

(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2009-531474

(P2009-531474A)

(43) 公表日 平成21年9月3日(2009.9.3)

(51) Int.Cl.

C08G 18/61

(2006.01)

F 1

C08G 18/61

テーマコード(参考)

4 J O 3 4

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2009-501784 (P2009-501784)
(86) (22) 出願日	平成19年3月29日 (2007.3.29)
(85) 翻訳文提出日	平成20年11月6日 (2008.11.6)
(86) 國際出願番号	PCT/AU2007/000409
(87) 國際公開番号	W02007/112485
(87) 國際公開日	平成19年10月11日 (2007.10.11)
(31) 優先権主張番号	2006901675
(32) 優先日	平成18年3月31日 (2006.3.31)
(33) 優先権主張国	オーストラリア(AU)
(31) 優先権主張番号	60/744,097
(32) 優先日	平成18年3月31日 (2006.3.31)
(33) 優先権主張国	米国(US)

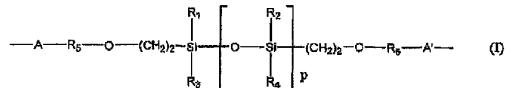
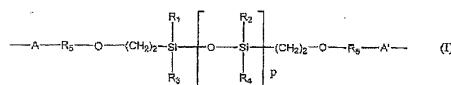
(71) 出願人	501030898 エイオーテク バイオマテリアルズ プロ プライアタリー リミティド オーストラリア国、ニューサウスウェール ズ 2039, ロゼル, エバンズ ストリ ート 119
(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人	100111903 弁理士 永坂 友康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】生物学的に安定なポリウレタン

## (57) 【要約】

本発明は、(a)一般式(I)



のポリシロキサンを含むソフトセグメント；及び、(b)0重量%より多く40重量%より少ない、ジイソシアネートと線状2官能性連鎖延長剤との反応生成物であるハードセグメント、を含む、生物学的に安定なポリウレタン又はポリウレタン尿素、それらを調製するためのプロセス及びそれらの、生体物質、装置、物品又はインプラントにおける使用、に関する。

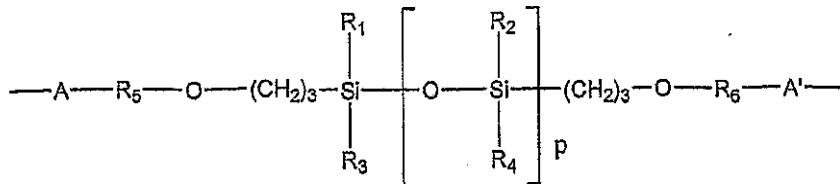
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) 一般式(I)

## 【化 1】



(I)

10

20

30

40

50

のポリシロキサン(式中A及びA'はO又はNRであり、RはC<sub>1~6</sub>アルキルであり；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は独立してC<sub>1~6</sub>アルキルから選ばれ；R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は独立してC<sub>1~12</sub>アルキレンから選ばれ；そしてpは1又はより大きな整数である)を含むソフトセグメント、及び  
 (b) 0重量%より多く40重量%より少ない、ジイソシアネートと線状2官能性連鎖延長剤との反応生成物であるハードセグメント、  
 を含む、生物学的に安定なポリウレタン又はポリウレタン尿素。

## 【請求項 2】

ハードセグメントの量が10~39重量%又は25~37.5重量%である、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

## 【請求項 3】

ソフトセグメントの量が少なくとも60重量%、60~90重量%又は60~75重量%である、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

## 【請求項 4】

該ソフトセグメントが又、ポリエーテルポリオール又はポリカーボネートポリオールを2重量%まで又は1重量%までの量で含む、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

## 【請求項 5】

式(I)におけるR<sub>1</sub>からR<sub>4</sub>が、独立してC<sub>1~4</sub>アルキルから選ばれる、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

## 【請求項 6】

式(I)におけるR<sub>1</sub>からR<sub>4</sub>がメチルである、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

## 【請求項 7】

式(I)におけるR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>が、独立してC<sub>1~4</sub>アルキレンから選ばれる、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

## 【請求項 8】

式(I)におけるR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>がエチレン又はプロピレンである、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

## 【請求項 9】

式(I)におけるpが、5~30又は8~20である、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

## 【請求項 10】

該一般式(I)のポリシロキサンが、200~6000、500~2000又は500~1500の範囲の分子量を持つ、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

## 【請求項 11】

ジイソシアネートの量が、8～35重量%又は20～35重量%の範囲にある、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

**【請求項12】**

該ジイソシアネートが芳香族ジイソシアネートである、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

**【請求項13】**

該芳香族ジイソシアネートが4,4'-ジフェニルメチルジイソシアネート(MDI)である、請求項12に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

**【請求項14】**

該連鎖延長剤の量が、1～5重量%又は2～5重量%の範囲にある、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。 10

**【請求項15】**

該連鎖延長剤が、500又はより少ない、15～500又は60～450の分子量を持つ、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

**【請求項16】**

該連鎖延長剤が、ジオール又はジアミンの連鎖延長剤である、請求項1に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

**【請求項17】**

該ジオール連鎖延長剤が、C<sub>1-12</sub>アルカンジオールである、請求項16に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。 20

**【請求項18】**

該C<sub>1-12</sub>アルカンジオールが1,4-ブタンジオール(BDO)である、請求項17に記載のポリウレタン又はポリウレタン尿素。

**【請求項19】**

(i) 上に定義した請求項1に記載の式(I)の末端が水酸基又はアミンであるポリシロキサンをジイソシアネートと反応させてプレポリマーとする工程；及び

(ii) 工程(i)のプレポリマーを線状2官能性連鎖延長剤と共に高せん断混合する工程、を含む、請求項1に記載の生物学的に安定なポリウレタン又はポリウレタン尿素を調製するための方法。 30

**【請求項20】**

全部又は1部が請求項1に記載の生物学的に安定なポリウレタン又はポリウレタン尿素からなる、生体材料、装置、物品又はインプラント。

**【請求項21】**

次のものから選ばれる生体材料、装置、物品又はインプラント：カテーテル；スタイルット；骨縫合アンカー；血管、食道及び胆管用のステント；人工内耳；再生(reconstructive)顔面外科；薬物放出制御装置；栓穴(key hole)外科用の装置及び構成部材；バイオセンサー；細胞カプセル化用の膜；医療用ガイドワイヤー；医療用ガイドピン；套管化(cannularizations)；ペースメーカー、除細動装置及び神経刺激装置、並びにそれらの夫々の電極導線；心室補助装置；整形外科用ジョイント又はその部品；脊椎用椎間板及び小ジョイント；頭蓋形成用板；眼内レンズ；尿路用ステント及び尿路用装置；ステント/移植片装置；袖管を結合/延長/修復する装置；心臓用弁；静脈用移植片；血管アクセスポート(access port)；血管短絡管；血液精製装置；骨折肢用ギブス包帯；静脈弁、血管形成術、電気生理学及び心拍出量用カテーテル；形成外科用インプラント；胸部インプラント殻(shells)；ラップバンド(lapband)；肺用バルーン；医療用装置挿入の為の工具及び付属品；輸液及び流量制御装置；玩具及び玩具構成部材；形状記憶フィルム；管継手；電気コネクター；ZIF(zero-insertion force)コネクター；ロボット工学；航空宇宙用アクチュエーター；ダイナミックディスプレー；流量制御装置；スポーツ用品及びその構成部材；身体に順応させるための(body-conforming)装置；温度制御装置；安全リリース(release)のための装置及び熱収縮絶縁体(insulation)。 40

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】****【0001】**

本発明はポリウレタン又はポリウレタン尿素、及びそれらを調製する方法に関する。ポリウレタンは生物学的安定性、耐クリープ性、耐酸性及び耐摩耗性を有し、それにより、生体材料及び医療用の装置、物品又はインプラント、特に心臓病学、整形外科、形成外科及び胃腸病学の分野における長期間インプラントできる医療用装置、の製造に有用である。

**【背景技術】****【0002】**

ポリウレタンのソフトセグメント中に多量のシリコーン充填物を混和する方法論の開発が生物学的に安定なポリウレタン(Elast-Eon<sup>TM</sup>)の製造をもたらした。これらのポリウレタンのソフトセグメントは、80重量%の水酸基末端ポリジメチルシロキサン(PDMS)と20重量%のポリエーテルポリオール、特ににはポリヘキサメチレンオキシド(PHMO)を基材としている。

**【0003】**

該ポリエーテルの存在は、該イソシアネート含有量の多いハードセグメントと該シリコーン含有量の多いソフトセグメントという熱力学的に異なる分子間の相溶化剤として機能するために必要と考えられた。該ソフトセグメントのシリコーン含有量が80重量%より高いと機械的性質がより劣り、当時は該相溶化剤理論を裏付けるように思われた。

**【0004】**

Elast-Eon製造の技術は、より最近進歩し、機械的性質の減少無しに、該ソフトセグメント中へのより高い含有量でのシリコーンの混和を可能にするという顕著な方法上のブレークスルーに導いた。

**【0005】**

ポリウレタンに生物学的に引き起こされる劣化の機構を理解する多くの努力も又なされた。該インプラント近傍の異物巨大細胞(FBGC)から発生する酸化性のラジカルが、ポリウレタンを基材とする医療用装置の劣化の主な原因と思われる。結果として、ポリウレタン中の酸化し得る基の存在が劣化開始の主要なサイトであることが示された。それ故、酸化し易い基の含有量の減少が該ポリウレタンの生物学的安定性の増加を導くであろう。結果的に、今や、ポリエーテルポリオールと組合せたPDMSの代わりの、PDMSを基材としたソフトセグメントを持つことが望まれる。

**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0006】**

生物学的に安定なポリウレタンの提供。

**【課題を解決するための手段】****【0007】**

本発明により、

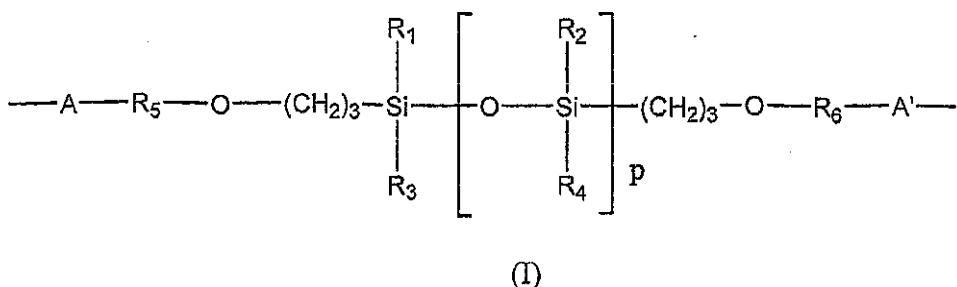
(a) 一般式(I)

10

20

30

【化 1】



10

のポリシロキサン（式中A及びA'はO又はNRであり、RはC<sub>1-6</sub>アルキルであり；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は独立してC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれ；R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は独立してC<sub>1-12</sub>アルキレンから選ばれ；そしてpは1又はより大きな整数である）を含むソフトセグメント、及び  
 (b) 0重量%より多く40重量%より少ない、ジイソシアネートと線状2官能性連鎖延長剤との反応生成物であるハードセグメント、  
 を含む、生物学的に安定なポリウレタン又はポリウレタン尿素、が提供される。

[ 0 0 0 8 ]

20

本発明は又、

(i) 上に定義した請求項 1 に記載の式(I)の末端が水酸基又はアミンであるポリシリコキサンをジイソシアネートと反応させてプレポリマーとする工程；及び  
(ii) 工程(i)のプレポリマーを線状 2 官能性連鎖延長剤と共に高せん断混合する工程、  
を含む、上に定義した生物学的に安定なポリウレタン又はポリウレタン尿素を調製するための方法を提供する。

[ 0 0 0 9 ]

ハードセグメント濃度が低いにも拘らず、本発明のポリウレタンは、驚くべきことに、  
10 ~ 55 MPaの範囲である、該Elast-Eonポリウレタンと同等の引張りモジュラスを持つ。  
このものはまた、生物学的安定性、並びに10 ~ 20 %改善された、耐クリープ性、耐  
酸性及び耐磨耗性を伴っている。これらの性質により、該ポリウレタンは生体材料及び医  
用装置、物品又はインプラントの製造に有用である。

かくて、本発明は更に、全体もしくは1部が上に定義された該生物学的に安定なポリウレタン又はポリウレタン尿素からなる、生体材料、装置、物品又はインプラントを提供する。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

[ 0 0 1 0 ]

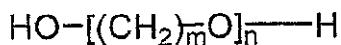
本発明の生物学的に安定なポリウレタンは、(a)上に定義した式(I)のポリシロキサンを含むソフトセグメント及び(b)ジイソシアネートと線状2官能性連鎖延長剤との反応生成物であるハードセグメントを含む。一つの好ましい実施態様に置いては、該ソフトセグメントは式(I)のポリシロキサンのみを含むが、ポリエーテルポリオール又はポリカーボネートポリオールのような他のソフトセグメント成分が、ソフトセグメントの全量に対して2重量%まで、好ましくは1重量%までの量で存在することがある。

[ 0 0 1 1 ]

適切なポリエーテルポリオールは、式(11)：

40

【化2】



(II)

(式中、mは2又はより大きい整数、好ましくは4～18；そして、nは2～50の整数である。) 10

【0012】

mが4又はより大きい式(II)のポリエーテルポリオールとしては、ポリテトラメチレンオキシド(PTMO)、ポリヘキサメチレンオキシド(PHMO)、ポリヘプタメチレンオキシド、ポリオクタメチレンオキシド(POMO)及びポリデカメチレンオキシド(PDMO)が好ましい。ポリエーテルポリオールの分子量範囲は好ましくは200～5000、より好ましくは200～1200の範囲である。

【0013】

適切なポリカーボネートポリオールは、ポリ(ヘキサメチレンカーボネート)及びポリ(デカメチレンカーボネート)のようなポリ(アルキレンカーボネート)；アルキレンカーボネートと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)、及び/又は2,2-ジエチル1,3-プロパンジオール(DEPD)、との反応により調製されるポリカーボネート；及びアルキレンカーボネートと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)及び/又はアルカンジオールとの反応により調製される珪素を基材とするポリカーボネート、を含む。 20

【0014】

ポリウレタンのソフト及びハードセグメントは、典型的には相分離し、そして分離したドメインを形成する。該ハードセグメントは組織化して規則的(結晶性)ドメインを形成し、一方ソフトセグメントは主に非晶質ドメインとしてとどまり、この2つの組合せがポリウレタンの極めて優れた機械的性質の原因である。 30

【0015】

本発明の該ポリウレタン中に存在するハードセグメントの量は、0重量%より多く40重量%未満、好ましくは10～39重量%、より好ましくは25～37.5%の範囲である。

【0016】

驚くべきことに、本発明のポリウレタンの引張りモジュラスは、ハードセグメントの減少と共に減少する。

【0017】

該引張り性は、該ソフトセグメントからの該ポリエーテルの除外によって著しい影響を受けないことが観察される。特に、該引張りモジュラスは、実際に、ハードセグメント濃度が低くても増加を示す。このことは、該Elast-Eonに対立するものとして、本発明のポリウレタンに存在する高められた相分離の明白な結果である。該高められた相分離はまた、耐クリープ性、耐摩耗性及び耐疲労性の改善に現れる。 40

【0018】

ポリエーテルの除外の重要な様相は、その結果である該材料の耐酸化性の改善である。このことは、該ポリウレタンを、過酸化物のような酸化性ラジカルを高濃度で含む酸化性溶液中での一定期間(28から72日)の試験にかけることによって評価される。該試験後のポリウレタンは、劣化のレベルを評価及び定量するため、走査電子顕微鏡(SEM)を含む様々な技法により検査される。これらの試験は、長期間の生物学的安定性のよい指標である。ソフトセグメント中に100%のポリシロキサンを含むポリウレタンは酸化安定性に顕著な改善を示す。 50

同様な改善は、酸による劣化に対する耐性において、該100%ポリシロキサンのソフトセグメントを持つポリウレタンが、ポリシロキサンポリエーテルのソフトセグメントを持つ該Elast-Eonポリウレタンを越えた顕著な改善を示すことが注目される。

【0019】

該ポリウレタン中に存在するソフトセグメントの量は、少なくとも60重量%、より好ましくは60~90重量%、最も好ましくは60~75重量%、の範囲である。

【0020】

高い珪素含有量は、生物学的に安定で且つ機械的性質並びに酸及び磨耗への耐性が改善されたポリウレタンをもたらす。

【0021】

該ポリウレタンの成分のNCO/OH又はNCO/NRH比は、好ましくは0.97~1.03、より好ましくは0.985~1.015の範囲である。

【0022】

ポリシロキサン

該ポリシロキサンは上に定義した式(I)のものである。

式(I)中で使用される「C<sub>1~6</sub>アルキル」という用語は、1~6個の炭素原子を持つ直鎖状、枝分かれ鎖状又は環状の炭化水素を意味し、好ましくは1~4個の炭素原子を持つもの、より好ましくはメチルである。例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシリ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシリのようなアルキル基を含む。

【0023】

「C<sub>1~12</sub>アルキレン」という用語は、1~12個の炭素原子を持つ2価の直鎖状、枝分かれ鎖状又は環状の炭化水素基を意味し、好ましくは1~6個の炭素原子を持つもの、より好ましくは1~4個の炭素原子を持つものである。例は、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシリレン、ヘプタレン及びオクチレン、ドデシレン、シクロプロピレン、シクロペンチレン及びシクロヘキシリレンを含む。

【0024】

好ましいポリシロキサンは、式(I)においてR<sub>1</sub>~R<sub>4</sub>がメチルであり、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>が上に定義したもので好ましくはC<sub>1~4</sub>のアルキレン、より好ましくはエチレン又はプロピレンであるポリシロキサンに当るPDMSである。

該ポリシロキサンマクロジオールは、公知の方法で調製されるか又は商業的に入手可能な製品として得られ、かかる製品は例えば日本のShin EtsuからのX-22-160ASであり、それは、式(I)においてR1~R4がメチルであり、R5及びR6がエチレンであり、Xが0でpが8~20である水酸基末端ポリシロキサンに当る。

他の好ましいポリシロキサンは、式(I)においてRが上に定義したものであるNHR末端ポリシロキサンであるポリシロキサンマクロジアミンであり、例えば、Rが水素であり、R<sub>1~4</sub>がメチルであり、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>が上に定義したもので好ましくはC<sub>1~6</sub>のアルキレン、より好ましくはエチレン又はプロピレンであるアミン末端PDMSである。

該ポリシロキサンの好ましい分子量範囲は、200~6000、より好ましくは500~2000、最も好ましくは500~1500である。

ここに示される該分子量値は「数平均分子量」であると理解されるであろう。

【0025】

エーテル基の存在は、式(I)のポリシロキサンの極性を増加させ、ジイソシアネートとの反応をよりし易くする。ポリシロキサンとジイソシアネートは、それらの極性の大きな違いにより極めて相溶し難い。ジイソシアネートとシラノールとの間の重合を強行する試みは通常機械的性質の劣る重合体をもたらし、溶媒を含む重合条件を採用する必要性を生じる。式(I)のポリシロキサンの極性は早過ぎる相分離を回避し、よい機械的性質を保持するのを助ける。

【0026】

10

20

30

40

50

### ジイソシアネート

該ジイソシアネートは、脂肪族、脂環族又は芳香族のジイソシアネートであり得、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( $H_{12}$ MDI)、p-フェニレンジイソシアネート(p-MDI)、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) 異性体又はそれらの混合物、又はイソホロンジイソシアネートである。MDIのような芳香族ジイソシアネートは、生物学的安定性のみならずよい機械的性質にも寄与する均一なハードロックを形成する傾向があるので好ましい。

10

存在するジイソシアネートの量は、該ポリウレタンの全重量に対して、好ましくは8～35重量%、より好ましくは20～35重量%の範囲である。

### 【0027】

#### 連鎖延長剤

本文中の「2官能性線状連鎖延長剤」という用語は、ジオール又はジアミンのような分子当り2個の官能基を持つ任意の連鎖延長剤を意味し、イソシアネート基と反応し得るものである。該官能基は、枝分かれ鎖連鎖延長剤の場合、第2の官能性炭素原子に対立するものとして、第1の官能性炭素原子に結合している。

### 【0028】

該連鎖延長剤はジオール又はジアミン連鎖延長剤から選択し得る。

20

ジオール連鎖延長剤の例は次のものを含む：1,4-ブタンジオール(BDO)、1,6-ヘキサンジオール、1,8-オクタンジオール、1,9-ノナンジオール、1,10-デカンジオール及び1,12-ドデカンジオールのようなC1-12アルカンジオール；1,4-シクロヘキサンジオール、1,4-シクロヘキサンジメタノール、1,4-ビス(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゼン及びp-キシレングリコールのような環状ジオール；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及び1,3-ビス(6-ヒドロキシエトキシプロピル)テトラメチルジシロキサンのような珪素含有ジオール。好ましくは、該ジオール連鎖延長剤はBDOである。

### 【0029】

適切なジアミン連鎖延長剤は次のものを含む：1,2-エチレンジアミン、1,3-プロパンジアミン、1,4-ブタンジアミン及び1,6-ヘキサンジアミンのようなC1-12アルカンジアミン；1,3-ビス(3-アミノプロピル)テトラメチルジシロキサン及び1,3-ビス(4-アミノブチル)テトラメチルジシロキサンのような珪素含有ジアミン。

30

### 【0030】

枝分かれ鎖連鎖延長剤の使用はポリウレタンのモルフォロジーを壊し(disrupt)、貧弱な生物学的安定性及び機械的性質の低下をもたらす可能性があるので、該連鎖延長剤は線状であるべきであるということが重要である。

連鎖延長剤の量は、該ポリウレタンの全重量に対して、好ましくは1～5重量%、より好ましくは2～5重量%の範囲である。

### 【0031】

#### プロセス

40

本発明のポリウレタンは2工程の塊状重合手順により調製される。該重合は常用の装置中又は反応射出成型機又は混合機の領域内で実施し得る。

該2工程法において、末端に反応性のポリイソシアネート基を持つプレポリマーが、式(I)の水酸基又はアミン末端ポリシロキサンとジイソシアネートとの反応により調製される。該プレポリマーは、高せん断高速混合機、例えばSilverson Mixer、のような任意の適切な公知の装置を用いて、連鎖延長剤と高せん断混合される。高せん断混合により該ポリウレタンのモルフォロジーが制御され、それにより該ソフトセグメント中への該ハードセグメントの適切な分配がなされ、早過ぎる相分離が避けられる。該高せん断混合により反応前の分配さえも可能となる。該ポリウレタンは次いで、該液状ポリウレタンをテフロン(登録商標)被覆したトレーに注ぎ入れ約100に加熱して硬化され得る。該硬化

50

した板は次いで粒状化され、そして約200の温度の押出し機を通して溶融され得る。該溶融ポリウレタンは次いでストランドダイを通過し該ストランドはペレット化され得る。

#### 【0032】

上記したプロセスは一般的には早過ぎる相分離を起さず、高分子量を持つ組成が均質で且つ透明なポリウレタンを得る。このプロセスはまた、ソフト及びハードセグメントを合成の間相溶性に保つための如何なる溶剤の使用も必要としないという利点を持つ。

#### 【0033】

ポリシロキサンセグメント混和の更なる利点は、反応射出成型、回転成型、圧縮成型及び添加される加工用ワックスを必要としない成型、のような常用の方法によるポリウレタン加工が比較的容易なことである。しかし、所望により、次のような常用のポリウレタン加工助剤が調製中該ポリウレタン中に混和され得る：

例えばジラウリン酸ジブチル錫(DBTDL)、酸化第1錫(SO)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-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)及びジラウリン酸ジメチル錫(DMTD)のような触媒；例えばIrganox(登録商標)のような酸化防止剤；例えばトリスノニルフェニルホスファイト(TNPP)のようなラジカル抑制剤；安定剤；例えばIrgawax(登録商標)のような滑剤；染料；顔料；無機及び/又は有機充填剤；そして、強化材が調製中該ポリウレタン中に混和され得る。そのような添加剤は、好ましくは本発明のプロセスの工程(i)に添加される。

10

20

30

40

50

#### 【0034】

##### 医療用途

本発明のポリウレタンは、それらの生物学的安定性、耐クリープ性、耐酸性及び耐磨耗性の結果として、生体材料及び医療用の装置、物品又はインプラントを調製するのに特に有用である。

「生物学的に安定な」という用語は、生きた動物又はヒトの細胞及び/又は体液との接觸における安定性を指す。

「生体材料」という用語は、生きた動物又はヒトの細胞及び/又は体液と接觸する状況で使用される材料を指す。

#### 【0035】

該医療用の装置、物品又はインプラントは次のものを含み得る：カテーテル；スタイルット；骨縫合アンカー；血管、食道及び胆管用のステント；人工内耳；再生(reconstructive)顔面外科；薬物放出制御装置；栓穴(key hole)外科用の装置及び構成部材；バイオセンサー；細胞力プセル化用の膜；医療用ガイドワイヤー；医療用ガイドピン；套管化(cannularizations)；ペースメーカー、除細動装置及び神経刺激装置、並びにそれらの夫々の電極導線；心室補助装置；整形外科用ジョイント又はその部品；脊椎用椎間板及び小ジョイント；頭蓋形成用板；眼内レンズ；尿路用ステント及び尿路用装置；ステント/移植片装置；袖管を結合/延長/修復する装置；心臓用弁；静脈用移植片；血管アクセスポート(access port)；血管短絡管；血液精製装置；骨折肢用ギブス包帯；静脈弁、血管形成術、電気生理学及び心拍出量用カテーテル；胸部インプラント殻(shells)のような形成外科用インプラント；ラップバンド(lapband)；肺用バルーン；医療用装置挿入の為の工具及び付属品；輸液及び流量制御装置。

#### 【0036】

様々な医療用の装置、物品又はインプラントの構成に使用するため最適化された性質を持つポリウレタンはまた、他の医療用ではない用途を持つであろうことが認識されよう。そのような用途は次のものを含み得る：玩具及び玩具構成部材、形状記憶フィルム、管継手、電気コネクター、ZIF(zero-insertion force)コネクター、ロボット工学、航空宇宙用アクチュエーター、ダイナミックディスプレー、流量制御装置、スポーツ用品及びその構成部材、身体に順応させるための(body-conforming)装置、温度制御装置、安全リリース(release)のための装置、及び熱収縮絶縁体(insulation)。

## 【0037】

請求項及び上記の本発明の記載中における「含む」又はその変化表現例えば「含んでいる」、は、文脈がその他の言語又は必要な暗示を要求している場合以外は、包括的な、即ち述べた特徴の存在は特定するが本発明の様々な実施態様における更なる特徴の存在又は付加を排除しない、意味で使用されている。

## 【実施例】

## 【0038】

本発明は次の非限定的な実施例に関連して記載されるであろう。

## 実施例1

この実施例は、該ソフトセグメント中 100 %シリコーンを持つElast-Eon 2A (E2A) 配合物の調製及び試験を示す。 10

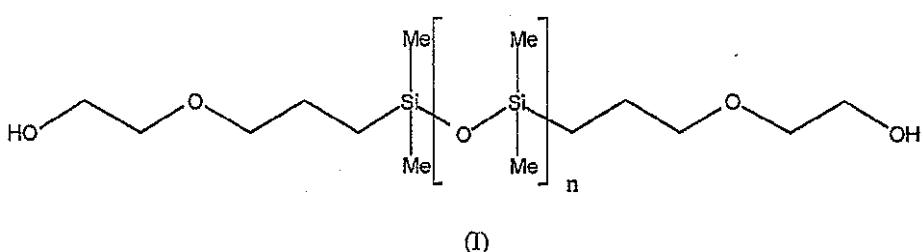
## 合成

PDMS(180.00g, MW 958.15)が、真空下(0.01 torr)、80 で 24 時間脱ガスされ、得られた水分含有量は 150 ppm未満であった。溶融したMDI(1010.63g, MW 250.00)が機械的攪拌機、滴下漏斗及び窒素ガス入口を備えた三つ首丸底フラスコ中に秤量された。該フラスコは油浴中 70 で加熱された。該脱ガスされたPDMS(2000g)が、次いで 2 時間かけて滴下漏斗から添加された。この実施例に用いたPDMSは次の式を持つものである：

## 【0039】

## 【化3】

20



(式中、nは 8 ~ 20 である。)

30

## 【0040】

PDMS添加の完了後、該反応混合物は、窒素雰囲気下 80 での攪拌により、更に 2 時間加熱された。該プレポリマー混合物は、次いで、真空下(0.01 torr) 80 で約 1 時間脱ガスされた。該真空は窒素雰囲気下で徐々に解放され、そして 2810g の脱ガスされたプレポリマー混合物が背の高い乾燥したポリプロピレン製のビーカー中に秤量され、直ぐに 80 の窒素循環オーブン中に置かれた。

BDO(189.3g, MW 90.00)が、前もって 60 で 24 時間脱ガスされ、水分含有量を 50 ppm未満とした。全工程を通じての化学量論量は 1.015 に保たれた。BDOが、Silverson Mixer のような高分散、高せん断且つ高速の混合機を使用して、該プレポリマー混合物(2810g)中に添加された。該混合物は約 2 時間高速攪拌(6000 rpm)された。該重合体混合物は、次いで、幾つかのテフロン(登録商標)被覆された型に注入され、100 の窒素循環オーブン中で 15 時間かけて固体スラブに硬化された。完全硬化の後、該スラブは粒状化され、200 の溶融温度において、直径 25 mm、L/D比 30 / 1 の押出し機で押出された。円筒棒状の押出し物は、更なる熱可塑性加工に適したペレットに切断された。 40

## 【0041】

## 引張り試験

該ペレットは圧縮成型により 3 mm 厚さの長方形のシートとされ、これらのシートから、様々な機械的試験に付される試料が切出された。下記表 1 は、該 2 つのポリウレタン間の機械的データの比較を示す。

## 【0042】

50

【表1】

材料	珪素含有量 %	ソフトセグメント組成 PDMS／PHMO	弾性モジュラス (MPa)	引張り強さ (MPa)	% 破断歪	引裂き強さ (kN/m)	ジユロメータ 硬度
E2A	48	80/20	35	28	500	85	90A
改質E2A	60	100/0	56	27	560	84	90A

10

20

30

40

表1

## 【0043】

E2Aは、80重量%のPDMS 1000と20重量%のPHMOの混合物であるソフトセグメントでつくられる。E2A及び改質E2Aの両方におけるハード対ソフトセグメントの比は、40/60である。該ハードセグメントはMDI及びBDOを含む。該引張りモジュラスはPDMS含有量の増加

50

により増加するが、他の性質は全て同等である。

**【0044】**

クリープ及び回復

図1は、該ポリウレタンの引張りクリープ特性の比較を提供するグラフである。該ポリウレタンは、60Nに荷重され(約10秒で)、約5MPaの応力に変形し(translating)、30分保持された。30分後、該ポリウレタンはインストロン試験機から外され、ゲージ長さが間歇的に30分間測定された。

該ソフトセグメント中に100%のシリコーンを含有する該ポリウレタンにおける、クリープ及び回復特性の驚くべき改善が注目される。

**【0045】**

生体外加速酸化老化 10

E.M Christenson, J.M. Anderson, A. Hiltner, Journal of Biomed. Mater. Res. A, 2004, 69, 407に記載のプロトコールを使用して、生体外加速酸化老化が、0.1M 塩化コバルト中の20%過酸化水素からなる酸化溶液の中の応力なしフィルム試料について、37±1で実施された。該ポリウレタンフィルムは、比較的に一定のラジカル濃度を保持するため3日毎に溶液を換えて、24日間処理された。フィルム試料は6日毎に取出され、水で完全に洗浄され、抽出実験に使用する前に真空乾燥された。

標準及び改質E2Aの5000倍拡大におけるSEM写真が図2及び図3に示される。

結果から、改質E2Aは、非常に低い表面劣化という点で標準E2Aよりも更に優れているのを見ることが出来る。100%シリコーン含有量のE2Mが提供する生物学的安定性は標準E2Aよりもはるかに優れている。

**【0046】**

実施例2

この実施例は、該ソフトセグメント中は100%シリコーンで且つハードセグメントの含有量を変化させた配合物の調製及び試験を示す。

合成

該合成は、実施例1で使用されたのと完全に同一で、反応物質の濃度が下記表2に示されるように異なるものである。

**【0047】**

**【表2】**

表2

配合物	化学量論量	ハードセグメント %	MDI (g)	PDMS (g)	BDO (g)
1	1.015	35	910.3	1950	139.7
2	1.015	32.5	860.14	2025	114.86
2	1.015	30	809.97	2100	90.03

**【0048】**

これらの配合物は、次いで、混合マクロ(macro)ジオール(80/20 PDMS/PHMO)からつくられた同等のハードブロック配合物と比較された。該比較引張り試験結果は下記表3に示す。

**【0049】**

20

30

40

【表3】

表3

材料	ハードセグメント %	弾性モジュラス (MPa)	引張り強さ (MPa)	% 破断歪	引裂き強さ (kN/m)	ジユロメーター 硬度
比較例 1	35	18.6	22.5	698	62.5	84A
	35	21.0	23.1	711	67.1	86A
比較例 2	32.5	12.7	21	676	56	78A
	32.5	13	22.7	675	58	80A
比較例 3	30	9.5	15.5	790	48.5	76A
	30	10.0	20.2	799	52	73A

10

20

30

40

## 【0050】

表3に見られるように、引張りモジュラスの違いは該ハードセグメント%の減少と共に減少する。この結果は、実施例1で注目したように該ハードセグメント含有量が40%のとき該モジュラスの違いは高いので、驚くべきことである。これは、恐らく、該Elast-Eonポリウレタンが、該ポリウレタンの剛性を下げるためシリコーンと共に相溶化剤を含有する理由であろう。しかし、該剛性又はモジュラスの違いは、該ポリウレタンの全体としてのハードセグメント%が減少すると共に劇的に減少する。

かくて、より低いハードセグメント濃度で同等のモジュラスを持つElast Eonを、全体

50

がシリコーンからなるソフトセグメントによって得ることが出来る。これは、生物学的安定性、耐クリープ性、耐酸性及び耐磨耗性の、対応する顕著な増加を伴う。

#### 【0051】

##### 実施例3

この実施例は実施例1において合成された該E2A及び改質E2Aの諸特性を示す。

#### 【0052】

##### 諸特性決定方法

動的機械的分析。該共重合体の動的機械的性質は、TA-Q800 DMA及び環境以下の温度における実験のためのGas Cooling Accessory(Model CFL-50)を用いて評価された。フィルム試料は、緊張下、加熱速度3 /分及び周波数1Hzで、-120から150まで試験された；静電力(static force)は、125%のフォーストラック(force track)を用い1Nに設定された。10

小角X線散乱。SAXSデータは、3-ピンホールコリメーター カメラ(three-pinhole collimated camera)[CuK 照射源(= 0.154 nm)]及び2次元多線(multi-wire)検出器からなるMolecular Metrology SAXS計器により得られた。試料と検出器の間隔は1.5mであった。15

該ポリウレタンフィルムは1cm×1cmの正方形に切断され、約1mmの厚さに積層され、縁に沿ってテープで留められた。該フィルム積層体は、X線の通路となる穴を持つ2つの表示カード(index cards)の間に置くことにより支持された。全体は次いでMolecular Metrologyにより提供される試料保持具上に取付けられた。20

絶対散乱強度( $\text{cm}^{-1}$ の単位)は、前もって検量された架橋ポリエチレン(S-2907)第2標準による検量により定量された；この段階はセグメントのデミキシングに関する定量的詳細を得るために欠かせない。ベヘン酸銀第2標準が、散乱ベクトルを検量するために使用された。25

#### 【0053】

##### 結果

結果は、諸特性で観察されるように、該材料の重要な挙動の特徴を示す。

図4中の該SAXSの結果は、PDMSのみのソフトセグメントでつくられたポリウレタンは、PDMSとPHMOのポリオール混合物でつくられたポリウレタンよりも高い度合いの相分離を持つことを示す。該データは $I/I_{\text{eV}}$ として表され、Iは散乱強度、 $I_{\text{eV}}$ は同一の条件下で単一電子により散乱された強度、そしてVは照射を受けた試料の容積である。ピーク位置( $q_{\text{max}}$ )は平均ドメイン間隔、d ( $d = 2 / q_{\text{max}}$ )の指標である。30

#### 【0054】

図5は、生体外酸化老化を行なう前と後のE2AのDMAプロットを示す。PDMS相のガラス転位温度は～-120であり、一方PHMOのそれは～20である。酸化を受けても、PDMSの転位は影響を受けず、一方PHMOの転位はtan d値の減少及び貯蔵モジュラスの増加により広がる。これは、該PHMO相のみが酸化による影響を受け、従って生物学的安定性について重合体構造のより敏感な部分であることを示す。35

#### 【0055】

本発明の本質及び範囲を逸脱することなく多くの改変が成され得ることが、本発明に関する当業者に理解されるであろう。40

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0056】

【図1】E2A及び改質E2Aの間の引張り及び回復(荷重 5MPa)の比較を示すグラフである。

#### 【0057】

【図2】生体外における24日後のE2Aについての5000倍拡大における走査型電子顕微鏡(SEM)写真である。

#### 【0058】

【図3】生体外における24日ごの改質E2Aについての5000倍拡大におけるSEM写真である。50

## 【0059】

【図4】散乱ベクトルの関数としての、バックグラウンド補正したSAXS強度を示すグラフであり、黒塗り四角はE2A、黒塗り三角は改質E2Aである。

## 【0060】

【図5】Elast-Eon 2Aについての、温度の関数としての、(a)貯蔵因子(storage factor)( $E'$ )及び(b)損失正接(dissipation factor)( $\tan \delta$ )を示すグラフであり、(i)は未処理材料を、(ii)は酸化処理された試料を示す。

【図1】

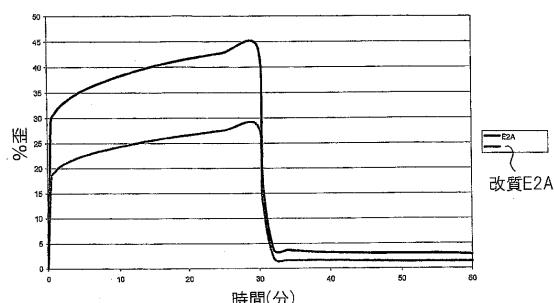


Fig. 1

【図3】

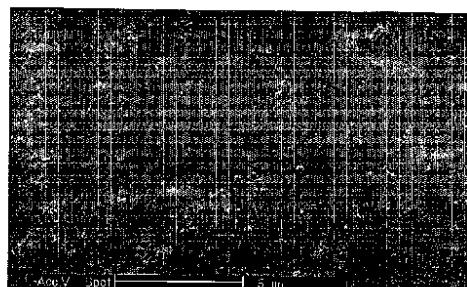


Fig. 3

【図2】

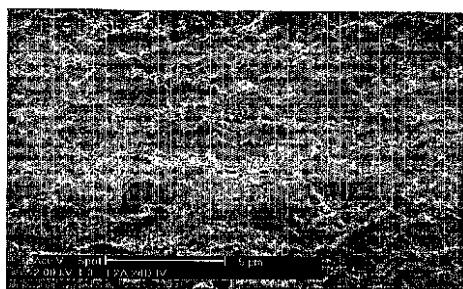


Fig. 2

【図4】

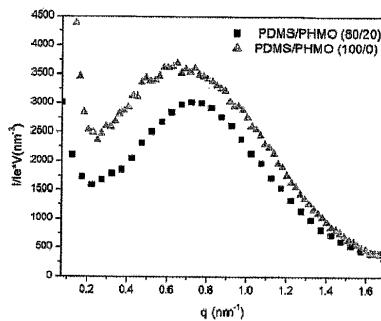


Fig. 4

【図5】

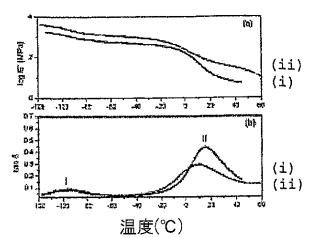


Fig. 5

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/AU2007/000409

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl.		
<i>C08G 18/61</i> (2006.01)	<i>A61L 27/18</i> (2006.01)	<i>A61L 31/06</i> (2006.01)
<i>A61L 15/26</i> (2006.01)	<i>A61L 29/06</i> (2006.01)	<i>C08G 18/10</i> (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) IPC		
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) SEE SUPPLEMENTAL SHEET		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,841,646 B (Yang et al), 11 January 2005 - col 2; examples; claims	1, 16, 17, 19
X	Patent Abstracts of Japan, Publication Number 60-238315 A (Nippon Zeon Co. Ltd), 27 November 1985 - abstract	1, 5-9, 12-17, 19-21
X	WO 2000/064971 A (Elastomedic Pty Ltd), 2 November 2000 - page 2 line 33 – page 4 line 14; page 11 line 24 – page 13 line 10; page 14; claims	1, 2, 4-8, 12, 13, 16-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 21 May 2007	Date of mailing of the international search report 11 JUN 2007	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929	Authorized officer <b>ISOBEL LOGAN</b> AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : (02) 6283 2223	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/AU2007/000409

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 1998/013405 A (Cardiac CRC Nominees Pty Ltd), 2 April 1998 - page 5 line 10 – page 7 line 13; examples; claims	1, 4-8, 12, 13, 16-21
X	WO 2001/007499 A (Elastomedic Pty Ltd), 1 February 2001 - page 3-5; page 9 lines 3-5; page 11 line 25 – page 12 line 36; examples; claims	1, 2, 5-10, 12, 13, 16-21
X	WO 1999/003863 A (Cardiac CRC Nominees Pty Ltd), 28 January 1999 - page 3; page 10; claims	1, 16
X	Martin, DJ et al (2000). Polydimethyl siloxane/polyether-mixed macrodiol-based polyurethane elastomers: biostability. <i>Biomaterials</i> , 21, 1021-1029 - see particularly para 2.1 and Table 1, page 1023; Results, page 1025; Conclusion and Table 4, pages 1027-1028	1, 3-10, 12, 13, 16-18, 20
X	Kim, YS et al (2001). Synthesis and characterization of segmented polyurethanes and their blends with thermally conductive aluminium nitride. <i>Polymer Preprints</i> , 42(2), 695-696 - see particularly Figure 1, Table 1, page 695; Table 2, page 696	1, 3, 5-10, 12, 13, 16-18
X	Wang, F et al (1997). Synthesis and characterization of poly(dimethylsiloxane) modified polyurethane. <i>Polymer Preprints</i> , 38(1), 308-309 - see particularly Scheme 1, Table 2, page 308.	1, 3-10, 12, 13, 16-18
X	Chun, Y-C et al (1992). Synthesis and characterization of poly(siloxane-urethane)s. <i>Polymer International</i> , 27, 177-185 - see particularly abstract; page 178; Results and Scheme 1, page 179; Table 1, page 180	1, 2, 4-10, 12, 13, 16-18
X	Kuo, P-L et al (2002). Preparation and ionic conductivity of solid polymer electrolytes based on segmented polysiloxane-modified polyurethane. <i>Macromolecular Chemistry and Physics</i> , 203, 230-237 - see particularly Experimental and Scheme 1, page 231; Results, page 232-232; conclusion, page 236	1, 5-10, 12, 13, 16-18
A	WO 2005/0052019 A (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation), 9 June 2005 - see whole document	1-21

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/AU2007/000409
--

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of Boxes I to VIII is not sufficient)

**Continuation of Box No; B. Fields searched**

DERWENT: DWPI, JAPIO: C08G 18/61, 18/10, A61L 27/18, 29/06, 31/06, 15/26;

Keywords: polysiloxane, maerodiol?, macrodiamine?, polyurethane?, polyurea?, polyisocyanate, chain extender, biostable, prepolymer?, pre polymer?, polydimethylsiloxan?, polydimethyl siloxan?, PDMS, diisocyanat?, di isocyanat?, MDI, ?diol, ?diols, ?diamine, ?diamines, butanedioi?!, butane diol?, BDO, polyol?, biomaterial?, biocompatible?, biostabl?

STN: CAPLUS, MEDLINE

Keywords: polyurethan?, poly(w)urethan?, polysiloxan?, poly(w)siloxan?, poly(w)dimethylsiloxan?, polydimethyl(w)siloxan?, polydimethylsiloxan?, pdms, diisocyanat?, di(w)isocyanat?, mdi, polyisocyanat?, poly(w)isocyanat?, chain(w)extend?, biomaterial?, biocompatib?, biostab?

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No. <b>PCT/AU2007/000409</b>
---

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	6841646	US	2004097683				
WO	0064971	AU	39472/00	BR	0010690	CA	2367678
		CN	1352664	EP	1192214	US	2002028901
WO	9813405	AU	41924/97	BR	9711536	CA	2267276
		CN	1299382	EP	0938512	EP	1254916
		US	6313254	US	6627724	US	2003018156
WO	0107499	AU	57974/00	BR	0012571	CA	2380706
		CN	1361799	EP	1203038	US	6858680
		US	2002161114				
WO	9903863	AU	82013/98	BR	9811689	CA	2296642
		CN	1267304	EP	1000070	US	6420452
JP	60238315						
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 パドサルギカー, アジャイ ディー.

オーストラリア国, 3150 ビクトリア, ホイーラーズ ヒル, ドナルド ロード 4

F ターム(参考) 4J034 BA02 BA08 CA04 CA15 CB03 CC03 CC12 CD15 DA01 DA03

DB04 DM01 HA07 HC12 HC13 HC22 JA41 QB14 QB15 RA02

RA03 RA14