

第 96123253 號申請案

發明專利說明書

替換本 修正日期 98 年 7 月

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

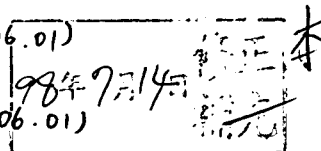
※ 申請案號：96123253

※ 申請日期：96.6.27

※IPC 分類：

C08G 63/08 (2006.01)

C08L 67/04 (2006.01)

**一、發明名稱：**(中文/英文)

金屬催化劑含量少之活體內分解吸收性高分子及其製法 A61L 27/00

二、申請人：(共 1 人)**姓名或名稱：**(中文/英文)

均整股份有限公司 / GUNZE LIMITED

代表人：(中文/英文)

平田弘 / HIRATA, HIROSHI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國京都府綾部市青野町膳所 1 番地

1, ZEZE, AONO-CHO, AYABE-SHI, KYOTO-FU, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 / JAPAN

三、發明人：(共 3 人)**姓 名：**(中文/英文)

1. 有村英俊 / ARIMURA, HIDETOSHI
2. 高橋佳丈 / TAKAHASHI, YOSHITAKE
3. 山內康治 / YAMAUCHI, KOJI

國 籍：(中文/英文)

1. ~3. 日本 / JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本、 2006/06/28、 2006-178805
2. 日本、 2006/06/28、 2006-178808

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種保持適合醫療用植入物等所需之物性，且金屬催化劑含量極低之安全的活體內分解吸收性高分子及其製法。又，本發明提供一種可以工業規模利用之減低活體內分解吸收性高分子中之金屬催化劑含量之方法。本發明係金屬催化劑含量經金屬換算為小於1ppm之活體內分解吸收性高分子之製法，且包含：(1)將莫耳比為40/60~60/40範圍內之丙交酯與 ϵ -己內酯於金屬催化劑存在下進行共聚合以製造共聚物之步驟；及(2)將該共聚物於小於40°C之溫度下，用含有體積比為25/75~45/55範圍內之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨及乾燥之步驟、及本發明係金屬催化劑含量經金屬換算為小於1ppm之活體內分解吸收性高分子之製法，包含：(1)將莫耳比為65/35~85/15範圍內之丙交酯與 ϵ -己內酯於金屬催化劑存在下進行共聚合以製造共聚物之步驟；及(2)將該共聚物於小於40°C之溫度下，用含有體積比為45/55~55/45範圍內之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨及乾燥之步驟。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

技術領域

本發明係有關於金屬催化劑之含量(殘留量)少之活體內
5 分解吸收性高分子及其製法。具體來說，係有關利用金屬
催化劑合成活體內分解吸收性高分子後，減低所得之活體
內分解吸收性高分子中之金屬催化劑含量的技術。

【先前技術】

背景技術

10 以往作為活體內分解吸收性高分子已知為聚乳酸、聚
乙醇酸、聚己內酯、三亞甲基碳酸酯、聚二氧陸園及其共
聚物，這些活體內分解吸收性高分子係因可於活體內分
解、吸收，故作為縫合線、骨接合材等醫療用植入物利用。

合成如此高分子化合物時，因使用了許多如辛酸錫等
15 重金屬系之催化劑，故所合成之高分子化合物中將會殘留
金屬催化劑。當此高分子化合物作為醫療用植入物使用
時，隨著高分子之分解，金屬催化劑將會暴露於體內。金
屬催化劑依該種類而有所不同，但到達一定以上之濃度
時，便可能會對人體引起免疫毒性、遺傳毒性、神經毒性
20 等不好的影響。因此，將這些高分子作為醫療用植入物使
用時，必須盡量減少金屬催化劑之殘留量。

另一方面，作為植入物使用之高分子必須具有一定以
上之分子量、強度等特性，為得到如此之高分子，於聚合
過程中需要添加一定程度以上之金屬催化劑，因此，必須

除去於聚合反應後殘留於高分子之金屬催化劑。然而，除去金屬催化劑並不容易且在工業上十分困難。

例如：有將高分子化合物藉有機溶劑溶解後，使金屬催化劑再沉澱而除去之方法(例如專利文獻1)，但，此方法
5 不但需要大量溶劑，且會引起高分子之溶解而造成分子量大幅降低，故不適合作為製造如醫療用具等需要一定以上強度的材料。又，再沉澱時，因高分子會變成含有許多氣泡的形狀，故造成成形後容易含有氣泡等問題，不適合工業生產。

10 又，專利文獻2中，揭示了丙交酯與 ϵ -己內酯之共聚物之製造法，但沒有記載最終之金屬催化劑之含量。此公報中，記載了相對於單體使用 $10^{-7} \sim 10^{-3}$ mol/mol之催化劑，但其實施例中只記載了於單體之每莫耳加入 10^{-5} mol/mol(金屬含量為22ppm)的催化劑量，沒有具體揭示
15 將金屬催化劑之含量減少。

又，專利文獻3中，記載了於丙交酯與己內酯添加金屬催化劑1~20ppm、高級醇0.01~0.5wt%，於減壓狀態下聚合10~40天，而得到高分子量之活體內分解吸收性高分子之方法。然而，此方法所得之高分子因末端經高級醇修飾，被
20 認為與目前為止所使用之活體內吸收性高分子具有不同的物性(例如：吸收性、安全性)，需要多加驗證。又，因金屬催化劑量之使用量過少，聚合時間較長，工業上不適用。

【專利文獻1】專利公表公報昭60-501217號之實施例I等

【專利文獻2】專利公表公報平6-501045號

【專利文獻3】專利公開公報2000-191753號

【發明內容】

發明揭示

5 發明所欲解決之課題

本發明係以提供保持適合醫療用植入物等所需之物性，且金屬催化劑含量極低之安全的活體內分解吸收性高分子及其製法為目的，又，本發明係以提供可利用於工業規模之減低活體內分解吸收性高分子中之金屬催化劑含量

10 的方法為目的。

解決課題之手段

本發明人為解決上述課題進行努力研究的結果，發現在金屬催化劑存在下，藉由將依預定莫耳比之丙交酯(乳酸環狀二聚物)與 ϵ -己內酯共聚合所得之活體內分解吸收性
15 高分子用含有預定體積比之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨，可使金屬催化劑之含量經金屬換算為小於1ppm。

具體來說，本發明人發現使用金屬催化劑，藉由將莫耳比為40/60~60/40之丙交酯(乳酸環狀二聚物)與 ϵ -己內酯共聚合而得共聚物，將該共聚物用含有體積比為
20 25/75~45/55範圍內之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨及乾燥後，分子量不會大幅降低，且可有效地除去金屬催化劑。以下，稱此發明為「第I發明」。

又，本發明人發現藉由使用金屬催化劑將莫耳比為65/35~85/15之丙交酯(乳酸環狀二聚物)與 ϵ -己內酯共聚合

而得共聚物，將該共聚物用含有體積比為45/55~55/45範圍內之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨及乾燥後，分子量不會大幅降低，且可有效地除去金屬催化劑。以下，稱此發明為「第II發明」。

5 以下，詳述本發明。

第I發明

1. 活體內分解吸收性高分子

本發明活體內分解吸收性高分子係為丙交酯/ ϵ -己內酯共聚物，且丙交酯與己內酯之莫耳比為40/60~60/40，較
10 佳為45/55~55/45之範圍內所組成之共聚物。

本發明活體內分解吸收性高分子之重量平均分子量(Mw)為約50000~800000，特別為約100000~500000。若為該範圍，由強度、分解性、及加工性等物性之觀點來看，適合作為醫療用植入物。

15 活體內分解吸收性高分子所含有之金屬係來自於後述之活體內分解吸收性高分子製造時用於聚合反應之金屬催化劑，該金屬可舉例如：鈉、鉀、鋁、鈦、鋅、及錫等，例如聚合反應時，使用辛酸錫時，主要含有之金屬為錫。

本發明活體內分解吸收性高分子之該高分子中的金屬
20 催化劑含量極少，經金屬換算為小於1ppm。高分子中之金屬催化劑含量(金屬換算)宜為0.1~0.95ppm，較佳為0.1~0.7ppm，更佳為0.1~0.5ppm。因此，本發明活體內分解吸收性高分子即使作為醫療用植入物，也幾乎不會有對人體引起免疫毒性、遺傳毒性及神經毒性等疑慮。

金屬催化劑含量(金屬換算)之測定的實施方式係於高分子中加入硫酸/硝酸混合溶液(體積比1:1)，將此加熱分解有機成分後，以金屬標準液為基準，將該溶液中含有之金屬利用電漿發光分析機定量。以辛酸錫為催化劑時之測定例係顯示於試驗例I-1(1)。

2. 活體內分解吸收性高分子之製造

本發明金屬催化劑含量少之活體內分解吸收性高分子的製造方法係於金屬催化劑存在下，將丙交酯與 ϵ -己內酯聚合以製造共聚物，該共聚物藉含有體積比為25/75~45/55範圍內之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨及乾燥。利用此製造方法，可將活體內分解吸收性高分子中之金屬催化劑含量(金屬換算)減低至小於1ppm。

以下，說明具體的製法。

(1) 共聚物之製造

首先，共聚物係由丙交酯與 ϵ -己內酯於金屬催化劑存在下共聚合而製造。

構成丙交酯之乳酸可為L型、D型或DL型中任一者，較佳者為L型。

金屬催化劑係為含有鈉、鉀、鋁、鈦、鋅及錫等金屬之金屬催化劑，具體來說，可舉例如：乙醇鈉、鉀-t-丁氧、三乙基鋁、鈦酸四丁酯、辛酸錫(II)、2-己基己酸錫、乙酸三苯錫、氧化錫、二丁基氧化錫、草酸錫、氯化錫、及二月桂酸二丁錫等。其中，由聚合反應之反應性、安全性等觀點來看，適合者為辛酸錫(II)。

金屬催化劑之使用量對應丙交酯及 ϵ -己內酯之混合重量為約100~1000ppm (金屬換算為約29~290ppm)，較佳為約200~700ppm (金屬換算為48~203ppm)。

藉由使用該範圍內之金屬催化劑，具有適合作為植入物用之分子量、強度等特性之共聚物可於較短時間內製造。若添加的金屬催化劑過少，將會殘留許多未反應之單體，且因反應時間過長而不適合工業生產，且，由得不到聚合度大之(高分子量之)高分子之觀點來看也不適合。

共聚物可於金屬催化劑存在下，藉由將丙交酯與 ϵ -己內酯塊狀聚合等之已知之聚合反應製造。具體來說，將丙交酯與 ϵ -己內酯放入容器內，於當中添加金屬催化劑使含量達到約200~700ppm (金屬換算為48~203ppm)，於氮環境下，或藉一般方法減壓下，於110~180°C 塊狀聚合2~20天。

所得乳酸- ϵ -己內酯共聚物之重量平均分子量(Mw)為約50000~800000，較佳為約100000~500000。

又，此時共聚物中之金屬催化劑之含量(金屬換算)相當於由聚合反應時使用之金屬催化劑而來之金屬之含量，為48~203ppm。

(2) 共聚物之洗淨

將上述(1)所得之共聚物於小於40°C之溫度下用含有體積比為25/75~45/55範圍內之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨，金屬催化劑之含量(金屬換算)可減低至小於1ppm。

首先，為提昇金屬含量高之共聚物之洗淨效率，利用粉碎機等將共聚物粉碎至平均粒子徑為約0.3~4mm為佳。

又，平均粒子徑之計算方法係透過各種篩孔尺寸之篩，由重量比算出，或，抽樣後經顯微鏡觀察算出的方法。

洗淨溶劑為含有乙酸與異丙醇之混合溶劑，此混合溶劑含有浸潤於高分子中後使乙酸與金屬催化劑生成螯合物並萃取至溶液中之功能。混合溶劑中之乙酸和異丙醇之體積比之範圍為25/75~45/55，且較佳之範圍為27/73~43/57。又，視需要可於異丙醇中添加少量乙酸乙酯，此時，異丙醇與乙酸乙酯之體積比為約99/1~70/30即可，又，將混合溶劑之pH值調整至約2~6即可。

10 洗淨用之混合溶劑之量(浴比)係，例如：每次洗淨，相對於高分子之1kg乾燥重量為1L以上，較佳為3L以上，更佳為約3~10L。洗淨方法係採用使洗淨之混合溶劑之溫度小於40℃，較佳為約15~30℃，將高分子浸漬於其中並攪拌之方法。混合溶劑之交換次數為5次以上，較佳為約6~12次，總
15 計之洗淨時間為48小時以上，較佳為約48~96小時。

洗淨初期時，因高分子中之金屬催化劑殘留量較多，故宜使溶劑之浴比相對之下較大(例如：相對於高分子之1kg乾燥重量為約4~8L)，及/或，縮短每次洗淨溶劑之交換時間。洗淨後半階段時，則宜縮小溶劑之浴比(例如：相對於
20 於高分子之1kg乾燥重量為約3~6L)，及/或，加長洗淨時間。

又，最好接著藉由使用異丙醇適當洗淨除去乙酸，以解除長期保存時分子量降低之疑慮。

洗淨後之高分子，供應至乾燥步驟。乾燥係以約15~60℃，較佳為約20~50℃，經6小時以上，較佳為約10~150小

時乾燥除去有機溶劑。又，最好先於約20~35℃經約10~30小時預備乾燥除去異丙醇後，再於約35~50℃經約40~100小時乾燥。任一乾燥時具有常壓~減壓(例如：約0.01~0.1Pa)之條件即可，特別是於約0.01~0.05Pa進行真空乾燥較佳。

- 5 藉採用該乾燥條件，可極力抑制高分子分子量的降低。

本發明活體內分解吸收性高分子係依上述步驟製造，該活體內分解吸收性高分子之金屬催化劑之含量(金屬換算)小於1ppm，適宜為0.1~0.95ppm，較佳為0.1~0.7ppm，更佳為0.1~0.5ppm。

- 10 又，活體內分解吸收性高分子之重量平均分子量(Mw)為約50000~800000，較佳為約100000~650000，更佳為約210000~500000，特別是相對於洗淨前，洗淨後之共聚物之重量平均分子量之保持率達75%以上，甚至80%以上。依本發明方法，可極力抑制分子量於洗淨步驟時降低。

15 3. 用途

本發明活體內分解吸收性高分子之特徵係包含金屬催化劑之含量極低至小於1ppm、即使埋入活體內也很安全，且一般之成形加工也很容易，因此，適合作為醫療用具原料(醫療用植入物等)。醫療用植入物可舉例如：縫合線、骨
20 接合材、骨折用固定材、組織填補材、組織補強材、組織被覆材、組織再生用基材、組織修補材、防黏連材料、人工血管、人工瓣膜、支架、夾子、纖維布、止血材、接著劑及披覆劑等，以上任一者皆可依已知之成形方法成形。

第II發明

1. 活體內分解吸收性高分子

本發明活體內分解吸收性高分子係為丙交酯/ ϵ -己內酯共聚物，且丙交酯與己內酯之莫耳比為65/35~85/15，較佳為70/30~80/20之範圍內所組成之共聚物。

- 5 本發明活體內分解吸收性高分子之重量平均分子量(Mw)為約50000~800000，特別是約100000~500000。由該範圍內之強度、分解性、及加工性等物性之觀點來看，適合作為醫療用植入物。

- 10 活體內分解吸收性高分子內含有之金屬係來自於後述之活體內分解吸收性高分子製造時用於聚合反應之金屬催化劑，該金屬可舉例如：鈉、鉀、鋁、鈦、鋅、及錫等，例如聚合反應時，使用辛酸錫時，主要含有之金屬為錫。

- 15 本發明活體內分解吸收性高分子之該高分子中的金屬催化劑含量極少，經金屬換算為小於1ppm。高分子中之金屬催化劑含量(金屬換算)宜為0.1~0.95ppm，較佳為0.1~0.7ppm，更佳為0.1~0.5ppm。因此，本發明活體內分解吸收性高分子即使作為醫療用植入物，也幾乎不會有對人體引起免疫毒性、遺傳毒性及神經毒性等疑慮。

- 20 金屬催化劑含量(金屬換算)之測定的實施方式係於高分子中加入硫酸/硝酸混合溶液(體積比1:1)，將此加熱分解有機成分後，以金屬標準液為基準，將該溶液中含有之金屬利用電漿發光分析機定量。以辛酸錫為催化劑時之測定例係顯示於試驗例II-1(1)。

2. 活體內分解吸收性高分子之製造

本發明金屬催化劑含量少之活體內分解吸收性高分子的製造方法係於金屬催化劑存在下，將丙交酯與 ϵ -己內酯聚合以製造共聚物，該共聚物藉含有體積比為45/55~55/45範圍內之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨及乾燥。利用此製造方法，可將活體內分解吸收性高分子中之金屬催化劑含量(金屬換算)減低至小於1ppm。

以下，說明具體的製法。

(1) 共聚物之製造

首先，共聚物係將丙交酯與 ϵ -己內酯於金屬催化劑存在下共聚合而製造。

構成丙交酯之乳酸可為L型、D型或DL型中任一者，較佳者為L型。

金屬催化劑係為含有鈉、鉀、鋁、鈦、鋅及錫等金屬之金屬催化劑，具體來說，可舉例如：乙醇鈉、鉀-t-丁氧、三乙基鋁、鈦酸四丁酯、辛酸錫(II)、2-乙基己酸錫、乙酸三苯錫、氧化錫、二丁基氧化錫、草酸錫、氯化錫、及二月桂酸二丁錫等。其中，由聚合反應之反應性、安全性等觀點，適合者為辛酸錫(II)。

金屬催化劑之使用量相對丙交酯及 ϵ -己內酯之混合重量為約100~1000ppm(金屬換算為約29~290ppm)，較佳為約200~700ppm(金屬換算為48~203ppm)。

藉由使用該範圍內之金屬催化劑，具有適合作為植入物用之分子量、強度等特性之共聚物可於較短時間內製造。若添加的金屬催化劑過少，將會殘留許多未反應之單

體，且因反應時間過長而不適合工業生產，且，由得不到聚合度大之(高分子量之)高分子之觀點來看也不適合。

共聚物可於金屬催化劑存在下，藉由將丙交酯與 ϵ -己內酯塊狀聚合等已知之聚合反應製造。具體來說，將丙交
5 酯與 ϵ -己內酯放入容器內，於當中添加金屬催化劑使含量達到約200~700ppm (金屬換算為48~203ppm)，於氮環境下，或藉一般方法減壓下，於110~180°C 塊狀聚合2~20天。

所得乳酸- ϵ -己內酯共聚物之重量平均分子量(Mw)為約50000~800000，較佳為約100000~500000。

10 又，此時共聚物中之金屬催化劑之含量(金屬換算)相當於由聚合反應時使用之金屬催化劑而來金屬之含量，為48~203ppm。

(2)共聚物之洗淨

將上述(1)所得之共聚物於小於40°C之溫度下用含有體
15 積比為45/55~55/45範圍內之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨，金屬催化劑之含量(金屬換算)可減低至小於1ppm。

首先，為提昇金屬含量高之共聚物之洗淨效率，利用粉碎機等將共聚物粉碎至平均粒子徑為約0.3~4mm為佳。
又，平均粒子徑之計算方法係透過各種篩孔尺寸之篩，由
20 重量比算出，或，抽樣後經顯微鏡觀察算出。

洗淨溶劑為含有乙酸與異丙醇之混合溶劑，此混合溶劑含有浸潤於高分子中後使乙酸與金屬催化劑生成螯合物並萃取至溶液中之功能。混合溶劑中之乙酸和異丙醇之體積比之範圍為45/55~55/45，且較佳之範圍為47/53~53/47。

又，視需要可於異丙醇中添加少量乙酸乙酯，此時，異丙醇與乙酸乙酯之體積比為20%以下，較佳為約10%。

洗淨用之混合溶劑之量(浴比)係，例如：每次洗淨，相對於高分子之1kg乾燥重量為1L以上，較佳為3L以上，更佳為約3~10L。洗淨方法係採用使洗淨之混合溶劑之溫度小於40℃，較佳為約15~30℃，將高分子浸漬於其中並攪拌之方法。混合溶劑之交換次數為4次以上，較佳為約5~9次，總計之洗淨時間為30小時以上，較佳為約30~72小時。

洗淨初期時，因高分子中之金屬催化劑殘留量較多，故宜使溶劑之浴比相對之下較大(例如：相對於高分子之1kg乾燥重量為約4~8L)，及/或，縮短每次洗淨溶劑之交換時間。洗淨後半階段時，則宜縮小溶劑之浴比(例如：相對於高分子之1kg乾燥重量為約3~6L)，及/或，加長洗淨時間為佳。

又，最好接著藉由使用異丙醇適當洗淨除去乙酸，以解除長期保存時分子量降低之疑慮。

將洗淨後之高分子，供應至乾燥步驟。乾燥係以約15~60℃，較佳為約20~50℃，經6小時以上，較佳為約10~150小時乾燥除去有機溶劑。又，最好先於約20~35℃經約10~30小時預備乾燥除去異丙醇後，再於約35~50℃經約40~100小時乾燥。任一乾燥時具有常壓~減壓(例如：約0.01~0.1Pa)之條件即可，特別是於約0.01~0.05Pa進行真空乾燥較佳。藉採用該乾燥條件，可極力抑制高分子之分子量的降低。

本發明活體內分解吸收性高分子係依上述步驟製造，

該活體內分解吸收性高分子之金屬催化劑之含量(金屬換算)小於1ppm，適宜為0.1~0.95ppm，較佳為0.1~0.7ppm，更佳為0.1~0.5ppm。

- 又，活體內分解吸收性高分子之重量平均分子量(Mw)
- 5 為約50000~800000，較佳為約100000~650000，更佳為約210000~500000，特別是相對於洗淨前，洗淨後之共聚物之重量平均分子量之保持率達75%以上，甚至80%以上。依本發明方法，可極力抑制分子量於洗淨步驟時降低。

3. 用途

- 10 本發明活體內分解吸收性高分子之特徵係包含金屬催化劑之含量極低至小於1ppm、即使埋入活體內也很安全，且一般之成形加工也很容易，因此，適合作為醫療用具原料(醫療用植入物等)。醫療用植入物可舉例如：縫合線、骨接合材、骨折用固定材、組織填補材、組織補強材、組織
- 15 被覆材、組織再生用基材、組織修補材、防黏連材料、人工血管、人工瓣膜、支架、夾子、纖維布、止血材、接著劑及披覆劑等，以上任一者皆可依已知之成形方法成形。

圖式簡單說明

- 第1圖所示係試驗例I-3中高分子之乾燥溫度與分子量
- 20 保持率之關係之圖表。

第2圖所示係試驗例II-3中高分子之乾燥溫度與分子量保持率之關係之圖表。

【實施方式】

接著藉由以下之製造例、實施例及試驗例更加詳細說

明本發明。

第I發明

[製造例I-1]

於玻璃反應管中加入丙交酯與 ϵ -己內酯(莫耳比 50 :
5 50)，於其中加入辛酸錫300ppm(錫金屬換算：87ppm)，在
氮環境下，藉一般方法聚合後可得重量平均分子量40萬之
高分子。將此高分子利用粉碎機粉碎，得到平均粒子徑為
3.0mm之粒狀的高分子，此高分子中殘留錫量為80ppm。

又，平均粒子徑係利用各種篩孔尺寸之篩而由重量比
10 算出。

[試驗例I-1]

將製造例I-1所得之高分子浸漬於相對於1kg高分子重
量為5L之表1中所示之混合溶液，利用攪拌裝置於20℃攪拌
4小時，更換溶液再攪拌4小時，再更換溶液攪拌洗淨16小
15 時。重複3次這一系列之操作，即，總時間為72小時，使用
同一組成之溶液共洗淨9次。接著，於20℃下浸漬於5L之異
丙醇1小時，更換液體後再1小時，進行藉異丙醇之攪拌洗
淨。

將所得高分子於30℃真空乾燥(0.01Pa)24小時，接著於
20 40℃真空乾燥(0.01Pa)48小時除去溶劑。

測定所得高分子之金屬催化劑之含量(殘留錫量)與分
子量保持率，其結果顯示於表1。又，測定方法如以下所示。

(1)金屬催化劑之含量之測定

將所得高分子添加於硫酸/硝酸混液(體積比1：1)，緩

緩加熱分解有機成分後，以市售之錫標準液(氯化錫二水合物，和光純藥(WAKO)製)為標準，利用電漿發光分析機(CID-AP型，日本傑若魯·亞許(Jarrell-Ash)製)進行定量。

(2)分子量之測定

5 將高分子溶解於三氯甲烷，藉膠體透析層析儀(GPC)以聚苯乙烯標準品作為標準，測定重量平均分子量(Mw)。分子量保持率(%)顯示於下式。

分子量保持率(%)=(洗淨後之高分子之重量平均分子量)/(洗淨前之高分子之重量平均分子量)×100

10 【表1】

	洗淨溶劑之體積比(%)			聚合物 狀態	殘留 錫量	分子量 保持率
	乙酸	異丙醇	乙酸乙酯			
比較例I-1	10%	90%	-	膨脹	C	A
比較例I-2	20%	80%	-	膨脹	B	A
實施例I-1	30%	70%	-	膨脹	A	A
實施例I-2	40%	60%	-	膨脹	A	A
比較例I-3	50%	50%	-	溶解		
實施例I-3	30%	65%	5%	膨脹		

錫殘留量 A：小於1ppm B：小於1~6ppm C：6ppm以上

分子量保持率 A：75%~100% B：小於60%~75% C：小於60%

依表1，實施例I-1~I-3之高分子中，來自金屬催化劑之錫之殘留量減低至小於1ppm，且洗淨後之分子量保持率高
15 外觀也沒有問題，並且洗淨前後物理上之特性幾乎沒有變化。

相對於此，比較例I-1、I-2雖分子量保持率良好，但錫之殘留量較大，又，比較例I-3因乙酸之比例較大而造成高分子溶解。

[試驗例I-2] 洗淨溫度與殘留錫量及分子量保持率之關係

將製造例I-1所得高分子浸漬於相對於1kg高分子重量為5L之表1之實施例I-1中所示之混合溶液，分別於20℃、
5 30℃、40℃時，利用攪拌裝置攪拌4小時、更換溶液再攪拌4小時、再更換溶液攪拌洗淨16小時，重複3次這一系列之操作，即，總時間為72小時，使用同一組成之溶液共洗淨9次。接著，浸漬於5L之異丙醇在20℃1小時，更換液體後再1小時，進行藉異丙醇之攪拌洗淨。

10 此洗淨操作之途中，於第3次、第5次、第6次、第8次、及第9次洗淨終了時取樣20g，將取樣之高分子浸漬於100mL之異丙醇中，利用攪拌裝置於20℃攪拌1小時，更換溶液後再攪拌1小時，即，只用異丙醇洗淨共2小時。將所得高分子於30℃真空乾燥(0.01Pa)24小時，接著於40℃真空
15 乾燥(0.01Pa)48小時除去溶劑。

測定所得高分子之金屬催化劑之含量(殘留錫量)與分子量保持率，其結果係顯示於表2。又，測定方法與試驗例I-1所記載之方法相同。

表2係顯示洗淨溫度與殘留錫量隨時間之變化，表3係
20 顯示洗淨溫度與分子量保持率隨時間之變化。

【表 2】

殘留錫量(ppm)

時間(h)	20℃	30℃	40℃
0	79	79	79
24	2.8	1.6	1.7
32	1.1	0.5	0.5
48	0.5	0.5	
56			
72			

斜線部：小於檢驗界限(0.5ppm)

5

【表 3】

分子量保持率(%)

時間(h)	20℃	30℃	40℃
0	100	100	100
24	92	89	71
32	87	86	67
48	83	81	57
56	81	82	51
72	82	75	49

依表 2，任一溫度皆可能藉本洗淨方法將殘留錫量減低至小於 1ppm，且 40℃ 時將殘留錫量減低至小於 1ppm 之所需時間最短，但根據表 3，發現 40℃ 時分子量會隨著時間大幅減低。

另一方面，洗淨溫度為 20℃ 與 30℃ 時，從表 2 雖看不出將殘留錫量減低至小於 1ppm 所需之時間的顯著差別，但表 3 中可看出 20℃ 時之分子量保持率較 30℃ 時高的傾向。

15 [試驗例 I-3] 乾燥溫度與分子量保持率之關係

對製造例 I-1 所得之高分子進行試驗例 I-1 之實施例 I-1

所示之洗淨方法中至乾燥之前之操作，且在將洗淨完成後之高分子於 30℃ 乾燥 24 小時後，再於 40℃ 真空乾燥 (0.01Pa) 48 小時或於 70℃ 真空乾燥 (0.01Pa) 12 小時除去溶劑。

- 5 根據第 1 圖，於 40℃ 中乾燥之實施例 I-1 之高分子之分子量保持率為 82.2%，而於 70℃ 中乾燥之高分子之分子量保持率大幅減低為 61.0%。

第 II 發明

[製造例 II-1]

- 10 於玻璃反應管中加入丙交酯與 ϵ -己內酯(莫耳比 75：25)，於其中加入辛酸錫 300ppm(錫金屬換算：87ppm)，在氮環境下，藉一般方法聚合後可得重量平均分子量 70 萬之高分子。將此高分子利用粉碎機粉碎，得到平均粒子徑為 3.0mm 之粒狀的高分子，此高分子中殘留錫量為 80ppm。

- 15 又，平均粒子徑係利用各種篩孔尺寸之篩而由重量比算出。

[試驗例 II-1]

- 將製造例 II-1 所得之高分子浸漬於相對於 1kg 高分子重量為 5L 之表 4 中所示之混合溶液，利用攪拌裝置於 20℃ 攪拌
20 4 小時，更換溶液再攪拌 4 小時，再更換溶液攪拌洗淨 16 小時。重複 2 次這一系列之操作，即，總時間為 48 小時，使用同一組成之溶液共洗淨 6 次。接著，浸漬於 5L 之 20℃ 之異丙醇 1 小時，更換液體後再 1 小時，進行藉異丙醇之攪拌洗淨。

將所得高分子於 30℃ 真空乾燥 (0.01Pa) 24 小時，接著於

40°C 真空乾燥(0.01Pa)48小時除去溶劑。

測定所得高分子之金屬催化劑之含量(殘留錫量)與分子量保持率，其結果顯示於表4。又，測定方法如以下所示。

(1)金屬催化劑之含量之測定

- 5 於所得高分子添加硫酸/硝酸混液(體積比1:1)，緩緩加熱分解有機成分後，以市售之錫標準液(氯化錫二水合物，和光純藥(WAKO)製)為標準，利用電漿發光分析機(CID-AP型，日本傑若魯·亞許(Jarrell-Ash)製)進行定量。

(2)分子量之測定

- 10 利用三氯甲烷將高分子溶解，藉膠體透析層析儀(GPC)以聚苯乙烯標準品作為標準，測定重量平均分子量(Mw)。分子量保持率(%)顯示於下式。

分子量保持率(%)=(洗淨後之高分子之重量平均分子量)/(洗淨前之高分子之重量平均分子量) $\times 100$

【表4】

	洗淨溶劑之體積比(%)					聚 合 物 狀 態	殘 留 錫 量	分 子 量 保 持 率
	乙 酸	異 丙 醇	乙 醇 酸	丙 酮	乙 酸 乙 酯			
比較例 II-1	50%			50%	-	溶解		
比較例 II-2	50%		25%		25%	膨脹	B	C
比較例 II-3	10%	80%			10%	膨脹	B	A
比較例 II-4	10%	90%			-	膨脹	C	A
比較例 II-5	30%	70%			-	膨脹	B	A
實施例 II-1	50%	50%			-	膨脹	A	A
比較例 II-6	70%	30%				溶解		

錫殘留量 A：小於1ppm B：小於1~6ppm C：6ppm以上

分子量保持率 A：75%~100% B：小於60%~75% C：小於60%

5 依表4，實施例II-1之高分子中，來自金屬催化劑之錫之殘留量減低至小於1ppm，且洗淨後之分子量保持率高外觀也沒有問題，並且洗淨前後物理上之特性幾乎沒有變化。

相對於此，比較例II-2~II-5中錫殘留量超過1ppm，且比較例II-2中分子量保持率大幅降低，又，比較例II-1、II-6

10 中甚至造成高分子溶解。

[試驗例II-2] 洗淨溫度與殘留錫量及分子量保持率之關係

將製造例II-1所得高分子浸漬於相對於1kg高分子重量為5L之表4之實施例II-1中所示之混合溶液，分別於20℃、

40℃時，利用攪拌裝置攪拌4小時、更換溶液再攪拌4小時、再更換溶液攪拌洗淨16小時，重複2次這一系列之操作，即，總時間為48小時，使用同一組成之溶液共洗淨6次。

此洗淨操作之途中，於第2次、第3次、第5次、及第6次洗淨終了時取樣20g，將取樣之高分子浸漬於100mL之異丙醇中，利用攪拌裝置於20℃攪拌1小時，更換溶液後再攪拌1小時，即，只用異丙醇洗淨共2小時。將所得高分子於30℃真空乾燥(0.01Pa)24小時，接著於40℃真空乾燥(0.01Pa)48小時除去溶劑。

表5係顯示洗淨溫度與殘留錫量隨時間之變化，表6係顯示洗淨溫度與分子量保持率隨時間之變化。

【表5】

殘留錫量(ppm)		
時間(h)	20℃	40℃
0	73	73
8	3.6	1.6
24	1.0	0.4
32	0.5	
48	0.5	

【表6】

分子量保持率(%)		
時間(h)	20℃	40℃
0	100	100
8	92	79
24	90	71
32	91	53
48	95	46

依表5，任一溫度皆可能藉本洗淨方法將殘留錫量減低

至小於1ppm，且40℃時將殘留錫量減低至小於1ppm之所需時間最短，但根據表6，發現40℃時分子量會隨時間大幅減低。另一方面，洗淨溫度為20℃時，48小時後分子量保持率仍維持90%以上。

5 [試驗例II-3] 乾燥溫度與分子量保持率之關係

對製造例II-1所得高分子進行試驗例II-1之實施例II-1所示之洗淨方法中至乾燥之前之操作，且在將洗淨完成後之高分子於30℃乾燥24小時後，再於40℃真空乾燥(0.01Pa)48小時或於70℃真空乾燥(0.01Pa)12小時除去溶劑。

根據第2圖，於40℃中乾燥之實施例II-1之高分子之分子量保持率為78.7%，而於70℃中乾燥之高分子之分子量保持率大幅減低為54.6%。

本發明(第I發明及第II發明)中，藉由將丙交酯與 ϵ -己內酯共聚合反應後之高分子經預定比例之乙酸與異丙醇混合溶劑洗淨及乾燥，減低由聚合反應時之金屬催化劑而來之金屬含量，且，可製造分子量之減少很小之活體內分解吸收性高分子。所得活體內分解吸收性高分子與以往製品於物理化學上之特性相比並不遜色，且因可利用一般工業上的方法加工，特別適合利用作為醫療用具原料(醫療用植入物等)。

【圖式簡單說明】

第1圖所示係試驗例I-3中高分子之乾燥溫度與分子量保持率之關係之圖表。

第2圖所示係試驗例II-3中高分子之乾燥溫度與分子量
保持率之關係之圖表。

【主要元件符號說明】

無

5

十、申請專利範圍：

1. 一種活體內分解吸收性高分子之製法，該活體內分解吸收性高分子係金屬催化劑含量經金屬換算為小於 1ppm；該製法包含：(1)將莫耳比為 40/60~60/40 範圍內之丙交酯與 ϵ -己內酯於金屬催化劑存在下共聚合以製造共聚物之步驟；及(2)將該共聚物於小於 40°C 之溫度下，用含有體積比為 25/75~45/55 範圍內之乙酸與異丙醇的混合溶劑洗淨及乾燥之步驟。

5
2. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中前述步驟(1)中構成丙交酯之乳酸為 L 型、D 型、或 DL 型。

10
3. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中前述步驟(2)中洗淨時混合溶劑之溫度為約 15~30°C。
4. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中前述步驟(2)中混合溶劑之交換次數為 5 次以上，總洗淨時間為 48 小時以上。
5. 如申請專利範圍第 1~4 中任一項之製法，其中前述金屬催化劑係選自於由辛酸錫(II)、2-乙基己酸錫、乙酸三苯錫、氧化錫、二丁基氧化錫、草酸錫、氯化錫、及二月桂酸二丁錫所構成之群之至少一種。

15
6. 如申請專利範圍第 1~4 項中任一項之製法，係於前述步驟(2)中將洗淨後之共聚物於約 20~35°C 下真空乾燥約 10~30 小時後，再於約 35~50°C 下真空乾燥約 40~100 小時。

20
7. 一種使活體內分解吸收性高分子中之金屬催化劑之含量減低至經金屬換算為小於 1ppm 之方法，該方法包含：

(1)將莫耳比為 40/60~60/40 範圍內之丙交酯與 ϵ -己內酯於金屬催化劑之存在下共聚合以製造共聚物之步驟；及
(2)將該共聚物於小於 40°C 之溫度下，用含有體積比為 25/75~45/55 範圍內之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨及乾燥之步驟。

8. 一種醫療用植入物之製法，包含：(1)將莫耳比為 40/60~60/40 範圍內之丙交酯與 ϵ -己內酯於金屬催化劑之存在下共聚合以製造共聚物之步驟；(2)將該共聚物於小於 40°C 之溫度下，用含有體積比為 25/75~45/55 範圍內之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨及乾燥，使金屬催化劑之含量經金屬換算為小於 1ppm 之步驟；及(3)將上述(2)中所得之共聚物成形為醫療用植入物之步驟。

9. 如申請專利範圍第 8 項之製法，其中前述醫療用植入物係選自於由縫合線、骨接合材、骨折用固定材、組織填補材、組織補強材、組織被覆材、組織再生用基材、組織修補材、防黏連材料、人工血管、人工瓣膜、支架、夾子、纖維布、止血材、接著劑及披覆劑所構成之群之一種。

10. 一種活體內分解吸收性高分子之製法，該活體內分解吸收性高分子之金屬催化劑含量經金屬換算為小於 1ppm；該製法包含：(1)將莫耳比為 65/35~85/15 範圍內之丙交酯與 ϵ -己內酯於金屬催化劑之存在下共聚合以製造共聚物之步驟；及(2)將該共聚物於小於 40°C 之溫度下，用含有體積比為 45/55~55/45 範圍內之乙酸與異丙

醇之混合溶劑洗淨及乾燥之步驟。

11. 如申請專利範圍第 10 項之製法，其中前述步驟(1)中構成丙交酯之乳酸係 L 型、D 型、或 DL 型。

5 12. 如申請專利範圍第 10 項之製法，其中前述步驟(2)中洗淨時混合溶劑之溫度為約 15~30°C。

13. 如申請專利範圍第 10 項之製法，其中前述步驟(2)中混合溶劑之交換次數為 4 次以上，總洗淨時間為 30 小時以上。

10 14. 如申請專利範圍第 10~13 項中任一項之製法，其中前述金屬催化劑係選自於由辛酸錫(II)、2-乙基己酸錫、乙酸三苯錫、氧化錫、二丁基氧化錫、草酸錫、氯化錫、及二月桂酸二丁錫所構成之群之至少一種。

15 15. 如申請專利範圍第 10~13 項中任一項之製法，係於步驟(2)中將洗淨後之共聚物於約 20~35°C 下真空乾燥約 10~30 小時後，再於約 35~50°C 下真空乾燥約 40~100 小時。

20 16. 一種使活體內分解吸收性高分子中之金屬催化劑含量減低至經金屬換算為小於 1ppm 之方法，該方法包含：
(1)將莫耳比為 65/35~85/15 範圍內之丙交酯與 ϵ -己內酯於金屬催化劑之存在下共聚合以製造共聚物之步驟；及
(2)將該共聚物於小於 40°C 之溫度下，用含有體積比為 45/55~55/45 範圍內之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨及乾燥之步驟。

17. 一種醫療用植入物之製法，包含：(1)將莫耳比為

65/35~85/15 範圍內之丙交酯與 ϵ -己內酯於金屬催化劑之存在下共聚合以製造共聚物之步驟；(2)將該共聚物於小於 40°C 之溫度下，用含有體積比為 45/55~55/45 範圍內之乙酸與異丙醇之混合溶劑洗淨及乾燥，使金屬催化劑之含量經金屬換算為小於 1ppm 之步驟；及(3)將上述

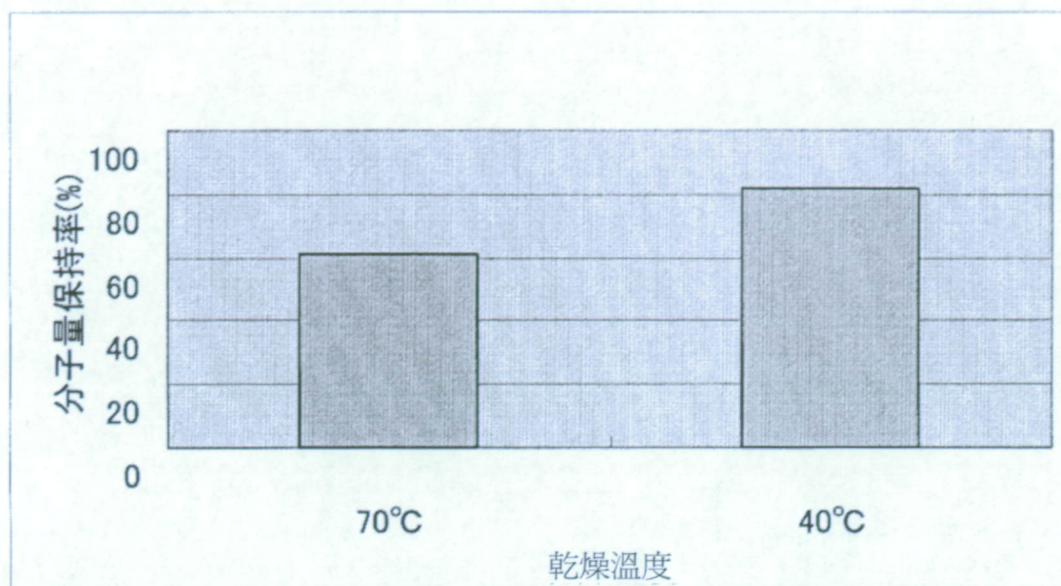
5 (2)中所得之共聚物成形為醫療用植入物之步驟。

18. 如申請專利範圍第 17 項之製法，其中前述醫療用植入物係選自於由縫合線、骨接合材、骨折用固定材、組織填補材、組織補強材、組織被覆材、組織再生用基材、

10 組織修補材、防黏連材料、人工血管、人工瓣膜、支架、夾子、纖維布、止血材、接著劑及披覆劑所構成之群之一種。

1/1

第1圖



第2圖

