(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7299162号
(P7299162)

(45)発行日　令和5年6月27日(2023.6.27)

(24)登録日　令和5年6月19日(2023.6.19)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｌ	*33/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｌ	33/06	２００
Ａ６１Ｌ	*33/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｌ	33/02	
Ａ６１Ｆ	*2/07*	*(2013.01)*	Ａ６１Ｌ	33/06	３００
Ａ６１Ｆ	*2/91*	*(2013.01)*	Ａ６１Ｆ	2/07	
Ａ６１Ｆ	*2/90*	*(2013.01)*	Ａ６１Ｆ	2/91	

ＦＩ

請求項の数　27　（全34頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-562331(P2019-562331)
(86)(22)出願日　平成30年5月11日(2018.5.11)
(65)公表番号　特表2020-520262(P2020-520262A)
(43)公表日　令和2年7月9日(2020.7.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/032431
(87)国際公開番号　WO2018/209306
(87)国際公開日　平成30年11月15日(2018.11.15)
審査請求日　令和3年2月5日(2021.2.5)
(31)優先権主張番号　62/505,726
(32)優先日　平成29年5月12日(2017.5.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　517416374
マイクロベンション インコーポレイテッド
ＭＩＣＲＯＶＥＮＴＩＯＮ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 ９２６５６ アリソ ヴィエホ、エンタープライズ ３５
３５ Ｅｎｔｅｒｐｒｉｓｅ，Ａｌｉｓｏ Ｖｉｅｊｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ ９２６５６ （ＵＳ）
(74)代理人　100095407
弁理士　木村 満
(74)代理人　100132883
弁理士　森川 泰司
(74)代理人　100148633

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　医療機器を作成するための方法及び医療機器をコーティングする方法

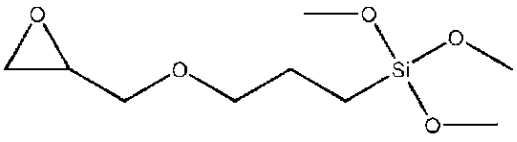
(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

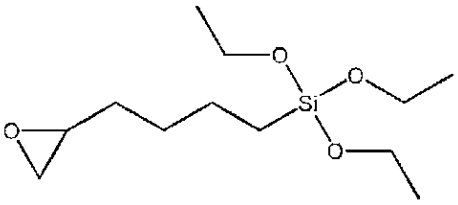
医療機器を作成するための方法であって、前記医療機器は外表面を備え、

前記外表面は、

【化１】

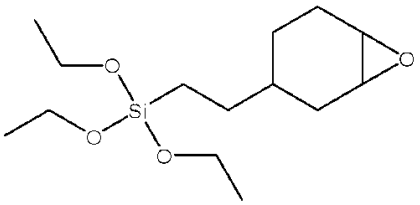


３－グリシジルオキシプロピルトリメトキシシラン，

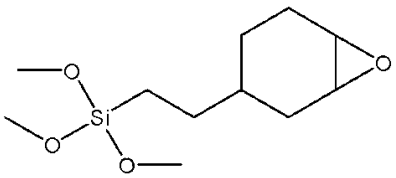


５，６－エポキシヘキシルトリエトキシシラン，

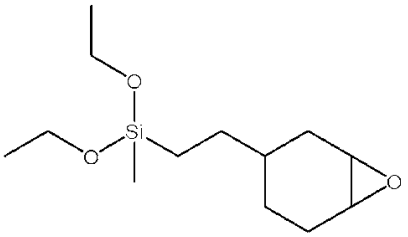
【化２】



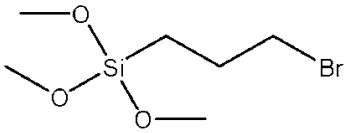
２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルトリエトキシシラン，



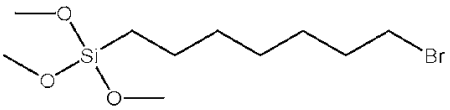
２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルトリメトキシシラン，



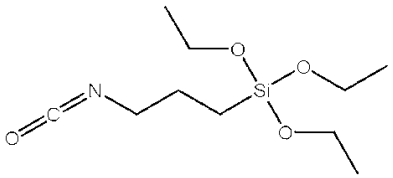
２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルメチルジエトキシシラン，



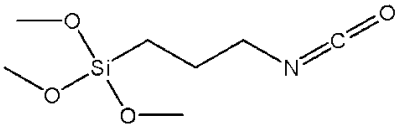
３－ブロモプロピルトリメトキシシラン，



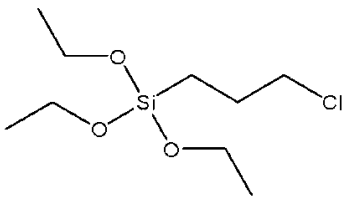
７－ブロモヘプチルトリメトキシシラン，



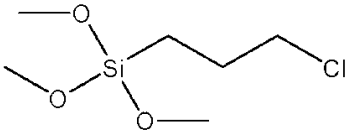
３－イソシアナトプロピルトリエトキシシラン，



３－イソシアナトプロピルトリメトキシシラン，



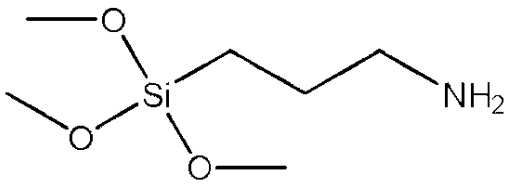
３－クロロプロピルトリエトキシシラン，



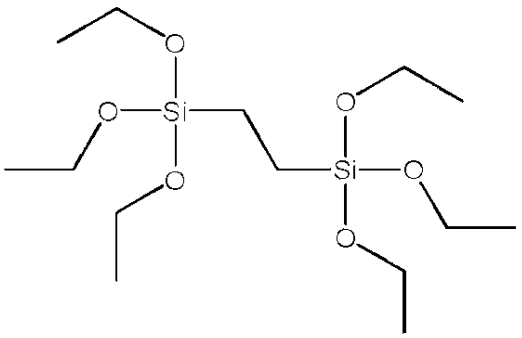
３－クロロプロピルトリメトキシシラン，

の構造を有する化合物、クロロフェニルトリエトキシシラン、クロロメチルトリエトキシシラン、クロロメチルトリメトキシシラン、

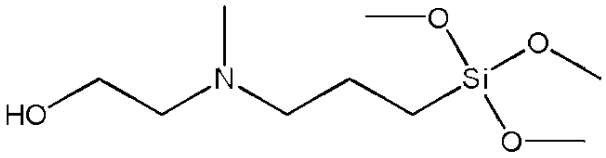
【化３】



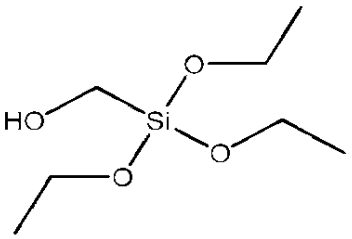
３－アミノプロピルトリメトキシシラン，



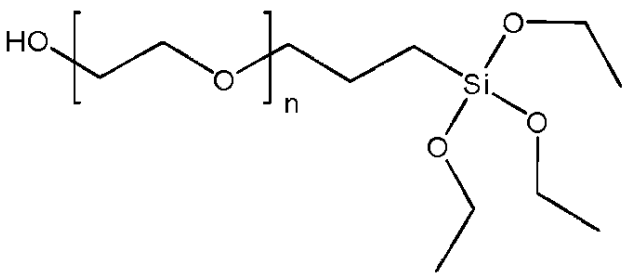
１，２－ビス（トリメトキシシラン）エタン，



Ｎ－（ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノプロピル
トリメトキシシラン，



ヒドロキシメチルトリエトキシシラン，

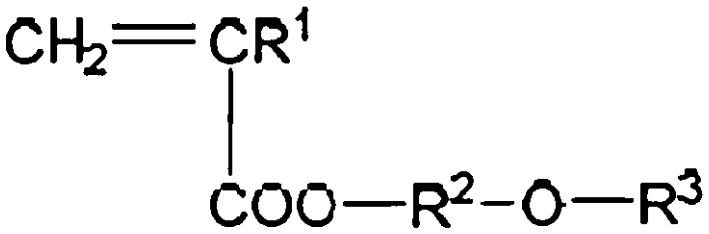


[ヒドロキシ（ポリエチレンオキシ）プロピル]－
トリエトキシシラン，

の構造を有する化合物、又はこれらの組み合わせから選択される化合物を用いた反応によるシラン化によって活性化されており、ここで、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５であり、且つ、

１）ａ）アルコキシアルキル（メタ）アクリレート、ｂ）テトラヒドロフルフリルアクリレート、又は、ｃ）以下の式

【化４】



を有し、ここで、Ｒ^{1}は水素であり、Ｒ^{2}は炭素数１～４のアルキレン基であり、及び、Ｒ^{3}は炭素数１～４のアルキル基であるアルコキシアルキルアクリレート、から選択される第１のアクリレートモノマーと、

２）アミン、カルボン酸又はヒドロキシル基を含む第２のモノマーと、

がフリーラジカル重合されたポリマーが結合されている、医療機器を作成するための方法。

【請求項２】

前記医療機器は、血管内に埋め込まれるように構成された拡張可能な管状体を含む、

ことを特徴とする請求項１に記載の医療機器を作成するための方法。

【請求項３】

前記拡張可能な管状体は、金属を含む、

ことを特徴とする請求項２に記載の医療機器を作成するための方法。

【請求項４】

前記金属は、金、銀、銅、鋼、アルミニウム、チタン、コバルト、クロム、白金、ニッケル、それらの合金、又はそれらの組み合わせ、を含む、

ことを特徴とする請求項３に記載の医療機器を作成するための方法。

【請求項５】

前記金属は、ニッケル－チタンと白金－タングステンとの組み合わせである、

ことを特徴とする請求項４に記載の医療機器を作成するための方法。

【請求項６】

前記ポリマーは、シラン化された前記外表面に共有結合しており、前記第２のモノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、アミノエチルメタクリレート、アミノプロピルメタクリルアミド、又はそれらの組み合わせから選択される、

ことを特徴とする請求項１に記載の医療機器を作成するための方法。

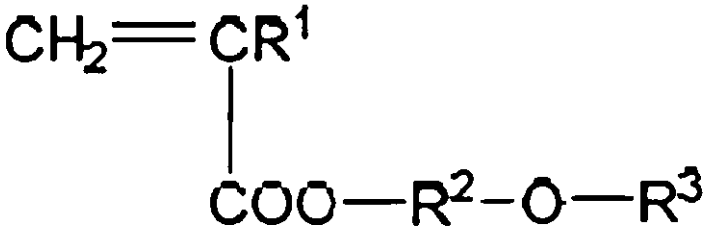
【請求項７】

医療機器を作成するための方法であって、前記医療機器は血管内に埋め込み可能に構成された拡張可能な管状体を含み、

前記拡張可能な管状体の外表面には、

１）ａ）アルコキシアルキル（メタ）アクリレート、ｂ）テトラヒドロフルフリルアクリレート、又は、ｃ）以下の式

【化５】



を有し、ここで、Ｒ^{1}は水素であり、Ｒ^{2}は炭素数１～４のアルキレン基であり、及び、Ｒ^{3}は炭素数１～４のアルキル基であるアルコキシアルキルアクリレート、から選択される第１のアクリレートモノマーと、

２）アクリル酸、メタクリル酸、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、アミノエチルメタクリレート、アミノプロピルメタクリルアミド、又はそれらの組み合わせから選択される第２のモノマーと、がフリーラジカル重合されたポリマーが結合される、

ことを特徴とする医療機器を作成するための方法。

【請求項８】

前記拡張可能な管状体は、金属を含む、

ことを特徴とする請求項７に記載の医療機器を作成するための方法。

【請求項９】

前記金属は、ニッケル、チタン、白金、クロム、コバルト、それらの合金、又はそれらの組み合わせを含む、

ことを特徴とする請求項８に記載の医療機器を作成するための方法。

【請求項１０】

前記ポリマーは、前記管状体に共有結合している、

ことを特徴とする請求項７に記載の医療機器を作成するための方法。

【請求項１１】

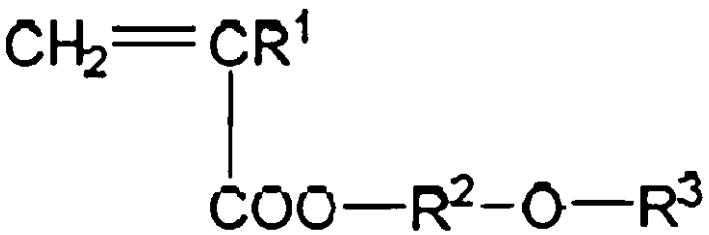
埋め込み可能な医療機器の表面をシラン化によって活性化させる工程と、

第１のアクリレートモノマーと、アミン、カルボン酸又はヒドロキシル基を含む第２のモノマーとから形成されたポリマーを活性化された前記表面に結合させる工程と、

を備え、

前記第１のアクリレートモノマーは、ａ）アルコキシアルキル（メタ）アクリレート、ｂ）テトラヒドロフルフリルアクリレート、又は、ｃ）以下の式

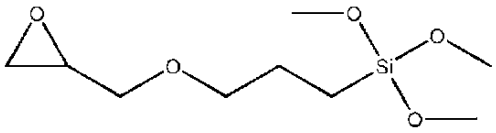
【化６】



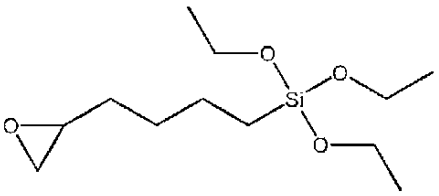
を有し、ここで、Ｒ^{1}は水素であり、Ｒ^{2}は炭素数１～４のアルキレン基であり、及び、Ｒ^{3}は炭素数１～４のアルキル基であるアルコキシアルキルアクリレート、から選択され、

前記シラン化は、

【化７】

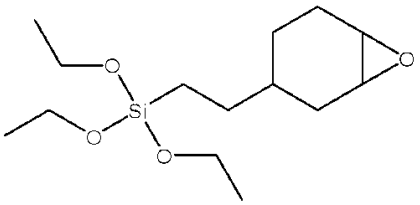


３－グリシジルオキシプロピルトリメトキシシラン，

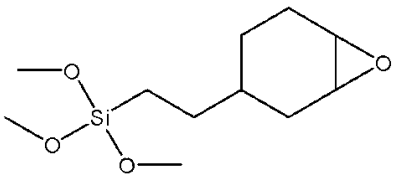


５，６－エポキシヘキシルトリエトキシシラン，

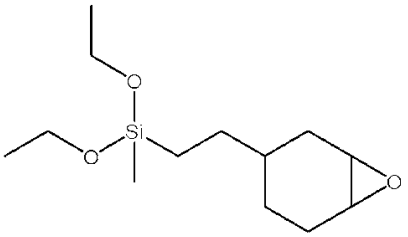
【化８】



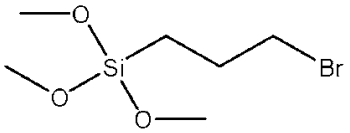
２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルトリエトキシシラン，



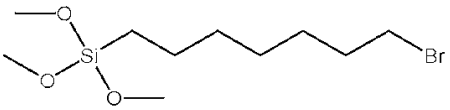
２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルトリメトキシシラン，



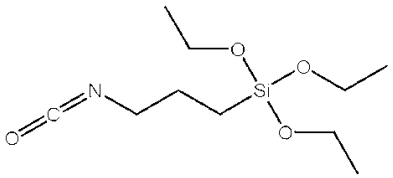
２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルメチルジエトキシシラン，



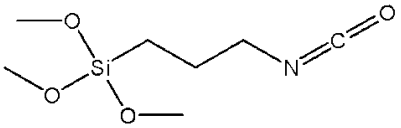
３－ブロモプロピルトリメトキシシラン，



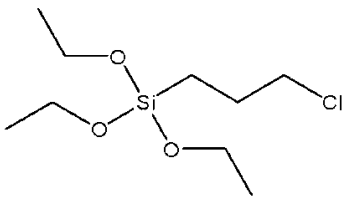
７－ブロモヘプチルトリメトキシシラン，



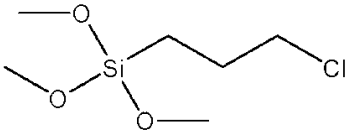
３－イソシアナトプロピルトリエトキシシラン，



３－イソシアナトプロピルトリメトキシシラン，



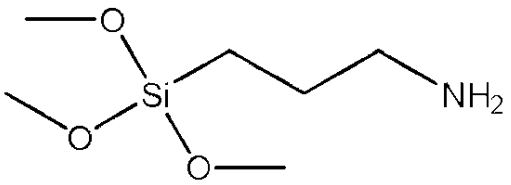
３－クロロプロピルトリエトキシシラン，



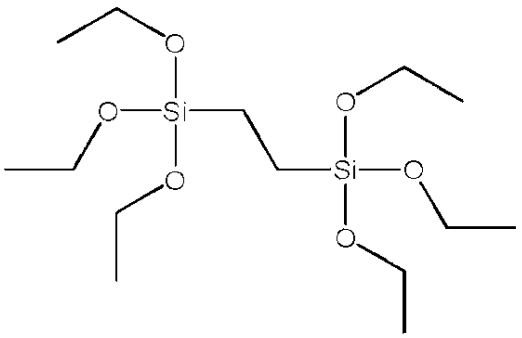
３－クロロプロピルトリメトキシシラン，

の構造を有する化合物、クロロフェニルトリエトキシシラン、クロロメチルトリエトキシシラン、クロロメチルトリメトキシシラン、

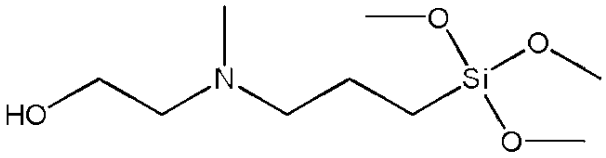
【化９】



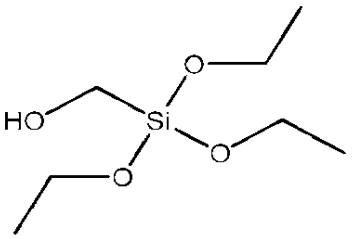
３－アミノプロピルトリメトキシシラン，



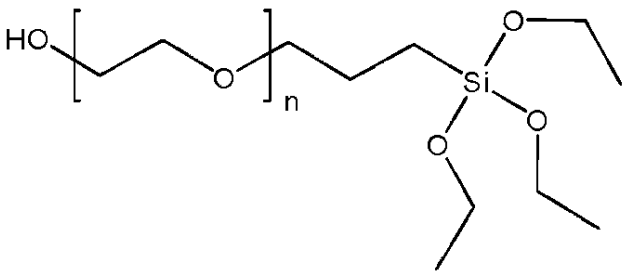
１，２－ビス（トリメトキシシラン）エタン，



Ｎ－（ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノプロピル
トリメトキシシラン，



ヒドロキシメチルトリエトキシシラン，



［ヒドロキシ（ポリエチレンオキシ）プロピル］－
トリエトキシシラン，

の構造を有する化合物、又はこれらの組み合わせとの反応により起こり、
ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５である、
埋め込み可能な医療機器をコーティングする方法。

【請求項１２】
酸素プラズマを使用して、前記表面をヒドロキシル化する工程を、更に備える、
ことを特徴とする請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】
前記酸素プラズマは、約１２０ｓｃｃｍの酸素流量、約５００ワットの電力、約４００ｍＴｏｒｒの圧力、約５分の時間、又はそれらの組み合わせによって適用される、
ことを特徴とする請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】
ｎは８～１２である、

ことを特徴とする請求項１１に記載の方法。
【請求項１５】
シラン化の後のアルゴンプラズマ処理を更に備える、
ことを特徴とする請求項１１に記載の方法。
【請求項１６】
前記アルゴンプラズマは、約３６５ｓｃｃｍのアルゴン流量、約３００ワットの電力、約５００ｍＴｏｒｒの圧力、約１０分の時間、又はそれらの組み合わせによって適用される、
ことを特徴とする請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記結合させる工程は、ディップコーティング、スプレー、ブラッシング、又はそれらの組み合わせによる、
ことを特徴とする請求項１１に記載の方法。
【請求項１８】
前記第１のアクリレートモノマーは、ａ）アルコキシアルキル（メタ）アクリレート、又はｂ）テトラヒドロフルフリルアクリレートから選択される、
ことを特徴とする請求項１１に記載の方法。
【請求項１９】
前記第２のモノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、アミノエチルメタクリレート、アミノプロピルメタクリルアミド、又はそれらの組み合わせ、である、
ことを特徴とする請求項１１に記載の方法。
【請求項２０】
前記第２のモノマーは、ヒドロキシブチルアクリレート、アミノプロピルメタクリルアミド、又はそれらの組み合わせである、
ことを特徴とする請求項１１に記載の方法。
【請求項２１】
前記第１のアクリレートモノマーは、メトキシエチルアクリレートである、
ことを特徴とする請求項１１又は２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記シラン化は、３－ブロモプロピルトリメトキシシラン、１，２－ビス（トリメトキシシラン）エタン、又はこれらの組み合わせとの反応により起こる、
ことを特徴とする請求項１１、２０又は２１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３】
前記第２のモノマーは、ヒドロキシブチルアクリレート、アミノプロピルメタクリルアミド、又はそれらの組み合わせである、
ことを特徴とする請求項１に記載の医療機器を作成するための方法。
【請求項２４】
前記第１のアクリレートモノマーは、メトキシエチルアクリレートである、
ことを特徴とする請求項１又は２３に記載の医療機器を作成するための方法。
【請求項２５】
前記シラン化は、３－ブロモプロピルトリメトキシシラン、１，２－ビス（トリメトキシシラン）エタン、又はこれらの組み合わせを用いた反応による、
ことを特徴とする請求項１、２３又は２４のいずれか１項に記載の医療機器を作成するための方法。
【請求項２６】
前記金属は、ニッケル－チタン、コバルト－ニッケル、コバルト－クロム、白金－タングステン、又はそれらの組み合わせを含む、
ことを特徴とする請求項４に記載の医療機器を作成するための方法。

【請求項２７】
前記金属は、ニッケル－チタンを含む、
ことを特徴とする請求項８に記載の医療機器を作成するための方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本出願は、２０１７年５月１７日に出願された米国仮特許出願番号第６２／５０５，７２６号の利益を請求し、引用によってその全体の開示を本明細書に取り込む。
【０００２】
（技術分野）
本明細書は医療機器を説明し、該医療機器は、共有結合され、血栓形成を低減可能なポリマーコーティングを備えるステント及び分流器を含む。医療機器を作成する及び使用する方法も説明される。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００３】
医療機器のコーティングを本明細書で説明する。機器のコーティングは、組織及び／又は血液と接触することがある任意の医療機器のために使用することができる。いくつかの実施形態において、コーティングは、コーティングされていない機器と比較した場合に、機器の周辺での血栓の形成を防ぐ又は低減することができる。
【０００４】
ステント及び分流器を含む拡張可能である管状体は、狭窄及び拡張、又は動脈壁の弱体化（つまり、動脈瘤）を含む様々な血管症状を治療するために医療分野において広く使用されている。狭窄の治療のため、ステントが血管の閉塞内に挿入され、配置される。ステントは、血管の管腔内からの閉塞を補強し、血流を回復させる。頭蓋内動脈瘤の治療のため、動脈瘤のネックを横切るようにステントを展開し、後の動脈瘤のコイル形成をサポートすることができる。代わりに、動脈瘤のネックを横切るように分流器を配置し、動脈瘤の壁が血流にさらされることを低減又は除去することができる。
【０００５】
ステント及び分流器は、様々な血管症状をうまく治療するために広く使用されているが、それらに制限がないものではない。そのような制限の１つは、ステントの血栓形成を防ぐために抗血小板療法が求められることである。現在、抗血小板薬２剤併用療法（dual antiplatelet therapy）が標準治療である。低用量のアスピリンが無期限に推奨される。Ｐ２Ｙ１２阻害剤（つまり、クロピドグレル（Plavix）、プラスグレル（Efient、Effient）、チカグレロル（Brilinta）、及びカングレロール（Kengreal））が、術後１２ヶ月まで推奨される。抗血小板薬２剤併用療法は、ステントが配置された血管の管腔を維持するために効果的であるが、出血（つまり、胃腸又は頭蓋内）の合併症が生ずることがある。頻繁ではないが、このような合併症は、罹患率と死亡率とに関連する。結果として、抗血小板薬２剤併用療法を減少させる又は排除する努力がなされている。
【０００６】
ステントの血栓形成を削減するためのそのようなコーティングの１つは、ホスホリルコリンである。そのような実施形態において、コバルト－クロム編組分流器は、血栓形成を減少させるために、ホスホリルコリンが共有結合している。トロンボグラム試験において、コーティングされた分流器では、コーティングされていない分流器と比較して血栓形成の減少が見られ得る。
【０００７】
ステントの血栓形成を削減する可能性のある他のコーティングは、ヘパリンである。そのような実施形態において、ヘパリンコーティングは、血栓形成を減少させるために、ステント上にディップコーティング又はスプレーコーティングにより形成される。しかしな

がら、血栓形成の減少におけるヘパリンコーティングの効果は、知られていない。
【０００８】
抗血栓コーティングは、チューブ、カテーテル、心肺バイパス及び血液人工肺を含む広範な血液が接触する医療機器だけでなく、管状であり拡張可能な機器上に施すことができる。例えば、ポリ（メトキシエチルアクリレート）を含むポリマーコーティングは、血液ガス人工肺のコーティングのために開発された。このポリマーは、灌流回路の全ての表面にコーティングされ、血栓形成を減少させる。しかしながら、このポリマーは表面に単に吸着されているため、単時間使用される機器のみに適する。
【０００９】
他の多くの分子が、ステント、分流器及び他の血液と接触する医療機器のコーティングのために評価されてきた。しかしながら、満足であり、耐久性のあるコーティングは発見されていない。
【課題を解決するための手段】
【００１０】
本明細書では、管状の拡張可能な機器について説明する。これらの機器は、血管又は他の管腔内に埋め込まれるように構成されることができる。医療機器表面は、管状であり、拡張可能な機器の血栓形成を削減することができるポリマーが結合されている。いくつかの実施形態において、結合は、共有結合による。
【００１１】
１つの実施形態において、管状の拡張可能な機器は、血管に埋め込まれるような構成に織り込まれた複数の編組フィラメントを含む。編組フィラメントは、金属であることができる。金属組成は、金、銀、銅、鋼、アルミニウム、チタン、コバルト、クロム、白金、ニッケル、それらの組み合わせ、以下に限るものではないが、ニチノール（ニッケル－チタン）、コバルト－ニッケル、コバルト－クロム、白金－タングステンのような、それらの合金、及びそれらの組み合わせを含むことができる。
【００１２】
別の実施形態において、管状の拡張可能な機器は、血管に埋め込まれるような構成にレーザー切断された金属チューブを含むことができる。金属チューブは、金、銀、銅、鋼、アルミニウム、チタン、コバルト、クロム、白金、ニッケル、それらの組み合わせ、以下に限るものではないが、ニチノール（ニッケル－チタン）、コバルト－ニッケル、コバルト－クロム、白金－タングステンのような、それらの合金、及びそれらの組み合わせを含むことができる。
【００１３】
１つの実施形態において、ポリマーは、アルコキシアルキル（メタ）アクリレート又はその誘導体と、アミン、カルボン酸、又はヒドロキシル基を含む第２のモノマーと、を重合することによって調製することができる。１つの実施形態において、第２のモノマーはアミノエチルメタクリレート、Ｎ－（３－アミノプロピル）メタクリルアミド、それらの組み合わせ、又はそれらの誘導体である。別の実施形態では、第２のモノマーはアクリル酸、メタクリル酸、それらの組み合わせ、又はそれらの誘導体である。別の実施形態において、第２のモノマーはヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、それらの組み合わせ、又はそれらの誘導体である。
【００１４】
他の実施形態において、ポリマーは、テトラヒドロフルフリルアクリレート又はその誘導体と、アミン、カルボン酸又はヒドロキシル基を含む第２のモノマーと、を重合することによって調製される。１つの実施形態において、第２のモノマーは、アミノエチルメタクリレート、Ｎ－（３－アミノプロピル）メタクリルアミド、それらの組み合わせ、又はそれらの誘導体である。別の実施形態において、第２のモノマーはアクリル酸、メタクリル酸、それらの組み合わせ及びそれらの誘導体である。別の実施形態において、第２のモノマーは、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキ

シプロピルアクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、それらの組み合わせ、又はそれらの誘導体である。

【００１５】

埋め込み可能な医療機器をコーティングする方法も説明する。本方法は、シラン化によって埋め込み可能な医療機器の表面を活性化することと、第１のアクリレートモノマーと、アミン、カルボン酸又はヒドロキシル基を含む第２のモノマーとから形成されたポリマーを活性化された表面に結合させることとを含むことができる。

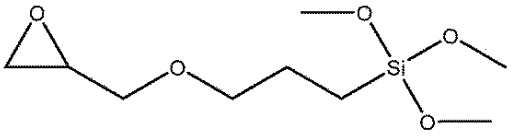
【００１６】

いくつかの実施形態において、本方法は、酸素プラズマを使用した表面のヒドロキシル化を更に含む。

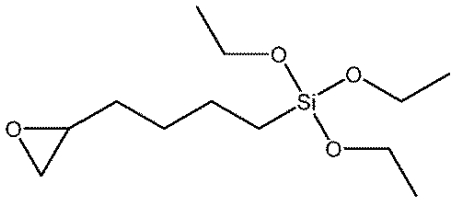
【００１７】

いくつかの実施形態において、

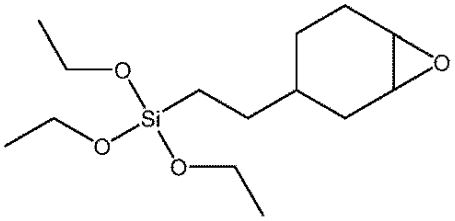
【化１】



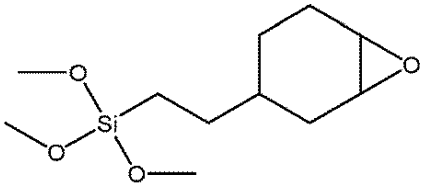
３－グリシジルオキシプロピルトリメトキシシラン，



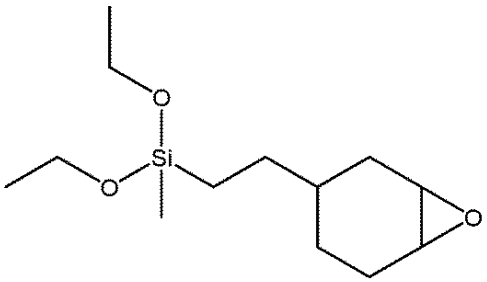
５，６－エポキシヘキシルトリエトキシシラン，



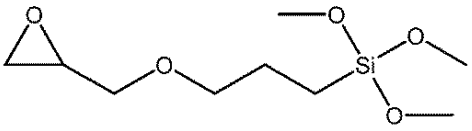
２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルトリエトキシシラン，



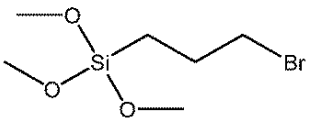
２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルトリメトキシシラン，



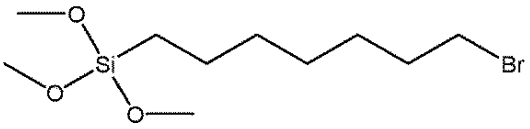
２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルメチルジエトキシシラン，



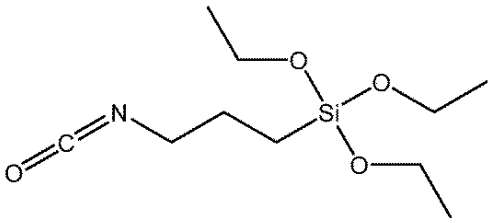
（３－グリシドキシプロピル）トリメトキシシラン，



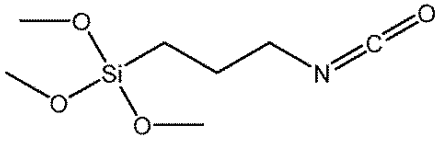
３－ブロモプロピルトリメトキシシラン，



３－ブロモヘプチルトリメトキシシラン，

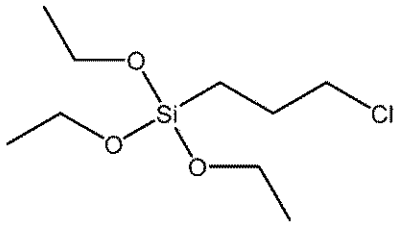


３－イソシアナトプロピルトリエトキシシラン，

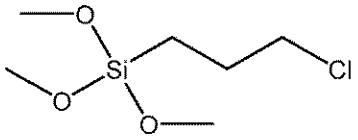


３－イソシアナトプロピルトリメトキシシラン，

【化２】



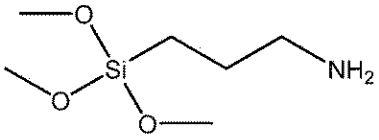
３－クロロプロピルトリエトキシシラン，



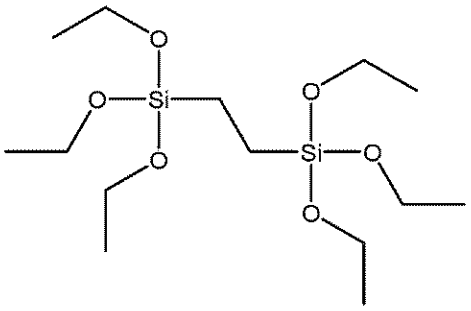
３－クロロプロピルトリメトキシシラン，

の構造を有する化合物、クロロフェニルトリエトキシシラン、クロロメチルトリエトキシシラン、クロロメチルトリメトキシシラン、

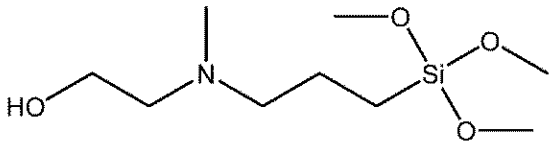
【化３】



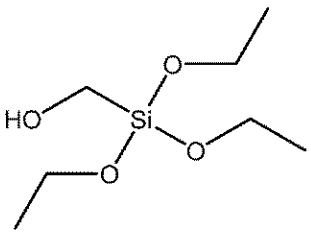
３－アミノプロピルトリメトキシシラン，



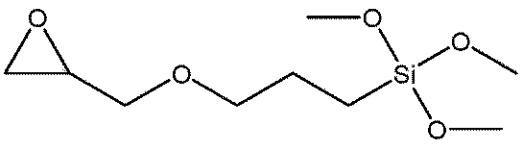
１，２－ビス（トリメトキシシラン）エタン，



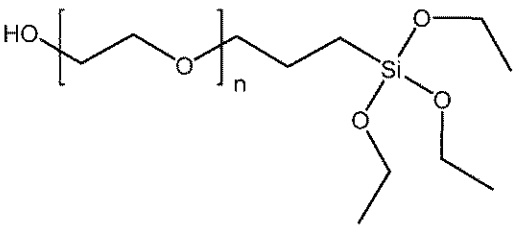
Ｎ－（ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノプロピルトリメトキシシラン，



ヒドロキシメチルトリエトキシシラン，

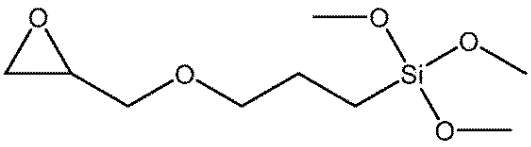


（３－グリシドキシプロピル）トリメトキシシラン，

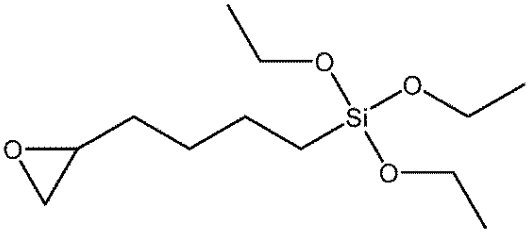


［ヒドロキシ（ポリエチレンオキシ）プロピル］－トリエトキシシラン，

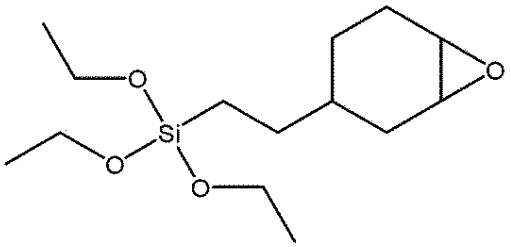
【化４】



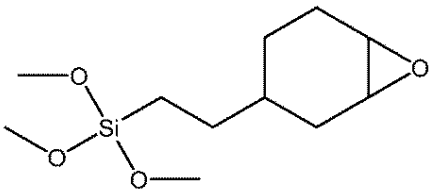
３－グリシジルオキシプロピルトリメトキシシラン，



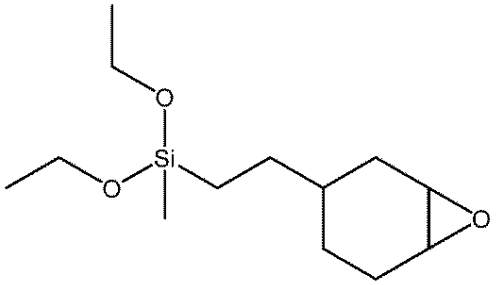
５，６－エポキシヘキシルトリエトキシシラン，



２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルトリエトキシシラン，



２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルトリメトキシシラン，



２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルメチルジエトキシシラン，

の構造を有する化合物、又はそれらの組み合わせ（ｎが１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５）との反応を通じてシアリル化が起きる。

【００１８】

いくつかの実施形態において、本方法は、シラン化後のアルゴンプラズマ処理を更に含む。

【００１９】

いくつかの実施形態において、第１のモノマーは、アルコキシアルキル（メタ）アクリレート又はテトラヒドロフルフリルアクリレートである。他の実施形態において、第２のモノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、アミノエチルメタクリレート、Ｎ－（３－アミノプロピル）メタクリルアミド、それらの組み合わせ、である。

【発明を実施するための形態】

【００２０】

本明細書で説明する医療機器は、人工肺、人工血管、人工心肺機、カテーテル、ガイドワイヤ、ステント、分流器、静脈フィルタ、抹消血管保護装置、チューブ、ステントグラフト等を含む、血流と接触する任意の材料又は機器であってもよい。いくつかの実施形態において、医療機器はステント又は分流器である。他の実施形態において、医療機器は編組ステント又は分流器である。

【００２１】

医療機器の表面の少なくとも一部は、コーティングされることができる。いくつかの実

施形態において、医療機器の一部が、本明細書で説明するコーティングを使用してマスクされてもよい。いくつかの実施形態において、医療機器の表面の少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、又は少なくとも約９５％がコーティングされることができる。

【００２２】

医療機器の表面を、血栓形成を減少させるために処理する／コーティングすることができる。医療機器は、医療機器へコーティングを適用するための方法だけでなく、血栓形成を減少させるための表面処理を含み得る。

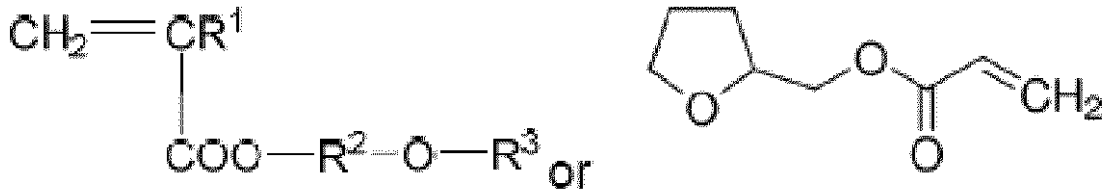
【００２３】

コーティングのための基材は、金属、ガラス、ポリマー、セラミック、それらの組み合わせ等を含む任意の好適な材料であり得る。いくつかの実施形態において、基材は金属である。任意の金属表面を使用することができるが、好適な金属は、金、銀、銅、鋼、アルミニウム、チタン、コバルト、クロム、白金、ニッケル、それらの合金、及びそれらの組み合わせを含むことができる。好適な合金は、ニチノール（ニッケル－チタン）、コバルト－ニッケル、コバルト－クロム、及び白金－タングステンを含むことができる。１つの実施形態において、基材は、ニチノールと白金－タングステンの組み合わせである。

【００２４】

血栓形成を減少させるコーティングのポリマーは、２つ以上のモノマーを重合することによって調製することができる。第１のモノマーは、以下の化学式

【化５】



により表すことができ、R^1は水素原子又はメチル基であり、R^2は炭素数１～４のアルキレン基であり、R^3は炭素数１～４のアルキル基である。

【００２５】

いくつかの実施形態において、第１のモノマーはメトキシエチルアクリレートであり、R^1が水素原子、R^2がエチル基及びR^3がメチル基である。

【００２６】

第２の及びそれに続くモノマーは、アミン、カルボン酸又はヒドロキシル基だけでなく、重合可能なアクリレート又はメタクリレートを含むことができる。アミンを含むモノマーは、Ｎ－（３－アミノプロピル）メタクリルアミド、２－アミノエチルメタクリレート、Ｎ－（３－メチルピリジン）アクリルアミド、２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチルメタクリレート、２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチルアクリレート、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）エチルメタクリレート、メタクリロイル－Ｌ－リジン、Ｎ－（２－（４－アミノフェニル）エチル）アクリルアミド、Ｎ－（４－アミノフェニル）アクリルアミド、及びＮ－（２－（４－イミダゾリル）エチル）アクリルアミド、それらの誘導体及びそれらの組み合わせを含むことができる。カルボン酸を含むモノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、それらの誘導体及びそれらの組み合わせを含むことができる。ヒドロキシル基を含むモノマーは、２－ヒドロキシエチルアクリレート、２－ヒドロキシエチルメタクリレート、２－ヒドロキシプロピルアクリレート、４－ヒドロキシブチルアクリレート、それらの誘導体及びそれらの組み合わせを含むことができる。

【００２７】

１つの実施形態において、ポリマーを調製するため、２つ以上のモノマー及び開始剤を溶媒に溶解する。一般に、２つ以上のモノマーと開始剤とを溶解する任意の溶媒を使用す

ることができる。アルコキシアルキル（メタ）アクリレートと、アミン塩を含むモノマーと、の溶解度が異なるため、慎重に溶媒を選択することが必要になることがある。適切な溶媒は、メタノール／水、エタノール／水、イソプロパノール／水、ジオキサン／水、テトラヒドロフラン／水、ジメチルホルムアミド／水、ジメチルスルホキシド及び／又は水、及びそれらの組み合わせを含むことができる。カルボン酸及びヒドロキシルを含むモノマーの場合、トルエン、キシレン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、ＴＨＦ、メタノール、エタノール及びジメチルホルムアミドを含む、より広範な溶媒を用いることができる。

【００２８】

溶液中のモノマーの重合を開始するために、重合開始剤を使用することができる。酸化還元、放射線、熱又は当技術分野で知られている任意の他の方法によって、重合を開始することができる。モノマー溶液の放射線架橋は、適切な開始剤を用いた紫外線又は可視光により、又は開始剤を用いない電離放射線（例えば、電子線又はガンマ線）により達成できる。重合は、加熱ウェルのような熱源を使用して溶液を従来の方法で加熱すること、又はモノマー溶液に赤外線を当てることのいずれかにより、熱を加えることにより達成することもできる。

【００２９】

いくつかの実施形態において、開始剤は使用しなくともよい。

【００３０】

１つの実施形態において、重合開始剤は、アゾビスイソブチロニトリル（ＡＩＢＮ）、又は水溶性ＡＩＢＮ誘導体（２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオンアミジン）二塩酸塩）、又は４，４’－アゾビス（４－シアノペンタン酸）である。他の適切な開始剤は、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン、過硫酸アンモニウム、過酸化ベンゾイル及びそれらの組み合わせを含み、アゾビスイソブチロニトリルを含む。開始剤濃度は、溶液中のモノマーの質量の約０．２５％～約２％ｗ／ｗの範囲であることができる。重合反応は、約６５～約８５℃の範囲のような、高温で実施することができる。重合が完了した後、ポリマーを非溶媒内における沈殿によって回収し、真空下で乾燥させることができる。

【００３１】

いくつかの実施形態において、本明細書で説明するポリマーは、約１０，０００ｇ／モルを超える、約１０，０００ｇ／ｍｏｌと約２００，０００ｇ／ｍｏｌとの間、約８，０００ｇ／ｍｏｌと約２００，０００ｇ／ｍｏｌとの間、約１００，０００ｇ／ｍｏｌと約２００，０００ｇ／ｍｏｌとの間、約５０，０００ｇ／ｍｏｌと約２００，０００ｇ／ｍｏｌとの間、約２５，０００ｇ／ｍｏｌと約２００，０００ｇ／ｍｏｌとの間、約８，０００ｇ／ｍｏｌと約１００，０００ｇ／ｍｏｌとの間、約１０，０００ｇ／ｍｏｌと約１００，０００ｇ／ｍｏｌとの間、約５０，０００ｇ／ｍｏｌと約１００，０００ｇ／ｍｏｌとの間、約７５，０００ｇ／ｍｏｌと約１００，０００ｇ／ｍｏｌとの間、約７５，０００ｇ／ｍｏｌと約２００，０００ｇ／ｍｏｌとの間、約１０，０００ｇ／ｍｏｌ、約５０，０００ｇ／ｍｏｌ、約１００，０００ｇ／ｍｏｌ、約１５０，０００ｇ／ｍｏｌ、又は約２００，０００ｇ／ｍｏｌの分子量を有し得る。

【００３２】

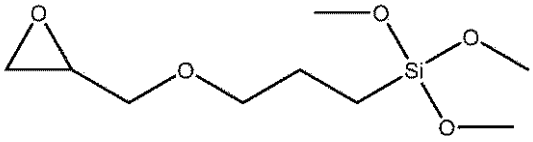
１つの実施形態において、ポリマーは、複数のステップで基材に適用され、各ステップは任意であってもなくてもよい。いくつかの実施形態において、ポリマーは、４つのステップで基材に適用される。各ステップの必要性は、基材の選択によって決まる。

【００３３】

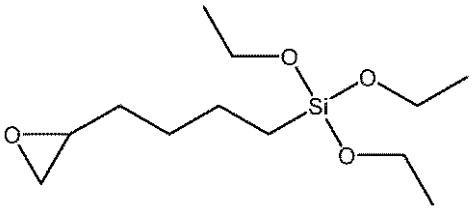
ステップ１は、洗浄ステップを含む。基材をきれいにするため、超音波処理下で、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、水、又はそれらの組み合わせの中でインキュベートされ得る。各洗浄ステップの継続時間は、約１分～約２０分の範囲である。超音波処理の温度は、約１８～５５℃の範囲とすることができる。ステップ１の終了に続き、基材をステップ２へと移す。いくつかの実施形態において、ステップ２はス

テップ１の直後に続く。
【００３４】
いくつかの実施形態において、洗浄ステップは、石鹸／洗剤及び水での洗浄を任意に含むことができる。
【００３５】
ステップ２は、基材の表面上のヒドロキシル基の数を増加させる処理であるヒドロキシル化を含む。処理される表面は、酸、塩基、過酸化物、プラズマ処理、及びそれらの組み合わせを含む多くの異なる酸化剤を使用してヒドロキシル化されてもよい。
【００３６】
処理のための酸は、塩酸、硝酸、硫酸、フッ化水素酸、過塩素酸、及びそれらの組み合わせを含む。処理のための塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、及びそれらの組み合わせを含む。処理のための過酸化物は、過酸化水素、過酸化ｔ－ブチル、及びそれらの組み合わせを含む。１つの実施形態において、酸化剤は過酸化水素である。ヒドロキシル化に使用される酸化剤は、約１％～約１００％の濃度であってもよい。ヒドロキシル化する継続時間は、約１８℃～約１００℃の範囲の温度で、約０．２５時間～約４時間の範囲とすることができる。ヒドロキシル化の後、基材を、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、水、またはそれらの組み合わせの中で、超音波を用い又は用いずに洗浄してもよい。各洗浄の継続時間は、約１分～約１５分の範囲とすることができる。洗浄に続いて、任意に真空下で乾燥してもよい。１つの実施形態において、ヒドロキシル化は、約４５分間、約１００℃で約１０％の過酸化水素を利用し、続いて約５分間連続して、水、エタノール及びアセトンで洗浄し、続いて真空下で乾燥する。
【００３７】
別の実施形態では、処理のために酸素プラズマを使用する。プラズマ処理機において、基材を酸素プラズマに曝すことができる。プラズマ処理のパラメータは、酸素流量、ワット、圧力及び時間を含み得る。酸素流量は、約１～５００ｓｃｃｍ、約１～２５０ｓｃｃｍ、約１～１２０ｓｃｃｍ、約１００～５００ｓｃｃｍ、約１００～２００ｓｃｃｍ、約１００～１４０ｓｃｃｍ、少なくとも約１００ｓｃｃｍ、少なくとも約５０ｓｃｃｍ、又は約５００ｓｃｃｍ未満とすることができる。電力は、約１～６００ワット、約１～５００ワット、約１～４００ワット、約１００～６００ワット、約２００～６００ワット、約４００～６００ワット、少なくとも約４００ワット、少なくとも約５００ワット、又は約６００ワット未満とすることができる。圧力は、約１２０～２０００ｍＴｏｒｒ、約２００～２０００ｍＴｏｒｒ、約２００～１０００ｍＴｏｒｒ、約３００～５００ｍＴｏｒｒ、約３００～２０００ｍＴｏｒｒ、少なくとも約２００ｍＴｏｒｒ、少なくとも約３００ｍＴｏｒｒ、又は約２０００ｍＴｏｒｒ未満とすることができる。時間は、約１～１５分、約５～１５分、約５～１０分、少なくとも約５分、少なくとも約４分、少なくとも約３分、少なくとも約２分、又は少なくとも約１分とすることができる。１つの実施形態において、酸素流量は約１２０ｓｃｃｍであり、電力は約５００ワットであり、圧力は約４００ｍＴｏｒｒであり、及び時間は約５分である。
【００３８】
ステップ３は、基材に反応基を結合する及び導入するための処理である、シラン化を含む。シランの反応基は、アクリレート、メタクリレート、アルデヒド、アミン、エポキシ、エステル、ハロゲン、それらの組み合わせ及びそれらの誘導体を含み得る。シランの反応基は、ポリマーの第２のモノマーのアミン、カルボン酸、又はヒドロキシル基と反応する。アミン又はヒドロキシル基を含むポリマーの場合、シランは、

【化６】

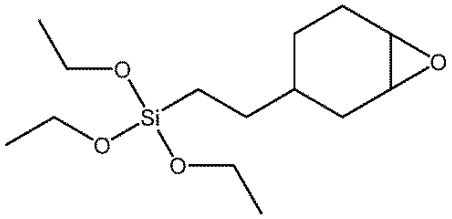


３－グリシジルオキシプロピルトリメトキシシラン，

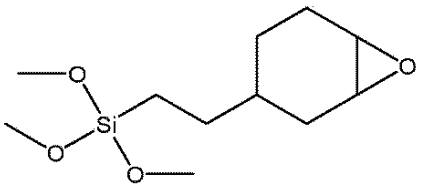


５，６－エポキシヘキシルトリエトキシシラン，

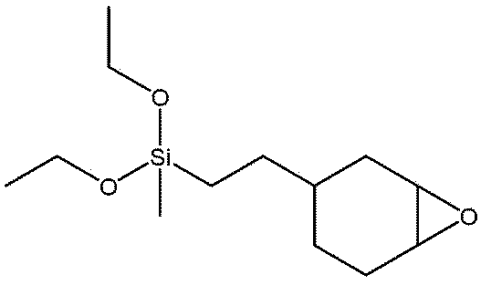
【化７】



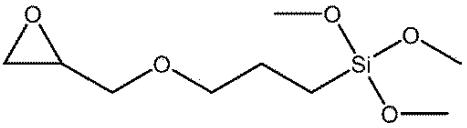
２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）エチルトリエトキシシラン，



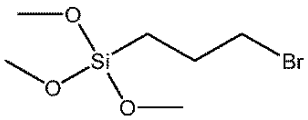
２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）エチルトリメトキシシラン，



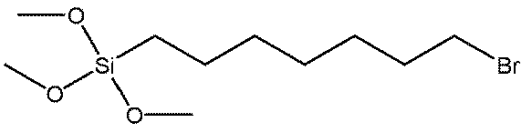
２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）エチルメチルジエトキシシラン，



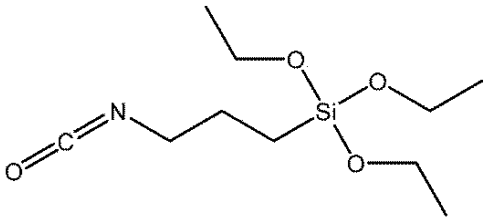
（３－グリシドキシプロピル）トリメトキシシラン，



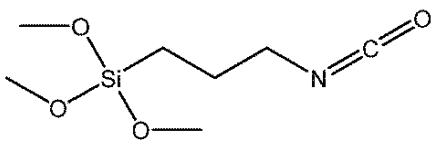
３－ブロモプロピルトリエトキシシラン，



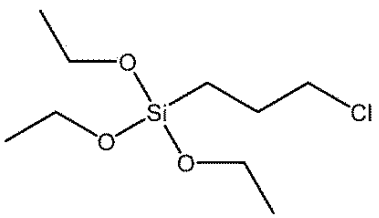
７－ブロモヘプチルトリメトキシシラン，



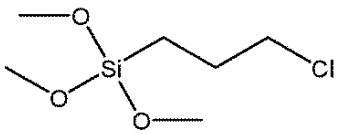
３－イソシアン酸プロピルトリエトキシシラン，



３－イソシアン酸プロピルトリメトキシシラン，



３－クロロプロピルトリエトキシシラン，



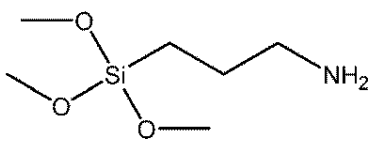
３－クロロプロピルトリメトキシシラン，

クロロフェニルトリエトキシシラン、クロロメチルトリエトキシシラン、クロロメチルトリメトキシシラン、又はそれらの組み合わせを含むことができる。

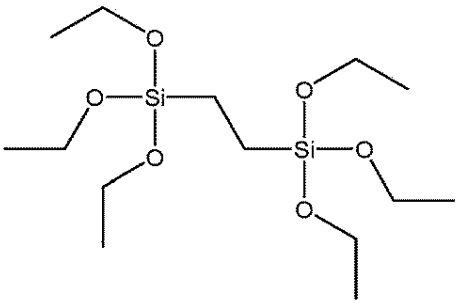
【００３９】

カルボン酸を含むポリマーの場合、シランは、

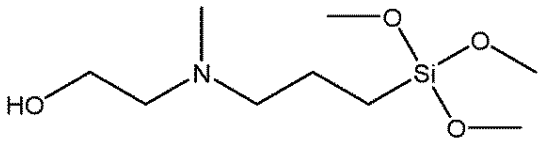
【化８】



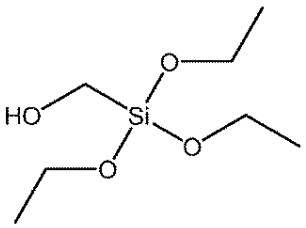
３－アミノプロピルトリメトキシシラン，



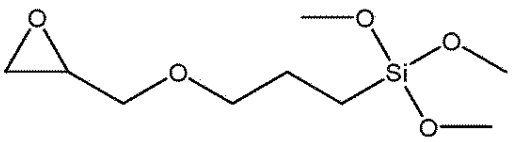
１，２－ビス（トリメトキシシラン）エタン，



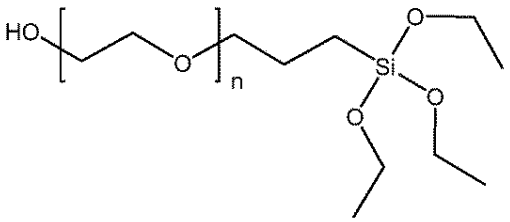
Ｎ－（ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノプロピルトリメトキシシラン，



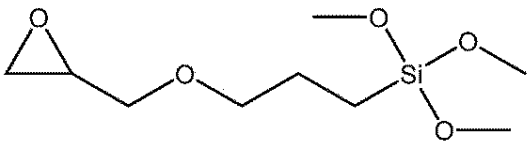
ヒドロキシメチルトリエトキシシラン，



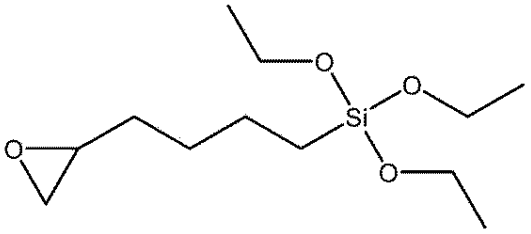
（３－グリシドキシプロピル）トリメトキシシラン，



［ヒドロキシ（ポリエチレンエポキシ）プロピル］－トリエトキシシラン，

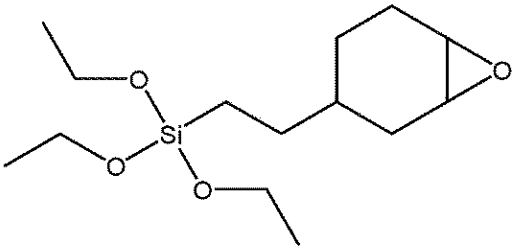


３－グリシドキシプロピルトリメトキシシラン，

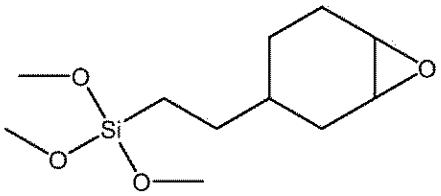


５，６－エポキシヘキシルトリエトキシシラン，

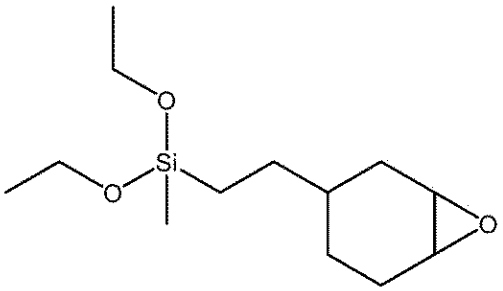
【化９】



２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）エチルトリエトキシシラン，



２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）エチルトリメトキシシラン，



２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）エチルメチルジエトキシシラン，

又は、それらの組み合わせを含むことができる。いくつかの実施形態において、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５である。１つの実施形態において、ｎは８～１２である。

【００４０】

シラン化を実施するため、選択されたシランを溶媒に溶解させる。適切な溶媒は、エタノール、メタノール、イソプロパノール、酢酸、水、イソプロパノール、ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、及びそれらの組み合わせを含む。一般に、シランを溶解する任意の溶媒又は溶媒の混合物を使用することができる。溶媒は、約０．１重量％～約９９．９重量％の量で存在してもよい。溶媒の割合は、約９０％～約９９％の範囲である、又は約９７％である。シランは、約０．１重量％～約９９．９重量％の量で存在してもよい。シランの割合は、約１％～約１０％の範囲である、又は約３％である。１つの実施形態において、シラン：溶媒系は、９４％エタノール、２％水、１％酢酸、及び３％シランである。

【００４１】

ヒドロキシル化に続いて、表面を洗浄するため、アルゴンプラズマを用いて基板を任意にプラズマ処理してもよい。

【００４２】

プラズマ処理のパラメータは、アルゴン流量、ワット、圧力及び時間を含むことができる。アルゴン流量は、約１～５００ｓｃｃｍ、約１～２５０ｓｃｃｍ、約１～１２０ｓｃｃｍ、約１００～５００ｓｃｃｍ、約１００～２００ｓｃｃｍ、約１００～１４０ｓｃｃｍ、少なくとも約１００ｓｃｃｍ、少なくとも約５０ｓｃｃｍ、又は約５００ｓｃｃｍ未満とすることができる。電力は、約１～５００ワット、約１～４００ワット、約１～３００ワット、約１００～５００ワット、約２００～５００ワット、約２００～４００ワット、少なくとも約１００ワット、少なくとも約２００ワット、又は約５００ワット未満とすることができる。圧力は、約１２０～２０００ｍＴｏｒｒ、約２００～２０００ｍＴｏｒｒ、約２００～１０００ｍＴｏｒｒ、約３００～５００ｍＴｏｒｒ、約３００～２０００ｍＴｏｒｒ、少なくとも約２００ｍＴｏｒｒ、少なくとも約３００ｍＴｏｒｒ、又は約２０００ｍＴｏｒｒ未満とすることができる。時間は、約１～１５分、約５～１５分、約５～１０分、少なくとも約５分、少なくとも約４分、少なくとも約３分、少なくとも約２分

、又は少なくとも約１分とすることができる。１つの実施形態において、アルゴン流量は約３６５ｓｃｃｍであり、電力は約３００ワットであり、圧力は約５００ｍＴｏｒｒであり、及び時間は約１０分である。

【００４３】

プラズマ処理に続いて、基材をシラン：溶媒系に配置することができる。インキュベーションの継続期間は、約１８℃～約５５℃の範囲の温度で、約６時間～２４時間の範囲である。約１００ｒｐｍ～約２５０ｒｐｍの速度で振とうによりシラン化を任意に実施することができる。１つの実施形態において、シラン化条件は、約１５０ｒｐｍで振とうしながらの、室温で約１８時間のインキュベーションである。

【００４４】

シラン化の後、基材をエタノール、メタノール、イソプロパノール、トルエン、水、ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、及びそれらの組み合わせですすいでもよい。１つの実施形態において、すすぎはエタノールである。シラン層は、その後、約３０～約１５０℃の範囲の温度で、約５分～６０分の持続時間で硬化される。硬化条件は、約１１０℃で約３０分間であることができる。

【００４５】

ステップ４は、基材にポリマーを共有結合させるための処理であるポリマー結合ステップを含む。このステップの間、第２の又はそれ以上のモノマーからポリマーに付与された官能基は、シランを介して基材に付与された官能基と反応することができる。このステップでは、ポリマーを水、緩衝液、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、又はそれらの組み合わせ中に溶解させることができる。このステップのための溶媒は、５０％ｖ／ｖエタノール：５０％ｖ／ｖクエン酸緩衝液（水溶液、ｐＨ７）であることができる。溶媒中のポリマーの濃度は、溶媒中の約０．５％～約９５％の範囲であることができる。１つの実施形態において、溶媒中のポリマーの濃度は、約１％である。

【００４６】

ポリマー溶液は、ディップコート、スプレー、ブラッシング、又はそれらの組み合わせにより基材に適用することができる。１つの実施形態において、ポリマー溶液に約１時間～約４８時間、基材を浸漬してもよく、又は別の実施形態において、継続時間は１８時間である。約１８～約１００℃の範囲の温度で、インキュベーションを実施してもよい。１つの実施形態において、温度は室温である。約１００ｒｐｍ～約２５０ｒｐｍの速さで振とうさせながら結合反応を任意に実施してもよい。１つの実施形態において、振とう条件は、約１５０ｒｐｍである。

【００４７】

インキュベーションの後、エタノール、メタノール、イソプロパノール、トルエン、水、ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン及びそれらの組み合わせで、任意に基材をすすいでもよい。１つの実施形態において、５０％ｖ／ｖエタノール：５０％ｖ／ｖ水の中ですすぐ。すすぎの後、基材を熱又は真空を使用して乾燥させてもよい。基材は、真空下で又は非真空下で、約４０℃～約１００℃の範囲の温度で加熱されてもよい。いくつかの実施形態において、乾燥条件は、真空下で４０℃である。乾燥後、基材を滅菌及び包装することができる。

【００４８】

コーティングを実質的に劣化させることなく、コーティングされた機器を滅菌することができる。滅菌後、コーティングの少なくとも約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９９％又は約１００％を、元の状態のままとすることができる。１つの実施形態において、滅菌方法は、オートクレーブ、ガンマ線照射、圧力滅菌及び／又は蒸気滅菌であり得る。

【００４９】

本明細書で説明するコーティングは、トロンビンの成長を防ぐことができる。いくつかの実施形態において、コーティングは、約５０％～約９０％、約７０％～約９０％、約７０％～約１００％、少なくとも約６０％、又は少なくとも約７０％まで、湿った状態のトロンビンの形成量を減少することができる。いくつかの実施形態において、コーティングは、乾燥状態で測定した場合に、約６０％～約９５％、約７０％～約９５％、約７０％～約１００％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、又は少なくとも約９０％まで、トロンビンの形成量を減少することができる。

【００５０】

（実施例１）

シラン化のための編組医療機器の準備

第１に、編組医療機器を、超音波処理をしながらそれぞれ５分間、アセトン、エタノール及び水で、連続のインキュベーションを使用して事前に洗浄する。洗浄された編組医療機器を、１００℃で約４５分間、１０％過酸化水素水の水溶液中でインキュベートし、その後、水で３回すすぐ。編組医療機器を、超音波処理をしながらそれぞれ５分間、水、エタノール及びアセトンで、連続のインキュベーションを使用して洗浄する。最後に、編組医療機器を真空下で１８時間乾燥させる。

【００５１】

（実施例２）

酸素プラズマを介したシラン化のための編組医療機器の準備

第１に、編組医療機器を、超音波処理をしながらそれぞれ５分間、アセトン、エタノール及び水で、連続のインキュベーションを使用して事前に洗浄する。その後、編組医療機器を真空オーブンに搬送し、４０℃の減圧下で３０分間乾燥させる。乾燥された編組医療機器は、ＩｏＮ４０プラズマ処理システム機器で、以下のパラメータで活性化される。

【表１】

流量(酸素)	120±10sccm
ワット	500ワット
圧力	400mTorr
時間	5分

【００５２】

活性化された編組医療機器は、その後、バイアル内で保管される。

【００５３】

（実施例３）

編組医療機器のシラン化

９４％のエタノール、３％の７－ブロモヘプチルトリメトキシシラン、２％の水、及び１％の酢酸からなるシラン溶液を調製し、６０分間、予備反応させる。予備反応の間、実施例１又は実施例２の編組医療機器を、アルゴンプラズマ（３６５ｓｃｃｍのアルゴン、３００ワット、５００ｍＴｏｒｒ）で１０分間プラズマ処理する。続いて、編組医療機器を、シラン溶液中に浸漬し、光から保護しながら、１分あたり１５０回転で旋回振とうさせて室温で１８時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、編組医療機器をエタノールですすぎ、１１０℃で３０分間硬化させる。

【００５４】

（実施例４）

編組医療機器のシラン化

７－ブロモヘプチルトリメトキシシランと、１，２－ビス（トリメトキシシラン）エタンとを、９：１（ｖ／ｖ）の比率で使用し、シラン混合物を作成する。シラン混合物をト

ルエンで５体積％に希釈する。約６０分間、シランを予備反応させながら、実施例１又は実施例２の機器を、実施例３と同じ条件で、アルゴンプラズマで処理する。続いて、編組医療機器をシラン溶液に浸漬させ、７０℃で１８時間インキュベートする。インキュベーションの終了時に、編組医療機器をトルエンですすぎ、１１０℃で３０分間、硬化させる。

【００５５】

（実施例５）

ポリ（２－メトキシエチルアクリレート）－ｃｏ－ポリ［（３－アミノプロピル）メタクリルアミド塩酸塩］のコポリマーの調製

４０ｍＬの水及び４０ｍＬのメタノールの混合物に、４０ｇの２－メトキシエチルアクリレート、４ｇの３－アミノプロピルメタクリレート塩酸塩、及び４４０ｍｇの４，４’－アゾビス（４－シアノ吉草酸）を溶解させる。重合は、８０℃で４時間かけて起こる。コポリマーをイソプロパノール／ヘキサン（５００ｍＬ：５００ｍＬ）の混合物中で沈殿させて回収する。コポリマーを、８０ｍＬのテトラヒドロフラン及び２０ｍＬのエタノールの混合物中に再溶解させ、イソプロパノール：ヘキサン（４００ｍＬ：６００ｍＬ）混合物中で再沈殿させる。コポリマーを、８０ｍＬのテトラヒドロフラン及び２０ｍＬのエタノールの混合物に再溶解させ、イソプロパノール：ヘキサン（３００ｍＬ：７００ｍＬ）の混合物中で再沈殿させ、真空下で乾燥させる。コポリマーは、白色の泡状固体である。

【００５６】

（実施例６）

ポリ（テトラヒドロフリルアクリレート）－ｃｏ－ポリ［（３－アミノプロピル）メタクリルアミド塩酸塩］のコポリマーの調製

４０ｍＬの水及び４０ｍＬのメタノールの混合物に、４０ｇのテトラヒドロフルフリルアクリレート、４ｇの３－アミノプロピルメタクリレート塩酸塩、及び４４０ｍｇの４，４’－アゾビス（４－シアノ吉草酸）を溶解させる。重合は、６５℃で２０時間にわたって起きる。コポリマーを、イソプロパノール：ヘキサン（５００ｍＬ：５００ｍＬ）の混合物中で沈殿させることによって回収する。コポリマーを、１００ｍＬのテトラヒドロフラン中に再溶解させ、イソプロパノール：ヘキサン（４００ｍＬ：６００ｍＬ）の混合物中で再沈殿させる。コポリマーを、１００ｍＬのテトラヒドロフラン中に再溶解させ、イソプロパノール：ヘキサン（３００ｍＬ：７００ｍＬ）の混合物中で再沈殿させる。コポリマーを１００ｍＬのテトラヒドロフラン中に再溶解させ、イソプロパノール：ヘキサン（２００ｍＬ：８００ｍＬ）の混合物中に再沈殿させる。最後に、コポリマーを、１Ｌのヘキサン中で１時間撹拌し、真空下で乾燥させる。コポリマーは、わずかにオレンジ色の泡状固体である。

【００５７】

（実施例７）

ポリ（２－メトキシエチルアクリレート）－ｃｏ－ポリ［（３－アミノプロピル）メタクリルアミド塩酸塩］のコポリマーを使用した、コーティングされた編組医療機器の調製

実施例５のコポリマーを、５０％／５０％のエタノール／ｐＨ７．０のクエン酸緩衝液（ｖ／ｖ）に、最終濃度が１０ｍｇ／ｍＬとなるように溶解させる。実施例３の編組医療機器を、コポリマー溶液を含むバイアル内に入れ、１５０ｒｐｍのオービタルシェイカーで、室温で１８時間インキュベートする。インキュベーションの後、機器を５０％／５０％のエタノール／水ですすぎ、４０℃で３０分間、真空下で硬化させる。

【００５８】

（実施例８）

チャンドラーループモデルを使用したコーティングされた編組医療機器の評価

ＰＶＣチューブ（内径４ｍｍ、外径６ｍｍ、長さ５４．８６ｃｍ）を測定し、チャンドラーループ装置（Industriedesign、ノイフェン、ドイツ）のクレードルに収まるようにカットする。事前に重さを量った単一のコーティングがされた編組医療機器（４．５ｍｍ×２ｃｍ）を、チューブ内に配置する。ウシの血液を地元の食肉処理場から新鮮な状態で採取し、１Ｕ／ｍＬでヘパリン化する。活性化凝固時間（ＡＣＴ）を、必要に応じてプロ

タミンを使用して１５０～２５０秒の間となるように調整する。チューブは血液で満たされており、チューブはコネクタで密閉される。ループは、ポリカーボネート安定化ディスクに嵌められ、その後、該ディスクはチャンドラーループ装置に固定される。ループを、３７℃、３００s^{-1}のせん断速度で２時間回転させる。

【００５９】

次に、アセンブリをチャンドラーループ装置から取り外し、血液をＰＴＦＥビーカに排出させる。排出された血液のＡＣＴを決定する。チューブをＰＢＳで３回まんべんなくすすぎ、残留した血液を除去する。チューブを長手方向にカミソリでカットし、編組医療機器を回収し、写真を撮る。ステントの重量（湿重量）を測定し、その後、重量が一定になる（乾燥重量）まで３７℃で乾燥させる。以下の表は、チャンドラーループ試験の結果をまとめたものである。

【表２】

	血栓湿重量 （mg）	血栓乾燥重量 （mg）
非コーティング対照	53．9	5．7
実施例7	12	0．5

【００６０】

実施例７のコーティングは、血栓の湿重量と血栓の乾燥重量とを劇的に減少させた。

【００６１】

（実施例９）

Ｘ線光電子分光法を用いたコーティングされた編組医療機器の評価

編組医療機器の支柱を、Ｘ線光電子分光法を使用して分析し、原子の組成を決定した。結果を以下の表にまとめる。

【表３】

サンプル	C	N	O	Na	Si	Ti	Ni	Br
非コーティング	18．2	1．3	52．3	-	-	20．0	5．3	-
実施例3	39．4	1．4	34．1	-	5．1	2．9	12．0	5．0
実施例7	66．4	0．7	23．2	0．2	6．0	1．1	1．4	1．0

【００６２】

ＸＰＳでは、非コーティングの編組医療機器の表面にケイ素又は臭素は検出されなかった。実施例３の編組医療機器は、有意なケイ素及び臭素を有し、シラン化が成功していることを示す。実施例７の編組医療機器は、１：１に近いＳｉ対Ｂｒの比をもはや示さず、大部分の臭素が置換され、カップリング反応が成功したことを示す。

【００６３】

（実施例１０）

トロンボグラムを使用したコーティングされた医療機器の評価

トロンボグラムは、マニュアルに従って、トロンビノスコープ（Thrombinoscope）装置（Thrombinoscope B.V.社製、マーストリヒト、オランダ）で実施する。９６ウェルのプレート上に、陰性対照、試験品、及びトロンビンキャリブレータが、グループごとに９回繰り返して配列される。血小板欠乏血漿（ＰＰＰ、２４０μＬ）を全てのウェルに加え、ＰＰＰ試薬（６０μＬ）を陰性対照と試験品とに加える。ＦｌｕＣａ溶液を装置に追

加した後、スタートボタンを押し、９６ウェルのプレートを装置に挿入し、１０分のインキュベーションを開始する。インキュベーションの終了時に、結果を処理して報告する。結果は以下にまとめる。

【表４】

	ピーク（nm）	ピーク標準偏差（nm）	ttピーク（min）	ttピーク標準偏差（min）
陰性対照	186.5	21.6	29.6	3.1
非コーティング対照	597.2	73.9	9.5	0.4
実施例7	176.0	41.1	26.7	2.5

【００６４】

実施例７のトロンボグラムは、陰性対照と同等の結果を示し、コーティングがトロンビン形成に耐えたことを示す。

【００６５】

（実施例１１）

ブラッドループ（Blood Loop）を使用したコーティングされた編組医療機器の評価

実施例７の編組医療機器は、デリバリーシステム内に包装され、電子ビームで滅菌される。Ｘコーティングが内側にライニングされたＰＶＣチューブ（ＯＤ＝５／１６”、ＩＤ＝３／１６”、テルモ、日本）を１４０ｃｍ長にカットする。チューブを生理食塩水で満たし、３つの同じ機器をチューブ内に展開する。生理食塩水をヒツジの血液で置き換え（１Ｕ／ｍＬでヘパリン化）、血液のＡＣＴは１５０～２５０秒の間である。検査を開始するため、チューブコネクタを使用し、チューブを閉じてループ状にし、ペリスタルティックポンプに搭載する。加熱チャンバ内でループをインキュベートしながら、ループ内で、２７３ｓ$^{-1}$で２時間±３０分、血液を循環させる。インキュベーションの最後に、血液を各ループから排出させ、ＡＣＴを測定する。チューブの全長を生理食塩水ですすぐ。ステントをチューブから切り抜き、重量を測定し（湿重量）、その後、重量が一定になるまで（乾燥重量）３７℃で乾燥させる。次の表は、チャンドラーループの実験結果をまとめたものである。

【表５】

機器	レプリカ	湿血栓（mg）	乾燥血栓（mg）
非コーティング対照	1	64.814	11.014
	2	70.906	11.406
	3	56.284	11.284
A	1	21.59	1.790
	2	28.866	4.466
	3	13.882	2.082

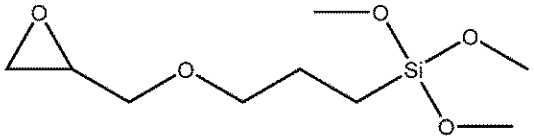
【００６６】

実施例７のコーティングは、血栓の湿重量と血栓の乾燥重量とを劇的に減少させた。

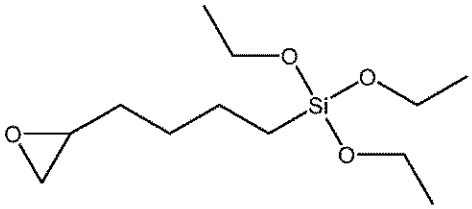
【００６７】
特に明記しない限り、本明細書及び請求項で用いられる成分の量、分子量、反応条件等のような特性の量を表す全ての数字は、「約」という用語によって全ての例において変更されると理解されるべきである。従って、反対が示されていない限り、本明細書及び添付の請求項に記載の数値パラメータは、本発明によって得られることが求められる所望の特性に応じて変化し得る近似値である。非常に少なくとも、そして請求項の範囲に対する均等論の適用を限定する意図ではなく、各数値パラメータは、報告されている有効数字の数を考慮し、及び通常の概数の手法を適用することにより、少なくとも解釈されるべきである。本発明の広い範囲を示す数値範囲及びパラメータは近似値であるにも関わらず、特定の実施例に記載の数値は、可能な限り正確に報告されている。しかしながら、数値は、それぞれの試験測定で発見される標準偏差から必然的に生ずる特定のエラーを本質的に含む。
【００６８】
「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」の用語、及び本発明を説明する文脈で使用される同様の指示対象（特に、以下の請求項の文脈において）は、本明細書で示されているのでない限り、又は文脈から明らかに矛盾するのでない限り、単数及び複数を包含するものと解釈されるべきである。本明細書での数値範囲の列挙は、単に、その範囲に入る各別の値を個別に参照する簡潔な方法として機能させることを意図する。本明細書で他が示されているのでない限り、個々の値は、あたかも本明細書で個別に引用されているかのように、本明細書に取り込まれる。本明細書で説明される全ての方法は、本明細書で他が示されているのではない限り、又は文脈から他が明確に矛盾するのでない限り、任意の適切な順番で実施することができる。本明細書において提供される、いずれか及び全ての実施例又は、例示する言語（例えば「のような」）の使用は、単に本発明をよりよく説明することを意図し、請求項に記載されている発明の範囲を限定するものではない。明細書中のいずれの言語も、本発明の実施に不可欠な、請求項に記載されていない要素を示すものと解釈されるべきではない。
【００６９】
本明細書で開示される発明の代替要素又は実施形態のグループ化は、限定として解釈されるべきではない。各グループの構成要素は、個別に、又は本明細書で見られるグループの他の構成要素もしくは他の要素との任意の組み合わせで、参照及び請求され得る。１つ以上の構成要素が、利便性及び／又は特許性の理由から、グループに含まれ得る、又はグループから削除され得ることが予想される。任意のそのような包含又は削除が起きる場合、明細書は修正されたグループを含むとみなされ、添付の請求項で使用される全てのマーカッシュグループの記載要件を満たす。
【００７０】
本発明の特定の実施形態が本明細書で説明されており、本発明を実施するために発明者に知られている最良の形態を含む。当然ながら、説明されている実施形態の変形は、上記の説明を読めば、当業者には明確となるであろう。発明者は、当業者がそのような変形を適切に採用することを期待し、発明者は、本明細書に具体的に説明されている以外の方法で本発明が実施されることを意図する。従って、この発明は、適用可能な法が許可する限り、全ての変形と添付の請求項に記載の主題の全ての変形と同等物を含む。更に、全ての可能な変形における上述した要素の任意の組み合わせが、本明細書で他が示されていない限り、又は文脈から明確に矛盾しない限り、本発明に含まれる。
【００７１】
更には、本明細書を通じて、特許及び印刷された出版物に対して多くの参照がなされている。上述した参照文献及び印刷された出版物のそれぞれは、個別に、引用によってその全体を本明細書に取り込む。
【００７２】
最後に、本明細書に開示の発明の実施形態は本発明の原理を説明するものと理解されるべきである。採用され得る他の変形例は、本発明の範囲に含まれる。従って、限定ではなく例として、本発明の代替的な構成を本明細書の教示に従って採用することができる。従

って、本発明は、示され及び説明されているような正確なものに限定されない。
【００７３】
［付記］
［付記１］
アルコキシアルキルアクリレートと、アミン、カルボン酸又はヒドロキシル基を含むモノマーとがフリーラジカル重合されたポリマーが結合している外表面を備える医療機器。
【００７４】
［付記２］
血管内に埋め込まれるように構成された拡張可能な管状体を含む、
ことを特徴とする付記１に記載の医療機器。
【００７５】
［付記３］
前記拡張可能な管状体は、金属を含む、
ことを特徴とする付記２に記載の医療機器。
【００７６】
［付記４］
前記金属は、金、銀、銅、鋼、アルミニウム、チタン、コバルト、クロム、白金、ニッケル、それらの組み合わせ、以下に限るものではないが、ニチノール（ニッケル－チタン）、コバルト－ニッケル、コバルト－クロム、白金－タングステンのようなそれらの合金、又はそれらの組み合わせ、を含む、
ことを特徴とする付記２に記載の医療機器。
【００７７】
［付記５］
前記金属は、ニチノールと白金－タングステンとの組み合わせである、
ことを特徴とする付記４に記載の医療機器。
【００７８】
［付記６］
前記ポリマーは、前記外表面に共有結合している、
ことを特徴とする付記１に記載の医療機器。
【００７９】
［付記７］
血管内に埋め込み可能に構成された拡張可能な管状体を含み、
前記拡張可能な管状体の外表面には、テトラヒドロフルフリルアクリレートと、アミン、カルボン酸又はヒドロキシル基を含むモノマーとがフリーラジカル重合されたポリマーが結合される、
ことを特徴とする医療機器。
【００８０】
［付記８］
前記拡張可能な管状体は、金属を含む、
ことを特徴とする付記７に記載の医療機器。
【００８１】
［付記９］
前記金属は、ニチノール、ニッケル、チタン、白金、クロム、コバルト、それらの合金、又はそれらの組み合わせを含む、
ことを特徴とする付記８に記載の医療機器。
【００８２】
［付記１０］
前記ポリマーは、前記管状体に共有結合している、
ことを特徴とする付記７に記載の医療機器。
【００８３】

［付記１１］
埋め込み可能な医療機器の表面をシラン化によって活性化させる工程と、
第１のアクリレートモノマーと、アミン、カルボン酸又はヒドロキシル基を含む第２のモノマーとから形成されたポリマーを活性化された前記表面に結合させる工程と、
を備える、
埋め込み可能な医療機器をコーティングする方法。
【００８４】
［付記１２］
酸素プラズマを使用して、前記表面をヒドロキシル化する工程を、更に備える、
ことを特徴とする付記１１に記載の方法。
【００８５】
［付記１３］
前記酸素プラズマは、約１２０ｓｃｃｍの酸素流量、約５００ワットの電力、約４００ｍＴｏｒｒの圧力、約５分の時間、又はそれらの組み合わせによって適用される、
ことを特徴とする付記１２に記載の方法。
【００８６】
［付記１４］
シラン化は、
【化１０】

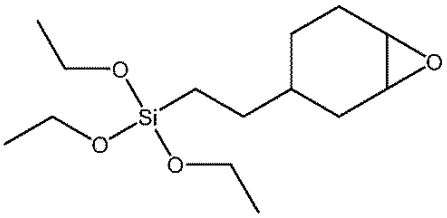


３－グリシジルオキシプロピルトリメトキシシラン，

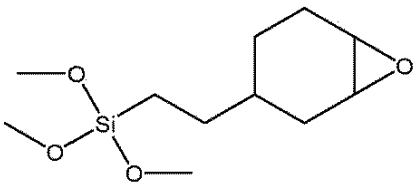


５，６－エポキシヘキシルトリエトキシシラン，

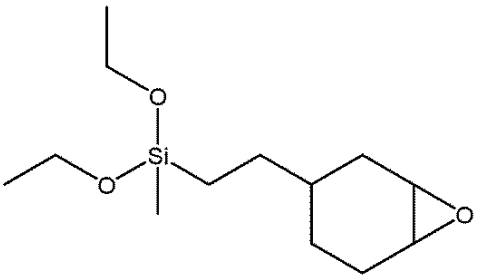
【化１１】



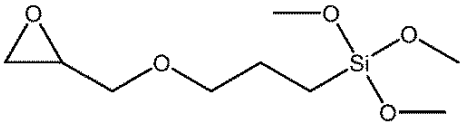
2－（3，4－エポキシシクロヘキシル）エチルトリエトキシシラン，



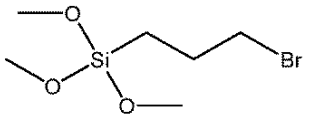
2－（3，4－エポキシシクロヘキシル）エチルトリメトキシシラン，



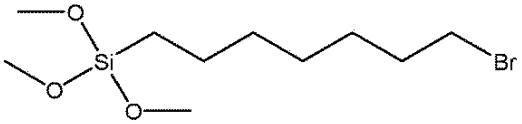
2－（3，4－エポキシシクロヘキシル）エチルメチルジエトキシシラン，



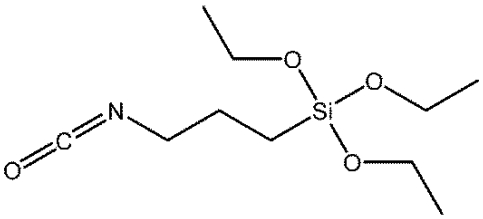
（3－グリシドキシプロピル）トリメトキシシラン，



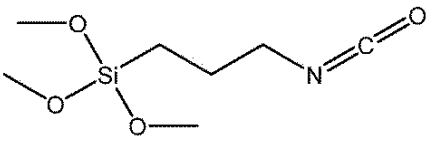
3－ブロモプロピルトリメトキシシラン，



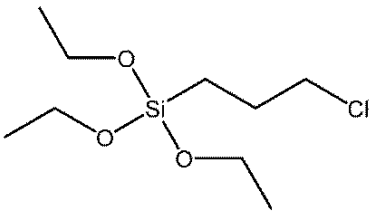
7－ブロモヘプチルトリメトキシシラン，



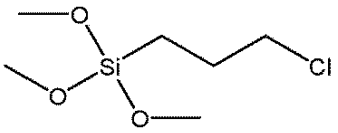
3－イソシアナトプロピルトリエトキシシラン，



3－イソシアナトプロピルトリメトキシシラン，



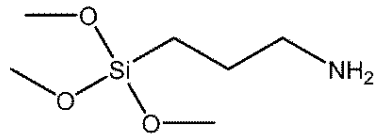
3－クロロプロピルトリエトキシシラン，



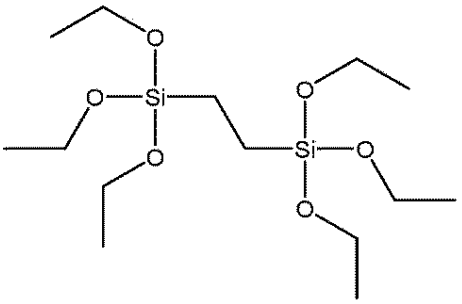
3－クロロプロピルトリメトキシシラン，

の構造を有する化合物、クロロフェニルトリエトキシシラン、クロロメチルトリエトキシシラン、クロロメチルトリメトキシシラン、

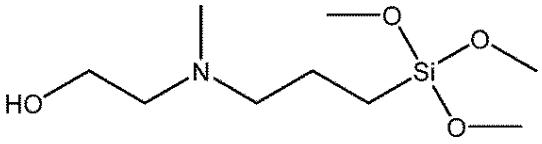
【化１２】



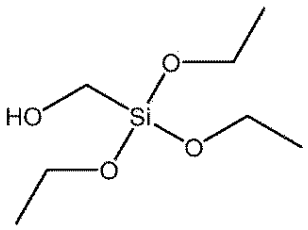
３－アミノプロピルトリメトキシシラン，



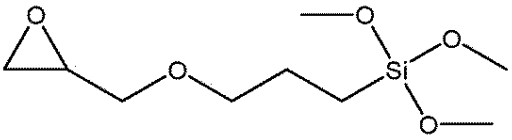
１，２－ビス（トリメトキシシラン）エタン，



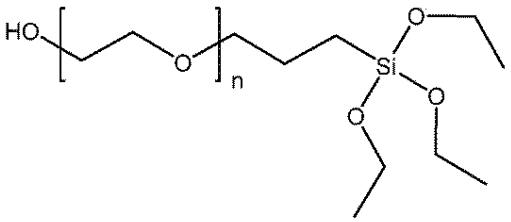
Ｎ－（ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノプロピルトリメトキシシラン，



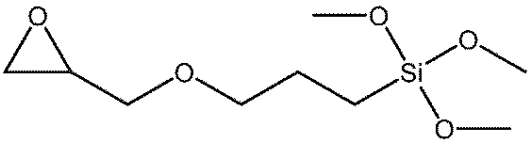
ヒドロキシメチルトリエトキシシラン，



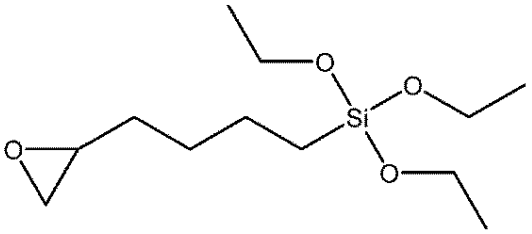
（３－グリシドキシプロピル）トリメトキシシラン，



［ヒドロキシ（ポリエチレンオキシ）プロピル］－トリエトキシシラン，

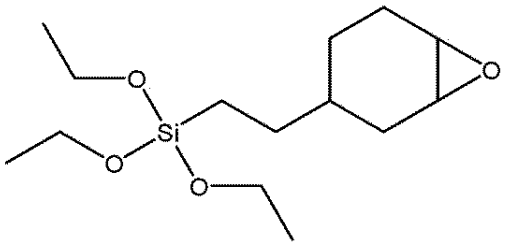


３－グリシジルオキシプロピルトリメトキシシラン，

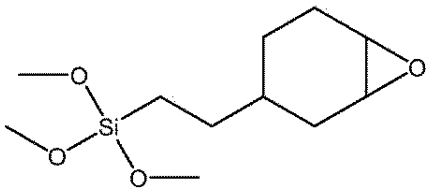


５，６－エポキシヘキシルトリエトキシシラン，

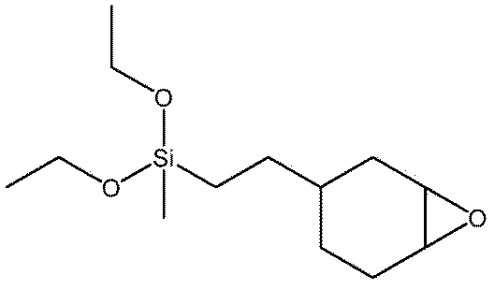
【化１３】



２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルトリエトキシシラン，



２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルトリメトキシシラン，



２－（３，４－エポキシシクロヘキシル）
エチルメチルジエトキシシラン，

の構造を有する化合物、又はこれらの組み合わせとの反応を通じて起こり、
ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５である、
ことを特徴とする付記１１に記載の方法。

【００８７】

［付記１５］
ｎは８～１２である、
ことを特徴とする付記１４に記載の方法。

【００８８】

［付記１６］
シラン化の後のアルゴンプラズマ処理を更に備える、
ことを特徴とする付記１１に記載の方法。

【００８９】

［付記１７］
前記アルゴンプラズマは、約３６５ｓｃｃｍのアルゴン流量、約３００ワットの電力、約５００ｍＴｏｒｒの圧力、約１０分の時間、又はそれらの組み合わせによって適用される、
ことを特徴とする付記１６に記載の方法。

【００９０】

［付記１８］
前記結合させる工程は、ディップコーティング、スプレー、ブラッシング、又はそれらの組み合わせによる、
ことを特徴とする付記１１に記載の方法。

【００９１】

［付記１９］
前記第１のモノマーは、アルコキシアルキル（メタ）アクリレート、又はテトラヒドロフルフリルアクリレートである、
ことを特徴とする付記１１に記載の方法。

【００９２】

［付記２０］

前記第２のモノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、アミノエチルメタクリレート、アミノプロピルメタクリルアミド、それらの組み合わせ、である、
ことを特徴とする付記１１に記載の方法。

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　ＦＩ
　　Ａ６１Ｆ　　2/90

弁理士　桜田 圭
(74)代理人　100147924
弁理士　美恵 英樹
(72)発明者　ウ、シンピン
アメリカ合衆国 ９２６５６ カリフォルニア州 アリソヴィエホ エンタープライズ３５
(72)発明者　ホン、ジョディ
アメリカ合衆国 ９２６５６ カリフォルニア州 アリソヴィエホ エンタープライズ３５
(72)発明者　クルーズ、グレゴリー エム
アメリカ合衆国 ９２６８８ カリフォルニア州 ランチョサンタマルガリータ ヴィアタリアナ６
審査官　井上 能宏

(56)参考文献
特開２０１７－０２５２８５（ＪＰ，Ａ）
特開２０１４－１４７６３８（ＪＰ，Ａ）
特開２０１５－０９７５５０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００１／００５８５５（WO，Ａ１）
特開２００１－０２９４５２（ＪＰ，Ａ）
特開２００４－２９８２２３（ＪＰ，Ａ）
特開２００２－１０５１３６（ＪＰ，Ａ）
特開平０４－１５２９５２（ＪＰ，Ａ）
特開平１１－１９９４７１（ＪＰ，Ａ）
特表２０１７－５０１７６３（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５３４０６２（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５４２８５２（ＪＰ，Ａ）
特表平１０－５１３３７８（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０９０５０３９３（ＵＳ，Ｂ１）
国際公開第２００９／０８１８７０（WO，Ａ１）
国際公開第２０１６／１９０２６１（WO，Ａ１）
Biomacromolecules，2002年，3,1，36-41
Journal of Biomaterials Science，2009年，20，591-603

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｌ、Ａ６１Ｆ
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）