(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2009-533190
(P2009-533190A)
(43)公表日　平成21年9月17日(2009.9.17)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61L 27/00	(2006.01)	A61L 27/00	Y	4C081
		A61L 27/00	F	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 70 頁）

(21)出願番号	特願2009-505683 (P2009-505683)
(86)(22)出願日	平成19年4月19日 (2007.4.19)
(85)翻訳文提出日	平成20年12月18日 (2008.12.18)
(86)国際出願番号	PCT/AU2007/000511
(87)国際公開番号	WO2007/121513
(87)国際公開日	平成19年11月1日 (2007.11.1)
(31)優先権主張番号	2006902072
(32)優先日	平成18年4月20日 (2006.4.20)
(33)優先権主張国	オーストラリア(AU)
(31)優先権主張番号	60/802,080
(32)優先日	平成18年5月18日 (2006.5.18)
(33)優先権主張国	米国 (US)

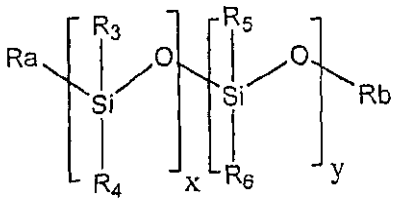
(71)出願人　501030898
エイオーテク　バイオマテリアルズ　プロプライアタリー　リミティド
オーストラリア国，ニューサウスウェールズ　２０３９，ロゼル，エバンズ　ストリート　１１９
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100093665
弁理士　蛯谷　厚志

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ゲル

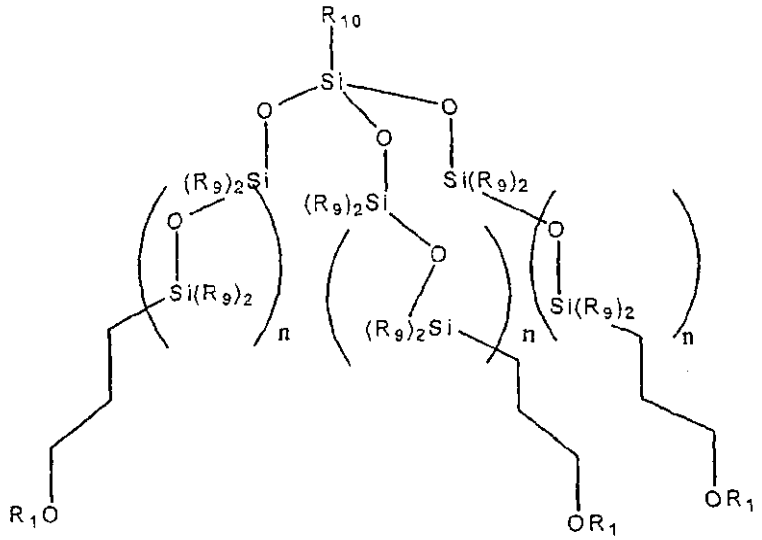
(57)【要約】
【課題】本発明は、ＰＤＭＳ系の物理的ゲルの挙動を模倣するが、物理的ゲルの複雑さを回避するように化学的に処方されたゲルを提供する。
【解決手段】本発明は、生体安定性のあるゲルであって、（ａ）ケイ素含有の少なくとも１種のポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネートであって、１つまたはそれ以上の官能基および２００００以上の分子量を有しており、（ｂ）１００００未満の分子量を有する少なくとも１種のジオール、ジアミンまたはジイソシアネート、および／または、（ｃ）開始剤、の存在下で硬化されるケイ素含有ポリオール、ポリアミド、ポリエポキシまたはポリイソシアネートを含むゲル、その調製方法および、生体材料および医療用デバイス、用品またはインプラントの製造および修復、特に乳房組織インプラントなどの軟組織インプラントの製造および脊椎円板などの整形用継手の修復におけるその使用に関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
生体安定性ゲルであって、
（ａ）ケイ素含有の少なくとも１種のポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネートであって、１つまたはそれ以上の官能基および２００００以上の分子量を有しており、
（ｂ）１００００未満の分子量を有する少なくとも１種のジオール、ジアミンまたはジイソシアネート、および／または
（ｃ）開始剤、の存在下で硬化されるケイ素含有ポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネート、を含む生体安定性ゲル。
【請求項２】
化学ゲルである請求項１記載の生体安定性ゲル。
【請求項３】
１～５、２．０５～３．５または２．１～３．２５の平均官能価を有する請求項１記載の生体安定性ゲル。
【請求項４】
成分（ａ）の官能基が、ＯＨ、ＮＣＯ、エポキシおよびＮＲ’Ｒ’’（ここで、Ｒ’およびＲ’’はＨ、CO_2HおよびC_{1-6}アルキルから独立して選ばれる）から独立して選ばれるか、または遊離ラジカル開始による活性化が可能な基である、請求項１記載の生体安定性ゲル。
【請求項５】
遊離ラジカル開始による活性化が可能な基が、二重結合または三重結合を含む請求項４記載の生体安定性ゲル。
【請求項６】
遊離ラジカル開始による活性化が可能な基が、ビニルまたはC_{1-6}アルキルアクリレートである請求項５記載の生体安定性ゲル。
【請求項７】
成分（ａ）が長鎖のマクロマーである請求項１記載の生体安定性ゲル。
【請求項８】
成分（ａ）が、下記の式（Ｉ）または（ＩＩ）のケイ素含有のポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネートであり、
【化１】



(I)

【化２】



(II)

ＲａおよびＲｂは、ともに存在しないか、もしくは、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、（ＣＨ$_2$）$_3$ＯＲ$_1$およびＳｉ（Ｒ$_7$）（Ｒ$_8$）（ＣＨ$_2$）$_3$ＯＲ$_2$、から独立して選ばれ、

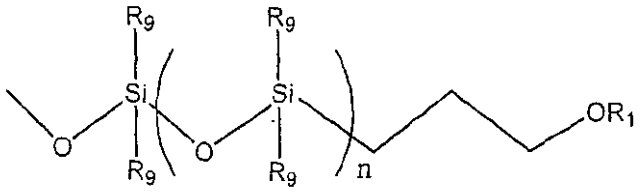
Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、ＯＨ、ＮＣＯ、エポキシもしくはＮＲ’Ｒ’’で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレンであり（ここで、Ｒ’およびＲ’’はＨ、ＣＯ$_2$ＨおよびＣ$_{1-6}$アルキルから独立して選ばれ）、

Ｒ$_3$～Ｒ$_8$は、ビニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{1-6}$アルキレンから独立して選ばれ、それらはＯが間に入っていてもよく、ＯＨ、ＮＣＯ、エポキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアクリレートもしくはＮＲ’Ｒ’’（ここでＲ’およびＲ’’は上記で定義した通り）で置換されていてもよく、

Ｒ$_9$はＣ$_{1-4}$アルキル、

Ｒ$_{10}$は置換されていてもよいＣ$_{1-4}$アルキルまたは、

【化３】



であり（ここで、Ｒ$_1$およびＲ$_9$は上記で定義した通りであり）、

ｘは１００～１０００、

ｙは０～２００、そして

ｎは３０～５００である、請求項１記載の生体安定性ゲル。

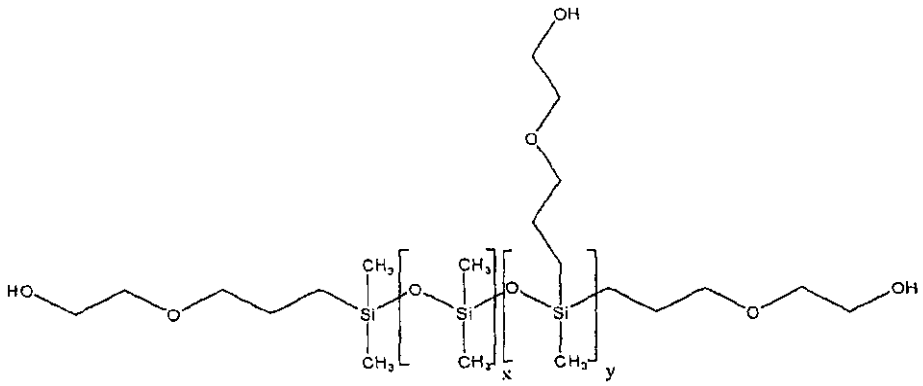
【請求項９】

式（Ｉ）または（ＩＩ）のケイ素含有のポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネートが、Ｔ型トリオール、Ｔ型ビニルシロキサン、Ｔ型エポキシシロキサンまたはＴ型トリイソシアネートである、請求項８記載の生体安定性ゲル。

【請求項１０】

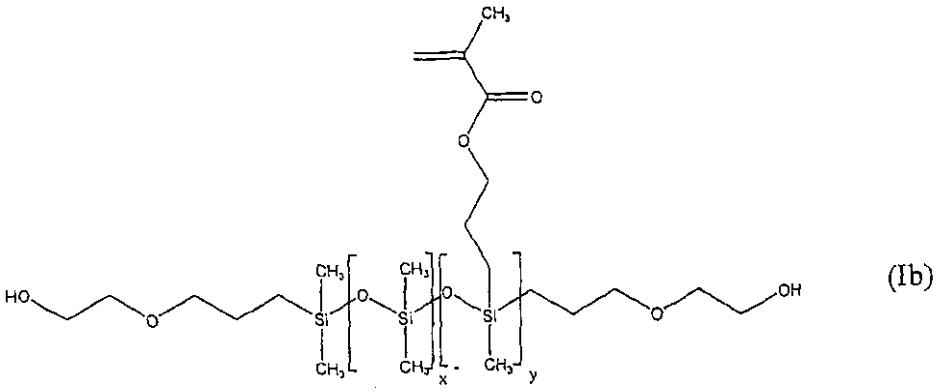
式（Ｉ）のケイ素含有のポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネートが、

【化４】



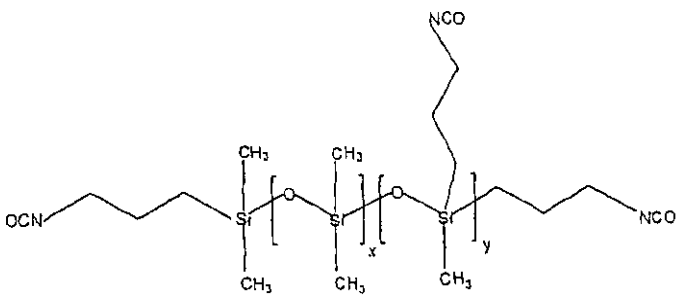
(Ia)

【化５】



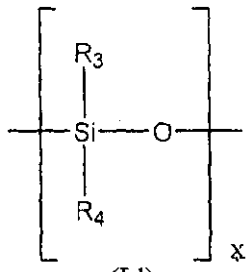
(Ib)

【化６】



(Ic)

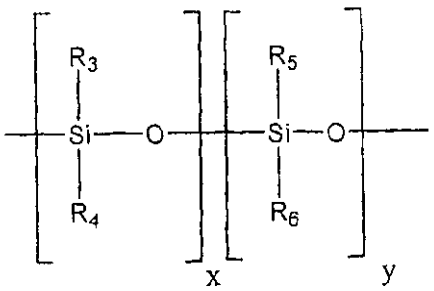
【化７】



(Id)

Ｒ３＝ビニル、Ｒ４＝Ｃ１－６アルキル、ｘ＝１００～１０００

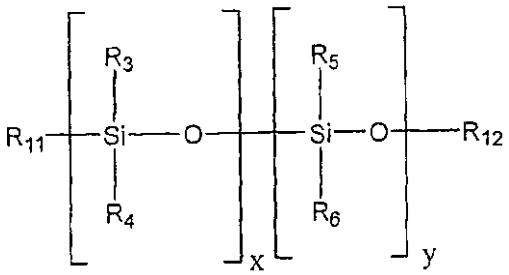
【化８】



(Ie)

Ｒ１＝ビニル、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ３およびＲ６＝Ｃ１－６アルキル、ｘ＝１００～１０００、またｙ＝４～２００

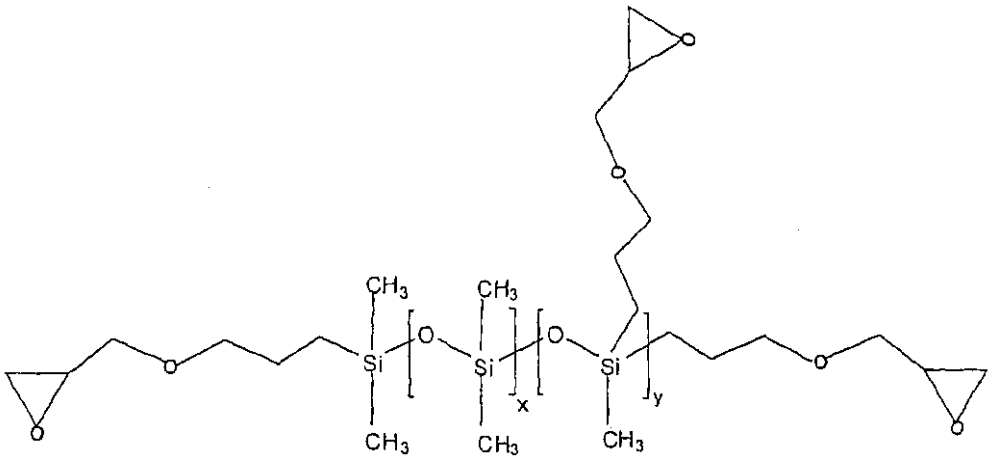
【化９】



(If)

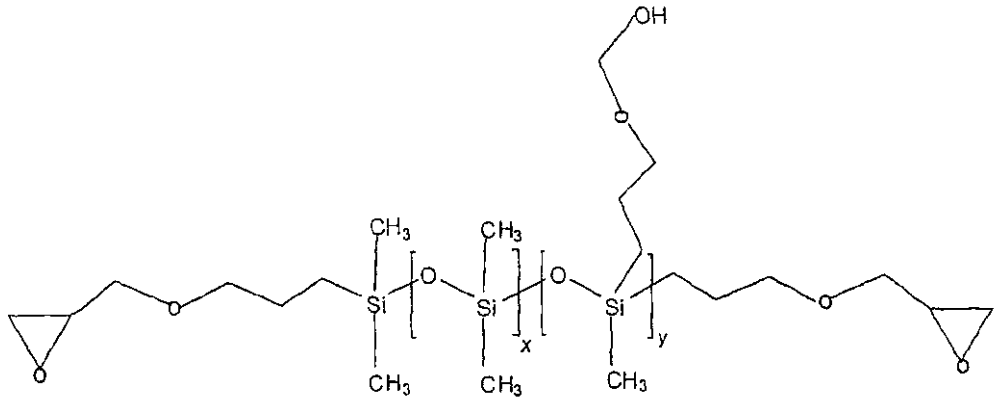
Ｒ３＝ビニル、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６＝Ｃ１－６アルキル、Ｒ１１およびＲ１２＝Ｃ１－６アルキル、ヒドロキシル、メトキシおよび/またはエトキシ、ｘ＝１００～１０００、またｙ＝４～２００

【化１０】



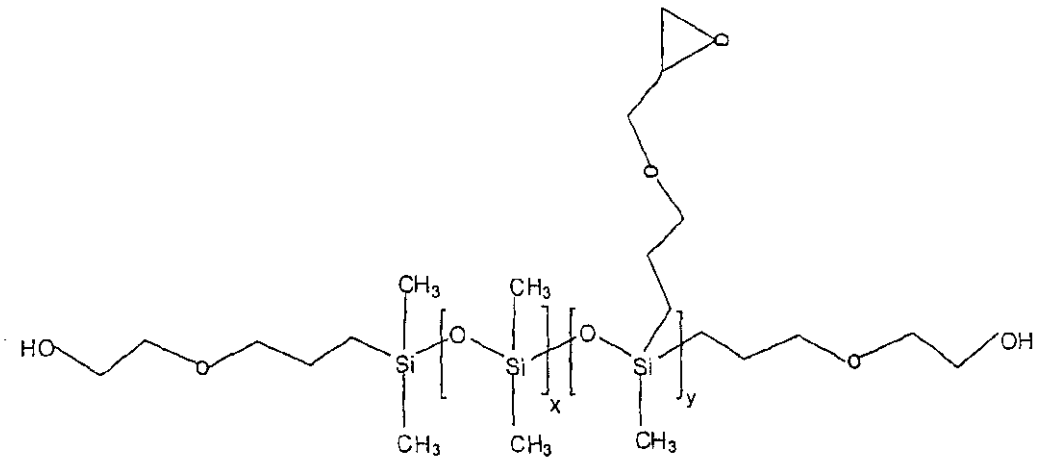
(Ig)

【化１１】



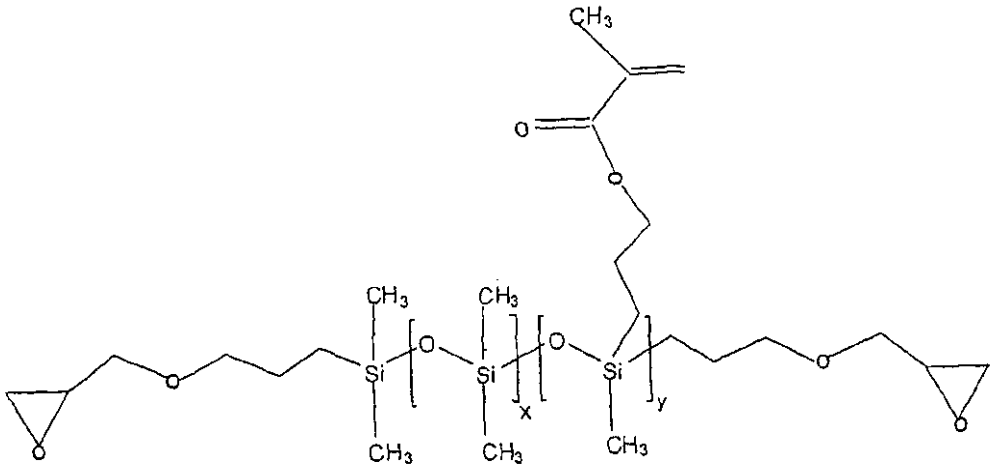
(Ih)

【化１２】



(Ii)

【化１３】



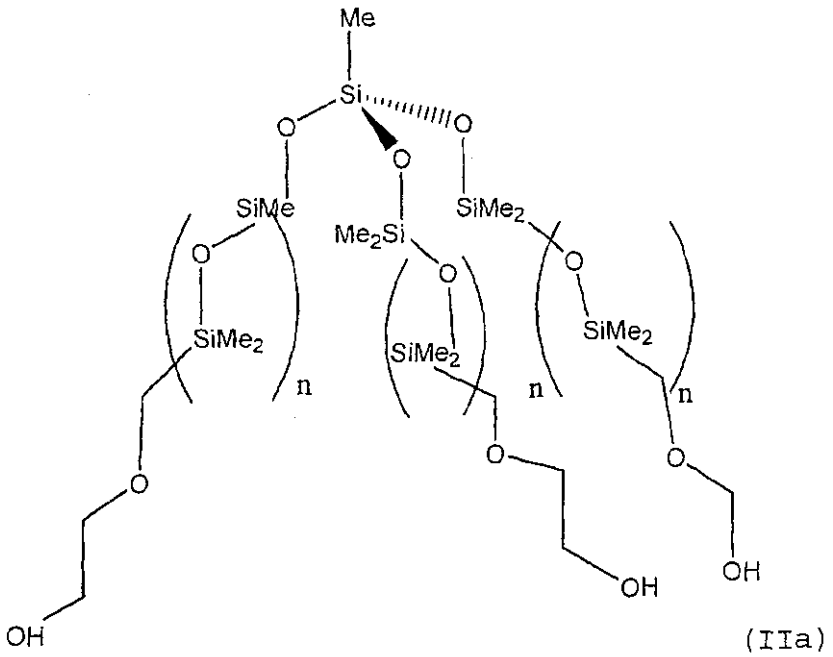
(Ij)

である請求項８記載の生体安定性ゲル。

【請求項１１】

式（ＩＩ）のケイ素含有のポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネートが、

【化１４】



(IIa)

である請求項８記載の生体安定性ゲル。

【請求項１２】

成分（ａ）の分子量が３００００～２０００００、または４００００～８００００である請求項１記載の生体安定性ゲル。

【請求項１３】

成分（ａ）の量が、ゲルの総質量を基にして８０～１００％である請求項１記載の生体安定性ゲル。

【請求項１４】

ジオールまたはジアミンが、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリアルキレンまたはC_{1-6}アルカンのジオールもしくはジアミンである、請求項１記載の生体安定性ゲル。

【請求項１５】

ポリエステルジオールまたはジアミンが次の式（ＩＩＩ）

【化１５】

$$A-\left[(CH_2)_m-O\right]_n-A'$$

(III)

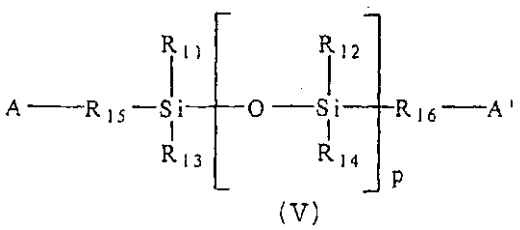
によって表され、

ＡおよびＡ’はＯＨまたはＮＨＲであり（ここで、ＲはＨまたは置換されていてもよいC_{1-6}アルキル）、

ｍは、４以上の整数、また

ｎは、２～５０の整数である、請求項１４記載の生体安定性ゲル。

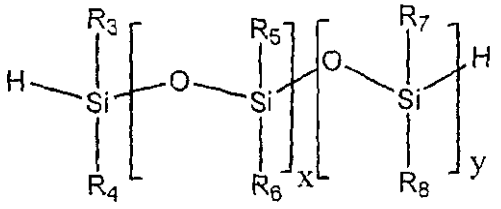
【請求項１６】
Ｃ$_{1-6}$アルカンジオールがメタンジオール、ブタンジオールまたはヘキサンジオールである、請求項１４記載の生体安定性ゲル。
【請求項１７】
ジオールまたはジアミンがケイ素を含む請求項１記載の生体安定性ゲル。
【請求項１８】
ケイ素含有のジオールまたはジアミンが、下記の式（Ｖ）
【化１６】



(V)

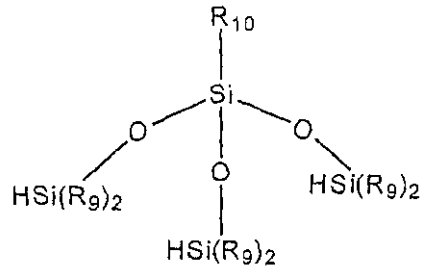
（ここで、ＡおよびＡ^{1}はＯＨまたはＮＨＲであり、ＲはＨまたは置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、
Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$およびＲ$_{14}$は、水素または置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルから選ばれ、
Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$は同じかまたは異なっており、そして置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{2-6}$アルケニレン、Ｃ$_{2-6}$アルキニレン、アリーレンまたはヘテロサイクリックの二価のラジカル、そして
ｐは１以上の整数である）、
で表される請求項１７記載の生体安定性ゲル。
【請求項１９】
式（Ｖ）の化合物が、ポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）（ＡおよびＡ^{1}がヒドロキシル、Ｒ$_{11}$～Ｒ$_{14}$がメチル、またＲ$_{15}$およびＲ$_{16}$が請求項１８のように定義された式（Ｖ）の化合物）、１，３－ビス（４－ヒドロキシブチル）テトラメチルジシロキサン（ＢＨＴＤ）（ＡおよびＡ^{1}がＯＨ、Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$およびＲ$_{14}$がメチル、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$がブチル、またＲ$_{17}$は０である式（Ｖ）の化合物）、１，４－ビス（３－ヒドロキシプロピル）テトラメチルジシリルエチレン（ＡおよびＡ^{1}がＯＨ、Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$およびＲ$_{14}$がメチル、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$がプロピル、またＲ$_{17}$がエチレンである式（Ｖ）の化合物）、または１－４－ビス（３－ヒドロキシプロピル）テトラメチルジシロキサン、である請求項１８記載の生体安定性ゲル。
【請求項２０】
ジイソシアネートが脂肪族または芳香族ジイソシアネートである請求項１記載の生体安定性ゲル。
【請求項２１】
脂肪族または芳香族イソシアネートが、４，４’－ジフェニルメタンジイソシアネート（ＭＤＩ）、メチレンビスシクロヘキシルジイソシアネート（Ｈ$_{12}$ＭＤＩ）、ｐ－フェニレンジイソシアネート（ｐ－ＰＤＩ）、トランスシクロヘキサン－１，４－ジイソシアネート（ＣＨＤＩ）、１，６－ジイソシアネートヘキサン（ＤＩＣＨ）、１，５－ジイソシアネートナフタレン（ＮＤＩ）、パラテトラメチルキシレン－ジイソシアネート（ｐ－ＴＭＸＤＩ）、メタテトラメチルキシレンジイソシアネート（ｍ－ＴＭＸＤＩ）、２，４－トルエンジイソシアネート（２，４－ＴＤＩ）異性体またはそれらの混合物またはイソホロンジイソシアネート（ＩＰＤＩ）である請求項２０記載の生体安定性ゲル。
【請求項２２】

芳香族ジイソシアネートがＭＤＩである請求項２１記載の生体安定性ゲル。
【請求項２３】
成分（ｂ）の分子量が５００～１００００または２０００～６０００である請求項１記載の生体安定性ゲル。
【請求項２４】
成分（ｂ）の量がゲルの総質量を基にして０～２０％である請求項１記載の生体安定性ゲル。
【請求項２５】
開始剤が、熱による、光による、または成分のレドックス系に基づくものである請求項１記載の生体安定性ゲル。
【請求項２６】
開始剤の量が、ゲルの総質量を基にして０．１２５％～５％、または０．２５％～２％である請求項１記載の生体安定性ゲル。
【請求項２７】
（ｉ）請求項１に記載の成分（ａ）および（ｂ）または（ｃ）を混合する工程、を含む請求項１記載の生体安定性ゲルの調製方法。
【請求項２８】
（ｉ）請求項１に記載の成分（ｂ）から末端反応性のポリイソシアネート基を有するプレポリマーを調製する工程、
（ｉｉ）工程（ｉ）のプレポリマーを請求項１に記載の成分（ｂ）と混合する工程を含む請求項１記載の生体安定性ゲルの調製方法。
【請求項２９】
工程（ｉ）にポリウレタン加工添加剤を加える請求項２７または２８記載の方法。
【請求項３０】
請求項８記載の式（Ｉ）または（ＩＩ）のケイ素含有のポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネート。
【請求項３１】
請求項３０記載の式（Ｉ）または（ＩＩ）のケイ素含有のポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネートの調製方法であって、
（ｉ）下記の式（Ａ）または（Ｂ）の化合物を、
【化１７】



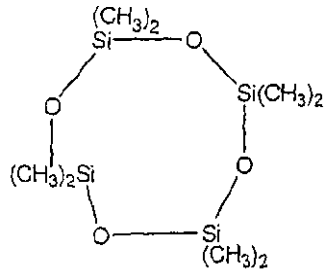
(A)

【化１８】



(B)

（ここで、Ｒ３～Ｒ１０およびｘとｙは請求項８で定義した通りである）
下記の式（Ｃ）の化合物
【化１９】

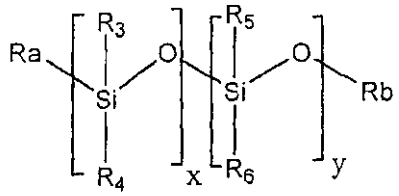


(C)

と反応させる工程、および
（ｉｉ）工程（ｉ）の生成品をヒドロシリル化に付す工程、を含む方法。
【請求項３２】
（ａ）請求項３０記載の式（Ｉ）または（ＩＩ）のケイ素含有のポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネート、および
（ｂ）Ｃ１－６アルカンジオールもしくはジアミン、ポリシロキサンジオールもしくはジアミンおよび／またはジイソシアネート、の反応生成物である生体安定性ゲル。
【請求項３３】
請求項１または３２記載のゲルから全体として、または部分的にできている生体材料、デバイス、用品またはインプラント。
【請求項３４】
組織を置換および増補するように設計された軟組織インプラント、整形用継手もしくはその部材、骨縫合固定装置、再建的顔面手術、制御型薬物放出デバイス、キーホール手術の部品、バイオセンサー、医療デバイスの挿入用の道具および付属品、輸液および流量制御デバイス、および尿道の、神経の、もしくは血管の膨張剤、から選ばれる請求項３３記載の生体材料、デバイス、用品またはインプラント。
【請求項３５】
軟組織インプラントが乳房組織インプラントであり、また整形用継手が脊椎円板である

請求項３４記載の生体材料、デバイス、用品またはインプラント。
【請求項３６】
請求項１または３２記載のゲルを含む医療用インプラント用の充てん材料。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明はケイ素含有の生体安定性ゲルおよびその調製方法に関する。このゲルは、それを生体材料および医療デバイス、用品またはインプラントの製造および修復、特に軟組織インプラント、例えば乳房インプラントの製造および整形外科的関節、例えば脊椎円板の修復に有用にする特性を有している。
【背景技術】
【０００２】
ポリマーゲルは特定の環境下では液体様の仕方で応答するが、しかしながらその分子は互いに独立した動きはしない半固体の系であり、従って、ポリマーゲルは他の環境では固体の様に挙動する。
【０００３】
ゲルは物理的ゲルとして合成することができ、架橋した網状組織は非反応性の液体によって膨潤している。この膨潤媒体の存在がなければ、架橋した網状組織は固体である。現在乳房インプラントに用いられているシリコーンゲルは、物理的ゲルであり、架橋したポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）が非反応性の低分子量ＰＤＭＳによって膨潤している。これらのゲルは、低分子量の液体ＰＤＭＳが本質的に漏れる傾向にあり、そして生体内の状況でインプラントから浸出する可能性がある特定の重金属触媒、例えば白金およびスズを含んでいる。
【０００４】
ヒドロゲルは物理的ゲルの他の例であり、架橋した網状組織中の親水基が水分子を引き付けることができ、そして水分子によって膨潤している。物理的ゲルでは、膨潤した媒体の質量割合は、９０％もの高い値になり得る。この膨潤媒体は、大抵の溶媒および生体液によって抽出することができる。
国際公開第２００６／０３４５４７号パンフレットにはケイ素含有の生体安定性ゲルが記載されている。
【特許文献１】国際公開第２００６／０３４５４７号パンフレット
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
ＰＤＭＳ系の物理的ゲルの挙動を模倣するが、しかしながら物理的ゲルの複雑さを回避するように化学的に処方されたゲルへの要求がある。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
我々はここに、国際公開第２００６／０３４５４７号パンフレット中に具体的に記載されているゲルのケイ素含有成分の分子量を増大させることによって、室温において硬化を起こさせることができることを見出した。より高分子量の成分を用いることはまた、硬化の化学量論的な量を増加して、ゲルからの移動が自由である抽出可能な溶媒の量を低減することを促進する。
【発明を実施するための最良の形態】
【０００７】
本発明によれば、生体安定性ゲルであって、
（ａ）ケイ素含有の少なくとも１種のポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネートであって、１つまたはそれ以上の官能基および２００００以上の分子量を有しており、
（ｂ）１００００未満の分子量を有する少なくとも１種のジオール、ジアミンまたはジイ

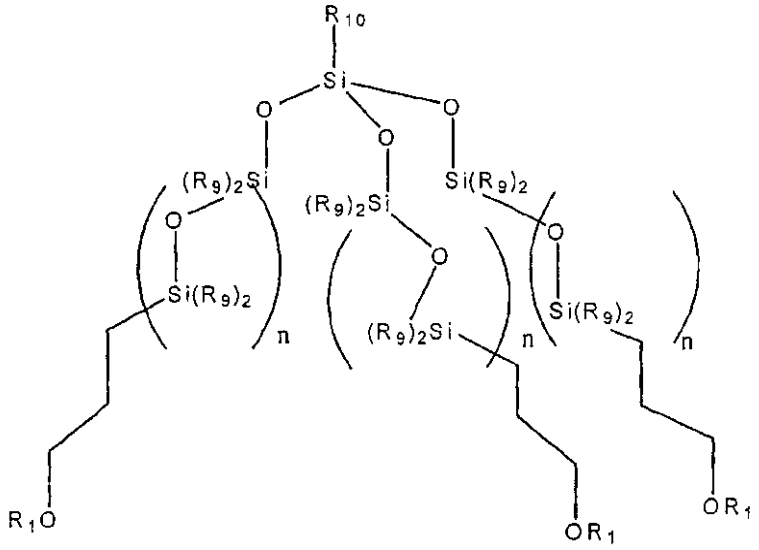
ソシアネート、および／または
（ｃ）開始剤、の存在下で硬化されるケイ素含有ポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネート、を含むゲルが提供される。
【０００８】
ゲルの総質量に対して、ゲル中に存在するポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネート（ａ）は、好ましくは８０％～１００％であり、またジオール、ジアミンまたはジイソシアネート（ｂ）の量は、好ましくは０％～２０％である。
【０００９】
ジオール、ジアミンまたはジイソシアネートの分子量は、好ましくは５００～１０００、より好ましくは２０００～６０００である。
このゲルは、好ましくは１～５、より好ましくは２．０５～３．５、最も好ましくは２．１～３．２５の平均官能価を有している。
【００１０】
本発明はまた、上記で規定される生体安定性ゲルの調製方法を提供するものであり、この方法は、
（ｉ）上記で規定した成分（ａ）および（ｂ）もしくは（ｃ）を混合する工程、を含んでいる。
他の実施態様では、上記で規定した生体安定性ゲルの調製方法は、
（ｉ）上記で規定した成分（ｂ）から末端が反応性のポリイソシアネート基を有するプレポリマーを調整する工程、および
（ｉｉ）工程（ｉ）のプレポリマーを上記で規定した成分（ｂ）と混合する工程、を含んでいる。
【００１１】
上記で規定したケイ素含有の、ポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネート（ａ）のいくつかは新規であり、そして本発明の一部を形成している。
【００１２】
更に、本発明によれば下記の式（Ｉ）、または式（ＩＩ）のケイ素含有の、ポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネートが提供される。
【００１３】
【化１】



(I)

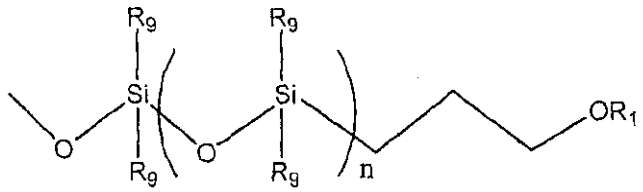
【００１４】

【化２】



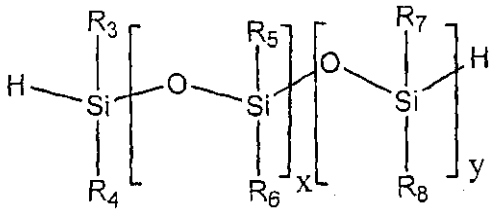
(II)

【００１５】
R_aおよびR_bは、両方ともにないか、または、独立してC_{1-6}アルキル、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、$(CH_2)_3OR_1$および$Si(R_7)(R_8)(CH_2)_3OR_2$から選ばれ、
R_1およびR_2は、ＯＨ、ＮＣＯ、エポキシまたはＮＲ’Ｒ’’で置換されていてもよいC_{1-6}アルキレンから独立して選ばれ（ここでＲ’およびＲ’’は独立してＨ、CO_2HおよびC_{1-6}アルキルから選ばれており）、
R_3～R_8は、ビニル、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルキレンから独立して選ばれ、それらはＯによって中断されていてもよく、またＯＨ、ＮＣＯ、エポキシ、またはC_{1-6}アルキルアクリレートまたはＮＲ’Ｒ’’で置換されていてもよく（ここで、Ｒ’およびＲ’’は上記で規定された通りであり）、
R_9はC_{1-4}アルキル、
R_{10}は、置換されていてもよいC_{1-4}アルキルまたは
【００１６】
【化３】

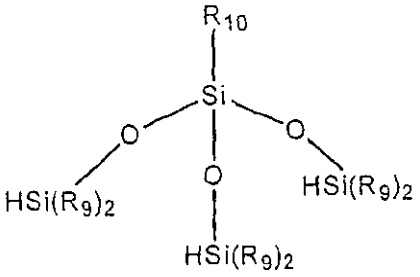


【００１７】
（ここで、R_1およびR_9は上記で規定された通りであり）、
ｘは、１００～１０００、好ましくは３００～６００、
ｙは、０～２００、好ましくは０～１０、および
ｎは、３０～５００、好ましくは５０～２００、である。
【００１８】

本発明は更に、以下の工程、
（ｉ）下記の式（Ａ）または式（Ｂ）の化合物を、
【００１９】
【化４】

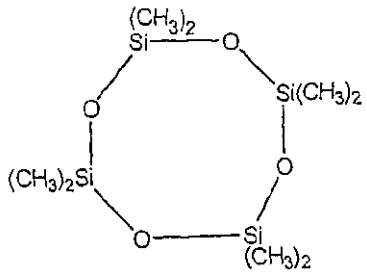


(A)



(B)

【００２０】
（ここでＲ$_{3}$～Ｒ$_{１０}$およびｘとｙは、上記で規定した通りであり）、下記の式（Ｃ）
【００２１】
【化５】



(C)

【００２２】
の化合物と反応させる工程、および
（ｉｉ）工程（ｉ）の生成物をヒドロシリル化に付す工程、を含む、上記で規定した式（Ｉ）または式（ＩＩ）のケイ素含有の、ポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネートの調製方法を提供する。
【００２３】
本発明のゲルは粘弾性の性質を有しており、また例えば軟組織インプラントゲルの用途、例えば乳房インプラントに適合する天然組織の感触を有している。これらのゲルはまた、ゲルの総質量を基にして、好ましくは１５％未満、より好ましくは１０％未満、最も好ましくは５％未満の低水準の抽出可能物を有している。
【００２４】
乳房インプラント用途に適切な、特に好ましい実施態様では、該ゲルは、
（ａ）上記で規定した式（Ｉ）または式（ＩＩ）の、ケイ素含有の、ポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネート、および
（ｂ）Ｃ$_{１－６}$アルカンジオールもしくはジアミン、ポリシロキサンジオールもしくはジアミン、例えばＰＤＭＳおよび／またはジイソシアネート、例えばＭＤＩ、

の反応生成物である。

【００２５】

従って、本発明はまた、全体として、または部分的に上記で規定したゲルで構成された、生体材料、器具、物品またはインプラントを提供する。

【００２６】

更に本発明は、医療用インプラント、例えば乳房インプラント用の、上記で規定したゲルを含む充てん材料を提供する。

【００２７】

本発明の生体安定性ケイ素含有ゲルは、化学ゲルである。反応性基が完全な均衡にあるように、架橋された網状組織が処方されていれば、反応の過程で、網状組織はガラス質になり始め、そして最後には固い固体になる。反応基の中で不均衡を作り出すことによって反応が完了に達することができなければ、化学量論をはずれた系が発生し、それはゲル化することができる。従って、１つの反応性基は過剰であり、そして不完全に反応したまま残る。この過剰量は物理的ゲルの中の非反応性の膨潤媒体と同様に作用する。しかしながら、膨潤剤に比べて通常はより少ない量の反応しなかった物質を、物理的ゲルの場合と同様の効果を得るように処方することができ、そして言い換えれば、より少ない抽出可能な種を意味する。本発明のゲル中の抽出可能物の水準は、ゲルの総質量を基にして、好ましくは１５％未満、より好ましくは１０％未満、最も好ましくは５％未満である。

【００２８】

用語「抽出可能な」は、ゲルの反応しなかった部分を称しており、これは通常は流体であり、また３８℃の体温でゲルから外に移動することが自由であり、またより具体的には、２０℃～４０℃の範囲の温度で有機溶媒によって抽出される、ゲルの反応しなかった流体部分を意味している。

【００２９】

用語「生体安定性」は、生きている動物もしくは人の、細胞および／または体液と接触した場合に安定であることを意味している。

【００３０】

重合系の「平均官能価」という用語は、全ての種類のモノマー分子についてのモノマー当たりの官能基の平均の数を意味しており、また下記の式、

【００３１】

【数１】

$$f_{avg} = \frac{\sum_i n_i f_i}{\sum_i n_i}$$

【００３２】

（ここで、n_iは、官能性基f_iを持つモノマーｉの分子数である）、によって定義される。

【００３３】

好ましくは、ゲルの平均官能価は２～５であり、より好ましくは２．０５～３．５、最も好ましくは２．１～３．２５である。

【００３４】

成分（ａ）および（ｂ）は、適切な粘弾性応答を与えるためには、好ましくは、ＮＣＯ／ＯＨもしくはNH_2比が１未満、より好ましくは０．４～０．７になるように混合される。

【００３５】

ここで言及される分子量の値は、「数平均分子量」であることが理解されるであろう。

【００３６】

ケイ素含有の、ポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネート

ゲルの平均官能価が好ましくは１～５であると仮定すると、ケイ素含有の、ポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネート（ａ）は１以上の官能基を有することできる。成分（ａ）は、好ましくは長鎖のマクロマーである。

【００３７】

成分（ａ）の官能性基は、好ましくは、ＯＨ、ＮＣＯ、エポキシまたはＮＲ’Ｒ’’から独立して選ばれたものであり（ここでＲ’およびＲ’’は独立してＨ、CO_2HおよびC_{1-6}アルキル、好ましくはＨおよびC_{1-4}アルキルから選ばれており）、またはフリーラジカル開始による活性化が可能な基、例えば二重結合もしくは三重結合を含む基、例えばビニル基もしくはC_{1-6}アルキルアクリレートである。

【００３８】

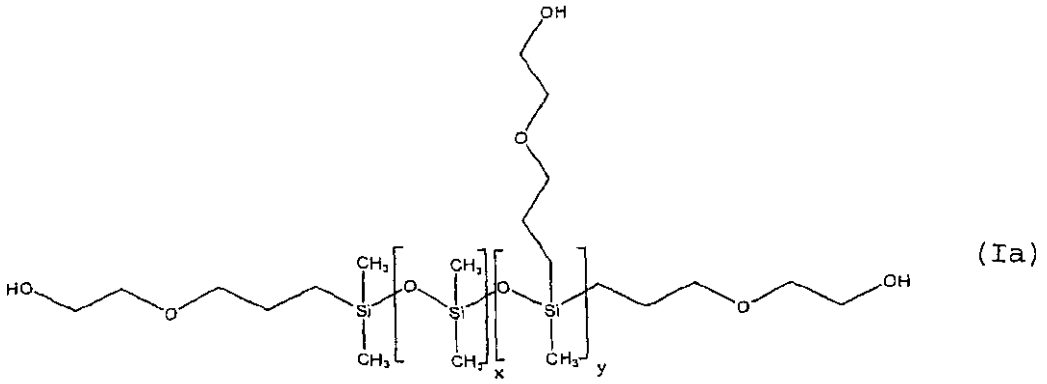
適切なケイ素含有の、ポリオール、ポリエポキシ、ポリアミンまたはポリイソシアネート（ａ）としては、上記で規定した式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物、例えばＴ型トリオール、Ｔ型ビニルシロキサン、Ｔ型エポキシシロキサンおよびＴ型トリイソシアネートが挙げられる。

【００３９】

式（Ｉ）の化合物の代表的な例としては、以下のものがある。

【００４０】

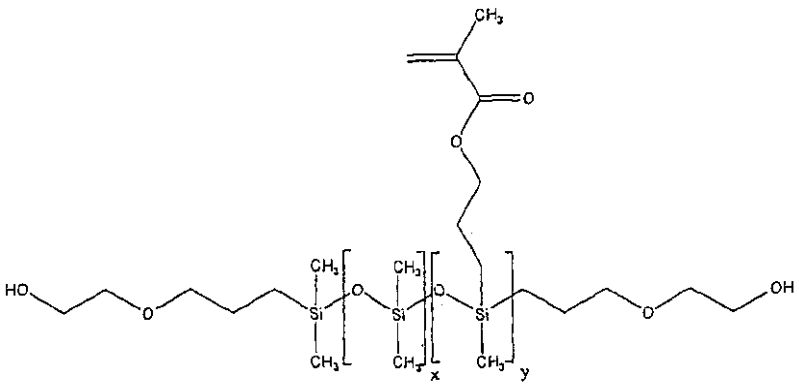
【化６】



(Ia)

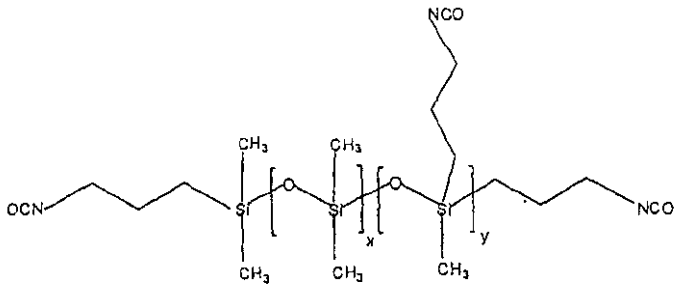
【００４１】

【化７】



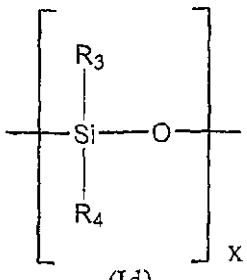
(Ib)

【００４２】
【化８】



(Ic)

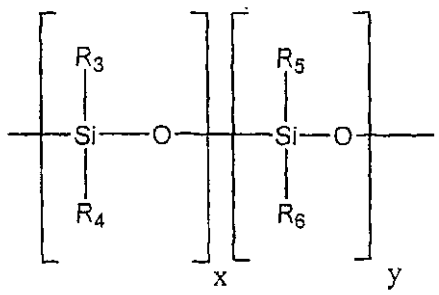
【００４３】
【化９】



(Id)

【００４４】
Ｒ$_3$はビニル、Ｒ$_4$はＣ$_{1-6}$アルキルであり、ｘは１００～１０００である。
【００４５】

【化１０】



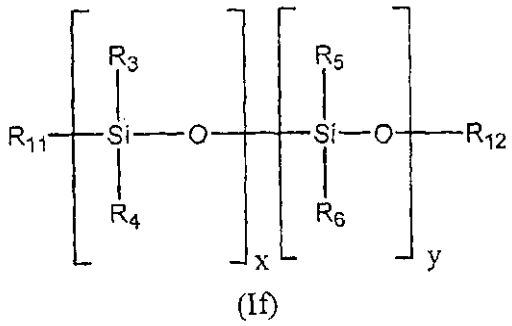
(Ie)

【００４６】

R_1はビニル、R_3、R_4、R_3およびR_6はC_{1-6}アルキルであり、ｘは１００～１０００、およびｙは４～２００である。

【００４７】

【化１１】



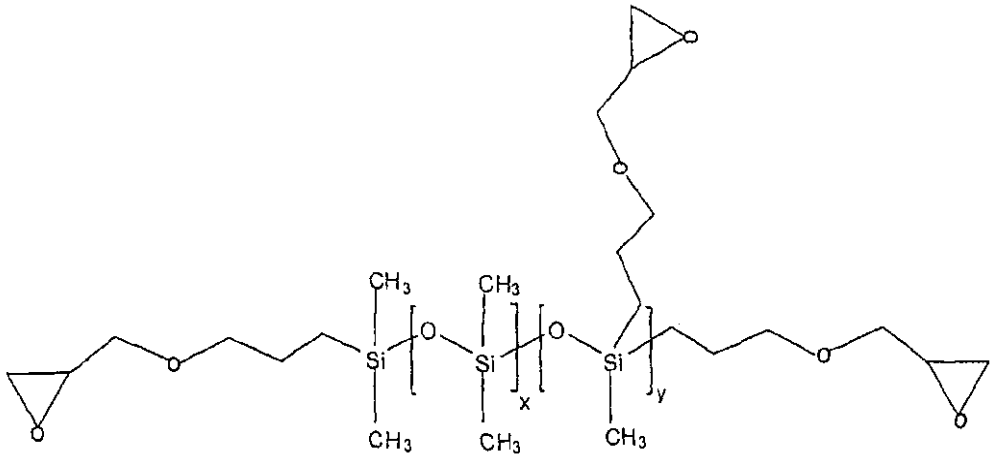
(If)

【００４８】

R_3はビニル、R_3、R_4、R_5およびR_6はC_{1-6}アルキル、R_{11}およびR_{12}はC_{1-6}アルキル、ヒドロキシル、メトキシおよび／またはエトキシであり、ｘは１００～１０００、およびｙは４～２００である。

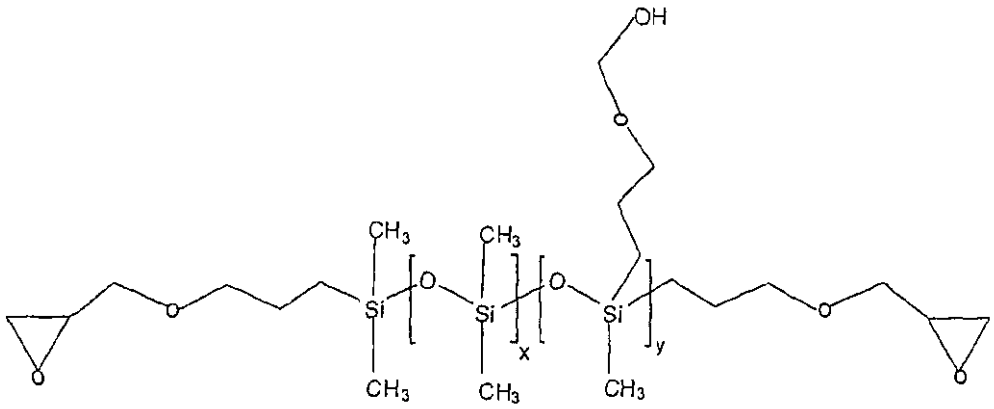
【００４９】

【化１２】



(Ig)

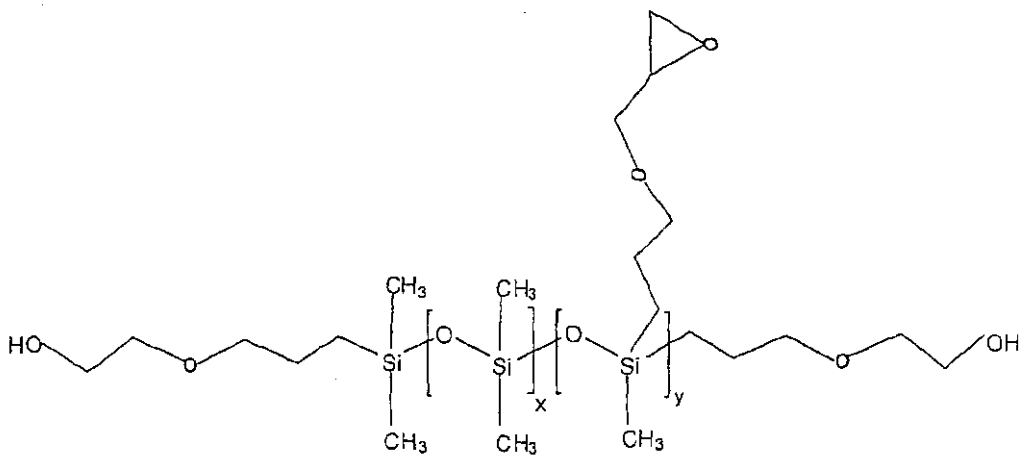
【００５０】
【化１３】



(Ih)

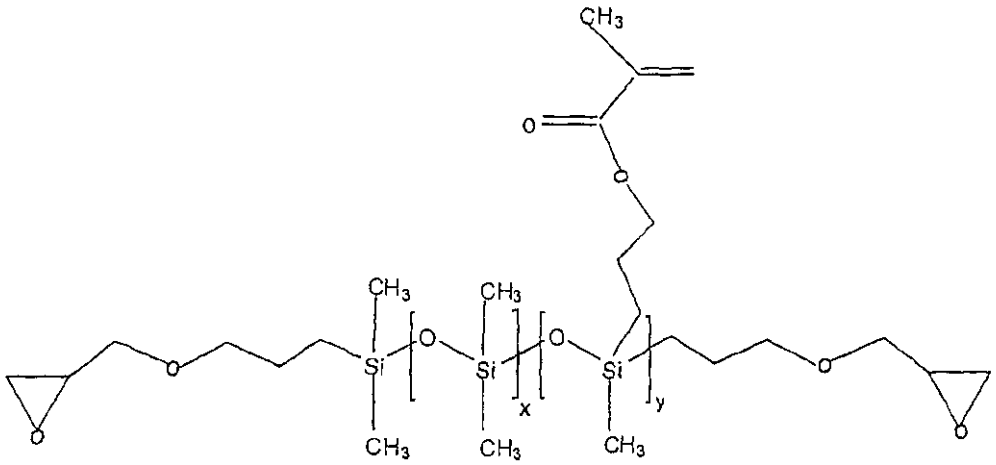
【００５１】

【化１４】



(Ii)

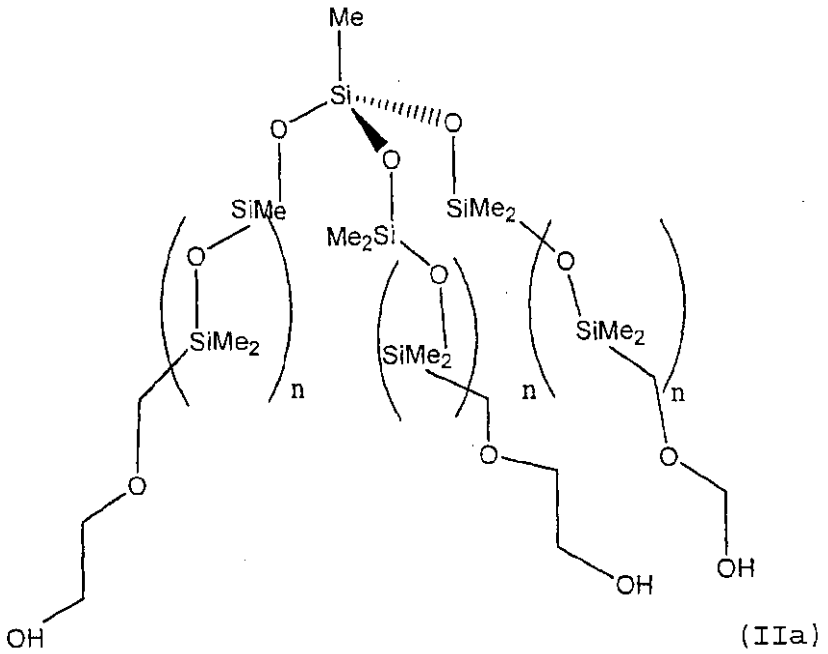
【００５２】
【化１５】



(Ij)

【００５３】
式（ＩＩ）の化合物の代表的な例としては以下のものがある。
【００５４】

【化１６】



(IIa)

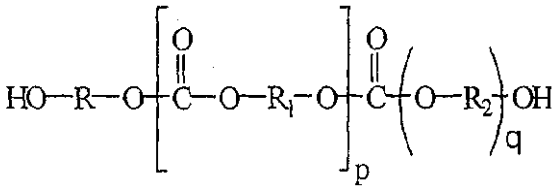
【００５５】
化合物（ａ）の分子量は、２００００以上、好ましくは３００００～２０００００、より好ましくは４００００～８００００である。
【００５６】
ジオールまたはジアミン
ジオールまたはジアミンは、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリアルキレンもしくはC_{1-6}アルカンであることができる。このジオールまたはジアミンはまた、ケイ素を含んでいてもよく、例えばポリシロキサンジオールもしくはジアミンまたはケイ素系ポリカーボネートを含んでいてもよい。
【００５７】
適切なポリエーテルジオールおよびジアミンとしては、下記の式（ＩＩＩ）で代表されるものが挙げられる。
【００５８】
【化１７】

$$A-\left[(CH_2)_m-O\right]_n-A'$$

(III)

【００５９】
ＡおよびＡ^{1}は、ＯＨまたはＮＨＲであり、ＲはＨまたは置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、より好ましくは置換されていてもよいC_{1-4}アルキルであり、
ｍは、４以上の、好ましくは４～１８の整数であり、また
ｎは、２～５０の整数である。

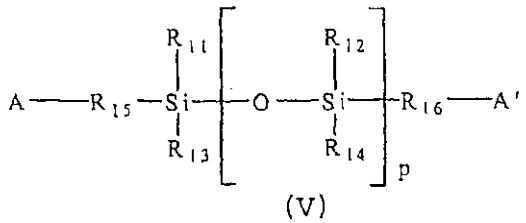
【００６０】
式（ＩＩＩ）のポリエーテルマクロジオールであって、ｍが４～１０の、例えばポリテトラメチレンオキサイド（ＰＴＭＯ）、ポリヘキサメチレンオキサイド（ＰＨＭＯ）、ポリヘプタメチレンオキサイド、ポリオクタメチレンオキサイド（ＰＯＭＯ）およびポリデカメチレンオキサイド（ＰＤＭＯ）が好ましい。
【００６１】
このポリエーテルの好ましい分子量の範囲は２００～５０００、より好ましくは２００～２０００である。
【００６２】
適切なポリカーボネートジオールとしては、ポリアルキレンカーボネート、例えば、ポリヘキサメチレンカーボネート、およびポリデカメチレンカーボネート、アルキレンカーボネートをアルカンジオール、例えば１，４－ブタンジオール、１，１０－デカンジオール（ＤＤ）、１，６－ヘキサンジオール（ＨＤ）および／または２，２－ジエチル－１，３－プロパンジオール（ＤＥＰＤ）と反応することによって調製されるポリカーボネート、およびアルキレンカーボネートを１，３－ビス（４－ヒドロキシブチル）－１，１，３，３－テトラメチルジシロキサン（ＢＨＴＤ）および／またはアルカンジオールと反応させることによって調製されるケイ素系のポリカーボネートが挙げられる。
【００６３】
ポリエーテルとポリカーボネートマクロジオールの両方が存在する場合には、それらが混合物か、または共重合体の形態であることが好ましい。適切な共重合体の例は、下記の式（ＩＶ）で表されるエーテルカーボネート共重合体である。
【００６４】
【化１８】



(IV)

【００６５】
R_1およびR_2は同じでも異なっていてもよく、そして置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン、C_{2-6}アルケニレン、C_{2-6}アルキニレン、アリーレンまたは複素環式の二価の遊離基から選ばれ、また
ｐおよびｑは、１～２０の整数である。
【００６６】
上記の式（ＩＶ）の化合物はカーボネートとエーテル基のブロックを示しているが、これらはまた主鎖構造中でランダムに分布していてもよいことが理解されるであろう。
【００６７】
C_{1-6}アルカンジオールもしくはジアミンの例としては、メタンジオール、ブタンジオールまたはヘキサンジオールが挙げられる。
好ましいポリシロキサンジオールもしくはジアミンは下記の式（Ｖ）によって表される。
【００６８】

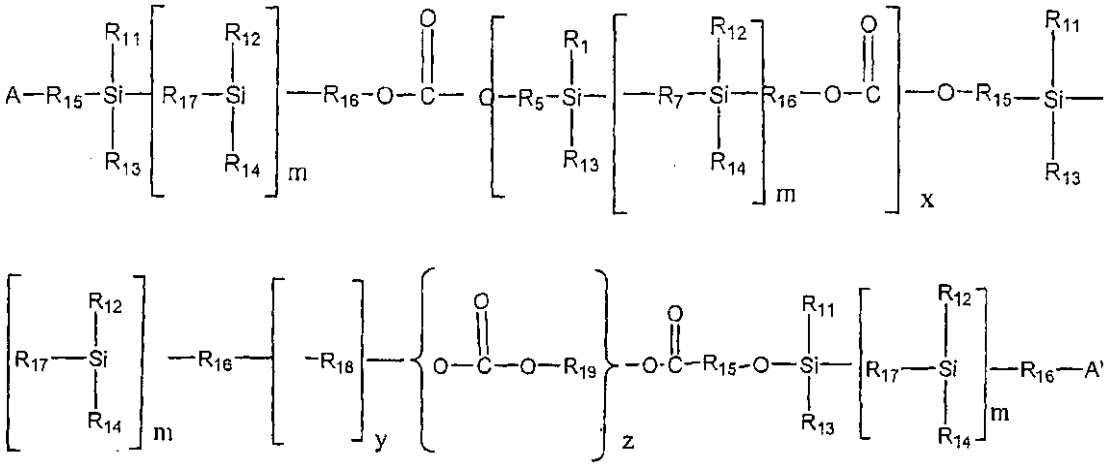
【化１９】



(V)

【００６９】
ＡおよびＡ[1]はＯＨまたはＮＨＲであり（ここで、ＲはＨまたは置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、より好ましくは置換されていてもよいＣ$_{1-4}$アルキルであり）、
Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$およびＲ$_{14}$は、独立して、水素または置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルから選ばれ、
Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$は、同じかまたは異なっており、また置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{2-6}$アルケニレン、Ｃ$_{12-6}$アルキニレン、アリーレンもしくは複素環式の二価の遊離基から選ばれ、また
ｐは１以上の整数である。
【００７０】
好ましいポリシロキサンはＰＤＭＳであり、これは式（Ｖ）の化合物であって、ＡおよびＡ[1]はヒドロキシル、Ｒ$_{11}$～Ｒ$_{14}$はメチル、またＲ$_{15}$および$_{16}$は上記で規定した通りである。好ましくは、Ｒ$_{15}$および$_{16}$は同じか異なっており、またプロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、エトキシプロピル(－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、プロポキシプロピルおよびブトキシプロピルから選ばれる。
【００７１】
式（Ｖ）の他のケイ素含有ジオールとしては、１，３－ビス（４－ヒドロキシブチル）テトラメチルジシロキサン（ＢＨＴＤ）（式（Ｖ）の化合物であり、ＡおよびＡ[1]がＯＨ、Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$およびＲ$_{14}$がメチル、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$がブチル、そしてＲ$_{17}$がＯである）、１，４－ビス（３－ヒドロキシプロピル）テトラメチルジシリルエチレン（式（Ｖ）の化合物であり、ＡおよびＡ[1]がＯＨ、Ｒ$_1$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$およびＲ$_{14}$がメチル、Ｒ$_{15}$およびＲ$_{16}$がプロピル、そしてＲ$_{17}$がエチレンである）および１－４－ビス（３－ヒドロキシプロピル）テトラメチルジシロキサンが挙げられ、より好ましくはＢＨＴＤである。
【００７２】
ポリシロキサンは、商業的に入手可能な製品、例えば日本の信越のＸ－２２－１６０ＡＳとして得ることができ、または既知の手順に従って調製することができる。ポリシロキサンマクロジオールの好ましい分子量範囲は、２００～６０００、より好ましくは２００～５０００である。
【００７３】
他の好ましいポリシロキサンは、式（Ｖ）のポリマーであるポリシロキサンマクロジアミンであって、ＡがＮＨ$_2$である、例えばアミノ基末端のＰＤＭＳである。
【００７４】
適切なケイ素含有ポリカーボネートとしては、国際公開第９８／５４２４２号パンフレット中に記載されたものが挙げられ、その全ての内容がここに参照によって組み込まれる。
【００７５】
好ましい珪素含有ポリカーボネートは、下記の式（ＶＩ）を有している。
【００７６】

【化２０】



(VI)

【００７７】

Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４およびＲ１５は、上記で式（Ｖ）について規定した通りであり、

Ｒ１６は置換されていてもよいＣ１－６アルキレン、Ｃ２－６アルケニレン、Ｃ２－６アルキニレン、アリーレンまたは複素環式の二価の遊離基であり、

Ｒ１７は二価の連結基であり、好ましくはＯ、ＳまたはＮＲ１８であり、

Ｒ１８およびＲ１９は同じかまたは異なっており、そして水素または置換されていてもよいＣ１－６アルキルであり、

ＡおよびＡ[1]は上記で式（Ｖ）について規定した通りであり、

ｍ、ｙおよびｚは、０以上の整数であり、そして

ｘは０以上の整数である。

【００７８】

好ましくはｚは０～５０の整数であり、ｘは１～５０の整数である。ｍの適切な値は、０～２０、より好ましくは０～１０である。ｙの好ましい値は、０～１０、より好ましくは０～２である。

【００７９】

好ましいケイ素含有ポリカーボネートは、式（ＶＩ）の化合物であって、ＡおよびＡ[1]がヒドロキシルである化合物である。

【００８０】

特に好ましいケイ素含有ポリカーボネートジオールは、式（ＶＩ）の化合物であって、ＡおよびＡ[1]がヒドロキシル、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３およびＲ１４がメチル、Ｒ１８がエチル、Ｒ１９がヘキシル、Ｒ１５およびＲ１６がプロピル、またはＲ１４がブチルでＲ１７が０もしくは－ＣＨ２－ＣＨ２－、より好ましくはＲ１７がＯでＲ５およびＲ１６がプロピル、そしてＲ１７が－ＣＨ２－ＣＨ２－でＲ１５およびＲ１６がブチルである。ケイ素系ポリカーボネートマクロジオールの好ましい分子量の範囲は、４００～５０００、より好ましくは４００～２０００である。

【００８１】

ジイソシアネート

ジイソシアネートは脂肪族または芳香族イソシアネートであることができ、例えば、４，４’－ジフェニルメタンジイソシアネート（ＭＤＩ）、メチレンビスシクロヘキシルジイソシアネート（Ｈ１２ＭＤＩ）、ｐ－フェニレンジイソシアネート（ｐ－ＰＤＩ）、トランスシクロヘキサン－１，４－ジイソシアネート（ＣＨＤＩ）、１，６－ジイソシアネ

ートヘキサン（ＤＩＣＨ）、１，５－ジイソシアネートナフタレン（ＮＤＩ）、パラテトラメチルキシレン－ジイソシアネート（ｐ－ＴＭＸＤＩ）、メタテトラメチルキシレンジイソシアネート（ｍ－ＴＭＸＤＩ）、２，４－トルエンジイソシアネート（２，４－ＴＤＩ）異性体またはそれらの混合物またはイソホロンジイソシアネート（ＩＰＤＩ）であることができる。芳香族ジイソシアネート、例えばＭＤＩが好ましい。

【００８２】

開始剤

用語「開始剤」は、エネルギー源によって活性化された場合に、硬化過程において、ポリマーのフリーラジカル重合をもたらす少なくとも１種の分子を意味している。重合を開始するエネルギー源は、熱的な、光分解の、または成分のレドックス系に基づくもので、フリーラジカル重合が起こってプレポリマー組成物を硬化する結果ももたらすものでよい。

【００８３】

フリーラジカル硬化を引き起こす目的のための開始剤の選択は、選択される開始の方法に依存する。開始は熱的な、光分解の、または成分のレドックス系に基づくものでよく、そして好ましくは外部のエネルギー源による。例えば、カンファーキノン、ホスフィンオキシド系開始剤、例えば（２，４，６－トリメチルベンゾイル）ジフェニルホスフィンオキシドが適切であり、またレドックス開始剤、例えば過硫酸アンモニウムおよびメタ重亜硫酸ナトリウム、ガンマ放射線もしくは超音波もまた適切である。生体内での用途では、光分解の開始剤またはレドックス系が好ましい。より好ましいのは、電磁波放射線のＵＶまたは可視領域のいずれかにある波長を用いてポリマーを硬化する系である。生物医学の用途では、２つの中では、可視光開始剤がより望ましい。本発明の１つの実施態様では、４５０±３０ｎｍの最大波長を有する可視光源が用いられる。光開始剤の例としては、２，２－ジメトキシ－２－フェニルアセトフェノン（イルガキュアー（Irgacure）６５１）、ヒドロキシアルキルフェノン（１－ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトン（イルガキュアー（Irgacure）１８４）、２－メチル－１－［４－（メチルチオ）フェニル］－２－（４－モルフォリニル）－１－プロパノン（イルガキュアー（Irgacure）９０７）、２－ヒドロキシ－１－［４－（ヒドロキシエトキシ）フェニル］－２－メチル－１－プロパノン（ダロキュア（Darocur）２９５９）、ダロキュア（Darocur）４２６５、ダロキュア（Darocur）ＴＰＯ、ダロキュア（Darocur）１１７３、イルガキュアー（Irgacure）５００、７８４、９０７、２９５９、８１９、２０２０、２０２２、１０００、３６９、６５１、１３００、８１９／８１９Ｗ、２００５および２０１０Ｗ、ドラガキュアー（Dragacure）１１７３、ポリシラン、イーサキュアー（Esacure）ＫＰ１５０（ヒドロキシアルキルフェニルケトン）、カンファーキノン、ローズベンガル、エチル－４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ－ベンゾエート（４ＥＤＭＡＢ）／トリエタノールアミン、αアルコキシドオキシベンゾイン、α，α－ジアルコキシ－アセトフェノン（ＤＥＡＰ）、（１－ヒドロキシ－シクロヘキシル－フェニルケトン）、ジベンゾイルジスルフィド、Ｓ－フェニルチオ－ベンゾエート、アシルホスフィンオキシド、ジベンゾイルメタン、Ｏ－アシルα－オキシイミノケトン、フェニルアゾ－４－ジフェニルスルホン、ベンゾフェノン、フルオレノン、キサントン、チオキサントン、ベンジル、ケタール（２，２－ジメトキシ－２－フェニルアセトフェノン、ＤＭＰ）、α－ケトクマリン、アントラキノン、エチルエオシンおよびテレフタロフェノン、が挙げられるが、これらには限定されない。フリーラジカル開始剤の例としては、過酸化ベンゾイルおよびクミルペルオキシドが挙げられる。

【００８４】

開始剤（ｃ）の量は、ゲルの総質量を基にして、好ましくは０．１２５％～５％、より好ましくは０．２５％～２％である。

【００８５】

化学物質の定義

用語「C_{1-6}アルキレン」は、用語「C_{1-6}アルキル」に相当する二価の基である。アルキレンを隣接基に連結する２つの結合は、この二価の基中の同じ炭素原子からのも

のでも異なる炭素原子からのものであってもよい。

【００８６】

用語「C_{1-6}アルキル」は、１～６個の炭素原子を有する直鎖の、分岐した、または単環の、もしくは多環のアルキル、好ましくはC_{1-4}アルキルを表す。直鎖および分岐したアルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セカンダリーブチル、ターシャリーブチル、アミル、イソアミル、セカンダリーアミル、１，２－ジメチルプロピル、１，１－ジメチルプロピル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、４－メチルペンチル、１－メチルペンチル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、１，１－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、１，２－ジメチルブチル、１，３－ジメチルブチル、１，２，２－トリメチルプロピル、１，１，２－トリメチルプロピルなど、が挙げられる。環状アルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

【００８７】

用語「C_{2-6}アルケニル」は、少なくとも１つの二重結合を有する、直鎖の、分岐したまたは単環の、もしくは多環の炭化水素基から形成される基を表す。このアルケニル基は、適用できるならば、ＥまたはＺの立体化学を有していてよい。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、１－メチルビニル、ブテニル、イソ－ブテニル、３－メチル－２－ブテニル、１－ペンテニル、シクロペンテニル、１－メチル－シクロペンテニル、１－ヘキセニル、３－ヘキセニル、シクロヘキセニルなど、が挙げられる。

【００８８】

用語「C_{2-6}アルキニル」は、少なくとも１つの三重結合を有する、直鎖の、分岐したまたは単環の、もしくは多環の炭化水素基から形成される基を表す。アルキニルの例としては、エチニル、１－プロピニル、１－および２－ブチニル、２－メチル－２－プロピニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、４－ペンチニル、２－ヘキシニル、３－ヘキシニル、４－ヘキシニル、５－ヘキシニルなど、挙げられる。

【００８９】

用語「C_{1-6}アルコキシ」は、それぞれが１～６個の炭素原子のアルキル部分を有する、直鎖の、または分岐した酸素含有基を表す。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、ｔ－ブトキシなど、が挙げられる。

【００９０】

用語「アリーレン」は、芳香族炭化水素の、単核の、多核の、共役した、および縮合した、二価の残基を表す。アリールの例としては、フェニル、ビフェニル、ターフェニル、クアテルフェニル、フェノキシフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、アントラセニル、ジヒドロアントラセニル、ベンズアントラセニル、ジベンズアントラセニル、フェナンスレニルなど、が挙げられる。

【００９１】

用語「複素環式の」は、窒素、硫黄および酸素から選ばれた少なくとも１つのヘテロ原子を含んでいる、単環または多環の複素環式の基を表わす。適切な複素環式の基の例としては、Ｎ－含有の複素環基、例えば１～４個の窒素原子を含む不飽和の３～６員の複素単環基であって、例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリルまたはテトラゾリル、１～４個の窒素原子を含む飽和の３～６員の複素単環式の基、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノまたはピペラジニル、１～５個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環式の基、例えばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルまたはテトラゾロピリダジニル、１個の酸素原子を含む３～６員の複素単環の基、例えばピラニルまたはフリル、１～２個の硫黄原子を含む、不飽和の３～６員の複素単環の基、例えばチエニル、１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含む不飽和の３～６員の複素単環の基、例えばオキサゾリル、イソアゾリルまたはオキサジアゾリル、１～２個の酸素原子および１～３個の窒素

原子を含む飽和の３～６員の複素単環の基、例えばモルホリニル、１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含む、不飽和の縮合複素環式の基、例えばベンゾオキサゾリルまたはベンズオキサジアゾリル、１～２個の硫黄原子および１～３個の窒素原子を含む不飽和の３～６員の複素単環の基、例えばチアゾリル、チアジアゾリル、１～２個の硫黄原子および１～３個の窒素原子を含む飽和の３～６員の複素単環の基、例えばチアジアゾリル、および１～２個の硫黄原子および１～３個の窒素原子を含む不飽和の縮合複素環式基、例えばベンゾチアゾリルまたはベンゾチアジアゾリル、が挙げられる。

【００９２】

用語「置換されていてもよい」は、酸素、窒素、硫黄、C_{1-4}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、アリール、ハロ、ハロC_{1-4}アルキル、ハロC_{2-4}アルケニル、ハロC_{2-4}アルキニル、ハロアリール、ヒドロキシ、C_{1-4}アルコキシ、C_{2-4}アルケニルオキシ、C_{2-4}アルキニルオキシ、アリールオキシ、カルボキシ、ベンジルオキシ、ハロC_{1-4}アルコキシ、ハロC_{2-4}アルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、ハロアリールオキシ、ニトロ、ニトロC_{1-4}アルキル、ニトロC_{2-4}アルケニル、ニトロC_{2-4}アルキニル、ニトロアリール、ニトロヘテロシクリル、アジド、アミノ、C_{1-4}アルキルアミノ、C_{2-4}アルケニルアミノ、C_{2-4}アルキニルアミノ、アリールアミノ、ベンジルアミノ、アシル、C_{2-4}アルケニルアシル、C_{2-4}アルキニルアシル、アリールアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルデヒド、C_{1-6}アルキルスルホニル、アリールスルホニル、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロキシ、ヘテロシクリルアミノ、ハロヘテロシクリル、C_{1-4}アルキルスルフェニル、アリールスルフェニル、カルボC_{1-6}アルコキシ、カルボアリールオキシ、メルカプト、C_{1-4}アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオなど、から選ばれた１つもしくはそれ以上の基で更に置換されてもよく、また置換されなくてもよい基を表す。

【００９３】

方法

本発明のポリウレタンは、ポリウレタンの製造の分野の当業者によく知られているいずれの技術によっても調製することができる。それらには、１つまたはそれ以上の工程の方法も含まれる。重合は、慣用の装置中で、または反応性射出成形もしくは混合機の範囲の中で行うことができる。

【００９４】

１工程法においては、成分（ａ）および（ｂ）もしくは（ｃ）の適当な量が混合される。混合物は次いで硬化される。上記したように、成分（ａ）および（ｃ）の混合物は、用いられる開始剤に依っては、外部エネルギー源、例えばＵＶ放射線の適用を要する場合がある。

【００９５】

ポリウレタンはまた、２工程法によっても調製することができ、その場合、末端に反応性のポリイソシアネート基を有するプレポリマーが、成分（ｂ）から調製される。このプレポリマーは次いで、成分（ａ）と反応させられる。

【００９６】

添加剤

所望ならば、慣用のポリウレタン加工添加剤、例えば触媒、例えばジブチルスズジラウレート（ＤＢＴＤ）、酸化第一スズ（ＳＯ）、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］ウンデカ－７－エン（ＤＡＢＵ）、１，３－ジアセトキシ－１，１，３，３－テトラブチルジスタンノキサン（ＤＴＤＳ）、１，４－ジアザ－（２，２，２）－ビシクロオクタン（ＤＡＢＣＯ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルブタンジアミン（ＴＭＢＤ）およびジメチルスズジラウレート（ＤＭＴＤ）、酸化防止剤、例えばイルガノックス（Irganox）（登録商標）、ラジカル禁止剤、例えばトリスノニルフェニルホスファイト（ＴＮＰＰ）、安定剤、滑剤、例えばイルガワックス（Irgawax）（登録商標）、染料、顔料、無機お

よび／または有機充てん剤、および補強剤を、生体安定性ポリマー中に、調製中に混合することができる。このような添加剤は、好ましくは本発明の方法の工程（ｉ）の中で、ゲルの総質量を基にして１０％以下、好ましくは５％以下、より好ましくは２％以下、添加される。

【００９７】

医学的応用

本発明のポリウレタンは生体材料および医療デバイス、用品またはインプラントの調製に特に有用である。

【００９８】

用語「生体材料」は、生きている動物もしくは人の細胞および／または体液と接触する状況で用いられる材料を意味している。

【００９９】

医療デバイス、用品またはインプラントとしては、組織、例えば乳房組織、精巣組織、軟骨、筋肉並びに歯および骨以外の結合組織、を置換および増補するように設計された軟組織インプラント、例えば国際特許出願第ＰＣＴ／ＡＵ２００６／００１４８８号明細書に開示された軟組織インプラント、整形用継手もしくはその部材、例えば脊椎円板および小関節、骨縫合固定装置、再建的顔面手術、制御型薬物放出デバイス、キーホール手術の部品、バイオセンサー、医療デバイス、輸液および流量制御デバイスの挿入用の道具および付属品、および尿道の、神経の、もしくは血管の膨張剤、が挙げられる。

【０１００】

ゲルが軟組織インプラントとして用いられる場合には、国際特許出願第ＰＣＴ／ＡＵ２００６／００１４８８号中に開示された方法を用いてインプラントすることができる。

【０１０１】

本発明の記載においては、言語表現または必要な言外の意味により文脈が違ったように要求する場合を除いて、「含む」（複数形）という語句、またはその変形、例えば「含む」（単数形）もしくは「含んでいる」は、包括的な意味で用いられる、すなわち、言及された特徴の存在を明記するが、しかしながら本発明の種々の実施態様において、更なる特徴の存在または追加を排除しない。

【実施例】

【０１０２】

本発明はここに、以下の限定の目的ではない実施例を参照して記載される。

【０１０３】

物理的特性テスト

生体安定性：

ゲルの生体安定性が大量のケイ素の組み込みによって得られた。

【０１０４】

レオロジー：

天然の感覚および外形の安定性の両方を、レオロジー的な因子と関係付けることができる。良好なクリープ回復性能は、感触または弾性を表現している。周波数掃引測定で測定された貯蔵弾性率（Ｇ’）および損失弾性率（Ｇ’’）の因子は、外形の安定性を表現している。低周波数（０．０１ｓ$^{-1}$～１ｓ$^{-1}$）でのＧ’＞Ｇ’’は、外形の安定性を表している。

【０１０５】

クリープ回復および周波数掃引分析の手順

クリープ回復を、ハークレオストレス１レオメータ（Haake RheoStress 1 Rheometer）を用いてテストした。圧縮空気の雰囲気下での初期化過程の後に、平行板を零点測定に付した。試料を搭載し、そして間隙を設定した。余分な試料を取り除き、そして実験の準備を整えた。

【０１０６】

クリープ回復分析は３７℃で実施した。試料を、温度平衡を確実にするために、実際の

実験の前に３００秒間調温した。実験は、１０Ｐａの力で、６０秒間の継続時間で実施し、そしてＪ（１／Ｐａ、コンプライアンス）に対するｔ（秒）のプロットからクリープ回復の結果を得ることができる。

【０１０７】

周波数掃引測定については、余分な試料を取り除いた後に、同様の温度平衡条件で、実験を３７℃で行った。周波数掃引測定は、０．０１Ｈｚ～１０Ｈｚの周波数範囲で実施した。周波数掃引は、試料の構造条件を提供する。粒子解、絡み合い解（ペースト）および三次元網状組織（ゲル）を、単純にＧ’、Ｇ’’（Ｐａ）およびη＊（Ｐａ・ｓ）に対するｆ（Ｈｚ）曲線の形によって識別することが可能である。

【０１０８】

抽出可能物

ソックスレー抽出技術で、２４時間以上測定された、ヘキサンで抽出可能な物は、シリコーンゲルについて約５０％の平均値を示している。

【０１０９】

抽出方法

抽出方法には５種類の装置を用いた。凝縮器、ソックスレー抽出管、抽出はめ筒、２５０ｍＬ丸底フラスコおよび加熱マントルである。この方法は以下のように実施した。

・２５０ｍＬ丸底（Ｒ．Ｂ．）フラスコを精秤した。
・約１６０ｍＬのヘキサンをこのＲ．Ｂ．フラスコ中へと注いだ。
・量の分かっているゲル試料をはめ筒中に置き、そしてはめ筒をソックスレー抽出管中に置いた。
・このＲ．Ｂ．フラスコをソックスレー抽出管の下端に取り付け、また凝縮器を管の上端に取り付けた。
・ゲル試料をヘキサン中で２２時間還流させた。
・抽出期間の最後に、ヘキサン中の抽出可能物はＲ．Ｂ．フラスコ中に集められた。
・回転式蒸発器を用いてヘキサンを除去した。
・抽出可能物の残渣が入っているＲ．Ｂ．フラスコを精秤した。
・抽出に用いたゲルの質量から、抽出可能物の残渣を計算した。
・この結果を、％での質量損失で報告した。

【０１１０】

基本的な戦略

ゲルの処方において用いられる取り組みには、反応物の種々の官能性の利用による架橋の開始が含まれ、官能性には、ＰＤＭＳ分子中の不飽和もしくは二重結合が含まれ、また次いで紫外線源もしくは他の技術を用いることによって二重結合を反応性にすることが含まれる。

【０１１１】

ゲル合成に用いられる反応物

ゲルを合成するのに用いられる反応物としては、ＭＤＩの形のジイソシアネートおよび官能価が１～３の範囲で変わっている異なるヒドロキシル基末端のポリオールが挙げられる。この反応物を下記の表１に示した。

【０１１２】

【表１】

表１

イソシアネート	メチレンジフェニレンイソシアネート(MDI)
ケイ素含有２官能性マクロジオール	数平均分子量(Mn)が900～2100の範囲のビス(６－ヒドロキシエトキシプロピル)ポリジメチルシロキサン(PDMS)
３官能性ポリオール	・有効な３官能価を含む異なる官能価のケイ素含有ポリオールの混合物 ・実際に３官能価を有するケイ素含有ポリオール

【０１１３】
上記の反応物のいくつかは商業的に入手可能であるが、しかしながら、商業的に入手ができないケイ素含有多官能性ポリオールまたはポリイソシアネートは下記の実験例Ａ～Ｆの中で合成した。

【０１１４】
実験例Ａ（Ｔ型トリオール）
この例は、ヒドロキシエトキシプロピル末端９．０９％の（ヒドロキシエトキシプロピルメチルシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｉａ）の調製を説明している。
４９８．０４ｇのオクタメチルシクロテトラシロキサン（D_4）、０．６２ｇの１，３，５，７－テトラメチルシクロテトラシロキサン、および１．３４ｇのＴＭＤＳを、磁気撹拌子を入れたガラスビン中で混合した。０．６４ｇのトリフルオロメタンスルホン酸をこの混合物に加え、そしてこのビンを気密のフタで密封した。この混合物を１８時間室温で激しく撹拌し、その後１０ｇの炭酸ナトリウムを加えた。このビンを再度密封して６時間撹拌し、その後重炭酸ナトリウムをろ過により除去して５００ｇのヒドリド末端の（メチルヒドロシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体中間体を得た。

【０１１５】
シリカゲル乾燥管と温度計を備えた水冷の凝縮器を備えた２Ｌの三口丸底フラスコ中に、５００ｇのヒドリド末端のポリ（メチルヒドロシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体および３５７ｍＬの乾燥トルエンを入れた。この混合物を撹拌しながら６０℃に加熱した。０．００１５ｇのカールシュテット触媒をこの混合物に加えた。４．０７ｇの２－アリルオキシエタノールを滴下してこの混合物に加え、この間、混合物の温度が１１４℃に上昇した。その後反応混合物を７０℃に１時間保持した。ケイ素結合水素（silanic hydrogen）の含量を赤外分光計によって調べた。痕跡が検知できなかった場合は、この反応が完結したと判断した。反応混合物を室温まで冷却させ、そして２０ｇの活性炭で１８時間、撹拌しながら処理した。この反応混合物をセライト（celite）を通してろ過し、炭素を除去した。トルエンを回転式蒸発器で、８０℃で、２０トールの減圧下で除去した。この混合物を、クーゲルロール蒸留装置に移し、低分子量の種を１００℃で、1×10^{-1}トールの減圧下で除去し、５０４．０７ｇのヒドロキシエトキシプロピル末端９．０９％の（ヒドロキシエトキシプロピルメチルシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｉａ）を無色のオイルとして得た（ＭＷ＝５００００１．０７）。

【０１１６】
実験例Ｂ（三脚のトリオール）
この例は、α，α’，α’’－（メチルシリリジン）トリス－［ω［（ヒドロキシエトキシプロピル－ジメチルシリル）オキシ］ポリ（ジメチルシリエン）］］（９Ｃｌ）（ＩＩａ）の調製を説明している。
１３８．２８ｇのD_4および１．７０ｇのメチルトリス（ジメチルシロキシ）ケイ素を、磁気撹拌子を入れたガラスビン中で混合した。０．００６ｇのトリフルオロメタンスルホン酸をこの混合物に加え、そしてこのビンを気密のフタで密封した。この混合物を室温

で７時間激しく撹拌し、その後１０ｇの重炭酸ナトリウムを加えた。このビンを再度密封し、そして一晩撹拌し、その後炭酸ナトリウムをろ過して除去し、１３９．９ｇのヒドリド末端のα，α’，α’’－（メチルシリリジン）トリス－［ω［（ジメチルヒドロシリル）オキシ］ポリ（ジメチルシリエン）］］（９Ｃｌ）中間体を得た。

【０１１７】

シリカゲル乾燥管を備えた水冷凝縮器、２５０ｍＬの圧補償滴下漏斗および温度計を備えた１Ｌの三口丸底フラスコ中に、１３９．９ｇのα，α’，α’’－（メチルシリリジン）トリス－［ω［（ジメチルヒドロシリル）オキシ］ポリ（ジメチルシリエン）］］（９Ｃｌ）中間体および２５０ｍＬの乾燥トルエンを入れた。この混合物を撹拌しながら７０℃に加熱した。カールシュテット触媒の０．５ｍＬトルエン溶液（０．１ミリモルＰｔ／ｍＬ濃度）をこの混合物に加えた。２．１０ｇの２－アリルオキシエタノールを、滴下漏斗からこの混合物に滴下して加えた。添加は４５分間にわたって行い、この間、混合物の温度は９５℃に上昇した。その後、この反応混合物を７０℃に１時間保持した。ケイ素結合水素の含有量を赤外分光計で調べた。痕跡が検知できなかった場合は、この反応が完結したと判断した。反応混合物を室温まで冷却し、そして撹拌しながら２０ｇの活性炭で１８時間処理した。この反応混合物をセライトを通してろ過し、炭素を除去した。トルエンを回転式蒸発器で、８０℃で、２０トールの減圧下で除去した。淡黄色の生成物を、１０ｇの活性炭で３日間処理し、残存する色を除去した。このオイルをセライトを通してろ過して炭素を除去し、そして次いでクーゲルロール蒸留装置に移し、低分子量の種を１４０℃で、1×10^{-1}トールの減圧下で除去して、１４２ｇのα，α’，α’’－（メチルシリリジン）トリス－［ω［（ヒドロキシエトキシプロピルジメチルシリル）オキシ］ポリ（ジメチルシリエン）］］（９Ｃｌ）（ＩＩａ）を無色のオイルとして得た（ＭＷ＝５００００）。

【０１１８】

実験例Ｃ（Ｔ型のアクリレートマクロジオール）

この例は、ヒドロキシエトキシプロピル末端が３．５５％の（メチルメタクリロキシプロピルメチルシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｉｂ）の調製を説明している。

２４６．６１ｇの１，３，５，７－テトラメチルシクロテトラシロキサン、０．３７ｇのD_4および３．０１ｇのα，ω－ビス（ヒドロキシエトキシプロピル）ポリジメチルシロキサン（ＭＷ＝１９４３）を、磁気撹拌子を入れたガラスビン中で混合した。０．３１４ｇのトリフルオロメタンスルホン酸をこの混合物に加え、そしてこのビンを気密のフタで密封した。この混合物を室温で３．５時間激しく撹拌し、その後２０ｇの重炭酸ナトリムを加えた。このビンを再度密封し、そして一晩撹拌し、その後炭酸ナトリウムをろ過により除去して、２５０ｇのヒドロキシエトキシプロピル末端の（メチルヒドロシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体中間体を得た。

【０１１９】

シリカゲル乾燥管と温度計を備えた水冷の凝縮器を備えた３Ｌの三口丸底フラスコ中に、上記で得た２５０ｇのヒドロキシエトキシプロピル末端の（メチルヒドロシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体中間体および１７８．５７ｍＬの乾燥トルエンを入れた。この混合物を撹拌しながら６０℃に加熱した。０．０００３ｇのカールシュテット触媒をこの混合物に加えた。０．９７８２ｇの２－アリルメタクリレートを滴下してこの混合物に加えた。添加の間に、混合物の温度が７２℃に上昇した。その後反応混合物を７０℃に１８時間保持した。ケイ素結合水素の含量を赤外分光計によって調べた。痕跡が検知できなかった場合は、この反応が完結したと判断した。この反応混合物を室温まで冷却させ、そして２０ｇの活性炭で１８時間、撹拌しながら処理した。この反応混合物をセライト（celite）を通してろ過して、炭素を除去し、次いで０．２μｍテフロン（登録商標）フィルタを通してろ過した。０．０５７７ｇのＭＥＨＱをこのトルエン溶液に加え、そして次にトルエンを回転式蒸発器で、６０℃で、２０トールの減圧下で除去した。この混合物を、クーゲルロール蒸留装置に移し、そして低分子量の種を５０℃で、1×10^{-1}トー

ルの減圧下で２０分間除去した。この過程を３回繰り返し、２００．８６ｇのヒドロキシエトキシプロピル末端が３．５５％の（メチルメタクリロキシプロピルメチルシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｉｂ）を淡黄色のオイルとして得た（ＭＷ＝１６１８５１．７２）。

【０１２０】

実験例Ｄ（Ｔ型のトリイソシアネート）

この例は、イソシアネート末端の（プロピルメチルシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｉｃ）の調製を説明している。

１４９．４１ｇのD_4、０．１８ｇの１，３，５，７－テトラメチルシクロテトラシロキサン、および０．４０ｇのＴＭＤＳを磁気撹拌子を入れたガラスビン中で混合した。０．１９０７ｇのトリフルオロメタンスルホン酸をこの混合物に加え、そしてこのビンを気密のフタで密封した。この混合物を室温で２４時間激しく撹拌し、その後５ｇの重炭酸ナトリウムを加えた。このビンを再度密封して２４時間撹拌し、その後炭酸ナトリウムを０．５μｍのろ紙を通して、室温で真空下で、ろ過により除去して、１５０ｇのヒドリド末端の（メチルヒドロシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体中間体を得た。

【０１２１】

シリカゲル乾燥管と温度計を備えた水冷の凝縮器を備えた１Ｌの三口丸底フラスコ中に、１５０ｇのヒドリド末端のポリ（メチルヒドロシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体および１０７．１４ｍＬの乾燥トルエンを入れた。この混合物を撹拌しながら６０℃に加熱した。０．０００５ｇのカールシュテット触媒をこの混合物に加えた。０．９９ｇのアリルイソシアネートを滴下して加えた。この反応混合物を６０℃に２時間保持した。ケイ素結合水素が存在しないことと、イソシアネート基に変化がないことを赤外分光計によって調べた。ケイ素結合水素の痕跡が検知できなかった場合は、この反応が完結したと判断した。この反応混合物を室温まで冷却させた。この反応混合物を０．２μｍのろ紙を通して、室温で真空下でろ過した。トルエンを回転式蒸発器で、８０℃で、２０トールの減圧下で除去し、１５０．９９ｇのイソシアネート末端の（プロピルメチルシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｉｃ）を無色のオイルとして得た（ＭＷ＝２５１７０．５４）。

【０１２２】

実験例Ｅ（ビニルシロキサンプレポリマー）

ビニルシロキサンプレポリマー（Ｉｄ）～（Ｉｆ）を、テトラビニル－テトラメチルシクロテトラシロキサン（D^{v}_4）、またはテトラビニル－テトラメチルシクロテトラシロキサン（D^{v}_4）とオクタメチルシクロテトラシロキサン（D_4）との混合物、またはテトラビニル－テトラメチルシクロテトラシロキサン（D^{v}_4）、オクタメチルシクロテトラシロキサン（D_4）およびヘキサメチルジシロキサンの混合物、のいずれかの酸触媒の開環重合を経由して、ポリビニル－メチルシロキサンプレポリマーを調製することによって調製した。

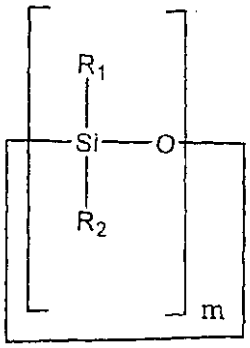
【０１２３】

以下の例はビニルシロキサンプレポリマーの調製を説明している。

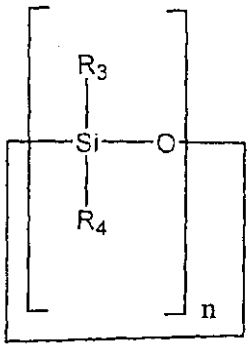
以下の例において用いられた原料は次の通りである。

【０１２４】

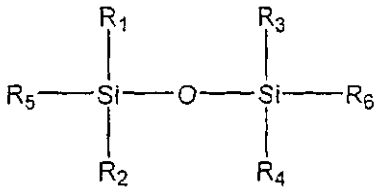
【化２１】



【０１２５】
Ｄ$^{v}_{4}$：　Ｒ$_{1}$＝ビニル、Ｒ$_{2}$＝メチル、ｍ＝４
【０１２６】
【化２２】



【０１２７】
Ｄ$_{4}$：　Ｒ$_{3}$およびＲ$_{4}$＝メチル、ｎ＝４
【０１２８】
【化２３】



【０１２９】
ＨＭＤＳ：　Ｒ$_{1}$～Ｒ$_{6}$＝メチル
【０１３０】

実験例Ｅ１

５０ｇのＤ$^{v}_{4}$をガラスビンに採り、そして０．０５ｇのトリフルオロスルホン酸と混合した。このビンを気密のフタで密封し、そしてこの混合物を室温で２４時間激しく撹拌した。その後、この反応混合物を５ｇの重炭酸ナトリウムで中和し、そして次いで更に約１６時間撹拌し続けた。重炭酸ナトリムを次いで０．４５μのろ紙を通して、室温で真空下でろ過して取り除いた。これに次いで除去工程で、ビニルシロキサンプレポリマー（Ｉｄ）から低分子量のシロキサン種を取り除いた。

【０１３１】

実験例Ｅ２

１．８９ｇのＤ$^{v}_{4}$および８．１１ｇのＤ$_{4}$をガラスビンに採り、そして０．０１ｇのトリフルオロスルホン酸と混合した。このビンを気密のフタで密封し、そしてこの混合物を室温で２４時間激しく撹拌した。その後、この反応混合物を５ｇの重炭酸ナトリウムで中和し、そして次いで更に約１６時間撹拌し続けた。重炭酸ナトリムを次いで０．４５μのろ紙を通して、室温で真空下でろ過して取り除いた。これに次いで除去工程で、ビニルシロキサンプレポリマー（Ｉｅ）から低分子量のシロキサン種を取り除いた。

【０１３２】

実験例Ｅ３

２２．４４ｇのＤ$^{v}_{4}$および１８．４６ｇのＤ$_{4}$および１０．１０ｇのＨＭＤＳをガラスビンに採り、そして０．０７ｇのトリフルオロスルホン酸と混合した。このビンを気密のフタで密封し、そしてこの混合物を室温で２４時間激しく撹拌した。その後、この反応混合物を５ｇの重炭酸ナトリウムで中和し、そして次いで更に約１６時間撹拌し続けた。重炭酸ナトリムを０．４５μのろ紙を通して、室温で真空下でろ過して取り除いた。これに次いで除去工程で、ビニルシロキサンプレポリマー（Ｉｆ）から低分子量のシロキサン種を取り除いた。

【０１３３】

実験例Ｆ（Ｔ型のトリエポキシシロキサン）

この例は、エポキシ末端の（プロポキシメチルシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｉｇ）の調製を説明している。

２４８ｇのＤ$_{4}$、０．３０ｇの１，３，５，７－テトラメチル－シクロテトラシロキサン、および１．７０ｇのＴＭＤＳを、磁気撹拌子を入れたガラスビン中で混合した。０．３１９４ｇのトリフルオロメタンスルホン酸をこの混合物に加え、そしてこのビンを気密のフタで密封した。この混合物を室温で２４時間激しく撹拌し、その後５ｇの重炭酸ナトリウムを加えた。このビンを再度密封して２４時間撹拌し、その後炭酸ナトリウムを０．５μｍのろ紙を通して、室温で真空下でろ過により取り除き、２５０ｇのヒドリド末端（メチルヒドロシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体中間体を得た。

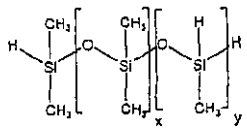
【０１３４】

シリカゲル乾燥管を備えた水冷凝縮器、２５０ｍＬの圧補償滴下漏斗および温度計を備えた１Ｌの三口丸底フラスコ中に、２５０ｇのヒドリド末端ポリ（メチルヒドロシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体と１７８．５７ｍＬの乾燥トルエンを入れた。この混合物を撹拌しながら６０℃に加熱した。０．００１７ｇのカールシュテット触媒をこの混合物に加えた。５．１７７１ｇのアリルグリシジルエーテルを滴下して加えた。添加の間、混合物の温度は７２℃に上昇し、その後、この反応混合物を７０℃に３．５時間保持した。ケイ素結合水素が存在しないことと、イソシアネート基に変化がないことを赤外分光計によって調べた。ケイ素結合水素の痕跡が検知できなかった場合は、この反応が完結したと判断した。反応混合物を室温まで冷却させ、そして撹拌しながら２０ｇの活性炭で１８時間処理した。この反応混合物をセライトを通してろ過して炭素を取り除き、次いで０．２μｍテフロン（登録商標）フィルタを通してろ過した。この反応混合物を室温まで冷却した。この反応混合物を０．２μｍのろ紙を通して、室温で真空下でろ過した。トルエンを回転式蒸発器で、６０℃で、２０トールの減圧下で除去した。この混合物を、次いでクーゲルロール蒸留装置に移し、そして低分子量の種を７５℃で、１×１０$^{-1}$トール

の減圧下で２時間除去した。この過程を３回繰り返し、２５５．１８ｇのエポキシ末端の（プロポキシメチルシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｉｇ）を無色のオイル（ＭＷ＝２００４６．９８）として得た。同様に、上記の合成は、他の可能な末端のジシロキサン共重合体を調製するのに修正することができる。その例としては、エポキシ末端（プロポキシメチルシロキサン）（ペンダントヒドロキシエトキシプロピルメチルシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｉｈ）、ヒドロキシエトキシプロピルシロキサン（ペンダントエポキシ末端（プロポキシメチルシロキサン））（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｉｉ）およびエポキシ末端（プロポキシメチルシロキサン）（ペンダントメチルメタクリロキシプロピルメチルシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｉｊ）が挙げられる。

【０１３５】

【化２４】

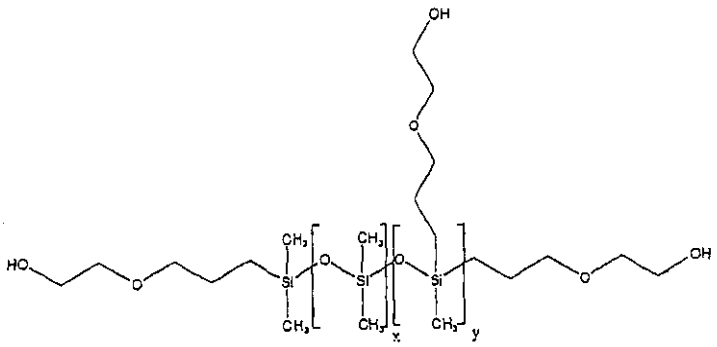


【０１３６】

ヒドリド末端（メチルヒドロシロキサン）（ジメチルシロキサン）中間体

【０１３７】

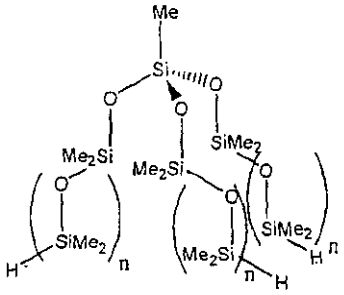
【化２５】



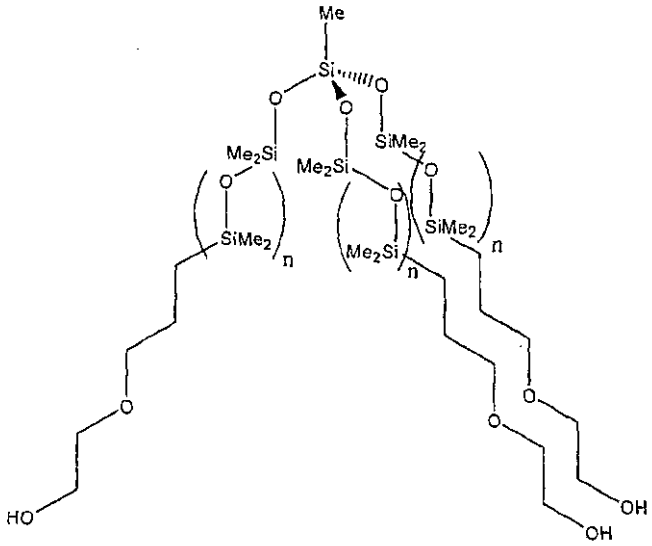
(Ia)

【０１３８】

【化２６】

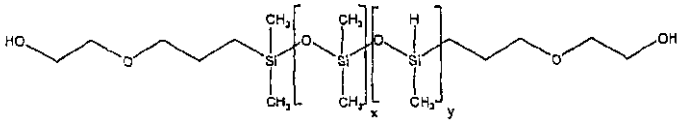


【０１３９】
α，α’，α’’－（メチルシリリジン）トリス－［ω［（ジメチルヒドロシリル）オキシ］ポリ（ジメチルシリエン）］］（９Ｃ１）中間体
【０１４０】
【化２７】



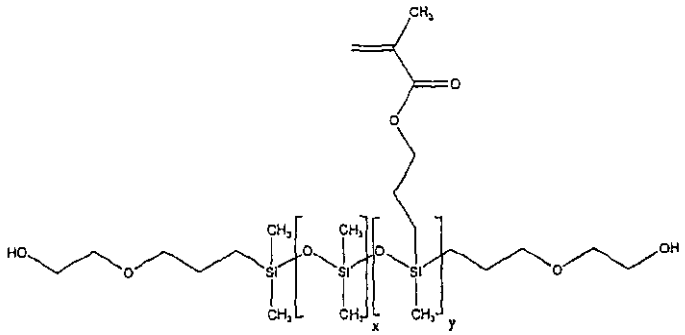
(IIa)

【０１４１】
【化２８】



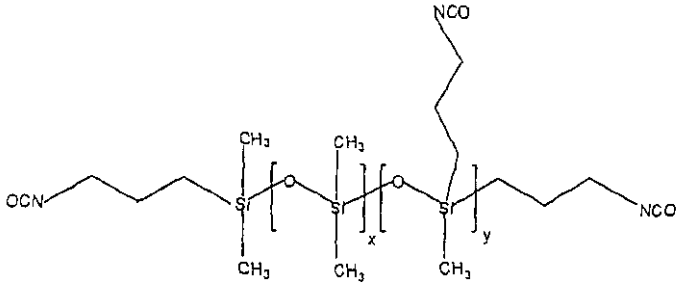
【０１４２】
ヒドロキシエトキシプロピル末端（メチルヒドロシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体中間体
【０１４３】

【化２９】



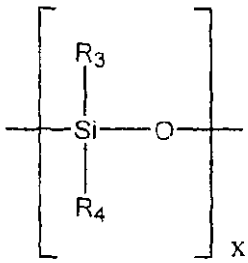
(Ib)

【０１４４】
【化３０】



(Ic)

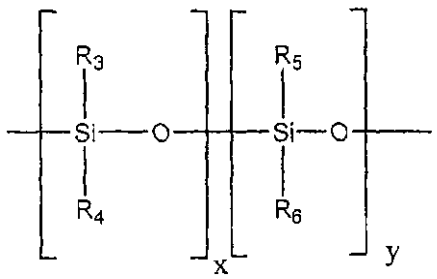
【０１４５】
【化３１】



(Id)

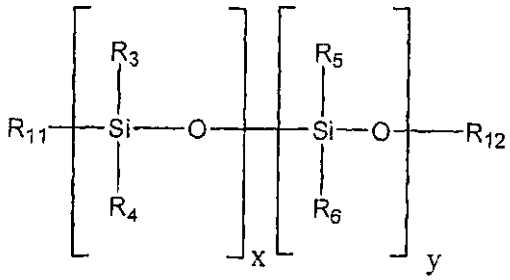
【０１４６】
Ｒ３＝ビニル、Ｒ４＝Ｃ１－６アルキル、ｘ＝１００～１０００
【０１４７】

【化３２】



(Ie)

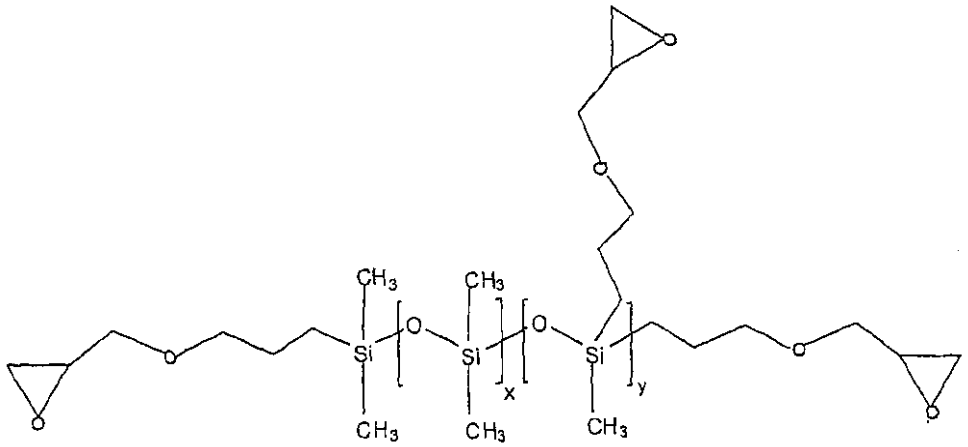
【０１４８】
R_1＝ビニル、R_4、R_3およびR_6＝C_{1-6}アルキル、およびｘ＝１００～１０００およびｙ＝４～２００
【０１４９】
【化３３】



(If)

【０１５０】
R_3＝ビニル、R_4、R_3およびR_6＝C_{1-6}アルキル、R_{11}およびR_{12}＝C_{1-6}アルキル、ヒドロキシル、メトキシおよび／またはエトキシ、ｘ＝１００～１０００およびｙ＝４～２００
【０１５１】

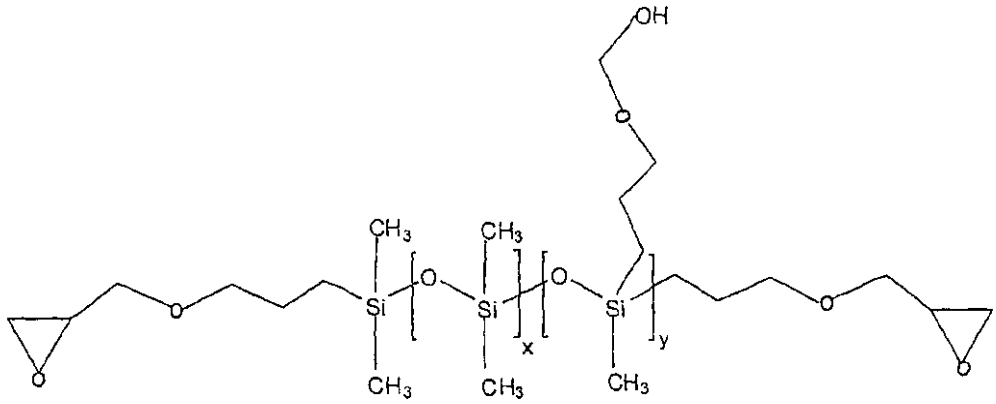
【化３４】



(Ig)

【０１５２】

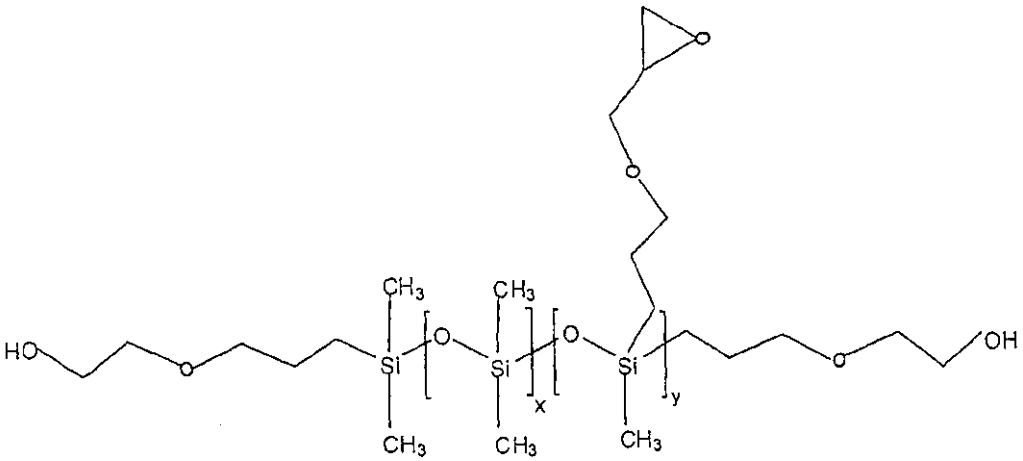
【化３５】



(Ih)

【０１５３】

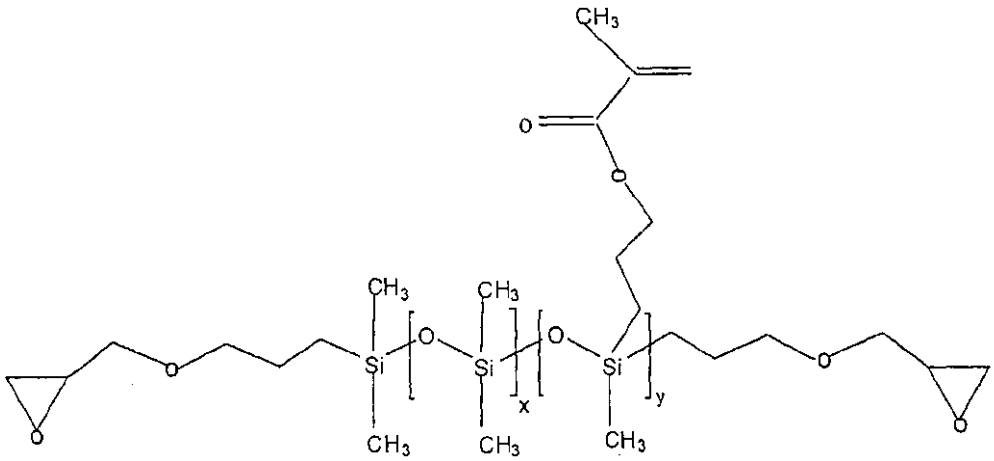
【化３６】



(Ii)

【０１５４】

【化３７】



(Ij)

【０１５５】

スキーム１

ゲル合成

ゲルは種々の方法で合成した。

１工程法：ゲルの全ての反応物を一緒に添加し、そして混合した。

２段階緩やかな添加法：この方法でのゲル合成は、第一段階での２官能性イソシアネート末端プレポリマーの形成と、それに続くヒドロキシル末端の多官能性ポリオールの添加で起こさせた。

ＵＶ硬化：紫外線での硬化の過程のためには、ポリオールセグメント中に不飽和を含ん

だ処方が調製された。光開始剤をこの混合物に添加し、そしてこれは、外部から供給した長波長の紫外線放射の存在下で、架橋したゲルの形成をもたらした。

【０１５６】

実施例１

４，４’－ジフェニルメタンジイソシアネート（ＭＤＩ）および実験例Ａで調整した、合成したヒドロエトキシプロピル末端が９．０９％の（ヒドロキシエトキシプロピルメチルシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｔ型トリオール）（Ｉａ）を５分間撹拌し、そして硬化した。

【０１５７】

成分の処方、化学量論を以下に表にした。

【０１５８】

【表２】

NCO/OH	MDI (g)	Ｔ型トリオールのMw	トリオール (g)
1.0	0.40	20 000	21.59

【０１５９】

良好なレオロジー特性を備えたゲルを得た。

【０１６０】

実施例２

実験例Ｄで調製した合成したＴ型のトリイソシアネート（Ｉｃ）および異なる分子量（１０００、２０００）のシロキサンポリオールを、触媒あり、および触媒なしで、室温で５分間機械的に撹拌し、そして硬化させた。

【０１６１】

【表３】

NCO/OH	Ｔ型トリイソシアネート (g)	Ｔ型トリイソシアネートのMw	PDMS MW	PDMS (g)
1.0	10	50000	2000	0.28
1.0	10	50000	1000	0.61

【０１６２】

合成したゲルは非常に弾性があり、また良好なレオロジー特性を有していた。

【０１６３】

実施例３

実験例Ｄで調製した合成したＴ型のトリイソシアネート（Ｉｃ）および短鎖ジオール（例えば、ブタンジオール）を、触媒あり、および触媒なしで、室温で５分間機械的に撹拌し、そして硬化させた。１つの例では、１０ｇのＴ型トリイソシアネートを０．０２７ｇのＢＤＯと反応させ、その混合物を室温で５分間機械的に撹拌した。この混合物は、室温で硬化し、良好な弾性のゲルとなった。

【０１６４】

実施例４

実験例Ｃで調製した、異なるＭＷ（２００００～１０００００）の、合成したＴ型のアクリレートマクロジオール（Ｉｂ）の適当な量をペトリ皿中に精秤し、そしてへらを用いて、トルエン約１ｍＬ中で、所望の質量パーセント（ｗ／ｗ）の種々の光開始剤、例えば

イルガキュア（Irgacure）８１９、イルガキュア（Irgacure）２０２２（０．２５質量％～２質量％の種々のパーセンテージで）と完全に混合し、そしてＵＶ室（ＵＶランプ、種々の波長）中に収容し数分間硬化させた。アクリレートの分子量の関数として変化する柔軟性を備えた良好なゲルを得た。

【０１６５】

実施例５

２工程でゲルを調製した。所望のＮＣＯインデックス（ＮＣＯ／ＯＨ）を得る、２官能性ポリオールとジイソシアネートとの反応によるプレポリマーの調製と、それに続く、プレポリマーと、実験例Ａで調製した、合成したヒドロキシエトキシプロピル末端が９．０９％の（ヒドロキシエトキシプロピルメチルシロキサン）（ジメチルシロキサン）共重合体（Ｔ型のトリオール）（Ｉａ）（ＭＷ＝２００００～５００００）との反応である。

【０１６６】

プレポリマーの調製

合成の前に、７０℃で真空下で、ＰＤＭＳ（ＭＷ＝１０００）を脱気した。溶融したＭＤＩを、機械的撹拌機と窒素注入口を取り付けた三口の丸底フラスコ中に入れた。このフラスコを７０℃に設定した油浴中に置いた。脱気したＰＤＭＳをＭＤＩに加え、そして機械的撹拌機で窒素雰囲気下で２時間撹拌した。

【０１６７】

ＰＤＭＳの添加が完了した後で、油浴の温度を８０℃に上げた。このプレポリマーを窒素雰囲気下で、１００ｒｐｍで２時間撹拌した。このプレポリマーを真空下で、１時間脱気した。

【０１６８】

多官能性ポリオールとの反応

このプレポリマーおよびＴ型のトリオール（Ｉａ）を、触媒あり、およびなしで、室温にて５分間、機械的に撹拌し、硬化させた。

【０１６９】

【表４】

プレポリマー (g)	Ｔ型トリオール Mwt.	Ｔ型トリオール (g)	触媒 (滴下)
2.75	20000	27.25	-
1.89	30000	28.11	1
1.44	40000	28.56	1
1.16	50000	28.84	1

【０１７０】

実施例６

ＵＶ硬化を用いた他の例として、融解したＭＤＩを、機械的撹拌機および窒素注入口を備えた３つ口丸底フラスコに入れた。このフラスコを６０℃にした油浴中に放置した。実験例Ｃで調製した、１０００～１０００００の種々のＭｗの、合成したＴ型のアクリレートマクロジオール（Ｉｂ）をＭＤＩに加え、そして窒素雰囲気下で、２時間機械的撹拌機によって撹拌し、そして真空下で１時間、脱気した。連鎖を延ばしたポリマーを精確にペトリ皿に秤量し、そしてスパチュラを用いて、所望の質量％（ｗ／ｗ）の異なる光開始剤、例えばイルガキュア（Irgacure）８１９、イルガキュア２０２２（０．２５質量％～２質量％（ｗ／ｗ）の種々の％）と、約１ｍＬのトルエン中で完全に混合し、そしてＵＶ室（ＵＶランプ、種々の波長）中に放置して数分間硬化させた。

【０１７１】

実施例７

１段階法を用いて、実験例Ｅで調製したビニルシロキサンプレポリマーＩ（ｄ）、Ｉ（ｅ）および／またはＩ（ｆ）の５ｇを開始剤と混合し、そして外部エネルギー源、例えば用いられる開始剤に応じて、ＵＶ放射線、熱エネルギー、で硬化した。用いた光開始剤には、イルガキュア（Irgacure）８１９、イルガキュア２０２０、イルガキュア２０２２およびドラガキュア（Dragacure）１１７３が含まれた。用いた遊離開始剤にはベンゾイルペルオキシドおよびクミルペルオキシドが含まれた。

【０１７２】

ＵＶ硬化

紫外線での硬化方法として、５ｇのビニルシロキサンプレポリマーに、光開始剤を加え、そして完全に混合し、そしてこれを、外部から供給した長波長の紫外線の存在下で、硬化して架橋したゲルとした。

【０１７３】

熱的硬化

熱的硬化の方法として、５ｇのビニルシロキサンプレポリマーに、遊離ラジカル開始剤を加え、完全に混合し、そしてこれを、７０℃に維持されたオーブン中で硬化して、架橋したゲルを生じさせた。

【０１７４】

実施例８

実験例Ｆで調製した、合成したＴ型のトリエポキシシロキサン（Ｉｄ）およびジアミン／ＨＭＷｔシロキサンジアミンを、室温にて約５分間機械的に撹拌し、そして７０℃でオーブン中で硬化させた。良好なレオロジー的特性を備えた柔軟な弾力性のあるゲルを得た。

【０１７５】

【表５】

Ｔ型トリエポキシシロキサンのMw	Ｔ型トリエポキシシロキサン(モル)	エチレンジアミン/HMWt.アミノシロキサンMW	エチレンジアミン/HMWt.アミノシロキサン(モル)
20000	2	60.1	3
20000	2	248.52	3
20000	2	603.91	3

【０１７６】

実施例９

ＩＳＯ溶出法を用いた細胞毒性の検討

目的

インビトロの哺乳類細胞培養テストを用いて、テスト製品抽出物の生体適合性を評価する。

この検討は、国際標準化機構１０９９３、医療デバイスの生物学的評価、第５部、細胞毒性テスト、インビトロ方法、の要件に基づいている。

【０１７７】

テスト材料の抽出媒質に対する比率

材料の厚さが０．５ｍｍ未満で、６０ｃｍ^2：１０ｍＬの比率（ＵＳＰ比の１２０ｃｍ^2：２０ｍＬに基づく）。

【０１７８】

抽出媒質

５％の血清と２％の抗生物質を補った、シングルストレングス（single strength）の

最小必須培養液（１×ＭＥＭ）。

【０１７９】

抽出条件

抽出条件は、潜在的な毒性学的な危険性を明らかにするように、臨床的使用条件を誇張するようにするが、しかしながらそれらはどのような場合でも、物理的な変化、例えば利用可能な表面積の減少をもたらしてしまう融合や融解などを起こすものであってはならない。要素の少しの付着は許容することができる。

【０１８０】

対照製品

負の対照：高密度ポリエチレンを、６０ｃｍ^2：２０ｍＬ抽出媒体の比率を基に調製する。この材料の単一の調製物を作り、そしてテスト製品について記載したのと同じ条件を用いて抽出する。

試薬対照：抽出媒質の１分割量を、テスト材料なしで、テスト製品について記載したのと同じ条件を用いて調製する。

正の対照：ポリ塩化ビニル上にスズで安定化された現行の正の対照材料＊を、６０ｃｍ^2：２０ｍＬの抽出媒質の比率を基に調製する。この材料の単一の調製物を作り、そして３７℃で、２４時間抽出する。終点滴定法のために、連続的な希釈液を調製する。

＊注：現行の正の対照材料は、ＵＳＰ推奨対照材料への容認可能な代替品として適格とされている。

【０１８１】

テスト系および裏付け

哺乳類の細胞培養単層、Ｌ－９２９、マウス線維芽細胞（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ　１、ＮＣＴＣ　クローン　９２９、菌株Ｌ、または同等の供給源）を用いる。生体材料および医療デバイスの細胞毒性の評価には、インビトロ哺乳類細胞培養の研究が、歴史的に用いられてきた（ヴィルスナック（Wilsnack）ら、１９７３年）。

【０１８２】

テスト系管理

Ｌ－９２９、マウス線維芽細胞（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ　１、ＮＣＴＣ　クローン　９２９、菌株Ｌ、または同等の供給源）を、５％の血清と２％の抗生物質を補った、シングルストレングス（single strength）の最小必須培養液（１×ＭＥＭ）を含む開放ウェル中で、二酸化炭素（CO_2）５％の気体環境の中で、増殖または維持させる。この検討のために、１０ｃｍ^{2}のウェルにシードし、継代数および日付を付票に付け、そしてＣＯ５％の中で、３７℃で培養し、使用の前に細胞の融合性の単層を得る。細胞の取り扱いには、認証された標準操作手順書に従った、無菌の方法が用いられる。

【０１８３】

投与の方法および手段

融合性の細胞単層を含んでいるそれぞれの培養ウェルを選択する。三倍体培養における成長媒質は２ｍＬのテスト抽出物と置換する。同様に、三倍体培養は、２ｍＬの試薬対照、負の対照抽出物および希釈されていない、またそれぞれの力価の正の対照と置き換える。それぞれのウェルを$CO_2$５％中で、３７℃で、４８時間培養する。

培養に続いて、培養物を、顕微鏡で（１００×）調べて、細胞特性および溶解百分率を評価する。

【０１８４】

評価基準および統計

単層の融合性を、存在した場合は（＋）で、存在しない場合は（－）で記録する。更に、テスト媒質の色を観察し、そして負の対照媒質と比較する。それぞれの培養ウェルを、以下の基準を用いて、溶解百分率および細胞特性で評価する。

【０１８５】

【表６】

等級	反応性	観察事実	
0	無	離散的細胞質内顆粒	溶解無し
1	微少	20％以下の細胞が丸く、 付着が緩く、細胞質内顆粒が無い	溶解20％以下
2	軽度	50％以下の細胞が丸く、 細胞質内顆粒が無い	溶解50％以下
3	中度	細胞単層の70％以下が丸くなった 細胞を含む	溶解70％以下
4	重度	細胞単層のほぼ完全な破壊	溶解70％超

【０１８６】
テストを有効なものにするために、試薬対照および負の対照は反応性がなく（０等級）、また正の対照は等級３もしくは４でなければならない。生物学的反応が２等級（弱い）に等しいか、または未満である場合にはテスト試料はテストの要求に合致する。このテストを、対照が予測したように働かない場合、および／または３つのテストウェルすべてが同一の結果をもたらさない場合には繰り返す。

【０１８７】
実施例９の参考文献
２１ＣＦＲ５８（ＧＬＰ規則）
国際標準化機構１０９９３、医療デバイスの生物学的評価、第５部、細胞毒性テスト、インビトロ法
米国薬局方（United States Pharmacopeia(USP)）、現行版
ヴィルスナック（Wilsnack），Ｒ．　Ｅ．、「医療デバイスの定量的細胞培養生体適合性テストおよび動物テストとの相関関係」、生体材料、医療デバイスおよび人口臓器４、１９７６年、ｐ．２３５～２６１．
ヴィルスナック（Wilsnack），Ｒ．　Ｂ．、Ｐ．　Ｓ．　メイヤー（Meyer）、３．０．　スミス（Smith)、「医療デバイスのヒト細胞培養毒性テストおよび動物テストとの相関関係」、生体材料、医療デバイスおよび人口臓器１、１９７３年、ｐ．５４３～５６２．

【０１８８】
実施例１０、モルモット（the guinea pig）での感作テスト（最大化法）
この研究の目的
モルモットでの最大化テストの目的は、皮膚感作への可能性を特定することである。マグヌッソン（Magnusson）およびクリグマン（Kligman）法は、種々のアレルギーを特定するのに有効である。この研究は、国際標準化機構１０９９３、医療デバイスの生物学的評価、第１０部、刺激性および感作試験、の要求に基づいている。

【０１８９】
テスト製品
試料は、以下のように調製する。
１．テスト製品抽出媒質の比率：
　物資厚さが０．５ｍｍ未満、１２０ｃｍ^2：２０ｍＬの比率
２．抽出媒質：
　０．９％塩化ナトリウムＵＳＰ溶液（ＳＣ）
３．抽出条件：
　３７℃、７２時間（±２時間）

【０１９０】

対照製品
抽出物を調製するのに用いられる媒質は、対照尺度として働く抽出物（しかしながらテスト製品を備えてはいない）と同様の方法で調整する。処理されていない皮膚は、抗原投与段階の間の皮膚反応を評定するための付加的対照基準として役立つことになる。
【０１９１】
テスト系
種：モルモット（Ｃａｖｉａ　ｐｏｒｃｅｌｌｕｓ）
血統：Ｃｒｌ：（ＨＡ）ＢＲ
供給源：チャールスリバーラボラトリイズ（Charles River Laboratories）
性別：このテストには特定の性別規定無し。雌が用いられる場合、それらは、未経験で妊娠していないものとする。
体重範囲：識別時に３００～５００グラム
年令：若い成体
順応期間：最低５日間
動物の数：１５（１抽出物あたり）
識別方法：耳パンチ
【０１９２】
テスト系の裏づけ：
感作研究のためには、歴史的にハートレイ（Hartley）アルビノモルモットが使用されてきた（マグヌッソン（Magnusson）及びキルグマン（Kilgman）、１９７０年）。モルモットは、このタイプの研究にとって最も感応性の高い動物モデルであると考えられている。ハートレイ血統の既知の感作物質１－クロロ－２，４－ジニトロベンゼン（ＤＮＣＢ）に対する感受性は、この方法で実証されてきた。
【０１９３】
テストおよび対照製品の調製：
以上で指示した通り（「テスト製品」参照）、研究の各段階において新鮮な抽出物が調製される。テスト材料がパッチングのために適切である場合、テスト試料（２ｃｍ×２ｃｍのパッチ）の局所施用が抗原投与において使用される。抽出物を調製するために用いられる媒質は、対照尺度として役立つよう抽出物と同じ要領で（ただしテスト製品無しで）調製される。
【０１９４】
投与の方法と経路：
処置の前日に、１抽出物あたり１５匹のモルモット（１０テスト、１０対照）の体重を測定し、識別する。動物の背側肩甲部からの毛衣は、電動クリッパで除去する。
【０１９５】
誘発Ｉ：
皮内注射を３対、背側肩甲部の約２ｃｍ×４ｃｍの部域内で動物に、以下のように投与する。
対照動物：
ａ．フロインド完全アシュバント（ＦＣＡ）と選択された媒質の５０：５０（ｖ／ｖ）混合物０．１ｍｌ
ｂ．媒質０．１ｍｌ、
ｃ．５０：５０（ｖ／ｖ）のＦＣＡ及び媒質の１：１混合物０．１ｍｌ。
テスト動物：
ａ．ＦＣＡと選択された媒質の５０：５０（ｖ／ｖ）混合物０．１ｍｌ、
ｂ．テスト抽出物０．１ｍｌ、
ｃ．５０：５０（ｖ／ｖ）ＦＣＡ及びテスト抽出物の１．１混合物０．１ｍｌ。
組織の脱落を最小限におさえるため、「ａ」および「ｃ」注射は「ｂ」よりもわずかに深く行う。部位「ｃ」は部位「ｂ」よりもわずかに尾側で注射する。
【０１９６】

誘発ＩＩ：

６日後に、注射部位の毛衣を再び刈り取り、粉末ＳＬＳをペトロラクタムと混合することによって調製された１０％（ｗ／ｗ）のラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）懸濁液０．１～１ｇでこの部位を処置する。ＳＬＳ処置の翌日に、ＳＬＳ残渣が残っていればそれをその部域からガーゼで優しく拭き取る。

０．３ｍｌの抽出物調製物または媒質で飽和させた２ｃｍ×４ｃｍのろ紙パッチ（３ＭＭ、ワットマン（Whatman））を、同じ注射部位の上に適用し、非反応性テープでしっかり固定する。次に各動物の胴体を４８時間（±２時間）ゴムバンドでぴったりとラッピングする。

【０１９７】

抗原投与：

誘発ＩＩのラップを取り外してから１３日目に、全てのモルモットの横腹及び脇腹から毛衣を刈り取る。翌日に、可とう性チャンバ（例えばヒルトップチャンバー（Hill Top Chamber）（登録商標））および半閉塞性低刺激性テープにより裏当てされた不織綿ディスクに０．３ｍｌの、調製したばかりのテスト材料抽出物を飽和させ、これを各動物の右脇腹または背に適用する。さらに、媒質対照を各動物の左脇腹または背にパッチする。右脇腹には、テスト材料自体（該当する場合）の約２ｃｍ×２ｃｍの切片を適用する。

【０１９８】

各動物の胴体を２４時間（±２時間）ラッピングする。パッチを除去した時点で、部位をガーゼで拭き取る。パッチ除去から２４時間（±２時間）後に、抗原投与された部位とその周辺部域を剃る。剃毛から最低２時間、最大４時間後、および包帯剤の除去から４８（±２）時間および７２（±２）時間後に、紅斑及び浮腫により示されるような、あらゆる刺激または感作反応の症候について検査する。評定に先立ち各々の部位を３５％のイソプロピルアルコールガーゼスポンジで優しく拭く。

【０１９９】

当初の抗原投与結果が疑わしいことが判明した場合、動物を新鮮なテスト抽出物および媒質対照で、最初の抗原投与パッチ適用から約７日目に再度抗原投与することができる。再抗原投与は、抗原投与と同じ要領で、ただし反対側の脇腹の上の未処置部位において行なわれることになる。試験が完了した時点で、全ての動物は、承認済み手順に従って取り扱う。

【０２００】

評価と統計：

反応についての日々の抗原投与評点を、下表に従ってパッチ除去から２４、４８および７２時間後に記録する。

【０２０１】

【表７】

紅斑(ER)		浮腫(ED)	
反応	数値的等級付け	反応	数値的等級付け
紅斑無し	0	浮腫無し	0
わずかな紅斑	1	軽度の浮腫	1
明確な紅斑	2	明確な浮腫	2
中度の紅斑	3	中度の浮腫	3
重度の紅斑乃至軽度の痂皮形成	4	重度の浮腫	4

【０２０２】

部位に関するその他のあらゆる観察事実を脚注として記す。

【０２０３】

応答は、テスト動物グループ内およびテストおよび対照条件間で比較する。対照条件は、（１）テスト動物に対する媒質対照溶液および（２）対照動物に対するテスト抽出物、対照溶液および生体材料（適用される場合）である。

【０２０４】

データの最終的分析においては、対照条件に比べたテスト条件の反応の全体的パターン、強度、持続時間及び特徴を考慮する。データの統計学的操作は、この研究には適用不可能である。「刺激」として解釈される効果は一般に２４時間で観察されるが、その後減少し、同様に対照動物においても過渡的応答として同時に存在する。閉じたパッチは標準的に、テスト条件下でパッチ除去から４８～７２時間後に最大感作読取り値を示すが、対照条件下では示さない。テストグループ内での１以上の等級は一般に、対照動物について１未満の等級が観察されることを条件として、感作を標示する。１以上の等級が対照動物について指摘される場合には、最も重度の対照反応を超えるテスト動物の反応は感作に起因するものであるとみなされる。

【０２０５】

背景または人為的反応（例えば毛衣刈り取り、パッチチャンバエッジ、非特異的ＦＣＡ効果に由来するもの）は、感作応答の証拠とはみなされない。ＦＣＡおよび閉塞性包帯での処置は、皮膚刺激の閾値レベルを低下させる可能性がある。

【０２０６】

対照動物より低い応答を示す動物がテストグループ内により多くいる場合、再抗原投与が行なわれる可能性がある。この再抗原投与は、動物の反対側の脇腹上の未処置部位で第１の抗原投与から約７日後に行なわれることになる。再抗原投与において皮膚応答が無い場合、それ以前の発見事実は無効となり得る。同じ動物のうちの少なくとも一匹において観察事実が再現される場合、それ以前の発見事実が確認される。

【０２０７】

例１０についての参考文献：

２１ＣＦＲ５８（ＧＬＰ規則）

実験動物の世話及び使用に関する指針、全米科学アカデミー、実験動物研究所（Wワシントン：ナショナルアカデミープレス（National Academy Press）、１９９６年）

国際標準化機構１０９９３；医療デバイスの生物学的評価、第１０部：刺激および感作試験

マグヌッソン（Magnusson），ＢおよびＡ．　クリグマン（Kligman）、モルモットにおけるアレルギー性接触皮膚炎（スプリングフィールド（Springfield）:シー．エイチ．トーマス　（C．H．Thomas）、１９２０年）

ＯＬＡＷ、実験動物の人間による世話及び使用に関する公衆衛生サービス規定（ＮＩＨ出版）

米国連邦規制基準（ＣＦＲ）９：動物保護法令。

【０２０８】

実施例１１

ウサギにおける急性皮内反応性研究

目的：

本研究の目的は、ウサギにおける皮内注射後のテスト製品から抽出された浸出可能物の局所的皮膚刺激効果を評価することにある。本研究は、国際標準化機構１０９９３；医療デバイスの生物学的評価、第３０部：刺激及び感作試験の規定要件、に基づいている。

本研究は、ＦＤＡ医薬品安全性試験実施基準（ＧＬＰ）規則２１ＣＦＲ５８の詳細な情報に従って実施される。

【０２０９】

テスト製品：

試料は以下の通りに調製される。：

１．テスト製品対抽出媒質比：０．５ｍｍ未満の材料厚み－１２０ｃｍ^2：２０ｍｌの比率、

３．抽出媒質：０．９％の塩化ナトリウムＵＳＰ溶液（ＳＣ）、
４．抽出条件：３７℃、７２時間（±２時間）。
【０２１０】
対照製品：
試薬対照（テスト材料無しの抽出媒質）は、テスト抽出物と同じ要領及び同時に調製される。
【０２１１】
テスト系：
種：ウサギ（Oryctolagus cuniculus）
血統：ニュージーランドホワイト
供給源：単一のＵＳＤＡ認可供給業者
性別：この試験では特定の性別規定無し
体重範囲：選別時点で２．０ｋｇ以上
年令：若い成体
順応期間：最低５日間
動物の数：抽出物１対あたり３匹
識別方法：耳パンチ
【０２１２】
テスト系の裏づけ：
ウサギにおける皮内注射試験は現行のＩＳＯ試験規格内に規定されており、歴史的に生体材料抽出物を評価するために使用されてきた。
【０２１３】
投与の方法と経路
処置の前日に、各々のウサギの体重を測定し、背中及び背柱両側から毛衣を刈り取って、充分な注射部域を生成する。背中の刈り取った部域を、注射直前に７０％アルコールを浸したガーゼパッドで拭き、乾燥させる。注射部位の過密化及びその後の不透明化の懸念から、テスト及び対照部位は、ＩＳＯ規格で定義されているような背中の同じ側の尾側及び頭部にはしない。各々のテスト抽出物は、各ウサギの背中の右側で各々０．２ｍｌの５回の皮内注射で投与する。５回の試薬対照注射は、背中の左側で類似の要領で注射する。各動物には２つ未満のテスト抽出物及び対応する試薬対照を注射する。注射は約２ｃｍ離隔する。注射部位の外観を、注射直後に書き留める。
【０２１４】
紅斑及び浮腫についての観察事実を、注射から２４（±２）時間、４８（±２）時間及び７２（±２）時間後に各注射部位について書き留める。反応は０～４基準で評定する。注射部位におけるその他の不利な変化も同様に書き留める。試験の完了後、全動物を承認済み手順に従って取扱う。以下に示した通りの主観的評点付けスケールに従って、反応を評価する。
【０２１５】

【表８】

紅斑(ER)		浮腫(ED)	
0	紅斑無し	0	浮腫無し
1	非常に軽度の紅斑 (かろうじて知覚可能)	1	非常に軽度の浮腫 (かろうじて知覚可能)
2	明確な紅斑	2	明確な浮腫 (明確に限定された盛り上りにより明確になった)
3	中度の紅斑	3	中度の浮腫(約1mmの盛上り)
4	重度の紅斑 (ビーツの赤さ乃至紅斑の等級付けを妨げる痂皮の形成)	4	重度の浮腫(約1mmの盛上り、および曝露部域を越えた拡がり)

【０２１６】

評価と統計

データの統計学的分析は全く実施しない。各動物について、各々の時間的間隔で得られた紅斑および浮腫評点を加算し、合計観察回数で除す。この計算は各テスト抽出物および試薬対照について別々に実施する。試薬対照のための評点を、一次刺激評点を得るため、テスト抽出物についての評点から差引く。各動物の一次刺激評点を加算し、合計動物数で除す。得られた値は、一次刺激指数（ＰＩＩ）である。一次刺激指数は、以下のような数字と記述により特徴づけされる：０～０．４（無視可能）、０．５～１．９（軽度）、２．０～４．９（中度）、５．０～８．０（重度）。初期試験における応答が疑わしい場合、付加的な試験が必要であるかもしれない。テスト抽出物内で指摘されたあらゆる不利な反応は、対応する試薬対照に比較される。

【０２１７】

報告書：

最終報告書には、利用した方法、各々のテスト及び対照注射部位についての個々の皮膚評点及び結果の査定（一次刺激評点および一次刺激指数）が含まれる。

【０２１８】

記録：

テスト製品および試薬対照調製物のデータ、関連する活動（例えば研究開始および完了）の日付、注射直後の各注射部位の外観、２４、４８および７２時間後の個々の皮膚評点、一次刺激評点及び一次刺激指標が記録される。

【０２１９】

例８についての参考文献：

２１ＣＦＲ５８（ＧＬＰ規則）

実験動物の世話および使用に関する指針、全米科学アカデミー、実験動物研究所（ワシントン：ナショナルアカデミープレス（National Academy Press）、１９９６年）

国際標準化機構１０９９３；医療デバイスの生物学的評価、第１０部：刺激及び感作試験

ＯＬＡＷ、実験動物の人間による世話及び使用に関する公衆衛生サービス規定

米国連邦規制基準（ＣＦＲ）９：動物保護法令。

米国薬局方（ＵＳＰ）、現行版。

【０２２０】

実施例１２

ＵＳＰ及びＩＳＯ全身毒性研究抜粋

目的

本研究の目的は、マウスにおける単一の静脈内または腹腔内注射の後テスト製品から抽出された浸出可能物の急性全身毒性を評価することにある。本研究は国際標準化機構１０９９３；医療デバイスの生物学的評価、第ＩＩ部；全身毒性についての試験、により推奨される方法に従って実施される。

【０２２１】

テスト製品

試料は、以下の通りに調製される：

１．テスト製品対抽出媒質比：

－０．５ｍｍ未満の材料厚み－１２０ｃｍ^2：２０ｍｌの比率

－０．５ｍｍ以上の材料厚み－６０ｃｍ^2：２０ｍｌの比率

－不規則形状の物体および／またはスポンサのオプション－４ｇ：２０ｍｌの比率

２．抽出媒質：

－０．９％の塩化ナトリウムＵＳＰ溶液（ＳＣ）

－アルコールと生理食塩水１：２０の溶液（ＡＳ）

－ポリエチレングリコール４００（ＰＥＧ）*

－植物油

註：これらの媒質のｐＨが既知であるため、テスト製品抽出物のｐＨは測定しない。

* ＰＥＧを使用する場合、ＰＥＧテスト抽出物および試薬対照は、２００ｍｇのＰＥＧ／ｍＬを得るべく生理食塩水で希釈する。

３．抽出条件：

－１２１℃、１時間、

－７０℃、２４時間

－５０℃、７２時間

－３７℃、７２時間

【０２２２】

対照製品：

ブランク対照（テスト材料無しの抽出媒質）は、テスト抽出物と同じ要領で同時に調製する。

【０２２３】

テスト系

種：マウス（Mus musculus）

血統：非近交系アルビノ

供給源：認定供給業者

性別：この試験については特定の性別規定無し

体重範囲：注射時点で１７～２３グラム

年令：この試験については特定の年令規定無し。

順応期間：最低１日

動物の数：１抽出物および１対照あたり５匹

識別方法：耳パンチ

【０２２４】

テスト系の裏づけ：

生体材料抽出物を評価するためには、歴史的にマウスが使用されてきた。テスト製品抽出物または対照ブランクの単一静脈内（ｉＶ）または腹腔内（ＩＰ）用量の注射を受けたアルビノマウスの使用は、医療用プラスチックスの評価についての現行のＵＳＰ及びＩＳＯにより示唆されてきた。

【０２２５】

投与の方法および経路

投薬に先立って、マウスを識別し体重測定する。５匹の動物は各々、５０ｍｌ／ｋｇ（ＳＣ、ＡＳ、植物油）または１０ｇ／ｋｇ（ＰＥＧ）の用量で適切なテスト抽出物の注射を受ける。５匹のマウスは、対応する抽出媒質の注射を類似の要領で受ける。ＳＣおよび

ＡＳは、外側尾静脈を介して静脈内に注射し、一方ＰＥＧおよび植物油は、腹腔内に注射する。

投薬直後および注射から４、２４、４８および７２時間後に不利な反応についてマウスを観察する。７２時間の観察後、動物の体重を測定する。死亡した状態で発見された動物は全て、内臓の肉眼的剖検に付されることになる。試験の完了後、全ての動物は、承認された手順に従って取扱う。

【０２２６】

評価と統計：

データの統計学的分析は全く実施しない。観察期間中に、テスト抽出物で処置されたマウスのいずれも、対応する対照マウスより著しく大きい反応を示さない場合には、テスト試料はテスト必要条件を満たしている。２匹以上のマウスが死亡した場合、またはけいれんもしくは疲労といった異常行動が２匹以上のマウスに発生した場合、または３匹以上のマウスに２グラム超の体重低下が発生した場合、そのテスト試料はテスト必要条件を満たさない。

テスト抽出物で処置されたいずれかのマウスが軽度の毒性兆候しか示さず、肉眼的毒性兆候を示す、または死亡したマウスが一匹以下である場合、１０匹マウス再試験が必要と可能性がある。反復試験で、テスト抽出物で処置された１０匹のマウス全てが、対照マウスより大きい有意な反応を示す場合には、テスト試料は、現行のテスト必要条件を満たしている。

【０２２７】

報告書：

最終報告書には、利用された方法の記述、個々の体重、およびあらゆる観察事実が含まれる。

【０２２８】

記録：

テスト製品調製物、関連する活動（例えば研究の開始および完了）の日付、初期および最終体重および観察事実を記録する。

【０２２９】

例１２についての参考文献：

２１ＣＦＲ５８（ＧＬＰ規則）

実験動物の世話及び使用に関する指針、全米科学アカデミー、実験動物研究所（ワシントン：ナショナルアカデミープレス（National Academy Press）、１９９６年）

国際標準化機構１０９９３；医療デバイスの生物学的評価、第１１部：全身毒性についての試験

ＯＬＡＷ、実験動物の人間による世話及び使用に関する公衆衛生サービス規定

米国薬局方（ＵＳＰ）、現行版。

【０２３０】

例１３：ラットの亜慢性静脈内毒性研究

目的

本研究の目的は、連続１４日間にわたるラットの体内での反復的静脈内注射の後テスト製品から抽出された浸出可能分の亜慢性全身毒性を評価することにある。

【０２３１】

テスト製品

１．テスト製品対抽出媒質比：

－０．５ｍｍ未満の材料厚み－１２０ｃｍ^2：２０ｍｌの比率

－０．５ｍｍ以上の材料厚み－６０ｃｍ^2：２０ｍｌの比率

－不規則形状の物体及び／またはスポンサのオプション－４ｇ：２０ｍｌの比率

２．抽出条件：

－１２１℃、１時間

－７０℃、２４時間

－５０℃、７２時間
抽出物は、抽出プロセスの完了から２４時間以内に、或いはスポンサが指示するように使用する。
【０２３２】
対照製品：
媒質対照（テスト製品無しのＳＣ）をテスト抽出物と同じ要領で同時に調製する。多数のテスト製品が同時に評価される場合、共通の対照動物の単一グループに投薬することができる。
【０２３３】
テスト系：
種：ラット（Rat us norvigicus）
血統：Ｈｌａ（登録商標）：（ＳＤ）ＣＶＦ（登録商標）
供給源：ヒルトップラボアニマルズインク（Hilltop Lab Animals, Inc.）
性別：雄１０匹、雌１０匹。
体重範囲：本研究については特定の体重範囲規定無し、ただし個々の処置前体重は、各性別についてグループ平均の２０％以内とする。
年令：最初の処置において生後約６～８週。
順応期間：最低５日間
動物数：２０
識別方法：耳パンチ又はタグ
【０２３４】
投与の方法および経路：
第１回投薬に先立つ１日以内に、ラットの体重を測定し、各処置グループに無作為に割当てる。１０匹のラット（雄５匹、雌５匹）は、連続１４日間毎日一回、テスト製品抽出物の注射を受ける。テスト抽出物は、１０．１ｍｌ／ｋｇの用量で、外側尾静脈を介して注射する。個々の日用量は、各週の最初の投薬日における各動物の体重に基づくものである。適切な用量体積は、０．１ｍｌ未満は切り捨てて計算する。注射の送達のためには、使い捨て注射器に取付けられた適切な径の針を使用する。注射速度はおよそ１．０ｍｌ／１０秒であった。動物は毎日ほぼ同時刻に投薬を受ける。１０匹のラット（雄５匹、雌５匹）が対照ブランクの注射を類似の要領で受ける。投薬の最初の日は、１日目（ｄａｙ１）と呼ばれる。
【０２３５】
実験室観察：
１．動物は毎日全身の健康状態について観察する。ラットは、注射直後のあらゆる不利な反応についても観察する。
２．疾病又は異常の臨床的兆候についての詳細な検査を、無作為化において、および８日目と１５日目に行う。
３．体重は、第１回投薬前、８日目、１４日目（絶食前体重）および１５日目（絶食体重）に、小数点以下を切り捨てて整数グラム数で記録する。
４．死亡の場合、以下の偶発対策を適用する：
ａ．万一、研究中にいずれかの動物が死亡した場合、内臓の肉眼検査が実施される。小型ゲッ歯類では死後組織変化が急速であることから、いかなる最終的体重または血液の収集も試みられない。このプロトコルの終末手順部分において指定されている臓器及び組織が収集され、組織病理学的評価のために固定される。動物が試験対象となっていた日数が最終評価の考慮に入れられることになる。
ｂ．万一、いずれかの動物が不利な臨床的兆候を示すかまたは、人道的理由から安楽死が必要となるケージ負傷を受けた場合、それは「終末手順」に付されることになる。動物が試験の対象となっていた日数が最終評価の考慮に入れられることになる。
【０２３６】
終末手順：

１４日目の就業日の終りに、動物の体重を測定し、最高２０時間にわたり食物を控える。１５日目に、動物の体重を測定し、次に、３．０ｍｌ／ｋｇで投薬される塩酸ケタミンおよびキシラジン（８８ｍｇ／ｋｇ＋１２ｍｇ／ｋｇ）の腹腔内注射により麻酔する。腹部を開き、後部大静脈から血液検体を収集する。血液検体を、示差および臨床化学分析を伴う全血球計算のため契約実験所に送る。ラットは、麻酔中に放血により安楽死させる。

【０２３７】

放血の後、内臓の肉眼的観察を実施する。以下の臓器を取り出す；心臓、肺、肝臓、脾臓、胸腺、腎臓（２）、副腎（２）、腸間膜リンパ節、頸下リンパ節、性腺（２）および可視的肉眼的病変をもつあらゆる組織。肝臓、脾臓、胸腺、腎臓、副腎および性腺を計量する。対器官は一緒に計量する。組織は、さらなる処理まで１０％の中性緩衝ホルマリン（ＮＢＦ）中に保存する。死がいは廃棄する。

固定の後、組織を、有資格病理学者による肉眼的評価のため組織学的に処理（ヘマトキシリンおよびエオシンの中での包埋、切断及び染色）する。

【０２３８】

評価と統計：

体重データ、臓器重量データ、臓器／体重比、血液学および臨床化学データを統計学的に評価する。絶食前体重を用いて、体重増加を判定し、絶食体重を用いて、終末時の麻酔薬投薬量および臓器／体重比を判定する。認証された統計ソフトウェアパッケージを用いて、記述統計学およびデータグループ比較を遂行する。正規性および等分散についてデータをスクリーニングした後、適切なパラメータまたは非パラメータ試験を実施する。等分散をもつ正規分布データはパラメータ系とみなされ、２つのグループの比較のため「対応のないｔ－検定」を用いて評価する。Ｊｆデータは非パラメータ系であり、２グループの比較には「マンホイットニー順位和検定」を用いる。分析すべきデータには、体重、臓器重量および血液学的パラメータが含まれる。処置グループは変数として用いる。０．０５未満の確率（ｐ）値を結果としてもたらす計算は、統計学的に有意なものとみなされる。評価する病理学者により指示された場合、病理学的発見事実の統計学的評価を実施する可能性がある。

【０２３９】

全身的疾病または死の臨床的徴候は、かかる分析の論理的根拠（例えば頻繁に観察される臨床的徴候または１つのパターンの出現）がこれらのデータから明らかである場合を除いて、統計学的に分析しない。いずれかの単数または複数の観察事実の発生率が分析を正当化するのに充分なものである場合、カイ２乗試験が用いられることになる。

【０２４０】

雄および雌のラットからの体重に関するデータは、性別を組合せる論理的根拠が存在するまで、およびそれが存在するのでないかぎり、別々に分析する。体重データは、絶対値として表現する。血液学パラメータについての雄及び雌ラットからのデータは、性別を組み合わせる論理的根拠が存在しないかぎり、別々に分析する。任意の血液学的パラメータについての統計学的有意性がみられる場合、結果は、生物学的意義を判定する上で一助となるように基準範囲に比較されることになる。

【０２４１】

報告書：

最終報告書には、利用された方法の記述、臨床観察事実、体重データ、血液学および臨床化学データ、臓器重量データ、臓器／体重比、剖検発見事実、組織病理学的報告書中の肉眼的評価、統計学的分析および結論が含まれる。

【０２４２】

例１３についての参考文献：

２１ＣＦＲ５８（ＧＬＰ規則）

実験動物の世話及び使用に関する指針、全米科学アカデミー、実験動物研究所（ワシントン：ナショナルアカデミープレス（National Academy Press）、１９９６年）

ＩＳＯ１０９９３－１１。医療デバイスの生物学的評価、第１１部；全身毒性について

の試験。
化学物質の試験、反復投与毒性－ゲッ歯類；２８日または１４日研究に関するＯＥＣＤ指針、文書番号４０７。
ＯＬＡＷ、実験動物の人間による世話及び使用に関する公衆衛生サービス規定（ＮＩＨ出版）
【０２４３】
例１４：遺伝毒性：細菌復帰突然変異研究
研究の目的
研究の目的は、テスト材料の抽出物または可溶化された材料が、５９代謝活性化の存在下または不在下でヒスチジン依存性ネズミチフス菌の単数または複数の菌株内または大腸菌のトリプトファン依存性菌株内の突然変異原性変化をひき起こすか否かを評価することにある。非突然変異原性および潜在的発ガン性危険因子の決定のための迅速なスクリーニング手順として、細菌復帰突然変異研究を使用し、これは、潜在的遺伝毒性特性を特徴づけるその他の試験と併用されるべきである。本研究は、ＯＥＣＤ指針および国際標準化機構１０９９３；医療デバイスの生物学的評価、第３部：遺伝毒性、発ガン性および生殖毒性についての試験、の規定要件に基づくものである。
【０２４４】
テスト製品
試料は以下の通りに調製する。
テスト製品形態；
－可溶性材料（固体または液体）－完全な「可溶性材料の調製」
－不溶性材料－完全な「抽出物の調製」
【０２４５】
抽出物の調製（不溶性材料について）：
１．テスト製品対抽出媒質比：
－０．５ｍｍ未満の材料厚み－１２０ｃｍ^2：２０ｍｌの比率を使用。
－０．５ｍｍ以上の材料厚み－６０ｃｍ^2：２０ｍｌの比率を使用。
－不規則形状の物体および／またはスポンサのオプション－４ｇ：２０ｍｌの比率を使用。
２．媒質：
－注射用の０．９％の塩化ナトリウム、ＵＳＰ、
－ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）*
－９５％のエタノール（ＥｔＯＨ）**
* ジメチルスルホキシドは、３７℃で７２時間、７０℃で２４時間、または５０℃で７２時間で抽出可能である。
** ９５％エタノールは室温でのみ抽出可能である（さまざまな時間を用いることができる）。
３．条件（材料を劣化させない最高温度を用いる）；
－１２１℃、１時間、
－７０℃、２４時間
－５０℃、７２時間
－３７℃、２４時間
－室温、７２時間
【０２４６】
可溶性材料の調製
１．固体：
試料１グラムを、１０ｍｌ入り容量フラスコに移した。１００ｍｇ／ｍｌまたは１０％ｗ／ｖを用いるテスト材料の性質に対応するためにさまざまなサイズのフラスコを使用することができる。材料の１００ｍｇ／ｍｌまたは１０％（ｗ／ｖ）溶液を達成するため、１０ｍｌ（または該当する）境界まで適切な媒質（以下で特定）を添加する（ｑ．ｓ．）

。
２．液体：
試料１ミリリットルを、１０ｍｌ入りの容量フラスコに移した。１００ｍｇ／ｍｌまたは１０％ｗ／ｖを用いるテスト材料の性質に対応するためにさまざまなサイズのフラスコを使用することができる。材料の１００ｍｇ／ｍｌまたは１０％（ｗ／ｖ）溶液を達成するため、１０ｍｌ（又は該当する）境界まで適切な媒質（以下で特定）を添加する（ｑ．ｓ．）。
注：ＧＬＰ規則２１ＣＦＲ５８．１１３は、担体を伴う混合物についての濃度分析および安定性判定を要求している。
【０２４７】
媒質：
－注射用の０．９％塩化ナトリウム、ＵＳＰ。
－ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）
－９５％エタノール（ＥｔＯＨ）
可溶性材料の全ての調製は、試験当日に行なう。材料がこれらの濃度で完全に溶解しない場合、連続希釈物を調製する。材料の完全な溶解を達成すると考えられる最高の濃度を試験目的に使用する。
【０２４８】
テスト系：
各々のネズミチフス菌（S. typhimurium）テスター試験株が、ヒスチジンオペロン内の特異的突然変異そして突然変異原を検出するそれらの能力を増大させるその他の突然変異を含んでいる。大腸菌（E.coli）菌株は、トリプトファンオペロン内に１つの突然変異をまたｕｖｒＡ遺伝子内に１つの欠失を含んでいる。これらの遺伝的に改変されたネズミチフス菌（S. typhimurium）菌株（ＴＡ９Ｓ、ＴＡ１００、ＴＡ１５３５およびＴＡ１５３７）および大腸菌（E.coli）菌株（ＷＰ２ｕｖｒＡ）は、それぞれヒスチジンまたはトリプトファンの不在下では成長できない。（ネズミチフス菌（S. typhimurium）については）ヒスチジンを含まないかまたは（大腸菌（E.coli）については）トリプトファンを含まない培地の中に置かれた場合、その野生型状態に戻るよう（独自のヒスチジンを製造することによってヒスチジン非依存型になるか、または独自のトリプトファンを製造することによってトリプトファン非依存性となる）自然突然変異するような細胞のみがコロニーを形成できる。任意の１つの菌株についての自然突然変異速度（または復帰速度）は比較的一定であるが、突然変異原をテスト系に添加した場合、突然変異速度は著しく増大する。
【０２４９】
試験株、突然変異／遺伝子型関連性
S. typhimurium TA98 hisD3052, rfa, uvrB、フレームシフト、pKM101
S. typhimurium TA100 hisG46, rfa, uvrB、ミスセンス、pKM101
S. typhimurium TA1535 hisG46, rfa, uvrB、ミスセンス、
S. typhimurium TA1537 hisC3076, rfa, uvrB、フレームシフト
E.coli WP2uvrA trpE65, uvrA、ミスセンス
ｒｆａ＝大型分子に対する細胞の透過性を増大させるリポ多糖類壁の部分的喪失をひき起こす（すなわちクリスタルバイオレット阻害）。
ｕｖｒＢまたはｕｖｒＡ＝不十分なＤＮＡ切除－修復系（すなわち紫外線感応性）
フレームシフト＝塩基対付加／欠失
ミスセンス＝塩基対置換
ｐＫＭ１０１＝プラスミドがアンピシリン耐性（Ｒ因子）を付与し、突然変異原に対する感応性を増強させる。
【０２５０】
代謝活性化：
Aroclor1254で誘発されたラットの肝臓（Ｓ９ホモジネート）が代謝活性化として用いられる。該材料は、雄のSprague Dawleyラットから調製される。ラットは、屠殺の５日前

にAroclor1254（５００ｍｇ／ｍｌ）の１回の腹腔内注射により誘発する。Ｓ９ホモジネートは、オルガノテクニカコーポレーション（Organon Teknika Corporation），Box15969，ダラム（Durham），NC 27704-0969から購入する。使用直前に、Ｓ９ホモジネートを、０．４ＭのＭｇＣｌ$_2$／６５ＭのＫＣｌ、１．０Ｍのグルコース－６－ホスファート、０．１ＭのＮＡＤＰ、０．２Ｍのリン酸ナトリウム緩衝液および無菌水を含む緩衝液と混合させる。

【０２５１】

試験株の調製：

ネズミチフス菌ＴＡ９８、ＴＡ１００、ＴＡ１５３５及びＴＡ１５３７および大腸菌ＷＰ２ｕｖｒＡの培養を、オキソイド培養液の入った個々の三角フラスコに接種する。接種したブロス培養を、１１５～１２５ｒｐｍで作動するインキュベータ振とう機の中で３７±２℃で１０～１２時間インキュベートさせる。

【０２５２】

負の対照の調製

Ｓ９の活性化を伴って、および伴わずに、各試験株について、負の対照（テスト材料無しの媒質）を利用する。

【０２５３】

正の対照の調製

試験株ＴＡ９８、ＴＡ１００及びＴＡ１５３７が野生型状態への突然変異に対し感応性を有することを実証するために、正の対照として、既知の突然変異原Dexon（パラジメチルアミノベンゼンジアゾスルホン酸ナトリウム塩）を使用する。試験株ＴＡ１５３５については、アジ化ナトリウムを正の対照として使用する。試験株ＴＡ１００については、２－アミノフルオレンを正の対照として使用する。試験株ＷＰ２ｕｖｒＡについては、２－アミノアントラセンおよびメチルメタン－スルホナートを正の対照として使用する。突然変異誘発結果を誘発するためには、２アミノフルオレンおよび２－アミノアントラセンでのみ代謝活性化が必要とされるが、全ての正の対照は、Ｓ９ホモジナートを伴って、および伴わずにテストされる。

【０２５４】

菌株の特徴および菌株標準平板計数：

菌株の特徴が確認され、生菌数が決定される。

【０２５５】

スポット平板阻害スクリーン

抽出物（単複）または可溶化された材料（単複）および負の対照（単複）は、阻害試験の抗菌ゾーンをモデルにしたスポット平板技術により評価する。このスクリーンは、サルモネラ菌株及び大腸菌株にとって非阻害性である抽出物または溶液の毒性濃度を評価するのに用いられる。

【０２５６】

ヒスチジン－ビオチン（S. typhimuriumについて）またはトリプトファン（E. coliについて）で補足された２ｍｌの上面融解寒天の入った別々の管に、５つの試験株各々について０．１ｍｌの培養を用いて接種する。混合の後、寒天を、研究室番号、該当する試験株および用量レベル（必要な場合）のラベルを付けた別々の最小Ｅ平板の表面を横断して注ぎ込む。寒天がひとたび凝固したら、無菌フィルタディスクを平板の中心に置く。抽出物または可溶化材料の０．１ｍｌアリコートを、ラベル付けした平板の各々の上のフィルタディスクに添加する。負の対照で、並行試験を行なう。正の阻害ゾーンを実証するためには、Dexon１０倍原液を用いる。

【０２５７】

平板を３７±２℃で２～３日間インキュベートする。インキュベーション期間の後、成長阻害ゾーンを記録した。背景芝（background lawn）の有意な阻害が発生したならば、単数または複数の希釈物を調製し阻害スクリーンを反復して非毒性レベルを見出すことにより、抽出物または可溶化材料の濃度を調整する。

【０２５８】
標準平板取込み検定：
ヒスチジン－ビオチン（S. typhimuriumについて）またはトリプトファン（E. coliについて）で補足された２ｍｌの上面融解寒天の入った別々の管に、５つの試験株各々について０．１ｍｌの培養および０．１ｍｌのテスト材料を用いて接種する。代謝活性化をシミュレートするＳＷＩまたはＳ９ホモジネートの０．５ｍｌのアリコートを、必要な場合に添加する。研究室番号、該当する試験株およびＳ９代謝活性化（該当する場合）のラベルが付いたトリプリケートの最小Ｂ平板を横断して混合物を注ぎ込む。並行試験を負の対照および５つの正の対照について実施する。
【０２５９】
以下の通り、トリプリケートで、ヒスチジンを含まない培地平板（S. typhimuriumについて）およびトリプトファンを含まない培地平板（E. coliについて）を調製する。
１．Ｓ９活性化を伴う、および伴わない抽出物または可溶化材料
２．Ｓ９活性化を伴う、および伴わない負の対照
３．菌株ＴＡ９Ｓ、ＴＡ１００、およびＴＡ１５３７でのＳ９活性化を伴う、および伴わない１倍Dexon（既知の突然変異原）。
４．菌株ＴＡ１００でのＳ９活性化を伴う、および伴わない１倍２－アミノフルオレン（既知の突然変異原）、
５．菌株ＴＡ１５３５でのＳ９活性化を伴う、および伴わない１倍アジ化ナトリウム（既知の突然変異原）、
６．菌株ＷＰ２ｕｖｒＡでのＳ９活性化を伴う、および伴わない１倍２－アミノアントラセン（既知の突然変異原）
７．菌株ＷＰ２ｕｖｒＡでのＳ９活性化を伴う及び伴わない１倍メチルメタン－フルホナート（既知の突然変異原）。
【０２６０】
平板を、３７±０℃で２～３日間インキュベートする。インキュベーション期間の後、各平板（テスト、負および正）上の復帰突然変異体コロニーを計数し、記録する。復帰突然変異体の平均数を計算する。
【０２６１】
テスト結果の評価
スリプリケート試験平板の復帰突然変異体の平均数を、利用した５つの試験株の各々についてのトリプリケートの負の対照平板の復帰突然変異体の平均数を比較する。正の対照について得た平均を、基準点として使用する。テストの失敗または「潜在的突然変異原」として同定されるべきテスト材料については、５つの試験株のいずれかまたは全てについて、負の対照から得られた平均に比べて平均復帰突然変異体数の２倍以上の増加がなくてはならない。２倍の増大が全く存在しない場合には、テスト材料は非突然変異誘発性とみなされる。
【０２６２】
テスト材料の３つの非毒性用量レベルを用いて用量応答関係を実証することにより、あらゆる見かけの「正の応答」が確認されることになる。線形用量応答を生成する濃度範囲が存在するはずである。線形性を立証できない場合には、検定を、用量レベルを適切に変更しながら反復する。テスト材料は、それか、最低２つの漸増用量濃度に比べて復帰突然変異体の数の用量関連性の増加をひき起こす場合に、突然変異原性とみなされることになる。
【０２６３】
試験の有効性：
いずれかの検定が有効とみなされるためには、その検定は、以下の基準を満たさなくてはならない：
１．菌株の特徴；全てのS. typhimurium試験株（ＴＡ９８、ＴＡ１００、ＴＡ１５３５およびＴＡ１５３７）はクリスタルバイオレット（ｒｆａ 突然変異）および紫外光（ｕｖ

ｒＢ）に対する感応性を示さなくてはならず、またビオチン平板上では成長を全く示さずヒスチジン－ビオチン平板上では成長を示さなくてはならない。試験株ＴＡ９８及びＴＡ１００は、アンピシリン（Ｒ－因子）に対する耐性を示さなくてはならない。試験株ＴＡ１５３５およびＴＡ１５３７はアンピシリンに対する感応性を示さなくてはならない。試験株ＷＰ２ｕｖｒＡは、紫外光に対する感応性を示し、トリプトファン欠損平板上では全く成長を示さず、トリプトファン補足培地上で成長を示し、アンピシリン感応性を示さなくてはならない。

【０２６４】

２．菌株標準平板計数：各々の試験株（ＴＡ９８、ＴＡ１００、ＴＡ１５３５、ＴＡ１５３７およびＷＰ２ｕｖｒＡ）についての作業培養懸濁液上の生菌数は、１×１０ＣＦＵ／ｍｌ未満であってはならない。

【０２６５】

３．スポット平板阻害スクリーン；細胞に対する毒性または阻害について、調製された各々の抽出物または可溶化材料を評価する。試験株に対し非阻害性ないし中度の非阻害性を示す試験株テスト試料を、標準平板取込み方法によりテストする。テスト材料が阻害性を示す場合、希釈物の非毒性レベルを見出すことが必要である。

【０２６６】

４．標準平板取込み検定：各々の正の対照平均は、利用されたサルモネラ試験株のそれぞれの負の対照平均に比べて少なくとも３倍の増加、そして大腸菌試験株のそれぞれの負の対照平均に比べ少なくとも２倍の増加を示さなくてはならない。例外としては、突然変異原性応答を誘発するように意図されていない条件が含まれる（例えば、代謝活性化の無い２－アミノアントラセン及び２－アミノフルオレン）。各々の試験株の負の対照の結果は、特徴的な数の自然復帰突然変異体を示すことになる。自然復帰突然変異速度は変動し得るが、特定された範囲（下表参照）と一貫性をもつべきである。該表は、単なる指針として意図されているにすぎない。試験株のための負の対照結果は、列挙された範囲の外になるかもしれない。そのような場合には、結果を慎重に評価すべきである。

【０２６７】

【表９】

種	試験株	自然復帰突然変異体の数
ネズミチフス菌	TA98	15-50
	TA100	120-240
	TA1537	3-28
	TA1535	10-35
大腸菌	WP2uvrA	20-125

【０２６８】

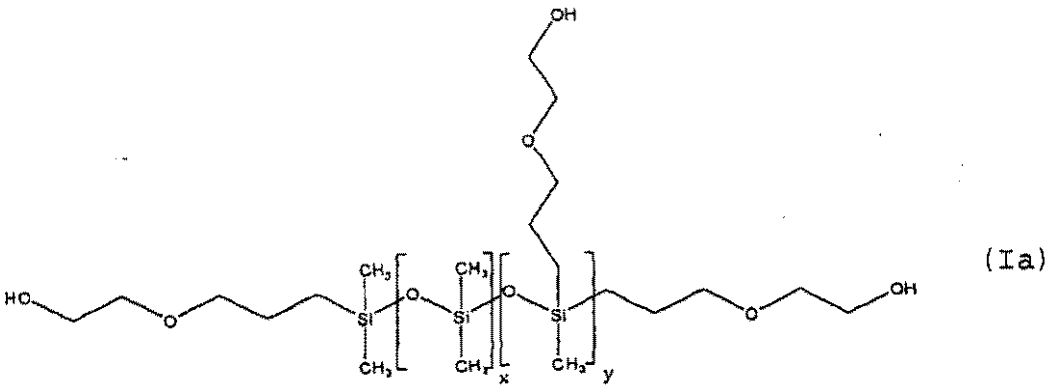
例１４についての参考文献：

エイムズ（Ames），B．N.、マッキャン（McCann），3.、およびヤマザキ、Ｅ．、「サルモネラ／哺乳動物－ミクロソーム突然変異原性試験での発ガン性物質およおよび突然変異原の検出方法」、突然変異研究（Mutation Research）、第３１巻、１９７５年、ｐ．３４７～３６４。

ブルシック（Brusick），D．J.、V．F．シモン（Simmon）、H，S．ローゼンクランツ（Rosenlcranz）、V．A．レイ（Ray）、およびKS．スタフォード（Stafford）、「大腸菌ＷＰ２およびＷＰ２ｕｖｒＡ復帰突然変異検定の評価」、突然変異研究（Mutation Research）、第７６巻、１９８０年、ｐ．１６９～１９０。

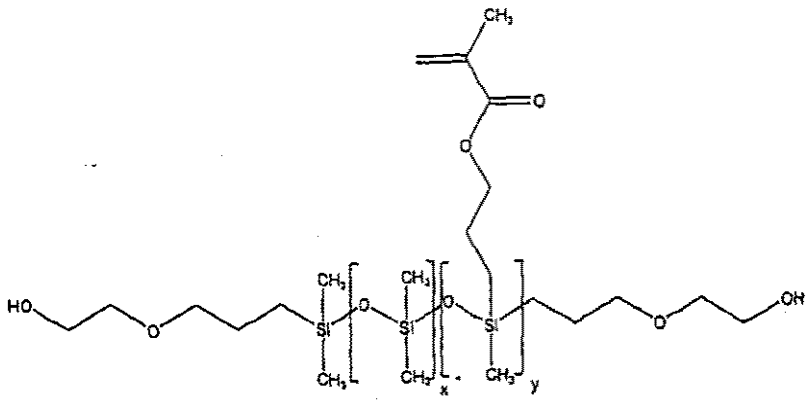
マロン（Maron），ドロシー（Dorothy） M.、エイムズ（Ames），ブルース（Bruce） N.、「改正版サルモネラ突然変異原性試験方法」、突然変異研究（Mutation Research）、

第１１３巻、１９８３年，ｐ．１７５－２１５。
【０２６９】
ＩＳＯ１０９９３－３。医療デバイスの生物学的評価、第３部：遺伝毒性、発ガン性および生殖毒性についての試験。
化学物質の試験に関するＯＥＣＤ指針、指針４７１細菌復帰突然変異試験の差し替え提案、文書番号４７１
オルティス（Ortiz），A．J．、M．T．ポーラストリーニ（Pollastrini）、M．バレア（Barea）、およびD．オルドヘツ（Ordohez）、「ネズミチフス菌ヒスチジン及び大腸菌トリプトファン復帰試験を用いた、新規広域スペクトラムの駆虫薬であるリュクサベンダゾールの細菌突然変異原性評価」、突然変異生成（Mutagenesis）、第１１巻、１９９６年、ｐ．２７～３１。
試験の有効性、細菌突然変異原性試験；ＮＡＭＳＡ研究室番号９８Ｔ－００７８５－００
【０２７０】
当業者であれば、広範に記述した通りの該発明の精神または範囲から逸脱することなく、特定の実施形態の中で示されている通りの該発明に対し数多くの変更および／または修正を加えることが可能である、ということがわかるだろう。従って、当該実施態様は、全ての点において制限的なものではなく例示的なものとしてみなされるべきである。
【手続補正書】
【提出日】平成21年2月19日(2009.2.19)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項１０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項１０】
式（Ｉ）のケイ素含有のポリオール、ポリアミン、ポリエポキシまたはポリイソシアネートが、
【化４】



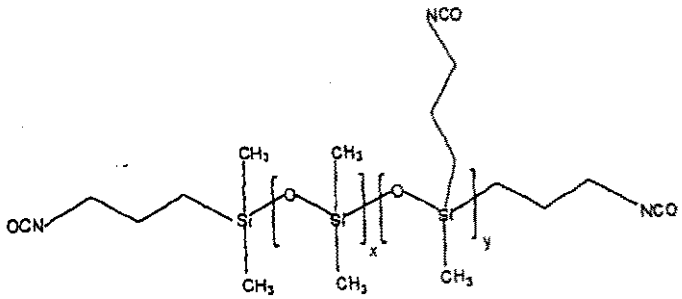
(Ia)

【化５】



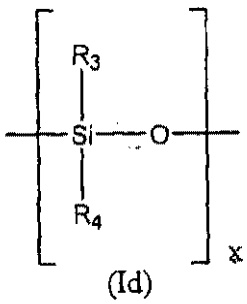
(Ib)

【化６】



(Ic)

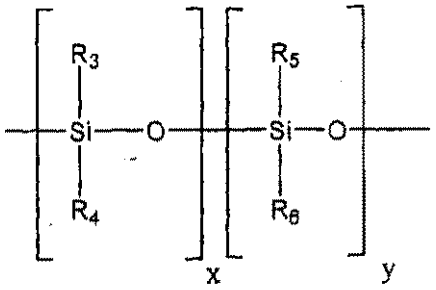
【化７】



(Id)

R_3＝ビニル、R_4＝C_{1-6}アルキル、ｘ＝１００～１０００

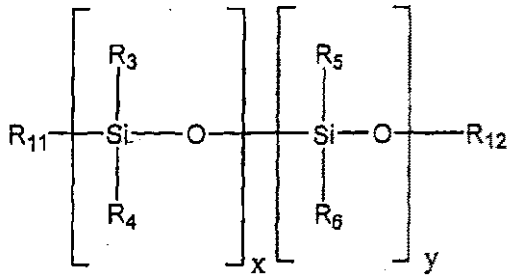
【化８】



(Ie)

R_1＝ビニル、R_3、R_4、R_5およびR_6＝C_{1-6}アルキル、ｘ＝１００～１０００、またｙ＝４～２００

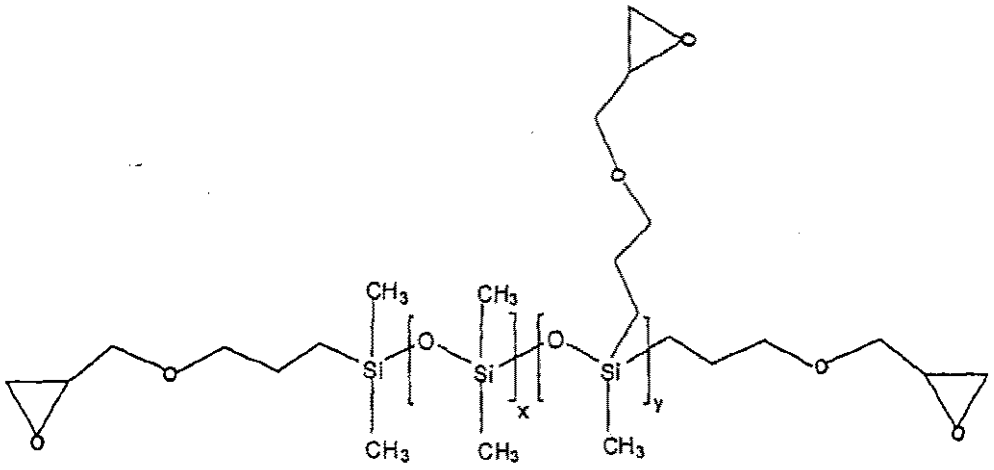
【化９】



(If)

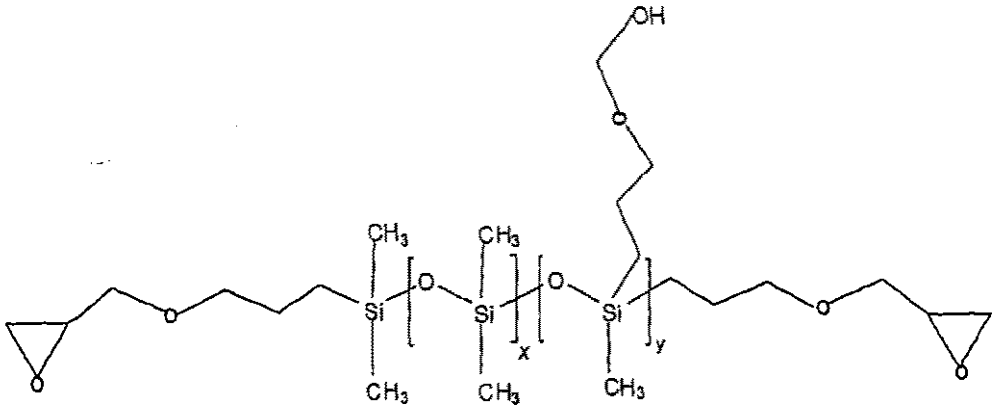
R_3＝ビニル、R_3、R_4、R_5およびR_6＝C_{1-6}アルキル、R_{11}およびR_{12}＝C_{1-6}アルキル、ヒドロキシル、メトキシおよび/またはエトキシ、ｘ＝１００～１０００、またｙ＝４～２００

【化１０】



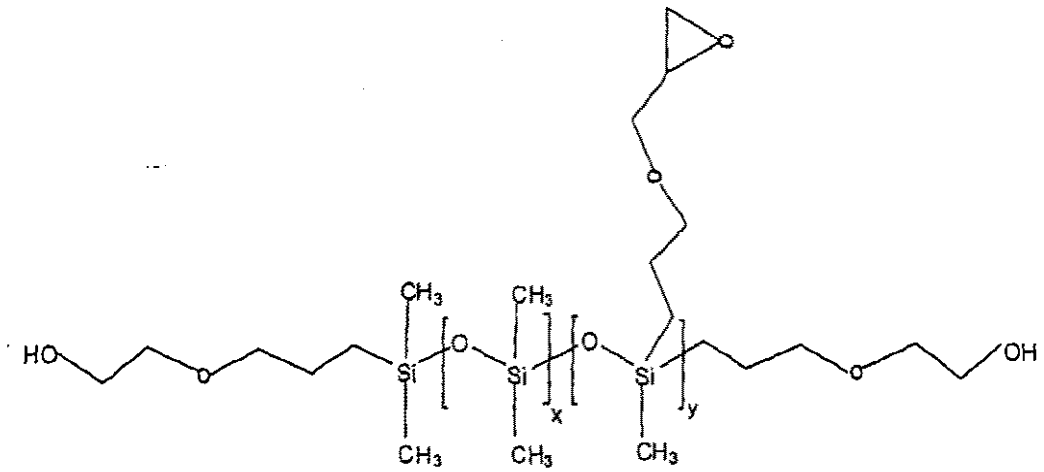
(Ig)

【化１１】



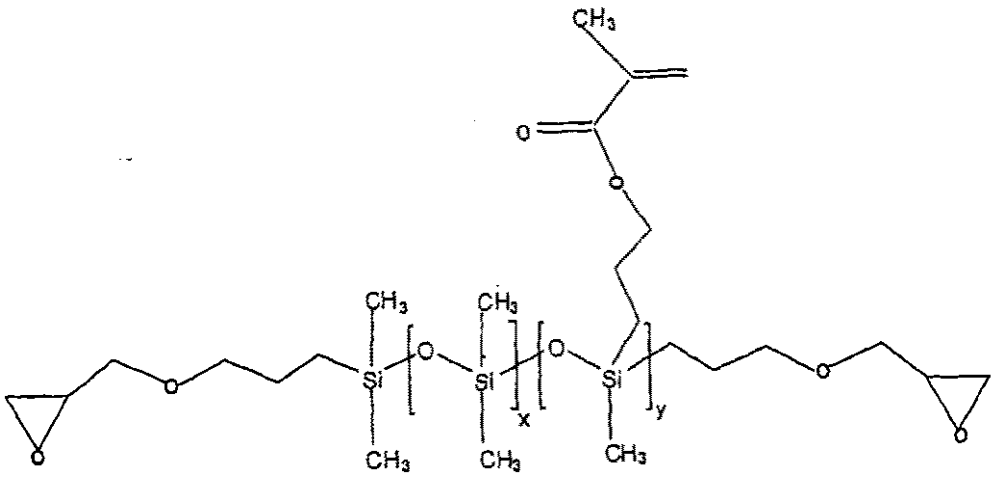
(Ih)

【化１２】



(Ii)

【化１３】



(Ij)

（ここで、式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）および（Ｉｊ）の化合物におけるｘおよびｙは請求項８で定義した通りである）である請求項８記載の生体安定性ゲル。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４６】
R_1はビニル、R_3、R_4、R_5およびR_6はC_{1-6}アルキルであり、ｘは１００～

１０００、およびｙは４～２００である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2007/000511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.

C08G 18/61 (2006.01) *A61K 31/695* (2006.01) *C08G 77/18* (2006.01)
A61F 2/02 (2006.01) *A61L 27/18* (2006.01) *C08G 77/26* (2006.01)
A61F 2/12 (2006.01) *C08G 77/16* (2006.01)

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)

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
DWPI, JAPIO: C08G, A61L,Keywords:epoxy, amine, isocyanate, diol, triol, polyol, silic+, urethan+ urea, gel

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 2006/0223964 A (LAI et al) 5 October 2006 Whole document	1-4,7,12,13, 20, 21,24-27,33
X	WO 2004/052963 A (SUPRAPOLIX B.V.) 24 June 2004 Whole document	1-4,7,13,20-27,33
X	EP 1 251 146 B (GETZNER WERKSTOFFE HOLDING GmbH) 23 October 2002 Whole document	1-16,20,30,32

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] 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
18 June 2007

Date of mailing of the international search report
28 JUN 2007

Name and mailing address of the ISA/AU
AUSTRALIAN PATENT OFFICE
PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA
E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au
Facsimile No. (02) 6285 3929

Authorized officer
GAYE HOROBIN
AUSTRALIAN PATENT OFFICE
(ISO 9001 Quality Certified Service)
Telephone No : (02) 6283 2069

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2007/000511

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,187,251 A (JACHMANN) 16 February 1993 Whole document	30
X	EP 1 081 272 B (DOW CORNING CORPORATION) 7 March 2001 Whole document	30
X	WO 2004/011529 A (COMMONWEALTH SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH ORGANISATION) 5 February 2004 Whole document	30
X	Derwent Abstract Accession Number 87-316882/45, Class U11, JP 62-224051 A (NITTO ELECTRIC IND KK) 2 October 1987 Abstract	30
A	WO 2006/034547 A (AORTECH BIOMATERIALS PTY LTD) 6 April 2006 Whole document	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/AU2007/000511

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member					
US	2006223964	WO	2006107899				
WO	2004052963	AU	2003295249	EP	1569984	US	2006018856
EP	1251146	DE	10119583				
US	5187251	DE	4023556	EP	0468305		
EP	1081272	JP	2001089571	JP	2001115031	US	6136215
		US	6255429				
WO	2004011529	AU	2003281672	CA	2493366	EP	1543065
		US	2006106458				
JP	62224051						
WO	2006034547	AU	2005289374				

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

END OF ANNEX

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,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,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100102990
弁理士 小林 良博
(74)代理人 100128495
弁理士 出野 知
(72)発明者 メーラビ, マンスール
オーストラリア国, ビクトリア ３１６６, イースト オークレイ, ファーンツリー ガリー ロード １／１１４
(72)発明者 ベンカタラマニ, スリラム
オーストラリア国, ビクトリア ３１７０, マルグレーブ, ワンダ ストリート ４１
(72)発明者 ボウン, マーク
オーストラリア国, ビクトリア ３１６８, ノッティング ヒル, アクナ アベニュ ６
(72)発明者 パドサルギカル, アジャイ
オーストラリア国, ビクトリア ３１５０, ホイーラーズ ヒル, ダーリントン アベニュ ３
(72)発明者 ムドゥンバ, ラマスリ
オーストラリア国, ビクトリア ３１５０, グレン ウェーバーリー, アナデイル クレセント ５１

Ｆターム(参考) 4C081 AB04 AB05 AB11 AB13 AB16 AB38 BB08 CA212 CA271 DA01 DA03 DA04 DA12 EA12