



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201311774 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：101122141

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 21 日

(51)Int. Cl.：

C08G77/46 (2006.01)

C08K5/435 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61L27/34 (2006.01)

A61L33/06 (2006.01)

(30)優先權：2011/06/23

日本

2011-139268

(71)申請人：東麗股份有限公司 (日本) TORAY INDUSTRIES, INC. (JP)

日本

(72)發明人：棚橋一裕 TANAHASHI, KAZUHIRO (JP)；坂口博一 SAKAGUCHI, HIROKAZU

(JP)；阪口有佳 SAKAGUCHI, YUKA (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：3 共 36 頁

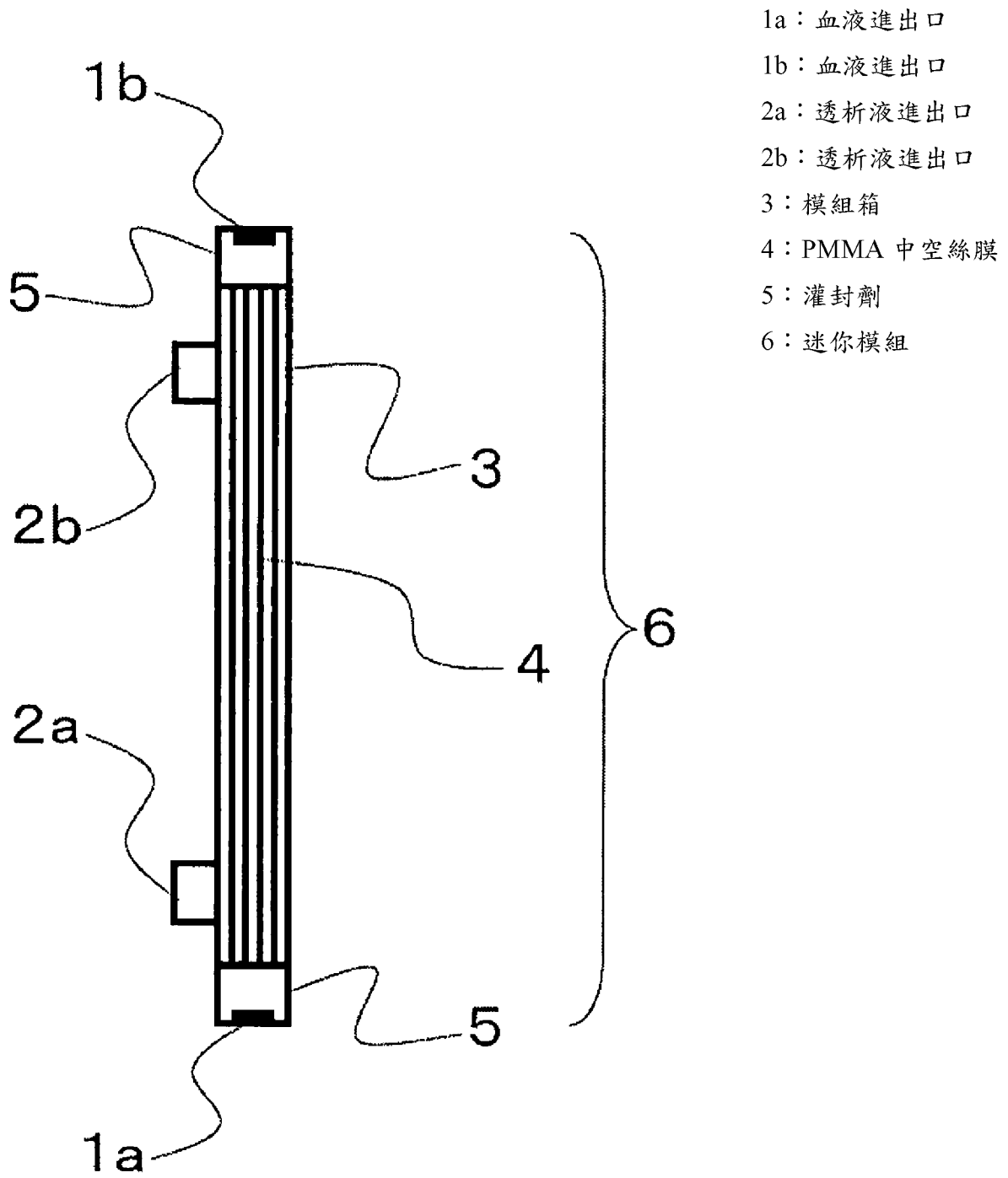
(54)名稱

具有抗血液凝固作用的疏水性高分子化合物

HYDROPHOBIC POLYMER COMPOUND HAVING ANTICOAGULANT ACTIVITY

(57)摘要

本發明提供一種疏水性高分子化合物，其在血小板所參與之一次止血階段與血液凝固因子所參與之凝固血栓形成階段中，可阻礙雙方之血液凝固反應，並能在醫療器材或者醫療材料之表面，以保持抗血液凝固活性之狀態堅固地固定化。亦即，本發明係提供阻礙血小板黏附之高分子化合物與阻礙血液凝固反應之化合物所結合之疏水性高分子化合物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201311774 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：101122141

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 21 日

(51)Int. Cl.：

C08G77/46 (2006.01)

C08K5/435 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61L27/34 (2006.01)

A61L33/06 (2006.01)

(30)優先權：2011/06/23

日本

2011-139268

(71)申請人：東麗股份有限公司 (日本) TORAY INDUSTRIES, INC. (JP)

日本

(72)發明人：棚橋一裕 TANAHASHI, KAZUHIRO (JP)；坂口博一 SAKAGUCHI, HIROKAZU

(JP)；阪口有佳 SAKAGUCHI, YUKA (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：3 共 36 頁

(54)名稱

具有抗血液凝固作用的疏水性高分子化合物

HYDROPHOBIC POLYMER COMPOUND HAVING ANTICOAGULANT ACTIVITY

(57)摘要

本發明提供一種疏水性高分子化合物，其在血小板所參與之一次止血階段與血液凝固因子所參與之凝固血栓形成階段中，可阻礙雙方之血液凝固反應，並能在醫療器材或者醫療材料之表面，以保持抗血液凝固活性之狀態堅固地固定化。亦即，本發明係提供阻礙血小板黏附之高分子化合物與阻礙血液凝固反應之化合物所結合之疏水性高分子化合物。

發明專利說明書

PD1128832(9)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101122141

C08G77/46 (2006.01)

※申請日：101.6.21

※IPC 分類：

C08K5/435 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61L27/34 (2006.01)

A61L33/06 (2006.01)

具有抗血液凝固作用的疏水性高分子化合物

HYDROPHOBIC POLYMER COMPOUND HAVING
ANTICOAGULANT ACTIVITY

○ 二、中文發明摘要：

本發明提供一種疏水性高分子化合物，其在血小板所參與之一次止血階段與血液凝固因子所參與之凝固血栓形成階段中，可阻礙雙方之血液凝固反應，並能在醫療器材或者醫療材料之表面，以保持抗血液凝固活性之狀態堅固地固定化。亦即，本發明係提供阻礙血小板黏附之高分子化合物與阻礙血液凝固反應之化合物所結合之疏水性高分子化合物。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a hydrophobic polymer compound, which is able to inhibit both the blood clotting reactions of the primary hemostasis stage concerns with blood platelet and the coagulation thrombus forming stage concerns with blood coagulation factor, and is also able to immobilize to the surface of medical devices or medical supplies at a state of anticoagulant activity maintained. That is, the present invention is to provide a hydrophobic polymer compound, which combines polymer compound that inhibits blood platelet adhesion and compound that inhibits the blood clotting reaction.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 1 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

1a, 1b	血液進出口
2a, 2b	透析液進出口
3	模組箱
4	PMMA 中空絲膜
5	灌封劑
6	迷你模組

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有抗血液凝固作用之疏水性高分子化合物。

【先前技術】

為了使血液凝固所必需的血液凝固反應，雖係有各種各樣血液凝固因子參與之極為複雜的反應，不過咸認為血小板所參與之一次止血階段，及如凝血酶之血液凝固因子所參與之安定強化纖維蛋白的凝固血栓形成階段係特別重要。

血液凝固反應，係為了將受傷等引起之出血引導至止血所不可欠缺者，但另一方面，在人工透析時因血液與體外循環回路等醫療器材或醫療材料接觸而使血液凝固反應進行之情況，因所形成之凝固血栓，而亦有發生循環壓力上升或血管閉塞之危險性。

作為降低此等危險性之方法，雖已知預先將抗血液凝固劑之肝素(heparin)投給接受人工透析之患者而防止血液凝固之方法，但有所謂肝素之過剩投給係有副作用、投給量之管理係為煩雜、不適用於有出血傾向之患者等多數問題點。

最近，有報告為了迴避此等問題點，嘗試將含有肝素之具有抗血液凝固作用的化合物固定化於血液回路等醫療器材或醫療材料之表面，以防止治療中之血液凝固(專利文獻 1～9)。

先前技術文獻

專利文獻

- 專利文獻 1 日本特表 2003-507082 號公報
專利文獻 2 日本特開 2001-213984 號公報
專利文獻 3 日本特表 2004-525888 號公報
專利文獻 4 日本特開 2006-291193 號公報
專利文獻 5 日本國際公開第 08/032758 號公報
專利文獻 6 日本特開 2009-225824 號公報
專利文獻 7 日本特開 2010-082067 號公報
專利文獻 8 日本特開 2007-181691 號公報
專利文獻 9 日本特開 2007-181692 號公報

【發明內容】

[發明之概要]

[發明所欲解決之課題]

不過，作為固定化在血液回路等醫療器材或醫療材料的表面之具有抗血液凝固作用的化合物，目前尚未開發出可阻礙在血小板參與之一次止血階段與血液凝固因子參與之凝固血栓形成階段的雙方之血液凝固反應的化合物。又，即便欲將以往之具有抗血液凝固作用的化合物固定化在醫療器材或醫療材料之表面，但以保持充分抗血液凝固活性之狀態固定化係為困難，即使是固定化成功之情形，亦有在治療中已固定化之化合物由醫療器材或醫療材料脫離，而溶出於血液中之問題點。再者，在為了阻礙在血小板所參與之一次止血階段與血液凝固因子所參與之凝固血栓形成階段中雙方的血液凝固反

應，而使用複數種化合物之情況，必須控制化合物間之競爭吸附或固定化比率，該作業係極為煩雜。

因此，本發明係以提供一種疏水性高分子化合物，其可阻礙在血小板所參與之一次止血階段與血液凝固因子所參與之凝固血栓形成階段中雙方之血液凝固反應，並能以保持抗血液凝固活性之狀態堅固地固定化在醫療器材或者醫療材料之表面。

[用於解決課題之手段]

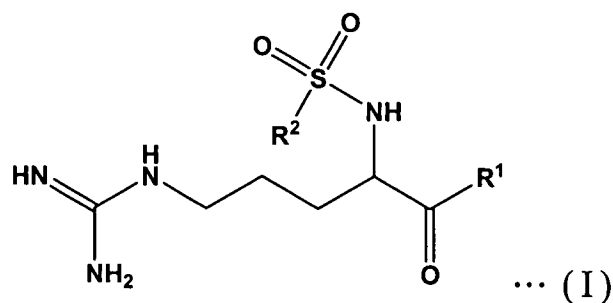
本發明者為了解決上述問題進行深入檢討之結果，發現於阻礙血小板黏附之高分子化合物結合阻礙血液凝固反應之化合物的疏水性高分子化合物，係表現顯著的抗血液凝固作用，而且可實現對於醫療器材或醫療材料之表面之堅固的固定化。

亦即，本發明提供結合阻礙血小板黏附之高分子化合物與阻礙血液凝固反應之化合物的，疏水性高分子化合物。

上述之阻礙血小板黏附之高分子化合物，係包含疏水性高分子及親水性高分子之共聚物，較佳對於聚甲基丙烯酸甲酯之吸附量係 0.1pg/mm^2 以上；更佳為選自包含乙二醇、乙酸乙烯酯、氯乙烯、苯乙烯、丙烯酸、丙烯酸鹽、丙烯酸烷酯、丙烯酸羥基烷酯、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸鹽、甲基丙烯酸烷酯、甲基丙烯酸羥基烷酯、丙烯醯胺、N-烷基醯胺、N,N-二烷基丙烯醯胺、甲基丙烯醯胺、N-烷基甲基丙烯醯胺、N,N-二烷基甲基丙烯醯胺、丙烯腈、乙烯基吡咯啉酮、丙二醇、乙烯醇、乙烯、

丙烯、伸乙亞胺、烯丙基胺、乙烯基胺及矽氧烷之族群之單體的共聚物；或者該單體的共聚物與選自包含聚酯、聚醯胺、聚胺基甲酸酯、聚砜、聚醚砜、聚碳酸酯、聚苯硫醚及聚醚醚酮之族群的聚合物的嵌段共聚物；聚醚改質之聚矽氧係進一步更佳。

上述阻礙血液凝固反應之化合物，較佳為具有抗凝血酶能力，以下述之通式(I)所示之化合物為更佳，(2R,4R)-4-甲基-1-((2S)-2-{[(3RS)-3-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-8-基]磺醯基}胺基-5-胍基戊醯基)哌啶-2-羧酸係進一步更佳。



[式中， R^1 表示 (2R,4R)-4-烷基-2-羧基哌啶基； R^2 表示苯基或者縮合多環式化合物殘基，該縮合多環式化合物殘基亦可被低級烷基或低級烷氧基、或者以低級烷基取代之胺基取代]。

又，本發明提供一種醫療器材或者醫療材料之表面處理劑，其含有上述之疏水性高分子化合物，且具有抗血液凝固作用。

再者，本發明提供以上述表面處理劑處理之醫療器材或者醫療材料。

[發明之效果]

若依照本發明，可顯著地阻礙在血小板所參與之一次止血階段與血液凝固因子所參與之凝固血栓形成階段中雙方之血液凝固反應，並能以保持抗血液凝固活性之狀態堅固地固定化在醫療器材或者醫療材料之表面。又，本發明之疏水性高分子化合物，係可利用作為對醫療器材或者醫療材料賦予抗血液凝固作用之表面處理劑。

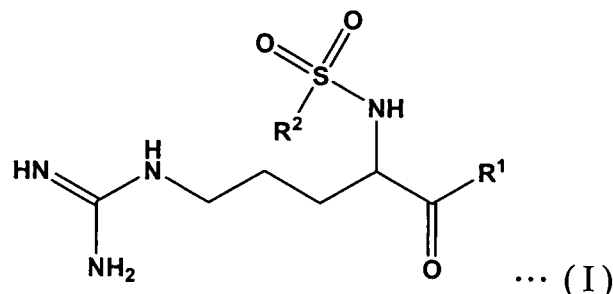
【實施方式】

[用於實施發明之態樣]

在本說明書中所使用之用語，只要無特別告知，係如下述之定義。

本發明之「疏水性高分子化合物」，係以結合阻礙血小板黏附之高分子化合物與阻礙血液凝固反應之化合物為特徵。在此，「疏水性」意指化合物係非水溶性，且不藉由靜電相互作用或氫鍵而與水分子相互作用。又，作為本發明之「疏水性高分子化合物」，可列舉如：選自包含乙二醇、乙酸乙烯酯、氯乙烯、苯乙烯、丙烯酸、丙烯酸鹽、丙烯酸烷酯、丙烯酸羥基烷酯、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸鹽、甲基丙烯酸烷酯、甲基丙烯酸羥基烷酯、丙烯醯胺、N-烷基醯胺、N,N-二烷基丙烯醯胺、甲基丙烯醯胺、N-烷基甲基丙烯醯胺、N,N-二烷基甲基丙烯醯胺、丙烯腈、乙烯基吡咯啉酮、丙二醇、乙烯醇、乙烯、丙烯、伸乙亞胺、烯丙基胺、乙烯基胺及矽氧烷之族群之單體的共聚物，或者該共聚物與選自包含聚酯、聚醯

胺、聚胺基甲酸酯、聚磺、聚醚磺、聚碳酸酯、聚苯硫醚及聚醚醚酮之族群的聚合物之嵌段共聚物，與下述之通式(I)所示之化合物結合之疏水性高分子化合物。



[式中， R^1 表示 (2R,4R)-4-烷基-2-羧基-哌啶基； R^2 表示苯基或者縮合多環式化合物殘基，該縮合多環式化合物殘基亦可被低級烷基或低級烷氧基、或者以低級烷基取代之胺基取代]。

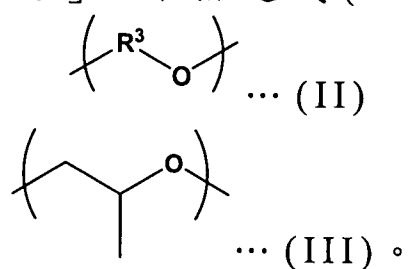
「阻礙血小板黏附之高分子化合物」，係意指具有血液適合性，藉由使該高分子化合物存在於醫療器材或醫療材料之表面，可抑制血小板黏附在基材或材料之表面，且數目平均分子量為 1000 以上之高分子化合物。

作為「阻礙血小板黏附之高分子化合物」，可列舉如：聚乙烯醇、聚乙烷基吡咯啉酮、聚乙二醇、聚丙二醇、包含高疏水性之聚矽氧烷與聚醚的高分子化合物、聚伸乙亞胺、聚烯丙基胺、聚乙烷基胺、聚乙酸乙烯酯、聚丙烯酸、聚丙烯酸醯胺或聚甲基丙烯酸羥基乙酯，或者此等高分子化合物之單體，與其他單體之共聚物或與其他聚合物的嵌段共聚物；為了與阻礙血液凝固反應之化合物結合，以具有胺基、羧基、羥基、環氧基、異氰酸基、異硫氰基或者硫醇基為較佳，為了吸附於醫療器材或者醫療材料之表面，以包含高疏水性高分子與親水性

高分子之共聚物為更佳，以包含高疏水性之聚矽氧烷與聚醚的高分子化合物、部分皂化之聚乙烯醇或者乙烯基吡咯啉酮與乙酸乙烯酯之共聚物為進一步更佳。

作為「包含高疏水性之聚矽氧烷與聚醚的高分子化合物」，可列舉如：高疏水性之聚矽氧烷與聚醚的共聚物、聚合物複合物或者聚合物摻合物。高疏水性之聚矽氧烷與聚醚之共聚物，係包含聚醚單元及聚矽氧烷單元，此等之共聚合形態為無規共聚物、嵌段共聚物或者接枝共聚物之任一者均無妨，其中又以高疏水性之聚醚改質聚矽氧為較佳。

所謂「聚醚」，係可列舉如：聚環氧乙烷或聚環氧丙烷而由來之構造。在此所謂「聚醚」，係指通式(II)所示之構造(R^3 表示碳數6以下之烷基)，而聚醚之一例之「聚丙二醇而由來之構造」，係指通式(III)所示之構造：



所謂「聚醚改質聚矽氧」，係指在聚矽氧鏈之側鏈結合聚醚單元之聚矽氧，不過亦可為在側鏈進一步結合有胺基或羧基之，被胺基改質或被羧基改質之聚醚改質聚矽氧。

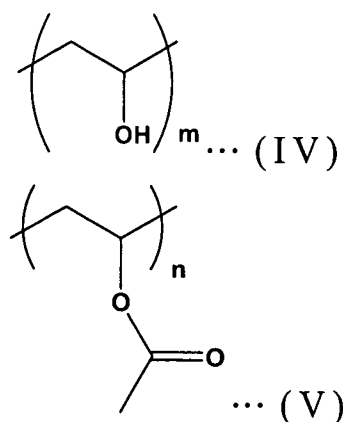
當阻礙血小板黏附之高分子化合物係部分皂化聚乙烯醇之情況，其皂化度，從處理容易性或使疏水性成為

適當者之觀點，以 10～小於 65mol% 為較佳，15～60mol% 為更佳，15～55mol% 為進一步更佳。在此，所謂「皂化度」係指以式 1 所算出之數值。

$$\text{皂化度} = m / (n + m) \times 100 \cdots \text{式 1}$$

m：聚乙醇醇中之通式(IV)所示的構造之數目

n：聚乙醇醇中之通式(V)所示的構造之數目



在阻礙血小板黏附之高分子化合物係乙烯基吡咯啉酮與乙酸乙烯酯之共聚物之情況，從處理容易性、使對於基材之吸附性或疏水性成為適當者之觀點，以乙烯基吡咯啉酮單元係小於 50 單元莫耳%為較佳，20～小於 49.9 單元莫耳%為更佳。又，在乙烯基吡咯啉酮與乙酸乙烯酯之共聚物中，乙烯基吡咯啉酮單元所占之比率(單元莫耳%)，係可藉由以 $^1\text{H-NMR}$ (溶劑： CDCl_3)測定共聚物而算出。

阻礙血小板黏附之高分子化合物對於醫療器材或者醫療材料等基材之吸附量，係以 0.1pg/mm^2 以上為較佳， 1pg/mm^2 以上為更佳， 10pg/mm^2 以上為進一步更佳。

上述之吸附量，係藉由以下之方法來測定。首先，將未經處理之感測器晶片(Sensor Chip Au；GE

Healthcare) 以表面電漿子共振裝置(以下，簡稱「SPR」)(BIA CORE3000；GE Healthcare 公司)前處理(25℃之蒸餾水、流速 20 μ l/分鐘、10 分鐘)，測定其信號值(RU：resonance unit)。

將「基材」，即被吸附素材，溶解於溶劑，調製 0.5 重量%之被吸附素材溶液。將 1 滴此被吸附素材溶液滴至安裝於旋塗機之完成前處理之感測器晶片的金膜部分之中心，於室溫下、立即以 3000rpm 旋轉 1 分鐘而使被吸附素材被覆於感測器晶片。

確認在感測器晶片上沒有液滴後，以 SPR 將感測器晶片蒸餾水洗淨(25℃，流速 20 μ l/分鐘，10 分鐘)後，再以 0.025 重量%之 Triton-X100 溶液洗淨 3 次(25℃，流速 20 μ l/分鐘，1 分鐘)，測定洗淨終了起 10 分鐘後之信號值。

在如上述所得到之感測器晶片之中，選擇旋塗前後信號值之差係在 3000~8000 之範圍內者，以蒸餾水洗淨(25℃，流速 20 μ l/分鐘，10 分鐘)後，再以 0.025 重量%Triton-X100 溶液洗淨 3 次(25℃，流速 20 μ l/分鐘，1 分鐘)。

在洗淨終了起 10 分鐘之後，注入要吸附於基材之疏水性高分子化合物甲醇溶液(濃度：100 μ g/ml)(25℃，流速 20 μ l/分鐘，1 分鐘)，以蒸餾水洗淨(25℃，流速 20 μ l/分鐘，3 分鐘)。求出即將開始注入前之信號值(以下，簡稱「信號值 A」)及注入終了起 3 分鐘後之信號值(以下，簡稱「信號值 B」)之差，以 1RU=1pg/mm² 進行換算。

繼續以蒸餾水洗淨(25℃，流速 20 μ l/分鐘，2 分鐘)，再以 0.025 重量 %Triton-X100 溶液洗淨 3 次(25℃，流速 20 μ l/分鐘，1 分鐘)後，再次將待吸附之疏水性高分子化合物之甲醇溶液(濃度：100 μ g/ml)注入(25℃，流速 20 μ l/分鐘，1 分鐘)。之後，反覆同樣的操作，求出總計 5 次之信號差(信號值 A 與信號值 B 之差)，以其平均值作為「阻礙血小板黏附之高分子化合物對於基材之吸附量」。

所謂「阻礙血液凝固反應之化合物」，係指具有如凝血酶能力之抗血液凝固能力的化合物，更具體而言，係指在將該化合物以使濃度成為 10 μ g/mL 之方式添加於血液中之情況，使凝血酶原時間相較於空白組(blank)血液，延長 30%以上之化合物。

「凝血酶原時間」係藉由眾所周知的文獻(金井正光等人，「臨床檢查法提要，改訂第 30 版」，金原出版，1993 年，p.416-418)記載之方法來測定。具體而言，將 1 體積之 3.2%檸檬酸鈉與 9 體積之血液混合，取 0.1mL 分取之檸檬酸血漿至小試驗管(內徑 8mm，長度 7.5cm)，放入 37℃之恆溫水槽中加熱 3 分鐘後，加入 0.2mL 之於 37℃保溫之組織凝血活酶(thromboplastin)·鈣試藥，輕輕振盪小試驗管後，靜置並一邊將其傾斜使纖維蛋白析出。在此，測定從加入組織凝血活酶·鈣試藥至纖維蛋白析出為止之時間，將其稱作「凝血酶原時間」。

作為「阻礙血液凝固反應之化合物」，可列舉如：肝素、萘莫司他甲磺酸鹽(nafamostat mesylate)、檸檬酸鈉、草酸鈉、 α 1 抗胰蛋白酶、 α 2 巨球蛋白、C1 阻礙

劑、凝血酶調節素(thrombomodulin)、蛋白質 C、具有胍基構造之化合物、前列腺素、水蛭素(hirudin)、Xa 阻礙劑、組織因子阻礙劑、尿激酶或抗凝血酶，不過以具有抗凝血酶能力之化合物為較佳。

所謂「具有抗凝血酶能力之化合物」，意指與凝血酶之結合親和性高的化合物。

作為評價化合物之抗凝血酶能力的指標，可列舉如：根據受檢溶液之吸光度值，從 Lineweaver-Burk plot 所算出之阻礙常數(以下，稱為「Ki」)。Ki 越小，則與凝血酶之結合親和性越高，表示抗凝血酶能力越高。

作為「具有抗凝血酶能力之化合物」，可列舉如具有胍基構造之化合物，不過以 (2R,4R)-4-甲基-1-((2S)-2-{[(3RS)-3-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-8-基]磺醯基}胺基-5-胍基戊醯基)哌啶-2-羧酸(以下，稱為「阿加曲班(argatroban)」)為較佳。阿加曲班係於 1978 年被合成的具有精胺酸衍生物之選擇性抗凝血酶能力的醫藥化合物。

又，本發明之醫療器材或者醫療材料之表面處理劑，係以含有上述疏水性高分子化合物，且具有抗血液凝固作用為特徵。

作為「醫療器材或者醫療材料」，可列舉如：埋入型人工器官、人工血管、導管、支架(stent)、血液袋、隱形眼鏡、眼內人工晶狀體；或者內藏於手術用補助器具或身體成分分離用模組或血液淨化用模組等中之分離膜；或者吸附劑。

作為使用上述之表面處理劑進行醫療器材或者醫療材料之表面處理的方法，亦即，將有效成分之上述疏水性高分子化合物固定於醫療器材或者醫療材料之表面的方法，可列舉如：使上述表面處理劑接觸醫療器材或者醫療材料，而對其照射放射線之方法。又，就放射線之種類而言，以電子射線、 γ 射線為較佳。

作為「醫療器材或者醫療材料」之素材，可列舉如：纖維素、纖維素乙酸酯、聚碳酸酯、聚砜、聚醚砜、聚甲基丙烯酸甲酯(以下，簡稱「PMMA」)等聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酸酯、聚醯胺、聚偏二氟乙烯(Polyvinylidene fluoride)、聚氯乙烯、聚丙烯腈、聚酯、聚胺基甲酸酯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚偏二氟乙烯、聚甲基戊烯、聚醚醚酮、聚矽氧或聚醯亞胺。

[實施例]

以下，列舉實施例詳細地說明本發明，但本發明不受此等限定。

(實施例 1：聚醚改質聚矽氧與阿加曲班之結合)

將 15.4g 之胺基改質聚矽氧(KF-865；信越聚矽氧(Silicone)公司)溶解於 50mL 之無水二甲基甲醯胺(以下，稱為「無水 DMF」)中，調製胺基改質聚矽氧/無水 DMF 溶液。又，將 0.3g 之 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(以下，稱為「EDC」)溶解於 5mL 之無水 DMF，調製成 EDC/無水 DMF 溶液。再將 0.3g 之 4-羥基苯并三唑(以下，稱為「HOBt」)溶解於 5mL 之無水 DMF，調製 HOBt/無水 DMF 溶液。

一邊將所調製之胺基改質聚矽氧/無水 DMF 溶液之全量冰冷，一邊分別添加全量之 EDC/無水 DMF 溶液及 HOBt/無水 DMF 溶液，再添加 2.1g 之 N-羥基琥珀醯亞胺化聚乙二醇(SUNBRIGHTME-020AS;日油公司)並於室溫反應 3 日。接著，將反應液置入透析管(Spectra/Por RC Por 6 MWCO=1000)，在超過反應液之 10 倍體積量之蒸餾水中，一邊適當地交換蒸餾水，一邊透析 3 日。過濾透析後之反應液，將不溶物在真空乾燥機中乾燥 1 夜，得到聚醚改質聚矽氧(以下，稱為「聚醚改質聚矽氧 A」)。

取 5mmol 之阿加曲班至茄形燒瓶中，添加 10ml 之無水 DMF 使其溶解後，一邊冰冷茄形燒瓶，一邊滴入 10mL 之 4N 鹽酸/1,4-二噁烷(東洋化成股份公司)，攪拌 1 小時。接著，以旋轉蒸發器餾去溶劑，再添加 25mL 之無水 DMF 於在真空乾燥機中乾燥 1 夜之物，而調製阿加曲班鹽酸鹽/無水 DMF 溶液。

以表 1 中所示之份量取阿加曲班鹽酸鹽/無水 DMF 溶液至二口燒瓶，一邊在冰冷下攪拌，一邊分別添加 EDC/無水 DMF 溶液及 HOBt/無水 DMF 溶液，再添加聚醚改質聚矽氧 A，並於室溫下反應 3 日。接著，將反應液置入透析管(Spectra/Por RC Por 6 MWCO=1000)，在超過反應液之 10 倍體積量之蒸餾水中，一邊適當地交換蒸餾水，一邊透析 3 日。過濾透析後之反應液，在真空乾燥機中乾燥不溶物 1 夜，得到疏水性高分子化合物(以下，稱為「實施例 1 化合物」)。

(實施例 1 化合物之抗凝血酶能力之測定)

在測定，係使用 ECA-T 套組 (HaemoSys 公司)。在將 0.5g 之實施例 1 化合物溶解於 1mL 之甲醇而調製之實施例 1 化合物/甲醇溶液 100 μ L 中，添加 900 μ L 之蒸餾水，調製實施例 1 化合物分散液。取 30 μ L 之實施例 1 化合物分散液，將 100 μ L 之 ECA 凝血酶原緩衝液與 25 μ L 之 ECA-T 受質 (substrate) 混合並於 37 $^{\circ}$ C 培養 60 秒後置於裝置 (COATRON M1(代碼：80 800 000)；Production 公司) 中，再添加 50 μ L 之 ECA 蛇靜脈酶 (ecarin) 試劑進行測定。

將 20 μ L 之用乙醇/鹽酸 (體積比率 4/1) 混合溶劑調製成任意濃度之阿加曲班溶液混和 80 μ L 之人類血漿者、或者將 20 μ L 之蒸餾水 (空白組) 混合 80 μ L 之人類血漿者，代替上述之實施例 1 化合物分散液，使用 ECA-T 套組分別測定，從此等之結果作成校正曲線。將根據校正曲線所算出之實施例 1 化合物分散液之阿加曲班當量濃度 1450 重量 ppm 作為表示實施例 1 化合物分散液之抗凝血酶能力之數值。

(實施例 2~6)

除了變更 EDC、HOBt、KF-861 及 SUNBRIGHTME-020AS 相對於阿加曲班鹽酸鹽之莫耳比以及無水 DMF 相對於聚醚改質聚矽氧 A 之體積比以外，以與實施例 1 相同之方法，分別得到實施例 2~6 化合物，測定此等之抗凝血酶能力。將 EDC、HOBt、KF-861 及 SUNBRIGHTME-020AS 相對於阿加曲班鹽酸鹽之莫耳比以及實施例 2~6 化合物各個之抗凝血酶能力之測定結果示於表 1。

表 1

化合物	相對於 1.00 阿加曲班鹽酸鹽之莫耳比				無水 DMF 相對於經聚醚改質之聚矽氧 1 之體積比	阿加曲班當量濃度 (重量 ppm)
	EDC	HOBt	KF-861	ME-020AS		
實施例 1	1	1	0.3	0.3	-	850
實施例 2	1	1	0.2	0.2	-	660
實施例 3	1	1	0.1	0.1	-	500
實施例 4	1	1	0.5	0.5	4	440
實施例 5	1	1	0.2	0.2	4	480
實施例 6	1	1	0.1	0.1	4	720

又，雖然對於在實施例 1 中記載之聚醚改質聚矽氧 A，亦同樣地測定抗凝血酶能力，不過該數值與空白組之蒸餾水係相同，而確認了聚醚改質聚矽氧 A 本身係沒有抗凝血酶能力。

(實施例 1 化合物之凝血酶阻礙常數之測定)

將 10000U 之牛凝血酶液(伊藤生命科學)溶解於 1mL 之生理食鹽水中，調製成牛凝血酶水溶液。

將 25mg 之 S-2238 儲備液(積水 Medical)溶解於 40mL 之蒸餾水中，而調製成 S-2238 儲備水溶液。

使用稀釋緩衝液(0.05M Tris, 0.1M NaCl, 1mg/mL 牛血清白蛋白(BSA), pH 7.4)，分別稀釋牛凝血酶水溶液、S-2238 儲備水溶液及上述之實施例 1 化合物/甲醇溶液。

在 96 孔盤中，分別注入 100 μ L 之 S-2238 儲備水溶液的稀釋液及 50 μ L 之實施例 1 化合物/甲醇溶液的稀釋液，密封後在設定成 37 $^{\circ}$ C 之恆溫乾燥機中加溫 30 分鐘。接著，進一步分注 50 μ L 之在 37 $^{\circ}$ C 加溫 30 分鐘之牛凝血酶水溶液之稀釋液，並立即以微量盤分析儀(microplate

reader)(測定波長 405nm，參考波長 595nm)測定其吸光度。

第 1 次之吸光度測定終了後，立即進行第 2 次之吸光度測定。第 3 次以後之吸光度測定，係分別於分注牛凝血酶水溶液之稀釋液起 4、6、8、10、12、14、16、18、20 分鐘後進行。藉由雙倒數作圖法(Linweaver-Burk plot)從所得到之各吸光度值算出 K_i 。實施例 1 化合物之 K_i 為 36nM。

又，對於聚醚改質聚矽氧 A 亦同樣地算出 K_i ；但不具抗凝血酶能力之聚醚改質聚矽氧 A 的 K_i 依然與空白組為相同之值。

再者，對於阿加曲班亦同樣地算出 K_i 時， K_i 為 46nM，與實施例 1 化合物之 K_i 比較時，為 1.3 倍之數值。

從此等結果顯然可知上述之疏水性高分子化合物，係與凝血酶之結合親和性極高，而能夠對於中空絲型透析器為首之醫療器材或者醫療材料賦予顯著的抗凝血酶能力，該抗凝血酶能力遠超過以具有抗凝血酶能力聞名之阿加曲班。

(PMMA 中空絲膜迷你模組之製作)

將 5 重量份之同排(isotactic)-PMMA 及 20 重量份之對排(syndiotactic)-PMMA 加至 75 重量份之二甲基亞碲中，於 110℃攪拌 8 小時，得到製膜原液。將該製膜原液從孔型雙圓筒型吹口噴出，使通過 300mm 空氣後，導入 100%水之凝固浴中，得到內徑 0.2mm、膜厚 0.03mm 之 PMMA 中空絲。再者，使用乾燥氮氣作為內部注入氣體。

準備與一般的中空絲型透析器同樣，分別具有通往中空絲之內側的進出口(血液進出口)及通往外側的進出口(透析液進出口)各2個之內徑為10mm、長度為120mm的模組箱。

將50根之上述PMMA中空絲捆綁在一起作成PMMA中空絲膜，一邊留意不使PMMA中空絲膜之中空部閉塞，一邊以環氧系灌封劑(potting agent)將其兩端固定於上述模組箱後，用蒸餾水洗淨PMMA中空絲膜及模組箱內部，得到在第1圖中所示之迷你模組6。

(對PMMA中空絲膜之實施例1化合物的固定化)

藉由壓縮空氣除去殘存於所製作之迷你模組6的血液接觸側(PMMA中空絲膜內側)與血液非接觸側(PMMA中空絲膜外側)之蒸餾水。接著，調製相當於阿加曲班當量濃度4000重量ppm之實施例1化合物之丙二醇溶液，作為充填液。

使用注射器將400 μ L之上述充填液只充填於迷你模組6之血液接觸側。之後，藉由壓縮空氣除去充填液後，對於將血液罐1a、1b及透析液罐2a、2b全部密栓之迷你模組6照射吸收劑量25kGy之 γ 射線約3小時。

使用蠕動泵8，在PMMA中空絲膜4及迷你模組6之內部以10mL/分鐘之流速將0.025重量%之聚氧伸乙基辛基苯基醚水溶液通液8小時，洗淨PMMA中空絲膜4及迷你模組6之內部。之後，將甲醇、蒸餾水及生理食鹽水均以10mL/分鐘之流速各通液30分鐘，以進一步洗淨，得到固定化有實施例1化合物之迷你模組(以下，稱為「實施例1迷你模組」)。

另一方面，除了使用聚醚改質聚矽氧 A 代替相當於阿加曲班當量濃度 4000 重量 ppm 之實施例 1 化合物丙二醇溶液以外，進行與上述同樣之操作，得到固定化有聚醚改質聚矽氧 A 之迷你模組(以下，稱為「比較例 1 迷你模組」)。

(在試管內之血液循環試驗)

以 9/1 之體積比率混合從自願者提供之血液與檸檬酸，得到加有檸檬酸之血液。將對於 1mL 之加有檸檬酸之血液，添加 43.6 μ L 之作為凝固促進劑的葡萄糖酸鈣(calcicol)之物作為受驗血液。

將矽管 7a、7b 連接至實施例 1 迷你模組，在矽管 7b 之中游設置蠕動泵 8。將受驗血液從連接至血液進出口 1a 之矽管 7a 以 0.9mL/分鐘之流量通液 5 秒鐘，從血液進出口 1b 流出之受驗血液，則從矽管 7b 將其廢棄，而除去 PMMA 中空絲膜內部之氣泡。繼而，將矽管 7a 與 7b 以包接部 9 連接，作成第 2 圖所示之閉鎖系回路。

以 0.9mL/分鐘之流量開始受驗血液之循環，測定因在回路內生成之凝固血栓使回路內壓上升，而矽管 7a 或者 7b 從包接部 9 脫離為止之循環持續時間。使用實施例 1 迷你模組之情況之循環持續時間為 37 分鐘。

準備在 PMMA 中空絲膜上無固定化任何化合物之迷你模組 6(以下，稱為「比較例 2 迷你模組」)，進行與上述同樣之血液循環試驗。該情況之循環持續時間為 20 分鐘，係使用實施例 1 迷你模組之情況之 60%以下之值。從此等結果顯然可知上述之疏水性高分子化合物能夠對

於中空絲型透析器為首之醫療器材或者醫療材料賦予優異的抗血液凝固作用。

再者，使用比較例 1 迷你模組進行與上述同樣之血液循環試驗之情況之循環持續時間為 20 分鐘，與使用在 PMMA 中空絲膜上無固定化任何化合物之比較例 2 迷你模組之情況係相同。

(實施例 1 化合物之溶出量的測定)

在另外製成之實施例 1 迷你模組之血液進出口 1b 連接內徑 0.8mm，長度 520mm 之矽管 7b，於其中游設置蠕動泵 8。將內徑 0.8mm，長度 160mm 之矽管 7a 連接至血液進出口 1a。其後，將矽管 7a 及 7b 之各別的另一端插入加有 5mL 人類血漿之聚苯乙烯圓管(編碼：352054；Becton Dickinson 公司)10，製作成第 3 圖所示之循環回路。

使用蠕動泵 8，將人類血漿以 0.5mL/分鐘之流速循環 4 小時後，使用 ECA-T 套組測定聚苯乙烯圓管 10 內的人類血漿中之實施例 1 化合物濃度。然而，循環後人類血漿中之實施例 1 化合物濃度在 ECA-T 套組之檢測界限以下，沒有確認到由實施例 1 迷你模組之實施例 1 化合物之溶出。此結果顯示上述之疏水性高分子化合物係對於以中空絲型透析器為首之醫療器材或者醫療材料，可堅固地固定化。

(具有抗血小板黏附能力之高分子化合物的吸附量評價)

準備 VA37(BASF 公司)作為乙烯基吡咯啉酮與乙酸乙烯酯之共聚物(以下，稱為「VA 系共聚物」)，該 VA 系共聚物係構成上述疏水性高分子化合物之阻礙血小板

黏附之高分子化合物之一。同樣地，準備部分皂化之聚乙烯醇，其為阻礙血小板黏附之高分子化合物之一。再準備在實施例 1 中所得之聚醚改質聚矽氧 A。又，所準備之 VA 系共聚物、部分皂化聚乙烯醇及聚醚改質聚矽氧 A，任一者均以甲醇稀釋，調製成 10000 重量 ppm 之甲醇溶液。

如下述調製部分皂化聚乙烯醇。將 20g 之乙酸乙烯酯(和光純藥)與 20mg 之偶氮雙丁腈(和光純藥)溶解於無水 DMF 中，並於 70℃ 攪拌 5 小時。將反應液添加至碳酸氫鈉(和光純藥)中，採取析出的聚合物，用水洗淨並減壓乾燥。將 5g 之乾燥聚合物溶解於 15mL 之甲醇(和光純藥)後，添加 0.05g 之氫氧化鈉，於 60℃ 攪拌並進行水解反應。將析出的聚合物用玻璃濾器濾出後，除去濾液之甲醇並將所得之殘渣減壓乾燥，得到 2.1g 之皂化度為 16% 的部分皂化聚乙烯醇。藉由改變氫氧化鈉之量及水解反應時間，而得到各種各樣皂化度之部分皂化聚乙烯醇。

作為比較對象而言，準備 PEG2000、PEG4000、PEG6000、PEG20000(任一者均來自 Nacalai Tesque)以及 PEG 甲基醚(PEG-em)、PEG 二甲基醚(PEG-dm)(任一者均來自 Sigma Aldrich)，作為不包含於構成上述之疏水性高分子化合物的阻礙血小板黏附之高分子化合物的高分子化合物。再者，所準備之高分子化合物皆以蒸餾水稀釋，調製成 10000 重量 ppm 之水溶液。

作為吸附阻礙血小板黏附之高分子化合物的被吸附素材之 0.5 重量 % 溶液，分別調製 PMMA(重量平均分子量 93000；Sigma Aldrich)/甲苯溶液、聚胺基甲酸酯/二甲基乙醯胺溶液、聚砜(Solvay 公司製 Udel(註冊商標)P-3500/二甲基乙醯胺溶液、聚氯乙烯(重量平均分子量 80000；Sigma Aldrich)/四氫呋喃溶液、聚苯乙烯(Wako)/氯仿溶液及聚碳酸酯(重量平均分子量 20000；帝人)/氯仿溶液。

對於各個被吸附素材，測定各種阻礙血小板黏附之高分子化合物之吸附量。將結果示於表 2 中。

表 2

信號值 B-信號值 A[pg/mm ²]							
		被吸附素材					
		PMMA	聚砜	聚胺基甲酸酯	聚氯乙烯	聚苯乙烯	聚碳酸酯
阻礙血小板黏附之高分子化合物	VA37	2760	-	-	-	-	-
	PVA	2229	2586	1635	2468	2377	2356
	(16%)						
	PVA	2360	2642	1611	2330	2168	2346
	(23%)						
	PVA	2273	2130	1411	1796	1989	1819
	(38%)						
	PVA	2120	2117	1267	1890	1530	2013
	(52%)						
	聚醚改質聚矽氧 A	1920	1730	1210	1890	1330	1220
	PEG	2	-	-	-	-	-
	2000						
	PEG	2	-	-	-	-	-
	4000						
	PEG	5	-	-	-	-	-
	6000						
	PEG	113	-	-	-	-	-
	20000						
	PEG	5	-	-	-	-	-
	-me						
	PEG	67	-	-	-	-	-
	-dm						

PVA：()内表示皂化度。

從表 2 之結果顯然可知構成上述疏水性高分子化合物之阻礙血小板黏附之高分子化合物，係不限於聚醚改質聚矽氧，能夠對於中空絲型透析器為首之醫療器材或者醫療材料可堅固地吸附。

(抗血小板黏附能力之評價)

將另外製作之實施例 1 迷你模組之模組箱用超音波切割器切斷，取出固定化有實施例 1 化合物之 PMMA 中空絲膜(以下，稱為「實施例 1 中空絲膜」)。

在直徑 18mm 之聚對苯二甲酸乙二酯製圓形薄膜之單面貼附雙面膠帶，將實施例 1 之中空絲膜固定於其上後，將固定之 PMMA 中空絲膜削切成半圓筒狀，並使其內表面露出。在切成筒狀之 Falcon(註冊商標)圓筒管(18mm ϕ ，No. 2051)之內部，放入固定於圓形薄膜之實施例中空絲膜，並將圓筒管及圓形薄膜之間隙用封口膜(parafilm)密封。然後，在該圓筒管內注滿生理食鹽水。

在預先取有肝素之採血管中，放入剛採取之自願者的靜脈血，並倒轉混合，調製成加有肝素之血液。再者，係使加有肝素之血液的肝素濃度為 50U/mL。

將上述之圓筒管內之生理食鹽水廢棄後，加入 1.0mL 之加有肝素之血液，並於 37℃ 震盪 1 小時。接著，將上述之圓筒管內之實施例 1 中空絲膜用 10mL 之生理食鹽水洗淨後，添加含有 2.5 體積%之戊二醛之生理食鹽水，進行血液之固定，再用蒸餾水洗淨。其後，從上述之圓筒管除去固定有實施例 1 中空絲膜之圓形薄膜，並將固定有實施例中空絲膜之圓形薄膜於常溫，0.5Torr 絕對壓力下減壓乾燥 12 小時。

用雙面膠帶將減壓乾燥後之固定有實施例 1 中空絲膜之圓形薄膜貼附在掃描型電子顯微鏡之試料台後，藉由焊濺在實施例中空絲膜表面形成鉑/鈀薄膜。將在表面形成有鉑/鈀薄膜之實施例中空絲膜之長軸方向之中央附近之內表面，使用場發射(field emission)型掃描型電子顯微鏡(S800；日立製作所)，以倍率 1500 倍觀察，計算 1 個視野中($4.3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)之黏附血小板數目。

將在不同之 5 個視野中之黏附血小板數之平均值之整數值當作血小板黏附數(個/ $4.3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)時，對實施例 1 中空絲膜之黏附血小板數為 15 個。

另一方面，將另行製作之比較例 2 迷你模組之模組箱用超音波裁切機切斷，取出未固定化有任何化合物之中空絲膜(以下，稱為「比較例 2 中空絲膜」)，亦對其同樣地確認血小板黏附數時，比較例 2 中空絲膜之黏附血小板數為 100 個以上。

從此等之結果顯然可知上述之疏水性高分子化合物，能夠對於中空絲型透析器為首之醫療器材或者醫療材料賦予顯著的抗血小板黏附能力。

(全血凝固時間之測定)

將從志願者採取之血液與檸檬酸以 9/1 之體積比率混合，調製成加有檸檬酸之血液。

取 $18 \mu\text{L}$ 之生理食鹽水於比色透明玻璃管(cuvette)(未活化凝血試驗套組(non-activated clotting test kit))中，在其中加入 $14.8 \mu\text{L}$ 之葡萄糖酸鈣(calcicol)，再加入 $342 \mu\text{L}$ 之加有檸檬酸之血液後，用

Sonoclot 血液凝固/血小板功能分析裝置(IMI 股份公司)測定，將所得到之初期凝血形成時間(ACT ONSET)值當作全血凝固時間。從志願者採取之血液之全血凝固時間為 545 秒。

分別使用 2、10、20 μ M 之阿加曲班溶液(溶劑為甲醇/鹽酸(體積比率 4/1))代替生理食鹽水進行同樣之測定時，全血凝固時間分別為 520、734、893 秒。

分別使用 1、2、5 μ M 之實施例 1 化合物分散液代替生理食鹽水進行同樣之測定時，全血凝固時間分別為 590、780、910 秒。

(實施例 14：乙酸乙烯酯-乙烯基吡咯啉酮共聚物與化合物 1 之結合)

取 14.9g 之四氫呋喃、23.0g 之乙酸乙烯酯、10.8g 之 N-乙烯基吡咯啉酮、0.028g 之 2-胺基乙硫醇及 0.016g 之偶氮雙異丁腈於螺旋蓋瓶(screw bottle)，密閉後照射超音波 10 分鐘。將螺旋蓋瓶一旦開封，氫氣起泡 10 分鐘，再度密閉後，將螺旋蓋瓶一邊攪拌一邊浸入 60℃之熱水浴中 1 小時，再浸入 70℃之熱水浴中 6 小時，使得乙酸乙烯酯與乙烯基吡咯啉酮進行共聚反應。將在該反應液中加入 80ml 之甲醇者添加至約 5 倍量之乙醚中，除去上清液。重複進行所謂「加入新的乙醚，除去上清液」之洗淨作業 3 次後減壓乾燥，得到乙酸乙烯酯-乙烯基吡咯啉酮共聚物。將所得到之乙酸乙烯酯-乙烯基吡咯啉酮共聚物 $^1\text{H-NMR}$ (溶劑： CDCl_3)測定時，乙烯基吡咯啉酮單元為 28.6 單元莫耳%。

將 4.6g 之所得之乙酸乙烯酯-乙烯基吡咯啉酮共聚物溶解於 20mL 之無水 DMF 中，調製成乙酸乙烯酯-乙烯基吡咯啉酮共聚物/無水 DMF 溶液。在二口燒瓶中，取全量所調製之乙酸乙烯酯-乙烯基吡咯啉酮共聚物/無水 DMF 溶液及 0.5mL 之阿加曲班鹽酸鹽/無水 DMF 溶液 (0.49M)，於冰冷下一邊攪拌，一邊分別添加 0.5mL 之 EDC/無水 DMF 溶液 (1.04M) 及 0.5mL 之 HOBt/無水 DMF 溶液 (1.02M)，於氮氬圍氣下、使其於室溫反應 3 日。接著，將反應液置入透析管 (Spectra/Por RC Por 6 MWCO=1000)，在超過反應液之 10 倍體積量之蒸餾水中，一邊適當地交換蒸餾水一邊透析 3 日。過濾透析後之反應液，將濾液之溶劑以旋轉蒸發器餾去後，於真空乾燥機中乾燥一夜，得到疏水性高分子化合物(以下，稱為「實施例 7 化合物」)。

(實施例 7 化合物之抗凝血酶能力的測定)

以與實施例 1 化合物之抗凝血酶能力的測定同樣之方法，測定實施例 7 化合物/甲醇溶液(濃度 20 重量%)，將算出之實施例 7 化合物/甲醇溶液之化合物 1 當量濃度 87ppm 當作表示實施例 7 化合物/甲醇溶液之抗凝血酶能力之數值。

從此等結果顯然可知上述之疏水性高分子化合物，與以具有抗凝血酶能力知名之阿加曲班相比，縱使在極低濃度下，仍可能延長全血凝固時間，能夠對於中空絲型透析器為首的醫療器材或者醫療材料賦予優異的抗血液凝固作用。

[產業上之可利用性]

本發明可為了對中空絲型透析器為首之醫療器材或者醫療材料賦予優異的抗血液凝固作用而使用。

【圖式簡單說明】

[第 1 圖]係表示在實施例中所製作之迷你模組的概略圖。

[第 2 圖]係試管內血液循環試驗之閉鎖系回路的概略圖。

[第 3 圖]係疏水性高分子化合物之溶出量的測定中之人類血漿循環回路的概略圖。

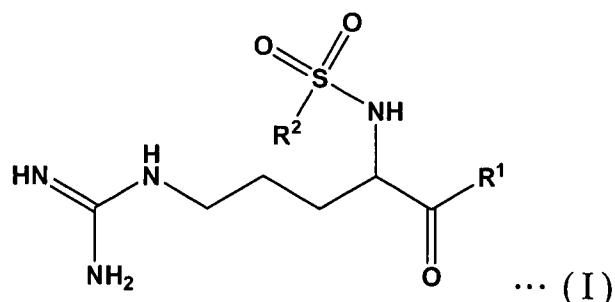
【主要元件符號說明】

- | | |
|-------|-----------|
| 1a,1b | 血液進出口 |
| 2a,2b | 透析液進出口 |
| 3 | 模組箱 |
| 4 | PMMA 中空絲膜 |
| 5 | 灌封劑 |
| 6 | 迷你模組 |
| 7a,7b | 矽管 |
| 8 | 蠕動泵 |
| 9 | 包接部 |
| 10 | 聚苯乙烯圓管 |

七、申請專利範圍：

- 1.一種疏水性高分子化合物，其係結合阻礙血小板黏附之高分子化合物與阻礙血液凝固反應之化合物。
- 2.如申請專利範圍第 1 項之疏水性高分子化合物，其中該阻礙血小板黏附之高分子化合物係包含疏水性高分子與親水性高分子之共聚物，且對於聚甲基丙烯酸甲酯之吸附量為 0.1pg/mm^2 以上。
- 3.如申請專利範圍第 2 項之疏水性高分子化合物，其中該共聚物係選自包含乙二醇、乙酸乙烯酯、氯乙烯、苯乙烯、丙烯酸、丙烯酸鹽、丙烯酸烷酯、丙烯酸羥基烷酯、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸鹽、甲基丙烯酸烷酯、甲基丙烯酸羥基烷酯、丙烯醯胺、N-烷基醯胺、N,N-二烷基丙烯醯胺、甲基丙烯醯胺、N-烷基甲基丙烯醯胺、N,N-二烷基甲基丙烯醯胺、丙烯腈、乙烯基吡咯啉酮、丙二醇、乙烯醇、乙烯、丙烯、伸乙亞胺、烯丙基胺、乙烯基胺及矽氧烷之族群的單體之共聚物；或係該單體之共聚物與選自包含聚酯、聚醯胺、聚胺基甲酸酯、聚矽、聚醚矽、聚碳酸酯、聚苯硫醚及聚醚醚酮之族群的聚合物之嵌段共聚物。
- 4.如申請專利範圍第 2 或 3 項之疏水性高分子化合物，其中該共聚物係聚醚改質聚矽氧。
- 5.如申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項之疏水性高分子化合物，其中該阻礙血液凝固反應之化合物，係具有抗凝血酶能力之化合物。

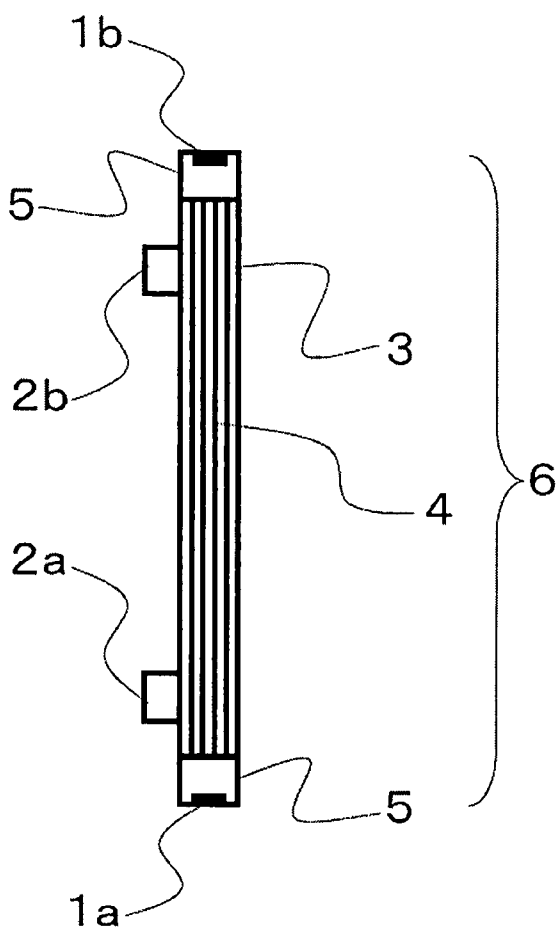
- 6.如申請專利範圍第 1 至 5 項之任一項之疏水性高分子化合物，其中該阻礙血液凝固反應之化合物係以下述通式(I)表示之化合物：



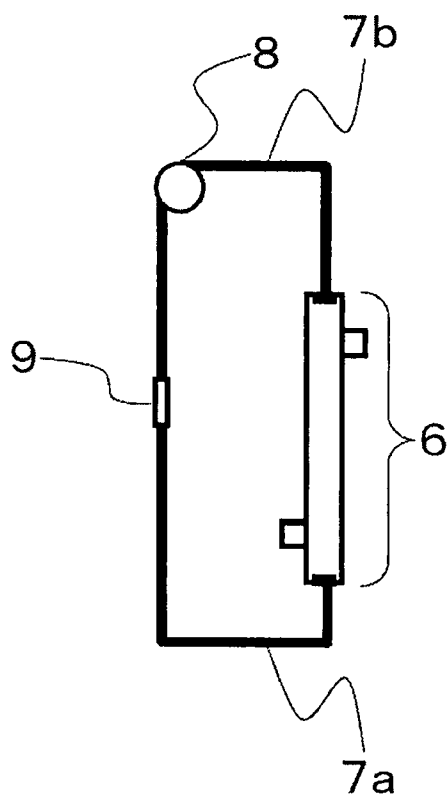
- [式中， R^1 係表示(2R,4R)-4-烷基-2-羧基哌啶基； R^2 係表示苯基或者縮合多環式化合物殘基，該縮合多環式化合物殘基可經下列基取代：低級烷基或低級烷氧基、或者經低級烷基取代之胺基]。
- 7.如申請專利範圍第 6 項之疏水性高分子化合物，其中通式(I)之化合物係(2R,4R)-4-甲基-1-((2S)-2-{[(3RS)-3-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-8-基]磺醯基}胺基-5-胍基戊醯基)哌啶-2-羧酸。
- 8.一種醫療器材或者醫療材料之表面處理劑，其係含有如申請專利範圍第 1 至 7 項之任一項之疏水性高分子化合物，且具有抗血液凝固作用。
- 9.一種醫療器材或者醫療材料，其係以如申請專利範圍第 8 項之表面處理劑處理。

八、圖式：

第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖

