

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5496457号

(P5496457)

(45) 発行日 平成26年5月21日 (2014. 5. 21)

(24) 登録日 平成26年3月14日 (2014. 3. 14)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 L 31/00 (2006. 01)

A 6 1 L 31/00

P

C 0 8 G 18/42 (2006. 01)

A 6 1 L 31/00

Z

C 0 8 L 101/16 (2006. 01)

C 0 8 G 18/42

C 0 8 L 101/16

請求項の数 15 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2007-504216 (P2007-504216)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月24日 (2005. 3. 24)
 (65) 公表番号 特表2007-530101 (P2007-530101A)
 (43) 公表日 平成19年11月1日 (2007. 11. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2005/000436
 (87) 国際公開番号 W02005/089778
 (87) 国際公開日 平成17年9月29日 (2005. 9. 29)
 審査請求日 平成20年3月3日 (2008. 3. 3)
 (31) 優先権主張番号 2004901576
 (32) 優先日 平成16年3月24日 (2004. 3. 24)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(73) 特許権者 507333317
 ポリイノボ バイオマテリアルズ ピーテ
 ィワイ リミテッド
 オーストラリア国 3207 ビクトリア
 、ポート メルボルン、ロリマー ストリ
 ート 2/320
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100107504
 弁理士 安藤 克則
 (72) 発明者 アディカリ、ラジュ
 オーストラリア国、ビクトリア、ホイーラ
 ーズヒル、 バジル クレセント 9
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生分解性ポリウレタン及びポリウレタン尿素

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イソシアネート、ポリオール、加水分解型の連結基を持つ鎖延長剤、及び場合により従来型の鎖延長剤を含む、生体適合性で生分解性の、熱可塑性ポリウレタン又はポリウレタン／尿素であって、該加水分解型の連結基を持つ鎖延長剤がジオール又はジチオールからなる群から選択され、かつ 1 2 以上の酸価を有するポリウレタンを除く、上記ポリウレタン又はポリウレタン／尿素。

【請求項 2】

前記イソシアネートがジイソシアネートであり、前記ポリオールの分子量が 200-1000 であり、及び、前記加水分解型の連結基を持つ鎖延長剤が前記ジイソシアネートに対して反応性の 2 以上の官能基を持ち、かつ、分子量が 350 未満の化合物である請求項 1 に記載のポリウレタン又はポリウレタン／尿素。

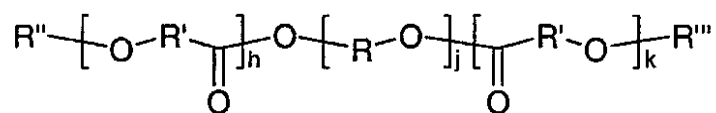
【請求項 3】

前記イソシアネートがリジンジイソシアネートメチルエステル、リジンジイソシアネートエチルエステル、ブタンジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネート及び 4, 4'-メチレンビス(シクロヘキシルイソシアネート) から成る群から選択される請求項 1 に記載のポリウレタン又はポリウレタン／尿素。

【請求項 4】

前記ポリオールが下記式で表され：

【化 1】



ここで、h 及び j 又は k は 0 に等しくなり得るし、若しくは、j と共に整数であり、R'、
' 及び R''' は互いに独立に水素、ヒドロキシアシル、一級アミノアルキル、二級ア
ミノアルキル又はカルボキシアシルであり、R 及び R' は水素であってはないが、
直鎖又は分岐アルキル、アルケニル、アミノアルキル、アルコキシ又はアリールであり得
る請求項 1 又は 2 に記載のポリウレタン又はポリウレタン／尿素。

10

【請求項 5】

前記ポリオールが、ポリグリコール酸、ポリ（乳酸）ジオール、ポリ（ε-カプロラク
トン）ジオール及びポリエチレングリコールから成る群から選択される請求項 4 に記載の
ポリウレタン又はポリウレタン／尿素。

【請求項 6】

前記加水分解型の連結基を持つ鎖延長剤が、グリコール酸-エチレングリコールダイマ
ー、乳酸-エチレングリコールダイマー、乳酸及び／又はグリコール酸並びにエチレング
リコールの組合せを包含する三量体、並びにオリゴマーのジオールから成る群から選択さ
れる請求項 1 に記載のポリウレタン又はポリウレタン／尿素。

20

【請求項 7】

前記イソシアネートがリジンジイソシアネートエチルエステル及びヘキサメチレンジイ
ソシアネートから成る群から選択され、前記加水分解型の連結基を持つ鎖延長剤がエチレ
ングリコール、エチレングリコール-乳酸ジオールであり、及び、前記ポリオールがポリ
（ε-カプロラクトン）ジオール及びポリエチレングリコールから成る群から選択される
請求項 1 に記載のポリウレタン又はポリウレタン／尿素。

【請求項 8】

硬化した請求項 1～7 のいずれか一項に記載のポリウレタン又はポリウレタン／尿素を
含む生体適合性の生分解性高分子の足場。

【請求項 9】

圧縮強度が 0.05～100 MPa である請求項 8 に記載の高分子の足場。

30

【請求項 10】

大きさの範囲が 100～500 μm の孔を持つ請求項 8 又は 9 に記載の高分子の足場。

【請求項 11】

生体内組織修復を助ける能力、又はラピッドプロトタイピング目的のための物理的な特
徴を創造する能力に関して選択された生物学的及び／又は無機質成分をさらに含む、請求
項 8、9 又は 10 に記載の高分子の足場。

【請求項 12】

薬物をさらに含む、請求項 11 に記載の高分子の足場。

【請求項 13】

冠状動脈性心臓病の治療に使用されるステントである請求項 8～12 のいずれか一項に
記載の高分子の足場。

40

【請求項 14】

ステント被覆物である請求項 1～7 のいずれか一項に記載のポリウレタン又はポリウレ
タン／尿素。

【請求項 15】

ラピッドプロトタイピング技術における請求項 1～7 のいずれか一項に記載のポリウレ
タン又はポリウレタン／尿素の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明は、生分解性の、加工可能な、及び好ましくは熱可塑性のポリウレタン又はポリウレタン／尿素、並びにその調製方法に関する。前記高分子は、生分解性で、加工可能で、及び好ましくは熱可塑性であり、これにより、例えば、組織工学的用途に関する足場の製作を包含する、生物医学用途において有用である。本発明は、特に、この様なポリウレタン及びポリウレタン／尿素有、ラピッドプロトタイピング技術を用いる足場の製作において使用することに関する。

【背景技術】

【0002】

生分解性の合成高分子は、組織修復を包含する種々の生物学的用途において、他の材料に対する数多くの利点を提供する。例えば、組織工学に於ける足場の開発に関連して、主要な利点は、機械的特性及び分解速度を種々の用途に適応する様に合わせる能力を包含する。器官又は器官の部分に類似する大きさ及び形状を伴う足場の簡易、かつ、型にはまった製作は、例えば、生物反応器を用いて生体内又は生体外で、この様な器官を開発するための組織工学技術を助けるであろう。同様に、冠状動脈及び他の血管における損傷した組織の修復の様な、損傷した組織の修復を助けるために、適切な機械的特性を伴う足場を作成し、また体内に埋め込むことができる。例えば、冠状動脈ステントとして製作された生分解性の足場は、治癒過程の間、血管を支え、並びにその血管が修復された後、分解し、及び体から解放されることができる。

【0003】

合成高分子は、成長中の組織に資する、所望の空隙の形態学的特徴を伴う種々の形状に作成できるため、組織工学的用途においても魅力的である。更に、高分子は、例えば、成長中の組織を誘導できる化学的な官能基を伴って設計できる、または問題としている用途に対してその高分子を適合させるために利用できる。

【0004】

これらの分野で研究されている生分解性高分子の大多数はポリエステル一族に属する。これらの内、ポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）及び一連のこれらの共重合体の様なポリ（ α -ヒドロキシ酸）は、歴史的に、生分解性ポリエステルに関して刊行された材料の大半を含み、及び、数多くの臨床用途において、合成生分解性物質としての長い使用歴を持つ。ポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）及びこれらの共重合体、ポリ- p -ジオキサノン、及びトリメチレンカーボネートとグリコリドの共重合体は、足場として最も広汎に使用されてきた。これらの主要な用途は、再吸収可能な縫合糸、薬物搬送系、並びにピン、ロッド及びネジの様な整形外科の固定機器としての用途を包含する。合成高分子の一族の内、ポリエステルは、（i）エステル結合の加水分解によるそれらの分解の容易性、（ii）分解産物が代謝経路を介して再吸収される場合があること、及び（iii）分解速度を変えるように構造を調整する可能性、の理由から、これらの用途において魅力的であり続けた。

【0005】

外傷／疾病により損傷した組織および器官を修復するための組織工学により作成された解を見いだすことにおける最近の関心は、多数の厳しい要求を満たす新しい分解性高分子の開発をもたらしている。これらの要求は、高分子足場の、組織成長の間機械的支持を提供し、徐々に分解して生体適合性生成物になる能力から、例えば、薬物、細胞及び成長因子などを組み入れ、及び治癒過程の促進と共に、細胞伝達のおよび誘導的環境を提供する能力、のようなもっとも厳しい要求にまで及ぶ。炎症反応を抑制し、及び治癒過程を促進するための薬物は、生分解性高分子足場中に、又はその足場の表面上の薬物溶離被覆物として、組み入れることができる。現在入手可能な分解性高分子の多くは、この様な用途で使用されるための要求の全てを満たしてはいない。ポリエステル及びエステル一族中の殆どの生分解性高分子は、例えば、事実上疎水性であり、その様なものとして、限られた数の薬物しか、この様な高分子に組み入れることができない。

【0006】

特に、経皮的診療行為による冠状動脈性心臓病の治療に関する生分解性ステント及びステント被覆物の開発に関して、適切な機械的特性を伴う生分解性合成高分子が追求されている。ステントは、血管に対して機械的支持を提供し、内腔を通常の径に開いて維持し、組織成長が起きて、冒された血管壁を修復する。現状のステントは、ステンレススチール、又はニッケルチタン合金の様な金属を用いて製作され、これらのステントは、一旦装着されると、血管中に永久に残留する。生分解性高分子は、一旦血管が修復されると、高分子の分解及び再吸収によって、血管から除去可能であるという利点を有する。これは、修復された血管を異物が無いままにし、将来、もし必要なら、再ステントすることを可能にする。生分解性高分子は、シロリムス、エベロリムス、及びパクリタキセルD-アクトノマイシンの様な薬物の配送にも有用であり得る。これらは全て、血小板活性化の抑制、炎症反応の抑制、及び治癒の促進により、新生内膜過形成の阻止を助長する。

10

【0007】

合成及び天然高分子、並びにセラミックから造られた足場は、整形外科の修復に関して広範囲に研究されてきた。足場の使用は、所望の孔構造を生み出す能力、並びに大きさ、形状、及び機械的特性を種々の用途に適する様に一致させる能力という、利点を有する。しかしながら、複雑な配置を伴う空洞又は欠陥に適合する様に、骨組織に結合する様に、並びに、細胞、薬物及び成長因子を組み込む様に、これらの足場を形作ること、並びに観血療法の要求は、既知の足場材料の使用の、数少ない大きな難点である。

【0008】

成長している細胞に関する、並びに、生分解性ステント及びステント被覆物に関する足場の製作に用いられる最も一般的な合成高分子は、ポリエステル族に属する。例えば、ポリ（グリコール酸）及びポリ（乳酸）は、これらが、比較的容易に、加水分解性の条件下で分解し、及び分解生産物が体内へと再吸収されるため、最も一般的に用いられてきた高分子である。しかしながら、これらの高分子は、機械的特性の喪失が速い、分解時間が長い、加工が困難、及び分解生産物の酸性度が組織の壊死をもたらす、を包含する、数多くの難点を持つ。これらの高分子は、生分解性ステントに用いられた場合、その装着過程の間、70℃もの高温に加熱されねばならず、これは細胞損傷の原因となり得る。

20

【0009】

三次元の生分解性の組織工学の足場を合成するために現在用いられる一般的な方法は、細孔形成剤の洗脱、ガス発泡、相分離、及び不織網の使用を包含する。これらの方法の全ては、

30

これらは、足場を成形するための鋳型を必要とする－これはコストが嵩み、及び一つの形状しか生産できない、

これらの方法は、孔の配向及び相互接続度に関して、殆ど、又は全く制御を提供しない、

通常、高分子皮膚は、成形された足場（それが多孔性であっても）の上に形成し、広範な合成後処理を必要とし得る、及び

相分離、及び細孔形成剤の洗脱の様な足場製作法の幾つかは、有毒な有機溶媒を使用することが多く、望ましくない、
を包含する難点を有する。

40

【0010】

制御されたラピッドプロトタイピング法は、これらの問題に対処できる。鋳型の形状はコンピュータデザインにより速やかに変更でき、孔の方向と程度は正確なレベルに特定され、高分子皮膚は生産中に形成されず、及びこの工程は溶媒を含まない。例えばステントの様な足場を製作する場合、高分子のひもを伴う格子状の配置物を堆積させる様に、その工程を修正して、そのステント設計に特有の寸法及びパターンにすることができる。この格子構造を、次いで、ステントを製作するために使用できる。別法として、一操作でステントを製作するために、回転しているマンドレル上に格子構造を堆積させることもできる。

【0011】

50

市販の、多数の異なるラピッドプロトタイピング機がある。

【0012】

この様なラピッドプロトタイピング装置において使用できる合成高分子は、溶融加工特性、機械的特性、及び他の特性を包含する、特有の性能要求に応える必要がある。例えば、溶融堆積モデル化（FDM）用途において、高分子は、特定のFDM装置の押出速度に対して適切な直径の繊維へと、溶融加工できなければならない。

【0013】

大部分の合成生分解性高分子は、この必須の特性要求に応えない。文献の概説は、生分解性高分子の中で、ポリ（ ϵ -カプロラクトン）のみが要求の幾つかに応えることを示している。シンガポール国立大のフートマッハー等（Hutmacher et al at the National University of Singapore）（生物材料（Biomaterials）、24:4445-4448、2003）は、ポリ（ ϵ -カプロラクトン）（PCL）（MW80,000）の、組織工学的足場の製作への使用を報告している。彼らは、ヒドロキシアパタイトをPCLの充填剤として使用し、骨組織用途に三次元構造物を製作することも報告している（シャンツ等、材料科学と工学（Schantz et al、Materials Science and Engineering）20:9-17、2002）。ノッチンガム大学由来のグループによる報告（クリスチャン等、複合材料（Christian et al、Composites）、パートA、32:969-976、2001）は、足場を製作するためのMDM（Material Deposition Modelling：材料堆積モデリング）工程における、長いガラス繊維を組み込んだPCLについて論じている。商業的には、相互結合した孔を伴う生分解性構造物に関する市場は非常に大きく、また、急速に成長している。入手できる一つの製品は、デグラポル（Degrapol：登録商標）発泡体であり、これは、ポリウレタンを基礎にしているが、これらは、孔隙率の程度、孔の方向、及び孔の形態の制御が非常に低く、また、（特注品を除き）小さな発泡円板としてのみ入手できる。

【0014】

FDMの様なラピッドプロトタイピング技術を用いて生分解性の足場を製作するために使用できる高分子は、

その高分子は熱可塑性でなければならない；

その高分子は押出可能でなければならない；

そのフィラメントは、機械的に堅く、また、低い溶融粘度（高いメルトフローインデックス）を持たなければならない；及び

その高分子は生分解性、及び生体適合性でなければならない（例えば、加水分解し易い基を含有し、及び分解生産物が非毒性）；

を包含する、一連の基準に応える必要がある。

【0015】

要するに、多孔性の、高度に制御され、かつ相互に結合した組織工学構造物を造るためにラピッドプロトタイピング機を用いることは、高分子化学、高分子加工、ラピッドプロトタイピング、及び組織工学を包含する種々の技術の複雑な組合せを要求し、従って、著しく複雑である。

【0016】

従って、組織工学を包含する種々の生物医学用途に対して足場及び被覆物を製作するための、熱及び溶媒に基づく方法と共に、ラピッドプロトタイピングを包含する方法を用いて加工ができる、生体適合性及び生分解性高分子に対する必要性が存在する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

斯くして、本発明の一つの目的は、ラピッドプロトタイピング技術において使用するのに適している特性を伴う高分子であって、同様に、薬物の搬送に有用なステント、及びス

10

20

30

40

50

テント用の被覆物の製作を包含する、組織成長、並びに修復療法及び技術に使用するための複雑な構造を伴う三次元の足場の製作を可能にする高分子の開発である。

【課題を解決するための手段】

【0018】

この目的に対して、イソシアネート、ポリオール、並びに、従来型の鎖延長剤及び／又は加水分解型の連結基を持つ鎖延長剤を含む、生体適合性の生分解性ポリウレタン、又はポリウレタン／尿素が提供される。好ましくは、イソシアネートはジイソシアネートである。ポリウレタン、又はポリウレタン／尿素は、ジイソシアネート及び鎖延長剤だけを用いて調製しても良く、この場合の鎖延長剤は、従来型の鎖延長剤及びポリオールの両方としての、二重の機能性を持つ。好ましくは、前記ポリウレタン又はポリウレタン／尿素は、熱可塑性である。

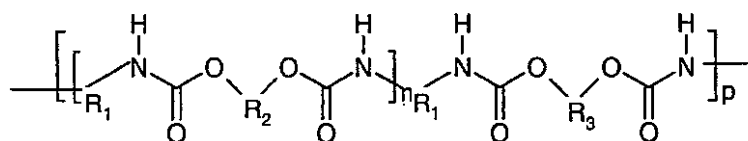
10

【0019】

好ましくは、本発明の生体適合性の生分解性ポリウレタン又はポリウレタン／尿素は、一般式

【0020】

【化1】



20

【0021】

のものであり、ここで R_1 はイソシアネートに由来し、 R_2 は鎖延長剤に由来し、及び R_3 は軟セグメントポリオールに由来する。副数字「n」は、硬セグメント中の繰り返し単位の平均数を表す。副数字「p」は、高分子の分子量に比例し、硬セグメント繰り返し単位、及び軟セグメントの両者を包含する。

【0022】

本明細書を通して、用語「ポリオール」は、イソシアネート基と反応してウレタン基を形成できる少なくとも2つ、又はそれを超える機能性水酸基を持つ分子を意味すると捉えるべきである。ポリオールの例は、ジオール、トリオール、及びマクロジオールの様なポリオールを包含するが、これらに限定されない。好ましくは、ポリオールは、分子量200-1000、より好ましくは200-600、更に好ましくは200-400を持つ。ポリオールは、例えば、水酸基、チオール基、又はカルボン酸基により終結されて良い。

30

【0023】

本発明のポリウレタン又はポリウレタン／尿素の調製に適するイソシアネートは、随意に置換されている、脂肪族、芳香族及びヒンダードイソシアネートから成る群から選択されるものである。

【0024】

40

本明細書を通して、用語「鎖延長剤」は、イソシアネートに対して反応性の2以上の官能基を持ち、また、350未満の分子量を持つ低分子化合物を意味すると捉えるべきである。鎖延長剤は、分解性のアームを伴う機能性単量体を包含する。鎖延長剤は、ポリウレタン又はポリウレタン／尿素構造中に、易分解性の硬セグメント成分を導入するために使用して良い。この様な鎖延長剤を組み込むことにより、分解生産物がより少ない易分解性ポリウレタンの調製が可能になる。例えば、エチルーリジンジイソシアネート、及びグリコール酸系ポリオール並びに鎖延長剤に基づくポリウレタンは、生体再吸収可能なグリコール酸、リジン、エチレングリコール、及びエタノールに分解する。

【0025】

本発明に係る「分解性のアーム」は、鎖延長剤の部分であってよい任意の分子部分であ

50

り、この分子部分構造は、生体適合性の生分解性ポリウレタン又はポリウレタン／尿素の生体内分解に際して、好ましくは、生体適合性、及び生体再吸収可能である。

【0026】

本発明に係る「硬セグメント」高分子は、選択された鎖延長剤及びイソシアネートの本性から生じる物理的強度を、共重合体に鼓吹するものである。

【0027】

本発明の好ましい態様に従い、前記硬セグメントは、ポリウレタン又はポリウレタン／尿素の20－100重量％に相当する。硬セグメントが100重量％に相当する場合は、鎖延長剤は、従来型の鎖延長剤及びポリオール両方である、二重の機能性を持つ。

【0028】

本明細書を通して、用語「含む／含んでいる」が用いられたとき、記述された特質、整数、工程、又は成分が存在することを明示するが、一以上の他の特質、整数、工程、成分又はそれらの群の存在、又は追加を除外しないと解する。

【0029】

本発明に係るポリウレタン及びポリウレタン／尿素は、組織工学の足場として使用でき、及びFDMを包含するラピッドプロトタイピング技術に使用してよい、多孔性の又は多孔性ではない、架橋した又は直線の高分子を形成することが見いだされている。本発明に係る生分解性ポリウレタンの幾種かは室温と37℃の間でガラス転移を示すことも見いだされている。この特性は、FDM装置で（20℃で入りつつある）堅い材料を押出すために使用でき、それは、生体内で、又は37℃の生理的温度の生物反応器中にある足場上で細胞を成長させながら、軟化し、及びエラストマー的にさえなり得るであろう。これも、軟組織用途に非常に有用な特性である。

【0030】

前記ポリウレタン及びポリウレタン／尿素は、それらの物理的および化学的特徴を危険に晒すことなしで滅菌することが、好ましくは、滅菌を確実にするためにγ線を使用して、可能である。

【0031】

前記ポリウレタン及びポリウレタン／尿素は、生体内で組織修復を援助するために、又はラピッドプロトタイピング目的のために何らかの物理的特徴を作り出すそれらの能力のために選択された、生物学的及び無機質成分を組み込んで良い。硬化されると、本発明に係るポリウレタン及びポリウレタン／尿素は、生物学的及び無機質成分の包含を可能にする様に、多孔性及び貫通性の高分子網状組織を含有してよい、生分解性で生体適合性の足場を形成する。これらの生物学的及び無機質成分は、好ましくは、細胞、前駆細胞、成長因子、その他の、細胞成長を支援する成分、薬物、磷酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、ヒアルロン酸、ナノ粒子状の磷酸三カルシウム及びヒドロキシアパタイト型の充填剤、フィブリン、コラーゲン及びトランスグルタミナーゼ系を包含する接着剤、シロキサン界面活性剤を包含する界面活性剤、シリカ粒子、粉末シリカ、ポリウレタンの中に細胞を播種するのに使用されてもよい中空繊維、並びにその他の細孔形成剤、例えばゼラチンビーズも含めた、からなる群から選ばれる。生物学的及び無機質成分は必要に応じた量で存在してもよい、特に、細胞及び前駆細胞の様な生きている添加物の場合にはそうである。少なくとも20％重量／重量までの量が許容できるであろう。

【0032】

本発明は、イソシアネート、ポリオール、並びに従来型の鎖延長剤及び／又は加水分解型の連結基を持つ鎖延長剤の反応生産物である、硬化された生体適合性の生分解性ポリウレタン又はポリウレタン／尿素を含む生分解性の生体適合性高分子の足場も提供する。

【0033】

本発明のこの局面に係る生分解性の生体適合性高分子の足場において、イソシアネートは、好ましくはジイソシアネートである。足場はジイソシアネート及び鎖延長剤を用いて調製してもよく、この場合、鎖延長剤は従来型の鎖延長剤とポリオールの二重機能性を持つ。好ましくは、イソシアネートは、随意に置換された、脂肪族、芳香族及びヒンダード

10

20

30

40

50

イソシアネートから成る群から選択される。

【0034】

足場は、好ましくは生物学的及び無機質成分を組み込んでよく、これは、望ましくは、細胞、前駆細胞、成長因子、その他の、細胞成長を支援する成分、薬物、磷酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、ヒアルロン酸、ナノ粒子状の磷酸三カルシウム及びヒドロキシアパタイト型の充填剤、フィブリン、コラーゲン及びトランスグルタミナーゼ系を包含する接着剤、シロキサン界面活性剤を包含する界面活性剤、シリカ粒子、粉末シリカ、ポリウレタンの中に細胞を播種するのに使用されてもよい中空繊維、並びにその他の細孔形成剤、例えばゼラチンビーズも含めた、からなる群から選ばれる。生物学的及び無機質成分は必要に応じた量で存在してもよい、特に、細胞及び前駆細胞の様な生きている添加物の場合にはそうである。少なくとも20%重量/重量までの量が許容できるであろう。

10

【0035】

本発明のこの局面に係る硬化された足場は、好ましくは、0.05-100MPaの範囲の圧縮強度を持つ。足場の圧縮強度は、その孔隙率に従って、及び添加された生物学的成分に従って変わるであろう。足場は、好ましくは100-500µm、より好ましくは150-300µmの範囲の微細孔を持つ。

【0036】

より好ましくは、多孔質の足場は、治療されている患者の組織修復プロセスを助ける様に選択された、生きている生物学的成分又は薬物により播種される。この様に選択される生物学的成分は、細胞、前駆細胞、成長因子及び、他の、細胞成長を支援する成分であってよい。適切な細胞は、骨芽細胞、軟骨細胞、線維芽細胞又は他の前駆体細胞を包含してよい。適切な薬物は、対象である組織工学用途において役立つ任意のものでよい。

20

【0037】

本発明の一の好ましい態様において、足場は、冠状動脈性心臓病の治療において有用な生分解性ステントである。

【0038】

本発明の他の局面において、本発明の生分解性の生体適合性ポリウレタン又はポリウレタン/尿素は、冠状動脈性心臓病の治療においてステント被覆物として利用される。

【0039】

本発明の他の局面において、溶融堆積モデリングの様なラピッドプロトタイピング技術における、本発明に係るポリウレタン及びポリウレタン/尿素の使用が提供される。

30

【0040】

本発明の他の局面において、組織修復又は工学の様な治療を必要とする患者における、本発明に係るポリウレタン及びポリウレタン/尿素の使用を提供し、前記使用は、ラピッドプロトタイピング技術、例えば、但し限定されないが、溶融堆積モデリングで調製された本発明に係る前記生体適合性の生分解性ポリウレタン又はポリウレタン/尿素の、硬化された最終生産物である足場を、前記患者に挿入することを含む。ポリウレタン又はポリウレタン/尿素は、好ましくは、例えば損傷した骨又は軟骨の修復に役立つ添加剤又は薬物、例えば細胞、前駆細胞、成長因子、若しくは他の適切な物質又は他の添加剤、例えば薬物の搬送に使用される調合薬を包含してよい。使用される生物学的添加剤は、好ましくは、骨芽細胞、軟骨細胞、線維芽細胞、フィブリン、コラーゲン、トランスグルタミナーゼシステム等を包含してよい。

40

【0041】

本発明は、本発明に係る生体適合性の生分解性ポリウレタン及びポリウレタン/尿素を、骨及び軟骨修復の様な組織工学的用途における支援用の組織工学的足場として使用することも提供する。

【0042】

本発明の他の態様は、以下の、本発明の種々の局面の詳細な説明から明らかになる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0043】

50

本発明は、溶融堆積モデリングの様なラピッドプロトタイピング技術に特に適応された、それ故本明細書の序言に記載した様な特有の特徴を持つ、ポリウレタン及びポリウレタン／尿素を提供する。

【0044】

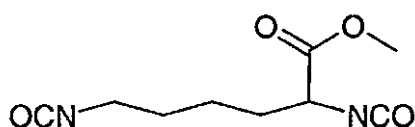
好ましい形状において、本発明は、ジイソシアネート、分子量200－600のポリオール、並びに従来型の鎖延長剤及び／又は加水分解型の連結基を持つ鎖延長剤を含む生体適合性の生分解性ポリウレタン又はポリウレタン／尿素を提供する。

【0045】

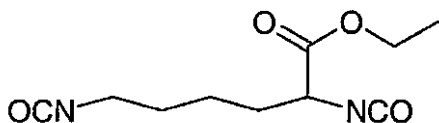
本発明に係るポリウレタン及びポリウレタン／尿素を調製するのに適当なイソシアネートは下記を包含するが、これらに限定されない：

【0046】

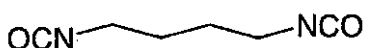
【化2】



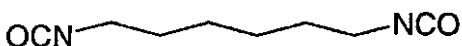
MLDI－リジンジイソシアネートメチルエステル



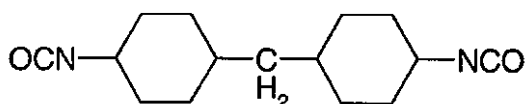
ELDI－リジンジイソシアネートエチルエステル



BDI－ブタンジイソシアネート



HDI－ヘキサメチレンジイソシアネート



H₁₂MDI－4-4'－メチレンービス（シクロヘキシルイソシアネート）

【0047】

本発明のポリウレタン及びポリウレタン／尿素を調製するために使用てよいポリオール、又は「軟セグメント」は、最も好ましくは、200－400の分子量を持つものである。本発明におけるポリオールの構造は、好ましくは：

【0048】

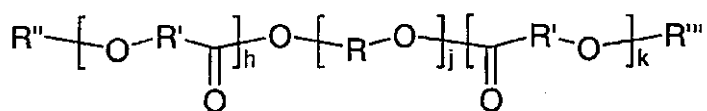
10

20

30

40

【化 3】



【0049】

であり、ここで、 h 及び j 又は k は 0 に等しくなり得るし（二量体の場合：例えば、 $h = 0$ 、 $j = 1$ 及び $k = 1$ ）、若しくは、 j と共に、整数であり、 R' 及び R'' は互いに独立に水素、ヒドロシアルキル、アミノアルキル（両者共、一級及び二級）又はカルボキシアルキルであり、 R 及び R' は水素であってはならないが、直鎖又は分岐アルキル、アルケニル、アミノアルキル、アルコキシ又はアリールであり得る。全体構造の分子量は、より好ましくは 120 から 400 である。分子量は、好ましさは低いながら 2000 までよく、更に好ましさは低いながら 2000 を超えることができる。適切な軟セグメントの 4 種の例は以下の通りである：

ポリ（ ϵ -カプロラクトン）ジオール、MW 400（実施例 1 由来）：ここで、 R は（ $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ ）、 R' は（ CH_2 ）、 R'' 及び R''' は両者 H、並びに $j = 1$ 及び（ $h + k$ ）= 2。96

（グリコール酸-エチレングリコール）二量体（実施例 8 由来）：ここで、 R は（ $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ ）、 R' は（ CH_2 ）、 R'' 及び R''' は両者 H、 $j = 1$ 及び（ $h + k$ ）= 1

ポリ（エチレングリコール）、MW 400（実施例 4 由来）： $h = 0$ 、 $k = 0$ 、 $j = 1$ 、 R は（ $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ ）、並びに R'' 及び R''' は両者 H

ポリ（エチレングリコール）ビス（3-アミノプロピル）末端（アルドリッチ）：ここで、 R は（ $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ ）、 R'' 及び R''' は両者（ CH_2 ）₃ NH₂、 $j = 1$ 及び（ $h + k$ ）= 0

【0050】

R 及び R' のいずれか又は両者は、非線形構造を含有することができ、例えば $R' = (\text{CH}_2 \text{CHCH}_3)$ の場合、乳酸である。しかしながら、 R 及び R' は、好ましくは、架橋の原因となり易い OH 及び NH₂ の様な基を含有すべきではない。適切な化合物は下記のポリエステルポリオールを包含するが、これらに限定されない：

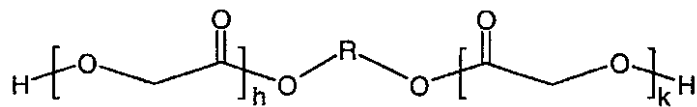
【0051】

10

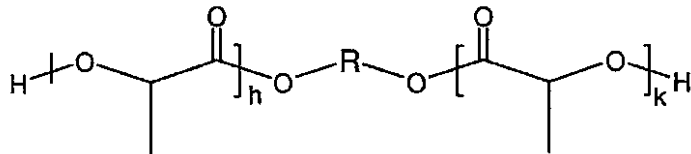
20

30

【化 4】

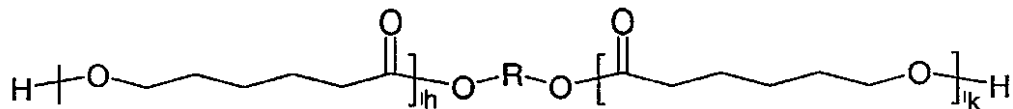


PGA - ポリ (グリコール酸) ジオール, Rは典型的には $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$



10

PLA - ポリ (乳酸) ジオール, Rは典型的には $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$



20

PCL - ポリ (ϵ - カプロラク톤) ジオール, Rは典型的には $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$



PEG - ポリ (エチレングリコール)

30

【0052】

軟セグメントとして作用し得る他のポリオール例は、ポリ(4-ヒドロキシブチレート) ジオール (P4HB ジオール)、ポリ(3-ヒドロキシブチレート) ジオール (P3HB ジオール)、ポリプロピレングリコール、及び PLGA ジオール、P(LA/CL) ジオール、P(3HB/4HB) ジオールを包含する、前述の、任意の共重合体を包含する。

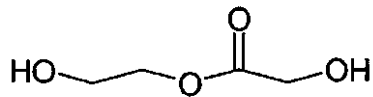
【0053】

本発明に係る鎖延長剤は、ジイソシアネートと反応したときにウレタン又は尿素結合を形成する2以上の官能基を持つ、任意の低分子量分子である。好ましくは、鎖延長剤は二官能性であり、このような鎖延長剤の例は、ジオール、ジチオール、ジアミン、アミノアルコール及びジカルボン酸である。ジオールも比較的非毒性で、分解の際に、再吸収又は体から排出でき、例は、エチレングリコール、ジエチレングリコール、テトラエチレングリコール、1, 3-プロパンジオール、1, 4-ブタンジオール、1, 6-ヘキサジオール、GA-EG 二量体、LA-EG 二量体、LA及び/又はGA並びにEGの組合せを包含する三量体、並びに二量体及び三量体の様なオリゴマーのジオールを包含する。使用してよいアミンの例は、ブタンジアミン、エタノールアミン、グリシン及びリジンである。硬セグメント中に組み込まれたとき、これらの鎖延長剤は分解を増大させる。硬セグメント中のエステルはウレタン結合より遙かに速く分解する。下記の鎖延長剤が例示される：

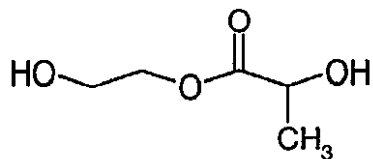
40

【0054】

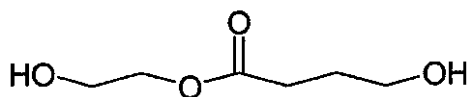
【化 5】



分解性ジオール鎖延長剤EG-GAジオール, MW ~ 120



分解性鎖延長剤EG-LAジオール, MW ~ 134



分解性鎖延長剤EG-4HBジオール, MW ~ 148

【0055】

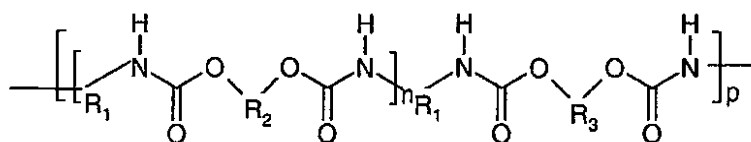
本発明に従って調製される好ましいポリウレタン及びポリウレタン／尿素は、PCLジオール、PGAジオール、PLAジオール又はPEGジオール、及び硬セグメントとしてHDI／EGを利用してよい。本発明に係る別の好ましいポリウレタン又はポリウレタン／尿素は、ポリ（4-ヒドロキシブチレート）のジオール、又はそれとの共重合体を包含し、改良された範囲の特性及び分解速度が得られる。

【0056】

本発明によれば、本発明のポリウレタン又はポリウレタン／尿素の単量体単位は、好ましくは塊状重合により反応し、直鎖のポリ（エステルウレタン）ブロック共重合体を形成する。この様な重合において、チタニウムブトキシド、Tyzor-LA、オクチル酸錫、鉄アセチルアセトネート、マグネシウムメトキシド、オクチル酸亜鉛、2-エチルヘキサン酸マンガンの様な触媒、アミン触媒を、必要なら、使用してよい。重合後の高分子中における繰り返し単位の一般的な形状は：

【0057】

【化 6】



【0058】

ここで、R₁はジイソシアネート、例えばヘキサメチレンジイソシアネートに由来する。R₂は低分子量ジオール鎖延長剤、例えばエチレングリコールに由来する。R₃は軟セグメントジオール、例えばPCLジオール（MW 400）に由来する。副数字「n」は硬セグメント中の繰り返し単位の平均数を表す。副数字「p」は高分子の分子量に比例し、硬セグメント繰り返し単位及び軟セグメントの両者を包含する。

【0059】

本発明の好ましい態様において、硬セグメントは、ポリウレタン又はポリウレタン／尿

10

20

30

40

50

素の20から100重量%に相当する。より好ましくは、硬セグメントは60から70重量%に相当する。ポリオールと鎖延長剤は同じ化合物であってよく、これは、硬セグメントがポリウレタン又はポリウレタン／尿素の100重量%に対応する態様に対応する。FDMを通して押出すための十分な特性を持つため、この物質には、適度に高いメルトフローインデックスと共に、適度に高い比率の硬セグメントが存在しなければならないことが見いだされている。

【実施例】

【0060】

以下の実施例は本発明を限定することではなく、広範な発明及びその用途の本質を例証することを意図する。

10

【0061】

(実施例1-12 TM4 (65%硬セグメント、35%PCLジオール400)の調製)

材料：エラ ポリマー ピーテーワイ (ERA Polymer Pty) から入手したPCLジオール (分子量402.1) を、真空下 (0.1 torr)、90℃で4時間乾燥した。エチレングリコール (アルドリッチ) を真空下 (0.1 torr)、90℃で3時間脱気し、HDI (アルドリッチ) を受領したままで用いた。PCLジオール、EG及びHDIの混合物に基づくポリウレタン組成物を、一工程塊状重合法で調製した。オクチル酸錫 (アルドリッチ) を絶対乾燥に保ち、受領したままで使用した。

【0062】

PCL (25.000 g) とEG (9.696 g) とオクチル酸錫 (0.0714 g) の混合物を、100 mlの予備乾燥したポリプロピレンビーカーに入れ、アルミ箔で蓋をして、実験炉中、窒素下で70℃に加熱した。HDI (36.732 g) を、別の、湿り自重の予備乾燥したポリプロピレンビーカー中で秤量し、PCL/EG/オクチル酸錫ビーカーに添加し、ゲル化が起こるまで手で攪拌し (90秒)、その時、粘性の混合物をテフロン (登録商標) 被覆された金属トレイに注ぎ、100℃で約18時間硬化させた。得られた高分子は透明、無色で、堅かった。

20

【0063】

硬化後の高分子試料を、175℃で圧縮成型し、引張試験用の1 mmの平らなシートにした。シートから打ち抜いたダンベルを、インストロン モデル5568汎用試験機 (Instron Model 5568 Universal Testing Machine) を用いて、引張試験した。

30

【0064】

実施例1で調製した材料の機械的特性を検査し、結果を表1に示した。

【0065】

(実施例1a-合成後の加工)

固体の高分子シートを清浄な錫の手ばさみで約1 cm³の小片に切り、液体窒素中で冷却し、冷凍破碎機を用いて粉末に破碎した。高分子粉末を、次いで、真空下、100℃で一晩乾燥した。高分子を、1.7 mmのダイを備えた小型押出機で、180℃、40 rpmで押し出した。高分子をベルトコンベアにより取り去り、空气中、水浴無しで、室温で冷却した。フィラメントを巻き取り、使用前少なくとも一週間、絶対乾燥環境中の窒素下に保存した。

40

【0066】

FDM装置を通して高分子フィラメントを供給し、この材料がFDMに適していることを示すため、小さな格子を作成した。足場は、光学顕微鏡及びSEMにより描写し、非常に良好な精度と溶接部を持つことが示された。多数の市販のノズル径と連動することが示されている。

【0067】

機械内側の操作膜温度は25℃であり、加熱区間は168℃に設定した。FDM足場のSEM写真及び光学顕微鏡写真を図1-6に示す。

【0068】

50

実施例 2-12 TM1 (実施例 1 より柔らかい材料、60%硬セグメント、40% PCL ジオール 400) の調製

材料：エラ ポリマー ピーテーワイから入手した PCL ジオール (分子量 402.1) を真空下 (0.1 torr)、90℃で 4 時間乾燥した。エチレングリコール (アルドリッチ) を 90℃/0.1 torr で 3 時間乾燥し、HDI (アルドリッチ) は受領したまま使用した。PCL ジオール、EG 及び HDI の混合物に基づくポリウレタン組成物を、一工程塊状重合法で調製した。オクチル酸錫 (アルドリッチ) を絶対乾燥に保ち、受領したまま使用した。

【0069】

PCL (40.0 g) と EG (11.663 g) とオクチル酸錫 (0.100 g) の混合物を、100 ml の予備乾燥したポリプロピレンビーカーに入れ、アルミ箔で蓋をして、実験炉中、窒素下で 70℃に加熱した。HDI (48.337 g) を、別の、湿り自重の予備乾燥したポリプロピレンビーカー中で秤量し、蓋をし、次いで PCL/EG/オクチル酸錫ビーカーに添加し、ゲル化が起こるまで手で攪拌した (90 秒)。粘性の混合物をテフロン (登録商標) 被覆された金属トレーに注ぎ、70℃で約 18 時間硬化させた。得られた高分子は透明、無色で、堅かった。

【0070】

硬化後の高分子試料を、170℃で圧縮成型し、引張試験用の 1 mm の平らなシートにした。シートから打ち抜いたダンベルを、インストロン モデル 5568 汎用試験機を用いて、引張試験した。

【0071】

実施例 2 で調製した材料の機械的特性を検査し、結果を表 1 に示した。

【0072】

(実施例 2 a-合成後の加工)

固体の高分子シートを清浄な錫の手ばさみで約 1 cm³ の小片に切り、液体窒素中で冷却し、冷凍破砕機を用いて粉末に破砕した。高分子粉末を、次いで、真空下、70℃で一晩乾燥した。高分子を、1.7 mm のダイを備えた小型押出機で、175℃、35-40 rpm で押し出した。高分子を回転軸上に取り取り、空気中、水浴無しで、室温で冷却した。フィラメントを巻き取り、使用前少なくとも一週間、絶対乾燥環境中の窒素下に保存した。

【0073】

FDM 装置を通して高分子フィラメントを供給し、この材料が FDM に適していることを示すため、小さな格子を作成した。

【0074】

(実施例 3-12 TM6 (実施例 1 より硬い材料、70%硬セグメント、30% PCL ジオール 400) の調製)

材料：エラ ポリマー ピーテーワイから入手した PCL ジオール (分子量 402.1) を真空下 (0.1 torr)、90℃で 4 時間乾燥した。エチレングリコール (アルドリッチ) を 90℃/0.1 torr で 3 時間乾燥し、HDI (アルドリッチ) は受領したまま使用した。PCL ジオール、EG 及び HDI の混合物に基づくポリウレタン組成物を、一工程塊状重合法で調製した。オクチル酸錫 (アルドリッチ) を絶対乾燥に保ち、受領したまま使用した。

【0075】

PCL (21.0 g) と EG (10.840 g) とオクチル酸錫 (0.070 g) の混合物を、100 ml の予備乾燥したポリプロピレンビーカーに入れ、アルミ箔で蓋をして、実験炉中、窒素下で 70℃に加熱した。HDI (38.160 g) を、別の予備乾燥したポリプロピレンビーカー中で秤量し、PCL/EG/オクチル酸錫ビーカーに添加し、ゲル化が起こるまで手で攪拌し (60 秒)、その時、粘性の混合物をテフロン (登録商標) 被覆された金属トレーに注ぎ、100℃で約 18 時間硬化させた。得られた高分子は透明、無色で、堅かった。

【0076】

硬化後の高分子試料を、175℃で圧縮成型し、引張試験用の1mmの平らなシートにした。シートから打ち抜いたダンベルを、インストロン モデル5568汎用試験機を用いて、引張試験した。

【0077】

実施例3で調製した材料の機械的特性を検査し、結果を表1に示した。

【0078】

(実施例3a-合成後の加工)

固体の高分子シートを清浄な錫の手ばさみで約1cm³の小片に切り、液体窒素中で冷却し、冷凍破砕機を用いて粉末に破砕した。高分子粉末を、次いで、真空下、70℃で一晩乾燥した。高分子を、1.7mmのダイを備えた小型押出機で、175℃、40rpmで押し出した。高分子を回転軸上に取り去り、空气中、水浴無しで、室温で冷却した。フィラメントを巻き取り、使用前少なくとも一週間、絶対乾燥環境中の窒素下に保存した。

10

【0079】

FDM装置を通して高分子フィラメントを供給し、この材料がFDMに適していることを示すため、小さな格子を作成した。

【0080】

(実施例4-14TM12(軟セグメントをPEGジオールに交換)の調製)

材料：アルドリッチから入手したPEGジオール(分子量394.7)を真空下(0.1torr)、90℃で4時間乾燥した。エチレングリコール(アルドリッチ)を90℃/0.1torrで3時間乾燥し、HDI(アルドリッチ)は受領したままで使用した。PCLジオール、EG及びHDIの混合物に基づくポリウレタン組成物を、一工程塊状重合法で調製した。オクチル酸錫(アルドリッチ)を絶対乾燥に保ち、受領したままで使用した。

20

【0081】

PEG(20.000g)とEG(7.715g)とオクチル酸錫(0.0571g)の混合物を、100mlの予備乾燥したポリプロピレンビーカーに入れ、アルミ箔で蓋をして、実験炉中、窒素下で70℃に加熱した。HDI(29.428g)を、別の予備乾燥したポリプロピレンビーカー中で秤量し、PEG/EG/オクチル酸錫ビーカーに添加し、ゲル化が起こるまで手で攪拌し(150秒)、その時、粘性の混合物をテフロン(登録商標)被覆された金属トレーに注ぎ、70℃で約18時間硬化させた。得られた高分子は透明、無色で、堅かった。

30

【0082】

硬化後の高分子試料を、150℃で圧縮成型し、引張試験用の1mmの平らなシートにした。シートから打ち抜いたダンベルを、インストロン モデル4032汎用試験機を用いて、引張試験した。

【0083】

(実施例4a-合成後の加工)

固体の高分子シートを清浄な錫の手ばさみで約1cm³の小片に切り、液体窒素中で冷却し、冷凍破砕機を用いて粉末に破砕した。高分子粉末を、次いで、真空下、100℃で一晩乾燥した。高分子を、1.7mmのダイを備えた小型押出機で、150℃、40rpmで押し出した。高分子をベルトコンベヤにより取り去り、空气中、水浴無しで、室温で冷却した。フィラメントを巻き取り、使用前少なくとも一週間、絶対乾燥環境中の窒素下に保存した。

40

【0084】

FDM装置を通して高分子フィラメントを供給し、この材料がFDMに適していることを示すため、小さな格子を作成した。足場は、光学顕微鏡及びSEMにより描写し、非常に良好な精度と溶接部を持つことが示された。多数の市販のノズル径と連動することが示されている。

【0085】

50

機械内側の操作膜温度は25℃であり、加熱区間は168℃に設定した。

【0086】

(実施例5-14 TM3-1 (異なるジイソシアネート-MLDIを使用)の調製)

材料:アルドリッチから入手したPEGジオール(分子量394.7)を、真空下(0.1 torr)、90℃で4時間乾燥した。エチレングリコール(アルドリッチ)を90℃/0.1 torrで3時間脱気した。リジンジイソシアネートのメチルエステルMLDI(協和発酵工業(株))を受領したままで使用した。PCLジオール、EG及びHDIの混合物に基づくポリウレタン組成物を、一工程塊状重合法で調製した。オクチル酸錫(アルドリッチ)を絶対乾燥に保ち、受領したままで使用した。

【0087】

PEG(12.814 g)とEG(16.380 g)とオクチル酸錫(0.0992 g)の混合物を、100 mlの予備乾燥したポリプロピレンビーカーに入れ、アルミ箔で蓋をして、実験炉中、窒素下で70℃に加熱した。MLDI(70.00 g)を、別の予備乾燥したポリプロピレンビーカー中で秤量し、PEG/EG/オクチル酸錫混合物を含有するビーカーに添加し、ゲル化が起こるまで手で攪拌し(〜300秒)、その時、粘性の混合物をテフロン(登録商標)被覆された金属トレーに注ぎ、70℃で約18時間硬化させた。得られた高分子は透明、僅かに金色で、堅かった。

【0088】

硬化後の高分子試料を、175℃で圧縮成型し、引張試験用の1 mmの平らなシートにした。

【0089】

(実施例6-16 TM9 (MLDIとEGを用いた100%硬セグメント)の調製)

材料:EG(アルドリッチ)を90℃/0.1 torrで3時間脱気した。MLDI(協和発酵工業(株))を受領したままで用いた。比が1対1のMLDIとEGに基づくポリウレタン組成物を、一工程塊状重合法により調製した。オクチル酸錫(アルドリッチ)を絶対乾燥で保存し、受領したままで使用した。

【0090】

EG(22.000 g)とオクチル酸錫(0.0972 g)を、100 mlの予備乾燥したポリプロピレンビーカー中に秤量し、アルミ箔で蓋をし、実験炉中、窒素下で70℃に加熱した。MLDI(75.214 g)を、別の予備乾燥したポリプロピレンビーカー中で計り、アルミ箔で蓋をして、EG/オクチル酸錫に添加する前に、やはり窒素下で70℃に加熱し、ゲル化が起こるまで攪拌し(〜700秒)、その時、粘性の混合物をテフロン(登録商標)被覆された金属トレーに注ぎ、70℃で一晩、約18時間硬化させた。得られた高分子は透明、金色で、非常に硬く、脆かった。

【0091】

(実施例6a-合成後の加工)

調製した材料のメルトフローインデックスを測定したところ、荷重2.16 kgで136 g/10分であった。

【0092】

(実施例7-形状記憶効果を例証する12 TM19 (MLDIと2-エチル-1, 3-ヘキサジオールを用いた100%硬セグメント)の調製)

材料:2-エチル-1, 3-ヘキサジオール(フルカ(Fluka))を90℃/0.1 torrで3時間脱気した。MLDI(協和発酵工業(株))を受領したままで使用した。比が1対1のMLDIと2-エチル-1, 3-ヘキサジオールに基づくポリウレタン組成物を、一工程塊状重合法で調製した。オクチル酸錫(アルドリッチ)を絶対乾燥に保存し、受領したままで使用した。

【0093】

2-エチル-1, 3-ヘキサジオール(8.269 g)及びオクチル酸錫(0.021 g)を100 mlの予備乾燥したポリプロピレンビーカー中に秤量し、アルミ箔で蓋をして、実験炉中、窒素下で70℃に加熱した。MLDI(12.000 g)を、別の予備

10

20

30

40

50

乾燥したポリプロピレンビーカー中で計り、アルミ箔で蓋をして、2-エチル-1,3-ヘキサジオール／オクチル酸錫に添加する前に、やはり窒素下で70℃で加熱し、ゲル化が起こるまで（～30分）攪拌し、その時、粘性の混合物をテフロン（登録商標）被覆された金属トレーに注ぎ、70℃で一晩、約18時間硬化させた。得られた高分子は透明、金色で、非常に硬く、脆かった。

【0094】

（実施例7a-合成後の加工）

メトラ（Mettler）DSC30でDSCを行ったところ、T_gが～30℃であることを示した。室温で放置したとき硬く、脆かったが、手の中で可逆的に軟化し、弾性になった。

10

【0095】

（実施例8-加水分解型の鎖延長剤（15TM7、GA-EGジオール）の調製）

22.19gのグリコール酸（GA）（シグマ）を、蒸留ヘッド側枝（still head side arm）と流出水を回収するための冷却器を備えた丸底フラスコ中で、窒素放出下、200℃で加熱した。18時間後、窒素を止め、真空にし（0.1torr）、その段階までにGAは重合して白色固体となっていた（PGA）。その高分子をトランスエステル化するために、乾燥エチレングリコール（EG）（アルドリッチ）（106g）を、およそ5：1の比でPGAに添加した。これを、合計で8時間還流し、次いで、3つの主生産物、EG、EG-GA及び幾ばくかのEG-GA-GAがあるまで、GPCを行った。真空及び加熱下でEGを除去し、得られた鎖延長剤をポリウレタン（16TM7）の作成に用いた。

20

【0096】

（実施例8a-加水分解型の鎖延長剤（実施例8由来の15TM7）を用いたポリウレタンの調製）

材料：PCLジオール（MW400）と同様に、15TM7（GA-EGジオール鎖延長剤）を、90℃／0.1torrで3時間脱気した。HDI（アルドリッチ）を受領したまま使用した。80%硬セグメント組成物に基づくポリウレタン組成物を、一工程塊状重合法で調製した。オクチル酸錫（アルドリッチ）を絶対乾燥で保存し、受領したまま使用した。

【0097】

30

15TM7（30.73g）とPCLジオール（MW402.099）（20.05g）とオクチル酸錫（0.100g）を、100mlの予備乾燥したポリプロピレンビーカー中に秤量し、アルミ箔で蓋をし、実験炉中、窒素下で70℃に加熱した。HDI（49.47g）を、別の予備乾燥したポリプロピレンビーカー中で計り、アルミ箔で蓋をして、PCLジオール／15TM7／オクチル酸錫混合物に添加する前に、やはり窒素下、70℃で加熱し、ゲル化が起こるまで攪拌し、その時、粘性の混合物をテフロン（登録商標）被覆された金属トレーに注ぎ、70℃で一晩、約18時間硬化させた。得られた高分子は僅かに曇っており、硬かったが可撓性であった。

【0098】

表1-硬セグメントの割合が異なる幾つかのPCL系ポリウレタンの機械的特性

40

【表 1】

符号	硬セグメント	伸び (%)	ヤング係数 (MPa)	最大 抗張力 (MPa)	ショア (D)
	(Wt %)				
12TM1	60	899±189	103±5	41±1	44
12TM4	65	1300±42	112±3	54±5	52
12TM6	70	1537±141	143±7	56±6	57

10

【0099】

(表2—種々の材料のメルトフローインデックス)

容易に入手できる市販の材料：アクリロニトリル—ブタジエーン—スチレン（ABS）、ポリアミド、及びインベストメント鑄造ワックス（ICW）と共に、本発明に係る種々の材料のメルトフローインデックスを計算した。FDMに対して適しているためには、本発明の材料は、好ましくは、材料の顕著な分解無しに、市販の材料と同様又はより高いMFIを持つべきである。

20

【表 2】

材料	温度 (°C)	メルトフローインデックス (g/10min), 2.16kg 重
ABS	270	8.5
ポリアミド	140	75
ICW	73	9.5
14TM3-1	160	7.64
12TM4-6	165	10.43
16TM9	160	136

30

【0100】

本発明の範囲がここに説明した具体的な例に限定されるのではなく、画定された一般的な発明概念に拡がるのが理解されるであろう。実施例のいずれも、限定的に解釈されるべきではない。

【0101】

(実施例9—足場の細胞適合性)

40

この例は、本発明に従って調製された高分子を用いて製作された足場の細胞適合性を例証する。

【0102】

高分子は、実施例1に開示された手順に従って調製され、3Dの足場は、実施例1Aに記載された手順を用いて製作された。

【0103】

図1—3に示したものと同様の3次元の足場に、大動脈の心臓弁膜小葉から外植した初期の羊線維芽細胞（primary ovine fibroblast）を播種した。細胞を、ダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）で、静置培養で9週間成長させた。温度は37°Cで、インキュベーターは5%CO₂（g）を含有した。DMEMは、5日毎に

50

取り換えた。9週間の終わりに、グルタルアルデヒドを用いて足場を架橋させ、次いでエタノールを介して漸次脱水し、乾燥した。細胞を播種したFDM足場のSEM写真及び光学顕微鏡写真を図7-11に示す。

【0104】

(実施例10)

この実施例は、硬セグメントの重量比率、軟セグメントポリオール分子量、及びポリオールの種類を変えることによる、ポリウレタンの調製を例証する。使用したジイソシアネート、ポリオール及び鎖延長剤の量は、表3に纏めた。以下の例は、表中で符号TM1-9を持つ試料の作成に用いた手順を例証する。表中の他の材料は、同じ一工程重合法を蓄積しながら調製した。

【0105】

(TM1-9 (50%硬セグメント、50%PCLジオール1000)の調製)

材料：エラ ポリマー ピーテーワイから入手したPCLジオール(分子量1000)を真空下(0.1torr)、90℃で4時間乾燥した。エチレングリコール(アルドリッチ)を蒸留し、真空下(0.1torr)、90℃で3時間脱気した。使用前にエチル-LDIを蒸留した。オクチル酸錫(アルドリッチ)は受領したままで使用した。PCLジオール、EG及びeLDIの混合物に基づくポリウレタン組成物を、一工程塊状重合法で調製した。

【0106】

PCLジオール(20.000g)とEG(3.336g)とオクチル酸錫(0.040g)の混合物を、100mlの予備乾燥したガラスビーカーに入れ、アルミ箔で蓋をし、実験炉中、窒素下で70℃に加熱した。ELDI(16.665g)を、別の、湿り自重の予備乾燥したポリプロピレンビーカー中で計り、PCL/EG/オクチル酸錫のビーカーに添加し、アルミ箔で蓋をして実験炉中、窒素下で70℃に加熱した。次いで、ELDIをPCL/EG/オクチル酸錫のビーカーに添加し、ゲル化が起こるまで手で攪拌し、その時、粘性の混合物をテフロン(登録商標)被覆された金属トレーに注ぎ、100℃で約18時間硬化させた。得られた高分子は透明、無色で、ゴム状であった。高分子の分子量はゲル透過クロマトグラフィーで決定した。表3に報告した結果は、ポリスチレン標準に対する。

【0107】

(表3. 調製した種々のポリウレタンの処方の詳細)

【表3】

符号	硬セグメント	ジイソシアネート		鎖延長剤			軟セグメント			GPCの結果 (THF中)		
	(%)	eLDI (g)	HDI (g)	EG (g)	EG-LA (g)	TETEG (g)	PCL 1000 (g)	PCL 2000 (g)	PEG 1000 (g)	Mn	Mw	PD
TM1-11	30	10.778	-	1.222	-	-	28.000	-	-	58,758	97,196	1.65
TM1-9	50	16.665	-	3.336	-	-	20.000	-	-	94,673	172,649	1.82
TM1-14	70	22.551	-	5.449	-	-	12.000	-	-	55,398	92,696	1.67
TM1-15	70	18.587	-	-	9.413	-	12.000	-	-	57,847	115,357	1.99
TM1-16	100	25.111	-	-	14.889	-	-	-	-	28,242	51,038	1.81
TM1-22	50	15.305	1.266	3.429	-	-	20.000	-	-	56,742	94,031	1.66
TM1-23	50	13.889	2.584	3.527	-	-	20.000	-	-	39,369	73,452	1.87
TM1-24	50	12.846	-	-	-	7.154	20.000	-	-	53,266	96,737	1.82
TM1-25	70	16.313	-	-	-	11.687	12.000	-	-	50,059	89,809	1.79
TM1-27	33.33	11.759	-	1.574	-	-	13.333	-	13.333	55,398	97,045	1.75
TM1-28	33.33	-	9.410	-	3.923	-	13.333	-	13.333	47,625	63,464	1.33
TM1-30	50	16.665	-	3.335	-	-	10.000	-	10.000	43,770	72,845	1.66
TM1-31	50	14.238	-	-	5.762	-	10.000	-	10.000	30,631	50,196	1.64
TM1-29	50	16.178	-	3.822	-	-	-	20.000	-	59,057	101,750	1.72
TM1-32	50	13.397	-	-	6.603	-	-	20.000	-	36,466	61,103	1.68

略号：eLDI：リジンジイソシアネートエチルエステル、HDI：ヘキサメチレンジイソシアネート、EG-LA：エチレングリコール-乳酸エステルジオール、TETEG：テトラエチレングリコール、PCL：ポリカプロラクトンジオール、PEG：ポリ（エチレングリコール）、PD：多分散性

【0108】

（実施例11—ステント被覆物としての使用）

この実施例は、高分子を、容易にテトラヒドロフランの様な溶媒に溶かすことができたこと、及びステンレススチール表面に塗布できたことを例証する。

【0109】

高分子TM1-9、TM1-11、TM1-14、TM1-15及びTM1-16を、別々にテトラヒドロフランに溶かし、5%、10%及び20%溶液を作成した。これらの溶液を用いて、浸漬塗布及びスピン塗布（スピン塗布機：WS-400B-6NPP/Lite型、ローレル テクノロジーズ社（Laurell Technologies Corporation））により、ステンレススチール試片に塗布した。被覆物はステンレススチールに十分に付着し、これらが、金属表面を被覆するのに適していることを示した。これらの高分子は、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、及びジメチルアセトアミドの様な溶媒にも可溶であった。

【0110】

（実施例12）

以下の実施例は、反応性押出機（プリズム（Prism）型）を用いた、ストランド、ファイバー、及びチューブの調製を例証する。

【0111】

ジイソシアネート、ポリエステルポリオール、エチレングリコール及び触媒の液体給送を介し、L/D=26：1のプリズム16mm二軸押出機で、ポリウレタンを製造した。

【0112】

メチルエステルリジンジイソシアネート（m-LDI）、ポリカプロラクトンジオールGMW~426（エラ2043）、鎖延長剤エチレングリコール、及び触媒2-エチルヘキサン酸錫を、硬セグメントの重量比率が65と95%のポリウレタンを調製する試薬として用いた。

【0113】

イソシアネートの、ヒドロキシルに対する比率を1：1に保持し、触媒充填は0.1重量%であった。スループット率は~2g/分であり、反応は、押出機軸の速度（混合の制御用）を介して、及び6つの個々の樽部とダイスにわたる温度設定を介して、制御した。95及び65%硬セグメントに基づく材料から、良好なチューブ及びフィラメントが製造された。架橋したポリウレタンは、65%硬セグメントポリウレタン処方において、エチレングリコールの40%をトリメチロールプロパンで置き換えることにより、この技術を用いて製造した。

【0114】

（実施例13—15RA40：ELDI/PEG/EG/TMP-80%HS：）

架橋したポリウレタン材料を、下に記載した一工程法に従い、製造した。

【0115】

予備乾燥した（脱気した）マクロジオールPEG（2.5g、MW394.75）、エチレングリコール（18.77g）、トリメチロールプロパン（1.50g、EGの40モル%）、及び触媒ジブチル錫ジラウレート（0.1重量%）の混合物をポリプロピレンビーカー中で秤量した。高分子混合物を、次いで、70℃、1torrの真空下、70℃で約1時間脱気した。注射器中でELDI（7.10g）を秤量し、ポリオール混合物に添加し、約3分間急速に攪拌し、次いで、テフロン（登録商標）被覆された金属トレーに注ぎ、8トンの公称加重下、100℃で2時間圧縮し、引き続き、窒素循環炉中、16時間更に硬化させた。高分子は、最大引張応力（34±3MPa）、ヤング係数（1.0+

10

20

30

40

50

0.2 MPa) 及び破断点伸び ($156 \pm 32\%$) を示した。

【0116】

(実施例14)

予備乾燥した(脱気した)マクロジオールPEG (10.0 g、MW394.75)、エチレングリコール (7.17 g) 及び触媒ジブチル錫ジラウレート (0.1重量%) の混合物を、ポリプロピレンビーカー中で秤量した。高分子混合物を、次いで、70℃、1 torrの真空下、70℃で約1時間脱気した。ELDI (32.82 g) を注射器中で秤量し、ポリオール混合物に添加し、約3分間急速に攪拌し、次いで、テフロン(登録商標)被覆された金属トレーに注ぎ、8トンの公称加重下、100℃で2時間圧縮し、引き続き、窒素循環炉中、16時間更に硬化させた。GPCは分子量(MP) 112,000を示し、最大引張応力 (10 ± 0.5 MPa)、ヤング係数 ($3.7 + 0.4$ MPa) 及び破断点伸び ($301 \pm 6\%$) であった。

10

【図面の簡単な説明】

【0117】

【図1】実施例1に従って造られたポリウレタン製足場のSEM写真を示す。

【図2】実施例1に従って造られたポリウレタン製足場の、より大きい倍率のSEM写真を示す。

【図3】実施例1の足場を示し、層を成す設計とz軸における重なりを実証する。

【図4】実施例1の足場を示し、規則的な断面における相互に結合した孔を示している。

【図5】光学顕微鏡下の実施例1の足場を示し、光学的透明性と溶融を実証する。

20

【図6】光学顕微鏡下の実施例1の足場を示し、その中の初期の羊胎児線維芽細胞の増殖を実証する。

【図7】9週間細胞培養後の、光学顕微鏡下の実施例9の足場を示す。

【図8】走査型電子顕微鏡下の、実施例9の足場を示し、融合性の細胞成長を実証する。

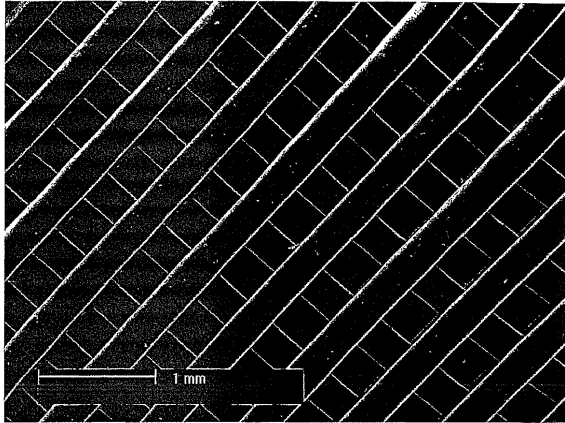
【図9】走査型電子顕微鏡下の、実施例9の足場を示し、融合及び幾ばくかの架橋を実証する。

【図10】走査型電子顕微鏡下の、実施例9の足場を示し、細胞成長による足場の隅部の架橋を実証する。

【図11】走査型電子顕微鏡下の、実施例9の足場を示し、繊維状の細胞外基質を実証する、支持されていない細胞の接写を示す。

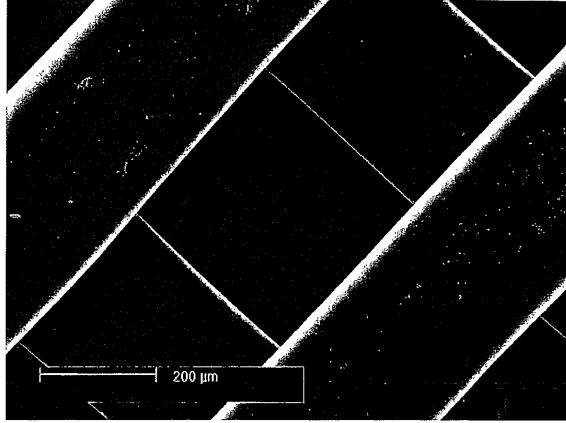
30

【図 1】



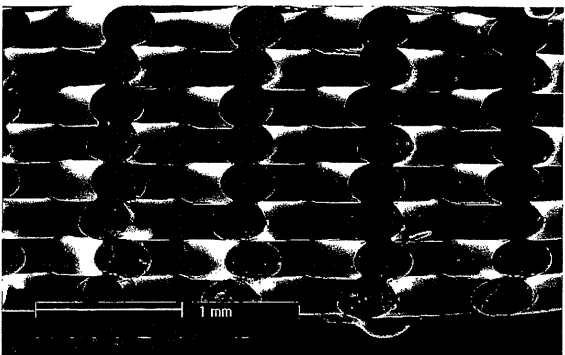
FDMを用いて作られた12TM4ポリウレタン足場(SEM)
(ストランド(285 μ m)の高度に規則的な間隔と厚さを示す)

【図 2】



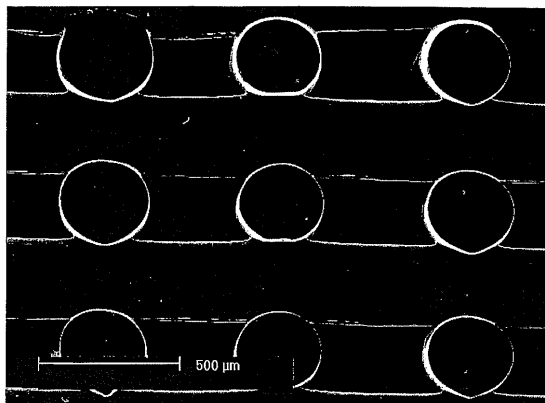
FDMを用いて作られた12TM4ポリウレタン足場(SEM)
(より高倍率)

【図 3】



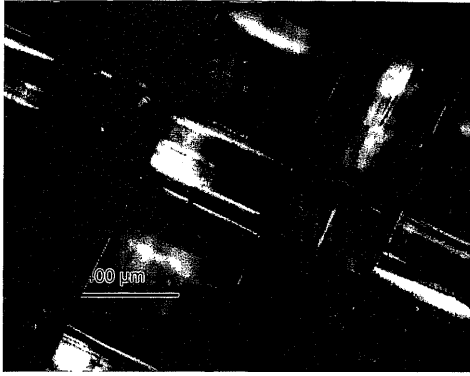
層を成す設計とZ軸における重なりを示す12TM4ポリウレタン足場(SEM)

【図 4】



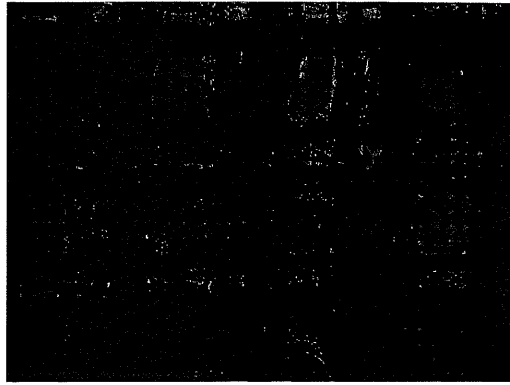
相互に結合した孔を伴う規則的な断面を示す12TM4ポリウレタン足場(SEM)

【図 5】



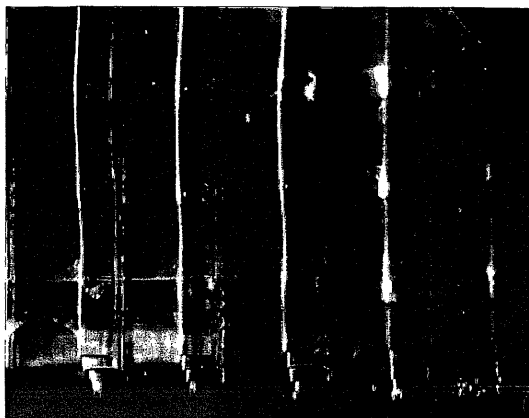
光学的透明性と溶融を示す12TM4(光学顕微鏡)

【図 6】



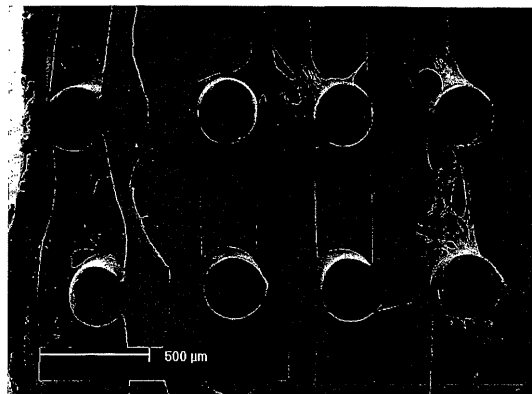
初期の羊胎児繊維芽細胞の増殖を示す12TM4(光学顕微鏡)

【図 7】



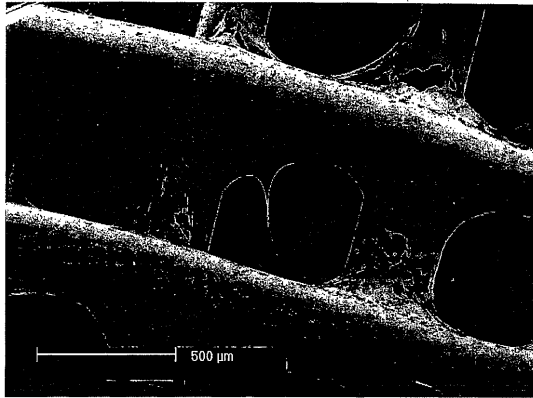
9週間細胞培養後の光学顕微鏡写真

【図 8】



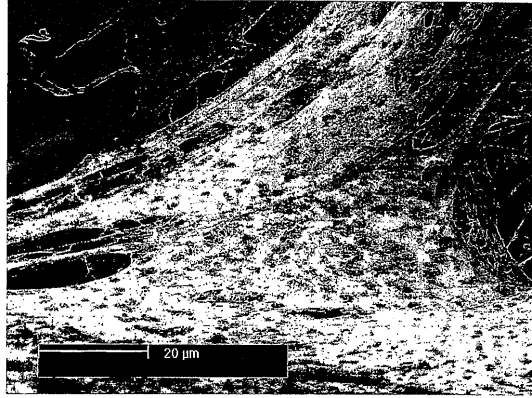
融合性の細胞成長を示す足場断面(SEM)

【図 9】



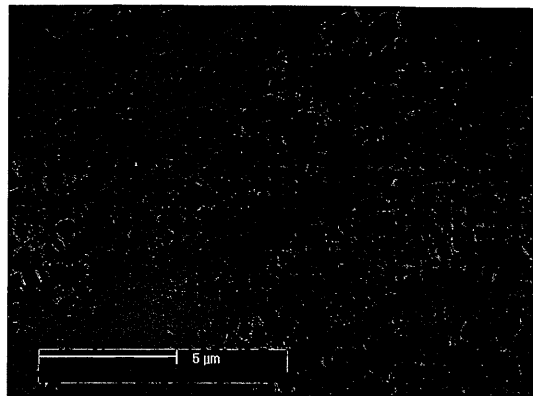
融合及び幾ばくかの架橋を示す足場の平面図

【図 10】



足場の隅部を架橋する細胞の接写(SEM)

【図 11】



繊維状の細胞外基質を示す支持されていない細胞の接写(SEM)

フロントページの続き

- (72)発明者 グナティルレイク、パティラジャ、アラクチルエイジ
オーストラリア国、ビクトリア、マルグレーブ、 カトゥーンバ ドライブ 8
- (72)発明者 ムーア、ティモシー、グレイム
オーストラリア国、ビクトリア、サリーヒルズ、 ニュートン ストリート 12

審査官 浅野 美奈

- (56)参考文献 特表平07-505921 (JP, A)
国際公開第00/067812 (WO, A1)
国際公開第89/005830 (WO, A1)
米国特許出願公開第2002/0115814 (US, A1)
米国特許第06221997 (US, B1)
欧州特許出願公開第01138336 (EP, A1)
特開平08-027256 (JP, A)
特開平08-280790 (JP, A)
特開平01-315414 (JP, A)
特開2003-335837 (JP, A)
特表平07-509741 (JP, A)
特表2002-536461 (JP, A)
特表2002-525403 (JP, A)
国際公開第2004/009227 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- | | |
|------|--------|
| A61L | 31/00 |
| C08G | 18/42 |
| C08L | 101/16 |