

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-533148  
(P2005-533148A)

(43) 公表日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>  
**C08G 63/08**  
**A61K 47/34**  
**A61L 27/00**  
// **C08L 101/16**

F 1  
C08G 63/08  
A61K 47/34  
A61L 27/00  
A61L 27/00 Z B P Y  
C08L 101/16

テーマコード (参考)  
4 C076  
4 C081  
4 J029  
4 J200

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願2004-521291 (P2004-521291)  
(86) (22) 出願日 平成15年7月16日 (2003.7.16)  
(85) 翻訳文提出日 平成17年3月14日 (2005.3.14)  
(86) 國際出願番号 PCT/NL2003/000519  
(87) 國際公開番号 WO2004/007588  
(87) 國際公開日 平成16年1月22日 (2004.1.22)  
(31) 優先権主張番号 02077878.3  
(32) 優先日 平成14年7月16日 (2002.7.16)  
(33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(71) 出願人 505018407  
インノコア テクノロジーズ ピー. ブイ  
. オランダ国, 9747 エイティ グロニ  
ンゲン, カディーク 7ディー  
(74) 代理人 100085545  
弁理士 松井 光夫  
(72) 発明者 ヒッシング, カタリナ, エヴェルティナ  
オランダ国, 9713 イーシー グロニ  
ンゲン, ダムスヌルディエブ 193  
(72) 発明者 メイブーム, ロナルド  
オランダ国, 9751 ヴイティー ハレ  
ン, ヨリッセンウェヒ 4

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】生分解性の相分離したセグメント化多プロック共重合体

## (57) 【要約】

本発明は、生分解性で、熱可塑性の、相分離したセグメント化多プロック共重合体に関する。本発明の共重合体は、種々の生物医学上の用途、ならびに製薬上の用途を見出す。本発明に従い、37 より低い T<sub>g</sub> を持つ、ソフトプレポリマー (A) のセグメント；および 40 ~ 100 の相転移温度 T<sub>m</sub> を持つ、ハードプレポリマー (B) のセグメントを含む、生分解性で、相分離した共重合体が提供される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

37 より低い  $T_g$  を持つ、ソフトな生分解性のプレポリマー (A) のセグメント；および 40 ~ 100 の  $T_m$  を持つ、ハードな生分解性のプレポリマー (B) のセグメントを含み、該セグメントが多官能性連鎖延長剤によって連結されている、生分解性の相分離した多プロック共重合体。

## 【請求項 2】

当該連鎖延長剤が脂肪族の連鎖延長剤である、請求項 1 に従う共重合体。

## 【請求項 3】

プレポリマー (A) がエステルおよび / またはカーボネート基を、任意的にポリエーテル 10 と組み合わせて含む、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に従う共重合体。

## 【請求項 4】

ポリエーテルが付加的なプレポリマーとして存在する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に従う共重合体。

## 【請求項 5】

プレポリマー (A) がジオール、ジカルボン酸およびヒドロキシカルボン酸から選ばれたエステル生成性単量体の反応生成物を含む、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に従う共重合体。

## 【請求項 6】

プレポリマー (A) が環状単量体および / または非環状単量体の反応生成物を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に従う共重合体。

## 【請求項 7】

当該環状単量体がグリコリド、ラクチド (L、D または L / D) 、 - カプロラクトン、 - バレロラクトン、トリメチレンカーボネート、テトラメチレンカーボネート、1, 5 - ジオキセパン - 2 - オン、1, 4 - ジオキサン - 2 - オン (パラ - ジオキサンノン) および / またはオキセパン - 2, 7 - ジオンのような環状酸無水物から選ばれたものである、請求項 6 に従う共重合体。

## 【請求項 8】

当該非環状単量体がコハク酸、グルタル酸、アジピン酸、セバチン酸、乳酸、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸、エチレングリコール、ジエチレングリコール、1, 4 - ブタンジオールおよび / または 1, 6 - ヘキサンジオールから選ばれたものである、請求項 5 または 6 のいずれか 1 項に従う共重合体。

## 【請求項 9】

当該ポリエーテルが PEG (ポリエチレングリコール)、PEG - PPG (ポリプロピレングリコール)、PTMG (ポリテトラメチレンエーテルグリコール) およびこれらの組み合わせから選ばれたものである、請求項 2 ~ 8 のいずれか 1 項に従う共重合体。

## 【請求項 10】

プレポリマー (A) が、ジオールまたは 2 塩基酸化合物によって開始される開環重合によって調製されている、特に共重合体がランダム単量体分布を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に従う共重合体。

## 【請求項 11】

PEG が 150 ~ 4000 の、好ましくは 150 ~ 2000 の、より好ましくは 300 ~ 1000 の分子量を有する開始剤である、請求項 9 に従う共重合体。

## 【請求項 12】

プレポリマー (B) がジオールまたは 2 塩基酸化合物によって開始される開環重合によって調製されている、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に従う共重合体。

## 【請求項 13】

プレポリマー (B) が結晶化できる量の - カプロラクトン、 - バレロラクトン、パラ - ジオキサンノン、ポリヒドロキシアルカン酸エステル、脂肪族ポリ酸無水物を含有している、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に従う共重合体。

10

20

30

40

50

**【請求項 14】**

プレポリマー( B )がポリ - - カプロラクトンである、請求項 13 に従う共重合体。

**【請求項 15】**

プレポリマー( B )が 1000 より大きい、好ましくは 2000 より大きい、より好ましくは 3000 より大きい  $M_n$  を有している、請求項 14 に従う共重合体。

**【請求項 16】**

プレポリマー( B )の含有量が 10 ~ 90 重量 % 、好ましくは 30 ~ 50 重量 % である、請求項 14 または 15 のいずれか 1 項に従う共重合体。

**【請求項 17】**

少なくとも 0.1 d1 / g 、および好ましくは 1 ~ 4 d1 / g の固有粘度を有している、  
請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に従う共重合体。

**【請求項 18】**

適当な脂肪族連鎖延長剤の存在下でのプレポリマー( A )とプレポリマー( B )の連鎖延長反応を含み、それによってランダムにセグメント化された多プロック共重合体が得られる、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に従う共重合体の調製方法。

**【請求項 19】**

当該連鎖延長剤が 2 官能性脂肪族分子である、請求項 18 に従う方法。

**【請求項 20】**

当該 2 官能性脂肪族分子がジイソシアナート、好ましくはブタンジイソシアナートである、請求項 19 に従う方法。

**【請求項 21】**

プレポリマー A と B が両方ともジオールまたは 2 塩基酸で末端化されており、そして連鎖延長剤がそれぞれ、ジカルボン酸またはジオールで末端化されており、連結剤を使用する連結反応を含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に従う共重合体の調製方法。

**【請求項 22】**

連結剤がジシクロヘキシリカルボジイミド( DCC )である、請求項 21 に従う方法。

**【請求項 23】**

プレポリマー( A )を、プレポリマー( B )を生成する单量体と反応させて B A B プレポリマーがつくられ、そのようにして B A B トリプロックプレポリマーを得、これが次に多官能性連鎖延長剤を使用して連鎖延長される連結反応を含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に従う共重合体の調製方法。

**【請求項 24】**

プレポリマー( B )を、プレポリマー( A )を生成する单量体と反応させて A B A プレポリマーがつくられ、そのようにして A B A トリプロックプレポリマーを得、これが次に多官能性連鎖延長剤を使用して連鎖延長される連結反応を含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に従う共重合体の調製方法。

**【請求項 25】**

当該連鎖延長剤がジイソシアナート( 好ましくはブタンジイソシアナート )、ジカルボン酸またはジオールから選ばれ、任意的に連結剤が存在している、請求項 18 ~ 24 のいずれか 1 項に従う方法。

**【請求項 26】**

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に従う共重合体、または請求項 18 ~ 25 のいずれか 1 項に従う方法によって得ることができる共重合体をインプラントとして、または薬剤輸送において使用する方法。

**【請求項 27】**

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に従う共重合体、または請求項 18 ~ 25 のいずれか 1 項に従う方法によって得ることができる共重合体を含む、スポンジ、インプラント、神経ガイド、半月板補綴、フィルム、フォイル、シート、薬剤溶出コーティング、膜、詰め物、コーティングまたは微小球。

**【請求項 28】**

10

20

30

40

50

50～99%の多孔度を有する、請求項24に従うスponジ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生分解性で、熱可塑性の、相分離したセグメント化多ブロック共重合体に関する。本発明の共重合体は、種々の生物医学上、ならびに製薬上の用途を見出す。

【背景技術】

【0002】

一般に、熱可塑性で相分離した共重合体は、非相溶かまたは部分的にのみ相溶な、低ガラス転移温度( $T_g$ )の、可撓性の「ソフト」な、非晶性のセグメント、および高 $T_m$ の(10半)結晶性の「ハード」なセグメントからなる。

【0003】

相分離したセグメント化/ブロック共重合体の例は、たとえば米国特許第6255408号、米国特許第5554170号、米国特許第5066772号、米国特許第5236444号、米国特許第5133739号および米国特許第4429080号に見出される。これらの公知の材料は、ハードブロックが結晶性ポリグリコリドおよび/またはポリラクチドから主に構成されている、生体吸収性の共重合ポリエステルである。グリコリドの多いポリエステルは、速く吸収される生物医学的物品、たとえばモノフィラメントまたはマルチフィラメントの縫合糸に特に適しており、ラクチドの多いポリエステルは、もっとゆっくりと吸収する医用用途、たとえば神経ガイド、神経移植および多くの他の製品に使用される。しかし、ポリグリコリドまたはポリ-L-ラクチドの多いブロックの高融点は、非常に高い重合温度および加工温度(約200)を必要とし、その結果望まない減成挙動および/またはトランスエステル化を生じさせうる。その上、ポリグリコリドの多いポリエステルは、ゆっくりした吸収が必要とされる用途には不適当である。

【0004】

ポリグリコリドの多いポリエステルの代りとして、ポリ-L-ラクチドの多い共重合ポリエステルが、結晶性セグメントの結果としての、より高い吸収時間および非常に機械的特性を有する材料として提案された。しかし、L-ラクチドと-D-ガラクトン(50:50)の半結晶性ランダム共重合体の末梢神経欠陥の架橋への使用および高結晶性ポリ-L-ラクチドの骨板としての使用はいくつかの重大な問題を過去に生じている。長期間存在する生体材料の残存物の存在の故に、軽度から重度までの異物反応がそれぞれ移植2年から3年後に観察された(Den Dunn en他(Microsurgery誌、14巻、(1993年)、508～515ページ); P. J. Doherty、R. L. Williams、D. F. Williams編、「Biomaterial-Tissue interfaces. Advances in biomaterials」、アムステルダム10、Elsevier Science Publishers社、(1992年)、349～355ページにおけるRozema他)。

【特許文献1】米国特許第6255408号公報

【特許文献2】米国特許第5554170号公報

【特許文献3】米国特許第5066772号公報

【特許文献4】米国特許第5236444号公報

【特許文献5】米国特許第5133739号公報

【特許文献6】米国特許第4429080号公報

【非特許文献1】Den Dunn en他(Microsurgery誌、14巻、(1993年)、508～515ページ)

【非特許文献2】P. J. Doherty、R. L. Williams、D. F. Williams編、「Biomaterial-Tissue interfaces. Advances in biomaterials」、アムステルダム10、Elsevier Science Publishers社、(1992年)、349～355ページにおけるRozema他

10

20

30

40

50

**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

本発明の目的は、新規な、生分解性の、熱可塑性の、相分離したセグメント化多ブロック共重合体を提供することであり、本重合体は上述の不利な点を持たず、そしてそのために新しい医用用途の可能性を開くものである。

**【課題を解決するための手段】****【0006】**

本発明の共重合体は、少なくとも2種の異なったセグメントからなり、それぞれが異なった物理的特性、たとえば減成特性を有し、そして良好な機械的特性、特に、良好な引張強さ、伸びおよび弾性特性を特徴とする。その相分離した形態のために、本発明の材料は、薬剤輸送基剤および薬剤溶出コーティング剤を調製するにも適しているはずであり、これらの薬剤はある治療薬を封じ込め、そしてこの治療薬を所望の時および/または部位で放出するために使用されることができる。

**【発明を実施するための最良の形態】****【0007】**

これらの特性は、37以下のTgを持つ、ソフトな生分解性のプレポリマー(A)のセグメント；および40～100の相転移温度を持つ、ハードな生分解性のプレポリマー(B)のセグメントを含む、生分解性で、相分離した共重合体であって、その共重合体の中で該セグメントが多官能性連鎖延長剤によって連結されている共重合体によって得ることができることが見出された。

**【0008】**

ここで使用される「相分離した」の用語は、2種以上の異なったプレポリマーから構成されている系、特に共重合体であって、プレポリマーの少なくとも2種が40以下の温度で（体内条件に置かれたときに）お互いに非相溶である系、特に共重合体をいう。したがって、プレポリマーは一緒にされたときに、プレポリマーの物理的混合物として一緒にされたときにも、プレポリマーが「化学的混合物」として、すなわち共重合体として、単一の化学種の中で一緒にされたときにも、均一な混合物を形成しない。

**【0009】**

「プレポリマー」の用語は、本発明の共重合体をつくり上げている化学単位または構成ブロックをいう。各プレポリマーは、適当な単量体の重合によって得ることができ、したがって、単量体は各プレポリマーの構成ブロックである。プレポリマーおよび、結果としての本発明の共重合体の所望の特性は、適当な組成および分子量（特にMn）のプレポリマーを選ぶことによって調節でき、その結果、要求されるTmまたはTgが得られる。

**【0010】**

重合体の形態（モルホロジー）（またはそれからつくられる装置の形態）は環境条件に依存する。DSC測定は不活性な（乾燥した）条件下で実施されることができ、そして結果は乾燥物質の熱的特性を決定するために使用されることができる。しかし生理的条件（すなわち、体内）と環境条件（室温）との形態および特性は異なりうる。転移温度、すなわちここで使用されているTgおよびTmは、体内に適用されたときの、すなわち水蒸気で飽和されかつ体内温度にある環境と平衡にあるときの、物質の対応する値をいうと理解されるべきである。これは、物質を水で飽和した環境と平衡に達しさせた後に（これは一般的に数分間から1時間かかるであろう）、DSC測定を実施することによって、体外でシミュレートすることができる。乾燥状態にあるとき、本発明で使用される材料は、哺乳類の体内条件にあるときよりも多少高いTg値を持つことができる。つまり換言すれば、乾燥材料がDSCに付されるときに、最初の変曲点は、より高い温度、たとえば42または50、またはそれ以上に現れることがある。しかし、体内に適用する際には、乾燥材料のTgおよび/またはTmは水を吸収する結果として、下がるであろう。そしてこの最終Tgは、本発明に従いおよそ体内温度またはそれ以下にあるべきである。最終Tmは40～100の温度にあるべきである。

10

20

30

40

50

## 【0011】

たとえば、ソフトセグメントにPEGを含有する重合体は、環境温度の乾燥条件下では結晶性であることができるが、一方湿潤条件下では非晶性であることができて、非晶質でソフト化されたPEGおよびポリエステル/カーボネートによって形成されたソフトセグメントの、混合した一つのTgまたは2個の分離したTgを与える。本発明の共重合体の相分離した性質は、ガラス転移温度(Tg)または融解温度(Tm)のプロフィールに反映される。単一のプレポリマーは通常、単一の相転移(TgまたはTm)を特徴とするけれども、相分離した共重合体は、少なくとも2個の相転移を特徴とし、そのそれぞれが共重合体に含まれているプレポリマーの対応するTgまたはTm値に関係している(必ずしも同一ではない)。プレポリマーが(理想的な)混合物またはブレンドを形成するとしたら、プレポリマーは単一のTgまたはTmを持つ共重合体になる結果となる。ガラス転移温度Tgは、たとえば示差走査熱量法(DSC)で測定することができるよう、特定の熱ピークの中央点をとることによって決定される。融解温度Tmは、図1に概略図として示されているように、溶融ピークのピーク極大点であり、図1は1個のTgおよび1個のTmを特徴とする共重合体の吸熱流量を示している。ここで定義されるように、あるプレポリマーのTgおよびTmの値は、共重合体について測定された値を反映する。たとえば、ソフトセグメントのTgは共重合体について測定されたTgである。プレポリマーが完全に非相溶の場合には、共重合体のTgは、非晶性の「ソフト」プレポリマーのTgによってのみ支配される。しかし、ほとんどの場合には、共重合体のハードセグメントおよびソフトセグメントの組成は、共重合体がそれからつくられるプレポリマーの組成と正確には同一ではない。元々のハードセグメントを形成するプレポリマーの一部は、ソフトプレポリマーと混合し、そしてその結果ソフト相の一部となるであろう。ソフトセグメントのTg値は、したがって使用されるプレポリマーのそれと異なる。混和性の程度(および、したがってTgおよび/またはTmと、対応するプレポリマーのそれらからとの偏差)は、共重合体中のプレポリマーの組成、比およびセグメント長に依存する。半結晶性プレポリマーがハードセグメントを構成するために使用される場合には、このセグメントの非晶部もまた、他の非晶性プレポリマーセグメントと混和しない可能性があり、その結果、2個の異なるガラス転移温度が現れ、その両方ともがそれらの対応するプレポリマーのガラス転移温度に多かれ少なかれ類似する。ソフトセグメントが半結晶性の場合(たとえば、ポリエチレングリコール、PEG、がプレポリマーの一部であるとき)には、重合体は2個の結晶相、すなわちソフトセグメントの一部としての1個およびハードセグメント中の1個、からなることができる。本発明の相分離した共重合体の特徴である低温度および高温度相転移は、生分解性プレポリマーを形成するそれぞれのソフトおよびハードセグメントの寄与によって、主に決定される。一方において、最終共重合体のTgおよびTmは、プレポリマーの対応する数値によって完全に決定される可能性がある。他方において、これらの「理想的な」数値からの偏差が、部分的な相混合(それは実際上しばしば観察される)の結果として生じる可能性がある。共重合体セグメントのTgは、一般に、相混合した共重合体の数値と分離したプレポリマーの数値の間にある。

## 【0012】

本発明の多ブロック共重合体は、従来技術によって知られているブロック共重合体、たとえば背景技術の例の中で述べたようなABA構造のブロック共重合体よりも有利な点を持つ。単独またはランダム共重合体の代りに、異なった共重合体のブロックを持つブロック共重合体を使用することによって、重合体特性は非常に改善されることができるけれども、それでもなおいくつかの不利な点がある。

## 【0013】

共重合体の最小限の分子量を得るために、連鎖AおよびBはある長さを持たなければならない。ブロックは、同じような組成を持つ個々の単独重合体のように、独立に挙動することができる。ABA型共重合体の特性は、AおよびBブロックの組成を変えることによってのみ調整することができる。他の不利な点は、ブロック共重合体は不活性な条件下で、すべての単量体を完全転化させて十分な分子量を得るために、比較的に高温度(>10

10

20

30

40

50

0 ) で調製されなければならないことである。この第 1 の不利な点は、ブロックまたはセグメントがずっと短くそしてお互いに化学反応によって連結している多ブロック共重合体を使用することによって解決できる。減成挙動のような特性は、セグメント長、比および組成の適切な組み合わせを選択することによる、ずっとよい方法で調整することができる。

#### 【 0 0 1 4 】

その上、A B A ブロック共重合体 ( およびその誘導体 ) の調製方法によって、常にトランスエステル化の可能性があり、結果としてある程度の相混合が生じる。

#### 【 0 0 1 5 】

本発明の多ブロック共重合体はこの不利な点を有しない。というのは、それは予め決められた単量体組成を持つプレポリマーを、どちらかというと低温度 (< 100 ) で連結することによって調製されるからであり、その結果、望んでいない減成や他の副生物の発生原因となりうる、トランスエステル化および他の副反応を避けることができるからである。このことは、共重合体の単量体連鎖長が構成成分の選択によって決まり、通常、ランダム共重合体の合成には該当するように、反応時間および温度によってはそれほど大きく決まってこないことを意味する。多官能性連鎖延長剤を用いたプレポリマーの連結によって調製される本発明の多ブロック共重合体の有利な点は、すべての可能なプレポリマー比およびセグメント長を選択することによってプレポリマーセグメントが共重合体中にランダムに分布することができることであり、その結果、特性の調節のはるかに大きい可能性を提供する。

10

20

#### 【 0 0 1 6 】

他方において、2種の生分解性プレポリマーからなる公知の多ブロック共重合体は、交互プレポリマー連鎖にのみつくることができ、結果として可能な変数の範囲が制限される ( M . P enco 、 F . Bi gnotti 、 L . Sa rtore 、 S . D ' A ntone および A . D ' A more 著、 J . A ppl . Pol . Sci . 誌、 78 卷、 1721 ~ 1728 ページ、 ( 2000 年 ) ) 。

30

#### 【 0 0 1 7 】

本発明の共重合体の他の有利な点は、それが多官能性 ( 脂肪族の ) 連鎖延長剤に基づくことができることである。連鎖延長剤の種類および量を選択することによって、重合体特性が影響されうる ( たとえば、連鎖延長剤は軟化剤として作用することができ、またはそれは相分離の程度に影響を及ぼすことができる ) 。したがって、所望の特性を持つ重合体を得る全自由度が従来技術の重合体に比べて増加する。

30

#### 【 0 0 1 8 】

本発明の生分解性の相分離したポリエステルまたはポリエステル / カーボネートは、一群の有望なバイオマテリアルであり、そして良好な機械的、弾性的および加工上の特性を示すので、種々の生物医学的な用途に使用することができる。その上、それは製薬用途、たとえば医薬搬送で使用することができる。

40

#### 【 0 0 1 9 】

1種の加水分解性ポリエステルセグメントおよび1種の親水性で加水分解的には安定なセグメントを含有する生分解性多ブロック共重合体が、その薬剤装填および放出能力について研究され、たとえばポリ ( カプロラクトン ) - ポリエチレングリコール ( P E G ) 多ブロック共重合体は、 Lee ら著、 J . C on trol . R e l e a s e . 、 73 卷、 ( 2001 年 ) 、 315 ~ 27 ページに記載されている。本発明の多ブロック共重合体は、これらの公知の共重合体とは、ただ 1 種の代りに少なくとも 2 種の生分解性セグメントの存在という点で異なっており、したがって減成および薬剤放出特性を変えるもっと多くの可能性を提供する。

#### 【 0 0 2 0 】

多ブロック共重合体の機械的および減成特性は、ソフトおよびハードセグメントを形成するプレポリマーの単量体の種類、ならびにプレポリマーの鎖長およびその比を変えることによって、そして連鎖延長剤の種類および量を選択することによって容易に調整すること

50

ができる。その上、熱的特性は重合体を溶融状態で加工するのに十分なほど低く、そして生物医学的な装置として使用されるのに十分なほど高い。共重合体の単量体の比および分布は、重合条件を変えることによって容易に調節することができる。

#### 【0021】

結晶性ハードセグメントは、エラストマー性の、韌性の、非粘着性の材料を得るために通常、望まれる。ソフトセグメントの低  $T_g$  は高弾性を得るために通常、必要である。本発明の共重合体の相分離した特質は、それによりハードセグメントが機械的強さに寄与することができ、一方ソフトセグメントは所望の弾性特性を与えることを可能にするので、良好な機械的特性が要求される用途（たとえば多孔性骨格）には非常に重要である。医薬搬送の目的には、機械的特性はそれほど重要ではないが、2つの相の物理的特性の差は必須である。前述したように、生物医学用の相分離したセグメント化共重合ポリエステルの必須条件は、ポリエステルハードセグメントの融点（即ち、相転移温度）が 40 よりも高いことである。相分離した形態も、当初の機械的特性およびデバイスの構造を移植後にも保持するために、体内温度および体内環境で存在しなければならない。そのような良好な相分離を持つセグメント化共重合ポリエステルの重要なクラスは、結晶性ポリ - - カプロラクトンハードセグメントに基づくものである。たとえば、前述の L - ラクチド - - カプロラクトン共重合体中にあるような長い L - ラクチド連鎖から誘導されたのではない、ラクチド - - カプロラクトン共重合体にいおて半結晶性を得る異なった手法は、共重合体のカプロラクトン部分の結晶化をもたらす単量体比を持つ、d 1 - ラクチドと - - カプロラクトンの相分離した共重合体を使用することである。ポリ - - カプロラクトンの減成速度は、特に結晶相において低いので、それは共重合体の減成速度を下げるのにもよい方法である。このようにして、 - - カプロラクトンの多い共重合体の、生体適合性のある生物医学用物品が、大きな L - ラクチド含有量を使用しないで、ゆるやかな吸収速度が望まれる状況において利用されることができる。結晶相の低い融点（50 ~ 60）は、この共重合体を非常に加工しやすくする。

#### 【0022】

この結晶相は、 - - カプロラクトンの高分子量単独重合体の融点（60 ~ 65）に近いか、またはほんの少しだけ低い融点を持つだろう。あまり高くない弾性率を持つ熱可塑性エラストマーを得るためにには、このハード相の含有量はむしろ低くすることができる（分散系か、またはゴム相との共連続系）。

#### 【0023】

一般に、（1個の融点および少なくとも1個の低  $T_g$  値によって反映される）所望の相分離形態が、組成を変えることによって、たとえばプレポリマー A および B の数平均分子量  $M_n$  を選ぶことによって得ることができる。A / B 比を変えることによって相分離形態に影響を与えることも可能である。

#### 【0024】

結晶化しやすい - - カプロラクトン含有量のラクチドと - - カプロラクトンのランダム共重合体が過去に調製されたけれども、その相分離は本発明の相分離したセグメント化 / ブロック共重合体におけるほどには良好でなかった。このことは、結晶性 - - カプロラクトンセグメントのはるかに低い融解温度、ランダム共重合体の、より低い溶融エンタルピー（H）およびより低い  $T_g$  値（ソフト相に存在するより多い非晶性の - - カプロラクトン）によって証明される（たとえば、Hiljainen - Vainio ら、Lemmo ochiら、米国特許第 4 6 4 3 7 3 4 号参照）。

#### 【0025】

一般的重合体構造

#### 【0026】

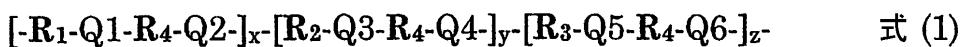
本発明のセグメント化多ブロック共重合体は、好ましくは体内条件で完全に非晶性で、加水分解可能で、そして少なくとも1個の相転移が 37 より低い、または好ましくは 25 より低い（体内条件で測定された） $T_g$  であるところの、ソフトセグメントからなる。このセグメントは、ここでは相 A とも呼ばれるだろう。本発明の共重合体は、40 より

大きいが 100 より小さい(体内条件で測定された)相転移を持つ、生分解性で結晶性または半結晶性の重合体からなるハードセグメント(相B)も含む。「ソフト」および「ハード」セグメントを形成するプレポリマーAおよびBは、多官能性連鎖延長剤によって連結されている。「ハード」および「ソフト」相は、体内条件で非相溶であるか、または部分的にのみ相溶する。多官能性連鎖延長剤は、好ましくは脂肪族分子である。

## 【0027】

得られた本発明の多ブロック共重合体は、好ましくは式(1)~(3)のいずれかに従う構造を有する。

## 【化1】



10

## 【化2】



## 【化3】



20

ここで、 $R_1$  は相(A)の一部であり、そして非晶性ポリエステル、非晶性ポリエーテルエステルまたは非晶性ポリカーボネート；またはエステル、エーテルおよび／またはカーボネート基の組み合わせから得られる非晶性プレポリマーであることができる。 $R_1$  はポリエーテル基を含有することができ、これはこれらの化合物を重合開始剤として使用することによって得られ、ポリエーテルは室温で非晶性または結晶性である。しかし、このようにして  $R_1$  に導入されたポリエーテルは生理的条件下では非晶性になるであろうから、したがって相(A)に属する。

## 【0028】

開始剤は、一般に多官能性分子であり、それは(開環)重合を開始する。好適な開始剤はブタンジオール、PEG および 2 塩基酸である。

## 【0029】

$R_2$  は主に、または完全に相(B)に寄与し、結晶性または半結晶性ポリエステル、ポリエーテルエステル、ポリカーボネートまたはポリ酸無水物；またはエステル、エーテル、酸無水物および／またはカーボネート基の組み合わせからなるプレポリマーであることができる。相  $R_2$  の一部が非晶性であることも可能であり、その場合には  $R_2$  のこの部分は相(A)に寄与するだろう。

30

## 【0030】

$R_1$  および  $R_2$  は同一ではない。

## 【0031】

$z$  は零または正の整数である。

## 【0032】

$R_3$  はポリエーテル、たとえばポリ(エチレングリコール)であり、そして存在してもよいし( $z=0$ )、または存在しなくてもよい( $z=0$ )。 $R_3$  は生理的条件下ではソフト相 A の一部であるだろう。

40

## 【0033】

$R_4$  は脂肪族の  $C_2 \sim C_8$  アルキレン基であり、任意的に  $C_1 \sim C_{10}$  アルキレンで置換されており、脂肪族基は直鎖または環状である。 $R_4$  は好ましくはブチレン、 $-(CH_2)_4-$  基である。 $C_1 \sim C_{10}$  アルキレン側鎖基は、保護された S、N、P または O 部分を含有することができる。 $x$  および  $y$  は両方とも正の整数である。

## 【0034】

$Q_1 \sim Q_6$  は、プレポリマーと多官能性連鎖延長剤との反応によって得られる連結単位である。 $Q_1 \sim Q_6$  はアミン、ウレタン、アミド、カーボネート、エステルおよび酸無水物

50

から独立に選ぶことができる。すべての連結基 Q が異なることはまれであり、通常、好ましくない。

【 0 0 3 5 】

典型的には、1種類の連鎖延長剤が、同じ末端基を持つ3種類のプレポリマーとともに用いることができ、6個の同じような連結基を持つ、式(1)の共重合体が得られる。

【 0 0 3 6 】

プレポリマー R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が異なって末端化された場合には、2種類の基 Q が存在するだろう。たとえば Q<sub>1</sub> および Q<sub>2</sub> は 2 個の連結されたセグメント R<sub>1</sub> の間では同一であるが、Q<sub>1</sub> および Q<sub>2</sub> は R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> が連結されたときには異なる。式(2)および(3)の共重合体では、基 Q<sub>1</sub> および Q<sub>2</sub> は、2 個のプレポリマーが存在し、両方とも同じ末端基(それは通常、ヒドロキシルである)で末端化されたときは同一であるが、プレポリマーが異なって末端化された(たとえば、ジオールで末端化された PEG と 2 塩基酸で末端化された「トリプロック」プレポリマー)ときは異なる。式(1)、(2)および(3)の例は、2官能性連鎖延長剤と2官能性プレポリマーとの反応の結果を示している。

10

【 0 0 3 7 】

式(1)に関しては、本発明のポリエステルは、構造 (a b)<sub>n</sub> またはセグメント (a b)<sub>r</sub> のランダム分布を持つ多プロックまたはセグメント化共重合体としても表され、ここで「a」は相(A)を形成するセグメント R<sub>1</sub> に対応し、そして「b」は相(B)を形成するセグメント R<sub>2</sub> に対応する(z = 0 の場合)。(a b)<sub>r</sub> において、a / b 比(式(1)において x / y に対応)は 1 または 1 以外であることができる。プレポリマーは任意の所望の量で混合することができ、そして多官能性連鎖延長剤、すなわちプレポリマーを化学的に連結するのに使用されうる、少なくとも 2 個の官能基を持つ化合物により連結されることができる。好ましくは、これは 2 官能性連鎖延長剤である。z = 0 の場合には、すべてのセグメントのランダム分布の表示は (a b c)<sub>r</sub> で与えられ、そこでは 3 個の異なったプレポリマー(1 個はポリエチレングリコールである。)が、すべての可能な比でランダムに分布している。交互分布は (a b c)<sub>n</sub> で与えられる。この場合に、交互とは 2 個の等しく末端化されたプレポリマー(a および b、または b および c)が、異なって末端化されたプレポリマー b または a とそれぞれ、等量で(a + c = b または b + c = a)交互に連結されることを意味する。式(2)または(3)に従うものは、構造 (a b a)<sub>n</sub> および (b a b)<sub>n</sub> を有し、そこで a b a および b a b 「トリプロック」プレポリマーは、2 官能性分子によって連鎖延長されている。トリプロックプレポリマーが構造 (a b a)<sub>n</sub> を有する場合には、「a」セグメントは本質的に PEG を含んではならない。何故ならば開環による連結反応は、さもなくば首尾よく実施できないからである。

20

【 0 0 3 8 】

a および b(および、任意的に c)のランダム分布を持つ共重合体を得る方法は、セグメントがプレポリマー a と b の比が 1 である(a b)<sub>n</sub> のように、共重合体中で交互しているときよりもはるかに有利である。そのとき、共重合体の組成はプレポリマー長を調節することによってのみ決められうる。一般に、(a b)<sub>n</sub> 交互共重合体中の a および b セグメント長は、構造 A B A または A B をもつプロック共重合体中のプロックよりも小さい。

30

【 0 0 3 9 】

a および b(および、任意的に c)セグメントが (a b)<sub>r</sub>、(a b c)<sub>r</sub>、(a b)<sub>n</sub> および (a b c)<sub>n</sub> の形に形成されているプレポリマーは、2 官能性連鎖延長剤によって連結されている。この連鎖延長剤は好ましくは、ジイソシアナート連鎖延長剤であるが、2 塩基酸またはジオール化合物であってもよい。プレポリマーがすべてヒドロキシル末端基を含有する場合には、連結単位はウレタン基であろう。プレポリマー(の一つ)がカルボン酸末端の場合には、連結単位はアミド基である。構造 (a b)<sub>r</sub> および (a b c)<sub>r</sub> を持つ多プロック共重合体は、ジカルボン酸末端プレポリマーとジオール連鎖延長剤の反応によっても、またはその逆でも同様に(ジオール末端プレポリマーと 2 塩基酸連鎖延長剤)、DDC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)のようなエステル結合を形成する連結剤を用いて調製することができる。(a b a)<sub>n</sub> および (b a b)<sub>n</sub> においては、プレポ

40

50

リマー a b a および b a b が 2 官能性連鎖延長剤によって同様に連結されることができる。

【 0 0 4 0 】

「ランダムにセグメント化された」共重合体の用語は、セグメント a および b : ( a b )<sub>r</sub> または a、b および c : ( a b c )<sub>r</sub> のランダム分布（すなわち、交互でない）を持つ共重合体をいう。

【 0 0 4 1 】

重合方法および条件

【 0 0 4 2 】

構造 ( a b )<sub>r</sub> および ( a b c )<sub>r</sub> を持つセグメント化多ブロック共重合体は、セグメント R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub>、および任意的に R<sub>3</sub> の、ハードおよびソフトセグメントを形成する単量体を含有するプレポリマーの混合物を、所望の比で、当量の 2 官能性分子、好ましくは脂肪族分子、より好ましくはジイソシアナート、たとえば 1,4-ブタンジイソシアナート ( BDI ) により連鎖延長することによってつくることができる。好ましくは、反応は、バルクで、プレポリマー混合物が溶融物である温度で、かつプレポリマーの 1 つの最も高い相転移温度よりも少なくとも 20 高い温度で実施される。

【 0 0 4 3 】

重合は、好ましくは 1 d 1 / g 以上の共重合体の固有粘度を得るのに十分な時間進められる。室温での固相後重合は、分子量を 4 d 1 / g までの固有粘度まで増加することができる。このバルク重合についての特定の重合時間および温度は以下の数実施例に示されているが、他のプレポリマーの組み合わせでは異なることができる。このバルク重合方法は、構造 ( a b a )<sub>n</sub> および ( b a b )<sub>n</sub> を持つセグメント化共重合体にも適用できる。低い重合温度および短い重合時間は、相分離形態が得られ、かつ単量体分布が共重合体を構成するプレポリマーにおけると同じになるように、トランスエステル化を防止するだろう。対照的に、高分子量ランダム共重合体は、すべての単量体の完全取り込みを実現するために、より高い温度 (> 100) およびより長い時間で調製されなければならない。その間にトランスエステル化反応が生じ、もっとランダムな（よりブロック性の小さい）単量体分布が得られる。

【 0 0 4 4 】

交互多ブロック共重合体 ( a b )<sub>n</sub> は、プレポリマーの 1 つを少なくとも 2 当量の 2 官能性連鎖延長剤、好ましくはジイソシアナートとバルクで反応させ（末端付加し）、連鎖延長剤の過剰分を除き、そしてそれから他のプレポリマーを約 1 : 1 の比で加えることによって、好ましくは調製される。構造 ( a b c )<sub>n</sub> を持つ共重合体の場合には、2 個のプレポリマーが同時に所望の比で末端付加され、そしてその後当量の第 3 のプレポリマーによって連鎖延長される。またはその逆に、1 個のプレポリマーが末端付加され、そして次に 2 個のプレポリマー混合物の当量によって連鎖延長されることができる。連鎖延長反応は溶液中で実施されるのが好ましいけれども、重合体はバルクでまたは溶液中でつくられることができる。

【 0 0 4 5 】

バルクで連鎖延長することによって得られる材料は、押出機中で現場で製造されることもできる。

【 0 0 4 6 】

構造 ( a b )<sub>r</sub>、( a b c )<sub>r</sub> または ( a b a )<sub>n</sub> または ( b a b )<sub>n</sub> のセグメント化共重合体は溶液中でもつくられることができる。プレポリマーが不活性な有機溶媒に溶解され、そして連鎖延長剤がそのまま、または溶液で加えられる。重合温度はプレポリマーのもっとも高い相転移温度と同じ、またはそれよりも低くさえできる。DCC との連結反応は、好ましくは溶液中で実施される。すべてジオールまたは 2 塩基酸で末端化された 2 個（または 3 個の）プレポリマーは、それぞれ、2 塩基酸またはジオールで末端化された連鎖延長剤と溶液中で混合され、その後 DCC が加えられる。

【 0 0 4 7 】

10

20

30

40

50

構造 ( a b a )<sub>n</sub> または ( b a b )<sub>n</sub> を持つ多ブロック共重合体が調製できるもとになる。プレポリマーは、外側のブロックがそれから生成されるであろう単量体を、内側のブロックを生成する単量体を持つプレポリマーに添加することによって一般につくられる。これらの方は従来技術によって知られている。a b a および b a b プレポリマーは比較的短いセグメントから構成されているので、当該プレポリマーはその後 2 官能性分子を用いて上述の方法によって連鎖延長される。

【 0 0 4 8 】

連鎖延長剤が 2 官能性の脂肪族分子であり、そしてプレポリマーが直鎖であれば、直鎖の共重合体が得られる。反応物質の 1 つ ( 連鎖延長剤またはプレポリマーの少なくとも 1 つのどちらか ) または両方が 3 個以上の官能性基を持っていれば、架橋構造が得られる。好ましくは、連鎖延長剤は脂肪族ジイソシアート、たとえば 1 , 4 - ブタンジイソシアートである。

【 0 0 4 9 】

ハード相およびソフト相を形成するプレポリマーまたは単量体の組み合わせは、望ましい減成、機械的、物理的および熱的特性を備える、相分離セグメント化した、すなわちブロックの共重合ポリエステルまたはポリエステル - カーボネートが得られるように選ばれる。2 つの相は化学的に連結しているので、相境界は部分的に混合され、そしてハードおよびソフトセグメントが完全に非相溶であるときでさえ、共重合体の良好な機械的特性が得られる。

【 0 0 5 0 】

プレポリマー : 組成および調製方法

【 0 0 5 1 】

ソフト相 A を形成する式 ( 1 ) の加水分解可能なセグメント R<sub>1</sub> は、プレポリマー A の反応によって得られる。

【 0 0 5 2 】

プレポリマー ( A ) は、たとえば開環重合によって調製できる。すなわち、プレポリマー ( A ) は、ジオールまたは 2 塩基酸化合物によって開始される開環重合によって調製され、好ましくはランダムな単量体分布を持つ、加水分解可能な共重合体ができる。ジオール化合物は、好ましくは脂肪族ジオールまたは低分子量ポリエーテル、たとえばポリエチレングリコール ( P E G ) である。ポリエーテルは、それを開始剤として使用することによってプレポリマー ( A ) の一部とすることができる、またはそれはプレポリマー ( A ) と混合することができ、その結果、式 ( 1 ) において親水性セグメント R<sub>3</sub> を形成する。プレポリマー ( A ) は、加水分解可能なポリエステル、ポリエーテルエステル、ポリカーボネート、ポリエステルカーボネート、ポリ酸無水物またはこれらの共重合体ができる、これらは環状単量体、たとえばラクチド ( L 、 D または L / D ) 、グリコリド、 - カプロラクトン、 - バレロラクトン、トリメチレンカーボネート、テトラメチレンカーボネート、1 , 5 - ジオキセパン - 2 - オン、1 , 4 - ジオキサン - 2 - オン ( パラ - ジオキサンノン ) 、または環状酸無水物 ( オキセパン - 2 , 7 - ジオン ) から誘導される。ソフトセグメントの T<sub>g</sub> 37 未満の要件を満たすためには、上述の単量体または単量体の組み合わせのいくつかが他のものよりも好ましい。たとえば、単量体ラクチドおよび / またはグリコリドを含有するプレポリマー ( A ) は、好ましくは他の上述の環状共単量体 ( - カプロラクトン、 - バレロラクトン、トリメチレンカーボネート、1 , 4 - ジオキサン - 2 - オンおよびこれらの組み合わせ ) のいずれかと組み合わせられる。これはそれだけで T<sub>g</sub> を下げることができ、またはプレポリマーはソフトセグメントのガラス転移温度を下げるのに十分な分子量を持つポリエチレングリコールによって開始される。

【 0 0 5 3 】

その上、プレポリマー A は縮合型の単量体 ( の混合物 ) 、たとえば、ヒドロキシ酸 ( たとえば、乳酸、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸 ) 、2 塩基酸 ( たとえば、グルタル酸、アジピン酸、またはコハク酸、セバチン酸 ) およびジオール、たとえばエチレングリコール、

10

20

30

40

50

ジエチレングリコール、1,4-ブタンジオールまたは1,6-ヘキサンジオールに基づくことができ、エステルおよび/または酸無水物の加水分解可能な残基を生成する。

【0054】

ハード相(B)を形成する式(1)のセグメントR<sub>2</sub>は、加水分解可能な、生体適合性のあるポリエステル、ポリエーテルエステル、ポリエステルカーボネート、ポリ酸無水物またはこれらの共重合体の任意のものを含有するプレポリマー(B)の反応によって得られ、そしてプレポリマー(A)を構成するのにも使用される環状および非環状单量体の両方から誘導されることができ、40から100の相転移を持つ。ハード相を形成するプレポリマーの例は、結晶化しうる量の-カプロラクトン、-バレロラクトンまたはバラ-ジオキサン、ポリヒドロキシアルカン酸エステル、脂肪族ポリ酸無水物を含有するポリ(エーテル)エステルである。式(2)および(3)の重合体は、ポリエチレングリコール開始剤を含むことができない式(2)のR<sub>1</sub>を除いて、式(1)のそれらに類似した单量体組成を持つセグメントR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>からなる。芳香族基を含有するプレポリマーは、一般にハード相を形成するプレポリマーには適していない。何故ならば、それは高すぎる転移温度(>100)を持つからである。その上、加工温度が高く、通常の有機溶媒への溶解度が一般に低過ぎ、そして芳香族基を含有するプレポリマーは望ましくない減成生成物を生じる可能性がある。これは使用される連鎖延長剤にも当てはまり、芳香族基を含有する連鎖延長剤は使用することができるけれども、これは、望ましくない減成生成物および高すぎる転移温度のために、一般に好ましくない。したがって、脂肪族連鎖延長剤が好ましい。

10

20

30

40

50

【0055】

典型的には、プレポリマー(B)は、1000より大きい、好ましくは2000より大きい、より好ましくは3000より大きいM<sub>n</sub>を有し、この数字は特にプレポリマー(B)がポリ- -カプロラクトンである場合に当てはまる。一般にプレポリマー(B)のM<sub>n</sub>は、10000よりも小さいであろう。共重合体中のプレポリマー(B)の含有量は、好ましくは10~90重量%、より好ましくは25~70重量%、最も好ましくは30~50重量%である(特に、ポリ- -カプロラクトンについて)。

【0056】

非晶性ポリ-d1-ラクチドブロックまたはセグメントに使用されるラクチドのL/D比は、1以外(50/50以外)であることができる。たとえば、85/15と15/85の間のL/D比は、完全に非晶性の単独重合体を与える。その上、一方の異性体(LまたはD)が他方に対して過剰であると、ポリ-d1-ラクチドのT<sub>g</sub>が増加することは知られている。ソフト相を構成する、上述の单量体の他のどれかの少量が、ハード相を形成するプレポリマーまたはブロック中にも存在することができる。

【0057】

プレポリマーは、好ましくは反応性の末端基を持つ直鎖状およびランダムの(共重合)ポリエステル、ポリエステル-カーボネート、ポリエーテルエステル、またはポリ酸無水物であろう。これらの末端基はヒドロキシルまたはカルボキシルであることができる。ジヒドロキシ末端の共重合体を持つのが好ましいが、ヒドロキシ-カルボキシルまたはジカルボキシル末端の重合体も使用されることができる。重合体が直鎖でなければならない場合には、それは2官能性成分(ジオール)を開始剤として調製されることができるが、3官能性以上のポリオールが使用される場合には、星形のポリエステルが得られることができる。ジオールは脂肪族ジオールまたは低分子量ポリエーテルであることができる。

【0058】

開環重合によるプレポリマー合成は、好ましくは触媒の存在下に実施される。好適な触媒はM/I=5000~30000のSn(Oct)<sub>2</sub>である。合成を触媒なしに実施することも可能である。

【0059】

ポリエステル、ポリカーボネートおよびポリ酸無水物を調製する条件は従来技術によって知られているものである。

## 【0060】

本発明の共重合体は一般に直鎖である。しかしながら、共重合体を分岐形または架橋形に調製することも可能である。本発明のこれらの非直鎖の共重合体は、3官能性（またはそれ以上）の連鎖延長剤、たとえばトリイソシアナートを使用することによって得ることができる。分岐共重合体は改善されたクリープ特性を示すことができる。

## 【0061】

架橋共重合体は、加工するのが容易でないので、一般に好ましくない。

## 【0062】

セグメント化共重合ポリエステル中のプレポリマー長およびプレポリマーAとBの比

## 【0063】

結晶化可能なハードセグメントの場合には、プレポリマーの長さ（数平均分子量、 $M_n$ ）は共重合体中で結晶化することができるので十分な大きさでなければならない。たとえば、ポリ- - カプロラクトン（PCL）のハードセグメントを形成するプレポリマーは、好ましくは1000より大きく、より好ましくは2000より大きく、最も好ましくは3000より大きい。より大きいPCLプレポリマー長は、これから結果の項に示されるように、より低いハードセグメント含有量で、相分離した形態をもたらす。相分離が観察されるプレポリマー比は、したがってプレポリマー長に依存する。一般に、共重合体中にソフトおよびハードセグメントを形成するプレポリマーの長さは、相分離した形態が観察され、その相分離の程度（相溶性）が生物医学的デバイスの所望の特性に好ましいところの数値を持たなければならない。

10

20

30

40

50

## 【0064】

ソフトセグメントを形成するプレポリマー（A）の長さは、500より大きい、好ましくは1000より大きい、より好ましくは2000より大きい $M_n$ を有する。プレポリマーの長さは、プレポリマーが、得られる共重合体の良好な相分離形態および良好な機械的および熱的特性を得るために必要な程度に大きいように選ばなければならない。プレポリマー長は、重合温度で連鎖延長剤と混和するのに十分なほど短くなければならない。典型的には、これは $M_n$ が10000より低いことを意味する。これは構造a b aおよびb a bを持つプレポリマーの場合にも言えることである。外側のセグメントの長さは、したがって内側および外側のセグメントの両方に使用される単量体の種類に依存する。

## 【0065】

一般に、10～90重量%、好ましくは25～60重量%の範囲のハードセグメント含有量は、用途温度（すなわち、医用用途については約37）において良好な機械的特性を持つ、可撓性の熱可塑性の材料をもたらす。

## 【0066】

重合体特性および用途

## 【0067】

多プロック共重合体の非常に高い分子量は、良好な機械的特性を得るために必要ではない。約0.8 dl/gの共重合体の固有粘度があれば、当初の機械的特性は医用装置の製造には十分であろう。薬剤輸送用途については、固有粘度はもっと低くてさえもよく、好ましくは0.1～2 dl/gである。高い固有粘度は望ましくない。何故ならば、重合体は加工するが難しくなるであろうからである。典型的には、固有粘度は0.1 dl/gより大きく、10 dl/gより小さい。好ましくは、固有粘度は医用インプラント用には1～4 dl/gである。

## 【0068】

多プロックセグメント化共重合体は、任意の公知の手法、たとえば押出し、型成形、溶媒注型および凍結乾燥等を用いて外科用物品に成形されることができる。この最後の手法は多孔性材料を成形するのに用いられる。多孔度は共溶媒、非溶媒および/または浸出物の添加によって調節できる。共重合体は、（固形、または多孔性の）フィルム、シート、チューブ、膜、網、繊維、詰め物、コーティング、微小球および他の物品として加工されることができる。製品は固形、中空または（微）孔性であることができる。広い範囲の外科

用物品が、たとえば外傷治療、皮膚再生、神経再生、血管補綴、薬剤輸送、半月板再生、組織加工、外科用装置のコーティング、韌帯および腱の再生、歯科および整形外科の修復等の用途に製造されることができる。共重合体は単独で使用されることができ、または他の吸収可能なまたは吸収不可能な重合体と混合され、または共押出成形されることがある。

## 【0069】

その上、共重合体は製薬用途、たとえば薬剤輸送用に、微小球または膜の形で使用されることができる。

## 【0070】

これから以下の実施例で説明されるように、本発明の材料は、従来技術に示されている共重合体に比べて改善された特性、たとえば熱的、機械的、加工上の特性を有する。

## 【0071】

実施例

## 【0072】

分析方法

## 【0073】

以下の分析方法が、特に示された場合を除き、すべての実施例において使用された。

## 【0074】

固有粘度は、クロロホルム中、25でウベローデ粘度計を用いて(ISO規準1628-1に従い)測定された。

## 【0075】

分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフ法によって、30で、テトラヒドロフランを溶離液として用い、そしてShodex RI-71屈折計を用いて稼動する、2-P L - M i x e d - Cカラム(Polymer Labs社)を備えたS p e c t r a P h y s i c s装置を用いて測定された。サンプルはT H F (1mg ml<sup>-1</sup>)に溶解され、注入容積は100μlであり、そして流量は1ml分<sup>-1</sup>であった。較正曲線はポリスチレン標準品によって得られた。

## 【0076】

プレポリマーおよび共重合体の組成、単量体分布(平均連鎖長、 $L_{Lac}$ および $L_{Cap}$ )は300MHzの<sup>1</sup>H-NMRを用い、重水素化クロロホルム溶液中で測定された。

## 【0077】

熱的特性は窒素雰囲気下でPerkin-E Elmer DSC-7を用いて測定され、サンプル5~10mgが毎分10の速度で加熱され、毎分10の速度で冷却され、-90に1分間保持され、そして再び毎分10の速度で加熱された。T<sub>g</sub>およびT<sub>m</sub>は得られたDSC曲線から決定された。

## 【0078】

応力ひずみ挙動はInstron 4301引張試験機によって測定された。薄いフィルム(0.25mm)が室温で、10mm/分のクロスヘッド速度で測定された。極限引張強さ、250%ひずみでの応力、破断伸びおよび初期弾性率は、これらの測定値から決定された。

## 【0079】

フィルムは、ペトリ皿中の共重合ポリエステルのクロロホルム溶液を室温で7日間、蒸発させることによって調製された。

## 【0080】

重合体の特性は表1~5に示されている。

## 【0081】

以下の表記が、共重合体の組成を示すために使用される。たとえば、表1の欄、cap2000およびd1-1ac/cap2000は、2つのプレポリマーの比(%重量比)(cap2000はMn=2000のPCLプレポリマーである。d1-1ac/cap2000はMn=2000のDL-ラクチド-カプロラクトンプレポリマーである。)

10

20

30

40

50

を示す。最初の欄は、得られた共重合体のモル共単量体組成を示す。たとえば、P ( C L - D L L A ) 8 0 - 2 0 は、 - カプロラクトン 8 0 モル% ( 2 つのプレポリマー中の - カプロラクトンの合計量 ) および d 1 - ラクチド 2 0 モル% を含有する。

### 【 0 0 8 2 】

プレポリマーの実施例

#### 【 実施例 1 】

##### 【 0 0 8 3 】

D L - ラクチド - - カプロラクトンプレポリマー ( M n = 2 0 0 0 )

##### 【 0 0 8 4 】

D L - ラクチド ( 蘭国、 P u r a c 社 ) 3 2 . 8 2 グラム ( 0 . 2 3 1 モル ) が窒素雰囲 10 気下、 3 口ボトルに導入され、そして真空中、 4 5 で少なくとも 8 時間乾燥された。

- カプロラクトン ( ベルギー国、 A c r o s 社 ) が C a H 2 上で乾燥され、そして減圧下、窒素雰囲気で蒸留された。 - カプロラクトン 2 6 . 3 2 グラム ( 0 . 2 3 1 モル ) が窒素気流下に加えられた。 1 , 4 - ブタンジオール ( A c r o s 社、 8 時間乾燥後 4 モ 20 レキュラーシーブから蒸留された。 ) 2 . 6 8 グラム ( 2 9 . 7 ミリモル ) が加えられた。オクタン酸第 1 スズ ( S i g m a C o r p 社 ) 2 4 . 8 m g が加えられた ( M / I = 8 0 0 0 ) 。混合物は磁気攪拌され、そして 1 3 0 で 1 6 2 時間反応させられた。 <sup>1</sup> H - N M R は単量体の完全転化を示した。プレポリマー中のラクチド : - カプロラクトンの比は 4 8 . 4 : 5 1 . 6 ( <sup>1</sup> H - N M R によって計算された。 ) であった。計算された分子量 ( M n ) は 2 0 8 0 であり、 <sup>1</sup> H - N M R による末端基分析により確認された。

#### 【 実施例 2 】

##### 【 0 0 8 5 】

- カプロラクトンプレポリマー ( M n = 2 0 0 0 )

##### 【 0 0 8 6 】

- カプロラクトン ( 精製については実施例 1 を参照せよ。 ) 1 9 3 . 9 8 グラム ( 1 . 7 0 モル ) が窒素雰囲気下、 3 口ボトルに導入された。 1 , 4 - ブタンジオール ( 精製については実施例 1 を参照せよ。 ) 8 . 7 4 グラム ( 9 7 . 0 ミリモル ) が加えられた。オクタン酸第 1 スズ ( S i g m a C o r p 社 ) 7 8 . 7 m g が加えられた ( M / I = 9 1 3 0 ) 。混合物は磁気攪拌され、そして 1 3 0 で 1 6 0 時間反応させられた。 <sup>1</sup> H - N 30 M R は単量体の完全転化を示した。計算された分子量 ( M n ) は 2 0 9 0 であり、 <sup>1</sup> H - N M R を用いた末端基分析によって確認された。

#### 【 実施例 3 】

##### 【 0 0 8 7 】

- カプロラクトンプレポリマー ( M n = 3 0 0 0 )

##### 【 0 0 8 8 】

M n = 3 0 0 0 を持つプレポリマーが実施例 2 に説明されたのと同じように調製された。計算された分子量 ( M n ) は 3 1 6 0 であり、 <sup>1</sup> H - N M R を用いた末端基分析によって確認された。

#### 【 実施例 4 】

##### 【 0 0 8 9 】

ランダムに分布したセグメントを持つセグメント化共重合ポリエステル ( C L - D L L A ) の一般重合方法 : P

##### 【 0 0 9 0 】

P C L プレポリマー ( 2 0 0 0 、 3 0 0 0 または 4 0 0 0 ) および d 1 - ラクチド - - カプロラクトンプレポリマーが、より液状になるまで、 7 0 まで予熱される。適当量の両プレポリマーが、窒素送入口および機械的攪拌機を備えたガラスアンブルに秤量して挿入される。 1 , 4 - ブタンジイソシアート ( B a y e r 社、減圧下に蒸留された。 ) 1 当量が加えられる。アンブルの内容物は素早く 6 5 まで加熱され、それから機械的に 1 5 分間攪拌される。混合物が粘稠になるに従い、温度は 8 0 まで増加される。混合物が粘稠になり過ぎるときに、攪拌は停止され ( 0 . 5 ~ 1 . 5 時間 ) 、そして加熱が最大で

24時間続けられる。

【0091】

アンプルは室温に冷却され、そして後重合が48時間続けられる。それから、内容物は、重合体をクロロホルムに溶解することによって分離される。溶液はろ過され、そしてペトリ皿に注入される。溶媒は蒸発され、そしてその後重合体フィルムは真空加熱機中で40で乾燥される。

【0092】

重合体は、密封包装中で室温で少なくとも1週間保存され、その後特性分析が始まる（熱的および機械的特性および固有粘度）。重合体組成（平均連鎖長、 $L_{Lac}$  および  $L_{ca_p}$ ）は<sup>1</sup>H-NMRによって決定される。

10

【実施例5】

【0093】

ランダム共重合ポリエステルの合成

【0094】

ランダム共重合体が、バルクでオクタン酸第1スズによって開始される開環重合によって合成された。DL-ラクチド（蘭国、Purac社）および-カプロラクトン（ベルギー国、Acros社、CaH<sub>2</sub>上で乾燥され、そして減圧下、窒素雰囲気で蒸留された。）が、窒素送入口を持つ、清浄で乾燥したガラスアンプルに挿入された。オクタン酸第1スズが加えられ（表3参照）、そしてアンプルは120の油浴に入れられた。内容物は窒素雰囲気下に保たれた。アンプルは5日間加熱され、それから室温に冷却された。重合体のサンプルがNMR測定用に取られた。重合体はクロロホルムに溶解され、そしてエタノール（96%）中で沈降された。熱的および機械的分析用のフィルムが精製した共重合体からつくられた。固有粘度は精製した共重合体から測定された。

20

【実施例6】

【0095】

神経ガイドの調製

【0096】

実施例4の方法に従って調製された、種々の-カプロラクトン/ラクチド比を持ち、そしてPCL2000およびPCL3000プレポリマーを持つ共重合体が、神経ガイドの調製のために使用された。この目的のために、各共重合体についてクロロホルム中の重合体溶液が、各種の直径を持つマンドレル上に浸漬塗布された。浸漬後、マンドレルは水平に置かれ、そして溶媒が回転中に5分間蒸発させられた。所望の壁厚さが得られるまで、この手順が繰り返された。共重合体層の付いたマンドレルは、最初にエタノール中に入れられ、そしてその後蒸留水に入れられた。チューブがマンドレルから取りはずされ、そして適当な長さに切られた。それらはエタノール中に入れられ、続いて単量体および低分子量残さおよび有機溶媒を除くために40で真空乾燥された。

30

【実施例7】

【0097】

微小球の調製

【0098】

実施例4の方法に従って調製された、PCL3000プレポリマー39.3%（重量/重量）を含有する共重合体（1グラム）がジクロロメタン50ml中に溶解される。水800ml中のポリビニルアルコール（PVA M<sub>w</sub> = 22,000）3%溶液がつくられる。溶液がろ過される。PVA溶液は全工程中、200~800 rpmの速度で攪拌される。重合体溶液がPVA溶液に加えられる。溶液は、ジクロロメタンを減圧下に蒸発させながら、1.5時間攪拌される。攪拌が停止され、そして微小球が水相から回収され、その後微小球は水で数回洗浄される。最後に、微小球は真空で、または凍結乾燥で乾燥される。この方法によって、中実の外層を持つ中空の微小球（d<sub>50</sub> ~ 25 μm）を得ることができる。わずかの方法の変更によって、中実の、および多孔性の粒子、ならびにより小さい、またはより大きいサイズを持つ粒子も調製することができる。

40

50

【0099】

【表1】

表1: PCL2000プレポリマーを持つ、セグメント化共重合ポリエステルの特性

| P(CL-DLLA)<br>(モル%) | 組成 (% 重量比) |                    | [η]  | $\bar{L}_{Cap}$ | $\bar{L}_{Lac}$ | Tg <sub>1</sub><br>(°C) | Tg <sub>2</sub><br>(°C) | Tm <sub>1</sub><br>(°C) | Tm <sub>2</sub><br>(°C) | $\Delta H_1$<br>(J/g) | $\Delta H_2$<br>(J/g) |
|---------------------|------------|--------------------|------|-----------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                     | Cap2000    | dl-lac/cap<br>2000 |      |                 |                 |                         |                         |                         |                         |                       |                       |
| 63.6-36.4           | 23.4       | 76.6               | 3.62 | 3.8             | 4.3             | -23.6                   | -25.2                   | 37.0                    | -                       | 7.6                   | -                     |
| 72.0-28.0           | 41.0       | 59.0               | 2.25 | 5.5             | 4.3             | -24.4                   | -34.5                   | 48.4                    | -                       | 25.0                  | -                     |
| 74.6-25.4           | 46.6       | 53.4               | 1.19 | 6.1             | 4.2             | -23.7                   | -36.6                   | 53.3                    | 41.7                    | 34.3                  | 1.9                   |
| 79.5-20.5           | 56.8       | 43.2               | 1.30 | 8.3             | 4.3             | -29.5                   | -41.7                   | 54.4                    | 38.7                    | 39.5                  | 20.7                  |

10

20

30

【0100】

【表2】

表2: PCL3000プレポリマーを持つ、セグメント化共重合ポリエステルの特性

| P(CL-DLLA)<br>(モル%) | 組成 (% 重量比) |                    | [η]  | $\bar{L}_{Cap}$ | $\bar{L}_{Lac}$ | Tg <sub>1</sub><br>(°C) | Tg <sub>2</sub><br>(°C) | Tm <sub>1</sub><br>(°C) | Tm <sub>2</sub><br>(°C) | $\Delta H_1$<br>(J/g) | $\Delta H_2$<br>(J/g) |
|---------------------|------------|--------------------|------|-----------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                     | Cap3000    | dl-lac/cap<br>2000 |      |                 |                 |                         |                         |                         |                         |                       |                       |
| 67.7-32.3           | 33.3       | 66.7               | 1.99 | 4.0             | 3.8             | -16.8                   | -29.6                   | 49.0                    | -                       | 26.7                  | -                     |
| 70.6-29.4           | 39.3       | 60.7               | 1.27 | 4.8             | 4.0             | -17.1                   | -34.3                   | 57.7                    | 45.4                    | 32.0                  | 1.82                  |
| 75.3-24.7           | 48.9       | 51.1               | 1.31 | 6.2             | 4.1             | -20.7                   | -40.0                   | 58.4                    | 45.7                    | 39.2                  | 18.7                  |
| 76.5-23.5           | 51.4       | 48.6               | 1.13 | 6.4             | 3.9             | -22.1                   | -38.9                   | 57.4                    | 45.7                    | 42.1                  | 21.3                  |
| 79.2-20.8           | 57.0       | 43.0               | -    | 7.6             | 4.0             | -24.1                   | -42.6                   | -                       | 45.0                    | 44.3                  | 26.2                  |
| 51.7-48.3           | -          | 100                | -    | 2.4             | 4.1             | -13.9                   | -11.3                   | 64.0                    | -                       | -                     | -                     |
| 100-0 *)            | -          | -                  | -    | -               | -               | -58.1                   | -61.0                   | -                       | 59.0                    | 81.7                  | 63.0                  |

\*): (Mn=80000)

40

【0101】

【表3】

表3: PCL4000プレポリマーを持つ、セグメント化共重合ポリエステルの特性

| P(CL-DLLA)<br>(モル%) | 組成 (% 重量比) |                    | [η]  | $\bar{L}_{Cap}$ | $\bar{L}_{Lac}$ | Tg <sub>1</sub><br>(°C) | Tg <sub>2</sub><br>(°C) | Tm <sub>1</sub><br>(°C) | Tm <sub>2</sub><br>(°C) | $\Delta H_1$<br>(J/g) | $\Delta H_2$<br>(J/g) |
|---------------------|------------|--------------------|------|-----------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                     | Cap4000    | dl-lac/cap<br>2000 |      |                 |                 |                         |                         |                         |                         |                       |                       |
| 62.2-37.8           | 18.9       | 83.1               | 2.35 | 3.3             | 4.0             | -20.8                   | -23.9                   | 38.7                    | -                       | 8.8                   | -                     |
| 67.4-32.6           | 28.4       | 71.6               | 1.00 | 4.1             | 4.0             | -17.7                   | -31.1                   | 56.9                    | 46.2                    | 25.1                  | 4.2                   |

【0102】

【表4】

表4：ランダム共重合ポリエステルの特性

| P(CL-DLLA)<br>(モル%) | M/I  | [η]  | $\bar{L}_{Cap}$ | $\bar{L}_{Lac}$ | Tg <sub>1</sub><br>(°C) | Tg <sub>2</sub><br>(°C) | Tm <sub>1</sub><br>(°C) | Tm <sub>2</sub><br>(°C) | ΔH <sub>1</sub><br>(J/g) | ΔH <sub>2</sub><br>(J/g) |
|---------------------|------|------|-----------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 74.5-25.5           | 7200 | 3.12 | 4.0             | 2.9             | -39.3                   | -38.9                   | 42.4                    | -                       | 9.0                      | -                        |
| 77.5-22.5           | 8500 | 3.78 | 7.1             | 4.1             | -37.4                   | -46.9                   | 43.7                    | 39.7                    | 28.5                     | 7.1                      |
| 80.2-19.8           | 4650 | 2.18 | 5.2             | 2.6             | -37.3                   | -42.7                   | 42.0                    | -                       | 20.2                     | -                        |

10

【0103】

【表5】

表5：相分離した、セグメント化共重合ポリエステルのGPCで測定された分子量

| P(CL-DLLA) (モル %) | PCL 長 | [η]  | Mw (·10 <sup>-3</sup> ) | MN (·10 <sup>-3</sup> ) | D    |
|-------------------|-------|------|-------------------------|-------------------------|------|
| 63.6-36.4         | 2000  | 3.62 | 234.0                   | 117.3                   | 2.0  |
| 74.6-25.4         | 2000  | 2.08 | 287.0                   | 89.0                    | 3.23 |
| 67.7-32.3         | 3000  | 1.99 | 171.9                   | 83.3                    | 2.07 |
| 75.3-24.7         | 3000  | 1.31 | 287.9                   | 115.9                   | 2.50 |

20

【0104】

結果と考察

【0105】

概要

30

【0106】

DL-ラクチド- - - カプロラクトンのソフトセグメント (Mn 2000を持つ。) およびPCLハードセグメント (Mn 3000またはMn 4000を持つ。) から構成され、そしてハードセグメント含有量がそれぞれ、33~57%および28% (重量/重量) を有するセグメント化共重合ポリエステルは、可撓性の熱可塑性のエラストマーであり、良好な機械的および熱的特性を持つ。この種類の材料は、2cmよりも大きい神経欠陥を架橋することができる神経ガイドに使用されるために非常に有望と思われる。

【0107】

参考材料として、セグメント化共重合体と同じような単量体組成を持つ、DL-ラクチドおよび - - カプロラクトンのランダム共重合体が調製された。結晶相の、より低い相分離の程度、および、より低い融点は、この共重合体を生物医学的装置用の重合体として、より適用しにくくしている。これらの差は異なった単量体分布が原因である。すなわち、相分離した、ラクチド- - - カプロラクトンに基づいた共重合ポリエステルのようなブロック共重合体では、「ランダム」共重合体におけるよりも、単量体の平均連鎖長はより長く、そして連鎖長分布はずっと小さいであろう。平均単量体連鎖長は、共重合体の熱的および機械的特性に影響を与えるだろう。

40

【0108】

結果

【0109】

ポリ - - - カプロラクトンのハード相およびポリ (DL-ラクチド- - - カプロラクトン

50

) のソフト相からなる構造 ( a b ) r を持つ、相分離したセグメント化共重合ポリエステルが、d 1 - ラクチドと - カプロラクトンの種々の比で調製された。ラクチドと - カプロラクトンの非ランダム分布が得られ、単量体連鎖は個々の構成ブロックのそれによって決定される。ポリ ( - カプロラクトン ) プレポリマーの小部分は非晶性であり、非晶性のポリ ( ラクチド - - カプロラクトン ) 相中に存在する。ポリ - - カプロラクトンの大部分は結晶性ハード相として存在する。相混合の程度および重合体特性は、プレポリマー鎖長およびその比に依存する。

### 【 0 1 1 0 】

相分離は、ハード相含有量のある閾値以上で生じる。ハード相が形成 ( 結晶化 ) される含有量はプレポリマーの分子量 ( 鎖長 ) に関係する。P C L ( ポリ - - カプロラクトン ) ハードセグメントおよびラクチド - - カプロラクトンソフトセグメントに基づき、かつソフトセグメントを形成するプレポリマーの  $M_n = 2000$  を持った、セグメント化ポリエステルは、 $M_n = 2000$  のプレポリマー含有量が P C L ハードセグメントを形成する相の 40 ~ 45 % のときに、 $M_n = 3000$  のプレポリマーが 33 % のときに、および  $M_n = 4000$  のプレポリマーが 28 % のときに、それぞれ良好な相分離を示す。より長い P C L セグメントは、より低い濃度で始まる、よりよい相分離をもたらす。セグメント化共重合体の組成が、相分離の程度へ与える効果は、熱的および機械的特性によって明らかにされる。図 2 ~ 6 は熱的特性の差、ならびに、ソフトセグメントプレポリマー長が 200 およびハードセグメントプレポリマー長が、それぞれ 2000 ( c a p 2000 ) および 3000 ( c a p 3000 ) および 4000 ( c a p 4000 ) を持つ、セグメント化共重合ポリエステルの単量体分布を示す。同様に、120 、 5 日間で調製したランダムのポリ ( d 1 - ラクチド - - カプロラクトン ) の特性も示されている。 c a p 3000 および c a p 4000 のソフトセグメントのガラス転移温度 ( T g ) は、同じような単量体比の c a p 2000 のものよりも高い ( 図 2 ) 。すなわち、 c a p 3000 および c a p 4000 の非晶相は、よりよい相分離の故に、 c a p 2000 のそれより小さく非晶性の P C L を含有する。両者とも、同じような単量体組成を持つランダム共重合体の T g の値よりも高い。その上、同じ P C L 長を持つ共重合体範囲内の - カプロラクトン含有量が高ければ高いほど、非晶性 P C L がソフトセグメントと部分的に混合するために、 T g は、より低くなるだろう。 c a p 2000 および c a p 4000 の場合に、低 P C L 含有量 ( それぞれ、 23 % および 19 % 重量比 ) の共重合体の T g は、共重合体が完全に非晶性である、 2 度目の試験で測定された T g とほとんど同じ程度に低い。一般に、 2 度目の D S C 測定では、 T g は - カプロラクトン含有量とともに減少し、単量体分布 ( セグメント化またはランダム ) に依存しない。

### 【 0 1 1 1 】

ハードセグメントの融点 ( T m ) は図 3 に示されている。融点 ( 融解ピークの極大値 ) は - カプロラクトン含有量とともに増加し、 c a p 3000 系で最も高く、約 75 % の - カプロラクトン含有量で最大値を有する。 - カプロラクトン含有量 67.4 % の c a p 4000 共重合体は、同じような単量体組成を持つ c a p 3000 共重合体よりもずっと高い融点を持つ。これは、最長の P C L セグメントの、より良好な相分離の結果である。 c a p 3000 系内で最も高い - カプロラクトン含有量での融点は、いくぶん予想よりも低く、おそらく不完全な相分離が原因であろう。大きい - カプロラクトン含有量のセグメント化共重合体の融解温度は、 P C L プレポリマー ( 58 ~ 60 ) および M p 63 を持つ  $M_n = 80000$  の P C L のそれよりもほんのわずかに低い。ランダム共重合体の融点は、セグメント化共重合体のそれよりもずっと低く ( 42 ~ 44 ) 、そしてまたずっと広い ( 融解ピークの開始は 25 ~ 30 に始まる。 ) 。このことは、セグメント化共重合体において、ランダム共重合体におけるよりもずっと良好な相分離が存在することを証明している。 2 度目の D S C 測定において、セグメント化共重合体の融解温度は、不完全な相分離のために、より低くなる ( 40 ~ 45 ) 。再結晶化は、最も低い - カプロラクトン含有量では起きない。すなわち、 c a p 4000 共重合体は、 c a p 3000 および c a p 2000 共重合体よりも低い - カプロラクトン含有量で再結晶化し始める

10

20

30

40

50

。したがって、アニーリング時間は、完全な相分離を達成するために十分に長くなければならない。ランダム共重合体の融解温度もまたずっと低い ( $38 \sim 40$ ) 、あるいは 2 度目の測定では存在しない。これらの結果は文献 (Lemmoouchiら、Hiljanen-Vainioら) に見出されるものと同等である。

#### 【0112】

図 4 は、3 種のセグメント化共重合体およびランダム共重合体の融解エンタルピー ( $H$ ) 対 - カプロラクトン含有量を示す。cap3000 および cap4000 共重合体の融解エンタルピーが最も大きく、両者とも同じ傾向で、- カプロラクトン含有量の増加とともにほとんど直線的に増加する。- カプロラクトン含有量がより大きいほど、融解エンタルピーがより大きく、したがって結晶化度がより大きくなる (参考までに、PCL プレポリマーの融解エンタルピーは約  $100 \text{ J/g}$  である。)。

#### 【0113】

ランダム共重合体の融解エンタルピーは、- カプロラクトン含有量に直線的には依存しない。実際には、それは - カプロラクトンの平均単量体連鎖長、 $L_{cap}$  に直線的に関係している。図 5 は、ランダム共重合体およびセグメント化共重合体についてのこの関係を示している。はっきりと、cap3000 および cap4000 共重合体は、同じような平均 - カプロラクトン連鎖長において、cap2000 およびランダム共重合体よりも大きい融解エンタルピーを示している。図 6 に cap2000、cap3000 および cap4000 系内では、 $L_{cap}$  は - カプロラクトン含有量とともに増加し、この関係は PCL 長に依存しないことが示されている。しかし、ランダム共重合体についてはそうではない。単量体分布は重合条件によって決定される。ランダム共重合体は、すべて同じ重合時間および重合温度で、しかし種々の触媒濃度によって調製された。触媒濃度がより低いと、単量体連鎖長がより長くなり、その結果より多くの結晶化が生じる。セグメント化共重合体は 2 種のプレポリマーの混合によって調製されるので、平均 - カプロラクトン連鎖長は PCL プレポリマーを、より多く加えることによって増加させることができる。この方法によっては、ラクチドの平均連鎖長は変わらず、そして共重合体系内で一定であろう (図示されていない)。このことは、連鎖延長の短い時間にはトランスエステル化反応は起きず、そして最終重合体特性はプレポリマー特性のみに依存することを意味する。

#### 【0114】

熱的特性に関しては、セグメント化共重合体はランダム共重合体よりも生物医学的用途に適している。用途の種類に応じて、単にプレポリマー長を変えることによって同じ熱的 (および機械的) 特性を保ったまま、単量体比は変えられることがある。

#### 【0115】

##### 機械的特性

#### 【0116】

セグメント化共重合体の機械的特性は、相分離の程度と、したがって結晶化の程度に依存する。例として、 $Mn = 3000$  の PCL プレポリマーを持つセグメント化共重合体の応力ひずみ挙動が図 7 に示されている。ある伸びの量 (たとえば  $400\%$ ) における応力は、PCL 含有量とともに増加し、弾性率も同じである。引張強さも、ひずみ誘起結晶化の量に依存し、ひずみ誘起結晶化は非晶性 PCL が配向の結果として結晶化し始めるときに生じる。図 8 は初期弾性率と - カプロラクトン含有量の関係を表し、PCL 3000 含有共重合体の弾性率は、その共重合体のより高い結晶化度 (融解エンタルピー) の結果として、同じ - カプロラクトン含有量の PCL 2000 含有共重合体のそれよりも高い。ランダム共重合体の弾性率は - カプロラクトン含有量によって変えられ、セグメント化共重合体のそれと同程度に高くすることができる。実際に、弾性率は平均単量体連鎖長、 $L_{cap}$ 、に関係し、後者は重合条件を変えることによって変えることができる特性である。一般に、弾性率は、図 5 に既に示された融解エンタルピーと同じように、平均単量体連鎖長、 $L_{cap}$  に関係する。機械的な観点からは、ランダム共重合体はセグメント化共重合体と同じように良好でありうるが、熱的特性はセグメント化共重合体のそれよりも劣

10

20

30

40

50

っている。

【0117】

セグメント化共重合ポリエステルの弾性率は、非晶性でラクチドの多い共重合体（たとえば、50:50単量体比のポリ(D,L-ラクチド- - -カプロラクトン)は1~2MPaの弾性率を有する。）のそれよりもずっと高くできる。したがって、セグメント化共重合体は、むしろ低い - カプロラクトン含有量においてさえ、高弾性率の材料へと加工されることが可能である。長い神経の切れ目を橋渡しする人工神経ガイドのような用途には、神経ガイドの圧縮を防ぐのに十分なほど高い弾性率が要求される。これはセグメント化共重合体を使用することによって達成することができる。

【0118】

参考文献

【0119】

1. 欧州特許出願公開第02075481.8号：D L - ラクチド - - - カプロラクトン共重合体

【0120】

2. C. G. Pitt、M. M. Gratzl、G. L. Kimmel、J. SurlesおよびA. Schindler著、「The degradation of poly(D,L-lactide), poly(-caprolactone) and their copolymers in vitro.」、Biomaterials誌、2巻、(1981年)、215~220ページ

【0121】

3. M. Malin、M. Hiljainen-Vainio、T. Karjalainen、J. Seppala著、「Biodegradable lactone copolymers 2. Hydrolytic study of -caprolactone and lactide copolymers.」、J. Appl. Polym. Sci.誌、59巻、(1996年)、1289~1298ページ

【0122】

4. M. Hiljainen-Vainio、T. Karjalainen、J. Seppala著、「Biodegradable lactone copolymers 1. Characterization and mechanical behaviour of -caprolactone and lactide copolymers.」、J. Appl. Polym. Sci.誌、59巻、(1996年)、1281~1288ページ

【0123】

5. Y. Lemmouchi、E. Schact、P. Kageruka、R. De Deeken、B. Diarra、O. DialloおよびS. Geernts著、「Biodegradable polyesters for controlled release of trypanocidal drugs: in vitro and in vivo studies.」、Biomaterials誌、19巻、(1998年)、1827~1837ページ

【図面の簡単な説明】

【0124】

【図1】図1は、共重合体の1個のTgおよび1個のTmを特徴とする、相分離した共重合体の吸熱流量図を示す。

【図2】図2は、ガラス転移温度（最初のDSC測定のTg1、2度目のDSC測定のTg2）と、種々のPCLプレポリマー長を持つ共重合ポリエステルの - カプロラクトン含有量との関係、およびDL - ラクチドと - カプロラクトンのランダム共重合体の - カプロラクトン含有量との関係を示す。（黒ダイヤモンド）：PCL2000プレポリマーを持つ共重合ポリエステルのTg1；（白ダイヤモンド）：PCL2000プレポリマーを持つ共重合ポリエステルのTg2；（黒四角）：PCL3000プレポリマー

10

20

30

40

50

を持つ共重合ポリエステルの Tg1 ; (白四角) : PCL3000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの Tg2 ; (黒丸) : PCL4000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの Tg1 ; (白丸) : PCL4000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの Tg2 ; (黒三角) : ランダム共重合ポリエステルの Tg1 ; (白三角) : ランダム共重合ポリエステルの Tg2 ; \* : Mn = 2000 のラクチド - - カプロラクトンプレポリマーを持つ共重合ポリエステルの Tg2 。

【図3】図3は、最初のDSC測定の融解温度(ピーク極大値、Tm)と、種々のPCLプレポリマー長を持つ共重合ポリエステルの - カプロラクトン含有量との関係、およびDL-ラクチドおよび - カプロラクトンのランダム共重合体の - カプロラクトン含有量との関係を示す。(黒ダイヤモンド) : PCL2000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの Tm1 ; (黒四角) : PCL3000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの Tm1 ; (黒三角) : ランダム共重合ポリエステルの Tm1 ; (黒丸) : PCL4000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの Tm1 。

【図4】図4は、最初のDSC測定の融解エンタルピー( H )と、種々のPCLプレポリマー長を持つ共重合ポリエステルの - カプロラクトン含有量との関係、およびDL-ラクチドおよび - カプロラクトンのランダム共重合体の - カプロラクトン含有量との関係を示す。(黒ダイヤモンド) : PCL2000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの H1 ; (黒四角) : PCL3000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの H1 ; (黒三角) : ランダム共重合ポリエステルの H1 ; (黒丸) : PCL4000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの H1 。

【図5】図5は、最初のDSC測定の融解エンタルピー( H )と、種々のPCLプレポリマー長を持つ共重合ポリエステルの平均カプロラクトン連鎖長、Lcap、との関係、およびDL-ラクチドおよび - カプロラクトンのランダム共重合体の平均カプロラクトン連鎖長、Lcap、との関係を示す。(黒ダイヤモンド) : PCL2000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの H1 ; (黒四角) : PCL3000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの H1 ; (黒三角) : ランダム共重合ポリエステルの H1 ; (黒丸) : PCL4000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの H1 ; \* : Mn = 2000 のラクチド - - カプロラクトンプレポリマーを持つ共重合ポリエステルの H1 。

【図6】図6は、平均カプロラクトン連鎖長、Lcap、と、種々のPCLプレポリマー長を持つ共重合ポリエステルの - カプロラクトン含有量との関係、およびDL-ラクチドおよび - カプロラクトンのランダム共重合体の - カプロラクトン含有量との関係を示す。(黒ダイヤモンド) : PCL2000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの Lcap ; (黒四角) : PCL3000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの Lcap ; (黒丸) : PCL4000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの Lcap ; (黒三角) : ランダム共重合ポリエステルの Lcap ; \* : Mn = 2000 のラクチド - - カプロラクトンプレポリマーを持つ共重合ポリエステルの Lcap 。

【図7】図7は、種々のPCL3000 含有量の、PCL3000 プレポリマーを持つ、セグメント化共重合ポリエステルの応力 - ひずみ挙動を示す。

【図8】図8は、弾性率( E )と、種々のPCLプレポリマー長を持つ共重合ポリエステルの - カプロラクトン含有量との関係、およびDL-ラクチドおよび - カプロラクトンのランダム共重合体の - カプロラクトン含有量との関係を示す。(黒ダイヤモンド) : PCL2000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの E ; (黒四角) : PCL3000 プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの E ; (黒三角) : ランダム共重合ポリエステルの E 。

【図1】

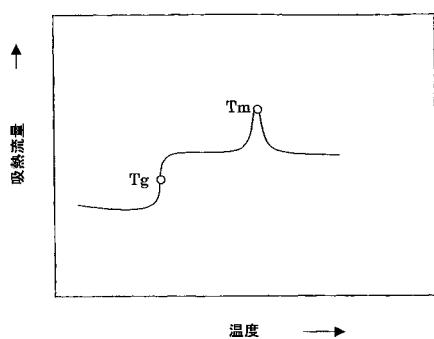


図1：重合体中の相分離

【図2】

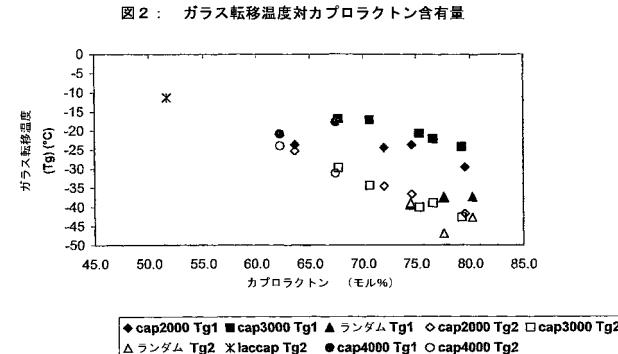


図2：ガラス転移温度対カプロラクトン含有量

【図3】

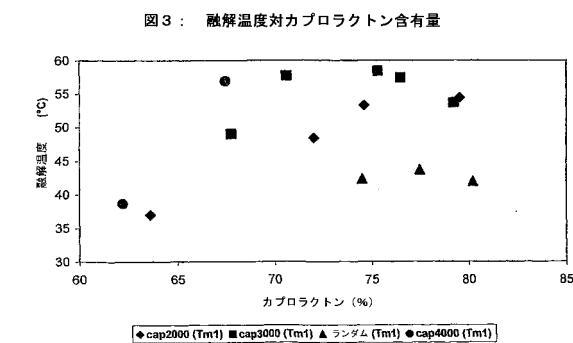


図3：融解温度対カプロラクトン含有量

【図4】

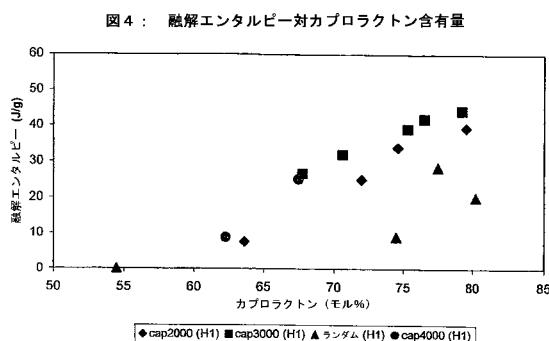


図4：融解エンタルピー対カプロラクトン含有量

【図6】

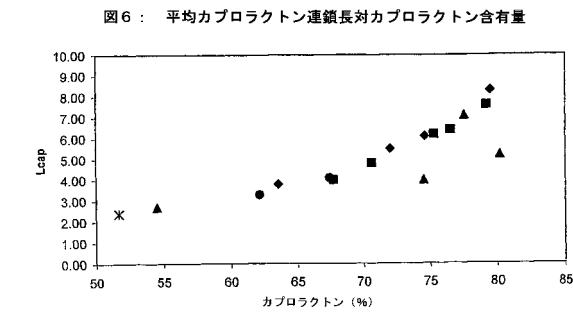


図6：平均カプロラクトン連鎖長対カプロラクトン含有量

【図5】

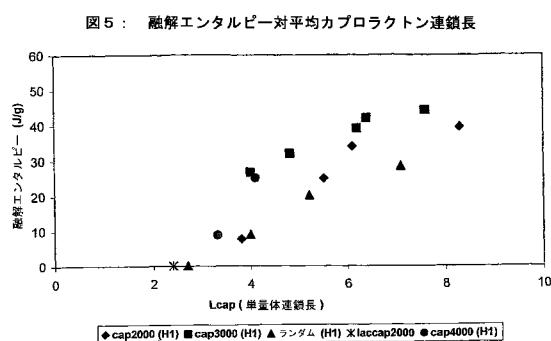


図5：融解エンタルピー対平均カプロラクトン連鎖長

【図7】

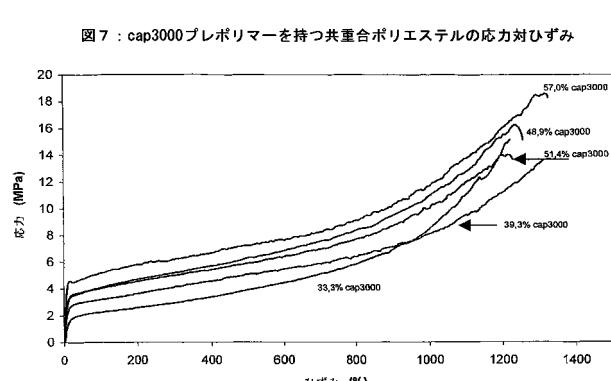
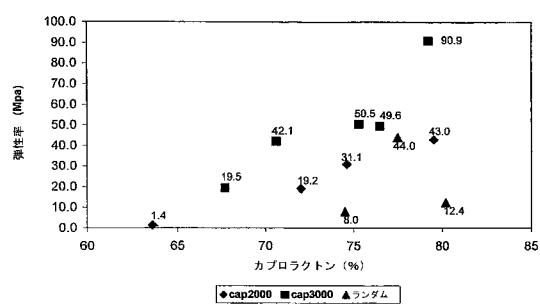


図7：cap3000プレポリマーを持つ共重合ポリエステルの応力対ひずみ

## 【図8】

図8： 弹性率対カプロラクトン含有量



## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT   |  | International application No<br>PCT/NL 03/00519                                |
|---|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>IPC 7 C08G63/08 A61K9/16   |  |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |  |
| B. FIELDS SEARCHED<br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C08G A61K  |  |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |  |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data  |  |  |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  |  |  |
| Category  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |
| X   | US 2001/009662 A1 (COHN DANIEL ET AL)<br>26 July 2001 (2001-07-26)<br>paragraph '0092! - paragraph '0104!<br>paragraph '0146!; examples 7,10   | 1-21,<br>23-28   |
| X   | US 5 202 413 A (SPINU MARIA)<br>13 April 1993 (1993-04-13)<br>column 2, line 29 -column 4, line 41;<br>examples 8,9  | 1,3-18,<br>24-28   |
| X   | MAURIZIO PENCO ET AL.: "New<br>poly(ester-carbonate) multi-block<br>copolymers based on PLGA and PCL-segments"<br>MACROMOLECULAR CHEMISTRY & PHYSICS,<br>vol. 199, no. 8, - 1998 pages 1737-1745,<br>XP002255177<br>* whole document * | 1,3,5-7,<br>10,<br>12-18,21  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.   |  | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. |
| <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>*&amp;* document member of the same patent family</p> |  |  |
| Date of the actual completion of the international search   | Date of mailing of the international search report   |  |
| 22 September 2003   | 06/10/2003   |  |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  | Authorized officer<br>Marsitzky, D   |  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/NL 03/00519

| Patent document cited in search report |    | Publication date |    | Patent family member(s) |            | Publication date |
|--|----|------------------|----|-------------------------|------------|------------------|
| US 2001009662                          | A1 | 26-07-2001       | US | 6211249 B1              | 03-04-2001 |                  |
|  |    |                  | US | 6136333 A               | 24-10-2000 |                  |
|  |    |                  | AU | 8294798 A               | 08-02-1999 |                  |
|  |    |                  | BR | 9811000 A               | 19-09-2000 |                  |
|  |    |                  | CN | 1267222 T               | 20-09-2000 |                  |
|  |    |                  | EP | 1014998 A1              | 05-07-2000 |                  |
|  |    |                  | JP | 2001509519 T            | 24-07-2001 |                  |
|  |    |                  | WO | 9902168 A1              | 21-01-1999 |                  |
| US 5202413                             | A  | 13-04-1993       | WO | 9419384 A1              | 01-09-1994 |                  |
|  |    |                  | AU | 3669893 A               | 14-09-1994 |                  |
|  |    |                  | DE | 69322099 D1             | 17-12-1998 |                  |
|  |    |                  | DE | 69322099 T2             | 12-05-1999 |                  |
|  |    |                  | EP | 0684961 A1              | 06-12-1995 |                  |
|  |    |                  | FI | 953852 A                | 15-08-1995 |                  |
|  |    |                  | JP | 2984374 B2              | 29-11-1999 |                  |
|  |    |                  | JP | 8506849 T               | 23-07-1996 |                  |

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(72)発明者 フリップセン, テオドルス, アドリアヌス, コルネリウス  
オランダ国, 9723 ディーアール グロニンゲン, グリッフェウェヒ 66

F ターム(参考) 4C076 AA42 AA71 AA94 BB01 BB31 EE22 EE23 EE24 EE48 EE49

FF21 FF31

4C081 AB01 AB04 BA12 BA13 BA16 BB06 BB07 BB08 CA161 CA171  
CA191 CA201 CA211 CC01 CC02 CC09 DA01 EA05  
4J029 AA02 AA06 AB01 AB02 AB04 AC03 AD01 AE06 BF23 EG07  
EG09 EH01 EH02 EH03 HC03 HC06 JB171 JC152 JE182 JF371  
KE03 KE09  
4J200 AA02 AA09 BA02 BA13 BA14 BA17 BA18 BA20 BA21 DA22  
EA11 EA14