

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4298915号
(P4298915)

(45) 発行日 平成21年7月22日(2009.7.22)

(24) 登録日 平成21年4月24日(2009.4.24)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/785	(2006.01) A 61 K 31/785
A 61 K 31/787	(2006.01) A 61 K 31/787
A 61 K 31/79	(2006.01) A 61 K 31/79
A 61 P 17/02	(2006.01) A 61 P 17/02
A 61 P 21/00	(2006.01) A 61 P 21/00

請求項の数 15 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-523249 (P2000-523249)	(73) 特許権者 500261558 ウースタフ マクロモレクラルニー ケミ エ アカデミエ ベド チェスkee リプ ブリキ チェコ共和国, 162 06 プラハ 6 , ヘイロフスキエホ ナメイエティ 2
(86) (22) 出願日	平成10年12月2日(1998.12.2)	
(65) 公表番号	特表2001-525340 (P2001-525340A)	
(43) 公表日	平成13年12月11日(2001.12.11)	
(86) 國際出願番号	PCT/CZ1998/000046	
(87) 國際公開番号	W01999/028359	
(87) 國際公開日	平成11年6月10日(1999.6.10)	
審査請求日	平成17年12月1日(2005.12.1)	
(31) 優先権主張番号	PV 3867-97	(74) 代理人 100099759 弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成9年12月3日(1997.12.3)	(74) 代理人 100077517 弁理士 石田 敏
(33) 優先権主張国	チェコ(CZ)	(74) 代理人 100087413 弁理士 古賀 哲次
早期審査対象出願		(74) 代理人 100093665 弁理士 蜂谷 厚志
前置審査		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】炎症疾患の予防および治療のための製剤

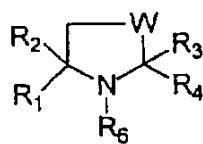
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

炎症疾患の予防および治療のための製剤であつて、

下記一般式 (B)

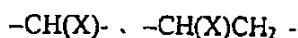
【化 1】



10

[式中、R₁ ~ R₄ はアルキルC₁ ~ C₄、-(CH₂)_n- (n は3、4、5である)であり、R₆ はアルキルC₁ ~ C₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基であり、そしてWは

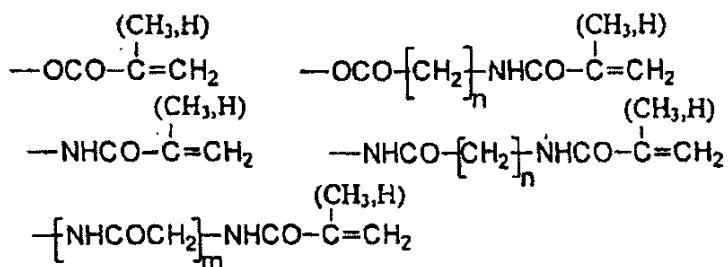
【化2】



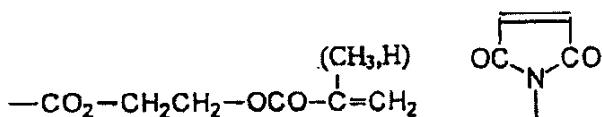
(X は

【化3】

10



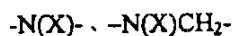
20



である)、

(但し、Wが-CH(X)CH₂-でかつ、Xが-OCO-C(CH₃)=CH₂であるときにはR₆がHである場合を除く。)、および

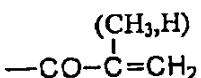
【化4】



(X は

【化5】

40

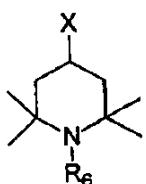
である)、を含む群から選ばれるの環式立体障害アミンのモノマーから0.01~10 50

重量%の開始剤の存在下にラジカル重合を行うことにより製造される可溶性ポリマーもしくはコポリマー；

遊離反応性基の - OH、 - NH₂、 - COOH、 - CHO、オキシランを含むポリマー、コポリマー、天然化合物であって、ポリ(ビニルアルコール)、セルロース、(2-ヒドロキシエチル)セルロース、(カルボキシメチル)セルロース、塞天誘導体、ジヒドロキシアルカン誘導体を用いた縮合により得られるポリマー、エチレンギリコールもしくはプロピレンギリコールのオリゴマーおよびポリマー、遊離のカルボキシル基、アミノ基またはアルデヒド基を含む天然もしくは合成のポリマーからなる群より選ばれ、適切な立体障害アミンを用いたポリマー類似反応によるポリマーまたは天然化合物の付加官能化により製造されるものであり、前記立体障害アミンは、

10

【化6】

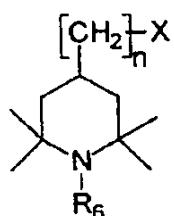


20

[式中、Xは-NH₂、-OH、ハロゲン、-NCO、-COOH(ハロゲン化物、活性化エステル、混合無水物、アジ化物)、-CH₂Brであり、R₆はアルキルC₁~C₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である]の4-X-1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、

下記一般式

【化7】



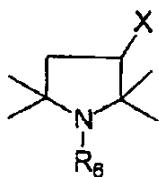
30

[式中、nは1~10であり、Xは-NH₂、ハロゲン、-OH、-NCO、-COOH(ハロゲン化物、活性化エステル、混合無水物、アジ化物)であり、R₆はアルキルC₁~C₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である]の4-(n-X-アルキル)-1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、

40

下記一般式

【化 8】



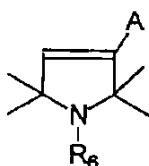
10

[式中、Xは-NH₂、-OH、-NCO、-COOH(ハロゲン化物、活性化エステル、混合無水物、アジ化物)、-CH₂Brであり、R₆はアルキルC_{1~4}、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である]の3-X-1-R₆-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン、

下記一般式

【化 9】

20



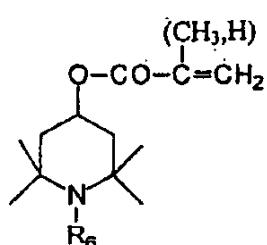
[式中、Aは-COOH(塩化物、混合無水物、活性化エステル、アジ化物)、グリシジルエステルであり、R₆はアルキルC_{1~4}、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である]の2,2,5,5-テラメチル-2,5-ジヒドロピロール-3-カルボン酸または酸誘導体、を含む群より選ばれる、ポリマー、コポリマー、天然化合物、からなる群より選ばれる、立体障害アミンの誘導体0.1~99.9重量%を含む製剤。

30

【請求項 2】

下記式

【化 10】

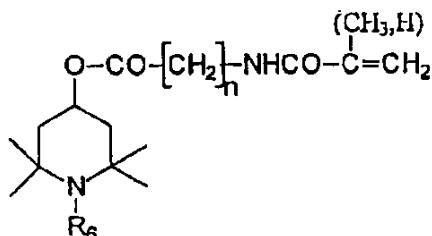


40

(式中、R₆はアルキルC_{1~4}、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)の(1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アクリレート、

50

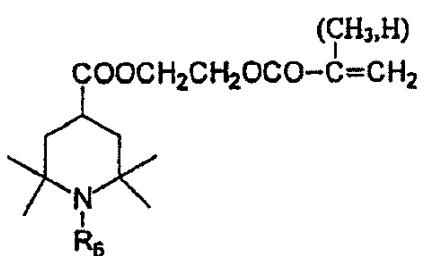
(式中、R₆はアルキルC₁₋₄、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)の
(1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)メタクリレート、
下記一般式
【化11】



10

(式中、R₆はアルキルC₁₋₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)
の1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル(n+1)-(アクリロイルアミノ)アルカノエート、(1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)(n+1)-(メタクリロイルアミノ)アルカノエート、
下記式
【化12】

20



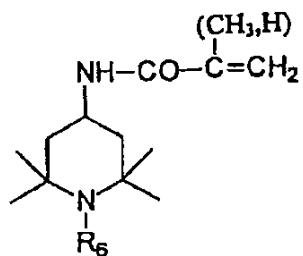
30

(式中、R₆はアルキルC₁₋₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)
の(2-アクリロイルオキシエチル)1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-カルボキシレート、(2-メタクリロイルオキシエチル)1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-カルボキシレート

下記式

40

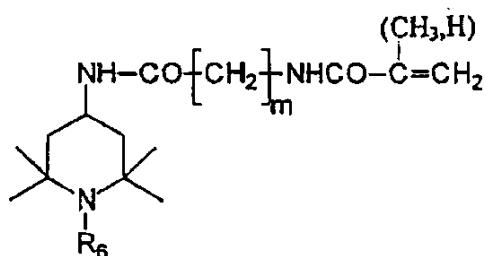
【化13】



(式中、R₆はアルキルC₁~₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)の1-R₆-4-アクリロイルアミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、1-R₆-4-メタクリロイルアミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、
下記一般式

【化14】

20

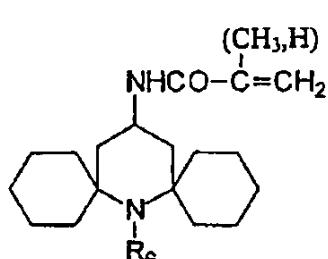


30

(式中、mは1~10であり、R₆はアルキルC₁~₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)のN-{m-[(1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]アルキル}アクリルアミド、N-{m-[(1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]アルキル}メタクリルアミド、
下記式

【化15】

40



(式中、R₆はアルキルC₁~₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である

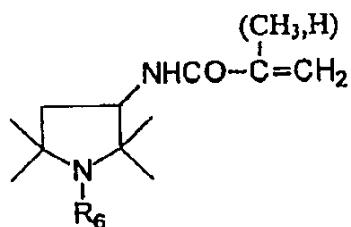
50

) の N - (7 - R₆ - 7 - アザジスピロ [5 . 1 . 5 . 3] ヘキサデカン - 15 - イル) アクリルアミド、N - (7 - R₆ - 7 - アザジスピロ [5 . 1 . 5 . 3] ヘキサデカン - 15 - イル) メタクリルアミド、

下記式

【化 16】

10

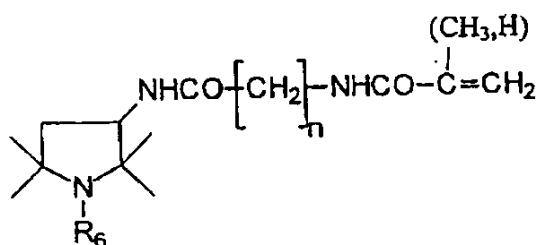


(式中、R₆ はアルキル C₁ - 4 、 H 、 OH または付加酸化により得られる酸素基である) の N - (1 - R₆ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) アクリルアミド、N - (1 - R₆ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) メタクリルアミド、

下記式

【化 17】

20



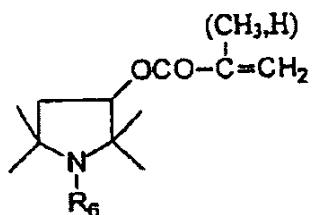
30

(式中、n は 1 ~ 10 であり、R₆ はアルキル C₁ - 4 、 H 、 OH または付加酸化により得られる酸素基である) の N - { n - [(1 - R₆ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) カルバモイル] アルキル } アクリルアミド、N - { n - [(1 - R₆ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) カルバモイル] アルキル } メタクリルアミド、

下記式

40

【化18】



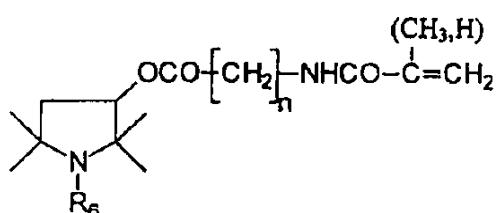
10

(式中、R₆はアルキルC_{1～4}、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)の1-R₆-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-3-イルアクリレート、1-R₆-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-3-イルメタクリレート、

下記一般式

【化19】

20

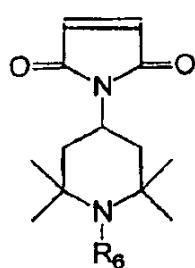


(式中、nは1～10であり、R₆はアルキルC_{1～4}、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)の1-R₆-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-3-イル(n+1)(アクリロイルアミノ)アルカノエート、1-R₆-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-3-イル(n+1)(メタクリロイルアミノ)アルカノエート、

下記一般式

【化20】

30

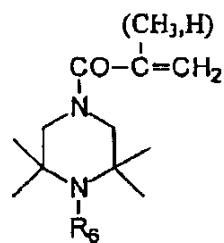


40

(式中、R₆はアルキルC_{1～4}、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)の1-R₆-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)-2,5-ジヒドロピロール-2,5-ジオン、

50

下記一般式
【化21】

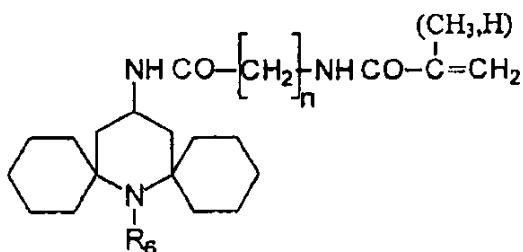


10

(式中、R₆はアルキルC_{1～4}、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)の4-R₆-1-アクリロイル-3,3,5,5-テトラメチルピペラジン、4-R₆-1-メタクリロイル-3,3,5,5-テトラメチルピペラジン、

下記一般式
【化22】

20



30

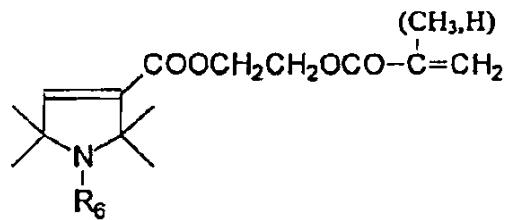
(式中、nは1～10であり、R₆はアルキルC_{1～4}、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)のN-[n-(7-R₆-7-アザジスピロ[5.1.5.3]ヘキサデカン-15-イル)カルバモイル]アルキル}アクリルアミド、N-[n-(7-R₆-7-アザジスピロ[5.1.5.3]ヘキサデカン-15-イル)カルバモイル]アルキル}メタクリルアミド、からなる群より選ばれる環式立体障害アミンのモノマーを含むモノマーから、重合混合物の重量を基準として0.01～10重量%の量の光、熱もしくはUV開始剤を用いて、ラジカル重合により製造された可溶性ポリマーもしくはコポリマーを含む、請求項1記載の製剤。

【請求項3】

40

炎症疾患の予防および治療のための製剤であって、
下記式

【化23】



10

(式中、R₆はアルキルC₁~₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)の2-アクリロイルオキシエチル1-R₆-2,2,5,5-テトラメチル-2,5-ジヒドロピロール-3-カルボキシレート、2-メタクリロイルオキシエチル1-R₆-2,2,5,5-テトラメチル-2,5-ジヒドロピロール-3-カルボキシレート、より選ばれる環式立体障害アミンのモノマーから、重合混合物の重量を基準として0.01~10重量%の量の光、熱もしくはUV開始剤を用いて、ラジカル重合により製造された可溶性ポリマーもしくはコポリマーである立体障害アミンの誘導体0.1~99.9重量%を含む製剤。

20

【請求項4】

ポリマー中に存在するアミノ基はハロゲン化水素、酢酸、プロピオン酸、硫酸、クエン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸および桂皮酸からなる群より選ばれる酸により部分的にまたは完全に中和されている、請求項1~3のいずれか1項記載の製剤。

30

【請求項5】

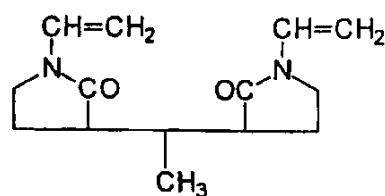
アクリル酸およびメタクリル酸、アルキルアクリレートおよびメタクリレート、ヒドロキシアルキルアクリレートおよびメタクリレート、(アルキルオキシ)アルキルアクリレートおよびメタクリレート、(アシルオキシアルキル)アクリレートおよびメタクリレート、アクリルアミドおよびメタクリルアミド、置換N-アルキルアクリルアミドおよびN-アルキルメタクリルアミド、N-(ヒドロキシアルキル)アクリルアミドおよびN-(ヒドロキシアルキル)メタクリルアミド、1-ビニル-2-ピロリドン、ジアセトンアクリルアミド[N-(1,1-ジメチル-3-オキソブチル)アクリルアミド]からなる群より選ばれるビニルモノマーを含む重合混合物から製造される、請求項1~4のいずれか1項記載の製剤。

【請求項6】

下記式

【化24】

40



50

の 1 , 1 ' - デビニル - 3 , 3 ' - (エタン - 1 , 1 ' - デイル) デ (2 - ピロリドン)

、
下記式

【化 2 5】

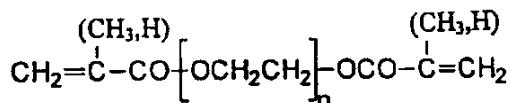


10

のエチレンジアクリレート、エチレンジメタクリレート、

下記式

【化 2 6】



20

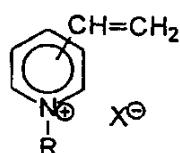
(式中、 n は 2 ~ 2 0 である) のポリ (エチレングリコール) デアクリレート、ポリ (エチレングリコール) デメタクリレートからなる群より選ばれる架橋剤を 0 . 0 1 ~ 4 0 % 含む重合混合物から製造される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の製剤。

【請求項 7】

下記式

【化 2 7】

30



〔 式中、

【化 2 8】

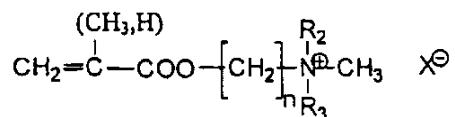
40

X^\ominus

はハロゲン、トシリル、アセテート、シトレート、スルフェート、シンナメート、トルエン - 4 - スルホネートである) の 1 - アルキル - 4 - (または 2 - または 3 -) ビニルピリジニウムハロゲン化物、

50

下記式
【化 2 9】



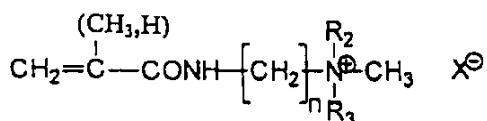
10

(式中、
【化 3 0】

 x^\ominus

はハロゲン、トシル、アセテート、シトレート、スルフェート、シンナメート、トルエン
- 4 - スルホネートであり、n は 2 ~ 10 である) の N - [n - (アクリロイルオキシ)
アルキル)] - N , N - ジアルキル - N - メチルアンモニウムハロゲン化物、 N - [n -
(メタクリロイルオキシ) アルキル)] - N , N - ジアルキル - N - メチルアンモニウム
ハロゲン化物、

下記一般式
【化 3 1】



30

(式中、
【化 3 2】

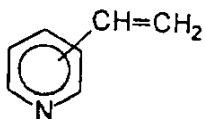
 x^\ominus

はハロゲン、トシル、アセテート、シトレート、スルフェート、シンナメート、トルエン
- 4 - スルホネートであり、n は 2 ~ 10 である) の N - [n - (アクリロイルアミノ)
アルキル)] - N , N - ジアルキル - N - メチルアンモニウムハロゲン化物、 N - [n -
(メタクリロイルアミノ) アルキル)] - N , N - ジアルキル - N - メチルアンモニウム
ハロゲン化物、

さらなる第四級化により第四級塩が得られる重合可能な第三級アミン、
下記式

50

【化33】

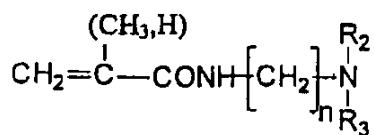


10

の4-(または2-または3-)ビニルピリジン、

下記式

【化34】

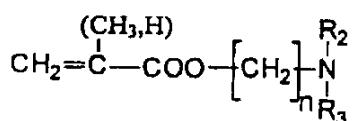


20

(式中、nは2~10である)のN-[n-(アクリロイルアミノ)アルキル]ジアルキルアミン、N-[n-(メタクリロイルアミノ)アルキル]ジアルキルアミン、

下記一般式

【化35】



30

(式中、nは2~10であり、R₂、R₃はアルキルC_{1~4}である)のn-(N,N-ジアルキルアミノ)アルキルアクリレート、n-(N,N-ジアルキルアミノ)アルキルメタクリレートからなる群より選ばれる、全体の混合物を基準として1.0×10⁻⁶~10重量%の濃度の重合可能な第三級アミンまたは重合可能な第四級アンモニウム塩を含む重合混合物から製造される、請求項1または3記載の製剤。

40

【請求項8】

ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(アクリル酸ナトリウム)、ポリ(メタクリル酸ナトリウム)、寒天、ゼラチンからなる群より選ばれる他のポリマーと混合することにより得られる複合材系からなる、請求項1~5および7のいずれか1項記載の製剤。

【請求項9】

可溶性複合材系は、N-ビニルピロリドン、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、アクリル酸ナトリウムからなる群より選ばれる適切なモノマー中に溶解され、そして続いて重合されて、可溶性または不溶性複合材材料とされたものである、請求項8記載の製剤。

【請求項10】

50

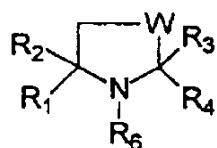
可溶性複合材系は、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(プロピレングリコール)、
-アルカンジオール、-アルカンジアミン、アルカン二酸(ハロゲン化物、活性化エステル、ジアジ化物)、-アルカンジイルイソシアネートからなる群より選ばれる重縮合を受けるポリマーを含む混合物中に存在する、請求項8記載の製剤。

【請求項11】

複合材系は、下記式

【化36】

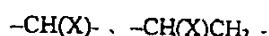
10



[式中、R₁～R₄はアルキルC₁～C₄であり、R₆はアルキルC₁～C₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基であり、そしてWは

【化37】

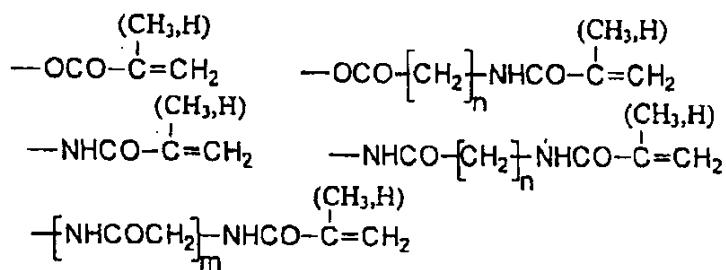
20



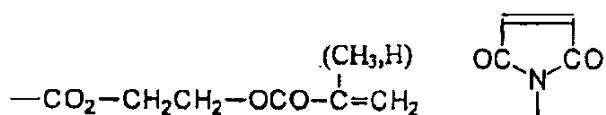
(Xは

【化38】

30



40



である)、

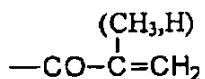
50

(但し、Wが $-CH(X)CH_2-$ でかつ、Xが $-OCO-C(CH_3)=CH_2$ であるときにはR₆がHである場合を除く。)、および
【化39】

$-N(X)-$ 、 $-N(X)CH_2-$

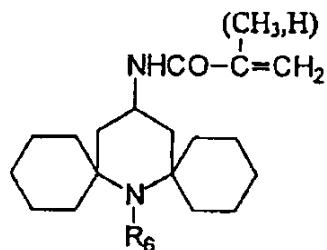
10

(Xは
【化40】



20

である)、を含む群から選ばれる)、または
下記の式
【化41】



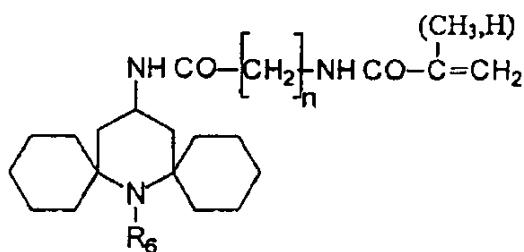
30

(式中、R₆はアルキルC₁₋₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)のN-(7-R₆-7-アザジスピロ[5.1.5.3]ヘキサデカン-15-イル)アクリルアミド、N-(7-R₆-7-アザジスピロ[5.1.5.3]ヘキサデカン-15-イル)メタクリルアミド、

下記一般式、

40

【化42】



10

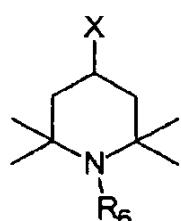
(式中、nは1～10であり、R₆はアルキルC_{1～4}、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)のN-{n-[(7-R₆-7-アザジスピロ[5.1.5.3]ヘキサデカン-15-イル)カルバモイル]アルキル}アクリルアミド、N-{n-[(7-R₆-7-アザジスピロ[5.1.5.3]ヘキサデカン-15-イル)カルバモイル]アルキル}メタクリルアミド、の立体障害環式アミンの誘導体を0.1～15重量%の量で含む請求項8～10のいずれか1項記載の製剤。

20

【請求項12】

立体障害アミンの誘導体は、下記式

【化43】



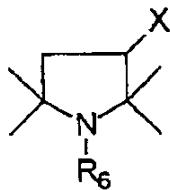
30

(式中、Xは-OH、-COOH、アシルオキシ、アシルアミノ基であり、R₆はアルキルC_{1～4}、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)の4-X-1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、

下記式

40

【化44】

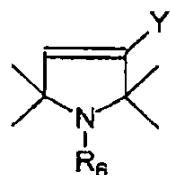


10

(式中、Xは-COOH、-OH、-NH₂、アシルオキシ、アシルアミノ基であり、R₆はアルキルC_{1～4}、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)の1-R₆-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-3-カルボン酸、

下記式

【化45】



20

(式中、Yは-COOHであり、R₆はアルキルC_{1～4}、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である)の1-R₆-2,2,5,5-テトラメチル-2,5-ジヒドロピロール-3-カルボン酸、からなる群より選ばれる、請求項1記載の製剤。

【請求項13】

30

ポリ(1-ビニル-2-ピロリドン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(アルキルアクリレート)、ポリ(アルキルメタクリレート)、寒天、ゼラチンからなる群より選ばれる他のポリマーと混合することにより得られる複合材系中に0.1～15重量%の量で含まれる、請求項1_2記載の製剤。

【請求項14】

1-ビニル-2-ピロリドン、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-アセトキシエチルメタクリレート、アクリル酸、メタクリル酸、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルメタクリレートからなる群より選ばれる適切なモノマー中に溶解されて、続いて重合されて可溶性または不溶性の複合材材料となった複合材系中に0.1～15重量%の量で含まれる、請求項1_2記載の製剤。

40

【請求項15】

ポリ(エチレングリコール)、ポリ(プロピレングリコール)、アルカン-,-,-ジオール、アルカン-,-,-ジアミン、アルカンジオイルジハロゲニド、ジイソシアネートからなる群より選ばれる縮合を受けるポリマーを含む複合材混合物中に0.1～15重量%の量で含まれる、請求項1_1記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は広い生体医学的範囲を網羅してラジカル掃去能力を有する炎症の症状を防止そして治療するための製剤に関する。この製剤は酸素還元により生じるラジカルの大量増殖お

50

および反応性酸素生成物の生成に伴う種々の深さで広がる皮膚、ハイド、顔および筋肉表面の負傷および傷の治療および防止に応用可能である。

【0002】

背景技術

UV、ガンマ、X-線および同様の放射線のような種々のタイプの放射線の効果並びに負傷したときまたは特定の病気の結果としての、酸素過剰、外来生体により、生体は種々の深さで皮膚、顔および筋肉に影響を与える表面の傷害に苦しむことがある。負傷時に、反応性酸素化合物の生成に伴う酸素還元によりラジカルの大量増殖が起こる。ラジカル増殖の理由は、負傷時のレドックス酵素システムの配位の欠陥および存在する白血球の活性による。反応性酸素化合物は、殆どラジカルの性質であり、生体システムに攻撃的な衝撃を与え、そしてしばしば修復不可能な変化、例えば、脂質、タンパク質またはDNAとの反応を起こし、そして生体システムに対する反応性酸素生成物の悪影響を防止する生理学的保護機構に対する損傷を生じる。同様に、酵素システムは活性化され、それが反応性酸素生成物の発生に寄与する。

10

【0003】

生体内に生理学的に存在する保護システムはビタミンC、E、グルタチオンのような低分子量化合物であるか、または、酵素、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、グルタチオン、レダクターゼ、ペルオキシダーゼまたはシクロオキシゲナーゼのような高分子量化合物である。深い組織の損傷の場合には、上記の化合物は白血球の食細胞の活性とともに、満足できる治療効果を確保することができる程度にフリーラジカルの増殖を抑制することができない。

20

【0004】

もし、傷がバクテリアにより攻撃されると、反応性酸素ラジカルは組織に対して損傷を与えるが、バクテリアの増殖を止めるのに十分でなく、組織の巨大分子の分解を起こさせ、そして白血球の侵入を伴い、化膿を起こす主たる原因となる。次いで、バクテリアフローラの生成が抑制されたとしても、このようなラジカルは過剰のシトキン生成を起こし、そして、線維芽細胞の増殖を促進し、そして、豊富な肉芽化のために、上皮形成が抑制され、そして再び治癒プロセスが遅くなる。

【0005】

従来の医学治療は殆ど炎症段階に集中しており（バクテリア除去性の抗生物質、プロスタグランдинを含む肉芽化薬剤の使用）、そして上皮形成段階においては殆ど不十分であり、例えば、傷の治療は行うが、肉芽化が行われにくいかまたは肉芽化は旺盛であるが、傷が上皮形成に向かわない。

30

【0006】

発明の要旨

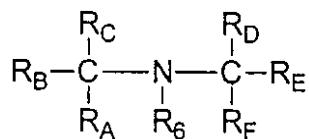
炎症疾患の防止および治療のための製剤の本発明の目的は、上記の不便をかなりの程度排除することである。製剤は、0.1～99.9重量%の立体障害アミンの誘導体を含み、この立体障害アミンの誘導体は、

【0007】

下記一般式（A）

40

【化90】



10

【0008】

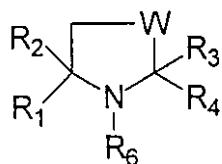
[式中、 $\text{R}_A \sim \text{R}_F$ は種々の組み合わせおよび表示でアルキル $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、 - (CH_2)_n - (n は 3、4、5 である)、ビニル重合性基であり、 R_6 は個々またはいずれかの組み合わせでアルキル $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、 H、 OH または付加酸化により得られる酸素基である] の脂肪族アミンモノマーを個々にまたは組み合わせとして含む重合混合物中において、0.01 ~ 10 重量% の開始剤の存在下にラジカル重合を行うことにより製造される可溶性ポリマーもしくはコポリマー；

【0009】

下記一般式 (B)

20

【化91】



30

[式中、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ はアルキル $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、 - (CH_2)_n - (n は 3、4、5 である) であり、 R_6 は個々にまたはいずれかの組み合わせでアルキル $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、 H、 OH または付加酸化により得られる酸素基であり、そして W は

【0010】

【化51】

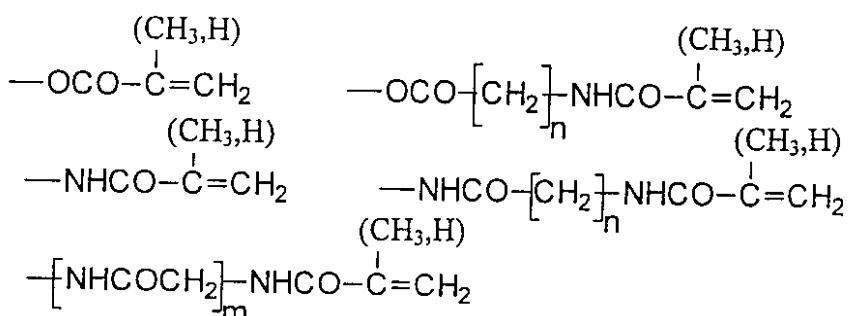
40

 $-\text{CH}(\text{X})-$ 、 $-\text{CH}(\text{X})\text{CH}_2-$

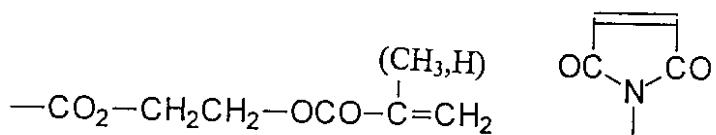
【0011】

(X は

【化93】



10



である）、

【 0 0 1 2 】

【化 9 4】

20

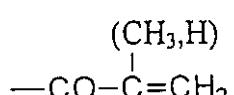
-N(X)- および -N(X)CH₂-

【 0 0 1 3 】

(X は

【化 5 2】

30



【 0 0 1 4 】

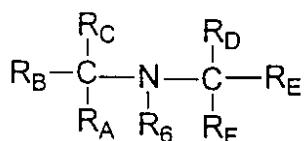
である)、および- O - , - OCH₂ - (R₁ ~ R₄ は1個の重合性ビニル基を有する基である)を含む群から選ばれる]の環式立体障害アミンのモノマーから0.01~10重量%の開始剤の存在下にラジカル重合を行うことにより製造される可溶性ポリマーもしくはコポリマー:

40

[0 0 1 5]

下記一般式(F)

【化 9 6】



【0016】

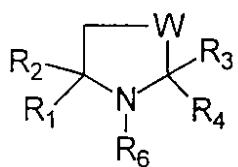
(式中、 $\text{R}_A \sim \text{R}_F$ は種々の組み合わせおよび表示のアルキル $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、 $- (\text{CH}_2)_n$ (n は 3、4、5 である)、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキル(ハロゲン化物、活性化エステル、アジ化物)、イソシアナトアルキルであり、 R_6 は個々にまたはいずれかの組み合わせでアルキル $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、H、OH または付加酸化により得られる酸素基である]の二官能性立体障害アミンの重縮合を行うことにより製造される可溶性ポリマー； 10

【0017】

下記一般式 (G)

【化97】

20



【0018】

(式中、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ はアルキル $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、 $- (\text{CH}_2)_n$ (n は 3、4、5 である)、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキル(ハロゲン化物、活性化エステル、アジ化物)、イソシアナトアルキルであり、 R_6 は個々にまたはいずれかの組み合わせでアルキル $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、H、OH または付加酸化により得られる酸素基であり、そして W は 30

【0019】

【化98】

$-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$

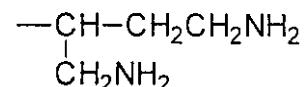
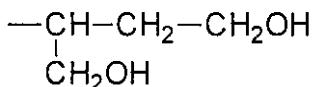
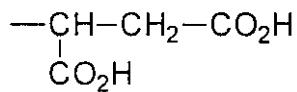
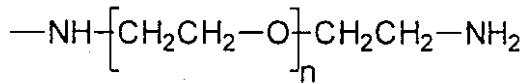
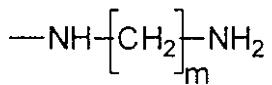
40

【0020】

($\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ はヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキル(ハロゲン化物、活性化エステル、アジ化物)、イソシアナトアルキルである)、 $- \text{CH}(\text{X})-$ 、 $- \text{CH}(\text{X})\text{CH}_2-$ (X は

【0021】

【化99】



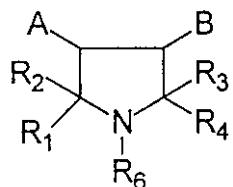
10

【0022】

であり、nは1～10であり、mは2～10である)の基から選ばれる】

【0023】

【化100】



20

【0024】

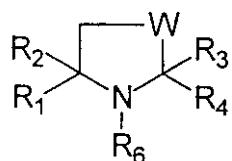
(式中、A、BはOH、NH₂、COOHである)の二官能性立体障害アミンの重縮合により製造される可溶性ポリマーもしくはコポリマー;

【0025】

一般式(G)の二官能性環式立体障害アミンと、下記一般式(H)

【化101】

30



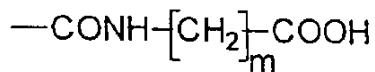
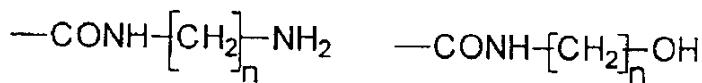
【0026】

(式中、R₁～R₄はアルキルC₁～C₄、-(CH₂)_n-(nは4または5である)、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルまたはその反応性誘導体であり、R₆は個々にまたはいずれかの組み合わせでアルキルC₁～C₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基であり、そしてWは-O-、-OCH₂-、-NH-、-NHC₂- (R₁～R₄がヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルである)、-CH(X)-、-CH(X)CH₂- (Xは-COOH(ハロゲン化物、活性化エステル、混合無水物、アジ化物)、-NCO、

【0027】

【化102】

40

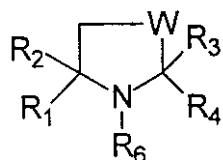


(n は 2 ~ 10 であり、 m は 1 ~ 10 である) からなる群より選ばれる] の 0 . 1 ~ 15 10
重量 % の量 (合計の重合混合物を基準) の一官能性環式立体障害アミンとの重縮合により
製造される可溶性コポリマー ;

下記一般式 (O)

【 0 0 2 8 】

【 化 1 0 3 】



20

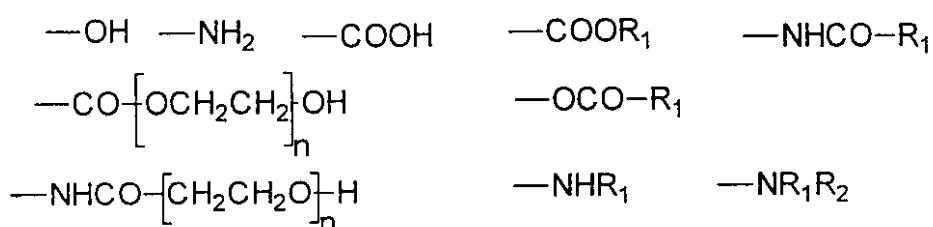
【 0 0 2 9 】

[式中、 R_1 ~ R_4 は組み合わせまたはいずれかの表示のアルキル C_1 ~ C_4 、 - ($C H_2$) n - (n は 3 ~ 5 である) 、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルであり、 R_6 はいずれかの表示のアルキル C_1 ~ C_4 、 H 、 OH または酸素基であり、そして W は - O - 、 - $O C H_2$ - 、 - NH - 、 - $N H C H_2$ - 、 - CH (X) - 、 - $C H (X) C H_2$ - (X は

30

【 0 0 3 0 】

【 化 1 0 4 】



40

【 0 0 3 1 】

であり、 R_1 、 R_2 はアルキル C_1 ~ C_{10} である) からなる群より選ばれる] の立体障害
アミンの誘導体 ;

【 0 0 3 2 】

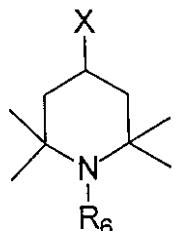
遊離反応性基の - OH 、 - NH₂ 、 - COOH 、 - CHO 、オキシランを含むポリマー、
コポリマー、天然化合物であって、ポリ(ビニルアルコール)、セルロース、(2-ヒド
ロキシエチル)セルロース、(カルボキシメチル)セルロース、寒天誘導体、ジヒドロキ
シアルカン誘導体を用いた縮合により得られるポリマー、エチレングリコールもしくはブ

50

ロピレングリコールのオリゴマーおよびポリマー、適切な立体障害アミンを用いたポリマー類似体化反応によるポリマーまたは天然化合物の付加官能化により製造される、遊離カルボキシル基、アミノ基またはアルデヒド基を含む天然もしくは合成のポリマーで、前記立体障害アミンは、

【0033】

【化105】



10

【0034】

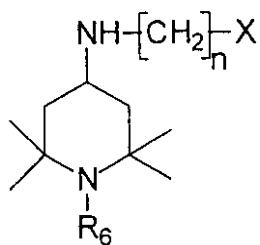
[式中、Xは- NH_2 、-OH、-ハロゲン、-NCO、-COOH(ハロゲン化物、活性化エステル、混合無水物、アジ化物)、-CH₂Brであり、R₆は個々にまたは組み合わせでアルキルC₁~C₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である]の4-X-1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、

20

【0035】

下記一般式

【化106】



30

【0036】

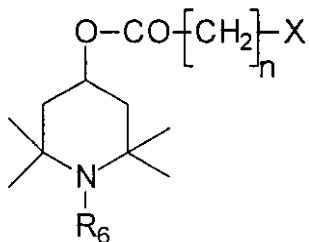
[式中、nは1~10であり、Xはハロゲン、-OH、-NH₂、-COOH(ハロゲン化物、混合無水物、活性化エステル、アジ化物)であり、R₆は個々にまたは組み合わせでアルキルC₁~C₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である]の(n-X-アルキル)-1-R₆-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アミン、

40

【0037】

下記一般式

【化107】



10

【0038】

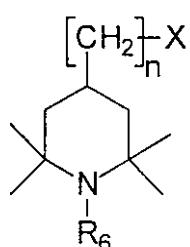
[式中、nは1～10であり、Xは-OH、-NCO、-COOH(ハロゲン化物、活性エステル、混合無水物、アジ化物)、-NCOであり、R₆は個々にまたは組み合わせでアルキルC₁～C₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である]の1-R₆-(-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)(n+1)-X-アルカノエート、

【0039】

下記一般式

【化108】

20



【0040】

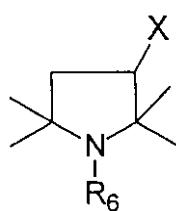
30

[式中、nは1～10であり、Xは-NH₂、ハロゲン、-OH、-NCO、-COOH(ハロゲン化物、活性エステル、混合無水物、アジ化物)であり、R₆は個々にまたは組み合わせでアルキルC₁～C₄、H、OHまたは付加酸化により得られる酸素基である]の4-(n-X-アルキル)-1-R₆-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、

【0041】

下記一般式

【化109】



40

【0042】

[式中、Xは-NH₂、-OH、-NCO、-COOH(ハロゲン化物、活性エステル、混合無水物、アジ化物)、-CH₂Brであり、R₆は個々にまたは組み合わせでアル

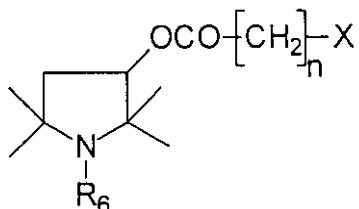
50

キル C₁₋₄、H、OH または付加酸化により得られる酸素基である] の 3 - X - 1 - R₆ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン、

【0043】

下記一般式

【化110】



10

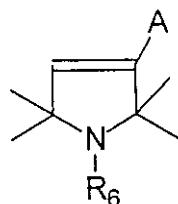
[式中、n は 1 ~ 10 であり、X は -NH₂、-OH、-NCO、-COOH (ハロゲン化物、活性化エステル、混合無水物、アジ化物) であり、R₆ は個々にまたは組み合わせでアルキル C₁₋₄、H、OH または付加酸化により得られる酸素基である] の 1 - R₆ - (2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) (n + 1) - X - アルカノエート、

20

【0044】

下記一般式

【化111】



30

【0045】

[式中、A は -COOH (塩化物、混合無水物、活性化エステル、アジ化物)、グリシジルエステルであり、R₆ は個々にまたは組み合わせでアルキル C₁₋₄、H、OH または付加酸化により得られる酸素基である] の 1 - R₆ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 3 - カルボン酸

含む群より選ばれる、天然もしくは合成のポリマー、

から選ばれるポリマー、コポリマー、天然化合物、

から群より選ばれる。

40

【0046】

本発明のさらなる開発および改良は從属請求項に挙げられた種々の化合物、および、次の実施例に示されるかかる化合物の製造および効果を参照することにより示される。本発明は、立体障害アミノ基が反応性酸素誘導体を実質的に消失させることができ、この為、損傷した組織を素早く治癒させることができることを新たに発見したことに基づく。生体に対する効果の機構は記載されないが、酸素反応性基の排除の化学作用はポリマー系に対して説明されるものと同様であることができる。このようなアミンの酸化状態 (ヒドロキシルアミンまたはニトロキシド) の存在は、損傷した組織の治癒を加速する。というのは、生体組織内で生成した、過酸化水素、有機過酸化物ラジカル、ハイパー・オキシド等のよう

50

な酸化剤またはフリー・ラジカルとの再結合により、かなり広い範囲の化合物は掃去できるからである。

【0047】

本発明の製剤に含まれる化合物には、重合性立体障害アミンから形成される可溶性もしくは架橋したポリマーまたはコポリマーが含まれる。ここで、重合性アミンから形成される重合体もしくはシーケンスのほか、適切なモノマー、有利には親水性のモノマーが含まれてもよい。アミノ基への接近可能性は立体的な観点から実質的に制約されている。化合物の基に由来する安定な遊離された基はラジカル重合を開始することができない。立体障害アミンは重合においてその初期状態で残り、即ち、アミンとして残り、または、ある場合には、より高い酸化状態で残り、即ち、ヒドロキシアミンまたはニトロキシドとして残る。

10

【0048】

このタイプのアミンまたはその誘導体は好ましくは酸素およびその還元誘導体、例えば、スーパー・オキシド、ヒドロキシルラジカル、過酸化水素、アルキルペルオキシド、アルキルハイパー・オキシド等と反応し、そして破壊的な酸化から組織を保護する。親水性ポリマーはゲル、ホイル、治療用コンタクトレンズ、パウダー等の形の医薬品における用途に適切である。フォーム、スポンジ等のような適切な形状がある。上記のポリマー系は負傷した組織から水分を同時に除去することができる。

【0049】

塩化物、活性化エステル、混合無水物のような二官能性および多官能性酸誘導体または二官能性イソシアネートのような反応性誘導体と、二官能性または多官能性アルコール、アミン、アミノアルコールとの縮合により、ポリエステル、ポリアミド、ウレタンまたはそれらの組み合わせ化合物の生成時に製造されるポリマーの製造において同一の効果が得られる。縮合により生成されるこのようなポリマーにおいて、適切な反応性基を備えたビルトイインされた立体障害アミンを含むことが勿論前提である。縮合により製造されるこのようなポリマーは、重合条件によって、可溶性の形態または架橋された形態で製造されることができる。

20

【0050】

新たな製剤との関係において、第四級アンモニウム塩の抗バクテリア効果が用いられてよく、そしてこの場合、立体障害アミンおよびその酸化誘導体のポリマー誘導体の治療効果は第四級アンモニウム塩のポリマー誘導体の治療効果と組み合わさることができ、それにより、実質的に長期間の治療効果が達成され、このような治療効果は汚染されることなくポリマー系を適用するために必要なことである。例えば、義歯における改良された抗バクテリア効果は、結合された第四級アンモニウム塩の存在により確保でき、この結合された第四級アンモニウム塩は、上記の特定の重合混合物と、重合可能な第四級アンモニウム塩とを共重合させることによって、または、第四級アンモニウム塩の前駆体と共に重合させ、続いて第四級化を行うことによって、或いは、第四級化が続けて行われるようにして置換アミンを縮合させることによって製造できる。

30

【0051】

コポリマーの製造方法は、幾つかの上記のビニルモノマーまたはその組み合わせ、重合性の立体障害アミンまたはその混合物、または、ある場合には、ヒドロキシルアミン誘導体、そして、必要ならば、架橋剤および開始剤、を含む重合混合物を重合させ、可溶性または不溶性ポリマーの粉末を形成させ、または、ホイル、レンズ等のような重合成形型中において成形品を形成させることからなる。親水性ゲル製品の製造において、第一の段階において、アミン、ヒドロキシルアミンまたはニトロキシド基により表される種々の酸化状態の立体障害アミンおよびアミノ基を含む粉末の親水性ポリマー、または、種々の酸化状態を有する種々のタイプの立体障害第二級アミン誘導体の粉末のポリマー形態のもの（これらは組み合わされてよい）が製造され、第二段階で、所望のゲルがこのような混合物から製造される。

40

【0052】

50

ゲルコポリマー構造の利点は治療される傷を完全に覆うことができる事である。種々の促進医薬品も上記の方法で製造されるゲルに添加されてよい。

【0053】

重縮合により製造されるポリマーはポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンまたはその混合物である。重縮合は、二官能性立体障害アミンを用いて、または、他の二官能性モノマーの存在下に行われる。このようなポリマーの製造は重縮合によるポリマーの製造の一般的なルールに支配される。

【0054】

縮合により生成される可溶性および不溶性の両方のポリマーには、適切な誘導体の手段によって、第四級アンモニウム塩が取り込まれてよい。前駆体はさらに第四級化されねばならない。

10

【0055】

図面の説明

図1は例16に記載の過酸化水素による酸化の後のコンタクトレンズ中の固定化された二トロキシド基のEPRスペクトルを示す。

【0056】

実施例

例1

80gの2-ヒドロキシエチルメタクリレート、0.5gのN-(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル)メタクリルアミド、0.6gのエチレングリコールジメタクリレート、0.5gの2,2'-アゾビス(2-メチルプロパンニトリル)(AIBN)の混合物を1000mlのベンゼン中で70°で12時間加熱した。生成したポリマーを1000mlのベンゼンを用いて室温で抽出した。粉末化されたポリマーを、水とポリ(エチレングリコール)300(マクロゴルム300)との混合物中で攪拌し、治療用途に適する、要求されるコンシステンシーのゲルを得た。

20

【0057】

例2

例1に記載された通りに製造された重合混合物に、0.08gの2-ジメチルアミノエチルメタクリレートを添加し、1000mlのベンゼン中で70°の温度で12時間加熱した。コポリマーを1000mlのベンゼンを用いて室温で抽出し、10mlのヨウ化メチルと室温で48時間反応させ、1000mlのベンゼンのみでさらに2日間置いた。得られた粉末化されたポリマーを乾燥した。

30

【0058】

例3

例1により製造されたポリマーを、コポリマーのポリ[(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)-コ-2-(メタクリロイルオキシ)エチルトリメチルアンモニウムプロミド]の4%水溶液と混合し、得られたポリマー中のアンモニウム塩の濃度は 10^{-5} g/kgであった。

【0059】

例4

40

70gの1-ビニルピロリジン-2-オン、10gの2-メトキシエチルメタクリレート、7gのN-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)アクリルアミド、0.5gの1,1'-ジビニル-3,3'-(エタン-1,1-ジイル)ジ(2-ピロリドン)、0.1gのAIBNを300mlのメタノール中、60°で10時間加熱した。得られたコポリマーをエタノールで抽出し、そして乾燥後に粉碎した。コポリマーは水中で膨潤し、67%までの水分を維持した。

【0060】

例5

60gの2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルメタクリレート、3gの2-(メタクリロイルオキシ)エチル-1-R₆-2,2,5,5-テトラメチル-2,5-ジヒドロビ

50

ロール - 3 - カルボキシレート、0.2 g の 4 - ビニルピリジン、0.5 g のエチレングリコールジメタクリレート、0.5 g の A I B N の混合物を 950 ml のトルエン中、72 度で 11 時間加熱した。このコポリマーを、25 度で、500 ml のエタノールと 500 ml のベンゼンと 10 ml のヨウ化メチルの混合物と 72 時間反応させた。溶剤を除去した後に、250 ml の水および 250 ml のポリエチレンリコール 300 (マクロゴルム 300) を得られたポリマーに添加してゲルを製造した。

【0061】

例 6

100 g の 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、0.4 g のエチレングリコールジメタクリレート、1 g の 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン、6 g の 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルメタクリレートおよび 0.03 g の 2 - ジメチルアミノエチルメタクリレートを、ポリプロピレンホイル上で、18 cm の距離からインラインで配置された幾つかの 175 W の UV ランプを用いて 10 分間重合させた。1 mm の厚いホイルが得られ、これを、0.3 % のヨウ化メチルを含むエタノール / アセトン混合物 (1 : 1) と 48 時間反応させた。ホイルは水中で膨潤し、36 % の水を吸収することができる。10

【0062】

例 7

100 g の 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、0.4 g のエチレングリコールジメタクリレート、1 g の 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン、6 g の N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) メタクリルアミドを、ポリプロピレンホイル上で、18 cm の距離からインラインで配置された幾つかの 175 W の UV ランプを用いて 10 分間重合させた。1 mm の厚さのホイルが得られ、これを 30 % エタノールで抽出した。ホイルは水中で膨潤し、36 % の水を吸収することができた。実用のために、ホイルは医薬目的の分子量 300 のポリ (エチレングリコール) としても知られている、50 % マクロゴルム 300 (Czech Pharmacopoeia 参照) 中に膨潤することができる。20

【0063】

例 8

1000 ml のトルエン中の 100 g の 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、5 g の 2 - アセトキシエチルメタクリレート、1 - メタクリロイル - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルピペラジン、0.5 g のエチレングリコールジメタクリレート、0.02 g の 2 - (メタクリロイルオキシ) エチル - トリメチルアンモニウムヨージド、0.5 g の A I B N を 72 度で 11 時間加熱した。ベンゼンで抽出し、そして乾燥した後に、コポリマーは、水と 400 の分子量のポリ (エチレングリコール) との混合物 (1 : 1) 500 ml と混合することにより膨潤し、ゲルが得られた。30

【0064】

例 9

100 g の 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、0.4 g のエチレングリコールジメタクリレート、1 g の 2 - メトキシ - 1 , 2 - ジフェニルエタノン、6 g の 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イルアクリレートを、ポリプロピレンホイル上で、18 cm の距離でインラインで配置された幾つかの 175 W の UV ランプを用いて 10 分間重合させた。1 mm の得られたホイルを、エタノールとアセトンの混合物 (1 : 1) で抽出した。ホイルを 30 % 過酸化水素 (500 ml) で酸化し、それにより、37 % のニトロキシド基が含まれた (添加された重合性の第二級アミンの量を基準とする)。ホイルは水中で膨潤し、36 % の水を吸収することができる。40

【0065】

例 10

80 g の 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、5 g の N - { 3 - オキソ - 3 - [(2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] プロピル } メタクリルアミド50

、0.6 g のエチレングリコールジメタクリレート、0.5 g の2,2'-アゾビス(2-メチル-プロパンニトリル)の混合物を、1000 ml のベンゼン中に70で12時間加熱した。得られたポリマーを室温で1000 ml のベンゼンで抽出し、そして連続攪拌下に、室温で24時間、8 g の3-クロロ過安息香酸により懸濁液中において酸化した。乾燥し、そして水中で膨潤させた後に、ポリマーは35%の水を含んだ(ニトロキシドの含有量は酸化を受けるアミンの含有量を基準として48%であった)。

【0066】

例11

80 g の2-ヒドロキシエチルメタクリレート、5 g のN-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)メタクリルアミド、0.6 g のエチレングリコールジメタクリレート、0.5 g の2,2'-アゾビス(2-メチルプロパンニトリル)の混合物を、アルゴン流によりバブリング(10分間)した後に、コンタクトレンズの製造に適する成形型に不活性雰囲気下に入れ、混合物を70で12時間重合した。得られた円筒形物(14 mm 直径、10 mm 高さ)を旋盤切断により治療用コンタクトレンズの製造のための材料として用いた。水中での膨潤後に、レンズは36%の水を含んだ。それは目の治療のために直接に使用することができた。

【0067】

例12

80 g の2-ヒドロキシエチルメタクリレート、5 g の2-(メタクリロイルオキシ)エチル2,2,5,5-テトラメチル-2,5-ジヒドロピロリジン-3-カルボキシレート、0.6 g のエチレングリコールジメタクリレート、0.5 g の2,2'-アゾビス(2-メチルプロパンニトリル)の混合物を、アルゴン流によりバブリング(10分間)した後に、コンタクトレンズの製造に適する成形型に不活性雰囲気下に入れ、混合物を70で12時間重合した。得られた円筒形物(14 mm 直径、10 mm 高さ)を旋盤切断により治療用コンタクトレンズの製造のための材料として用いた。水中での膨潤後に、レンズを種々の時間、30%過酸化水素溶液で酸化した(2 ml の溶液中に1つのレンズ)。室温での6日間の酸化の後に、顕著な効果をもって、レーザー手術後の目の処置のためにレンズを使用した。

【0068】

例13

80 g の2-ヒドロキシエチルメタクリレート、5 g のN-(2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-3-イル)メタクリルアミド、0.6 g のエチレングリコールジメタクリレート、0.5 g の2,2'-アゾビス(2-メチルプロパンニトリル)の混合物を1000 ml のベンゼン中に70で12時間加熱した。得られたポリマーを1000 ml のベンゼンで抽出し、そして1000 ml のベンゼン中の懸濁液中に、8 g の3-ニトロ過安息香酸で、攪拌下に室温で24時間酸化した。乾燥および水中での膨潤の後に、それは約35%の水をふくんだ(酸化を受けるアミンを基準としてニトロキシド含有分39%)。

【0069】

例14

100 g の2-ヒドロキシエチルメタクリレート、0.4 g のエチレングリコールジメタクリレート、1 g の2-メトキシ-1,2-ジフェニルエタノン、3 g の2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イルメタクリレート、3 g のN-(1-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)メタクリルアミドヒドロクロリドを、ポリプロピレンホイル上で、18 cm の距離でインラインで配置された幾つかの175 W のUVランプを用いて10分間重合させた。1 mm の厚さの得られたホイルを、エタノールとアセトンの混合物(1:1)で抽出した。5%炭酸水素ナトリウム溶液(100 ml)によりアルカリ化した後に、ホイルを30%過酸化水素(500 ml)で酸化し、それにより、37重量%のニトロキシド基が含まれた。ホイルは水中で膨潤し、36重量%の水を吸収した。

10

20

30

40

50

【0070】

例15

60 g のジエチレングリコールメタクリレート、3 g の2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-3-イルメタクリレート、0.5 g の2,2'-アゾビス(2-メチルプロパンニトリル)の混合物を950 ml のトルエン中に11時間加熱した。コポリマーを25で、500 ml のエタノールおよび500 ml のベンゼン中の7 g の3-クロロ過安息香酸の溶液で2日間酸化した。溶剤の除去の後に、150 ml の水および150 ml のポリ(エチレングリコール)300を添加することにより、得られたポリマーを処理し、ゲル構造を得た。ニトロキシドの含有分は41重量%であった。

【0071】

10

例16

100 g の2-ヒドロキシエチルメタクリレート、0.4 g のエチレングリコールジメタクリレート、1 g の2-メトキシ-1,2-ジフェニルエタノン、6 g の2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イルメタクリレートおよび0.03 g の2-ジメチルアミノエチルメタクリレートを、ポリプロピレンホイル上で、18 cm の距離でインラインで配置された幾つかの175 W のUVランプを用いて10分間重合させた。1 mm の厚さの得られたホイルを、100 ml の30%過酸化水素を含むエタノールとアセトンの混合物(1:1)3000 ml の混合物で5日間抽出した。ホイルは水中で膨潤し、36重量%の水を保持することができた。ニトロキシドの含有分は15%であった。EPRスペクトルを図1に示す。

20

【0072】

例17

例4に記載のモノマーの混合物の成形型中の共重合により、ホイル(2 mm厚さ)が得られ、それを水中で膨潤させた後に、やけどの処置のために使用した。ホイルにより覆った傷の治癒はこのように処置しなかった傷と比較して約5日間短縮された。かなり少量の膿の量が產生された。

【0073】

例18

1:1の水とマクロゴルム300の混合物中に膨潤した、例2により製造されたコポリマーを、膿が出ている傷に適用した。傷の治癒では全く合併症がなかった。

30

【0074】

例19

接近可能性の低い傷(指の間)に、例3により製造したゲルを適用した。この処置により、従来法と比較して、加速的な治癒が行われ、感染は検知されなかった。

【0075】

例19a

新たな擦り傷を例7で製造したホイルで覆った。その殆どは3日間で最終的に治癒した。

【0076】

例20

感染した擦り傷を例7により製造したホイルで処置した。膿の発生によって、2日間の間隔でホイルを取り替えた。処置を上皮形成段階によって繰り返し、ほぼ2~3回繰り返した。

40

【0077】

例21

第一段階のやけどを例9に記載されるホイルで覆った。表面を2~3日間覆えば十分であることが証明された。裂溝に、例1により製造されたゲルを2~3日間、1日あたり1度適用した。傷は目に見える影響なく数日間で治癒した。

【0078】

例22

第二段階のやけどを同様に処置した。水泡が損傷されなければ、表皮を除去する必要はな

50

かった。その接近可能性によって、例 7 により製造したホイルの繰り返しの包囲（リバンデージ）または例 1 で製造したゲルの適用により処置した。ホイルは 2 日に 1 回取り替え、裂溝 1 日に 1 回ゲルで処置した。治癒プロセスは結果的に瘢痕が生じることなく加速された。

【 0 0 7 9 】

例 2 3

第三段階および第四段階のやけどを輸送目的および初期治療のために例 7 により製造したホイルで覆った。

【 0 0 8 0 】

例 2 4

微細な挫傷を例 9 により製造したホイルにより 2 日間覆い、傷は実質的に治癒したことが判った。

【 0 0 8 1 】

例 2 5

虫さされにより影響を受けたところを、例 3 8 で製造したホイルで覆った。2 日後に、影響なく治癒した。

【 0 0 8 2 】

例 2 6

接触した皮膚の炎症に、例 9 により製造したホイルを適用した。ホイルを 2 ~ 3 日間、1 日に 1 度取り替えた（または炎症の程度によってはより長く）。結果はやけどの場合と同様であった。治癒の経過はより緩やかであった。

【 0 0 8 3 】

例 2 7

脂漏性皮膚炎および湿疹を主に例 1 により製造されたゲルにより 1 日当たり 1 時間処置した。処置の 3 ~ 4 日後に、疾患は事実上治癒した。

【 0 0 8 4 】

例 2 8

脚の潰瘍を例 7 により製造したホイルで覆った。治癒の程度に応じて 1 ~ 2 日後にホイルを取り替えた。時々、ホイルを除去し、そして一定時間、乾燥包帯に取り替えなければならなかつた。実質的な快方は適用の 3 ~ 4 日後に観測された。

【 0 0 8 5 】

例 2 9

慢性皮膚疾患であるフィステルを例 6 により製造したホイルで覆った。水泡皮膚疾患では、排泄時のレリーフによって、ホイルを 1 ~ 3 日後に取り替えた。

【 0 0 8 6 】

例 3 0

食道、胃および十二指腸の潰瘍、クローン病、潰瘍性大（結）腸炎の潰瘍疾患に、例 1 によるゲルを投与した。再吸収されることなく、炎症の緩和のためにゲルを用いることができた。

【 0 0 8 7 】

例 3 1

水疱性皮膚疾患は、例 1 で製造したゲルまたは例 7 により製造したホイルによる処置の後に、炎症の元を除去することができなくとも、焼き付きおよび苦痛の除去を伴う改良された感覚が検知された（例えば、単純ヘルペス、帯状ヘルペス、乾癬で、膿疱性の形態、剥脱性の形態のものでも）。

【 0 0 8 8 】

例 3 2

新たなケロイド状瘢痕が例 7 により製造されたホイルの 10 日間の適用に後に殆ど除去できる。ケロイドの除去は知覚可能であった。

【 0 0 8 9 】

10

20

30

40

50

例 3 3

動脈内膜用ステント(endarterial stents)を例 7 により製造されたホイルにより覆い、アテローム材料の成長を回避した。

【 0 0 9 0 】

例 3 4

結合した 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - アミンを含む架橋剤としての 30 % グリコールメタクリレートおよびグリシジルメタクリレートからグリシジル基のアミノ基との反応により製造したポリマービーズで充填された血液灌流カートリッジを用いて、遊離酸素ラジカルの過度の生成に伴う疾患部に存在する過剰のフリーラジカルの除去のために用いた。

10

【 0 0 9 1 】

例 3 5

例 1 0 により製造したコンタクトレンズを、アルカリ、UV 線、機械摩擦、やけど、慢性炎症、目のレーザー適用後の術後合併症のような種々の媒体および影響により損傷を受けた角膜の処置のために、例 1 0 により製造したコンタクトレンズを用いた。レンズを一日 8 時間装着して、1 週間後に実質的な改良が見られた。

【 0 0 9 2 】

例 3 6

例 5 において製造された粉末化ポリマーと、2 - ヒドロキシエチルメタクリレートの混合物から製造したペーストで上口蓋の完全義歯を覆った。分離ホイル(セロハン)で義歯の表面を覆った後に、上口蓋の詳細な形状を形成した。UV 開始剤である 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン(2 %) の存在の作用により、10 cm の距離からの 125 W の UV ランプによる 12 分間の照射後に、親水性弾性表面が形成する。

20

【 0 0 9 3 】

例 3 7

30 g のトリプロックコポリマーであるポリ(エチレングリコール) - ポリ(プロピレングリコール) - ポリ(エチレングリコール)(分子量 3000)、3 . 3 g のビス(4 - イソシアナトシクロヘキシル)メタン、0 . 5 g の 4 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - オキシル、0 . 3 g のポリ(ビニルアルコール)および 0 . 8 g の 1 , 4 - ジアザビシクロ[2 . 2 . 2]オクタンを混合し、そしてポリエステルホイル上に注いだ。赤外線ランプによる 40 °C の 2 時間の加熱時に、望ましいフィルムが形成された。

30

【 0 0 9 4 】

例 3 8

15 g のポリ(プロピレンオキシド)(分子量 1500)、2 . 1 g のヘキサン - 1 , 6 - ジイルジイソシアネート、0 . 7 g の 2 - エチル - 2 (ヒドロキシメチル)プロパン - 1 , 3 - ジオール、0 . 5 g の 3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 1 - イルオキシル、0 . 1 g の 3 - ジエチルアミノプロピルアミンの混合物を疎水化ガラス上に注ぎ、そして 35 °C で 2 時間加熱した。親水性ホイルを得て、それを 200 ml のエタノールと 10 ml のヨウ化メチルの混合物で抽出した。500 ml のエタノール / 水の混合物による抽出を次いで行った。

40

【 0 0 9 5 】

例 3 9

親水性のコンタクトレンズを、標準重合条件下に 0 . 3 % のグリコールジメタクリレートとともに 2 - ヒドロキシエチルメタクリレートのブロック重合を行うことにより製造したブロックの旋盤切断により製造した。1 , 2 - ジメトキシエタン溶液中で、コンタクトレンズの親水性基と 3 - イソシアナト - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 1 - イルオキシルとを反応させることにより、コンタクトレンズの表面を改質した。その後、100 mm 水柱の過圧および白金ネットによる触媒作用下に、存在するラジカルを水素によ

50

り部分的に還元してヒドロキシルアミンとした。

【0096】

例40

4 - メタクリロイルオキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イルオキシル(分子量2600)のアニオン重合により製造したホモポリマーを、ポリ(2 - ヒドロキシエチル)メタクリレートのエタノール性溶液中に溶解させ、そしてホイルを溶液からキャスティングした。ホイルを前腕のやけどの処置の比較のために用いた。治療効果は従来の方法と比較して実質的により良好であった。

【0097】

例41

10

ポリ(エチレングリコール)モノエチルエーテル(分子量600)および2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 3 - カルボン酸から製造したエステルを、ブロックコポリマーであるポリ(エチレングリコール) - ポリ(プロピレングリコール)(分子量800)とヘキサン - 1 , 6 - ジイルジイソシアネートとの縮合における3%(重量%)の混合物として使用した。ポリマーがホイルとして得られ、それを水 / マクロゴルム300の混合物中で膨潤させた後に、ベッド中に長期間居ることにより起こる床擦れに適用した。結果は従来法により得られた結果よりも実質的に良好であった。

【0098】

例42

20

カルボン酸末端基を有するポリ(エチレングリコール)(分子量3000)を、ジシクロヘキシリカルボジイミドを用いて4 - アミノ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジンと反応させることによりジアミドに転化させた。このポリマーを、成形型中の2 - ヒドロキシエチルメタクリレートのラジカル重合において5%成分として用い、2mmの厚さのホイルを得た。このホイルを脚の潰瘍の治療のためにうまく用いた。

【0099】

産業上の利用性

本発明による製剤は、反応性酸素生成物の生成下の酸素還元による大量のラジカル生成を伴う、種々の深さに広がっている炎症疾患、皮膚の表面の負傷、ハイド、顔および筋肉および傷の治療および防止のために広く応用可能である。この製剤は衛生所、病院およびポストホスピタル医療での応用が可能であり、そして前記のタイプの傷のための第一の手当手段として使用される全ての製剤に加えることができる。

30

【図面の簡単な説明】

【図1】 例16による過酸化水素による酸化の後のコンタクトレンズ中の固定化されたニトロキシド基のEPRスペクトルを示す。

【図1】

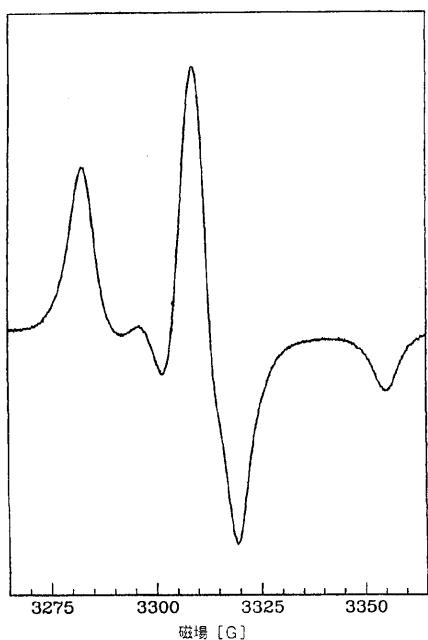


Fig. 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
C 0 7 D 207/12	(2006.01)	C 0 7 D 207/12
C 0 7 D 207/14	(2006.01)	C 0 7 D 207/14
C 0 7 D 207/26	(2006.01)	C 0 7 D 207/26
C 0 7 D 207/273	(2006.01)	C 0 7 D 207/273
C 0 7 D 211/46	(2006.01)	C 0 7 D 211/46
C 0 7 D 211/58	(2006.01)	C 0 7 D 211/58
C 0 7 D 211/62	(2006.01)	C 0 7 D 211/62
C 0 7 D 211/66	(2006.01)	C 0 7 D 211/66
C 0 7 D 213/06	(2006.01)	C 0 7 D 213/06
C 0 7 D 221/20	(2006.01)	C 0 7 D 221/20
C 0 7 D 241/36	(2006.01)	C 0 7 D 241/36
C 0 7 D 263/04	(2006.01)	C 0 7 D 263/04
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04
C 0 8 F 20/34	(2006.01)	C 0 8 F 20/34
C 0 8 F 20/36	(2006.01)	C 0 8 F 20/36
C 0 8 F 26/00	(2006.01)	C 0 8 F 26/00
C 0 8 F 26/10	(2006.01)	C 0 8 F 26/10
C 0 8 F 220/34	(2006.01)	C 0 8 F 220/34
C 0 8 F 220/36	(2006.01)	C 0 8 F 220/36
C 0 8 G 73/02	(2006.01)	C 0 8 G 73/02

(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 ラブスキー, イーリイ

チェコ共和国, 1 6 2 0 0 プラハ 6 , ナ ピーピフ 2 8

(72)発明者 パツィク, イーリイ

チェコ共和国, 1 4 9 0 9 プラハ 4 , ヘクロバ 8 5 3

(72)発明者 ホーセイエク, パベル

チェコ共和国, 3 6 0 1 0 カルロビー バリー, ホムトフスカ 8

審査官 今村 玲英子

(56)参考文献 国際公開第96/029974 (WO, A1)

特表平09-501681 (JP, A)

特開平06-343692 (JP, A)

特開平11-005962 (JP, A)

国際公開第99/000365 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/785

A61K 31/787

A61K 31/79

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)