

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4060888号  
(P4060888)

(45) 発行日 平成20年3月12日(2008.3.12)

(24) 登録日 平成19年12月28日(2007.12.28)

(51) Int.Cl.

F I

**C O 8 L 75/04 (2006.01)**  
**A 6 1 L 33/00 (2006.01)**  
**C O 8 G 18/65 (2006.01)**  
**C O 8 K 5/00 (2006.01)**

C O 8 L 75/04  
A 6 1 L 33/00 T  
C O 8 G 18/65 A  
C O 8 K 5/00

請求項の数 2 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平10-514238  
(86) (22) 出願日 平成9年9月8日(1997.9.8)  
(65) 公表番号 特表2001-501232(P2001-501232A)  
(43) 公表日 平成13年1月30日(2001.1.30)  
(86) 国際出願番号 PCT/EP1997/004868  
(87) 国際公開番号 W01998/011860  
(87) 国際公開日 平成10年3月26日(1998.3.26)  
審査請求日 平成16年9月7日(2004.9.7)  
(31) 優先権主張番号 19638570.9  
(32) 優先日 平成8年9月20日(1996.9.20)  
(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 591063187  
バイエル アクチエンゲゼルシャフト  
Bayer Aktiengesells  
chaft  
ドイツ連邦共和国 レーフェルクーゼン (番地なし)  
D-51368 Leverkusen,  
Germany  
(74) 代理人 100081422  
弁理士 田中 光雄  
(74) 代理人 100101454  
弁理士 山田 卓二  
(74) 代理人 100083356  
弁理士 柴田 康夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性物質含有の熱可塑性ポリウレタン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A) 有機ジイソシアネート、  
(B) 500～10000の分子量を有する線状ヒドロキシル末端ポリオール、および  
(C) 60～500の分子量を有する連鎖延長剤  
からなるポリウレタン形成性成分の反応により活性物質含有の熱可塑処理するポリウレタンを製造するに際し、  
(A)、(B)および(C)の反応中に  
(D) 出発物質の全量に対し0.01～10重量%の、N-メチル-2,6-ジメチル-3,5-ジ(メトキシカルボニル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン、シプロフロキサシンおよびホスホマイシンからなる群から選択される少なくとも1種の薬理活性物質  
を添加し、

(A)におけるNCO基の(B)および(C)におけるイソシアネートと反応性の基に対するモル比が0.9:1～1.2:1であり、(B)対(C)のモル比が1:1～1:1.2であり、(A)対(B)のモル比が1.2:1～30:1であることを特徴とするポリウレタンの製造方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載された製造方法により製造された活性物質含有の熱可塑処理するポリウレタン。

## 【発明の詳細な説明】

本発明は、医薬活性物質を均質分配して含有する熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）、その製造方法およびその医薬物品における使用に関するものである。ＴＰＵの製造に際し、モノマー混合物には薬理活性化合物を添加する。

医薬を使用した物質において、血液と直接接触するたとえば人工器官、人工血管、カテーテル、輸血装置は適する機械的性質および良好な生物適合性もしくは血液適合性の他に、抗血栓性および／または抗細菌性の作用をも持たねばならない。

ヘパリンまたは他の抗血栓活性物質を含有するコーティングを備えた医療用途のポリマー材料が知られている。しかしながら、極く少量の活性物質しか塗布コーティングに混入しえないので、全使用持続時間にわたり充分高濃度の活性物質を医薬物品（医療用物品）の表面にて利用することができない。

10

抗血栓活性物質を医薬物品の外側ポリマー層に導入する方法も知られている。ＥＰ - A 550 875号によれば、ポリマー材料からなる医薬物品を溶剤で予備処理して医薬活性層をポリマー中へ浸透させうる。この方法は技術的に無駄であり、殆ど残留せずに材料から除去されうる有機溶剤を使用する。さらに、極く低い活性物質の表面濃度しか得られない。

アセチルサリチル酸の抗血栓作用も知られている〔ミュンヘナー・メジチニッシェ・ボッシュェンシュリフト、第130巻（1988）、第809頁〕。ＤＥ - C 42 21 665号によれば、アセチルサリチル酸の付加エステルもしくは混合エステルとしてポリマーが添加されて凝血を抑制する。しかしながら、その欠点はアセチルサリチル酸の特定誘導体のみを使用しようと共に、表面が数時間後に初めてその最適生体適合性に達する点である。何故なら、活性物質は最初にポリマーの表面に移行せねばならないからである。

20

ＥＰ - A 659 442号によれば、熱可塑性処理の前にその移行過程を加速すべくアミドワックスとアセチル酸 - エチレンジアミンとの混合物をポリマー粒子に添加する。アミドワックスは処理の際に溶融すると共に、ポリマーに対するその非適合性に基き既製部分の表面まで移動する。これにより、アセチルサリチル酸誘導体の移行が支援される。しかしながら、限定量の活性物質しか粒子に添加することができず、従って医薬処理手段には導入することができない。さらに、この方法についてもアセチルサリチル酸の特定誘導体が必要とされる。

上記全ての方法は、薬理活性物質を医薬処理剤に施すには追加作業工程を必要とし、すなわち処理前のポリマー材料の予備処理または作成された成形体の事後処理を必要とする。これは追加コストをもたらし、それ自身の製造に際し、時間がかかり過ぎる。今回、熱可塑性ポリウレタンからの医薬物品の製造に際し活性物質を既にポリマー作成に際し添加しうることが突き止められた。次いで得られたポリマーを追加コストなしに慣用方法にて活性物質含有医薬物品までさらに処理することができる。

30

従って、本発明の主題は、

（Ａ） 有機ジイソシアネート、

（Ｂ） 500 ~ 10000の分子量を有する線状ヒドロキシル末端ポリオール、および

（Ｃ） 60 ~ 500の分子量を有する連鎖延長剤

からなるポリウレタン形成性成分の反応により活性物質含有の熱可塑処理しうるポリウレタンを製造するに際し、

40

（Ａ）、（Ｂ）および（Ｃ）の反応中に

（Ｄ） 出発物質の全量に対し0.01 ~ 10重量%の、N - メチル - 2, 6 - ジメチル - 3, 5 - ジ（メトキシカルボニル） - 4 - （4 - トリフルオロメチルフェニル） - 1, 4 - ジヒドロピリジン、シプロフロキサシンおよびホスホマイシンからなる群から選択される少なくとも1種の薬理活性物質

を添加し、

（Ａ）におけるNCO基の（Ｂ）および（Ｃ）におけるイソシアネートと反応性の基に対するモル比が0.9 : 1 ~ 1.2 : 1であり、（Ｂ）対（Ｃ）のモル比が1 : 1 ~ 1 : 1.2であり、（Ａ）対（Ｂ）のモル比が1.2 : 1 ~ 30 : 1であることを特徴とするポリ

50

ウレタン製造方法である。

有機ジイソシアネート（Ａ）としてはたとえば脂肪族、脂環式、芳香脂肪族、複素環式および芳香族のジイソシアネートが考えられ、たとえばジャスタス・リービヒス・アナーレン・デル・ヘミー、第５６２巻、第７５～１３６頁に記載されている。好ましくは脂肪族および脂環式のジイソシアネートが用いられる。

詳細には、たとえば次のものが挙げられる：たとえばヘキサメチレンジイソシアネートのような脂肪族ジイソシアネート、たとえばイソホロンジイソシアネート、１，４－シクロヘキサン－ジイソシアネート、１－メチル－２，４－シクロヘキサンジイソシアネートおよび１－メチル－２，６－シクロヘキサン－ジイソシアネート並びに対応の異性体混合物、４，４－ジシクロヘキシルメタン－ジイソシアネート、２，４－ジシクロヘキシルメタン－ジイソシアネートおよび２，２－ジシクロヘキシルメタン－ジイソシアネート並びに対応の異性体混合物のような脂環式ジイソシアネート、たとえば２，４－トルイレンジイソシアネート、２，４－トルイレンジイソシアネートと２，６－トルイレンジイソシアネートとの混合物、４，４－ジフェニルメタンジイソシアネート、２，４－ジフェニルメタンジイソシアネートおよび２，２－ジフェニルメタンジイソシアネート、２，４－ジフェニルメタンジイソシアネートと４，４－ジフェニルメタンジイソシアネートとの混合物、ウレタン改質の液状４，４－ジフェニルメタンジイソシアネートおよび２，４－ジフェニルメタンジイソシアネート、４，４－ジイソシアナトジフェニル－エタン（１，２）および１，５－ナフチレンジイソシアネートのような芳香族ジイソシアネート。好ましくは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、ジシクロヘキシメルメタンジイソシアネート、＞９６重量％の４，４－ジフェニルメタンジイソシアネート含有量を有するジフェニルメタンジイソシアネート－異性体混合物、特に４，４－ジフェニルメタンジイソシアネートおよび１，５－ナフチレンジイソシアネートが用いられる。上記ジイソシアネートは単独で或いは相互の混合物として使用することができる。これらはさらに１５重量％まで（ジイソシアネートの全量に対し）のポリイソシアネート（たとえばトリフェニルメタン－４，４，４－トリイソシアネートもしくはポリフェニル－ポリメチレン－ポリイソシアネートと共に使用することもできる。

成分（Ｂ）としては５００～１００００、好ましくは５００～５０００、特に好ましくは６００～２０００の平均分子量 $M_n$ を有する線状ヒドロキシル末端ポリオールが使用される。これらは製造条件に応じ、しばしば少量の非線状化合物を含有する。従って、しばしば「実質的に線状ポリオール」とも言われる。ポリエステル－、ポリエーテル－、ポリカーボネート－ジオール、ヒドロキシル末端のポリブタジエン、ヒドロキシル末端ポリシロキサンまたはこれらの混合物が好適である。

適するポリエーテル－ジオールは、アルキレン残基中に２～４個の炭素原子を有する１種もしくはそれ以上の酸化アルキレンを２個の活性水素原子を結合して有する出発分子と反応させて作成することができる。酸化アルキレンとしてはたとえば次のものが挙げられる：酸化エチレン、１，２－酸化プロピレン、エピクロルヒドリン、並びに１，２－酸化ブチレンおよび２，３－酸化ブチレン。好ましくは酸化エチレン、酸化プロピレンおよび１，２－酸化プロピレンと酸化エチレンとの混合物が使用される。酸化アルキレンは単独で或いは交互に順次して或いは混合物として使用することができる。出発分子としては、たとえば次のものが考えられる：水、アミノアルコール、たとえばＮ－アルキル－ジエタノールアミン、たとえばＮ－メチル－ジエタノールアミン、並びにジオール、たとえばエチレングリコール、１，３－プロピレングリコール、１，４－ブタンジオールおよび１，６－ヘキサングリコール。必要に応じ、出発分子の混合物も使用することができる。さらに、適するポリエーテル－ジオールはテトラヒドロフランのヒドロキシル基含有重合生成物である。さらに二官能性ポリエーテルに対し０～３０重量％の割合にて三官能性ポリオールも用いるが、熱可塑性処理しうる生成物が生ずるような最高量とする。実質的に線状ポリエーテルジオールは単独でも相互の混合物としても使用することができる。

適するポリエステル－ジオールはたとえば２～１２個の炭素原子、好ましくは４～６個の

10

20

30

40

50

炭素原子を有するジカルボン酸と多価アルコールとから作成することができる。ジカルボン酸としては、たとえば次のものが考えられる：脂肪族ジカルボン酸、たとえば酒石酸、グルタル酸、アジピン酸、スベリン酸、アゼライン酸およびセバシン酸、並びに芳香族ジカルボン酸、たとえばフタル酸、イソフタル酸およびテレフタル酸。ジカルボン酸は単独で或いは混合物として、たとえば酒石酸 - 、グルタル酸 - およびアジピン酸 - 混合物として使用することができる。ポリエステル - ジオールを作成するには、必要に応じジカルボン酸の代わりに対応のジカルボン酸誘導体、たとえばアルコール基中に 1 ~ 4 個の炭素原子を有するカルボン酸ジエステル、カルボン酸無水物またはカルボン酸塩化物を有利に使用することもできる。多価アルコールの例は 2 ~ 10 個、好ましくは 2 ~ 6 個の炭素原子を有するグリコール、たとえば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, 5 - ペンタンジオール、1, 6 - ヘキサジオール、1, 10 - デカンジオール、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジオール、1, 3 - プロパンジオールおよびジプロピレングリコールである。所望の性質に応じ、多価アルコールを単独で或いは必要に応じ相互の混合物として使用することもできる。さらに炭酸と上記ジオール、特に 4 ~ 6 個の炭素原子を有するもの、たとえば 1, 4 - ブタンジオールもしくは 1, 6 - ヘキサジオールとのエステル、ヒドロキシカルボン酸（たとえばヒドロキシカプロン酸）の縮合生成物、並びにラクトン（たとえば必要に応じ置換されたカプロラクトン）の重合生成物も適している。好ましくはポリエステル - ジオールとしてはエタンジオール - ポリアジベート、1, 4 - ブタンジオール - ポリアジベート、エタンジオール - 1, 4 - ブタンジオール - ポリアジベート、1, 6 - ヘキサジオール - ネオペンチルグリコール - ポリアジベート、1, 6 - ヘキサジオール - 1, 4 - ブタンジオール - ポリアジベートおよびポリ - カプロラクトンが使用される。ポリエステル - ジオールは単独で或いは相互の混合物として使用することができる。

連鎖延長剤（C）としてはジオール、ジアミンもしくは 60 ~ 500 の分子量を有するアミノアルコール、好ましくは 2 ~ 14 個の炭素原子を有する脂肪族ジオール、たとえばエタンジオール、1, 6 - ヘキサジオール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコールおよび特に 1, 4 - ブタンジオールが使用される。しかしながら、2 ~ 4 個の炭素原子を有するテレフタル酸とグリコールとのジエステル、たとえばテレフタル酸 - ビス - エチレングリコールもしくはテレフタル酸 - ビス - 1, 4 - ブタンジオール、ハイドロキノンのヒドロキシアルキレンエーテル、たとえば 1, 4 - ジ（ヒドロキシエチル） - ハイドロキノン、エトキシ化ビスフェノール、（シクロ）脂肪族ジアミン、たとえばイソホロンジアミン、エチレンジアミン、1, 2 - プロピレンジアミン、1, 3 - プロピレンジアミン、N - メチル - プロピレン - 1, 3 - ジアミン、1, 6 - ヘキサメチレンジアミン、1, 4 - ジアミノシクロヘキサン、1, 3 - ジアミノシクロヘキサン、N, N - ジメチル - エチレンジアミンおよび 4, 4 - ジシクロヘキシルメタンジアミン、並びに芳香族ジアミン、たとえば 2, 4 - トルイレンジアミンおよび 2, 6 - トルイレンジアミン、3, 5 - ジエチル - 2, 4 - トルイレンジアミンおよび 3, 5 - ジエチル - 2, 6 - トルイレンジアミン、さらに第一モノ - 、ジ - 、トリ - もしくはテトラ - アルキル置換の 4, 4 - ジアミノジフェニルメタンまたはたとえばエタノールアミン、1 - アミノプロパノール、2 - アミノプロパノールのようなアミノアルコールも適している。さらに、上記連鎖延長剤の混合物も使用することができる。さらに、少量のトリ - もしくは高官能性 - 架橋剤、たとえばグリセリン、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、ソルビトールも添加することができる。

さらに、一般的な一官能性化合物をたとえば連鎖停止剤もしくは離型剤として少量で使用することもできる。たとえばオクタノールおよびステアリルアルコールのようなアルコール類、並びにたとえばブチルアミンおよびステアリルアミンのようなアミンが挙げられる。

活性物質（D）としては多数の薬理活性物質、たとえば抗血栓もしくは抗生物活性物質を使用することができる。本発明につき使用しうる抗血栓活性物質の例はアセチルサリチル酸およびそのアルカリ - およびアルカリ土類 - 塩、並びにたとえば N - メチル - 2, 6 -

10

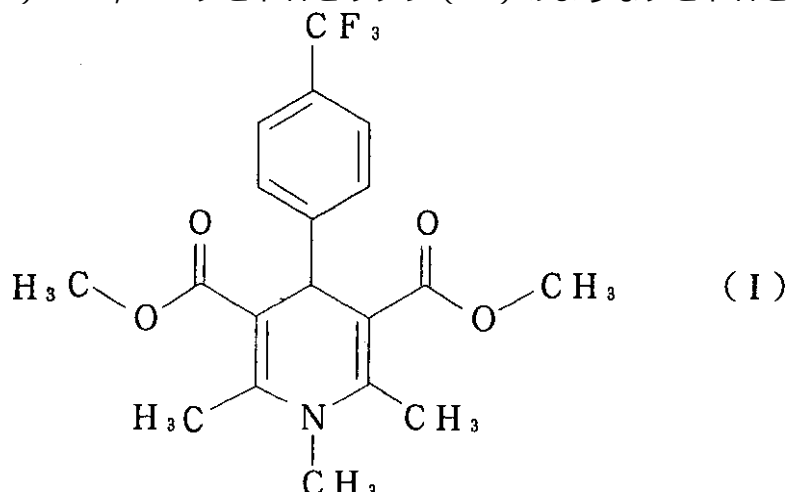
20

30

40

50

ジメチル - 3 , 5 - ジ ( メトキシカルボニル ) - 4 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリジン ( I ) のようなジヒドロピリジンの誘導体である。



10

抗生作用活性物質の例はシプロフロキサシンおよびホスホマイシンである。活性物質 ( D ) は出発物質の全量に対し 0 . 0 1 ~ 1 0 重量 %、好ましくは 0 . 0 5 ~ 7 重量 %、特に好ましくは 0 . 1 ~ 5 重量 % の量にて使用される。活性物質は既に T P U の作成に際し反応混合物に添加されるので、最終生成物における薬理活性物質の均質分配が、追加作業工程の必要なしに達成される。

20

たとえばヘパリンのような感受性の活性物質はポリマーの熱可塑処理につき必要とされる約 1 5 0 ~ 2 1 0 の高温にて一般に安定でない。驚くことに、本発明の方法によりこの種の活性物質は、熱可塑処理の後にもその活性が保持されるような程度までポリマーマトリックス中への結合により安定となることが示された。

T P U における抗血栓活性物質の添加は、この材料から作成された物品の血液適合性を向上させ、抗生物質活性物質の添加は表面におけるコロニー形成の抑制に作用する。組み込まれた活性物質は時間の経過と共に部分的には医薬物品の表面に拡散するが、周囲の媒体 (たとえば組織、血液または他の体液) に対し治療上有効濃度では放出されない。生理学的プロセスによりポリマーと包囲媒体との間の界面にて作用物質の分解が生じ、これは拡散過程により相殺される。従って、医薬物品の所望の表面保護も長時間にわたり実現されるよう、活性物質につき連続的な事後供給が行われる。

30

合成成分のモル比は、生成物の性質を調整しうるよう広範囲に変化させることができる。ポリオールと連鎖延長剤とのモル比は 1 : 1 ~ 1 : 1 2 とするのが好適である。ジイソシアネートとポリオールとのモル比は好ましくは 1 . 2 : 1 ~ 3 0 : 1 である。特に好ましくは 2 : 1 ~ 1 2 : 1 の比である。T P U を作成するには、合成成分を必要に応じ触媒、助剤および添加物質の存在下に、N C O 反応性基 (特に低分子量ジオール / トリオール、アミンおよびポリオールのヒドロキシ基もしくはアミノ基) の合計に対する N C O 基の当量比が 0 . 9 : 1 ~ 1 . 2 : 1、好ましくは 0 . 9 8 : 1 ~ 1 . 0 5 : 1、特に好ましくは 1 . 0 0 5 : 1 ~ 1 . 0 1 : 1 となるような量にて反応させることができる。

本発明によるポリウレタンは触媒なしに作成することもできるが、多くの場合は触媒の使用が示される。一般に、触媒は出発物質の全量に対し 1 0 0 p p m までの量にて使用される。適する本発明による触媒は従来技術から公知のかつ慣用のアミン、たとえばトリエチルアミン、ジメチルシクロヘキシルアミン、N - メチルモルホリン、N , N - ジメチル - ピペラジン、2 - (ジメチルアミノ - エトキシ) - エタノール、ジアザビスシクロ - ( 2 , 2 , 2 ) - オクタンなど、並びに特に有機金属化合物、たとえばチタン酸エステル、鉄化合物、錫化合物、たとえば二酢酸錫、ジオクタン酸錫、ジラウリン酸錫または脂肪族カルボン酸の錫ジアルキル塩である。ジブチル錫ジアセテートおよびジブチル錫ジラウレートが好適であり、反応を触媒するには 1 ~ 1 0 p p m の量にて充分である。

40

T P U - 成分および触媒の他に、他の助剤および添加物も添加することができる。たとえば脂肪酸エステル、その金属石鹸、脂肪酸アミドおよび珪素化合物、固化防止剤、抑制剤

50

、加水分解 - 、光 - 、熱 - および着色 - 安定化剤、難燃剤、染料、顔料、無機もしくは有機充填材および強化剤が挙げられる。強化剤は特に繊維質強化物質、たとえば従来技術により作成しうると共にサイジングをも設けうる無機繊維が挙げられる。上記助剤および添加物質に関する詳細な説明は刊行物、たとえば J . H . サウンダース、K . C . フリッシュ : 「ハイポリマー」、第 X V I 巻、ポリウレタン、第 1 および 2 部、インターサイエンス・パブリッシャース ( 1 9 6 2 もしくは 1 9 6 4 ) 、 R . ゲヒター、H . ミラー ( 編 ) : タッシェンブーフ・デル・クンストstoff - アディチブ、第 3 版、ハンサー・フェアラーク、ミュンヘン ( 1 9 8 9 ) または D E - A 2 9 0 1 7 7 4 号が参照される。

熱可塑処理しうるポリウレタンエラストマーの合成は、いわゆるプレポリマー法にて段階的に行うのが好適である。プレポリマー法においては、

ポリオールとジイソシアネートとからイソシアネート含有プレポリマーを形成させ、これを第 2 工程にて連鎖延長剤と反応させる。T P U は連続的または不連続的に作成することができる。最もよく知られた工業的製造方法はベルト法および押出法である。

本発明の主題はさらに、本発明により処理された熱可塑性ポリウレタンの、医薬物品 (たとえばカテーテル、チューブ、血液袋、フィルムもしくは移植用成形体) の作成に関する使用でもある。

本発明の方法で得られる T P U はたとえば押出もしくは射出成形のような慣用方法に従い成形体、チューブもしくはフィルムまで加工することができる。これらはピンホールなしかつ可撓性であり、粘着せず、さらに慣用方法に従い問題なしに滅菌することができる。

#### 実施例

##### 実施例 1

攪拌器と温度計と還流冷却器とを備えた 6 リットルのすり合わせジョイント付フラスコ ( Planschliffkolben ) に 2 8 8 0 g ( 1 . 3 7 3 モル ) の 2 0 0 0 g / モルの平均分子量を有するポリテトラヒドロフランを装填し、1 2 0 / 1 4 ミリパールにて 1 時間にわたり乾燥させた。次いで、触媒としての 0 . 1 2 g のジブチル錫ラウレートと 1 5 2 8 . 9 g ( 5 . 8 2 9 モル ) の  $H_{12}$  M D I とを添加し、1 2 0 にて 8 . 5 重量 % の N C O 基に達するまで攪拌した。このプレポリマーに先ず 4 8 . 8 g ( 全出発物質質量に対し 1 . 0 重量 % ) のアセチルサリチル酸カルシウムを添加し、次いで連鎖延長剤として 3 9 1 . 1 g ( 4 . 3 4 1 モル ) の 1 , 4 - ブタンジオールを攪拌混入した。約 6 0 秒間の後、反応混合物を被覆鋼板に注ぎ、ここで数分間後に硬化した。1 0 0 にて 1 2 時間にわたり温度調整して反応を完結させた。

反応したプレートを切断すると共に微粉碎した。細断粒状物を 2 軸ブラベンダー実験押出器にて押出すと共にストランド押出した。血液適合性試験のため円筒状粒子から内径 3 m m のチューブを押出した。

##### 実施例 2

攪拌器と温度計と還流冷却器とを備えた 6 リットルのすり合わせジョイント付フラスコに 2 8 8 0 g ( 1 . 3 7 3 モル ) の 2 0 0 0 g / モルの平均分子量を有するポリテトラヒドロフランを装填すると共に、1 2 0 / 1 4 ミリパールにて 1 時間にわたり乾燥させた。次いで、触媒としての 0 . 1 2 g のジブチル錫ラウレートと 1 5 2 8 . 9 g ( 5 . 8 2 9 モル ) の  $H_{12}$  M D I とを添加し、1 2 0 にて 8 . 5 重量 % の N C O 基に達するまで攪拌した。このプレポリマーに次いで 4 . 8 g ( 全出発物質質量に対し 1 . 0 重量 % ) の N - メチル - 2 , 6 - ジメチ - 3 , 5 - ジ ( メトキシカルボニル ) - 4 - ( 4 - トリフロロメチルフェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリジン を添加し、次いで連鎖延長剤として 3 9 1 . 1 g ( 4 . 3 4 1 モル ) の 1 , 4 - ブタンジオールを攪拌混入した。約 6 0 秒間の後、反応混合物を被覆鋼板に注ぎ、ここで数分間後に硬化した。反応を完結させるため、1 0 0 にて 1 2 時間にわたり温度調整した。

反応したプレートを切断すると共に粉碎した。細断粒状物を 2 軸ブラベンダー実験押出器で押出し、ストランド粒状化させた。血液適合性試験のため円筒状粒子から内径 3 m m のチューブを押出した。

##### 例 3 ( 比較 )

攪拌器と温度計と還流冷却器とを備えた6リットルのすり合わせジョイント付フラスコに2880g(1.373モル)の2000g/モルの平均分子量を有するポリテトラヒドロフランを装填し、120/14ミリバールにて1時間にわたり乾燥させた。次いで、触媒としての0.12gのジブチル錫ラウレートと1528.9g(5.829モル)の $H_{12}$ MDIとを添加し、120にて8.5重量%のNCO基に達するまで攪拌した。このプレポリマーに連鎖延長剤として391.1g(4.341モル)の1,4-ブタンジオールを攪拌混入した。約60秒間の後、反応混合物を被覆鋼板に注ぎ、ここで数分間後に硬化した。反応を完結させるため12時間にわたり100に温度調整した。反応したプレートを切除すると共に粉碎した。

細断粒状物の1部を2軸ブラベンダー実験押出器で押出すと共に、ストランド粒状化させた。血液適合性試験につき円筒状粒子から内径3mmのチューブを押出した。

10

#### 例4(比較)

マスターバッチを作成するため、例3からの475.2gの細断粒状物をエタノールに懸濁させると共に、4.8gのN-メチル-2,6-ジメチル-3,5-ジ-(メトキシカルボニル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジンを添加した。この懸濁物から回転蒸発器にてエタノールを除去すると共に、乾燥オーブンにて40で減圧乾燥させた。

1重量%のマスターバッチを4320gの活性物質フリーの細断粒状物と混合すると共に、2軸ブラベンダー実験押出器で押出した。透明かつピンホールのない熔融物が得られ、これは水浴での冷却およびストランド粒状化の後に無色透明かつ非粘着性の円筒状粒子を与えた。血液適合性試験にため円筒状粒子から内径3mmのチューブを押出した。

20

#### 例5(比較)

マスターバッチを作成するため、例3からの432gの細断粒状物をエタノールに懸濁させると共に、48gのアセチルサリチル酸カルシウムを添加した。懸濁物から回転蒸発器にてエタノールを除去し、40にて乾燥オーブンで減圧乾燥させた。

10重量%のマスターバッチを4320gの活性物質フリーの細断粒状物と混合し、2軸ブラベンダー実験押出器で押出した。透明なピンホールのない熔融物が得られ、これは水浴で冷却すると共にストランド粒状化の後に無色透明かつ粘着性のない円筒状粒子物を得た。血液適合性試験のため円筒状粒子から内径3mmのチューブを押出した。

#### 動的インビトロ血液適合性試験

30

血液接触するポリマー表面のインビトロ血栓発生作用をキャラクターゼーションするため、新たに採取したヒト全血液にクエン酸塩もしくはヒルジンを添加して凝血を抑制した。その後、試験すべき材料からのチューブに血液を満たすと共にチューブ端部を結合させ、チューブリングを所定時間にわたり一定回転数にて回転する垂直ドラムに緊張させた。血液適合性を判定するため、一連の凝血の異なる段階からの種々の凝血因子を血小板、並びに赤血球および白血球から決定すると共に次の尺度-点数システムに従い評価した：血小板活性化0~10点、血漿凝結0~30点、血液分解0~10点、蛋白質分解0~10点。最高60点を得ることができた。得られた点数が小さいほど、血液適合性は良好である。これら試験の結果を表Iにて要約する。

表 I : インビトロ血液適合性

	例 1	例 2	例 3 *	例 4 *	例 5 *
血小板活性化	3	3	2	3	2
血漿性凝血	1	2	7	3	3
血液分解	5	1	4	0	0
蛋白質分解	1	1	1	0	1
合計	10	7	14	6	6

10

\* : 本発明によらない比較例。

#### 例 6 (比較)

攪拌器と内部温度計とを有するすり合わせジョイント付フラスコに 2000 g / モルの平均分子量を有する 720 重量部のポリテトラヒドロフランと 76.6 重量部の 1,6-ヘキサジオールとを装填し、120 / 14 ミリバールにて 1 時間にわたり乾燥させた。次いで 329.8 重量部のイソホロンジイソシアネートを添加し、3 時間にわたり 120 20  
にて 3.5 重量 % の NCO 基に達するまで攪拌した。次いで 12 重量部のエチレンビスステアリルアミドと 15.3 重量部のジ-n-ブチルアミンとを添加した。このプレポリマーを 634 重量部のトルエンに溶解させ、室温にて攪拌下に 2990 重量部のトルエンとイソプロパノールとの 70 : 30 の比での混液における 73.6 重量部の 5-アミノ-3-アミノメチル-1,3,3-トリメチルシクロヘキサンの溶液を滴下した。無色透明かつ均質な溶液が得られ、これは乾燥後に無色透明かつ粘着性のないフィルムを与えた。これを細断すると共に試験体まで射出成形し、これに対する S. アウレウス (S. aureus) もしくは S. エピデルミス (S. epidermis) の懸濁物における細菌付着性を測定した。

#### 実施例 7

例 6 と同様に作成したプレポリマーを 634 重量部のトルエンに溶解させ、室温にて攪拌 30  
下に 70 : 30 の比でのトルエンとイソプロパノールとの 2990 重量部の混液における 73.6 重量部の 5-アミノ-3-アミノメチル-1,3,3-トリメチルシクロヘキサンと 12.4 重量部のシプロフロキサシンとの溶液を滴下した。無色透明かつ均質な溶液が得られ、これは乾燥後に無色透明かつ粘着性のないフィルムを与えた。これを細断すると共に試験体まで射出成形し、これに対する S. アウレウスもしくは S. エピデルミスの懸濁物における細菌付着性を測定した。例 6 により作成された活性物質フリーの試料と比較して、細菌付着性の減少は 99 % より大であると確認された。



---

フロントページの続き

(74)代理人 100104592

弁理士 森住 憲一

(72)発明者 ブドライネル, ハインツ

ドイツ連邦共和国デー 4 7 8 0 0 クレフエルト、ペテルシュトラッセ 1 6

(72)発明者 ドウヤルデイン, ラルフ

ドイツ連邦共和国デー 4 7 8 7 7 ヴイリヒ、ホツヒハイデヴェーク 3 5

(72)発明者 ホーブラー, ハルトヴィン

ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 1 ヴツペルタール、ヴェストフアレンヴェーク 3 0 6

審査官 中島 庸子

(56)参考文献 特開昭 5 3 - 0 3 9 3 9 3 ( J P , A )

特開平 0 1 - 2 3 0 3 6 8 ( J P , A )

国際公開第 9 3 / 0 0 7 2 1 7 ( W O , A 1 )

特開昭 5 9 - 2 2 8 8 5 6 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C08L 75/04

A61L 33/00

C08G 18/65

C08K 5/00