

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3705740号
(P3705740)

(45) 発行日 平成17年10月12日(2005.10.12)

(24) 登録日 平成17年8月5日(2005.8.5)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C O 8 L 101/00

C O 8 L 101/00

A 6 1 L 33/00

C O 9 D 201/00

C O 9 D 201/00

A 6 1 L 33/00

B

請求項の数 7 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2000-562439 (P2000-562439)	(73) 特許権者	596009814
(86) (22) 出願日	平成11年7月27日 (1999.7.27)		メビオール株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP1999/004021		神奈川県平塚市中原 1-25-8
(87) 国際公開番号	W02000/006651	(73) 特許権者	000109543
(87) 国際公開日	平成12年2月10日 (2000.2.10)		テルモ株式会社
審査請求日	平成16年1月30日 (2004.1.30)		東京都渋谷区幡ヶ谷 2丁目 4 4 番 1 号
(31) 優先権主張番号	特願平10-211008	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成10年7月27日 (1998.7.27)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100092624
			弁理士 鶴田 準一
		(74) 代理人	100089901
			弁理士 吉井 一男
		(74) 代理人	100082898
			弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イオンコンプレックス、コーティング体およびコーティング方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非水溶性のポリイオン (P) と、水溶性のポリイオン (A) とからなるイオンコンプレックスであって；

25 の蒸留水に対する相対溶解度 ($W_1 - W_2 / W_1$) が 0.1 以下 (W_1 は試験対象物の重量であり、 W_2 は 24 時間蒸留水に浸漬し、真空乾燥した後の該試験対象物の重量である) の非水溶性で、且つ、25 の含水有機溶媒に対する相対溶解度 ($W_5 - W_6 / W_5$) が 0.3 以上 (W_5 は試験対象物の重量であり、 W_6 は 48 時間含水エタノールに浸漬し、真空乾燥した後の該試験対象物の重量である) の可溶性であることを特徴とするイオンコンプレックス。

【請求項 2】

前記ポリイオン (P) および (A) の少なくとも一方が、生理活性を有するポリイオンである請求項 1 記載のイオンコンプレックス。

【請求項 3】

前記ポリイオン (P) および (A) のいずれか一方がポリカチオンであり、他方がポリアニオンである請求項 1 記載のイオンコンプレックス。

【請求項 4】

前記イオンコンプレックスが、含水有機溶媒中、溶解している水溶性のポリイオン (A) の共存下で、該ポリイオン (A) と反対符号の荷電を有する重合性モノマー (B) と、前記非水溶性ポリマー (P) を与えるモノマー (C) とを共重合させて得られたイオンコン

プレックスである請求項 1 記載のイオンコンプレックス。

【請求項 5】

被コーティング材料と、該被コーティング材料表面の少なくとも一部を覆うコーティング層とを含み、且つ、

該コーティング層が、非水溶性のポリイオン（P）と、水溶性のポリイオン（A）とからなるイオンコンプレックスであって；25 の蒸留水に対する相対溶解度（ $W_1 - W_2 / W_1$ ）が 0.1 以下（ W_1 は試験対象物の重量であり、 W_2 は 24 時間蒸留水に浸漬し、真空乾燥した後の該試験対象物の重量である）の非水溶性で、且つ、25 の含水有機溶媒に対する相対溶解度（ $W_5 - W_6 / W_5$ ）が 0.3 以上（ W_5 は試験対象物の重量であり、 W_6 は 48 時間含水エタノールに浸漬し、真空乾燥した後の該試験対象物の重量である）の可溶性であるイオンコンプレックスを含むことを特徴とするコーティング体。

10

【請求項 6】

被コーティング材料上に、含水有機溶媒と、該溶媒中に溶解されたイオンコンプレックスとを含む溶液の層を形成し、該含水有機溶媒を蒸発させて前記被コーティング材料上にイオンコンプレックスを含むコーティング層を形成するコーティング方法であって；

前記イオンコンプレックスが、非水溶性のポリイオン（P）と、水溶性のポリイオン（A）とからなり；25 の蒸留水に対する相対溶解度（ $W_1 - W_2 / W_1$ ）が 0.1 以下（ W_1 は試験対象物の重量であり、 W_2 は 24 時間蒸留水に浸漬し、真空乾燥した後の該試験対象物の重量である）の非水溶性で、且つ、25 の含水有機溶媒に対する相対溶解度（ $W_5 - W_6 / W_5$ ）が 0.3 以上（ W_5 は試験対象物の重量であり、 W_6 は 48 時間含水エタノールに浸漬し、真空乾燥した後の該試験対象物の重量である）の可溶性のイオンコンプレックスであることを特徴とするコーティング方法。

20

【請求項 7】

粉体状のイオンコンプレックスを含むコーティング材料を被コーティング材料に付着させ、該イオンコンプレックスを含水有機溶媒で膨潤させ、該含水有機溶媒を蒸発させて、前記被コーティング材料上にイオンコンプレックスを含むコーティング層を形成するコーティング方法であって；

前記イオンコンプレックスが、非水溶性のポリイオン（P）と、水溶性のポリイオン（A）とからなり；25 の蒸留水に対する相対溶解度（ $W_1 - W_2 / W_1$ ）が 0.1 以下（ W_1 は試験対象物の重量であり、 W_2 は 24 時間蒸留水に浸漬し、真空乾燥した後の該試験対象物の重量である）の非水溶性で、且つ、25 の含水有機溶媒に対する相対溶解度（ $W_5 - W_6 / W_5$ ）が 0.3 以上（ W_5 は試験対象物の重量であり、 W_6 は 48 時間含水エタノールに浸漬し、真空乾燥した後の該試験対象物の重量である）の可溶性のイオンコンプレックスであることを特徴とするコーティング方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、非水溶性で且つ含水有機溶媒に可溶という優れた特性を有する（ポリ）イオンコンプレックスに関する。本発明のイオンコンプレックスは、その特性を活かして、その機能を有効に発揮させつつコーティングすることが従来は困難であったところの、種々のイオン性物質（例えば、抗凝血性や抗菌性等の生理活性を有する物質）の、種々の基材、基体（例えば、医用材料）上へのコーティングに好適に使用可能である。

40

【背景技術】

【0002】

本発明のイオンコンプレックスないしコーティング材料、該イオンコンプレックスのコーティング体、ないしコーティング法は、種々の基材・基体の表面にコーティングする分野、特に、該コンプレックスを構成するイオン成分の機能を効果的に発揮させつつ、優れたコーティング性を有するコーティングを形成することが要請される分野（例えば、医療用途、電子材料、帯電防止材料の分野等）に、特に制限なく適用可能であるが、ここでは、先ず、コーティング性とともに、抗凝血性を付与した態様における本発明のイオンコンプレックス

50

レックスに関連する背景技術について述べる。

【0003】

生体以外の人工材料に血液が接触すると、その材料表面で血液の凝固系が活性化され凝血が起こる。この凝血の問題は、血液と接触する治療、診断機器類の開発において大きな障害になっており、優れた抗凝血性材料の開発が囑望されている。抗凝血性材料に関しては、種々の表面構造、表面処理法が提案されてきているが、現在ではヘパリン化材料が最も優れた抗凝血性を示すと考えられている。

【0004】

ヘパリンは生体由来の抗凝血性物質で、多くの硫酸基に基づく負荷電を有するムコ多糖類である。従来研究されてきたヘパリン化法を大別すると、以下の3つに分類される。

10

【0005】

1) 単純ブレンド法：樹脂中に単純にヘパリンを混入させる方法。この方法により、例えば、エポキシ樹脂中にヘパリンを混入させた材料は良い抗凝血性を示すと言われているが、ポリマーマトリックスとヘパリンの間に結合がないため、血液中でヘパリンが容易に脱落し、長時間の抗凝血性が持続できないという欠点がある。

【0006】

2) 共有結合法：ヘパリンの官能基を利用して、共有結合によりヘパリンを被コーティング材料の表面に化学的に固定化する方法。しかしながら、この方法により固定化されるヘパリン量は、最高 $0.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 程度にとどまる。また化学反応によってヘパリンが変性し、あるいはヘパリンが被コーティング材料から遊離しないために、その抗凝血活性が

20

【0007】

3) イオン結合法：ヘパリンの負電荷を利用して、正電荷を有する材料表面に静電的にヘパリンを固定化する方法で、最も優れた抗凝血性を付与する方法と言われている。

【0008】

このイオン結合法には、a) 塩化ベンザルコニウム (BC) あるいは塩化トリドデシルメチルアンモニウム (TDMAc) 等の4級アンモニウム塩型界面活性剤を被コーティング材料の表面に吸着させて、該材料表面に正電荷を導入する方法と；

【0009】

b) 4級アンモニウム基を主鎖あるいは側鎖に有する非水溶性ポリカチオンを被コーティング材料の表面に被覆して該材料表面に正電荷を導入する方法とが知られている。

30

【0010】

上記したa)の方法では、水中においてBC, TDMAcの疎水性基が被コーティング材料の表面側に吸着し、親水性の4級窒素が外側を向いて配列するので、材料表面に2次的に高密度の正電荷を導入することができ、ヘパリン水溶液と接触させることにより、被コーティング材料表面にヘパリンをイオン結合させることができる。

【0011】

また、TDMAcとヘパリンのイオンコンプレックスは、いくつかの有機溶媒に溶解することが知られており、該イオンコンプレックスをソルベントキャスト法でコーティングすることもできる (Atha, D., et al., Proc. Nat. Acad. of Sci., 81, 1030-1034 (1984))。

40

【0012】

しかしながら、上記a)の方法により得られたヘパリン・コーティング材料を実際に血中で使用した場合には、被コーティング材料の表面に吸着させたBCやTDMAcが低分子であるため、ヘパリンとともに血液中に溶出してしまうという欠点がある。これらカチオン性界面活性剤が溶出すると、該カチオン性界面活性剤は、溶血や血漿タンパク質の凝集といった問題を引き起こす。また、このようなヘパリン・コーティング材料を使用した場合には、ヘパリンが表面上だけに結合しているため、早期にヘパリンが流出してしまうという問題もある。

【0013】

50

このようなTDMACの溶出を抑制するため、TDMACとヘパリンのイオンコンプレックスをコーティングした後、ガンマー線を照射してTDMACを架橋することも提案されている(USP. No. 5, 441, 759)が、ガンマー線の照射が、被コーティング材料を劣化させるおそれがある。

【0014】

他方、上記したb)の方法によるものとして、Anthron(登録商標; 東レ(株)製)が良好な抗凝血性を示す材料として知られている。この材料は、ポリ塩化ビニルの主鎖に、カチオンモノマーと親水性モノマーのランダム共重合体からなる側鎖を結合したフラフト共重合体を合成し、これを予め被覆した層中にヘパリンを吸蔵させたもので、血液との接触において $0.01 \text{ unit/cm}^2 \cdot \text{min}$ 以上のヘパリンの徐放により抗凝血性を示す(Mori, Y., et al., Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 24, 736 (1978))。

10

【0015】

この方法により得られたヘパリン・コーティング材料では、ヘパリン以外の物質の溶出は抑制されるが、予め非水溶性ポリカチオンをソルベントキャスト法などにより材料表面に被覆し、溶媒を蒸発させた後、高濃度のヘパリン水溶液に長時間浸漬してヘパリンとのコンプレックス形成をさせる必要があった。このような工程は、手間と時間を要するのみならず、高価なヘパリンを過剰に使用しなければならないという問題がある。

【0016】

また、本発明者らは、重合性官能基及び炭素数10以上30未満の炭化水素鎖を有する4級アンモニウム塩モノマーの重合体とヘパリンのイオン対が、血液と接触する表面に吸着していることを特徴とするヘパリン化材料を開示(特願平6-162120、特開平7-265405)している。この場合、カチオン性界面活性剤を重合することによりその溶出を防止できる。しかしながら、TDMACと同様に、カチオンモノマーとヘパリンのイオン対は有機溶媒に可溶であるが、カチオンモノマーを重合したポリカチオンとヘパリンのイオンコンプレックスはいかなる溶媒にも不溶となり、ソルベントキャスト法によるコーティングは不可能であった。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明の目的は、上記した従来技術の欠点を解消したイオンコンプレックスを提供することにある。

30

【0018】

本発明の他の目的は、非水溶性で且つ含水有機溶媒に可溶なイオンコンプレックスを提供することにある。

【0019】

本発明の更に他の目的は、種々のイオン性物質(例えば、抗凝血性や抗菌性等の生理活性を有する物質)のコーティング(例えば、医用材料のコーティング)に好適に使用可能なコーティング材料、該コーティング材料のコーティング体ないしコーティング方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

40

【0020】

本発明者は鋭意研究の結果、非水溶性のポリイオン(P)と、水溶性のポリイオン(A)とからなるイオンコンプレックスであって; 非水溶性で、しかも含水有機溶媒に可溶なイオンコンプレックスを見出した。

【0021】

本発明者は更に研究を続けた結果、上記特性を有するイオンコンプレックスが、種々のイオン性物質のコーティング材料として優れた特性を有し、上記した従来の問題点解消に極めて効果的なことを見出した。

【0022】

本発明のイオンコンプレックスは上記知見に基づくものであり、より詳しくは、非水溶性

50

のポリイオン（P）と、水溶性のポリイオン（A）とからなるイオンコンプレックスであって；非水溶性で、且つ含水有機溶媒に可溶なものである。

【0023】

本発明によれば、更に、被コーティング材料と、該被コーティング材料表面の少なくとも一部を覆うコーティング層とを含み、且つ該コーティング層が、非水溶性のポリイオン（P）と、水溶性のポリイオン（A）とからなるイオンコンプレックスであって；非水溶性で、且つ含水有機溶媒に可溶であるイオンコンプレックスを含むコーティング体が提供される。

【0024】

本発明によれば、更に、被コーティング材料上に、含水有機溶媒と、該溶媒中に溶解されたイオンコンプレックスとを含む溶液の層を形成し、該含水有機溶媒を蒸発させて前記被コーティング材料上にイオンコンプレックスを含むコーティング層を形成するコーティング方法であって；前記イオンコンプレックスが、非水溶性のポリイオン（P）と、水溶性のポリイオン（A）とからなり；非水溶性で、且つ含水有機溶媒に可溶であるコーティング方法が提供される。

10

【0025】

本発明によれば、更に、粉体状のイオンコンプレックスを含むコーティング材料を被コーティング材料に付着させ、該イオンコンプレックスを含水有機溶媒で膨潤させ、該含水有機溶媒を蒸発させて、前記被コーティング材料上にイオンコンプレックスを含むコーティング層を形成するコーティング方法であって；前記イオンコンプレックスが、非水溶性のポリイオン（P）と、水溶性のポリイオン（A）とからなり；非水溶性で、且つ含水有機溶媒に可溶であるコーティング方法が提供される。

20

【0026】

一般に、ポリカチオンとポリアニオンとからなる高分子電解質間複合体（通常、（ポリ）イオンコンプレックス、またはポリエレクトロライトコンプレックス（polyelectrolyte complex）と称される）は、その強力な分子間相互作用によって、いかなる溶媒にも不溶性の凝集体を形成することが知られている（E. Tsuchida and K. Abe, "Interaction between Macromolecules in Solution and Intermacromolecular Complexes", Springer-Verlag, 1982）。

【0027】

したがって、従来より、このようなイオンコンプレックスを溶媒を用いてコーティングすることは事実上不可能であり、このため、従来のイオンコンプレックスを実用的に用いることには、種々の困難性が伴っていた。例えば、上記した抗凝血性材料たる Ant h r o n（登録商標）に代表される従来のヘパリン化材料の製造においては、有機溶媒を用いてポリカチオンをソルベントキャスト法等で被コーティング材料表面に被覆する工程と、ポリアニオンであるヘパリンを水溶液の状態で、該ポリカチオンが被覆固定化された被コーティング材料表面に吸着させる工程とを分離せざるを得なかった。

30

【0028】

これに対して、水溶性ポリイオン（A）と非水溶性のポリイオン（P）とからなる本発明のイオンコンプレックスは非水溶性であって、しかも含水有機溶媒に可溶という特性を有するため、種々の基材、基体上へのコーティング（例えば、ソルベントキャスト）が容易にでき、種々の素材からなる広範な基材、基体（例えば、医療用具）表面に適用できる。

40

【0029】

加えて、本発明のイオンコンプレックスを利用することにより、従来のコーティング材料（例えば、ヘパリン化材料）における問題点が解決される。すなわち、水溶性ポリイオン（A）、例えば抗凝血性を有するポリアニオン（例えばヘパリン）や抗菌性を有するポリカチオン（例えばポリミキシンB）を静電的に、種々の基材、基体の表面層中に安定に固定化することが可能となる。

更には、該コーティング表面が、水性の流体（例えば、血液等の体液）と接触することに

50

よって、(水溶性ポリイオン(A)以外の成分の体液への溶出を効果的に抑制しつつ)該水溶性ポリイオン(A)(例えば、抗凝血性を有するポリアニオンや抗菌性を有するポリカチオン)を徐々に該水性の流体中に遊離させることが可能となる。

【0030】

加えて、本発明のイオンコンプレックスにおいては、水溶性のポリイオン(A)が、非水溶性のポリイオン(P)と(ポリ)イオンコンプレックスを形成しているため、該イオンコンプレックスからの水溶性ポリイオンの溶出を比較的に抑制しつつ、長期間安定に該コンプレックスが有する機能(例えば、生理活性)を持続させることも可能となる。

【0031】

また、本発明のイオンコンプレックスにおいては、水溶性ポリイオン(A)と非水溶性ポリイオン(P)とのイオンコンプレックスが予め形成されているため、該イオンコンプレックス中の機能性材料(ポリイオン(A)および/又はポリイオン(P);例えば、生理活性物質)の量を正確にかつ任意に制御できる。

【0032】

本発明において、水溶性のポリイオン(例えば、ヘパリンあるいはアミノグリコシド抗生物質等の生理活性を有するポリイオン)とのポリイオンコンプレックスの特徴は、非水溶性、有機溶媒不溶性で且つ含水有機溶媒に可溶性なことである。これに対して、例えば、特許第2131838号におけるヘパリンとのイオンコンプレックスの特徴は、非水溶性で且つ有機溶媒可溶性であることである。このような非水溶性のポリイオンとのポリイオンコンプレックスの性質の差異に基づき、本発明のポリイオンコンプレックスからは、後述するように、水溶性のポリイオン(例えば、ヘパリン等の生理活性物質)が徐放化される。他方、特許第2131838号記載のポリイオンコンプレックスの場合には、該ポリイオンコンプレックスからのヘパリンの溶出が極力、抑制されることが特徴とされている。

【0033】

例えば、生理活性を有するポリイオンを1成分として構成されるポリイオンコンプレックスを用いて、例えば抗血栓性材料あるいは抗菌性材料を設計する場合には、該ポリイオンコンプレックスから生理活性を有するポリイオンが血液等の体液中に徐放化することが、該ポリイオンコンプレックスの機能発現にとって最も重要な因子であると考えられる。

【0034】

例えば、典型的な抗凝固剤であるポリアニオンのヘパリンの作用は、血液中の抗トロンビンIIIとコンプレックスを形成し各種の血液凝固因子(セリンプロテアーゼ)の阻害を促進し抗凝固活性を発現すると考えられていて、血液中に溶解してはじめて強力な抗凝固作用が発現するポリアニオンである(例えば「化学の領域 - ムコ多糖の構造と機能」増刊83号、1968を参照)。

【0035】

一方、抗菌作用を有するポリカチオンのアミノグリコシド抗生物質の作用は、塩基性基を有するアミノグリコシド抗生物質が酸性を有する細菌の細胞膜とイオン結合した後、細胞内に取り込まれ、リボソームと結合した結果、タンパク質合成の阻害、細胞膜への障害およびDNA複製阻害などによって発現するものと考えられていて、ヘパリンの場合と同様、血液等の体液中に溶解して、はじめて強力な抗菌作用を発現する(例えば、現代化学、増刊9号、「抗生物質研究の最先端」、東京化学同人発行、1987を参照)。

上述したように、ヘパリン、抗生物質等のポリイオンの生理活性作用は、該ポリイオンが血中あるいは体液中に溶解してはじめて発現されるものであり、如何にして該生理活性物質を制御したかたちで徐放化することができるかが、このような材料設計の最も重要なポイントである。

【0036】

本発明におけるポリイオンコンプレックスから水溶性でかつ生理活性を有するポリイオン(A)を、制御された過程で血液中あるいは体液中に徐放化させるためには、ポリイオン(A)を比較的、弱い結合によって非水溶性ポリイオン(P)に結合させることが好まし

10

20

30

40

50

い。即ち、ポリイオン（Ａ）のイオン性基のすべてが非水溶性ポリイオン（Ｐ）のイオン性基と結合対を形成することなくポリイオン（Ａ）の一部のイオン性基が結合対を形成せずフリーの状態に残存することが好ましい。

【００３７】

上記したようにポリイオン（Ａ）のイオン性基の一部が結合対を形成せずに *free* で残存している本発明のポリイオンコンプレックスの特徴は、該ポリイオンコンプレックスは水および有機溶媒（例えばエタノール）には不溶であるが含水有機溶媒には可溶であるという現象によって説明される。即ち、ポリイオン（Ａ）のイオン性基の中でポリイオン（Ｐ）のイオン性基と結合対を形成している部分は有機溶媒（例えばエタノール）に可溶であり、ポリイオン（Ａ）の *free* のイオン性基を有する部分は水に可溶であるため該ポリイオンコンプレックス中に共存する結合対形成部分とフリーの部分を同時に溶解するためには水と有機溶媒の混合体である含水有機溶媒が必要となる。

10

【００３８】

一方、該ポリイオンコンプレックスが有機溶媒（例えばエタノール）などに溶解する場合には、ポリイオン（Ａ）のイオン性基がほとんどポリイオン（Ｐ）のイオン性基と結合対を形成していて、生理活性を有するポリイオン（Ａ）は血液中あるいは体液中に実質的に溶出せずに該ポリイオンコンプレックスの生理活性機能の発現は非常に低レベルにとどまるものと考えられる。

【発明を実施するための最良の形態】

【００３９】

20

以下、必要に応じて図面を参照しつつ、本発明を詳細に説明する。以下の記載において量比を表す「部」および「％」は、特に断らない限り重量基準とする。

【００４０】

（イオンコンプレックス）

本発明のイオンコンプレックスは、非水溶性のポリイオン（Ｐ）と、水溶性のポリイオン（Ａ）とからなり、非水溶性で、且つ含水有機溶媒に可溶なイオンコンプレックスである。

【００４１】

本発明において、該「イオンコンプレックス」が形成されていることは、例えば、以下のようにして確認することができる。なお、ここで用いる存在ないし溶解（不溶）の確認に用いる条件は、あくまでこれらの確認のみに使用されるものであり、本発明の他の部分（例えば、ポリイオン、イオンコンプレックスの製造、使用等の条件）を何ら制限しない。下記の存在ないし溶解（不溶）の確認においては、特に断らない限り、 $\text{pH} = 7$ の中性状態で行うものとする。

30

【００４２】

イオンコンプレックス存在の確認

イオンコンプレックスの存在は、試験対象物を、大過剰の蒸留水に浸漬した際には実質的に溶解せず、且つ、 2 M （モル／リットル）の濃度の NaCl 水溶液に浸漬した際には、（該コンプレックスを構成している水溶性成分が）溶解することで確認できる。

【００４３】

40

これに対して、単なる（イオンコンプレックスでない）ポリアニオン、ポリカチオン、ないしポリ両性イオンは、蒸留水、上記 NaCl 水溶液のいずれにも溶解するか（水溶性の場合）、あるいは蒸留水、上記 NaCl 水溶液のいずれにも溶解しないか（非水溶性の場合）の、いずれかである。なお、（イオンコンプレックスを形成していない）非水溶性のポリイオンと、水溶性のポリイオンとの単なる混合物の場合には、上記した蒸留水、および上記 NaCl 水溶液のいずれにも溶解する。

【００４４】

蒸留水へ溶解しないことの確認

試験対象物（例えば、イオンコンプレックス）が、蒸留水に溶解しないことは、例えば、以下のようにして確認することができる。

50

【0045】

すなわち、試験対象物約1g(重量= W_1 gとする)を秤り取り、25℃で、約1リットルの蒸留水に浸漬して、24時間そのまま放置した後、40℃で24時間13.3Pa(0.1torr)の真空乾燥機中で乾燥する。乾燥後の試験対象物の重量を W_2 gとしたとき、 $(W_1 - W_2) / W_1$ の値が0.1以下であった際に、本発明においては「蒸留水に溶解しない」と判定する。このような $(W_1 - W_2) / W_1$ の値は、0.05以下(更には0.01以下)であることが好ましい。

【0046】

本発明のイオンコンプレックスが「非水溶性である」ことも、上記のように「蒸留水に溶解しない」ことで、確認することが可能である。

10

【0047】

NaCl水溶液へ溶解することの確認

試験対象物(例えば、イオンコンプレックス)が、NaCl水溶液に溶解することは、例えば、以下のようにして確認することができる。

【0048】

すなわち、試験対象物約1g(重量= W_3 gとする)を秤り取り、25℃で、約1リットルの2Mの濃度のNaCl水溶液に浸漬して、48時間そのまま放置した後、蒸留水で洗浄し、40℃で24時間、13.3Pa(0.1torr)の真空乾燥機中で乾燥する。乾燥後の試験対象物の重量を W_4 gとしたとき、 $(W_3 - W_4) / W_3$ の値が0.01以上であった際に、本発明においては「NaCl水溶液に溶解する」と判定する。このような $(W_3 - W_4) / W_3$ の値は、0.02以上(更には0.05以上)であることが好ましい。

20

【0049】

有機溶媒へ実質的に溶解しないことの確認

本発明のポリイオンコンプレックスがエタノール、DMSO、THF等の有機溶媒(好ましくはエタノール)に実質的に溶解しないことの確認は、以下の方法によって行うことができる。

【0050】

すなわち、試験対象物(例えばポリイオンコンプレックス)1g(重量= W_7 gとする)を秤り取り、25℃で、約100mlの有機溶媒に浸漬して、24時間そのまま放置した後、40℃で24時間、13.3Pa(0.1torr)の真空乾燥機中で乾燥する。乾燥後の試験対象物の重量を W_8 gとしたとき、 $(W_7 - W_8) / W_7$ の値が0.01以上であった際に、本発明においては「有機溶媒に溶解しない」と判定する。このような $(W_7 - W_8) / W_7$ の値は0.08以下、更には0.05以下(特に0.03以下)であることが好ましい。

30

含水有機溶媒へ溶解することの確認

試験対象物(例えば、イオンコンプレックス)が、含水有機溶媒に溶解することは、例えば、以下のようにして確認することができる。

【0051】

すなわち、試験対象物約1g(重量= W_5 gとする)を秤り取り、25℃で、約1リットルの含水エタノール(エタノール82%、蒸留水18%の混合液体)に浸漬して48時間そのまま放置した後、蒸留水で洗浄し、40℃で24時間、13.3Pa(0.1torr)の真空乾燥機中で乾燥する。乾燥後の試験対象物の重量を W_6 gとしたとき、 $(W_5 - W_6) / W_5$ の値が0.3以上であった際に、本発明においては「含水有機溶媒に溶解する」と判定する。このような $(W_5 - W_6) / W_5$ の値は、0.5以上(更には0.8以上)であることが好ましい。

40

【0052】

(非水溶性ポリイオン)

本発明において使用される非水溶性ポリイオン(P)は、1分子内に少なくとも2個以上のイオン性基を有する分子である。該ポリイオンは、その電気的ないし立体的特性等に基づき、一定の条件を満たす他の水溶性ポリイオン(例えば、分子全体として、該非水溶性

50

ポリイオンと反対符号の電荷を有する水溶性ポリイオン)と安定なイオンコンプレックスを形成する。本発明においては、非水溶性ポリイオン(P)は、水溶性のポリイオン(A)とともに、非水溶性で、且つ含水有機溶媒に可溶なイオンコンプレックスを形成することが可能である限り、特に制限なく使用することが可能である。

【0053】

該非水溶性のポリイオン(P)の水(蒸留水)に対する溶解度は、37において(該ポリイオンと水との合計重量を100%として)1%以下、更には0.1%以下(特に0.01%以下)であることが好ましい。

【0054】

この非水溶性ポリイオン(P)の分子量は特に制限されないが、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)による重量平均分子量(Mw)で1万~100万、更には2万~60万(特に3万~30万)の範囲であることが好ましい。本明細書において用いる「GPC」によるMw測定では、溶媒に10mMのLiBrを含有するジメチルホルムアミド(DMF)を使用し、分子量の基準物質として標準ポリエチレングリコール(PEG)を用いる。

【0055】

分子量Mwが1万未満では、水溶性のポリイオン(A)とのイオンコンプレックス形成が不十分となり、他方、分子量Mwが100万を超えると、イオンコンプレックスの含水有機溶媒に対する溶解性が低下し、溶媒コーティングを困難とする傾向が強まる。

【0056】

上述したように、BCやTDMAcとヘパリンとの組み合わせのように、モノカチオンとポリアニオンのコンプレックスでは有機溶媒に可溶性となるものが知られているが、非水溶性のポリイオンと、水溶性のポリイオンとからなる従来のイオンコンプレックスは、いかなる溶媒にも不溶であった。これに対して、本発明のイオンコンプレックスは、上述したように、非水溶性で、しかも含水有機溶媒に可溶という重要な特徴を有する。

【0057】

(非水溶性のポリイオンの合成法の一態様)

本発明において、非水溶性のポリイオン(P)は、水溶性のポリイオン(A)と、非水溶性で、且つ含水有機溶媒に可溶なイオンコンプレックスを形成可能である限り、特に制限されないが、以下に述べる方法で合成したものが該非水溶性のポリイオン(P)として好適に使用可能である。

すなわち、含水有機溶媒中において、溶解している水溶性のポリイオン(A)の存在下、該ポリイオンと反対符号の荷電を有する重合性モノマー(B)と、非水溶性ポリマー(P)を与えるモノマー(C)との共重合によって得られるポリイオンが好適に使用可能である。

【0058】

本発明者らの検討によれば、モノマー(B)とモノマー(C)のランダム共重合体を予め合成し、これと(A)を混合して形成させたイオンコンプレックスは、従来のイオンコンプレックスと同様に、いかなる溶媒にも不溶となってしまう。これに対して、本発明者らの検討によれば、含水有機溶媒中において、溶解している水溶性のポリイオン(A)の共存下、該ポリイオンと反対符号の荷電を有する重合性モノマー(B)と、非水溶性ポリマー(P)を与えるモノマー(C)とを共重合させると、得られたイオンコンプレックスは、含水有機溶媒に可溶性のものであった。

【0059】

本発明者らの知見によれば、上記した本発明の一態様の重合条件では、重合性モノマー(B)と非水溶性ポリマー(P)を与えるモノマー(C)との共重合系に、モノマー(B)と反対符号のポリイオン(A)が共存することによって、ポリイオン(A)の近傍にモノマー(B)が不均一に濃縮された状態で共重合反応が進行する。この時、ポリイオン(A)とモノマー(B)の混合物は低塩濃度(NaCl 0.1M以下)の水にも溶解することから、1対1の強固なイオン対を形成しておらず、ポリイオン(A)とモノマー(B)のイオン対を単離することは困難である。しかし、モノマー(B)が重合することによっ

10

20

30

40

50

てポリイオンとなると、ポリアニオン - ポリカチオン間の強固なイオン対が形成される。このようにして得られる共重合体はモノマー（Ｂ）とモノマー（Ｃ）とが統計的にランダムに配列したランダム共重合体とはならず、モノマー（Ｂ）がポリイオン（Ａ）によって濃縮されたブロックと、主にモノマー（Ｃ）のみからなるブロックとが連結したブロック共重合体が見られるものと推定される。

【 0 0 6 0 】

本発明者らの知見によれば、上記で得られた非水溶性ポリマー中のモノマー（Ｂ）に富むブロックは、ポリイオン（Ａ）とイオンコンプレックスを形成しているが、その両側に主にモノマー（Ｃ）のみからなるブロックが連結しているため、これが障害となって別のポリイオン（Ａ）／モノマー（Ｂ）からなるイオンコンプレックス部分との凝集が抑制されると推定される。すなわち、モノマー（Ｂ）に富むブロックと、ポリイオン（Ａ）とのイオンコンプレックス部分とが、主にモノマー（Ｃ）のみからなるブロックによって隔離されることによって、モノマー（Ｂ）とモノマー（Ｃ）とからなるポリイオン（Ａ）と、水溶性のポリイオン（Ａ）とのイオンコンプレックスが、含水有機溶媒に可溶性となるものと推定される。

10

【 0 0 6 1 】

（含水有機溶媒）

本発明における「含水有機溶媒」を構成する有機溶媒としては、水と相溶性を有する（compatible）有機溶媒を特に制限なく使用することが可能である。特に、溶媒を蒸発させる際、溶媒組成が変化しても相分離を起こさない点からは、該有機溶媒として、水と任意の割合で溶解するものが特に好適に使用可能である。

20

【 0 0 6 2 】

このような有機溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；テトラヒドロフラン（THF）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）等が使用可能である。

【 0 0 6 3 】

本発明においては、含水有機溶媒を、例えば、イオンコンプレックスからなる生理活性材料のコーティング溶媒として、あるいは非水溶性ポリイオン（Ｐ）の重合溶媒として使用する可能性があるが、両者の組成は必ずしも同一でなくともよい。

30

【 0 0 6 4 】

（コーティング溶媒）

含水有機溶媒をコーティング溶媒として使用する場合には、被コーティング材料に応じて、該有機溶媒の種類を適宜選定すればよい。被コーティング材料を実質的に溶解しない溶媒を選定することにより、被コーティング材料の変質、変形を避けることができる。他方、被コーティング材料を（ある程度）溶解する溶媒を選定することにより、コーティング材料と被コーティング材料の接着性を向上させることが可能となる。

【 0 0 6 5 】

含水有機溶媒の含水率は、イオンコンプレックスからなるコーティング材料を溶解する範囲で適宜設定することが可能であるが、コーティング後に蒸発させる際、溶媒組成が変化してイオンコンプレックスが析出することを避けるため、含水率は低い方が好ましい。より具体的には、含水率は、（水と、有機溶媒との合計質量（重量）を１００％として）通常は５～６０質量（wt）％、更には５～４０質量（wt）％（特に５～２０質量（wt）％）であることが好ましい。

40

【 0 0 6 6 】

本発明において、含水有機溶媒は強電解質中性塩を含んでいても良いが、その含有量はできるだけ少ないことが好ましい。より具体的には、（含水有機溶媒と、強電解質中性塩との合計質量（重量）を１００％として）通常５質量（wt）％以下、更には１質量（wt）％以下（特に０．１質量（wt）％以下）であることが好ましい。強電解質中性塩の含有量が５wt％を超えると、イオンコンプレックスが相分離して析出したり、静電的に結合してい

50

るイオンコンプレックスを解離させる傾向が強まるため、ポリイオン（P）または（A）の固定化が不安定となる傾向が強まる。

【0067】

（重合溶媒）

含水有機溶媒を非水溶性ポリイオン（P）の重合溶媒として使用する場合には、水溶性のポリイオン（A）を溶解した状態で重合を行うため、該水溶性ポリイオン（A）の溶解度、濃度によって含水有機溶媒の組成を適宜選定すればよい。含水有機溶媒の含水率が高くなると、水溶性ポリイオン（A）の溶解度が高くなるため、水溶性ポリイオン（A）を高濃度で共存させて重合反応を行うことが可能となる。他方、このような場合には、生成するイオンコンプレックスの溶解度が低くなり、重合反応が不均一系となって生成する重合体の分子量が小さくなり、また分子量分布が広いものとなる傾向が強まるため、製膜性の良好なコーティング材料が得られ難くなる傾向がある。従って、含水有機溶媒を非水溶性ポリイオン（P）の重合溶媒として使用する場合の含水率は、通常10～80質量（wt）%、更には40～70質量（wt）%（特に50～65質量（wt）%）の範囲であることが好ましい。

10

【0068】

（水溶性ポリイオン）

本発明における水溶性ポリイオン（A）は、1分子内に少なくとも2個以上のイオン性基を有する分子である。本発明においては、水溶性のポリイオン（A）は、上述した非水溶性のポリイオン（P）と、非水溶性で、且つ含水有機溶媒に可溶なイオンコンプレックスを形成可能である限り、特に制限なく使用することが可能である。

20

【0069】

該水溶性のポリイオン（A）の水（蒸留水）に対する溶解度は、37において（該ポリイオンと水との合計質量（重量）を100%として）1%以上、更には5%以上（特に10%以上）であることが好ましい。

【0070】

この水溶性ポリイオン（A）の分子量は特に制限されないが、GPCによる重量平均分子量（Mw）で200～1000万、更には1000～100万（特に1万～10万）の範囲であることが好ましい。

【0071】

水溶性ポリイオン（A）としては、水溶性である限り、例えば、ポリアニオン（分子全体としてマイナスの電荷を有するものをいう、以下同様）、ポリカチオン（分子全体としてプラスの電荷を有するものをいう、以下同様）、ないし両性電解質のいずれであってもよく、また、合成物、半合成物、天然物のいずれであっても、特に制限なく用いることができる。本発明のイオンコンプレックスに生理活性を付与する場合、前述した非水溶性のポリイオン（P）と、この水溶性のポリイオン（A）との少なくとも一方に生理活性を有するものを用いることが好ましいが、より高い生理活性を発現し易い点からは、水溶性のポリイオン（A）として、生理活性を有するものを用いることが好ましい。

30

【0072】

水溶性のポリイオン（A）が有することが可能な生理活性は、特に制限されない。例えば、抗凝血性、抗菌性、細胞増殖性、抗腫瘍性等が挙げられる。

40

【0073】

（生理活性を有するポリアニオン）

生理活性を有するポリアニオンとしては、例えば、抗凝血性を有するものとして、特開平8-191888に開示されるアクリル酸と2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸の共重合体やデキストランサルフェート等の各種硫酸化多糖類等が挙げられる。抗凝血性を有するポリアニオンとしては、天然ムコ多糖類のヘパリンが特に好ましく使用可能である。

【0074】

生理活性として抗菌性を有するポリアニオンとしては、ペニシリンN、セファロスポリン

50

C、セファバシン等の酸性基を複数個有する抗生物質を例示できる。その他の生理活性を有するポリアニオンとして、DNA、RNA等の核酸類、アルギン酸、ヒアルロン酸等の酸性多糖類、コラーゲン、アルブミン等の酸性タンパク質を挙げることができる。

【0075】

(生理活性を有するポリカチオン)

生理活性を有するポリカチオンとしては、カナマイシン、ゲンタマイシン、ネオマイシン等のアミノグリコシド抗生物質、塩酸クロルヘキシジン(ヒビテン)、ポリミキシンB等のカチオン性有機系抗菌剤、キトサン等の塩基性多糖類を挙げることができる。

【0076】

(重合性のカチオンまたはアニオンモノマー)

10

水溶性のポリイオン(A)と反対符号の荷電を有する重合性モノマー(B)としては、重合性官能基および水溶性ポリイオン(A)とイオン対を形成しうる基を有し、且つ、含水有機溶媒に可溶性のモノマーである限り、特に制限なく使用できるが、立体障害の小さな水溶性モノマーであることが望ましい。該重合性官能基としては、例えば、ビニル基、(メタ)アクリル基、(メタ)アクリルアミド基等が挙げられる。水溶性ポリイオン(A)とイオン対を形成しうる基としては、例えば、陽イオン性基(例えば1, 2, 3または4級窒素基等)、または陰イオン性基(例えばカルボキシル基、スルホン酸基、リン酸基等)等が挙げられる。

【0077】

重合性カチオンモノマーとしては、例えば、特開平7-265405に開示したような長鎖アルキル基を有する重合性陽イオン界面活性剤も使用できるが、重合性の点からは、このような立体障害の大きな基を有するカチオンモノマーよりも、より立体障害の小さいカチオンモノマーが好適に使用可能である。このような立体障害の小さいカチオンモノマーとしては、例えば、ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレート及びその4級化物、ジメチルアミノプロピル(メタ)アクリルアミド及びその4級化物、ビニルピリジン及びその4級化物、等の水溶性カチオンモノマーが好ましく使用可能である。他方、重合性アニオンモノマーとしては、(メタ)アクリル酸、イタコン酸、(無水)マレイン酸、ビニルスルホン酸、スチレンスルホン酸等を例示することができる。

20

【0078】

重合性モノマーと水溶性ポリイオン(A)との量比は、良好な生体適合性が得られやすい点からは、アニオン性基とカチオン性基が等モルであるか、あるいはアニオン性基が過剰となることが好ましい。より具体的には、モル比で〔アニオン性基〕/〔カチオン性基〕=1~3の範囲、更には1.1~2の範囲であることが好ましい。〔アニオン性基〕/〔カチオン性基〕の量比が1未満では、得られるコーティング材料がカチオン性となって、生体適合性が低下する傾向が強まる。他方、該量比が3を超えると、得られるコーティング材料の含水有機溶媒に対する溶解度が低下する傾向が強まる。

30

【0079】

(非水溶性ポリマー(P)を与えるモノマー)

非水溶性ポリマー(P)を与えるモノマー(C)は、含水有機溶媒に可溶性のモノマーであって、その重合体が含水有機溶媒に可溶で、且つ非水溶性となるものであれば、特に制限なく使用できる。

40

【0080】

このようなモノマー(C)としては、例えば、エチル(メタ)アクリレート等の(メタ)アクリル酸エステル類やt-ブチル(メタ)アクリルアミド等のN-置換(メタ)アクリルアミド類等が使用できる。重合溶媒として使用する含水有機溶媒の含水率を高く設定できる点からは、該モノマーは水溶性であることが好ましい。このような水溶性のモノマー(C)としては、例えば、2-ヒドロキシエチルメタクリレートやダイアセトンアクリルアミドが好適に使用可能である。

【0081】

非水溶性ポリマー(P)を与えるモノマー(C)は、単独のモノマーであっても良いが、

50

数種のモノマーを組み合わせても良い。数種のモノマーを組み合わせる場合は、共重合の結果得られるポリマーが非水溶性となる限り、単独の重合では水溶性のポリマーを与えるモノマーであっても、他のモノマーとの組み合わせによっては使用可能となる。例えば、単独の重合では水溶性のポリマーを与えるビニルピロリドンやポリエチレングリコール（メタ）アクリレート等であっても、他のモノマーと共重合させて用いることができる。

【0082】

水溶性ポリイオン（A）と反対符号の荷電を有する重合性モノマー（B）と、非水溶性ポリマー（P）を与えるモノマー（C）との共重合により、本発明の非水溶性ポリイオン（P）を得ることができるが、その共重合比モノマー（B）/モノマー（C）は、重量比で、通常1～20質量（wt）%、更には2～15質量（wt）%（特に5～10質量（wt）%）の範囲であることが好ましい。共重合比モノマー（B）/モノマー（C）が1質量（wt）%未満では、イオン結合により固定できる水溶性ポリイオン（A）の量が不充分となつて、該水溶性ポリイオン（A）の機能を発現が不充分となり、他方、該共重合比が20質量（wt）%を超えると、イオンコンプレックスの含水有機溶媒に対する溶解性が低下する。

10

【0083】

（イオンコンプレックス）

本発明のイオンコンプレックスは、非水溶性で且つ含水有機溶媒に可溶である限り、1種類のイオンコンプレックスを単独で用いても良いし、異なる種類のイオンコンプレックスを複数混合して用いても良い。例えば、抗凝血性を有するイオンコンプレックスと抗菌性を有するイオンコンプレックスを混合して用いれば、抗凝血性と抗菌性を同時に発現するコーティング材料を得ることができる。

20

【0084】

異なる種類のイオンコンプレックスを複数混合して用いる場合、イオンコンプレックスの符号（イオンコンプレックス中の荷電の総和）の異なるもの（ポリアニオンとポリカチオン）を混合すると不溶性のイオンコンプレックスを形成することがあるので、全てのイオンコンプレックスの符号は同一であることが好ましい。生体適合性の点からは、イオンコンプレックスの符号は、該適合性が通常は良好とされる「負荷電」であることが好ましい。

30

【0085】

より具体的には、例えば、非水溶性のポリカチオンと水溶性のポリアニオンからなるイオンコンプレックス（全体として負荷電）、及び、非水溶性のポリアニオンと水溶性のポリカチオンからなるイオンコンプレックス（全体として負荷電）を、それぞれ含水有機溶媒に溶解し、それぞれの溶液を混合した後、含水有機溶媒を蒸発させることによって、異なる種類のイオンコンプレックスを混合したイオンコンプレックス（ないしコーティング材料）を得ることができる。

【0086】

（コーティング方法）

本発明のイオンコンプレックスないしコーティング材料は、それ自身が有する機能を発現させるような形態、例えば、それ自体で種々の医用材料として用いることも可能であるが、該機能の発現が可能である限り、他の材料の表面に局在させて用いてもよい。例えば、本発明のイオンコンプレックスないしコーティング材料を医用材料として用いる場合、該コンプレックス/材料は生体と接触する表面のみに局在すれば充分であるので、種々の素材（金属、プラスチック等）から成形された医用材料の、生体と接触する表面にコーティングして用いることができる。

40

【0087】

本発明のコンプレックス/材料に使用可能なコーティング方法は特に制限されないが、例えば、本発明のイオンコンプレックスを含水有機溶媒に溶解した溶液に、被コーティング材料を浸漬、または該溶液を被コーティング材料に塗布し、該含水有機溶媒を蒸発させ

50

る（いわゆるソルベントキャスト法）ことにより、本発明のコーティング材料を好適にコーティングすることが可能である。

他のコーティングの方法としては、本発明のイオンコンプレックス（コーティング材料）を粉体化して被コーティング材料に付着させ、含水有機溶媒で該イオンコンプレックスを膨潤させた後、該含水有機溶媒を蒸発させて、イオンコンプレックスをコーティングすることもできる。粉体化の手法としては、乾燥状態の本発明のイオンコンプレックス（コーティング材料）を機械的に粉碎しても良いし、含水有機溶媒に溶解した状態から、溶媒組成を変化させたり、温度を変化させることにより微粒子を析出させ（ケミカル粉碎）て、粉体化しても良い。該粉体を被コーティング材料に付着させるには、被コーティング材料を溶媒で湿らせて粉体を付着させても良いが、均一なコーティングが容易な点からは、静電塗装法が特に好適に使用可能である。

10

【0088】

（コーティング材料）

本発明のコーティング材料は、少なくとも上記した非水溶性のポリイオン（P）と、水溶性のポリイオン（A）とからなるイオンコンプレックスを含むものである。該コーティング材料は、必要に応じて、（該イオンコンプレックスの機能を実質的に阻害しない範囲内で）他の添加物ないし第三成分を含有していてもよい。

【0089】

このような添加物ないし第三成分としては、例えば、コーティング表面に易滑性を付与する成分（テフロン粒子など）、コーティング層に耐摩耗性を付与する成分（金属粉など）、コーティング層に柔軟性を付与する成分（可塑剤など）が挙げられる。

20

【0090】

（コーティング体）

本発明のイオンコンプレックスないしコーティング材料は、必要に応じて、種々の基材、基体の上にコーティングして用いることが可能である。このような基材ないし基体の材質、形状、表面状態等は、本発明のイオンコンプレックスないしコーティング材料がコーティング可能である限り、特に制限されない。該材質としては、例えば、金属、プラスチック、セラミック、複合材料等が挙げられる。上記の形状としては、シート状、粉体ないし粒状、ファイバ状、円筒状（中空ないし中実；例えば、カテーテル形状）、ネット状（例えば、ステント形状）等が挙げられる。また、上記の表面状態としては、凹凸面（粗面）、平滑面、これらの組み合わせ等が挙げられる。

30

【0091】

本発明のイオンコンプレックスないしコーティング材料を医用材料として用いる場合、上述したように、該イオンコンプレックスないしコーティング材料は、生体との接触面にのみ局在しないし点在させれば足りる。

以下に実施例を示し、本発明を更に具体的に説明する。

【0092】

実施例

実施例 1

ダイアセトンアクリルアミド（DACAM、協和発酵（株）製）2.0 g、ポリエチレングリコールモノメタクリレート（PME4000、平均分子量4,000、日本油脂（株）製）0.14 g、N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミドの塩化メチル4級化物75%水溶液（DMA PAAQ（aq）、（株）興人製）0.19 g、およびヘパリンナトリウム（和光純薬（株）製）0.14 gを蒸留水7.5 gに溶解した。

40

【0093】

上記各成分を均一に溶解させた後、エタノール6 gを加えて窒素気流下、10質量（wt）%過硫酸アンモニウム（APS）水溶液0.2 mlとN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン（TEMED）20 μlとを加え、室温（25℃）で2時間反応させた。得られた透明粘ちよう溶液をエバポレーターで乾固させた。得られた残渣を蒸留水で充分洗浄（約100 mlで3回）した後、エタノール50 mlを加えて溶解させ、エバポレーター

50

で乾固させた。残査を蒸留水で充分洗浄した後、再度残査を蒸留水で充分洗浄（約 100 ml で 3 回）し、含水状態のまま、凍結乾燥し、本発明のイオンコンプレックスからなるコーティング材料（1）2.4 g を得た。

【0094】

上記コーティング材料（1）は蒸留水に不溶、エタノールに不溶であったが、含水エタノールには可溶であった。コーティング材料（1）0.2 g を 2.3 g の含水エタノール（含水率 18 質量（wt）%）に溶解させたところ、完全に溶解して透明な粘ちょう溶液（コーティング材料（1）の濃度 8 質量（wt）%）となった。

該コーティング材料（1）溶液（8 質量（wt）%）を、被コーティング材料たるポリウレタンシート（5 cm × 5 cm、厚さ 1 mm）上に塗布（約 1.6 ml）し、溶媒を蒸発させた。コーティング後のポリウレタンシート真空乾燥後の重量増加から、該コーティング材料（1）のコーティング量を求めたところ、125 mg であった（コーティング厚：約 50 μm）。該コーティング物を蒸留水中 37 °C で 24 時間浸漬した後の重量増加から、コーティング層の含水率を求めたところ、36 質量（wt）% であった。また、これを真空乾燥した後の重量測定からコーティング量を再度求めたところ、測定値は 125 mg のままで変化は認められなかった。

【0095】

実施例 2

ダイアセトンアクリルアミド（DACAM、協和発酵（株）製）2.0 g、ポリエチレングリコールモノメタクリレート（PME4000、平均分子量 4,000、日本油脂（株）製）0.14 g、N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミドの塩化メチル 4 級化物 75 % 水溶液（DMA PAAQ（aq）、（株）興人製）0.19 g、およびヘパリンナトリウム（和光純薬（株）製）0.28 g を蒸留水 9 g に溶解した。

【0096】

上記各成分を均一溶解させた後、エタノール 5 g を加えて窒素気流下、10 質量（wt）% 過硫酸アンモニウム（APS）水溶液 0.2 ml と N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン（TEMED）20 μl とを加え、室温（25 °C）で 2 時間反応させた。得られた白濁粘ちょう溶液をエバポレーターで乾固させた。得られた残査を蒸留水で充分洗浄（約 100 ml で 3 回）した後、エタノール 50 ml を加えて溶解させ、エバポレーターで乾固させた。残査を蒸留水で充分洗浄した後、再度残査を蒸留水で充分洗浄（約 100 ml で 3 回）し、含水状態のまま、凍結乾燥し、本発明のコーティング材料（2）2.5 g を得た。

【0097】

上記コーティング材料（2）は蒸留水に不溶、エタノールに不溶であったが、含水エタノールには可溶であった。コーティング材料（2）0.2 g を 2.3 g の含水エタノール（含水率 33 質量（wt）%）に溶解させたところ、完全に溶解して透明な粘ちょう溶液（コーティング材料（2）の濃度 8 質量（wt）%）となった。

【0098】

該コーティング材料（2）溶液（8 質量（wt）%）を、ポリウレタンシート（5 cm × 5 cm、厚さ 1 mm）上に塗布（約 1.6 ml）し、溶媒を蒸発させた。真空乾燥後の重量増加から、該コーティング材料（2）のコーティング量は 125 mg であった（コーティング厚：約 50 μm）。これを蒸留水中 37 °C で 24 時間浸漬した後の重量増加から、コーティング層の含水率を求めると、42 質量（wt）% であった。また、これを真空乾燥した後の重量測定から、コーティング量は 125 mg のままで変化は認められなかった。

【0099】

実施例 3

ダイアセトンアクリルアミド（DACAM、協和発酵（株）製）2.0 g、N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミドの塩化メチル 4 級化物 75 % 水溶液（DMA PAAQ（aq）、（株）興人製）0.19 g、およびヘパリンナトリウム（和光純薬（株）製）0.28 g を蒸留水 9 g に溶解した。

【0100】

上記各成分を均一に溶解させた後、エタノール5gを加えて窒素気流下、10質量(wt)%過硫酸アンモニウム(APS)水溶液0.2mlとN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(TEMED)20 μ lとを加え、室温(25)で2時間反応させた。得られた白濁ゲル状物をエバポレーターで乾固させた。得られた残渣を蒸留水で充分洗浄(約100mlで3回)した後、エタノール50mlを加えて溶解させ、エバポレーターで乾固させた。残渣を蒸留水で充分洗浄した後、再度残渣を蒸留水で充分洗浄(約100mlで3回)し、含水状態のまま、凍結乾燥し、本発明のコーティング材料(3)2.3gを得た。

【0101】

上記コーティング材料(3)は蒸留水に不溶、エタノールに不溶であったが、含水エタノールには可溶であった。コーティング材料(3)0.2gを2.3gの含水エタノール(含水率33質量(wt)%)に溶解させると、完全に溶解して透明な粘ちょう溶液(コーティング材料(3)の濃度8質量(wt)%)となった。

【0102】

該コーティング材料(3)溶液(8質量(wt)%)を、ポリウレタンシート(5cm×5cm、厚さ1mm)上に塗布(約1.6ml)し、溶媒を蒸発させた。真空乾燥後の重量増加から、該コーティング材料(3)のコーティング量は125mgであった(コーティング厚:約50 μ m)。これを蒸留水中37で24時間浸漬した後の重量増加から、コーティング層の含水率を求めると、40wt%であった。また、これを真空乾燥した後の重量測定から、コーティング量は125mgのままで変化は認められなかった。

【0103】

実施例4

ダイアセトンアクリルアミド(DACAM、協和発酵(株)製)1.6g、N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミドの塩化メチル4級化物75%水溶液(DMAPAQ(aq)、(株)興人製)0.19g、およびヘパリンナトリウム(和光純薬(株)製)0.28gを蒸留水8.5gに溶解した。

【0104】

上記各成分を均一に溶解させた後、エチルアクリレート(和光純薬(株)製)0.40gをエタノール5gに溶解した溶液を加えて、窒素気流下、10質量(wt)%過硫酸アンモニウム(APS)水溶液0.2mlとN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(TEMED)20 μ lを加え、室温(25)で2時間反応させた。得られた白濁ゲル状物をエバポレーターで乾固させた。得られた残渣を蒸留水で充分洗浄(約100mlで3回)した後、エタノール50mlを加えて溶解させ、エバポレーターで乾固させた。残渣を蒸留水で充分洗浄した後、再度残渣を蒸留水で充分洗浄(約100mlで3回)し、含水状態のまま、凍結乾燥し、本発明のコーティング材料(4)2.2gを得た。

【0105】

上記コーティング材料(4)は蒸留水に不溶、エタノールに不溶であったが、含水エタノールには可溶であった。コーティング材料(4)0.2gを2.3gの含水エタノール(含水率18質量(wt)%)に溶解させると、完全に溶解して透明な粘ちょう溶液(コーティング材料(4)の濃度8質量(wt)%)となった。

【0106】

該コーティング材料(4)溶液(8質量(wt)%)を、ポリウレタンシート(5cm×5cm、厚さ1mm)上に塗布(約1.6ml)し、溶媒を蒸発させた。真空乾燥後の重量増加から、該コーティング材料(4)のコーティング量は125mgであった(コーティング厚:約50 μ m)。これを蒸留水中37で24時間浸漬した後の重量増加から、コーティング層の含水率を求めると37質量(wt)%)であった。また、これを真空乾燥した後の重量測定から、コーティング量は125mgのままで変化は認められなかった。

【0107】

コーティング材料(4)をコーティングした上記ポリウレタンシートを0.006%トル

10

20

30

40

50

イジンプルー水溶液に1時間浸した後水洗したところ、該コーティング材料(4)をコーティングしたポリウレタンシートは紫色に染色された。すなわち、ヘパリンの遊離アニオン性基(スルホン酸基)が、カチオン性基(4級アミン)に対して過剰となっていることが確認された。

【0108】

実施例 5

(抗凝血性試験)

塩化ビニル製チューブ(内径3mm、外径6mm)内に、実施例4で得られたコーティング材料(4)の含水エタノール(含水率18質量(wt)%)溶液(コーティング材料(4)の濃度8質量(wt)%)をペリスタポンプ(ローラーポンプ)を用いて、流速2ml/分で循環させた後、窒素ガスを流速10ml/分で通気して乾燥させることにより、チューブ内面にコーティング材料をコーティングした。

10

【0109】

蒸留水で充分洗浄した後、長さ80cmに切断した上記コーティングチューブを用いて、ビーグル成犬の大腿動脈-大腿静脈間をバイパスさせる手術を施した(A-Vシャント法)。コーティングを行わない塩化ビニル製チューブを用いた同様の実験では、チューブ内で凝血が起こり、約1時間で血栓が生じたのに対し、本実施例で得られたコーティングチューブを用いた場合は、3時間以上にわたり血栓の発生は認められなかった。

【0110】

実施例 6

20

ダイアセトンアクリルアミド(DACAM、協和発酵(株)製)1.6g、アクリル酸ナトリウム(和光純薬(株)製)0.07g、およびポリミキシンBサルフェート(和光純薬(株)製)0.20gを蒸留水8.5gに溶解した。

【0111】

上記各成分を均一に溶解させた後、エチルアクリレート(和光純薬(株)製)0.40gをエタノール5gに溶解した溶液を加えて、窒素気流下、10質量(wt)%過硫酸アンモニウム(APS)水溶液0.2mlとN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(TEMED)20μlとを加え、室温(25℃)で2時間反応させた。得られた白濁ゲル状物をエバポレーターで乾固させた。得られた残渣を蒸留水で充分洗浄(約100mlで3回)した後、エタノール50mlを加えて溶解させ、エバポレーターで乾固させた。残渣を蒸留水で充分洗浄した後、再度残渣を蒸留水で充分洗浄(約100mlで3回)し、含水状態のまま、凍結乾燥し、本発明のコーティング材料(5)2.2gを得た。

30

【0112】

上記コーティング材料(5)は蒸留水に不溶、エタノールに不溶であったが、含水エタノールには可溶であった。コーティング材料(5)0.2gを2.3gの含水エタノール(含水率18質量(wt)%)に溶解させると、完全に溶解して透明な粘ちょう溶液(コーティング材料(5)の濃度8質量(wt)%)となった。

【0113】

該コーティング材料(5)溶液(8質量(wt)%)を、ポリウレタンシート(5cm×5cm、厚さ1mm)上に塗布(約1.6ml)し、溶媒を蒸発させた。真空乾燥後の重量増加から、該コーティング材料(5)のコーティング量は125mgであった(コーティング厚:約50μm)。これを蒸留水中37℃で24時間浸漬した後の重量増加から、コーティング層の含水率を求めると37質量(wt)%であった。また、これを真空乾燥した後の重量測定から、コーティング量は125mgのままで変化は認められなかった。

40

【0114】

実施例 7

(抗菌性試験)

実施例6で得られた、コーティング材料(5)のコーティングされたポリウレタンシートを直径1cmの円盤状に切り抜き、大腸菌(E.coli, ATCC 25922)を接種したDHL寒天平板培地(Difco Plate Agar)上に、上記コーティング面を滅菌ピンセット

50

を用いて、押しつけて置いた。

【0115】

この状態のまま、32～35℃で終夜（約24時間）培養したところ、ポリウレタンシートからなる円盤状シートの周囲に菌の発育阻止帯（幅が約2mm）が観察され、上記コーティング材料の抗菌活性が確認された。

【0116】

実施例8

ダイアセトンアクリルアミド（DACAM、協和発酵（株）製）1.7g、スチレンスルホン酸ナトリウム（和光純薬（株）製）0.26g、およびカナマイシン系半合成抗生物質たる硫酸ジベカシン（dibekacin、明治製菓（株）製）0.05gを蒸留水1.3gに溶解した。

10

【0117】

上記各成分を均一に溶解させた後、エチルアクリレート（和光純薬（株）製）0.6gをジメチルホルムアミド（和光純薬（株）製）1.0gに溶解した溶液を加えて、窒素気流下、10質量（wt）%過硫酸アンモニウム（APS）水溶液0.2mlとN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン（TEMED）20μlとを加え、室温（25℃）で2時間反応させた。該反応液にジメチルホルムアミド10gを添加し、完全に溶解させて、コーティング溶液を作製した。

【0118】

該コーティング溶液を室温（25℃）でポリエチレンフィルム上に溶剤キャストし、室温で24時間乾燥させ、該ポリエチレンフィルムから剥離させて組成物フィルム（大きさ5cm×5cm、厚さ70μm）を作製した。

20

【0119】

これを大量（約2リットル）の生理的食塩水中に室温で一昼夜浸漬し、未反応モノマー、未反応の硫酸ジベカシンを除去した後、真空乾燥することにより、硫酸ジベカシンが結合された組成物フィルムを作製した。該組成物フィルムは蒸留水に不溶、エタノールに不溶であったが、含水エタノールには可溶であった。

【0120】

実施例9

（抗菌性試験）

30

実施例8で得られたコーティングフィルムを1辺が約0.5cmの矩形に切り出した後、室温で、大量の生理的食塩水（約1000ml）中に各時間（30分、3時間、8時間、1日、3日、1週間、2週間、および26日間）浸漬した後、枯草菌を接種したDHL寒天平板培地（Difco Plant Agar）上に、滅菌ピンセットを用いて、上記フィルムのコーティング面を押しつけて置いた。

【0121】

この状態のまま、32～35℃で終夜（約24時間）培養し、フィルム周囲に形成される発育阻止帯の幅を測定することによって、大量の生理的食塩水中に各時間浸漬する操作の、該フィルムの抗菌活性に与える影響を測定した。

【0122】

40

この結果、26日間、大量の生理的食塩水中に浸漬した後でも、発育阻止帯の幅は、浸漬しなかったもの（コントロール、発育阻止帯＝約2.5mm）の約86%を示した。すなわち、該フィルムの抗菌性は、大量の生理的食塩水（すなわち、ヒト等の動物体内に類似した環境）でも、長期間保持されることが確認された。

【産業上の利用可能性】

【0123】

上述したように本発明によれば、非水溶性のポリイオン（P）と、水溶性のポリイオン（A）とからなるイオンコンプレックスであって；非水溶性で、且つ含水有機溶媒に可溶であるイオンコンプレックスが提供される。

【0124】

50

本発明によれば、更に、被コーティング材料と、該被コーティング材料表面の少なくとも一部を覆うコーティング層とを含み、且つ該コーティング層が、非水溶性のポリイオン（P）と、水溶性のポリイオン（A）とからなるイオンコンプレックスであって；非水溶性で、且つ含水有機溶媒に可溶であるイオンコンプレックスを含むコーティング体が提供される。

【0125】

本発明によれば、更に、被コーティング材料上に、含水有機溶媒と、該溶媒中に溶解されたイオンコンプレックスとを含む溶液の層を形成し、該含水有機溶媒を蒸発させて前記被コーティング材料上にイオンコンプレックスを含むコーティング層を形成するコーティング方法であって；前記イオンコンプレックスが、非水溶性のポリイオン（P）と、水溶性のポリイオン（A）とからなり；非水溶性で、且つ含水有機溶媒に可溶であるコーティング方法が提供される。

10

【0126】

本発明によれば、更に、粉体状のイオンコンプレックスを含むコーティング材料を被コーティング材料に付着させ、該イオンコンプレックスを含水有機溶媒で膨潤させ、該含水有機溶媒を蒸発させて、前記被コーティング材料上にイオンコンプレックスを含むコーティング層を形成するコーティング方法であって；前記イオンコンプレックスが、非水溶性のポリイオン（P）と、水溶性のポリイオン（A）とからなり；非水溶性で、且つ含水有機溶媒に可溶であるコーティング方法が提供される。

【0127】

20

上記した水溶性ポリイオン（A）と非水溶性のポリイオン（P）とからなる本発明のイオンコンプレックスは含水有機溶媒に可溶であるため、種々の基材、基体上へのコーティング（例えば、ソルベントキャスト）が容易にでき、種々の素材からなる広範な基材、基体（例えば、医療用具）表面に適用できる。

【0128】

本発明のイオンコンプレックスを利用することにより、従来のコーティング材料（例えば、ヘパリン化材料）における問題点が解決される。すなわち、水溶性ポリイオン（A）、例えば抗凝血性を有するポリアニオン（例えばヘパリン）や抗菌性を有するポリカチオン（例えばポリミキシンB）を静電的に、種々の基材、基体（例えば、医療用具）表面層中に安定に固定化することが可能となる。

30

【0129】

更には、該コーティング表面が、血液等の体液と接触することによって、（水溶性ポリイオン（A）以外の成分の体液への溶出を効果的に抑制しつつ）該水溶性ポリイオン（A）（抗凝血性を有するポリアニオンや抗菌性を有するポリカチオン）を徐々に該体液中に遊離させることが可能となる。

【0130】

本発明のイオンコンプレックスにおいては、水溶性のポリイオン（A）が、非水溶性のポリイオン（P）と（ポリ）イオンコンプレックスを形成しており、該イオンコンプレックスからの水溶性ポリイオンの溶出を比較的抑制することも可能であるため、長期間安定に該コンプレックスが有する機能（例えば、生理活性）を持続させることもできる。

40

【0131】

また、本発明のイオンコンプレックスにおいては、水溶性ポリイオン（A）と非水溶性ポリイオン（P）とのイオンコンプレックスが予め形成されているため、該イオンコンプレックス中の機能性材料（ポリイオン（A）および／又はポリイオン（P）；例えば、生理活性物質）の量を正確にかつ任意に制御できる。

【0132】

更には、本発明のコーティング方法によれば、種々の基材、基体の表面に、上記したイオンコンプレックスを簡便にコーティングすることが可能となる。

フロントページの続き

- (74)代理人 100081330
弁理士 樋口 外治
- (72)発明者 吉岡 浩
神奈川県秦野市下落合 1 1 - 1
- (72)発明者 森 有一
神奈川県横浜市金沢区釜利谷南 3 - 2 1 - 2 - 4
- (72)発明者 窪田 倭
東京都国立市東 3 - 2 1 - 2 4

審査官 富士 良宏

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

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B 名)
- C08L 1/00-101/16
C09D 5/00-201/10
A61L 33/00