親水性セグメント化ポリウレタンウレアからの 抗菌剤徐放挙動[†]

池 田 裕 子* 糴 谷 信 三**

竹 迫 祥 一* 山 下 晋 三*

Release Behavior of Antibacterial Drugs from Hydrophilic Segmented Polyurethaneurea

by

Yuko IKEDA*, Shinzo KOHJIYA**, Shoichi TAKESAKO*
and Shinzo YAMASHITA*

Blood-compatible segmented polyurethaneureas were evaluated as drug delivery matrices using crystal violet (CV), benzethonium chloride (AC) and acrinol (AC) as model drugs. The polymers were synthesized from ABA-type triblock copolyethers as prepolymers, where A stands for poly (oxyethylene) and B for poly (oxytetramethylene). Microphase separation was observed in the polyurethaneureas, including drug-doped ones. CV dissolved more in the hard segment domains than in the soft segment matrix, whereas BC easily dissolved in the soft segment matrix. AC dissolved in both phases. The drug release behaviors from these polymer films were analysed by the exponent relation $M_t/M_\infty = kt^n$, where k and n are constants and M_t/M_∞ is the fraction of drug released until time, t . The constant k increased with poly (oxyethylene) content, *i. e.* with the increase of swelling in water. The constant n was found to be *ca.* 0.5 in many samples, which suggests that the release of drugs from these polymers is explained by the Fickian diffusion model. However, the mechanism became non-Fickian with the increase of swelling of the devices in CV and BC systems. This observation seems to be due to the heterogeneous dissolution of drug in the microphase separated structure.

Key words: Drug delivery, Segmented polyurethaneurea, Drug-polymer interaction, Diffusion, Hydrophilicity, Antibacterial drug

1 緒 言

ポリマーマトリックスを用いたドラッグデリバリーシステム (DDS) の研究は高分子科学や薬学、農学分野で盛んに行われている^{1)~3)}。薬剤の拡散を利用した DDS には主に高分子膜を用いて薬剤粒子を被覆する方法 (カプセル法) と高分子層中に薬剤粒子を分散させる方法 (マトリックス法) がある。マトリックス法は一般に製剤を作りやすく、したがって製造価格を安くすることができる。また、マトリックス法ではカプセル法で見られるような、破れると多量の薬剤が一度に放出すると言う危険性はない。

ハイドロゲルのように親水性で生体適合性があり、柔軟なポリマーは DDS の素材として適している。水と接触するとポリマーは膨潤し、ドープされた薬剤は浸入してくる水への拡散によって徐放される。多くの

場合、効果的な薬剤の濃度を維持するために薬剤が一定の速度で徐放されることが望まれる。しかし、場合によっては初期に薬剤が高濃度で徐放された後、ゆるやかに徐放されるほうが薬剤投与効果が上がる場合もある。したがってさまざまな特質を持つ DDS が実際の医療では必要となる。架橋したハイドロゲルを調製するのに適したポリマーとしてはポリ (エーテル) ジオール⁴⁾のほかポリ (2-ヒドロキシメチルメタクリレート)⁵⁾、ポリ (N-ビニル-2-ピロリドン)⁶⁾、ポリアクリルアミド⁷⁾、ポリ (ビニルアルコール)⁸⁾ などがある。それらは医療への応用の際にまわりの生体組織を刺激することが少ないという利点がある。最近、Peppas らは DDS へのマトリックスとしてエーテル系ポリウレタンネットワークスを使用した研究で、ネットワークスの組成やポリ (オキシエチレン) (PEO) の分子量、

[†] 原稿受理 平成3年9月9日 Received Sept. 9, 1991

* 京都工芸繊維大学工学部物質工学科 〒606 京都市左京区松ヶ崎御所海道町, Dept. of Chem. & Mat. Tech., Kyoto Inst. of Tech., Sakyo-ku, Kyoto, 606

** 正 会 員 京都工芸繊維大学工学部物質工学科 〒606 京都市左京区松ヶ崎御所海道町, Dept. of Chem. & Mat. Tech., Kyoto Inst. of Tech., Sakyo-ku, Kyoto, 606

架橋密度などがメッシュサイズを規定し、引いては薬剤徐放速度に影響することを明らかにした。さらに薬剤の性質がポリウレタンネットワークからの薬剤徐放挙動に大きく影響を与えることを示した。また、彼らはゴム状物質からの Fick 型および non-Fick 型の徐放挙動が $M_t/M_\infty = kt^n$ の式によって記述できることを報告している¹⁰⁾。

セグメント化ポリウレタンウレアは熱可塑性エラストマーの一つであり、 $-(A-B)_n-$ の構造を持つマルチブロックポリマーである^{11), 12)}。ここで A はハードセグメント、B はソフトセグメントを示す。ソフトセグメントは通常、分子量 600 から 3000 のポリオールまたはポリエステルから成り、ハードセグメントはジイソシアナートとジアミンから成る。ハードセグメントのウレタン、ウレア結合は水素結合性が高く、凝集してリジッドなハードセグメントドメインを形成し、これがソフトセグメントマトリックスに分散したマイクロ相分離構造を形成する。ハードセグメントドメインは架橋点としての役割を担い、エラストマーとして優れた力学的性質を示す。セグメント化ポリウレタンウレアのマイクロ相分離構造を模式的に Fig. 1 に示す。セグメント化ポリウレタンウレアは一般に生体適合性が高く、薬物徐放担体として有用である。由井らは PEO とポリ(オキシテトラメチレン)(PTMO) の混合物からなるセグメント化ポリウレタンウレアからの薬物徐放挙動について研究し、PEO 領域が薬剤の輸送チャンネルとして働くこと、モルフォロジーが薬剤徐放に大きく影響することを示した。Sharma¹³⁾ は市販の Biomer[®] に浸漬法とキャスト法で Prednisolone をドープしてその薬剤徐放挙動を検討した。その結果、キャスト法で作製した場合ハードセグメントと Prednisolone との分子間相互作用のために薬剤の徐放速度が低下することを報告している。

最近、我々は PEO-*b*-PTMO-*b*-PEO をソフトセ

Fig. 1. Micro-phase separation in segmented polyurethaneureas. The dotted circle shows the hard segment domain.

グメントとする新規セグメント化ポリウレタンウレア (SEUU) およびセグメント化ポリウレタン (SEU) を合成した^{16), 17)}。そして、SEUU や SEU がそれぞれ PTMO をソフトセグメントとするセグメント化ポリウレタンウレア (SPUU) やセグメント化ポリウレタン (SPU) と比較して、より良好な抗血栓性により生体軟組織に類似した力学的性質を示すことを報告した¹⁸⁾⁻²⁰⁾。SEUU および SEU は補体活性化能も小さく^{21), 22)}、人工血管やカテーテル、医用高分子固体電解質としての応用が考えられる。カテーテルの素材として利用する場合、敗血症に注意しなければならない。皮膚に存在する病原菌がカテーテルに伝わって体内に侵入することが、カテーテルに起因する敗血症の原因であると言われているからである²⁴⁾。この対策としてカテーテルから徐々に抗菌剤が放出され、使用中常時滅菌されていることが有効であろう。つまり、カテーテルが同時に抗菌剤の徐放担体であれば良いことになる。既にクリスタルバイオレット (CV) と塩化ベンゾトニウム (BC) を用いて SEUU および SEU からの薬剤徐放挙動をプレポリマーの種類やポリウレタンウレアとポリウレタンの違いから比較検討した²⁵⁾。さらに、本研究ではやはりイオン性の抗菌剤であるが構造の異なるアクリノール (AC) を薬剤として用いてその徐放を検討し、3 種類のイオン性抗菌剤のセグメント化ポリウレタンウレアからの徐放挙動を比較して考察する。

2 実 験

2・1 試薬および試料

モデル薬剤として Fig. 2 に示す CV, BC と AC の 3 種類を用いた。CV はナカライテスク社製特級試薬で AC は和光純薬工業(株)製特級試薬であり、いずれ

Crystal violet (CV)

Benzethonium chloride (BC)

Acrinol (AC)

Fig. 2. Chemical structures of crystal violet (CV), benzethonium chloride (BC) and acrinol (AC).

Table I. Properties of drugs.

Drug	T_m^{*1} (°C)	Solubility in PBS ^{*2}
CV	—	2.0
BC	164~166	— ^{*3}
AC	176	7.1

*1 Melting temperature⁽²⁶⁾.

*2 g per 100 ml phosphate buffer solution (PBS) at R. T.

*3 Freely soluble.

もそのまま使用した。BCは東京化成工業(株)製1級試験薬でアセトンから再結晶して用いた。性質をTable Iに示す。これらの薬剤は抗菌剤として広く市販されている。

SEUUはブレポリマー法により合成した。ハードセグメントは4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナート(MDI)とエチレンジアミン(ED)より成る。SEUUの化学構造式とそれらの出発原料をFig. 3に示す。PTMOより合成したSPUUも比較試料とした。Table IIにセグメント化ポリウレタンウレアの性質を示す。PEO含量が0, 31, 62 mol%と増加するに従いブレポリマーの分子量は大きくなり、ハードセグメント含量は減少している。Lee-White法凝血試験で評価した抗血栓性はSEUU-3で最も良好であることが分かっている。

2.2 薬物担体の作製

薬剤をドーブしたフィルムはポリマーの重量に対して6%の薬剤を含む2% N,N'-ジメチルアセトアミド溶液からキャスト法(テフロン® モールドにて5 mmHg以下の減圧下室温から50°Cまで昇温)により

Fig. 3. Chemical structures of segmented polyurethaneureas.

Table II. Characteristics of segmented polyurethaneureas.

Sample code	Prepolymer			CTI ^{*4}
	M_n^{*1}	M_w/M_n^{*2}	PEO content ^{*3} (mol %)	
SPUU-2	1830	1.5	0	3.6
SEUU-3	2490	1.5	31	4.9
SEUU-6	4040	1.3	62	4.3

*1 Determined by vapor pressure osmometer.

*2 Determined by gel permeation chromatography.

*3 Determined by ¹H-NMR.*4 Coagulation time index, CTI, measured by the Lee-White method (in vitro test)^{(16), (18)}.

作製した。フィルムの大きさは1.5 cm×1.5 cm×0.6 mmである。

2.3 キャラクタリゼーション

フィルムの熱的性質は示差走査型熱量(DSC)測定により評価した。室温以下は理学(株)製DSC-8230を用いて、室温以上は同社製のTG-DSC-8076D1を用いて窒素気流中昇温速度10°C/minで測定した。pH 7.4の0.1 mol リン酸緩衝溶液(PBS)中の平衡膨潤度(S_{eq})は式(1)により求めた。

$$S_{eq} =$$

$$\frac{\text{wt of wet sample} - \text{wt of dry sample}}{\text{wt of dry sample}} \times 100 \quad (1)$$

2.4 薬剤徐放試験

薬剤徐放試験は37°C, 25 mlのPBS中で行った。一定時間ごとに放出された薬剤の量をCVの場合591 nm, BCの場合214 nm, ACの場合267 nmにおける吸光度により紫外(UV)可視分光光度計(株島津製作所製MPS-2000)を用いて定量した。PBSは所定時間ごとに交換し、薬剤の経時累積徐放量を求めた。

3 結果と考察

3.1 モルフォロジーに及ぼす薬剤の影響

DSC測定の結果をTable IIIに、一例としてSEUU-6のDSC曲線をFig. 4に示す。セグメント化ポリウレタンウレア(SEUU, SPUU)は薬剤をドーブしたフィルムもしていないフィルムもソフトセグメントマトリックスのガラス転移温度($T_{g,s}$)とハードセグメントドメインの融点($T_{m,h}$)に起因するピークを示し、薬剤をドーブしてもミクロ相分離構造が保持されていることが明らかとなった。しかし、ドーブしたフィルムの $T_{g,s}$ がドーブしていないものとはほぼ同じ温度であるのに対して $T_{m,h}$ は薬剤をドーブしたことにより低温側へシフトした。その挙動は薬剤の種類により異なっている。CV, ACをドーブした系

Fig. 4. DSC traces of SEUU-6 and drug-doped SEUU-6.

Table III. Results of DSC, swelling and drug release test of segmented polyurethaneureas.

Sample code	Drug	DSC		S_{eq}^{*3} (%)	$k \times 10^{*4}$	n^{*4}
		$T_{g,s}^{*1}$ (°C)	$T_{m,h}^{*2}$ (°C)			
SPUU-2	— ^{*5}	-73.2	274.0	1	—	—
SPUU-2	CV	-73.2	243.0	0.4	2.0	0.57
SPUU-2	BC	-74.5	262.0	3	19.1	0.47
SPUU-2	AC	-71.9	247.5	8	10.1	0.45
SEUU-3	— ^{*5}	-73.8	277.0	7	—	—
SEUU-3	CV	-74.8	250.0	8	27.6	0.49
SEUU-3	BC	-74.7	273.0	9	35.1	0.51
SEUU-3	AC	-75.8	251.5	11	39.6	0.45
SEUU-6	— ^{*5}	-78.6	276.0	32	—	—
SEUU-6	CV	-79.5	248.9	44	46.4	0.59
SEUU-6	BC	-80.0	274.0	53	50.8	0.65
SEUU-6	AC	-80.0	256.0	42	208	0.43

*1 The glass transition temperature of the soft segment.

*2 The melting temperature of the hard segment domain.

*3 The equilibrium swelling percent calculated by equation (1).

*4 n and k were obtained from the slope and intercept of the plot of $\ln(M_t/M_\infty)$ against $\ln t$, respectively.

*5 Non-doped sample.

では低温シフトの程度が大きく, Fig. 4 で明らかなように CV, AC では $T_{m,h}$ における熱容量の変化 (ΔH) も小さい. BC 系での ΔH があまり変化していないことから考えると CV とハードセグメント, および AC とハードセグメントとの相互作用は BC とハードセグメントとの相互作用より大きく, CV や AC は主にハードセグメントに溶解しており, ハードセグメント間の凝集が妨げられていると考えられる. しかし, AC 系では Fig. 4 に示すように 200°C から 250°C にかけて二つのピークがブロードに現れている. これは AC 系では薬剤をドーブしていないフィルムに比べてハードセグメントドメインの凝集力は弱いけれども, CV 系に比べるとマイクロ相分離は発達していると推定できる. Fig. 3 に示す薬剤の化学構造から AC には NH_2 基や $C=O$ 基, OH 基が存在し, AC はハードセグメントだけでなくソフトセグメントのエーテル酸素とも水素結合性を示し, AC はソフトセグメントにも溶解するからである.

Fig. 4 で 0°C から 50°C 付近に現れているソフトセグメントマトリックスの融点 ($T_{m,s}$) を比較すると CV 系や AC 系で $T_{m,s}$ のピークは著しく小さくなり, かつ低温側へシフトしている. 薬剤をドーブしたフィルムはマイクロ相分離構造を呈しているが, CV, AC 系では薬剤の存在によりハードセグメントの凝集が妨げられてリジッドなドメインを形成できず, BC 系と比べてハードセグメントがソフトセグメントマトリックスにより良く分散していると考えられる.

3・2 膨潤度

膨潤試験の結果を Table III に示す. いずれの試料

も PEO 含量が増加するにつれて膨潤度は大きくなった. これはプレポリマーに親水性 PEO ユニットを導入したことによる. 薬剤をドーブしたフィルムはドーブしていないフィルムより膨潤度が大きい. 本研究で用いた薬剤がいずれもイオン性であることと薬剤をドーブしたため架橋点の働きするリジッドなハードセグメントドメインの形成が充分でなかったことに起因すると考えられる. PEO を導入した SEUU では薬剤の種類による S_{eq} の違いが SPUU-2 と比べて小さく, PEO ユニットの存在が S_{eq} に大きく影響していることが分かった. ハードセグメントの凝集が最も進行している BC 系の S_{eq} が CV 系, AC 系と比べて大差なく, しかも S_{eq} が SPUU-2 では CV より大きく, SEUU-6 では 3 種類の中で最も大きくなっていることは Table I に示すように PBS への溶解性が著しく大きい BC がソフトセグメントに多く分散しているためであろう. すなわち, 薬剤をドーブしたセグメント化ポリウレタンウレアの膨潤度はソフトセグメントの性質のほかマイクロ相分離の程度や薬剤の性質, 薬剤と各セグメント間との相互作用にも依存すると言える.

3・3 薬剤徐放挙動

薬剤徐放-時間曲線をそれぞれ Fig. 5 に示す. M_t は時間 t までに放出された薬剤の量, M_∞ は理論的には無限時間に徐放された薬剤の全量を示すが, ここでは近似的にフィルムにドーブした量とする. Fig. 5 に示されるように PEO 含量が増加するにつれて放出される薬剤の量は多くなった. これらの結果を式 (2) を用いて分析した.

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (2)$$

Fig. 5. Drug release versus time curves for drug-doped films.

●: SPUU-2-CV, ○: SEUU-3-CV, ●: SEUU-6-CV,
▲: SPUU-2-BC, △: SEUU-3-BC, ▲: SEUU-6-BC,
■: SPUU-2-AC, □: SEUU-3-AC, ■: SEUU-6-AC.

Fig. 6. The variations of k and swelling against PEO content in segmented polyurethaneureas.

●: SPUU-2-CV, ○: SEUU-3-CV, ●: SEUU-6-CV,
▲: SPUU-2-BC, △: SEUU-3-BC, ▲: SEUU-6-BC,
■: SPUU-2-AC, □: SEUU-3-AC, ■: SEUU-6-AC.

k は高分子マトリックスと薬剤の性質に関係した定数で徐放速度の目安となる。 n は拡散の時間依存指数でポリマーマトリックスからの薬剤徐放の機構を特徴付ける。式(2)の自然対数をとると、

$$\ln(M_t/M_\infty) = n \ln t + \ln k \quad (3)$$

$\ln k$ に対して $\ln(M_t/M_\infty)$ をプロットするとその傾きと切片から n と k が求められる。Table III にその結果を示す。

PEO 含量を横軸にとって k と膨潤度をプロットすると、Fig. 6 に示されるように k は PEO 含量の増加と共に、すなわち膨潤度の増加と共に大きくなる傾向を示した。BC をドーブしたフィルムと CV をドーブしたフィルムは PEO 含量の増加により k 値は直線的に大きくなったが、AC では PEO 62 mol% で 0.2 という大きい値を示した。

一般に monolithic マトリックスからの薬剤の徐放

はデバイス中の薬剤の拡散と、デバイスと水の間の薬剤分配により規定される。Fig. 6 に示す結果はソフトセグメント中の薬剤の拡散と、ソフトセグメントと水の間の薬剤の分配が一つの律速段階であることを示すが、ここで用いているデバイスはソフトセグメントマトリックスとハードセグメントドメインにマイクロに相分離しているでのおおのの相を考慮しなければならないだろう。また、それらの間の界面が重要なファクターになる場合もある。そこで、モルフォロジーと薬剤徐放挙動の関係を薬剤をドーブしたことによる $T_{m,h}$ の温度変化 ($\Delta T_{m,h}$) と k 値の関係 (Fig. 7) から考察した。 $\Delta T_{m,h}$ は式(4)に定義する。

$$\Delta T_{m,h} = T_{m,h}(\text{drug doped}) - T_{m,h}(\text{non-doped}) \quad (4)$$

この値が負であるということは薬剤をドーブしたことにより $T_{m,h}$ が低下したことを、つまり、ハードセグメントの凝集が十分に発達していないことを意味する。Fig. 7 で示されるように CV 系においても BC 系、AC 系においても直線関係が認められた。CV 系と AC 系の $\Delta T_{m,h}$ の絶対値は BC 系より大きいので 3・2 節で述べたように CV や AC の方が BC よりハードセグメントに溶解していることが分かる。BC 系では PEO 含量が大きくなるにしたがってハードセグメントには溶解しない傾向を示した。

CV 系ではそれぞれの $\Delta T_{m,h}$ はほとんど PEO 含量には依存していない。このことはハードセグメントドメインに溶解する CV の量がいずれの場合においてもほぼ同じでハードセグメントの凝集にも同じように影響を与えていることを示す。したがって、ハードセグメントドメイン中での CV の拡散の速度はどの試料においても同じであると考えられ、 k 値は主にソフトセグメント中の PEO 含量に影響されていると言える。つまり、ハードセグメントドメインからソフトセ

Fig. 7. The relationship of k and $\Delta T_{m,h}$ ($\Delta T_{m,h} = T_{m,h}$ of drug-doped film - $T_{m,h}$ of non-doped film).

ゲメントマトリックスへの CV の拡散とソフトセグメントと PBS との間の CV の分配がこの系における重要な徐放速度の律速段階であると考えられる。

AC 系では $\Delta T_{m,h}$ は CV と同様の傾向を示したが SEUU-62-AC で $\Delta T_{m,h}$ の絶対値は小さくなった。AC はハードセグメントのみならずソフトセグメントとも相互作用するので、ポリエーテル含量の増加に伴ってソフトセグメントに溶解する AC の量が多くなったためであると考えられる。ここで、AC の S_{eq} が BC, CV 系より小さいにもかかわらず著しく大きい k 値を示したのは、AC がソフトセグメントよりも PBS へ分配されやすいためであろう。ハードセグメント相からソフトセグメント相への薬剤の拡散も CV 系より容易に起こるのであると思われる。したがって、AC 系ではハードセグメントドメインからソフトセグメントマトリックスへの拡散が徐放速度の律速段階であると考えられる。

BC 系では PEO 含量の増加と共に $\Delta T_{m,h}$ は小さくなり、ハードセグメントの凝集は BC に妨げられないことが分かった。PEO 含量 62 mol% ではほとんど $T_{m,h}$ は薬剤に影響されていないようである。これは PEO ユニット導入により BC はソフトセグメントに溶解しやすくなったからである。 k 値は CV 系、AC 系と同様に PEO 含量の増加と共に大きくなった。BC は主にソフトセグメントに溶解しているので k 値はソフトセグメントの膨潤に大きく影響されたのである。したがって、徐放速度の律速段階はソフトセグメントと PBS の間の BC の分配に依存している。

PEO 含量の同じ試料について CV, AC 系と比較すると BC が主にソフトセグメントに溶解し、かつ BC は CV, AC より PBS への溶解度が高いにもかかわらず、BC 系の k 値は CV, AC 系と比べてそれほど大きくはないことが分かる。これは CV および AC をドーブすることによりハードセグメントと

ソフトセグメントとの混合が進行し、界面が増加したため、ハードセグメントドメインからソフトセグメントマトリックスへの薬剤の拡散が容易になったためであると考えられる。また、BC が PBS よりもソフトセグメントに分配されやすいことにも起因しているであろう。

拡散の指数, n 値はポリマーデバイスからの薬剤の徐放機構についての情報を与える²⁷⁾。Table III に示した n 値は多くの場合 0.5 に近い。このことは薬剤の徐放は Fick の拡散モデルに従うことを示す。すなわち、時間当りに放出される薬剤の量が一定ではなく、時間と共に減少していくことを意味する。Fig. 8 に PEO 含量による n 値の変化を示す。BC 系では PEO 含量の増加と共に n 値は大きく、すなわち、non-Fick 型になった。CV 系では SPUU-2 の膨潤度が小さいにもかかわらず、SEUU-3 より n 値が大きくなる現象が認められた。AC 系では PEO 含量によらずほぼ一定の n 値を示し、いずれの場合も Fick 型であることが分かった。CV, BC 系はマイクロ相分離が薬剤の徐放の仕方に大きく影響したが、AC 系は比較的その影響が小さく、これは AC がマトリックスに monolithic にドーブされているためではないかと考えられる。

4 結 語

血液適合性を有する SEUU は薬剤徐放担体として有用であると考えられる。徐放挙動の速度や機構などは PEO 含量を变量することによって調整することができるが、それらは薬剤の種類に大きく影響される。セグメント化ポリウレタンウレアはマイクロ相分離構造を有しているので実際の応用においては次の点を考慮しなければならない。

- ① 薬剤と各セグメント間の相互作用
- ② 薬剤をドーブしたマトリックスのモルフォロジー
- ③ 薬剤をドーブしたマトリックスの膨潤度
- ④ 各セグメントドメインにおける薬剤の拡散と、マトリックスと水の間の薬剤の分配

これらの因子を考慮することにより、医療用に有効な薬剤徐放ポリウレタンのさらに精密な設計が可能になると考えられる。

(平成 3 年 8 月 23 日 第 1 回高分子材料シンポジウムにて講演)

参 考 文 献

- 1) R. Langer and N. A. Peppas, Jms-Rev. Macromol. Chem. Phys., C23 (1), 61 (1983).
- 2) H. M. Leeper and R. M. Wright, Rubber Chem. Tech., 56, 523 (1983).
- 3) H. J. Sanders, Chem. Eng. News, April 1, p. 30 (1985).

Fig. 8. The variations of n against PEO content of segmented polyurethaneurea.

- 4) M. E. Mcneill and N. B. Graham, J. Control. Rel., **1**, 99 (1984).
- 5) S. W. Kim, J. R. Cardinal, S. Wisniewski and G. M. Zentner, Am. Chem. Soc. Symp. Ser., **127**, 347 (1980).
- 6) 保坂俊太郎, 丹沢 宏, 小沢 均, 村尾康雄, 国友哲之輔, 高分子論文集, **39**, 277 (1982).
- 7) J. Rosiak, K. Burczak and W. Pekala, Radiat. Phys. Chem., **22**, 907 (1983).
- 8) M. F. A. Goosen and M. V. Sefton, J. Biomed. Mater. Res., **17**, 359 (1983).
- 9) B. Gander, R. Gurny, E. Doelker and N. A. Reppas, J. Control. Rel., **5**, 271 (1988).
- 10) P. L. Ritger and N. A. Reppas, J. Control. Rel., **5**, 37 (1987).
- 11) W. Meckel, W. Goyert and W. Wieder, "Thermoplastic Polyurethane Elastomers", p. 13 (1978) Eds., N. R. Legge, G. Holden and H. E. Schoeder, Hanser Publishers, New York, USA
- 12) 麴谷信三, 材料, **39**, 1173 (1991).
- 13) N. Yui, K. Kataoka, A. Yamada, Y. Sakurai, K. Sanui and N. Ogata, Makromol. Chem., Rapid Commun., **7**, 747 (1986).
- 14) N. Yui, K. Kataoka, A. Yamada and Y. Sakurai, J. Control. Rel., **6**, 329 (1987).
- 15) K. Sharma, K. Knutson and S. W. Kim, *ibid.*, **7**, 197 (1988).
- 16) 池田裕子, 麴谷信三, 山下晋三, 林 和子, 山本 襄, 山下岩男, 日本化学会誌, 699 (1986).
- 17) Y. Ikeda, S. Kohjiya and S. Yamashita, Rubber World, **200** (6), 21 (1989).
- 18) S. Kohjiya, Y. Ikeda and S. Yamashita, "Polyurethane in Biomedical Engineering II", p. 183 (1987) Eds., H. Plank, I. Syre, M. Douner and G. Egbers, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Netherlands
- 19) 麴谷信三, 池田裕子, 山下晋三, 林 和子, 山本 襄, 山下岩男, 日本ゴム協会誌, **59**, 685 (1986).
- 20) 池田裕子, 麴谷信三, 山下晋三, 林 久夫, 奥野辰弥, 日本レオロジー学会誌, **18**, 12 (1990).
- 21) Y. Ikeda, S. Kohjiya, S. Yamashita, H. Fukumura and S. Yoshikawa, Polym. J., **20**, 273 (1988).
- 22) Y. Ikeda, S. Kohjiya, S. Yamashita and H. Fukumura, J. Mater. Sci.: Materials in Medicine, **2**, 110 (1991).
- 23) S. Kohjiya, S. Takesako, Y. Ikeda and S. Yamashita, Polym. Bull., **23**, 299 (1990).
- 24) D. D. Solomon and R. J. Sherertz, J. Control. Rel., **6**, 343 (1987).
- 25) Y. Ikeda, S. Kohjiya, S. Takesako and S. Yamashita, Biomaterials, **11**, 553 (1990).
- 26) The Merck Index, Ninth Edition (1976) Eds., M. Windholz, S. Budavari, L. Y. Strumtsos and M. N. Feritig, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, USA
- 27) P. L. Ritger and N. A. Peppas, J. Control. Rel., **5**, 23 (1987).
- 28) T. Higuchi, J. Pharm. Sci., **50**, 874 (1961).