

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3859700号

(P3859700)

(45) 発行日 平成18年12月20日(2006.12.20)

(24) 登録日 平成18年9月29日(2006.9.29)

(51) Int. Cl.	F I
C O 8 G 18/66 (2006.01)	C O 8 G 18/66 B
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
C O 8 G 81/02 (2006.01)	C O 8 G 81/02

請求項の数 36 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願平6-521848	(73) 特許権者	ビーティージャー・インターナショナル・リミテッド
(86) (22) 出願日	平成6年3月31日(1994.3.31)		イギリス国ロンドンE C 4 M・7 S B, ライムバーナー・レイン, フリート・プレイス10番
(65) 公表番号	特表平8-508314	(74) 代理人	弁理士 社本 一夫
(43) 公表日	平成8年9月3日(1996.9.3)		
(86) 国際出願番号	PCT/GB1994/000699	(74) 代理人	弁理士 今井 庄亮
(87) 国際公開番号	W01994/022934		
(87) 国際公開日	平成6年10月13日(1994.10.13)	(74) 代理人	弁理士 増井 忠武
審査請求日	平成13年1月19日(2001.1.19)		
(31) 優先権主張番号	9306887.2	(74) 代理人	弁理士 栗田 忠彦
(32) 優先日	平成5年4月1日(1993.4.1)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ランダムブロックコポリマー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ポリマー第一セグメント及びポリマー第二セグメントを含む、有機溶剤溶解性の直線ランダムブロックコポリマーハイドロゲルであって、
 該第一セグメントは、主に、親水性のポリエチレンオキサイドセグメントー($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$)_nーを含み、

該第二セグメントは、該第一セグメントと比較して疎水性が高く、
 該第一及び第二セグメントが、ウレタン結合ー NHCOO ーにより疎水性結合セグメントに結合しており、少ない割合の該疎水性結合セグメントが尿素基ー NHCONH ーを含み、その尿素基が次式

ー NHCONH ーRー NHCONH ーの単位として存在し、

式中、Rは、水素カルビル基であり、前記第一セグメント及び前記第二セグメントが該コポリマー全体にランダムに分布しており、尿素基の割合が該コポリマーの重量の0.1～5.0%である、前記直線ランダムブロックコポリマーハイドロゲル。

【請求項2】

該親水性セグメントが、主にポリエチレンオキサイド(PEO)残基と、他のアルキレンオキサイド；エピハロヒドリン；環状のモノエーテル又はポリエーテル；及びN〔エポキシ置換〕ヘテロ環化合物から誘導される2.5重量%以下の追加成分とを含む、請求項1記載のコポリマーハイドロゲル。

【請求項3】

該親水性セグメントが、25重量%以内のプロピレンオキサイド、1,2エポキシブタン又は2,3エポキシブタンを含む、請求項2記載のコポリマーハイドロゲル。

【請求項4】

該第二セグメントが、ポリマーから誘導されたものであり、該ポリマーが、ポリエチレンオキサイド（PEO）と十分に相溶して、重合反応によりコポリマー製品を作ることができるポリマー構成成分の均一な溶融物又は溶液を形成するものである、請求項1～3のいずれか1項に記載のコポリマーハイドロゲル。

【請求項5】

該第二セグメントが、ポリプロピレンオキサイド（PPO）セグメントー（ $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ ）_nーを含む、請求項1～4のいずれか1項に記載のコポリマーハイドロゲル。

10

【請求項6】

該親水性PEOセグメント及び該第二セグメントの相対比率が、PEOが5～90%であり、該第二セグメントが55～5%である、請求項1～5のいずれか1項に記載のコポリマーハイドロゲル。

【請求項7】

該親水性PEOセグメント及び該第二セグメントの相対比率が、PEOが30～60%であり、該第二セグメントが45～15%である、請求項1～6のいずれか1項に記載のコポリマーハイドロゲル。

【請求項8】

該ポリエチレンオキサイドセグメントが、数平均分子量が1,000～20,000であるホモポリマーのポリエチレンオキサイドからなる、請求項1～7のいずれか1項に記載のコポリマーハイドロゲル。

20

【請求項9】

該ポリプロピレンオキサイドセグメントが、数平均分子量が250～6,000であるホモポリマーのポリプロピレンオキサイドからなる、請求項5～8のいずれか1項に記載のコポリマーハイドロゲル。

【請求項10】

比較的疎水性の高い該第二セグメントが、ポリテトラメチレンオキサイド、ポリイソブチレン、ポリエチレンアジペート、ポリテトラメチレンアジペート、ポリカプロラクタン、ポリブタジエン及びヒドロキシブチル末端ポリジメチルシロキサンから誘導されたヒドロキシ又はアミン末端ポリオールから誘導される、請求項1～4のいずれか1項に記載のコポリマーハイドロゲル。

30

【請求項11】

応力-歪み曲線の下側の面積から計算された、乾燥状態のコポリマーの靱性が、コポリマーが膨潤したときに少なくとも15%まで保持されていることを特徴とする、請求項1～10のいずれか1項に記載のコポリマーハイドロゲル。

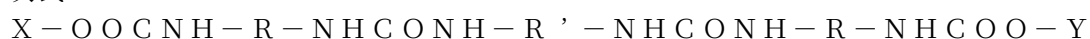
【請求項12】

膨潤したコポリマーの破壊エネルギーが、乾燥状態のコポリマーの破壊エネルギーの少なくとも40%であることを特徴とする、請求項1～11のいずれか1項に記載のコポリマーハイドロゲル。

40

【請求項13】

次式



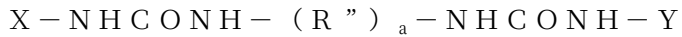
（式中、Xは、ポリエチレンオキサイドセグメントであり、Yは、ポリプロピレンオキサイドセグメントであり、そして、R及びR'は、同じでも異なってもよく、水素カルビル基であり、炭素原子数が2～20のものを示す）

の単位を含む、請求項1～12のいずれか1項に記載のコポリマーハイドロゲル。

【請求項14】

更に、次式

50



(式中、Xは、親水性ポリエチレンオキシドセグメントであり、Yは、ポリプロピレンオキシドセグメントであり、aは、0又は1であり、そしてR''は、水素カルビル基であり、炭素原子数が2～20のものを示す)

の単位をより少ない量含む、請求項13記載のコポリマーハイドロゲル。

【請求項15】

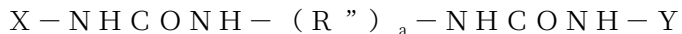
前記R'が、1, 2-シクロヘキシレン基又は4, 4'-ジフェニルメタン基である、請求項13記載のコポリマーハイドロゲル。

【請求項16】

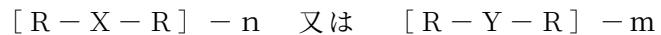
前記R及びR''が、ヘキサメチレン基、イソフォロン基又は4, 4'-ジシクロヘキシルメタン基である、請求項14記載のコポリマーハイドロゲル。 10

【請求項17】

更に、次式



(式中、Xは、親水性ポリエチレンオキシドセグメントであり、Yは、ポリプロピレンオキシドセグメントであり、aは、0又は1であり、そしてR''は、次式



(式中、Rは、水素カルビル基であり、炭素原子数が2～20のものであり、Xは、ポリエチレンオキシド基であり、Yは、ポリプロピレンオキシド基であり、n及びmは、少なくとも1である整数であり、同じであっても異なってもよい)
を有する基である) 20

の単位をより少ない量含む、請求項13記載のコポリマーハイドロゲル。

【請求項18】

前記Rが、ヘキサメチレン基、イソフォロン基又は4, 4'-ジシクロヘキシルメタン基であることを特徴とする、請求項17記載のコポリマーハイドロゲル。

【請求項19】

請求項1記載の直線状ランダムブロックコポリマーハイドロゲルを製造するための一回型の方法であって、主にポリエチレンオキシドからなる親水性ポリマーを、比較的疎水性の高いポリマー及びジイソシアネートと反応させることを含み、該ジイソシアネートの量が、ウレタン結合及び尿素結合を製造するために必要とされる化学量論量より過剰であり、前記反応が反応性アミノ基の存在下で行われ、該アミノ基は、該反応するポリマーが両方ともヒドロキシ末端である場合は、添加されるジアミン剤により提供され、又は、該反応するポリマーが少なくとも一つのアミノ基で封止されている場合は、該反応するポリマー自体の一つ以上により提供され、該反応性アミノ基の量は、使用される反応体の全重量に基づいて、添加されるジアミン2重量%により提供されるアミノ基に相当する量を超えない、前記方法。 30

【請求項20】

該比較的疎水性の高いポリマーが、ポリプロピレンオキシドである、請求項19記載の方法。

【請求項21】

溶媒を用いることなく実施される、請求項19又は20に記載の方法。 40

【請求項22】

該ジイソシアネートR(NCO)₂の過剰量が、全反応体の活性水素原子あたり一つの官能基が反応するという化学量論的必要量を満たすために必要な量の1～10%である、請求項19～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

請求項19～22のいずれか1項に記載の方法により製造される、ランダムブロックコポリマーハイドロゲル。

【請求項24】

請求項1～17及び23のいずれか1項に記載のコポリマーハイドロゲルの有機溶剤溶液 50

。

【請求項 2 5】

請求項 1 ～ 1 7 及び 2 3 のいずれか 1 項に記載のコポリマーハイドロゲルの水性エマルジョン。

【請求項 2 6】

請求項 1 ～ 1 7 及び 2 3 のいずれか 1 項に記載のコポリマーハイドロゲル及び活性物質を混合して含む徐放性組成物。

【請求項 2 7】

該活性物質が、ポリエチレンオキサイド又はポリプロピレンオキサイド中に分散されている、請求項 2 6 記載の組成物。

10

【請求項 2 8】

該活性物質が、生物化学的に活性である、請求項 2 6 記載の組成物。

【請求項 2 9】

該活性物質が、人間に対して、生理学的に活性である、請求項 2 8 記載の組成物。

【請求項 3 0】

該コポリマーが溶液状態である、請求項 2 6 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

該活性物質が溶液中に溶解されている、請求項 3 0 記載の組成物。

【請求項 3 2】

該活性物質が該ポリマー溶液中に分散されている、請求項 3 0 記載の組成物。

20

【請求項 3 3】

請求項 2 6 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の徐放性組成物を製造するための方法であって、該活性物質が乾燥状態で該ポリマーと混合され、加圧成型、射出成型又は押出し工程により該組成物が成型される、前記方法。

【請求項 3 4】

請求項 1 ～ 1 8 及び 2 3 のいずれか 1 項に記載のコポリマーから製造された成型物体。

【請求項 3 5】

請求項 1 ～ 1 8 及び 2 3 のいずれか 1 項に記載のコポリマーによりコーティングされた物体。

【請求項 3 6】

30

アクリル酸、メタクリル酸又は他のカルボン酸のポリ酸と複合された、請求項 1 ～ 1 4 及び 2 3 のいずれか 1 項に記載のコポリマー。

【発明の詳細な説明】

本発明は、直線状のランダムブロックコポリマー、その製造方法及びその使用方法に関する。

化学的に架橋されたポリアルキレングリコールを含む、ハイドロゲルポリマー組成物および、その制御された徐放性組成物としての使用方法が、例えば、英国特許 2 0 4 7 0 9 3 や 2 0 4 7 0 9 4 に記載されている。これらの組成物を架橋することが、非水溶性ハイドロゲルの製造に欠かせないことが発見された。なぜならば、架橋剤を添加しないと、非水溶性ではない、また機械的強度としては不十分な、ウレタン側鎖が延長した、ポリアルキレングリコールを製造することになるためである。

40

これらの組成物は、優れた徐放性を示すものの、架橋されたこれらのポリマーの特性は、有用なデバイスを作る場合には、唯一、反応混合物をキャストすることによりのみ達成できることを意味する。簡単な形状は、比較的容易に作れるものの、より複雑な形状を作る場合には、機械工程でなければ、つくることができないためである。

英国特許 1 5 5 1 6 2 0 は、直線状のブロックポリマーが記載されており、制御された徐放性組成物として有用であるが、ここにかかるポリマーは、選択的な親水性と疎水性の領域を含む両性イオンの材料である。

また、かかるポリマーは、好適には、少なくとも 3 0 重量%の親水性領域を含むことである。さらに、そこに記載されている全てのポリマーが非水溶性であるとは限らない。ユイ

50

らは、雑誌“制御された徐放性”1987, 6月号、ページ329-342には、ハードセグメントの固まりの周囲にソフトセグメントが存在し、いわゆるミクロ相分離構造を形成する、ソフトセグメントとハードセグメントの連なりからなる、マルチブロックタイプのコポリマーを記載している。

そして、報告されているポリマーとしては、セグメント化されたポリエチレンーポリ(ウレタンー尿素)であって、尿素含有量が、最終コポリマーにおいて、4.5-6.1wt%のものである。

ユイらの記載するコポリマーの製造方法は、3段階のプレポリマー溶液重合を用いるものであり、芳香族ジイソシアネートで最初にモノマーを封止しておき、それから、脂肪族ジアミンを加え(全反応物の3-4重量%)、メタノールに非溶性の最終製品のコポリマーが得られるものである。

ヨーロッパ特許出願205815には、ユイらのコポリマーの製造方法に類似する、3段階の溶液重合を用いた、ポリエチレングリコール、特定のアミン、およびジイソシアネートからコポリマーを製造する方法を示している。できたコポリマーは、5重量%以上の尿素を含んでいる。

英国特許2,235,462Bには、溶剤溶解性の直線性の鎖延長したポリマーを示しており、親水性のポリアルキレンオキサイドセグメントを優先的に含んでおり、疎水性の水素結合の鎖延長基によってつながっている。このようなポリマーは、水素結合領域が、緊密に関係しており、ポリアルキレンオキサイド領域が連続的な水素結合領域の間に整列している構造を結果的にとっていると信じられている。

種々の用途において、ポリマーが機械的強度に優れている点は有利であり、特に膨潤状態において機械的強度が強い点是有利である。直線状のランダムブロックコポリマーであって、親水性のポリエチレンオキサイドセグメントー $(CH_2CH_2O)_n$ ー、比較的より疎水性の特性を示すセグメント、さらには親水性のセグメントと比較的より疎水性のセグメントをつなぐ、ウレタン基 $(-NHCO-)$ および尿素基 $(-NHCONH-)$ を含む、疎水性の結合セグメントを含み、かつ該尿素グループをポリマー中、0.1-5.0重量%含むポリマーが、かかる目的を達成可能であることが現在わかってきた。

本発明のコポリマーは、溶剤溶解性ポリマー、すなわち、少なくとも一つ有機溶剤の媒体、好適には、塩素化炭化水素溶剤である例えばクロロホルムやアルコールである例えばメタノールの極性有機溶媒に単に膨潤する以上に溶解するものと定義される。

本発明の直線状のランダムブロックコポリマーにおいて、親水性セグメントとしては、優先的なポリエチレンオキサイド(PEO)残渣も含んでいる。この残渣は、好適なこれらのセグメントの親水性を保持するために、追加される場合がある少量の組成物も含んでいる。一般に、そのような組成物の割合は、親水性セグメントのうち25重量%を超えることがなく、好適には、10重量%を超えることがない。追加される組成物のモノマー例としては、他のアルキレンオキサイド、エピハロヒドリン、環式モノエーテルまたはポリエーテルであって、例えばオキセタン(oxetane)、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジオキソラン、およびトリオキサン、N[エポキシ置換]ヘテロ環化合物、例えばN-[2,3-エポキシプロピル]ピロリドンである。

例えば、親水性セグメントとしては、ポリエチレンオキサイドを含み、プロピレンオキサイド、1,2エポキシブタン、あるいは2,3エポキシブタンから導入された基を、最高25%まで、好適には、20%まで含むものである。

上述の種類の親水性セグメントが、我々の先行技術である、GB特許2,235,462B(US特許5,236,966)に記載されている直線状鎖延長ポリマーにおいて使用されてきた。それに対して、本発明のコポリマーは、疎水性ポリマーセグメントを親水性セグメントに加えて含むものであり、さらにかかる疎水性ポリマーセグメントが分離したブロックとして、ポリマー鎖中に、ランダムに分散されているのである。このようなランダムブロックコポリマーにおいて、後述する高分子化反応によって形成することのできるコポリマー製品の材料として用いられるポリマー組成物として、均一な溶融性、あるいは溶液状態を示すことができるため、比較的より疎水性のセグメントが、ポリエチレンオキ

10

20

30

40

50

サイド（PEO）と十分に相溶できるポリマーに由来するものが好適である。すなわち、疎水性セグメントには、ポリプロピレンオキサイド（PPO）セグメントー（CH（CH₃）CH₂O）_nー、あるいは他の好ましい程度の疎水性を示すことのできる繰り返し単位を含むセグメントを含むことである。そして、ポリエチレングリコールに関して、強度が高く、直線状のPUUのハイドロゲルを作るために使うことができる他のブロックの例としては、ポリテトラメチレンから作られるヒドロキシブチル末端のポリオール、ポリイソブチレン、ポリエチレンアジペート、ポリテトラメチレンアジペート、ポリカプロラクタン、ポリブタジエン、およびヒドロキシ末端のポリジメチルシロキサンである。

本発明のコポリマーにおける、親水性および疎水性セグメントは、ウレタン結合や尿素結合によって、セグメントをつなぐように、ランダムに結合されている。そして、それらの結合の一つを通して、親水性から親水性、親水性から疎水性、疎水性から疎水性セグメントの結合の組み合わせがなされる。そしてウレタン結合は、尿素結合より優先的に組合わされている。

10

親水性のPEOセグメントと比較してより疎水性のセグメントである例えばPPOのセグメントの相対比率は、できたコポリマーの望ましい特性に応じて幅広く変えることができる。大変優れた濡れ特性を得るためには、5重量%から90重量%のPEOと55重量%から5重量%のPPO、特に好適には30重量%から60重量%のPEOと45重量%から15重量%のPPOの比率を有するものが好適である。

本発明の特に好ましい側面として、ポリエチレンオキサイドセグメントの数平均分子量としては、1,000から12,000またはそれ以上（例えば20,000）であり、より好適には、2,000から8,000である。

20

好適なポリプロピレンオキサイドセグメントの数平均分子量としては、250から6,000である。これらのセグメントは結晶性を示すが、現実的に、あるいはより乾燥状態においてコポリマーの強度を高めるために、簡易な清純化工程をとることが好適である。

本発明のコポリマーは、特に、膨潤した“濡れた”状態においても、機械的強度を保持するという利点があり、従来のポリマーまたはコポリマーは、乾燥状態の機械的強度の多くを、水または他の溶剤に膨潤された状態になると失うことからすれば、明確に区別されるものである。

本発明のコポリマーは、また膨潤状態におけるコポリマーの規定下された破壊エネルギーが、例えばGB特許2,235,462Bに記載された、ポリエチレンオキサイドから得られる溶剤可溶性の鎖延長ポリマーのそれと比べて大きいことに特徴づけられる。なお、規定下された破壊エネルギーについては後述する。

30

すなわち、さらに本発明のコポリマーは、乾燥状態におけるコポリマーの規定下された破壊エネルギーについて、応力-歪み曲線の下側の面積を測定することにより、かかるエネルギーは求められるが、コポリマーが膨潤された状態になっても保持されることから特徴づけられる。

好適には、膨潤された状態における規定下された破壊エネルギーは、少なくとも乾燥状態のその15%以上である。

本発明のコポリマーにおけるウレタン結合は、ヒドロキシ末端のPEOタイプの親水性ポリマーとヒドロキシ末端のPPOタイプのポリマーかあるいは他の比較的疎水性ポリマーとジイソシアネートとを反応させることにより作ることができる。好適な尿素結合の量を最小限とするためには、反応中にアミノ基を導入する必要がある。これは、反応混合物に、0.2-2%のジアミンを添加することにより達成され、ある程度のイソシアミート基と反応して、-NHCONH-結合が形成される。

40

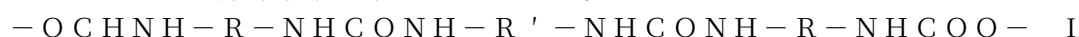
その他には、反応に用いられる親水性および／または疎水性ポリマーの比率として、アミン末端のものをある程度使用することである。さらに、他の方法としては、アミンおよびアルコール末端のものを使用することであり、例えば、一端がOH末端であり、もう一端がNH₂末端である。すなわち、本発明は、直線状のランダムブロックコポリマーの製造方法も提供するものであり、かかるポリマーは、優先的なポリエチレンオキサイドからなる親水性ポリマーと比較的により疎水性ポリマー、およびジイソシアネートを含み反

50

応させたものであり、ジイシアネートは、ウレタンまたは尿素結合を形成するのに必要とされる化学的当量よりも過剰に添加されており、かかる反応は、反応性のアミノ基の存在下に行われ、反応するポリマーの両末端がヒドロキシ基の場合には、アミノ基はジアミン剤として添加され、あるいは反応するポリマーの少なくとも片端がアミノ基の場合には、アミノ基は反応するポリマーの一つかあるいはそれ以上のポリマーとして与えられ、反応するアミノ基の量は、反応物全体に対して、添加する相当量のジアミンの量として2重量%を超えるものであってはならない。

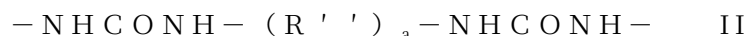
すなわち、ポリアルキレングリコールは、ジアミンの存在下、ジイソシアネートと反応することとなる。グリコールのヒドロキシ基とイソシアネート基の反応は、ウレタン基を含む結合を生成することになり、一方で、アミノ基とイソシアネート基の反応は、尿素基を含む結合を生成することになる。反応は、一定量のジイソシアネート $R(NCO)_2$ の存在下に行われるが、親水性の反応物における少なくとも活性水素の一つに対して必要とされる、一つのイソシアネートの官能基の化学当量を満足する量が使用される。

できたポリマーは、疎水性の結合セグメントを含むことになり、具体的に式Iに示されるウレタンまたは尿素結合を含むものである。



ここで、Rは、ジイソシアネートに由来する水素カルビル基の残渣であって、例えば炭素原子数2から20のものであり、R'は、ジアミンに由来する水素カルビル基の残渣であって、例えば炭素原子数2から20のものである。

本発明のポリマーに関して、他の製造方法は、できるだけ制御した量のポリアルキレングリコールの一部を末端アミノ基を有する誘導体に転換する方法である。かかる転換率は、公知の方法を使って決定されることになる。アミノ基は、ジイソシアネートと反応して、疎水性結合セグメントである、例えば式IIを有するものを生成する。



ここで、aは0または1であり、R'は、ジイソシアネートに由来する水素カルビル基であり、例えば炭素原子数2から20のものであり、または2モル比率のジイソシアネートと1モル比率のポリアルキレングリコールまたはアミン封止した誘導体と反応させて得られたプレポリマーに由来する官能基であり、さらには、式 $[R''-X-R'']_n$ を有する官能基である。

ここで、R''は、炭素原子数2から20の水素カルビル基であって、Xは、ポリアルキレンオキサイド鎖であり、nは、少なくとも1である繰り返し数である。

これらの反応に使用されるイソシアネートは、芳香族系、脂肪系、脂環族系のジイソシアネートあるいはイソシアネート両末端のプレポリマーが使用可能である。脂肪系、脂環族系のジイソシアネートは、1モルあたり炭素原子数2から20を有するものが好適である。使用可能なジイソシアネートの具体例は、例えば1, 6ヘキサメチレンジイソシアネート、イソフロンジイソシアネート、4, 4'ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート、シクロヘキシレン1, 2または1, 4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、トルエン2, 4ジイソシアネート、トルエン2, 6ジイソシアネートである。

ポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールと反応するアミンとしては、重合系成分とう相溶性がある芳香族系、脂肪系および脂環族系のジアミンが使用可能である。脂肪系ジアミンは、種々の用途に大変好適に使用可能である。いずれのジアミンも、上述のいずれかのジイソシアネートが加水分解されて作られるが、使用可能である。好ましくは、ジアミンが、2つとも第1級アミンであり、第2級アミンを含まないことである。そして、ある場合には、第3級アミンを使用することが好適である。好ましいジアミンの具体例としては、ヒドラジン、ビス-4-アミノ-シクロヘキシルメタン、1, 6ヘキサメチレンジアミンであり、最適には、4, 4'-ジアミノジフェニルメタンを含むものである。

ポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールのアミン誘導体と反応するジイソシアネートプレポリマーの好適な形態は、ポリエチレングリコールまたはポリプロピレ

10

20

30

40

50

ングリコールの1モルとジイソシアネート2モルが反応して作られるものかあるいは、それらのアミン封止された誘導体である。

前述のいずれかのジイソシアネートもまた、そのようなプレポリマーを作るのに使用することが可能である。式IIのR' ' 残渣の性質は、それらのプレポリマーの組成に呼応したものである。

これらの合成において、最終ポリマーの尿素結合の割合は、反応に導入されるアミノ基の比率を制御することにより制御可能である。アミンがジイソシアネートの加水分解によりその場で作られるが、使われる水分量を、有機溶剤に対して非溶解性のかなりの程度を示すポリマーの生成を避けるために注意深く制御しなければならない。

本発明のランダムブロックコポリマーは、ランダムなブロックの間にウレタンおよび尿素結合を含んでおり、今後、ランダムブロックコポリマーに言及する場合には、ポリウレタン尿素コポリマー（PUUコポリマー）を意味する。

本発明のさらに好適な特徴によれば、本発明のコポリマーは、有利となる機械的特性を有し、例えばタフネスが強化されており、ジイソシアネートの化学両論を超えるえる量の存在下、好ましくは弱冠の過剰量であり、全ての反応物において活性ハロゲン原子あたり、一つの官能基が化学量論的に必要される量を超える、1-10重量%、より好適には1-5重量%である。

多量に化学量論的に必要される量を超えると、好ましくない非可溶性のコポリマーが生成することになる。

従って、化学量論的に必要される量を超えたジイソシアネートの量というのは、ポリマーが高度に架橋してしまう量を超えないことである。

本発明のコポリマーは、ポリエチレンオキサイドとより親水性のポリマーである例えばポリプロピレンオキサイドの均一な熔融あるいは溶液をまず作り、それから必要な組成物や薬品を任意で添加し、加熱したり触媒をさらに添加することにより、作ることが可能である。反応は、溶剤を用いずに行うことが最も簡便であるが、出発物質として高分子量の例えば数平均分子量が8,000以上のポリエチレングリコールを使用する場合や、あるいは目的が溶剤中にコポリマー材料が含まれる溶液を得る場合には、溶剤の使用も好適である。反応速度は、重合プロセスにおいて必ずしも必要とされない溶剤が存在することにより、減少させることが可能である。

ジイソシアネートの鎖延長剤を使用する場合、塩化鉄のようなルイス酸が有効な触媒であり、他の一般的な触媒もウレタン基の形成に有効であり、例えばスタンナウスオクトエート、ジブチルスズジラウレート、第三級アミン等が使用可能であるものの、特に、製品が薬用や医療用の用途の場合にはルイス酸が好適である。

ハイドロゲルは、膨潤し、水性媒体を吸収して、しばしば2倍以上、例えば3倍から10倍あるいはそれ以上に重量変化することが好適である。また、ガラス転移点も、サービス温度（すなわち、コポリマーの使用予想温度）未満であることが好適であり、さらに最適には、ポリマーがエラトマー状態となる大気温度未満である。

本発明のコポリマーは、ブロック状、フォーム状、シート状、繊維状、粉体状で使用可能であるが、特にフィルム状、チューブ状、ステント状さらにカテーテル状とすることにより、バイオメディカル分野により好適である。改良されたコポリマーの機械的強度は、従来技術のポリマーコーティングにおいては、液体環境に暴露され分解されるおそれがあったが、かかる問題を解決し、膨潤状態で、タブレット上にコーティングすることも特に有用である。応力-歪み曲線から求められるタフネスは、膨潤状態でも15%以上、破壊エネルギーは、乾燥状態の40%以上の保持が好適であり、実施例4にPUUコポリマーの機械的特性が示される。

本発明のポリウレタン尿素（PUU）コポリマーは、さらに有利な点として、ポリアクリル酸（PAA）やポリメタクリル酸のポリマー酸と反応して複合化される時に、幅広いpHの範囲において非溶解性の優れた複合膜を形成するのに使用できる点で好適である。

適当な溶剤から安定な膜を容易にキャストすることにより形成することが可能であり、かかる膜は、複合させる2成分の割合を変化させることにより、異なるpH変化に伴

10

20

30

40

50

い応答できる、酸複合膜を得ることができる。PUU/PAA複合膜は、pHのわずかな変化に伴い、膨潤状態の程度に顕著な変化をもたらすことが可能であり、“応答性”が約束された複合膜となる。膨潤状態の変化、特に、“臨界的”なpH値（値は変化するが）による変化は、拡散流動状態の制御に使用可能であり、膜構造内のイオン交換可能な酸官能基の存在により、中性物質から、荷電された物質を高度に選択的に分離するべく電位を生じることとなる。

本発明は、また制御された徐放性組成物を与え、ここで定義される活性物質に関与する物を含むコポリマーを提供するが、特に生物活性物質を含み、例えば、薬剤システムに利用可能である。ここで、“薬剤システム”とは、いずれかの予防や治療に有用な生理学的に活性な物質あるいは試験管内において有用な物質の意味である。

10

本発明は、活性物質組成において、広範に使用可能であるが、特に、かかる用途に専用のに制限されるものではないが、生物的活性物質の制御された速度での徐放する用途に最適である。本発明の制御された徐放性組成物に関する生化学的な活性物質のクラスの具体例には、香料、薬剤、細菌剤（bacteriostats）、ビールス剤、殺虫剤としての毛虫撲滅剤、線虫駆除剤、軟体動物駆除剤および幼虫駆除剤、除草剤、殺菌カビ剤（fungicides）、アルジサイド（algaecides）、局所剤なあるいは皮膚症剤、海生物成長疎外剤（antifoulants for marine growth prevention）、タンパク質としての、例えば酵素、ペプチド、ミクロ生物および植物（hydroculture）塩、栄養素あるいは、防腐剤、獣医学における追跡金属組成物、および動物ハズバンタリー（husbandary）で用いられる他の成長促進剤、例えば抗貧血準備剤や筋肉増強剤が含まれる。特に興味深いのは、本発明の組成物が生物活性物質として、少なくとも一つの薬剤である。

20

本発明の制御された徐放性組成物は、特にフィルム状、チューブ状、ステンツ（stents）状さらにカテーテル状とすることにより、膨潤状態においても優れた機械的特性を有する点で生体医学分野に最適である。これらの組成物は、撲滅を生じさせる細胞によって、転移増殖させることが困難な表面にも、一般的に殺菌剤を投与することができる。一方、それに対して、生物的に（bio）およびヘム（hem）と共成し、種々の状況で、そのような添加剤なしに使用することも可能である。

本発明の組成物は、すなわち、医薬、外科および獣医学、コンテキスト（contexts）あるいはホーティカルチャ（horticulture）および農業においても、これらの領域以外と同様に使用可能である。

30

活性物質は、比較的小さいものの、ある程度の水溶性特性を示す。活性物質は、ハイドロゲルポリマーを膨潤させるために使用される溶剤に可溶であり、適当な形状に成型された後、コポリマーに混合添加されるのである。その他、活性物質は、上記のプロセスのいずれかの反応物質を添加する前に、ポリエチレングリコールあるいはポリプロピレングリコールに溶解させ、あるいは分散させられる。

本発明は、ハイドロゲルポリマーが、普通は極性溶媒である、クロロホルム、エタノール／クロロホルム、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ブタン-2-オン、ニトロベンゼン、メチルベンゾエート、ブチロラクトン、テトラヒドロフランあるいはベンジルアルコールの有機溶剤に溶解させられ、かかる溶媒中に、活性物質は溶解または分散されている。そして、溶液や分散液は、活性物質を含んでおり、それから溶剤キャストすることが可能である。

40

これはまた、顆粒またはタブレット上のコーティングとして使用される場合にはコポリマーが優れた徐放性を示し、フィルムや袋物として使用される場合にはコポリマーを、本質的に定常の徐放性物として提供することが可能となる。

その他、活性物質は、ハイドロゲルの中空の隙間に入り込んで、溶剤を用いる用途によっては溶剤により封止されたり、あるいは加熱することによりくっつけられる。優れたデバイスは、また、乾燥状態で活性物質とハイドロゲルコポリマーが混合され、そして、加圧成型や、射出成型により、あるいは押し出し成型によりデバイスを作ることが可能である。

50

分散液を使用し、あるいはコポリマー溶液の中の薬剤溶液を用い、フィルムやコーティングに適応可能である。すなわち、このようなシステムが、人体、動物、あるいは不活性な表面に対し、局所的コーティングとして適応可能である。

ブラッシングやワイピング、あるいはエアロゾルとすることにより液状状態で直接適応することも可能である。

特定の医薬システムにおける分野において、本発明の制御された徐放性組成物が使用されるが、墮胎薬のプロスタグランジン (prostaglandins)、催眠薬 (hypnotics)、鎮静薬 (sedatives)、精神安定剤 (tranquillisers)、解毒剤 (antipyretics)、アンチインフラメン剤 (anti-inflammatory)、抗ヒスタミン剤、鎮喘剤 (antitussives)、鎮症剤 (anticonvulsants)、筋肉弛緩剤 (muscle relaxants)、抗腫瘍剤 (anti-tumour) 剤例えば悪性腫瘍の新形成 (malignant neoplasia) の治療方法、ローカルアナエチティック (local anaesthetics)、抗パーキンソン病薬剤、局所剤あるいは皮膚剤、利尿剤 (diuretics)、例えばカリウム含有物であって、ヨウ化カリウム、精神病治療の準備、例えば躁鬱病治療に使われるリチウム含有物の準備、あるいは精神分裂病の治療のためのプロスタグランジン含有物、抗痙攣剤、抗潰瘍剤、抗菌剤を含む病原菌による感染治療用の種々の物質の含有物の準備、例えば、子宮用剤 (metronidazole)、抗寄生虫剤 (antiparasitic agents)、および他の抗殺菌剤 (antimicrobials)、抗マラリア剤、心臓血管剤、ホルモン含有物の準備、エストラジオール (oestradiol) のような優れたステロイド剤、交感神経興奮性剤、低血糖症剤、避妊薬、栄養剤、例えばキモトリプシン (chymotrypsin) の活性剤等の種々のタイプの酵素含有物の準備、例えばアスピリン等の鎮痛薬含有物の準備、線虫駆除剤を含む他の多くの働きを有する薬や他の種々の用途の薬が含まれる。活性物質の混合物もまた、制御された徐放性組成物に添加することが可能である。

本発明の制御された徐放性組成物は、避妊薬 (contraceptive) 組成物としても好適に使用可能であり、少なくとも活性物質として、一つの天然または合成ステロイドである性ホルモン、例えばエストロゲン (oestrogen) やプロゲストゲン (progestogen) を含んでいる。好適なプロゲストゲンは、天然プロゲステロンあるいは合成の相似のプロゲステロンを含んでおり、さらにこれらには、11-デヒドロプロゲステトン、デラルーチン (delalutin)、21-フロオロ-17-アセトキシ-6-メチルプロゲステロン、メドロキシプロゲステロンアセテート (medroxyprogesterone)、メジエストロールアセテート (megestrol)、クロマジノオンアセテート (chlormadione)、エチステロン (ethisterone)、ジメチステロン (dimethisterone)、A-ノルプロゲステロン (A-norprogesterone)、19-ノルプロゲステトン (19-norprogesterone)、21-ノルプロゲステトン (21-norprogesterone)、ノルメタンドーン (normethandone)、ノルエチノドール (norethynodrel)、ノルエチンドロン (norethindrone) および該アセテート、D1 および D-ノルゲストレル (norgestrel)、ノルゲストリエノン (norgestrienone)、エチノジオールジアセテート (ethynodiol diacetate)、リンストレオール (lynstrelol)、エチニルエストラジオール (ethynylestradiol)、レトロプロゲステロン (retroprogesterone)、ダイドロゲステロン (dydrogesterone)、ノルビノシレール (norvinodrel)、キングストラノールアセテート (quingestranol acetate)、ノレチステロン (norethisterone) および該アセテート、およびエーナンテート (oenantate)、アナジェステロンアセテート (anagesterone acetate)、メドロジェストン (medrogestone)、クロマジェストン (clomagestone)、アリルエストレノール (allyleatrenol)、シンゲストー

10

20

30

40

50

ル (cingestol) であるが、特に好適には、プロゲステロン (progesterone) である。好適なエストロゲン (oestrogen) には、天然の β -エストロゲンあるいは合成の相似のエストロゲンを含んでおり、主に、エチニルエストラジオール (ethinyloestradiol) あるいはメストラノール (mestranol)、好適には β -エストラジオール (oestradiol) である。

本発明の制御された徐放性組成物は、また、糖尿病 (diabetes) や悪性貧血 (pernicious anaemia) の治療にも好適であり、例えば、インシュリンやコバラミンの徐放性組成物として、それぞれ使用可能である。

さらに、本発明の制御された徐放性組成物は、特に熱帯病の予防や治療薬の両方に好適である。例えば、マラリア、レプロシー (leprosy)、住血吸血症 (schistosomiasis)、肝吸虫病 (clonorchiasis) が対象となる。本発明の制御された徐放性組成物に閉じ込められる生物化学的に活性な物質として治療のために使用可能な薬剤の具体例および他の熱帯病としては、キニーネ、サルファナミド (sulphanamide)、リファムシン (rifamycin)、クロファジミン (chlorfazimine)、チアムブストジン (thiambustosine)、クロロフェニル誘導体、クロログアミド (chlorguamide)、シクログアニル (cycloguanil)、ピリメタアミン (pyrimethamine)、サルファジアジン (sulphadiazine)、トリメソプリム (trimethoprim)、パマキン (pamaquine)、クロロキン (chloroquine)、ペンタキン (pentaquine)、プリマキン (primaquine) およびアモジキン (amodiquine) 等のキノリン誘導体、パラロスアニリン (pararosaniline)、サルファメチゾール (sulfamethizole)、キナクリン (quinacrine)、ダブソン (dapson)、ソジウムサルファクソン (sodium sulphoxone)、サルフェトロン (sulphetrone)、ソジウムヒドロカルペート (sodium hydrocarbate) およびソジウムチョーロムグレート (sodium chaulmoograte) である。特に効果的な薬剤は、シクログアニル (cycloguanil)、ピリメタアミン (pyrimethamine) およびサルファジアジン (sulphadiazine) である。

本発明の制御された徐放性組成物は、また、非常に獣医学用途に適している。具体例としては、一般的な抗菌素活性な抗生物質準備、牛のアナプラズマ感染症の治療における準備、例えば白蟻の外部寄生虫や節足動物やウジ状態で停止した幼虫、肺虫および線虫を含む一般的ストロングレス (strongyles) を含む内部寄生虫の両方に対する幅広い活性効用を示すものの準備、トレモトード (tremotode)、条虫及び回虫感染に対する活性効用を示すものであって、アモスカンテ (amoscanta) やプラジクワンテル (praziquantel) を含むものの準備、牛のタイレリア (theileria) に対する活性効用を示すものであって、生物学的に活性な、メノクトン (menoctone) 等のナフトキノヌス (naphthoquinones) を含むものの準備、牛、馬、犬のバビシア症、これにはベレニル (berenil)、アミドカーブ (amidocarb) およびジアムプロン (diapron) を含むものであってこれらに対して活性効用を示すものの準備、羊、牛の肝吸虫類や針虫に対する活性効用を示すものであって、これにはクロザンテル (closantel) を含むものの準備である。本発明は、次に示される実施例により説明される。

(実施例)

実施例 1

直線状ブロックコポリマーであるポリウレタン尿素のハイドロゲルの合成材料

直線状ブロックコポリマーであるハイドロゲルの合成に用いられる材料は、次のとおりである。

ポリエチレングリコール (PEG)

PEG は、B. P. 化学により製造されたものであり、ハネウエル & スティン会社により供給されたものである。製造者は、バッチごとに数平均分子量を番号として登録しており

10

20

30

40

50

、例えば、PEG 6,000のごとくである。これは、数平均分子量(M_n)が、5,000-7,000であることを示している。また、供給者により、分析証明書が発行され、数平均分子量が特定されて、例えば数平均分子量が5810の場合、PEG 5810のごとくである。

ヒドロキシ末端グループ分析により正確に数平均分子量M_nが決定される(参照:“高分子科学の実験”E. A. コリーンズ、J. ベア、F. W. ビルマイヤー、ウイリーインターサイエンス社、ページ362-367、1973)

ポリプロピレングリコール (PPG)

ポリプロピレングリコールは、アルドリッチ化学会社から供給されたものである。M_n分子量を引用すれば、425であって、すなわち、PPG 425と表記する。なお、PPG 425は使用にあたって、さらに不純物除去は行わなかった。

10

ジシクロヘキシルメタン 4,4'-ジイソシアネート(今後、デスモジュールWと表記する。)

デスモジュールWは、登録商標である。デスモジュールWは、バイエルにより供給され、分子量は262.5である。デスモジュールWの密度は、1.07であることが判明している。なお、デスモジュールWは使用にあたって、さらに不純物除去は行わなかった。

4,4'-ジアミノジフェニルメタン (DADP)

4,4'-ジアミノジフェニルメタンは、BDH化学会社によって供給された。DADPは、分子量として198.27を有し、使用にあたって、さらに不純物除去は行わなかった。

20

無水塩化鉄 (FeCl₃)

塩化鉄は、アルドリッチ化学会社から供給されたものであり、使用にあたって、さらに不純物除去は行わなかった。

直線状ブロックコポリマーであるポリウレタン尿素 (PUU) のハイドロゲルの合成方法
一連の直線状ブロックコポリマーであるポリウレタン尿素のハイドロゲルの合成は、注意深く処理し、ポリマー組成が開発された。反応のすべては、“一回型(ワンショット)”の溶融重合法であった。

材料の不純物除去

水は、イソシアネートと容易に反応し、そのため反応中における水分量が化学量論的に影響し、最終製品の特性にも影響することになる。またPEG 6000やPPG 425のポリオールは、容易に大気から水分を吸収するため、使用前に乾燥させる必要がある。水分は、ポリオールをロータリー蒸発器において、真空条件、90-100℃で、最低3時間乾燥させることにより、取り除くことが可能である。そして、乾燥したPEG 6000やPPG 425は、必要な時まで真空状態に保管される。PUUハイドロゲルは、実験室において60gのバッチで準備されるため、デスモジュールWを加えた後、反応する溶融物を適当に手でかき回すことができ、それから、急いで適当な型に流し込むことができる(例えば、ポリプロピレンの試験用チューブや試験用ビンの型)。

30

次に記載される方法は、数平均分子量が5830、すなわちPEG 5830のポリエチレングリコールに基づくPUUVIIの準備に関するものである。また、すべてのコポリマーに対して、下表1に示すように、反応物の添加量を変えて同様の方法を採用することができる。

40

適当量のPEG 5830およびPPG 425を丸底フラスコに入れ重量測定した。PEG 5830が入ったフラスコを95℃のオーブンに入れ、全てのPEGが溶解するまで放置した。PEGおよびPPGは、それぞれロータリー蒸発器を用い、真空状態で、90-100℃、最低3時間以上乾燥させた。乾燥終了後、PEG 5830は容器に入れられ、真空状態におかれ、そして95℃のオーブンにもどされた。PPG 425が入れられたフラスコもまた、容器に入れられ、室温まで冷却された。乾燥した28.19gのPPG 425が、乾燥ビーカーに計り採られた。0.2mg/gの無水塩化鉄の全反応量が添加され、大気から吸湿しないように素早くかき回した。ビーカーは、それから、95℃のオーブンに入れられ、全ての触媒が完全にPPG 525に溶解するまで放置した。それから、0

50

． 726 g のジアミンが正確に計り採られ、熱い状態の PPG/F e C l₃ 溶液に加えられ、ビーカーは再びオープンに戻された。一旦、ジアミンが溶解した後（15－30 分間）、29.004 g の溶融した乾燥 PEG 5830 がビーカーに加えられ、オープンに戻す前に、激しく攪拌し、約 30 分間、時々攪拌しながら、オープンに放置した。反応混合物は昇温し、外観上、均一となった後、12.67 ml のデスモジュール W がビュレットから溶融カップボードに添加された。添加は素早く行われ、ジイソシアネートの高い毒性を考慮して慎重に行われた。反応混合物はその後、1.5－2 分間激しく攪拌され、その後予備加熱された、ポリプロピレンチューブに注意深く注がれた。型はそれから 95℃ のオープンに 20 時間の反応時間中、保管された。

重合時間の長さは、反応する全てのジイソシアネートを考慮して定められる。イソシアネート基は特徴的な赤外吸収ピークシグナルを、約 2270 cm⁻¹ の位置に有している。このピークの減少をモニターしながら、反応が完結する時間を定めることが可能である。イソシアネートのピークが消滅するまで、組成により異なるが、15－20 分間の間である。従って、全ての重合が完全に終了することを確実にするために、反応時を 20 時間としたものである。

PUU 組成物は、その後ポリプロピレン型から外され、水溶性物質を除去するため、膨潤され、洗浄された。ハイドロゲルの膨潤するブロックは、小片に切断され、新鮮な蒸留水で 2 度洗浄され、その後空气中で乾燥された。それから空気乾燥されたポリマー片は、真空オープンに入れられ、室温で、完全に乾燥するまで放置された。乾燥されたポリマー片は、サンプル袋に密封され、必要となるまで保管された。一般的に、抽出された物質は、ハイドロゲル中、0.1 重量%未満であった。PUU ハイドロゲルは、確かに、比較的穏やかな有機溶剤、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、プロパン 2 オール、およびメチルエチルケトンに可溶である。そして、種々のフィルム、コーティング塗膜、形状、およびデバイスを溶剤キャスト方法により作ることができる。

ジアミンの定量状態における直線状ポリウレタン尿素コポリマー（PUU）

前述の一連の重合の結果、PUU の溶剤に対する溶解性は、ポリマー鎖中の尿素結合量に依存していることを示している。一連の直線状ポリウレタン尿素コポリマーは、ジアミン添加量、すなわち結果的に尿素量が最終ポリマーにおいて定量状態に保たれることとなる。この新しい一連の PUU コポリマーは、ジアミン重量が、1.21% であって、化学量

得られる反応物の重量比率の計算例

	PEG5830	PPG425	DADP	DESMODUR W(DW)
モル数	1.0	8.0	0.736	10.223
ダルトン単位	5830	8.0×425 =3400	0.736×198.27 =145.926	10.223×262.5 =2683.538
反応物の 重量%	48.34	28.19	1.21	22.26
グラム数	29.004	16.914	0.726	13.560 =12.67ml

10

触媒濃度=0.2 mg FeCl₃/g ポリマー

20

新しい一連のポリウレタン尿素のブロックコポリマーの組成の詳細は、表1および2に記載されている。それぞれ両方の表において、PUUIとPUUXIIIは直線状ブロックコポリマーではなく、直鎖が延長したポリアルキレンオキサイドポリマーであり、GB特許2235462号に記載されているものである。

表1は、一連の直線状ブロックコポリマーのポリウレタン尿素の組成比（モル比率）を示し、DADP重量%が一定であり（全反応物の1.21%）、化学量論的にデスモジュールWが5%過剰である。

表 1

ポリマー	PEG5830	PEG5830	PPG425	DADP	DW
	wt%	モル数	モル数	モル数	モル数
PUUI	-	-	1.0	0.044	1.096
PUUII	10.01	1.0	72.0	3.554	80.382
PUUIII	19.85	1.0	32.0	1.790	36.530
PUUIV	27.19	1.0	21.0	1.310	24.476
PUUV	35.60	1.0	14.0	1.000	16.800
PUUVI	43.18	1.0	10.0	0.824	12.415
PUUVI	48.34	1.0	8.0	0.736	10.223
PUUVI	54.92	1.0	6.0	0.648	8.030
PUUX	63.55	1.0 •	4.0	0.560	5.838
PUUX	68.98	1.0	3.0	0.516	4.742
PUUX	75.41	1.0	2.0	0.472	3.646
PUUX	83.18	1.0	1.0	0.428	2.549
PUUXII	92.72	1.0	-	0.384	1.453

10

20

表 2 は使用した直線状ブロックコポリマーのポリウレタン尿素の組成比を示している。

表 2

ポリマー	PEG5830	PPG425	DADP	DW
	wt%	wt%	wt%	wt%
PUUI	-	58.91	1.21	39.88
PUUII	10.01	52.54	1.21	36.24
PUUIII	19.85	46.30	1.21	32.64
PUUIV	27.19	41.63	1.21	29.97
PUUV	35.60	36.31	1.21	26.88
PUUVI	43.18	31.48	1.21	24.13
PUUVI	48.34	28.19	1.21	22.26
PUUVI	54.92	24.02	1.21	19.85
PUUX	63.55	18.53	1.21	16.71
PUUX	68.98	15.08	1.21	14.73
PUUX	75.41	11.00	1.21	12.38
PUUX	83.18	6.06	1.21	9.55
PUUXIII	92.72	-	1.21	6.07

10

20

実施例 2

PUUハイドロゲルフィルム の作成

上述の実施例 1 の PUUI から PUUXIII をポリプロピレン容器から取り出し、2 度蒸留した水の入ったビーカーに入れ、水溶性材料を抽出した。そして、水中に膨潤した状態で 3 - 5 日放置した。膨潤したポリマーをそれから小片に切断し、トレーに入れて空気中で 3 日間乾燥させ、それから真空オーブンで 4 8 時間乾燥させた。水溶性物質は、もとのポリマーの 0. 1 重量%未満であり、無視できることがわかり、一連の計算中でも無視した。

30

PUU 材料のフィルムまたはシートを、クロロホルム中に水抽出後の PUU ポリマーで 5 % w / v の溶液を、ガラス板上に溶剤キャストし設けた。

ガラス板は、傷無しのもを用い、シラスチック (S I L A S T I C) シリコーンゴムシーラントで周囲をわく取りした。板の大きさは、約 3 0 c m × 2 0 c m であり、シラスチック (S I L A S T I C) の高さは、ガラス表面から ~ 5 m m であった。板は、平滑な作業台の上に置かれた後、コポリマー溶液が注ぎ込まれた。2 4 時間かけて、クロロホルムを完全に蒸発させた。そして、フィルムを 2 度蒸留した水を用いて膨潤させてガラス板の表面から取り出した。フィルムはそれから注意深く空气中に 2 4 時間、真空オーブン中に 2 4 時間放置し、乾燥させた。

40

実施例 3

A : 直線状ブロックコポリマーのポリウレタン尿素フィルムの水中における膨潤 PUU フィルムの 2 1 °C の水中の平衡状態における膨潤

PUU ハイドロゲルのサンプルは、溶剤キャストしたフィルムから切り出し、正確に秤量した。それからサンプルを 2 度蒸留した水に浸せきし、室温 (2 1 °C) で平衡状態となるまで放置した。その後サンプルを水からインターバルに取り出し、リントなしの紙で表面を拭ったのち、秤量した。そしてフィルムの重量増加が見られなくなった場合に、そのフ

50

フィルムが完全に膨潤したと判断した。21℃の水中で膨潤が平衡状態となるまでの時間は、それぞれのPUU組成に対して、約48時間であった。

各PUU組成に対して、3回、膨潤状態の測定が行われ、平衡吸水量（E. W. U）として3回の測定の平均値が取られ、最も真値に近いものとして取り扱った。一連のPUUの21℃における膨潤状態の平衡膨潤値の結果を下記表3に示す。

サンプルの平衡膨潤値あるいは平衡吸水量（E. W. U）が初期サンプル重量をもとに計算され、単位は乾燥ポリマーの重量部（pph）として表された。

$$E. W. U (pph) = \frac{W(s) - W(d)}{W(d)} \times 100$$

ここで、W（s）＝サンプルの平衡状態にある膨潤重量である。単位はg。

W（d）＝初期乾燥サンプルの重量である。単位はg。

各PUU組成の膨潤状態における測定は、3回行われ、得られたE. W. U. の3回の測定平均値が取られ、最も真値に近いものとして取り扱った。

PUUサンプルの平衡含水率（E. W. C）は、次式から求められた。

$$E. W. C (\%) = \frac{E. W. U}{E. W. U + 100} \times 100$$

PUUサンプルの平衡状態のPEO／水含水率は、次式から求められた。

$$Eqm. PEO / 水含水率 (\%) = \frac{E. W. U. + W(PEO)}{E. W. U. + 100} \times 100$$

ここで、W（PEO）は、乾燥フィルム中のPEO 5830の含量である。単位はpphである。

表3

ポリマー	PEG5830	平衡吸水量	平衡含水率	平衡PEG/含水率
	wt%	pph	wt%	wt%
PUUI	-	4.0	3.85	3.85
PUUII	10.01	21.0	17.36	25.63
PUUIII	19.85	58.0	36.71	49.27
PUUIV	27.19	82.0	45.05	59.99
PUUV	35.60	128.0	56.14	71.75
PUUVI	43.18	165.0	62.26	78.56
PUUVII	48.34	183.0	64.66	81.74
PUUVIII	54.92	218.0	68.55	85.82
PUUX	63.55	298.0	74.87	90.84
PUUXI	68.98	388.0	79.51	93.64
PUUXII	75.41	578.0	85.25	96.37
PUUXIII	83.18	871.0	89.70	98.27
PUUXIV	92.72	2800.0	96.55	99.75

B. PUUフィルムの37℃の水中における平衡状態の膨潤

37℃の水中における直線状ブロックコポリマーのポリウレタン尿素の平衡膨潤値が、Aで記載された方法を用いて計算された。実験は、ウォーターバスであるグラントモデル S S 40を用い、水温 37 ± 0.1℃で行なわれた。

37℃の水中における一連の直線状ブロックコポリマーのポリウレタン尿素の平衡膨潤値の結果を下記表 4 に示す。

表 4

ポリマー	PEG5830	平衡吸水量	平衡含水率	平衡PEG/含水率
	wt%	pph	wt%	wt%
PUU I	-	13.0	11.50	11.50
PUU II	10.01	32.0	24.24	31.82
PUU III	19.85	80.0	44.44	55.47
PUU IV	27.19	83.0	45.36	60.21
PUU V	35.60	99.0	49.75	67.64
PUU VI	43.18	140.0	58.33	76.32
PUU VII	48.34	167.0	62.54	80.65
PUU VIII	54.92	188.0	65.28	84.34
PUU IX	63.55	211.0	67.85	88.26
PUU X	68.98	275.0	73.33	91.73
PUU XI	75.41	517.0	83.79	96.01
PUU XII	83.18	784.0	88.69	98.10
PUU XIII	92.72	2800.0	96.40	99.74

実施例 4

イントロダクション：ポリマー材料の応力-歪み曲線

Fig. 1 に示される一般的な応力-歪み曲線は、応力-歪み実験より得られる有用な機械的特性を定義するのに役立つ。

初期値またはヤング率、E、

曲線の初期傾斜（' a b '）は、材料により決定される初期値またはヤング率、E、である。サンプルをフックの法則に基づき、弾性変形させると、応力は歪みと直接比例する。

$$E = \frac{d\sigma}{d\epsilon} \quad \text{as } \epsilon \rightarrow 0$$

もし、与えている力をこの期間で取り除くと、サンプルは、もとの状態に戻る。

破断点／歪み

破断点 ' C ' は、弾性変形が終わり、プラスチック流動が起こる点であると定義される。これは、材料の弾性限界として知られている。但し、全ての材料で破断点は必ずしも観察されるものではない。

破断歪み

材料が歪み下、破壊されるポイントは、' d ' として表される。この極限歪みが、しばしばサンプルの引っ張り強度として引用される。

破断伸び

材料が破断するまでの最大伸びがポイント ' e ' として表される。これは一般に極限応力

10

20

30

40

50

として示される。

$$\varepsilon_{\max} = \frac{l_{\max} - l_0}{l_0}$$

ここで、 $\varepsilon_{\max}$ = 極限応力、 $l_{\max}$ = 破断するときのサンプル長さ、 l_0 = サンプルの初期長さである。

破壊エネルギー

材料の総括的な靱性は、破断が起こるまでに必要なエネルギーの合計で表される。エネルギーは、平均的な加えられた力及び距離で決まるから、破壊エネルギーあるいは靱性は、一般化された応力-歪み曲線の下側の面積、A B C D E から求める事が可能である。

これらのポリマーの特性は、いわゆる当業者には良く知られているが、現在特許請求の範囲に記載しているコポリマーの値を示すために定義したものである。

10

応力-歪み実験

応力-歪み曲線が、実施例 1 で準備された一連の直線状ブロックコポリマーのポリウレタン尿素において求められ、非膨潤状態と 20 °C の水膨潤状態において測定された。実験は、インストロン型の試験装置（モデル T H - M）を用いて行われた。

インストロン試験器は、2つのアームを有し、空気圧力で動くサンプルクランプがアームに設けられている。上側のアームは固定されており、下側のアームあるいはクロスヘッドがギア式機構により、上昇したり下降したりする。動かないアームには鋭敏なロードセルが取り付けられている。そして、サンプルが一定速度で伸ばされて、サンプルにかかる荷重が、ロードセルにより測定されて、チャートへの変換機能によりチャートレコーダーに記録される。実験は、温度 20 °C (293 K)、相対湿度 65 % の環境が制御された状態で行われた。

20

サンプル準備

ポリウレタン尿素の溶剤キャストフィルム、P U U I - X I I I が、クロロホルム 5 % w / v 溶液から、ガラス板上にキャストされ準備された。そして、フィルムは、2度蒸留した水の中に、温度 20 °C で 3 日間放置され、平衡状態にされた。非膨潤の P U U における応力-歪み実験については、フィルムサンプルを水から取り出し、空気中で 24 時間乾燥し、そしてそれから、真空オーブンにさらに 24 時間放置し、水が完全に除去されるようにした。

標準的な“ダンベル”形状のサンプルは、ダイを使ってフィルムから切り出した。サンプルの厚さを、マイクロメーターを使い、2枚の顕微鏡用ガラスの間に挟み、サンプルを圧縮して誤差が生じないようにして、注意深く測定した。水膨潤状態のテストサンプルは、水膨潤状態のフィルムから切り出し、そして2度蒸留した水の中に、再び浸せきしておいた。2組のサンプルが、温度 20 °C、相対湿度 65 % の環境が制御された状態に 24 時間放置され、平衡状態とさせられた。

30

一連の直線状ブロックコポリマーであるポリウレタン尿素の、温度 20 °C、相対湿度 65 % における機械的特性

一連の乾燥状態の P U U についての、応力-歪み曲線から得られた機械的特性を表 5 に要約して示す。

表 5

ポリマー PE05830 ヤング率 破断応力 極限応力 極限歪み 破壊エネルギー

	wt%	MNm^{-2}	MNm^{-2}	MNm^{-2}		MNm^{-2}
PUUI	-	2.395	0.823	17.168	11.667	48.096
PUUII	10.01	1.302	0.866	10.676	15.867	48.719
PUUIII	19.85	1.923	1.096	3.823	19.283	38.245
PUUIV	27.19	3.720	1.686	8.890	13.900	57.626
PUUV	35.60	29.167	3.760	30.902	14.993	164.580
PUUVI	43.18	32.050	5.421	24.009	14.400	166.591
PUUVII	48.34	39.062	5.338	24.266	15.600	172.934
PUUVIII	54.92	46.043	6.492	33.542	18.300	270.622
PUUX	63.55	52.632	6.583	38.078	18.767	299.697
PUUXI	68.98	57.870	7.664	41.386	17.150	303.611
PUUXII	75.41	86.806	8.890	24.218	11.917	156.298
PUUXIII	83.18	94.697	9.036	23.750	10.483	129.490
PUUXIV	92.72	104.167	9.197	30.218	13.383	218.923

10

20

平衡状態にある水膨潤状態のポリウレタン尿素フィルム

一連の膨潤状態の P U U の、応力-歪み曲線から得られた機械的特性を表 6 に示す。

30

表 6

ポリマー PE05830 含水率 ヤング率 極限応力 極限歪み 破壊エネルギー

	wt%	MNm^{-2}	MNm^{-2}	MNm^{-2}		MNm^{-2}
PUUI	-	3.85	0.866	1.616	10.767	9.043
PUUII	10.01	17.36	0.764	1.394	11.433	8.529
PUUIII	19.85	36.71	0.780	10.343	14.400	46.003
PUUIV	27.19	45.05	0.830	13.795	14.333	67.313
PUUV	35.60	56.14	0.894	17.922	14.833	74.407
PUUVI	43.18	62.26	0.997	13.244	19.333	116.672
PUUVII	48.34	64.66	1.500	10.680	17.733	76.203
PUUVIII	54.92	68.55	0.915	9.992	19.333	62.670
PUUX	63.55	74.87	0.507	8.203	17.677	52.047
PUUXI	68.98	79.51	0.368	4.088	14.100	21.372
PUUXII	75.41	85.25	0.147	0.417	13.967	4.093
PUUXIII	83.18	89.70	0.054	0.478	13.667	3.511
PUUXIV	92.72	96.55	0.013	0.117	7.800	0.339

特許請求の範囲に記載したコポリマーの利点を示すために、乾燥状態と膨潤状態の P U U
コポリマーの破壊エネルギー (MNm^{-2}) および下式から求めた膨潤状態の規定化された破
壊エネルギーを表 7 に示す。

$$\text{規定化された破壊エネルギー} = \frac{\text{破壊エネルギー (膨潤状態)}}{\text{膨潤状態のポリマー重量割合}}$$

10

20

30

表 7

ポリマー	膨潤状態	破壊エネルギー		規定化	膨潤保持強度率
	ポリマー	乾燥状態	膨潤状態		
	重量割合	MNm^{-2}	MNm^{-2}	MNm^{-2}	%
PUUI	0.961	48.096	9.043	9.410	18.80
PUUII	0.826	48.719	8.529	10.326	17.51
PUUIII	0.633	38.245	46.003	72.674	120.29
PUUIV	0.550	57.626	67.313	122.933	116.81
PUUIV	0.439	164.580	74.407	169.492	45.21
PUUIVI	0.377	166.591	116.672	309.475	70.03
PUUIVII	0.353	172.934	76.203	215.872	44.01
PUUIVIII	0.314	270.622	62.670	199.586	23.16
PUUIIX	0.251	299.697	52.047	207.358	17.37
PUUIX	0.205	303.611	21.372	104.254	7.04
PUUIXI	0.148	156.298	4.093	27.655	2.67
PUUIXI	0.103	129.490	3.511	34.087	2.71
PUUIXII	0.034	218.923	0.339	9.970	0.15

表 7 から、特許請求の範囲に記載したコポリマーの利点が容易にわかる。コポリマー P U U I I I から P U U X I I I まですべて、膨潤状態においてもある程度の機械的強度を保持している。好適な P U U ポリマーは、膨潤状態において、乾燥状態の少なくとも 15 % の破壊エネルギーを保持しているものである。

図 2 にさらに示されるように、破壊エネルギー (MNm^{-2}) が、一連の P U U I から P U U X I I I の平衡含水量に対してプロットされている。

図 3 には、膨潤状態の規定化された破壊エネルギー (MNm^{-2}) を示すが、P U U I I I から P U U X I I I のコポリマーは、P U U I および P U U X I I I の溶剤可溶の鎖延長ポリマーに対して有利であることがわかる。

実施例 5

ポリウレタン尿素 (P U U) とポリアクリル酸 (P A A) の複合膜

P U U / P A A の比率をいろいろと変えた組成の膜が、中性または荷電された溶質であって、幅広い分子量 (M_w が $\sim 10000 \sim 100000$) の溶質の透過性や選択性を実験的に決定容易なように支持材を用いずに準備された。支持材無しの P U U / P A A 複合膜は、ガラス上に溶剤キャストするかあるいは回転フィルムの上に多層コーティングすることにより得られる。

メタノール / アセチル酸の溶剤中に 5 % w / v の濃度の複合コポリマーから 20 通りの厚さ約 115 μm の膜が得られた。

初め、P U U / P A A 膜の組成は、P U U V I (43.18 %、P E 05830) に基づくものであったが、ポリアクリル酸の量が 50 重量%を超えるものまで作成した。これらの膜の組成は、pH の変化に伴う膨潤状態 (500 p p h - 50 p p h) において、強い流出傾向を示した。

しかしながら、かかる膜の機械的特性は、特に高pHにおいて低下した。この問題は、PUU組成において、PEOの添加量を低下するか（20%未満）、膨潤が少ないポリマーを混合し、ポリ酸をより少量使用（典型的には、30重量%未満）することにより解決される。得られた、強固で、均一な膜は、 $\sim 10 \text{ pph}$ から $\sim 300 \text{ pph}$ の範囲での膨潤状態の流出に伴い、可逆的にpH 2.2 - pH 8.0の間での変化応答性を示す。これらの膜の膨潤状態でのpHが変化する応答性により、優れたpH応答値での開発における電圧物質としての研究につながるものである。

PUUII/10%PAAのポリ酸複合膜の準備

優れた直線状ポリウレタン尿素ハイドロゲル組成である、 ~ 10 重量%のPEO 5830を含むPUUIIがPUUII/10%PAAのポリ酸複合膜の製造準備に使われた。

10

主ポリマー： PUUII

PEO 5830添加量：10.1%

吸水量： $\sim 21 \text{ pph}$ (17%) 温度 21°C

$\sim 32 \text{ pph}$ (24%) 温度 37°C

ポリ酸複合膜は、 M_w が、450,000のポリアクリル酸と、PUUII組成であるポリウレタン尿素から作られた。まず、PUUII組成に、10重量%の溶液状態のPAAであって、溶液として9重量部のメタノールと1重量部の希薄な酢酸を使用した。

また、エタノールおよびプロパノールも溶剤組成として使用された（例えば9重量部のエタノールと1重量部の希薄な酢酸である。）。典型的な溶液濃度は、溶剤中、ポリマーが5-10%w/vであった。

20

ポリ酸PUU複合膜は、PUU/PAA溶液をガラス板かペトリ皿の上に、キャストイングし、溶剤を24時間以上かけて蒸発させることにより得られる。より高度で、再現性良くフィルムを得るためには、スピンコート法を取ることも可能である。キャストイング後、PUU/PAA膜は、蒸留水中で洗浄され、残りの溶剤を取り除く必要がある。そして、種々のタイプのデバイスやコーティング膜が、ポリ酸複合PUU溶液から作ることができるのである。

ポリ酸複合組成としては、PUUVI/10-70%PAA、PUUIII/10%PAA、PUUIII/20%PAAもまた、作成準備された。分子量450,000のポリアクリル酸が、すべての準備等されたポリ酸複合膜組成において使用された。PAAは、分子量が数百から数百万までのものが市販されている。

30

しかしながら、PUU/PAA組成においては、少なくとも1,000のものが必要である。また、好適な組成において、PAAの酸のPEOのエーテル基に対する比率は、1:1あるいはそれ未満（例えば0.1:1）である。

ある場合には、PAAの酸の比率が、PEOのエーテル基よりも大きいほうが好適な場合もある（例えば3:1）。

PAAの制限量は、複合膜の70重量%未満であるが、これは上述した酸の量にもとづき、均一な膜を得ることが困難となるためである。

複合膜に対する膨潤実験は、 21°C と 37°C のクエン酸-リン酸塩緩衝液の中で行われた。

40

結果は下記に示す。表8は、複合膜PUUII/10%PAAの膨潤速度を変えたものが示してある。

表 8

p H	膨潤, p p h	
	2 1 °C	3 7 °C
2. 2	1 5. 1	1 1. 1
2. 6	1 2. 3	1 4. 9
3. 0	1 1. 8	1 1. 0
3. 6	1 2. 6	1 3. 3
4. 0	2 0. 7	1 9. 0
4. 4	9 4. 0	9 5. 0
5. 0	1 5 8. 2	1 5 0. 7
6. 0	1 6 6. 7	1 5 1. 1
7. 0	1 2 2. 0	1 2 6. 5
8. 0	1 1 3. 4	1 1 9. 3

10

20

表 9 は、平衡膨潤状態の複合膜 P U U I I I / 2 0 % P A A の変化結果が示してある。

表 9

p H	膨潤, p p h	
	3 7 °C	
2. 2	2 5. 6	
2. 6	2 7. 1	
3. 0	2 7. 4	
3. 6	3 2. 8	
4. 0	5 8. 0	
4. 4	1 9 6. 3	
5. 0	2 9 3. 3	
6. 0	4 0 7. 4	
7. 0	2 8 2. 7	
8. 0	2 4 6. 0	

30

40

実施例 6

0. 2 重量 % のジアミンを使用した P U U フィルムを作成した。

	PEG 5 8 3 0	PPG 4 2 5	DADP	DW
モル数	1. 0	7 2. 0	0. 5 7 3	7 7. 2 5 2
重量 %	1 0. 2 6	5 3. 8 5	0. 2 0	3 5. 6 9

50

実施例 7

2. 0 重量 % のジアミンを使用した P U U フィルムを作成した。

	PEG5830	PPG425	DADP	DW
モル数	1. 0	10. 0	1. 369	13. 008
重量%	42. 34	30. 86	2. 00	24. 80

実施例 8 - 10

脂肪族アミンを使用した P U U ハイドロゲル

直線状ブロックコポリマー P U U ハイドロゲルを脂肪族ジアミンを用いて作成した。使用した脂肪族ジアミンは、塩化鉄触媒と相溶性が無いため、2 価のオクトエート (o c t o a t e) が他の触媒として使用された。2 価のオクトエート触媒の濃度は、全反応物の 0 . 1 重量 % であった。重合方法は、前述の方法と同じであるが、脂肪族ジアミンの吸湿性のため、脂肪族ジアミンの添加には注意を払った。

	PEG5830	PPG425	DADP	DW
モル数	1. 0	72. 0	0. 980	77. 679
重量%	10. 29	53. 72	0. 200	35. 79

得られたポリマーは、メタノールに溶解され、その後ペトリ皿上にキャストして溶剤を蒸発させることにより、ハイドロゲルフィルムが得られた。

ハイドロゲルフィルムのサンプルを、2 度蒸留した蒸留水中に放置し、21 °C の吸水量が測定された。ハイドロゲルフィルムは、乾燥状態でも膨潤状態でも強固で、タフであった。

平衡吸水量、21 °C ~ 30 重量部 (p p h)

平衡含水率、21 °C ~ 23 重量%

実施例 9

	PEG5830	PPG425	DADP	DW
モル数	1. 0	10. 0	0. 500	12. 075
重量%	43. 94	31. 86	0. 436	23. 76

得られたポリマーは、メタノールに溶解され、その後ペトリ皿上にキャストして溶剤を蒸発させることにより、ハイドロゲルフィルムが得られた。

ハイドロゲルフィルムのサンプルを、2 度蒸留した蒸留水中に放置し、21 °C の吸水量が測定された。ハイドロゲルフィルムは、乾燥状態でも膨潤状態でも強固で、タフであった。

平衡吸水量、21 °C ~ 175 重量部 (p p h)

平衡含水率、21 °C ~ 64 重量%

実施例 10

	PEG5830	PPG425	DADP	DW
モル数	1. 0	10. 0	0. 250	11. 812
重量%	44. 26	32. 10	0. 219	23. 42

得られたポリマーは、メタノールに溶解され、その後ペトリ皿上にキャストして溶剤を蒸発させることにより、ハイドロゲルフィルムが得られた。

ハイドロゲルフィルムのサンプルを、2 度蒸留した蒸留水中に放置し、21 °C の吸水量が測定された。ハイドロゲルフィルムは、乾燥状態でも膨潤状態でも強固で、タフであった。

平衡吸水量、21℃ ～180重量部 (pph)

平衡含水率、21℃ ～64重量%

実施例11

種々の直線状ブロックコポリマーのポリウレタン尿素が、ポリプロピレンオキシド以外のポリマーセグメントを用いることにより得られた。これらのセグメントは、疎水性であり、親水性の制御、すなわちPUU組成の水系の膨潤性の制御に使用することができる。これらの他のポリマーセグメントは、PUUハイドロゲルの機械的特性を改良することにも役立っている。

ポリエチレングリコールと反応して、強固で、直線状のPUUハイドロゲルを作る他のブロックの例としては、ポリテトラメチレンオキシド、ポリイソブチレン、ポリエチレン
10
アジペート、ポリテトラメチレンアジペート、ポリカプロラクタシ、ポリブタジエン、およびヒドロキシブチル末端ポリジメチルシロキサンから導入されたポリオールである。“一度”の熔融重合プロセスにおける制限は、すべての反応物が熔融状態において均一な混合物となるということである。直線状のポリウレタン尿素のハイドロゲルは、PPG425の別なセグメントとして、分子量650のポリテトラメチレングリコール（すなわちPTMG650）を用いて作られた。

PPUがPTMG650を用いて作られた。

	PEG5860	PTMG650	DADP	DW
モル数	1.0	8.0	0.851	10.344
重量%	42.02	37.29	1.21	19.47

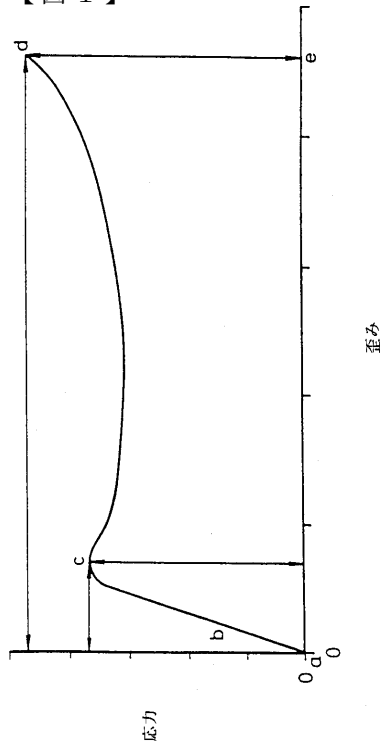
10

20

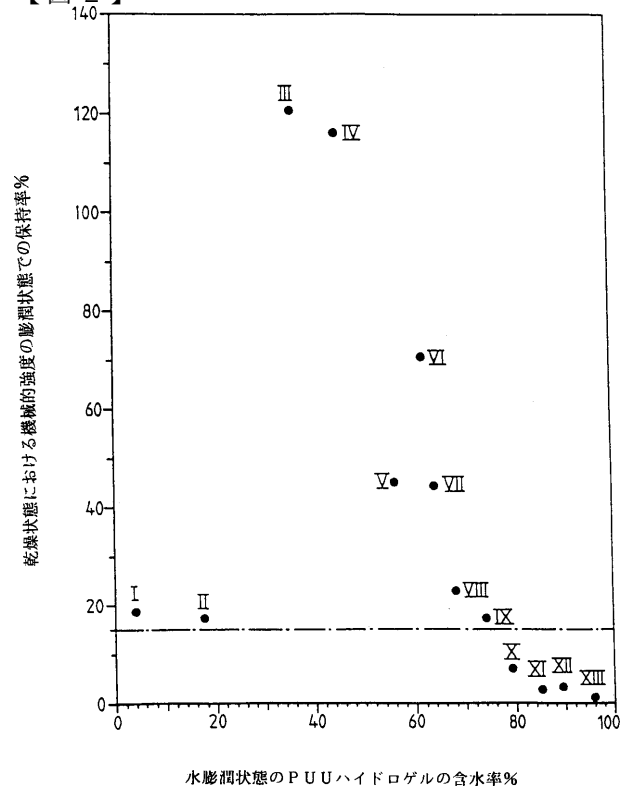
得られたポリマーは、メタノールに溶解され、その後ペトリ皿上にキャストして溶剤を蒸発させることにより、ハイドロゲルフィルムが得られた。

ハイドロゲルフィルムのサンプルを、2度蒸留した蒸留水中に放置し、21℃の吸水量が測定された。ハイドロゲルフィルムは、乾燥状態でも膨潤状態でも強固で、靱性（タフ）を有した。

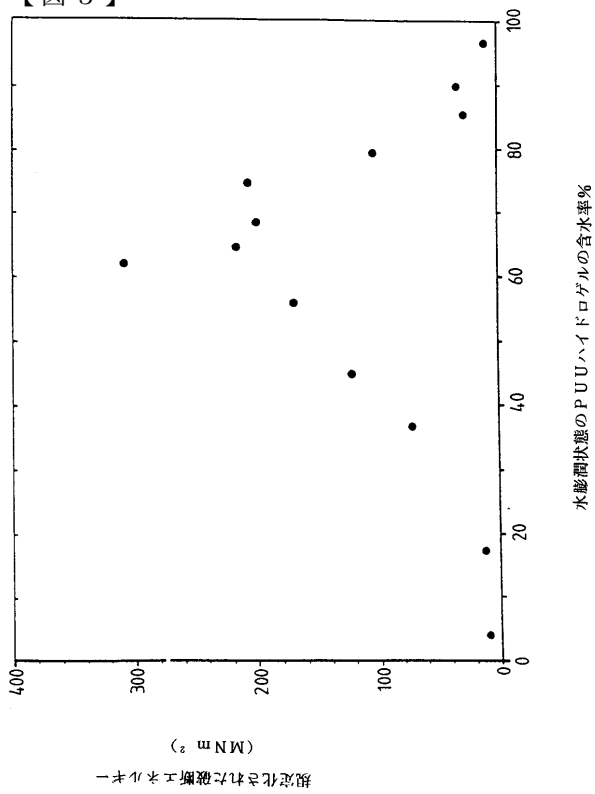
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(74)代理人

弁理士 小林 泰

(74)代理人

弁理士 桜井 周矩

(72)発明者 グレアム, ニール・ボネット

イギリス国グラスゴー ジー61・3エヌワイ, ベアーズデン, キルマーディニー・グローブ 6

(72)発明者 モラン, クリストファー・レイモンド

イギリス国グラスゴー ジー42・8エイワイ, クロスヒル, ディクソン・ロード 30 (2/
1)

審査官 吉宗 亜弓

(56)参考文献 特表平02-504650 (JP, A)

特表平03-501496 (JP, A)

国際公開第91/002763 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08G 18/00 - 18/87