

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5901637号
(P5901637)

(45) 発行日 平成28年4月13日 (2016. 4. 13)

(24) 登録日 平成28年3月18日 (2016. 3. 18)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 L 29/00 (2006. 01)
 A 6 1 L 31/00 (2006. 01)
 C 0 8 L 29/12 (2006. 01)
 C 0 8 L 39/06 (2006. 01)

A 6 1 L 29/00 Z
 A 6 1 L 31/00 Z
 C 0 8 L 29/12
 C 0 8 L 39/06

請求項の数 22 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2013-527671 (P2013-527671)
 (86) (22) 出願日 平成23年9月2日 (2011. 9. 2)
 (65) 公表番号 特表2013-539399 (P2013-539399A)
 (43) 公表日 平成25年10月24日 (2013. 10. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2011/001291
 (87) 国際公開番号 W02012/032283
 (87) 国際公開日 平成24年3月15日 (2012. 3. 15)
 審査請求日 平成26年9月1日 (2014. 9. 1)
 (31) 優先権主張番号 12/877, 233
 (32) 優先日 平成22年9月8日 (2010. 9. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 313005123
 バイオインタラクションズ・リミテッド
 Bio Interactions Ltd
 英国アールジー6・6ビーゼット、パーク
 シャー、レディング、ホワイトナイツ・ロ
 ード、アーリー・ゲイト、ユニバーシティ
 ・オブ・レディング、サイエンス・アンド
 ・テクノロジー・センター
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100103115
 弁理士 北原 康廣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療デバイス用潤滑性コーティング

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の親水性層を含む医療デバイスの潤滑性コーティング；

コポリマー上のジアリールケトンペンダント基の光開始による共有結合架橋コポリマー
 からなる親水性層、

該コポリマーが、光開始前に 1 0 0 , 0 0 0 を超える平均分子重量を有し、少なくとも
 6 0 % の重量が N-ビニルピロリジノンからなり、5 % 未満の重量がジアリールケトンペン
 ダント基を備えるジアリールケトンモノマーからなり、ジアリールケトンがランダムに分
 布する、N-ビニルピロリジノンおよびジアリールケトンビニルモノマーからなる複数のモノ
 マーから重合されたコポリマー。

【請求項 2】

コーティングの摩擦係数が 0 . 2 未満である、請求項 1 に記載のコーティング。

【請求項 3】

ジアリールケトンビニルモノマーは、メタクリレート基またはアクリレート基を有する
 、請求項 1 または請求項 2 に記載のコーティング。

【請求項 4】

コポリマーのジアリールケトンが、以下の群から選択される請求項 1 または請求項 3 に
 記載のコーティング；

ベンゾフェノン、2 - ヒドロキシベンゾフェノン、3 - ヒドロキシベンゾフェノン、4 -
 ヒドロキシベンゾフェノン、2 , 2 ' - ジヒドロキシベンゾフェノン、2 , 4 - ジヒドロ

キシベンゾフェノン、3, 4 - ジヒドロキシベンゾフェノン、4, 4' - ジヒドロキシベンゾフェノン、2, 3, 4 - トリヒドロキシベンゾフェノン、2, 4, 4' - トリヒドロキシベンゾフェノン、2, 2', 4, 4' - テトラヒドロキシベンゾフェノン、2 - アミノベンゾフェノン、3 - アミノベンゾフェノン、4 - アミノベンゾフェノン、3, 4 - ジアミノベンゾフェノン、4, 4' - ジアミノベンゾフェノン、4 - (プロモメチル)ベンゾフェノン、2 - ベンゾイル安息香酸、3 - ベンゾイル安息香酸、4 - ベンゾイル安息香酸、4 - ベンゾイルクロリド、4 - イソシアナトベンゾフェノン、ベンゾフェノン - 3, 3', 4, 4' - テトラカルボン酸二無水物、3 - プロモ - 2', 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシベンゾフェノン、2 - ヒドロキシ - 2', 3, 5 - トリクロロベンゾフェノン、3 - プロモ - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾフェノン、5 - プロモ - 2' - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾフェノン、4' - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンゾフェノン、2' 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシベンゾフェノン、5 - プロモ - 2 - ヒドロキシベンゾフェノン、4 - フルオロ - 4' - ヒドロキシベンゾフェノン、2 - アミノ - 4' - プロモベンゾフェノン、2 - アミノ - 5 - クロロベンゾフェノン、4 - アミノ - 3 - ニトロベンゾフェノン、2' - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルベンゾフェノン、2' - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンゾフェノン、2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンゾフェノン、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾフェノン、2 - アミノ - 4 - メチルベンゾフェノン、ベンゾイン、4, 4' - ジメトキシベンゾイン、4 - クロロベンゾイン、ベンジル 4 - ヒドロキシフェニルケトン、ベンジル 2, 4 - ジヒドロキシフェニルケトン、2 - フェニル - 2', 4', 6' - トリヒドロキシアセトフェノン。

10

20

【請求項 5】

ジアリールケトンビニルモノマーが、アクリレート基、メタクリレート基、およびメチルメタクリレート基からなる群から選択される重合性基を有する請求項 1 ~ 4 いずれかに記載のコーティング。

【請求項 6】

複数のモノマーが、さらに以下の群から選択される 1 つ以上のモノマーを含む請求項 1 ~ 5 いずれかに記載のコーティング；

ポリ(エチレングリコール)メタクリレート、ポリ(プロピレングリコール)メタクリレート、ポリ(エチレングリコール)メチルエーテルメタクリレート、ポリ(エチレングリコール)エチルエーテルメタクリレート、3 - トリメトキシシリルプロピルメタクリレート、ビニルスルホン酸(ナトリウム塩)、アンモニウムスルファートエチルメタクリレート、2 - アクリロイルアミド - 2 - メチルプロパンスルホン酸モノマー、[2 - (メタクリロイルオキシ)エチル] ジメチル - (3 - スルホプロピル) アンモニウム水酸化物(MEDSAH)、[3 - (メタクリロイルアミノ)プロピル] ジメチル - (3 - スルホプロピル) アンモニウム水酸化物(MPDSAH)、2 - メタクリロイルオキシエチルホスホリルクロイン(MPC)、アクリル酸(ナトリウム塩)、ジメチルアミノエチルメタクリレート、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)、ポリヘキサニドメタクリレートとクロルヘキシジンメタクリレート。

30

【請求項 7】

複数のモノマーが、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、n-アルキルメタクリレート、メチルエチルアクリレート、エチルアクリレート、n-アルキルアクリレート、およびヒドロキシエチルメタクリレートから選択される 1 以上のモノマーをさらに含有する、請求項 1 ~ 6 いずれかに記載のコーティング。

40

【請求項 8】

1 以上の選択されたモノマーが、n-アルキル基がプロピル基、ブチル基、ペンチル基またはヘキシル基である n-アルキルアクリレートまたは n-アルキルメタクリレートを含む、請求項 7 に記載のコーティング。

【請求項 9】

複数のモノマーが、さらにポリエチレングリコールペンダント基を有するモノマー、スルホン酸基で終端するペンダント基を有するモノマー、シリルペンダント基を有するモノ

50

マー、双性イオン基を有するモノマーまたはヒドロキシル基を有するモノマーを含む請求項 1 ~ 8 いずれかに記載のコーティング。

【請求項 10】

コポリマーが、光開始前に、N-ビニルピロリジノンおよびジアリールケトンビニルモノマーの重合生成物から本質的になる、請求項 1 ~ 5 いずれかに記載のコーティング。

【請求項 11】

医療デバイスが、ステント、ガイドワイヤ、ペースメーカーリード、カテーテル、医療用バルーン、経鼻胃チューブ、P I C Cラインおよび気管内チューブからなる群から選択される請求項 1 ~ 10 いずれかに記載のコーティング。

【請求項 12】

N-ビニルピロリジノンモノマーおよびジアリールケトンビニルモノマーからなるモノマーが重合したコポリマーであって、100,000を超える平均分子重量を有し、少なくとも60%の重量がN-ビニルピロリジノンからなり、5%未満の重量がジアリールケトンのペンダント基を備えるジアリールケトンモノマーからなり、ジアリールケトンがランダムに分布するコポリマーを有する、ポリマーの孤立集合。

【請求項 13】

水溶性であり、そして紫外線源にさらすことによりジアリールケトンを変性化し共有結合性架橋を形成する架橋が可能である、請求項 12 に記載のポリマーの孤立集合。

【請求項 14】

100,000を超える平均分子量を有し、少なくとも60重量%のN-ビニルピロリジノン、5重量%未満のジアリールケトンビニルモノマーからなるコポリマーであって、ジアリールケトンがランダムに分布するコポリマーで医療デバイスをコーティングすること、および該コーティングされたデバイスを紫外線源に暴露しジアリールケトンを変性化させ架橋を形成し、共有結合した架橋層を医療デバイスの表面に作成すること、を含む医療デバイスのコーティング方法。

【請求項 15】

層が摩擦係数0.2未満を有する、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

コポリマーが、光開始前に、N-ビニルピロリジノンおよびジアリールケトンビニルモノマーの重合生成物から本質的になる請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

医療デバイスが、ステント、ガイドワイヤ、ペースメーカーリード、カテーテル、経鼻胃チューブ、P I C Cライン、気管内チューブからなる群から選択される、請求項 14 ~ 16 いずれかに記載された方法。

【請求項 18】

医療デバイスが、スプレー、ディップ、または塗装からなる群から選択された方法によりコポリマーでコーティングされている、請求項 14 ~ 17 いずれかに記載された方法。

【請求項 19】

コポリマーがメタノール、エタノール、2-プロパノール、水、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンおよびこれらの混合物からなる群から選択された溶媒中で医療デバイスにコーティングされ、さらに溶媒を蒸発させ、15 から 80 の温度範囲で層を乾燥させる方法を含む、請求項 14 ~ 18 いずれかに記載された方法。

【請求項 20】

水溶液にN-ビニルピロリジノン溶液を調製すること、
N-ビニルピロリジノンに溶解した遊離基重合開始剤を溶液に添加すること、
N-ビニルピロリジノンに溶解したジアリールケトンビニルモノマーを溶液に添加すること、および
N-ビニルピロリジノンおよびジアリールケトンビニルモノマーのランダムコポリマーを形成するためにモノマーの重合を行うこと、
を含むコポリマーの製造方法。

10

20

30

40

50

【請求項 21】

モノマーがメタクリレート基またはアクリレート基を有する、請求項 20 に記載された方法。

【請求項 22】

ジアリールケトンビニルモノマーが、4 - ベンゾイルフェニルメタクリレートを含む、請求項 20 または請求項 21 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の技術分野は、一般に、医療デバイスのコーティングおよびそのポリマーに関する。

10

【背景技術】

【0002】

医療デバイスは、生体適合性などの表面特性を向上させるコーティングにより利益を受けることがある。コーティングは、コーティングの下層の基板の機械的特性を損害することなく所望する表面特性を実現する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の一形態は、N - ビニルピロリジノンおよびジアリールケトンのモノマーのコポリマーである。ジアリールケトンのモノマー単位は、コポリマーの全長にわたってランダムに分散されている。これとは対照的に、従来の合成方法では、コポリマーが形成されないようにジアリールケトンモノマーを配置する。これらのコポリマーは、所望のコーティング特性を実現することが発見された。

20

【課題を解決するための手段】

【0004】

N - ビニルピロリジノンおよびジアリールケトンのコポリマーは、少なくとも約 60 % の N - ビニルピロリジノン量および約 5 % 以下のアリールケトンモノマー量である、約 100 , 000 を超過する平均分子量を有する水溶性ポリマーとして形成できる。コポリマーの水溶性の性質は、コポリマーで作成されたコーティングの親水性をもたらす。約 100 , 000 以上の分子量は、低分子量とは異なる性能特性を提供する。

30

【0005】

本発明の別の実施形態は、ジアリールケトンのモノマー単位がコポリマーの全長にわたってランダムに分散している、N - ビニルピロリジノンおよびジアリールケトンモノマーのコポリマーを含むコーティングに関連する。

【0006】

本発明の別の実施形態は、ジアリールケトンのモノマー単位がコポリマーの全長にわたってランダムに分散している、N - ビニルピロリジノンおよびジアリールケトンモノマーのコポリマーの製造方法に関連する。これらのコポリマーは、所望のコーティング特性を実現することが発見された。

40

【0007】

本発明の別の実施形態は、ジアリールケトンのモノマー単位がコポリマーの全長にわたってランダムに分散している、N - ビニルピロリジノンおよびジアリールケトンモノマーのコポリマーを含むコーティングの製造方法に関連する。コポリマー中のジアリールケトンは、共有結合架橋を生成するために活性化され、したがって架橋結合層を形成する。コポリマーの水溶性の性質は、コポリマーで作成されたコーティングの親水性をもたらす。約 100 , 000 を超えるコポリマーの分子量は、架橋間距離の有意な制御を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図 1 A】N - ビニルピロリジノンの構造を示す。

50

【図 1 B】4-ベンゾイルフェニルメタクリレートの構造を示す。

【図 1 C】N-ビニルピロリジノンおよび4-ベンゾイルフェニルメタクリレートの重合を示す。

【発明を実施するための形態】

【0009】

N-ビニルピロリジノン (NVP) およびジアリールケトンモノマー単位がコポリマーの全長にわたってランダムに分散しているモノマーの水溶性コポリマーを開示する。コポリマーは、本明細書に記載されている手法を用いて合成された。水溶性コポリマーは、さらに架橋することができる。一般に、コポリマーや架橋ポリマーは、医療デバイスの潤滑性コーティングとして使用することができる。

10

【0010】

水溶性という用語は、水1リットルが少なくとも1グラムのポリマーを溶解することを意味する。ポリマーという用語は、サブユニットの繰返しからなる分子を指す。サブユニットは、マー (mer) と呼ばれる。モノマー単位もしくは単量体単位という用語は、用語「マー」と同義で使用される。ポリマーは、モノマーの重合によって形成されることがある。モノマーは、共有結合を形成するために、互いに化学反応を起こす。使用されるモノマーは、同一もしくは相違する場合がある。コポリマーという用語は、単一のモノマーのみで構成されているホモポリマーとは対照的に、2種類以上のモノマー単位によって構成されているポリマーを指す。ランダムという用語は、鎖内のいずれの場所においても指定されたモノマー単位が発見される確率が、隣接する単位の性質から実質的に独立していることを意味する。基という用語は、一般に列挙された化学物質 (例、アルキル基) がその基の結合構造と一致する置換基を有している可能性を示す。例えば、「アルキル基」という用語が使用された場合、その用語にはメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロヘキシル、ドデシルなどの非置換の直鎖、分岐鎖、および環状アルキルだけでなく、3-エトキシプロピル、4-(N-エチルアミノ)ブチル、3-ヒドロキシベンチル、2-チオヘキシル、1, 2, 3-トリブロモプロピルなどのヘテロ原子を有する置換基を含む。しかし、そのような用語体系に一致していても、置換は、基礎となる基の基本的な結合構造を変えるであろう用語には含まれない。

20

【0011】

アリールケトンの一例としては、ジアリールケトンであるベンゾフェノンがある。図 1 Aは、NVPの構造を示す。図 1 Bは4-ベンゾイルフェニルメタクリレートの構造を示す。図 1 Cは、これら2種類のモノマー単位の重合によって形成されたコポリマーを示す。ジアリールケトンは、カルボニル基の炭素が芳香環の一部である2つの炭素原子に直接結合したカルボニル基を有する基である。例えば、最も単純な (モノマー) ジアリールケトンは、ジフェニルケトンとも呼ばれるベンゾフェノンである。他のジアリールケトンには、例えば、アントラキノン、アントロン、およびアントロン様複素環式化合物、

30

並びにこれらの置換誘導体がある。さらなるジアリールケトンは、以下のとおり:

- ヒドロキシベンゾフェノン、3-ヒドロキシベンゾフェノン、4-ヒドロキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシベンゾフェノン、2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノン、3, 4-ジヒドロキシベンゾフェノン、4, 4'-ジヒドロキシベンゾフェノン、2, 3, 4-トリヒドロキシベンゾフェノン、2, 4, 4'-トリヒドロキシベンゾフェノン、2, 2', 4, 4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン、2-アミノベンゾフェノン、3-アミノベンゾフェノン、4-アミノベンゾフェノン、3, 4-ジアミノベンゾフェノン、4, 4'-ジアミノベンゾフェノン、4-(プロモメチル)ベンゾフェノン、2-ベンゾイル安息香酸、3-ベンゾイル安息香酸、4-ベンゾイル安息香酸、4-ベンゾイルクロリド、4-イソシアナトベンゾフェノン、ベンゾフェノン-3, 3', 4, 4'-テトラカルボン酸二無水物、3-プロモ-2', 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-2', 3, 5-トリクロロベンゾフェノン、3-プロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾフェノン、5-プロモ-2'-クロロ-2-ヒドロキシベンゾフェノン、4'-クロロ-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾフェノン、2'5-ジ

40

50

クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾフェノン、5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンゾフェノン、4 - フルオロ - 4' - ヒドロキシベンゾフェノン、2 - アミノ - 4' - ブロモベンゾフェノン、2 - アミノ - 5 - クロロベンゾフェノン、4 - アミノ - 3 - ニトロベンゾフェノン、2' - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルベンゾフェノン、2' - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンゾフェノン、2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンゾフェノン、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾフェノン、2 - アミノ - 4 - メチルベンゾフェノン、ベンゾイン、4, 4' - ジメトキシベンゾイン、4 - クロロベンゾイン、ベンジル 4 - ヒドロキシフェニルケトン、ベンジル 2, 4 - ジヒドロキシフェニルケトン、2 - フェニル - 2', 4', 6' - トリヒドロキシアセトフェノン。モノマーは、アリアルケトン基もしくは他のペンダント基を有する可能性がある。

10

【0012】

コポリマーは、本質的にはNVPおよびアリアルケトンのモノマー単位によって構成されるが、さらなるモノマーによって構成される場合もある。本内容において、大部分という用語は、コポリマー中のNVPのw/wが少なくとも約90%で、残余の10%がアリアルケトンまたは親水性モノマーであることを指す。実施形態には、NVPモノマー単位のw/wが約50%または約60%以上で5%または10%以下のアリアルケトンモノマー単位である水溶性コポリマーを含む。すべての範囲と企図されている明示された範囲内の値を、当業者なら即座に理解するであろう。コポリマーは、0.5%未満のアリアルケトンモノマー単位（例えば、ベンゾフェノン）によって調製することができる。例えば、約0.2%または約0.05%から約0.25%などの、すべての範囲と企図されている明示された範囲内の値を、当業者なら即座に理解するであろう。

20

【0013】

いくつかの実施形態において、水溶性コポリマーは、アリアルケトン（もしくはジアリアルケトン）モノマー単位のが5%w/w未満である。例えば、約1%から約5%、もしくは約0.5%未満などの、すべての範囲と企図されている明示された範囲内の値を、当業者なら即座に理解するであろう。コポリマーの分子量は、例えば、少なくとも100,000である可能性がある。例えば、約100,000から約1,500,000、もしくは、約900,000から約1,200,000などの、すべての範囲と企図されている明示された範囲内の値を、当業者なら即座に理解するであろう。コポリマーの残余部分は、NVP、または10%w/wから99%w/wの範囲を示すNVPで、残余部分は本明細書中に示されているように他のモノマーである可能性がある（例えば、少なくとも60%NVPモノマー単位）。実施形態には、このようなコポリマーで形成されたコーティングを含む。

30

【0014】

コポリマーのモノマーは、遊離基を形成し重合を起こすビニル基を含む活性中心を有する場合がある。活性中心の例は、アクリレート基とメタアクリレート基である。モノマーは、アクリレートとメタアクリレートの誘導体を形成するために、さらに置換基を有する可能性がある。このような置換基の例には、ヒドロキシル基とアルキル基がある。他のモノマーには、したがって、メチルメタアクリレート、エチルメタアクリレート、n-アルキルメタアクリレート、メチルエチルアクリレート、エチルアクリレート、n-アルキルアクリレート、およびヒドロキシエチルメタアクリレートを含む。

40

【0015】

モノマー群は、さらに置換基を有する可能性がある。例には、ポリ（エチレングリコール）基、ポリ（プロピレングリコール）基、ポリ（アルキレンオキシド）基、シリル基、トリメトキシシリル基、スルホン酸基、アンモニウムスルファトエチル基、メチルプロパンスルホン酸基、ポリヘキサニド基、およびクロロヘキシジン基を含む。さらなる例示的な置換基には、硫酸基、サルファベタイン基、ホスホリルコリン基、双性イオン、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルクロイン（MPC）、カルボン酸、ヘパリン、ヘパリンメタアクリレート、アルコール、およびヒドロキシルを含む。さらなるモノマー単位は、米国特許第6,007,833号、第6,849,669号、第7,138,541号、

50

および第7, 459, 489号に開示されており、これらは本明細書において参照することによって全体があらゆる目的で本明細書に組み入れられる。矛盾する場合には、本明細書が優先する。

【0016】

アルキルという用語は、特別の指定が無い限り、直鎖、分鎖、もしくは環状の飽和炭水化物を指し、また特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、3-メチルペンチル、2, 2-ジメチル部率、2, 3-ジメチルブチルを含む。アルキル基は、当業者に公知の技術であり、必要に応じて保護または無保護のいずれかである、ハロゲン原子、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、硫酸塩、ホスホン酸、リン酸塩、またはホスホネートを含むがこれに限定されない適切な群から選択された1つ以上の基と任意で置換することができる。

10

【0017】

これらの様々な基は、置換基によって誘導体化することができる可能性がある。「置換された」基となりうる適切な置換基は、以下を含む。フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなどのハロゲン；シアノ；H、ヒドロキシル基；エステル基；エーテル基；カルバミン酸、オキソ酸基、オキソカーボン基、オキソカルボン酸基、オキソ基、ケトン基；ニトロ；アジド；スルフヒドリル；アセチルなどのようなC₁。アルカノイル基等のアルカノイル；カルボキサミド；1つ以上の不飽和結合を有する基を含むアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基；1つ以上の酸素結合を有するアルコキシ基、フェノキシのようなアリールオキシ；アルキルチオ基；アルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；1つ以上のN原子を有するようなアミノアルキル基；炭素環アリール；フェノキシのようなアリールオキシ；1～3個の別々の環または縮合環を有するアラルキル；1～3個の別々の環または縮合環を有するアラルコキシ；または、例えば1つ以上のN、OもしくはS原子を有する、クマリニル、キノリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリノ、およびピロリジニルなどの1～4個の別々の環または縮合環を有する複素芳香族基、複素環式基、または複素脂環式基。いくつかの実施形態では、置換基はO、S、Se、N、P、Si、Cを含み、2から約150個の原子を有する群を含むことがある。いくつかの実施形態では、例えば原子の数を約150個以下、約100個以下、約50個以下、または20個以下のように、置換基の大きさを制限することは有益である。

20

30

【0018】

いくつかの実施形態では、適切な置換基に、アミン、アミド、アミジウムイオン、アミンイミド、アミンオキシド、アミニウムイオン、アミノニトレン、ニトレン、アミノキサイド、ニトリル、およびニトリルイミドなどこれらおよび他のN含有化合物を含む。他の適切な置換基には、以下および他のS含有化合物を含む。スルホン酸、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファミン酸、スルファン、スルファチド、スルフェンアミド、スルフェン、スルフェン酸、スルフェニウムイオン、スルフェニル基、スルフェリニウムイオン、スルフェニルニトレン、スルフェニルラジカル、硫化物、スルフィリイミン、スルフィミド、スルフィミン、スルファンアミド、スルフィンアミジン、スルフィン、スルフィン酸、スルフィン酸無水物、スルフィンイミン、スルフィニルアミノ、スルホリピド、スルホンアミド、スルホンアミジン、スルホンジイミン、スルホン、スルホン酸、スルホン酸無水物、スルホンアミド、スルホニウム化合物、スルホンフタレイン、スルホニルアミン、スルホキシド、スルホキシイミド、スルホキシイミン、硫黄ジイミド、チオール、チオアセタール、チオアルデヒド、チオアルデヒドS-オキシド、チオ酸無水物、チオカルボン酸、チオシアン酸塩、チオエーテル、チオヘミアセタール、チオケトン、チオケトンS-オキシド、チオラート、およびチオニルアミン。いくつかの実施形態において、適切な置換基には、Rが結合または原子要素を表す、ROH（アルコール）RCOOH（カルボン酸）、RCHO（アルデ

40

50

ヒド)、 $RR'C=O$ (ケトン)、 ROR' (エーテル)、および $RCOOR'$ (エステル)を有するこれらおよび他のO含有化合物を含む。いくつかの実施形態において、適切な置換基には、以下および他のP含有化合物を含む。ホスファン、ホスファニリデン、ホスファチジン酸、ホスファゼン、ホスフィンオキシド、ホスフィン、ホスフィン酸、ホスフィニデン、亜ホスフィン酸、ホスホグリセリド、りん脂質、ホスホン酸、ホスホニトリル、ホスホニウム化合物、ホスホニウムイリド、ホスホノ、ホスホン酸、ホスホルアミド、およびホスホラン。炭素は、置換基を形成するのに有用であり、複素原子構造における炭素数は、例えば、2とn原子がO、P、S、またはNを伴う置換基を形成するのに使用されているとき、1とn-1間である。いくつかの実施形態において、例えば原子の数を約150個未満、約100個未満、約50個未満、または約20個未満のように置換基の大きさを制限することは有益である。

10

【0019】

様々な置換基が意図されているため、本特許請求の範囲に記載されている実施形態の複数の潜在的な組み合わせは、不安定であったり、非現実的でない場合がある。当業者は、本明細書の開示に基づいて、開示された化合物類から適切な安定した化合物を選択できる。したがって、置換基は、当業者によって従来の手法で決定することができる、荷電化合物やラジカル(滴定可能な帯電した基、安定している双性イオン形および全原子価で形式的な不對スピンを有するトリプレットの中性ラジカルを除く)を形成することなく特定の置換された要素に対して得られた適切な原子価であるこれらの置換基に限定される。

【0020】

20

コポリマーは、N-ビニルピロリジノン(NVP)およびアリールケトンペンダント基のモノマーから成る、アリールケトンモノマー単位がランダムにコポリマー上に分布しているコポリマーである。モノマーNVPとモノマーアリールケトンの混合および従来の重合は、このようなコポリマーの合成には効果的ではない。しかし、このようなコポリマーは、本明細書に記載されている手法を用いることで合成できることが発見された。例えば、NVPモノマーの重合開始剤の溶解は、アリールケトンモノマー単位がランダムに分布したコポリマーを調製するのに有用であることが判明した。さらに、アリールケトンモノマーをNVPに溶解するのに有用であることも判明した。しかし、下記の実施例2および4に指摘されているように、所望のコポリマーを調製するのに、上記のアプローチは単独であっても複合であっても、不十分であった。しかし、所望のコポリマーは実施例3および5に示すように、これらの溶液を重合反応中の高分子の溶液に制御された形で加えることにより、作成することができる。こうして形成されたポリマーは水および、時として約1,000,000の分子量を持つその他の水溶液に溶解できる。コポリマーは、薄く、潤滑性および耐久性のあるコーティングといった、予想以上の驚くべき良好な特性を実現することができる。

30

【0021】

より具体的には、4-ベンゾイルフェニルメタクリレート(アリールケトンモノマー単位)が合成され(実施例1)、NVP溶媒に混合された。開始剤はNVP中に溶解され、モノマー単位の混合液に添加された。開始剤は重合を開始したが、ポリ(4-ベンゾイルフェニルメタクリレート)ポリマーが、NVP-CO-アリールケトンコポリマーの代わりに生成された(実施例2)。したがって、このアプローチは、開始剤がNVPに溶解したにもかかわらず成功しなかった。

40

【0022】

これとは対照的に、実施例3においては、開始剤は第1液を形成するためにNVPに溶解され、アリールケトンが第2液のNVPに溶解された。水中にNVPの第3液が調製され、加熱された。第1液は、混合液を作成するために第3液に加えられた。第2液は、混合液にゆっくりと滴下添加された。ポリ(N-ビニル-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリル酸)の水溶性コポリマーが形成された。さらに、約1,000,000を超える高分子量が達成された。

【0023】

50

同様に、実施例 4 は、様々なコンポーネントがNVPに溶解・混合されたにもかかわらず、ポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾフェニルメタクリレート-CO-メトキシポリエチレングリコール550メタクリレート)の形成が成功しなかったことを示す。この例において、コポリマーを形成する代わりに、メトキシポリエチレングリコール550メタクリレートは自己重合した。しかし、実施例 5 では、実施例 3 で記述された手順と類似した処理を行ったにもかかわらず、ポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾフェニルメタクリレート-CO-メトキシポリエチレングリコール550メタクリレート)の形成が成功した。

【0024】

これらのアプローチは、以下の多数の例によって証明されるように、一般にN-ビニルピロリジノン(NVP)とアリールケトンペンダント基を有するモノマーのコポリマーの形成に適している。実施例 3 のポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾフェニルメタクリレート)；実施例 5 のポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾフェニルメタクリレート-CO-メトキシポリエチレングリコール550メタクリレート)；実施例 6 のポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾフェニルメタクリレート-CO-(2-メタクリロイルオキシ)エチルジメチル-(3-スルホプロピル)アンモニウム水酸化物]；実施例 7 のポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾフェニルメタクリレート-CO-(3-メタクリロイルアミノ)プロピルジメチル-(3-スルホプロピル)アンモニウム水酸化物]；実施例 8 のポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾフェニルメタクリレート-CO-2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン)；実施例 9 のポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾフェニルメタクリレート-CO-アンモニウムスルファトエチルメタクリレート)；実施例 10 のポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾフェニルメタクリレート-CO-アクリル酸)；実施例 11 のポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾフェニルメタクリレート-CO-ジメチルアミノエチルメタクリレート)；実施例 12 のポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾフェニルメタクリレート-CO-2-ヒドロキシエチルメタクリレート)および実施例 13 のポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾフェニルメタクリレート-CO-ポリヘキサニドメタクリレート)。さらなる追加の基または置換を含むこれらのコポリマーはおよび誘導体は、コーティングと同様に本発明の実施形態である。アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)は、コポリマーの重合の開始剤であり、当業者に公知の開始剤もまた適当である。

【0025】

本発明の別の実施形態は、本明細書に記載されているとおり、コポリマーからなるコーティングまたは層で、例えばN-ビニルピロリジノンおよびアリールケトンペンダント基を有するモノマーのコポリマーである。当該コポリマーは、潤滑性および耐久性のあるコーティングを形成することができる。実施例 3 は、当該ポリマーの合成について説明する。しかし、同一の前駆物質によって作成されたポリマーは、これらの特性を有さない。実施例 2 のポリマーのコーティング特性は、実施例 3 で形成されたポリマーと比較すると極端に不十分であった(実施例 14 および 15 を参照)。

【0026】

さらに、コポリマーのコーティングは、素晴らしい柔軟性を備え、高い潤滑性であった。摩擦係数は、一定の力をかけられたクランプから試料を移動させるのに必要であった力を、クランプにかけられた力によって除算することにより定義することができる。例えば、400gの力を掛けられたクランプから試料を引き抜くのに必要だった力が100gだった場合、摩擦係数は0.25になる。コポリマーのコーティングに対する摩擦係数は、使用された基板によって異なるが0.5から0.005の範囲であった。コーティングは、コーティングされていない試料と比較して、摩擦係数を約50%から約99.5%低減する。例えば、約60%、約90%、または約80%から約99.5%などの、すべての範囲と企図されている明示された範囲内の値を、当業者なら即座に理解するであろう。

【0027】

本明細書に記載されているとおり、実施形態には共有結合した架橋性ポリマーからなる

親水性で高い柔軟性と耐久性を有するコーティングを含む。高い柔軟性は、基板に塗布された約 $50\text{ }\mu\text{m}$ から $200\text{ }\mu\text{m}$ 厚さのコーティングに裸眼で視認できるひびがないことを意味する。接触角は、液体 / 蒸気界面が固体表面に接する角度であり、より低い接触角はより高い親水性（湿潤）表面を表す。本発明で被覆された表面と水の典型的な接触角は、約 0° から約 30° の間である。例えば、約 0.1° から約 20° などの、すべての範囲と企図されている明示された範囲内の値を、当業者なら即座に理解するであろう。

【0028】

耐久性は、被覆された基板を染色してから、被覆された物品を湿式摩擦試験にかけることによって評価することができる。例えば、湿らせた被覆された物品を親指と人差し指に挟んで、少なくとも 20 サイクルにわたって力をいれてこする。染料が剥げない場合、もしくはコーティングが類似の度合いで再度染まる場合、コーティングは耐久性試験に合格する。染料が剥げて再び染まらない場合は、コーティングは十分に結合しておらず、（実施例 14 のように）基板から剥離する。

【0029】

コーティング剤は、基板上に形成される。基板は一般にコーティング剤を付着できる表面を示し、基板表面が最上層となる複数の層からなる可能性がある。基板表面は、コーティング剤を塗布するために表面の準備処理を行うことができる。表面の準備処理を行う前に、必要に応じて表面の洗浄および / または平滑化を行うことができる。適切な基板表面には、すべての適正な材料を含む。特に対象となる基板には、例えば、ステンレス鋼、金属、ニチノール、エンジニアリングポリマー、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエーテルブロックアミド、無機材料、ポリマー基板、有機ポリマーなどの基板の表面および / または層の全体の複合体および組み合わせを含む。基板は、例えば血液に曝される表面および / または一時的もしくは永続的に体内で使用されるような、医療デバイスの表面である可能性がある。このような医療デバイスの例には、ステント、ガイドワイヤ、ペースメーカーリード、カテーテル、医療用バルーン、経鼻胃チューブ、PICCライン、気管内チューブが挙げられる。カテーテルは、例えば、導尿カテーテル、輸液用カテーテル、およびドレナージカテーテルである可能性がある。

本明細書で使用される医療デバイスという用語は広汎で、例えば、診断を目的とした生体試料に曝される表面などの医療診断デバイスを含む。

【0030】

概して、すべての適切なコーティング処理を、基板にコポリマーを提供するために使用することができる。適切なコーティングのアプローチには、例えば、スピンコーティング法、スプレーコーティング法、ディップコーティング法、塗装、鋳造を含むことができる。アリアルケトン は、共有結合の架橋したマトリックスを形成するためにコポリマーの架橋を促進するコポリマーが基板上に現れた後に活性化することができる。光ベースのアクティベーションや、熱などの適切な手段を用いることができる。コーティング剤は、コーティング処理における高い制御を実現するために、複数のコーティング工程に適用することができる。例えば、スピンコーティングを複数行うことによって、最終的に所望のコーティング厚を得ることができる。以下に記される熱処理は、コーティングの各工程後や複数の工程が終了した後に適用することができる。コーティング処理中のコポリマーの溶媒は、水性やアルコール性、またはこれらの混合であってもよい。アルコールの例には、メタノール、エタノール、および 2-プロパノールを含む。さらに溶媒は、水、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、およびジクロロメタンである。本方法には、溶媒の蒸発と、約 15°C から約 80°C の温度範囲での乾燥を含む。すべての範囲と企図されている明示された範囲内の値を、当業者なら即座に理解するであろう。溶媒は、水性である可能性があり、この用語は、溶媒が少なくとも $10\text{ }\% \text{ v/v}$ 水で、溶媒の残余部分が水と混和していることを意味する。溶媒は、大部分が水および / またはアルコールからなる。大部分という用語は、ここでは少なくとも $90\text{ }\% \text{ v/v}$ 水もしくはアルコールである溶媒の液相を意味し、液相のバランスは実質的にコーティング処理に関与しない。

【0031】

コーティング厚は、一般に選択したコーティング処理に関連して変化する。いくつかの実施形態では、コーティング剤は平均して約1 μm から約1mmの厚さを有する。例えば、約10 μm から約200 μm 、または約5 μm から約20 μm などの、すべての範囲と企図されている明示された範囲内の値を、当業者なら即座に理解するであろう。

【0032】

N-ビニルピロリジノン(NVP)およびアリアルケトンペンダント基を備えるモノマーのコポリマーは、ポリウレタン(実施例15および16)、ポリエーテルブロックポリマー(実施例17)、ポリアミド(実施例18)、およびステンレス鋼(実施例19)を含む、様々な基板上に効果的なコーティングを形成する。コーティングは優れた品質で、柔軟性、耐久性、潤滑性および親水性であった。

10

【実施例1】

【0033】

4-ベンゾイルフェニルメタクリレートの合成

【0034】

磁気攪拌棒と添加ロートを備えた100mLの丸底フラスコに4-ヒドロキシベンゾフェノン(1g、5.04mmol)と CH_2Cl_2 を加えた。混合物を0℃まで冷却し、塩化メタクリロイル(0.39mL、4.04mmol)を一度に添加した。30分後、トリチルアミン(0.7mL、5.04mmol)を CH_2Cl_2 (10mL)に溶解し、30分かけて滴下した。反応混合物を0℃でさらに1時間、その後室温で3時間攪拌した。その後、有機混合物を0.1%NaOH(3X100mL)と水(5X100mL)で洗浄した。この有機層を MgSO_4 上で乾燥し、粗生成物を得るために真空下で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(100% CH_2Cl_2)によって精製し、白色固体の化合物を得た(収率75%、1g)。

20

【実施例2】

【0035】

ポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート)の合成の失敗

【0036】

本実施例は、前駆物質の混合物の組み合わせがポリ(N-ビニル-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート)の合成を実現しなかったことを示す。本実施例では、様々な前駆物質の反応性比の結果として、多様なポリマー混合物が生成された。本実施例では、ポリ(4-ベンゾイルフェニルメタクリレート)が証拠として、得られた沈殿物によって生成された。

30

【0037】

磁気攪拌棒を備えた250mLの三角フラスコに、N-ビニル-2-ピロリジノン(NVP)(30g)、4-ベンゾイルフェニルメタクリレート(0.1g)と脱イオン水(70mL)を加えた。混合物は、70℃に加熱して N_2 で20分間パージした。その後、重合を開始するためにアゾビスイソブチロニトリル(AIBN)(0.1gをNVP中に溶解したもの、2mL)が一度に添加された。約5分後、溶液が白濁し不溶性の沈殿物が形成され、溶液からポリ(4-ベンゾイルフェニルメタクリレート)が析出された。

40

【実施例3】

【0038】

ポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート)の合成

【0039】

磁気攪拌棒を備えた250mLの三角フラスコに、NVP(30g)と脱イオン水(70mL)を加えた。混合物は、70℃に加熱して N_2 で20分間パージした。その後、AIBN(0.1gをNVP中に溶解したもの、2mL)が一度に添加された。AIBNの添加から約8分後に、4-ベンゾイルフェニルメタクリレート(0.1gをNVP中に溶解したもの、2mL)を10分間にわたって滴下添加した。1時間にわたって重合を行った後、粘性混合物

50

を室温まで冷却し、水（150 mL）中に溶解した。得られたポリマー溶液は透明で、ポリ（4-ベンゾイルフェニルメタクリレート）の沈殿はみられなかった。ポリマー溶液は水（10 L）に対して16時間にわたって透析され、その後乾燥凍結され、表題の白色固形のポリマーを得た（生成量32 g）。PL-AQUAGEL-OH 40およびPL-AQUAGEL-OH 50カラム（300×7.5 mm）を装備したPerkin-Elmerシリーズ200GPCシステム、PL-AQUAGEL-OH 5 μmガードカラムと屈折率（RI）検出器を用いて、白色固形の化合物に対してゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）が行われた。50 μLの試料注入を行った水中の NaN_3 0.02%、30 1.0 mL / 分流量からなる移動相を用いて、ポリ（エチレンオキサイド）/ポリ（エチレングリコール）基準（Varian, Inc）に関して分子量が狭いことが判明した。通常、1,000,000 g mol^{-1} 範囲の分子量が測定された。

10

【実施例4】

【0040】

ポリ（N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート-CO-メトキシポリエチレングリコール550メタクリレート）の合成の失敗

【0041】

磁気攪拌棒を備えた250 mLの三角フラスコに、NVP（27 g）、メトキシポリエチレングリコール550メタクリレート（MPEG550メタクリレート）（6 g）と脱イオン水（100 mL）を加えた。混合物は、70 に加熱して N_2 で20分間パージした。その後、重合を開始するためにAIBN（0.1 gをNVP中に溶解したもの、2 mL）が一度に添加された。溶液は5分以内に粘性となり、8分以内にゲル状になったため、4-ベンゾイルフェニルメタクリレートを添加することができなかった。脱イオン水（150 mL）を追加することで反応が停止した。ゲル化したポリマーは水（10 L）に対して16時間にわたって透析され、その後乾燥凍結され、5 gの生成物を得た。ポリマー生成物は水、エタノール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドおよびこれらの混合物に対して不溶性であり、架橋した生成物が得られたことを示した。MPEG550メタクリレートはホモポリマーを有し、モノマーに残留した架橋剤の存在によって、不溶性の架橋ゲルを形成したことが明らかである。

20

【0042】

ポリマーは、Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR分光計を用いた赤外分光法により、その特徴が明らかにされた。試料は、薄膜として記録された。1650 cm^{-1} 周辺でのC=O（アミド）吸収がなかったことは、NVPがポリマーに組み込まれなかったことを示した。

30

【実施例5】

【0043】

ポリ（N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート-CO-メトキシポリエチレングリコール550メタクリレート）の合成

【0044】

磁気攪拌棒を備えた250 mLの三角フラスコに、NVP（27 g）、と脱イオン水（100 mL）を加えた。混合物は、70 に加熱して N_2 で20分間パージした。その後、AIBN（0.1 gをNVP中に溶解したもの、2 mL）が一度に添加された。AIBNの添加から約8分後に、4-ベンゾイルフェニルメタクリレート（0.1 gをNVP中に溶解したもの、2 mL）を10分間にわたって滴下添加した。そして、MPEG550メタクリレート（6 g）を含む4-ベンゾイルフェニルメタクリレート（0.03 g）（NVP中に溶解、1 mL）を10分間にわたって滴下添加した。モノマーがホモポリマー化やゲルを形成する架橋化がないように、添加するMPEG550メタクリレートのレートおよびタイミングを注意深く制御した。反応温度を70-75 に維持し、1時間にわたって重合を行った。その後、水（150 mL）を加えることにより、反応を停止した。ポリマー溶液は水（10 L）に対して16時間にわたって透析され、その後乾燥凍結され、表題の白色固形のポリマーを得た（生成量30 g）。

40

50

【0045】

白色固体のFT-IR分析は、ポリマーNVPのC=O（アミド）に起因する1650 cm^{-1} 周辺での強い吸収の存在を明らかにした。1100 cm^{-1} 周辺での吸収は、ポリエチレングリコールユニットの存在の証拠を示した。

【実施例6】

【0046】

10

ポリ[N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート-CO-(2-メタクリロイルオキシ)エチルジメチル-(3-スルホプロピル)アンモニウム水酸化物]の合成

【0047】

モノマーの2-(メタクリロイルオキシ)エチルジメチル-(3-スルホプロピル)アンモニウム水酸化物(MEDSAH)は、MEDSAH(6g)が4-ベンゾイルフェニルメタクリレート(0.03g)(NVP中に溶解、1mL)を含む水(10mL)に溶解されたことを除き、実施例5に記載された手順にしたがって、NVPと4-ベンゾイルフェニルメタクリレートと重合された。表題のポリマーの生成量は29gであった。

【0048】

20

白色固体のFT-IR分析は、MEDSAHからの1200 cm^{-1} 周辺および1000 cm^{-1} 周辺でのSOの吸収と、ポリマーNVPのC=O（アミド）に起因する1650 cm^{-1} 周辺での強い吸収の存在を明らかにした。

【実施例7】

【0049】

ポリ[N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート-CO-(3-メタクリロイルアミノ)プロピルジメチル-(3-スルホプロピル)アンモニウム水酸化物]の合成

【0050】

モノマーの3-(メタクリロイルアミノ)プロピルジメチル-(3-スルホプロピル)アンモニウム水酸化物(MPDSAH)は実施例6に記載された手順にしたがって、NVPと4-ベンゾイルフェニルメタクリレートと重合された。表題のポリマーの生成量は29gだった。

30

【0051】

白色固体のFT-IR分析は、MPDSAHからの1200 cm^{-1} 周辺および1000 cm^{-1} 周辺でのS=Oの吸収と、ポリマーNVPのC=O（アミド）に起因する1650 cm^{-1} 周辺での強い吸収の存在を明らかにした。

【実施例8】

【0052】

ポリ(N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート-CO-2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン)の合成

40

【0053】

モノマーの2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)は実施例6に記載された手順にしたがって、NVPと4-ベンゾイルフェニルメタクリレートと重合された。表題のポリマーの生成量は25gだった。

【0054】

白色固体のFT-IR分析は、MPCのリン酸群に起因する950, 1080, および1260 cm^{-1} 周辺における吸収と、ポリマーNVPのC=O（アミド）に起因する1650 cm^{-1} 周辺での強い吸収の存在を明らかにした。

【実施例9】

50

【 0 0 5 5 】

ポリ (N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート-CO-アンモニウムスルファトエチルメタクリレート) の合成

【 0 0 5 6 】

アンモニウムスルファトエチルメタクリレート (SEM) は実施例 6 に記載された手順にしたがって、NVP と 4-ベンゾイルフェニルメタクリレートと重合された。表題のポリマーの生成量は 28 g だった。

【実施例 10】

【 0 0 5 7 】

ポリ (N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート-CO-アクリル酸) の合成

10

【 0 0 5 8 】

アクリル酸 (ナトリウム塩) は実施例 6 に記載された手順にしたがって、NVP と 4-ベンゾイルフェニルメタクリレートと重合された。重合後、遊離酸を形成するために pH は ~ 3 まで下げられた。表題のポリマーの生成量は 26 g であった。

【実施例 11】

【 0 0 5 9 】

ポリ (N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート-CO-ジメチルアミノエチルメタクリレート) の合成

20

【 0 0 6 0 】

ジメチルアミノエチルメタクリレートは実施例 5 に記載された手順にしたがって、NVP と 4-ベンゾイルフェニルメタクリレートと重合された。表題のポリマーの生成量は 29 g だった。

【実施例 12】

【 0 0 6 1 】

ポリ (N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート-CO-2-ヒドロキシエチルメタクリレート) の合成

【 0 0 6 2 】

2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) は実施例 5 に記載された手順にしたがって、NVP と 4-ベンゾイルフェニルメタクリレートと重合された。表題のポリマーの生成量は 30 g だった。

30

【実施例 13】

【 0 0 6 3 】

ポリ (N-ビニル-2-ピロリジノン-CO-4-ベンゾイルフェニルメタクリレート-CO-ポリヘキサニドメタクリレート) の合成

【 0 0 6 4 】

ポリヘキサニドメタクリレートは実施例 6 に記載された手順にしたがって、NVP と 4-ベンゾイルフェニルメタクリレートと重合された。表題のポリマーの生成量は 23 g だった。

【実施例 14】

40

【 0 0 6 5 】

実施例 2 で得たポリマーによるポリ (ウレタン) チューブのコーティング

【 0 0 6 6 】

実施例 2 で調製されたポリマーは、イソプロピルアルコール (IPA) / 水の混合液に、最終的なポリマー濃度が 3 % w / v になるように溶解された。清浄なポリ (ウレタン) チューブをコーティング溶液に約 30 秒間浸漬した。その後、チューブをゆっくりと溶液から取り出し、少なくとも 10 分間室温で乾燥させた。乾燥後、コーティングされたポリ (ウレタン) チューブは UVAS POT 1000 UV ランプに 3 分間曝された。水へ曝露すると、コーティングは簡単に表面から剥離し、化学架橋が発生しなかったことを示した。

【実施例 15】

50

【 0 0 6 7 】

実施例 3 で得たコポリマーによるポリ（ウレタン）チューブのコーティング

【 0 0 6 8 】

実施例 3 で調製されたコポリマーは、IPA / 水の混合液に、最終的なポリマー濃度が 3 % w / v になるように溶解された。清浄なポリ（ウレタン）チューブをコーティング溶液に約 30 秒間浸漬した。その後、チューブをゆっくりと溶液から取り出し、少なくとも 10 分間室温で乾燥させた。乾燥後、コーティングされたポリ（ウレタン）チューブは、水に曝露されたときに高い潤滑性を持つ、薄く、耐久性のある架橋したコーティングを得るために、UVASPOT 1000 UVランプに 3 分間曝された。

【 実施例 16 】

【 0 0 6 9 】

実施例 5 で得たコポリマーによる ポリ（ウレタン） チューブのコーティング

【 0 0 7 0 】

実施例 5 で調製されたコポリマーは、IPA / 水の混合液に、最終的なポリマー濃度が 3 % w / v になるように溶解された。清浄なポリ（ウレタン）チューブをコーティング溶液に約 30 秒間浸漬した。その後、チューブをゆっくりと溶液から取り出し、少なくとも 10 分間室温で乾燥させた。乾燥後、コーティングされたポリ（ウレタン）チューブは、水に曝露されたときに高い潤滑性を持つ、薄く、耐久性のある架橋したコーティングを得るために、UVASPOT 1000 UVランプに 3 分間曝された。このコーティングは、素晴らしい柔軟性も示した。

【 実施例 17 】

【 0 0 7 1 】

実施例 5 で得たコポリマーによる P E B A X チューブのコーティング

【 0 0 7 2 】

実施例 5 で調製されたコポリマーは、IPA / 水の混合液に、最終的なポリマー濃度が 3 % w / v になるように溶解された。清浄な P E B A X チューブをコーティング溶液に約 30 秒間浸漬した。その後、チューブをゆっくりと溶液から取り出し、少なくとも 10 分間室温で乾燥させた。乾燥後、コーティングされた P E B A X チューブは、水に曝露されたときに高い潤滑性を持つ、薄く、耐久性のある架橋したコーティングを得るために、UV ASPOT 1000 UVランプに 3 分間曝された。このコーティングは、素晴らしい柔軟性も示した。P E B A X は、アルコールで終端するポリエーテル（P T M G、P E G）を有するカルボン酸ポリアミド（P A 6、P A 1 1、P A 1 2）の重縮合によって得られたブロックコポリマーの商標名である。

【 実施例 18 】

【 0 0 7 3 】

実施例 5 で得たコポリマーによる ポリ（アミド） チューブのコーティング

【 0 0 7 4 】

実施例 5 で調製されたコポリマーは、IPA / 水の混合液に、最終的なポリマー濃度が 3 % w / v になるように溶解された。清浄なポリ（アミド）チューブをコーティング溶液に約 30 秒間浸漬した。その後、チューブをゆっくりと溶液から取り出し、少なくとも 10 分間室温で乾燥させた。乾燥後、コーティングされたポリ（アミド）チューブは、水に曝露されたときに高い潤滑性を持つ、薄く、耐久性のある架橋したコーティングを得るために、UVASPOT 1000 UVランプに 3 分間曝された。このコーティングは、素晴らしい柔軟性も示した。

【 実施例 19 】

【 0 0 7 5 】

実施例 5 で得たコポリマーによるステンレス鋼のガイドワイヤのコーティング

【 0 0 7 6 】

DYNAPOL 登録商標 L 4 9 0 などの市販されているポリエステルをまず 3 % w / v 濃度で T H F に溶解した。清浄なステンレス鋼のガイドワイヤを溶液に約 30 秒間浸漬した。その

10

20

30

40

50

後、ステンレス鋼のガイドワイヤをゆっくりと溶液から取り出し、60のオープンで30分間乾燥させて、ポリエステルでコーティングされたガイドワイヤを得た。

【0077】

実施例5で調製されたコポリマーは、IPA/水の混合液に、最終的なポリマー濃度が3%w/vになるように溶解された。ポリエステルでコーティングされたガイドワイヤをコーティング溶液に約30秒間浸漬した。その後、チューブをゆっくりと溶液から取り出し、少なくとも10分間室温で乾燥させた。乾燥後、コーティングされたガイドワイヤは、水に曝露されたときに高い潤滑性を持つ、薄く、耐久性のある架橋したコーティングを得るために、UVASPOT 1000 UVランプに3分間曝された。このコーティングは、素晴らしい柔軟性も示した。

10

【0078】

さらなる開示

上記実施形態は例示的なものであり、限定的でないことが意図される。さらなる実施形態は、特許請求の範囲の範囲内である。本発明は特定の実施形態を参照して説明してきたが、形式および詳細において、本発明の精神および範囲から逸脱することなく変更を加え得ることを、当業者は理解するであろう。上述の文書を引用することによるいずれの包含も、本明細書の明確な開示事項に反する事項を包含しないように限定される。

【0079】

光反応前のコポリマーがN-ビニルピロリジノンとジアリールケトンビニルモノマーからなる複数のモノマーによって重合され、100,000を超える平均分子重量を有し、少なくとも60%の重量がN-ビニルピロリジノンからなり、5%未満の重量がジアリールケトンのペンダント基を備えるジアリールケトンモノマーからなり、ジアリールケトンがランダムに分布する、コポリマー上のジアリールケトンペンダントの光開始による共有結合の架橋コポリマーを備える親水性レイヤーを含む医療デバイスのコーティング。

20

【0080】

N-ビニルピロリジノンモノマーおよびジアリールケトンビニルモノマーを備えるモノマーから重合されたコポリマーで、コポリマーが100,000を超える平均分子重量を有し、少なくとも60%の重量がN-ビニルピロリジノンからなり、5%未満の重量がジアリールケトンのペンダント基を備えるジアリールケトンモノマーからなり、ジアリールケトンがランダムに分布するコポリマーを有する、ポリマーの孤立集合。

30

【0081】

医療デバイスが、100,000を超える平均分子重量を有し、少なくとも60%の重量がN-ビニルピロリジノンからなり、5%未満の重量がジアリールケトンのペンダント基を備えるジアリールケトンモノマーからなり、ジアリールケトンがランダムに分布し、紫外線源がベンゾフェノンを活性化させ共有結合した架橋層を医療デバイスの表面に作成するために架橋を形成するコポリマーに曝される、医療デバイスのコーティング方法。

【0082】

水溶液にN-ビニルピロリジノン溶液を調製し、N-ビニルピロリジノンに溶解した遊離基重合開始剤を溶液に添加し、N-ビニルピロリジノンに溶解したアリールケトンビニルモノマーを溶液に添加し、さらにN-ビニルピロリジノンおよびジアリールケトンのランダムコポリマーを形成するためにモノマーの重合を行う、コポリマーを作成する手順。

40

【0083】

親水性モノマー単位とアリールおよび/またはジアリールケトンモノマー単位、およびポリエチレンバックボーンにおいて、コポリマーが100,000を超える平均分子重量を有し、少なくとも60%の重量が親水性モノマー単位からなり、5%未満の重量がジアリールケトンモノマー単位からなり、ジアリールケトンモノマー単位がコポリマーのポリエチレンバックボーンに沿ってランダムに分布するポリマー。

【0084】

水溶液中に親水性モノマー溶液を調製し、親水性モノマーに溶解した遊離基重合開始剤を溶液に添加し、親水性モノマーに溶解したジアリールケトンモノマーを溶液に添加し、

50

さらに親水性モノマーおよびジアリールケトンのランダムコポリマーを形成するためにモノマーの重合を行う、コポリマーを作成する手順。

【0085】

コポリマーが親水性モノマー単位とジアリールケトンビニルモノマー単位からなり、100,000を超える平均分子重量を有し、少なくとも60%の重量が親水性モノマー単位からなり、5%未満の重量がジアリールケトンのペンダント基を備えるジアリールケトンモノマー単位からなり、ジアリールケトンがポリエチレンバックボーンに沿ってランダムに分布する、コポリマー上のジアリールケトンペンダントによって共有結合で架橋したポリエチレンコポリマーからなる医療デバイスの親水性コーティング。

【0086】

医療デバイスが、100,000を超える平均分子重量を有し、少なくとも60%の重量がN-ビニルピロリジノンからなり、5%未満の重量がジアリールケトンモノマーからなり、ジアリールケトンがコポリマーにランダムに分布し、コポリマー中のジアリールケトンを活性化させ共有結合した架橋層を医療デバイスの表面に作成するために架橋を形成するコポリマーに曝される、医療デバイスのコーティング方法。

【0087】

本明細書に記載されたコポリマーまたはコーティングからなる医療デバイス。医療デバイスには、本明細書に記載された医療デバイスを含む。

本明細書に記載の方法、コポリマー、コーティング、または手順においては、以下の少なくとも1つを含む。(i)コポリマーのコーティングは、約0.2未満の摩擦係数または50%を超える摩擦係数を低減する。すべての範囲と企図されている明示された範囲内の値を、当業者なら即座に理解するであろう。(ii)ジアリールケトンはベンゾフェノンである。(iii)ジアリールケトンモノマーはメタクリレート基やアクリレート基を有する。(iv)コポリマーのジアリールケトンは、以下の群から選択される；2-ヒドロキシベンゾフェノン、3-ヒドロキシベンゾフェノン、4-ヒドロキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシベンゾフェノン、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、3,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン、2,3,4-トリヒドロキシベンゾフェノン、2,4,4'-トリヒドロキシベンゾフェノン、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン、2-アミノベンゾフェノン、3-アミノベンゾフェノン、4-アミノベンゾフェノン、3,4-ジアミノベンゾフェノン、4,4'-ジアミノベンゾフェノン、4-(プロモメチル)ベンゾフェノン、2-ベンゾイル安息香酸、3-ベンゾイル安息香酸、4-ベンゾイル安息香酸、4-ベンゾイルクロリド、4-イソシアナトベンゾフェノン、ベンゾフェノン-3,3',4,4'-テトラカルボン酸二無水物、3-プロモ-2',5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-2',3,5-トリクロロベンゾフェノン、3-プロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾフェノン、5-プロモ-2'-クロロ-2-ヒドロキシベンゾフェノン、4'-クロロ-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾフェノン、2'5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾフェノン、5-プロモ-2-ヒドロキシベンゾフェノン、4-フルオロ-4'-ヒドロキシベンゾフェノン、2-アミノ-4'-プロモベンゾフェノン、2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン、4-アミノ-3-ニトロベンゾフェノン、2'-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾフェノン、2'-クロロ-2-ヒドロキシ-5-メチルベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-5-メチルベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-アミノ-4-メチルベンゾフェノン、ベンゾイン、4,4'-ジメトキシベンゾイン、4-クロロベンゾイン、ベンジル4-ヒドロキシフェニルケトン、ベンジル2,4-ジヒドロキシフェニルケトン、2-フェニル-2',4',6'-トリヒドロキシアセトフェノン。(v)ジアリールケトンモノマーはアクリレート基、メタクリレート基、およびメチルメタクリレート基からなる群から選択された重合性基を含む。(vi)複数のモノマーは、さらに以下の群から選択された1つ以上のモノマーを含む；ポリ(エチレングリコール)メタクリレート、ポリ(プロピレングリコール)メタクリレート、ポリ(エチレングリコール)メチルエーテルメタクリレート、

10

20

30

40

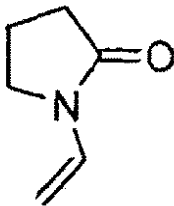
50

ポリ(エチレングリコール)エチルエーテルメタクリレート、3-トリメトキシシリルプロピルメタクリレート、ビニルスルホン酸(ナトリウム塩)、アンモニウムスルファトエチルメタクリレート、2-アクリロイルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸モノマー、[2-(メタクリロイルオキシ)エチル]ジメチル-(3-スルホプロピル)アンモニウム水酸化物(MEDSAH)、[3-(メタクリロイルアミノ)プロピル]ジメチル-(3-スルホプロピル)アンモニウム水酸化物(MPDSAH)、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルクロイン(MPC)、アクリル酸(ナトリウム塩)、ジメチルアミノエチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)、ポリヘキサニドメタクリレートとクロルヘキシジンメタクリレート。(Vii)複数のモノマーは、さらにポリエチレングリコールペンダント基を有する。(viii)複数のモノマーは、さらにスルホン酸基で終端するペンダント基を含むモノマーを有する。(ix)複数のモノマーは、さらにシリルペンダント基を有するモノマーを含む。(x)請求項1に記載の複数のモノマーは、さらに双性イオン基を有するモノマーを含む。(xi)複数のモノマーは、さらにヒドロキシル基を有する。(xii)光開始される前のコポリマーは、その大部分がN-ビニルピロリジノンおよびジアリールケトンモノマーの重合生成物からなる。

10

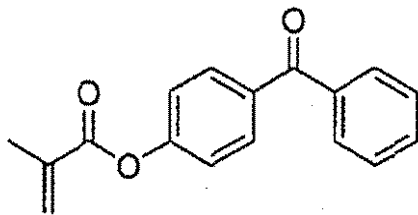
【図1A】

N-ビニルピロリジノン

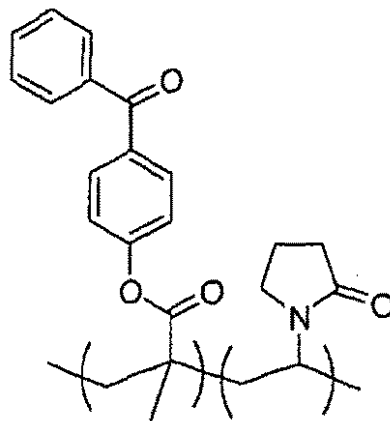


【図1B】

4-ベンゾイルフェニルメタクリレート



【図1C】



フロントページの続き

(72)発明者 シヴパル・エス・サンデュ

英国アールジー 6・6 ビーゼット、パークシャー、レディング、ホワイトナイツ・ロード、アーリー・ゲイト、ユニバーシティ・オブ・レディング、サイエンス・アンド・テクノロジー・センター、バイオインタラクションズ・リミテッド内

(72)発明者 アラン・ローズ

英国アールジー 6・6 ビーゼット、パークシャー、レディング、ホワイトナイツ・ロード、アーリー・ゲイト、ユニバーシティ・オブ・レディング、サイエンス・アンド・テクノロジー・センター、バイオインタラクションズ・リミテッド内

(72)発明者 サイモン・ジョン・オニス

英国アールジー 6・6 ビーゼット、パークシャー、レディング、ホワイトナイツ・ロード、アーリー・ゲイト、ユニバーシティ・オブ・レディング、サイエンス・アンド・テクノロジー・センター、バイオインタラクションズ・リミテッド内

審査官 近藤 政克

(56)参考文献 特表 2005 - 518827 (JP, A)

特表 2002 - 506688 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 L 29 / 00

A 61 L 31 / 00

C 08 L 29 / 12

C 08 L 39 / 06

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)