[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1112775A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94190516.0

[51]Int.Cl[6]

[43]公开日 1995 年 11 月 29 日

A61L 33 / 00

[22]申请日 94.7.13

[30]优先权

[32]93.7.21 [33]JP[31]180300 / 93

[86]国际申请 PCT / JP94 / 01162 94.7.13

[87]国际公布 WO95 / 03075 日 95.2.2

[85]进入国家阶段日期 95.3.20

[71]申请人 株式会社大塚制药工厂

地址 日本德岛县

共同申请人 大塚制药株式会社

[72]发明人 井口诚一郎

东野里香

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 全 菁

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 医疗用材料及其制造方法

[57]摘要

本发明的药疗用材料，是在具有极性基的乙烯衍生物的聚合物或共聚物中含有抗血小板剂的材料，由于能持续地以有效浓度溶出抗血小板剂，因而具有高的抗凝血性及防止因血小板的活性化而引起的血小板损失的作用。

权 利 要 求 书

1. 医疗用材料，其特征在于，在具有极性基的乙烯衍生物的聚合物或共聚物中含有抗血小板剂。
2. 根据权利要求 1 所述的医疗用材料，其中，所述极性基是羟基、氯原子、氰基或烷氧羰基。
3. 根据权利要求 1 所述的医疗用材料，其中，所述极性基是羟基、氯原子或烷氧羰基。
4. 根据权利要求 1 所述的医疗用材料，其中，所述极性基是羟基、低级烷氧羰基或氯原子。
5. 根据权利要求 1 所述的医疗用材料，其中，所述聚合物或共聚物是聚氯乙烯、乙烯—乙烯醇共聚物、聚丙烯腈、聚甲基丙烯酸酯或聚丙烯酸酯
6. 根据权利要求 1 所述的医疗用材料，其中，所述聚合物或共聚物是聚氯乙烯、聚甲基丙烯酸酯或乙烯—乙烯醇共聚物。
7. 根据权利要求 1 所述的医疗用材料，其中，所述聚合物和共聚物是乙烯—乙烯醇共聚物。
8. 根据权利要求 1 所述的医疗用材料，其中，相对于所述医疗用材料 100 重量份，抗血小板剂的含有量为 0.01～60 重量份。
9. 根据权利要求 8 所述的医疗用材料，其中，相对于所述医疗用材

料100重量份，抗血小板剂的含有量为1～44.4重量份。

10. 根据权利要求9所述的医疗用材料，其中，相对于上述医疗用材料100重量份，抗血小板剂的含有量为4.8～33.3重量份。

11. 根据权利要求1所述的医疗用材料，其中，所述抗血小板剂的含有量为总体的20重量%以下。

12. 根据权利要求1所述的医疗用材料，其中，所述抗血小板剂是选自シロスタゾール、双哌达莫、ベラプロスト、サチグレル及阿司匹林中的至少一种。

13. 医疗用材料，其特征在于，在具有极性基的乙烯衍生物的聚合物或共聚物中含有シロスタゾール。

14. 根据权利要求13所述的医疗用材料，其中，相对于所述医疗用材料100重量份，シロスタゾール的含有量为0.01～60重量份。

15. 根据权利要求14所述的医疗用材料，其中，相对于所述医疗用材料100重量份，シロスタゾール的含有量为1～44.4重量份。

16. 根据权利要求15所述的医疗用材料，其中，相对于所述医疗用材料100重量份，シロスタゾール的含有量为4.8～33.3重量份。

17. 根据权利要求13所述的医疗用材料，其中，所述シロスタゾール的含有量为总体的20重量%以下。

18. 根据权利要求13、14、15、16或17所述的医疗用材料，其中，

所述聚合物或共聚物是聚氯乙烯、乙烯—乙烯醇共聚物、聚丙烯腈、聚甲基丙烯酸酯或聚丙烯酸酯。

19. 根据权利要求18所述的医疗用材料，其中，所述聚合物或共聚物是乙烯—乙烯醇共聚物。

20. 根据权利要求19所述的医疗用材料，其中，在乙烯—乙烯醇共聚物中含有シロスタゾール。

21. 根据权利要求20所述的医疗用材料，其中，シロスタゾール的含有量为总体的20重量%以下。

22. 医疗用材料，其特征在于，将具有极性基的乙烯衍生物的聚合物或共聚物以及シロスタゾール以熔融状态混合。

23. 根据权利要求22所述的医疗用材料，其中，所述聚合物或共聚物是乙烯—乙烯醇共聚物。

24. 医疗用材料的制造方法，其特征在于，将具有极性基的乙烯衍生物的聚合物或共聚物以及抗血板剂以熔融状态混合。

25. 医疗用材料的制造方法，其特征在于，将具有极性基的乙烯衍生物的聚合物或共聚物以及抗血板剂溶解在溶剂中后，除去溶剂。

26. 根据权利要求1～13，20或21所述的医疗用材料，其中，所述医疗用材料是医疗器具用材料。

27. 根据权利要求24或25所述的医疗用材料的制造方法，其中，所述医疗用材料是医疗器具用材料。

28. 根据权利要求24或25所述的医疗用材料的制造方法，其中，所

述抗血小板剂是シロスタゾール。

29. 根据权利要求 27 所述的医疗用材料的制造方法，其中，所述抗血小板剂是シロスタゾール。

说　　明　　书

医疗用材料及其制造方法

本发明涉及用于形成在医疗领域里，特别是与血液直接接触的医疗器具等的医疗用材料及其制造方法，更详细地说，涉及即使直接与血液接触也不会产生血液凝固（形成血栓），引起血小板损失的医疗用材料及其制造方法

在医疗领域中，与血液直接接触的人工心脏、人工肺、人工血管、导管等中使用的高分材料引起的血栓形成正成为重要问题。因此，希望提供具有优良抗凝血性或抗血栓性的医疗用材料。

以前，作为赋予医疗用材料以抗血栓性的方法，例如已知有（1）将作为抗凝血剂的肝素与高分子材料复合化、（2）将血纤维蛋白溶解酶固定在高分子材料表面等的方法［例如参看特开昭54—68097号公报（特公昭60—40861号公报）、特开昭56—136564号公报（特公昭59—51304号公报）、特开昭57—75655号公报（特公昭61—6662号公报）、特开昭57—14358号公报（特公昭63—43107号公报）］。

但是，上述（1）的方法，肝素对热是不是稳定的，因而在加工

和制造上受限制大，而且还有由于材料中的肝素保持量少而不可能期待长期持续性的问题。

上述（2）的方法，具有加工方法是表面涂敷且处理方法也复杂而且容易因热而导致纤维蛋白溶解活性损失，因此制造上受限制大，而且材料中的血纤维蛋白溶解酶的绝对量少而不能期待持续性等问题。

而且，这些复合化、固定化时，关于用作配位体或隔膜（スペーサー）的化学结构，对人体的安全性实际上还没有完全弄清楚。

另一方面，对不产生血栓的具有优良的血液适合性的材料也进行了开发。例如，在人工血管领域中，已知有美国ゴア公司制的聚四氟乙烯的延伸结构人工血管等。然而，这些材料为了获得抗血栓性，通过延伸做成多孔结构是不可缺少的，因而其用途及制造方法受到很大限制。

此外，还已知有微相分离结构的聚氨基甲酸乙酯或聚氨酯—脲的医疗用材料，但由于热成形困难而使制造工序复杂、制造上受到很大限制，而且微相分离结构随着加工方法而有很大变化，存在难以获得规定抗血栓性等问题。

还有在聚氨基甲酸乙酯或聚氨酯—脲中配合抗血小板剂的医疗用材料的提案，但存在因热成形困难使制造工序复杂、制造上受限制的问题。

另一方面，具有微相分离结构的HEMA（甲基丙烯酸2-羟乙

酯）—苯乙烯共聚物具有抗血栓性也是已知的，但由于机械强小，限于涂敷用材料，使用范围也局限于极少一部分。

本发明的主要目的是提供一种能解决上述技术课题、制造容易，而且能均匀地含有抗血小板剂，并且可持续放出抗血小板剂的医疗用材料及其制法。

本发明者们，为解决上述课题，对各种药剂和高分子材料的复合化进行了种种研究，结果发现，抗血小板剂，特别是シロスタゾール、双哌达莫、阿司匹林等可以均匀地包含在具有极性基的乙烯衍生物的聚合物或共聚物中，而且可根据上述聚合物或共聚物的种类、抗血小板剂的含量、含有方法、聚合物或共聚物中的添加剂配合处方来任意控制抗血小板剂的放出速度，并基于这种新事实完成了本发明。

也就是，本发明的医疗用材料的特征是，在具有极性基的乙烯衍生物的聚合物或共聚物中含有抗血小板剂。

图 1 是表示用实施例 1、2 和 3 制得的各薄膜所获得的溶出药物浓度随时间变化的曲线图。

图 2 是表示用实施例 4 和 5 制得的薄膜所获得的溶出药物浓度随时间变化的曲线图。

图 3 是表示实施例 7 中所用装置的概略说明图。

图 4 是表示用实施 12 及 13 制得的各薄膜所获得的溶出药物浓度随时间变化的曲线图。

图5是表示用实施例18制得的各薄膜所获得的溶出药物浓度随时间变化的曲线图。

图6（a）、（b）和（c）各自表示由实施例22制作的人工心肺用血液回路连接管的剖面图、侧面图及正面图。

作为上述极性基，可列举羟基、氯原子、氰基、烷氧羰基等。

作为具有这种极性基的乙烯衍生物的聚合物或共聚物，例如可列举聚氯乙烯、聚乙烯醇、聚丙烯腈、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酸酯、氯乙烯—偏二氯乙烯共聚物、乙烯—乙烯醇共聚物。其中，本发明中尤其适宜使用聚氯乙烯、乙烯—乙烯醇共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酸酯或聚丙烯腈，更优选聚氯乙烯、乙烯—乙烯醇共聚物及聚甲基丙烯酸酯。这些聚合物或共聚物，其自身可作医疗用材料的主要构成材料使用，也可涂覆在其它材料上，浸渍使用。而且，这些聚合物或共聚物可单独使用，也可2种以上混合使用，或层叠起来组合使用。

本发明中的上述聚合物或共聚物，迄今已经作为直接与血液接触的材料在使用，实际证明具有极高的安全性和稳定性。而且，上述聚合物或共聚物能稳定供给，并价格低廉。

上述乙烯衍生物的聚合物或共聚物的分子量，只要能适于医疗用材料，可采用各种物性的材料，例如聚氯乙烯时，平均聚合度为800～8000，优选为800～4500。还可根据需要，添加配合邻苯二甲酸二—2—乙基己酯、邻苯二甲酸二正癸酯、偏苯三酸三—2—乙基

己酯等增塑剂和各种稳定剂、二次增塑剂、润滑剂等。

另一方面，乙烯—乙烯醇共聚物的情况下，乙烯与乙烯醇的组成比，可根据医疗用材料的使用方式和加工方法适当变更，通常以乙烯的含有率为10～80摩尔%为宜。如果乙烯的含有率超过80摩尔%，则血液的适合性及抗血小板剂的分散性变差；相反，低于10摩尔%时，则机械强度、耐水性及后述的熔融法中的加工性降低。聚甲基丙烯酸酯的情况下，最好能使用聚甲基丙烯酸甲酯、熔融温度低的材料，由于容易用后述的熔融法加工，因而尤其优选。

作为本发明中的抗血小板剂，可列举的以下物质。即，例如シロスタゾール（Cilostazol）、双哌达莫、阿司匹林、噻氯匹定、ベラプロスト（beraprost）、吲哚美辛、硫氧唑酮、サチグレル（Satigrel）、d—吲哚布洛芬、ダゾキシベン（dazoxiben）、フレグレレート（furegrelate）、オザグレル（ozagrel）、パーマグレル（pirmagrel）、ダズメクレル（dazmegrel）、ミダゾグレル（midazogrel）、ダルトロバン（daltroban）、スロトロバン（Sulotroban）、バピプロスト（Vapiprost）、クロピドグレル（Clopidgrel）、前列腺素E1、イロプロスト（iloprost）、リマプロスト（limaprost）等；此外还可列举2—［4，5—双（4—甲氧苯基）噻唑—2—基］吡咯—1—乙酸乙酯、2—甲基—3—（1，4，5，6—四氢烟酰基）吡唑［1，5—a］吡啶、1—（环己基甲基）—4—（2，3—二氢—2—氧代—1H—咪唑并［4，5—b］喹啉—7—基氧基）—1—氧丁基（オキソブチル）］哌嗪、3—甲基—2—（3—吡啶

基）—1H—吲哚—1—辛酸、(E)—7—苯基—7—（3—吡啶基）—6—庚烯酸、（±）—6—（1—咪唑基甲基）—5，6，7，8—四氢化萘—2—羧酸、4—[α—羟基—5—（1—咪唑基）—2—甲基苄基]—3，5—二甲基苯甲酸、1—（2—羧乙基）—2—甲基—3—（1H—咪唑—1—基甲基）吲哚、(E)—1—[3—（苯基甲氧基）—1—辛烯基]—1H—咪唑、7—[2α，4α—（二甲基亚甲基）—6β—（2—环戊基—2β—羟基乙酰氨基）—1α—环己基]—5（Z）—庚酸、(E)—11—[2—(5，6—二甲基—1—苯并咪唑）亚乙基]—6，11—二氢化苯[b、e]氧杂七环—2—羧酸、5—{（1R，6S，7S，8R）—8—羟基—7—[（3S）—3—羟基—4，4—二甲基—1，6—壬二炔基（ノナジイニル）—顺式—二环[4、3、0]壬—2—烯—3—基]}—3—含氧戊酸（オキサペンタン酸）、5{（1S，5S，6R，7R）—7—羟基—6—[（E）—（S）—3—羟基—1—辛烯基]二环[3，3，0]辛—2—烯—3—基}戊酸甲酯、[1α，2α（Z），3β、4α]—（±）—7—{3—[（苯磺酰基）氨基]—二环[2，2，1]庚—2—基}—5—庚烯酸、（—）—顺式—3—乙酸基—5—[2—（二甲基氨基）乙基]—2，3—二氢—8—甲基—2—（4—甲基苯基）—1，5—二苯并硫代吖庚因（ジベンゾチアゼピン）—4—（5H）—酮等。它们可以单独或2种以上混合使用。其中，适于使用ジロスタゾール，双哌达莫、ベラプロスト、サチグレル、阿司匹林，其中尤其优选シロスタゾール。

相对于上述乙烯衍生物的聚合物或共聚物中含抗血小板剂的本

发明医疗材料100重量份，抗血小板剂的含有量，是0.01～60重量份，较好是0.1～50重量份，更好是1～44.4重量份，尤其好是4.8～33.3重量份。抗血小板剂的含量如果超过该范围时，成形性差，而且即使可成形其物理性质也很差，不能实用。抗血小板剂的含量低于该范围时，抗血小板剂的释放控制困难，因而凝血防止效果低，没有添加效果。如以后所述，通过在上述范围内变化抗血小板剂的含有量，就可以控制抗血小板剂的释放量。通常，抗血小板剂的上限量，是能均匀分散在上述乙烯衍生物的聚合物或共聚物中的量，如果在该上限量所至范围内，含量越高则抗血小板剂的释放速度越快。另一方面，超过上述上限量，大量含有抗血小板剂时，释放速度反而降低，此时可以期待持续时间延长。因此，希望结合形成的医疗用材料的种类、目的、用途等，来决定适宜的抗血小板剂的含量。

本发明的医疗材料，例如可适于作为医疗器具用材料使用。作为这种医疗器具，例如可列举血管导管、插管、监测管、人工肾脏、人工心肺、体外循环用血液回路、人工肾脏用A—V分路、人工血管、人工心脏、人工心脏瓣、血液的临时旁通管、人工透析用血液回路、移植片固定模（ステント）、血液袋、血液成分分离装置的可自由使用的回路、膜状或中空状的透析膜等。

以下说明本发明材料及使用本发明材料的器具的制造方法。典型的制造方法中，有溶液法和熔融法。溶液法中，将具有上述极性基的乙烯衍生物的聚合物或共聚物和抗血小板剂均匀地溶解在溶剂

中后，蒸去溶剂即获得本发明的医疗用材料。作为上述溶剂，例如可列举二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、环己酮、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、丙酮、1，1，1，3，3，3，—六氟—2—丙醇以及它们的2种以上的混合溶剂。其中尤其是，相对于聚氯乙烯以四氢呋喃等，相对于乙烯—乙烯醇共聚物以1，1，1，3，3，3—六氟—2—丙醇、二甲亚砜等，相对于聚甲基丙烯酸甲酯以二氯甲烷、氯仿等各自的溶解性高，容易蒸去等，因此是适宜的。

使用的上述乙烯衍生物的聚合物或共聚物，最好预先用索克斯累特回流提取等方法充分清洗，以致除去聚合物或共聚物中的杂质等。而且，最好进行充分干燥，充分去除聚合物或共聚物中的水分。

成形可以通过以下方法进行，即将溶剂中溶解了上述各成分的溶液流延涂覆在玻璃板上，或挤压成管状，涂覆在其它结构物上之后，再除去溶剂而成形。因此，可以膜状、管状等形态进行涂覆。溶剂的去除，例如可通过风干、减压下的加热干燥、凝固液的相分离等进行。作为上述凝固液，可列举聚合物或共聚物的贫溶剂，例如水，甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等醇类，丙酮等酮类。此种情况下，在高分子材料凝固中，必须极力避免抗血小板剂溶解在凝固液中。因此，上述高分子材料的贫溶剂对抗血小板剂的溶解力大时，作为凝固液，混合使用能降低抗血小板剂在高分子材料的贫溶剂中溶解力的溶剂，使高分子材料和含在其中的抗血小板剂同时凝固为宜。

如果具体说明用溶液法成形管状器具的情况，则是将溶剂中溶

解了上述各成分的溶液涂覆在适宜的芯棒表面，使之干燥成形为管，从芯棒上将它拔出即可。作为其它方法，还可是，将上述溶液涂覆在芯棒表面，继而将它浸渍在凝固液中，使上述聚合物在芯棒表面上凝固以致成形为管状后，从芯棒上取下管并将其干燥，或者将上述溶液在凝固液中呈中空状挤压成形后干燥而制得。还可以在人工血管、血液回路、人工透析用血液回路等既有的器具上，通过浸渍法，减压法、气体压送法，旋转滚筒法等进行涂覆而制得。

用溶液法成形膜状材料的情况下，可列举通过在玻璃板上流延溶液后干燥并除去溶剂的方法、将溶液直接涂覆或含浸织物、编织物、无纺布等后干燥并除去溶剂的方法等成形加工为薄膜的方法。还可以在既有的薄膜上，通过浸渍法、喷雾法等涂覆而制得。用上述方法制得的膜上还可进一步施加涂覆制得多层膜。

在这种溶液法中，从成形品中释放抗血小板剂的释放速度的控制，可通过变化上述聚合物或共聚物中所含的抗血小板剂的含量、聚合物或共聚物的种类，溶剂的去除方法（例如，常压或减压下的干燥，或使用凝固液使之干燥的方法）等进行。特别是，当使用软质聚氯乙烯作为聚氯乙烯时，还可以通过增塑剂、稳定剂、二次增塑剂、润滑剂等的添加剂的配方来控制释放速度。涂覆的情况下，也可以通过多次反复涂覆，变化各次涂覆中上述含量等各条件，更细致地进行释放控制。特别是，在既有的器具上进行涂覆时，该器具是人工血管和导管这种在体内长时间放置的器具，最好是进行多层

涂覆，使内侧层的抗血小板剂含量高、外侧层的抗血小板剂含量低。由此，就可以保持材料的物理性质在很长期间内持续释放药剂。

上述溶液法，在抗血小板剂中，特别是使用对热不稳定的药剂时是有效的。

另一方面，熔融法的情况下，将上述具有极性基的乙烯衍生物的聚合物或共聚物和抗血小板剂以熔融状态混合，成形后获得本发明的医疗用材料。熔融，必须是抗血小板剂不分解并均匀地分散在上述聚合物或共聚物中。因此，必须选择使用适宜的抗血小板剂及聚合物或共聚物，以致能在抗血板剂的分解温度以下的温度使聚合物或共聚物熔融。根据需要，如果在无氧气氛中进行熔融、成形等作业，则可防止抗血小板剂和树脂的氧化。从药剂和树脂的稳定性和成型品的精度方面考虑，最好尽可能地预先除去所用聚合物或共聚物中的水分。

熔融成形时可采用各种成形法，例如通过挤压成形形成管状或片状物，通过注射成形成结构复杂的成形物。此外，还可通过使用十字头（クロスヘツド）等向金属线上涂覆。

熔融成形时从成形品中释放的抗血小板剂的释放控制，也可通过变化上述聚合物或共聚物中的抗血小板剂的含有量、使用的聚合物或共聚物的种类来进行。特别是，使用聚氯乙烯的情况下，与溶液法相同，也可以通过增塑剂、稳定剂、二次增塑剂、润滑剂等的添加剂配方来控制抗血小板剂的释放。还可进行多层（多色）成形，

通过变化各层（部分）中抗血小板剂的含量和种类，在获得作为医疗用材料所必需的物性的同时，仅在必要部分获得抗凝血性，可更精细地控制释放。

在本发明中特别优选的组合，是作为抗血小板剂的シロスタゾール和乙烯—乙烯醇共聚物的组合，由于シロスタゾール在乙烯—乙烯醇共聚物中的相溶性优良，因而可均匀地混合シロスタゾール。而且，即使在软质聚氯乙烯中，也可通过对添加剂处方下功夫，使シロスタゾール均匀混合。

成形为管状的本发明材料，尤其是使用乙烯—乙烯醇共聚物的材料，适合用作体外循环用血液回路、导管、旁通管等。作为其具体例，可以列举由外层顺序为乙烯—α—烯烃共聚物弹性体层、马来酸改性聚乙烯层和含シロスタゾール的乙烯—乙烯醇共聚物层压而成的3层结构构成的管子。另一方面，使用软质聚氯乙烯成形为管状的管子，除旁通管、导管外还适合作为体外循环用血液循环回路或人工透析用血液回路使用。而且，还可通过使用多层模成形，很容易地制得组成不同的多层管子。

将成形为管状的本发明材料，用于心脏手术时的体外循环回路的情况下，作为所含的抗血小板剂，如果使用シロスタゾール、双哌达莫等，则不仅抗凝血作用而且血管扩张作用也得以发挥，因而能改善因受控震动（コントロードシヨツク）而引起的末梢组织的循环不全，故更为有利。

成形为膜状的本发明材料，可适用于作为血液袋等的原材料。其中也以使用乙烯—乙酸乙烯共聚物和乙烯—α—烯烃共聚物等透气性大的原材料的多层化膜，特别适于用作血小板保持袋。

此外，通过挤压成形为纤维状，或注射成形为线圈状或锯齿状等的本发明材料，直接或经过编织，可适用作血管移植片固定模（ステント）。这种情况下，如果使用シロスタゾール等作为抗血小板剂，则在抑制移植片固定模表面上形成血栓的同时，还可抑制血管内膜的过度成长，因而特别适于防止血管的再堵塞。还有可能由使用十字头（クロスヘツド）并在表面上涂覆本发明材料的不锈钢或钽制的丝制作血管移植片固定模，具有与上述同样的效果。

以上叙述了将本发明材料用于医疗器具的例子，但作为其它的使用例，还可以，例如将成形为任意形状的本发明材料，作为用于发挥抗血小板作用的部件设置在医疗器具内的使用方法。例如可列举，在已有的血小板保存袋中封入膜状，粒状等本发明材料小片的方法，在体外循环回路内的上流固定本发明材料小片的方法。

本发明材料，可以根据上述抗血小板剂的种类和数量以及含有方法，聚合物或共聚物的种类、添加剂处方等来控制抗血小板剂的释放速度。

如上所述，本发明的医疗用材料，由于能持续地以有效浓度溶出抗血小板剂，因而具有高抗凝血性及防止因血小板活性化而导致血小板丧失的作用。而且，本发明的医疗用材料的制造方法，具有

能简单地制备该材料的效果。

以下列举实施例详细说明本发明，但本发明并不仅限于这些实施例。

实施例 1

将软质聚氯乙烯［平均聚合度 1300 的聚氯乙烯 100 重量份，邻苯二甲酸二—2—乙基己基酯（以下称 DOP）50 重量份、环氧化大豆油 5 重量份、稳定剂（硬脂酸钙和硬脂酸锌的混合物）2.2 重量份以及润滑剂 0.1 重量份组成］190mg 及シロスタゾール10mg 溶解在四氢呋喃 5ml 中，流延涂布在玻璃板上。将该物质于减压下（—760mmHg）、40℃放置 5 小时，蒸除四氢呋喃，获得无色透明的薄膜，此时薄膜中的シロスタゾール含有率为 5 重量%。

实施例 2

除了代替四氢呋喃的蒸除，于室温浸在水中使之凝固，反复水洗后、减压下（—760mmHg）、50℃干燥 10 小时外，其余均与实施例 1 相同，制得白色的薄膜。相对于这种薄膜的シロスタゾール含有率为 5 重量%。

实施例 3

除了使用 DOP 含量为 10 重量份的聚氯乙烯外，其余均与实施 1 相同，制得透明薄膜。

分别采取实施例 1、2 及 3 制得的薄膜 100mg，投入预先加温至 37℃的 PH 7.4 的生理食盐水 10ml 中，用恒温振荡机于 37℃振荡。

振荡1小时后，取出试验片，投入另一份加温至37℃的PH7.4的生理食盐水10ml中，用恒温振荡机于37℃振荡1小时。以后，将此操作反复直至8小时，调查各次中溶出液中的シロスタゾール浓度的变化。其结果示于图1中。

从图1中可确认实施例1、2及3任何一种薄膜，从溶出初期直至8小时后，都示出超过有效浓度（1.1μg/ml）的持续的シロスタゾール的溶出。由此得知，实施例1、2及3的各种薄膜都具有高的抗凝血性。

还可知实施例1和2中溶剂的去除方法不同，由于这种差别，使得シロスタゾール的溶出浓度不同，释放性有差异。

此外，实施例1和3中增塑剂的量不同，由于这种差异使释放性也不同。

软质聚氯乙烯的情况下，增塑剂的溶出是令人担心的，但是可以确认任何实施例中都没有增塑剂的溶出，故确认为シロスタゾール是选择性的溶出（释放）。

此处，按照与实施例1中相同方法制备薄膜，但是相对于薄膜的シロスタゾール含有率为10重量%时，所得薄膜呈白浊状。这被认为是，シロスタゾール的含量超过饱和状态。对此，按上述同样方法调查シロスタゾール的溶出量，结果确认同样是从溶出开始直至8小时后都示出超过有效浓度的溶出，但与实施例1（5重量%）相比较，其溶出浓度变低。

增加增塑剂的添加量时，较低的シロスタゾール含有率会引起膜的白浊化。而且，所得薄膜为透明，シロスタゾール含有率相同的情况下，增塑剂数量多的溶出浓度高。即使改变所用聚氯乙烯的聚合度，对于导致薄膜白浊化的シロスタゾール的含有率也几乎没有影响。

实施例 4

将乙烯—乙烯醇共聚物（日本合成化学工业社制、乙烯含量：32摩尔%）450mg 置于 180℃的热盘上加热熔融后，添加 50mgシロスタゾール，立即搅拌混合后，用压力机加压，获得厚约为 100μm 的薄膜。相对于这种薄膜的シロスタゾール的含有率为 10 重量%。

实施例 5

除了使用乙烯—乙烯醇共聚物 475mg 及シロスタゾール25mg 外，按与实施例 4 相同方法制得薄膜。

分别从实施例 4 和实施例 5 制得的膜上取 100mg 试样，按与实施例 1、2 及 3 相同方法进行试验，调查各次溶出液中的シロスタゾール浓度的变化。其结果示出图 2 中。

从图 2 中可看出，缓慢的溶出量降低，但可确认直至 8 小时后都显示出超过有效浓度（1.1μg/ml）的シロスタゾール的持续溶出。因而可得知，实施例 4 及 5 的薄膜都具有高的抗凝血性。还可得知，シロスタゾール的含有率高时，（实施例 4）其溶出浓度也高。

在实施例 4 中，如果增加シロスタゾール的含有率，直至 20 重

量%都可获得透明的薄膜，但是一旦超过30重量%则得到白浊化的薄膜。按同样方法调查シロスタゾール的溶出量，确认任何一种膜从溶出初期直至8小时后都显示出超过有效浓度的溶出，但与聚氯乙烯的情况相同，关于白浊化的薄膜，认为其溶出浓度不会超过シロスタゾール含有率为20重量%透明薄膜。即使改变所用乙烯—乙烯醇共聚物的种类（乙烯含量、分子量、皂化度等），对于导致薄膜白浊化的シロスタゾール的含有率也几乎没有影响。

实施例6

（血液袋的制造）

在软质聚氯乙烯［平均聚合度1100的聚氯乙烯100重量份、DOP50重量份、环氧化大豆油5重量份、稳定剂（硬脂酸钙和硬脂酸锌的混合物）0.3重量份以及润滑剂0.1重量份组成］的厚度250μm的薄膜上，连续喷雾·干燥聚氯乙烯（平均聚合度1100的聚氯乙烯100重量份和DOP40重量份组成）和シロスタゾール（相对于固态成分总量含有5重量%）的四氢呋喃溶液（总浓度为4重量%），对薄膜表面施以10μm厚的涂覆，将涂覆面作为内面将该膜重合起来，进行高频密封后即制成血液袋。

实施例7

（人工血管的制造）

在ジャパンゴアテックス社制的人工血管（ゴアテックスEPTFEグラフト、ストレーグラフト，内径3mm，长10cm）的内外

表面上进行辉光放电处理后，浸渍在乙醇中，减压除去空隙中的气泡后，用图3示出的装置将乙烯—乙烯醇共聚物（日本合成化学工业社制，乙烯含量：32摩尔%）和シロスタゾール（按照相对于固态成分总量为10重量%的比例配合）的1，1，1，3，3，3—六氟—2—丙醇溶液（总浓度为5重量%）循环，从而保持人工血管内的空隙结构，进行涂覆，制成具有抗凝血性覆膜的人工血管。人工血管上的涂覆量约为200mg。

图3中，1是人工血管，收容在减压室2内。人工血管的两端上连接有各自循环用的管子5、6，通过泵3，使上述乙烯—乙烯醇共聚物和シロスタゾール的溶液4在人工血管1内循环，从而进行涂覆。

实施例8

（透析用血液回路的制造）

在テ モ社制的血液回路（クリランス血液回路BH）的主管内面，用旋转滚筒法涂覆聚氯乙烯（由平均聚合度1100的聚氯乙烯100重量份和DOP 40重量份组成）和シロスタゾール（相对于固态成分含有5重量%）的四氢呋喃溶液（总浓度10重量%），制得具有厚为10μm的抗凝血性覆膜的血液回路。

实施例9

（血液回路的制造）

在软质聚氯乙烯［由平均聚合度800的聚氯乙烯100重量份、

DOP 40 重量份、环氧化大豆油 7 重量份、稳定剂（硬脂酸钙和硬脂酸锌的混合物）3 重量份及润滑剂 0.2 重量份组成]中，按相对于总量为 5 重量%的比例，熔融混合シロスタゾール，进而使用软质聚氯乙烯[由平均聚合度 1700 的聚氯乙烯 100 重量份、DOP70 重量份、环氧化大豆油 6 重量份、稳定剂(硬脂酸钙和硬脂酸锌的混合物)2.2 重量份以及润滑剂 0.1 重量份组成]，由使用圆形模的共挤压成形机，在氮气氛中制得外径 7mm、内径 4.5mm、厚 1.25mm 的 2 层管子，制得的管子，其外侧是软质聚氯乙烯层（厚 1.00mm），其内侧是含シロスタゾール的软质聚氯乙烯层（厚 0.25mm）。

实施例 10

将乙烯—乙烯醇共聚物（日本合成化学工业社制，乙烯含量：32 摩尔%）360mg 及シロスタゾール40mg 溶解于 1，1，1，3，3，3—六氟—2—丙醇 10ml 中、流延涂覆在玻璃板上。于室温将它干燥 8 小时，进而用真空干燥机于 40℃干燥 24 小时，制得无色透明的薄膜（厚约 50μm）。该薄膜的シロスタゾール含有率为 10 重量%。

将所得薄膜取样 100mg，按与实施例 1、2 及 3 相同方法进行试验，与实施例 4 和 5 同样，继续观察超过有效浓度的シロスタゾール的释放。

在该制造方法中，如果シロスタゾール的含有率超过 20 重量%，就会获得白浊化的薄膜。

实施例 11

将聚甲基丙烯酸甲酯(住友化学工业社制)360mg及シロスタゾール40mg溶解在氯仿10ml中，流延涂覆在玻璃板上。室温下将它干燥8小时，进而用真空干燥机于40℃干燥24小时，制得无色透明的薄膜（厚约50μm)。

将所得薄膜取样100mg，按与实施例1、2及3同样方法进行试验，对试验结果观察超过有效浓度的シロスタゾール的释放。

实施例12

将乙烯—乙烯醇共聚物(日本合成化学工业社制、乙烯含量：32摩尔%）360mg及双哌达莫40mg溶解在1，1，1，3，3，3—六氟—2—丙醇10ml中，流延涂覆在玻璃板上。室温下将它干燥8小时，进而用真空干燥机于40℃干燥24小时，制得无色透明的薄膜（厚约50μm)。

在该制造方法中，如果双哌达莫含有率超过20重量%，就会得到白浊化的薄膜。

实施例13

用分析粉碎机粉碎乙烯—乙烯醇共聚物（日本合成化学工业社制、乙烯含量：44摩尔%)，取粒径为50μm—125μm的样品。将这种样品900mg及双哌达莫100mg混合，在试验台上用压力机（东洋精机制）于180℃挤压2分钟后制得厚约100μm的透明薄膜。

在这种方法中，如果双哌达莫含有率超过20重量%，就会得到不透明的薄膜。

对由上述实施例12及13制得的薄膜，各自取样100mg，按与实施例1、2及3同样的方法进行试验。持续8小时地观察超过有效浓度（1.8μg/ml）的双哌达莫的释放（参看图8）。

实施例14

将100%聚氯乙烯（信越化学社制；KP—13E）173mg、DOP 17mg及双哌达莫10mg溶解在四氢呋喃5ml中，流延涂覆在玻璃板上。用真空干燥机于40℃将它干燥24小时后制得无色透明的薄膜（厚约50μm）。

实施例15

用分析粉碎机（R—8型）粉碎聚甲基丙烯酸甲酯（住友化学制），取粒径为50μm～125μm的样品950mg。在其中添加混合双哌达莫50mg，在试验工作台上用压力机（东洋精机制）于180℃经2分钟挤压，制得厚约100μm的透明膜。

关于树脂种类和试剂分散状态的关系以及释放性的关系，认为使用双哌达莫情况下也有和シロスタゾール情况下同样的倾向。

实施例16

将乙烯—乙烯醇共聚物（日本合成化学工业社制、乙烯含量：32摩尔%）360mg及阿司匹林40mg溶解于1，1，1，3，3，3—六氟—2—丙醇10ml中，流延涂覆在玻璃板上。于室温将它干燥8小时，进而用真空干燥机于40℃干燥24小时，制得无色透明的薄膜（厚度约50μm）。

在该制造方法中，如果阿司匹林含有率超过20重量%，就会得到白浊化的薄膜。

实施例17

将100%聚氯乙烯（信越化学社制；KP—13E）127mg、DOP63mg及阿司匹林10mg溶解于四氢呋喃5ml中，流延涂覆在玻璃板上。用真空干燥机于40℃干燥24小时，制得无色透明的薄膜（厚度约50μm）。

实施例18

将聚甲基丙烯酸甲酯（住友化学工业社制）360mg和阿斯匹林40mg溶解于氯仿10ml中，流延涂覆在玻璃板上。室温下将它干燥8小时，进而用真空干燥机于40℃干燥24小时，制得无色透明的薄膜（厚度约50μm）。

关于树脂种类和试剂分散状态的关系以及释放性的关系，认为在使用阿司匹林的情况下也有与シロスタゾール情况下相同的倾向。

将由上述实施例18制得的薄膜取样100mg，按与实施例1、2及3同样方法进行试验，直至8小时地持续观察超过有效浓度（1μg/ml）的阿司匹林的释放（参看图5）。

实施例19

（移植片固定模的制造）。

将バルマッツーシャッツステント（Palmaz—Shatz Stent）（美

国 Johnson & Johnson. Co. 制）浸渍在乙烯—乙烯醇共聚物—シロスタゾール溶液［将乙烯—乙烯醇共聚物（日本合成化学、ソアノールK3825N）500mg及シロスタゾール500mg溶解在六氟—2—丙醇100ml中制成，シロスタゾール含量：50重量%］中、风干后，再次浸渍风干。重复这种操作，制成厚度约50μm的涂覆层（シロスタゾール含量：50重量%）。将它于40℃真空下干燥72小时，完全除去溶剂后，在另外制成的乙烯—乙烯醇共聚物—シロスタゾール溶液［将乙烯—乙烯醇共聚物（日本合成化学・ソアノールK3825N）950mg及シロスタゾール50mg溶解于1，1，1，3，3，3—六氟—2—丙醇100ml中制成］中浸渍—风干重复进行在以前的涂覆层上制成厚度10μm的第2涂覆层（シロスタゾール含量：5重量%）。

实施例20

（移植片固定模的制造）

用粉碎机（フリツチ工公司制，回旋加速粉碎机），粉碎乙烯—乙烯醇共聚物（クラレ（株）制，乙烯含量：44摩尔%），取粒径50～125μm的样品。将该样品45g和シロスタゾール（大塚制药（株））5g经干式混合，用小型混炼挤压机（CSI社、CS—194A MAX MIXING EXTRUDER），于氮气氛下180℃混炼挤压后，延伸，制成粗细为0.25μm的、シロスタゾール均匀分散的乙烯—乙烯共聚物丝。这种丝线的シロスタゾール含量为10重量%。

将16根这种丝线捻合起来，制成长2cm，扩张时外径2.5mm，

收缩时外径 1.4mm 的自身扩张型（壁型移植片固定模）。

实施例 21

（导管的制造）

将聚甲基丙烯酸甲酯（住友化学工业社）1.8g 及シロスタゾール（大塚制药）0.2g，溶解于氯仿 100ml 中，用该溶液按浸渍法涂覆另外由软质聚氯乙烯成形的内径为 1.2mm、外径为 2.0mm、长 70cm 的单腔导管的内面及外面，涂覆厚度约 100μm。

实施例 22

（血液回路连接器的制造）

用粉碎机（フリッチュ社，回旋加速粉碎机）粉碎聚甲基丙烯酸甲酯（住友化学），筛分后，取粒径 125～50μm 的样品。将该样品 95g 及シロスタゾール5g 经干式混合，通过小型混炼挤压机（CSI 社，CS—194A MAX MIXING EXTRUDER），使用线股模，氮气氛下 180℃混炼挤出。将挤出物造粒后，用小型注射成形机通过注射成形制成图 6 形状的人工心肺用血液回路连接器 10。

图 1

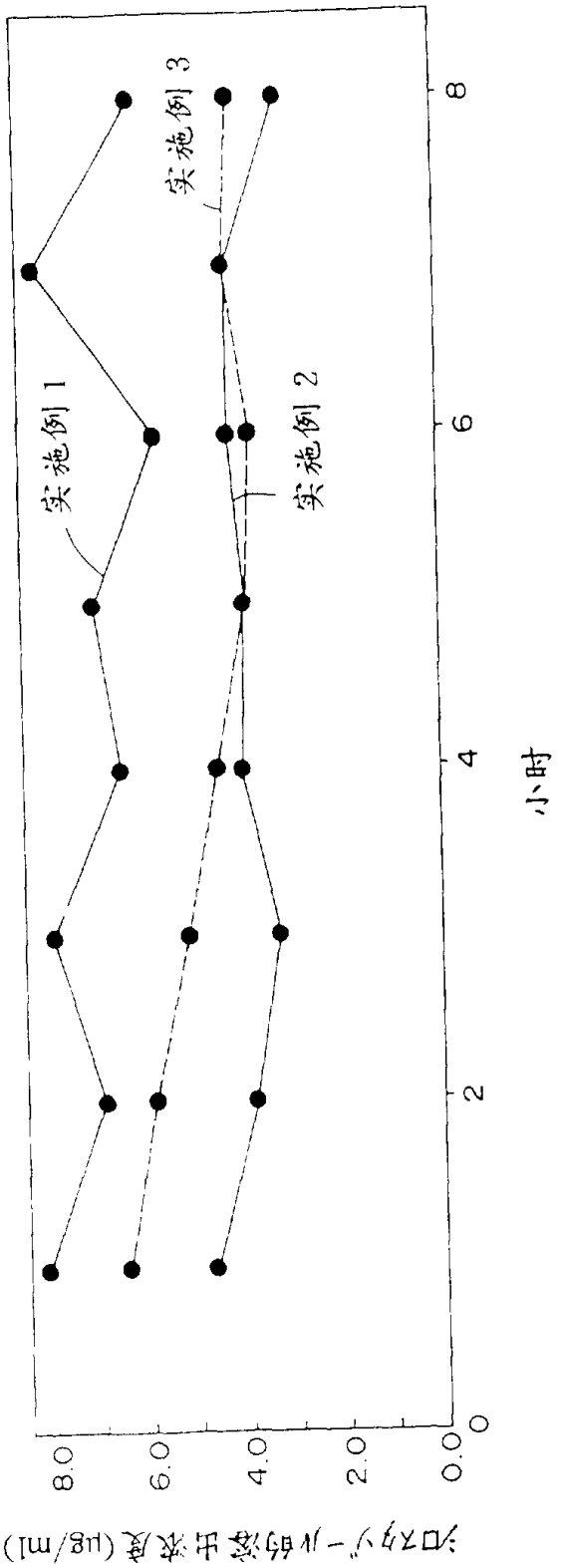


图 2

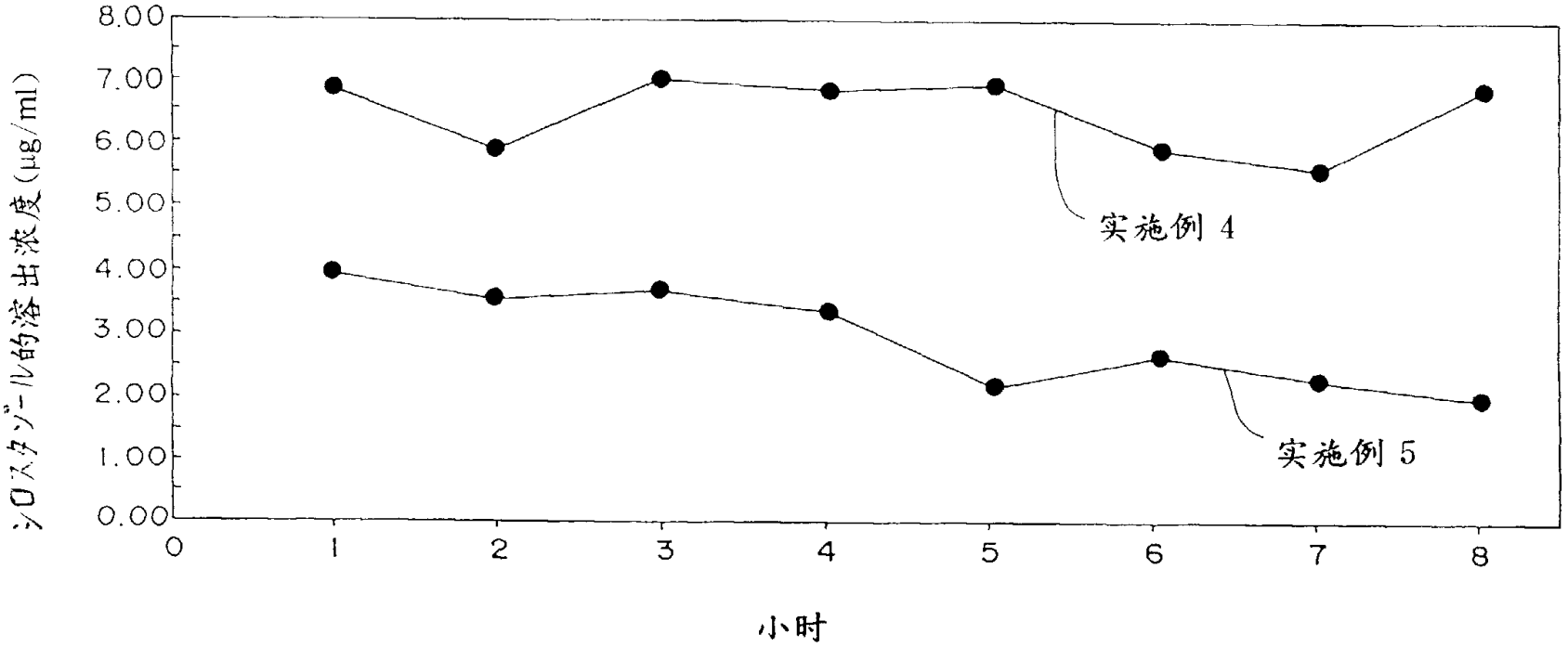


图 3

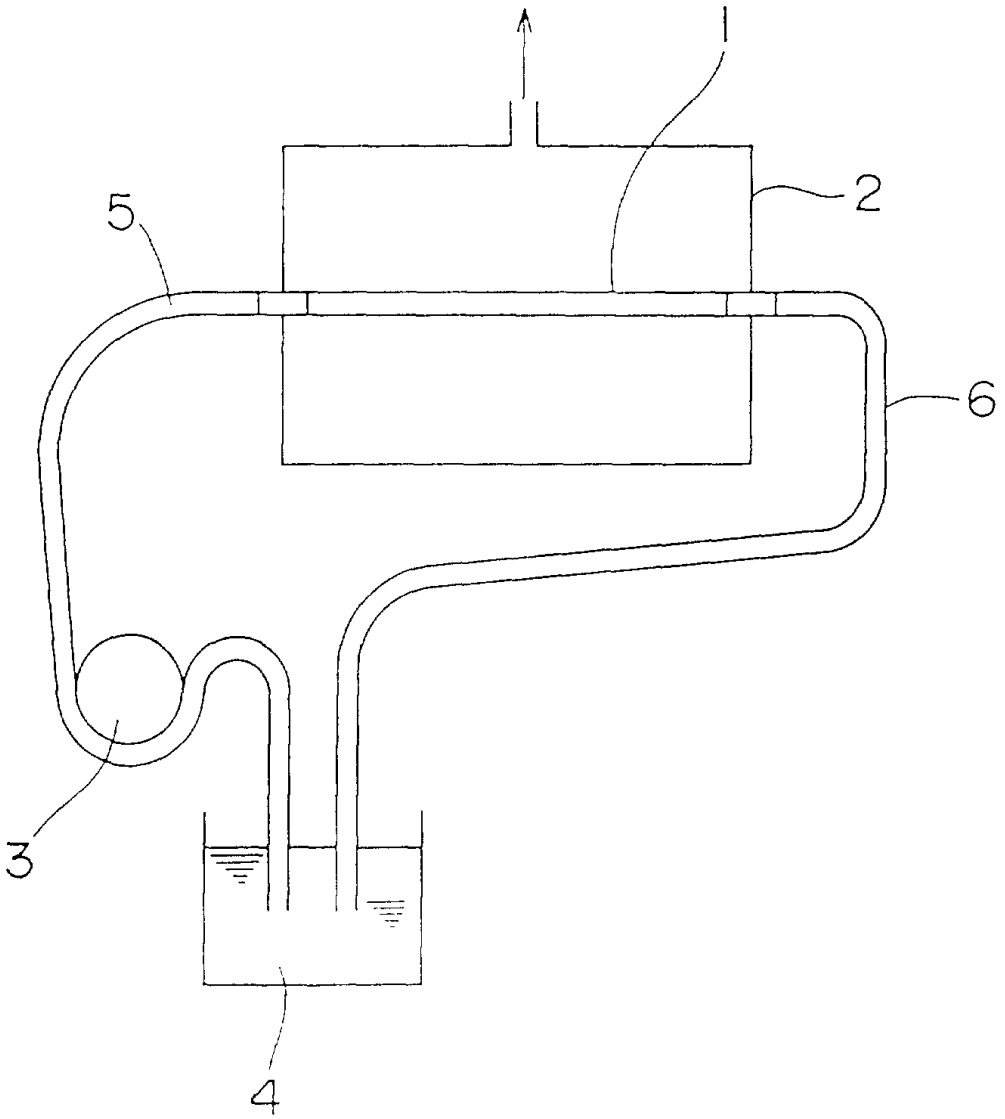


图 4

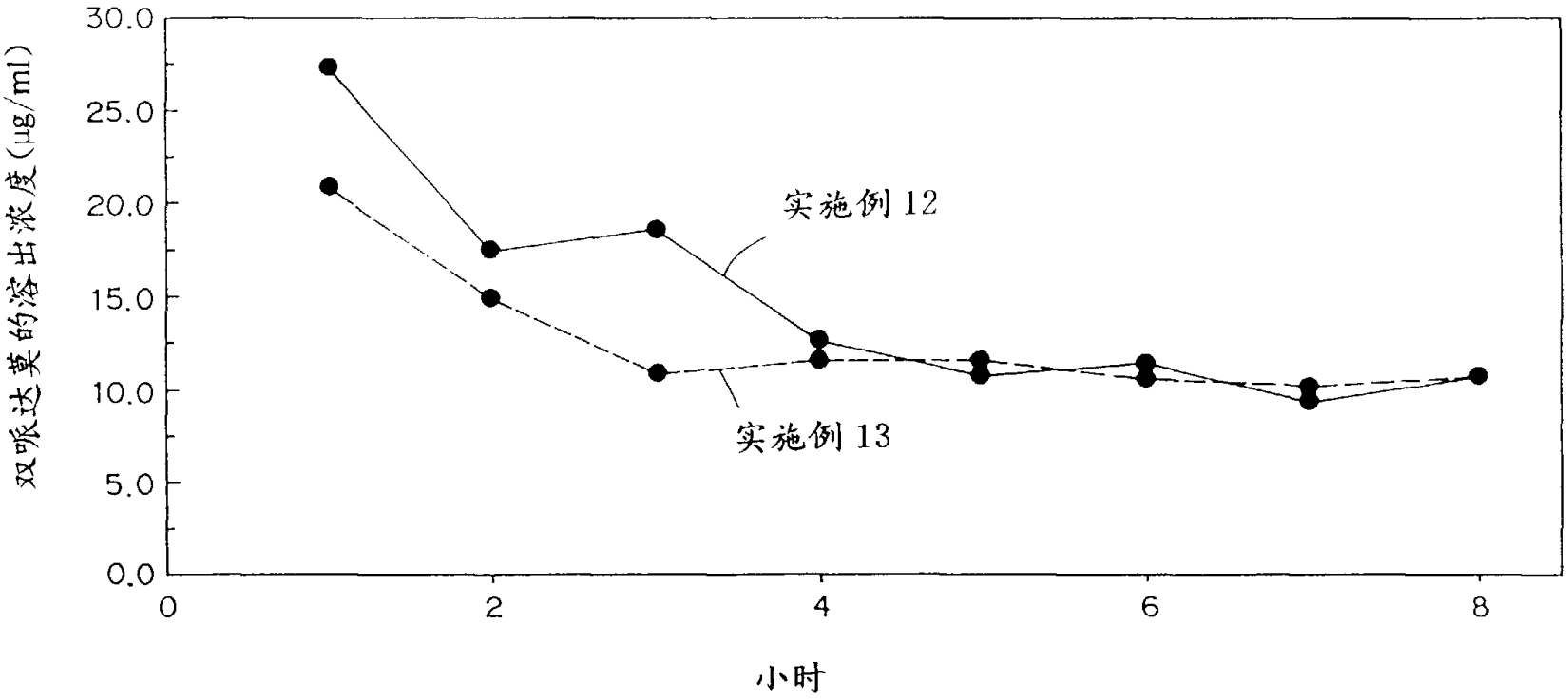


图 5

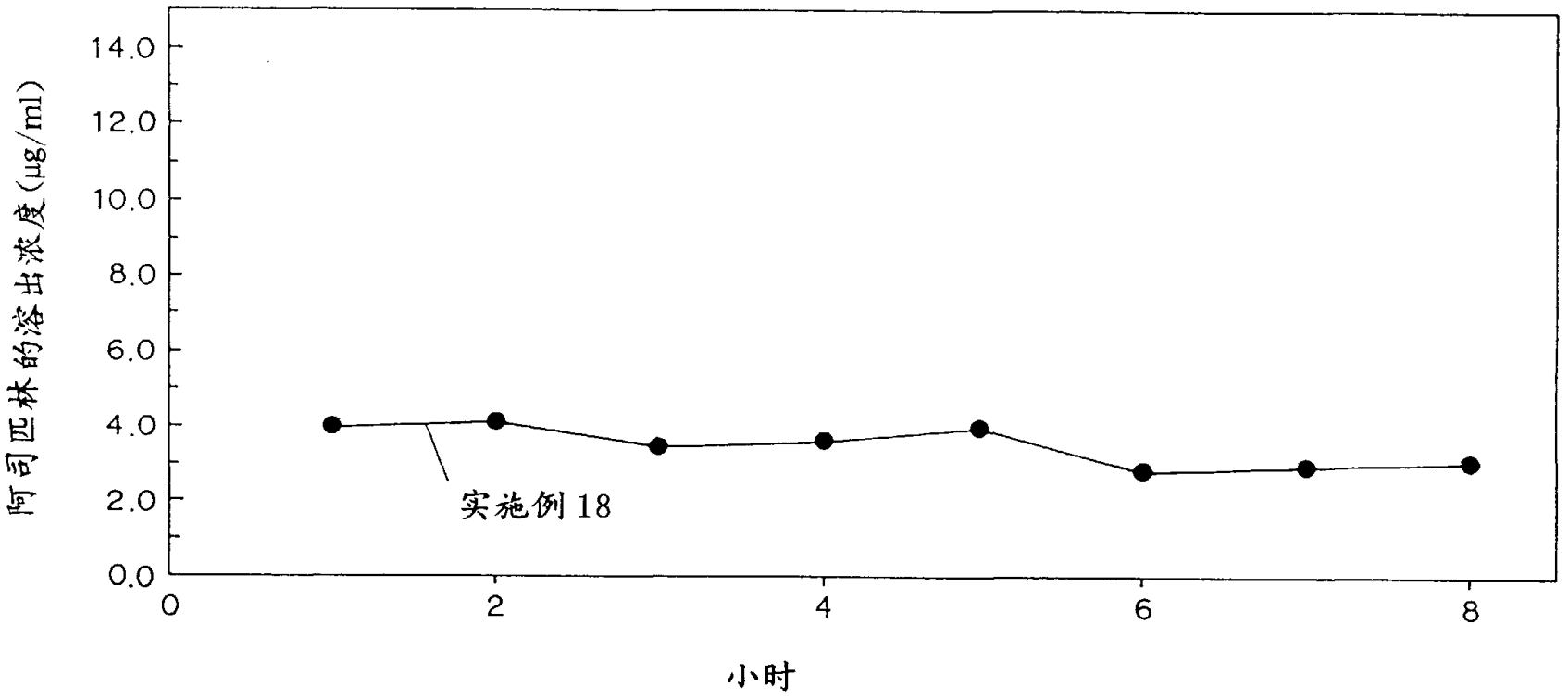


图 6 (a)

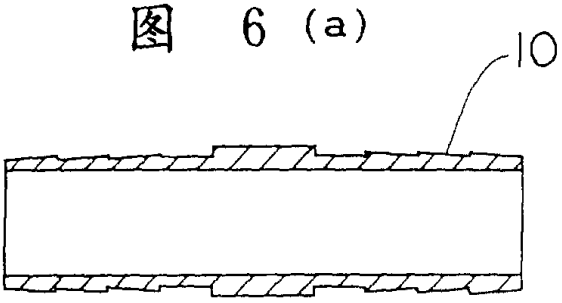


图 6 (b)

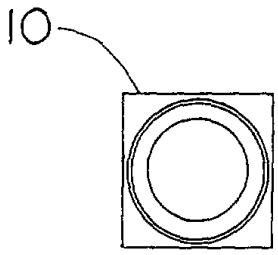


图 6 (c)

