(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5671463号
(P5671463)

(45)発行日　平成27年2月18日(2015.2.18)　(24)登録日　平成26年12月26日(2014.12.26)

(51)Int.Cl.		F I		
C08G 69/44	(2006.01)	C08G	69/44	ZBP
A61K 47/34	(2006.01)	A61K	47/34	
A61K 31/00	(2006.01)	A61K	31/00	
A61L 31/00	(2006.01)	A61L	31/00	P
A61L 29/00	(2006.01)	A61L	29/00	Q

請求項の数 19　(全 41 頁)　最終頁に続く

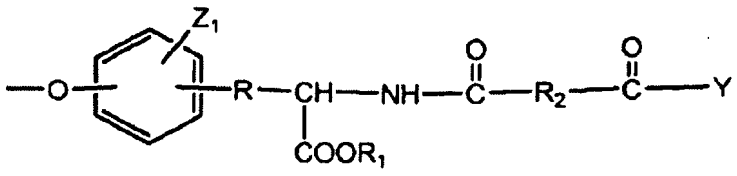
(21)出願番号　特願2011-528070 (P2011-528070)
(86)(22)出願日　平成21年9月22日 (2009.9.22)
(65)公表番号　特表2012-503092 (P2012-503092A)
(43)公表日　平成24年2月2日 (2012.2.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/057860
(87)国際公開番号　WO2010/033995
(87)国際公開日　平成22年3月25日 (2010.3.25)
審査請求日　平成24年9月20日 (2012.9.20)
(31)優先権主張番号　61/098,839
(32)優先日　平成20年9月22日 (2008.9.22)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(73)特許権者　508125575
タイレックス・インコーポレイテッド
ＴＹＲＸ　ＩＮＣ.
アメリカ合衆国、ニュージャージー州０８８５２、モンマス・ジャクション、ディア・パーク・ドライブ１、スィートＧ
(74)代理人　100099623
弁理士　奥山　尚一
(74)代理人　100096769
弁理士　有原　幸一
(74)代理人　100107319
弁理士　松島　鉄男
(74)代理人　100114591
弁理士　河村　英文

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アミノフェノールエステルからの直鎖ポリエステルアミド

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化１】



（式中、
Ｒは、－（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_a$－または－ＣＲ$_3$＝ＣＲ$_4$－であり、
Ｒ$_1$は水素、１～２０個の炭素原子を有する飽和もしくは不飽和のアルキル、アリール、アルキルアリールもしくはアルキルエーテル、または－（Ｒ$_5$）$_q$Ｏ（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$－Ｒ$_6$であり、
各Ｒ$_2$は独立して、１～３０個の炭素原子を有する２価の直鎖もしくは分枝の置換もしくは非置換のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルキルアリーレン、２価のアルキルエーテルもしくはアリールエーテル部分、－（Ｒ$_5$）$_q$Ｏ（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$（Ｒ$_5$）$_q$－、または－（Ｒ$_5$）$_q$ＣＯ$_2$（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$ＣＯ（Ｒ$_5$）$_q$－であり、

R_3およびR_4はそれぞれ独立して、水素または１～１０個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝の置換もしくは非置換のアルキルであり、

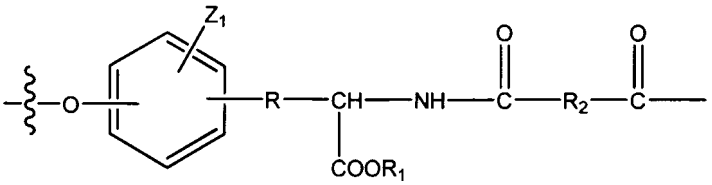
R_5は独立して、直鎖もしくは分枝の低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、

R_6は独立して、直鎖または分枝の置換または非置換の飽和または不飽和の低級アルキルであり、

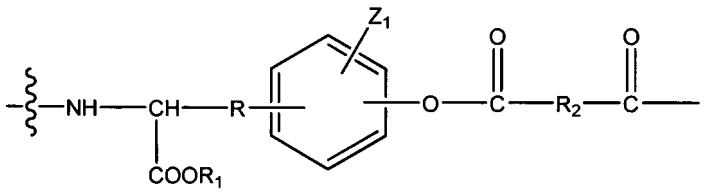
芳香環は０～４個のZ_1置換基を有し、この置換基はそれぞれ独立して、ハライド、低級アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルエーテル、保護水酸基、保護アミノ基および保護カルボン酸基からなる群より選択され、

Ｙは、

【化２】



または



であり、波線側の末端が上記式のカルボニル基と結合するものであり、

ａは０～１０であり、

各ｑは独立して１～４であり、

各ｒは独立して１～４であり、および

各ｓは独立して１～５０００である）

によって表されるモノマー単位を含んでなる合成ポリマー。

【請求項２】

各R_1が独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびベンジルからなる群より選択される請求項１に記載のポリマー。

【請求項３】

Ｒがメチレンまたはエチレンである請求項２に記載のポリマー。

【請求項４】

各R_2が独立して、メチル、エチル、ｎ－プロピル、－CH_2OCH_2－、および－$(CH_2)_qCO_2$－$(CH_2CH_2$－$O)_s$－Ｃ（Ｏ）－$(CH_2)_q$－、および－$(CH_2)_qO(CH_2CH_2O)_s(CH_2)_q$－からなる群より選択される請求項１～３のいずれか一項に記載のポリマー。

【請求項５】

請求項１～４のいずれか一項に記載のポリマーと１つ又は複数の薬物とを含む医薬組成物。

【請求項６】

前記１つ又は複数の薬物が、抗菌剤、抗細菌剤、麻酔薬、抗炎症剤、抗瘢痕化剤、抗線維化剤、ロイコトリエン阻害薬、化学治療剤からなる群より選択される請求項５に記載の医薬組成物。

【請求項７】

前記１つ又は複数の薬物が、リファンピン、ミノサイクリン、ゲンタマイシン、バンコ

マイシン、トリクロサン、およびその組合せからなる群より選択される抗菌剤である請求項６に記載の組成物。

【請求項８】

請求項１～４のいずれか一項に記載の１つ又は複数のポリマーを備える医療用デバイス。

【請求項９】

１つ又は複数の薬物をさらに備える請求項８に記載の医療用デバイス。

【請求項１０】

前記医療用デバイスが、ステント、コーティングステント、外科用メッシュ、フィルムコーティングデバイス、デバイスカバーリングまたはカテーテルである請求項８に記載の医療用デバイス。

【請求項１１】

前記１つ又は複数の薬物が、抗菌剤、麻酔薬、抗炎症剤、抗癒痕化剤、抗線維化剤およびロイコトリエン阻害薬からなる群より選択される請求項９に記載の医療用デバイス。

【請求項１２】

医療用デバイスと、この医療用デバイスの表面上に位置する又はこの医療用デバイスの表面に接着されたコーティングとを備える医療用デバイスであって、前記コーティングが、請求項１～４のいずれか一項に記載のポリマーの１つ又は複数の層を含むものである医療用デバイス。

【請求項１３】

前記コーティングの１つ又は複数の層が、１つ又は複数の薬物をさらに含むものである請求項１２に記載の医療用デバイス。

【請求項１４】

前記１つ又は複数の薬物が、抗菌剤、麻酔薬、抗炎症剤、抗癒痕化剤、抗線維化剤およびロイコトリエン阻害薬からなる群より選択される請求項１３に記載の医療用デバイス。

【請求項１５】

請求項１～４のいずれか一項に記載のポリマーの１つ又は複数と、１つ又は複数の第２のポリマーとを含むポリマーブレンド。

【請求項１６】

前記１つ又は複数の第２のポリマーが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸ならびにそのコポリマーおよび混合物、ポリ（Ｌ－ラクチド）（ＰＬＬＡ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）（ＰＬＡ）、ポリグリコール酸［ポリグリコリド（ＰＧＡ）］、ポリ（Ｌ－ラクチド－ｃｏ－Ｄ，Ｌ－ラクチド）（ＰＬＬＡ／ＰＬＡ）、ポリ（Ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＬＡ／ＰＧＡ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＡ／ＰＧＡ）、ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネート）（ＰＧＡ／ＰＴＭＣ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－ｃｏ－カプロラクトン）（ＰＬＡ／ＰＣＬ）およびポリ（グリコリド－ｃｏ－カプロラクトン）（ＰＧＡ／ＰＣＬ）、ポリ（オキサ）エステル、ポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）、ポリジオキサノン（ＰＤＳ）、ポリプロピレンフマレート、ポリ（エチルグルタメート－ｃｏ－グルタミン酸）、ポリ（ｔｅｒｔ－ブチルオキシ－カルボニルメチルグルタメート）、ポリカプロラクトン（ＰＣＬ）、ポリカプロラクトンｃｏ－ブチルアクリレート、ポリヒドロキシブチラート（ＰＨＢＴ）およびポリヒドロキシブチレートのコポリマー、ポリ（ホスファゼン）、ポリ（ホスフェートエステル）、ポリ（アミノ酸）、ポリデプシペプチド、マレイン酸無水物コポリマー、ポリイミノカーボネート、ポリ［（９７．５％ジメチル－トリメチレンカーボネート）－ｃｏ－（２．５％トリメチレンカーボネート）］、ポリ（オルトエステル）、チロシン由来ポリアリレート、チロシン由来ポリカーボネート、チロシン由来ポリイミノカーボネート、チロシン由来ポリホスホネート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリアルキレンオキシド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリサッカライド、ヒアルロン酸、キトサンおよび再生セルロース、タンパク質、ゼラチン、コラーゲン、その混合物およびコポリマー、ならびにＰＥＧ誘導体または上記のいずれかのブレンドからなる群より選択される請求

項１５に記載のポリマーブレンド。
【請求項１７】
抗菌剤、麻酔薬、抗炎症剤、抗瘢痕化剤、抗線維化剤およびロイコトリエン阻害薬からなる群より選択される１つ又は複数の薬物をさらに含む請求項１６に記載のポリマーブレンド。
【請求項１８】
（ａｂ）$_n$形態で厳密に交互配置されるポリエステルアミドポリマーを合成する方法であって、
（ａ）　２モル当量のアミノフェノールと１モル当量の第１の二塩基酸とを、第１のカップリング剤の存在下で、アミド結合が優先的に形成する時間および条件で反応させて、それによりアミノフェノール－二塩基酸－アミノフェノールのトリマーを生成するステップと、
（ｂ）　任意で前記トリマーを回収するステップと、
（ｃ）　１当量の前記トリマーと１当量の第２の二塩基酸とを、第２のカップリング剤の存在下で、前記（ａｂ）$_n$形態で厳密に交互配置されるポリエステルアミドポリマーが形成する時間および条件で反応させるステップであって、前記（ａｂ）$_n$形態は、ａがアミノフェノール－第１の二塩基酸であり、ｂがアミノフェノール－第２の二塩基酸であり、ｎが反復単位の数であるステップと
を含む方法。
【請求項１９】
前記合成ポリマーが、ｐ（チロシンエチルエステルスクシネート）、ｐ（チロシンエチルエステルスクシネート）交互、ｐ（チロシンエチルエステルグルタレート）、ｐ（チロシンエチルエステルグルタレート）交互、ｐ（チロシンエチルエステルジグリコレート）、ｐ（チロシンエチルエステルジグリコレート）交互、ｐ（８５％チロシンエチルエステル：１５％チロシングルタレート）およびｐ（８５％チロシンエチルエステル：１５％チロシンベンジルエステルグルタレート）からなる群より選択される請求項１に記載の合成ポリマー。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
［関連出願の相互参照］
本出願は、２００８年９月２２日に出願された米国仮出願第６１／０９８，８３９号の優先権を主張し、ここに引用することでその開示全体はあらゆる目的において本明細書の一部をなすものとする。
【背景技術】
【０００２】
医療用デバイス分野における最近の進歩は、組合せ製品、すなわち物理的または機械的な機能と医薬的効力とを有するデバイスにしばしば集中している。このデバイスを実現する１つの方法は、組合せ製品の薬物リザーバとして生分解性または非生分解性のポリマーシステムを使用することによるものである。このようなポリマーシステムは、組織との主要な接点となり、よって生体適合性であるべきである。さらに組合せ製品はより複雑になってきたため、さらに所望される特徴が明確になってきた。例えば、あるポリマーシステムは「生体に有益」であるように設計され、すなわちポリマーがタンパク質吸着および細胞沈着を制御するとのことである（米国特許第７，１８６，７８９号明細書）。
【０００３】
このようなポリマーおよびポリマーシステムは、周囲組織への医薬品の送達ビヒクルとして作用して、物理的または機械的な機能を有する組合せ製品の別の目的を果たし得る。組合せ製品におけるポリマーシステムの送達ビヒクルは、薬物を送達するステントのコーティング（米国特許第７，０５６，５９１号明細書、米国特許第７，００５，１３７号明細書、米国特許第６，９５３，５６０号明細書、米国特許第６，７７６，７９６号明細書

、米国特許出願公開第２００６／０１１５４４９号明細書、米国特許出願公開第２００５／０１３１２０１号明細書）や、ハンドリング性能を向上させるおよび／または薬物送達のための外科用メッシュのコーティング（米国特許出願公開第２００７／０１９８０４０号明細書）、組織ポケットを安定化させて、薬物を送達するためのペースメーカー用パウチのコーティング（米国特許出願公開第２００８／０１３２９２２号明細書）、薬物溶出性縫合糸（Ｍｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２００７）、ならびに薬物溶出性乳房インプラントカバー（２００８年3月２８日に出願した米国特許出願第１２／０５８，０６０号）の形態をとっている。

【０００４】

医療提供者や患者がより高い製品性能を必要とするため、有効な実体としてのポリマーに求められる要求は増大してきた。例えば、当初のステントコーティングのいくつかは、ステントを包囲するポリマーシステムフィルムであった。これらのフィルムは、ステント拡張の力によって薬物を血管壁に直接送達して、フィルムはステント自体によって所定の位置に保持されていた（米国特許第５，６３４，９４６号明細書、米国特許第５，６７４，２８７号明細書）。ステントコーティングの分野での現在の研究は、ポリマーの生体適合性（国際公開第２００７／０５６１３４号パンフレット、米国特許第５，３１７，０７７号明細書、米国特許第５，２１６，１１５号明細書、米国特許第５，０９９，０６０号明細書）や、溶融粘度（米国特許出願公開第２００８／０１８７５６７号明細書）、タンパク質吸着特徴（米国特許出願公開第２００６／０１１５４４９号明細書）、親水性または物理機械特性（米国特許出願公開第２００５／０１３１２０１号明細書）を最適化することに集中している。

【０００５】

多くのポリマークラスが公知であり、多様なこれらが組合せ製品に使用されているが、アミノ酸チロシンを含有する合成ポリマーは、ポリマー特性を最適化する多くの利点および機会を与える。これらの利点は、一部はチロシン固有の生体適合性、毒性の消失、芳香族の性質、および３つの潜在的な重合部位、すなわちフェノール性水酸基、アミノ基、およびカルボン酸基に由来する。

【０００６】

合成ポリマーでのチロシンの当初の使用の１つは、アミノ酸保護チロシンがチロシンエステルと２量体化されてモノマーのジフェノール性化合物を形成したＫｏｈｎおよびＬａｎｇｅｒの研究から生まれた。このジチロシンジフェノールはジシアネートと共重合してチロシンベースのポリイミノカーボネートを生成し、新たな免疫調節剤を生成した（米国特許第４，８６３，７３５号明細書）。続いてＫｏｈｎは、チロシンベースポリマーのいくつかのポリマークラスを発明して、そのクラスでチロシンエステルがデスアミノチロシン（すなわちそのアミノ基が欠如したチロシン）と２量体化して「チロシン由来ジフェノール」を形成した。これらのジフェノールを２つの活性部位を含有する試薬によって縮合して、「ポリアリレート」（ポリエステル）およびポリカーボネート（例えば米国特許第７，２７１，２３４号明細書、米国再発行特許発明第３７，７９５号明細書、米国再発行特許発明第３７，１６０号明細書、米国特許第５，２１６，１１５号明細書、米国特許第５，０９９，０６０号明細書）、ポリイミノカーボネート（例えば米国特許第４，９８０，４４９号明細書）、ポリエーテル、ポリチオカーボネート、ポリホスホネート（例えば米国特許第５，９１２，２２５号明細書）およびその他を含む複数の異なるポリマークラスを形成した。チロシン由来ジフェノールポリマーは、重合後にチロシン側鎖エステルが遊離酸に変換されるものであるが、このポリマーの後期に開発された一群のポリマーは、きわめて用途の広い生体適合性物質であることが示されている（米国特許第６，１２０，４９１号明細書）。

【０００７】

チロシン由来ジフェノールポリアリレートは、ヘルニア修復メッシュおよびペースメーカーカバーなどの抗菌溶出併用デバイスに利用されている。これらは薬物溶出性ステントコーティング、乳房インプラントカバー、および他の用途などの併用薬物デバイス製品に

も使用されている。チロシン由来ジフェノールポリカーボネートは、完全吸収性心血管ステントとして使用されている（Ｋｏｈｎ　ｅｔ　ａｌ．，２００５）。

【０００８】

他のチロシン由来ジフェノール性ポリマーがＰａｃｅｔｔｉ　ｅｔ　ａｌ．（米国特許出願公開第２００６／０１１５４４９号明細書）に記載されている。このポリマーは、薬物溶出性ステントコーティングとして使用するためのチロシン由来ジフェノールポリカーボネートおよびポリイミノカーボネートを含む。Ｐａｃｅｔｔｉは、自身の「チロシンジペプチドベースの生体吸収性ポリマー」が機械的強度の利点を有するのは、ジフェノール性部分が剛性の上昇によって、より高いガラス転移温度（T_g）を与えるためであることに言及した。Ｋｏｈｎ　ｅｔ　ａｌ．およびＢａｌｕｃａ（それぞれ米国特許出願公開第２００８／０１８７５６７号明細書および米国特許出願公開第２００８／０１１２９９９号明細書）は、チロシン由来ジフェノールを含有するＮ置換モノマーおよびポリマーを開示し、窒素の保護により非保護種と比較してより低いガラス転移温度が与えられ、おそらく物質に処理可能性を与えるのに十分なほどガラス転移温度を低下させると思われることを指摘した。Ｍｏｓｅｓ　ｅｔ　ａｌ．は、エステルの代わりに側鎖アミドを有するチロシン由来ジフェノール性モノマーおよびポリマーを開示している（国際公開第２００７／０５６１３４号パンフレット）。

【０００９】

チロシンは適切な構成要素と共重合されると、吸収性併用医療用デバイス製品に毒性の消失、生体適合性および剛性などの長所を与える。例えばＫｏｈｎのチロシン由来ジフェノールポリカーボネート（米国特許第５，１９８，５０７号明細書）およびポリアリレート（米国特許第５，２１６，１１５号明細書）は、ポリ乳酸およびグリコール酸ベースの系と比較してそのガラス転移温度が比較的高いために、デバイスに剛性を与える。これらのポリマーファミリのガラス転移温度はポリマーの主鎖または側鎖の炭素数を増加させることによって加減することができるが（Ｂｒｏｃｃｈｉｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，１９９７）、これらのポリアリレートの大半の吸収時間は１年を超え、対応するポリカーボネートでは５～１０年を超える（Ｔａｎｇｐａｓｕｔｈａｄｏｌ　ｅｔ　ａｌ．，２０００ａ、Ｔａｎｇｐａｓｕｔｈａｄｏｌ　ｅｔ　ａｌ．，２０００ｂ）。

【００１０】

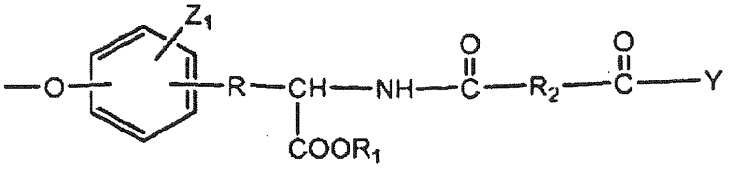
これらのポリマーは一般に、数週間から数か月の間のいずれか（例えば吸収性ＰＧＡまたはＰＬＧＡ縫合糸（Ｅｔｈｉｃｏｎ））から３～６か月（心血管ステントコーティングおよび／または薬物送達システム（Ｃｏｎｏｒ，Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒｓ））まで多様である吸収時間を必要とし、大半の吸収性医療製品が要求する吸収時間を満足しないため、これらのポリマーは多くの医療上の要求に十分でない。さらに長い吸収時間によって認可手続きに極めて費用がかかることになる理由は、最適なインプラント部位の生体適合性を完全吸収によって示す必要があり得るためである。例えば、吸収に２年かかるポリマーコーティングを用いた製品は、認可の手続きに進む前に、少なくとも２年の前臨床プログラムと、続いて２～３年の臨床プログラムを必要とする。

【００１１】

したがってポリマー吸収時間は、物理化学特性、生体適合性および薬物溶出時間と共に、かなりの数の組合せ製品の成功に寄与するであろう。Ｋｏｈｎは遊離酸側鎖のジフェノールモノマー構造への選択的導入によって、チロシン由来ジフェノールポリアリレートおよびポリカーボネートの吸収時間を限定された範囲に短縮したが（米国特許第６，１２０，４９１号明細書）、これらの側鎖の導入によって、これらの物質の合成の複雑さおよびコスト、ならびにガラス転移温度が（一部の場合では、ポリマー処理可能性の範囲外まで、著しく上昇した（米国特許出願公開第２００８／０１８７５６７号明細書）。さらに遊離酸側鎖の添加によって、遊離酸側鎖を含有するこれらのポリマー断片の吸収時間が短縮されたが、分解プロセスではなお、エステル側鎖を含有する長いポリマー断片は遊離酸を含有しない最初のポリマーの吸収時間と同等の吸収時間のままであった（米国特許第６，１２０，４９１号明細書）。

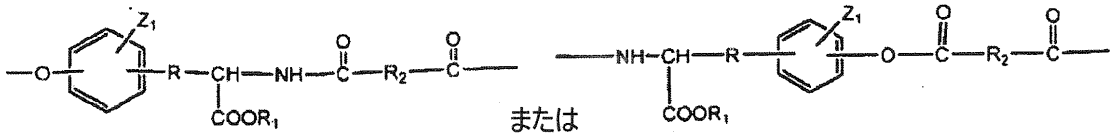
【００１２】
したがって１年未満の吸収時間を有する生分解性かつ生体適合性ポリマーの一群に対する、好ましくは付随する薬物溶出可能性ならびに２０～８５℃の有用な範囲のガラス転移温度を有し、６か月未満の吸収時間を有するポリマーの一群に対する要求がなお存在する。本発明は、以下に記載するように、チロシンエステルなどのアミノフェノール系エステルおよび二塩基酸から形成された直鎖ポリエステルアミドを提供することによって、当分野のこのような欠点や更なる利点に対処する。さらに本発明のポリマーは、遊離酸側鎖およびエステル化側鎖の両方を含むことができるが、これらのポリマーは高速な吸収時間を与えるために遊離酸側鎖の存在を必要とせず、また、米国特許第６，１２０，４９１号明細書に開示されたポリマーよりも安価で容易に合成することができる。

【発明の概要】
【００１３】
本発明は、生分解性ポリエステルアミド（ＰＥＡ）ポリマーに関し、各種のＲ基を適切に選択することによって、かなりの数のポリマーが生理学的条件下で医学的に関連する期間内に吸収可能である。さらにこれらの特性は安価および簡単な合成経路によって達成され、同時にチロシンおよび関連芳香族の存在に関連した強固な機械的および物理的な特徴ならびに毒性の消失がポリマーに与えられる。
【００１４】
したがって本発明の合成ＰＥＡポリマーは、以下の式によって表されるアミノフェノール－二塩基酸の反復単位を含み、
【化１】



式中、
Ｒは、－（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_a$－または－ＣＲ$_3$＝ＣＲ$_4$－であり、
Ｒ$_1$は水素、１～２０個の炭素原子を有する飽和もしくは不飽和のアルキル、アリール、アルキルアリールもしくはアルキルエーテル、または－（Ｒ$_5$）$_q$Ｏ（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$－Ｒ$_6$であり、
各Ｒ$_2$は独立して、１～３０個の炭素原子を有する２価の直鎖もしくは分枝の置換もしくは非置換のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルキルアリーレン、アルキルエーテルもしくはアリールエーテル部分、－（Ｒ$_5$）$_q$Ｏ（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$（Ｒ$_5$）$_q$－、または－（Ｒ$_5$）$_q$ＣＯ$_2$（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$ＣＯ（Ｒ$_5$）$_q$－であり、
Ｒ$_3$およびＲ$_4$はそれぞれ独立して、水素または１～１０個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝の置換もしくは非置換のアルキルであり、
Ｒ$_5$は独立して、直鎖または分枝の低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、
Ｒ$_6$は独立して、直鎖または分枝の置換または非置換の飽和または不飽和の低級アルキルであり、
芳香環は０～４個のＺ$_1$置換基を有し、この置換基はそれぞれ独立して、ハライド、低級アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルエーテル、保護水酸基、保護アミノ基および保護カルボン酸基からなる群より選択され、
Ｙは、

【化２】



であり
ａは０～１０であり、
各ｑは独立して１～４であり、
各ｒは独立して１～４であり、および
各ｓは独立して１～５０００である。

【００１５】
詳細な実施形態において、本発明のポリマーは、少なくとも約０．０１％～１００％の反復単位を含み、したがってコポリマーおよびホモポリマーを含む。

【００１６】
本発明の別の態様は、１つ又は複数の第２のポリマーとブレンドされた本発明のポリマーに関する。第２のポリマーは、生体適合性でもあるが、特定の用途に必要とされるように生分解性、吸収性または安定性であることが可能である。とりわけ完全吸収性生成物のための、特に有用な第２のポリマーの非制限的なリストは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）（ＰＬＡ）、ポリグリコール酸［ポリグリコリド（ＰＧＡ）］、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）ならびにジフェノール由来またはチロシン由来ジフェノールポリアリレートおよびポリイミノカーボネートなどを含む。本発明のポリマーブレンドは１つ又は複数の薬物をさらに含み、したがって医薬組成物を含むことができる。

【００１７】
本発明のまた別の態様において、本発明のポリマーおよび／またはブレンドは、様々な薬物放出プロフィールおよび特徴を有する製剤を提供するために、１つ又は複数の薬物、および場合により１つ又は複数の医薬的に許容される担体を含む医薬組成物に製剤することができる。このような薬物はこれに限定されるわけではないが、抗菌剤、麻酔薬、抗炎症剤、抗瘢痕化剤、成長因子、抗腫瘍剤および抗線維化剤を含む。医薬組成物は、ミクロスフェア、微小粒子、ロッド、ペースト、フィルム、クリーム、錠剤などを含む一連の物理的製剤を含む。

【００１８】
さらなる態様において、本発明は、１つ又は複数の薬物を含む又は含まない、本発明の１つ又は複数のＰＥＡポリマーもしくはポリマーブレンドを含む又はそれから形成される医療用デバイスを提供する。また、本発明は、１つ又は複数の薬物を含む又は含まない、本発明の１つ又は複数のＰＥＡポリマーもしくはポリマーブレンドによってコーティングされた医療用デバイスをさらに含む。このようなデバイスは、これに限定されないが、インプラント型または挿入型デバイス、例えばステント、外科用メッシュ、別のデバイス（例えばペースメーカー、除細動器、神経刺激器、インプラント型ポンプ、乳房インプラント）と併せて使用できるカバーリング、パウチ、ポケット、バッグなど、創傷閉鎖補助材、単独でまたは他の医療用デバイスと併せて使用するためのフラットシートまたはフィルム、ならびに任意の種類のカテーテルを含む。本発明で使用するようなコーティングは、存在する場合、デバイスの任意の表面に部分または完全コーティングとして配置可能であり、単層化または多層化することができる。コーティングは、使用または要求に適した１つ又は複数の薬物を含むおよび含まない、本発明の他のポリマーまたは他の生体適合性ポリマーとのブレンドを含むことができる。

【００１９】
なおさらなる態様において、本発明は、本発明の医療用デバイス（１つ又は複数の薬物

を含む又は含まない）を患者にインプラントすることまたは本発明の医薬組成物の治療的有効量を投与することによって、患者の障害または疾患を予防、治療または改善する方法を提供する。本発明のインプラント型または挿入型組成物および医療用デバイスは、心血管障害、神経障害、ヘルニアもしくはヘルニア関連障害、眼の疾患を治療もしくは改善するために、患者の身体部分、肢、組織もしくは臓器の解剖学的修復、再建、置換もしくは増強を行うために、またはパルス発生器を含むインプラント型デバイス、除細動器、インプラント型ポンプ、乳房インプラントなどを安定化するために使用することができる。したがって本発明の方法は、例えば瘢痕化、疼痛および感染を含む、同程度の未処置医療用デバイスのインプラントに関連する病的状態を予防または改善することができる。

【００２０】

またなおさらなる態様において、本発明は、約２当量のアミノフェノールおよび約１当量の第１の二塩基酸をカップリング剤と、アミド結合を優先的に形成する時間および条件下で反応させて、アミノフェノール－ジアミド－アミノフェノールのトリマーを生成すること、トリマーを回収して、このトリマーを約１当量の第２の二塩基酸と第２のカップリング剤の存在下である時間にわたって、前記ＰＥＡポリマーを形成する条件下でさらに反応させることおよびポリマーを回収することによる、厳密に交互配置されたＰＥＡポリマーを合成する方法に関する。この合成方法によって、ＰＥＡポリマー中の二塩基酸およびアミノフェノールを予測可能な構造的方式で容易に変更することができる。

【図面の簡単な説明】

【００２１】

【図１】ポリマーコーティングしたメッシュでのランダムポリマーおよび交互ポリマーの生理学的分解条件下で保持された質量をグラフで示す：（白四角）ＴＥグルタレート交互、（黒四角）ＴＥグルタレートランダム、（白丸）ＴＥジグリコレート交互、（黒丸）ＴＥジグリコレートランダム。

【図２】ポリマーコーティングしたメッシュでのランダムポリマーおよび交互ポリマーの生理学的分解条件下で保持された分子量をグラフで示す：（白四角）ＴＥグルタレート交互、（黒四角）ＴＥグルタレートランダム、（白丸）ＴＥジグリコレート交互、（黒丸）ＴＥジグリコレートランダム。

【図３】ポリマーコーティングしたメッシュでの３つの異なるランダムポリマーの、生理学的分解条件下で保持された分子量をグラフで示す：（黒ひし形）ＴＥスクシネート、（黒四角）ＴＥグルタレート、（黒丸）ＴＥジグリコレート。

【図４】ポリマーコーティングしたメッシュでの４つのランダムポリマーの、生理学的分解条件下でのリファンピン放出の累積パーセンテージをグラフで示す：（黒ひし形）ＴＥスクシネート、（黒四角）ＴＥグルタレート、（黒丸）ＴＥジグリコレート、（黒三角）ＴＥ：１５Ｔグルタレート。

【図５】ｐ（ＴＥスクシネート）（黒三角）に対する、チロシン由来ジフェノール性ポリマー、ｐ（デスアミノチロシルチロシンエチルエステルスクシネート）（黒ひし形）の生理学的条件下での分子量損失をグラフにより比較する。ポリマーｐ（デスアミノチロシルチロシンエチルエステルスクシネート）は、ｐ（ＤＴＥスクシネート）と省略される。

【図６】ｐ（１０％デスアミノチロシルチロシン９０％デスアミノチロシルチロシンエチルエステルスクシネート）（黒ひし形）、ｐ（１５％デスアミノチロシルチロシン８５％デスアミノチロシルチロシンエチルエステルスクシネート）（黒四角）、およびＴＥスクシネート（黒三角）の質量損失をグラフで比較する。

【図７】本発明の各種のポリマーからのチロフィバンの放出をグラフで示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２２】

定義および省略形：

本明細書に記載する化合物は不斉中心を有し得る。すべてのキラル形、ジアステレオマー形、およびラセミ形は本発明に含まれる。オレフィンなどの幾何異性体も本明細書に記載する化合物中に存在することができ、このようなすべての安定な異性体は本発明で考慮

される。

【００２３】

「安定な化合物」または「安定な構造物」は本明細書では、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離に耐えるために、および製剤または使用のために、十分に頑強である化合物または分子を意味する。

【００２４】

本明細書で使用する場合、文脈から明らかでない限り、「アルキル」は、規定された数の炭素原子を有する、分枝鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基を意味する。直鎖および線形は互換的に使用される。本明細書で使用する場合、「低級アルキル」は、１～６個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。置換されているとき、置換基は、ハライド、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、本明細書に記載するような追加の置換基、および本発明の分子の合成に適合する同様のものを含むことができる。

【００２５】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」は、直鎖または分枝配置のどちらかであり、１個以上の不飽和炭素間２重結合を有する炭化水素鎖、例えばエテニル、プロペニルなどを意味する。「低級アルケニル」は、２～６個の炭素原子を有するアルケニル基である。本明細書で使用する場合、「アルキニル」は、直鎖または分枝配置のどちらかであり、１個以上の炭素間３重結合を有する炭化水素鎖、例えばエチニル、プロピニルなどを意味する。「低級アルキニル」は、２～６個の炭素原子を有するアルキニル基である。炭素原子の数が規定されていない場合、ここでアルキル、アルケニルおよびアルキニルは、１～２０個の炭素原子を有することを意味する。アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基はそれぞれ、２価であるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基である。置換されているとき、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基の置換基は、ハライド、低級アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、本明細書に記載するような追加の置換基、ならびに本発明の分子の特性および合成に適合する同様のものを含むことができる。

【００２６】

本明細書で使用する場合、「飽和または不飽和アルキル」は、任意の飽和度、すなわち完全飽和（アルキルのように）、１個以上の２重結合（アルケニルのように）または１個以上の３重結合（アルキニルのように）を有する、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基のいずれかを指す。

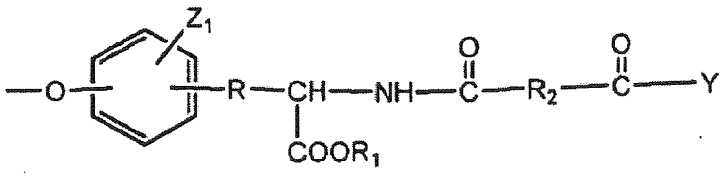
【００２７】

アルキル基の例は、これに限定されるわけではないが、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、イソオクチル、ノニル、デシルなどを含む、アルキレンおよびアルケニレン基は、これに限定されるわけではないが、メチレン、エチレン、プロピレン、プロペニレン、ブチレン、ブタジエン、ペンテン、ｎ－ヘキセン、イソヘキセン、ｎ－ヘプテン、ｎ－オクテン、イソオクテン、ノネン、デセンなどを含む。当業者は、多くの直鎖および分枝炭化水素基を熟知している。アルキニル基はエチニルおよびプロピニル基を含み、アルキニレン基は－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－などを含む。

【００２８】

本明細書で使用する場合、「アリール」は、少なくとも１個の芳香族炭素環を含有する任意の安定な６～１４員単環式、２環式または３環式環、例えばフェニル、ナフチル、インダニル、テトラヒドロナフチル（テトラリニル）などを意味する。置換されているとき、置換基は、ハライド、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、または本明細書に記載するような追加の置換基、ならびに本発明の分子の特性および合成に適合する同様のものを含むことができる。アリーレンは２価のアリール基を指す。

【００２９】
本明細書で使用する場合、「アルキルアリール」は、アリール基がアルキル基に結合される部分を指し、この部分が次に分子への置換基の結合点となる。例えばベンジルエステルは、フェニル環に付着したメチレンが式ＣＯＯＲ（Ｒはベンジルエステルである）におけるエステルの酸素に結合されている、アルキルアリール部分を表す。この部分のアリール基は場合により、本明細書の定義に従って置換することができる。アルキルアリーレンは、アルキレン、アリーレンなどと同様に、２価のアルキルアリール基である。
【００３０】
「置換された」という用語は、本明細書で使用する場合、指定された原子の１個以上の水素が、指定された原子の正常な価数を超えないという条件で、示された基から選択されたものによって置き換えられること、および置換によって安定な化合物が生じることを意味する。文脈から明らかでない限り、置換基が示されなければ、価数は水素によって満たされる。
【００３１】
「ラジカル」、「基」、「官能基」、および「置換基」という用語は、いくつかの文脈で互換的に使用することが可能であり、共に使用して化学構造をさらに説明することが可能である。例えば「官能基」という用語は、化学構造に対して鎖中にある、ペンダント基である、および／または末端にあることができる化学構造可変部である、化学「基」または「ラジカル」を指すことができる。官能基は置換され得る。
【００３２】
「ハライド」または「ハロ」基は、ハロゲン原子であり、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基およびヨード基を含む。「アルコキシ」という用語は、Ｒ－－Ｏ－－で表される少なくとも１個の酸素置換基を有するアルキル基を指す。
【００３３】
ポリマーおよびそのサブ単位を呼ぶための本明細書で使用する省略形は、ＢｎまたはＢｚ、ベンジル、Ｄ、デスーアミノチロシン、ｄｇまたはｄｌｇ、ジグリコレート、ＥまたはＥｔ、エチル、ｇｌｕ、グルタレート、ＭまたはＭｅ、メチル、Ｐ、４－ヒドロキシフェニルグリシン、ＰＥＧ、ポリエチレングリコール、ＰＰＧ、ポリプロピレンオキシド、ｓｕｃｃ、スクシネート、Ｔ、チロシン、およびＴＥ、チロシンエチルエステルを含む。
【００３４】
ポリマーの説明：
本発明は、生分解性ＰＥＡポリマーに関する。これらの合成ポリマーは、式
【化３】



によって表される１個以上の反復単位を含み、
式中
Ｒは－（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_a$－または－ＣＲ$_3$＝ＣＲ$_4$－であり、
Ｒ$_1$は水素、１～２０個の炭素原子を有する、飽和もしくは不飽和アルキル、アリール、アルキルアリールもしくはアルキルエーテル、または－（Ｒ$_5$）$_q$Ｏ（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$－Ｒ$_6$であり、
各Ｒ$_2$は独立して、１～３０個の炭素原子を有する、２価、直鎖もしくは分枝、置換もしくは非置換アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルキルアリーレン、アルキルエーテルもしくはアリールエーテル部分、－（Ｒ$_5$）$_q$Ｏ（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$（Ｒ$_5$）$_q$－、または－（Ｒ$_5$）$_q$ＣＯ$_2$（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$ＣＯ（Ｒ$_5$）$_q$－であり、

R_3およびR_4は独立して、水素または１～１０個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝、置換もしくは非置換アルキルであり、

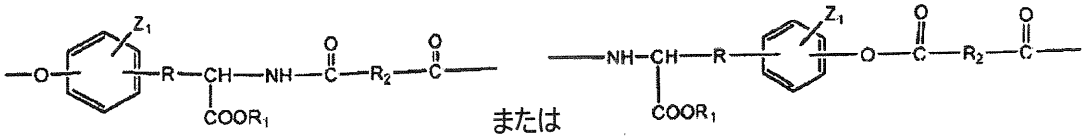
R_5は独立して、直鎖または分枝、低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、

R_6は独立して、直鎖または分枝、置換または非置換、飽和または不飽和低級アルキルであり、

芳香環は０～４個のZ_1置換基を有し、そのそれぞれは独立してハライド、低級アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルエーテル、保護水酸基、保護アミノ基および保護カルボン酸基からなる群より選択され、

Ｙは

【化４】



であり、

ａは０～１０であり、

各ｑは独立して１～４であり、

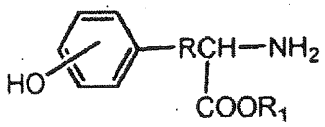
各ｒは独立して１～４であり、および

各ｓは独立して１～５０００である。

【００３５】

これらのポリマーは、式ｐ（－ＡＰ－Ｘ－）$_n$によって一般に表すことができる、アミノフェノール単位および二塩基酸単位を有する生分解性ＰＥＡポリマーであり、式中、ｎは、ポリマー中の反復単位の実際の数または重量平均数である。アミノフェノール（ＡＰ）は、式Ｉに示す構造を有し、

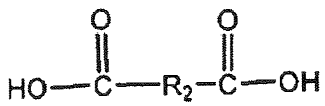
【化５】



(I)

二塩基酸（Ｘ）は、式ＩＩに示す構造を有する。

【化６】



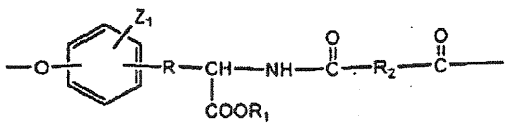
(II).

【００３６】

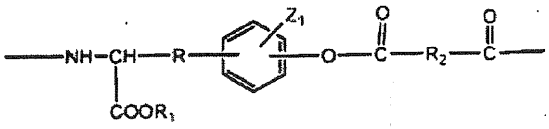
これらのモノマー単位（または合成経路によって他の前駆体）が縮合条件下で重合されるとき、得られるポリマーはエステル結合およびアミド結合の両方を有する主鎖と、（R_1の選択によって）エステルまたは遊離酸を有する側鎖とを有する。ポリマーの反復モチーフは構造ＡＰ－Ｘを有するが、ポリマーのこの単純な表現は、アミノフェノールと二塩基酸との各種のカップリング順列を、すなわちアミノフェノールと二塩基酸との間のカップリングが、アミド結合を生成するためのＡＰのアミン官能基と酸基の１つとの間の反応によって起こるのか、またはエステル結合を生成するためのＡＰの水酸官能基と酸基の１つとの間の反応によって起こるのかを反映していない。したがってＡＰ－Ｘ反復単位は、

下の構造のどちらか（それぞれ「反復ａ」または「反復ｂ」）によって表すことができる。

【化７】



反復a



反復b

【００３７】

しかしこの単純な構造表現（－ＡＰ－Ｘ－）がこの単位の別の単位に対する相対関係を示していないのは、この単位をアミド結合またはエステル結合によってさらに共に結合することができるからである。したがって本明細書に記載するアミノフェノール部分および二塩基酸部分を含有する、本発明のポリマーの実際の構造は、合成経路の選択、カップリング剤の選択およびアミド結合またはエステル結合を形成する際の選択的反応性によって変わる。

【００３８】

したがって本発明のポリマーは、反復ａおよびｂのランダムコポリマーまたは反復ａ、反復ｂもしくは反復ａおよびｂ両方の厳密に交互配置されたコポリマーであり、特定のポリマー構造は本明細書に記載するような合成方法によって決定される。

【００３９】

命名の目的で、反復ａおよびｂのランダムコポリマーは、単純な式ｐ（－ＡＰ－Ｘ－）、ＡＰ－Ｘによってまたはランダムａｂポリマーと呼ばれ、このような名称は互換的に使用される。このポリマークラスの名称は、これらの表現に基づいているため、ランダムａｂポリマーは、開始物質とは無関係に、アミノフェノール部分とそれに続く二塩基酸部分に由来して命名される。例えばアミノフェノール部分としてのチロシンエチルエステル（ＴＥ）と二塩基酸部分としてのコハク酸とのランダム共重合によって作製されたポリマーは、ｐ（ＴＥスクシネート）またはＴＥスクシネートと呼ばれる。二塩基酸部分がグルタル酸に変更された場合、このランダムコポリマーはｐ（ＴＥグルタレート）またはＴＥグルタレートになる。さらに明瞭にするために、または強調するために、例えばＴＥスクシネートランダムまたはｐ（ＴＥスクシネート）ランダムのように、ランダムという用語がポリマー名に付加され得る。ポリマーが名称の後に何も付けずに呼ばれる場合、ここでそのポリマーはランダムコポリマーである。

【００４０】

これらのモノマー単位から得ることができる、２つの厳密に交互配置されたコポリマーのクラス：（１）同等の形式である、「反復ａ」、したがって形式$(a)_n$もしくは「反復ｂ」、したがって形式$(b)_n$のどちらかである、単一の反復の直鎖列、または（２）交互配置された「反復ａ」および「反復ｂ」の、したがってこれらのポリマーに対する同等の表現である、形態$(ab)_n$または$(ba)_n$の直鎖列がある。すべての場合で、ｎは反復単位の数である。ポリマーでは、ｎは通常、反復単位の分子量で割ったポリマーの平均分子量から計算される。

【００４１】

命名の目的で、$(a)_n$形態の厳密に交互配置されたポリマーは、ｐ（－Ｏ－ＡＰ－Ｘ－）または交互「ａ」ポリマーと呼ばれる。交互「ａ」ポリマーが発生するのは、反応条件が、アミノフェノールの遊離アミンが反応条件によって制御されるように最初に二塩基酸（または他の適切な試薬）と反応して、アミド結合を形成し、さらなる反応のために水酸基を遊離させたままにしておくようなときである。例えばアミノフェノール部分としてのチロシンエチルエステル（ＴＥ）と（二塩基酸部分を与えるための）無水コハク酸との共重合によって作製されたポリマーは、交互「ａ」ポリマーを生じさせ、本明細書ではｐ

（Ｏ－ＴＥスクシネート）またはＯ－ＴＥスクシネートと呼ばれる。

【００４２】

命名の目的で、（ａｂ）$_n$形態のポリマーは、ａおよびｂ反復を異なる二塩基酸と共に有するときには、ｐ（－ＡＰ－Ｘ$_1$－ＡＰ－Ｘ$_2$－）、ｐ（ＡＰ－Ｘ$_1$－ＡＰＸ$_2$）またはＡＰ－Ｘ$_1$－ＡＰＸ$_2$と呼ばれ、ａおよびｂ反復を同じ二塩基酸と共に有するときには、「ｐ（－ＡＰ－Ｘ－）交互」またはＡＰ－Ｘ交互と呼ばれる。

【００４３】

２つの異なる二塩基酸を有するポリマーは、例えば２当量のアミノフェノールを１当量の第１の二塩基酸とアミド結合形成に有利な条件下で反応させることと、アミノフェノール２単位および二塩基酸１単位からなるために本明細書ではトリマーとも呼ばれる反応生成物、すなわち構造ＡＰ－Ｘ$_1$－ＡＰを有する化合物を単離することによって作製できる。このトリマーを第２の二塩基酸と、第２の二塩基酸が第１の二塩基酸と異なる場合にポリマーｐ（－ＡＰ－Ｘ$_1$－ＡＰ－Ｘ$_2$－）を生成する、または第２の二塩基酸が第１の二塩基酸と同じである場合にポリマーｐ（－ＡＰ－Ｘ－）交互を生成する重合条件下で反応させる。例として、ＴＥおよびコハク酸から作製された最初のトリマーは、ＴＥ－スクシネート－ＴＥと呼ばれる。ＴＥ－スクシネート－ＴＥとグルタル酸との反応によってポリマーｐ（ＴＥ－スクシネート－ＴＥグルタレート）が生成されるのに対して、コハク酸との反応によってポリマーｐ（ＴＥスクシネート）交互が生成される。本発明のポリマーは、混合アミノフェノール反復、混合二塩基酸反復および混合トリマー反復、またはこのような混合物の任意の組合せから作製されたポリマーも含む。これらの複合ポリマーでは、混合部分は、２つの部分の名称の間にコロンを配置して、部分の一方のパーセンテージを示すことによって呼ばれる。例えばｐ（ＴＥ：１０ＴＢｚスクシネート）ランダムは、ランダム合成条件下での９０％チロシンエチルエステルおよび１０％チロシンベンジルエステルと当モル量の二塩基酸のコハク酸との混合物を使用することによって作製されたポリマーである混合された第２の二塩基酸を有する。厳密に交互配置された（ａｂ）$_n$ポリマーの例は、ｐ（ＴＥ－ジグリコレート－ＴＥ１０ＰＥＧ－ビス－スクシネート：アジペート）である。このポリマーは、ＴＥ－ジグリコレート－ＴＥトリマーを調製することと、これを１０％ＰＥＧ－ビス－コハク酸および９０％アジピン酸の混合物と共重合することによって作製される。混合トリマーを含む厳密に交互配置された（ａｂ）$_n$ポリマーの例は、ｐ（ＴＥ－スクシネート－ＴＥ：３５ＴＥ－グルタレート－ＴＥスクシネート）である。このポリマーは、各トリマーの個別の合成を行うことと、単離したトリマーを示された比（６５ｍｏｌ％　ＴＥ－スクシネート－ＴＥ／３５モル％　ＴＥ－グルタレート－ＴＥ）で混合することと、等モル量のコハク酸と共重合することとによって作製される。このように複雑であるため、特に厳密に交互配置された（ａｂ）$_n$ポリマーについて、各種の構成要素および相対量を表に示すほうが容易であることが多い。表１にいくつかの厳密に交互配置された（ａｂ）$_n$ポリマーの例を示す。表１において、Ｔ$_g$は合成後のポリマーのガラス転移温度である。Ｍｏｌ．Ｗｔ．は、ゲル透過クロマトグラフィーによって決定したような合成後のポリマーの重量平均分子量（Ｍ$_w$）である。

【００４４】

本発明のポリマーの例は、これに限定されるわけではないが、表１に示したポリマーならびに（１）ポリマー中のアミノフェノール単位がチロシンエステル、例えばチロシンメチルエステル、チロシンエチルエステル、チロシンベンジルエステル、遊離チロシン、または４－ヒドロキシフェニルグリシンのメチル、エチル、プロピルもしくはベンジルエステルおよび４－ヒドロキシフェニルグリシンによって提供されるポリマー、ならびに（２）二塩基酸単位がコハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ジグリコール酸、ジオキサオクタン酸、ＰＥＧ酸またはＰＥＧ－ビス－二塩基酸（例えばＰＥＧ－ビス－スクシネートまたはＰＥＧ－ビス－グルタレート）であるポリマーを含む。混合アミノフェノール反復を含むポリマーでは、ポリマーは約５～約４０％または約１０～約３０％の第１のアミノフェノール反復を含有し、残りは第２のアミノフェノール反復である。混合二塩基酸反復を含むポリマーでは、ポリマーは約１０～約４５％または約２０～約４０％の第１の二塩基酸

反復を含有し、残りは第２の二塩基酸反復である。混合トリマー反復を含むポリマーでは、ポリマーは約５～約４０％または約１０～約３０％の第１のトリマーを含有し、残りの第２のトリマーである。上述のあらゆる可能な順列から作製したポリマーが本発明によって考慮される。本発明の詳細なポリマーのさらなる例は、ｐ（ＴＥスクシネート）、ｐ（ＴＥスクシネート）交互、ｐ（ＴＥグルタレート）、ｐ（ＴＥグルタレート）交互、ｐ（ＴＥジグリコレート）、ｐ（ＴＥジグリコレート）交互、ｐ（ＴＥ：１５Ｔグルタレート）、T_g　７８、Ｍｏｌ　ｗｔ．７４ｋＤａ、およびｐ（ＴＥ：１５ＴＢｚグルタレート）を含む。この最後のポリマーは、ｐ（ＴＥ：１５Ｔグルタレート）の調製で使用される中間ポリマーの例である、すなわちＴＢｚのベンジルエステルは、公知の方法を使用して、例えば水素化によってベンジル基を除去することによって、遊離カルボン酸に変換される。

【００４５】

本発明の他のポリマーは、厳密に交互配置されたポリマーはＴＥ－スクシネート－ＴＥ、ＴＥ－グルタレート－ＴＥ、ＴＥ－アジペート－ＴＥ、ＴＥ－ジグリコレート－ＴＥ、およびＴＥ－Ｘ－ＴＥモノマーからなる群より選択されるトリマーを用いて合成されたポリマーを含み、ここでＸは、他の種を含む又は含まないＰＥＧ単位、例えば２当量の二塩基酸、例えばコハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ジグリコール酸またはその他との縮合によって２官能化されたＰＥＧからなる。これらのトリマーのいずれもコハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ジグリコール酸、ジオキサオクタン酸、ＰＥＧ酸およびＰＥＧ－ビス－二塩基酸（例えばＰＥＧ－ビス－スクシネートおよびＰＥＧ－ビス－グルタレート）からなる群より選択される二塩基酸反復、またはこれらの二塩基酸もしくは他の二塩基酸の任意の混合物と共重合することができる。

【００４６】

これらのポリマーのいくつかのガラス転移温度は実施例で与えられる。さらにｐ（ＴＥスクシネート）のT_gは８４℃であり、ｐ（ＴＥ：１５Ｔグルタレート）のT_gは７８℃である。

【００４７】

【表１】

第１のトリマー AP-X_1-AP	%第１	第２のトリマー AP-X_1-AP	%第２	第１の $X_2$2 酸	%第１	第２の $X_2$2 酸	%第２	Tg(℃)	分子量 (kDa)
TE-ジグリコレート-TE	100			PEG600酸	25	グルタル酸	75	25	111
TE-ジグリコレート-TE	100			PEG400-ビス-スクシナート	25	グルタル酸	75	29	130
TE-スクシナート-TE	65	TE-(PEG400-ビス-スクシナート）-TE	35	コハク酸	100			32	120
TE-グルタレート-TE	100			PEG400-ビス-スクシナート	35	コハク酸	65	28	190
TE-グルタレート-TE	100			PEG400-ビス-スクシナート	35	グルタル酸	65	26	199
TE-グルタレート-TE	100			グルタル酸	100			70	74
TE-ジグリコレート-TE	100			グルタル酸	100			61	
TE-ジグリコレート-TE	100			PEG600酸	25	グルタル酸	75	25	
TE-ジグリコレート-TE	100			PEG600酸	25	グルタル酸	75	24	
TE-ジグリコレート-TE	100			PEG400-ビス-スクシナート	25	コハク酸	75	31	
TE-ジグリコレート-TE	100			PEG400-ビス-スクシナート	25	グルタル酸	75	29	
TE-ジグリコレート-TE	100			PEG400-ビス-スクシナート	25	アジピン酸	75	25	
TE-スクシナート-TE	100			グルタル酸	100				
TE-グルタレート-TE	100			コハク酸	100				
TE-ジグリコレート-TE	100			コハク酸	100			72	

【００４８】

本発明のポリマーは、生体適合性および生分解性である。生体適合性ポリマーは、生体組織または生体系と適合性であり、動物もしくはヒトにおいてまたは動物もしくはヒトによっての使用を許容されるポリマーである。したがって生体適合性ポリマーは、著しいまたは許容されない程度の生理学的危害を一切引き起こすことはない。例えば生体適合性は、生体適合性ポリマーがいずれのもしくはいずれの著しい量の炎症または免疫反応を引き起こさない、または生体組織もしくは生体系に対して毒性もしくは有害でないことを示す

ことによって評価できる。したがって生体適合性ポリマーは、生体対象または組織に有害な影響を及ぼさずに、摂取、インプラント、挿入、注射、配置またはそうでなければ使用することができる。

【００４９】

本明細書で使用する場合、「生分解性ポリマー」は、その作用がポリマーの部分的または完全にかかわらず分解および／または破壊を引き起こす、生理学的条件下で加水分解もしくは酸化に不安定な結合を有する、または酵素作用もしくは他のインビボ破壊プロセス、またはそのいずれかの組合せを受けやすいポリマーである。生分解性であるポリマーが、例えば破壊生成物の性質およびサイズならびに他の因子に依存し得る、各種の吸収時間を有することが理解されるべきである。

【００５０】

本明細書で使用する場合、「吸収性ポリマー」は、（１）生理学的条件下で、すなわち水、酵素または他の細胞プロセスの存在下で不安定である少なくともいくつかの結合を有する反復主鎖単位を有する、生分解性であるポリマーならびに（２）全体またはその分解生成物としてのポリマーがインビボまたは生理学的条件下で任意の機構（吸収、可溶化、毛管作用、浸透圧、化学作用、酵素作用、細胞作用、溶解、崩壊、腐食など、またはこれらのプロセスの任意の組合せを含む）によって対象にポリマーの所期の生物学的使用に適した生理学的に関連する時間尺度で吸収および／または同化され得る、ポリマーである。

【００５１】

吸収性ポリマーは、破壊したときに、それ自体がポリマー性またはモノマー性であり得るより小型の断片を生成する、切断可能な主鎖結合を含有する。これらのより小型の断片は分解するか、またはさらに分解することが可能であり、生理学的使用部位において水溶性となるか、またはマクロファージによる貪食、細胞による処理もしくはそうでなければ細胞環境または組織からの除去が可能なサイズとなり、当初のインプラント部位からのポリマーの完全なまたは実質的に完全な分解および消失（すなわち吸収）が引き起こされる。吸収は例えば、生理学的条件下でのポリマーの質量損失または重量損失を当分野で公知の方法で測定することによって評価することができる。

【００５２】

吸収性ポリマーが完全にまたは実質的に吸収されるとき、ここでポリマー（しかし必ずしもそのモノマー反復単位またはそのより小型のポリマー断片ではない）はもはや存在しないか、またはもはや対象中でただちに検出できない。例えばポリマーがインプラントされた医療用デバイス表面のコーティングである場合、ポリマーはそのデバイス表面にはもはや存在しない、または検出できない。もちろん、特に吸収プロセスの早期段階で評価した場合には、部分吸収も観察され得る。同様にポリマーが医療用デバイス（例えば縫合材料、ステープル、デバイスカバーリング、インプラント、プラグ）または徐放性組成物（例えば薬物製剤またはワクチン担体）に形成される場合、ここでデバイスまたは組成物はもはや生理学的使用部位にて存在し得ない、または検出され得ない。

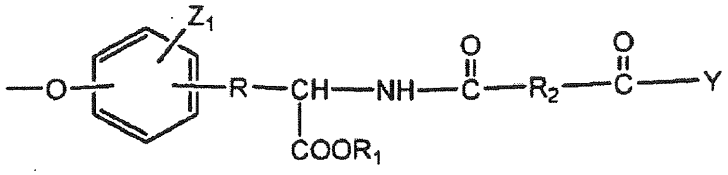
【００５３】

吸収の時間尺度は所期の用途によって変る。本発明のポリマーは、生理学的条件での例えば２、３日から数週間または数カ月または数年などのより長期間の範囲内での、迅速な吸収を提供するように操作することができる。医学的に関連する期間は、所期の用途によって変り、例えば１～３０日、３０～１８０日および１～２４カ月、ならびに５日、１、２、３、４、５または６週間、２、３、４、６か月以上などの間のすべての時間を含む。したがって本発明は、生理学的条件下で、医学的に関連する時間尺度で、基Ｒ、R_1、R_2などの適切な選択に基づいて、吸収することができる生体適合性生分解性ポリマーを含む。

【００５４】

したがって本発明のポリマーは、式によって表される１個以上のアミノフェノール－二塩基酸反復単位を含み、

【化８】



式中、変数は上で定義した通りであり、基－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_2$－Ｃ（Ｏ）－は、主鎖において窒素および酸素とひとまとめにされて、ポリマーのポリエステルアミド主鎖のエステル結合およびアミド結合を形成する。芳香環に結合された酸素は、芳香環のＲ基に対してオルト、メタまたはパラ位にあることができ、好ましくはパラ位にある。

【００５５】

さらに詳細には、Ｒは－（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_a$－または－ＣＲ$_3$＝ＣＲ$_4$－、式中、ａは０～１０である。ａがゼロである場合、ここでＲは結合である。各Ｒ$_3$およびＲ$_4$は独立して、水素または１～１０個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝低級アルキル基である。例えばＲ$_3$およびＲ$_4$がどちらも水素であり、ａが２である場合、ここでその部分はエチレンである。特定の実施形態において、Ｒ基はこれに限定されるわけではないが、結合、メチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレンを含む。

【００５６】

Ｒ$_1$は、水素、１～２０個の炭素原子を有する飽和または不飽和アルキル、アリール、アリールエステル、アルキルアリールまたはアルキルエーテル、または－（Ｒ$_5$）$_q$Ｏ（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$－Ｒ$_6$であり、後者の部分はアルキレンオキシドを形成する。

【００５７】

特定の実施形態において、Ｒ$_1$基は、水素、メチル、エチル、プロピル，ブチル（ｔ－ブチルを含む）、ヘキシル、アリル、ベンジル、およびアルキレンオキシド（例えばＰＥＧ）である。Ｒ$_1$がアリールエステルであるとき、ここで置換基は、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベンなどを含むパラベンであることができる。別のアリールエステルは、デスアミノチロシルエステル、例えばデスアミノチロシルメチルエステル、デスアミノチロシルエチルエステルなどである。

【００５８】

Ｒ$_1$がアルキレンオキシドであるとき、その基は式－（Ｒ$_5$）$_q$Ｏ（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$－Ｒ$_6$、（ｒ、ｑ、ｓ、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$およびＲ$_6$は本明細書で定義する通りである）によって表すことができる。これらの式は、ポリエチレングリコール鎖（ＰＥＧ）、例えばＣＨ$_2$Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_s$ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_s$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－およびポリプロピレングリコール（ＰＰＧ）鎖、例えばＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_s$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－などを含む。ポリ（アルキレングリコール）の例は、これに限定されるわけではないが、ＰＥＧ、ＰＰＧ、ポリ（テトラメチレングリコール）、ＰＬＵＲＯＮＩＣ（登録商標）ポリマーならびにその任意の誘導体、類似体、ホモログ、コンジナー、塩、コポリマーおよび組合せを含む。周知であるように、アルキレンオキシドは、作製可能であるか、または各種のサイズおよび組合せで市販されている。ＰＥＧの場合、サイズはＰＥＧ２００、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ６００、ＰＥＧ１０００などを含む。ＰＬＵＲＯＮＩＣ（登録商標）ポリマーの場合、ポリエチレンブロックおよびポリプロピレンブロックの比ならびに全体のサイズを変化させることができる。このようなすべての変化は、本発明で使用するために考慮される。

【００５９】

全体として、ＲおよびＲ$_1$の選択によってアミノフェノール部分の性質が決定される。本発明のポリマーにおける好ましいアミノフェノール部分は、チロシンメチルエステル（ＴＭ）、チロシンエチルエステル（ＴＥ）、チロシンベンジルエステル（ＴＢｚ）およびチロシン（Ｔ）を含み、これはＲがＣＨ$_2$であり、Ｒ$_1$がそれぞれメチル、エチル、ベン

ジルまたは水素であるときに形成される。本発明のポリマーの別のアミノフェノール部分は、４－ヒドロキシフェニルグリシンおよびそのエステル、例えばＰＥ、ＰＭおよびＰＢｚである。

【００６０】

R_2は独立して、１～３０個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝、置換もしくは非置換アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルキルアリーレン、２価アルキルエーテルまたはアリールエーテル部分、－$(R_5)_qO((CR_3R_4)_rO)_s(R_5)_q$－、または－$(R_5)_qCO_2((CR_3R_4)_rO)_sCO(R_5)_q$－である。$R_2$は、二塩基酸部分、すなわち重合方法に応じて、２個のアミド結合、２個のエステル結合またはアミド結合およびエステル結合によって連結された－Ｃ（Ｏ）－R_2－Ｃ（Ｏ）－の一部を形成する。

【００６１】

したがってR_2は、２価炭化水素基であり、直鎖もしくは分枝，置換もしくは非置換であることができる。このような基は、１～３０個の炭素原子を有するアルキレン、アルケニレン、アリーレン、アルキルアリーレン部分ならびににより大型の２価アルキレンオキシドまたはアリーレンオキシド部分（これらの基の反復単位の数に基づいて）を含む。一例として、R_2が２価アルキレンオキシドであるとき、その基は式－$(R_5)_qO((CR_3R_4)_rO)_s(R_5)_q$－、（ｒ、ｑ、ｓ、$R_3$、$R_4$、$R_5$および$R_6$は本明細書で定義する通りである）によって表すことができる。この部分は、ポリエチレングリコール鎖（ＰＥＧ）、例えば$CH_2O(CH_2CH_2O)_sCH_2$－または－$CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_sCH_2CH_2$－およびポリプロピレングリコール鎖、例えば$CH_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2CH_2O)_sCH_2CH_2CH_2$－などを含む。便宜上、これらの鎖はＰＥＧ酸と呼ばれる（これらの部分を縮合する方法のため）。さらにR_2は、ＰＥＧ－ビス－酸と呼ばれる、式－$(R_5)_qCO_2((CR_3R_4)_rO)_sCO(R_5)_q$－によって表すことがてきる。詳細な実施形態において、この式は、ＰＥＧビス－スクシネートを二塩基酸ベース部分として有するポリマーを与える。ＰＥＧビス－スクシネートは、二塩基酸のカルボニルとひとまとめにされて、式

－Ｃ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）Ｏ$(CH_2CH_2O)_s$Ｃ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－

によって表され、どちらのR_5もエチレンであり、ｒ、R_3およびR_4は共にエチレン基を形成する。どちらのR_5もｎ－プロピレンであることを除いて式が同じである場合、ここで相当する部分はＰＥＧビス－グルタレートである。

【００６２】

詳細な実施形態において、R_2（すなわちＨＯ－Ｃ（Ｏ）－R_2－Ｃ（Ｏ）－ＯＨ）によって形成された二塩基酸部分は、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、およびセバシン酸、ならびにジグリコール酸（式中、R_2は－CH_2OCH_2－である）、ジオキサオクタン酸（R_2は－$CH_2OCH_2CH_2OCH_2$－である）、アルキレンオキシド誘導体、例えばＰＥＧ、ＰＥＧビス－スクシネートなどを含む。本発明により、これらの二塩基酸単位は重合したときにアミドまたはエステル主鎖結合を有する。

【００６３】

R_3およびR_4も基－$(R_5)_qO((CR_3R_4)_rO)_s(R_5)_q$－および$(R_5)_qCO_2((CR_3R_4)_rO)_sCO(R_5)_q$に存在し、各$R_3$および$R_4$は独立して、水素または１～１０個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝低級アルキル基である。これらの官能基において、R_3およびR_4がどちらも水素であり、ｒが２であるとき、ここでその部分はエチレンであり、酸素とひとまとめにされたときにＰＥＧの反復エチレンオキシド部を形成する。R_3およびR_4がどちらも水素であり、ｒが３であるとき、ここで酸素とひとまとめにされて、これらはＰＰＧのプロピレンオキシド反復を形成する。－$(R_5)_qO((CR_3R_4)_rO)_s(R_5)_q$－および－$(R_5)_qCO_2((CR_3R_4)_rO)_sCO(R_5)_q$－では、大半の実施形態において、$R_3$および$R_4$

は水素であり、ｒは２または３である。

【００６４】

R_5は独立して、直鎖もしくは分枝低級アルキレンまたはアルケニレン基である。好ましい実施形態において、R_5はメチレン、エチレンまたはプロピレンである。

【００６５】

R_6は独立して、直鎖もしくは分枝、置換もしくは非置換、飽和または不飽和低級アルキルである。特定の実施形態において、R_6は、メチル、エチル、プロピル、ブチル（ｔ－ブチル、ｎ－ブチル、イソブチル）などである。

【００６６】

本発明により、アミノフェノールのアリール環は０～４個のZ_1またはZ_2置換基を有することができる。芳香環のある位置の価数がそうでなければ満たされない場合、ここでその位置は水素原子を有する。Z_1またはZ_2はそれぞれ独立して、ハライド、低級アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルエーテル、保護水酸基、保護アミノ基および保護カルボン酸基からなる群より選択される。

【００６７】

Z_1またはZ_2の少なくとも一方が存在し、臭素またはヨウ素であるとき、ここでポリマーは放射線不透過性であり、米国特許第６，４７５，４７７号明細書に記載された用途を有する。例えば放射線不透過性医療用デバイスの使用によって、非侵襲技法でデバイスの生分解および吸収（完全吸収性であるデバイスの場合）を含む、デバイスの存在および／または消失をモニターすることができる。同様に、本発明のポリマーから形成された放射線不透過性ミクロスフェアは、造影剤としてまたは薬物送達に有用であり得て、再びｘ線、ＣＡＴスキャンなどの非侵襲技法によってモニターすることができる。

【００６８】

このようなポリマーは、一般的なハロゲン化反応を使用して重合前にハロゲン化されているアミノフェノール部分から調製することができる。このような反応は芳香環でハロゲン原子にとって好ましい位置（例えばオルト）を有する傾向があるが、ハロゲン原子は任意の利用可能な位置にあり得ることが考慮される。

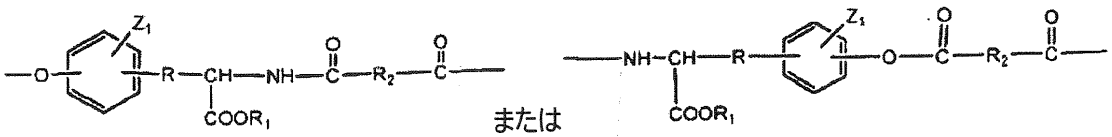
【００６９】

Z_1は、保護水酸基、保護アミノ基および保護カルボン酸基でもあることができる。本発明の使用に加えて、いくつかの例において、このような保護置換基を有するポリマーは、本発明の他のポリマーを調製するための中間体として使用することができる。ＯＨ基、NH_2基およびＣＯＯＨ基の保護基は当分野で周知であり、これらが安定であり、かつ本発明のポリマーを生成するのに使用される合成方法と適合するという条件で、いずれも本発明による使用に好適である。

【００７０】

アミノフェノールおよび二塩基酸の２官能性のために、塩基性モノマー単位（ここでは任意に反復ａと呼ぶ）は、別の単位ａを添加することができるか、または次のモノマー単位として反復ｂを添加することができるかのどちらかである。したがって変数Ｙはこれを反映して、アミド結合を有する反復ａ（左下）またはエステル結合を有する反復ｂ（右下）として定義される。

【化９】



ランダムポリマーでは、次の各Ｙはランダムに「反復ａ」または「反復ｂ」のどちらかである。厳密に交互配置された$(a)_n$ポリマーでは、Ｙは常に「反復ａ」である。厳密に交互配置された$(ab)_n$ポリマーでは、Ｙは常に「反復ｂ」である。さらに各R_2は、

ポリマーの種類および使用した異なる二塩基酸モノマーの数に応じて、同じまたは異なることが可能である。

【００７１】

各ａの値は独立して０または整数１～１０の１つである。ａがゼロであるとき、対応する基は省略され、炭素単結合が存在する。各ｑおよびｒの値は独立して、整数１、２、３または４の１つである。

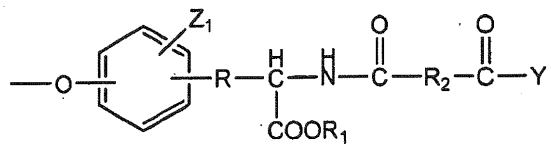
【００７２】

各ｓの値は独立して、約１～約５０００であり、アルキレンオキシド鎖の反復単位の数を決定する。したがってｓは、１からまたは５から約１０にまで、約１５にまで、約２０にまで、約３０にまで、約４０にまで、約５０にまで、約７５にまで、約１００にまで、約２００にまで、約３００にまで、約５００にまで、約１０００にまで、約１５００にまで、約２０００にまで、約２５００にまで、約３０００にまで、約４０００にまでおよび約５０００にまで及ぶことができる。さらにアルキレンオキシド鎖の長さが分子量、例えばＰＥＧ２００、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ６００などによって示されるとき、ここでｓは整数である必要はないが、ポリ（アルキレンオキシド）の引用した（または測定した）分子量に基づくアルキレンオキシド反復単位の平均数を表す、小数値として示すこともできる。

【００７３】

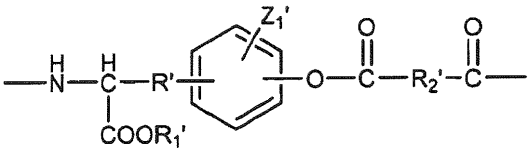
したがって、一実施形態において，本発明のポリマーは、構造Ａのポリマーを含み：

【化１０】



式中、Z_1はＨであり、Ｒは－CH_2－であり、R_1は低級アルキルであり、Ｙは：

【化１１】



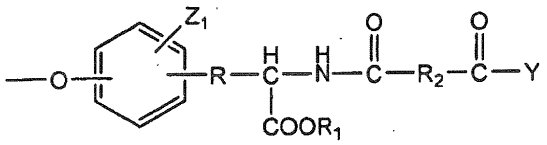
であり、

式中、R_2およびR_2’は同じであり、Ｒ’は－（CR_3R_4）$_a$－または－CR_3＝CR_4－であり、R_1’は、水素、低級アルキル、またはベンジルであり、Z_1’は、ハライド、低級アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルエーテル、保護水酸基、保護アミノ基または保護カルボン酸基であり、およびR_2’は、１～３０個の炭素原子を有する２価、直鎖もしくは分枝、置換もしくは非置換アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルキルアリーレン、アルキルエーテルまたはアリールエーテル部分、－（R_5）$_q$Ｏ（（CR_3R_4）$_r$Ｏ）$_s$（R_5）$_q$－、または－（R_5）$_q$$CO_2$（（$CR_3R_4$）$_r$Ｏ）$_s$ＣＯ（$R_5$）$_q$－である。

【００７４】

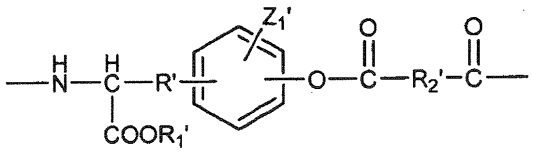
別の実施形態において、本発明のポリマーは、構造Ａのポリマーを含み：

【化１２】



式中、Z_1はＨであり、Ｒは－ＣＨ$_2$－であり、R_1は低級アルキルであり、Ｙは：

【化１３】



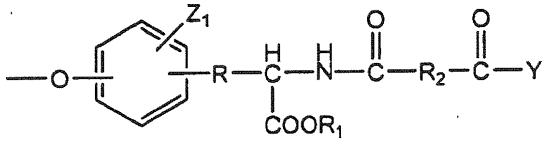
であり、

式中、R_2およびR_2’は異なり、Ｒ’は－（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_a$－または－ＣＲ$_a$＝ＣＲ$_4$－であり、R_1’は、水素、低級アルキル、またはベンジルであり、Z_1’は、ハライド、低級アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルエーテル、保護水酸基、保護アミノ基または保護カルボン酸基であり、およびR_2’は、１～３０個の炭素原子を有する２価、直鎖もしくは分枝、置換もしくは非置換アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルキルアリーレン、アルキルエーテルまたはアリールエーテル部分、－（Ｒ$_5$）$_q$Ｏ（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$（Ｒ$_5$）$_q$－、または－（Ｒ$_5$）$_q$ＣＯ$_2$（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$ＣＯ（Ｒ$_5$）$_q$－である。

【００７５】

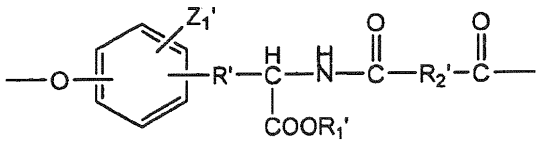
別の実施形態において、本発明のポリマーは、構造Ａのポリマーを含み：

【化１４】



式中、Z_1はＨであり、Ｒは－ＣＨ$_2$－であり、R_1は低級アルキルであり、Ｙは：

【化１５】

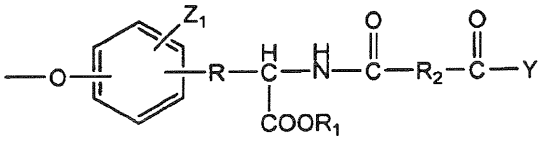


であり、

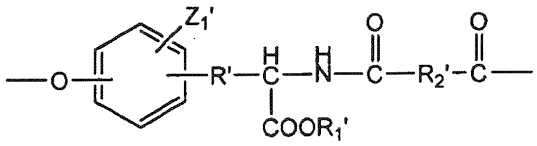
式中、R_2およびR_2’は同じであり、Ｒ’は－（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_a$－または－ＣＲ$_3$＝ＣＲ$_4$－であり、R_1’は、水素、低級アルキル、またはベンジルであり、Z_1’は、ハライド、低級アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルエーテル、保護水酸基、保護アミノ基または保護カルボン酸基であり、およびR_2’は、１～３０個の炭素原子を有する２価、直鎖もしくは分枝、置換もしくは非置換アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルキルアリーレン、アルキルエーテルまたはアリールエーテル部分、－（Ｒ$_5$）$_q$Ｏ（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$（Ｒ$_5$）$_q$－、または－（Ｒ$_5$）$_q$ＣＯ$_2$（（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_r$Ｏ）$_s$ＣＯ（Ｒ$_5$）$_q$－である。

【００７６】

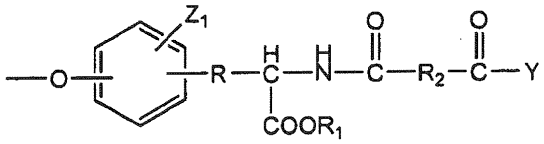
別の実施形態において、本発明のポリマーは、構造Ａのポリマーを含み：
【化１６】



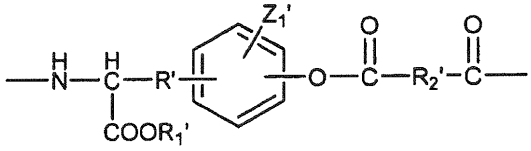
式中、Z_1はＨであり、Ｒは－CH_2－であり、R_1は低級アルキルであり、Ｙは：
【化１７】



であり、
式中、R_2およびR_2’は異なり、Ｒ’は－（CR_3R_4）$_a$－または－CR_3＝CR_4－であり、R_1’は、水素、低級アルキル、またはベンジルであり、Z_1’は、ハライド、低級アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルエーテル、保護水酸基、保護アミノ基または保護カルボン酸基であり、およびR_2’は、１～３０個の炭素原子を有する２価、直鎖もしくは分枝、置換もしくは非置換アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルキルアリーレン、アルキルエーテルまたはアリールエーテル部分、－（R_5）$_q$Ｏ（（CR_3R_4）$_r$Ｏ）$_s$（R_5）$_q$－、または－（R_5）$_q$$CO_2$（（$CR_3R_4$）$_r$Ｏ）$_s$ＣＯ（$R_5$）$_q$－である。
【００７７】
なお他の実施形態において、本発明のポリマーは、構造Ａのポリマーを含み：
【化１８】



式中、Z_1はＨであり、Ｒは－CH_2－であり、R_1は低級アルキルであり、Ｙは：
【化１９】



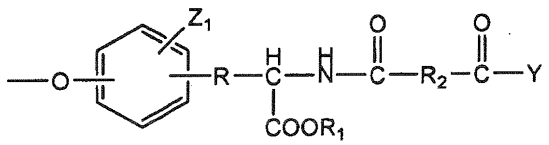
であり、
式中、R_2およびR_2’は同じであり、独立して－CH_2－Ｏ－CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－CH_2CH_2－から選択され、Ｒ’は－（CR_3R_4）$_a$－または－CR_3＝CR_4－であり、R_1’は、水素、低級アルキル、またはベンジルであり、Z_1’は、ハライド、低級アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルエーテル、保護水酸基、保護アミノ基または保護カルボン酸基であり、およびR_2’は、１～３０個の炭素原子を有する２価、直鎖もしくは分枝、置換もしくは非置換アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルキルアリーレン、アルキルエーテルまたはアリールエーテル部分、

－（Ｒ５）ｑＯ（（ＣＲ３Ｒ４）ｒＯ）ｓ（Ｒ５）ｑ－、または－（Ｒ５）ｑＣＯ２（（ＣＲ３Ｒ４）ｒＯ）ｓＣＯ（Ｒ５）ｑ－である。

【００７８】

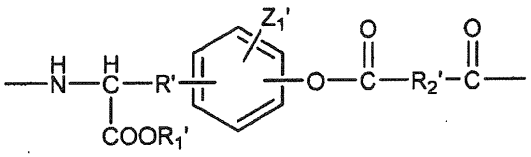
なお他の実施形態において、本発明のポリマーは、構造Ａのポリマーを含み：

【化２０】



式中、Ｚ１はＨであり、Ｒは－ＣＨ２－であり、Ｒ１は低級アルキルであり、Ｙは：

【化２１】



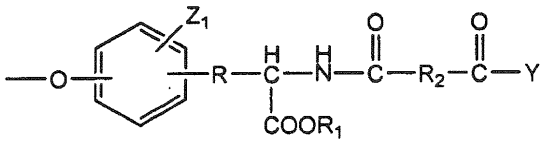
であり、

式中、Ｒ２およびＲ２’は異なり、独立して－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２－から選択され、Ｒ１’は、水素、低級アルキル、またはベンジルであり、Ｚ１’は、ハライド、低級アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルエーテル、保護水酸基、保護アミノ基または保護カルボン酸基であり、およびＲ２’は、１～３０個の炭素原子を有する２価、直鎖もしくは分枝、置換もしくは非置換アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルキルアリーレン、アルキルエーテルまたはアリールエーテル部分、－（Ｒ５）ｑＯ（（ＣＲ３Ｒ４）ｒＯ）ｓ（Ｒ５）ｑ－、または－（Ｒ５）ｑＣＯ２（（ＣＲ３Ｒ４）ｒＯ）ｓＣＯ（Ｒ５）ｑ－である。

【００７９】

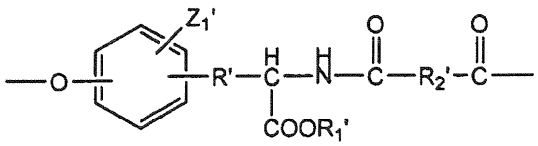
なお他の実施形態において、本発明のポリマーは、構造Ａのポリマーを含み：

【化２２】



式中、Ｚ１はＨであり、Ｒは－ＣＨ２－であり、Ｒ１は低級アルキルであり、Ｙは：

【化２３】



であり、

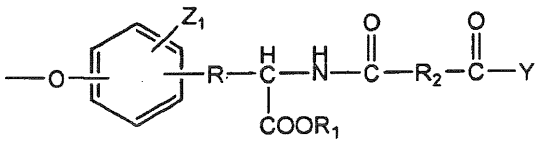
式中、Ｒ２およびＲ２’は同じであり、独立して－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２－から選択され、Ｒ１’は、水素、低級アルキル、またはベンジルであり、Ｚ１’は、ハライド、低級アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルエーテル、保護水酸基、保護アミノ基または保護カルボン酸基であり、およびＲ２’は、１～

３０個の炭素原子を有する２価、直鎖もしくは分枝、置換もしくは非置換アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルキルアリーレン、アルキルエーテルまたはアリールエーテル部分、－（Ｒ５）ｑＯ（（ＣＲ３Ｒ４）ｒＯ）ｓ（Ｒ５）ｑ－、または－（Ｒ５）ｑＣＯ２（（ＣＲ３Ｒ４）ｒＯ）ｓＣＯ（Ｒ５）ｑ－である。

【００８０】

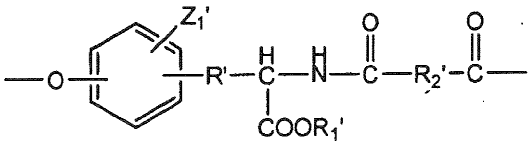
なお他の実施形態において、本発明のポリマーは、構造Ａのポリマーを含み：

【化２４】



式中、Ｚ１はＨであり、Ｒは－ＣＨ２－であり、Ｒ１は低級アルキルであり、Ｙは：

【化２５】



であり、

式中、Ｒ２およびＲ２’は異なり、独立して－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２－から選択され、Ｒ１’は、水素、低級アルキル、またはベンジルであり、Ｚ１’は、ハライド、低級アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルエーテル、保護水酸基、保護アミノ基または保護カルボン酸基であり、およびＲ２’は、１～３０個の炭素原子を有する２価、直鎖もしくは分枝、置換もしくは非置換アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルキルアリーレン、アルキルエーテルまたはアリールエーテル部分、－（Ｒ５）ｑＯ（（ＣＲ３Ｒ４）ｒＯ）ｓ（Ｒ５）ｑ－、または－（Ｒ５）ｑＣＯ２（（ＣＲ３Ｒ４）ｒＯ）ｓＣＯ（Ｒ５）ｑ－である。

【００８１】

本発明による特定のポリマーの例を下の表２に示す：

【００８２】

【表２Ａ】

Table 2

	Y		
TE-ｼﾞｸﾞﾘｺﾚｰﾄ-TEｸﾞﾙﾀﾚｰﾄ	Z_1 = H R=CH_2 R_1= CH_2-CH_3 R_2 = CH_2-O-CH_2		Z_1 = H R=CH_2 R_1= CH_2-CH_3 R_2 = CH_2-CH_2-CH_2
TE-ｸﾞﾙﾀﾚｰﾄ-TEｸﾞﾙﾀﾚｰﾄ	Z_1 = H R=CH_2 R_1= CH_2-CH_3 R_2 = CH_2-CH_2-CH_2		Z_1 = H R=CH_2 R_1= CH_2-CH_3 R_2 = CH_2-CH_2-CH_2
TE-ｽｸｼﾅｰﾄ-TEｸﾞﾙﾀﾚｰﾄ	Z_1 = H R=CH_2 R_1= CH_2-CH_3 R_2 = CH_2 CH_2		Z_1 = H R=CH_2 R_1= CH_2-CH_3 R_2 = CH_2 CH_2-CH_2
TE-ｸﾞﾙﾀﾚｰﾄ-TEｽｸｼﾅｰﾄ	Z_1 = H R=CH_2 R_1= CH_2-CH_3 R_2 = CH_2 CH_2-CH_2		Z_1 = H R=CH_2 R_1= CH_2-CH_3 R_2 = CH_2 CH_2
TE-ｼﾞｸﾞﾘｺﾚｰﾄ-TE(25% peg 600酸/75%ｸﾞﾙﾀﾙ酸)	Z_1 = H R=CH_2 R_1= CH_2-CH_3 R_2 = CH_2-O-CH_2		Z_1 = H R=CH_2 R_1= CH_2-CH_3 R_2 = CH_2 CH_2-CH_2-CH_2 (75%) 、 = CH_2-O-$(CH_2$-CH_2-O$)_{10\text{-}12}$-CH_2 (25%)
TE-ｼﾞｸﾞﾘｺﾚｰﾄ-TE(27.5% peg 600酸/72.5%ｸﾞﾙﾀﾙ酸)	Z_1 = H R=CH_2 R_1= CH_2-CH_3 R_2 = CH_2-O-CH_2		Z_1 = H R=CH_2 R_1= CH_2-CH_3 R_2 = CH_2 CH_2-CH_2-CH_2 (72.5%) = CH_2-O-$(CH_2$-CH_2-O$)_{10\text{-}12}$-CH_2 (27.5%)

【表２Ｂ】

TYRX-007/01WO

		Y	
TE-ｼﾞｸﾞﾘｺﾚｰﾄ-TE(25% PEG 400ﾋﾞｽｸｼﾅｰﾄ/75%ｽｸｼﾅｰﾄ)	Z_1 = H R=CH_2 R_1=CH_2-CH_3 R_2 = CH_2-O-CH_2		Z_1 = H R=CH_2 R_1=CH_2-CH_3 R_2 = CH_2 CH_2 (75%) = CH_2-CH_2-COO-$(CH_2$-CH_2-O$)_{8-10}$-CO-CH_2-CH_2(25%)
TE-ｼﾞｸﾞﾘｺﾚｰﾄ-TE(25% PEG 400ﾋﾞｽｸｼﾅｰﾄ/75%ｸﾞﾙﾀﾚｰﾄ)	Z_1 = H R=CH_2 R_1=CH_2-CH_3 R_2 = CH_2-O-CH_2		Z_1 = H R=CH_2 R_1=CH_2-CH_3 R_2 = CH_2 CH_2-CH_2 (75%) = CH_2-CH_2-COO-$(CH_2$-CH_2-O$)_{8-10}$-CO-CH_2-CH_2(25%)
TE-ｼﾞｸﾞﾘｺﾚｰﾄ-TE(35% PEG 400ﾋﾞｽｸｼﾅｰﾄ/65%ｱｼﾞﾍﾟｰﾄ)	Z_1 = H R=CH_2 R_1=CH_2-CH_3 R_2 = CH_2-O-CH_2		Z_1 = H R=CH_2 R_1=CH_2-CH_3 R_2 = CH_2-CH_2-CH_2-CH_2 (75%) = CH_2-CH_2-COO-$(CH_2$-CH_2-O$)_{8-10}$-CO-CH_2-CH_2 (25%)
TE-ｼﾞｸﾞﾘｺﾚｰﾄ-TE(25% PEG 400ﾋﾞｽｸｼﾅｰﾄ/75%ｱｼﾞﾍﾟｰﾄ)	Z_1 = H R=CH_2 R_1=CH_2-CH_3 R_2 = CH_2-O-CH_2		Z_1 = H R=CH_2 R_1=CH_2-CH_3 R_2 = CH_2-CH_2-CH_2-CH_2 (65%) = CH_2-CH_2-COO-$(CH_2$-CH_2-O$)_{8-10}$-CO-CH_2-CH_2 (35%)
TE-15Tｸﾞﾙﾀﾚｰﾄ	Z_1 = H R=CH_2 R_1=CH_2-CH_3 (85%) R_2 = CH_2 CH_2-CH_2	Z_1 = H R=CH_2 R_1= H (n%) R_2 = CH_2 CH_2-CH_2	Z_1 = H R=CH_2 R_1= H (15%-n) R_2 = CH_2 CH_2-CH_2

【００８３】

本発明のポリマーは、生体適合性および生分解性であることができる。ヘテロポリマー

（またはコポリマー）を作製するために、ポリマー命名の文脈でも記載したように、アミノフェノールおよび／または二塩基酸（もしくは適切な開始物質）の混合物を使用して本発明のポリマーを合成することができる。

【００８４】

ポリマーがコポリマーであるとき、ポリマーは少なくとも約０．０５、０．１、０．５、１、２、３、４、５、６、８、１０、１２、１５％から約３０、４０、５０、６０、７５、９０、９５または９９％までの任意の範囲の組合せで、少なくとも約０．０１％～１００％の反復モノマー単位を含有する。ある実施形態において、ポリマーのアミノフェノール部分における遊離酸形態の反復単位の範囲は約５～約５０％であり（すなわちR_1はＨである－R_1がベンジルであり、ベンジルは次に従来の合成方法、例えば加水分解によって除去される中間体によって調製）、残りのR_1基はアルキルまたは加水分解に対して安定である他のエステルである。これらのポリマーでは、遊離酸の好ましい範囲は約１０～約３０％、さらに好ましくは約１０または約１５％である。

【００８５】

代わりにまたは加えて、コポリマーは二塩基酸部分の様々な比を有することができるので、混合物は本明細書に記載する約２０％～約８０％の少なくとも１つの二塩基酸を有し、好ましくは本明細書に記載する２つ以上の二塩基酸の混合物である。好ましい混合二塩基酸は、各種のアルキレンオキシド型部分の組合せ、例えばＰＥＧ酸もしくはＰＥＧ－ビス－アルキル酸またはこれらのアルキレンオキシド型部分と他の、特に小型の二塩基酸、好ましくは必ずしもというわけではないが、天然型二塩基酸、例えばコハク酸、グルタル酸、アジピン酸およびジグリコール酸との組合せである。アルキレンオキシド混合物では、混合物は約２０、２５、３０、３５、４０、４５～約５０％の１つのアルキレンオキシドを、多くの実施形態において、約５０％の各アルキレンオキシドを含有する。アルキレンオキシド－他の二塩基酸の混合物では、混合物は約２０、２５、３０、３５、４０、４５または５０％のアルキレンオキシドを含有し、残りは他の二塩基酸である。これらの組合せでは、大半の実施形態におけるアルキレンオキシドの量は、約２０～約４０％である。

【００８６】

さらにアミノフェノールのエステル部分は、アルキルエステルもしくは別のクラスのエステル、例えばアルキルアリールエステル、またはアルキレンオキシド鎖もしくはエーテル鎖を有するエステル、または別の適合する官能基を使用することによって変化させることができる。このエステル部分を遊離酸に変換するために、米国特許第６，１２０，４９１号明細書に記載されているように加水分解によって除去できるベンジルエステル（または他の容易に加水分解可能な部分）を使用して、またはポリマーの主鎖を加水分解することなくベンジル基を優先的に除去する他の技法によって、ポリマーを合成することができる。したがって本発明のポリマーは、各種の置換基の間で変動を有するアミノフェノールと二塩基酸の混合物によって作製することが可能であり、すなわち相違は反復単位のＲ、R_1～R_{10}、Z_1または他の変数のいずれかに存在することができる。最後に、コポリマー中の他のモノマー単位は、このような部分がポリマーの特性を失わず、共重合してアミノフェノールおよび二塩基酸部分とのポリマーを形成できるという条件で、実質的に異なっていてもよい。

【００８７】

本発明のポリマーの破壊は、当分野で公知のインビトロまたはインビボ方法を使用して多種多様の方法で評価することができる。インビトロ方法によってインビボ分解を模倣することが有用であり得る。例えば３７℃、ｐＨ７．４のリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）中でのポリマーコートデバイス（または主に本発明のポリマーから形成された組成物またはデバイス）のエージングは、加水分解性分解プロセスを再現し得る。質量損失は、３７℃のＰＢＳ中に配置されているデバイス片、ポリマーまたは他の関連物質のフィルムの重量損失測定値を使用してインビトロで、またはポリマーが体液に暴露されるように好適な多孔質容器内に材料を皮下的にインプラントすることによってインビボで評価することができ

る。生理学的媒体または外植片容器からの定期的なデバイスの取出しと、続いての乾燥および秤量によって、材料の質量損失に関連する情報が生じる。分子量損失は、分子量を決定するために、外植され、乾燥させて、およびＧＰＣにかけた試料から所定の時点に分子量を評価することによって測定することが可能である。破壊生成物の特性も当業者に公知の方法によって決定することができる。さらに必要に応じて、インビボ動物モデルを使用して、インビボおよびインビトロ分解挙動を相関させることができる。

【００８８】

合成：

本発明のポリマーは、ポリマー化学分野で公知の技法を使用して、多種多様の方法によって合成できる。４つの方法が以下で説明されるが、これらの方法の変形は、当業者の知識の範囲内である。

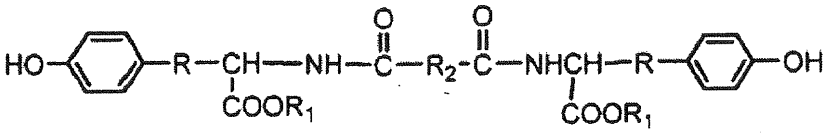
【００８９】

これらの第１の方法は、トリマージオールを合成することと、そのジオールを二塩基酸と縮合して所望のポリマーを生成することとによって、厳密に交互配置された（ａｂ）$_{n}$ポリマーを提供する。第１のステップは、ＨＯＢＴ（ヒドロキシベンゾトリアゾール）などの穏やかなカップリング剤を使用することによって、エステル結合形成よりもアミド結合形成に有利な条件下で行われる。したがってモノマーを反応させてトリマーを生成する。

ＨＯ－ＡＰ－ＮＨ$_{2}$＋ＨＯ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_{2\,a}$－Ｃ（Ｏ）－ＯＨ→ＨＯ－ＡＰ－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_{2\,a}$－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－ＡＰ－ＯＨ。

トリマーは以下に示す構造によって表すこともできる：

【化２６】



トリマーは精製され、ＤＰＴＳ（４－ジメチルアミノピリジニウム４－トルエンスルホナート）などのより強力なカップリング試薬を使用して第２の二塩基酸、ＨＯ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_{2\,b}$－Ｃ（Ｏ）ＯＨと反応させて、以下に示す厳密に交互配置された反復単位を得る：［Ｏ－ＡＰ－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_{2\,a}$－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－ＡＰ－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_{2\,b}$－Ｃ（Ｏ）］

【００９０】

第２の方法は、最初にトリマーを保護アミンによって合成することによって、厳密に交互配置されたポリマーである（ａｂ）$_{n}$ポリマーも生成する。これはアミン保護アミノフェノールに二塩基酸をカップリングすることと、各末端に保護アミンを有する得られたトリマーを単離することと、アミンを脱保護することと、縮合条件下で第２のジオールと反応させることとによって達成される。例えばＨＯ－ＡＰ－ＮＨＹおよびＨＯ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_{2\,a}$－Ｃ（Ｏ）ＯＨはカップリングされてＹＨＮ－ＡＰ－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_{2\,a}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－ＡＰ－ＮＨＹを生成し、式中、Ｙはトリマー中のエステル結合の存在下で除去することができる保護基であり、ＡＰは水酸基およびアミン基以外のアミノフェノール構造の残りの省略形である。脱保護の後、第２の二塩基酸、ＨＯ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_{2\,b}$－Ｃ（Ｏ）ＯＨを使用してこのトリマーを重合して、厳密に交互配置された（ａｂ）$_{n}$ポリマーを形成する。

【００９１】

第３の方法は、アミノフェノールを無水物と反応させて、以下の例示的な反応スキームに示すような遊離ＯＨ基および遊離ＣＯＯＨ基を有するダイマーを生成することによって、厳密に交互配置された（ａ）$_{n}$ポリマーを生成する：

ＨＯ－ＡＰ－ＮＨ$_{2}$＋Ｒ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_{2}$→ＨＯ－ＡＰ－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）

－Ｒ$_2$－ＣＯＯＨ。
反応生成物を精製して、さらなるカップリング試薬を添加して自己縮合を進行させて、以下に概略的に示すような、その中で二塩基酸が片側にアミド結合を有し、反対側にエステル結合を有するポリマーを生成する：
－（－Ｏ－ＡＰ－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_2$－Ｃ（Ｏ）－）（－Ｏ－ＡＰ－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_2$－Ｃ（Ｏ）－）（－Ｏ－ＡＰ－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ$_2$－Ｃ（Ｏ）－）－。
【００９２】
第４の合成方法は、アミノフェノールおよび二塩基酸のランダムコポリマーを生成する。この方法では、例えば米国特許第５，２１６，１１５号明細書、米国特許第５，３１７，０７７号明細書、米国特許第５，５８７，５０７号明細書、米国特許第５，６７０，６０２号明細書、米国特許第６，１２０，４９１号明細書、米国再発行発明第３７，１６０号明細書、および米国債発行発明第３７，７９５号明細書ならびに文献、他の特許および特許出願に記載されているように、等モル量の各化合物をカップリング試薬、好ましくは強反応性カップリング試薬、および触媒の存在下で反応させる。当業者は本発明のポリマーを合成するために、これらの手順をただちに変更することができる。これらのポリマーは一般に、低～中程度の分子量（３０～６０ｋＤａ）を有する。
【００９３】
ポリマーおよび合成中間体は、抽出、沈殿、濾過、再結晶などの通常の方法を使用して当業者が精製することができる。
【００９４】
上述の方法のカップリング剤の例は、これに限定されるわけではないが、ＥＤＣＩ・ＨＣｌ（１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド）、ＤＣＣ（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、ＤＰＴＳと組合せたＤＩＰＣ（ジイソプロピルカルボジイミド）、ＰＰＴＳ（ピリジニウムトシレート）、ＤＭＡＰ（４－ジメチルアミノピリジン）を含む。ＥＤＣＩ・ＨＣｌの使用は、上述の第１の合成方法の第１のステップでトリマーを生成するために好ましい。好適な溶媒は、これに限定されるわけではないが、純粋の、またはより少量のＮＭＰもしくはＤＭＦと組合せた、塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンを含む。
【００９５】
したがって上述の第１の合成方法は、約２当量のアミノフェノールおよび約１当量の第１の二塩基酸をカップリング剤と、アミド結合を優先的に形成して、アミノフェノール－ジアミド－アミノフェノールのトリマーを生成する時間および条件下で反応させること、トリマーを回収して、このトリマーを約１当量の第２の二塩基酸と第２のカップリング剤の存在下である時間にわたって、前記ＰＥＡポリマーを形成する条件下でさらに反応させることおよびポリマーを回収することによって、対応するランダムポリマーよりも分子量が少なくとも４０～１００％大きい、厳密に交互配置されたＰＥＡポリマーを合成する方法に関する本発明の方法を提供する。この合成方法によって、ＰＥＡポリマー中の二塩基酸およびアミノフェノールを予測可能な構造的方式で容易に変更することができる。
【００９６】
この方法では、第１のカップリング反応は、アミド結合形成に有利な条件下で行われる。このような条件は穏やかなカップリング条件を使用して、より弱いカップリング試薬を用いる。このステップに特に有用なカップリング試薬は、有機溶媒中で共触媒ＨＯＢｔを用いたＥＤＣＩ・ＨＣｌである。反応時間は、反応を完了に近づける、または完了に至らせるように選択すべきであり、すなわちポリマーのさらなる分子量の増加がほとんどまたは全く見られなくなるまでである。代表的な反応時間は、少なくとも一晩（１２～１６時間）～約（２４～４８時間）で変動し、当業者がただちに決定することができる。反応温度も当業者がただちに決定することができる。第２のカップリング反応では（トリマーの単離後）、より強力なカップリング剤を使用してエステル結合形成を促進する。いくつかの場合では、反応がある時間にわたって進行した後に、第２の反応は、第２の二塩基酸の少量の追加量（１～１０％）を用いて反応をスパイクすることによって、追加の分子量の

増加を達成する。
【００９７】
この方法では、第１および第２の二塩基酸は同じまたは異なることが可能であり、どちらの二塩基酸も２つ以上の異なる二塩基酸の混合物を含むことができる。同様に、トリマーの混合物を使用することができる。有用なカップリング剤および溶媒の例は、上または実施例に記載されている。
【００９８】
使用：
本発明のポリマーは、生体適合性生分解性ポリマーが必要なときに、医療用デバイスをコーティングするための、完全または部分吸収性医療用デバイスを形成するための、特異的な方式で薬物を送達するための（このようなデバイスと併せて、またはポリマー、薬物および他の薬剤を含む医薬組成物の一部としてのどちらかで無数の生物学的使用を有する。ポリマーは薬物が存在しなくても有用であることを理解すべきである。例えば外科用メッシュへのポリマーコーティングは、メッシュの剛性を向上させ、これによりインプラント時の取扱いが容易になり、それでもなお長時間にわたって軟化して、患者にとって快適であるメッシュが提供される。さらにポリマーコーティングされたフラットメッシュは、３次元形状に形成することが可能であり、これは外科的修復で有用であり得る。完全吸収性デバイスは、溶解前のある期間にわたって強度を与えることを目的とする縫合糸として、一時的な創傷閉鎖、例えば大腿骨プラグなどとして使用することができる。
【００９９】
本発明のポリマーのさらなる使用は例えば、多種多様の用途のためにコーティングされた外科用メッシュについて記載されている、２００７年２月８日に出願されたＵ．Ｓ．Ｓｅｒｉａｌ　Ｎｏ．１１／６７２，９２９、心調律管理デバイス、神経刺激装置ならびに他のインプラント型医療用デバイスの完全および部分吸収性カバーリング、パウチ、バッグおよびコーティングメッシュについて記載されている、２００６年１１月６日に出願されたＵ．Ｓ．Ｓｅｒｉａｌ　Ｎｏ．６０／８６４，５９７、ならびに乳房インプラント用の吸収性カバーリングについての２００７年３月２９日に出願されたＵ．Ｓ．Ｓｅｒｉａｌ　Ｎｏ．６０／９０８，９６０に詳細に記載されている。
【０１００】
本発明の組成物を使用して、（ｉ）生分解性ポリマーから利益を得ることができる用途に十分な機械特性を有する、（ｉｉ）ポリマー担体から得た追加の分子を実質的に含まない薬剤を放出することができる、（ｉｉｉ）所定の放出速度および吸収速度を有するように設計することができる、ならびに（ｉｖ）生物活性および／または生物有用性であるだけでなく、ポリマーから形成された医療用製品もしくはコーティングの物理特性および／または機械特性も制御する薬剤と組合せることができる、医療用製品およびコーティングを形成することができる。
【０１０１】
ブレンド：
薬物放出および吸収特徴を操作する追加の方法は、ポリマーをブレンドすることである。したがって本発明は、本発明のポリマーの他の生体適合性ポリマー、例えば他の生分解性ポリマーとのブレンドを提供する。これらの他のポリマーは、これに限定されるわけではないが、とりわけポリ乳酸、ポリグリコール酸ならびにそのコポリマーおよび混合物、例えばポリ（Ｌ－ラクチド）（ＰＬＬＡ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）（ＰＬＡ、）ポリグリコール酸［ポリグリコリド（ＰＧＡ）］、、ポリ（Ｌ－ラクチド－ｃｏ－Ｄ，Ｌ－ラクチド）（ＰＬＬＡ／ＰＬＡ）、ポリ（Ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＬＡ／ＰＧＡ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＡ／ＰＧＡ）、ポリ（グリコリド－ｃｏ－トリメチレンカーボネート）（ＰＧＡ／ＰＴＭＣ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－ｃｏ－カプロラクトン）（ＰＬＡ／ＰＣＬ）およびポリ（グリコリド－ｃｏ－カプロラクトン）（ＰＧＡ／ＰＣＬ）、ポリ（オキサ）エステル、ポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）、ポリジオキサン（ＰＤＳ）、ポリプロピレンフマレート、ポリ（エチルグルタ

メート－ｃｏ－グルタミン酸）、ポリ（ｔｅｒｔ－ブチルオキシ－カルボニルメチルグルタメート）、ポリカプロラクトン（ＰＣＬ）、ポリカプロラクトンｃｏ－ブチルアクリレート、ポリヒドロキシブチラート（ＰＨＢＴ）およびポリヒドロキシブチラートのコポリマー、ポリ（ホスファゼン）、ポリ（ホスフェートエステル）、ポリ（アミノ酸）、ポリデプシペプチド、マレイン酸無水物コポリマー、ポリイミノカーボネート、ポリ［（９７．５％ジメチル－トリメチレンカーボネート）－ｃｏ－（２．５％トリメチレンカーボネート）］、ポリ（オルトエステル）、他のチロシン由来ポリアリレート、他のチロシン由来ポリカーボネート、他のチロシン由来ポリイミノカーボネート、他のチロシン由来ポリホスホネート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリアルキレンオキシド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリサッカライド、例えばヒアルロン酸、キトサンおよび再生セルロース、ならびにタンパク質、例えばゼラチンおよびコラーゲン、ならびにその混合物およびコポリマー、ならびにＰＥＧ誘導体または上記のいずれかのブレンドを含む。

【０１０２】

ブレンドを使用することにより、デバイスの一部または全部について様々な吸収時間を有する部分吸収性デバイスおよび完全吸収性デバイスを作製する性能を含め、多くの利点が得られる。例えば部分吸収性デバイスは、長時間にわたって多孔性が向上して、ひいては組織を内殖させ得る。当業者はただちにブレンドするポリマーの組合せを選択して、ブレンドに必要な各ポリマーの量を決定して特定の生成物を生成するまたは特定の結果を達成することができる。

【０１０３】

薬物：

大半の実施形態において、本発明のポリマー、モノマーおよびブレンドと適合性である１つ又は複数の薬物、生物学的薬剤、または活性成分は、本発明のポリマー、モノマー、もしくはブレンドによりコーティングもしくは形成された医薬組成物もしくは医療機器に包含される、医薬組成物もしくは医療機器に形成される、または医薬組成物もしくは医療機器と併せてもしくは組合せて使用することができる（「適合性」は、薬物がポリマーを分解せず、ポリマーが薬物を分解しないことを意味する）。このような薬物および薬剤の用量は、当分野で公知であり、治療的有効量で使用される。ポリマーの分解および吸収を測定することに加えて、当業者は、同じ技法ならびに他の技法を使用して薬物放出をモニターすることができる。例えば抗生物質活性は阻害アッセイの領域によって測定することができ、疼痛軽減は疼痛およびそれ以上の動物モデルで測定することができる。

【０１０４】

本発明により、薬物および生物活性剤は、これに限定されるわけではないが，麻酔薬、抗菌薬（抗生物質、抗真菌剤および抗細菌剤を含む）、抗炎症剤、線維形成抑制剤、抗瘢痕化剤、細胞増殖抑制剤、成長因子などを含む。

【０１０５】

本明細書で使用する場合、「薬物（ｄｒｕｇ）」という用語は、小型分子または大型分子例えばタンパク質、核酸などにかかわらず、あらゆる種類の治療剤を含むために使用される。本発明の薬物は、単独でまたは組合せて使用できる。

【０１０６】

本明細書で使用する場合、「治療的有効量」は、障害または疾患を治療、改善または予防する所望の治療効果を達成するために宿主への投与が必要である、薬物または生物活性剤のその量を指す。例えば治療的有効量は、使用中の特定の薬物または生物学的薬剤に関連して、抗菌薬活性、疼痛軽減、抗炎症活性、抗線維症活性、抗腫瘍または抗癌活性などを提供するその量であり得る。公知の薬物の潜在的な治療的有効量は、文献で入手できるか、または新規もしくは公知の薬物については、当分野で公知の方法、技法および標準を使用して決定することができる。

【０１０７】

非ステロイド性抗炎症剤の例は、これに限定されるわけではないが、アセトアミノフェ

ン、アスピリン、セレコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、フルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナメート、メロキシカム、メチルサリチレート、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、スリンダク、トルメチンおよびトロラミンを含む。

【０１０８】

麻酔薬の例は、これに限定されるわけではないが、リドカイン、ブピバカイン、メピバカインおよびキシロカインを含む。局所麻酔薬は弱い抗細菌特性を有し、急性疼痛および感染の予防の二重の役割を果たすことができる。

【０１０９】

抗菌薬の例は、これに限定されるわけではないが、アミノグリコシド、例えばアミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ストレプトマイシン、およびトブラマイシン、抗生物質、例えばバシトラシン、クリンダマイシン、ダプトマイシン、リンコマイシン、リネゾリド、メトロニド、ポリミキシン、リファキシミン、バンコマイシン、セファロスポリン、例えばセファゾリン、マクロライド抗生物質、例えばエリスロマイシン、アジスロマイシンなど、β－ラクタム抗生物質、例えばペニシリン、キノロン、例えばシプロフロキサシン、スルホンアミド、例えばスルファジアジン、テトラサイクリン、例えばミノサイクリンおよびテトラサイクリン、および他の抗生物質、例えばリファンピン、トリクロサン、クロルヘキシジン、シロリムスおよびエベロリムスを含む。

【０１１０】

使用することができる他の薬物は、これに限定されるわけではないが、ケフレックス、アシクロビル、セファラジン、マルファレン（ｍａｌｐｈａｌｅｎ）、プロカイン、エフェドリン、アドリアマイシン、ダウノマイシン、プルンバギン、アトロピン、キニン、ジゴキシン、キニジン、生物活性ペプチド、セファラジン、セファロチン、シス－ヒドロキシ－Ｌ－プロリン、メルファラン、ペニシリンＶ、ニコチン酸、ケモデオキシコール酸、クロランブシルおよび抗新生物剤、例えばパクリタキセル、シロリムス、５－フルオロウラシルなどを含む。有用なタンパク質の例は、細胞増殖抑制剤、例えば上皮増殖因子拮抗薬を含む。

【０１１１】

本発明の好ましい抗菌剤は、単独のまたは組合わされた、リファンピン、ミノサイクリン、ゲンタマイシン、バンコマイシン、トリクロサン、シロリムスおよびエベロリムスを含む。リファンピンおよびミノサイクリンは、抗菌剤の好ましい組合せである。

【０１１２】

ロイコトリエン阻害薬／および拮抗薬は、抗炎症剤であり、これに限定されるわけではないが、ロイコトリエン受容体拮抗薬、例えばアシタザノラスト、イラルカスト、モンテルカスト、プランルカスト、ベルルカスト、ザフィルルカストおよびジロートンを含む。

【０１１３】

医薬製剤：

本発明のポリマーおよびブレンドは、１つ又は複数のこれらの分子、１つ又は複数の薬物（活性成分として）、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物として製剤することができる。医薬的に許容される担体は、滅菌液体、例えば水および石油、動物、植物または合成起源の油を含む油、例えばラッカセイ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などであり得る。水は、医薬組成物が静脈内投与されるときに好ましい担体である。食塩溶液ならびにデキストロースおよびグリセロール水溶液は、特に注射用液剤のための液体担体として使用することもできる。好適な製薬担体は周知である。薬理活性剤に加えて、組成物は、作用部位への送達のために医薬的に使用することができる調製物への活性化合物の処理を促進する賦形剤および助剤を含む好適な医薬的に許容される担体を含有し得る。非経口投与に好適な製剤は、水溶性形態、例えば水溶性塩の活性化合物の水溶液を含む。加えて、活性化合物の懸濁剤は、必要に応じて油性注射用懸濁剤として投与され得る。好適な親油性溶媒またはビヒクルは、脂肪油、例えばゴマ油または合成脂肪エステル、例えばエチルオレアートまたはトリグリセリドを含む。水性注射用懸濁剤は、例えばナトリウムカルボ

キシメチルセルロース、ソルビトール、およびデキストランを含む、懸濁剤の粘度を上昇させる物質を含有することができる。場合により、懸濁剤懸濁剤は安定剤も含有することができる。リポソームを使用して、細胞中への送達のために薬剤をカプセル化することもできる。

【０１１４】

本発明による全身投与のための医薬製剤は、経腸、非経口または局所投与のために製剤することができる。実際に、全３種類の製剤を同時に使用して、活性成分の全身投与を達成することができる。

【０１１５】

経口投与に好適な製剤は、硬および軟ゼラチンカプセル剤、丸剤、コート錠を含む錠剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤または吸入剤およびその制御放出形態を含む。

【０１１６】

本発明のポリマーおよびブレンドは、これらの化合物の哺乳動物への数日間、少なくとも数週間、１カ月またはそれ以上の期間にわたる持続送達を可能にする、医薬組成物中に包含させることもできる。このような製剤は、Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏｓ．５，９６８，８９５および６，１８０，６０８　Ｂ１に記載されている。

【０１１７】

局所投与では、いずれの一般的な局所製剤、例えば液剤、懸濁剤、ゲル、軟膏または膏薬なども使用することができる。このような局所製剤の調製は、例えばＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓによって例示されているように、医薬製剤の分野で十分に記載されている。局所用途では、本発明のポリマーおよびブレンドは、粉剤またはスプレー剤として特にエアゾール形態で投与することもできる。活性成分は、全身投与に適した医薬組成物で投与することができる。公知であるように、薬物が全身投与される場合、その薬剤は経口投与のために粉剤、丸剤、錠剤などとして、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤として調製することができる。静脈内、腹腔内または病変内投与では、活性成分は、注射によって投与することが可能な液剤または懸濁剤として調製することができる。ある場合において、活性成分を坐剤形態に、または皮膚もしくは筋肉内注射に基づくデポー剤用の長期放出製剤として製剤することが有用であり得る。一実施形態において、本発明のポリマーおよびブレンドは吸入療法を促進し得る。吸入療法では、ポリマーまたはブレンドは活性成分と共に、定量吸入器による投与に有用な液剤または乾燥粉剤吸入器に好適な形態とすることができる。

【０１１８】

医療用デバイス：

本発明のポリマーおよびブレンドを使用して、任意の軟組織欠損を再建、補強、ブリッジ、交換、修復、支持、安定化、定置または強化するために使用されるインプラント型プロテーゼをコーティングまたは形成することができる。例えば本発明によって治療できる軟組織欠損は、これに限定されるわけではないが、鼠径ヘルニア、大腿ヘルニア、臍ヘルニア、腹部ヘルニア、切開創ヘルニア、筋肉ヘルニア、横隔膜ヘルニア、腹胸部ヘルニアおよび胸部ヘルニアを含む、ヘルニアを含む。プロテーゼは、筋肉弁の構造補強、血管完全性の提供、靭帯の修復／置換、および膀胱スリング、乳房リフト、または器官バッグ／ラップを用いて行われるような器官の支持／定置／再定置のために使用することもできる。プロテーゼは、軟組織を含む再建処置、例えば整形外科用移植片の支持体／安定化、再建外科用移植片の支持体、および骨折の支持体として使用できる。プロテーゼは、一般にメッシュ、膜、またはパッチであり、製織または不織メッシュなどを含む。

【０１１９】

さらに本発明のポリマーおよびブレンドは、創傷閉鎖補助材、例えばステープル、縫合糸、タック、リング、ネジなどにコーティングをする、または創傷閉鎖補助材を形成するために使用することができる。

【０１２０】

本発明のポリマーおよびブレンドを使用して、インプラント型医療用デバイスのパウチ

、カバーリング、ポケットなどに形成されたメッシュをコーティングするために、またはメッシュを形成するために使用することができる。このようなインプラント型医療用デバイスは、これに限定されるわけではないが、心調律管理デバイス、例えばペースメーカー、除細動器、パルス発生器ならびに他のインプラント型デバイス、例えばインプラント型アクセスシステム、神経刺激装置、脊髄刺激装置、乳房インプラントまたはその他のインプラント型医療用デバイスを含む。したがってカバーリング、パウチ、ポケットなどは、これらのデバイスの所定の位置への固定、疼痛軽減の提供、瘢痕化または線維化の抑制、細菌の増殖または感染の抑制または予防、他の薬物のインプラント部位の送達の役割を果たすことができる。

【０１２１】

本発明のポリマーおよびブレンドは、一時的なまたは多少の時間制限のある治療上の必要性を有する任意のインプラント型または挿入型医療用デバイスならびに永続的機能を備えた医療用デバイス（例えば関節置換）と併せて使用することもできる。例えばこのようなポリマーを使用して、開存した血管を残しながら、十分な治癒期間の後に完全に吸収されるようになる、完全吸収性血管ステントを形成することができる。完全吸収性ステントは、１つ又は複数の薬剤と併せて使用され得る。

【０１２２】

本ポリマーおよびブレンドが有用である医療用デバイスのさらに詳細なおよび他の例は、これに限定されるわけではないが、カテーテル（例えば腎臓または血管カテーテル、例えばバルーンカテーテル）、ガイドワイヤ、バルーン、フィルタ（例えば大静脈フィルタ）、ステント（心血管ステント、脳ステント、尿道ステント、尿管ステント、胆管ステント、気管ステント、消化管ステントおよび食道ステントを含む）、ステント移植片、脳動脈瘤フィラーコイル（Ｇｕｇｌｉｌｍｉ）デタッチャブルコイルおよび金属コイルを含む）、血管移植片、心筋プラグ、大腿骨プラグ、パッチ、ペースメーカーおよびペースメーカーリード、心臓弁、血管弁、生検デバイス、無傷皮膚および損傷皮膚（創傷を含む）への治療剤送達用パッチ、軟骨、骨、皮膚および他のインビボ組織再生のための組織工学用足場、手術部位の縫合糸、縫合糸アンカー、吻合クリップおよび吻合リング、組織ステープルならびに結紮クリップ、整形外科用固定デバイス、例えば足首、膝、および手部分の干渉ネジ、靭帯結合および半月板修復のためのタック、骨折固定のためのロッドおよびピン、頭蓋顎顔面修復のためのネジおよびプレート、歯科用デバイス、例えば抜歯後の空隙充填材および歯周外科手術後の組織再生誘導膜フィルム、ならびに体内にインプラントまたは挿入される各種のコーティング基材を含む。

【０１２３】

本明細書に記載する医療用デバイスのいずれかによるポリマーおよびブレンドの使用は、１つ又は複数の薬物を含み、１つ又は複数の薬剤と共に使用することができる。

【０１２４】

したがって本発明は、デバイスを患者にインプラントすることによる、特に心血管障害、神経障害、ヘルニアもしくはヘルニア関連障害、眼の疾患などの障害および疾患、または解剖学的な修復、再建、置換もしくは増強のための、本発明のポリマーまたはブレンドを、例えばコーティングとして、カバーリングと併せてまたは完全もしくは部分デバイスとして含む医療用デバイスまたは医療用デバイスアセンブリをインプラントすることを含む、患者の障害または疾患を治療する方法を提供する。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、方法を使用して、アテローム性動脈硬化、血栓症、再狭窄、出血、血管の解離または穿孔、血管動脈瘤、不安定プラーク、慢性完全閉塞、跛行、静脈および人工移植片の吻合部増殖、胆管閉塞、尿管閉塞、腫瘍による閉塞またはその組合せを治療するためにステントをインプラントする。

【０１２６】

他の実施形態において、方法を使用して、ヘルニアを含む任意の軟組織欠損を再建、補強、ブリッジ、交換、修復、支持、安定化、定置または強化するために外科用メッシュを

インプラントする。
【０１２７】
なお他の実施形態において、方法を使用して、医療用デバイスアセンブリ、例えばカバーリングもしくはパウチ内のＣＲＭ、パウチもしくはカバーリング内の神経刺激装置、またはパウチもしくはカバーリング内の乳房インプラントをインプラントする。
【０１２８】
本発明の範囲から逸脱することなく、上述の本発明に対して各種の省略、追加および修正がなされ得ることと、ならびにこのようなすべての修正および変更が、添付の特許請求の範囲によって定義されるような本発明の範囲内に含まれるものとすることが、当業者によって認識される。本明細書で引用するすべての参考文献、特許、特許出願または他の文書は、ここに引用することであらゆる目的において本明細書の一部をなすものとする。
【実施例】
【０１２９】
（実施例１）
（一般的な方法）
分子量（Ｍｏｌ．Ｗｔ．）は、ゲル透過クロマトグラフィー（ＧＰＣ）により、３個の架橋ポリスチレンカラムを使用して、０．８ｍｌ／分にてＤＭＦ／０．１％　ＴＦＡ中で流下させ、$Ｒ_{1}$検出器を使用してポリエチレングリコール標準に対して測定することによって決定した。
【０１３０】
$Ｔ_{g}$値は、ＤＳＣにより１０℃／分の加熱勾配を使用して決定した。報告値は、第２の勾配サイクルから計算した。
【０１３１】
プロトンｎｍｒスペクトルは、$Ｄ_{6}$ＭＳＯでテトラメチルシランを内部較正標準として決定した。
【０１３２】
（実施例２）
（厳密に交互配置された$（ａｂ）_{n}$ポリマーの合成）
（Ａ．ｐ（ＴＥ－Ｄｇ－ＴＥ　３５％ＰＥＧ４００－ビス－スクシネート：アジペート）の合成）
（ステップ１：ＴＥ－Ｄｇ－ＴＥの合成）
チロシンエチルエステル遊離塩基（０．２５６４モル、５３．６５ｇ）をジグリコール酸（０．１２７５モル、１７．１ｇ）と、ＨＯＢＴ．$Ｈ_{2}$ＯおよびＥＤＣＩ・ＨＣｌの存在下でＮ－メチルピロリジノン（ＮＭＰ）溶媒中で反応させた。反応は３～３０℃にて１６～１８時間の期間にわたって行った。液液抽出精製の間にエチルアセテートを使用した。収率：９０％。融点：１２８～１２９℃。質量：５１７．２１（Ｍ＋１）。
【０１３３】
ＮＭＲ：９．２－９．２５ｐｐｍ（２Ｈ，１重線、）、８．２５－８．３２ｐｐｍ（２Ｈ，２重線）、６．９５－７．１５ｐｐｍ（４Ｈ，２重線）、６．６－６．７ｐｐｍ（４Ｈ，２重線）、４．４－４．５ｐｐｍ（２Ｈ，４重線）、４．０－４．０１ｐｐｍ（４Ｈ，４重線）、３．８５－３．９８（４Ｈ，４重線）、２．８２－２．８９ｐｐｍ（４Ｈ，多重線）、１．０８－１．１６ｐｐｍ（６Ｈ，３重線）。
【０１３４】
（ステップ２：ｐ（ＴＥ－Ｄｇ－ＴＥ　３５％Ｐｅｇ４００－ビス－スクシネート：アジペート）の合成）
ＴＥ－Ｄｇ－ＴＥ（０．１モル、５１．６６ｇ）をＰＥＧ４００－ビス－コハク酸（０．０３５モル、２２．２７ｇ）およびアジピン酸（０．０６５モル、９．５ｇ）ならびにＤＰＴＳおよびジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＰＣ）の存在下、塩化メチレン溶媒中で反応させた。反応は３２～３８℃にて１８～２０時間の期間にわたって行った。ポリマーの沈殿にイソプロピルアルコールを使用した。収率：８８％。ＧＰＣ：＞１００ｋＤ

ａ。T_g：１９～２２℃。
【０１３５】
ＮＭＲ：８．３７－８．３８ｐｐｍ（ｄ，１Ｈ）、７．２４－７．２６ｐｐｍ（ｍ，４Ｈ）、６．９９－７．０２ｐｐｍ（ｍ，４Ｈ）、４．４８－４．５５ｐｐｍ（ｑ，１Ｈ）、４．１５－４．２ｐｐｍ（ｔ，４Ｈ）、４．０－４．０４ｐｐｍ（ｑ，２Ｈ）、３．８８－３．９６ｐｐｍ（ｍ，４Ｈ）、３．５９－３．６５ｐｐｍ（ｔ，４Ｈ）、３．４７－３．５４ｐｐｍ（ｍ，３２Ｈ）、２．９５－３．１ｐｐｍ（ｍ，１Ｈ）、２．８１－２．８６ｐｐｍ（ｔ，４Ｈ）、２．６７－２．７０ｐｐｍ（ｔ，４Ｈ）、２．６２－２．６８ｐｐｍ（ｍ，４Ｈ）、１．７２－１．８２ｐｐｍ（ｍ，４Ｈ）、１．１－１．１５ｐｐｍ（ｔ，３Ｈ）。
【０１３６】
（Ｂ．ｐ（ＴＥジグリコレート）交互の合成）
この合成は、ステップ２で第１のステップと同じ二塩基酸、すなわちジグリコール酸を使用したことを除いて、一般に本実施例のＡ節と同じステップに従った。収率：７５％．分子量：４７ｋＤａ。多分散指数（ＰＤＩ）：１．２５。T_g：５６．１℃。
【０１３７】
ＮＭＲ：８．４５ｐｐｍ（２Ｈ，ＮＨ，ｄ）、８．３ｐｐｍおよび８．２ｐｐｍ（＜０．１Ｈ，ＮＨ，２重線）、７．３ｐｐｍ　７．１ｐｐｍ（８Ｈ，芳香族，a^2b^2）、４．４５ｐｐｍ（２Ｈ，メチニル，ｍ）、４．１ｐｐｍ（４Ｈ，ジグリコレート，ｑ）、３．９ｐｐｍ（４Ｈ，Ｏ－CH_2，ｑ）、３．１ｐｐｍ（４Ｈ，ベンジル，ｍ）、１．１ｐｐｍ（６Ｈ，末端メチル，ｑ／ｍ）。
【０１３８】
（Ｃ．ｐ（ＴＥグルタレート）交互の合成）
この合成は、ステップ１で二塩基酸がグルタル酸を、ステップ２で同じ二塩基酸、すなわちグルタル酸を使用したことを除いて、一般に本実施例のＡ節と同じステップに従った。
収率：６１％。分子量：６０ｋＤａ、ＰＤＩ：１．２４、T_g：７０℃。
【０１３９】
ＮＭＲ：８．４５ｐｐｍ　８．３５ｐｐｍ（２Ｈ，ＮＨ２重線：１：１４）、７．３ｐｐｍ　７．１ｐｐｍ（全８Ｈ，芳香族，a^2b^2）、４．４５ｐｐｍ（２Ｈ，メチニル，ｍ）、４．１ｐｐｍ（４Ｈ，Ｏ－CH_2，ｍ）、２．８ｐｐｍ（４Ｈ，末端グルタリル，ｍ）、２．７ｐｐｍ（４Ｈ，ベンジル，ｍ）、１．６ｐｐｍ（２Ｈ，中央グルタリル，ｍ）、１．１ｐｐｍ（６Ｈ，末端メチル，ｔ）。
【０１４０】
（Ｄ．表１のポリマーの合成）
これらのポリマーの合成は一般に、示されたアミノフェノール、トリマー（ｔｉｍｅｒ）および二塩基酸を使用して、この実施例のＡ節に記載された通りに行った。表１に、これらのポリマーの多くの分子量（ＧＰＣによって決定）およびT_gを示す。
【０１４１】
（実施例３）
（ランダムＡＰ－Ｘポリマーの合成）
（Ａ．一般合成経路）
ランダムポリマーは一般に、Ｕ．Ｓ．Ｐａｔｅｎｔ　Ｎｏｓ．５，２１６，１１５および５，５９７，５０７に記載されているように、カルボジイミド媒介カップリング反応を使用して合成した。簡潔には、等モル量のアミノフェノールおよび二塩基酸を、ＤＩＰＣをカップリング剤として使用して、４－ジメチルアミノピリジウムパラ－トルエンスルホン酸（ＤＰＴＳ）の存在下、塩化メチレン中で縮合した。遊離酸部分を含有するポリマーについては、同様の合成は、Ｕ．Ｓ．Ｐａｔｅｎｔ　Ｎｏ．６，１２０，４９１に記載されているように、最初に対応するベンジルエステル含有ポリマー（すなわちアミノフェノールはベンジルエステルを有していた）を合成して、次に水素化することによって行い、

遊離酸含有ポリマーを得た。ポリマーは通常、イソプロパノールからの反復沈殿によって単離した。

【０１４２】

（Ｂ．ｐ（ＴＥジグリコレート）ランダムの合成）

合成は一般に、アミノフェノールとしてのチロシンエチルエステルおよび二塩基酸としてのジグリコール酸を使用して、この実施例のＡ節に記載された通りに行った。収率：６０％。

分子量２７ｋＤａ。ＰＤＩ：１．５０。T_g：５４．５℃。

【０１４３】

ＮＭＲ：８．４５ｐｐｍ　８．３５．ｐｐｍ（２Ｈ，ＮＨ２重線：１：１．６）、７．３ｐｐｍ　７．１ｐｐｍ（全８Ｈ，芳香族，a^2b^2）、４．４５ｐｐｍ（２Ｈ，メチニルｍ）、４．１ｐｐｍ（４Ｈ，Ｏ－CH_2，ｍ）、２．９ｐｐｍ（４Ｈ，末端グルタリル，ｍ）、２．７ｐｐｍ　２．４ｐｐｍ（４Ｈ，ベンジル，ｍ）、１．８ｐｐｍ（２Ｈ，中央グルタリル，ｍ）、１．１ｐｐｍ（６Ｈ，末端メチル，ｔ）。

【０１４４】

（Ｃ．ｐ（ＴＥグルタレート）ランダムの合成）

合成は一般に、アミノフェノールとしてのチロシンエチルエステルおよび二塩基酸としてのグルタル酸を使用して、この実施例のＡ節に記載された通りに行った。分子量：４４ｋＤａ、ＰＤＩ：１．１９、T_g：６８℃。

【０１４５】

（Ｄ．ｐ（ＴＥスクシネート）ランダムの合成）

合成は一般に、アミノフェノールとしてのチロシンエチルエステルおよび二塩基酸としてのコハク酸を使用して、この実施例のＡ節に記載された通りに行った。

【０１４６】

（実施例４）

（ポリマー分解および質量損失の試験）

これらの試験では、示したポリマーおよび薬物は存在する場合、有機溶媒に溶解させて、外科用ポリプロピレンメッシュにスプレーコーティングした。通例、９：１　テトラヒドロフラン／メタノールによるポリマーの、または比が１：１：８　リファンピン：ミノサイクリン：ポリマーの１％溶液をメッシュの各面でスプレーノズルを反復して通過させることにより各面が所望の量の抗菌薬固定ポリマーでコーティングされるまで、外科用メッシュにスプレーコーティングする。メッシュを使用前に真空乾燥器で少なくとも７２時間乾燥させて、分解試験用のサイズに切断する。

【０１４７】

分子量（ＭＷ）プロファイル：ＭＷの減少を時間の関数としてモニターするために、メッシュを０．０１Ｍ　ＰＢＳまたはＴｗｅｅｎ２０を含む０．０１Ｍ　ＰＢＳ（５０～１００ｍＬ）によって３７℃にて振とうしながらインキュベートする。各時点において、ポリマー試料を溶媒に溶解し、濾過して、ゲル透過クロマトグラフィー（ＧＰＣ）による分析のために分析用バイアルに移す。

【０１４８】

質量損失プロファイル：質量損失分析のために、メッシュを０．０１Ｍ　ＰＢＳまたはＴｗｅｅｎ２０を含む０．０１Ｍ　ＰＢＳ（５０～１００ｍＬ）によって３７℃にて振とうしながらインキュベートする。バイアル内の緩衝液を定期的な間隔で交換して、可溶性分解構成要素について分析する。各時点において、３個の小型バイアルから緩衝液１～２ｍＬを濾過して、逆相ＨＰＬＣによる分析のために分析用バイアルに移す。またはデバイスを洗浄、乾燥および秤量して（最終重量）、最初の重量から最終重量を引くことによって質量損失を決定することができる。

【０１４９】

ポリマーコーティングしたメッシュでのランダムポリマーおよび交互ポリマーの生理学的分解条件下で保持された質量の結果を図１に示す。生理学的分解条件下で保持された分

子量の結果を、ランダムポリマーおよび交互ポリマーについては図２に、３つの異なるランダムポリマーについては図３に示す。

【０１５０】

（実施例５）

（薬物放出試験）

ポリマーフィルムは、収率１０％（ｗ／ｖ）ポリマー溶液を得るために十分なポリマーを９：１　テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）およびメタノール（ＭｅＯＨ）に溶解することによって作製する。ポリマーが溶解した後に、リファンピンおよびミノサイクリンを各薬物が溶液中で３％に達するまで添加して、十分に混合する。乳房インプラントの形状のポリプロピレンまたはデルリンの型をホルダーの上に固定して、ＤｉｐＴｅｃｈ　Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｉｎｃによる浸漬装置を使用して溶液中にゆっくり入れて、ゆっくり出して浸漬を行い、各連続浸漬の間を１０～６０分間隔とする。浸漬した型を室温にてブロー乾燥器で５時間、次に５０℃の乾燥器で１６時間乾燥させる。乾燥後に、成形ポリマーによって、型から容易に剥離される乳房インプラントカバーリングが生成される。このカバーリングを５０℃にて７２時間さらに乾燥させて型から外す。小型円板または小型片をこれらのカバーリングから切出して、薬物放出試験に使用する。

【０１５１】

または、溶液をテフロン（登録商標）でコーティングしたガラス表面に注いで、塗布用ナイフを用いて０．２５ｍｍまで広げることができる。アルミニウム箔で包んだガラス皿をフィルムに被せて、室温にて一晩乾燥させる。フィルムを剥離して、アンバーバッグ（amber bag）に入れ、真空乾燥器で５０℃にて３日間乾燥させた。乾燥したフィルムを約１０ｍｇの小型片に切断する。

【０１５２】

コーティングしたメッシュを使用する場合、実施例４に記載したようにメッシュにスプレーコーティングして、乾燥後に薬物放出試験用の小片として切断する。

【０１５３】

円板、小片またはメッシュを、ＰＢＳ　１０ｍＬを含有する２０ｍＬバイアルに入れる。一定分量の緩衝液を分析のために定期的に取出し、代わりに新たな緩衝液を加える。試料をＨＰＬＣで分析して、放出されたリファンピンおよび／またはミノサイクリンの累積量を決定する。

【０１５４】

図４の結果は、ポリマーコーティングメッシュにおける４つのランダムポリマー：ＴＥスクシネート、ＴＥグルタレート、ＴＥジグリコレート、およびＴＥ：１５Ｔグルタレートの、生理学的条件下でのリファンピンの累積パーセンテージ放出を示す。

【０１５５】

（実施例６）

（比較の分子量および質量損失）

ポリプロピレンメッシュにスプレーコーティングしたｐ（ＤＴＥスクシネート）および本発明のポリマーであるｐ（ＴＥスクシネート）の分子量を、実施例４に記載するように決定する。保持された分子量として表した分子量損失を図５に示す。

【０１５６】

質量損失の比較例を図６に示し、図６では、スプレーコーティングされたポリプロピレンメッシュの生理学的条件下での質量損失が、本発明のポリマーであるｐ（ＴＥスクシネート）に対する、２つのチロシン由来ジフェノールポリアリレートｐ（１０％デスアミノチロシルチロシン９０％デスアミノチロシルチロシンエチルエステルスクシネート）およびｐ（１５％デスアミノチロシルチロシン８５％デスアミノチロシルチロシンエチルエステルスクシネート）について示されている。

【図１】

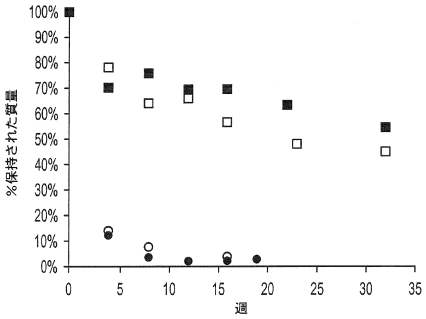


FIGURE 1

【図２】

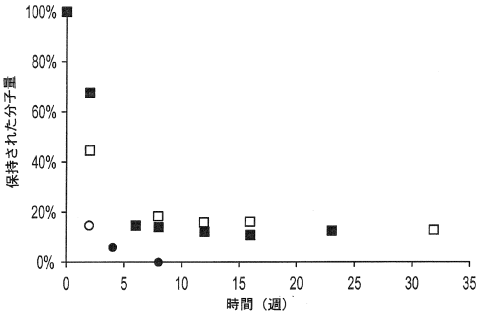


FIGURE 2

【図３】

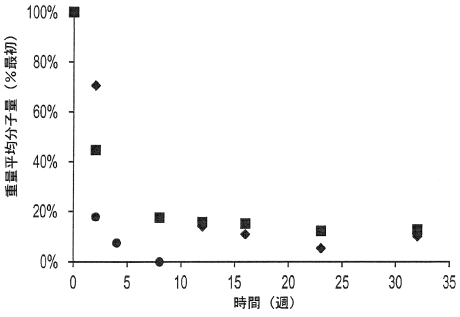


FIGURE 3

【図４】

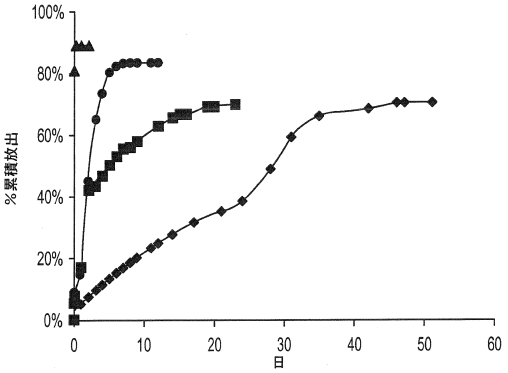


FIGURE 4

【図５】

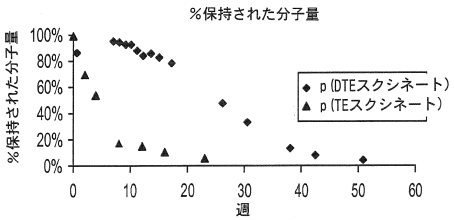


FIGURE 5

【図６】

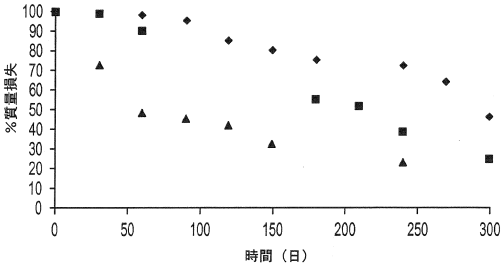


FIGURE 6

【図７】

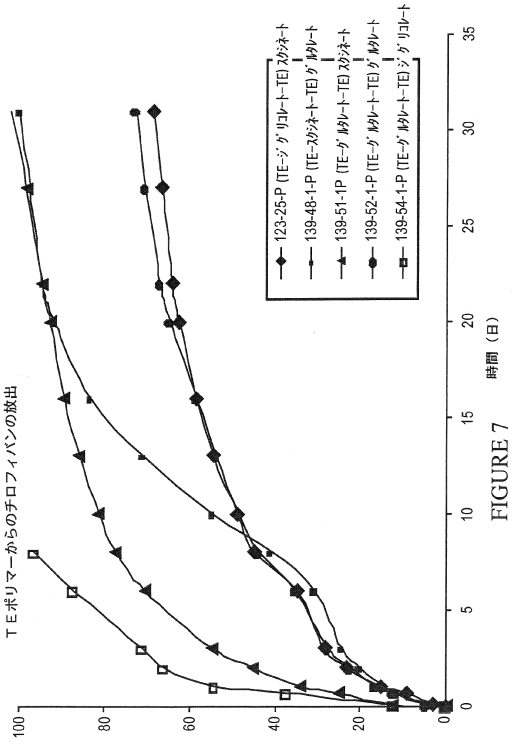


FIGURE 7

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C08L 77/12	*(2006.01)*	C08L	77/12
C08K 5/00	*(2006.01)*	C08K	5/00
C08L 101/00	*(2006.01)*	C08L	101/00
C08L 101/16	*(2006.01)*	C08L	101/16

(74)代理人 100118407
弁理士 吉田 尚美
(74)代理人 100125380
弁理士 中村 綾子
(74)代理人 100125036
弁理士 深川 英里
(74)代理人 100142996
弁理士 森本 聡二
(74)代理人 100154298
弁理士 角田 恭子
(74)代理人 100162330
弁理士 広瀬 幹規
(72)発明者 シュワーツ，アーサー
アメリカ合衆国ニュージャージー州０８５２０，イースト・ウィンザー，メドウ・レイン １６
(72)発明者 プラプラ，サティシュ
アメリカ合衆国ニュージャージー州０８８０７，ブリッジウォーター，ウッドワード・ドライヴ １６
(72)発明者 ネトゥラ，サリタ
アメリカ合衆国ニュージャージー州０８８５２，モンマス・ジャンクション，シャドウ・オークス・コート ６６０３
(72)発明者 ラジャラム，アルチャナ
アメリカ合衆国ニュージャージー州０８８５２，モンマス・ジャンクション，リーガル・ドライヴ ３４
(72)発明者 モーゼス，アリカ
アメリカ合衆国ニューヨーク州１０００９，ニュー・ヨーク，イースト・トゥウェルフス・ストリート ４０７，アパートメント ４ＦＳＥ

審査官 上前 明梨

(56)参考文献 特開昭５７－１０８１２９（ＪＰ，Ａ）
特表２０１０－５３０９２１（ＪＰ，Ａ）
特表２０００－５０１１３９（ＪＰ，Ａ）
特表平０８－５００３８７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０８Ｇ ６９／００－６９／５０
Ｃ０８Ｌ １／００－１０１／１６
Ｃ０８Ｋ ３／００－１３／０８