



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 20 391 T2** 2006.02.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 020 495 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 20 391.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP99/04021**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 933 116.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/06651**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.07.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **10.02.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.07.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **22.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C08L 101/00** (2006.01)

C09D 201/00 (2006.01)

A61L 33/00 (2006.01)

C09D 201/02 (2006.01)

C09D 105/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

21100898 27.07.1998 JP

(73) Patentinhaber:

**Mebiol Inc., Tokio/Tokyo, JP; Terumo K.K.,
Tokio/Tokyo, JP**

(74) Vertreter:

COHAUSZ & FLORACK, 40211 Düsseldorf

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**YOSHIOKA, Hiroshi, Hadano-shi, Kanagawa
257-0026, JP; MORI, Yuichi, Yokohama-shi,
Kanagawa 236-0045, JP; KUBOTA, Sunao,
Kunitachi-shi, Tokyo 186-0002, JP**

(54) Bezeichnung: **ION-KOMPLEX, BESCHICHTUNGSMATERIAL, UND BESCHICHTUNGSVERFAHREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft einen (Poly-)Ionenkomplex, der insoweit ein ausgezeichnetes Merkmal hat, als er in Wasser unlöslich, aber in einem wässrigen (oder Wasser enthaltenden) organischen Lösungsmittel löslich ist. Der erfindungsgemäße Ionenkomplex ist geeigneterweise für die Beschichtung verschiedener Arten von Grundmaterialien bzw. Substraten (wie einem biomedizinischen Material) mit verschiedenen Arten ionischer Substanzen (beispielsweise einer biologisch oder physiologisch wirksamen Substanz wie einem Antikoagulant oder einem Bakterizid) durch Nutzung dieses Merkmals verwendbar, obwohl es schwierig ist, eine solche Beschichtung aufzubringen und es dabei der ionischen Substanz zu ermöglichen, ihre Funktion wirkungsvoll auszuüben.

Stand der Technik für die Erfindung

[0002] Ein Ionenkomplex oder Beschichtungsmaterial, ein auf dem Ionenkomplex basierendes beschichtetes Erzeugnis oder ein Beschichtungsverfahren, die erfindungsgemäß sind, sind ohne eine bestimmte Beschränkung auf dem Gebiet der Beschichtung der Oberfläche verschiedener Arten von Grundmaterialien oder Substraten anwendbar, insbesondere auf einem Gebiet, auf welchem die Bildung einer Beschichtung mit ausgezeichneten Beschichtungseigenschaften erforderlich ist, wobei ein solcher Komplex die Funktion einer ionischen Komponente, die den Komplex bildet (beispielsweise auf Gebieten wie einer medizinischen Verwendung und elektronischen und antistatischen Materialien), ausüben soll. Zunächst wird jedoch der Stand der Technik beschrieben, der eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Ionenkomplexes betrifft, welcher nicht nur Beschichtungseigenschaften, sondern auch gerinnungshemmende Eigenschaften verliehen worden sind.

[0003] Wenn Blut mit einem künstlichen Material, das kein lebender Organismus ist, in Berührung kommt, wird das Blutgerinnungssystem von der Oberfläche des Materials aktiviert, wodurch die Blutgerinnung einsetzt. Dabei besteht das Problem darin, dass durch eine solche Blutgerinnung die Entwicklung therapeutischer und diagnostischer Instrumente oder Geräte, die mit Blut in Berührung kommen, ernsthaft behindert wird, weshalb die Entwicklung eines ausgezeichneten Antikoagulant erwünscht ist. Hinsichtlich eines gerinnungshemmenden Materials sind bisher verschiedene Arten von Oberflächenstrukturen und Oberflächenbehandlungsverfahren vorgeschlagen worden, wobei aber anerkannt ist, dass heparinisierte Materialien die besten gerinnungshemmenden Eigenschaften aufweisen.

[0004] Heparin ist ein von einem lebenden Organismus stammendes Antikoagulant und ein Mucopolysaccharid mit negativen elektrischen Ladungen, die auf seiner großen Anzahl von Schwefelsäuregruppen basieren. Die Heparinisierungsverfahren, die herkömmlicherweise untersucht worden sind, lassen sich grob in folgende drei Typen unterteilen.

1) Einfaches Mischverfahren: Ein Verfahren, in welchem Heparin einfach einem Harz zugemischt wird. So ist beispielsweise bekannt, dass ein Material, das durch Zumischen von Heparin in ein Epoxidharz durch Anwendung dieses Verfahren erhalten worden ist, gute gerinnungshemmende Eigenschaften aufweist. Es existiert jedoch keine Bindung zwischen einer solchen Polymermatrix und dem Heparin, weshalb sich das Heparin leicht von der Polymermatrix im Blut löst, weshalb ein Nachteil darin besteht, dass seine gerinnungshemmenden Eigenschaften nicht über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten werden können.

2) Kovalentes Bindungsverfahren: Ein Verfahren, in welchem Heparin auf der Oberfläche des zu beschichtenden Materials durch kovalente Bindung unter Verwendung der funktionellen Gruppe des Heparins chemisch fixiert wird. Jedoch beträgt der Heparinanteil, der durch dieses Verfahren fixiert werden kann, höchstens etwa $0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Außerdem wird Heparin durch die chemische Reaktion denaturiert oder es wird nicht von dem beschichteten Material freigesetzt, weshalb die resultierende gerinnungshemmende Wirkung dieses Materials unzureichend ist und bisher ein zufrieden stellendes gerinnungshemmendes Material noch nicht erhalten worden ist.

3) Ionenbindungsverfahren: Ein Verfahren, in welchem Heparin auf der Oberfläche eines Materials mit positiven Ladungen durch Nutzung der negativen Ladungen des Heparins elektrostatisch fixiert wird. Dabei ist bekannt, dass durch dieses Verfahren einem solchen Material die besten gerinnungshemmenden Eigenschaften verliehen werden.

[0005] Was das Ionenbindungsverfahren betrifft, so sind folgende Varianten bekannt:

(a) ein Verfahren, in welchem ein quaternäres Ammoniumsalz-Tensid wie Benzalkoniumchlorid (BC) oder Tridodecylmethylammoniumchlorid (TDMAC) an der Oberfläche des zu beschichtenden Materials adsorbiert wird und positive Ladungen in dessen Oberfläche eingeführt werden, und (b) ein Verfahren, in welchem die Oberfläche des zu beschichtenden Materials mit einem wasserunlöslichen Polykation beschichtet wird, das in seiner Hauptkette oder Seitenkette eine quaternäre Ammoniumgruppe besitzt, und positive Ladungen in die Oberfläche des Materials eingeführt werden.

[0006] Bei dem zuvor genannten Verfahren (a) wird

die hydrophobe Gruppe des TDMAC oder BC auf der Oberfläche des zu beschichtenden Materials adsorbiert und der hydrophile quaternäre Stickstoff von TDMAC oder BC nach außen gerichtet, wodurch positive Ladungen mit hoher Dichte zweidimensional auf der Materialoberfläche angebracht werden können. Dementsprechend kann, wenn eine solche Oberfläche mit einer wässrigen Heparinlösung in Berührung gebracht wird, das Heparin an der Oberfläche des zu beschichtenden Materials durch Ionenbindung gebunden werden.

[0007] Weiterhin ist bekannt, dass der Ionenkomplex aus TDMAC und Heparin in einigen organischen Lösungsmitteln löslich ist und unter Anwendung eines Lösungsmittelgießverfahrens aufgebracht werden kann (Atha, D. et al., Proc. Nat. Acad. of Sci., 81, 1030-1034 (1984)).

[0008] Wenn jedoch das durch das zuvor beschriebene Verfahren (a) erhaltene, mit Heparin beschichtete Material tatsächlich in Blut verwendet wird, sind BC und TDMAC, die auf der zu beschichtenden Materialoberfläche adsorbiert sind, niedermolekulare Substanzen, weshalb der Nachteil auftritt, dass sich diese Substanzen zusammen mit dem Heparin im Blut lösen. Wenn nun ein solches kationisches Tensid im Blut gelöst ist, verursacht es Probleme wie Hämolyse und Agglomeration von Plasmaprotein. Ein weiteres Problem besteht darin, dass, wenn ein solches mit Heparin beschichtetes Material verwendet wird, das Heparin nur an dessen Oberfläche gebunden ist, weshalb es in einem frühen Stadium abdiffundiert.

[0009] Weiterhin ist vorgeschlagen worden, dass, um die zuvor beschriebene Auflösung des TDMAC zu verhindern, der Ionenkomplex aus TDMAC und Heparin aufgebracht und anschließend das erhaltene Produkt mit γ -Strahlung bestrahlt wird, um das TDMAC zu vernetzen (US-Patent Nr. 5 441 759). Dabei besteht jedoch die Befürchtung, dass durch eine Bestrahlung mit γ -Strahlung das zu beschichtende Material beschädigt wird.

[0010] Ferner ist als ein auf Verfahren (b) basierendes Produkt "Anthron" (Warenzeichen, hergestellt von Toray Industries, Inc.) als ein Material bekannt, das gute gerinnungshemmende Eigenschaften besitzt. Dieses Material ist erhalten worden, indem ein Pfropfcopolymer, das eine Hauptkette aus Polyvinylchlorid und eine daran gebundene Seitenkette umfasst, die ein statistisches Copolymer aus einem kationischen Monomer und einem hydrophilen Monomer umfasst, synthetisiert und eine Beschichtung aufgebracht wird, welche durch eine vorhergehende Verwendung eines solchen Pfropfcopolymers gebildet wird, um darin Heparin einzuschließen. Dieses Material hat gerinnungshemmende Eigenschaften, die auf der langsamen Freisetzung des Heparins mit einer Geschwindigkeit von 0,01 Einheit/cm²·min oder

mehr beruhen, wenn es sich mit Blut in Berührung befindet (Mori, Y. et al., Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 24, 736 (1978)).

[0011] Bei dem durch dieses Verfahren erhaltenen, mit Heparin beschichteten Material wird die Auflösung von Substanzen, die kein Heparin sind, verhindert. Jedoch ist es bei diesem Verfahren erforderlich, dass die Oberfläche des Materials zuvor mit dem wasserunlöslichen Polykation durch beispielsweise ein Lösungsmittelgießverfahren beschichtet und das Lösungsmittel verdampft und anschließend das erhaltene Produkt über einen längeren Zeitraum in eine wässrige Heparinlösung mit hoher Konzentration getaucht wird, um einen Komplex mit dem Heparin zu bilden. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass es viel Arbeit und einen langen Zeitraum erfordert und außerdem ein Überschuss an teurem Heparin verwendet werden muss.

[0012] In JP 63-59936 (Terumo K.K.) ist ein gerinnungshemmendes polymeres Material offenbart, das hauptsächlich einen polymeren Polyionenkomplex umfasst, der aus einer mehrwertigen kationischen Polymerverbindung und einer mehrwertigen anionischen Polymerverbindung gebildet ist, worin mindestens eine der mehrwertigen kationischen oder anionischen polymeren Verbindung im Wesentlichen wasserunlöslich ist.

[0013] Im US-Patent Nr. 4 871 461 ist ein Verfahren offenbart, das die Abtrennung von Wasser aus einer wässrigen Lösung einer organischen Substanz oder aus einem gasförmigen Gemisch aus Wasser und einer organischen Substanz umfasst. Die in dieser Bezugnahme genannte organische Substanz umfasst beispielsweise Alkohole, Ketone und Aldehyde.

[0014] In JP-A 63-11 97 74 ist ein gerinnungshemmendes Material offenbart, das ein Polymer umfasst, das aus einem Ionenbindungskomplex erhalten worden ist, der aus einer basischen Verbindung mit einer polymerisierbaren funktionellen Gruppe und Heparin oder dessen Salz synthetisiert worden ist.

[0015] In JP-A 53-4788 ist ein Absorbens mit einer mit einem Polymer beschichteten Oberfläche offenbart, wobei die Beschichtung einen Polyionenkomplex umfasst. Die Polyionenkomplexe dieser Bezugnahme werden aus einer wässrigen Lösung eines kationischen Polymers und einer wässrigen Lösung eines anionischen Polymers gebildet. So wird beispielsweise in Beispiel 1 dieser Bezugnahme Poly-(N,N,N',N'-Tetramethylethylen-p-xylylendiammoniumdichlorid) und Polymethacrylsäure jeweils in reinem Wasser gelöst und werden diese Komponenten umgesetzt, um so einen Polyionenkomplex zu bilden. Weiterhin werden die in den Beispielen 6 bis 9 dieser Bezugnahme offenbarten Komplexe auf der Basis einer Wasserstoffbindung gebildet, weshalb sie keine

Polyionenkomplexe sind.

[0016] In EP 0 544 259 A1 ist ein wasserunlöslicher, biologisch verträglicher Hyaluronsäurepolyionenkomplex offenbart, der Hyaluronsäure und mindestens eine biologisch verträgliche hochmolekulare Verbindung mit Amino- oder Iminogruppen umfasst. Dabei kann der Polyionenkomplex dieser Bezugnahme als Trennschicht verwendet werden, die in der Lage ist, Wasser aus einem Alkohol-Wasser-Gemisch abzutrennen. Weiterhin weist der Polyionenkomplex dieser Bezugnahme ein ausgezeichnetes Wasserabsorptionsvermögen auf, ohne zu zerfließen.

[0017] In JP-A 60-13 54 32 ist ein modifiziertes Wasser absorbierendes Harz offenbart, das wasserunlöslich ist, mindestens eine Carboxylgruppe besitzt und in welchem eine kationische polymere Substanz an der Oberfläche befestigt ist, sodass sich ein Polyionenkomplex aus der Carboxylgruppe und dem Kation bildet. Das modifizierte Wasser absorbierende Harz dieser Bezugnahme wird durch Inberührungbringen des Wasser absorbierenden Harzes mit der kationischen polymeren Substanz in Gegenwart eines Lösungsmittel wie eines wässrigen organischen Lösungsmittels und Trocknen des so modifizierten Wasser absorbierenden Harzes als solches oder Trocknen nach Entfernung des wässrigen organischen Lösungsmittel durch Dekantieren bzw. Zentrifugieren, wodurch das gewünschte modifizierte, Wasser absorbierende Harz erhalten wird, hergestellt. Weiterhin ist von der Forschungsgruppe der Erfinder bereits ein heparinisiertes Material offenbart worden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Ionenpaar aus Heparin und einem Polymer aus einem quaternären Ammoniumsalz-Monomer mit einer polymerisierbaren funktionellen Gruppe und einer Kohlenwasserstoffkette mit einer Kohlenstoffzahl von nicht weniger als 10 und weniger als 30 an einer Oberfläche, die mit Blut in Berührung kommen soll, adsorbiert wird (japanische Patentanmeldung Nr. Hei. 6-162120 und KOKAI (ungeprüfte japanische Patentanmeldung) Nr. Hei. 7-265405). In diesem Fall kann, nachdem das kationische Tensid polymerisiert ist, dessen Auflösung verhindert werden. Jedoch ist, ähnlich wie im Fall des weiter oben genannten TD-MAC das Ionenpaar aus dem kationischen Monomer und Heparin in einem organischen Lösungsmittel löslich, aber der Ionenkomplex aus Polykation und Heparin, der durch die Polymerisation des kationischen Monomers erhalten worden ist, in jeder Art Lösungsmittel unlöslich, weshalb es unmöglich ist, eine Beschichtung durch Anwendung eines Lösungsmittelgießverfahrens durchzuführen.

[0018] Deshalb liegt der Erfindung als Aufgabe zugrunde, einen Ionenkomplex bereitzustellen, durch welchen die zuvor genannten Probleme des Standes der Technik gelöst werden.

[0019] Weiterhin liegt der Erfindung als Aufgabe zugrunde, einen Ionenkomplex bereitzustellen, der in Wasser unlöslich und in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

[0020] Der Erfindung liegt auch als Aufgabe zugrunde, ein Beschichtungsmaterial, das geeigneterweise für eine Beschichtung (beispielsweise Beschichtung eines biomedizinischen Materials) mit verschiedenen Arten ionischer Substanzen (beispielsweise Substanzen mit biologischer Wirkung wie Antikoagulantien oder Bakterizide) verwendbar ist, ein beschichtetes Erzeugnis oder ein auf einem solchen Beschichtungsmaterial beruhendes Verfahren bereitzustellen.

Beschreibung der Erfindung

[0021] Im Ergebnis ihrer Forschungen ist von den Erfindern ein Ionenkomplex gefunden worden, der ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und wasserunlöslich und in einem wässrigen (bzw. Wasser enthaltenden) organischen Lösungsmittel löslich ist.

[0022] Im Ergebnis weiterer Untersuchungen ist von den Erfindern ebenfalls festgestellt worden, dass der Ionenkomplex mit den zuvor genannten Eigenschaften ausgezeichnete Charakteristika als Beschichtungsmaterial für verschiedene Arten ionischer Substanzen hat und für die Lösung der zuvor genannten Probleme des Standes der Technik äußerst erfolgreich ist. Der erfindungsgemäße Ionenkomplex beruht auf diesen Feststellungen und umfasst ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) und ist in Wasser und in einem organischen Lösungsmittel unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich.

[0023] Erfindungsgemäß wird ferner ein beschichtetes Erzeugnis bereitgestellt, das ein zu beschichtendes Material und eine Beschichtung umfasst, die wenigstens einen Teil der Oberfläche des zu beschichtenden Materials bedeckt und einen Ionenkomplex umfasst, der ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und in Wasser und einem organischen Lösungsmittel unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

[0024] Erfindungsgemäß wird auch ein Beschichtungsverfahren bereitgestellt, welches das Ausbilden einer Schicht aus einer Lösung, die ein wässriges organisches Lösungsmittel und einen darin gelösten Ionenkomplex umfasst, auf einem zu beschichtenden Material und Verdampfen des wässrigen organischen Lösungsmittels, um auf dem zu beschichtenden Material eine den Ionenkomplex umfassende Beschichtung auszubilden, umfasst, wobei der Ionenkomplex ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und in Wasser und einem

organischen Lösungsmittel unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

[0025] Erfindungsgemäß wird darüber hinaus ein Beschichtungsverfahren bereitgestellt, welches das Aufbringen eines Beschichtungsmaterials in Form eines Ionenkomplex umfassenden Pulvers auf ein zu beschichtendes Material, Aufquellen des Ionenkomplexes mit einem wässrigen organischen Lösungsmittel und Verdampfen des wässrigen organischen Lösungsmittels, um auf dem zu beschichtenden Material eine den Ionenkomplex umfassende Beschichtung auszubilden, umfasst, wobei der Ionenkomplex ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und in Wasser und einem organischen Lösungsmittel unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

[0026] Es ist allgemein bekannt, dass ein Polyelektrolytkomplex, der ein Polykation und ein Polyanion (üblicherweise als "(Poly-)Ionenkomplex" oder "Polyelektrolytkomplex" bezeichnet) umfasst, ein Aggregat bildet, das aufgrund seiner starken intermolekularen Wechselwirkung in jeder Art von Lösungsmittel unlöslich ist (E. Tsuchida und K. Abe, "Interaction between Macromolecules in Solution and Intermolecular Complexes", Springer-Verlag, 1982).

[0027] Dementsprechend war es bisher praktisch unmöglich, einen solchen Ionenkomplex in einem Beschichtungsverfahren unter Verwendung eines Lösungsmittels einzusetzen, weshalb die praktische Verwendung eines herkömmlichen Ionenkomplexes auf viele Schwierigkeiten traf. So muss beispielsweise bei der Herstellung des herkömmlichen heparinisierten Materials als ein gerinnungshemmendes Material, das vom weiter oben genannten "Anthron" (eingetragenes Warenzeichen) repräsentiert wird, der Schritt der Beschichtung des zu beschichtenden Materials mit einem Polykation durch ein Lösungsmittelgießverfahren unter Verwendung eines organischen Lösungsmittels von einem anderen Schritt des Bringens des Heparins als Polyanion in die Form einer wässrigen Lösung, die durch Beschichten auf der Oberfläche des zu beschichtenden Materials, an welcher dieses Polykation fixiert worden ist, adsorbiert werden soll, getrennt werden.

[0028] Demgegenüber besitzt der erfindungsgemäße Ionenkomplex, der ein wasserlösliches Polyion (A) und ein wasserunlösliches Polyion (P) umfasst, das Merkmal, dass er in Wasser unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist. Demgemäß kann ein solcher Ionenkomplex leicht (durch Lösungsmittelgießen) auf verschiedene Grundmaterialien oder Substrate aufgebracht werden und lässt sich auf die Oberfläche eines breiten Spektrums von Grundmaterialien oder Substraten (beispielsweise medizinische Geräte), die verschie-

dene Materialien umfassen, aufbringen.

[0029] Außerdem werden die Probleme, die bei einem herkömmlichen Beschichtungsmaterial (beispielsweise einem heparinisierten Material) angetroffen werden, durch Verwendung des erfindungsgemäßen Ionenkomplexes gelöst. Das heißt, dass ein wasserlösliches Polyion (A) wie ein Polyanion (beispielsweise Heparin) mit gerinnungshemmenden Eigenschaften und ein Polykation (beispielsweise Polymyxin B) mit bakteriziden Eigenschaften in der Oberflächenschicht verschiedener Grundmaterialien oder Substrate stabil elektrostatisch fixiert werden können.

[0030] Weiterhin ist es, wenn eine solche beschichtete Oberfläche in Berührung mit einem wässrigen Fluid (beispielsweise Körperflüssigkeit wie Blut) kommt, möglich, dass das wasserlösliche Polyion (A) (wie ein Polyanion mit gerinnungshemmenden Eigenschaften und ein Polykation mit bakteriziden Eigenschaften) langsam in das wässrige Fluid abgegeben wird, wobei die Auflösung der Beschichtungskomponente, die nicht das wasserlösliche Polyion (A) ist, wirkungsvoll verhindert wird.

[0031] Zusätzlich bildet in dem erfindungsgemäßen Ionenkomplex das wasserlösliche Polyion (A) einen (Poly-)Ionenkomplex mit dem wasserunlöslichen Polyion (P), weshalb es auch möglich ist, die Funktion, die dieser Komplex besitzt (wie biologische Wirksamkeit) über einen langen Zeitraum stabil aufrecht zu erhalten, wobei die Auflösung des wasserlöslichen Polyions relativ unterdrückt wird.

[0032] Ferner wird in dem erfindungsgemäßen Ionenkomplex zuvor ein Ionenkomplex aus dem wasserlöslichen Polyion (A) und dem wasserunlöslichen Polyion (P) gebildet, weshalb es möglich ist, die Menge des funktionellen Materials im Ionenkomplex (Polyion (A) und/oder Polyion (P), beispielsweise biologisch wirksame Substanz) genau und gewollt zu kontrollieren.

[0033] Erfindungsgemäß ist der Polyionenkomplex mit dem wasserlöslichen Polyion (beispielsweise Polyion mit biologischer Wirkung wie Heparin oder ein Aminoglykosid-Antibiotikum) dadurch gekennzeichnet, dass er in Wasser und einem organischen Lösungsmittel unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist. Demgegenüber ist beispielsweise der Ionenkomplex mit Heparin des japanischen Patents Nr. 2131838 dadurch gekennzeichnet, dass er in Wasser unlöslich und in einem organischen Lösungsmittel löslich ist. Basierend auf dem Unterschied im Charakter des Polyionenkomplexes mit einem solchen wasserunlöslichen Polyion wird das wasserlösliche Polyion (biologisch wirksame Substanz wie Heparin) langsam, wie weiter unten beschrieben, von dem erfindungsgemäßen Polyio-

nenkomplex freigesetzt. Demgegenüber ist es im Falle des zuvor genannten Polyionenkomplexes des japanischen Patents Nr. 2131838 bekannt, dass der Polyionenkomplex dadurch gekennzeichnet ist, dass die Herauslösung des Heparins aus dem Polyionenkomplex so weit wie möglich verhindert wird.

[0034] So wird beispielsweise, wenn ein gerinnungshemmendes oder bakterizides Material unter Verwendung eines Polyionenkomplexes entwickelt wird, der aus einem Polyion mit biologischer Wirkung als eine Komponente gebildet worden ist, angenommen, dass der wichtigste Faktor für das Funktionieren des Polyionenkomplexes darin besteht, dass das Polyion mit biologischer Wirkung langsam aus dem Polyionenkomplex in die Körperflüssigkeit wie Blut abgegeben wird.

[0035] So wird beispielsweise angenommen, dass die Funktion des Heparins, ein Polyanion als typisches Antikoagulanzen, darin besteht, dass es einen Komplex mit Antithrombin III im Blut bildet und die Hemmung verschiedener Blutgerinnungsfaktoren (Serinprotease) derart verstärkt, dass eine gerinnungshemmende Wirkung auftritt. Dementsprechend ist Heparin ein Polyanion, das seine starke gerinnungshemmende Funktion nicht zeigt, solange es sich nicht im Blut aufgelöst hat (siehe beispielsweise "Kagaku no Ryoiki (Area of Chemistry) – Structures and Functions of Mucopolysaccharide", Sonderdruck Nr. 83, 1968).

[0036] Weiterhin ist festzustellen, dass die Funktion des Aminoglykosid-Antibiotikums als Polykation mit bakteriziden Eigenschaften darin besteht, dass das Aminoglykosid-Antibiotikum mit einer basischen Gruppe Ionenbindungen mit der Zellmembran von Bakterien mit Azidität bildet und danach in die Zelle eingebaut und mit Ribosomen kombiniert wird, wodurch es beispielsweise durch Hemmung von Proteinsynthesen, Verletzung der Zellmembran und Hemmung der DNA-Replikation wirkt. Ähnlich wie bei Heparin besitzt das Aminoglykosid-Antibiotikum keine starke bakterizide Wirkung, solange es sich nicht in einer Körperflüssigkeit wie Blut gelöst hat (darüber kann man sich beispielsweise aus Gendai Kagaku (Chemistry Today), Sonderheft Nr. 9, "Advanced Studies of Antibiotics", herausgegeben von Tokyo Kagaku Dojin, 1987, unterrichten).

[0037] Wie zuvor beschrieben, entfaltet sich die biologische Wirkung des Polyions wie Heparin und Antibiotikum nicht, solange das Polyion sich nicht im Blut oder in der Körperflüssigkeit gelöst hat, weshalb es der wichtigste Punkt des Designs eines solchen biologisch wirksamen Materials ist, dieses zu veranlassen, dass es sich auf kontrollierte Art und Weise langsam freisetzen lässt.

[0038] Erfindungsgemäß ist es, um das wasserlösli-

che Polyion (A) mit biologischer Wirkung aus dem Polyionenkomplex in das Blut oder das Körperfluid durch einen kontrollierten Vorgang langsam freizusetzen, bevorzugt, dass das Polyion (A) durch eine relativ schwache Bindung an das wasserunlösliche Polyion (P) gebunden ist. D.h. es ist bevorzugt, dass nicht alle der Ionengruppen des Polyions (A) Bindungspaare mit den Ionengruppen des wasserunlöslichen Polyions (P) bilden und ein Teil der Ionengruppen des Polyions (A) ohne die Bildung von Bindungspaaren im freien Zustand verbleibt.

[0039] Das Merkmal des erfindungsgemäßen Polyionenkomplexes, worin ein Teil der Ionengruppen des Polyions (A) im freien Zustand ohne die Bildung von Bindungspaaren verbleibt, kann auf der Grundlage des Phänomens erklärt werden, dass der Polyionenkomplex in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel (wie Ethanol) unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist, wie weiter oben beschrieben. D.h., dass ein Teil der Ionengruppen des Polyions (A), der Bindungspaare mit den Ionengruppen des Polyions (P) bildet, in einem organischen Lösungsmittel (wie Ethanol) löslich ist, und der Teil des Polyions (A) mit freien Ionengruppen in Wasser löslich ist. Demgemäß ist es erforderlich, ein wässriges organisches Lösungsmittel zu verwenden, das ein Gemisch aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel umfasst, um gleichzeitig den die Bindungspaare bildenden Teil und den freien Teil zu lösen, die in diesem Polyionenkomplex gleichzeitig vorhanden sind.

[0040] Weiterhin wird, wenn der Polyionenkomplex in einem organischen Lösungsmittel (wie Ethanol) gelöst ist, angenommen, dass der größte Teil der Ionengruppen des Polyions (A) Bindungspaare mit den Ionengruppen des Polyions (P) bildet, und das Polyion (A) mit biologischer Wirkung sich nicht wesentlich in Blut oder einer Körperflüssigkeit löst, wodurch die biologische Wirkung des Polyionenkomplexes auf einem sehr niedrigen Niveau bleibt.

Beste Ausführungsform für die Durchführung der Erfindung

[0041] Anschließend wird die Erfindung unter Bezugnahme auf die im Anhang befindlichen Zeichnungen näher erläutert. Dabei sind im Folgenden der Beschreibung "Teil(e)" und "%", die Anteil oder Verhältnis bedeuten, auf Gewichtsbasis, sofern nichts anderes vermerkt wird.

(Ionenkomplex)

[0042] Der erfindungsgemäße Ionenkomplex ist ein solcher, der ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und in Wasser unlöslich und in einem wässrigen (bzw. Wasser enthaltenden) organischen Lösungsmittel löslich ist.

[0043] Erfindungsgemäß kann die Bildung dieses "Ionenkomplexes" beispielsweise auf folgende Weise nachgewiesen werden. Hierin sind die Bedingungen, die zum Nachweis des Vorhandenseins oder der Löslichkeit (Unlöslichkeit) für einen solchen Zweck einzuhalten sind, nur beispielsweise auf diesen Nachweis anwendbar und beschränken die anderen Teile der Erfindung nicht (beispielsweise Bedingungen für Herstellung und Verwendung von Polyion und Ionenkomplex). Der folgende Nachweis des Vorhandenseins oder der Löslichkeit (Unlöslichkeit) ist unter den neutralen Bedingungen von pH = 7 durchzuführen, sofern nichts anderes festgestellt wird.

<Nachweis des Vorhandenseins eines Ionenkomplexes>

[0044] Das Vorhandensein eines Ionenkomplexes kann dadurch nachgewiesen werden, dass sich die zu untersuchende Probe nicht wesentlich löst, wenn sie in einen großen Überschuss an destilliertem Wasser getaucht wird, und dass sich die Probe (die den Komplex bildende wasserlösliche Komponente) löst, wenn sie in eine wässrige NaCl-Lösung mit einer Konzentration von 2 M (Mol/Liter) getaucht wird.

[0045] Weiterhin zeigt ein einfaches (Nicht-Ionenkomplex) Polyanion, Polykation oder Polyampholytion, dass es sich entweder in destilliertem Wasser oder der zuvor genannten wässrigen NaCl-Lösung (wenn es wasserlöslich ist) gelöst hat oder sich weder in destilliertem Wasser noch in der zuvor genannten wässrigen NaCl-Lösung (wenn es wasserunlöslich ist) löst. Hierbei löst sich eine Probe (die keinen Ionenkomplex bildet), die ein Gemisch aus einem wasserunlöslichen Polyion und einem wasserlöslichen Polyion ist, sowohl in destilliertem Wasser als auch in der zuvor genannten wässrigen NaCl-Lösung.

<Nachweis der Unlöslichkeit in destilliertem Wasser>

[0046] Die Tatsache, dass sich eine zu untersuchende Probe (wie ein Ionenkomplex) nicht in destilliertem Wasser löst, kann beispielsweise auf folgende Art und Weise nachgewiesen werden.

[0047] Etwa 1 g (dargestellt durch ihr Gewicht = W_1 g) der zu untersuchenden Probe wird ausgewogen und in etwa einem Liter destillierten Wasser bei 25°C getaucht und 24 Stunden lang stehen gelassen. Danach wird die Probe in einem Vakuumtrockner 24 Stunden lang bei 0,1 Torr und 40°C getrocknet. Wenn das Gewicht der nach dem Trocknen zu untersuchenden Probe mit W_2 g bezeichnet wird, wird erfindungsgemäß die Probe als "unlöslich in destilliertem Wasser" bewertet, wenn $(W_1 - W_2)/W_1$ 0,1 oder weniger beträgt. Der Wert von $(W_1 - W_2)/W_1$ kann vorzugsweise 0,05 oder weniger (besonders bevorzugt 0,01 oder weniger) betragen.

[0048] Dass der erfindungsgemäße Ionenkomplex "wasserunlöslich" ist, kann auch dadurch nachgewiesen werden, dass er in destilliertem Wasser unlöslich ist.

<Nachweis der Löslichkeit in einer wässrigen NaCl-Lösung>

[0049] Ob eine zu untersuchende Probe (wie ein Ionenkomplex) in einer wässrigen NaCl-Lösung löslich ist, kann beispielsweise auf folgende Art und Weise nachgewiesen werden.

[0050] Etwa 1 g (dargestellt durch ihr Gewicht = W_3 g) der zu untersuchenden Probe wird ausgewogen und in etwa einen Liter einer wässrigen NaCl-Lösung mit einer Konzentration von 2 M bei 25°C getaucht und 48 Stunden lang stehen gelassen. Danach wird die Probe mit destilliertem Wasser gewaschen und in einem Vakuumtrockner 24 Stunden lang bei 0,1 Torr und 40°C getrocknet. Das Gewicht der nach dem Trocknen zu untersuchenden Probe wird erfindungsgemäß mit W_4 g bezeichnet, und die Probe wird als "in wässriger NaCl-Lösung löslich" bewertet, wenn $(W_3 - W_4)/W_3$ 0,01 oder mehr beträgt. Dabei kann der Wert von $(W_3 - W_4)/W_3$ vorzugsweise 0,02 oder mehr (besonders bevorzugt 0,05 oder mehr) betragen.

<Nachweis einer substantiellen Unlöslichkeit in einem organischen Lösungsmittel>

[0051] Ob der erfindungsgemäße Polyionenkomplex im Wesentlichen in einem organischen Lösungsmittel wie Ethanol, DMSO und THF (vorzugsweise Ethanol) unlöslich ist, kann beispielsweise auf folgende Art und Weise nachgewiesen werden.

[0052] Etwa 1 g (angegeben als ihr Gewicht = W_7 g) der zu untersuchenden Probe (Polyionenkomplex) wird ausgewogen und in etwa 100 ml eines organischen Lösungsmittels bei 25°C getaucht und 24 Stunden lang stehen gelassen. Danach wird die Probe in einem Vakuumtrockner 24 Stunden lang bei 0,1 Torr und 40°C getrocknet. Das Gewicht der nach dem Trocknen zu untersuchenden Probe wird erfindungsgemäß mit W_8 g bezeichnet, und die Probe wird als "in dem organischen Lösungsmittel unlöslich" bewertet, wenn $(W_7 - W_8)/W_7$ 0,1 oder weniger beträgt. Der Wert von $(W_7 - W_8)/W_7$ kann vorzugsweise 0,08 oder weniger und besonders bevorzugt 0,05 oder weniger (insbesondere 0,03 oder weniger) betragen.

<Nachweis der Löslichkeit in einem wässrigen organischen Lösungsmittel>

[0053] Ob eine zu untersuchende Probe (Ionenkomplex) in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist, kann beispielsweise auf folgende Art und Weise nachgewiesen werden.

[0054] Etwa 1 g (angegeben als ihr Gewicht = W_5 g) der zu untersuchenden Probe wird ausgewogen und in etwa einen Liter wässriges Ethanol (flüssiges Gemisch aus 82 Ethanol und 18 % Wasser) bei 25°C eingetaucht und 48 Stunden lang stehen gelassen. Danach wird die Probe mit destilliertem Wasser gewaschen und in einem Vakuumtrockner 24 Stunden lang bei 0,1 Torr und 40°C getrocknet. Das Gewicht der nach dem Trocknen zu untersuchenden Probe wird erfindungsgemäß mit W_6 g bezeichnet und die Probe als "in dem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich" bewertet, wenn $(W_5 - W_6)/W_5$ 0,3 oder mehr beträgt. Der Wert von $(W_5 - W_6)/W_5$ kann vorzugsweise 0,5 oder mehr (besonders bevorzugt 0,8 oder mehr) betragen.

(Wasserunlösliches Polyion)

[0055] Das erfindungsgemäß zu verwendende wasserunlösliche Polyion (P) ist ein Molekül mit mindestens zwei oder mehr ionischen Gruppen im Molekül. Das Polyion bildet einen stabilen Ionenkomplex mit einem anderen wasserlöslichen Polyion, das eine bestimmte Bedingung erfüllt (beispielsweise ein wasserlösliches Polyion als ganzes Molekül mit einer elektrischen Ladung, deren Vorzeichen entgegengesetzt zu demjenigen des wasserunlöslichen Polyions ist), beispielsweise auf der Basis seiner elektrischen oder sterischen Eigenschaften. Erfindungsgemäß kann das wasserunlösliche Polyion (P) ohne eine besondere Einschränkung verwendet werden, sofern es mit einem wasserlöslichen Polyion (A) einen Ionenkomplex bilden kann, der wasserunlöslich und in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

[0056] Die Löslichkeit des wasserunlöslichen Polyions (P) in Wasser (destilliertes Wasser) kann vorzugsweise 1 % oder weniger und besonders bevorzugt 0,1 % oder weniger (insbesondere 0,01 % oder weniger) bei 37°C betragen, wenn das Gesamtgewicht von Polyion und Wasser 100 % beträgt.

[0057] Das Molekulargewicht des wasserunlöslichen Polyions (P) ist nicht besonders beschränkt, aber es kann vorzugsweise im Bereich von $1 \cdot 10^4$ bis $100 \cdot 10^4$ und besonders bevorzugt $2 \cdot 10^4$ bis $60 \cdot 10^4$ (insbesondere $3 \cdot 10^4$ bis $30 \cdot 10^4$) als durch Gelpermeationschromatographie (GPC) bestimmtes Gewichtsmittel des Molekulargewichts (M_w) liegen. Bei der Bestimmung des M_w durch GPC, die in dieser Beschreibung durchgeführt wird, wird Dimethylformamid, das 10 mM LiBr enthält, als Lösungsmittel und Standard-Polyethylenglykol (PEG) als Standardsubstanz für das Molekulargewicht verwendet.

[0058] Beträgt das Molekulargewicht M_w weniger als $1 \cdot 10^4$, neigt die Bildung eines Ionenkomplexes mit dem wasserlöslichen Polyion (A) dazu, ungenügend zu sein. Wenn andererseits das Molekulargewicht M_w

$100 \cdot 10^4$ übersteigt, wird die Tendenz, dass die Löslichkeit des Ionenkomplexes in einem wässrigen organischen Lösungsmittel abnimmt, weiter verstärkt, weshalb eine Lösungsmittelbeschichtung schwierig wird.

[0059] Wie weiter oben beschrieben, ist ein Komplex aus einem Monokation und einem Polyanion wie eine Kombination aus Heparin mit BC und TDMAC bekannt, die in einem organischen Lösungsmittel löslich wird. Jedoch ist der herkömmliche Ionenkomplex, der ein wasserunlösliches Polyion und ein wasserlösliches Polyion umfasst, in jeder Art von Lösungsmittel unlöslich. Demgegenüber hat der erfindungsgemäße Ionenkomplex das herausragende Merkmal, dass er in Wasser unlöslich, aber, wie weiter oben beschrieben, in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

(Eine Ausführungsform des Verfahrens zur Synthese des wasserunlöslichen Polyions)

[0060] Erfindungsgemäß ist das wasserunlösliche Polyion (P) nicht besonders beschränkt, sofern es einen Ionenkomplex mit dem wasserlöslichen Polyion (A) bilden kann, der wasserunlöslich und in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist. Eines, das durch das folgende Verfahren synthetisiert wurde, ist geeigneterweise als das wasserunlösliche Polyion (P) verwendbar.

[0061] D.h., dass geeigneterweise ein Polyion verwendbar ist, das durch Copolymerisation eines polymerisierbaren Monomers (B) mit einer elektrischen Ladung mit einem Vorzeichen, das zu demjenigen dieses Polyions entgegen gesetzt ist, mit einem Monomer (C) in einem wässrigen organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines darin gelösten wasserlöslichen Polyions (A) erhalten worden ist, um das wasserunlösliche Polymer (P) zu ergeben.

[0062] Erfindungsgemäß ist festgestellt worden, dass ein Ionenkomplex, der durch ein Verfahren gebildet worden ist, in welchem ein statistisches Copolymer aus einem Monomer (B) und einem Monomer (C) zunächst synthetisiert und das erhaltene Produkt mit dem Polyion (A) vermischt wird, auf dieselbe Weise wie bei einem herkömmlichen Ionenkomplex in einer beliebigen Art eines Lösungsmittel unlöslich wird. Demgegenüber ist erfindungsgemäß festgestellt worden, dass, wenn in einem wässrigen organischen Lösungsmittel in Co-Gegenwart eines darin gelösten wasserlöslichen Polyions (A) ein polymerisierbares Monomer (B) mit einer elektrischen Ladung mit einem Vorzeichen, das zu demjenigen des Polyions (A) entgegengesetzt ist, mit einem Monomer (C) copolymerisiert wird, um das wasserunlösliche Polymer (P) zu ergeben, der erhaltene Ionenkomplex in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

[0063] Entsprechend den Kenntnissen der Erfinder verläuft unter den Polymerisationsbedingungen für eine wie zuvor beschriebene erfindungsgemäße Ausführungsform die Copolymerisationsreaktion in einem Zustand, in welchem das Monomer (B) in der Umgebung des Polyions (A) nicht gleichmäßig konzentriert ist, auf der Basis der Co-Gegenwart des Polyions (A) mit einem Zeichen, das entgegengesetzt ist zu demjenigen des polymerisierbaren Monomers (B) im Copolymerisationssystem aus dem Monomer (B) und dem Monomer (C), um das wasserunlösliche Polymer (P) zu ergeben. Zu diesem Zeitpunkt ist das Gemisch aus Polyion (A) und Monomer (B) auch löslich in einer wässrigen Lösung mit einer niedrigen Salzkonzentration (NaCl mit 0,1 M oder weniger), weshalb das Gemisch kein starkes Eins-zu-Eins-Ionenpaar bildet und es schwierig ist, das Ionenpaar aus dem Polyion (A) und dem Monomer (B) zu isolieren. Wird jedoch das Monomer (B) polymerisiert, um ein Polyion zu bilden, wird ein starkes Ionenpaar aus dem Polyanion und dem Polykation gebildet. Dabei wird vorausgesetzt, dass das so erhaltene Copolymer kein statistisches Copolymer wird, worin das Monomer (B) und das Monomer (C) statistisch angeordnet sind, sondern ein Blockcopolymer erhalten wird, worin der Block aus dem Monomer (B), der um das Polyion (A) konzentriert ist, sich an den Block anschließt, der hauptsächlich das Monomer (C) umfasst.

[0064] Entsprechend den Kenntnissen der Erfinder wird angenommen, dass der Block aus dem wasserunlöslichen Polymer, der durch dieses Verfahren erhalten worden ist und reich an dem Monomer (B) ist, einen Ionenkomplex mit dem Polyion (A) bildet, und die hauptsächlich das Monomer (C) umfassenden Blöcke sich an beide Enden davon anschließen, weshalb durch einen solchen Anschluss ihre Aggregation mit dem anderen Ionenkomplextteil, der das Polyion (A) und das Monomer (B) umfasst, verhindert wird. Anders ausgedrückt wird angenommen, dass die Ionenkomplextteile, die den Block umfassen, der reich an Monomer (B) und dem Polyion (A) ist, voneinander durch die Blöcke getrennt werden, die hauptsächlich das Monomer (C) umfassen, wodurch der Ionenkomplex, der das wasserlösliche Polyion (A) und das Polyion (P), das das Monomer (B) und das Monomer (C) umfasst, umfasst, in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich wird.

(Wässriges organisches Lösungsmittel)

[0065] Als das organische Lösungsmittel, welches das erfindungsgemäße "wässrige organische Lösungsmittel" bildet, ist es möglich, ein organisches Lösungsmittel zu verwenden, das sich mit Wasser ohne bestimmte Beschränkungen verträgt. Als organisches Lösungsmittel ist es besonders bevorzugt, eines zu verwenden, das mit Wasser in einem beliebigen Verhältnis unter dem Gesichtspunkt vermischt

werden kann, dass es keine Phasentrennung verursacht, selbst wenn sich die Lösungsmittelzusammensetzung zum Zeitpunkt der Verdampfung des Lösungsmittels ändert.

[0066] Als ein solches organisches Lösungsmittel ist beispielsweise geeigneterweise ein Alkohol wie Ethanol, Methanol und Isopropanol, Keton wie Aceton und Methylethylketon, Tetrahydrofuran (THF), Acetonitril, Dimethylformamid (DMF) und Dimethylsulfoxid (DMSO) verwendbar.

[0067] Erfindungsgemäß ist es beispielsweise möglich, ein wässriges organisches Lösungsmittel als einen Ionenkomplex umfassendes Lösungsmittel für das Aufbringen eines biologisch wirksamen Materials oder als Polymerisationslösungsmittel für das wasserunlösliche Polyion (P) zu verwenden. Jedoch ist die Zusammensetzung dieser Lösungsmittel nicht notwendigerweise dieselbe.

(Beschichtungslösungsmittel)

[0068] Wird ein wässriges organisches Lösungsmittel als Beschichtungslösungsmittel verwendet, so kann die Art des organischen Lösungsmittels geeigneterweise in Abhängigkeit von dem zu beschichteten Material ausgewählt werden. Dabei kann die Denaturierung oder Verformung des zu beschichtenden Materials vermieden werden, indem ein Lösungsmittel ausgewählt wird, welches das zu beschichtende Material im Wesentlichen nicht löst. Andererseits können die Hafteigenschaften zwischen dem Beschichtungsmaterial und dem zu beschichtenden Material durch Auswahl eines Lösungsmittel verbessert werden, welches das zu beschichtende Material bis zu einem gewissen Grade löst.

[0069] Der Wassergehalt des wässrigen organischen Lösungsmittels kann geeigneterweise innerhalb eines bestimmten Bereichs festgelegt werden, in welchem das Lösungsmittel das den Ionenkomplex umfassende Beschichtungsmaterial anlässt. Der Wassergehalt kann jedoch vorzugsweise so niedrig wie möglich sein, um die Ausfällung des Ionenkomplexes aufgrund einer Veränderung der Lösungsmittelzusammensetzung zum Zeitpunkt der Verdampfung des Lösungsmittels nach der Beschichtung zu verhindern. Insbesondere kann der Wassergehalt vorzugsweise 5 bis 60 Gew.% und besonders bevorzugt 5 bis 40 Gew.% (speziell 5 bis 20 Gew.%) betragen, wenn das Gesamtgewicht von Wasser und organischem Lösungsmittel 100 % beträgt.

[0070] Erfindungsgemäß kann das wässrige organische Lösungsmittel auch ein neutrales Salz aus einem starken Elektrolyten enthalten, wobei jedoch dessen Gehalt vorzugsweise so niedrig wie möglich sein kann. Insbesondere kann der Gehalt an dem starken Elektrolyten vorzugsweise 5 Gew.% oder we-

niger und besonders bevorzugt 1 Gew.% oder weniger (speziell 0,1 Gew.% oder weniger) betragen, wenn das Gesamtgewicht von dem wässrigen organischen Lösungsmittel und dem starken Elektrolyten aus einem neutralen Salz 100 % beträgt. Wenn der Gehalt an dem starken Elektrolyten aus einem neutralen Salz 5 Gew.% übersteigt, wird die Tendenz verstärkt, dass der Ionenkomplex eine Phasentrennung verursacht und ausfällt oder der elektrostatisch gebundene Ionenkomplex dissoziiert, wodurch die Befestigung des Polyions (P) oder (A) instabil wird.

(Polymerisationslösungsmittel)

[0071] Wird das wässrige organische Lösungsmittel als Polymerisationslösungsmittel für das wasserunlösliche Polyion (P) verwendet, so wird die Polymerisation unter Bedingungen durchgeführt, unter welchen das wasserlösliche Polyion (A) gelöst ist, weshalb es ausreichend ist, die Zusammensetzung des wässrigen organischen Lösungsmittels in Abhängigkeit von der Löslichkeit oder Konzentration des wasserlöslichen Polyions (A) auf geeignete Weise auszuwählen. Wenn der Wassergehalt des wässrigen organischen Lösungsmittels hoch ist, wird die Löslichkeit des wasserlöslichen Polyions (A) ebenfalls hoch, weshalb es möglich ist, die Polymerisation in Co-Gegenwart des wasserlöslichen Polyions (A) mit hoher Konzentration durchzuführen. Andererseits wird in einem solchen Fall die Tendenz, dass die Löslichkeit des zu bildenden Ionenkomplexes niedrig wird, verstärkt, die Polymerisation ein heterogenes System, sodass das Molekulargewicht des erhaltenen Polymeren gesenkt wird, und die Molekulargewichtsverteilung verbreitert, wodurch die Herstellung eines Beschichtungsmaterials mit guten filmbildenden Eigenschaften relativ schwierig wird. Dementsprechend kann, wenn das wässrige organische Lösungsmittel als Polymerisationslösungsmittel für das wasserunlösliche Polyion (P) verwendet wird, sein Wassergehalt vorzugsweise im Bereich von üblicherweise 10 bis 80 Gew.% und besonders bevorzugt 40 bis 70 Gew.% (insbesondere 50 bis 65 Gew.%) liegen.

(Wasserlösliches Polyion)

[0072] Das erfindungsgemäße wasserlösliche Polyion (A) ist ein Molekül mit mindestens zwei oder mehr Ionengruppen im Molekül. Erfindungsgemäß kann das wasserlösliche Polyion (A) ohne besondere Beschränkungen verwendet werden, sofern es einen Ionenkomplex mit dem zuvor genannten wasserunlöslichen Polyion (P), das in Wasser unlöslich und in dem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist, bilden kann.

[0073] Die Löslichkeit des wasserlöslichen Polyions (A) in Wasser (destilliertes Wasser) kann vorzugsweise 1 % oder mehr und besonders bevorzugt 5 % oder mehr (insbesondere 10 % oder mehr) bei 37°C betra-

gen, wenn das Gesamtgewicht von dem Polyion und Wasser 100 % beträgt.

[0074] Das Molekulargewicht des wasserlöslichen Polyions (A) ist nicht besonders beschränkt, es kann aber vorzugsweise im Bereich von 200 bis $1\,000 \cdot 10^4$ und besonders bevorzugt 1 000 bis $100 \cdot 10^4$ (insbesondere $1 \cdot 10^4$ bis $10 \cdot 10^4$) als durch GPC bestimmtes Gewichtsmittel (M_w) des Molekulargewichts liegen.

[0075] Solange es wasserlöslich ist, kann das wasserlösliche Polyion (A) ein beliebiges Polyanion (als eines bezeichnet, das, auf dieselbe Weise wie in der anschließenden Beschreibung erwähnt, als gesamtes Molekül eine negative elektrische Ladung besitzt), ein Polykation (eines, das, auf dieselbe Weise wie in der anschließenden Beschreibung erwähnt, als gesamtes Molekül eine positive elektrische Ladung besitzt) und ein Ampholyt und ein synthetisches Produkt, ein halbsynthetisches Produkt und ein natürliches Produkt ohne bestimmte Beschränkungen sein. Wird dem erfindungsgemäßen Ionenkomplex eine biologische Wirkung verliehen, so ist es bevorzugt, die biologische Wirkung mindestens einem von dem zuvor genannten wasserunlöslichen Polyion (P) und wasserlöslichen Polyion (A) zu verleihen. Im Hinblick auf die Einfachheit, eine stärkere biologische Wirkung aufzuweisen, ist es bevorzugt, eines, das eine biologische Wirkung besitzt, als das wasserlösliche Polyion (A) zu verwenden.

[0076] Die biologische Wirkung, die das wasserlösliche Polyion (A) entfalten kann, ist nicht besonders beschränkt. Beispiele dafür können gerinnungshemmende Eigenschaften, bakterizide Eigenschaften, Zellwachstumseigenschaften und krebsbekämpfende Eigenschaften sein.

(Polyanion mit biologischer Wirkung)

[0077] Als das Polyanion mit biologischer Wirkung, beispielsweise als eines mit gerinnungshemmenden Eigenschaften, ist es möglich, ein Copolymer aus Acrylsäure und 2-Acrylamid-2-methylpropan-sulfonsäure, das in KOKAI Nr. Hei. 8-191888 offenbart ist, und verschiedene Arten sulfonierter Polysaccharide wie Dextransulfat zu verwenden. Als Polyanion mit gerinnungshemmenden Eigenschaften ist es besonders bevorzugt, Heparin als ein natürliches Mukopolysaccharid zu verwenden.

[0078] Als Polyanion mit bakteriziden Eigenschaften als seine biologische Wirkung ist es möglich, Antibiotika mit mehreren Säuregruppen wie Penicillin-N, Cephalosporin C und Cephacolin zu exemplifizieren. Als Polyanionen mit einer anderen biologischen Wirkung ist es möglich, Nucleinsäuren wie DNA und RNA, saure Polysaccharide wie Alginat und Hyaluronsäure und saure Proteine wie Collagen und Albumin zu exemplifizieren.

(Polykation mit biologischer Wirkung)

[0079] Als Polykation mit biologischer Wirkung ist es möglich, Aminoglykosid-Antibiotika wie Kanamycin, Gentamycin und Neomycin, kationische organische bakterizide Substanzen wie Chlorhexidinhydrochlorid (Hibitan) und Polymyxin B und basische Polysaccharide wie Chitosan zu exemplifizieren.

(Polymerisierbares kationisches oder anionisches Monomer)

[0080] Das polymerisierbare Monomer (B) mit einer elektrischen Ladung, deren Vorzeichen entgegengesetzt zu demjenigen des wasserlöslichen Polyions (A) ist, kann ohne besondere Beschränkung verwendet werden, solange es ein Monomer ist, das eine polymerisierbare funktionelle Gruppe und eine Gruppe, die in der Lage ist, ein Ionenpaar mit dem wasserlöslichen Polyion (A) zu bilden, besitzt und in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist, wobei es aber vorzugsweise ein wasserlösliches Monomer mit einer kleinen sterischen Behinderung sein kann. Beispiele für die polymerisierbare funktionelle Gruppe können die Vinylgruppe, (Meth-)Acrylgruppe und (Meth-)Acrylamidgruppe umfassen. Beispiele für die Gruppe, die ein Ionenpaar mit dem wasserlöslichen Polyion (A) bilden kann, können kationische Gruppen (wie eine primäre, sekundäre, tertiäre oder quaternäre Stickstoffgruppe) oder anionische Gruppen (wie eine Carboxylgruppe, Sulfonsäuregruppe und Phosphorsäuregruppe) umfassen.

[0081] Als polymerisierbares kationisches Monomer ist es auch möglich, ein polymerisierbares kationisches Tensid mit einer langkettigen Alkylgruppe, wie es in KOKAI Nr. Hei. 7-265405 offenbart ist, zu verwenden, wobei aber im Hinblick auf seine polymerisierbaren Eigenschaften es bevorzugt ist, ein kationisches Monomer mit einer kleinen sterischen Behinderung anstelle eines kationischen Monomers mit einer Gruppe mit einer großen sterischen Behinderung zu verwenden. Bevorzugte Beispiele für ein solches kationisches Monomer mit einer kleinen sterischen Behinderung können wasserlösliche kationische Monomere wie Dimethylaminoethyl(meth)acrylat und dessen quaternäre Produkte, Dimethylaminopropyl(meth)acrylamid und dessen quaternären Produkte und Vinylpyridin und dessen quaternäre Produkte umfassen. Andererseits können Beispiele für das polymerisierbare anionische Monomer (Meth-)Acrylsäure, Itaconsäure, Maleinsäure(anhydrid), Vinylsulfonsäure und Styrolsulfonsäure umfassen.

[0082] Im Hinblick auf die Einfachheit, eine gute biologische Verträglichkeit zu erhalten, kann das Mengenverhältnis von polymerisierbarem Monomer zu wasserlöslichem Polyion (A) vorzugsweise eines sein, worin die Anzahl Mole der anionischen Gruppe gleich derjenigen der kationischen Gruppe sind, oder

eines sein, worin die anionische Gruppe in Bezug auf die kationische Gruppe im Überschuss vorliegt. Insbesondere kann das Molverhältnis von [anionische Gruppe]/[kationische Gruppe] vorzugsweise im Bereich von 1 bis 3 oder besonders bevorzugt von 1,1 bis 2 liegen. Ist das Mengenverhältnis von [anionische Gruppe]/[kationische Gruppe] kleiner als 1, wird die Tendenz verstärkt, dass das erhaltene Beschichtungsmaterial kationisch und die biologische Verträglichkeit geringer wird. Demgegenüber wird, wenn das Mengenverhältnis 3 übersteigt, die Tendenz stärker, dass die Löslichkeit des erhaltenen Beschichtungsmaterials im wässrigen organischen Lösungsmittel abnimmt.

(Monomer für das wasserunlösliche Polymer (P))

[0083] Das Monomer (C) für das wasserunlösliche Polymer (P) kann ohne besondere Beschränkung verwendet werden, solange es im wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist und ein Polymer ergibt, das im wässrigen organischen Lösungsmittel löslich und in Wasser unlöslich ist.

[0084] Beispiele für ein solches Monomer (C) können (Meth-)Acrylate wie Ethyl(meth)acrylat und N-substituierte (Meth-)Acrylamide wie tert.-Butyl(meth)acrylamid umfassen. Hinsichtlich des Erhaltens eines höheren Wassergehaltes des wässrigen organischen Lösungsmittels, das als Polymerisationslösungsmittel verwendet werden soll, kann das Monomer vorzugsweise wasserlöslich sein. Bevorzugte Beispiele für ein solches wasserlösliches Monomer (C) können 2-Hydroxyethylmethacrylat und Diacetonylacrylamid umfassen.

[0085] Das Monomer (C), welches das wasserunlösliche Polymer (P) ergeben soll, kann ein einzelnes Monomer, aber auch eine Kombination aus mehreren Arten von Monomeren sein. Wird die Kombination aus mehreren Arten von Monomeren verwendet, ist es auch möglich, solange das durch deren Copolymerisation erhaltene Polymer wasserunlöslich wird, ein Monomer zusammen mit einem anderen Monomer zu verwenden, selbst wenn ein solches Monomer eines ist, das durch seine Homopolymerisation ein wasserlösliches Polymer ergibt. So ist es beispielsweise möglich, Polyvinylpyrrolidon oder Polyethylenglykol(meth)acrylat für die Copolymerisation mit einem anderen Monomer zu verwenden, selbst wenn sie durch die Homopolymerisation ein wasserlösliches Polymer ergeben. Das erfindungsgemäße wasserunlösliche Polyion (P) kann durch Copolymerisation des polymerisierbaren Monomers (B) mit einer elektrischen Ladung mit einem Vorzeichen, das entgegengesetzt zu demjenigen des wasserlöslichen Polyions (A) ist, mit dem Monomer (C), um das wasserlösliche Polymer (P) zu ergeben, erhalten werden. Das Copolymerisationsverhältnis von Monomer (B)/Monomer (C) kann vorzugsweise im Bereich von

1 bis 20 Gew.% und besonders bevorzugt 2 bis 15 Gew.% (insbesondere 5 bis 10 Gew.%) liegen. Be­ trägt das Copolymerisationsverhältnis von Monomer (B)/Monomer (C) weniger als 1 Gew.%, wird der An­ teil des wasserlöslichen Polyions (A), das von der Ionenbindung fixiert werden soll, ungenügend und das Funktionieren des wasserlöslichen Polyions (A) wird unzureichend. Andererseits nimmt, wenn das Copolymerisationsverhältnis 20 Gew.% übersteigt, die Löslichkeit des Ionenkomplexes im wässrigen organischen Lösungsmittel ab.

(Ionenkomplex)

[0086] Es ist möglich, als erfindungsgemäßen Ionenkomplex ausschließlich eine Art eines Ionenkomplexes oder ein Gemisch aus mehreren verschiedenen Arten von Ionenkomplexen zu verwenden, solange jeder wasserunlöslich und im wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist. So ist es beispielsweise möglich, wenn ein Ionenkomplex mit gerinnungshemmenden Eigenschaften zusammen mit einem Ionenkomplex mit bakteriziden Eigenschaften verwendet wird, ein Beschichtungsmaterial zu erhalten, das gleichzeitig gerinnungshemmende Eigenschaften und bakterizide Eigenschaften besitzt.

[0087] Wird ein Gemisch aus mehreren verschiedenen Arten von Ionenkomplexen verwendet, so kann in manchen Fällen ein unlöslicher Ionenkomplex gebildet werden, wenn Ionenkomplexe mit Vorzeichen (Summe der elektrischen Ladungen in jedem Ionenkomplex), die sich voneinander unterscheiden (d.h. Polyanion und Polykation), miteinander vermischt werden. Dementsprechend ist es bevorzugt, dass die Vorzeichen von allen Ionenkomplexen dieselben sind. Hinsichtlich ihrer biologischen Verträglichkeit kann das Vorzeichen des Ionenkomplexes vorzugsweise der "negativen elektrischen Ladung" entsprechen, da die biologische Verträglichkeit eines solchen Ionenkomplexes als gut angesehen wird.

[0088] Insbesondere kann ein Ionenkomplex (oder Beschichtungsmaterial), der ein Gemisch aus verschiedenen Arten von Ionenkomplexen umfasst, erhalten werden, beispielsweise durch ein Verfahren, in welchem ein Ionenkomplex (insgesamt negativ geladen), der ein wasserunlösliches Polykation und ein wasserlösliches Polyanion umfasst, und ein Ionenkomplex (insgesamt negativ geladen), der ein wasserunlösliches Polyanion und ein wasserlösliches Polykation umfasst, jeweils in einem oder mehreren wässrigen organischen Lösungsmitteln gelöst werden und die erhaltenen Lösungen miteinander vermischt werden, wonach das wässrige organische Lösungsmittel verdampft wird.

(Beschichtungsverfahren)

[0089] Der erfindungsgemäße Ionenkomplex oder

das erfindungsgemäße Beschichtungsmaterial kann in einer Form verwendet werden, die ihre eigene Funktion erfüllt. So kann beispielsweise der Ionenkomplex oder das Beschichtungsmaterial als solcher/solches als ein vielfältiges biomedizinisches Material verwendet werden. Dabei ist es jedoch auch möglich, den Ionenkomplex oder das Beschichtungsmaterial auf der Oberfläche eines anderen Materials aufzubringen, solange eine solche Form die Ausübung seiner Funktion erlaubt. So ist es beispielsweise ausreichend, wenn der erfindungsgemäße Ionenkomplex oder das erfindungsgemäße Beschichtungsmaterial als biomedizinisches Material verwendet wird, dass der Komplex oder das Material lokal nur auf dessen Oberfläche aufgebracht wird, die mit einem lebenden Organismus in Berührung kommen soll. Dementsprechend kann der Ionenkomplex oder das Beschichtungsmaterial als Beschichtung verwendet werden, die auf der Oberfläche eines biomedizinischen Materials aufgebracht wird, das von verschiedenen Materialien (wie Metallen und Kunststoffen) gebildet wird und mit einem lebenden Organismus in Berührung kommen soll.

[0090] Das Beschichtungsverfahren, das für den erfindungsgemäßen Komplex oder das erfindungsgemäße Material anwendbar ist, ist nicht besonders beschränkt. Es ist jedoch beispielsweise möglich, vorzugsweise das erfindungsgemäße Beschichtungsmaterial durch Anwendung eines Verfahrens (so genanntes Lösungsmittelgießverfahren) aufzubringen, in welchem das zu beschichtende Material in eine Lösung getaucht wird, die durch Auflösen des erfindungsgemäßen Ionenkomplexes in einem wässrigen organischen Lösungsmittel erhalten worden ist, oder eine solche Lösung auf das zu beschichtende Material aufgebracht und anschließend das wässrige organische Lösungsmittel verdampft wird.

[0091] Als weiteres Beschichtungsverfahren ist es möglich, dass der erfindungsgemäße Ionenkomplex (oder das erfindungsgemäße Beschichtungsmaterial) zu einem Pulver geformt und auf das zu beschichtende Material aufgebracht wird, wobei das Pulver durch Verwendung eines wässrigen organischen Lösungsmittels aufgequollen und anschließend das Lösungsmittel verdampft wird, wodurch das Material mit dem Ionenkomplex beschichtet wird. Als Verfahren für die Herstellung des Pulvers ist es möglich, den erfindungsgemäßen Ionenkomplex (bzw. das erfindungsgemäße Beschichtungsmaterial) mechanisch in trockenem Zustand zu zermahlen oder ein feines Pulver aus dem Zustand des Ionenkomplexes bzw. Beschichtungsmaterials, der/das in einem wässrigen organischen Lösungsmittel gelöst ist, durch Veränderung der Lösungsmittelzusammensetzung oder der Temperatur auszufällen, sodass sich aus dem Ionenkomplex oder Beschichtungsmaterial ein Pulver bildet (chemisches Zermahlen). Um das Pulver auf das zu beschichtende Material aufzubringen, ist es mög-

lich, das zu beschichtende Material mit einem Lösungsmittel zu befeuchten und anschließend das feine Pulver darauf aufzubringen. Hinsichtlich der Einfachheit der Bildung einer gleichmäßigen Beschichtung ist es jedoch besonders bevorzugt, ein elektrostatisches Beschichtungsverfahren anzuwenden.

(Beschichtungsmaterial)

[0092] Das erfindungsgemäße Beschichtungsmaterial umfasst mindestens den zuvor beschriebenen Ionenkomplex, der das wasserunlösliche Polyion (P) und das wasserlösliche Polyion (A) umfasst. Das Beschichtungsmaterial kann ein weiteres Additiv oder eine dritte Komponente, falls gewünscht, bis zu einem Anteil enthalten, in welchem das Additiv oder die dritte Komponente die Funktion des Ionenkomplexes nicht wesentlich beeinträchtigt.

[0093] Beispiele für ein solches Additiv oder eine solche dritte Komponente können beispielsweise eine Komponente, durch welche der Oberfläche der Beschichtung gleitfähige Eigenschaften verliehen werden sollen (wie Teflonteilchen), eine Komponente, durch welche der Beschichtung Abriebfestigkeit verliehen werden soll (wie ein Metallpulver), und eine Komponente, durch welche der Beschichtung Flexibilität verliehen werden soll (wie ein Weichmacher), umfassen.

(Beschichtetes Erzeugnis)

[0094] Der erfindungsgemäße Ionenkomplex oder das erfindungsgemäße Beschichtungsmaterial kann, wie gewünscht, in Form einer Beschichtung auf verschiedenen Grundmaterialien oder Substraten verwendet werden. Dabei sind Art des Materials, Gestaltung und Oberflächenzustand solcher Grundmaterialien oder Substrate nicht besonders beschränkt, solange diese Materialien bzw. Substrate mit dem erfindungsgemäßen Ionenkomplex bzw. Beschichtungsmaterial beschichtet werden können. Beispiele für solche Arten von Materialien können Metalle, Kunststoffe, Keramik und Verbundmaterialien umfassen. Beispiele für die zuvor genannte Gestaltung können die Form einer Folie, eines Pulvers bzw. Teilchen, einer Faser, eines Zylinders (fest oder hohl wie ein Katheter) und eines Gitters (wie ein Stent) umfassen. Weiterhin können Beispiele für den zuvor genannten Oberflächenzustand eine unebene Oberfläche (raue Oberfläche), eine glatte Oberfläche und Kombinationen davon umfassen.

[0095] Wird der erfindungsgemäße Ionenkomplex bzw. das erfindungsgemäße Beschichtungsmaterial wie zuvor beschrieben als biomedizinisches Material verwendet, so ist es ausreichend, dass der Ionenkomplex bzw. das Beschichtungsmaterial selektiv auf der Oberfläche, die mit einem lebenden Organismus in Berührung kommen soll, in lokalisierter oder punktförmiger Form vorhanden ist.

förmiger Form vorhanden ist.

[0096] Anschließend wird die Erfindung unter Bezugnahme auf die Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

[0097] 2,0 g Diacetonacrylamid (DACAM, hergestellt von Kyowa Hakko K.K.), 0,14 g Polyethylenglykolmonomethacrylat (PME4000, mittleres Molekulargewicht 4 000, hergestellt von Nippon Yushi K.K.), 0,19 g einer 75%igen wässrigen Lösung des Methylchlorid-quaternärisierten Produkts von N,N-Dimethylaminopropylacrylamid (DMAPAAQ (aq.)), hergestellt von Kojin K.K.) und 0,14 g Heparinnatrium (hergestellt von Wako Junyaku K.K.) wurden in 7,5 g destilliertem Wasser gelöst.

[0098] Nachdem jede dieser Komponenten sich gleichmäßig aufgelöst hatte, wurden 6 g Ethanol zu dem erhaltenen Gemisch und unter einem Stickstoffstrom 0,2 ml einer 10 gew.-%igen wässrigen Ammoniumpersulfat-(APS-)Lösung und 20 µl N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TEMED) zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur (25°C) umsetzen gelassen. Die so erhaltene transparente viskose Lösung wurde unter Verwendung eines Verdampfers bis zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde ausreichend mit destilliertem Wasser (dreimal mit 100 ml destilliertem Wasser) gewaschen, anschließend wurden 50 ml Ethanol zugegeben, sodass sich der Rückstand auflöste, wonach die erhaltene Lösung unter Verwendung eines Verdampfers bis zur Trockne eingedampft wurde. Der erhaltene Rückstand wurde ausreichend mit destilliertem Wasser und danach erneut ausreichend mit destilliertem Wasser (dreimal mit 100 ml destilliertem Wasser) gewaschen und das sich in einem wasserhaltigen Zustand befindende erhaltene Produkt gefriergetrocknet, wodurch 2,4 g Beschichtungsmaterial (1), das einen erfindungsgemäßen Ionenkomplex umfasste, erhalten wurden.

[0099] Dieses Beschichtungsmaterial (1) war in destilliertem Wasser und Ethanol unlöslich, aber in wässrigem Ethanol löslich. Nachdem 0,2 g Beschichtungsmaterial (1) in 2,3 g wässrigem Ethanol (Wassergehalt 18 Gew.%) gelöst worden waren, war das Beschichtungsmaterial vollständig darin gelöst, sodass es sich in eine transparente viskose Lösung (Konzentration des Beschichtungsmaterials (1): 8 Gew.%) umgewandelt hatte.

[0100] Etwa 1,6 ml der Lösung (8 Gew.%) des Beschichtungsmaterials (1) wurden auf eine Polyurethanfolie (5 cm × 5 cm, Dicke 1 mm) als zu beschichtendes Material aufgebracht, anschließend wurde das Lösungsmittel verdampft. Die Masse der Beschichtung aus dem Beschichtungsmaterial (1) wurde

de aus der Gewichtszunahme der beschichteten Polyurethanfolie nach Vakuumtrocknung mit 125 mg (Beschichtungsdicke: etwa 50 µm) bestimmt. Der Wassergehalt der Beschichtung wurde aus der Gewichtszunahme des beschichteten Produkts nach 24 Stunden langem Eintauchen in destilliertes Wasser bei 37°C mit 36 Gew.% bestimmt. Als die Masse der Beschichtung erneut aus der Messung des Gewichts dieses Produkts nach Vakuumtrocknung bestimmt wurde, wurde festgestellt, dass der Messwert 125 mg geblieben war, wobei keine Veränderungen festgestellt wurden.

Beispiel 2

[0101] 2,0 g Diacetonacrylamid (DACAM, hergestellt von Kyowa Hakko K.K.), 0,14 g Polyethylenglykolmonomethacrylat (PME4000, mittleres Molekulargewicht 4 000, hergestellt von Nippon Yushi K.K.), 0,19 g einer 75%igen wässrigen Lösung des Methylchlorid-quaternärisierten Produkts von N,N-Dimethylaminopropylacrylamid (DMAPAAQ) (aq.), hergestellt von Kojin K.K.) und 0,28 g Heparinnatrium (hergestellt von Wako Junyaku K.K.) wurden in 9 g destilliertem Wasser gelöst.

[0102] Nachdem jede dieser Komponenten sich gleichmäßig aufgelöst hatte, wurden 5 g Ethanol zu dem erhaltenen Gemisch und unter einem Stickstoffstrom 0,2 ml einer 10 gew.-%igen wässrigen Ammoniumpersulfat-(APS-)Lösung und 20 µl N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TEMED) zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur (25°C) umsetzen gelassen. Die so erhaltene weiße, trübe viskose Lösung wurde unter Verwendung eines Verdampfers bis zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde ausreichend mit destilliertem Wasser (dreimal mit 100 ml destilliertem Wasser) gewaschen, anschließend wurden 50 ml Ethanol zugegeben, sodass sich der Rückstand auflöste, wonach die erhaltene Lösung unter Verwendung eines Verdampfers bis zur Trockne eingedampft wurde. Der erhaltene Rückstand wurde ausreichend mit destilliertem Wasser und danach erneut ausreichend mit destilliertem Wasser (dreimal mit 100 ml destilliertem Wasser) gewaschen und das sich in einem wasserhaltigen Zustand befindende erhaltene Produkt gefriergetrocknet, wodurch 2,5 g erfindungsgemäßes Beschichtungsmaterial (2) erhalten wurden.

[0103] Dieses Beschichtungsmaterial (2) war in destilliertem Wasser und Ethanol unlöslich, aber in wässrigem Ethanol löslich. Nachdem 0,2 g Beschichtungsmaterial (2) in 2,3 g wässrigem Ethanol (Wassergehalt 33 Gew.%) gelöst worden waren, war das Beschichtungsmaterial vollständig darin gelöst, sodass es sich in eine transparente viskose Lösung (Konzentration des Beschichtungsmaterials (2): 8 Gew.%) umgewandelt hatte.

[0104] Etwa 1,6 ml der Lösung (8 Gew.%) des Beschichtungsmaterials (2) wurden auf eine Polyurethanfolie (5 cm × 5 cm, Dicke 1 mm) als zu beschichtendes Material aufgebracht, anschließend wurde das Lösungsmittel verdampft. Die Masse der Beschichtung aus dem Beschichtungsmaterial (2) wurde aus der Gewichtszunahme der beschichteten Polyurethanfolie nach Vakuumtrocknung mit 125 mg (Beschichtungsdicke: etwa 50 µm) bestimmt. Der Wassergehalt der Beschichtung wurde aus der Gewichtszunahme des beschichteten Produkts nach 24 Stunden langem Eintauchen in destilliertes Wasser bei 37°C mit 42 Gew.% bestimmt. Als die Masse der Beschichtung erneut aus der Messung des Gewichts dieses Produkts nach Vakuumtrocknung bestimmt wurde, wurde festgestellt, dass der Messwert 125 mg geblieben war, wobei keine Veränderungen festgestellt wurden.

Beispiel 3

[0105] 2,0 g Diacetonacrylamid (DACAM, hergestellt von Kyowa Hakko K.K.), 0,19 g einer 75%igen wässrigen Lösung des Methylchlorid-quaternärisierten Produkts von N,N-Dimethylaminopropylacrylamid (DMAPAAQ) (aq.), hergestellt von Kojin K.K.) und 0,28 g Heparinnatrium (hergestellt von Wako Junyaku K.K.) wurden in 9 g destilliertem Wasser gelöst.

[0106] Nachdem jede dieser Komponenten sich gleichmäßig aufgelöst hatte, wurden 5 g Ethanol zu dem erhaltenen Gemisch und unter einem Stickstoffstrom 0,2 ml einer 10 gew.-%igen wässrigen Ammoniumpersulfat-(APS-)Lösung und 20 µl N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TEMED) zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur (25°C) umsetzen gelassen. Das so erhaltene weiße, trübe gelartige Produkt wurde unter Verwendung eines Verdampfers bis zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde ausreichend mit destilliertem Wasser (dreimal mit 100 ml destilliertem Wasser) gewaschen, anschließend wurden 50 ml Ethanol zugegeben, sodass sich der Rückstand auflöste, wonach die erhaltene Lösung unter Verwendung eines Verdampfers bis zur Trockne eingedampft wurde. Der erhaltene Rückstand wurde ausreichend mit destilliertem Wasser und danach erneut ausreichend mit destilliertem Wasser (dreimal mit 100 ml destilliertem Wasser) gewaschen und das sich in einem wasserhaltigen Zustand befindende erhaltene Produkt gefriergetrocknet, wodurch 2,3 g erfindungsgemäßes Beschichtungsmaterial (3) erhalten wurden.

[0107] Dieses Beschichtungsmaterial (3) war in destilliertem Wasser und Ethanol unlöslich, aber in wässrigem Ethanol löslich. Nachdem 0,2 g Beschichtungsmaterial (3) in 2,3 g wässrigem Ethanol (Wassergehalt 33 Gew.%) gelöst worden waren, war das Beschichtungsmaterial vollständig darin gelöst, so-

dass es sich in eine transparente viskose Lösung (Konzentration des Beschichtungsmaterials (3): 8 Gew.%) umgewandelt hatte.

[0108] Etwa 1,6 ml der Lösung (8 Gew.%) des Beschichtungsmaterials (3) wurden auf eine Polyurethanfolie (5 cm × 5 cm, Dicke 1 mm) aufgebracht, anschließend wurde das Lösungsmittel verdampft. Die Masse der Beschichtung aus dem Beschichtungsmaterial (3) wurde aus der Gewichtszunahme der beschichteten Polyurethanfolie nach Vakuumtrocknung mit 125 mg (Beschichtungsdicke: etwa 50 µm) bestimmt. Der Wassergehalt der Beschichtung wurde aus der Gewichtszunahme des beschichteten Produkts nach 24 Stunden langem Eintauchen in destilliertes Wasser bei 37°C mit 40 Gew.% bestimmt. Als die Masse der Beschichtung erneut aus der Messung des Gewichts dieses Produkts nach Vakuumtrocknung bestimmt wurde, wurde festgestellt, dass der Messwert 125 mg geblieben war, wobei keine Veränderungen festgestellt wurden.

Beispiel 4

[0109] 1,6 g Diacetonacrylamid (DACAM, hergestellt von Kyowa Hakko K.K.), 0,19 g einer 75%igen wässrigen Lösung des Methylchlorid-quaternärisierten Produkts von N,N-Dimethylaminopropylacrylamid (DMAPAAQ (aq.), hergestellt von Kojin K.K.) und 0,20 g Heparinnatrium (hergestellt von Wako Junyaku K.K.) wurden in 8,5 g destilliertem Wasser gelöst.

[0110] Nachdem jede dieser Komponenten sich gleichmäßig aufgelöst hatte, wurde eine Lösung, die durch Auflösen von 0,40 g Ethylacrylat (hergestellt von Wako Junyaku K.K.) in 5 g Ethanol erhalten worden war, zu dem erhaltenen Gemisch und unter einem Stickstoffstrom 0,2 ml einer 10 gew.-%igen wässrigen Ammoniumpersulfat-(APS-)Lösung und 20 µl N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TEMED) zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur (25°C) umsetzen gelassen. Das so erhaltene weiße, trübe gelartige Produkt wurde unter Verwendung eines Verdampfers bis zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde ausreichend mit destilliertem Wasser (dreimal mit 100 ml destilliertem Wasser) gewaschen, anschließend wurden 50 ml Ethanol zugegeben, so dass sich der Rückstand auflöste, wonach die erhaltene Lösung unter Verwendung eines Verdampfers bis zur Trockne eingedampft wurde. Der erhaltene Rückstand wurde ausreichend mit destilliertem Wasser und danach erneut ausreichend mit destilliertem Wasser (dreimal mit 100 ml destilliertem Wasser) gewaschen und das sich in einem wasserhaltigen Zustand befindende erhaltene Produkt gefriergetrocknet, wodurch 2,2 g erfindungsgemäßes Beschichtungsmaterial (4) erhalten wurden.

[0111] Dieses Beschichtungsmaterial (4) war in de-

stilliertem Wasser und Ethanol unlöslich, aber in wässrigem Ethanol löslich. Nachdem 0,2 g Beschichtungsmaterial (4) in 2,3 g wässrigem Ethanol (Wassergehalt 18 Gew.%) gelöst worden waren, war das Beschichtungsmaterial vollständig darin gelöst, so dass es sich in eine transparente viskose Lösung (Konzentration des Beschichtungsmaterials (4): 8 Gew.%) umgewandelt hatte.

[0112] Etwa 1,6 ml der Lösung (8 Gew.%) des Beschichtungsmaterials (4) wurden auf eine Polyurethanfolie (5 cm × 5 cm, Dicke 1 mm) aufgebracht, anschließend wurde das Lösungsmittel verdampft. Die Masse der Beschichtung aus dem Beschichtungsmaterial (4) wurde aus der Gewichtszunahme der beschichteten Polyurethanfolie nach Vakuumtrocknung mit 125 mg (Beschichtungsdicke: etwa 50 µm) bestimmt. Der Wassergehalt der Beschichtung wurde aus der Gewichtszunahme des beschichteten Produkts nach 24 Stunden langem Eintauchen in destilliertes Wasser bei 37°C mit 37 Gew.% bestimmt. Als die Masse der Beschichtung erneut aus der Messung des Gewichts dieses Produkts nach Vakuumtrocknung bestimmt wurde, wurde festgestellt, dass der Messwert 125 mg geblieben war, wobei keine Veränderungen festgestellt wurden.

[0113] Nachdem diese Polyurethanfolie, die mit dem Beschichtungsmaterial (4) beschichtet worden war, in eine 0,006%ige wässrige Toluidinblau-Lösung eine Stunde lang eingetaucht und anschließend mit Wasser gewaschen worden war, hatte sich die Polyurethanfolie, die mit dem Beschichtungsmaterial (4) beschichtet war, purpur gefärbt. Das heißt, es war nachgewiesen worden, dass die freie anionische Gruppe des Heparins (Sulfonsäuregruppe) in Bezug auf die kationische Gruppe (quaternäres Amin) im Überschuss vorlag.

Beispiel 5

(Prüfung der gerinnungshemmenden Eigenschaften)

[0114] Die Lösung des Beschichtungsmaterials (4) (Konzentration des Beschichtungsmaterials (4): 8 Gew.%) in wässrigem Ethanol (Wassergehalt 18 Gew.%), die in Beispiel 4 erhalten worden war, wurde durch einen Vinylchloridschlauch (Innendurchmesser 3 mm, Außendurchmesser 6 mm) mit einem Durchfluss von 2 ml/Minute unter Verwendung einer Peristaltikpumpe (Umwälzpumpe) strömen gelassen. Danach wurde Stickstoff durch den Schlauch mit einem Durchfluss von 10 ml/Minute strömen gelassen, um zu belüften und zu trocknen, wodurch die Innenfläche des Schlauchs mit dem Beschichtungsmaterial beschichtet wurde.

[0115] Der erhaltene Schlauch wurde ausreichend mit destilliertem Wasser gewaschen, anschließend wurde er auf eine Länge von 80 cm zugeschnitten.

Unter Verwendung des erhaltenen Schlauchs wurde ein ausgewachsener Hund der Rasse Beagle derart operiert, dass ein Bypass zwischen der Arteria femoralis und der Vena femoralis gebildet wurde (A-V-Shunt-Methode). Bei Verwendung des in diesem Beispiel erhaltenen beschichteten Schlauchs wurde mindestens drei Stunden nach Versuchsbeginn keine Thrombusbildung in ihm festgestellt. Im Gegensatz dazu fand, wenn der Versuch unter Verwendung eines unbeschichteten Vinylchloridschlauchs wiederholt wurde, eine Blutgerinnung und Thrombusbildung im Schlauch etwa eine Stunde nach Versuchsbeginn statt.

Beispiel 6

[0116] 1,6 g Diacetonacrylamid (DACAM, hergestellt von Kyowa Hakko K.K.), 0,07 g Natriumacrylat (hergestellt von Wako Junyaku K.K.) und 0,20 g Polymyxin-B-Sulfat (hergestellt von Wako Junyaku K.K.) wurden in 8,5 g destilliertem Wasser gelöst.

[0117] Nachdem jede dieser Komponenten sich gleichmäßig aufgelöst hatte, wurde eine Lösung, die durch Auflösen von 0,40 g Ethylacrylat (hergestellt von Wako Junyaku K.K.) in 5 g Ethanol erhalten worden war, zu dem erhaltenen Gemisch und unter einem Stickstoffstrom 0,2 ml einer 10 gew.-%igen wässrigen Ammoniumpersulfat-(APS-)Lösung und 20 µl N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TEMED) zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur (25°C) umsetzen gelassen. Das so erhaltene weiße, trübe gelartige Produkt wurde unter Verwendung eines Verdampfers bis zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde ausreichend mit destilliertem Wasser (dreimal mit 100 ml destilliertem Wasser) gewaschen, anschließend wurden 50 ml Ethanol zugegeben, so dass sich der Rückstand auflöste, wonach die erhaltene Lösung unter Verwendung eines Verdampfers bis zur Trockne eingedampft wurde. Der erhaltene Rückstand wurde ausreichend mit destilliertem Wasser und danach erneut ausreichend mit destilliertem Wasser (dreimal mit 100 ml destilliertem Wasser) gewaschen und das sich in einem wasserhaltigen Zustand befindende erhaltene Produkt gefriergetrocknet, wodurch 2,2 g erfindungsgemäßes Beschichtungsmaterial (5) erhalten wurden.

[0118] Dieses Beschichtungsmaterial (5) war in destilliertem Wasser und Ethanol unlöslich, aber in wässrigem Ethanol löslich. Nachdem 0,2 g Beschichtungsmaterial (5) in 2,3 g wässrigem Ethanol (Wassergehalt 18 Gew.%) gelöst worden waren, war das Beschichtungsmaterial vollständig darin gelöst, so dass es sich in eine transparente viskose Lösung (Konzentration des Beschichtungsmaterials (5): 8 Gew.%) umgewandelt hatte.

[0119] Etwa 1,6 ml der Lösung (8 Gew.%) des Be-

schichtungsmaterials (5) wurden auf eine Polyurethanfolie (5 cm × 5 cm, Dicke 1 mm) aufgebracht, anschließend wurde das Lösungsmittel verdampft. Die Masse der Beschichtung aus dem Beschichtungsmaterial (5) wurde aus der Gewichtszunahme der beschichteten Polyurethanfolie nach Vakuumtrocknung mit 125 mg (Beschichtungsdicke: etwa 50 µm) bestimmt. Der Wassergehalt der Beschichtung wurde aus der Gewichtszunahme des beschichteten Produkts nach 24 Stunden langem Eintauchen in destilliertes Wasser bei 37°C mit 37 Gew.% bestimmt. Als die Masse der Beschichtung erneut aus der Messung des Gewichts dieses Produkts nach Vakuumtrocknung bestimmt wurde, wurde festgestellt, dass der Messwert 125 mg geblieben war, wobei keine Veränderungen festgestellt wurden.

Beispiel 7

(Prüfung der bakteriziden Eigenschaften)

[0120] Die mit dem Beschichtungsmaterial (5) beschichtete Polyurethanfolie, die in Beispiel 6 erhalten worden war, wurde zu einer Scheibe mit einem Durchmesser von 1 cm zugeschnitten, deren beschichtete Oberfläche derart auf ein Kulturmedium aus einer flachen DHL-Agar-Platte (Difco Plate Agar), die mit E. coli (E. coli, ATCC 25922) beimpft worden war, unter Verwendung einer sterilisierten Pinzette gepresst wurde, dass sich die Scheibe auf dem Kulturmedium befand.

[0121] In diesem Zustand wurde dieses Kulturmedium über Nacht (etwa 24 Stunden lang) bei 32 bis 35°C kultiviert, wonach ein Bereich, welcher der Wachstumshemmung der Bakterie (mit einer Breite von etwa 2 mm) entsprach, am Umfang der Scheibe, welche die Polyurethanfolie umfasste, beobachtet wurde, wodurch die bakterizide Wirkung dieses Beschichtungsmaterials nachgewiesen wurde.

Beispiel 8

[0122] 1,7 g Diacetonacrylamid (DACAM, hergestellt von Kyowa Hakko K.K.), 0,26 g Natriumstyrolsulfonat (hergestellt von Wako Junyaku K.K.) und 0,05 g Dibekacinsulfat (Dibekacin, hergestellt von Meiji Seika K.K.) als halbsynthetisches Kanamycin-Antibiotikum wurden in 1,3 g destilliertem Wasser gelöst.

[0123] Nachdem sich jede dieser Komponenten gleichmäßig aufgelöst hatte, wurde eine Lösung, die durch Auflösung von 0,6 g Ethylacrylat (hergestellt von Wako Junyaku K.K.) in 1,0 g Dimethylformamid (hergestellt von Wako Junyaku K.K.) erhalten worden war, zu dem erhaltenen Gemisch zugegeben, und unter einem Stickstoffstrom wurden 0,2 ml einer 10 gew.-%igen wässrigen Ammoniumpersulfat-(APS-)Lösung und 20 µl N,N,N',N'-Tetramethyle-

thylendiamin (TEMED) zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur (25°C) umsetzen gelassen. 10 g Dimethylformamid wurden zu dem so erhaltenen Reaktionsgemisch zugegeben, das sich vollständig darin löste, wodurch eine Beschichtungslösung hergestellt wurde.

[0124] Die Beschichtungslösung wurde bei Raumtemperatur (25°C) auf einen Polyethylenfilm gegossen und 24 Stunden lang bei Raumtemperatur getrocknet, wonach die erhaltene Beschichtung von dem Polyethylenfilm abgezogen wurde, um einen Zusammensetzungsfilm (Abmessungen 5 cm × 5 cm, Dicke etwa 70 µm) herzustellen.

[0125] Das erhaltene Produkt wurde in eine große Menge (etwa 2 Liter) einer physiologischen Kochsalzlösung eine Nacht und einen Tag lang bei Raumtemperatur eingetaucht, um das nicht umgesetzte Monomer und nicht umgesetztes Dibekacinsulfat zu entfernen, wonach das Produkt unter Vakuum getrocknet wurde, um einen Zusammensetzungsfilm, an welchem das Dibekacinsulfat gebunden war, herzustellen. Der Zusammensetzungsfilm war in destilliertem Wasser und Ethanol unlöslich, aber in wässrigem Ethanol löslich.

Beispiel 9

(Prüfung der bakteriziden Eigenschaften)

[0126] Der in Beispiel 8 erhaltene beschichtete Film wurde zu einem Quadrat mit einer Seitenlänge von etwa 0,5 cm zugeschnitten und in eine große Menge (etwa 1 000 ml) physiologische Kochsalzlösung bei Raumtemperatur einen jeweiligen Zeitraum lang (30 Minuten, 3 Stunden, 8 Stunden, einen Tag, drei Tage, eine Woche, zwei Wochen bzw. 26 Tage) getaucht. Danach wurde diese beschichtete Oberfläche des Films derart auf ein Kulturmedium aus einer flachen DHL-Agar-Platte (Difco Plate Agar), die mit *Bacillus subtilis* beimpft worden war, unter Verwendung einer sterilisierten Pinzette gepresst, dass der Film auf dem Kulturmedium angeordnet wurde.

[0127] In diesem Zustand wurde das Kulturmedium über Nacht (etwa 24 Stunden lang) bei 32 bis 35°C kultiviert und die Breite eines Bereichs, der der Wachstumshemmung der Bakterie entsprach und sich am Umfang des Films gebildet hatte, gemessen, wodurch der Einfluss des Eintauchens des Films in eine große Menge physiologische Kochsalzlösung über den jeweiligen Zeitraum lang auf die bakterizide Wirkung des Films gemessen wurde.

[0128] Im Ergebnis zeigte der Film nach 26 Tage langem Eintauchen eine Breite des Wachstumshemmungsbereichs, die etwa 86 % des Films ohne Eintauchen betrug (Kontrolle, Wachstumshemmungsbe-

reich = etwa 25 mm). Das heißt, es wurde nachgewiesen, dass die bakteriziden Eigenschaften dieses Films einen längeren Zeitraum lang erhalten blieben, selbst in einer großen Menge physiologischer Kochsalzlösung (d.h. in einer Umgebung, die ähnlich derjenigen im Körper eines Tieres wie eines Menschen ist).

Industrielle Anwendbarkeit

[0129] Wie zuvor beschrieben, wird erfindungsgemäß ein Ionenkomplex bereitgestellt, der ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und in Wasser und in einem organischen Lösungsmittel unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

[0130] Erfindungsgemäß wird weiterhin ein beschichtetes Erzeugnis bereitgestellt, das ein zu beschichtendes Material mit einer Beschichtung umfasst, die mindestens einen Teil der Oberfläche des zu beschichtenden Materials bedeckt, wobei die Beschichtung einen Ionenkomplex umfasst, der ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und in Wasser und in einem organischen Lösungsmittel unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

[0131] Erfindungsgemäß wird auch ein Beschichtungsverfahren bereitgestellt, welches das Ausbilden einer Schicht aus einer Lösung, die ein wässriges organisches Lösungsmittel und einen darin gelösten Ionenkomplex umfasst, auf einem zu beschichtenden Material und Verdampfen des wässrigen organischen Lösungsmittels umfasst, um auf dem zu beschichtenden Material eine den Ionenkomplex umfassende Beschichtung auszubilden, wobei der Ionenkomplex ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und in Wasser und in einem organischen Lösungsmittel unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

[0132] Erfindungsgemäß wird ferner ein Beschichtungsverfahren bereitgestellt, welches das Aufbringen eines Beschichtungsmaterials in Form eines Pulvers, das einen Ionenkomplex umfasst, auf das zu beschichtende Material, Aufquellen des Ionenkomplexes mit einem wässrigen organischen Lösungsmittel und Verdampfen des wässrigen organischen Lösungsmittels, um auf dem zu beschichtenden Material eine den Ionenkomplex umfassende Beschichtung auszubilden, umfasst, wobei der Ionenkomplex ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und in Wasser und in einem organischen Lösungsmittel unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

[0133] Dieser erfindungsgemäße Ionenkomplex, der ein wasserlösliches Polyion (A) und ein wasserunlösliches Polyion (P) umfasst, ist in einem wässri-

gen organischen Lösungsmittel löslich. Dementsprechend lassen sich mit einem solchen Ionenkomplex leicht verschiedene Grundmaterialien bzw. Substrate (beispielsweise durch Lösungsmittelgießen) beschichten und auf die Oberfläche eines großen Spektrums von Grundmaterialien bzw. Substraten, die verschiedene Materialien umfassen (wie medizinische Geräte), aufbringen.

[0134] Darüber hinaus werden die Probleme von herkömmlichem Beschichtungsmaterial (beispielsweise heparinisiertes Material) durch Verwendung des erfindungsgemäßen Ionenkomplexes gelöst. Anders ausgedrückt, können ein wasserlösliches Polyion (A) wie ein Polyanion (beispielsweise Heparin) mit gerinnungshemmenden Eigenschaften und ein Polykation (beispielsweise Polymyxin B) mit bakteriziden Eigenschaften in der Oberflächenschicht verschiedener Grundmaterialien bzw. Substrate (wie medizinische Instrumente) stabil elektrostatisch fixiert werden.

[0135] Zusätzlich ist es möglich, wenn die beschichtete Oberfläche mit einer Körperflüssigkeit wie Blut in Berührung kommt, dass das wasserlösliche Polyion (A) (wie ein Polyanion mit gerinnungshemmenden Eigenschaften und ein Polykation mit bakteriziden Eigenschaften) langsam in die Körperflüssigkeit freigesetzt wird, wobei die Auflösung der Komponente der Beschichtung, die nicht das wasserlösliche Polyion (A) ist, wirksam verhindert wird.

[0136] In dem erfindungsgemäßen Ionenkomplex bildet das wasserlösliche Polyion (A) einen (Poly-)Ionenkomplex mit dem wasserunlöslichen Polyion (P), weshalb die Auflösung des wasserlöslichen Polyions relativ unterdrückt werden kann, wodurch die Funktion des Komplexes (beispielsweise biologische Wirkung) über einen längeren Zeitraum stabil erhalten bleiben kann.

[0137] Ferner wird in dem erfindungsgemäßen Ionenkomplex ein Ionenkomplex aus dem wasserlöslichen Polyion (A) und dem wasserunlöslichen Polyion (P) im Voraus gebildet, weshalb es möglich ist, den Anteil des funktionellen Materials am Ionenkomplex (Polyion (A) und/oder Polyion (P), beispielsweise biologischer Wirkung) genau und gewollt zu steuern.

[0138] Darüber hinaus lässt sich entsprechend dem erfindungsgemäßen Beschichtungsverfahren die Oberfläche verschiedener Grundmaterialien bzw. Substrate leicht mit dem zuvor beschriebenen Ionenkomplex beschichten.

Patentansprüche

1. Ionenkomplex, der ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und in Wasser und einem organischen Lösungsmittel

unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

2. Ionenkomplex nach Anspruch 1, wobei mindestens ein Polyion der Polyionen (P) und (A) eines mit biologischer Wirkung ist.

3. Ionenkomplex nach Anspruch 1, wobei eines der Polyionen (P) und (A) ein Polykation und das andere ein Polyanion ist.

4. Ionenkomplex nach Anspruch 1, der ein solcher ist, der durch Copolymerisation eines polymerisierbaren Monomers (B) mit einer elektrischen Ladung, deren Vorzeichen entgegengesetzt dem des Polyions (A) ist, mit einem Monomer (C), was das wasserunlösliche Polymer (P) ergibt, in Co-Gegenwart des in einem wässrigen organischen Lösungsmittel gelösten wasserlöslichen Polyions (A) erhalten worden ist.

5. Beschichtetes Erzeugnis, das ein zu beschichtendes Material und eine Beschichtung umfasst, die wenigstens einen Teil der Oberfläche des zu beschichtenden Materials bedeckt und einen Ionenkomplex umfasst, der ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und in Wasser und einem organischen Lösungsmittel unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

6. Beschichtungsverfahren, welches das Ausbilden einer Schicht aus einer Lösung, die ein wässriges organisches Lösungsmittel und einen darin gelösten Ionenkomplex umfasst, auf einem zu beschichtenden Material und Verdampfen des wässrigen organischen Lösungsmittels, um auf dem zu beschichtenden Material eine den Ionenkomplex umfassende Beschichtung auszubilden, umfasst, wobei der Ionenkomplex ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und in Wasser und einem organischen Lösungsmittel unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

7. Beschichtungsverfahren, welches das Aufbringen eines Beschichtungsmaterials in Form eines einen Ionenkomplex umfassenden Pulvers auf ein zu beschichtendes Material, Aufquellen des Ionenkomplexes mit einem wässrigen organischen Lösungsmittel und Verdampfen des wässrigen organischen Lösungsmittels, um auf dem zu beschichtenden Material eine Beschichtung auszubilden, umfasst, wobei der Ionenkomplex ein wasserunlösliches Polyion (P) und ein wasserlösliches Polyion (A) umfasst und in Wasser und einem organischen Lösungsmittel unlöslich, aber in einem wässrigen organischen Lösungsmittel löslich ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen