	SD
Ａ：非被覆	0.82475	0.089052
Ｂ：実施例２６から得られる抗菌性ポリマー	0.0225	0.009883
Ｃ：実施例２４から得られるブレンドポリマー（９０：１０）	0.00675	0.005058
Ｄ：実施例２５から得られるブレンドポリマー（７５：２５）	0.00375	0.003862

【０２２８】

実施例３６：（ポリウレタン製血液透析カテーテルに被覆される）ブレンドポリマーおよび抗菌性ポリマーの緑膿菌に対する活性

カテーテルを、関連する実施例（すなわち、実施例２１～２７）において詳述される方法論に従って被覆し、その後、緑膿菌に対する抗菌活性について実施例２８に従って試験した。

【０２２９】

得られた濁度結果を以下の表７および図９に示す。

【０２３０】

【表７】

表７

被覆	平均ＯＤ（６００ｎｍ）	SD
Ａ：非被覆のＤｕａｌ　Ｌｕｍｅｎ　１４Ｆｒポリウレタン製透析カテーテル	0.31	0.10924
Ｂ：実施例２６から得られる抗菌性ポリマー	0.114	0.017588
Ｃ：実施例２４から得られるブレンドポリマー（９０：１０）	0.028	0.032833
Ｄ：実施例２５から得られるブレンドポリマー（７５：２５）	0.07875	0.010046

【０２３１】

実施例３７：非被覆物、ブレンドポリマー、抗菌性ポリマーおよび組合せポリマーに対する血小板付着

透明なサンプルを、関連する実施例（すなわち、実施例２１～２７）において詳述される方法論に従って被覆した。その後、血小板付着を実施例２９における方法論によって計算した。

【０２３２】

得られた結果を以下の表８および図１０～１２に示す。図１１はポリウレタン基体を表し（ｘ４００）、図１２は、実施例１２から得られる組合せポリマー（高ヘパリン）を表す（同様にｘ４００の顕微鏡写真）。

【０２３３】

【表８】

表８

被覆	平均カウント数	SD
Ａ：非被覆のポリスチレン	401．0	28．1
Ｂ：非被覆のポリウレタン	551．7	70．1
Ｃ：実施例９から得られる組合せポリマー（高ヘパリン）	3．3	4．2
Ｄ：実施例７から得られる組合せポリマー（低ヘパリン）	6．0	5．6
Ｅ：実施例２６から得られる抗菌性ポリマー	6．3	8．5
Ｆ：実施例１７から得られる抗凝血性ポリマー	2．3	0．6
Ｇ：実施例２４から得られるブレンドポリマー（９０：１０）	3．0	3．6
Ｈ：実施例２５から得られるブレンドポリマー（７５：２５）	4．0	1

【０２３４】

実施例３８：組合せポリマーの経時的なヘパリン活性

ポリウレタンの切片を、関連する実施例（すなわち、実施例２１～２７）において詳述される方法論に従って被覆した。

【０２３５】

その後、試験片を３７℃および設定された時点でＰＢＳ中でインキュベーションし、試験片のヘパリン活性を、実施例３０における方法論を使用して測定した。

【０２３６】

得られた結果を以下の表９および図１３に示す。

【０２３７】

【表９】

表９

ＰＢＳにおける日数	ｍＵ Ｈｅｐ／ｃｍ２
1	322．3
2	275．2
7	271．4
14	283．6
21	274．7
36	277．1
47	249．1
112	278．6

【０２３８】

実施例３９：ポリヘキサメチレングアニドメタクリラート（ＰＨＭＧ－ＭＡ）の合成

水溶液（約４Ｌの溶液）中の３０ｇのポリヘキサメチレングアニジン塩酸塩（ＰＨＭＧ、Ｃｈｅｍｏｓ　ＧｍＢＨ）を、２２０ｍＬの水に溶解した１．９８ｇの水酸化ナトリウムの溶液により中和した。水酸化ナトリウム水溶液をＰＨＭＧ水溶液にゆっくり加えた（１Ｌ／分）。

【０２３９】
添加後、中和された溶液を凍結し、最終的には凍結乾燥して、中和されたＰＨＭＧの白色粉末を得た。
【０２４０】
５０ｇの中和されたＰＨＭＧを１２５ｍＬの水に溶解した。１．８６ｍＬのメタクリロイルクロリドを溶液に加え、ｐＨが５．５になり、かつ溶液が完全に透明になるまで少なくとも１分間撹拌したままにした。
【０２４１】
水性混合物をテトラヒドロフランで２回沈殿させ、アセトンで２回洗浄した。沈殿物を５０℃で８～１２時間にわたって真空オーブン中で乾燥して、白色粉末を得た。
【０２４２】
実施例４０：組合せポリマーの合成（ＰＨＭＧ－ＭＡを使用）
冷却器、温度計、および窒素導入口に対するパスツールピペット連結具を備える丸底フラスコ中で、１ｇのヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラート（実施例１によるもの）を２８ｍＬの水に溶解した。続いて、下記の成分をフラスコに加えた：木炭で精製され、２０％（ｗ／ｖ）で希釈された１３．５ｇ（固体）のメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ２０００）、２．９８ｇのメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ３５０）、１ｍＬのメタクリル酸、５．９８ｇのメタクリル酸ブチルおよび１５ｍＬのイソプロパノール。還流冷却器を開け、窒素をモノマーの混合物の中に吹き込み、加熱を開始して、モノマーの混合物を暖めた。
【０２４３】
別個のバイアル中で、１．６ｇのＰＨＭＧ－ＭＡ（実施例３９から得られるもの）を５ｍＬの水に溶解した。さらに別のバイアル中で、１５０ｍｇの過硫酸カリウムを４ｍＬの水に溶解し、窒素により脱気した。
【０２４４】
混合物が７０℃の温度に達すると、過硫酸カリウム水溶液を丸底フラスコ中のモノマーの混合物に加え、重合を開始させた。
【０２４５】
その後、ＰＨＭＧ－ＭＡ水溶液を加えた。重合を合計で２５～３０分間にわたって進行させ、２５ｍＬの氷冷の水を加えることによって停止させた。重合溶液を室温にまで冷却し、１２～１４ＫＤａの分画分子量で水に対して一晩透析した。
【０２４６】
実施例４１：抗菌性ポリマーの合成
冷却器、温度計、および窒素導入口に対するパスツールピペット連結具を備える丸底フラスコ中で、１１．６７ｇのポリＰＨＭＧ－ＭＡ（実施例３９から得られるもの）を１４０．７ｍＬの水に混ぜ合わせ、溶解した。木炭で精製され、２０％（ｗ／ｖ）で希釈された８１ｇ（固体）のメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ２０００）を、１６．２１ｇのメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ３５０）、１１．２２ｍＬのメタクリル酸、３７．３３ｇのメタクリル酸ブチルおよび８４．８ｍＬのイソプロパノールとともに加えた。還流冷却器を開け、窒素をモノマーの混合物の中に吹き込み、加熱を開始して、モノマーの混合物を暖めた。
【０２４７】
別個のバイアル中で、９０５ｍｇの過硫酸カリウムを２４ｍＬの水に溶解し、窒素により脱気した。
【０２４８】
丸底フラスコ中の混合物が７０℃の温度に達すると、過硫酸カリウム水溶液を丸底フラスコ中のモノマーの混合物に加え、重合を開始させた。
【０２４９】
重合を、所望されるレベルの粘度に達するまで進行させ、１００ｍＬの氷冷の水を加えることによって停止させた。室温にまで冷えると、重合溶液を１２～１４ＫＤａの分画分

子量で水に対して一晩透析した。

【０２５０】

実施例４２：抗菌性ポリマーの合成

メタクリル酸が合成時にメタクリル酸４－ベンゾイルフェニル（９００ｍｇ）によって置き換えられる、またはメタクリル酸およびメタクリル酸４－ベンゾイルフェニルの両方が一緒に使用される実施例３９から得られるポリマー。

【０２５１】

実施例４３：ポリ（エチレングリコール）メタクリラート－ＰＨＭＧの合成

４．８ｇの水酸化ナトリウムを４０ｍＬの水に溶解した。混合物を撹拌し、室温に冷えるまで放置した。

【０２５２】

４０ｇのポリ（エチレングリコール）メタクリラートを上記混合物に加え、約２時間にわたって撹拌したままにした。

【０２５３】

１７．４ｍＬのエピクロロヒドリンをフラスコ中で混ぜ合わせ、上記から得られるポリ（エチレングリコール）メタクリラート溶液を滴下ロート中で混ぜ合わせ、エピクロロヒドリンを含有するフラスコにゆっくり加えた。添加を、約２時間３０分の時間をかけて完了させた。

【０２５４】

その後、反応混合物を４５℃で１６時間撹拌した。

【０２５５】

１６時間の時間の後、水混合物を、抽出によってジエチルエーテルにより洗浄した。その後、水層をジクロロメタンにより抽出した。ジクロロメタン画分を乾燥剤で乾燥し、ジクロロメタンを、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発させて、エポキシ－ポリ（エチレングリコール）メタクリラートの透明なオイルを得た。

【０２５６】

５７ｇの中和されたＰＨＭＧ（実施例３９によるもの）を２４０ｍＬの水に溶解した。１０．８ｇのエポキシ－ポリ（エチレングリコール）メタクリラートを、中和されたポリ（ヘキサニド）に加えた。混合物を約４０℃で一晩（約１６時間）撹拌した。

【０２５７】

１６時間の時間の後、混合物をテトラヒドロフランで２回沈殿させ、アセトンで２回洗浄した。白色のペーストを少量の水に溶解し、凍結し、最終的には凍結乾燥して、ポリ（エチレングリコール）メタクリラートＰＨＭＧの白色粉末を得た。

【０２５８】

実施例４４：組合せポリマーの合成（ポリ（エチレングリコール）メタクリラートＰＨＭＧを使用）

冷却器、温度計、および窒素導入口に対するパスツールピペット連結具を備える丸底フラスコ中で、１ｇのヘパリンポリ（エチレングリコール）メタクリラート（実施例１によるもの）を２８ｍＬの水に溶解した。続いて、下記の成分をフラスコに加えた：木炭で精製され、２０％（ｗ／ｖ）で希釈された１３．５ｇ（固体）のメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ２０００）、２．９８ｇのメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ３５０）、１ｍＬのメタクリル酸、５．９８ｇのメタクリル酸ブチルおよび１５ｍＬのイソプロパノール。還流冷却器を開け、窒素をモノマーの混合物の中に吹き込み、加熱を開始して、モノマーの混合物を暖めた。

【０２５９】

別個のバイアル中で、１．６ｇのポリ（エチレングリコール）メタクリラートＰＨＭＧ（実施例３５から得られるもの）を５ｍＬの水に溶解した。さらに別のバイアル中で、１５０ｍｇの過硫酸カリウムを４ｍＬの水に溶解し、窒素により脱気した。

【０２６０】

混合物が７０℃の温度に達すると、過硫酸カリウム水溶液を丸底フラスコ中のモノマー

の混合物に加え、重合を開始させた。

【０２６１】

その後、ポリ（エチレングリコール）メタクリラートＰＨＭＧ水溶液を加えた。重合を合計で２５～３０分間にわたって進行させ、２５ｍＬの氷冷の水を加えることによって停止させた。重合溶液を室温にまで冷却し、１２～１４ＫＤａの分画分子量で水に対して一晩透析した。

【０２６２】

実施例４５：抗菌性ポリマーの合成

冷却器、温度計、および窒素導入口に対するパスツールピペット連結具を備える丸底フラスコ中で、１１．６７ｇのポリ（エチレングリコール）メタクリラートＰＨＭＧ（実施例４３から得られるもの）を１４０．７ｍＬの水に混ぜ合わせ、溶解した。木炭で精製され、２０％（ｗ／ｖ）で希釈された８１ｇ（固体）のメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ２０００）を、１６．２１ｇのメトキシポリ（エチレングリコール）メタクリラート（ＭＷ３５０）、１１．２２ｍＬのメタクリル酸、３７．３３ｇのメタクリル酸ブチルおよび８４．８ｍＬのイソプロパノールとともに加えた。還流冷却器を開け、窒素をモノマーの混合物の中に吹き込み、加熱を開始して、モノマーの混合物を暖めた。

【０２６３】

別個のバイアル中で、９０５ｍｇの過硫酸カリウムを２４ｍＬの水に溶解し、窒素により脱気した。

【０２６４】

丸底フラスコ中の混合物が７０℃の温度に達すると、過硫酸カリウム水溶液を丸底フラスコ中のモノマーの混合物に加え、重合を開始させた。

【０２６５】

重合を、所望されるレベルの粘度に達するまで進行させ、１００ｍＬの氷冷の水を加えることによって停止させた。室温にまで冷えると、重合溶液を１２～１４ＫＤａの分画分子量で水に対して一晩透析した。

【０２６６】

実施例４６：抗菌性ポリマーの合成

メタクリル酸が合成時にメタクリル酸４－ベンゾイルフェニル（９００ｍｇ）によって置き換えられる、またはメタクリル酸およびメタクリル酸４－ベンゾイルフェニルの両方が一緒に使用される実施例３９から得られるポリマー。

【０２６７】

上記の実施形態は、限定的ではなく、例示的であることが意図される。さらなる実施形態が請求項の範囲内である。

【図１】

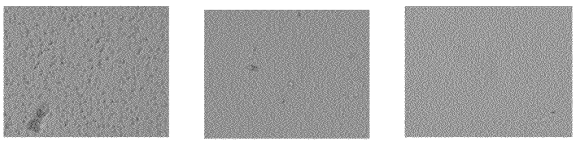


図. 1A　図. 1B　図. 1C

図 1

【図２】

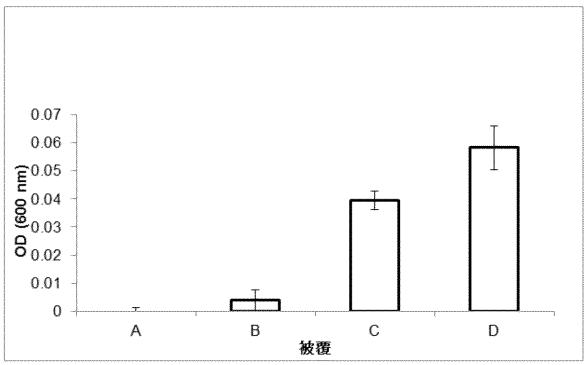


図 2

【図３】

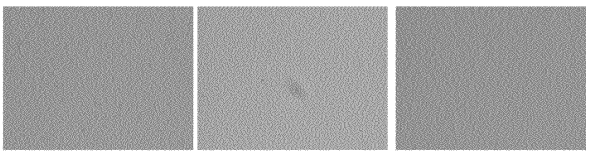


図. 3A　図. 3B　図. 3C

図 3

【図４】

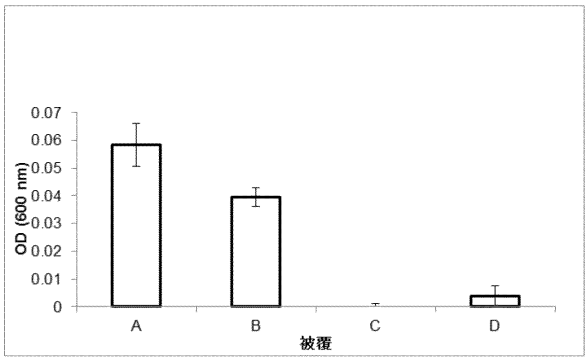


図 4

【図５】

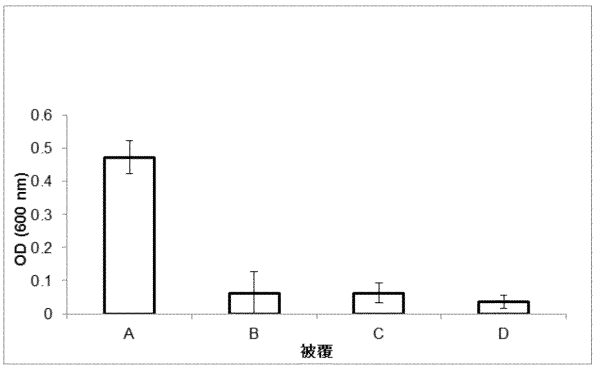


図 5

【図６】

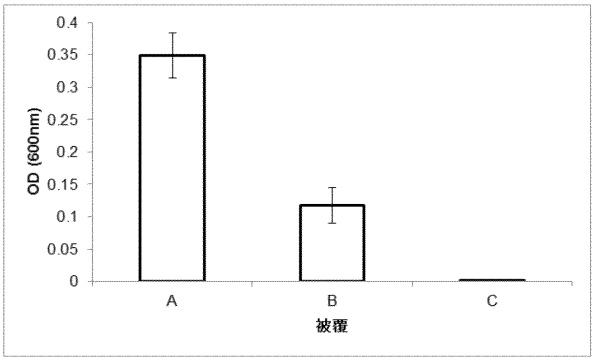


図 6

【図７】

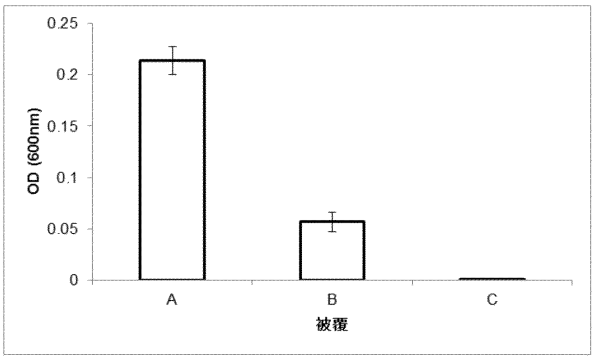


図 7

【図８】

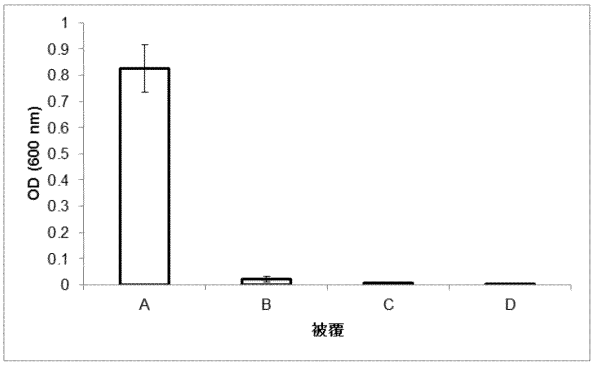


図 8

【図９】

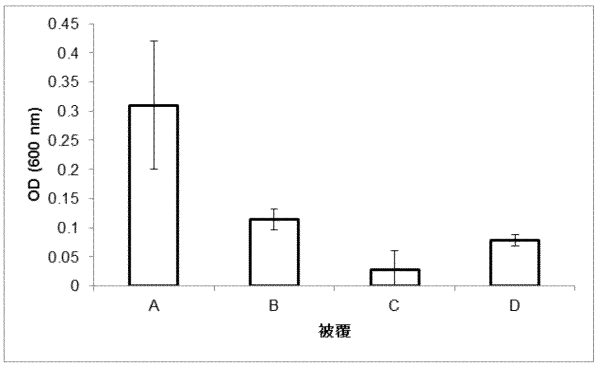


図9

【図１０】

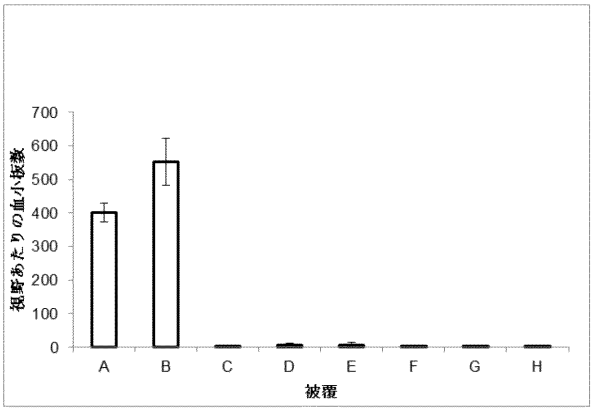


図10

【図１１】

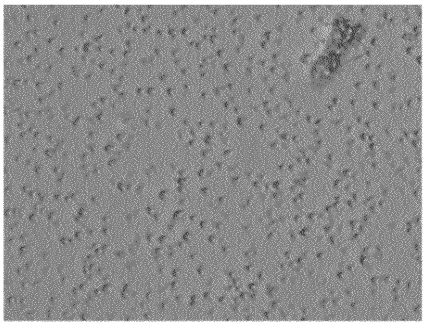


図11

【図１２】

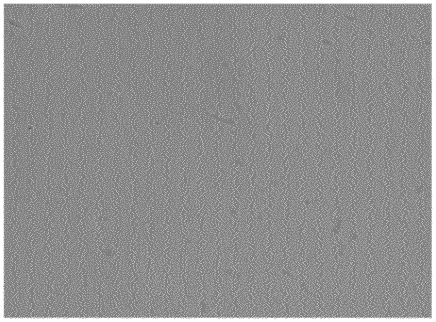


図12

【図１３】

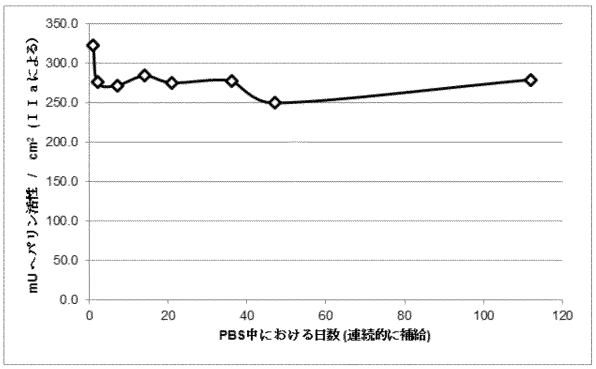


図13

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C09D 7/65	*(2018.01)*	C09D	7/65
C09D 133/00	*(2006.01)*	C09D	133/00
C09D 171/02	*(2006.01)*	C09D	171/02
C09D 179/02	*(2006.01)*	C09D	179/02

(72)発明者 サイモン・オニス
英国アールジー２・８ピーイー、バークシャー、レディング、ビレッジ・クローズ４番
(72)発明者 ファニー・バロウズ
英国アールジー１・５エヌイー、バークシャー、レディング、ドニントン・ロード１番
(72)発明者 クリシャン・カプア
英国ケイティ１７・３エルジー、サリー、エプソム・ダウンズ、ファー・トゥリー・ロード３３１エイ番
(72)発明者 アラン・ローズ
英国アールジー４１・５ジーエス、ワーキンガム、ウィナーシュ、アンガス・クローズ２１番
(72)発明者 アジャイ・クマール・ルスラ
英国エイチエイ４・８キューダブリュー、ミドルセックス、ライスリップ、ハウトリー・ドライブ１５番

審査官 内田 靖恵

(56)参考文献 米国特許第０６１０７４１６（ＵＳ，Ａ）
国際公開第１９９９／０１６４７５（WO，Ａ１）
国際公開第２０１２／１７５９２３（WO，Ａ１）
国際公開第２０１２／０３２２８３（WO，Ａ１）
特表２００７－５０４８５７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０８Ｆ ２９０／０６
Ｃ０８Ｆ ２９９／０２
Ｃ０８Ｆ ２０／３６
Ｃ０８Ｆ ２０／６０
Ａ６１Ｌ ２９／０８
Ａ６１Ｌ ３１／１０