

(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7月30日(30.07.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/153270 A1

(51) 国際特許分類:

A61F 2/82 (2013.01) A61L 29/08 (2006.01)
A61M 25/00 (2006.01) A61L 27/34 (2006.01)
A61M 25/09 (2006.01) A61L 31/10 (2006.01)
A61J 1/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/001582

(22) 国際出願日: 2020年1月17日(17.01.2020)

(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 2019-009550 2019年1月23日(23.01.2019) JP

(71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目26番30号 Tokyo (JP). 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).

(72) 発明者: 山本 陽介 (YAMAMOTO Yosuke); 〒2500193 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 滋野井 悠太 (SHIGENOI Yuta); 〒2500193 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 菅 ▲崎 ▼敦司 (SUGASAKI Atsushi); 〒2500193 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa

(JP). 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). 小林 慎吾 (KOBAYASHI Shingo); 〒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).

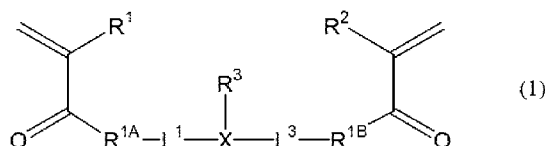
(74) 代理人: 伊東 秀明, 外 (ITO HIDEAKI et al.); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目3番3号 ザイマックス岩本町ビル6階 Tokyo (JP).

(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,

(54) Title: COMPOSITION AND CURED FILM-COATED MEDICAL INSTRUMENT

(54) 発明の名称: 組成物および硬化膜付き医療器具



(57) Abstract: The present invention provides: a composition that is for forming a cured film that is to be provided on a medical instrument and makes it possible to suppress attachment of platelets and cells; and a cured film-coated medical instrument. This composition: is for forming a cured film that is to be provided on a medical instrument. The composition includes a compound that is represented by formula (1).

(57) 要約: 本発明は、血小板および細胞の付着をいずれも抑制することができる、医療器具上に配置される硬化膜を形成するために用いられる組成物および硬化膜付き医療器具を提供する。本発明の組成物は、医療器具上に配置される硬化膜を形成するために用いられる組成物であって、式(1)で表される化合物を含む、組成物である。

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：

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：組成物および硬化膜付き医療器具

技術分野

[0001] 本発明は、組成物および硬化膜付き医療器具に関する。

背景技術

[0002] カテーテル、留置針、ガイドワイヤー、ステント、内視鏡、カニューレ、および、注射器などの多くの医療器具は、一般的に、その外表面に各種コーティング（塗膜）が施されている。このようなコーティングが施されることにより、医療器具を体内に容易に挿入できる、または、体内からの体液のドレナージを容易に行うことができる、などの効果が得られる。

[0003] 例えば、特許文献1においては、アクリルアミド系官能基を多数有する多官能重合性化合物を含む親水性コーティング配合物が開示されており、良好な耐摩耗性を有する強固で均一なコーティングを提供できる旨が述べられている。なお、特許文献1の実施例欄においては、多官能重合性化合物（PEG（polyethylene glycol）1500ジアクリルアミド）が具体的に用いられている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特表2011-513566号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 一方で、上記のような各種医療器具に施される塗膜（コーティング）においては、特許文献1に記載されるような耐摩耗性以外に、様々な特性が求められる。

例えば、抗血栓性が求められるが、そのためには、血小板、タンパク質、および細胞の付着が抑制されることが必要である。

[0006] そこで、本発明は、血小板、タンパク質、および細胞の付着をいずれも抑

制することができる、医療器具上に配置される硬化膜を形成するために用いられる組成物および硬化膜付き医療器具を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、後述する式（１）で表される化合物を含む組成物によれば、上記課題を解決できることを知得し、本発明を完成させた。

[0008] すなわち、本発明は以下の〔１〕～〔８〕である。

〔１〕 医療器具上に配置される硬化膜を形成するために用いられる組成物であって、

後述する式（１）で表される化合物を含む、組成物。

〔２〕 R^3 がアルキル基である、上記〔１〕に記載の組成物。

〔３〕 R^3 が炭素数４以下のアルキル基である、上記〔１〕または〔２〕に記載の組成物。

〔４〕 R^{1A} および R^{1B} が、酸素原子である、上記〔１〕～〔３〕のいずれかに記載の組成物。

〔５〕 X が窒素原子である、上記〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の組成物。

〔６〕 上記式（１）で表される化合物が、後述する式（１－１）～式（１－３）で表される化合物からなる群から選択される１種である、上記〔１〕～〔５〕のいずれかに記載の組成物。

〔７〕 医療器具と、上記医療器具上に配置された上記〔１〕～〔６〕のいずれかに記載の組成物を用いて形成された硬化膜とを有する、硬化膜付き医療器具。

〔８〕 上記硬化膜が抗血栓性膜である、上記〔７〕に記載の硬化膜付き医療器具。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、血小板および細胞の付着をいずれも抑制することができる、医療器具上に配置される硬化膜を形成するために用いられる組成物およ

び硬化膜付き医療器具を提供できる。

発明を実施するための形態

[0010] 本明細書において、「～」を用いて表される範囲には、「～」の両端を含むものとする。例えば、「A～B」と表される範囲には、AおよびBを含む。

[0011] 本明細書において、固形分とは、溶媒成分を除いた組成物に含まれる成分を意図し、その性状が液状であっても固形分として計算する。

[0012] 本発明の硬化膜付き医療器具が、血小板、タンパク質、および細胞の付着をいずれも抑制することができることのメカニズムは明らかではないが、およそ以下のとおりである。

血小板の粘着や各種細胞の接着は、部材表面に吸着された生体組織液中のタンパク質を介して行われている。また、吸着によってタンパク質の構造が変化し、各種細胞が足場として認識しうる細胞接着部位が露出することによって細胞の接着が可能となることが知られている。本発明の特性（メカニズム）は、硬化膜中の化合物（１）に由来する構造が、血漿中のタンパク質が表面に吸着することを抑制している、または、吸着したタンパク質の構造変化を抑制していることに起因していると考えられる。

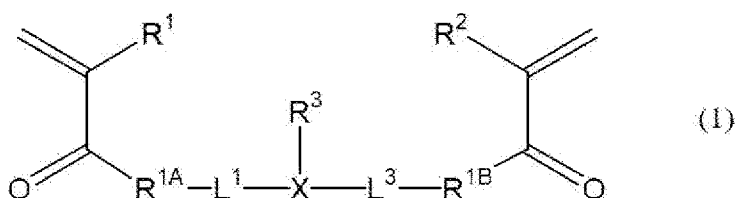
[0013] [医療器具上に配置される硬化膜を形成するために用いられる組成物]

本発明の医療器具上に配置される硬化膜は、後述する式（１）で表される化合物（以下「化合物（１）」という場合がある。）を含む組成物（以下「本発明の硬化膜形成用組成物」という場合がある。）を用いて形成される硬化膜である。

[0014] 〈式（１）で表される化合物〉

式（１）で表される化合物〔化合物（１）〕について説明する。

[0015] [化1]

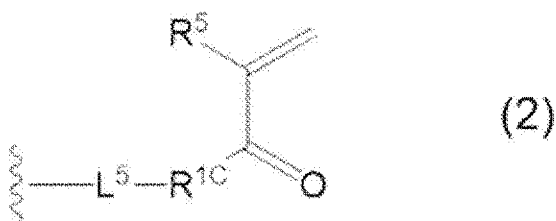


[0016] 式(1)中、各記号の意味は以下のとおりである。

R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素原子またはアルキル基を表し、水素原子または炭素数4以下のアルキル基であることが好ましく、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、またはプロパン-2-イル基であることがより好ましく、水素原子またはメチル基であることがさらに好ましく、メチル基であることがいっそう好ましい。

[0017] R^3 は、水素原子または1価の置換基を表し、水素原子、アルキル基、アリール基、または下記式(2)で表される基であることが好ましく、水素原子、アルキル基、フェニル基、または下記式(2)で表される基であることがより好ましく、アルキル基であることがさらに好ましく、炭素数4以下のアルキル基であることがいっそう好ましい。炭素数4以下のアルキル基の例は、メチル基、エチル基、プロピル基、およびプロパン-2-イル基であるが、これらに限定されるものではなく、炭素数4以下のアルキル基としては、エチル基またはメチル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

[0018] [化2]



[0019] 式(2)中の各記号の意味は以下のとおりである。

式(2)中、 R^5 は、水素原子またはアルキル基を表し、水素原子または炭素数4以下のアルキル基であることが好ましく、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、またはプロパン-2-イル基であることがより好ましく、水素原子またはメチル基であることがさらに好ましい。

[0020] 式(2)中、 R^{1C} は、酸素原子または $-NR^{1O3}-$ を表す。 R^{1O3} は、水素原子またはアルキル基を表し、水素原子または炭素数4以下のアルキル基であることが好ましく、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、またはプロパン-2-イル基であることがより好ましく、水素原子またはメチル基

であることがさらに好ましく、水素原子であることがいっそう好ましい。R^{1C}は、酸素原子（—O—）または—NH—であることが好ましく、酸素原子（—O—）であることがより好ましい。

[0021] 式（2）中、L⁵は、—NH—COO—*2で表されるウレタン結合を含み、エーテル結合を含んでいてもよい脂肪族炭化水素基を表し、*2—(CH₂)_i—OCO—NH—[(CH₂)_j—O]_k—(CH₂)_l—であることが好ましい。ここで、i、jおよびlは、それぞれ独立に、1以上の整数であり、1～3の整数であることが好ましく、2または3であることがより好ましい。kは0以上の整数であり、0～3の整数であることが好ましく、0または1であることがより好ましい。

なお、上記L⁵で表される上記脂肪族炭化水素基中の上記ウレタン結合は、*2がX側となるように配置されている。

[0022] 式（1）中の各記号の意味は以下のとおりである。

R^{1A}およびR^{1B}は、それぞれ独立に、酸素原子または—NR¹⁰¹—を表す。

R¹⁰¹は、水素原子またはアルキル基を表し、水素原子または炭素数4以下のアルキル基であることが好ましく、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、またはプロパン—2—イル基であることがより好ましく、水素原子またはメチル基であることがさらに好ましい。

R^{1A}およびR^{1B}は、それぞれ独立に、酸素原子（—O—）または—NH—であることが好ましく、酸素原子（—O—）であることがより好ましい。

[0023] L¹およびL³は、それぞれ独立に、—NH—COO—*1で表されるウレタン結合を含み、エーテル結合を含んでいてもよい脂肪族炭化水素基を表す。

L¹は—(CH₂)_p—[O—(CH₂)_r]_t—NH—COO—(CH₂)_v—*2であることが好ましい。*2側が、Xと結合する。ここで、p、rおよびvは、それぞれ独立に、1以上の整数であり、1～3の整数であることが好ましく、2または3であることがより好ましい。tは0以上の整数であり

、0～3の整数であることが好ましく、0または1であることがより好ましい。

L^2 は $*3-(CH_2)_w-OCO-NH-[(CH_2)_s-O]_u-(CH_2)_{q-}$ であることが好ましい。 $*3$ 側がXと結合する。ここで、 q 、 s および w は、それぞれ独立に、1以上の整数であり、1～3の整数であることが好ましく、2または3であることがより好ましい。 u は0以上の整数であり、0～3の整数であることが好ましく、0または1であることがより好ましい。

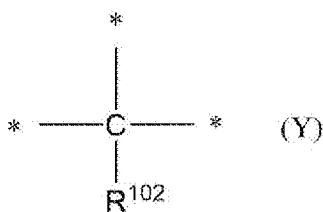
なお、 L^1 で表される脂肪族炭化水素基中のウレタン結合は、 $*2$ がX側となるように配置されている。また、 L^3 で表される脂肪族炭化水素基中のウレタン結合は、 $*3$ がX側となるように配置されている。

[0024] Xは、窒素原子または $>CR^{102}-$ を表し、窒素原子であることが好ましい。

R^{102} は、水素原子または1価の置換基を表し、水素原子またはアルキル基であることが好ましく、水素原子または炭素数4以下のアルキル基であることがより好ましく、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、またはプロパン-2-イル基であることがさらに好ましく、水素原子またはメチル基であることがいっそう好ましい。

なお、 $>CR^{102}-$ とは、以下の式(Y)で表される基である。式(Y)中、 $*$ は結合位置を表す。

[0025] [化3]

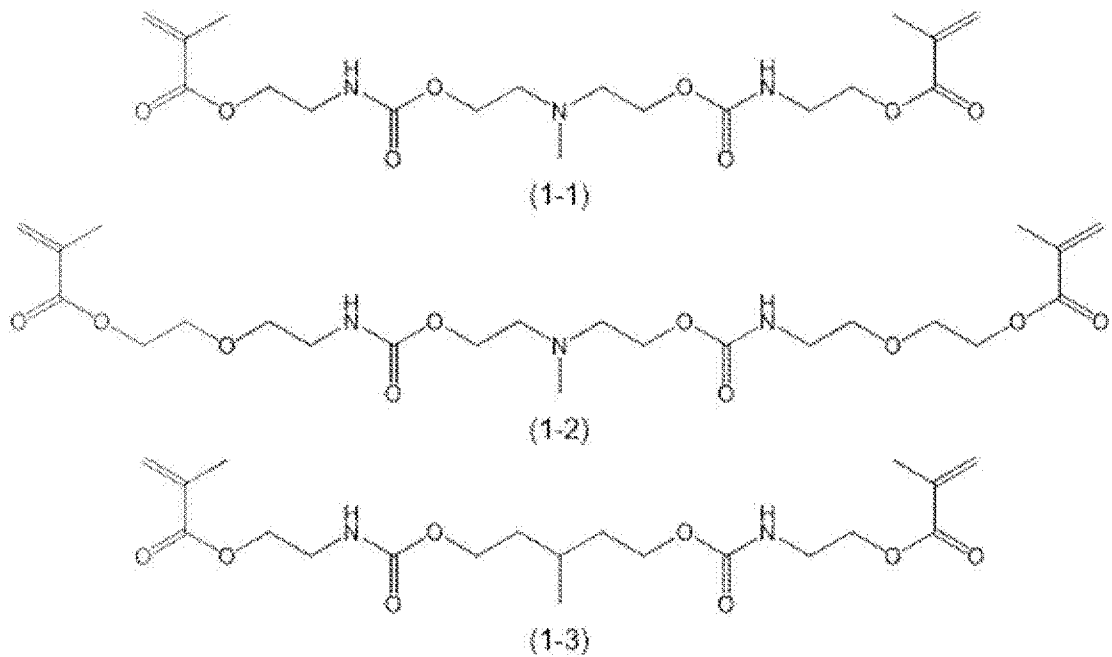


[0026] 《式(1)で表される化合物の具体例》

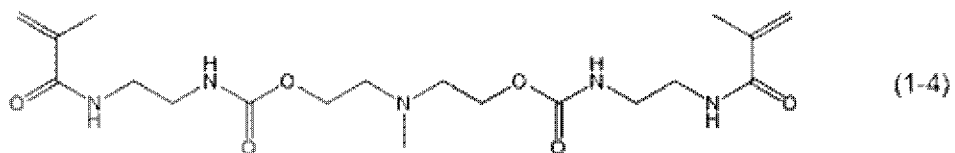
化合物(1)の具体例としては、式(1-1)で表される化合物(以下「化合物(1-1)」という場合がある。)、式(1-2)で表される化合物

(以下「化合物(1-2)」という場合がある。)、式(1-3)で表される化合物(以下「化合物(1-3)」という場合がある。)、式(1-4)で表される化合物(以下「化合物(1-4)」という場合がある。)、式(1-5)で表される化合物(以下「化合物(1-5)」という場合がある。)、および式(1-6)で表される化合物(以下「化合物(1-6)」という場合がある。)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

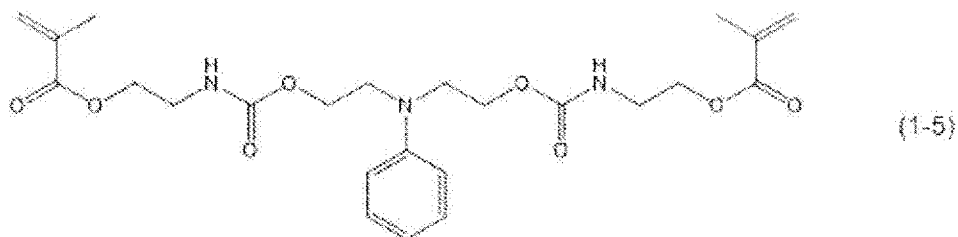
[0027] [化4]



[0028] [化5]

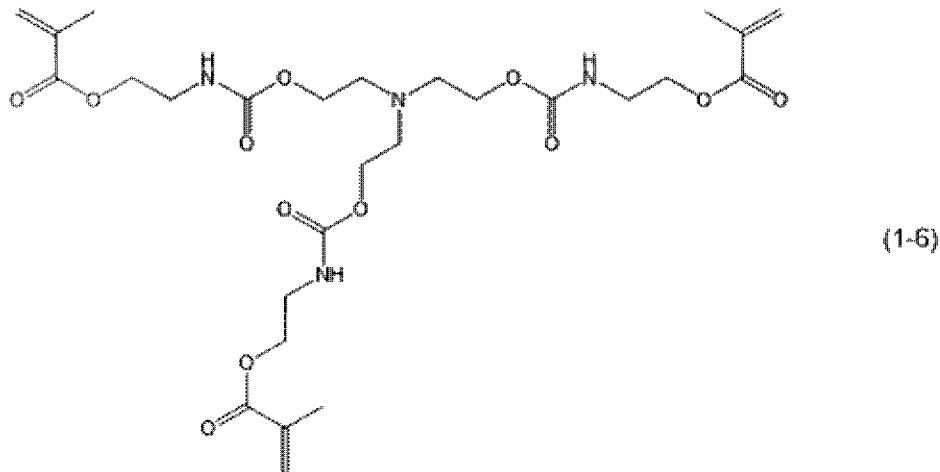


[0029] [化6]



[0030]

[化7]



[0031] 《式（１）で表される化合物の好ましい例》

本発明の硬化膜形成用組成物が含む化合物（１）としては、化合物（１－１）、化合物（１－２）および化合物（１－３）からなる群から選択される少なくとも１種が好ましい。

本発明の硬化膜形成用組成物が含む化合物（１）が化合物（１－１）、化合物（１－２）および化合物（１－３）からなる群から選択される少なくとも１種であると、血小板および線維芽細胞の付着がより抑制されたものとなる。

[0032] 《式（１）で表される化合物の含有量》

硬化膜形成用組成物中の式（１）で表される化合物の含有量は、特に限定されないが、本発明の硬化膜形成用組成物の固形分の合計質量に対して、５０質量％以上であることが好ましく、７５質量％以上であることがより好ましく、８５質量％以上であることがさらに好ましく、９５質量％以上であることがいっそう好ましい。

本発明の硬化膜形成用組成物中の式（１）で表される化合物の含有量の上限は、特に限定されないが、本発明の硬化膜形成用組成物の固形分の合計質量に対して、通常、１００質量％未満であることが好ましく、９９．９質量％以下であることがより好ましい。

[0033] 《化合物（１）の合成方法》

化合物（１）は、従来公知の方法によって、容易に合成することができる。

[0034] 〈化合物（１）以外の成分〉

本発明の硬化膜形成用組成物は、本発明の作用効果を妨げない限り、上述した化合物（１）以外に、化合物（１）以外の他のモノマー、界面活性剤、重合開始剤、重合禁止剤および溶媒など、化合物（１）以外の成分をさらに含んでもよい。

[0035] 《化合物（１）以外の他のモノマー》

本発明の硬化膜形成用組成物では、硬化膜の力学物性（引張強度や耐摩耗性など）を調整する目的で、市販の単官能モノマーおよび／または多官能モノマーを、式（１）で表される化合物と併用してもよい。

本発明の硬化膜形成用組成物が化合物（１）以外の他のモノマーを含む場合の、本発明の硬化膜形成用組成物中の化合物（１）以外の他のモノマーの含有量は、特に限定されないが、本発明の硬化膜形成用組成物の固形分の合計質量に対して、０質量％超４０質量％以下であることが好ましい。なお、化合物（１）以外の他のモノマーの含有量が０質量％であるとは、本発明の硬化膜形成用組成物が化合物（１）以外の他のモノマーを含まないことを意味する。

[0036] 《界面活性剤》

本発明の硬化膜形成用組成物には、硬化膜形成用組成物の基材への濡れ性やレベリング性を調整するために、市販の界面活性剤を添加してもよい。

本発明の硬化膜形成用組成物が界面活性剤を含む場合の、本発明の硬化膜形成用組成物中の界面活性剤の含有量は、特に限定されないが、本発明の硬化膜形成用組成物の固形分の合計質量に対して、０質量％超３質量％以下であることが好ましい。なお、界面活性剤の含有量が０質量％であるとは、本発明の硬化膜形成用組成物が界面活性剤を含まないことを意味する。

[0037] 《重合開始剤》

重合開始剤は、特に限定されないが、例えば、光ラジカル重合開始剤、光

カチオン重合開始剤および光アニオン重合開始剤などの光重合開始剤、ならびに熱ラジカル重合開始剤および熱カチオン重合開始剤などの熱重合開始剤が挙げられる。

本発明の硬化膜形成用組成物が重合開始剤を含む場合の、本発明の硬化膜形成用組成物中の重合開始剤の含有量は、特に限定されないが、本発明の硬化膜形成用組成物の固形分の合計質量に対して、0.1質量%～10質量%であることが好ましく、0.5質量%～8質量%であることがより好ましく、1質量%～5質量%であることがさらに好ましい。

[0038] 《重合禁止剤》

本発明の硬化膜形成用組成物には、化合物(1)および硬化膜形成用組成物の保存安定性を持たせるために、市販の重合禁止剤を添加してもよい。

本発明の硬化膜形成用組成物が重合禁止剤を含む場合の、本発明の硬化膜形成用組成物中の重合禁止剤の含有量は、特に限定されないが、本発明の硬化膜形成用組成物の固形分の合計質量に対して、0.0005質量%～1質量%であることが好ましい。

[0039] 《溶媒》

溶媒は、特に限定されないが、アルコール、ケトンまたはこれらの混合溶媒が好ましく、炭素数3以下のアルコール、炭素数4以下のケトンまたはこれらの混合溶媒がより好ましく、メタノールまたはアセトンがさらに好ましい。

[0040] 硬化膜形成用組成物が溶媒を含む場合の硬化膜形成用組成物中の溶媒の含有量は、特に限定されないが、硬化膜形成用組成物の10質量%～95質量%であることが好ましく、30質量%～90質量%であることがより好ましく、50質量%～80質量%であることがさらに好ましい。

[0041] [硬化膜付き医療器具]

本発明の硬化膜付き医療器具（以下「本発明の医療器具」という場合がある。）は、医療器具と、医療器具上に配置された、本発明の硬化膜形成用組成物を用いて形成された硬化膜とを有する。

[0042] 〈医療器具〉

医療器具は、特に限定されないが、人工心肺、人工腎臓、人工血管、人工弁、血液透析膜、カテーテル、血液フィルター、血液保存パック、血小板保存パック、血液回路、留置針、ガイドワイヤー、ステント、内視鏡、カニューレ、および、人工臓器などが挙げられる。

[0043] 〈硬化膜〉

硬化膜は、医療器具上に配置された、本発明の硬化膜形成用組成物を用いて形成された膜である。

医療器具上に硬化膜を配置する方法は、特に限定されないが、本発明の硬化膜形成用組成物を医療器具の表面（血液、体液または組織液と接触しうる面をいう）に配置して、医療器具の表面に硬化膜前駆体膜を形成し、これを硬化させる方法が挙げられる。

[0044] 本発明の硬化膜形成用組成物を医療器具の表面に配置する方法は、特に限定されないが、バーコーター、スピンコーティング、ディッピング、またはペインティングなどによる方法が挙げられる。

医療器具の表面は、本発明の硬化膜形成用組成物を配置する前に、プラズマ処理、またはオゾン処理などの表面処理が施されていてもよい。また、医療器具の表面は、コーティングされていてもよい。

[0045] 医療器具の表面に形成した硬化膜前駆体膜を硬化させて硬化膜を形成する方法は、特に限定されないが、光照射または加熱によることが好ましく、光照射によることがより好ましい。特に、医療器具の材料が耐熱性の低い材料である場合には、光照射により硬化させることが好ましい。光照射は、可視光線、紫外線、電子線、またはガンマ線など、適宜選択すればよい。

硬化膜の厚みは、特に限定されないが、 $0.05\mu\text{m}\sim 500\mu\text{m}$ であることが好ましく、 $0.1\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ であることがより好ましく、 $1\mu\text{m}\sim 50\mu\text{m}$ であることがさらに好ましい。

[0046] 硬化膜は抗血栓性膜であることが好ましい。

本発明の医療器具上に形成された硬化膜は、血小板、タンパク質、および

細胞の付着が抑制されているため、血栓が形成されにくい。

実施例

[0047] [実施例 1]

〈評価用サンプルの製造〉

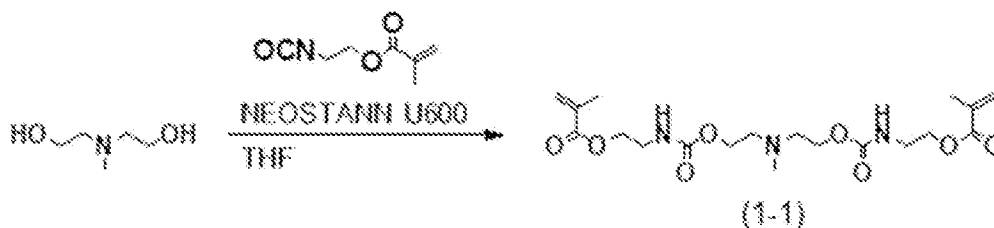
以下に記載する方法により、評価用サンプル（以下「サンプル 1」という場合がある。）を製造した。

[0048] 1. 化合物（1-1）の合成

N-メチルジエタノールアミン（10 g、83.9 mmol）およびテトラヒドロフラン（50 mL）を混合した。この混合液に、メタクリル酸 2-イソシアナトエチル（27.34 g、117.6 mmol）をテトラヒドロフラン（50 mL）に希釈した溶液を滴下した。さらに、ネオスタン U600（538 mg；日東化成社製）をテトラヒドロフラン（10 mL）に希釈した溶液を発熱に注意しながら、滴下し、室温で 12 時間攪拌した。この反応の式は以下に示すとおりである。反応溶液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝4：1）に供することで精製し、式（1-1）で表される化合物〔化合物（1-1）〕（30 g、収率 83%）を得た。¹H NMR（Nuclear Magnetic Resonance）にて、目的物であることを確認した。

¹H NMR（メタノール-*d*₄, 400MHz） δ ：1.93 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.71 (4H, t), 3.39 (4H, t), 4.10-4.19 (8H, m), 5.62 (2H, s), 6.12 (2H, s).

[0049] [化8]



[0050] なお、化合物（1-1）の合成法としては、下記の条件でも同様に合成できる。

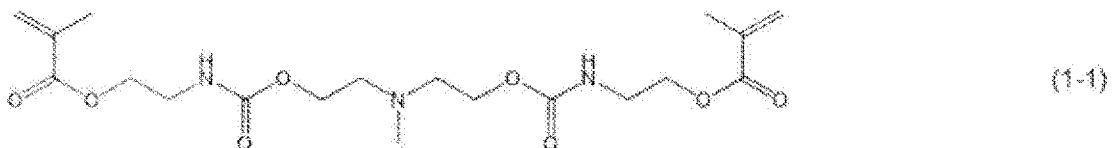
N-メチルジエタノールアミン（7 g、58.7 mmol）、テトラヒド

ロフラン（１００ｍＬ）、およびメタクリル酸２－イソシアナトエチル（１９．６ｇ、１２６ｍｍｏｌ）を混合し、室温で２４時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９：１）に供することで精製し、式（１－１）で表される化合物（本明細書において「化合物１－１」という）（２１ｇ、収率８５％）を得た。

[0051] ２．硬化膜形成用組成物の調製

合成した化合物（１－１）（重合禁止剤として、４ＯＨ－ＴＥＭＰＯ（４－ヒドロキシ－２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－１－オキシル）を３０質量ｐｐｍ含む）と、重合開始剤と、溶媒とを、表１に示す配合量で配合して、硬化膜形成用組成物（以下「硬化膜形成用組成物１」という場合がある。）を調製した。

[0052] [化９]



[0053] ３．硬化膜の作製

調製した硬化膜形成用組成物１を、バーコーターを用いて、乾燥後に厚さ３μｍとなるようにクリアランスを調整して、ＰＥＴ（ポリエチレンテレフタレート）フィルム（コスモシャインＡ４３００，東洋紡社製；両面易接着処理）上に塗布し、乾燥させて、硬化膜前駆体膜を形成した。

その後、紫外線露光機（ＥＣＳ－４０１Ｇ，アイグラフィック社製；光源は高圧水銀ランプ）を用いて、２Ｊ／ｃｍ^２の露光量となるように硬化膜前駆体膜を露光し、ＰＥＴフィルム上に硬化膜を作製した。

[0054] 〈付着性の評価〉

１．血小板付着性

製造した評価用サンプル（サンプル１）と、対照試料としてのＰＥＴフィルム（ＤＩＡＦＯＩＬ Ｔ１００Ｅ１２５、三菱樹脂株式会社製）とを用い

て、血小板の粘着実験を行った。クエン酸ナトリウムで抗凝固したヒト全血から多血小板血漿と少血小板血漿とを遠心分離によって回収し、多血小板血漿を少血小板血漿で希釈することにより 4×10^7 cells/mL の血小板懸濁液を調整した。続いて、試料表面と血小板懸濁液とを 37°C 、60 分間接触させた後、リン酸緩衝溶液で 2 回リンスし、粘着した血小板を 1% グルタルアルデヒド溶液で固定化した。固定化した試料はリン酸緩衝溶液にて 10 分、リン酸緩衝溶液：水 = 1：1 にて 8 分、水にて 8 分、さらに水でもう一度 8 分浸漬させて洗浄し、室温で風乾した。その後、試料表面 $1 \times 10^4 \mu\text{m}^2$ に付着した血小板数を電子顕微鏡で観察し、血小板粘着数を計測した。

PET フィルム（対照試料）に付着した血小板の総数を 100% とした場合の、サンプル 1 における血小板の相対数を算出し、血小板付着性を以下の基準に従って評価した。

- A . . . 3% 以下
- B . . . 3% 超 5% 以下
- C . . . 5% 超 20% 以下
- D . . . 20% 超

[0055] 2. 線維芽細胞付着性

製造した細胞付着用シート（サンプル 1）と、対照試料としての PET フィルム（DIAFOL T100E125、三菱樹脂株式会社製）とを評価用基板として用いて、線維芽細胞の接着試験を行った。上記基板の表面をリン酸緩衝生理食塩水により洗浄した後、ウシ胎児血清を 10% 添加して調製した DMEM/F12 培地（ダルベッコ改変イーグル培地とハム F-12 培地の 1：1 混合培地）に 37°C で 60 分間浸漬させて馴化した。その後、上記の培地に懸濁した正常ヒト皮膚線維芽細胞（NHDF）を各試料に対して 1cm^2 あたり 1×10^4 個の密度となるように播種し、 37°C 、60 分間接触させた。続いて、基板をリン酸緩衝溶液で 2 回リンスし、基板に接着した細胞を 4% パラホルムアルデヒド溶液で固定した。細胞の核を DAPI（4', 6-ジアミジノー-2-フェニルインドール）、アクチン骨格をファロ

イジン抗体でそれぞれ染色して、蛍光顕微鏡を用いて付着細胞数の計測を行った。

PETフィルム（対照試料）に付着した線維芽細胞の総数を100%とした場合の、サンプル1における線維芽細胞の相対数を算出し、血小板付着性を以下の基準に従って評価した。

A・・・3%以下

B・・・3%超5%以下

C・・・5%超20%以下

D・・・20%超

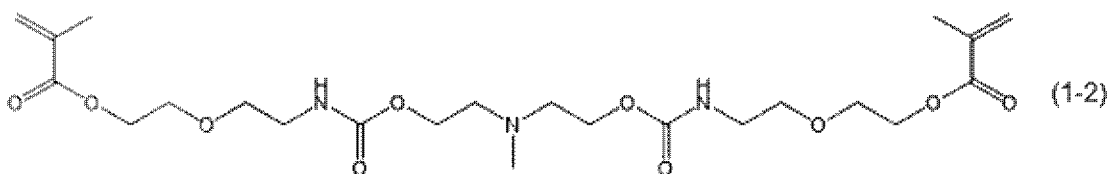
[0056] [実施例2]

〈評価用サンプルの製造〉

式(1-2)で表される化合物〔化合物(1-2)〕を合成し、表1に示す組成で硬化膜形成用組成物（以下「硬化膜形成用組成物2」という場合がある。）を調製した。

硬化膜形成用組成物2を用いて、実施例1と同様にして、評価用サンプル（以下「サンプル2」という場合がある。）を製造した。

[0057] [化10]



[0058] 〈付着性の評価〉

製造した評価用サンプル（サンプル2）を用いて、実施例1と同様にして血小板および細胞〔正常ヒト皮膚線維芽細胞（NHDF）〕の付着性を評価した。評価結果を表2に示す。

[0059] [実施例3]

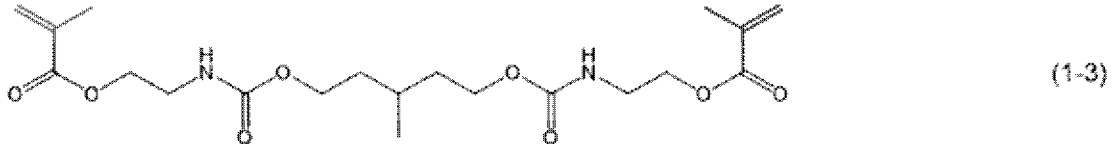
〈評価用サンプルの製造〉

式(1-3)で表される化合物〔化合物(1-3)〕を合成し、表1に示す組成で硬化膜形成用組成物（以下「硬化膜形成用組成物3」という場合が

ある。)を調製した。

硬化膜形成用組成物 3 を用いて、実施例 1 と同様にして、評価用サンプル (以下「サンプル 3」という場合がある。)を製造した。

[0060] [化11]



[0061] 〈付着性の評価〉

製造した評価用サンプル (サンプル 3) を用いて、実施例 1 と同様にして血小板および細胞〔正常ヒト皮膚線維芽細胞 (NHDF)〕の付着性を評価した。評価結果を表 2 に示す。

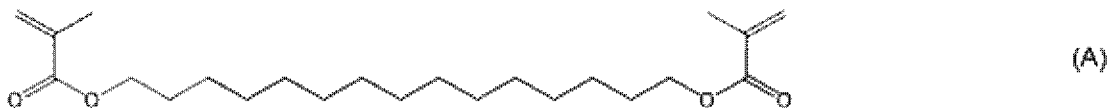
[0062] [比較例 1]

〈評価用サンプルの製造〉

式 (A) で表される化合物 (以下「化合物 A」という場合がある。)を合成し、表 1 に示す組成で硬化膜形成用組成物 (以下「硬化膜形成用組成物 4」という場合がある。)を調製した。

硬化膜形成用組成物 4 を用いて、実施例 1 と同様にして、評価用サンプル (以下「サンプル 4」という場合がある。)を製造した。

[0063] [化12]



[0064] 〈付着性の評価〉

製造した評価用サンプル (サンプル 4) を用いて、実施例 1 と同様にして血小板および細胞〔正常ヒト皮膚線維芽細胞 (NHDF)〕の付着性を評価した。評価結果を表 2 に示す。

[0065] [比較例 2]

PET (ポリエチレンテレフタレート) フィルム (DIAFOIL T100E125、三菱樹脂株式会社製) を評価用サンプル (以下「サンプル 5

」という場合がある。)として用いて、実施例1と同様にして血小板および細胞〔正常ヒト皮膚線維芽細胞(NHDF)〕の付着性を評価した。評価結果を表2に示す。

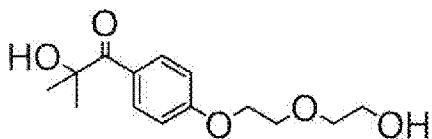
[0066] [表1]

		表1			
		実施例			比較例
		1	2	3	1
化合物	化合物(1-1)	19.40			
	化合物(1-2)		19.40		
	化合物(1-3)			19.63	
	化合物(A)				19.63
重合開始剤	PI-1	0.60	0.60		
	Irg1173			0.37	0.37
溶媒	メタノール	80.00	80.00		
	アセトン			80.00	80.00
合計		100.00	100.00	100.00	100.00

質量部

[0067] 表1中、重合開始剤の欄のPI-1は光重合開始剤(下記式で表される化合物)を表し、Irg1173は光重合開始剤(Omnirad 1173, IGM Resins社製)を表す。

[0068] [化13]



[0069] PI-1は、国際公開第2017/018146号の[0105]～[0110]に記載の方法を参考にして合成したものをを用いた。

[0070] [表2]

		表2				
		実施例			比較例	
		1	2	3	1	2
サンプル		1	2	3	4	5
血小板の付着性		A	A	B	C	D
細胞の付着性		A	B	A	C	D

[0071] 実施例1～3の評価用サンプルは血小板および細胞の付着がよく抑制されていた。

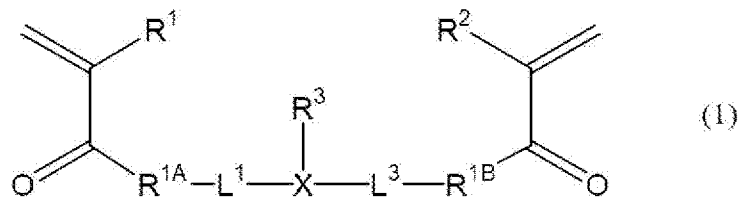
なかでも、実施例 1 の評価用サンプルは血小板および細胞の付着がいずれもよりよく抑制されていた。

請求の範囲

[請求項1] 医療器具上に配置される硬化膜を形成するために用いられる組成物であって、

式(1)で表される化合物を含む、組成物。

[化1]



式(1)中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素原子またはアルキル基を表す。 R^3 は、水素原子または1価の置換基を表す。 R^{1A} および R^{1B} は、それぞれ独立に、酸素原子または $-NR^{101}-$ を表す。 R^{101} は、水素原子またはアルキル基を表す。 L^1 および L^3 は、それぞれ独立に、 $-NH-COO-*1$ で表されるウレタン結合を含み、エーテル結合を含んでいてもよい脂肪族炭化水素基を表す。 X は、窒素原子または $>CR^{102}-$ を表す。 R^{102} は、水素原子または1価の置換基を表す。

なお、前記 L^1 で表される脂肪族炭化水素基中のウレタン結合は、 $*1$ が X 側となるように結合されている。また、前記 L^3 で表される脂肪族炭化水素基中のウレタン結合は、 $*1$ が X 側となるように結合されている。

[請求項2] R^3 がアルキル基である、請求項1に記載の組成物。

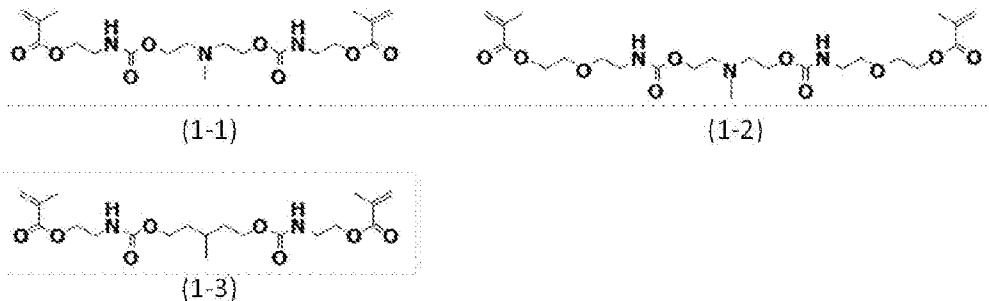
[請求項3] R^3 が炭素数4以下のアルキル基である、請求項1または2に記載の組成物。

[請求項4] R^{1A} および R^{1B} が、酸素原子である、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項5] X が窒素原子である、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項6] 前記式(1)で表される化合物が、式(1-1)～式(1-3)で表される化合物からなる群から選択される1種である、請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

[化2]



[請求項7] 医療器具と、前記医療器具上に配置された請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物を用いて形成された硬化膜とを有する、硬化膜付き医療器具。

[請求項8] 前記硬化膜が抗血栓性膜である、請求項7に記載の硬化膜付き医療器具。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/001582

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61F2/82(2013.01)i; A61M25/00(2006.01)i; A61M25/09(2006.01)i;
 A61J1/10(2006.01)i; A61L29/08(2006.01)i; A61L 27/34(2006.01)i;
 A61L31/10(2006.01)i
 FI: A61L27/34; A61L29/08 100; A61L31/10; A61M25/00 610; A61M25/09 550;
 A61F2/82; A61J1/10 2217

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61F2/82; A61M25/00; A61M25/09; A61J1/10; A61L29/08; A61L27/34; A61L31/10

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/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2010-503737 A (DSM IP ASSETS B.V.) 04.02.2010 (2010-02-04) examples 8, 13a, 17	1, 4, 7, 8
A	JP 2013-506718 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 28.02.2013 (2013-02-28) paragraph [0072]	1-8
A	WO 2016/067795 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 06.05.2016 (2016-05-06) claims, paragraph [0064]	1-8



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
13 March 2020 (13.03.2020)Date of mailing of the international search report
31 March 2020 (31.03.2020)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
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/001582

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2010-503737 A	04 Feb. 2010	US 2010/0113871 A1 examples 8, 13a, 17 WO 2008/031601 A1 EP 2061528 A1	
JP 2013-506718 A	28 Feb. 2013	US 2012/0101184 A1 paragraph [0058] WO 2011/025847 A2 EP 2470509 A2	
WO 2016/067795 A1	06 May 2016	US 2017/0226251 A1 claims, paragraph [0189] EP 3213777 A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61F 2/82(2013.01)i; A61M 25/00(2006.01)i; A61M 25/09(2006.01)i; A61J 1/10(2006.01)i; A61L 29/08(2006.01)i; A61L 27/34(2006.01)i; A61L 31/10(2006.01)i FI: A61L27/34; A61L29/08 100; A61L31/10; A61M25/00 610; A61M25/09 550; A61F2/82; A61J1/10 331Z														
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）） A61F2/82; A61M25/00; A61M25/09; A61J1/10; A61L29/08; A61L27/34; A61L31/10 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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2020年</td> </tr> </table> 国際調査で利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); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)			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				
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													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2010-503737 A (ディーエスエム アイピー アセツツ ビー. ブイ.) 04.02.2010 (2010 - 02 - 04) 実施例8, 実施例13a, 実施例17</td> <td>1, 4, 7, 8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2013-506718 A (スリーエム イノベイティブ プロパティズ カンパニー) 28.02.2013 (2013 - 02 - 28) [0072]</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016/067795 A1 (富士フイルム株式会社) 06.05.2016 (2016 - 05 - 06) 特許請求の範囲、[0064]</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			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	JP 2010-503737 A (ディーエスエム アイピー アセツツ ビー. ブイ.) 04.02.2010 (2010 - 02 - 04) 実施例8, 実施例13a, 実施例17	1, 4, 7, 8	A	JP 2013-506718 A (スリーエム イノベイティブ プロパティズ カンパニー) 28.02.2013 (2013 - 02 - 28) [0072]	1-8	A	WO 2016/067795 A1 (富士フイルム株式会社) 06.05.2016 (2016 - 05 - 06) 特許請求の範囲、[0064]	1-8
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	JP 2010-503737 A (ディーエスエム アイピー アセツツ ビー. ブイ.) 04.02.2010 (2010 - 02 - 04) 実施例8, 実施例13a, 実施例17	1, 4, 7, 8												
A	JP 2013-506718 A (スリーエム イノベイティブ プロパティズ カンパニー) 28.02.2013 (2013 - 02 - 28) [0072]	1-8												
A	WO 2016/067795 A1 (富士フイルム株式会社) 06.05.2016 (2016 - 05 - 06) 特許請求の範囲、[0064]	1-8												
☐ 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、一般的な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 13.03.2020		国際調査報告の発送日 31.03.2020												
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） 谷合 正光 4C 7879 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/JP2020/001582

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2010-503737	A	04.02.2010	US 2010/0113871 A1 実施例8, 実施例13a, 実施例17	
				WO 2008/031601 A1	
				EP 2061528 A1	
JP	2013-506718	A	28.02.2013	US 2012/0101184 A1 [0 0 5 8]	
				WO 2011/025847 A2	
				EP 2470509 A2	
WO	2016/067795	A1	06.05.2016	US 2017/0226251 A1 特許請求の範囲、 [0 1 8 9]	
				EP 3213777 A1	