

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-509709

(P2005-509709A)

(43) 公表日 平成17年4月14日(2005.4.14)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C08G 65/34	C08G 65/34	4C076
A61K 9/127	A61K 9/127	4C081
A61K 47/34	A61K 47/34	4J005
A61L 27/00	A61L 27/00 Y	
A61L 31/00	A61L 31/00 P	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁)		

(21) 出願番号	特願2003-545710 (P2003-545710)	(71) 出願人	500481879
(86) (22) 出願日	平成14年11月15日 (2002.11.15)		エイ・ピー・ファーマ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年5月17日 (2004.5.17)		A. P. PHARMA, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/036775		アメリカ合衆国94063カリフォルニア
(87) 国際公開番号	W02003/044076		州レッドウッド・シティ、セイジナウ・ド
(87) 国際公開日	平成15年5月30日 (2003.5.30)		ライブ123番
(31) 優先権主張番号	09/991,537	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成13年11月16日 (2001.11.16)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(74) 代理人	100064610
			弁理士 中嶋 正二
		(74) 代理人	100072730
			弁理士 小島 一晃
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 アミン基を含有する生物腐食性ポリ（オルトエステル）およびそれらを含有するブロック共重合体

(57) 【要約】

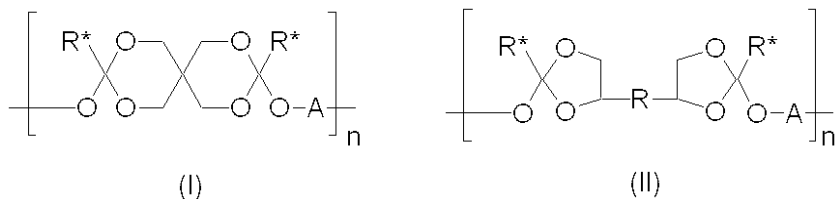
整形外科用インプラント、または医薬、化粧品および農薬の持続送達用媒体として有用な生物腐食性ポリ（オルトエステル）は、アミン官能基およびα-ヒドロキシ酸含有基を含有する。ブロック共重合体は、これらの生物腐食性ポリ（オルトエステル）を含有する。これらのブロック共重合体は、親水性および疎水性ブロックの両方を有する。それらは水性溶液中でミセルを形成し、疎水性または非水溶性物質の被包化または可溶化に適するようになる。それらはまた、活性物質の持続放出用の生物腐食性マトリックスを形成する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I または式 I I

【化 1】



式中、

R^{*} は、C₁ - 4 アルキルであり；

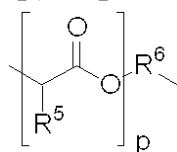
Rは、結合、 $-(CH_2)_a-$ または $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ であり；ここで、aは1ないし10の整数であり、bおよびcは独立して1ないし5の整数であり；

n は少なくとも 5 の整数であり ; そして

各 A は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 から独立して選択され、ここで、

 R^1 は、

【化 2】



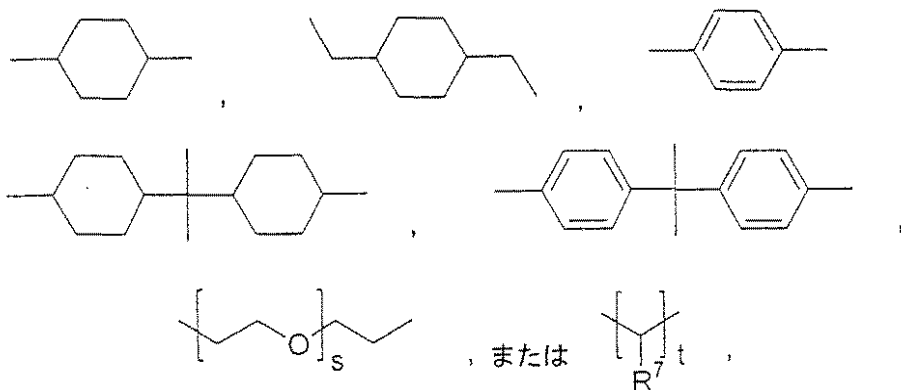
であり：ここで、

p は、1 ないし 20 の整数であり；

R⁵ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり；そして

 R^6 は、

【化 3】



であり：ここで、

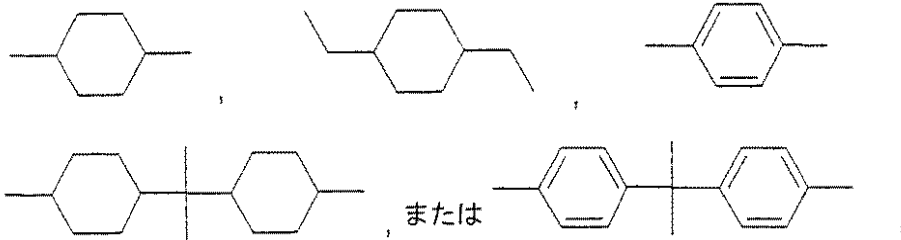
s は、 0 ないし 30 の整数であり；

t は、 2 ないし 200 の整数であり；そして、

R⁷ は、水素または C₁ - 4 アルキルである；

 $\mathbb{R}^2$ は、

【化 4】

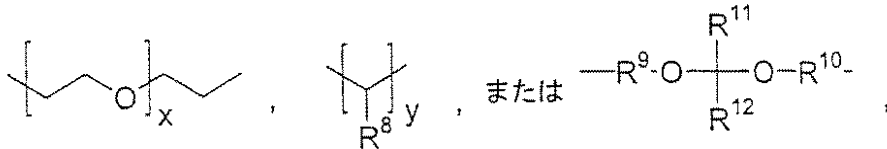


であり：

R^3 は、

10

【化 5】



であり：ここで、

x は、0 ないし 30 の整数であり；

y は、2 ないし 200 の整数であり；

R^8 は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

20

R^9 および R^{10} は、独立して C_{1-12} アルキレンであり；

R^{11} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、かつ R^{12} は C_{1-6} アルキルであるか；または、 R^{11} および R^{12} は、共に C_{3-10} アルキレンであり；そして、

R^4 は、少なくとも 1 つのアミン官能基をその中に組み込んで含有するジオール残基であり；

ここで、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^1 であり、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^4 である、

のポリ（オルトエステル）。

【請求項 2】

n が約 5 ないし約 500 である、請求項 1 に記載のポリ（オルトエステル）。

30

【請求項 3】

n が約 20 ないし約 500 である、請求項 2 に記載のポリ（オルトエステル）。

【請求項 4】

n が約 30 ないし約 300 である、請求項 3 に記載のポリ（オルトエステル）。

【請求項 5】

A が R^1 である単位を約 0.5 ないし約 50 モルパーセント含む、請求項 1 に記載のポリ（オルトエステル）。

【請求項 6】

A が R^1 である単位を約 1 ないし約 30 モルパーセント含む、請求項 5 に記載のポリ（オルトエステル）。

40

【請求項 7】

A が R^1 である単位を約 5 ないし約 30 モルパーセント含む、請求項 6 に記載のポリ（オルトエステル）。

【請求項 8】

A が R^1 である単位を約 10 ないし約 30 モルパーセント含む、請求項 7 に記載のポリ（オルトエステル）。

【請求項 9】

p が 1 ないし 6 である、請求項 1 に記載のポリ（オルトエステル）。

【請求項 10】

p が 1 ないし 4 である、請求項 9 に記載のポリ（オルトエステル）。

50

【請求項 1 1】

p が 1 ないし 2 である、請求項 1 0 に記載のポリ（オルトエステル）。

【請求項 1 2】

R⁵ が水素またはメチルである、請求項 1 に記載のポリ（オルトエステル）。

【請求項 1 3】

A が R⁴ である単位を約 1 ないし約 8 0 モルパーセント含む、請求項 1 に記載のポリ（オルトエステル）。

【請求項 1 4】

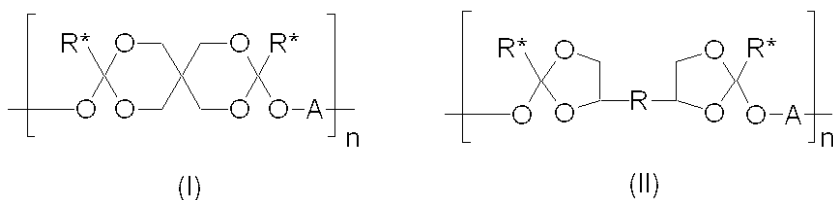
A が R⁴ である単位を約 5 ないし約 5 0 モルパーセント含む、請求項 1 3 に記載のポリ（オルトエステル）。

10

【請求項 1 5】

式 I または式 I I

【化 6】



式中、

20

R^{*} は、C₁ - 4 アルキルであり；

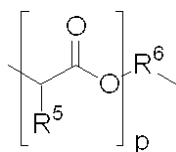
R は、結合、- (CH₂)_a - または - (CH₂)_b - O - (CH₂)_c - であり；ここで、a は 1 ないし 1 0 の整数であり、b および c は独立して 1 ないし 5 の整数であり；

n は少なくとも 5 の整数であり；そして

各 A は、R¹、R²、R³ および R⁴ から独立して選択され、ここで、

R¹ は、

【化 7】



30

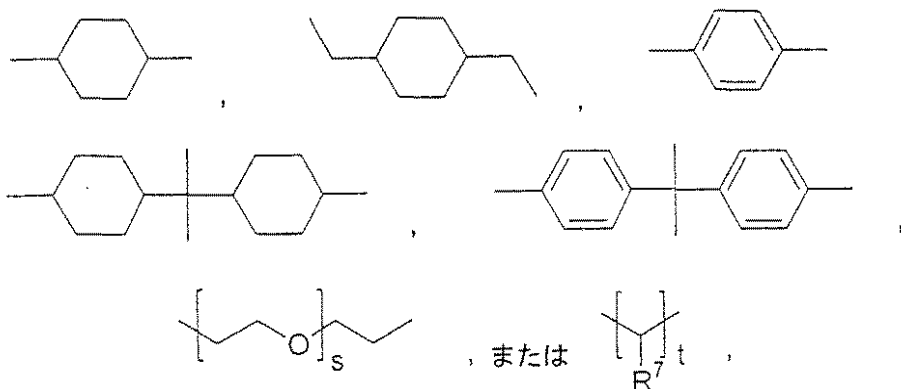
であり：ここで、

p は、1 ないし 2 0 の整数であり；

R⁵ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり；そして

R⁶ は、

【化 8】



40

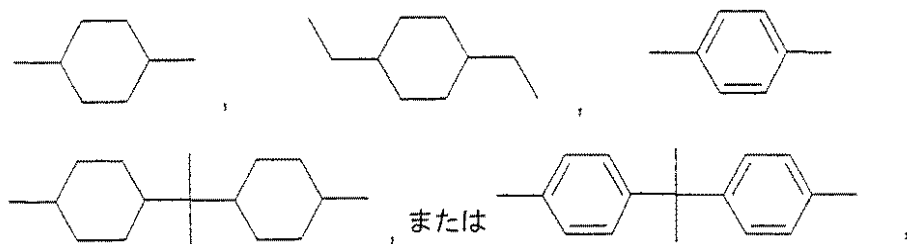
であり：ここで、

s は、0 ないし 3 0 の整数であり；

50

t は、2 ないし 200 の整数であり；そして、
 R^7 は、水素または C_{1-4} アルキルである；
 R^2 は、

【化 9】

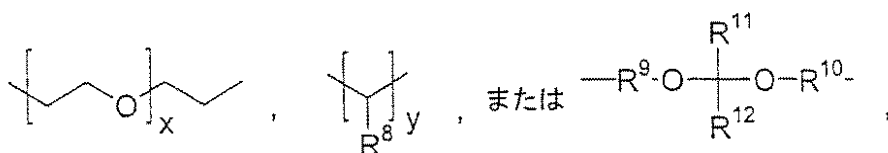


10

であり；

R^3 は、

【化 10】



であり：ここで、

20

x は、0 ないし 30 の整数であり；

y は、2 ないし 200 の整数であり；

R^8 は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^9 および R^{10} は、独立して C_{1-12} アルキレンであり；

R^{11} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、かつ R^{12} は C_{1-6} アルキルであるか；または、 R^{11} および R^{12} は、共に C_{3-10} アルキレンであり；そして、

R^4 は、少なくとも 1 つのアミン官能基をその中に組み込んで含有するジオール残基であり；

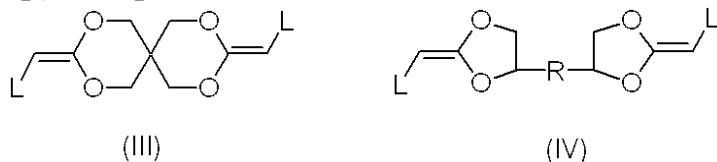
ここで、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^1 であり、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^4 である、

30

のポリ（オルトエステル）の調製方法であって、

式 I I I または式 I V：

【化 11】



(III)

(IV)

式中、R は、結合、 $-(CH_2)_a-$ または $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ であり；ここで、a は 1 ないし 10 の整数であり、b および c は独立して 1 ないし 5 の整数であり、

40

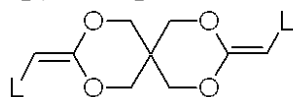
L は水素または C_{1-3} アルキルである、

のジケテンアセタールを、式 $HO-R^1-OH$ のジオールおよび式 $HO-R^4-OH$ のジオール、および場合により式 $HO-R^2-OH$ および $HO-R^3-OH$ の少なくとも 1 つのジオールと反応させることを含む、方法。

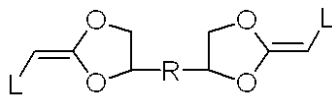
【請求項 16】

(a) 式 I I I または式 I V：

【化 1 2】



(III)



(IV)

式中、Rは、結合、 $-(CH_2)_a-$ または $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ であり；ここで、aは1ないし10の整数であり、bおよびcは独立して1ないし5の整数であり、

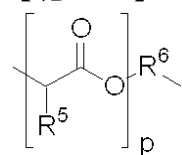
Lは水素またはC₁ - ₃ アルキルである、

のジケテンアセタールと、

(b) 総ポリオール含量の少なくとも 0.1 モルパーセントが、式 $\text{HO}-\text{R}^1-\text{OH}$;

[式中、 R^1 は、

【化 1 3】



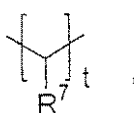
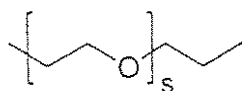
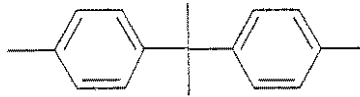
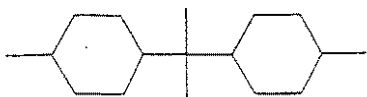
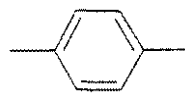
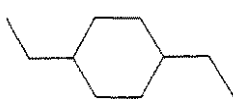
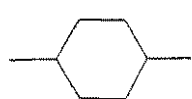
であり：ここで、

p は、1 ないし 20 の整数であり；

R⁵ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり；そして

 R^6 は、

【化 1 4】



、または R^7

であり：ここで、

s は、 0 ないし 30 の整数であり；

t は、2 ないし 200 の整数であり；そして、

R⁷ は、水素または C₁ - 4 アルキルである]

のジオールであり、

総ポリオール含量の少なくとも 0.1 モルパーセントが、式 $\text{HO}-\text{R}^4-\text{OH}$;

[式中、R⁴ は、少なくとも 1 つのアミン官能基をその中に組み込んで含有するジオール残基である]

のジオールである、

ポリオールまたはポリオール混合物との間の反応生成物である、ポリ（オルトエステル）

【請求項 17】

少なくとも 1 つのポリオールが、2 つより多いヒドロキシ官能基を有するポリオールである、請求項 16 に記載のポリ（オルトエステル）。

【請求項 18】

請求項 1 に記載のポリ（オルトエステル）を含む、整形外科的回復または組織再生用のデバイス。

【請求項 19】

（a）活性物質；および

（b）媒体として、請求項 1 に記載のポリ（オルトエステル）を含む医薬組成物。

【請求項 20】

活性物質の割合が組成物の 1 重量％ないし 60 重量％である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

活性物質の割合が組成物の 5 重量％ないし 30 重量％である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

活性物質が、抗感染症剤、防腐剤、ステロイド、治療用ポリペプチド、抗炎症剤、癌化学療法剤、鎮静剤、局所麻酔剤、抗血管形成剤、ワクチン、抗原、DNA、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドから選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

活性物質が治療用ポリペプチドである、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

活性物質が局所麻酔剤である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

さらに糖質コルチコステロイドを含む、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

活性物質が抗血管形成剤である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

活性物質が癌化学療法剤である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

活性物質が抗生物質である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

活性物質が抗炎症剤である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

活性物質の制御放出局所投与により処置し得る疾患状態の処置用薬剤の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 31】

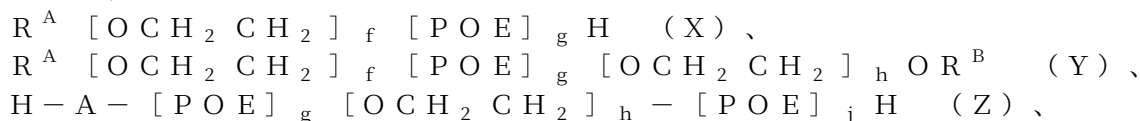
活性物質が、抗感染症剤、防腐剤、ステロイド、治療用ポリペプチド、抗炎症剤、癌化学療法剤、鎮静剤、局所麻酔剤、抗血管形成剤、ワクチン、抗原、DNA、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドから選択される、請求項 30 に記載の使用。

【請求項 32】

局所麻酔剤の治療的有効量を部位に投与することを含む哺乳動物の部位における局所疼痛の防止または軽減用の薬剤の製造における、請求項 1 の使用。

【請求項 33】

式 X、式 Y および式 Z：



式中：

R^A は C_{1-4} アルキルであり；

R^B は C_{1-4} アルキルであり；

f および h は、独立して 2 ないし 1000 の整数であり；

g および j は、独立して 2 ないし 200 の整数であり；

10

20

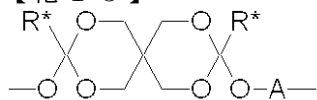
30

40

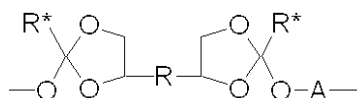
50

POEは、式 I A または式 I I A :

【化 1 5】



(IA)



(IIA)

[式中、

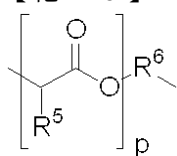
R^* は、 $C_1 - 4$ アルキルであり；

R は、結合、 $-(CH_2)_a-$ または $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ であり；ここで、 a は 1 ないし 10 の整数であり、 b および c は独立して 1 ないし 5 の整数であり；そして、

各 A は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 から独立して選択され、ここで、

R^1 は、

【化 1 6】



20

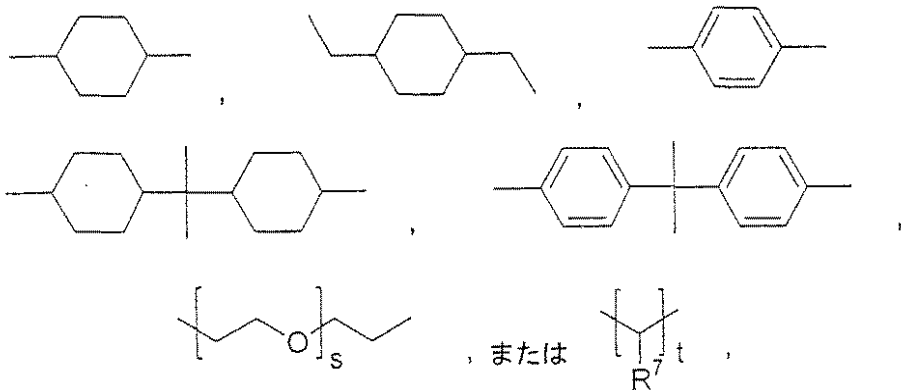
であり；ここで、

p は、1 ないし 20 の整数であり；

R^5 は、水素または $C_1 - 4$ アルキルであり；そして

R^6 は、

【化 1 7】



30

であり；ここで、

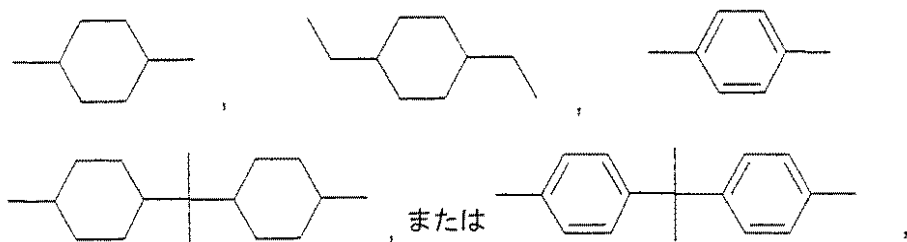
s は、0 ないし 30 の整数であり；

t は、2 ないし 200 の整数であり；そして、

R^7 は、水素または $C_1 - 4$ アルキルであり；

R^2 は、

【化 1 8】

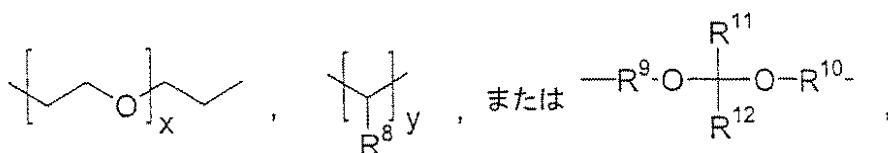


であり；

50

R^3 は、

【化 19】



であり：ここで、

x は、0 ないし 30 の整数であり；

y は、2 ないし 200 の整数であり；

R^8 は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^9 および R^{10} は、独立して C_{1-12} アルキレンであり；

R^{11} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、かつ R^{12} は C_{1-6} アルキルであるか；または、 R^{11} および R^{12} は、共に C_{3-10} アルキレンである；そして、

R^4 は、少なくとも 1 つのアミン官能基をその中に組み込んで含有するジオール残基であり；

ここで、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^1 であり、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^4 である]

のポリ（オルトエステル）単位である、

のブロック共重合体。

【請求項 34】

R^A および R^B が両方ともメチルである、請求項 33 に記載の共重合体。

【請求項 35】

R^* がエチルである、請求項 33 に記載の共重合体。

【請求項 36】

p が 1 または 2 であり、 R^5 が水素である、請求項 33 に記載の共重合体。

【請求項 37】

$\text{HO---R}^2\text{---OH}$ が 1,4-シクロヘキサジメタノールである、請求項 33 に記載の共重合体。

【請求項 38】

式 Z の化合物である、請求項 33 に記載の共重合体。

【請求項 39】

h が 10 ないし 500 の整数であり、 g および j が独立して 5 ないし 100 の整数である、請求項 38 に記載の共重合体。

【請求項 40】

式 X の化合物である、請求項 33 に記載の共重合体。

【請求項 41】

f が 10 ないし 500 の整数であり、 g が 5 ないし 100 の整数である、請求項 40 に記載の共重合体。

【請求項 42】

POE 単位の少なくとも 50％が式 IIA のものである、請求項 33 に記載の共重合体。

【請求項 43】

POE 単位の 100％が式 IIA のものである、請求項 42 に記載の共重合体。

【請求項 44】

請求項 33 に記載のブロック共重合体を含む薬物担体の内に物理的に捕捉されているが、それらに共有結合していない活性物質を含む、疎水性または非水溶性活性物質の送達用のミセル性医薬組成物。

【請求項 45】

活性物質が抗癌剤である、請求項 44 に記載の組成物。

【請求項 46】

活性物質が抗炎症剤である、請求項 44 に記載の組成物。

【請求項 47】

請求項 33 のブロック共重合体を含むマトリックス中に拡散した活性物質を含む、活性物質の持続放出用組成物。

【請求項 48】

活性物質が抗癌剤である、請求項 47 に記載の組成物。

【請求項 49】

活性物質が抗炎症剤である、請求項 47 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2001 年 11 月 16 日に提出された出願番号 09/991,537（出典明示により本明細書の一部とする）の一部継続出願である。

【0002】

発明の背景

発明の分野

本出願はポリ（オルトエステル）に関する。特に、本発明はアミン基と α -ヒドロキシ酸含有基とを含有する生物腐食性ポリ（オルトエステル）、およびそれらを含有するブロック共重合体に関する。

20

【0003】

関連技術の説明

治療薬の全身送達用生物分解性ポリマーに対する関心は、1970 年代初期のポリ（乳酸）を用いるヨールズ（Yolles）らの研究から始まった（Polymer News 1, 9-15 (1970)）。そのとき以来、数多くの他のポリマーが治療物質の制御放出用の生物腐食性マトリックスとして調製され、検討されてきた。

【0004】

米国特許第 4,079,038 号、第 4,093,709 号、第 4,131,648 号、第 4,138,344 号および第 4,180,646 号は、生物分解性または生物腐食性ポリ（オルトエステル）類を開示している。これらのポリマーは、2,2-ジエトキシテトラヒドロフランなどのオルトエステル（またはオルト炭酸エステル）と 1,4-シクロヘキサジメタノールなどのジオールとの反応により形成される。本反応は、上昇温度と減圧および比較的長い反応時間を必要とする。薬物または他の活性物質は、ポリマーのマトリックス内に保持され、ポリマーが不安定な結合の加水分解のために生物分解するにつれて放出される。

30

【0005】

米国特許第 4,304,767 号は、ポリオールと多官能性ケテンアセタールとの反応により調製したポリマーを開示している。これらのポリマーは、米国特許第 4,079,038 号、第 4,093,709 号、第 4,131,648 号、第 4,138,344 号および第 4,180,646 号に開示されているものよりも有意に改善されている；その理由は、合成が室温かつ大気圧下で容易に進行し、得られるポリマーが優れた性質を有するからである。

40

【0006】

米国特許第 4,957,998 号は、さらなるポリマーを開示している。これらのポリマーは、アセタール、カルボキシアセタールおよびカルボキシアルトエステル結合を有し、多官能性ケテンアセタールとビニルエーテル含有化合物との反応から始まり、ポリオールまたはポリ酸との反応に続く 2 工程法により調製される。

【0007】

米国特許第 4,946,931 号にはなおさらに類似のタイプのポリマーが開示されてい

50

る。該ポリマーは、多数のカルボン酸塩官能基を含有する化合物と多官能性ケテンアセタールとの反応により形成される。得られるポリマーの腐食時間は非常に短い。

【0008】

オルトエステル結合は容易に加水分解するにもかかわらず、技術上既知のポリ（オルトエステル）は、水性バッファー中に入れた場合、あるいは体内にある場合、非常に安定な物質である。この安定性は、ポリマーに浸透できる水分量を厳しく制限するポリ（オルトエステル）の極端な疎水性によるものである。従って、有用な腐食速度を達成するためには、酸性成分をポリマー中に物理的に取込ませなければならない。この方法は腐食速度の調節を可能にするが、物理的に取込まれた酸性成分が様々な速度でポリマーマトリックスから拡散し、成分を完全に消尽したマトリックスは取り残されて、ポリマーがなお非常に長い寿命を保持したままとなる。

10

【0009】

米国特許第4,764,364号および第4,855,132号は、生物腐食性ポリマー、特にアミン官能基を含有するポリ（オルトエステル）を記載している。ポリマーは、酸性水性環境中で、高いpHよりも低いpHでより迅速に腐食すると述べられている。

【0010】

腫瘍標的化のためのミセル系

癌の処置における主要な問題の1つは、腫瘍中で抗癌剤の十分な濃度を達成するのが困難なことである。これは、極端なこともある、かかる物質の毒性のためであり、使用可能な量が厳格に限定される。しかしながら、癌の化学療法における主要な発見は、いわゆるEPR（浸透と保持の増強）効果であった。EPR効果は、新しく形成された脈管構造である腫瘍の脈管構造は、形成が不完全な上皮を有し、大型分子を本質的に浸透させない確立された古い脈管構造よりも、より浸透性であるという観察に基づく。さらに、腫瘍のリンパドレナージ（lymphatic drainage）は非常に弱く、従って腫瘍に送達された抗癌剤の保持を促進する。

20

【0011】

EPR効果は、正常な脈管構造に浸透するには大きすぎるが、腫瘍の脈管構造に浸透するには十分に小さい抗癌剤を含有する送達システムを使用することにより、癌の標的化に使用でき、2つのアプローチが開発された。一方のアプローチでは、加水分解的に不安定な結合を介してポリマーに化学的に結合する抗癌剤を含有する、水溶性ポリマーを使用する。そのような薬物-ポリマー構築物は、静脈注射され、腫瘍に蓄積し、そこでエンドサイトーシスにより細胞に取り込まれ、細胞のリソソーム区画において、薬物をポリマーに付着させている不安定な結合の酵素的切断により放出される。このアプローチには2つの不利益がある。第1に、分解不可能な水溶性ポリマーが使用されることであり、これは、ポリマーの分子量を確実に腎排出閾値より小さくするために、ポリマーの冗漫な断片化を要する。第2に、薬物を化学的にポリマーに付着させねばならず、これは事実上新しい薬物成分を創生し、結果的に克服せねばならない規則上の障害を伴う。癌の診断および処置におけるポリマーコンジュゲート（conjugate）の使用は、Duncan et al., "The role of polymer conjugates in the diagnosis and treatment of cancer", S. T. P. Pharma Sciences, 6(4), 237-263 (1996) で論じられており、アルギン酸塩生物活性物質のコンジュゲートの例は、米国特許第5,622,718号に記載されている。

30

40

【0012】

これに代わるアプローチも記載されてきた。このアプローチでは、ABまたはABAブロック共重合体を調製する。ここで、Bブロックは疎水性であり、Aブロックは親水性である。そのような素材が水中に置かれると、それは疎水性の核と核を取り巻く親水性の殻を有するミセルに自己集合する。かかるミセルは約100nmの直径を有し、ミセルが静脈注射されると、正常な脈管構造を通り過ぎられない程十分大きい。腫瘍内の脈管構造を通り過ぎるには十分小さい。さらに、100nmの直径は、小さすぎて細網内皮系に認識されず、従って血流内でのミセルの寿命を長くする。加えて、親水性ブロックがポリ（エチレングリコール）である場合、「見えない（stealth）」リポソームで観察され

50

てきたように、さらなる循環寿命の延長が注目される。ブロック共重合体ミセルの使用は、Kwon et al., "Block copolymer micelles as long-circulating drug delivery vehicles", Adv. Drug Delivery Rev., 16, 295-309 (1995) に論評されている。

【0013】

米国特許第5,412,072号；第5,449,513号；第5,510,103号；および第5,693,751号は、ミセル性送達系として有用なブロック共重合体を記載している。これらでは、親水性ブロックはポリエチレングリコールであり、疎水性ブロックは、ポリ（アスパラギン酸）、ポリ（グルタミン酸）およびポリリジンなどの様々な誘導体である。米国特許第5,412,072号および第5,693,751号は、疎水性セグメントに薬物が化学的に結合するアプローチを記載している；一方、米国特許第5,449,513号および第5,510,103号は、ミセルの疎水性部分内に疎水性の薬物が物理的に捕捉されるアプローチを記載している。この後者のアプローチは、薬物の化学的修飾が必要ないので、明らかに好ましい。

10

【0014】

制御薬物送達用の生物腐食性ブロック共重合体マトリックス

親水性Aブロックおよび疎水性Bブロックを含むAB、ABAまたはBABブロック共重合体では、AおよびBブロックは非適合性であり、顕微鏡スケールで相分離する。この相分離は、物質に独特かつ有用な熱特性を付与する。

【0015】

ポリ（エチレングリコール）と、ポリ（L-乳酸）、ポリ（L-乳酸-共グリコール酸）コポリマーおよびポリ（ε-カプロラクトン）などの生物腐食性疎水性セグメントで構成されるブロック共重合体の開発に関するかなりの先行技術と、薬物送達物質としてのそれらの使用に関する議論がある。例えば、Wolthuis et al., "Synthesis and characterization of poly(ethylene glycol) poly-L-lactide block copolymers", Third Eur. Symp. Controlled Drug Delivery, 271-276 (1994), Youxin et al., "Synthesis and properties of biodegradable ABA triblock copolymers . . .", J. Controlled Release, 27, 247-257 (1993) および米国特許第5,133,739号を参照。

20

【0016】

ポリ（オルトエステル）は、持続放出薬物送達用の潜在的媒体として知られる。例えば、Heller, "poly(Ortho Esters)", Adv. Polymer Sci., 107, 41-92 (1993)、およびそこで引用されている参照文献、並びに米国特許第4,304,767号、第4,946,931号、第4,957,998号および第5,968,543号参照。

30

【0017】

米国特許第5,939,453号は、ポリエチレングリコールとある種のポリ（オルトエステル）から調製されるブロック共重合体を記載している。

【0018】

本章および本出願中の他の箇所で列举される文献は、出典明示により本明細書の一部とする。

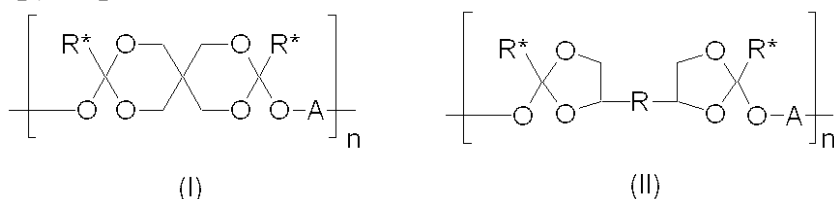
【0019】

発明の要旨

40

第1の態様では、本発明は、式Iまたは式IIのポリ（オルトエステル）である：

【化1】



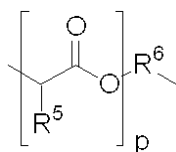
式中、

R* は、C₁ - 4 アルキルであり；

50

Rは、結合、 $-(CH_2)_a-$ または $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ であり；ここで、aは1ないし10の整数であり、bおよびcは独立して1ないし5の整数である；
nは少なくとも5の整数であり；そして
各Aは、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 から独立して選択され、ここで、
 R^1 は、

【化2】



10

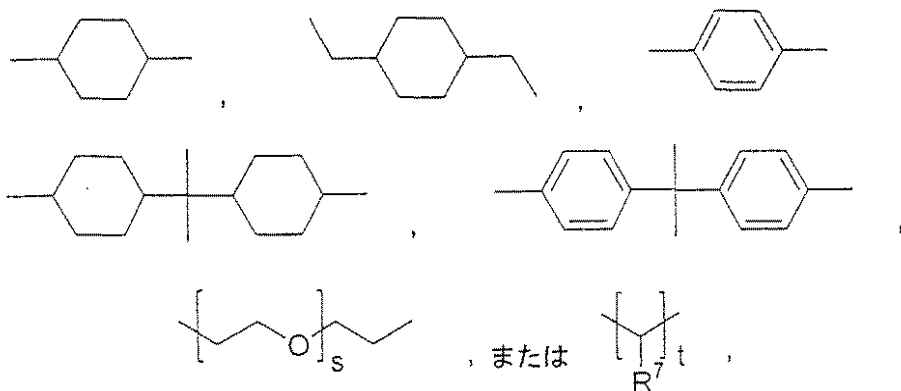
であり：ここで、

pは、1ないし20の整数であり；

R^5 は、水素または C_{1-4} アルキルであり；そして

R^6 は、

【化3】



20

であり：ここで、

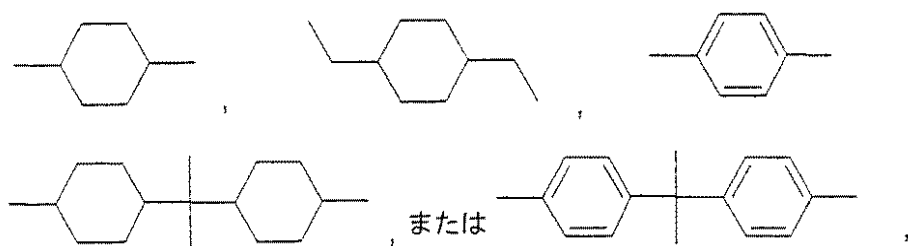
sは、0ないし30の整数であり；

tは、2ないし200の整数であり；そして、

R^7 は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^2 は、

【化4】

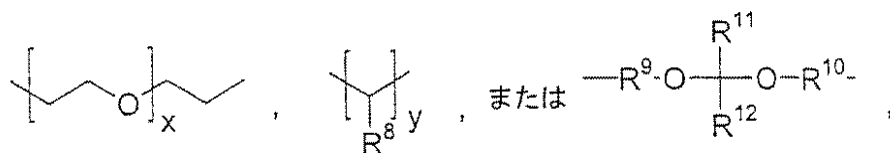


40

であり：

R^3 は、

【化5】



であり：ここで、

xは、0ないし30の整数であり；

50

y は、2 ないし 200 の整数であり；

R^8 は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^9 および R^{10} は、独立して C_{1-12} アルキレンであり；

R^{11} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、かつ R^{12} は C_{1-6} アルキルであるか；または、 R^{11} および R^{12} は、共に C_{3-10} アルキレンである；そして、

R^4 は、少なくとも 1 つのアミン官能基をその中に組み込んで含有するジオール残基であり；

ここで、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^1 であり、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^4 である。

【0020】

第 2 の態様において、本発明は、

(a) 活性物質；および

(b) 媒体として、上記のポリ（オルトエステル）

を含む制御放出医薬組成物に関する。

【0021】

第 3 の態様において、本発明は、活性物質の制御放出局所投与により処置し得る疾患状態の処置方法、例えば局所麻酔剤の投与による疼痛の処置方法、または化学療法剤もしくは抗悪性腫瘍剤の投与による癌の処置方法であり、該方法は、活性物質の治療的有効量を上記の制御放出医薬組成物の形態で局所的に投与することを含む。

【0022】

第 4 の態様において、本発明は、本発明の第 1 の態様のポリ（オルトエステル）および本発明の第 2 の態様の制御放出医薬組成物の調製方法である。

【0023】

第 5 の態様では、本発明は、式 X、式 Y および式 Z のブロック共重合体である：

$R^A [OCH_2CH_2]_f [POE]_g H$ (X)、

$R^A [OCH_2CH_2]_f [POE]_g [OCH_2CH_2]_h OR^B$ (Y)、

$HA [POE]_g [OCH_2CH_2]_h [POE]_j H$ (Z)、

式中：

R^A は C_{1-4} アルキルであり；

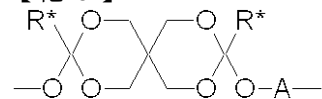
R^B は C_{1-4} アルキルであり；

f および h は、独立して 2 ないし 1000 の整数であり；

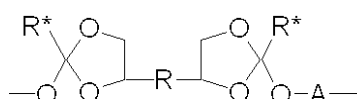
g および j は、独立して 2 ないし 200 の整数であり；

POE は、式 I A または式 I I A：

【化 6】



(IA)



(IIA)

[式中、

R^* は、 C_{1-4} アルキルであり；

R は、結合、 $-(CH_2)_a-$ または $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ であり；ここで、a は 1 ないし 10 の整数であり、b および c は独立して 1 ないし 5 の整数である；そして

各 A は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 から独立して選択され、ここで、

R^1 は、

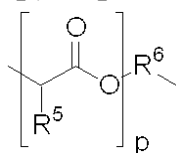
10

20

30

40

【化 7】



であり：ここで、

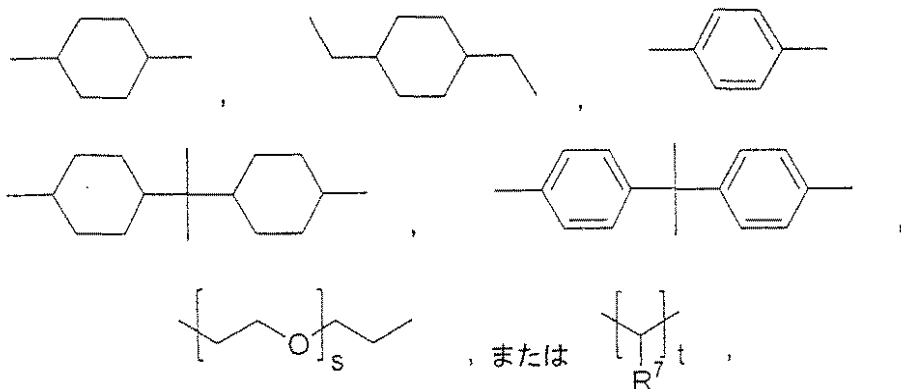
p は、1 ないし 20 の整数であり；

R⁵ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり；そして

R⁶ は、

10

【化 8】



20

であり：ここで、

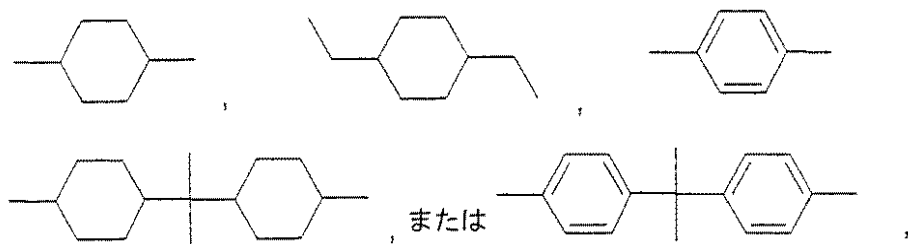
s は、0 ないし 30 の整数であり；

t は、2 ないし 200 の整数であり；そして、

R⁷ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり；

R² は、

【化 9】

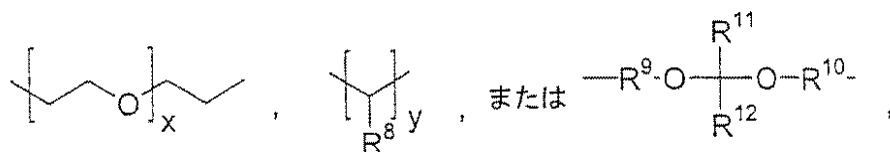


30

であり：

R³ は、

【化 10】



40

であり：ここで、

x は、0 ないし 30 の整数であり；

y は、2 ないし 200 の整数であり；

R⁸ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり；

R⁹ および R¹⁰ は、独立して C₁ - 12 アルキレンであり；

R¹¹ は、水素または C₁ - 6 アルキルであり、かつ R¹² は C₁ - 6 アルキルであるか；または、R¹¹ および R¹² は、共に C₃ - 10 アルキレンである；そして、

50

R^4 は、少なくとも 1 つのアミン官能基をその中に組み込んで含有するジオール残基であり；

ここで、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^1 であり、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^4 である]

のポリ（オルトエステル）単位である。

【0024】

第 6 の態様では、本発明は、疎水性または非水溶性活性物質の送達用のミセル性医薬組成物である。これは、式 X、式 Y もしくは式 Z のブロック共重合体またはそれらの混合物を含む薬物担体の内に物理的に捉えられているが、それらに共有結合していない活性成分を含む。

10

【0025】

第 7 の態様では、本発明は、活性物質の持続放出用の組成物である。これは、式 X、式 Y もしくは式 Z のブロック共重合体またはそれらの混合物を含むマトリックス中に分散した活性成分を含む。

【0026】

第 8 の態様では、本発明は、「発明の詳細な説明」に記載の通りの、式 X、式 Y または式 Z のブロック共重合体の調製方法である。

【0027】

発明の詳細な説明

この度、整形外科インプラントとして、または薬物、化粧品および他の有益な物質の隔離および持続送達用の媒体として有用なポリ（オルトエステル）を、正常な体温および pH の体液との接触により加水分解される速度と程度が外部からの酸の添加なしに制御し得るように、調製できるということが明らかになった。この知見は、グリコール酸、乳酸のエステル、またはグリコール酸共乳酸コポリマーなどの短鎖 α -ヒドロキシ酸のエステルを、ポリ（オルトエステル）鎖に包含させ、全体としての該ポリ（オルトエステル）に対するこれらのエステルの量を変化させることにある。

20

【0028】

水の存在下、これらのエステルのポリ（オルトエステル）鎖に取込ませた場合、37℃の体温と生理的 pH、特に pH 7.4 で容易に加水分解され、対応する α -ヒドロキシ酸を生じる。 α -ヒドロキシ酸は、次いで酸性賦形剤として作用し、ポリ（オルトエステル）の加水分解速度を制御する。活性物質を捕捉する媒体またはマトリックスとしてポリ（オルトエステル）を使用する場合、ポリ（オルトエステル）の加水分解が活性物質の放出を引き起こす。

30

【0029】

これらのポリ（オルトエステル）におけるアミン官能基含有ジオールの使用は、ポリ（オルトエステル）を、かかるジオールを含有しないポリ（オルトエステル）よりも pH 感受性にし、従って、高い pH より、低い pH において容易に加水分解するようにする。これは、動物細胞において見られるような酸性水性環境において該当し、ポリ（オルトエステル）を、動物内の細胞外環境内（血液内など）で比較的安定であるが、細胞内環境内で迅速に加水分解するようにできる。このことは、これらのポリ（オルトエステル）を細胞内への活性物質の送達に特に適するものにする。

40

【0030】

さらに、ポリ（オルトエステル）の機械物理的状態も制御し得る。これを達成するには、全体としてのポリ（オルトエステル）に対して選択した割合で特定のジオール残基を包含させる。例えば、「ソフト」ジオール（下記に定義）に対し、1,4-シクロヘキサジメタノール（トランス異性体またはシス／トランス異性体混合物として）または類似の「ハード」ジオール残基を高含量とすると、比較的堅固なポリマー鎖とより固い物質を生じ、シクロヘキサジメタノールの含量を「ソフト」ジオールに対して低減させると、ポリ（オルトエステル）は、固い熱可塑性、軟らかい熱可塑性、低融点固体、軟膏様（粘性）物質の段階、および任意の中間段階を経て段階的に変化する。

50

【0031】

本発明のポリ（オルトエステル）はジケテンアセタールとポリオール、好ましくはジオールとの縮合反応により調製し、機械物理的状态と加水分解速度（生物腐食性）の変動は、異なるタイプのジオールの組合せの選択と使用により達成される。

【0032】

定義

本明細書で別に定義しない限り、全ての技術および科学用語は、それらが通常使用され、合成および医薬化学の当業者に理解される通りの常套の定義に従って、本明細書において使用される。

【0033】

「活性物質」には、有益または有用な結果をもたらすいかなる化合物または化合物の混合物も含まれる。活性物質は、媒体、担体、希釈剤、潤滑剤、結合剤および他の製剤化助剤、並びに被包成分または他の保護成分とは区別される。活性物質の例は、医薬、農薬または化粧品である。適切な医薬には、局所的または全身的に作用する医薬活性物質であって、対象に局所または病巣内投与により（例えば、擦過皮膚、裂傷、穿刺傷など、並びに外科手術切開に適用することを含む）、または皮下、皮内、筋肉内、眼内または関節内注射などの注射により投与し得るものである。これらの物質の例には、抗感染症剤（例えば、抗生物質、抗ウイルス剤、抗かび剤、疥癬駆除剤またはシラミ撲滅剤）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロロヘキシジン、酢酸マフェニド、塩化メチルベンゼトニウム、ニトロフラゾン、ニトロメルソールなど）、ステロイド（例えば、エストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲン、副腎コルチコイドなど）、治療用ポリペプチド（例えば、インシュリン、エリスロポイエチン、骨形成タンパク質などの形態形成タンパク質など）、鎮痛剤および抗炎症剤（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトロラック、COX-1阻害剤、COX-2阻害剤など）、癌化学療法剤（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、チオグアニン、カルムスチン、ロムスチン、メルファラン、クロランブシル、ストレプトゾシン、メトトレキセート、ビンクリスチン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ビンデシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、タモキシフェンなど）、鎮静剤（例えば、モルヒネ、メペリジン、コデインなど）、局所麻酔剤（例えば、アミドもしくはアニリド型局所麻酔剤、例えば、ブピバカイン、ジブカイン、メピバカイン、プロカイン、リドカイン、テトラカインなど）、抗血管形成剤（例えば、コンブレスタチン、コントルトロスタチン、抗VEGFなど）、多糖類、ワクチン、抗原、DNAおよび他のポリヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチドなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。本発明はまた、他の局所作用活性物質、例えば、収斂剤、制汗剤、刺激剤、引赤薬、発疱薬、硬化剤、焼灼薬、腐食剤、角質溶解剤、日焼け止め、および種々の皮膚用剤、例えば、色素減少および抗掻痒剤にも適用し得る。「活性物質」の用語は、さらに、殺生物剤（抗かび剤、殺菌剤、除草剤など）、植物成長促進剤または阻害剤、保存剤、消毒薬、空気清浄剤および栄養剤も包含する。

【0034】

「アルキル」は、炭素数1ないし指定数の線状の飽和炭化水素基であるか、または炭素数3ないし指定数（例えば、C₁₋₄アルキル）の分枝もしくは環状の飽和炭化水素基を意味する。アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、t-ブチル、シクロプロピルメチルなどが含まれる。

【0035】

「アルキレン」は、炭素数1から指定数までの分枝または非分枝の飽和の二価基を意味する（例えば、C_{1-C₁₂}アルキレン）。アルキレンの例には、メチレン（-CH₂-）、エチレン（-CH₂CH₂-）、イソペンチレン（-CH₂-CH（CH₃）-CH₂-CH₂-）、n-オクチレン（-（CH₂）₈-）などが含まれる。

【0036】

「生物腐食性の」および「生物腐食性」は、生物的環境の作用、例えば、生体の作用、

10

20

30

40

50

最も顕著には生理的 pH および温度による、ポリ（オルトエステル）の分解、崩壊または消化を表す。本発明のポリ（オルトエステル）の生物腐食の主たるメカニズムは、ポリ（オルトエステル）の単位間および単位内の結合の加水分解である。

【0037】

「含む」は、当該用語に続いて列挙された要素を含有すること、受け容れること、及ぶこと、または包含することを意味することを意図する包括的用語であるが、他の列挙していない要素を排除するものではない。

【0038】

「制御放出」、「持続放出」および類似の用語は、該活性物質が適用または注射後直ちに分散されるよりもむしろ一定期間に渡って、確認可能かつ制御可能な速度で送達媒体から放出される場合に、活性物質の送達様式を示すために使用する。制御または持続放出は、数時間、数日、または数ヶ月にまで及び、多数因子の関数として変化し得る。本発明の医薬組成物において、放出速度は、選択した賦形剤のタイプおよび組成物中の賦形剤の濃度に左右される。放出速度のもう一つの決定因子はポリ（オルトエステル）単位間および単位内の結合の加水分解速度である。そして、加水分解速度は、ポリ（オルトエステル）の組成とポリ（オルトエステル）中の加水分解可能な結合の数により制御され得る。本医薬組成物からの活性物質の放出速度を決定する他の因子には、粒径、媒質の酸性度（マトリックスの内外）、およびマトリックス中の活性物質の物理化学的特性が含まれる。

【0039】

「マトリックス」は、ポリ（オルトエステル）が腐食するかまたは崩壊するまで物質の放出を防止するようにして活性物質を本質的に保持する、ポリ（オルトエステル）の物理的構造を示す。

【0040】

「PEG」は、ポリエチレングリコール、 $H-[OCH_2CH_2]_f-OH$ を意味し、数字の接尾語は、名目上の数平均分子量、 M_n を示す。文脈上別の必要がない限り、「PEG」はまた、時には「RPEG」と呼ばれる、ポリエチレングリコールモノ（ C_1-C_4 アルキル）エステル、 $R-[OCH_2CH_2]_f-OH$ （式中、R は C_1-C_4 アルキルである）も包含する。

【0041】

「POE」は、ポリ（オルトエステル）を意味する；または、ブロック共重合体の場合、ポリ（オルトエステル）単位を意味する。

【0042】

「隔離」は、活性物質をポリ（オルトエステル）マトリックスの内部空間に閉じ込めること、または保持することである。マトリックス内での物質の隔離は、物質の毒性作用を制限し、物質の作用時間を制御された様式で延長し、生体内の正確に定めた場所に物質を放出させ、あるいは不安定な物質を環境の作用から保護する。

【0043】

「治療的有效量」とは、疾患の処置のために動物に投与したとき、その疾患の処置に有効であるための十分な量を意味する。

【0044】

疾患の「処置」または「処置する」は、疾患に掛かり得る状態にあるが、その疾患を未だ経験していないか、疾患の症状を示していない動物をその疾患の発症から防御すること（予防処置）、その疾患を阻害すること（その進行を遅くするか、または阻止すること）、その疾患の症状または副作用を軽減すること（一時的緩和処置を含む）、およびその疾患から解放すること（疾患の退行現象を起こすこと）などである。本発明の目的として、「疾患」は疼痛を含む。

【0045】

「単位」は、ポリ（オルトエステル）鎖の個々のセグメントを意味し、ジケテンアセタール分子およびポリオール残基からなる。

【0046】

10

20

30

40

50

「 α -ヒドロキシ酸含有」単位は、Aが R^1 である単位、即ち、該ポリオールが α -ヒドロキシ酸またはその環状ジエステルおよび式 $HO-R^6-OH$ のジオールから調製される単位を示す。 α -ヒドロキシ酸含有単位であるポリ（オルトエステル）の割合は、ポリ（オルトエステル）の加水分解速度（または生物腐食性）に影響を及ぼし、結果として活性物質の放出速度に影響する。

【0047】

「アミン含有」単位は、Aが R^4 である、即ち、ジオールがアミン官能基を含有する単位を示す。アミン含有単位であるポリ（オルトエステル）の割合は、ポリ（オルトエステル）の加水分解速度（または生物腐食性）のpH感受性に影響を及ぼし、結果として活性物質の放出速度に影響する。

10

【0048】

「ハード」および「ソフト」単位は、ポリ（オルトエステル）の個々の単位を示し、ポリ（オルトエステル）に対する全体としてのその含量がポリ（オルトエステル）の機械物理的状态を決定する。「ハード」単位はAが R^2 である単位であり、「ソフト」単位はAが R^3 である単位である。

【0049】

「媒体」および「担体」は、治療または他の生物学的効果以外の理由で、医薬または化粧品製剤などの組成物に含まれる成分を示す。媒体および担体が担う機能には、活性物質を対象部位へ輸送すること、隔離またはその他の手段による活性物質の接近速度または放出速度を制御すること、およびその活性を必要とする領域への物質の適用を容易にすることが含まれる。媒体および担体の例には、微粒子、ミクロスフェア、ロッドおよびウェーハなどの固体；並びにシリンジなどにより、またはへらなどの道具で塗ることにより分配できる半固体が含まれる。

20

【0050】

特に述べない限り、温度、時間、大きさなどの所定の範囲は、およそそのものと考えべきである。

【0051】

成分名は、the International Cosmetic Ingredient Handbook, 3rd edition, 1995 から採用する。

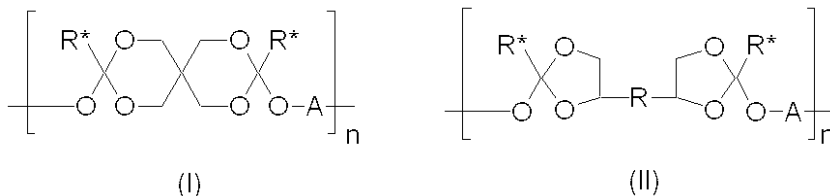
【0052】

本発明のポリ（オルトエステル）

30

ポリ（オルトエステル）は、式Iまたは式IIである。

【化11】



式中、

40

R^* は、 $C_1 - 4$ アルキルであり；

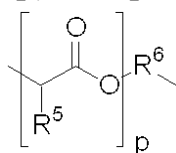
Rは、結合、 $-(CH_2)_a-$ または $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ であり；ここで、aは1ないし10の整数であり、bおよびcは独立して1ないし5の整数であり；

nは少なくとも5の整数であり；そして

各Aは、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 から独立して選択され、ここで、

R^1 は、

【化 1 2】



であり：ここで、

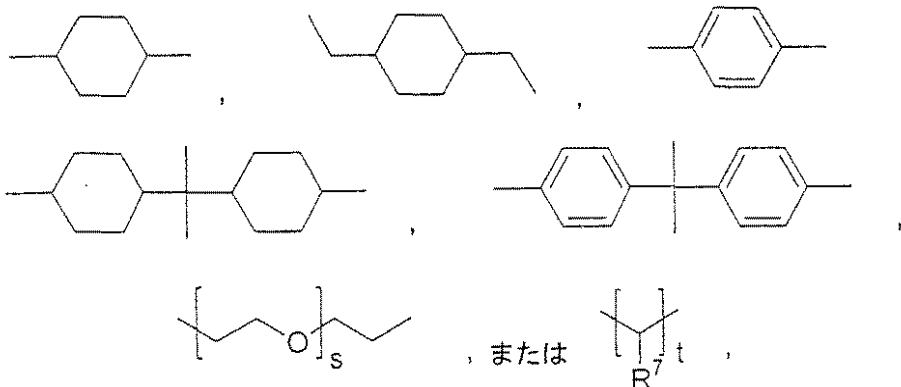
p は、1 ないし 20 の整数であり；

R⁵ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり；そして

R⁶ は、

10

【化 1 3】



20

であり：ここで、

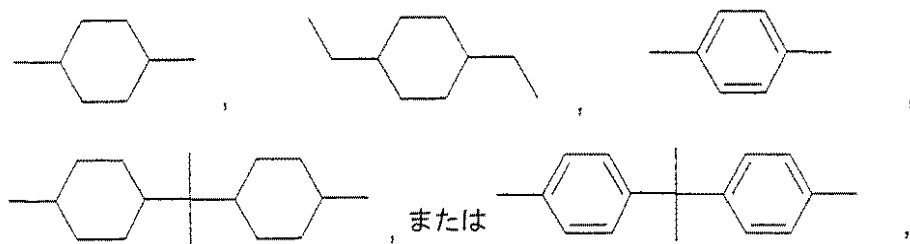
s は、0 ないし 30 の整数であり；

t は、2 ないし 200 の整数であり；そして、

R⁷ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり；

R² は、

【化 1 4】

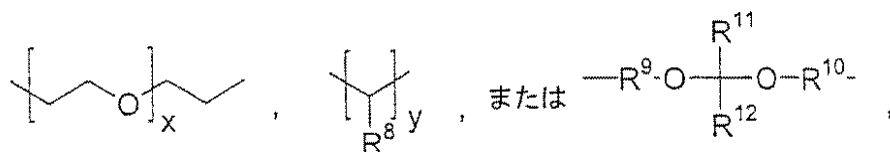


30

であり：

R³ は、

【化 1 5】



40

であり：ここで、

x は、0 ないし 30 の整数であり；

y は、2 ないし 200 の整数であり；

R⁸ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり；

R⁹ および R¹⁰ は、独立して C₁ - 12 アルキレンであり；

R¹¹ は、水素または C₁ - 6 アルキルであり、かつ R¹² は C₁ - 6 アルキルであるか

；または、R¹¹ および R¹² は、共に C₃ - 10 アルキレンである；そして、

50

R^4 は、少なくとも 1 つのアミン官能基をその中に組み込んで含有するジオール残基であり；

ここで、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^1 であり、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^4 である。

【0053】

これらのポリ（オルトエステル）はポリマーであるため、ポリ（オルトエステル）中の繰返し単位数 n は、必然的に、正確な数というよりもむしろ分布の平均値を表す。同様に、 α -ヒドロキシ酸含有単位の α -ヒドロキシ酸基の数 p 、および基 R^6 および R^3 におけるエチレンオキシド基の数 s および x は、必然的に、それぞれ正確な数というよりもむしろ分布の平均値を表す。

10

【0054】

本発明に有用なポリ（オルトエステル）の構造は、式 I または式 I I に示すように、ジケテンアセタールとジオールの交互残基のものであり、それぞれ隣接するジケテンアセタール残基のペアが 1 個のポリオール、好ましくはジオールの残基により隔てられている。

【0055】

水の存在下で、 α -ヒドロキシ酸含有単位は 37℃ の体温と生理的 pH で容易に加水分解され、対応するヒドロキシ酸を生じる。これらの α -ヒドロキシ酸は酸性触媒として作用し、外部からの酸を添加せずともポリ（オルトエステル）の加水分解速度を制御する。活性物質を捕捉する送達用媒体またはマトリックスとしてこのポリ（オルトエステル）を使用するとき、ポリ（オルトエステル）の加水分解が、活性物質の放出を引き起こす。

20

【0056】

高モルパーセントの「 α -ヒドロキシ酸含有」単位を有するポリ（オルトエステル）はより高い生物腐食速度を有する。好適なポリ（オルトエステル）は、「 α -ヒドロキシ酸含有」単位のモルパーセントが約 0.1 ないし約 99 モルパーセントの範囲のもの、例えば、約 0.5 ないし約 50 モルパーセント、より好ましくは約 1 ないし約 30 モルパーセント、例えば、約 5 ないし約 30 モルパーセント、とりわけ約 10 ないし約 30 モルパーセントの範囲のものである。

【0057】

より高いモルパーセントの「アミン含有」単位を有するポリ（オルトエステル）は、非「アミン含有」ポリ（オルトエステル）よりも pH 感受性である生物腐食速度を有し、その速度は低い pH で増大する。好ましいポリ（オルトエステル）は、「アミン含有」単位のモルパーセントが、約 0.1 ないし約 99.9 モルパーセント、より好ましくは約 1 ないし約 80 モルパーセント、例えば約 5 ないし約 50 モルパーセント、ことさらに約 10 ないし約 30 モルパーセントのものである。

30

【0058】

好ましいポリ（オルトエステル）は、以下の 1 またはそれ以上が該当するものである：

n は約 5 ないし約 500、好ましくは約 20 ないし約 500、ことさらに約 30 ないし約 300 の整数であり；

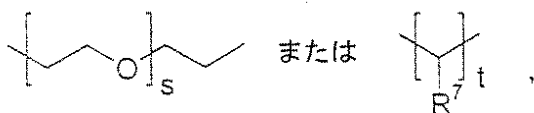
R^* は $C_2 - 4$ アルキル、ことさらにエチルであり；

R^5 は水素またはメチルであり；

40

R^6 は：

【化 16】



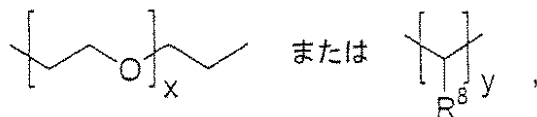
式中、 s は 0 ないし 10、ことさらに 1 ないし 4 の整数であり； t は 2 ないし 30、ことさらに 2 ないし 10 の整数であり；そして R^7 は水素またはメチルである；

であり、

R^3 は、

50

【化 17】



式中、 x は 0 ないし 10、ことさらに 1 ないし 4 の整数であり； y は 2 ないし 30、ことさらに 2 ないし 10 の整数であり；そして R^8 は水素またはメチルである；

であり、
 R^4 は、1 個または 2 個のアミン基に中断される、炭素数 2 ないし 20、好ましくは炭素数 2 ないし 10 の脂肪族ジオールの残基（即ち、2 個のヒドロキシ基ではないジオールの一部）から選択されるか、または、ヒドロキシ基の間に 4 ないし 20、好ましくは 4 ないし 10 の炭素または窒素原子を有するジ（ヒドロキシ）—またはビス（ヒドロキシアルキル）—環状アミンの残基から選択され；

アミン基は、第 2 級、または好ましくは、第 3 級アミン基であり；

A が R^1 である単位の割合は、約 0.5 ないし約 50 モルパーセント、より好ましくは約 1 ないし約 30 モルパーセント、例えば約 5 ないし約 30 モルパーセント、ことさらに約 10 ないし約 30 モルパーセントであり；そして、

A が R^4 である単位の割合は、約 1 ないし約 80 モルパーセント、例えば約 5 ないし約 50 モルパーセント、ことさらに約 10 ないし約 30 モルパーセントである。

【0059】

これらの好適性のいずれかが存在する場合に、好適性に合致しない同じポリ（オルトエステル）よりもより好適なポリ（オルトエステル）を生じるが、この好適性は一般に独立しており、合致する好適性が多い程、ポリ（オルトエステル）は、一般に、合致する好適性が少ない場合のものよりもより好適なポリ（オルトエステル）となる。

【0060】

全体としてのポリ（オルトエステル）に対する「ハード」単位のモルパーセントで表すと、液状または半固体組成物のための好適なポリ（オルトエステル）は、「ハード」単位が約 20 モルパーセント以下を構成するものである。同様に、より固体となる組成物のための好適なポリ（オルトエステル）は、「ハード」単位が約 30 モルパーセントないし約 99.8 モルパーセントを構成するものである。

【0061】

高含量の「 α -ヒドロキシ酸含有」単位を有するポリ（オルトエステル）は、より高い生物腐食速度を有する。

【0062】

個々の「 α -ヒドロキシ酸含有」単位に関し、 p は、好ましくは 1 ないし 6、より好ましくは 1 ないし 4、最も好ましくは 1 または 2 である； R^5 は、好ましくは水素またはメチルである；そして R^6 についての上記の定義において、 s は好ましくは 2 ないし 12、より好ましくは 2 ないし 6、そして最も好ましくは 2 である；そして t は、好ましくは 4 ないし 12 であり、より好ましくは 4 ないし 6 であり、そして最も好ましくは 6 である。

【0063】

個々の「ハード」単位に関し、 R^2 は、好ましくはシクロヘキサンジメタノールである。

【0064】

個々の「ソフト」単位に関し、 R^3 の定義において、 x は、好ましくは 2 ないし 12、より好ましくは 2 ないし 6、最も好ましくは 2 である； y は、好ましくは 4 ないし 12、より好ましくは 4 ないし 6、最も好ましくは 6 である； R^8 は、好ましくは水素である； R^9 および R^{10} は、好ましくは同一であり、より好ましくは非分枝 $C_4 - C_{12}$ アルキレン、ことさらに非分枝 $C_6 - C_{12}$ アルキレンである； R^{11} は、好ましくは水素であり、 R^{12} は、好ましくはメチルである。

【0065】

個々の「アミン含有」単位に関し、式 $\text{HO}-\text{R}^4-\text{OH}$ のジオールには、1個または2個のアミン基で中断される、炭素数2ないし20、好ましくは炭素数2ないし10の脂肪族ジオール、および、ヒドロキシ基間に4ないし20、好ましくは4ないし10の炭素または窒素原子を有するジ（ヒドロキシ）—またはビス（ヒドロキシアルキル）—環状アミンが含まれる；そして、アミン基は、第2級、または好ましくは、第3級アミン基である。

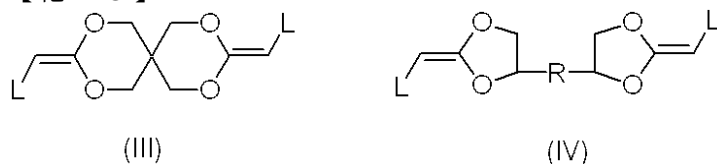
【0066】

ポリ（オルトエステル）の調製

ポリ（オルトエステル）は、米国特許第4,764,364号、第4,855,132号および第5,968,543号に記載の方法に従って調製される。ことさらに、ポリ（オルト

10

【化18】



式中、Lは水素または $\text{C}_1 - 3$ アルキルである、

のジケテンアセタールと、式 $\text{HO}-\text{R}^1-\text{OH}$ のジオールおよび式 $\text{HO}-\text{R}^4-\text{OH}$ のジオール、および場合により式 $\text{HO}-\text{R}^2-\text{OH}$ および $\text{HO}-\text{R}^3-\text{OH}$ の少なくとも1つ

20

のジオールとの反応により調製される。

【0067】

様々なタイプのジオールの混合物を使用してポリ（オルトエステル）を形成するために、混合物は、ポリ（オルトエステル）の所望の特性に基づいて選択される割合で形成する。ことさらに、ジオールが低分子量のポリエチレングリコール類または脂肪族ジオールである場合、Aが R^1 であるジオールの量を多く使用すると、ポリ（オルトエステル）の生物腐食性が増大し、 R^6 がポリエチレンオキシド部分またはアルカンであるジオールの使用は、ポリマーの軟らかさを増大させ；Aが R^2 であるジオールの量を多く使用すると、ポリ（オルトエステル）の堅さが増大し、Aが R^3 であるジオールの使用は、ポリ（オルト

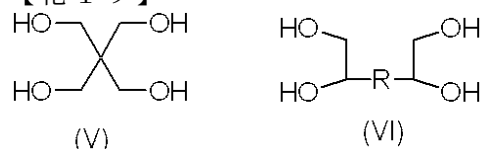
30

エステル）の軟らかさを増大させる。Aが R^4 であるジオールの使用は、ポリ（オルト

【0068】

式 I I I および式 I V のタイプのジケテンアセタールの調製は、米国特許第4,304,767号、第4,532,335号および第5,968,543号に開示されており；そして当業者にとって既知である。典型的な方法は、式 V（即ち、ペンタエリスリトール）または式 V I

【化19】



40

のビス（ジオール）と、2当量の2-ハロカルボキシアルデヒドジアルキルアセタール（2-ブromoアセトアルデヒドジエチルアセタールなど）との縮合、続く脱ハロゲン化水素により、ジケテンアセタールを得ることである。グリコールとジエチルブromoアセタールの縮合は、Roberts et al., J. Am. Chem. Soc., 80, 1247-1254 (1958) に記載されており、脱ハロゲン化水素は、Beyerstedt et al., J. Am. Chem. Soc., 58, 529-553 (1936) に記載されている。

【0069】

また、ジケテンアセタールは、ジビニルアセタールの異性化により調製し得る。従って、例えば、3,9-ジ（エチリデン）-2,4,8,10-テトラオキサスピロ[5.5]ウン

50

デカン (DETO SU) は、エチレンジアミン中の n -ブチルリチウムを使用して、または光異性化により、3,9-ジビニル-2,4,8,10-テトラオキサスピロ [5.5] ウンデカンを異性化して調製し得る。二重結合の異性化は、Corey et al., J. Org. Chem., 38, 3224 (1973) に記載されている。ジビニルアセタールは、式 V または式 V I のビス (ジオール) と、2 当量のビニル性アルデヒド (アクロレインもしくはクロトンアルデヒドなど) またはそれらのジアルキルアセタール (アクロレイン・ジメチルアセタールなど) との縮合反応により調製し得る; かかる縮合反応は周知である。

【0070】

R が結合を表す式 V I のビス (ジオール) は、エリトリトールである。R が $-(CH_2)_a-$ を表す式 V I のビス (ジオール) は、1,3-ブタジエンまたは 1,5-ヘキサジエンなどの α, ω -ジエンを四酸化オスミウム/過酸化水素などの酸化剤により酸化するか、または技術上既知の他の方法により調製し得る。R が $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ を表す式 V I のビス (ジオール) は、アリルアルコールなどの ω -ヒドロキシ- α -オレフィンとエピクロロヒドリンなどの ω -ハロアルキルオキシランとを反応させて、2-アリルオキシメチルオキシランなどの酸素原子により中断されたバックボーンをもつ ω -エポキシ- α -オレフィンを形成させ、次いで四酸化オスミウム/過酸化水素などの酸化剤により酸化するか、または技術上既知の他の方法により、調製し得る。

10

【0071】

ポリ (オルトエステル) の剛性または柔軟性は、ポリ (オルトエステル) 構造中の「ハード」単位および「ソフト」単位の割合によって決まり、より大きな剛性は、ポリ (オルトエステル) における「ハード」単位の割合をより大きくすることにより得られる。

20

【0072】

ポリ (オルトエステル) の生物腐食性は、加水分解可能な α -ヒドロキシ酸エステル基の割合によって決まり、より大きな生物腐食性は、「 α -ヒドロキシ酸含有」単位の割合をより大きくすることにより達成される。生物腐食性の pH 感受性は、「アミン含有」単位の割合により増大し、より高い割合にすると、物質は低 pH においてより迅速に生物腐食するようになる。

【0073】

このように、式 I I I または式 I V のジケテンアセタールとジオール類の混合物との反応により調製されて生じるポリ (オルトエステル) の特性は、両方ともジオール混合物中の、2 ないし 4 つのタイプのジオールの量比により制御される。

30

【0074】

本発明はまた、架橋化ポリ (オルトエステル) を包含し、これは 2 より多いヒドロキシ官能基を有する 1 またはそれ以上のポリオールを採用することにより調製する。このような架橋化ポリ (オルトエステル) は、好ましくは、該ジケテンアセタールと、A が R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 であるジオールまたはそれらの混合物とを先ず反応させ、次いで、2 より多いヒドロキシ官能基を有するポリオールを添加することにより調製し得る。あるいは、2 より多いヒドロキシ官能基を有するポリオールは、ジオールと同時に添加してもよい。架橋化ポリ (オルトエステル) の調製に適する 2 より多いヒドロキシ官能基を有するポリオールは、直鎖または分枝鎖型であり得、例えば、1,2,3-プロパントリオール、1,2,5-ペンタントリオール、1,2,6-ヘキサントリオール、1,3,5-ペンタントリオール、1,2,4-ブタントリオール、1,4,7-ヘプタントリオール、1,5,10-デカントリオール、1,5,12-ドデカントリオール、1,2,3,4,5,6-ヘキサンヘキサノール、またはトリス (2-ヒドロキシエチル) アミンなどのアミン含有ポリヒドロキシル化合物などのポリヒドロキシル化合物を包含する。このタイプの他の代表的なポリオールは、米国特許第 4,304,767 号に記載されている。反応条件 (例えば、適切な溶媒および反応温度) および架橋化ポリ (オルトエステル) の調製方法は、ジオールのみを用いるポリ (オルトエステル) の調製について上記したものと同様であり、米国特許第 4,304,767 号および第 5,968,543 号に記載されている。

40

【0075】

50

適切なジビニルエーテルを過剰の適切なジオールと反応させることによる、ジオール、特に式 $\text{HO}-\text{R}^3-\text{OH}$ のジオールの調製は、Heller et al., J. Polymer Sci., Polymer Letters Ed. 18:293-297 (1980) に一般的に開示されている。

【0076】

式 $\text{HO}-\text{R}^4-\text{OH}$ のジオールは、少なくとも1つの第2級、または、好ましくは第3級アミンを含有するジオールである。それには、 R^4 が、 $\text{R}'\text{NR}''\text{R}'''$ または $\text{R}'\text{N}=\text{R}'''$ (式中、 R' および R''' の各々は、独立して、ジオールのヒドロキシ基の一方が結合する脂肪族、芳香族性または芳香族性／脂肪族直鎖または分枝鎖炭化水素であり、場合により R' および R''' は、アミンが環状アミンであるように結合していることもあり、特に炭素数2ないし10、ことさらに2ないし5の直鎖または分枝鎖アルキルであり、 R'' は、水素、 C_1-6 アルキル、 C_6-10 アリールまたはアラルキル、特にアルキル、そしてことさらにメチルである) などのアミンであるジオールが含まれる。他のジオールには、2個のそのようなアミン基が存在するものが含まれ、それには同じ環状アミン中にあるものが含まれる。従って、代表的な環状アミンベースの式 $\text{HO}-\text{R}^4-\text{OH}$ のジオールには、置換ピリジン、ペペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ペペラジンなどの、ジ(ヒドロキシ)ーまたはビス(ヒドロキシアルキル)ー置換環状アミンが含まれる。いくつかの代表的な式 $\text{HO}-\text{R}^4-\text{OH}$ のジオールには、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アニリン、N-メチル-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン、N-ブチル-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン、N-プロピル-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン、N-2-プロピル-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン、N-シクロヘキシル-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン、N-ベンジル-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン、3-ジメチルアミノ-1,2-プロパンジオール、3-(tert-ブチルアミノ)-1,2-プロパンジオール、1,4-ビス(2-ヒドロキシエチル)ペペリジン、1,4-ビス(2-ヒドロキシエチル)ペペラジン、1,4-ビス(ヒドロキシメチル)ペペラジン、7-(2,3-ジヒドロキシプロピル)テオフィリン、3,6-ジヒドロキシピリダジン、2,3-ジヒドロキシピリジン、2,4-ジヒドロキシピリジン、2,6-ジヒドロキシピリジン、4,6-ジヒドロキシピリミジン、N-エチル-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミンなどが含まれる。そのようなジオールには、第2級および第3級アミンの両方を含有するものが含まれるが、第3級アミンが好ましい。アミン含有ポリオールには、N-3-ヒドロキシプロピル-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン、1,3-ビス[トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミノ]プロパン、2,2-ビス(ヒドロキシメチル)-2,2',2''-ニトリロトリエタノール、トリス(2-ヒドロキシエチル)アミン、トリス(3-ヒドロキシプロピル)アミンなどが含まれる。これらのジオールは、報告された合成において当分野で既知であり、多くは市販されている。

【0077】

一旦作成したら、所望の割合の式 $\text{HO}-\text{R}^1-\text{OH}$ のジオール、および式 $\text{HO}-\text{R}^4-\text{OH}$ のジオール、並びに式 $\text{HO}-\text{R}^2-\text{OH}$ および $\text{HO}-\text{R}^3-\text{OH}$ の場合によるジオール類を、式 I I I または式 I V のジケテンアセタールと、ジケテンアセタールの総モル数とジオールの総モル数が約1:1の比で、適切な溶媒中、外界温度で混合する。ジケテンアセタールとジオールとの間の縮合反応は、例えば、米国特許第4,764,364号、第4,855,132号および第5,986,543号に記載され、当業者に周知かつ反応物それ自体の構造から容易に明らかな条件下で実行する。適切な溶媒は、非プロトン性溶媒、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ピロリドン、テトラヒドロフラン、およびメチルブチルエーテルなどである。本反応に触媒は必要ではないが、使用する場合の適切な触媒は、ピリジン中のヨウ素、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ルイス酸(トリクロロホウ素、トリフルオロホウ素、トリクロロホウ素エーテル化合物、トリフルオロホウ素エーテル化合物、オキシ塩化スズ、オキシ塩化リン、塩化亜鉛、五塩化リン、五フッ素化アンチモン、オクタン酸第一スズ、塩化第二スズ、ジエチル亜鉛、およびそれらの混合物)、お

よびブレンステッド触媒（ポリリン酸、架橋ポリスチレンスルホン酸、酸性シリカゲル、およびそれらの混合物）である。代表的な触媒使用量は、ジケテンアセタールに対して約 0.2 重量%である。少量または多量を使用することも可能であり、例えば、ジケテンアセタールに対して 0.005 重量%ないし約 2.0 重量%使用する。反応が完了したら、反応混合物を放冷し、半固体のポリ（オルトエステル）については減圧下にロータリーエバポレーターにより、または固体のポリ（オルトエステル）についてはアルカノール（例えば、メタノール、エタノールなど）またはアルカン（例えば、ヘキサン、ヘプタンなど）のような非溶媒中での沈殿により、濃縮する。ポリ（オルトエステル）は、上昇温度にて減圧下にさらに乾燥させてもよい。

【0078】

ポリ（オルトエステル）は、同様の反応条件下で、但し「連鎖停止剤」（ポリ（オルトエステル）鎖形成を終結させる試薬）の存在下に、ジケテンアセタールと選択したジオール（類）とを反応させることにより製造することもできる。適切な連鎖停止剤は、 C_{5-20} アルカノール、特に C_{10-20} アルカノールである。連鎖停止剤は、好ましくは、ジケテンアセタールをベースとして 1 ないし 20 mol % 存在する。このように調製されるポリ（オルトエステル）は、ジケテンアセタールとジオールのみとの反応により調製したものよりも分子量が低く、かつ分子量の分散が少ない。

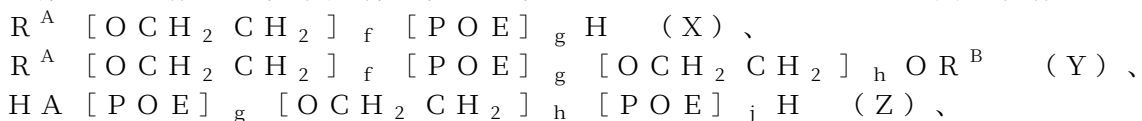
【0079】

本発明には、4つのタイプ全部の単位を含有するポリ（オルトエステル）、並びに「 α -ヒドロキシ酸含有」単位および「アミド含有」単位のみから、またはこれらの単位と「ハード」単位または「ソフト」単位の方のみとの混合物を含有するポリ（オルトエステル）が含まれる。同じタイプの 2 またはそれ以上のジオールを含有する単位の混合物から調製されるポリ（オルトエステル）も含まれる。さらに、トリオールまたはより多価のポリオールおよび／または上記のような「連鎖停止剤」モノアルコールを含有するポリ（オルトエステル）も含まれる。

【0080】

本発明のブロック共重合体

第 5 の態様では、本発明は、式 X、式 Y および式 Z のブロック共重合体である：



式中：

R^A は C_{1-4} アルキルであり；

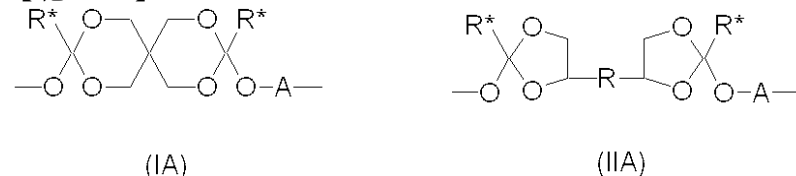
R^B は C_{1-4} アルキルであり；

f および h は、独立して 2 ないし 1000 の整数であり；

g および j は、独立して 2 ないし 200 の整数であり；

POE は、式 I A または式 I I A：

【化 20】



[式中、

R^* は、 C_{1-4} アルキルであり；

R は、結合、 $-(CH_2)_a-$ または $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ であり；ここで、a は 1 ないし 10 の整数であり、b および c は独立して 1 ないし 5 の整数である；そして、

各 A は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 から独立して選択され、ここで、

R^1 は、

10

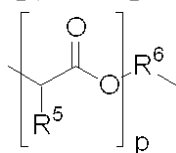
20

30

40

50

【化 2 1】



であり：ここで、

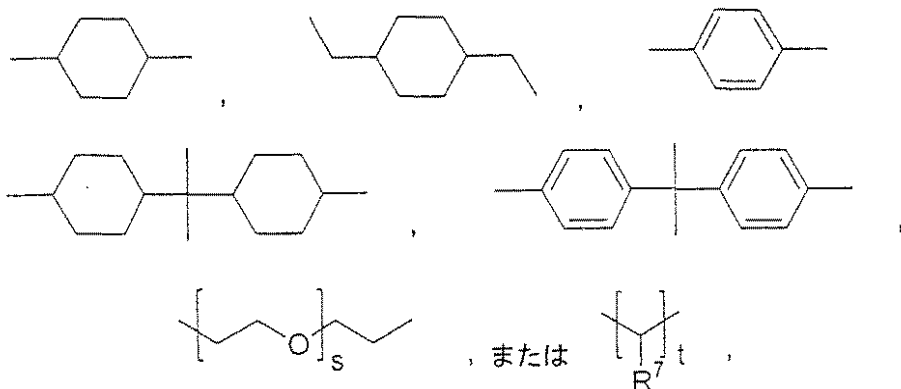
p は、1 ないし 20 の整数であり；

R⁵ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり；そして、

R⁶ は、

10

【化 2 2】



20

であり：ここで、

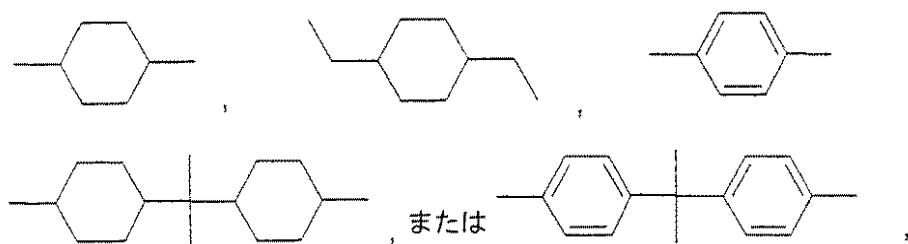
s は、0 ないし 30 の整数であり；

t は、2 ないし 200 の整数であり；そして、

R⁷ は、水素または C₁ - 4 アルキルである；

R² は、

【化 2 3】

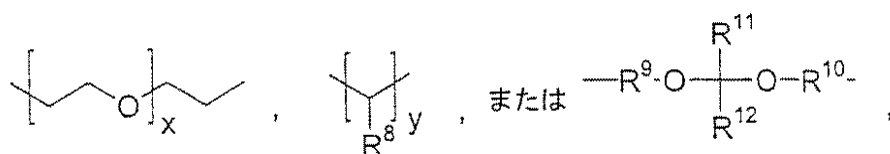


30

であり：

R³ は、

【化 2 4】



40

であり：ここで、

x は、0 ないし 30 の整数であり；

y は、2 ないし 200 の整数であり；

R⁸ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり；

R⁹ および R¹⁰ は、独立して C₁ - 12 アルキレンであり；

R¹¹ は、水素または C₁ - 6 アルキルであり、かつ R¹² は C₁ - 6 アルキルであるか

；または、R¹¹ および R¹² は、共に C₃ - 10 アルキレンである；そして、

50

R^4 は、少なくとも 1 つのアミン官能基をその中に組み込んで含有するジオール残基であり；

ここで、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^1 であり、A 単位の少なくとも 0.1 モル％は R^4 である]

のポリ（オルトエステル）単位である。

【0081】

共重合体は、AB（式 X）、ABA（式 Y）および BAB（式 Z）ブロック共重合体である。ここで、A ブロックは親水性ポリ（エチレングリコール）であり、B ブロックは疎水性ポリ（オルトエステル）である。これらの内で、ポリ（オルトエステル）ブロックは、ジケテンアセタールおよびジオールの交互の残基から構成される。

10

【0082】

機械物理的特性および生物腐食性の両方を含む共重合体の特性は、共重合体のタイプによって決定される。即ち、AB₂ ブロック、ABA₃ ブロック、または BAB₃ ブロックのいずれであるのか、PEG および POE ブロックの長さ、および POE ブロックで使用するジオール（類）（特に、POE ブロックで一般式 $HO-R^1-OH$ のジオールの割合）。

【0083】

好ましいポリマーは、以下の 1 またはそれ以上が該当するものである：

（1）f および h は、ミセル性送達のために、独立して 10 ないし 500、特に 50 ないし 250、例えば 100 の整数である；そして、f および h は、生物腐食性マトリックスのために、独立して 50 ないし 1000、特に 100 ないし 1000、例えば 250 ないし 1000 の整数である；そして、f および h は、もし両方が存在するならば、好ましくは同じである；

20

（2）g および j は、ミセル性送達のために、独立して 5 ないし 100、特に 10 ないし 50、例えば 15 である；そして、g および j は、生物腐食性マトリックスのために、独立して 10 ないし 200、特に 20 ないし 200、例えば 50 ないし 200 である；そして、g および j は、もし両方が存在するならば、好ましくは同じである；

（3） R^* は、 $C_2 - 4$ アルキル、特にエチルである；

（4） R^A および R^B は、メチルである；

（5） R^2 は、1,4-シクロヘキサジメタノールである；

30

（6）A が R^1 である POE 単位の割合は、0 ないし 10% である；

（7）各 R^1 基中、p は 1 または 2 であり、 R^5 は水素またはメチルである；そして

（8）少なくとも 0.1%、好ましくは少なくとも 1%、より好ましくは少なくとも 50%、特に少なくとも 90%、よりことさらには 100% の POE 単位は式 II のものである。

【0084】

上に挙げたこれらの好適性のいずれか 1 つを有するブロック共重合体は、その好適性を有さないブロック共重合体よりも好ましいが、ブロック共重合体は、合致する好適性の数が多ければ多いほど好ましい。

【0085】

40

これらの分子の重合特徴のために、ブロック内の繰り返し数、f、g、h および j は、必然的に、正確な数よりもむしろ分布の平均を表す。特に、f と h、または g と j が同じであると記載されているとき、これは、f と h、または g と j の平均値がほぼ同じであるべきことを示す。同様に、 R^6 のポリ（エチレングリコール）などの他の重合鎖、 R^6 の長鎖ジオール、および R^1 内のポリ（ α -ヒドロキシ酸）の長さは、必然的に、正確な数よりもむしろ分布の平均を表す。

【0086】

様々な鎖長（分子量）のポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコール低級アルキルエーテルは、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI、および Shearwater Polymer, Huntsville, AL を含む数々の供給源から入手可能である。

50

【0087】

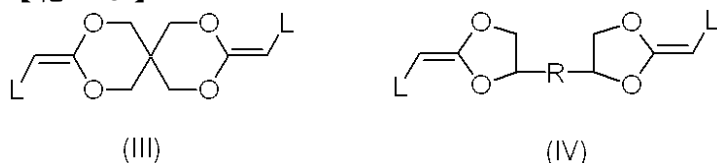
ブロック共重合体の調製

式Xの2ブロック共重合体は、2工程の合成で調製する。

【0088】

第1工程で、式 $R^A - [OCH_2CH_2]_f - OH$ （式中、 R^A は C_{1-4} アルキルである）のPEG低級アルキルエーテル（RPEG）を、過剰の式IIIまたは式IV

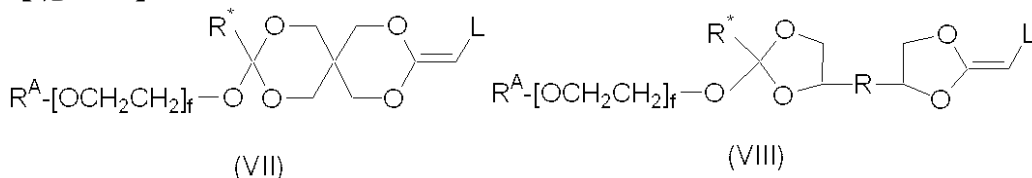
【化25】



10

のジケテンアセタールと反応させ、式VIIまたは式VIII

【化26】



の中間体を形成させる。

20

【0089】

第2工程で、式 $HO-R^1-OH$ のジオールおよび式 $HO-R^4-OH$ のジオール、および場合により式 $HO-R^2-OH$ および／または式 $HO-R^3-OH$ のジオール、またはこれらの混合物を、第1工程の溶液（式VIIまたはVIIIの中間体と、過剰のジケテンアセタールを含有する）と反応させ、POEブロックを伸長させ、かくして式Xの2ブロック共重合体を形成させる。

【0090】

ジケテンアセタールとジオールは、1:1の比で反応して2ブロック共重合体のPOEブロックを形成するので、RPEG、ジケテンアセタールおよびジオールの量は、ジケテンアセタールのモル量が、RPEGとジオールのモル量の合計に等しいように選択する。

30

【0091】

PEGブロック中のf値、即ちPEGブロックの長さは、選択されるRPEGにより決定される。POEブロック中のg値、即ちPOEブロックの長さは、RPEGのモル量に対するジオールのモル量により決定される：ジオールのモル量が多ければ多いほど（ジケテンアセタールが少なくとも等モル量存在すると仮定して）、POEブロックは長い。

【0092】

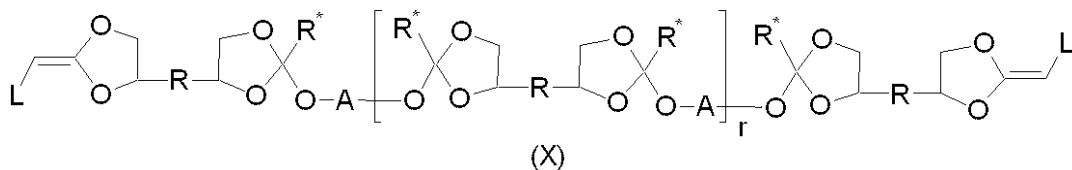
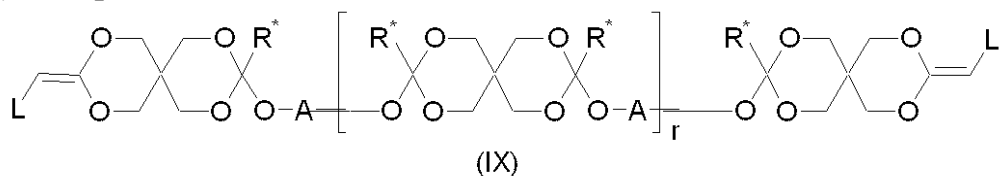
式Yの3ブロック共重合体も、2工程合成で形成される。

【0093】

第1工程では、過剰の式IIIまたは式IVのジケテンアセタールを、式 $HO-R^1-OH$ のジオールおよび式 $HO-R^4-OH$ のジオール、および場合により式 $HO-R^2-OH$ および／または式 $HO-R^3-OH$ のジオール、またはこれらの混合物と反応させ、各末端においてジケテンアセタール単位で終結するPOEブロックを形成させ、式IXまたは式X

40

【化 2 7】



10

式中、 r は $g - 2$ である、
の中間体を得る。

【0094】

第2工程では、式IXまたは式Xの中間体を、2当量のPEGまたはRPEGと反応させ、式Yの3ブロック共重合体を形成させる。

【0095】

ジケテンアセタールとジオールは本質的に1:1の比で反応して3ブロック共重合体のPOEブロックを形成するが、POEブロックのジケテンアセタール終結が望ましいので、ジケテンアセタールとジオールの量は、ジケテンアセタールのモル量が、ジオールのモル量よりも僅かに多いように選択する。POEブロックに対するPEG/RPEGのモル比は、約2:1であるべきであるが、反応完了後にポリマーから容易に分離し得るので、過剰のPEG/RPEGを使用し得る。

20

【0096】

PEGブロック f および h の値は、選択されるPEG/RPEGにより決定される。典型的に、単一のPEG/RPEGが使用されるとき、 f および h は同じである；しかし、異なる長さの2またはそれ以上のPEG/RPEGが使用されるならば、異なるPEGブロック長を含有する共重合体の混合物が得られ、これらの混合物を所望ならばゲル透過クロマトグラフィーなどの分子量分画技法により分離し得る。POEブロックの g の値は、POEを形成するのに使用されるジオールに対するジケテンアセタールの比により主に決定される。

30

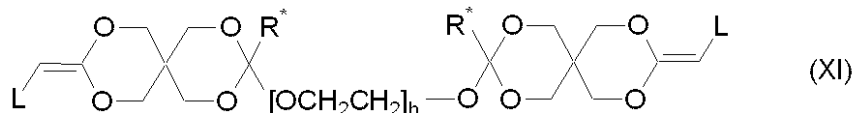
【0097】

式Zの3ブロック共重合体も、2工程合成で形成される。

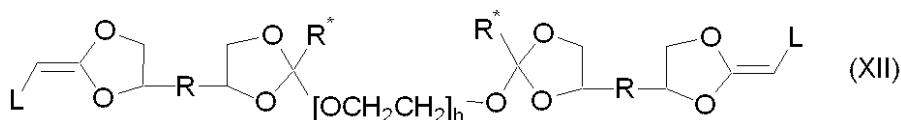
【0098】

第1工程で、式 $H-[OCH_2CH_2]_n-OH$ のPEGを過剰の式IIIまたは式Vのジケテンアセタールと反応させ、式XIまたは式XII

【化 2 8】



40



の中間体を形成させる。

【0099】

第2工程で、式 $HO-R^1-OH$ のジオールおよび式 $HO-R^4-OH$ のジオール、および場合により式 $HO-R^2-OH$ および/または式 $HO-R^3-OH$ のジオール、または

50

これらの混合物を、第1工程の溶液（式X IまたはX I Iの中間体と、過剰のジケテンアセタールを含有する）と反応させ、P O Eブロックを伸長させ、かくして式Zの3ブロック共重合体を形成させる。

【0100】

ジケテンアセタールとジオールは、1 : 1の比で反応して2ブロック共重合体のP O Eブロックを形成するので、P E G、ジケテンアセタールおよびジオールの量は、ジケテンアセタールのモル量が、P E Gとジオールのモル量の合計に等しいように選択する。

【0101】

P E Gブロック中のh値は、選択されるP E Gにより決定される。P O Eブロック中のgおよびj値は、P E Gのモル量に対するジオールのモル量により決定される：ジオールのモル量が多ければ多いほど（ジケテンアセタールが少なくとも等モル量存在すると仮定して）、P O Eブロックは長い。典型的に、P O Eブロックは、平均して等しい長さである。

10

【0102】

式Zの3ブロック共重合体の代替的合成では、ジケテンアセタール単位で終結するP O Eブロック（式I Xおよび式Xの中間体）を調製し、0.5モル当量のP E Gと反応させ、P E Gの各末端をP O Eブロックで終結させる。

【0103】

共重合体が未反応のジケテンアセタール末端基を有し得るいかなる合成においても、共重合体は、C₁ - C₄ アルコールなどのヒドロキシ含有化合物と反応させて、共重合体をアルコキシ単位で終結させ得る；そして、そのようなアルコキシ終結共重合体は、本発明の範囲に含まれる。ヒドロキシ含有化合物、特にC₁ - C₄ アルコールは、過剰量で採用し得、未反応の過剰物は、ポリマーの精製中に容易に分離し得る。

20

【0104】

共重合体の形成に適する反応条件は、米国特許第5,968,543号および発明の背景で引用した他の文献に記載のような、ポリ（オルトエステル）の形成について周知の条件である。典型的に、反応は、以前にα-ヒドロキシ酸含有ジオールの調製のために言及した溶媒およびエーテル、特にテトラヒドロフランのような、極性非プロトン性溶媒中で起こる。所望または必要ならば触媒を使用し得、オルトエステルの形成について当分野で既知の触媒から選択し得る。適する触媒には、ヨウ素／ピリジン、p-トルエンスルホン酸などの強酸；トリクロロホウ素エーテル化合物、トリフルオロホウ素エーテル化合物、オキシ塩化スズ、オキシ塩化リン、塩化亜鉛、五塩化リン、五フッ素化アンチモン、塩化第二スズなどのルイス酸；ポリリン酸、ポリスチレンスルホン酸などのブレンステッド酸が含まれる。特に適する触媒は、p-トルエンスルホン酸である。典型的に使用される触媒の量は、ジケテンアセタールに対して約0.2重量%であるが、0.005%ないし2%の量も使用し得る。

30

【0105】

適する反応温度は、室温ないし使用する溶媒の沸点である。例えば、20℃ないし70℃である。そして、適する反応時間は、数分間ないし48時間、典型的には15分間ないし24時間である。

40

【0106】

一度ブロック共重合体の形成が完了したら、共重合体は、ヘキサンなどの非極性非プロトン性溶媒中で沈殿させることにより単離できる。典型的には、共重合体を含有する反応混合物（添加前に冷却してもよい）を、急速に攪拌された10倍量の溶媒に、室温でゆっくりと添加する。沈殿したブロック共重合体は、濾過、デカンテーションまたは他の適する方法により収集し、未反応の単量体または他の混入物を除去するために洗浄し、典型的に真空オープン中で融点より低い温度で乾燥させ得る。

【0107】

本発明のブロック共重合体の生物腐食性は、2つの要因により決定される：第1に、共重合体が溶解する／水性溶媒中でそのまま懸濁される程度、共重合体の溶解性；そして第

50

2に、共重合体、またはより正確には、P O Eブロックが、曝される環境中で分解される程度。水性環境中での共重合体のP O Eブロックの分解速度は、共重合体の親水性により、そして、存在するならばブロック中の α -ヒドロキシ酸エステル基の割合により決定され、P O Eブロックを形成するのに使用されるジオール混合物中に、式 $\text{H O}-\text{R}^1-\text{O H}$ のジオールをより高い割合で含ませることにより、より高い生物腐食性が達成される。

【0108】

ポリ（オルトエステル）の使用

本発明のポリ（オルトエステル）は、例えば、活性物質の持続放出用の媒体などの、生物腐食性ポリマーが使用可能ないかなる用途にも使用し得る。

【0109】

持続放出媒体または担体としてポリ（オルトエステル）を使用するために、活性物質は、ポリ（オルトエステル）のマトリックス内に取込むか、またはポリ（オルトエステル）のカプセル（または「マイクロカプセル」または「ナノカプセル」；時にこれらの用語を使用する）内に被包しなければならない。生物腐食性ポリマーを使用する持続放出性投与形の調製方法は当分野で周知であり、本出願の「関連技術の説明」の項で引用した文献、および当業者なじみのその他の文献に記載のとおりである。結果として、当業者が本発明のポリ（オルトエステル）を使用して持続放出製剤を調製することは、その技術と本明細書の開示に従えば、難しいことではないであろう。適切な活性物質は、医薬的または薬理学的活性物質、例えば、薬物および薬剤などの治療物質、並びに予防物質、診断物質、および疾患を予防または処置するのに有用なその他の化学物質または材料である。本発明の組成物は特にヒトおよびその他の哺乳動物の治療処置に有用であるが、他の動物についても使用し得る。さらに、本発明の持続放出組成物は、化粧品および農薬の放出にも使用可能であり、あるいは抗かび剤またはその他の殺菌剤などの殺生物剤を、長期間にわたる活性物質の放出が望ましい環境に放出するためにも使用し得る。

【0110】

マトリックス製剤の場合、ポリ（オルトエステル）を先ず活性物質と混合する。高い均一性は、熱柔軟状態のポリ（オルトエステル）を活性物質と混合し、次いで該組成物が硬化するまで温度を低下させることにより達成される。別法として、ポリ（オルトエステル）を適切な鑄造（casting）溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルムまたは酢酸エチルなどに溶解し、次いで活性物質をそのポリ（オルトエステル）溶液に分散するか、または溶解し、次いで溶媒を留去して組成物完成品とする。もう一つの方法では、固体のポリ（オルトエステル）材料を磨砕して粉末とし、これを粉末状の活性物質と混合する。活性物質は、重合前のモノマー混合物に取込むこともできるが、但し、物質が重合条件下で安定であり、重合反応を阻害しないことが必要である。

【0111】

活性物質が、タンパク質など、上昇温度（例えば、40℃以上）で不安定であるか、または有機溶媒または有機溶媒／水の混合物の存在下で不安定である物質の場合、活性物質が有害条件に接触するのを最少とするための特別の調製技法が必要である。かかる技法は、例えば、マトリックス型医薬組成物を形成するための超音波融解法を開示する米国特許第5,620,697号（Toermaelae et al., Orion-Yhtymä Oy and Leiras Oyに譲渡）および融解紡糸法を開示する第5,518,730号（Fuisz, Fuisz Technologies, Inc.）に記載されており、両技術ともポリマーと活性体の上昇温度との接触が最小限となるように設計されている。その他の方法は、本出願の他の箇所でも引用した特許および参考文献に開示されている。

【0112】

傷つきやすい治療物質の取込みと放出の別の方法は、この取込み用に仕上げた物理特性を有する生物腐食性ポリ（オルトエステル）を使用することである。例えば、ポリ（オルトエステル）は、完全な固体であるよりもむしろ半固体状で、軟膏様の粘度を有するように選択する。従って、ポリ（オルトエステル）は、37℃の正常体温で非常に高い粘性のものを選択し、もし変形が起こるとしても、その温度ではほんの僅かであるようにする。

しかし、ポリ（オルトエステル）の粘性は、45℃を超えない温度、または好ましくは、40℃までの温度で実質的に低下しないようにし、活性物質がその活性を保持する温度でその材料の注射が可能であるようにする。

【0113】

上記の方法のいずれかにより得た組成物は、体躯に、または体腔もしくは体内通路に移植、挿入または配置するための様々な形状および形態に容易に処理加工することができる。例えば、ポリ（オルトエステル）組成物は、薄層フィルムに射出成形、押し出しまたは圧縮するか、または種々の幾何学的形状または形態のデバイス、例えば、平面、四辺形、球状、円筒状、チューブ状、平盤、環状などとすることができる。棒状またはペレット形状のデバイスは、例えばノルプラント（Norplant）（登録商標）インプラントについて既知のような、套管針を介してインプラントし得、これらのまたは他の形状のものは、小さい外科手術法でインプラントし得る。あるいは、癌の外科的処置において腫瘍除去などの大きな外科手術法に続いてインプラントし得る。抗癌剤を含有するポリマーウェーハのインプラントは、例えば、米国特許第5,626,862号および第5,651,986号、並びにそこで引用される参考文献中に記載されている；本発明のポリ（オルトエステル）は、そのような適用に有用である。

10

【0114】

該ポリ（オルトエステル）組成物は、0.1 μmないし1000 μm、好ましくは0.5 μmないし200 μm、より好ましくは1 μmないし150 μmの微粒子として、医薬的に許容し得る注射用ベースに懸濁して、シリンジにより皮下注射または筋肉内注射し得る。注射用の薬物-ポリ（オルトエステル）を懸濁するために有用な液状媒体には、等張性塩溶液または油（トウモロコシ油、綿実油、落花生油およびゴマ油など）が含まれ、これらは、所望ならば他の佐剤を含み得る。

20

【0115】

他の注射可能投与形は、本発明のポリ（オルトエステル）中に混合された活性物質から調製し得、このポリ（オルトエステル）は、半固体の軟度を有するか、または適する液体賦形剤と混合されると、米国特許出願番号第09/854,180号に記載の組成物のような半固体組成物を形成するものである。このような投与形は、注射により投与し得る。このような投与形はまた、例えばへらで創傷中に塗るように、処置領域への直接適用により投与され得る。

30

【0116】

注射またはインプラントにより投与されるポリ（オルトエステル）組成物は、体内で生物腐食を受けて、非毒性かつ非反応性の物質となる。ポリ（オルトエステル）の加水分解可能な結合の数を制御することにより、活性物質を所望の速度で放出させ得る。本発明のポリ（オルトエステル）から調製されるインプラントであって、その中でポリ（オルトエステル）が活性物質を含有するマトリックスを構成するものは、ポリ（オルトエステル）が生物腐食性であるため、それを取り除く必要がないという利点も有する。

【0117】

ある場合に、様々な厚さの本発明のポリ（オルトエステル）で被覆された純活性物質の核を有する微粒子は、活性物質の持続放出に好適である。活性物質の個別の微粒子の被覆または被包化は、すべて当業者に周知の常套方法で達成し得る。例えば、微細に分別した薬物粒子を、溶解したポリ（オルトエステル）とその他の賦形剤を含有する溶媒系（この中で薬物は不溶である）に懸濁し、次いで噴霧乾燥に付す。別法として、薬物微粒子を回転パンまたは流動床乾燥機に容れ、担体溶媒に溶解したポリ（オルトエステル）を、適切なコーティング量が微粒子上に沈着し、所望の厚さとなるまで薬物粒子に噴霧する。被覆はまた、溶解したポリ（オルトエステル）を含有する溶媒系に薬物粒子を懸濁し、次いで、ポリ（オルトエステル）を沈殿させ薬物粒子に被覆を形成する非溶媒をこの懸濁液に添加することにより、達成し得る。

40

【0118】

持続放出組成物では、制御した期間に渡って活性物質が放出されるので、物質は通常、

50

常套の単回用量よりも多い量で存在する。活性物質とポリ（オルトエステル）との相対比は、治療物質と所望の効果に応じて幅広く（例えば、0.1ないし50重量パーセント）変化し得る。

【0119】

化粧品および農薬の持続性組成物も、本発明のポリ（オルトエステル）を用いて、上記の方法のいずれか1つにより調製し得る。

【0120】

固体のポリ（オルトエステル）（高いパーセントの「ハード」単位および／または高い比率の「水素結合」単位を含有するもの）は、様々な整形外科的適用にも有用である。例えば、これらは骨軟骨欠損の修復、靱帯と腱の再形成、および骨置換のための骨折固定デバイスとして使用できる。さらに、本発明のポリ（オルトエステル）は、機械的—物理的状态を所望のレベルとすること、および生物腐食性を所望の速度とすることの両方を同時に選択可能なものとする；この事実は、組織再生のためのインプラントに先立ち、その上で細胞をインビトロ培養できる移植片または足場として、これらを利用し得るようになる。このアプローチを使用して再生できる組織には、これらに限定されるものではないが、骨、腱、軟骨、靱帯、肝臓、腸、尿管および皮膚組織が含まれる。例えば、ポリ（オルトエステル）は、火傷または皮膚潰瘍患者の皮膚再生に使用し得る。軟骨は、先ず患者（またはドナー）から軟骨細胞を単離し、それを本発明のポリ（オルトエステル）から調製した足場上で増殖させ、その細胞を患者に再移植することにより修復し得る。

【0121】

ポリ（オルトエステル）の足場またはインプラントは、さらに他の生物学的に活性な物質または合成無機材料、例えば、足場またはインプラントの機械的特性を高めるための補強充填材料（例えば、メタリン酸カルシウム・ナトリウム繊維）、抗生物質、または整形外科的回復および組織再生を誘発および／または促進する骨成長因子などを含有し得る。

【0122】

本組成物はまた、安定である。活性物質の放出速度は、殺菌のための照射により重大な影響を受けない。

【0123】

特定組成物およびそれらの使用

本発明の例示的な組成物およびそれらの使用は以下が含まれる：

（1）局所疼痛の長時間軽減または長時間の神経遮断のための、場合により糖質コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニソロン、ベクロメサゾン、ベタメサゾン、フルニソリド、フルオコノロンアセトニド、フルオシノニド、トリアムシノロンなどと組合せた、局所麻酔剤含有組成物。

（2）腫瘍または腫瘍を切除した手術部位へのシリンジによるかまたは注入による堆積のための、腫瘍制御または処置のための、および／または腫瘍切除後の残存腫瘍細胞からの腫瘍再増殖抑制のための、上記の「活性物質」の項で例示した癌化学療法剤を含有する組成物。

（3）発情同期化または避妊用の、プロゲステゲン、例えば、フルロゲストーン、メドロキシプロゲステロン、ノルゲストレル、ノルゲスチメート、ノルエチンドロンなどを含有する組成物。

（4）緑内障濾過外科手術補助剤としての、フルオロウラシルなどの代謝拮抗剤含有組成物；黄斑変性および網膜血管形成の処置用の、コンプレスタチン、コントルトロスタチン（contortrostatin）および抗VEGF剤などの抗血管形成剤含有組成物；および眼に対する眼科薬物の制御放出用のその他の組成物。

（5）毎日または他の頻繁な注射の必要性を回避してポリペプチドの制御送達するための、インシュリン、黄体形成ホルモン放出因子アンタゴニストなどの治療用ポリペプチド（タンパク質）含有組成物。

（6）炎症組織への注射または関節内注射による堆積用の、NSAIDなどの抗炎症剤、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、COX-1またはCOX-2阻害剤など、また

10

20

30

40

50

は抗炎症ステロイドを含有する組成物。

(7) 感染症の予防または処置のための、とりわけ術後感染の抑制のために手術部位に、または創傷内または創傷上に堆積させるための、または(例えば、創傷の異物からの)感染を抑制するための、抗生物質含有組成物。

(8) 骨形態形成タンパク質などの形態形成タンパク質含有組成物; および

(9) DNAまたはその他のポリヌクレオチド、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドなどを含有する組成物。

【0124】

ブロック共重合体の使用

本発明のブロック共重合体は、活性物質の持続放出用の媒体、整形外科のインプラント、分解可能縫合糸などとしての使用を含む、生物分解性ポリマーが有用である使用のいずれにも有用であるが、それらはまた、疎水性および親水性ブロックの両方を有するブロック共重合体としてのそれらの性質が、特別な利益を与える適用において、特に有用である。当業者は生物分解性ポリマーの使用に精通しており、当分野の技術および本開示を参照して、本発明のブロック共重合体をそのような使用に適合させることに困難を有さないもので、これらの使用はより詳細に対処されるであろう。

【0125】

EPRのある組織(腫瘍および炎症組織)の標的化のためのミセル系

ミセル送達系として有用なポリマーは、親水性ポリ(エチレングリコール)Aブロックおよび疎水性ポリ(オルトエステル)Bブロックを含む、2ブロックAB、または3ブロックABAもしくはBABの共重合体を形成することにより調製できる。

【0126】

ポリ(エチレングリコール)ブロックが可溶性であり、ポリ(オルトエステル)ブロックが不溶性であるようなブロック共重合体が水中に置かれると、ブロック共重合体鎖は自然に自己集合し、ミセル構造を形成する。かかるミセルの水力学的直径は、動的光散乱などの方法で測定し得、10-30nmの範囲にある。静的光散乱などの方法で測定し得るように、そのようなミセルは、数百のポリマー鎖を含有する。ミセルは、二次的な可逆的会合を経て、平均直径が約100nmの粒子を与える。そのようなミセルは、腎臓により排出されるには大きすぎるが、個々のブロック共重合体はそうではない。さらに、ポリ(オルトエステル)セグメントは生物分解性に作成できるので、容易な腎排出が起こる。

【0127】

このようなミセル系の主な有用性は、疎水性核中に疎水性薬物を捉え、可溶化する、それらの能力に帰属する。そのような捕捉は、数々の方法で容易に実行される。従って、ミセルを含有する水性溶液に薬物を添加し、単純な攪拌により、適温への加熱により、または超音波処理により組み込むことができる。ミセルは、様々な疎水性または不溶性活性物質用の有効な担体であり、エンドサイトーシス過程により腫瘍に蓄積する抗癌剤の担体として特に適する。

【0128】

疎水性薬物の有効な捕捉には、疎水性の高い核を要する。疎水性Bブロックが生物分解性の高疎水性のポリ(オルトエステル)核を形成する、AB、ABAまたはBABブロック共重合体を使用することは、ポリ(L-乳酸-共グリコール酸)共重合体などの他の生物分解性セグメントと比べて捕捉効率が有意に高い系の調製を可能にする。

【0129】

ミセル性複合体を形成できるいかなる抗癌剤もこの使用に適するが、ミセル性腫瘍標的化に特に適する抗癌剤は、アントラサイクリン抗生物質(例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシンおよびエピルビシン)、マイトマイシンC、パクリタキセルおよびその類似体(例えば、ドセタキセル)、白金類似体(例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン)などの、低水溶性または高芳香族含量のものである。他の物質には、ネオカルチノスタチン、L-アスパラギナーゼなどの抗癌タンパク質、および光力学治療で使用される光増感剤が含まれる。同様に、ミセル性複合体を形成できるいかなる抗炎症剤もこの使用に適す

るが、ミセル性標的化に特に適する抗炎症剤は、抗炎症性ステロイド（例えば、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、トリアムシノロンなど）および非イオン化NSAID（例えば、ナプロキセン、ナブメトン、ケトプロフェン、メフェナム酸、フェンブフェン、ピロキシカム、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブなど）などの、低水溶性または高芳香族含量のものである。

【0130】

制御薬物送達用の生物腐食性ブロック共重合体マトリックス

本発明のブロック共重合体では、Bブロックのドメインが連続的A相内に形成される（逆もある）相分離が起こる。そのような相分離物質は、独特かつ有用な熱特性を有する。特に、加熱すると徐々に軟化する、ポリ（オルトエステル）内に短いPEGセグメントを含有するポリ（オルトエステル）と異なり、PEG/POEAB、ABAまたはBABブロック共重合体は、比較的はっきりした融点を有する。さらに、低い軟化温度を有する短いポリ（エチレングリコール）セグメントを含有するポリ（オルトエステル）は、機械的特性が非常に乏しいが、本発明の共重合体は、非常に低い融点のものであっても、インプラントとして使用するのに適する機械的特性を保持する。

10

【0131】

共重合体は、ポリ（オルトエステル）について上記したのと同じように、持続放出媒体として使用し得る。

【0132】

注射またはインプラントのいずれかにより投与される共重合体組成物は、体内で生物腐食を受け、非毒性かつ非反応性の物質になる。ポリマー中の加水分解可能な結合の数を制御することにより、活性物質を所望の速度で放出し得る。この共重合体から調製されるインプラントであって、その中で共重合体が活性物質を含有するマトリックスを構築するのは、共重合体が生物腐食性であるので、除去を必要としないという利点も有する。

20

【0133】

化粧品および農薬の持続性組成物も、本発明の共重合体を使用して、上記のような方法のいずれか1つによって調製し得る。

【0134】

固体の共重合体は、以前にポリ（オルトエステル）について記載した同じ方法で、様々な整形外科的適用にも有用である。

30

【0135】

組成物はまた、安定である。活性物質の放出速度は、滅菌用の照射に影響されない。

【0136】

注射による制御放出局所麻酔剤の送達

局所麻酔剤は、一時的な神経伝導遮断を誘発し、数分ないし数時間の継続する疼痛の軽快をもたらす。それらは、外科手術処置、歯科処置または傷害における疼痛の防止に頻繁に使用される。

【0137】

合成局所麻酔剤は、2群に分類し得る；即ち、難溶性化合物および可溶性化合物。通常は、可溶性局所麻酔剤を局所的に注射によって適用し、難溶性局所麻酔剤は表面への適用にのみ使用する。通常注射により投与される局所麻酔剤も、2群に、即ち、エステルおよび非エステルに分類し得る。エステルには、（1）安息香酸エステル（ピペロカイン、メプリルカインおよびイソブカイン）；（2）p-アミノ安息香酸エステル（プロカイン、テトラカイン、ブテタミン、プロボキシカイン、クロロプロカイン）；（3）m-アミノ安息香酸エステル（メタブテタミン、プリマカイン）；および（4）p-エトキシ安息香酸エステル（パラエトキシカイン）が含まれる。非エステルは、主にアニリド（アミド）であり、ブピバカイン、リドカイン、メピバカイン、ピロカインおよびプリロカインが含まれる。

40

【0138】

50

局所麻酔剤の多くは、通常その酸付加塩の形態で使用し、このことが水性注射媒質における可溶性をもたらす。しかし、かかる局所麻酔酸付加塩内には大量の酸が存在し、それがより急速に本発明のポリ（オルトエステル）またはブロック共重合体を分解させ、局所麻酔剤を放出させるので、局所麻酔剤を遊離塩基の形態で使用するか、またはほんの僅かな比率の酸付加塩を存在させる（少量の酸付加塩の添加は所望により放出を増強し得る）ことが一般には望ましい。

【0139】

本発明の局所麻酔剤の半固体注射可能形態は、上記の方法で局所麻酔剤を送達媒体に取り込むことにより調製する。局所麻酔剤の濃度は、1ないし60重量%、好ましくは5ないし30重量%、例えば、約10重量%と変化させ得る。半固体組成物は、次いで18-25ゲージ針のシリンジに満たし、疼痛部位に、または外科処置を行う部位に注射する。本発明の半固体注射可能組成物は、難溶性および可溶性局所麻酔剤の両方の制御送達に使用できる。

10

【0140】

局所麻酔剤の作用時間は、それが神経組織と実際に接触している時間に比例するが、本注射可能送達システムは、長時間にわたり麻酔剤の神経局在を維持し、麻酔剤の作用を大きく引き伸ばすことが可能である。

【0141】

米国特許第6,046,187号および関連特許の著者を含む多くの著者は、糖質コルチコステロイドの共投与は、局所麻酔剤の効果、とりわけ制御放出局所麻酔剤の効果を引き延ばすか、または増強することを示唆してきた；局所麻酔剤と糖質コルチコステロイドを含有する製剤、および制御放出局所麻酔のためのそれらの使用は、本発明の範囲内のものである。

20

【0142】

実施例

以下の合成は、本発明のポリ（オルトエステル）およびブロック共重合体の調製を例示説明する。

【0143】

実施例1：ポリ（オルトエステル）の調製

乾燥容器中で、8.639 g (40 mmol) の3,9-ジエチリデン-2,4,8,10-テトラオキサスピロ [5.5] ウンデカン (DETO SU) を丸底フラスコに計量した。2.019 g (14 mmol) のトランスシクロヘキサンジメタノール (CDM)、1.668 g (14 mmol) のN-メチルジエタノールアミン (MDEA) および1.502 g (10 mmol) のトリエチレングリコール (TEG) を計量し、23 mL のテトラヒドロフラン (THF) を利用して、数回に分けてDETO SU溶液に添加した。別に、0.416 g (2 mmol) のトリエチレングリコールモノグリコリド (TEG-mGL) をバイアルに計量し、2 mL のTHFに溶解した。両容器を密封し、乾燥容器から取り出した。反応フラスコを迅速に凝縮器および窒素流入口に連結した。TEG-mGL溶液を反応混合物に添加し、ピリジン (500 μ g/ μ L) 中のヨウ素100 μ Lを、ハミルトンシリンジで、1滴/10秒間の速度で添加した。発熱反応が収まった後、混合物を36 mL のTHFで希釈し、1000 ppmのトリエチルアミンを含有する500 mLのメタノールにゆっくりと滴下した。溶媒をデカンタしてポリマーを単離し、真空オーブン中、90°Cで6時間乾燥させた。ポリ（オルトエステル）は、 M_w （重量平均分子量）44,900および M_n （数平均分子量）23,600を有した。

30

40

【0144】

実施例2：ポリ（オルトエステル）の調製

乾燥容器中で、8.639 g (40 mmol) のDETO SUを丸底フラスコに計量した。2.019 g (14 mmol) のCDM、2.383 g (20 mmol) のMDEA および0.601 g (4 mmol) のTEGを計量し、23 mL のTHFを利用して、数回に分けてDETO SU溶液に添加した。別に、0.416 g (2 mmol) のTEG-m

50

G Lをバイアルに計量し、2 mLのTHFに溶解した。両容器を密封し、乾燥容器から取り出した。反応フラスコを迅速に凝縮器および窒素流入口に連結した。TEG-mGL溶液を反応混合物に添加し、ピリジン（500 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ）中のヨウ素100 μL を、ハミルトンシリンジで、1滴/10秒間の速度で添加した。発熱反応が収まった後、混合物を36 mLのTHFで希釈し、1000 ppmのトリエチルアミンを含有する500 mLのメタノールにゆっくりと滴下した。溶媒をデカンタしてポリマーを単離し、真空オーブンを、90℃で6時間乾燥させた。ポリ（オルトエステル）は、 M_w 47,600および M_n 26,400を有した。

【0145】

実施例3：ポリ（オルトエステル）の調製

乾燥容器中で、8.639 g（40 mmol）のDETOSUを丸底フラスコに計量した。2.019 g（14 mmol）のCDM、1.668 g（14 mmol）のMDEA、0.901 g（6 mmol）のTEGおよび0.304 g（4 mmol）の1,2-プロパンジオールを計量し、23 mLのTHFを利用して、数回に分けてDETOSU溶液に添加した。別に、0.416 g（2 mmol）のTEG-mGLをバイアルに計量し、2 mLのTHFに溶解した。両容器を密封し、乾燥容器から取り出した。反応フラスコを迅速に凝縮器および窒素流入口に連結した。TEG-mGL溶液を反応混合物に添加し、ピリジン（500 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ）中のヨウ素100 μL を、ハミルトンシリンジで、1滴/10秒間の速度で添加した。発熱反応が収まった後、反応混合物を36 mLのTHFで希釈し、1000 ppmのトリエチルアミンを含有する500 mLのメタノールにゆっくりと滴下した。溶媒をデカンタしてポリマーを単離し、真空オーブンを、90℃で6時間乾燥させた。ポリ（オルトエステル）は、 M_w 44,300および M_n 24,600を有した。

【0146】

実施例4：式Xの2ブロック共重合体の調製

無水条件下、20 g（10 mmol）PEG2000モノメチルエーテル（MPEG2000）および21.23 g（100 mmol）DETOSUを250 mLフラスコに計量し、40 mLのTHFに溶解した。p-トルエンスルホン酸のTHF溶液（0.05 mL、20 mg/mL）をMPEG2000/DETOSU溶液に添加し、MPEG2000とDETOSUとの間の反応を開始させ、反応混合物を約20分間攪拌した。40 mLテトラヒドロフラン中のCDM（13.20 g、91.5 mmol）、0.375 g（2.5 mmol）MDEAおよび0.213 g（1 mmol）TEG-mGLをフラスコに添加し、続いてさらに0.05 mLのp-トルエンスルホン酸溶液を添加した。反応混合物を約30分間攪拌し、激しく攪拌しながら約1 Lのヘキサンに滴下して添加し、2ブロック共重合体生成物を沈殿させ、それを濾過により分離し、真空オーブンを乾燥させた。

【0147】

実施例5：式Zの3ブロック共重合体の調製

無水条件下、15 g（15 mmol）PEG1000および21.23 g（100 mmol）DETOSUを250 mLフラスコに計量し、40 mLのTHFに溶解した。p-トルエンスルホン酸のTHF溶液（0.05 mL、20 mg/mL）をPEG1000/DETOSU溶液に添加し、PEG1000とDETOSUとの間の反応を開始させ、反応混合物を約20分間攪拌した。40 mLテトラヒドロフラン中のCDM（11.52 g、79.9 mmol）、0.750 g（5.0 mmol）MDEAおよび0.226 g（0.85 mmol）TEG-mGLをフラスコに添加し、続いてさらに0.05 mLのp-トルエンスルホン酸溶液を添加した。反応混合物を約30分間攪拌し、激しく攪拌しながら約1 Lのヘキサンに滴下して添加し、3ブロック共重合体生成物を沈殿させ、それを濾過により分離し、真空オーブンを乾燥させ、3ブロックPOE-PEG-POE共重合体を得た。

【0148】

式X、YおよびZの他の共重合体は、同様に調製される。

【0149】

10

20

30

40

50

上記は主として例示説明を目的として提供するものである。分子構造、反応物質の比率、使用方法、および本明細書に記載した本発明のその他のパラメータが、本発明の精神と範囲から離れることなく、種々の方法でさらに改変または置換し得ることは、当業者にとって明らかである。

【国際調査報告】

REVISED VERSION		INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/36775	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C08G65/34 C08G65/00 C08G63/664 A61K47/00					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C08G A61K					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
Y	WO 99/62983 A (ADVANCED POLYMER SYSTEMS INC) 9 December 1999 (1999-12-09) claims 1-20; examples 1-5 -----				1-49
Y	US 4 855 132 A (HELLER JORGE ET AL) 8 August 1989 (1989-08-08) cited in the application claim 1 column 9, line 16 column 5 - column 6 -----				1-49
A	US 4 946 931 A (HELLER JORGE ET AL) 7 August 1990 (1990-08-07) claim 1; examples 1-8 column 3, line 39 -----				1-49
A	WO 97/25366 A (ADVANCED POLYMERS SYSTEMS INC) 17 July 1997 (1997-07-17) claims 1-44 -----				1-49
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search 29 April 2004			Date of mailing of the international search report 10 MEI 2004		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlean 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer O'Sullivan, T		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/36775

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9962983	A	09-12-1999	US 5939453 A	17-08-1999
			AU 749197 B2	20-06-2002
			AU 4220499 A	20-12-1999
			CA 2332333 A1	09-12-1999
			CN 1304423 T	18-07-2001
			EP 1084170 A1	21-03-2001
			JP 2002517535 T	18-06-2002
			NZ 508301 A	27-09-2002
			WO 9962983 A1	09-12-1999

US 4855132	A	08-08-1989	US 4764364 A	16-08-1988

US 4946931	A	07-08-1990	NONE	

WO 9725366	A	17-07-1997	AT 197310 T	15-11-2000
			AU 1527097 A	01-08-1997
			BR 9706960 A	28-12-1999
			CA 2242631 A1	17-07-1997
			DE 69703430 D1	07-12-2000
			DE 69703430 T2	03-05-2001
			EP 0869986 A1	14-10-1998
			ES 2153648 T3	01-03-2001
			GR 3034753 T3	28-02-2001
			JP 2000512322 T	19-09-2000
			PT 869986 T	30-04-2001
			WO 9725366 A1	17-07-1997
			US 5968543 A	19-10-1999

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 スティーブン・ワイ・ン

アメリカ合衆国 9 4 1 2 2 カリフォルニア州サンフランシスコ、1 8 アベニュー 1 6 6 4 番

(72)発明者 ジョージ・ヘラー

アメリカ合衆国 9 4 0 6 2 カリフォルニア州ウッドサイド、スカイウッド・ウェイ 4 5 番

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA19 AA51 AA64 AA94 BB11 BB15 BB16 BB31 BB32
CC01 CC04 CC06 CC27 CC29 CC30 CC31 CC47 EE23 EE24
EE49 FF21 FF32 FF43 FF63 FF66 FF67 GG11 GG12 GG32
GG33
4C081 AB04 AB05 AB16 AB18 AB19 AB31 BA12 BA13 BA14 BA16
BB03 BB06 BB07 BB08 BC02 CA191 CC02 CC08 CD28 CD34
CE02 DA01 DA02 DA03 EA05
4J005 AB00 BA00