(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103260663 B
(45)授权公告日 2017.06.13

(21)申请号 201180061428.1

(22)申请日 2011.12.19

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103260663 A

(43)申请公布日 2013.08.21

(30)优先权数据
2010-282837 2010.12.20 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.06.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2011/079299 2011.12.19

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/086569 JA 2012.06.28

(73)专利权人 东丽株式会社
地址 日本东京都

(72)发明人 山村泰史 棚桥一裕 中西惠 藤田雅规

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 孔青 孟慧岚

(51)Int.Cl.
A61L 31/00(2006.01)
C08G 63/66(2006.01)

审查员 杨静

权利要求书1页 说明书9页

(54)发明名称

医疗用生物降解性颗粒和血管栓塞材料

(57)摘要

本发明的目的在于:提供柔软性不足获得改善、难以发生颗粒之间的凝集、并且通过导管等后颗粒形状的复原力提高的医疗用生物降解性颗粒及血管栓塞材料。本发明提供医疗用生物降解性颗粒,其由A1-B-A2型三嵌段共聚物构成,上述A1和上述A2是由含乙醇酸、乳酸和6-羟基己酸的单体构成的生物降解性共聚物的嵌段,上述B是水溶性聚合物的嵌段。

CN 103260663 B

1.医疗用生物降解性颗粒，该颗粒由A1-B-A2型三嵌段共聚物构成，

上述A1和上述A2为由含乙醇酸、乳酸和6-羟基己酸的单体构成的生物降解性共聚物的嵌段，

上述生物降解性共聚物的嵌段中，来自上述乙醇酸的结构的比率为10～30%；相对于来自上述乙醇酸的结构，来自上述乳酸的结构的比率为50%～65%；以及来自上述6-羟基己酸的结构的比率为25～85%，

上述B为水溶性聚合物的嵌段。

2.权利要求1记载的医疗用生物降解性颗粒，该颗粒在饱和含水状态下的压缩载荷为0.1N以下，且压缩复原率为80%以上。

3.权利要求1记载的医疗用生物降解性颗粒，其中，上述三嵌段共聚物的重均分子量为3000～100000。

4.权利要求1记载的医疗用生物降解性颗粒，其中，上述水溶性聚合物的嵌段的重均分子量为200～50000。

5.权利要求1记载的医疗用生物降解性颗粒，其中，上述水溶性聚合物为聚乙二醇。

6.权利要求1记载的医疗用生物降解性颗粒，该颗粒的平均粒径为20～2000μ m。

7.权利要求1～6的任一项记载的医疗用生物降解性颗粒，该颗粒的粒径分布为平均粒径±100μ m。

8.血管栓塞材料，该材料由权利要求1～7的任一项记载的医疗用生物降解性颗粒构成。

医疗用生物降解性颗粒和血管栓塞材料

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗用生物降解性颗粒和血管栓塞材料。

背景技术

[0002] 作为用于在切开患部时止血、阻断营养供给肿瘤、维持肿瘤内的抗癌剂浓度等的栓塞血管等的材料，交联丙烯酸类颗粒、分解性淀粉颗粒、聚(乳酸/乙醇酸)共聚物(专利文献1)或聚乙二醇与聚乳酸的嵌段共聚物(专利文献2～5)这些聚合物颗粒得到了广泛应用。

[0003] 上述聚合物颗粒通过微导管等后到达血管栓塞的靶部位，但因聚合物颗粒的柔软性不足或发生凝集，面临着在导管内出现堵塞、或者到达靶部位前聚合物颗粒本身变形而无法恢复原有形状的问题。

[0004] 为了解决这些问题，报道了通过混合多种聚合物来控制聚合物颗粒的弹性(专利文献6)、或者用聚乙二醇包覆聚合物颗粒表面来提高导管通过性(专利文献7)、或者使用经化学交联的聚合物颗粒(专利文献8)等，人们不断进行改良技术的开发。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1：特开平5-969号公报；

[0008] 专利文献2：特公平5-17245号公报；

[0009] 专利文献3：特开2004-167229号公报；

[0010] 专利文献4：特开2005-312623号公报；

[0011] 专利文献5：特开2007-291323号公报；

[0012] 专利文献6：特开2007-145826号公报；

[0013] 专利文献7：特开2007-146146号公报；

[0014] 专利文献8：特开2005-314535号公报。

发明内容

[0015] 发明所要解决的课题

[0016] 然而，在混合多种聚合物(专利文献6)、包覆聚合物颗粒表面(专利文献7)或使用经化学交联的聚合物颗粒(专利文献8)这些改良技术中，虽然改善了聚合物颗粒的弹性控制、导管通过性的问题，但聚合物颗粒本身变形而无法恢复原有形状的问题未得到充分改善，需要进一步改良以获得适当的血管等的栓塞作用。即，希望开发出聚合物颗粒通过导管后恢复原有颗粒形状的能力(下称“颗粒形状的复原力”)得到提高的血管等的栓塞材料。

[0017] 因此，本发明的目的在于：提供柔软性不足获得改善、难以发生颗粒之间的凝集、并且通过导管等后颗粒形状的复原力提高的医疗用生物降解性颗粒及血管栓塞材料。

[0018] 用于解决课题的手段

[0019] 即，本发明提供下面(1)～(11)中记载的医疗用生物降解性颗粒及血管栓塞材料。

[0020] (1) 医疗用生物降解性颗粒，该颗粒由A1-B-A2型三嵌段共聚物构成，上述A1和上

述A2为由含乙醇酸、乳酸和6-羟基己酸的单体构成的生物降解性共聚物的嵌段，上述B为水溶性聚合物的嵌段。

[0021] (2) 上述(1)中记载的医疗用生物降解性颗粒，该颗粒在饱和含水状态下的压缩载荷为0.1N以下，且压缩复原率为80%以上。

[0022] (3) 上述(1)或(2)中记载的医疗用生物降解性颗粒，其中，上述生物降解性共聚物的嵌段中，来自乙醇酸的结构的比率为10～30%。

[0023] (4) 上述(1)～(3)的任一项中记载的医疗用生物降解性颗粒，其中，上述生物降解性共聚物的嵌段中，相对于来自乙醇酸的结构，来自乳酸的结构的比率为50%以上。

[0024] (5) 上述(1)～(4)的任一项中记载的医疗用生物降解性颗粒，其中，上述生物降解性共聚物的嵌段中，来自乳酸的结构的比率为65%以下。

[0025] (6) 上述(1)～(5)的任一项中记载的医疗用生物降解性颗粒，其中，上述生物降解性共聚物的嵌段中，来自6-羟基己酸的结构的比率为25～85%。

[0026] (7) 上述(1)～(6)的任一项中记载的医疗用生物降解性颗粒，其中，上述三嵌段共聚物的重均分子量为3000～100000。

[0027] (8) 上述(1)～(7)的任一项中记载的医疗用生物降解性颗粒，其中，上述水溶性聚合物的嵌段的重均分子量为200～50000。

[0028] (9) 上述(1)～(8)的任一项中记载的医疗用生物降解性颗粒，其中，上述水溶性聚合物为聚乙二醇。

[0029] (10) 上述(1)～(9)的任一项中记载的医疗用生物降解性颗粒，该颗粒的平均粒径为20～2000μ m。

[0030] (11) 上述(1)～(10)的任一项中记载的医疗用生物降解性颗粒，该颗粒的粒径分布为平均粒径±100μ m。

[0031] (12) 血管栓塞材料，该材料由上述(1)～(11)的任一项中记载的医疗用生物降解性颗粒构成。

[0032] 发明效果

[0033] 本发明的医疗用生物降解性颗粒柔软性不足获得改善，难以发生颗粒之间的凝集，可以不在导管内堵塞而容易地运送至血管等中的靶部位，因此可以用作血管等的栓塞材料。另外，本发明的医疗用生物降解性颗粒在通过导管等后颗粒形状的复原力提高，因此可以有效栓塞靶部位，同时可以期待与使用的医疗用生物降解性颗粒的量一致的栓塞效果。

具体实施方式

[0034] 本说明书中使用的用语只要没有特别说明，定义如下：

[0035] 本发明的医疗用生物降解性颗粒的特征在于：由A1-B-A2型三嵌段共聚物构成，上述A1和上述A2为由含乙醇酸、乳酸和6-羟基己酸的单体构成的生物降解性共聚物的嵌段，上述B为水溶性聚合物的嵌段。

[0036] “共聚物”是指由2种以上的单体构成的共聚物(共重合体)即共聚物(コポリマー)。“嵌段共聚物”是指性质不同的2种以上的聚合物以共价键连接形成长链的分子结构的共聚物，“嵌段”是指构成嵌段共聚物的各个“性质不同的2种以上的聚合物”。“三嵌段共聚物”是

指由性质不同的3种聚合物A1、A2和B的嵌段构成的嵌段共聚物，A1和A2不必一定不同，也可以是相同的聚合物。

[0037] “A1-B-A2型三嵌段共聚物”是指A1嵌段和A2嵌段共价结合在B嵌段的各个末端而得到的嵌段共聚物类型。

[0038] “由含乙醇酸、乳酸和6-羟基己酸的单体构成的生物降解性共聚物”是指在乙醇酸、乳酸和6-羟基己酸3种单体共聚获得的共聚物以及这3种单体一起与其他成分共聚获得的共聚物中，具有生物降解性的共聚物。此处“生物降解性”是指共聚物在生物体内分解或溶解、吸收、代谢的性质；或者由生物体内排出至生物体外的性质。

[0039] 上述乙醇酸、乳酸和6-羟基己酸这3种单体中，包含能够获得与使用这些单体时等同的共聚物的化合物。这类化合物例如有：乙醇酸的环状二聚体即乙交酯、乳酸的环状二聚体即丙交酯、对应于6-羟基己酸的环状化合物即ε -己内酰胺。即，例如，“乙醇酸、乳酸和6-羟基己酸的3种单体”中，可以仅将乙醇酸置换为乙交酯，或者也可以将3种单体各自都置换为乙交酯、丙交酯和ε -己内酰胺。

[0040] 上述其他成分例如有羟基羧酸或它们的衍生物或者二醇与二羧酸的共聚物。此处“羟基羧酸”例如有甘油酸、羟基丁酸、苹果酸、酒石酸、羟基戊酸或3-羟基己酸，二醇例如有乙二醇或丙二醇等亚烷基二醇，二羧酸例如有乙二酸、丙二酸、丁二酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸或邻苯二甲酸。需要说明的是，这些物质中，像苹果酸这种分子内具有光学活性的物质可以使用D-体、L-体或者它们的混合物。

[0041] A1-B-A2型的三嵌段共聚物的生物降解性共聚物的嵌段中，“来自乙醇酸的结构的比率”、“来自乳酸的结构的比率”及“来自6-羟基己酸的结构的比率”是指乙醇酸、乳酸及6-羟基己酸各自在构成生物降解性共聚物的嵌段的所有单体中所占的比例。

[0042] 上述生物降解性共聚物的嵌段中来自乙醇酸的结构的比率过低，生物降解性不提高。另一方面，该比率过高，在有机溶剂中的溶解性降低，获得的三嵌段共聚物的成型变得困难。因此，上述生物降解性共聚物的嵌段中来自乙醇酸的结构的比率优选为10～30%，更优选12～28%。

[0043] “生物降解性共聚物的嵌段”中，相对于来自乙醇酸的结构，来自乳酸的结构的比率过低，则在有机溶剂中的溶解性降低，获得的三嵌段共聚物的成型变得困难。因此，“生物降解性共聚物的嵌段”中，相对于来自乙醇酸的结构，来自乳酸的结构的比率优选为50%以上。另一方面，“生物降解性共聚物的嵌段”中，来自乳酸的结构的比率过高，伴随着来自乳酸的结构引起的结晶性的提高，生物降解性降低。因此，“生物降解性共聚物的嵌段”中，来自乳酸的结构的比率优选为65%以下，更优选63%以下，进一步优选60%以下。

[0044] 上述生物降解性共聚物的嵌段中，来自6-羟基己酸的结构的比率过低，无法赋予获得的医疗用生物降解性颗粒适合的颗粒形状的复原力。另一方面，具有约-61℃的较低玻璃化转变温度的、来自6-羟基己酸的结构的比率过高，获得的医疗用生物降解性颗粒的玻璃化转变温度降低，特别是在10～40℃的范围内颗粒之间发生凝集。因此，上述生物降解性共聚物的嵌段中，来自6-羟基己酸的结构的比率优选为25～85%，更优选27～80%。

[0045] 生物降解性共聚物的嵌段中，“来自乙醇酸的结构的比率”、“相对于来自乙醇酸的结构的来自乳酸的结构的比率”、“来自乳酸的结构的比率”以及“来自6-羟基己酸的结构的比率”可以由质子核磁共振分光法(下称“^{1}H-NMR”)的测定结果容易地算出。例如，在生物降

解性共聚物的嵌段由乙醇酸、乳酸及6-羟基己酸3种单体构成的情况下，基于由^{1}H-NMR的测定结果把握的、来自乙醇酸的结构的亚甲基数(化学位移值：约4.8ppm)、来自乳酸的结构的α 位的亚甲基数(化学位移值：约5.2ppm)及来自6-羟基己酸的α 位的亚甲基数(化学位移值：约2.3ppm)，可以算出各自的比率。

[0046] [测定条件]

[0047] 装置：JNM-EX270 (JEOL公司制、270MHz)；

[0048] 溶剂：氘代氯仿(含有0.05体积%内标TMS)；

[0049] 测定温度：20℃。

[0050] “水溶性聚合物”例如有聚乙二醇(下称“PEG”)、PEG衍生物、含PEG嵌段的嵌段共聚物或者其他水溶性聚合物，从生物体适合性高的角度来看，优选PEG、聚丙二醇、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚羟乙基丙烯酸酯、聚羟乙基甲基丙烯酸酯或聚乙烯吡咯烷酮，更优选PEG。

[0051] 上述生物降解性共聚物的重均分子量过小，则获得的生物降解性颗粒凝胶化，在导管的内部等粘着。另一方面，该重均分子量过大，获得的生物降解性颗粒的生物降解性降低。因此，上述生物降解性共聚物的重均分子量优选200～100000，更优选1000～80000。上述生物降解性共聚物及上述水溶性聚合物的重均分子量按以下测定条件用凝胶渗透色谱法(下称“GPC法”)测定。

[0052] [测定条件]

[0053] 柱：TSKgel GMH_{HR}-M

[0054] (内径7.8mm×长度30cm两根串联；Tosoh株式会社)；

[0055] 洗脱液：氯仿；

[0056] 柱温：35℃；

[0057] 流速：1.0mL/分；

[0058] 检测方法：折射率；

[0059] 校准曲线：使用聚苯乙烯标准样品作成。

[0060] 为了避免三嵌段共聚物凝胶化而粘着性增加、并且赋予医疗用生物降解性颗粒适度的分解性，优选三嵌段共聚物本身的重均分子量为3000～100000。需要说明的是，它们的重均分子量与上述水溶性聚合物的重均分子量同样，通过GPC法测定。

[0061] 上述三嵌段共聚物的制造方法例如有溶融聚合法或开环聚合法。这些聚合中使用的催化剂例如有氯化锡等卤化锡、2-乙基己酸锡等有机酸锡、二乙基锌、乳酸锌、乳酸铁、二甲基铝、氢化钙、丁基锂或叔丁醇钾等有机碱金属化合物、金属卟啉络合物或二乙基甲醇铝等金属醇盐等。

[0062] 获得的三嵌段共聚物可以不经纯化直接供给造粒步骤，也可以进行纯化以除去未反应物、溶剂及催化剂。这种纯化方法例如可以是通过分级沉淀法进行的纯化。具体来说，将获得的三嵌段共聚物溶解于该三嵌段共聚物的良溶剂中，通过将该溶液滴加到搅拌状态下的不良溶剂中，可以作为沉淀物获得纯化三嵌段共聚物。接下来，加热不良溶剂使沉淀物溶解后，缓慢冷却，再次生成沉淀物，由此也可以提高三嵌段共聚物的纯度。此处，“良溶剂”是指溶解构成嵌段A1和A2的生物降解性聚合物以及构成嵌段B的水溶性聚合物的有机溶剂，“不良溶剂”是指不溶解构成嵌段A1和A2的生物降解性聚合物或构成嵌段B的水溶性聚合物的有机溶剂。

[0063] 分级沉淀法中使用的良溶剂例如有四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿或它们的混合溶剂。良溶剂的使用量因原料的加入量、三嵌段共聚物的组成而异，优选使溶解的三嵌段共聚物的浓度达到1～50重量%的量，更优选达到1～25重量%的量。不良溶剂例如有甲醇或乙醇等醇系有机溶剂、二甲基醚、乙基甲基醚或二乙基醚等醚系有机溶剂、戊烷、己烷、庚烷或辛烷等烃系有机溶剂或它们的混合溶剂。

[0064] 从柔软性适度而能够获得良好的导管通过性的角度来看，本发明的医疗用生物降解性颗粒的饱和含水状态的压缩载荷优选为0.1N以下。从降低医疗用生物降解性颗粒流动至应栓塞的血管的靶部位下游的危险的角度来看，本发明的医疗用生物降解性颗粒在饱和含水状态下的压缩复原率优选为80%以上，更优选85%以上，进一步优选90%以上。

[0065] 本发明的医疗用生物降解性颗粒的“压缩载荷”是表示医疗用生物降解性颗粒的柔软性的指标，是指将1个医疗用生物降解性颗粒压缩至原有粒径的一半(50%)粒径所需的载荷。压缩载荷大，则医疗用生物降解性颗粒通过导管时的阻力增大，例如已有的血管栓塞颗粒Embosphere (注册商标;Boston Scientific公司)的压缩载荷为0.1N。

[0066] 本发明的医疗用生物降解性颗粒的“压缩载荷”可以使用单柱测试体系(3343型;Instron公司)，按压头直径ϕ 3mm、测压元件10N的条件测定。

[0067] 本发明的医疗用生物降解性颗粒的“压缩复原率”是表示通过导管后等、解除压缩的医疗用生物降解性颗粒恢复至压缩前原有颗粒形状的能力的指标，是指在将医疗用生物降解性颗粒压缩至原有粒径的一半(50%)粒径后解除压缩的情况下，解除压缩后的粒径相对于压缩前的粒径的比例。

[0068] 本发明的医疗用生物降解性颗粒的“压缩复原率”可以在上述压缩载荷的测定中，相对于压缩方向由水平方向用显微镜拍摄医疗用生物降解性颗粒，测定压缩前后的粒径来算出。

[0069] “饱和含水状态”是指：在将约20mg医疗用生物降解性颗粒浸渍在10mL 37℃的磷酸缓冲生理盐水中(用旋转器以0.5转/秒的速度旋转作为容器的试管，振荡内容物)的情况下，医疗用生物降解性颗粒的含水率达到一定的状态。此处“含水率达到一定”是指：每隔1分钟测定浸渍在37℃的磷酸缓冲生理盐水中的医疗用生物降解性颗粒的重量，其随时间变化的比例在10%以内的状态。“医疗用生物降解性颗粒的重量随时间变化的比例”是通过下式1算出的值。

[0070] 医疗用生物降解性颗粒的重量随时间变化的比例(%)

[0071] $=\{W(t)-W(t-1)\}/W(t)\times 100\cdots\cdots$式1

[0072] W(t)：浸渍在水中的医疗用生物降解性颗粒t分钟后的重量；

[0073] W(t-1)：浸渍在水中的医疗用生物降解性颗粒(t-1)分钟后的重量。

[0074] 考虑栓塞的靶部位即血管的直径，本发明的医疗用生物降解性颗粒的平均粒径优选为20～2000μ m，更优选50～1500μ m。另外，优选粒径的分布范围小的，更优选平均粒径$\pm$100μ m的范围，进一步优选平均粒径$\pm$50μ m的范围。此处，“粒径的分布范围”是指包括全部颗粒的99%以上的粒径的范围。需要说明的是，本发明的医疗用生物降解性颗粒的粒径可以通过光散射法测定。

[0075] 从医疗用生物降解性颗粒的方向难以对栓塞情况产生影响的角度来看，优选本发明的医疗用生物降解性颗粒的形状在37℃下为球状。

[0076] 本发明的医疗用生物降解性颗粒可以用于栓塞血管。这种情况下，可以原样使用医疗用生物降解性颗粒，也可以将医疗用生物降解性颗粒分散在适当的分散剂、造影剂中使用。

[0077] 上述分散剂例如有芝麻油或玉米油等植物油或者注射用蒸馏水，注射用蒸馏水中也可以添加聚氧山梨聚糖脂肪酸酯或羧甲基纤维素等分散剂、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯等保存剂、氯化钠、甘露醇或葡萄糖等等渗剂或注射剂中使用的防腐剂、稳定剂、增溶剂或赋形剂等。

[0078] 上述造影剂可以为离子性的或非离子性的，例如IOPAMIRON ((注册商标)；Schering)、HEXABRIX((注册商标)；荣研化学)、OMNIPAQUE (注册商标；第一三共Healthcare株式会社)、Urografin ((注册商标)；Schering)或IOMERON ((注册商标)；Eisai株式会社)。

实施例

[0079] 下面，举出实施例来详细说明本发明，但本发明并不限于这些实施例。

[0080] ＜实施例1＞

[0081] 向烧瓶中加入6g PEG (SUNBRIGHT(注册商标)；平均分子量20000；日油株式会社)、3.6g乙交酯(下称“GA”)、7.2g L-丙交酯(Purac；下称“LA”)以及3.6mL ε-己内酯(下称“CL”)，在120℃下溶融混合后，添加12.0×10^{-5} mol二辛酸锡(和光纯药株式会社)，聚合反应4小时获得粗三嵌段共聚物。将获得的粗三嵌段共聚物溶解于二氯甲烷后滴加到大量过剩的二乙基醚中，将获得的白色沉淀物用甲醇洗涤后减压干燥，由此获得纯化三嵌段共聚物。

[0082] ＜实施例2＞

[0083] 除了分别将LA的量变更为3.6g，CL的量变更为10.1mL以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0084] ＜实施例3＞

[0085] 除了分别将LA的量变更为1.0g，CL的量变更为7.4mL，GA的量变更为1.0g以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0086] ＜实施例4＞

[0087] 除了分别将LA的量变更为1.0g，CL的量变更为6.5mL，GA的量变更为2.0g以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0088] ＜实施例5＞

[0089] 除了分别将LA的量变更为6.0g，CL的量变更为6.0mL，GA的量变更为1.0g以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0090] ＜实施例6＞

[0091] 除了将LA的量变更为1.0g，CL的量变更为19.0mL，GA的量变更为0.8g以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0092] ＜比较例1＞

[0093] 除了不使用LA和GA，将CL的量变更为16.7mL以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0094] ＜比较例2＞

[0095] 除了不使用CL和GA，将LA的量变更为18.0g以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0096] ＜比较例3＞

[0097] 除了分别将LA的量变更为6.0g，CL的量变更为11.1mL变更以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0098] ＜比较例4＞

[0099] 除了不使用CL，将LA的量变更为14.4g以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0100] ＜比较例5＞

[0101] 除了不使用LA，分别将CL的量变更为20.9mL，GA的量变更为7.5g以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0102] ＜比较例6＞

[0103] 除了不使用LA，分别将CL的量变更为22.2mL，GA的量变更为6.0g以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0104] ＜比较例7＞

[0105] 除了分别将LA的量变更为7.0g，CL的量变更为4.0mL，GA的量变更为2.0g以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0106] ＜比较例8＞

[0107] 除了分别将LA的量变更为3.0g，CL的量变更为8.0mL，GA的量变更为6.0g以外，用与实施例1同样的方法获得三嵌段共聚物。

[0108] (在有机溶剂中的溶解性的评价)

[0109] 将各30mg实施例1～6和比较例1～6中获得的三嵌段共聚物分别加入1mL甲苯、己烷、氯仿、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃以及丙酮中进行搅拌后，目测确认不溶成分的残存或溶液的混浊。上述溶剂组中，只要有一个没有残存不溶成分或没有混浊，则判断该三嵌段共聚物在有机溶剂中可溶。在有机溶剂中有无溶解性的结果汇总在表1中。各三嵌段共聚物的重均分子量(表中缩写为“平均分子量”)、各三嵌段共聚物中来自GA的结构的比率(表中缩写为“GA比率”)、来自LA的结构的比率(表中缩写为“LA比率”)以及来自CL的结构的比率(表中缩写为“CL比率”)一并汇总在表1中。需要说明的是，比较例5和6中获得的三嵌段共聚物不溶于有机溶剂，无法进行GPC法和^{1}H-NMR的测定，因此表1中未记载重均分子量，关于来自GA的结构的比率等，记载了聚合进料比。

[0110] (生物降解性的评价)

[0111] 将实施例1～6和比较例1～4中获得的各三嵌段共聚物溶解在二氯甲烷，使浓度达到6重量%，将各溶液注入纵向2cm、横向2cm、深5mm的玻璃制模具中后，在45℃的热板上蒸发溶剂，获得三嵌段共聚物的膜。将获得的各三嵌段共聚物的膜分别浸渍在10mL的磷酸缓冲生理盐水中，在37℃的恒温槽中旋转搅拌。旋转搅拌开始后经过7天时，未保持膜的形状的，则判断该三嵌段共聚物是生物降解性的。有无生物降解性的结果汇总在表1中。

[0112] [表1]

[0113]

	重均分子量	GA比率[%]	LA比率[%]	CL比率[%]	有无溶解性	有无生物降解性
实施例1	91427	24	49	27	有	有
实施例2	56945	26	26	48	有	有
实施例3	65312	13	11	76	有	有
实施例4	52724	26	13	61	有	有
实施例5	93365	11	60	29	有	有
实施例6	61103	10	10	80	有	有
比较例1	71678	0	0	100	有	无
比较例2	102511	0	100	0	有	无
比较例3	61772	0	46	54	有	无
比较例4	22434	21	79	0	有	有
比较例5	-	33	0	67	无	-
比较例6	-	25	0	75	无	-
比较例7	87125	27	63	10	有	有
比较例8	-	41	32	27	无	-

[0114] (医疗用生物降解性颗粒的制作)

[0115] 将实施例1中获得的三嵌段共聚物溶解于二氯甲烷中，使浓度达到7重量%。将混合有1重量%的聚乙烯醇和40重量%的甲醇得到的400mL水溶液冷却至5℃，同时在90rpm下搅拌，用带21G注射针的注射器按流速1.0mL/分向其中滴加15mL上述三嵌段共聚物/二氯甲烷溶液。之后，在5℃、100rpm下搅拌3小时，继续在室温、250rpm下搅拌21小时，通过O/W液中干燥法获得球状颗粒。获得的球状颗粒中，仅回收通过孔径600μm的筛、但无法通过孔径500μm的筛的球状颗粒，获得平均粒径为550μm的球状颗粒。

[0116] 对于实施例2～6和比较例1～4中获得的各三嵌段共聚物，用同样的方法制作医疗用生物降解性颗粒。不过，关于三嵌段共聚物/二氯甲烷溶液的浓度(表中缩写为“聚合物浓度”)以及滴加该溶液的水溶液中的甲醇浓度，由抑制获得球状以外的颗粒的比例等观点来看，摸索最佳条件，进行选择。选择的各最佳条件汇总在表2中。

[0117] [表2]

[0118]

	聚合物浓度[重量%]	甲醇浓度[重量%]
实施例2	5	20
实施例3	5	20
实施例4	5	20
实施例5	5	20
实施例6	5	20
比较例1	5	30
比较例2	5	20
比较例3	5	10
比较例4	5	10
比较例7	5	10

[0119] (压缩载荷和压缩复原率的评价)

[0120] 分别算出由实施例1～6和比较例1～4中获得的各三嵌段共聚物制作的医疗用生物降解性颗粒在饱和含水状态下的压缩载荷和压缩复原率，结果汇总在表3中。

[0121] [表3]

[0122]

	压缩载荷[N]	压缩复原率[%]
实施例1	0.062	95
实施例2	0.042	90
实施例3	0.095	93
实施例4	0.083	98
实施例5	0.068	94
实施例6	0.096	95
比较例1	1.4	98
比较例2	破碎	—
比较例3	0.23	80
比较例4	破碎	—
比较例7	0.150	72

[0123] (医疗用生物降解性颗粒的导管通过性的评价)

[0124] 将各200mg实施例1中获得的医疗用生物降解性颗粒分别分散在2mL注射用蒸馏水中。用注射器将这些分散液分别注入全长约1500mm、尖端部分内径为530μm的微导管(RENEGADE;Boston Scientific)中。结果,可以确认医疗用生物降解性颗粒未附着在注射器壁上,可以毫无阻碍地注入微导管内。另外,注入分散液后沿长度方向切开微导管目测观察内面,完全没有残存球状的医疗用生物降解性颗粒。目测观察导管通过前后的医疗用生物降解性颗粒并进行比较,结果未发现变形、破碎。

[0125] 产业上的可利用性

[0126] 本发明的医疗用生物降解性颗粒可以在医疗领域用于栓塞血管。