

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-535966
(P2022-535966A)

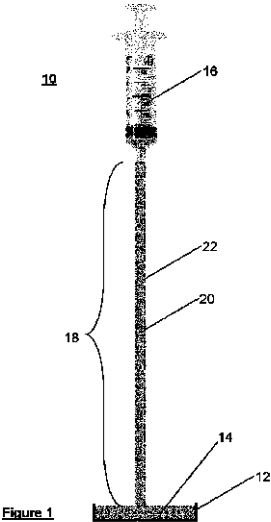
(43)公表日 令和4年8月10日(2022.8.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 L	29/04 (2006.01)	A 6 1 L	29/04	1 0 0	4 C 0 8 1
A 6 1 L	15/24 (2006.01)	A 6 1 L	15/24	1 0 0	4 F 0 0 6
A 6 1 L	15/26 (2006.01)	A 6 1 L	15/26	1 0 0	
A 6 1 L	15/46 (2006.01)	A 6 1 L	15/46	1 0 0	
A 6 1 L	15/42 (2006.01)	A 6 1 L	15/42	1 0 0	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全24頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-573525(P2021-573525)	(71)出願人	521193256	コバロン テクノロジーズ インコーポレイテッド カナダ、エル4ダブリュー 5エス7 オンタリオ、ミシサガ、テック アベニュー 1660、ユニット 5 110000855 特許業務法人浅村特許事務所 デュドニク、ブヤチェスラブ カナダ、オンタリオ、ミシサガ、ストゥーリー コート 405 ディティツィオ、バレリオ カナダ、オンタリオ、トロント、シンブソン アベニュー 186 Fターム (参考) 4C081 AA01 AB01 AB06 AB31 最終頁に続く	
(86)(22)出願日	令和2年6月12日(2020.6.12)				
(85)翻訳文提出日	令和4年2月2日(2022.2.2)				
(86)国際出願番号	PCT/CA2020/050819				
(87)国際公開番号	WO2020/248072				
(87)国際公開日	令和2年12月17日(2020.12.17)				
(31)優先権主張番号	62/861,995	(74)代理人	110000855	コバロン テクノロジーズ インコーポレイテッド カナダ、エル4ダブリュー 5エス7 オンタリオ、ミシサガ、テック アベニュー 1660、ユニット 5 110000855 特許業務法人浅村特許事務所 デュドニク、ブヤチェスラブ カナダ、オンタリオ、ミシサガ、ストゥーリー コート 405 ディティツィオ、バレリオ カナダ、オンタリオ、トロント、シンブソン アベニュー 186 Fターム (参考) 4C081 AA01 AB01 AB06 AB31 最終頁に続く	
(32)優先日	令和1年6月14日(2019.6.14)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	デュドニク、ブヤチェスラブ		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,	(72)発明者	ディティツィオ、バレリオ		
	最終頁に続く		カナダ、オンタリオ、トロント、シンブソン アベニュー 186		

(54)【発明の名称】 コーティングされたデバイスおよび関連する方法

(57)【要約】

本明細書では、デバイスの壁の第1の面にポリマーコーティングをグラフトする方法が提供される。方法は、実質的に壁の第2の面にのみ開始剤を塗布するステップと、コーティング組成物を壁の第1の面に塗布するステップと、コーティング組成物をグラフト重合するステップと、を含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

デバイスの壁の第 1 の面にポリマーコーティングをグラフトする方法であって、前記方法は、

実質的に前記壁の第 2 の面にのみ開始剤を塗布するステップと、
コーティング組成物を前記壁の前記第 1 の面に塗布するステップと、
前記コーティング組成物をグラフト重合するステップと
を含む、方法。

【請求項 2】

前記重合するステップの前に前記壁の前記第 2 の面に前記コーティング組成物を塗布するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記デバイスが、前記壁によって画定された管腔を備え、前記壁の前記第 1 の面は前記管腔から外方に面し、前記壁の前記第 2 の面は前記管腔内に面する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記開始剤を実質的に前記壁の第 2 の面にのみ塗布する前記ステップが、前記開始剤を前記管腔内に吸引し、続いて前記開始剤を前記管腔から放出するステップを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記開始剤を実質的に前記壁の第 2 の面にのみ塗布する前記ステップが、約 1 秒～約 30 分、例えば約 10 秒～約 10 分、例えば約 1 分間行われる、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記開始剤が光開始剤である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記光開始剤が、ベレスタ、 α -ヒドロキシケトン、ベンジルケタール、ベンゾイン、それらの誘導体、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記光開始剤が、tert-ブチルペルオキシベンゾアートおよび／またはベンゾフェノンから選択される、請求項 7 に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記開始剤が、アルコールなどの有機溶媒、例えばエタノールに溶解している、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記壁の前記第 1 の面に前記コーティング組成物を塗布する前記ステップが、前記壁の前記第 1 の面および前記第 2 の面に前記コーティング組成物を塗布するステップを含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記壁の前記第 1 の面および前記第 2 の面に前記コーティング組成物を塗布する前記ステップが、前記コーティング組成物に前記デバイスを浸漬するステップを含む、請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記コーティング組成物が 1 つまたは複数のモノマーを含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記 1 つまたは複数のモノマーが、少なくとも 1 つのビニルカルボン酸モノマーおよび少なくとも 1 つの中性モノマーを含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

50

前記ビニルカルボン酸モノマーが、アクリル酸、２－ブロモアクリル酸、２－（ブロモメチル）アクリル酸、アクリル酸２－カルボキシエチル、２－エチルアクリル酸、イタコン酸、メタクリル酸、２－プロピルアクリル酸、アクリル酸ナトリウム、メタクリル酸ナトリウム、２－（トリフルオロメチル）アクリル酸、４－ビニル安息香酸、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】

前記中性モノマーが、アクリル酸メチルなどのアクリル酸塩、メタクリル酸メチルなどのメタクリル酸塩、アクリルアミド、メタクリルアミド、ビニル化合物、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１３または１４に記載の方法。

【請求項１６】

前記ビニルカルボン酸がアクリル酸を含み、前記中性モノマーがアクリル酸メチルを含む、請求項１３から１５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７】

前記組成物が、重量で約２０％～約９５％の量および／または約１００ｍＭ～約５００ｍＭ、例えば約３００ｍＭの量の前記ビニルカルボン酸モノマーを含む、請求項１３から１６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１８】

前記組成物が、重量で約５％～約８０％の量および／または約１０ｍＭ～約２５０ｍＭ、例えば約５０ｍＭの量の前記中性モノマーを含む、請求項１３から１７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１９】

前記グラフト重合するステップが、前記デバイスにＵＶ光を照射するステップを含む、請求項１から１８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０】

ＵＶ光が、約１～約１０分間、例えば約３分間、前記デバイスに照射される、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

前記グラフト重合するステップが、前記デバイスにＵＶ光を照射する前記ステップの前および／または間に、前記組成物に窒素などの不活性ガスをバブリングするステップをさらに含む、請求項１９または２０に記載の方法。

【請求項２２】

前記前記不活性ガスをバブリングする前記ステップが、約１～約１０分間、例えば約６分間行われる、請求項２１に記載の方法。

【請求項２３】

前記重合するステップの後に前記コーティングをイオン化するステップをさらに含む、請求項１から２２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２４】

前記コーティングをイオン化する前記ステップが、前記コーティングに塩基性溶液を塗布するステップを含む、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】

前記塩基性溶液が約８．０を超えるｐＨを有する、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

前記塩基性溶液が、ＴＲＩＺＭＡ塩基、四ホウ酸二ナトリウム、炭酸ナトリウム、および水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウムなどの水酸化物、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項２４または２５に記載の方法。

【請求項２７】

前記コーティングをイオン化する前記ステップが、約１分～約３０分間、例えば約６分間、前記塩基性溶液に前記デバイスをソーキングするステップを含む、請求項２４から２６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２８】

10

20

30

40

50

前記コーティングをイオン化する前記ステップの後に前記コーティングに抗菌剤を塗布するステップをさらに含む、請求項 24 から 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記抗菌剤を塗布する前記ステップが、約 1 ～約 30 分間、例えば約 3 ～約 5 分間、前記抗菌剤を含む溶液に前記デバイスをソーキングするステップを含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記抗菌剤が、クロルヘキシジン、オクテニジン、エトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ポリヘキサメチレンピグアニド、銅、亜鉛、銀、塩素、フルオロキノロン、 β -ラクタム、マクロライド、アミノグリコシド、テトラサイクリン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 28 または 29 に記載の方法。

10

【請求項 31】

前記抗菌剤が銀イオンを含む、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記銀イオンが、リン酸銀、クエン酸銀、乳酸銀、酢酸銀、安息香酸銀、塩化銀、炭酸銀、ヨウ化銀、ヨウ素酸銀、硝酸銀、ラウリン酸銀、スルファジアジン銀、硫酸銀、パルミチン酸銀、およびそれらの混合物からなる群から選択される銀塩に由来する、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記方法が、ブリリアントグリーンおよび／またはピロリドンカルボン酸などの光安定剤を前記デバイスに塗布するステップをさらに含む、請求項 31 または 32 に記載の方法。

20

【請求項 34】

前記デバイスが、前記光安定剤、ピロリドンカルボン酸、および銀イオンを含む溶液にソーキングされる、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記方法が、前記抗菌剤を塗布する前記ステップの後に塩基性溶液中で前記デバイスを洗浄するステップをさらに含む、請求項 28 から 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記重合するステップの後に前記コーティングをプロトン化するステップをさらに含む、請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 37】

前記コーティングをプロトン化する前記ステップが、前記コーティングに酸性溶液を塗布するステップを含む、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記酸性溶液が、 HCl 、 HBr 、 HI 、 HClO_4 、 H_2SO_4 、 HNO_3 、硫酸水素ナトリウム、スルホン酸、酢酸、リン酸、亜リン酸、亜硫酸、トリクロロ酢酸、サリチル酸、フタル酸、亜硝酸、乳酸、ヨウ化水素酸、ギ酸、クエン酸、酒石酸、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される酸を含む、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記コーティングに前記酸性溶液を塗布する前記ステップが、約 1 ～約 30 分間、例えば約 6 分間行われる、請求項 37 または 38 に記載の方法。

40

【請求項 40】

前記重合するステップの直後にエタノール中で約 1 分～約 30 分間、例えば約 6 分間、前記デバイスを洗浄するステップを含む、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

約 1 分～約 30 分、例えば約 6 ～約 10 分、例えば約 6 分間、脱イオン水および／またはエタノールなどのアルコールで前記デバイスを洗浄する最終ステップを含む、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 4 2】

前記デバイスを風乾するステップをさらに含む、請求項 1 から 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記デバイスを滅菌するステップをさらに含む、請求項 1 から 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記コーティングが：

a) 本質的に抗菌性であり、場合により約 2 4 時間以内に約 2 l o g を超える微生物の減少、例えば約 5 分、3 0 分、1 時間、2 時間、6 時間、1 2 時間、1 8 時間、または 2 4 時間以内に約 2 l o g、3 l o g、4 l o g、または 5 l o g を超える微生物の減少を示す；

10

b) 本質的に抗血栓性であり、場合により、コーティングされていない表面に対して約 8 0 % を超える、例えば約 8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % を超える減少を示す；

c) 微粒子をほとんどまたは全く放出せず、場合により、コーティングされていない表面よりも少ない微粒子を放出し；

d) 潤滑性であり；

e) 拡張時または膨張時に高い耐割れ性を有し；および／または

f) 高い剪断力にさらされた後の親水性の維持によって実証されるように、剥離に対する高い耐性を有する、

20

請求項 1 から 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記ポリマーコーティングを変更された p H 環境に曝露すると、抗菌活性、抗血栓性、微粒子放出が少ないかまたは全くないこと、潤滑性、耐割れ性、および／または親水性の維持などの固有の生物学的活性が回復する、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記デバイスが、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリ尿素、ポリエーテル、ポリオルガノシロキサン、ポリスルホン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリシロキサン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される材料から作製される、請求項 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 4 7】

前記デバイスが、包帯、縫合糸、足場、骨折固定デバイス、カテーテル、ステント、インプラント、チューブ、ロッド、人工装具、電極、内視鏡、心臓弁、ペースメーカー、歯科インプラント、および外科、医療または歯科用器具からなる群から選択される医療デバイスである、請求項 1 から 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

請求項 1 から 4 7 のいずれか一項に記載の方法によって製造された医療デバイス。

【請求項 4 9】

デバイスの壁の第 1 の面に開始剤を塗布するための開始剤ステーションであって、前記開始剤ステーションは、

40

前記開始剤を保持するためのタンクと、

使用時に、実質的に前記壁の第 2 の面のみが前記開始剤と接触するように前記デバイスを保持するための支持体と

を備える、開始剤ステーション。

【請求項 5 0】

前記デバイスが、前記壁によって画定された管腔を備え、前記壁の前記第 1 の面は前記管腔から外方に面し、前記壁の前記第 2 の面は前記管腔内に面する、請求項 4 9 に記載の開始剤ステーション。

50

【請求項 51】

前記開始剤を前記管腔内に吸引するための吸引器をさらに備える、請求項 50 に記載の開始剤ステーション。

【請求項 52】

デバイスの壁の第 1 の面にポリマーコーティングをグラフトするためのシステムであって、前記システムは、

請求項 49 から 51 のいずれか一項に記載の開始剤ステーションと、

グラフティングステーションであって、

前記壁の前記第 1 の面に重合性溶液を塗布するためのグラフティングタンク、および

前記デバイスを UV 光に曝露するための UV 光源

を備える、グラフティングステーションと

を備える、システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ポリマーコーティングに関する。より具体的には、本発明は、態様において、コーティングされたデバイスおよびデバイスをポリマーコーティングでコーティングする方法に関する。

【背景技術】

【0002】

現代の医療デバイスは、多くの場合、一般に人体に十分に忍容されるポリマーから構成され、このため、それらの柔軟性および化学的安定性と共に、ポリマーベースの医療デバイスが現在の臨床診療において広く使用されている。そのようなデバイスをコーティングする方法は公知であり、一般に、段階的に様々な溶液にデバイスを浸漬または浸水するステップを含む。

【0003】

例えば、米国特許第 6808738 号および第 8840927 号明細書は、潤滑性および抗菌性であるように後に処理され得るポリマーコーティングを用いてポリマー材料の表面を改質する方法を記載している。この方法は、光開始剤コーティングされたポリマー材料を、フリーラジカル重合が可能な水性モノマーと共にインキュベートするステップと、前記ポリマー材料上に改質された表面を作り出す UV 光に前記インキュベートするポリマー材料を曝露するステップとを含む。

【0004】

米国特許第 8877256 号明細書は、光誘起変色を阻止し、組織を染色せず、様々な医療材料の表面に塗布することができる抗菌性の光安定性コーティング組成物を記載している。組成物は、一態様では、銀-PCA 錯体および色素を含む。

【0005】

米国特許第 8697112 号明細書は、表面を治療剤で処理するための方法を記載している。この方法は、治療剤が複合体化された親水性ポリマー基材層から治療剤を沈殿させて、親水性ポリマー基材層上に治療剤の微粒子を含む層を形成するステップを含み、親水性ポリマー基材層は表面にグラフトされている。

【0006】

米国特許第 8746168 号、第 8920886 号、および第 8967077 号明細書は、医療デバイスの表面上にコーティングポリマーを光グラフトするためのシステムおよび方法を記載している。システムは、新規のグラフティングステーションを含む複数のステーションを備える。本発明のシステムおよび方法は、時間およびリソースの両方において効率的である。システムはいくつかのステーションを含み、各ステーションはディッピングタンクを含む。このシステムは、所望に応じて、指定された順序でディッピングタンクに医療デバイスを自動、半自動、または手動でディッピングすることを可能にし、ステーションの少なくとも 1 つは、医療デバイスの表面にコーティングポリマーを光グラフト

10

20

30

40

50

するためのグラフティングステーションである。

【0007】

米国特許出願公開第2018/0296737号明細書は、少なくとも1つのビニルカルボン酸モノマーおよび少なくとも1つの中性モノマーを含む水溶液を含むコーティング組成物を記載しており、少なくとも1つの中性モノマーは、ホモポリマー形態で約100℃未満のガラス転移温度を有する。

【0008】

従来技術の欠点の少なくともいくつかを克服または軽減するための、または有用な代替案を提供するための代替方法が必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】 米国特許第6808738号明細書

【特許文献2】 米国特許第8840927号明細書

【特許文献3】 米国特許第8877256号明細書

【特許文献4】 米国特許第8697112号明細書

【特許文献5】 米国特許第8746168号明細書

【特許文献6】 米国特許第8920886号明細書

【特許文献7】 米国特許第8967077号明細書

【特許文献8】 米国特許出願公開第2018/0296737号明細書

【発明の概要】

【0010】

一態様によれば、デバイスの壁の第1の面にポリマーコーティングをグラフトする方法が提供され、方法は、

実質的に壁の第2の面にのみ開始剤を塗布するステップと、
コーティング組成物を壁の第1の面に塗布するステップと、
コーティング組成物をグラフト重合するステップと
を含む。

【0011】

一態様では、方法は、重合するステップの前に壁の第2の面にコーティング組成物を塗布するステップをさらに含む。

【0012】

一態様では、デバイスは、壁によって画定された管腔を備え、壁の第1の面は管腔から外方に面し、壁の第2の面は管腔内に面する。

【0013】

一態様では、開始剤を実質的に壁の第2の面にのみ塗布するステップは、開始剤を管腔内に吸引し、続いて開始剤を管腔から放出するステップを含む。

【0014】

一態様では、約1秒～約30分、例えば約10秒～約10分、例えば約1分間、実質的に壁の第2の面にのみ開始剤を塗布する。

【0015】

一態様では、開始剤は光開始剤である。

【0016】

一態様では、光開始剤は、ペレスタ、 α -ヒドロキシケトン、ベンジルケタール、ベンゾイン、それらの誘導体、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

【0017】

一態様では、光開始剤は、tert-ブチルペルオキシベンゾアートおよび／またはベンゾフェノンから選択される。

【0018】

一態様では、開始剤は、アルコールなどの有機溶媒、例えばエタノールに溶解している

10

20

30

40

50

。

【0019】

一態様では、壁の第1の面にコーティング組成物を塗布するステップは、壁の第1の面および第2の面にコーティング組成物を塗布するステップを含む。

【0020】

一態様では、壁の第1の面および第2の面にコーティング組成物を塗布するステップは、コーティング組成物にデバイスを浸漬するステップを含む。

【0021】

一態様では、コーティング組成物は、1つまたは複数のモノマーを含む。

【0022】

一態様では、1つまたは複数のモノマーは、少なくとも1つのビニルカルボン酸モノマーおよび少なくとも1つの中性モノマーを含む。

【0023】

一態様では、ビニルカルボン酸モノマーは、アクリル酸、2-ブロモアクリル酸、2-(ブロモメチル)アクリル酸、アクリル酸2-カルボキシエチル、2-エチルアクリル酸、イタコン酸、メタクリル酸、2-プロピルアクリル酸、アクリル酸ナトリウム、メタクリル酸ナトリウム、2-(トリフルオロメチル)アクリル酸、4-ビニル安息香酸、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0024】

一態様では、中性モノマーは、アクリル酸メチルなどのアクリル酸塩、メタクリル酸メチルなどのメタクリル酸塩、アクリルアミド、メタクリルアミド、ビニル化合物、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0025】

一態様では、ビニルカルボン酸はアクリル酸を含み、中性モノマーはアクリル酸メチルを含む。

【0026】

一態様では、組成物は、重量で約20%～約95%の量および／または約100mM～約500mM、例えば約300mMの量のビニルカルボン酸モノマーを含む。

【0027】

一態様では、組成物は、重量で約5%～約80%の量および／または約10mM～約250mM、例えば約50mMの量の中性モノマーを含む。

【0028】

一態様では、グラフト重合するステップは、デバイスにUV光を照射するステップを含む。

【0029】

一態様では、UV光は、約1～約10分間、例えば約3分間、デバイスに照射される。

【0030】

一態様では、グラフト重合するステップは、デバイスにUV光を照射するステップの前および／または間に、組成物に窒素などの不活性ガスをバブリングするステップをさらに含む。

【0031】

一態様では、不活性ガスをバブリングするステップは、約1～約10分間、例えば約6分間行われる。

【0032】

一態様では、方法は、重合するステップの後にコーティングをイオン化するステップをさらに含む。

【0033】

一態様では、コーティングをイオン化するステップは、コーティングに塩基性溶液を塗布するステップを含む。

【0034】

10

20

30

40

50

一態様では、塩基性溶液は約 8.0 を超える pH を有する。

【0035】

一態様では、塩基性溶液は、TRIZMA 塩基、四ホウ酸二ナトリウム、炭酸ナトリウム、および水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウムなどの水酸化物、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される。

【0036】

一態様では、コーティングをイオン化するステップは、約 1 分～約 30 分間、例えば約 6 分間、塩基性溶液にデバイスをソーキングするステップを含む。

【0037】

一態様では、方法は、コーティングをイオン化するステップの後にコーティングに抗菌剤を塗布するステップをさらに含む。

10

【0038】

一態様では、抗菌剤を塗布するステップは、約 1～約 30 分間、例えば約 3～約 5 分間、抗菌剤を含む溶液にデバイスをソーキングするステップを含む。

【0039】

一態様では、抗菌剤は、クロルヘキシジン、オクテニジン、エトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ポリヘキサメチレンピグアニド、銅、亜鉛、銀、塩素、フルオロキノロン、 β -ラクタム、マクロライド、アミノグリコシド、テトラサイクリン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0040】

一態様では、抗菌剤は銀イオンを含む。

20

【0041】

一態様では、銀イオンは、リン酸銀、クエン酸銀、乳酸銀、酢酸銀、安息香酸銀、塩化銀、炭酸銀、ヨウ化銀、ヨウ素酸銀、硝酸銀、ラウリン酸銀、スルファジジン銀、硫酸銀、パルミチン酸銀、およびそれらの混合物からなる群から選択される銀塩に由来する。

【0042】

一態様では、この方法は、ブリリアントグリーンおよび／またはピロリドンカルボン酸などの光安定剤をデバイスに塗布するステップをさらに含む。

【0043】

一態様では、デバイスは、光安定剤、ピロリドンカルボン酸、および銀イオンを含む溶液にソーキングされる。

30

【0044】

一態様では、方法は、抗菌剤を塗布するステップの後に塩基性溶液中でデバイスを洗浄するステップをさらに含む。

【0045】

一態様では、方法は、重合するステップの後にコーティングをプロトン化するステップをさらに含む。

【0046】

一態様では、コーティングをプロトン化するステップは、コーティングに酸性溶液を塗布するステップを含む。

40

【0047】

一態様では、酸性溶液は、HCl、HBr、HI、HClO₄、H₂SO₄、HNO₃、硫酸水素ナトリウム、スルホン酸、酢酸、リン酸、亜リン酸、亜硫酸、トリクロロ酢酸、サリチル酸、フタル酸、亜硝酸、乳酸、ヨウ化水素酸、ギ酸、クエン酸、酒石酸、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される酸を含む。

【0048】

一態様では、コーティングに酸性溶液を塗布するステップが、約 1～約 30 分間、例えば約 6 分間行われる。

【0049】

一態様では、方法は、重合するステップの直後にエタノール中で約 1 分～約 30 分間、

50

例えば約 6 分間、デバイスを洗浄するステップを含む。

【0050】

一態様では、方法は、約 1 分～約 30 分、例えば約 6～約 10 分、例えば約 6 分間、脱イオン水および／またはエタノールなどのアルコールでデバイスを洗浄する最終ステップを含む。

【0051】

一態様では、方法は、デバイスを風乾させるステップをさらに含む。

【0052】

一態様では、方法は、デバイスを滅菌するステップをさらに含む。

【0053】

一態様では、コーティングは：

a) 本質的に抗菌性であり、場合により約 24 時間以内に約 2 log を超える微生物の減少、例えば約 5 分、30 分、1 時間、2 時間、6 時間、12 時間、18 時間、または 24 時間以内に約 2 log、3 log、4 log、または 5 log を超える微生物の減少を示す；

b) 本質的に抗血栓性であり、場合により、コーティングされていない表面に対して約 80 % を超える、例えば約 85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % を超える減少を示す；

c) 微粒子をほとんどまたは全く放出せず、場合により、コーティングされていない表面よりも少ない微粒子を放出し；

d) 潤滑性であり；

e) 拡張時または膨張時に高い耐割れ性を有し；および／または

f) 高い剪断力にさらされた後の親水性の維持によって実証されるように、剥離に対する高い耐性を有する。

【0054】

一態様では、ポリマーコーティングを変更された pH 環境に曝露すると、抗菌活性、抗血栓性、微粒子放出が少ないかまたは全くないこと、潤滑性、耐割れ性、および／または親水性の維持などの固有の生物学的活性が回復する。

【0055】

一態様では、デバイスは、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリ尿素、ポリエーテル、ポリオルガノシロキサン、ポリスルホン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリシロキサン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される材料から作製される。

【0056】

一態様では、デバイスは、包帯、縫合糸、足場、骨折固定デバイス、カテーテル、ステント、インプラント、チューブ、ロッド、人工装具、電極、内視鏡、心臓弁、ペースメーカー、歯科インプラント、および外科、医療または歯科用器具からなる群から選択される医療デバイスである。

【0057】

一態様によれば、本明細書に記載の方法によって製造された医療デバイスが提供される。

【0058】

一態様によれば、デバイスの壁の第 1 の面に開始剤を塗布するための開始剤ステーションが提供され、開始剤ステーションは、

開始剤を保持するためのタンクと、

使用時に、実質的に壁の第 2 の面のみが開始剤と接触するようにデバイスを保持するための支持体と

を備える。

【0059】

一態様では、デバイスは、壁によって画定された管腔を備え、壁の第 1 の面は管腔から

10

20

30

40

50

外方に面し、壁の第2の面は管腔内に面する。

【0060】

一態様では、方法は、開始剤を管腔内に吸引するための吸引器をさらに備える。

【0061】

一態様によれば、デバイスの壁の第1の面にポリマーコーティングをグラフトするためのシステムが提供され、システムは、

本明細書に記載の開始剤ステーションと、

グラフティングステーションであって、

壁の第1の面に重合性溶液を塗布するためのグラフティングタンク、および

デバイスをUV光に曝露するためのUV光源

を備える、グラフティングステーションと

を備える。

【0062】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかとされよう。しかしながら、本発明の趣旨および範囲内の様々な変更および修正が前記詳細な説明から当業者に明らかになるので、詳細な説明および特定の実施例は、本発明の実施形態を示すが、単なる例示として与えられることを理解されたい。

【0063】

本発明は、図面を参照して以下の説明からさらに理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0064】

【図1】本明細書に記載のシステムの正面図である。

【発明を実施するための形態】

【0065】

本明細書では、態様において、医療デバイス（典型的には、デバイスは、管腔、例えば、カテーテルを含む）をコーティングする新規な方法が記載される。従来の方法では、カテーテルなどのポリマーデバイスは、デバイスの壁（管腔に面する壁および外側に面する壁）の両側が開始剤でコーティングされるように開始剤溶液に浸漬される。次いで、コーティング組成物にデバイスを浸漬し、続いてグラフト重合に供する。デバイスの壁の両側で効率的なグラフト重合を得るためには、デバイスの壁の両側を開始剤で前処理しなければならなかったと考えられた。しかしながら、ここで、デバイスは、デバイスの一方の壁のみに開始剤でコーティングされ、コーティング組成物に浸漬され、続いて壁の両側にコーティング組成物の効率的なグラフティングを達成するためにグラフト重合に供され得ることが見出された。例えば、態様では、開始剤は、デバイスの管腔にのみ吸引され、したがって、実質的にデバイスの管腔に面する壁のみに接触することで、デバイスの外側に面する壁へのコーティングのグラフト重合を達成するのに十分であろう。これにより、効率が改善され、コーティング組成物をデバイスの壁の片側または両側に効果的にグラフト重合するために使用する必要がある開始剤の体積が減少する。

【0066】

定義

本出願の範囲を理解する際に、冠詞「a」、「an」、「the」、および「said」は、1つまたは複数の要素があることを意味することを意図している。さらに、本明細書で使用される「備える（comprising）」という用語およびその派生語は、記載された特徴、要素、構成要素、群、整数、および／またはステップの存在を特定するが、他の記載されていない特徴、要素、構成要素、群、整数、および／またはステップの存在を排除しない制約のない用語であることを意図している。上記は、「含む（including）」、「有する（having）」という用語およびそれらの派生語などの同様の意味を有する単語にも当てはまる。

【0067】

特定の構成要素を「備える（comprising）」と記載される任意の態様はまた

10

20

30

40

50

、「からなる (consist of)」または「から本質的になる (consist essentially of)」(またはその逆)とすることもでき、「からなる (consisting of)」は、限定されたまたは制限的な意味を有し、「から本質的になる (consisting essentially of)」は、指定された構成要素を含むが、不純物として存在する材料、構成要素を提供するために使用されるプロセスの結果として存在する不可避の材料、および本明細書に記載される技術的效果を達成する以外の目的で追加される構成要素を除く他の構成要素を除外することを意味することが理解されよう。例えば、「から本質的になる (consisting essentially of)」という語句を使用して定義される組成物は、任意の既知の薬学的に許容される添加剤、賦形剤、希釈剤、担体などを包含する。典型的には、一組の構成要素から本質的になる組成物は、重量で 5 % 未満、典型的には重量で 3 % 未満、より典型的には重量で 1 % 未満の特定されていない構成要素を含む。

10

【0068】

本明細書に含まれると定義される任意の構成要素は、本明細書で暗黙的にまたは明示的に定義されているかどうかにかかわらず、任意の特定の化合物または方法ステップなどの条件または否定的な限定によって明示的に除外され得ることが理解されよう。

【0069】

さらに、本明細書で与えられるすべての範囲は、明示的に述べられているか否かにかかわらず、範囲の端および任意の中間範囲点も含む。

【0070】

20

最後に、本明細書で使用される「実質的に (substantially)」、「約 (about)」、「およそ (approximately)」などの程度の用語は、最終結果が著しく変化しないような修正された用語の妥当な偏差量を意味する。これらの程度の用語は、この偏差が修飾する単語の意味を否定しない場合、修飾された用語の少なくとも ± 5 % の偏差を含むと解釈されるべきである。

【0071】

コーティング方法

ポリマー医療デバイスなどのデバイスの壁の第 1 の面にポリマーコーティングをグラフトする方法が本明細書に記載される。この方法は、実質的に壁の第 2 の面にのみ開始剤を塗布するステップと、コーティング組成物を壁の第 1 の面に塗布するステップと、コーティング組成物をグラフト重合するステップと、を含む。

30

【0072】

デバイスの壁の両面をコーティングすることが望まれる場合、コーティング組成物は、重合するステップの前に壁の第 2 の面にさらに塗布されてもよいことが理解されよう。理論に束縛されることを望むものではないが、コーティング組成物が存在する場合はいつでも、一方の壁への開始剤の塗布は、両方の壁でグラフト重合を達成するのに十分であると思われる。光開始剤は壁を通して移動し、この移動は、光開始剤が溶解している溶媒によって促進され得ると考えられる。コーティング組成物は、デバイス全体に塗布されてもよく、またはコーティングされることが望まれるデバイスの部分のみに塗布されてもよい。典型的には、デバイスは、壁の第 1 の面および第 2 の面の両方がコーティング組成物でコーティングされるように、コーティング組成物に浸漬される。

40

【0073】

典型的には、デバイスは、壁によって画定された管腔を備え、壁の第 1 の面は管腔から外方に面し、壁の第 2 の面は管腔内に面する。このようにして、開始剤を実質的に壁の第 2 の面にのみ塗布するステップは、例えば吸引によって開始剤を管腔に塗布するステップを含む。開始剤は、管腔から排出されてもよく、または管腔から能動的に放出されてもよい。

【0074】

デバイスは、典型的には、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリ尿素、ポリエーテル、ポリオルガノシロキサン、ポリスルホン、ポリテトラフル

50

オロエチレン、ポリシロキサン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される材料から作製される。典型的には、デバイスは、包帯、縫合糸、足場、骨折固定デバイス、カテーテル、ステント、インプラント、チューブ、ロッド、人工装具、電極、内視鏡、心臓弁、ペースメーカー、歯科インプラント、および外科、医療または歯科用器具からなる群から選択される医療デバイスである。

【0075】

開始剤は、典型的には、約1秒～約30分、例えば約1、5、10、15、30、もしくは45秒、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、もしくは25分～約5、10、15、30、もしくは45秒、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、もしくは30分、例えば約30秒、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10分間、デバイスに塗布される。典型的な態様では、開始剤は約1分間デバイスに塗布される。

10

【0076】

開始剤を実質的にデバイスの壁の第2の面にのみ塗布することは、典型的には、実質的に壁の第2の面のみが露出するように開始剤を噴霧、吸引、ディッピング、または他の方法で塗布することによって達成される。例えば、開始剤がカテーテルなどのデバイスの管腔内に吸引されるとき、カテーテルの先端部は、開始剤の溶液中に配置されてもよく、その後、カテーテルの管腔内に吸引される。効果的な吸引が達成され得るように、先端部が溶液に浸漬されると、少量の開始剤がデバイスの壁の第1の面に接触し得ることが理解されよう。

20

【0077】

開始剤が実質的にデバイスの壁の第2の面にのみ塗布されると、デバイスは、典型的には、最初にデバイスを乾燥させることなく、その直後にコーティング組成物中に配置される。

【0078】

典型的な態様では、開始剤は光開始剤であり、例えば、ペレスタ、 α -ヒドロキシケトン、ベンジルケタール、ベンゾイン、それらの誘導体、およびそれらの混合物からなる群から選択される。典型的な態様では、光開始剤は、tert-ブチルペルオキシベンゾートおよび／またはベンゾフェノンから選択される。開始剤は、典型的には、アルコール、例えばエタノールなどの有機溶媒に溶解している。

30

【0079】

開始剤は、典型的には、コーティング組成物の重合を開始するのに十分な量で有機溶媒中に存在する。これは、典型的には、約10mM～約250mM、例えば約10mM、25mM、50mM、75mM、100mM、150mM、または200mM～約25mM、50mM、75mM、100mM、150mM、200mM、または250mM、例えば約50mMである。

【0080】

コーティング組成物は、ポリマーデバイスの表面上に重合することができる既知の任意のコーティング組成物であってもよい。例えば、コーティング組成物は、米国特許第6808738号、第8840927号、第8877256号、第8697112号、第8746168号、第8920886号および／または第8967077号明細書、および／または米国特許出願公開第2018/029673713号明細書に記載されているコーティング組成物であってもよく、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0081】

典型的には、1つまたは複数のモノマーは、少なくとも1つのビニルカルボン酸モノマーおよび少なくとも1つの中性モノマーを含む。例えば、ビニルカルボン酸モノマーは、アクリル酸、2-プロモアクリル酸、2-(プロモメチル)アクリル酸、アクリル酸2-カルボキシエチル、2-エチルアクリル酸、イタコン酸、メタクリル酸、2-プロピルアクリル酸、アクリル酸ナトリウム、メタクリル酸ナトリウム、2-(トリフルオロメチル

50

）アクリル酸、４－ビニル安息香酸、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。例えば、中性モノマーは、アクリル酸メチルなどのアクリル酸塩、メタクリル酸メチルなどのメタクリル酸塩、アクリルアミド、メタクリルアミド、ビニル化合物、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。典型的には、ビニルカルボン酸はアクリル酸を含み、中性モノマーはアクリル酸メチルを含む。

【００８２】

特定の態様では、少なくとも１つの中性モノマーは、ホモポリマー形態である場合、アクリル酸のホモポリマーのガラス転移温度（約１０５℃）未満のガラス転移温度（ T_g ）を有する。アクリル酸のホモポリマー未満、例えば約１０５℃未満、より典型的には約１００℃未満の T_g を有する中性モノマーを特に選択すると、（例えば、純粋なポリアクリル酸ホモポリマーに対して）コーティングの機械的特性が「軟化」し、フォーリーカテテルのバルーン膨張などにおいて、亀裂および／または層間剥離が少ないかまたは全く伴わずに、ある程度の拡張が可能になることが分かった。したがって、ポリアクリル酸より低いホモポリマー T_g を有する本明細書に記載の中性モノマーを使用して製造されたコポリマーは、亀裂または層間剥離を最小限にするかまたは全く伴わずに膨張可能材料の拡張を可能にするのに十分な柔軟性を有する。

10

【００８３】

したがって、特定の態様では、少なくとも１つの中性モノマーは、約１０５℃未満、またはより具体的な態様では、ホモポリマー形態で約１００℃、９０℃、８０℃、７０℃、６０℃、５０℃、４０℃、３０℃、２０℃、または１０℃未満のガラス転移温度を有する。

20

【００８４】

このようにして、少なくとも１つのビニルカルボン酸モノマーと少なくとも１つの中性モノマーとの重合から形成されたコポリマーは、典型的には、約１００℃未満、例えば約９０℃、８０℃、７０℃、６０℃、５０℃、４０℃、３０℃、２０℃、または１０℃未満のガラス転移温度を有する。

【００８５】

ビニルカルボン酸モノマーは、コーティング組成物および／またはポリマーコーティング中に任意の量、典型的には重量で約２０％～約９０％、例えば重量で約２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、７０％、または７５％～約２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、７０％、７５％、または８０％存在してもよいことが理解されよう。さらなる態様または代替の態様では、ビニルカルボン酸モノマーは、コーティング組成物および／またはポリマーコーティング中に、約１００ｍＭ～約５００ｍＭ、例えば約１００ｍＭ、１５０ｍＭ、２００ｍＭ、２５０ｍＭ、３００ｍＭ、３５０ｍＭ、４００ｍＭ、または４５０ｍＭ～約１５０ｍＭ、２００ｍＭ、２５０ｍＭ、３００ｍＭ、３５０ｍＭ、４００ｍＭ、４５０ｍＭ、または５００ｍＭ、例えば約３００ｍＭの量で存在してもよい。

30

【００８６】

同様に、中性モノマーは、コーティング組成物および／またはポリマーコーティング中に、任意の量、典型的には重量で約１０％～約８０％、例えば重量で約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、７０％、または７５％～約１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、７０％、７５％、または８０％存在してもよい。さらなる態様または代替の態様では、中性モノマーは、コーティング組成物および／またはポリマーコーティング中に、約１０ｍＭ～約２５０ｍＭ、例えば約１０ｍＭ、２５ｍＭ、５０ｍＭ、７５ｍＭ、１００ｍＭ、１５０ｍＭ、または２００ｍＭ～約２５ｍＭ、５０ｍＭ、７５ｍＭ、１００ｍＭ、１５０ｍＭ、２００ｍＭ、または２５０ｍＭ、例えば約５０ｍＭの量で存在してもよい。

40

【００８７】

ビニルカルボン酸および中性モノマーは、約１：５０～約５０：１、例えば約１：５０

50

、1：40、1：30、1：20、1：10、1：9、1：8、1：7、1：6、1：5、1：4、1：3、1：2、または1：1～2：1、3：1、4：1、5：1、6：1、7：1、8：1、9：1、10：1、20：1、30：1、40：1、または50：1の様々な比でコーティング組成物中に存在してもよい。

【0088】

コーティング組成物は、当業者に理解されるように、追加の賦形剤を含んでもよい。

【0089】

典型的には、コーティング組成物が所望に応じてデバイスの1つまたは複数の壁に塗布された後、コーティングは次いで、約10秒～約30分、例えば約10、15、30もしくは45秒、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20もしくは25分～約15、30もしくは45秒、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25もしくは30分、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10分間、UV光を照射することによってデバイス上に重合される。典型的な態様では、UV光は、攪拌しながらまたは攪拌せずに約3分間デバイスに照射され、デバイスはビニルカルボン酸モノマーおよび中性モノマー溶液に浸水される。

【0090】

重合するステップは、典型的には、デバイスにUV光を照射するステップの前および／または間に、モノマーに窒素などの不活性ガスをパージまたはバブリングするステップを含む。ガスは、典型的には、UV光が照射される前にバブリングされ、典型的には約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、または25分～約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、または30分、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10分間行われる。典型的な態様では、ガスは約6分間バブリングされる。

【0091】

典型的には、ビニルカルボン酸モノマーおよび中性モノマーは同じ溶液中に存在するが、開始剤をデバイスの所望の壁に塗布し、続いて一方のモノマー溶液に塗布および／または浸漬し、次いで他方に塗布および／または浸漬し、その後重合を行うことができると考えられる。

【0092】

典型的には、コーティングを重合した後、コーティングをエタノールなどのアルコールで、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、または25分～約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、または30分、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10分の短時間洗浄する。典型的な態様では、コーティングを含むデバイスを、攪拌しながら、または攪拌せずに、エタノールに約6分間ソーキングする。

【0093】

アルコール洗浄後、コーティングは、典型的には、塩基性溶液をコーティングに塗布することによってイオン化される。塩基性溶液は、典型的には、約7.0、7.5、8.0、8.5、または9.0を超えるpHを有する。塩基性溶液は、任意の既知の塩基性溶液であってもよいが、典型的には、例えば、TRIZMA塩基、四ホウ酸二ナトリウム、炭酸ナトリウム、および水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウムなどの水酸化物、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される。

【0094】

典型的な態様では、コーティングをイオン化するステップは、約1分～約30分、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、または25分～約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、または30分、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10分間、塩基性溶液にデバイスをソーキングするステップを含む。典型的な態様では、コーティングを含むデバイスを、攪拌しながら、または攪拌せずに、塩基性溶液に約6分間ソーキングする。

【0095】

10

20

30

40

50

コーティングがイオン化されると、治療剤は、典型的には、約1分～約30分、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、または25分～約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、または30分、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10分間、治療剤を含む溶液にデバイスをソーキングすることによってコーティングに塗布され得る。典型的には、イオン化コーティングを含むデバイスは、約3～約5分間、攪拌しながら、または攪拌せずに、治療剤を含む溶液にソーキングされる。

【0096】

態様における治療剤は、1つまたは複数のアンチバクテリア剤、および／または1つまたは複数の抗真菌剤、および／または1つまたは複数の抗ウイルス剤、および／または1つまたは複数の消毒剤、および／またはそれらの組み合わせを含む抗菌剤である。

10

【0097】

典型的な態様では、抗菌剤はアンチバクテリア剤である。任意のアンチバクテリア剤を本明細書に記載のポリマーコーティングに使用することができるが、いくつかの非限定的な例示的なアンチバクテリア剤には、アミノグリコシド、ベータラクタム、キノロンまたはフルオロキノロン、マクロライド、スルホンアミド、スルファメタキソゾール、テトラサイクリン、ストレプトグラミン、オキサゾリジノン（リネゾリドなど）、クリンダマイシン、リンコマイシン、リファマイシン、糖ペプチド、ポリマイシン、リポペプチド抗生物質、金属塩、ならびに薬理学的に許容されるナトリウム塩、薬理学的に許容されるカルシウム塩、薬理学的に許容されるカリウム塩、脂質製剤、上記の誘導体および／または類似体として分類されるものが含まれる。

20

【0098】

他の態様では、抗菌剤は抗真菌剤を含む。いくつかの例示的なクラスの抗真菌剤としては、イミダゾールまたはトリアゾール、例えばクロトリマゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール、エコナゾール、ブトコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、テルコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、ポリコナゾール（英国特許第109496号）、ボサコナゾール、ラブコナゾールまたはフルトリマゾール；ポリエン抗真菌剤、例えばアムホテリシンB、リボソームアンフォトレシンB、ナタマイシン、ナイスタチンおよびナイスタチン脂質製剤；カスポフンギン、ミカフンギン、アニダルフンギン、シロフンギンなどのエキノカンジンを含む、細胞壁活性環状リポペプチド抗真菌剤；LY121019；LY303366；テルビナフィンなどの抗真菌剤のアリルアミン基が挙げられる。抗真菌剤のさらに他の非限定的な例としては、ナフチフィン、トルナフテート、メディオシジン、カンジシジン、トリコマイシン、ハマイシン、アウレフンギン、アスコシン、アイファチン、アザコルチン、トリコマイシン、レボリン、ヘプタマイシン、カンジマイシン、グリセオフルビン、BF-796、MTC H24、BTG-137586、ブラジマイシン（MNS18184）、ベナマイシン；アンビソーム；ニッカマイシンZ；フルシトシン、またはペリマイシンが挙げられる。

30

【0099】

さらに他の態様では、抗菌は抗ウイルス剤を含む。抗ウイルス剤の非限定的な例としては、シドホビル、アマンタジン、リマンタジン、アシクロビル、ガンシクロビル、ペンシクロビル、ファムシクロビル、ホスカルネット、リバビリンまたはバラシクロビルが挙げられる。いくつかの態様では、抗菌剤は自然免疫ペプチドまたはタンパク質である。先天性ペプチドまたはタンパク質のいくつかの例示的なクラスは、トランスフェリン、ラクトフェリン、デフェンシン、ホスホリパーゼ、リゾチーム、カテリシジン、セルプロシジン、殺菌性透過性増加タンパク質、両親媒性アルファヘリックスペプチド、および他の合成抗菌性アミノ酸、ペプチド、またはタンパク質である。他の態様では、本明細書に記載のポリマーコーティングは、ヘパリン、ヒルジン、EGTA、EDTA、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、または過酸化水素などの少なくとも1つの抗凝固剤を含み得る。

40

【0100】

典型的な態様では、ポリマーコーティングは、クロルヘキシジン、オクテニジン、エト

50

ニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ポリヘキサメチレンピグアニド、銅、亜鉛、銀、塩素、フルオロキノロン、 β -ラクタム、マクロライド、アミノグリコシド、テトラサイクリン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される抗菌剤を含む。

【0101】

より典型的には、抗菌剤は銀イオンを含み、これは典型的には、リン酸銀、クエン酸銀、乳酸銀、酢酸銀、安息香酸銀、塩化銀、炭酸銀、ヨウ化銀、ヨウ素酸銀、硝酸銀、ラウリン酸銀、スルファジアジン銀、硫酸銀、パルミチン酸銀、およびそれらの混合物からなる群から選択される銀塩に由来する。

【0102】

ポリマーコーティングは、当業者に理解されるように、追加の薬剤および／または賦形剤を含んでもよい。例えば、銀イオンが抗菌剤として選択される場合、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第8877256号明細書に記載されているように、光安定剤（例えば、ブリリアントグリーン）および／またはピロリドンカルボン酸などの染料および／または錯体銀をデバイスに塗布することができる。典型的には、これらの薬剤は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、または25分～約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、または30分、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10分の期間、攪拌しながら、または攪拌せずに、薬剤を含む溶液にデバイスをソーキングすることによって塗布される。

【0103】

抗菌剤がデバイスに塗布された後、デバイスは、典型的には、約7.0、7.5、8.0、8.5または9.0を超えるpHを有する塩基性溶液で洗浄される。塩基性溶液は、任意の既知の塩基性溶液であってもよいが、典型的には、例えば、TRIZMA塩基、四ホウ酸二ナトリウム、炭酸ナトリウム、および水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウムなどの水酸化物、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される。

【0104】

他の態様では、エタノール中でデバイスを洗浄した後、方法はコーティングをプロトン化するステップを含む。コーティングは、典型的には、コーティングに酸性溶液を塗布することによってプロトン化され、酸性溶液は、約7.0未満、例えば約6.5未満、約6.0未満、約5.5未満、約5.0未満、約4.5未満、もしくは約4.0未満、または約4.0～約7.0、例えば約5.0～約6.5、例えば約5.0～約6.0のpHを有する。

【0105】

酸性溶液は、任意の公知の酸性溶液であってもよいが、具体例としては、HCl、HBr、HI、HClO₄、H₂SO₄、HNO₃、硫酸水素ナトリウム、スルホン酸、酢酸、リン酸、亜リン酸、亜硫酸、トリクロロ酢酸、サリチル酸、フタル酸、亜硝酸、乳酸、ヨウ化水素酸、ギ酸、クエン酸、酒石酸、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される酸を含む酸性溶液が挙げられる。典型的には、酸性溶液はHClを含む。

【0106】

酸性溶液は、任意の期間コーティングに塗布されてもよいが、典型的には、コーティングを含むデバイスは、約1分～約30分、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、または25分～約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、または30分、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10分間、酸性溶液にソーキングされる。典型的な態様では、コーティングを含むデバイスを、攪拌しながら、または攪拌せずに、酸性溶液に約6分間ソーキングする。

【0107】

コーティングがプロトン化されると、上記で説明したように、コーティングを含むデバイスを、抗菌剤を含む溶液にソーキングすることによって、抗菌剤をコーティングにさらに添加することができる。このようにして、デバイスは本質的に抗菌性であるが、抗菌剤も溶出する。

10

20

30

40

50

【0108】

上記のように、デバイスは、典型的には、短時間の重合後にエタノール中で洗浄される。この洗浄は、デバイスおよびコーティングから残留光開始剤を除去するのを助けることができる。

【0109】

重合、プロトン化、およびイオン化ステップが完了した後、および抗菌剤などの任意の所望の薬剤をコーティングされたデバイスに添加した後、デバイスは、典型的には約1～約30分、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、または25分～約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、または30分、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10分間、脱イオン水で洗浄される。典型的には、デバイスは、攪拌しながら、または攪拌せずに、脱イオン水に約6～約10分間ソーキングされる。

10

【0110】

脱イオン水で洗浄した後、コーティングされたデバイスは、典型的には空気乾燥され、場合により滅菌され、パッケージ化される。

【0111】

上記の方法は、完全に手動、完全に自動、または部分的に自動であってもよい。特定の態様では、本方法は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際特許出願公開第2011/038483号パンフレットに記載されているシステムを実質的に使用して実行され、そこに記載されている光開始剤ステーションは、本明細書に記載されているように、デバイスの管腔内への吸引などによって、デバイスの壁の第1の面にのみ実質的に開始剤を塗布するように変更される。

20

【0112】

上記の方法および組成物は、典型的には、ポリマーコーティングを形成するために使用される。ポリマーコーティングは、上記の少なくとも1つの水溶性ビニルカルボン酸モノマーおよび上記の少なくとも1つの水溶性中性モノマーからグラフト重合されたコポリマーを含む。

【0113】

特定の態様では、ビニルカルボン酸モノマーは、ポリマーコーティング中でプロトン化される。これは、典型的には、ポリマーコーティングを酸性溶液にソーキングすることによって達成される。ビニルカルボン酸モノマーをプロトン化すると、本質的に抗菌性であり、場合により約24時間以内に約2 logを超える微生物の減少、例えば約5分、30分、1時間、2時間、6時間、12時間、18時間または24時間以内に約2 log、3 log、4 logまたは5 logを超える微生物の減少を示すコーティングが得られることが分かった。

30

【0114】

代替または追加の態様では、ポリマーコーティングは本質的に抗血栓性であり、場合により、コーティングされていない表面に対して約80%を超える、例えば約85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%を超える減少を示す。

【0115】

さらなる代替または追加の態様では、ポリマーコーティングは、微粒子をほとんどまたは全く放出せず、場合により、コーティングされていない表面よりも少ない微粒子を放出し；ポリマーコーティングは潤滑性であり；ポリマーコーティングは、拡張時または膨張時に高い耐割れ性を有し；および／またはポリマーコーティングは、高剪断力への曝露後の親水性の維持によって実証されるように、層間剥離に対する高い耐性を有する。態様では、これらの特徴の1つまたは複数は、ポリアクリレート（AA）コーティングと比較して改善される。

40

【0116】

特定の態様では、ポリマーコーティングを、酸性または塩基性環境、典型的には表面を再プロトン化するための酸性環境などの変更されたpH環境に曝露することにより、抗菌

50

活性、抗血栓性、微粒子放出が少ないかまたは全くないこと、潤滑性、耐割れ性、および／または親水性の維持などの固有の生物学的活性が回復する。態様では、これらの特徴の1つまたは複数は、ポリアクリレート（AA）コーティングと比較して改善される。

【0117】

本明細書に記載のポリマーコーティングは、典型的には、医療デバイスの表面上にグラフト重合される。医療デバイスは、それ自体が典型的にはポリマー性であり、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリ尿素、ポリエーテル、ポリオルガノシロキサン、ポリスルホン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリシロキサン、またはそれらの組み合わせなどの材料から作製される。

【0118】

非限定的ではあるが、医療デバイスは、典型的には、例えば、創傷の内部または外部で使用するためのデバイスである。したがって、特定の態様では、医療デバイスは、包帯、縫合糸、足場、骨折固定デバイス、カテーテル、ステント、インプラント、チューブ、ロッド、人工装具、電極、内視鏡、心臓弁、ペースメーカー、歯科インプラント、および外科、医療または歯科用器具からなる群から選択される。典型的な態様では、デバイスは管腔を含み、例えば、カテーテル、ステント、またはチューブである。

【0119】

コーティングのためのシステム

本明細書には、コーティングデバイスのためのシステムも記載されている。そのようなシステムは、デバイス上に異なる試薬をコーティングし、デバイス上にコーティングを重合するための1つまたは複数のステーションを備えることができる。例示的なシステムは、米国特許第8746168号、第8920886号、および第8967077号明細書に記載され、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0120】

システム内の個々のステーションについても説明する。例えば、開始剤ステーションが本明細書に記載され、図1に示されている。開始剤ステーション10は、開始剤14を保持するためのタンク12と、吸引器としても機能する支持体16、この場合はシリンジとを備える。支持体16は、開始剤14の上方の定位置にデバイス18を保持する。この場合のデバイス18は、壁22によって画定される管腔20を備える。壁22は、管腔20の外に面し、開始剤14によって直接接触されない第1の面を有する。壁22は、管腔20内に面し、管腔20内に吸引されるときに開始剤14と接触する第2の面を有する。図示のように、支持体16は、実質的に壁22の第2の面のみが開始剤と接触するようにデバイス18を保持する。壁22の第1の面との何らかのわずかな接触があってもよく、そこでデバイス18の端部がわずかに浸漬されるか、または開始剤14を管腔20内に吸引することができるように開始剤14の表面をすくい取る。

【0121】

米国特許第8746168号、第8920886号、および第8967077号明細書に記載されているようなグラフティングステーションも含まれ得る。グラフティングステーションは、典型的には、重合性溶液を壁の第1の面に塗布するためのグラフティングタンクと、デバイスをUV光に曝露するためのUV光源とを備える。これらの米国特許に記載されているような多数の他のステーションも含まれ得る。

【0122】

単一のデバイスのみが示されており、吸引器として手動シリンジに取り付けられているが、この方法は、任意の所望の数のデバイスを同時に保持するように拡大されることができ、デバイスを1つのタンクから次のタンクに移送することができることが理解されよう。吸引器は、完全に一体化された真空システムとすることができる。さらに、デバイスは図示されているようにする必要はなく、システムは、例えば、本明細書に記載されているような他の形態のデバイスを保持するように変更されてもよい。上述のシステムおよび方法は、完全に自動化されてもよく、部分的に自動化されてもよく、または完全に手動であってもよい。

10

20

30

40

50

【0123】

上記の開示は、本発明を一般的に説明している。以下の具体的な実施例を参照することにより、より完全な理解を得ることができる。これらの実施例は、単に例示を目的として記載されており、本発明の範囲を限定することを意図していない。状況が示唆するまたは適切になる可能性があるため、形態の変更および等価物の置換が考えられる。本明細書では特定の用語が使用されているが、そのような用語は説明的な意味で意図されており、限定を目的とするものではない。

【実施例】

【0124】

[実施例1]

コーティングされたポリウレタンカテーテル

ポリウレタン (Chronoflex) 血管カテーテル (5 Fr) の内面および外面を、以下の方法に従ってグラフト化コポリマー層でコーティングした。

【0125】

光開始剤錯体の溶液は、ベンゾフェノンおよびｔ-ブチルペルオキシベンゾアート（それぞれ50mM）をエタノールに溶解することによって調製される。カテーテルの一端にシリンジを取り付け、他端を光開始剤溶液に浸漬する。一定量の光開始剤溶液を、取り付けられたシリンジを用いてカテーテル内腔に吸引し、1分間その場に保持する。その後、管腔溶液を排出し、処理したカテーテルをアクリル酸およびアクリル酸メチルからなるモノマー水溶液（それぞれ300mMおよび50mM）に浸漬する。窒素ガスは、モノマー溶液に6分間バブリングされ、続いてUV光（350nm）に3分間曝露される。次いで、カテーテルは、脱イオン水に6分間浸漬することによってすすがれる。

【0126】

カテーテルをカチオン染料Brilliant Green（1.6mM）の溶液に1分間曝露することによって、デバイスの内面および外面の両方にコポリマーグラフト層が存在することを確認した。カテーテルの内面および外面の両方が緑色に染色され、コーティングの存在を示した。

【0127】

上記の開示は、本発明を一般的に説明している。本明細書では特定の用語が使用されているが、そのような用語は説明的な意味で意図されており、限定を目的とするものではない。

【0128】

上記で引用したすべての刊行物、特許および特許出願は、あたかも各個々の刊行物、特許または特許出願がその全体が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているのと同程度に、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0129】

本発明の好ましい実施形態を本明細書で詳細に説明したが、本発明の趣旨または添付の特許請求の範囲から逸脱することなく変形が可能であることは当業者には理解されよう。

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

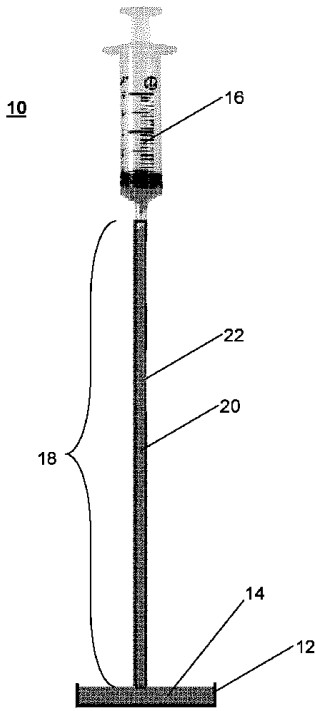


Figure 1

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2020/050819
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>B05D 3/06</i> (2006.01), <i>A61L 27/34</i> (2006.01), <i>B29C 35/08</i> (2006.01), <i>C08J 7/16</i> (2006.01), <i>C08J 7/18</i> (2006.01)		
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) IPC: <i>B05D 3/06</i> (2006.01), <i>A61L 27/34</i> (2006.01), <i>B29C 35/08</i> (2006.01), <i>C08J 7/16</i> (2006.01), <i>C08J 7/18</i> (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Orbit (graft polymeriz+, lumen, initiator, aspirat+, photoinitiator, coating, applying)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US2011/0104390 A1 (ABBASIAN et al.) 05 May 2011 (05-05-2011) * whole document *	49, 50, 52
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "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 another 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	"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	
Date of the actual completion of the international search 18 August 2020 (18-08-2020)		Date of mailing of the international search report 01 September 2020 (01-09-2020)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Chi Wing Hung (819) 639-8491

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2020/050819

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US2011104390A1	05 May 2011 (05-05-2011)	US8920886B2	30 December 2014 (30-12-2014)
		AU2010302884A1	12 April 2012 (12-04-2012)
		AU2010302884B2	30 July 2015 (30-07-2015)
		CA2775643A1	07 April 2011 (07-04-2011)
		CA2775643C	05 November 2019 (05-11-2019)
		DK2483358T3	23 March 2015 (23-03-2015)
		DK2851399T3	27 November 2017 (27-11-2017)
		EP2483358A1	08 August 2012 (08-08-2012)
		EP2483358A4	03 April 2013 (03-04-2013)
		EP2483358B1	10 December 2014 (10-12-2014)
		EP2851399A1	25 March 2015 (25-03-2015)
		EP2851399B1	16 August 2017 (16-08-2017)
		ES2532010T3	23 March 2015 (23-03-2015)
		ES2643759T3	24 November 2017 (24-11-2017)
		JP2013506037A	21 February 2013 (21-02-2013)
		US2011100293A1	05 May 2011 (05-05-2011)
		US8746168B2	10 June 2014 (10-06-2014)
		US2011100294A1	05 May 2011 (05-05-2011)
		US8967077B2	03 March 2015 (03-03-2015)
		WO2011038483A1	07 April 2011 (07-04-2011)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 L	17/00	(2006.01)	A 6 1 L	17/00	1 0 0
A 6 1 L	17/14	(2006.01)	A 6 1 L	17/14	1 0 0
A 6 1 L	17/10	(2006.01)	A 6 1 L	17/10	
A 6 1 L	27/18	(2006.01)	A 6 1 L	27/18	
A 6 1 L	27/16	(2006.01)	A 6 1 L	27/16	
A 6 1 L	27/34	(2006.01)	A 6 1 L	27/34	
A 6 1 L	27/50	(2006.01)	A 6 1 L	27/50	
A 6 1 L	29/06	(2006.01)	A 6 1 L	29/06	
A 6 1 L	29/08	(2006.01)	A 6 1 L	29/08	1 0 0
A 6 1 L	29/14	(2006.01)	A 6 1 L	29/14	
A 6 1 L	31/04	(2006.01)	A 6 1 L	31/04	1 1 0
A 6 1 L	31/06	(2006.01)	A 6 1 L	31/06	
A 6 1 L	31/10	(2006.01)	A 6 1 L	31/10	
A 6 1 L	31/14	(2006.01)	A 6 1 L	31/14	
A 6 1 L	33/06	(2006.01)	A 6 1 L	33/06	2 0 0
C 0 8 J	7/04	(2020.01)	A 6 1 L	33/06	3 0 0
			C 0 8 J	7/04	Z C E R
			C 0 8 J	7/04	C E Z

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考)

AB34 AC02 AC08 AC10 BA01 BB07 BB08 CA021 CA082 CA161
CA181 CA201 CA211 CA231 CA271 CA281 CE01 CE02 DC03 EA06
4F006 AA18 AA31 AA35 AA36 AA37 AA38 AA40 AA42 AB43 AB64
AB69 AB73 BA17 CA09 DA04 EA03