(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年10月22日(22.10.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/213529 A1

(51) 国際特許分類:
C08F 293/00 (2006.01) *A61L 27/34* (2006.01)
A61L 33/06 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2020/016144

(22) 国際出願日： 2020年4月10日(10.04.2020)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2019-077056 2019年4月15日(15.04.2019) JP

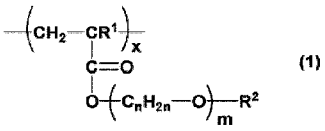
(71) 出願人: 国立大学法人九州大学 (**KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION**) [JP/JP]; 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡７４４ Fukuoka (JP). 学校法人福岡大学 (**FUKUOKA UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒8140180 福岡県福岡市城南区七隈８丁目１９番１号 Fukuoka (JP).

(72) 発明者: 田中 賢 (**TANAKA Masaru**); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡７４４ 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 八尾 滋 (**YAO Shigeru**); 〒8140180 福岡県福岡市城南区七隈八丁目１９番１号 学校法人福岡大学内 Fukuoka (JP). 平井 翔 (**HIRAI Sho**); 〒8140180 福岡県福岡市城南区七隈八丁目１９番１号 学校法人福岡大学内 Fukuoka (JP).

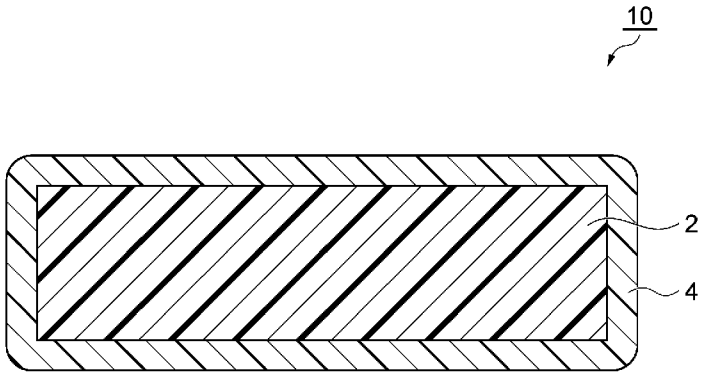
(74) 代理人: 長谷川 芳樹，外 (**HASEGAWA Yoshiki et al.**); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目１番１号丸の内 ＭＹ ＰＬＡＺＡ

(54) **Title:** ANTITHROMBOGENIC MATERIAL, PRODUCTION METHOD OF ANTITHROMBOGENIC MATERIAL, ARTIFICIAL ORGAN, AND ANTITHROMBOGENICITY IMPARTING AGENT

(54) 発明の名称： 抗血栓性材料、抗血栓性材料の製造方法、人工臓器及び抗血栓性付与剤



(1)



(57) **Abstract:** The present disclosure provides an antithrombogenic material having a substrate and a surface modified layer provided on at least a portion of the substrate, wherein: the surface modified layer includes a block copolymer having a first structural unit having, in the side chain thereof, at least one selected from the group consisting of an alkylene chain and a halogenated alkylene chain, and a second structural unit represented by

WO 2020/213529 A1

［続葉有］

（明治安田生命ビル） ９階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能)：AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能)：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

— 国際調査報告（条約第21条(3)）

general formula (1); a unit including the first structural unit has a weight average molecular weight of 9,000-15,000; and a unit including the second structural unit has a weight average molecular weight of 10,000-40,000. In general formula (1), R^1 represents a hydrogen atom or a methyl group, R^2 represents a methyl group or an ethyl group, n represents an integer of 1-6, m represents an integer of 1-100, and x represents an integer of 1 or more.

(57) 要約：本開示は、基材と、上記基材の少なくとも一部に設けられた表面改質層と、を有し、上記表面改質層が、アルキレン鎖及びハロゲン化アルキレン鎖からなる群から選択される少なくとも１種を側鎖に有する第一の構造単位と、下記一般式（１）で表される第二の構造単位とを有するブロック共重合体を含み、上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が９０００～１５０００であり、かつ、上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が１００００～４００００である、抗血栓性材料を提供する。一般式（１）において、R^1は水素原子又はメチル基を示し、R^2はメチル基又はエチル基を示し、ｎは１～６の整数を示し、ｍは１～１００の整数を示し、ｘは１以上の整数を示す。

明　細　書

発明の名称 ：

抗血栓性材料、抗血栓性材料の製造方法、人工臓器及び抗血栓性付与剤

技術分野

[0001] 本開示は、抗血栓性材料、抗血栓性材料の製造方法、人工臓器及び抗血栓性付与剤に関する。

背景技術

[0002] 医療用材料は生体外の材料で構成されることが多く、生体分子によって異物として認識される。生体組織と上記材料とが接触する際、タンパク質の材料表面への非特異的吸着及び変性等が発生し、凝固系及び血小板系等の活性化が起こり得る。そこで、医療用材料の基材表面に生体親和性（例えば、抗血栓性）を付与するため層を形成する方法が検討されている（例えば、特許文献１）。

[0003] また、温度応答性高分子化合物の医療用具への応用のため、生体適合性と温度応答性を併せ持つ高分子が検討されている（例えば、特許文献２）。特許文献２では、上記高分子が、ポリエチレンオキサイド鎖を側鎖に有する（メタ）アクリレート由来の繰り返し単位を含むことが示されており、当該高分子が共重合体であってよいことが記載されている。一方、特許文献２には、共重合体を構成する各ユニットの重量平均分子量等による影響については検討されていない。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開２０１７－０８２１７４号公報

特許文献2：国際公開２００４／０８７２２８号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 医療用材料は生体中においても比較的安定に存在する必要があるために、

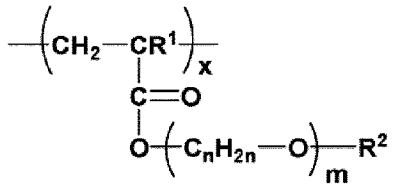
化学的に安定な基材を用いて製造されることが多い。一方で、化学的な安定性に優れるために、これらの基材に抗血栓性を付与することは困難であり、基材となる材料の選択肢が限定され得る。また、本発明者らの検討によれば、特許文献２に記載の高分子を用いて基材上に抗血栓性を付与する場合、上記高分子と基材との接着が十分でない場合があり、例えば、血液や体液などの流動に曝されることによって、上記高分子の基材からのはく離が生じ得る。抗血栓性を付与する処理を行うために、基材の表面に対してプラズマ処理するなど特殊な加工を行うことも考えられるが、製造工程が煩雑となる傾向にある。

[0006] 本開示は、抗血栓性に優れ、容易に製造可能な抗血栓性材料を提供することを目的とする。本開示はまた、抗血栓性に優れる抗血栓性材料の製造方法を提供することを目的とする。本開示はまた、基材の改質に有用な抗血栓性付与剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本開示の一側面は、基材と、上記基材の少なくとも一部に設けられた表面改質層と、を有し、上記表面改質層が、アルキレン鎖及びハロゲン化アルキレン鎖からなる群から選択される少なくとも１種を側鎖に有する第一の構造単位と、下記一般式（１）で表される第二の構造単位とを有するブロック共重合体を含み、上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が９０００～１５０００であり、かつ、上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が１００００～４００００である、抗血栓性材料を提供する。

[0008] [化1]



(1)

[0009] 一般式（１）において、R^1は水素原子又はメチル基を示し、R^2はメチル基又はエチル基を示し、ｎは１～６の整数を示し、ｍは１～１００の整数を

示し、ｘは１以上の整数を示す。

[0010] 上記抗血栓性材料は、表面改質層が上記第二の構造単位を有するブロック共重合体を含み、ブロック共重合体における各ユニットの重量平均分子量が上記範囲内であることから、優れた抗血栓性を有する。また、上記第一の構造単位を有するブロック共重合体を含み、ブロック共重合体における各ユニットの重量平均分子量が上記範囲内であることから、基材に対して表面改質層を設けることが容易となっており、上記抗血栓性基材は容易に製造することができる。

[0011] 上記アルキレン鎖の炭素数が８以上であってもよい。上記アルキレン鎖及び上記ハロゲン化アルキレン鎖の炭素数が上記範囲内であることによって、上記ブロック共重合体の側鎖結晶性をより向上させることができ、表面改質層と基材との接着力を向上させることができる。上記アルキレン鎖及び上記ハロゲン化アルキレン鎖の炭素数を上記範囲内とすることによって、基材上に表面改質層をより容易に形成することができる。

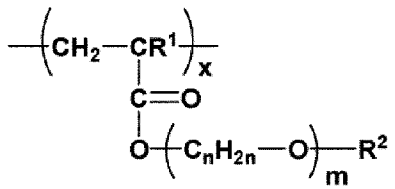
[0012] 上記基材が難改質性の基材であってもよい。上述の表面改質層が上述の特定のブロック共重合体を含むことから、難改質性の基材であっても表面改質層を設けることができる。

[0013] 上記基材が、ポリオレフィン、ポリスチレン、及びフッ素系ポリマーからなる群から選択される少なくとも１種であってよい。

[0014] 本開示の一側面は、基材と、上記基材の少なくとも一部に設けられた表面改質層と、を有し、上記表面改質層が、アルキレン鎖及びハロゲン化アルキレン鎖からなる群から選択される少なくとも１種を側鎖に有する第一の構造単位と、下記一般式（１）で表される第二の構造単位とを有するブロック共重合体を含み、上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が９０００～１５０００であり、かつ、上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が１００００～４００００である、人工臓器を提供する。

[0015]

[化2]



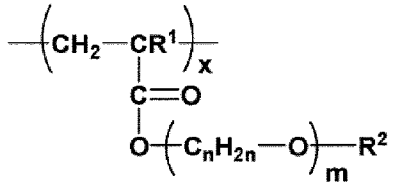
(1)

[0016] 一般式（１）において、Ｒ[1]は水素原子又はメチル基を示し、Ｒ[2]はメチル基又はエチル基を示し、ｎは１～６の整数を示し、ｍは１～１００の整数を示し、ｘは１以上の整数を示す。

[0017] 上記人工臓器は、上述の特定のブロック共重合体を含む表面改質層を有することから、優れた抗血栓性を有する。また表面改質層が上記特定のブロック共重合体を含むことから、容易に製造可能である。

[0018] 本開示の一側面は、抗血栓性材料の製造方法であって、基材と、ブロック共重合体を含む溶液と、を接触させることで、上記基材の少なくとも一部に上記ブロック共重合体を含む表面改質層を形成する工程、を含み、上記ブロック共重合体が、アルキレン鎖及びハロゲン化アルキレン鎖からなる群から選択される少なくとも１種を側鎖に有する第一の構造単位と、下記式（１）で表される第二の構造単位とを有し、上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が９０００～１５０００であり、かつ、上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が１００００～４００００である、抗血栓性材料の製造方法を提供する。

[0019] [化3]



(1)

[0020] 一般式（１）において、Ｒ[1]は水素原子又はメチル基を示し、Ｒ[2]はメチル基又はエチル基を示し、ｎは１～６の整数を示し、ｍは１～１００の整数を示し、ｘは１以上の整数を示す。

[0021] 上記抗血栓性材料の製造方法は、上記第一の構造単位を有し、各ユニット

の重量平均分子量が上記範囲内であるブロック共重合体を含む溶液を用いることから、基材上に表面改質層を容易に形成することができる。上記抗血栓性材料の製造方法は、上記第二の構造単位を有し、各ユニットの重量平均分子量が上記範囲内であるブロック共重合体を含む表面改質層を基材上に有することから、得られる抗血栓性材料は、抗血栓性に優れる。

[0022] 上記溶液の温度が室温以上であってもよい。上記溶液の温度を室温以上とすることによって、基材上に表面改質層をより容易に形成することができる。上記溶液の温度を室温以上とすることによってまた、得られる抗血栓性材料の熱に対する安定性をより向上させることができる。

[0023] 上記表面改質層を形成する工程において、上記基材及び上記溶液の少なくとも一方を６０℃以上に加熱した状態で、上記基材と上記溶液とを接触させてもよい。基材及び溶液の少なくとも一方を６０℃以上に加熱した状態で両者を接触させることで、上記溶液中のブロック共重合体を基材表面により強固に接着することができる。このような作用によって、血液や体液などの流動による、表面改質層の基材からのはく離をより抑制することができる。

[0024] 上記アルキレン鎖の炭素数が８以上であってよい。上記アルキレン鎖及び上記ハロゲン化アルキレン鎖の炭素数を上記範囲内とすることによって、基材上に表面改質層をより容易に形成することができる。

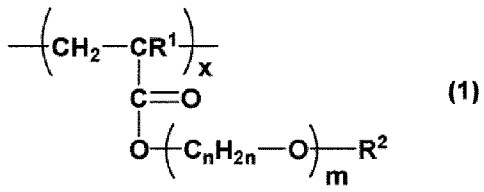
[0025] 上記基材が難改質性の基材であってもよい。上述の抗血栓性材料の製造方法は、上述の特定のブロック共重合体を含む溶液を用いていることから、難改質性の基材を用いる場合であっても抗血栓性材料を製造することができる。抗血栓性材料の製造の際に、必ずしも基材の前処理をする必要はない。

[0026] 上記基材が、ポリオレフィン、ポリスチレン、及びフッ素系ポリマーからなる群から選択される少なくとも１種であってもよい。

[0027] 本開示の一側面は、アルキレン鎖及びハロゲン化アルキレン鎖からなる群から選択される少なくとも１種を側鎖に有する第一の構造単位と、下記一般式（１）で表される第二の構造単位とを有するブロック共重合体を含み、上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が９０００～１５０００

であり、かつ、上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が１００００～４００００である、抗血栓性付与剤を提供する。

[0028] [化4]



(1)

[0029] 一般式（１）において、Ｒ[1]は水素原子又はメチル基を示し、Ｒ[2]はメチル基又はエチル基を示し、ｎは１～６の整数を示し、ｍは１～１００の整数を示し、ｘは１以上の整数を示す。

[0030] 上記抗血栓性付与剤は、第一の構造単位及び第二の構造単位を有し、各ユニットの重量平均分子量が上記範囲内であるブロック共重合体を含むことから、基材等に対して抗血栓性を付与するために好適である。

発明の効果

[0031] 本開示によれば、抗血栓性に優れ、容易に製造可能な抗血栓性材料を提供することができる。本開示によればまた、抗血栓性に優れる抗血栓性材料の製造方法を提供することができる。本開示によればまた、基材の改質に有用な抗血栓性付与剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0032] [図1]図１は、抗血栓性材料の一例を示す模式断面図である。

[図2]図２は、実施例における抗血栓性材料の抗血栓性の評価結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0033] 以下、場合により図面を参照して、本開示の実施形態について説明する。ただし、以下の実施形態は、本開示を説明するための例示であり、本開示を以下の内容に限定する趣旨ではない。また、上下左右等の位置関係は、特に断らない限り、図面に示す位置関係に基づくものとする。さらに、各要素の寸法比率は図面に図示された比率に限られるものではない。

[0034] ＜抗血栓性材料＞

抗血栓性材料の一実施形態は、基材と、上記基材の少なくとも一部に設けられた表面改質層と、を有する。図１は、抗血栓性材料の一例を示す模式断面図である。抗血栓性材料１０は、基材２と、基材２上に設けられた表面改質層４とを備える。図１において、表面改質層４は、基材２の表面のすべてに設けられていているが、基材２の表面の一部にのみに設けられていてもよい。

[0035] 基材２は、例えば、ポリオレフィン、ポリエステル、ポリアミド、ポリスチレン、ポリイミド、ポリウレタン、及びフッ素系ポリマー等を含んでよく、ポリオレフィン、ポリスチレン、及びフッ素系ポリマーからなる群から選択される少なくとも１種であってもよい。ポリオレフィンとしては、例えば、ポリエチレン及びポリプロピレンなどが挙げられる。ポリエステルとしては、例えば、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）、ポリブチレンテレフタレート（ＰＢＴ）、及びポリシクロヘキサンテレフタレート等が挙げられる。ポリアミドとしては、例えば、ナイロン等が挙げられる。フッ素系ポリマーとしては、例えば、ポリテトラフルオロエチレン等が挙げられる。基材２は、難改質性の基材であってもよく、ポリオレフィン、ポリエステル及びフッ素系ポリマーからなる群から選択される少なくとも一種を含んでもよい。本明細書において「難改質性」とは、有機溶媒及び極性溶媒に対する溶解性が低いため、又は結晶性が高いためにプラズマ等の物理的処理に対する耐性が高いために、表面に種々の機能基を導入することが著しく困難な特性を意味する。

[0036] 基材２の形状は、例えば、シート状、チューブ状、及びロッド状等であってよい。基材２はまた、凹凸を有していてもよく、多孔質体、織布、及び不織布等であってよく、人工臓器のような複雑な形状を備えるものであってもよい。抗血栓性材料は、後述するような溶液に接触させる方法によって製造することができるため、形状に関わらず、表面に表面改質層４を設けることができる。

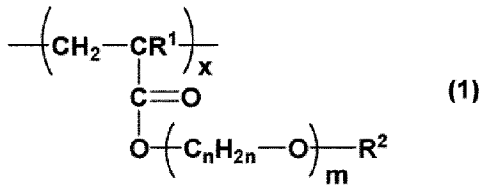
[0037] 表面改質層４は、アルキレン鎖及びハロゲン化アルキレン鎖からなる群から選択される少なくとも１種を側鎖に有する第一の構造単位と、下記一般式（１）で表される第二の構造単位とを有するブロック共重合体を含む。表面改質層４は、上記ブロック共重合体のみからなってもよい。ハロゲン化アルキレン鎖を構成するハロゲンとしては、例えば、フッ素、塩素、及び臭素等を含んでもよく、フッ素を含んでもよい。

[0038] 第一の構造単位がアルキレン鎖を側鎖に有する場合、上記アルキレン鎖の炭素数は８以上であってよい。上記アルキレン鎖の炭素数は、例えば、１０以上、１２以上、１４以上、１６以上、又は１７以上であってよい。上記アルキレン鎖の炭素数を上記範囲内とすることによって、基材上に表面改質層をより容易に形成することができる。上記アルキレン鎖の炭素数は、例えば、３０以下、２８以下、２６以下、２４以下、２２以下、２０以下、又は１８以下であってよい。上記アルキレン鎖の炭素数が上記範囲内であることで、上記ブロック共重合体の重合度の調整をより容易なものにできる。上記アルキレン鎖の炭素数は上述の範囲内で調整することができ、例えば、８～３０、又は８～１６であってよい。上記アルキレン鎖の炭素数は上述の範囲内で調整することができ、表面改質層と基材との接着力及び抗血栓性をより高水準で両立し、且つ抗血栓性材料に付着した血小板のステージの進行をより抑制する観点から、例えば、８～３０、１６～３０、又は１７～２２であってよい。上記アルキレン鎖は、直鎖状であってよい。

[0039] 第一の構造単位がハロゲン化アルキレン鎖を側鎖に有する場合、上記ハロゲン化アルキレン鎖の炭素数は３以上、又は４以上であってよい。上記ハロゲン化アルキレン鎖の炭素数を上記範囲内とすることによって、基材上に表面改質層をより容易に形成することができる。上記ハロゲン化アルキレン鎖の炭素数は、例えば、６未満であってよく、５以下であってよい。上記ハロゲン化アルキレン鎖の炭素数が上記範囲内であることで、生体材料への適性をより向上させることができる。上記ハロゲン化アルキレン鎖の炭素数は上述の範囲内で調整することができ、例えば、３～６、又は３～５であってよ

い。上記ハロゲン化アルキレン鎖は、直鎖状であってよい。

[0040] [化5]



(1)

[0041] 一般式（１）において、Ｒ[1]は水素原子又はメチル基を示す。Ｒ[2]はメチル基又はエチル基を示す。ｎは１～６の整数を示し、例えば、１～５の整数、又は１～３の整数であってよい。ｍは１～１００の整数を示し、例えば、１～３０の整数、又は１～９の整数であってもよい。ｘは１以上の整数を示す。

[0042] ブロック共重合体の重量平均分子量は、１９０００以上、又は２００００以上であってよい。ブロック共重合体の重量平均分子量が上記範囲内であることで、ブロック共重合体の溶液粘度を適度なものとすることができ、かつ、基材上に表面改質層をより容易に形成することができる。ブロック共重合体の重量平均分子量はまた、例えば、１５００００以下、１０００００以下、５００００以下、又は３００００以下であってよい。ブロック共重合体の重量平均分子量が上記範囲内であることで、ブロック共重合体の溶液粘度の上昇を抑制し、基材上に表面改質層を形成する際の作業性をより向上させることができる。ブロック共重合体の重量平均分子量が上記範囲内とすることで、抗血栓性材料の製造コストをより低減することができる。ブロック共重合体の重量平均分子量は上述の範囲内で調整してもよく、例えば、１９０００～１５００００、又は１９０００～３００００であってよい。

[0043] 本明細書における重量平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィーによって測定される値を意味し、ポリスチレン換算分子量である。抗血栓性基材における表面改質層を構成する重合体を測定対象とする場合には、例えば、核磁気共鳴法（[1]Ｈ－ＮＭＲ及び[13]Ｃ－ＮＭＲ）、並びに質量分析法（ＭＳ）を使用して共重合体の重量平均分子量を決定することができる。また、重合体がブロック共重合体の場合、上述の方法に加えて元素分析を実

施することによって、ブロック共重合体を構成するユニットの重量平均分子量を特定することができる。上記ユニットは、例えば、第一の構造単位及び第二の構造単位を含み、第一の構造単位又は第二の構造単位のみから構成されていてよい。

[0044] 上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量は、９０００以上であるが、例えば、１００００以上であってよい。上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が上記範囲内であることで、基材２と表面改質層４との接着安定性により優れる。上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が上記範囲内であると、抗血栓性材料１０を製造する際に基材２上に表面改質層４を設けることがより容易となる。

[0045] 上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量は、１５０００以下であるが、例えば、１４０００以下であってよい。上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が上記範囲内であると、抗血栓性材料１０を製造する際のブロック共重合体の溶液粘度を適度なものとすることができ、基材２上に表面改質層４を設けることがより容易となる。

[0046] 上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量は、１００００以上であるが、例えば、１１５００以上、又は１２０００以上であってよい。上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が上記範囲内であることで、抗血栓性材料１０の抗血栓性により優れる。

[0047] 上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量は、４００００以下であるが、例えば、３００００以下、１５０００以下、又は１３０００以下であってよい。上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が上記範囲内であることで、適度な親水性を保持することが可能であり、溶解性の低下を抑制することができる。上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が上記範囲内であると、抗血栓性材料１０を製造する際に、水等の溶媒への溶解性を十分に保持することから、基材２上に表面改質層４を設けることがより容易となる。

[0048] 上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が９０００～１５０

００であり、かつ、上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が１００００～４００００であるが、上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量、及び上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量は、上述の範囲内で調整してもよい。例えば、上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が９０００～１４０００であり、かつ、上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が１００００～１２０００であってよい。第一の構造単位を含むユニット及び第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量をそれぞれ上記範囲内とすることによって、得られる抗血栓性材料の抗血栓性をより向上させることができる。第一の構造単位を含むユニット及び第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量をそれぞれ上記範囲内とすることによって、ブロック共重合体の溶液粘度を適度なものとすることができ、かつ、基材上に表面改質層をより容易に形成することができる。また上記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量は、上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量よりも大きくてよい。第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量を上記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量よりも大きくなるように上記ブロック共重合体を設計することによって、抗血栓性をより向上させ、且つ抗血栓性材料に付着した血小板のステージの進行をより抑制することができる。

[0049] 抗血栓性材料１０は抗血栓性に優れる。抗血栓性材料１０に対する血小板の粘着数は、例えば、３×10^5ｃｅｌｌｓ／ｃｍ^{2}未満、２×10^5ｃｅｌｌｓ／ｃｍ^{2}未満、１×10^5ｃｅｌｌｓ／ｃｍ^{2}未満、０．５×10^5ｃｅｌｌｓ／ｃｍ^{2}未満、０．３×10^5ｃｅｌｌｓ／ｃｍ^{2}未満、又は０．１×10^5ｃｅｌｌｓ／ｃｍ^{2}未満とすることができる。抗血栓性材料１０に対する血小板の粘着数は、後述する実施例に記載の血小板粘着試験によって観測される値を意味する。

[0050] 抗血栓性材料１０は基材表面の親水性に優れる。抗血栓性材料１０の表面における接触角は、例えば、１００°未満、９０°未満、又は８０°未満とすることができる。抗血栓性材料１０の表面における接触角は、後述する実

施例に記載の方法によって測定される値を意味する。

[0051] 抗血栓性材料１０は、例えば、血液等の生体物質に接触する部位を有する人工臓器及び医療用具等に好適に使用することができる。抗血栓性材料１０は、具体的には例えば、血液フィルター、血液保存バッグ、血小板保存バック、人工肺装置、血液回路、人工血管、人工心臓、留置針、カテーテル、ガイドワイヤー、ステント、人工関節、内視鏡、及び透析装置等に好適に使用することができる。

[0052] ＜抗血栓性材料の製造方法＞

上述の抗血栓性材料は、例えば、以下のような方法によって製造することができる。抗血栓性材料の製造方法の一実施形態は、ブロック共重合体を用意する工程（工程Ｓ１）と、基材と、上記ブロック共重合体を含む溶液と、を接触させることで、上記基材の少なくとも一部に上記ブロック共重合体を含む表面改質層を形成する工程（工程Ｓ２）と、を含む。上記ブロック共重合体は、上述のブロック共重合体であってよい。すなわち、上記ブロック共重合体は、アルキレン鎖及びハロゲン化アルキレン鎖からなる群から選択される少なくとも１種を側鎖に有する第一の構造単位と、上記一般式（１）で表される第二の構造単位とを有するブロック共重合体であってよい。

[0053] 工程Ｓ１は、例えば、既成のブロック共重合体を用意してもよく、所定のモノマーを重合してブロック共重合体を調製する工程であってもよい。工程Ｓ１における重合は、例えば、リビングラジカル重合であってよい。第一のモノマーを重合し、第一の構造単位を含むユニットを調製した後、第二のモノマーを追加し重合させて、第二の構造単位を含むユニットを調整してもよい。リビングラジカル重合の種類は、例えば、ニトロキシド媒体重合（ＮＭＰ）法であってよい。重合溶媒としては、例えば、酢酸ブチル、トルエン、及びキシレン等を用いてもよい。

[0054] 第一のモノマーは第一の構造単位を与える重合性の化合物である。第一のモノマーとしては、例えば、（メタ）アクリル酸と、アルキレン鎖及びハロゲン化アルキレン鎖の少なくとも一方を有するアルコールとのエステル等を

用いることができる。第一のモノマーは、例えば、アルキル（メタ）アクリレート及びフルオロアルキル（メタ）アクリレート等であってよい。第一のモノマーの種類及び配合量などは、得られるブロック共重合体を含む溶液を接触させる基材の種類によって調整することができる。例えば、オレフィンを含む基材を用いる場合には、アルキル（メタ）アクリレートを用いてもよく、フッ素系ポリマーを含む基材を用いる場合には、フルオロアルキル（メタ）アクリレートを用いてもよい。

[0055] アルキル（メタ）アクリレートとしては、例えば、オクチル（メタ）アクリレート、ドデシル（メタ）アクリレート、テトラデシル（メタ）アクリレート、ヘキサデシル（メタ）アクリレート、オクタデシル（メタ）アクリレート（ステアリル（メタ）アクリレートともいう）、及びドコシル（メタ）アクリレート（ベヘニル（メタ）アクリレートともいう）等が挙げられる。フルオロアルキル（メタ）アクリレートとしては、例えば、１Ｈ，１Ｈ，７Ｈ－ドデカフルオロヘプチル（メタ）アクリレート、１Ｈ，１Ｈ，２Ｈ，２Ｈ－トリデカフルオロ－ｎ－オクチル（メタ）アクリレート、及び１Ｈ，１Ｈ，２Ｈ，２Ｈ－ヘプタデカフルオロ－ｎ－デシル（メタ）アクリレート等が挙げられる。上記化合物は、一種を単独で用いてもよく、二種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0056] 第二のモノマーは第二の構造単位を与える重合性の化合物である。第二のモノマーの種類及び配合量等は、製造する抗血栓性材料に求められる抗血栓性等の性質に応じて調整することができる。

[0057] 第二のモノマーとしては、例えば、オキシアルキレン基等を有する重合性化合物を用いることができる。第二のモノマーとしては、例えば、ポリ（２－メトキシエチルアクリレート）、ポリテトラヒドロフルフリルアクリレート、２－（２－メトキシエトキシ）エチル（メタ）アクリレート、２－（２－エトキシエトキシ）エチル（メタ）アクリレート、２－（２－メトキシエトキシ）エチルビニルエーテル、２－（２－エトキシエトキシ）エチルビニルエーテル、２－（２－エトキシ）エトキシエチルビニルエーテル、２－［

２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ］エチルビニルエーテル、及び２－［２－（２－エトキシエトキシ）エトキシ］エトキシビニルエーテル等が挙げられる。上記化合物は、一種を単独で用いてもよく、二種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0058] 重合開始剤としては、例えば、２－［［ｔｅｒｔ－ブチル［１－（ジエトキシホスフィニル）－２，２－ジメチルプロピル］アミノ］オキシ］イソ酪酸等のアルコキシアミン系開始剤を用いることができる。リビングラジカル重合の種類（例えば、可逆的付加開裂連鎖移動重合法（ＲＡＦＴ重合法）、原子移動ラジカル重合法（ＡＴＲＰ法）、及びニトロキシドラジカル重合法（ＮＭＰ法）等）に応じて、重合開始剤は、連鎖移動剤及び金属錯体等と併用してもよい。この場合、重合開始剤は、例えば、トリチオカルボナート等のＲＡＦＴ剤、α－クロロケトン等の有機ハロゲン化物、及び（２，２，６，６－テトラメチルピペリジノオキシ）ラジカル等のＮＭＰ開始剤などを用いることができる。上記化合物は、一種を単独で用いてもよく、二種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0059] 本実施形態に係る製造方法は工程Ｓ１を含むが、工程Ｓ１は任意の工程である。上記抗血栓性材料の製造方法としては、例えば、上述のブロック共重合体を含む溶液（例えば、抗血栓性付与剤）を直接入手して、工程Ｓ２を実施してもよい。

[0060] 工程Ｓ２は、基材の少なくとも一部に表面改質層を形成する被覆処理を行う工程である。工程Ｓ２において、基材とブロック共重合体を含む溶液とを接触させる方法としては、例えば、上記溶液を基材に塗布する方法、及び上記溶液に基材を浸漬させる方法等を用いることができる。基材の形状による影響を低減して抗血栓性材料をより容易に製造する観点からは、基材とブロック共重合体を含む溶液とを接触させる方法としては、上記溶液に基材を浸漬させる方法であってよい。

[0061] 上記溶液は、ブロック共重合体のみからなってもよく、ブロック共重合体の他に溶媒を含んでもよい。上記溶液は、好ましくは溶媒を含み、ブロック

共重合体が溶解したものである。溶媒は、好ましくはブロック共重合体を溶解させることができるものである。溶媒は、例えば、エタノール、イソプロピルアルコール、及びジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）等であってよい。

[0062] 工程Ｓ２において、上記溶液の温度が室温以上に調整してもよい。上記溶液の温度は、例えば、３０℃以上、６０℃以上、又は８０℃以上であってよい。上記溶液の温度は、例えば、１２０℃以下、又は１００℃以下であってよい。上記溶液の温度を上記範囲内とすることによって、基材上に表面改質層をより容易に形成することができる。上記溶液の温度を上記範囲内とすることによってまた、得られる抗血栓性材料における基材と表面改質層との接着安定性をより向上させることができる。接着安定性の向上が生じる作用は定かではないが、発明者らは、上記溶液の温度を上昇させることによって、基材表面を構成する分子の活性を挙げると共に、溶液中のブロック共重合体が基材表層に入り込むことを可能とするためと推定する。

[0063] 工程Ｓ２において、上記溶液の温度が６０℃以上とすることによって、基材と上記ブロック共重合体との接着をより強固なものとすることができ、血液や体液などの流動によって、基材から表面改質層がはく離することをより十分に抑制できる。換言すれば、表面改質層を形成する基材への被覆処理を６０℃以上の条件下で行うことによって、上述のような効果を得ることができる。上述の基材からの表面改質層のはく離抑制効果は、上記溶液の温度を８０℃以上とすることによってより向上させることができる。工程Ｓ２は、好ましくは、基材及び上記溶液の少なくとも一方を６０℃以上に加熱した状態で、上記基材と上記溶液とを接触させることで実施される。より具体的には、上記被覆処理の方法は、ブロック共重合体を含む溶液を６０℃以上に加熱し、加熱された溶液に対して基材を浸漬させる方法であってよく、基材を６０℃以上に加熱し、加熱された基材にブロック共重合体を含む溶液を接触させる方法であってもよく、ブロック共重合体を含む溶液及び基材の両方を６０℃以上に加熱したうえで、両者を接触させる方法であってもよい。上記被覆処理における温度は、好ましくは８０℃以上である。ブロック共重合体

を含む溶液を基材に接触させる手段は例えば、スプレー等であってよい。

[0064] 以上、幾つかの実施形態について説明したが、共通する構成については互いの説明を適用することができる。また本開示は、上記実施形態に何ら限定されるものではない。

実施例

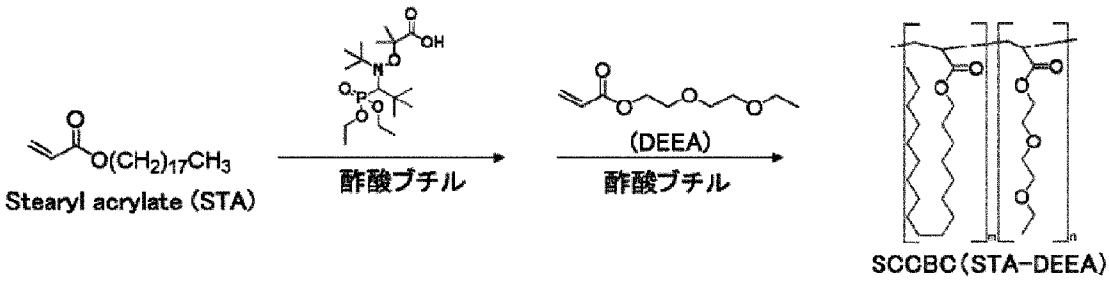
[0065] 以下、実施例、比較例及び参考例を参照して本開示の内容をより詳細に説明する。ただし、本開示は、下記の実施例に限定されるものではない。

[0066] （実施例１）

〔抗血栓性付与剤の調製〕

以下に示す反応式にしたがって、ポリ（ステアリルアクリレート）－ｂｌｏｃｋ－ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）を合成した。

[0067] [化6]



窒素置換したセパラブルフラスコに、５．０ｇ（１５．４ｍｍｏｌ）のステアリルアクリレート（表１中、ＳＴＡで示す）、及び５．７ｍＬの酢酸ブチルを測り取り、１１０℃の条件下で、１０分間撹拌しながら、フラスコ内を脱気した。次に、０．３４ｇ（０．９ｍｍｏｌ）の２－［［ｔｅｒｔ－ブチル［１－（ジエトキシホスフィニル）－２，２－ジメチルプロピル］アミノ］オキシ］イソ酪酸（アルケマ株式会社製、アルコキシアミン系開始剤、商品名：ＢｌｏｃＢｕｉｌｄｅｒ、「ＢｌｏｃＢｕｉｌｄｅｒ」は登録商標）を加えて、１１０℃の条件下で、１日間ラジカル重合を行った。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーによって、ステアリルアクリレートが消費されたことを確認した。重合によって得られたポリ（ステアリルアクリレート

）の重量平均分子量は９０００であった。

[0068] 次に、上記フラスコに２．５ｇ（１３．３ｍｍｏｌ）の２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート（表１中、ＤＥＥＡで示す）及び２．８ｍＬの酢酸ブチルを加え、１１０℃の条件下で、更に１日間ラジカル重合を行った。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーによって、２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレートが消費されたことを確認した。その後、上記フラスコ内の溶液を空気中に暴露させることで、ラジカル重合反応を停止させた。

[0069] エタノールを用いてラジカル重合反応の生成物を精製することで、ポリ（ステアリルアクリレート）－ｂｌｏｃｋ－ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）（反応式中、ＳＣＣＢＣで示す）を得た。追重合によって得られたＳＣＣＢＣの重量平均分子量は２１０００であった。つまり、ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）のユニット部分の重量平均分子量は１２０００であった。得られたＳＣＣＢＣの分子量分散（Ｍｗ／Ｍｎ）は１．４１であった。

[0070] なお、ゲルパーミエーションクロマトグラフィーの測定においては、標準ポリスチレンを用いて作成した検量線を使用して、導出した。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーの測定条件は以下のとおりとした。

＜ゲルパーミエーションクロマトグラフィーの測定条件＞

装置：ＨＬＣ－８３２０ＧＰＣ（東ソー株式会社製）

カラム：ＴＳＫｇｅｌ　ＳｕｐｅｒＨＺＭ－Ｎ、及びＴＳＫｇｅｌｇｕａｒｄｃｏｌｕｍｎ　ＳｕｐｅｒＨＺ－Ｈ（いずれも東ソー株式会社製）

溶離液：酢酸ブチル

流量：０．６ｍＬ／分

サンプル量：１０μＬ

測定温度：４０℃

[0071] ステアリルアクリレート及び２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレートは、それぞれ、使用前に安定剤を除去してから用いた。ステアリルア

クリレートは６０℃の条件下で液体とし、ここに安定剤除去剤を加えて、６０℃の条件下で１０分間撹拌することによって安定剤を除去した。２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレートは、安定剤除去剤を加えて、室温の条件下で１０分間撹拌することによって安定剤を除去した。

[0072] 〔抗血栓性材料の調製〕

上述のとおり合成したＳＣＣＢＣを用いて、抗血栓性材料の調製を行った。

[0073] 容器に、０．０４ｇのＳＣＣＢＣ、及び４０ｇのエタノールを測り取り、ＳＣＣＢＣのエタノール溶液（濃度：０．１重量％）を調製した。次に、高密度ポリエチレン製の基材（京葉ポリエチレン株式会社性、商品名：ＦＸ２０１、表面処理なし、形状は縦：８ｍｍ、横：８ｍｍ、厚さ：０．５ｍｍの板状）を、６０℃に加温された上記エタノール溶液に１０分間浸漬させた。１０分間経過後、基材に付着した液をふき取り、抗血栓性材料を得た。なお、上記基材は、上記エタノール溶液に浸漬する前にエタノールで洗浄した。

[0074] 〔抗血栓性材料の抗血栓性評価〕

上述のとおり調製した抗血栓性材料（基材が板状のもの）を試験片として、抗血栓性の評価を行った。抗血栓性の評価は、後述する血小板粘着試験によって行った。

[0075] まず、ヒト血液から血小板溶液を調製した。具体的には、ヒト血液を、回転数：１５００ｒｐｍの条件下で５分間遠心分離し、上澄みを多血小板血しょう（ｐｌａｔｅｌｅｔ　ｒｉｃｈ　ｐｌａｓｍａ：ＰＲＰ）として回収した。上澄みを回収後、残りのヒト血液成分を、回転数：４０００ｒｐｍの条件下で１０分間遠心分離し、上澄みを小血小板血しょう（ｐｌａｔｅｌｅｔ　ｐｏｏｒ　ｐｌａｓｍａ：ＰＰＰ）として回収した。上記ＰＰＰをリン酸緩衝液（ｐｈｏｓｐａｔｅ　ｂｕｆｆｅｒｅｄ　ｓａｌｉｎｅ：ＰＢＳ）溶液を用いて８００倍に希釈して希釈液を調製した。当該希釈液を、上記ＰＲＰに加え、血小板濃度が４×１０^{7}ｃｅｌｌ／ｍＬになるまで希釈して、血小板溶液を調製した。血小板溶液の濃度は、顕微鏡にて観測される血小板数を

確認することで行った。

[0076] 次に、測定対象となる試験片を走査型電子顕微鏡（ＳＥＭ）用の試料台に固定した。２００μＬの上記血小板溶液を、試験片上に滴下し、３７℃の条件下で１時間静置した。その後、試験片をＰＢＳで２回洗浄した。ＰＢＳ洗浄後の試験片を、１％グルタルアルデヒド溶液に浸漬し、３７℃の条件下で２時間静置して、表面状態を固定した。固定した試験片は、ＰＢＳ、ＰＢＳ及び水の混合液（ＰＢＳと水とを体積比で１対１となるように混合した溶液）、及び水の順にそれぞれ、１０分間、８分間及び８分間浸漬させて洗浄し、更に水に浸漬させて８分間洗浄させた後、室温にて風乾した。

[0077] 風乾後の試験片上の血小板粘着数を、走査型顕微鏡を用いて計測した。ここで、血小板の粘着数は、血小板のステージによって、Ｉ型（正常型：血液中と同様の球状の形態で材料表面に粘着している血小板）、ＩＩ型（義足形成型：球状の血小板から、義足が形成されている、活性化された血小板）及びＩＩＩ型（伸展型：細胞体が大きく伸展し、ＩＩ型より活性化が進行した血小板）の三種に分類して行った。なお、計測は、試験片上の３視野で行い、その平均値を血小板粘着数とした。結果を表１及び図２に示す。なお、表１及び図２には、比較のため、抗血栓性付与剤を適用する前の高密度ポリエチレン製の基材（比較例１）及びポリエチレンテレフタレート製の基材（形状は縦：８ｍｍ、横：８ｍｍ、厚さ：０．５ｍｍの板状）（比較例２）に対する抗血栓性の評価結果も示した。

[0078] 〔抗血栓性材料の親水性評価〕

上述のとおり調製した抗血栓性材料（基材が板状のもの）を試験片として、親水性の評価を行った。親水性の評価は、後述する接触角測定試験によって行った。結果を表１に示す。

[0079] 上述のとおり調製した抗血栓性材料の表面改質層が設けられた表面上に、１ｍＬの水を滴下した。この滴下された水滴を対象として、自動接触角計を用いて、接触角の測定を行った。水滴の接触角は、抗血栓性材料の表面改質層が設けられた表面（試験面Ｘ）と、水滴Ｗとの接触点を原点Ｏとして、試

験面Ｘと、水滴Ｗの接線Ｌとで形成される角度θとした。

[0080]（実施例２）

ポリ（ステアリルアクリレート）の重量平均分子量が１４０００、追重合によって得られるＳＣＣＢＣの重量平均分子量が２４０００となるように（ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）のユニット部分の重量平均分子量は１００００となるように）、ステアリルアクリレート及び２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレートの使用量を調整したこと以外は、実施例１と同様にして、抗血栓性付与剤、及び抗血栓性材料を調製した。得られた抗血栓性材料について、実施例１と同様にして、抗血栓性の評価を行った。結果を表１及び図２に示す。

[0081]（比較例３）

ポリ（ステアリルアクリレート）の重量平均分子量が６０００、追重合によって得られるＳＣＣＢＣの重量平均分子量が１５０００となるように（ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）のユニット部分の重量平均分子量は９０００となるように）、ステアリルアクリレート及び２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレートの使用量を調整したこと以外は、実施例１と同様にして、抗血栓性付与剤、及び抗血栓性材料を調製した。得られた抗血栓性材料について、実施例１と同様にして、抗血栓性の評価を行った。結果を表１及び図２に示す。

[0082]（比較例４）

ポリ（ステアリルアクリレート）の重量平均分子量が８０００、追重合によって得られるＳＣＣＢＣの重量平均分子量が１３０００となるように（ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）のユニット部分の重量平均分子量は５０００となるように）、ステアリルアクリレート及び２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレートの使用量を調整したこと以外は、実施例１と同様にして、抗血栓性付与剤、及び抗血栓性材料を調製した。得られた抗血栓性材料について、実施例１と同様にして、抗血栓性の評価を行った。結果を表１及び図２に示す。

[0083] （比較例５）

ポリ（ステアリルアクリレート）の重量平均分子量が９０００、追重合によって得られるＳＣＣＢＣの重量平均分子量が９３００となるように（ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）のユニット部分の重量平均分子量は３００となるように）、ステアリルアクリレート及び２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレートの使用量を調整したこと以外は、実施例１と同様にして、抗血栓性付与剤、及び抗血栓性材料を調製した。得られた抗血栓性材料を用いたこと、及び高密度ポリエチレン製の基材に代えてポリエチレンテレフタレート製の基材を用いたこと以外は、実施例１と同様にして、抗血栓性の評価を行った。結果を表１及び図２に示す。

[0084] （比較例６）

２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレートの代わりに、２－（２－エトキシエトキシ）エチルビニルエーテル（表１中、ＥＯＥＯＶＥで示す）を用いて、抗血栓性付与剤の調製を行った。

[0085] 窒素置換したセパラブルフラスコに、５．０ｇ（１５．４ｍｍｏｌ）のステアリルアクリレート、及び５．７ｍＬの酢酸ブチルを測り取り、１１０℃の条件下で、１０分間撹拌しながら、フラスコ内を脱気した。次に、０．８０ｇ（２．１ｍｍｏｌ）のアルコキシアミン系開始剤（アルケマ株式会社製、商品名：ＢｌｏｃＢｕｉｌｄｅｒ、「ＢｌｏｃＢｕｉｌｄｅｒ」は登録商標）を加えて、１１０℃の条件下で、１日間ラジカル重合を行った。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーによって、ステアリルアクリレートが消費されたことを確認した。重合によって得られたポリ（ステアリルアクリレート）の重量平均分子量は６０００であった。

[0086] 次に、上記フラスコに５．０ｇ（３１．２ｍｍｏｌ）の２－（２－エトキシエトキシ）エチルビニルエーテル及び５．７ｍＬの酢酸ブチルを加え、１１０℃の条件下で、更に１日間ラジカル重合を行った。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーによって、２－（２－エトキシエトキシ）エチルビニルエーテルが消費されたことを確認した。その後、上記フラスコ内の溶液を

空気中に暴露させることで、ラジカル重合反応を停止させた。

[0087] エタノールを用いてラジカル重合反応の生成物を精製することで、ポリ（ステアリルアクリレート）－ｂｌｏｃｋ－ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルビニルエーテル）を得た。追重合によって得られたポリ（ステアリルアクリレート）－ｂｌｏｃｋ－ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルビニルエーテル）の重量平均分子量は７０００であった。つまり、ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルビニルエーテル）のユニット部分の重量平均分子量は１０００であった。得られたポリ（ステアリルアクリレート）－ｂｌｏｃｋ－ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルビニルエーテル）の分子量分散（Ｍｗ／Ｍｎ）は１．２３であった。

[0088] 上述のように調製された抗血栓性付与剤を用いて、実施例１と同様に抗血栓性材料を調製した。得られた抗血栓性材料について、実施例１と同様にして、抗血栓性の評価を行った。結果を表１及び図２に示す。

[0089]（実施例３）

ステアリルアクリレートの代わりに、ベヘニルアクリレート（表１中、ＢＨＡで示す）を用いて、抗血栓性付与剤の調製を行った。

[0090] 窒素置換したセパラブルフラスコに、５．０ｇ（１５．８ｍｍｏｌ）のベヘニルアクリレート、及び５．７ｍＬの酢酸ブチルを測り取り、１１０℃の条件下で、１０分間撹拌しながら、フラスコ内を脱気した。次に、０．３４ｇ（０．９ｍｍｏｌ）のアルコキシアミン系開始剤（アルケマ株式会社製、商品名：ＢｌｏｃＢｕｉｌｄｅｒ、「ＢｌｏｃＢｕｉｌｄｅｒ」は登録商標）を加えて、１１０℃の条件下で、１日間ラジカル重合を行った。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーによって、ベヘニルアクリレートが消費されたことを確認した。重合によって得られたポリ（ベヘニルアクリレート）の重量平均分子量は９０００であった。

[0091] 次に、上記フラスコに５．０ｇ（２６．６ｍｍｏｌ）の２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート及び５．７ｍＬの酢酸ブチルを加え、１１０℃の条件下で、更に１日間ラジカル重合を行った。ゲルパーミエーション

クロマトグラフィーによって、２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレートが消費されたことを確認した。その後、上記フラスコ内の溶液を空気中に暴露さえることで、ラジカル重合反応を停止させた。

[0092] エタノールを用いてラジカル重合反応の生成物を精製することで、ポリ（ベヘニルアクリレート）－ｂｌｏｃｋ－ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）を得た。追重合によって得られたポリ（ベヘニルアクリレート）－ｂｌｏｃｋ－ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）の重量平均分子量は１９０００であった。つまり、ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）のユニット部分の重量平均分子量は１００００であった。得られたポリ（ベヘニルアクリレート）－ｂｌｏｃｋ－ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）の分子量分散（Ｍｗ／Ｍｎ）は１．５１であった。

[0093] 上述のように調製された抗血栓性付与剤を用いて、実施例１と同様に抗血栓性材料を調製した。得られた抗血栓性材料について、実施例１と同様にして、抗血栓性の評価を行った。結果を表１及び図２に示す。

[0094]（実施例４）

ステアリルアクリレートの代わりに、ヘキサデシルアクリレート（表１中、ＨＡＤで示す）を用いて、抗血栓性付与剤の調製を行った。

[0095] 窒素置換したセパラブルフラスコに、５．０ｇ（１６．９ｍｍｏｌ）のヘキサデシルアクリレート、及び５．７ｍＬの酢酸ブチルを測り取り、１１０℃の条件下で、１０分間撹拌しながら、フラスコ内を脱気した。次に、０．３４ｇ（０．９ｍｍｏｌ）のアルコキシアミン系開始剤（アルケマ株式会社製、商品名：ＢｌｏｃＢｕｉｌｄｅｒ、「ＢｌｏｃＢｕｉｌｄｅｒ」は登録商標）を加えて、１１０℃の条件下で、１日間ラジカル重合を行った。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーによって、ヘキサデシルアクリレートが消費されたことを確認した。重合によって得られたポリ（ヘキサデシルアクリレート）の重量平均分子量は９０００であった。

[0096] 次に、上記フラスコに５．０ｇ（２６．６ｍｍｏｌ）の２－（２－エトキ

シエトキシ）エチルアクリレート及び５．７ｍＬの酢酸ブチルを加え、１１０℃の条件下で、更に１日間ラジカル重合を行った。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーによって、２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレートが消費されたことを確認した。その後、上記フラスコ内の溶液を空気中に暴露さえることで、ラジカル重合反応を停止させた。

[0097] エタノールを用いてラジカル重合反応の生成物を精製することで、ポリ（ヘキサデシルアクリレート）－ｂｌｏｃｋ－ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）を得た。追重合によって得られたポリ（ヘキサデシルアクリレート）－ｂｌｏｃｋ－ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）の重量平均分子量は１９０００であった。つまり、ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）のユニット部分の重量平均分子量は１００００であった。得られたポリ（ヘキサデシルアクリレート）－ｂｌｏｃｋ－ポリ（２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレート）の分子量分散（Ｍｗ／Ｍｎ）は１．９１であった。

[0098] 上述のように調製された抗血栓性付与剤を用いて、実施例１と同様に抗血栓性材料を調製した。得られた抗血栓性材料について、実施例１と同様にして、抗血栓性の評価を行った。結果を表１及び図２に示す。

[0099]（参考例１）

〔抗血栓性材料の調製〕

生体親和性材料としてよく知られている２－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンポリマー（ＭＰＣの重合体であり、以下、ＰＭＰＣで示す）を用いて、抗血栓性材料を調製した。

[0100] 容器に、０．０４ｇのＰＭＰＣ、及び４０ｇのエタノールを測り取り、ＰＭＣポリマーのエタノール溶液（濃度：０．１重量％）を調製した。次に、窒素ガスによる表面処理を施したポリエチレンテレフタレート製の基材（三菱ケミカル株式会社製、形状は縦：８ｍｍ、横：８ｍｍ、厚さ：１２５μｍの板状）を用意し、当該基材を上記エタノール溶液に１０分間浸漬させた。１０分間経過後、基材に付着した液をふき取り、抗血栓性材料を得た。なお

、上記基材は、上記エタノール溶液に浸漬する前にエタノールで洗浄した。

[0101] 得られた抗血栓性材料について、実施例１と同様にして、抗血栓性及び接触角の評価を行った。結果を表１及び図２に示す。

[0102] （参考例２）

生体親和性材料として知られているポリ（２－メトキシエチルアクリレート）（ＭＥＡの重合体であり、以下、ＰＭＥＡで示す）を用いて、抗血栓性材料を調製した。

[0103] 容器に、０．０４ｇのＰＭＥＡ、及び４０ｇのエタノールを測り取り、ＰＭＥＡのエタノール溶液（濃度：０．１重量％）を調製した。次に、窒素ガスによる表面処理を施したポリエチレンテレフタレート製の基材（三菱ケミカル株式会社製、形状は縦：８ｍｍ、横：８ｍｍ、厚さ：１２５μｍの板状）を用意し、当該基材を上記エタノール溶液に１０分間浸漬させた。１０分間経過後、基材に付着した液をふき取り、抗血栓性材料を得た。なお、上記基材は、上記エタノール溶液に浸漬する前にエタノールで洗浄した。

[0104] 得られた抗血栓性材料について、実施例１と同様にして、抗血栓性及び接触角の評価を行った。結果を表１及び図２に示す。

[0105]

[表1]

		実施例				比較例						参考例	
		1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	1	2
第一のモノマー		STA	STA	BHA	HAD	—	—	STA	STA	STA	STA	—	—
第二のモノマー		DEEA	DEEA	DEEA	DEEA	—	—	DEEA	DEEA	DEEA	EOEOVE	—	—
その他のモノマー		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	MPC	MEA
ブロック共重合体の重量平均分子量		21000	24000	19000	19000	—	—	15000	13000	9300	7000	—	—
第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量		9000	14000	9000	9000	—	—	6000	8000	9000	6000	—	—
第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量		12000	10000	10000	10000	—	—	9000	5000	300	1000	—	—
基材		PE	PE	PE	PE	PE	PET	PE	PE	PET	PE	PET~	PET*
抗血栓性：血小板粘着数 [10^5cells/cm^2]	総数	0.02	0.10	0.08	0.10	3.01	3.34	0.56	0.62	1.94	2.86	0.08	0.06
	I 型	0.02	0.04	0.08	0.00	0.51	0.54	0.29	0.19	0.60	0.80	0.08	0.06
	II 型	0.00	0.06	0.00	0.06	1.07	1.01	0.10	0.23	0.60	0.86	0.00	0.00
	III 型	0.00	0.00	0.00	0.04	1.42	1.79	0.16	0.21	0.74	1.19	0.00	0.00
親水性：接触角 [°]		76	—	—	—	—	72	—	—	—	—	102	45

[0106] 表１中、「＊」は表面処理を行ったことを示す。

産業上の利用可能性

[0107] 本開示によれば、抗血栓性に優れ、容易に製造可能な抗血栓性材料を提供することができる。本開示の抗血栓性材料の製造方法によれば、難改質性である基材に対しても、抗血栓性を発揮し得る表面改質層を容易に設けることができる。本開示の抗血栓性材料の製造方法においては、上述のような抗血栓性付与剤を含む溶液を用いて、基材の改質を行うことから、基材の形状によらずに表面改質を行うことが可能であり、複雑な形状を有するような人工臓器などの改質に好適である。

符号の説明

[0108] ２…基材、４…表面改質層、１０…抗血栓性材料。

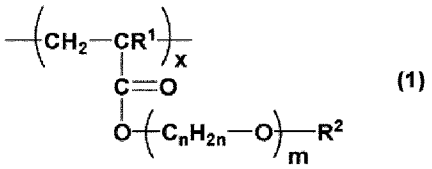
請求の範囲

[請求項1] 基材と、前記基材の少なくとも一部に設けられた表面改質層と、を有し、

前記表面改質層が、アルキレン鎖及びハロゲン化アルキレン鎖からなる群から選択される少なくとも１種を側鎖に有する第一の構造単位と、下記一般式（１）で表される第二の構造単位とを有するブロック共重合体を含み、

前記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が９０００～１５０００であり、かつ、前記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が１００００～４００００である、抗血栓性材料。

[化1]



(1)

［一般式（１）において、Ｒ[1]は水素原子又はメチル基を示し、Ｒ[2]はメチル基又はエチル基を示し、ｎは１～６の整数を示し、ｍは１～１００の整数を示し、ｘは１以上の整数を示す。］

[請求項2] 前記アルキレン鎖の炭素数が８以上である、請求項１に記載の抗血栓性材料。

[請求項3] 前記基材が難改質性の基材である、請求項１又は２に記載の抗血栓性材料。

[請求項4] 前記基材が、ポリオレフィン、ポリスチレン、及びフッ素系ポリマーからなる群から選択される少なくとも１種である、請求項１～３のいずれか一項に記載の抗血栓性材料。

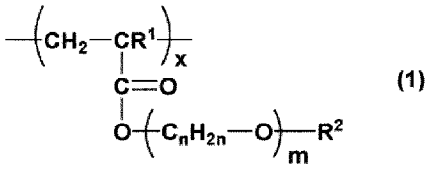
[請求項5] 基材と、前記基材の少なくとも一部に設けられた表面改質層と、を有し、

前記表面改質層が、アルキレン鎖及びハロゲン化アルキレン鎖からなる群から選択される少なくとも１種を側鎖に有する第一の構造単位

と、下記一般式（１）で表される第二の構造単位とを有するブロック共重合体を含み、

前記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が９０００～１５０００であり、かつ、前記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が１００００～４００００である、人工臓器。

[化2]



(1)

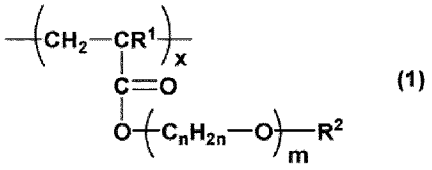
［一般式（１）において、Ｒ１は水素原子又はメチル基を示し、Ｒ２はメチル基又はエチル基を示し、ｎは１～６の整数を示し、ｍは１～１００の整数を示し、ｘは１以上の整数を示す。］

[請求項6] 抗血栓性材料の製造方法であって、

基材と、ブロック共重合体を含む溶液と、を接触させることで、前記基材の少なくとも一部に前記ブロック共重合体を含む表面改質層を形成する工程、を含み、

前記ブロック共重合体が、アルキレン鎖及びハロゲン化アルキレン鎖からなる群から選択される少なくとも１種を側鎖に有する第一の構造単位と、下記一般式（１）で表される第二の構造単位と、を有し、前記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が９０００～１５０００であり、かつ、前記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が１００００～４００００である、抗血栓性材料の製造方法。

[化3]



(1)

［一般式（１）において、Ｒ１は水素原子又はメチル基を示し、Ｒ２

はメチル基又はエチル基を示し、ｎは１～６の整数を示し、ｍは１～１００の整数を示し、ｘは１以上の整数を示す。]

[請求項7] 前記溶液の温度が室温以上である、請求項６に記載の抗血栓性材料の製造方法。

[請求項8] 前記表面改質層を形成する工程において、前記基材及び前記溶液の少なくとも一方を６０℃以上に加熱した状態で、前記基材と前記溶液とを接触させる、請求項６又は７に記載の抗血栓性材料の製造方法。

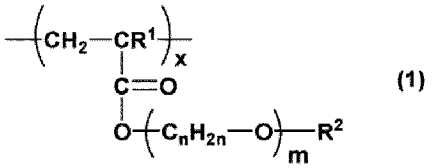
[請求項9] 前記アルキレン鎖の炭素数が８以上である、請求項６～８のいずれか一項に記載の抗血栓性材料の製造方法。

[請求項10] 前記基材が難改質性の基材である、請求項６～９のいずれか一項に記載の抗血栓性材料の製造方法。

[請求項11] 前記基材が、ポリオレフィン、ポリスチレン、及びフッ素系ポリマーからなる群から選択される少なくとも１種である、請求項６～１０のいずれか一項に記載の抗血栓性材料の製造方法。

[請求項12] アルキレン鎖及びハロゲン化アルキレン鎖からなる群から選択される少なくとも１種を側鎖に有する第一の構造単位と、下記一般式（１）で表される第二の構造単位とを有するブロック共重合体を含み、前記第一の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が９０００～１５０００であり、かつ、前記第二の構造単位を含むユニットの重量平均分子量が１００００～４００００である、抗血栓性付与剤。

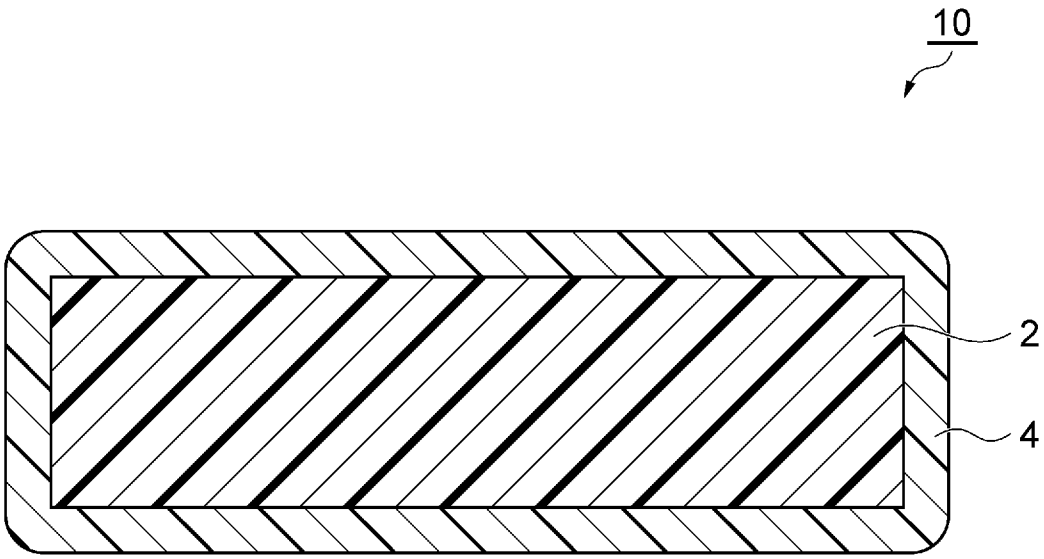
[化4]



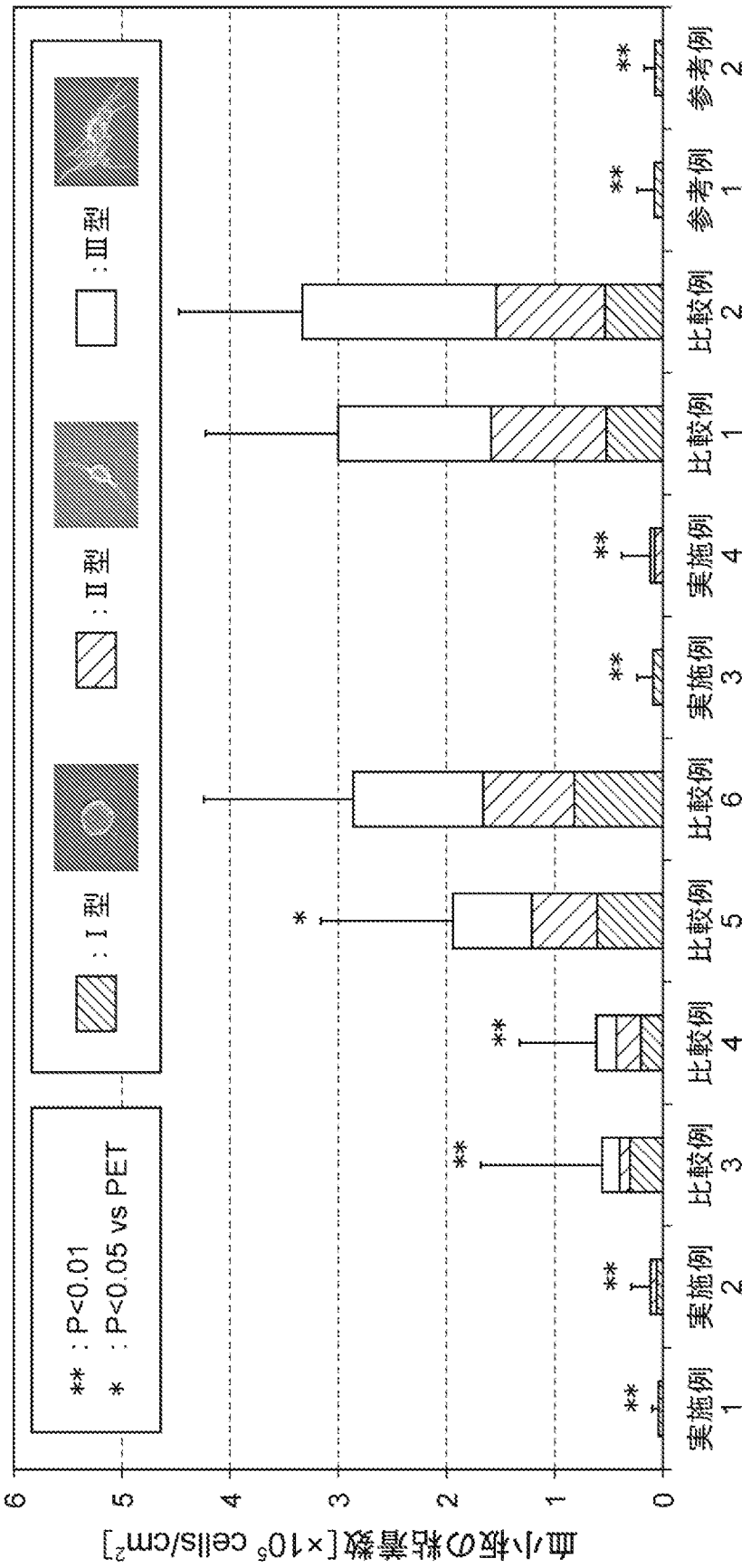
(1)

[一般式（１）において、R^1は水素原子又はメチル基を示し、R^2はメチル基又はエチル基を示し、ｎは１～６の整数を示し、ｍは１～１００の整数を示し、ｘは１以上の整数を示す。]

[図1]



[図2]


血小板の粘着数[×10⁵ cells/cm²]
0
1
2
3
4
5
6
**：P<0.01
*：P<0.05 vs PET
：I型
：II型
：III型
実施例 1
実施例 2
比較例 3
比較例 4
比較例 5
比較例 6
実施例 3
実施例 4
比較例 1
比較例 2
参考例 1
参考例 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/016144

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl. C08F293/00(2006.01)i, A61L33/06(2006.01)i, A61L27/34(2006.01)i
FI: A61L33/06 200, A61L27/34, C08F293/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int. Cl. C08F293/00, A61L33/06, A61L27/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/143787 A1 (YAMAGATA UNIVERSITY) 15 September 2016, paragraphs [0031], [0032], [0058], [0074], [0083], [0084], [0120], [0124], [0178], [0180]	1-12
X	WO 2017/150000 A1 (MARUZEN PETROCHEMICAL CO., LTD.) 08 September 2017, paragraphs [0016], [0032], [0033], [0035], [0045], [0046], [0054], [0056], [0074]	1-12
A	US 2010/0063570 A1 (PACETTI, Stephen) 11 March 2010, paragraphs [0016]-[0024]	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11.06.2020	23.06.2020
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/016144

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	八尾滋, 側鎖結晶性高分子による結晶化超分子間力とその将来展望, 高分子論文集, 2016, vol. 73, no. 2, pp. 139-146, ISSN:0386-2186, p. 142, left column, p. 146, left column (YAO, Shigeru. Crystalline Supramolecular Interaction of Side Chain Crystalline Polymer and their Future. Kobunshi Ronbunshu.)	1-12
A	JP 2015-74633 A (SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE) 20 April 2015, paragraph [0057]	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/016144

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2016/143787 A1	15.09.2016	US 2018/0028726 A1 paragraphs [0059], [0061], [0077], [0087], [0088], [0121], [0125], [0176], [0177] EP 3269747 A1	
WO 2017/150000 A1	08.09.2017	US 2019/0091380 A1 paragraphs [0020], [0036], [0037], [0039], [0049], [0050], [0058], [0060] EP 3424964 A1 CN 108699191 A TW 201800116 A	
US 2010/0063570 A1	11.03.2010	WO 2010/027735 A2 pages 6-9	
JP 2015-74633 A	20.04.2015	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/016144

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C08F 293/00(2006.01)i; A61L 33/06(2006.01)i; A61L 27/34(2006.01)i
FI: A61L33/06 200; A61L27/34; C08F293/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C08F293/00; A61L33/06; A61L27/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２０年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2016/143787 A1 (国立大学法人山形大学) 15.09.2016 (2016-09-15) [００３１],[００３２],[００５８],[００７４],[００８３],[００８４],[０１２０],[０１２４],[０１７８],[０１８０]	1-12
X	WO 2017/150000 A1 (丸善石油株式会社) 08.09.2017 (2017-09-08) [００１６],[００３２],[００３３],[００３５],[００４５],[００４６],[００５４],[００５６],[００７４],	1-12
A	US 2010/0063570 A1 (STEPHEN PACETTI) 11.03.2010 (2010-03-11) [００１６]-[００２４]	1-12
A	八尾滋, 側鎖結晶性高分子による結晶化超分子間力とその将来展望, 高分子論文集, 2016, Vol.73,No.2, pp.139-146, ISSN.0386-2186,p142左欄 p146左欄	1-12
A	JP 2015-74633 A (国立大学法人滋賀医科大学) 20.04.2015 (2015-04-20) [００５７]	1-12

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
11.06.2020	23.06.2020

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
鶴見　秀紀 4C 8415
電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2020/016144

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2016/143787 A1	15.09.2016	US 2018/0028726 A1 [００５９],[００６１],[００７７],[００８７],[００８８],[０１２１],[０１２５],[０１７６],[０１７７] EP 3269747 A1	
WO 2017/150000 A1	08.09.2017	US 2019/0091380 A1 [００２０],[００３６],[００３７],[００３９],[００４９],[００５０],[００５８],[００６０] EP 3424964 A1 CN 108699191 A TW 201800116 A	
US 2010/0063570 A1	11.03.2010	WO 2010/027735 A2 p6-p9	
JP 2015-74633 A	20.04.2015	（ファミリーなし）	