

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4383851号  
(P4383851)

(45) 発行日 平成21年12月16日(2009.12.16)

(24) 登録日 平成21年10月2日(2009.10.2)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 L 27/00	(2006.01)	A 6 1 L 27/00	P
A 6 1 L 33/10	(2006.01)	A 6 1 L 33/00	A
A 6 1 L 33/00	(2006.01)	A 6 1 L 33/00	C
		A 6 1 L 33/00	P

請求項の数 14 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2003-506947 (P2003-506947)  
 (86) (22) 出願日 平成14年6月26日 (2002.6.26)  
 (65) 公表番号 特表2004-534579 (P2004-534579A)  
 (43) 公表日 平成16年11月18日 (2004.11.18)  
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2002/002940  
 (87) 國際公開番号 WO2003/000305  
 (87) 國際公開日 平成15年1月3日 (2003.1.3)  
 審査請求日 平成17年6月27日 (2005.6.27)  
 (31) 優先権主張番号 60/301,176  
 (32) 優先日 平成13年6月26日 (2001.6.26)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 501472836  
 バイオインターラクションズ リミテッド  
 イギリス国 リーディング、アーリイ ゲ  
 イト、ホワイトナイツ ロード、サイエ  
 ンス アンド テクノロジー センター、  
 ユニバーシティ オブ リーディング  
 (74) 代理人 100066692  
 弁理士 浅村 皓  
 (74) 代理人 100072040  
 弁理士 浅村 肇  
 (74) 代理人 100088926  
 弁理士 長沼 晴夫  
 (74) 代理人 100102897  
 弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】多糖類生体材料及びその使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

移植可能な人工血管の製造方法であって、チューブ状要素をカプセル化する三次元架橋ヒドロゲルにヘパリンマクロマーを重合することを含む製造方法であり、ヘパリンマクロマーとは重合し得る基で誘導されるヘパリン分子のことを指す、該移植可能な人工血管の製造方法。

## 【請求項 2】

重合可能なモノマーをヘパリンに付けるステップを更に含む、請求項 1 に記載の製造方法。

## 【請求項 3】

ヘパリンにモノマーを付するステップとして

i) ヘパリンを第四級アンモニウム塩と反応してヘパリン - 第四級アンモニウム塩錯体を形成し、

ii) DMSO の誘電率よりも小さい誘電率を有する有機溶媒中又は DMSO よりも低沸点の有機溶媒中に溶解され、

iii) ヘパリン - 第四級アンモニウム塩錯体は、モノマーのような化学品と反応し、適時、

iv) ヘパリン - 第四級アンモニウム塩錯体は、次いで、別の塩と反応して第四級アンモニウム塩を脱離させる、

という過程を含む、請求項 2 に記載の製造方法。

## 【請求項 4】

10

20

重合し得るモノマーが、メタクリル酸メチル、メタクリル酸、アクリル酸、光重合性モノマー、ヒドロキシル基を有するモノマー、グリセロール基を有するモノマー、エーテル基を有するモノマー、ポリプロピレンオキシド基を有するモノマー、ビニル基を有するモノマー、両性イオン基を有するモノマー、シリコーン基を有するモノマー、硫酸エステル基を有するモノマー、スルホン酸エステル基を有するモノマーから選ばれる、請求項2または3に記載の製造方法。

【請求項5】

さらにヘパリンマクロマーが別のモノマー及び/又はマクロマー及び/又はポリマーと共に重合され、ブレンドされ、混合され、又は架橋されることを含む、請求項1から4のいずれかに記載の製造方法。

10

【請求項6】

その別のモノマーがヒドロキシル基を有するモノマー、グリセロール基を有するモノマー、ポリオキシアルキレンエーテル基を有するモノマー、ビニル基を有するモノマー、両性イオン基を有するモノマー、シリコーン基を有するモノマー、硫酸エステル基を有するモノマー、スルホン酸エステル基を有するモノマー及びヘパリンモノマーから選ばれる、請求項5に記載の製造方法。

【請求項7】

そのモノマーがメタクリル酸ヒドロキシエチル、グリセロールモノメタクリレート、グリセロールジメタクリレート、グリセロールトリメタクリレート、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、N-ビニルビロリドン、リン酸2-メタクリロイルオキシエチル-2-(トリメチルアンモニウム)、メタクリルオキシプロピルトリス(トリスメチル-シロキシ)シラン、スルホン酸ビニル、アンモニウムスルフェートエチルメタクリレートから選ばれる、請求項6に記載の製造方法。

20

【請求項8】

そのポリマーが誘導化ポリオキシアルキレンエーテル基、メタクリレート基で官能基化されたポリビニルビロリドン、末端にメタクリレートを有するジメチルシロキサン、ビニル終結ジメチルシロキサン、末端にイソシアネート基を有するポリウレタン、末端にイソシアネート基を有するポリエステル、及びメタクリレート、アクリレート、イソシアネート、カルボン酸、アミノ、ヒドロキシ、及び/又はビニル基で誘導化することができるその他のポリマー類から選ばれる、請求項5に記載の製造方法。

30

【請求項9】

そのヒドロゲルが少なくとも5乾燥重量%の重合ヘパリンマクロマーを有している、請求項1から8のいずれかに記載された製造方法。

【請求項10】

請求項1から9のいずれかに記載された製造方法で製造された移植可能な人工血管。

【請求項11】

そのチューブ状要素が多孔性を有し、隨時、シリコーンポリマー、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)又はシリコーンゴムのようなエラストマーポリマーから選ばれる柔軟なポリマー材料製の一次被覆層でブレコートされている、請求項10に記載の移植可能な人工血管。

40

【請求項12】

そのチューブ状要素が、シリコーンポリマー、ポリエステル、ポリウレタン、ポリプロピレン、シリコーンエラストマー、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)から選ばれる重合材料からなるプラスチックチューブ押し出し品である、請求項10に記載の移植可能な人工血管。

【請求項13】

チューブ状要素をカプセル化する三次元架橋ヒドロゲルの厚みが500-800μmである、請求項10から12のいずれかに記載の移植可能な人工血管。

【請求項14】

その内径が6.0mm未満である、請求項10から13のいずれかに記載された移植可

50

能な人工血管。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本発明は、米国特許仮出願番号 60/301,176、発明の名称「多糖類生体材料及びその使用」、2001年6月26日出願、の優先権を主張しており、これは参照することにより本明細書にとり入れられている。

【0002】

本発明は、身体を治療する組成物、特にマトリックスとして形成されたものに関する。より詳しくは、本発明は、ヒドロゲルを創成するために、特に血管の移植に適用するための、重合した多糖類のヒドロゲルマトリックスを包含する。

【背景技術】

【0003】

ポリエステル(例えば、ダクロン(登録商標))、ポリエチレン(例えば、ミルクジャグ)、フルオロカーボン(例えば、テフロン(登録商標))及び金属を含めて、多くの合成材料が身体に医療上使用されてきた。患者の身体は、合成材料を処置することによって侵入者として反応するが、いくつかの医療応用においては穏やかに反応するだけであり、例えば、金属の股関節インプラントは一般によく許容されている。インプラントに対する通常の反応は異物反応と呼ばれ、身体はその材料の周囲に細胞の被膜を形成する。副子に対する身体の反応は異物反応である。例えば、合成材料が人工血管として使用されるとき、人工血管を通って流れる血液は、合成材料と反応する。反応は、血栓の原因となり下流に流れて、結局、小血管においてくっつく。もしこれが脳で起これば脳卒中と云われる。血栓は、血管の内部で成長することができ、血流を閉鎖し或いはひどく制限する。血液の凝固機作は、非常に反応性であり、多年の医学研究にも拘わらず、血液に接触する移植し得る合成材料で、血液との反応を引き起こさない例は見出されていない。

【0004】

ポリエステル又はフルオロカーボンでできたチューブが、大口径の血管として目下使用されている。血液は内部壁に凝固し、血管の内径を減ずるが、しかし、血流は甚だしくは低減しない。チューブ壁の血栓は、血管を通る血流から非常に小さな反応しか誘発しない保護層として働く。しかし、この方法は、小口径の血管では働くかない。何故なら、小チューブは、血液が壁に凝固すると閉塞されてしまうからである。

【0005】

目下のところ、合成材料でできた小口径の血管移植片を製造するための材料及び技術は知られていない。残念ながら、そのような移植に対する大きな需要がある。一例は、患者の血管が閉塞される深在静脈血栓症と呼ばれる状態である。血液は下肢から殆んど流出しなくなり、結局切断となる。患者が、しばしば、身体の別の場所から採取してその場所に縫い合わせができるある種の血管を持っている、心臓のバイパス手術と異なって、下肢の長い血管を置換するためには選択の余地は殆んどない。

【0006】

ある領域の合成生体材料研究、含水量が高く、柔軟で滑りのよい材料である、ヒドロゲルに集中している。ソフトコンタクトレンズはヒドロゲルの一例である。純粋のヒドロゲルを作るのに使用される材料は、全て水に溶けるが、しかし、ヒドロゲル自体は、材料が架橋されているので水には溶けない。言い換えれば、個々の分子鎖は、網又は蜘蛛の巣における糸のように、互いに連結している。ヒドロゲルは、他の合成材料よりもより穏やかな異物反応を引き起こす傾向がある。目下市販品として有用であると考えられているある種のヒドロゲル生体材料は、ポリエチレングリコール(PEG)、ヒアルロン酸及びアルギン酸から作られている。ヒドロゲルは、他の合成材料よりも血液凝固性誘発が少ない傾向があるが、ヒドロゲルは、これまで、小血管の血管移植片を作るのに成功裏に使用されていない。

10

20

30

40

50

## 【0007】

科学者は、又、ヘパリンを合成材料で作られた血管移植片の内部を被覆するのに使用する試みをした。ヘパリンは、糖モノマーの組合せから作られるポリマーである多糖類と呼ばれる分子の一群に属する分子である。多くの糖があり、グルコース及びショ糖（グラニュー糖）は二つの例である。多糖類は天然に存在するポリマーである。ポリマーは、ときにモノマーと呼ばれる小単位の繰り返しによって作られた分子である。ポリマーは、典型的には、モノマーを化学的に互いに反応させて、短いものから非常に長い分子までの長さにわたる分子鎖を形成する特別の化学スキームによって作られる。ポリマーは、大きな材料に組み立てることができる、例えば、多くのポリマーは、互いに連結してヒドロゲルを形成する。

10

## 【0008】

ヘパリンは、重要な性質を有する多糖類ポリマーである。それは、血液が凝固しないように血液凝固機構中における重要分子を妨害する。合成材料チューブの内部をヘパリンで被覆すると、チューブが血液流に対して開かれている時間が増加する傾向があるが、しかし、今までのところ、ヘパリンで被覆された小口径の血管移植片は、医療的に有用な時間の間、血液凝固による閉塞を防ぐのに成功していない。

## 【0009】

ヘパリンは、多くの方法で材料に応用してきた。一般的な適応は、表面に自然に張りつける（吸着と呼ぶ）、表面と電荷-電荷結合させる（例えば、イオン結合）、及び共有結合のような強力でより永久的な化学結合を経て付着させることを包含する。ヘパリンは、表面をヘパリンの溶液に浸漬し、或いは表面でヘパリンを乾燥させることによって、表面に吸着したポリマーの薄い被覆として応用してきた。ヘパリンは、マイナス電荷を有しており、電荷-電荷相互作用を経て残存するようにプラス電荷を有する表面に暴露されていた。光活性化する化学基がヘパリンに結合しており、その結果、ヘパリンを表面に近づけ、表面に光を当て、そして光活性基がヘパリンポリマーと表面の間に永久的な共有化学結合を形成していた。同様に、ヘパリンは、表面と反応するモノマーに化学的に結合していた。

20

## 【0010】

ヘパリンの使用を記載した一連の特許及び特許出願として、米国特許第6,127,348号は、線維症を阻害するのに有用な組成物として架橋したアルギン酸とある種の別の多糖類の記載を包含し、米国特許第6,121,027号は、光活性架橋化学基を有する修飾ヘパリンの記載を包含する。PCT国際特許出願GB第9701173号及び米国特許第6,096,798号は、ポリマーを作るために使用されるモノマーを有するヘパリンの記載を包含する。米国特許第5,763,504号及び第5,462,976号は、光活性基を有する誘導体とし、それによって架橋されるグリコサミノグリカンの記載を包含する。米国特許第6,060,582号は、水溶性領域、生分解性領域、及び少なくとも二つのフリーラジカル重合可能領域を有するマクロマーの記載を包含する。その他の特許として、他のポリマー類と反応した、重合可能基で修飾された、及び/又は表面上に被覆を形成するように反応した多糖類の記載を包含し、具体的には、米国特許第5,993,890号；第5,945,457号；第5,877,263号；第5,858,618号；第5,846,530号；第5,837,747号；第5,783,570号；第5,776,184号；第5,763,504号；第5,741,881号；第5,741,551号；第5,728,751号；第5,583,213号；第5,512,329号；第5,462,976号；第5,344,455号；第5,183,872号；第4,987,181号；第4,331,697号；第4,239,664号；第4,082,727号；及び欧州特許第049,828A1号及びB1号が挙げられる。

30

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0011】

多糖類、ヒドロゲル及び血液接触物質の領域における長年の研究にも拘わらず、患者の

40

50

身体と少し或いは全く好ましからぬ反応を引き起こさない、よりよい移植可能な合成材料に対する要求が深刻に残っている。特に、合成材料で作られた医療的に有用な小口径の血管移植片に対する大きな要求がある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、小口径血管移植片を包含する装置に使用することができるような医療に有用な様式で、多糖類及びヒドロゲルの長所をうまく組み合わせた合成材料を包含する実施態様を提供することにより、それらの要求の全てを満足させる。本発明の別の実施態様は、多糖類でできたヒドロゲル、及びそのようなヒドロゲルを作る材料及び方法、並びにそのようなヒドロゲルをとり込んだ製品を包含する。本発明の一実施態様は、多糖類でできたヒドロゲル、例えばヘパリンである。別の実施態様は、重合したヘパリンマクロマーで作られたヒドロゲルである。他の実施態様は、チューブ、例えばポリエステルチューブ、の周囲にヘパリンマクロマーを重合することによって作られた小口径の血管移植片である。

【0013】

本発明の一実施態様は、三次元的に架橋したヒドロゲルに重合して中空シリンダーを形成した多糖類マクロマーを有する医療器具であって、シリンダーは、多糖類マクロマーの重合中に形成される。中空シリンダーは、チューブ構造に本質的に等しく、例えば、硬さ、従順性、弾性等の種々の性状を有するどのような材料からも、例えば、金属、プラスチック及びセラミックスからも作られる。

【0014】

本発明の別の実施態様は、不活性な医療器具にするための生体適合性カプセル化体である。カプセル化体は、医療器具をカプセル化する三次元架橋ヒドロゲルに重合した多糖類マクロマーを有している。

【0015】

本発明の別の実施態様は、別の材料に共有結合していない中空シリンダーを形成する、三次元架橋ヒドロゲルに重合したヘパリンマクロマーを有する材料から作られた医療器具である。

【0016】

本発明の別の実施態様は、ポリビニルピロリドンマクロマーである。別の実施態様は、医療器具に接触し、それによって被覆を形成する三次元架橋材料に重合したポリビニルピロリドンマクロマーを有する、生体適合性被覆システムである。

【0017】

本発明の別の実施態様は、互いに重合した少なくとも二つの多糖類マクロマーの多糖類ポリマーである。ポリマーは、好ましくは、単離できる形態である。マクロマーは、例えば、ポリヒドロキシエチルメチルアクリレート、メタクリル酸メチル、メタクリル酸、アクリル酸、光重合性モノマー、ヒドロキシル基を有するモノマー、グリセロール基を有するモノマー、ポリオキシアルキレンエーテル基を有するモノマー、ポリプロピレンオキシド基を有するモノマー、ビニル基を有するモノマー、両性イオン基を有するモノマー、シリコーン基を有するモノマー、硫酸エステル基を有するモノマー、スルホン酸エステル基を有するモノマー、及びヘパリンモノマーのような重合し得る半体を有することができる。

【0018】

本発明の別の実施態様は、中空シリンダーを規定する三次元架橋ヒドロゲルにマクロマーを重合することによって、複数の多糖類マクロマーを包含する材料から医療器具を作る方法であって、該シリンダーが該多糖類マクロマーの重合中に形成される方法である。

【0019】

本発明の別の実施態様は、医療器具をカプセル化する複数の多糖類マクロマーを三次元架橋ヒドロゲルに重合することによる、不活性医療器具をカプセル化する方法である。

【0020】

本発明の別の実施態様は、ヘパリンマクロマーを三次元架橋ヒドロゲルに重合し、そ

10

20

30

40

50

れによって外部を有する中空シリンダーを作ることによる医療器具の作成方法であって、該シリンダーがヘパリンマクロマーの重合中に形成され、そして該外部が他の材料に共有結合で結合していない方法である。

【0021】

本発明の別の一実施態様は、ポリビニルピロリドンマクロマーからポリビニルピロリドンポリマーを作る方法である。別の実施態様は、マクロマーを三次元架橋ポリビニルピロリドン材料に重合し、そして架橋ポリビニルピロリドン材料を包含する被覆を医療器具に適用することによる、ポリビニルピロリドンマクロマーを用いて医療器具を被覆することである。

【0022】

本発明の別の一実施態様は、重合し得る多糖類マクロマー類を入手し又は生成し、該マクロマー類を互いに合成的に重合して、ポリマー当たり少なくとも2マクロマーの平均長さを有するポリマー群を形成し、そして該ポリマーを単離することによる、多糖類ポリマーを生成する方法である。

【0023】

本発明の別の一実施態様は、ポリマー当たり少なくとも2マクロマーの平均長さを有する多糖類ポリマー群を用意し、該ポリマーを溶媒中に投じて混合物とし、そして医療器具を該混合物と接触させることによる、医療器具に被覆を形成する方法である。

【0024】

本発明の実施態様は、好ましくは少なくとも5乾燥重量%の重合多糖類マクロマーを有するヒドロゲルでできた材料を包含する。該ヒドロゲルは、好ましくは共有結合で架橋され、水和したとき、ヒドロゲルがそのまま水中に残り、そして好ましくは総重量に対し少なくとも30%の水を含有する。多糖類マクロマーは、溶液中又は懸濁液中で重合し得る。フリーラジカル、付加及び縮合重合を含む通常の重合技術が、多糖類マクロマーを重合するのに使用され得る。

【0025】

本発明をとり入れた一製品は、本明細書に記載された本発明のヒドロゲルで被覆された、内壁及び外壁を有するチューブ状要素である。即ち、チューブ状要素はヒドロゲルによって「カプセル化されている」。好ましいマクロマーの処方は、ヘパリン、ここで、ヘパリンの用語はヘパリンの全ての分子量を包含する、ヘパラン硫酸、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、その断片、及び/又はその誘導体から作られる。ヘパリンヒドロゲルの好ましい実施態様は、乾燥重量ベースで少なくとも80%のヘパリンである。チューブ状要素は、好ましくは、ヒドロゲルが水和され血液がチューブ状要素を通って流れるとき、約6.0mm未満の直径を有する。チューブ状要素は、単純なプラスチック押し出し品又はステントであるが、しかし、好ましい実施態様は、織物又は編物基質である。構造基質は、好ましくは、カプセル材料の完全さ及び接着性を増強するため、及び/又は、カプセル材料の非血栓性又は抗血栓性もしくはその両者を改善するために、プレコートされている。

【0026】

チューブ状要素の実施態様において、チューブ状要素は、非血栓性又は抗血栓性或いはその両者を含むヒドロゲルの非常に薄い層でプレコートされており、その層はチューブ状要素の成分をカバーするように適用されている。編物又は織物チューブの場合は、それらは布帛を構成する個々の糸である。チューブ状要素は、血液漏出が主要な関心事にならないように、低い空隙率を有することが好ましい。

【0027】

別の実施態様において、布帛から作成したもののような多孔性チューブ状要素がチューブ状要素として使用される。布帛チューブ状要素は、血液漏出を防ぐために重合性材料でプレコートされている。被覆されている布帛チューブ状要素は、更に、非血栓性又は抗血栓性もしくはその両者を含むヒドロゲルで更に被覆される。この構造は、特に小口径の血管移植片に関して、人工血管として役に立つことができる、極端に薄い、柔軟な、そして融通性のある壁を与える。

## 【0028】

別の実施態様は、多糖類ハイドロゲルから作られた組織工学処理したマトリックスである。組織工学処理マトリックスは、例えば、細胞浸潤又は神経増殖マトリックス用の骨組みとして役に立つ三次元材料である。組織工学処理マトリックスの例として、耳又は関節軟骨；韌帯；乳房組織浸潤用の骨組み；肝臓マトリックス；及び組織工学処理血管のような軟骨性身体部品を作るためのマトリックスを包含する。

## 【0029】

本発明者らは、又、ヘパリンを包含する、多糖類を溶解する良好な有機溶媒を使用する必要性があることを認識している。良好な有機溶媒は、科学者に常法で使用されるものよりもより強力な化学及び化学技術を使用することを可能にする。これらの技術は、多糖類から材料を作る常法の技術のコスト、品質及び効率を改善し、より良好な材料を作ることを可能にする。

10

## 【0030】

本発明の実施態様は、モノマーを多糖類に結合させ多糖類マクロマーを作ること、及び多糖類マクロマー又は多糖類ポリマーから多糖類ヒドロゲルを作る改良された溶媒の使用を包含する、多糖類の誘導体を作るための多糖類化学用の低誘電率有機溶媒及び/又は低沸点溶媒の使用を包含する。更に、本発明は、第四級アンモニウム-ヘパリン錯体を脱錯体化する、塩の使用のステップを包含する。

## 【0031】

本発明の一つの実施態様は、例えばヘパリンから多糖類マクロマーを作る方法である。多糖類は、第四級アンモニウム塩と反応して多糖類-第四級アンモニウム塩錯体を形成し、DMSOの誘電率よりも小さい誘電率を有する有機溶媒中及び/又はDMSOよりも低沸点の有機溶媒中で溶解される。多糖類-第4級アンモニウム塩錯体は、モノマーのような化学品と反応して有用な誘導体を形成する。多糖類-第4級アンモニウム塩錯体は、次いで、別の塩と反応して第4級アンモニウム塩を脱離する。

20

## 【0032】

本発明は、所望により、真空を用いて、多糖類、誘導体化多糖類、又は多糖類の錯体から本発明の有機溶媒を除くために使用するステップを包含する。真空除去は、好ましくは、熱を加えないで室温で実施される。溶媒を蒸発させるために、代わりに熱を適用してもよく、ヘパリンの生物活性が実質的に減少しないようにヘパリンを変性させることなし、溶媒の温度をその沸点に上げるのに十分な熱が好ましい。温度は使用される溶媒によって変わるが、典型的には、100以下の温度で、好ましくは、70以下である。代わりに、真空と加熱を併用することもできる。

30

## 【0033】

本発明の好ましい実施態様は、大気圧で沸点を有し、常法で使用される有機溶媒よりも低い誘電率を有する有機溶媒を使用する。より好ましい実施態様は、約115以下の沸点、及びDMSOよりも低い誘電率を有する。更により好ましい実施態様は、約70以下の沸点、及びDMSOよりも低い誘電率を有する。

## 【0034】

本発明は、少なくとも二つのマクロマー類のポリマーを作る本発明の有機溶媒中で多糖類マクロマーを重合することを包含する。該マクロマー類は、同じでも異なっていてもよく、それによってホモポリマー又はコポリマーを作るものであればよい。本発明は、多糖類マクロマー及び/又は多糖類マクロマーから、好ましくは、本発明の有機溶媒中で、ヒドロゲルを作ることを包含する。

40

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0035】

患者の軟組織に移植された合成材料は、典型的には急性炎症、慢性炎症、肉芽組織、異物反応及び線維症として分類される範囲の、望ましくない反応を惹起する (Ratner et al. 165-173, Biomaterials Science, 1996, Academic Press)。他の反応の可能性もある。例えば、免疫系応答又は

50

全身毒性及び過敏反応である。材料 - 血液界面において、血液凝固機構が活性化され、局所凝固及び下流事象、例えば補体活性化又は凝血塊が発生する原因となる (Ratner et al. 193 - 199)。これらの反応は、血管移植を含めて、いかに合成物品を設計し製造するかに強い影響を与える。

【0036】

血管移植片としての合成物品の使用についての現時点での医療実務は、いくつかの型の血管病の患者を治療する大口径の血管の代替としての、ポリエステル及びポリテトラフルオロエチレンチューブの使用に本質的に限定されている。

【0037】

血管疾患には多くの型があるが、しかし最も一般的なものは、動脈がプラークの形成によって狭くなる狭窄症である。粥状硬化性狭窄は、動脈が石灰化の進行によって硬くなり、柔軟性を失う状態である。この状態は、しばしば動脈の管腔の内壁上に組織又はプラークの構築を伴う。この構築は、動脈の内腔を狭め血液の通過を制限する原因となる。

【0038】

動脈の全閉塞は、血液の塊（血栓）が、狭くなった動脈の内部にとどまったときに起こる。そのような閉塞は、もし動脈が臨界的な位置であれば致命的である。例えば、環状動脈血栓は心臓発作の原因となり、或いは脳血栓は脳卒中の原因となる。

【0039】

全閉塞がなかったとしても、血液の流れが制限されることは、血液によって供給される酸素及び栄養の欠乏により、狭窄の下流の脚や臓器に重大な問題の原因となり得る。非常に一般的な例は、下肢の血流減少であり、跛行及び遂には壊疽及び下肢の喪失となる。

【0040】

頻度の高い狭窄の例は、疾病が、心臓の筋肉に血液を供給する冠状動脈に影響するときに観察される。狭窄或いは血栓による閉塞は、心臓の筋組織の部分が死ぬため（壊死）梗塞をもたらす。即ち、心筋梗塞又は心臓発作である。血管病理の別の一般的な型は動脈瘤である。動脈瘤は、動脈の壁が弱くなり、弛緩してバルーン様の膨張を形成する状態である。動脈瘤は、弛緩を導く動脈壁の弱まりである。この弛緩が進行すると、動脈壁が余りにも薄くなり弱くなるために、血液の圧に耐えられなくなる。動脈瘤破裂は、重篤な出血を引き起こし致死的であり得る。一例は、いわゆる、AAA（トリプルA）又は腹部大動脈瘤であり、この欠損を有する動脈の破裂は、殆どの場合致死的である。

【0041】

通常の血管手術技術は、ありふれた疾病動脈の外科的置換であった。患者自身の血管からの非必須血管が置換用血管として使用される自家組織の使用は、血管移植の最も古い形式であり、今日でも特に冠状動脈バイパス処置に使用されている。しかし、患者は、置換手術の必要性を満たすための十分な自家ドナー血管を有していない場合もある。更に、機能している血管の喪失に代替するものがあることが望ましい。1960年代における合成布帛の人工器官の開発は、今日の血管外科医に利用されている一連の製品群を導き出した。

【0042】

従来の合成血管移植片は、織物又は編物のシームレス布帛チューブであり、疾病血管の部分に対し直接代替品として使用される。種々の材料が試みられたが、最も成功したのはポリエステルであり、これは、臨床医によって布帛移植片として現在使用されている唯一の材料である。ポリエステルは、非常に生体安定性のある材料であり、そして、やや血栓形成的ではあるが、大口径（約6mm以上の直径）の動脈としての使用においては適度によく許容される。

【0043】

移植されたとき、血管移植片は、身体が反応して内部の周辺に血液塊層を生成する原因となる。この凝血塊は組織増殖を伴う。そのような組織増殖がある場所にしっかりと固定されなければ、遊離した血液/組織塊又は塞栓が形成され危険がある。血液の流れは、動脈のより狭い部分に達するまで塞栓を下流に運搬し、そこで閉鎖又は閉塞を起こす。

10

20

30

40

50

**【0044】**

組織増殖が移植片に止まって残留するのを確実にするため、布帛移植片は、組織が布帛の孔に増殖してしっかりと付着するように、多少多孔性に作られている。このことは、組織が布帛移植片をカプセル化してそれを覆い、移植片を新しい増殖のための足場を設けるように使用する、という付加的な利点を有している。一般的に、高多孔性を有する移植片、特に柔軟性のある弾力性の布帛移植片は、低多孔性の織物移植片に比べてより早く治癒し、よく機能する。いわゆる「ベロア」移植片が開発されたのはこの効果による。ベロア移植片は、布帛の表面に起毛した纖維フィラメントを有する。

**【0045】**

高多孔性移植片は、もし特別な準備なしに単純に移植された場合漏れを起こすので、多孔性に対する要求は、外科医にとって最初の問題を生み出す。移植後、組織増殖が布帛中の孔を満たし、それゆえ移植片を「血液が漏れない」ようにする。問題は、初期手術中及びその直後の数時間の間に、移植片を血液が漏れないようにすることである。最初にとられたアプローチは、移植前に「予備凝固する」ことであった。少量の血液を手術前に患者から採り、布帛の全ての孔を凝血塊で満たすように移植片をこの血液に浸した。多孔構造は、固まった血液がしっかりと付着することを確実にした。しかし、この処置は時間が掛かり、高多孔性の材料を適切に予備凝固することは非常に困難であったし、現在も困難である。このような問題の故に、硬く織った移植片よりも治癒し易い柔らかい非常にすつきりした布帛移植片は、心臓の近くの胸部動脈のような高圧の領域には適しているとは考えられなかった。

10

**【0046】**

布帛移植片の開発に次いで、新しい開発が導入された。ポリテトラフルオロエチレン（PTEE）から作られた移植片の発明がなされた。PTEEは、身体によく耐えられる材料である。PTEE移植片の主な利点は、予備凝固を必要としないことである。しかし、PTEE材料は、縦糸布帛移植片のようには治癒しない。最近のPTEE人工器官は、布帛移植片の細胞構造を模倣するために伸縮性の材料から作られているが、これは部分的に満足されるのみである。

20

**【0047】**

布帛移植片は、予備凝固を必要としないものが入手可能である。それらは、ゼラチン又はコラーゲンのような生体吸収性材料で被覆されている。被覆材料は徐々に吸収され、それに代わって組織が増殖する。そのような移植片は、予備凝固が必要ないので使用が簡単なばかりでなく、よりよい治癒と性能を与える傾向がある。

30

**【0048】**

これらの従来使用されていた全ての移植片は、共通した欠点を有する。即ち、小口径の用途には使用することができない。およそ6mm未満の直径を有する合成血管移植片は、臨床的に有意な時間に亘って機能を維持するものではない。

**【0049】**

従来の小口径の血管移植片の失敗の理由は、移植片内の血流の流速及びタイプに関係していると考えられる。大口径の移植片では、大容量の血液が血管を通り過ぎる。内壁での小組織の増殖は顕著ではなく、流れを妨げない。小内径移植片では、小組織構築は血管全体の直径に対してより重要である。小構築は流れの乱れを引き起こし、既に小容量の流れであるので、より組織の増殖を引き起こす傾向にあり、それが狭窄を導くことになる。

40

**【0050】**

従来の医療臨床医は、小口径の代替品の必要条件の範囲にうまく対処する小口径の合成移植片を緊急に必要としている。従来可能であった唯一の処置は、下肢の伏在静脈の自家移植である。このアプローチの問題は、入手できる移植材料の量が非常に限られることである。加えて、伏在静脈の分離は、患者に重篤な不快感を与える。これら小口径用途の最も重要な一つは、冠状動脈狭窄の場合における冠状動脈の置換又はバイパス術である。別の使用は、狭窄した又は閉塞した下部膝動脈の置換用である。

**【0051】**

50

小口径の血管移植片を使用して小口径血管を置換するために重要なことは、高度に生体適合性であることであって、血栓形成性ではない。生体適合性は、組織増殖が殆んど促進されず、そして血液及び身体が、それらが天然の動脈を受け容れるのと同様な様式で人工器官を受け容れる程度でなければならない。

【0052】

これまでに多くのポリマーが、小口径の血管移植片用途に試験された。ポリマーは、モノマーと呼ばれる分子の繰り返し反応によって構築された単一分子である。モノマーは、別のモノマーと反応してポリマーを作ることができる分子である。例えば、「A」で表されるメタクリル酸メチルモノマーは、ポリメタクリル酸メチルを製造するのに使用され、それはポリマー「A A A A A」である。モノマーA及びBで作られるポリマーは、A B A A A B A A B Aのランダム構造を有することができ、AとBのポリマー又はコポリマーと呼ぶことができる。ポリマーA A A A A及びB B B B Bは、連結してコポリマーA A A A A B B B B Bを形成することができる。誘導体化された分子は化学的に変更された分子であり、修飾された分子は、付加された化学単位を有する分子である。

10

【0053】

本明細書で使用するマクロマーは、重合し得るモノマー又はポリマーであり、モノマーで修飾された、又は、修飾体として使用されたモノマー又はポリマーを指す便利な用語である。多糖類マクロマーは、重合し得る多数の多糖類を包含する。例えば、いくつかのマクロマーは、共に重合して、マクロマーである大きな重合し得る基を形成する。或いは、いくつかのポリマー、例えば多糖類は、共に連結し重合し得る基で修飾されてマクロマーを形成する。それ故、ヘパリンマクロマーは、例えば、モノマーで修飾された後の、重合し得るヘパリン分子である。本明細書で使用される用語ポリマーは、少なくとも二つのモノマーの長さのオリゴマー及び鎖を包含する。ポリマーは集合してより大きい物質を作る。例えば、多くのポリマーは、互いに連結してヒドロゲルを形成する。

20

【0054】

種々のヒドロゲルが、血液に対して適合性である。市販品で有用な例は、ポリヒドロキシエチルメチルアクリレート(PHEMA)、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、N-ビニル-2-ピロリドン(NVP)、メタクリル酸、メタクリル酸メチル、及び無水マレイン酸であり、それらの各々はモノマーから重合し得ることが証明されている。生体適合性材料の更なる例としては、ポリビニルアルコール、一般的にメタクリレート類、一般的にアクリレート類、ポリエチレングリコール(PEG)、ヒアルロン酸、及びアルギメント類が挙げられる。

30

【0055】

本明細書で使用される用語ヒドロゲルは、水を吸収し或いは吸入することができる架橋材料であり、少なくとも一つのモノマー又はポリマーの架橋によって製造される。ヒドロゲルにおける架橋は、共有結合又は会合結合、例えば、水素結合、電荷-電荷相互作用、或いは鎖間の強力なファンデルワールス相互作用の結果である(Ratner et al. 60-64頁)。ヒドロゲルは、水に懸濁することができず、又、水に溶解することもできないが、代わりに、水中でそのままの状態を維持する。例えば、材料は収縮又は膨潤することができ、そしてなお、溶解せずにそのまま残る。例えば、コンタクトレンズは水中で収縮し膨潤するが、しかし溶解はしない。

40

【0056】

ヒドロゲルは、無数の用途に使用してきた。例えば、人工腱の材料、創傷治癒生体接着剤、創傷包帯剤、人工腎臓膜、関節軟骨、膝関節置換、人工皮膚、顎顔面及び性器再建術、組織工学の骨組み、及び声帯代替材料である。多数のタイプのヒドロゲルのが当業者に知られており、例えば、エーロゲル、キセロゲル、平衡膨潤ヒドロゲル、溶媒活性化ヒドロゲル及び膨潤制御復元ヒドロゲルがある(例えば、Ratner et al. 60-64頁)。これらのタイプのヒドロゲルは、本発明のある種の実施態様と共に使用され得る。更に、本発明において記載されたヒドロゲルについての用途の全ては、本発明のある種の実施態様において使用され得る。

50

## 【0057】

多糖類は、糖であるモノマーから作られるポリマーである。アルギネットは多糖類である。グリコサミノグリカン類は、二糖類単位の繰り返しから作られる多糖類の下位分類である。グリコサミノグリカン類は、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン、キチン、キトサン及びケラタン硫酸を包含する。多糖類及びグリコサミノグリカン類は、又、関連するプロテオグリカンの形で見出すことができる。プロテオグリカン類は、タンパク質と一体化した多糖類である。多糖類について、本明細書に記載された方法、組成物及び使用は、プロテオグリカン類、グリコサミノグリカン類、及び天然又は合成誘導体又はその断片にも応用することができる。

## 【0058】

ヘパリンは、重要な性質を有する多糖類ポリマーである。それは、血液が凝固しないように血液凝固機構で重要な役割を有する分子を妨害する。ヘパリンでチューブの内部を被覆すると、チューブが血流に対して開いた状態を維持する時間が増加する傾向にあるが、しかし、今日まで、ヘパリンで被覆された小口径血管移植片は、臨床的に有用な時間の間、血液被覆による閉塞を防ぐのに成功していない。多くの研究者がヘパリンを血管移植片の内部を被覆するのに使用するのを試みた。ヘパリンは、糖と呼ばれる小分子の組合せから作られた分子で、多糖類と呼ばれる分子群に属する分子である。多糖類は、天然に存在するポリマーであるが、本発明では、又、合成、誘導体化、人工及び半合成多糖類をも意図している。

## 【0059】

ヘパリンは、多くの方法において材料に応用されている。一般的な戦略では、吸着、表面と荷電-荷電結合の形成、共有結合による固定化、及び表面からの脱離を包含している。光活性化可能な化学基をヘパリンに取り付け、もしヘパリンが表面近く置かれ、そして光活性基が光に暴露されるならば、光活性基が表面と永久的な共有化学結合を作るようにした。同様に、ヘパリンに重合し得るモノマーを反応し、そのモノマーが反応して表面と共有結合を形成するようにした。

## 【0060】

ヒドロゲル、ヘパリン及び多糖類での研究を含め、生体材料の分野において展開された膨大な量の研究努力があるにも拘わらず、改良された生体材料に対する継続した要求がある。血液と接触する用途に使用されるであろう生体材料は、特に必要とされている。

## 【0061】

本発明は、多糖類とヒドロゲルの長所をうまく組み合わせた、改良された生体材料を包含する実施態様を提供する。本発明の一つの実施態様は、多糖類から作られたヒドロゲルである。別の実施態様は、表面に吸着される線状又は多くの腕を持つ多糖類又はポリビニルピロリドンポリマーである。多くの腕を持つとは、分岐又は架橋した可溶性ポリマーを意味する。ヒドロゲル及び被覆は、多くの用途に使用することができ、それらの用途に対して、ヒドロゲルは、例えば既に記載したように使用することができる。ヒドロゲル及び線状又は多くの腕を持つポリマーに対する別の用途がある。それは、ステント用の被覆、カテーテル被覆、心臓弁又は小葉、軟骨代替品、代替膝軟骨、器官の足場、腰椎椎間板、細胞カプセル化、創傷治癒、神経誘導又は管及び術後接着を含む。ヒドロゲルは、そのような器具を作り、被覆し又はカプセル化する。被覆はそのような器具をその性能を改善するために使用することができる。別のヒドロゲルの用途は、痂皮が創傷を覆って形成しないが、しかし表面での血液凝固を防止し、それによって痂皮形成を防止するような、動物での大きな表在創傷用の創傷包帯剤である。

## 【0062】

ヒドロゲルは、多糖類マクロマー、例えばヘパリンマクロマーを他のマクロマー又はモノマーと混合して混合物を作ることによって作ることができる。混合物は型に注ぎ重合される。重合した後型を除き、重合したマクロマー/モノマーは水和される。種々の形状、例えば、シート、チューブ、球形、ロッドが適切な型を使用して形成される。

## 【0063】

10

20

30

40

50

得られる形は、別の材料と共有結合又はその他の結合をしておらず、内部及び管腔表面は「遊離」している。遊離表面は別の表面に付着していない。遊離表面は、一部分、例えば薬物、ポリマー及びその他の薬剤で修飾される。そのような修飾は、遊離表面がそれによって別の材料に付着する原因とはならない。更に、得られる形は、重合過程中に形成される。この成形プロセスは、部分的に、例えば、チューブの内部に被覆を構築するプロセスとは異なっている。何故なら、チューブの被覆は、特に、それがイオン的に又は共有結合的に結合しているならばチューブからは本質的に分離不能であるからである。

#### 【0064】

更に、チューブに被覆を適用し、被覆を構築する従来技術の方法は、本発明のプロセスと等しくはない。第一に、従来技術の被覆手順は、チューブ形状を創造していない。しかし、本発明のマクロマーを重合プロセスの間にチューブの形に重合することは、チューブの形状を創成している。当該分野における当業者に公知の重合変数に依存する効率で、重合反応が固形材料を作るのに十分効果的でなければならないから、重合プロセスの間に形を作ることは困難である。例えば、効果的なプロセスは、十分な濃度で提供することができるマクロマーの使用を必要とする。全てのマクロマーが、固体を作るのに高度に十分な濃度を有する溶液中に存在するよう、十分に可溶性であるとは限らない。重合混合物は、架橋を形成するために架橋可能でなければならない。重合し得る基の動力学は、適切でなければならない。

#### 【0065】

多くの従来技術の方法は、これらの制限を克服していなかったし、代わりに、表面に乾燥した重合し得る基を置き、それらを架橋していた。乾燥ステップは、溶液（或いは溶融状態）からの重合でつくられるものより劇的に異なった構造を生じる。もしタンパク質又は多糖類が乾燥すると、凝集して分子レベルで凝集塊を形成する。対照的に、溶液からの重合は、凝集しないで、代わりに非凝集の多糖類の網目構造を有する構造を与える。マクロマーは凝集しないので、溶液から重合した材料の密度を低くできる。更に、重合し得る基が互いに反応してポリマー主鎖を形成するという、真の重合プロセスが起こる。対照的に、乾燥溶液は、殆ど移動性を持たず、重合し得る基は、他の重合し得る基と反応する代わりに、それらに最も近い化学構造と反応する。

#### 【0066】

要するに、化学架橋は重合と等しくはないのである。本発明の材料及び方法は、表面に構築された被覆、ゲル化構造、及び単に凝集した、化学的に架橋した、或いは表面に固定された材料とは全く異なった、重合方法を提供し、そして重合した材料を提供する。重合の利点は多数あり当業者にはよく知られている。

#### 【0067】

ヒドロゲルと共有結合で重合した多糖類の一つの利点は、多糖類が、時間と共に離れないうようにヒドロゲルに安定してとり込まれることである。そうでなければ、ヒドロゲルが時間と共に他の状態に消散し、結局破損してしまうので、この安定性は、長期の移植には有用である。仮説では、本発明のヘパリンヒドロゲルは、可逆的にアンチトロンビンⅢと結合することによって機能するとされている。アンチトロンビンⅢはヘパリンによって結合され、それによって、血液が凝固するために必要な鍵となる酵素である、トロンビン及びX (a) 因子の両者と反応し不活化するように、その形を変える。アンチトロンビンⅢは、一時的にヘパリンヒドロゲルに留まると仮定され、その結果トロンビン及び因子X (a) に付着して反応し、そして、新しいアンチトロンビンⅢ分子がヘパリンに結合できるように血流中に戻る。

#### 【0068】

多糖類ヒドロゲルの別の利点は、厚いフィルムを作れることである。厚いフィルムは、外科医によって取り扱われ、鉗子のような器具で挟まれ、縫合糸によって穿孔され、そして好ましい血液接触性を失うことなしに表面が引っかかれ損傷を受けることができる。フィルムの厚さ及びフィルムの三次元構造は、ヘパリン分子で表面を被覆することを続いている間、小さな損傷を受けることを可能にする。対照的に、薄い被覆、又は多糖類と単に

10

20

30

40

50

反応するだけであった合成材料への損傷は、多糖類を完全に取り除き、下層の材料を身体に露出する。例えば、チューブの表面と反応するヘパリンの層で覆われたプラスチックチューブを鉗子で硬く握る外科医は、チューブを偶然ひっかき、ヘパリンを取り去り、それによってチューブの下層のプラスチック材料を露出する。対照的に、外科医が、本発明のヘパリン被覆の厚いフィルムでカプセル化されたプラスチックチューブを偶然ひっかいても、厚いフィルムのひっかき傷は余分のヘパリンヒドロゲルを露出させるだけなので下層のプラスチックはそれによって露出しない。

#### 【0069】

更に、ヒドロゲルフィルムの厚さは、厚いフィルムでカプセル化している合成材料と接觸する血液を最小限にすると仮定されている。血液又はその成分は、カプセル化された合成材料と反応する前にヒドロゲルの全体の厚さを通って浸透しなければならない。対照的に、薄い被覆、特に数分子の薄さの被覆は、血液とカプセル化された合成材料の間の短い距離を与える。従来の技術に使われる表面化学反応の効率は、一般的には100%未満の表面被覆を提供していると仮定される、即ち、ヘパリンで被覆された表面の必ずしも全ての空間がヘパリン分子で完全に覆われているとは限らないから、この距離は重要である。対照的に、本発明の厚いフィルムは、表面と反応するいかなる分子も、多くの分子の厚さを有する厚い被覆を通過しなければならない、100%超の被覆を提供する。

#### 【0070】

本発明の一つの実施態様は、多糖類ヒドロゲルによってカプセル化されたチューブ状要素である。カプセル化は、多くのプロセスによって達成され、そのようなプロセスの一つは、チューブ状要素を鋳型に置き、多糖類マクロマーの所望の配合を投入し、そして室温又は高温及び/又は電磁波による従来技術によって重合させる。要素をカプセル化した材料は、カプセル化体と呼ばれる。

#### 【0071】

本発明のある種の実施態様は、多糖類マクロマーの重合を含む重合プロセスを含む。多糖類マクロマーは、従来技術、例えば開始剤、担体、促進剤、抑制剤、増粘剤、及び/又は架橋剤を用いて重合される。多糖類マクロマーは、又、他のモノマー及び/又はマクロマー及び/又は重合し得るポリマーと共に重合される。別の実施態様において、チューブ状要素は、多糖類マクロマー及び/又はモノマー及び/又はポリマーの混合物で被覆される。重合し得る基は次いで重合されて架橋ヒドロゲルを形成する。チューブ状要素が均一にカプセル化を達成するように、チューブ状要素を回転するマンドレルにおき、混合物を適用することが望ましい。

#### 【0072】

多糖類マクロマー及びそれでできたポリマーは、又、別のモノマー及び/又はマクロマー、及び/又は加工したポリマー、血液適合性ポリマー、ヒドロゲルポリマー、天然のポリマー（例えば、デオキシリボ核酸、多糖類、及びタンパク質及びその生理活性断片）及び/又は增量剤と共に重合され、ブレンドされ、混合され、及び/又は架橋される。開始のタイプは限定されず、熱、X-線、紫外線、赤外線、可視光線、フリーラジカル、付加、音波、及び縮合による開始を包含する。

#### 【0073】

多糖類マクロマーと混合されるモノマーは、PCT国際特許公開G B第9701173号及び米国特許第6,096,798号（これらは、参考することにより本明細書にとり入れられている）に記載されるような、ヒドロキシル基を有するモノマー（例えば、メタクリル酸ヒドロキシエチル）、グリセロール基を有するモノマー（例えば、グリセロールモノメタクリレート、グリセロールジメタクリレート、グリセロールトリメタクリレート）、ポリオキシアルキレンエーテル基を有するモノマー（例えば、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）、ビニル基を有するモノマー（例えば、N-ビニルビロリドン）、両性イオン基を有するモノマー（リン酸2-メタクリロイルオキシエチル-2-（トリメチルアンモニウム）、シリコーン基を有するモノマー（例えば、メタクリルオキシプロピルトリス（トリスマチル-シロキシ）シラン及

10

20

30

40

50

び他のシリコーンメタクリレート又はアクリレート)、硫酸エステル基を有するモノマー(例えば、スルホン酸ビニル)、スルホン酸エステル基を有するモノマー(例えば、アンモニウムスルフェートエチルメタクリレート)、及びヘパリンモノマーを包含するが、これらに限定されない。

【0074】

多糖類マクロマーと混合し、ブレンドし、及び/又は共重合されるポリマーは、誘導化ポリマー類、例えば、誘導化ポリオキシアルキレンエーテル基(例えば、末端にヒドロキシル基、カルボキシル基及び/又はイソシアネート基を有するポリエチレンオキシド、末端にヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基及び/又はイソシアネート基を有するポリプロピレンオキシド)、メタクリレート基で官能基化されたポリビニルピロリドン、末端にメタクリレートを有するジメチルシロキサン、ビニル終結ジメチルシロキサン、末端にイソシアネート基を有するポリウレタン、末端にイソシアネート基を有するポリエステル、及びメタクリレート、アクリレート、イソシアネート、カルボン酸、アミノ、ヒドロキシ、及び/又はビニル基で誘導化することができるその他のポリマー類である。

【0075】

多糖類マクロマーと混合され、ブレンド及び/又は共重合されるポリマーは、又、回転するマンドレルに適用するための混合配合物の粘度を増大するため、即ち、混合配合物の重合に使用される。この技術は、カプセル化チューブ状要素に、血管の人工器官の生体適合性を増強する特徴である、均質で平滑な表面を与えるために使用される。カプセル化されたチューブ状要素及びそれ故に生体適合性を有する血管人工器官は、非血栓性又は抗血栓性、或いはその両者を有する平滑表面を有し、好ましくは約30%から約90%の範囲の水分含量を有する。

【0076】

本発明の第一の実施態様において、チューブ状要素は、例えば、図1及び2におけるように、ヒドロゲルによってカプセル化される。ヒドロゲルは多糖類マクロマーから作られ、PCT国際特許公開GB第9701173号及び米国特許第6,096,798号において考察されているように、以下のクラスの少なくとも三つのモノマー類と共に重合されている架橋ポリマーを有する:(a)硫酸エステル基を有するモノマー、(b)スルホン酸エステル基を有するモノマー、(c)スルファメート基を有するモノマー、(d)ポリオキシアルキレンエーテル基を有するモノマー、及び(e)両性イオン基を有するモノマー。多糖類マクロマーは、好ましくはヘパリンマクロマーである。チューブ状要素のヒドロゲルカプセル化は、チューブ状要素を鋳型に入れ、マクロマー及び/又はモノマー配合物を加え、重合してヒドロゲルを作る。モノマーの成分は、10重量%から90重量%変化し、そして好ましくは二官能性モノマー、例えばエチレングリコールジメタクリレートと重合する。この配合は、平滑な表面を有する人工器官を提供し、血液の漏出を防止し、非血栓性及び/又は抗血栓性であり、水和したとき30%から90%の範囲の水分含量を有する。水和したとき、生体適合性血管人工器官は、柔らかくそして曲げ易いので人工器官の機械的性質に悪影響を与えることはない。

【0077】

図1は、本発明の第一の好ましい実施態様による小口径の血管移植片10の縦断面図を描いたものである。図2は、図1の半径方向の横断面の端面図を示す。合成材料12の輪は、完全にヒドロゲル14内にカプセル化されている。この実施態様は、チューブ状要素、例えば布帛、の孔を通ってマクロマー及び/又はモノマー成分の通過を可能にして、カプセル化体の内部及び外部面の間の結合を提供する、多孔性要素に適している。

【0078】

本発明の第一の好ましい実施態様の代替として、ほぼ同じ材料及び方法を使用するが、しかし、血液漏出を考慮する必要がないように十分に低い空隙率を有しており、例えば、密に編まれた又は織られた布帛又はプラスチック押し出し品である、チューブ血管メンバー13が用いられる。この種のチューブ状要素では、基本的な空隙率は低い。図3では、チューブ状要素13は、カプセル化する代わりに、多糖類マクロマー及び/又はモノマー

10

20

30

40

50

のヒドロゲル層 14 で覆われている。布帛チューブ状要素の場合、ヒドロゲルが個々の糸及び繊維を被覆している。同時に、ヒドロゲルは、孔を完全又は部分的に覆うように使用することができる。編物布帛 13 の輪は、ヒドロゲル 14 によって被覆されている。この実施態様は、被覆が浸漬プロセス、噴霧技術又はその他の従来プロセスによって適用されるので、カプセル化プロセスよりもより単純に実施することができる。

#### 【0079】

本発明の第一の好ましい実施態様に対する第二の代替は、ほぼ同じ材料及び方法を使用するが、しかし多孔性チューブ状要素 15 を使用する。例えば、血液漏出を防止するためにポリマー材料でプレコート（一次被覆層 16）され、その層が強力な「耐漏出性」を確保した層（図 4）を提供するような、布帛から作られているものである。耐漏出性層は、血液に対し本質的に不透過性であり、このことは、外科用途において血液の流れを一般的に妨げることを意味している。代わりに、バリヤーは、血液に対して透過性であってよく、血液の流れを制御する。一次被覆層 16 は、多くの柔軟なポリマー、例えば、シリコーンポリマー、ポリブロビレン、ポリエステル、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン（P T F E）又はシリコーンゴムのようなエラストマーポリマーから作ることができる。全錯体は、更に、多糖類を含有するヒドロゲル 14 で被覆される。この構造は、血管人工器官 10 に対して極端に薄い、柔軟な、従順な壁を与える。各被覆プロセスは、浸漬プロセス、噴霧技術又はその他の従来の被覆プロセスによって適用される。図 4 は、この実施態様によって被覆された編物チューブ状要素の縦断面図を描いたものである。多孔性チューブ状要素 15 の布帛の輪は、一次被覆 16 の内側にあり、それは順にヒドロゲル 14 の内側にある。

#### 【0080】

図 5 では、本発明の別の実施態様は、織物の血管人工器官の製造プロセスを利用している。編物構造から作られたチューブ状要素は、内面及び外面に異なった表面テクスチャーを有している。布帛の生地表面は、生地裏面に比べより平滑である傾向がある。編物のチューブ状要素の場合、生地裏面は布帛の内面にあるが、一方生地表面は布帛の外面にある。血管人工器官として使用するとき、編物のチューブ状要素は、平滑な面が人工器官の内面になるように逆にすることができる。更に、内面は、長さ方向に走る非常に浅い溝を有している。これらの溝は、血液の流れをスムースにするのを助け、乱流を減らす。

#### 【0081】

図 5 は、布帛が逆になって被覆されている編物材料で作られた多孔性チューブ状要素 15 の模式的縦断面図を示す。多孔性チューブ状要素 15 の布帛の輪は、一次被覆 16 の内側であり、それは順にヒドロゲル 14 の内側にある。編物布帛から作られたチューブ状血管は、内面及び外面上で異なった表面テクスチャーを有している。布帛の生地表面は、生地裏面に比べより平滑である傾向がある。編物のチューブ状要素の場合、布帛の生地裏面は血管の内面にあるが、一方生地表面は血管の外表面にある。多孔性チューブ状要素 15 の布帛の輪は、一次被覆 16 の内側にあり、それは順にヒドロゲル 14 の内側にある。

#### 【0082】

最も好ましいチューブ状要素は、縦編み又は横編みのシームレス布帛のチューブである。縦編み形態では、最も好ましい構造は、リバースロックニットであるが、トリコットも又使用することができる。布帛チューブは、又、横編み又は織物であり得る。チューブは、大動脈腸骨分岐を置換するようにデザインされた移植片の必要性を満たすために、連続又は分岐している。

#### 【0083】

図 6 は、ヒドロゲル 24 の厚いフィルムを有する表面 18 を有する血管移植片 10 の部分を示す。フィルム 24 の厚さは、血管移植片 10 の取り扱いに起因する損傷の結果として露出された表面 18 を保護する。フィルムは、好ましくは少なくとも 25  $\mu\text{m}$ 、より好ましくは約 5 から約 1500  $\mu\text{m}$ 、そして更により好ましくは約 500 から約 800  $\mu\text{m}$  の厚さである。

#### 【0084】

10

20

30

40

50

代わりに、非常に薄い被覆又はヒドロゲルが、移植片又はその他の構造に適用される。被覆は、例えば、噴霧によって適用され、その結果被覆又はヒドロゲルは移植片の纖維上に存在する。纖維の間の間隙は、この技術によっては被覆されない。例えば、ワイヤーメッシュステントはヒドロゲルで被覆されるが、ヒドロゲルはメッシュの間隙を満たしていない。そのようなヒドロゲル又は被覆は、好ましくは、約10 μm未満の厚さである。

#### 【0085】

図7は、マンドレル20の周囲及び外部型22の内側にヒドロゲル14を成形し、一方、マンドレル20及び外部型22によって創成された環26中に合成材料12を閉じ込めるこことによって作られた血管移植片10を描いている。ヒドロゲル14を作るために使用されるモノマー及び/又はマクロマーが、環26に注がれ、次いで合成材料12の周囲に重合される。図8は、図7の横断面図8-8を描く；ヒドロゲル14は重信線で示される。

#### 【0086】

本発明のチューブ状要素は、又、重合材料のプラスチックチューブ押し出し品である。そのような材料は、例えば、シリコーンポリマー、ポリエステル、ポリウレタン、ポリブロピレン、シリコーンエラストマー、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、又はその他の適切な材料である。チューブ状要素は、又、多孔性であり、或いは、例えば、定められた分子量カットオフ値を有する中空糸として、定められた透過性を有する。空隙率/透過性は、材料の選択によって、又は、細孔又は穴を、例えばレーザー及び突き刺しにより加えることによって、チューブにとり入れることができる。

#### 【0087】

本発明の別の実施態様は、血管移植片を製造する方法である。第一の多糖類ヒドロゲルチューブが、外部側面及びチューブ状要素の内腔に面した内部側面を有するチューブ状要素の内部につくられ導入される。第二の多糖類ヒドロゲルチューブは、二つのヒドロゲルチューブの間にチューブ状要素のサンドイッチを形成するように、チューブ状要素の外側周辺に作られ導入される。二つのヒドロゲルチューブは、処理されて一つのユニットを形成する。一つの好適な処理は、溶媒中にヒドロゲルチューブを膨潤して、それらを互いに接触させるようにし、化学的に反応させることである。好適な化学反応の例は、重合、紫外線、熱、又は音波で開始する重合架橋、及びグルタルアルデヒド又はジイソシアネートを用いた化学架橋である。架橋剤は、膨潤前にチューブに存在させ、或いは溶媒と共に導入される。好適な溶媒は、水性溶媒、有機溶媒、及び低沸点及び/又は低誘電率有機溶媒を含む。一単位のヒドロゲルを形成する一つの選択は、二つのヒドロゲルチューブをチューブ状要素の周囲に合うように二つのヒドロゲルチューブよりも短いチューブ状要素を使用することである。一単位のヒドロゲルを形成する別の選択は、膨潤する間にヒドロゲルが孔に強制的にに入るようになり、その結果二つのヒドロゲルチューブが孔を通して互いに接触する、多孔性のチューブ状要素を使用することである。その結果、ヒドロゲルは、孔を経て架橋することになる。

#### 【0088】

本発明のポリマー及びヒドロゲルは、カプセル化されていても又はチューブ状要素を被覆していても、所望により、増殖因子、血栓溶解薬、血栓症薬、酵素、再狭窄防止薬、疾患組織を治療するために使用する阻害剤及びその他の薬剤を取り込み、そしてゆっくりと放出することができる。更に、遺伝子治療ベクターをポリマー又はヒドロゲルと組合せることによって、例えば、DNAとプラスに荷電したイオン又はポリマーと一緒に多糖類を組み合わせることによって、遺伝子治療送達を実施することができる。当業者に知られたヒドロゲルのその他の機能、使用、応用、処方及び技術は、本発明の更なる代わりの実施態様を創成するのに使用することができる。

#### 【0089】

本発明の一つの実施態様は、ヘパリンを第4級アンモニウム塩と反応してヘパリン-第4級アンモニウム塩錯体を形成し；ヘパリン-第4級アンモニウム塩錯体をジメチルホルムアミドの誘電率よりも小さな誘電率を有する有機溶媒に溶解し；ヘパリン-第4級アン

10

20

30

40

50

モニウム塩錯体中のヘパリンを重合し得るモノマーで修飾することによって、ヘパリンマクロマーを作成する方法である。更に、真空で有機溶媒を除去する真空除去ステップが、好ましくは室温で使用される。

#### 【0090】

本発明の一つの実施態様は、ヘパリンを第4級アンモニウム塩と反応してヘパリン - 第4級アンモニウム塩錯体を形成し；ヘパリン - 第4級アンモニウム塩錯体を大気圧で190 未満の沸点を有する有機溶媒に溶解し；ヘパリン - 第4級アンモニウム塩錯体中のヘパリンを重合し得るモノマーで修飾することによって、ヘパリンマクロマーを作成する方法である。ヘパリン - 第4級アンモニウム塩錯体を有機溶媒に溶解するステップは、代わりに、大気圧で114 未満の沸点を有する有機溶媒で実施される。

10

#### 【0091】

本発明は、必要な場合は、ヘパリン - 第4級アンモニウム塩錯体を第4級アンモニウム塩ではない塩と混合することにより、ヘパリン - 第4級アンモニウム塩錯体からヘパリン第4級アンモニウム塩を脱錯体化する追加のステップを含む。本発明の一つの実施態様は、ヘパリンを第4級アンモニウム塩と反応してヘパリン - 第4級アンモニウム塩錯体を形成し；ヘパリン - 第4級アンモニウム塩錯体を大気圧で190 未満の沸点を有する有機溶媒に溶解し；ヘパリン - 第4級アンモニウム塩錯体中のヘパリンを重合し得るモノマーで修飾し；そして、モノマーを重合してポリマーを作ることによって、ヘパリンポリマーを作成する方法である。

#### 【0092】

20

本発明の一つの実施態様は、ヘパリンを第4級アンモニウム塩と反応してヘパリン - 第4級アンモニウム塩錯体を形成し；ヘパリン - 第4級アンモニウム塩錯体をジメチルホルムアミドの誘電率よりも小さな誘電率を有する有機溶媒に溶解し；ヘパリン - 第4級アンモニウム塩錯体中のヘパリンを重合し得るモノマーで修飾してヘパリンマクロマーをつくり；そして、ヘパリンマクロマーを重合してポリマーを形成しポリマーを架橋してヒドロゲルを形成することによる、ヘパリンヒドロゲルを作成する方法である。

#### 【0093】

本発明の一つの実施態様は、多糖類マクロマーを作成する方法であり、その方法は：多糖類を第4級アンモニウム塩と反応して多糖類 - 第4級アンモニウム塩錯体を形成し；多糖類 - 第4級アンモニウム塩錯体を大気圧で190 未満の沸点を有する有機溶媒に溶解し；そして、多糖類 - 第4級アンモニウム塩錯体中の多糖類を重合し得るモノマーで修飾する；ことを含む。多糖類 - 第4級アンモニウム塩錯体を有機溶媒に溶解するステップは、大気圧で114 未満の沸点を有する有機溶媒を用いて実施することもできる。

30

#### 【0094】

本発明の一つの実施態様は、多糖類を第4級アンモニウム塩と反応することによって多糖類 - 第4級アンモニウム塩錯体を形成し；多糖類 - 第4級アンモニウム塩錯体を大気圧で190 未満の沸点を有する有機溶媒に溶解し；そして、多糖類 - 第4級アンモニウム塩錯体中の多糖類を重合し得るモノマーで修飾することによって多糖類マクロマーを作成することによる、多糖類から材料を作成する方法である。更に、多糖類ポリマーを製造するため多糖類マクロマーを重合するステップを包含することもできる。更に、ヒドロゲルを形成するために多糖類マクロマーを重合するステップを包含することもできる。

40

#### 【0095】

本発明の一つの実施態様は、医学的な関係において使用するための材料であり、その材料はポリマーを含む材料から作られたヒドロゲルを包含する材料であり、ポリマーは重合し得るヘパリンマクロマーで作られたヘパリンポリマーを包含するポリマーであり、ヒドロゲルはヒドロゲルがそのままの状態を水中で維持するように共有結合で架橋したポリマーを有するヒドロゲルである。ヘパリンマクロマーは、溶液中でも懸濁液中でも重合し得るマクロマーである。ヒドロゲルは、水性溶媒中で重合することのできる、重合し得るヘパリンマクロマーを包含し、及び／又は、重合し得るヘパリンマクロマーは有機溶媒中で重合し得る。ヘパリンヒドロゲル中のヘパリンの量は、ヘパリンマクロマーの乾燥重量を

50

ヒドロゲルの総乾燥重量で割ることによって測定される値で、少なくとも1%である。ヘパリンヒドロゲル中の水の量は、ヒドロゲル中の水分量を水和ヒドロゲルの総重量で割ることによって測定される値で、少なくとも5%であり、そして、好ましくは10%~90%、より好ましくは60%~80%の範囲である。

#### 【0096】

本発明の一つの実施態様は、医学的な関係において使用するための材料であり、その材料はポリマーを含む材料から作られたヒドロゲルを包含する材料であり、ポリマーは重合し得る多糖類マクロマーで作られた多糖類ポリマーを包含するポリマーであり、ヒドロゲルはヒドロゲルがそのままの状態を水中で維持するように共有結合で架橋したポリマーを有するヒドロゲルであり、そして、多糖類マクロマーは、溶液中でも懸濁液中でも重合し得るマクロマーである。

#### 【0097】

本発明の一つの実施態様は、医学的な関係において使用するための材料であり、その材料はポリマーを含むヒドロゲルを包含する材料であり、ポリマーは重合し得るヘパリンマクロマーで作られたヘパリンポリマーを包含するポリマーであり、ヒドロゲルはヒドロゲルがそのままの状態を水中で維持するように共有結合で架橋したポリマーを有するヒドロゲルであり、ヘパリンマクロマーは、フリーラジカル重合によって重合し得るモノマー、付加重合によって重合し得るモノマー、及び縮合重合によって重合し得るモノマーからなる群から選択されたモノマーで修飾されたヘパリン分子である。

#### 【0098】

本発明の一つの実施態様は、医学的な関係において使用するための材料であり、その材料はポリマーを含むヒドロゲルを包含する材料であり、ポリマーは重合し得るマクロマーで作られたポリマーを包含するポリマーであり、ヒドロゲルはヒドロゲルがそのままの状態を水中で維持するように共有結合で架橋したヒドロゲルであり、多糖類マクロマーは、フリーラジカル重合によって重合し得るモノマー、付加重合によって重合し得るモノマー、及び縮合重合によって重合し得るモノマーからなる群から選択されたモノマーで修飾された多糖類である。

#### 【0099】

本発明の実施態様は、医学的な関係において使用するための脈管であり、その脈管は：ある厚さによって連結した、内径により規定された内壁及び外径により規定された外壁を有するチューブ状要素；ヒドロゲルで覆われた内壁及び外壁を有するシリンダーの部分；ポリマーを含むヒドロゲル；重合し得るヘパリンマクロマーでできたヘパリンポリマーを含むポリマー；ヒドロゲルがそのままの状態を水中で維持するように共有結合で架橋したポリマーを有するヒドロゲル；を含む。

#### 【0100】

小口径の血管移植片及びその他のそのような脈管用のヒドロゲルの厚さは、好ましくは少なくとも数 $\mu\text{m}$ 、より好ましくは少なくとも約50 $\mu\text{m}$ 、更により好ましくは約500~800 $\mu\text{m}$ である。脈管の多糖類マクロマーは、フリーラジカル重合によって重合し得るモノマー、付加重合によって重合し得るモノマー、及び縮合重合によって重合し得るモノマーからなる群から選択されたモノマーで修飾された多糖類分子である。いくつかの先行技術発明と対照的に、本発明の多糖類マクロマーは、溶液中で又は懸濁液中で重合し得るマクロマーである。

#### 【0101】

本発明の一つの実施態様は、脈管がヒドロゲルで覆われた後に脈管を通る血流に利用できる最小横断面領域の直径が、約6.0mm未満であるような脈管である。脈管は、孔を有する布帛脈管であり、ヒドロゲルは布帛脈管の孔の部分を通じて連続している。

#### 【0102】

本発明の一つ実施態様は、被覆されたステントである。別の実施態様は組織工学処理したマトリックスである。別の実施態様は器具の周囲の生体材料被覆を作るように覆われた医療器具である。

10

20

30

40

50

## 【0103】

医療器具は、一つの表面又はその一部分が被覆されている。或いは又、器具は、全ての外表面が完全に被覆されている。カプセル化された器具は、本質的に連続した材料で全ての表面が被覆されている。材料がヒドロゲルの場合は、ヒドロゲルは好ましくは架橋され、増強した強度を有する。連続したヒドロゲルは、被覆が被覆された表面に付着し或いは吸着しており、付着が保持される限り安定であるので、薄い被覆とは区別される。しかし、ヒドロゲルは、カプセル化された表面への付着とは無関係に安定性がある密着した構造を形成している。本明細書で使用される「カプセル化された」という用語は、覆うことを意味する。カプセル化された医用危惧の場合、被覆は本質的に全体である。チューブをカプセル化したヒドロゲルの場合、チューブの内部及び外部は覆われている。チューブの両末端は、必ずしも覆われていない。10

## 【0104】

本発明の一つの実施態様は、ビニルピロリドンのポリマー（又はマクロポリマー）である。ビニルピロリドンポリマー又はオリゴマーは、重合し得るビニルピロリドンのマクロマーを作るために、この分野の当業者に公知の技術を使って重合し得る基で修飾される。ビニルピロリドンのマクロマーは、重合して三次元架橋構造を作る。或いは、ビニルピロリドンのマクロマーは、より大きなポリマーを作るために重合する。更に、大きなポリマーには架橋がとり入れられる。

## 【0105】

この大きなポリマーは、重合する前の出発材料とは異なった性質、例えば、分子量、分岐構造、架橋構造等の性質を有している。これらの性質は、優れた吸着性を有する重合ビニルピロリドンを実現するように操作される。ビニルピロリドンの非分岐、非架橋ポリマーは吸着性が乏しい。しかしながら、多くの腕をもった架橋した又は分岐したポリマーは高度に吸着性であり、安定である。しかし、余りにも高度に架橋しているポリマーは不溶性になり、溶液の外に出てしまうので殆んど吸着せず、被覆技術に使うのは困難である。20

## 【0106】

大きな架橋ポリマーの分子量を直ちに定量する技術はない。それ故、適切な分岐又は架橋密度を有する多数の腕を持ったポリマーを開発する、通常の最適化手順を実施する必要がある。例えば、2から10の間の重合し得る基で修飾された分子量100,000のビニルピロリドンを、10の因子によって濃度が変化している5つの試料の溶液に入れる。各試料を、重合し得る基の全てが反応するように開始条件に暴露する。被覆されるべき表面の一部分、例えばワイヤー又はチューブ、を設定された時間、好ましくは約2～10時間の間、試料に暴露する。その部分を取り除き、水溶液で洗浄し、吸着を試験する。最高の吸着をした試料を同定し、同じ手順を、至適溶液のあたりに確立した新しい濃度範囲で繰り返す。ポリマーが溶液から外に出てしまった試料は、あまりにも高度に架橋し過ぎたポリマーを持っているとして除かれる。パラメーターの範囲は、はじめの重合分子量、ポリマー当たりの重合し得る基の数及び溶液濃度を含めた最適条件を確かめるために変えることができる。この最適化手順は、重合した、直鎖の、高分子量の、及び多数の腕を持った多糖類、及び直鎖、多腕性及び高分子量ビニルピロリドンを作るのに応用することができる。30

## 【0107】

ビニルピロリドンポリマー（又はマクロマー）は、潤滑性被覆を作るのに有用である。被覆は、本質的にいかなる目的物においても作ることができる。被覆は、例えば、ビニルピロリドンポリマー、多腕ポリマー、又はマクロマーの溶液を、目的物上で乾燥することによって作ることができる。マクロマーは、次いで重合される。或いは又、対象物がマクロマーで覆われ、マクロマーは重合して被覆又はカプセル化膜を作る。ビニルピロリドンマクロポリマー又はマクロマーは、別のモノマー／ポリマー／マクロマー、特に本明細書に記載されたものと組み合わされる。40

## 【0108】

被覆するための好ましい対象物は、医療器具又はその部品である。例えば、スプリング50

、ワイヤー、ガイドワイヤー、ペースメーカーリード、ステント、インプラント、アンテナ、センサー、グルコースセンサー、チュービング、血液バイパスチュービング、注射筒、カテーテル、i.v.バッグ、注射針、酸素チュービング、心室補助装置、及びトロカールである。

【0109】

本発明は、又、本明細書に記載した材料の作成に関連した発明の実施態様を有している。多糖類マクロマー及びその他を作成する一つの態様は、有機溶媒可溶性ムコ多糖の使用を含む。この発明の態様は、陽イオン半体を有するムコ多糖の錯体が形成され、その錯体は有機溶媒可溶性である。有機溶媒可溶性錯体のムコ多糖部分は、次いで、種々の化学反応を受ける。化学反応の終了後、ムコ多糖は脱錯体化され、なおその官能特性を保持している有機溶媒中で修飾された化学的修飾されたムコ多糖(O-MPSAC)が作成される。ヘパリンの場合のように、化学的に修飾されたヘパリンが、その活性化抗血栓形態で生産される。マクロマーが、本発明のヒドロゲル、又は直鎖又は多腕ポリマーを形成するために使用される。

【0110】

本発明の態様は、ムコ多糖が、水又はジメチルスルホキシド(DMSO)又は他の等価溶媒又は溶媒混合物中で化学的に修飾されることである(本明細書ではW-MPSACと呼ぶ)。W-MPSACは、次いで、陽イオン半体と錯体を作り、有機溶媒可溶性の錯体を形成し、更に化学反応を受ける。W-MPSACは、次いで、脱錯体化される。

【0111】

図9及び10に示したスキーム(スキーム1及びスキーム2)は、それぞれ本発明のこれらの態様を示す。図9の化学反応は、反応種を含有する材料の表面にO-MPSACを化学的に付与することからなる。図9の化学反応は、又、フリーラジカルプロセス、光開始反応、又は化学カップリング反応によって、種々のポリマーへ更なる化学反応を行うことができるO-MPSACに、官能基の取り込みをすることからなる。

【0112】

図10の第一の化学反応は、フリーラジカルプロセスによって、又は、光開始反応によって、更なる化学反応を行うことができるムコ多糖に、官能基を取り込むことからなる。図10の第一の化学反応は、又、種々の他の化学半体への化学カップリング反応からなる。

【0113】

図10の第二の化学反応は、反応種を含む材料の表面にW-MPSACを化学的に付与することからなる。図10の第二の化学反応は、又、フリーラジカルプロセス、光開始反応、又は化学カップリング反応による、種々のポリマーへ更なる化学反応を行うことができるW-MPSACに、官能基の取り込みをすることからなる。

【0114】

合成材料の使用は、医療器具に好適な材料として近年広範囲に容認されている。それらの適用の範囲は、注射筒、血液バッグ、カテーテルのような単純なディスポーザブル器具や、体外装置、人工血管、ステント、ステント移植片のような製品から、腎臓、肝臓、心臓補助装置及び移植可能装置のような、複雑な人工器官に拡大している。これらの医療器具は、適切な機能性、耐久性及び生物学的安全性を有することが要求される。

【0115】

これらの医療器具、特に移植し得る装置は、生物学的環境との、及び最小限の又は全くない組織拒絶又は反応との、生体両立性を持つべきであるという付加的な必要条件が今や出現している。抗血栓性は、多くの場合において重要な生体適合特性である。

【0116】

医療器具に生体適合性特性を付与する従来技術は、二つの主なルートからなる：(1)ムコ多糖(例えばヘパリン)を表面に付与するためのいくつかのスキーム、(2)ムコ多糖又は表面に官能基を導入して、それらを親水性、両性イオン性及び/又はイオン性(例えば、陽イオン性又は陰イオン性)にするための化学修飾。

10

20

30

40

50

## 【0117】

ルート(1)は、以下によって達成されている：(I)有機溶媒可溶性ポリマーをヘパリンにブレンド又は付与して、ヘパリンを有機溶媒溶液に溶解するようにする；(II)ヘパリンを有機溶媒に溶解するように処理し、有機溶液を使用して医療器具を被覆する、(III)静電結合によりヘパリンを表面へ結合する、及び(IV)ヘパリンを表面に化学的に結合する。

## 【0118】

これらの方の2～3の例を挙げると、Pusineriらは、米国特許第4,469,827号において、イオン的にヘパリンに結合する第4級アミノ基を含有するポリマー組成物を開示している。Hsuは米国特許第5,047,020号において、イオン的なヘパリン被覆を開示し、この場合、アルキルベンジルアンモニウム陽イオンを使用してヘパリンと錯体を形成している。米国特許第5,541,167号は、消泡剤とステアリルジメチルベンジルアンモニウムヘパリン錯体から構成された被覆組成物を記載している。Hsuらは、米国特許第5,417,969号において、有機陽イオンと錯体を形成するヘパリンの有機溶媒溶液で、ポリ塩化ビニルの表面を被覆するプロセスを報告している。欧州特許出願第0769503A2号は、安定なイオン結合を含み、そして抗凝固活性における減少が最小化されているヘパリン錯体被覆を開示している。好ましい第4級イオンはアルキルジメチルアンモニウムである。Yokotaらは、欧州特許第0781566号に、医療器具用の、陽イオンが第4級ホスホニウム半体からなる有機溶媒可溶性ヘパリン錯体被覆を記載している。別の開示、米国特許第5,270,046号では、ヘパリンと錯体を形成する第4級アンモニウム基を含有するモノマーが形成される。錯体化ヘパリンモノマーは、他のモノマーと重合される。しかしながら、一般的に、これら被覆は、生理的条件における長期使用条件下ではうまくいかなかった。失敗の理由は、イオン類は、一般的に、ヘパリンから脱錯体化し、ヘパリン及び陽イオンを放出することである。

## 【0119】

本発明の好ましい実施態様は、反応性種を含有する医療器具の表面にO-MPSACを化学的に付与することである。表面反応性種は、ムコ多糖と反応することができ、これは続いて脱錯体化し、表面に結合するムコ多糖を残す。このことは、有機溶媒可溶性ヘパリン錯体を形成することによって例示され、この錯体は、医療器具の表面に取り込まれたイソシアネート又はエポキシド基(これらに限定されないが)と反応することができ、イソシアネート又はエポキシド基は、ヘパリンの遊離ヒドロキシル基と反応して、ウレタン又はエーテル結合を形成することができる。別の様式において、イソシアネート又はエポキシド基は、ヘパリンの遊離アミノ基と反応して、尿素又は置換アミン結合を形成することができる。表面反応が完了すると、ヘパリンは塩溶液と共に脱錯体化し、表面に化学的に結合したヘパリンを活性な形態で残す。有機溶媒可溶性ヘパリン錯体は、例えば、浸漬被覆、噴霧被覆又はその他の被覆プロセスによって医療器具に適用することができる。

## 【0120】

別の本発明の好ましい実施態様は、有機溶媒可溶性錯体のムコ多糖成分を化学的に修飾し(図9を参照)、更なる化学反応を行うことができるように活性化された、化学的に活性化されたO-MPSACを生成することである。このことは、イソシアネートエチルメタクリレート又は塩化メタクリロイル(これらに限定されないが)と反応し、有機溶媒可溶性ヘパリン錯体を形成できることによって例示される。イソシアネートエチルメタクリレート又は塩化メタクリロイルは、ヘパリンの遊離ヒドロキシル基と反応することができ、ヘパリンとメタクリレートウレタン又はメタクリレートエステル結合を形成する。別の様式において、イソシアネートエチルメタクリレート又は塩化メタクリロイルは、ヘパリンの遊離アミノ基と反応することができ、ヘパリンとメタクリレート尿素又はメタクリレートアミド結合を形成する。他の重合化し得る基は、メタクリレートに置換される。

## 【0121】

上記した形態の錯体化メタクリレートヘパリンは、別のマクロマー及び/又はモノマー

10

20

30

40

50

とフリーラジカル重合を、固体状態、ゲル状態、溶液、エマルジョン或いは懸濁液のいずれかで行うことができる。ヘパリン錯体がポリマー主鎖に結合している最終のポリマーは、医療器具を被覆するのに使用することができる。ヘパリンは、次いで医療器具に被覆された活性ヘパリンを残して、塩溶液で脱錯体化される。別の多糖類又はプロテオグリカンは、ヘパリンに変えることができる。別の重合し得る基は、メタクリレートと置換することができる。

【0122】

多糖類マクロマーでできたポリマーは、マクロマーと異なっている。ポリマーは、一つ以上のマクロマーからできている。ポリマーは、重合し得る基の重合によって形成された合成ポリマー主鎖を有している。ポリマーは、マクロマーよりも高い分子量を有しているが、この分子量は、表面に吸着したとき、又はそうでなければ付与されたとき、溶解性及び安定性に影響する因子である。ポリマーは、直鎖、分岐又は架橋構造を有している。そのようなポリマーは、ヒドロゲルが、例えば粉碎によって破壊されない限り、溶解すること又は懸濁液を形成することが不可能である固体物体であるという点で、ヒドロゲルと区別できる。本明細書で使用する「合成」という用語は、天然に見出されないことを意味し、それによって目的が達成されるプロセスに言及するものではない。

10

【0123】

多くの腕を持った、及び高分子量のポリマーは、非修飾ポリマーに比較して優れた吸着性を有している。適切な、分岐又は架橋の最適の程度は、すべすべした表面を調製するために記載したように通常の最適化プロセスによって決定可能である。修飾されたポリマーは溶液中に置かれ、修飾されるべき表面に曝露される。被覆は、被覆した表面で乾燥される。

20

【0124】

本発明の被覆のその後に続く処理は、表面に被覆を更に確実にするために使われる。被覆のポリマーは、表面と反応する重合し得る基又は官能基を有するように調製される。例えば、メタクリレート、光重合性基、又はイソシアネートが使用される。或いは又、表面は、例えばエポキシドを使用することによって、化学的に反応性にすることができる。化学基は、表面との結合を更に確実にする。重合し得る基は、表面の被覆を更に確実にするために、表面又はその他の架橋ポリマーと重合又は反応する。

30

【0125】

代わりに、ヘパリンマクロマーは、重合して三次元架橋ヒドロゲルを形成する。架橋は、マクロマー当たり平均で少なくとも二つの重合し得る基を供給することにより、又は少なくとも二つの重合し得る基を有する架橋剤とマクロマーを混合することにより、達成することができる。

【0126】

錯体化したメタクリレートヘパリンマクロマーは、塩溶液で脱錯体化され、他のマクロマー及び/又はモノマーと、例えば溶液、エマルジョン、又は懸濁液重合によって、重合を行うことができるメタクリル化ヘパリンマクロマーを与える。活性化ヘパリンがポリマー主鎖に付着した最終のポリマーは、医療器具を被覆するのに使用することができる。このようにして、マクロマーは重合してより大きなマクロマー又はポリマーを形成する。或いは、重合して三次元ヒドロゲルを形成する。

40

【0127】

本発明の別の実施態様は、光化学反応を行うことができる、化学的に修飾されたO-MPSACである。これは、医療器具の表面に結合することができる光化学反応性基を含むように化学的に修飾することができる、有機溶媒可溶性ヘパリン錯体を形成することによって例示される。光化学反応性基は、アリル、ビニル、アクリレート、メタクリレート、アジド、ニトレン、カルベン及びケトン、ジアゾ、アゾ化合物及びペルオキシ化合物の励起状態から成り、そしてそのような基は、国際特許第90/00887号に挙げられ又は引用されているような基であり、この特許は、参照することにより本明細書に取り入れられている。この方法の利点は、光化学反応性基を有機溶媒中でヘパリン錯体に結合するこ

50

とができ、そして得られた生成物は有機溶媒に溶解し、医療器具に被覆することができる  
ことである。次いで、光化学反応を実施するために適切な電磁輻射を適用し、続いて、表面に結合した活性ヘパリンを残して、脱錯体化される。

【0128】

本発明の修飾したポリマー及び多糖類マクロマーの利点は、溶液中で表面と反応する  
ことである。例えば、重合し得る基を有する修飾したポリマーは、溶液中で重合し得る。或  
いは、光活性化し得る基又は求電子基は、ポリマー又はマクロマーが溶液中にある間に活  
性化される。これらのアプローチは、有機溶媒が使用されるとき特に効果的である、何故  
ならば、多くの化学反応は、例えば求電子-求核反応のように、水性溶媒に比較して有機  
溶媒中の方がより効果的である。本開示は、表面との効果的反応を達成するために多糖類  
及び修飾したポリマーを溶液に持ち込むための、多くの技術を提供するものである。  
10

【0129】

本発明の別の好ましい実施態様は、水又はジメチルスルホキシド又はその他の等価の溶  
媒又は溶媒混合物中における、ムコ多糖の化学的修飾を含む。これは、ヘパリン-ポリエ  
チレングリコールメタクリレートを形成する、活性化されたポリエチレングリコールメタ  
クリレートのイミダゾールカルボネート（国際特許第97/41164号参照、この特許  
は参考することにより本明細書に取り入れられている）とヘパリンの反応によって例示さ  
れる。ヘパリン-ポリエチレングリコールメタクリレートは、次いで、錯体化される（W  
-M P S A C、スキーム2）。W-M P S A Cは、更に有機溶媒中で、例えばフリーラジ  
カルプロセス又は光開始反応により化学反応を行う。或いは又、ヘパリン-ポリエチレン  
グリコールメタクリレートは、錯体化ステップなしに、フリーラジカルプロセス又は光開  
始反応により化学反応を行うことができる。得られた生成物は、錯体化して有機溶媒可溶  
性ヘパリン錯体を形成する。  
20

【実施例1】

【0130】

ヘパリン錯体

ヘパリンナトリウム5g（Celsus Laboratories, Inc. U.S.P  
、ブタ小腸粘膜から凍結乾燥）を脱イオン水80mlに溶解し、250mlビーカー中で  
1時間攪拌した。

塩化ベンザルコニウム8g（Aldrich Chemical Co., Inc.）を  
、マグネティックスターラー及びホットプレート上で、1時間ゆっくり加熱しつつ（40  
~50）脱イオン水80mlに溶解し、そして室温に達するまで放置した。  
30

【0131】

上記のヘパリン錯体ナトリウム溶液を激しく攪拌しつつ、塩化ベンザルコニウム溶液を  
加えた。直ちに、白色沈殿が形成され、その懸濁液を更に1分間攪拌した。沈殿をWhatman  
定量濾紙（グレード1）を通して濾過した。

白色沈殿を濾紙から集め、脱イオン水400mlに再懸濁し、そして20分間攪拌した。  
。懸濁液を上記のようにして濾過し、脱イオン水400mlに再懸濁し再び濾過した。沈  
殿は、再度脱イオン水400mlに懸濁し、透析膜Cello-Sep: MWCO3, 50  
0に入れ、脱イオン水10Lに対して最小限16時間透析した。  
40

【0132】

沈殿を集め、真空オーブン中、60で12時間ガラス皿上で乾燥した。

乾燥した灰色-黄色結晶を、収量10gで得た。

【実施例2】

【0133】

4,4'-メチレンビス（フェニルイソシアネート）（MDI）（Aldrich Chemical Co., Inc.）を、無水テトラヒドロフラン（THF）100mlに  
溶解した。ポリウレタンチューピングを上記溶液に30秒間浸漬し、60で1時間攪拌  
乾燥した。

【0134】

50

20

30

40

50

実施例 1 で得られた、錯体化ヘパリンの乾燥結晶 5 g を、無水ジクロロメタン ( D C M ) 100 ml に溶解した。MDI 被覆ポリウレタンチューピングを、錯体化ヘパリンの D C M 溶液中に 30 秒間浸し、そして 2 時間空気乾燥した。

チューピングを、トルイジンブルー水溶液、0.075% w / v, pH 8.5 で 30 秒間染色し、そして脱イオン水で洗浄した。錯体化ヘパリンに起因する非常にかすかな紫色が得られた。チューピングを、塩化ナトリウム 25% w / v 溶液中に 40° で 30 分間液浸した。チューピングを脱イオン水で洗浄し、再び染色した。錯体化ヘパリンによる強い暗紫色が観察された。

【 0135 】

ポリウレタンチューピングを MDI で最初被覆せず、塩化ナトリウム溶液中で ( 上記の 10 ように ) 脱錯体化した、同様の実験において、ヘパリンに起因する紫色は観察されなかつた。

【 実施例 3 】

【 0136 】

1. ヘパリンメタクリレート ( メタクリロイルクロリド )

実施例 1 で得られた、錯体化ヘパリンの乾燥結晶 5 g を、250 ml クイックフィット三角フラスコ中で、無水 D C M 100 ml に溶解した。これに、トリエチルアミン 0.1 265 g ( 1.25 × 10<sup>-3</sup> モル ) を加えた。

【 0137 】

メタクリロイルクロリド ( Aldrich Chemical Co., Inc ) を減 20 壓下に蒸留して非常に純粋な試料を得た。上記の蒸留メタクリロイルクロリド 0.130 6 g ( 1.25 × 10<sup>-3</sup> モル ) を無水 D C M 30 ml に溶解し、錯体化ヘパリンを含有する D C M 溶液を激しく攪拌している上で、共栓付きクイックフィット圧力平衡漏斗に入れた。メタクリロイルクロリド溶液を、30 分間かけて D C M 中の錯体化ヘパリン溶液に一滴ずつ加えた。

【 0138 】

D C M をロータリーエバポレーターで蒸発させ、そして、錯体化ヘパリンメタクリレートを真空オーブンで、40° で 2 時間乾燥した。

錯体化ヘパリンメタクリレートは、<sup>1</sup>H 及び<sup>13</sup>C によって確認した。

上記錯体化ヘパリンメタクリレート 0.2 g を 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート 1 30 0 ml に溶解し、そして、これにエチレングリコールジメタクリレート 0.02 g 及び 2,2' - アゾビス ( 2,4 - ジメチルバレノトリル ) 0.02 g ( DuPont ) を加えた。上記の透明な溶液を、30 分間脱気した。

【 0139 】

上記の重合混合物をポリプロピレンの凹面の鋳型に注ぎ入れ、次いで、ポリプロピレンの凸型の鋳型を、上記凹面の鋳型上に設置し、過剰の溶液をオーバーフローさせ、それによって、凹面と凸面の鋳型の間のスペースを均一に満たした。密封した鋳型を、温度 65° で 4 時間、次いで 110° で 1 時間加熱した。

鋳型を冷却し、開封して、透明な脱水された硬いヒドロゲルを得た。これらを脱イオン水中で 10 時間水和し、その後、25% w / v 塩化ナトリウム水溶液の沸騰溶液中に 1 時間浸漬し、そして脱イオン水中で平衡化した。ヒドロゲルを ( 実施例 2 におけるようにして ) 染色し、そして均一な強い暗紫色の着色が、ヒドロゲル全体に観察された。

【 0140 】

ヘパリンのメタクリレートが形成しなかった同様な実験において、錯体化ヘパリンのヒドロゲルのみが形成した。25% w / v 塩化ナトリウム溶液中で沸騰、及び、水中で平衡化した後、ヒドロゲルを染色した。ヘパリンの暗紫色の沈殿した粒子を、ヒドロゲルの表面に観察することができ、そして、それらはヒドロゲルに青い着色を残して、脱イオン水で容易に洗い流すことができた。この着色は、錯体化ヘパリンなしに形成したヒドロゲルと同じである。

【 0141 】

## 2. ヘパリンメタクリレート(イソシアネートエチルメタクリレート)

実施例1で得た錯体化ヘパリンの乾燥結晶5gを、キャップ付きの250ml厚壁ガラスボトル中で、無水DCM100mlに溶解した。これに、2-イソシアネートエチルメタクリレート(Aldrich Chemical Co., Inc.)0.194g(1.25×10<sup>-3</sup>モル)及びジブチル錫ジラウレート(Aldrich Chemical Co., Inc.)0.05gを加えた。キャップをきつく締め、溶液を16時間40で攪拌した。

### 【0142】

DCMをロータリーエバポレーターで蒸発し、生成物を40で2時間、真空乾燥した。

10

実施例3(1)におけるようにヒドロゲルが作られ、ヘパリンを脱錯体化し染色した。再び、均一な、強い暗紫色の着色がヒドロゲル全体に観察されたが、メタクリレートカップリングのない錯体化ヘパリンでは、ヘパリン粒子がヒドロゲルの表面に沈殿し、脱イオン水で容易に洗い流すことができた。

### 【実施例4】

### 【0143】

実施例3(1)で得たヘパリンメタクリレート5gを、2-プロパノール100mlに溶解した。これにメトキシポリエチレングリコール2000メタクリレート(MPEG2000MA)20g(Inspec U.K.)及び2-ヒドロキシエチルメタクリレート3gを加えた。

20

### 【0144】

スターラー、温度計、コンデンサー及び窒素ガス挿入管付きの250ml容量の3口反応容器に2-プロパノール100mlを入れた。2-プロパノールに、ヘパリンメタクリレート5g(実施例3(1)で得た)、メトキシポリエチレングリコール2000メタクリレート(MPEG2000MA)(Inspec U.K.)20g及び2-ヒドロキシエチレンメトキシレート(HEMA)3gを加えた。250ml容量の3ツ口反応容器をシリコーン油浴、120に置き、そして、2-プロパノールをゆっくり攪拌しながら、窒素ガスを溶液を通して吹き込んだ(100cm<sup>3</sup>/分)。

### 【0145】

250ml容量の3ツ口反応容器の中の温度が75に達したとき、2,2'-アゾビス(2,4-ジメチル-バレニトリル)0.25gを加え、そして、スターラーの回転速度を、750rpmに上げた。およそ15分後、非常に粘性の溶液が得られ、そして反応を30分間続け、定期的に2-プロパノール30mlを溶液の粘度を希釈して減らすために加えた。合計して、2-プロパノールの30mlアリコートを4回加えた。

30

### 【0146】

ポリマーを室温まで冷却し、イソプロパノールをロータリーエバポレーターで蒸発して、ポリマーを真空オーブン中で40で8時間乾燥した。

GPC(ゲルパーキエーションクロマトグラフィ)は、ポリエチレングリコールを標準品としたとき、ポリマーの平均分子量が約400,000であることを示した。

### 【実施例5】

40

### 【0147】

MDI、3gを無水THF100mlに溶解した。長さ150mm、直径2mmのポリウレタンチューブを、上記溶液中に、30秒間浸漬し、そして60で1時間空気乾燥した。

実施例4で得た、ヘパリンコポリマー5gを無水DCMに溶解した。MDI被覆ポリウレタンチューピングを、コポリマーのDCM溶液中に30秒浸し、60で30分間空気をあて、次いで、室温で16時間乾燥した。

### 【0148】

チューピングを、25%w/v塩化ナトリウム溶液に、40で30分間液浸した。チューピングを脱イオン水で洗浄し、トルイジンブルーと共に乾燥した(実施例2)。均一

50

で強い暗紫色の着色がチューピングに得られた。加えて、ポリウレタンチューピングは、完全に濡れており、非常につるつるしていた。滑らかさは、人差し指と親指の間で20回こすったが減少しなかった。次いで、チューピングを、リン酸バッファ生理食塩水に50で16時間液浸して、人差し指と親指の間でこすった。再び、滑らかさに観察し得る低減は観察されなかった。

【実施例6】

【0149】

実施例4において、MPEG2000MAの代わりに、N-ビニルピロリドン20gを2-プロパノール中でコモノマーとして使用した以外は同様に処理して、ヘパリンメタクリレート5gを共重合させた。重合は1時間続けた。

GPCによって定量したコポリマーの平均分子量は、約300,000であった。

【0150】

実施例5におけるように、長さ150mm、直径2mmのポリウレタンチューピングをTHF溶液中3%w/vMDIに浸し、60で1時間空気乾燥した。

チューピングをDCM中、5%w/vヘパリン-ポリビニルピロリドンコポリマーに30秒間浸し、次いで、60で2時間空気乾燥した。

【0151】

チューピングを、25%w/v塩化ナトリウム溶液中に40で30分間液浸した。チューピングを脱イオン水で洗浄し、トルイジンブルーで染色した。均一で強い暗紫色の着色が得られた。ポリウレタンチューピングは、完全に湿潤状態であり、極端に滑らかであった。滑らかさは、実施例5で得られたのと等価であった。

【実施例7】

【0152】

ヘパリンメタクリレート5gを、2-プロパノール中でアクリル酸20gと共に重合させた。反応条件は実施例6と同じであった。

平均分子量は、GPCを使用し、ポリアクリル酸を標準として、400,000と定量された。

【0153】

実施例5におけるように、長さ150mm、直径2mmのポリウレタンチューピングをTHF溶液中3%w/vMDIに浸し、そして60で1時間空気乾燥させた。

チューピングを、メタノール/ジメチルアセタミド溶液中、5%w/vヘパリン-アクリル酸コポリマー(90:10)に30秒間浸した、そして、60で3時間空気乾燥した。

【0154】

25%w/v塩化ナトリウム溶液中で、(実施例5及び6において実施したように)洗浄後、ポリウレタンチューピングの表面の滑らかさは、実施例5及び6におけるのと非常に似ていた。

XPSは、ポリウレタンチューピングの表面に検出されるべきSO<sub>4</sub>基として、表面のヘパリンの存在を確認した。

【実施例8】

【0155】

PVCチューピング、長さ150mm、直径2mmを、実施例4、6及び7で合成されたヘパリンコポリマーで被覆した。それぞれのヘパリンコポリマーについての被覆条件は、それぞれ、実施例5、6及び7と同じであった。

全ての場合において、非常に耐久性のある滑らかな被覆(湿潤時)が得られ、そして、PVCの表面にヘパリンの存在は、トルイジンブルー又はXPSを使用したいずれかで検出された。

【実施例9】

【0156】

ポリウレタンチューブ(長さ150mm、直径2mm)を、無水THF中のポリ[1,

10

20

30

40

50

4 - フェニレンジイソシアネート - コ - ポリ (1, 4 - ブタンジオール) ] ジイソシアネート (Aldrich Chemical Co., Inc) の 2% w/v 溶液に浸した、そして、60 で 2 時間空気乾燥した。

ヘパリン錯体 (実施例 1 から) 2 g、ポリエチレンオキシド (M.W. 100, 00) (Aldrich Chemical Co., Inc) 2 g、及び MDI、0.25 g を、無水 DCM 100 ml に溶解した。ポリウレタンチューピングを上記溶液と共に 30 秒間浸し、そして 60 で 1 時間、次いで、22 で 16 時間空気乾燥した。

【0157】

ポリウレタンチューピングを 25% w/v 塩化ナトリウム溶液中に、40 で 30 分間 10 浸し、そして脱イオン水で洗浄し、トルイジンブルーで染色した。強い均一な暗紫色がチューピングに展開し、そして、湿潤時にチューピングは高度に滑らかであった。滑らかさは、実施例 5、6 及び 7 に比較し得るものであった。

【実施例 10】

【0158】

実施例 9 におけるのと同様な実験を、ポリビニルピロリドン (M.W. 1,300, 000) (Aldrich Chemical Co., Inc) で、全ての実験条件を同じにして実施した。結果は、ヘパリンが表面に存在し、そしてポリウレタンチューピングは、高度に滑らかで、実施例 9 における被覆と比較し得るものであったことが示された。

【実施例 11】

【0159】

外径 3.8 mm ; 長さ 8 cm と測定された PTFE チューブを、回転し得るマンドレルに配置した。内径 4.0 mm ; 長さ 7 cm と測定された編物布帛のチューブを、PTFE を覆って配置した。

メタクリル化ポリビニルピロリドン (MPVP) は、ジクロロメタン中にポリビニルピロリドン (PVP) 6 g を溶解することによって作られた。イソシアネートエチルメタクリレートの溶液 (ジクロロメタン 20 ml 中に 0.8 g 溶解) を PVP の攪拌している溶液に滴下した。反応は、更に 2 時間進行させた。次いで、ジクロロメタンをロータリーエバポレーターで蒸発させ、生成した MPVP を、以下に示すようにして、血管移植片配合に使用した：ヒドロキシエチルメタクリレート 18 g ; ヘパリンメタクリレート (実施例 3 で得たもの) 1 g ; MPVP 0.6 g ; エチレングリコールジメタクリレート 0.08 g ; 熱開始剤 0.12 g (Vazo 52) .

【0160】

血管移植片配合は、回転しつつある編物布帛に均一な粘性フィルムが形成され、布帛全体がカプセル化されるまで滴下した。次いで、移植片を、中圧水銀アークランプの紫外線に 10 分間露光し、そして移植片を真空オーブン中に 70 で 3 時間置いた。

【0161】

移植片に含有されているヘパリンは、飽和 NaCl 溶液で脱錯体化した。最終的な血管移植片は、布帛全体をカプセル化しているヒドロゲルを有し、その水分含量は 50 % であった。ヘパリン活性は、抗トロンビン結合活性によって測定され、100 mm<sup>2</sup>当たり 5 単位であることが見出された。

【実施例 12】

【0162】

本実施例は、本明細書に記載され作成された血管移植片が、患者に使用するのに効果的であることを示す。28 日間の動物試験を 2 頭のブタで実施した。実施例 11 に従って作成された血管移植片が、当業者に公知の無菌的外科技術を用いて、各動物の頸動脈に移植された。頸動脈は、第 9 日及び第 28 日に、医用 X 線動脈造影図を用いて視覚化された。動脈造影図は、移植片が内皮細胞と一緒に開存しており、清潔であり、そして両日とも血栓の証拠は示されなかった。

【0163】

本明細書に示された本発明の実施態様は例示的なものであり、範囲を限定するように意

10

20

30

40

50

図されたものではない。本出願中に挙げられた特許、特許出願、及び文献記事は、参考することにより本明細書に取り入れられている。

【図面の簡単な説明】

【0164】

【図1】ヒドロゲル内にカプセル化された布帛移植片を有する、本発明の実施態様の縦断面図である。

【図2】図1において描かれた構造の側面図である。

【図3】本発明のヒドロゲルで被覆した布帛移植片を有する、本発明の別の実施態様の縦断面図を描いたものである。

【図4】二重被覆した布帛移植片を有する、本発明の別の代わりの実施態様の縦断面図を描いたものである。 10

【図5】布帛移植片チューブが逆になっていること以外は図4の実施態様と同じである、本発明の別の代わりの実施態様の縦断面図を描いたものである。

【図6】ヒドロゲルで被覆されたプラスチック表面を有する、本発明の別の実施態様の部分図を描いたものである。

【図7】マンドレル上に形成された本発明のヒドロゲルの横断面図を描いたものである。

【図8】図7の断面図である。

【図9】多糖類マクロマーを作り、使用するための反応模式図を描いたものである。

【図10】多糖類マクロマーを作り、使用するための別の反応模式図を描いたものである。 20

【図1】

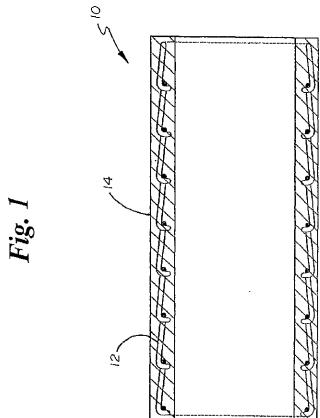
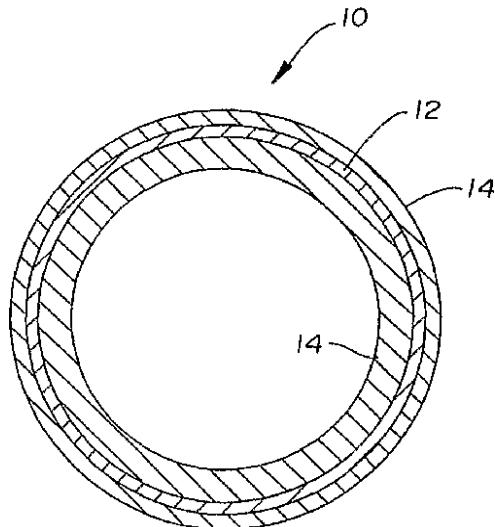


Fig. 1

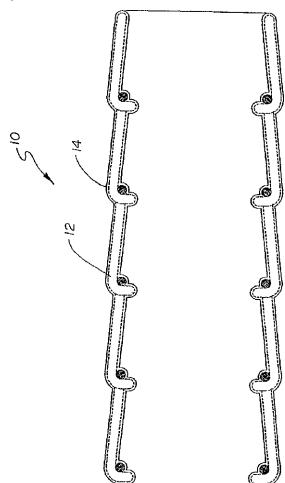
【図2】

Fig. 2

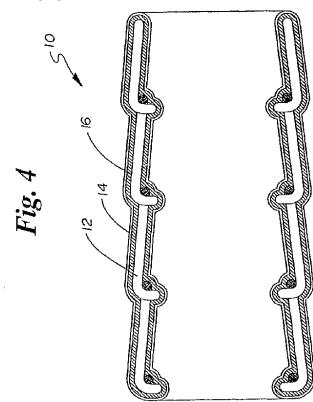


【図3】

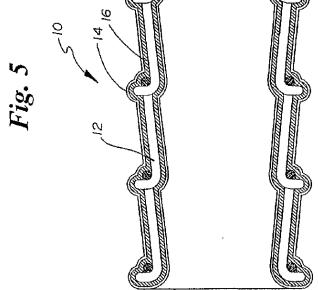
Fig. 3



【図4】

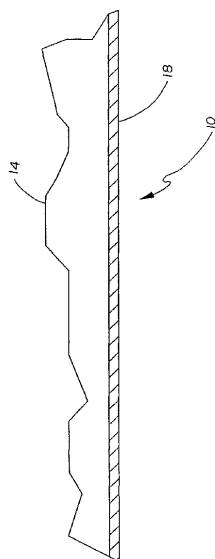


【図5】



【図6】

Fig. 6



【図7】

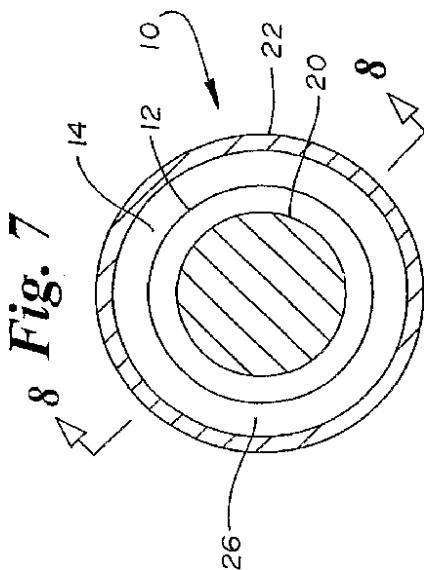
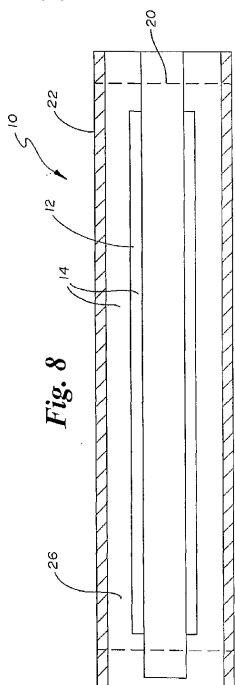


Fig. 7

Fig. 8

【図8】



【図9】

スキーム1

- ムコ多糖（水溶性） + 陽イオン性半体 → 有機溶媒可溶性ムコ多糖
- 有機溶媒可溶性ムコ多糖 + 有機溶媒中の化学反応 → 有機溶媒中で修飾された化学修飾ムコ多糖（O-MPSAC）
- （O-MPSAC） + 脱錯体 → 水溶性O-MPSAC

【図10】

スキーム2

- ムコ多糖（水溶性） + 第1の化学反応 → 水中で化学修飾したムコ多糖（W-MPSAC）
- W-MPSAC（水溶性） + 陽イオン性半体 → 錯体化有機溶媒可溶性W-MPSAC
- 錯体化有機溶媒可溶性W-MPSAC + 第2の化学反応 + 脱錯体 → 化学修飾水溶性ムコ多糖

---

フロントページの続き

(72)発明者 サンドュ、シップル、シング  
イギリス国 スロー、ラスセルズ ロード 63  
(72)発明者 ルター、アジェイ、クマー  
イギリス国 ミドルセックス、ルイスリップ、 ハウトレエイ ドライブ 15  
(72)発明者 ハドソン、ジョン、オーバートン  
イギリス国 レスター、グレンフィールド、 サルクーム ドライブ 1エー

審査官 原田 隆興

(56)参考文献 特表平07-506961 (JP, A)  
特表平07-503943 (JP, A)  
国際公開第99/047129 (WO, A1)  
特開平06-073102 (JP, A)  
ロシア国特許出願公開第01078894 (RU, A)  
特開2000-144050 (JP, A)  
特表2001-506512 (JP, A)  
Arthur H. Kibbe, Handbook of PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS Third Edition, 2000年, p.16  
3-164

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 27/00

A61L 33/00

A61L 33/10