

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 4 月 24 日(24.04.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/061341 A1

- (51) 国際特許分類:
C08G 63/08 (2006.01) *C08L 67/04* (2006.01)
A61L 27/00 (2006.01) *C08L 101/16* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/071903
- (22) 国際出願日: 2013 年 8 月 14 日(14.08.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-230987 2012 年 10 月 18 日(18.10.2012) JP
- (71) 出願人: グンゼ株式会社 (GUNZE LIMITED)
[JP/JP]; 〒6238511 京都府綾部市青野町膳所 1 番
地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 有村 英俊 (ARIMURA, Hidetoshi); 〒
6230051 京都府綾部市井倉新町石風呂 1 グン
ゼ株式会社研究開発部内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 山田 威一郎, 外(YAMADA, Iichiro et al.);
〒5300005 大阪府大阪市北区中之島 6-2-4
0 中之島インテス 2 1 階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ
ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: BIODEGRADABLE POLYMER COMPOUND

(54) 発明の名称: 生分解性高分子化合物

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a biodegradable polymer compound that is pliable and displays the same decomposition behavior as linear lactic acid-ε-caprolactone copolymer. The problem is solved by a branched polymer (particularly a star-shaped polymer) having at least three arms formed from lactic acid-ε-caprolactone copolymer and a weight-average molecular weight of at least 150,000.

(57) 要約: 本発明の目的は、柔軟性を有し、且つ直鎖状の乳酸-ε-カプロラクトン共重合体と同様の分解挙動を呈する生分解性高分子化合物を提供することである。当該課題は、乳酸-ε-カプロラクトン共重合体からなるアーム部を少なくとも 3 つ有し、且つ重量平均分子量が 15 万以上の分岐状ポリマー (特に、星型ポリマー) により解決される。



WO 2014/061341 A1

明 細 書

発明の名称：生分解性高分子化合物

技術分野

[0001] 本発明は、優れた柔軟性及び生体内分解吸収性を有する分岐状ポリマー及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 損傷された硬膜、血管、臓器等の治癒を促すため、生体内で分解吸収される材料（生分解性材料）で構成されるシート、フィルム、パッチ等の形状の医療用インプラントが用いられる。生分解性材料で構成される医療用インプラントは、生体内の患部に適用しても一定期間後に分解、吸収されるため治癒後に取り出す必要がなく、患者の負担を大幅に軽減することができる。このような医療用インプラントは、長期に亘って生体内に留置されることになるため、生体内の組織や器官と同等の力学的な特性が求められる。医療用インプラントが生体の組織等と異なる力学的特性を有しては、生体内に留置された際に接触する周辺の組織等に物理的な刺激を与え続けることになり、周辺組織の損傷、炎症反応の惹起につながる虞がある。また、医療用インプラントが硬膜や血管を補填するために用いられる場合には、生体の硬膜や血管と医療用インプラントの吻合部で歪みが生じる、生体組織との弾性や柔軟性の違いから縫合部分が破断する等の問題が懸念される。そこで、生体の組織や器官と同等の柔軟性を有し、且つ生体内に一定期間留置された後には速やかに分解、吸収される材料の開発が期待されている。

[0003] 生体内で分解吸収される樹脂として、例えば乳酸-ε-カプロラクトン共重合体が挙げられ、医療分野において広く用いられている。乳酸-ε-カプロラクトン共重合体は、生体内において一定期間初期の分子量を保持した後、急速に加水分解されて吸収されるため医療用インプラントの材料として優れた分解挙動を示す。これまで医療用インプラントの材料として用いられる乳酸-ε-カプロラクトン共重合体の柔軟性をコントロールするためには、

重合温度を変化させて開環重合反応を行う手法が一般的に採用されていた。例えば、特許文献1には、反応温度を130℃を超える温度とする乳酸-ε-カプロラクトン共重合体の製造方法が記載されている。しかしながら、このような方法により得られる乳酸-ε-カプロラクトン共重合体の柔軟性は改善されてはいるものの、医療用インプラントの材料としてはより一層優れた柔軟性、弾性が求められているのが現状である。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2009-132769号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、優れた柔軟性及び生体内分解吸収性を併せ持つ分岐状ポリマー、及びその製造方法を提供することを主な目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意検討を行ったところ、乳酸-ε-カプロラクトン共重合体からなるアーム部を少なくとも3つ有し、且つ重量平均分子量が15万以上の分岐状ポリマー（特に、星型ポリマー）により構成されるフィルムは柔軟性に優れており、しかも一定期間経過後には生体内で速やかに分解吸収される特性を備えさせ得ることを見出した。本発明は、かかる知見に基づいて更に検討を重ねることにより完成したものである。

[0007] 即ち、本発明は、下記に掲げる態様の生分解性高分子化合物及びその製造方法を提供する。

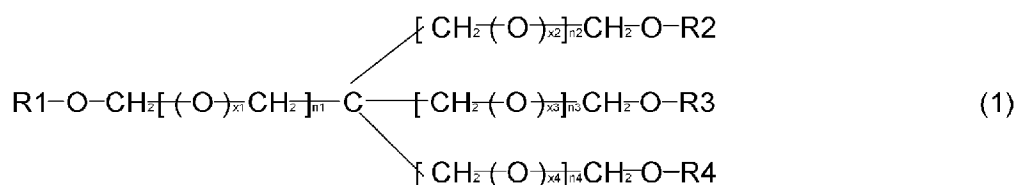
項1．乳酸-ε-カプロラクトン共重合体からなるアーム部を少なくとも3つ有し、且つ重量平均分子量が15万以上である、分岐状ポリマー。

項2．前記分岐状ポリマーが、コア部と、該コア部から伸びる乳酸-ε-カプロラクトン共重合体からなるアーム部を少なくとも3つ有する星型ポリマーである、項1に記載の分岐状ポリマー。

項3. ペンタエリスリトール残基又はジペンタエリスリトール残基をコア部として有し、ペンタエリスリトール又はジペンタエリスリトールの水酸基とアーム部を構成する乳酸-ε-カプロラクトン共重合体のカルボキシル基がエステル結合により連結している構造を有する星形ポリマーである、項1又は2に記載の分岐状ポリマー。

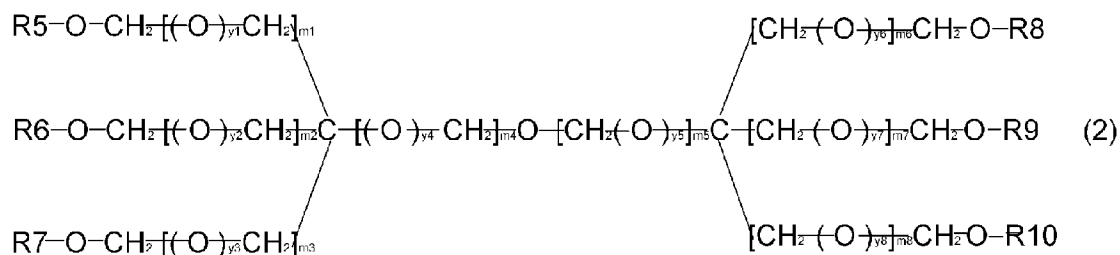
項 4. 下記一般式 (1) 又は (2) で示される化合物である、項 1 ～ 3 のいずれかに記載の分岐状ポリマー。

〔化1〕



[一般式(1)中、 $n_1 \sim n_4$ は、同一又は異なって0～4の整数を示し、 $x_1 \sim x_4$ は、同一又は異なって0又は1を示し、 $R_1 \sim R_4$ は、同一又は異なって乳酸-ε-カプロラクトン共重合体又は水素原子を示し、且つ $R_1 \sim R_4$ の少なくとも3つは乳酸-ε-カプロラクトン共重合体を示す。]

[化2]



[一般式(2)中、 $m_1 \sim m_8$ は、同一又は異なって0～4の整数を示し、 $y_1 \sim y_8$ は、同一又は異なって0又は1を示し、 $R_5 \sim R_{10}$ は、同一又は異なって、乳酸-ε-カプロラクトン共重合体又は水素原子を示し、且つ $R_5 \sim R_{10}$ の少なくとも3つは乳酸-ε-カプロラクトン共重合体を示す。]

項5. 130℃以下の反応温度において、3価以上の多価アルコールの存在下でラクチドとε-カプロラク톤の開環重合を行うことにより得られ、乳

酸- ϵ -カプロラクトン共重合体からなるアーム部を少なくとも3つ有し、
且つ重量平均分子量が15万以上である分岐状ポリマー。

項6. 項1～5のいずれかに記載の分岐状ポリマーを含む、医療用材料。

項7. 前記医療用材料が、人工硬膜、人工血管、軟骨用基材及び癒着防止膜
からなる群より選択される少なくとも1種の医療用インプラントである、項
6に記載の医療用材料。

項8. 乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体からなるアーム部を少なくとも3
つ有し、且つ重量平均分子量が15万以上である分岐状ポリマーの製造方法
であって、

3価以上の多価アルコールの存在下でラクチドと ϵ -カプロラクトンの開環
重合を行う工程を含み、

且つ反応温度が130℃以下である、前記製造方法。

項9. 医療用材料の製造のための、項1～5のいずれかに記載の分岐状ポリ
マーの使用。

項10. 医療用インプラントの移植が求められる疾患を有する患者を治療す
る方法であって、当該疾患部位に、項1～5のいずれかに記載の分岐状ポリ
マーを含む医療用インプラントを挿入する工程を含む、治療方法。

発明の効果

[0008] 本発明の分岐状ポリマーは、優れた柔軟性と生体内での分解吸収性を併せ
持つものである。特に、本発明の分岐状ポリマーは、従来医療用材料として
一般的に使用されている直鎖状の乳酸- ϵ -カプロラクトンと同様の生体内
での分解挙動を保持しながらも、従来の生分解性高分子化合物では実現し得
なかった優れた柔軟性を有していることから、人工硬膜や人工血管といった
柔軟性が求められる医療用インプラントの材料として特に好適である。更に
、本発明の製造方法によれば、前記特性を有する分岐状ポリマーを効率よく
調製することができる。

発明を実施するための形態

[0009] 1. 分岐状ポリマー

本発明の分岐状ポリマーは、乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体からなるアーム部を3つ以上有する分岐状の構造を備えるものである。当該分岐状ポリマーにおいて、乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体からなるアーム部の数については、3以上であればよいが、好ましくは3～10、更に好ましくは4～8、特に好ましくは4～6が挙げられる。

[0010] また、本発明の分岐状ポリマーのアーム部を構成する乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体において乳酸は、L-乳酸、D-乳酸、もしくはL-乳酸とD-乳酸の混合体のいずれであってもよいが、好ましくはL-乳酸である。また、アーム部を構成する乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体は、交互共重合体、ブロック共重合体、ランダム共重合体のいずれであってもよいが、好ましくはランダム共重合体である。

[0011] 本発明の分岐状ポリマーにおいて、アーム部を構成する乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体中の乳酸/ ϵ -カプロラクトンのモル比は、例えば35/65～65/35、好ましくは40/60～60/40、更に好ましくは45/55～55/45が挙げられる。本発明の分岐状ポリマーにおける3以上のアーム部は、各々同一の組成の乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体から構成されていてもよく、また各々異なる組成の乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体から構成されていてもよい。

また、本発明の分岐状ポリマーにおいて、アーム部を構成する乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体1本当たりの重量平均分子量としては、後述する分岐状ポリマー全体の重量平均分子量を充足できることを限度として特に制限されないが、例えば3万～10万、好ましくは3.1万～9万、更に好ましくは3.2万～7.5万が挙げられる。ここで、重量平均分子量はゲルパーミエーションクロマトグラフィーにて直鎖ポリスチレンを標準物質として用いて計測される値である。また、本発明の分岐状ポリマーにおける3以上のアーム部は、重量平均分子量が各々同一であってもよく、また重量平均分子量が各々異なってもよい。

[0012] また、本発明の分岐状ポリマーの重量平均分子量は15万以上であり、好

ましくは16万～50万、更に好ましくは19万～45万が挙げられる。ここで、重量平均分子量はゲルパーミエーションクロマトグラフィーにて直鎖ポリスチレンを標準物質として用いて（GPC：具体的な条件は後述する実施例において記載される）により計測される値である。分岐状ポリマーの重量平均分子量を前記範囲とすることにより、人工硬膜、人工血管等の医療用インプラントの材料として用いた場合、より一層優れた柔軟性や生体内分解吸収性を担保することができる。

[0013] 本発明の分岐状ポリマーの構造については、乳酸-ε-カプロラクトン共重合体からなるアーム部を3つ以上有し、これらのアーム部がコア部に連結している分岐状ポリマーであることを限度として特に制限されず、星型、櫛型、H型、ボトルブラシ型、スターバースト型等のいずれであってもよい。高い柔軟性と優れた生体内分解吸収性を一層良好に兼ね備えさせるという観点から、本発明の分岐状ポリマーの構造として、好ましくは星型が挙げられる。

[0014] 本発明の分岐状ポリマーにおけるコア部の構造については、特に制限されず、当該分岐状ポリマーの構造に応じて適宜設計すればよい。例えば、分岐状ポリマーにおけるコア部として、3価以上の多価アルコールの残基、又は3価以上の多価アミンの残基が挙げられる。前記分岐状ポリマーにおけるコア部が3価以上の多価アルコールの残基で構成される場合、当該多価アルコールの水酸基がアーム部を構成する乳酸-ε-カプロラクトン共重合体のカルボキシル基とエステル結合により連結した構造になる。また、前記分岐状ポリマーにおけるコア部が3価以上の多価アミンの残基で構成される場合、当該多価アミンのアミノ基がアーム部を構成する乳酸-ε-カプロラクトン共重合体のカルボキシル基とアミド結合により連結した構造になる。

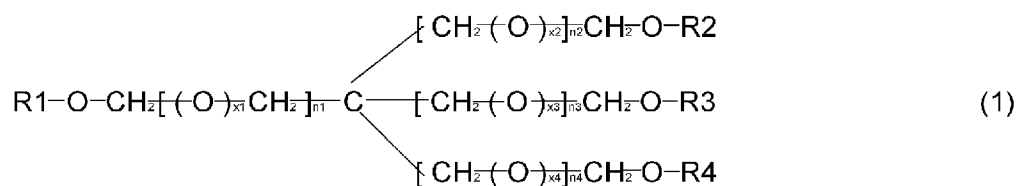
[0015] 前記分岐状ポリマーにおけるコア部を構成する化合物として、具体的には、ペンタエリスリトール、ジペンタエリスリトール、トリペンタエリスリトール、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、ソルビトール、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（ヒ

ドロキシプロピルメタクリレート) ; グルコース、ガラクトース、マンノース、フルクトースなどの単糖類 ; ラクトース、スクロース、マルトース等の二糖類等の3価以上の多価アルコールが挙げられる。また、3価以上の多価アミンとして具体的には、トリエチレンテトラミン、ポリオキシエチレントリアミン、ジエチレントリアミン、テトラエチレンペンタミン、ペンタエチレンヘキサミン、トリアミノプロパンが挙げられる。

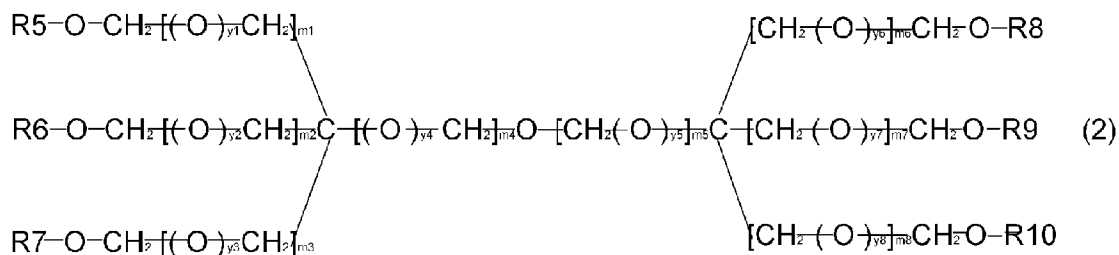
[0016] 本発明の分岐状ポリマーの好適な例として、ペンタエリスリトール残基、又はジペンタエリスリトール残基をコア部として有する星型ポリマー、即ちペンタエリスリトール又はジペンタエリスリトールの各水酸基を重合開始点とし、ラクチドおよびε-カプロラク톤の開環重合を行うことで得られる、アーム部を構成する乳酸-ε-カプロラク톤共重合体のカルボキシル基がコア部の水酸基とエステル結合により連結した構造の星型ポリマーが挙げられる。

[0017] また、前記分岐状ポリマーの好適な例として、下記一般式（１）又は（２）で示される星型ポリマーが例示される。

「0018」 「化3」



[0019] [化4]



[0020] 一般式(1)中、 $n_1 \sim n_4$ は、同一又は異なって0～4の整数を示す。
 $n_1 \sim n_4$ として、好ましくは0～2の整数、更に好ましくは0が挙げられる。

[0021] 一般式(1)中、 $x_1 \sim x_4$ は、同一又は異なって0又は1を示す。 $x_1 \sim x_4$ として、好ましくは0が挙げられる。

[0022] また、一般式(1)中、 $R_1 \sim R_4$ は、同一又は異なって、乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体又は水素原子を示し、且つ $R_1 \sim R_4$ の少なくとも3つは乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体を示す。一般式(1)で示される星型ポリマーの好適な例として、 $R_1 \sim R_4$ の全てが乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体であるものが挙げられる。なお、 $R_1 \sim R_4$ を構成する少なくとも3つの乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体は、各々同じ分子量のものであってもよく、また各々異なる分子量のものであってもよい。 $R_1 \sim R_4$ を構成する少なくとも3つの乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体について、その分子量、共重合体の構成成分である乳酸の光学異性体の種類等については、前記の通りである。なお、 $R_1 \sim R_4$ を構成する乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体は一般式(1)中の酸素原子と共にエステル結合を形成することによって連結している。

[0023] 一般式(2)中、 $m_1 \sim m_8$ は、同一又は異なって0～4の整数を示す。 $m_1 \sim m_3$ 及び $m_6 \sim m_8$ として、好ましくは0～2の整数、更に好ましくは0が挙げられる。 m_4 及び m_5 として、好ましくは1～3の整数、更に好ましくは1が挙げられる。

[0024] 一般式(2)中、 $y_1 \sim y_8$ は、同一又は異なって0又は1を示す。 $y_1 \sim y_8$ として、好ましくは0が挙げられる。

[0025] また、一般式(2)中、 $R_5 \sim R_{10}$ は、同一又は異なって、乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体又は水素原子を示し、且つ $R_5 \sim R_{10}$ の少なくとも3つは乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体を示す。一般式(1)で示される星型ポリマーとして、 $R_5 \sim R_{10}$ の内、少なくとも4つが乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体であるものが好ましく、少なくとも5つが乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体であるものが更に好ましく、これらの全てが乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体であるものが特に好ましい。なお、 $R_5 \sim R_{10}$ を構成する少なくとも3つの乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体は、各々

同じ分子量のものであってもよく、また各々異なる分子量のものであってもよい。R 5～R 10を構成する少なくとも3つの乳酸-ε-カプロラクトン共重合体について、その分子量、共重合体の構成成分である乳酸の光学異性体の種類等については、前記の通りである。なお、R 5～R 10を構成する乳酸-ε-カプロラクトン共重合体は、一般式(1)中の酸素原子と共にエステル結合を形成することによって連結している。

[0026] 2. 製造方法

本発明の分岐状ポリマーは、コア部として3価以上の多価アルコールを使用する場合、コア部を構成する化合物の水酸基を重合開始点として利用し、ラクチドとε-カプロラクトンの開環重合により調製することができる。また、コア部として3価以上の多価アミンを使用する場合には、予め片末端にカルボキシル基等の反応性官能基を有する乳酸-ε-カプロラクトン共重合体を調製し、その後コア部を構成する化合物の水酸基やアミノ基等とのカップリング反応によって結合させることにより調製してもよい。本発明においては、反応効率が高いことから、開環重合により分岐状ポリマーを調製する方法が好適な例として挙げられる。

[0027] ラクチドとε-カプロラクトンの開環重合により分岐状ポリマーを得る方法として、好適には、3価以上の多価アルコールの存在下でラクチドとε-カプロラクトンの開環重合を行う工程を含み、且つ反応温度が130℃以下であることを特徴とする方法が挙げられる。ここで、乳酸-ε-カプロラクトン共重合体、3価以上の多価アルコールについては前述の通りである。

[0028] ラクチドとε-カプロラクトンを開環重合させる際に、従来公知の触媒を用いることもできる。ラクチドとε-カプロラクトンの開環重合に使用される触媒としては、例えば、2-エチルヘキサン酸スズ、オクチル酸スズ(11)、トリフェニルスズアセテート、酸化スズ、酸化ジブチルスズ、シュウ酸スズ、塩化スズ、ジブチルスズジラウレート、トリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、トリエチルアルミニウム、チタン酸テトラブチル、ビスマス等の金属触媒、有機オニウム塩等の有機塩基触媒等が挙げられる。

これらの中でもスズを含む金属触媒が好ましく、より具体的には2-エチルヘキサン酸スズが好適な例として挙げられる。

[0029] 本発明の製造方法において前記触媒を使用する場合の使用量は、乳酸とε-カプロラク톤の開環重合反応を触媒し得る量であれば特に限定されないが、金属触媒の場合は金属換算で30～150ppmが挙げられ、より具体的には、例えば2-エチルヘキサン酸スズを用いる場合であればスズ換算で50～130ppm、好ましくは70～110ppmが挙げられる。また、有機塩基触媒の場合はモノマーに対して0.1～2.0mol%が例示される。

[0030] 本発明の分岐状ポリマーの製造方法において、開環重合を行う際の反応温度は130℃以下であり、好ましくは90～130℃、更に好ましくは120～130℃が挙げられる。このような温度条件下で反応を行うことにより、適切な重量平均分子量と柔軟性を備えた分岐状ポリマーを調製することができる。また、開環重合の際の雰囲気については特に限定されないが、減圧、真空等のもとで行ってもよく、窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行ってもよい。

[0031] 本発明の製造方法においては、必要に応じて、調製された分岐状ポリマーを、従来公知の手法に従って、更に粉碎、精製、洗浄、乾燥等の処理に供してもよい。

[0032] 乳酸とε-カプロラク톤の開環重合反応を行う際に使用される触媒として金属触媒を使用する場合には、触媒を除去することが可能な洗浄溶媒を用いることが好ましい。このような洗浄溶媒としては、有機酸とアルコールから構成されるものを好適に使用することができ、より具体的には、酢酸とイソプロパノールの混合物が挙げられる。酢酸とイソプロパノールの混合比は、分岐状ポリマーが溶解しない範囲であればよく、好ましくは酢酸／イソプロパノールの混合比は15／85～35／65（容量／容量）である。洗浄溶媒は分岐状ポリマー1kgに対して1L以上であればよく、好ましくは1L～5Lが挙げられる。また、洗浄液の交換回数については金属触媒が1p

p m未満となるまで交換すれば良く、例えば5回～10回が挙げられる。

[0033] 3. 用途及び物性

本発明の分岐状ポリマーは従来の直鎖状乳酸-ε-カプロラクトン共重合体と同様の優れた生体内分解吸収性を有し、更に生体組織等と同等の柔軟性を合わせ持つものである。従って、このような生分解性高分子化合物は、医療用材料として好適に利用される。即ち、本発明は、当該生分解性高分子化合物を含む医療用材料、特に医療用インプラントを提供する。

[0034] 本発明の分岐状ポリマーを含む医療用材料は、当該分岐状ポリマーのみから構成されていてもよいが、必要に応じて他の生体内分解吸収性ポリマーを含んでいてもよい。当該他の生体内分解吸収性ポリマーとしては、例えば、ポリ乳酸、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリグリコール酸、乳酸-ε-カプロラクトン共重合体、グリコール酸-ε-カプロラクトン共重合体、乳酸-グリコール酸-ε-カプロラクトン3元共重合体、ポリジオキサノン等が挙げられる。

[0035] 本発明の分岐状ポリマーを含む医療用材料が前記分岐状ポリマー以外の生体内分解吸収性ポリマーを含む場合、その含有量については、特に制限されないが、例えば、前記医療用材料100重量部当たり、当該生体内分解吸収性ポリマー（前記分岐状ポリマー以外）が0～90重量部、好ましくは0～70重量部、更に好ましくは0～50重量部が挙げられる。

[0036] 本発明の分岐状ポリマーを含む医療用材料の形状については、特に制限されないが、例えば、シート、フィルム、パッチ、チューブ、発泡体、繊維構造物、メッシュプレート等が挙げられる。更に、前記医療用材料は、必要に応じて、細胞増殖因子、成長因子、抗菌剤、抗生物質等を含有してもよく、これらの物質によって表面コーティングがなされていてもよい。また、医療用材料の好ましい態様として、例えば、医療用インプラントが挙げられる。医療用インプラントの具体例としては、人工硬膜、人工血管、軟骨用基材、癒着防止膜等が例示され、これらの中でも特に人工硬膜、人工血管には優れた柔軟性が要求されることから、本発明の分岐状ポリマーが好適に利用され

る。即ち、本発明の分岐状ポリマーを用いて形成した医療用インプラントは、人工硬膜、人工血管、軟骨用基材、癒着防止膜等の移植又は挿入が求められる疾患を有する患者において、当該疾患部位に挿入することによって使用される。

[0037] 前記医療用材料の調製は、本発明の分岐状ポリマーを材料とし、当該技術分野において一般的に採用される公知の方法によって行うことができる。例えば、フィルム状の医療用材料であれば、前記分岐状ポリマー及び必要に応じて含まれる他の生体内分解吸収性ポリマーを公知の溶媒に溶解させてポリマー溶液とし、キャストした後乾燥させて得ることができる。また溶融成形により加工してフィルムを得ても良い。チューブ状の医療用材料であれば、公知の溶媒に溶解させてポリマー溶液とし、鋳型に流し込んだ後に風乾ないしは凍結乾燥など公知の方法で乾燥、あるいは溶融成形により加工してチューブ状の医療用材料を得ても良い。

[0038] 本発明の分岐状ポリマーを含む医療用材料は、優れた柔軟性を有しており、生体内に長期間留置された場合にも周辺組織の損傷や生体組織との吻合部の破断等を懸念する必要がない。本発明の分岐状ポリマーを含む医療用材料の柔軟性は、含有されるその他の生体内分解吸収性ポリマーの量によって変動するが、本発明の分岐状ポリマーのみからなるキャストフィルム（厚さ $100\mu\text{m}$ 、 $80\text{mm}\times 10\text{mm}$ ）とした場合の初期弾性率は $10\sim 70\text{MPa}$ 、好ましくは $20\sim 60\text{MPa}$ が挙げられる。また、同様の条件により測定される最大点応力が $5\sim 40\text{MPa}$ 、好ましくは $10\sim 30\text{MPa}$ が挙げられる。ここで、医療用材料の柔軟性は、万能引張試験機（島津製作所 E Z - G r a p h）を用いて、チャック間距離 15mm 、引張速度 $10\text{mm}/\text{min}$ の条件で評価することができる。

[0039] また、本発明の分岐状ポリマーを材料として調製された医療用材料は、生体内に埋入されて一定期間が経過すると速やかに分解されるという特性を備えている。前記医療用材料が備える分解特性は、含有されるその他の生体内分解吸収性ポリマーの量によって変動するが、本発明の分岐状ポリマーのみ

からなる医療用材料である場合、リン酸緩衝液（PBS（-）、pH 7.4）に37℃で30日間浸漬した場合の分子量残存率が、通常70%以下、好ましくは0～60%、更に好ましくは0～55%が挙げられる。ここで、分子量残存率（%）は、下記式に従って算出される値である。

[0040] [数1]

$$\text{分子量残存率 (\%)} = \frac{\{\text{PBS (-) 浸漬後の医療用材料を構成するポリマーの重量平均分子量} / \text{PBS (-) 浸漬前の医療用材料を構成しているポリマーの重量平均分子量}\} \times 100}$$

実施例

[0041] 以下、合成例、試験例等に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

[合成例1]

L-ラクチド334.8g (2.325mol) とε-カプロラクトン257.4g (2.325mol)、2-エチルヘキサン酸スズ300ppm およびペンタエリスリトール500ppmをセパラブルフラスコに入れ、減圧乾燥した後窒素雰囲気下において130℃で7日間重合した。得られた乳酸-ε-カプロラクトン共重合体（以下PE-500と記載）をメッシュサイズ3mmの回転式粉砕機にて粉砕し、その後、酢酸／イソプロパノール（容量比：20/80）混合溶媒を用いた洗浄処理（分岐状ポリマー100gに対して混合溶媒500mlの割合で9回洗浄）に供して、分岐状ポリマーPE-500を得た。

[0042] 本合成例1においては、得られる分岐状ポリマーのアーム部1本当たりの数平均分子量が理論上67800となるようにL-ラクチド、ε-カプロラクトン及びペンタエリスリトールを仕込んだ。また、得られた分岐状ポリマー（PE-500）について、GPC（溶媒：クロロホルム、流速：1ml/min、スタンダードとして直鎖ポリスチレンを使用）にて、重量平均分子量を求めた。その結果、合成例1で得られた分岐状ポリマー（PE-500）の重量平均分子量は、220000であった。

[0043] [合成例 2]

Ｌ－ラクチド 334.8 g (2.325 mol) と ϵ －カプロラクトン 257.4 g (2.325 mol)、2－エチルヘキサン酸スズ 300 ppm およびジペンタエリスリトール 500 ppm をセパラブルフラスコに入れ、減圧乾燥した後窒素雰囲気下において 130℃ で 7 日間重合した。得られた乳酸－ ϵ －カプロラクトン共重合体（以下 DPE－500 と記載）をメッシュサイズ 3 mm の回転式粉砕機にて粉砕し、その後、前記合成例 1 と同様に酢酸／イソプロパノール混合溶媒を用いた洗浄処理に供して、分岐状ポリマー DPE－500 を得た。

[0044] 本合成例 2 においては、得られる分岐状ポリマーのアーム部 1 本当たりの数平均分子量が理論上 84500 となるように Ｌ－ラクチド、 ϵ －カプロラクトン及びペンタエリスリトールを仕込んだ。得られた分岐状ポリマー DPE－500 について、上記合成例 1 と同条件で GPC による分析を行った。その結果、合成例 2 で得られた分岐状ポリマー（DPE－500）の重量平均分子量は、200000 であった。

[0045] [比較合成例 1]

Ｌ－ラクチド 334.8 g (2.325 mol) と ϵ －カプロラクトン 257.4 g (2.325 mol)、2－エチルヘキサン酸スズ 300 ppm をセパラブルフラスコに入れ、減圧乾燥した後窒素雰囲気下において 130℃、7 日間重合した。得られた乳酸－ ϵ －カプロラクトン共重合体（以下 PLCL と記載）をメッシュサイズ 3 mm の回転式粉砕機にて粉砕し、その後、前記合成例 1 と同様に酢酸／イソプロパノール混合溶媒を用いて洗浄処理に供して、直鎖状ポリマー PLCL を得た。

[0046] 得られた直鎖状ポリマー PLCL について、上記合成例 1 と同条件で GPC による分析を行った。その結果、比較合成例 1 で得られた直鎖状ポリマー PLCL の重量平均分子量は、170000 であった。

[0047] [キャストフィルムの調製]

合成例 1、合成例 2 及び比較合成例 1 で得られたポリマーを用いて、4 重

量％の割合で各ポリマーを含有する 1，4-ジオキサン溶液を調製した。各溶液を水平台の上にキャストし、20℃にて24時間ドラフト内で風乾した。最終的に厚み100μm程度のキャストフィルムを得た。

[0048] [引張試験]

上記で得られたキャストフィルムを80mm×10mmの短冊状に切断し、初期弾性率を測定してキャストフィルムの柔軟性を評価した。柔軟性については0.5N～1.5Nの間の初期弾性率により評価した。また、同じキャストフィルムについて最大点応力を測定し、強度を評価した。なお、初期弾性率が低く、最大点応力が大きい材料ほど、柔軟で破断しにくいことを指す。引張強度は、万能引張試験機（島津製作所 EZ-Graph）を用いて、チャック間距離15mm、引張速度10mm/minの条件で測定した。結果を下表1に示す。

[0049] [表1]

	初期弾性率 (MPa)	最大点応力 (MPa)
合成例1	33	27
合成例2	63	23
比較合成例1	72	31

[0050] 表1に示されるように、合成例1及び2で得られた分岐状ポリマーは優れた柔軟性を有していることが示された。特に、合成例1の初期弾性率は比較合成例1に比べて低い初期弾性率を示し、ペンタエリスリトール残基をコア部分とする分岐状ポリマーは、より柔軟性に優れていることが示された。一方、合成例1及び2のいずれについても最大点応力は比較合成例1と同程度であり、機械的強度は同等であった。すなわち、合成例1は比較合成例1と比較して柔軟でありながら機械的強度を保持していることが示された。

[0051] [加水分解試験]

合成例1、2又は比較合成例1で合成されたポリマーを用いて調製されたキャストフィルムを80mm×10mmの短冊状に切断し、37℃のPBS

(一) (pH 7.4) に 1、2、4 又は 8 週間浸漬した。所定期間経過後、GPC にて重量平均分子量を測定し、初期の重量平均分子量に対して、浸漬後のポリマーの重量平均分子量の低下した割合をポリマー分子量の低下率 (%) として算出し、加水分解性を評価した。結果を下表 2 に示す。

[0052] 表 2 に示されるように、合成例 1 及び 2 で得られた分岐状ポリマーにより調製されたキャストフィルムは、比較合成例 1 の直鎖状 PLCL と同様の分解挙動を示し、従来使用されている直鎖状 PLCL を構成成分とする医用材料と同様の用途に利用できることが示された。

[0053] [表2]

分子量残存率	初期	1週間	2週間	4週間	8週間
合成例1	100%	83%	80%	57%	28%
合成例2	100%	81%	77%	52%	23%
比較合成例1	100%	75%	65%	44%	23%

[0054] 以上結果から、合成例 1 及び 2 で得られた生分解性高分子化合物を用いて調製したキャストフィルムは、高い初期弾性率と共に、一定期間経過後には速やかに分解される特性を備えており、特に人工硬膜や人工血管等の柔軟性が求められる医療用インプラントの材料として好適に利用できることが確認された。

[一般式(2)中、 $m_1 \sim m_8$ は、同一又は異なって0～4の整数を示し、 $y_1 \sim y_8$ は、同一又は異なって0又は1を示し、 $R_5 \sim R_{10}$ は、同一又は異なって、乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体又は水素原子を示し、且つ $R_5 \sim R_{10}$ の少なくとも3つは乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体を示す。]

[請求項5] 130℃以下の反応温度において、3価以上の多価アルコールの存在下でラクチドと ϵ -カプロラクトンの開環重合を行うことにより得られ、乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体からなるアーム部を少なくとも3つ有し、且つ重量平均分子量が15万以上である分岐状ポリマー。

[請求項6] 請求項1～5のいずれかに記載の分岐状ポリマーを含む、医療用材料。

[請求項7] 前記医療用材料が、人工硬膜、人工血管、軟骨用基材及び癒着防止膜からなる群より選択される少なくとも1種の医療用インプラントである、請求項6に記載の医療用材料。

[請求項8] 乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体からなるアーム部を少なくとも3つ有し、且つ重量平均分子量が15万以上である分岐状ポリマーの製造方法であって、
3価以上の多価アルコールの存在下でラクチドと ϵ -カプロラクトンの開環重合を行う工程を含み、
且つ反応温度が130℃以下である、前記製造方法。

[請求項9] 医療用材料の製造のための、項1～5のいずれかに記載の分岐状ポリマーの使用。

[請求項10] 医療用インプラントの移植が求められる疾患を有する患者を治療する方法であって、当該疾患部位に、項1～5のいずれかに記載の分岐状ポリマーを含む医療用インプラントを挿入する工程を含む、治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/071903

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08G63/08(2006.01)i, A61L27/00(2006.01)i, C08L67/04(2006.01)i, C08L101/16(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08G63/00-63/91, C08K3/00-13/08, C08L1/00-101/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/135433 A1 (ARSENAL MEDICAL, INC.), 25 November 2010 (25.11.2010), entire text & US 2010/0298952 A1 & EP 2432425 A1	1-10
A	JP 2008-517718 A (Abbott Cardiovascular Systems, Inc.), 29 May 2008 (29.05.2008), entire text & US 2006/0095122 A1 & EP 1804848 A2	1-10
A	JP 2003-277423 A (The Foundation for the Promotion of Industrial Science), 02 October 2003 (02.10.2003), entire text (Family: none)	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 September, 2013 (02.09.13)

Date of mailing of the international search report
10 September, 2013 (10.09.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/071903

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 6-16799 A (Sagami Chemical Research Center), 25 January 1994 (25.01.1994), entire text & US 5417983 A1 & EP 0556818 A1	1-10
A	Marcin Sobczak, Synthesis and Structural Analysis of Polyester Prodrugs of Norfloxacin, Molecules, 2008.01.18, 13, 96-106	1-10
A	Yakai Feng, Synthesis and characterization of biodegradable, amorphous, soft IPNs with shape- memory effect, Polym. Adv. Technol., 2011.02.14, 23, 382-388	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C08G63/08(2006.01)i, A61L27/00(2006.01)i, C08L67/04(2006.01)i, C08L101/16(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C08G63/00-63/91, C08K3/00-13/08, C08L1/00-101/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2010/135433 A1 (ARSENAL MEDICAL, INC.) 2010. 11. 25, 全文 & US 2010/0298952 A1 & EP 2432425 A1	1-10
A	JP 2008-517718 A (アボット カーディオヴァスキュラー システ ムズ インコーポレイテッド) 2008. 05. 29, 全文 & US 2006/0095122 A1 & EP 1804848 A2	1-10
A	JP 2003-277423 A (財団法人生産技術研究奨励会) 2003. 10. 02, 全文 (ファミリーなし)	1-10

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 2 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

1 0 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

米村 耕一

4 J

3 7 5 1

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 6-16799 A (財団法人相模中央化学研究所) 1994.01.25, 全文 & US 5417983 A1 & EP 0556818 A1	1-10
A	Marcin Sobczak, Synthesis and Structural Analysis of Polyester Prodrugs of Norfloxacin, Molecules, 2008.01.18, 13, 96-106	1-10
A	Yakai Feng, Synthesis and characterization of biodegradable, amorphous, soft IPNs with shape-memory effect, Polym. Adv. Technol., 2011.02.14, 23, 382-388	1-10