

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6343031号  
(P6343031)

(45) 発行日 平成30年6月13日 (2018. 6. 13)

(24) 登録日 平成30年5月25日 (2018. 5. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 8 G 63/87 (2006. 01)

C O 8 G 63/87 Z B P

C O 8 G 63/08 (2006. 01)

C O 8 G 63/08

C O 8 L 101/16 (2006. 01)

C O 8 L 101/16

請求項の数 6 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2016-567120 (P2016-567120)  
 (86) (22) 出願日 平成27年6月11日 (2015. 6. 11)  
 (65) 公表番号 特表2017-507229 (P2017-507229A)  
 (43) 公表日 平成29年3月16日 (2017. 3. 16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2015/081253  
 (87) 国際公開番号 W02016/090878  
 (87) 国際公開日 平成28年6月16日 (2016. 6. 16)  
 審査請求日 平成28年8月1日 (2016. 8. 1)  
 (31) 優先権主張番号 201410765621. 9  
 (32) 優先日 平成26年12月12日 (2014. 12. 12)  
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 510115007  
 南京大学  
 NANJING UNIVERSITY  
 中国 江▲蘇▼省南京市▲漢▼口路22号  
 22 Hankou Road, Nanj  
 ing, jiangsu 210093  
 China  
 (74) 代理人 100103207  
 弁理士 尾崎 隆弘  
 (72) 発明者 李弘  
 中華人民共和国 江▲蘇▼省南京市▲漢▼  
 口路22号  
 (72) 発明者 ▲張▼全▲興▼  
 中華人民共和国 江▲蘇▼省南京市▲漢▼  
 口路22号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高性能高分子量ポリL-乳酸合成プロセス

(57) 【特許請求の範囲】

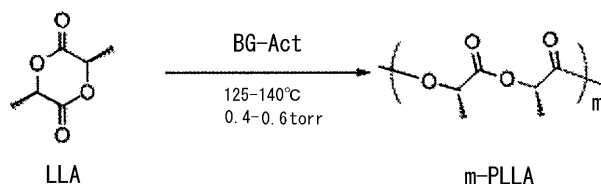
【請求項 1】

高性能高分子量ポリL-乳酸 (h-PLLA) 合成方法であり、

ヒトの体内の代謝プロセスに生成する生物有機分子グアニジン化合物であるアルギニン、グアニジノ酢酸、クレアチン、クレアチニン又はリン酸クレアチンの何れかを触媒 (BG) とし、人体に必要な金属であるカリウム、鉄、亜鉛又はカルシウムの無毒な塩の何れかを活性化剤 (Act) とする二元触媒システム (BG-Act) を構成してバルク重合法でL-ラクチド (LLA) の開環重合を行い、

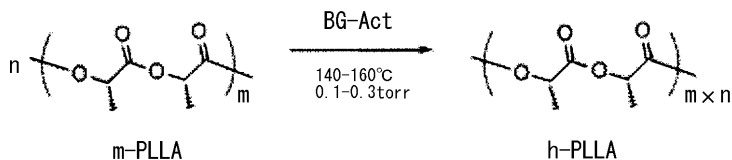
化学反応式：

## 第一段本体開環重合反応：



## 第二段本体開環重合反応：

10



\* LLA: L-ラクチド：

m-PLLA: 中分子量ポリ L-乳酸 ( $M_w=4.0-5.0 \times 10^4$ )；

20

h-PLLA: 高性能高分子量ポリ L-乳酸 ( $M_w=4.0-5.5 \times 10^5$ )；

BG: 触媒；

Act: 活性化剤

ここで、mの平均値は $2.8-3.5 \times 10^2$ 、 $m \times n$ の平均値は $2.8-3.8 \times 10^3$ ；

合成手順：

単量体LLA、触媒 (BG) と活性化剤 (Act) を重合反応器に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応器の中の空気を除去し、バルク重合法でLLAの開環重合を行う；重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する；第一段の重合反応で重量平均分子量 ( $M_w$ ) が $4.0-5.0 \times 10^4$ である中分子量ポリL-乳酸 (m-PLLA) を得た後、第二段の重合反応条件によって引き続き重合反応を行い、最終的に得る高性能高分子量ポリL-乳酸 (h-PLLA) の $M_w$ が $4.0-5.5 \times 10^5$ である；

30

合成条件：

第一段の重合反応条件：温度 (T) = 125-140、圧力 (P) = 0.4-0.6 torr、反応時間 (t) = 16-24h；

第二段の重合反応条件：T=140-160、P=0.1-0.3 torr、t=25-60h、

であることを特徴とする合成方法。

40

## 【請求項 2】

製品とする重合物の主要性能指標が、分子量分布指数 (PDI) 1.70、融点 ( $T_m$ ) 185、結晶度 ( $X_c$ ) 80.2%であることを特徴とする請求項1に記載の高性能高分子量ポリL-乳酸 (h-PLLA) 合成方法。

## 【請求項 3】

製品とする重合物の主要性能指標が、 $M_w = 5.5 \times 10^5$ 、PDI=1.50、 $T_m = 188$ 、 $X_c = 82.9\%$ であることを特徴とする請求項 2 に記載の高性能高分子量ポリL-乳酸 (h-PLLA) 合成方法。

## 【請求項 4】

前記触媒 (BG) と前記活性化剤 (Act) の使用量は、それぞれ、単量体L-ラクチドの原料

50

投入重量の0.001-0.05wt%であることを特徴とする請求項1に記載の高性能高分子量ポリL-乳酸(h-PLLA)合成方法。

【請求項5】

前記無毒の塩は、炭酸塩、酢酸塩、乳酸塩とグリコール酸塩であることを特徴とする請求項1に記載の高性能高分子量ポリL-乳酸(h-PLLA)合成方法。

【請求項6】

前記無毒の塩は、炭酸カリウム( $K_2CO_3$ )、炭酸第一鉄( $FeCO_3$ )、乳酸亜鉛( $[CH_3CH(OH)COO]_2Zn$ )、炭酸カルシウム( $CaCO_3$ )、乳酸カルシウム( $[CH_3CH(OH)COO]_2Ca$ )、酢酸カリウム( $CH_3COOK$ )、グリコール酸亜鉛( $(HOCH_2COO)_2Zn$ )と酢酸カルシウム( $(CH_3COO)_2Ca$ )であることを特徴とする請求項5に記載の高性能高分子量ポリL-乳酸(h-PLLA)合成方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本発明は、生物医療用原料科学分野に属し、特に医療用高性能生物分解重合触媒合成プロセスに係る。

【背景技術】

【0002】

ここ数年来、医学、薬物学及び生物組織工学等の科学の速い発展に伴い、国内外において、高性能、高分子量、高度生物安全性医療用生物分解重合物に対するニーズも急激に成長している。ポリ乳酸(PLA)は優れた生体吸収性のある合成生物分解性重合物であり、現在、生物医学と薬剤学等の多くの数多くの分野に幅広く応用されている。I. 新型高効率で低毒・放出制御型薬物キャリア(例えば抗癌及び抗HIV標的薬物キャリア); II. 吸収性医療用癒着防止膜材料; III. 吸収性手術縫合糸; IV. 留置/埋め込み吸収性硬組織修復と代替材料(例えば、骨折内固定添え板、骨ねじ、半月板とパイプライン支持部品材料等)。前記III.とIV.項目に関わる応用は、使用するポリ乳酸(通常にポリL-乳酸とPLLAである)が優れた生体適合性と生分解性を有すると同時に、下記の特性を有することを要求する。(1)高分子量(重量平均分子量 $M_w$   $4.0 \times 10^5$ )を有すること;(2)優良な熱的性質(融点 $T_m$  173)を有すること;(3)優良な結晶性能(結晶度 $X_c$  60%)を有すること;(4)如何なる非鉄金属雑物を含有していないこと。前記四項目の性能指標に合致するポリL-乳酸は、本特許において、高性能高分子量ポリL-乳酸と称される。

20

30

【0003】

これを除いて、III.及びIV.項目の分野に応用されている材料の人体内留置/埋め込み時間が長いので、材料は、如何なる細胞毒性重金属及びその他の有毒成分を含まないことを要求する。これで、組織の悪性病変の発生を防止する。現在、商品ポリL-乳酸の合成に、第一錫オクトアート(化学名称:2-エチルヘキサ酸第一錫)を触媒として使用し、重合反応後、細胞毒性のある錫塩を製品重合物から完全に除去できないので、合成されるポリL-乳酸を人体内長期的な留置/埋め込み吸収性材料として使用する場合、生物安全面の隠れた危険性が発生する可能性がある。高度な生物安全性、高性能と高分子量を有するポリL-乳酸を合成することは、生物医療用分解材料分野における挑戦性研究課題である。

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、高度な生物安全性、高性能と高分子量を有するポリ-L-乳酸合成に関する一種の新型触媒合成プロセスを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本申請発明者は、長期に渡って、生物有機分子グアニジンを触媒として医療用生分解性重合物合成関連研究の基礎の上に、最近、高度な生物安全性、高性能、高分子量ポリL-乳酸触媒合成に応用される一種の新プロセスの研究開発に成功した。本発明に紹介されているこの新プロセスは、生物医療用材料科学分野において幅広く重要な応用前景を有する

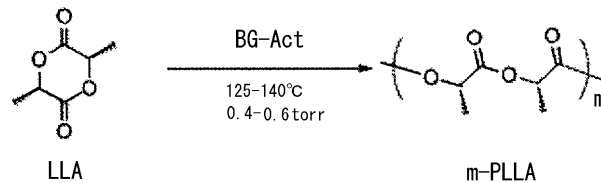
50

## 【 0 0 0 6 】

本発明の技術案は次のとおりである。高性能高分子量ポリL-乳酸（h-PLLA）合成方法であり、ヒトの体内の代謝プロセスに生成する生物有機分子グアニジン化合物であるアルギニン、グアニジノ酢酸、クレアチン、クレアチニン又はリン酸クレアチンの何れかを触媒（BG）とし、人体に必要な金属であるカリウム、鉄、亜鉛又はカルシウムの無毒な塩の何れかを活性化剤（Act）とする二元触媒システム（BG-Act）を構成してバルク重合法でL-ラクチド（LLA）の開環重合を行い、化学反応式は次のとおりである。

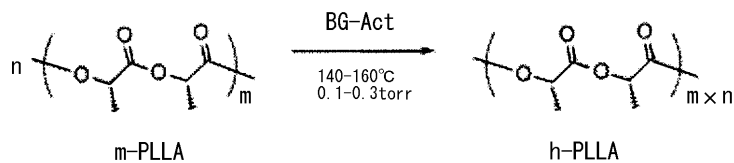
## 第一段本体開環重合反応：

10



## 第二段本体開環重合反応：

20



\*LLA：L-ラクチド：

m-PLLA：中分子量ポリL-乳酸（ $M_w=4.0-5.0 \times 10^4$ ）；

h-PLLA：高性能高分子量ポリL-乳酸（ $M_w=4.0-5.5 \times 10^5$ ）；

30

BG：触媒；

Act：活性化剤

ここで、mの平均値は $2.8-3.5 \times 10^2$ 、 $m \times n$ の平均値は $2.8-3.8 \times 10^3$ 。

## 【 0 0 0 7 】

具体的な合成手順は下記の通りである。

## 【 0 0 0 8 】

単量体LLA、触媒(BG)と活性化剤(Act)を重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去し、バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応で重量平均分子量（ $M_w$ ）が $4.0-5.0 \times 10^4$ である中分子量ポリL-乳酸（m-PLLA）を得た後、第二段の重合反応条件によって引き続き重合反応を行い、最終的に得る高性能高分子量ポリL-乳酸（h-PLLA）の $M_w$ が $4.0-5.5 \times 10^5$ である。

40

## 【 0 0 0 9 】

合成条件は下記の通りである。

## 【 0 0 1 0 】

（ 1 ）第一段の重合反応条件：温度（T）=125-140、圧力（P）=0.4-0.6torr、反応時間（t）=16-24h；

50

## 【 0 0 1 1 】

( 2 ) 第二段の重合反応条件 :  $T = 140-160$  、  $P=0.1-0.3$  torr、  $t=25-60h$ 。

## 【 0 0 1 2 】

本発明で合成される高性能高分子量ポリL-乳酸製品は下記の性能を有する。

## 【 0 0 1 3 】

製品とする重合物の主要性能指標が、分子量分布指数 (PDI)  $1.70$ 、融点 ( $T_m$ )  $185$ 、結晶度 ( $X_c$ )  $80.2\%$ であることが好ましい。

## 【 0 0 1 4 】

製品とする重合物の主要性能指標が、 $M_w=5.5 \times 10^5$ 、 $PDI=1.50$ 、 $T_m=188$ 、 $X_c=82.9\%$ であることが好ましい。

10

## 【 0 0 1 9 】

触媒 (BG) と活性化剤 (Act) の使用量は、それぞれ、単量体LLA重量の  $0.001-0.05wt\%$  であることが好ましい。

## 【 0 0 2 0 】

前記無毒の金属酸塩は、炭酸塩、酢酸塩、乳酸塩とグリコール酸塩であることが好ましい。特に、炭酸カリウム ( $K_2CO_3$ )、炭酸第一鉄 ( $FeCO_3$ )、乳酸亜鉛 ( $[CH_3CH(OH)COO]_2Zn$ )、炭酸カルシウム ( $CaCO_3$ )、乳酸カルシウム ( $[CH_3CH(OH)COO]_2Ca$ )、酢酸カリウム ( $CH_3COOK$ )、グリコール酸亜鉛 ( $(HOCH_2COO)_2Zn$ ) と酢酸カルシウム ( $(CH_3COO)_2Ca$ ) であることが好ましい。

20

## 【 0 0 2 1 】

本発明で合成される高性能高分子量ポリL-乳酸製品は、国家授権鑑定機構により鑑定した結果、細胞毒性がないことを証明した。

## 【 発明の効果 】

## 【 0 0 2 2 】

1. 本発明に使用されている二成分の触媒システム (主触媒+活性化剤) は、細胞毒性のない「グリーン」触媒システムである；

## 【 0 0 2 3 】

2. 無溶剤、バルク開環重合法でポリL-乳酸を合成し、重合物合成プロセスにおいて、如何なる「三廃」排出がないので、「グリーン」合成プロセスに属する；

## 【 0 0 2 4 】

3. 合成されるポリL-乳酸製品は、未反応単量体 (L-ラクチド) を含有せず、如何なる細胞毒性成分を含有せず、高度な生物安全性を有する「グリーン」生分解性重合物に属する；

30

## 【 0 0 2 5 】

4. 高性能高分子量ポリL-乳酸製品は、応用のニーズによって、管理される条件の下で合成できる。主要性能指標は、次のとおりとする。 $M_w = 4.0-5.5 \times 10^5$ 、 $PDI = 1.70$ 、 $T_m = 185$ 、 $X_c = 80.2\%$ となり、色が真白である。当製品は、生物医療用材料科学分野において幅広く重要な応用前景を有する；

## 【 0 0 2 6 】

5. 合成される最も優レベルの高性能高分子量ポリL-乳酸製品は、下記の性能指標に達することができる； $M_w=5.5 \times 10^5$ 、 $PDI=1.50$ 、 $T_m=188$ 、 $X_c=82.9\%$ となり、色が真白である。

40

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 2 7 】

単量体LLA、触媒と活性化剤を重合反応窯に入れ、触媒と活性化剤の使用量は、皆単量体LLA重量の  $0.001-0.05wt\%$  である；三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去し、バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=125-140$ 、 $P=0.4-0.6$  torrの条件の下で16-24h反応し、 $M_w$ が  $4.0-5.0 \times 10^4$  であるm-PLLAを得た後、引き続き  $T=140-160$ 、 $P=0.1-0.3$  torrの条件の下で第二段の重合反応を25-60h行い、最終的に得るポリ

50

L-乳酸 (h-PLLA) のMwが $4.0\text{--}5.5 \times 10^5$ である。

【実施例 1】

【0028】

単量体LLA 200.0g、アルギニン2.0mgと炭酸カリウム2.0mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=125$ 、 $P=0.4\text{torr}$ の条件の下で16h反応してから、Mwが $5.0 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=140$ 、 $P=0.1\text{torr}$ の条件の下で第二段の重合反応を40h行う。製品h-PLLA：Mw  $5.5 \times 10^5$ 、PDI 1.50、 $T_m$  188.1、Xc 82.9%となり、色が真白である。

10

【実施例 2】

【0029】

単量体LLA 200.0g、アルギニン2.0mgと炭酸カリウム2.0mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=125$ 、 $P=0.4\text{torr}$ の条件の下で16h反応してから、Mwが $5.0 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=140$ 、 $P=0.1\text{torr}$ の条件の下で第二段の重合反応を39h行う。製品h-PLLA：Mw  $5.4 \times 10^5$ 、PDI 1.51、 $T_m$  187.9、Xc 82.5%となり、色が真白である。

【実施例 3】

【0030】

単量体LLA 200.0g、アルギニン2.0mgと炭酸カリウム2.0mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=125$ 、 $P=0.4\text{torr}$ の条件の下で16h反応してから、Mwが $5.0 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=140$ 、 $P=0.1\text{torr}$ の条件の下で第二段の重合反応を38h行う。製品h-PLLA：Mw  $5.3 \times 10^5$ 、PDI 1.53、 $T_m$  187.8、Xc 82.4%となり、色が真白である。

20

【実施例 4】

【0031】

単量体LLA 200.0g、アルギニン2.0mgと炭酸カリウム2.0mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=125$ 、 $P=0.4\text{torr}$ の条件の下で16 h反応してから、Mwが $5.0 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=140$ 、 $P=0.1\text{torr}$ の条件の下で第二段の重合反応を37h行う。製品h-PLLA：Mw  $5.2 \times 10^5$ 、PDI 1.53、 $T_m$  187.8、Xc 82.3%となり、色が真白である。

30

【実施例 5】

【0032】

単量体LLA 200.0g、アルギニン2.0mgと炭酸カリウム2.0mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=125$ 、 $P=0.4\text{torr}$ の条件の下で16h反応してから、Mwが $5.0 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=140$ 、 $P=0.1\text{torr}$ の条件の下で第二段の重合反応を36h行う。製品h-PLLA：Mw  $5.1 \times 10^5$ 、PDI 1.52、 $T_m$  187.6、Xc 82.2%となり、色が真白である。

40

【実施例 6】

【0033】

単量体LLA 100.0g、アルギニン2.0mgと炭酸カリウム2.0 mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。

50

バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=125$ 、 $P=0.4\text{ torr}$ の条件の下で16h反応してから、 $M_w$ が $5.0 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=140$ 、 $P=0.1\text{ torr}$ の条件の下で第二段の重合反応を40h行う。製品h-PLLA： $M_w$   $5.0 \times 10^5$ 、PDI 1.54、 $T_m$  187.4、 $X_c$  82.1%となり、色が真白である。

【実施例 7】

【0034】

単量体LLA 150.0g、アルギニン4.5mgと炭酸カリウム4.5mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=125$ 、 $P=0.4\text{ torr}$ の条件の下で16h反応してから、 $M_w$ が $5.0 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=140$ 、 $P=0.1\text{ torr}$ の条件の下で第二段の重合反応を36h行う。製品h-PLLA： $M_w$   $4.5 \times 10^5$ 、PDI 1.58、 $T_m$  186.8、 $X_c$  81.2%となり、色が真白である。

【実施例 8】

【0035】

単量体LLA 200.0g、アルギニン8.0mgと炭酸カリウム8.0mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=125$ 、 $P=0.4\text{ torr}$ の条件の下で16h反応してから、 $M_w$ が $5.0 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=140$ 、 $P=0.1\text{ torr}$ の条件の下で第二段の重合反応を25 h行う。製品h-PLLA： $M_w$   $4.0 \times 10^5$ 、PDI 1.51、 $T_m$  185.4、 $X_c$  80.5%となり、色が真白である。

【実施例 9】

【0036】

単量体LLA 80.0g、グアニジノ酢酸5.6mgと炭酸第一鉄3.2mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=132$ 、 $P=0.5\text{ torr}$ の条件の下で20h反応してから、 $M_w$ が $4.5 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=150$ 、 $P=0.2\text{ torr}$ の条件の下で第二段の重合反応を45h行う。製品h-PLLA： $M_w$   $5.5 \times 10^5$ 、PDI 1.56、 $T_m$  188.0、 $X_c$  82.7%となり、色が真白である。

【実施例 10】

【0037】

単量体LLA 80.0g、グアニジノ酢酸5.6mgと炭酸第一鉄3.2mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=132$ 、 $P=0.5\text{ torr}$ の条件の下で20h反応してから、 $M_w$ が $4.5 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=150$ 、 $P=0.2\text{ torr}$ の条件の下で第二段の重合反応を38h行う。製品h-PLLA： $M_w$   $4.9 \times 10^5$ 、PDI 1.61、 $T_m$  187.4、 $X_c$  81.9%となり、色が真白である。

【実施例 11】

【0038】

単量体LLA 80.0g、グアニジノ酢酸5.6mgと炭酸第一鉄3.2mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=132$ 、 $P=0.5\text{ torr}$ の条件の下で20h反応してから、 $M_w$ が $4.5 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=150$ 、 $P=0.2\text{ torr}$ の条件の下で第二段の重合反応を32 h行う。製品h-PLLA： $M_w$   $4.4 \times 10^5$ 、PDI 1.58、 $T_m$  186.4、 $X_c$  80.6%となり、色が真白である。

## 【実施例 1 2】

## 【0039】

単量体LLA 80.0g、グアニジノ酢酸5.6mgと炭酸第一鉄3.2mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=132$ 、 $P=0.5$  torrの条件の下で20h反応してから、 $M_w$ が $4.5 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=150$ 、 $P=0.2$  torrの条件の下で第二段の重合反応を26h行う。製品h-PLLA： $M_w$   $4.0 \times 10^5$ 、PDI 1.61、 $T_m$  185.2、Xc 80.4%となり、色が真白である。

## 【実施例 1 3】

## 【0040】

単量体LLA 50.0g、リン酸クレアチン25.0mgと乳酸カルシウム25.0mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=140$ 、 $P=0.6$  torrの条件の下で24 h反応してから、 $M_w$ が $4.0 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=160$ 、 $P=0.3$  torrの条件の下で第二段の重合反応を60h行う。製品h-PLLA： $M_w$   $5.5 \times 10^5$ 、PDI 1.60、 $T_m$  187.9、Xc 82.6%となり、色が真白である。

## 【実施例 1 4】

## 【0041】

単量体LLA 50.0g、リン酸クレアチン25.0mgと乳酸カルシウム25.0mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=140$ 、 $P=0.6$  torrの条件の下で24 h反応してから、 $M_w$ が $4.0 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=160$ 、 $P=0.3$  torrの条件の下で第二段の重合反応を55h行う。製品h-PLLA： $M_w$   $4.8 \times 10^5$ 、PDI 1.58、 $T_m$  187.3、Xc 81.8%となり、色が真白である。

## 【実施例 1 5】

## 【0042】

単量体LLA 50.0g、リン酸クレアチン25.0mgと乳酸カルシウム25.0mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=140$ 、 $P=0.6$  torrの条件の下で24 h反応してから、 $M_w$ が $4.0 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=160$ 、 $P=0.3$  torrの条件の下で第二段の重合反応を50 h行う。製品h-PLLA： $M_w$   $4.6 \times 10^5$ 、PDI 1.62、 $T_m$  186.8、Xc 81.5%となり、色が真白である。

## 【実施例 1 6】

## 【0043】

単量体LLA 50.0g、リン酸クレアチン25.0mgと乳酸カルシウム25.0mgを重合反応窯に入れ、三回の「真空排気 - 窒素充填」という循環操作を通じて、重合反応窯の中の空気を除去する。バルク重合法でLLAの開環重合を行う。重合反応の条件コントロールは、二段法を採用する。第一段の重合反応は、 $T=140$ 、 $P=0.6$  torrの条件の下で24 h反応してから、 $M_w$ が $4.0 \times 10^4$ であるm-PLLAを得た後、引き続き $T=160$ 、 $P=0.3$  torrの条件の下で第二段の重合反応を45 h行う。製品h-PLLA： $M_w$   $4.0 \times 10^5$ 、PDI 1.59、 $T_m$  185.1、Xc 80.2%となり、色が真白である。



## フロントページの続き

- (72)発明者 宗緒鵬  
中華人民共和国 江 蘇 省南京市 漢 口路22号
- (72)発明者 李 愛 民  
中華人民共和国 江 蘇 省南京市 漢 口路22号
- (72)発明者 黄 偉  
中華人民共和国 江 蘇 省南京市 漢 口路22号
- (72)発明者 江 偉  
中華人民共和国 江 蘇 省南京市 漢 口路22号

審査官 三原 健治

- (56)参考文献 中国特許出願公開第102675607(CN,A)  
特開2009-001614(JP,A)  
中国特許出願公開第1556128(CN,A)  
中国特許出願公開第101367921(CN,A)  
標準化学用語辞典,丸善株式会社,1998年10月10日,第4刷,p.408  
Hans R. Kricheldorf et al., Macromol. Symp., 2000年,159, pp.247-257  
Hans R. Kricheldorf et al., Macromol. Chem. Phys., 1997年,198, pp.1753-1766

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08G  
C08L  
CAplus/REGISTRY(STN)