

(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  
2024年9月26日(26.09.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/195722 A1

(51) 国際特許分類:

A61L 33/06 (2006.01) A61L 29/08 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01) A61L 31/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/010241

(22) 国際出願日: 2024年3月15日(15.03.2024)

(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 2023-045851 2023年3月22日(22.03.2023) JP

(71) 出願人: 東亜合成株式会社 (TOAGOSEI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1058419 東京都港区西新橋一丁目14番1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: 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). 谷口将太 (TANIGUCHI, Shota); 〒4550026 愛知県名古屋市港区昭和町8番地 東亜合成株式会社内 Aichi (JP). 中村賢一 (NAKAMURA, Kenichi); 〒4550026 愛知県名古屋市港区昭和町8番地 東亜合成株式会社内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 山田 強 (YAMADA, Tsuyoshi); 〒4500002 愛知県名古屋市中村区名駅三丁目13番24号 第一はせ川ビル6階 あいぎ特許事務所 Aichi (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: MEDICAL COATING AGENT AND MEDICAL APPARATUS

(54) 発明の名称: 医療用コーティング剤及び医療機器

(57) Abstract: A medical coating agent according to the present invention contains a polymer that includes a structural unit (M1) that is derived from an ethylenically unsaturated monomer that has a urethane linkage or a urea linkage and a structural unit (M2) that has a homopolymer SP value of no more than 10.0 and is derived from an ethylenically unsaturated monomer that has an alkyl group (that is not the alkyl group of an alkoxyalkyl group) or an alkoxyalkyl group.

(57) 要約: ウレタン結合又はウレア結合を有するエチレン性不飽和単量体に由来する構造単位 (M1) と、ホモポリマーのSP値が10.0以下であって、アルキル基 (ただし、アルコキシアルキル基中のアルキル基を除く。) 又はアルコキシアルキル基を有するエチレン性不飽和単量体に由来する構造単位 (M2) と、を含む重合体を含有する医療用コーティング剤とする。



WO 2024/195722 A1

## 明 細 書

発明の名称：医療用コーティング剤及び医療機器

### 技術分野

[0001] [関連出願の相互参照]

本出願は、2023年3月22日に出願された日本特許出願番号2023-45851号に基づく優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

本開示は、医療用コーティング剤及び医療機器に関し、より詳しくは、生体成分や生体組織に接触されて使用される医療機器に生体適合性を付与する技術に関する。

### 背景技術

[0002] 医療機器の材料としては、合成高分子やセラミックス、ガラス、金属等といった種々の材料が用いられている。一方、生体成分や生体組織に医療機器が接触すると、生体はその医療機器を異物と認識することによって医療機器の機能が阻害されたり、生体に影響が及んだりすることが考えられる。例えば、医療機器が血液に接触されて使用される用途では、血液中の成分が医療機器を異物と認識することによってその成分の生体防御機能が活性化され、血栓が形成されることが考えられる。そこで従来、生体適合性の合成高分子を用いて、医療機器の表面に生体適合性を付与することが注目されている（例えば、特許文献1参照）。

[0003] 特許文献1には、2-メトキシエチルアクリレートに由来する構造単位を有する重合体を生体適合性医療材料として用いることが開示されている。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0004] 特許文献1：特開平04-152952号公報

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0005] 医療機器の基材としては、ポリオレフィン基材等といった疎水性が高い基材（以下、「疎水性基材」ともいう）が汎用されている。しかしながら、このような疎水性基材の表面に対して、生体適合性の合成高分子をコーティングして生体適合性を付与しようとした場合、生体適合性の合成高分子が基材表面に密着せず、医療機器の表面に対して生体適合性を付与できないことがある。また、基材表面と合成高分子との密着性を向上させるために、基材表面に対してコロナ処理やプラズマ処理等による表面改質を行うことも考えられる。しかしながら、その場合、基材の表面改質処理を行う工程が必要になり、医療機器の製造工程が煩雑になることが懸念される。

[0006] 本開示は、このような事情に鑑みてなされたものであり、その目的は、疎水性基材の表面に対して優れた抗血栓性を付与することができる医療用コーティング剤を提供することにある。

#### 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るために鋭意検討し、生体適合性を示す重合体に特定の構造単位を導入することにより、重合体が有する抗血栓性を保ちながら、重合体と疎水性基材との密着性を改善できることを見出した。具体的には、本開示によれば以下の手段が提供される。

[0008] [1] ウレタン結合又はウレア結合を有するエチレン性不飽和単量体に由来する構造単位（M1）と、ホモポリマーのSP値が10.0以下であって、アルキル基（ただし、アルコキシアルキル基中のアルキル基を除く。）又はアルコキシアルキル基を有するエチレン性不飽和単量体に由来する構造単位（M2）と、を含む重合体を含有する、医療用コーティング剤。

[0009] [2] 前記構造単位（M2）は、炭素数3以上のアルキル基（ただし、アルコキシアルキル基中のアルキル基を除く。）又は炭素数5以上のアルコキシアルキル基を有する、上記[1]に記載の医療用コーティング剤。

[3] 前記構造単位（M2）は、（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び（メタ）アクリル酸アルコキシアルキルエステルよりなる群から選択される少なくとも1種に由来する、上記[1]又は[2]に記載の医療用コーテ

ィング剤。

〔4〕 前記構造単位（M2）は、炭素数3以上のアルキル基を有する（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び炭素数5以上のアルコシアルキル基を有する（メタ）アクリル酸アルコシアルキルエステルよりなる群から選択される少なくとも1種に由来する、上記〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の医療用コーティング剤。

〔5〕 前記構造単位（M2）の含有割合が、前記重合体が有する全構造単位に対して10質量%以上である、上記〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の医療用コーティング剤。

[0010] 〔6〕 前記重合体に水を含ませ、示差走査熱量計（DSC）を用いて速度5℃/分の条件にて昇温することにより得られるDSC曲線において、氷の融解による吸熱のピークトップが0℃に現れるときの前記重合体の含水状態を飽和含水状態とした場合に、飽和含水状態における前記重合体のガラス転移温度が-30℃以下である、上記〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の医療用コーティング剤。

〔7〕 スピンコートによりポリプロピレン基材上に形成された前記重合体からなる膜を水中に5分間浸漬した後に前記膜に対して水中で気泡を接触させた場合に、前記気泡の接触角が115度以上である、上記〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の医療用コーティング剤。

〔8〕 前記重合体は（メタ）アクリル系重合体である、上記〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の医療用コーティング剤。

[0011] 〔9〕 上記〔1〕～〔8〕のいずれかに記載の医療用コーティング剤が基材にコーティングされた医療機器。

〔10〕 前記基材はポリオレフィン基材である、上記〔9〕に記載の医療機器。

## 発明の効果

[0012] 本開示の医療用コーティング剤によれば、疎水性基材の表面に対して優れた抗血栓性を付与することができる。

## 図面の簡単な説明

[0013] [図1]図1は、水和時に中間水を含む重合体の飽和含水状態におけるDSC曲線の一例を示す図である。

## 発明を実施するための形態

[0014] 以下、本開示について詳しく説明する。なお、本明細書において、「(メタ)アクリル」とは、アクリル及び/又はメタクリルを意味し、「(メタ)アクリレート」とは、アクリレート及び/又はメタクリレートを意味する。

[0015] 《医療用コーティング剤》

本開示の医療用コーティング剤（以下、「本コーティング剤」ともいう）は、ウレタン結合又はウレア結合を有するエチレン性不飽和単量体に由来する構造単位（M1）と、ホモポリマーのSP値が10.0以下であって、アルキル基（ただし、アルコキシアルキル基中のアルキル基を除く。）又はアルコキシアルキル基を有するエチレン性不飽和単量体に由来する構造単位（M2）と、を含む重合体（以下、「重合体（P）」ともいう）を含有する。以下、本コーティング剤に含まれる各成分について説明する。

[0016] <重合体（P）>

重合体（P）は、構造単位（M1）及び構造単位（M2）を含んでいればよい。単量体の反応率を容易に上げることができる点や、工業的に製造しやすい点で、重合体（P）は（メタ）アクリル系重合体であることが好ましい。具体的には、重合体（P）は、重合体（P）を構成する単量体に由来する全構造単位のうち、（メタ）アクリル系単量体に由来する構造単位の割合が50質量%を超えることが好ましく、60質量%以上がより好ましく、70質量%以上が更に好ましく、80質量%以上がより更に好ましく、90質量%以上が一層好ましい。

[0017] （構造単位（M1））

重合体（P）に含まれる構造単位（M1）は、ウレタン結合又はウレア結合を有するエチレン性不飽和単量体（以下、「単量体（A1）」ともいう）に由来する構造単位である。重合体（P）は、構造単位（M1）を含むこと

により水和時に中間水を多く含んだ状態になり、これにより良好な抗血栓性を示すと考えられる。

[0018] 詳細には、重合体（P）に水を含ませたときに、重合体（P）と相互作用している水（すなわち水和水）は、ポリマーとの相互作用の強弱に応じて、「自由水」、「不凍水」及び「中間水」の3種類の形態をとり得る。これらのうち、「自由水」は、ポリマーとの相互作用が弱く凝固点が0℃である水をいう。「不凍水」は、ポリマーとの相互作用が強く凝固点が検出されない水をいう。「中間水」は、ポリマーとの相互作用が自由水と不凍水との中間であって（すなわち、ポリマーと比較的緩やかに相互作用し）、凝固点が0℃未満である水をいう。ポリマーが生体適合性を獲得するには、水和されたポリマーが中間水を有することと関連していると考えられている（例えば、特開2016-35000号公報の段落0003及び0004参照）。

[0019] すなわち、生体内では、細胞が異物を認識することによって生体防御機能が活性化され、拒絶反応が起きる。そのため、治療や手術等によって医療機器が生体成分あるいは生体組織と接触した場合に、生体はその医療機器を異物と認識してしまうと、生体防御機能が作用し、治療等の妨げになるおそれがある。例えば、医療機器が血液に接触した場合、生体防御機能が働くことにより血栓が形成されてしまい、医療機器の機能が阻害されたり、生体に影響が及んだりすることが考えられる。一方、表面に中間水を有するポリマーは生体から異物と認識されにくく、優れた抗血栓性を発揮すると考えられる。

[0020] ここで、血栓の形成に関与する血液中の成分としては、血小板やフィブリノーゲンが知られている。血小板は、異物によって活性化を受け、異物上に凝集することによって血栓（血小板血栓）を形成する血球細胞であり、止血の過程において一次止血に寄与する。凝固第Ⅰ因子であるフィブリノーゲンは、血液凝固の最終段階でフィブリンに転換され凝固血栓を形成するタンパク質であり、止血の過程において二次止血に寄与する。このフィブリノーゲンは、血栓の形成に関与する血液中の主たる成分の1つであり、フィブリノ

ーゲンがポリマー上に吸着しにくいことが、医療機器に生体適合性（より具体的には抗血栓性）を付与するために重要な1つのことと考えられる。この点、本発明者らの検討によると、構造単位（M1）を含む重合体は、水和時に中間水を保持しやすく、これによりフィブリノーゲンが重合体に吸着することを十分に抑制できるといえる。以下、構造単位（M1）を構成する単量体（A1）の具体的構成について詳細に説明する。

[0021] 単量体（A1）は、ウレタン結合又はウレア結合を有する構造を重合体の側鎖に導入可能な化合物であることが好ましく、中でも、ウレタン結合又はウレア結合を有する（メタ）アクリル系単量体であることが好ましい。単量体（A1）が（メタ）アクリル系単量体である場合、単量体の反応率を容易に上げることができる点で好適である。以下では、ウレタン結合を有するエチレン性不飽和単量体及びウレア結合を有するエチレン性不飽和単量体についてそれぞれ説明する。なお、単量体（A1）としては1種を単独で使用してもよく、2種以上を使用してもよい。

[0022] ・ウレタン結合を有するエチレン性不飽和単量体

ウレタン結合を有するエチレン性不飽和単量体（以下、「単量体（A1-1）」ともいう）は、重合体（P）が水を十分に含んだ状態（以下、「飽和含水状態」ともいう）の重合体（P）のガラス転移温度を十分に低くできる点において、（メトキシカルボニル）アミノアルキル（メタ）アクリレート及び下記一般式（1）：



（一般式（1）中、R<sup>1</sup>は水素原子又はメチル基であり、R<sup>2</sup>は炭素数1～5のアルキレン基又は「-(R<sup>5</sup>O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>-」で表される基（ただし、R<sup>5</sup>は炭素数1～3のアルキレン基であり、R<sup>6</sup>は炭素数1～3のアルキレン基であり、mは1～3の整数である）であり、R<sup>3</sup>は炭素数1～3のアルキレン基であり、R<sup>3</sup>で表される炭素数1～3のアルキレン基が有する任意の水素原子が炭素数1～10のアルコキシ基で置換されていてもよく、R<sup>4</sup>は炭素数1～10のアルコキシ基である）

で表される化合物を好ましく使用できる。

[0023] さらに、フィブリノーゲンの抗吸着性を十分に高める観点から、一般式 (1) 中の  $R^3$  は、アルキレン基が有する任意の水素原子が炭素数 1~4 のアルコキシ基で置換されていることがより好ましく、炭素数 1 又は 2 のアルコキシ基で置換されていることが更に好ましい。同様の観点から、一般式 (1) 中の  $R^4$  は、炭素数 1~4 のアルコキシ基がより好ましく、炭素数 1 又は 2 のアルコキシ基が更に好ましい。

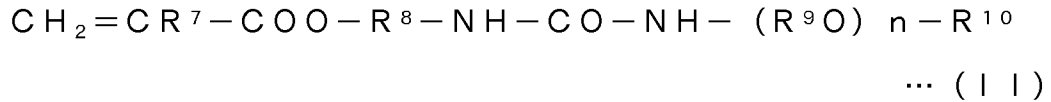
[0024] (メトキシカルボニル) アミノアルキル (メタ) アクリレートの具体例としては、(メトキシカルボニル) アミノメチル (メタ) アクリレート、2-((メトキシカルボニル) アミノ) エチル (メタ) アクリレート、3-((メトキシカルボニル) アミノ) プロピル (メタ) アクリレート等が挙げられる。飽和含水状態の重合体 (P) のガラス転移温度を十分に低くできる点で、これらのうち、2-((メトキシカルボニル) アミノ) エチルアクリレートを好ましく使用できる。

[0025] 上記一般式 (1) で表される化合物の具体例としては、2-(((2-メトキシエトキシ) カルボニル) アミノ) エチル (メタ) アクリレート、2-(((2-エトキシエトキシ) カルボニル) アミノ) エチル (メタ) アクリレート、2-(((2-プロポキシエトキシ) カルボニル) アミノ) エチル (メタ) アクリレート、2-((((1, 3-ジメトキシプロパン-2-イル) オキシ) カルボニル) アミノ) エチル (メタ) アクリレート、2-((((1, 3-ジエトキシプロパン-2-イル) オキシ) カルボニル) アミノ) エチル (メタ) アクリレート、2-((((1-メトキシ-3-エトキシプロパン-2-イル) オキシ) カルボニル) アミノ) エチル (メタ) アクリレート、6-オキソ-2, 5, 10-トリオキサ-7-アザドデカン-12-イル (メタ) アクリレート、7-オキソ-3, 6, 11-トリオキサ-8-アザトリデカン-13-イル (メタ) アクリレート等が挙げられる。

[0026] ・ウレア結合を有するエチレン性不飽和単量体

ウレア結合を有するエチレン性不飽和単量体 (以下、「単量体 (A 1-2

）」ともいう)は、非水溶性の重合体(P)を得る観点、重合体(P)と水とを接触させたときに重合体(P)が保持する水和水量を多くする観点、及び飽和含水状態の重合体(P)のガラス転移温度を十分に低くする観点から、下記一般式(11)：



(一般式(11)中、R<sup>7</sup>は水素原子又はメチル基であり、R<sup>8</sup>は炭素数2～5のアルキレン基であり、R<sup>9</sup>は炭素数1～3のアルキレン基であり、R<sup>10</sup>は炭素数1～12のアルキル基であり、nは0～2の整数であり、ただし「-(R<sup>9</sup>O)<sub>n</sub>-」の炭素数の合計(すなわち、n個のR<sup>9</sup>の炭素数の合計)とR<sup>10</sup>の炭素数との合計が4以上である)

で表される化合物であることが好ましい。一般式(11)中のnが2の場合、2個のR<sup>9</sup>は同一であっても異なってもよい。

[0027] さらに、フィブリノーゲンの抗吸着性を十分に高め、優れた生体適合性を示す重合体を得る観点から、一般式(11)中のnは、1又は2が好ましく、1がより好ましい。同様の観点から、一般式(11)中のR<sup>10</sup>は、炭素数1～5のアルキル基がより好ましく、炭素数1又は2のアルキル基が更に好ましい。

[0028] 上記一般式(11)で表される化合物の具体例としては、2-(3-(2-エトキシエチル)ウレイド)エチル(メタ)アクリレート、2-(3-(3-メトキシプロピル)ウレイド)エチル(メタ)アクリレート、2-(3-(3-エトキシプロピル)ウレイド)エチル(メタ)アクリレート、2-(3-(4-メトキシブチル)ウレイド)エチル(メタ)アクリレート、3-(3-(2-エトキシエチル)ウレイド)プロピル(メタ)アクリレート、3-(3-(3-メトキシプロピル)ウレイド)プロピル(メタ)アクリレート、4-(3-(2-エトキシエチル)ウレイド)ブチル(メタ)アクリレート、2-(3-(n-ブチル)ウレイド)エチル(メタ)アクリレート、2-(3-(n-オクチル)ウレイド)エチル(メタ)アクリレート、

2 - (3 - (n - ドデシル) ウレイド) エチル (メタ) アクリレート等が挙げられる。

[0029] 単量体 (A 1 - 2) は、上記の中でも、一般式 (11) 中の n が 1 であって、かつ R<sup>10</sup> が炭素数 1 ~ 5 のアルキル基である化合物が好ましく、一般式 (11) 中の n が 1 であって、かつ R<sup>10</sup> が炭素数 1 又は 2 のアルキル基である化合物がより好ましい。これらのうち、2 - (3 - (2 - エトキシエチル) ウレイド) エチル (メタ) アクリレート、2 - (3 - (3 - メトキシプロピル) ウレイド) エチル (メタ) アクリレート、3 - (3 - (2 - エトキシエチル) ウレイド) プロピル (メタ) アクリレート及び 3 - (3 - (3 - メトキシプロピル) ウレイド) プロピル (メタ) アクリレートよりなる群から選択される少なくとも 1 種が特に好ましい。

[0030] フィブリノーゲンの抗吸着性により優れた重合体を得ることができる点で、重合体 (P) は、構造単位 (M 1) として単量体 (A 1 - 1) に由来する構造単位を含むことが好ましい。

[0031] 重合体 (P) は、構造単位 (M 1) を、重合体 (P) が有する全構造単位に対して 10 質量%以上含むことが好ましい。重合体 (P) における構造単位 (M 1) の割合が上記範囲であると、本コーティング剤を塗工した基材に対し、フィブリノーゲンの吸着を抑制する効果を十分に付与でき、抗血栓性に優れた医療機器を得ることができる点で好適である。このような観点から、重合体 (P) における構造単位 (M 1) の割合は、重合体 (P) が有する全構造単位に対して、20 質量%以上がより好ましく、30 質量%以上が更に好ましく、40 質量%以上がより更に好ましい。また、重合体 (P) における構造単位 (M 1) の割合は、疎水性基材に対する密着性を確保する観点から、重合体 (P) が有する全構造単位に対して、95 質量%以下が好ましく、90 質量%以下がより好ましい。

[0032] (構造単位 (M 2) )

構造単位 (M 2) は、ホモポリマーの S P 値が 10.0 以下であって、アルキル基 (ただし、アルコキシアルキル基中のアルキル基を除く。) 又はア

ルコキシアルキル基を有するエチレン性不飽和単量体（以下、「単量体（A2）」ともいう）に由来する構造単位である。なお、以下では、単量体（A2）が有するアルキル基（ただし、アルコキシアルキル基中のアルキル基を除く。）及び／又はアルコキシアルキル基を包含して「疎水性基（R）」ともいう。

[0033] 構造単位（M2）が有する疎水性基（R）がアルキル基である場合、構造単位（M2）が有するアルキル基の炭素数は、重合体（P）の疎水性基材に対する密着性をより優れたものとする点で、3以上が好ましく、4以上がより好ましく、8以上が更に好ましく、10以上がより更に好ましく、12以上が一層好ましい。また、構造単位（M2）が有するアルキル基の炭素数は、フィブリノーゲンに対する抗吸着性を確保する観点から、例えば40以下であり、好ましくは30以下である。構造単位（M2）が有するアルキル基は直鎖状及び分岐状のいずれであってもよい。重合体（P）の疎水性基材に対する密着性を高め、本コーティング剤の塗工性を向上させる観点から、重合体（P）は直鎖状であることが好ましい。

[0034] 構造単位（M2）が有する疎水性基（R）がアルコキシアルキル基である場合、構造単位（M2）が有するアルコキシアルキル基の炭素数は、重合体（P）の疎水性基材に対する密着性をより優れたものとする点で、5以上が好ましく、7以上がより好ましく、10以上が更に好ましく、11以上がより更に好ましく、13以上が一層好ましい。構造単位（M2）が有するアルコキシアルキル基の炭素数の上限については、フィブリノーゲンに対する抗吸着性を確保する観点から、例えば40以下であり、好ましくは30以下である。また、構造単位（M2）が有するアルコキシアルキル基は、アルコキシ基部分の炭素数が1～4であることが好ましく、1～3であることがより好ましく、1又は2であることが更に好ましく、1であることがより更に好ましい。構造単位（M2）が有するアルコキシアルキル基は直鎖状であることが好ましい。

[0035] 疎水性基材に対する重合体（P）の密着性向上を図り、本コーティング剤

の塗工性をより良好にする観点から、構造単位 (M2) が有する疎水性基 (R) は、炭素数3以上のアルキル基又は炭素数5以上のアルコキシアルキル基が好ましく、炭素数4以上のアルキル基又は炭素数7以上のアルコキシアルキル基がより好ましく、炭素数8以上のアルキル基又は炭素数10以上のアルコキシアルキル基が更に好ましく、炭素数10以上のアルキル基又は炭素数11以上のアルコキシアルキル基がより更に好ましく、炭素数12以上のアルキル基又は炭素数13以上のアルコキシアルキル基が一層好ましい。

[0036] 構造単位 (M2) は、本コーティング剤の塗工性を高める観点から、重合体の側鎖末端に疎水性基 (R) を有することが好ましい。より詳細には、構造単位 (M2) 中の疎水性基 (R) は、重合体の側鎖を構成する原子に結合していることが好ましい。

[0037] 単量体 (A2) のホモポリマーのSP値は10.0以下である。単量体 (A2) のホモポリマーのSP値が10.0よりも大きいと、重合体の疎水性基材への密着性を十分に確保できず、医療用コーティング剤の塗工性が低下してしまう。このような観点から、単量体 (A2) のホモポリマーのSP値は、9.9以下が好ましく、9.8以下がより好ましく、9.7以下が更に好ましく、9.5以下がより更に好ましく、9.3以下が一層好ましい。単量体 (A2) のホモポリマーのSP値の下限については、特に限定されるものではないが、フィブリノーゲンに対する抗吸着性を確保する観点から、例えば6.0以上であり、好ましくは7.0以上である。なお、本明細書において、単量体のホモポリマーのSP値は、各ホモポリマーにつき、Fedors法により算出した値 (単位:  $[\text{cal}/\text{cm}^3]^{1/2}$ ) である。

[0038] 単量体 (A2) は、単量体 (A1) と共重合可能な単量体であればよい。単量体 (A1) との共重合性の観点から、単量体 (A2) は、疎水性基 (R) を有する (メタ) アクリル系単量体であることが好ましく、中でも、(メタ) アクリル酸アルキルエステル及び (メタ) アクリル酸アルコキシアルキルエステルよりなる群から選択される少なくとも1種であることが好ましい。

[0039] 単量体 (A2) の具体例としては、(メタ) アクリル酸アルキルエステルとして、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、(メタ) アクリル酸イソプロピル、(メタ) アクリル酸n-プロピル、(メタ) アクリル酸n-ブチル、(メタ) アクリル酸イソブチル、(メタ) アクリル酸tert-ブチル、(メタ) アクリル酸n-ペンチル、(メタ) アクリル酸n-ヘキシル、(メタ) アクリル酸n-ヘプチル、(メタ) アクリル酸n-オクチル、及び(メタ) アクリル酸2-エチルヘキシル、(メタ) アクリル酸n-ノニル、(メタ) アクリル酸イソノニル、(メタ) アクリル酸デシル、(メタ) アクリル酸ウンデシル、(メタ) アクリル酸ラウリル、(メタ) アクリル酸トリデシル、(メタ) アクリル酸テトラデシル、(メタ) アクリル酸ペンタデシル、(メタ) アクリル酸ヘキサデシル、(メタ) アクリル酸ヘプタデシル、(メタ) アクリル酸ステアリル、(メタ) アクリル酸ノナデシル、(メタ) アクリル酸エイコシル、(メタ) アクリル酸ヘンイコシル、(メタ) アクリル酸ベヘニル、(メタ) アクリル酸テトラコシル、(メタ) アクリル酸ヘキサコシル、(メタ) アクリル酸オクタコシル、(メタ) アクリル酸トリアコンチル、(メタ) アクリル酸ドトリアコンチル、(メタ) アクリル酸テトラトリアコンチル、(メタ) アクリル酸ヘキサトリアコンチル、(メタ) アクリル酸オクタトリアコンチル、(メタ) アクリル酸テトラコンチル等が挙げられる。

[0040] (メタ) アクリル酸アルコキシアルキルエステルとしては、(メタ) アクリル酸n-プロポキシエチル、(メタ) アクリル酸n-ブトキシエチル、(メタ) アクリル酸3-メトキシプロピル、(メタ) アクリル酸3-エトキシプロピル、(メタ) アクリル酸n-プロポキシプロピル、(メタ) アクリル酸n-ブトキシプロピル、(メタ) アクリル酸メトキシブチル、(メタ) アクリル酸エトキシブチル、(メタ) アクリル酸n-プロポキシブチル、(メタ) アクリル酸n-ブトキシブチル、(メタ) アクリル酸メトキシペンチル、(メタ) アクリル酸エトキシペンチル、(メタ) アクリル酸n-プロポキシペンチル、(メタ) アクリル酸n-ブトキシペンチル、(メタ) アクリル

酸メトキシヘキシル、(メタ)アクリル酸エトキシヘキシル、(メタ)アクリル酸n-プロポキシヘキシル、(メタ)アクリル酸n-ブトキシヘキシル、(メタ)アクリル酸メトキシヘプチル、(メタ)アクリル酸エトキシヘプチル、(メタ)アクリル酸n-プロポキシヘプチル、(メタ)アクリル酸n-ブトキシヘプチル、(メタ)アクリル酸メトキシオクチル、(メタ)アクリル酸エトキシオクチル、(メタ)アクリル酸n-プロポキシオクチル、(メタ)アクリル酸n-ブトキシオクチル、(メタ)アクリル酸メトキシノニル、(メタ)アクリル酸エトキシノニル、(メタ)アクリル酸n-プロポキシノニル、(メタ)アクリル酸n-ブトキシノニル、(メタ)アクリル酸メトキシデシル、(メタ)アクリル酸エトキシデシル、(メタ)アクリル酸メトキシウンデシル、(メタ)アクリル酸エトキシウンデシル、(メタ)アクリル酸メトキシラウリル、(メタ)アクリル酸エトキシラウリル、(メタ)アクリル酸メトキシトリデシル、(メタ)アクリル酸エトキシトリデシル、(メタ)アクリル酸メトキシテトラデシル、(メタ)アクリル酸エトキシテトラデシル、(メタ)アクリル酸メトキシペンタデシル、(メタ)アクリル酸エトキシペンタデシル、(メタ)アクリル酸メトキシヘキサデシル、(メタ)アクリル酸エトキシヘキサデシル、(メタ)アクリル酸メトキシヘプタデシル、(メタ)アクリル酸エトキシヘプタデシル、(メタ)アクリル酸メトキシステアリル、(メタ)アクリル酸エトキシステアリル、(メタ)アクリル酸メトキシノナデシル、(メタ)アクリル酸エトキシノナデシル、(メタ)アクリル酸メトキシエイコシル、(メタ)アクリル酸エトキシエイコシル、(メタ)アクリル酸メトキシヘンイコシル、(メタ)アクリル酸エトキシヘンイコシル、(メタ)アクリル酸メトキシベヘニル、(メタ)アクリル酸エトキシベヘニル等が挙げられる。なお、単量体(A2)としては1種を単独で使用してもよく、2種以上を使用してもよい。

[0041] 疎水性基材に対する重合体(P)の密着性を十分に高め、本コーティング剤の塗工性を向上させる観点から、単量体(M2)は中でも、炭素数3以上のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステル及び炭素数5以

上のアルコキシアルキル基を有する（メタ）アクリル酸アルコキシアルキルエステルよりなる群から選択される少なくとも1種が好ましく、炭素数4以上のアルキル基を有する（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び炭素数7以上のアルコキシアルキル基を有する（メタ）アクリル酸アルコキシアルキルエステルよりなる群から選択される少なくとも1種が好ましく、炭素数8以上のアルキル基を有する（メタ）アクリル酸アルキルエステル及び炭素数10以上のアルコキシアルキル基を有する（メタ）アクリル酸アルコキシアルキルエステルよりなる群から選択される少なくとも1種が更に好ましい。また、化合物の入手容易性や疎水性基材に対する密着性の観点から、単量体（M2）は、上記の中でも、炭素数8以上のアルキル基を有する（メタ）アクリル酸アルキルエステルが好ましい。

[0042] 重合体（P）は、構造単位（M2）を、重合体（P）が有する全構造単位に対して5質量%以上含むことが好ましい。重合体（P）における構造単位（M2）の割合が上記範囲であると、疎水性基材に対する重合体（P）の密着性をより高くできる点で好適である。このような観点から、重合体（P）における構造単位（M2）の割合は、重合体（P）が有する全構造単位に対して、10質量%以上がより好ましく、20質量%以上が更に好ましい。また、重合体（P）における構造単位（M2）の割合は、重合体（P）が良好な抗血栓性を示すようにする観点から、重合体（P）が有する全構造単位に対して、90質量%以下が好ましく、80質量%以下がより好ましく、70質量%以下が更に好ましい。

[0043] 重合体（P）に含まれる構造単位（M1）と構造単位（M2）との質量比（ $(M1) / (M2)$ ）は、フィブリノーゲンの抗吸着性と、疎水性基材に対する密着性とをバランス良く兼ね備えた重合体を得る観点から、 $95 / 5 \sim 10 / 90$ の範囲が好ましく、 $90 / 10 \sim 20 / 80$ の範囲がより好ましく、 $80 / 20 \sim 20 / 80$ の範囲が更に好ましく、 $80 / 20 \sim 30 / 70$ の範囲がより更に好ましい。

[0044] （その他の構造単位）

重合体（P）は、構造単位（M1）と構造単位（M2）とから構成されていてもよい。また、重合体（P）は、例えば重合体（P）のガラス転移温度を調整すること等を目的として、本開示の効果を損なわない範囲において、構造単位（M1）及び構造単位（M2）とは異なる構造単位（以下、「その他の構造単位」ともいう）を更に含んでいてもよい。その他の構造単位を構成する単量体は、単量体（A1）及び単量体（A2）と共重合可能な単量体であればよい。このような単量体としては、例えば、（メタ）アクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸2-メトキシエチル、（メタ）アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリロニトリル、スチレン等が挙げられる。なお、その他の構造単位を構成する単量体としては1種を単独で使用してもよく、2種以上を使用してもよい。

[0045] 重合体（P）がその他の構造単位を含む場合、重合体（P）におけるその他の構造単位の割合は、フィブリノーゲンの抗吸着性及び疎水性基材に対する密着性を確保する観点から、重合体（P）が有する全構造単位に対して、20質量%以下が好ましく、10質量%以下がより好ましく、5質量%以下が更に好ましく、1質量%以下がより更に好ましい。

[0046] 重合体（P）は、ランダム共重合体であってもよく、ブロック共重合体やグラフト共重合体等であってもよい。重合体（P）のフィブリノーゲンに対する抗吸着性及び疎水性基材に対する密着性の両特性をより優れたものとする点で、これらのうちランダム共重合体であることが好ましい。

[0047] 重合体（P）を製造するための重合方法は特段制限されるものではない。重合体（P）は、例えば溶液重合法、懸濁重合法、乳化重合法、塊状重合等の公知のラジカル重合方法を採用して、単量体を重合することにより得ることができる。溶液重合法による場合、例えば、有機溶剤及び単量体を反応器に仕込み、重合開始剤（例えば、アゾ化合物）を添加して、40～250℃に加熱して重合することにより、目的とする重合体を得ることができる。重合反応により得られた重合体（P）の単離及び／又は精製の処理を行う場合

、それらの処理としては公知の方法を採用することができる。重合体（P）の単離及び／又は精製の処理を再沈殿法により行う場合、水系溶媒を用いることによって、非水溶性の重合体を高純度で回収するようにしてもよい。

[0048] （重合体の物性）

・分子量特性

重合体（P）の重量平均分子量（M<sub>w</sub>）は、2,000～2,000,000の範囲にあることが好ましい。M<sub>w</sub>が2,000以上であると、本コーティング剤を用いて基材上に形成されたコーティング膜の力学的強度を十分に確保することができる。また、M<sub>w</sub>が2,000,000以下であると、本コーティング剤の粘度が高くなり過ぎることを抑制でき、良好な塗工性及び取扱い性を確保しやすい。重合体（P）のM<sub>w</sub>は、より好ましくは5,000以上であり、更に好ましくは10,000以上であり、より更に好ましくは30,000以上であり、一層好ましくは50,000以上である。重合体（P）のM<sub>w</sub>の上限については、より好ましくは1,500,000以下であり、更に好ましくは1,000,000以下である。なお、本明細書において、重合体のM<sub>w</sub>は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）を用いて得られた標準ポリスチレン換算値である。

[0049] ・飽和含水状態について

本発明者らの知見によると、水和時に中間水を有する重合体は、水を十分に含んだ状態、すなわち飽和含水状態では、氷の融解による吸熱のピークトップが0℃に現れる。図1に、水和時に中間水を有する重合体の飽和含水状態におけるDSC曲線の一例を示す。なお、昇温過程において0℃付近で融解する水を「自由水」と定義する。また、結晶化温度が自由水とは異なり、自由水よりも低温で結晶形成し、かつ昇温過程において0℃よりも低温で融解する水を「中間水」と定義する。図1は、水を十分に含ませた重合体につき、示差走査熱量計（DSC）を用いて、-100℃から40℃までの温度範囲を昇降温速度5℃/分の条件にて降温及び昇温したときのDSC曲線を表す。

[0050] 40℃から−100℃の降温過程では、まず自由水の過冷却による結晶化ピークが観察され、更に低温において、中間水による低温結晶化ピーク（図1中のP1の発熱ピーク）が観察される。続く−100℃から40℃の昇温過程では、中間水（より具体的には、降温過程で凍結できなかった中間水）による低温結晶化ピーク（図1中のP2の発熱ピーク）が観察される。なお、降温過程での低温結晶化ピークは、自由水に近い中間水の低温結晶形成によるものであり、昇温過程での低温結晶化ピークは、降温過程で凍結できなかった中間水によるものであり、共に中間水として分類される。

[0051] さらに、自由水及び中間水が結晶化した氷の融解により、ピークトップが0℃に現れる吸熱ピークが観察される（図1中のP3参照）。P3の吸熱ピークのうち0℃よりも低温側は、中間水が結晶化した氷の融解による融解ピークであり、0℃よりも高温側は、自由水が結晶化した氷の融解による融解ピークである。水和時に中間水を有する重合体におけるこうした挙動に基づき、本明細書では、水を含ませた重合体を速度5℃/分の条件にて昇温することにより得られるDSC曲線において、氷の融解による吸熱のピークトップが0℃に現れたときの重合体の含水状態を「飽和含水状態」と定義する。ただし、「氷の融解による吸熱のピークトップが0℃に現れるとき」とは、重合体が十分に水を含んでおり、飽和含水状態であるとみなすことができる限り、吸熱のピークトップが0℃付近（例えば0℃±0.2℃）に現れる誤差は許容される。

[0052] ・飽和含水状態におけるガラス転移温度

重合体（P）は、飽和含水状態におけるガラス転移温度が−30℃以下であることが好ましい。重合体（P）の飽和含水状態におけるガラス転移温度が−30℃以下であると、重合体（P）におけるフィブリノーゲンの抗吸着性をより良好にすることができる。フィブリノーゲンの抗吸着性が十分に高い重合体を得る観点から、重合体（P）の飽和含水状態におけるガラス転移温度は、−35℃以下が好ましく、−40℃以下がより好ましい。重合体（P）の飽和含水状態におけるガラス転移温度の下限值については特に限定さ

れないが、例えば $-100^{\circ}\text{C}$ 以上である。

[0053] ・水中における気泡接触角

重合体（P）は、疎水性基材に対して高い密着性を示し、これにより良好な塗工性を示すとともに、疎水性基材の表面を被覆している状態では、基材表面との密着性を確保しつつ、水分との接触により水分との接触面（水界面）において高い親水性を示す。重合体（P）の塗工性は、例えば、疎水性基材の表面にスピンコートにより膜を形成した場合における塗工の程度（塗工の可否や塗工率）により評価することができる。また、疎水性基材の表面を被覆している状態の重合体（P）の水界面における親水性（以下、「表面親水性」ともいう）は、例えば、基材表面を被覆する重合体（P）に対して水中で気泡を接触させた場合における気泡接触角（以下、「気泡接触角 $\theta$ 」ともいう）を測定することにより評価することができる。なお、気泡接触角 $\theta$ が $180$ 度に近いほど、気泡の接触面（すなわち、重合体（P）の水界面）の親水性が高いことを表す。

[0054] 具体的には、スピンコートによりポリプロピレン基材上に形成された重合体（P）からなる膜に対して水中で気泡を接触させた場合に、気泡接触角 $\theta$ が $110$ 度以上であることが好ましい。本コーティング剤によりコーティングされた疎水性基材が生体に異物と認識されにくくなるようにし、これにより疎水性基材の表面に対してより良好な抗血栓性を付与する観点から、気泡接触角 $\theta$ は、 $115$ 度以上であることがより好ましく、 $120$ 度以上であることが更に好ましく、 $125$ 度以上であることがより更に好ましく、 $130$ 度以上であることが一層好ましく、 $135$ 度以上であることがより一層好ましい。また、気泡接触角 $\theta$ の上限については特に限定されるものではないが、例えば $160$ 度以下であり、 $155$ 度以下であってもよい。

[0055] なお、本明細書において気泡接触角 $\theta$ は、水中気泡法により測定された値である。詳細には、評価対象の重合体を溶媒（より具体的には、評価対象の重合体の良溶媒）に溶解することにより調製された $0.2$ （w/v）%の重合体溶液をポリプロピレン基材上にスピンコートにより塗工し、ポリプロピ

レン基材上から溶媒を除去することによりポリプロピレン基材上に形成した重合体膜を水中に5分間浸漬し、その後、重合体膜に対し、水中で気泡を接触させることにより測定された値である。気泡接触角 $\theta$ の測定方法の詳細は、後述する実施例に記載の方法に従う。

[0056] 本コーティング剤において、重合体（P）の含有量は、本コーティング剤に含まれる固形分（すなわち、医療用コーティング剤中の溶剤以外の成分）の合計量100質量部に対して、50質量部以上が好ましく、70質量部以上がより好ましく、80質量部以上が更に好ましく、90質量部以上がより更に好ましく、95質量部以上が一層好ましい。重合体（P）の含有量を上記範囲とすることにより、優れた抗血栓性を示し、安定した生体適合性を基材に付与できる点で好適である。

[0057] <その他の成分>

本コーティング剤には、使用する目的等に応じて、重合体（P）とは異なる成分（以下、「その他の成分」ともいう）が更に含有されていてもよい。本コーティング剤が液体である場合における本コーティング剤の一態様は、重合体（P）が、必要に応じて溶剤に溶解又は分散された重合体組成物である。

[0058] 本コーティング剤が溶剤を含む場合、溶剤としては、重合体（P）を溶解可能な溶媒が好ましく用いられる。本コーティング剤に含有される溶剤は有機溶媒であることが好ましい。その具体例としては、例えばメタノール、エタノール、*n*-プロパノール及びイソプロパノール等のアルコール類；アセトン及びメチルエチルケトン等のケトン類；エチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；エチレングリコールモノメチルエーテルアセテート、酢酸エチル等のエステル類；*N,N*-ジメチルホルムアミド（DMF）、*N,N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類；*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、トルエン及びキシレン等の炭化水素類；ジメチルスルホキシド等が挙げられる。なお、溶剤としては、1種を単独で使用してもよく、2種以

上を組み合わせ使用してもよい。

- [0059] 本コーティング剤に配合されてもよいその他の成分としては、溶剤のほか、例えば抗菌剤、抗炎症剤、酸化防止剤等の各種薬剤等が挙げられる。その他の成分は、1種又は複数種を使用することができる。その他の成分の含有量は、本開示の効果を損なわない範囲において、各成分に応じて適宜選択することができる。
- [0060] 本コーティング剤が溶液状態である場合、医療用コーティング剤における固形分濃度（ここでは、医療用コーティング剤の調製に用いた溶剤の体積量に対する、医療用コーティング剤中の溶剤以外の成分の質量の割合）は、特に限定されないが、好ましくは0.001～30（w/v）%である。固形分濃度を0.001（w/v）%以上とすることにより、十分な厚み及び力学的強度を有するコーティング膜を基材上に形成することができる。固形分濃度が30（w/v）%以下であると、良好な塗工性を確保でき、また均一な厚みのコーティング膜を形成しやすい。本コーティング剤の固形分濃度は、より好ましくは0.01～25（w/v）%、更に好ましくは0.05～20（w/v）%である。
- [0061] 本コーティング剤は、疎水性基材に対する密着性が良好な重合体（P）を含む。これにより、本コーティング剤は、疎水性基材に対して優れた塗工性を示す。本コーティング剤の疎水性基材に対する表面塗工率は、例えば、重合体（P）を含む溶液を疎水性基材（例えばポリプロピレン基材）上にスピコートにより塗工することにより得られるコーティング膜付きの疎水性基材（以下、「コーティング基材」ともいう）につき、コーティング基材におけるコーティング膜を含む表層部分（以下、「コーティング側表層部分」ともいう）のX線光電子分光分析（XPS）による組成分析により算出することができる。すなわち、本コーティング剤を基材表面に塗工した際に重合体（P）が基材表面に付着し、重合体膜によって基材表面が十分に被覆された場合、コーティング側表層部分のXPSによる組成分析では重合体（P）の質量分率が高くなる。一方、本コーティング剤を基材表面に塗工した際に重

合体（P）が基材表面に十分に付着せず、重合体膜が基材表面に均一に形成されなかった場合、コーティング側表層部分のXPSによる組成分析では、基材を構成する成分（例えば、ポリプロピレン基材におけるポリプロピレン）の質量分率が高くなる。したがって、コーティング側表層部分における重合体（P）の質量分率が高いほど、その重合体（P）を含む本コーティング剤の疎水性基材に対する表面塗工率が高く、塗工性が良好であるといえる。XPSによるコーティング側表層部分の組成分析方法の詳細は、後述する実施例に記載の方法に従う。

[0062] なお、コーティング側表層部分に存在する成分を、本コーティング剤中の重合体（P）と、基材の主成分（例えば樹脂）とした場合、コーティング側表層部分における重合体（P）の組成分率（質量分率 $W_A$ ）は、コーティング側表層部分における重合体（P）及び基材を構成する樹脂の総質量に対する重合体（P）の質量分率であり、具体的には下記数式で表される。本明細書では、コーティング側表層部分のXPSにより求めた質量分率 $W_A$ を表面塗工率とする。

$W_A = (\text{重合体 (P) の質量}) / (\text{重合体 (P) と基材を構成する樹脂との総質量})$

[0063] 本コーティング剤のポリプロピレン基材に対する表面塗工率は、基材表面に対して優れた抗血栓性を付与する観点から、20質量%以上が好ましく、40質量%以上がより好ましく、60質量%以上が更に好ましく、70質量%以上がより更に好ましく、80質量%以上が一層好ましい。

[0064] なお、本コーティング剤に含まれる重合体（P）によれば、疎水性が比較的高い構造単位（M2）を有しながら、疎水性基材の表面に対して優れた抗血栓性を付与できる理由は定かではないが、例えば以下のようなことが考えられる。疎水性基材の表面に本コーティング剤を塗工して基材表面にコーティング膜を形成する場合、重合体（P）が有する構造単位（M2）によって、重合体（P）の疎水性基材との親和性が良好になると考えられる。これにより、例えばスピコートにより本コーティング剤を疎水性基材の表面に塗

工した場合にも重合体（P）が基材表面に付着しやすく、良好な塗工性を確保でき、基材表面にコーティング膜を形成できたものと考えられる。また、本コーティング剤を疎水性基材の表面に塗工することによってコーティング膜が形成された疎水性基材（コーティング基材）を水分と接触させた場合には、コーティング膜を構成する重合体（P）は、例えば水界面の化学構造が再配向により変化し、構造単位（M1）がより親和性の高い水界面に現れやすくなると考えられる。これによって、水和時には重合体（P）が表面に中間水を多く含んだ状態になり、その結果、優れた抗血栓性を基材表面に付与できたものと考えられる。また、本コーティング剤により疎水性基材上に形成されたコーティング膜は、水分との接触時にも剥がれにくく、疎水性基材に対して抗血栓性を持続的に付与できる点でも有用である。

[0065] 《医療機器》

本開示の医療機器は、上述した本コーティング剤が基材にコーティングされてなるものである。本開示の医療機器は、その表面の一部又は全部が、本コーティング剤に含まれる重合体（P）によって被覆されている。このため、本開示の医療機器はフィブリノーゲンの抗吸着性が高く、抗血栓性に優れている。

[0066] 本コーティング剤を塗工する医療機器の基材は特に限定されない。医療機器の基材を構成する材料としては、例えば樹脂やゴム、金属、ガラス、セラミック等の各種材料が挙げられる。これらのうち、樹脂としては、例えばポリカーボネート、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、ポリオレフィン、ポリウレタン、ポリ（メタ）アクリレート、ポリスチレン、ポリアセタール、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、フッ素系樹脂（ポリフッ化ビニリデン、四フッ化ポリエチレン等）、アクリロニトリルブタジエンスチレン（ABS）樹脂、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニル系樹脂等の各種樹脂材料が挙げられる。ゴムとしては、シリコーンゴム、ウレタンゴム等が挙げられる。金属としては、ステンレス、チタン、アルミニウム等の各種金属材料が挙げられる。医療機器の基材を構成する材料は、2種以上の材

料の混合物であってもよい。

- [0067] 本コーティング剤は、重合体（P）を含むことにより疎水性基材に対して良好な塗工性を示す。したがって、本コーティング剤を塗工する基材としては、上記の中でも、疎水性が高い基材を好ましく適用でき、ポリオレフィン基材をより好ましく適用することができる。ポリオレフィン基材としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブテン、ポリイソブテン、ポリメチルペンテン、プロピレン／エチレン共重合体、プロピレン／1-ブテン共重合体、プロピレン／エチレン／1-ブテン共重合体、プロピレン／エチレン／1-オクテン共重合体等が挙げられる。これらのうち、エチレン又はプロピレンの単独重合体、あるいはこれらの共重合体を主成分とする基材は医療機器の基材として汎用されているが、本コーティング剤によれば、こうした汎用基材に対しても優れた抗血栓性を付与できる点で好適である。
- [0068] 本コーティング剤により基材表面をコーティングする方法は特に限定されない。例えば、本コーティング剤が溶液状態である場合、本コーティング剤を基材表面に塗工し、加熱等の手段により溶剤を除去することにより、基材表面の少なくとも一部が重合体（P）により被覆された医療機器を得ることができる。
- [0069] 塗工方法は、基材の形状や使用目的等に応じて適宜設定することができる。塗工方法としては、例えば、バーコート、アプリケート、ドクターブレード、ディップコート、ロールコート、スピンコート、フローコート、ナイフコート、コンマコート、リバースコート、ダイコート、リップコート、グラビアコート、マイクログラビアコート、インジェット等の各種塗工方法が挙げられる。本コーティング剤の塗工量としては、本コーティング剤により形成されるコーティング膜の厚みが所望の範囲内になるように、医療機器の用途や材料等に応じて適宜選択することができる。塗工方法としては、実用膜厚（例えば、20～200nm程度の膜厚）への調整が比較的容易な点で、上記のうち、スピンコート、ディップコート又はフローコートが好ましい。
- [0070] 本コーティング剤により基材表面がコーティングされる医療機器は特に限

定されず、種々の医療機器に適用できる。具体的には、ステント、カテーテル、血液バッグ、輸血用器具、手術用器具、歯科用器具、血液循環装置、血液浄化装置、血漿分離装置、人工血管、人工臓器（例えば、人工心肺、人工腎臓等）といった各種医療機器を例示することができる。また、本コーティング剤を医療機器に適用するにあたり、その目的や用途も特に限定されない。例えば、本コーティング剤を抗菌・防汚コーティング剤として使用してもよい。本コーティング剤によれば優れた抗血栓性を基材表面に付与できることを考慮すると、中でも、血液と直接接触するように使用される医療機器の基材をコーティングする材料として本コーティング剤を好ましく適用できる。

## 実施例

[0071] 以下、実施例に基づいて具体的に説明する。なお、本開示は、これらの実施例により限定されるものではない。以下において「部」及び「%」は、特に断らない限り「質量部」及び「質量%」をそれぞれ意味する。

[0072] 1. ウレタン結合又はウレア結合を有するエチレン性不飽和単量体の合成  
〔合成例1：2-((2-メトキシエトキシ)カルボニル)アミノ)エチルアクリレートの合成〕

300 mLの3口フラスコに攪拌子を加え、溶剤としてテトラヒドロフラン（以下、「THF」ともいう）（富士フィルム和光純薬社製）を50 mL、触媒としてジブチルスズジラウレート（富士フィルム和光純薬社製）を0.09 g、原料アルコールとして2-メトキシエタノール（富士フィルム和光純薬社製）を6.28 g加え、温度計、50 mL滴下漏斗及び三方コックを取り付けた。その後、滴下漏斗に、2-アクリロイルオキシエチルイソシアナート（昭和電工社製、商品名：カレンズAOI、以下「AOI」ともいう）を10.58 g加えた。

次いで、三方コックを経由して、10分間窒素を100 mL/分でフローした。窒素フローの後、三方コックに窒素封入のゴム風船を取り付け、フラスコを氷浴にて5℃以下まで冷却した。続けて、内温が10℃以下を保つよ

うにしながら、滴下漏斗からA O Iを滴下した。滴下が終了した段階で、室温（25℃）まで昇温して一晩攪拌を継続した。

その後、10 mLの炭酸水素ナトリウム飽和水溶液をフラスコに滴下し、反応を終了させた。内液200 mLを分液漏斗に移し、有機層と水層を分けた。水層に酢酸エチル（富士フィルム和光純薬社製、特級）を30 mL加えて振盪し、水層の抽出を行い、続けてこの振盪及び水層の抽出の操作を2回行った。回収した有機層に飽和食塩水を30 mL加えて振盪し、洗浄を行い、続けてこの振盪及び有機層の洗浄の操作を2回行った。洗浄後の有機層に無水硫酸ナトリウム（富士フィルム和光純薬社製）を30 mg加えて1時間攪拌し、脱水させた。ひだ付き濾紙を用いて濾過を行い、硫酸ナトリウムを除去し、パラメトキシフェノールを理論収量の250 ppmになるように加えた。

続いて、ロータリーエバポレーターを用いて、40℃の湯浴に浸した状態で溶剤を除去した。溶剤を除去した後、真空ポンプを用いて、減圧状態のまま1時間静置し、残存溶剤を再度除去した。回収したサンプルを、ヘキサン／酢酸エチルを1：1の体積比率で混合した溶剤を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を実施し、2-（（2-メトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）エチルアクリレート（以下、「MEOCNA」ともいう）を得た。

[0073] [合成例2：2-（3-（2-エトキシエチル）ウレイド）エチルアクリレートの合成]

300 mLの3口フラスコに攪拌子を加え、溶剤としてTHF（富士フィルム和光純薬社製）を50 mL、イソシアネート化合物としてA O Iを10.58 g加えた。その後、温度計、100 mL滴下漏斗及び三方コックを取り付けた。取り付けた滴下漏斗に、原料アミンとして2-エトキシエチルアミン（富士フィルム和光純薬社製）を4.41 g加え、溶剤としてTHFを50 mL加えた。

次いで、三方コックを経由して、10分間窒素を100 mL/minでフ

ローした。窒素フローの後、三方コックに窒素封入のゴム風船を取り付けた。続けて、滴下漏斗からアミン溶液を滴下した。その後、一晚室温（25℃）で攪拌を継続した。

10 mLの1規定希塩酸をフラスコに滴下し、反応を終了させた。内液を200 mL分液漏斗に移し、有機層と水層を分けた。水層に酢酸エチル（富士フィルム和光純薬社製、特級）を30 mL加えて振盪し、水層の抽出を行い、続けてこの操作を2回行った。回収した有機層に飽和食塩水を30 mL加えて振盪し、洗浄を行い、続けてこの操作を2回行った。洗浄後の有機層に無水硫酸ナトリウム（富士フィルム和光純薬社製）を30 mg加えて、1時間攪拌し、脱水させた。ひだ付きろ紙を用いて濾過を行い、硫酸ナトリウムを除去し、パラメトキシフェノールを理論収量の250 ppmになるように加えた。

ロータリーエバポレーターを用いて、40℃の湯浴に浸した状態で溶剤を除去した。溶剤を除去した後、真空ポンプを用いて、減圧状態のまま1時間静置し、残存溶剤を再度除去し、2-（3-（2-エトキシエチル）ウレイド）エチルアクリレート（以下、「EEA-UA」ともいう）を得た。

## [0074] 2. 重合体の製造及び分析

以下の製造例1～8及び比較製造例1, 2に従い各重合体を製造した。また、得られた各重合体につき、重量平均分子量（Mw）、飽和含水状態でのガラス転移温度（Tg）、及び水中での気泡接触角を以下の方法により測定した。

### [0075] <重合体の重量平均分子量（Mw）の測定>

重合体の重量平均分子量（Mw）は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）分析にて以下の測定条件により測定した。

（GPC分析の測定条件）

- ・装置：東ソー社製、型番HLC-8320GPC
- ・検出器：RI検出器
- ・カラム：東ソー製TSKgel SuperMultiporeHZ-M

× 3 本

- ・ カラムの温度：40℃
- ・ 溶離液：THF（内部標準として硫黄を0.03%含むもの）
- ・ 流量：350 μL / 分
- ・ 検量線：標準ポリスチレン

[0076] <飽和含水状態における重合体のガラス転移温度（T<sub>g</sub>）の測定>

各重合体を大過剰の純水（重合体30mgに対し10gの純水）中にそれぞれ浸漬し、室温（25℃）で3日間静置して含水させた。含水した重合体をピンセットで挟んで純水中から取り出し、葉包紙を用いて、含水した各重合体に付着している水分を取り除いた後、含水後の各重合体0.003～0.005gをアルミパンにそれぞれ秤量した。その後、示差走査熱量計（測定機器：NETZSCH社製DSC214Polyma、測定雰囲気：空気雰囲気下）を用いて、昇降温速度5℃/分の速度にて、40℃から-100℃まで冷却し、-100℃で5分間保持した後、40℃まで昇温することにより、飽和含水状態における重合体のガラス転移温度（T<sub>g</sub>）を求めた。なお、昇温速度5℃/分の条件によるDSC測定によって得られたDSC曲線において、氷の融解による吸熱のピークトップが0℃に現れたときの重合体の含水状態を「飽和含水状態」とし、氷の融解による吸熱のピークトップが0℃に現れたときのDSC曲線から、飽和含水状態における重合体のガラス転移温度（T<sub>g</sub>）を求めた。なお、以下の製造例及び比較製造例では、飽和含水状態における重合体のガラス転移温度を単に「T<sub>g</sub>」と表記する。

[0077] <水中での気泡接触角の測定>

各重合体を溶媒に溶解することにより、0.2（w/v）%の重合体溶液を調製した。溶媒としては、以下の製造例1及び8で得られた重合体についてはアセトン、製造例2で得られた重合体についてはエタノール、製造例3で得られた重合体についてはメタノールとアセトンを9：1の質量比で混合した溶媒、製造例4及び6で得られた重合体については酢酸エチル、製造例7で得られた重合体についてはTHF、製造例5、比較製造例1及び比較製

造例2で得られた重合体についてはメタノールをそれぞれ使用して重合体溶液を調製した。

ポリプロピレン (PP) 基板 (サイズ: 1.8センチメートル四方、厚さ: 2mm、昭和電工マテリアルズ社製、ポリプロピレン、PP-N-BN) をメタノールで十分に洗浄した後、上記で調製した各重合体溶液を85 $\mu$ L用いて、PP基板上にスピコートにより塗工した。スピコート条件は、500rpm, 5s $\rightarrow$ 1, 500rpm, 10s $\rightarrow$ 1, 500 to 4, 000rpm (slope), 5s $\rightarrow$ 4, 000rpm, 10s $\rightarrow$ 4, 000 to 0rpm (slope), 5sとした。その後、室温 (25 $^{\circ}$ C) で3日間風乾し、評価用コーティング基材を重合体溶液毎に得た。

得られた各評価用コーティング基材を、三態系キット (協和界面科学社製) のサンプル台に固定し、室温 (25 $^{\circ}$ C) 条件下で純水を満たした透明セルに浸漬させた。評価用コーティング基材を純水に浸漬させてから5分後、30分後、20時間後にそれぞれ、接触角計 (協和界面科学社製、型番DropMaster DMO-501SA) のシリンジにキット付属の逆針を取り付け、シリンジの針先端部から気泡2 $\mu$ Lを出すことにより、水中に浸漬させた評価用コーティング基材のうち医療用コーティング剤を塗工した側の表面に付着させた。その後、接触角計を用いて、気泡を付着させてから30秒経過した時点で、気泡が評価用コーティング基材表面と成す角度 (気泡接触角) を測定した。なお、気泡接触角が180度に近いほど、気泡の接触面の親水性が高いと評価される。

[0078] [製造例1: 重合体Aの製造]

2口試験管に、単量体としてMEOCNAを3.0g、アクリル酸ブチル (富士フィルム和光純薬社製、以下、「BA」ともいう) を2.0g、ラジカル開始剤として2,2'-アゾビス (2,4-ジメチルバレロニトリル) (富士フィルム和光純薬社製、以下、「V-65開始剤」ともいう) を0.292g、溶剤として酢酸エチルを20.0g加えた。その後、試験管に攪拌子を入れ、側管に温度計、主管に三方コックを取り付けた。三方コックか

らシリンジ針を差し込み、アルゴンを100 mL/minで30分間溶液に吹き込み、脱酸素した。その後、三方コックを閉止し、試験管を密閉した。60℃に設定したヒートブロックに試験管を挿入し、重合を開始した。内温が60℃になるように適宜ヒートブロックの温度を調整した。3時間経過後、試験管を氷浴で冷却して、重合を停止させた。再沈殿精製用溶剤としてヘキサンと酢酸エチルを5：5の質量比で混合した溶媒を用いて、反応液の再沈殿精製を2回実施した。その後、回収した重合体の再沈殿精製を、水系の再沈殿精製用溶剤として純水を用いて実施し、重合体Aを得た。重合体AのGPC測定を行った結果、重量平均分子量は125,000であった。また、T<sub>g</sub>は-48℃であり、水中に浸漬してから5分後の気泡接触角は110度であった。

[0079] [製造例2：重合体Bの製造]

単量体としてMEOCNAを2.5g、アクリル酸ドデシル（富士フィルム和光純薬社製、以下、「LA」ともいう）を1.2g、ラジカル開始剤としてV-65開始剤を0.271g、溶剤として酢酸エチルを18.5g、再沈殿精製用溶剤としてヘキサンと酢酸エチルを6：4の質量比で混合した溶媒を用いた以外は製造例1と同様の操作を行い、重合体Bを得た。重合体BのGPC測定を行った結果、重量平均分子量は128,000であった。また、T<sub>g</sub>は-53℃であり、水中に浸漬してから5分後の気泡接触角は120度であった。

[0080] [製造例3：重合体Cの製造]

単量体としてMEOCNAを2.5g、アクリル酸ステアリル（富士フィルム和光純薬社製、以下、「STA」ともいう）を0.9g、ラジカル開始剤としてV-65開始剤を0.143g、溶剤として酢酸エチルを13.7g、再沈殿精製用溶剤としてヘキサンと酢酸エチルを7：3の質量比で混合した溶媒を用いた以外は製造例1と同様の操作を行い、重合体Cを得た。重合体CのGPC測定を行った結果、重量平均分子量は186,000であった。また、T<sub>g</sub>は-51℃であり、水中に浸漬してから5分後の気泡接触角

は139度であった。

[0081] [製造例4：重合体Dの製造]

単量体としてMEOCNAを2.5g、STAを1.6g、ラジカル開始剤としてV-65開始剤を0.283g、溶剤として酢酸エチルを20.5g、再沈殿精製用溶剤としてヘキサン溶媒を用いた以外は製造例1と同様の操作を行い、重合体Dを得た。重合体DのGPC測定を行った結果、重量平均分子量は74,000であった。また、Tgは-43℃であり、水中に浸漬してから5分後の気泡接触角は133度であった。

[0082] [製造例5：重合体Eの製造]

単量体としてMEOCNAを3.0g、アクリル酸ドコシル（東京化成工業社製、以下、「BeA」ともいう）を0.6g、ラジカル開始剤としてV-65開始剤を0.152g、溶剤として酢酸エチルを14.3g、再沈殿精製用溶剤としてヘキサンと酢酸エチルを5：5の質量比で混合した溶媒を用いた以外は製造例1と同様の操作を行い、重合体Eを得た。重合体EのGPC測定を行った結果、重量平均分子量は254,000であった。また、Tgは-44℃であり、水中に浸漬してから5分後の気泡接触角は138度であった。

[0083] [製造例6：重合体Fの製造]

単量体としてMEOCNAを2.5g、BeAを1.1g、ラジカル開始剤としてV-65開始剤を0.143g、溶剤として酢酸エチルを14.4g、再沈殿精製用溶剤としてヘキサンと酢酸エチルを9：1の質量比で混合した溶媒を用いた以外は製造例1と同様の操作を行い、重合体Fを得た。重合体FのGPC測定を行った結果、重量平均分子量は186,000であった。また、Tgは-42℃であり、水中に浸漬してから5分後の気泡接触角は135度であった。

[0084] [製造例7：重合体Gの製造]

単量体としてMEOCNAを2.0g、BeAを1.5g、ラジカル開始剤としてV-65開始剤を0.131g、溶剤として酢酸エチルを14.0

g、再沈殿精製用溶剤としてメタノールを用いた以外は製造例1と同様の操作を行い、重合体Gを得た。重合体GのGPC測定を行った結果、重量平均分子量は74,000であった。また、Tgは-46℃であり、水中に浸漬してから5分後の気泡接触角は131度であった。

[0085] [製造例8：重合体Hの製造]

単量体としてEEA-UAを2.5g、STAを1.6g、ラジカル開始剤としてV-65開始剤を0.156g、溶剤として酢酸エチルを20g、再沈殿精製用溶剤としてヘキサンを用いた以外は製造例1と同様の操作を行い、重合体Hを得た。重合体HのGPC測定を行った結果、重量平均分子量は98,000であった。また、Tgは-48℃であり、水中に浸漬してから5分後の気泡接触角は141度であった。

[0086] [比較製造例1：重合体Iの製造]

単量体としてアクリル酸2-メトキシエチル（富士フィルム和光純薬社製）を3g、ラジカル開始剤として2,2'-アゾビス（2-メチルブチロニトリル）（富士フィルム和光純薬社製、以下、「V-59開始剤」ともいう）を0.555g、溶剤として酢酸エチルを27g、再沈殿精製用溶剤としてヘキサンとアセトンを6：4の質量比で混合した溶媒を用いた以外は製造例1と同様の操作を行い、重合体Iを得た。重合体IのGPC測定を行った結果、重量平均分子量は84,000であった。また、Tgは-60℃であり、水中に浸漬してから5分後の気泡接触角は110度であった。

[0087] [比較製造例2：重合体Jの製造]

単量体としてMEOCNAを3g、ラジカル開始剤としてV-59開始剤を0.358g、溶剤として酢酸エチルを27g、再沈殿精製用溶剤としてヘキサンとアセトンを4：6の質量比で混合した溶媒を用いた以外は製造例1と同様の操作を行い、重合体Jを得た。重合体JのGPC測定を行った結果、重量平均分子量は100,800であった。また、Tgは-60℃であり、水中に浸漬してから5分後の気泡接触角は111度であった。

[0088] 3. 医療用コーティング剤の製造及び評価

〔実施例 1～8 及び比較例 1, 2〕

製造例 1～8 及び比較製造例 1, 2 で製造した各重合体と溶媒とを混合して 0.2 (w/v) % の重合体溶液を調製し、これを医療用コーティング剤とした。なお、各医療用コーティング剤を調製する際には、水中での気泡接触角測定用に調製した重合体溶液と同じ溶媒をそれぞれ使用した。また、各医療用コーティング剤を用いて、スピコートによる PP 基材に対する表面塗工率を測定するとともに、キャストコートにより各医療用コーティング剤を塗工したコーティング基材のフィブリノーゲン吸着量試験 (Micro BCA アッセイ) を行った。各評価方法の詳細は以下のとおりである。

[0089] <スピコートによる PP 基材に対する表面塗工率>

各重合体の PP 基材に対する塗工性を評価するために、実用膜厚に調整可能な「薄膜スピコート」により評価用コーティング基材を作製し、以下の方法により表面塗工率を算出した。

PP 基材 (サイズ: 3 センチメートル四方、厚さ: 2 mm、昭和電工マテリアルズ社製、ポリプロピレン、PP-N-BN) をメタノールで十分に洗浄した後、各医療用コーティング剤を 235  $\mu$ L 用いて PP 基材上にスピコートにより塗工した。スピコート条件は、500 rpm, 5 s  $\rightarrow$  1, 500 rpm, 10 s  $\rightarrow$  1, 500 to 4, 000 rpm (slope), 5 s  $\rightarrow$  4, 000 rpm, 10 s  $\rightarrow$  4, 000 to 0 rpm (slope), 5 s とした。その後、室温 (25  $^{\circ}$ C) で 3 日間風乾し、更に 25  $^{\circ}$ C、4 Pa の条件で 3 日間真空乾燥させて、評価用コーティング基材を医療用コーティング剤毎に得た。得られた評価用コーティング基材につき、X線光電子分光装置を用いた測定による、酸素原子に由来する O 1 s と炭素原子に由来する C 1 s のピーク面積比から、評価用コーティング基材のうち医療用コーティング剤を塗工した側の表層部分 (すなわち、コーティング側表層部分) における重合体の質量分率を算出した。なお、評価用コーティング基材のコーティング側表層部分に存在する成分は、医療用コーティング剤中の重合体と、基材の構成成分である PP として計算を行った。

[0090] XPS測定は、以下の条件で実施した。

- ・装置： アルバック・ファイ社製 PHI5000 VersaProbe
- ・X線： Al-K $\alpha$  (1486.6 eV)
- ・試料へのX線入射角： 0° (試料測定面の法線に対する角度)
- ・光電子検出角： 45° (試料測定面の法線に対する角度)
- ・X線照射範囲： 1400×200  $\mu$ m

[0091] 上記質量分率の具体的な算出方法について以下に記載する。なお、以下の説明では、医療用コーティング剤中の重合体（すなわち、製造例1～8及び比較製造例1, 2で製造した重合体A～J）を「重合体（A）」と表記し、基材の構成成分であるポリプロピレンを「PP（B）」と表記する。

XPS測定によるO1sとC1sのピーク面積比から算出される酸素原子数と炭素原子数の比は、下式（1）の通り、各重合体（A）及び／又はPP（B）からなる、評価用コーティング基材のコーティング側表層部分の単位質量当りに存在する酸素原子数と炭素原子数の比で表される。

[数1]

$$\left(\frac{O}{C}\right)_{A+B} = \frac{\frac{(1-w_A)}{M_{w-B}} \times N_{O-B} + \frac{w_A}{M_{w-A}} \times N_{O-A}}{\frac{(1-w_A)}{M_{w-B}} \times N_{C-B} + \frac{w_A}{M_{w-A}} \times N_{C-A}} \quad \dots (1)$$

ここで、

$(O/C)_{A+B}$ ：コーティング側表層部分のXPS測定から求められるO1sとC1sのピーク面積比から算出される酸素原子数と炭素原子数の比

$w_A$ ：重合体（A）及びPP（B）の総量に対する重合体（A）の質量分率

$M_{w-A}$ ：重合体（A）の全構成単量体単位の加重平均分子量

$M_{w-B}$ ：PP（B）の構成単量体単位の分子量

$N_{O-A}$ ：重合体（A）を構成する全構成単量体の平均単量体構造式に含まれる酸素原子数

$N_{O-B}$  : P P ( B ) の構成単量体の構造式に含まれる酸素原子数

$N_{C-A}$  : 重合体 ( A ) を構成する全構成単量体の平均単量体構造式に含まれる炭素原子数

$N_{C-B}$  : P P ( B ) の構成単量体の構造式に含まれる炭素原子数

[0092] また、重合体 ( A ) 及び P P ( B ) 各単体におけるコーティング側表層部分の X P S 測定により求められる O 1 s と C 1 s のピーク面積比から算出される炭素原子数と酸素原子数の比は、それぞれ下式 ( 2 ) 及び ( 3 ) で表される。

[数2]

$$\left( \frac{O}{C} \right)_A = \frac{N_{O-A}}{N_{C-A}} \quad \dots (2)$$

ここで、

$(O/C)_A$  : 重合体 ( A ) の単体におけるコーティング側表層部分の X P S 測定から求められる O 1 s と C 1 s のピーク面積比から算出される酸素原子数と炭素原子数の比

[数3]

$$\left( \frac{O}{C} \right)_B = \frac{N_{O-B}}{N_{C-B}} \quad \dots (3)$$

ここで、

$(O/C)_B$  : P P ( B ) の単体におけるコーティング側表層部分の X P S 測定から求められる O 1 s と C 1 s のピーク面積比から算出される酸素原子数と炭素原子数の比

上記の式 ( 1 ) ~ ( 3 ) より下記式 ( 4 ) が導かれ、これより重合体 ( A ) 及び P P ( B ) の総量に対する重合体 ( A ) の質量分率 (  $W_A$  ) が算出される。

[数4]

$$\left(\frac{O}{C}\right)_{A+B} = \frac{\frac{(1-w_A)}{M_{w-B}} \times N_{C-B} \times \left(\frac{O}{C}\right)_B + \frac{w_A}{M_{w-A}} \times N_{C-A} \times \left(\frac{O}{C}\right)_A}{\frac{(1-w_A)}{M_{w-B}} \times N_{C-B} + \frac{w_A}{M_{w-A}} \times N_{C-A}} \quad \dots (4)$$

さらに、上記で求めた $W_A$ の値と下記式(5)から、PP(B)の質量分率( $W_B$ )が算出される。

[数5]

$$W_B = 1 - W_A \quad \dots (5)$$

ここで、

$W_B$  : 重合体(A)及びPP(B)の総量に対するPP(B)の質量分率

なお、得られた $W_A$ は、PP基材に対する医療用コーティング剤の塗工率とみなせる。よって、 $W_A$ を表面塗工率とし、この値が大きいほど、PP基材に対する医療用コーティング剤の塗工性が高いと判断した。

[0093] 実施例3について、上記式(4)における各要素を以下に示す。

$(O/C)_{A+B}$  : 0.214 (実測値)

$(O/C)_A$  : 0.288 (実測値)

$(O/C)_B$  : 0.009 (実測値)

$N_{C-A}$  : MEOCNA 1分子中の炭素原子数(9)、STA 1分子中の炭素原子数(21)及び組成比より、 $9 \times 83$  (mol%) +  $21 \times 17$  (mol%) = 11

$N_{C-B}$  : PP 1分子中の炭素原子数(3)より、3.0

$M_{w-A}$  : MEOCNAの分子量(217.2)、STAの分子量(324.5)及び組成比より、 $217.2 \times 83$  (mol%) +  $324.5 \times 17$  (mol%) = 235.4

$M_{w-B}$  : PPの分子量(42.1)より、42.1

これらの値を上記式(4)に代入することにより $W_A = 0.81$ が得られ、上記式(5)より $W_B = 0.19$ が得られた。

[0094] <キャストコートによるコーティング基材のフィブリノーゲン吸着量試験(

M i c r o B C A アッセイ) >

この試験では、各重合体の血中成分に対する抗吸着性を評価するために、医療用コーティング剤の表面塗工率が100質量%となるように「厚膜キャストコート」により評価用コーティング基材を作製した。

各医療用コーティング剤15  $\mu$ Lを、96ウェルプレート（コーニング社製、ジェネラルアッセイプレートポリプロピレン製96ウェルパーフェクトプレート平底 非滅菌）の各ウェルに滴下し、3日間静置乾燥させ、評価用コーティング基材を得た。その後、フィブリノーゲンを3mg/mLになるようにPBS（-）（富士フィルム和光純薬社製）に溶解させた溶液を50  $\mu$ Lずつ各ウェルに加えた。その後、37°Cで10分間培養させた。培養後、内液を除去し、PBS（-）を各ウェル200  $\mu$ L入れて洗浄し、これを7回繰り返した。乾燥させた後、各ウェルに抽出液（5%SDS水溶液と0.1N水酸化ナトリウム水溶液を1:1の体積比率で混合した溶液）を50  $\mu$ L加えた。その後、37°Cで2時間培養させた。

培養後の各ウェルに、PBS（-）を50  $\mu$ L加え、更にM i c r o B C A P r o t e i n A s s a y K i t (T h e r m o S c i e n t i f i c社製)の説明書に従い作製したW o r k i n g R e a g e n tを100  $\mu$ L加えた。その後、60°Cで1時間加熱した。加熱後、プレートリーダー（富士フィルム和光純薬社製、Vmax KINETIC MICROPLATE READER）を用いて、540nmの吸光度を測定した。得られた抽出液のフィブリノーゲン濃度を基に、評価用コーティング基材上の単位面積当たりのフィブリノーゲン吸着量（ $\mu$ g/cm<sup>2</sup>）（以下、「FIB吸着量」ともいう）を算出した。この値が小さいほど、抗血栓性に優れていると判断できる。なお、濃度算出のための標線は、M i c r o B C A P r o t e i n A s s a y K i t (T h e r m o S c i e n t i f i c社製)付属のウシ血清アルブミンを用い、説明書に従って作成した。

[0095] [比較例3]

フィブリノーゲン吸着量試験において、96ウェルプレートに対し医療用

コーティング剤によるコーティング処理を行わなかった以外は実施例 1～8 及び比較例 1, 2 と同様にして試験を行った。

[0096] 実施例 1～8 及び比較例 1, 2 で用いた重合体の特性及び医療用コーティング剤の評価結果、並びに、比較例 3 の評価結果を表 1 に示す。

[0097]

[表1]

実施例	重合体						水中での気泡接触角			評価結果	
	重合体名	構造単位	構造単位 M2	重合体中 質量比率 (M1/M2)	Mw [ $\times 10^3$ ]	飽和含水 状態のTg [°C]	5分 浸漬後	30分 浸漬後	20時間 浸漬後	スピコンコートによる PP基材に対する 表面塗工率 [質量%]	キヤストコートによる コーティング基材の FIB吸着量 [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
		構造単位 M1									
実施例1	重合体A	MEOCNA	BA	63/37	125	-48	110	112	108	24	8.5
実施例2	重合体B	MEOCNA	LA	76/24	128	-53	120	125	123	81	1.5
実施例3	重合体C	MEOCNA	STA	77/23	186	-51	139	144	136	81	1.5
実施例4	重合体D	MEOCNA	STA	66/34	74	-43	133	129	133	100	2.5
実施例5	重合体E	MEOCNA	BeA	87/13	254	-44	138	136	134	85	7.3
実施例6	重合体F	MEOCNA	BeA	74/26	186	-42	135	135	133	100	4.0
実施例7	重合体G	MEOCNA	BeA	42/58	74	-46	131	135	134	100	6.7
実施例8	重合体H	EEA-UA	STA	63/37	98	-48	141	139	142	93	3.0
比較例1	重合体I	MEA	—	100/0	84	-60	110	113	111	8	8.3
比較例2	重合体J	MEOCNA	—	100/0	101	-60	111	108	110	13	2.0
比較例3	コーティング未処理										

[0098] 表1において用いた化合物の詳細を以下に示す。

- ・MEOCNA：2-((2-メトキシエトキシ)カルボニル)アミノ)エチルアクリレート(合成例1)
- ・EEA-UA：2-(3-(2-エトキシエチル)ウレイド)エチルアクリレート(合成例2)
- ・BA：n-ブチルアクリレート(ホモポリマーのSP値：9.8、アルキル基の炭素数：4)、富士フィルム和光純薬社製アクリル酸ブチル
- ・LA：n-ラウリルアクリレート(ホモポリマーのSP値：9.2、アルキル基の炭素数：12)、富士フィルム和光純薬社製アクリル酸ドデシル
- ・STA：n-ステアリルアクリレート(ホモポリマーのSP値：9.0、アルキル基の炭素数：18)、富士フィルム和光純薬社製アクリル酸ステアリル
- ・BeA：n-ベヘニルアクリレート(ホモポリマーのSP値：8.9、アルキル基の炭素数：22)、東京化成工業社製アクリル酸ドコシル
- ・MEA：2-メトキシエチルアクリレート、富士フィルム和光純薬社製アクリル酸2-メトキシエチル

なお、各単量体のホモポリマーのSP値は、R. F. Fedorsにより著された「Polymer Engineering and Science」14(2), 147(1974)に記載の計算方法により算出した。

[0099] 4. 評価結果

表1の結果から明らかなように、実施例1~8の医療用コーティング剤は、ポリプロピレン基材表面に塗工した場合にも弾きが生じにくく、高い表面塗工率を示した。また、実施例1~8の医療用コーティング剤によりコーティング処理が施された基材表面は、血中タンパク質であるフィブリノーゲン(FIB)の吸着量が少なく、血中成分に対して優れた抗吸着性を示した。これらの結果は、実施例1~8の医療用コーティング剤に含まれる重合体A~Hは、構造単位(M2)を含むことによりポリプロピレン基材表面との親和性が向上し、これによりポリプロピレン基材に対する表面塗工率が高い値

を示したと考えられる。また、重合体A～Hが基材表面をコーティングしている状態で水分と接触した場合には、重合体A～H中の構造単位(M1)が基材表面側よりも水界面側に現れやすく、構造単位(M1)の存在によってより多くの中間水が基材表面を覆うことにより、フィブリノーゲン(FIB)に対して優れた抗吸着性を示したものと推定される。さらに、重合体A～Hは、水中での気泡接触角の測定値において経時的な変化が小さかった。このことから、基材表面を被覆する重合体A～Hは、水分と長時間接触させた場合にも基材表面から剥がれにくく、基材表面に対して持続的に抗吸着性を付与できることが示唆された。

[0100] これに対し、構造単位(M1)に代えてMEAに由来する構造単位を含み、且つ構造単位(M2)を含まない重合体Iを用いた比較例1の医療用コーティング剤、及び構造単位(M1)を含み且つ構造単位(M2)を含まない重合体Jを用いた比較例2の医療用コーティング剤は、実施例1～8の医療用コーティング剤と比べて、ポリプロピレン基材に対する表面塗工率が低いことが確認された。これらの結果から、比較例1, 2の医療用コーティング剤は、基材表面に対し実用膜厚でのコーティングが困難であり、実用性に劣ることが示唆された。

[0101] 本発明は、上記の実施の形態に限定されるものではなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において、様々な変形例や均等範囲内の変形をも包含する。したがって、上記教示に照らして様々な組み合わせや形態、更には、それらに一要素のみ、それ以上、あるいはそれ以下を含む他の組み合わせや形態をも、本発明の範疇や思想範囲に入るものと理解されるべきである。

## 請求の範囲

- [請求項1] ウレタン結合又はウレア結合を有するエチレン性不飽和単量体に由来する構造単位 (M1) と、ホモポリマーのSP値が10.0以下であって、アルキル基 (ただし、アルコキシアルキル基中のアルキル基を除く。) 又はアルコキシアルキル基を有するエチレン性不飽和単量体に由来する構造単位 (M2) と、を含む重合体を含有する、医療用コーティング剤。
- [請求項2] 前記構造単位 (M2) は、炭素数3以上のアルキル基 (ただし、アルコキシアルキル基中のアルキル基を除く。) 又は炭素数5以上のアルコキシアルキル基を有する、請求項1に記載の医療用コーティング剤。
- [請求項3] 前記構造単位 (M2) は、(メタ) アクリル酸アルキルエステル及び(メタ) アクリル酸アルコキシアルキルエステルよりなる群から選択される少なくとも1種に由来する、請求項1に記載の医療用コーティング剤。
- [請求項4] 前記構造単位 (M2) は、炭素数3以上のアルキル基を有する(メタ) アクリル酸アルキルエステル及び炭素数5以上のアルコキシアルキル基を有する(メタ) アクリル酸アルコキシアルキルエステルよりなる群から選択される少なくとも1種に由来する、請求項1に記載の医療用コーティング剤。
- [請求項5] 前記構造単位 (M2) の含有割合が、前記重合体が有する全構造単位に対して10質量%以上である、請求項1に記載の医療用コーティング剤。
- [請求項6] 前記重合体に水を含ませ、示差走査熱量計 (DSC) を用いて速度5°C/分の条件にて昇温することにより得られるDSC曲線において、氷の融解による吸熱のピークトップが0°Cに現れるときの前記重合体の含水状態を飽和含水状態とした場合に、飽和含水状態における前記重合体のガラス転移温度が-30°C以下である、請求項1に記載の

医療用コーティング剤。

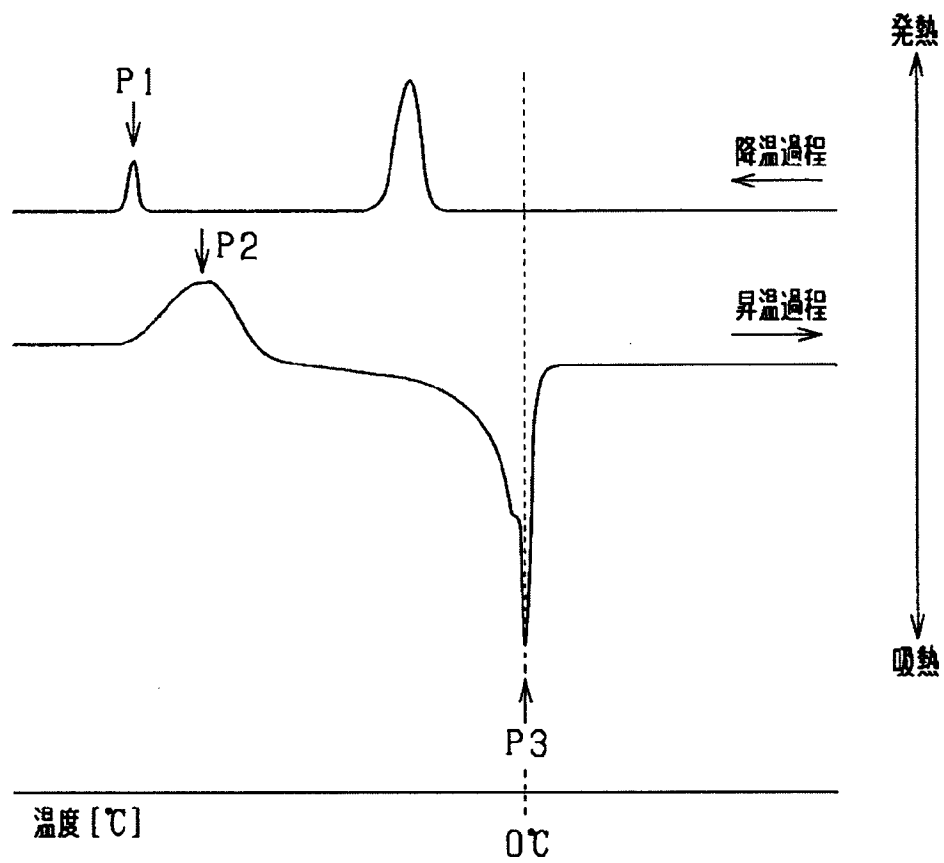
[請求項7] スピンコートによりポリプロピレン基材上に形成された前記重合体からなる膜を水中に5分間浸漬した後に前記膜に対して水中で気泡を接触させた場合に、前記気泡の接触角が115度以上である、請求項1に記載の医療用コーティング剤。

[請求項8] 前記重合体は（メタ）アクリル系重合体である、請求項1に記載の医療用コーティング剤。

[請求項9] 請求項1～8のいずれか一項に記載の医療用コーティング剤が基材にコーティングされた医療機器。

[請求項10] 前記基材はポリオレフィン基材である、請求項9に記載の医療機器。

[図1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/010241

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61L 33/06(2006.01)i; A61L 27/34(2006.01)i; A61L 29/08(2006.01)i; A61L 31/10(2006.01)i FI: A61L33/06 200; A61L27/34; A61L29/08 100; A61L31/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L33/06; A61L27/34; A61L29/08; 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 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	谷口 将太 ほか, 抗血栓性に優れた新規アクリルポリマーの合成, 医機学, 2022, vol. 92(2), p. 199, (The Japanese Journal of Medical Instrumentation), non-official translation (TANIGUCHI, Shota et al., Synthesis of new acrylic polymers with excellent antithrombotic properties) 「緒言」, 「開発方針と実験」, 「結果・考察」欄, non-official translation (columns of "Introduction", "Development Policy and Experiments", "Results and Discussion")	1-10
Y	JP 4-152952 A (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) 26 May 1992 (1992-05-26) examples 7-9, claims	1-10
Y	JP 2001-533 A (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) 09 January 2001 (2001-01-09) example 9, claims	1-10
Y	JP 2004-161954 A (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) 10 June 2004 (2004-06-10) examples 1-4, paragraph [0051], claims	1-10
P, X	WO 2023/162926 A1 (TOAGOSEI CO., LTD.) 31 August 2023 (2023-08-31) entire text	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 <b>03 June 2024</b>		Date of mailing of the international search report <b>18 June 2024</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2023/054500 A1 (TOAGOSEI CO., LTD.) 06 April 2023 (2023-04-06) entire text	1-10
P, X	WO 2023/054499 A1 (TOAGOSEI CO., LTD.) 06 April 2023 (2023-04-06) entire text	1-10
A	花田朋広 ほか, (メタクリロイルオキシ)エチルホスホリルコリンとメタクリル酸エステルをグラフト重合したセグメント化ポリウレタンの合成とその抗血栓性, 第27回医用高分子シンポジウム 講演要旨集, 1998, pp. 9, 10, non-official translation (HANADA, Tomohiro et al., Synthesis and antithrombogenesis of segmented polyurethane which graft polymerized (methacryloyloxy) ethyl phosphorylcholine and methacrylate, Abstracts of the 27th Symposium on Medical Polymers) entire text	1-10
A	富田岳宏 ほか, フッ素系アクリレートグラフトしたポリウレタンの抗血栓性と様々な性質, 高分子学会予稿集, 1999, vol. 48, no. 3, p. 569, Ipe077, (TOMITA, Takehiro et al., Hemocompatibilities and properties for polyurethaneureas grafted acrylate containing fluorine, Polymer Preprints, Japan) entire text	1-10
A	JP 2022-157235 A (KYUSHU UNIV.) 14 October 2022 (2022-10-14) entire text	1-10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/JP2024/010241</b>
---

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 4-152952 A	26 May 1992	(Family: none)	
JP 2001-533 A	09 January 2001	(Family: none)	
JP 2004-161954 A	10 June 2004	(Family: none)	
WO 2023/162926 A1	31 August 2023	(Family: none)	
WO 2023/054500 A1	06 April 2023	(Family: none)	
WO 2023/054499 A1	06 April 2023	(Family: none)	
JP 2022-157235 A	14 October 2022	EP 4316541 A1 whole document CN 117062637 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61L 33/06(2006.01)i; A61L 27/34(2006.01)i; A61L 29/08(2006.01)i; A61L 31/10(2006.01)i FI: A61L33/06 200; A61L27/34; A61L29/08 100; A61L31/10		
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）） A61L33/06; A61L27/34; A61L29/08; 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		
日本国実用新案公報 1922 - 1996年 日本国公開実用新案公報 1971 - 2024年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2024年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2024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); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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
Y	谷口 将太 ほか, 抗血栓性に優れる新規アクリルポリマーの合成, 医機学, 2022, Vol. 92(2), p.199 「緒言」、「開発方針と実験」、「結果・考察」欄	1-10
Y	JP 4-152952 A (テルモ株式会社) 26.05.1992 (1992 - 05 - 26) 実施例 7 ~ 9、特許請求の範囲	1-10
Y	JP 2001-533 A (テルモ株式会社) 09.01.2001 (2001 - 01 - 09) 実施例 9、特許請求の範囲	1-10
Y	JP 2004-161954 A (テルモ株式会社) 10.06.2004 (2004 - 06 - 10) 実施例 1 ~ 4、段落 0051、特許請求の範囲	1-10
P, X	WO 2023/162926 A1 (東亜合成株式会社) 31.08.2023 (2023 - 08 - 31) 全文	1-10
P, X	WO 2023/054500 A1 (東亜合成株式会社) 06.04.2023 (2023 - 04 - 06) 全文	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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、一般的技术水準を示すもの “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 “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 03.06.2024	国際調査報告の発送日 18.06.2024	
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） 参鍋 祐子 4C 6112 電話番号 03-3581-1101 内線 3439	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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
P, X	WO 2023/054499 A1 (東亜合成株式会社) 06.04.2023 (2023 - 04 - 06) 全文	1-10
A	花田朋広 ほか, (メタクリロイルオキシ) エチルホスホリルコリンとメタクリル酸 エステルをグラフト重合したセグメント化ポリウレタンの合成とその抗血栓性, 第2 7回医用高分子シンポジウム 講演要旨集, 1998, p.9-10 全文	1-10
A	富田岳宏 ほか, フッ素系アクリレートをグラフトしたポリウレタンの抗血栓性と 様々な性質, 高分子学会予稿集, 1999, 48巻第3号, p.569, 1Pe077 全文	1-10
A	JP 2022-157235 A (国立大学法人九州大学) 14.10.2022 (2022 - 10 - 14) 全文	1-10

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/JP2024/010241

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 4-152952 A	26.05.1992	(ファミリーなし)	
JP 2001-533 A	09.01.2001	(ファミリーなし)	
JP 2004-161954 A	10.06.2004	(ファミリーなし)	
WO 2023/162926 A1	31.08.2023	(ファミリーなし)	
WO 2023/054500 A1	06.04.2023	(ファミリーなし)	
WO 2023/054499 A1	06.04.2023	(ファミリーなし)	
JP 2022-157235 A	14.10.2022	EP 4316541 A1 Whole document CN 117062637 A	