

(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2014-514127
(P2014-514127A)

(43) 公表日 平成26年6月19日(2014.6.19)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 L 31/00 (2006.01)	A 61 L 31/00	Z 4 C 0 8 1
A 61 L 29/00 (2006.01)	A 61 L 29/00	Z 4 C 0 9 7
A 61 L 27/00 (2006.01)	A 61 L 27/00	E
A 61 F 2/02 (2006.01)	A 61 L 27/00 A 61 F 2/02	F

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2014-510536 (P2014-510536)
 (86) (22) 出願日 平成24年5月14日 (2012.5.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年1月14日 (2014.1.14)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2012/037776
 (87) 國際公開番号 WO2012/158614
 (87) 國際公開日 平成24年11月22日 (2012.11.22)
 (31) 優先権主張番号 13/107,510
 (32) 優先日 平成23年5月13日 (2011.5.13)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 513035885
 パルマズ サイエンティフィック, インコ
 ーポレイテッド
 P A L M A Z S C I E N T I F I C, I
 N C.
 アメリカ合衆国 75201 テキサス,
 ダラス, ノース ハーウッド アベニュー
 2828, スイート 1700
 (74) 代理人 110001438
 特許業務法人 丸山国際特許事務所
 (72) 発明者 パルマズ, ジュリオ シー.
 アメリカ合衆国 94558 カリフォル
 ニア, ナパ, ハーゲン ロード 4031

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】システム表面およびその製造方法を有する移植用材料

(57) 【要約】

【解決手段】移植可能な生体適合性材料は、生体適合性基材上に堆積生体適合性材料の1つ以上の真空蒸着層を含む。少なくとも最上部の真空蒸着層は、その表面に沿って分布の均一な分子パターンを含み、幾何学的な生理学的に機能的な特徴のパターン化アレイを含む。

【選択図】 図11B

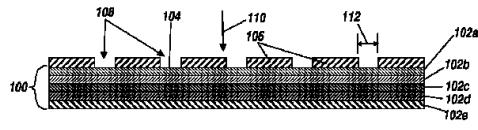


FIG. 11B

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

生体適合性基材上に堆積生体適合性材料の1つ以上の真空蒸着層を含む移植可能な生体適合性材料は、少なくとも最上部の真空蒸着層は、その表面に沿って分布の均一な分子パターンを含み、幾何学的にパターン化されたアレイを含む生理的に機能的な特徴。

【請求項 2】

粒子サイズ、粒子相、結晶粒材料：請求項1において、前記生体適合性基材および生体適合性材料の1つまたは複数の真空蒸着層のそれぞれは、以下からなる材料特性の群から選択された材料特性が異なる移植可能な生体適合性材料組成物は、表面トポグラフィー、および転移温度。

10

【請求項 3】

請求項1に記載の移植可能な生体適合性材料、前記直接隣接する幾何学的な生理学的機能性は約1ナノメートルから約2000ナノメートルの間の特徴を測定し、幾何学的な生理学的機能性のそれぞれの幅とほぼ同じ前記隙間距離を測定の間で測定されたギャップ距離特徴。

【請求項 4】

生体適合性材料の各々の真空蒸着層は、約1nmから約3μmの厚さを有する請求項3に記載の移植可能な生体適合性材料。

【請求項 5】

幾何学的な生理学的機能的な特徴のパターン化された配列は、真空蒸着層、複数の深さを有する凹部を含むことを特徴とする請求項4に記載の移植可能な生体適合性材料。

20

【請求項 6】

幾何学的な生理学的機能的な特徴のパターン化されたアレイは最上部の真空蒸着層の厚さに少なくとも等しい深さを有する凹部を含むことを特徴とする請求項4に記載の移植可能な生体適合性材料。

【請求項 7】

複数の層を含みかつその表面に沿って分布の均一な分子パターンを有する真空堆積された表面層を含むことを特徴とする自己支持多層構造の中に互いに上に形成された生体適合性材料の複数の層を含む移植可能な生体適合性材料、幾何学的な生理的に機能的な特徴のパターン配列。

30

【請求項 8】

粒子サイズ、粒子相、穀物材料組成、表面：真空蒸着表面層からなる材料特性の群から選択される材料特性に直ちにその下方に少なくとも第二の層と異なることを特徴とする移植可能な、請求項7に記載の生体適合性材料、地形、および転移温度。

【請求項 9】

請求項7に記載の移植可能な生体適合性材料、前記直接隣接する幾何学的な生理学的機能性は約1ナノメートルから約2000ナノメートルの間の特徴を測定し、幾何学的な生理学的機能性のそれぞれの幅とほぼ同じ前記隙間距離を測定の間で測定されたギャップ距離特徴。

【請求項 10】

真空蒸着表面層は約1nm～約3μmの厚さを有する、請求項9に記載の移植可能な生体適合性材料。

40

【請求項 11】

以下の段階を含む、移植可能な生体適合性材料を製造するための方法であって

A. インビオでの体液の組織に接触するように意図された少なくとも1つの表面を有する移植可能な生体適合性材料を提供する工程；

B. 少なくとも1つの表面に付与される結合ドメインの所定の分布と大きさと間隔に対応する開口部の規定されたパターンを有するマスクを提供する工程；

C. のうちの少なくとも1つによってマスクを介して生体適合性材料の少なくとも一つの表面を処理する。

50

I. 粒子サイズ、粒子相、結晶粒材料：少なくとも一つの表面上に材料の層を真空蒸着すると、前記真空蒸着層は、すぐにその下方からなる材料特性の群から選択される材料特性の少なくとも一方の表面とは異なる組成物は、表面トポグラフィー、および転移温度、及び移植可能な生体適合性材料の少なくとも一方の面上に定義された複数の結合ドメインを生成するためのマスクを除去する工程；

II. 真空第二の真空蒸着層が少なくとも異なる、請求真空は、少なくとも一つの表面上に材料の第2の層を堆積させる、少なくとも一方の表面からマスクを除去する、少なくとも一つの表面上に犠牲材料の層を堆積粒子サイズ、粒子相、穀物材料組成、表面トポグラフィー、および転移温度、および上で定義された複数の結合ドメインを得るために犠牲材料を除去すること：からなる材料特性の群から選択される材料特性に直ちにその下方一面少なくとも一つの移植可能な生体適合性材料の表面、又は

III. 写真は光化学的に少なくとも一つの表面を改変するために、少なくとも1つの表面に照射し、移植可能な生体適合性材料の少なくとも一方の面上に定義された複数の結合ドメインを生成するためにマスクを除去する。

【請求項 1 2】

準備工程において移植可能な生体適合性材料は、バルク材料を含む、請求項11に記載の方法。

【請求項 1 3】

準備工程において移植可能な生体適合性材料は、真空蒸着生体適合性材料の1つまたは複数の層を含む、請求項11に記載の方法。

【請求項 1 4】

請求項11に記載の方法であって、約1ナノメートルから約2000ナノメートルの間のマスク対策への直接隣接する開口部の間に測定されたギャップ距離前記開口部の幅と前記マスクが有するほぼ同じ間隙距離尺度約1～約3ミクロンの厚さ。

【請求項 1 5】

さらに、少なくとも一面に他の方法で不飽和結合を占有する汚染物質分子を除去することにより、移植可能な生体適合性材料の少なくとも一つの表面を活性化するステップを含む、請求項11に記載の方法。

【請求項 1 6】

請求項15に記載の方法で活性化する工程をさらに構成される少なくとも1つの表面の活性化のための技術から選択される活性化のための技術によって移植可能な生体適合性材料の少なくとも一つの表面を活性化することを含む前記化学エッティング、電気化学的処理、熱処理、プラズマエッティング。

【請求項 1 7】

さらに、移植に先立って少なくとも1つの表面の活性化を維持するステップを含む、請求項15に記載の方法。

【請求項 1 8】

請求項17に記載の方法であって、さらに保存工程は、インビオ環境に暴露されると溶解する生分解性材料とのその活性化に活性化された少なくとも一つの表面は、その後の塗布含む。

【請求項 1 9】

請求項17に記載の方法であって、さらに保存ステップは流体溶媒に暴露されると溶解する生分解性材料とのその活性化に活性化された少なくとも一つの表面は、その後の塗布含む。

【請求項 2 0】

請求項17に記載の方法において、前記プラズマエッティング中に除去可能な汚染層を形成し維持する工程をさらに含む。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、埋め込み型医療装置に関し、より詳細には移植可能な医療装置の製造に適した移植可能な生体適合性材料の表面特性を制御する。

【背景技術】

【0002】

埋込型医療デバイスは、それらがインビボで誘発する生物学的応答の点で準最適である材料から製造される。例えば、チタン、ポリテトラフルオロエチレン、シリコーン、炭素繊維、ポリエステル等の移植可能なデバイスを製造するために使用される多くの従来の材料が、なぜなら、その強度および生理学的に不活性な特性のために使用される。しかし、これらの材料上への組織統合は、典型的に遅く、不十分である。例えば、シリコーンおよびポリエステルのようなある種の材料は、合成材料の纖維性封入を駆動する有意な炎症、異物反応を誘発する。纖維状のカプセル化は、インプラントに著しい悪影響を有していてもよい。さらに、従来の生体材料は、体内への完全なデバイスを統合するために必要な十分な治癒反応を誘発するのに不十分であることが証明されている。例えば、このようなステントおよび血管移植片のような血液と接触装置において、内皮細胞接着を促進するために、そのようなデバイスを変更しようとするデバイスは、複数の血栓形成することの付随する効果を有し得る。

10

【0003】

さらに、医療装置上の内皮層を形成するために埋め込まれたときに、内皮増殖および移動を刺激する医療装置に対する必要性が依然として存在する。さらに、このような医療装置を製造する方法の残りの必要性が存在する。

20

【発明の概要】

【0004】

一実施形態では、移植可能な生体適合性材料は、生体適合性基材上に堆積生体適合性材料の1つ以上の真空蒸着層を含む。少なくとも最上部の真空蒸着層は、その表面に沿って分布の均一な分子パターンを含み、幾何学的な生理学的に機能的な特徴のパターン化アレイを含む。

30

【0005】

別の態様において、移植可能な生体適合性材料は、自己支持性の積層構造に互いに上に形成された生体適合性材料の複数の層を含む。複数の層は、その表面に沿って分布の均一な分子パターンを有する真空蒸着表面層を含み、幾何学的な生理学的に機能的な特徴のパターン化アレイを含む。

【0006】

さらなる実施形態では、移植可能な生体適合性材料を製造するための方法が提示される。この方法は、生体内で体液の組織に接触するように意図された少なくとも1つの表面を有する移植可能な生体適合性材料を提供し、付与される結合ドメインの所定の分布と大きさと間隔に対応する開口部の規定されたパターンを有するマスクを提供する工程を含む少なくとも一面である。

40

【0007】

この方法は、さらに3つの技法の少なくとも1つによってマスクを介して生体適合性材料の少なくとも一つの表面を処理する工程を含む。第一の技術は、真空蒸着層は、以下からなる材料特性の群から選択される材料特性に直ちにその下方の少なくとも一方の面と異なることを特徴とする真空が、少なくとも一つの表面上に材料の層を堆積する工程を含む：粒子サイズ、粒子相粒材料組成、表面トポグラフィー、および転移温度、及び移植可能な生体適合性材料の少なくとも一方の面上に定義された複数の結合ドメインを生成するためにマスクを除去する。第2の技術は、第二の真空蒸着層が異なる前記真空は、真空は、少なくとも一つの表面上に材料の第2の層を堆積させる、少なくとも一方の表面からマスクを除去する、少なくとも一つの表面上に犠牲材料の層を堆積する工程を含むからなる材料特性の群から選択される材料特性に直ちにその下方の少なくとも一方の面から：粒子サイズ、粒子相、穀物材料組成、表面トポグラフィー、および転移温度、及び複数の結合を生成するために犠牲材料を除去する移植可能な、生体適合性材料の少なくとも一方の面上に

50

定義されたドメイン。第3の技術は、写真が光化学少なくとも一つの表面を改変するために、少なくとも1つの表面に照射し、移植可能な生体適合性材料の少なくとも一方の面上に定義された複数の結合ドメインを得るためにマスクを除去することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は、移植可能な材料の表面上に均一に分布高められた幾何学的な生理学的に機能的な特徴を含む一実施形態の斜視図である。

【0009】

【図2】図2は、線2-2に沿った図1の断面図である。

【0010】

【図3】図3は、移植可能な材料の表面上に均一に分布化学的に定義された幾何学的な生理学的に機能的な特徴を含む一実施形態の斜視図である。

【0011】

【図4】図4は、線4-4に沿った図3の断面図である。

【0012】

【図5】図5は、カーボンコーティングされたシリコンのような幾何学的生理学的に機能的な特徴を含む一実施形態を示す顕微鏡写真である。

【0013】

【図6A】図6Aは、本発明の幾何学、生理学的に機能的な特徴を有する表面上の関係のない本発明の幾何学的な生理学的に機能する機能を備えた表面上の細胞移動を示す顕微鏡写真である。

【図6B】図6bは、本発明の幾何学、生理学的に機能的な特徴を有する表面上の関係のない本発明の幾何学的な生理学的に機能する機能を備えた表面上の細胞移動を示す顕微鏡写真である。

【図6C】図6Cは、本発明の幾何学、生理学的に機能的な特徴を有する表面上の関係のない本発明の幾何学的な生理学的に機能する機能を備えた表面上の細胞移動を示す顕微鏡写真である。

【0014】

【図7】図7は、幾何学、生理学的に機能的な特徴に近い染色接着斑点を示す顕微鏡写真である。

【0015】

【図8A】図8Aは、移行細胞および本発明の幾何学的な生理的に機能的な特徴への取り付けの複数の焦点接着点の形成を示す顕微鏡写真である。

【図8B】図8Bは、移行細胞および本発明の幾何学的な生理的に機能的な特徴への取り付けの複数の焦点接着点の形成を示す顕微鏡写真である。

【0016】

【図9】図9A-9Dは、一実施形態では、高められた幾何学的な生理学的に機能的な特徴を有する本発明の移植可能な材料を作るための手順を表す広告の組合せの断面模式図である。

【0017】

【図10】図10A-10Dは、一実施形態では、化学的に定義された幾何学的な生理的に機能的な特徴を有する本発明の移植可能な材料を作るための手順を表す広告の組み合わせを示す断面模式図である。

【0018】

【図11A】図11Aは、真空蒸着された材料の層の断面図を示す。

【図11B】図11Bは、図11Aの真空蒸着された材料の層の表面上に配置されたマスクの断面図である。

【図11C】図11Cは、図11Bのマスクの平面図を示す。

【図11D】図11Dは、マスクの孔によって画定される空間内に堆積された材料の断面図である。

【図11E】図11Eは、図11Bの表面を横切ってパターン化された幾何学的な生理学的に機

10

20

30

40

50

能的な特徴の断面図を示す。

【0019】

【図12A】図12Aは、断面真空蒸着された材料の表面上に予め堆積される材料の犠牲層によって形成された空間内の層の表面上に材料の層の真空蒸着の図を示す。

【図12B】図12Bは、凹部の幾何学、生理学的に機能的な特徴の断面図を示している。

【図12C】図12Cは、凹部の幾何学、生理学的に機能的な特徴の断面図を示している。

【図12D】図12Dは、凹部の幾何学、生理学的に機能的な特徴の断面図を示している。

【0020】

【図13A】図13Aは断面バルク材料の上に真空蒸着堆積材料の層の図を示す。

【0021】

【図13B】図13Bは、材料の層の表面から様々な深さに機械加工された凹部を示す。

【0022】

【図14】図14は、プラズマ反応器内のプラズマ表面改質の概略図である。

【0023】

【図15】図15は、プラズマ表面修飾の反応機構の概略図である。

【0024】

【図16】図16は、5つの異なる金属表面を比較し、平均静電力測定値のグラフである。測定は、pH7.4で0.01 M. のNaCl培地の存在下で5 nmの窒化シリコンチップを使用して行った;各金属のための力測定値は、5部位について、各部位での10回の測定を用いて分析した異なる5つサンプルからのデータ平均を表し、平均値をスチュードントの対応のないt-分析を用いて比較した。

【0025】

【図17】図17は、図に示す別の金属表面上の静平均測定値との相関を示すグラフである。全金属表面エネルギーの極性成分と16と、全表面エネルギーは、試験液として水、ホルムアミド、キシレンを用いた表面接触角測定から高調波法により算出した。

【発明を実施するための形態】

【0026】

一実施形態によれば、金属およびポリマーを含む従来の移植可能な材料の完全な内皮化のための能力は、移植可能な血液接触表面上に化学的および/または物理化学的に活性な幾何学的な生理学的に機能的なフィーチャのパターンを付与することにより強化することができる素材。本発明の移植可能なデバイスは、ポリマーから製造することができる、例えば、ステンレス鋼またはニチノールハイポチューブ、または、薄膜真空蒸着技術によって製造することができるような従来の鍛造金属材料、既存。本発明の移植可能なデバイスは、血管内ステント、ステントグラフト、グラフト、心臓弁、静脈弁、フィルター、閉塞装置、カテーテル、骨から成るインプラント、移植可能な避妊薬、移植可能な腫瘍ペレットまたはロッド、シャント、パッチ、または有する他の植え込み可能な医療装置であってもよいなどの任意の材料からなる任意の構造又は以下に説明する。医療装置は、器具、装置、インプラント、インビトロ試薬、または疾患または他の状態の診断に使用するために意図されている、または疾患の治癒、緩和、治療、または予防に他の類似または関連物品である又は本体及びそれらの構造または任意の機能に影響を与えることを意図することは、身体内又は上の化学作用を介して一次の意図された目的のいずれかを達成しない。同様に、血管内ステントの製造方法の実施形態のための改善はまた、血管内医療装置、ステントグラフト、グラフト、心臓弁、静脈弁、フィルター、閉塞装置、カテーテルの任意の型の製造に適用可能であると考えられる、骨から成るインプラント、移植可能な避妊薬、抗腫瘍移植可能なペレット又は棒、シャント、パッチ、ペースメーカー、医療用ワイヤまたは任意の医療装置の種類、または他の植え込み可能な医療装置のための医療チューブ、また後述するように。ペースメーカー(または人工ペースメーカー。心臓の自然のペースメーカーと混同しないように)は、心臓の鼓動を調整するために、心臓の筋肉に接触する電極によって供給される電気インパルスを使用した医療機器である。電極は、チューブまたは内皮化を必要とし得る表面を含み、その溝の他の材料で覆ってもよい。

10

20

30

40

50

【0027】

本発明の移植可能なデバイスは、金属、例えばステンレス鋼又はニチノールのハイポチューブなどのポリマー、既存の従来の鍛造金属材料から製造されてもよい、あるいは、薄膜真空蒸着技術によって製造することができる。一実施形態によれば、真空ベース注入材料のいずれかまたは両方の堆積及び化学的および/または物理化学的に活性な幾何学的な生理学的に機能的な特徴によって、本発明の移植可能な材料、得られたデバイスを製造することが好ましい。真空蒸着法は、多くの材料特性や、得られた材料や形成されたデバイスの特性を詳細に制御することを可能にする。例えば、真空蒸着法は、例えば、形状記憶合金の場合、転移温度などの粒子サイズ、粒子相、粒材組成物は、バルク材料組成、表面トポグラフィー、機械的特性の制御を可能にする。また、真空蒸着プロセスに悪影響を及ぼし、材料、埋め込まれた装置のため、機械的および/または生物学的特性の汚染物質を大量に導入することなく、より大きな材料の純度を有するデバイスの作成を可能にする。真空蒸着技術は、従来の冷間加工技術によって製造されるものよりも複雑なデバイスの製造に役立つ。例えば、このような厚さまたは表面均一性などの多層構造、複雑な幾何学的構成、材料公差にわたって極めて微細な制御は、真空蒸着処理のすべての利点である。本明細書に開示された実施形態は、潜在的にECで覆われ、完全に治癒することができることができ、金属移植片を有するポリマー移植片を置換することができる。さらに、血流と接觸している材料の不均質性は、真空堆積された材料を使用することによって制御される。

10

【0028】

真空蒸着技術においては、材料は、所望の形状に直接形成され、例えば、平面状、管状等の真空蒸着プロセスの一般的な原理は、例えば、ペレットまたは厚いフォイルのような最小処理された形態、材料を取ることです原料として知られており、それらを霧化する。微粒化は物理蒸着場合で、又は、例えば、スパッタ堆積の場合のように、衝突処理の効果を使用するなど、熱を用いて行うことができる。蒸着の幾つかの形態において、例えば、典型的には、1つ以上の原子からなる微粒子を作成し、レーザアブレーション、などの処理を霧化を置き換えることができ、粒子当たりの原子数は、数千またはそれ以上であってもよい。ソース材料の原子又は粒子が直接所望の物体を形成するために、基板またはマンドレル上に堆積される。他の堆積手法では、周囲の真空チャンバ内に導入されたガス、すなわちガス源、堆積原子および/または粒子との間の化学反応は、堆積プロセスの一部である。堆積された材料は、固体ソースと、化学気相堆積の場合のようにガス源との反応で形成されている化合物の種を含む。ほとんどの場合、堆積した材料は、部分的にまたは完全に除去基板から、所望の生成物を形成することである。

20

30

【0029】

真空蒸着処理の第1の利点は、金属および/またはpseudometallic膜の真空蒸着が厳しいプロセス制御を可能にし、フィルムは、それらの流体接觸面に沿った分布の規則的で均一な原子や分子のパターンを有するように堆積させることができるということである。これは、予測可能な酸化と有機吸着パターンの作成、表面組成の著しい変動を回避し、水、電解質、タンパク質や細胞と予測可能な相互作用を持っています。特に、EC遊走を妨げられずに移動および付着を促進するために、天然のまたは移植細胞付着部位として働く結合ドメインの均一な分布によって支持されている。

40

【0030】

第二には、单一金属または金属合金層で形成されている材料およびデバイスに加えて、本発明の移植片は、生体適合性材料の層の中に又は互いに上に形成された生体適合性材料の複数の層から構成され得る自己支持性の積層構造は、シート材料の機械的強度を増加させる、またはそのような超弾性のような特殊な性質を有する層を含むことによって特別な品質を提供するため、多層構造を、放射線不透過性、耐食性等の真空蒸着技術は、層状材料をメモリ堆積することができると形状従って、例外的な性質を有するフィルムを製造することができる。このような上部構造又は多層の層状材料は、一般に、コーティング材料の一部として、化学的、電子的、または光学的特性を利用するために堆積され、一般的な

50

例は、光学レンズ上に反射防止コーティングである。多層膜は、薄膜、特に硬度および韌性の機械的特性を高めるために、薄膜製造の分野で使用される。

【0031】

第三に、可能な構成と本発明のグラフトの用途のための設計の可能性を大幅に真空蒸着技術を使用することによって実現される。具体的には、真空蒸着法は、従来の鍛造加工技術を用いることにより、費用対効果を達成、または全く達成いくつかの場合にすることができない潜在的に複雑な三次元形状および構造に実質的に均一に薄い材料の製造に向かって向いている添加剤技術である。従来の鍛造金属製造技術は、精鍊、熱間加工、冷間加工、熱処理、高温アニール、析出焼鈍、粉碎、切除、ウェットエッティング、ドライエッティング、切削、溶接を伴うことができる。これらの処理ステップのすべては、汚染、材料特性の劣化、最終的な達成可能な構成、寸法および公差、生体適合性およびコストなどの欠点がある。例えば、従来の鍛造プロセスは、チューブが約20mmを超える直径を有するの製造には適していない、またサブミクロンの公差を下約1μmの壁厚を有する材料を製造するのに適したこのようなプロセスである。

10

【0032】

本明細書に開示された実施形態は、化学的または物理化学的に活性な幾何学的な生理学的に機能的な特徴は、内皮細胞移植材料の血液接触表面上に結合、増殖および移動を定義し、血液接触表面に分布し、拡張の間に発見された関係を利用する。本明細書に開示された実施形態は、拡散セルは、非拡散細胞よりも速く増殖すること、細胞の移動および足場依存性の間に焦点接着点形成を伴う。幾何学的な生理学的に機能的な特徴が追加され、その上表面に、疎水性、親水性または表面エネルギー差を有する相対的な幾何学的な生理学的に機能的な特徴のパターン配列の付加は、結合、内皮細胞の増殖および遊走の間を増強幾何学的な生理学的に機能する機能や表面を横切る。

20

【0033】

本明細書に開示された幾何学的な生理学的に機能的な特徴では、真空蒸着又は生体適合性材料の一つ以上の層を介して、上に形成することができる。第一の実施形態では、真空の一つ以上の層は、生体適合性材料を堆積は、バルク材料の層の上に堆積される。第二の実施形態では、真空蒸着生体適合性材料の複数の層は、自己支持多層構造を形成するために互いの上に堆積される。第1及び第2の実施形態の各々は、いくつかの態様を含む。第一の態様において、幾何学的な生理学的に機能的な特徴は、真空蒸着材料の1つ以上の層の厚さに対応する非ゼロの厚さを有することができる。あるいは、他の態様では、幾何学的な生理学的に機能的な特徴は、厚さゼロ又は真空蒸着材料の1つ以上の層よりも大きい厚さを有することができる。

30

【0034】

厚さ約3μmの下には、内皮細胞および幾何学的な生理的に機能的特徴間の相互作用は、主に化学的、電気化学的である。幾何学的な生理学的に機能的な特徴が3μmより大きくなり約20μmまで、また、本明細書に開示された実施形態において用いることができる厚さを有し、それが幾何学的な生理学的に機能的な特徴の厚さが増加するにつれて減少する化学的および/または電気化学的相互作用があることが理解される幾何学的な生理学的に機能する機能および内皮細胞と增加物理的相互作用（地形指導効果）の間。

40

【0035】

さらに、UV照射は、露出チタン酸化物の疎水性を変えるチタンまたはチタン合金の表面は、表面酸化チタンの光化学変化を酸化し、親和性結合および横切る内皮細胞の付着および増殖の移行部位として作用するために使用することができるチタンやチタン合金表面。UV照射を用いる場合、酸化チタンの光化学的改ざん領域の厚さは、すべての実用的な目的のため、0以下のためである。従って、本出願の文脈内で、用語「生理学的に機能的な幾何学的特徴」は、物理的部材とダウンが0μmの厚さを有する厚さを有する光化学的に改変された領域の両方を含むことが意図される。

【0036】

図1記載の高められた幾何学的な生理学的に機能的な特徴14と表面材12を示す移植可能

50

材料10の一部が示されている。幾何学的な生理的に機能的な特徴は、約1～約20μmの範囲の高さに、移植可能な材料の表面から上昇している。好ましくは、約1～約3ミクロンの幾何学的な生理学的に機能的特徴14の範囲の高さ。幾何学的な生理学的に機能的な特徴の形状は、円形、正方形、長方形、三角形、平行線、直線状または曲線の線またはこれらの任意の組み合わせのいずれかであり得る。幾何学的な生理的に機能的な特徴は、それぞれ約1～約75μmであることが好ましく、幾何学的な生理学的に機能する機能が円形である場合には、好ましくは約1nmから50までの特徴では以下の16、または機能直径幅。幾何学的な生理学的に機能的な特徴の各々との間のギャップ距離18は、約75μmのエッジ間に約1nmの間、すなわち、等しいまたは機能よりも大きい幅約16、より小さくてもよい。

【0037】

10

図2は、図1の2-2線に沿った断面図である。高められた幾何学的な生理学的に機能的な特徴14の1つは、移植可能な材料の表面12上に示されている。

【0038】

図3にて、チタンまたはチタン合金材料20の層は、材料20の表面に二酸化チタンを酸化して形成するために加熱される。一実施形態では、チタンまたはチタン合金材料20の層が自己支持多層構造で真空蒸着された材料の一つ以上の層の上に堆積される。別の実施形態では、チタンまたはチタン合金材料20の層がその上に真空蒸着して堆積された材料の1つまたは複数の層を有することができるバルク材料の上に堆積される。

【0039】

20

幾何学的な生理学的に機能的な特徴24は、パターンマスクを介してUVに材料の層20を露出させることによって形成される。UV照射することにより化学的に幾何学的な生理学的機能フィーチャ24に対して変化させる、幾何学的な生理学的に機能的な特徴24の領域において、酸化チタンを変化材料層20の材料の周囲の表面領域22を囲む。幾何学的な生理学的に機能的な特徴の形状が円形であることができ、正方形、長方形、三角形、平行線、交差線または任意の組み合わせである。幾何学的な生理学的に機能の各機能は、約1ナノメートルから約75μmであり、幾何学的な生理学的に機能する機能が円形である場合、好ましくは、約1ナノメートルから約50μmの特徴では、16、または機能直径幅。幾何学的な生理学的に機能的な特徴の各構成要素間のギャップ距離28に等しいまたは機能よりも大きい約26幅、よりも小さくともよい。

【0040】

30

図4は、4-4線に沿った図3の断面図である。記載の生理学的に機能的な幾何学的特徴24は、幾何学的な生理学的に機能的な特徴24が周囲面22の同じレベルにあることを示す点線で示されている。

【0041】

40

図5は、均等に移植可能な材料の少なくとも一方の面に分散している幾何学的な生理学的に機能的な特徴を示すと接触する体液、好ましくは血液。図に開示されている。図1および図2に示すように、幾何学的な生理学的に機能的な特徴は、約1ナノメートル～約20マイクロメートルの範囲の高さ、表面の残りの部分から上昇する。好ましくは、幾何学的な生理学的に機能的な特徴の高さは約1ナノメートル～約3マイクロメートルの範囲である。幾何学的な生理学的に機能的な特徴の形状が示されている形状内に限定されるものではない。化学的に定義された領域の形状は、円形、正方形、長方形、三角形、平行線、交差線または上記の任意の組み合わせのいずれかであることができる。

【0042】

図6Aは、セル32は、親水処理されたシリコンの表面に広がって表示されます。図6Bは、直径が15ミクロンである円形のドットで、親水処理されたシリコンの表面に広がるセル32を示しています。図6B中のセルは、図6Aのものよりもはるかに焦点接着点36を有するよう見える。これらの幾何学的な生理学的に機能的な特徴は、細胞付着のために提供するので、親和性ドメインとして作用し、内皮細胞のサイズに対するこれらの親和性ドメインの各々のサイズは、細胞運動のその後のラウンドに親和性ドメインの可用性を決定する。一実施形態によれば、幾何学的な生理的に機能的な特徴の個々のコンポーネントのそれぞれ

50

の好ましいサイズは約1フィーチャー幅50～約1～約75μmであり、好ましくはナノメートル、または直径であるかの幾何学的な生理学的に機能する機能円形である。焦点接着点形成、細胞運動および細胞増殖において重要な工程であるため、このような親水性のSi表面上のカーボンドットの幾何学的生理学的に機能的な特徴は、細胞運動を促進する。細胞の拡散は、細胞増殖、タンパク質合成、および他の細胞の代謝機能を促進する。細胞運動および細胞増殖を促進することは、最終的には幾何学的な生理学的に機能的な特徴を有する露出した表面上の内皮細胞とともに移植された移植可能な材料の被覆を促進する。幾何学的な生理学的に機能的な特徴は、図に示されているが。図6Bは、幾何学的な生理学的に機能的な特徴の形状は、この特定の実施形態に限定されないが、円形である。

【0043】

10

図6Cは、図6Bのイメージの一部の拡大である。複数の焦点接着点36が再び表示されます。広い主に、円形の幾何学的な生理学的に機能的な特徴に複数の焦点接着点の形成に細胞である広がり。それは細胞運動および細胞増殖を促進するため、細胞の広がりは、大規模な内皮化に向けて有益である。

【0044】

図7は、染色された接着斑は、カーボンドットの形である幾何学的な生理学的に機能的な特徴14と移植可能な材料の表面に人間aotic内皮細胞(HAEC)の36ポイントを示しています。接着斑のポイントは次の場所または幾何学的な生理学的に機能的な特徴14に非常に近い。これらの接着斑点は、セルの反対側の端部から収縮する電池用テンションポイントとして機能するので、細胞運動を促進する。

20

【0045】

図8Aは、幅広い細胞32、直径25マイクロメートルのNiTiドットの形である幾何学的な生理学的に機能する機能を備えた、移植可能な材料の表面上の焦点に複数の焦点接着点36の広がりを示しています。NiTiのドットが原因のNiTiドットと周囲のSi表面の間に弱いコントラストには見えません。

【0046】

図8Bは、図8Aに示すヒト大動脈上皮細胞32の拡大されたスライドを示す。複数の焦点接着点36は、親水性のSi表面上にパターニングされたNiTiドットをカプセル化するために示されている。図である。図9A、表面42および44を有する移植可能な材料46の一部が示されている。図である。図9Bは、一実施形態によれば、機械加工されたマスク48レーザーカット穴50～約1nmから約75μmまでの範囲に定義されたサイズの40、好ましくは約1nmから、コート全体にパターニングさを有する少なくとも一つの表面42の移植可能な材料46とは緊密に覆われた表面42に接着されている。図である。孔40によって定義されるよう9C、材料14の薄膜が図1に見られるように、空間内に堆積した。図9Bに示すように、薄膜蒸着法により、マスク48。図である。図9Dは、堆積後、マスクを移植材料46の少なくとも一方の表面42を横切ってパターン化された幾何学的な生理学的機能フィーチャ49を明らかにするために除去される。

30

【0047】

上述したように、マスクの穴の形状には、幾何学的な生理学的に機能的な特徴について記載した形状のいずれかであり得る：円形、正方形、長方形、三角形、平行線と交差する線、またはそれらの任意の組み合わせ。の薄膜蒸着の実施形態では、幾何学的な生理学的に機能的な特徴を製造する、幾何学的な生理学的に機能的な特徴は、移植可能な材料の表面から上昇している。幾何学的な生理学的に機能的な特徴の厚さは、マスクの穴の厚さに基づいて、約1～約20マイクロメートルの範囲の厚さを有する。好ましくは、約1～約3マイクロメートルのマスク範囲の孔の厚さ。

40

【0048】

幾何学的な生理学的に機能的な特徴の変化は、表面上の生体適合性材料の層または層を真空蒸着することによって移植可能な生体適合性材料の表面に添加してもよい。一実施形態では、堆積材料の層または層の形状は、幾何学的な生理学的に機能的な特徴を規定する。図2に示すように、例えば、移植材料100は、表面104を有する。一実施形態では、移植可

50

能な生体適合性材料は、1つまたは複数の層、図11Aによって示されるように、自己支持構造内に形成された真空蒸着材料102を含んでもよい。第一の層102a、第二の層102b、第三の層102c、102dは第四層、第5層102eは図11A。別の実施形態では、移植可能な生体適合性材料は、単独で、バルク材料又は真空102a乃至102eは、生体適合性材料を堆積つ以上の層で覆われ、バルク材料のいずれか、バルク材料を含む。所望又は必要に応じしかしながら、任意の数の層が含まれていてもよい；五層の真空堆積材料の102a乃至102eのが示されている。

【0049】

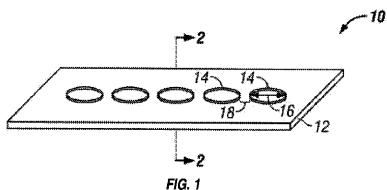
一つ以上の層102は、同一または異なる所望に応じて又は適切である厚さを有することができる。各層は、約1ナノメートルから約5マイクロメートル、又は約1ナノメートル～約3マイクロメートルまで、約1ナノメートル～約10マイクロメートル、約1ナノメートル～約20マイクロメートルの範囲の厚さを有することができる。交互の層、様々な厚さの102は、幾何学的生理学的に機能的な特徴を収容するように適用されてもよい。

10

【0050】

この実施形態では、幾何学的生理学的に機能的な特徴は、1つ以上の層を真空蒸着された材料102を添加することによって表面104に加えてもよい。例えば、図を参照。一つのプロセスにおける11B-11Eに、マスク106の穴に配置された規定サイズ通108を有し、コート全体にパターニングしっかりと表面104の少なくとも第1の部分に接着される。

【図1】



【図4】

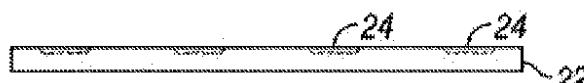
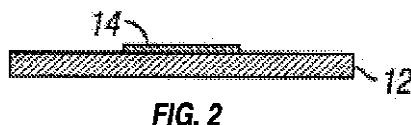
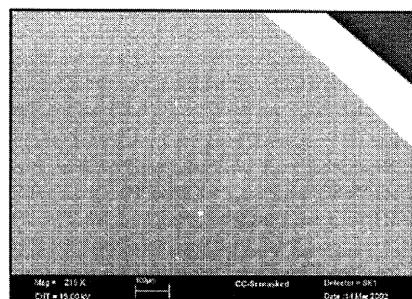


FIG. 4

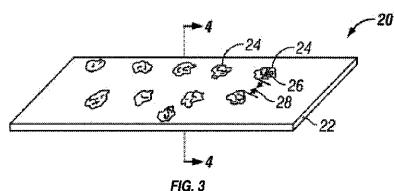
【図2】



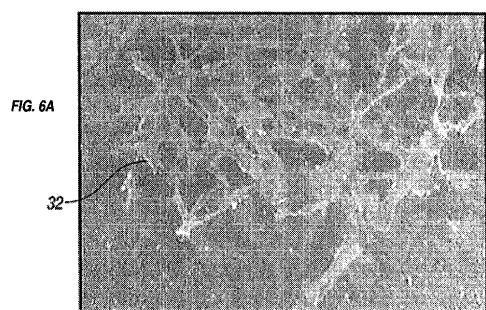
【図5】



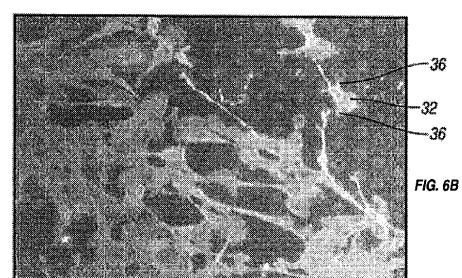
【図3】



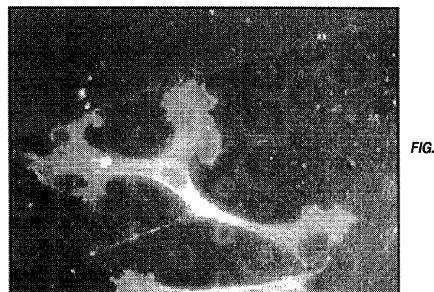
【図 6 A】



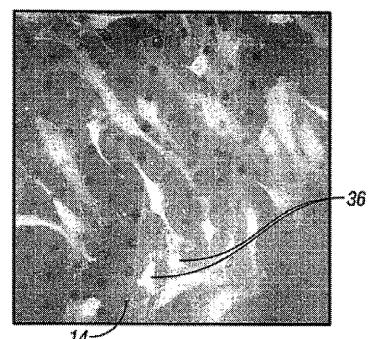
【図 6 B】



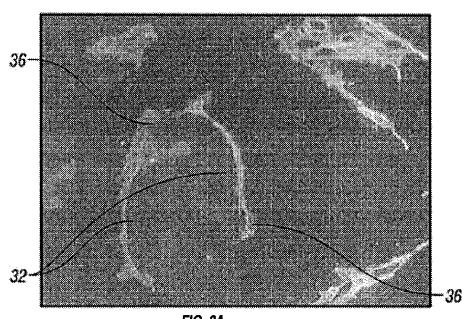
【図 6 C】



【図 7】



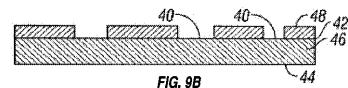
【図 8 A】



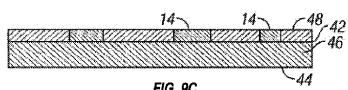
【図 8 B】



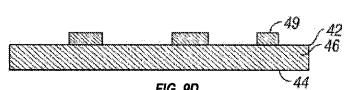
【図 9 B】



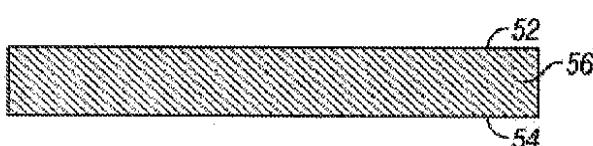
【図 9 C】



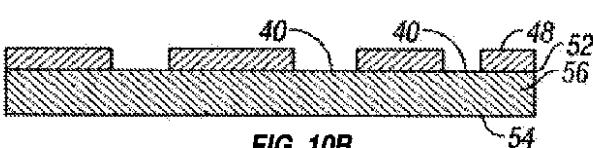
【図 9 D】



【図 10 A】



【図 10 B】



【図 9 A】



【図 10C】

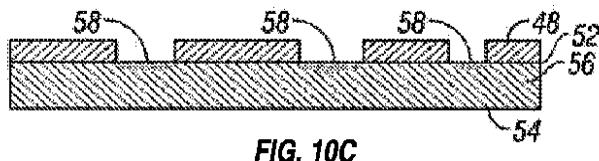


FIG. 10C

【図 10D】



FIG. 10D

【図 11A】

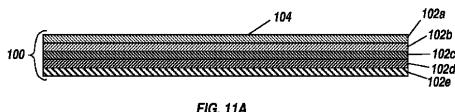


FIG. 11A

【図 11B】

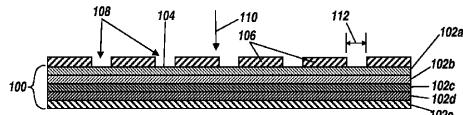


FIG. 11B

【図 12B】

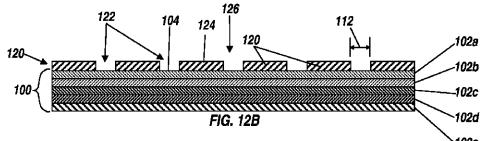


FIG. 12B

【図 12C】

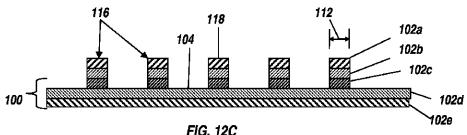


FIG. 12C

【図 12D】

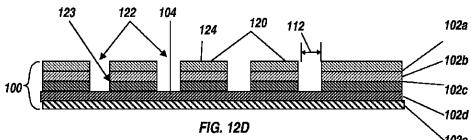


FIG. 12D

【図 13A】

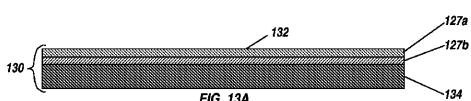


FIG. 13A

【図 11C】

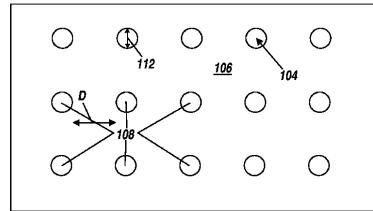


FIG. 11C

【図 11D】

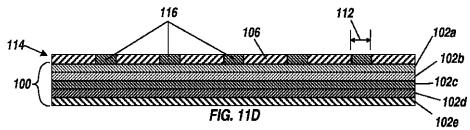


FIG. 11D

【図 11E】

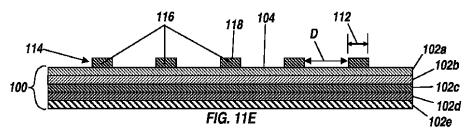


FIG. 11E

【図 12A】

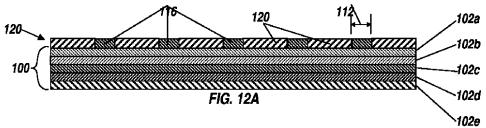


FIG. 12A

【図 13B】

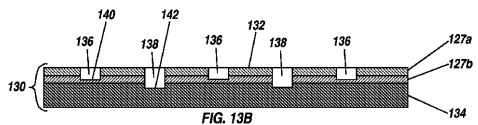
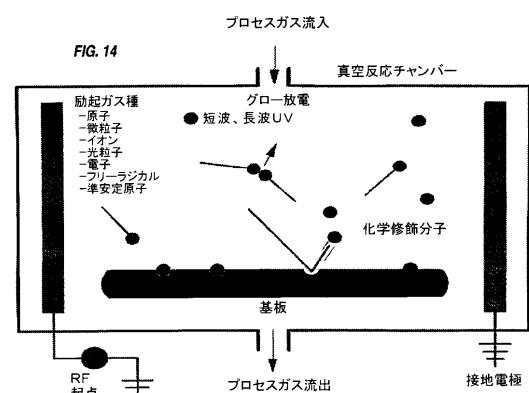
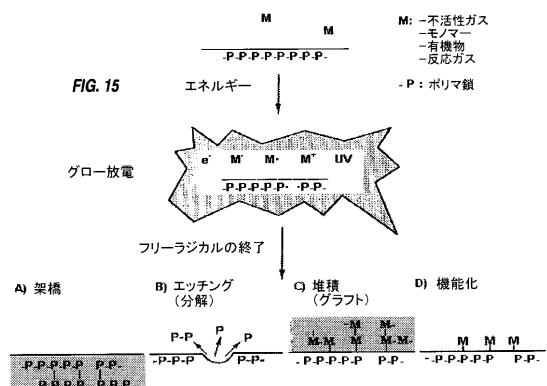


FIG. 13B

【図 14】



【図 15】



【図 17】

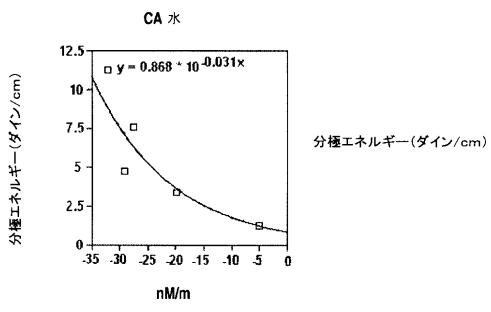
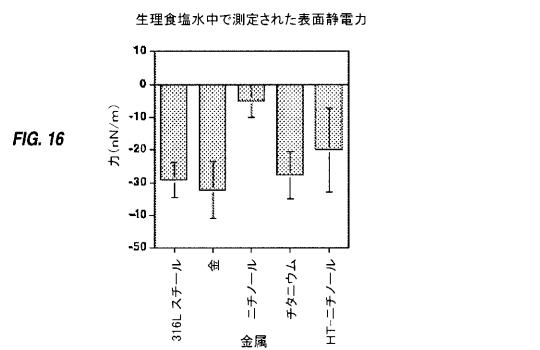


FIG. 17

【図 16】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/037776
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61L 27/40(2006.01)i, A61L 27/44(2006.01)i, A61F 2/01(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L 27/40; A61K 9/00; A61F 2/06; A61F 2/00; B32B 18/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: implantable, biocompatible, vacuum deposition, geometric functional feature		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2007-0250156 A1 (JULIO PALMAZ) 25 October 2007 See the whole document .	1-20
A	US 2005-0033418 A1 (BANAS CHRISTOPHER E. et al.) 10 February 2005 See the whole document .	1-20
A	US 2009-0311297 A1 (HONTSU SHIGEKI et al.) 17 December 2009 See the whole document .	1-20
A	US 2009-0304772 A1 (CHOUBEY ANIMESH et al.) 10 December 2009 See the whole document .	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 13 NOVEMBER 2012 (13.11.2012)	Date of mailing of the international search report 14 NOVEMBER 2012 (14.11.2012)	
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer  CHOI, Seung Sam Telephone No. 82-42-481-5538	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/037776

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007-0250156 A1	25.10.2007	AT 506910 T AU 2001-16165 A1 AU 2001-16165 B2 AU 2001-245884 B2 AU 2001-25844 A1 AU 2001-25844 B2 AU 2001-261455 B2 AU 2001-45884 A1 AU 2001-61455 A1 AU 2002-319631 B2 AU 2002-321909 B2 AU 2002-323009 B2 AU 2002-326894 B2 AU 2002-335625 B2 AU 2005-282316 A1 CA 2362439 A1 CA 2362439 C CA 2390942 A1 CA 2390942 C CA 2403341 A1 CA 2403341 C CA 2408801 A1 CA 2452571 A1 CA 2452571 C CA 2455417 A1 CA 2455417 C CA 2456697 A1 CA 2456697 C CA 2457012 A1 CA 2457012 C CA 2466271 A1 CA 2579604 A1 CN 101141935 A0 DE 60239878 D1 EP 1187582 A2 EP 1187582 B1 EP 1233725 A1 EP 1233725 B1 EP 1267749 A2 EP 1267749 B1 EP 1280565 A2 EP 1408895 A2 EP 1408895 B1 EP 1412016 A2 EP 1416978 A2 EP 1416978 B1 EP 1420717 A2 EP 1420717 A4 EP 1420717 B1	15.05.2011 30.05.2001 20.10.2005 27.04.2006 16.07.2001 22.12.2005 25.01.2007 15.10.2001 26.11.2001 06.12.2007 10.01.2008 14.02.2008 17.04.2008 01.05.2008 16.03.2006 12.07.2001 22.06.2010 25.05.2001 11.03.2008 11.10.2001 25.05.2010 22.11.2001 16.01.2003 14.12.2010 13.02.2003 24.07.2012 20.02.2003 02.02.2010 27.02.2003 10.01.2012 20.03.2003 16.03.2006 12.03.2008 09.06.2011 20.03.2002 16.02.2011 28.08.2002 16.07.2008 02.01.2003 18.11.2009 05.02.2003 21.04.2004 22.12.2010 28.04.2004 12.05.2004 27.04.2011 26.05.2004 27.09.2006 27.04.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2012/037776

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1424959 A1	09.06.2004
		EP 1804718 A2	11.07.2007
		EP 1990028 A2	12.11.2008
		EP 2289466 A1	02.03.2011
		EP 2298249 A1	23.03.2011
		EP 2298252 A1	23.03.2011
		JP 03-781591 B2	31.05.2006
		JP 04-319540 B2	05.06.2009
		JP 04-567332 B2	13.08.2010
		JP 04-636794 B2	03.12.2010
		JP 04-934269 B2	24.02.2012
		JP 2000-199809 A	18.07.2000
		JP 2003-518964 A	17.06.2003
		JP 2003-528690 A	30.09.2003
		JP 2004-500167 A	08.01.2004
		JP 2004-512059 A	22.04.2004
		JP 2004-531355 A	14.10.2004
		JP 2004-536672 A	09.12.2004
		JP 2004-537359 A	16.12.2004
		JP 2004-537359 T	16.12.2004
		JP 2004-538097 A	24.12.2004
		JP 2005-501663 A	20.01.2005
		JP 2008-512218 A	24.04.2008
		US 2001-0001834 A1	24.05.2001
		US 2001-0021672 A1	13.09.2001
		US 2001-0032013 A1	18.10.2001
		US 2002-0165576 A1	07.11.2002
		US 2002-0165600 A1	07.11.2002
		US 2003-0023300 A1	30.01.2003
		US 2003-0023303 A1	30.01.2003
		US 2003-0028210 A1	06.02.2003
		US 2003-0028246 A1	06.02.2003
		US 2003-0059640 A1	27.03.2003
		US 2003-0074053 A1	17.04.2003
		US 2003-0130718 A1	10.07.2003
		US 2004-0106976 A1	03.06.2004
		US 2004-0181252 A1	16.09.2004
		US 2005-0072544 A1	07.04.2005
		US 2005-0131521 A1	16.06.2005
		US 2005-0165468 A1	28.07.2005
		US 2006-0015175 A1	19.01.2006
		US 2006-0052865 A1	09.08.2006
		US 2006-0167543 A1	27.07.2006
		US 2008-0027388 A1	31.01.2008
		US 2008-0039932 A1	14.02.2008
		US 2008-0125853 A1	29.05.2008
		US 2008-0171214 A1	17.07.2008
		US 2009-0132022 A1	21.05.2009
		US 2010-0154197 A1	24.06.2010
		US 2010-0191317 A1	29.07.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2012/037776

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 6348960 B1	19.02.2002
		US 6379383 B1	30.04.2002
		US 6458153 B1	01.10.2002
		US 6537310 B1	25.03.2003
		US 6652578 B2	25.11.2003
		US 6695865 B2	24.02.2004
		US 6733513 B2	11.05.2004
		US 6820676 B2	23.11.2004
		US 6849085 B2	01.02.2005
		US 6936066 B2	30.08.2005
		US 7018408 B2	28.03.2006
		US 7195641 B2	27.03.2007
		US 7235092 B2	26.06.2007
		US 7300457 B2	27.11.2007
		US 7335426 B2	26.02.2008
		US 7338520 B2	04.03.2008
		US 7491226 B2	17.02.2009
		US 7625594 B2	01.12.2009
		US 7641680 B2	05.01.2010
		US 7641682 B2	05.01.2010
		US 7670690 B2	02.03.2010
		US 7799069 B2	21.09.2010
		US 8083908 B2	27.12.2011
		US 8221493 B2	17.07.2012
		WO 01-35865 A1	25.05.2001
		WO 01-49213 A2	12.07.2001
		WO 01-49213 A3	12.07.2001
		WO 01-74274 A2	11.10.2001
		WO 01-74274 A3	11.10.2001
		WO 01-87371 A2	22.11.2001
		WO 01-87371 A3	22.11.2001
		WO 03-003943 A2	16.01.2003
		WO 03-003943 A3	16.01.2003
		WO 03-011363 A2	13.02.2003
		WO 03-011363 A3	13.02.2003
		WO 03-013337 A2	20.02.2003
		WO 03-013337 A3	20.02.2003
		WO 03-015840 A2	27.02.2003
		WO 03-015840 A3	27.02.2003
		WO 03-022177 A1	20.03.2003
		WO 0301-3337 A2	20.02.2003
		WO 0301-3337 A3	26.02.2004
		WO 2006-029375 A2	16.03.2006
		WO 2006-029375 A3	16.03.2006
US 2005-0033418 A1	10.02.2005	AT 447904 T	15.11.2009
		AU 2004-238270 A1	25.11.2004
		AU 2004-238270 B2	03.02.2011
		CA 2525094 A1	25.11.2004
		CN 101005812 A	25.07.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2012/037776

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		DE 602004024053 D1 EP 1620047 A2 EP 1620047 A4 EP 1620047 B1 ES 2338560 T3 JP 2007-503279 A JP 2007-503279 T JP 4799412 B2 MX PA 05011852 A WO 2004-100827 A2 WO 2004-100827 A3	24.12.2009 01.02.2006 27.02.2008 11.11.2009 10.05.2010 22.02.2007 22.02.2007 26.10.2011 17.02.2006 25.11.2004 21.12.2006
US 2009-0311297 A1	17.12.2009	CN 101400784 A EP 2003194 A2 EP 2003194 A4 EP 2003194 A9 JP 04-919519 B2 JP WO2007108373 A1 KR 10-1084429 B1 KR 20090007288 A WO 2007-108373 A1	01.04.2009 17.12.2008 11.05.2011 22.04.2009 10.02.2012 27.09.2007 21.11.2011 16.01.2009 27.09.2007
US 2009-0304772 A1	10.12.2009	AU 2003-272710 A1 AU 2003-272710 B2 CA 2499976 A1 EP 1551569 A2 JP 2006-505307 A US 2005-0232968 A1 US 8147859 B2 US 8268340 B2 WO 2004-028347 A2 WO 2004-028347 A3 WO 2010-124072 A2 WO 2010-124072 A3	19.04.2004 15.05.2008 08.04.2004 13.07.2005 16.02.2006 20.10.2005 03.04.2012 18.09.2012 08.04.2004 08.04.2004 28.10.2010 21.04.2011

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA

F ターム(参考) 4C081 AB03 AB17 AC03 AC08 AC09 AC10 CA271 CF162 CG02 CG03
CG05 DA01 DA02 DA03 DC03 DC04 EA06 EA13
4C097 AA01 AA15 AA27 BB09 CC06 DD01 FF01 FF03 FF04 FF09
MM05 MM08