



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I712621 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：106121658

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*C08F212/14 (2006.01)**C08F230/02 (2006.01)**C08F220/18 (2006.01)**C09D5/00 (2006.01)**C09D125/18 (2006.01)**C09D133/08 (2006.01)**C09D143/02 (2006.01)**C08J3/28 (2006.01)**A61L27/34 (2006.01)**A61F2/02 (2006.01)**A61M1/12 (2006.01)**A61M16/00 (2006.01)**G02C7/04 (2006.01)*

(30)優先權：2016/06/29 日本

特願 2016-129411

(71)申請人：國立大學法人東京大學 (日本) THE UNIVERSITY OF TOKYO (JP)

日本

日商日油股份有限公司 (日本) NOF CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：石原一彦 ISHIHARA, KAZUHIKO (JP)；松田將 MATSUDA, MASARU (JP)；野田朋澄 NODA, TOMOZUMI (JP)；山田智 YAMADA, SATOSHI (JP)；坂元伸行 SAKAMOTO, NOBUYUKI (JP)

(74)代理人：楊長峯

(56)參考文獻：

JP 2010-59367A

Xiaojie Lin, Kyoko Fukazawa, and Kazuhiko Ishihara, "Photoreactive Polymers Bearing a Zwitterionic Phosphorylcholine Group for Surface Modification of Biomaterials", ACS Appl. Mater.

Interfaces, 2015, Vol. 17, No.31, page 17489-17498.

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 35 頁

(54)名稱

共聚物及其用途

(57)摘要

本發明提供一種用於醫療材料用途的、具有充分的生物相容性的共聚物；及使用共聚物而賦予基材表面生物相容性的交聯體形成方法。詳細而言，賦予基材表面作為磷酸膽鹼基的特長的蛋白質吸附抑制效果與細胞黏接抑制效果。本發明的發明人們發現，含有磷酸膽鹼結構單元及光反應性結構單元的共聚物、或含有磷酸膽鹼結構單元、光反應性結構單元及疏水性結構單元的共聚物，能夠藉由光照射這樣簡單的方法，對基材表面賦予蛋白質吸附抑制效果與細胞黏接抑制效果，從而完成本發明。



申請日：106/06/28

I712621

## 【發明摘要】

IPC分類：

C08F 212/14 (2006.01) A61M 1/12 (2006.01)  
C08F 230/02 (2006.01) A61M 16/00 (2006.01)  
C08F 220/18 (2006.01) G02C 7/04 (2006.01)  
C09D 5/00 (2006.01)  
C09D 125/18 (2006.01)  
C09D 133/08 (2006.01)  
C09D 143/02 (2006.01)  
C08J 3/28 (2006.01)  
A61L 27/34 (2006.01)  
A61F 2/02 (2006.01)

【中文發明名稱】共聚物及其用途

【英文發明名稱】COPOLYMERS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供一種用於醫療材料用途的、具有充分的生物相容性的共聚物；及使用共聚物而賦予基材表面生物相容性的交聯體形成方法。詳細而言，賦予基材表面作為磷酸膽鹼基的特長的蛋白質吸附抑制效果與細胞黏接抑制效果。本發明的發明人們發現，含有磷酸膽鹼結構單元及光反應性結構單元的共聚物、或含有磷酸膽鹼結構單元、光反應性結構單元及疏水性結構單元的共聚物，能夠藉由光照射這樣簡單的方法，對基材表面賦予蛋白質吸附抑制效果與細胞黏接抑制效果，從而完成本發明。

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 共聚物及其用途

【英文發明名稱】 COPOLYMERS AND USES THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本發明涉及一種共聚物及其用途。

【0002】 本申請要求藉由參考引用於此的日本申請特願2016-129411號的優先權。

### 【先前技術】

【0003】 含磷酸膽鹼基的共聚物具有以血液相容性為代表的優異的生物相容性。因此，藉由將含磷酸膽鹼基的共聚物覆膜形成於缺乏生物相容性的基材表面，而利用於使其生物相容化的用途。例如，可利用於對於人工心臟、人工肺、人工血管、隱形眼鏡等各種醫療設備的表面處理劑(非專利文獻1)。

【0004】 此時，大多情況下，藉由對於需賦予生物相容性的基材表面，經由物理結合或化學結合，使該共聚物結合於基材表面，形成含水覆膜凝膠而使用。對於在基材表面進行物理結合，可列舉向具有磷酸膽鹼基的聚合物中導入具有疏水基的單體而進行物理結合的方法、或導入離子性基團而進行離子結合的方法。

【0005】 然而，這些方法需要用其他官能團來替換共聚物結構的一部分，無法充分發揮磷酸膽鹼基的功能。進一步，若與基材的親和性不充分，則耐久性變得不充分，從而剝落。另一方面，由於導入有化學結合性基團的含磷酸膽

鹼基的共聚物與基材表面進行化學結合，因此，藉由少量官能團的導入與基材結合，能夠形成耐久性較高的覆膜(專利文獻1)。但是，在導入有該化學結合性基團時，在基材表面具有官能團為必要條件，且由於含磷酸膽鹼基的共聚物之間的結合通常不存在，因此耐久性也不充分。進一步，還需要利用後處理對化學結合時未反應的官能團進行失活的工序，在實用性上存在許多技術問題。

【0006】 因此，有人提出了一種具有光反應性的含磷酸膽鹼基的共聚物(專利文獻2)。在基材的選擇中，該共聚物即使沒有化學結合性官能團也能夠結合於基材表面，且覆膜形成性優異。然而，在製造對於基材表面的具有光反應性疊氮基的單體時，由於使用醃氯或鹵素溶劑，因此對於確保製造時的安全性而言需要充分的管理。

【0007】 現有技術文獻

【0008】 專利文獻

【0009】 專利文獻1：美國專利6090901號說明書

【0010】 專利文獻2：日本特開2010-059367號公報

【0011】 非專利文獻

【0012】 非專利文獻1：石原一彥，MMJ the Mainichi medical journal雜誌「醫療の森：明日への展望（2）：醫療用新素材『MPC共重合體』」（《醫療之森：明日的展望(2)：醫療用新素材“MPC共聚物”》），2010年,第6卷,第2號,p.68-70。

## 【發明內容】

【0013】對於用於在需進行生物相容性化的基材表面，形成用於覆蓋該表面的穩定的交聯體的、具有光反應性基團的共聚物，沒有充分的追求。

【0014】即，本發明的技術問題在於，提供一種用於醫療材料用途的、具有充分的生物相容性的共聚物、與使用該共聚物對基材表面賦予生物相容性的交聯體形成方法，詳細而言，對基材表面賦予作為磷酸膽鹼基的特長的蛋白質吸附抑制效果與細胞黏接抑制效果。

【0015】本發明的發明人們經過對上述技術問題進行仔細研究，結果發現，含有磷酸膽鹼結構單元及光反應性結構單元的共聚物、或含有磷酸膽鹼結構單元、光反應性結構單元及疏水性結構單元的共聚物，能夠藉由光照射這樣簡單的手法，對基材表面賦予蛋白質吸附抑制效果與細胞黏接抑制效果，從而完成本發明。

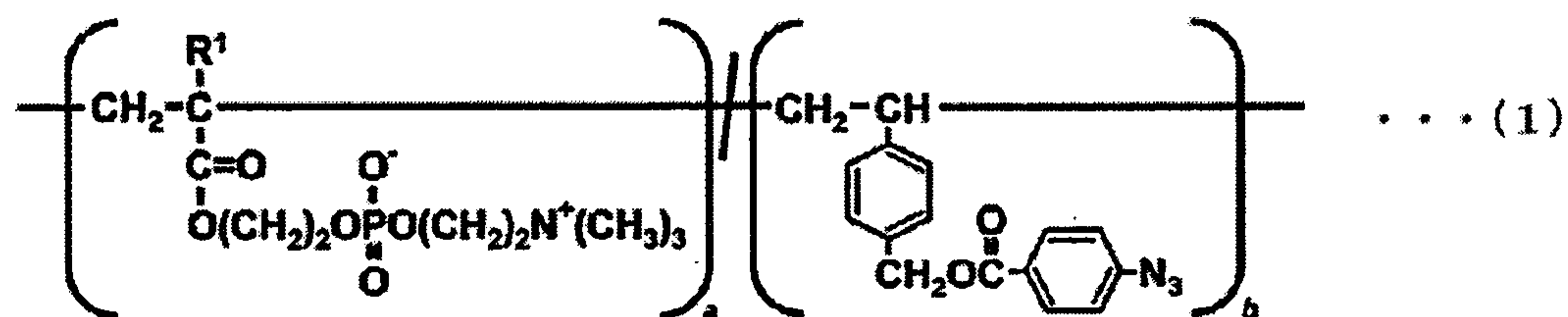
【0016】即，本發明如下所述。

【0017】[1]一種共聚物，其重量平均分子量為10,000~1,000,000，該共聚物具有式(1)所表示的結構，式(1)中各結構單元的莫耳比a、b為：

$$a/(a+b)=0.75\sim 0.99,$$

$$b/(a+b)=0.01\sim 0.25,$$

[化學式1]



上述式(1)中，R<sup>1</sup>表示氫原子或甲基。

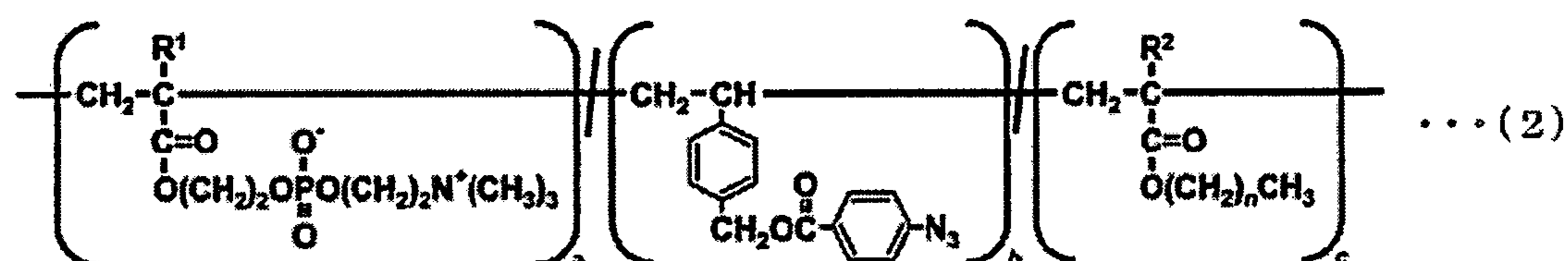
【0018】[2]一種共聚物，其重量平均分子量為10,000~1,000,000，該共聚物具有式(2)所表示的結構，式(2)中各結構單元的莫耳比a、b、c為：

$$a/(a+b+c)=0.30\sim 0.98,$$

$$b/(a+b+c)=0.01\sim 0.25,$$

$$c/(a+b+c)=0.01\sim 0.69,$$

[化學式2]



上述式(2)中， $R^1$ 、 $R^2$ 表示氫原子或甲基； $n=3\sim 17$ 。

【0019】 [3] 根據上述[1]所述的共聚物，較佳地，其包含基於2-甲基丙烯酸酯氧基乙基-2-三甲基銨基乙基磷酸酯(2-methacryloyloxyethyl-2-trimethylammonioethyl phosphate)的結構單元及基於4-(4-疊氮苯甲酯氧基甲基)苯乙烯的結構單元。

【0020】 [4] 根據上述[2]所述的共聚物，較佳地，其包含基於2-甲基丙烯酸酯氧基乙基-2-三甲基銨基乙基磷酸酯的結構單元、基於4-(4-疊氮苯甲酯氧基甲基)苯乙烯的結構單元、及基於甲基丙烯酸丁酯的結構單元。

【0021】 [5] 根據上述[2]所述的共聚物，其包含基於2-甲基丙烯酸酯氧基乙基-2-三甲基銨基乙基磷酸酯的結構單元、基於4-(4-疊氮苯甲酯氧基甲基)苯乙烯的結構單元、及基於甲基丙烯酸十八烷基酯的結構單元。

【0022】 [6] 一種表面處理劑，其包含上述[1]~[5]中任一項所述的共聚物。

【0023】 [7] 根據上述[6]所述的表面處理劑，較佳地，其為蛋白質吸附抑制用表面處理劑。

【0024】 [8] 根據上述[6]所述的表面處理劑，較佳地，其為細胞黏接抑制用表面處理劑。

【0025】 [9] 一種交聯體的形成方法，其中將上述[1]~[5]中任一項所述的共聚物或上述[6]~[8]中任一項所述的表面處理劑塗佈於基材表面後，對該基材表面進行光照射，在該基材表面上形成交聯體。

【0026】 [10] 一種交聯體，其藉由上述[9]所述的交聯體的形成方法而獲得。

【0027】 [11] 一種交聯體，其藉由對上述[1]~[5]中任一項所述的共聚物或上述[6]~[8]中任一項所述的表面處理劑進行光照射而獲得。

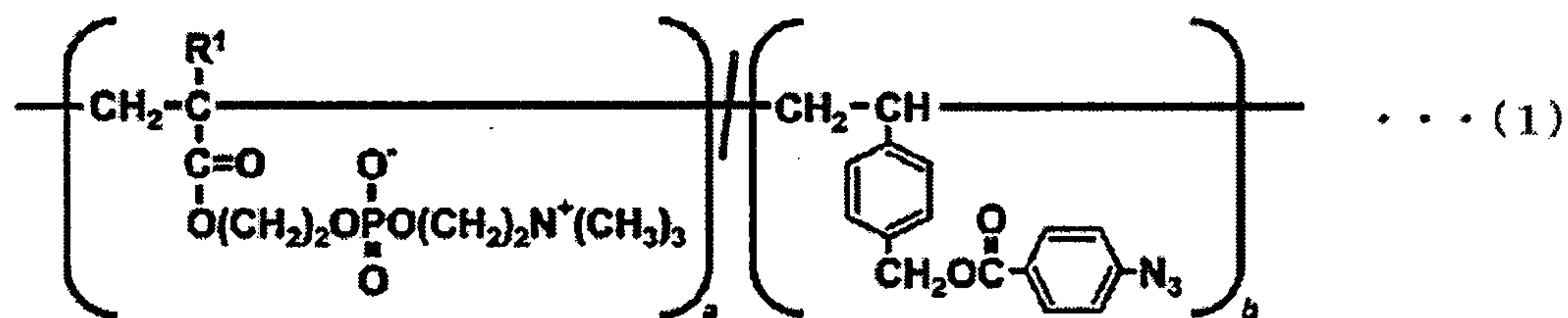
【0028】 [12] 一種醫療用具，其包含上述[10]或[11]所述的交聯體。

【0029】 [13] 一種表面處理劑，其包含共聚物，所述共聚物的重量平均分子量為10,000~1,000,000，所述共聚物具有式(1)所表示的結構，式(1)中的各結構單元的莫耳比a、b為：

$$a/(a+b)=0.75\sim 0.99,$$

$$b/(a+b)=0.01\sim 0.25,$$

[化學式3]



上述式(1)中、R<sup>1</sup>表示氫原子或甲基。

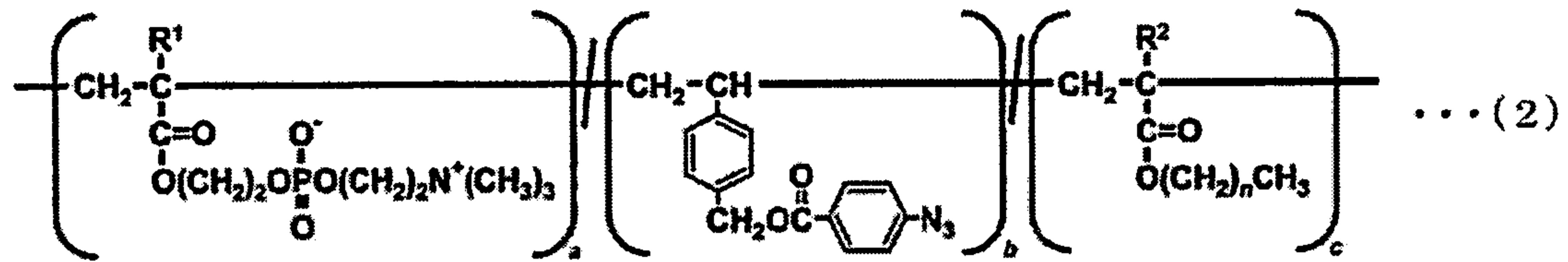
【0030】 [14] 一種表面處理劑，其含有共聚物，所述共聚物的重量平均分子量為10,000~1,000,000，所述共聚物具有式(2)所表示的結構，式(2)中的各結構單元的莫耳比a、b、c為：

$$a/(a+b+c)=0.30\sim 0.98,$$

$$b/(a+b+c)=0.01\sim 0.25,$$

$$c/(a+b+c)=0.01\sim 0.69,$$

[化學式4]



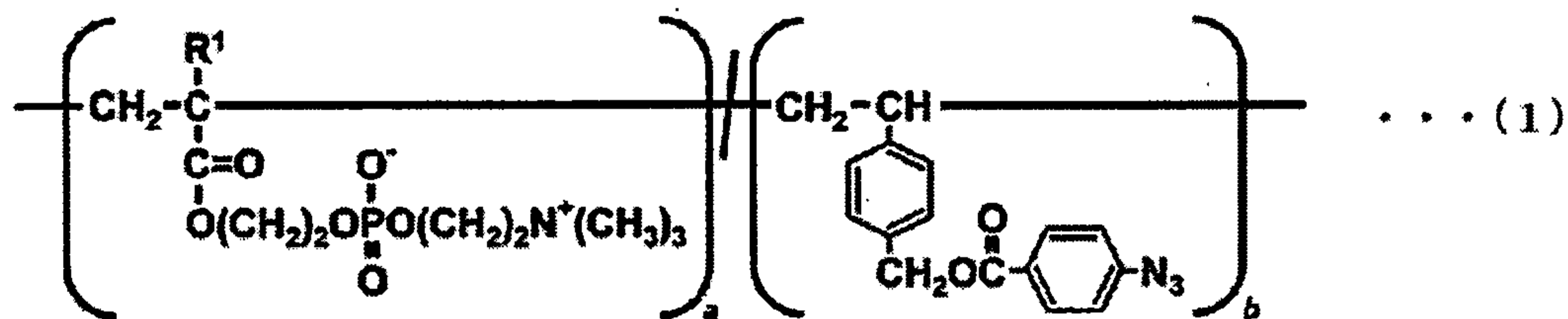
上述式(2)中， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 表示氫原子或甲基； $n=3\sim 17$ 。

【0031】 [15] 一種表面處理方法，其使用共聚物，所述共聚物的重量平均分子量為10,000~1,000,000，所述共聚物具有式(1)所表示的結構，式(1)中的各結構單元的莫耳比a、b為：

$$a/(a+b)=0.75\sim 0.99,$$

$$b/(a+b)=0.01\sim 0.25,$$

[化學式5]



上述式(1)中， $\text{R}^1$ 表示氫原子或甲基。

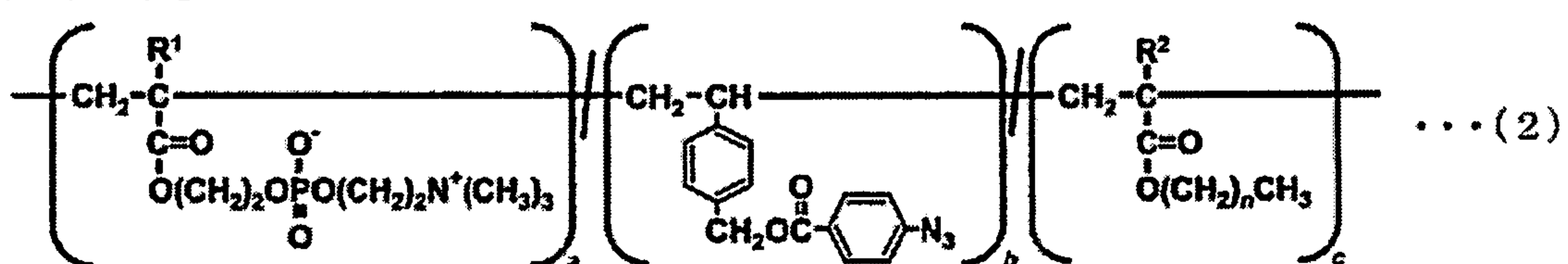
【0032】 [16] 一種表面處理方法，其使用共聚物，所述共聚物的重量平均分子量為10,000~1,000,000，所述共聚物具有式(2)所表示的結構，式(2)中的各結構單元的莫耳比a、b、c為：

$$a/(a+b+c)=0.30\sim 0.98,$$

$$b/(a+b+c)=0.01\sim 0.25,$$

$$c/(a+b+c)=0.01\sim 0.69,$$

[化學式6]



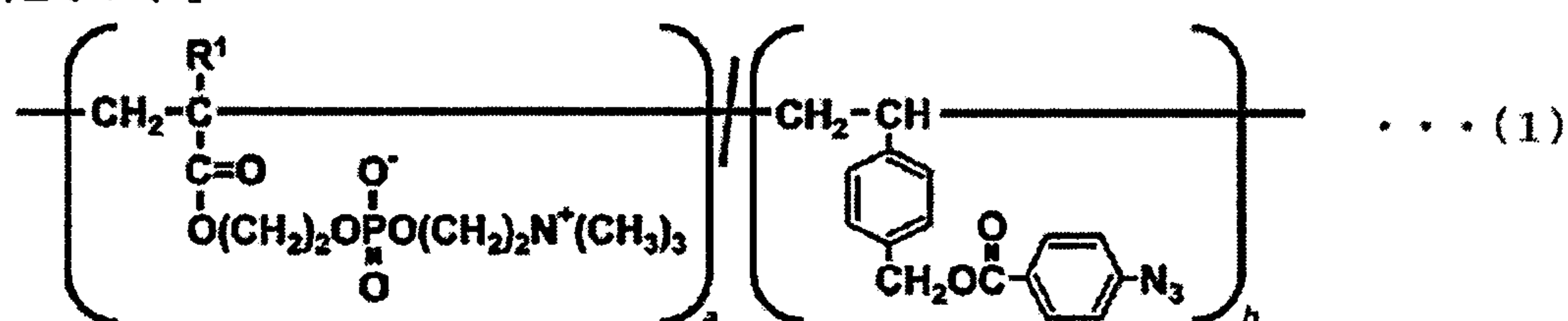
上述式(2)中， $R^1$ 、 $R^2$ 表示氫原子或甲基； $n=3\sim 17$ 。

【0033】 [17] 一種表面處理用共聚物，其重量平均分子量為10,000~1,000,000，具有式(1)所表示的結構，式(1)中的各結構單元的莫耳比 $a$ 、 $b$ 為：

$$a/(a+b)=0.75\sim 0.99,$$

$$b/(a+b)=0.01\sim 0.25,$$

[化學式7]



上述式(1)中， $R^1$ 表示氫原子或甲基。

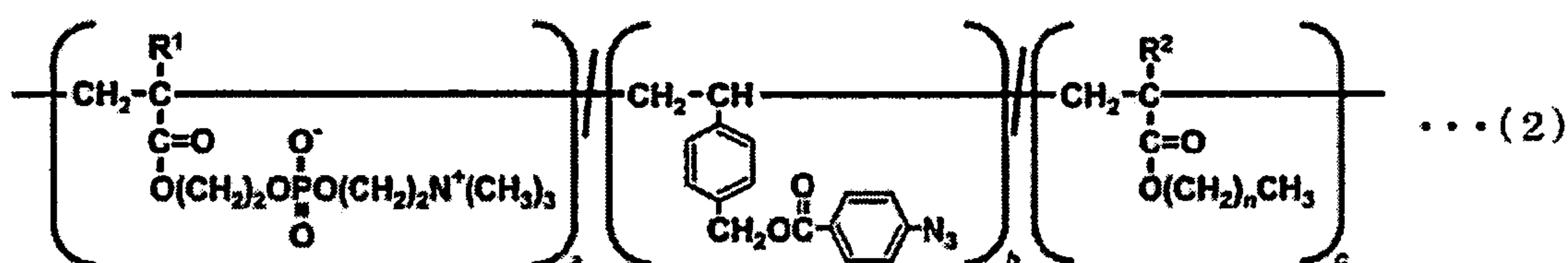
【0034】 [18] 一種表面處理用共聚物，其重量平均分子量為10,000~1,000,000，具有式(2)所表示的結構，式(2)中的各結構單元的莫耳比 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 為：

$$a/(a+b+c)=0.30\sim 0.98,$$

$$b/(a+b+c)=0.01\sim 0.25,$$

$$c/(a+b+c)=0.01\sim 0.69,$$

[化學式8]



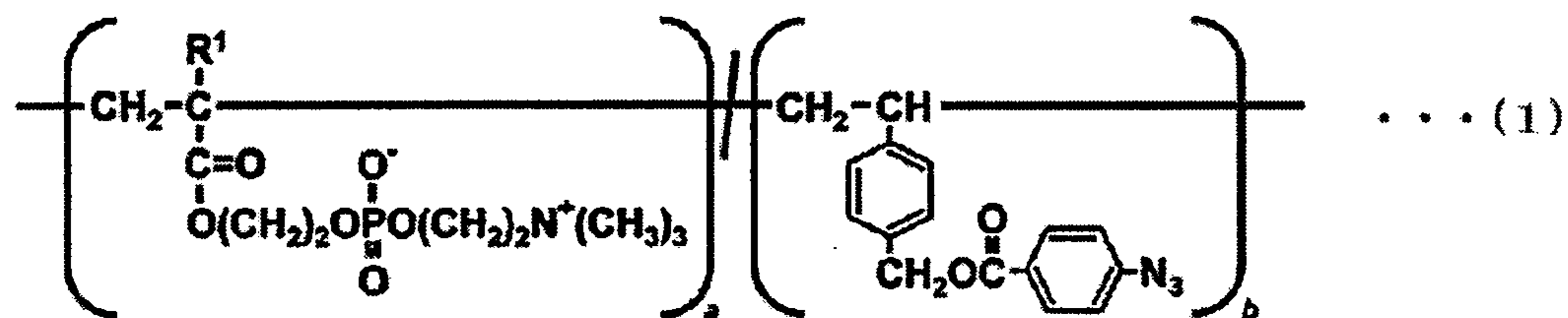
上述式(2)中， $R^1$ 、 $R^2$ 表示氫原子或甲基； $n=3\sim 17$ 。

【0035】 [19] 一種共聚物在表面處理劑的製造中的應用，其中，所述共聚物的重量平均分子量為10,000~1,000,000，所述共聚物具有式(1)所表示的結構，式(1)中的各結構單元的莫耳比a、b為：

$$a/(a+b)=0.75\sim 0.99,$$

$$b/(a+b)=0.01\sim 0.25,$$

[化學式9]



上述式(1)中， $R^1$ 表示氫原子或甲基。

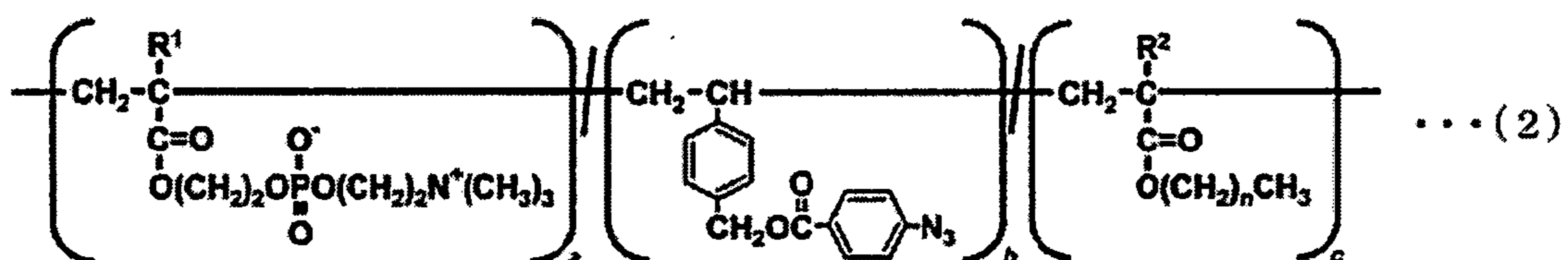
【0036】 [20] 一種共聚物在表面處理劑的製造中的應用，其中，所述共聚物的重量平均分子量為10,000~1,000,000，所述共聚物具有式(2)所表示的結構，式(2)中的各結構單元的莫耳比a、b、c為：

$$a/(a+b+c)=0.30\sim 0.98,$$

$$b/(a+b+c)=0.01\sim 0.25,$$

$$c/(a+b+c)=0.01\sim 0.69,$$

[化學式10]



上述式(2)中， $R^1$ 、 $R^2$ 表示氫原子或甲基； $n=3\sim 17$ 。

【0037】 發明效果

【0038】 根據本發明，能夠提供一種用於醫療材料用途的、具有充分的生物相容性的共聚物、及使用該共聚物而賦予基材表面生物相容性的交聯體形成

方法。

【圖式簡單說明】

【0039】 無

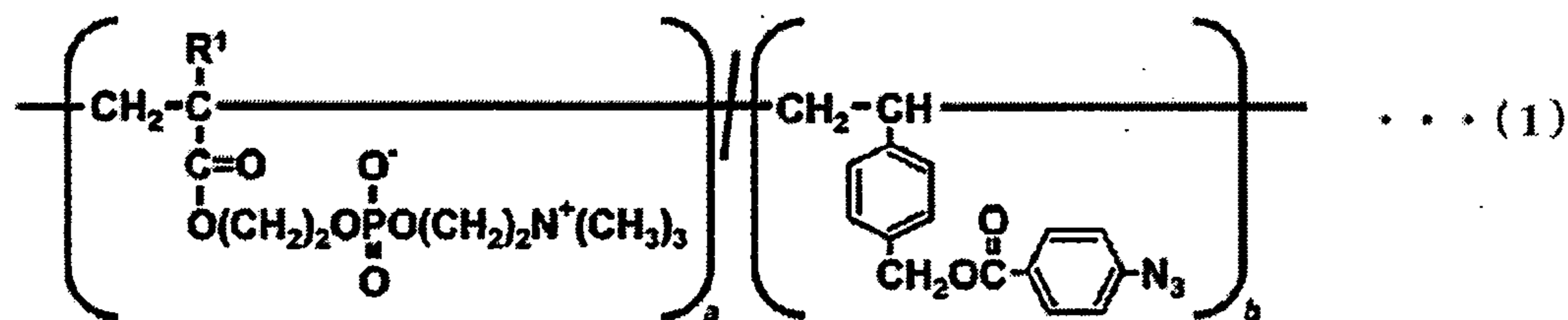
【實施方式】

【0040】 以下，對本發明進行進一步詳細說明。

【0041】 本發明的目標共聚物為具有下述式(1)所表示的結構的、由磷酸膽鹼結構單元及光反應性結構單元構成的共聚物。

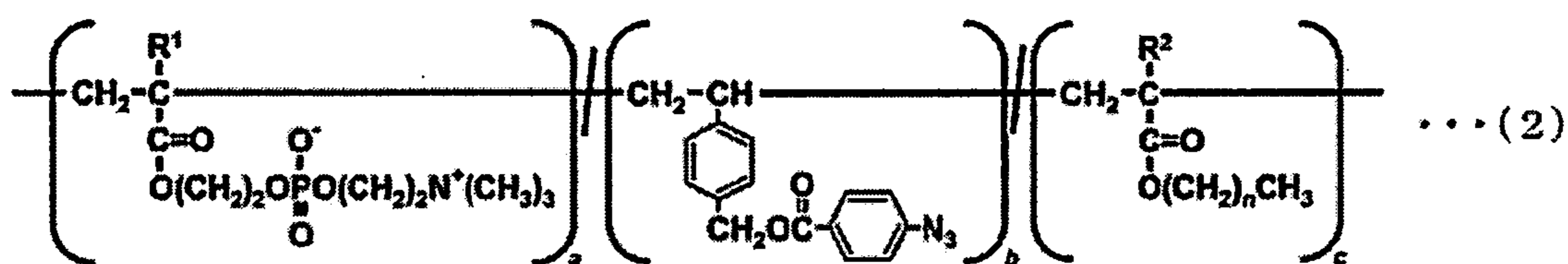
【0042】 此外，本發明的目標共聚物為具有下述式(2)所表示的結構的、由磷酸膽鹼結構單元、光反應性結構單元及疏水性結構單元構成的共聚物。

[化學式11]



【0043】 上述式(1)， $\text{R}^1$ 表示氫原子或甲基。 $a$ 、 $b$ 表示莫耳比， $a/(a+b)=0.75\sim 0.99$ ， $b/(a+b)=0.01\sim 0.25$ 。

[化學式12]



【0044】 上述式(2)中， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 表示氫原子或甲基。 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 表示莫耳比， $a/(a+b+c)=0.30\sim 0.98$ ， $b/(a+b+c)=0.01\sim 0.25$ ， $c/(a+b+c)=0.01\sim 0.69$ ， $n$ 為3~17。

【0045】本發明的目標表面處理劑含有本發明的共聚物。

【0046】本發明的目標交聯體的形成方法的特徵在於，將本發明的共聚物或本發明的表面處理劑塗佈於基材表面後，對該基材表面進行光照射，在該基材表面形成交聯體。

【0047】本發明的目標交聯體，藉由本發明的交聯體的形成方法而獲得、或者藉由對本發明的共聚物或本發明的表面處理劑進行光照射而獲得。

【0048】本發明的目標醫療用具含有本發明的交聯體。

【0049】對本發明的共聚物的各結構單元進行下述說明。

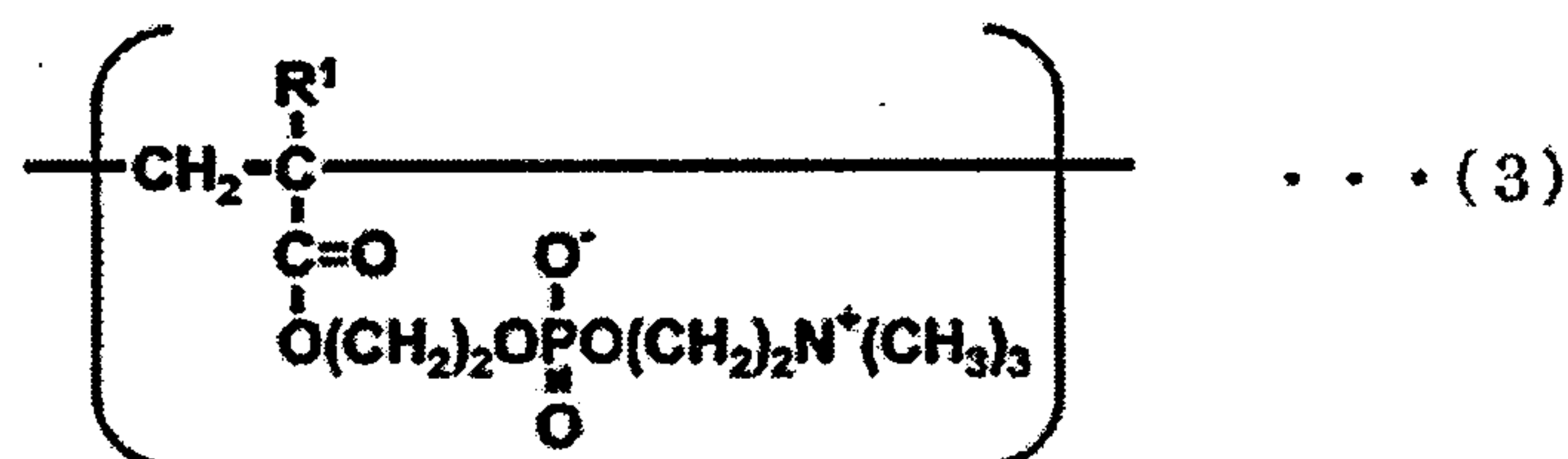
【0050】[磷酸膽鹼結構單元]

【0051】本發明的共聚物在共聚物結構中含有基於含磷酸膽鹼(PC)基的單體的結構單元(參照：式(3))。共聚物結構中，磷酸膽鹼基為具有與作為生物膜的主要成分的磷脂相同結構的極性基團。藉由向共聚物中導入磷酸膽鹼基，能夠對共聚物賦予蛋白質吸附抑制、細胞吸附抑制、抗血栓性、親水性等的生物相容性。

【0052】進一步，藉由在基材表面上對該共聚物進行光處理等，能夠賦予基材生物相容性。

【0053】作為所述含PC基的單體，可列舉2-(甲基)丙烯酸酯氧基乙基-2'-(三甲基銨基)乙基磷酸酯(別名：2-甲基丙烯酸酯氧基乙基-2-三甲基銨基乙基磷酸酯)(參照：式(8))。

[化學式13]

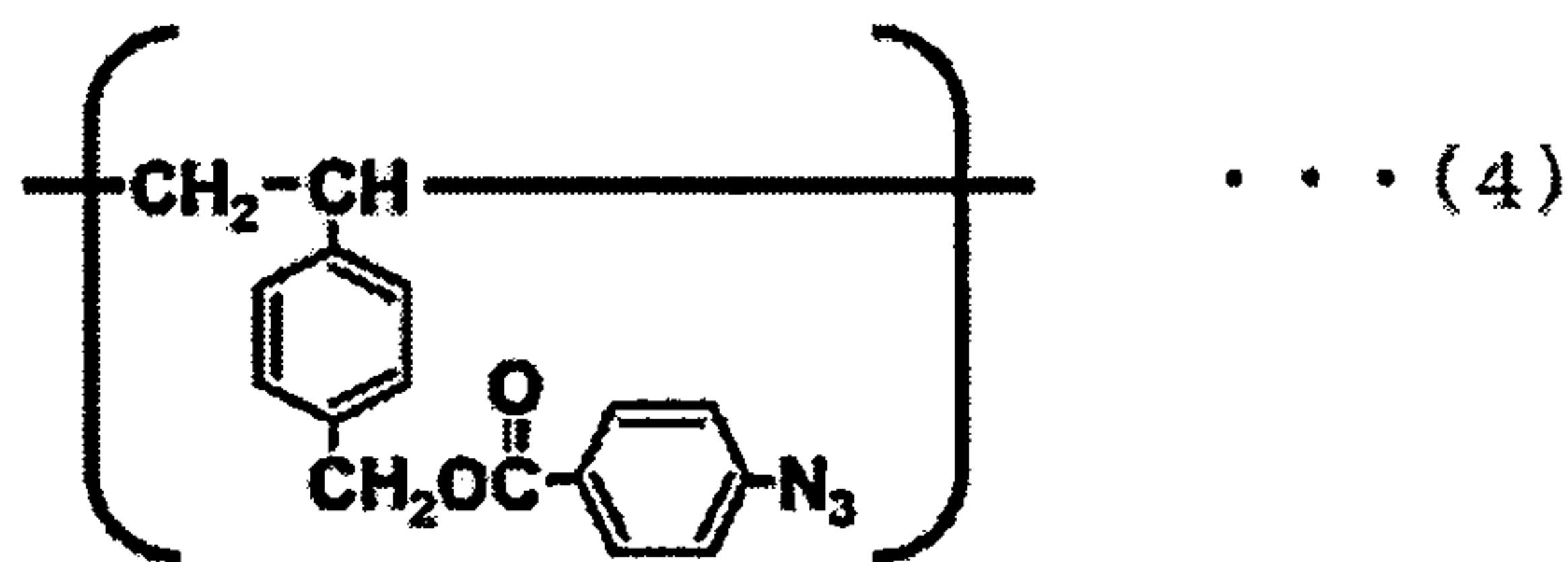


上述R<sup>1</sup>表示氫原子或甲基。

【0054】 [光反應性結構單元]

【0055】 本發明的共聚物在共聚物結構中包含含光反應性疊氮苯基的結構單元(參照：式(4))。疊氮苯基，可藉由光照射生成富於反應性的氮烯，藉由從基材或共聚物中去除氫原子，從而能夠進行結合。作為含疊氮苯基的單體，可列舉4-(4-疊氮苯甲醯氧基甲基)苯乙烯(參照：式(9))，以下，有時縮寫為AzSt)。

[化學式14]

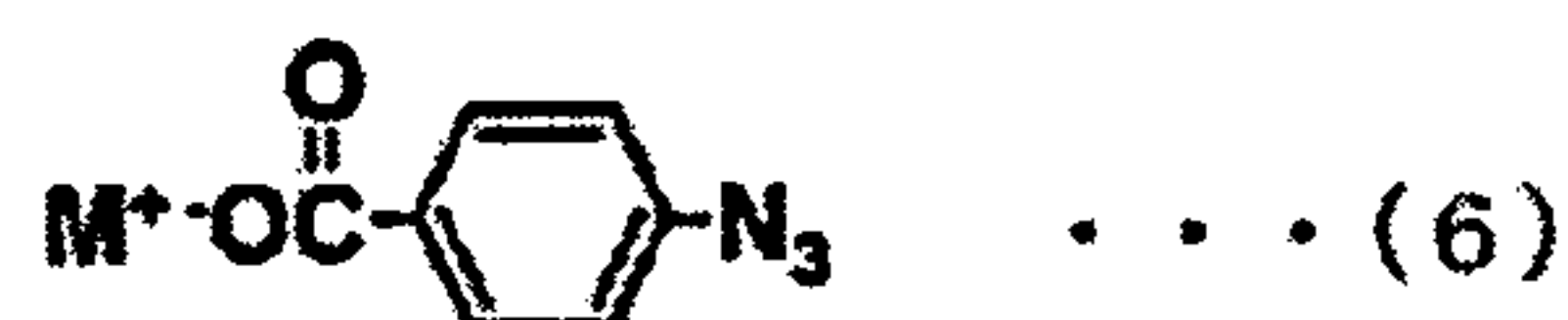


【0056】 AzSt例如可藉由氯甲基苯乙烯(參照：式(5))與羧酸鹼金屬鹽(參照：式(6))的取代反應而合成，但不限於此。

[化學式15]



[化學式16]



上述式(6)中，M表示鹼金屬。

【0057】 作為氯甲基苯乙烯(以下，有時縮寫為CMS)，例如可使用AGC SEIMI CHEMICAL CO., LTD.的產品。

【0058】 羧酸鹼金屬鹽可藉由4-疊氮苯甲酸(以下，有時縮寫為ABA)與鹼金屬鹽進行製備。式(6)中的M為鹼金屬，例如可列舉鋰原子、鈉原子、鉀原子等，較佳地為鈉原子、鉀原子。

【0059】 相對於1.0莫耳作為原料的CMS，羧酸鹼金屬鹽的使用量為0.5~10莫耳，較佳地為1.0~3.0莫耳。若小於0.5莫耳，則由於原料CMS的殘留，有純度

降低的情況；超過10莫耳時，存在使用原料費的增加，釜效率降低而造成在本方面不利的情況。

【0060】作為用於反應的溶劑，可列舉二甲基亞砷等亞砷類及環丁砷等砷類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮等醯胺類。此外，這些溶劑可單獨使用或混合使用二種以上。

【0061】取代反應的反應溫度，根據反應條件而選擇適宜的反應溫度，但通常較佳地為30~80°C。由於存在反應溫度升高則副反應變得顯著的情況，因此在反應以現實的速度進行的範圍內，重要的是以盡可能的低溫進行反應。

【0062】反應後，藉由提取、清洗操作回收AzSt。該提取操作，例如藉由將獲得的反應液溶解於乙酸乙酯，藉由食鹽水清洗幾次，在有機層中提取。此外，作為清洗液，藉由使用鹼性的水性介質，能夠有效地去除未反應的ABA。此外，作為鹼性的水性介質的例子，有水與鹼性溶劑(例如、碳酸鉀水溶液)的混合溶劑，但沒有特別限定。

【0063】藉由上述操作可得到AzSt溶液，若需要，可藉由層析法等提純。此外，從光反應性的角度出發，AzSt最好在冷凍暗處保存。

【0064】[疏水性結構單元]

【0065】本發明的共聚物，在共聚物結構中也可以含有基於含疏水性基團的單體的結構單元(參照：式(7))。疏水性基團能夠藉由對疏水性基材表面的物理吸附，從而提高該共聚物的塗佈性。

【0066】作為該含疏水性基團的單體，可列舉(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸己酯、(甲基)丙烯酸2-乙基己酯、(甲基)丙烯酸癸酯、(甲基)丙烯酸十二烷基酯、(甲基)丙烯酸十三烷基酯、(甲基)丙烯酸十八烷基酯等具有疏水性取代基的甲基丙烯酸酯(參照：式(10))。

[化學式17]



上述 $\text{R}^2$ 表示氫原子或甲基； $n=3\sim 17$ 。

【0067】本發明的共聚物的重量平均分子量小於10,000時，聚合物的提純困難；超過1,000,000時，存在製造時的黏性變得過高，操作變困難的可能性。

【0068】此外，本發明的共聚物的重量平均分子量的較佳範圍為20,000~80,000，更佳的範圍為23,000~75,000。

【0069】式(1)中， $a$ 及 $b$ 表示式(3)及式(4)這兩個結構單元的構成比，即對應的單體的莫耳比。

【0070】式(2)中， $a$ 、 $b$ 及 $c$ 表示式(3)、式(4)及式(7)這三個結構單元的構成比，即對應的單體的莫耳比。

【0071】在此， $a$ 、 $b$ 及 $c$ 僅表示該結構單元的構成比，本發明的共聚物並不僅指由式(3)及式(4)所表示的嵌段構成的嵌段共聚物、或由式(3)、式(4)及式(7)所表示的嵌段構成的嵌段共聚物。本發明的共聚物也可以是式(3)及式(4)的結構單元的無規共聚物、或式(3)、式(4)及式(7)的結構單元(單體)的無規共聚物，還可以是嵌段共聚物，或者也可以是無規部分與嵌段部分混合存在的共聚物。此外，也可以存在交替共聚物部分。

【0072】此外，表示該結構單元的構成比的 $a$ 、 $b$ 及 $c$ 的比，可任意調整，較佳地為可溶於水性介質的共聚物。此外，水性介質可例示例如水、水/醇混合溶劑等。

【0073】本發明的共聚物的磷酸膽鹼結構單元、光反應性結構單元、及疏水性結構單元的組合如下所述，但並不特別限定(左邊表示磷酸膽鹼結構單元，中央表示光反應性結構單元，及右邊表示疏水性結構單元)。

MPC-AzSt

MPC-AzSt-甲基丙烯酸丁酯

MPC-AzSt-甲基丙烯酸己酯

MPC-AzSt-甲基丙烯酸2-乙基己酯

MPC-AzSt-甲基丙烯酸癸酯

MPC-AzSt-甲基丙烯酸十二烷基酯

MPC-AzSt-甲基丙烯酸十三烷基酯

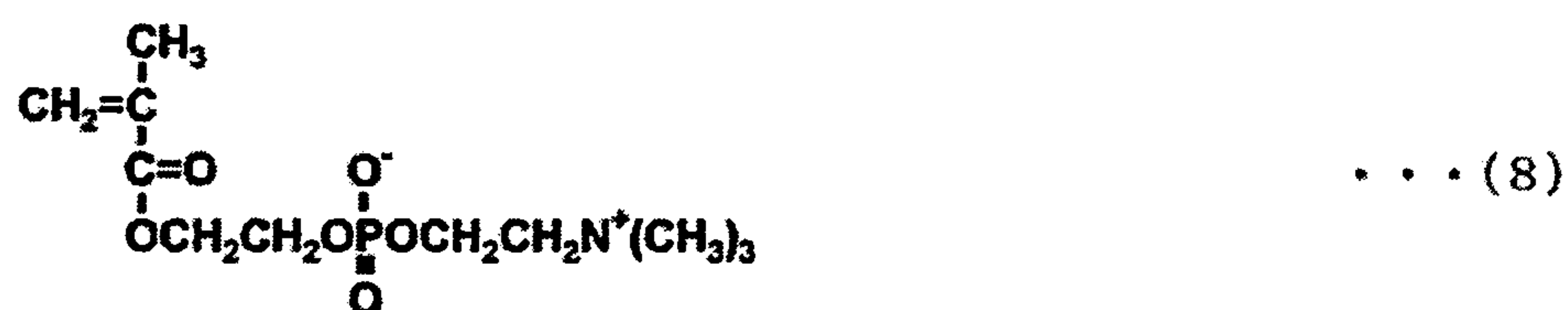
MPC-AzSt-甲基丙烯酸十八烷基酯

【0074】進一步，藉由下述的實施例，更佳的本發明的共聚物的磷酸膽鹼結構單元、光反應性結構單元及疏水性結構單元的組合為MPC-AzSt-甲基丙烯酸丁酯(實施例4~6)。

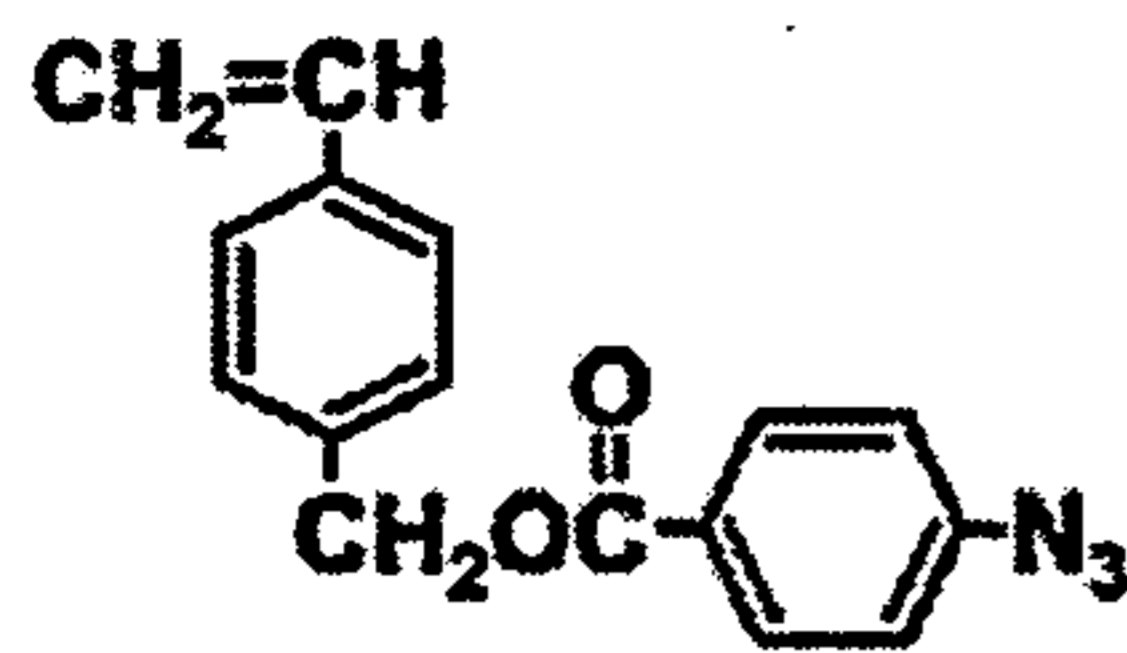
【0075】接著，對本發明的共聚物的製造方法例進行說明。

【0076】在上述的具有式(1)所表示的結構的本發明的共聚物(二元共聚物)中，例如，藉由相對於MPC及AzSt的總量，使以莫耳比計含有0.75~0.99的MPC、及0.01~0.25的AzSt的單體組合物聚合(聚合反應體系)，而得到具有式(1)所示結構的共聚物，其中所述MPC為下述式(8)所表示的MPC(2-甲基丙烯醯氧基乙基-2-三甲基銨基乙基磷酸酯)，所述AzSt為下述式(9)所表示的AzSt。

[化學式18]

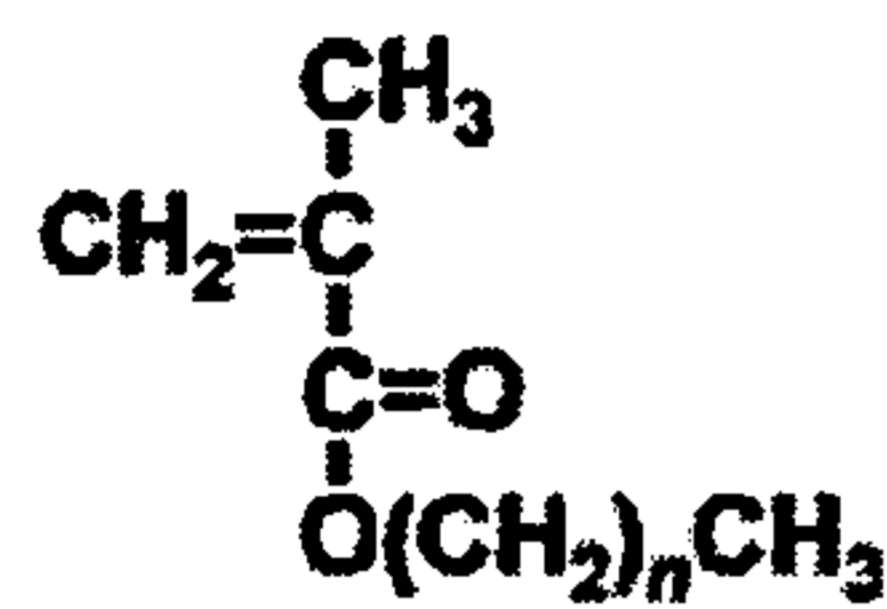


[化學式19]



... (9)

[化學式20]



... (10)

【0077】 在上述的具有式(2)所表示的結構的本發明的共聚物(三元共聚物)中，只要在上述聚合反應體系中加入式(10)所表示的甲基丙烯酸酯(n為3~17)即可。

【0078】 例如，藉由相對於MPC、AzSt及BMA的總量，使以莫耳比計含有0.30~0.98的MPC、0.01~0.25的AzSt、及0.01~0.69的BMA的單體組合物聚合，而能夠得到具有式(2)所示的結構的共聚物( $R^1$ 、 $R^2$ 表示甲基， $n=3$ )，其中所述MPC為式(8)所表示的MPC，所述AzSt為式(9)所表示的AzSt，所述BMA為式(10： $n=3$ )所表示的甲基丙烯酸丁酯。

【0079】 進一步，也可以含有其他可共聚的單體作為構成成分。

【0080】 上述單體組合物的聚合反應，例如可藉由在自由基聚合引發劑的存在下，使用氮氣、二氧化碳、氬氣、氦氣等非活性氣體在反應體系內進行置換，或在該氣氛中，藉由自由基聚合，例如塊狀聚合、懸浮聚合、乳液聚合、溶液聚合等公知的方法進行。

【0081】 從獲得的聚合物的提純等角度出發，上述單體組合物的聚合反應較佳為溶液聚合。藉由該聚合反應，能夠得到具有式(1)或(2)所表示的結構的共聚物。此外，式(1)或(2)的共聚物，如上所述，可以是無規共聚物，也可以是嵌

段共聚物，或還可以是無規部分與嵌段部分混合存在的共聚物。此外，也可以存在交替共聚物部分。

【0082】此外，在所述的具有式(1)所表示的結構的二元共聚物中，滿足 $a/(a+b)=0.75\sim 0.99$ ，較佳地滿足 $0.80\sim 0.95$ ；滿足 $b/(a+b)=0.01\sim 0.25$ ，較佳地滿足 $0.05\sim 0.20$ 。

【0083】此外，在所述的具有式(2)所表示的結構的三元共聚物中，滿足 $a/(a+b+c)=0.30\sim 0.98$ ，較佳地滿足 $0.30\sim 0.80$ ；滿足 $b/(a+b+c)=0.01\sim 0.25$ ，較佳地滿足 $0.05\sim 0.20$ ；滿足 $c/(a+b+c)=0.01\sim 0.69$ ，較佳地滿足 $0.05\sim 0.65$ 。

【0084】作為其他的記載方法，在所述的具有式(1)所表示的結構的二元共聚物中，本發明的共聚物的磷酸膽鹼結構單元的比率 $a$ 及光反應性結構單元的比率 $b$ ，滿足 $a:b=100:1\sim 33$ 。

【0085】此外，在所述的具有式(2)所表示的結構的三元共聚物中，本發明的共聚物的磷酸膽鹼結構單元的比率 $a$ 、光反應性結構單元的比率 $b$ 及疏水性結構單元的比率 $c$ 滿足 $a:b:c=100:1\sim 83:1\sim 230$ 。

【0086】進一步，藉由下述的實施例，更佳的本發明的共聚物的磷酸膽鹼結構單元的比率 $a$ 、光反應性結構單元的比率 $b$ 及疏水性結構單元的比率 $c$ 滿足 $a:b:c=0.6\sim 0.8:0.05\sim 0.19:0.01\sim 0.30$ (實施例4~6)。

【0087】這些共聚物的提純可藉由再沉澱法、透析法、超濾法等通常的提純方法進行。

【0088】作為自由基聚合引發劑，可列舉偶氮類自由基聚合引發劑、有機過氧化物、過硫酸化物。

【0089】作為偶氮類自由基聚合引發劑，例如可列舉2,2-偶氮二(2-氨基丙基)二鹽酸鹽、2,2-偶氮二(2-(5-甲基-2-咪唑啉-2-基)丙烷)二鹽酸鹽、4,4-偶氮二(4-氰基戊酸)、2,2-偶氮二異丁醯胺二水合物、2,2-偶氮二(2,4-二甲基戊腈)、2,2-偶

氮二異丁腈(AIBN)、二甲基-2,2'-偶氮二異丁酸酯、1-((1-氰基-1-甲基乙基)偶氮)甲醯胺、2,2'-偶氮二(2-甲基-N-苯基丙脒基)二鹽酸鹽、2,2'-偶氮二(2-甲基-N-(2-羥基乙基)-丙醯胺)、2,2'-偶氮二(2-甲基丙醯胺)二水合物(hydrate)、4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)、2,2'-偶氮二(2-(羥基甲基)丙腈)等。

【0090】作為有機過氧化物，可列舉過氧化苯甲醯、過氧化二碳酸二異丙酯、過氧化-2-乙基己酸叔丁酯、過氧化新戊酸叔丁酯、過氧化二異丁酸叔丁酯、過氧化月桂醯、過氧化新癸酸叔丁酯、琥珀酸過氧化物(別名：琥珀醯過氧化物)、戊二酸過氧化物、琥珀醯過氧化戊二酸酯、過氧化馬來酸叔丁酯、過氧化新戊酸叔丁酯、二-2-乙氧基乙基過氧化碳酸酯、3-羥基-1,1-二甲基丁基過氧化新戊酸酯等。

【0091】作為過硫酸化物，可列舉過硫酸銨、過硫酸鉀、過硫酸鈉等。

【0092】這些自由基聚合引發劑，可單獨使用，也可以混合物使用。相對於100質量份單體組合物，聚合引發劑的使用量通常為0.001~10質量份，較佳地為0.01~5.0質量份。

【0093】上述單體組合物的聚合反應，可在溶劑的存在下進行。作為該溶劑，可使用溶解單體組合物、單體組合物在聚合引發劑添加前不反應的溶劑。例如可列舉水、醇類溶劑、酮類溶劑、酯類溶劑、醚類溶劑、含氮類溶劑。作為醇類溶劑，可列舉甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇等；作為酮類溶劑，可列舉丙酮、甲乙酮、二乙酮等；作為酯類溶劑，可列舉乙酸乙酯等；作為醚類溶劑，可列舉乙基溶纖劑、四氫呋喃等；作為含氮類溶劑，可列舉乙腈、硝基甲烷、N-甲基吡咯烷酮等，較佳地可列舉水、醇或它們的混合溶劑。

【0094】聚合反應時的溫度，只要根據所使用的聚合引發劑或溶劑的種類、或是所期望的分子量適當選擇適宜的溫度即可，較佳地為40~100°C的範圍。

【0095】(本發明的表面處理劑、交聯體的形成方法)

第 17 頁，共 31 頁(發明說明書)

【0096】本發明的表面處理劑含有0.01wt%~5wt%、較佳地含有0.1wt%~2.5wt%、更佳地含有0.1wt%~1.0wt%的本發明的共聚物。

【0097】本發明的表面處理劑含有本發明的共聚物，本發明的共聚物也可含有可溶解的適當的溶劑，例如，水、生理鹽水、各種緩衝液(磷酸緩衝液或碳酸緩衝液等)、乙醇、甲醇、丙醇、異丙醇或它們混合而成的溶劑。

【0098】作為本發明的交聯體的形成方法，在將本發明的表面處理劑塗佈於基材表面後，對該基材表面進行光照射，使交聯體形成於該基材表面。

【0099】本發明的表面處理劑的塗佈，只要將溶解有本發明的共聚物的溶劑(本發明的表面處理劑)塗佈於目標基材上即可。較佳地使共聚物存在 $0.01\text{mg}/\text{cm}^2$ (每個基板表面)以上。為了使交聯體形成於基材表面上，在塗佈有共聚物的基材上照射200nm~360nm的紫外光即可。進一步可較佳地照射約254nm的光。

【0100】作為在此使用的基材，較佳地為可以去掉氫原子的基材，例如可以為聚苯乙烯、聚丙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯、環狀聚烯烴、聚二甲基矽氧烷、聚酯、聚氨酯等的各種塑膠素材。進一步，這些基材的形狀，具有與其使用目的相應的形狀。例如具有以下形狀：板狀、管狀、淺盤形狀、具有多個孔洞的形狀、形成有精密流路的形狀。

【0101】(本發明的交聯體、醫療用具)

【0102】由本發明的共聚物形成的交聯體，具有高分子鏈間交聯而成的立體網狀結構，生物相容性、親水性、含水性、結構柔軟性、物質吸收性等優異，尤其是生物相容性優異。由此，藉由在基材表面形成本發明的交聯體，能夠賦予該基材生物相容性。通常，磷酸膽鹼基表現的生物相容性為血液相容性，其特長為不將蛋白質或細胞吸附、黏接於基材表面。並且，藉由利用這些性質，

能夠適用於交聯體的藥物的緩釋載體或細胞支架、表面修飾材料、或止血劑等創傷治癒促進劑等的醫療用具。

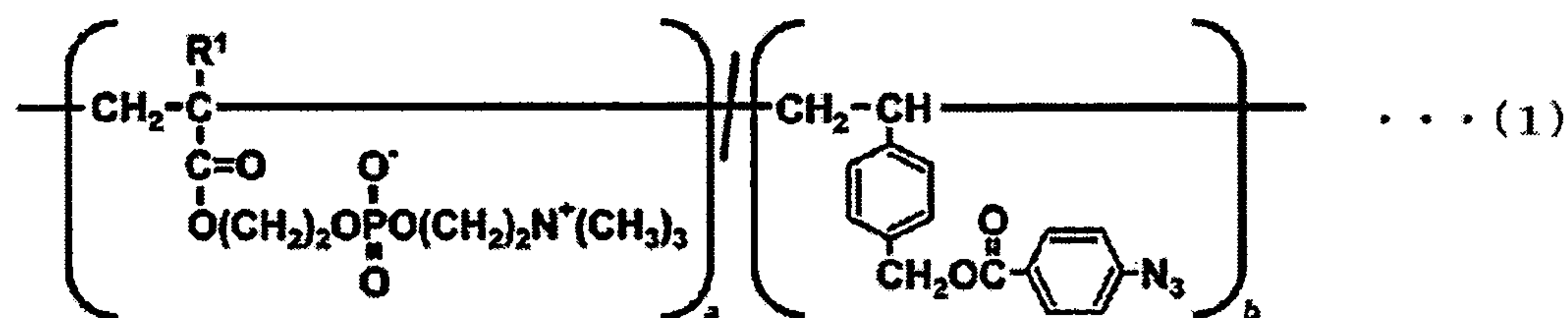
【0103】作為本發明的醫療用具的具體例，例如可例示隱形眼鏡、人工臟器、作為移植細胞的支架發揮功能的基材、創傷部被覆劑、創傷治癒促進劑、止血劑、藥物緩釋材料、表面修飾材料等，免疫色譜法、ELISA等的診斷藥用基材，淺盤、微孔板、燒瓶、包等的細胞培養用基材，微型流路、試劑盒等。

【0104】本發明還以一種使用共聚物的表面處理方法作為物件，其中，所述共聚物的重量平均分子量為10,000~1,000,000，所述共聚物具有式(1)所表示的結構，式(1)中的各結構單元的莫耳比a、b為：

$$a/(a+b)=0.75\sim 0.99,$$

$$b/(a+b)=0.01\sim 0.25,$$

[化學式21]



上述式(1)中、 $\text{R}^1$ 表示氫原子或甲基。

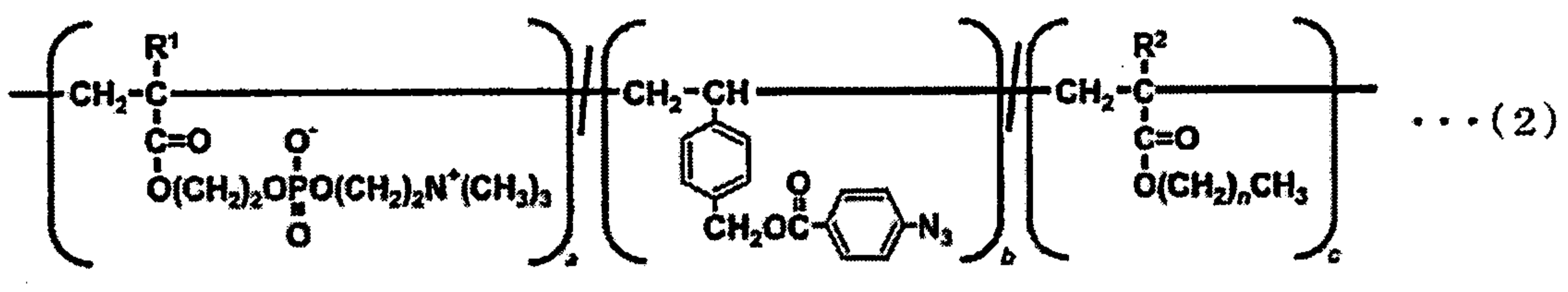
【0105】本發明還以一種使用共聚物的表面處理方法作為物件，其中，所述共聚物的重量平均分子量為10,000~1,000,000，所述共聚物具有式(2)所表示的結構，式(2)中的各結構單元的莫耳比a、b、c為：

$$a/(a+b+c)=0.30\sim 0.98,$$

$$b/(a+b+c)=0.01\sim 0.25,$$

$$c/(a+b+c)=0.01\sim 0.69,$$

[化學式22]



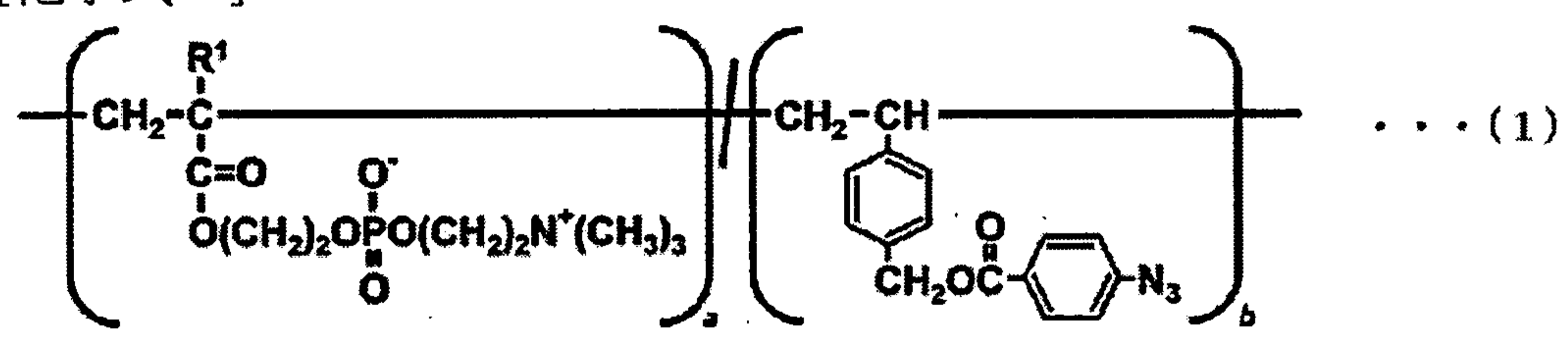
上述式(2)中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>表示氫原子或甲基；n=3~17。

【0106】本發明還以一種表面處理用共聚物作為物件，其中，所述表面處理用共聚物的重量平均分子量為10,000~1,000,000，所述表面處理用共聚物具有式(1)所表示的結構，式(1)中的各結構單元的莫耳比a、b為：

$$a/(a+b) = 0.75 \sim 0.99,$$

$$b/(a+b) = 0.01 \sim 0.25,$$

[化學式23]



上述式(1)中、R<sup>1</sup>表示氫原子或甲基。

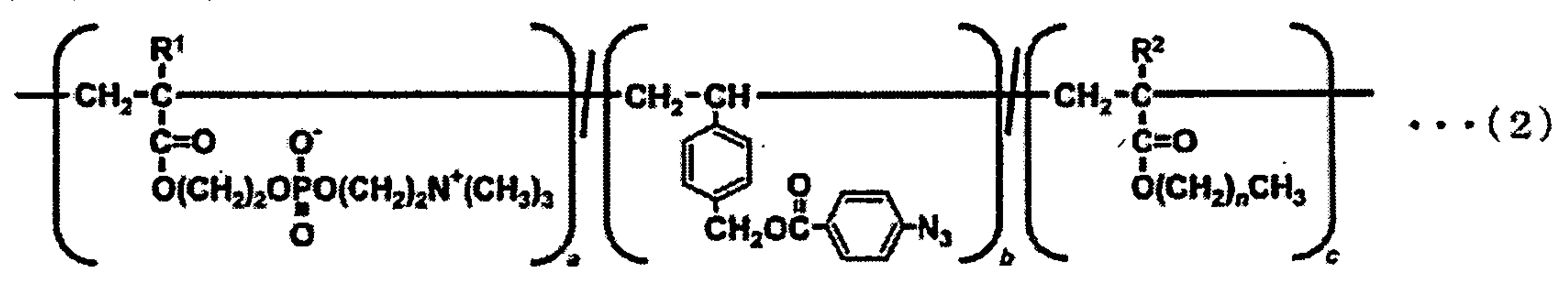
【0107】本發明還以一種表面處理用共聚物作為物件，其中，所述表面處理用共聚物的重量平均分子量為10,000~1,000,000，所述表面處理用共聚物具有式(2)所表示的結構，式(2)中的各結構單元的莫耳比a、b、c為：

$$a/(a+b+c) = 0.30 \sim 0.98,$$

$$b/(a+b+c) = 0.01 \sim 0.25,$$

$$c/(a+b+c) = 0.01 \sim 0.69,$$

[化學式24]



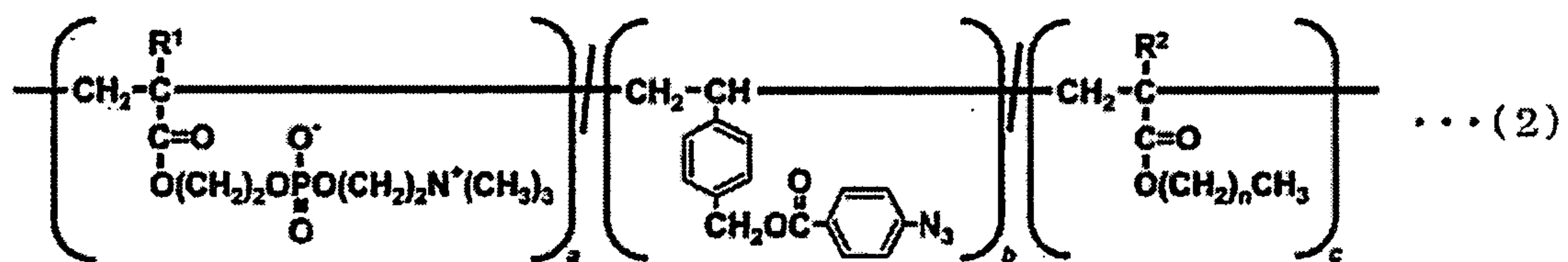
上述式(2)中， $R^1$ 、 $R^2$ 表示氫原子或甲基； $n=3\sim 17$ 。

【0108】本發明還以一種共聚物在表面處理劑的製造中的應用作為物件，其中，所述共聚物的重量平均分子量為10,000~1,000,000，所述共聚物具有式(1)所表示的結構，式(1)中的各結構單元的莫耳比 $a$ 、 $b$ 為：

$$a/(a+b)=0.75\sim 0.99,$$

$$b/(a+b)=0.01\sim 0.25,$$

[化學式25]



上述式(1)中， $R^1$ 表示氫原子或甲基。

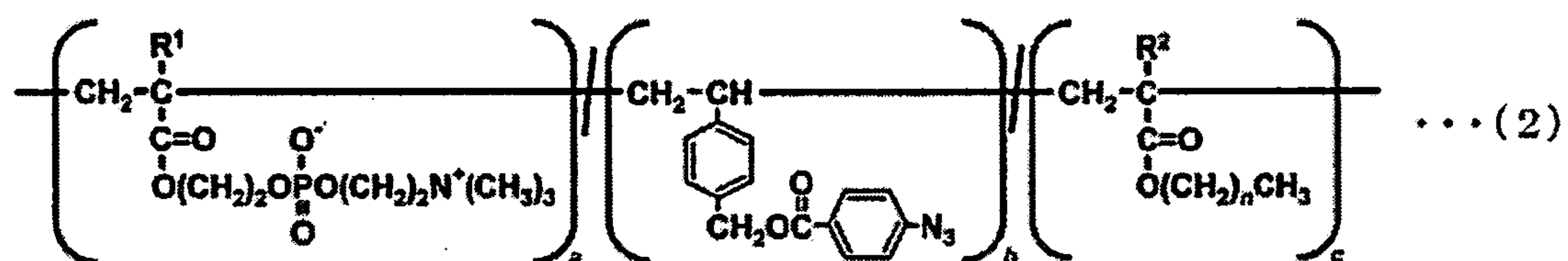
【0109】本發明還以一種共聚物在表面處理劑的製造中的應用作為物件，其中，所述共聚物的重量平均分子量為10,000~1,000,000，所述共聚物具有式(2)所表示的結構，式(2)中的各結構單元的莫耳比 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 為：

$$a/(a+b+c)=0.30\sim 0.98,$$

$$b/(a+b+c)=0.01\sim 0.25,$$

$$c/(a+b+c)=0.01\sim 0.69,$$

[化學式26]



【0110】上述式(2)中， $R^1$ 、 $R^2$ 表示氫原子或甲基； $n=3\sim 17$ 。

【0111】實施例

【0112】 以下，基於實施例，對本發明進行更詳細說明。此外，實施例中的各種測定根據以下所示的方法實施。

【0113】 <重量平均分子量的測定>

【0114】 將5mg所獲得的共聚物溶解於1g的0.1mol/L硫酸鈉水溶液，藉由GPC(凝膠浸透層析法)測定重量平均分子量。測定條件如下所述。

【0115】 裝置：RI-8020、DP-8020、SD-8022、AS-8020(以上為TOSOH CORPORATION製造)、865-CO(JASCO Corporation製造)，色譜柱：Shodex OHpak(Showa Denko K.K.製造)，移動相：0.1mol/L硫酸鈉水溶液，標準物質：普多蘭多糖，檢測：示差折光計，重量平均分子量(Mw)的計算：分子量計算程式：(SC-8020用GPC程式)，流速：1.0ml/分鐘，柱溫：40°C，試料溶液注入量：100 μL，測定時間：30分鐘。

【0116】 <<sup>1</sup>H-NMR測定>

將20mg所獲得的共聚物溶解於0.98g的重水，測定<sup>1</sup>H-NMR。

裝置：JNM-ECS400(JEOL Ltd.製造)

溶劑：重水

測定溫度：60°C

緩和時間：15s

累計次數：32次

【0117】 <紅外線吸收(IR)測定>

將20mg所獲得的共聚物溶解於0.98g的甲醇，在NaCl板上滴加幾滴，乾燥後進行測定。

裝置：FT/IR-6600(JASCO Corporation製造)

累計次數：16次

【0118】 1.共聚物的合成

【0119】 [4-(4-疊氮苯甲醯氧基甲基)苯乙烯(AzSt)的合成]

【0120】 在200mL茄形瓶中稱量6.42g(0.039mol)疊氮苯甲酸、64g二甲基亞砷，升溫至50°C，使其溶解。加入2.72g(0.020mol)碳酸鉀，攪拌30分鐘。經時後加入5.46g(0.036mol)氯甲基苯乙烯，使其反應8小時。8小時後，加入193.15g乙酸乙酯，使用63.95g飽和食鹽水對有機層清洗5次，進行分液提取。使用硫酸鈉脫水後，進行濃縮，得到17.8g的AzSt(產率：89%(50wt%乙酸乙酯溶液))。

【0121】 由此，能夠藉由氯甲基苯乙烯與疊氮苯甲酸的反應合成AzSt。進一步，該合成中，不需使用鹵素溶劑或醯氯，在產業規模中也可藉由可穩定供給的方法合成含光反應性疊氮基的共聚物。

【0122】 [實施例1的共聚物的合成]

【0123】 將38.10g(0.129mol)的2-甲基丙烯醯氧基乙基-2-三甲基銨基乙基磷酸酯(MPC)、4-(4-疊氮苯甲醯氧基甲基)苯乙烯(AzSt)的50wt%乙酸乙酯(EtOAc)溶液3.80g(6.80mmol)溶解於152.24g的1-丙醇(nPA)中，放入到帶有溫度計及冷卻管的300mL的四口燒瓶中，吹入氮30分鐘。然後，在60°C下加入偶氮二異丁腈(AIBN)的10wt%nPA溶液5.90g(3.59mmol)，進行4小時聚合反應後，升溫至70°C，進一步使其反應2小時，得到共聚物。反應結束後，使用二乙醚進行沉澱提純。對於所獲得的共聚物，進行<sup>1</sup>H-NMR、IR、重量平均分子量的測定。重量平均分子量的測定結果示於表1。

【0124】 <實施例1的共聚物的合成確認>

【0125】 (<sup>1</sup>H-NMR)

【0126】 0.70—1.60ppm(-CH<sub>3</sub>)、1.60—2.70ppm(-CH<sub>2</sub>-C、-CH<sub>2</sub>-CH(Ar)-)、3.30—3.85ppm(-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、3.85—4.15ppm(-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、4.15—5.00ppm(-P-O-CH<sub>2</sub>-、-C(O)-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P-)、5.20—6.10

ppm(-Ar-CH<sub>2</sub>-) 、 7.00 — 8.00ppm(-CH-ArH-CH<sub>2</sub>- 、 -O-C(O)-ArH) 、 8.00 — 8.80ppm(-O-C(O)-ArH)

【0127】 (IR)

【0128】 2957cm<sup>-1</sup>(C-H) 、 2124cm<sup>-1</sup>(-N<sub>3</sub>) 、 1722cm<sup>-1</sup>(C=O) 、 1235cm<sup>-1</sup>(P=O) 、 1085cm<sup>-1</sup>(-OPOCH<sub>2</sub>-) 、 968cm<sup>-1</sup>(-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

【0129】 [實施例2的共聚物的合成]

【0130】 如表1中所示變更MPC與AzSt的添加組合，以與實施例1相同的順序進行合成。重量平均分子量的測定結果示於表1。

【0131】 [實施例3的共聚物的合成]

【0132】 將 18.17g(0.0615mol) 的 MPC 、 AzSt 的 50wt% 乙酸乙酯溶液 5.74g(0.0103mol) 、 18.96g(0.133mol)的甲基丙烯酸丁酯(BMA)溶解於151.27g的nPA，放入到帶有溫度計及冷卻管的300mL的四口燒瓶中，吹入氮30分鐘。然後，在60°C下加入AIBN的10wt%nPA溶液5.90g(3.59mmol)，進行4小時聚合反應後，升溫至70°C，進一步使其反應2小時，得到共聚物。反應結束後，使用二乙醚進行沉澱提純。對於所獲得的共聚物，進行<sup>1</sup>H-NMR、IR、重量平均分子量的測定。重量平均分子量的測定結果示於表1。

【0133】 <實施例3的共聚物的合成確認>

【0134】 (<sup>1</sup>H-NMR)

【0135】 0.70 — 1.60ppm(CH<sub>3</sub>) 、 1.60 — 2.70 ppm(CH<sub>2</sub>-C 、 -C(O)-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 、 -CH<sub>2</sub>-CH(Ar)-) 、 3.30—3.85 ppm(-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 、 3.85—4.15 ppm(CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 、 4.15 — 5.00 ppm(-P-O-CH<sub>2</sub>- 、 -C(O)-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 、 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P-) 、 5.20—6.10 ppm(-Ar-CH<sub>2</sub>-) 、 7.00—8.00 ppm (-CH-ArH- CH<sub>2</sub>- 、 -O-C(O)-ArH) 、 8.00—8.80 ppm(-O-C(O)-ArH)

【0136】 (IR)

【0137】  $2957\text{cm}^{-1}$ (C-H)、 $2123\text{cm}^{-1}$ (-N<sub>3</sub>)、 $1722\text{cm}^{-1}$ (C=O)、 $1235\text{cm}^{-1}$ (P=O)、 $1086\text{cm}^{-1}$ (-OPOCH<sub>2</sub>-)、 $967\text{cm}^{-1}$ (-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

【0138】 [實施例4~7的共聚物的合成]

【0139】 如表1所示設定MPC、AzSt、BMA的添加組成，以與實施例3相同的順序進行合成。重量平均分子量的測定結果示於表1。

【0140】 [實施例8的共聚物的合成]

【0141】 除了將實施例3中的BMA變更為甲基丙烯酸十八烷基酯(SMA)以外，以與實施例3相同的順序進行合成。重量平均分子量的測定結果示於表1。

【0142】 [比較例1的共聚物的合成]

【0143】 將40.00g(0.136mol) MPC溶解於155.11g的EtOH，放入到帶有溫度計及冷卻管的300mL的四口燒瓶中，吹入氮30分鐘。然後，在65°C下加入AIBN的10wt%EtOH溶液4.90g(2.98mmol)，使其進行6小時聚合反應，由此，得到由單體添加組成形成的聚合物。反應結束後，使用二乙醚進行沉澱提純。對於所獲得的聚合物，進行重量平均分子量的測定。重量平均分子量的測定結果示於表2。

【0144】 [比較例2的共聚物的合成]

【0145】 將35.94g(0.122mol) MPC、4.06g(0.0286mol)的BMA溶解於155.11g的EtOH，放入到帶有溫度計及冷卻管的300mL的四口燒瓶中，吹入氮30分鐘。然後，在65°C下加入AIBN的10wt%EtOH溶液4.90g(2.98mmol)，使其進行6小時聚合反應，由此，得到由單體添加組成形成的聚合物。反應結束後，使用二乙醚進行沉澱提純。對於所獲得的聚合物，進行重量平均分子量的測定。重量平均分子量的測定結果示於表2。

【0146】 [比較例3的共聚物的合成]

【0147】 將18.20g(0.0616mol) MPC、1.20g(7.25mmol)不具有二苯甲酮基的甲基丙烯酸氨基乙酯(AEMA)溶解於80.00g離子交換水(PW)中，放入到帶有溫度

計及冷卻管的300mL的四口燒瓶中，吹入氮30分鐘。然後，在60°C下加入0.15g(0.550mmol)的2,2'-偶氮二(2-甲基丙脒基)二鹽酸鹽(V-50)，使其進行8小時聚合反應，由此得到由單體添加組成形成的共聚物。反應結束後，進行透析提純。對於所獲得的聚合物，進行重量平均分子量的測定。重量平均分子量的測定結果示於表2。

**【0148】 2.共聚物的評價**

**【0149】** 對於上述的本發明的共聚物及除本發明以外的(共)聚合物，使用以下方法進行評價。其結果，實施例的共聚物示於表1，比較例的(共)聚合物示於表2。

**【0150】 [蛋白吸附率的評價]**

**【0151】** 以濃度成為0.5wt%的方式將各共聚物溶解於乙醇，相對於聚苯乙烯制96孔板(WATSON Co.,Ltd.製造)的孔底面，以規定的共聚物量c(單元：mg/cm<sup>2</sup>)形成共聚物覆膜後，使用DNA-FIX(ATTO Corporation製造)，照射7分鐘254nm的光。光照射後，以200μL/孔加入乙醇，在室溫下靜置3小時。然後，去除乙醇，以200μL/孔加入新的乙醇，進行去除，進行三次該清洗工序。使用乙醇清洗後，以100μL/孔加入使用磷酸緩衝液稀釋了24000倍的來自辣根的過氧化物酶標識IgG(Bio-Rad Laboratories, Inc.製造)，在室溫下靜置1小時。1小時後，去除孔內的HRP標識IgG溶液，以200μL/孔加入添加有0.05%吐溫20的磷酸緩衝液，進行去除，重複進行四次該清洗工序。清洗後，以100μL/孔加入過氧化物酶用顯色液(KPL社製造)，在室溫下反應10分鐘。在10分鐘後以50μL/孔加入2N硫酸，由此停止反應，藉由使用酶標儀測定450nm處的吸光度，檢測吸附在孔內的過氧化物酶(蛋白質)。

**【0152】** 作為對照，使用水代替共聚物的乙醇溶液，進行與上述相同的操作，作為比較例4。

【0153】 蛋白吸附率以孔底面的共聚物量 $c=0.06、0.24、0.36\text{mg}/\text{cm}^2$ 這三個水準進行評價。將沒有共聚物覆膜的孔(比較例4)的吸光度設為蛋白質吸附率100%，計算各實施例及比較例的蛋白質吸附率。

【0154】 [細胞黏接率的評價]

【0155】 以濃度成為0.5wt%的方式將各共聚物溶解於乙醇，相對於聚苯乙烯制的24孔板(Nunc社製造)的孔底面，以規定的共聚物量 $c$ (單元： $\text{mg}/\text{cm}^2$ )形成共聚物覆膜後，使用DNA-FIX(ATTO Corporation製造) 照射7分鐘254nm的光。光照射後，以400 $\mu\text{L}$ /孔加入乙醇，在室溫下靜置15小時。然後，去除乙醇，以400 $\mu\text{L}$ /孔加入新的乙醇，進行去除，進行三次該清洗工序。然後，在淨化台內，以400 $\mu\text{L}$ /孔加入經過滅菌的杜爾貝科磷酸緩衝生理鹽水(以下稱為D-PBS)，進行去除，進行三次該清洗工序。

【0156】 在含有10%小牛血清與青黴素-鏈黴素的杜爾貝科改良伊格爾培養基(以下稱為3T3用培養基)中，以10000細胞/孔(400 $\mu\text{L}$ /孔)接種已培養的來自小鼠胎兒的纖維芽細胞(NIH3T3細胞)，在37°C的CO<sub>2</sub>保溫箱內培養3天。3天後，去除上清液，以400 $\mu\text{L}$ /孔加入D-PBS，進行去除，進行上述清洗工序兩次。清洗後，將WST-8(Kishida Chemical Co.,Ltd.製造)與3T3用培養基以1：9進行混合而成的物質以400 $\mu\text{L}$ /孔加入，在37°C的CO<sub>2</sub>保溫箱內培養3小時。3小時後，將150 $\mu\text{L}$ 上清液回收在苯乙烯制的平底96孔板(Nunc社製造)中，用酶標儀測定570nm處的吸光度，由此檢測黏接在孔底面的細胞。

【0157】 作為對照，使用水代替共聚物的乙醇溶液，進行與上述相同的操作(比較例4)。

【0158】 細胞黏接率以孔底面的共聚物量 $c=0.01、0.10、0.25、0.50\text{mg}/\text{cm}^2$ 這四個水準進行評價。將無共聚物覆膜的孔(比較例4)的吸光度設為細胞黏接率100%，計算各實施例及比較例的細胞黏接率。

【0159】 [表1]

				實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4	實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8
共 聚 物 的 合 成 成 分	單 體 (g)	A	MPC	38.10	32.35	18.17	28.60	32.50	34.80	35.52	31.70
		B	AzSt	1.90	7.65	2.87	4.51	7.30	2.06	0.42	3.75
		C	BMA	-	-	18.96	6.89	0.20	3.14	4.06	-
			SMA	-	-	-	-	-	-	-	4.55
		其他	AEMA	-	-	-	-	-	-	-	-
	溶劑(g)	nPA	157.55	151.76	156.58	154.90	152.11	157.36	158.99	155.66	
		EtOH	-	-	-	-	-	-	-	-	
		PW	-	-	-	-	-	-	-	-	
		EtOAc	1.90	7.65	2.87	4.51	7.30	2.06	0.42	3.75	
	引發劑(g)	AIBN	0.59	0.59	0.59	0.59	0.59	0.59	0.59	0.59	
		V-50	-	-	-	-	-	-	-	-	
	各結構單元的 莫耳比	a	0.95	0.80	0.30	0.60	0.80	0.80	0.80	0.80	
		b	0.05	0.20	0.05	0.10	0.19	0.05	0.01	0.10	
		c	0	0	0.65	0.30	0.01	0.15	0.19	0.10	
		其他	0	0	0	0	0	0	0	0	
	共 聚 物 的 評 價 結 果	重量平均分子量 (Mw)			72,000	63,000	12,000	25,000	50,000	49,000	33,000
蛋白質吸附 率[%]		[c=0.06]*	16.7(0.289)	15.2(0.262)	14.1(0.244)	5.7(0.098)	5.4(0.093)	3.8(0.065)	9.4(0.162)	9.7(0.168)	
		[c=0.24]*	14.6(0.253)	11.7(0.202)	11.5(0.198)	3.8(0.066)	4.2(0.073)	3.6(0.062)	8.6(0.148)	9.6(0.165)	
( )內為吸光度 (450nm)		[c=0.36]*	14.0(0.241)	10.3(0.178)	9.7(0.167)	3.5(0.060)	3.1(0.053)	2.8(0.049)	8.2(0.142)	9.1(0.158)	
細胞黏接率 [%]		[c=0.01]*	2.1(0.070)	1.7(0.056)	0.8(0.026)	1.1(0.036)	0.6(0.019)	0.9(0.029)	0.8(0.028)	1.2(0.038)	
		[c=0.10]*	2.0(0.065)	0.9(0.029)	1.0(0.033)	0.5(0.018)	1.0(0.032)	1.8(0.060)	1.0(0.032)	1.6(0.054)	
( )內為吸光度 (570nm)		[c=0.25]*	1.3(0.042)	1.2(0.038)	1.5(0.048)	0.8(0.025)	0.8(0.028)	1.7(0.056)	1.0(0.034)	1.1(0.036)	
		[c=0.50]*	0.8(0.028)	1.1(0.035)	1.7(0.056)	0.8(0.028)	0.8(0.025)	1.1(0.035)	0.9(0.030)	1.0(0.034)	

【0160】 [表2]

				比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	
(共) 聚合物的合成 成分	單體 (g)	A	MPC	40.0	35.94	18.20	不使用 共聚物， 而使用水作 為水溶液	
		B	AzSt	-	-	-		
		C	BMA	-	4.06	-		
			SMA	-	-	-		
		其他	AEMA	-	-	1.20		
	溶劑(g)	nPA	-	-	-			
		EtOH	159.52	159.52	-			
		PW	-	-	80.00			
		EtOAc	-	-	-			
	引發劑(g)	AIBN	0.49	0.49	-			
		V-50	-	-	0.15			
	各結構單元的 莫耳比	a	1.00	0.81	0.89			
		b	0	0	0			
		c	0	0.19	0			
		其他	0	0	0.11			
	(共) 聚合物的評價 結果	重量平均分子量 (Mw)			188,000	138,000		
蛋白質吸附率 [%] ( )內為吸光度 (450nm)		[c=0.06]*	93.8(1.620)	90.0(1.554)	96.0(1.658)	100	(1.727) [c=0]*	
		[c=0.24]*	95.5(1.650)	88.7(1.532)	94.5(1.632)			
		[c=0.36]*	92.1(1.590)	84.5(1.460)	93.3(1.612)			
細胞黏接率[%] ( )內為吸光度 (570nm)		[c=0.01]*	96.6(3.185)	97.0(3.198)	98.7(3.254)	100	(3.296) [c=0]*	
		[c=0.10]*	96.6(3.183)	96.6(3.185)	96.6(3.183)			
		[c=0.25]*	97.7(3.220)	94.7(3.120)	96.6(3.185)			
		[c=0.50]*	98.9(3.259)	93.6(3.085)	95.8(3.156)			

\* 表中的c表示共聚物量(mg/cm<sup>2</sup>)。

【0161】 從表1、2的蛋白吸附率的結果明顯地確認到，在基材表面形成由實施例1~8的共聚物所獲得的交聯體，藉由照射光能夠形成抑制蛋白質(來自辣根的過氧化物酶標識IgG)吸附的基材表面。

【0162】 另一方面，在比較例1(具有磷酸膽鹼結構單元，但不具有光反應性結構單元及疏水性結構單元的聚合物)、比較例2(具有磷酸膽鹼結構單元及疏水性結構單元，但不具有光反應性結構單元的共聚物)及比較例3 (具有磷酸膽鹼結構單元及含氨基的結構單元，但不具有光反應性結構單元及疏水性結構單元的共聚物)中，由於藉由光照射在基材表面未形成共聚物交聯體，因此，其結果，蛋白質發生了黏接。

【0163】 藉由以上的結果確認到，本發明的表面處理劑藉由對基材表面的塗佈與光照射，能夠賦予基材表面生物相容性(蛋白質無法吸附的性能)。

【0164】 進一步，由表1、2的細胞黏接率的結果明顯地確認到，在基材表面形成由實施例1~8的共聚物所獲得的交聯體，藉由照射光能夠形成抑制來自小鼠胎兒的纖維芽細胞的黏接的基材表面。

【0165】 另一方面，在比較例1(具有磷酸膽鹼結構單元，但不具有光反應性結構單元及疏水性結構單元的聚合物)、比較例2(具有磷酸膽鹼結構單元及疏水性結構單元，但不具有光反應性結構單元的共聚物)及比較例3 (具有磷酸膽鹼結構單元及含氨基的結構單元，但不具有光反應性結構單元及疏水性結構單元的共聚物)中，由於藉由光照射在基材表面未形成共聚物交聯體，因此，其結果，來自小鼠胎兒的纖維芽細胞發生黏接。

【0166】 藉由以上的結果確認到，本發明的表面處理劑藉由對基材表面的塗佈與光照射，能夠賦予基材表面生物相容性(細胞無法吸附的性能)。

【0167】 藉由以上的結果確認到，蛋白質、細胞等不黏接於本發明的交聯體。由此，含有本發明的表面處理劑與交聯體的醫療用具具有高生物相容性。

【0168】 工業實用性

【0169】 本發明能夠提供一種用於醫療材料用途的具有充分的生物相容性的共聚物、及使用該共聚物而賦予基材表面生物相容性的交聯體形成方法。

**【符號說明】**

**【0170】 無**

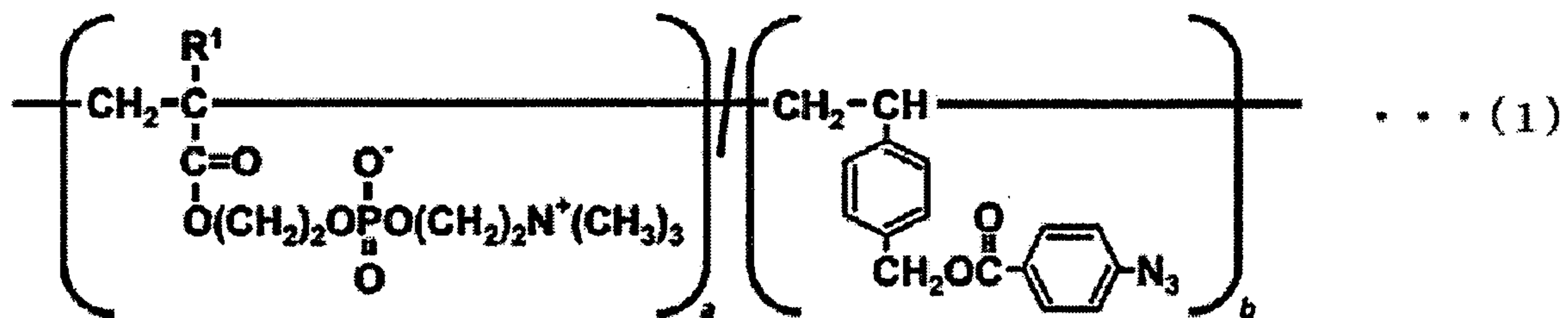
## 【發明申請專利範圍】

【第1項】一種共聚物，其重量平均分子量為 10,000~1,000,000，該共聚物具有式(1)所表示的結構，式(1)中各結構單元的莫耳比 a、b 為：

$$a/(a+b)=0.75\sim 0.99,$$

$$b/(a+b)=0.01\sim 0.25,$$

[化學式 1]



上述式(1)中，R<sup>1</sup>表示氫原子或甲基。

【第2項】如申請專利範圍第1項所述之共聚物，其包含基於2-甲基丙烯酸醯氧基乙基-2-三甲基銨基乙基磷酸酯的結構單元及基於4-(4-疊氮苯甲醯氧基甲基)苯乙烯的結構單元。

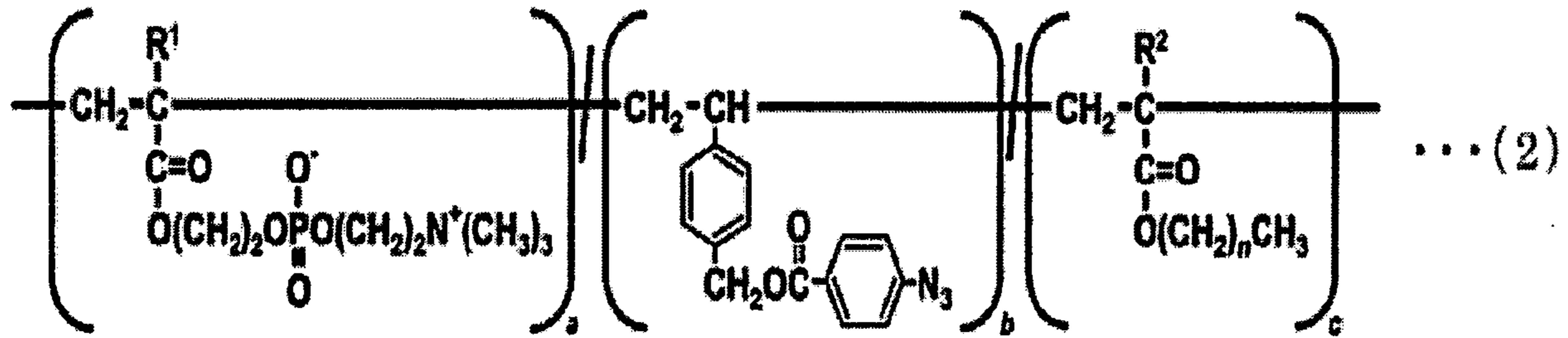
【第3項】一種共聚物，其重量平均分子量為 10,000~1,000,000，該共聚物具有式(2)所表示的結構，式(2)中各結構單元的莫耳比 a、b、c 為：

$$a/(a+b+c)=0.30\sim 0.98,$$

$$b/(a+b+c)=0.01\sim 0.25,$$

$$c/(a+b+c)=0.01\sim 0.69,$$

[化學式 2]



上述式(2)中， $R^1$ 、 $R^2$  表示氫原子或甲基； $n=3\sim 17$ 。

【第4項】如申請專利範圍第 3 項所述之共聚物，其包含基於 2-甲基丙烯酸醯氧基乙基-2-三甲基銨基乙基磷酸酯的結構單元、基於 4-(4-疊氮苯甲醯氧基甲基)苯乙烯的結構單元及基於甲基丙烯酸丁酯的結構單元。

【第5項】如申請專利範圍第 3 項所述之共聚物，其包含基於 2-甲基丙烯酸醯氧基乙基-2-三甲基銨基乙基磷酸酯的結構單元、基於 4-(4-疊氮苯甲醯氧基甲基)苯乙烯的結構單元及基於甲基丙烯酸十八烷基酯的結構單元。

【第6項】一種表面處理劑，其包含如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述之共聚物。

【第7項】如申請專利範圍第 6 項所述之表面處理劑，其為蛋白質吸附抑制用表面處理劑。

【第8項】如申請專利範圍第 6 項所述之表面處理劑，其為細胞黏接抑制用表面處理劑。

【第9項】一種交聯體的形成方法，其中將如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述之共聚物或如申請專利範圍第 6 至 8 項中任一項所述之表面處理劑塗佈於基材表面後，對該基材表面進行光照射，在該基材表面上形成交聯體。

【第10項】一種交聯體，其藉由如申請專利範圍第 9 項所述之交聯體的形成方法而獲得。

【第11項】一種交聯體，其藉由對如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述之共聚物或如申請專利範圍第 6 至 8 項中任一項所述之表面處理劑進行光照射而獲得。

【第12項】一種醫療用具，其包含如申請專利範圍第 10 至 11 項中任一項所述之交聯體。