

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年12月27日(27.12.2012)

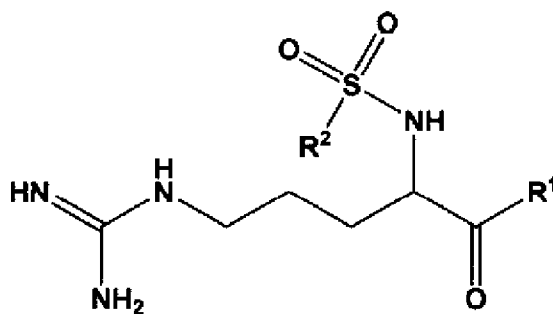


(10) 国際公開番号
WO 2012/176861 A1

- (51) 国際特許分類:
A61L 33/00 (2006.01) *C08G 65/333* (2006.01)
C08F 216/06 (2006.01) *C08G 65/334* (2006.01)
C08F 218/08 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/065946
- (22) 国際出願日: 2012年6月22日(22.06.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願 2011-139267 2011年6月23日(23.06.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 坂口 博一 (SAKAGUCHI, Hirokazu). 阪口 有佳 (SAKAGUCHI, Yuka). 棚橋 一裕 (TANAHASHI, Kazuhiro).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
 — 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: MEDICAL SUPPLY

(54) 発明の名称: 医療材料



(57) Abstract: The purpose of the invention is to provide a medical supply wherein a compound that is capable of interfering with the blood coagulation reaction, both during the step of primary hemostasis in which platelets participate and the step of blood clot formation in which blood coagulation factor participates, is firmly fixed to the surface of the medical supply while maintaining anti-blood coagulating activity. The invention provides a medical supply wherein firmly fixed to the surface is a hydrophilic polymer obtained by bonding a compound represented by general formula (I) and a copolymer of a monomer selected from the group consisting of ethylene glycol, vinyl acetate, vinyl pyrrolidone, propylene glycol, vinyl alcohol, and siloxane. (I)

(57) 要約: 本発明は、血小板が関与する一次止血の段階と血液凝固因子が関与する凝固血栓形成の段階とにおける双方の血液凝固反応を阻害できる化合物が、抗血液凝固活性を保持した状態で、その表面に強固に固定化されている、医療材料を提供することを目的としている。本発明は、下記の一般式 (I) で示される化合物と、エチレングリコール、酢酸ビニル、ビニルピロリドン、プロピレングリコール、ビニルアルコール及びシロキサンからなる群から選択されるモノマーの共重合体と、が結合した親水性高分子化合物が表面に固定化された医療材料を提供する。



WO 2012/176861 A1

明 細 書

発明の名称：医療材料

技術分野

[0001] 本発明は、医療材料に関する。

背景技術

[0002] 血液を固めるために必要な血液凝固反応は、様々な血液凝固因子が関与する極めて複雑な反応であるが、血小板が関与する一次止血の段階と、トロンビンのような血液凝固因子が関与してフィブリンを安定強化する凝固血栓形成の段階とが、特に重要であると考えられている。

[0003] 血液凝固反応は、怪我等による出血を止血に導くために不可欠なものであるが、一方で、人工透析や、カテーテル、ステント及び人工血管等の医療材料を用いた施術において血液と医療材料等との接触により血液凝固反応が進行した場合には、形成された血塊や凝固血栓によって循環圧力の上昇、血流妨害又は血管の閉塞を生じさせる危険性もある。

[0004] これらの危険性を軽減する方法として、人工透析を受ける患者に予め抗血液凝固剤であるヘパリンを投与して血液凝固を防ぐ方法が知られているが、ヘパリンの過剰投与には副作用があること、投与量の管理が煩雑であること、出血傾向にある患者には適用できないこと等といった多くの問題点がある。また、カテーテル等の医療材料を用いた施術においても、必要に応じてヘパリンや、ウロキナーゼ等の血栓溶解剤が用いられるが、これらの使用は患者の出血傾向を増大させてしまうことがある。

[0005] 最近では、これらの問題点を回避するために、ヘパリンを含む抗血液凝固作用を有する化合物を血液回路等の医療材料の表面に固定化し、治療中の血液凝固を防ごうとする試みが報告されている（特許文献1～9）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特表2003-507082号公報

特許文献2：特開2001-213984号公報

特許文献3：特表2004-525888号公報

特許文献4：特開2006-291193号公報

特許文献5：国際公開第08/032758号公報

特許文献6：特開2009-225824号公報

特許文献7：特開2010-082067号公報

特許文献8：特開2007-181691号公報

特許文献9：特開2007-181692号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、血小板が関与する一次止血の段階と血液凝固因子が関与する凝固血栓形成の段階における双方の血液凝固反応を阻害できる化合物が表面に固定化された医療材料は、未だ開発されていないのが現状である。また、従来の抗血液凝固作用を有する化合物が表面に固定化された医療材料は、化合物が十分な抗血液凝固活性を保持した状態で固定化されておらず、治療中に固定化した化合物が医療材料から離れ、血液中に溶出してしまう問題点があった。さらに、血小板が関与する一次止血の段階と血液凝固因子が関与する凝固血栓形成の段階における双方の血液凝固反応を阻害するために複数の化合物を用いる場合には、化合物間の競争吸着や固定化比率を制御する必要があり、それら化合物が表面に固定化された医療材料を得るための作業は、極めて煩雑なものであった。

[0008] そこで本発明は、血小板が関与する一次止血の段階と血液凝固因子が関与する凝固血栓形成の段階とにおける双方の血液凝固反応を阻害できる化合物が抗血液凝固活性を保持した状態でその表面に強固に固定化されている医療材料を提供することを目的とする。

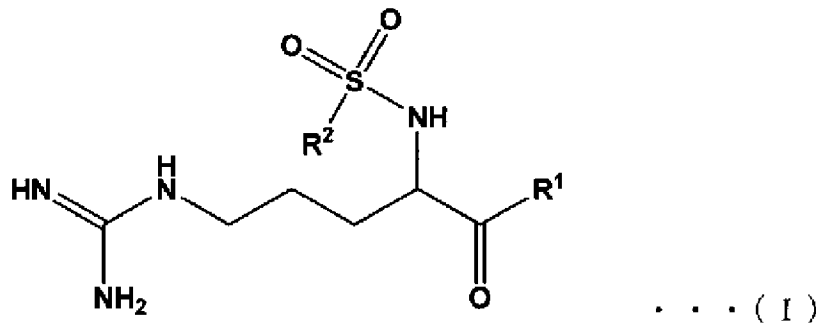
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは上記課題を解決するため鋭意検討した結果、抗トロンビン能を有する特定の化合物と、血小板の付着を阻害する共重合体と、が結合した

親水性高分子化合物が表面に固定化された医療材料が、顕著な抗血液凝固作用を示し、かつ、親水性高分子化合物が医療材料の表面に対し強固に固定化されていることを見出した。

[0010] すなわち、本発明は、一般式（I）で示される化合物と、エチレングリコール、酢酸ビニル、ビニルピロリドン、プロピレングリコール、ビニルアルコール及びシロキサンからなる群から選択されるモノマーの共重合体と、が結合した親水性高分子化合物が表面に固定化された医療材料を提供する。

[化1]



[式中、R¹は、(2R, 4R) - 4 - アルキル - 2 - カルボキシピペリジノ基を表し、R²は、フェニル基又は縮合多環式化合物残基を表し、該縮合多環式化合物残基は、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基又は低級アルキル基で置換されたアミノ基で置換されていてもよい。]

[0011] 上記の共重合体は、ポリエーテル変性シリコーンが好ましい。

[0012] 上記の一般式（I）で示される化合物は、(2R, 4R) - 4 - メチル - 1 - ((2S) - 2 - { [(3RS) - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] スルホニル } アミノ - 5 - グアニジノペンタノイル) ピペリジン - 2 - カルボン酸であることが好ましい。

[0013] 上記の医療材料の素材としては、例えば、セルロース、セルロースアセテート、ポリカーボネート、ポリスルホン（以下、「PSf」）、ポリエーテルスルホン、ポリメタクリル酸メチル（以下、「PMMA」）等のポリメタクリレート、ポリアクリレート、ポリアミド、ポリフッ化ビニリデン、ポリ塩化ビニル、ポリアクリロニトリル、ポリエステル、ポリウレタン、ポリス

チレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリメチルペンテン、ポリイミド又はポリテトラフルオロエチレンなどが挙げられるが、ポリエステル、ポリウレタン、ポリスチレン、PMMA、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン、PSfが好ましい。

[0014] 上記の医療材料としては、例えば、埋め込み型人工臓器、人工血管、カテーテル、ステント、血液バッグ、血液回路、人工肺、人工心肺、臓器癒着防止膜、コンタクトレンズ、眼内レンズ又は手術用補助器具あるいは生体成分分離用モジュール若しくは血液浄化用モジュール等に内蔵される中空糸膜等の分離膜又は吸着剤が挙げられるが、中空糸膜であることが好ましい。

[0015] また本発明は、上記の親水性高分子化合物が表面に固定化された中空糸膜が充填された、血液浄化用モジュールを提供する。

発明の効果

[0016] 本発明によれば、血小板が関与する一次止血の段階と血液凝固因子が関与する凝固血栓形成の段階における双方の血液凝固反応を顕著に阻害する親水性高分子化合物が、その表面に抗血液凝固活性を保持した状態で強固に固定化された医療材料を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]実施例で作製したミニモジュールを示す概略図である。

[図2] *in vitro* 血液循環試験の閉鎖系回路の概略図である。

[図3]親水性高分子化合物の溶出量の測定における、ヒト血漿循環回路の概略図である。

[図4]PSf及びPMMA中空糸膜ミニモジュールを用いた、抗凝固剤無添加条件における *in vitro* 血液循環試験結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0018] 本明細書で使用する用語は、特に断りがない限り、下記の定義のとおりである。

[0019] 本発明の医療材料に固定化される「親水性高分子化合物」の「親水性」とは、化合物が水溶性であるか、又は非水溶性であっても静電相互作用や水素

結合により水分子と相互作用することを意味する。

[0020] 「エチレングリコール、酢酸ビニル、ビニルピロリドン、プロピレングリコール、ビニルアルコール及びシロキサンからなる群から選択されるモノマーの共重合体」（以下、「抗血小板付着共重合体」としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエーテルとポリシロキサンとからなる高分子化合物又はこれら高分子化合物のモノマーと、他のモノマーとの共重合体若しくはグラフト体が挙げられるが、親水性の高いポリエーテルとポリシロキサンからなる高分子化合物、部分ケン化ポリビニルアルコール又はビニルピロリドンと酢酸ビニルとの共重合体が好ましい。

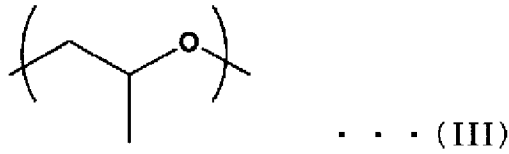
[0021] 「ポリエーテルとポリシロキサンとからなる高分子化合物」としては、例えば、ポリエーテルとポリシロキサンとの共重合体、ポリマーコンプレックス又はポリマーブレンド物が挙げられる。ポリエーテルとポリシロキサンとの共重合体は、ポリエーテルユニットとポリシロキサンユニットとからなり、それらの共重合形態はランダム共重合体、ブロック共重合体又はグラフト共重合体のいずれであっても構わないが、中でも親水性の高いポリエーテル変性シリコーンが好ましい。

[0022] 「ポリエーテル」とは、例えば、ポリエチレンオキサイド又はポリプロピレンオキサイド由来の構造が挙げられる。ここで、「ポリエーテル」とは、一般式 (II) で示される構造 (R^3 は、炭素数6以下のアルキル基を表す) をいい、ポリエーテルの一例である「ポリプロピレングリコール由来の構造」とは、一般式 (III) で示される構造をいう。

[化2]



[化3]



[0023] 「ポリエーテル変性シリコーン」とは、シリコーン鎖の側鎖にポリエーテルユニットが結合しているシリコーンをいうが、さらにアミノ変性やカルボキシ変性がされたポリエーテル変性シリコーンであっても構わない。

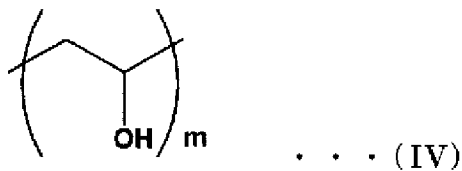
[0024] 抗血小板付着共重合体が部分ケン化ポリビニルアルコールである場合、そのケン化度は、取扱い容易性又は親水性を好適なものとする観点から50～100mol%未満であることが好ましく、74～99.9mol%であることがより好ましく、78～95mol%であることがさらに好ましい。ここで、「ケン化度」とは、式1で算出される数値をいう。

$$\text{ケン化度} = m / (n + m) \times 100 \quad \dots \text{式1}$$

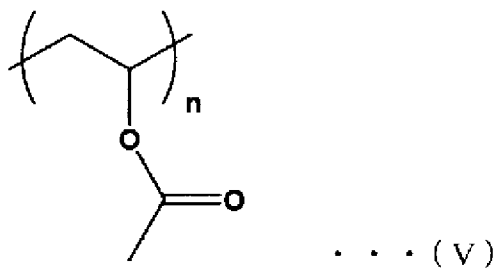
m : ポリビニルアルコール中の、一般式(IV)で表される構造の数

n : ポリビニルアルコール中の、一般式(V)で表される構造の数

[化4]



[化5]



[0025] 抗血小板付着共重合体がビニルピロリドンと酢酸ビニルとの共重合体であ

る場合、取扱い容易性又は親水性を好適なものとする観点から、ビニルピロリドンユニットが50ユニットモル%以上であることが好ましく、60ユニットモル%以上であることがより好ましい。一方、医療材料に対する固定化量を好適なものとする観点から、ビニルピロリドンユニットは100ユニットモル%未満が好ましい。なお、ビニルピロリドンと酢酸ビニルとの共重合体においてビニルピロリドンユニットが占める割合（ユニットモル%）は、共重合体を $^1\text{H-NMR}$ 測定（溶媒： CDCl_3 ）することで算出できる。

[0026] 医療材料の表面における抗血小板付着共重合体の吸着量は、 0.1 pg/mm^2 以上が好ましく、 1 pg/mm^2 以上がより好ましく、 10 pg/mm^2 以上がさらに好ましい。

[0027] 上記の吸着量は、以下の方法により測定される。まず、未処理のセンサーチップ（Sensor Chip Au；GEヘルスケア）を表面プラズモン共鳴装置（以下、「SPR」）（BIACORE 3000；GEヘルスケア）で前処理（ 25°C の蒸留水、流速 $20\text{ }\mu\text{l/min}$ 、10分間）し、そのシグナル値（RU：resonance unit）を測定する。

[0028] 医療材料の素材、すなわち被固定化素材は溶媒に溶解し、0.5重量%被固定化素材溶液を調製する。この被固定化素材溶液を、スピンコーターに取り付けた前処理済みのセンサーチップの金膜部分の中心へ1滴滴下し、室温下、直ちに 3000 rpm で1分間回転させてセンサーチップに被固定化素材を被覆する。

[0029] センサーチップ上に液滴がないことを確認後、SPRでセンサーチップを蒸留水洗浄（ 25°C 、流速 $20\text{ }\mu\text{l/min}$ 、10分間）してから、さらに0.025重量% Triton-X100溶液で3回洗浄（ 25°C 、流速 $20\text{ }\mu\text{l/min}$ 、1分間）し、洗浄終了から10分後のシグナル値を測定する。

[0030] 上記のようにして得たセンサーチップの内、スピンコート前後のシグナル値の差が $3000\sim 8000$ の範囲にあるものを選別し、蒸留水で洗浄（ 25°C 、流速 $20\text{ }\mu\text{l/min}$ 、10分間）してから、さらに0.025重量

%T r i t o n - X 1 0 0 溶液で3回洗浄（25℃、流速20 μ l / m i n、1分間）した。

[0031] 洗浄終了から10分後に、医療材料に吸着する親水性高分子化合物水溶液（濃度：100 μ g / m l）を注入（25℃、流速20 μ l / m i n、1分間）し、蒸留水で洗浄（25℃、流速20 μ l / m i n、3分間）する。注入開始直前のシグナル値（以下、「シグナル値A」）と、注入終了から3分後のシグナル値（以下、「シグナル値B」）の差を求め、1 R U = 1 p g / m m²として換算する。

[0032] 続けて蒸留水で洗浄（25℃、流速20 μ l / m i n、2分間）をし、さらに0.025重量%T r i t o n - X 1 0 0 溶液で3回洗浄（25℃、流速20 μ l / m i n、1分間）をしてから、再び吸着する親水性高分子化合物水溶液（濃度：100 μ g / m l）を注入（25℃、流速20 μ l / m i n、1分間）する。以降、同様の作業を繰り返し、計5回のシグナル差（シグナル値Aとシグナル値Bの差）を求め、その平均値を、医療材料に対する抗血小板付着共重合体の吸着量とする。

[0033] グアニジノ構造を有する化合物を有する化合物である「一般式（I）で示される化合物」としては、例えば、（2R, 4R）-4-メチル-1-（（2S）-2- { [（3RS）-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イル] スルホニル} アミノ-5-グアニジノペンタノイル）ピペリジン-2-カルボン酸（以下、「アルガトロバン」）が好ましい。アルガトロバンは、1978年に合成されたアルギニン誘導体の選択的抗トロンビン能を有する医薬化合物である。ここで「抗トロンビン能を有する」とは、トロンビンとの結合親和性が高いことを意味するが、化合物の抗トロンビン能を評価する指標としては、例えば、被検溶液の吸光度値に基づきL i n e w e a v e r - B u r k p l o t から算出される、阻害定数（以下、「K_i」）が挙げられる。K_iは小さいほど、トロンビンとの結合親和性が高く、抗トロンビン能が高いことを示す。K_iは、好ましくは10 μ M以下、さらに好ましくは1 μ M以下であり、よりさらに好ましくは500 nM以

下である。抗トロンビン能を有する化合物は、単独で用いることもできるし、2種以上を組み合わせ用いることもできる。

[0034] 上記の親水性高分子化合物を医療材料の表面へ固定化する方法としては、例えば、医療材料に上記の親水性化合物を有効成分とする表面処理剤を接触させておき、そこへ放射線を照射する方法が挙げられる。なお、照射する放射線の種類としては、電子線又は γ 線が好ましい。放射線を照射する方法が難しい場合には、例えば、エタノールやメタノール等の有機溶媒に溶解又は分散した上記の親水性化合物を、医療材料の表面に噴霧又は塗布して乾燥させる方法を採用することができる。

実施例

[0035] 以下、実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0036] (実施例1)

1. アミノ・ポリエーテル変性シリコーンとアルガトロバンとの結合：

アルガトロバン5mmolをナスフラスコに採り、脱水ジメチルホルムアミド(以下、「脱水DMF」)を10mL添加して溶解した後、ナスフラスコを氷冷しながら4N塩酸/1,4-ジオキサン(東洋化成株式会社)を10mL滴下し、1時間攪拌した。次に、ロータリーエバポレーターで溶媒を留去し、さらに真空乾燥機中で一晩乾燥したものに脱水DMFを25mL添加し、アルガトロバン塩酸塩/脱水DMF溶液とした。

[0037] 表1に示す分量で二口フラスコにアルガトロバン塩酸塩/脱水DMF溶液を採り、氷冷下で攪拌しながら、ジシクロヘキシルカルボジイミド(以下、「DCC」)/脱水DMF溶液及び4-ヒドロキシベンゾトリアゾール(以下、「HOBt」)/脱水DMF溶液をそれぞれ添加し、さらにポリエーテル変性シリコーン(X-22-3939A;信越化学社)を添加して室温で3日間反応させた。次に、反応液を透析チューブ(スペクトラポアRCポア6 MWCO=1000)に入れ、反応液の10倍体積量超の蒸留水中で適宜蒸留水を交換しながら3日間透析した。透析後の反応液を濾過し、濾液

の溶媒をロータリーエバポレーターで留去してから真空乾燥機中で一晩乾燥させ、親水性高分子化合物（以下、「実施例1化合物」）を得た。

[0038] 2. 実施例1化合物の抗トロンビン能の測定：

測定には、ECA-Tキット（HaemoSys社）を使用した。実施例1化合物100 μ Lに蒸留水900 μ Lを添加し、実施例1化合物水溶液を調製した。実施例1化合物水溶液を30 μ L採取し、ECA prothrombin buffer 100 μ L及びECA-T substrate 25 μ Lを混合して37 $^{\circ}$ Cで60秒間インキュベートしてから装置（COATRON M1（code 80 800 000）；Production社）にセットし、さらにECA ecarin reagent 50 μ Lを添加して測定を行った。

[0039] エタノール／塩酸（体積比率4／1）混合溶媒を用いて任意の濃度に調製したアルガトロバン溶液20 μ Lをヒト血漿80 μ Lに混合したもの、又は、ブランクの蒸留水20 μ Lをヒト血漿80 μ Lに混合したものを、上記の実施例1化合物水溶液に代えてECA-Tキットを用いてそれぞれ測定し、それらの結果から検量線を作成した。検量線に基づき算出した実施例1化合物水溶液のアルガトロバン相当濃度1494.3重量ppmを、実施例1化合物水溶液の抗トロンビン能を示す値とした。

[0040] 3. 実施例1化合物のトロンビン阻害定数の測定：

ウシトロンビン液（伊藤ライフサイエンス）10000Uを生理食塩水1mLに溶解し、ウシトロンビン水溶液を調製した。

[0041] S-2238ストック液（積水メディカル）25mgを蒸留水40mLに溶解し、S-2238ストック水溶液を調製した。

[0042] 希釈緩衝液（0.05M Tris, 0.1M NaCl, 1mg/mL 牛血清アルブミン（BSA）, pH 7.4）を用いて、ウシトロンビン水溶液、S-2238ストック水溶液及び上記の実施例1化合物水溶液をそれぞれ希釈した。

[0043] 96穴プレートに、S-2238ストック水溶液の希釈液100 μ L及び

実施例1化合物水溶液の希釈液50 μ Lを分注し、シールをしてから37 $^{\circ}$ Cに設定した恒温乾燥機で30分間加温した。次に、37 $^{\circ}$ Cで30分間加温したウシトロンビン水溶液の希釈液をさらに50 μ L分注し、直ちにマイクロプレートリーダー(測定波長405nm、参照波長595nm)でその吸光度を測定した。

[0044] 1回目の吸光度測定が終了した後、直ちに2回目の吸光度測定を行った。3回目以降の吸光度測定は、ウシトロンビン水溶液の希釈液の分注から4、6、8、10、12、14、16、18、20分後にそれぞれ行った。得られた各吸光度の値から、 K_i をLineweaver-Burk plotにより算出した。実施例1化合物の K_i は、11nMであった。

[0045] なお、ポリエーテル変性シリコーン(X-22-3939A)についても同様に K_i を算出したが、抗トロンビン能を有しないポリエーテル変性シリコーンの K_i は、やはりブランクと同じ値となった。

[0046] さらに、アルガトロバンについても同様に K_i を算出したところ、 K_i は39nMであり、実施例1化合物の K_i と比較した場合、3倍以上の数値となった。

[0047] これらの結果から、上記の親水性高分子化合物は、トロンビンとの結合親和性が極めて高く、中空糸膜をはじめとする医療材料に対し、抗トロンビン能の有することで知られるアルガトロバンをはるかに上回る顕著な抗トロンビン能を付与可能であることが明らかとなった。

[0048] (実施例2~13)

アルガトロバン塩酸塩に対するDCC、HOBt及びポリエーテル変性シリコーン(X-22-3939A)のモル比並びにポリエーテル変性シリコーンに対する脱水DMFの体積比率を変更した点を除き、実施例1と同一の方法で実施例2~13化合物をそれぞれ得て、それらの抗トロンビン能を測定した。アルガトロバン塩酸塩に対する、DCC、HOBt及びポリエーテル変性シリコーン(X-22-3939A)のモル比及び実施例2~13化合物それぞれの抗トロンビン能の測定結果を、表1に示す。

[0049] [表1]

【表 1】

化合物	アルガトロバン塩酸塩 1.00に対するモル比			ポリエーテル 変性シリコーン 1に対する 無水DMFの 体積比	アルガトロバン 相当濃度 (重量ppm)
	DCC	HOBt	X-22- 3939A		
実施例 1	1.07	1.06	0.060	—	1494.3
実施例 2	1.04	1.04	0.060	—	831.2
実施例 3	0.20	0.20	0.060	1.4	6610.7
実施例 4	0.20	0.20	0.030	3.9	8393.3
実施例 5	1.29	1.27	0.493	1.8	505.3
実施例 6	1.29	1.27	0.203	4.3	771.7
実施例 7	1.29	1.27	0.101	8.6	606.7
実施例 8	1.29	1.27	0.067	13.0	441.7
実施例 9	1.29	1.27	0.049	17.6	436.7
実施例 10	1.29	1.27	0.020	42.9	738.9
実施例 11	1.29	1.27	0.010	88.2	895.0
実施例 12	1.00	1.00	0.060	—	6000.0
実施例 13	1.00	1.00	0.060	40.0	5999.4

[0050] なお、ポリエーテル変性シリコーン（X-22-3939A）についても同様に抗トロンビン能を測定したが、その値はブランクの蒸留水と変わらないものであり、ポリエーテル変性シリコーン自体は抗トロンビン能を有しないことが確認できた。

[0051] (PMMA中空系の作製)

アイソタクティックPMMA 5重量部とシンジオタクティックPMMA 20重量部を、ジメチルスルホキシド 75重量部に加え、110℃で8時間攪拌し製膜原液を得た。この製膜原液をオリフィス型二重円筒型口金から吐出し、空气中を300mm通過させた後、水100%の凝固浴中に導いて、内径0.2mm、膜厚0.03mmのPMMA中空系を得た。なお、内部注入気体としては乾燥窒素を用いた。

[0052] (PSf中空系の作製)

PSf（ソルベ社製ユーデル（登録商標）P-3500）18重量部と

PVP (BASF社製K30) 9重量部を、DMAc 72重量部と水1重量部との混合溶媒に加え、90℃で14時間加熱して溶解し、製膜原液を得た。また、DMAc 58重量部と水42重量部とからなる芯液を用意した。環状スリット部分の外径0.3mm、内径0.2mmのオリフィス型二重円筒型口金を用いて、外側の管から製膜原液を、内側の管から芯液をそれぞれ吐出し、口金から350mm離れた位置にある水100%の凝固浴に導いて、PSf中空糸を得た。

[0053] (PMMA中空糸膜ミニモジュールの作製)

一般的な中空糸型透析器同様、中空糸の内側に通ずるポート(血液ポート)及び外側に通ずるポート(透析液ポート)をそれぞれ2個ずつ有する、内径10mm、長さ120mmのモジュールケースを用意した。

[0054] 上記のPMMA中空糸を50本束ねてPMMA中空糸膜とし、PMMA中空糸膜の中空部が閉塞しないように留意しながらその両末端をエポキシ系ポットティング剤で上記のモジュールケースに固定してから、PMMA中空糸膜及びモジュールケース内部を蒸留水で洗浄し、図1に示すミニモジュール6を得た。

[0055] Bis-Tris (同仁化学) 及び塩化ナトリウムをそれぞれの最終濃度が0.25M及び0.5Mとなるように超純水に溶解し、そこへ6N塩酸を滴下してpH5に調整して、5倍濃度のBis-Tris緩衝液を調製した。

[0056] 作製したミニモジュール6の血液接触側(PMMA中空糸膜内側)と血液非接触側(PMMA中空糸膜外側)に残存する蒸留水を、圧縮空気により除去した。次に、アルガトロバン濃度10000重量ppm相当の実施例1化合物水溶液、プロピレングリコール、5倍濃度のBis-Tris緩衝液及び蒸留水を体積比率4/3/2/1で混合し、充填液を得た。

[0057] 上記の充填液400μLを、シリンジを用いてミニモジュール6の血液接触側にのみ充填した。その後、圧縮空気により充填液を除去してから、血液ポート1a、1b及び透析液ポート2a、2bをすべて密栓したミニモジュー

ール6に吸収線量25kGyの γ 線を約3時間照射した。

[0058] ペリスタポンプ8を用いて、PMMA中空糸膜4及びミニモジュール6の内部に0.025重量%ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル水溶液を流速10mL/minで8時間通液し、PMMA中空糸膜4及びミニモジュール6の内部を洗浄した。その後、蒸留水及び生理食塩水をいずれも流速10mL/minで30分ずつ通液してさらなる洗浄をし、実施例1化合物が固定化されたミニモジュール（以下、「PMMA中空糸膜ミニモジュール1」）を作製した。

[0059] アルガトロバン濃度10000重量ppm相当の実施例1化合物水溶液、プロピレングリコール、5倍濃度のBis-Tris緩衝液及び蒸留水を表2に示す体積比率で混合し、充填液をそれぞれ調製した。調製したそれぞれの充填液を用いた以外は上記と同様の操作を行い、実施例1化合物が固定化されたミニモジュール（「PMMA中空糸膜ミニモジュール2」～「PMMA中空糸膜ミニモジュール4」）をそれぞれ作製した。

[0060] [表2]

【表2】

ミニモジュール		アルガトロバン濃度 10000重量ppm相当の 実施例1化合物水溶液	プロピレン グリコール	5倍濃度の Bis-Tris 緩衝液	蒸留水
P M M A	1	4	3	2	1
	2	0.1	3	2	4.9
	3	1	3	2	4
	4	5	3	2	0

[0061] (PSf中空糸膜ミニモジュールの作製)

PMMA中空糸をPSf中空糸に代えた以外は上記と同様の操作を行い、実施例1化合物が固定化されたミニモジュール（以下、「PSf中空糸膜ミニモジュール」）を得た。

[0062] 別途作製したミニモジュール6の血液接触側（PSf中空糸膜内側）と血液非接触側（PSf中空糸膜外側）に残存する蒸留水を、圧縮空気により除去した。次に、アルガトロバン濃度10000重量ppm相当の実施例1化

合物水溶液、プロピレングリコール、5倍濃度のB i s - T r i s緩衝液及び蒸留水を体積比率4 / 3 / 2 / 1で混合し、充填液を得た。

[0063] 上記の充填液400 μ Lを、シリンジを用いてミニモジュール6の血液接触側にのみ充填した。その後、圧縮空気により充填液を除去してから、血液ポート1 a、1 b及び透析液ポート2 a、2 bをすべて密栓したミニモジュール6に吸収線量25 kGyの γ 線を約3時間照射した。

[0064] ペリスタポンプ8を用いて、P S f中空糸膜4及びミニモジュール6の内部に0.025重量% ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル水溶液を流速10 mL / m i nで8時間通液し、P S f中空糸膜4及びミニモジュール6の内部を洗浄した。その後、蒸留水及び生理食塩水をいずれも流速10 mL / m i nで30分ずつ通液してさらなる洗浄をし、実施例1化合物が固定化されたミニモジュール（以下、「P S f中空糸膜ミニモジュール1」）を作製した。

[0065] アルガトロバン濃度10000重量ppm相当の実施例1化合物水溶液、プロピレングリコール及び5倍濃度のB i s - T r i s緩衝液を表3に示す体積比率で混合し、充填液をそれぞれ調製した。調製したそれぞれの充填液を用いた以外は上記と同様の操作を行い、実施例1化合物が固定化されたミニモジュール（「P S f中空糸膜ミニモジュール2」～「P S f中空糸膜ミニモジュール5」）をそれぞれ作製した。

[0066] [表3]

【表3】

ミニモジュール	アルガトロバン濃度 10000重量ppm相当の 実施例1化合物水溶液	プロピレン グリコール	5倍濃度の B i s - T r i s 緩衝液	蒸留水
P S f	1	4	2	1
	2	0.1	2	4.9
	3	1	3	4
	4	2	3	3
	5	5	3	2

[0067] 一方で、アルガトロバン濃度10000重量ppm相当の実施例1化合物

水溶液に代えて、ポリエーテル変性シリコーン（X-22-3939A）を用いた以外は上記と同様の操作を行い、ポリエーテル変性シリコーンが固定化されたミニモジュール（以下、「比較例1ミニモジュール」）を得た。

[0068] (*in vitro*血液循環試験)

ボランティアから提供された血液と、クエン酸とを体積比率9/1で混合し、クエン酸加血を得た。クエン酸加血1 mLに対し、凝固促進剤としてカルチコールを43.6 μ L添加したものを、被験血液とした。

[0069] シリコンチューブ7 a、7 bをPMMA中空糸膜ミニモジュール1に接続し、シリコンチューブ7 bの途中にペリスタポンプ8を設置した。血液ポート1 aに接続したシリコンチューブ7 aから被験血液を流量0.9 mL/minで5秒間通液し、血液ポート1 bから流出した被験血液はこれをシリコンチューブ7 bから廃棄して、PMMA中空糸膜内部の気泡を除去した。続いて、シリコンチューブ7 aと7 bとを包接部9で接続して、図2に示す閉鎖系回路を作成した。

[0070] 流量0.9 mL/minで被験血液の循環を開始し、回路内に生成した凝固血栓により回路内圧が上昇して包接部9からシリコンチューブ7 a又は7 bが外れるまでの循環継続時間を測定した。PMMA中空糸膜ミニモジュール1を用いた場合の循環継続時間は、35分であった。また、PSf中空糸膜ミニモジュール1を用いて同条件の評価をした場合の循環継続時間は、41分であった。

[0071] PMMA中空糸膜ミニモジュール1に代えて、PMMA中空糸膜ミニモジュール2~4及びPSf中空糸膜ミニモジュール2~5をそれぞれ用いて、上記と同様の*in vitro*血液循環試験をした結果を図4に示す。PMMA中空糸膜ミニモジュールでは、充填液中の実施例1化合物溶液の体積比率が一定値を超えると循環継続時間が頭打ちとなるのに対し、PSf中空糸膜ミニモジュールではこのような傾向は見られず、循環継続時間を適宜延長し続けることが可能であった。

[0072] PMMA中空糸膜にいかなる化合物も固定化されていないミニモジュール

6（以下、「比較例2ミニモジュール」）を用意し、上記と同様の血液循環試験を行った。この場合の循環継続時間は20分であり、PMMA中空糸膜ミニモジュール又はPSf中空糸膜ミニモジュールを用いた場合の半分以下の値であった。これらの結果から、上記の親水性高分子化合物が固定化された医療材料に対し、優れた抗血液凝固作用を示すことが明らかとなった。

[0073] なお、比較例1ミニモジュールを用いて上記と同様の血液循環試験を行った場合の循環継続時間は20分であって、PMMA中空糸膜にいかなる化合物も固定化されていない比較例2ミニモジュールを用いた場合と変わらないものであった。

[0074] （実施例1化合物の溶出量の測定）

別途作成した実施例1ミニモジュールの血液ポート1bに内径0.8mm、長さ520mmのシリコンチューブ7bを接続し、その途中にペリスタポンプ8を設置した。血液ポート1aには、内径0.8mm、長さ160mmのシリコンチューブ7aを接続した。その後、シリコンチューブ7a及び7bのそれぞれの他端を、ヒト血漿5mLを入れたポリスチレンラウンドチューブ（Code:352054;BECTON DICKINSON社）10に差し込み、図3に示す循環回路を作製した。

[0075] ペリスタポンプ8を用いて、ヒト血漿中を流速0.5mL/minで4時間循環してから、ポリスチレンラウンドチューブ10内のヒト血漿中の実施例1化合物濃度をECA-Tキットを使用して測定した。しかしながら、循環後ヒト血漿中の実施例1化合物濃度は、ECA-Tキットの検出限界以下であり、PMMA中空糸膜ミニモジュールからの実施例1化合物の溶出は確認されなかった。この結果は、上記の親水性高分子化合物は、中空糸膜をはじめとする医療材料に対し、強固な固定化が可能であることを示すものである。

[0076] （抗血小板付着共重合体の吸着量評価）

上記の親水性高分子化合物を構成する、抗血小板付着共重合体の一つであるビニルピロリドン及び酢酸ビニルの共重合体（以下、「VA系共重合体」

)として、PVP (K-90)、VA73、VA64、VA55、VA37 (いずれもBASF社)を準備した。同じく、抗血小板付着共重合体の一つである部分ケン化ポリビニルアルコールとして、PVA217、PVA417、PVA205c (いずれもクラレ)を準備した。さらに、ポリエーテル変性シリコンとしてF114、F244、F303、F3031、F348、F350s、F502、F506、X-22-3939A (いずれも信越シリコン社)を準備した。なお、準備したVA系共重合体、部分ケン化ポリビニルアルコール及びポリエーテル変性シリコンは、いずれも蒸留水で希釈して10000重量ppmの水溶液を調製した。

[0077] 一方、比較対象として、上記の親水性高分子化合物を構成する、抗血小板付着共重合体には包含されない高分子化合物として、PEG2000、PEG4000、PEG6000、PEG20000 (いずれもナカライテスク)及びPEGメチルエーテル (PEG-em)、PEGジメチルエーテル (PEG-dm) (いずれもシグマアルドリッチ)を準備した。なお、準備した高分子化合物は、いずれも蒸留水で希釈して10000重量ppmの水溶液を調製した。

[0078] 抗血小板付着共重合体を固定化する被固定化素材の0.5重量%溶液として、PMMA (重量平均分子量93000;シグマアルドリッチ) /トルエン溶液、ポリウレタン /ジメチルアセトアミド溶液、PSf (ソルベー社製ユーデル (登録商標) P-3500) /ジメチルアセトアミド溶液、ポリ塩化ビニル (重量平均分子量80000;シグマアルドリッチ) /テトラヒドロフラン溶液、ポリスチレン (Wako) /クロロホルム溶液及びポリカーボネート (重量平均分子量20000;帝人) /クロロホルム溶液をそれぞれ調製した。

[0079] それぞれの被固定化素材に対する種々の抗血小板付着共重合体の吸着量を測定した。結果を表4に示す。

[0080]

[表4]

【表 4】

		シグナル値B－シグナル値A [pg/mm ²]					
		被吸着素材					
		PMMA	PSf	ポリウレタン	ポリ塩化ビニル	ポリスチレン	ポリカーボネート
抗血小板付着共重合体	PVPK90	789	—	—	—	—	—
	VA37	2760	—	—	—	—	—
	VA55	472	—	—	—	—	—
	VA64	920	—	—	—	—	—
	VA73	426	—	—	—	—	—
	PVA217	2529	2886	1635	2468	2777	2356
	PVA417	2475	2742	1911	2330	2662	2346
	PVA205c	2223	2130	1411	1796	1989	1819
	F114	1003	844	514	739	621	756
	F244	1639	1272	1144	1118	1052	1243
	F303	1268	1156	1604	1037	—	1374
	F3031	947	559	614	418	339	536
	F348	875	784	756	608	283	800
	F350s	751	657	674	544	275	591
	F502	827	657	696	385	197	482
	F506	691	308	437	167	43	279
	X-22-3939A	1182	910	1204	695	924	1424
	PEG2000	2	—	—	—	—	—
	PEG4000	2	—	—	—	—	—
	PEG6000	5	—	—	—	—	—
PEG20000	113	—	—	—	—	—	
PEG-me	5	—	—	—	—	—	
PEG-dm	67	—	—	—	—	—	

[0081] 表4の結果から、上記の親水性高分子化合物を構成する、抗血小板付着共重合体は、ポリエーテル変性シリコーン(X-22-3939A)に限られるものではなく、中空糸膜をはじめとする医療材料に対し、強固な固定化が可能であることが明らかとなった。

[0082] (抗血小板付着能の評価)

別途製作したPMMA中空糸膜ミニモジュールのモジュールケースを超音波カッターにて切断し、実施例1化合物が固定化されたPMMA中空糸膜(以下、「実施例1中空糸膜」)を取り出した。

[0083] 直径18mmのポリエチレンテレフタレート製の円形フィルムの片面に両面テープを貼り付け、そこに実施例1中空糸膜を固定してから、固定したPMMA中空糸膜を半円筒状にそぎ切り、その内表面を露出させた。筒状に切ったFalcon(登録商標)円筒チューブ(18mmφ、No. 2051)の内部に、円形フィルムに固定した実施例中空糸膜を入れ、円筒チューブと円形フィルムとの隙間をパラフィルムで封止した。その後、この円筒チューブ内は、生理食塩水生理食塩水で満たしておいた。

[0084] 予めヘパリンを採取しておいた採血管に、採取直後のボランティアの静脈血を入れて転倒混和し、ヘパリン加血を調製した。なお、ヘパリン加血のヘパリン濃度は50U/mLとなるようにした。

[0085] 上記の円筒チューブ内の生理食塩水を廃棄してから、ヘパリン加血を1.0mL入れて37°Cで1時間振盪した。次に、上記の円筒チューブ内の実施例1中空糸膜を10mLの生理食塩水で洗浄してから、2.5体積%のグルタルアルデヒドを含有した生理食塩水を加えて血液成分の固定を行い、さらに蒸留水にて洗浄した。その後、上記の円筒チューブから実施例1中空糸膜を固定した円形フィルムを取り除き、実施例中空糸膜を固定した円形フィルムを常温、0.5 Torr絶対圧で12時間減圧乾燥した。

[0086] 減圧乾燥後の実施例1中空糸膜を固定した円形フィルムを、走査型電子顕微鏡の試料台に両面テープで貼り付けてから、スパッタリングにより白金/パラジウム薄膜を実施例中空糸膜表面に形成した。白金/パラジウム薄膜を表面に形成した実施例中空糸膜の長手方向における中央付近の内表面を、フィールドエミッション型走査型電子顕微鏡(S800;日立製作所)を用いて、倍率1500倍で観察し、1視野中($4.3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)の付着血小板数を数えた。

[0087] 異なる5視野での付着血小板数の平均値の整数値を、血小板付着数（個／ $4.3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$ ）としたところ、実施例1中空糸膜への付着血小板数は1個であった。

[0088] 一方で、別途製作した比較例2ミニモジュールのモジュールケースを超音波カッターにて切断し、いかなる化合物も固定化されていない中空糸膜を取り出し（以下、「比較例2中空糸膜」）、これについても同様に血小板付着数を確認したところ、比較例2中空糸膜の付着血小板数は100個以上であった。

[0089] これらの結果から、上記の親水性高分子化合物が、中空糸膜をはじめとする医療材料に対し、顕著な抗血小板付着能を付与可能であることが明らかとなった。

[0090] （全血凝固時間の測定）

ボランティアから採取した血液と、クエン酸とを体積比率9／1で混合し、クエン酸加血を調製した。

[0091] キュベット（NON-ACTIVATED CLOTTING TEST KIT）に生理食塩水18 μL 採り、これにカルチコール14.8 μL を加え、さらにクエン酸加血342 μL を加えてから、ソノクロット血液凝固／血小板機能分析装置（アイ・エム・アイ株式会社）で測定し、得られたACT ONSET値を全血凝固時間とした。ボランティアから採取した血液の全血凝固時間は、545秒であった。

[0092] 生理食塩水に代えて、2、10、20 μM のアルガトロバン溶液（溶媒はメタノール／塩酸（体積比率4／1））をそれぞれ用いて同様の測定をしたところ、全血凝固時間はそれぞれ531、746、849秒であった。

[0093] 生理食塩水に代えて、0.3、1.3、2.5 μM の実施例1化合物水溶液をそれぞれ用いて同様の測定をしたところ、全血凝固時間はそれぞれ527、693、730秒であった。

[0094] （実施例14）

1. 酢酸ビニルービニルピロリドン共重合体とアルガトロバンとの結合：

スクリー瓶に、テトラヒドロフラン14.9g、酢酸ビニル11.5g、N-ビニルピロリドン10.8g、2-アミノエタンチオール0.028g及びアゾビスイソブチロニトリル0.016gを採り、密閉してから超音波を10分間照射した。スクリー瓶を一旦開封してアルゴンガスを10分間バブリングし、再び密閉後、攪拌しながら60℃の湯浴に1時間、さらに70℃の湯浴に6時間、スクリー瓶を浸して、酢酸ビニルとビニルピロリドンとを共重合反応させた。この反応液にメタノール80mLを加えたものを、約5倍量のエーテル中に添加し、上澄みを除去した。新たにエーテルを加え、上澄みを除去するという洗浄作業を3回繰り返してから減圧乾燥をして、酢酸ビニル-ビニルピロリドン共重合体を得た。得られた酢酸ビニル-ビニルピロリドン共重合体を¹H-NMR測定(溶媒:CDCl₃)したところ、ビニルピロリドンユニットは60.6ユニットモル%であった。

[0095] 得られた酢酸ビニル-ビニルピロリドン共重合体3.58gを、脱水DMF20mLに溶解して、酢酸ビニル-ビニルピロリドン共重合体/脱水DMF溶液を調製した。二口フラスコに、調製した酢酸ビニル-ビニルピロリドン共重合体/脱水DMF溶液の全量及びアルガトロバン塩酸塩/脱水DMF溶液(0.49M)0.5mLを採り、氷冷下で攪拌しながら、DCC/脱水DMF溶液(1.04M)0.5mL及びHOBt/脱水DMF溶液(1.02M)0.5mLをそれぞれ添加し、窒素雰囲気下、室温で3日間反応させた。次に、反応液を透析チューブ(スペクトラポアRCポア6MWCO=1000)に入れ、反応液の10倍体積量超の蒸留水中で適宜蒸留水を交換しながら3日間透析した。透析後の反応液を濾過し、濾液の溶媒をロータリーエバポレーターで留去してから真空乾燥機中で一晩乾燥させ、親水性高分子化合物(以下、「実施例14化合物」)を得た。

[0096] 2. 実施例14化合物の抗トロンビン能の測定:

実施例1化合物の抗トロンビン能の測定と同様の方法で、実施例14化合物/メタノール溶液(濃度20重量%)を測定し、算出した実施例14化合物/メタノール溶液のアルガトロバン相当濃度104.1ppmを、実施例

14化合物／メタノール溶液の抗トロンビン能を示す値とした。

[0097] (実施例15)

アルガトロバン44.8mmolをナスフラスコに採り、Ar気流下で脱水ジメチルホルムアミド(以下、「脱水DMF」)を50mL添加して溶解した後、ナスフラスコを氷冷した。4N塩酸／1,4-ジオキサン(東洋化成株式会社)を50mL滴下し、室温で1時間攪拌した。次に、ロータリーエバポレーターで溶媒を留去し、脱水トルエン(Wako)で共沸処理した。さらに真空乾燥機中で一晩乾燥し、得られた化合物に脱水DMFを添加し、アルガトロバン塩酸塩／脱水DMF溶液(1.0M)とした。

[0098] 三口フラスコにアルガトロバン塩酸塩／脱水DMF溶液46mLを添加し、氷冷下で攪拌しながら、HOBtを57.8mmol、脱水DMFを20mL添加した。溶解後、DCCを51.0mmol添加した。予め40℃で5時間減圧乾燥させたアミノポリエーテル変性シリコーン(X-22-3939A;信越化学社)190gに脱水DMFを760g添加し、攪拌した。アルガトロバン塩酸塩、DCC、HOBtが溶解した脱水DMF溶液をアミノポリエーテル変性シリコーン／脱水DMF溶液に氷冷下で添加した。脱気、Ar置換を5回繰り返した後、室温で3日間攪拌し反応させた。反応液を透析チューブ(スペクトラポアRCポア6 MWCO=15,000)に入れ、反応液の100倍体積量超の蒸留水中で適宜蒸留水を交換しながら7日間透析した。透析後の反応液を濾過し、濾液の溶媒をロータリーエバポレーターで留去してから真空乾燥機中で一晩乾燥させ、結合物(以下、「実施例15結合物」)を得た。

[0099] (実施例15結合物の抗トロンビン能の測定)

測定には、ECA-Tキット(HaemoSys社)を使用した。実施例15結合物10mgに蒸留水1mLを添加し、実施例15結合物水溶液を調製した。実施例15結合物水溶液を30μL採取し、ECA prothrombin buffer 100μL及びECA-T substrate 25μLを混合して37℃で60秒間インキュベートしてから装置(C

OATRON M1 (code 80 800 000) ; Production社) にセットし、さらにECA ecarin reagent 50 μ L を添加した後に抗トロンビン能の測定を行った。

[0100] エタノール／塩酸（体積比率4／1）混合溶媒を用いて任意の濃度に調製したアルガトロバン溶液20 μ L をヒト血漿80 μ L に混合したもの、又は、ブランクの蒸留水20 μ L をヒト血漿80 μ L に混合したものを、上記の実施例15結合物水溶液に代えてECA-Tキットを用いてそれぞれ測定し、それらの結果から検量線を作成した。検量線に基づき算出した実施例15結合物水溶液のアルガトロバン相当濃度2.6重量ppmを、実施例15結合物水溶液の抗トロンビン能を示す値とした。

[0101] これらの結果から、上記の親水性高分子化合物は、抗トロンビン能を有することで知られるアルガトロバンと比べて、極めて低濃度であっても全血凝固時間の延長が可能であり、血液浄化用モジュールに充填される中空糸膜をはじめとする医療材料に対し、優れた抗血液凝固作用を付与可能であることが明らかとなった。

産業上の利用可能性

[0102] 本発明は医療分野において、優れた抗血液凝固作用を有する医療材料として用いることができる。

符号の説明

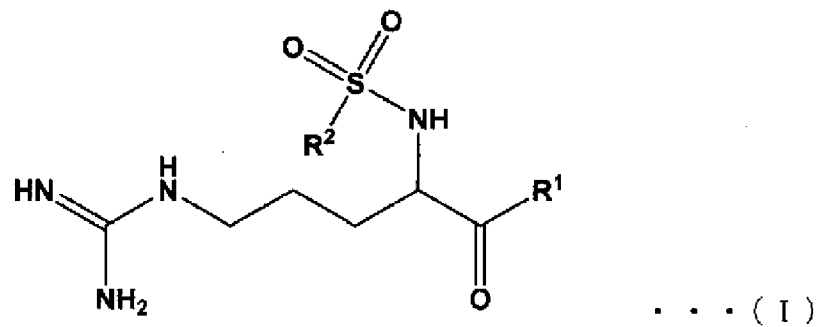
[0103] 1 a, 1 b . . . 血液ポート、2 a, 2 b . . . 透析液ポート、3 . . . モジュールケース、4 . . . 中空糸膜、5 . . . ポッティング剤、6 . . . ミニモジュール、7 a, 7 b . . . シリコンチューブ、8 . . . ペリスタポンプ、9 . . . 包接部、10 . . . ポリスチレンラウンドチューブ

請求の範囲

[請求項1]

下記的一般式（1）で示される化合物と、
エチレングリコール、酢酸ビニル、ビニルピロリドン、プロピレン
グリコール、ビニルアルコール及びシロキサンからなる群から選択さ
れるモノマーの共重合体と、
が結合した親水性高分子化合物が表面に固定化された、医療材料。

[化1]



[式中、R¹は、(2R, 4R) - 4 - アルキル - 2 - カルボキシピ
ペリジノ基を表し、R²は、フェニル基又は縮合多環式化合物残基を
表し、該縮合多環式化合物残基は、低級アルキル基若しくは低級アル
コキシ基又は低級アルキル基で置換されたアミノ基で置換されてい
てもよい。]

[請求項2]

前記共重合体は、ポリエーテル変性シリコーンである、請求項1記
載の医療材料。

[請求項3]

一般式（1）の化合物は、(2R, 4R) - 4 - メチル - 1 - ((2S) - 2 - { [(3RS) - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラ
ヒドロキノリン - 8 - イル] スルホニル } アミノ - 5 - グアニジノペ
ンタノイル) ピペリジン - 2 - カルボン酸である、請求項1又は2記
載の医療材料。

[請求項4]

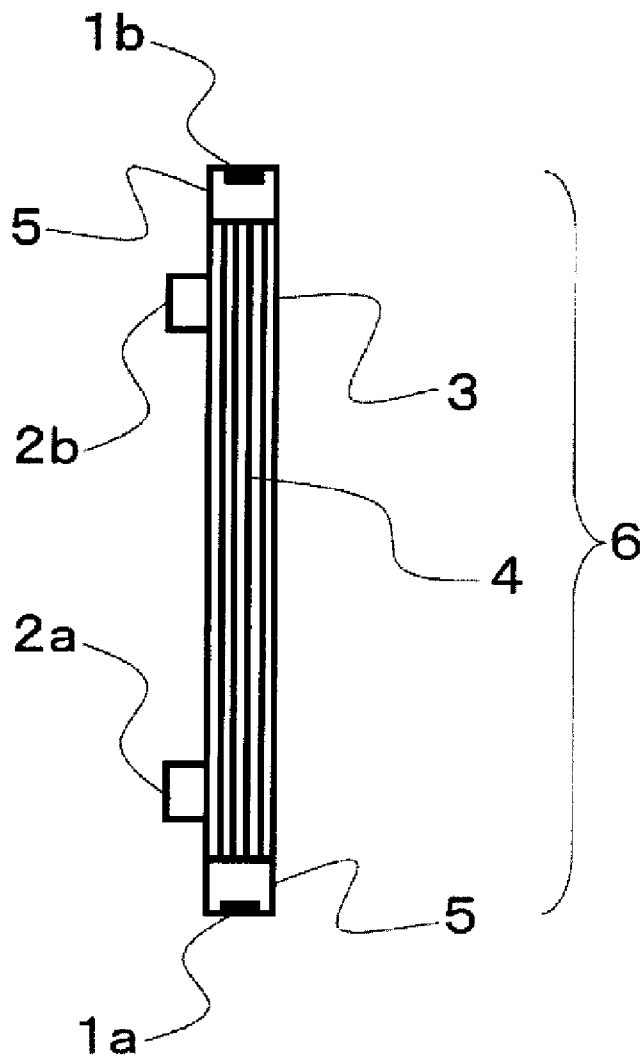
ポリエステル、ポリウレタン、ポリスチレン、ポリメタクリル酸メ
チル、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン及びポリスルホ
ンからなる群から選択されるいずれかを素材とする、請求項1～3の

いずれか一項記載の医療材料。

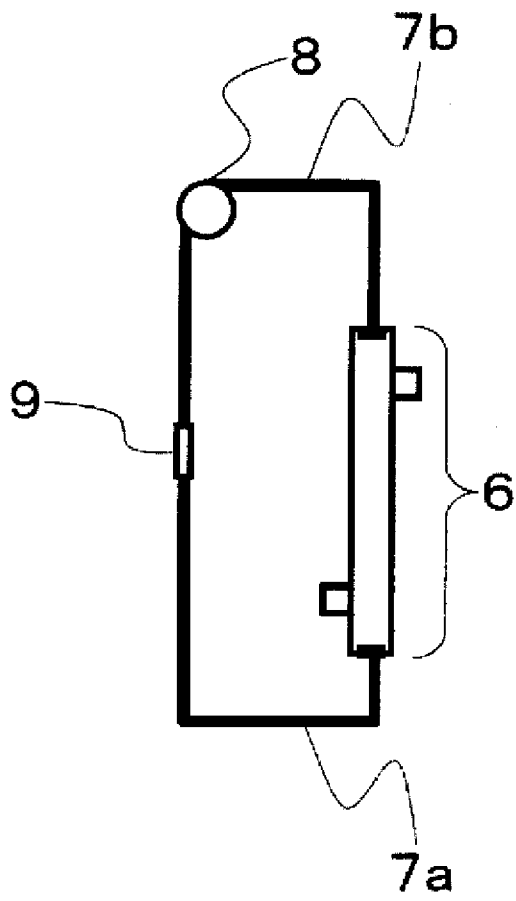
[請求項5] 中空糸膜である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の医療材料。

[請求項6] 請求項 5 記載の医療材料が充填された、血液浄化用モジュール。

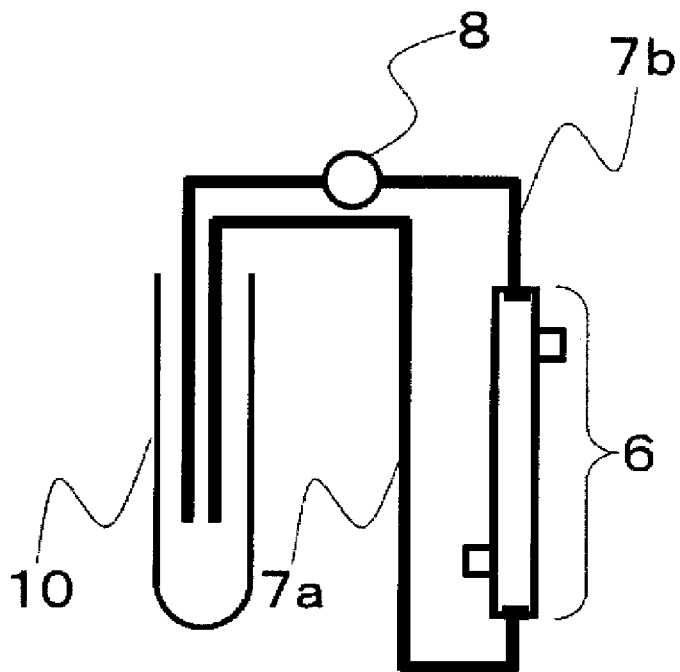
[図1]



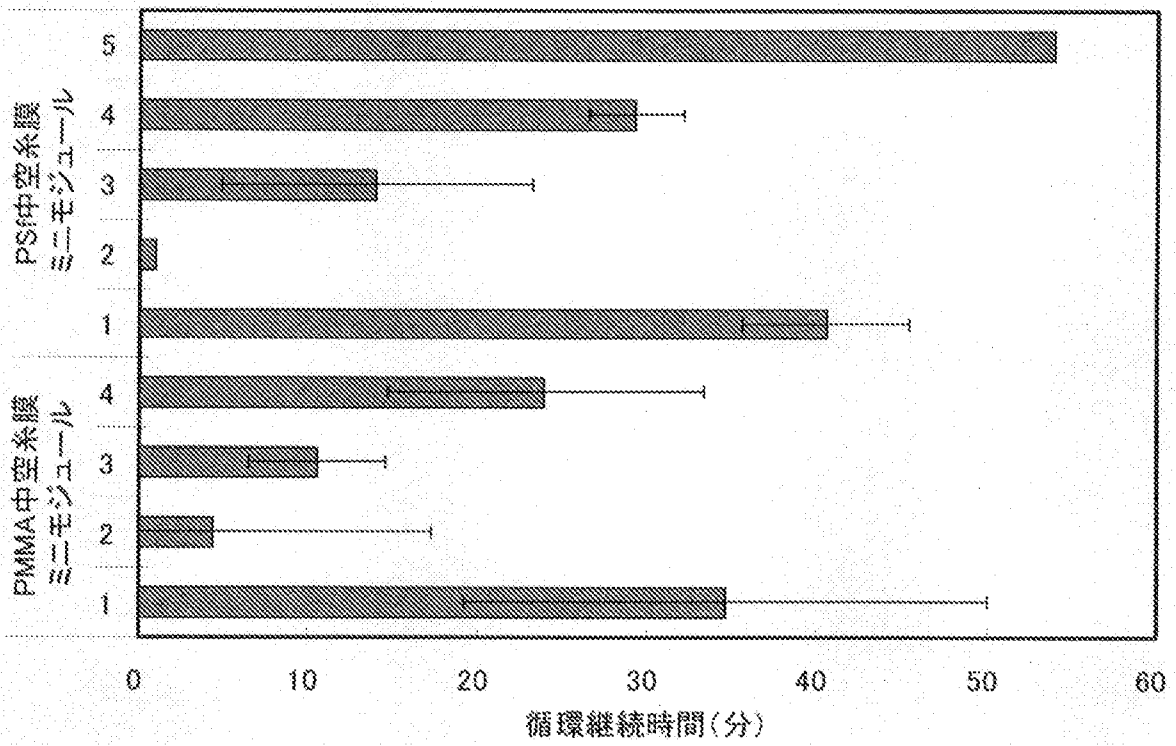
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L33/00(2006.01)i, C08F216/06(2006.01)i, C08F218/08(2006.01)i,
C08G65/333(2006.01)i, C08G65/334(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L33/00, C08F216/06, C08F218/08, C08G65/333, C08G65/334

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-225824 A (Toray Industries, Inc.), 08 October 2009 (08.10.2009), (Family: none)	1-6
Y	JP 2003-024452 A (Kawasumi Laboratories, Inc.), 28 January 2003 (28.01.2003), (Family: none)	1-6
Y	TSUKAGOSHI Tatsuya. et al, Protein adsorption on polymer-modified silica particle surface Colloids Surf B., 2007, Vol.54 No.1 p.101-107	1-6
Y	Akitaka SENUMA, Hiroaki SHOJI, "Silicone aiming at new era. Technological development of modified silicone polymers", JETI., 1995, vol.43, no.12, pages 109 to 111	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 August, 2012 (08.08.12)

Date of mailing of the international search report
21 August, 2012 (21.08.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065946

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2011/078208 A1 (Toray Industries, Inc.), 30 June 2011 (30.06.2011), (Family: none)	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61L33/00(2006.01)i, C08F216/06(2006.01)i, C08F218/08(2006.01)i, C08G65/333(2006.01)i, C08G65/334(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61L33/00, C08F216/06, C08F218/08, C08G65/333, C08G65/334

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)、JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2009-225824 A (東レ株式会社) 2009.10.08 (ファミリーなし)	1-6
Y	JP 2003-024452 A (川澄化学工業株式会社) 2003.1.28 (ファミリーなし)	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.08.2012

国際調査報告の発送日

21.08.2012

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横田 倫子

4C

3764

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	TSUKAGOSHI Tatsuya. et al, Protein adsorption on polymer-modified silica particle surface Colloids Surf B., 2007, Vol.54 No.1 p.101-107	1-6
Y	瀬沼昭高, 庄司博昭 新時代をめざすシリコン 変性シリコン系ポリマーの技術開発 JETI., 1995, Vol.43 No.12 p.109-111	1-6
PX	WO 2011/078208 A1 (東レ株式会社) 2011.6.30 (ファミリーなし)	1-6