

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4515762号  
(P4515762)

(45) 発行日 平成22年8月4日(2010.8.4)

(24) 登録日 平成22年5月21日(2010.5.21)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 L 31/00	(2006.01)	A 6 1 L 31/00	P
A 6 1 B 17/58	(2006.01)	A 6 1 B 17/58	3 1 O
C 08 G 63/08	(2006.01)	C 08 G 63/08	
C 08 G 63/06	(2006.01)	C 08 G 63/06	

請求項の数 22 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2003-524635 (P2003-524635)
(86) (22) 出願日	平成14年9月4日 (2002.9.4)
(65) 公表番号	特表2005-519654 (P2005-519654A)
(43) 公表日	平成17年7月7日 (2005.7.7)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2002/003588
(87) 國際公開番号	W02003/020330
(87) 國際公開日	平成15年3月13日 (2003.3.13)
審査請求日	平成17年8月24日 (2005.8.24)
(31) 優先権主張番号	09/945,704
(32) 優先日	平成13年9月5日 (2001.9.5)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者	500156069 ジンテーズ ゲゼルシャフト ミト ベシ ュレンクテル ハフツング スイス国、ツェーハー-4436 オーバ ドロフ、エイマットシュトラーゼ 3 Eimattstrasse 3, CH -4436 Oberdorf, Swi zerland
(74) 代理人	100064012 弁理士 浜田 治雄
(72) 発明者	ゴゴルウイスキー シルヴェスター スイス国、ツェーハー-7270 ダフオ ス プラツ、ランチェンリング 10

審査官 原田 隆興

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ポリ(L-ラクチド-コグリコリド)コポリマーおよび該化合物を含有する医療用器具

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

L - ラクチド、D - ラクチド、及びグリコリドの反復単位を有するターポリマーを含み、以下のプロセス：

a ) L - ラクチド、D - ラクチド、及びグリコリドの反復単位に対応するダイマー類又はモノマー類とダイマー類の組み合わせを接触させてダイマー又はモノマー - ダイマー混合物を生成させ、そして

b ) このダイマー又はモノマー - ダイマー混合物の全てを実質的に重合してターポリマーを生成する

ことを含むプロセスにより作られることを特徴とする移植可能な医療装置の製造方法。

10

## 【請求項 2】

骨固定プレート、ねじ、タック、クリップ、ステープル、ピン、ロッド、アンカー、スカフォード、スポンジ、細胞封入のための移植片、組織操作のための移植片、薬物送出装置、モノフィラメント構造又はマルチフィラメント構造、シート、膜、及び発泡物品の形態に加工される、請求項 1 に記載の製造方法。

## 【請求項 3】

ターポリマーの反復単位の 1 % から 20 % までが D - ラクチド反復単位である、請求項 1 に記載の製造方法。

## 【請求項 4】

ターポリマーの反復単位の 1 % から 30 % までがグリコリド反復単位である、請求項 1

20

に記載の製造方法。

【請求項 5】

ターポリマーが 75 % から 90 % までの L - ラクチド反復単位、 4 % から 11 % までの D - ラクチド反復単位、 及び 4 % から 18 % までのグリコリド反復単位を含む、 請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 6】

L - ラクチド、 D , L - ラクチド、 及びグリコリドの反復単位を有するターポリマーを含み、 以下のプロセス：

a ) L - ラクチド、 D , L - ラクチド、 及びグリコリドの反復単位に対応するダイマー類又はモノマー類とダイマー類の組み合わせを接触させてダイマー又はモノマー - ダイマー混合物を生成させ、 そして 10

b ) このダイマー又はモノマー - ダイマー混合物の全てを実質的に重合してターポリマーを生成する

ことを含むプロセスにより作られることを特徴とする移植可能な医療装置の製造方法。

【請求項 7】

ターポリマーが少なくとも 50 % の L - ラクチド反復単位、 1 % から 20 % までの D , L - ラクチド反復単位、 及び 1 % から 30 % までのグリコリド反復単位を含む、 請求項 6 に記載の製造方法。

【請求項 8】

L - ラクチド、 - カプロラクトン、 及びグリコリドの反復単位を有するターポリマー 20 を含み、 以下のプロセス：

a ) L - ラクチド、 - カプロラクトン、 及びグリコリドの反復単位に対応するダイマー類又はモノマー類とダイマー類の組み合わせを接触させてダイマー又はモノマー - ダイマー混合物を生成させ、 そして

b ) このダイマー又はモノマー - ダイマー混合物の全てを実質的に重合してターポリマーを生成する

ことを含むプロセスにより作られることを特徴とする移植可能な医療装置の製造方法。

【請求項 9】

ターポリマーが少なくとも 50 % の L - ラクチド反復単位、 1 % から 20 % までの - カプロラクトンからの反復単位、 及び 1 % から 30 % までのグリコリド反復単位を含む、 請求項 8 に記載の製造方法。 30

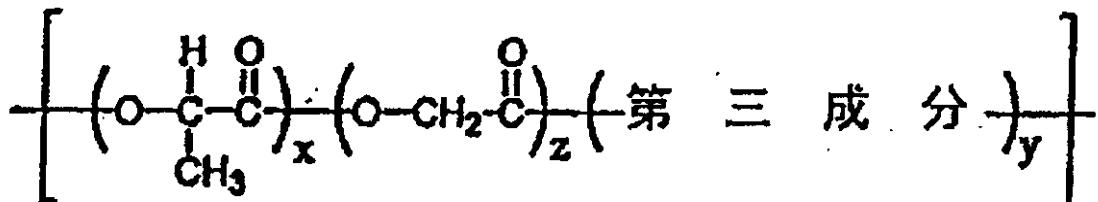
【請求項 10】

ターポリマーが 0 . 5 J / g から 15 J / g までの融解熱を有する、 請求項 1 に記載の 製造方法。

【請求項 11】

下記の式：

【化 1】



(式中、添え字 x を有する反復単位は L - ラクチド反復単位であり、添え字 y を有する第三成分は D - ラクチド反復単位であり、反復単位のモル%は x が 0 . 75 から 0 . 9 までであり、 y が 0 . 02 から 0 . 16 までであり、かつ z が 0 . 04 から 0 . 18 までであり、かつ x + y + z = 1 であるようなものである)

により示される反復単位を有するターポリマーを含み、 且つターポリマーが以下のプロセス 50

ス：

a ) L - ラクチド、グリコリド、及びD - ラクチド又はD , L - ラクチドの反復単位に  
対応するダイマー類又はモノマー類とダイマー類の組み合わせを接触させてダイマー又は  
モノマー - ダイマー混合物を生成させ、そして

b ) このダイマー又はモノマー - ダイマー混合物の全てを実質的に重合してターポリマー  
を生成する

ことを含むプロセスにより作られることを特徴とする移植可能な医療装置の製造方法。

【請求項 1 2】

$x$  が 0 . 75 から 0 . 9 までであり、 $y$  が 0 . 04 から 0 . 11 まであり、かつ $z$  が  
0 . 05 から 0 . 15 までである、請求項 1 1 に記載の製造方法。 10

【請求項 1 3】

L - ラクチドダイマー、D - ラクチドダイマー、及びグリコリドダイマーを合わせてダ  
イマー混合物を生成し、

ダイマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含む方法によ  
り製造された請求項 1 に記載のターポリマーを含むことを特徴とする移植可能な医療装置  
の製造方法。

【請求項 1 4】

L - ラクチド、D - ラクチド、及びグリコリドの反復単位構造に相当するモノマー及び  
ダイマーの組み合わせを接触させてモノマー - ダイマー混合物を生成し、

モノマー - ダイマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含  
む方法により製造された請求項 1 に記載のターポリマーを含むことを特徴とする移植可能  
な医療装置の製造方法。 20

【請求項 1 5】

L - ラクチドダイマー、D , L - ラクチドダイマー、及びグリコリドダイマーを合わせ  
てダイマー混合物を生成し、

ダイマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含む方法によ  
り製造された請求項 6 に記載のターポリマーを含むことを特徴とする移植可能な医療装置  
の製造方法。

【請求項 1 6】

L - ラクチド、D , L - ラクチド、及びグリコリドの反復単位構造に相当するモノマー  
及びダイマーの組み合わせを接触させてモノマー - ダイマー混合物を生成し、 30

モノマー - ダイマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含  
む方法により製造された請求項 6 に記載のターポリマーを含むことを特徴とする移植可能  
な医療装置の製造方法。

【請求項 1 7】

L - 乳酸モノマー、 - カプロラクトンモノマー、及びグリコール酸モノマーを合わせ  
てモノマー混合物を生成し、

モノマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含む方法によ  
り製造された請求項 8 に記載のターポリマーを含むことを特徴とする移植可能な医療装置  
の製造方法。 40

【請求項 1 8】

L - ラクチド、 - カプロラクトンからの開環エステル、及びグリコリドの反復単位構  
造に相当するモノマー及びダイマーの組み合わせを接触させてモノマー - ダイマー混合物  
を生成し、

モノマー - ダイマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含  
む方法により製造された請求項 8 に記載のターポリマーを含むことを特徴とする移植可能  
な医療装置の製造方法。

【請求項 1 9】

75 % から 90 % までの L - ラクチド反復単位、 4 % から 11 % までの D - ラクチド反  
復単位、及び 4 % から 18 % までのグリコリド反復単位を含み、以下のプロセス： 50

a ) L - ラクチド、D - ラクチド、及びグリコリドの反復単位に対応するダイマー類又はモノマー類とダイマー類の組み合わせを接触させてダイマー又はモノマー - ダイマー混合物を生成させ、そして

b ) このダイマー又はモノマー - ダイマー混合物の全てを実質的に重合してターポリマーを生成する

ことを含むプロセスにより作られることを特徴とするターポリマーの製造方法。

#### 【請求項 2 0】

少なくとも 50 % の L - ラクチド反復単位、1 % から 20 %までの - カプロラクトンからの反復単位、及び 1 % から 30 %までのグリコリド反復単位を含み、以下のプロセス：

a ) L - ラクチド、 - カプロラクトン、及びグリコリドの反復単位に対応するダイマー類又はモノマー類とダイマー類の組み合わせを接触させてダイマー又はモノマー - ダイマー混合物を生成させ、そして

b ) このダイマー又はモノマー - ダイマー混合物の全てを実質的に重合してターポリマーを生成する

ことを含むプロセスにより作られることを特徴とするターポリマーの製造方法。

#### 【請求項 2 1】

実質的に 80 % の L - ラクチド反復単位、10 % の - カプロラクトンからの反復単位、及び 10 % のグリコリド反復単位からなる、請求項 2 0 に記載のターポリマーの製造方法。

#### 【請求項 2 2】

少なくとも 50 % の L - ラクチド反復単位、1 % から 20 %までの D , L - ラクチド反復単位、及び 1 % から 30 %までのグリコリド反復単位を含み、以下のプロセス：

a ) L - ラクチド、D , L - ラクチド、及びグリコリドの反復単位に対応するダイマー類又はモノマー類とダイマー類の組み合わせを接触させてダイマー又はモノマー - ダイマー混合物を生成させ、そして

b ) このダイマー又はモノマー - ダイマー混合物の全てを実質的に重合してターポリマーを生成する

ことを含むプロセスにより作られることを特徴とするターポリマーの製造方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0 0 0 1】

本発明は一般にL-ラクチド反復単位及びグリコリド反復単位を含む移植可能な、吸収性コポリマー、特にL-ラクチド、グリコリド、並びにD-ラクチド、D,L-ラクチド、及び - カプロラクトンからなる群から選ばれた一種のその他の型の反復単位を含むターポリマーに関する。また、このような移植可能な、吸収性コポリマーを含む生体内移植用途のための医療装置だけでなく、このようなコポリマー及び装置の製造方法が記載される。

#### 【背景技術】

#### 【0 0 0 2】

ポリラクチド、ポリグリコリド、及びその他の吸収性材料の実用性、特に吸収性移植片に関する豊富な情報がある。これらの吸収性移植片は、従来の非吸収性金属又は複合材料移植片と較べて、例えば、生体適合性であり、或る時間の期間後に生物分解性であり、しかも、例えば、骨固定用途又は修復用途において除去を必要としないという利点を有する。

#### 【0 0 0 3】

吸収性材料を含むコポリマーが同様に製造し得る。或る種のこれらのコポリマーが製造され、下記の刊行物に記載されていた。

#### 【0 0 0 4】

米国特許第5,223,546号及び同第5,238,968号は発泡剤、ポリ(乳酸)ベース樹脂、及び任意の可塑剤の組み合わせから形成されたフォームをベースとするポリマー網状構造を記

10

20

30

40

50

載している。そのポリ(乳酸)ベース樹脂は乳酸から製造されたポリマー又は乳酸-ヒドロキシカルボン酸コポリマーを含んでもよい。

#### 【0005】

米国特許第5,236,431号は引裂かれた生体内の生体物質を治療するのに有益な吸収性固定装置を記載している。この固定装置は、その開示によれば、高度に精製されたポリヒドロキシ酸を含む、種々の可能なモノマー、例えば、ラクチド及びグリコリドから製造された吸収性コポリマーを含み得る。

#### 【0006】

米国特許第5,322,925号は吸収性ポリマーから製造された外科用物品を記載している。  
この開示の吸収性ポリマーはブロックセグメント中にラクチド、グリコリド、及び/又はトリメチレンカーボネートの種々の組み合わせを含む、一つの型又は別の型のブロックコポリマーである。  
10

#### 【0007】

米国特許第5,599,852号は組織増強及び修復のための液体ポリマーを含む注入可能な、  
生体吸収性微小分散物を開示している。この開示の液体ポリマーはカプロラクトンを含む  
ラクトン、トリメチレンカーボネート、エーテルラクトン、又はこれらの組み合わせから  
の反復単位の第一の組、及びラクチド、グリコリド、p-ジオキサン、又はこれらの組み  
合わせを含む反復単位の第二の組を含む。

#### 【発明の開示】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

本発明は主としてL-ラクチド、グリコリド、及びD,L-ラクチド、D-ラクチド、又は -  
カプロラクトンの反復単位を有するターポリマーだけでなく、このようなターポリマーを含む移植可能かつ/又は吸収性の医療装置に関する。このようなターポリマーを含む移植可能かつ/又は吸収性の医療装置は骨固定プレート、ねじ、タック、クリップ、ステープル、ピン、ロッド、アンカー、スカフォード、スポンジ、細胞封入のための移植片、組織操作のための移植片、薬物送出装置、モノフィラメント構造又はマルチフィラメント構造、シート、膜、及び発泡物品の形態に有利に加工し得る。  
20

#### 【0009】

一実施態様において、ターポリマーが約75%から約90%までのL-ラクチド反復単位、約  
4%から約11%までのD-ラクチド反復単位、及び約4%から約18%までのグリコリド反復  
単位を含む。好ましい実施態様において、ターポリマーが実質的に約90%のL-ラクチド反  
復単位、約5%のD-ラクチド反復単位、及び約5%のグリコリド反復単位からなる。別の  
好ましい実施態様において、ターポリマーが実質的に約85%のL-ラクチド反復単位、約5%  
のD-ラクチド反復単位、及び約10%のグリコリド反復単位からなる。  
30

#### 【0010】

別の実施態様において、ターポリマーが少なくとも約50%のL-ラクチド反復単位、約1%  
から約20%までの -カプロラクトンからの反復単位、及び約1%から約30%までのグ  
リコリド反復単位を含む。好ましい実施態様において、ターポリマーが実質的に約80%の  
L-ラクチド反復単位、約10%の -カプロラクトンからの反復単位、及び約10%のグリコ  
リド反復単位からなる。  
40

#### 【0011】

更に別の実施態様において、ターポリマーが少なくとも約50%のL-ラクチド反復単位、  
約1%から約20%までのD,L-ラクチド反復単位、及び約1%から約30%までのグリコリド  
反復単位を含む。好ましい実施態様において、ターポリマーが実質的に約80%のL-ラクチ  
ド反復単位、約10%のD,L-ラクチド反復単位、及び約10%のグリコリド反復単位からなる  
。別の好ましい実施態様において、ターポリマーが実質的に約80%のL-ラクチド反復単位  
、約5%のD,L-ラクチド反復単位、及び約15%のグリコリド反復単位からなる。

#### 【0012】

更に別の実施態様において、ターポリマーの反復単位の約1%から約20%までがD-ラク  
50

チド反復単位であり、好ましくは、ターポリマーの反復単位の約4%から約11%までがD-ラクチド反復単位である。別の実施態様において、ターポリマーの反復単位の約50%から約95%までがL-ラクチド反復単位であり、好ましくは、ターポリマーの反復単位の約75%から約90%までがL-ラクチド反復単位である。別の実施態様において、ターポリマーの反復単位の約1%から約30%までがグリコリド反復単位であり、好ましくは、ターポリマーの反復単位の約4%から約18%までがグリコリド反復単位である。

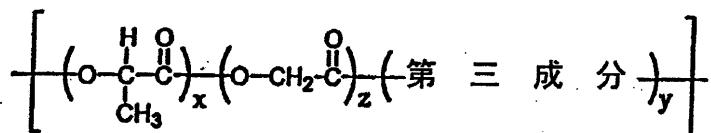
## 【0013】

ターポリマーはまた下記の式：

## 【0014】

## 【化1】

10



(式中、添え字xを有する反復単位はL-ラクチド反復単位であり、添え字yを有する第三成分はD-ラクチド反復単位、D,L-ラクチド反復単位、又は開環-カブロラクトン構造をベースとする反復単位である。反復単位のモル%はxが約0.75から約0.9までであり、yが約0.02から約0.16までであり、かつzが約0.04から約0.18までであり、かつx+y+z=1であるようなものであることが有利である)

20

により示される反復単位を有するとして表し得る。

## 【0015】

一実施態様において、xが約0.75から約0.9までであり、yが約0.04から約0.11までであり、かつzが約0.05から約0.15までである。好ましい実施態様において、xが実質的に約0.85であり、yが実質的に約0.05であり、かつzが実質的に約0.1である。別の好ましい実施態様において、xが実質的に約0.9であり、yが実質的に約0.05であり、かつzが実質的に約0.05である。

## 【0016】

30

本発明の別の局面は先にリストされたターポリマーのいずれかを含む移植可能な医療装置に関する。

一実施態様において、ターポリマーはL-乳酸モノマー、約2%から約16%までのD-乳酸モノマー、及びグリコール酸モノマーを合わせてモノマー混合物を生成し、モノマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含む方法により製造し得る。

## 【0017】

別の実施態様において、ターポリマーはL-ラクチドダイマー、D-ラクチドダイマー、及びグリコリドダイマーを合わせてダイマー混合物を生成し、ダイマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含む方法により製造し得る。

## 【0018】

40

更に別の実施態様において、ターポリマーはL-ラクチド、D-ラクチド、及びグリコリドの反復単位構造に相当するモノマー及びダイマーの組み合わせを接触させてモノマー-ダイマー混合物を生成し、モノマー-ダイマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含む方法により製造し得る。

## 【0019】

更に別の実施態様において、ターポリマーはL-ラクチドダイマー、D,L-ラクチドダイマー、及びグリコリドダイマーを合わせてダイマー混合物を生成し、ダイマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含む方法により製造し得る。

## 【0020】

別の実施態様において、ターポリマーはL-ラクチド、D,L-ラクチド、及びグリコリドの

50

反復単位構造に相当するモノマー及びダイマーの組み合わせを接触させてモノマー - ダイマー混合物を生成し、モノマー - ダイマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含む方法により製造し得る。

#### 【0021】

別の実施態様において、ターポリマーはL-乳酸モノマー、-カプロラクトンモノマー、及びグリコール酸モノマーを合わせてモノマー混合物を生成し、モノマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含む方法により製造し得る。

#### 【0022】

別の実施態様において、ターポリマーはL-ラクチド、-カプロラクトンからの開環エステル、及びグリコリドの反復単位構造に相当するモノマー及びダイマーの組み合わせを接触させてモノマー - ダイマー混合物を生成し、モノマー - ダイマー混合物の実質的に全てを重合してターポリマーを生成することを含む方法により製造し得る。 10

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0023】

本発明のポリ(L-ラクチド - グリコリド)コポリマーは典型的には生体吸収性用途、移植可能な医療装置等に使用されると意味される。詳しくは、このような用途又は装置として、骨固定プレート(例えば、上顎顔面、整形外科等)、ねじ、タック、クリップ、ステープル、ピン又はロッド、アンカー(例えば、縫合用、骨等)、スカフォード、スポンジ、細胞封入又は組織操作のための移植片、薬物送出(例えば、キャリヤー等)、モノフィラメント又はマルチフィラメント構造、シート、膜(例えば、多孔性、微小多孔性等)、フォーム(例えば、連続気泡又は独立気泡)、又はこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。 20

#### 【0024】

本発明のポリ(L-ラクチド - グリコリド)コポリマーはコポリマー中にL-ラクチドダイマー又はL-乳酸モノマー反復単位、及びグリコリドダイマー又はグリコール酸反復単位を含む。いずれの反復単位であるのかはこれらのコポリマーを生成するのに使用される重合方法に依存する。

#### 【0025】

D-ラクチドダイマー、D,L-ラクチド(又はメソ-ラクチド)ダイマー、-カプロラクトン(又はペントメチレンカルボキシレートエステル)モノマーの開環構造、又はD-乳酸モノマーからなる群から選ばれた第三の型の反復単位が、再度これらのコポリマーを生成するのに使用される方法に依存して、本発明のポリ(L-ラクチド - グリコリド)コポリマー中に存在することが好ましい。 30

#### 【0026】

その他の型の吸収性かつ/又は生体適合性のモノマー又はダイマーが必要により本発明のコポリマー中に反復単位として存在してもよい。このような好適な他のモノマー又はダイマーとして、例えば、-ヒドロキシ酸、例えば、-ヒドロキシ酪酸、-ヒドロキシ吉草酸、-ヒドロキシ酢酸、-ヒドロキシカプロン酸、-ヒドロキシヘプタン酸、-ヒドロキシデカン酸、-ヒドロキシミリスチン酸、-ヒドロキシオクタン酸、-ヒドロキシステアリン酸等、これらの付加物、これらの脱水生成物ダイマー、もしくはこれらの誘導体、又はこれらの混合物；ラクチド又は乳酸付加物又は誘導体、例えば、-プロピオラクチドもしくは-プロピオ乳酸、又はこれらの混合物；その他の環状、線状、又は分岐エステル、例えば、-カプロラクトン、-カプロラクトン、-ブチロラクトン、ピバロラクトン等、グリコリド又はグリコール酸付加物又は誘導体、例えば、テトラメチルグリコリド、テトラメチルグリコール酸、ジメチルグリコール酸等、又はこれらの混合物；或いはこれらの組み合わせ又は混合物が挙げられるが、これらに限定されない。 40

#### 【0027】

これらのポリ(L-ラクチド - グリコリド)コポリマーは典型的には線状又はほんのわずかに分岐、グラフト化、もしくは架橋される(即ち、モノマー又はダイマーの少なくとも 50

約98%、好ましくは少なくとも約99%が線状ポリマー主鎖に配置され、分岐もしくはグラフト側鎖中又は架橋連結鎖中に配置されない）。しかしながら、所望により、本発明のポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーの分子構成は必要により実質的に非線状であるように、例えば、短鎖又は長鎖分岐を含み、異種のグラフト鎖を含み、少なくとも約2%の架橋を含み、コームコポリマーを形成し、樹状コポリマーを形成する等（又はこれらの組み合わせ）のように変化されてもよい。

#### 【0028】

本発明のポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーはあらゆる所望の環状エステルモノマー（存在する場合）とともに種々の型の酸ダイマー（即ち、L-ラクチド、D-ラクチド、D,L-ラクチド、グリコリド、もしくはその他の任意の脱水生成物酸ダイマー、又はこれらの組み合わせ）を重合することにより有利に製造し得る。また、本発明のポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーは上記の生体適合性酸（即ち、L-乳酸、D-乳酸、グリコール酸、もしくはその他の任意の酸モノマー、又はこれらの組み合わせ）及び所望の環状エステルモノマー（存在する場合）のモノマー形態のみを重合することにより製造し得る。更に別の実施態様において、本発明のポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーは上記の吸収性成分のモノマー形態（即ち、L-乳酸、D-乳酸、グリコール酸、もしくはその他の任意の酸モノマー、又はこれらの組み合わせ）及びダイマー形態（即ち、L-ラクチド、D-ラクチド、D,L-ラクチド、グリコリド、もしくはその他の任意の脱水生成物酸ダイマー、又はこれらの組み合わせ）並びに所望の環状エステル（存在する場合）の或る種の混合物から製造し得る。

10

#### 【0029】

ポリラクチド又はポリグリコリドコポリマーを生成し得るあらゆる重合方法が本発明のポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーを製造するのに利用されてもよく、特に生物分解性又は吸収性及び機械的性質（例えば、移植の前及び移植中）がコポリマーを使用すべきである用途の要件に充分であるようなコポリマーを生成し得るあらゆる方法が利用されてもよい。例えば、一つのこのような重合方法が米国特許第6,096,855号に見られ、その全開示が参考として本明細書に含まれる。ポリ（D,L-ラクチド-グリコリド）及び吸収性材料のその他のランダムコポリマーを製造するための共重合方法のその他の例が米国特許第4,157,437号及び国際公開第W0

20

97/36553号に開示されており、これらの全開示がまた参考として本明細書に含まれる。

30

#### 【0030】

水及び／又は有機溶媒（又は有機溶媒の混合物）、或いはこれらの混合物が本発明の重合方法、例えば、溶液重合に使用されて所望のポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーを生成してもよく、又はそれらは塊状重合で製造されてもよい。反応温度は重合方法に適するように調節されてもよく、例えば、それは溶媒が使用されない場合に溶融物を維持するため、もしくは開始剤を活性化するため、又は認められる成長反応速度を持続するため、或いは或る種のその他の理由のために、室温以下又は上昇温度であってもよい。触媒、開始剤、補助開始剤、連鎖停止抑制剤、安定化添加剤、及びその他の成分がまた本発明のポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーの生成を促進するのに必要な量で本発明の重合反応に添加されてもよい。一実施態様において、ポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーだけでなく、それから製造されたあらゆる医療装置又は外科用物品は添加される鎖延長剤（即ち、ポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーの反復単位の部位で反応して分子量を増大し、又は分岐、グラフト化、もしくは架橋を約2%より多く誘発し得る基を有する化合物）を含まない。別の実施態様において、ポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーだけでなく、それから製造されたあらゆる医療装置又は外科用物品は、添加される発泡剤（例えば、分子内でガスを放出し、又は同種の別の分子と反応してガスを放出し得る有機又は無機薬剤）を含まない。

40

#### 【0031】

本発明のこれらのポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーは、夫々のモノマー又はダイマーの間の反応性比の相違の可能な効果を考慮して、モノマー又はダイマーの反復單

50

位の統計上ランダムな分布にできるだけ近い分布を示すことが好ましい。それにもかかわらず、このような反応性比の相違に由来し得る本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーの反復単位の配置における或る種の交互、ブロック、又はその他のランダムな特徴があつてもよい。

本発明の好ましいポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマー組成物はターポリマーであり(即ち、3種の異なる型のモノマー/ダイマー反復単位を含むコポリマーであり)、過半量(少なくとも50モル%)、好ましくは約95モル%以下のL-ラクチド成分から製造されたものを含む。更に好ましくは、ターポリマーの反復単位の約75モル%から約90モル%までがL-ラクチド反復単位である。このような好ましいターポリマー組成物はまた約1モル%から約30モル%まで、好ましくは約2モル%から約24モル%まで、更に好ましくは約4モル%から約18モル%まで、最も好ましくは約5モル%から約15モル%までのグリコリド成分を含む。これらの値の範囲は2成分のみ又は第三成分が存在する場合でも同等に適用される。10

#### 【0032】

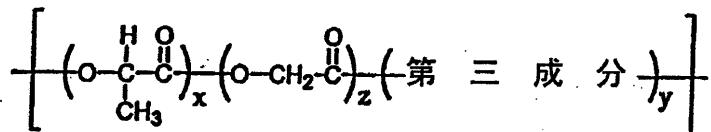
更に好ましい実施態様において、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマー組成物は約1モル%から約20モル%まで、好ましくは約2モル%から約16モル%まで、更に好ましくは約3モル%から約13モル%まで、最も好ましくは約4モル%から約11モル%までの第三のモノマー成分又はダイマー成分(存在する場合)を含む。このような実施態様において、ターポリマー中の第三のモノマー成分又はダイマー成分はD-ラクチド、D,L-ラクチド、-カプロラクトン、又はD-乳酸の一一種である。20

#### 【0033】

本発明のターポリマーは下記の式:

#### 【0034】

#### 【化2】



30

(式中、添え字xを有する反復単位はL-ラクチド反復単位であり、添え字yを有する第三成分はD-ラクチド反復単位、D,L-ラクチド反復単位、又は開環-カプロラクトン構造をベースとする反復単位である)

により示される反復単位を有するとして表し得る。このような場合、添え字x、y、及びzは上記の夫々の成分に関する相対%を表し、これらの相対%が合計される場合には、合計して1になるべきである。

#### 【0035】

一実施態様において、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは全てのモノマー、全てのダイマー、又はこれらの混合物からの、L-ラクチド、D-ラクチド、及びグリコリドの反復単位を含む。例えば、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーはL-乳酸、D-乳酸、及びグリコール酸; L-乳酸、D-乳酸、及びグリコリドダイマー; L-乳酸、D-ラクチドダイマー、及びグリコール酸; L-ラクチドダイマー、D-乳酸、及びグリコール酸; L-乳酸、D-ラクチドダイマー、及びグリコリドダイマー; L-ラクチドダイマー、D-ラクチドダイマー、及びグリコリド; 又はL-ラクチドダイマー、D-ラクチドダイマー、及びグリコリドダイマーの混合物から製造し得る。また、このターポリマーの一種以上の成分はモノマー形態及びダイマー形態の混合物、例えば、L-乳酸及びL-ラクチドダイマー、D-ラクチドダイマー、及びグリコリドダイマーの混合物、L-ラクチドダイマー、D-乳酸及びD-ラクチドダイマー、及びグリコリドダイマーの混合物等を含んでもよい。40

50

## 【0036】

別の実施態様において、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは、全てのダイマー又はモノマー及びダイマーの混合物からの、L-ラクチド、D,L-(又はメソ-)ラクチド、及びグリコリドの反復単位を含む。例えば、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーはL-乳酸、D,L-ラクチドダイマー、及びグリコール酸；L-乳酸、D,L-ラクチドダイマー、及びグリコリドダイマー；L-ラクチドダイマー、D,L-ラクチドダイマー、及びグリコール酸；又はL-ラクチドダイマー、D,L-ラクチドダイマー、及びグリコリドダイマーの混合物から製造し得る。また、このターポリマーの一種以上の成分(D,L-ラクチドダイマーは別にして)はモノマー形態及びダイマー形態の混合物、例えば、L-乳酸及びL-ラクチドダイマー、D,L-ラクチドダイマー、及びグリコリドダイマーの混合物、L-ラクチドダイマー、D,L-ラクチドダイマー、及びグリコール酸並びにグリコリドダイマーの混合物等を含んでもよい。

10

## 【0037】

更に別の実施態様において、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは、全てのモノマー又はモノマー及びダイマーの混合物からの、L-ラクチド、-カプロラクトン、及びグリコリドの反復単位を含む。例えば、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーはL-乳酸、-カプロラクトンモノマー、及びグリコール酸；L-乳酸、-カプロラクトンモノマー、及びグリコリドダイマー；L-ラクチドダイマー、-カプロラクトンモノマー、及びグリコール酸；又はL-ラクチドダイマー、-カプロラクトンモノマー、及びグリコリドダイマーの混合物から製造し得る。また、このターポリマーの一種以上の成分(-カプロラクトンモノマーは別として)はモノマー形態及びダイマー形態の混合物、例えば、L-乳酸及びL-ラクチドダイマー、-カプロラクトンモノマー、及びグリコリドダイマーの混合物、L-ラクチドダイマー、-カプロラクトンモノマー、及びグリコール酸並びにグリコリドダイマーの混合物等を含んでもよい。

20

## 【0038】

存在する場合、本発明のコポリマーのポリ(L-ラクチド-グリコリド)組成物中のその他の型の任意の吸収性かつ/又は生体適合性のモノマー又はダイマーの量は有利には約15モル%未満、好ましくは約12モル%未満、又は約1モル%から約11モル%まで、もしくは約4モル%から10モル%まで、又は約1モル%から約5モル%までであってもよい。

30

## 【0039】

有利には、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは、それらの重合方法がどのようなものであろうとも、所望の用途で機能(例えば、機械的)し得るのに充分な分子量を有する必要がある。一般に、充分に高い分子量は実質的に全て(即ち、好ましくは少なくとも約98モル%、更に好ましくは少なくとも約99モル%、最も好ましくは少なくとも約99.5モル%)のモノマー及び/又はダイマーのコポリマー置換体を重合することにより得られる。本明細書に使用される“分子量”という用語は重合度、又はコポリマー鎖中のモノマー単位もしくはダイマー単位の数もしくは平均重量を意味すると理解されるべきである。本明細書に使用される分子量は幾つかの既知の方法、例えば、ゲル透過クロマトグラフィー又はサイズ排除クロマトグラフィー(GPC又はSEC)、固有もしくは極限粘度分析(I.V.)、或いは相関関係付けがコポリマー分子量を推定するのになし得る均等の科学技術により推定し得る。

40

## 【0040】

ポリスチレン標準物質に対しGPC又はSECにより測定される場合、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマー(所望の用途のための成形物品に加工又は二次加工される前の)は少なくとも約75,000g/モル、更に好ましくは約150,000g/モルから約1,000,000g/モルまで、最も好ましくは約250,000g/モルから約900,000g/モルまでの数平均分子量を示すことが好ましい。このような測定はまた少なくとも約125,000g/モル、更に好ましくは少なくとも約250,000g/モル、最も好ましくは約400,000g/モルから約2,500,000g/モルまでの重量平均分子量を生じることが好ましい。また、或る実施態様において、数平均分子量は約16,000g/モル～約75,000g/モル又は約18,000g/モル～約50,000g/モルであってもよ

50

く、また数平均分子量は約50,000g/モル～約150,000g/モル又は約60,000g/モル～約120,000g/モルであってもよい。このような測定はまた一般に約1.3から約3.5まで、好ましくは約1.6から約2.8まで、更に好ましくは約1.85から約2.5までの多分散性（即ち、重量平均分子量対数平均分子量の比）を示すべきである。しかしながら、ポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーが使用される所望の用途は一般に分子量値の許容範囲を決めるべきであり、例えば、薬物送出、上顎顔面移植片、又は増進された生物分解もしくは吸収性が主要であるその他の用途に使用されるコポリマーは、先にリストされた範囲の下方領域、又は更にはそれ以下の数平均分子量及び／又は重量平均分子量を示すことが好ましいかも知れず、一方、ピン、ロッド、アンカー、ステーブル、又はその他の機械的に強い用途及び／又は負荷支持用途に使用されるコポリマーは先にリストされた範囲の中間又は上方領域、又は更にはそれ以上の数平均分子量及び／又は重量平均分子量を示すことが好ましいかも知れない。  
10

#### 【0041】

クロロホルム中で約0.1%w/vの濃度でI.V.について測定される場合、本発明のポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマー（所望の用途のために成形物品に加工又は二次加工される前の）は一般に少なくとも約1.0dL/g、好ましくは約2.5dL/gから約8dL/gまで、更に好ましくは約3dL/gから約7dL/gまで、最も好ましくは約4dL/gから約6.5dL/gまでの固有粘度を示すべきである。一実施態様において、本発明のポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーの固有粘度は約4.5dL/gより大きい。しかしながら、ポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーが使用される所望の用途は一般に固有粘度値の許容範囲を決めるべきであり、例えば、薬物送出、上顎顔面移植片、又は増進された生物分解もしくは吸収性が主要であるその他の用途に使用されるコポリマーは、先にリストされたものより低い固有又は極限粘度を示すことが好ましいかも知れず、一方、ピン、ロッド、アンカー、ステーブル、又はその他の機械的に強く、かつ／又は負荷支持用途に使用されるコポリマーは先にリストされた粘度内の、又は更にはそれより上の固有又は極限粘度を示すことが好ましいかも知れない。  
20

#### 【0042】

本発明のコポリマーはまた低いモノマー濃度及び／又はダイマー濃度及び低い溶媒濃度を含むべきである。好ましくは、少なくとも一種が約1重量%未満、更に好ましくは約0.5重量%未満、最も好ましくは約0.2重量%未満である。更に、本発明のポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーは、例えば、約1.5重量%以下、好ましくは約1重量%以下の低い水分（又は水）含量を有する必要がある。ポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーが特別な用途のための物品又は装置に成形される場合、水分又は水含量は約500ppm以下、更に好ましくは約250ppm以下、最も好ましくは約150ppm以下であることが好ましい。その他の非常に好ましい実施態様において、本発明の物品又は装置に成形される本発明のポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーの水分又は水含量は約200ppm以下、又は約100ppm以下である。  
30

#### 【0043】

或る状況において、本発明のポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマーは、水、一種以上の有機溶媒、未反応のモノマー／ダイマー、もしくは低分子量かつ／又は揮発性の不純物又はポリ（L-ラクチド-グリコリド）コポリマー中に存在し得る化合物を除去するために、乾燥工程及び／又は揮発性有機化合物（VOC）除去工程にかけられてもよい。この乾燥／除去工程として、比較的乾燥した、不活性ガス（例えば、乾燥した窒素、アルゴン等、又はこのようなガスの混合物）の導入、真空（例えば、その圧力が約10トル以下、好ましくは約5トル以下、更に好ましくは約1トル以下である）の適用、上昇温度（例えば、少なくとも約50、好ましくは少なくとも約65、更に好ましくは約70から約120まで、また好ましくは、コポリマーが少なくとも部分的に結晶性であることを条件として、その上昇温度はその融解温度の約5下よりも大きくなく、好ましくはその融解温度の約10下よりも大きくない）の適用、又はこれらのあらゆる組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。この乾燥／除去工程は一般に含水量を許容限度又は好ましい限度内  
40  
50

にするのに充分な時間の期間にわたって行なわれる。行なわれる場合、その工程は有利には上昇温度の適用及び真空の適用の組み合わせを含んでもよく、少なくとも約4時間、好ましくは少なくとも約12時間、又は約24時間以内もしくは約16時間から約20時間にわたって行なわれる。

#### 【0044】

本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは広範囲の結晶度を示すことができ、好ましい値はそれらが使用される所望の用途に依存する。一つ的好ましい実施態様において、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは半結晶性であり、典型的には約15%から約30%まで、好ましくは約20%から約30%まで、更に好ましくは約20%から約26%までの結晶度を示す。別の好ましい実施態様において、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは約15%未満の結晶度を示し得る。別の実施態様において、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは約15%から約50%までの結晶度を示し得る。別の実施態様において、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは約10%未満、約5%未満、約1%未満の結晶度を示すことができ、又は実質的に結晶度を示さなくてもよい(即ち、約0.5%未満、好ましくは約0.1%未満、又は一つ以上の実験方法により定量的に検出できない比率)。“結晶度”は幾つかの公知の実験技術により測定でき、その用語が本明細書に使用される場合には、ポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーの非結晶性領域又は無定形領域と較べて結晶性領域の、体積、断面積、又はサンプル中の線形通路基準の、相対比率を反映する。結晶度を測定するのに適した実験技術として、示差走査熱量計(DSC)、X線散乱又は回折方法(例えば、XRD、WAXD、WAXS等)等が挙げられるが、これらに限定されない。10

#### 【0045】

本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーはまた広範囲の結晶性完全度(又は結晶性不完全度)を示すことができ、再度、好ましい値はそれらが使用される所望の用途に依存する。結晶性完全度又は不完全度は、例えば、DSC又はその他の公知の実験技術により測定でき、本明細書中では融解熱( $H_f$ )に関して言及され、これはコポリマーの結晶を融解又は脱結晶化するのに必要とされる材料の単位当たりのエネルギーの量(例えば、ジュール/g、J/g、又はミリジュール/mg、mJ/mg)に関するコポリマーの結晶の相対的完全又は不完全を表す。一つ的好ましい実施態様において、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは半結晶性であり、典型的には約50J/g未満、好ましくは約30J/g未満、更に好ましくは約25J/g未満の融解熱を示す。別の好ましい実施態様において、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは約50J/gから約70J/gまでの融解熱を示し得る。別の好ましい実施態様において、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは約0.5J/gから約15J/gまで、約0.1J/gから約10J/gまで、約15J/gから約25J/gまでの融解熱を示すことができ、又は実質的に融解熱を示さなくてもよい(即ち、約0.1J/g未満、又は一つ以上の実験方法により定量的に検出できない比率)。20

#### 【0046】

本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーに関する溶融温度及びガラス転移温度はまた広く変化することができ、好ましい値はそれらが使用される所望の用途に依存する。溶融温度及びガラス転移温度は、例えば、DSC又はその他の公知の実験技術により測定されてもよく、一般に温度が上昇又は低下される速度に依存する。標準DSC試験は約5℃/分から約20℃/分までの速度、特に約10℃/分で変化する温度で行なわれる。存在する場合、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーの溶融温度は、標準DSC試験により測定して、一般に約90℃～約165℃、好ましくは約110℃～約155℃、更に好ましくは約130℃～約150℃である。本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーのガラス転移温度は、標準DSC試験により測定して、一般に約30℃～約100℃、好ましくは約40℃～約60℃である。40

#### 【0047】

これらの値は、とりわけ、それらが使用される所望の用途及びそれらが前記用途のために物品又は装置に成形される方法に依存して広く変化し得ることが好ましいが、本発明の50

ポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは一般に下記の範囲内の機械的性質を示し得る。

<u>機械的性質</u>	<u>値の範囲</u>
曲げモジュラス	約3～約14GPa
曲げ強さ	約160～約200MPa
引張モジュラス(0.2%の歪まで割線)	約5～約9GPa
引張強さ	約125～約175MPa
せん断強さ	約90～約175MPa

#### 【0048】

本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーが非配向技術、例えば、溶融キャスティング、溶液キャスティング、圧縮成形等を使用して加工される場合、それらの機械的性質はその範囲の或るもの下端にあってもよく、又は先にリストされた範囲の或るものよりも更に下であってもよい。本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーが配向技術、例えば、溶融押出、固体状態押出、熱間圧延、冷間圧延、射出成形等を使用して加工される場合、それらの機械的性質は有利には範囲の或るものの中間～上部にあってもよく、又は先にリストされた範囲の或るもの更に上であってもよい。使用される加工の型は一般にポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマー又はそれらを含む装置が使用される用途で所望される機械的性質に少なくとも部分的に依存するであろう。

#### 【0049】

本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマー又は装置は移植及び生体内適用に実用性を有するので、このようなコポリマー及び/又は装置を滅菌して、例えば、感染、異物拒絶等からの生体内応答を最小にすることが望ましいかもしれない。本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは水の存在下で分解性であるので、オートクレーブ処理以外の滅菌方法が特に適している。このような滅菌として、エチレンオキサイドへの暴露、放射線への暴露、電子ビーム源への暴露、冷(又は少なくとも低温)プラズマ源への暴露、又はこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。滅菌方法は、暴露用量及び期間に依存して、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマー又はそれを含む装置に分岐、グラフト化、又は架橋を導入する一つの可能な方法であってもよい。

#### 【0050】

これらの滅菌手段への单一又は多重の投与は生体内応答を防止、抑制、又は節減するのに充分な量で本発明のコポリマー、物品、又は装置について行なわれてもよい。一つの好ましい実施態様において、滅菌は放射線又はエチレンオキサイドへの単一用量暴露を含む。別の好ましい実施態様において、滅菌は25kGyの放射線への本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマー又は装置の単一用量暴露を含む。

#### 【0051】

例えば、先に本明細書にリストされた用途のための本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーを含む装置を成形する場合、ポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは本明細書に記載され、かつ/又は当業界で知られている重合方法により得られ、必要により精製されてもよく(例えば、米国特許第4,810,775号(その全開示が参考として本明細書に含まれる)に開示されたような方法により)、必要により揮発性化合物をコポリマーから装置が使用される特別な用途の特定の制限内に乾燥し、かつ/又は除去してもよく、ポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーを配向技術又は非配向技術により所望の形状又は装置に加工し、必要により所望の形状を更に加工して(更なる)配向を誘導し、又は与えて、装置を成形し、必要により装置を処理して装置中に存在する応力集中を除去又は軽減し、必要により、好ましくは装置を滅菌する。

#### 【0052】

所望により、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーは必要により前記コポリマー中の一種以上の型の反復単位のホモポリマー又は本発明の前記ポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマー中の少なくとも一種の型の反復単位を含む第二コポリマーと物

10

20

30

40

50

理的に混合、添加混合、かつ／又はブレンドされてもよい。この物理的混合、添加混合、又はブレンドは本発明の所望の形状又は物品もしくは装置への本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーの加工の前に行なわれることが好ましいであろう。そのホモポリマー又はコポリマーは当業者に知られているあらゆる従来の手段、例えば、溶融又は固体状態でメカニカルミキサーにより、適当な溶媒(混合物)に一緒に溶解し、次いで溶媒(混合物)を充分に除去することにより、同様の技術により、又はこれらの組み合わせにより本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーに添加されてもよい。付加的なホモポリマー又はコポリマーがこの方法で添加される場合、それは典型的には本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーの約10重量%未満、又は約5%未満もしくは約2%未満の量で存在する。

10

#### 【0053】

ポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマー又はそれらを含む装置は約9ヶ月から約2.5年まで、好ましくは約1年から約2年までに完全な生体内又は生体外の吸収を示す傾向がある。本明細書に使用される“完全吸収”は、目視検査後に、移植の部位にポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマー材料の証拠がない状況、又は分解したコポリマーの移植部位のサンプルの分析後に、約1,000g/モルより大きく、好ましくは約500g/モル以下の数平均分子量を有するポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーの分解から得られるオリゴマー物質の不在がある状況を表す。

#### 【0054】

加えて、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマー又は装置は典型的には生体内移植後又は約37(±1)の温度で約7.4(±0.2)のpHを有する食塩加リン酸緩衝液(PBS)への暴露後にそれらの機械的性質の少なくとも一部を保持すべきである。

20

#### 【0055】

一実施態様において、約12週にわたる生体外のPBS溶液への暴露後に、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーを含む移植可能な医療装置はその曲げモジュラスの約25%以下、好ましくは約10%以下、更に好ましくはその曲げモジュラスの実質的にゼロ(即ち、それは測定可能ではなかった)；その曲げ強さの約25%以下、好ましくは約10%以下、更に好ましくはその曲げ強さの実質的にゼロ(即ち、それは測定可能ではなかった)；その引張強さの約25%以下、好ましくは約10%以下、更に好ましくはその引張強さの実質的にゼロ(即ち、それは測定可能ではなかった)；そのせん断強さの約25%以下、好ましくは約20%以下、又はそのせん断強さの少なくとも約10%；又はこれらの組み合わせを保持し得る。

30

#### 【0056】

別の実施態様において、約20週にわたる生体外のPBS溶液への暴露後に、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーを含む移植可能な医療装置はその曲げモジュラスの約25%以下、好ましくは約10%以下、更に好ましくはその曲げモジュラスの実質的にゼロ(即ち、それは測定可能ではなかった)；その曲げ強さの約25%以下、好ましくは約10%以下、更に好ましくはその曲げ強さの実質的にゼロ(即ち、それは測定可能ではなかった)；その引張強さの約25%以下、好ましくは約10%以下、更に好ましくはその引張強さの実質的にゼロ(即ち、それは測定可能ではなかった)；そのせん断強さの約25%以下、好ましくは約20%以下、更に好ましくはそのせん断強さの実質的にゼロ(即ち、それは測定可能ではなかった)；又はこれらの組み合わせを保持し得る。

40

#### 【0057】

別の実施態様において、約36週にわたる生体外のPBS溶液への暴露後に、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーを含む移植可能な医療装置はその曲げモジュラスの約25%以下、好ましくは約10%以下、更に好ましくはその曲げモジュラスの実質的にゼロ(即ち、それは測定可能ではなかった)；その曲げ強さの約25%以下、好ましくは約10%以下、更に好ましくはその曲げ強さの実質的にゼロ(即ち、それは測定可能ではなかった)；その引張強さの約25%以下、好ましくは約10%以下、更に好ましくはその引張強さの実質的にゼロ(即ち、それは測定可能ではなかった)；そのせん断強さの約25%以下、

50

好ましくは約10%以下、更に好ましくは約2%以下；又はこれらの組み合わせを保持し得る。

#### 【0058】

更に別の実施態様において、約20週にわたる生体外のPBS溶液への暴露後に、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーを含む移植可能な医療装置はその曲げモジュラスの少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約75%、更に好ましくは少なくとも約85%、最も好ましくは少なくとも約90%；その曲げ強さの少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約75%、更に好ましくは少なくとも約80%、最も好ましくは少なくとも約90%；その引張強さの少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約80%、更に好ましくは少なくとも約90%、最も好ましくは少なくとも約95%；そのせん断強さの少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約75%、更に好ましくは少なくとも約85%、最も好ましくは少なくとも約95%；又はこれらの組み合わせを保持し得る。

#### 【0059】

更に別の実施態様において、約36週にわたる生体外のPBS溶液への暴露後に、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーを含む移植可能な医療装置はその曲げモジュラスの少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約70%、更に好ましくは少なくとも約80%、最も好ましくは少なくとも約85%；その曲げ強さの少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約70%、更に好ましくは少なくとも約80%、最も好ましくは少なくとも約85%；その引張強さの少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約80%、更に好ましくは少なくとも約90%、最も好ましくは少なくとも約95%；そのせん断強さの少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約85%、更に好ましくは少なくとも約95%、最も好ましくは少なくとも約99%；又はこれらの組み合わせを保持し得る。

#### 【0060】

別の実施態様において、生体外のPBS溶液への24週の暴露後に、本発明のポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーを含む移植可能な医療装置はその曲げモジュラスの少なくとも約25%、好ましくは少なくとも約40%、更に好ましくは少なくとも約50%、又は約80%以下もしくは約65%以下又は55%以下；その曲げ強さの少なくとも約10%、好ましくは少なくとも約20%、また好ましくは少なくとも約40%、又は約80%以下もしくは約55%以下又は25%以下；その引張強さの少なくとも約10%、好ましくは少なくとも約20%、また好ましくは少なくとも約40%、又は約85%以下もしくは約55%以下又は25%以下；又はこれらの組み合わせを保持し得る。

#### 【0061】

上記機械的性質又は上記分子量の保持%は生又は精製されたポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーの性質を基準とする比率又は加工後の装置からのポリ(L-ラクチド-グリコリド)コポリマーの性質を基準とする比率として本明細書に表され、特に明記しない限り、本明細書中の機械的性質保持は加工後の装置における特別な機械的性質対暴露又は移植された装置における同機械的性質の比を表す。

#### 【実施例】

#### 【0062】

本発明の好ましい実施態様が以下の実施例を参照して説明され、これらは本発明の範囲を例示するために含まれるが、それを何ら限定するものではない。

#### 【0063】

(実施例1-5)

本発明のコポリマー及びこれらの性質

夫々約90モル%対約5モル%対約5モル%の相対組成比のL-ラクチド、D-ラクチド、及びグリコリドの反復単位を含むターポリマーを実施例1として合成した。夫々約85モル%対約5モル%対約10モル%の相対組成比のL-ラクチド、D-ラクチド、及びグリコリドの反復単位を含むターポリマーを実施例2として合成した。夫々約80モル%対約10モル%対約

10

20

30

40

50

10モル%の相対組成比のL-ラクチド、D,L-ラクチド、及びグリコリドの反復単位を含むター<sup>10</sup>ポリマーを実施例3として合成した。夫々約80モル%対約5モル%対約15モル%の相対組成比のL-ラクチド、D,L-ラクチド、及びグリコリドの反復単位を含むター<sup>20</sup>ポリマーを実施例4として合成した。夫々約80モル%対約10モル%対約10モル%の相対組成比のL-ラクチド、 $\epsilon$ -カプロラクトン、及びグリコリドの反復単位を含むター<sup>30</sup>ポリマーを実施例5として合成した。実施例1-5のター<sup>40</sup>ポリマーの如きター<sup>50</sup>ポリマーを種々の商用供給業者、例えば、オランダ、ゴリンチェンのプラク・バイオケム社から得ることができる。

#### 【0064】

実施例1-5のター<sup>10</sup>ポリマーの夫々に関する分子量、固有粘度、生の融点、及び生の結晶度を下記の表1に示す。実施例1-5のター<sup>20</sup>ポリマーの夫々について、<sup>1</sup>H NMR及び<sup>13</sup>C NMRによりチェックされるような組成を下記の表2に示す。

#### 【0065】

【表1】

##### コポリマー性質

実施例	Mw(g/モル)	Mn(g/モル)	多分散性	Tm(℃)	結晶度 (%)	固有粘度 (dL/g)
1	1,639k	985k	1.7	137.5	25.8	6.5
2	1,246k	715k	1.7	131.7	19.8	5.3
3	946k	631k	1.5	134.5	24.6	4.4
4	1,435k	832k	1.7	136.1	24.7	6.0
5	639k	359k	1.8	134.4	22.6	3.3

#### 【0066】

【表2】

##### NMRによるコポリマー組成の確認

実施例	L-異性体含量 (モル%)	D-異性体含量 (モル%)	グリコリド含量 (モル%) <sup>1</sup>
1	89.6	5.4	4.8(4.6)
2	85	5	9.2(7.6)
3	84*	6*	10(8.9)
4	81.4**	3.6**	14.8(15.6)
5	81.6	9.2***	9.2(6.6)

<sup>1</sup>括弧中の値は<sup>13</sup>C NMR分析を反映する。

\*こうして、実施例3は78モル%のL-ラクチド反復単位、6モル%のD,L-ラクチドダイマー反復単位(6%のD-異性体+6%のL-異性体)、及び10%のグリコリド反復単位を含む。

\*\*こうして、実施例4は77.8モル%のL-ラクチド反復単位、3.6モル%のD,L-ラクチドダイマー反復単位(3.6%のD-異性体+3.6%のL-異性体)、及び14.8%のグリコリド反復単位を含む。

\*\*\*実施例5はD-異性体からではなく、 $\epsilon$ -カプロラクトンモノマーからの9.2モル%の反復単位を含む。

#### 【0067】

(実施例6-10)

##### 本発明のター<sup>10</sup>ポリマーに関する生体外の分解実験

実施例6-10は約37<sup>10</sup>のPBS溶液への実施例1-5のター<sup>20</sup>ポリマーのサンプルの夫々の暴露に相当する。夫々のター<sup>30</sup>ポリマーのサンプルを4週、8週、12週、16週、20週、24週、及び36週の暴露後にそれらの分子量並びにそれらの機械的性質及び物理的性質について分析し

10

20

30

40

50

た。これらの値を表3-7の夫々に実施例6-10の夫々について以下に記載する。

【0068】

【表3】

実施例6 性質	0週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	36週
Tm(℃)	143	142	142	143	145	144	145	148
ΔHf (J/g)	22	22	23	22	21	25	26	25
結晶度 (%)	23	24	24	23	23	27	28	27
Tg(℃)	58	58	58	57	55	55	56	55
E(b) (GPa)	8	7.6	8.2	8.1	8	7.9	7.4	7.1
σ(b) (MPa)	172	163	173	175	173	169	159	152
σ(t) (MPa)	135	136	147	149	148	144	137	134
σ(s) (MPa)	125	121	134	137	124	141	122	129
Mn(g/モル)	46,400	44,600	46,500	43,500	35,400			
Mw(g/モル)	118,000	116,000	116,000	108,000	96,500			
I.V. (dL/g)	2.5	2.5	2.5	2.4	2.2			

【0069】

【表4】

実施例7 性質	0週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	36週
Tm(℃)	130	132	132	131	134	136	138	144
ΔHf (J/g)	16	16	18	16	20	22	23	24
結晶度 (%)	17	17	19	17	22	23	24	25
Tg(℃)	57	57	57	57	55	54	55	53
E(b) (GPa)	8.9	8.9	8.8	8.6	8.5	8.5	8.1	8.3
σ(b) (MPa)	198	197	193	186	187	183	177	176
σ(t) (MPa)	155	155	160	159	155	153	147	148
σ(s) (MPa)	124	125	131	137	130	142	126	134
Mn(g/モル)	43,000	41,800	36,000	28,000	17,600			
Mw(g/モル)	137,000	133,000	113,000	105,000	84,000			
I.V. (dL/g)	2.8	2.7	2.4	2.3	1.9			

【0070】

10

20

30

40

【表5】

実施例8 性質	0週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	36週
Tm(°C)	136	138	140	142	144	144	144	136
ΔHf (J/g)	17	19	20	23	23	26	26	45
結晶度 (%)	18	21	22	24	24	28	27	49
Tg(°C)	56	56	54	55	55	50	49	42
E(b) (GPa)	8	7.4	7.3	7.5	7.5	7.7	4.9	--
σ (b) (MPa)	173	156	158	160	161	158	92	--
σ (t) (MPa)	147	134	136	136	141	132	75	--
σ (s) (MPa)	127	128	137	143	136	140	65	3
Mn(g/モル)	19,100	13,100	8,800	6,500	3,700			
Mw(g/モル)	66,700	49,700	33,900	25,400	16,800			
I.V. (dL/g)	1.6	1.3	1	0.8	0.6			

10

20

【0071】

【表6】

実施例9 性質	0週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	36週
Tm(°C)	143	143	148	149	151	149	146	135
ΔHf (J/g)	18	19	21	22	23	26	27	46
結晶度 (%)	19	21	22	24	25	28	29	50
Tg(°C)	56	56	54	55	53	47	37	42
E(b) (GPa)	8.7	7.4	7.9	7.6	7.7	7.4	4.6	--
σ (b) (MPa)	197	165	177	179	170	160	48	--
σ (t) (MPa)	161	139	147	147	143	133	42	--
σ (s) (MPa)	130	136	143	143	147	143	34	2
Mn(g/モル)	28,700	16,100	7,500	5,000	2,900			
Mw(g/モル)	95,100	64,500	39,900	31,600	19,000			
I.V. (dL/g)	2.1	1.6	1.1	0.9	0.6			

30

40

【0072】

【表7】

実施例10 性質	0週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	36週
T <sub>m</sub> (℃)	133	141	144	139	139	135	132	125
ΔH <sub>f</sub> (J/g)	20	24	27	28	44	45	50	50
結晶度 (%)	22	25	29	30	47	48	54	54
T <sub>g</sub> (℃)	44	44	40	N/A	38	39	34	37
E(b)(GPa)	7.4	5.2	2.9	--	--	--	--	--
σ(b)(MPa)	151	96	66	--	--	--	--	--
σ(t)(MPa)	129	67	40	--	--	--	--	--
σ(s)(MPa)	112	116	91	15	3	--	--	--
Mn(g/モル)	18,500	5,400	1,500	1,700	1,100			
Mw(g/モル)	65,300	23,400	5,800	6,600	4,300			
I.V.(dL/g)	1.6	0.7	0.3	0.3	0.2			

10

20

## 【0073】

(実施例11-15)

## 本発明のター・ポリマーに関する生体外の分解実験

実施例11-15は約37 のPBS溶液への実施例1-5のター・ポリマーの非滅菌サンプルの夫々の暴露に相当する。夫々のター・ポリマーのサンプルを1週、4週、8週、及び12週の暴露後にそれらの機械的性質について分析した。これらの値を表8-12の夫々に実施例11-15の夫々について以下に記載する。

## 【0074】

【表8】

30

実施例11 性質	0週	1週	4週	8週	12週
σ(t)(MPa)	71	62	60	59	60
破断時の σ(t)(MPa)	71	52	56	54	56
破断時の ε(mm/mm)	0.035	0.047	0.028	0.03	0.029
降伏時の σ(t)(MPa)	49	46	47	46	45
降伏時の ε(mm/mm)	0.017	0.018	0.017	0.017	0.017
E(b)(GPa)	3.2	3	3.2	3.1	3.1

40

## 【0075】

【表 9】

実施例 12 性質	0週	1週	4週	8週	12週
$\sigma(t)$ (MPa)	70	60	60	58	56
破断時の $\sigma(t)$ (MPa)	62	50	55	52	55
破断時の $\varepsilon$ (mm/mm)	0.041	0.049	0.03	0.033	0.028
降伏時の $\sigma(t)$ (MPa)	49	45	44	44	41
降伏時の $\varepsilon$ (mm/mm)	0.017	0.017	0.016	0.017	0.016
E(b) (GPa)	3.3	3	3.1	3	3

10

【0076】

20

【表 10】

実施例 13 性質	0週	1週	4週	8週	12週
$\sigma(t)$ (MPa)	67	56	55	52	39
破断時の $\sigma(t)$ (MPa)	62	48	52	49	39
破断時の $\varepsilon$ (mm/mm)	0.032	0.045	0.027	0.026	0.019
降伏時の $\sigma(t)$ (MPa)	48	43	43	41	36
降伏時の $\varepsilon$ (mm/mm)	0.017	0.017	0.017	0.016	0.017
E(b) (GPa)	3.2	2.9	3.1	3	2.8

30

【0077】

40

【表 1 1】

実施例 14 性質	0 週	1 週	4 週	8 週	12 週
$\sigma(t)$ (MPa)	71	60	58	57	55
破断時の $\sigma(t)$ (MPa)	65	51	56	56	54
破断時の $\varepsilon$ (mm/mm)	0.035	0.067	0.026	0.028	0.025
降伏時の $\sigma(t)$ (MPa)	49	43	44	43	43
降伏時の $\varepsilon$ (mm/mm)	0.017	0.017	0.016	0.017	0.017
E(b) (GPa)	3.3	3.1	3.1	3	3

10

【0078】

20

【表 1 2】

実施例 15 性質	0 週	1 週	4 週	8 週	12 週
$\sigma(t)$ (MPa)	61	43	43	6	
破断時の $\sigma(t)$ (MPa)	52	37	38	6	
破断時の $\varepsilon$ (mm/mm)	0.033	0.03	0.027	0.005	
降伏時の $\sigma(t)$ (MPa)	46	31	31	6	
降伏時の $\varepsilon$ (mm/mm)	0.017	0.015	0.015	0.005	
E(b) (GPa)	3.1	2.5	2.5	1.5	

30

【0079】

40

本発明が或る好ましい実施態様に関して記載されるが、その改良及び変化が、特に特許請求の範囲により特定される、本発明の範囲から逸脱しないで当業者によりなし得ることが明らかである。

---

フロントページの続き

(56)参考文献 特開2000-300660(JP,A)  
特開平04-312466(JP,A)  
特開平03-205059(JP,A)  
国際公開第00/001307(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 31/00

A61B 17/58

C08G 63/06

C08G 63/08