

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4015194号  
(P4015194)

(45) 発行日 平成19年11月28日(2007.11.28)

(24) 登録日 平成19年9月21日(2007.9.21)

(51) Int. Cl. F I  
**C08G 65/34 (2006.01)** C O 8 G 65/34  
**A61K 47/34 (2006.01)** A 6 1 K 47/34  
**A61L 27/00 (2006.01)** A 6 1 L 27/00 Y

請求項の数 44 (全 38 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平9-525320                  (86) (22) 出願日 平成9年1月3日(1997.1.3)                  (65) 公表番号 特表2000-512322(P2000-512322A)                  (43) 公表日 平成12年9月19日(2000.9.19)                  (86) 国際出願番号 PCT/US1997/000144                  (87) 国際公開番号 W01997/025366                  (87) 国際公開日 平成9年7月17日(1997.7.17)                  審査請求日 平成15年12月24日(2003.12.24)                  (31) 優先権主張番号 08/583,585                  (32) 優先日 平成8年1月5日(1996.1.5)                  (33) 優先権主張国 米国(US)                  (31) 優先権主張番号 08/583,649                  (32) 優先日 平成8年1月5日(1996.1.5)                  (33) 優先権主張国 米国(US)</p>	<p>(73) 特許権者 500481879                  エイ・ピー・ファーマ・インコーポレイテッド                  A. P. PHARMA, INC.                  アメリカ合衆国94063カリフォルニア州レッドウッド・シティ、セイジナウ・ドライブ123番                  (74) 代理人 100081422                  弁理士 田中 光雄                  (74) 代理人 100084146                  弁理士 山崎 宏                  (74) 代理人 100106518                  弁理士 松谷 道子                  (74) 代理人 100127638                  弁理士 志賀 美苗</p>
--	---

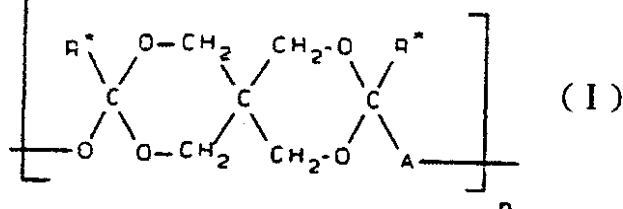
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 制御された物理的状态と生物侵食性を持つポリマー

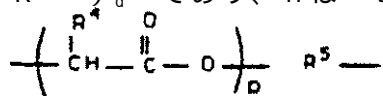
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I



式中、R<sup>\*</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、各Aは-O-R<sup>1</sup>-、-O-R<sup>2</sup>-または(-O-R<sup>3</sup>-)<sub>0</sub>-であり、nは5であり、そしてR<sup>1</sup>は



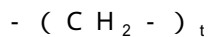
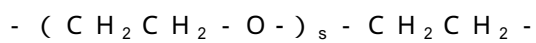
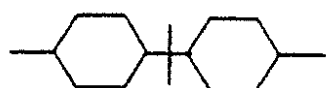
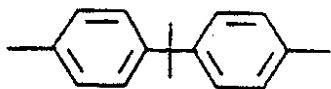
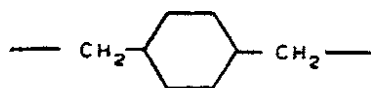
であり、

この中で：

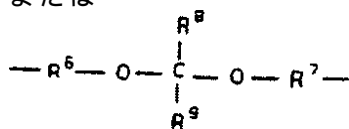
pは1-10であり；

R<sup>4</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>は



または



であって、

式中：

s は 1 ないし 100 であり；

t は 1 ないし 12 であり；

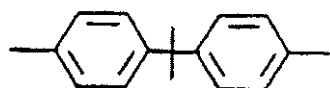
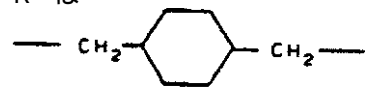
R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は独立して C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキレンであり；

R<sup>8</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；そして

R<sup>9</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであるか；または

R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は一緒になって C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> アルキレンであり；

R<sup>2</sup> は



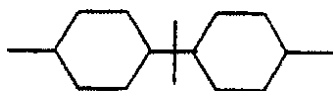
または

10

20

30

40



であり、

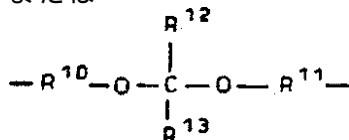
そして、 $(-O-R^3)_q$  - 中、 $q$  は 1 ないし 20 であり；

$q$  が 1 のとき、 $R^3$  は

-  $(CH_2CH_2-O)_x-CH_2CH_2-$

-  $(CH_2)_y-$

または



10

であって、

この中で：

$x$  は 1 ないし 100 であり；

$y$  は 1 ないし 12 であり；

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は独立して  $C_1 - C_{12}$  アルキレンであり；

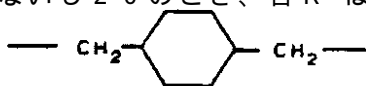
$R^{12}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルであり；そして

$R^{13}$  は  $C_1 - C_6$  アルキルであるか；または

$R^{12}$  および  $R^{13}$  は一緒になって  $C_3 - C_{10}$  アルキレンであり；さらに

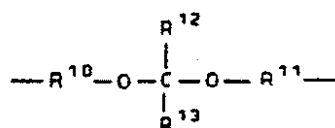
$q$  が 2 ないし 20 のとき、各  $R^3$  は、同じかまたは異なってもよく、

20



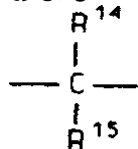
$-(CH_2CH_2-O)_x-CH_2CH_2-$

$-(CH_2)_y-$



30

および



式中、 $x$ 、 $y$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は上記定義のとおりであり、 $R^{14}$  は水素または  $C_1 - C_4$  アルキルであり、 $R^{15}$  は  $C_1 - C_4$  アルキルである、

40

からなる群から選択される、

で示され、但し、 $A$  が  $-O-R^1-$  である単位を少なくとも 0.1 モルパーセント有する、ポリマー。

【請求項 2】

$n$  が 5 から 1000 である、請求の範囲第 1 項記載のポリマー。

【請求項 3】

$A$  が  $-O-R^1-$  である単位を 1 から 50 モルパーセント含んでなる、請求の範囲第 1 項記載のポリマー。

【請求項 4】

$A$  が  $-O-R^1-$  である単位を 2 から 30 モルパーセント含んでなる、請求の範囲第 3 項

50

記載のポリマー。

【請求項 5】

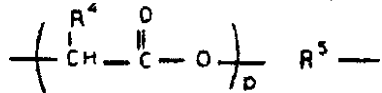
A が  $-O-R^2-$  である単位が、ポリマーの 20 モルパーセント以下を構成している、請求の範囲第 1 項記載のポリマー。

【請求項 6】

A が  $-O-R^2-$  である単位が、ポリマーの 60 から 99.9 モルパーセントを構成している、請求の範囲第 1 項記載のポリマー。

【請求項 7】

A が  $-O-R^1-$  であり、 $R^1$  が



10

式中、 $R^4$  および  $R^5$  は請求の範囲第 1 項に定義のとおりであり、 $p$  は 1 から 6 である、単位を含んでなる、請求の範囲第 1 項記載のポリマー。

【請求項 8】

$R^4$  が水素またはメチルである、請求の範囲第 7 項に記載のポリマー。

【請求項 9】

$R^4$  が水素またはメチルであり、 $R^5$  が



20

$-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-)_s-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

式中、 $s$  は 2 から 6 である；および

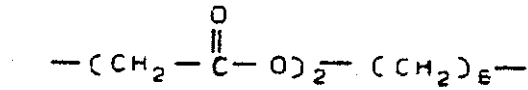
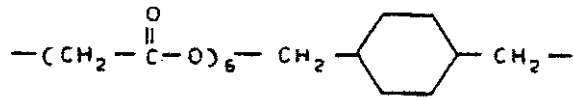
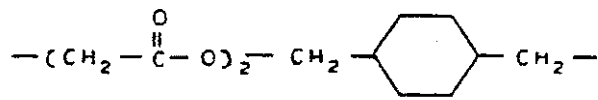
$-(\text{CH}_2-)_t$

式中、 $t$  は 4 から 6 である、

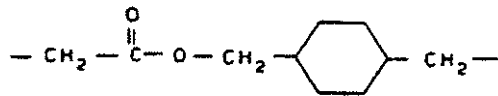
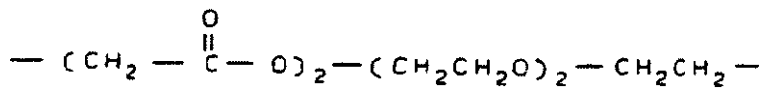
からなる群から選択される、請求の範囲第 8 項記載のポリマー。

【請求項 10】

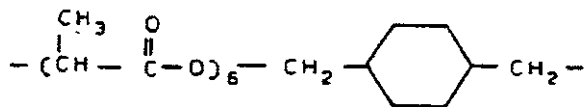
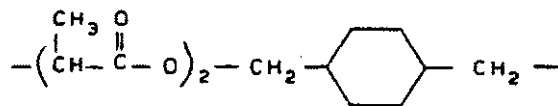
A が  $-O-R^1-$  であり、 $R^1$  が



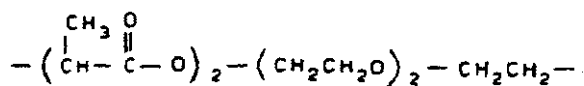
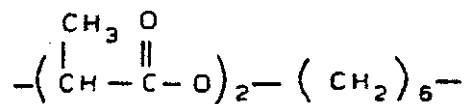
10



20

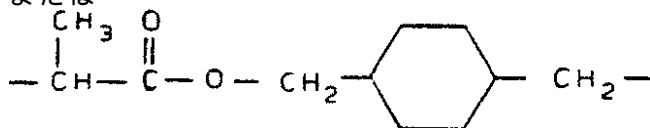


30



40

または

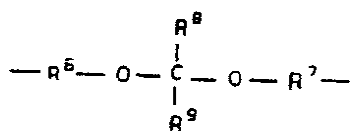


である、単位を含んでなる、請求の範囲第9項記載のポリマー。

【請求項11】

R<sup>5</sup>が

50



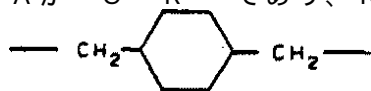
式中、 $R^6$ および $R^7$ は同一であり、非分枝状 $C_4 - C_{12}$ アルキレンであり、 $R^8$ および $R^9$ は請求の範囲第1項で定義したとおりである、  
である、請求の範囲第8項記載のポリマー。

【請求項12】

$R^8$ が水素であり、 $R^9$ がメチルである、請求の範囲第11項記載のポリマー。

【請求項13】

Aが $-\text{O}-\text{R}^2-$ であり、 $R^2$ が



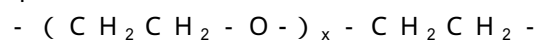
である、単位を含んでなる、請求の範囲第1項記載のポリマー。

【請求項14】

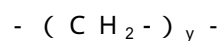
Aが $(-\text{O}-\text{R}^3)_q-$ であり、 $q$ が1から6であり、 $R^3$ が請求の範囲第1項定義のとおりである、単位を含んでなる、請求の範囲第1項記載のポリマー。

【請求項15】

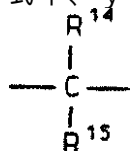
$q$ が2から6であり、各 $R^3$ が



式中、 $x$ は2から6である；



式中、 $y$ は4から6である、



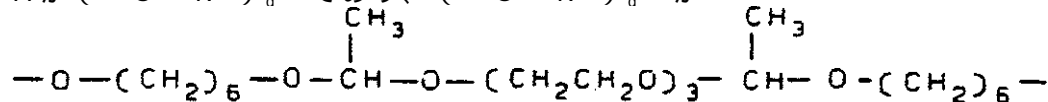
式中、 $R^{14}$ は水素であり、 $R^{15}$ はメチルである、および



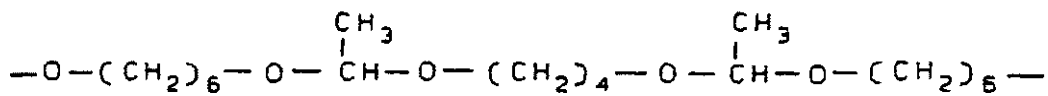
からなる群から選択される、請求の範囲第14項記載のポリマー。

【請求項16】

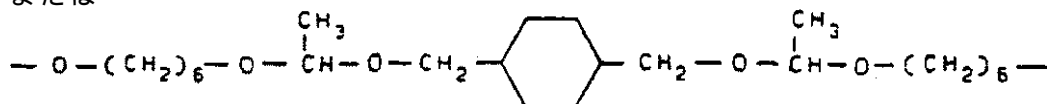
Aが $(-\text{O}-\text{R}^3)_n-$ であり、 $(-\text{O}-\text{R}^3)_n-$ が



40



または

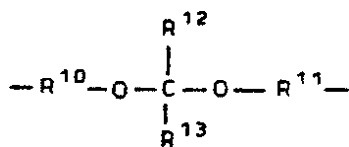


である、単位を含んでなる、請求の範囲第15項記載のポリマー。

【請求項17】

$q$ が1であり、 $R^3$ が

50



式中、 $\text{R}^{10}$  および  $\text{R}^{11}$  が両方とも非分枝状  $\text{C}_4 - \text{C}_{12}$  アルキレンであり、 $\text{R}^{12}$  および  $\text{R}^{13}$  が両方ともメチルである、

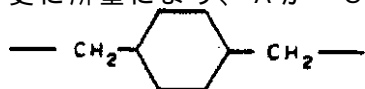
である、請求の範囲第 14 項記載のポリマー。

【請求項 18】

$\text{R}^{10}$  および  $\text{R}^{11}$  が両方とも非分枝状  $\text{C}_{10}$  アルキレンである、請求の範囲第 17 項記載のポリマー。

【請求項 19】

更に所望により、A が  $-\text{O}-\text{R}^2-$  であり、 $\text{R}^2$  が



である、単位、または、A が  $(-\text{O}-\text{R}^3)_q-$  であり、 $\text{R}^3$  および  $q$  が請求の範囲第 14 ~ 18 項のいずれかで定義したとおりである、単位のいずれか、または両方を含んでなる、請求の範囲第 7 ~ 12 項のいずれかに記載のポリマー。

【請求項 20】

請求の範囲第 1 項に記載のポリマー、および抗原、抗体、ワクチン、ホルモン、ビタミン、酵素、タンパク質、抗感染剤、抗精神病薬、抗不安剤、抗うつ薬、興奮剤、麻薬、鎮痛 - 解熱および抗炎症剤、局所麻酔薬、受精能制御剤、化学治療剤および抗腫瘍剤、心臓血管および抗高血圧剤、肺異常の治療用薬剤、抗てんかん剤、抗掻痒薬、収れん薬、制汗薬、角質溶解性剤、角質形成剤 (keratoplastic agents)、発赤薬、サンスクリーン、色素沈着剤または皮膚軟化薬；殺虫剤、除草剤、植物生長促進剤または阻害剤、および消毒薬からなる群から選択される有効成分、から構成されるマトリックスを含んでなる、組成物。

【請求項 21】

抗原、抗体、ワクチン、ホルモン、ビタミン、酵素、タンパク質、抗感染剤、抗精神病薬、抗不安剤、抗うつ薬、興奮剤、麻薬、鎮痛 - 解熱および抗炎症剤、局所麻酔薬、受精能制御剤、化学治療剤および抗腫瘍剤、心臓血管および抗高血圧剤、肺異常の治療用薬剤、抗てんかん剤、抗掻痒薬、収れん薬、制汗薬、角質溶解性剤、角質形成剤 (keratoplastic agents)、発赤薬、サンスクリーン、色素沈着剤または皮膚軟化薬；殺虫剤、除草剤、植物生長促進剤または阻害剤、および消毒薬からなる群から選択される、有効成分の徐放性組成物を調製するための、請求の範囲第 1 項に記載のポリマーの使用。

【請求項 22】

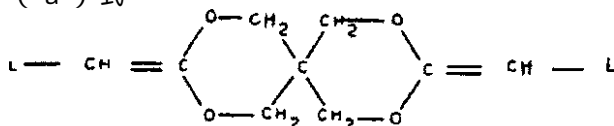
該有効成分が、農業用成分、または抗原、ワクチン、ポリペプチド、ホルモン剤、抗精神病剤もしくは抗腫瘍剤からなる群から選択される医薬用成分である、請求の範囲第 20 項記載の組成物。

【請求項 23】

インプラントに有用な請求項 1 に記載のポリマー。

【請求項 24】

(a) 式



(II)

式中、L は水素または  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  アルキルである、  
で示されるジケテンアセタールと、

10

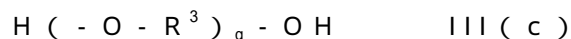
20

30

40

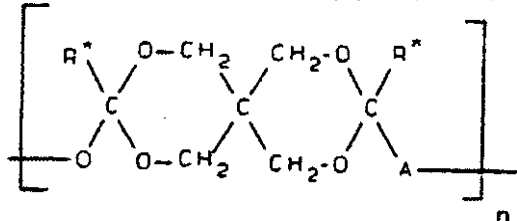
50

(b) 下式 III (a) のジオールまたは下式 III (a)、III (b) または III (c) の 2 または 3 種のジオールの混合物、但し、総ジオール混合物の少なくとも 0.1 モルパーセントは式 III (a) のジオールである：



を反応させて、

A が  $-\text{O}-\text{R}^1-$  である単位を少なくとも 0.1 モルパーセント有する式 I

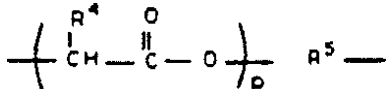


10

で示されるポリマーを形成する方法で得られるポリマー。

(但し、式中、 $\text{R}^*$  は  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキルであり；それぞれの A は  $-\text{O}-\text{R}^1-$ 、 $-\text{O}-\text{R}^2-$  または  $(-\text{O}-\text{R}^3-)_q$  であり、n は 5 であり、

そして  $\text{R}^1$  は



20

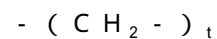
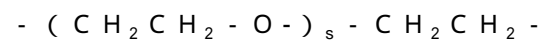
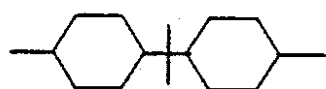
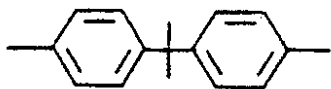
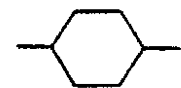
であり、

この中で：

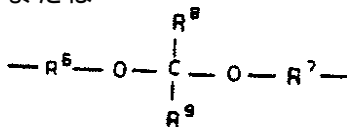
p は 1 - 10 であり；

$\text{R}^4$  は水素または  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであり；

$\text{R}^5$  は



または



30

40

50

であって、

式中：

s は 1 ないし 100 であり；

t は 1 ないし 12 であり；

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は独立して C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキレンであり；

R<sup>8</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；そして

R<sup>9</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであるか；または

R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は一緒になって C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> アルキレンであり；

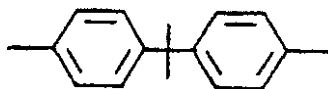
R<sup>2</sup> は



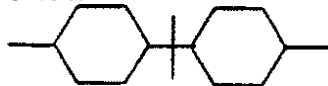
10



20



または



であり、

そして、( - O - R<sup>3</sup> )<sub>q</sub> - 中、q は 1 ないし 20 であり；

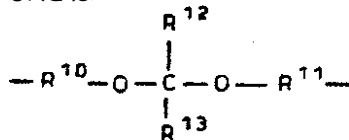
30

q が 1 のとき、R<sup>3</sup> は

- ( CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - O - )<sub>x</sub> - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -

- ( CH<sub>2</sub> - )<sub>y</sub> -

または



であって、

この中で：

40

x は 1 ないし 100 であり；

y は 1 ないし 12 であり；

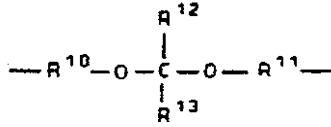
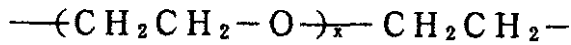
R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は独立して C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキレンであり；

R<sup>12</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；そして

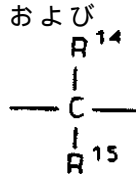
R<sup>13</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであるか；または

R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は一緒になって C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> アルキレンであり；さらに

q が 2 ないし 20 のとき、各 R<sup>3</sup> は、同じかまたは異なってもよく、



10



式中、 $x$ 、 $y$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は上記定義のとおりであり、 $R^{14}$ は水素または $C_1$ - $C_4$ アルキルであり、 $R^{15}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルである、  
からなる群から選択される。)

【請求項25】

20

該ジオール混合物が式III(a)のジオールを1から50モルパーセント含んでなる、請求の範囲第24項記載のポリマー。

【請求項26】

該ジオール混合物が式III(a)のジオールを2から30モルパーセント含んでなる、請求の範囲第25項記載のポリマー。

【請求項27】

該ジオール混合物が式III(b)のジオールを20モルパーセントまで含んでなる、請求の範囲第24項記載のポリマー。

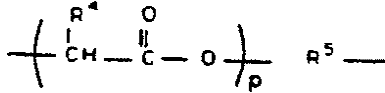
【請求項28】

該ジオール混合物が式III(b)のジオールを60から99.9モルパーセント含んでなる、請求の範囲第24項記載のポリマー。

30

【請求項29】

該ジオール混合物が、式中、 $R^1$ が



であり、この中で、 $R^4$ および $R^5$ は請求の範囲第24項で定義したとおりであり、 $p$ は1から6である、式III(a)のジオールを含んでなる、請求の範囲第24項記載のポリマー。

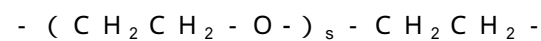
【請求項30】

40

$R^4$ が水素またはメチルである、請求の範囲第29項記載のポリマー。

【請求項31】

$R^4$ が水素またはメチルであり、 $R^5$ が



式中、 $s$ は2から6である、  
または

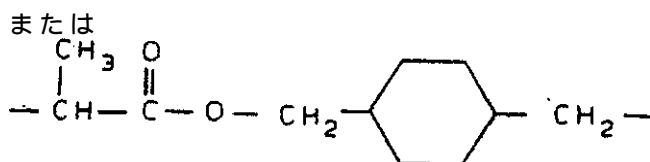
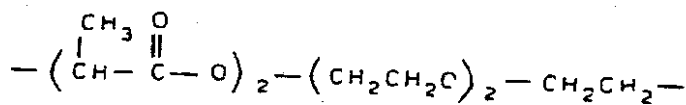
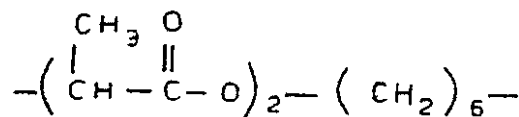
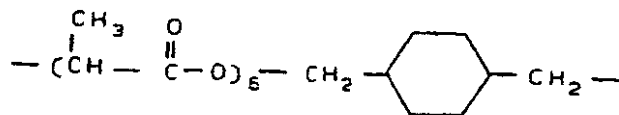
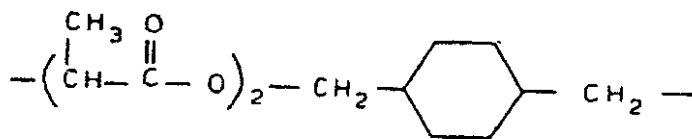
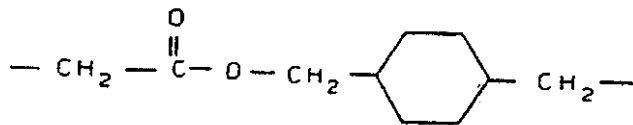
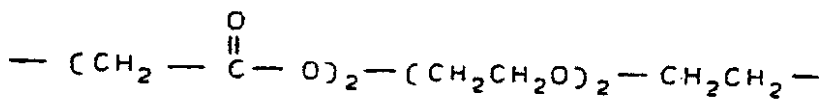
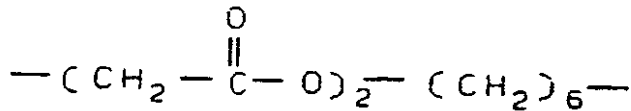
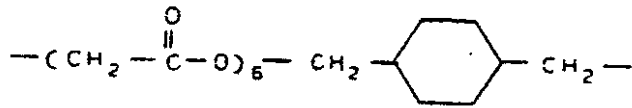
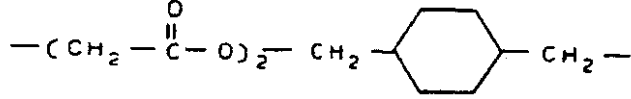


50

式中、tは4から6である、  
である、請求の範囲第30項記載のポリマー。

【請求項32】

該ジオール混合物が、式中、R<sup>1</sup>が



10

20

30

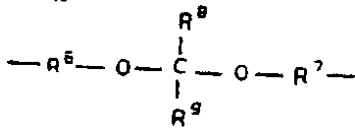
40

50

である、式III(a)のジオールを含んでなる、請求の範囲第31項記載のポリマー。

【請求項33】

R<sup>5</sup>が



式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一であり、非分枝状C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>アルキレンであり、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は請求の範囲第24項で定義したとおりである、

である、請求の範囲第30項記載のポリマー。

10

【請求項34】

R<sup>8</sup>が水素であり、R<sup>9</sup>がメチルである、請求の範囲第33項記載のポリマー。

【請求項35】

該ジオール混合物が、式中、R<sup>2</sup>が



である、式III(b)のジオールを含んでなる、請求の範囲第24項記載のポリマー。

【請求項36】

該ジオール混合物が、式中、qが1から6であり、R<sup>3</sup>が請求の範囲第24項に定義のとおりである、式III(c)のジオールを含んでなる、請求の範囲第24項記載のポリマー

20

【請求項37】

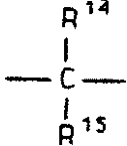
qが2ないし6であり、各R<sup>3</sup>は、

- (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-)<sub>x</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

式中、xは2から6である；

- (CH<sub>2</sub>-)<sub>y</sub>-

式中、yは4から6である；



30

式中、R<sup>14</sup>は水素であり、R<sup>15</sup>はメチルである；

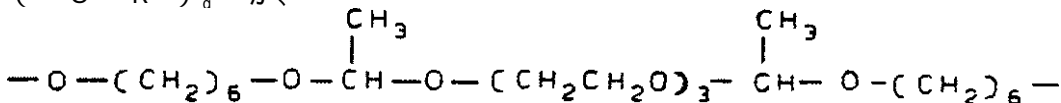
および



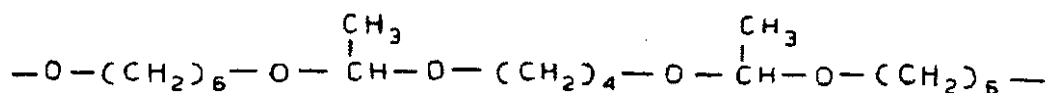
からなる群から選択される、請求の範囲第36項記載のポリマー。

【請求項38】

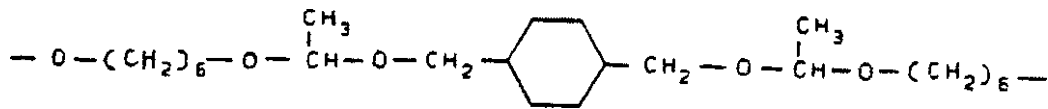
(-O-R<sup>3</sup>)<sub>o</sub>-が、



40



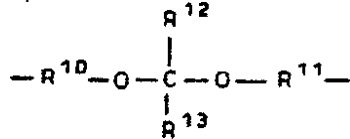
または



である、請求の範囲第 37 項記載のポリマー。

【請求項 39】

q が 1 であり、R<sup>3</sup> が



式中、R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> が共に非分枝状 C<sub>4</sub> - C<sub>12</sub> アルキレンであり、R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は共にメチルである、

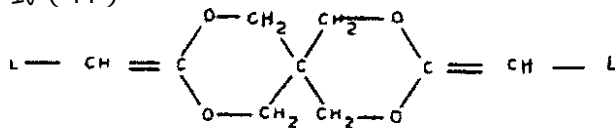
である、請求の範囲第 36 項記載のポリマー。

【請求項 40】

R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> が共に非分枝状 C<sub>10</sub> アルキレンである、請求の範囲第 39 項記載のポリマー。

【請求項 41】

式 (II)

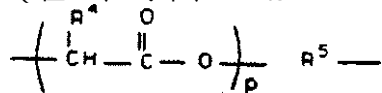


(II)

のジケテンアセタール（但し、式中、L は、水素または C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルである）と、式 III (a)



（但し、式中、R<sup>1</sup> は



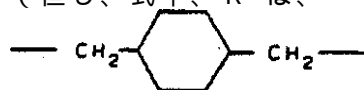
（ここで、p は 1 から 6 であり、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は請求の範囲第 1 項で定義したとおりである）

である）

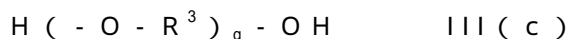
のジオールを少なくとも 0.1 モルパーセント含み、さらに、式 III (b)



（但し、式中、R<sup>2</sup> は、



である。）のジオールまたは、式 III (c)



（但し、式中、R<sup>3</sup> および q は請求の範囲第 24 項に定義のとおりである）のジオールのいずれか、または式 III (b) および式 III (c) のジオールを含む、ジオール混合物を反応させることにより得られる、特許請求の範囲第 24 項記載のポリマー。

【請求項 42】

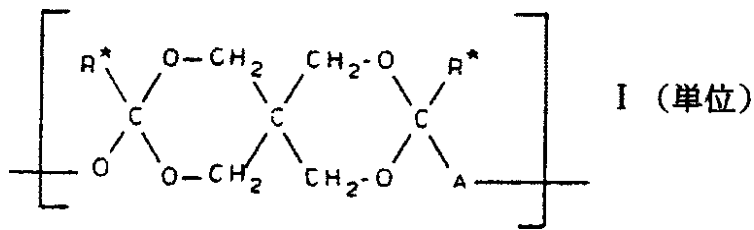
下式

10

20

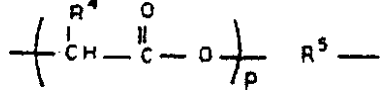
30

40



式中、 $R^*$ は $C_1 - C_4$ アルキルであり、 $A$ は $-O-R^1-$ 、 $-O-R^2-$ または $(-O-R^3-$   
 $-)_q-$ であり、そして

$R^1$ は



10

であり、

この中で：

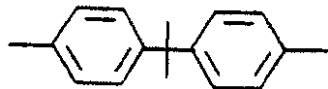
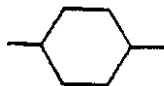
$p$ は1 - 10であり；

$R^4$ は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

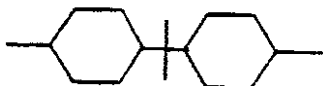
$R^5$ は



20



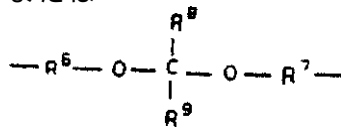
30



$-(CH_2CH_2-O)_s-CH_2CH_2-$

$-(CH_2)_t-$

または



40

であって、

式中：

$s$ は1ないし100であり；

$t$ は1ないし12であり；

$R^6$ および $R^7$ は独立して $C_1 - C_{12}$ アルキレンであり；

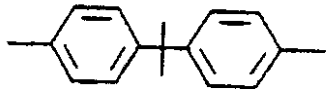
$R^8$ は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり；そして

$R^9$ は $C_1 - C_6$ アルキルであるか；または

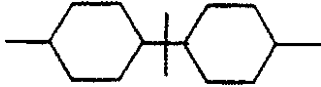
$R^8$ および $R^9$ は一緒になって $C_3 - C_{10}$ アルキレンであり；

$R^2$ は

50



または



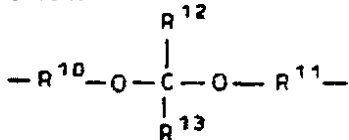
であり、

そして、 $(-O-R^3)_q$  - 中、 $q$  は 1 ないし 20 であり； $q$  が 1 のとき、 $R^3$  は

-  $(CH_2CH_2-O)_x$  -  $CH_2CH_2$  -

-  $(CH_2)_y$  -

または



であって、

この中で：

$x$  は 1 ないし 100 であり；

$y$  は 1 ないし 12 であり；

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は独立して  $C_1 - C_{12}$  アルキレンであり；

$R^{12}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルであり；そして

$R^{13}$  は  $C_1 - C_6$  アルキルであるか；または

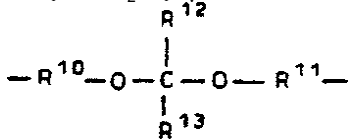
$R^{12}$  および  $R^{13}$  は一緒になって  $C_3 - C_{10}$  アルキレンであり；さらに

$q$  が 2 ないし 20 のとき、各  $R^3$  は、同じかまたは異なってもよく、

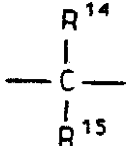


-  $(CH_2CH_2-O)_x$  -  $CH_2CH_2$  -

-  $(CH_2)_y$  -



および



10

20

30

40

50



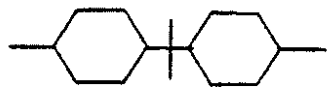
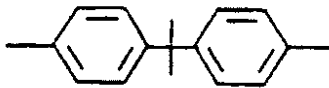
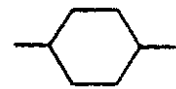
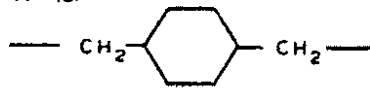
であり、

この中で：

p は 1 - 10 であり；

R<sup>4</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

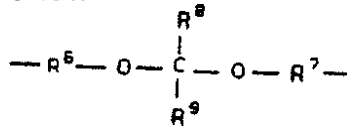
R<sup>5</sup> は



- (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>s</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

- (CH<sub>2</sub>-)<sub>t</sub>

または



であって、

式中：

s は 1 ないし 100 であり；

t は 1 ないし 12 であり；

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は独立して C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキレンであり；

R<sup>8</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；そして

R<sup>9</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであるか；または

R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は一緒になって C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> アルキレンであり；

R<sup>2</sup> は

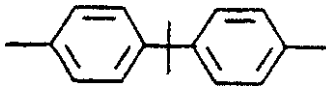
10

20

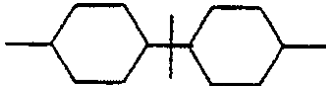
30



10



または



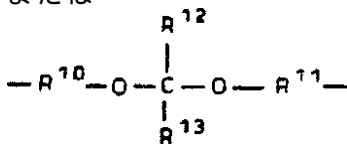
であり、

そして、 $(-\text{O}-\text{R}^3)_q$  - 中、 $q$  は 1 ないし 20 であり；

20

 $q$  が 1 のとき、 $\text{R}^3$  は-  $(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-)_x-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ -  $(\text{CH}_2-)_y-$ 

または



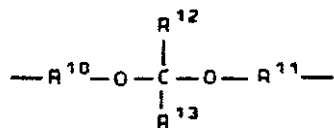
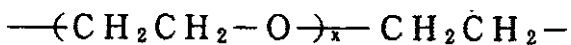
であって、

この中で；

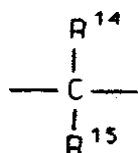
30

 $x$  は 1 ないし 100 であり； $y$  は 1 ないし 12 であり； $\text{R}^{10}$  および  $\text{R}^{11}$  は独立して  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  アルキレンであり； $\text{R}^{12}$  は水素または  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであり；そして $\text{R}^{13}$  は  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであるか；または $\text{R}^{12}$  および  $\text{R}^{13}$  は一緒になって  $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$  アルキレンであり；さらに $q$  が 2 ないし 20 のとき、各  $\text{R}^3$  は、同じかまたは異なってもよく、

40



および



式中、 $x$ 、 $y$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は上記定義のとおりであり、 $R^{14}$ は水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり、 $R^{15}$ は $C_1 - C_4$ アルキルである、  
(からなる群から選択される。)

#### 【請求項44】

該ポリオール混合物がさらに、ヒドロキシ官能基を2つ以上有するポリオールを含んでなり、得られたポリマーが架橋状態である、請求の範囲第43項記載のポリマー。

10

#### 【発明の詳細な説明】

##### 発明の背景

##### A. 発明の分野

本発明は、医薬的、化粧品学および臨床的応用性を持つポリマーに関する。特に、本発明は、その機械物理的状態と生物学的環境における侵食速度をその分子構造により段階的に制御できるポリマーに関する。

##### B. 従来技術の説明

治療剤の全身送達用合成生物分解性ポリマーは、ポリ(乳酸)を用いるYolles et al., Polymer News 1:9-15 (1970)の研究により1970年代初期に興味を持たれ始めた。それ以来、その他多数のポリマーが製造され、治療剤の制御放出用生物侵食性(bioerodible)マトリクスとして研究されてきた。

20

米国特許第4,079,038号、第4,093,709号、第4,131,648号、第4,138,344号、第4,180,646号は、生物分解性または生物侵食性ポリ(オルソエステル)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ソエステル(またはオルソカーボネート)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。この反応は、高温、減圧、および比較的長い反応時間を必要とする。薬剤またはその他の有効成分は、ポリマーマトリクス中に保持されており、不安定な結合の加水分解によりポリマー生物分解物として放出される。

米国特許第4,304,767号は、ポリオールを多官能性ケテンアセタールと反応させることにより製造したポリマーを開示している。これらのポリマーは、合成が室温および大気圧で容易に進行し、得られたポリマーが優れた特性を有することから、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号のものより有意に改良されている。

30

さらに米国特許第4,957,998号にもポリマーが開示されている。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セタール結合を含有し、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って、ポリオールまたはポリ酸との反応へと続く二段階行程により製造される。

米国特許第4,946,931号には、同種の更に別のポリマーが開示されている。これらのポリマーは、多数のカルボキシレート機能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。得られたポリマーは、非常に迅速な侵食時間を有する。

40

オルソエステル結合は簡単に加水分解するにもかかわらず、従来技術で知られているポリ(オルソエステル)は、水性緩衝液中に置いた場合、または身体中に存在する場合、極めて安定な物質である。この安定性は、ポリマーに浸透できる水量を厳密に制限するポリ(オルソエステル)の極度の疎水性に起因している。故に、有用な侵食速度を達成するには、ポリマー中に酸性補形剤を物理的に組み込まなければならない。これにより侵食速度は制御可能であるが、物理的に組み込んだ酸性補形剤はポリマーマトリクスから様々な速度で拡散でき、ポリマーの寿命はまだ非常に長期間残っているのに補形剤はマトリクスから完全に消費されてしまう。

この章および本出願全体で挙げた文献の開示は、出典明示により本明細書の一部とする。

##### 発明の概要

50

この度、薬剤、化粧品用成分および他の有益な成分の封鎖 (sequestration) および徐放性送達のための整形外科用インプラントまたはベヒクルとして有用なポリマーが、正常体温および pH で体液と接触することによりそれらが加水分解される速度および度合いを外部酸の添加なしに制御できるような方法で、製造できることを発見した。この発見は、グリコール酸、乳酸またはグリコール - コー乳酸コポリマーのエステルのような短鎖 - ヒドロキシ酸のエステルをポリマー鎖中に組み込むこと、およびポリマー全体の量に対するこれらのエステルの量を変えることに基づく。

水の存在下、これらのエステルはポリマー鎖中に組み込むと 37 °C の体温と生理学的 pH で、特に pH 7.4 で容易に加水分解して、対応する - ヒドロキシ酸を生成する。次いで、この - ヒドロキシ酸は、酸性補形剤として働き、ポリマーの加水分解速度を制御する。有効成分を包入する (entrapping) ベヒクルまたはマトリクスとしてポリマーを使用する場合、ポリマーの加水分解が、有効成分の放出を引き起こす。

更に、ポリマーの機械物理的状態も制御できる。これは、ある種のジオールの残基をポリマー全体に対して選定した割合で含めることにより達成される。例えば、“ソフト”ジオール (定義は下記) に対して高含量のトランス - シクロヘキサジメタノール残基は、比較的硬質のポリマー鎖とものと固い物質とを生成し、また、“ソフト”ジオールに対するトランス - シクロヘキサジメタノール含量を下げることにより、ポリマーは、硬質熱可塑性、軟質熱可塑性、低融固体から軟膏様 (粘性液体) 物質までの段階、および中間の段階を通して徐々に変化する。

本発明のポリマーは、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って製造し、機械物理的状態と加水分解速度 (生物侵食性 (bioerodibility)) は、異なる種類のジオールを選択および併用することにより変えることができる。

#### 【図面の簡単な説明】

図 1 は、 - ヒドロキシ酸の加水分解可能なエステル部分を含有しないポリマーの生物侵食性速度を示す基準プロットである。

図 2 は、4 種の異なるレベルでグリコール酸エステル部分を含有する様々なポリマーの生物侵食性速度のプロットである。

図 3 は、ポリマー中のグリコール酸エステル部分の量を変えると封鎖された (sequestered) 有効成分がポリマーから放出される速度にどの程度影響するかを示すプロットである。

#### 発明の詳細な説明

##### I. 定義

本明細書中では別の定義をしない限り、技術用語および科学用語は全て、それが通常使用されかつ合成化学、薬理学および化粧品学の当業者に理解されるその常用の定義に従い使用する。

“マトリクス” という用語は、ポリマーの物理的構造を意味する。固体マトリクスは、本質的に、ポリマーが侵食または分解するまで有効成分の放出を妨げるような方法で、有効成分を保持する。

“ベヒクル” および “キャリアー” という用語は、治療効果あるいは生物学的効果以外の理由で医薬用調製物または化粧品用調製物として組成物中に含まれる成分を意味する。ベヒクルおよびキャリアーにより提供される機能には、有効成分を対象部位へと輸送すること、封鎖または他の手段による有効成分への接近速度または有効成分の放出速度を制御すること、および薬剤活性を必要とする領域への薬剤の適用を容易にすることがある。

“制御放出”、“徐放” という用語や類似の用語は、有効成分が、摂取または施用時に直ちに分散されるよりもむしろ、ベヒクルまたはキャリアーからある期間にわたって確実に操作可能な速度で放出されるときに起こる有効成分送達様式を意味する場合に使用する。制御または徐放放出は、数時間、数日または数カ月間延ばすことができ、多くの因子の関数として変化させることもできる。本発明では、送達速度の重要な決定因子は、ポリマー単位間と単位内の結合の加水分解速度である。加水分解速度もまた、ポリマー組成とポリマー中の加水分解可能な結合の数により制御できる。その他の因子には、粒子サイズ、粒

10

20

30

40

50

子組成、粒子水和、媒体（マトリクスの内部または外部のいずれか）の酸度、有効成分のマトリクス中の溶解度および有効成分の分子量および電荷密度がある。

“有効成分”という用語は、有益または有用な結果を生むあらゆる化合物または化合物の混合物を含むことを意図する。有効成分は、ベヒクル、キャリアー、希釈剤、滑沢剤、結合剤および他の製剤助剤、およびカプセル包入成分あるいは保護成分のような成分とは区別できる。有効成分の例は、医薬用、農業用または化粧品用成分である。適切な医薬用成分には、抗原、抗体、ワクチン、ホルモン（例えば、エストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲン、副腎皮質ステロイド、インシュリン、エリトロポエチンなど）、ビタミン、酵素、タンパク質、天然のまたは生体工学による物質、抗感染剤（抗生物質、抗ウイルス剤、殺菌剤、殺疥癬虫薬または殺シラミ薬）、抗精神病薬（例えば、クロルプロマジン、トリフリプロマジン、メソリダジン、ピペルアセタジンおよびチオリダジンを含むフェノチアジン類；クロルプロチキセンを含むチオキサテン類；その他）、抗不安剤（例えば、ジアゼパム、アルプラゾラム、クロナゼパム、オキサゼパムを含むベンゾジアゼピン類；およびバルピツレート類）、抗抑制薬（三環状抗抑制薬および、イミプラミン、アミトリプチリン、ドキシペリン、ノルトリプチリン、アモキサピン、トラニルシプロミン、フェネルジンなどを含むモノアミンオキシダーゼ阻害因子を含む）、刺激薬（例えば、メチルフェニデート、ドキサプラム、ニケタミドなど）、麻薬（例えば、モルヒネ、メペルジン、コデインなど）、鎮痛・解熱および抗炎症剤（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセンなど）、局所麻酔薬（例えば、プロカイン、リドカイン、テトラカインなど）、受精能制御剤、化学治療剤および抗腫瘍剤（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、ウラシル、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、クロラムブシル、ストレプトゾシン、メトトレキセート、ピンクリスチン、ブレオマイシン、ピンブラスチン、ピンデシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、タモキシフェンなど）、心臓血管および抗高血圧剤（例えば、プロカインアミド、亜硝酸アミル、ニトログリセリン、プロプラノロール、メトプロロール、プラゾシン、フェントラルアミン、トリメタファン、カプトプリル、エナラプリルなど）、肺異常の治療用薬剤、抗てんかん剤（例えば、フェニトイン、エトトインなど）、止痒性薬、収れん薬、制汗薬、角質溶解性剤、角質形成剤（keratoplastic agents）、発赤薬、サンスクリーン、色素沈着剤または皮膚軟化薬がある。“有効成分”という用語は、更に、農薬、除草剤、植物生長促進剤または阻害剤、保存剤、消毒薬、空気清浄剤、および栄養剤も含む。

“封鎖（sequestration）”は、ポリマーマトリクスの内部空間内に有効成分を封じ込めること、または保持することである。有効成分のマトリクス内封鎖により、有効成分の毒性を制限したり、制御手段で成分の作用時間を延ばしたり、生物体中の正確な部位に有効成分を放出させたり、あるいは環境作用に対して不安定な有効成分を保護することができる。

“単位”という用語は、ポリマー鎖の個々の区切り分を意味し、本発明の目的では、ジケテンアセター分子の残基とポリオール分子の残基とからなる。ジオールとジケテンアセター分子とから形成した“単位”の具体的な構造は、下記の章で式 I（単位）として表す。

“-ヒドロキシ酸含有”単位は、個々の単位を意味し、ポリマー全体に対するその量は、ポリマーの加水分解（または生物侵食性）速度、更には、有効成分の放出速度を決めるものである。“-ヒドロキシ酸含有”単位の具体的な構造は、下記の章で式 I（a）として表す。

“ハード”および“ソフト”単位という用語は、ポリマーの個々の単位を意味し、ポリマー全体に対するその含量は、ポリマーの機械物理的状态を決めるものである。“ハード”および“ソフト”単位の具体的な構造は、下記の章で式 I（b）および I（c）として表す。

“ポリオール”という用語は、ヒドロキシ（-OH）官能基を1つ以上持つ化学化合物を表す。

“ジオール”という用語は、ヒドロキシ（-OH）基を2つ持つ化学化合物を表す。本発

10

20

30

40

50

明の目的では、ジオールを3つのグループ：“ - ヒドロキシ酸含有 ” ジオール、“ ハード ” ジオールおよび“ ソフト ” ジオールに分類する。これら3種のジオールの具体的な構造は、下記の章でそれぞれ式III(a)、III(b)およびIII(c)として表す。

“ アルキル ” という用語は、1から指定数の炭素原子を持つ分枝状または非分枝状飽和炭化水素基（例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル）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、n-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル、n-オクチルなどがある。

“ アルキレン ” という用語は、1から指定数の炭素原子を持つ分枝状または非分枝状飽和二価基（例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキレン）を意味する。アルキレンの例には、メチレン（-CH<sub>2</sub>-）、エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）、イソペンチレン（-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-）、n-オクチレン（-（CH<sub>2</sub>）<sub>8</sub>-）などがある。

10

“ 生物侵食 ” および“ 生物侵食性 ” という用語は、生物体の作用や最も顕著には生理学的pHや温度を含む生物学的環境の作用によるポリマーの減成、分解または消化を意味する。本発明のポリマーの生体侵食に関する主な機序は、ポリマー単位間および単位内の結合の加水分解である。本発明では、結合の加水分解速度は、ポリマー全体に対する“ - ヒドロキシ酸含有 ” 単位の含量によって決めることができる。

“ 軟質 ” および“ 硬質 ” という用語は、ポリマーの機械物理的状态を表す。“ 軟質 ” 鎖は、一般に、比較的高量の“ ソフト ” 単位を含有し、液体または軟膏様の性質を付与し得るのに対し、“ 硬質 ” 鎖は、一般に、比較的高量の“ ハード ” 単位を含有し、固体プラスチック様の粘稠性を付与する傾向がある。

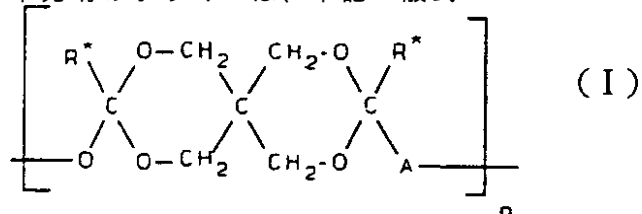
20

“ モルパーセント ” という用語は、本発明の目的では、ポリマー鎖の100個の単位中の特定種の単位（例えば、“ - ヒドロキシ酸含有 ” 単位、“ ハード ” 単位または“ ソフト ” 単位）数を表す。

“ 分子量 ” という用語は、ポリマー鎖中の全ての原子の重量合計を表す。

II. ポリマーの構造

本発明のポリマーは、下記一般式

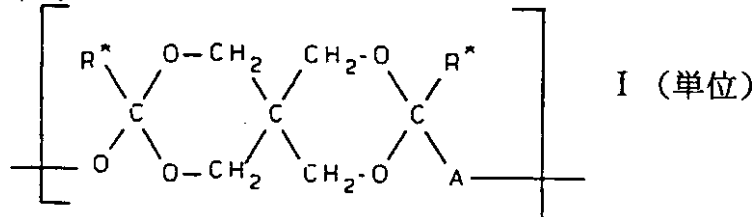


30

式中、各Aは - O - R<sup>1</sup>、 - O - R<sup>2</sup> - または ( - O - R<sup>3</sup> - )<sub>q</sub> - であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびqの定義は具体的には下記に与えるものであり、R はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、nは ≥ 5

である、  
で表される。

下式

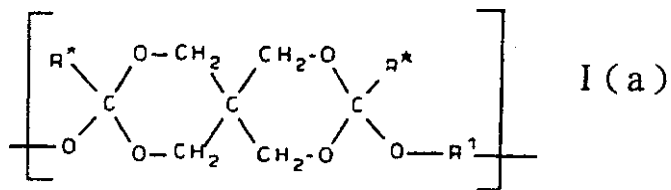


40

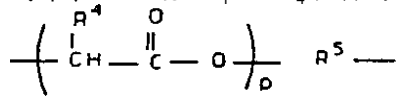
で表されるポリマーのそれぞれ個々の“ 単位 ” は、“ - ヒドロキシ酸含有 ” 単位（式中、Aは - O - R<sup>1</sup> - である）、“ ハード ” 単位（式中、Aは - O - R<sup>2</sup> - である）または“ ソフト ” 単位（式中、Aは ( - O - R<sup>3</sup> - )<sub>q</sub> - である）であることができ、ただし、このポリマーは、“ - ヒドロキシ酸含有 ” 単位を少なくとも0.1モルパーセント含有する。

“ - ヒドロキシ酸含有 ” 単位は、下式

50



式中、R は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルであり、そして R<sup>1</sup> は



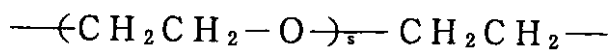
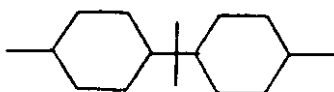
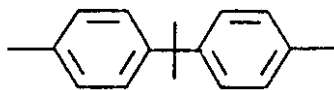
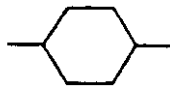
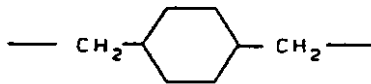
であり、

この中で：

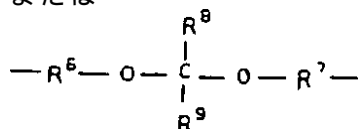
p は 1 - 10 であり；

R<sup>4</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup> は



または



であって、

式中：

s は 1 ないし 100 であり；

t は 1 ないし 12 であり；

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は独立して C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキレンであり；

R<sup>8</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；そして

R<sup>9</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであるか；または

R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は一緒になって C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>アルキレンである、

10

20

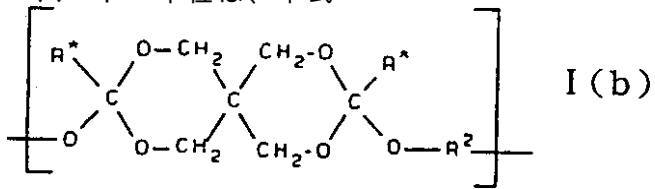
30

40

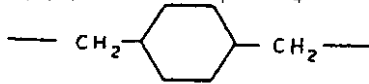
50

で表される。

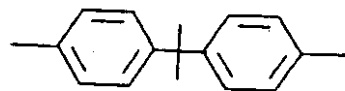
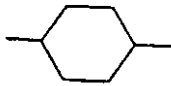
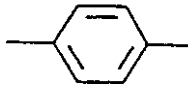
“ハード”単位は、下式



式中、R は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルであり、そして R<sup>2</sup> は

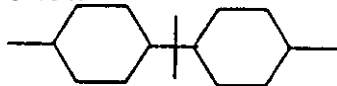


10



20

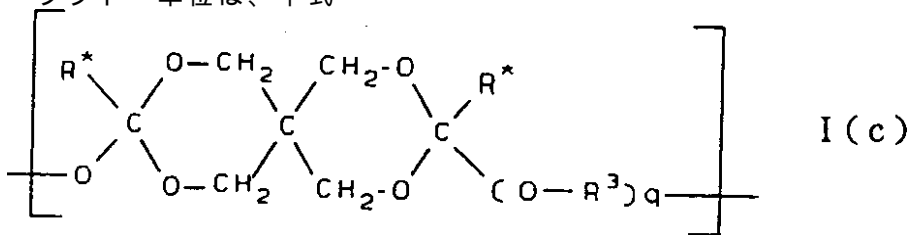
または



である、

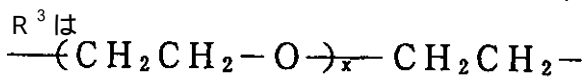
で表される。

“ソフト”単位は、下式



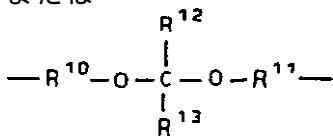
30

式中、R は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルであり； q は 1 ないし 20 であり；そして q が 1 のとき、



40

または



であって、

この中で：

x は 1 ないし 100 であり；

y は 1 ないし 12 であり；

R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は独立して C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキレンであり；

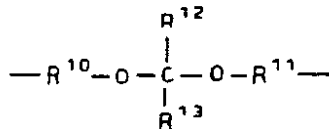
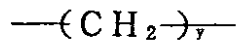
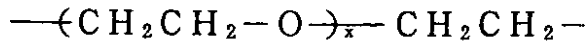
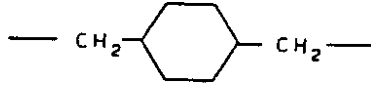
50

$R^{12}$  は水素または  $C_1 - C_6$  アルキルであり ; そして

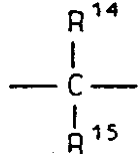
$R^{13}$  は  $C_1 - C_6$  アルキルであるか ; または

$R^{12}$  および  $R^{13}$  は一緒になって  $C_3 - C_{10}$  アルキレンであり ; さらに

$q$  が 2 ないし 20 のとき、各  $R^3$  は、同じかまたは異なっているもよく、



および



式中、 $x$ 、 $y$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は上記定義のとおりであり、 $R^{14}$  は水素または  $C_1 - C_4$  アルキルであり、 $R^{15}$  は  $C_1 - C_4$  アルキルである、

からなる群から選択される、

で表される。

本発明のポリマーの構造は、一般式 I で示したように、ジケテンアセタールとジオールの残基が交互にある構造であり、ポリオール 1 つ、好ましくはジオールの残基により隔てられているジケテンアセタールの各隣接対を持つ。

ポリマーの加水分解速度と機械物理的状態は、3 種の単位の含量によって決まる。一般に、ポリマーは、5 から 1000 個の単位から構成できる。

ポリマーの組成もまた、慣用的にモルパーセントで表現できる。“ - ヒドロキシ酸含有 ” 単位は、ポリマー全体の約 0.1 から 100 モルパーセントを構成する。“ ハード ” および “ ソフト ” 単位は、ポリマーの約 0 から 99.9 モルパーセントを構成する。

本発明はまた、ジケテンアセタールと、ヒドロキシ官能基を 2 つ以上持つ 1 種以上のポリオールを含むポリオールの混合物とから製造される架橋ポリマーを包含すると理解される。

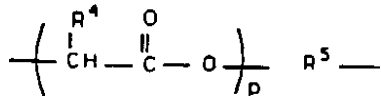
### III. 好ましい実施態様

本発明の好ましい実施態様は、 $n$  が約 5 から約 1000、より好ましくは約 20 から約 500、最も好ましくは約 30 から約 300 である式 (I) のポリマーである。従って、ポリマーの分子量は、約 1,000 から約 500,000 の範囲である。

ポリマー全体に対する “ ハード ” 単位のモルパーセントで表した場合、液体または軟膏様組成物に好ましいポリマーは、“ ハード ” 単位が約 20 モルパーセントまたはそれ以下を構成するようなポリマーである。同様に、より固い組成物に好ましいポリマーは、“ ハード ” 単位が約 60 モルパーセントから約 99.9 モルパーセントを構成するようなポリマーである。

より高含量の “ - ヒドロキシ酸含有 ” 単位を持つポリマーは、生物侵食性速度がより高くなる。好ましいポリマーは、“ - ヒドロキシ酸含有 ” 単位が好ましくは約 1 から約 50 モルパーセント、より好ましくは約 2 から約 30 モルパーセントを構成するようなポリマーである。

式 I (a) の個々の “ - ヒドロキシ含有 ” 単位に関して、 $R^1$  は



であり、pは好ましくは1から6、より好ましくは1から4、最も好ましくは1または2であり；R<sup>4</sup>は好ましくは水素またはメチルであり、上記R<sup>5</sup>の定義中、sは好ましくは2から12、より好ましくは2から6、最も好ましくは2であり、tは好ましくは4から12、より好ましくは4から6、最も好ましくは6であり；R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は好ましくは同一であり、より好ましくは非分枝状C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>アルキレン、最も好ましくは非分枝状C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>アルキレンであり、R<sup>8</sup>は好ましくは水素であり、そしてR<sup>9</sup>は好ましくはメチルである。

10

式I (b)の個々の“ハード”単位に関して、R<sup>2</sup>は好ましくは、



である。

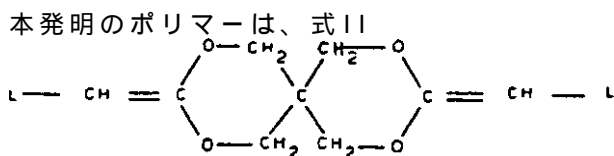
式I (c)の個々の“ソフト”単位に関して、qは好ましくは1から6、より好ましくは1から3であり、上記R<sup>3</sup>の定義中、xは好ましくは2から12、より好ましくは2から6、最も好ましくは2であり、yは好ましくは4から12、より好ましくは4から6、最も好ましくは6であり、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は好ましくは同一であり、より好ましくは非分枝状C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>アルキレン、最も好ましくは非分枝状C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>アルキレンであり；R<sup>12</sup>は好ましくは水素であり；R<sup>13</sup>は好ましくはメチルであり；R<sup>14</sup>は好ましくは水素であり、そしてR<sup>15</sup>は好ましくはメチルである。

20

更に好ましい実施態様は、ジオール混合物が実施例2に挙げた様々な特定のジオール、並びに、実施例3および4で使用したジオールの様々な組み合わせの1つを含有するものである。

#### IV. ポリマーの製造

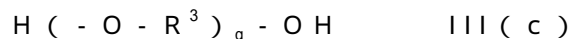
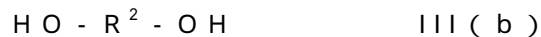
本発明のポリマーは、式II



30

### (II)

式中、Lは水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルである、で示されるジケテンアセタールと、式II (a)のジオールまたは式III (a)からIII (c)の2または3種のジオールの適当な割合の混合物、但し、総ジオール混合物の少なくとも0.1%は式III (a)のジオールである：



40

式中、q、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記定義の通りである、との反応により製造する。

式I (a)の“ -ヒドロキシ酸含有”単位は、式IIのジケテンアセタールと式III (a)のジオールとの反応により形成される。

同様に、式I (b)の“ハード”単位は式IIのジケテンアセタールと式III (b)のジオールとの反応によって形成され、式I (c)の“ソフト”単位は式IIのジケテンと式III (c)のジオールとの反応によって形成される。

3種のジオールを用いてポリマーを形成するために、ポリマーについて所望する特性に基づいて選定された比率のジオール混合物を形成させる。ジオール混合物は式III (a)のジオールを少なくとも0.1モルパーセント含有する。

50

本発明は、3種のジオールの混合物からつくられるポリマー、および式III(a)のジオールのみまたは3種のジオールのうち2種(そのうち1種は式III(a)のジオールである)からつくられるポリマーに関する。本発明は、同じ種類の2またはそれ以上のジオールを含有するジオール混合物からつくられるポリマーにも関する。

式IIのジケテンアセタールの製造は、米国特許第4,304,767号および第4,532,335号に開示されている。これらのジオールは公知の方法により製造される。本発明に適したジオールのいくつかは市販もされている。例えば、トランス-シクロヘキサン-ジメタノールはCr os - Organics (New Jersey) から購入することができる。ジオール、特に式III(c)の“ソフト”ジオールの製造は、一般的にHeller et al., J.Polymer Sci., Polymer Letters Ed. 18:293 - 297 (1980) に開示されているように、適当なジビニルエーテルと適当なジオールとを反応させることによりなされる。ポリエステル部分を含む式III(a)の“-ヒドロキシ酸含有”ジオールは、選択したジオール( $\text{HO}-\text{R}^5-\text{OH}$ として表示)と0.5-5モル当量の-ヒドロキシ酸の環状エステルとを反応させ、100-200で約12-48時間、反応を進行させることにより製造される。この反応には特定の溶媒を必要としないが、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキサイド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、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の有機溶媒を用いてもよい。

式III(a)の“-ヒドロキシ酸含有”ジオールをつくったら、これと選択された比率の式III(b)および/または式III(c)のジオールとを適当な溶媒中、室温で、化学量論的比率1:1のジオールの総モル数に対するジケテンアセタールの総モル数で式IIのジケテンアセタールと混合する。ジケテンアセタールとジオールとの縮合反応は、当業者によく知られた条件および反応物自体の構造からも明らかである条件で進行する。適当な溶媒は、極性の非プロトン性溶媒であり、例えばジメチルアセタミド、ジメチルスルホキサイド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、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。この反応に触媒は必要ないが、用いるとすれば、適当な触媒は、ピリジン、p-トルエンスルホン酸中のヨウ素; ルイス酸(三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素エーテレート、三フッ化ホウ素エーテレート、塩化第二スズ、酸塩化リン、塩化亜鉛、五塩化リン、五フッ化アンチモン、第一スズオクトエート、塩化第二スズ、ジエチル亜鉛およびこれらの混合物等); およびブロンステッド触媒(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これらの混合物等)である。用いる触媒の典型的な量はジケテンアセタールに対して約0.2重量%である。これより少量あるいは多量でも用いられ、例えば式IIのジケテンアセタールに対して0.005~約0.2重量%である。

反応が完結すると反応混合物を室温に冷却する。無水メタノールまたはヘキサンなどの沈殿剤の約10倍量を室温に加え、沈殿したポリマーを濾過またはデカンテーションで採取し、30-40 真空釜で乾燥する。

ポリマーの硬質性または軟質性はポリマー構造の“ハード”および“ソフト”単位の比率で決定され、ジオール混合物中の式III(b)の“ハード”ジオールの比率が大きくなると硬質性が大きくなる。

ポリマーの生物侵食性は加水分解可能な-ヒドロキシ酸エステル基の比率によって決定され、ジオール混合物中の式III(a)の“-ヒドロキシ酸含有”ジオールの比率が大きいと生物侵食性が大きい。

このように、式IIのジケテンアセタールとジオール混合物との反応によって製造されたポリマーにおける2つの特性は、ジオール混合物中の3種のジオールの量の比率によって制御される。

本発明はまた、2以上の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用いることにより製造される架橋ポリマーにも関する。このような架橋ポリマーは、ジケテンアセタールを式III(a)のジオールおよび所望により式III(b)および/または式III(c)のジオールを含有するジオール混合物とまず反応させ、次いで2以上のヒドロキシ官能基を有するポリオールを加えることにより好ましく製造される。別法として、2以上

10

20

30

40

50

のヒドロキシ官能基を有するポリオールを式III(a)のジオールおよび他のジオールと同時に加えることができる。架橋ポリマーの製造に適した2以上のヒドロキシ官能基を有するポリオールは、直鎖状または分枝状であって、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-ペンタントリオール、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-ヘキサンヘキソールなどのポリヒドロキシ化合物が含まれる。他の代表的な種類の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(例えば適当な溶媒および反応温度)および架橋ポリマーの製造手順は、ジオールのみを用いるポリマーの製造について上記したのと同様であり、また米国特許第4,304,767号にも記載されている。

10

#### V. ポリマーの利用

本発明のポリマーは、有効成分の徐放のための整形外科用インプラントまたはベヒクルとして用いられる。この方法でポリマーを使用するには、まずポリマー、有効成分と混合させる。熱ソフト化された状態のポリマーと有効成分を混合することにより高い均等性が得られ、次いで温度を下げて組成物を固くする。別法として、ポリマーをテトラヒドロフラン、メチレンクロライド、クロロホルムまたは酢酸エチルなどの適当な鑄込み溶媒に溶解し、次いでポリマー溶液に有効成分を拡散または溶解し、溶媒を蒸発させて最終組成物を得ることができる。他の方法では固体のポリマー材料を粉末状にし、次いで粉末の有効成分に混合する。有効成分は重合する前にモノマーの混合物中に組み込まれる。

20

上記方法のいずれかで得た組成物は容易に、体内、体腔あるいは通過管に移植、挿入、配置するための様々な形状にすることができる。例えば、ポリマー組成物は、成型、押出または圧縮して薄膜とされ、あるいは平板状、立方体状、球状、シリンダー状、チューブ状、円盤状、リング状などの種々の形状につくられ、注入される。

ポリマー組成物はまた、シリンジにより皮下または筋肉内に薬学的に許容される注射用基剤に懸濁して、0.1-1000 $\mu$ 、好ましくは0.5-200 $\mu$ 、さらに好ましくは1-500 $\mu$ の粒子として注入することもできる。注射用基剤-ポリマー組成物を懸濁するのに用いる液状ベヒクルには、等張性の塩類溶液またはオイル(コーン油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油など)があり、所望により他の補助剤を含有することがある。

他の注入可能な用量形態は、軟膏様の粘稠性を有する本発明のポリマーと混合した有効成分からつくられる。このような形態は、溶媒と共にあるいはなしで注射により投与され得る。

30

注射または移植により投与されたポリマー組成物は、体内で生物侵食を受けて非毒性かつ非活性の物質となる。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、有効成分は所望の比率で放出される。本発明のポリマーからつくられたインプラントでは、ポリマーが有効成分含有マトリックスを形成しており、このポリマーは生物侵食される性質であるため、このインプラントを除去する必要がないという利点を有する。

ある場合において、種々の厚さの本発明ポリマーでコートされた純粋な有効成分のコアを有する粒子は、有効成分の徐放性送達にとって好ましいものである。任意の薬剤粒子のコーティングは、当業者によく知られた慣用的方法で達成される。例えば、微細に砕いた薬剤粒子は、溶解したポリマーおよび他の補助剤を含有する溶媒系(その中に薬剤は不溶)に懸濁させ、次いで噴霧乾燥することができる。別法として、薬剤粒子を回転釜または流動床乾燥器に入れ、キャリアー溶媒に溶解したポリマーを薬剤粒子上に噴霧する。この噴霧は所望の厚さになるまで適当な量のコーティングを粒子に行うことによりなされる。コーティングはまた、溶解したポリマー含有の溶媒系中に薬剤粒子を懸濁し、この懸濁液に、ポリマーの沈殿を引き起こす非溶媒を加えて薬剤粒子上にコーティングを形成させることによっても達成される。

40

徐放性組成物については、有効成分が制御期間にわたって放出されるので、薬剤は通常の単回用量よりも大きい量で存在する。有効成分とポリマーの比率は、治療剤の種類および所望の作用によって大きい範囲内(例えば0.1~50重量%)で変化する。

50

化粧品用および農業用薬剤の徐放性組成物も、本発明のポリマーを用いて上記の方法の一つによって製造することができる。

堅いポリマー（これらは高い割合の“ハード”単位を含有する）も様々の整形外科用途に有用である。例えば、骨折の修復材として、軟骨障害の修復、靭帯や腱の再生および骨代用に用いられる。さらに、本発明のポリマーが所望程度のその機械物理的状态と所望速度の生物侵食性の両方を同時に選定できるとの事実もまた、組織を再生する移植に先立って細胞が培養される移植片すなわち足場としてこのポリマーを魅力的なものとしている。この方法によって再生される組織には、限定するものでないが、骨、腱、軟骨、靭帯、肝、腸、尿管および皮膚の組織が含まれる。例えばポリマーは火傷または皮膚潰瘍の患者の皮膚を再生するのに用いることができる。軟骨は患者（またはドナー）から軟骨細胞を最初に分離し、本発明のポリマーからつくられた足場上で軟骨が増殖し、患者に細胞を再移植することにより修復される。

10

ポリマー足場またはインプラントはさらに、足場すなわちインプラントの機械的性質を高めるために、他の生物的活性物質または再充填剤などの合成無機物質（例えば、カルシウム・ナトリウム・メタホスフェート繊維）、抗生物質、または整形外科的修復および組織再生を誘導および/または促進する骨成長因子を含有する。

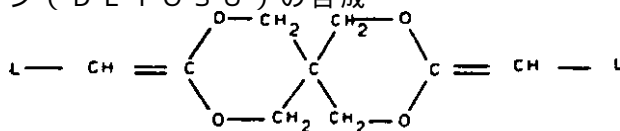
#### 実施例

##### 実施例 1

##### 式(II)のジケテン・アセタールの製造

3, 9 - ジ(エチリジン) - 2, 4, 8, 10 - テトラオキサスピロ[5, 5]ウンデカン(DETOSU)の合成

20



#### (II)

自動攪拌機、アルゴン封入管、温度計およびゴム製隔膜を装置した3リットル容量の3口フラスコにエチレンジアミン1.2Lを入れる。フラスコを氷水で冷し、内容物をアルゴン気中で約8に保つ。ゴム製隔膜を通してのステンレスの皮下U-チューブを経由して、1時間以上かけて注意深くコントロールされたアルゴン気の下で、n-ブチルリチウム(130g、2mole)のヘキサン溶液を加えた。次いで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(Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, Wisconsin, USAから購入)(530mg、2.5mole)とエチレンジアミン0.5Lとの混合物を8に冷し、3口フラスコに入れた。8で3時間攪拌した後、反応混合物を激しく攪拌しながら氷水3L中に注いだ。水性混合物をヘキサン1L分で2回抽出した。合わせたヘキサン抽出物を水1L分で3回洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、吸引濾過した。濾過物も回転蒸発器で蒸発乾固すると90%の3, 9 - ジ(エチリジン) - 2, 4, 8, 10 - テトラオキサスピロ[5, 5]ウンデカン(DETOSU)を含む粗製物(413g、78%)が得られた。

30

40

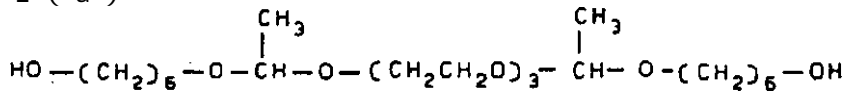
この粗生成物をトリエチレンアミン10mL含有のヘキサン2Lに溶解し、溶液を4Lフラスコに入れ、密封し、冷却器中-20で2日間保管した。こうして形成した結晶をアルゴン気下で-5でバスケット遠心分離で採取した。減圧で12インチVigreuxカラムを通して褐色の生成物を蒸留すると、無色の液として3, 9 - ジ(エチリジン) - 2, 4, 8, 10 - テトラオキサスピロ[5, 5]ウンデカン(313g、61%収率)が得られた。沸点82(0.1トル)、室温で結晶、融点30および1700cm<sup>-1</sup>で特徴的IRバンド。

##### 実施例 2

##### 式III(a)、III(b)またはIII(c)のジオールの製法

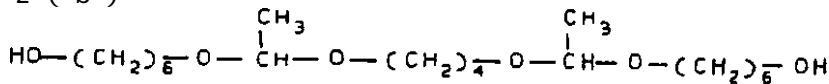
50

2 ( a )



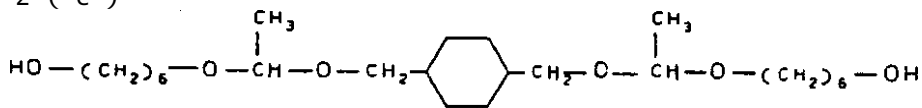
トリエチレングリコール・ジビニル・エーテル ( 24 . 631 g、100 mmole ) および 1 , 6 - ヘキサジオール ( 23 . 639 g、200 mmole ) をテトラヒドロフラン 100 mL に溶解した。この溶液に p - トルエンスルホン酸の触媒量 ( 約 10 mg ) を加え、混合物を 30 分間無水状態で還流した。溶媒を蒸発すると、無色油状物として上記の生成物が得られた。

2 ( b )



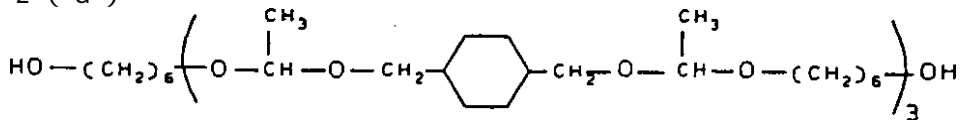
1 , 4 - ブタンジオールジビニルエーテル ( 14 . 22 g、100 mmole ) および 1 , 6 - ヘキサジオール ( 23 . 639 g、200 mmole ) を実施例 2 ( a ) の方法に従い反応させると、油状物として上記の生成物が得られた。

2 ( c )



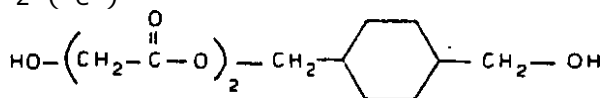
1 , 4 - シクロヘキサジメタノールジビニルエーテル ( 19 . 629 g、100 mmole ) および 1 , 6 - ヘキサジオール ( 23 . 636 g、200 mmole ) を実施例 2 ( a ) の方法に従い反応させると、油状物として上記の生成物が得られた。

2 ( d )



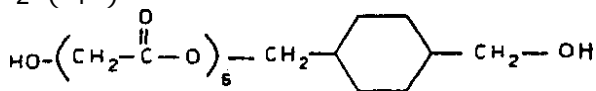
1 , 4 - シクロヘキサジメタノールジビニルエーテル ( 5 . 889 g、30 mmole ) および 1 , 6 - ヘキサジオール ( 4 . 727 g、40 mmole ) を実施例 2 ( a ) の方法に従い反応させると、粘性油状物として上記の生成物が得られた。

2 ( e )



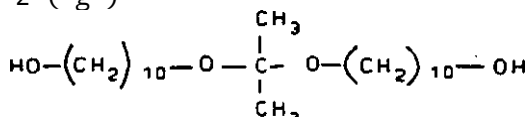
無水の状態で、1 , 4 - シクロヘキサジメタノール ( 14 . 42 g、100 mmole ) およびグリコリド ( 11 . 6 g、100 mmole ) を 100 mL の丸底フラスコに入れた。フラスコをゴム製隔膜で栓をし、油浴中で 180 ° で 24 時間加熱した。粘性油状物として上記の生成物が得られた。

2 ( f )



1 , 4 - シクロヘキサジメタノール ( 2 . 88 g、20 mmole ) およびグリコリド ( 6 . 96 g、60 mmole ) を実施例 2 ( a ) の方法に従い反応させると、低融点の固体として上記の生成物が得られた。

2 ( g )



無水の状態で、1 , 10 - デカンジオール ( 17 . 43 g、100 mmole ) および 2 , 2 - ジメトキシプロパン ( 5 . 10 g、50 mmole ) を 250 mL フラスコに入れた。フラスコ

10

20

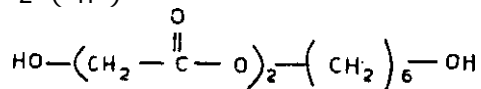
30

40

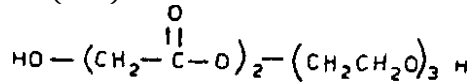
50

にシクロヘキサン (150 ml) および p - トルエンスルホン酸の触媒量 (20 mg) を加えた。フラスコに蒸留塔を装着し、油浴中で 105 ± 2 4 時間加熱して、共沸蒸留によりメタノール副生物を除去した。溶媒を蒸発すると固体物として上記生成物が得られた。同様の方法を用いて、下記の追加のジオールを合成した。

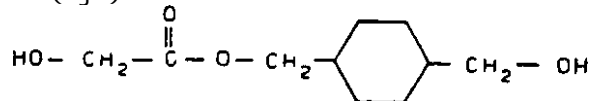
2 (h)



2 (i)



2 (j)



### 実施例 3

#### 式 (I) のポリマーの製造

上記に合成法を示した出発物質からの本発明のポリマーの製造について、その合成法を以下に記す。

3 (a) 本実施例のポリマーは、DETOSU、上記実施例 2 (a) のジオール、トランス - シクロヘキサジメタノール (t - CDM と略記する) および上記実施例 2 (h) のジオールから製造した。4 成分のモル比 (DETOSU : ジオール 2 (a) : t - CDM : ジオール 2 (h)) は 100 : 9 : 90 : 1 であった。

厳密な無水状態で、DETOSU (8.49 g, 40 mmole)、ジオール 2 (a) (1.738 g, 3.6 mmole)、t - CDM (5.192 g, 36 mmole) およびジオール 2 (h) (0.094 g, 0.4 mmole) を 250 ml の丸底フラスコにとり、混合物を無水テトラヒドロフラン (75 mL) に溶かした。この溶液にテトラヒドロフラン中の p - トルエンスルホン酸溶液 (5 滴、40 mg/mL) を加えて、重合を開始させた。溶液は数分で沸騰した。溶液を室温に冷し、次いで安定剤であるトリエチレンアミン (1 mL) を含有する過剰のエタノール (80 mL) に激しく攪拌しながら溶液を徐々に注いだ。沈殿したポリマーを採取し、真空釜で一夜乾燥した。収量 11.8 g。分子量 46,500 の固体で、ガラス転移温度は 33 であった。

3 (b) 本実施例のポリマーは、DETOSU、上記実施例 2 (b) のジオール、t - CDM および上記実施例 2 (h) のジオールからモル比 100 : 9 : 90 : 1 で製造した。

実施例 3 (a) の方法に従って、DETOSU (8.49 g, 40 mmole)、ジオール 2 (b) (1.363 g, 3.6 mmole)、t - CDM (5.192 g, 36 mmole) およびジオール 2 (h) (0.094 g, 0.4 mmole) を反応させた。分子量 74,000、ガラス転移温度が 30 の固体物質 14.3 g が得られた。

3 (c) 本実施例のポリマーは、DETOSU、上記実施例 2 (a) のジオール、t - CDM および上記実施例 2 (h) のジオールからモル比 100 : 39 : 60 : 1 で製造した。

実施例 3 (a) の方法に従って、DETOSU (8.49 g, 40 mmole)、ジオール 2 (a) (7.541 g, 15.6 mmole)、t - CDM (3.46 g, 24 mmole) およびジオール 2 (h) (0.094 g, 0.4 mmole) を反応させた。分子量 37,000 の粘着性固体物質 18.46 g が得られた。

3 (d) 本実施例のポリマーは、DETOSU、上記実施例 2 (a) のジオールおよび上記実施例 2 (h) のジオールからモル比 100 : 99 : 1 で製造した。

実施例 3 (a) の方法に従って、DETOSU (8.49 g, 40 mmole)、ジオール 2 (a) (19.117 g, 39.6 mmole) およびジオール 2 (h) (0.094 g, 0.4 m

10

20

30

40

50

mole)を反応させた。分子量49,000の軟膏状物質18.9gが得られた。

3(e) 本実施例のポリマーは、DETOSU、上記実施例2(a)のジオールおよび上記実施例2(h)のジオールからt-CDMを含まず製造した。DETOSU:ジオール2(a):ジオール2(h)のモル比は100:90:10で、t-CDMの残渣を含有しない生成物を得た。

実施例3(a)の方法に従って、DETOSU(8.49g、40mmole)、ジオール2(a)(17.38g、36mmole)およびジオール2(h)(0.94g、4mmole)を反応させた。分子量35,000の粘性液体物質が得られた。

3(f) 本実施例のポリマーは、DETOSU、上記実施例2(e)のジオールおよびt-CDMから、モル比100:10:90で製造した。

10

実施例3(a)の方法に従って、DETOSU(8.49g、40mmole)、ジオール2(e)(1.04g、4mmole)およびt-CDM(5.19g、36mmole)を反応させた。分子量84,000の固体物質14.2gが得られた。

3(g) 本実施例のポリマーは、DETOSU、上記実施例2(e)のジオールおよびt-CDMから、モル比100:50:50で製造した。

実施例3(a)の方法に従って、DETOSU(8.49g、40mmole)、ジオール2(e)(5.21g、20mmole)およびt-CDM(2.884g、20mmole)を反応させた。分子量69,000の固体物質が得られた。

3(h) 本実施例のポリマーは、DETOSU、上記実施例2(e)のジオールからt-CDMを含まずに製造した。DETOSUとジオールのモル比は100:100であった。

20

実施例3(a)の方法に従って、DETOSU(8.49g、40mmole)およびジオール2(e)(10.412g、40mmole)を反応させた。分子量105,000の固体物質が得られた。

3(i) 本実施例のポリマーは、DETOSU、上記実施例2(f)のジオールからt-CDMを含まずに製造した。DETOSUとジオールのモル比は100:100であった。

実施例3(a)の方法に従って、DETOSU(2.12g、10mmole)およびジオール2(f)(4.87g、10mmole)を反応させた。分子量25,000の固体物質が得られた。

30

3(j) 本実施例のポリマーは、DETOSU、上記実施例2(g)のジオール、t-CDMおよび上記実施例2(h)のジオールから、モル比100:9:90:1で製造した。

実施例3(a)の方法に従って、DETOSU(8.49g、40mmole)、ジオール2(g)(1.391g、3.6mmole)、t-CDM(5.192g、36mmole)およびジオール2(h)(0.094g、0.4mmole)を反応させた。分子量19,000の固体物質が得られた。

表Iに実施例3(a)から3(j)の生成物を要約する。

表 I

番号	反応物のモル比率				物理的状态	
3(a)	DETOSU:	2(a):	tCDM:	2(h):	固体	
	100	9	90	1	(T <sub>g</sub> =33℃)	
3(b)	DETOSU:	2(b):	tCDM:	2(h):	固体	10
	100	9	90	1	(T <sub>g</sub> =30℃)	
3(c)	DETOSU:	2(a):	tCDM:	2(h):	粘着性固体	
	100	39	60	1		
3(d)	DETOSU:	2(a):	---	2(h):	軟膏状	
	100	99		1		
3(e)	DETOSU:	2(a):	---	2(h):	軟膏状	20
	100	90		10		
3(f)	DETOSU:	---	tCDM:	2(e):	固体	
	100		90	10		
3(g)	DETOSU:	---	tCDM:	2(e):	固体	
	100		50	50		
3(h)	DETOSU:	---	---	2(e):	固体	30
	100			100		
3(i)	DETOSU:	---	---	2(f):	固体	
	100			100		
3(j)	DETOSU:	2(g):	tCDM:	2(h):	固体	
	100	9	90	1		

硬質性の異なるポリマーのさらなる例は、3つのジオール（そのうちの一つは t - C D M ）の組み合わせによって説明され、同様の方法で製造される。t - C D M 以外のジオールもまた、実施例 2 の実施例番号によって同定され、1, 6 - ヘキサンジオール（“ H D ” と示されている）も含まれる。各ポリマーにおけるジオールの相対量とポリマーの物理的状态は表 II に示してある。表には、ジオールを 2 つだけ含有する（すなわち、t - C D M が欠けている）2 つのポリマーが比較のために含まれている。各々の場合のジケテンアセタールはやはり D E T O S U である。

表II

番号	ジオール：DETOSUに対するモル比率			物理的状态	
3(k)	t-CDM:	2(a):	2(j):	固体	
	90	9	1	( $T_g=33^\circ\text{C}$ )	
3(l)	t-CDM:	2(a):	2(j):	固体	
	60	39	1		10
3(m)		2(a):	2(j):	軟膏状	
		99	1		
3(n)	t-CDM:	2(b):	2(i):	固体	
	90	9	1	( $T_g=30^\circ\text{C}$ )	
3(o)	t-CDM:	2(b):	2(i):	粘着性固体	
	60	39	1		20
3(p)		2(b):	2(i):	軟膏状	
		99	1		
3(q)	t-CDM:	2(c):	2(h):	固体	
	90	9	1	( $T_g=58^\circ\text{C}$ )	
3(r)	t-CDM:	HD:30	2(e):	粘着性、ソフト	
	50		20	固体	30
3(s)	t-CDM:	HD:30	2(e):	粘着性、ソフト	
	50		20	固体	

架橋ポリマーも下記実施例に示されるように製造される。

3(t) DETOSU (2.12g, 10mmole) およびジオール2(i) (1.33g、5mmole) をテトラヒドロフラン中で反応させた。反応が完了した後、テトラヒドロフランを除去して粘着性液体を得、次いで1,2,6-ヘキサントリオール (0.456g、3.4mmole) と混合した。生じた液体混合物を70の無水状態で10時間加熱した。反応から無色の軟質固体物質を得た。 40

3(u) DETOSU (2.12g, 10mmole)、1,6-ヘキサンジオール (0.473g, 4mmole)、ジオール2(i) (0.266g, 1mmole) および1,2,6-ヘキサントリオール (0.456g, 3.4mmole) を完全に混合した。実施例3(t)の方法に従って、軟質固体物質を得た。

#### 実施例4

##### 生物侵食性デバイスの製造および薬剤放出試験

下記に本発明のポリマーの製造をさらに示し、ポリマー中の加水分解可能なエステルの変えることにより生物侵食性がどのように制御されるかを示す。

(a) 一連のポリマーは、DETOSUと実施例2(e)のジオールおよびt-CDMと 50

を反応させることにより製造した。t - CDMに対する2(e)ジオールの比率を変えるとともに、DETOSUの全モルに対する両者の全モルを等しくした。t - CDMに対するジオール2(e)を含有する - ヒドロキシ酸のモル比を0 : 100、25 : 75、50 : 50、75 : 25、90 : 10とした。

これらのポリマーの生物侵食性の程度は、Carverプレス上の0.7mm厚のフィルムに各ポリマーを圧縮することによる重量損失によって測定した。直径7mmのディスクをフィルムから切り取った。各ディスクをpH7.4のリン酸緩衝液10mLに入れ、37℃でインキュベートした。定期的に、ディスクを除去し、乾燥し、その重量損失を測定した。

その結果を図1および2に表す。図1はグリコリド部分を含有しないポリマーの重量損失を350日以上での時間関数として表す。図2は4種のグリコリド含有ポリマーの80日以上での重量損失を示す。黒四角は25 : 75のモル比のポリマー、白四角は50 : 50のモル比のポリマー、黒丸は75 : 25のモル比のポリマー、白丸は90 : 10のモル比のポリマーを表す。図2における比較および図1と2との比較により、ポリマー中に存在する加水分解可能なグリコール酸エステル部分の比率の増加が生物侵食性の増加をもたらすことが分かる。

10

(b) エステル含有ジオールは、上記と同様の方法で等モル量のトリエチレングリコール(TEG)とグリコリド(GLY)とを反応させることにより製造された。得たジオール(TEG/GLY)は、DETOSUおよびt - CDMと反応させることにより一連のポリマーを製造するのに用いた。t - CDMに対する(TEG/GLY)ジオールの比率を変えて行った。(TDF/GLY)ジオール対t - CDMのモル比10 : 90のポリマーと(TEG/GLY)ジオール対t - CDMのモル比20 : 80のポリマーおよび(TEG/GLY)ジオール対t - CDMのモル比25 : 75のポリマーとを、5 - フルオロウラシルの徐放性を測定する試験で比較した。この試験においてポリマーをテトラヒドロフランに溶かし、5 - フルオロウラシル末を10重量%に加えて懸濁液を作成した。懸濁液を窒素流下で攪拌して溶媒を除去し、混合物を真空釜に入れて残りの溶媒を除去した。混合物をフィルムに圧縮し、ディスク状に切り取った。各ディスクを37℃でpH7.4のリン酸緩衝液25mLに入れ、放出された5 - フルオロウラシルの量を265nmでの緩衝液のUV吸収を測定することにより調べた。

20

結果を図3に表す。黒丸は10 : 90比、黒四角は20 : 80比、白四角は25 : 75比である。ポリマー中の加水分解性エステル部分が増加すると、生物侵食性が増加することが分かる。

30

生物侵食性の程度が変化したポリマーの例をさらに表IIIに示す。初めの3段では、ジオールはトリエチレングリコール(TEG)とトリエチレングリコールグリコリド(実施例2(i)の合成により同定)であり、TEGグリコリドの比率が増加すると、生物侵食性の程度が増加する。後半の3段では、ジオールはt - CDM、1,6 - ヘキサンジオール(HD)および1,6 - ヘキサンジオールグリコリド(2(h))であり、グリコリドの比率が増加するにつれて、やはり侵食性が増加する。ジケテンアセタールはDETOSUである。

表III

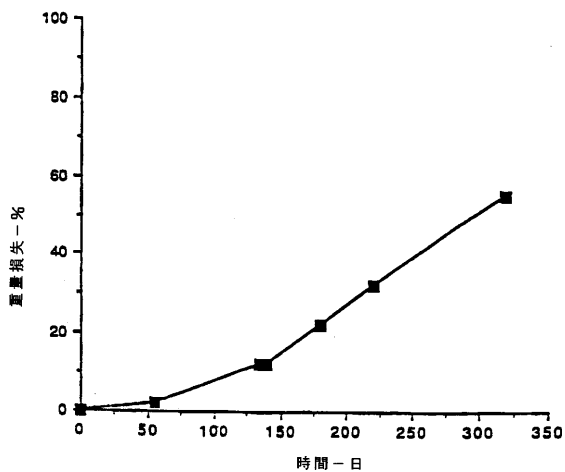
番号	ジオール：DETOSUに対するモル比率		
4(a)	TEG：0	2(i)：100	
4(b)	TEG：50	2(i)：50	
4(c)	TEG：90	2(i)：10	
4(d)	t-CDM：60	2(h)：40	HD：0
4(e)	t-CDM：60	2(h)：20	HD：20
4(f)	t-CDM：60	2(h)：5	HD：35

10

上記は実例の説明として示したものである。本明細書に記載した本発明についての分子構造、反応材料の比率、使用方法および他の事項を本発明の精神および範囲から逸脱することなく様々に修飾あるいは置換し得ることは当業者に明らかであろう。

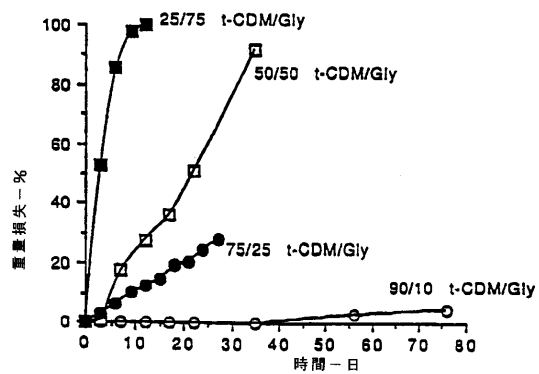
【図1】

FIG. 1



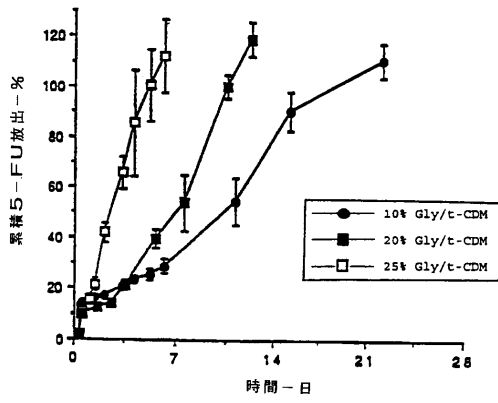
【図2】

FIG. 2



【 図 3 】

FIG. 3



---

フロントページの続き

(72)発明者 ヘラー, ジョージ

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

(72)発明者 エヌジー, スティーブ・ワイ

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、エイティーンズ・アベニュー 1 6  
6 2 番

審査官 中川 淳子

(56)参考文献 特表昭 5 7 - 5 0 0 6 1 3 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08G 65/34 - 65/48