

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4976632号
(P4976632)

(45) 発行日 平成24年7月18日 (2012. 7. 18)

(24) 登録日 平成24年4月20日 (2012. 4. 20)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 L 33/10 (2006. 01)	A 6 1 L 33/00 A
A 6 1 L 29/00 (2006. 01)	A 6 1 L 29/00 Z
A 6 1 L 31/00 (2006. 01)	A 6 1 L 31/00 Z
A 6 1 L 33/00 (2006. 01)	A 6 1 L 33/00 P

請求項の数 21 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2001-541544 (P2001-541544)	(73) 特許権者	504037346
(86) (22) 出願日	平成12年11月29日 (2000. 11. 29)		バイエル・マテリアルサイエンス・アクチ エンゲゼルシャフト
(65) 公表番号	特表2003-520630 (P2003-520630A)		Bayer Material Science AG
(43) 公表日	平成15年7月8日 (2003. 7. 8)		ドイツ連邦共和国デー 5 1 3 6 8 レーフ エルクーゼン
(86) 国際出願番号	PCT/GB2000/004538		
(87) 国際公開番号	W02001/039814	(74) 代理人	100082647
(87) 国際公開日	平成13年6月7日 (2001. 6. 7)		弁理士 永井 義久
審査請求日	平成19年11月22日 (2007. 11. 22)	(72) 発明者	アルラミー・カダム・ガヤド
(31) 優先権主張番号	9928071.1		イギリス国 ヨークシャー LS16 7 AD リーズ ブルームフィールド 64
(32) 優先日	平成11年11月29日 (1999. 11. 29)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	審査官	馬場 亮人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物学的適合性を有する医療用物質およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

循環血液との接触表面を有し、前記表面は有機ポリシロキサン及びヘパリンからなるコーティングを有する物品であって、

有機ポリシロキサンは物品の表面に付着され、且つヘパリンのアニオン性基とイオン結合を形成するトリメチルアンモニウム基を有する、物品。

【請求項 2】

少なくとも一部が、金属、セラミックまたはガラスからなる、請求項 1 記載の物品。

【請求項 3】

少なくとも一部がポリマー材料からなる、請求項 1 または 2 記載の物品。

【請求項 4】

物品が、ポリエチレン、ポリアクリル酸、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリウレタン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリスチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエステル、シリコーンゴム、天然ゴム、ポリカーボネート、またはヒドロゲルからなるものである、請求項 3 記載の物品。

【請求項 5】

中空形状をなし、かつ循環血液との接触表面が内表面である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の物品。

【請求項 6】

カニューレまたはチューブである請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の物品。

10

20

【請求項 7】

血液酸素付加装置、血液フィルタ、またはヘモダイライザである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の物品。

【請求項 8】

有機ポリシロキサンがカップリング剤なしで付着されている請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の物品。

【請求項 9】

有機ポリシロキサンがアルコール可溶性のものである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の物品。

【請求項 10】

有機ポリシロキサンが、グラフト重合されたポリオキシエチレン鎖によってポリジメチルシロキサン主鎖と結合されたトリメチルアンモニウム基を有するものである、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の物品。

【請求項 11】

グラフト重合されたポリオキシエチレン鎖は、ヒドロキシル末端鎖および第 4 級アンモニウム末端鎖を有する、請求項 10 記載の物品。

【請求項 12】

ポリマーが、ポリマー [ジメチルシロキサンー共有結合ーメチルー (3-ヒドロキシルプロピル) シロキサン]ーグラフトーポリ (エチレングリコール) [3- (トリメチルアンモニオ) プロピルクロライド] エーテルである、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の物品。

【請求項 13】

請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載された血液の再循環に使用する物品。

【請求項 14】

請求項 1～12 のいずれか 1 項により定義された、コートされた物品を形成するための方法であって、

前記表面を、揮発性有機溶媒中で有機ポリシロキサン溶液と接触させ、かつヘパリンと接触させること、

有機ポリシロキサンを物品の表面に付着させるとともに、有機ポリシロキサンが有するトリメチルアンモニウム基がヘパリンのアニオン性基とイオン結合を形成するようにすること、

前記揮発性溶媒を除去すること、

を含む方法。

【請求項 15】

物品表面を、有機ポリシロキサンおよびヘパリンによって連続的にコートする、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

溶液中で有機ポリシロキサンの錯体およびアルコールを生成し、その溶液を物品表面と接触させる、請求項 14 記載の方法。

【請求項 17】

有機ポリシロキサンを、溶液中かつアルコール中にある間に、物品の表面と接触させる、請求項 14、15 または 16 記載の方法。

【請求項 18】

アルコールが 2-プロパノールである、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

処理表面が、マイクロポラス材料からなる膜またはチューブの一方の面であり、膜またはチューブの他方の面には加圧ガスが供給される、請求項 14～18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

循環血液と接触する表面を有し、前記表面は有機ポリシロキサンおよびアニオン性基を有

10

20

30

40

50

する生物活性物質を有する物品であって、

有機ポリシロキサンは物品の表面に付着され、且つ生物活性物質のアニオン性基とイオン結合を形成するトリメチルアンモニウム基を有する、物品。

【請求項 2 1】

生物活性分子が、診断用薬、増殖促進物質、抗体、プロスタグランジン、またはプロテインである、請求項 2 0 記載の物品。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

発明の属する技術分野

本発明は、抗血栓性の表面を有する、血液流または他の組織と接触するように配置される医療用物品に関する。さらに本発明は、抗血栓特性をそれらの表面に与えるための医療用物品の処理方法に関する。

10

【0 0 0 2】

発明の背景

循環血液と接触する物品は、体内であっても或いは体外における血液循環の間においても、凝固をもたらすおそれがある。特にプラスチック材料は、ポリテトラフルオロエチレンやシリコンゴムのような比較的血液適合性のある材料の場合であれば、抗血栓性を有するものと考えられている。血液循環において非生物学的表面を有する物品との接触による外傷を最小にするために、そのような表面にヘパリンを付着することが開示されており、このヘパリンは抗血栓特性を与える。

20

【0 0 0 3】

表面へのヘパリンの付着は、表面を黒鉛化し、塩化ベンザルコニウムにより処理し、次いでヘパリンにより処理するものとして、V.I. Gott et. Al., Science, 142, 1297(1963)において初めて述べられた。その後、表面コーティングに基づく簡易な表面処理、例えばトリドデシルメチル・アンモニウム・ヘパリネートからなる薄層を用いた簡易な浸漬によるもの、が開発された(V.I. Gott et. al., Ann. Thoracic Surg., 14, 219 (1972) および A.H. Krause et. al., Ann. Thoracic Surg., 14, 123 (1972)を参照)。1984年に英国でPolysciences Limited of Northamptonにより発行されたデータシートによれば、その方法は、動脈バイパスに使用するための短絡手段を作るために使用された。洗浄に対するより高い安定性は、付着されるヘパリン分子をジアルデヒドで架橋結合することにより達成することができ(US-A-3810781 (Eriksson)を参照)、ヘパリン取り込みレベルの増加は、プラスチック物品の場合、物品表面のグロー又はコロナ放電処理により達成することができる(US-A-4613517を参照)。いわゆる「デュラフロIIヘパリン(Duraflo II heparin)」コーティングを使用すると、体外回路、例えばLi-Chien Hsu, Cardiac Surgery: state of the art reviews - Vol. 7, No. 2, 265 (1993)により開示された心肺バイパス装置における血液外傷が低減する。いわゆる「ヘパリン付着回路」における、冠状動脈バイパス術での輸血の必要性の低減に関する有効性は、G.M. Mahoney et. al., European Journal of Cardio-thoracic Surgeryによって開示されている。

30

【0 0 0 4】

種々の文献が、ヘパリンによる表面処理やシリコンによる表面処理について開示している。例えば、US-A-4529614 (Burns)は、血液検査に使用されるマイクロコンテナチューブを、ヘパリン水溶液および有機ポリシロキサンによりコートし、疎水性・抗凝血性層を形成することを開示している。US-A-5061738 (Solomon et al)は、ヘパリンの第4級アンモニウム錯体と、ポリジアルキルシロキサンと思われる非硬貨の平滑化シリコンとの混合物による処理によって、抗血栓性および平滑性の両方が与えられたプローブ、カニユーレまたはカテーテルを開示している。US-A-5182317 (Winters et. al.)は、生物医学的装置および移植材に使用するための多機能な抗血栓コーティングを開示している。材料は、複数のアミン官能基が結合されるシロキサン表面を有するように前処理される。表面はアンモニアガスを用いてプラズマエッチングされるか、あるいはシロキサンモノマーがアンモニアガスの存在下でプラズマ重合される。その結果、アミン基を含むシロキサン表面は、

40

50

シロキサン表面のアミン基と反応しうる官能基を末端基として有する高分子（ポリエチレンオキサイド）鎖と反応される。次いでその生成物は、血液物質を不適合反応に対して抗せしめることが可能な少なくとも2種の異なる分子とさらに反応される。US-A-5541167は、血液を患者に戻す前に血液から空気泡を除去（脱泡）するための装置を開示している。ヘパリンの第4級アンモニウム錯体、ポリシロキサン混合物および二酸化珪素による一連のコーティングが施される。

【0005】

本発明の概要

本発明は、手術、分析または他の医療処置のための物品に施される重合体のコーティング、特にヘパリンおよび／または他の負に帯電した生物活性分子が簡易かつ効果的に基材に拘束されるものを提供することにある。

10

【0006】

基材は、ポリジメチルシロキサンベースの下地調整液により処理される。下地調整液は、前処理（例えば、プラズマ放電またはカップリング剤）を必要とせずに、物品の表面に確実に付着し、露出されたカチオンサイトを有する。下地調整液は、薄く透明な層を形成するが、装置の機械的特性を該するものではない。連続的にまたはその後、ヘパリンおよび／または他の負に帯電した生物活性分子が物品に付与される。処理は常温で実行することができる。処理後、物品は、溶媒や未反応試薬を除去するために洗浄し、ヘパリンの生物活性の減少が発生しないような程度の中熱状態で若しくは常温で乾燥することができる。

20

【0007】

ある観点において、本発明は、循環血液との接触表面を有し、前記表面は有機ポリシロキサン及びヘパリンからなるコーティングを有する物品であって、有機ポリシロキサンは物品の表面に付着され、且つ有機ポリシロキサンが有するカチオン性基がヘパリンのアニオン性基とイオン結合を形成する、物品を提供する。

【0008】

他の観点において、本発明は、循環血液と接触する表面を有し、前記表面は有機ポリシロキサンおよびアニオン性基を有する生物活性物質を有する物品であって、有機ポリシロキサンは物品の表面に付着され、且つ有機ポリシロキサンが有するカチオン性基が生物活性物質のアニオン性基とイオン結合を形成する、物品を提供する。アニオン性生物活性分子は、例えば診断用薬、増殖促進物質、抗体、プロスタグランジン（これは血栓および血小板の活性を抑制することができる）、またはプロテインとすることができる。

30

【0009】

さらに他の観点においては、本発明は、上記により定義された、コートされた物品を形成するための方法であって、前記表面を揮発性有機溶媒中で有機ポリシロキサン溶液と接触させ、かつヘパリンと接触させること、有機ポリシロキサンを物品の表面に付着させるとともに、有機ポリシロキサンが有するカチオン性基がヘパリンのアニオン性基とイオン結合を形成するようにすること、および前記揮発性溶媒を除去すること、を含む方法を提供する。

【0010】

物品の表面は、有機ポリシロキサンおよびヘパリンによって連続的にコートすることができる。あるいは、有機ポリシロキサンの錯体およびヘパリンを溶液の形態としておき、その後この溶液を物品表面と接触させることができる。この方法は、ヘパリンによるコーティングに対して追加する形で又はこれに替えて、他の負帯電生物活性分子をコーティングするのに応用できる。

40

【0011】

他方、血液再循環、例えば血液ライン、血液酸素付加装置、熱交換器、ヘモダイアライザ（透析装置）、および／または血液フィルタにおける物品の使用も本発明の範囲内である。ヘパリン処理された血液酸素付加装置またはヘモダイアライザを使用した場合、処置の安全管理を可能とするためには患者に大量投与するべきヘパリンを、減少することができ

50

る。

【0012】

好適な特徴の説明

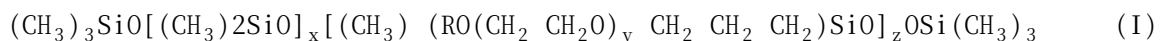
生物適合性が与えられる物品は、少なくとも一部が、金属、セラミックまたはガラスからなるものとすることができる。それはまた、少なくとも一部がポリマー材料、例えばポリエチレン、ポリアクリル酸、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリウレタン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリスチレン、ポリスルホン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエステル、シリコーンゴム、天然ゴム、ポリカーボネートあるいはヒドロゲルからなるものとすることもできる。本発明は、例えばカニューレもしくはチューブ、血液酸素付加装置（これは、貯留部および熱交換器を備える）、または血液フィルタ、またはヘモダイライザのように、循環血液との接触表面が内表面であるような中空物品の処理に特に有利である。

10

【0013】

有機ポリシロキサンは、好適には低級アルコールに可溶性のものであり、なかでも2-プロパノールは揮発性および消毒性・防腐性を共に有しているため好ましい。それは、グラフト重合されたポリオキシエチレン鎖によってポリジメチルシロキサン主鎖と結合されたトリメチルアンモニウム基を有するのが好ましく、ヒドロキシル末端鎖および第4級アンモニウム末端鎖を有するのが好ましい。使用される特に好適なカチオン性溶媒可溶性のシリコーンポリマーは、ポリー〔ジメチルシロキサンー共有結合ーメチルー（3-ヒドロキシルプロピル）シロキサン〕ーグラフトーポリ（エチレングリコール）〔3-（トリメチルアンモニオ）プロピルクロライド〕エーテル（poly-[dimethylsiloxane - co - methyl-(3-hydroxypropyl)siloxane] - graft - poly(ethylene glycol) [3-(trimethylammonio) propyl chloride] ether）であり、その構造は一般に下記のとおりであると考えられる。

20



ここに、x、yおよびzは整数を表し、Rは、異なることが鎖に沿う異なる単位において異ならしめることができるものであって、Hまたは $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3]\text{X}^-$ を表し、このXは塩化物または他のカチオンを表すものである。使用物質は、特に約4000の分子量を有し、一分子あたり約4つの第4級アンモニウム基を有するものとする

30

【0014】

有機ポリシロキサンは、アルコール若しくは水溶性アルコール、例えば2-プロパノール中において溶液中にある間に、物品表面に接触させることができる。接触は常温で行うことができ、中空物品の場合、簡易には、有機ポリシロキサンが処理表面に層を形成可能のように、物品を通して溶液の循環を行うことを含む。イオン錯体が予備形成されないときには、ヘパリンまたは他の生物活性物質は水溶液として常温で付与することができる。これに伴う手順は、相対的に迅速かつ安価である。水・アルコール混合物の場合には、アルコールの殺菌・防腐性の品質が保持されるとともに親水性物質が可溶となるように、1:10の比率でアルコールが支配するようにする。処理表面は、マイクロポラス材料（例えばマイクロポラスポリプロピレンまたはポリスルホンファイバー）からなる膜またはチューブの一方の面であり、好適には、膜またはチューブの他方の面には加圧ガスが供給され、微細孔が開口状態に保たれる。

40

【0015】

本方法は、酸素付加装置、血液フィルタ、およびグルコース監視システムで使用されるPVCチューブのような医療用装置への応用が成功している。また、コート物品は生物適合性試験においても成功している。さらに、本方法はヘモダイライザに応用したところ、ヘモダイライザのケースおよび糸膜の両方においてコーティングに成功している。我々の実験は、マイクロポラスポリスルホン膜およびポリカーボネートケースを有するヘモダイライザを用いて行われた。

【0016】

50

以下、本発明は、次述の実施例のみを参照する具体例によって更に説明される。

【0017】

実施例1

中空糸酸素付加装置の処理

実験は、中空糸血液酸素付加装置の条件を決定するために実行された。そのような酸素付加装置は一人用装置であり、心臓手術の間、血液に酸素を送り込むために使用される。血液は、右心房から分留され、蠕動ポンプによってチューブに沿って貯留部に送り出される。貯留部は、作用する血流の体積に灌流を与える。次いで、血液は酸素付加装置における貯留部から熱交換器へ仕向けられ、そこでポリエチレンまたはステンレス鋼からなる熱交換器チューブを流通する水によって、要望に応じて温められ若しくは冷却されうる。

10

【0018】

血液は熱交換器から酸素付加区画に進行され、マイクロポラスプラスチック材料、例えばポリプロピレンからなる中空糸チューブの表面との接触によって血液中に酸素が導入される。糸の使用は重要なことではなく、他の酸素付加装置は例えばシリコンからなる膜を使用する。血液は大動脈を介して患者に戻される。このような種類の熱交換器および酸素付加ユニットを含む心肺バイパス回路の使用は、心臓の酸素消費量を低減させるため及びそれが心臓に作用する一定期間心臓を停止させるために、心臓を冷却するといった手術を可能にする。そのようなバイパスの使用は、さらにまた心臓の静脈及び動脈から全ての血液を排出させることを可能にする。

20

【0019】

本実験は、貯留部、熱交換器区画、酸素付加区画の内表面の生物適合性を改善する手法を発見すること、ならびにそれらに血栓性の無い表面層を付与することを目的とした。

【0020】

2-プロパノール (Sigma-Aldrich ccpany Ltd, Poole, Dorsetから入手した) にポリマー (I) を入れてなる1%溶液を、酸素付加装置アセンブリを通じて0.7リットル/分の速さで15分間循環させた。酸素を0.1気圧の正圧で「O₂ in」ラインに供給し、酸素付加装置において気体側へ液体が浸入するのを防ぐとともに、中空糸の孔を開口状態に保ち、さらに装置の酸素透過性を維持した。循環ステップが完了した後、余分な2-プロパノール溶液を酸素ラインからの気体により吹き飛ばした。装置は、次いで脱イオン水によりすすぎ洗いし、その脱イオン水は酸素ガスを用いて吹き飛ばした。そして装置は50℃の炉中に一晩入れて乾燥した。次いで、アセンブリの所々の内表面がエオジンYを用いて試験した。赤色の染色が各表面に発達した。これは、ポリマー (I) が付着した印であると理解された。

30

【0021】

第2の酸素付加装置アセンブリが上述のように処理された後、再び酸素による正圧を「O₂ in」ラインに与えた状態で、ヘパリン (セルサス (Celsus)) を脱イオン水に入れてなる0.1%溶液を約5時間循環させた。酸素ラインは次いで余分なヘパリン溶液をアセンブリから吹き飛ばすのに使用した。次に装置は、脱イオン水により再び洗浄し、脱イオン水は酸素ガスを用いて吹き飛ばし、そしてアセンブリは50℃の炉で一晩乾燥した。アセンブリの内表面はトルイジンブルーと接触させた。濃紫色の染色が酸素付加装置内の糸に発達し、またポリカーボネートからなる酸素付加装置の壁部にも発達した。これはヘパリンが、先に形成したポリマー (I) の内部コーティングとイオン結合した印であると理解された。

40

【0022】

血液 (約500ml) は、生理食塩水 (0.9%; 500ml) にヘパリン (0.2g) を入れてなる溶液を用いて処理し、食肉処理場から研究所まで凝固なしでの輸送を可能にした。硫酸プロタミンを完全なヘパリン添加血液に添加し、ACT (活性凝固時間) を未処理の新鮮な血液に匹敵する約200-400秒に短縮した。硫酸プロタミンの添加量の決定のために次の手順を採用した。血液サンプルを確実に攪拌し、20mlをプラスチックコンテナに導入し、硫酸プロタミンを

50

200 ìl

追加した。得られた溶液の2mlを回収し、ヘモクロン（Haemochron）全血液凝固システムのフリップトップチューブ内に配置した。チューブは、血液が凝固を起こす時間の長さ（活性凝固時間）を測定するヘモクロン40リットル凝固検出器にセットした。計測されるACTが先に提示した200-400秒レンジの範囲に入るように、硫酸プロタミン溶液の体積を変化させた。そして、予備テストにより示唆される比率で、完全なヘパリン添加血液の500mlの残余に対して硫酸プロタミンを添加した。

10

【0023】

ヘパリンおよび硫酸プロタミン処理血液は、次いでポリマー（I）のみで処理した酸素付加装置を通じて循環させた。またポリマー（I）及びヘパリンの両方で処理した酸素付加装置を通じて循環させた。前者においては、血液がたちまち凝固したのに対し、後者においては測定されたACTは1500秒以上であり、実験開始時におけるそれ比べて非常に長かった。このことは、コートされた装置内表面からヘパリンが放出されていること及びそれが凝固を抑制するのに有効であること、の現れであると理解された。

【0024】

上述のように処理された酸素付加装置は、広いマージンをもって細胞毒性テストおよび溶血性試験をパスすることを確認した。

20

【0025】

実施例2

2-プロパノールにポリマー（I）を入れてなる0.1wt%溶液を、実施例1で説明した酸素付加装置アセンブリを通じて80ミリリットル/分の速さで15分間循環させ、その間、コンプレッサからの空気を「O₂ in」ラインに供給した。次いで、ポリマー（I）溶液の残余を酸素で飛ばし、その後に酸素付加装置を50℃で、かつコンプレッサからの空気を「O₂ in」ライン及び「blood in」ラインの両方に供給しながら、7時間乾燥した。次いで、脱イオン水を酸素付加装置を通じて80ミリリットル/分の速さで1時間循環させ、その間、コンプレッサからの空気を「O₂ in」ラインに供給した。

【0026】

30

次に、脱イオン水にヘパリンを入れてなる0.1wt%溶液を、酸素付加装置を通じて80ミリリットル/分の速さで約1時間循環させ、その間、コンプレッサからの空気を「O₂ in」ラインに供給した。次いで脱イオン水を、酸素付加装置を通じて80ミリリットル/分の速さで約1時間循環させ、その間、継続してコンプレッサからの空気を「O₂ in」ラインに供給した。次いで、酸素を酸素付加装置を通じて吹き込み、殆どの脱イオン水を飛ばし、その後に酸素付加装置を（温度によるヘパリンの生物活性の低減を避けるべく）常温で、かつコンプレッサにより空気を「O₂ in」ライン及び「blood in」ラインに供給しながら、12.5時間乾燥した。酸素付加装置を使用のために準備した。

【0027】

前述の試験を行った酸素付加装置は、7時間の血液循環期間を超える安定したACTを一様に有しており、「O₂ in」ラインへの血液漏出から解放されることが判明した。

40

【0028】

実施例3

ポリマー（I）（0.88g）を2-プロパノール（350g）に入れてなる溶液を、ヘパリン（0.05g）を脱イオン水（50g）に入れてなる溶液と混合した。混合は15分間継続し、その後に混合物を、前述の実施例で説明した酸素付加装置を通じて30分間循環させ、その間、コンプレッサからの空気を「O₂ in」ラインに供給した。次いで脱イオン水を、酸素付加装置を通じて80ミリリットル/分の速さで約1時間循環させ、その間、継続してコンプレッサからの空気を「O₂ in」ラインに供給した。次いで、酸素を酸素付加装置を通じて吹き込み、殆どの脱イオン水を飛ばし、その後に酸素付加装置を、温

50

度によるヘパリンの生物活性の低減を避けるべく常温で6時間、かつコンプレッサにより空気を「O₂ in」ライン及び「blood in」ラインに供給しながら乾燥した。酸素付加装置の作用表面についてトルイジンブルーを用いて試験したところ、濃紫色の染色が発達した。これは、その後の循環処理の間に酸素付加装置の作用表面にコーティングとして形成されたポリマー（I）とヘパリンがイオン結合したことの印であると理解された。

【0029】

実施例4

動物実験

Safe Mini酸素付加装置、貯留部およびシリコンチューブのような、体外式製品のいくつかの構成部品を、ポリマー（I）を用いてコートし、次いで実施例2で説明した方法を用いてヘパリンをカップリングした。

10

【0030】

ヘパリンでコートした、酸素付加装置、貯留部、シリコンチューブは、次いで豚モデルを用いたインビボ試験に使用し、コート無しの回路と比較した。目的は、体の新陳代謝に依存する試験時間を超えた低減されたACTレベルにおける、体外循環（ECC）におけるインビボ試験を通じて、ヘパリンコート有りおよびヘパリンコート無しの製品間における相違を明らかにすることであった。試験は平行して実行し、2台または4台のSafe Mini酸素付加装置を各実行に使用した。この試験は、コート有りおよびコート無し製品を同一条件下で比較しうることを確認するために設計した。ACTの初期値は約480秒であった。これはECCにおいて標準的に推奨されるレベルである。2～3時間の循環の後、ACTレベルは25～250秒の範囲内にあった。

20

【0031】

かかる試験の間、製品における凝固の存在を検査し、試験の最後に写真を撮影した。次いで、全ての製品は生理食塩水で洗浄処理し、凝固または他のあらゆる血液堆積物の検査を行った。

【0032】

結果：

（1）全ての6つのコート無し製品において、特にACTレベルが250秒のときに、微小な凝固の堆積が明瞭に観察された。また、凝固の量およびサイズは、試験時間の進行よりもACTレベルの減少により増大した。

30

（2）これに対して、6つのヘパリンコート製品においては、視認可能な凝固が見られなかった。

（3）第1のペア製品を除いて、重大な圧力低下は観察されなかった。圧力低下はコート有りのものでトータルで20mmHgまで増加し、コート無しの製品では72mmHgまで増加した。

（4）生理食塩水を用いて血液を洗浄した後において、コート無し製品の表面には非常に多くの量の凝固が観察された。

（5）生理食塩水を用いて血液を洗浄した後において、ヘパリンコート製品の表面には凝固の兆候すら発見することができなかった。僅かに、血液の堆積物が製品のいくつかの領域に発見された。これはコート無し製品と比較して重大なものではなかった。

40

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平 1 1－3 1 5 1 5 7 (J P, A)
米国特許第 0 6 0 2 4 9 1 8 (U S, A)
特開昭 6 2－0 2 6 0 6 8 (J P, A)
特開昭 6 3－0 4 6 1 6 3 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61L 33/10
A61L 29/00
A61L 31/00
A61L 33/00