

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7078857号

(P7078857)

(45)発行日 令和4年6月1日(2022.6.1)

(24)登録日 令和4年5月24日(2022.5.24)

(51)国際特許分類

F I

|                |                        |         |       |       |
|----------------|------------------------|---------|-------|-------|
| <b>B 3 2 B</b> | <b>3/30 (2006.01)</b>  | B 3 2 B | 3/30  |       |
| <b>A 6 1 F</b> | <b>2/06 (2013.01)</b>  | A 6 1 F | 2/06  |       |
| <b>A 6 1 M</b> | <b>1/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 M | 1/00  | 1 6 0 |
| <b>A 6 1 M</b> | <b>1/18 (2006.01)</b>  | A 6 1 M | 1/18  | 5 0 0 |
| <b>A 6 1 M</b> | <b>25/00 (2006.01)</b> | A 6 1 M | 25/00 | 5 0 0 |

請求項の数 13 (全31頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-542352(P2019-542352)

(86)(22)出願日 平成29年10月18日(2017.10.18)

(65)公表番号 特表2020-503197(P2020-503197  
A)

(43)公表日 令和2年1月30日(2020.1.30)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/057111

(87)国際公開番号 WO2018/075595

(87)国際公開日 平成30年4月26日(2018.4.26)

審査請求日 令和2年10月16日(2020.10.16)

(31)優先権主張番号 62/409,645

(32)優先日 平成28年10月18日(2016.10.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 506147560

ユニバーシティ オブ ピッツバーグ - オ  
ブ ザ コモンウェルス システム オブ  
ハイヤー エデュケーションUNIVERSITY OF PITTS  
BURGH OF THE COMMON  
WEALTH SYSTEM OF HI  
GHER EDUCATIONアメリカ合衆国 1 5 2 6 0 ペンシルベ  
ニア, ピッツバーグ サッカレー アベニ  
ュー 1 3 0, ガードナー スティール  
カンファレンス センター ファーストフ  
ロア

(73)特許権者 518346498

ユービーエムシー

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 接触するデバイス界面における付着の調整：表面ファウリングを最小化するための幾何学的ツール

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

第一材料から構成される第一層と、

第二材料から構成される第二層と、

可逆的なトポグラフィと、

を含むアンチファウリング複合材であって、

前記可逆的なトポグラフィは、前記第一層によって呈されるベース表面トポグラフィであって、スムーズな表面を含むベ  
ース表面トポグラフィと、1又は複数のしわ又は波を含んでおり、前記第一層によって呈される1又は複数の異なる  
表面トポグラフィと、を含んでおり、前記第二層に対する前記第一層の弾性係数比は約3：1～約10，00，000：1であ  
り、前記複合材に歪みを加えることと前記歪みを解放することとを繰り返すことで、前記第一  
層は、前記ベース表面トポグラフィと前記1又は複数の異なる表面トポグラフィとの間で  
循環するように構成されている、アンチファウリング複合材。

【請求項2】

前記第一材料は、金属、セラミック、プラスチック、エラストマ、架橋ポリマ、並びにそ  
れらの混合物及び配合物から成る群から選択される、請求項1に記載の複合材。

## 【請求項 3】

前記第一材料は、ポリエステル、ポリオレフィン、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、ポリエチレンテレフタレート、ポリジメチルシロキサン、エポキシ、架橋ポリエステル、シアノアクリレート、並びにそれらの混合物及び配合物から成る群から選択される、請求項 2 に記載の複合材。

## 【請求項 4】

前記第二材料は、天然ゴム、合成ゴム、フルオロエラストマ、シリコンゴム、シリコーンゲル、熱可塑性ポリウレタンエラストマ、熱可塑性ポリオレフィンエラストマ、熱可塑性加硫物、アクリルエラストマ、並びにそれらの混合物及び配合物から成る群から選択される、請求項 1 に記載の複合材。

10

## 【請求項 5】

前記複合材は、単層、二層、及び多層から成る群から選択される構成を有する、請求項 1 に記載の複合材。

## 【請求項 6】

前記構成の一つ以上の層は連続していない、請求項 5 に記載の複合材。

## 【請求項 7】

前記複合材は、管状又はシェル状である、請求項 1 に記載の複合材。

## 【請求項 8】

ベース表面トポグラフィと 1 又は複数の異なる表面トポグラフィとの間で循環するようにアンチファウリング表面を動作させる方法において、

20

第一材料から構成される第一層を選択する工程と、

第二材料から構成される第二層を選択する工程と、

を含んでおり、前記第二層に対する前記第一層の弾性係数比は約 3 : 1 ~ 約 10,000,000 : 1 である、複合材を形成する工程と、

前記第二層を前記第一層に接続する工程と、

前記アンチファウリング表面がスムーズな表面を含むトポグラフィを前記ベース表面トポグラフィとして前記第一層に与える工程と、

前記アンチファウリング表面が前記 1 又は複数のしわ又は波を含むように前記 1 又は複数の異なる表面トポグラフィを前記第一層に与える工程と、

前記複合材に歪みを加えることと前記歪みを解放することとを繰り返すことで、前記ベース表面トポグラフィと前記 1 又は複数の異なる表面トポグラフィとの間で前記アンチファウリング表面を循環させる工程と、

30

を含む、方法。

## 【請求項 9】

前記アンチファウリング表面への血栓形成が低減又は防止される、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記アンチファウリング表面への血小板の付着が抑制される、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記アンチファウリング表面を循環させる工程は、前記アンチファウリング表面を活性化させる工程と、前記アンチファウリング表面の不安定性を生じさせる工程と、前記アンチファウリング表面の波長を制御する工程と、前記ベース表面トポグラフィに戻す又は 1 又は複数の異なる表面トポグラフィに変形させる工程とを含む、請求項 8 に記載の方法。

40

## 【請求項 12】

歪みは、下記の式 (1) :

## 【数 24】

$$\epsilon^h = f(P, E, L_1, L_2, \dots) \quad (1)$$

50

によって決定され、ここで  $h$  は歪みであり、 $P$  は圧力であり、 $E$  は弾性係数であり、 $L_1$ 、 $L_2$  はシステムの関連幾何学パラメータである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

前記ベストポグラフィと前記 1 又は複数の異なるトポグラフィの循環の最適化が、下記の式 (2) :

【数 25】

$$g(\kappa) = 1 - f(\kappa) = 1 - \kappa_c / \Delta \kappa \sim 1 - (\ell_{ec} \Delta \kappa)^{-1} \quad (2)$$

10

に従って行われ、ここで  $\kappa$  は曲率であり、 $\Delta \kappa$  は曲率の変化であり、 $\kappa_c$  は限界曲率であり、 $g(\kappa)$  は表面更新度である、請求項 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

< 関連出願の相互参照 >

本願は、2016年10月18日出願の「TUNING ADHESION AT CONTACTING DEVICE INTERFACES: GEOMETRIC TOOLS FOR MINIMIZING SURFACE FOULING」と題する米国仮特許出願第62/409,645号による優先権を、米国特許法第119条(e)項に基づいて主張し、その内容を参照によって本明細書の一部とする。

20

【0002】

本発明は、テクスチャ又は幾何学的不安定性、例えば表面のしわや波を含む動的で可逆的な表面変形を有する基材及び複合材に関する。表面変形と、元の表面形状又は別の異なる表面形状への転換、例えば初期トポグラフィから異なるトポグラフィへの転換とは、医療又は工業用途における表面のファウリングを低減又は防止し、より具体的には、特定の用途において、好ましくない血小板付着及び血栓形成を低減又は防止するのに有効である。基材及び複合材は多種多様なデザインを含んでおり、より具体的には、合成血管移植片、血管シャント、パッチのデザイン、又は血液と接触する他の表面など、生物医学に関連するデザインを含んでいる。同様の原理は、細菌又は藻類ファウリング、海洋生物によるファウリング、石油化学工業におけるファウリング、表面上の氷形成、表面上の鉱物沈着をはじめ、他の用途で遭遇するファウリング物 (foulants) を回避する表面をデザインするために使用することができる。

30

【背景技術】

【0003】

表面のアンチファウリング機能は、血液のバイオフィファウリングを含むがそれに限定されない多種多様な用途を有する。糖尿病及び肥満症の蔓延は進展し続けているので、心血管疾患は西欧諸国における疾病率及び死亡率の主因であり続けており、患者集団はますます増大している。四十年以上にわたり、心臓外科医及び血管外科医は、天然の動脈又は静脈導管の代替物として、耐久性があり低コストで有効な合成血管移植片を開発する必要性を認識してきた。大径大動脈の手術では実現に成功したが、冠動脈 (CABG)、末梢血管 (PV)、及び血液透析 (HD) アクセス手術では、ポリエステル (ダクロン)、ポリエチレン、及びポリテトラフルオロエチレン (PTFE) の移植片の使用は、より限られた成功しか得られなかった。既存の合成移植片は、心臓の拍動又は下肢の運動による移植片の屈伸の何れかから生じる動的な外部機械的応力場における小口径バイパス (CABG)、複合非層流システム (PV、特に下腿血管再生及びHD) 及びバイパスの長期開存性の不良を絶えず示してきた。移植片不全は、内膜肥厚及び血栓症のプロセスに関係しており、それらは、人工移植片では主に血小板活性化及び付着によって加速される。血小板のバイオリロジーを制御することは、アスピリンやクロピドグレルなどの薬物の使用を介する心血管

40

50

疾患の臨床診療の主柱である。新世代の合成移植片のデザインにおける重要な戦略は、抗血小板薬、ヘパリン、及びホスファチジルコリン模倣体などの他のポリマによる管腔移植片の表面の化学修飾であって、幾つかの有望な臨床及び前臨床成績が出ている。

#### 【 0 0 0 4 】

動脈の内壁などの天然表面は、人工表面と比較して好ましくないファウリングの防止においてずっと優れている。アンチファウリング機能の大部分は、循環器系全体の内側表面を覆う内皮細胞によってもたらされる抗血栓性表面に起因している。合成表面は血液接触が悪く、一般的に、血小板付着及び血栓形成のため、急速に付着が起こる。医学界では、カテーテル、透析デバイス、及び心臓弁などの血管インプラント、並びに人工血管に使用するためのファウリングに耐える合成表面を形成するため、多大な努力が払われてきた。材料科学者は、界面エネルギーを低下させる化学表面修飾を介してファウリングの問題に取り組んできたが、これらの戦略は、持続可能に抗ファウリング性の表面を形成するのにあまり一般的ではない。血液適合性を改善するために使用されてきた様々な戦略には、表面のフッ素化、表面へのヘパリンの結合、及びポリエチレングリコール修飾が挙げられる。結果的に得られる表面は、例えば心臓弁又は血管移植片の長期血液接触に使用することができる。それにも拘わらず、血管導管について、臨床研究は、そのような表面修飾が移植片の開存性の改善において限定された長期的効果しかなかったことを示している。一般的に、典型的には P T F E 又はポリエステル製の合成移植片は、下腿血管へのバイパスではうまく機能しない。そのような外科手術では、自家（即ち、患者自身の）静脈は、開存率が高い好適な導管である。これらの静脈導管の欠点は、静脈を採取するために必要な追加的

10

20

#### 【 0 0 0 5 】

合成表面の血液適合性を改善するための現在の多数の手法は、本質的に「化学的」であり、血液接触表面の化学組成物の修飾を含む。例えば、フッ素化は表面付着強度を低下させ、ポリエチレングリコールは高含水表面をもたらし、ヘパリン結合はアンチトロンピンを活性化させる。本発明は、血液接触表面のトポグラフィ変化によって誘発されるアンチファウリング機能という全く異なる手法に関する。

#### 【 0 0 0 6 】

自然は、マルチスケール手法を使用することによって表面の自己再生の問題を解決する。本質的に、天然表面の「生きている」分子の様相には、血管の内皮層、又は皮膚や管腔臓器の上皮細胞のような特殊界面細胞の生化学的原動力（powerhouse）がある。より巨視的なレベルでは、多くの天然表面には、非平坦な表面形態又はトポグラフィが授けられている。体内の多くの導管（動脈、食道、小腸）には、波又はしわがひどく形成されている。特に動脈は、心周期中の血圧の変化に応じて動脈が拡張又は膨張すると、完全に又は部分的に平坦になり得るしわを呈している。しわ、即ち連続且つスムーズな表面振幅の起伏は、最も普遍的なトポグラフィックパターンの一つであって、自然界で、例えば動脈、肺サーファクタント、尿管、皮膚、イガイ足糸、腸管、及び脳で観察される。しわのあるこれらの界面の多くはまた、動脈における血小板/血栓の付着、又は肺/尿管/皮膚及び海中面における細菌などのバイオフィウリングの絶え間ない脅威にもさらされる。更に、これらの天然表面のトポグラフィは大抵の場合、脈圧による動脈のしわの発生と解消など、環境における駆動力の関数として変化又は作動する。

30

40

#### 【 0 0 0 7 】

本発明は、アンチファウリングの特性及び機能を改善することができる動的表面トポグラフィと、新しいアンチファウリングのメカニズムとに関する。特定の実施形態では、スムーズな表面からしわが寄った表面へのトポグラフィックな動作は、表面へのファウリング物付着の低減を引き起こす。プロセス中に表面は損傷を受けず、従って、動作の反復が、バイオフィウリングに抵抗できる「自己再生」表面をもたらす。

#### 【 0 0 0 8 】

本発明の目的は、表面の化学組成に拘わらず、血小板の付着及び凝集を低減するために表面動作、つまり周期的なしわの発生と解消の能力を与えることである。同様の概念は、血

50

液のバイオフィウリングに適用されてよく、より具体的には、新しい種類の血管移植片をもたすために適用されてよく、当該血管移植片は、連続トポグラフィックな動作に依拠して、きれいな状態、例えばバイオフィウリングが無い状態を維持することは考えられ且つ理解される。本発明の別の目的は、天然表面、例えば動脈表面に本来備わっているメカニズム及び特性を実証することによって、バイオフィウリングに抵抗する合成表面を与えることである。その表面は、引っ張られると、しわのある状態からスムーズな状態に遷移する。例えば、表面は圧縮されたときにしわを寄せ、伸張時にスムーズになり得る。

#### 【0009】

一般に、望ましくない細胞付着による血管移植片不全の問題に対する新しい手法を考案し開発することが望まれている。天然動脈の管腔形状を模倣するようにしわや波を発生させることによって表面の幾何学的不安定性を追加することで、血小板の表面凝集及び付着について、粗い (coarse-grained) 生物物理学的制御パラメータがもたらされてよい。この戦略及びメカニズムは、開放デバイスと血管内デバイスにおける多種多様な既存の移植片材料に適用されてよく、現在の健康管理標準に対して費用対効果が高く且つ実現可能な修正を提供できる。更に、新しいデザインは、静脈中心ライン、注入ポート、ヒックマンライン、及びトンネル型透析カテーテル (TDC) などの任意の血液接触カテーテルで使用されてよい。これらのライン、特により長期間留置されるものでは、血栓症及び不全症の危険性が高い。しわを発生し、解消する外側及び内側表面を持つカテーテルの構築は、既存のカテーテルに追加の層を付け加えることである。更に、埋め込まれる血管移植片又はエンドグラフトの場合、しわの発生と解消は脈圧によって駆動されるが、外部カテーテルは、デザインを単純化するために小型の駆動機構に接続されてよい。これらの用途については、説明の容易さから本明細書で更に詳述する。しかしながら、本発明の目的は、この発明概念を多種多様な用途に使用することであることは考えられ且つ理解される。

#### 【発明の概要】

#### 【0010】

ある態様では、本発明は、第一材料から構成される第一層と第二材料から構成される第二層とを含む複合材を提供し、第一層対第二層の弾性係数比は、約 3 : 1 乃至約 10,000,000 : 1 であり、初めのベーストポグラフィは第一層によって呈され、次の異なるトポグラフィは第一層によって呈され、複合材に歪みが増えらる結果として、第一層は初めのベーストポグラフィから次の異なるトポグラフィに遷移する。

#### 【0011】

第一材料は、金属、セラミック、プラスチック、エラストマ、架橋ポリマ、並びにそれらの混合物及び配合物から成る群から選択することができる。特定の実施形態では、第一材料は、ポリエステル、ポリオレフィン、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、ポリエチレンテレフタレート、ポリジメチルシロキサン、エポキシ、架橋ポリエステル、シアノアクリレート、並びにそれらの混合物及び配合物から成る群から選択される。

#### 【0012】

第二材料は、天然ゴム、合成ゴム、フルオロエラストマ、シリコンゴム、シリコーンゲル、熱可塑性ポリウレタンエラストマ、熱可塑性ポリオレフィンエラストマ、熱可塑性加硫物、アクリルエラストマ、並びにそれらの混合物及び配合物から成る群から選択することができる。

#### 【0013】

異なるトポグラフィは、しわ、波、くぼみ、隆起、及びそれらの組合せから成る群から選択されてよい。

#### 【0014】

複合材は、単層、二層、又は多層から成る群から選択される構成を有することができる。複合材は、単層、二層、又は多層の一つ以上の層が連続していない構成を有することができる。複合材は、管状又はシェル状とすることができる。

#### 【0015】

10

20

30

40

50

別の態様では、本発明は、ベーストポグラフィと異なるトポグラフィとの間で遷移するように表面を動作させる方法を提供する。この方法は、(a)複合材を形成する工程であって、材料を入手し、改質部分対非改質部分の弾性係数比が約3:1~約10,000,000:1となるように、或いは、非改質部分対改質部分の弾性係数比が約3:1~約10,000,000:1となるように、材料の全部又は一部分を改質することを含む、工程、又は(b)第一材料から構成される第一層を選択し、第二材料から構成される第二層を選択し、第一層と第二層の弾性係数比が約3:1~約10,000,000:1であり、第二層を第一層に接続することを含む、複合材を形成する工程と、複合材に歪みを加える工程と、工程(a)の改質又は非改質材料、或いは工程(b)の第一層をベーストポグラフィから異なるトポグラフィに遷移させる工程とを含む。

10

【0016】

遷移させる工程は、アンチファウリングに有効であり得る。更に、遷移工程は付着を制御するのに有効であり得る。

【0017】

遷移させる工程は、トポグラフィ動作させること、トポグラフィの不安定性を生じさせること、トポグラフィの波長を制御すること、又は、ベース表面に戻すか、若しくは別の異なるトポグラフィに変形させることを含んでよい。

【0018】

歪みは式(1)によって決定することができる。

【数1】

20

$$\epsilon^h = f(P, E, L_1, L_2, \dots) \quad (1)$$

ここで、 $h$ は歪みであり、 $P$ は圧力であり、 $E$ は弾性係数であり、 $L_1$ 、 $L_2$ はシステムに関連する幾何学パラメータである。

【0019】

ベーストポグラフィから異なるトポグラフィへの遷移の最適化は、式(2)に従う。

【数2】

30

$$g(\kappa) = 1 - f(\kappa) = 1 - \kappa_c / \Delta \kappa \sim 1 - (\ell_{ec} \Delta \kappa)^{-1} \quad (2)$$

ここで、 $\kappa$ は曲率であり、 $\Delta \kappa$ は曲率の変化であり、 $\kappa_c$ は限界曲率であり、 $g(\kappa)$ は表面更新度である。

【図面の簡単な説明】

【0020】

本発明の更なる理解は、添付の図面に照らし合わせて読むことで、以下の好適な実施形態の説明から得ることができる。

40

【図1】図1は、本発明の特定の実施形態に基づく複合材界面上の血小板沈着に係る走査型電子顕微鏡画像を示す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明は、テクスチャ又は幾何学的不安定性を、例えば表面のしわや波を含む動的で可逆的な表面変形を有する基材及び複合材に関する。表面変形及びその元の表面形状又は別の異なる表面形状への転換は、表面のファウリングを低減又は防止し、より具体的には、特定の用途において、好ましくない血小板付着及び血栓形成を低減又は防止するのに有効である。基材及び複合材は、多種多様なデザインを含んでおり、より具体的には、合成血管

50

移植片又はパッチのデザインなど、生物医学に関連するデザインを含む。

【0022】

更に、本発明は、新規の自浄式抗血栓性合成表面に関する。動脈及び静脈の内側表面は天然の抗血栓性である一方、血液と接触状態に配置される合成材料は血栓によりすぐに汚される。本発明に係る合成表面は、面のトポグラフィを動作させて血栓ファウリングを低減又は防止する。合成表面は、元のトポグラフィと異なるトポグラフィとの間で、例えばスムーズな状態としわのある状態との間で繰返し遷移するように構成される。例えば血液と接触すると、これらの合成表面は、静的条件下で、例えばトポグラフィの遷移が生じることなく血液に曝された同一材料と比較して、著しく少ない血小板沈着及び血栓症を呈する。

【0023】

本発明は、新規のアンチファウリングのメカニズムを提供するものであり、当該メカニズムでは、トポグラフィックな動作と、スムーズな表面からしわのある表面及び別の異なる表面に循環する能力とにより、表面に付着した膜/ファウリングの剥離を引き起こす。表面は全プロセス中において損傷されず、従って、動作の反復及び可逆性は、バイオフィウリングに抵抗することのできる「自己再生」表面をもたらす。

【0024】

しわ、即ち連続したスムーズな表面の振幅起伏は、自然界、即ち動脈、肺サーファクタント、尿管、皮膚（例えば、ヒト、イルカ、及びイガイ足糸）、腸管や脳で観察される、最も普遍的なトポグラフィックパターンの一つである。また、しわのあるこれらの界面の多くは、動脈における血小板/血栓の付着又は肺/尿管/皮膚及び海中面における細菌などのバイオフィウリングの絶え間ない脅威にもさらされている。表面のしわは、本発明に基づいて、二つの層の厚さ及び剛性が一致しないような積層複合材を使用して発生させることができる。

【0025】

本発明に係る新規の合成基材は、多種多様な用途に、より具体的には、血管移植片及びパッチなどの生物医学的用途に使用することができる。特定の実施形態では、合成血管移植片及びパッチは、天然動脈及び静脈導管を置換又は修復するために使用することができる。他の実施形態では、合成基材のデザインは、新しいカテーテルのデザインとして使用することができる。合成基材のデザインは、円筒状、管状、及びシェル状など、しかしそれらに限らず、様々な形状及びサイズを含むことができる。特定の実施形態では、血管移植片及びパッチが天然静脈又は動脈導管を模倣するように使用されて、それらは円筒又は管の形状であってよい。典型的には、円筒又は管の内側表面は、内側表面のファウリングの可能性を有する血液に曝される。或いは、外側表面もまた、ファウリングの可能性を有する血液又は他の液体に曝されてよい。従って、血管移植片及びパッチの内側及び/又は外側表面は、ファウリングを低減又は防止するために本発明のデザイン及び方法に従って変形して、例えばしわを発生させ、その後スムーズさせることができる。

【0026】

特定の実施形態では、例えば人工血管移植片の特定の用途のために、脈圧、即ち、収縮期と拡張期との間の血圧の連続的変動が、トポグラフィックな動作を発生させるために使用されてよい。軟質の円筒チューブは、スムーズな状態としわのある状態との間で遷移することができる管腔合成表面を伴って構成される。連続圧力脈動下の血液に曝されると、これらの円筒チューブもまた、静的条件下で血液に曝される同一材料と比較して、著しく少ないファウリングを呈する。抗血栓機能は、しわが、個々の血小板より著しく大きい数十ミクロンの波長を有する場合でも、呈することができる。抗血栓作用は、新規のバイオフィルムの剥離プロセスに起因してよい。

【0027】

説明を容易にするため、本明細書の開示は主に、血管移植片及びパッチ用の基材及び複合材の変形に関する。しかしながら、本発明のデザイン及び方法は、表面をファウリングする可能性を有する液体と接触する変形可能な表面に対し多種多様な用途を有しており、表面の動的で可逆的な変形を引き起こすことによって、表面のファウリングを低減又は

10

20

30

40

50

防止することが望まれることは考えられ且つ理解される。これは、医療分野以外で遭遇することがあり得るファウリング物、例えば海中面のバイオフィウリング、工業分野における鉱物沈着、或いは表面への着氷を含む。

#### 【0028】

概して、新規の合成移植片及びパッチは、表面の液体/固体界面に集中する機械的エネルギーの使用を含む。通常、基材の表面は、表面に好ましくないファウリングを生じる可能性を有する、血液などの液体に曝される。動的で可逆的な表面テクスチャ、例えば表面のしわ及び/又は波の発生は、血小板付着及び血栓形成など、好ましくないファウリングを低減又は防止するために使用される。公知の従来戦略は、化学的手段を介して付着を制御することを重視している。本発明は、ファウリングを制御するのに有効であり得る表面更新をもたらす。表面更新はファウリングを制御するための唯一のメカニズムとすることができ、或いは公知の化学修飾手法と結合してもよい。

10

#### 【0029】

動的で可逆的な表面トポグラフィは、アンチファウリング合成表面を生成することができる。例えば、表面変形の活性化は、静的ではない変形表面をもたらす。変形表面は元の表面に戻すことができ、或いは変形表面は別の異なる変形に更に変形することができる。こうして、表面は様々な幾何学的トポグラフィの間を循環することができる。如何なる特定の理論にも束縛される意図はないが、1つ以上の変形の活性化と変形間のサイクル性とは、表面のファウリングを低減又は防止するのに有効であると考えられる。更に、変形及び変形の循環を制御することは、多種多様な用途で使用される表面のファウリングを制御又は調整するのに有効であり得ると考えられる。例えば、特定の実施形態では、本発明は、全血から合成ポリマ表面への血小板付着を低減又は防止するのに有効である。表面変形の結果、表面への血小板付着は、表面変形が無い場合の表面への血小板付着と比較して、97%近く低減する可能性がある。

20

#### 【0030】

特定の実施形態では、第一材料から構成される第一層と、第二材料から構成される第二層とを含む複合材は、本発明に従って構成されてよい。第一材料は、金属、セラミック、プラスチック、エラストマ、架橋ポリマ、並びにそれらの混合物及び配合物から選択することができる。本発明で使用する第一材料の非限定的な例は、ポリエステル、ポリオレフィン、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、ポリエチレンテレフタレート、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、エポキシ、架橋ポリエステル、シアノアクリレート、シリコーン、並びにそれらの混合物及び配合物から選択されてよい。様々な適切なポリマは、当該技術分野において周知である。ポリマは、生物医学的用途で使用することが知られているものから選択されてよい。特定の実施形態では、合成ポリマ表面はPDMSから構成される。第二材料は、天然ゴム、合成ゴム、フルオロエラストマ、シリコーンゴム、シリコーンゲル、熱可塑性ポリウレタンエラストマ、熱可塑性ポリオレフィンエラストマ、熱可塑性加硫物、アクリルエラストマ、並びにそれらの混合物及び配合物から選択されてよい。

30

#### 【0031】

第一層、例えばポリマ基材の表面に変形、例えばテクスチャ、パターン、しわ、波、くぼみ、隆起やそれらの組合せを与えることは、好ましくない物質、例えば血管移植片にとっての血小板が基材の表面に付着するのを減らすことによって、バイオフィウリングを低減するのに有効であり得る。表面トポグラフィは、付着を制御するためだけでなく、表面の湿潤性、摩擦や粘性抵抗を制御するためにも使用される。一般的に、粗い表面が柔軟な材料から調製された場合、それらのトポグラフィは機械的、化学的、熱的、又は流れ場に応じて変化することができる。そのような動的表面トポグラフィはアンチファウリング特性/機能を大幅に改善することができる。

40

#### 【0032】

天然動脈管腔表面は平坦ではなく、且つ内圧に敏感なトポグラフィを含む。如何なる特定の理論にも束縛される意図はないが、正弦波状のしわや波などの表面トポグラフィの不安

50



定性は、血小板表面の凝集及び付着のための粗視化生体力学的制御パラメータとして機能することができると考えられる。平坦な表面は結果的にそれに対する血小板付着を生じ得る一方、しわや波のある表面は、好ましくない血小板付着及び血栓形成を防止することができる。しわは、例えばバルク支持層に結合された表層を有する二層複合材を使用して発生させることができ、表層は、支持層と比較してより薄く且つより硬く、且つ支持層が表層と比較してより軟らかい。

#### 【0033】

特定の実施形態では、表面のしわ、又は波、又はくぼみ、又は隆起、又はそれらの組合せは、多層の、例えば二層の複合材内に剛性の不一致を形成することによって、発生される。複合材の異なる層は、シリコンゴム又はシリカ又は材料の何らかの他の組合せから構成されてよく、そのうちの少なくとも一つは硬質であり、一つは軟質である。一つの層は薄く硬い膜であり、それよりも著しく軟らかい異なる層に接着される。軟質層は基層として表されてよい。特定の実施形態では、硬質層は、下層の剛性と比較してより硬質であるフィルム、例えばポリマフィルムの形態を取る。最上層と最下層との間の剛性の不一致は、様々なプロセスを用いて形成されてよい。シリコンゴム表面は、表面をガラス化してシリカの薄層にする紫外線オゾン分解(UVO)に曝すことによって、硬化させることができる。UVO処理法の利点は、非常に薄く且つよく接着した表面層を形成できることである。最小限の欠陥を持つ均一な表面層を形成するために、サンプルは酸素富化反応チャンバ内に配置し、約90分間、しかしそれに限らず、一定期間にわたって照射することができる。照射が伸張状態に保持されたシリコンゴムに行われる場合、照射の完了後に、伸張を解放することは硬質層にしわを引き起こす一方、再伸張させるとスムーズな表面を引き起こす。照射が無応力状態に保持されたシリコンゴムに行われる場合、照射の完了後に、シリコンゴムを圧縮するとしわを引き起こす一方、圧縮を解放するとスムーズな表面を引き起こす。

#### 【0034】

他の実施形態では、表面のしわ、又は波、又はくぼみ、又は隆起、又はそれらの組合せは、薄い硬質のフィルムを別の材料のより軟質のシートの表面に結合することによって発生する。硬質の材料は、ポリマ、紙、金属、セラミック、又は他の同様の材料であってよく、より軟質の材料は、ポリマ、ゴム、ポリマ発泡体又は非ポリマ発泡体、又は他の軟質材料であってよい。より軟質のシートが結合プロセス中に予張状態に保持された場合、予張が解放されると表面はしわを発生する。より軟質のシートが結合プロセス中に弛緩状態に保持された場合、圧縮すると表面はしわを発生する。

#### 【0035】

更に他の実施形態では、表面のしわ、又は波、又はくぼみ、又は隆起、又はそれらの組合せは、軟質材料の表面に薄い液膜を沈着させ、次に物理的变化(例えば凍結又はガラス化)又は化学的变化(例えば化学反応、架橋、重合)によって薄膜を硬質の個体層に変化させることによって、発生する。結合プロセス中により軟質のシートが予張状態に保持される場合、予張が解放されると、固化した表面層はしわを発生する。結合プロセス中により軟質のシートが弛緩状態に保持される場合、圧縮後に表面はしわを発生する。

#### 【0036】

本発明によれば、複合材は、単層、二層、又は多層から選択される構成を有してよい。特定の実施形態では、構成内の層の一つ以上は連続していない。

#### 【0037】

特定の実施形態では、多層複合材は、略平面状であるが、伸張時にしわのある状態からスムーズな状態に遷移することのできるエラストマシートを含む。しわのある表面を与えられたエラストマシートは、加圧又は歪みを付与した空気圧アクチュエータベースに結合され、シートを外側に膨張させる。次にシートを伸張させることにより、しわはスムーズにされる。加圧及び減圧のサイクルを繰り返すことにより、表面はしわのある状態とスムーズなテクスチャ状態との間で連続的に遷移する。しわのある表面自体は、ポリジメチルシロキサン(PDMS)シリコンゴムのUVオゾン(UVO)処理を利用して生成される

10

20

30

40

50

。膨張は、表面におけるしわ スムーズな状態遷移を駆動するために使用される。シリコンからキャストされる空気圧アクチュエータベースが構成され、PDMSのシートがそれに結合される。エラストマシートの露出表面は次にUV処理を受ける。それは、表面をガラス化して、エラストマよりもずっと硬質であるシリカの約100nmの薄層にすることが知られている。エラストマフィルムを膨張させるときに、加圧条件下で照射することによってしわは発生する。膨張するシートの矩形形状のため、エラストマの伸張は主に一軸性であり、短軸に沿って30%の伸張が使用される。UV処理により形成されたシリカ層は、加圧条件下では無歪みであるが、圧力を低下すると、エラストマは収縮してシリカ層を圧縮し、その層の均一な波長のしわの発生を導く。

#### 【0038】

スムーズな表面を繰返し伸張すると、それだけで、表面の血液付着ファウリングを低減することができる。更に、表面を連続的に動作させて、ベーストポグラフィと異なるトポグラフィとの間で遷移させることで、血栓形成は更に低減される。天然循環器系の脈動流は、移植片の連続的動作をもたらす駆動力を提供することが知られている。天然動脈は各脈動周期毎に数パーセント伸縮する。正常圧の脈動は、合成移植片の小さい振幅の伸張及び弛緩を駆動することができ、それは次に、管腔表面の連続的なスムーズな状態からしわのある状態への遷移を駆動することができる。この概念は、本発明の合成基材及び表面によって例証され、模倣される。例えば、硬質の内壁を与えられた円筒チューブは、低圧状態でしわを発生し、高圧状態に膨張したときにスムーズになる。

#### 【0039】

概して、本発明は、ベーストポグラフィと異なるトポグラフィとの間で遷移するように表面を動作されることを含み、材料は少なくとも部分的に改質することができる。例えば、材料表面を完全に又は部分的に改質することができる。改質部分対非改質部分の弾性係数比は、約3:1~約10,000,000:1、又は約3:1~約1,000,000:1、又は約3:1~約100,000:1とすることができ、或いは非改質部分対改質部分の弾性係数比は、約10,000,000:1~約3:1、又は約1,000,000:1~約3:1、又は約100,000:1~約3:1とすることができ、特定の形態では、複合材について、第一層は第一材料から構成され、第二層は、第一層対第二層の弾性係数比が約3:1~約10,000,000:1、又は約3:1~約1,000,000:1、又は約3:1~約100,000:1となるように選択された第二材料から構成される。第一層は、初期又はベーストポグラフィを呈し、その後、異なるトポグラフィを呈する。初期又はベーストポグラフィから異なるトポグラフィへの遷移は、複合材に歪みを付与する結果生じることができる。歪みは、 $h = f(P, E, L_1, L_2, \dots)$ によって決定することができる。ここで  $h$  は歪みであり、 $P$  は圧力であり、 $E$  は弾性係数であり、 $L_1$ 、 $L_2$  はシステムの関連幾何学パラメータである。

#### 【0040】

二つの層の厚さ及び剛性が一致しない積層複合材は、脱接着が問題になる長さスケール分離と表面集中変形とのため、構成することが本質的に困難である。関連システムパラメータは、(i)しわの波長  $\lambda = tY^{1/3}$  (ここで  $t$  は膜の厚さであり、 $Y$  は基材に対する膜の弾性係数比である)、(ii)しわの振幅  $A = \lambda/2$  (ここで  $\lambda$  は表面圧縮歪みである)、及び(iii)しわの発生に必要な臨界表面圧縮歪み  $w = 1/Y^{2/3}$  を含む。

#### 【0041】

特定の形態では、本発明に係る合成移植片のデザインは天然静脈又は動脈と置換するために使用され、心臓脈圧は、表面の動的しわ発生又はしわ解消を駆動又は活性化する。8kPaまでの体内加圧(脈圧)の関数として適切な境界条件下での円筒歪みが考慮される。フープ歪みはこのパラメータの近似値をもたらす、円筒の厚さ( $h$ )、半径( $a$ )、弾性係数  $E$ 、及び圧力( $P$ )の関数： $h = (P \times a) / (E \times h)$  である。システム制御パラメータ  $Y$ 、 $A$ 、 $w$ 、 $h$  は、8kPaの範囲内の圧力変動のある脈動流が円筒状の内側表面の表面しわ発生としわ解消を駆動することができるように選択され、且つ最適化される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 2 】

しわ外観を支配する式は、一般的に以下のとおりである。加えられた歪み  $E$  の下で軟質の基材に薄い硬質の膜が接着された二層材は、二つの特徴的な長さスケール、即ち波長  $\sim (B/E_s)^{1/3}$  及び振幅  $A \sim E^{1/2}$  を持つしわができる。ここで  $B$  は膜の曲げ剛性であり、 $E_s$  は基材の弾性係数である。平坦又は弱いしわのある二層材に、より軟質な材料のパッチ、例えばバクテリアフィルム又は血小板凝集体が付着し、動脈表面に血餅の発生基点を形成する。界面の安定性は当初、付着エネルギー  $\gamma$  を介して定められる表面とパッチとの間の化学的相互作用によって支配される。二層材がしわを発生し始めると、表面曲率  $= A/l^2$  によって特徴付けられるトポグラフィは、二層材の圧縮により、振幅が増大するにつれて成長する。ある臨界振幅  $A_c$  で、付着したパッチはしわの寄った表面から剥離し始め、依然として付着している物質と共存する長さ  $l$  及び振幅  $A_l$  の離散的なブリスタ (blisters) を形成する。更に、脱付着が中心部に発生すると、界面の亀裂が初期不良領域を超えて広がり、パッチ全体の剥離を引き起こす。二層材のしわ発生の力学はこの脱付着プロセス中も維持されるので、表面は伸張されてその元のきれいな状態に戻り、用語「機械的に更新する」表面はここから来る。

10

## 【 0 0 4 3 】

表面画定トポグラフィの長さスケール ( ) とパッチの厚さ  $h$  (平面歪み状態でその支配的な長さスケール) との間に相互作用が存在する。薄いパッチの場合、 $h$  及び  $h$  は両方とも、界面の安定性を定義するのに役割を果たす。しかしながら、パッチの厚さが増大するにつれて、剥離はパッチの形状に関係しなくなり、それは表面トポグラフィの関数となる。 $h/l \sim 1$  では、クロスオーバが発生する。

20

## 【 0 0 4 4 】

本発明の生体を模倣した表面更新メカニズムと、従来の複合材料に見られる座屈及びしわ剥離のメカニズムとの間の相違は、付着したパッチの弾性と表面のしわを発生させる機構との間のデカップリングである。しわ (トポグラフィ) は、付着したパッチにそれが境界条件を課す場合のみ関与する。同様に、パッチの軟質性は、しわ発生のメカニズムにパッチが影響することを防止する。これは、界面破壊が表面のしわの発生を抑制し且つ二層材の全体的な機械的破損を導く座屈剥離とは対照的に、しわのある表面が更新されるが、機械的には無傷のままであることを可能にする。

## 【 0 0 4 5 】

本発明は、従来のメカニズムと比較して、以下の発明的概念及び利点の一つ以上を含んでよい。説明は、弾性エネルギーと付着エネルギーとの間の競合によるアンチファウリングに向けられているが、他のメカニズムが関連してもよいことが考えられ且つ理解される。

30

## 【 0 0 4 6 】

1. 吸着層に蓄えられた弾性エネルギーのエネルギー放出が、界面の亀裂伝播と、ひいては吸着層の脱接着及び表面更新とを駆動させる、表面更新のメカニズム。

## 【 0 0 4 7 】

1 a. トポグラフィは吸着層パッチに境界条件を課し、その弾性エネルギーの増大を生じさせる。トポグラフィック表面のトポグラフィ及び力学は、吸着層によって影響されず、表面由来の境界条件の適用を介してだけ関与し、即ちトポグラフィック表面は、動作サイクルの間で機械的及び化学的に無傷のままである。エネルギー収支計算は、表面更新の開始を予測する一般定式を導く。

40

## 【 数 3 】

$$K_c \sim \frac{1}{l_{ec}}$$

(1)

50

## 【 0 0 4 8 】

式 1 は、最も一般的な仕方でこのメカニズムを定義する。それは特に、様々な表面及び吸着層に対し定義することができる。  $c$  は作動面の局所曲率である。それは表面の空間パラメータ及び時間の両方の関数、即ち  $c = c(x, y, z, t)$  であり、  $1/c$  は、吸着層の弾性特性と基材との付着強度とを組み合わせた実効弾性毛管又は弾性粘着物長さスケールである。

## 【 0 0 4 9 】

< 1 . 1 表面トポグラフィ  $c$  の定義 >

一般的な表面のトポグラフィは、表面に沿った高さの変化に関連付けられる。幾何学的に、表面は、表面に沿って移動する弧長 ( $l$ ) のような内部長さの関数又は所与の座標系におけるパラメータ表示として定義することができる。一般的な方法は、 $(x, y)$  面のパラメータ表示である特定の高さ関数  $h(x, y)$  を定義することである。

## 【 数 4 】

$$\vec{r}(l) = x(l)\vec{e}_x + y(l)\vec{e}_y \quad (2)$$

ここで矢印付きの  $e_x$ 、 $e_y$  及び  $e_z$  は、それぞれ  $x$ 、 $y$ 、及び  $z$  方向の単位ベクトルである。表面曲率は、表面接線ベクトルの導関数又は空間関数の二次導関数として定義される。

## 【 数 5 】

$$\vec{\kappa} = \frac{d\vec{t}}{dl} = \ddot{x}(l)\vec{e}_x + \ddot{y}(l)\vec{e}_y \quad (3)$$

## 【 0 0 5 0 】

これらの幾何学的定義についての重要な認識は、それらが局所的なものであり、表面の全体的な幾何学的又はトポグラフィックな構造を想定するものではないことである。更に、上記の式は、表面が全体的な連続性を有することを必要としない。唯一の要件は、局所曲率を定義することを可能にする区分的連続性が存在することである。表面の関数形式が定義されると、次に曲率の関数形式を得ることができる。しかしながら、曲率は、よく測定された表面の長さスケールに局所的に関連付けることもできるので、便利である。例えば、正弦波状のしわのある表面（それについては以下で別途詳述する）の場合、局所曲率は  $\sim A / \lambda^2$  であり、ここで  $A$  はしわの振幅であり、 $\lambda$  は波長である。それは局所パラメータであるので、曲率の測定は、大域的に素性の良い関数に限定されない。表面ストライプ及びトラフが交互に並んだパターンを持つ表面曲率を生成する代替的モードが存在する。このパターン化された表面では、実効振幅（個々のブレードの高さ  $h$ ）は比較的一定に維持される一方、ブレード間分離は実効表面波長  $\lambda^*$  として働く。この場合の曲率は、 $\kappa \sim h / (\lambda^*)^2$  と定義される。

## 【 0 0 5 1 】

表面の特定の力学に応じて、振幅（局所的垂直高さ）又は波長（局所的水平間隔）の何れか一方又は両方が、動作サイクル中に変化する。特定の初期トポグラフィ及びその後の負荷メカニズムは、曲率作動に関係するので、表面を振幅駆動システム、例えばしわのある表面、又は波長駆動システム、例えばストライプのある表面の何れかにする。

## 【 0 0 5 2 】

表面デザインの観点からは、 $\kappa_c$  は、表面、例えば血管移植片、膜フィルタの製造プロセスにおける目標である。それは、これまで検討されてこなかった新規の表面調整パラメータを提供する表面の幾何学的特性である。

## 【 0 0 5 3 】

< 1 . 2 吸着層の弾性及び表面付着 -  $l_{ec}$  の定義 >

表面は付着した吸着層に変形場を課す。変形場は、表面曲率  $\kappa$  の関数である。限界曲率に達すると、主としてひとたび吸着層に蓄えられた潜在的弾性エネルギーが、表面曲率のため、臨界値に達すると、吸着層は表面から除去される。臨界値は、吸着層及び表面の付着強度に比例するかそれより大きい。限界曲率 ( $\kappa_c$ ) が実効弾性粘着物又は弾性毛管長さスケール ( $l_{ec}$ ) の逆数に比例することは、一般的に表面エネルギーと弾性エネルギーとの間のエネルギー収支法を用いて示すことができる。

10

## 【 数 6 】

$$\kappa_c \sim 1/l_{ec}.$$

## 【 0 0 5 4 】

1 b . 状態 1 と状態 2 との間、即ち ( 上で定義したように ) 低曲率の状態と高曲率の状態との間の表面トポグラフィの動作は、前記弾性エネルギーの貯蔵を引き起こし、状態 1 と状態 2 との間のある曲率で発生する臨界点を導き、そのとき十分に蓄えられたエネルギーが表面付着強度と競合するまで蓄積されて、界面破壊が開始する。パッチ脱接着及びパッチと表面との間の界面破断は、表面曲率によって課せられた蓄えられた弾性エネルギーの解放によって駆動される。

20

## 【 0 0 5 5 】

表面は、曲率  $\kappa_i$  及び目標とする最終表面曲率  $\kappa_f$  によって特徴付けられる所与の初期表面トポグラフィを考慮してデザインされる。表面のデザイン内に組み込まれるのは、表面を圧縮し、伸張し、又は捻じることによって、外部又は内部から課せられる何らかの境界条件の関数として、表面曲率を変化させる方法である。円筒状移植片様形状の場合、四つの規範的負荷メカニズムが存在する。

30

## 【 0 0 5 6 】

1 c . 如何なる時点でも、トポグラフィックな動作面は、異なる構造及び幾何学的形状を有するパッチで被覆されるので、 $l_{ec}$  は分布  $P(l)$  で  $0 < l < \infty$  の値を想定することのできる確率変数である。この枠組みにおいて、特性長は、以下となる。

## 【 数 7 】

$$l_{ec} = \langle l \rangle = \int_0^\infty l P(l) dl$$

40

各動作サイクル中に課せられる  $\kappa$  の範囲を前提とすると、パッチのフラクシオンは、

## 【 数 8 】

$$\kappa l = 1) \text{ is } \int_{R_f}^{R_i} P(l) dl$$

50

なる剥離基準を満たし、ここで積分の範囲は、表面の最終状態 ( $R_f = 1 / \kappa_f$ ) 及び初期状態 ( $R_i = 1 / \kappa_i$ ) の曲率半径を表す。動作が平坦な表面で始まると仮定すると、 $R_i = \infty$  であり、 $1 / R_f$  である全てのパッチが剥離しなければならないので、動作サイクル後に付着したままのパッチのフラクシオンは次のようになる。

【数 9】

$$f(\kappa) = 1 - \int_{R_f}^{\infty} P(\ell) d\ell \quad (4)$$

10

【0057】

従って、残っているパッチの表面密度 ( $\rho$ ) は、初期密度 ( $\rho_0$ ):  $\rho = f(\kappa) \rho_0$  であることを知って計算される。概念を固定するために、指数分布  $P(\ell) = 1 / \ell_{ec} \times e^{-\ell / \ell_{ec}}$  が使用されるが、結果は他の分布にも同等に適用可能である。 $\ell_{ec} \gg \kappa_f^{-1}$  である場合、それは、課せられる曲率が平均以上の長さを網羅する長さスケールのパッチを剥離するのに充分であり、フラクシオンは  $f(\kappa) \approx 1 - (\kappa_f \ell_{ec})^{-1}$  となる。臨界超の平均値に対して限界曲率  $\kappa_c = 1 / \ell_{ec}$  を定義し、この特定の事例に対して  $\kappa = \kappa_c / \kappa_f$  を使用すると、 $f(\kappa) = 1 - \kappa_c / \kappa$  と書ける。この解析は、無作為に凝集する表面吸着層に対し、表面更新は各動作サイクル中に表面曲率  $\kappa$  の範囲を増大させることによって改善されることを予測する。

20

【0058】

上記解析の重要な結果は次の関係である。

【数 10】

$$g(\kappa) = 1 - f(\kappa) = 1 - \kappa_c / \kappa \sim 1 - (\ell_{ec} \Delta \kappa)^{-1} \quad (5)$$

30

【0059】

それは、表面更新度  $g(\kappa)$  が、平均限界曲率又は吸着層の弾性毛管長と動作サイクル中の曲率の範囲とに比例することを予測する。 $g(\kappa)$  が 1 に近づくにつれて、表面更新の最適化が達成される。

【0060】

2. しわは、表面更新を駆動するために使用できる、可逆的な表面トポグラフィの一つの特定の形を課す。

【0061】

表面しわは、しわの振幅と波長の比に比例する曲率:  $\kappa = A / \lambda^2$  を有する可逆的な表面トポグラフィを生成する、一般的且つよく制御された方法である。しわは、圧縮応力又は引張応力下で薄い硬質の層がより軟質でより厚い層に接着された複合材 (二層材) 表面を配置することによって発生する。しわの波長 ( $\lambda$ ) は、初期臨界圧縮歪み ( $\epsilon_w = (2 E_m / E_s)^{2/3}$ ) に達した後現われる、歪みの無い固有の長さスケールである。波長は、より硬質のより薄い層の厚さ ( $h$ ) 及び二つの層の弾性係数の比率の関数である。

40

【数 11】

50

$$\lambda = 2^{1/3} \pi h \left( \frac{E_m}{E_s} \right)^{1/3} \quad (6)$$

ここで  $E_m > E_s$  である。しわの振幅は、 $w$  を超える面内公称歪み ( $\epsilon_n$ ) との関係である。

【数 1 2】

10

$$A = \pi^{-1} \epsilon_n^{1/2} \lambda \quad (7)$$

【0 0 6 2】

動的表面曲率は、幾何学的定義及び上記関係を用いて次のように書くことができる。

【数 1 3】

20

$$\kappa(\epsilon_n) = \left\{ 2^{-1/3} \pi^{-2} \left( \frac{E_s}{E_m} \right)^{1/3} \left( \frac{1}{h} \right) \right\} \cdot \epsilon_n^{1/2} = \mathcal{A} \cdot \epsilon_n^{1/2} \quad (8)$$

【0 0 6 3】

式 8 は、しわのある表面に対し、表面曲率の程度が材料構成  $A$  (式 8 の波括弧内の関数) の固有定数と課せられる公称圧縮歪みに比例することを示す。作動面曲率を持つ材料をデザインするために使用される場合、設計者は、所与の用途のための材料の選択を通して  $A$  を設定し、所与のシステムで利用可能な歪みの既知の量を前提としてそれを調整する。上記 1 で定義された定式内で、しわのある表面の表面更新の基準は、特にしわのある表面に対し、次のように書き直すことができる。

30

【数 1 4】

$$\kappa_{cw} = \kappa(\epsilon_n) = \mathcal{A} \cdot \epsilon_n^{1/2} \sim \frac{1}{\ell_{ec}} \quad (9)$$

40

【0 0 6 4】

ほとんどの現実環境では、関連する制御可能なパラメータは表面動作中に公称歪みを課せられることを前提とすると、臨界公称歪みは次のように定義することができる。

【数 1 5】

50

$$\epsilon_{nc} \sim \frac{1}{(A l_{ec})^2} \quad (10)$$

【 0 0 6 5 】

2 a . しわのある表面の場合、薄い吸着層レジーム（吸着層の厚さ  $t$  がしわの波長より小さいことを意味する）における臨界面曲率  $\kappa_c^{t < \lambda}$ 、付着強度  $\epsilon_{nc}$ 、吸着層強度  $E$ 、及び吸着層厚さ  $t$  の間の正確な関係は、次式によって与えられる。

10

【数 1 6】

$$\kappa_c^{t < \lambda} = \frac{A_c}{\lambda^2} \approx \frac{\gamma^{1/2}}{E^{1/2} t^{3/2}} \quad (11)$$

【 0 0 6 6 】

従って、表面更新のための臨界面曲率は、次のように書くことができる。

20

【数 1 7】

$$\epsilon_{nc}^{t < \lambda} \sim \frac{\gamma}{A^2 E t^3} \quad (12)$$

【 0 0 6 7 】

この関係は、コンピュータシミュレーションを介して検証される。

30

【 0 0 6 8 】

表面にしわが生じると、トポグラフィはパッチに境界条件を課し、その弾性エネルギーを増大させる。変形が薄いパッチ限界で準静的に発生すると仮定して、曲げエネルギーはパッチの弾性を支配し、

【数 1 8】

$$U_B \sim \int_A B \kappa^2 dA \approx B \left( \frac{A}{\lambda^2} \right)^2 w L$$

40

と推定される。ここで  $L$  はシステム長であり、 $w$  はその幅であり、 $B = E t^3 / 12 (1 - \nu^2)$  はパッチの曲げ剛性である。パッチの一部（長さ  $l < L$ ）が脱接着すると、弾性エネルギーは二つの新しい寄与、即ちより小さい曲率を持つ剥離領域の新しい曲げエネルギー； $U_B \sim B (A l / 12) w l$  と、遷移中に消散する弾性エネルギー； $U_B \sim B (A / 12) w l$  とを得る。界面破壊中に新しい表面が形成されるので、界面エネルギー

【数 1 9】

50



$$U_A = \int_A \gamma dA$$

を弾性項に追加しなければならず、総エネルギーは、次のようになる。

【数 2 0】

$$U_T \sim U_B + \left( B \left( \frac{A_F}{l^2} \right)^2 - B \left( \frac{A}{\lambda^2} \right)^2 + \gamma \right) w l$$

10

ここでは、 $A = w l$  は剥離した界面の面積である。非拡張性条件  $A_1 / l = A / P$  によって、 $l \gg$  と想定することに等しい不等式  $A_1 / l^2 \ll A / \lambda^2$  を使用して、 $U_T$  における第二項を無視し、 $l$  に関して低減された総エネルギーを最小化することによって、パッチ脱接着の条件を得ることが可能になり： $U_T = 0$ 、パッチ脱接着のための臨界振幅は次のようになる。

20

【数 2 1】

$$A_c \sim \left( \frac{\gamma}{B} \right)^{1/2} \lambda^2 \approx \left( \frac{\gamma}{E} \right)^{1/2} \frac{\lambda^2}{t^{3/2}} = \left( \frac{\lambda^2}{E^{1/2} t^{3/2}} \right) \gamma^{1/2}$$

【0069】

臨界シミュレーション振幅は、 $\lambda^2 / (E^{1/2} t^{3/2})$  によって正規化される。

【0070】

30

2 b . しわのある表面の場合、厚い吸着層レジーム（吸着層厚さ  $t$  がしわの波長より大きいことを意味する）における臨界表面曲率  $\kappa_c t <$ 、付着強度、吸着層強度  $E$ 、及び吸着層厚さ  $t$  の間の正確な関係は、次式によって与えられる。

【数 2 2】

$$\kappa_c^{t > \lambda} = \left( \frac{\gamma}{E} \right)^{1/2} \frac{1}{\lambda^{3/2}} \quad (13)$$

40

【0071】

従って、表面更新のための臨界公称歪みは、次のように書くことができる。

【数 2 3】

$$\epsilon_{nc}^{t > \lambda} \sim \frac{\gamma}{A^2 E \lambda^3} \quad (14)$$

この関係は、コンピュータシミュレーション及び実験を介して検証される。

50

## 【 0 0 7 2 】

$t / \lambda > 1$  の範囲で、パッチの厚さが増大すると、純粋な回転又は曲げによるエネルギー放出が妨げられる。シミュレーション及び実験は、境界界面付近の歪みだけが開放される界面付近のメカニズムに向けられる。厚い自由スラブの弾性歪みエネルギーは  $U_0 = E \lambda^2 L w t / 2$  であり、ここで  $\lambda$  は課せられる歪みであり、 $L w t$  は体積である。しかしながら、しわが寄った界面付近では、 $\lambda \sim y u_x \sim A / \lambda$  に比例する余分の表面変形場のため、局所歪みエネルギーは増大する。同様に、しわのある基材によって変形した層は体積  $L w d$  を有し、ここで  $d$  は  $d \sim \lambda$  と推定される侵入長である。従って、厚いパッチにおける歪みエネルギーは、 $U_S = U_0 + E \lambda^2 L w d / 2$  である。パッチは厚いので、長さ  $\lambda$  のサブセットが剥離すると、それは最初、曲がって回転により圧縮歪を解放するだけの十分な自由が欠如しており、従ってその初期歪みエネルギー  $U_0$  を維持する。新しい弾性エネルギーは、 $U^t = E U_0 - E \lambda^2 l w / 2$  であり、ここで最後の項は破断による弾性エネルギーの放出を表す。上記のように界面エネルギーを含めることで、 $t / \lambda > 1$  の場合の総弾性エネルギー： $U_T^t \sim U_0 - E \lambda^2 (L - l) w / 2 + \lambda w l$  で得られる。 $\lambda$  に関して  $U_T^t$  を最小化することで、厚いパッチ限界の臨界振幅： $A^t_c \sim (\lambda / E)^{1/2}$  が得られる。

10

## 【 0 0 7 3 】

$2 c_c = 30 \sim 1000 \mu m$  の範囲のしわがあり、内径が 3 mm、壁厚が 1 mm の平坦状及び円筒状の両方の形状のシリコン複合材料（より軟質のシリコン基材と、より硬質のシリコンスキン）が構成され、血小板付着が減少することが示された。平坦状のシステム及び円筒状のシステムの両方で、しわの波長は、先に概説した通り選択される（式 6）。表面曲率は、式 8 で概説したスケーリングに従って零と最大曲率との間で作動する。検証実験の全てにおいて、円筒は、動作サイクル中に達成される最大曲率  $\lambda_{max}$  が、付着した血小板又は表面に形成された微小血栓表面を除去するのに必要な限界曲率より大きくなるように設計された： $\lambda_{max} > \lambda_c^t < (2a)$  及び  $\lambda_{max} > \lambda_c^t > (2b)$

20

## 【 0 0 7 4 】

本発明は、脈圧により作動する内部しわトポグラフィを備えた血管移植片の開発に関する。生物医学的及び非生物医学的用途を包含する。更に、例えば、以下に記載するように、様々な幾何学的形状及び負荷条件を考慮することができる。

30

## 【 0 0 7 5 】

< 生物医学的用途 >

生物医学デバイスにおけるバイオフィウリングは、基本的に血液表面ファウリング又は細菌付着の何れかの形で生じる。トポグラフィックな動作は、血液ファウリング、特に血小板付着に劇的な影響を与えることができる。以下は、目標とする用途及びデバイスのリストである。

## 【 0 0 7 6 】

< 血液付着ファウリング >

< 血管移植片 >

円筒状の血管移植片は目標とする用途である。内部表面のトポグラフィックな動作は、内圧作動によって駆動される。組立方法は、薄い内膜とより厚い基材との間の歪みの不一致を発生させる重要な工程を含む。これは、平坦な予伸張システムを用いて、又は代替的方法を介して、ポリマを様々なサイズのアクリルロッド上にキャストし、所望の予歪みが達成されるように膜を不整合化することによって達成できる。内径は、様々な大きさであってよく、特定の実施形態では  $\sim 3 mm$  とすることができ、現在の小口径 ( $< 6 mm$ ) 移植片の故障 / 血栓症率がひどく高い状態にあるという未解決の臨床上の要求を満たすものである。目標の用途として、下腿下肢バイパス及び冠動脈バイパス (CABG) 術、血液透析移植片、並びに静脈再建が挙げられる。異なる血管床は異なる血流及び血行動態力 (冠動脈、脛骨、動脈対静脈) を経験し、移植片のデザインは、特定の血管床、又は流速、拡張期、収縮期、及び平均血圧などの患者入力パラメータを前提として、最適なトポグラフ

40

50

ィックな動作を目標とすることができる。

【 0 0 7 7 】

<血管パッチ>

しわのあるパッチは、円筒の場合と同様な一組の手法を使用して組み立てることができる。平面状パッチのしわ発生としわ作動は、振動圧力場を利用して生み出される。この形状は、パッチの二重表面しわ発生が可能になるように拡張することができる。標準的な片面のしわ発生は、ここでも、血小板付着、C a r m a t 心臓などの人工心膜、及び静脈再建からの表面ファウリングを防止するために、パッチ血管形成動脈再建術で使用することができる。二重表面しわ発生は、膜の両側に血液接触がある心室欠損のパッチ閉鎖/再建に利用することができる。最後に、二重表面しわパッチは、大腿動脈探索中に鼠径部でしばしば遭遇する可能性のある潜在的に感染した外科手術用ベッドにおける、パッチ血管形成動脈再建術で使用することができる。

10

【 0 0 7 8 】

<二重表面移植片>

二重表面移植片は、内側及び外側両方の円筒表面のしわ発生によりトポグラフィックな動作を起こすことができる。そのような移植片の構成は、感染又はおそらく汚染した血管領域で、管腔の血小板付着及び外側表面移植片の細菌によるコロニー形成を防止するために使用することができる。用途として、同時胃腸管手術のため外部汚染のリスクがある外科的腫瘍静脈再建術が挙げられる。この構成は、中心線の構成(T D C、ポート)に使用することもできる。

20

【 0 0 7 9 】

<エンドグラフト>

ステント支持移植片は、外科的に移植されたバイパスと同程度(それ以上ではないとしても)の血液ファウリング及び血栓症にさらされる。動的トポグラフィの技術はエンドグラフト膜材料に拡大することができる。支持金属ステント構造の効果を考慮に入れることができる。用途は、血管内大動脈修復(E V A R)中の腸骨下肢血栓症、並びに下肢処置用の被覆小径ステント(例えばV i a b a h n)及び潜在的に冠動脈ステントで特に強力である。

【 0 0 8 0 】

<中空繊維システム 透析>

持続的腎代替療法(C R R T)システム及び血液透析(H D)システムは、絶えずフィルタ血栓症の脅威にさらされている。これらのフィルタの大部分は、中空繊維のモジュールとして構成され、血液は繊維管腔内に入り、透析液は繊維の周りに流入し、溶解イオンと水の交換は膜を通して行われる。H Dの場合、患者は通常、確立された高流速動静脈瘻又は移植片を有しているので、流速は高い。H Dシステムはまた、ヘパリン処置することもできる。しかしながら、集中治療環境で腎不全を発症する急性疾患患者に使用されるC R R Tでは、静脈アクセスのみを考慮すると、流速はしばしば緩やかであり、更にこれらの患者は、彼らがしばしば陥る急性炎症促進状態のため、ベースライン時に凝血促進状態にある。血栓症に続発するC R R T回路不良は非常に一般的であり、患者にとって深刻なコスト及びリスクの要因である。内側及び外側の膜のしわ発生は、外側のしわが軸方向の負荷を受けて発生する中空繊維アレイで概念化することができる。トポグラフィックな動作を起こす中空繊維のモジュールデザインは、特にC R R Tにおける表面誘発血栓症に続発する回路不良を実質的に低減することができる。

30

40

【 0 0 8 1 】

<脳室外ドレナージチューブ E D V >

外傷性脳損傷を患っている患者にはしばしばクモ膜下出血があり、プラスチックチューブを用いてC N S脳室から血液を排出しなければならない。これらのチューブは、治療的ドレナージを妨げる内部表面のファウリング及び血栓形成の脅威に絶えずさらされる。二重のチューブ作動又は内側のみで作動を使用することができる。

【 0 0 8 2 】

50

## &lt; 細菌 / 非血液ファウリング &gt;

## &lt; フォーリーカテーテル &gt;

排尿カテーテルは絶えず細菌表面汚染のリスクにさらされ、外側及び内側両方の表面動作を使用して、両側の表面の細菌膜の成長を防止することができる。

【 0 0 8 3 】

## &lt; 人工尿管 &gt;

現在、尿管再建に利用可能な合成材料は無い。

【 0 0 8 4 】

## &lt; 胆管ステント &gt;

胆管ステント（しばしば血管内ステント移植片と同様に被覆される）は胆管ドレナージシステムに配置され、胆汁酸塩及び細菌の付着による表面ファウリングの脅威に絶えずさらされる。

10

【 0 0 8 5 】

## &lt; 産業用途 &gt;

## &lt; 膜ろ過 &gt;

本発明は、MBR（膜バイオリアクタ / 廃水限外ろ過）に著しい影響を及ぼし得る。MBRは、一端が封止され他端が真空に取り付けられた、P V D F 又は架橋ポリスルホン（他の材料も考えられる）製の中空繊維（典型的寸法は内径 1 . 5 mm、外径 2 ~ 3 mm）を利用する。MBR 繊維は、束として廃水スラッジ（非常に高い微粒子密度）中に浸漬され、管腔の真空は、粒子を水から分離する膜を通して水を吸い込む。このろ過技術における既存の大きい課題は、外側繊維表面のファウリングである。この課題は現在、中空繊維を空気洗浄することによって対処されている。繊維束に加圧空気を機械的に送り込むことにより、繊維は振動し、外側表面に沈着したファウリング層の破壊を引き起こす。空気洗浄はかなりのエネルギーコストを伴い、運用コストの略 4 0 % を占めるので、MBR システムにはより優れたアンチファウリング方法論が必要である。動的トポグラフィは、より小さく且つよりの絞った長さスケールで付着と競合する表面エネルギーを導入する方法として、潜在的に低減された周波数の空気洗浄によって駆動される、繊維の外側表面トポグラフィの潜在的実現をもたらす。現在、これらの繊維は長さが 2 m 程度である。この長さ及び厚さ（約 0 . 5 ~ 1 . 5 mm）並びに現在の材料の大きい剛性を前提とすると、繊維が  $1 \text{ m}^{-1}$  より大きい曲率を持つモードに曲がることはありそうにない。動的トポグラフィ手法は、1 0 0 ~ 5 0 0 ミクロンの目標表面波長が達成されるならば、これらの表面曲率を 3 桁以上増大させることができる。手法は、アントレ（entree）繊維を空気洗浄してしわ発生のような表面の不安定性を駆動することによって発生する、利用可能な表面歪みを用いることを含むことができる。課題は、より硬質でより薄い外層とより軟質でより厚い内層とを持つ二層構造の中空繊維の材料選択及び作製である。同様の手法は、バイオ製剤リアクタチャンバ及び乳業等における食品輸送管など、しかしながら、それらに限らず、他の産業用チューブの表面に適用されてよい。

20

30

【 0 0 8 6 】

## &lt; 船 / 船舶のアンチファウリング &gt;

表面上の剪断流は、二層表面の面内変位を生じさせ、表面更新を駆動することのできる可逆的な表面しわ発生を導くことができる。より厚く且つより軟質の第一塗膜層と、ずっと薄く且つより硬質の第二塗膜層とを有する二層塗装を使用することができる。

40

【 0 0 8 7 】

## &lt; 送電線の着氷防止 &gt;

ケーブルにおける氷形成は冬季の停電にとって重大な問題である。砕氷のための戦略は、風との相互作用による送電線の曲げ / 擦りによって生じる歪みにより、外側表面にしわを発生させたり解消させることである。

【 0 0 8 8 】

## &lt; 指向性湿潤化 / 集水 &gt;

夜間に表面にしわを発生させ、トポグラフィのため、そこに水分を凝縮させ且つ保水させ

50

ることができる。他のある時点（例えば朝）では、表面を単純に伸張させてトポグラフィをスムーズすることにより、表面のしわを解消させ、水を集めることができる。

【0089】

< 輸送管 >

様々な産業用途及びシステムは、ポリマ系の管を利用して、管の表面にしばしば粘着してファウリングを引き起こす複雑流体を搬送する。これの例として、食品加工（牛乳、乳製品、果汁など）、自動車（ファイルインジェクタシステム）、非自動車用エンジン（再び、特にディーゼル系エンジンにおける燃料インジェクタシステム）、石油化学処理（熱交換機）がある。

【0090】

< 負荷のメカニズムと負荷の力学 >

しわを発生させる標準的定式は、二層複合構造に対する圧縮面内歪みである。この歪みが  $E_c \sim (2Y)^{-2/3}$ （ここで、 $Y$  は再び二つの複合材料の弾性係数不一致比である）に応じて増減する臨界値に達すると、より薄い膜側の表面全体にしわが現れる。しわの物理的特性は、圧縮歪みの発生源に依存せず、つまり、それらはほとんどの場合、負荷条件及び境界条件から切り離される。膜/基材界面が実効圧縮歪みを受ける限り、しわが現れる。実際の用途では、負荷メカニズムは、表面振幅動作、ひいては表面更新を駆動する作動場を発生させるので、負荷メカニズムの詳細は最重要である。シェルの理論では、ほとんど全ての負荷を径方向成分及び軸方向成分に分解することができる。従って、複合材円筒の場合、用途で遭遇する可能性のある全ての負荷がしわを発生させる。別の規範的負荷は円筒長軸に沿った螺旋旋じりである。同様に平面形状では、しわのあるパッチは、何れかの面に圧力を加えることによって負荷を加え、表面動作を引き起こすことができる。最後に、所与のトポグラフィが、加えられた大域的（公称）歪みによりどのように作動するかは、そのトポグラフィの物理的特性に依存する。しわの場合、振幅動作は公称歪みの平方根に比例する。しわ以外のトポグラフィの場合、公称歪み場による表面曲率動作の振幅を予測する解析的定式は存在しない。この場合、特定の各システムは、加えられる所与の負荷サイクルによるトポグラフィック変化を理解するため、数値シミュレーションを用いて評価される。

【0091】

< 材料 >

エラストマ（例えば、ポリウレタン、ポリオレフィン、シリコーン）、金属、及び発泡体（例えば金属、プラスチック、中空繊維の多孔率勾配）などの幅広い材料特性。使用できる材料の種類は、トポグラフィが生成されるメカニズムに依存する。しわが生じる場合、それは高い表面歪みを引き起こすので、材料は少なくとも10%の歪みに対して弾性でなければならない。

【0092】

< 製造方法 >

二つの手法は、片面にしわのあるパッチ及び片面又は両面にしわのある円筒を形成するための方法を含む。

【0093】

上述した実施形態に対し、その広い発明概念から逸脱することなく、変更を加えることができることを当業者は理解されるであろう。従って、本発明は、開示され以下の実施例に記載される特定の実施形態に限定されず、本発明の趣旨及び範囲内の変形を網羅することを意図していることが理解される。

【実施例】

【0094】

< 実施例 1 >

表面の歪み及びトポグラフィックな動作が好ましくない表面付着を低減させるという発想について、次のように試験した。この実施例では、略平面状であるが、伸張時にしわ状態からスムーズな状態に遷移することのできる表面を検討した。

10

20

30

40

50

## 【0095】

しわのある表面が備わったエラストマシートを、加圧された空気圧アクチュエータベースに結合した。アクチュエータベースは、長いキャビティを持つ硬質ゴムのブロックから構成されており、エラストマシートは、このキャビティの上部に結合された。キャビティを加圧して、シートを外向きに膨張させた。次にシートを伸長させることで、しわをスムーズにした。加圧及び減圧のサイクルを繰り返すことにより、表面はしわのあるテクスチャとスムーズなテクスチャとの間で連続的に遷移した。しわのある表面自体は、ポリジメチルシロキサン(PDMS、Sylgard 184、Dow Corning、Midland、MI)シリコンゴムのUVオゾン(UVO)処理を使用して生成された。この膨張は、表面のしわがスムーズな状態遷移を引き起こすために使用された。シリコンRTV 4136Mからキャストされた空気圧アクチュエータベースを構成し、Sylgard 184 PDMSゴムの5mm厚さのシートをそれに結合した。次に、Sylgard エラストマシートの露出面にUVO処理を施し、それにより表面はガラス化し、エラストマよりもずっと硬質であるシリカの約100nmの薄層になった。

10

## 【0096】

ポリジメチルシロキサン(PDMS、Sylgard 184、Dow Corning、Midland、MI)を、10%の架橋剤を用いて均一な5mm厚さのフィルムにキャストし、使用前に100℃で48時間硬化させた。当該フィルムをプレキャストされたシリコン(Silastic M3、Dow Corning、Midland、MI)アクチュエータベースに結合した。表面しわを発生させるために、薄くよりも硬質の最上層とよりも軟質のバルクシリコンとの間に剛性の不一致を生じさせた。PDMS表面をUVオゾン分解(UVO)に曝すことによって硬化させ、表面は約100nmのシリカの薄層にガラス化した。UVO処理法の利点は、非常に薄く、且つよく結合された表面層を形成する能力であった。欠陥が最小限で均一な表面層を形成するために、サンプルをNovascan PSD Pro 4 UVOクリーナ(Novascan Technologies Inc.、Ames、IA)の酸素富化反応チャンバ内のUV源から2cmの位置に配置し、90分間照射した。短時間の照射ではより薄いシリカ層が形成されたが、著しい表面の不平等性も現れた。しわ発生が望まれない平坦なサンプルは、無歪み条件下で照射された。PDMSでしわを生成するために、表面は少なくとも30%の圧縮歪みを受けた。シリコンアクチュエータ支持層は、PDMS表面が加圧下で膨張できるように設計された。PDMS膜が短軸に沿って30%伸張した状態で照射を実行した。これらの条件下で形成されたシリカ層は、加圧されたバルクPDMS形状で無歪みのままであった。アクチュエータを加圧すると、シリカ層は圧縮され、しわが生成された。アクチュエータの短軸に沿った異方性歪みを前提として、アクチュエータの長軸に沿ってしわ中立方向のしわが発生した。しわ波長のY型欠陥を最小化するために、加圧したサンプルを12時間かけて徐々に減圧した。しかしながら、最も最適な条件下でも、PDMSサンプルでY型欠陥を完全に回避することは困難であった。サンプルは、血液実験に使用する前に、空気中にて室温で保存した。上記手順により、50µmの均一波長を有する一方向のしわが発生した。

20

30

## 【0097】

血液接触バイオリアクタは、非PDMS(非試験)表面接触を最小化するように設計された。これは、ポリカーボネートチャンバを機械加工することによって達成され、当該チャンバは、シリコン/PDMSアクチュエータ表面上に設置され、動作により膨張する表面の薄い矩形部分を除いて全てマスキングされた。チャンバの容積は30mlであった。標準的の表面/血液試験には血液/空気表面積の最小化が要求されるので、第二シリコン/PDMSアクチュエータをポリカーボネートチャンバの上に配置した。三つの部品を軸方向圧縮状態に置いた。シリコンの圧縮性を所与として、反応チャンバを損ねたり反応チャンバ内に漏れるおそれのある追加の封止剤を必要とせずに、ポリカーボネートとアクチュエータとの間に良好な封止が得られた。ポリカーボネートチャンバの端部に位置する弁は、反応チャンバに血液を容易に充填し、且つ全ての空気を排出することを可能にした

40

50

。このデザインは、各血液接触実験中に二つの表面を試験することを可能にした。チャンバに30mlのヒツジ血液が充填された後、アクチュエータを作動回路に接続した。接触実験の15分前に血液を採取し、少量のクエン酸溶液により凝固を防止した。蠕動ポンプ(9000Gシリーズ、New Era Pump Systems Inc.、Farmingdale, NY)を二つのアクチュエータに直列に接続した。各半サイクル中に、ポンプは、一方のアクチュエータチャンバから他方のアクチュエータチャンバに4mlの水を移動させ、一方のチャンバを加圧してPDMS膜を膨張させながら、他方のチャンバを減圧してそのPDMS膜を収縮させ、表面のしわを作った。このカウンターパルセーションは、実際の血液チャンバ内の静水圧増大を最小限に抑えることを可能にした。血液は、PDMS試験膜によって水系回路から分離されたので、実際の流動回路内に入らなかった。作動周波数は0.4Hz/サイクルであった。バイオリアクタ全体を37℃の組織培養インキュベータ内に配置し、動作を90分間又は2100サイクル実行した。

10

## 【0098】

新鮮なヒツジ全血を頸静脈穿刺により採取し、クエン酸ナトリウム溶液(10mM/mL)により抗凝固処理した。実験動物の管理と使用のためのNIHガイドラインを遵守し、全ての動物処置は、ピッツバーグ大学のInstitutional Animal Care and Use Committee(IACUC)に承認された。

## 【0099】

静的PDMS試料について、切断し試験管(BD Vacutainer、添加剤無し)に入れた後、単純な振動試験によって表面血栓性沈着を評価した。試験管に5mLのヒツジ血液を充填し、ヘマトロジミキサ(Fisher Scientific、Pittsburgh, PA)上で37℃で90分間優しく振動させた。

20

## 【0100】

静的サンプルの操作又はインキュベーションの終了時に、血液を慎重に取り出し、表面を生理食塩水で10回洗浄した。次に、PDMS表面を1cm<sup>2</sup>のサンプルに裁断した。作動実験のために、サンプルは、実質的な二軸歪みが存在する短軸境界から少なくとも1cm離して採取した。次に、サンプルはLDH及びSEM特性評価のための標準的後処理を受けた。詳しくは、血液接触したPDMS表面をDPBSで(10回)すすぎ洗いして、非付着性血液成分を除去した。次にサンプルをDPBSの2.5%グルタルアルデヒド溶液に4℃で2時間浸漬して、表面付着性血小板を固定させ、次に、エタノール溶液でエタノールの含有量を増加しながら連続的に脱水させた。金/パラジウムをスパッタコーティングした後、各サンプル表面を走査型電子顕微鏡(SEM; JSM 6330F、JEOL USA Inc.、Peabody, MA)によって観察した。各表面に沈着した血小板はまた、血液接触の後、LDH細胞毒性検出キット(Clontech Laboratories Inc. Mountain View, CA)を用いて、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)アッセイによって定量化した。

30

## 【0101】

この実験の結果は次の通りである。予伸張することなく(従ってスムーズな状態のまま)UV処理したPDMS表面は、およそ7000個の血小板/cm<sup>2</sup>の典型的血小板沈積密度で、静的条件下で血液にさらされた後、かなりの血栓形成を示した。予伸張して(従ってしわのある状態で)UV処理されたPDMS表面は、10,000個を超える血小板/cm<sup>2</sup>の血小板沈着密度で、静的条件下で血液にさらされると、更に大きい血栓形成を実証した。連続動作状態で血液にさらされると、スムーズな表面及びしわのある表面は、両方とも劇的に低い血小板沈着を示し、およそ250個の血小板/cm<sup>2</sup>であり、スムーズな表面の場合にはおよそ1100個の血小板/cm<sup>2</sup>であった。より正確な定量化は次の通りである。スムーズな動作表面は、スムーズな静的表面より84%低い血小板沈着を示した。しわのある動作表面は、しわのある静的表面よりも97%低い血小板沈着を示し、且つしわのある動作表面はスムーズな動作表面よりも73%低い血小板沈着を示した。しわのある動作表面は、沈積血小板を略完全に排除した。これらの発見の走査型電子顕微鏡画像を図1に示す。これらの発見は、繰り返される伸張自体が界面表面の血

40

50

小板沈積を低減することを示している。連続的に作動する表面トポグラフィは、幾つかの波によって血小板沈積を更に低減する。

【0102】

この純粋に機械的なストラテジーは、血液等の非常に複雑な流体と接触する表面の好ましくないファウリングを防止する能力を実証した。付着のこの減少は、付着等の表面の熱力学的力と表面弾性との間の競合の結果であると考えられる。動的にしわが発生する表面で作動する付着した血小板パッチは、表面誘発曲げによる弾性エネルギーのコストがエネルギー的に高すぎるため、脱接着した。表面付近の流体力学に対する動的しわの効果などの他のメカニズムもまた、重要な役割を果たし得る。

【0103】

<実施例2>

実施例1は、スムーズな状態としわのある状態との間の連続的な遷移が、ファウリング物に対するアンチファウリング活性を有することを示した。円筒チューブがそれらの内側表面にそのような作動トポグラフィを与えることができれば、それらは血管移植片などの様々な導管用途に有用になり得る。そのような円筒の動作は、何れかの適切な動力源を使用して管の内圧を脈動させることによって実行することができる。医療用途の場合、心臓血管系の圧力脈動はそれ自体、この脈動のために使用されてよい。特に、血圧脈動は、管腔表面におけるスムーズな状態としわのある状態との間の連続的な変化を引き起こすことのできる、合成移植片の小振幅の伸張及び緩和を駆動するために利用されてよい。この概念は次のように説明される。非加圧状態の円筒チューブは、その内側表面にしわを生じる。それを加圧すると、伸張時にスムーズになるアコーディオンと同様に、しわがスムーズになると期待される。

【0104】

円筒チューブ（「移植片」と呼ぶ）を製造し、連続的脈動下で血液にさらされた状態で試験した。抗血栓作用に対する波長の影響についても調査した。

【0105】

移植片を構成するための製造方法は、次の通りであった。硬質シリコンRTV 4136Mの厚さ数ミクロンのフィルムを平坦な表面上に広げ、硬化させた。次に、ずっと軟質のシリコン(GI 245)の厚い層をこの第一層の上に広げ、硬化させて二層材を形成した。平坦な表面から解放すると、この二層材は無応力であり、従って平坦な状態のままであり、スムーズな表面を有していた。表面しわを形成するために、この二層材を、30~40%の予伸張状態に保持されたGI 245の第二層（別個にキャストされたもの）に結合した。予伸張状態を解除すると、RTV 4136Mの硬質表面フィルムは強いしわを発生し、その波長はフィルムの厚さを変化させることによって調整することができる。次に層状シートを長さ10cm、直径6mmの円筒状に巻き（しわのある面を内側にする）、円筒の縁部を縫合した。縫合線を外側からGI 245シリコンの薄い被膜で封止して、水密な縫合線が設けられた。一層の異なるシリコンGI 380を使用して、生理学的血圧に匹敵する膨張/収縮に必要な圧力を形成した。幾何学パラメータ（例えば様々な層の厚さ、予伸張の程度など）の選択は、移植片の製造に使用される材料の特性を組み込んだFEMシミュレーションによって誘導された。市販のソフトウェアパッケージAbaqus v6.14 (Simulia, Dassault Systems, Providence, RI)を使用して、有限要素シミュレーションを実行した。

【0106】

移植片は、二つの圧力が典型的な拡張期及び収縮期の血圧に近くなるように、設計された。しわを引き起こす圧縮歪みは、予伸張及び平坦なシートを円筒状に曲げたことに関連付けられる歪みの両方から生じた。製造完了後であるが、血流実験を実行する前に、しわが現われて消える圧力を決定した。結果的に得られる管は不透明であったので、この検証は簡単な視覚化又は顕微鏡観察によって行うことができなかった。この検証を実行するために、専用カテーテルを用いる光コヒーレンス断層撮影法(OCT)を使用した。OCTは高い周波数で周方向断面に沿って画像を収集することによって機能し、動脈の管腔及び壁

10

20

30

40

50



構造をインピボで検査するために使用されてきた。現在のOCT技術を用いて、横方向の空間解像度は約50～100μmであった。検証のために、シリコン移植片の一端を封止し、他端をシリンジポンプに接続した。圧力を測定しながら水で移植片を0.05～0.1Hzで膨張及び収縮させた。同時に、OCTカテーテルを移植片中に掃引して管腔を撮像した。管腔は、圧力が、ヒトの拡張期及び収縮期の血圧の範囲である50mmHgから200mmHgに上昇すると、しわがずっと少なくなることが視覚的に観察された。これらの圧力は、血液ファウリング実験の圧力範囲を画定した。

#### 【0107】

各移植片の較正後に、健康なヒトドナーからの新鮮な全血を使用して、血液試験を実行した。静的チタン（即ち非作動）の対照サンプルを、血液が絶えず優しく浸透されるように、振動構成で使用した。作動サンプルは次のように試験した。三つの異なる波長（1000μm、250μm、及び80μm）を持つ複数の円筒を試験した。血管アクセスカテーテルを移植片の一端に縫合する一方、他端は縫合して閉鎖した。シリンジポンプ及び血圧アナライザを同時に接続することができるように、カテーテルアクセスラインを分割した。システム全体を37℃でインキュベートし、90分間作動させた。OCTの較正実験から明らかになった所望の高い圧力及び低い圧力が達成されるように、作動容積を設定した。血液の露出が終わると、円筒を切開し、LDHアッセイにより分析した。

#### 【0108】

結果は、血液試験で使用した四つの移植片、即ちスムーズな管腔を持つ一つの移植片と様々な波長のしわがある三つの移植片の断面を、完全に収縮した状態で比較した。内側表面がスムーズである追加の円筒状移植片も、対照サンプルとして静的条件下で試験した。対照のスムーズなシリコン移植片は、静的条件下で血栓症であった。拡張（スムーズ）状態と収縮（しわのある）状態との間で連続的に作動する移植片の場合、1000ミクロンの波長を持つサンプルは、静的に維持された対照サンプルより70%低い血小板付着を示した。より小さい波長の移植片は、更に急激な血小板付着の減少を示し、最小波長は、静的対照より88%低い血小板沈積を示した。

#### 【0109】

実際には、縫合線に沿って明白な著しい血小板付着のため、サンプル間の差は上述したより大きかった。実際、縫合線が血小板活性化/付着及び血栓形成の強い発生起点であることは、よく知られている。従って、縫合されたサンプルのデータを再分析し、無縫合の半円筒だけを精査した。縫合の影響を除外して、最小波長の作動移植片は、静的対照より50倍低いファウリングを有し、最大波長の作動移植片より5倍低いファウリングを有した。

#### 【0110】

同様の実験は、完全にスムーズな管腔を持つ移植片を用いても実行され、これらの結果は1000ミクロンの管腔と同様であった。これは、1000ミクロンの波長が、血液のバイオフィウリングの観点では、平坦な表面と同等であることを示唆した。要するに、これらの結果は、しわのある表面と平坦な表面との間の表面動作が血小板付着及びファウリングを低減することを確認し、より小さい波長がより効果的であることを実証した。円筒状構造（ベアシリコン）の表面化学は、以前に使用された平坦なシート（シリコンに結合されたシロカ様表面）とは異なっていた。これは、実証された抗血栓効果がトポグラフィックな動作によるものであって、表面化学に特異的なものではないことを示唆した。

#### 【0111】

##### <実施例3>

実施例2では、円筒チューブは、しわのある表面を持つ平坦な二層材を作製し、次にそれをしわのある面を内側にして円筒状に巻くことによって、製造された。これは管の側面に沿って継ぎ目を残し、管は実施例2では縫合された。実施例3は、管が拡張するにつれてスムーズになる内側表面にしわがある、継ぎ目の無い管を作製するプロセスを含んでいた。

#### 【0112】

製造手順は次の通りであった。所望の直径のロッドに、シリコンゴムRTV 4136Mの薄いコーティングを施した。典型的なコーティングの厚さは約50ミクロンであった

が、厚さは異なってもよい。RTV 4136Mを硬化させた。

【0113】

別個に、より小さい直径のロッドにより軟質のシリコーンGI 245を約1～1.5mmの厚さにコーティングしたが、厚さは異なってもよい。完全に硬化した後、このコーティングをロッドから取り外して、小さいロッドの直径に等しい内径のシリコーンのチューブを得た。

【0114】

次に、RTV 4136Mをコーティングした上記のより大きい直径のロッドを、GI 245チューブ内に挿入した（直径の不一致のためチューブを伸張させた）。適切な接着剤を使用して、RTV 4136MとGI 245との間の良好な結合を確実にした。次に、結果的に得られた二層材チューブを、より大きい直径のロッドから取り外した。取り外すと、チューブの直径は低減した（即ち、GI 245のチューブは元の直径を略回復した）。これは、チューブの長さに沿って所望の内部しわを誘発した。

【0115】

実施例2と同様に、OCT撮像を使用して、これらのチューブを内側から加圧することにより直径が大きくなり、内部しわがスムーズになることを検証した。膨張を軽減するために、浸漬塗工によって異なるシリコーンの更なる外側コーティングを施してもよい。

【0116】

次に、次のように血流回路を使用して、これらのチューブを多血小板血漿（期限切れ。ピッツバーグ血液銀行から提供）に曝露した。ウサギ用のハーバードデバイス脈動血液ポンプを使用して、脈動流を駆動した。このポンプは、脈動流を送り出すことができる正変位ピストンポンプである。ポンプを、内部しわのある継ぎ目の無い二層材チューブに接続した。ポンプは継ぎ目の無いチューブに流体を送り込み、次に捕集チャンバ内に戻し、ポンプに再循環させる。二層材チューブの下流（即ち、流体が捕集チャンバ内に沈積される前）のバルブは、継ぎ目の無いチューブ内で経験される最大圧力、ひいては継ぎ目の無いチューブの拡張を調整することを可能にした。

【0117】

そのような二つの実験が、両方とも継ぎ目の無い二層材チューブを用いて実行された。第一の実験は、脈動流の間に数パーセント拡張し収縮した二層材チューブを使用し（且つOCT撮像は、チューブの内側表面のしわが対応してスムーズになることを確認した）。第二の実験は、非常に硬質のシリコーン（GI 380、Silicones Inc）の厚いシース層を外側表面に浸漬塗工することによって拡張が制限される二層材チューブを使用した。脈動条件下で多血小板血漿溶液を1.5時間循環させた後、サンプル及び対照を両方とも薄切りにし、優しく洗浄し、ホルマリンで固定した。次にそれらをWright Giemsa染料で染色し、沈積した血小板を容易に同定できるようにした。拡張/収縮が制限され従って静的管腔トポグラフィを有する対照サンプルでは、内側表面は重度の血小板付着を示した。対照的に、拡張及び収縮が可能（ひいては、スムーズな管腔からしわのある管腔へと連続的に遷移することが可能）であるサンプル上の血小板沈積は、ずっと低い血小板沈積を示した。

【0118】

上述の結果を説明する潜在的メカニズムは、弾性エネルギーと付着エネルギーとの間の競合に基づくことが考えられる。

【0119】

固体様のファウリング物が湾曲した表面に付着するには、ファウリング物の変形するか、或いは表面との接触を低減しなければならないことが予想される。これは弾性エネルギーの損失（ファウリング物が表面に沿って変形する場合）又は付着強度の低下（ファウリング物の変形しない場合）の何れかをもたらす、何れもファウリングを低減させる可能性がある。しかしながら、実験は、ファウリング物の大きさ（本事例では血小板）より一桁大きいしわの波長であっても、ファウリングはかなり低減されることを明らかにした。従って、そのような付着強度に基づく説明は、単一血小板のレベルでは有効でない。それにも拘

10

20

30

40

50

ならず、それは、数十ミクロンの大きさになり得る血小板の集合体、例えば血栓に適用することができる。この付着に基づくメカニズム（「提案するメカニズム」）は次のように要約することができた。ファウリング物のパッチは、基材のトポグラフィの変化を「感じる」のに十分な大きさである。表面にしわが寄ると、パッチは共形的に変形しようとするが、曲率の変化は弾性エネルギーの損失をもたらす。特定の曲率を超えると、弾性エネルギーの増加は層間剥離を余儀なくする。周知の層間剥離のモードは、基材に接着された伸張又は収縮する薄いフィルムの縁部で開始する。提案するメカニズムとは異なり、その場合、基材及びフィルム両方の弾性エネルギーが増加し、それは界面における滑りモード（「モードII」）破壊を駆動する。別の周知の層間剥離モードは座屈剥離であり、基材に取り付けられた薄いフィルムは、圧縮されると、臨界応力に達したときに何らかの欠陥位置で座屈を開始する。座屈剥離が始まると、基材を剥がすことによって、より幅広い座屈へと伝播することができる。その場合、座屈の前に、フィルムは、基材のより小さい長さ/領域に順応しようとする。対照的に、提案するメカニズムでは、第一の近似によれば、基材の輪郭長さ/表面積は一定のままであり、フィルムは基材の曲げに順応しようとし、従って基材の曲率が変化する。最後に、軟質の基材に結合された硬質のフィルムは、圧縮下で最初にしわを生じ、次に層間剥離する。その状況もまた、提案するメカニズムとは異なる。提案するメカニズムでは、剥離層は基材より著しく軟質であると推定される。

10

#### 【0120】

第二の潜在的説明は、血小板付着の動力学に基づく。全てのサンプルは、静的なサンプルさえも、血液との振動接触にさらされ、多少の血流を経験した。血小板は、表面に付着すると、数秒又は数分のタイムスケールで広がるがよく知られている。表面は広がり速度より速いタイムスケールで絶えず変化していくので、血小板が固着できる前に、穏やかな流動により血小板を絶えず取り除くことが適切であると考えられる。より現象論的な意味では、臨床医は一般的に鬱血（即ち、血流の欠如）を血栓症の主因として特定し、表面付近の血流を上げることによって、血小板沈積を低減することができる。

20

#### 【0121】

##### <実施例4>

弾性エネルギーと付着エネルギーとの間の競合の考えられるメカニズムを実験により試験した。

#### 【0122】

伸張時にスムーズであり、収縮時にしわが生じるシリコンゴム表面を作製した。それらを次のように製造した。シリコンゴムRTV 4136Mの数十ミクロンの厚さのシリコンの薄いフィルムをアクリルシート上にキャストした。このシートの上に一層のずっと軟質のシリコンゴム（GI 245、Silicones Inc）をキャストした。硬化後に、これは無応力二層材をもたらした。別個に厚さ約2mmのRTV 4136Mの第二層をキャストした。硬化後に、この後者の層を、幅が約1インチ、長さが数インチのストリップに裁断した。特注の延伸ジグを使用して、これらのストリップの端部を固締し、次に40%の歪みで伸張状態に保持した。次に、追加の未硬化GI 245シリコンを結合材として使用して、この予伸張したシートの上面上に二層材を結合した。完全に硬化すると、結果は三層材シート（底部が厚いRTV 4136M、真ん中がGI 245、上部がRTV 4136Mの厚いフィルム）であった。予伸張を解除すると、上面は、波長が1.7mmの強いしわを示した。次に、慎重に制御されたレートでシートを伸張状態及び伸張解除状態にできる電動延伸ジグに、この三層材シートを固締した。三層材を40%超に伸張させ、しわが完全にスムーズになることを確実にした。

30

40

#### 【0123】

別個に、GI 245のシリコンシートを250~2750µmの範囲の厚さにキャストした。これらのシートを本節では「吸着層」と呼ぶ。これらをだまかに1cm×3cmのストリップに裁断した。次に、プリスタの無い完全な付着を確実にするように注意を払いながら、これらのストリップを、伸張されてスムーズな三層材の上に静かに配置した。次に、プロセス全体をビデオ録画しながら、予伸張を0.05mm/sの速度で徐々に除去して、三層材を収縮させた。平坦な/伸張された構成に0.5mm毎に配置されたマーカ

50

間の距離を追跡することによって、歪みを測定した。収縮はしわの形成を誘発し、吸着層はしわに従うように曲がるのが観察された。しかしながら、更に収縮すると、弾性エネルギーと付着エネルギーの間の競合の物理的状況に完全に従って、しわの振幅が増大し、吸着層がしわから剥がれることが明かになった。

【 0 1 2 4 】

実験は、「厚いパッチ」状況（パッチの厚さはしわの波長を超える）又は「薄いパッチ」状況（パッチの厚さはしわの波長より小さい）の両方を含むものであった。歪みは厚いパッチ状況ではパッチの厚さにほとんど依存しないが、薄いパッチ状況ではパッチの厚さが増大するにつれて歪みが増大することが明かになった。これは上記のシミュレーション結果と一致する。

10

【 0 1 2 5 】

結果の技術的な意味に関して、第一に、非常にしわの多い状態としわの少ない状態との間の表面の連続的なトポグラフィック遷移は、抗血栓効果を有することが明らかになった。第二は、トポグラフィック遷移を駆動する方法である。動的表面は、表面を動作させるために何らかの駆動力を持たなければならない。これは、ヒドロゲルに基づく材料の場合のpH、形状記憶金属又は形状記憶ポリマの場合の温度、空気圧作動の場合の機械的圧力、或いは液晶エラストマの場合の光であってよい。心臓血管系では、自然心周期及び脈圧が血管移植片のトポグラフィック変化を駆動することができる。これは、外部動力無しに移植片における実用的な実現を可能にする潜在力を有する。第三に、効果は表面化学とは無関係であるように思われる。従って、これらの「機械的な」効果は、表面の何らかの化学修飾と相乗的に使用されてよい。最後に、トポグラフィによって誘発されるアンチファウリング作用のメカニズムは一般的であり、従って他の種類のファウリング物、例えば細菌バイオフィウリング又は鉱物沈着にも有用であり得る。

20

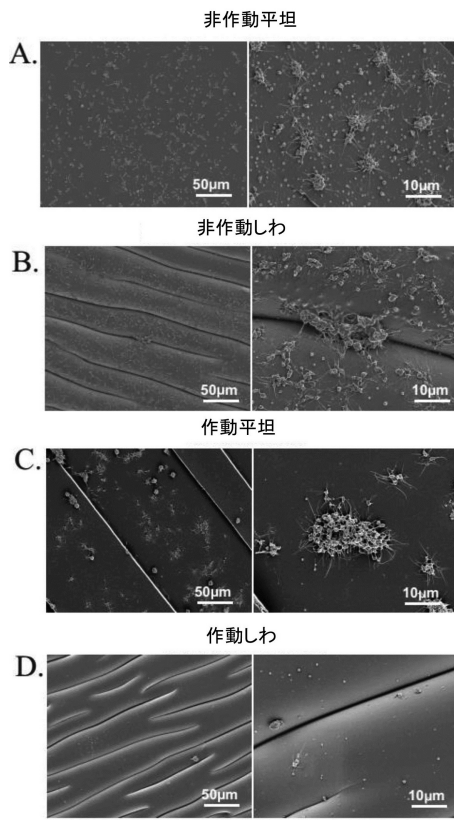
30

40

50

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

|         |                 | F I     |             |
|---------|-----------------|---------|-------------|
| A 6 1 F | 2/24 (2006.01)  | A 6 1 F | 2/24        |
| A 6 1 P | 9/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 9/00        |
| A 6 1 L | 27/50 (2006.01) | A 6 1 L | 27/50       |
| A 6 1 L | 27/40 (2006.01) | A 6 1 L | 27/40       |
| A 6 1 L | 27/04 (2006.01) | A 6 1 L | 27/50 3 0 0 |
| A 6 1 L | 27/10 (2006.01) | A 6 1 L | 27/04       |
| A 6 1 L | 27/14 (2006.01) | A 6 1 L | 27/10       |
| A 6 1 L | 27/16 (2006.01) | A 6 1 L | 27/14       |
| A 6 1 L | 27/18 (2006.01) | A 6 1 L | 27/16       |
| B 3 2 B | 7/02 (2019.01)  | A 6 1 L | 27/18       |
|         |                 | B 3 2 B | 7/02        |

アメリカ合衆国、ペンシルバニア州 1 5 2 1 9、ピッツバーグ、グラント ストリート 6 0 0

(73)特許権者 514320016

ウニベルシダッド デ サンティアゴ デ チリ

チリ国, 9 1 7 0 0 2 2, サンティアゴ, エスタシオン セントラル, アベニュー リベルタドール  
ベルナルド オヒギンズ 3 3 6 3

(74)代理人 110001438

特許業務法人 丸山国際特許事務所

(72)発明者 ワグナー, ウィリアム アール.

アメリカ合衆国 1 5 0 4 4 ペンシルバニア, ギブソニア, ハリソン コート 3 0 0

(72)発明者 ベランカー, サチン シャンカー

アメリカ合衆国 1 5 2 3 8 ペンシルバニア, ピッツバーグ, ドリフトウッド ドライブ 6 1 0

(72)発明者 イェ, サン ホ

アメリカ合衆国 1 5 2 2 1 ペンシルバニア, ピッツバーグ, グリーン ストリート 2 2 7

(72)発明者 ツェン, エディス

アメリカ合衆国 1 5 1 4 2 ペンシルバニア, プレスト, ターンベリー ドライブ 6 0 7 1

(72)発明者 ポシバブセク, ルカ

アメリカ合衆国 1 5 2 1 2 ペンシルバニア, ピッツバーグ, ジェームス ストリート 1 3 4 0

(72)発明者 チェルダ, エンリケ

チリ国 サンティアゴ, アベニュー エスタシオン セントラル, リベルタドール ベルナルド オヒ  
ギンズ, ナンバー 3 3 6 3

審査官 吉川 潤

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 0 5 8 3 0 2 ( U S , A 1 )

米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 2 1 2 8 2 0 ( U S , A 1 )

特表 2 0 1 4 - 5 3 3 9 8 0 ( J P , A )

米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 1 1 6 4 3 0 ( U S , A 1 )

米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 2 0 2 0 6 5 ( U S , A 1 )

欧州特許出願公開第 3 4 7 0 4 5 6 ( E P , A 1 )

特表 2 0 1 6 - 5 0 6 4 3 8 ( J P , A )

中国特許出願公開第 1 0 4 1 4 4 7 0 9 ( C N , A )

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

B 3 2 B 3 / 2 6 - 3 / 3 0

B 3 2 B 7 / 0 2 - 7 / 0 2 2

A 6 1 F 2 / 0 2 - 2 / 0 6

A 6 1 F 2 / 2 4

A 6 1 M 1 / 0 0

A 6 1 M 1 / 1 8 - 1 / 2 2

A 6 1 M 2 5 / 0 0

A 6 1 P 9 / 0 0

A 6 1 L 2 7 / 0 0 - 2 7 / 4 8