(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4331261号
(P4331261)

(45)発行日　平成21年9月16日(2009.9.16)　(24)登録日　平成21年6月26日(2009.6.26)

(51)Int.Cl.		F I		
C09J 171/00	(2006.01)	C09J	171/00	
A61B 5/0408	(2006.01)	A61B	5/04	300V
A61L 15/44	(2006.01)	A61L	15/03	
A61L 15/58	(2006.01)	A61L	15/06	
A61N 1/30	(2006.01)	A61N	1/30	

請求項の数 7　(全 20 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平6-513143
(86)(22)出願日　平成5年11月3日(1993.11.3)
(65)公表番号　特表平8-504853
(43)公表日　平成8年5月28日(1996.5.28)
(86)国際出願番号　PCT/US1993/010536
(87)国際公開番号　WO1994/012585
(87)国際公開日　平成6年6月9日(1994.6.9)
審査請求日　平成12年10月31日(2000.10.31)
審判番号　不服2005-3510(P2005-3510/J1)
審判請求日　平成17年2月28日(2005.2.28)
(31)優先権主張番号　07/983,688
(32)優先日　平成4年12月1日(1992.12.1)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　590000422
スリーエム　カンパニー
アメリカ合衆国，ミネソタ　５５１４４－１０００，セント　ポール，スリーエム　センター
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100092624
弁理士　鶴田　準一
(74)代理人　100096345
弁理士　岩出　昌利
(74)代理人　100082898
弁理士　西山　雅也
(74)代理人　100081330
弁理士　樋口　外治

最終頁に続く

(54)【発明の名称】親水性ポリオキシエチレン感圧接着剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（ａ）４から６０重量％の範囲で存在する、エチレン系不飽和官能価によって末端がキャップされている二官能性ポリエチレングリコール成分を含むオリゴマー前駆物質及び

（ｂ）９６から４０重量％の範囲で存在する本質的に非揮発性の極性可塑剤であって、この極性可塑剤は水とアルコールの混合物を含み、これらから得られたポリ（エチレンオキシド）誘導の網状構造を含む親水性感圧接着剤ゲル。

【請求項２】

オリゴマー前駆物質は次の式の化合物を含む請求項１記載の接着剤ゲル。

$X\text{-}Y\text{-}〔(CH_2CH_2O)_n\text{-}R\text{-}O\text{-}〕_p\text{-}(CH_2CH_2O)_n\text{-}CH_2CH_2\text{-}Y\text{-}X$

ここで、Ｘはエチレン系不飽和を含む１価成分、

ＹはＸの遊離基重合を活性化するのに作用する２価の有機結合基、

Ｒは２価の有機結合基、

ｎは10から350の整数そして

ｐは45＜ｎ（ｐ＋１）＜450のもとでの０から30の整数である。

【請求項３】

生物医療用電極の接着導電媒体として使用するための電解質を更に含む、請求項１乃至２記載のいづれかの接着剤ゲル。

【請求項４】

哺乳類の皮膚に接着的に接触のため使用できる抗微生物剤を更に含む、請求項１乃至２記

載のいづれかの接着剤ゲル。
【請求項５】
局部的、経皮的又はイオン浸透的導入デバイスとして哺乳類の皮膚に接触するための接着剤層に使用できる医薬を更に含む、請求項１乃至２記載のいづれかの接着剤ゲル。
【請求項６】
エチレン系不飽和官能価によって末端がキャップされている二官能性ポリエチレングリコール成分を含むオリゴマー前駆物質及び本質的に非揮発性の極性可塑剤の混合物を遊離基源に接触させて可塑剤の存在下オリゴマー前駆物質の遊離基重合を誘導して親水性ポリエチレンオキシド感圧接着剤を形成し、ここでオリゴマー前駆物質は非揮発性極性可塑剤と均合してポリエチレンオキシド感圧接着剤の４から６０重量％の範囲で存在し、ここでの極性可塑剤は水とアルコールの混合物を含んでいる、親水性感圧接着剤ゲルの製造方法。
【請求項７】
哺乳類の皮膚に接着するための接着導電媒体の場（14）並びに接着導電媒体及び電気的診断、治療又は電気的外科装置との間の中間面の電気通信用の手段（16）を含み、接着導電媒体は電気通信用の手段に貼着しそして請求項１乃至４記載のいづれかの親水性感圧接着剤ゲルを含んでいる生物医療用電極（10）。
【発明の詳細な説明】
発明の分野
本発明は親水性ポリエチレンオキシド（PEO）感圧接着剤及びこの接着剤を用いる医療用製品に関する。
発明の背景
PEO重合体網状構造をベースにした親水性感圧接着剤はすでに製造されている。PEO重合体網状構造をベースにした親水性感圧接着剤の例は、米国特許4,684,558（Keusch等）、同4,706,680（Keusch等）及び同4,777,954（Keusch等）に開示され、そこでは水性PEO溶液を高エネルギー放射線に照射して、接着性ポリエチレンオキシドのヒドロゲルシートを得ることを教示している。
また、欧州特許公報0 271 292（Ansell）には、多官能イソシアネートをポリオキシアルキレンジオルモノアルキルエーテル及び（メタ）アクリル酸のヒドロキシ含有エステルとを反応させ、そして次いでこの重合体を放射線によって架橋し（任意には、40から65％の水の存在下）、皮膚に好都合な感圧接着剤が記載されている。
また、米国特許4,855,077（Shikinami等）及び日本特許公報62－139628（Takiron）には、アルキレンオキシド含有ポリオールをポリウレタンポリイソシアネート初期重合体と水を含めたイオン性化合物の存在下反応させて、イオン導電性重合体接着剤を製造することが記載されている。
米国特許4,497,914及び同4,650,817（両者はAllen等）には、またポリオキシアルキレンポリオールを有機ポリイソシアネートと反応させ、この得られたエラストマー性接着剤に親水性充填剤を加えて皮膚に適用できるようにすることが記載されている。水の存在はイソシアネートと望ましくない副反応を生ずるので、特に排除されている。
米国特許4,273,135（Larimore等）には、生物医療用電極の導電性物質として有用な非イオン合成親水性重合体の１つであるポリオキシエチレン（PEOとして知られている）が開示され、また相溶性にするためにアルコールで可塑化することが明らかにされている。
遊離重合性末端基を有する二官能（telechelic）ポリエチレングリコールの製造方法は、すでに公知である。例えば、米国特許3,928,299（Rosenkranz等）及び同4,233,425（Tefertiller等）の両者には、ポリアルキレンオキシドとイソシアネートエチルメタクリレートの如き化合物との反応により得られる生成物が開示されている。米国特許3,509,234（Burlant等）には、まずヒドロキシル化重合体とジイソシアネートとを反応させ、次いでヒドロキシルアルキル（メタ）アクリレートとを反応させることが開示されている。また、米国特許4,777,276、同4,837,290、同4,914,223及び同4,996,243（すでにRasmussen等）には、ビニルジメチルアズラクトンとポリ（エチレングリコール）ジアミンとから得られる反応生成物が開示されている。

発明の要旨
本発明は、可塑化されたポリエチレンオキシド（PEO）誘導の網状構造をベースにした親水性感圧接着剤類縁物を提供する。
“ポリエチレンオキシド誘導の網状構造”又は“PEO誘導の網状構造”とは、ポリエチレンオキシド又はエチレン性不飽和部分から形成された重合体鎖を結合するポリエチレンオキシドの共重合体から誘導される網状構造を意味する。
PEO誘導の網状構造は、エチレン性不飽和官能価で末端キャップされた二官能（すなわちtelechelic）ポリエチレングリコール（PEG）のオリゴマー先駆物質を遊離基重合して得られる。
従って、本発明の接着剤を製造するために使用されるオリゴマー先駆物質は低粘度であって容易に加工でき、そして重合後溶剤を除去する必要のない、すなわち非溶剤である。更に、先駆物質の架橋密度は事前に決定できるものである。また、接着剤は、特別の装置を用いることがなく、また毒性又は刺戟性の未反応低分子量単量体を発生することもなく、容易に且つ確実に得ることができる。
本発明方法は、採用する配合物の選択の寛容度が非常に広く、且つ広範囲の性能に調節できるものである。PEO感圧接着剤のこの寛容度は、以前の公知の技術では達成できないものであった。
本発明の接着剤及びこの製造方法は、従来の技術に遭遇した問題点を解決するものである。
親水性PEO感圧接着剤を得るために、ポリエチレングリコール成分を含むオリゴマー先駆物質から得られるPEO重合体を、可塑化するために低分子量ポリエチレングリコールの如き本質的に非揮発性の極性可塑剤を使用することは、文献に何等も開示されていない。
このような本質的に非揮発性極性可塑剤の使用は、感覚に関与して広範囲な寛容度を提供し、また得られる親水性感圧接着剤に接着特性を供与する。この本質的に非揮発性極性可塑剤は、また保湿剤として作用し周囲条件のもとで湿気を保持し、また水の蒸発による脆化から親水性PEO感圧接着剤のゲル化を阻止する。一方、本質的に揮発性可塑剤によって可塑化されたPEO重合体は、周囲条件においての使用は非常に短命である。
本質的に非揮発極性可塑剤は、架橋効率を大変に減少させるので、始めに述べたKeusch等の教示した方法によっては、オリゴマー先駆物質を使用することができない。また、同様にイソシアネート部分は反応において可塑剤とポリオールとの間で区別することがないので、本質的に非揮発性極性可塑剤は、Shikinami-Takiron又はAlen等の文献での試みにも、使用することができない。
本発明は、Larimore等が教示している良好な凝集フィルムを得るための塗布しそして乾燥するものとは異なるものである。硬化工程は記述されてなく、また意図されてもいない。Larimore等は、また本質的に非揮発性極性可塑剤の存在下、オリゴマー前駆物質を使用して、非溶剤の親水性感圧接着剤を製造することを教示していない。
遊離重合性末端基を有する二官能（telechelic）ポリエチレングリコールの製造方法を教示する各文献は、本質的に非揮発性極性可塑剤としての非反応性希釈剤の存在下、オリゴマーを重合して得られる有用な物質について、何等も開示していない。
本発明の親水性感圧接着剤は、次の式（Ｉ）の少なくとも１個のオリゴマー前駆物質を遊離基重合によって得られる架橋した膨潤性PEO網状構造を含み、

$$X\text{-}Y\text{-}\left[\left(CH_2CH_2O\right)_n\text{-}R\text{-}O\text{-}\right]_p\text{-}\left(CH_2CH_2O\right)_n\text{-}CH_2CH_2\text{-}Y\text{-}X \quad \text{Ｉ}$$

ここで、Ｘはエチレン系不飽和を含む１価成分、
ＹはＸの遊離基重合を活性化するのに作用する２価の有機結合基、
Ｒは２価の有機結合基、
ｎ及びｐについては$45 < n(p+1) < 450$である条件のもとでのｎは約10から約350の整数、そして
ｐは約０から約30の整数であり、
PEO誘導の網状構造感圧接着剤であるように本質的に非揮発性極性可塑剤が十分に存在している。

好ましくは、PEO誘導の網状構造感圧接着剤であるためには、PEO誘導の網状構造は感圧接着剤の約４から約60重量％であり、そして本質的に非揮発性極性可塑剤は感圧接着剤の約96から約40重量％である。
テレケリックポリエチレングリコール成分が約2,000から約20,000の範囲の分子量である場合に、満足すべきｎ（ｐ＋１）の函数は45から450である。
好ましい態様として、本質的に非揮発性極性可塑剤は、１価アルコール、多価アルコール、芳香族アルコール並びに可塑剤を本質的に非揮発性に維持するのに十分な量のアルコールと水との混合物から成る群から選ばれる水酸基含有可塑剤である。
任意には、本発明の親水性感圧接着剤は電解質を含むことができる。本発明の他の態様として、生物医療用電極の成分としてはイオン導電性親水性感圧接着剤を使用することができる。
本発明の親水性感圧接着剤を製造する方法は、テレケリックPEGオリゴマー前駆物質及び本質的に非揮発性極性可塑剤の混合物を遊離基源に影響させて、可塑剤の存在下オリゴマー前駆物質の遊離基重合を誘発し、PEO誘導の感圧接着剤を製造する。
限定するものではないが、遊離基重合の方法は熱開始剤、レドックス開始剤又は光化学開始剤より発生する遊離基、及び化学線にこれらをさらすことを採用することが包含される。
本発明の特徴は、本質的に非揮発性極性可塑剤によって可塑化し親水性感圧接着剤を形成するための、非溶剤のPEO誘導の網状構造を得ることである。
本発明の他の特徴は、接着剤をイオン的に導電性とする電解質を含む親水性感圧接着剤を製造することである。
本発明の利点は、そのままPEO感圧接着剤を非溶剤で容易に重合でき、このものは本質的に非揮発性極性可塑剤の存在によるので可塑性を消失することが殆んどない。
図面の簡単な記述
図１は、本発明の親水性感圧接着剤を含む生物医療用電極の上部の平面図である。
図２は、図１の生物医療用電極の一部分の断面図である。
図３は、本発明の親水性感圧接着剤を含む医療用哺乳類の皮膚を覆った断面図である。
図４は、本発明の親水性感圧接着剤を含む医療用導入デバイスの断面図である。
図５は、本発明及び実施例に示した親水性感圧接着剤を使用した生物医療用電極の分解図である。
発明の態様
本発明の親水性PEO感圧接着剤は、感圧接着剤がPEO誘導の網状構造になるように、重合体と相溶性の本質的に非揮発性極性可塑剤の存在下、ポリエチレングリコール部分を含む二官能オリゴマー前駆物質を遊離基源にさらすことによって得られる。
得られるPEO誘導の網状構造が感圧接着剤としての粘着性を有するためには、オリゴマー前駆物は本質的に非揮発性極性可塑剤と均衡させて、最終のPEO感圧接着剤の約４から約60重量％の範囲の量で存在していなくてはならない。
前駆物質の量が不十分であると重合反応が困難となり、不十分な凝集強さの重合体網状構造となる。前駆物質を過剰に用いると、接着性を消失するような過度の弾性率を有する重合体網状構造となる。
同様に、重合体中のテレケリックポリエチレングリコール成分は得られる重合体網状構造の架橋密度を決定するので、オリゴマー前駆物質中のテレケリックポリエチレングリコールの分子量は接着性に影響を与える。不十分な分子量であると、脆く、粘着性のないエラストマーとなる。過剰な分子量であると、凝集強さが減少することになる。
好ましくは、テレケリックポリエチレングリコールの分子量（数平均）は、約2,000から約20,000ｇ／molの範囲である。この範囲内の分子量であると、可塑化後の感圧接着剤に必要な好適な粘着性と凝集強さの均衡のとれた重合体が生成される。
最も好ましくは、重合体網状構造の重量％が約15から約25重量％の範囲であり、そしてテレケリックポリエチレングリコールの分子量が約6,000から約12,000ｇ／molの範囲である場合、好適な接着性のバランスしたものが得られる。

末端基が水酸基又は第１アミノ基のいづれかの官能基であるポリエチレングリコール単独重合体は、好適な分子量範囲内のものが市場において入手でき、そして所望のオリゴマー前駆物質に好適な成分として使用できる。一方、低分子量PEGジオール又はジアミンは、例えばジイソシアネート（ポリウレタン及びポリ尿素を提供する）又はジアシッド若しくはエステル（ポリエステル及びポリアミドを提供する）の如きカップリング剤と縮合させて、反応剤の割合を適当に選定して成分を適切な分子量のオリゴマー前駆物質にすることができる。

低分子量のPEGジオール及びジアミンのこのような連鎖延長を好適な範囲の分子量増加の目的に用いた場合、PEG水酸基又はアミノ基の官能基とカップリング剤との縮合は、PEGオリゴマー前駆物質の非ポリエチレングリコール残基の連鎖部分となる。非ポリエチレングリコール残基は、上で述べた式（Ｉ）の２価の有機結合基Ｒによって表わすことができる。

PEGジオール又はジアミンをカップリング剤に対して過剰モルで使用すると、より高分子量のPEGジオール又はジアミンになることは当業者において良く知られている。一方、カップリング剤を過剰に用いると、連鎖されたPEGは、その末端がカップリング剤に存在する官能基となる（例えば、イソシアネート又はカルボン酸）。従って、これらのいづれの物質は遊離基硬化性テレケリックPEGオリゴマー前駆物質の製造に有用である。

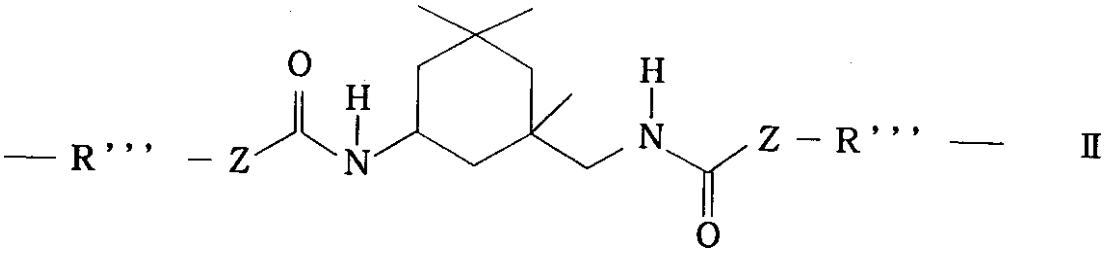
このような連鎖された前駆物質に関し、PEGの所望の親水性及び柔軟性を維持するためには、カップリング剤を比較的低くおさえることが重要である。従って、出発PEGの分子量は連鎖前駆物質に対し約400ｇ／molより低いのはいけない。

本発明において使用されるテレケリックオリゴマー前駆物質は、上で述べたジオール又はジアミン前駆物質をエチレン性不飽和（上の式におけるＸ）を有する求電子性物、及びPEGジオール又はジアミンとの反応に際し、Ｘ基のみならず、アミド、置換アミド、アミン、尿素、ウレタン、カルボネート、エステル又はエーテル成分を提供できる他の官能基との反応によって得ることができる。

限定するものではないが、このような求電子性化合物に必要とされる官能基は、酸ハライド、酸無水物、環状無水物及びアズラクトンであって、これらのいづれもアミンと反応してアミド成分及びアルコールと反応してエラテル成分を提供し、イソシアネートであってアミンと反応して尿素成分及びアルコールと反応してウレタン成分を提供し、ベンジルハライドであってアミンと反応して置換アミン部分及びアルコールと反応してエーテル成分を提供し、並びにエポキシ又はアクリレートであり、これらのいづれもアミンと反応して置換アミン成分を提供する。

限定するものではないが、本発明のテレケリックオリゴマー前駆物質を生成するためPEGジオール又はジアミン前駆物質と反応させるのに使用される求電子性物は、イソシアネートエチルメタクリレート；ビニルジメチルアズラクトン及びイソプロペニルアズラクトンの如きアルケニルアズラクトン；ｍ－イソプロペニル－α，α－ジメチルベンジルイソシアネート；グリシジルメタクリレート；アクリロイルエチルカルボン酸無水物；無水マレイン酸；メタクリル酸無水物；並びにヘキサンジオールシアクリレート及びトリメチロールプロパントリアクリレートの如き多官能アクリレートが含まれる。アルコールは、また例えばアクリル酸とのエステル化反応又は例えばアルキルアクリレートとのエステル交換反応によってその誘導体にすることもできる。これと交互して、ジオール又はジアミンを、例えばジイソシアネート（又はホスゲンの如き化合物）の如き２個の求電子性基を含む化合物でまず反応させ、そして第２の工程として得られた生成物を、例えばアミン又はアルコールの如き求核性物質と反応させて末端が二官能であるオリゴマー前駆物質を得ることができる。限定するものではないが、このような求核性物質には、ヒドロキシメチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート及びヒドロキシプロピルメタクリレートが含まれる。過剰のカップリング剤を使用して、上に述べた如き連鎖したPEGを得る試みもまた有用である。

得られたテレケリックオリゴマー前駆物質は、上に述べた式（Ｉ）によって表わすことができる。好ましくは、Ｒは次の式（II）によって表わされる。



ここで、Ｚは－Ｏ－及び－NH－から成る群から選ばれ、そしてＲ’’’は２価のＣ$_1$からＣ$_4$のアルキル基である。

好ましくは、ＸはR’CH＝C（R’’）－を含み、ここでＲ’は水素及び－COOHから成る群から選ばれ、そしてＲ’’は水素、メチル及び－CH_2COOHから成る群から選ばれる。最も好ましくは、Ｒ’は水素を含みそしてＲ’’は水素及びメチルから成る群から選ばれる。

２価の有機結合基Ｙは、求電子性物質とジアミン又はジオールと反応して得られるものであって、そして１価のエチレン性不飽和基Ｘを遊離基重合において活性化されるようなものを選定する。基ＹはＸの電子密度を変えることによって、このことが達成される。好ましくは、Ｙは、Ｘに結合する芳香族成分はビニルピリジニル又はスチレンタイプの官能価の構造、酸素の位置の側でＸに結合するカルボキシル成分はビニルエステル又はイソプロペニルエステルタイプの官能価の構造、カルボニルの位置の側でＸに結合するカルボキシル成分はアクリレート、メタクリレート、マレート、フマレート及びイタコネートタイプの官能価の構造、窒素の位置の側でＸに結合するカルボキシアミド成分はＮ－ビニルアミド及びＮ－イソプロペニルアミドタイプの官能価の構造、並びにカルボニルの位置の側でＸに結合するカルボキシアミド成分はアクリルアミド、メタクリルアミド及びマレイミドタイプの官能価の構造、から成る群から選ばれる。

式（Ｉ）のオリゴマー前駆物質の量は、好ましくは親水性感圧接着剤の約４から60重量％（及び最も好ましくは約15から25重量％）の範囲である。

本質的に非揮発性極性可塑剤は、重合反応をその場で行う前において、好ましくは約96から40重量％（及び最も好ましくは約85から75重量％）の範囲で存在する。

可塑剤は、周囲温度及び哺乳類動物の体温において、重合体網状構造のPEG成分の結晶化を最小限に抑制し、重合体網状構造を柔軟にして良好な感圧接着性とし、また哺乳類及び他のものの曲線面に対し順応性にし、そして感圧接着剤の粘着性及び親指での適用を良好にしている。

可塑剤はまた溶剤としての作用をして、開始剤、電解質及び医薬活性成分を含めた他の添加剤を溶解する。

上に述べた式（Ｉ）のオリゴマー前駆物質の可塑剤として水のみを使用すると、水分が急速に消失して適度の粘着性に欠ける物質となり、また周囲条件にあって皮革物質にこのような変化を与えるので、可塑剤は本質的に非揮発性でなくてはならない。従って、好ましい本質的に非揮発性極性可塑剤は、水及び前駆物質の両者と混合できる水酸基含有可塑剤であって、アルコール、アルコール類の混合物及び水とアルコールの混合物から成る群から選ばれるものが含まれ、アルコール、水及びオリゴマー前駆物質の混合物は未硬化の状態では液状であり、そしてその場で一旦重合されると感圧接着剤は粘着性を示す。好ましくは、アルコールは乾燥問題を低減させるために低揮性であるべきであり、またオリゴマー前駆物質の続いての重合反応に悪い影響を与えるものであってはならない。

限定するものではないが、好ましいアルコールはグリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール、１，３－ブタンジオール、１，４－ブタンジオール、トリメチロールプロパン、エチレングリコール及び次の式（III）によって示される誘導体が含まれる。

$MO(CH_2CH_2O)_mH$ III

ここで、Ｍは水及びＣ$_1$からＣ$_6$のアルキル基から成る群から選ばれ、そしてｍは約１から約25の整数である。

最も好ましくは、本質的に非揮発性極性可塑剤は、水と分子量（重量平均）300から400の

ポリエチレングリコールとの混合物である。式（III）において、分子量の範囲はｍ＝７又は９であって、Ｍ＝水素である場合に満足される。この可塑剤混合物の選定は、感圧接着性の最高のバランスを提供できるように選ばれる。

可塑剤の存在下にオリゴマー前駆物質をそのまま非溶剤で重合反応を行うには、遊離基源に接することによって進められる。当業者において知られていることであるが、遊離基は熱手段、レドックス手段若しくは光化学手段によって、又は化学線源に照射することによって生成される。

好ましい熱開始剤は、アゾ化合物、過酸化物及び重硫酸塩が含まれ、特に後者の二つのものがソルビン酸又は重亜硫酸化合物の如き還元剤と組合せ、そして任意には触媒量の鉄又は銅の如き遷移金属塩と共に使用される時には、遊離基のレドックス生成は周囲温度以下において行われる。

可視光線又は紫外線を硬化に用いる場合、光開始剤が使用される。好ましい光開始剤には、ベンゾインエーテル、ベンゾフェノン及びその誘導体、アシルホスフィンオキシド、アセトフェノン誘導体、樟脳キノン、並びにこれら同効物が含まれる。この硬化を促進する好適な光源は、中圧水銀灯及び低い黒光蛍光灯が含まれる。開始剤は、一般には約0.05％から約５％の濃度において使用される。

開始剤の存在しない場合、電子線照射又はコバルト60ガンマー源の如き化学線照射によって、また遊離基が生成される。

添加剤もまた得られる親水性感圧接着剤の性質を改善するために混合物に加えることができる。限定するものではないが、少量の共重合性ビニル単量体及び非官能化の相溶性重合体が含まれる。

式（Ｉ）の官能化PEG成分が、ｍ－イソプロペニル－α，α－ジメチルベンジルイソシアネートから得られるα－メチルスチリル成分の如き比較的反応の遅い末端基でキャップされている場合、特にオリゴマー前駆物質／可塑剤混合物に混合性である少量の共重合性ビニル単量体の存在は重合反応速度を促進することができる。好ましい共重合性単量体は、アクリル酸及びメタクリル酸並びにこれらのアンモニウム塩並びにアルカリ金属塩、Ｎ－ビニルピロリドン、アクリルアミド、２－アクリルアミド－２－メチルプロパンスルホン酸及びそのアンモニウム塩並びにアルカリ金属塩、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、２－エトキシエチルアクリレート、２－エトキシエチルメタクリレート並びに２－（２－エトキシエトキシ）エチルアクリレートが含まれる。

使用する場合、共重合性ビニル単量体の量は、得られる感圧接着剤の全重量の好ましくは約２から約15重量％である。

非官能化相溶性重合体の添加は、重合反応前にオリゴマー前駆物質の粘度を高めて、例えば得られる親水感圧接着剤の模様塗装の使用をより容易にする。好ましい重合体は前駆物質／可塑剤混合物中で親水性及び相溶性であって、中程度及び高分子量のポリエチレンオキシド、ポリアクリル酸、ポリＮ－ビニルピロリドン、ポリビニルアルコール及びポリアクリルアミドが含まれる。

前駆物質／可塑剤混合物は、ロール塗、ナイフ塗若しくは流し塗の如き通常の塗布手段によって塗ることもでき、又は押出することもできる。低粘度の混合物であると、例えば心電計（ECG）のモニターの医療用電極のキャビティに射出することができ、また特に粘度が高いと接着剤前駆物質の模様塗装が可能となる。この混合物は、そのまま重合する前に、金属ホイル又は金属渡金の重合体フィルムを含め任意の柔軟な支持体の上に直接塗布することができ、又は剥離ライナーの上に塗布しそして硬化してトランスファー接着剤とすることもできる。後者の適用の場合には、取扱い易いようにテシューペーパー又は不織繊維スクリムを前駆物質に埋封するのが望ましい。

重合反応は窒素若しくはアルゴンの如き不活性雰囲気の中で、又は酸素を透過しないフィルムで前駆物質を覆うことのいづれで、酸素を除去して行うのが最善である。光化学的に行う場合には、このフィルムカバーは用いる波長に対し実質的に透過性でなければならない。

発明の有用性

本発明の親水性PEO感圧接着剤は、高水蒸気透過性の傷又は火傷用包帯として、医薬供与に用いられる接着剤として、例えば製紙工業における接合用の再パルプ用接着剤として、及び生物医療用の導電性接着剤又はゲルとしての使用に有用である。この最後の使用において、例えば非導電性、低アレルギー感圧接着剤を電極構造の導電性接着剤に隣接して用いる場合には、感圧接着剤の高い度合の粘着性は必要としない。
本発明に従って得られた接着剤は、皮膚からきれいに取り除くのに使用される接着剤に比べて、より高い凝集を示す優れた凝集強さを有している。しかしながら、このような接着剤は、親水性コンタクトレンズ又は高圧差に耐える膜の如きの適用に必要とされる内部強さを有していない。接着剤シートとして使用する場合、埋込支持体と共に硬化して、取扱い易さ及び寸法安定性にするのが望ましい。

生物適合性及び／又は治療用及び／又はイオン導電性添加物

本発明の親水性PEO感圧接着剤を使用することによって、種々の生物適用性及び／又は治療用及び／又はイオン導電性添加物をこの接着剤に加えることができる。
例えば、本発明の接着剤はイオン導電性電解質を加えることによって、生物医療用電極の導電性接着剤として使用することができる。限定するためのものではないが、電解質の例は、接着剤に溶解してイオン導電性を示すイオン塩が含まれ、具体的には酢酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、過塩素酸リチウム、クエン酸ナトリウム及び好ましくは親水性感圧接着剤のイオン導電性を高める塩化カリウムが含まれる。
一方、硫酸塩及びグルコネートとしての第２鉄塩及び第１鉄塩のレドックスカップルを加えることができる。
本発明の接着剤に存在するイオン塩の量は、接着剤の約0.5から７重量％、そして好ましくは約２から５重量％である。レドックスカップルを使用する場合、生物医療用電極は過負荷電位から回復することができる。米国特許4,846,185（Carim）には、レドックスカップリングは全体で接着剤の約20重量％より多くあってはならないと記載している。
本発明の親水性PEO感圧接着剤は、医薬の導入、又は哺乳類の皮膚を通して適用することができる。重合工程で医薬又は活性成分の有害な相互作用を最小限にするために、医薬又は他の活性成分を重合後接着剤と配合することもできる。
患者の皮膚に電流を適用し、そして医薬を使用する両者を含む治療方法は、イオン浸透療法であって、イオン浸透的な活性医薬を電流の助けにより哺乳類の皮膚に又は皮膚を通して導入する。
親水性PEO感圧接着剤は、包帯、傷被覆用品、テープ等の如き哺乳類の治療用皮膚被覆用品に使用することができる。好ましくは、哺乳類の皮膚被覆の使用にあっては、生物学的活性物質に悪影響を与えることなく、この活性物質を重合反応後本発明の接着剤に加えることができる。限定するものではないが、このような生物学的活性物質は広範囲スペクトロ抗微生物剤が含まれ、このものは感染の危険性を軽減するためにバクテリアを減少し、又は哺乳類患者の皮膚又は皮膚の切開の感染阻止の処理に望ましいものである。広範囲スペクトロ抗微生物剤は、米国特許4,310,509に開示されている。限定するものではないが、他の抗微生物剤の例は、パラクロロメタキシレノール；トリコサン；クロロヘキシジン並びにクロロヘキシジンアセテート及びクロロヘキシジングルコネートの如きクロロヘキサジンの塩；沃素；ヨードフォール；ポリ－Ｎ－ビニルピロリドン－ヨードフォール；酸化銀、銀及び銀の塩；抗生物質（例えばネオマイシン、バシトラシン及びポリマキシンＢ）が含まれる。抗微生物剤は、重合反応後全接着剤の約0.01％から約10重量％の量で使用することができる。
他の生物適用性及び／又は治療用物質は、敏感な哺乳類の皮膚組織に刺激を与えないpHに維持し、そして抗微生物剤の活性を最大限にするために、接着剤のpH値を緩衝するような化合物を、接着剤に添加することができる。また、医薬又は他の活性物質が局部的に導入する必要がある場合には、透過促進剤又は賦形剤を接着剤に加えることができる。

生物医療用電極

電解質を含む本発明の親水性感圧接着剤を用いた生物医療用電極は、診断目的及び治療目

的において有用である。殆んどの基本的形態として、生物医療用電極は哺乳類の皮膚に接触する導電性媒体及びこの導電性媒体と電気的診断用、治療用又は外科手術用装置との間の相互に働く電気通信手段を有している。

図１及び図２は、剥離ライナー12上の使い捨て診断用心電図（ECG）又は電気神経刺激（TENS）電極10のいづれかを表わす。電極10は、保護用剥離ライナー12を取り除くことによって、患者の皮膚と接触するための生物適合性の接着剤導電媒体の場14を有している。電極10は、導電性媒体の場14を含めた電気通信用の手段16並びに電気機器（図示していない）と機械的及び電気的に接続する導電媒体の場14を越えて延びているタブ部分20を有している。電気通信用の手段16は、導電性媒体の場14と接続した少なくとも一側面22に塗布された導電層26を有している。

代表的なECG導電体16は、ポリエステルフィルムの如き約0.05から0.2ミリメートルの厚さのフィルム、及び側面22に塗布された約2.5から12ミクロン、好ましくは約５ミクロンの厚さの銀／塩化銀の塗膜26を有している。現在好ましいとされているものは、Ercon社（Waltham,MA）から市場において入手できる商品名“R-300”の銀／塩化銀インクを用いて、ICIアメリカ社（Hopewell,VA）から市場において入手できる商品名“Mellinex”505-300,329又は339のポリエステルフィルムに塗布したものである。TENS導電体16は、Lydall社（Troy,NY）から市場において入手できる商品名“Manniweb”であるポリエステル／セルローズ繊維のウエブの如き不織ウエブから作ることができ、またこの側面22の上にAcheson Colloids社（Port Hyron,MI）から市場において入手できる商品名“SS 24363”インクのカーボンインク層26を有している。電極クリップ（図示していない）と導電体16との間の機械的接触を高めるために、側面22の反対側24の上に導電性塗膜26を有するタブ部分20に、裏面に接着剤を塗布したポリエチレンテープを適用することができる。３Ｍ社から市場において入手できる商品名“Blenderm”テープの外科用テープをこの目的に使用することもできる。

限定するものではないが、導電性接着剤として本発明の親水性感圧接着剤を使用することのできる生物医療用電極の例は、米国特許4,527,087、同4,539,996、同4,554,924、同4,848,353（以上すべてEngel）、同4,846,185（Carim）、同4,771,713（Roberts）、同4,715,382（Strand）、同5,012,810（Strand等）、同5,133,356（Bryan等）及び同5,215,087（Anderson）に開示されている電極が含まれる。

本発明の親水性感圧接着剤は、感圧接着性を有するゲルとしての特徴を有するので、この接着剤は電気通信のさし込み手段を有する通常のゲル電解質生物医療用電極にゲル接続のために使用することができる。更にこのような生物医療用電極の記述は、米国特許3,805,769（Sessions）、同3,845,757（Weyer）及び同4,640,289（Craighead）に見ることができる。

限定するものではないが、このような生物医療用電極の例は、図５に示された電極50の分解図に代表されるスナップタイプのモニター用電極を含めて、多くの企業によって市場に出回っている（３Ｍ社の商品名“Red Dot”も市場に出回っている一つである）。

金属植込みボルト51（Eyelets工業社、Thomason,CN.から市場で入手できるステンレス鋼アイレットNo.304の如き）は、重合体支持体53の開口（Prine Graphics社、West Chicago,IL.から市場において入手できる印刷された白色ポリエチレン）を通して、金属メッキしたアイレット52（Micron Products社、Fitchburg,MA.から市場において入手できる銀メッキをしそして塩素化したABSプラスチックアイレットの如き）を結合する。重合体支持体の内面は、接着剤（フェノール硬化の天然ゴムベースの接着剤）で塗布されている。メッキ面のアイレット52は、本発明の親水性感圧接着剤55で、木材パルプのスクリム（James River社、Green Bay,WI.から市場において入手できる商品名“Airtex 399”の如き）に接合する。スクリム54及び接着剤55は、0.16cmの厚さのポリエチレンフォーム56のキャビティ内にあって、12グラムの91：９のイソオクチルアクリレート：Ｎ－ビニル－２－ピロリドン共重合感圧接着剤又は18グラムの94：６のイソオクチルアクリレート：アクリル酸共重合体（Hercules社から市場で入手できる約35－40％の共重合体固形分が存在する“Foral AX”又はForal 85”ロジンの如き商品名“Foral”のロジン酸樹脂で粘着付与されてい

る）のいづれかで塗布されている。感圧接着剤は、タブレット化された抗菌剤ライナー57（商品名“Calgon TK-100”抗菌剤で処理された商品名“Polyslik S-8004”の83ポンド漂白剥離紙の如きであって、両者はH.P.Smith社、Chicago,IL.から市場において入手できる。）で被覆されている。スクリム54及び接着剤55は、キャップ58（Weiss社、Chicago,IL.から市場において入手できる0.25mmの“PETG”ポリエステルフィルムの如き）によって保護され、耐久性接着テープ片59（３M社の商品名“Type 2185”の如き）によって、その場所に固定されている。種々の企業によって市販されている生物医療用電極及びこの電極に使用される構成部材は、本発明の親水性感圧接着剤を用いてスナップタイプのモニター用の生物医療用電極として有用な組合せができる。

市場において入手できるモニター用の生物医療用電極の中心部から導電性ゲルの除去及びそれを維持している構造、並びに本発明の親水性感圧接着剤による置き換えは、優れた生物医療用電極を提供することになる。一方、このような電極は、米国特許4,640,289（Craighead）に記載されている装置を使用して製造することができる。

或る種の例として、電気通信用の手段は、米国特許4,848,353に見られるような生物医療用電極の周囲から延ばした電気的導電性タブであり、又は米国特許5,012,810に見られるような絶縁支持体のスリット若しくはシームから延ばした導電性物質であることができる。他には、電気通信用の手段は、米国特許4,640,289及び同4,846,185に開示されているような、アイレット又は他のスナップタイプのコネクターであることができる。更には、電気通信用の手段は、米国特許4,771,783に見られるような、口出し線であることができる。電気通信用の手段の如何なるタイプにも係らず、電解質を含む本発明の親水性感圧接着剤は、診断用、治療用又は電気手術用の目的で、生物医療用電極の導電性接着剤として使用することができる。

医療用皮膚被覆物

本発明の親水性PEO感圧接着剤を使用し、任意には抗微生物剤及び他の生物活性剤をそこに含む医療用皮膚被覆物は、哺乳類の皮膚又は皮膚切開口の処置に、特に感染の可能性に対し有用である。

図３は、支持体32、支持体32に塗布した本発明の感圧接着剤層34及び使用まで保護する剥離ライナー36を有する医療用被覆物30の断面図である。好ましくは、支持体32に塗布する前に抗微生物剤38を接着剤に加えて層34の中に抗微生物剤38を含ませておく。

使用に際し、剥離ライナー36は取り除かれ、そして感圧接着剤層34は患部の皮膚に、医療用テープ、傷用包帯、一般の医療用バンド又は水分吸収性の医療用部品として適用することができる。

接着剤34は、医療用テープ、包帯、バンド等として使用できる水蒸気高透過性の支持体物質から選ばれる支持体層に塗布される。このような支持体物質は、米国特許3,645,835及び同4,595,001に開示されたものが含まれる。押出成形できる重合体として市場において入手できる他の例は、E.I.DuPont de Nemours社（Wilmington,Delaware）からの商品名“Hytrel 4056”及び“Hytrel 3548”のポリエステルエラストマー、B.F.Goodrich社（Cleveland,Ohio）からの商品名“Estane”のポリウレタン、又はK.J.Quinn社（Malden,MA）からの商品名“Q-thane”のポリウレタンが含まれる。

好適な支持体物質の層32と組合せた接着剤層34は、包帯として使用することができる。

本発明の親水性PEO感圧接着剤は、その連続感圧接着剤マトリックス中に分離したゲル粒子を分散させ、PCT公表WO 91／09633に記載されているような医療用に有用な２相複合体を形成するのに使用することができる。

接着剤層34は直接塗布、貼合せ及び加熱貼合せを含めた種々の方法によって支持体層32に適用される。この後、剥離ライナー36が直接塗布、貼合せ及び加熱貼合せによって貼合される。

貼合せ及び加熱貼合せの方法は、接着剤層34の上で加圧又は加圧加熱を支持体物質層32に適用して行わせる。加熱貼合せの温度は約50℃から約250℃の範囲であり、そして貼合せ及び加熱貼合せの両者に適用される圧力は、0.1kg／cm^2から約50kg／cm^2の範囲である。

医療用導入デバイス

本発明の親水性感圧接着剤を使用し、任意には局部的治療剤若しくはイオン透過治療剤、賦形剤、溶剤又は透過促進剤をそこに含めて有する医療用導入デバイスは、哺乳類の皮膚に又は皮膚を通して医薬又は他の活性物質を導入するのに有用である。

図４は、支持体層42、本発明の親水性PEO感圧接着剤をそこに塗布して含む層44、及び剥離ライナー46によって保護されている局部医療導入デバイスの断面図である。層42と層44の間に医薬又は他の治療剤を設けるための他の層を存在させることもできる。他に、図４に示したように、医薬及び他のもの48を接着剤層44に分散させたものが存在する。

支持体層42は、当業者に知られている支持体物質であって、そして医薬導入デバイスとして使用できるものである。限定するものではないが、このような支持体物質の例は、ポリエチレン、エチレン－酢酸ビニル共重合体、ポリエチレン－アルミニウム－ポリエチレン積層体、及び３Ｍ社（St.Paul,MN）から市場において入手できる商品名“Scotch Pak”である。

剥離ライナー46は、当業者に知られている剥離ライナー物質である。限定するものではないが、市場において入手できる剥離ライナーの例は、H.P.Smith社からの珪素化ポリエチレンテレフタレートフィルム、及び３Ｍ社からの商品名“Scotch Pak”である弗素化重合体を塗布したポリエステルフィルムが含まれる。

治療剤48は、当業者に知られている治療的に活性な物質であって、そして患者の皮膚を通して局部的又はイオン透過的に導入できるものである。限定するものではないが、導入デバイスに有用な治療剤の例は、経皮又は局部的に適用できる活性な医薬又はそれの塩、又は傷の治療を促進するのに使用される増大要因（growth factor）のものである。医薬又は治療的活性物質としての他の治療剤は、米国特許4,849,224及び同4,855,294並びにPCT公表WO 89／07951に開示されている。

賦形剤及び透過促進剤も当業者において知られているものである。限定するものではないが、透過促進剤の例は、エタノール、メチルラウレート、オレイン酸、イソプロピルミリステート、及びグリセリンモノラウレートが含まれる。当業者において知られている他の透過促進剤は、米国特許4,849,224及び同4,855,294並びにPCT公表WO 89／07951に開示されている。

経皮導入デバイスの製造方法は、その構造に基づいて変る。

図４に示された医薬導入デバイス40は次の一般的方法によって得ることができる。治療剤48及び任意には賦形剤を望むならば適当な溶剤に溶解して溶液を準備し、そして接着剤を形成する前、若しくは接着剤を形成する課程に可塑剤に混合するか、又はすでに準備した接着剤に直接混合する。得られた接着剤を支持体層42に塗布する。剥離ライナー46は、塗布した接着剤層44を覆うように適用する。

例

本発明は、更に次に示す例によって明らかにされるが、ここでのすべての部は特に述べない限り重量に関してである。

初期粘着

接着剤組成物は、硬化後直ちに初期粘着を測定した。このテストにおいて、親指をサンプルに強く押圧しそして親指を離した。粘着は定性的に評価し、そして１＝大変堅く粘着なし、２＝適度に堅く許容できる粘着がある、３＝適度に軟らかく、良好な粘着であり残査がない、４＝適度に軟らかく、許容できる粘着があり残査がない、５＝大変軟らかく、親指を離すと残査が親指に移行する、の１から５に分類した。この尺度において、２，３及び４の値は粘着の柔軟性と凝集強さの一体性との所望のバランスを有する接着剤であることを表わしている。

例１－５並びに比較例Ａ及びＢ

分子量2,000のポリエチレンオキシドジアミン（Texaco Chemical社、Houston,Texasから入手した商品名“Jeffamine ED-2001”）を、55℃に維持した炉の中で４時間溶融した。350ｇを130.2ｇの脱イオン水及び130.2ｇの分子量300のポリエチレングリコール、PEG 300（BASF社、Parsippany,New Jerseyから入手した商品名“Pluracol E 300”）の混合物に溶かし、そして室温に冷却した。いづれも87.2ｇの得られた溶液（50ｇ又は50ミリ当量の

ポリエチレンオキシドジアミン“Jeffamine ED-2001”を含んでいる）を、６個の200ミリリットルのガラスジャーに加えた。これらを室温において水浴の中に置き、そしてこの溶液中に上から機械的撹拌可動羽根を送入した。表Ｉに示した量のイソホロンジイソシアネート、IPDI、（Aldrich化学社、Milwaukee,Wisconsinから入手）を数分間にわたって部分に分けて加え、温度を45℃以下に維持した。撹拌は、いづれも10分又は溶液が粘着になって満足に撹拌できなくなるまで続けた。撹拌可動羽根を引き上げ、表Ｉに示した量の２－ビニル－４，４－ジメチル－２－オキサゾリン－５－オン、VDM、（S.N.P.E.社、Princeton,New Jerseyから入手）を１回に加え、この混合物を振盪して均一な混合物にし、次いで蓋をして室温で一晩暗所に保存した。得られた連鎖延長された官能化ポリエチレングリコールオリゴマー前駆物質の凡その分子量を表Ｉに示し、そしてこれはジアミンとジイソシアネートが高純度であり、反応は副反応を生ずることなく完了したと想定して計算したものである。

分子量2,000及び4,000のオリゴマー前駆物質の固形分割合は、それぞれPEG 300及び水の１対１混合物を0.8ｇ及び0.4ｇを加えて調節し、これら物質がすべて１対１のPEG 300／水混合物中60％の固形分とした。

いづれのものは、30％固形分（５ｇの60％及び５ｇの１対１のPEG 300／水）及び10％固形分（４ｇの60％及び20ｇの１対１のPEG 300／水）に希釈し、そして0.5％の２－ヒドロキシ－２－メチル－１－フェニルプロパン－１－オン光開始剤（Ciba-Geigy社、Hawthorne,New Yorkから入手した商品名“Darocur 1173”）をいづれに加えた。十分に混合した後、いづれのものをJames River社のHP Smith Division.から入手した15ミル（0.038mm）の厚さの164Ｚ珪素化ポリエステルライナーに、25ミル（0.63mm）の厚さに塗布した。

得られたこの貼合せ物を、10分間15cmの距離から６個のSylvania 15ワットF15T8 350黒光球に照射し、Electronic Instrumentation & Technology社（Sterling,Virginia）から入手したModel UR365CH3 UV Integrating Radiometerで測定して、全体で585mJ／sqの線量であった。上部のライナーをこの硬化物質から取り除き、そして上に述べたようにして粘着を測定した。この結果を表Ｉに示す。

表Ｉ

例	ED-2001 g	ミリ当量	IPDI g	ミリ当量	VDM g	ミリモル	理論上の分子量 MW	硬化による粘着 10%固形分	30%固形分	60%固形分
比較例A	50	50	0	0	6.96	50	2,000	1	1	1
1	50	50	2.78	25	3.48	25	4,000	2	1	1
2	50	50	4.17	37.5	1.74	12.4	8,000	5	3	2
3	50	50	4.63	41.6	1.16	8.3	12,000	5	5	3
4	50	50	4.86	43.7	0.87	6.3	16,000	5	5	3
比較例B	50	50	5.00	45.0	0.70	5.0	20,000	5	5	5
5	2K及び20Kの1／1混合物							4		

表Ｉに示された結果は、凝集と粘着のバランスを達成するためについて、オリゴマーの分子量と固形分の割合の両者が重要であること、並びに固形分が10から60％の範囲において分子量が約2,000より大きく、そして約20,000より小さいことが有用であることを示している。それぞれ分子量2,000（比較例Ａ）又は分子量20,000（比較例Ｂ）の物質は、硬化によってこの固形分割合の範囲内で有用な接着剤とはならないけれども、しかし両者の１対１の混合物は有用な接着剤となる（例５）。

例６－10

分子量6,000のポリエチレンオキシドジアミン（Texaco Chemical社、Houston,Texasから入手した商品名“Jeffamine ED-6000”）を、55℃に維持した炉の中で４時間溶融した。15ｇ（５ミリ当量）を、表IIに示された可塑剤を35ｇ含む100ミリリットルのジャーに加え、混合し、そして室温に冷却した。いづれに0.70ｇ（５ミリモル）のVDMを加え、ジャーの蓋を閉め、この混合物を振盪して均一な混合になるようにし、そして一晩暗所に保存した。この例６としての６ｇに（PEG 200中の30％固形分のVDMでキャップされた“Jeffamine ED-6000”ポリエチレンオキシド）、0.03ｇの２－ヒドロキシ－２－メチル－１－フェニルプロパン－１－オン光開始剤（“Darocur 1173”）を加え、そして得られた溶液を硬化し、上で述べた如くして測定し、そして３の粘着値を得た。例７から例10としての30％固形分の溶液４ｇを更に20％固形分に希釈し、次いで２ｇの可塑剤及び0.03ｇの光開始剤（“Darocur 1173”）を加え、硬化しそして上に述べたようにして測定して、すべてが３である粘着値を得た。これらの例から、本発明における接着剤の製造法には、可塑剤が有用であることが明らかである。

表 II

例	可塑剤	固形分	粘着値
6	分子量 200のポリエチレングリコール[a]	30％	3
7	ジプロピレングリコール[b]	20％	3
8	“Polyglycol P425”[c]	20％	3
9	“Polyglycol 15-200”[d]	20％	3
10	分子量 350のポリエチレングリコールモノメチルエーテル[e]	20％	3

a Sigma Chemical社、St.Louis, MOから入手

b Aldrich Chemical社、Milwaukee, WI から入手

c Dow Chemical社、Midland, MI からの分子量 425のポリプロピレングリコール

d Dow Chemical社、Midland, MI からのEOとPOの分子量2600の共重合体

e Union Carbide 社、Danbury, CT から入手の商品名“Carbowax”

例11－16

磁気撹拌棒を有する100ミリリットルの丸底フラスコ中の20ｇの塩化メチレンに、20ｇ（6.66ミリ当量）の分子量6,000のPEG（Fluka Chemical社、Ronkonkoma,New Yorkから入手）を溶解し、1.01ｇ（10ミリモル）のトリエチルアミン（Aldrich Chemical社、Milwaukee, Wisconsinから入手）を加え、そして氷浴の中で冷却しながら磁気撹拌し、0.66ｇ（7.3ミリモル、10％過剰）の塩化アクリロイルを滴下して、分子量6,000の二官能アクリレート末端ポリエチレングリコールオリゴマーを得た。30分間撹拌した後、沈殿したトリエチルアミン塩酸塩を濾過して除き、ロータリ蒸発器の上で多少濃縮し、この溶液を再度濾過し、そして20ｇの脱イオン水で希釈した。この濁った不均一の溶液を更にロータリ蒸発器の上で濃縮し、この間この溶液が透明になることにより全部の塩化メチレンが除去されるまで温和に加熱した。この溶液の固形分は48％と分析され、いづれの２ｇを（1.0ｇの分子量6,000のジアクリレート化されたPEGを含む）、表IIIに示した可塑剤２ｇで希釈し、0.02ｇの光開始剤（“Darocur 1173”）を加え、そしてこの25％固形分の均一溶液を混合し

て硬化し、そして上に述べたようにして粘着の程度を測定した。この結果を表IIIに示すが、この結果からPEGジオルから得られた二官能PEGオリゴマーは、本発明を実施する上において可塑剤と水との混合物が存在すると有用なものであることがわかる。

表 Ⅲ

例	可　塑　剤	粘着値
11	グリセリン[e]	3
12	プロピレングリコール[f]	4
13	1，4－ブタンジオール[g]	4
14	分子量 350のポリエチレングリコールモノメチルエーテル[h]	3
15	分子量1450のポリエチレングリコール[h]	3
16	“Butyl carbitol”[i]	4

e　Mallinkrodt 社、Paris，KY から入手

f　EM Industries 社、Gibbstown，NJ から入手

g　Aldrich Chemical社、Milwaukee，WI から入手

h　Union Carbide，Danbury，CTから入手の商品名 “Carbowax”

i　Union Carbide，Danbury，CTから入手のジエチレングリコールモノブチルエーテルの商品名

例17－20

90ｇのジアミン（“Jeffamine ED-6000”）を、210ｇの“Carbowax”PEG 350モノエチルエーテルに溶解した。この得られたいづれの50ｇの溶液に（15ｇのジアミン（“ED-6000”）又は５ミリ当量を含む）、下に詳細に述べる５ミリモルのキャップ剤を加えた。均一に混合した後、得られた溶液を室温で一晩暗所に保存した。

例17：0.70ｇの２－ビニル－４，４－ジメチル－２－オキサゾリン－５－オン、VDM、を加えた。２ｇのこの得られた30％固形分の溶液を４ｇの“Carbowax”PEG 350モノメチルエーテルで希釈し、そして0.03ｇの“Darocur 1173”を加えた。硬化したこの10％固形分溶液の粘着評価は、４の粘着値であった。

例18：0.78ｇのイソシアネートエチルメタクリレート（Showa Rhodia Chemical社、Tokyo Japanから入手）を加えた。２ｇの得られた30％固形分の溶液を２ｇの“Carbowax”PEG 350モノメチルエーテルで希釈し、そして0.02ｇの“Darocur 1173”を加えた。硬化したこの15％固形分溶液の粘着評価は２の粘着値であった。

例19：1.01ｇのｍ－イソプロペニル－α，α－ジメチルベンジルイソシアネート（American Cyanamide,Wayne,New Jerseyから入手した商品名“m-TM”）を加えた。６ｇの得られた30％固形分の溶液を2.55ｇの“Carbowax”PEG 350モノメチルエーテル及び0.45ｇのアクリル酸（BASF社、Parsippany,New Jerseyから入手）で希釈し、そして0.03ｇの“Darocur 1173”を加えた。硬化後５％のアクリル酸を含んだこの20％の固形分を含む溶液の粘着評価は２の粘着値であった。

例20：0.77ｇのメタクリル酸無水物（Aldrich Chemical社、Milwaukee,Wisconsinから入手）を加えた。６ｇの得られた30％固形分の溶液を2.82ｇの“Carbowax”PEG 350モノメチルエーテル及び0.18ｇのアクリル酸で希釈し、そして0.03ｇの“Darocur 1173”を加えた。硬化後、２％のアクリル酸を含むこの20％固形分を含んだ溶液の粘着評価は２の粘着

値であった。

例　21

頭頂機械的撹拌機及び蒸留ヘッドを有する250ミリリットルの丸底３口フラスコに、22.5ｇの分子量10,000のポリエチレングリコール、PEG 10K（Hoechst社、Frankfurt,Germanyから入手）及び22.5ｇの分子量8,000のポリエチレングリコール、PEG 8K（Dow Chemical社、Midland,Michiganから入手）を加えた。このフラスコを85℃に加熱した油浴の中に浸漬し、そしてPEG混合物を溶融した。撹拌しながら、180ミリグラムの商品名“Isonox 129”抗酸化剤（Schenectady Chemicals社、Freeport,Texasから入手）、20ｇのメチルアクリレート（Hoechst Celanese社、Dallas,Texasから入手）及び2.2ｇのｐ－トルエンスルホン酸－水和物（Aldrich Chemical社、Milwaukee,Wisconsinから入手）をこの順序で加えた。この反応を85℃の油浴中４時間続け、この間反応混合物から乾燥した小さな空気の泡が発生した。フラスコを適当に30分間減圧（水によるアスピレータ、20torr）して過剰のメチルアクリレートを取り除き、次いで高真空（真空ポンド、１torr以下）にして残った痕跡を取り除いた。この流体に45ミリリットルの脱イオン水を加え、この得られた溶液を室温に冷却し、そして貯蔵用ジャーに移した。

水酸化カリウム水溶液を加えpH7に調整した。この水溶液中の固形分は、分析により48％であった。この43.75ｇ（21ｇのアクリレート官能PEG 8K及びPEG 10Kの１対１混合物を含む）を、0.25ｇの脱イオン水、16ｇの25％水酸化カリウム水溶液（Fisher Scientific,Fair Lawn,New Jerseyより入手）、及び30ｇの分子量300のポリエチレングリコール（BASF社、Parsippany,New Jeaseyから商品名“Pluracol E 300”として入手）と混合した。この得られた溶液の36ｇについて、48.9ｇ脱イオン水中1.13ｇの30％水性過酸化水素（Aldrich Chemical社、Milwaukee,Wisconsinから入手）の溶液４ｇを加えた。一方の得られた溶液の36ｇについて、48.2ｇの脱イオン水中1.76ｇのアスコルビン酸及び39ミリグラムのアンモニウム硫酸第二鉄六水和物（両者はAldrich社から入手）の溶液の４ｇを加えた。この二つの溶液を合せ、十分に混合し、そしてJames River社のHP Smith Divisionから入手した1.5ミル（0.038mm）の164Ｚ珪素化ポリエステルライナーに25ミル（0.63mm）の厚さに塗布した。この得られたラミネートを30分間室温において硬化した。上部のライナーを硬化物から取り除き、そして粘着について上に述べたようにして評価し、この結果この値は３であった。ここでの例は、レドックス系を用い、水と45／30混合物のアクリル化PEGジオール（21％）及び４％の塩化カリウムを含むPEG 300の混合物についての硬化を明らかにした。

例　22

窒素導入口及び頭頂機械的撹拌機を有する500ミリリットル３口丸底フラスコに、60ｇの分子量8,000のポリエチレングリコール（Dow Chemical社、Midland,Michiganから入手）、50ｇの分子量12,000のポリエチレングリコール（Hoechst社、Frankfurt,Germanyから入手）及び100ｇのクロロホルムを加えた。窒素気流中PEG混合物を溶解するために撹拌した後、トルエン中の0.5ミリリットルの0.33モル第一錫オクトエート（ICN Parmaceuticals社、Cosa Mesta,Californiaから入手）及び0.2ミリリットルのトリエチルアミンを加えた。20ｇのクロロホルム中の5.6ｇのイソホロンジイソシアネートを１回に全部加え、そして１時間室温において撹拌を続けた。3.3ｇの２－ヒドロキシエチルメタクリレート（Aldrich Chemical社、Milwaukee,Wisconsinから入手）を加え、更に20ミリリットルのクロロホルムで浸漬した。室温で18時間撹拌した後、高真空及び75℃においてロータリ蒸発器を用いてクロロホルムを除去した。

得られたオリゴマー前駆物質の４部を、50部の脱イオン水、４部の塩化カリウム及び42部のPEG 300と混合して親水性感圧接着剤とした。いづれの部も0.05％の“Darocur　1173”光開始剤を加えた後光化学的に硬化し、そして上で述べたような方法により評価を行った。また熱的重合反応も密封ポリエチレンバックの中で0.1％のアゾビス（イソブチロニトリル）（E.I.Dupon社、Wilmington,Delawareから商品名“Vazo 64”として入手）を加え、そして80℃の水浴中30分間浸漬して行った。いづれの場合も、得られた接着剤は４の値であった。

例23及び24

536.7ｇの脱イオン水及び960ｇの分子量400のポリエチレングリコール、PEG 400（BASF社、Parsippany,New Jerseyから商品名“Pluracol E 400”を入手）を含む４リットルのガラスジャーに、炉で溶融した1440ｇの“Jeffamine ED-2001”を加えた。この混合物を頭頂機械撹拌機で撹拌し、そして120ｇのイソホロンジイソシアネートを滴下し、反応温度が45℃より低く維持するために水浴中で冷却した。残っているIPDIを80ｇのPEG 400で浸漬し、そして２時間撹拌を続けた。33.4ｇのPEG 400で浸漬し、50.1ｇの２－ビニル－４，４－ジメチル－２－オキサゾリン－５－オンを一回に全部加えた。この混合物を均質になるように撹拌し、そして封入して２日間暗所に保存した。1600ｇのこの溶液を第２の４リットルのジャーに移し、そして419ｇの脱イオン水、609.5ｇのPEG 400、及び609.5ｇの25％塩化カリウム水溶液で希釈した。得られた21／４／30／30の割合のオリゴマー／塩化カリウム／PEG 400／水の溶液のBrookfieldの粘度を測定すると、265センチポイズであった。

第２の1600ｇの封入したオリゴマー溶液に76.2ｇの分子量300,000のポリエチレンオキシド（Union Carbide,Danbury,CTから商品名“Polyox N-750”として入手）を溶解した以外、上と同様に希釈した。この21／４／30／30／２の割合のオリゴマー／塩化カリウム／PEG 400／水／PEO 300Kの溶液は、1300センチポイズのBrookfield粘度であった。低粘度の170ｇ又は中程度の粘度の174ｇに、10ｇの0.2モルのアスコルビン酸水溶液、10ｇの0.00067モルのアンモニウム硫酸第二鉄六水和物及び10ｇの0.2モルの過酸化水素を加えて良く混合した。得られた溶液を十分に混合し、珪素化ポリエステルライナーの上で硬化し、そして上の例21に記載したようにして評価を行った。両者の接着剤は３の粘着値であった。ここでの例は、中程度の高分子重合体は硬化又は接着性に大きな影響を与えることはなく、粘度を高めるために加えることができる。

例　25

190リットルのステンレス鋼の反応器に、6.1kgの脱イオン水、12.2kgのPEG 300及び65℃の炉の中で８時間保持して溶融した18.2kgの“Jeffamine ED-2001”をそれぞれ加えて減圧した。適度の撹拌を行い、そしてバッチの温度を22℃に調節した。1511ｇのIPDIを増加的に加えて、バッチの温度を32℃を超えないようにした。IPDIを含んだ容器を、管路から反応がまに流れるように8.4kgのPEG 300で浸漬した。この混合物を22℃で１時間撹拌し、次いで630ｇの２－ビニル－４，４－ジメチル－オキサゾリン－５－オンを１回に全部加え、更に8.4kgのPEG 300で浸漬した。22℃で２時間撹拌した後、3.9kgの塩化カリウムを含む22.9kgの脱イオン水を加え、そして30分間撹拌を続けた。得られたオリゴマー前駆物質を、25ミクロンの濾過器を通して取り出した。425ｇのこの前駆物質に、25ｇの脱イオン水、並びに96.4ｇの脱イオン水に含まれた3.52ｇのアスコルビン酸及び78.4ミリグラムのアンモニウム硫酸第二鉄六水和物を含む50ｇの溶液を加えた。425ｇの第２の前駆物質に、25ｇの脱イオン水及び97.7ｇの脱イオン水に2.27ｇの30％過酸化水素水溶液を含む50ｇの水溶液を加えた。これら二つの溶液は、18ゲージの注射器用針で導入できるように改良された商品名“Express”の２区導入系（３M社、St.Paul,MNから入手）の隣接した区分にそれぞれ充填した。ここでの改良は、静的ミキサーからミキシングエレメントを取り出し、そして静的ミキサーの端部に使い捨てシリンジのカットオフ端部を設け、次いで取り出したミキシングエレメントを再度設けて行った。このようにして、シリンジの針は静的ミキサーに接合することになる。この二つの成分は、静的ミキサーから図５に示された電極ブランクのゲル室に導入され、そして米国特許4,640,289（この場合、過塩素化銀／塩化銀アイレット52を用いて組立たもの）に記載された如き装置を使用し、26ゲージの針によってキャップ58に開けられた穴と正反対のブランクの前面のラベル53を通して針を送入することによって用意した。このようにして、キャップを完全に充満することは可能である。その位置で30分間重合されて得られた接着剤は、粘着値３のものであった。これらの電極を３日間50℃の状態に置いた後、下に示したようにして電気的テストを行い、この結果を表IVに示す。

例　26

例25に記載されたと同様な方法及び同じ規模で、第２の接着剤のバッチを準備した。このわづかな違いは、IPDIを1594ｇそしてVDMを530ｇ使用してIPDIとVDMの使用量を多少変えたことであり、この結果多少軟質で、より連鎖延長された前駆物質となった。この2914ｇの前駆物質を、211.5ｇのPEG 300、並びに22.9ｇの塩化カリウム及び0.48ｇの塩化ナトリウム（Aldrich Chemical社、Milwaukee,Wisconsinから入手）を溶解した831.5ｇの脱イオン水で希釈した。この前駆物質に、20ｇの“Darocur 1173”光開始剤を加えた。このもので20ミリリットルのシリンジを充満にし、そしてこれに18ゲージの針を接続した。図５に示された電極ブランクに注入し、そして、米国特許4,640,289に記載されたような装置（銀渡金したアイレット52を用いて組立てたもの）を使用し、穴（26ゲージの針で穴をあけた）と正反対のキャップ58側に用意した。この充填した電極をボードに取付け、そして１個が80ワット／cm（200W／inch）の出力の２個の中圧水銀灯を用い１分間に10mの速度で２回PPG社の紫外線照射機に通した。この速度及び出力は、上に述べたEIT紫外線Integrating Radiometerで測定すると、いづれの一回の通過が61ml／sqの光線量になる。この直ちに硬化した接着剤は粘着値３のものである。この電極を３日間50℃の状態に置いた後、上に述べたようにして電機的テストを行い、その結果を表IVに示す。

例25及び26の電機的テスト

図５に示されたゲルを充填したブランクの電極50をテスト電極ユニットとした。２個の電極ユニットは、お互いの接着面を合せて一組の電極とした。この一組の電極は、次に電機的応答をテストするために、使い捨てECG電極用のAssociation for the Advancement of Medical Instrumentationによって開発されたAmerican National Standard（American National Standards Instituteによって1991年12月１日承認された）に対応させた。このような１組の電極に対する標準とされるガイドライン値は、次の如くである。

ａ）DCオフセット電圧＜100mV

ｂ）10HzにおけるACインピーダンス＜3000オーム

ｃ）心臓の細動除去回復－残留分極電圧の変化割合＜＋／－１mV／秒及び10Hzインピーダンス＜４回のテスト電荷後3000オーム

ｄ）内部ノイズ＜150mV

ｅ）バイアス電流許容誤差＜少なくとも８時間後100mV

この特性を測定するのに、Xtratek Electrode Tester（Xtratek社、Lenexa,KSから入手）を使用した。例25及び26の電極16組を使用して得た平均値を表IVに示すが、ノイズ及びバイアス値については、例25及び26の一対の電極について得た値である。

表　IV

例	DCオフセット（mV）	10HzにおけるACインピーダンス（ohms）	細動除去回復		ノイズ（mV）	バイアス（mV）
			変　化 mv／sec	10Hzにおけるオームインピーダンス		
25	1.76	154.0	＜±１	11.2	0.0	5.3
26	0.19	176.4	＜±１	9.4	0.0	3.3

【図１】

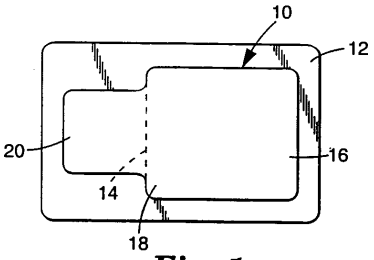


Fig. 1

【図２】

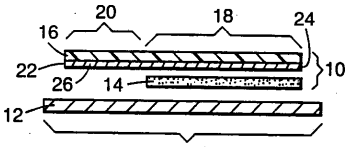


Fig. 2

【図３】

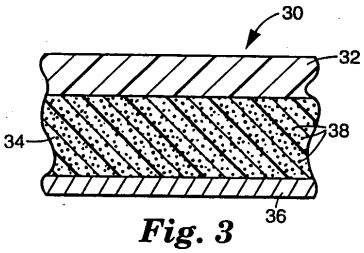


Fig. 3

【図４】

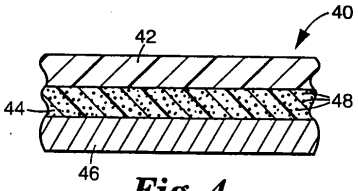


Fig. 4

【図５】

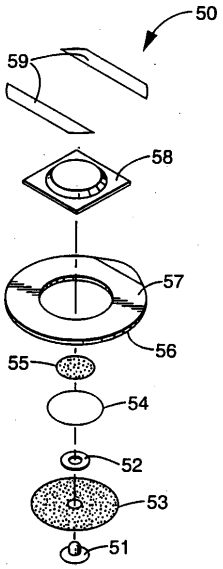


Fig. 5

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ＦＩ
Ｃ０９Ｊ 7/02 (2006.01) Ｃ０９Ｊ 7/02

(72)発明者 カントナー，スティーブン エス.
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１３３－３４２７，セントポール，ポスト オフィス ボックス ３３４２７（番地なし）
(72)発明者 ラスタッド，ナンシー ジェイ.
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１３３－３４２７，セントポール，ポスト オフィス ボックス ３３４２７（番地なし）
(72)発明者 ステフェリー，ジェームズ エス.
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１３３－３４２７，セントポール，ポスト オフィス ボックス ３３４２７（番地なし）

合議体
審判長 唐木 以知良
審判官 中田 とし子
審判官 西川 和子

(56)参考文献 特開平３－１９３０５７（ＪＰ，Ａ）
特開昭５８－１６２６８１（ＪＰ，Ａ）
特開昭６３－２２５６７９（ＪＰ，Ａ）
特開昭６３－３１１９６０（ＪＰ，Ａ）
特開平１－１２１３８１（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C09J 171/00
A61B 5/04
A61L 15/03
A61L 15/06
A61N 1/30
C09J 7/02