

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-131566

(P2004-131566A)

(43) 公開日 平成16年4月30日(2004.4.30)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C08G 81/00	C08G 81/00	4C081
A61L 27/00	A61L 27/00	4F071
A61L 29/00	A61L 29/00	4J031
A61L 33/00	A61L 29/00	
C08J 5/00	C08J 5/00	
	CEZ	
審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-296557 (P2002-296557)	(71) 出願人	000000033 旭化成株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成14年10月9日 (2002.10.9)	(71) 出願人	000116806 旭メディカル株式会社 東京都千代田区神田美土代町9番地1
		(74) 代理人	100090941 弁理士 藤野 清也
		(74) 代理人	100113837 弁理士 吉見 京子
		(74) 代理人	100076244 弁理士 藤野 清規
		(72) 発明者	佐藤 淳也 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成株式会社内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体

(57) 【要約】

【課題】良好な抗血栓性を有し、且つ製造の容易な分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体、該共重合体を含有する成形体、ならびに該共重合体によりコーティングされた成形体を提供すること。

【解決手段】重量平均分子量がポリスチレン換算400以上20000以下の直鎖ポリエチレンオキシドと重量平均分子量がポリスチレン換算90以上20000以下の3~10個の水酸基を有する化合物とジイソシアネートを重付加させることにより分岐ポリエチレンオキシド由来のセグメントを合成し、次いで合成高分子由来のセグメントと結合させることにより得られる分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体、該共重合体を含有する成形体、および該共重合体によりコーティングされた成形体。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

重量平均分子量がポリスチレン換算 2000 以上 1000000 以下の合成高分子由来のセグメントと、重量平均分子量がポリスチレン換算 600 以上 100000 以下の分岐ポリエチレンオキッド由来のセグメントとからなるブロック共重合体であって、該分岐ポリエチレンオキッドが直鎖ポリエチレンオキッドと 3 ~ 10 個の水酸基を有する化合物とジイソシアネートとからなる重付加物であり、且つ分岐ポリエチレンオキッド由来のセグメントの重量分率が 5 % 以上 95 % 以下であって、重量平均分子量がポリスチレン換算 10000 以上 2000000 以下である分岐ポリエチレンオキッド - 合成高分子ブロック共重合体。

10

【請求項 2】

分岐ポリエチレンオキッドが、重量平均分子量がポリスチレン換算 400 以上 20000 以下の直鎖ポリエチレンオキッドと重量平均分子量がポリスチレン換算 90 以上 20000 以下の 3 ~ 10 個の水酸基を有する化合物とジイソシアネートを重付加させて得られる分岐ポリエチレンオキッドである請求項 1 記載の分岐ポリエチレンオキッド - 合成高分子ブロック共重合体。

【請求項 3】

重量平均分子量がポリスチレン換算 400 以上 20000 以下の 3 ~ 10 個の水酸基を有する化合物が、グリセリン、ペンタエリスリトール、ジペンタエリスリトール、糖類、ポリアミン、及びこれらのアルキレンオキッド付加物からなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 2 記載の分岐ポリエチレンオキッド - 合成高分子ブロック共重合体。

20

【請求項 4】

ジイソシアネートが、2, 4 - トルエンジイソシアネート、2, 6 - トルエンジイソシアネート、4, 4' - ジフェニルメタンジイソシアネート、ジアニシジンイソシアネート、ジフェニルエーテルジイソシアネート、オルソトリジンジイソシアネート、1, 5 - ナフトレンジイソシアネート、1, 6 - ヘキサメチレンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート、リジンジイソシアネートメチルエステル、メタキシリレンジイソシアネート、2, 2, 4 - トリメチルヘキサメチレンジイソシアネート、ダイマー酸ジイソシアネート、イソプロピリデンビス - 4 - シクロヘキシルイソシアネート、ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート、メチルシクロヘキサンジイソシアネート、TDI 二量体、パラフェニレンジイソシアネート、及びキシリレンジイソシアネートからなる群から選ばれる少なくとも 1 種のジイソシアネートである請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の分岐ポリエチレンオキッド - 合成高分子ブロック共重合体。

30

【請求項 5】

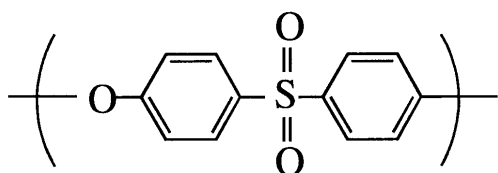
合成高分子が、ポリスルホン系ポリマーである請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の分岐ポリエチレンオキッド - 合成高分子ブロック共重合体。

【請求項 6】

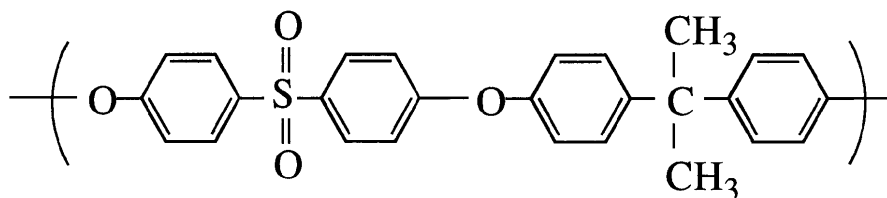
ポリスルホン系ポリマーが、下記式 (1) ~ 式 (4) に示すいずれかの繰り返し単位からなるポリスルホン系ポリマーの群から選択される少なくとも 1 種である請求項 5 記載の分岐ポリエチレンオキッド - 合成高分子ブロック共重合体。

40

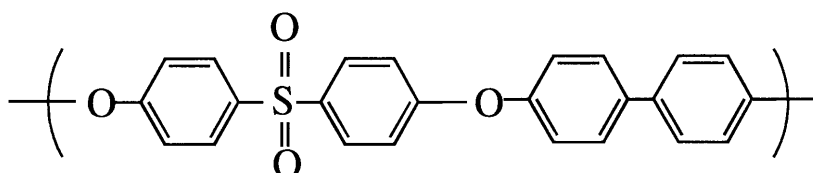
【化 1】



【化 2】

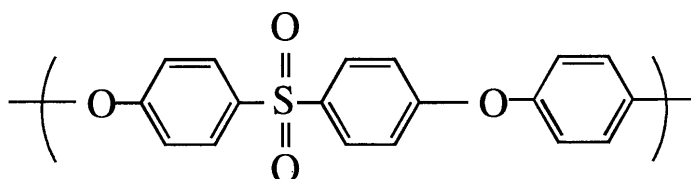


【化 3】



10

【化 4】



20

【請求項 7】

合成高分子が、ポリウレタンあるいはポリウレタンウレアである請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体。

【請求項 8】

ポリウレタンが、2, 4 - トルエンジイソシアネート、2, 6 - トルエンジイソシアネート、4, 4' - ジフェニルメタンジイソシアネート、ジアニシジンイソシアネート、ジフェニルエーテルジイソシアネート、オルソトリジンジイソシアネート、1, 5 - ナフタレンジイソシアネート、1, 6 - ヘキサメチレンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート、リジンジイソシアネートメチルエステル、メタキシリレンジイソシアネート、2, 2, 4 - トリメチルヘキサメチレンジイソシアネート、ダイマー酸ジイソシアネート、イソプロピリデンビス - 4 - シクロヘキシルイソシアネート、ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート、メチルシクロヘキサンジイソシアネート、TDI二量体、パラフェニレンジイソシアネート、キシリレンジイソシアネートから選ばれる 1 種類以上のジイソシアネートと 2, 2' - ビス(4 - ヒドロキシフェニル)プロパン、1, 4 - ビス(2 - ヒドロキシエトキシ)ベンゼン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、1, 4 - ブタンジオール、1, 6 - ヘキサジオール、テトラメチレングリコール、2, 2' - ビス(4 - ヒドロキシフェニル)スルホンから選ばれる少なくとも 1 種類以上のジオールからなる重付加体である請求項 7 記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体。

30

40

【請求項 9】

重量平均分子量が、ポリスチレン換算 400 以上 20000 以下の直鎖ポリエチレンオキシドと重量平均分子量がポリスチレン換算 90 以上 20000 以下の 3 ~ 10 個の水酸基を有する化合物とジイソシアネートを重付加させることにより分岐ポリエチレンオキシドを合成し、次いで合成高分子と結合させることを特徴とする、請求項 1 記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体の製造方法。

【請求項 10】

50

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体からなる血液適合性材料。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体を含む成形材料を成形してなる成形体。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体をコーティングして得られる成形体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

【発明の属する技術分野】

本発明は、良好な抗血栓性を有し、且つ製造の容易な分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体、該共重合体の製造方法、該共重合体を含む血液適合性材料、該共重合体を含む成形材料からなる成形体、ならびに該共重合体をコーティングしてなる成形体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

種々の素材の成形体が、カテーテル、血液透析膜、人工臓器などの医療用途、医薬品工業および食品工業等の製造器具として広く使用されている。このような用途では、機械的強度や化学的安定性に優れ、溶出物が少なく、生体成分との相互作用が少なく、生体に対して安全であることが求められているが、これを完全に満足する素材からなる成形体は未だ提供されていない。

20

【0003】

なかでも素材が合成高分子の場合、一般に疎水性であり表面の親水性が著しく不足するため、血液成分との相互作用が引き起こされ、血液の凝固が起こりやすく、前述の用途での使用に際しては抗血液凝固剤を大量に併用することなどの弊害がある。そこで、これらの合成高分子からなる成形体に親水性ポリマー、とりわけポリエチレンオキシドと合成高分子からなるブロック共重合体を含むことで表面の親水性を向上させ、且つ親水性ポリマーが成形体からの溶出を防止する試みがなされている。

【0004】

30

下記特許文献 1 には分岐ポリエチレンオキシド - ポリスルホンブロック共重合体とその製造方法が開示されており、この共重合体が血液透析膜等に使用できることが記載されているが、該共重合体の製造方法は煩雑である。

良好な血液適合性を有しつつも製造の容易な分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体が求められている。

【0005】

【特許文献 1】

国際公開第 00 / 1 1 0 5 8 号パンフレット

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

40

本発明は、良好な抗血栓性を有し、且つ製造の容易な分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子共重合体、該共重合体の製造方法、該共重合体を含む成形体、ならびに該共重合体によりコーティングされた成形体を提供することを目的とするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、上記課題を解決するために、鋭意検討した結果、両末端が水酸基であるポリエチレンオキシドと、3 ~ 8 個の水酸基を有するである分岐化合物を、反応性の高いイソシアネート基を 2 個以上有するイソシアネート化合物で結合することにより得られる分岐ポリエチレンオキシドブロックを有する分岐ポリエチレンオキシド / ポリウレタン (/ ウレア) ブロック共重合体が、その目的に適合し得ることを見だし、この知見に基づい

50

て本発明をなすに至った。

【0008】

すなわち、本発明は、

[1] 重量平均分子量がポリスチレン換算2000以上1000000以下の合成高分子由来のセグメントと、重量平均分子量がポリスチレン換算600以上100000以下の分岐ポリエチレンオキシド由来のセグメントとからなるブロック共重合体であって、該分岐ポリエチレンオキシドが直鎖ポリエチレンオキシドと3~10個の水酸基を有する化合物とジイソシアネートとからなる重付加物であり、且つ分岐ポリエチレンオキシド由来のセグメントの重量分率が5%以上95%以下であって、重量平均分子量がポリスチレン換算10000以上2000000以下である分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体、

10

【0009】

[2] 分岐ポリエチレンオキシドが、重量平均分子量がポリスチレン換算400以上20000以下の直鎖ポリエチレンオキシドと重量平均分子量がポリスチレン換算90以上20000以下の3~10個の水酸基を有する化合物とジイソシアネートを重付加させて得られる分岐ポリエチレンオキシドである上記[1]記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体、

【0010】

[3] 重量平均分子量がポリスチレン換算400以上20000以下の3~10個の水酸基を有する化合物が、グリセリン、ペンタエリスリトール、ジペンタエリスリトール、糖類、ポリアミン、及びこれらのアルキレンオキシド付加物からなる群から選ばれる少なくとも1種である上記[2]記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体、

20

【0011】

[4] ジイソシアネートが、2,4-トルエンジイソシアネート、2,6-トルエンジイソシアネート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、ジアニシジンイソシアネート、ジフェニルエーテルジイソシアネート、オルソトリジンジイソシアネート、1,5-ナフタレンジイソシアネート、1,6-ヘキサメチレンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート、リジンジイソシアネートメチルエステル、メタキシリレンジイソシアネート、2,2,4-トリメチルヘキサメチレンジイソシアネート、ダイマー酸ジイソシアネート、イソプロピリデンビス-4-シクロヘキシルイソシアネート、ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート、メチルシクロヘキサレンジイソシアネート、TDI二量体、パラフェニレンジイソシアネート、及びキシリレンジイソシアネートからなる群から選ばれる少なくとも1種のジイソシアネートである上記[1]~[3]のいずれかに記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体、

30

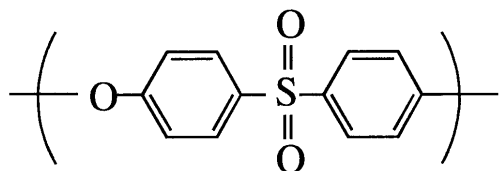
【0012】

[5] 合成高分子が、ポリスルホン系ポリマーである上記[1]~[4]のいずれかに記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体、

[6] ポリスルホン系ポリマーが下記式(1)~式(4)に示すいずれかの繰り返し単位からなるポリスルホン系ポリマーの群から選択される少なくとも1種である上記[5]記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体、

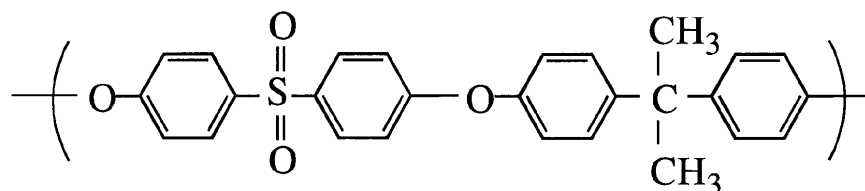
40

【化5】

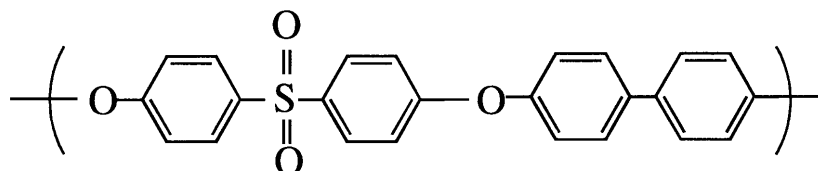


【化6】

50

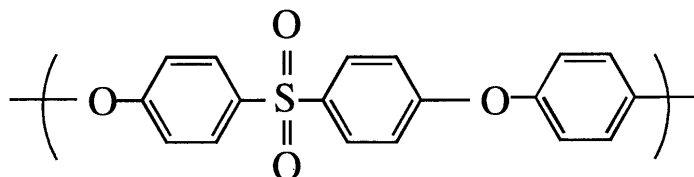


【化 7】



10

【化 8】



20

【 7 】 合成高分子がポリウレタンあるいはポリウレタンウレアである上記【 1 】～【 4 】のいずれかに記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体、

【 0 0 1 3 】

【 8 】 ポリウレタンが、2,4-トルエンジイソシアネート、2,6-トルエンジイソシアネート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、ジアニシジンイソシアネート、ジフェニルエーテルジイソシアネート、オルソトリジンジイソシアネート、1,5-ナフタレンジイソシアネート、1,6-ヘキサメチレンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート、リジンジイソシアネートメチルエステル、メタキシリレンジイソシアネート、2,2,4-トリメチルヘキサメチレンジイソシアネート、ダイマー酸ジイソシアネート、イソプロピリデンビス-4-シクロヘキシルイソシアネート、ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート、メチルシクロヘキサンジイソシアネート、TDI二量体、パラフェニレンジイソシアネート、キシリレンジイソシアネートから選ばれる1種類以上のジイソシアネートと2,2'-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパン、1,4-ビス(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゼン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、1,4-ブタンジオール、1,6-ヘキサジオール、テトラメチレングリコール、2,2'-ビス(4-ヒドロキシフェニル)スルホンから選ばれる少なくとも1種類以上のジオールからなる重付加体である上記【 7 】記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体、

30

40

【 0 0 1 4 】

【 9 】 重量平均分子量が、ポリスチレン換算400以上20000以下の直鎖ポリエチレンオキシドと重量平均分子量がポリスチレン換算90以上20000以下の3～10個の水酸基を有する化合物とジイソシアネートを重付加させることにより分岐ポリエチレンオキシドを合成し、次いで合成高分子と結合させることを特徴とする、上記【 1 】記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体の製造方法、

【 0 0 1 5 】

【 1 0 】 上記【 1 】～【 8 】のいずれかに記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体からなる血液適合性材料、

50

[1 1] 上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体を含有する成形材料を成形してなる成形体、

[1 2] 上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体をコーティングして得られる成形体、
である。

【 0 0 1 6 】

【 発明の実施の形態 】

以下に、本発明を詳細に説明する。

本発明の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体のプレポリマーである分岐ポリエチレンオキシドと合成高分子は互いに結合可能な官能基を有する必要がある。つまり分岐ポリエチレンオキシドがイソシアネート基を有すれば合成高分子は水酸基、アミノ基、カルボキシル基を、分岐ポリエチレンオキシドが水酸基を有すれば、合成高分子はイソシアネート基を有する必要がある。この条件を満たす高分子であれば特別限定されず、既存の合成高分子、例えばポリスルホン、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリアミドなどを用いることが出来る。なかでも、酸や塩基に対する耐性の高さからはポリスルホン系ポリマーが好ましく、合成や精製の容易さの点からはポリウレタンが好ましい。

10

【 0 0 1 7 】

該合成高分子由来のセグメントを形成する合成高分子の重量平均分子量は溶出を抑制するためにある程度以上大きくなければならず、一方、その上限は成形時の溶液や融体の取り扱いの点から定まるが具体的には 2 0 0 0 以上 1 0 0 0 0 0 0 以下であることが必要であり、好ましくは 3 0 0 0 以上 5 0 0 0 0 0 以下である。

20

ただし、本発明においては重量平均分子量の測定は、以下に記載するゲルパーミエーションクロマトグラフィー (G P C) 法により行い、ポリスチレン換算分子量として算出した。

【 0 0 1 8 】

(重量平均分子量の測定方法)

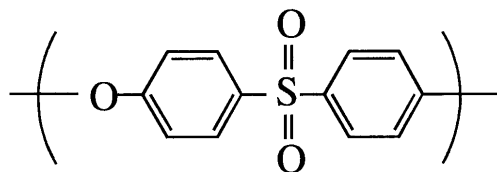
G P C 用カラム K D - 8 0 6 M 、 K D - 8 0 3 、 K D - 8 0 2 (いずれも S h o w d e x 製) を連結した測定装置 S y s t e m - 2 1 (S h o d e x 社製) を用いて、展開液としてジメチルアセトアミド (以下、 D M A c) 、カラム温度 5 0 、 1 m l / m i n の流速で測定する。ポリスチレン標準サンプル (T S K S T A N D A R D P O L Y S T Y R E N E 、 東ソー製) を用いて換算分子量を算出する。

30

【 0 0 1 9 】

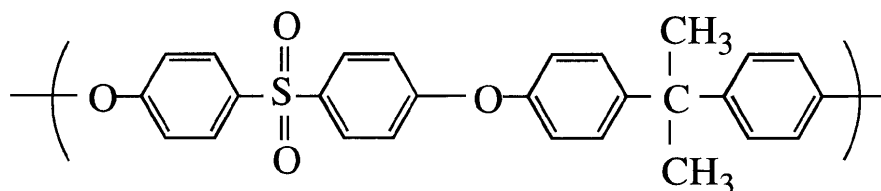
本発明において好ましく用いられる合成高分子であるポリスルホン系ポリマーとしては、下記式 (1) ~ 式 (4) に示すいずれかの繰り返し単位からなるポリスルホン系ポリマーが好ましい。

【 化 9 】

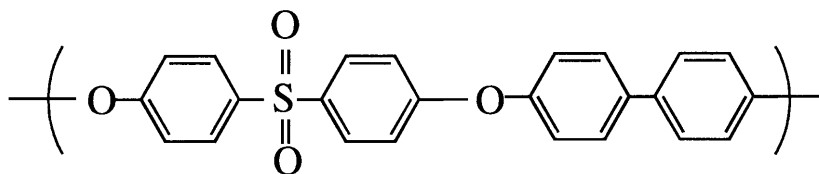


40

【 化 1 0 】

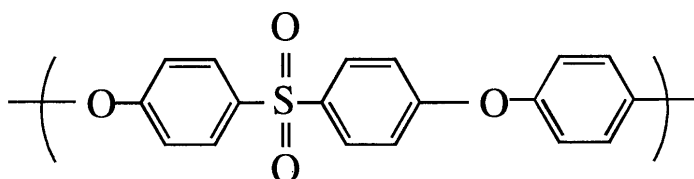


【化 1 1】



10

【化 1 2】



20

【0020】

これらのポリスルホン系高分子を合成する最も容易な方法の一つは2官能芳香族ハロゲン化物(Hal)と2官能芳香族アルコール(Alc)のアルカリを用いたエーテル化による重縮合(Hal、Alcは片方、または両方スルホン基を含む。)である。この際、モノマーAlcをモノマーHalよりも過剰に用いることにより両末端水酸基を有するポリスルホン系高分子が得られる。得られるポリスルホン系高分子の数平均分子量は理論的には下記式(5)で表される。所望の分子量を得るためには式(5)を参考にして原料の配

30

【0021】

【数1】

(ポリスルホン系高分子の数平均分子量)

$$= \{ MW(Alc) + MW(Hal) - 2MW(HX) \} \\ \times \{ W(Alc) / MW(Alc) + W(Hal) / MW(Hal) \} \\ / \{ W(Alc) / MW(Alc) - W(Hal) / MW(Hal) \} \\ \dots \dots \dots \text{式(5)}$$

【0022】

(式中、MW(Hal)はHalの分子量を、W(Hal)は重合に用いるHalの重量を、MW(Alc)はAlcの分子量を、W(Alc)は重合に用いるAlcの重量を、MW(HX)はHalに対応するハロゲン化水素の分子量を示す。)

40

【0023】

ポリスルホン系高分子の具体例としてポリスルホンをあげて合成法を説明する。モノマーである4,4'-ジクロロジフェニルスルホンとビスフェノール-A、ビスフェノールAに対して3当量の炭酸カリウムを1-メチル-2-ピロリドンなどの非プロトン溶媒とトルエンの混合溶媒中で2~4時間、140~160のオイルバスで加熱して発生する水分をディーンスタックトラップを利用してトルエン還流下共沸することにより除いた後、トルエンを留去し、160~180で5~24時間加熱することによりポリスルホンを得る。上記のように、ビスフェノール-Aを過剰量用いることにより、所望する重合度の

50

水酸基末端ポリスルホンが得られる。反応混合物をクロロベンゼンで希釈し、過剰の炭酸カリウムと副生する無機塩をろ過し、メタノール/水に注いで沈殿として回収する。得られた沈殿は1~2時間沸騰水中で残存する無機物と溶媒を抽出する処理を繰り返し、熱風乾燥、次いで真空乾燥を行くことにより、両末端水酸基のポリスルホンが得られる。

【0024】

一方、ポリウレタンとしては特に限定されないが、汎用性がある安価で入手の容易なジイソシアネートとジオールからなる重付加物が望ましい。具体的には2,4-トルエンジイソシアネート、2,6-トルエンジイソシアネート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、ジアニシジンイソシアネート、ジフェニルエーテルジイソシアネート、オルソトリジンジイソシアネート、1,5-ナフタレンジイソシアネート、1,6-ヘキサメチレンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート、リジンジイソシアネートメチルエステル、メタキシリレンジイソシアネート、2,2,4-トリメチルヘキサメチレンジイソシアネート、ダイマー酸ジイソシアネート、イソプロピリデンビス-4-シクロヘキシルイソシアネート、ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート、メチルシクロヘキサジイソシアネート、TDI2量体、パラフェニレンジイソシアネート、キシリレンジイソシアネートなどのジイソシアネートと2,2'-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパン、1,4-ビス(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゼン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコー、エチレングリコール、ジエチレングリコール、1,4-ブタンジオール、1,6-ヘキサジオール、テトラメチレングリコール、2,2'-ビス(4-ヒドロキシフェニル)スルホンなどのジオールとの重付加物があげられる。また、原料の一部にアミンや水を混在させ、ポリウレタンウレアとしてもよい。

10

20

【0025】

ポリウレタンの数平均分子量は理論的には式(6)で表される。所望の分子量を得るためには式(6)を参考に原料の配分比を調整すればよい。

【数2】

(ポリウレタンの平均分子量)

$$= \{ MW(I) + MW(A) \} \\ \times \{ W(I) / MW(I) + W(A) / MW(A) \} \\ / \{ W(I) / MW(I) - W(A) / MW(A) \} \\ \dots \dots \text{式(6)}$$

30

【0026】

(式中、MW(I)はジイソシアネートの分子量を、W(I)は重合に用いるジイソシアネートの重量を、MW(A)はジオールの分子量を、W(A)は重合に用いるジオールの重量を表す。)

【0027】

後述する様にイソシアネート末端の分岐ポリエチレンオキシドと該ポリウレタンを結合する場合は原料のうち、ジオールを過剰に用いて水酸基末端のポリウレタンを合成する。一方、水酸基末端の分岐ポリエチレンオキシドと該ポリウレタンを結合する場合は原料のうち、ジイソシアネートを過剰に用いてイソシアネート末端のポリウレタンを合成する。

【0028】

重付加反応は塊状で行ってもよいし、適当な溶媒に溶解して行っても良い。溶媒は、選択したモノマーの両方を溶解する非活性水素溶媒であれば良い。この条件を満たす溶媒としては例えばN,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどがあげられる。反応温度は低温では反応に時間がかかりすぎ、高温ではアロファネート結合の生成などの予期し得ない副反応が生じるので40~150の範囲であることが好ましく、更に好ましいのは50~100の範囲である。反応温度を下げて副反応を抑制するために適当な触媒を用いることも出来る。

40

【0029】

本発明の分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体を医療用に用いる場合には触媒を用いずに重合することが望ましい。一般に芳香族イソシアネートは無触媒で重

50

合を行うことが出来るので有利である。反応時間はモノマーの種類、反応温度、反応溶媒によって適宜選択されるが一般に1～24時間の範囲である。得られたポリウレタンは未精製のまま分岐ポリエチレンオキシドと結合させても良い。ポリウレタンの末端が水酸基である場合は反応溶液を水などに注いでポリウレタンを沈殿として回収し精製、乾燥を行ってから分岐ポリエチレンオキシドと結合させても良い。

【0030】

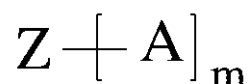
本発明の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体の分岐ポリエチレンオキシドの合成に用いられる3～10個の水酸基を有する化合物は既知のあらゆる化合物を用いることが出来る。具体例としてはグリセリン、ジトリメチロールプロパン、ジペンタエリスリトールに代表される多価アルコールや、デンプン、シクロデキストリン、セルロース等の多糖類およびその誘導体、オリゴ糖およびその誘導体、加水分解・開環して4つ以上の水酸基を生じる2官能以上のグリシジル化合物等があげられる。

10

【0031】

また、3～10個の水酸基を有する化合物としては下記式(7)に示すようにポリオキシアルキレン基を有する化合物も親水性を向上するために好ましく用いられる。

【化13】



20

式(7)

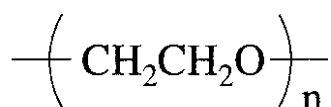
【0032】

(式中、分子鎖(A)は、下記式(8)に示す(CH₂CH₂O)構造を繰返し単位とする分子鎖(B)、あるいは分子鎖(B)と下記式(9)に示すポリオキシアルキレン分子鎖(C)とから構成され、分子鎖(B)および分子鎖(C)をそれぞれ1個以上含むブロック構造の分子鎖を表し、Zは分子鎖(A)を結合するm個の官能基を有する化合物の残基を表す。mは3～10の整数を表す。)

30

【0033】

【化14】



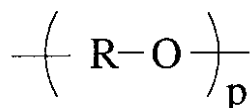
式(8)

40

(式中、n = 1～1000の整数を表す。)

【0034】

【化15】



式(9)

(式中、RはC₃～20のアルキレン、p = 1～1000を表す。)

【0035】

ポリオキシアルキレン鎖を有する3～10個の水酸基を有する化合物を合成する方法としては、上記式(7)のZの原料化合物が有するm個の官能基に、分子鎖(B)あるいは分子鎖(C)の原料モノマーを逐次付加する方法、上記式(7)に示すm個のOH基を有するZの原料化合物と、分子鎖(A)の両末端がOH基である2官能親水性ポリマーもしくはオリゴマーとを、OH基と反応可能な官能基を2個以上もつ化合物を用いて結合する方法がある。

10

【0036】

上記式(7)のZの原料化合物に原料モノマーを逐次付加する方法としては、分子内に水酸基やアミン基等の活性水素を有する官能基を3～10個有するZの原料化合物にアルキレンオキシドをアルカリ触媒あるいは金属アルコラート触媒存在下で加圧加温させる通常の方法で付加重合させる方法や、分子内に3～10個のリビングアニオンを有するZへのアルキレンオキシドのリビングアニオン重合などの方法で合成できる。リビングアニオンは、ハロゲン化アルキル基やビニル基など一般的なものが使用でき、Zの原料化合物としては、前記したように分子内に3個以上のハロゲン化アルキル基や3～10個のビニル基を有する、例えば、メシチレントリプロマイド等や、一つの分子内に水酸基、アミノ基等の活性水素をもつ官能基を3個以上有する化合物である、例えば、グリセリン、ジトリメチロールプロパン、ジベンタエリスリトールに代表される多価アルコールやエチレンジアミンに代表される多価アミンが挙げられる。その他、デンプン、シクロデキストリン、セルロース等の多糖類およびその誘導体、オリゴ糖およびその誘導体、加水分解・開環して4つ以上のOH基を生じる2官能以上のグリシジル化合物も用いることができる。Zの原料化合物は、1種であっても2種以上混合しても用いることができる。

20

3～10個の水酸基を有する化合物の重量平均分子量は90以上20000以下であることが好ましく、より好ましくは90以上15000以下である。

【0037】

本発明の分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体の分岐ポリエチレンオキシドを合成するのに用いられる直鎖ポリエチレンオキシドは両末端が水酸基であり、重量平均分子量が400以上20000以下が好ましく、より好ましくは800以上10000以下であり、市販の製品も使用することが出来る。

30

【0038】

本発明の分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体の分岐ポリエチレンオキシドを合成するのに用いられるジイソシアネートは特に限定されない。汎用性がある安価で入手の容易な点からは2,4-トルエンジイソシアネート、2,6-トルエンジイソシアネート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、ジアニシジンイソシアネート、ジフェニルエーテルジイソシアネート、オルソトリジンジイソシアネート、1,5-ナフタレンジイソシアネート、1,6-ヘキサメチレンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート、リジンジイソシアネートメチルエステル、メタキシリレンジイソシアネート、2,2,4-トリメチルヘキサメチレンジイソシアネート、ダイマー酸ジイソシアネート、イソプロピリデンビス-4-シクロヘキシルイソシアネート、ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート、メチルシクロヘキサレンジイソシアネート、TDI2量体、パラフェニレンジイソシアネート、キシリレンジイソシアネートなどがあげられる。

40

【0039】

直鎖ポリエチレンオキシドと3～10個の水酸基を有する化合物とジイソシアネートを重付加させて本発明の分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体を製造する分岐ポリエチレンオキシドを合成する方法を説明する。

直鎖ポリエチレンオキシドと3～10個の水酸基を有する化合物を合わせた水酸基とジイソシアネートのイソシアネート基のモル比は、十分な重量平均分子量を有する分岐ポリエ

50

チレンオキシドを得るためには水酸基 / イソシアネート基 = 1.5 / 1.0 ~ 0.6 / 1.0 の範囲になるようにする。この比率を調整することにより分子量を調整できる。後述する合成高分子由来のセグメントとの結合のために分岐ポリエチレンオキシド由来のセグメントの末端は水酸基またはイソシアネート基のいずれかである必要がある。末端を水酸基にするばあいは水酸基 / イソシアネート基の比率を 1 よりも大きく、末端をイソシアネート基にする場合は水酸基 / イソシアネート基の比率を 1 よりも小さくすれば良い。

【0040】

重付加反応は塊状で行ってもよいし、適当な溶媒に溶解して行っても良い。溶媒は選択した直鎖ポリエチレンオキシドと 3 ~ 10 個の水酸基を有する化合物とジイソシアネートを溶解する非活性水素溶媒であれば良い。この条件を満たす溶媒としては例えば N, N - ジメチルアセトアミド、1 - メチル - 2 - ピロリドン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどがあげられる。反応混合物の固形分濃度は一般に 10 ~ 70 重量% の範囲であり、より好ましいのは 20 ~ 60 重量% の範囲である。反応温度は低温では反応に時間がかかりすぎ、高温では分岐などの予期し得ない副反応が生じるので 40 ~ 150 の範囲であることが好ましく、更に好ましいのは 50 ~ 100 の範囲である。反応温度を下げ副反応を抑制するために適当な触媒を用いることも出来るが本発明の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体を医療用に用いる場合は触媒を用いずに重合することが望ましい。一般に芳香族イソシアネートは無触媒で重合を行うことが出来るので有利である。反応時間はポリアルキレンオキシド化合物とイソシアネート化合物の種類、反応温度、反応溶媒によって適宜選択されるが一般に 1 ~ 24 時間の範囲である。得られた分岐ポリエチレンオキシド由来のセグメントは単離しても良いが、反応溶液のまま合成高分子由来のセグメントとの結合に用いるのが好ましい。

10

20

【0041】

上述した合成高分子と分岐ポリエチレンオキシドとから本発明の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体を製造する方法を説明する。

両セグメントの結合はいずれか一方のセグメント末端のイソシアネート基と他方のセグメントの活性水素基との結合により形成する。結合様式は選択した合成高分子の有する末端基により定まる。すなわち、両末端に水酸基を有するポリスルホン系高分子、ポリウレタン、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネートを選択した場合は末端にイソシアネート基を有する分岐ポリエチレン由来のセグメントを反応させることにより両セグメント間にウレタン結合が形成される。

30

【0042】

両末端にイソシアネートを有するポリウレタンを選択した場合は末端に水酸基を有する分岐ポリエチレン由来のセグメントを反応させることにより両セグメント間にウレタン結合が形成される。両末端にアミノ基を有するポリアミドを選択した場合は末端にイソシアネート基を有する分岐ポリエチレン由来のセグメントを反応させることにより両セグメント間にウレア結合が形成される。

【0043】

合成高分子由来のセグメントを A ブロック、分岐ポリエチレンオキシド由来のセグメントを B ブロックとすると、A - B - A または B - A - B トリブロック共重合体を得るためには A ブロックの末端数を B ブロックの 2 倍以上に設定すれば A - B - A 主体のポリマー混合物が得られ、B ブロックの末端数を A ブロックの 2 倍以上に設定すれば B - A - B 主体のポリマー混合物が得られる。

40

一方、- A - B - A - B - ... で表される、マルチブロック共重合体を得るためには A ブロックと B ブロックの末端数の比を 2 よりも小さく設定すればよい。

【0044】

合成高分子由来のセグメントと分岐ポリエチレンオキシド由来のセグメントの重量比は各々の設定分子量、反応に用いる量比により任意に設定が可能であり、用途により適切な値に設定すればよく、分岐ポリエチレンオキシド由来のセグメント重量分率が 5 ~ 95 重量% であればよく、好ましくは 10 ~ 80 重量%、より好ましくは 15 ~ 70 重量% である

50

ように設定すればよい。

【0045】

合成高分子と分岐ポリエチレンオキシドの結合反応は塊状で行ってもよいし、適当な溶媒に溶解して行っても良い。溶媒は両化合物を溶解する非活性水素溶媒であれば良い。この条件を満たす溶媒としては例えばN,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどがあげられる。反応混合物の固形分濃度は一般に10~70重量%の範囲であり、より好ましいのは20~60重量%の範囲である。反応温度は低温では反応に時間がかかりすぎ、高温ではアロファネート結合の生成などの予期し得ない副反応が生じるので40~150の範囲であることが好ましく、更に好ましいのは50~100の範囲である。反応時間は反応温度、反応溶媒によつて適宜選択されるが一般に1~24時間の範囲である。反応混合物を水などの貧溶媒に注ぎ、沈殿として回収・洗浄・乾燥することで精製できる。一方、反応混合物を未精製で成形用のドープとして用いたり、他素材と混合して成形用のドープとして成形体を製造に利用することも出来る。

10

【0046】

本発明の分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体は単独でも用いることも出来るし、他素材と複合して該共重合体を含有する成形体、あるいは該共重合体でコーティングされた成形体として用いても良い。複合する他素材は用いる用途に対して適性を有するものが望ましく、成形体を分離膜に用いるのであればポリスルホン系高分子、ポリアクリロニトリル、セルロースアセテート、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタンなどが、人工臓器、とりわけ人工心臓に用いる場合はセグメントポリウレタンウレアなどが例として挙げられる。

20

【0047】

他素材と複合する方法は既存の全ての方法を用いることが出来る。本発明の共重合体と他素材を適当な溶媒に溶解してドープを調製し、脱溶媒させる事により凝固させて成形体を製造すると本発明の共重合体のBブロックが凝固過程にある他素材に取り込まれ、脱落しにくくなるので有利である。成形体を透過膜として用いる場合は開孔剤としてポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドンなどの親水性化合物をドープに混入しても良い。凝固剤として水などの高極性化合物を用いるとポリエチレンオキシド鎖が有効に表面に偏在するので血液適合性向上の観点から有利である。

30

【0048】

同様に本発明の共重合体と他素材を溶融混練して成形しても脱落の少ない成形体を得ることが出来る。また、本発明の共重合体を適当な溶媒に溶解したコーティング液により他素材により製造された成形体をコーティングできるが、特に他素材からなるドープを湿式成形する際の凝固剤に本発明の共重合体を一部溶解し、凝固と同時にコーティングを行えば本発明の共重合体のBブロックが凝固過程にある他素材に取り込まれ、脱落しにくくなるので有利である。

【0049】

これらの方法のうち、後者のコーティング法は血液適合性に優れる本発明の共重合体が有効に成形体表面に存在するので本発明の共重合体の使用量が少量ですむ利点があるが、前者の方法も分離膜などの成形体内部まで親水性が必要な場合や長期の使用を行いキズ・変形などでコーティングだけではベースの他素材が露出する恐れがある場合などはむしろ有利である。実際の使用に際してはこれらのことを勘案して適当な方法を用いればよい。

40

【0050】

本発明の分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体は実施例に示すように良好な血液適合性と低溶出性を有する。さらに本発明の分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体の分岐ポリエチレンオキシドブロックは、反応性の高いイソシアネートと水酸基の重付加反応により形成されるため、塩基を用いる重縮合反応により形成される国際公開第00/11058号パンフレット記載の分岐ポリエチレンオキシドブロックの製造法と比べ重合温度が低く且つ重合時間が短縮され、脱離物(副生成物)、過剰

50

の塩基などを除去する必要がなく、精製工程が容易であるなど製造が容易である。

【0051】

さらに本発明の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体は未精製で成形物製造のためのドープに用いることも出来、工業的に有利である。このため、本発明の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体は単体、該共重合体を含有する成形体、あるいは該共重合体でコーティングした成形体としてカテーテル、血液透析膜、人工臓器などの医療用途、医薬品工業および食品工業等の製造器具に好適に用いられる。

【0052】

【実施例】

以下に、実施例および試験例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はそれらによりなんら限定されるものではない。 10

(分子量の測定)

試料(ポリマーあるいは反応混合物)をN,N-ジメチルアセトアミド(以下、DMAc)で固形分濃度0.1重量%に溶解し、GPC用カラムKD-806M、KD-803、KD-802(いずれもShowdex製)を連結した測定装置System-21(Shodex社製)を用いて、展開液として以下、DMAc、カラム温度50、1ml/minの流速で測定する。ポリスチレン標準サンプル(TSK STANDARD POLYSTYRENE、東ソー製)を用いて換算重量平均分子量(Mw)を算出した。

【0053】

(ポリエチレンオキシド含有量の測定)

試料を適当な重水素化溶媒に溶解し、NMR(Bruker社製FT-NMR DPX-400)で¹H-NMRを測定した。得られたNMRチャートからAブロックのポリエチレンオキシドに由来するピークの積分値とBブロックのポリウレタンまたはポリスルホン系高分子の積分値から重量分率としてポリエチレンオキシド含有量(PEO含量)を計算した。 20

【0054】

(抗血栓性試験)

本発明の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体の血液適合性を評価するために、実施例に示す方法で作成した平膜について抗血栓性試験、即ち血小板の粘着を評価した。直径14mmの円形に切り取った平膜を生理食塩水(大塚製薬(株)製、大塚生食注)10mlで洗浄した(以下、プライミングと称す)。3.8%クエン酸水溶液を10容量%添加したヒト新鮮血を800rpmで10分間遠心分離して上澄みを採取、残渣を更に1000rpmで10分間遠心分離して上澄みを採取、残渣を更に2000rpmで10分間遠心分離して上澄みを採取し、全ての上澄みを合わせて血清を得た。プライミングの終了した平膜に血清0.5mlを37で60分間接触させ、続いてリン酸緩衝液1mlで5回洗浄、脱血させた。これを測定用試料とした。 30

【0055】

リン酸緩衝溶液(PBS)(和光純薬工業(株)製)にTritonX-100(ナカライテスク社製)を溶解して得た0.5容量TritonX-100/PBS溶液を脱血した平膜の入ったLDH測定用のスピッツ管に0.5ml添加し、超音波を60分かけて抽出した液を0.1ml分取して、この抽出液にLDH反応試薬(LDHテスト「ミズホ」：ミズホメディ-社製)1mlを反応させ、37で正確に10分間反応させた後、反応停止液3mlを反応させて十分に混和する。その後室温に5分間放置後120分以内に試薬ブランク(抽出液の代わりに精製水50μl)を対照として、波長570nmで吸光度を測定する。下記式(10)より求められるLDH活性値より評価する(テトラゾリウム塩発色法)。 40

【0056】

【数3】

LDH活性値(Wro.U) = (検体の吸光度 / 標準血清の吸光度) × 標準血清の標準値
 (10)

【 0 0 5 7 】

L D Hは細胞膜中にある酵素であり、膜表面に粘着している細胞は電子顕微鏡の観察からほとんどが血小板であることから、このL D Hの定量値から、膜表面に粘着した血小板量を相対評価した。

【 0 0 5 8 】

(溶出物量の測定)

実施例の方法で調製した平膜試料を縦 3 m m × 横 3 m m以下に切断し、5 0 で1 0 時間真空加熱乾燥し、約 0 . 5 gを精秤した(e (g))。該試料に 4 0 重量%エタノール水溶液 2 0 0 m lを加え、7 0 で2 4 時間攪拌した後、濾別し、濾物を 4 0 %エタノール水溶液で洗浄後、5 0 で真空乾燥し、乾燥後の重量を精秤した(f (g))。溶出分率は次式(1 1)から算出した。

【 0 0 5 9 】

溶出分率(%) = (e - f) × 1 0 0 / e 式(1 1)

【 0 0 6 0 】

(合成試薬一覧)

以下の試薬を未精製で共重合体合成および平膜の製膜に用いた。

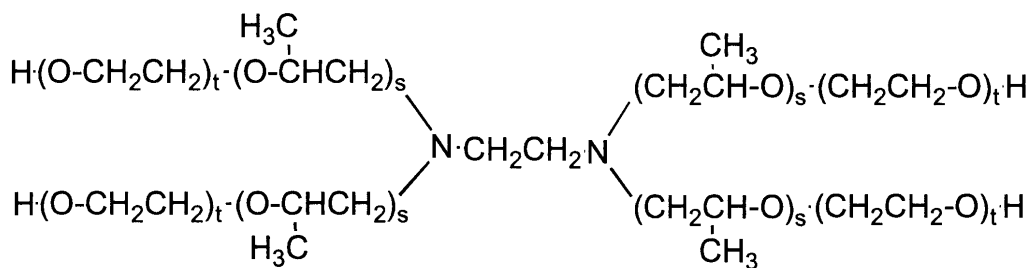
- ・ B i s p h e n o l - A : 2 , 2 ' - ビス(4 - ヒドロキシフェニル) プロパン ; 東京化成(株) 製 B 0 4 9 4
- ・ M D I : ジイソシアン酸 4 , 4 ' - ジフェニルメタン ; 和光純薬(株) 製 0 4 8 - 1 6 8 7 2
- ・ P E G # 4 0 0 0 : ポリエチレングリコール(分子量 4 0 0 0) ; 東京化成(株) 製 P 0 8 8 5
- ・ P E G # 6 0 0 : ポリエチレングリコール(分子量 6 0 0) ; シグマ アルドリッチ ジャパン社製 2 4 - 3 6 3 0

【 0 0 6 1 】

・ T e t r o n i c 3 0 4 ; ビーエーエスエフジャパン(株) 製(式(1 2) に構造式を示す)

【 0 0 6 2 】

【 化 1 6 】



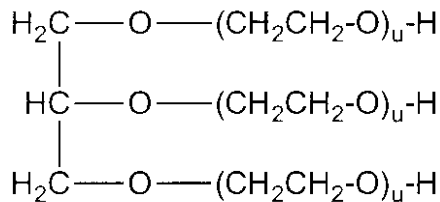
式(1 2)

(式中、 s 、 t は全体の分子量が 1 6 5 0 となる繰り返し数を示す。)

【 0 0 6 3 】

・ G - 4 5 0 (ポリエチレングリコールグリセリンエーテル) : ユニオックス G - 4 5 0 ; 日本油脂(株) 製(式(1 3) に構造式を示す)

【 化 1 7 】



(式中、uは全体の分子量が450となる繰り返し数を示す。)

【0064】

- ・DCDPS：4，4'-ジクロロジフェニルスルホン；東京化成（株）製 B0810 10
- ・DFDPS：4，4'-ジフルオロジフェニルスルホン；東京化成（株）製 D0537
- ・炭酸カリウム；和光純薬（株）製 162-03495
- ・脱水DMAc：N，N-ジメチルアセトアミド（脱水）；和光純薬（株）製 042-25285
- ・NMP：1-メチル-2-ピロリドン；東京化成（株）製 M0418
- ・トルエン；和光純薬（株）製 204-01866
- ・メタノール；キシダ化学製 000-48663
- ・ポリスルホン；ユーデルP-1700；アモコ製 20

【0065】

【実施例1】

三方コック、攪拌羽根を備えた200mlナス型フラスコにPEG#4000(24.50g)、水酸基を有する化合物(Tetronic304)(5.00g)、MDI(3.73g)、無水DMAc(80.00g)を秤取し30分間高純度窒素ガスを通して脱気した。窒素雰囲気下で60℃、5時間加熱し、イソシアネート末端の分岐ポリエチレンブロックを合成した。反応混合物を一部抜き出してGPC解析を行うことにより、Mw=27000のポリマーの生成を確認した。

【0066】

別の三方コック、攪拌羽根を備えた200mlナス型フラスコにBisphenol-A(7.35g)、MDI(7.88g)、無水DMAc(80.00g)を秤取し30分間高純度窒素ガスを通して脱気した。窒素雰囲気下で60℃、5時間加熱して水酸基末端のポリウレタンを合成した。反応混合物を一部抜き出してGPC解析を行うことにより、Mw=12000のポリマーの生成を確認した。

【0067】

イソシアネート末端の分岐ポリエチレンブロックを合成したフラスコに水酸基末端のポリウレタン反応混合物を移し、30分間高純度窒素ガスを通して脱気した。窒素雰囲気下で60℃、5時間加熱して分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体を合成した。

【0068】

未精製の反応混合物に反応混合物を純水に注ぐと寒天状のもろい沈殿が形成された。流水で24時間洗浄し、濾取。濾物を50℃で48時間熱風乾燥することにより41.20gのポリマーを回収した(収率88%)。得られたポリマーのMwは64000、PEO含量は59重量%だった。

【0069】

このポリマーを5重量%、ポリスルホン(18重量%)、PEG#600(20重量%)、NMP(57重量%)で調整したドープを60℃に加熱し、ドクターブレードを用いてガラス板上に0.5mm厚に流延し、50℃の40%NMP水溶液で凝固、純水で水洗、沸騰水で10分間洗浄、さらに純水で水洗し、50℃熱風乾燥機で一晩乾燥してポリスルホンと分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体からなる平膜を得た。こ

の平膜を抗血栓試験に供した。

【0070】

【実施例2】

三方コック、攪拌羽根を備えた200mlナス型フラスコにPEG#4000(24.50g)、G-450(1.86g)、MDI(4.79g)、無水DMAc(80.00g)を秤取し30分間高純度窒素ガスを通して脱気した。窒素雰囲気下で60、5時間加熱し、イソシアネート末端の分岐ポリエチレンブロックを合成した。反応混合物を一部抜き出してGPC解析を行うことにより、 $M_w = 18000$ のポリマーの生成を確認した。

【0071】

別の三方コック、攪拌羽根を備えた200mlナス型フラスコにBisphenol-A(7.35g)、MDI(7.88g)、無水DMAc(80.00g)を秤取し30分間高純度窒素ガスを通して脱気した。窒素雰囲気下で60、5時間加熱して水酸基末端のポリウレタンを合成した。反応混合物を一部抜き出してGPC解析を行うことにより、 $M_w = 11500$ のポリマーの生成を確認した。

【0072】

イソシアネート末端の分岐ポリエチレンブロックを合成したフラスコに水酸基末端のポリウレタン反応混合物を移し、30分間高純度窒素ガスを通して脱気した。窒素雰囲気下で60、5時間加熱して分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体を合成した。

【0073】

未精製の反応混合物に反応混合物を純水に注ぐと寒天状のもろい沈殿が形成された。この沈殿を流水で24時間洗浄し、濾取した。濾物を50で48時間熱風乾燥することにより40.91gのポリマーを回収した(収率88%)。得られたポリマーの M_w は52000、PEO含量は65重量%だった。

【0074】

このポリマーを5重量%、ポリスルホン(18重量%)、PEG#600(20重量%)、NMP(57重量%)で調製したドープを60に加熱し、ドクターブレードを用いてガラス板上に0.5mm厚に流延し、50の40%NMP水溶液で凝固、純水で水洗、沸騰水で10分間洗浄、さらに純水で水洗し、50熱風乾燥機で一晩乾燥してポリスルホンと分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体からなる平膜を得た。この平膜を抗血栓試験に供した。

【0075】

【実施例3】

ポリスルホン(18重量%)、PEG#600(20重量%)、NMP(62重量%)からなるドープを60に加熱し、ドクターブレードを用いてガラス板上に0.5mm厚に流延し、実施例1で調製した分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体0.5重量%を溶解した50の40%NMP水溶液で凝固、純水で水洗、沸騰水で10分間洗浄、さらに純水で水洗し、50熱風乾燥機で一晩乾燥して分岐ポリエチレンオキシド-合成高分子ブロック共重合体でコーティングされたポリスルホン平膜を得た。この平膜を抗血栓試験に供した。

【0076】

【実施例4】

攪拌羽根・冷却管とディーンスタックトラップ・窒素導入口を備えた3つ口1000mlセパラブルフラスコにBisphenol-A(58.05g)、DCDPS(69.91g)、炭酸カリウム(105.69g)、トルエン(126ml)、NMP(260ml)を秤取、30分間高純度窒素ガスを通して脱気した。窒素雰囲気下160で2時間加熱して副生する水分をトルエンと共沸して除き、ついで190に昇温しつつトルエンを留去した。引き続き190で4時間加熱した。反応混合物を一部抜き出してGPC測定を行うことにより $M_w = 8000$ のポリマーを確認した。60に冷却した反応混合物

10

20

30

40

50

にクロロベンゼン(200 ml)を加え攪拌、無機塩をろ過し、ろ液を酢酸で中和し、メタノールに滴下して沈殿を形成した。沈殿を熱メタノール、次いで熱水で抽出し水洗、50の熱風乾燥機で24時間乾燥し、50の真空乾燥機で24時間乾燥することにより113 gの両末端水酸基を有するポリスルホンプレポリマーを得た(収率95%)。

【0077】

三方コック、攪拌羽根を備えた200 mlナス型フラスコに上記の操作で得た両末端水酸基を有するポリスルホンプレポリマー24.85 g、PEG#4000(24.50 g)、水酸基を有する化合物(Tetronic304)(5.0 g)、MDI(4.79 g)、無水DMAC(111.8 g)を秤取し30分間高純度窒素ガスを通して脱気した。窒素雰囲気下で60、5時間加熱してやや黄色がかった反応混合物を得た。反応混合物を一部抜き出してGPC解析を行うことにより、Mw=12000のポリマーの生成を確認した。

10

【0078】

反応混合物を純水に注ぐと寒天状のもろい沈殿を形成された。流水で24時間洗浄し、50で48時間熱風乾燥することにより54.42 gのポリマーを回収した(収率92%)。得られたポリマーのMwは30000、PEO含量は48wt%だった。

【0079】

このポリマー(5重量%)、ポリスルホン(18重量%)、PEG#600(20重量%)、NMP(57重量%)で調製したドープを60に加熱し、ドクターブレードを用いてガラス板上に0.5 mm厚に流延し、50の40%NMP水溶液で凝固、純水で水洗、沸騰水で10分間洗浄、さらに純水で水洗し、50熱風乾燥機で一晩乾燥してポリスルホンと分岐ポリエチレンオキシド/合成高分子ブロック共重合体の平膜を得た。この平膜を抗血栓試験に供した。

20

【0080】

【比較例1】

国際公開第00/11058号に記載の実施例に従って分岐ポリエチレンオキシド/ポリスルホン高分子共重合体を合成した。合成方法を以下に示す。

1000 ml三口セパラブルフラスコに、Bisphenol-A(58.04 g)、DCDPS(73.70 g)、炭酸カリウム(105.40 g)、トルエン(126 ml)、NMP(260 ml)を入れ、攪拌下、窒素置換した。反応混合液を155に保持し、トルエンを3時間還流させ、その間、共沸してくる水をディーンスタックトラップで反応混合液から除去した。続いて、反応混合液を190に昇温し、トルエンを留去、さらに190で4時間保持して、両末端クロロ型のポリスルホンプレポリマーを合成した。

30

【0081】

1000 ml三口セパラブルフラスコに、PEG#4000(62.20 g)、Tetronic304(12.80 g)、炭酸カリウム(100.10 g)、トルエン(100 ml)、NMP(175 ml)を入れ、攪拌下、窒素置換した。反応混合液を155に保持しトルエンを3.5時間還流させ、その間、共沸してくる水をディーンスタックトラップで反応混合液から除去した。NMP(15 g)に溶解させたDFDPS(4.70 g)を加えた。続いて、反応混合液を190に昇温し、トルエンを留去、さらに190で6時間保持して、分岐PEOプレポリマーを合成した。

40

【0082】

上記の両末端クロロ型のポリスルホンプレポリマー反応混合液に、分岐PEOプレポリマー反応混合液、トルエン100 mlを加え、攪拌下、窒素置換した。反応混合液を155に保持し、トルエンを2時間還流させ、その間、共沸してくる水をディーンスタックトラップで反応混合液から除去した。続いて、反応混合液を190に昇温し、トルエンを留去、さらに190で8時間保持して、分岐ポリエチレン/ポリスルホンブロック共重合体を合成した。

【0083】

50

反応混合物を、攪拌下の水 8000 ml へ適下し、繊維状ポリマーを得た。濾物を水 4000 ml へ入れた後、濃塩酸で pH 2 とし、濾過した。濾液が pH 7 になるまで水洗し、水膨潤した繊維状ポリマーとした。この水膨潤した繊維状ポリマーを濾別、50 で真空乾燥した。得られたポリマーの Mw は 127000、PEO 含量は 35 重量% だった。

【0084】

このポリマー（5 重量%）、ポリスルホン（18 重量%）、PEG # 600（20 重量%）、NMP（57 重量%）で調製したドープを 60 に加熱し、ドクターブレードを用いてガラス板上に 0.5 mm 厚に流延し、50 の 40% NMP 水溶液で凝固、純水で水洗、沸騰水で 10 分間洗浄、さらに純水で水洗し、50 熱風乾燥機で一晩乾燥してポリスルホンと分岐ポリエチレンオキシド/ポリスルホンブロック共重合体からなる平膜を得た。この平膜を抗血栓試験に供した。

10

【0085】

【比較例 2】

ポリスルホン（18 重量%）、PEG # 600（25 重量%）、NMP（82 重量%）で調製したドープを 60 に加熱し、ドクターブレードを用いてガラス板上に 0.5 mm 厚に流延し、50 の 40% NMP 水溶液で凝固、純水で水洗、沸騰水で 10 分間洗浄、さらに純水で水洗し、50 熱風乾燥機で一晩乾燥してポリスルホンの平膜を得た。この平膜を抗血栓試験に供した。

【0086】

【試験例 1】

実施例 1～4 と比較例 1～2 で得た平膜について溶出試験を行った結果を表 2 にまとめた。本発明で得られた分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体を含む平膜、および該共重合体によりコーティングされた平膜の溶出量は国際公開番号 W/O 00/11058 記載の分岐ポリエチレンオキシド/ポリスルホン高分子共重合体を含む平膜と比べて低く、ポリスルホンのみからなる膜とほぼ同等の低溶出量を示した。

20

【0087】

【表 1】

	溶出分率 (%)
実施例 1	< 0.1
実施例 2	< 0.1
実施例 3	< 0.1
実施例 4	< 0.1
比較例 1	1
比較例 2	< 0.1

30

【0088】

【試験例 2】

実施例 1～4 と比較例 1～2 で得た平膜について抗血栓性試験を行った結果を表 2 にまとめた。表から明らかなように本発明で得られた分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体を含む平膜、および該共重合体によりコーティングされた平膜はポリスルホンのみからなる膜に比べて抗血栓性が著しく向上しており、国際公開番号 W/O 00/11058 記載の分岐ポリエチレンオキシド/ポリスルホン高分子共重合体を含む平膜とほぼ同等の良好な血液適合性を示した。

40

【0089】

【表 2】

	LDH活性値 (W r o . U / m m 2)
実施例 1	3 . 1 1 1
実施例 2	3 . 2 7 8
実施例 3	7 . 3 0 3
実施例 4	2 . 9 3 5
比較例 1	2 . 6 7 3
比較例 2	6 0 . 1 1 4

【 0 0 9 0 】

10

【 本 発 明 の 効 果 】

本発明の分岐ポリエチレンオキシド - 合成高分子ブロック共重合体、該共重合体を含有する成形体、あるいは該共重合体でコーティングした成形体は、低溶出性と同時に良好な血液適合性を示し、カテーテル血液透析膜、人工臓器などの医療用途、医薬品工業および食品工業等の製造器具に好適に用いられる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
// C 0 8 L 71:00	A 6 1 L 33/00	P
	C 0 8 L 71:00	Z

(72)発明者 真庭 俊嗣

宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成株式会社内

Fターム(参考) 4C081 AB31 AC08 BA02 BA15 BC01 CA181 CA211 CA281 CB011 CC02
DA01 DA02 DA03 DC03 EA03 EA05 EA06
4F071 AA51A AA53A AA64A AA75 AA81 AF01 AF13 AF52 AH02 AH19
BA02 BB02 BC01
4J031 AA46 AA49 AA52 AA53 AB04 AC08 AD01 AF03 AF04 AF09