

環境ホルモン溶出抑制効果のある抗血栓性コーティング材料の開発

金子 憲明 [マクロテック / 代表取締役]
佐藤 幸恵 [マクロテック / 研究員]
伊藤 大輔 [マクロテック / 研究員]
石田 安奈 [マクロテック / 研究員]
加我 晴生 (独)産業技術総合研究所 ゲノムファクトリー
研究部門 / 主任研究員]
井街 宏 [東北大学医学部先進医工学研究機構
/ 役員・教授]
寛知 豊次 [北海道大学大学院工学研究科生物機能
高分子専攻 / 教授]

背景・目的

人工心肺回路などの血液接触医療機器の素材として、安価で優れた物性を持つ軟質塩化ビニルが多用されている。血液と長時間接触するので凝血作用を持つようなコーティングが行われる。この材料を抗血栓性材料と呼ぶ。近年、動物由来のヘパリンを応用した材料が多用されてきたが、人・動物由来原料の感染リスクから規制が強化され、承認取得が難しくなった。そこで、抗血栓性材料を合成材料のみで開発することを目標とする。さらに、軟質塩化ビニルに被覆したときに、疑環境ホルモンである可塑剤のDOPの溶出を抑制する機能を兼ね備えた抗血栓性材料の開発を目指す。

内容・方法

抗血栓性の発現のための素材として、ミクロ不均質の微細構造を形成する反応の際に、親水性の高いDOPに対するバリアとなりうる高分子を疎水性で物性の優れた主要成分となるポリマー混合物と反応させる物質の組み合わせを確立する。

10-50ミクロンの強い皮膜が医療機器に多用される熱可塑性樹脂の表面にしっかりと剥離しないように接着形成させ得る加工法を確立すること。ポリカーボネートは特にクラックを形成させないことが難しい。濃度、溶剤系、コーティングの際の環境条件を変化させて、平滑で透明度の高い皮膜を得る条件を探索する。

軟質塩化ビニルに塗布したときに、DOPの溶出に対して阻害効果があることを疑似血液によって評価確認する。

コーティング材料に血液が接触したときの抗血栓性、および溶出する物質の生物学的な安全性が医療機器として使用可能なレベルであるような製造手順を開発する。

このような前記性質が、適用対象物の形状などによって

異なる乾燥条件が通常の管理によって実施可能な範囲で再現される工業化適性をもつこと。

結果・成果

当初計画に掲げた開発項目それぞれについて記載する。

(1) 要求品質の設定

対象樹脂は、最も市場性が高く需要が見込まれる「人工心肺回路」を想定して、ポリ塩化ビニル樹脂、ポリカーボネート樹脂に対するコーティングを想定した。さらに、ステンレススチール、ポリエチレンにも対象を広げて剥離性を予備評価した。抗血栓性は、東大、東北大で20年以上にわたり、標準材料としてヤギの人工心臓研究に使用されてきたK を比較対照とすることとした。はさみによる切断、屈曲、コネクタの差込操作などによってはがれないことを重要な品質特性とした。

(2) 評価方法の確立

親水、疎水性部分のミクロ分散を調べるために、走査型電子顕微鏡による元素分析、透過型電子顕微鏡による金属染色後に数十ナノメートルの観察を行った。可塑剤の溶出挙動を観察するために、ガスクロカラムを選定して検量線を作成した。1ppm程度の濃度まで定量分析ができることを確認した。抗血栓性評価については、人の新鮮血液を用いた評価を実施した。接触後の表面を電子顕微鏡で血小板の粘着挙動を観察する方法を検討した。また、東北大にてヤギの血液を用いた血液凝固時間に拠る方法を試行した。

(3) 材料の合成検討

ポリウレタンを主素材として、疎水性ポリマー形成するモノマーと親水性ポリマーの共重合を起こす系の探索的重合検討を行った。当初想定した通りの反応が起こり、均質なポリマー溶液が得られた。親水性ポリマーが溶出しないう範囲の反応仕込み組成を検討した。その結果、広範囲な仕込み条件でポリマー中のモノマー組成を変化させることが出来た。更に、入手が容易で系統的に化学構造を変化させることができるような親水性の反応性モノマーを選定した。

(4) 加工基礎検討

ポリカーボネート、軟質塩化ビニルに塗布する方法を検討した。濃度、溶剤系を検討した。その結果、塩化ビニルでは透明均質な皮膜が安定して得られることが判った。ポリカーボネートでは、濃度や溶剤系に工夫をした結果、ミクロクラックができず透明な皮膜を得ることが出来た。

(5) 性能機能評価

皮膜はしっかりと接着していて、通常の加工組立や、屈曲、長時間の水との接触で剥離することはなかった。抗血栓性は、人、ヤギの血液を用いて評価した。従来の非ヘパリン使用の標準材料に比べて良好である可能性を強く示唆

する結果が確認された。表面状態は電子顕微鏡によって平滑であることが確認された。

(6) 安全性予備評価

今期は、反応の結果生成する低分子の除去のための処理方法と条件を探索した。皮膚の表面に影響をあたえず、かつ剥離などの物性変化を起こさない処理方法の目処が得られた。

今後の展望

当初、期待したとおりの化学反応が起こることが確認できたので、来期は更に今期選定した親水性ポリマーの系統的な応用によって、抗血栓性、DOPの溶出抑制効果、ミクロ構造を検討して優れた抗血栓性のコーティング材料を完成したい。

抗血栓性については、東北大の協力を得て、さらに臨床使用に近い条件にて体外循環血液流路にて評価を依頼する予定。安全性については、総合的に最も優れた系で、日本の「医療機器の安全性評価のガイドライン」に準拠した生物学的安全性試験を典型的な材質のチューブにコーティングしたもので評価する。