

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4452507号  
(P4452507)

(45) 発行日 平成22年4月21日 (2010. 4. 21)

(24) 登録日 平成22年2月5日 (2010. 2. 5)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 8 G</b>	<b>63/08</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>C O 8 G</b>	<b>63/08</b>	
<b>A 6 1 F</b>	<b>2/02</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 F</b>	<b>2/02</b>	
<b>A 6 1 F</b>	<b>2/06</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 F</b>	<b>2/06</b>	
<b>A 6 1 L</b>	<b>27/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 L</b>	<b>27/00</b>	Y
<b>A 6 1 L</b>	<b>31/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 L</b>	<b>31/00</b>	P

請求項の数 16 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-566072 (P2003-566072)
(86) (22) 出願日	平成15年2月5日 (2003. 2. 5)
(65) 公表番号	特表2005-517062 (P2005-517062A)
(43) 公表日	平成17年6月9日 (2005. 6. 9)
(86) 国際出願番号	PCT/NL2003/000079
(87) 国際公開番号	W02003/066705
(87) 国際公開日	平成15年8月14日 (2003. 8. 14)
審査請求日	平成18年2月6日 (2006. 2. 6)
(31) 優先権主張番号	02075481.8
(32) 優先日	平成14年2月6日 (2002. 2. 6)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	10/308, 214
(32) 優先日	平成14年12月2日 (2002. 12. 2)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500558078 ポリガニックス ビー. ブイ. オランダ国, 9 7 1 3 ジーエックス グロニンゲン, エル. ジェイ. ジェ ルストラウエヒ 1
(74) 代理人	100085545 弁理士 松井 光夫
(72) 発明者	ヒッシンク, カタリナ, エベルディナ オランダ国, 9 7 1 3 イーシー グロニ ンゲン, ダムステルディエブ 1 9 3
(72) 発明者	フリプセン, テオドルス, アドリアヌス, コルネリウス オランダ国, 9 7 2 3 ディーアール グ ロニンゲン, グリフェウエヒ 6 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 D L-ラクチド-ε-カプロラクトンコポリマー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

D L-ラクチドおよび ε-カプロラクトンの共重合によって得られる (D L-ラクチド-コ-ε-カプロラクトン) コポリマーを含む、医療用途のための物品において、該コポリマーが 5 1 ~ 7 5 モル%のラクチド含量を有し、かつラクチドの D - エナンチオマーまたは L - エナンチオマーの割合が 6 5 ~ 9 5 モル%であるところの物品。

【請求項 2】

ラクチドの D - エナンチオマーまたは L - エナンチオマーの割合が 7 0 ~ 9 0 モル%、である、請求項 1 記載の物品。

【請求項 3】

該コポリマーが 5 5 ~ 7 0 モル%のラクチド含量を有する、請求項 1 または 2 記載の物品。

【請求項 4】

該コポリマーが、1 . 8 未満の多分散性 (M w / M n ) を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の物品。

【請求項 5】

該コポリマーが、4 d l / g より高い固有粘度を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の物品。

【請求項 6】

該コポリマーが、該重合を 1 0 0 ~ 1 3 0 の温度で行うことによって得られる、請

求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の物品。

【請求項 7】

該コポリマーが、該重合を 3 ~ 40 日の期間行うことによって得られ、ここで、温度は、130 (3 日間) ~ 100 (40 日間) の区間から、温度と重合時間との間に直線関係があるとしてそれに従って選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の物品。

【請求項 8】

該コポリマーが、触媒を、ラクチドモノマーおよび - カプロラクトンモノマーと該触媒とのモル比 (M / I) が 1000 ~ 100000 であるような量で使用して該重合を行うことにより得られる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の物品。

【請求項 9】

コポリマーが 62 ~ 69 モル%のラクチド含量を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の物品。

【請求項 10】

生体医学的ドレーンである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の物品。

【請求項 11】

ステント形成用途のための生体医学的チューブである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の物品。

【請求項 12】

体内での適用のための生体医学的シートである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の物品。

【請求項 13】

組織工学足場である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の物品。

【請求項 14】

神経ガイドである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の物品。

【請求項 15】

多孔性足場である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の物品。

【請求項 16】

外科的操作中および後の (組織) 接着防止のための膜およびシートである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の物品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定の DL - ラクチド - - カプロラクトンコポリマーおよびこれらのポリマーの生物分解性医療用途、例えば人工神経ガイド (nerve guide) の製造における適用に関する。

【背景技術】

【0002】

ポリ (L - ラクチド - コ - - カプロラクトン) およびその医療用途のための材料としての使用は、過去において広く研究されている。Grijpmaらは、L - ラクチドおよび - カプロラクトンの半結晶性コポリマー (50 / 50) を末梢神経欠陥のブリッジのために使用することを記載している (Polymer Bulletin 25 (1991) 327)。Den Dunnenら (J. Mat. Sci.: Mat. In Med. 4 (1993) 521-525)、Aldiniら (Biomaterials 17 (1996) 959-962) およびRodriguezら (Biomaterials 20 (1999) 1489-1500) は、ポリ (L - ラクチド - コ - - カプロラクトン) が高い生物分解性を有すること、およびポリ (L - ラクチド - コ - - カプロラクトン) 神経ガイドの使用が良好な機能的神経回復を生じることを報告した。しかし、結果として、上記ポリマーの低い分解速度 (2 年後になおも有意な量のバイオマテリアル断片が存在する) がこの物質を、臨床目的のための生物分解性神経ガイドにおける適用に関して不適切なものにしている (Den Dunnenら (Microsurgery, 14 (1993) 508-515))。分解の遅いバイオマテリアル断片が長く存在することは、神経機能に負の影響を及ぼし得るであろう。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 3 】

分解速度を高め、長く続くバイオマテリアル断片の生成の危険を少なくするために、Den Dunnenらは、ポリ(DL-ラクチド-ε-カプロラクトン)を選択された物質として使用することを決めた(J. Biomed. Mater. Res. 29 (1995) 757-766およびMicrosurgery 17 (1997) 348-357)。これらの文献には、50:50のDL-ラクチド:ε-カプロラクトン比を有するコポリマーに基づく神経ガイドが開示されている。分解速度に関しては有意な改善が得られた(Den Dunnenらは、上記物質が12ヶ月後に完全に再吸収されたことを報告した(J. Biomed. Mater. Sci. 36 (1997) 337-346))が、上記物質は、いくつかの欠点を有する、例えば、神経再生を妨害し得るところの、分解中の膨潤を、機械的強度における比較的速い低下と共に有することが報告されている(J. Biomed. Mater. Res. 51 (2000) 575-585)。

10

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【 0 0 0 4 】

本発明の目的は、可撓性および機械的強度の両方を必要とする生物分解性医療用途のために改善された挙動を示すポリ(DL-ラクチド-ε-カプロラクトン)物質を提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 0 5 】

この目的は、特定のラクチド含量を有する(DL-ラクチド-ε-カプロラクトン)コポリマーを提供することによって満たされ得ることが分かった。従って、第1の局面では、本発明は、ラクチド含量51~75モル%、好ましくは55~70モル%、最も好ましくは62~69モル%を有する、DL-ラクチドおよびε-カプロラクトンの共重合によって得られる(DL-ラクチド-ε-カプロラクトン)コポリマーを含む、医療用途のための物品に関する。

20

特に、本発明は、DL-ラクチドおよびε-カプロラクトンの共重合によって得られる(DL-ラクチド-コ-ε-カプロラクトン)コポリマーを含む、医療用途のための物品において、該コポリマーが51~75モル%のラクチド含量を有し、かつラクチドのD-エナンチオマーまたはL-エナンチオマーの割合が65~95モル%であるところの物品を提供する。

30

## 【発明の効果】

## 【 0 0 0 6 】

本発明の物質は、従来のポリ(DL-ラクチド-コ-ε-カプロラクトン)物質と比較されたとき、優れた機械的特性、例えば応力-歪挙動、モジュラスおよび引張強度、ならびに優れた膨潤挙動を示す。さらに、本発明の物質は、完全にアモルファスである。これらの特性は、本発明の物質を、可撓性および機械的強度の両方が重要な特徴であるところの医療用途のための分解性デバイス、例えば神経ガイド、多孔性足場、インプラント、人工皮膚、人工血管、外科的操作中および後の(組織)接着防止のための膜およびシート、としての使用だけでなく、移植可能なまたは注入可能な長期にわたる薬物デリバリー系における適用にも非常に適するものにする。

40

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【 0 0 0 7 】

ラクチド(2つの乳酸分子の環式エステル)は、コポリマー中に2つの乳酸単位として存在する。

## 【 0 0 0 8 】

本発明の物質は、移植後数週間または数ヶ月まで、可撓性と機械的強度とを併せ持つ。例えば可撓性は、取扱いおよび成形のために重要な必要条件であり、一方、機械的強度は、保護の観点から重要である。例えば足場は、組織再生および成熟を可能にするために十分な機械的支持を提供すべきである。

## 【 0 0 0 9 】

50

本発明によれば、コポリマー中のラクチド含量は少なくとも51モル%である。51%未満のラクチド含量を有するコポリマーは非常に可撓性であるが、これらの物質は、それによって構成されるデバイスに十分な機械的強度を付与するには低すぎるモジュラスおよびガラス転移温度( $T_g$ )を有する。さらに、これらの物質の膨潤程度は、恐らくシートまたは傷用包帯を除き、ほとんどの生体臨床医学用途には高すぎる。例えば管状インプラントまたは多孔性足場の場合、低いモジュラスおよび大きい膨潤は、より容易かつ望ましくない圧縮、変形または全体の崩壊をもたらすであろうし、その結果、新しく形成された組織の管内での不十分な保護をもたらし得る。

#### 【0010】

75%より高いラクチド含量を有するコポリマーは、意図される医療用途のために適用されるには一般に不十分な可撓性を示す。特に、75%より高いラクチド含量を有するコポリマーから成る神経ガイドは、高すぎる剛性故に、8-0、9-0または10-0ステッチを使用して神経の残根に容易に縫合することができない。

#### 【0011】

従って、本発明のコポリマーは、51~75モル%、好ましくは55~70モル%、最も好ましくは62~69モル%のラクチド含量を有する。例えば、末梢神経再構築のために使用される65:35(85/15 L/D)ラクチド-ε-カプロラクトンの神経ガイドは、同じモノマーであるがそれらを50:50モノマー比で使用して製造される神経ガイドよりも良好な機械的特性(モジュラスおよび引張強度)を有する(例えば、初期引張強度が40~50MPa対2.5MPaである)。

#### 【0012】

公知コポリマー(低いラクチド含量を有する)は、比較的低いガラス転移温度を有することが分かった(本発明に従うポリマーの14 に対して-12 )。この低いガラス転移温度は、機械的特性(圧縮し易い)および膨潤特性に影響を及ぼす。さらに、重合条件は、下記に示されるように、ポリマー特性に影響を及ぼす。

#### 【0013】

示された好ましいラクチド含量を有する神経ガイドは、神経成長の間、より良好な機械的特性を保持するであろう。このような神経ガイドの膨潤程度は非常に低くあり得、それは、新しく形成された組織の圧縮の危険を防ぐ。さらに、これらのポリマーの可撓性は、周囲組織との相互作用および周囲組織の応答に関して好ましい。

#### 【0014】

本発明のコポリマーの機械的特性および分解挙動、特に膨潤、は、コポリマー中のラクチドのL-エナンチオマーとD-エナンチオマーとの比(L/D比)を選択することによってさらに調整され得る。優れた機械的特性(特に膨潤挙動)を有する好ましいコポリマーは、ラクチドのL/D比(モル/モル)が65/35~95/5、好ましくは70/30~90/10、最も好ましくは約85/15であるものである。これらの好ましいコポリマーの膨潤挙動は、それらを神経ガイドとしての使用に特に適するものにする。L/D比が95/5より大きいコポリマーは、結晶性物質の形成を生じ得る。

#### 【0015】

逆に、ラクチドのD-エナンチオマーとL-エナンチオマーとの比(D/L比)を上記好ましい範囲で有するコポリマーは、同様の利点を伴って使用され得る。しかし、実際上の理由のため、D/L比よりも、示されたL/D比を有するポリマーを調製することが好ましい。なぜならば、L-エナンチオマーはあまり高価でないからである。

#### 【0016】

上記の好ましい範囲では、特に応力-歪特性が著しく改善される。これは、本発明に従って、夫々110、120 および130 の合成温度で製造された5つの神経ガイドの機械的特性を一例として示す図1に示される。比較のために、50:50モノマー比を有するコポリマーの神経ガイドの応力-歪挙動を示す(曲線G)。これは、より高いラクチド含量を有するものと比較して機械的特性に劣ることを示す。

#### 【0017】

さらに、上記  $L/D$  比は、図 4 に示されるように、膨潤挙動に関して顕著な効果を有する。この図は、同じラクチド/カプロラクトン比を有しながら、好ましい範囲の  $L/D$  比を有するコポリマーの神経ガイドは、1 に等しい  $L/D$  比を有するコポリマーと比較して、膨潤が低下されることを明らかに示している。

【0018】

本発明に従うポリマー状物質は、下記においてさらに示されるように、慣用の共重合反応によって製造され得る。合成条件の 1 つは、共重合温度である。110 で製造されたコポリマーは、同じ組成を有しかつ 120 で製造されたコポリマーよりも若干良好な初期機械的特性を示すことが分かった。

【0019】

110 より低い重合温度は、より低い転化をもたらし、そして、高い転化を得るためにかなり長い重合時間をもたらす。また、モノマーの均一な混合は、温度が低いほど困難である（ラクチドは約 125 で溶解する）。

【0020】

高い転化は一般に、より高い純度のコポリマーを与えるが、要求される純度は、未反応のモノマーを有機溶媒を使用して抽出することによっても容易に得られ得る。

【0021】

製造されたコポリマーの組成は、重水素クロロホルム中のコポリマーの溶液の 300 MHz での  $^1H$ -NMR を使用して決定され得る。なお、コポリマーを合成するために使用されるラクチドモノマーおよび - カプロラクトンモノマーの相対的出発量は、不完全な転化の結果として、コポリマー中に実際に組み入れられる量とは有意に異なり得る。本発明のコポリマー中のモノマーの実際の量（例えば、出発物質の相対量よりもむしろポリマー中のラクチド含量として表される）は、重水素クロロホルム中のコポリマーの溶液の 300 MHz での  $^1H$ -NMR によっていつも決定され得る。

【0022】

以下でさらに詳細に説明するように、分子量を示すパラメータとして、固有粘度が使用され得る。

【0023】

共重合反応のための好ましい温度範囲は 100 ~ 130 、より好ましくは 110 ~ 120 である。より高い重合温度は一般に、より高い転化をもたらすが、分子量をより小さくし、かつコポリマー中のモノマーシーケンスをより短くする。

【0024】

コポリマー中のモノマーの分布は、その特性に大きな影響を及ぼし得る。ラクチドおよび - カプロラクトンは種々の反応性を有するので、コポリマーは、ブロック性のより大きいまたはより小さい構造を有する。1 つの型のモノマーから成るコポリマー単位の長さ（平均シーケンス長さ： $L_{Lac}$  および  $L_{Cap}$ ）は、重合条件およびモノマー組成によって決定される。より高い重合温度、より長い重合時間およびより高い触媒濃度は、より小さい平均シーケンス長さを生じる（エステル交換がより多く生じる）。ポリマー中の両方のモノマーの一方の含量がより多いと、このモノマーのより大きい平均シーケンス長さを生じる。

【0025】

また、ラクチドの  $L/D$  比は平均シーケンス長さおよび、従って、他のポリマー特性（表 2 に示される結果を参照）に影響を及ぼす。

【0026】

平均ラクチドシーケンス長さは一般に、同じ重合条件下で製造されたとき、1 から離れた  $L/D$  比、例えば  $L/D = 85/15$ 、を有するコポリマー（例えば、下記実施例 C および D を参照）の方が、1 に等しいか 1 に近い  $L/D$  比、例えば  $L/D = 50/50$ 、を有する類似のコポリマー（例えば、下記実施例 E および F を参照）よりも長い。 $L$  - および  $D$  - ラクチドの反応性が同じであるので、平均シーケンス長さは、エステル交換速度によって決定されなければならない。エステル交換速度は、同じ条件下では、 $L/D = 85$

10

20

30

40

50

/ 15を有するコポリマーの方が、 $L/D = 50/50$ を有するコポリマーよりも低い。  
【0027】

適する重合時間は、他の重合条件、特に重合温度および使用される触媒の量、によって相互に決定される。一般に、重合時間は3～40日、好ましくは5～13日である。また、より長い重合時間は一般に、より高い転化をもたらすが、より低い分子量およびポリマー中のモノマーのより短いシーケンスをももたらす。 $M/I = 9000 \sim 12000$ の触媒濃度の場合、好ましい重合時間および温度は、130 での最低3日～100 での最高40日である。より低い触媒濃度の場合、重合時間は、同じ温度でより長くなければならない。

【0028】

上記したように、一例として、末梢神経再構築のために使用される65：35（85/15の $L/D$ ）ラクチド-ε-カプロラクトンの神経ガイドは、50：50モノマー比を有する神経ガイドよりも良好な機械的特性を有する。ポリマー組成およびコポリマーの製造法の両方が、神経ガイドの機械的特性を決定する。低いラクチド含量（50%）および130 での22日の非常に長い重合時間は、モノマーの完全なエステル交換を生じ、より小さい平均モノマーシーケンス長さを与える。理想のランダム50：50コポリマーでは、平均ラクチドおよびカプロラクトンシーケンス長さ $L_{Lac}$ および $L_{Cap}$ が夫々4および2であろう（H. R. Kricheldorf and I. Kreiser, J. Macromol. Sci. Chem., A24(11), 1345, (1987)）。従来のコポリマーにおけるモノマー分布は、完全にランダムである。従って、小さい平均ラクチドシーケンス長さの結果、50：50コポリマーの機械的特性（例えば、モジュラス、引張強度または靱性）は、より多いラクチド含量（および従ってより長い平均ラクチドシーケンス長さ）を有するコポリマーのものと比較して劣るものになる。最終的に、長くされた重合時間および/または高い重合温度の後、モノマー分布は、全ての場合（全ての $L/D$ 比）において完全にランダムである。しかし、類似の平均ラクチドシーケンス長さを有する2つのコポリマーのうち、1から離れた $L/D$ 比を有するものは、1に等しい $L/D$ 比を有するものよりも良好な機械的特性を示す。これは、平均モノマーシーケンス長さのサイズのみだけでなく、ラクチドシーケンスの $L$ -ラクチド含量も機械的特性を決定することを示す。これらの結果は、表2に示されるデータによって確認される。

【0029】

本発明のコポリマーの別の重要な特性は、分子量および特に分子量分布である。分子量（分布）は、例えば、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）を使用して決定され得る。しかし、より便利には、分子量が、標準の固有粘度アッセイ（ISO 1628-1）を使用して決定される。こうして得られた固有粘度（ $[\eta]$ ）のための値（ $dl/g$ 単位）は、周知のマーク-ホーウィnkの式 $[\eta] = K M_w^a$ （ $K$ および $a$ はポリマー特有のパラメータである）を使用して重量平均分子量（ $M_w$ ）に変換され得る。45～55%のラクチド含量を有するラクチド-ε-カプロラクトンコポリマーの場合、マーク-ホーウィnk定数は、GPC： $K = 3.303 \cdot 10^{-3}$ および $a = 0.548$ を使用して実験的に決定された。同様に、数平均分子量（ $M_n$ ）は、固有粘度と相関され得る。すなわち、 $[\eta] = 1.019 \cdot 10^{-3} \cdot M_n^{0.659}$ （上記パラメータもGPCを使用して決定された）。これらの値は、より高いラクチド含量を有する本発明のコポリマーにも適用され得る。

【0030】

本発明の好ましいポリマー状物質は、上記したように決定される、 $4 dl/g$ より大きい、好ましくは $5 dl/g$ より大きい、より好ましくは $5.5 dl/g$ より大きい固有粘度に対応する分子量を有するものである。GPCを使用して決定される分子量分布または多分散性（ $M_w/M_n$ ）は、好ましくは1.8未満、より好ましくは1.5未満である。

【0031】

ポリマー状物質の特性、特に分子量（分布）、は、重合反応において使用される触媒の量を変えることによって制御され得る。特に良好な結果は、ラクチドモノマーおよびε-カプロラク

10

20

30

40

50

カプロラクトンモノマーと触媒とのモル比 ( $M/I$ ) が  $1000 \sim 100000$ 、好ましくは  $9000 \sim 12000$  であるような量で触媒を使用することによって得られる。より低い  $M/I$  比 (高い触媒濃度に対応する) は一般に、より速い重合およびより高い転化を生じ、その結果、より低い分子量およびポリマー中のモノマーのより短いシーケンスを生じる。より高い  $M/I$  比は一般に、より高い分子量およびポリマー中のモノマーのより長いシーケンスを付与する。この目的に適する触媒は、当業者に公知である。特に適するのは、 $Sn(oct)_2$  触媒である。

#### 【0032】

もちろん、上記パラメータ (重合時間、重合温度、初期モノマー比および触媒濃度) は相関しているため、これらのパラメータの各々の最適値はケース毎に異なる。しかし、これらの最適値は、所望によりいくつかの慣例実験を行うことによって、本発明を行う際に容易に見出すことができる。

#### 【0033】

本発明のコポリマーは、種々の用途において、特に医療用途のための上記した分解性デバイスを提供するために、特に神経ガイドを提供するために、使用され得る。本発明のポリマーは、例えば、膜、シート、チューブ、ロッド、プラグ、微小球またはメッシュ、中実 (solid) または多孔性のいずれか、に加工され得る。孔は、小さくかつ相互に連絡していないものから大きくかつ相互に連絡しているものまであり得る。微孔性の膜 (film、membrane) もこの物質から製造され得る (例えば、 $5 \mu m$  と小さい孔サイズを有する)。

#### 【0034】

本発明の物質から作られ得る他の製品の例は、生体医学的ドレーン；ステント形成 (stenting) 用途のための生体医学的チューブ；体内での適用のための生体医学的シート、例えば接着防止シート；一時的な創傷保護被覆などの局所的使用のためのまたは瘢痕を防止するための生体医学的シート；創傷ケアフォーム；体内へ導入される針およびチューブのための保護シース；薬物デリバリーのための (ミクロ) 球；塞栓形成用途のための (ミクロ) 球、粒子およびプラグ；美容外科用途、例えば皮膚増強、シワの処理および皮膚輪郭欠損、のための (ミクロ) 球；血管プロテーゼ；組織工学足場、例えば半月修復のための人工皮膚または足場プラグである。

#### 【0035】

下記実施例に示されるように、本発明の物質は、優れた特性、例えば機械的強度 (引張強度、モジュラス、破断歪、縫合強度)、熱的特性 (ガラス転移温度、結晶化) および膨潤 (水吸収、体積の増加)、を有する。神経ガイドとしての適用に関して重要なことは、新しい神経が成熟したときのその物質の機械的強度および圧縮性の保持およびその物質の寸法の保持である (透過性の製品を得るために何らかの膨潤が望ましくあり得るが、膨潤し過ぎると、管腔の閉塞を生じ、それは神経線維再生に悪影響を及ぼすであろう)。

#### 【0036】

以下の表示: [ラクチド / - カプロラクトンモル比] ( $[L - \text{ラクチド}] / [D - \text{ラクチド}]$ ) @ [重合温度 ( )] を使用してコポリマーの組成およびその製造法を示す。

#### 【0037】

分析法

コポリマーの解析:

特に断らない限り、全ての実施例において下記分析法を使用した。

固有粘度は、ウッペローデの粘度計を使用して  $25^\circ C$  でクロロホルム中で測定された ( $ISO$  基準  $1628-1$  に従う)。こうして得られた固有粘度 ( $[\eta]$ ) の値 ( $dl/g$  単位) は、マーク - ホーウィングの式  $[\eta] = K M_w^a$  ( $K$  および  $a$  はポリマー特有のパラメータである) を使用して重量平均分子量 ( $M_w$ ) に変換される。 $45 \sim 55\%$  ラクチドを有するコポリマーに関して計算された  $K$  および  $a$  の値は、より高いラクチド含量を有するコポリマーに関しても使用された。同様に、数平均分子量  $M_n$  が計算される。

#### 【0038】

モノマー転化、モノマー分布 (平均シーケンス長さ、 $L_{Lac}$  および  $L_{Cap}$ ) およびコポリ

10

20

30

40

50

マー組成は、重水素クロロホルム中の溶液中で 300 MHz での  $^1\text{H}$ -NMR を使用して決定された。

【0039】

神経ガイドの解析

初期特性および分解研究中の特性の両方が、下記実施例 7 に示す方法に従って製造されたチューブに関して測定された。特に断らない限り、サンプルを、測定前に減圧下、40 で一定重量に乾燥させた。

【0040】

インビトロ (in vitro) 分解研究を ISO/FDIS 15814 基準に従って行った。

【0041】

チューブの固有粘度およびコポリマー組成は、上記方法によって決定される。

【0042】

熱特性を、Perkin-Elmer DSC-7 を使用して決定した。5 ~ 10 mg のサンプルを 10 / 分で加熱し、40 / 分で冷却し、10 / 分で再び加熱した。

【0043】

応力歪挙動を、Instron 4301 引張試験機において決定した。チューブを、室温で 10 mm / 分のクロスヘッド速度で測定する。これらの測定値から極限引張強度、250 % 歪での応力、破断伸びおよび初期モジュラスを決定した。分解に付されたチューブは「湿式」測定された。圧縮空気によって注意深く乾燥し、そしてティッシュで拭き取ることによって遊離水を除去した。チューブの断面の寸法を顕微鏡 (Zeiss、STEMI DV4 型) を用いて 32 の倍率で測定した。

【0044】

サンプルの膨潤をチューブの寸法変化から計算した。寸法は、機械的試験のために使用されたものと同じ方法で決定された。

【0045】

モノマーおよびガラス器具の精製および / または乾燥は先に発表された方法に従い、所望の特性を有するポリマーを得るのに十分である。

【実施例 1】

【0046】

実施例 1 : コポリマー A

DL-ラクチドおよび L-ラクチド (比 70 : 30) (Purac、オランダ国) を窒素雰囲気下で容器に入れ、モノマーを減圧下、45 で少なくとも 8 時間乾燥させた。ε-カプロラクタム (Acros、ベルギー国) を  $\text{CaH}_2$  上で乾燥させ、窒素雰囲気中で減圧蒸留した。ラクチドおよび ε-カプロラクタムを窒素流下でガラスアンプル中に 50 : 50 のモノマー比で添加した。触媒を、モノマー 1 モルにつき  $1 \cdot 10^{-4}$  モルの触媒量で添加した ( $M/I = 1 \cdot 10^{-4}$ )。アンプルを液体窒素中で冷却し、減圧下 ( $10^{-6} \sim 10^{-7}$  mbar) で密封した。アンプルを室温に、次いで 110 に温めた。混合物が均一になるまで中身を振り動かした。重合を 110 で 14 日間行った。

【0047】

モノマー転化は 85 % であった。ポリマー中のラクチド含量は 67 % であった。固有粘度は  $5.2 \text{ dl/g}$  であった。分子量  $M_w$  (GPC によって測定) は 700000 である。多分散性 D は 1.47 である。

【実施例 2】

【0048】

実施例 2 : コポリマー B

DL-ラクチド (Purac、オランダ国) を窒素雰囲気下で容器に入れ、モノマーを減圧下、45 で少なくとも 8 時間乾燥させた。ε-カプロラクタム (Acros、ベルギー国) を  $\text{CaH}_2$  上で乾燥させ、窒素雰囲気中で減圧蒸留した。ラクチドおよび ε-カプロラクタムを窒素流下でガラスアンプル中に 50 : 50 のモノマー比で添加した。触媒を、モノマー 1 モルにつき  $1.2 \cdot 10^{-4}$  モルの触媒量で添加した。アンプルを液体窒素中で冷却

10

20

30

40

50



し、減圧下 ( $1.0 \cdot 10^{-6} \sim 1.0 \cdot 10^{-7}$  mbar) で密封した。アンプルを室温に、次いで  $130^\circ\text{C}$  に温めた。混合物が均一になるまで中身を振り動かした。重合を  $130^\circ\text{C}$  で 66 時間 (3 日間) 行った。

【0049】

モノマー転化は 88% であった。ポリマー中のラクチド含量は 56% であった。固有粘度は  $4.2 \text{ dl/g}$  であった。エタノール中のポリマーの (クロロホルム溶液からの) 析出により、 $5.5 \text{ dl/g}$  の固有粘度を有するポリマーを生じた。

【0050】

分子量 Mw (GPC によって測定) は 750000 であった。多分散性 D は 1.55 であった。

10

【実施例 3】

【0051】

実施例 3: コポリマー C

DL-ラクチドおよび L-ラクチド (比 70:30) (Purac、オランダ国) を窒素雰囲気下で反応容器に入れ、減圧下、 $45^\circ\text{C}$  で少なくとも 8 時間乾燥させた。ε-カプロラクタム (Acros、ベルギー国) を  $\text{CaH}_2$  上で乾燥させ、窒素雰囲気中で減圧蒸留した。

【0052】

ガラスアンプルの内側を teflon シート (fluortec) で覆い、オープン中で一夜乾燥させる。ε-カプロラクタムを、容器中のラクチドに 62/38 モル/モル (ラクチド/ε-カプロラクタム) のモノマー比で添加した。触媒をモノマー 1 モルにつき  $1 \cdot 10^{-4}$  モルの量で添加した。 $120^\circ\text{C}$  で 20 分の均一化後、混合物を窒素流下でガラスアンプル中に入れ、その後、アンプルに栓をした。アンプルを  $110^\circ\text{C}$  で 312 時間 (13 日間) 置いた。固有粘度は  $6.2 \text{ dl/g}$  であった。モノマー転化は 95% であった。ポリマー中のラクチド含量 (NMR によって計算) は 65% であった。

20

【実施例 4】

【0053】

実施例 4: コポリマー D

$120^\circ\text{C}$  の反応温度を使用して実施例 3 の方法を行った。重合を 168 時間 (7 日間) 行った。モノマー転化は 95% であった。ポリマー中のラクチド含量は 65% であった。固有粘度は  $5.5 \text{ dl/g}$  であった。

30

【実施例 5】

【0054】

実施例 5: コポリマー E

50:50 比の L/D ラクチドを使用して実施例 3 の方法を行った。反応温度は  $110^\circ\text{C}$  であった。重合を 312 時間 (13 日間) 行った。モノマー転化は 95% であった。ポリマー中のラクチド含量は 65% であった。固有粘度は  $5.6 \text{ dl/g}$  であった。

【実施例 6】

【0055】

実施例 6: コポリマー F

50:50 比の L/D ラクチドを使用して実施例 3 の方法を行った。反応温度は  $120^\circ\text{C}$  であった。重合を 168 時間 (7 日間) 行った。モノマー転化は  $>96\%$  であった。ポリマー中のラクチド含量は 64% であった。固有粘度は  $5 \text{ dl/g}$  であった。

40

【0056】

コポリマー A ~ F の結果を表 1 にまとめる。

【0057】

【表 1】

表 1: コポリマー組成および重合条件

コポリマー	ポリマー中の ラクチド/ε-カプロ ラクトン比	ラクチドの L/D 比	重合温度	重合時間 <sup>a</sup>	精製法 (チューブ)
A	67/33	85/15	110°C	14 日 / 減圧	エタノール抽出
B	56/44	50/50	130°C	3 日 / 減圧	ポリマー析出
C	65/35	85/15	110°C	13 日	エタノール抽出
D	65/35	85/15	120°C	7 日	エタノール抽出
E	65/35	50/50	110°C	13 日	エタノール抽出
F	64/36	50/50	120°C	7 日	エタノール抽出
G <sup>b)</sup>	50/50	85/15	130°C	22 日	析出

<sup>a</sup> 重合は、示された場合は減圧下で行われ、他は窒素雰囲気下で行われた。

<sup>b)</sup> G は従来の物質である。製造法は、Den Dunnen ら, *J. Biomed. Mater. Res.* **29** (1995) 757-766.  
で先に発表された。

## 【実施例 7】

## 【0058】

## 実施例 7: 神経ガイドの製造

神経ガイドを、上記で製造されたコポリマー A ~ F から製造した。このために、各コポリマーに関して、クロロホルム中のポリマー溶液が、種々の直径を有するマンドレル上に浸漬被覆された。浸漬後、マンドレルを水平に置き、回転させながら溶媒を 5 分間蒸発させた。この手法を、所望の肉厚が得られるまで繰り返した。コポリマー層を有するマンドレルを最初にエタノール中に入れ、次いで蒸留水中に入れた。チューブをマンドレルから取り出し、適切な長さに切り取った。それらをエタノール中に入れ、次いでモノマーおよび低分子量残渣および有機溶媒を除去するために 40 °C で減圧乾燥させた。こうして得られた神経ガイドの特性を表 2 にまとめる。

## 【0059】

熱および機械的特性およびモノマー分布を、上記の方法を使用して決定した。結果を表 2 に示す。

## 【0060】

10

20

30

## 【表 2】

表 2: 種々のモノマー組成を有し、種々の条件下で製造されたコポリマーの神経ガイドの熱的および機械的特性ならびにモノマー分布

コード	組成 + Tpol	250% 時の 応力 [MPa]	引張強度 [MPa]	E [MPa]	破断応力 [%]	Tg [°C]	Llac <sup>b</sup>	Lcap <sup>c</sup>
A	67/33(85/15 L/D)@110°C	3.0	40.0	4.5-5.0	900	17.7	8.9	2.0
C	65/35(85/15 L/D)@110°C	3.0	38.3	4.5	835	14.6	9.2	2.5
D	65/35(85/15 L/D)@120°C	2.8	32.2	4.1	833	14.4	8.0	2.2
E	65/35(50/50 L/D)@110°C	2.2	15.2	3.5	910	11.7	8.1	2.2
F	65/35(50/50 L/D)@120°C	1.9	17.2	2.5	1080	11.5	7.0	1.9
B	56/44(50/50 L/D)@130°C	1.8	4.1	2.4	925	3.8	5.5	2.2
G	50/50(85/15 L/D)@130°C	1.3	2.5	1.5	900	-12.0	4.0	2.0

a) G は従来の物質である。(G) の特性の一部は Den Dunnen ら, *J. Biomed. Mater. Res.* 29 (1995) 757-766. によって先に発表された。

b)  $\bar{L}_{\text{Lac}}$ : ラクチドモノマーから成るコポリマー単位の長さ(平均シーケンス長さ)

c)  $\bar{L}_{\text{Cap}}$ : カプロラクトンモノマーから成るコポリマー単位の長さ(平均シーケンス長さ)

## 【0061】

## 結果および考察

図 1 は、種々のモノマー組成(コポリマー C (65/35 - 85/15@110)、D (65/35 - 85/15@120)、E (65/35 - 50/50@110)、F (65/35 - 50/50@120)、B (56/44 - 50/50@130) および G (50/50 - 85/15@130)) を有するポリ(DL-ラクチド - カプロラクトン)の神経ガイドの初期応力 - 歪関係に対するコポリマー組成の効果を示す。ラクチド含量が低下すると機械的特性が低下することが表 2 および図 1 の結果から明らかである。しかし、全てのチューブ A ~ F の初期特性は、それらを神経ガイドまたは他の医療デバイスのために適用されることに適するものにする。さらに、85/15 L/D 比を有するコポリマーは、同じ条件下で製造されるならば、50/50 を有する類似体よりも良好な初期機械的特性を有する。また、それらはより高い Tg 値を有する。さらに、重合温度が低いほど、機械的特性が良好である。重合温度は、Tg 値に対してほんの小さい効果を有するに過ぎない。

## 【0062】

図 2 は、65/35 コポリマー比を有するポリ(DL-ラクチド - カプロラクトン)神経ガイドの破断応力(引張強度)を分解時間の関数として示す(インビトロ(in vitro)実験、リン酸緩衝液 pH 7.5、37、2 バッチ、N = 3 / バッチ)。さらに、コポリマー G (50/50 モノマー比)のチューブの結果を比較のために示す。

## 【0063】

図 3 は、図 2 に記載された神経ガイド(C、D、F および G)の弾性モジュラスの経時変化を同じ条件下で示す。

## 【0064】

これらの図から、本発明のコポリマーは、従来の物質と比較して、医療デバイスにおける用途、例えば人工生物再吸収性神経ガイド、のための改善された機械的特性を示す。

## 【0065】

図4は、コポリマーC、D、FおよびGから作られた神経ガイドの経時的膨潤を同じ条件下で示す。ラクチド含量およびL/D比は共に神経ガイドの膨潤に大きく影響することが明らかに示される。

【図面の簡単な説明】

【0066】

【図1】異なるモノマー組成を有しかつ異なる重合温度で製造されたDL-ラクチドと-カプロラク톤のコポリマーの応力-歪関係を示す。[ラクチド/-カプロラク톤]([L-ラクチド]/[D-ラクチド])@[重合温度(°C)]の表示を使用する。挿入図は、200%歪までの応力-歪曲線を示す。

【図2】ポリ(DL-ラクチド- -カプロラク톤)コポリマー試験サンプルの引張強度(破断応力)を時間の関数として示す。○: F; ◇: D; および △: Cは、示された組成(図1に示す表示)のコポリマーを使用したインビトロ(in vitro)測定値であり(L = 30 mm、外径 = 2.2 mm、壁厚 = 0.30 ~ 0.40 mm)、バー(□: G)は、3 × 3 × 15 mmの皮下移植されたバーのインビボ(in vivo)測定値である。

【図3】低い伸びでの応力-歪曲線から計算されるポリ(DL-ラクチド- -カプロラク톤)コポリマー試験サンプルの弾性モジュラス(E)を時間の関数として示す。記号の説明に関しては、図2を参照。

【図4】神経ガイドサンプルの体積増加から計算されるポリ(DL-ラクチド- -カプロラク톤)コポリマーの膨潤を示す。記号の説明に関しては、図2を参照。

【図1】

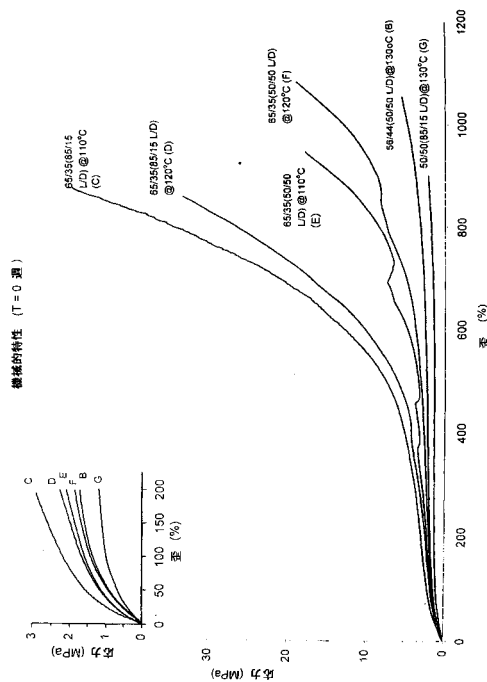


Fig. 1

【図2】

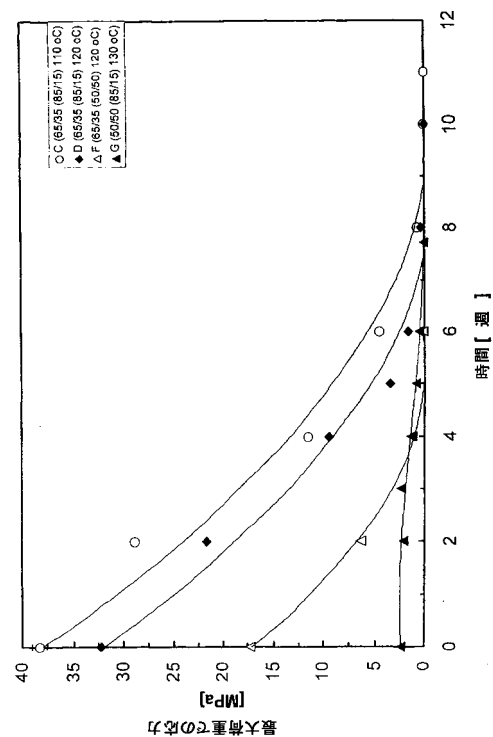


Fig. 2

【図 3】

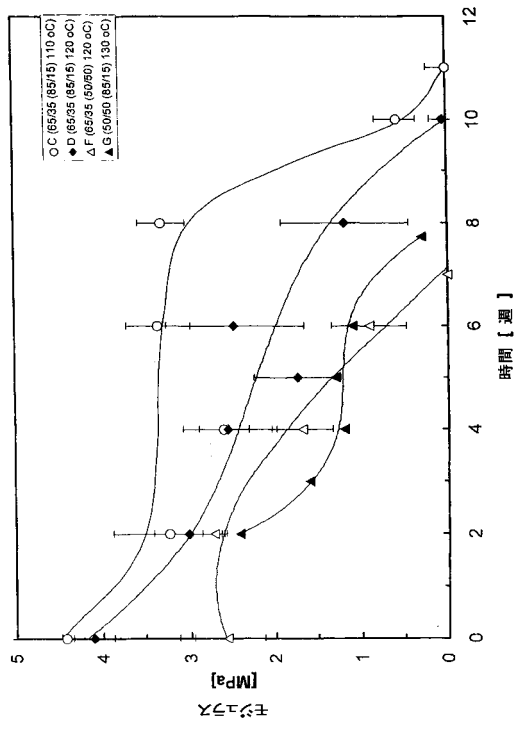


Fig. 3

【図 4】

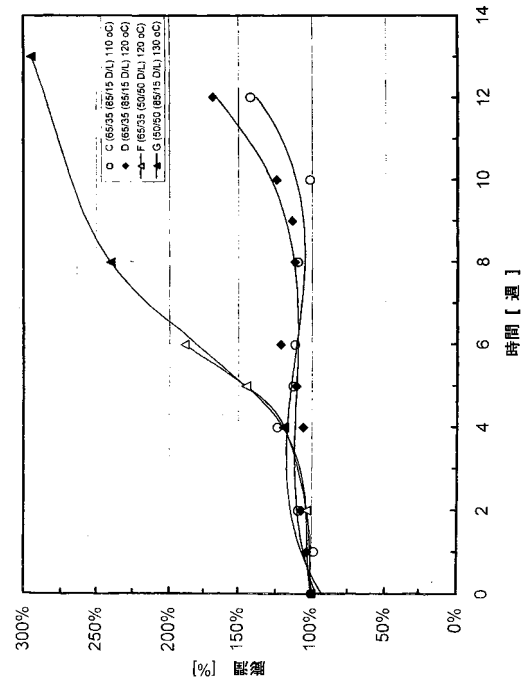


Fig. 4

---

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 M	1/00	(2006.01)	A 6 1 M 1/00 5 8 0
A 6 1 M	5/32	(2006.01)	A 6 1 M 5/32
A 6 1 M	25/00	(2006.01)	A 6 1 M 25/00 3 0 0
A 6 1 F	2/82	(2006.01)	A 6 1 M 29/02

(72)発明者 クイーベル, ハンス, ビケール  
 オランダ国, 9 0 6 1 シーエックス ギエケルク, ウルベ ファン ホウテンストラート 7

(72)発明者 ステーンダム, ロブ  
 オランダ国, 9 7 2 8 エックスアール グロニンゲン, スニップ 6 7

審査官 藤本 保

(56)参考文献 特開平 0 8 - 0 9 2 5 1 8 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 1 - 5 1 4 0 4 8 ( J P , A )  
 米国特許第 0 4 0 4 5 4 1 8 ( U S , A )  
 特開平 0 8 - 0 9 2 3 5 9 ( J P , A )  
 特開平 1 0 - 2 0 4 3 7 8 ( J P , A )  
 特表平 0 6 - 5 0 1 0 4 5 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C08G63/08  
 A61F2/02-2/06  
 A61F2/82  
 A61L27/00  
 A61L31/00  
 A61M1/00  
 A61M5/32  
 A61M25/00