

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5333911号
(P5333911)

(45) 発行日 平成25年11月6日(2013.11.6)

(24) 登録日 平成25年8月9日(2013.8.9)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 L 24/00 (2006.01) A 6 1 L 25/00 A
A 6 1 M 29/02 (2006.01) A 6 1 M 29/02

請求項の数 14 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2008-544471 (P2008-544471)	(73) 特許権者	507362281
(86) (22) 出願日	平成18年12月6日(2006.12.6)		コヴィディエン リミテッド パートナー
(65) 公表番号	特表2009-518127 (P2009-518127A)		シップ
(43) 公表日	平成21年5月7日(2009.5.7)		アメリカ合衆国 コネチカット 0647
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/046552		3, ノース ハイブン, ミドルタウン
(87) 国際公開番号	W02007/067621		アベニュー 60
(87) 国際公開日	平成19年6月14日(2007.6.14)	(74) 代理人	100107489
審査請求日	平成21年10月5日(2009.10.5)		弁理士 大塩 竹志
(31) 優先権主張番号	60/742, 938	(72) 発明者	ケネディ, ジョン
(32) 優先日	平成17年12月6日(2005.12.6)		アメリカ合衆国 コネチカット 2747
(33) 優先権主張国	米国 (US)		8, ギルフォード, ホイト レーン
			101

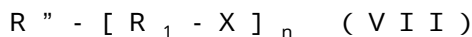
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体適合性外科用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体適合性の合成マクロマー組成物であって、
構造



を有する第1のポリマーであって、式中、R'' は多糖およびポリオールからなる群から選択され、そしてR'' はメトキシポリエチレングリコールを含み、R₁ はポリ(ヒドロキシ)酸であり、X は、イソシアナートであり、n は1 ~ 10の数である、第1のポリマー；および

構造



を有する官能化ポリウレタンプレポリマーを含む第2のポリマーであって、式中、Y はポリマーバックボーンであり、D はシクロデキストリン、ソルビトール、ポリフェノール、およびポリグリセロールからなる群から選択され、R₄ およびR₅ は同じでも異なってもよく、NCO、CHO、およびCOOHからなる群から選択され、m は1 ~ 50の数であり、p は1 ~ 30の数であり、z は2 ~ 20の数である、第2のポリマーを含む、生体適合性の合成マクロマー組成物。

【請求項2】

R₄ とR₅ が同じである、請求項1に記載の生体適合性の合成マクロマー組成物。

【請求項3】

R₄ と R₅ が異なる、請求項 1 に記載の生体適合性の合成マクロマー組成物。

【請求項 4】

Y がポリアルキレンオキシドを含む、請求項 1 に記載の生体適合性の合成マクロマー組成物。

【請求項 5】

Y がポリエチレングリコールを含む、請求項 4 に記載の生体適合性の合成マクロマー組成物。

【請求項 6】

さらに、アミン架橋剤を含む、請求項 1 に記載の生体適合性の合成マクロマー組成物。

【請求項 7】

前記アミン架橋剤が、ジアミン、芳香族アミン、ポリアミン、およびポリアミドアミンからなる群から選択される、請求項 6 に記載の生体適合性の合成マクロマー組成物。

【請求項 8】

さらに、生物学的に活性な物質および薬用物質からなる群から選択される成分を含む、請求項 1 に記載の生体適合性の合成マクロマー組成物。

【請求項 9】

さらに、酵素を含み、該酵素が前記生体適合性の合成マクロマー組成物の分解速度を上昇させる、請求項 1 に記載の生体適合性の合成マクロマー組成物。

【請求項 10】

創傷を閉鎖するための組成物であって、

請求項 1 に記載の生体適合性の合成マクロマー組成物を含み、該生体適合性の合成マクロマー組成物が該創傷に塗布され、そして硬化させて、それによって該創傷を閉鎖する、組成物。

【請求項 11】

前記創傷が外科的切開である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

動物の組織の空隙を充填するための組成物であって、

請求項 1 に記載の生体適合性の合成マクロマー組成物を含み、該生体適合性の合成マクロマー組成物が該空隙に適用され、そして硬化させて、それによって該空隙を充填する、組成物。

【請求項 13】

医療装置を動物の組織の表面に接着するための組成物であって、

請求項 1 に記載の生体適合性の合成マクロマー組成物を含み、該生体適合性の合成マクロマー組成物が該装置、該表面、または両方に塗布され、そして該装置、該生体適合性の合成マクロマー、および該表面が互いに接触され、そして該生体適合性の合成マクロマー組成物を硬化させて、それによって該装置と該表面を互いに接着させる組成物。

【請求項 14】

前記医療装置がインプラントである、請求項 13 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

この出願は、2005年12月6日に提出された米国仮特許出願第60/742,938号(この全体の開示が本明細書に参考として援用される)の利益を主張する。

【0002】

(技術分野)

本開示は、マトリクスを形成し得る生体適合性マクロマーおよび外科手術用接着剤またはシーラントとしてのこれらマクロマーの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

10

20

30

40

50

近年、縫合を接着剤ボンドで代用または増強することに関心が高まっている。関心が高まった理由として(1)修復が成功し得る潜在的な速度；(2)完全閉鎖をもたらす結合物質の能力、つまり流体の漏出を防ぐ能力；および(3)組織が異常変形することなしに接合を形成する可能性が挙げられる。

【0004】

しかしながら、この領域の研究において、外科医に外科手術用接着剤を受けいれてもらうには、多くの特性がなくてはならないことが明らかである。外科手術用接着剤は、高い初期粘着性および生体組織に迅速に接着する能力を示さなければならない；その接着強度は、接着破壊前に、組織損傷を引き起こすほどに十分強くなければならない；その接着剤は、架橋、一般に、浸透性で可撓性の架橋を形成しなければならない；およびその接着剤架橋および/またはその代謝生成物は、局所的組織毒性作用または発ガン性作用を引き起こしてはならない。

10

【0005】

組織接着剤または組織シーラントとして有用ないくつかの材料が、現在入手可能である。現在入手可能である接着剤の一種は、シアノアクリレート系接着剤である。しかしながら、シアノアクリレート系接着剤は、分解によってホルムアルデヒドなどの望ましくない副作用を生じる可能性がある。シアノアクリレート系接着剤のもう一つの欠点は、その有用性に制限をかける高い曲げ弾性率を有することである。

【0006】

現在入手可能である組織シーラントのもう一つの種類は、ウシ起源および/またはヒト起源由来の成分を利用する。たとえば、フィブリンシーラントが、入手可能である。しかしながら、このシーラントは天然タンパク質由来なので、いずれもの天然材料のように、材料の変質が頻繁に観察され、ウイルス感染が懸念される。

20

【0007】

完全合成であり、それゆえウイルス感染を懸念せずにその特性において非常に一貫性のある生物学的接着剤を提供することが望ましい。当該組成物は、弾力性および生体適合性を有するはずであり、接着剤またはシーラントとしての使用に好適であろう。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

30

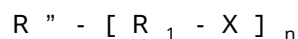
概要

本開示は、少なくとも2つのポリマーで作製されている生体適合性の合成マクロマー組成物を提供する。第1のポリマーは、多糖類および/またはポリオール類を含む1つの基、ポリ(ヒドロキシ)酸を含む第2の基、ならびにエポキシ、ハロゲン、イソシアナート、クロロホスファート、酸無水物、またはそれらの組合せとすることができる官能基を有する。本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物を構成する第2のポリマーは、ポリマーバックボーンおよび分解性または非分解性架橋基を有する官能化ポリウレタンプレポリマーである。第1のポリマー成分の官能基が同じである実施形態もあれば、異なる実施形態もある。同様に、第2のポリマー成分の官能基が同じである実施形態もあれば、異なる実施形態もある。

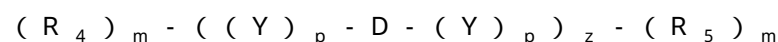
40

【0009】

実施形態では、本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物は、次の構造を有する第1のポリマー



式中、 R'' は多糖類および/またはポリオール類とすることができ、 R_1 はポリ(ヒドロキシ)酸であり、 X はエポキシ、ハロゲン、イソシアナート、クロロホスファート類、酸無水物類、およびそれらの組合せなどの官能基であり、 n は1~10の数である；および次の構造を有する官能化ポリウレタンプレポリマーを含む第2のポリマー



式中、 Y はポリマーバックボーンであり、 D は分解性または非分解性架橋基であり、 R

50

4 および R_5 は同じでも異なってもよく、 $NC(O)$ 、 CHO 、および/または $COOH$ とすることができ、 m は約 1 ~ 約 50 の数であり、 p は約 1 ~ 約 30 の数であり、 z は約 2 ~ 約 20 の数である、
を含む。

【0010】

実施形態では、本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物に、生物学的に活性な物質、薬用物質、および/または酵素を添加することができる。

【0011】

本開示の生体適合性マクロマー組成物は、医療および/または外科用途を含めて、様々な用途で接着剤またはシーラントとして利用することができる。実施形態では、本開示は、本開示の生体適合性マクロマー組成物を創傷に塗布し、生体適合性マクロマー組成物を硬化させ、それによって前記創傷を閉鎖することによって創傷を閉鎖する方法を含む。実施形態では、このような創傷としては、切開を挙げることができる。本開示の組成物を利用して、組織の空隙を充填することもできる。実施形態では、本開示の組成物を利用して、インプラントなどの医療装置を動物組織の表面に接着させることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

詳細な説明

本開示は、生体適合性、非免疫原性、および生分解性がある、組織接着剤またはシーラントとして使用するための合成マクロマー組成物に関する。生体適合性の合成マクロマー組成物は、組織の縁を接着させ、組織における空気/体液の漏出を封止し、医療装置、すなわちインプラントを結合させるため、かつ組織における空隙または欠陥を封止または充填するなど組織増大のために使用することができる。生体適合性の合成マクロマー組成物を、ヒトを含めて、動物の生組織および/または肉体に塗布することができる。

【0013】

科学界内では、用語「肉体」と「組織」の使用にいくつかの区別があり得るが、本明細書では、これらの用語は同義に使用され、当業者なら、本接着剤が医療分野内で患者を治療するために利用されると理解するはずである一般基質を意味する。本明細書では、「組織」としては、皮膚、骨、ニューロン、軸索、軟骨、血管、角膜、筋、筋膜、脳、前立腺、乳房、子宮内膜、肺、脾臓、小腸、血液、肝臓、精巣、卵巣、子宮頸部、結腸、胃、食道、脾臓、リンパ節、骨髄、腎臓、末梢血、胚組織または腹水組織を挙げることができるが、これらに限定されない。

【0014】

本開示の組成物は、少なくとも2つ以上の官能基を有する第1のポリマー成分、および官能化ポリウレタンプレポリマーである第2のポリマー成分を含む、架橋された生体適合性の合成マクロマー組成物である。第1および第2のポリマー成分の官能基は互いに結合して、生体適合性の接着剤またはシーラントを生成することができる。この生体適合性の合成マクロマー組成物は、速やかに三次元ゲル様接着剤マトリックスを生成し、医療手順の間の全外科/手術時間を削減する。マクロマー組成物は、薬物担体としても作用することができ、薬物の放出制御、および動物、特にヒトの特定部位への直接送達を可能にする。各ポリマー成分は通常は、対象者の組織における免疫反応を低減し、またはなくするための合成物である。

【0015】

第1のポリマー成分は、少なくとも2つ、いくつかの実施形態では少なくとも3つの官能基を有することができる。第1のポリマーは、例えば官能化することができる多糖類またはポリアルキレンオキシド類(「PAO」)など、任意の生体適合性および/または生分解性ポリマーとすることができる。一実施形態では、第1のポリマーは、多糖であり、これにはソルビトール、マンニトール、スクロース、デキストラン、シクロデキストリンなどが含まれるが、これらに限定されない。別の実施形態では、第1のポリマーは、ポリエチレングリコール(「PEG」)、ポリエチレンオキシド(「PEO」)、ポリプロピ

10

20

30

40

50

レンオキシド(「PPO」)、ラクチド結合を有するポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール(「PPG」)、コポリエチレンオキシドブロックまたはランダムコポリマー、およびBASF Corporation(Mt. Olive, NJ)からPLURONICS(登録商標)として市販されているトリブロックPEO-PPOコポリマーなど、ポリエチレンオキシド(PEO)コポリマーとポリプロピレンオキシド(PPO)を含むポロキサマーなどの官能化PAOである。

【0016】

いくつかの実施形態では、第1のポリマーは、ポリエチレングリコール(「PEG」)などのポリエチレンオキシドとすることができる。本明細書では、ポリエチレングリコールは、一般に50,000未満の分子量のポリマーを意味するが、ポリエチレンオキシドは、より高い分子量の場合に使用される。PEGは、本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物に優れた保水性、柔軟性、および粘性をもたらす。ほとんどの場合、PEGを修飾して、多官能性材料を生成する。

10

【0017】

第1のポリマーは、生分解性を改善するための分枝状または星状の立体配置を有することができる。第1のポリマーの分子量は、約500~約20,000、実施形態では約1,000~約10,000、通常は約2000~約5000とすることができる。

【0018】

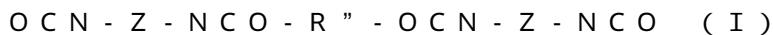
例えば、Poly(ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applicationsの第22章、J. Milton Harris編、Plenum Press, NY(1992)を含めて、当業者に周知の任意の方法に従って、複数の懸垂型基を有するように、ポリマーを官能化することができる。様々な形のPAO、具体的にはPEGは、例えばShearwater Polymers, Inc., Huntsville, AlabamaおよびTexaco Chemical Company, Houston, Texasを含む供給業者から市販されている。PAOに添加することができる適切な官能基としては、エポキシ、ハロゲン、イソシアナート、クロロホスファート類、および酸無水物類が挙げられる。

20

【0019】

一実施形態では、多段階手法を利用して、第1のポリマーを合成することができる。一実施形態では、ポリマーとジイソシアナートを反応させて、イソシアナート基を有する第1のポリマー、すなわち下記を生成することができる

30



式中、Rⁿは上述する多糖、または上述するポリアルキレンオキシドなどのポリオールであり、Zは、実施形態で芳香族基、脂肪族基、および/または脂環式基を含むことができるジイソシアナートの中心である。いくつかの実施形態では、Rⁿは、メトキシポリエチレングリコール(「mPEG」)などのポリエチレングリコールである。

【0020】

このシアノ末端基を有するポリアルキレンオキシドを生成するために利用することができる適切なジイソシアナートとしては、2,4-トルエンジイソシアナート、2,6-トルエンジイソシアナート、2,2'-ジフェニルメタンジイソシアナート、2,4'-ジフェニルメタンジイソシアナート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナート、ジフェニルジメチルメタンジイソシアナート、ジベンジルジイソシアナート、ナフチレンジイソシアナート、フェニレンジイソシアナート、キシリレンジイソシアナート、4,4'-オキシビス(フェニルイソシアナート)、またはテトラメチルキシリレンジイソシアナートなどの芳香族ジイソシアナート;テトラメチレンジイソシアナート、ヘキサメチレンジイソシアナート、リンジイソシアナート、2-メチルペンタン-1,5-ジイソシアナート、3-メチルペンタン-1,5-ジイソシアナート、または2,2,4-トリメチルヘキサメチレンジイソシアナートなどの脂肪族ジイソシアナート;およびイソホロンジイソシアナート、シクロヘキサンジイソシアナート、水素化キシリレンジイソシアナート、

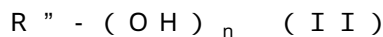
40

50

水素化ジフェニルメタンジイソシアナート、水素化トリメチルキシリレンジイソシアナート、2, 4, 6 - トリメチル 1, 3 - フェレンジイソシアナート、または Bayer Material Science から市販されている DESMODURS (登録商標) などの脂環式ジイソシアナートが挙げられるが、これらに限定されない。ヘキサメチレンジイソシアナートなどの脂肪族ジイソシアナートは、いくつかの実施形態で有用であることがある。

【0021】

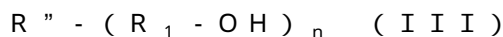
得られるイソシアナート末端基を有するポリマーと、D - ソルビトール、D - マンニトール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - プロパンジオールとも呼ばれる)、エンテロジオール、シクロデキストリンなどの多価アルコールを反応させて、複数のヒドロキシ基を有する第1のポリマー、すなわち下記を生成することができる



式中、R'' は多糖類およびポリオール類から選択される群のメンバーであり、n は約1 ~ 約10の数である。適切な多糖としては、ソルビトール、マンニトール、スクロース、デキストラン、シクロデキストリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。適切なポリオール類としては、ポリアルキレンオキシド、ポリビニルアルコールなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0022】

次いで、複数のヒドロキシ基を有するポリマーと、乳酸、グリコール酸などのヒドロキシ酸を反応させて、あるいはグリコリド、ラクチド、p - ジオキサノン、または - カプロラク톤の開環重合で使用して、複数のポリ(ヒドロキシ)酸/ヒドロキシ基を有するポリアルキレンオキシドを生成することができる。ポリ(ヒドロキシ)酸(PHA)は、ポリグリコール酸(PGA)、ポリ乳酸(PLA)、ポリカプロラクトン(PCL)、ポリ-p - ジオキサノン(PPD)、およびそれらのコポリマーとすることができる。したがって、得られる式は下記となり得る



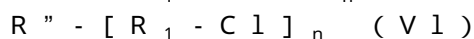
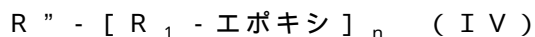
式中、R'' は上記に定義する通りであり、R₁ はポリ(ヒドロキシ)酸であり、n は約1 ~ 約10の数である。

【0023】

複数のポリ(ヒドロキシ)酸/ヒドロキシ基を有するこのポリマーと、エピクロルヒドリン、ジイソシアナート類、クロロホスファート類を含めて、適切な化合物とを反応させて、本開示のマクロマー組成物の第1の官能化成分を生成することができる。実施形態では、本開示の組成物の第1の成分は、同じでも異なってもよい複数の官能基を有する。

【0024】

複数のポリ(ヒドロキシ)酸/ヒドロキシ基を有する第1のポリマーとエピクロルヒドリンを反応させる一実施形態では、生成される第1の官能化成分としては、例えば



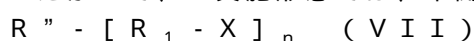
ならびにそれらの組合せおよび混合物が挙げられ、ここでR''、R₁、およびnは上記に定義する通りである。

【0025】

別の実施形態では、複数のポリ(ヒドロキシ)酸/ヒドロキシ基を有する第1のポリマーと、上記に特定する任意のジイソシアナートを反応させ、それによって上記の式(VII)の化合物を生成することができる。

【0026】

したがって、一実施形態では、本開示の第1のポリマー成分は、次の一般式を有する：



式中、R''、R₁、およびnは上記に定義する通りであり、Xは、エポキシ、ハロゲン

10

20

30

40

50

、イソシアナート、クロロホスファート類、酸無水物類、およびそれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない官能基である。

【 0 0 2 7 】

上記に指摘したように、第 1 のポリマーは、分枝状または星状の立体配置を有することができる。したがって、ある実施形態では、第 1 のポリマーの複数の官能基は同じでもよく、別の実施形態では、第 1 のポリマー成分の複数の官能基は異なってもよい。

【 0 0 2 8 】

第 1 のポリマー成分は、本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物中に、生体適合性の合成マクロマー組成物の約 1 重量% ~ 約 5 0 重量%、実施形態では、生体適合性の合成マクロマー組成物の約 2 重量% ~ 約 3 0 重量%、通常は生体適合性の合成マクロマー組成物の約 5 重量% ~ 約 2 0 重量%の量で存在することができる。

10

【 0 0 2 9 】

本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物の第 2 のポリマー成分は、最終の生体適合性の合成マクロマー組成物に弾性および/または強度を追加する官能化ポリウレタンプレポリマーである。第 2 のポリマー成分に存在する反応性官能基は、NCO、CHO、COOH、エポキシなどの生体適合性基とすることができる。一実施形態では、第 2 のポリマー成分の反応性基はNCOである。

【 0 0 3 0 】

一実施形態では、ジイソシアナートとポリオールを反応させて、次の一般式のポリウレタンを生成することによって、官能化ポリウレタンプレポリマーを生成することができる

20

：

$$\text{OCN} - (\text{R}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{O} - \text{R}_3 - \text{OCONH})_m - \text{R}_2 - \text{NCO} \quad (\text{VIIII})$$

式中、 R_2 は芳香族基、脂肪族基、または脂環式基とすることができ、 R_3 はジオール - PEGまたはPCL - ジオールとすることができ、 m は約 1 ~ 約 5 0 の数、実施形態では約 1 0 ~ 約 3 0 の数とすることができる。

【 0 0 3 1 】

本開示に従って第 2 のポリマー成分を生成する際に使用するために適切なジイソシアナートとしては、第 1 のポリマー成分を生成する際に使用するものが挙げられる。適切なジイソシアナートとしては、2, 4 - トルエンジイソシアナート、2, 6 - トルエンジイソシアナート、2, 2' - ジフェニルメタンジイソシアナート、2, 4' - ジフェニルメタンジイソシアナート、4, 4' - ジフェニルメタンジイソシアナート、ジフェニルジメチルメタンジイソシアナート、ジベンジルジイソシアナート、ナフチレンジイソシアナート、フェレンジイソシアナート、キシリレンジイソシアナート、4, 4' - オキシピス(フェニルイソシアナート)、またはテトラメチルキシリレンジイソシアナートなどの芳香族ジイソシアナート；テトラメチレンジイソシアナート、ヘキサメチレンジイソシアナート、リレンジイソシアナート、2 - メチルペンタン - 1, 5 - ジイソシアナート、3 - メチルペンタン - 1, 5 - ジイソシアナート、または2, 2, 4 - トリメチルヘキサメチレンジイソシアナートなどの脂肪族ジイソシアナート；およびイソホロンジイソシアナート、シクロヘキサレンジイソシアナート、水素化キシリレンジイソシアナート、水素化ジフェニルメタンジイソシアナート、水素化トリメチルキシリレンジイソシアナート、2, 4, 6 - トリメチル 1, 3 - フェレンジイソシアナート、またはBayer Material Scienceから市販されているDESMODURS(登録商標)などの脂環式ジイソシアナートが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【 0 0 3 2 】

官能化ポリウレタンプレポリマーを生成するために使用することができる適切なポリオールとしては、イソシアナート基と反応することができる少なくとも2つの遊離ヒドロキシル基を含む有機化合物が挙げられる。このような有機化合物としては例えば、ポリエステル、ポリエステルアミド、ポリカーボナート、ポリアセタール、およびポリエーテルポリオールが挙げられる。適切な化合物としては、例えばポリエステルジオール類やポリカ

50

ーボナートジオール類など、2つのヒドロキシル基を含む化合物を挙げることができる。

【0033】

ポリウレタンプレポリマーを調製するために使用することができるポリエステルポリオール類としては例えば、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、ノナンジカルボン酸、デカンジカルボン酸、テレフタル酸、イソフタル酸、*o*-フタル酸、テトラヒドロフタル酸、ヘキサヒドロフタル酸、もしくはトリメリト酸、および*o*-フタル酸、トリメリト酸、もしくはコハク酸無水物などの酸無水物類、またはそれらの混合物など、脂肪族、シクロ脂肪族、もしくは芳香族のジカルボン酸類もしくはポリカルボン酸類、またはそれらの酸無水物類から調製される直鎖状ポリエステルジオール類または低分岐ポリエステルポリオール類が挙げられる。次いで、これらは、例えばエタンジオール、ジエチレン、トリエチレン、テトラエチレングリコール、1,2-プロパンジオール、ジプロピレン、トリプロピレン、テトラプロピレングリコール、1,3-プロパンジオール、ブタン-1,4-ジオール、ブタン-1,3-ジオール、ブタン-1,3-ジオール、ペンタン-1,5-ジオール、ヘキサン-1,6-ジオール、2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール、1,4-ジヒドロキシシクロヘキサン、1,4-ジメチロールシクロヘキサン、オクタン-1,8-ジオール、デカン-1,10-ジオール、ドデカン-1,12-ジオール、またはそれらの混合物などの多価アルコール類と混ぜ合わせ、場合によってはトリメチロールプロパンやグリセロールなどのより高い官能性のポリオール類をさらに使用する。

10

【0034】

ポリエステルポリオール類を生成するための多価アルコールとしては例えば、シクロ脂肪族および/または芳香族のジヒドロキシルおよびポリヒドロキシル化合物も挙げられる。遊離ポリカルボン酸の代わりに、対応するポリカルボン酸無水物類もしくはアルコール類の対応するポリカルボン酸エステル、またはそれらの混合物を使用して、ポリエステル類を生成することもできる。

20

【0035】

ポリウレタンプレポリマーを調製するために本明細書で使用するのに適したポリエステルポリオール類は、ラクトン類のホモポリマー類またはコポリマー類とすることもでき、これらは、ブチロラクトン、 ϵ -カプロラクトンおよび/またはメチル ϵ -カプロラクトンなどのラクトン類またはラクトン混合物と、上記の多価アルコール類などの適切な2官能性および/またはより高い官能性の開始剤分子を反応させることによって得ることができる。

30

【0036】

ヒドロキシル基を有するポリカルボナート類は、ポリウレタンプレポリマーを調製するためのポリヒドロキシル成分としても適しており、これらには、1,4-ブタンジオールおよび/または1,6-ヘキサジオールなどのジオール類とジアリールカルボナート類、例えばジフェニルカルボナート、およびジメチルカルボナートなどのジアルキルカルボナート類、またはホスゲンと反応させることによって生成することができるものが挙げられる。

【0037】

ポリウレタンプレポリマーを調製するために使用することができるポリエーテルポリオール類としては例えば、スチレンオキシド類、エチレンオキシド、プロピレンオキシド、およびブチレンオキシドなどのアルキレンオキシド類、テトラヒドロフラン、エピクロルヒドリンの重付加生成物、ならびにそれらの共付加およびグラフト生成物、ならびに多価アルコール類またはそれらの混合物の縮合によって、また多価アルコール類、アミン類、およびアミノアルコール類のアルコキシル化によって得られるポリエーテルポリオール類が挙げられる。

40

【0038】

いくつかの実施形態では、ポリウレタンプレポリマーを調製するために利用されるポリオールとして、ポリエチレングリコール、1,2-もしくは1,3-プロパンジオール、

50

1, 2 -, 1, 3 -, もしくは 1, 4 - ブタンジオール、1, 2 -, 1, 3 -, 1, 4 -, もしくは 1, 5 - ペタンジオール、1, 2 -, 1, 3 -, 1, 4 -, 1, 5 -, もしくは 1, 6 - ヘキサジオール、ネオペンチルヒドロキシピバラート、ネオペンチルグリコール、ジエチレングリコール、1, 2 -, 1, 3 -, もしくは 1, 4 - シクロヘキサジオール、1, 2 -, 1, 3 -, もしくは 1, 4 - シクロヘキサジメタノール、トリメチルペンタンジオール、エチルブチルプロパンジオール、またはジエチルオクタンジオール類の位置異性体などのジオール類が挙げられる。

【0039】

第2のポリマー、すなわちポリウレタンプレポリマーとしては、分解性でも非分解性でもよく、最終の生体適合性の合成マクロマー組成物の接着および/または架橋特性に寄与することができる架橋基を挙げることができる。第2のポリマーに添加することができる適切な架橋基としては、例えばシクロデキストリン、ソルビトール、ポリフェノール類、およびポリグリセロール類が挙げられる。一実施形態では、本開示の第2のポリマー成分中に架橋基として、シクロデキストリンが含まれている。

10

【0040】

したがって、一実施形態では、第2のポリマー成分、すなわち官能化ポリウレタンプレポリマーは、次の一般式を有するものである：



式中、YはPAOバックボーン、実施形態ではポリエチレングリコールであり、Dは上述する架橋基であり、mは約1～約50の数、実施形態では約10～約30の数であり、pは約1～約30の数であり、zは約2～約20の数であり、R₄およびR₅は同じでも異なってもよく、NCO、CHO、COOH、エポキシなどの反応性基である。下記に述べるように、他の有用な成分を第2のポリマーまたは最終ポリマーに混ぜ合わせることもできる。

20

【0041】

第2のポリマー成分は、本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物中に、マクロマー組成物の約5重量%～約80重量%、実施形態ではマクロマー組成物の約10重量%～約60重量%、通常はマクロマー組成物の約20重量%～約40重量%の量で存在することができる。

【0042】

一旦第1および第2のポリマーが得られると、次いで混ぜ合わせて、生体適合性生体吸収性合成マクロマー組成物を生成することができる。一実施形態では、第1および第2のポリマーをアミン架橋剤の存在下、その場で混ぜ合わせて、本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物を生成する。アミン架橋剤として利用することができる適切なアミンとしては、ジアミン類、ポリエーテルジアミン類、芳香族アミン類、ポリアミン類、およびポリアミドアミン類が挙げられる。

30

【0043】

本開示のマクロマー組成物の合成で利用することができる適切なアミン類の具体例としては、エチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミンの異性体、ジエチレントリアミン、メチレンテトラミン、テトラエチレンペンタミン、ビスヘキサメチレントリアミン、N, N' - ビス(3 - アミノプロピル) - 1, 2 - エタンジアミン、N - (3 - アミノプロピル) - 1, 3 - プロパンジアミン、N - (2 - アミノエチル) - 1, 3 - プロパンジアミン、シクロヘキサジアンジアミン、シクロヘキサジアンジアミンの異性体、4, 4' - メチレンビスシクロヘキサジアンジアミン、4' 4' - メチレンビス(2 - メチルシクロヘキサジアンジアミン)、イソホロンジアミン、およびフェナルキレンポリアミン類が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ジメチルアミノプロピルやピリジンなどの三級アミン類をアミン架橋剤として使用することができる。

40

【0044】

本開示のマクロマー組成物の合成でアミン架橋剤として使用することができる有用な芳香族アミン類としては例えば、ジ - (4 - アミノフェニル) スルホン、ジ - (4 - アミノ

50

フェニル)エーテル、2,2-ビス(4-アミノフェニルプロパン、4,4'-ジアミノジフェニルメタン、3,3'-ジメチル-4,4'-ジアミノジフェニルメタン、m-フェニレンジアミン、p-フェニレンジアミン、m-キシリレンジアミン、トルエンジアミン、4,4'-メチレンジアニオン、ベンジジン、4,4'-チオジアニリン、4-メトキシ-1,3-フェニルジアミン、2,6-ジアミノピリジン、およびジアニシジンが挙げられる。

【0045】

本開示のマクロマー組成物の合成でアミン架橋剤として利用することができるポリエーテルジアミン類としては例えば、4,9-ジオキサドデカン-1,12-ジアミン、4,7,10-トリオキサトリデカン-1,12-ジアミン、様々な分子量のビス(3-アミノプロピル)ポリテトラヒドロフラン類、および商標名JEFFAMINE(登録商標)D230、D400、D2000、およびT403でTexaco Chemical Co.から市販されているアミン類が挙げられる。使用することができる他のアミン類としては、スペルミン(N-(3-アミノプロピル)-1,4-ブタンジアミン)、スペルミジン(N,N'-ビス(3-アミノプロピル)-1,4-ブタンジアミン)、ビス(3-プロピルアミノ)アミン、およびPEG-SP-ポリマーコンジュゲートが挙げられる。

10

【0046】

他の実施形態では、2つのアミン官能基を有するポリエチレングリコールなどのポリアルキレンオキシドを、本開示のマクロマー組成物の合成でアミン架橋剤として利用することができる。

20

【0047】

生体適合性の合成マクロマー組成物を調製するために、第1のポリマーを第2のポリマーと混ぜ合わせて、第1のポリマーの官能基と第2のポリマーの官能基の反応の結果、三次元架橋マトリックスを生成する。アミン架橋剤を添加することによって、本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物の生成を向上することができる。

【0048】

アミン架橋剤を利用する場合は、2つのポリマー成分の重合を向上するのに十分な量で加えることができ、いくつかの実施形態では生体適合性の合成マクロマー組成物の約0.1重量パーセント~約20重量パーセント、通常は生体適合性の合成マクロマー組成物の約1重量パーセント~約10重量パーセントの量とすることができる。

30

【0049】

この得られた生体適合性の合成マクロマー組成物を、医療/外科の範囲で縫合糸、ステープル、クランプなどの代わりに、またはそれらと組み合わせて使用することができる。一実施形態では、機械的ストレスを引き起こす可能性がある通常の道具の代わりに、生体適合性の合成マクロマー組成物を使用して、肺組織などの繊細な組織を封止または接着することができる。得られた生体適合性の合成マクロマー組成物を使用して、組織における空気および/または体液の漏出を封止し、かつ組織における手術後の癒着を防止し、空隙および/または欠陥を充填することができる。

【0050】

第1のポリマーおよび第2のポリマーの濃度は、使用する個々のポリマーのタイプと分子量、および所望の最終使用用途、すなわち接着剤またはシーラントを含めて、いくつかの要因に応じて変わることがある。

40

【0051】

より高い濃度の第1のポリマーと第2のポリマーを使用すると、より密接に架橋された生体適合性の合成マクロマー組成物を生成することができ、より剛性が高くより強いゲルマトリックスが生成される。したがって、組織増大で使用するための本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物は、一般により高い濃度の第1のポリマーと第2のポリマーを使用する。生体接着剤としての使用、または手術後の癒着防止のための、本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物は、強靱である必要はなく、したがってより低いポリマー濃度

50

を含むことができる。

【0052】

本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物に、生物学的に活性な物質を含めることができる。例えば、コラーゲンなどのタンパク質類を含めて、天然ポリマー類、およびグリコサミノグリカン類などの様々な天然多糖類の誘導体を、本開示のマクロマー組成物に組み込むことができる。これらの他の生物学的に活性な物質も官能基を有する場合、これらの官能基は、本開示のマクロマー組成物の第1および/または第2のポリマー成分の官能基と反応する。例えば、天然ポリマーが第一級アミノ基などの求核基を有する場合、本開示の組成物の第2のポリマー成分の求電子性基は、これらの第一級アミノ基、および第1のポリマー成分の求核基と反応することができ、それによって追加の成分を最終ポリマーマトリックスに組み込むことができる。同様に、本開示の第2のポリマー成分の求電子性基は、コラーゲンおよびその誘導体に見られるリシン残基の第一級アミノ基、またはいくつかの天然タンパク質類のシステイン残基のチオール基と反応することができ、それによって追加の生物学的に活性な物質を最終ポリマーマトリックスに組み込むことができる。

10

【0053】

薬用物質を含めて、様々な任意選択の材料を、本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物に添加してもよい。例えば、抗菌剤安定化特性をもたらす、他の材料を生体適合性の合成マクロマー組成物に分配する助けとなるリン脂質界面活性剤を、本開示のマクロマー組成物に添加することができる。添加することができる他の薬用物質としては、抗菌剤、着色剤、保存剤、または薬用物質が挙げられる（例えば、タンパク質およびペプチド製剤、下熱剤、消炎剤および鎮痛剤、抗炎症剤、血管拡張剤、抗高血圧剤および抗不整脈剤、降圧剤、鎮咳剤、抗腫瘍薬、局所麻酔薬、ホルモン製剤、抗喘息剤および抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗凝血剤、鎮痙剤、脳循環代謝改善剤、抗うつ剤および抗不安剤、ビタミンD製剤、血糖降下剤、抗潰瘍剤、催眠薬、抗生物質、抗真菌剤、鎮静剤、気管支拡張剤、抗ウイルス剤、および排尿障害治療剤など）。

20

【0054】

X線、MRI、およびCATスキャンを含めて、画像装置を使用して、外科手術部位の可視化を可能にするために、ヨウ素や硫酸バリウムなどの造影剤、またはフッ素を、本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物と組み合わせることもできる。

【0055】

さらに、酵素を本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物に添加して、その分解速度を上昇させることができる。適切な酵素としては、例えばエラスターゼ、カテプシンG、カテプシンE、カテプシンB、カテプシンH、カテプシンL、トリプシン、ペプシン、キモトリプシン、 α -グルタミルトランスフェラーゼ (α -GTP) などペプチド加水分解酵素類；ホスホリラーゼ、ノイラミニダーゼ、デキストラナーゼ、アミラーゼ、リゾチーム、オリゴサッカラーゼなどの糖鎖加水分解酵素類；アルカリホスファターゼ、エンドリボヌクレアーゼ、エンドデオキシリボヌクレアーゼなどのオリゴヌクレオチド加水分解酵素が挙げられる。酵素を添加するいくつかの実施形態では、その放出速度の制御するために、酵素をリボソームまたはマイクロソフェアに含め、それによって本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物の分解速度を制御することができる。酵素をリボソームおよび/またはマイクロソフェアに組み込む方法は、当業者に周知である。

30

40

【0056】

本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物を、ヒトおよび動物に対する医療用途で使用することができる。これらの医療用途としては、創傷閉鎖（外科的切開および他の創傷を含めて）、医療装置用の接着剤（インプラントを含めて）、シーラントおよび空隙充填剤、ならびに塞栓剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0057】

生体適合性の合成マクロマー組成物を通常の接着剤ディスペンサーから分注することができ、通常はディスペンサーの前に第1および第2のポリマーの混合を行う。このようなディスペンサーは例えば米国特許第4,978,336号、第4,361,055号、第

50

4, 979, 942号、第4, 359, 049号、第4, 874, 368号、第5, 368, 563号、および第6, 527, 749号に開示されており、これらの開示内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0058】

他の実施形態では、特に本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物を空隙充填剤またはシーラントとして利用して、動物の体の欠陥を充填する場合、架橋の状態および程度をより正確に制御することが有利であることがあり、そのような場合には、組成物を、動物の組織における空隙を充填するために使用する前に部分架橋することが望ましいことがある。このような場合、本開示の組成物を空隙または欠陥に適用し、硬化させ、それによって空隙または欠陥を充填することができる。

10

【0059】

本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物は、いくつかの異なる用途で使用することができる。これらの用途には、接着剤を縫合糸、ステープル、テープ、および/または包帯の置換物または補完物として使用して、組織を結合させることが含まれる。生体適合性の合成マクロマー組成物を使用すると、現在の治療実施中に通常必要とされる縫合糸をなくし、または縫合糸の数を実質的に減らし、その後のステープルおよびいくつかのタイプの縫合糸の除去の必要性をなくし、したがって縫合糸、クランプ、または他の通常の組織閉鎖機序がさらに組織損傷を引き起こす可能性がある繊細な組織で使用するのに有用であり得る。

【0060】

20

生体適合性の合成マクロマー組成物のさらなる用途には、組織を封止して、縫合またはステープルラインにおける血液、または他の体液の漏出を防止または制御することが含まれる。別の実施形態では、再建外科手術において、生体適合性の合成マクロマー組成物を使用して、植皮片を結合させ、組織フラップを位置決めすることができる。さらに別の実施形態では、歯周外科手術において、生体適合性の合成マクロマー組成物を使用して、組織フラップを閉鎖することができる。

【0061】

2つの組織の縁の結合をもたらすために、2つの縁を接近させ、第1のポリマーを第2のポリマーと混ぜ合わせ、その縁に、場合によってはアミン架橋剤と共に塗布する。特定の理論に拘泥するものではないが、アミン架橋剤と混合すると、2つのポリマーは互いに架橋し、それによってヒドロゲルが形成すると考えられる。架橋反応は急速で、一般に1分未満しかかからない。この場合、本開示のマクロマー組成物を接着剤として使用して、外科的切開を含めて、創傷を閉鎖することができる。このような場合、本開示のマクロマー組成物を創傷に塗布し、硬化させ、それによって創傷を閉鎖することができる。

30

【0062】

別の実施形態では、組織の2つの縁を固定するためではなく、医療装置を組織に接着するために、本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物を使用することができる。場合によっては、医療装置は、マクロマー組成物の第1のポリマーまたはマクロマー組成物の第2のポリマーのコーティングを含むことがある。いくつかの態様では、医療装置としては、インプラントが挙げられる。他の医療装置としては、ペースメーカー、ステント、シャントなどが挙げられるが、これらに限定されない。一般に、装置を動物の組織表面に接着するために、本開示の組成物を装置、組織表面、または両方に塗布することができる。次いで、装置、生体適合性の合成マクロマー組成物、および組織表面を互いに接触させ、マクロマー組成物を硬化させ、それによって装置と組織表面を互いに接着させる。

40

【0063】

本発明の生体適合性の合成マクロマー組成物を使用して、手術後の癒着を防止することもできる。このような用途では、治療過程中、外科手術部位において癒着が形成されるのを防止するために、生体適合性の合成マクロマー組成物を塗布し、内部組織の表面上で層として硬化する。癒着バリアの形成に加えて、本開示の組成物を利用して、移植用のガスケット、支持板、または綿球などのインプラントを形成することができる。

50

【0064】

シーラントとして使用する場合、本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物を外科手術で使用して、外科手技の間とその後に出血または体液の漏出を防止または抑制することができる。また、肺外科手術に伴う空気漏出を防止するために塗布することもできる。少なくとも組織におけるあらゆる欠陥を封止し、体液または空気の移動を封鎖するのに必要な量の生体適合性の合成マクロマー組成物を直接所望の部位に塗布することができる。

【0065】

生体適合性の合成マクロマー組成物の塗布は、他の添加剤と用いるにせよ用いないにせよ、任意の通常的手段によって行うことができる。これらの手段としては、組織表面上での接着剤のドリッピング、刷毛塗り、もしくは他の直接処置、または生体適合性の合成マクロマー組成物の表面への噴霧が挙げられる。開放手術では、手、鉗子などによる塗布が考えられる。内視鏡手術では、生体適合性の合成マクロマー組成物は、外套針のカニューレによって送達することができ、その部位において、当技術分野で知られている任意の装置によって広げることができる。

10

【0066】

本発明の生体適合性の合成マクロマー組成物は、いくつかの有利な特性を有する。得られた本開示の生体適合性の合成マクロマー組成物は安全で、生体適合性があり、組織への向上した粘着性を有し、生分解性であり、改善された止血能力を有し、低コストであり、調製および使用が容易である。ゲル化時間を制御するように、ポリマー成分の選択を変えることによって、生体適合性の合成マクロマー組成物の強度および弾性を制御することができる。

20

【0067】

生体適合性の合成マクロマー組成物は、弾性ゲルマトリックスを速やかに形成し、組織の縁または植え込みされた医療装置の所望の部位における静的位置決めを確実にし、必要とされる全外科/塗布時間を短縮する。生体適合性の合成マクロマー組成物は、ゲルマトリックスを形成したとき、膨潤がほとんどまたは全くなく、したがって整列させた組織の縁の位置的完全性および/または医療装置の位置を保持する。生体適合性の合成マクロマー組成物は、一つには他の接着剤に比べて含水率（パーセント）が低いということに基づいて、強い粘着性結合を形成する。これは、生組織を接着するのに必要な柔軟性を維持しながら、優れた機械的性能と強さを示す。この強さと柔軟性によって、外科手術の組織の縁を移動させることなく、ある程度の組織の移動が可能になる。さらに、生体適合性の合成マクロマー組成物は生分解性であり、分解成分が対象者の体を安全に通り返けることが可能になる。

30

【0068】

本明細書に記載する本開示の特徴を当業者がよりよく実施することができるように、下記の実施例を示して、本開示の特徴を例示するが、これらは限定するものではない。

【実施例】

【0069】

実施例 1

ヘキサメチレンジイソシアナート（HMDI）との縮合によるメトキシ-PEGの活性化。クロロホルム 300 g 中、mPEG およびトリエチルアミン（触媒）の溶液を調製した。次いで、この溶液に HMDI を添加した。反応混合物（10%（重量/体積））を、5~6 時間加熱還流した（温度 60 ~ 65 ）。得られたポリマーを、1:1 の比の石油エーテル/ジエチルエーテル（「PE/エーテル」）中、沈殿によって単離した。沈殿物を PE/エーテルで洗浄し、エーテルで 2 回再沈殿させた。最終生成物を真空乾燥した。得られた収率は > 90% であった。NMR、FTIR、および DSC による分析によって、ポリマーの生成が確認された。下記の表 1 に、このポリマーを生成するために使用した化合物、すなわち mPEG-OC(=O)NH(CH₂)₆-NCO を詳述する。

40

【0070】

【表 1】

表 1
出発化合物

No.	化合物	MW/FW	モル	重量 (g)	モル比
1.	mPEG1900 (Alfa Aesar, Lot# B12L29; Stock #: 41563)	1900	0.1	190	1
2.	HMDI (Fluka, Lot#: 10317/1-40800)	168.2	0.3	50.4	3
3.	トリエチルアミン (Aldrich バッチ #: 06615BA) d=0.726 g/mL	101.19	0.3	30.6	3

実施例 2

mPEG- $\text{OCONH}(\text{CH}_2)_6\text{-NCO}$ とD-ソルビトールの縮合。50~55にわずかに加熱した後、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)に、D-ソルビトールを溶解した。この溶液を、mPEG- $\text{OCONH}(\text{CH}_2)_6\text{-NCO}$ およびトリエチルアミンをクロロホルムに溶解・攪拌した溶液に室温で滴下した。反応混合物を還流温度(約60~70)に加熱し、6~14時間反応させた。ROTAVAPOR(登録商標)ロータリーエバポレータ(BUCHI Labortechnik AG)を使用して、反応混合物を濃縮し、次いでPE/エーテル中、沈殿させた。沈殿物を再度DMFに溶解し、次いで1:1の比のPE/エーテル中、沈殿させた。沈殿物をクロロホルムに再溶解し、次いでPE/エーテルを用いて、沈殿させた。最終生成物を真空乾燥した。得られた収率は>80%であった。NMR、FTIR、およびDSCによる分析によって、ポリマーの生成が確認された。下記の表2に、このポリマーを生成するために使用した化合物を詳述する。

【0071】

【表 2】

表 2
出発化合物

No.	化合物	MW/FW	モル	重量 (g)	モル比
4.	mPEG1900- $\text{OCONH}(\text{CH}_2)_6\text{-NCO}$	~2068	0.01	35	1
5.	D-ソルビトール	182	0.01	3	1
6.	トリエチルアミン (Aldrich, バッチ #: 06615BA) d=0.726 g/mL	101.19	0.3	5.2	3

実施例 3

バルクでのL-ラクチドの開環重合反応(ROP)。メトキシ-PEG- $\text{OCN}(\text{CH}_2)_6\text{NH-CO-NH-D-ソルビトール}-(\text{OH})_5$ およびL-ラクチドを、窒素ガス中、135~140に加熱した。触媒のオクチル酸第一スズ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)を約1mLのトルエンに溶解し、溶融物に添加した。反応温度を約135~140に15時間保持した。次いで、反応混合物をクロロホルムに溶解し、1:1の比のPE/エーテル中、2回沈殿させた。窒素中、最終生成物を真空乾燥した。得られた収率は>60%であった。NMR、FTIR、およびDSCによる分析によって、ポリマーの生成が確認された。下記の表3に、このポリマーを生成するために使用した化合物を詳述する。

【 0 0 7 2 】

【 表 3 】

表 3
出発化合物

No.	化合物	MW/FW	モル	重量 (g)	モル比
7.	mPEG1900- OCONH(CH ₂) ₆ -NCO- D-ソルビトール-(OH) ₅	~2250	0.01	22.50	1
8.	L-ラクチド	144	0.50	72.0	50
9.	Sn(Oct) ₂	405	0.00011- 0.00016	0.047- 0.066	500- 700ppm

10

実施例 4

mPEG₅-OCONH(CH₂)₆NH-D-ソルビトール-(ポリラクチド-OH)₅とヘキサメチレンジイソシアナート(HMDI)の縮合。メトキシ-PEG-OCONH(CH₂)₆NH-D-ソルビトール(ポリラクチド-OH)₅およびトリエチルアミン(触媒)を、室温でクロロホルム300gに溶解した。この溶液を、攪拌したHMDIのクロロホルム溶液に徐々に添加した。反応温度を還流(60~65)まで上げ、窒素ガス中、4~6時間維持した。ROTA VAPOR(登録商標)ロータリーエバポレータを使用して、反応混合物の体積を蒸発によって低減し、最終生成物を1:1の比のPE/エーテル中、2回沈殿させた。最終生成物を真空乾燥した。得られた収率は>90%であった。NMR、FTIR、およびDSCによる分析によって、ポリマーの生成が確認された。下記の表4に、このポリマーを生成するために使用した化合物を詳述する。

20

【 0 0 7 3 】

【 表 4 】

表 4
出発化合物

No.	化合物	MW/FW	モル	重量 (g)	モル比
10.	mPEG 1900- OCONH(CH ₂) ₆ -NCO D-ソルビトール-(ラクチド- OH) ₅	~9425	0.005	47.13	1
11.	HMDI (Fluka, Lot# 10317/1-40800) b.p. 255 °C	168.2	0.125	21	25
12.	トリエチルアミン (Aldrich, バッチ #: 06615BA) d=0.726 g/mL	101.19	0.5	7.5	15

30

40

本明細書に開示する実施形態に様々な修正を加えることができることが理解されよう。したがって、上記の説明は限定するものではなく、いくつかの典型的な実施形態の例示にすぎないと解釈すべきである。当業者によって、本明細書に添付の特許請求の範囲および趣旨の範囲内で他の修正が考えられるであろう。

フロントページの続き

- (72)発明者 ロビー, マーク エス.
アメリカ合衆国 コネチカット 06419, キリングワース, グレース レーン 11
- (72)発明者 ハドバ, アフマド アール.
アメリカ合衆国 コネチカット 06492, ウォリントンフォード, プレントウッド ドライブ
37
- (72)発明者 ベルシェバ, ナディア
アメリカ合衆国 コネチカット 06457, ミドルタウン, ロビン コート 35

審査官 渡邊 倫子

- (56)参考文献 特表平11-502228(JP,A)
特表2003-508564(JP,A)
特表2004-523275(JP,A)
特表2009-518129(JP,A)
特表2009-518128(JP,A)
特表2009-518138(JP,A)
国際公開第06/128918(WO,A1)
J Appl Polym Sci., Vol.89 No.2 p.340-348 (2003)
J App Polym Sci., Vol.79 p.674-679 (2001)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 15/00-33/18
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
PubMed
CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)