



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117062637 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 14

(21) 申请号 202280022599.1

枝连未奈里 西浦圣人

(22) 申请日 2022.03.30

(74) 专利代理机构 北京奉思知识产权代理有限公司 11464

(30) 优先权数据

专利代理师 刘欣欣 王国志

2021-061344 2021.03.31 JP

2021-131859 2021.08.13 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2023.09.19

A61L 33/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/016184 2022.03.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/210938 JA 2022.10.06

(71) 申请人 国立大学法人九州大学

地址 日本福冈县

申请人 第一工业制药株式会社

(72) 发明人 田中贤 小林慎吾 西村文男

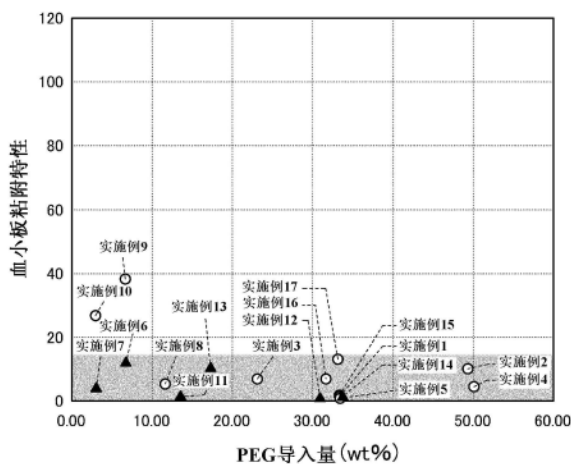
权利要求书1页 说明书23页 附图4页

(54) 发明名称

医疗用组合物及其用途

(57) 摘要

本发明提供一种可对医疗器具表面等赋予生物亲和性的医疗用组合物及其用途等。本发明的一实施方式为包含氨基甲酸酯树脂的医疗用组合物,上述氨基甲酸酯树脂在主链具有氨基甲酸酯键,并且在该主链及/或侧链具有聚氧亚乙基结构。在本发明的另一实施方式中,上述氨基甲酸酯树脂具有来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元以及来源于脂肪族异氰酸酯的结构单元,且具有至少1个以上脲键。



1. 一种医疗用组合物,其特征在于,  
是包含氨基甲酸酯树脂的医疗用组合物,  
所述氨基甲酸酯树脂在主链具有氨基甲酸酯键,并且在所述主链及/或侧链具有聚氧亚乙基结构。
2. 如权利要求1所述的医疗用组合物,其特征在于,  
所述氨基甲酸酯树脂具有来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元。
3. 如权利要求1所述的医疗用组合物,其特征在于,  
所述氨基甲酸酯树脂具有来源于异氰酸酯化合物的结构单元。
4. 一种医疗用组合物,其特征在于,  
是包含氨基甲酸酯树脂的医疗用组合物,  
所述氨基甲酸酯树脂具有来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元以及来源于脂肪族异氰酸酯的结构单元,并且具有至少1个以上脲键。
5. 如权利要求4所述的医疗用组合物,其特征在于,  
所述氨基甲酸酯树脂在主链及/或侧链具有聚氧亚乙基结构。
6. 如权利要求1至5中任一项所述的医疗用组合物,其特征在于,  
所述医疗用组合物是水系分散液。
7. 一种蛋白质吸附抑制剂,其特征在于,  
含有权利要求1至6中任一项所述的医疗用组合物。
8. 一种血小板吸附抑制剂,其特征在于,  
含有权利要求1至6中任一项所述的医疗用组合物。
9. 一种医疗用纤维处理剂,其特征在于,  
含有权利要求1至6中任一项所述的医疗用组合物。
10. 一种医疗器具,其特征在于,  
具备权利要求1至6中任一项所述的医疗用组合物的被膜。
11. 一种医疗用纤维,其特征在于,  
包含权利要求9所述的医疗用纤维处理剂。
12. 一种蛋白质吸附抑制方法,其特征在于,  
包含在基材上形成权利要求1至6中任一项所述的医疗用组合物的被膜的工序。
13. 一种血小板吸附抑制方法,其特征在于,  
包含在基材上形成权利要求1至6中任一项所述的医疗用组合物的被膜的工序。
14. 一种医疗用纤维的处理方法,其特征在于,  
包含利用医疗用纤维对权利要求1至6中任一项所述的医疗用组合物进行处理的工序。

## 医疗用组合物及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医疗用组合物及其用途。

### 背景技术

[0002] 一般而言,已知在生物体内组织或血液等与非来源于生物体的物质的表面接触时,该物质的表面被识别为异物,生物体组织中的蛋白质对该表面产生非特异吸附并发生变性,同时发生凝血系统、补体系统、血小板系统等的活化,在该表面发生血小板等血细胞的粘附。近年来,着眼于具有预定结构的合成高分子表面所含的水分子的状态,可知:通过形成能够含有被称为“中间水”状态的水分子的表面,从而能够防止蛋白质对该表面的非特异性吸附,并且防止所吸附的蛋白质变性。可知:在该表面,与血液等接触时血小板等的粘附频率降低,而且与生物体内组织接触时产生的炎症也能够得到抑制等(例如,参照非专利文献1)。

[0003] 上述“中间水”的存在使蛋白质对物质表面的非特异性吸附等得到抑制,因此能够带来生物亲和性(血液适应性)。例如,在各种医疗器具方面,由于抑制因生物体内组织或血液等与该医疗器具等的基材表面接触而产生的蛋白质非特异性吸附等现象,因此能够期望达到具有上述生物亲和性(血液适应性)的状态(例如,参照专利文献1)。

[0004] 作为对医疗器具的与生物体内组织或血液等接触的表面赋予生物亲和性的方法,例如,一般如专利文献2所记载是以下的手段:以具有适用于构成该医疗器具的力学特性等的材料作为基材,通过在其表面涂覆具有生物亲和性的物质等手段,来设置被膜。

[0005] 现有技术文献

[0006] 非专利文献

[0007] 非专利文献1:日本接着学会志Vol.51No.9(2015)P.15~25

### 发明内容

[0008] 发明欲解决的技术问题

[0009] 期望赋予生物亲和性的医疗器具是各式各样的,构成该医疗器具的材料也同样是各式各样的。而且,根据医疗器具的种类或用途等,在赋予生物亲和性的同时需要确保的特性有各种变化。因此,为了对医疗器具的表面赋予生物亲和性等而使用的涂覆剂所需要的特性是各式各样的,尤其对具有新特征的显示生物亲和性的涂覆剂等的提案有无限期待。

[0010] 另一方面,物质呈现生物亲和性的机制尚不明了,尤其是具体的物质结构与生物亲和性的呈现的相关性不明。因此,设计显示上述那样的生物亲和性的涂覆剂等的方针并不存在,只能通过评价实际合成等的物质,才能够明了该物质是否呈现生物亲和性。

[0011] 从该观点考虑,在医疗领域,强烈期望新开发能够对各种医疗器具表面等赋予生物亲和性的医疗用材料。

[0012] 本发明是鉴于上述情况而完成,其目的在于提供能够对医疗器具表面等赋予生物亲和性的医疗用组合物及其用途等。

[0013] 用于解决问题的技术手段

[0014] 为了达成上述目的,本发明人进行了深入研究,结果发现:通过适当使用具有特定结构的氨基甲酸酯树脂,能够达成上述目的,至此完成本发明。

[0015] 即,本发明包含例如下列的项目所记载的主题。

[0016] 第1项

[0017] 一种医疗用组合物,其是包含氨基甲酸酯树脂的医疗用组合物,

[0018] 该氨基甲酸酯树脂在主链具有氨基甲酸酯键,并且在主链及/或侧链具有聚氧亚乙基结构。

[0019] 第2项

[0020] 如第1项所述的医疗用组合物,其中,该氨基甲酸酯树脂具有来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元。

[0021] 第3项

[0022] 如第1项所述的医疗用组合物,其中,该氨基甲酸酯树脂具有来源于异氰酸酯化合物的结构单元。

[0023] 第4项

[0024] 一种医疗用组合物,其是包含氨基甲酸酯树脂的医疗用组合物,

[0025] 该氨基甲酸酯树脂具有来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元以及来源于脂肪族异氰酸酯的结构单元,并且具有至少1个以上脲键。

[0026] 第5项

[0027] 如第4项所述的医疗用组合物,其中,该氨基甲酸酯树脂在主链及/或侧链具有聚氧亚乙基结构。

[0028] 第6项

[0029] 如第1至5项中任一项所述的医疗用组合物,其是水系分散液。

[0030] 第7项

[0031] 一种蛋白质吸附抑制剂,其含有第1至6项中任一项所述的医疗用组合物。

[0032] 第8项

[0033] 一种血小板吸附抑制剂,其含有第1至6项中任一项所述的医疗用组合物。

[0034] 第9项

[0035] 一种医疗用纤维处理剂,其含有第1至6项中任一项所述的医疗用组合物。

[0036] 第10项

[0037] 一种医疗器具,其具备第1至6项中任一项所述的医疗用组合物的被膜。

[0038] 第11项

[0039] 一种医疗用纤维,其包含第9项所述的医疗用纤维处理剂。

[0040] 第12项

[0041] 一种蛋白质吸附抑制方法,其中,包含将第1至6项中任一项所述的医疗用组合物的被膜形成于基材的工序。

[0042] 第13项

[0043] 一种血小板吸附抑制方法,其中,包含将第1至6项中任一项所述的医疗用组合物的被膜形成于基材的工序。

[0044] 第14项

[0045] 一种医疗用纤维的处理方法,其中,包含用医疗用纤维对第1至6项中任一项所述的医疗用组合物进行处理的工序。

[0046] 发明效果

[0047] 根据本发明的医疗用组合物,能够对医疗器具表面等赋予生物亲和性。

#### 附图说明

[0048] 图1为示出本发明的聚合物组合物的血小板粘附特性的图表。

[0049] 图2为示出本发明的聚合物组合物的机械强度的图表。

[0050] 图3为示出本发明的聚合物组合物含水时的重量增加率的图表。

[0051] 图4为示出本发明的聚合物组合物的蛋白质粘附特性的图表。

#### 具体实施方式

[0052] 以下,详细说明本发明的实施方式。另外,在本说明书中,“含有”及“包含”的表述包括“含有”、“含”、“实质上包含”及“仅包含”这样的概念。

[0053] 1.医疗用组合物

[0054] 本发明的医疗用组合物含有氨基甲酸酯树脂,例如,包含下述的医疗用组合物A以及医疗用组合物B。

[0055] 医疗用组合物A:含有氨基甲酸酯树脂,该氨基甲酸酯树脂在主链具有氨基甲酸酯键,并且在主链及/或侧链具有聚氧亚乙基结构。

[0056] 医疗用组合物B:含有氨基甲酸酯树脂,该氨基甲酸酯树脂具有来源于聚碳酸酯二醇的结构单元和来源于脂肪族异氰酸酯的结构单元,并且至少具有1个以上脲键。

[0057] 以下,针对医疗用组合物A及医疗用组合物B的样式进行说明。

[0058] (医疗用组合物A)

[0059] 医疗用组合物A包含氨基甲酸酯树脂。如前所述,该氨基甲酸酯树脂在主链具有氨基甲酸酯键,而且主链及侧链中的至少一者也具有聚氧亚乙基结构。以下,记载为医疗用组合物A所含的“氨基甲酸酯树脂A”。

[0060] 氨基甲酸酯树脂A只要具有上述聚氧亚乙基结构,则其结构无特别限定,例如可在分子中包含与周知的氨基甲酸酯树脂相同的结构单元。

[0061] 氨基甲酸酯树脂A可具有1种或2种以上来源于多元醇的结构单元。而且,氨基甲酸酯树脂A可具有1种或2种以上来源于异氰酸酯化合物的结构单元。氨基甲酸酯树脂A可同时具有1种或2种以上来源于多元醇的结构单元及1种或2种以上来源于异氰酸酯化合物的结构单元这两者。另外,来源于多元醇的结构单元例如可以是指:多元醇中的羟基的氢原子被除去而成的基团。而且,来源于异氰酸酯化合物的结构单元例如可以是指:在异氰酸酯化合物中的异氰酸酯基的氮原子上加成氢原子而形成的基团。

[0062] 用于形成来源于多元醇的结构单元的多元醇的种类无特别限定,例如,可以广泛地列举用于形成氨基甲酸酯树脂的周知多元醇。例如,作为多元醇,可列举:聚碳酸酯多元醇、聚酯多元醇、聚醚多元醇、烃类多元醇、或分子量400以下的低分子量多元醇等。

[0063] 聚碳酸酯多元醇无特别限定,例如,可以广泛地列举用于形成氨基甲酸酯树脂的

周知聚碳酸酯多元醇。例如,可以列举利用多元醇化合物与碳酸酯化合物的反应而得到的聚碳酸酯多元醇。作为多元醇化合物,可列举:脂肪族多元醇、脂环式多元醇。而且,作为碳酸酯化合物,可列举:碳酸酯、光气等碳酸酯衍生物。

[0064] 聚碳酸酯多元醇优选具有来源于脂肪族多元醇的结构。作为该脂肪族多元醇,例如可列举:乙二醇、二乙二醇、1,4-丁二醇、1,3-丁二醇、2,3-丁二醇、1,3-丙二醇、1,2-丙二醇、1,6-己二醇、3-甲基-1,5-戊二醇、新戊二醇等。

[0065] 聚碳酸酯多元醇所含的来源于多元醇化合物的结构可以为1种或2种以上。而且,聚碳酸酯多元醇所含的来源于碳酸酯衍生物的结构可为1种或2种以上。

[0066] 聚酯多元醇无特别限定,例如可以广泛地列举用于形成氨基甲酸酯树脂的周知聚酯多元醇。例如可列举是使多元醇化合物与多元羧酸反应而成的酯化缩合物且具有末端以羟基结束的结构 of 聚酯多元醇。用于形成聚酯多元醇的多元醇化合物可示例与用于形成聚碳酸酯多元醇的多元醇化合物同样的种类。作为多元羧酸,例如可列举:琥珀酸、戊二酸、己二酸、癸二酸、邻苯二甲酸、间苯二甲酸、对苯二甲酸、偏苯三酸、四氢呋喃酸、内次甲基四氢呋喃酸、或六氢邻苯二甲酸等。

[0067] 聚酯多元醇所含的来源于多元醇化合物的结构可以为1种或2种以上。而且,聚酯多元醇所含的来源于多元羧酸的结构可以为1种或2种以上。

[0068] 聚醚多元醇无特别限定,例如可以广泛地列举用于形成氨基甲酸酯树脂的周知聚醚多元醇。例如,可以列举使多元醇化合物与环氧烷加成聚合而成的聚醚多元醇。用于形成聚酯多元醇的多元醇化合物可以示例与用于形成聚碳酸酯多元醇的多元醇化合物同样的种类。作为环氧烷,例如可以示例:环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷等环氧烷等。另外,在氨基甲酸酯树脂A具有来源于聚醚多元醇的结构单元的情况下,该结构单元也可以是相当于氨基甲酸酯树脂A中的聚氧亚乙基结构者。

[0069] 聚醚多元醇所含的来源于多元醇化合物的结构可以为1种或2种以上。而且,聚醚多元醇所含的来源于环氧烷的结构可以为1种或2种以上。

[0070] 烃类多元醇无特别限定,例如可以广泛地列举用于形成氨基甲酸酯树脂的周知烃类多元醇。例如,作为烃类多元醇,是将烃链的末端以羟基结束(译者注:封端)而成的多元醇,例如可列举:聚丁二烯多元醇、聚异戊二烯多元醇、氢化聚丁二烯多元醇、或氢化聚异戊二烯多元醇等。

[0071] 分子量为400以下的低分子量多元醇例如可列举:乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、新戊二醇、1,3-丁二醇、1,4-丁二醇、3-甲基戊二醇(MPD)、1,6-己二醇(1,6-HD)、1,8-辛二醇、2-甲基-1,3-丙烷二醇、双酚A、氢化双酚A、环己烷二甲醇、甘油、三羟甲基丙烷等。在由分子量为400以下的低分子量多元醇形成氨基甲酸酯树脂A中的来源于多元醇的结构单元的情况下,可以增大氨基甲酸酯树脂A中的聚氧亚乙基结构的含有比率。

[0072] 在氨基甲酸酯树脂A中,用于形成来源于多元醇的结构单元的多元醇优选至少包含上述聚碳酸酯多元醇。在这种情况下,除医疗用组合物A容易形成耐水性及强度优异的被膜之外,被膜容易抑制蛋白质的非特异性吸附,并且容易抑制血小板的吸附。

[0073] 氨基甲酸酯树脂A中的来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元(除聚氧亚乙基结构单元以外)的含有比率相对于来源于多元醇的结构单元的总质量可以为80质量%以上,优选

为90质量%以上,更优选为95质量%以上,进一步优选为99质量%以上。氨基甲酸酯树脂A所含的来源于多元醇的结构单元也可以仅是来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元。

[0074] 多元醇优选具有2个以上羟基,特别优选具有2个羟基。

[0075] 用于形成来源于异氰酸酯化合物的结构单元的异氰酸酯化合物的种类无特别限定,例如可以广泛地列举用于形成氨基甲酸酯树脂的周知异氰酸酯化合物。例如,作为异氰酸酯化合物,可以列举:脂肪族异氰酸酯、脂环族异氰酸酯、芳香族异氰酸酯等。

[0076] 脂肪族异氰酸酯无特别限定,例如可以广泛地列举用于形成氨基甲酸酯树脂的周知脂肪族异氰酸酯。作为脂肪族异氰酸酯,例如可以列举:四亚甲基二异氰酸酯、十二亚甲基二异氰酸酯、六亚甲基二异氰酸酯(HMDI)、2,2,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯、2,4,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯、赖氨酸二异氰酸酯、2-甲基戊烷-1,5-二异氰酸酯、3-甲基戊烷-1,5-二异氰酸酯等中的1种或2种以上。

[0077] 脂环族异氰酸酯无特别限定,例如可以广泛地列举用于形成氨基甲酸酯树脂的周知脂环族异氰酸酯。作为脂环族异氰酸酯,例如可以列举:异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)、氢化二甲苯二异氰酸酯、4,4'-二环己基甲烷二异氰酸酯(H12MDI)、1,4-环己烷二异氰酸酯、甲基环己基二异氰酸酯、1,3-双(异氰酸酯甲基)环己烷等中的1种或2种以上。

[0078] 芳香族异氰酸酯无特别限定,例如可以广泛地列举用于形成氨基甲酸酯树脂的周知芳香族异氰酸酯。作为芳香族异氰酸酯,例如可以列举:甲苯二异氰酸酯(TDI)、2,2'-二苯基甲烷二异氰酸酯、2,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯、4,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯(MDI)、4,4'-二苄基二异氰酸酯、1,5-萘二异氰酸酯、苯二亚甲基二异氰酸酯、1,3-亚苯基二异氰酸酯、1,4-亚苯基二异氰酸酯等中的1种或2种以上。

[0079] 在氨基甲酸酯树脂A中,用于形成来源于异氰酸酯化合物的结构单元的异氰酸酯化合物优选为脂肪族异氰酸酯。在这种情况下,医疗用组合物A除了容易形成强度优异的被膜以外,还容易抑制浸渍于水相中时的重量增加。

[0080] 氨基甲酸酯树脂A中的来源于脂肪族异氰酸酯的结构单元的含有比率相对于来源于异氰酸酯化合物的结构单元的总质量可以为80质量%以上,优选为90质量%以上,更优选为95质量%以上,进一步优选为99质量%以上。氨基甲酸酯树脂A中所含的来源于异氰酸酯化合物的结构单元也可以仅是来源于脂肪族异氰酸酯的结构单元。

[0081] 异氰酸酯化合物优选具有2个以上异氰酸酯基,特别优选具有2个异氰酸酯基。

[0082] 另外,异氰酸酯化合物也可以具有聚氧亚乙基部位,在这种情况下,可以在氨基甲酸酯树脂A中导入聚氧亚乙基结构。

[0083] 如前所述,氨基甲酸酯树脂A中,主链及侧链的至少一者也可以具有聚氧亚乙基结构。具体而言,氨基甲酸酯树脂A在主链及侧链的至少一者上具有聚氧亚乙基单元。另外,聚氧亚乙基结构是利用共价键键合于氨基甲酸酯树脂A的主链及侧链的至少一者而存在。

[0084] 在氨基甲酸酯树脂A中,聚氧亚乙基单元的数均分子量无特别限定,例如为100至10000,优选为150至5000,更优选为200至3000。另外,本说明书中所谓的聚氧亚乙基单元的数均分子量是指,利用GPC测定出的值。

[0085] 具有聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂A例如如后所述,能够通过氨基甲酸酯树脂的聚合反应时使用聚乙二醇(PEG)或支链型聚乙二醇(PEG)作为原料。或者,也可以通过使聚乙二醇(PEG)或支链型聚乙二醇(PEG)与氨基甲酸酯树脂反应,从而得到具有聚氧亚

乙基结构的氨基甲酸酯树脂A。

[0086] 在氨基甲酸酯树脂A中,聚氧亚乙基结构的含有比率即聚氧亚乙基单元的含有比率无特别限定。在氨基甲酸酯树脂A的全部构成单元中,聚氧亚乙基单元的含有比率可以为1质量%以上且50质量%以下。在这种情况下,由医疗用组合物A得到的被膜可以具备良好的生物亲和性及强度。氨基甲酸酯树脂A的全部构成单元中,聚氧亚乙基单元的含有比率优选为2质量%以上,更优选为3质量%以上,进一步优选为5质量%以上。而且,在氨基甲酸酯树脂A的全部构成单元中,聚氧亚乙基单元的含有比率优选为40质量%以下,更优选为30质量%以下,进一步优选为20质量%以下。在氨基甲酸酯树脂A的全部构成单元中,在聚氧亚乙基单元的含有比率为20质量%以下的情况下,被膜的强度容易提高,而且,浸渍于水中时的含水率容易变成与不含聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂被膜相同程度。

[0087] 在聚氧亚乙基结构存在于氨基甲酸酯树脂A的侧链的情况下,与存在于主链的情况相比,即使少量也能够形成良好的生物亲和性及强度优异的被膜,而且也容易抑制含水率增加。关于其理由,虽然并不期望确定的解释,但推测:氨基甲酸酯树脂A与水相接触时,在分子链所具有的自由度范围,被导入疏水性聚氨酯骨架的亲水性聚氧亚乙基结构以在与水相的界面部分聚集的方式发生再配置,从而即使通过少的聚氧亚乙基结构的导入量,也可呈现良好的生物亲和性。特别是,考虑到聚氧亚乙基结构发生再配置容易度,若聚氧亚乙基结构存在于聚合物主链,则聚氧亚乙基的两端被固定,但存在于侧链时,只有一端被固定,因此再配置的自由度变大,从而容易呈现表现生物亲和性等。

[0088] 而且,在聚合物主链内不含聚氧亚乙基结构而是仅在侧链部分包含聚氧亚乙基结构的情况下,由医疗用组合物A得到的被膜即使为含水状态,也容易具有高强度。

[0089] 制造氨基甲酸酯树脂A的方法无特别限定,例如可以广泛采用周知的氨基甲酸酯树脂的制造方法。在氨基甲酸酯树脂A的制造方法的一实施方式中,可以具备通过使上述多元醇及异氰酸酯化合物进行聚合反应从而得到氨基甲酸酯树脂A的工序。在多元醇及异氰酸酯化合物不具有聚氧亚乙基单元的情况,在上述聚合反应中,可以使用聚乙二醇(PEG)及/或支链型聚乙二醇(PEG)作为原料。基于此,可得到具有聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂A。

[0090] 上述聚合反应的条件无特别限定,例如可以是与周知的多元醇与异氰酸酯化合物的聚合反应相同的条件。该聚合反应的温度例如可为约30至130℃,反应时间可为约30分至50小时。聚合反应中,也可使用催化剂,例如可列举胺化合物、辛酸锡、辛酸铋盐等金属催化剂。

[0091] 上述聚合反应中,多元醇及异氰酸酯化合物的使用比率无特别限定。例如,可将异氰酸酯基相对于羟基的摩尔比设定为1以上,优选为1.1以上,更优选为1.2以上,而且优选为3以下。基于此,氨基甲酸酯树脂A的乳化物容易变得安定,黏度也容易成为适当的范围。

[0092] 上述聚合反应可以在溶剂中进行。作为溶剂,例如可以广泛使用一般在聚氨酯的合成中使用的不具有活性氢的有机溶剂,例如,可列举:二恶烷、甲基乙基酮、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、N-甲基-2-吡咯啉酮、甲苯、丙二醇单甲基醚乙酸酯等。

[0093] 在上述聚合反应中,可使用聚乙二醇(PEG)及/或支链型聚乙二醇(PEG)。作为聚乙二醇,例如可使用数均分子量为100至10000、优选为150至5000、更优选为200至3000的直链状聚乙二醇。而且,作为支链型聚乙二醇,例如可列举具有以下结构的多元醇:将两端具有

羟基的亚烷基中含有的氢原子用具有聚氧亚乙基结构的基团取代而成。聚乙二醇 (PEG) 及支链型聚乙二醇 (PEG) 例如可从市售品购入使用。

[0094] 在上述聚合反应中使用直链状聚乙二醇,从而可生成在主链具有聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂A。具体而言,可生成在直链状聚乙二醇的两端具有利用氨基甲酸酯键键合的聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂A。而且,通过在上述聚合反应中使用支链型聚乙二醇,从而可生成在侧链具有聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂A。在这种情况下,氨基甲酸酯树脂A的主链不具有聚氧亚乙基结构。

[0095] 通过上述的多元醇及异氰酸酯化合物的聚合反应而生成的氨基甲酸酯树脂例如是,在聚合物末端存在异氰酸酯基。因此,通过利用末端异氰酸酯基,如后所述地能够使链长进一步伸长。将末端存在异氰酸酯基的氨基甲酸酯树脂记载为氨基甲酸酯预聚物。如后所述,氨基甲酸酯预聚物可以分散于水相中而乳化。

[0096] 氨基甲酸酯预聚物除了来源于多元醇的结构单元、来源于异氰酸酯化合物的结构单元、以及聚氧亚乙基单元以外,也可具有其他结构单元。其他结构单元例如相对于氨基甲酸酯预聚物为10质量%以下,优选为5质量%以下,更优选为1质量%以下。

[0097] (医疗用组合物B)

[0098] 医疗用组合物B包含氨基甲酸酯树脂。该氨基甲酸酯树脂如上所述,具有来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元及来源于脂肪族异氰酸酯的结构单元,并且具有至少1个以上脲键。以下,记载为医疗用组合物B所含的“氨基甲酸酯树脂B”。

[0099] 氨基甲酸酯树脂B可具有1种或2种以上来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元以及1种或2种以上来源于脂肪族异氰酸酯的结构单元。另外,来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元例如是指,聚碳酸酯多元醇中的羟基的氢原子被除去而成的基团。而且,来源于脂肪族异氰酸酯的结构单元例如是指,在脂肪族异氰酸酯中的异氰酸酯基的氮原子上加成氢原子而形成的基团。

[0100] 聚碳酸酯多元醇无特别限定,例如可以广泛地列举用于形成氨基甲酸酯树脂的周知聚碳酸酯多元醇。例如,可以列举利用多元醇化合物与碳酸酯化合物的反应而得到的聚碳酸酯多元醇。作为多元醇化合物,可列举:脂肪族多元醇、脂环式多元醇。而且,作为碳酸酯化合物,可列举:碳酸酯、光气等碳酸酯衍生物。

[0101] 聚碳酸酯多元醇优选具有来源于脂肪族多元醇的结构。作为该脂肪族多元醇,例如可列举:乙二醇、二乙二醇、1,4-丁二醇、1,3-丁二醇、2,3-丁二醇、1,3-丙二醇、1,2-丙二醇、1,6-己二醇、3-甲基-1,5-戊烷二醇、新戊二醇等。

[0102] 聚碳酸酯多元醇中所含的来源于多元醇化合物的结构可为1种或2种以上。而且,聚碳酸酯多元醇所含的来源于碳酸酯衍生物的结构可为1种或2种以上。

[0103] 聚碳酸酯多元醇优选具有2个以上羟基,特别优选具有2个羟基。

[0104] 脂肪族异氰酸酯无特别限定例如可以广泛地列举用于形成氨基甲酸酯树脂的周知脂肪族异氰酸酯。作为脂肪族异氰酸酯,例如可列举:四亚甲基二异氰酸酯、十二亚甲基二异氰酸酯、六亚甲基二异氰酸酯 (HMDI)、2,2,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯、2,4,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯、赖氨酸二异氰酸酯、2-甲基戊-1,5-二异氰酸酯、3-甲基戊烷-1,5-二异氰酸酯等中的1种或2种以上。

[0105] 脂肪族异氰酸酯优选具有2个以上异氰酸酯基,特别优秀具有2个异氰酸酯基。

[0106] 氨基甲酸酯树脂B通过具有来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元以及来源于脂肪族异氰酸酯的结构单元这两者,从而由医疗用组合物B得到的被膜除了容易抑制蛋白质的非特异性吸附,并容易抑制血小板的吸附以外,强度特别优异。

[0107] 氨基甲酸酯树脂B具有脲键。该脲键能够通过以后述氨基甲酸酯预聚物末端的异氰酸酯基作为基点利用链长伸长剂使链长伸长而形成。

[0108] 氨基甲酸酯树脂B也可以在主链及/或侧链具有聚氧亚乙基结构。具体而言,氨基甲酸酯树脂B可以在主链及侧链中的至少一者具有聚氧亚乙基单元。另外,聚氧亚乙基结构可利用共价键键合于氨基甲酸酯树脂B的主链及侧链的至少一者而存在。

[0109] 在氨基甲酸酯树脂B中,聚氧亚乙基单元的数均分子量无特别限定,例如可为100至10000,优选为150至5000,更优选为200至3000。另外,在本说明书中所谓聚氧亚乙基单元的数均分子量是指,通过GPC测定出的值。

[0110] 具有聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂B例如如后所述,能够通过氨基甲酸酯树脂的聚合反应时使用聚乙二醇(PEG)或支链型聚乙二醇(PEG)作为原料。或者,也可通过使聚乙二醇(PEG)或支链型聚乙二醇(PEG)与氨基甲酸酯树脂反应,从而得到具有聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂B。

[0111] 在氨基甲酸酯树脂B具有聚氧亚乙基结构的情况下,聚氧亚乙基单元的含有比率无特别限定。在氨基甲酸酯树脂B的全部构成单元中,聚氧亚乙基单元的含有比率可为50质量%以下。在这种情况下,由医疗用组合物B得到的被膜可具备良好的生物亲和性及强度。氨基甲酸酯树脂B的全部构成单元中,聚氧亚乙基单元的含有比率优选为0.1质量%以上,更优选为1质量%以上,进一步优选为3质量%以上。而且,在氨基甲酸酯树脂B的全部构成单元中,聚氧亚乙基单元的含有比率优选为40质量%以下,更优选为30质量%以下,进一步优选为20质量%以下。

[0112] 在聚氧亚乙基结构存在于氨基甲酸酯树脂B的侧链的情况,与存在于主链的情况相比,即使是少量,也可形成良好的生物亲和性及强度优异的被膜,而且也容易抑制含水率增加。作为其理由,可与上述的氨基甲酸酯树脂A的情况同样的推测。

[0113] 制造氨基甲酸酯树脂B的方法无特别限定,例如可广泛采用周知的氨基甲酸酯树脂的制造方法。作为氨基甲酸酯树脂B的制造方法的一例,氨基甲酸酯树脂B的制造方法具备通过使聚碳酸酯多元醇与脂肪族异氰酸酯进行聚合反应从而得到氨基甲酸酯树脂B的工序。

[0114] 上述聚合反应的条件无特别限定,例如可以是与周知的聚碳酸酯多元醇与脂肪族异氰酸酯的聚合反应相同的条件。该聚合反应的温度例如可为约30至130℃,反应时间可为约30分至50小时。聚合反应中也可以使用催化剂,例如可列举:胺化合物、辛酸锡、辛酸铋盐等金属催化剂。

[0115] 上述聚合反应中,聚碳酸酯多元醇及脂肪族异氰酸酯的使用比率无特别限定。例如,可使异氰酸酯基相对于羟基的摩尔比为1以上,优选为1.1以上,更优选为1.2以上,而且优选为3以下。基于此,氨基甲酸酯树脂B的乳化物容易变得安定,黏度也容易成为适当的范围。

[0116] 上述聚合反应可以在溶剂中进行。作为溶剂,例如可以广泛使用一般在聚氨酯的合成中使用的不具有活性氢的有机溶剂,例如可列举:二恶烷、甲基乙基酮、二甲基甲酰胺、

四氢呋喃、N-甲基-2-吡咯烷酮、甲苯、丙二醇单甲基醚乙酸酯等。

[0117] 在上述聚合反应中,可使用聚乙二醇(PEG)及/或支链型聚乙二醇(PEG)。作为聚乙二醇,例如可使用数均分子量为100至10000、优选为150至5000、更优选为200至3000的直链状聚乙二醇。而且,作为支链型聚乙二醇,例如可列举具有以下结构的多元醇,将在两端具有羟基的亚烷基中含的氢原子用具有聚氧亚乙基结构的基团取代而成。聚乙二醇(PEG)及支链型聚乙二醇(PEG)例如可从市售品购入使用。

[0118] 通过在上述聚合反应中使用直链状聚乙二醇,从而可生成在主链具有聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂B。具体而言,可生成在直链状聚乙二醇的两端具有通过氨基甲酸酯键合成的聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂B。而且,通过在上述聚合反应中使用支链型聚乙二醇,从而可生成在侧链具有聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂B。在这种情况下,氨基甲酸酯树脂B的主链不具有聚氧亚乙基结构。

[0119] 上述的通过聚碳酸酯多元醇及脂肪族异氰酸酯的聚合反应而生成的氨基甲酸酯树脂例如在聚合物末端存在异氰酸酯基。由该末端异氰酸酯基,进一步使链长伸长,从而生成氨基甲酸酯树脂B。通过使该链长伸长,在氨基甲酸酯树脂B中形成脲键。末端有异氰酸酯基的氨基甲酸酯树脂即氨基甲酸酯预聚物如后所述,可分散在水相中而乳化,该乳化后,使氨基甲酸酯预聚物与链长伸长剂反应,从而可得到形成有脲键的氨基甲酸酯树脂B。

[0120] 氨基甲酸酯预聚物除了具有来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元、来源于脂肪族异氰酸酯的结构单元、以及根据需要而包含的聚氧亚乙基单元以外,也可具有其他结构单元。其他结构单元例如相对于氨基甲酸酯预聚物为10质量%以下,优选为5质量%以下,更优选为1质量%以下。

[0121] (水系分散液)

[0122] 本发明的医疗用组合物如上所述地包含医疗用组合物A及医疗用组合物B。本发明的医疗用组合物的方式无特别限定,优选水系分散液。

[0123] 制造水系分散液的方法无特别限定,例如可广泛地采用周知的制造氨基甲酸酯树脂分散液的方法。例如,通过使上述的氨基甲酸酯预聚物在水相(即水)中乳化,从而可得到水系分散液。在该乳化中,通过使链长伸长剂共存,从而可使氨基甲酸酯预聚物的链长伸长,基于此,可使氨基甲酸酯树脂高分子量化。利用链长伸长剂使氨基甲酸酯预聚物的链长伸长,从而在所得到的氨基甲酸酯树脂中形成脲键。

[0124] 链长伸长剂无特别限定,具体而言,可使用为了将氨基甲酸酯预聚物的链长延长而使用的周知的化合物。作为链长伸长剂,可示例:乙二胺、三亚甲基二胺、哌嗪、异佛尔酮二胺、二亚乙基三胺、二亚丙基三胺、三亚乙基四胺等多胺;乙二醇、二乙二醇、1,4-丁二醇、1,3-丁二醇、2,3-丁二醇、1,3-丙二醇、1,2-丙二醇、1,6-己二醇、3-甲基-1,5-戊烷二醇、新戊二醇等多元醇。

[0125] 作为链长伸长剂,也可列举水分子。因此,利用在上述的乳化时使用的分散介质即水相中存在的水分子,氨基甲酸酯预聚物能够高分子量化。另一方面,在使用二亚乙基三胺等具有多官能性的链长伸长剂的情况下,氨基甲酸酯树脂可具有三维网状结构,基于此可赋予柔软性,因此可形成柔软同时强韧的氨基甲酸酯树脂。

[0126] 当进行上述氨基甲酸酯预聚物的乳化时,也可使用表面活性剂。作为表面活性剂,无特别限定,例如可列举:非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂等。这

些表面活性剂可单独使用1种,也可将2种以上并用。

[0127] 作为非离子表面活性剂,例如可列举:碳数8至24的醇类、碳数8至24的烯醇类、多环酚类、碳数8至44的胺类、碳数8至44的酰胺类、碳数8至24的脂肪酸类、多元醇脂肪酸酯类、油脂类、聚丙二醇的环氧烷加成物、多环酚类的环氧烷加成物、Pluronic (注册商标)型非离子表面活性剂等。作为多环酚类的环氧烷加成物,例如可列举:聚氧亚乙基二苯乙烯基苯基醚型非离子表面活性剂、聚氧亚乙基聚氧亚丙基二苯乙烯基苯基醚型非离子表面活性剂、聚氧亚乙基三苯乙烯基苯基醚型非离子表面活性剂、聚氧亚乙基聚氧亚丙基三苯乙烯基苯基醚型非离子表面活性剂等。其中,在非离子表面活性剂中加成有2种以上环氧烷的情况下,可以为嵌段加成,也可以为无规加成。

[0128] 作为阴离子表面活性剂,例如可列举:醇类、烯醇类、上述非离子表面活性剂的环氧烷加成物的阴离子化物等。作为阳离子表面活性剂,例如可列举:碳数8至24的单烷基三甲基铵盐、碳数8至24的二烷基二甲基铵盐、碳数8至24的单烷基胺乙酸盐、碳数8至24的二烷基胺乙酸盐、碳数8至24的烷基咪唑啉季盐等。

[0129] 从与其他成分的混合性优异的观点考虑,表面活性剂优选为非离子表面活性剂,更优选为多环酚类的环氧烷加成物、Pluronic (注册商标)型非离子表面活性剂。

[0130] 相对于所使用的氨基甲酸酯预聚物100质量份,表面活性剂的使用量优选为0.5质量份以上,更优选为2质量份以上,而且优选为10质量份以下,更优选为8质量份以下。

[0131] 通过如上所述地进行氨基甲酸酯预聚物的乳化,并且根据需要进行链长伸长(高分子量化),从而可得到氨基甲酸酯树脂分散于水中的(聚氨酯水系分散液)。水系分散液中的氨基甲酸酯树脂的平均粒径无特别限定,可与周知的聚氨酯水系分散液相同。例如,氨基甲酸酯树脂的平均粒径为0.01至50 $\mu\text{m}$ ,优选为0.015至10 $\mu\text{m}$ ,更优选为0.02至5 $\mu\text{m}$ 。氨基甲酸酯树脂的平均粒径为通过动态光散射法测得的50%累积值,例如可使用日机装(株)制的“Microtrack UPA粒度分布计MODEL No.9340”测量。

[0132] 氨基甲酸酯树脂(氨基甲酸酯树脂A及氨基甲酸酯树脂B)通过在聚合物链内包含亲水成分等从而能够在水中形成微粒子,安定地分散,形成水系分散液,作为所谓水性聚氨酯树脂。另外,如氨基甲酸酯树脂A那样,在氨基甲酸酯树脂具有聚氧亚乙基部位的情况下,该部位在水相中可具有作为亲水性片段的功能。

[0133] 通过使用作为水系分散液的医疗用组合物,从而可对各种基材形成包含氨基甲酸酯树脂的被膜。因此,在医疗用组合物为水系分散液的情况下,该水系分散液可作为涂覆剂使用。水系分散液即使不含有机溶剂也可涂布于基材的表面,因此也可用于对有机溶剂的耐性低的基剂。

[0134] 由医疗用组合物形成的被膜(例如由上述水系分散液形成的被膜为包含上述的氨基甲酸酯树脂(具体而言,上述的氨基甲酸酯树脂A或氨基甲酸酯树脂B)者,具有高的生物亲和性。

[0135] 在本说明书中,“生物亲和性”是指,可抑制蛋白质的非特异性吸附或血小板的粘附频率等与生物体物质或来源于生物体的物质接触时不易被识别为异物的特性。具体而言,例如是指,不产生补体活化或血小板活化,对组织具有低侵袭性或非侵袭性。在“生物亲和性”方面,也包含为“血液适应性”的形态。“血液适应性”是指,不会引起由血小板的粘附或活化而导致的血液凝固。

[0136] 在氨基甲酸酯树脂为上述氨基甲酸酯树脂A的情况下以及氨基甲酸酯树脂B具有聚氧亚乙基结构的情况下,推测:由于对疏水性聚氨酯骨架导入显示高亲水性的聚氧亚乙基结构,因此当该聚合物与水相接处时,为了缓和聚合物内部的界面能量等而产生如聚氧亚乙基结构在聚合物表面聚集这样的再配置。因此,包含氨基甲酸酯树脂A的医疗用组合物A被认为容易显示由聚氧亚乙基结构引起的生物亲和性等特性,推测:在水系分散液的形态时,可显著地发挥其特性。对于氨基甲酸酯树脂B具有聚氧亚乙基结构的医疗用组合物B,也相同。

[0137] 生物亲和性的呈现起因于聚氧亚乙基结构的分子的运动性,若考虑该分子的运动性明显受到存在于周围的极性官能基等影响,则作为通过使氨基甲酸酯树脂含有聚氧亚乙基结构(PEG)从而呈现生物亲和性的理由,推测至少是通过该氨基甲酸酯键,使聚氧亚乙基结构的分子运动性被阻碍等的程度低。因此,通过调节氨基甲酸酯树脂中的聚氧亚乙基结构的含有比率、或者设计聚氧亚乙基结构的导入位置等,可调节生物亲和性的程度。

[0138] 在氨基甲酸酯树脂为上述氨基甲酸酯树脂A的情况下及氨基甲酸酯树脂B具有聚氧亚乙基结构的情况下,可观察到与现有被广泛用作具有生物亲和性的聚合物的包含PMEA(聚-2-甲氧基乙基丙烯酸酯)、或MPC(2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱)单元的聚合物(例如,后述的作为MPC及BMA的共聚物的MPC聚合物)相同程度以上的蛋白质非特异性吸附的抑制、血小板的粘附频率的抑制等,尤其可观察到呈现显著的生物亲和性。

[0139] 现有技术中,由于PEG所具有的化学安定性未必高等理由,用于固定PEG使其成为非水溶性的手段的选项少,未必能得到可作为具有耐水溶性同时呈现生物亲和性的涂覆剂等而被广泛用于各种基材的聚合物组合物。

[0140] 而且,尤其通过将使PEG以各种方式纳入其他聚合物的结构的一部分从而生成的水不溶性聚合物作为涂覆剂使用时,一般而言,必须将该聚合物以溶解于各种有机溶剂的状态涂布于基材。因此,就与施行涂覆的基材的材质的关系而言,必须存在可溶解该聚合物同时不侵蚀基材的有机溶剂,因此要得到具有期望特性同时可用于广泛基材的聚合物组合物是存在困难的。

[0141] 对此,本发明人等发现,如医疗用组合物A那样,通过在氨基甲酸酯树脂中导入聚氧亚乙基结构,可维持PEG所发挥的生物亲和性,同时显示耐水溶性等特性,而且产生可抑制蛋白质的非特异性吸附或血小板的粘附的频率等、保证生物亲和性存在的现象。而且,在医疗用组合物B中,对于氨基甲酸酯树脂B具有聚氧亚乙基结构的情况,本发明人等也发现有同样的现象产生。

[0142] 通过对示出疏水性的聚氨酯骨架导入示出高亲水性的聚氧亚乙基结构,可呈现起因于该聚氧亚乙基结构的生物亲和性等。推测在示出疏水性的结构与示出亲水性的结构邻接存在的情况下,由于两者间一般产生高的界面能量,因此通过在分子链所具有的自由度的范围内发生各结构的再配置,从而存在欲缓和聚合物内部的界面能量等的倾向。

[0143] 推测在氨基甲酸酯树脂具有聚氧亚乙基结构的情况,聚氨酯被膜与水相接触时,与水相的界面能量成为驱动力,可产生再配置,使导入聚氨酯骨架的聚氧亚乙基结构聚集在聚氨酯被膜表面。因此,可以认为示出:作为使聚氧亚乙基结构成为非水溶性时使用的骨架,优选聚氨酯骨架。可以认为:在与水相接触的聚氨酯被膜的表面存在的聚氧亚乙基结构的部位成为所谓聚合物刷(brush)等的状态,通过使其覆盖聚氨酯骨架等,从而可起到防止

蛋白质的非特异性吸附的作用。

[0144] 在本发明中,如医疗用组合物B所含的氨基甲酸酯树脂B那样,氨基甲酸酯树脂未必需要具有聚氧亚乙基结构。根据包含氨基甲酸酯树脂B的医疗用组合物B,在不具有聚氧亚乙基结构的情况下,也可形成示出生物亲和性的被膜,该被膜可抑制蛋白质的非特异性吸附,或者可抑制血小板的粘附频率(即,呈现抗血栓性)。

[0145] 在氨基甲酸酯树脂B不具有聚氧亚乙基结构的情况下,与具有聚氧亚乙基结构的情况相比,除了被膜的强度显著高以外,也可抑制血小板的粘附频率。而且,在氨基甲酸酯树脂B不具有聚氧亚乙基结构的情况下,可降低被膜的含水率,因此耐水性高,其结果是,即使在湿润环境下使用,尺寸安定性也高,实际使用上也优越。另外,在氨基甲酸酯树脂B具有聚氧亚乙基结构的情况下,生物亲和性更为提高,而且对水的分散性也容易提高。

[0146] 如上所述,根据本发明的医疗用组合物(具体而言,为医疗用组合物A及医疗用组合物B),可形成生物亲和性优异的被膜,因此适合后述的各种医疗用途。由本发明的医疗用组合物形成的被膜由于包含特定的氨基甲酸酯树脂(氨基甲酸酯树脂A及氨基甲酸酯树脂B),因此可推测:该被膜中可形成上述的中间水。虽然未必期望有限定的解释,但是通过使被膜具有中间水,从而可表现上述的优异生物亲和性。

[0147] 2. 医疗用组合物的使用方法及用途

[0148] 本发明的医疗用组合物由于包含具有高生物亲和性的氨基甲酸酯树脂(具体而言,上述的氨基甲酸酯树脂A或氨基甲酸酯树脂B),因此本发明的医疗用组合物适合用于各种医疗用途。

[0149] 通过使用本发明的医疗用组合物,从而能够形成被膜。该被膜例如可被形成于各种医疗器具及人工器官等的各种基材,或者例如可被形成于各种医疗用纤维。另外,在利用本发明的医疗用组合物形成被膜的情况下,该医疗用组合物为上述水系分散液。

[0150] 对于具备由本发明的医疗用组合物形成的被膜的医疗器具,由于包含上述氨基甲酸酯树脂,因此可对医疗器具或者人工器官赋予生物亲和性。即,具备由本发明的医疗用组合物形成的被膜的医疗器具或人工器官可抑制蛋白质的非特异吸附、或者可抑制血小板的粘附频率。

[0151] 作为“人工器官”或“医疗用具”的例,可列举具有与血液等生物体物质接触的部位的人工器官或医疗用具,具体而言,可列举血液过滤器、人工肺装置、透析装置、血液保存袋、血小板保存袋、血液回路、人工心脏、留置针、导管、导线、支架、人工血管、内视镜,但不限于此。

[0152] “人工器官”或“医疗用具”等基材的材质或形状无特别限制。例如,作为材质,可列举:木锦、麻等天然聚合物、尼龙、聚酯、聚丙烯腈、聚烯烃、卤化聚烯烃、聚氨酯、聚酰胺、聚碳酸酯、聚砜、聚醚砜、聚(甲基)丙烯酸酯、乙烯-乙醇醇共聚物、丁二烯-丙烯腈共聚物等合成聚合物及它们的混合物。而且,也可示例金属、陶瓷及它们的复合材料等。人工器官或医疗用具也可通过多种基材构成。基材的形状可列举多孔质体、纤维、无纺布、粒子、膜、薄片、软管、中空丝或粉末等。

[0153] 在对人工器官或医疗用具等赋予细菌附着防止特性及/或炎症抑制特性时,优选在与生物体内组织或血液接触的表面的至少一部分更优选在与活体内组织或血液接触的几乎全部表面形成被膜。

[0154] 本发明的医疗用组合物可用作构成与生物体内组织或血液接触使用的人工器官或医疗用具的全部材料、或构成其表面部分的材料,期望体内埋入型的人工器官或治疗器具、体外循环型的人工器官类、手术缝合丝、导管类(血管造影用导管、导线、PTCA用导管等循环器官用导管、胃管导管、胃肠导管、食道软管等的消化器用导管、软管、尿道导管、尿管导管等的泌尿器科用导管)等医疗用具的与血液接触的表面的至少一部分、优选与血液接触的几乎全部表面通过由本发明的医疗用组合物形成的被膜构成。而且,被膜也可以在止血剂、生物体组织的粘附材料、组织再生用的修补材料、药物缓释系统的载剂、人工胰脏或人工肝脏等混合(hybrid)人工器官、人工血管、栓塞材料、细胞工程用支架所使用的基质材料等中被使用。在这些人工器官或医疗用具中,为了容易插入血管或组织中而不会损伤组织,也可以进一步赋予表面润滑性。

[0155] 本发明的医疗用组合物也可涂覆于构成血液过滤器的基材表面的至少一部分。而且,在血袋和与上述血袋连通的软管的与血液接触的表面的至少一部分,也可涂覆本发明的聚合物组合物。而且,也可以用本发明的医疗用组合物对由包含软管、动脉过滤器、离心泵浦、血液浓缩器、心脏前置齿轮等的器械侧血液回路部分以及包含软管、导管、吸管等的手术侧血液回路部分构成的体外循环血液回路的与血液接触的表面的至少一部分进行涂覆。

[0156] 将本发明的医疗用组合物用于留置针组件时,也可被涂覆于留置针组件的与血液接触的表面的至少一部分,该留置针组件具备:在先端具有锐利针尖的内针、设置于上述内针的基端侧的内针毂、可供上述内针插入的中空外针、设置于上述外针的基端侧的外针毂、安装上述内针且可沿上述内针的轴方向移动的保护体、连结上述外针毂及上述保护体的连结手段。而且,也可将由长型软管及连接于其基端(手侧)的转接器构成的导管的与血液接触的表面的至少一部分用本发明的医疗用组合物涂覆。

[0157] 也可将导线的与血液接触的表面的至少一部分用本发明的医疗用组合物涂覆。而且,也可将各种形状的支架的与血液接触的表面的至少一部分,用本发明的医疗用组合物涂覆,该支架如在由金属材料或聚合物材料形成的中空管状体的侧面设置有细孔者、或编织金属材料的线或聚合物材料的纤维而成形为圆筒型者等。

[0158] 将本发明的医疗用组合物用于人工心肺时,也可以是将中空丝膜外部血液灌流型人工肺的中空丝膜的外面或外面层用本发明的聚合物组合物涂布的人工肺,该中空丝膜外部血液灌流型人工肺是多数气体交换用多孔中空丝膜被收纳于壳体中、且血液流动于中空丝膜的外面侧、含氧气体流动于中空丝膜的内部的类型。

[0159] 也可在透析装置的与血液接触的表面的至少一部分用本发明的医疗用组合物涂覆,该透析装置具有:透析液回路,包含充填有透析液的至少一个透析液容器和回收透析液的至少一个排液容器;以及送液手段,以上述透析液容器为起点、或以上述排液容器为终点,输送透析液。

[0160] 作为将本发明的医疗用组合物的被膜保持于“人工器官”或“医疗用具”等的表面的方法,除了利用通常的涂布法涂覆以外,也可使用利用基于放射线、电子射线及紫外线的接枝聚合、与基材的官能基的化学反应而导入的方法等周知的方法。其中,涂覆法由于制造操作特别容易,因此实用上优选。另外,关于涂覆方法,无特别限制,可根据目的而采用涂布法、喷涂法、浸渍法等。由本发明的聚合物组合物形成的被膜的膜厚无特别限制,例如可以

使用具有约0.1 $\mu\text{m}$ 至1mm的膜厚的被膜。

[0161] 关于本发明的医疗用组合物的通过涂布法进行的涂覆处理,除了使用本发明的医疗用组合物以外,也可通过将进行涂覆的部件浸渍在使含有本发明的生物亲和性聚合物组合物的组合物溶解于适当溶剂而成的溶液中后,去除多余的溶液,继而使其风干等简单操作来实施。而且,为了将本发明的医疗用组合物更强固地固定于进行涂覆的部件,在涂覆后加热,可加更提高与本发明的医疗用组合物的粘合性。而且,也可通过将表面交联而固定。作为交联的方法,可导入交联性单体作为共聚单体成分。而且,也可通过电子射线、 $\gamma$ 射线、光照射来交联。

[0162] 蛋白质对于由本发明的医疗用组合物形成的聚氨酯表面的非特异性吸附、其后的变性、多层吸附能够受到抑制,利用此点,本发明的医疗用组合物能够通过使细菌的粘附频率降低从而形成用于防止各种生物性污染的防污表面为目的而使用。即,已知大肠菌等粘附于物质表面时,也是以吸附于该物质表面的蛋白质等作为支撑架,在如本发明的医疗用组合物那样的蛋白质的吸附频率低的表面上,可期待大肠菌的粘附频率降低。

[0163] 作为形成防污表面的用途,例如在医疗现场使用水清洗各种器具或污物时的水槽等,通过对一般用的洗手台、浴室、马桶等包含各种蛋白质或细菌的水所接触的表面使用本发明的医疗用组合物,从而能够期待抑制该水所含的蛋白质或细菌的吸附。该防污材料除了可用作感染症预防用材料或细菌附着防止用材料以外,可通过用在船底或护岸等与生物赖以生存的水接触的部分即各种生物的附着成为问题的部分,从而作为防止生物附着的生物防护材料使用。

[0164] 如上所述,将本发明的医疗用组合物(尤其上述水系分散液)的被膜形成于医疗器具等,从而可对医疗器具等赋予优异的生物亲和性。因此,将本发明的医疗用组合物的被膜形成在医疗器具的工序适用于蛋白质吸附抑制方法,或者适用于血小板吸附抑制方法。而且,用医疗用纤维处理本发明的医疗用组合物的工序适合作为医疗用纤维的处理方法。

[0165] 本发明的医疗用组合物例如可适合在蛋白质吸附抑制剂、血小板吸附抑制剂及医疗用纤维处理剂等各种用途中使用。

[0166] 上述涂覆剂、蛋白质吸附抑制剂、血小板吸附抑制剂及医疗用纤维处理剂只要包含本发明的医疗用组合物,也可包含其他成分,或者涂覆剂、蛋白质吸附抑制剂、血小板吸附抑制剂及医疗用纤维处理剂也可只由本发明的医疗用组合物形成。而且,包含本发明的医疗用组合物的涂覆剂、蛋白质吸附抑制剂、血小板吸附抑制剂及医疗用纤维处理剂的制备方法无特别限定,能够使用本发明的医疗用组合物用适当方法制备。

[0167] 实施例

[0168] 以下,通过实施例更具体地说明本发明,但本发明不限于这些实施例的方式。

[0169] 医疗用组合物A的制备及评价

[0170] [聚氨酯水系分散液的合成]

[0171] (实施例1)

[0172] 按照表1所示的各原料成分及配合量(质量份),制备聚氨酯水系分散液。使用具备搅拌机、冷却回流管、温度计及氮气吹入管的四口烧瓶,相对于作为反应介质的甲基乙基酮90质量份,添加49.9质量份的作为多元醇成分(A成分)的1,6-己二醇的聚碳酸酯二醇(PCD(1,6-HD),宇部兴产(株)制,制品名:ETERNACOLL UH-100,数均分子量约1000,平均羟值

110mg KOH/g)、33.3质量份的聚乙二醇(第一工业制药(株)制,制品名:PEG-1000,数均分子量约1000,平均羟值110mg KOH/g)、以及16.8质量份的作为多异氰酸酯成分(B成分)的六亚甲基二异氰酸酯(HMDI)(Duramate 50MS,旭化成化学品公司制)、0.0035质量份的作为反应催化剂的有机锡化合物(双(新癸酰氧基)二辛基锡烷,Songwon Industrial Co.,Ltd.),在75℃反应4小时,从而生成氨基甲酸酯预聚物,得到将该氨基甲酸酯预聚物溶解于甲基乙基酮而成的溶液。

[0173] 将上述溶液冷却至45℃,相对于添加了相当于6.0质量份的表面活性剂(制品名:Noigen EA-157,第一工业制药(株)制)以及相当于0.05质量份的硅系消泡剂,缓慢添加1408质量份的水,同时使用均质机,使氨基甲酸酯预聚物乳化分散于液相中,从而成为水系分散液。然后,通过水进行链伸长反应1小时后,将其保持于减压下、50℃的环境,将反应介质甲基乙基酮蒸发除去,从而得到含有约7.3%的不挥发成分的聚氨酯水系分散液。

[0174] (实施例2至10)

[0175] 如表1所示,将上述PCD(1,6-HD)、HMDI的量比以及所使用的PEG的量比、平均分子量、结构等进行各种改变,按照与实施例1同样的方法制造聚氨酯水系分散液。

[0176] 另外,在表1中,PEG-600(第一工业制药(株)制,制品名:PEG-600S,数均分子量:约600,平均羟值187mg KOH/g)、PEG-2000(第一工业制药(株)制,制品名:PEG-2000,数均分子量:约2000,平均羟值56mg KOH/g)为聚乙二醇。而且,分枝PEG为二醇且具有将两端具有羟基的亚烷基链的氢原子用包含聚氧亚乙基结构的基团等取代而成的结构(Ymer N120,Perstorp社制),数均分子量为约1020,平均羟值为110mg KOH/g。

[0177] [表1]

原料			实施例									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A成分	PCD (1,6-HD)	Mw=1000	49.9	34.5	57.6	37.5	49.6	76.5	80.2	71.6	76.6	80.3
B成分	HMDI	Mw=168.19	16.8	16.3	19.4	12.6	16.7	16.8	16.8	16.8	16.8	16.8
PEG	PEG-1000	Mw=1000	33.3	49.2						11.6	6.7	2.9
	PEG-600	Mw=600			23.0							
	PEG-2000	Mw=2000				49.9						
	分枝PEG	Mw=1020					33.7	6.8	3.0			
反应催化剂			0.0035	0.003	0.0015	0.003	0.003	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
表面活性剂			6	6	10	6	0	10	10	11	11	10
消泡剂			0.05	0.1	0.01	0.1	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
水			1408	1408	1408	1408	400	400	400	629	629	629

[0178] [表1]

[0179] (实施例11至17)

[0180] 按照表2所示的各原料成分及配合量(质量份),使上述多元醇成分(A成分)以及多异氰酸酯成分(B成分)的种类或量比、以及所使用的PEG的量比、平均分子量、结构等进行各种变化,按照与实施例1相同的方法,制造聚氨酯水系分散液。

[0181] 另外,在表2中,聚酯多元醇(MPD/AA:3-甲基-1,5-戊二醇/己二酸)使用了数均分子量约为1000(Kurapol P-1010;Kuraray制)者。而且,聚四亚甲基二醇(PTMG)使用了数均分子量约为1000(Ploy THF 1000S;BASF日本制)者。

[0182] [表2]

[0183]

原料			实施例						
			11	12	13	14	15	16	17
A成分	PCD (1,6-HD)	Mw=1000	64.8	45.4	55.8			47.4	49.6
	MPD/AA	Mw=1000				49.9			
	PTMG	Mw=1000					49.9		
	TMP	Mw=134.17	1.8						
	MPD	Mw=118.17			4.8				
B成分	HMD I	Mw=168.19	19.8		22.1	16.8	16.8		
	H12MDI	Mw=262.35		23.8					
	IPDI	Mw=222.29						21.1	
	TDI	Mw=174.16							17.3
PEG	PEG-1000	Mw=1000				33.3	33.3	31.6	33.1
	分枝 PEG	Mw=1020	13.5	30.9	17.3				
反应催化剂			0.005	0.05	0.002	0.002	0.006	0.022	0.002
表面活性剂			10	0	10	6	6	6	6
消泡剂			0.01	0.01	0.01	0.1	0.05	0.01	0.05
水			400	400	400	300	300	300	300

MPD/AA : 聚酯多元醇 (3-甲基-1,5-戊二醇/己二酸)  
 PTMG : 聚四亚甲基二醇  
 TMP : 三羟甲基丙烷  
 MPD : 3-甲基-1,5-戊二醇  
 H12MDI : 二环甲烷二异氰酸酯  
 HMDI : 六亚甲基二异氰酸酯  
 IPDI : 异佛尔酮二异氰酸酯  
 TDI : 甲苯二异氰酸酯

[0184] 在上述实施例1至17中,对于合成的氨基甲酸酯预聚物的甲基乙基酮溶液,依据 JIS K 7301测定相对于不挥发分的、游离异氰酸酯基含量,并将结果示于表3至4中。而且,针对各聚氨酯水系分散液内的不挥发分的重量,依据JIS K 6828-1:2003(聚氨酯水系分散液的不挥发分的重量)进行测定,将结果一并示于表3至4。

[0185] [表3]

[0186]

	实施例									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
游离 NCO 基数 (%)	1.40	1.10	1.61	1.05	1.39	1.40	1.39	1.40	1.40	1.40
不挥发成分 (%)	7.3	9.6	15.4	12.7	21.7	29.5	24.1	18.1	16.8	23.3

[0187] [表4]

[0188]

	实施例						
	11	12	13	14	15	16	17
游离 NCO 基数 (%)	1.67	1.27	1.54	1.40	1.40	1.33	1.39
不挥发成分 (%)	22.2	22.8	23.5	—	—	—	—

[0189] [蛋白质的吸附性的评价]

[0190] 按照下列的方法,针对上述实施例5、实施例13的聚合物组合物,评价蛋白质(纤维蛋白原(fibrinogen))的吸附性。

[0191] 为了使用上述聚合物组合物在聚丙烯制的96孔板上形成聚氨酯皮膜,使各聚合物组合物水系分散液冻结干燥后将各聚合物单离后,将溶解于二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)形成0.2

(wt/v%)的溶液者滴入96孔板内并干燥,在其底部形成各聚氨酯皮膜,作为样本。而且,为了进行比较,同样地形成不显示生物亲和性的PP(聚丙烯)、以及已知显示高生物亲和性的PMEA、及使MPC(2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱)与BMA(甲基丙烯酸丁酯)共聚合并进行非水溶性化而成的聚合物(在实施例中,记载为“MPC聚合物”)的各种皮膜,并使用。该MPC聚合物中,MPC及BMA的摩尔比“MPC:BMA”为3:7。

[0192] 对于上述各样本,以供给每单位面积的纤维蛋白原量调整为 $156(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$ 的水溶液的状态,在 $37^\circ\text{C}$ 进行1小时的培育后,除去水溶液,使用PBS(-)清洗各孔。然后,为了将吸附于各孔的纤维蛋白原回收至水相中,添加 $30\mu\text{L}$ 的0.5%的SDS+1N的NaOH水溶液,并培育2小时。然后,使用Micro BCA蛋白质测定试剂盒(Micro BCA Protein Assay Kit(Thermo Fischer Scientific社制))进行蛋白质定量。

[0193] 将上述测定的结果示于表5。可观察到在未显示生物亲和性的PP表面,吸附 $3.8(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$ 的纤维蛋白原量,另一方面,在已知显示生物亲和性的PMEA、MPC聚合物的表面,分别吸附 $0.8(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$ 、 $1.7(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$ 的纤维蛋白原。

[0194] 与此相对,在本发明的实施例5、13中,可观察到分别有 $1.7(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$ 、 $0.8(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$ 的纤维蛋白原吸附,在该实施例5、13的聚氨酯皮膜表面的蛋白质吸附性显示出与PMEA、MPC聚合物相同的程度。

[0195] 根据上述结果显示,通过在主链具有氨基甲酸酯键同时在该主链及/或侧链具有聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂,能够抑制蛋白质的吸附。

[0196] [表5]

	实施例5	实施例13	PP	PMEA	MPC 聚合物
[0197] 纤维蛋白原 吸附量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	1.7	0.8	3.8	0.8	1.7
PP : 聚丙烯 PMEA : 聚-2-甲氧基乙基丙烯酸酯 MPC 聚合物 : 2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱与甲基丙烯酸丁酯的共聚物					

[0198] [使用聚氨酯水系分散液制作的聚氨酯皮膜的评价]

[0199] 将上述实施例1至17中得到的各聚合物组合物的水系分散液,以干燥后的膜厚为 $200\mu\text{m}$ 的条件,投入特氟隆(注册商标)涂覆培养皿中,在 $20^\circ\text{C}$ 干燥3日, $80^\circ\text{C}$ 干燥1小时后,进一步在 $120^\circ\text{C}$ 干燥30分钟,使分散于水系分散液中的氨基甲酸酯预聚物相互融合,从而形成聚氨酯皮膜,进行以下的各项试验。

[0200] (血小板粘附指数的评价)

[0201] 血小板粘附试验按照下列的方法进行。人类全血在采血后5日内用于实验,该人类全血是在美国采血的实验用购入血。将冷藏状态下的人类全血在室温下放置约30分钟,以回到常温。然后,进行3次翻转混合,通过离心分离机(桌上型离心机2420, KUBOTA)以1500rpm进行5分钟离心分离。采集此时的上清液(淡黄色半透明)约 $500\mu\text{L}$ ,将其作为富血小板血浆(Platelet Rich Plasma;PRP)。采集后,进一步以4000rpm进行10分钟离心分离,采集上清液(淡黄色透明)约 $2\text{mL}$ ,将其作为贫血小板血浆(Platelet Poor Plasma;PPP)。用血细胞计算盘将用PBS(-)调稀至800倍的PRP中的血小板进行计数,并算出PRP中的血小板浓

度,以使播种浓度为 $4.0 \times 10^7$ 个细胞/ $\text{cm}^2$ 的方式将PRP用PPP稀释,制备成血小板悬浮液。

[0202] 以上述方法操作,从培养皿剥离,使预先用生理食盐水充分湿润的各聚氨酯皮膜表面承载 $450\mu\text{L}$ (约 $300\mu\text{L}/\text{cm}^2$ )的上述制备的血小板悬浮液,在 $37^\circ\text{C}$ 培育1小时,使血小板粘附。然后,除去血小板悬浮液,通过PBS进行2次清洗后,浸渍于1%戊二醛(将25%戊二醛,Polyscience, Inc. 01909,以PBS(-)稀释成1/25者)溶液,在 $37^\circ\text{C}$ 培育2小时,使已粘附的血小板固定在基板上。固定后,通过浸渍于PBS(-) (10分)、PBS(-):水=1:1 (8分)、水(8分、10分)各1次,从而进行清洗。清洗后,经3小时风干后,在放入有硅凝胶的容器内进行1日以上干燥。干燥后,使用扫描型电子显微镜(Scanning Electron Microscope; SEM, KEYENCE, 3D真实表面视图显微镜VE-9800)观察基板表面,以计算粘附于各聚氨酯皮膜表面的血小板数。

[0203] 另一方面,对于已知不呈现血液适应性的PET(聚对苯二甲酸乙二酯(Polyethylene Terephthalate))膜表面,按照与上述同样的方法,计算使血小板粘附时的血小板粘附数,作为阴性对照,并将通过用在该PET表面的计数除以在上述各聚氨酯皮膜表面的血小板粘附数从而标准化的值作为“血小板粘附指数”。通过该血小板粘附指数,排除了源自评价中使用的血液的状态的、血小板粘附频率差异,可适当地评价样本表面所示的血液适应性程度。

[0204] 而且,为了明了显示生物亲和性的表面的血小板粘附程度,针对将已知显示高生物亲和性的PMEA、及上述的使MPC与BMA(甲基丙烯酸丁酯)共聚合并进行非水溶化而得的聚合物(MPC聚合物),也与上述同时进行血小板粘附试验,将其作为阳性对照。

[0205] (耐水性的测定)

[0206] 将上述制成的各聚氨酯皮膜从培养皿剥离,裁切成预定的大小( $2\text{cm} \times 4\text{cm}$ ),作为评价样本。关于该评价样本,浸渍在作为试验液的自来水( $20^\circ\text{C}$ )中4小时,测定前后的重量,按照下式求取重量增加率,从而评价各聚氨酯皮膜的耐水性。

[0207] 重量增加率 = (浸渍后重量 - 浸渍前重量) / 浸渍前重量  $\times 100$  (%)

[0208] (机械特性的测定)

[0209] 将上述制成的各聚氨酯皮膜从培养皿剥离,依据JIS K6301(2010),裁切成宽度10mm、长度100mm的条状,作为拉伸试验用的评价样本。试验使用拉伸试验机[Orientec公司制,制品名“Tensilon UTM-III-100”]、以卡盘间距离50mm、拉伸速度500mm/分钟、温度 $23^\circ\text{C}$ (相对湿度55%)进行拉伸试验,测定各样本所示的最大拉伸应力,将该最大拉伸应力除以样本的初期截面积,以作为最大点强度( $\text{N}/\text{mm}^2$ )。

[0210] 将上述各试验的结果整理并示于表6至7。

[0211] [表6]

	实施例									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
[0212] 血小板粘附	1.7	10.2	6.9	4.5	1.8	12.7	4.5	5.4	38.5	26.9
质量增加率 (%)	59	123	26	101	35	9	4	21	8	5
最大点强度 ( $\text{N}/\text{mm}^2$ )	7.6	4.2	18.7	7.0	9.4	39.2	27.6	31.9	36.7	20.0

[0213] [表7]

	实施例							PMEA	MPC 聚合物	PET
	11	12	13	14	15	16	17			
[0214] 血小板粘附	1.7	1.3	10.9	0.8	1.0	7.0	13.1	0.45 ~15.38	0.83 ~15.27	100
质量增加率 (%)	21	96	23	108	87	120	72	—	—	—
最大点强度 (N/mm <sup>2</sup> )	17.3	1.5	29.6	0.6	2.1	0.1	0.9	—	—	—

[0215] [评价结果]

[0216] (1) 血小板粘附试验

[0217] 图1中,示出对导入该聚合物组合物中的聚氧亚乙基结构的量绘制由本发明的聚合物组合物构成的各聚氨酯皮膜表面的血小板粘附指数的结果。另外,在图1、3、4中,相对于包含生成各聚合物时使用的PEG成分的多元醇及多异氰酸酯的合计质量,将作为该PEG成分使用的PEG、分枝PEG所占的质量比率记载为“PEG导入量(wt%)”。

[0218] 在图1中,将在PET表面观察到的血小板粘附数视为100,分别示出在各样本表面观察到的血小板粘附数的程度(血小板粘附指数)。另外,在图1等中,用“○”表示的是在聚合物主链内具有聚氧亚乙基结构者,用“▲”表示的是在聚合物的侧链部分具有聚氧亚乙基结构者。

[0219] 如图1所示,对于包含在主链具有氨基甲酸酯键并且在该主链及/或侧链具有聚氧亚乙基结构的氨基甲酸酯树脂的皮膜,根据该聚合物结构的不同、PEG导入量的不同,而在血小板粘附指数方面产生差异,另一方面,任一皮膜均示出40以下的血小板粘附指数。

[0220] 而且,如表7所示,呈现高的生物亲和性的PMEA或MPC聚合物显示约15以下的血小板粘附指数(图1内的灰色范围),而对于具有预定的组成的本发明的聚合物组合物,由于得到与该聚合物相同程度以下的血小板粘附指数,因此可推测本发明的聚合物组合物显示高的生物亲和性。

[0221] 尤其,在聚合物的侧链部分导入了聚氧亚乙基结构的聚合物(▲)中,在聚氧亚乙基结构的导入量为3.0wt%的情况(实施例7)下,也显示与PMEA等相同程度以下的血小板粘附指数,可推测通过导入少量的聚氧亚乙基结构而显示高的生物亲和性。

[0222] (2) 聚氨酯皮膜的强度试验

[0223] 图2中示出由本发明的聚合物组合物构成的各聚氨酯皮膜所呈现的最大点强度与在该聚氨酯中导入的PEG(聚氧亚乙基结构)的导入量(wt%)的关系。如图2所示,可观察到最大点强度一般是随着聚氧亚乙基结构的导入量的增加而降低的倾向。另一方面显示,通过将PEG的导入量设定至30wt%以下,从而维持与未导入聚氧亚乙基结构的聚氨酯皮膜相同程度的强度。

[0224] 另外,特别是在使用聚碳酸酯多元醇作为PEG成分以外的多元醇且使用脂肪族多异氰酸酯作为多异氰酸酯的聚合物、或者在聚合物的侧链部分导入了聚氧亚乙基结构的聚合物中,观察到最大点强度变高的倾向。

[0225] (3) 耐水性评价试验

[0226] 图3中示出由于浸渍于水中而引起的、由本发明的聚合物组合物构成的各聚氨酯皮膜含水时所示的重量增加率与导入该聚氨酯的PEG量(wt%)的关系。如图3所示,可观察到:一般随PEG导入量的增加,由于浸渍于水中而产生的含水率增加且耐水性降低的倾向。另一方面,通过将PEG的导入量设定为30wt%以下,从而可抑制重量增加率,而显示具有预

定的耐水性。而且,对于任何聚合物组合物,均未观察到在水相中溶出的现象,显示非水溶性。

[0227] 另外,特别是对于使用聚碳酸酯多元醇作为PEG成分以外的多元醇且使用脂肪族多异氰酸酯作为多异氰酸酯的聚合物,相对于使用其他结构的多元醇/多异氰酸酯的聚合物,显示因含水而引起的重量增加率小。

[0228] 而且,特别是在聚合物的侧链部分导入有聚氧亚乙基结构的聚合物(实施例5)中,可观察到:伴随聚氧亚乙基结构的导入量的增加而产生的重量增加率增加被抑制的倾向。

[0229] 医疗用组合物B的制备及评价

[0230] (实施例18)

[0231] 按照表8所示的各原料成分及配合量(质量份),制造聚氨酯水系分散液。在具备搅拌机、冷却回流管、温度计及氮气吹入管的四口烧瓶以45.41:54.59的摩尔比添加作为多元醇成分(A成分)的1,6-己二醇的聚碳酸酯二醇(PCD(1,6-HD),宇部兴产(株)制,制品名:ETERNACOLL UH-100,数均分子量约1000,平均羟值110mg KOH/g)、及六亚甲基二异氰酸酯(HMDI)(Duranate 50MS,旭化成化学品制),接着添加甲基乙基酮(MEK),使固体分成为80质量%,得到均匀的原料液。在此原料液中,添加作为反应催化剂的有机锡化合物(双(新癸酰氧基)二辛基锡烷,Songwon Industrial Co.,Ltd.)使其相对于1,6-HD及HMDI的总质量为0.002质量%,升温至65℃,以此温度作为反应开始,确认于70至77℃之间反应至达到预定的游离异氰酸酯基含量(%)为止后,冷却,得到溶液。

[0232] 将上述溶液冷却至45℃,将表面活性剂(制品名:Noigen EA-157、第一工业制药(株)制)以相对于1,6-HD及HMDI的总质量为20质量%的方式追加于溶液中,并充分地混合,然后添加400质量%的作为链长伸长剂的水,通过均质混合机进行高速搅拌1小时,从而使链伸长反应进行,得到水系分散液。在所得到的水系分散液中添加硅系消泡剂(有机硅乳液,Dow Corning Toray)后,通过蒸发器减压加热,从而馏去MEK,得到水系氨基甲酸酯。将其以相对于1,6-HD及HMDI的总质量为0.01质量%添加后,将其保持于减压下、50℃的环境,将作为反应介质的甲基乙基酮蒸发除去,从而得到聚氨酯水系分散液。

[0233] [表8]

原料			实施例				PMEA	MPC 聚合物	PET
			18	19	20	21			
A成分	PCD (1, 6-HD)	Mw=1000	83.2	49.59	49.59	71.39			
B成分	HMDI	Mw=168.19	16.8	16.68	16.68	54.59			
PEG	分枝PEG	Mw=1020		33.73	33.73	11.83			
反应催化剂			0.002	0.00	0.00	0.00			
表面活性剂			20			8.00			
消泡剂			0.01	0.01	0.01	0.01			
链长伸长剂			水	DETA	水	水			
聚氨酯树脂	末端官能团(NCO)数		2.00	2.00	2.00	2.00			
	分子量(Mn)		5935	6050	6050	5952			
	[NCO]/[OH]		1.20	1.20	1.20	1.20			
	游离NCO基数(%)		1.42	1.39	1.39	1.41			
水分散体 分析值	外观		—	半透明液状	半透明液状	乳白色液状			
	不挥发成分(%)		—	26.5	26.5				
	pH(原液)		—	8.1	6.3	6.4			
	粘度(mPa·s/20℃)		—	38	30	70			
	平均粒径(μm)		—	0.02	0.02	0.08			
	90%累积平均粒径(μm)		—	0.04	0.03	0.14			
	95%累积平均粒径(μm)		—	0.05	0.03	0.17			
	Tg(°C):DSC		-45	-49	-51	-46			
皮膜物性 (膜厚: 约500μm) <sup>1)</sup>	耐水性(重量增加率) (%)		4℃	10	98	56	17		
			37℃	9	101	65	15		
	含水皮膜的触感 (定性的)		4℃	稍有粘性	稍有粘性	稍有粘性	稍有粘性		
			37℃	稍有粘性	稍有粘性	稍有粘性	稍有粘性		
	含水率(%)		4℃	8.8	49.4	35.9	14.8		
			37℃	8.4	50.1	39.3	12.9		
	杨氏模量(Mpa)		58	1	8	25			
	最大点强度(N/mm <sup>2</sup> )		33.7	0.3	13.4	41.9			
	断裂伸长率(%)		972	804	1000	1044			
	伸长率100%应力(Mpa)		5.4	0.3	1.1	3.2			
	伸长率200%应力(Mpa)		6.8	0.2	1.4	4.4			
	伸长率300%应力(Mpa)		9.0	0.2	1.8	6.3			
血小板粘附 指数			6.50	0.12	0.48	2.05	30.08	2.53	100.00

[0234] (实施例19)

[0236] 按照表8所示的配合组成,制造聚氨酯水系分散液。使用具备搅拌机、冷却回流管、温度计及氮气吹入管的四口烧瓶,相对于作为反应介质的甲基乙基酮90质量份,添加49.59质量份的作为多元醇成分(A成分)的1,6-己二醇的聚碳酸酯二醇(PCD(1,6-HD),宇部兴产(株)制,制品名:ETERNACOLL UH-100,数均分子量约1000,平均羟值110mg KOH/g)、33.73质量份的聚乙二醇(第一工业制药(株)制,制品名:PEG-1000,数均分子量约1000,平均羟值110mg KOH/g)、及16.68质量份的作为多异氰酸酯成分(B成分)的六亚甲基二异氰酸酯(HMDI)(Duramate 50MS,旭化成化学品制)以及0.003质量份的作为反应催化剂的有机锡化合物(双(新癸酰氧基)二辛基锡烷,Songwon Industrial Co.,Ltd.),在75℃反应4小时,从而使氨基甲酸酯预聚物生成,得到将该氨基甲酸酯预聚物溶解于甲基乙基酮而成的原料液。另外,分枝PEG使用具有以下结构的二醇:将在两端具有羟基的亚烷基链的氢原子用包含聚氧亚乙基结构的基团等取代而成(Ymer N120,Perstorp公司制),数均分子量约1020,平均羟值110mg KOH/g的PEG。

[0237] 将上述原料液冷却至45℃,对添加了相当于0.01质量份的硅系消泡剂(有机硅乳液,Dow Corning Toray)者,缓慢添加300质量份的水及1.02质量份的二亚乙基三胺(DETA),同时使用均质机,使氨基甲酸酯预聚物在液相中乳化分散,从而形成水系分散液。然后,将基于DETA的链伸长反应进行1小时后,将其保持于减压下、50℃的环境,蒸发除去作为反应介质的甲基乙基酮,从而得到含有约26.5质量%不挥发成分的聚氨酯水系分散液。

[0238] (实施例20至21)

[0239] 使上述PCD(1,6-HD)、HMDI的量比、及所使用的分枝PEG的量比、所使用的链长伸长剂的种类及量比、平均分子量、结构等进行各种变化,按照与实施例19相同的方法,制造聚

氨酯水系分散液。在上述的表8中,显示实施例19至21中所使用的各原料成分的明细(质量份)。

[0240] 在图4中表示蛋白质吸附试验的结果,(a)为白蛋白吸附试验、(b)为纤维蛋白原吸附试验、(c)为纤连蛋白吸附试验的结果。另外,将实施例18中得到的聚氨酯水系分散液干燥,从而使氨基甲酸酯树脂,然后,使该氨基甲酸酯树脂溶解于二氯甲烷,制备7质量%浓度的二氯甲烷分散体,使用该二氯甲烷分散体,制备聚氨酯被膜。而且,在图4中,也一并揭示PMEA、MPC聚合物、PET的蛋白质吸附试验的结果,作为参考。

[0241] 在上述的表8中,表示实施例18至21所得到的聚氨酯水系分散液的各种分析值及由该分散液形成的氨基甲酸酯树脂的被膜的各种物性及血小板粘附指数的测定结果。而且,在表8中,也一并揭示PMEA、MPC聚合物、PET的血小板粘附指数的结果,作为参考。

[0242] 由表8及图4的结果可知,包含具有来源于聚碳酸酯多元醇的结构单元和来源于脂肪族异氰酸酯的结构单元并且具有至少1个以上脲键的氨基甲酸酯树脂的被膜除具备优异的力学强度外,可抑制血小板的吸附及各种蛋白质的吸附,即显然具有优异的力学强度及生物亲和性。

[0243] (比较例1)

[0244] 在具备搅拌机、冷却回流管、温度计及氮气吹入管的四口烧瓶中,以45.46:54.54的摩尔比添加1,6-己二醇的聚碳酸酯二醇(PCD(1,6-HD),宇部兴产(株)制,制品名:ETERNACOLL UH-100,数均分子量约1000,平均羟值110mgKOH/g)及甲苯二异氰酸酯(TDI)构成的混合物,继而添加甲基乙基酮(MEK),以使固体分达到80质量%,得到均匀的原料液。在该原料液中,添加作为反应催化剂的有机锡化合物(双(新癸酰氧基)二辛基锡烷, Songwon Industrial Co., Ltd.),其量相对于上述混合物的总质量为0.002质量%,升温至65℃,在该温度开始反应,然后在70至77℃之间进行反应,直至确认达到预定的游离异氰酸酯基含量(%)后,冷却,得到溶液。

[0245] 将上述溶液冷却至45℃,在溶液中追加表面活性剂(制品名:Noigen EA-157,第一工业制药(株)制),其量相当于上述混合物的总质量的20质量%,充分地混合后,添加400质量%的链长伸长剂,即水,利用均质混合机施行1小时高速搅拌,从而使链伸长反应进行,得到水系分散液。在所得到的水系分散液中添加硅系消泡剂(有机硅乳液, Dow Corning Toray)后,利用蒸发器进行减压加热,从而将MEK馏去,得到水系氨基甲酸酯。添加相对于1,6-HD及HMDI的总质量为0.01质量%后,将其保持于减压下、50℃的环境,蒸发除去反应介质即甲基乙基酮,从而得到聚氨酯水系分散液。

[0246] (比较例2)

[0247] 除了将混合物变更为由聚酯多元醇(MPD/AA:3-甲基-1,5-戊二醇/己二酸)及异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)构成的混合物(摩尔比45.45:54.55),并且将有机锡化合物的使用量变更为相对于混合物总质量为0.004质量%以外,按照与比较例1相同的方法,得到聚氨酯水系分散液。

[0248] (比较例3)

[0249] 除了将混合物变更为由聚酯多元醇(MPD/AA:3-甲基-1,5-戊二醇/己二酸)及甲苯二异氰酸酯(TDI)构成的混合物(摩尔比45.44:54.56),并且将有机锡化合物的使用量变更为相当于混合物总质量的0.0035质量%以外,按照与比较例1相同的方法,得到聚氨酯水系

分散液。

[0250] (比较例4)

[0251] 除了将混合物变更为由聚四亚甲基二醇 (PTMG) 及甲苯二异氰酸酯 (TDI) 构成的混合物 (摩尔比45.44:54.56), 并且将有机锡化合物的使用量变更为相当于混合物总质量的0.006质量%以外, 按照与比较例1相同的方法, 得到聚氨酯水系分散液。

[0252] (各比较例中得到的聚氨酯水系分散液的评价)

[0253] 将使用比较例1至4中得到的聚氨酯水系分散液按照与上述相同的方法制作聚氨酯皮膜, 然而任一者皆为糖稀状, 无法得到作为目标的聚氨酯皮膜。因此, 比较例1至4中得到的聚氨酯水系分散液不适合作为医疗用的涂覆剂。

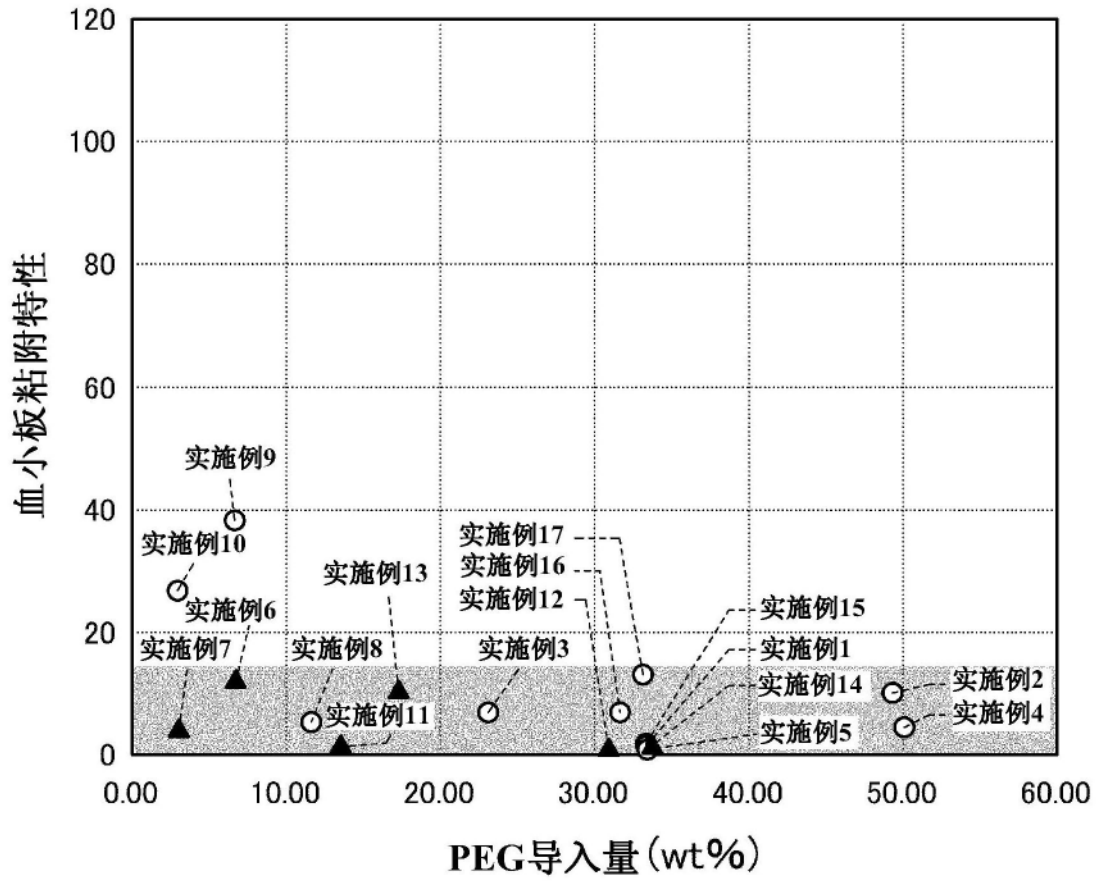


图1

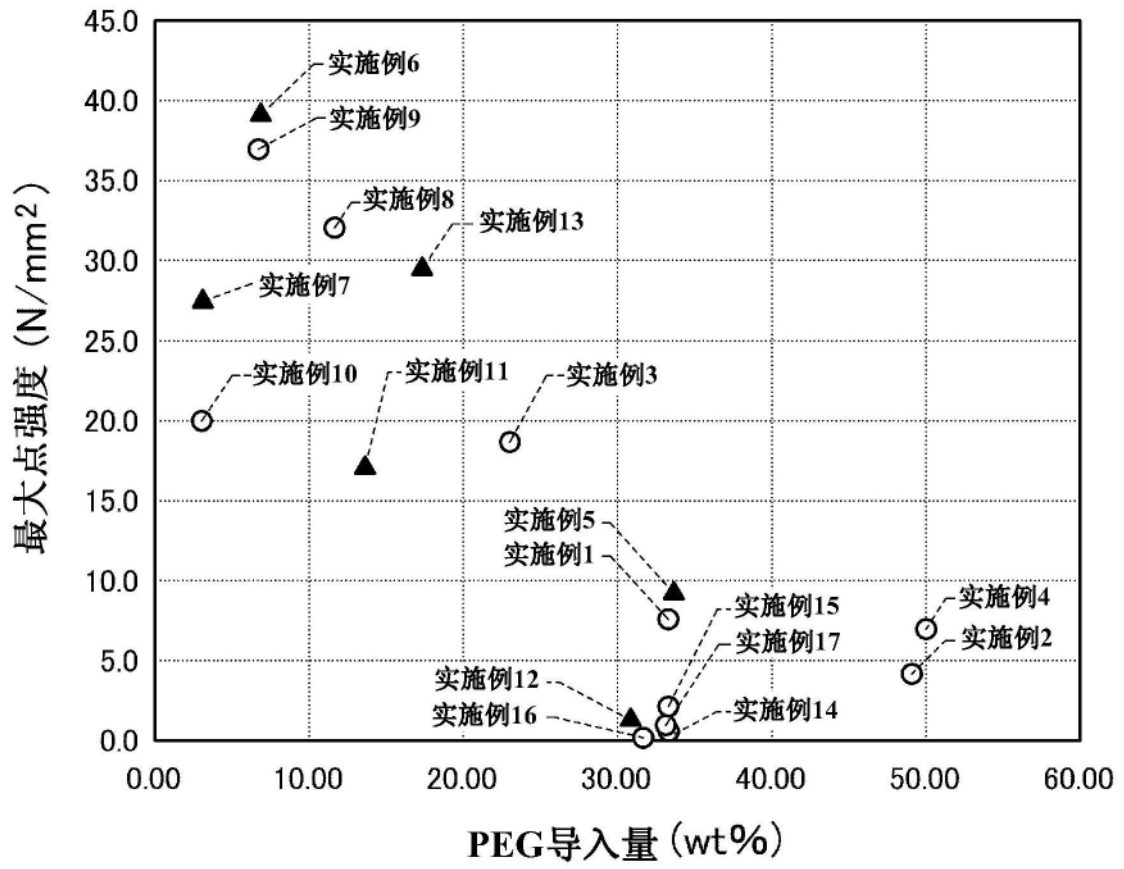


图2

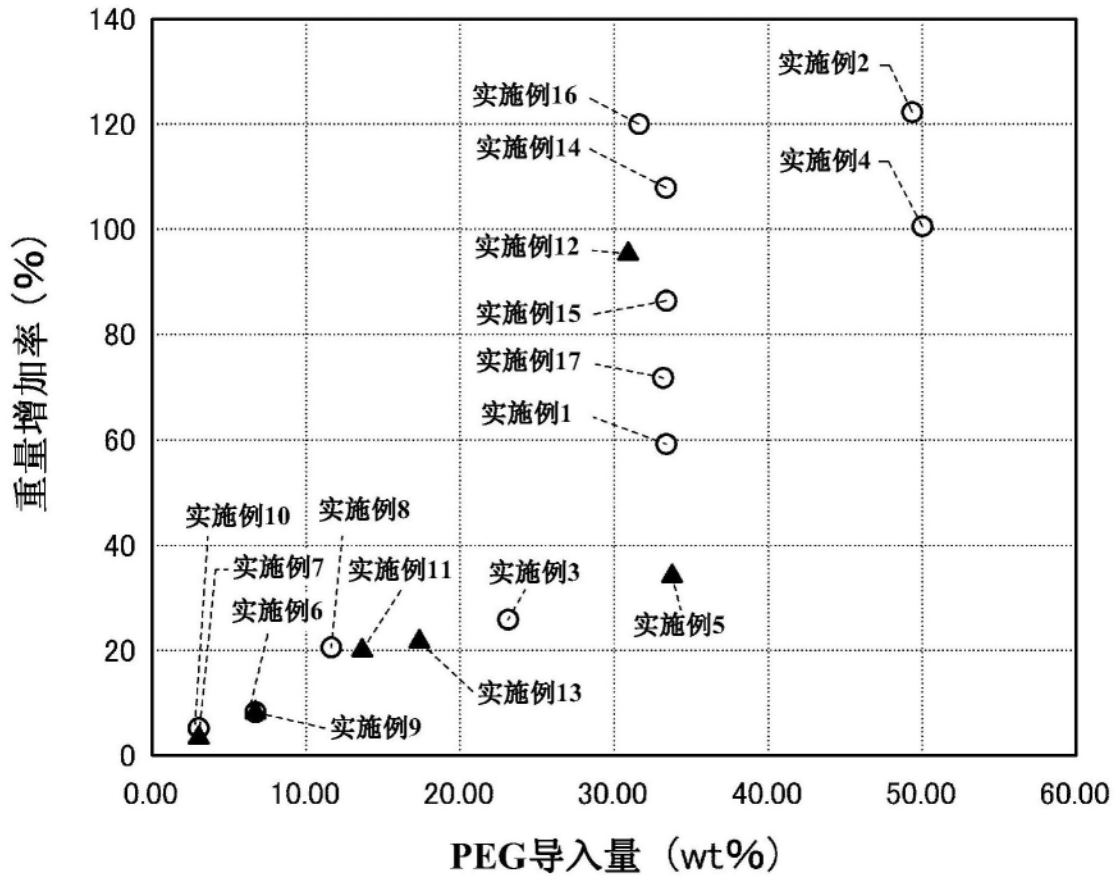


图3

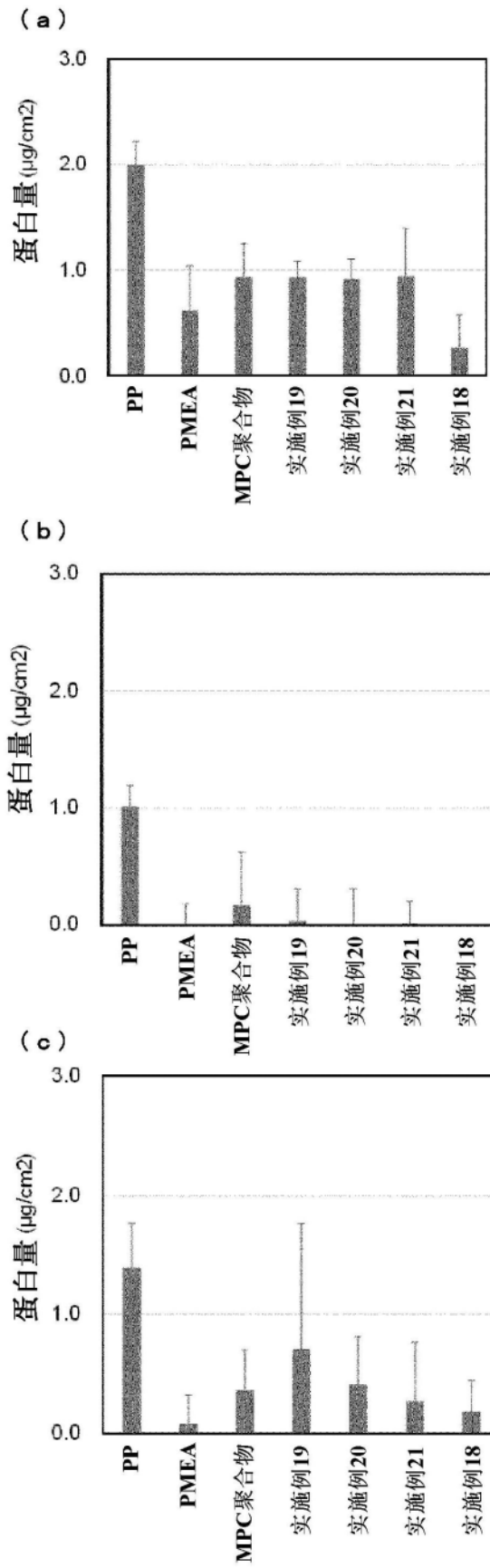


图4