

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 9 月 27 日(27.09.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/128086 A1

- (51) 国際特許分類:
A61L 24/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/056179
- (22) 国際出願日: 2012 年 3 月 9 日(09.03.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-062892 2011 年 3 月 22 日(22.03.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三洋化成工業株式会社(SANYO CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒6050995 京都府京都市東山区一橋野本町 1 1 番地の 1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川上 尚章(KAWAKAMI Naoaki) [JP/JP]; 〒6050995 京都府京都市東山区一橋野本町 1 1 番地の 1 三洋化成工業株式会社内 Kyoto (JP). 前田 広景(MAEDA Hiroaki) [JP/JP]; 〒6050995 京都府京都市東山区一橋野本町 1 1 番地の 1 三洋化成工業株式会社内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人 安富国際特許事務所(YASUTOMI & Associates); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原 3 丁目 5 番 3 6 号 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: MEDICAL ADHESIVE

(54) 発明の名称: 医療用接着剤

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a medical adhesive whereby the cured medical adhesive is stable and less prone to degradation and deterioration, the medical adhesive also being safe and generating little acid, aldehyde, or the like by degradation and deterioration. The adhesive contains a hydrophilic urethane prepolymer (UP) obtained by reacting a polyisocyanate component (A), in which a fluorine-containing non-aromatic polyisocyanate compound (A1) is an essential component, and a polyol component (B), in which a hydrophilic polyol (B1) is an essential component; the chlorine content of a chlorine-containing organic compound is no more than 0.005 wt% on the basis of the weight of the hydrophilic urethane prepolymer (UP).

(57) 要約: 本発明は、医療用接着剤の硬化体が劣化分解しにくく安定であり、且つ、劣化分解による酸及びアルデヒド等の発生が少なく安全な医療用接着剤を提供することを目的とする。含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物 (A1) を必須成分とするポリイソシアネート成分 (A) と、親水性ポリオール (B1) を必須成分とするポリオール成分 (B) とを反応させて得られる親水性ウレタンプレポリマー (UP) を含んでなり、塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量が上記親水性ウレタンプレポリマー (UP) の重量に基づいて 0.005 重量%以下である。

WO 2012/128086 A1

明 細 書

発明の名称：医療用接着剤

技術分野

[0001] 本発明は、医療用接着剤に関する。

背景技術

[0002] 血管、心臓、呼吸器及び消化器等の生体組織を接着させる医療用接着剤として、従来、含フッ素ポリイソシアネートと親水性ポリエーテルポリオールとの反応によって得られるイソシアネート基末端親水性ウレタンプレポリマー等を用いることが知られている（特許文献1及び2）。

[0003] しかしながら、含フッ素ポリイソシアネートを使用した従来の医療用接着剤を硬化させた硬化体（水と反応し高分子量化した硬化物）は、経時的に劣化分解し、接着強度が低下し易いという問題がある。そこで、含フッ素ポリイソシアネート中の加水分解性塩素の含有量を低減し、接着強度の低下を改善する方法が知られている（特許文献3）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開平1－227762号公報

特許文献2：国際公開第WO03／051952号パンフレット

特許文献3：特開2005－124808号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、加水分解性塩素の含有量を低減しても、医療用接着剤の硬化体が経時的に劣化分解してしまう場合があり、必ずしも劣化分解を防ぐことができないのが現状である。

本発明は、医療用接着剤の硬化体が劣化分解しにくく安定であり、且つ、劣化分解によるカルボン酸及びアルデヒド等の発生が少なく安全な医療用接着剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、親水性ウレタンプレポリマー中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量の合計値が、硬化体の安定性へ極めて大きく影響することを見だし、本発明に至った。

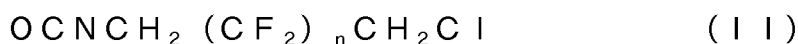
すなわち、本発明の医療用接着剤は、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物（A1）を必須成分とするポリイソシアネート成分（A）と、親水性ポリオール（B1）を必須成分とするポリオール成分（B）とを反応させて得られる親水性ウレタンプレポリマー（UP）を含んでなり、塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量が上記親水性ウレタンプレポリマー（UP）の重量に基づいて0.005重量%以下であり、

上記塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量は、下記化合物（1）～（14）、化合物（1）と（B）との反応生成物、化合物（2）と（B）の反応生成物、化合物（7）と（B）との反応生成物及び化合物（8）と（B）との反応生成物が有する塩素の含有量の合計量であることを要旨とする。

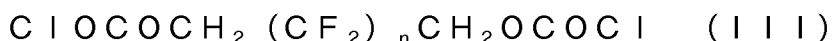
化合物（1）：下記一般式（I）で表される化合物。一般式（I）中、nは1～20の整数を表す。



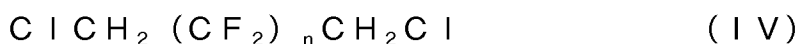
化合物（2）：下記一般式（II）で表される化合物。一般式（II）中、nは1～20の整数を表す。



化合物（3）：下記一般式（III）で表される化合物。一般式（III）中、nは1～20の整数を表す。



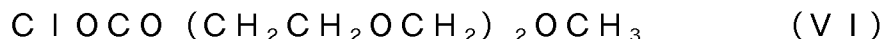
化合物（4）：下記一般式（IV）で表される化合物。一般式（IV）中、nは1～20の整数を表す。



化合物（5）：下記一般式（V）で表される化合物。



化合物（６）：下記一般式（ⅤⅠ）で表される化合物。



化合物（７）：下記一般式（ⅤⅠⅠ）で表される化合物。一般式（ⅤⅠⅠ）中、 n は１～２２の整数を表す。



化合物（８）：下記一般式（ⅤⅠⅠⅠ）で表される化合物。一般式（ⅤⅠⅠⅠ）中、 n は１～２２の整数を表す。



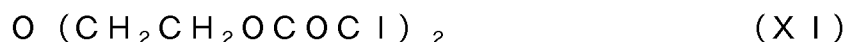
化合物（９）：下記一般式（ⅠⅩ）で表される化合物。一般式（ⅠⅩ）中、 n は１～２２の整数を表す。



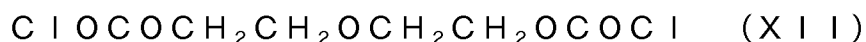
化合物（１０）：下記一般式（Ⅹ）で表される化合物。一般式（Ⅹ）中、 n は１～２２の整数を表す。



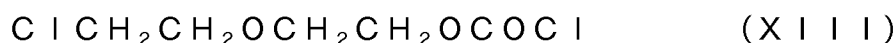
化合物（１１）：下記一般式（ⅩⅠ）で表される化合物。



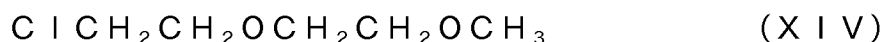
化合物（１２）：下記一般式（ⅩⅠⅠ）で表される化合物。



化合物（１３）：下記一般式（ⅩⅠⅠⅠ）で表される化合物。



化合物（１４）：下記一般式（ⅩⅠⅤ）で表される化合物。



発明の効果

[0007] 本発明の医療用接着剤は、これを硬化してなる硬化体が経時的に劣化分解しにくい、安定性に優れている。さらに、本発明の医療用接着剤は、カルボン酸及びアルデヒドが生じないために安全性が高い。

発明を実施するための形態

[0008] 本発明において、ポリイソシアネート成分（Ａ）は、含フッ素非芳香族ポ

リイソシアネート化合物（A 1）を必須成分とするが、フッ素原子を含まないポリイソシアネート化合物（A 2）及び含フッ素芳香族ポリイソシアネート化合物（A 3）等を併用してもよい。

含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物（A 1）としては、炭素数 3～24 の含フッ素脂肪族ジイソシアネート（A 1 1）、炭素数 8～21 の含フッ素脂環式ジイソシアネート（A 1 2）及び炭素数 9～72 の含フッ素ポリ（3～6 価）イソシアネート（A 1 3）等が使用できる。

[0009] 炭素数 3～24 の含フッ素脂肪族ジイソシアネート（A 1 1）としては、 $\text{OCN}-\text{Rf}-\text{NCO}$ で表されるもの（Rf は炭素数 1～22 のパーフルオロアルキレン基を表す。）及び $\text{OCN}-\text{CH}_2-\text{Rf}-\text{CH}_2-\text{NCO}$ で表されるもの（Rf は炭素数 1～20 のパーフルオロアルキレン基を表す。）等が含まれる。

$\text{OCN}-\text{Rf}-\text{NCO}$ で表されるものとしては、ジフルオロメチレンジイソシアネート、パーフルオロジメチレンジイソシアネート、パーフルオロトリメチレンジイソシアネート、パーフルオロオクチレンジイソシアネート及びパーフルオロエイコシレンジイソシアネート等が挙げられる。

[0010] $\text{OCN}-\text{CH}_2-\text{Rf}-\text{CH}_2-\text{NCO}$ で表されるものとしては、ビス（イソシアナトメチル）ジフルオロメタン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロエタン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロプロパン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロブタン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロペンタン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロヘキサン及びビス（イソシアナトメチル）パーフルオロエイコサン等が挙げられる。

[0011] 炭素数 8～21 の含フッ素脂環式ジイソシアネート（A 1 2）としては、ジイソシアナトパーフルオロシクロヘキサン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロシクロヘキサン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロジメチルシクロヘキサン、ビス（イソシアナトパーフルオロシクロヘキシル）パーフルオロプロパン及びビス（イソシアナトメチルパーフルオロシクロヘキシル）パーフルオロプロパン等が挙げられる。

[0012] 炭素数9～72の含フッ素ポリ(3～6価)イソシアネート(A13)としては、上記のジイソシアネートのヌレート体、上記ジイソシアネートのアダクト体及びトリス(イソシアナトテトラフルオロシクロヘキシル)メタン等が挙げられる。

[0013] なお、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物(A1)中のイソシアネート基の位置は、ポリオール成分(B)との反応性及び血液や体液等との反応性の観点等から、立体障害の少ない位置が好ましく、さらに好ましくは立体障害の少ない末端位置である。

また、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物(A1)は、1種でも、2種以上の混合物でもよい。

また、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物(A1)のうち、架橋反応等の副反応が起こりにくい観点等から、イソシアネート基を2個持つものが好ましい。

[0014] 含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物(A1)のうち、変異原性等の安全性の観点等から、含フッ素脂肪族ポリイソシアネート(A11)が好ましく、さらに好ましくは $\text{OCN}-\text{CH}_2-\text{Rf}-\text{CH}_2-\text{NCO}$ で表される含フッ素脂肪族ポリイソシアネート及び $\text{OCN}-\text{Rf}-\text{NCO}$ で表される含フッ素脂肪族ポリイソシアネートであり、特に好ましくはジフルオロメチレンジイソシアネート、パーフルオロジメチレンジイソシアネート、パーフルオロトリメチレンジイソシアネート、パーフルオロオクチルジイソシアネート、パーフルオロエイコシレンジイソシアネート、ビス(イソシアナトメチル)パーフルオロプロパン、ビス(イソシアナトメチル)パーフルオロブタン、ビス(イソシアナトメチル)パーフルオロペンタン及びビス(イソシアナトメチル)パーフルオロヘキサンである。

[0015] フッ素原子を含まないポリイソシアネート化合物(A2)としては、炭素数1～24のフッ素原子を含まない脂肪族ポリイソシアネート(A21)、炭素数8～21のフッ素原子を含まない脂環式ポリイソシアネート(A22)、炭素数8～21のフッ素原子を含まない芳香脂肪族ポリイソシアネート

(A 2 3)、炭素数 8～21 のフッ素原子を含まない芳香族ポリイソシアネート (A 2 4) 及びこれらの変性体 (A 2 5) 等が用いられる。

[0016] フッ素原子を含まない脂肪族ポリイソシアネート (A 2 1) としては、テトラメチレンジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネート (HDI)、2, 2, 4-トリメチルヘキサメチレンジイソシアネート及びリジンジイソシアネート等が挙げられる。

[0017] フッ素原子を含まない脂環式ポリイソシアネート (A 2 2) としては、イソホロンジイソシアネート (IPDI)、ジシクロヘキシルメタン-4, 4'-ジイソシアネート (水添MDI)、シクロヘキシレンジイソシアネート及びメチルシクロヘキシレンジイソシアネート (水添TDI) 等が挙げられる。

[0018] フッ素原子を含まない芳香脂肪族ポリイソシアネート (A 2 3) としては、*m*-又は *p*-キシリレンジイソシアネート (XDI) 及び α , α , α' , α' -テトラメチルキシリレンジイソシアネート (TMXDI) 等が挙げられる。

[0019] フッ素原子を含まない芳香族ポリイソシアネート (A 2 4) としては、1, 3-又は 1, 4-フェニレンジイソシアネート (PDI)、2, 4-又は 2, 6-トリレンジイソシアネート (TDI)、2, 4'-又は 4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアネート (MDI) 及び粗製MDI等が挙げられる。

[0020] また、これらの変性体 (A 2 5) としては、ウレタン変性体、イソシアヌレート変性体、アロファネート変性体、ビウレット変性体、ウレトジオン変性体、ウレトニイミン変性体及びウレトジオン・イソシアヌレート変性体等が挙げられる。HDIの変性体としては、ウレタン変性HDI、カルボジイミド変性HDI及びトリヒドロカルビルホスフェート変性HDI等、MDIの変性体として、ウレタン変性MDI、カルボジイミド変性MDI、TDIの変性体として、ウレタン変性TDI及びカルボジイミド変性TDI等が挙げられる。

[0021] なお、フッ素原子を含まないポリイソシアネート化合物（A 2）は、1種でも、2種以上の混合物でもよい。

これらのポリイソシアネート化合物（A 2）のうち、反応性の観点等から、フッ素原子を含まない芳香族ポリイソシアネート（A 2 4）が好ましく、さらに好ましくはMDI及びTDIである。

また、安全性の観点から、フッ素原子を含まない脂肪族ポリイソシアネート（A 2 1）が好ましく、さらに好ましくはHDIである。

[0022] フッ素原子を含まないポリイソシアネート化合物（A 2）を用いる場合、変異原性等の安全性の観点等から、（A 2）の含有量（重量%）は、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物（A 1）の重量に基づいて、0.1～20が好ましく、さらに好ましくは0.2～10、特に好ましくは0.3～5である。

[0023] 含フッ素芳香族ポリイソシアネート化合物（A 3）としては、フッ素原子を含まない芳香族ポリイソシアネート（A 2 4）において、この芳香環の水素原子の一部又は全部がフッ素原子で置換された含フッ素芳香族ポリイソシアネート等が用いられる。

[0024] 含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 1）は、芳香族環の全ての水素をフッ素で置換したものであり、具体的には、1,3-又は1,4-パーフルオロフェニレンジイソシアネート、3,5,6-又は3,4,5-トリフルオロ-2,4-又は2,6-トリレンジイソシアネート、テトラフルオロ-2,4'-又は4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート等が挙げられる。

[0025] 含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 2）は、芳香族環の一部の水素をフッ素で置換したものであり、具体的には、トリフルオロメチルモノフルオロフェニレン-1,3又は1,4-ジイソシアネート及び2,4'-又は4,4'-ジフェニルジフルオロメタンジイソシアネート等が挙げられる。

[0026] 含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 3）は、全ての水素をフッ素で

置換したものであり、具体的には、2, 4-又は2, 6-パーフルオロトリレンジイソシアネート及び2, 4'-又は4, 4'-パーフルオロジフェニルメタンジイソシアネート等が挙げられる。

[0027] なお、含フッ素芳香族ポリイソシアネート化合物（A 3）は、1種でも、2種以上の混合物でもよい。

これらの含フッ素芳香族ポリイソシアネート化合物（A 3）のうち、反応性の観点等から、少なくとも芳香環の水素原子の一部又は全部がフッ素原子で置換された含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 1）及び含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 3）が好ましく、さらに好ましくは含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 3）である。

[0028] 含フッ素芳香族ポリイソシアネート化合物（A 3）を用いる場合、変異原性等の安全性の観点等から、（A 3）の含有量（重量％）は、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物（A 1）の重量に基づいて、0.1～5が好ましく、さらに好ましくは0.2～3、特に好ましくは0.3～2である。

[0029] ポリイソシアネート成分（A）中の加水分解性塩素の含有量（重量％）は、（A）の重量に基づいて、0.05以下が好ましく、さらに好ましくは0.04以下、次にさらに好ましくは0.03以下である。加水分解性塩素の含有量がこの範囲内であると、医療用接着剤として不可欠な25 kGy前後のγ線を滅菌のため照射しても、着色しにくく、湿潤接着強度が変化しにくい医療用接着剤を提供することができる。

また、医療用接着剤中の加水分解性塩素の含有量（重量％）は、着色性及び湿潤接着性の観点から、親水性ウレタンプレポリマー（UP）の重量に基づいて0.015以下が好ましく、さらに好ましくは0.010以下である。

[0030] 加水分解性塩素は、ポリイソシアネートを製造する際の原料（未反応物）、中間体や不純物である、塩化水素、ホスゲン、トリホスゲン、カルバミルクロライド、クロロホルメート、ベンジルクロライド、カルボジイミド及びカルバモイルクロライド等に起因していると考えられる。

なお、加水分解性塩素の含有量は、J I S K 1 6 0 3 - 3 : 2 0 0 7 に準拠して測定される。

[0031] 本発明において、ポリオール成分（B）は、親水性ポリオール（B 1）を必須成分とするものであるが、親水性の低い他のポリオール（B 2）を含んでもよい。

[0032] 親水性ポリオール（B 1）としては、オキシエチレン基を含有してなり、オキシエチレン基の含有量が（B 1）の重量に基づいて30～100重量%であるポリオールが含まれ、オキシエチレン基を含有するポリエーテルポリオール（B 1 - 1）及び（B 1 - 1）を必須成分として得られるポリエステルポリオール（B 1 - 2）等が使用できる。

親水性ポリオール（B 1）の溶解度パラメーター（S P 値）は、反応性及び接着強度の観点から、7～17の範囲であることが好ましく、さらに好ましくは8～16である。

また、親水性ポリオール（B 1）のH L Bは、反応性及び接着強度の観点から、4～20が好ましく、さらに好ましくは4.5～20である。

ここで「H L B」とは、親水性と親油性のバランスを示す指標であって、例えば「界面活性剤入門」〔2007年三洋化成工業株式会社発行、藤本武彦著〕212頁に記載されている小田法によって、有機化合物の有機性の値と無機性の値との比率から計算することができる。

$$H L B \div 10 \times \text{無機性} / \text{有機性}$$

H L Bを導き出すための有機性の値及び無機性の値については前記「界面活性剤入門」213頁に記載の表の値を用いて算出できる。

[0033] オキシエチレン基を含有するポリエーテルポリオール（B 1 - 1）としては、少なくとも2個の活性水素を有する化合物へのエチレンオキシド付加体あるいは、エチレンオキシドと炭素数3～8のアルキレンオキシド（1，2-又は1，3-プロピレンオキシド、1，2-、1，3-、2，3-又は1，4-ブチレンオキシド及びスチレンオキシド等）との共付加体等が使用できる。共付加体の場合、その付加形式はランダム、ブロック及びこれらの組

合せのいずれでもよいが、接着強度の観点から、好ましくはランダムである。

また、炭素数3～8のアルキレンオキシドとしては、接着強度の観点から、1, 2-プロピレンオキシドが好ましい。

[0034] 少なくとも2個の活性水素を有する化合物としては、水、ジオール、3～8価のポリオール、ジカルボン酸、3～4価のポリカルボン酸、モノアミン、ポリアミン及びポリチオール等が使用できる。

なお、活性水素を2個有する化合物を用いた場合には2価の親水性ポリオールが得られ、活性水素を3個以上有する化合物を用いた場合には3価以上の親水性ポリオールが得られる。

[0035] ジオールとしては、炭素数2～30のアルキレングリコール（エチレングリコール、1, 2-プロピレングリコール、1, 3-プロピレングリコール、1, 4-ブタンジオール、1, 6-ヘキサジオール、オクタジオール、デカンジオール、ドデカンジオール、テトラデカンジオール、ネオペンチルグリコール及び2, 2-ジエチルー1, 3-プロパンジオール等）；炭素数6～24の脂環式ジオール（1, 4-シクロヘキサジメタノール及び水素添加ビスフェノールA等）；炭素数15～30のビスフェノール（ビスフェノールA、ビスフェノールF及びビスフェノールS等）；ジヒドロキシベンゼン（カテコール及びヒドロキノン等）等が用いられる。

[0036] 3～8価のポリオールとしては、炭素数3～8の脂肪族多価アルコール（グリセリン、トリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、ソルビタン、ジグリセリン及びソルビトール等）等が用いられる。

[0037] ジカルボン酸としては、炭素数4～32のアルカンジカルボン酸（コハク酸、アジピン酸、セバシン酸、アゼライン酸、セバシン酸、ドデカンジカルボン酸、オクタデカンジカルボン酸、ドデシルコハク酸及びオクタデシルコハク酸等）；炭素数4～32のアルケンジカルボン酸（マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、メサコン酸、ダイマー酸、ドデセニルコハク酸及びペ

ンタデセニルコハク酸等) ; 炭素数 8 ~ 20 の芳香族ジカルボン酸 (フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸及びナフタレンジカルボン酸等) 等が用いられる。これらの他、ジカルボン酸の酸無水物 (無水マレイン酸及び無水フタル酸等) 及び低級アルキル (炭素数 1 ~ 4) エステル (メチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル及び *t*-ブチルエステル等) 等も使用できる。

[0038] 3 ~ 4 価のポリカルボン酸としては、炭素数 9 ~ 20 の芳香族ポリカルボン酸 (トリメリット酸及びピロメリット酸等) 等が用いられる。これらの他、ポリカルボン酸の酸無水物 (無水トリメリット酸及び無水ピロメリット酸等) 及び低級アルキル (炭素数 1 ~ 4) エステル (メチルエステル、エチルエステル及びイソプロピルエステル等) 等も使用できる。

[0039] モノアミンとしては、アンモニア及び炭素数 1 ~ 20 の脂肪族 1 級アミン {炭素数 1 ~ 20 のアルキルアミン (メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ヘキシルアミン、ドデシルアミン及びエイコシルアミン等) 等}、炭素数 4 ~ 15 の脂環式アミン (ピペリジン、アミノシクロヘキサン、イソホロンモノアミン及び 4-メチレンジシクロヘキサンモノアミン等) ; 炭素数 6 ~ 15 の芳香環含有脂肪族アミン (ベンジルアミン等) 等が用いられる。

[0040] ポリアミンとしては、炭素数 2 ~ 18 の脂肪族ポリアミン {炭素数 2 ~ 12 のアルキレンジアミン (エチレンジアミン、プロピレンジアミン、トリメチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、N, N'-ジエチルエチレンジアミン及びウンデシレンジアミン等) 及びポリアルキレン (炭素数 2 ~ 6) ポリアミン (ジエチレントリアミン、ジプロピレントリアミン、トリエチレントトラミン及びペンタエチレンヘキサミン等) 等} ; 炭素数 4 ~ 15 の脂環式ポリアミン (1, 3-ジアミノシクロヘキサン、イソホロンジアミン及び 4, 4'-メチレンジシクロヘキサレンジアミン等) ; 炭素数 4 ~ 15 の複素環式ポリアミン (ピペラジン、N-アミノエチルピペラジン、1, 4-ジアミノエチルピペラジン及びN-アミノエチルピリジン等) 等が用いられる。

。

[0041] ポリチオールとしては、炭素数2～24のジチオール（エタンジチオール、1,4-ブタンジチオール及び1,6-ヘキサンジチオール等）、3～6価の炭素数5～3000のポリチオール〔商品名：カプキュア3800（ジャパンエポキシレジン社製）及びポリビニルチオール等〕等が用いられる。

[0042] 少なくとも2個の活性水素を有する化合物としては、上記以外に、アミノ酸、オキシカルボン酸及びアミノアルコール等も使用できる。

少なくとも2個の活性水素を有する化合物は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

少なくとも2個の活性水素を有する化合物としては、生体への安全性及び接着性強度の観点から、水及びジオールが好ましく、さらに好ましくは水及びアルキレングリコール、特に好ましくは水及び炭素数2～4のアルキレングリコールである。

[0043] オキシエチレン基を含有するポリエーテルポリオール（B1-1）の好適な例としては、ジオールへのエチレンオキシド付加体（エチレングリコールへのエチレンオキシド付加体及びプロピレングリコールへのエチレンオキシド付加体等）、並びにジオールへのエチレンオキシドと炭素数3～8のアルキレンオキシドとの共付加体（エチレングリコールへのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのランダム又はブロック共付加体、及び、エチレングリコールへのエチレンオキシドとブチレンオキシドとのランダム又はブロック共付加体等）等が挙げられる。

[0044] ポリエーテルポリオール（B1-1）としては、水との反応性が速くなり接着強度等がさらに良好となるという観点等から、ジオールへのエチレンオキシド付加体、及びジオールへのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共付加体が好ましく、特に好ましくはジオールへのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共付加体である。

ポリエーテルポリオール（B1-1）は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

[0045] ポリエーテルポリオール（B 1 - 1）のヒドロキシル基当量（ヒドロキシル基 1 個あたりの数平均分子量）は、5 0 ~ 5 0 0 0 が好ましく、さらに好ましくは 1 0 0 ~ 4 0 0 0、特に好ましくは 2 0 0 ~ 3 0 0 0 である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

なお、ヒドロキシル基当量は、J I S K 1 5 5 7 - 1 : 2 0 0 7 に準拠して測定される。

[0046] ポリエーテルポリオール（B 1 - 1）を必須成分として得られるポリエステルポリオール（B 1 - 2）としては、ポリエーテルポリオール（B 1 - 1）と、少なくとも 2 個の活性水素を有する化合物で上記したジカルボン酸、ジカルボン酸の酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルとのポリエステル等が用いられる。これらのポリエステルの末端は、ヒドロキシル基である。

なお、ジカルボン酸、ジカルボン酸の酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルの一部として、ポリカルボン酸、ポリカルボン酸の酸無水物及びポリカルボン酸低級アルキルエーテル等も使用でき、これらを使用する場合、これらの使用量（モル％）は、全てのカルボン酸、カルボン酸の酸無水物及びカルボン酸低級アルキルエステルの合計モル数に基づいて、0 . 1 ~ 1 0 が好ましく、さらに好ましくは 0 . 1 ~ 5、特に好ましくは 0 . 1 ~ 2 である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

[0047] ポリエステルポリオール（B 1 - 2）の好適な例としては、ジオールへのエチレンオキシド付加体（エチレングリコールへのエチレンオキシド付加物、プロピレングリコールへのエチレンオキシド付加物等）とジカルボン酸（アジピン酸、セバシン酸、マレイン酸及びフタル酸等）、ジカルボン酸の酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステル（ジカルボン酸のメチル又はエチルエステル等）とのポリエステルジオール、並びにジオールへのエチレンオキシド及び炭素数 3 ~ 8 のアルキレンオキシドの共付加体（エチレングリコールへのエチレンオキシドと 1, 2 - 若しくは 1, 3 - プロピレンオキシドとのランダム又はブロック共付加物、プロピレングリコールへの

エチレンオキシドと1,4-ブチレンオキシドとのランダム又はブロック共付加物等)とジカルボン酸、ジカルボン酸の酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルとのポリエステルジオール等が挙げられる。

これらのうち、接着強度の観点等から、ジオールへのエチレンオキシド付加体とジカルボン酸、ジカルボン酸の酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルとのポリエステルジオール、並びにジオールへのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドの共付加体とジカルボン酸、ジカルボン酸の酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルとのポリエステルジオールが好ましく、さらに好ましくはジオールへのエチレンオキシド付加体とジカルボン酸、ジカルボン酸の酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルとのポリエステルジオールである。

これらのポリエステルポリオール(B1-2)は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

[0048] ポリエステルポリオール(B1-2)のヒドロキシル基当量は、50～5000が好ましく、さらに好ましくは100～4000、特に好ましくは200～3000である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

[0049] 親水性ポリオール(B1)は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

親水性ポリオール(B1)としては、水との反応が速くなり接着強度等がさらに良好となるという観点等から、ポリエーテルポリオール(B1-1)が好ましく、さらに好ましくはジオールへのエチレンオキシド付加体、及びジオールへのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共付加体であり、特に好ましくはジオールへのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共付加体である。

親水性ポリオール(B1)中のオキシエチレン基の含有量(重量%)は、(B1)の重量に基づいて、30～100が好ましく、さらに好ましくは40～95、次にさらに好ましくは50～90である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

[0050] 親水性の低い他のポリオール（B 2）としては、少なくとも2個の活性水素を有する化合物で上記したジオール及び3～6価のポリオールが含まれる。これ以外にも、オキシアルキレン基を含有してなりオキシエチレン基の含有量がポリオール（B 2）の重量に基づいて30重量%未満であるポリオールが含まれ、ポリエーテルポリオール（B 2-1）、このポリエーテルポリオール（B 2-1）を必須成分として得られるポリエステルポリオール（B 2-2）及びオキシエチレン基及び炭素数3～8のオキシアルキレン基を含有しないポリエステルポリオール（B 2-3）等が使用できる。

[0051] ポリエーテルポリオール（B 2-1）としては、少なくとも2個の活性水素を有する化合物への炭素数3～8のアルキレンオキシドの（共）付加体、及びエチレンオキシドと炭素数3～8のアルキレンオキシドとの共付加体等が使用できる。ただし、オキシエチレン基の含有量はポリオール（B 2-1）の重量に基づいて30重量%未満である。

ポリエーテルポリオール（B 2-1）の好適な例としては、ポリプロピレングリコール（プロピレングリコールの1，2-又は1，3-プロピレンオキシド付加物）、ポリアルキレングリコールへのエチレンオキシド付加体（エチレングリコール又はプロピレングリコールへのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロック付加体であって、エチレンオキシドの含有量が5～30重量%のもの等）、プロピレンオキシドとエチレンオキシドのランダム共重合体（エチレングリコール又はプロピレングリコールへのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのランダム付加体であって、エチレンオキシドの含有量が10～25重量%のもの等）、ポリテトラメチレングリコール（1，4-ブチレングリコールの1，2-、1，3-、2，3-又は1，4-ブチレンオキシド付加物）、及び1，4-ブチレンオキシドとエチレンオキシドの共重合体（エチレングリコール又はブチレングリコールへのエチレンオキシド10～25重量と1，4-ブチレンオキシド75～90重量%のブロック又はランダム付加物であって、エチレンオキシド含有量が10～25重量%のもの等）等が挙げられる。

これらのうち、接着性の観点等から、ポリプロピレングリコールへのエチレンオキシド付加体（エチレンオキシドの含有量5～30重量%）が好ましく、さらに好ましくはポリプロピレングリコールへのエチレンオキシド付加体（エチレンオキシドの含有量15～30重量%）である。

これらのポリエーテルポリオール（B2-1）は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

[0052] ポリエーテルポリオール（B2-1）のヒドロキシル基当量の好ましい範囲は、ポリエーテルポリオール（B1-1）と同様である。

[0053] ポリエーテルポリオール（B2-1）を必須成分として得られるポリエステルポリオール（B2-2）としては、ポリエーテルポリオール（B2-1）と、上述したジカルボン酸、ジカルボン酸の酸無水物又はジカルボン酸低級アルキルエステルとから誘導され得るポリエステルポリオール等が使用できる。

[0054] ポリエステルポリオール（B2-2）の好適な例としては、ポリプロピレングリコール（プロピレングリコールへの1, 2-又は1, 3-プロピレンオキシド付加物）、ポリアルキレングリコールへのエチレンオキシド付加体（エチレングリコール又はプロピレングリコールへのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロック付加体であって、エチレンオキシドの含有量が5～30重量%のもの等）、プロピレンオキシドとエチレンオキシドのランダム共重合体（エチレングリコール又はプロピレングリコールへのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのランダム付加体であって、エチレンオキシドの含有量が10～25重量%のもの等）、ポリテトラメチレングリコール（1, 4-ブチレングリコールの1, 2-, 1, 3-, 2, 3-又は1, 4-ブチレンオキシド付加物）、及び／又は1, 4-ブチレンオキシドとエチレンオキシドの共重合体（エチレングリコール又はブチレングリコールへのエチレンオキシド10～25重量と1, 4-ブチレンオキシド75～90重量%のブロック又はランダム付加物であって、エチレンオキシド含有量が10～25重量%のもの等）と、ジカルボン酸（アジピン酸、セバシン酸

、マレイン酸及びフタル酸等)、ジカルボン酸の酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステル(ジカルボン酸のメチルエステル及びエチルエステル等)とから誘導され得るポリエステルポリオール等が挙げられる。

これらのポリエステルポリオール(B 2-2)は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

[0055] オキシエチレン基及び炭素数3～8のオキシアルキレン基を含有しないポリエステルポリオール(B 2-3)としては、上記のジオール及び／又は3～6価のポリオールと、上記のジカルボン酸、ジカルボン酸の酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルとから誘導され得るポリエステル、カプロラクトンの開環重合により誘導されるポリエステル等が使用できる。

ポリエステルポリオール(B 2-3)の好適な例としては、ブタンジオール及びアジピン酸から誘導されるポリエステルジオール；エチレングリコール及びアジピン酸から誘導されるポリエステルジオール；ヘキサメチレングリコール及びアジピン酸から誘導されるポリエステルジオール；エチレングリコール、ブタンジオール及びアジピン酸から誘導されるポリエステルジオール；エチレングリコール及びセバシン酸から誘導されるポリエステルジオール；シクロヘキサジオール及びフタル酸から誘導されるポリエステルジオール；並びにカプロラクトンの開環重合により誘導されるポリカプロラクトン等が挙げられる。

これらのポリエステルポリオール(B 2-3)は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

[0056] これらの親水性の低い他のポリオール(B 2)のうち、接着強度の観点等から、オキシエチレン基の含有量が30重量%未満のポリエーテルポリオール(B 2-1)が好ましく、さらに好ましくはポリプロピレングリコール及びポリプロピレングリコールへのエチレンオキシド5～15重量%付加体、特に好ましくはポリプロピレングリコールである。

[0057] ポリオール成分(B)全体におけるオキシエチレン基の含有量(重量%)

は、(B)の重量に基づいて、30～100が好ましく、さらに好ましくは35～98、特に好ましくは40～95、最も好ましくは50～90である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

また、ポリオール成分(B)全体の平均のヒドロキシル基当量は、50～5000が好ましく、さらに好ましくは100～4000、特に好ましくは200～3000である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

[0058] 親水性ポリオール(B1)と親水性の低い他のポリオール(B2)とを併用する場合、親水性ポリオール(B1)としては、ポリエーテルポリオール(B1-1)が好ましく、さらに好ましくはジオールへのエチレンオキシド付加体(エチレングリコールへのエチレンオキシド付加体及びプロピレングリコールへのエチレンオキシド付加体等)、及びジオールへのエチレンオキシドと炭素数3～8のアルキレンオキシドとの共付加体(エチレングリコールへのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのランダム又はブロック共付加体、及び、エチレングリコールへのエチレンオキシドとブチレンオキシドとのランダム又はブロック共付加体等)、次にさらに好ましくはジオールへのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共付加体、特に好ましくはジオールへのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのランダム共付加体である。

[0059] (B1)と(B2)とを併用する場合、親水性の低い他のポリオール(B2)としては、ジオール及び3～6価のポリオールの他に、オキシエチレン基の含有量が(B2)の重量に基づいて30重量%未満であるポリエーテルポリオールが好ましく、さらに好ましくはオキシプロピレン基を含有しオキシエチレン基の含有量が(B2)の重量に基づいて30重量%未満であるポリエーテルポリオールが好ましく、特に好ましくはポリプロピレングリコールである。

(B1)と(B2)とを併用する場合、ポリオール成分(B)としては、接着性の観点から、ポリエーテルポリオール(B1-1)と、オキシエチレ

ン基の含有量が（Ｂ２）の重量に基づいて３０重量％未満であるポリエーテルポリオールとの混合物であることが好ましく、さらに好ましくはジオールへのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共付加体と、オキシプロピレン基を含有しオキシエチレン基の含有量が（Ｂ２）の重量に基づいて３０重量％未満であるポリエーテルポリオールとの混合物であり、次にさらに好ましくはジオールへのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのランダム共付加体と、ポリプロピレングリコールとの混合物である。

[0060] （Ｂ１）と（Ｂ２）とを併用する場合、ポリオール成分（Ｂ）中の（Ｂ１）の含有量（重量％）は、接着性の観点から、（Ｂ）の重量に基づいて、２０～９９が好ましく、さらに好ましくは３０～９５である。

ポリオール成分（Ｂ）中の（Ｂ２）の含有量（重量％）は、接着性の観点から、（Ｂ）の重量に基づいて、１～８０が好ましく、さらに好ましくは５～７０である。

[0061] 医療用接着剤中のオキシエチレン基の含有量（重量％）は、反応性の観点から、親水性ウレタンプレポリマー（ＵＰ）の重量に基づいて、３０～９０が好ましく、さらに好ましくは４０～８０である。

[0062] 親水性ウレタンプレポリマー（ＵＰ）は、ポリイソシアネート成分（Ａ）とポリオール成分（Ｂ）とを反応させることにより得られる。

ポリイソシアネート成分（Ａ）とポリオール成分（Ｂ）との使用量比としては、（Ａ）のイソシアネート基と（Ｂ）のヒドロキシル基との当量比（ＮＣＯ基／ＯＨ基）として、１．５～３が好ましく、さらに好ましくは１．８～２．３、特に好ましくは１．９～２．１である。この範囲であると、粘度が比較的低く、接着剤としてさらに取り扱いやすくなり、また湿潤接着強度もさらに良好となる。

[0063] この親水性ウレタンプレポリマー（ＵＰ）を製造する方法としては、従来公知の方法（国際公開ＷＯ０３／０５１９５２パンフレット等）でよく、例えば、ポリイソシアネート成分（Ａ）とポリオール成分（Ｂ）とを５０～１００℃で、１～１０時間反応させる方法等が挙げられる。この場合、ポリイ

ソシアネート成分（A）とポリオール成分（B）との投入方法としては、最初から加えておく方法でも徐々に適下する方法でもよい。

親水性ウレタンプレポリマー（UP）は、分子内に、少なくとも2個（好ましくは2個）のイソシアネート基を持ち、活性水素を持たない構造を有する。

なお、親水性ウレタンプレポリマー（UP）中のイソシアネート基の位置は、血液や体液等との反応性の観点等から、立体障害の少ない位置が好ましく、さらに好ましくは立体障害の少ない末端位置である。

[0064] また、親水性ウレタンプレポリマー（UP）中のイソシアネート基含有量（重量％）{（UP）全体の重量に占めるイソシアネート基の重量比率}は、1～10が好ましく、さらに好ましくは1.2～8、特に好ましくは1.5～6である。この範囲であると、湿潤接着強度がさらに良好となる。

[0065] なお、イソシアネート基含有量は、試料に過剰のジ-n-ブチルアミン溶液を加えて反応させ、未反応のジ-n-ブチルアミンを塩酸標準溶液で逆滴定する方法で測定することができ、例えばJISK7301-1995、6.3イソシアネート基含有率に準拠して測定される。

[0066] 親水性ウレタンプレポリマー（UP）の数平均分子量（Mn）は、500～30,000が好ましく、さらに好ましくは800～20,000、特に好ましくは1,000～10,000、最も好ましくは1,200～8,000である。この範囲であると、湿潤接着強度がさらに良好となる。

[0067] なお、数平均分子量（Mn）は、ポリオキシエチレングリコールを標準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）により測定される。

装置 : ゲルパーミエーションクロマトグラフィー

溶媒 : THF

基準物質 : ポリスチレン

サンプル濃度 : 0.25wt%

カラム固定相 : TSKgel SuperH4000

カラム温度 : 40℃

[0068] 本発明の医療用接着剤中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量は、親水性ウレタンプレポリマー（UP）の重量に基づいて0.005重量%以下であり、好ましくは0.004重量%以下、さらに好ましくは0.003重量%以下である。医療用接着剤中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量の下限値は特に限定されないが、親水性ウレタンプレポリマー（UP）の重量に基づいて0.0001重量%であってもよく、また、医療用接着剤中に塩素含有有機化合物が有する塩素が含まれていなくてもよい。

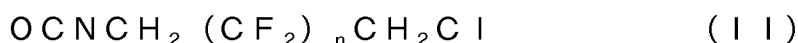
塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量がこの範囲内であると、硬化体が劣化分解しにくく安定であり、且つ、劣化分解によるカルボン酸及びアルデヒド等の発生が少なく安全な医療用接着剤を提供することができる。

[0069] 塩素含有有機化合物とは、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物（A1）を製造する際の間体及び副生成物のうち、有機塩素を分子内に有するもの並びにこれらとポリオール成分（B）との反応生成物であり、下記化合物（1）～（14）、化合物（1）と（B）との反応生成物、化合物（2）と（B）との反応生成物、化合物（7）と（B）との反応生成物及び化合物（8）と（B）との反応生成物である。ただし、塩素含有有機化合物の混入時期はイソシアネート製造時に限ったものではなく、最終生成物に混入すれば硬化体の安定性を損なうことになる。

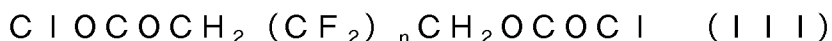
[0070] 化合物（1）：下記一般式（I）で表される化合物。一般式（I）中、nは1～20の整数を表す。



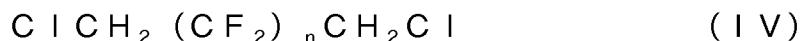
[0071] 化合物（2）：下記一般式（II）で表される化合物。一般式（II）中、nは1～20の整数を表す。



[0072] 化合物（3）：下記一般式（III）で表される化合物。一般式（III）中、nは1～20の整数を表す。



[0073] 化合物（４）：下記一般式（ⅠⅤ）で表される化合物。一般式（ⅠⅤ）中、 n は１～２２の整数を表す。



[0074] 化合物（５）：下記一般式（Ⅴ）で表される化合物。



[0075] 化合物（６）：下記一般式（Ⅵ）で表される化合物。



[0076] 化合物（７）：下記一般式（Ⅶ）で表される化合物。一般式（Ⅶ）中、 n は１～２２の整数を表す。



[0077] 化合物（８）：下記一般式（Ⅷ）で表される化合物。一般式（Ⅷ）中、 n は１～２２の整数を表す。



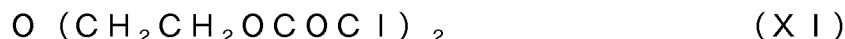
[0078] 化合物（９）：下記一般式（Ⅸ）で表される化合物。一般式（Ⅸ）中、 n は１～２２の整数を表す。



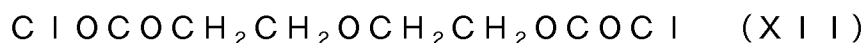
[0079] 化合物（１０）：下記一般式（Ⅹ）で表される化合物。一般式（Ⅹ）中、 n は１～２２の整数を表す。



[0080] 化合物（１１）：下記一般式（Ⅺ）で表される化合物。



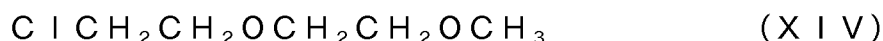
[0081] 化合物（１２）：下記一般式（Ⅻ）で表される化合物。



[0082] 化合物（１３）：下記一般式（Ⅼ）で表される化合物。



[0083] 化合物（１４）：下記一般式（Ⅽ）で表される化合物。



[0084] 上記化合物（１）～（１４）のうち、上記化合物（１）～（４）及び（７）

）～（１０）は、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物（Ａ１）を製造する際の間体及び副生成物（Ｃ１）である。また、上記化合物（５）、（６）及び化合物（１１）～（１４）は含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物（Ａ１）合成時に使用する溶媒が塩素化された副生成物（Ｃ２）である。また、化合物（１）と（Ｂ）との反応生成物、化合物（２）と（Ｂ）の反応生成物、化合物（７）と（Ｂ）との反応生成物及び化合物（８）と（Ｂ）との反応生成物は、ポリオール成分（Ｂ）との反応生成物（Ｃ３）である。

[0085] 上記化合物（１）～（４）及び（７）～（１０）において、 n は主生成物である含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物（Ａ１）のパーフルオロアルキレン基数と基本的に同じである。

しかし、パーフルオロアルキレン基数が異なる原料、中間体が混入する場合は、それに由来する塩素含有有機化合物も生成する可能性がある。この場合は、医療用接着剤中に、主生成物である（Ａ１）のパーフルオロアルキレン基数と同じ n である塩素含有有機化合物と、（Ａ１）のパーフルオロアルキレン基数とは異なる n である塩素含有有機化合物とを含んでいる可能性がある。

[0086] 本発明の医療用接着剤において、接着剤中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量が、親水性ウレタンプレポリマー（ＵＰ）の重量に基づいて０．００５重量％以下であればよいが、硬化体の劣化分解の低減並びに劣化分解によるカルボン酸及びアルデヒド等の発生の低減の観点から、好ましくは０．００４重量％以下とすることであり、次にさらに好ましくは０．００３重量％以下とすることである。

[0087] 医療用接着剤において、塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量は、塩素含有有機化合物の含有量を低減することで、上記範囲に調整できる。低減方法としては、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物（Ａ１）の蒸留精製や、ホスゲン、ジホスゲン及びトリホスゲンを使用しない合成方法で含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物（Ａ１）を合成する方法等が挙げ

られる。

[0088] 塩素含有有機化合物含有量の測定は、ガスクロマトグラフィー（GC）により定量する。GCの条件を以下に示す。

<GC条件>

装置：島津製作所社製ガスクロマトグラフGC-2014

カラム：DB-5（長さ：30m、内径：0.32mm、膜厚：0.25μm）アジレントテクノロジー社製

気化室温度：200℃

ディテクタ温度：200℃

カラム初期温度：50℃

カラム昇温速度：10℃/分

カラム最終温度：250℃

試料濃度：原液を測定試料とする。

[0089] なお、各塩素含有有機化合物のピーク位置（リテンションタイム）はあらかじめガスクロマトグラフィー質量分析計（GCMS）を用いて確認する。

<GCMS条件>

装置：島津製作所社製四重極型質量分析計（GCMSQP-5000）

<GC条件>：上記GC条件と同じ

<MS条件>

測定開始質量範囲：E135～600

走査間隔（I）：1.0sec

しきい値（T）：500

溶媒溶出時間：0.05min

測定開始時間：0.1min

測定終了時間：30min

スキャンゲイン：0.8KV

[0090] <医療用接着剤中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量の算出>

下記式1の通り、各塩素含有有機化合物の定量値（g）に、各塩素含有有

機化合物の塩素含有率を乗じて、それらの合計を測定試料の重量（g）で除することにより、医療用接着剤中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量（重量％）として算出する。

測定試料の重量は、医療用接着剤中の親水性ウレタンプレポリマー（UP）の重量を意味する。測定試料として医療用接着剤 100 g を用いた場合、医療用接着剤 100 g 中に親水性ウレタンプレポリマー（UP）を 90 g 含む場合は、測定試料の重量は 90 g とする。

（式 1）医療用接着剤中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量（重量％）＝ $\left[\left\{ \sum \left(\text{各塩素含有有機化合物の定量値（g）} \times \text{各塩素含有有機化合物の塩素含有率} \right) \right\} \div \text{測定試料の重量（g）} \right] \times 100$

なお、各塩素含有有機化合物の塩素含有率は、以下の式から計算する。

（式 2）塩素含有有機化合物の塩素含有率＝ $\frac{\text{塩素含有有機化合物内の塩素数} \times \text{塩素の原子量（35.5 [g/mol]）}}{\text{塩素含有有機化合物の分子量 [g/mol]}}$

[0091] 本発明の医療用接着剤には、さらに、フェノール系ラジカル捕捉剤（PRS）を含んでもよい。（PRS）が含まれていると、親水性ウレタンプレポリマー（UP）と水分とが反応して生成するシート状又はスポンジ状の硬化体の経時劣化分解を抑制し、接着強度の低下を防止することができる。

[0092] フェノール系ラジカル捕捉剤（PRS）としては、モノフェノール系、ビスフェノール系又は高分子型フェノール系のラジカル捕捉剤等が含まれる。

[0093] モノフェノール系ラジカル捕捉剤としては、2, 6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール {例えば川口化学工業社製アンテージBHT}、ブチル化ヒドロキシアニソール {例えばオリエント化学工業社製オリエントBHT}、2, 6-ジ-tert-ブチル-4-エチルフェノール {例えば大内新興化学社製ノクライザーM-17} 及びステアリル-β-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピオネート {例えば旭電化社製アデカスタブAO-50} 等が挙げられる。

[0094] ビスフェノール系ラジカル捕捉剤としては、2, 2'-メチレンビス(4

ーメチルー6-*t*-ブチルフェノール) {例えば川口化学工業社製アンテージW-400}、2, 2'-メチレンビス(4-エチルー6-*t*-ブチルフェノール) {例えば川口化学工業社製アンテージW-500}、4, 4'-ブチリデンビス(3-メチルー6-*t*-ブチルフェノール) {例えば川口化学工業社製アンテージクリスタル}、4, 4'-チオビス(3-メチルー6-*t*-ブチルフェノール) {例えば川口化学工業社製アンテージW-300}、1, 6-ヘキサンジオールービス[3-(3, 5-ジ-*t*-ブチルー4-ヒドロキシフェニル)プロピオネート] {例えばチバスペシャルティケミカルズ社製イルガノックスs259}及び3, 9-ビス[1, 1-ジメチルー2-[β -(3-*t*-ブチルー4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)プロピオニル]エチル]2, 4, 8, 10-テトラオキサスピロ[5.5]ウンデカン {例えば旭電化社製アデカスタブAO-80}等が挙げられる。

[0095] 高分子型フェノール系ラジカル捕捉剤としては、テトラキス-[メチルー3-(3', 5'-ジ-*t*-ブチルー4'-ヒドロキシフェニル)プロピオネート]メタン {例えばチバスペシャルティケミカルズ社製イルガノックス1010}、1, 3, 5-トリメチルー2, 4, 6-トリス(3, 5-ジ-*t*-ブチルー4-ヒドロキシベンジル)ベンゼン {例えば旭電化社製アデカスタブAO-330}、1, 1, 3-トリス(2-メチルー4-ヒドロキシ-5-*t*-ブチルフェニル)ブタン {例えば旭電化社製アデカスタブAO-30}、ビス[3, 3'-ビス-(4'-ヒドロキシ-3'-*t*-ブチルフェニル)ブチリックアシッド]グリコールエステル {例えばヘキスト製アンチオキシダントTMOZ}及び1, 3, 5-トリス(3', 5'-ジ-*t*-ブチルー4'-ヒドロキシベンジル)-*sec*-トリアジン-2, 4, 6-(1H, 3H, 5H)トリオン {例えば旭電化社製アデカスタブAO-20}等が挙げられる。

[0096] フェノール系ラジカル捕捉剤(PRS)は、500~1200の分子量を有することが好ましく、さらに好ましくは600~1100、特に好ましくは700~1000である。この範囲であると、硬化体が経時的にさらに劣

化分解されにくくなる。

[0097] フェノール系ラジカル捕捉剤（PRS）は、少なくとも2個の水酸基を有することが好ましく、さらに好ましくは2～5個、特に好ましくは3～4個である。この範囲であると、硬化体が経時的にさらに劣化分解されにくくなる。

[0098] これらのフェノール系ラジカル捕捉剤のうち、硬化体の経時劣化分解の抑制の観点等から、ビスフェノール系ラジカル捕捉剤及び高分子型フェノール系ラジカル捕捉剤が好ましく、さらに好ましくはテトラキスー〔メチレンー3ー（3′，5′ージエーチーブチル4′ーヒドロキシフェニル）プロピオネート〕メタン、1，1，3ートリス（2ーメチルー4ーヒドロキシー5ーエーブチルフェニル）ブタン、1，3，5ートリメチルー2，4，6ートリス（3，5ージエーチーブチルー4ーヒドロキシベンジル）ベンゼン、1，3，5ートリス（3′，5′ージエーチーブチルー4′ーヒドロキシベンジル）ーsecートリアジンー2，4，6ー（1H，3H，5H）トリオン及び1，6ーヘキサンジオールービス〔3ー（3，5ージエーチーブチルー4ーヒドロキシフェニル）プロピオネート〕である。

[0099] なお、同じラジカル捕捉剤でも、フェノール系以外のラジカル捕捉剤〔例えば、芳香族アミン系ラジカル捕捉剤〔オクチル化ジフェニルアミン、Nーnーブチルーpーアミノフェノール及びフェノチアジン等〕、硫黄系ラジカル捕捉剤〔ジラウリルー3，3′ーチオジプロピオネート、ジステアリルー3，3′ーチオジプロピオネート及びペンタエリスリトールテトラキス（3ーラウリルチオプロピオネート）等〕、及びリン系ラジカル捕捉剤〔トリスノニルフェニルホスファイト、トリス（2，4ージエーチーブチルフェニル）ホスファイト及びジステアリルペンタエリスリトールジホスファイト等〕〕よりもフェノール系ラジカル捕捉剤（PRS）が好ましい。フェノール系ラジカル捕捉剤（PRS）を使用すると、親水性ウレタンプレポリマー（UP）の硬化体の経時的な劣化分解を抑制し、優れた接着持続性を発揮することができる。

なお、フェノール系ラジカル捕捉剤（P R S）と、（P R S）以外のラジカル捕捉剤とを併用していてもよい。

[0100] これらのフェノール系ラジカル捕捉剤（P R S）の含有量（重量％）は、親水性ウレタンプレポリマー（U P）の重量に基づいて、0.01～3が好ましく、さらに好ましくは0.02～1、特に好ましくは0.05～0.5である。この範囲であると、硬化体の経時劣化を抑制することができ、人体に悪影響を及ぼさない。

フェノール系ラジカル捕捉剤（P R S）は、親水性ウレタンプレポリマー（U P）に添加してもよいし、予め、ポリイソシアネート成分（A）及び／又はポリオール成分（B）に添加してから親水性ウレタンプレポリマー（U P）を得てもよい。

[0101] 本発明の医療用接着剤には、親水性ウレタンプレポリマー（U P）及びフェノール系ラジカル捕捉剤（P R S）以外に、必要により、その他の成分を含むことができる。

その他の成分としては、生理活性を有する薬物（中枢神経用薬、アレルギー用薬、循環器官用薬、呼吸器官用薬、消化器官用薬、ホルモン剤、代謝性医薬品、抗悪性腫瘍剤、抗生物質製剤及び化学療法剤等）、充填剤（カーボンブラック、ベンガラ、ケイ酸カルシウム、ケイ酸ナトリウム、酸化チタン、アクリル系樹脂粉末及び各種セラミック粉末等）、及び可塑剤（D B P、D O P、T C P、トリブトキシエチルホスフェート及びその他各種エステル等）等が含まれる。その他の成分を含む場合、これらの含有量は用途等によって適宜決定される。また、その他の成分は、予めポリイソシアネート成分（A）、ポリオール成分（B）及び／又はフェノール系ラジカル捕捉剤（P R S）に混合してプレポリマー反応を行ってもよく、また、反応後の親水性ウレタンプレポリマー（U P）及び／又はフェノール系ラジカル捕捉剤（P R S）に混合してもよい。

[0102] 本発明の接着剤に含まれる親水性ウレタンプレポリマー（U P）は、イソシアネート基と水分（血液やリンパ液等の体液中の水等）とが反応して、ア

ミノ基と二酸化炭素とが生成し、このアミノ基がさらにイソシアネート基と反応して高分子量化（重合）が進行する。このとき発生する二酸化炭素により発泡状（スポンジ状）となり、湿潤接着強度及び柔軟性のある発泡体を含む被膜が生成する。

従って、本発明の接着剤は、手術などの医療行為において、血液などの体液と接触すると、その水分により急速に重合が進行し、接着強度が発現する。また、必要に応じて、例えば生理食塩水などを噴霧して水分を補給することにより、初期接着強度を高めることができる。

[0103] 手術において、生体組織を本発明の接着剤で接合する際の接合方法としては、切開部に直接本発明の接着剤を塗布する直接接着法；シリコンフィルム及びフッ素フィルム等の剥離性の高いフィルムに接着剤を塗布してから切開部をフィルムと一緒に覆い、反応後フィルムを除く転写接着法等が挙げられる。

[0104] 本発明の医療用接着剤は、生体への安全性及び生体への接着強度の観点から、生体組織の接着に使用されることが好ましく、生体組織としてさらに好ましくは肺、動脈、心臓、静脈、気管、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、直腸、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓及び神経であり、次にさらに好ましくは肺、動脈及び心臓であり、特に好ましくは動脈である。

実施例

[0105] 以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。なお、部は重量部を、％は重量％を示す。

[0106] <製造例 1>

参考文献 1（特開昭 57-108055 号公報）の記載に準じて含フッ素非芳香族ポリイソシアネート {ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロブタン $[\text{OCN}-\text{CH}_2-(\text{CF}_2)_4-\text{CH}_2-\text{NCO}]$ }（a1-1）を合成したところ、（a1-1）中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量は 0.027％であり、加水分解性塩素含有量は 0.120％であった。

[0107] <製造例 2>

製造例 1 で得た (a 1-1) を、減圧蒸留 (75~80℃/3~5 mmHg) し、蒸留物をさらに同じ条件で減圧蒸留することを 3 回繰り返す、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート (a 1-2) を得た。

含フッ素非芳香族ポリイソシアネート (a 1-2) 中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量は、0.012%であり、加水分解性塩素含有量は 0.025%であった。

[0108] <製造例 3>

製造例 1 の (a 1-1) を、(a 1-1)/塩化メチレン/イオン交換水 = 10部/10部/10部の比率で混合し、分液ロートを使って 30秒×5 回振盪して水洗抽出操作を行い、(a 1-1) を含む塩化メチレン (有機) 層と水層とに分液した。さらに、この (a 1-1) を含む有機層を、10部のイオン交換水で水洗抽出操作を 5 回繰り返すことにより水洗した。

この有機層に 0.2 部の無水硫酸マグネシウムを加えて静置し、濾過して脱水 (乾燥) した。

この有機層から 30~50℃で塩化メチレンを減圧留去した後、さらに減圧蒸留 (72~83℃/3~5 mmHg) して含フッ素非芳香族ポリイソシアネート (a 1-3) を得た。

含フッ素非芳香族ポリイソシアネート (a 1-3) 中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量は 0.020%、加水分解性塩素含有量は 0.025%であった。

[0109] <製造例 4>

参考文献 1 の記載に準じて含フッ素非芳香族ポリイソシアネート {ビス (イソシアナトメチル) パーフルオロヘキサン [OCN-CH₂-(CF₂)₆-CH₂-NCO]} (a 2-1) を合成したところ、(a 2-1) 中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量は 0.018%、加水分解性塩素含有量は 0.08%であった。

[0110] <製造例 5>

製造例 2 と同様の条件で、(a 2-1) を減圧蒸留を 3 度繰り返して含フッ素非芳香族ポリイソシアネート (a 2-2) を得た。含フッ素非芳香族ポリイソシアネート (a 2-2) 中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量を測定したところ 0.011%、加水分解性塩素含有量は 0.042% であった。

[0111] <製造例 6>

参考文献 2 (J. Macromol. Sci. Phys. B1, 831 1967) の記載に準じて含フッ素非芳香族ポリイソシアネート {パーフルオロトリメチレンジイソシアネート $[\text{OCN}-(\text{CF}_2)_3-\text{NCO}]$ } (a 3-1) を合成したところ、(a 3-1) 中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量は 0.052%、加水分解性塩素含有量は 0.140% であった。

[0112] <製造例 7>

製造例 6 で得た (a 3-1) を、減圧蒸留 (55~60℃/300~360 mmHg) し、さらに減圧蒸留を 3 度繰り返して含フッ素非芳香族ポリイソシアネート (a 3-2) を得た。含フッ素非芳香族ポリイソシアネート (a 3-2) 中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量を測定したところ 0.002%、加水分解性塩素含有量は 0.030% であった。

[0113] <製造例 8>

参考文献 2 の記載に準じて含フッ素非芳香族ポリイソシアネート { {パーフルオロオクチルジイソシアネート $[\text{OCN}-(\text{CF}_2)_8-\text{NCO}]$ } } (a 4-1) を合成したところ、(a 4-1) 中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量は 0.019%、加水分解性塩素含有量は 0.072% であった。

[0114] <製造例 9>

製造例 8 で得た (a 4-1) を、減圧蒸留 (110~115℃/220~260 mmHg) し、さらに減圧蒸留を 3 度繰り返して含フッ素非芳香族ポリイソシアネート (a 4-2) を得た。含フッ素非芳香族ポリイソシアネー

ト（a 4 - 2）中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量を測定したところ 0.011%、加水分解性塩素含有量は 0.031%であった。

[0115] <製造例 10>

オートクレーブにエチレングリコール 15.5 部、水酸化カリウム 3.8 部を仕込み、窒素置換後（気相部の酸素濃度 450 ppm）120℃にて 60 分間真空脱水した。ついで、100～130℃でエチレンオキシド 784.5 部とプロピレンオキシド 200 部との混合物を約 10 時間で圧入した後、130℃で 3 時間反応を続け、オキシエチレン基の含有量が 80%である液状粗ポリエーテルを得た。

この液状粗ポリエーテル 1000 部をオートクレーブに入れ、窒素置換（気相部の酸素濃度 450 ppm）を行い、30 部のイオン交換水を加え、その後、合成ケイ酸マグネシウム（ナトリウム含有量 0.2%）を 10 部加え、再度窒素置換した後、90℃にて 45 分間、攪拌速度 300 rpm で攪拌した。次いで、ガラスフィルター（GF-75：東洋濾紙製）を用い、窒素下で濾過を行い、エチレンオキシド／プロピレンオキシドランダム共付加体（b 1）を得た。この（b 1）の数平均分子量は 4000、オキシエチレン基の含有量は 80%であった。官能基数は 2 であった。

[0116] <製造例 11>

オートクレーブにエチレングリコール 15.5 部、水酸化カリウム 3.8 部を仕込み、窒素置換後（気相部の酸素濃度 450 ppm）120℃にて 60 分間真空脱水した。ついで、100～130℃でエチレンオキシド 484.5 部とプロピレンオキシド 500 部との混合物を約 10 時間で圧入した後、130℃で 3 時間反応を続け、オキシエチレン基の含有量が 50%である液状粗ポリエーテルを得た。

この液状粗ポリエーテルを前記の製造例 10 と同様の方法で合成ケイ酸マグネシウムで処理し、プロピレンオキシド付加体（b 2）を得た。この（b 2）の数平均分子量は 4000、オキシエチレン基の含有量は 50%であった。官能基数は 2 であった。

[0117] <製造例 1 2>

オートクレーブにエチレングリコール 60.0 部、水酸化カリウム 3.8 部を仕込み、窒素置換後（気相部の酸素濃度 450 ppm）120℃にて 60 分間真空脱水した。ついで、100～130℃でエチレンオキシド 940.0 部を約 10 時間で圧入した後、130℃で 3 時間反応を続け、オキシエチレン基の含有量が 100%である液状粗ポリエーテルを得た。

この液状粗ポリエーテルを前記の製造例 10と同様の方法で合成ケイ酸マグネシウムで処理し、プロピレンオキシド付加体（b 3）を得た。この（b 3）の数平均分子量は 1000、オキシエチレン基の含有量は 100%であった。官能基数は 2であった。

[0118] <製造例 1 3>

オートクレーブにエチレングリコール 30.8 部、水酸化カリウム 3.8 部を仕込み、窒素置換後（気相部の酸素濃度 450 ppm）120℃にて 60 分間真空脱水した。ついで、100～130℃でエチレンオキシド 754.6 部とプロピレンオキシド 218.8 部との混合物を約 10 時間で圧入した後、130℃で 3 時間反応を続け、オキシエチレン基の含有量が 100%である液状粗ポリエーテルを得た。

この液状粗ポリエーテルを前記の製造例 10と同様の方法で合成ケイ酸マグネシウムで処理し、プロピレンオキシド付加体（b 4）を得た。この（b 4）の数平均分子量は 3000、オキシエチレン基の含有量は 75%、官能基数は 3であった。

[0119] <製造例 1 4>

オートクレーブにプロピレングリコール 362 部、水酸化カリウム 3.8 部を仕込み、窒素置換後（気相部の酸素濃度 450 ppm）120℃にて 60 分間真空脱水した。ついで、100～130℃でプロピレンオキシド 632 部を約 10 時間で圧入した後、揮発分 0.1%以下になるまで 130℃で反応を続け、液状粗ポリエーテルを得た。

この液状粗ポリエーテルを前記の製造例 10と同様の方法で合成ケイ酸マ

グネシウムで処理し、プロピレンオキシド付加体（b 5）を得た。この（b 5）の数平均分子量は210、オキシエチレン基の含有量は0%であった。官能基数は2であった。

[0120] <実施例1>

ポリオール成分（B）として製造例10で得たエチレンオキシド／プロピレンオキシドランダム共付加体（b 1）90部と製造例14で得たプロピレンオキシド付加体（b 5）10部の混合物を使用し、これを窒素雰囲気下、100℃にて2時間減圧下脱水した後、40℃に冷却した後、ポリイソシアネート成分（A）として製造例2で得られた（a 1-2）を45.6部（NCO基／OH基比＝2／1）加え、均一に攪拌した後、80℃に昇温し、80℃で6時間反応させて、親水性ウレタンプレポリマーを製造し、本発明の医療用接着剤（P 1）とした。ポリイソシアネート成分（A）中の加水分解性塩素含有量（%）、ポリオール成分（B）中のオキシエチレン基の含有量（%）、親水性ウレタンプレポリマー中のイソシアネート基の含有量（%）、親水性ウレタンプレポリマーの数平均分子量（Mn）、親水性ウレタンプレポリマー中のオキシエチレン基の含有量（%）、医療用接着剤中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量（%）及び医療用接着剤中の加水分解性塩素含有量（%）を表1-2に示す。

また、（P 1）100部に、フェノール系ラジカル捕捉剤（PRS）としてテトラキスー[メチレン-3-（3'，5'-ジ-tert-ブチル4'-ヒドロキシフェニル）プロピオネート]メタン（イルガノックス1010、チバスペシャリティケミカルズ社製）を0.2部添加して、（P 1-1）を得た。

また、（P 1）100部に、テトラキスー[メチレン-3-（3'，5'-ジ-tert-ブチル4'-ヒドロキシフェニル）プロピオネート]メタンを0.5部添加して（P 1-2）を得た。

[0121] <実施例2～13>

実施例1において、ポリイソシアネート成分（A）及びポリオール成分（

B)として表1-1に記載のものをそれぞれ使用して、親水性ウレタンプレポリマーを製造し、医療用接着剤(P2)～(P13)とした。それぞれのポリイソシアネート成分(A)中の加水分解性塩素含有量(%）、ポリオール成分(B)中のオキシエチレン基の含有量(%）、親水性ウレタンプレポリマー中のイソシアネート基の含有量(%）、親水性ウレタンプレポリマーの数平均分子量(Mn)、親水性ウレタンプレポリマー中のオキシエチレン基の含有量(%）、医療用接着剤中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量(%）及び医療用接着剤中の加水分解性塩素含有量(%）を表1-2に示す。

また、実施例1において、(P1)に変えて(P2)～(P13)をそれぞれ用いる以外は同様にして、(P2-1)～(P13-1)及び(P2-2)～(P13-2)を得た。

[0122] <比較例1～14>

実施例1において、ポリイソシアネート成分(A)及びポリオール成分(B)として表2-1に記載のものをそれぞれ使用して、親水性ウレタンプレポリマーを製造し、医療用接着剤(P'1)～(P'14)とした。それぞれのポリイソシアネート成分(A)中の加水分解性塩素含有量(%）、ポリオール成分(B)中のオキシエチレン基の含有量(%）、親水性ウレタンプレポリマー中のイソシアネート基の含有量(%）、親水性ウレタンプレポリマーの数平均分子量(Mn)、親水性ウレタンプレポリマー中のオキシエチレン基の含有量(%）、医療用接着剤中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量(%）及び医療用接着剤中の加水分解性塩素含有量(%）を表2-2に示す。

また、実施例1において、(P1)に変えて(P'1)～(P'14)を用いる以外は同様にして、(P'1-1)～(P'14-1)及び(P'1-2)～(P'14-2)を得た。

[0123]

[表1-1]

		実施例												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ポリイソシアネート成分（A） （重量部）	a1-1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	a1-2	45.6	—	—	—	40	40	44	63	44	—	—	63	—
	a1-3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	a2-1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	a2-2	—	59.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	a3-1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	a3-2	—	—	31	—	—	—	—	—	—	14	11	—	14
	a4-1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	a4-2	—	—	—	66	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	a5	—	—	—	—	2.44	—	—	—	—	—	—	—	—
(A2)	a6	—	—	—	—	—	2.36	—	—	—	—	—	—	—
	a7	—	—	—	—	—	—	2.12	—	—	—	—	—	—
	b1	90	90	90	90	90	90	90	—	—	90	90	90	90
(B1)	b2	—	—	—	—	—	—	—	—	90	—	—	—	—
	b3	—	—	—	—	—	—	—	90	—	—	—	—	—
	b4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10
	b5	10	10	10	10	10	10	10	4.74	10	—	—	10	—
(B2)	b6	—	—	—	—	—	—	—	—	4.74	—	—	—	—

[0124] [表1-2]

		実施例												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
評価	酸化防止剤 無添加	ポリイソシアネート成分(A)中の 加水分解性塩素含有量(%)	0.025	0.042	0.030	0.031	0.023	0.023	0.024	0.025	0.030	0.030	0.025	0.030
		ポリオール成分(B)中の オキシエチレン基の含有量(%)	72	72	72	72	72	72	95	45	76	80	72	79.5
		医療用接着剤	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12
		親水性ウレタンポリマー中の イソシアネート基の含有量(%)	4.0	3.8	4.5	3.7	4.2	4.3	4.4	5.2	4.2	2.4	2.0	7.3
		親水性ウレタンポリマーの 数平均分子量(Mn)	5200	5600	4800	5900	5300	5400	8200	3200	5500	6600	9300	4300
	酸化防止剤 0.2%添加	親水性ウレタンポリマー中の オキシエチレン基の含有量(%)	49.5	45.1	55.0	43.4	50.5	50.6	49.3	57.1	31.3	66.2	71.5	44.2
		医療用接着剤中の塩素含有 有機化合物が有する塩素の含有量(%)	0.0038	0.0041	0.0005	0.0044	0.0034	0.0034	0.0036	0.0048	0.0037	0.0003	0.0002	0.0046
		医療用接着剤中の 加水分解性塩素含有量(%)	0.008	0.016	0.007	0.012	0.007	0.007	0.008	0.010	0.008	0.004	0.003	0.010
		分解率(%)	1.60	0.30	0.20	3.80	0.10	0.80	2.00	5.00	3.20	0.40	1.20	4.90
		pH	7.16	7.29	7.30	6.95	7.31	7.24	7.13	6.84	7.01	7.28	7.20	6.85
評価	酸化防止剤 0.2%添加	アルデヒド ピーク強度比(%)	0.020	0.040	0.053	0.050	0.054	0.042	0.023	0.060	0.040	0.049	0.036	0.120
		カルボン酸 ピーク強度比(%)	0.010	0.000	0.006	0.040	0.004	0.020	0.042	0.090	0.056	0.011	0.028	0.080
		医療用接着剤	P1-1	P2-1	P3-1	P4-1	P5-1	P6-1	P7-1	P8-1	P9-1	P10-1	P11-1	P12-1
		分解率(%)	0.4	6.1	0	0.8	0	1.3	2.3	4.5	2.3	0	0.4	0.4
		pH	7.28	6.74	7.32	7.24	7.32	7.19	7.10	6.89	7.10	7.32	7.28	7.30
	酸化防止剤 0.5%添加	アルデヒド ピーク強度比(%)	0.049	0.000	0.056	0.042	0.056	0.034	0.019	0.030	0.019	0.056	0.049	0.053
		カルボン酸 ピーク強度比(%)	0.011	0.062	0.001	0.020	0.001	0.030	0.046	0.063	0.046	0.001	0.011	0.040
		医療用接着剤	P1-2	P2-2	P3-2	P4-2	P5-2	P6-2	P7-2	P8-2	P9-2	P10-2	P11-2	P12-2
		分解率(%)	0.4	6.2	0	0	0	1.1	2.1	4.9	2.3	0	0.5	0.3
		pH	7.28	6.73	7.32	7.32	7.32	7.21	7.12	6.85	7.10	7.32	7.27	7.29
評価	酸化防止剤 0.5%添加	アルデヒド ピーク強度比(%)	0.049	0.025	0.056	0.056	0.056	0.037	0.022	0.040	0.019	0.056	0.047	0.051
		カルボン酸 ピーク強度比(%)	0.011	0.062	0.001	0.001	0.001	0.026	0.043	0.064	0.046	0.001	0.013	0.030

[0125] [表2-1]

比較例														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
a1-1	45.6	—	—	—	40	40	44	63	44	—	—	63	—	
a1-2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
a1-3	—	45.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
a2-1	—	—	59.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
a2-2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
a3-1	—	—	—	31	—	—	—	—	—	14	11	—	14	
a3-2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
a4-1	—	—	—	—	66	—	—	—	—	—	—	—	—	
a4-2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
a5	—	—	—	—	—	2.44	—	—	—	—	—	—	—	
a6	—	—	—	—	—	—	2.36	—	—	—	—	—	—	
a7	—	—	—	—	—	—	—	2.12	—	—	—	—	—	
b1	90	90	90	90	90	90	90	—	—	90	90	90	90	
b2	—	—	—	—	—	—	—	—	90	—	—	—	—	
b3	—	—	—	—	—	—	—	90	—	—	—	—	—	
b4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	
b5	10	10	10	10	10	10	10	4.74	10	—	—	10	—	
b6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4.74	—	—	—	

[0127] 表 1-1 及び表 2-1 中、各成分は、下記のものを使用した。

○ポリイソシアネート成分

a 5 : ヘキサメチレンジイソシアネート $[\text{OCN}-(\text{CH}_2)_6-\text{NCO}]$ 、
塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量は 0.000%、加水分解性塩素
含有量は 0.005%、旭化成ケミカル株式会社製、品名「デュラネート
50M-HDI」

a 6 : 2, 4-トリレンジイソシアネート、塩素含有有機化合物が有する塩
素の含有量は 0.000%、加水分解性塩素含有量は 0.004%、日本ポ
リウレタン工業株式会社製、品名「コロネート T-100」

a 7 : イソシアヌレート型ヘキサメチレンジイソシアネート、塩素含有有機
化合物が有する塩素の含有量は 0.000%、加水分解性塩素含有量は 0.
004%、旭化成(株)製、品名「デュラネート TPA-100」

○ポリオール成分

b 6 : ポリテトラメチレンエーテルグリコール 650、数平均分子量は 65
0、オキシエチレン基の含有量は 0%、三菱化学株式会社製、品名「PTMG
650」

[0128] <ポリイソシアネート (a 1-1) ~ (a 7) 中の塩素含有有機化合物が有
する塩素の含有量>

それぞれのポリイソシアネート (a 1-1) ~ (a 7) 中の塩素含有有機
化合物が有する塩素の含有量 (重量%) は、測定試料としてそれぞれのポリ
イソシアネート (a 1-1) ~ (a 7) を用いて、それぞれ (a 1-1) ~
(a 7) 中の塩素含有有機化合物含有量を GC (条件は前述と同様) により
測定し、下記式 3 により算出した。

(式 3) ポリイソシアネート成分 (A) 中の塩素含有有機化合物が有する塩
素の含有量 (重量%) = $[\{\sum (\text{各塩素含有有機化合物の定量値 (g)} \times \text{各}$
塩素含有有機化合物の塩素含有率) $\} \div \text{測定試料の重量 (g)}] \times 100$

なお、各塩素含有有機化合物の塩素含有率は、上記式 2 から計算した。

[0129] <評価 1 : 硬化被膜の安定性>

スライドガラスに医療用接着剤（P 1）～（P 1 3）及び（P' 1）～（P' 1 4）をそれぞれ0. 2～0. 3 g 塗布し、超純水を入れた1 0 0 m L のビーカーに塗付部分が完全につかるように入れ、各医療用接着剤を硬化させ硬化被膜を作製した。約2 時間後に硬化被膜を取り出した。

硬化被膜を離型紙にのせ、1 2～3 6 時間凍結乾燥を行った。凍結乾燥後の重量（w 1）を測定し、容器に入れ、超純水3 0 m L に浸漬させ密閉した。

これを6 0℃の乾燥機にいれ、4 週間後に取り出した。デカンテーションにより、不溶解物と上澄み液とに分離し、不溶解物を離型紙にのせ、2 4～4 8 時間凍結乾燥を行った。上澄み液についてもシャーレ上で、2 4～4 8 時間凍結乾燥を行った。

不溶解物の凍結乾燥物の重量（w 2）を測定し、下記式により分解率を算出した。

$$\text{分解率} = (w 1 - w 2) / w 1 \times 1 0 0$$

医療用接着剤（P 1）～（P 1 3）及び（P' 1）～（P' 1 4）の分解率（％）の測定結果を表1－2 及び表2－2 に示す。

[0130] <評価2：アルデヒド、カルボン酸の生成>

評価1 の上澄み液について、J I S Z 8 8 0 2 に従ってp H を測定した。さらに、上澄み液を凍結乾燥したもの1 0 m g を、重DMSO 0. 5 m L に溶解したサンプルを用いて、¹H NMR測定を行い、アルデヒド（9. 6 p p m 付近のピーク）、カルボン酸（1 2. 4 p p m 付近のピーク）のそれぞれのピーク強度と、メチル・メチン基等（1. 4～0. 6 p p m のピーク）ピーク強度との比（％）を求めた。その比をもとに、アルデヒド、カルボン酸が生成しているかどうかを評価した。測定結果を表1－2 及び表2－2 に示す。

[0131] <γ線照射>

医療用接着剤（P 1－1）～（P 1 3－1）、（P 1－2）～（P 1 3－2）、（P' 1－1）～（P' 1 4－1）及び（P' 1－2）～（P' 1 4

－２）をそれぞれポリプロピレン製の２ｍｌシリンジに、窒素雰囲気下で充填し、２５ｋＧｙのγ線を照射して、照射後の医療用接着剤（Ｐ１－１）～（Ｐ１３－１）、（Ｐ１－２）～（Ｐ１３－２）、（Ｐ’１－１）～（Ｐ’１４－１）及び（Ｐ’１－２）～（Ｐ’１４－２）を得た。

評価１及び２において、「医療用接着剤（Ｐ１）～（Ｐ１３）及び（Ｐ’１）～（Ｐ’１４）」に変えて、この「照射後の医療用接着剤（Ｐ１－１）～（Ｐ１３－１）、（Ｐ１－２）～（Ｐ１３－２）、（Ｐ’１－１）～（Ｐ’１４－１）及び（Ｐ’１－２）～（Ｐ’１４－２）」を用いる以外は同様にして、＜評価１＞及び＜評価２＞と同じ方法で、分解率測定を行った。結果を表１－２及び表２－２に示す。

[0132] 表２－２の結果から明らかなように、医療用接着剤中の塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量が０．００５％よりも多い（０．００５７～０．０１２３％）比較例１～１４の接着剤は、硬化被膜の分解が促進され、アルデヒドやカルボン酸が生成していることがわかる。硬化被膜が分解すると、接着強度が低下し、さらに、血液等の体液、肺等からの気体及び消化器等の内容物等をシールすることができなくなる。

さらに、塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量が多い比較例１～１４の医療用接着剤においては、酸化防止剤を添加しても、γ線照射による滅菌処理による劣化分解を防ぐことができなかった。また、酸化防止剤の添加量を増やしても、劣化分解をおさえることができなかった。

一方、表１－２の結果から、塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量が０．００５％以下（０．０００５～０．００４８％）である実施例１～１３の接着剤は、分解しにくいことが分かる。したがって、長期にわたって組織をシールすることができる。また、有毒であるアルデヒドやカルボン酸が生成しにくいため、安全であることも分かる。

さらに、塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量が少ない本発明の実施例１～１３の医療用接着剤と、酸化防止剤とを組み合わせることで、医療用接着剤として必要なγ線照射による滅菌処理後でも、硬化体が劣化分解しに

くく、安定性の高い医療用接着剤を提供することができることがわかる。

産業上の利用可能性

[0133] 本発明の医療用接着剤は、 γ 線照射による滅菌処理後でも極めて湿潤接着強度に優れるため、動きのある生体組織の接着に特に有効に使用でき、例えば、肺、動脈、心臓、静脈、気管、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、直腸、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓及び神経等の接着、出血阻止、消化器官からの酵素の漏れ防止、縫合に先立つ仮固定、及び患部の補強等に用いる医療用接着剤として極めて有効であるばかりでなく、創傷面及び切創部等の接合、歯科における接着治療に対しても高信頼性と高性能を発揮する。特に肺、動脈及び心臓等の動きを伴う組織の接着に極めて高い信頼性と高性能を発揮する。

請求の範囲

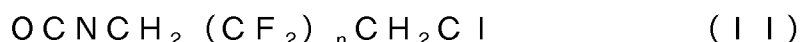
[請求項1] 含フッ素非芳香族ポリイソシアネート化合物（A1）を必須成分とするポリイソシアネート成分（A）と、親水性ポリオール（B1）を必須成分とするポリオール成分（B）とを反応させて得られる親水性ウレタンプレポリマー（UP）を含んでなり、塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量が前記親水性ウレタンプレポリマー（UP）の重量に基づいて0.005重量%以下であり、

前記塩素含有有機化合物が有する塩素の含有量は、下記化合物（1）～（14）、化合物（1）と（B）との反応生成物、化合物（2）と（B）の反応生成物、化合物（7）と（B）との反応生成物及び化合物（8）と（B）との反応生成物が有する塩素の含有量の合計値である医療用接着剤。

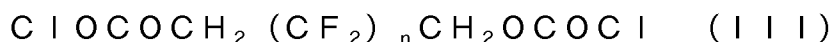
化合物（1）：下記一般式（I）で表される化合物。一般式（I）中、 n は1～20の整数を表す。



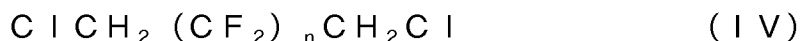
化合物（2）：下記一般式（II）で表される化合物。一般式（II）中、 n は1～20の整数を表す。



化合物（3）：下記一般式（III）で表される化合物。一般式（III）中、 n は1～20の整数を表す。



化合物（4）：下記一般式（IV）で表される化合物。一般式（IV）中、 n は1～20の整数を表す。



化合物（5）：下記一般式（V）で表される化合物。



化合物（6）：下記一般式（VI）で表される化合物。



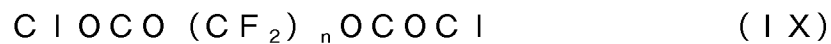
化合物(7) : 下記一般式(VII)で表される化合物。一般式(VII)中、 n は1～22の整数を表す。



化合物(8) : 下記一般式(VIII)で表される化合物。一般式(VIII)中、 n は1～22の整数を表す。



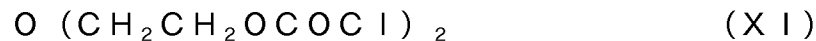
化合物(9) : 下記一般式(IX)で表される化合物。一般式(IX)中、 n は1～22の整数を表す。



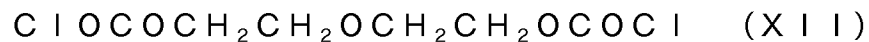
化合物(10) : 下記一般式(X)で表される化合物。一般式(X)中、 n は1～22の整数を表す。



化合物(11) : 下記一般式(XI)で表される化合物。



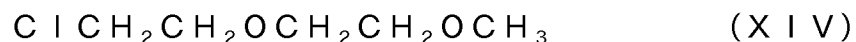
化合物(12) : 下記一般式(XII)で表される化合物。



化合物(13) : 下記一般式(XIII)で表される化合物。



化合物(14) : 下記一般式(XIV)で表される化合物。



[請求項2] 前記親水性ウレタンプレポリマー(UP)のイソシアネート基含有量が前記親水性ウレタンプレポリマー(UP)の重量に基づいて1～10重量%である請求項1に記載の医療用接着剤。

[請求項3] 前記ポリオール成分(B)が、ポリエーテルポリオールを含むポリオールである請求項1又は2に記載の医療用接着剤。

[請求項4] 前記親水性ポリオール(B1)が、オキシエチレン基の含有量が30～100重量%のポリエーテルポリオールである請求項1～3のいずれかに記載の医療用接着剤。

- [請求項5] 前記ポリオール成分（B）が、ジオールへのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのランダム共付加体と、ポリプロピレングリコールとの混合物である請求項1～4のいずれかに記載の医療用接着剤。
- [請求項6] 生体組織の接着に使用される請求項1～5のいずれかに記載の医療用接着剤。
- [請求項7] 前記生体組織が、血管、心臓、呼吸器及び消化器からなる群より選ばれる少なくとも1種の組織である請求項6に記載の医療用接着剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/056179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L24/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L24/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-124808 A (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 19 May 2005 (19.05.2005), (Family: none)	1-7
Y	JP 2009-006140 A (Tyco Healthcare Group LP), 15 January 2009 (15.01.2009) & US 2009/0005716 A1 & EP 2009037 A2 & CN 101337087 A	1-7
Y	JP 2000-005296 A (Kuraray Co., Ltd.), 11 January 2000 (11.01.2000) & US 6200595 B1 & EP 951914 A2	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 April, 2012 (12.04.12)

Date of mailing of the international search report
24 April, 2012 (24.04.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/056179

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-15537 A (Saitama Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Ganz Chemical Co., Ltd.), 20 January 2005 (20.01.2005), (Family: none)	1-7
Y	JP 1982-108055 A (Asahi Glass Co., Ltd.), 05 July 1982 (05.07.1982), (Family: none)	1-7
Y	Gosnell, R.; Hollander, J. Synthesis of fluorinated polyurethanes. Journal of Macromolecular Science, Physics B, 1967, Vol.1 No.4, p.831-50	1-7
A	JP 2004-261590 A (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 24 September 2004 (24.09.2004), (Family: none)	1-7
A	JP 2002-201443 A (Vigtequenos Corp.), 19 July 2002 (19.07.2002), (Family: none)	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61L24/00 (2006.01) i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61L24/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)、JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2005-124808 A (三洋化成工業株式会社) 2005.5.19 (ファミリーなし)	1-7
Y	JP 2009-006140 A (タイコ ヘルスケア グループ リミテッド パートナーシップ) 2009.1.15 & US 2009/0005716 A1 & EP 2009037 A2 & CN 101337087 A	1-7

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.04.2012

国際調査報告の発送日

24.04.2012

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横田 倫子

4 C

3764

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2000-005296 A (株式会社クラレ) 2000.1.11 & US 6200595 B1 & EP 951914 A2	1-7
Y	JP 2005-15537 A (埼玉第一製薬株式会社、ガンツ化成株式会社) 2005.1.20 (ファミリーなし)	1-7
Y	JP 1982-108055 A (旭硝子株式会社) 1982.7.5 (ファミリーなし)	1-7
Y	Gosnell, R.; Hollander, J. Synthesis of fluorinated polyurethanes. Journal of Macromolecular Science, Physics B, 1967, Vol.1 No.4, p.831-50	1-7
A	JP 2004-261590 A (三洋化成工業株式会社) 2004.9.24 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 2002-201443 A (ビッグテクノス株式会社) 2002.7.19 (ファミリーなし)	1-7