(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4395562号
(P4395562)
(45)発行日　平成22年1月13日(2010.1.13)　(24)登録日　平成21年10月30日(2009.10.30)

(51)Int.Cl.　F I
A61L 33/10 (2006.01)　A61L 33/00 A

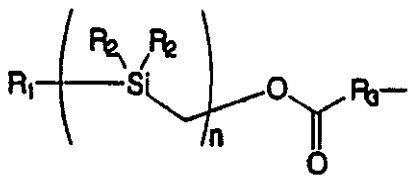
請求項の数 28　(全 17 頁)

(21)出願番号	特願2000-592327 (P2000-592327)	(73)特許権者	501289751
(86)(22)出願日	平成11年1月8日 (1999.1.8)		タイコ　ヘルスケア　グループ　リミテッド　パートナーシップ
(65)公表番号	特表2002-534177 (P2002-534177A)		アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２０４８　マンスフィールド　ハンプシャー　ストリート　１５
(43)公表日	平成14年10月15日 (2002.10.15)	(74)代理人	100059959
(86)国際出願番号	PCT/US1999/000450		弁理士　中村　稔
(87)国際公開番号	WO2000/040619	(74)代理人	100067013
(87)国際公開日	平成12年7月13日 (2000.7.13)		弁理士　大塚　文昭
審査請求日	平成17年11月4日 (2005.11.4)	(74)代理人	100082005
			弁理士　熊倉　禎男
		(74)代理人	100065189
			弁理士　宍戸　嘉一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】非凝血性コーティング組成物及びその使用法

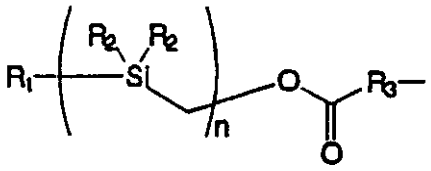
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
血液と接触する表面のための非凝血性コーティング組成物であり、該組成物が共有結合によりヘパリンナトリウムに直接結合された1～30個の式Iの疎水性シリル部分の共有結合型複合体を含む、組成物：
【化１】



I

(式中、R_1はC_{1-8}アルキル又はC_{6-32}アリール基であり、
R_2は各々独立してC_{1-8}アルキル及びC_{6-32}アリールからなる群より選択され、
R_3はN又はOであり、
かつnは1～10の数である)。
【請求項２】
前記疎水性シリル部分が、該表面に疎水結合性相互作用を介して結合している、請求項

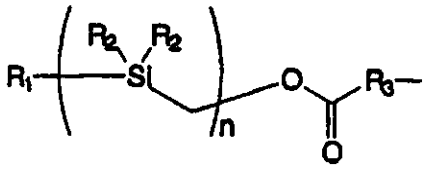
１記載の組成物。
【請求項３】
前記複合体が、1個のヘパリン分子に共有結合した2～25個の疎水性シリル部分を含む、請求項１記載の組成物。
【請求項４】
前述の式Iの疎水性シリル部分においてR_1がベンジルである、請求項１記載の組成物。
【請求項５】
前述の式Iの疎水性シリル部分において各R_2がアルキルである、請求項１記載の組成物。
【請求項６】
前述の式Iの疎水性シリル部分においてnが2又は3である、請求項１記載の組成物。
【請求項７】
前記複合体が、[ベンジル-ビス(ジメチルシリルメチル)]-(N-ヘパリニル)-カルバメートである、請求項１記載の組成物。
【請求項８】
前記複合体が、[ベンジル-トリス(ジメチルシリルメチル)]- (N-ヘパリニル)-カルバメートである、請求項１記載の組成物。
【請求項９】
血液と接触するための表面を備える非凝血性医療用具であり、該表面が共有結合によりヘパリンに直接結合された1～30個の式Iの疎水性シリル部分の共有結合型複合体を含む非凝血性コーティング組成物でコーティングされているような、用具：
【化２】



I

(式中、R_1はC_{1-8}アルキル又はC_{6-32}アリール基であり、
R_2は各々独立してC_{1-8}アルキル及びC_{6-32}アリールからなる群より選択され、
R_3はN又はOであり、
かつnは1～10の数である)。
【請求項１０】
前記疎水性シリル部分が、疎水結合性相互作用により該表面に結合している、請求項９記載の用具。
【請求項１１】
前記複合体が、1個のヘパリン分子に共有結合した2～25個の疎水性シリル部分を含む、請求項９記載の用具。
【請求項１２】
前述の式Iの疎水性シリル部分においてR_1がベンジルである、請求項９記載の用具。
【請求項１３】
前述の式Iの疎水性シリル部分において各R_2がアルキルである、請求項９記載の用具。
【請求項１４】
前述の式Iの疎水性シリル部分においてnが2又は3である、請求項９記載の用具。
【請求項１５】
前記複合体が、[ベンジル-ビス(ジメチルシリルメチル)]-(N-ヘパリニル)-カルバメートである、請求項９記載の用具。
【請求項１６】
前記複合体が、[ベンジル-トリス(ジメチルシリルメチル)]- (N-ヘパリニル)-カルバメ

ートである、請求項９記載の用具。
【請求項１７】
前記用具が、酸素供給器、酸素供給器回路、人工心肺、血液ガス交換器、血液フィルター、人工血管、人工弁、プロテーゼ、ステント、カテーテル、熱交換器、及び皮下注射針からなる群より選択される、請求項９記載の用具。
【請求項１８】
医療用具の血液と接触する表面を非凝血性とする方法であり、該方法が、共有結合によりヘパリンに直接結合された1～30個の式Iの疎水性シリル部分の共有結合型複合体を含有する非凝血性のコーティング組成物と該表面を接触する工程を含む、方法：
【化３】



I

(式中、R_1はC_{1-8}アルキル又はC_{6-32}アリール基であり、
R_2は各々独立してC_{1-8}アルキル及びC_{6-32}アリールからなる群より選択され、
R_3はN又はOであり、
かつnは1～10の数である)。
【請求項１９】
前記疎水性シリル部分が、疎水結合性相互作用を介して該表面に結合している、請求項18記載の方法。
【請求項２０】
前記複合体が、ヘパリン分子に共有結合した2～25個の疎水性シリル部分を含む、請求項18記載の方法。
【請求項２１】
前述の式Iの疎水性シリル部分においてR_1がベンジルである、請求項18記載の方法。
【請求項２２】
前述の式Iの疎水性シリル部分において各R_2がアルキルである、請求項18記載の方法。
【請求項２３】
前述の式Iの疎水性シリル部分においてnが2又は3である、請求項18記載の方法。
【請求項２４】
前記複合体が、[ベンジル-ビス(ジメチルシリルメチル)]-(N-ヘパリニル)-カルバメートである、請求項18記載の方法。
【請求項２５】
前記複合体が、[ベンジル-トリス(ジメチルシリルメチル)]- (N-ヘパリニル)-カルバメートである、請求項18記載の方法。
【請求項２６】
更に、該複合体を溶剤中に可溶化する工程、その後の該表面をコーティングする工程を含む、請求項18記載の方法。
【請求項２７】
前記表面のコーティング工程が、該複合体を含有する該コーティング組成物中に該表面が浸漬されることを含む、請求項18記載の方法。
【請求項２８】
前記表面のコーティング工程が、該複合体を含有する該コーティング組成物を該表面上にポンプ送出することを含む、請求項18記載の方法。
【発明の詳細な説明】
（発明の背景）

近年、合成及び天然のポリマーに由来する使い捨て医療用具の使用が増えてきている。これらの用具は、モニタリング用チューブ、人工臓器、カテーテル、血液フィルター、酸素供給器、挿管セット、及び手術又は他の医療処置手技の際に血液と直接接触するその他の用具を含む。最近、ある合成プラスチック類が、それらの望ましい特性のために、常用されるようになってきた。これらのプラスチック材は、用具の製造を容易にし、かつ人工補装具技術におけるある種の用途にとって好ましい材料であることが多い。

【０００１】

あらゆる医療用等級のプラスチックに共通の一般的特性のひとつは、プラスチックが血液と直接接触するとその表面に血栓を形成する可能性があることである。血栓又は凝塊の形成は、多くの重篤な合併症の可能性を生じる。これらは、血流障害、肺塞栓、脳血栓又は心筋梗塞を含む。慣習として臨床医は、ヘパリン、クマジン又はその他の薬剤のような抗凝固薬を投与することにより、血栓のリスクを低下している。しかしこれらの抗凝固薬の投与は一部症例においては望ましくないものであり、その理由は、これらの抗凝固薬は出血性合併症を生じることがあり、かつこれらの抗凝固作用は容易に逆行されず、胃腸管出血のような出血性合併症を生じるためである。

【０００２】

ヘパリンは、周知の全身性抗凝固薬である。様々な分子量の硫酸化されたアミノグリカン多糖が、インヒビターアンチトロンビンIIIと結合し、トロンビンおよびXa因子のような血清プロテアーゼの不活性化率を上昇することが分かっている。その結果、ヘパリンが存在すると、血液は、血栓を形成する可能性が低くなり、これにより重篤な生命を脅かすような続発症が避けられる。ヘパリン及びその抗凝固作用の臨床生化学的検証は、D. Laneら編集の著書「ヘパリン：化学的及び生物学的特性、臨床適用」、CRC Press社、ボカラトン、フロリダ州、1989年に見ることができる。

【０００３】

一部の研究者らは、ヘパリンナトリウムの直接の全身投与に起因した副作用のために、血液と直接接触することが意図された医療用具の表面上をヘパリンコーティングする手段を開発しようとしている。ヘパリンコーティングの一例は、V. Gottの論文、Science、142:1297(1993)に提唱されている。Gottは、多価アニオンヘパリンに複合したカチオン界面活性剤塩化ベンザルコニウムに関連しているグラファイトプラスチック表面用のコーティングを提唱している。このカチオン性界面活性剤とヘパリンのイオン複合体は、界面活性剤分子の疎水性の性質及びグラファイト表面とのその引力により、プラスチック表面に接着する。

【０００４】

別の表面のヘパリンコーティングの方法で、ヘパリン分子と架橋するためのジアルデヒドによるヘパリンコーティングした表面の処理に関連しているものが、米国特許第3,810,781号及び第4,118,485号に開示されている。米国特許第4,265,927号は、帯電した表面のヘパリン及びカチオン性界面活性剤の複合化合物のコロイド水溶液との接触による、帯電した表面のヘパリン処理を開示している。ジアルデヒドの使用は、より安定したヘパリンコーティングを提供するとされている。しかし、ヘパリン中に生じる架橋は、ヘパリンの抗凝血活性の低下を招く。架橋したヘパリンコーティングにおいて認められる抗凝血活性の低下は、ヘパリンの化学修飾を試みる際の共通の結果である。

【０００５】

ヘパリンナトリウム又はヘパリン誘導体のイオン複合体の形成を基にした多くのヘパリンコーティングが、市販されている。このようなコーティングの例は、Polyscience社のBENZALKONIUM HEPARIN（登録商標）、Polyscience社のTDMAC（登録商標）ヘパリン、及びBaxter Biocompatible Technology社のDUROFLOW II（登録商標）がある。これらのコーティングは、血漿のイオン性の性質のためにヘパリンの浸出を被る。より詳細には、カチオン界面活性剤は、血液中に存在する他の対イオン、例えばナトリウム、カリウムなどと交換するので、ヘパリンが表面から喪失される。

【０００６】

複合体のカチオン部分としてアルキルアンモニウム塩を用いる別のヘパリンコーティングが開発されている。例えば米国特許第4,046,725号は、血液と接触する製品の製造におけるポリウレタンコポリマーの使用を開示している。このコポリマーは、ヘパリンコーティングが結合する4級アンモニウム基を含んでいる。米国特許第5,391,580号は、血液の酸素供給において使用するためのポリ(スルホン-α-オレフィン)複合製品を開示している。この製品は、ポリプロピレン管、及びポリプロピレン管に直接接着されたポリスルホン透過選択性均質層を備えている。ヘパリンは、ポリスルホン透過選択性層に共有結合している。

【０００７】

当該技術分野において、医療用具の血液に接触する表面に塗布することができるヘパリンコーティング組成物が依然必要とされている。更に当該技術分野において、その抗凝血作用を長い期間失わないようなヘパリンコーティング組成物の必要性がある。当該技術分野において、費用対効果が高く及び市販に適した方法で作製することができ、かつ市販に適した方法で医療用具の血液に接触する表面に塗布することができるようなヘパリンコーティング組成物の必要性がある。

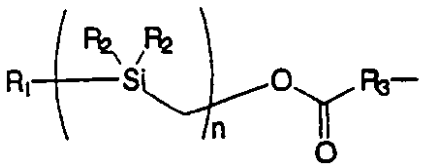
【０００８】

（発明の概要）

本発明は、新規抗凝血コーティング組成物に関する。本発明の組成物において、疎水性部分は、ヘパリン分子に共有結合し、共有結合型複合体を形成している。第一の態様において、本発明は、血液と接触する表面のための抗凝血コーティング組成物を提供する。このコーティングは、共有結合によりヘパリン分子に直接結合された、1～30個の式Iの疎水性シリル部分の共有結合型複合体を含む：

【０００９】

【化４】



I

【００１０】

(式中、R_1はC_{1-8}アルキル又はC_{6-32}アリール基であり、R_2は各々独立してC_{1-8}アルキル及びC_{6-32}アリールからなる群より選択され、R_3はN又はOであり、かつnは1～10の数である)。

【００１１】

第二の態様において、本発明は、血液と接触する表面を含む、非凝血性医療用具を提供する。その血液と接触する表面上が、抗凝血性組成物でコートされている。この抗凝血性コーティング組成物は、共有結合によりヘパリン分子に直接結合された、1～30個の式Iの疎水性シリル部分の共有結合型複合体を含有している。

【００１２】

第三の態様において、本発明は、医療用具の血液と接触する表面を非凝血性とする方法を提供する。この方法は、表面を抗凝血性コーティング組成物でコーティングすることを含む。この組成物は、共有結合によりヘパリン分子に直接結合された、1～30個の式Iの疎水性シリル部分の共有結合型複合体を含有している。

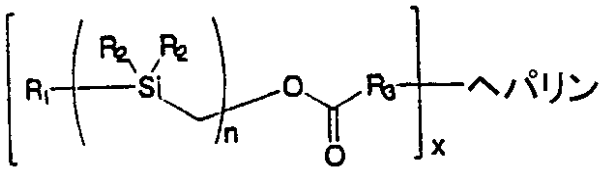
【００１３】

第四の態様において、本発明は、下記式IIの共有結合型複合体を提供する：

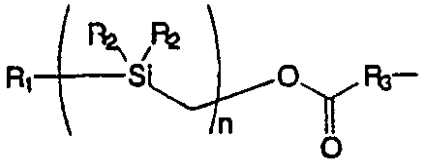
【００１４】

【化５】

II



【００１５】
(式中、R_1はC_{1-8}アルキル又はC_{6-32}アリール基であり、R_2は各々独立してC_{1-8}アルキル及びC_{6-32}アリールからなる群より選択され、R_3はN又はOであり、nは1～10の数であり、かつxは1～30の数である)。
これら及びその他の本発明の態様は、下記の本発明の好ましい実施態様の説明及び実施例において更に説明されている。
【００１６】
（好ましい実施態様の説明）
特に指定しない限りは、本願明細書において使用された全ての技術用語及び科学用語は、当該技術分野におけるそれらの通常の意味を有する。本願明細書において使用される下記の用語は、それらに与えられた意味を有する。
【００１７】
「アルキル」は、直鎖、分枝鎖又は環式の飽和又は不飽和のC_{1-8}炭化水素であり、例えばメチル、エチル、エテニル、プロピル、プロペニル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、オクチルなどを意味する。
【００１８】
「アリール」は、アルキル、ハロゲン又は他のアリール基で1～5個置換され得る不飽和のC_{6-32}炭化水素環を意味する。アリールは、二環式アリール基も含む。アリール基の具体的例は、フェニル、ベンジル、ジメチルフェニル、トリル、メチルベンジル、ジメチルメンジル、トリメチルフェニル、エチルフェニル、エチルベンジルなどを含むが、これらに限定されるものではない。
本発明のヘパリンコーティング組成物は、ヘパリンと1個以上の疎水性シリル部分の共有結合型複合体を含む。ヘパリンは、D-グルコサミン及びL-イズロン酸又はD-グルクロン酸のいずれかの反復単位で構成された様々に硫酸化された多糖鎖の混合物である。
【００１９】
ヘパリンのいずれか適当な形を、本反応において使用することができる。いくつかのヘパリン塩及びヘパリン誘導体が当該技術分野において公知である。例えば、ヘパリンの一般的塩は、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ヘパリンマグネシウム、及びヘパリンカリウムを含む。ヘパリン誘導体は、ヘパリンアンモニウム、ヘパリンベンザルコニウムなどを含むが、これらに限定されるものではない。ヘパリンナトリウムが、本発明の共有結合型複合体の調製のための好ましいヘパリン形のひとつである。簡略化のために、用語「ヘパリン分子」は、ヘパリンのあらゆる塩及び誘導体を含むヘパリンのいずれか公知の形を意味する。
【００２０】
シリル部分は、一般式Iで表される：
【００２１】
【化６】



I

【００２２】

(式中、R_1はC_{1-8}アルキル又はC_{6-32}アリール基であり、R_2は各々独立してC_{1-8}アルキル及びC_{6-32}アリールからなる群より選択され、R_3はN又はOであり、かつnは1～10の数である)。当業者には明らかであるように、R_3はヘパリン分子上のN又はO原子であり、かつR_3で占有されていない結合は、シリル部分のヘパリン分子への結合を意味している。従って疎水性シリル部分は、アルコールのO原子(すなわちヒドロキシル)又はアミンのN原子のいずれかでのヘパリン分子への結合が可能である。

【００２３】

ヘパリンは、疎水性シリル部分のヘパリン分子への結合部位であることができるようなアミン及びヒドロキシル官能基を含む多くの反復ユニットを含む。従って、本発明のある実施態様は、1個よりも多い疎水性シリル部分の1個のヘパリン分子への結合を考察している。式Iの30個と同じくらいの疎水性シリル部分又はそれ以上、並びに1個と同じくらい少ない疎水性シリル部分が、単独のヘパリン分子へ結合し、本発明のヘパリンコーティング組成物において使用される共有結合型複合体を達成する。本発明のある実施態様において、2～25個の疎水性シリル部分が、1個のヘパリン分子に結合している。ある実施態様において、5～20個の疎水性シリル部分が、1個のヘパリン分子に結合している。ある実施態様において、7～15個の疎水性シリル部分が、1個のヘパリン分子に結合している。ある好ましい実施態様において、7又は8個の疎水性シリル部分が、単独のヘパリン分子に結合している。別の好ましい実施態様において、12個の疎水性シリル部分が、単独のヘパリン分子に結合している。

【００２４】

1個よりも多い疎水性シリル部分が1個のヘパリン分子に結合されているようなこれらの実施態様において、疎水性シリル部分は、ヘパリンのアミンにより(例えば、式中R_3がN)、又はヘパリンのヒドロキシル基により(例えば、式中R_3はO)のいずれかにより結合される。別の表現をすると、これらの疎水性シリル部分の一部は、ヘパリンのアミン基での結合を介してヘパリン分子に結合する一方で、他の疎水性シリル部分はヘパリンのヒドロキシル基での結合を介してヘパリン分子に結合することができる。これらの疎水性シリル部分の全てが、ひとつもしくはその他のアミン(例えば、全ての疎水性シリル部分中のR_3はNである)又はアルコール(例えば、全ての疎水性シリル部分のR_3はOである)を介してヘパリンに一貫して結合されることも可能である。

【００２５】

前述の分子の疎水性シリル部分の結合に影響を及ぼすような疎水性シリル部分とヘパリン分子の間の結合は、共有結合である。従って、本発明のコーティング組成物は、ヘパリン及び疎水性部分の間のイオン性相互作用に拠るものではない。むしろ、この疎水性部分は、アミン基又はヒドロキシル基のずれかにより(もしくは、2個以上の疎水性シリル部分が1個のヘパリン分子に結合している場合は、恐らくアミン基及びヒドロキシル基の両方の組合せにより)、共有結合でヘパリン分子に結合している。疎水性シリル部分は、共有結合によりヘパリン分子に結合しているので、本発明は、従来知られているヘパリンコーティングのひとつの弱点を克服している。具体的には、ヘパリンと表面のヘパリンに結合している基との間のイオン結合の破壊の結果としてのコーティングから浸出するヘパリンの問題点が、ヘパリンと結合基の間のイオン結合相互作用へ頼らないことにより克服される。本発明において、コーティング組成物中の疎水性シリル部分とヘパリン分子の間の共有

結合は、コートされた表面が接触するであろう血液中のイオン種の存在によって破壊されることはない。このデータは、この共有結合による修飾の方法が更に、標的基質表面上のXa因子／アンチトロンビンIII呈色基質アッセイによりモニタリングされるヘパリン活性の有害な喪失に繋がらないことも示している。

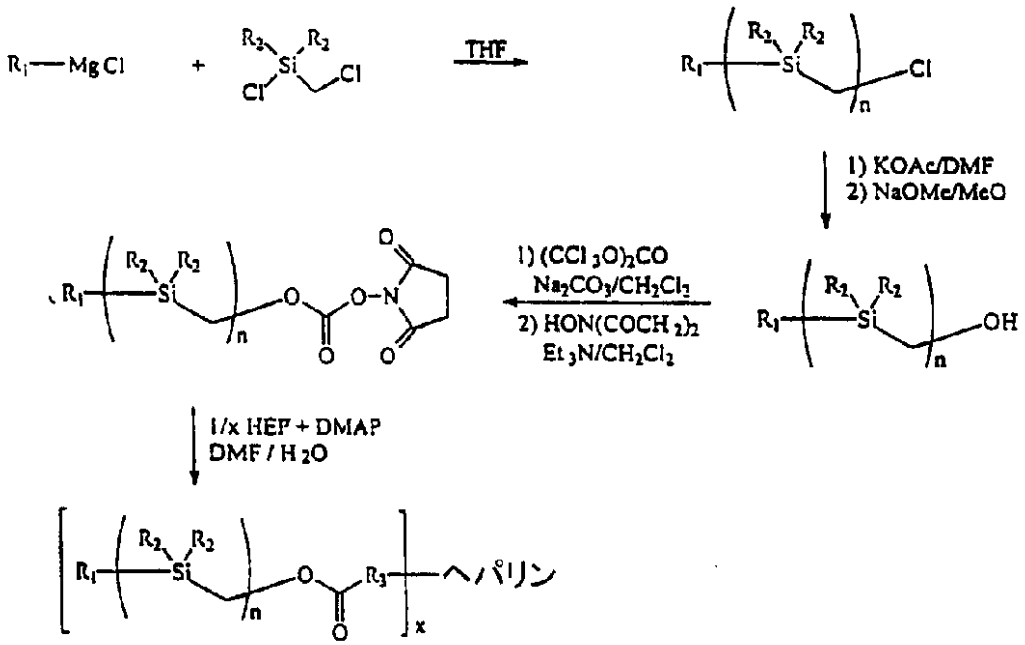
【００２６】

本発明の共有結合型複合体は、下記反応式1により調製することができる。

【００２７】

【化７】

反応式1



【００２８】

(式中、R_1はC_{1-8}アルキル又はC_{6-32}アリール基であり、R_2は各々独立してC_{1-8}アルキル及びC_{6-32}アリールからなる群より選択され、R_3はN又は0であり、nは1～10の数であり、かつxは1～30の数である)。

【００２９】

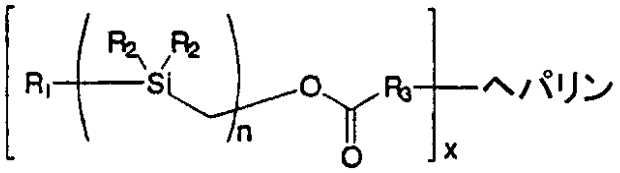
一般に、第一の中間体$R_1(Si(R_2)_2CH_2)_nCl$(式中nは1である)は、テトラヒドロフラン(THF)の存在中における塩化アルキル又はアリールマグネシウムのクロロ(クロロメチル) -ジアルキルシラン又はクロロ(クロロメチル)ジアリールシランとの反応により生成される。出発材料として使用される塩化アルキル又はアリールマグネシウムは市販のものであり、かつ例えば塩化ベンジルマグネシウムを含む。クロロ(クロロメチル) -ジアルキルシラン又はクロロ(クロロメチル)ジアリールシランも市販のものであり、例えばクロロ(クロロメチル)ジメチルシランを含む。この反応は発熱反応であり、かつ典型的には約10℃以下の温度で行われる。この反応は、約80～90%生成物を得るのに十分な時間実施される。典型的には、この反応は、約2～約24時間かけて進行される。

【００３０】

第一の中間体(式中nは2以上である)は、第一の中間体(式中nは1である)の$ClSi(R_2)_2CH_2Cl$との反応に関与するグリニャール試薬を用いて生成することができる。このグリニャール反応は、第一の中間体のnが所望の値に到達するまで、数回反復することができる。この反応は、触媒量のヨウ素及びTHFの存在下で実施される。

【００３１】
この第一の中間体(式中nは1～10である)は、ジメチルホルムアミド(DMF)中での第一の中間体と酢酸カリウム (KOAc)との、温度約120℃以上、好ましくは約135℃で、12～24時間の反応により、第二の中間体$R_1(Si(R_2)_2CH_2)_nOH$へと転換される。その後この反応生成物は、メタノール(MeOH)中のナトリウムメトキシド(NaOMe)と、約2時間還流され、第二の中間体とされる。
第二の中間体は、2段階の反応法により、最後の中間体である$R_1(Si(R_2)_2CH_2)_nCO_2N(COCH_2)_2$へと転換される。第一の工程において、第二の中間体が、塩化メチレンを溶媒とするトリホスゲン及び炭酸ナトリウムと、温度10℃未満で、好ましくは約0℃で反応される。この反応の生成物は、塩化メチレンを溶媒とするN-ヒドロキシスクシンイミド及びトリエチルアミン(Et_3N)と、温度10℃未満、及び好ましくは約0℃で反応される。
【００３２】
最終中間体は、適当な溶媒(例えば、水／ジメチルホルムアミド)中の最終中間体のヘパリンとのpH約8.0～9.0、好ましくは約8.5での反応により、ヘパリンに共有的に結合される。この反応のpHは、必要に応じて水酸化ナトリウムのような塩基の添加により調節される。
これらの一般的方法の使用により、本発明の共有結合型複合体が生成される。この共有結合型複合体は一般式IIを有する：
【００３３】
【化８】

II



【００３４】
(式中、R_1はC_{1-8}アルキル又はC_{6-32}アリール基であり、R_2は各々独立してC_{1-8}アルキル及びC_{6-32}アリールからなる群より選択され、R_3はN又は0であり、nは1～10の数であり、かつxは1～30の数である)。
【００３５】
好ましい複合体は、疎水性シリル部分のR_1がアリールであるような複合体である。ある好ましい実施態様において、R_1はベンジルである。ある好ましい実施態様において、R_2は各々アルキルである。特に好ましい実施態様において、R_2は各々、メチル、エチル、プロピル、及びイシプロピルからなる群より選択され、特にメチルである。ある好ましい実施態様において、nは2～3の数である。
【００３６】
本発明の共有結合型複合体の具体的な例は、[ベンジルビス(ジメチルシリルメチル)] -(N-ヘパリニル)-カルバメート、[ベンジルトリス(ジメチルシリルメチル)]-(N-ヘパリニル)-カルバメート、及びドデシル[ベンジル-ビス(ジメチルシリルメチル)]-(N-ヘパリニル)-カルバメートを含むが、これらに限定されるものではない。これらの3種の具体的な共有結合型複合体は、上記一般式IIを有する現時点で好ましい共有結合型複合体の例であり、別のこのような複合体の具体的な例は、当業者には明らかであり、かつこれらも本発明により考察されている。
【００３７】
本発明のコーティングは、前述の共有結合型複合体を含んでいる。この共有結合型複合体に加えて、このコーティング組成物は、組成物を表面に塗布する方法を促進する溶剤を1

種以上含んでも良い。適当な溶剤は、少なくとも部分的に該共有結合型複合体を可溶化しかつヘパリンの抗凝血活性を妨害しないものであろう。本発明のコーティング組成物において使用することができる溶剤の例は、水性溶剤、アルコール、ニトリル、アミド、エステル、ケトン、エーテルなどを含むが、これらに限定されるものではない。溶液及び溶剤に関しての「水性」とは、主に水、通常90質量％以上の水からなり、かつある状況において本質的に純水であり得るような溶液又は溶剤を意味する。例えば、水性溶液又は溶剤は、蒸留水、水道水などであることができる。しかし、水性溶液又は溶剤は、その中に混入されたpH緩衝液、pH調節剤、有機及び無機の塩、アルコール(例えばエタノール)、糖質、アミノ酸、又は界面活性剤などの物質を有する水を含むことができる。水性溶液又は溶剤は更に、水及び少量の1種以上の相溶剤の混合物であることができ、これは、それと混和性であるかまたはそれと乳剤を形成することができるような農業学的(agronomically)に適当な有機相溶剤を含む。適当なアルコール溶剤の例は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ヘキサノール、さらにはエチレングリコールのようなグリコールなどを含むが、これらに限定されるものではない。適当なニトリルの例は、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ベンゾニトリルなどを含む。適当なアミドの例は、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどがある。適当なエステルの例は、酢酸メチル、酢酸エチルなどがある。適当なケトンの例は、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトンなどがある。適当なエーテルの例は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどがある。更に前述の溶剤のいずれか2種以上を、該コーティング組成物において使用することができる。現在好ましい溶剤は、水、特に蒸留水、イソプロパノール、アセトニトリル、及びこれらの溶剤のいずれか2種以上の組合せを含む。

【００３８】

ある好ましい実施態様において、共有結合型複合体は、濃度約0.01～約10質量％、好ましくは約0.1～約1質量％、及びより好ましくは約0.125質量％となるように溶剤に可溶化される。

本発明のヘパリンコーティング組成物は更に、前述の溶剤に加えて、様々な常用の添加剤を含むことができる。本発明の組成物に混入することができる添加剤の例は、ベンザルコニウム、4-ジメチルアミノピリジニウム、ハロゲン化テトラブチルアンモニウムなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００３９】

このコーティング組成物は、広範な種類の表面素材のいずれかの上にコートされ、コートされた表面が血液と接触される場合に、抗凝血作用を提供する。本発明のコーティング組成物でコートされ得る適当な表面は、疎水性シリル部分と親和力又は引力があるような表面を含む。このような表面は典型的には疎水性表面である。適当な表面の例は、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリアクリレート、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、及び前述のいずれか2種以上のコポリマーのような疎水性ポリマー；2,4,6,8-テトラメチルシクロテトラシロキサンのようなシロキサン；天然及び合成ゴム；ガラス；並びに、ステンレス鋼及びグラファイトを含む物質を含むが、これらに限定されるものではない。

【００４０】

このヘパリンコーティング組成物は、血液と接触する表面を非凝血性にするために、表面に塗布することができる。コーティング組成物を表面に塗布するためにいずれか適当な方法を用いることができる。コーティング組成物を血液と接触する処理されるべき表面に塗布するある適当な方法は、本発明の共有結合型複合体を含有するコーティング組成物への血液と接触する表面の浸漬によるものである。本発明の共有結合型複合体を含有する液体コーティング組成物は、前述の溶剤のいずれかを用いて調製することができる。該コーティング組成物浴中に表面が浸漬又は液浸される。典型的には、浸漬法は、高温で、例えば約30℃～約80℃で約5～約20分間、好ましくは約10分間行われる。その後、この表面を、

共有結合型複合体を含有するコーティング組成物と、約15～60分間、好ましくは約20分間、室温で接触しつづけるようにする。

【００４１】

本発明のヘパリンコーティング組成物の血液と接触する表面上へのコーティング又は塗布に使用される別の方法は、ポンプ注入又はスプレー噴射法を含む。ポンプ注入法では、濃度が0.05～約5質量／容量％のコーティング溶液が、血液接触が30分間生じるような装置を通じて、ポンプ注入される。その後過剰なコーティング材料が、水又は生理食塩水により洗い流される。更に血液と接触する表面は、単純に前述のコーティング溶液のスプレー噴射により、本発明の物質でコートすることができる。このコートされた表面は、典型的には水で洗浄され、その後乾燥される。

【００４２】

表面上への組成物のコーティング後、該表面は典型的には、水又は生理食塩水で洗浄され、その後乾燥される。都合の良いことに、コーティング組成物を表面に塗布する前述の方法は、比較的迅速であり、市販に適しており、かつ費用対効果が良い。

【００４３】

コートされる疎水性表面と共有結合型複合体の疎水性シリル部分の間の疎水性相互作用は、この共有結合型複合体と表面の間に結合を形成する。この疎水性相互作用は、共有結合型複合体と表面の間に安定した結合を提供するのに十分な程に強固である。本発明者らは、今回、先行するコーティング技術に頼った方法に勝る特定の利点を提供する疎水結合性相互作用を用いて、ヘパリンを表面に結合する方法を発見した。血液中のイオン種の存在は、本発明の共有結合型複合体と表面の間の疎水性相互作用を破壊しない。

【００４４】

本発明のコーティング組成物は、広範な種類の医療用具のいずれかの血液と接触している表面に塗布することで、非凝血性の医療用具を提供することができる。本発明のコーティング組成物による処理が有利なものとなり得る具体的な医療用具の例は、酸素供給器、酸素供給器回路、人工心肺、血液ガス交換器、血液フィルター、人工血管、人工弁、プロテーゼ、ステント、カテーテル、熱交換器、及び皮下注射針を含むが、これらに限定されるものではない。本発明の非凝血性コーティング組成物の塗布が利点となるであろうその他の医療用具の例は、手術及び医療処置の分野の業者には容易に明らかであり、従って本発明により考察されている。

【００４５】

下記実施例は、本発明を例証するために提示されており、それを限定するように構成されるものではない。これらの実施例において、「ml」はミリリットルを、「L」はリットルを、「mg」はミリグラムを、「g」はグラムを、「mol」はモルを、「M」はモル濃度を、「Me」はメチルを、「Bn」はベンジルを、「nBu_4NI」はテトラブチルヨウ化アンモニウムを、「℃」は摂氏を意味する。全ての％は、特に記さない限りは、質量％である。

【００４６】

実施例１

この実施例は、本発明の共有結合型複合体の調製法を明らかにしている。

ベンジル(クロロメチル)ジメチルシランの合成

窒素送入口、500mlの滴下ロート及び温度計が装着された2Lの3-首フラスコ中に、テトラヒドロフラン500mlを入れた。クロロ(クロロメチル)ジメチルシラン(100ml, 0.744mol)を、シリンジを用いて添加し、かつ無色溶液を、氷／アセトン浴中で0℃に冷却した。塩化ベンジルマグネシウム(2.0M溶液、400ml、0.8mol)を、シリンジを使って滴下ロートに移し、2時間かけて滴下した。わずかに発熱性の反応が認められ、温度は10℃以下に維持した。クロロ(クロロメチル)ジメチルシランを完全に添加した後、その氷浴を、加熱することなく室温まで上昇させ、かつ反応混合液を一晩攪拌した。その後ヘキサン(300ml)を添加し、かつ反応混合液を、飽和塩化アンモニウム水溶液(300ml)を滴下することで、反応を完了し、かつ追加のヘキサン(300ml)が入った2Lの分液ロートに移した。分配後、有機相を飽和塩化アンモニウム水溶液(200ml)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(200ml)で洗浄し

た。一緒にした水相を、ヘキサン(2 x 500ml)で逆洗浄した。一緒にした有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、回転蒸発器で蒸発し、かつ最後に油圧ポンプで蒸発させ、無色油状物162.0g（収率109.5%)を得た。定量的収率は、粗生成物の純度91.3%と推定された。

【００４７】

$Bn(SiMe_2CH_2)_nCl$及び$ClSiMe_2CH_2Cl$のグリニャール反応による$Bn(SiMe_2CH_2)_{n+1}Cl$の生成

冷却器－窒素送入口、隔壁及び温度計が装着された500mlの3-首フラスコ中に、粉末マグネシウム（7.5g，0.31mol)、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン(100ml)を入れた。褐色混合液を、ヨウ素の色が消失するまで、ヒートガンを用い還流温度で短期間加熱した。$Bn(SiMe_2CH_2)_nCl$(0.2mol)を、シリンジを使って添加し、テトラヒドロフラン(2 x 25ml)で洗浄した。この反応は、ヒートガンで開始した。発熱反応が認められ、かつ反応フラスコを、発熱反応が停止するまで、水浴中に置いた。得られる灰色の混合液を、還流温度で24時間加熱した。その後試薬を室温に冷却し、かつ加圧フィルター付きロートへカニューレで移し、そこでテトラヒドロフラン(50ml)を溶媒とする$ClSiMe_2CH_2Cl$の溶液(27.0ml，0.2mol)が入った別の500mlの丸首フラスコに室温で直接添加した。マグネシウム残留物を、テトラヒドロフラン(2 x 25ml)で洗浄除去した。この反応混合液を、還流温度で一晩加熱した。得られる灰色懸濁液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)の添加により反応を完了させ、かつヘキサン(200ml)が入った500mlの分液ロートに移した。分配後、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(50ml)で洗浄した。その後一緒にした水相を、ヘキサン(2 x 100ml)で逆洗浄した。一緒にした有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、回転蒸発装置で蒸発し、かつ最後に油圧ポンプで蒸発させ、コハク色の油状の生成物を得、これを蒸留により精製し、無色油状物を得た。およその収率は80%であった。

【００４８】

$Bn(SiMe_2CH_2)_nCl$の$Bn(SiMe_2CH_2)_nOH$への転換

1Lの3-首フラスコ中で、$Bn(SiMe_2CH_2)_nCl$(0.16mol)を、ジメチルホルムアミド(300ml)に溶解した。酢酸カリウム(50g，0.5mol)を添加し、引き続きnBu_4NI（4.0g，0.01mol)を添加し、かつこの反応混合液を135℃の油浴中で24時間攪拌した。この反応混合液を、室温まで冷却することにより反応を完了させ、ヘキサン(500ml)が入った1Lの分液ロートに移し、かつ飽和塩化ナトリウム水溶液(3 x 100ml)で洗浄した。一緒にした水相を、ヘキサン(3 x 300ml)で逆洗浄した。一緒にした有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、回転蒸発装置で蒸発し、コハク色の油状物を得た。この油状物をメタノール(400ml)に溶解した。その後新たに調製したナトリウムメトキシドを豊富量添加し、pHを＞10に調節し、反応混合液を還流温度で2時間加熱した。この反応混合液を、酢酸(AcOH)で中和し反応停止し、かつ蒸発乾固した。乾燥混合物を、6.5 x 100cm（シリカの高さ40cm)のフラッシュカラムで、シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、0～30%酢酸エチル／ヘキサンで溶離したところ[(アルミニウム板上のシリカゲル60 F_{254}による薄層クロマトグラフィー(tlc)、溶離は20%酢酸エチル／ヘキサン、及びUVランプ下で暗スポットとして観察された)生成物のRf=0.1]、わずかに黄色がかった油状物として所望の生成物を得た。収率はほぼ80%であった。

【００４９】

$Bn(SiMe_2CH_2)_nOH$の$Bn(SiMe_2CH_2)_nOCO_2N(COCH_2)_2$への転換

温度計、滴下ロート及び窒素送入口を装着した1Lの3-首フラスコ中で、トリホスゲン(60g，0.2mol)を、塩化メチレン(200ml)中に溶解し、かつ窒素下で0℃で攪拌した。炭酸ナトリウム(65g，0.6mol)を添加し、引き続き$Bn(SiMe_2CH_2)_nOH$（塩化メチレン200ml中に溶解した0.13mol)を、30分かけて滴下した。その後、氷／アセトン浴で、加熱することなく室温まで温めた。この反応混合液を、一晩攪拌し、翌朝、半融ガラス濾過器を通す濾過により反応を停止し、これはトルエン($PhCh_3$)（200ml)で洗浄した。その後濾液を、回転蒸発器上で蒸発させ、無色の油状物を得、これを塩化メチレン中に溶解し、かつ窒素下氷浴内で攪拌した。N-ヒドロキシスクシンイミド(30g，0.26mol)を添加し、引き続きトリエチル

アミン(Et_3N) (40ml, 0.28mol)を15分かけて滴下した。得られた濁った混合液を室温で1時間攪拌した。その後この反応混合液を、ヘキサン(600ml)で希釈することで反応を停止し、飽和塩化アンモニウム水溶液(3 x 100ml)で洗浄し、かつ一緒にした水相をヘキサン(2 x 200ml)で逆洗浄した。一緒にした有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、回転蒸発器で蒸発乾固し、コハク色の油状物を得た。この油状物を、6.5 x 100cm (シリカの高さ40cm)のフラッシュカラムで、シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、20～50%酢酸エチル／ヘキサンで溶離したところ[(アルミニウム板上のシリカゲル60 F_{254}による薄層クロマトグラフィー(tlc)、溶離は20%酢酸エチル／ヘキサン、及びUVランプ下で暗スポットとして観察された)生成物のRf=0.1]、コハク色のシロップを得た。収率はほぼ70%であった。

【００５０】

$Bn(SiMe_2CH_2)_nOCO_2N(COCH_2)_2$とヘパリンの結合

ヘパリン(アンモニウム非含有、平均分子量10,000；100g、10mmol)を、4000mlビーカー中で水500mlに、攪拌しながら溶解した。DMF(400ml)を添加し、引き続きDMAP(5.0g, 40mmol)を添加し、かつpHを、702 SM Titrinoでプログラムを以下のようにセットし、モニタリングした：エンドポイント= 8.50、最大流量＝1ml/分、最小流量= 10μl/分、一次休止(pause)時間＝60秒、停止基準=時間(inf.)及び1M水酸化ナトリウム貯蔵器 に連結。DMF(100ml)を溶媒とする$Bn(SiMe_2CH_2)_nOCO_2N(COCH_2)_2$(10 x mmol)を添加したところ、pHが低下し始めた。前記プログラムを、pHが8.5を下回った時点で開始した。得られた乳白色の混合液を、室温で攪拌しながら、反応混合液のpHが8.5となるよう、必要ならば、1M水酸化ナトリウムを自動添加することによりTitrinoを用いて維持した。使用した1M水酸化ナトリウムの量(ml単位)を、反応時間(時)に対してプロットし、反応プロフィールとした。この反応混合液を、反応プロフィールが平坦になった時点で、アセトン(2L)による摩砕により反応停止させ、かつ白色懸濁液を、半融ガラス濾過器を通して濾過し、白色固形の残留物を得たが、これにはDMF及びいくらかの残渣N-ヒドロキシスクシンイミドが夾雑していた。この粗物質を、ソックスレー抽出器によりアセトンで一晩精製し、白色粉末を得た。収率は一般に90'と高かった。

【００５１】

表面への複合体のコーティング法

前記複合体を、穏やかに攪拌しながら、1/3容量の蒸留水に溶解した。イソプロピルアルコール又はアセトニトリルのような溶剤を2/3容量添加し、かつこの溶液を混合した。こうして調製されたコーティング溶液は、該溶液の質量を基に0.01～10%の複合体濃度を有する。このコーティング溶液中に、コーティングされるべき材料を、高温、通常30℃～50℃の範囲で、約10分間浸漬し、引き続き室温で約20分間静置した。コーティングされた材料を、コーティング溶液から取り出し、蒸留水又は生理食塩水で十分にすすぎ、その後乾燥した。

【００５２】

実施例２

本実施例は、本発明のコーティング組成物を直接血液に接触することが意図された表面に塗布する技術のひとつを明らかにしている。

前記実施例１において調製された共有結合型複合体(100mg)を、1/3容量、27mlの蒸留水中に、おだやかに攪拌しながら可溶化した。その後2/3容量、53mlのイソプロピルアルコール又はアセトニトリルを添加した。得られた溶液中の共有結合型複合体の濃度は、約0.125質量%であった。コーティング組成物でコートされるべき血液と接触する表面を、コーティング組成物に10分間温度30～50℃で浸漬した。その後、表面を、コーティング組成物とおよそ20分間室温で接触し続けた。その後、コーティングした表面を、コーティング組成物から取り出し、蒸留水又は生理食塩水で十分にすすいだ。

【００５３】

実施例３

本実施例は、イオン環境に晒された表面上の本発明のヘパリンコーティング組成物の安定

性を明らかにしている。
実施例２の方法でコーティングされた様々な表面を、3%(質量%)塩化ナトリウム溶液で洗浄した後の、ヘパリン活性について評価した。表面のヘパリン活性は、Sigma Diagnostics社、ヘパリン、手順No. CRS 106に記された技術に従い、mIU/cm^2で測定した。
塩化ナトリウム洗浄後のポリカーボネート表面上のヘパリン活性評価から得られた結果を、下記表１に示した。

【００５４】

表１

	IPA/H_2O 溶剤中のイソプロピルアルコールの容量%					
溶液中の共有結合型複合体の濃度 (%W/V)	50	55	60	65	70	75
2	21.8					
1	21.6	24.5				
0.5	9.9	23.2	20.7	23.4	18.0	5.2
0.25	6.8	8.0	17.6	16.3	14.7	14.9
0.125	7.1	10.3	5.4	13.0	13.1	11.3

【００５５】

塩化ナトリウム洗浄後のシロキサン表面(TMCTS)上のヘパリン活性評価から得られた結果を、下記表２に示した。

【００５６】

表２

	IPA/H_2O 溶剤中のイソプロピルアルコールの容量%					
溶液中の共有結合型複合体の濃度 (%W/V)	50	55	60	65	70	75
2	9.0					
1	4.9					
0.5						
0.25	0.4	3.8	3.5	2.0	1.1	2.4
0.125	4.4	1.6	2.5	4.8	1.0	1.9

【００５７】

塩化ナトリウム洗浄後のポリエステル表面上のヘパリン活性評価から得られた結果を、下記表３に示した。

【００５８】

表３

	IPA/H_2O 溶剤中のイソプロピルアルコールの容量%					
溶液中の共有結合型複合体の濃度 (%W/V)	50	55	60	65	70	75
2						
1						
0.5						
0.25	4.5	4.4	5.5	3.7	5.3	
0.125	2.1	2.5	2.9	1.3	2.0	1.7

【００５９】

塩化ナトリウム洗浄後のポリ塩化ビニル表面上のヘパリン活性評価から得られた結果を、下記表４に示した。

【００６０】

表４

	IPA/H_2O 溶剤中のイソプロピルアルコールの容量%					
溶液中の共有結合型複合体の濃度 (%W/V)	50	55	60	65	70	75
2						
1						
0.5						
0.25	2.6	2.9	10.0	6.5	4.0	2.8
0.125	1.8	2.1	1.0	2.1	2.1	2.1

【００６１】

塩化ナトリウム洗浄後のステンレス鋼表面上のヘパリン活性評価から得られた結果を、下記表５に示した。

【００６２】

表５

	IPA/H_2O 溶剤中のイソプロピルアルコールの容量%					
溶液中の共有結合型複合体の濃度 (%W/V)	50	55	60	65	70	75
2						
1						
0.5						
0.25	12.9	13.1	8.3	11.0	12.9	13.8
0.125	10.6	12.3	10.4	10.2	8.8	11.8

【００６３】
一緒にした結果は、本発明のヘパリンコーティング組成物は、広範な種類の表面素材上で改善されたヘパリン活性を発揮することを示した。
【００６４】
前述のように、本発明は例証されるが、しかしこれらにより限定されるように構成されるものではない。本発明は、前記「特許請求の範囲」、及び本願明細書に含まれた「特許請求の範囲」の同等物により定義されるものである。

フロントページの続き

(74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74)代理人 100086771
弁理士 西島 孝喜
(74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(72)発明者 ツァン レイ
アメリカ合衆国 ユタ州 ８４１１６ ソルト レイク シティー ウェスト サー ティモシー アヴェニュー １９２８
(72)発明者 オーサキ シゲマサ
アメリカ合衆国 ユタ州 ８４０９３－１０４０ サンディー イースト クロスターズ サークル ２２２１

審査官 原田 隆興

(56)参考文献 特表平０３－５０４３３９（ＪＰ，Ａ）
米国特許第５３３８７７０（ＵＳ，Ａ）
特表平０９－５０５１０４（ＪＰ，Ａ）
米国特許第５５４１１６７（ＵＳ，Ａ）
KIM Y J, JOURNAL OF APPLIED POLYMER SCIENCE, １９９４年, V54 N12, P1863-1872

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61L 33/10