

(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2015-524694

(P2015-524694A)

(43) 公表日 平成27年8月27日(2015.8.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 5/055 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/05 3 9 0	4 C 0 8 1
<b>A 6 1 L 33/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L 33/00 B	4 C 0 9 6
<b>A 6 1 L 31/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L 33/00 P	
	A 6 1 L 33/00 C	
	A 6 1 L 31/00 B	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-524673 (P2015-524673)	(71) 出願人	513188594
(86) (22) 出願日	平成25年8月2日(2013.8.2)		マービス メディカル ゲーエムベーハー
(85) 翻訳文提出日	平成27年1月8日(2015.1.8)		ドイツ連邦共和国 フレッシュェン 502
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/002318		26 アウフ デム ローテンタール 4
(87) 国際公開番号	W02014/019705		7
(87) 国際公開日	平成26年2月6日(2014.2.6)	(74) 代理人	100110423
(31) 優先権主張番号	12005669.2		弁理士 曾我 道治
(32) 優先日	平成24年8月3日(2012.8.3)	(74) 代理人	100111648
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 梶並 順
		(74) 代理人	100122437
			弁理士 大宅 一宏
		(74) 代理人	100161115
			弁理士 飯野 智史
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 常磁性イオンを含むコーティングを有する移植可能又は挿入可能なMRI検出可能な医療用装置及びその製造方法

(57) 【要約】

本発明は、磁気共鳴画像法(MRI)によって検出可能な医療用装置であって、前記医療用装置が、前記医療用装置の先端部で少なくとも部分的に除去されているエンベロップポリマーを含み、前記先端部にはコーティングが設けられており、前記コーティングが、1つ以上の化学的に活性な遊離官能基を有する少なくとも1つの化合物で修飾されたコーティングポリマーを含み、前記修飾されたコーティングポリマーの前記遊離官能基に共有結合された表面コーティングを与え、常磁性イオンが前記表面コーティングに包含されている、医療用装置に関する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

磁気共鳴画像法（MRI）によって検出可能な医療用装置であって、前記医療用装置が、前記医療用装置の先端部で少なくとも部分的に除去されているエンベロップポリマーを含み、前記先端部にはコーティングが設けられており、前記コーティングが、1つ以上の化学的に活性な遊離官能基を有する少なくとも1つの化合物で修飾されたコーティングポリマーを含み、前記修飾されたコーティングポリマーの前記遊離官能基に共有結合された表面コーティングを与え、常磁性イオンが前記表面コーティングに包含されている、医療用装置。

**【請求項 2】**

前記コーティングポリマーがポリエーテルブロックアミドコポリマーであり、且つ前記化合物がポリアクリル酸ポリマー又はアクロレイン-アクリル酸コポリマーである、請求項 1 に記載の医療用装置。

**【請求項 3】**

前記エンベロップポリマーが、ポリウレタン、又はスチレン-エチレン-ブチレン-スチレン-エラストマー製の熱可塑性エラストマーである、請求項 1 又は 2 に記載の医療用装置。

**【請求項 4】**

前記化合物がアクロレイン-アクリル酸コポリマーである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医療用装置。

**【請求項 5】**

前記表面コーティングのポリマーが、モノアミン、ジアミン若しくはポリアミン、又はモノカルボン酸、ジカルボン酸若しくはポリカルボン酸である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医療用装置。

**【請求項 6】**

前記表面コーティングが、ポリビニルアミンである表面コーティングポリマーを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医療用装置。

**【請求項 7】**

前記常磁性イオンが、ガドリニウム（III）、ジスプロシウム（III）、プラセオジウム（III）、ネオジウム（III）、サマリウム（III）、イッテルビウム（III）、テルビウム（III）、ホルミウム（III）及びエルビウム（III）からなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医療用装置。

**【請求項 8】**

ガイドワイヤー、カテーテル、グラフト、生検針、穿刺針、カニューレ、管腔内医療用装置、気管内チューブ又はアブレーション装置である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医療用装置。

**【請求項 9】**

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医療用装置の製造方法であって、医療用装置の前記エンベロップポリマーが、前記医療用装置の先端部で少なくとも部分的に除去され、この先端部にはコーティングが設けられ、前記コーティングが、1つ以上の化学的に活性な遊離官能基を有する少なくとも1つの化合物で修飾されたコーティングポリマーをそれぞれ含むコーティング溶液又はコーティング懸濁液によって達成され、前記修飾されたコーティングポリマーの前記遊離官能基に共有結合された表面コーティングを与え、前記表面コーティングには常磁性イオンが含浸される、方法。

**【請求項 10】**

前記コーティングポリマーが、ポリエーテルブロックアミドコポリマー、及び有機溶媒中のポリアクリル酸ポリマー又はアクロレイン-アクリル酸コポリマーである、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記エンベロップポリマーが、ポリウレタン、又はスチレン-エチレン-ブチレン-ス

10

20

30

40

50

チレン - エラストマー製の熱可塑性エラストマーである、請求項 9 又は 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記表面コーティングのポリマーが、モノアミン、ジアミン若しくはポリアミン、又はモノカルボン酸、ジカルボン酸若しくはポリカルボン酸である、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記表面コーティングのポリマーがポリビニルアミンである、請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医療用装置及びその製造方法に関する。特に、本発明は、磁気共鳴画像法 (MRI) によって検出可能な医療用装置に関する。

【背景技術】

【0002】

MRI の詳細な説明は、インターネットの [http://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic\\_Resonance\\_Imaging](http://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_Resonance_Imaging) にて見出すことができる。

【0003】

MRI で可視性となるように常磁性金属化合物及び / 又は常磁性金属を備えた医療用装置は、欧州特許第 1206945A1 号、国際公開第 99/060920A2 号、国際公開第 2003/045462A 号、国際公開第 2005/070475A 号及び国際公開第 03/094975A 号から公知である。

【0004】

国際公開第 03/094975A1 号は、医療用装置にコーティングを含む磁気共鳴画像化が可能な医療用装置の製造方法だけでなく医療用装置も説明しており、その中で、常磁性金属イオン / キレート錯体が第一ヒドロゲルによって封入され、常磁性金属イオン / キレート錯体のキレートが官能基に結合し、官能基がアミン基又はカルボキシル基である。この文献は、キレート錯体において結合され、それ自身がコーティングポリマーに共有結合する常磁性イオンを含む、医療用装置のためのコーティングを示す。さらに、国際公開第 03/094975 号は、完成した医療用装置にコーティングを提供することを含む方法を開示しており、その中で、常磁性金属イオン / キレート錯体が封入される。この文献に開示された方法及び装置について、常磁性金属イオン / キレート錯体は必要条件である。

【0005】

国際公開第 2005/070475A1 号は、常磁性イオンキレート化錯体を含む造影剤をもつ医療用装置であって、常磁性イオンキレート化錯体が、ヒドロゲルに共有結合し、医療用装置の表面にコーティングされる医療用装置を開示する。

【0006】

国際公開第 2009/038659A2 号は、光線学療法において、共有結合で導入された薬物送達用のテトラピロール系 (tetrapyrrolic) 光増感剤をもつ有機修飾シリカナノ粒子を記載する。これらのナノ粒子は、共有結合したイメージング剤 (例えば、放射性ヌクレオチド、MR - イメージング剤又は蛍光イメージング剤) を含んでもよい。

【0007】

国際公開第 87/02893 号は、MRI のイメージング (画像化) 向上及びスペクトル向上のためのポリキレート物質を開示する。これらの物質は、金属イオン、特にガドリニウムイオンが固定化された様々な錯体を含む。

【0008】

ガドリニウム (III) 錯体の緩和度は、「Neue, radioaktiv markierte Magnet-Resonanz-aktive Somatostatinanaloga zur besseren Diagnose und zielgerichteten Radion

10

20

30

40

50

uklidtherapie von neuroendokrinen Tumoren」, バーゼル, 2005年と題するダニエル・シュトルヒ (Daniel Storch) の博士論文 (就任学位論文) のチャプター 1.6.1 に説明されている。ガドリニウム (III) イオンの近傍に存在する水分子の常磁性緩和効果は、不対電子によって引き起こされる、核スピンとMRIスキャナーの揺動局所磁場との間の双極子-双極子相互作用の結果である。常磁性中心、すなわち、ガドリニウム (III) イオンの周囲の磁場は、距離が増加するにつれて低下する。したがって、プロトンを金属イオン近傍に接近させて配置することが必要不可欠である。ガドリニウム (III) 錯体の場合、これは、水分子が金属イオンの第一配位圏に輸送されることを意味する。このような「内圏」のH<sub>2</sub>O分子は、周囲を取り巻く水分子によって置換され、このようにして常磁性効果が伝達される。

10

## 【0009】

独国特許第10040381C1号は、糖残基をもつフルオロアルキル含有錯体を開示する。これらの錯体には、それらが磁気共鳴画像法で造影剤として機能することができるように、常磁性金属イオンが提供され得る。これらの金属イオンは、特に、原子番号21~29、42、44及び58~70の元素の二価及び三価イオンである。適切なイオンは、例えば、クロム (III)、鉄 (II)、コバルト (II)、ニッケル (II)、銅 (II)、プラセオジウム (III)、ネオジウム (III)、サマリウム (III) 及びイッテルビウム (III) イオンである。ガドリニウム (III)、エルビウム (III)、ジスプロシウム (III)、ホルミウム (III)、エルビウム (III)、鉄 (III) 及びマンガン (II) イオンは、それらが強力な磁気モーメントを有することから特に好ましい。

20

## 【0010】

国際公開第99/060920A号、国際公開第2002/022186A号、国際公開第03/094975A号及び欧州特許第1501552A号はそれぞれ、コーティングポリマーにそれ自体が共有結合しているキレート錯体において結合している常磁性イオンを含む医療用装置のためのコーティングを示す。特に、常磁性イオンはガドリニウムである。このコーティングはMRIで可視性である。コーティング厚及び水の取り込みについて必要な制御を同時に行いつつ、ガドリニウム-キレート錯体によるコーティングのドーピングを適合させるのは、難しい操作となる。さらに、コーティングは、ポリマー表面に安定的に結合しておらず、また機械摩耗し易い。これは、ガドリニウム-キレート錯体

30

## 【0011】

国際公開第1998/049206号、国際公開第2001/039814号、国際公開第2007/080387号、国際公開第2008/029082号及び国際公開第2009/019477号は全てPolybiomed Ltd.が出願人であり、ポリマー表面に親水特性を付与するための様々な方法に関する。

## 【0012】

欧州特許第2484388A1号及びPCT/EP2012/000514は、常磁性医療用装置であって、その全体の表面を、アクロレイン-アクリル酸コポリマー (例えば、POC化合物) を含有するコーティングでコーティングした常磁性医療用装置を記載する。その一方で、医療用装置の製造中に必要な押出工程の間に、水がPOC化合物から分離し、表面に泡の多い外観を与え、医療用装置全体の多少粗い表面の原因となり得ることが発明者によって観察されている。しかしながら、潜在的利用者の立場からは、粗い表面が装置の取扱性を損なうことがあるので、滑らかな表面がより望ましい。完全に滑らかな表面がない医療用装置は、高品質の製品のための利用者の期待を満足していない。したがって、より滑らかな表面を得るための追加の処理工程が必要になるであろう。

40

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0013】

50

本発明の1つの目的は、滑らかな表面を有し且つ製造が簡単である、常磁性イオンを含む医療用装置を提供することである。これらの改善された医療用装置は、人体又は動物体に挿入するのに適しており、また、MRI検査で使用する際に非常に汎用性がある。

【課題を解決するための手段】

【0014】

この目的は、請求項1及び9の特徴を含む医療用装置によって達成される。遊離な実施形態が従属請求項に示されている。

【0015】

本発明は、以下に示す図面に関してさらに記載される。

【図面の簡単な説明】

10

【0016】

【図1】医療用装置のロッドである。

【図2】ガドリニウムに起因する強いMRIシグナルをもたらす3つの異なる試験サンプルである。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本明細書全体を通じて、用語「医療用装置」は、あらゆる医薬用装置、ツール、機器又はその他の物を意味するために、広い意味合いで用いられる。本発明の医療用装置は、あらゆる種類のガイドワイヤー、カテーテル（血管及び非血管、食道、腹膜、硬膜外、腎瘻造設術用のカテーテルを含む）、グラフト、生検針、穿刺針、カニューレ、管腔内医療用装置、気管内チューブ及びアブレーション装置として特に有用である。それらは、「標的」又は「標的物」内に導入又は埋め込み可能である。標的又は標的物は、人体又は動物体の全部又は一部である。本発明の医療用装置は、特に、標的（物）の腔内に導入可能である。これらの腔は、特に、血管、ニューロン路、あらゆる臓器（全部又は一部）又は組織（全部又は一部）である。

20

【0018】

本発明の医療用装置は、表面コーティング中に直接且つ強力に包含された常磁性イオンを含む表面コーティングを、その先端部（distal end）で機械的に安定に結合させ、医療用装置をMRで可視性となるようにしていることを特徴とする。

【0019】

30

用途「先端」は、基準点から遠く離れて位置する点のことを指す（<http://www.thefreedictionary.com/distal>）。医療用装置に関して、用語「先端部」は、最初に標的物に入る医療用装置の末端を指すための通義を有する。

【0020】

本発明の医療用装置の基盤は、エンベロップポリマーにより被覆されたMRI安全な（MR-safe）如何なる医療用装置でもよい。それは、MRI中に生ずる磁場及びラジオ波場中に存在したときでも電気伝導度及び/又は発熱を引き起こさず、また位置が変化しないものである。

【0021】

40

医療用装置の先端部へのコーティングの機械的に安定な付着は、化学的に活性な遊離官能基を提供する修飾されたコーティングポリマーを適用することによって達成される。次に、表面コーティングは、活性な遊離官能基を有する医療用装置の少なくとも先端部を、1つ以上の表面コーティングポリマーの溶液中でインキュベーションすることによって新規合成される。1つ以上の表面コーティングポリマーの官能基を、修飾されたコーティングポリマーの活性な遊離官能基と反応させることにより、表面コーティングは共有結合される。共有結合は、コーティングを医療用装置のポリマー表面に付着する機械的に最も安定な手段である。この種の表面コーティングは、常磁性イオンがキレートケージ内の中心イオンである、医療用装置の表面に付着した公知のキレート錯体よりもはるかに優れている。

【0022】

50

表面コーティングポリマー分子による常磁性イオンの直接包含は、遊離官能基が常磁性金属イオンを包含するのに寄与するポリマー層のネットワーク（少なくとも1つの、好ましくは2つ以上）を構築することによって達成される。高度に対称的であり、また再現性を有するキレート錯体（例えば、国際公開第03/094975A1号で用いられているような）とは対照的に、本発明による常磁性イオンを結合させるためのネットワークは、統計的方式で、すなわち官能基及びこの基の立体構造についてきわめて多様で異なる非対称的配置を結合ポケット内に形成することによって生み出される。結合ポケットは、常磁性金属イオンを包含し、また包囲することができる、表面コーティング内の「ミニキャビティ」である。それらは、常磁性イオンを包含するための実現可能な最高レベルの安定性に寄与し、この場合、常磁性イオンの結合強度は、結合ポケット毎に統計的に変化する。コーティングの化学的性質を変化させることにより、コーティングについて、きわめて多様な常磁性イオン濃度、結合強度、コーティングの厚さ、及び水の取り込み能力が実現可能である。常磁性イオンと共に負荷される表面コーティングを洗浄する際の厳格性は、実現可能な最高レベルの患者の安全、すなわち常磁性イオンが最低限度で放出されることが保証されるように適切に選択されて、包含された常磁性イオンについて事前設定された最低限度の結合安定性を有する表面コーティングを得ることができる。

10

20

30

40

50

#### 【0023】

特定の実施形態では、医療用装置は、少なくとも1つのロッド状の本体（以下：ロッド）を備え得る。このロッドは、好ましくは国際公開第2007/000148A2号、国際公開第2009/141165A2号又は欧州特許出願第10187863号に記載されているようなロッドである。したがって、これらの文書の開示をそのまま参照し、またそれらの文書を参照により本明細書において援用する。

#### 【0024】

図1に示す通り、ロッド1は、1つ以上の非金属製のフィラメント2、及び非強磁性マトリックス材料3（以下：マトリックス）を備える。マトリックス材料は、フィラメントを封入及び/又は接合し、また、当該マトリックス材料は、好ましくは通常の又は高温耐熱性エポキシ樹脂、PVC又は合成ゴムである。

#### 【0025】

いくつかの特定の用途において、ロッドあるいはエンベロープポリマーは、X線又はMRIプロセスにおいてシグナルを発生させるマーカー粒子がドーピングされ得る。これらの粒子（例えば、酸化鉄又は鉄）は、マトリックス材料又はエンベロープポリマー内に埋め込まれる。様々なマーカー粒子が利用可能であるが、医療用装置では、様々な方式でドーピングされた及び/又はドーピングが施されないロッド又はエンベロープポリマーが組み込み可能である。単純に、様々なマーカーを使用することにより、X線又はMRIプロセスにおいて様々な特性を有する様々な医療用装置が、同一プロセスで容易且つコスト上効果的に製造され得る。

#### 【0026】

フィラメントは、ロッドに対して縦方向に高い強度を提供する。このようなロッドを備える医療用装置が、血管、臓器（例えば、心臓、肝臓、腎臓、又は肺）又は脳に導入されるように頻りに設計されている。したがって、これらの医療用装置に対して、そのような装置を体腔内に導入する期間中、又はそのような装置を体腔から引き出す際に、強い力を縦方向に加えることができる。この力は、ロッドに伝達される。一方、医療用装置は、体腔の曲線に沿って同装置をガイドするためにしかるべき可撓性を付与しなければならない。

#### 【0027】

フィラメントは、通常ガラス繊維からなる。また、繊維が縦方向及び横方向に必要な強度を提供する限り、フィラメントは、セラミック繊維、又はポリアミド若しくはアラミド（例えば、ケブラー（Kevlar）（登録商標））繊維であることも可能である。また、繊維が、磁気特性及び導電特性をもたらさない限り、その他の種類の繊維を使用することも可能である。

## 【 0 0 2 8 】

本発明の医療用装置で用いられるロッドは、好ましくはマイクロブルジョンプロセスにより製造される。かかるマイクロブルジョンプロセスでは、ローピング(=互いに並行して配置されているいくつかのフィラメントからなる群)が、該当する場合には、マーカー粒子が含有可能なマトリクス材料と一緒に押し出される。フィラメントの数は、少なくとも4本又はこれ以上、例えば少なくとも6本又は少なくとも10本であるのが好ましい。フィラメントの量は、ロッドの機械特性に強い影響を有する。代替的实施形態では、ロッドを製造するのにローピングの代わりにヤーンが利用可能である。かかるヤーンでは、フィラメントは捻じられるか又は編まれる。しかしながら、ヤーンの捻じられた構造又は編まれた構造は、製造されるロッドの表面において、対応する構造を引き起こす可能性があるため、ローピングが好ましい。後続する押出工程でロッドを使用するのがより容易であるため、かかる構造化した表面の代わりに滑らかな表面を有するロッドが好ましい。

10

## 【 0 0 2 9 】

本発明のさらなる態様によれば、医療用装置は、1つ以上のロッド状の本体を備え、それぞれ、

1つ以上の非金属製フィラメントと、

非強磁性マトリクス材料であって、フィラメント、及びX線又は磁気共鳴画像プロセスにおいてシグナルを発生させるためのマーカー粒子を封入及び/又は接着するマトリクス材料と、

20

1つ以上のロッド状の本体が埋め込まれているエンベロープポリマーとを含み、マトリクス材料又はエンベロープポリマーのいずれかの中にコードが埋め込まれ、コードが、非金属性フィラメントよりも柔軟である。

## 【 0 0 3 0 】

コードは、好ましくは高引張強度を有し、フィラメントよりも柔軟性の高い材料から構成される細いコードである。適切なコードは、例えば、ポリアミドフィラメント、アラミドフィラメント、ポリエチレンテレフタレート(PET)フィラメント、レーヨンフィラメント(例えば、HL繊維)、綿フィラメント又は麻フィラメントである。コードは、装置又はロッドのそれぞれの全体に渡って延在し、また装置又はロッドそれぞれの縦方向に向いている。かかるコードは、曲がっても破損しない。これは、ロッド又はかかるロッドを組み込んだ医療用装置が破損しても、破損部分はコードによりなおも連結されていることを意味する。こうして、たとえ医学的介入を行っている最中に、人体又は動物体内でかかる破損が生じたとしても、破損した部分は、安全に引き出し可能であることが保証される。コードが、ロッド内に配置される場合には、ロッドの中心に有利に配置される。

30

## 【 0 0 3 1 】

好ましい実施形態では、本発明による医療用装置は、エンベロープポリマーとして生体適合材料を備える。かかる生体適合材料は、例えば、商標名Mediprene(登録商標)又はTecoflex(商標)として市販されている。Tecoflex(商標)は、ポリウレタン(PU)に基づく弾性ポリマー材料である。Mediprene(登録商標)は、医療目的で主に用いられるSEBS(スチレン-エチレン-ブチレン-スチレン-エラストマー)からなる熱可塑性エラストマーである。Medipreneは、Elasto AB、スウェーデンから購入可能である。

40

## 【 0 0 3 2 】

柔軟性及び弾性を有するエンベロープポリマーは、医療用装置に所定の形状を提供する。医療用装置が、ロッドを含む装置である場合には、エンベロープポリマーは、ロッドを封入する。したがって、医療用装置は、ある種の強化材料としてロッドを含み、埋め込み材料及び接着材料としてエンベロープポリマーを含むマルチ複合材料から構成される。医療用装置の機械特性は、ロッドにより主に規定される。

## 【 0 0 3 3 】

本発明によれば、表面コーティングは、医療用装置の修飾されたコーティングポリマー

50

に共有結合されている。この表面コーティングは、滑らかな、好ましくは平滑な外面を医療用装置に提供し、また好ましい実施形態では、常磁性特性を提供する。

#### 【0034】

本発明の好ましい実施形態では、上記のロッド及び/又はコードを埋め込み及び接着するために、エンベロープポリマー（例えば、Mediprene（登録商標）又はTecoflex（登録商標））が使用される。先に述べたように、ロッド及び/又はエンベロープポリマーは、MRIマーカー粒子（例えば、鉄又は酸化鉄）及び/又はX線マーカー粒子がドーピングされてよいが、ドーピングされなくてもよい。この医療装置の先端部は、コーティングされた部分の調製のために、次に研磨され、それにより、エンベロープポリマーが、この研磨された部分（約5～50cm、好ましくは約20～30cmの長さを有する）において少なくとも部分的又は完全に除去される。代替的に、柔軟性の先端を得るために、より広範囲にわたって研磨を行い、医療用装置の直径を更に低減させてもよい。柔軟性の先端は、研磨されたエンベロープポリマーをもつ部分と同じ長さ又は当該部分よりも短い長さを有することができる。

10

#### 【0035】

次に、有機溶媒中にコーティングポリマー（例えば、ポリエーテルブロックアミドコポリマー）と、1つ以上の官能基（好ましくはアミノ基及び/又はカルボキシル基）を有する固体又は液体化合物とをそれぞれ含むコーティング溶液又はコーティング懸濁液が調製される。例えば、ポリエーテルブロックアミドコポリマーとしては、PEBAX（登録商標）シリーズ（アルケマ社、フランスのコロンブ）の化合物が適切である。特に適切なのは、例えば、PEBAX（登録商標）3533 SA01、4033 SA01又は2533 SA01であり、それらは全て柔軟性ポリエーテル及び剛性ポリアミドから製造される熱可塑性エラストマーである。1つ以上の官能基を有する化合物は、モノカルボン酸、ジカルボン酸若しくはポリカルボン酸、モノアミン、ジアミン若しくはポリアミン、ポリエチレンイミン、又はポリアリルアミンから選択される。好ましくは、それは、アクリル酸ポリマー又はアクロレイン-アクリル酸コポリマーである。アクロレイン-アクリル酸コポリマーの適切な例は、POCAS 5060（エポニックインダストリーズ社、ドイツのエッセン）である。これらの化合物を、以後「POC化合物」と呼ぶ。有機溶媒としては、アルコール又はエーテル（例えば、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール、ブタノール、塩化メチレン又はトリクロロエチレン）を使用することができる。コーティングポリマー及びPOC化合物は、有機溶媒中で混合され、コーティングポリマー内に、5%（w/w）、10%（w/w）、20%（w/w）、30%（w/w）若しくは40%（w/w）、又は40%（w/w）を超えるPOC化合物の含有量を得ることができる。好ましいのは、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール中に70～95%のPEBAX（登録商標）3533 SA01と5～30%のPOCAS 5060をそれぞれ含有するコーティング溶液又はコーティング懸濁液であり、最も好ましいのは、80～90%のPEBAX（登録商標）3533 SA01と10～20%のPOCAS 5060をそれぞれ含有するコーティング溶液又はコーティング懸濁液である。

20

30

#### 【0036】

次の工程として、研磨した部分を、コーティング溶液又はコーティング懸濁液のそれぞれを用いてコーティングし、コーティングされた先端部分をもたらす。適切なコーティング法は、浸漬又はスプレーコーティングであり得るが、当業者に公知の他のコーティング法も適切であり得る。コーティングされた先端部分は、実質的に円形状にさらに研磨して表面平滑性をさらに改善してもよい。好ましくは、これは、研磨工程中に冷却が必要になるかもしれないので、100未満（例えば、60～80）の温度で行うべきである。これは、先端部分の非常に滑らかな表面をもたらす。当該先端部分は、次に表面コーティング（修飾されたコーティングポリマーの官能基（好ましくはカルボキシル基/アミノ基）が、表面コーティングポリマーの対応する官能基（好ましくはアミノ基/カルボキシル基）と反応して共有結合（好ましくはアミド結合）を得る）が行われる。これらの反応は

40

50

、公知のペプチド化学プロセスに従い、当業者によく知られている。残存官能基（例えば、残ったカルボキシル/アミン基）は、次に、架橋剤によって少なくとも部分的に化学的に架橋される。表面コーティングポリマーは、モノアミン、ジアミン若しくはポリアミン、又はモノカルボン酸、ジカルボン酸若しくはポリカルボン酸であり得る。

【0037】

「モノアミン、ジアミン又はポリアミン」の例は、アミノ酸（例えば、グリシン、リジン、グルタミンなど）、エチレンジアミン、トリメチレンジアミンポリビニルアミン、ポリリジン、2,4-ジアミノプロパン、1,3-ジアミノブタンである。特に好ましいのは、ポリビニルアミン（PVA）である。「モノカルボン酸、ジカルボン酸又はポリカルボン酸」の例は、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸（maleinic acid）、（ポリ）アクリル酸、（ポリ）メタクリル酸、（ポリ）マレイン酸、（ポリ）アスパラギン酸、（ポリ）グルタミン酸、アルギン酸又はペクチン酸である。それらの直鎖コポリマー、架橋コポリマー、グラフトコポリマー及びブロックコポリマーも使用することができ、本発明の範囲内に包含される。特に好ましいのは、アクリル酸ポリマー、又はPOC AS 5060（エポニックインダストリーズ社、ドイツのエッセン）のようなアクロレイン-アクリル酸コポリマーである。架橋剤の選択は、如何なる限定によって制約されない。それは、単官能性化合物、二官能性化合物又は多官能性化合物であり得る。架橋剤の例は、二官能性エポキシド、イソシアネート、クロロトリアジン、アミジン又はアルデヒドである。本発明の好ましい実施形態では、架橋剤は、エチレングリコールジグリシジルエーテルのアルコール溶液である。架橋剤の量/濃度は、反応基の3~25%、好ましくは10~20%である。

10

20

【0038】

常磁性をもつ医療用装置を提供するため、表面コーティングでコーティングされた、上記で調製された医療用装置の先端部分は、常磁性マーカーの水溶液で含浸される。

【0039】

用語「含浸」とは、塩水溶液を表面に適用するあらゆる方法、例えば、ディッピング、スプレーイング、ブラッシング、ソーキング等を意味する。含浸期間は、好ましくは20~60分、最も好ましくは約30分である。

【0040】

「常磁性マーカー」とは、プラセオジウム（III）、ネオジウム（III）、サマリウム（III）、イッテルビウム（III）、ガドリニウム（III）、テルビウム（III）、ジスプロシウム（III）、ホルミウム（III）及びエルビウム（III）の群から選択される常磁性イオンを含むあらゆる化合物を意味し、ガドリニウム（III）、ジスプロシウム（III）及びイッテルビウム（III）が好ましい。特に好ましいのは、Gd（III）塩化物溶液である。ガドリニウム、ジスプロシウム及び類似の金属は、会合する水分子のプロトンスピン緩和時間を低減するので、陽性パッシブマーカーである。これらの固有の特徴、及びロッド又は医療用装置に直接隣接して位置する水分子又は脂肪分子（fat molecule）内のプロトンの磁気特性（緩和時間）に対する影響から、これらのMRIマーカーは、一般的な水又は脂肪プロトン調整MRIシーケンスにより検出可能である。この表面コーティングは、常磁性マーカー（例えば、塩化ガドリニウム）溶液で含浸され得るが、常磁性マーカーは、その自由電子対を配位させることにより、コーティングのカルボキシル基及び/又はアミノ基と結合する。その後、表面コーティングポリマーの更なる層が適用及び架橋され得るが、適用及び架橋されなくてもよい。この工程は、コーティングの厚さが、好ましくは約0.05mm~0.10mmになるまで、数回反復してもよい。

30

40

【0041】

ガドリニウムの結合安定性に関する更なる最適化は、（a）異なる架橋剤を用いること、（b）架橋剤の長さの変化、（c）架橋剤の濃度の変化によって達成することができる。

【0042】

50

有益で医学的に有用な表面コーティングを構築する際の重要なパラメータは、常磁性イオンと会合した水分子の交換率である。交換率が高過ぎる場合、MRIシグナルは全く記録不能であるか、又は磁氣的に増強された水分子が、MR(RF)パルス適用時と、エコー測定時(「エコー時間」との間で有意な距離移動してしまう可能性がある)ので、常磁性イオンそのものの場所とは異なる場所でシグナルを生成する可能性がある。設計に柔軟性を持たせ、また本発明の表面コーティングを最適化することにより、身体組織の可視化の質を損なわずに良好なMRI画像が得られるような、所定のバランスを有する水の取り込み及び水交換率が可能となる。MRIパッシブマーカの場合、目標は、a)強いシグナル、及びb)限局的で鮮明なシグナルを有することである。しかしながら、陰性MRIパッシブマーカを用いる場合、シグナル(アーチファクト)が強くなるほど、このようなアーチファクトは広範囲に広がってしまい、画像の鮮明度を低下させる。好ましくは、シグナルは、縦方向(十分強い)及び直角方向(広がり過ぎない)についてしかるべくバランスが取られるべきである。本発明による陽性MRIパッシブマーカを含むコーティングは、縦方向及び直角方向で最適にバランスが取られたMRIシグナルを生成する。さらに、物理的機構が異なるので、陽性MRIパッシブマーカに起因するシグナルは、画像処理において、身体組織のシグナルと区別することがより容易である。

10

## 【0043】

特に好ましい実施形態では、本発明による先端部の表面コーティングは、任意に架橋された潤滑性ポリマー(lubricious polymer)の更なる層を含有してもよい。

## 【0044】

「潤滑性ポリマー」又は「表面コーティングポリマー」の例は、ポリ(L-リジン)、ポリビニルアミン、タンパク質、コラーゲン、セルロース性ポリマー、(修飾された)デキストラン、ゼラチン、(カルボキシメチル)スターチ、ヒアルロン酸、キチン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン(PVP)又はポリビニルポリピロリドン(PVPP)である。潤滑性ポリマーは、平滑な表面を医療用装置の先端部に提供するであろう。

20

## 【0045】

好ましい実施形態では、磁気共鳴画像法(MRI)によって検出可能な医療用装置は、医療用装置の先端部で少なくとも部分的に除去されているエンベロープポリマーを含み、前記先端部には、ポリエーテルブロックアミドコポリマーと、ポリアクリル酸ポリマー又はアクロレイン-アクリル酸コポリマーとを有機溶媒中にそれぞれ含むコーティング溶液又はコーティング懸濁液のコーティングが設けられる。この実施形態において、エンベロープポリマーは、ポリウレタン(例えば、Tecoflex(登録商標))又はスチレン-エチレン-ブチレン-スチレン-エラストマー(例えば、Mediprene(登録商標))からなる熱可塑性エラストマーであり、アクロレイン-アクリル酸コポリマーはPOCAS 5060であり、ポリエーテルブロックコポリマーはPEBAX(登録商標)シリーズからのものであり、有機溶媒は1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノールであることが好ましい。コーティング溶液/懸濁液中に含有されるポリアクリル酸ポリマー又はアクロレイン-アクリル酸コポリマーは、表面コーティングを与えるためにコーティング溶液/懸濁液が医療用装置の先端部に適用された後、アミノ官能基を有する化合物(例えば、ポリビニルアミン)と更に反応される。次に、表面コーティングは、上記したような常磁性イオンで含浸され得る。

30

40

## 【0046】

関連する好ましい実施形態では、コーティング溶液又はコーティング懸濁液は、ポリアクリル酸ポリマー又はアクロレイン-アクリル酸コポリマーの代わりに、アミノ官能基を有する化合物(例えば、ポリビニルアミン)を含有し、それは、コーティング溶液/懸濁液が医療用装置の先端部に適用された後、カルボキシル官能基を有する化合物(例えば、POC化合物)と反応して表面コーティングを与える。次に、表面コーティングは、上記したような常磁性イオンで含浸され得る。

## 【0047】

50

特に好ましい実施形態では、先端部のコーティングに含有されるPOC化合物が活性化され、POC化合物の遊離表面カルボキシル基が、ポリビニルアミン又は他のポリアミノポリマーと反応して共有アミド結合をもたらす。先端部のコーティングの活性化は、公知の活性化試薬（例えば、HBTU、HATU、BOP、PyBOP）で行われる。遊離残存カルボキシル/アミノ基は、次に架橋され、医療用装置の表面で安定的に結合した表面コーティングを与える。さらに、適切な有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中にコハク酸無水物を含む0.5~5%（好ましくは1%）の溶液で装置を含浸することにより、表面コーティングのポリマー層にカルボキシル基を導入してもよい。必要なら、ポリアミン（例えば、ポリビニルアミン）の1つ以上の追加の層を表面コーティングに組み込み、少なくとも部分的に架橋させる。これらの修飾された表面コーティングは、常磁性マーカーの水溶液（好ましくは0.5mg/mLのGdCl<sub>3</sub>溶液）で表面コーティングを含浸することによって常磁性マーカーを組み込むのに適している。必要なら、潤滑性ポリマーとしてのポリアミン（好ましくはポリビニルアミン）の更なる層を医療用装置の表面上に組み込んでよい。

10

20

30

40

50

#### 【0048】

言い換えれば、ポリビニルアミン（PVA）は、POC化合物のカルボキシル基へのアミド結合を介して共有結合される。ここで、PVA層は多層内に与えられてもよい。次に、PVA層は、僅かに架橋される。その後、1つ以上のPVA層が物理的に適用され、架橋されてもよい。これは、個々の層間の共有結合をもたらす。コハク酸（ブタン二酸）無水物を用いた次の処理は、PVAコーティング中に遊離カルボキシル基を与える。この表面コーティングは、次に、その自由電子対を配位させることにより、コーティングのカルボキシル基及び/又はアミノ基と結合する常磁性マーカー（例えば、塩化ガドリニウム）溶液で含浸してもよい。その後、更なるPVA層を適用して架橋してもよい。この工程は、表面コーティングの厚さが、好ましくは約0.05mm~0.10mmになるまで、数回反復してもよい。

#### 【0049】

本発明の他の実施形態では、表面コーティングは、小さなポリマー粒子（例えば、マイクロ粒子又はナノ粒子、好ましくはポリスチレンナノ粒子）に最初に共有結合される。コーティングされたポリマー粒子は、次に、研磨された先端部分のコーティングを調製するために使用される、医療用装置のコーティングポリマーと混合又は複合（compounded）される。任意ではあるが、潤滑性コーティングを医療用装置の表面に取り付けなければならない。

#### 【0050】

本発明は、医療用装置の製造についてPCT/E P 2012/000514で使用される配合工程及び押出工程を回避するという利益を提供する。ポリマーの配合及び押出の大半は、150を超え、しばしば約200の温度が必要であり、それは、医療用装置の粗い表面をもたらすPOC化合物の無水物形成、及び化学的に活性な遊離官能基の数の低減をもたらすPOC化合物の部分分解につながる。

#### 【実施例】

#### 【0051】

本発明は、実施例においてさらに記載される。

#### 【0052】

##### （実施例1）

エンベロープポリマーとしてTecoFlex（登録商標）を備える120cmガイドワイヤーシャフト（MaRVISテクノロジーズ社（MaRVIS Technologies GmbH）、ドイツのアーヘン）について、25cmの長さにおいて先端部を研磨した。1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロイソプロパノール中に80%のPEBA X（登録商標）3533 SA 01（アルケマ社）及び20%のPOC AS 5060（エボニック社）を含む懸濁液を用いて、先端部を浸漬コーティングした。得られたコーティングは、PEBA Xポリマーの物性及びコーティング工程のために、僅かに粗い表面を有する。乾燥後、先端部

をガイドワイヤーシャフトと同じ直径に水冷下で研磨し、化学的に活性な遊離官能カルボキシ基を含有する非常に滑らかな表面を得た。次に、PVAの遊離アミノ基をコーティングした先端部の遊離カルボキシル基に結合させてアミド結合を形成することにより、研磨した先端部を表面コーティングポリマーとしてのPVAでコーティングした。

【0053】

PVA表面コーティングは、ポリビニルアミン（ジメチルホルムアミド中に15% w/v）をガイドワイヤーのHBTU-活性化表面と反応させることにより、公知のペプチド化学プロセスに従って調製した。次に、ガイドワイヤーの表面の化学基を、イソプロパノール中にエチレングリコールジグリシジルエーテルを含む0.7%（v/v）溶液で架橋させた。次に、ジメチルホルムアミド中にコハク酸無水物を含む1.0%溶液中にガイドワイヤーを浸漬させた。

10

【0054】

次に、ガイドワイヤーを0.25%（w/v）塩化ガドリニウム水溶液中に浸漬し、約4.1 μgのガドリニウム塩がガイドワイヤーの表面コーティングによって吸着されるまで当該溶液中で放置した。水溶液中のガドリニウム濃度の減少は、標準的な方法に従って測定した。次に、上記したようにしてポリビニルアミンの更なる層を適用した。ガイドワイヤーを乾燥チャンパー内にて80℃で乾燥させた。

【0055】

表面コーティングされ、ガドリニウムが負荷された試験サンプルを、MRIプロセスにおいて分析した（図2を参照）。この試験では、サンプルが水で完全に取り囲まれ、覆われるように、当該サンプルを水浴（水ファントム）内に配置した。この水ファントムを、MRスキャナーの磁場内に配置した。局所磁場内の水-プロトンの位置及び特性を検出するように、MRIシステムには、標準測定条件（「MRシーケンス」）が存在する。サンプルを、Siemens Magnetom Symphony 1.5 Tesla MRスキャナーで採用されている「KM-angio」標準シーケンスで試験した。

20

【0056】

（KM-angioシーケンス）

GRE/FLASH 3D、TR/TE = 4.3 / 1.38 ms、スライス厚：0.5 mm、FOV = 400 × 325 mm<sup>2</sup>、マトリックス：512 × 208、平均：2、FOV相：81.25%、サンプリング割合（%）：50%、バンド幅：515 Hz / px、フリップ角：16°、TA = 67 s、スライスの合計数：88、エンコーディングステップ相：166（208）、スラブ厚：44 mm。

30

【 図 1 】

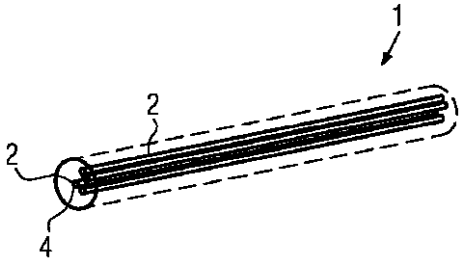


FIG. 1

【 図 2 】

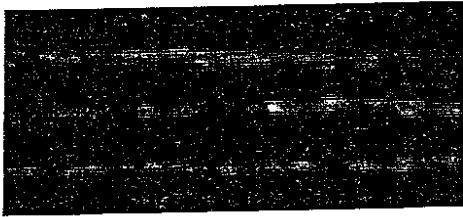


Fig. 2

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/002318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61L27/34	A61L29/08 A61L29/18 A61L31/10 A61L31/14	
ADD.		
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		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/094975 A1 (WISCONSIN ALUMNI RES FOUND [US]) 20 November 2003 (2003-11-20) page 4, line 29 - page 5, line 27 page 6, line 11 - page 7, line 2 page 11, line 25 - page 12, line 20 claims 1-73	1-15
X	WO 2005/070475 A1 (BOSTON SCIENT SCIMED INC; ZHONG SHENG-PING [US]; MA ENXIN [US]; DAO KI) 4 August 2005 (2005-08-04) page 3, paragraph 11 page 4, paragraph 15 - page 5, paragraph 17 page 12, paragraph 42 - page 13, paragraph 44 claims 1-41	1,2, 5-10, 12-14
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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		*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
*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date		*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
*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)		*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
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 October 2013		12/11/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Willsher, Charles

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2013/002318
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	EP 2 484 388 A1 (MARVIS TECHNOLOGIES GMBH [DE]) 8 August 2012 (2012-08-08) the whole document claims 1-15 column 2, paragraph 9 - column 3, paragraph 15 column 4, paragraph 19 - column 5, paragraph 26 column 6, paragraph 30 - column 7, paragraph 35	1-14
A	----- WO 2009/038659 A2 (HEALTH RESEARCH INC [US]; UNIV NEW YORK STATE RES FOUND [US]; PANDEY R) 26 March 2009 (2009-03-26) the whole document -----	1-15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/002318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03094975	A1	20-11-2003	AU 2002353152 A1	11-11-2003
			CA 2485291 A1	20-11-2003
			EP 1501552 A1	02-02-2005
			EP 1785146 A2	16-05-2007
			JP 4455320 B2	21-04-2010
			JP 2005525176 A	25-08-2005
			US 2003099764 A1	29-05-2003
			WO 03094975 A1	20-11-2003
WO 2005070475	A1	04-08-2005	AT 479455 T	15-09-2010
			CA 2552888 A1	04-08-2005
			EP 1706158 A1	04-10-2006
			JP 2007520275 A	26-07-2007
			US 2004143180 A1	22-07-2004
			WO 2005070475 A1	04-08-2005
EP 2484388	A1	08-08-2012	EP 2484388 A1	08-08-2012
			WO 2012104102 A1	09-08-2012
WO 2009038659	A2	26-03-2009	NONE	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
	A 6 1 L 31/00	C
	A 6 1 L 31/00	P

(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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, 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, 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, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72) 発明者 デュリング、クラウス

ドイツ連邦共和国、5 0 2 2 6 フレッシュェン、アウフ・デム・ローテンタル 4 7

Fターム(参考) 4C081 AC07 AC08 AC09 BB03 CA032 CA082 CA092 CA212 CA232 CB012  
 CB052 CC01 CG08 DA02 DA15 DC03 DC14 EA06  
 4C096 AB37 AD19 FC20