

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4863550号  
(P4863550)

(45) 発行日 平成24年1月25日 (2012. 1. 25)

(24) 登録日 平成23年11月18日 (2011. 11. 18)

(51) Int. Cl. F I  
**A 6 1 L 17/00 (2006. 01)**  
**C 0 8 F 22/20 (2006. 01)**  
**C 0 8 L 35/02 (2006. 01)**  
**C 0 8 L 101/00 (2006. 01)**

A 6 1 L 17/00  
 C 0 8 F 22/20  
 C 0 8 L 35/02  
 C 0 8 L 35/02  
 C 0 8 L 101:00

請求項の数 9 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2000-598193 (P2000-598193)  
 (86) (22) 出願日 平成12年2月9日 (2000. 2. 9)  
 (65) 公表番号 特表2002-536124 (P2002-536124A)  
 (43) 公表日 平成14年10月29日 (2002. 10. 29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2000/000305  
 (87) 国際公開番号 W02000/047242  
 (87) 国際公開日 平成12年8月17日 (2000. 8. 17)  
 審査請求日 平成19年2月5日 (2007. 2. 5)  
 (31) 優先権主張番号 99/01485  
 (32) 優先日 平成11年2月9日 (1999. 2. 9)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 508149755  
 オプトムド インク.  
 アメリカ合衆国 カントリー オブ ニュ  
 ー キャッスル (デラウェア), ウィル  
 ミントン, スート 400, センター  
 ヴィル ロード, 2711  
 (74) 代理人 110000914  
 特許業務法人 安富国際特許事務所  
 (74) 代理人 100086586  
 弁理士 安富 康男  
 (72) 発明者 ニコール ブリューマニエズ  
 フランス国 75016 パリ アヴニュ  
 ー ラファエル, 24-26

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マロン酸メチリデンベース傷縫合材料

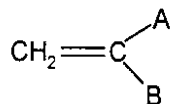
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも50重量%のメチリデンマロネートベース組成物を含有する生適合性の生接着性混合物からなることを特徴とする傷縫合用材料であって、  
 前記メチリデンマロネートベース組成物は、

一式 (I) :

【化 1】

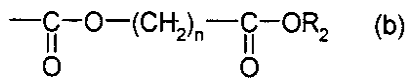


(I)

式中：

－A及びBは、独立して基 (a) 又は (b) を表し、A及びBの少なくとも1つが (b) 基を表すことを特徴とする

## 【化 2】



式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、独立して 1 ～ 6 の炭素原子を持つ直鎖又は分岐鎖のアルキル基を表し、 $n$  は 1 ～ 5 の整数である；

の 1 つ又は複数のメチリデンマロネート、

及び／又は、式 (I I)：

## 【化 3】



式中、A 及び B は上記定義したものである；

の繰り返し単位からなる分子量が 6, 000 以下の 1 つ又は複数のメチリデンマロネートオリゴマーを 40 ～ 100 重量%、

—式 (I I) の繰り返し単位からなる分子量が 6, 000 より大きい 1 つ又は複数のメチリデンマロネートポリマーを 0 ～ 60 重量%

を含有するものである

傷縫合用材料。

## 【請求項 2】

前記式 (I) 及び (I I) において：

—A は、 $R_1$  が 1 ～ 6 の炭素原子を有するアルキル基である基 (a) を表し、

—B は、 $R_2$  が 1 ～ 6 の炭素原子を有するアルキル基を表し、 $n$  が 1 に等しい数である基 (b) を表す

ことを特徴とする請求項 1 記載の材料。

## 【請求項 3】

前記式 (I) 及び (I I) において：

—A は、 $R_1$  がエチル基である基 (a) を表し；そして

—B は、 $R_2$  がエチル基を表し、 $n$  が 1 に等しい数である基 (b) を表す

ことを特徴とする請求項 2 記載の材料。

## 【請求項 4】

0℃以下<sup>の</sup>ガラス転移温度を示すことを特徴とする材料であって、

前記メチリデンマロネートベース組成物は：

—式 (I I) の繰り返し単位からなる、分子量が 6, 000 以下<sup>の</sup> 1 つ又は複数のメチリデンマロネートオリゴマーを 50 ～ 90 重量%、

—分子量が 6, 000 より大きい 1 つ又は複数のメチリデンマロネートポリマーを 10 ～ 50 重量%

を含有するものである

請求項 1 ～ 3 のうちの 1 項に記載の材料。

## 【請求項 5】

前記メチリデンマロネートベース組成物は：

—式 (I I) の繰り返し単位からなる分子量が 3, 000 以下<sup>の</sup> 1 つ又は複数のメチリデンマロネートオリゴマーを 55 ～ 65 重量%、

—分子量が 6, 000 より大きい 1 つ又は複数のメチリデンマロネートポリマーを 35 ～ 45 重量%

10

20

30

40

50

を含有することを特徴とする請求項 4 記載の材料。

【請求項 6】

前記メチリデンマロネートベース組成物は：

－式（I I）の繰り返し単位からなる分子量が 300～1,000 の 1 つ又は複数のメチリデンマロネートオリゴマーを 55～65 重量％、

－分子量が 12,000～25,000 の 1 つ又は複数のメチリデンマロネートポリマーを 35～45 重量％

を含有することを特徴とする請求項 5 記載の材料。

【請求項 7】

少なくとも 90 重量％の請求項 4～6 のうちの 1 項で定義したメチリデンマロネートベース組成物からなることを特徴とする請求項 4～6 のうちの 1 項に記載の材料。 10

【請求項 8】

－ポリシアノアクリル酸；

－ポリアルキルメタクリル酸；

－生適合性ポリウレタン；

－ポリオキシアルキレン；

－ポリアミノ酸；

－ポリ乳酸；

－乳酸－グリコール酸共重合体；

－ポリビニルアルコール

20

から選択される、前記メチリデンマロネートベース組成物以外の 1 つ又は複数の構成成分を、50 重量％まで有することを特徴とする請求項 4～6 のうちの 1 項に記載の材料。

【請求項 9】

少なくとも一部分の前記構成成分が、共重合体で式（I I）の前記メチリデンマロネート単位を伴うモノマー単位の形で存在することを特徴とする請求項 8 記載の材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、傷縫合用の新規メチリデンマロネートベース材料に関するものである。

本記述中、“縫合材料”とは、接着により傷の端を合わせ、出血を止め（止血）、傷ついた組織の治癒に好都合な生適合性材料のことを表す。 30

本発明は、主に表皮、真皮－表皮又は皮下－真皮－表皮の傷、特に清潔な表皮－真皮の傷の処置に適用される。

【0002】

ここに、医師が用いる表皮－真皮の傷の処置には主に 4 つの方法がある：吸収性若しくは非吸収性の糸（針）による縫合、ホチキスの使用、接着テープの使用及び皮膚接着剤の使用である。

糸による縫合は、非吸収性の糸の場合は表面の真皮及び表皮層を合わせるために、又は、吸収性の糸の場合は深部の筋肉及び下皮層を合わせるために一般に用いられる。

これが、最も一般的によく用いられる処置方法である。

【0003】

40

しかし、それは、部分麻酔、滅菌した付随の道具（ピンセット、はさみ、針受け・・・）、処置後の看護とともに数日後の抜糸が必要なため、使用するのが比較的難しい。

このことは、外科手術後の期間の間を制限しすぎるものではないが、医院や救急病棟での、後外傷性傷の処置の間には当てはまらない。

【0004】

さらに、このような処置は、患者に、特に患者が子供の場合、短時間で痛みの少ない処置が良いとされているが、多かれ少なかれ心理的外傷を残す。

実際、ホチキスの使用は、糸による縫合と同様の問題を非常に多く含んでいる。

【0005】

例えば S t e r i - S t r i p（登録商標）という商品名で知られるような製品を用いた 50

接着テープの使用は、ほとんど痛みのない良性の傷を処置するのに用いられる。  
しかし、その使用は、機械的圧迫を受けやすい体のいずれかの部位の外部で、小さな真皮－表皮の傷（約1センチ）の処置に制限される。

#### 【0006】

過去数年間、様々な接着性の生適合性材料が傷縫合用に開発されてきた。

これらの接着性材料は一般的に「糊」と呼ばれ、2つのカテゴリーに分けられる：

- －一般に血漿タンパクから合成される生物接着剤；
- －シアノアクリル酸、並びに、特に2－オクチルシアノアクリル酸、2－エチルシアノアクリル酸、2－ブチルシアノアクリル酸及び2－イソブチルシアノアクリル酸から主に作られた合成接着剤。

10

#### 【0007】

生物接着剤は、凝固の最終段階を再生し、治癒部位にフィブロンネクチン（「接合タンパク」）を付与して血餅（clot）を組織に固定するよう選択される。

これらの生物接着剤は、傷ついた組織を再び連結し、治癒組織の成長を可能にするので特に好適である。

しかし、ウィルス感染の潜在的危険性が主な欠点である。

#### 【0008】

合成接着剤は、

- －それが、一般的にすぐ使用できる状態にある；
- －それが、様々な大きさの傷（約1～10cm）を縫合に使用されうる；
- －縫合後の傷跡の外観が、糸やホチキスで縫合して得られる傷跡と同じかそれ以上である；

20

ので、特に好適である。

しかし、現在市場で手に入る合成接着剤は、非常に多くの欠点を持っている。

#### 【0009】

まず、接着剤は、一般的に液体であり、表面にしか塗布できず、その塗布部位からはみ出す傾向にある。

次に、この接着剤は、一般的に潜在的アレルギー性であり、組織中で分解するのが非常に困難であり、組織に対し毒性があると考えられる生成物を一般に形成する。このことが、その有用性を著しく制限している。

30

#### 【0010】

これらの事情において、本発明の目的は、本質的に合成物であり、上記合成接着剤と同様の利点を持ち、容易に使用でき、毒性生成物を生じることなく比較的容易に組織中で分解でき、傷ついた皮膚の全ての層中の傷の内側に用いることができる傷縫合用の新規材料を提供することからなる技術的問題を解決することである。

本発明は、工業的スケールで用いることができる手段で上記技術的問題を解決する目的も有する。

#### 【0011】

メチリデンマロネートからつくられる一定のモノマー及び／又はオリゴマー及び／又はポリマー組成物は、特に生接着性並びに塗布前及び／又は後の粘度という点において、この目的に合致した傷縫合用の新規材料作成のための所望の性質を全て有することが発見され、このことが本発明の基礎となる。

40

#### 【0012】

それゆえ、第一の側面によると、本発明の目的は、

少なくとも50重量%、好ましくは80重量%のメチリデンマロネートベース組成物を含有する生適合性の生接着性混合物からなる傷縫合用材料であって、

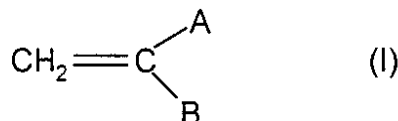
上記メチリデンマロネートベース組成物は、

一式（I）：

#### 【0013】

#### 【化4】

50



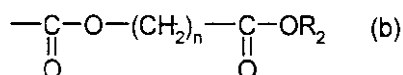
【0014】

式中：

－A及びBは、独立して基（a）又は（b）を表し：

【0015】

【化5】



【0016】

式中、 $\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ は、独立して1～6の炭素原子を持つ直鎖又は分岐鎖のアルキル基を表し、 $n$ は1～5の整数である；

の1つ又は複数のメチリデンマロネート、

及び／又は、式（II）：

【0017】

【化6】



【0018】

式中、A及びBは上記定義したものである、

の繰り返し単位からなる、分子量が6,000以下の1つ又は複数のメチリデンマロネートオリゴマーを40～100重量%、好ましくは50～100重量%、一式（II）の繰り返し単位からなる分子量が6,000より大きい1つ又は複数のメチリデンマロネートポリマーを0～60重量%、好ましくは0～50重量%

を含有するものである

傷縫合用材料である。

【0019】

本発明の固有の特徴によると、上記式（I）及び（II）において：

－Aは、 $\text{R}_1$ が1～6の炭素原子を有するアルキル基、好ましくはエチル基である基（a）を表し、

－Bは、 $\text{R}_2$ が1～6の炭素原子を有するアルキル基、好ましくはエチル基を表し、 $n$ が1に等しい数である基（b）を表す。

本発明の好ましい実施形態において、上記メチリデンマロネート組成物は：

－式（II）の繰り返し単位からなる、分子量が6,000以下、好ましくは3,000以下の1つ又は複数のメチリデンマロネートオリゴマーを50～90重量%、

－分子量が6,000より大きい1つ又は複数のメチリデンマロネートポリマーを10～50重量%

を含有し、

そして上記材料は、0℃以下、好ましくは－10～－35℃、さらに好ましくは－20～－30℃のガラス転移温度を示す。

本組成物は、そのまま新規であり、本願は、新規材料として、それを保護することを目

10

20

30

40

50

的とするものでもある。

#### 【0020】

本発明の一般に好ましい実施形態において、上記メチリデンマロネートベース組成物は：一式（I I）の繰り返し単位からなる、分子量が3,000以下、好ましくは300～1,000の1つ又は複数のメチリデンマロネートオリゴマーを55～65重量%、一分子量が6,000より大きい、好ましくは9,000より大きい、さらに好ましくは12,000～25,000である1つ又は複数のメチリデンマロネートポリマーを35～45重量%：

を含有する。

そのため、本発明に合致した傷縫合用材料は、それが分子量6,000以下、好ましくは3,000以下のモノマー及び／又はオリゴマーから主になるメチリデンマロネートベース組成物から主になるという事実によって根本的に特徴付けられる。

10

#### 【0021】

このような組成物の粘度及び生接着性（又は結合）により、単独又は他の生適合性化合物との混合物で、真皮－表皮の傷の処置にそれを使用することができる。特に、この組成物は、接着の間に着目される持続的な出血が少しもなく、接着10日後に着目される炎症反応が少しもなく傷中に塗布することができる。

さらに、本発明に用いられうるメチリデンマロネートベース組成物は、生浸食により分解でき、一般的に組織に対して毒性でないと考えられるエタノール及びグリコール酸を放出する。グリコール酸は細胞増殖の促進剤として作用するようでもある。

20

#### 【0022】

これらのメチリデンマロネートベース組成物は、別々に調製された化合物（モノマー、オリゴマー、ポリマー）を好適な溶媒中で任意に単純に混合し、その後溶媒を蒸発させることにより、当業者により容易に調製することができる。

メチリデンマロネートモノマーは、参照として本願に包括されるUS特許4,931,584及びUS特許5,142,098に相当するEP特許0,283,346中に記載された方法に従い、重合阻害剤（SO<sub>2</sub>）を除去するため一定重量になるまでパレットポンプ（pallet pump）で脱気した後に調製されうる。

メチリデンマロネートオリゴマー及びポリマーは、上記モノマーからアニオン重合又はラジカル重合により合成されうる。

30

オリゴマー及びポリマーの混合物から形成される好ましいメチリデンマロネートベース組成物の場合、この組成物は一段階で得ることもできる。構成成分の相対的割合は、重合溶媒中のアニオン又はラジカル開始剤における濃度を変えることにより調節されうる。

#### 【0023】

当業者は、メチリデンマロネートベース組成物の上記物理化学的性質を容易に調節して、所望の生接着性及び粘度の性質を有する傷縫合用材料を得ることができる。

理解されているように、物理化学的性質は、縫合材料中の全ての成分の性質に従い調節されなければならない。好適な粘度を有する生接着性物質を得ることが目的である。

一般に、上記メチリデンマロネートベース組成物以外の本発明に合致した傷縫合用材料の構成成分は、本材料の重量の50%まで占めることができる。

40

もちろん、これらの構成成分は、所望の生接着性及び粘度の性質を持つ上記メチリデンマロネートベース組成物との完全な混合物を形成するように選択されよう。

好ましくは、これらの構成成分は、存在する場合、縫合材料の総重量の約1～20重量%、さらに好ましくは1～10重量%を占めるのみである。

#### 【0024】

これらの構成成分は、天然由来又は合成由来かにより変えることができる。

このような構成成分の例として、

－FR n° 2,555,589及びFR n° 2,461,724に更に詳しく記載されてる可溶性又は不溶性の置換官能化したデキストラン；

－ポリシアノアクリル酸、好ましくはポリアルキルシアノアクリル酸；

50

ーポリアルキルメタクリル酸；  
ー生適合性ポリウレタン；  
ーポリオキシアルキレン；  
ーポリアミノ酸；  
ーポリ乳酸；  
ー乳酸ーグリコール酸共重合体；  
ーポリビニルアルコール

が挙げられよう。

#### 【0025】

他の好ましい構成成分は、例えば、混合物中で可塑剤としての役割を果たすことができるポリオキシアルキレン族に属する親水性添加剤であるポリエチレングリコール、又は、混合物の生分解性を向上することができる乳酸ーグリコール酸共重合体族に属する生分解性添加物であるラクタイドーグリコライド共重合体である。

これらの構成成分は、一般に上記メチリデンマロネートベース組成物との混合物の形で縫合材料中に存在するであろう。

これらの構成成分は、本発明の範疇を離れることなく、上記定義した式（I I）のメチリデンマロネート単位を含有する共重合体中のモノマー単位の形で、縫合材料中で見いだされてもよいことが、着目されるべきである。

これらのメチリデンマロネート共重合体は、当業者に良く知られている従来の重合技術により調製されうる。これらのうち、アニオン重合、ラジカル重合、又は、鎖末端において前もって十分に官能化した配列を持つ共重合体の前駆体配列のカップリング技術が挙げられる。

#### 【0026】

一般に、上記構成成分を形成するモノマー単位は、ポリアクリル酸、ポリサッカライド、ポリオキシアルキレン、ポリ乳酸及び乳酸ーグリコール酸共重合体の構成成分モノマー単位の間から選択されよう。

本発明の範疇において使用できるポリサッカライドの構成成分モノマー単位のうち、FR特許n° 2, 555, 589及びFR特許n° 2, 461, 724に特に記載された可溶性又は不溶性の置換官能化デキストランの構成成分モノマー単位が特に挙げられうる。

本発明の範疇において使用できるポリアクリル酸の構成成分モノマー単位のうち、アルキルシアノアクリル酸、アルキルメタクリル酸及びイタコン酸が挙げられよう。

#### 【0027】

一般に、本発明に用いられるメチリデンマロネートベースの共重合体のモノマー単位の少なくとも50%は、メチリデンマロネート単位からなるであろう。

これらの共重合体は、ランダム、又は、存在するブロック若しくはグラフト構造であることができる。

#### 【0028】

必要な場合、本発明に合致した縫合材料は、例えば、可塑剤、又は、例えば、いわゆる“接着性付与”樹脂のような接着性を向上させる生適合性生成物等、構成成分のうちその粘度を調整することができる生適合性生成物を含むこともできる。

本発明に適した可塑剤のうち、例えば、アジピン酸、アゼライン酸、クエン酸、オレイン酸、ステアリン酸、セバシン酸から誘導されるエステル；ポリエチレングリコールが挙げられよう。

本発明の範疇において適する適した接着性付与樹脂のうち、変性ポリテルペン又はテルペン樹脂、炭化水素樹脂並びに芳香族及び脂肪族樹脂の混合物が挙げられる。

本発明に合致した縫合材料は、部分麻酔剤の間から主に選択される構成成分のうち、リドカイン等の1つ又は複数の活性成分；例えばストレプトマイシン等の細菌発育防止剤又は抗生物質；例えばケトプロフェン等の鎮痛剤も含有することもできる。

#### 【0029】

第二の側面によると、本発明の目的は、上記で定義したように、必要であれば軟化温度よ

10

20

30

40

50

り高い温度に先にプレヒートした充分量の傷縫合用材料を上述した傷の中に塗布することからなることを特徴とする、表皮、真皮－表皮、皮下－真皮－表皮の傷の処置方法である。

主にガラス転移温度が0～－50℃であり、オリゴマーとポリマーの混合物から形成されるメチリデンマロネートベース組成物から主になる好ましい材料の場合、上述したプレヒート温度は約35℃～47℃の範囲にある。

理解されるように、本発明に合致した縫合材料は、例えば、自家発熱シリンジ内等への、その塗布ができる形で包装される。

#### 【0030】

ここで、本発明は、以下の制限的でない実施例で詳細に説明されよう。

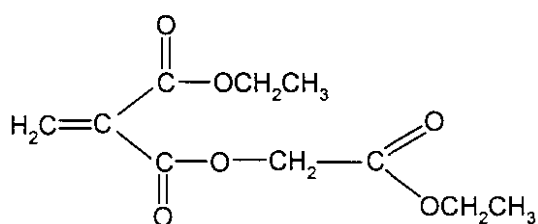
10

以下の略語がこれらの実施例で用いられた：

MM2. 1. 2：式

#### 【0031】

##### 【化7】



20

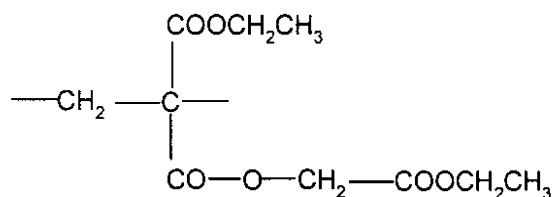
#### 【0032】

に一致するメチリデンマロネート：1－エトキシカルボニル－1－エトキシカルボニルメチレンオキシカルボニルエテンとも呼ばれる。

PM2. 1. 2：以下の式

#### 【0033】

##### 【化8】



30

#### 【0034】

に一致する繰り返しモノマー単位からなるオリゴマー又はポリマー。

PEG：ポリ（エチレングリコール）

PLGA：ラクタイドーグリコライド共重合体

POE：ポリ（オキシエチレン）

PεCL：ポリ（εカプロラクトン）

DCC：ジシクロヘキシルカルボジイミド

40

#### 【0035】

さらに、記載及び本実施例中にある「分子量」は、ポリスチレン（PS）等量の g/mol で表され、ポリスチレンリファレンスポリマーで標準化されたクロマトグラフィー機器でゲル濾過クロマトグラフィー（GPC）により測定した、Mwと表わされる平均分子量を表す。

さらに、ガラス転移温度（Tg）は、分あたり10℃の走査速度での示差エンタルピー分析により測定された。

#### 【0036】

##### 実施例1

本発明に従った傷縫合用材料の調製

50

## 【0037】

## A. 実験方法

オリゴマー及びモノマーの混合物から形成される、様々なメチリデンマロネートベース組成物は、モノマーから溶媒（アセトン）中でのアニオン重合（0.1N NaOH）により以下の手順により調製された。

## 【0038】

—250ml 丸底フラスコ中、数量m（グラムで表される）のモノマーを、5時間一次真空の状態に保って重合阻害剤（二酸化硫黄）を除去し、体積V（ミリリットルで表される）のアセトンに溶解し、10分間マグネチックスターラーで攪拌した。

10

## 【0039】

一次に、体積V'（ミリリットルで表される）の0.1N水酸化ナトリウム溶液を、マグネチックスターラーで攪拌したまま一度に加えた。

## 【0040】

攪拌を約15分続け、（まだ反応が終了していなければ）水酸化ナトリウム溶液の体積とほぼ同一体積の0.1M塩酸を加えることにより重合を終了した。アセトンを真空留去し、得られたポリマーを蒸留水で洗浄し、シリカゲルで乾燥した。

## 【0041】

代替的に、水酸化ナトリウムのアセトン溶液にモノマーのアセトン溶液を添加することにより、これらの組成物を調製することも可能であった。

20

## 【0042】

## B. 調製された組成物の性質

5つのメチリデンマロネートベース組成物の調製に用いられた実験条件及びこれらの組成物のガラス転移温度（Tg）を、以下の表Iに示した。

## 【0043】

## 【表1】

表I

| 組成物 No. | MM2.12<br>m (g) | アセトン<br>V (ml) | NaOH<br>V' (ml) | Tg (°C) |
|---------|-----------------|----------------|-----------------|---------|
| 1       | 1               | 50             | 10              | -22     |
| 2       | 3               | 150            | 30              | -20     |
| 3       | 1               | 50             | 2.6             | -13     |
| 4       | 1               | 50             | 2.6             | -11     |
| 5       | 3               | 150            | 3               | -10     |

30

## 【0044】

組成物1の重量の約80%は分子量3,000未満（Mw=約600）のオリゴマーからなり、重量の約20%は主要成分の分子量が10,500で表されるポリマーからなっていた。

40

## 【0045】

組成物2の重量の約78%は分子量3,100未満のオリゴマーからなり、重量の約22%は主要成分の分子量が13,000で表されるポリマーからなっていた。

## 【0046】

組成物5の重量の約78%は分子量5,100未満のオリゴマーからなり、重量の約22%は主要成分の分子量が18,000で表されるポリマーからなっていた。

## 【0047】

腹部形成術での外科手術廃棄物から得られたヒト皮膚弁状片上の試験より、これらの組成物のすべてが、単独または上記定義した他の生適合性組成物とともに縫合材料として用いるための、特に生接着性及び粘度の点で、所望の品質を全て有していることが確認された

50

。特に、前述した5つのメチリデンマロネートベース組成物の接着力は、接着された傷と接着された剥離傷との間に注目される差異なく、24時間後も安定であることがわかった。

#### 【0048】

さらに、組成物の塗布後、傷の両側面を人の手であわせた場合には、少量の組成物で十分な接着力があることがわかった。

組成物1で最良の結果が得られた。

このような組成物を単独で使用しようとする場合、これらの組成物が、傷の内部に塗布する前の急速すぎる硬化を防ぐために、ガラス転移温度は0℃未満でなければならなかった。

#### 【0049】

このガラス転移温度は、好適には-10℃~-35℃であり、好ましくは-20℃~-30℃である。

#### 【0050】

本発明に従った他の傷縫合用材料の調製

#### A／実験方法

オリゴマー及びポリマーの混合物から形成され、任意に1つ又は複数の追加成分を混合した様々なメチリデンマロネートベース組成物は、好適な溶媒中でこれらの成分を混合することにより調製された。

さらに具体的には、メチリデンマロネートオリゴマー、メチリデンマロネートポリマー及び任意のもう一つの追加成分を予め定めた量で計りとり、マグネチックスターラーによる攪拌下で、通常の溶媒（一般的にはアセトン）に溶解し、その後溶媒をロータリーエバポレーターを用いて蒸発させ、混合物を一次真空デシケーターで乾燥させた。

#### 【0051】

#### B／調製された組成物の性質

調製された組成物の主な性質は、以下の表IAに示した。

組成物6及び7は、メチリデンマロネート2.1.2オリゴマー及びメチリデンマロネート2.1.2ポリマーのみから構成されていた。

組成物8及び9は、さらに、混合物中で可塑剤として使用できるPEG型で、低分子量の親水性添加物を含んでいた。

組成物10及び11は、さらに、混合物の生分解性を向上させるために使用されうるPLGA型の生分解性添加物も含んでいた。

使用されたPLGAは以下の特徴を持っていた：

Mw=50,000-70,000；Tg=45-50℃（Aldrich 43,044-7）

組成物11は、さらに、メチリデンマロネート2.1.2モノマーからなる部分を含むが、このモノマーは、3つの他の成分からなるアセトン混合液へ冷却して添加されたものである。

さらに、組成物12及び13は、メチリデンマロネート2.1.2に基づき、他の成分と非常に良い親和性を有し、傷に対する接着耐性を向上するために用いられうる両親媒性の添加物を含んでいた。

この両親媒性添加物は、250のエチレンオキシドユニット及び43のMM2.1.2ユニットを有するブロック共重合体で、エチレンオキシド及びそれに続くMM2.1.2のアニオン重合により調製された。

#### 【0052】

組成物14は、混合物と親和性が高く、上記混合物の全体的な分解速度を調整することができる生分解性の配列を持つPMM2.1.2PECLの共重合体であるMM2.1.2に基づく、さらなる生分解性添加物を含んでいた。

この添加物は、DCC存在下、ジクロロメタン中で、α-ヒドロキシ官能化PMM2.1.2及びα-カルボキシ官能化PECLの両ホモポリマー間でカップリングさせて調製し

10

20

30

40

50

た、5,800 g/mol の PMM2.1.2 配列及び 2,000 g/mol の P $\epsilon$ CL 配列を有するブロック共重合体である。

【0053】

【表2】

表 1A

| 組成物<br>No. | MM2.1.2<br>オリゴマー<br>Mw* (g/mol) | PMM2.1.2<br>Mw* (g/mol) | 添加物の性質                   | 質量組成物<br>オリゴマー<br>/PMM2.1.2/添<br>加物 | 混合物の Tg<br>(°C) |
|------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| 6          | 1950                            | 29300                   |                          | 91/9                                | -26.9           |
| 7          | 700                             | 15000                   |                          | 60/40                               | -15             |
| 8          | 1950                            | —                       | PEG750                   | 95/0/5                              | -22.3           |
| 9          | 1950                            | 34700                   | PEG550                   | 80/16/4                             | -31.3           |
| 10         | 2200                            | —                       | PLGA                     | 95/0/5                              | -34.2           |
| 11         | 1450                            | 60500                   | MM2.1.2/PLGA             | 60/30/5/5                           | -41.7           |
| 12         | 2200                            | —                       | POE-PMM2.1.2             | 95/0/5                              | -45.1           |
| 13         | 1450                            | 60500                   | MM2.1.2/POE-<br>PMM2.1.2 | 60/30/5/5                           | -44.4           |
| 14         | 1450                            |                         | P $\epsilon$ CL-PMM2.1.2 | 91/9                                | -22.7           |

\* PS 当量

【0054】

#### 実施例 2

傷縫合する材料において必須構成物としてのメチリデンマロネートベース組成物の有用性の実証

メチリデンマロネートベース組成物の接着力はモルモットの真皮—表皮の傷上の生体内試験において確かめられた。

この試験はガラス転移温度  $-22^{\circ}\text{C}$  の前述した組成物 1 を用いて行われ、並行してコントロール系（吸収されない糸を用いた縫合）も行われた。

以下の方法が用いられた。

使用した動物は、重量 250–300 g (Charles Rivers, France)、ウィルス、バクテリア、かび及び寄生性の病気を持っていない雄 Hartley モルモット ( $n=10$ ) であった。

全てのモルモットを P3, 000 ラビットケージ (IFFA CREDO, France) で 3 日間馴化させた後、まずシェービングした。

【0055】

5 匹をランダムに選び、以下の手順を経た；

a—二度目のシェービング（最終のシェービング）のための発泡ベタジンによる消毒。

b—ハロタン ( $3\%$ ) による、 $3\text{ l. min}^{-1}$  の酸素流入下 (ACOMA VAPORIZER (登録商標), JAPAN) での 3 分間の通常麻酔。

c—黄ベタジンによる 2 度目の追加消毒。

d—No. 15 滅菌外科用ナイフ (Swann-Morton, England) による約 1 cm の脊椎に沿った真皮—表皮切開。解剖配置の参照として広頸筋が用いられた。

e—傷の一端から他端への 1 回の緩慢な動作による傷内部への試験組成物の直接塗布。組成物は  $47^{\circ}\text{C}$  にセットした加熱プレート上のガラス皿であらかじめ加熱した。温度は水のはいったコントロール丸底フラスコ内で測定した。切開直後、塗布のための鋭利な製薬用スパチュラ (幅 3 mm 及び厚さ 1 mm) を用いて、ある量の試験組成物を皿に移した。

f—傷の 2 つの側面を指で 30 秒間合わせた。表面の余分な試験化合物は圧定布により除去した。

g—3 枚の粘着テープ (Steri-strip) の貼付。

## 【0056】

残りのランダムに選ばれた5匹のモルモットは、コントロールグループとなる。これらを切開の後縫合した。

外科的方法は、ステップ“e”の後、各モルモットをP3カーブ針及び一本のP r o l e n e B l e u 4 / 0糸で横断面13mmで縫合した点を除いては前述した方法と同一であった。

切開の縫合は以下のように行われた：

ーモルモット6：2針

ーモルモット7：2針

ーモルモット8：3針

ーモルモット9：2針

ーモルモット10：3針

術後、各モルモットは、そのケージに戻され、術後5分未満で覚醒し、自由に動き回った。

## 【0057】

傷は毎日黄ベタジンで部分的に消毒された。傷はT = 1日目、T = 3日目及びT = 10日目に撮影された。

6日後、通常麻酔下で抜糸した。

傷跡の外観は、視覚的アナログスケールを用いて、縫合の実施及び観察に慣れた救急外科医によるブラインドテストで評価した。2つのグループ間でのT = 10日目の結果を、M a n n a n d W h i t n e y n o n - p a r a m e t i c o n e - d i r e c t i o n t e s tにより比較した（有意な閾値は5%に設定した。）。

## 【0058】

モルモットは、“接着”グループでは11日後、“縫合”グループでは12日後にフェノバルビタール溶液を腹膜内に注射して殺した。

モルモット1匹につき、コントロールである健康な皮膚及び傷跡を全体的に囲んだ部分の切除－生検を行った。

サンプルは、10%ホルムアルデヒド溶液内で解剖病理学分析まで保存した。

## 【0059】

以下の結果が得られた。

各グループで最初のモルモットから最後のモルモットまでの手術の合計時間は1時間であった。

## 【0060】

いくつかの所見を示す：

aーモルモット6ではT = 1日目に3匹の糸が自然に消え、モルモット8及び10ではT = 5日目に1匹の糸が自然に消えていた。

接着グループ（組成物1）の全てのモルモットの粘着テープは24時間後にすべて自然にとれていた。

bー部分的にも全体的にも感染は見られなかった。

cーブラインドの触診によると、糸による傷跡と逆で、ポリマー上の傷跡は柔らかく荒れていなかった。

dーT = 10日目の各傷の外観はブラインドテストにより視覚的アナログスケール（0－200）を用いて評価され、得られた結果を表IIに示した。

## 【0061】

## 【表3】

10

20

30

40

表 II

| モルモット<br>n=5 | 組成物 1<br>(スコア) | モルモット<br>n=5 | 糸縫合<br>(スコア) |
|--------------|----------------|--------------|--------------|
| 1            | 125            | 6            | 141          |
| 2            | 190            | 7            | 121          |
| 3            | 196            | 8            | 180          |
| 4            | 168            | 9            | 90           |
| 5            | 179            | 10           | 80           |
| 中間値          | 179            | p=0.0476     | 121          |
| 最小           | 125            |              | 80           |
| 最大           | 196            |              | 180          |

10

## 【0062】

10日目における抜糸後の傷跡の外観（視覚的アナログスケール）の統計分析によると、メチリデンマロネート組成物は糸による縫合より統計学的に有意な差（ $p = 0.0476$ ）で優位であることが明らかになった。

20

この試験中、2つのグループにおいて感染は見られなかった。

## 【0063】

組成物6、8、9、10、11、12、13及び14について、同様の生体内での試験を行った。

この試験で用いられた実験方法は前述と同様であるが、コントロールグループの各モルモットに対する切開の縫合は3針で行われた。

表IIIに示す結果は、ブラインドテストで視覚的アナログスケール（0-200）により評価したT=21日目の傷の外観に関するものである。

これらの結果の統計学的分析によると、メチリデンマロネートベース組成物は糸による縫合より統計学的に有意な差（ $p = 0.0005$ ）で優位であることが明らかになった。

30

糸による縫合は、すべて“梯子型段”状で終始不利であった。

## 【0064】

## 【表4】

表 III

| 組成物 No. | 接着した傷の外観<br>(スコア/200) | 縫合した傷の外観<br>(スコア/200) |
|---------|-----------------------|-----------------------|
| 6       | 192                   | 175                   |
| 8       | 189                   | 168                   |
| 9       | 184                   | 155                   |
| 10      | 183                   | 162                   |
| 11      | 175                   | 172                   |
| 12      | 178                   | 155                   |
| 13      | 183                   | 169                   |
| 14      | 169                   | 160                   |

40

## 【0065】

一方、ポリメチリデンマロネートの分解物による炎症の危険性が何かあるかを検証するため、

他方で、使用されたメチリデンマロネート組成物の生物学的吸収性を制御するために、解剖病理学試験が行われた。

50

## 【0066】

得られた結果より、組織学の観点において、メチリデンマロネート組成物の性質は充分満足のいくものであることが示された。

フロントページの続き

- (72)発明者 パスカル ブルトン  
フランス国 45510 ティジー ラ タイユ オート, アール デー 13
- (72)発明者 クロード ロックーカルム  
フランス国 25000 ブザンソン シュマン ド ラ パール オ シュヴォー, 3
- (72)発明者 イザベル ベリアール  
カナダ国 エム5アール 2ケイ1 オンタリオ トロント ベッドフォード ロード, 25

審査官 横井 宏理

- (56)参考文献 独国特許出願公開第19508049 (DE, A1)  
国際公開第96/02278 (WO, A1)  
国際公開第98/18455 (WO, A1)  
米国特許第5624669 (US, A)  
米国特許第5575997 (US, A)  
国際公開第96/00760 (WO, A1)  
BRETON, P. et al, Physico-chemical characterization, preparation and performance of poly(methylidene malonate 2.1.2) nanoparticles, Biomaterials, 1998年, Vol.19, No.1-3, p.271-281

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 17/00  
C08F 22/00-20  
C08L 35/00-02  
C08L 101/00  
REGISTRY(STN)  
CAplus(STN)