

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
A61K 31/765

(11) 공개번호 특2000-0023724  
(43) 공개일자 2000년04월25일

(21) 출원번호	10-1999-7000185
(22) 출원일자	1999년01월11일
(30) 우선권주장	8/678,762 1996년07월11일 미국(US)
(71) 출원인	라이프 메디칼 사이언시즈, 인코포레이티드 로버트 더블유. 크레인 미국 08837 뉴저지 에디슨 쏘넬 스트리트 379
(72) 발명자	콘, 다니엘 이스라엘96222예루살렘헤첼러츠스트리트45/7 파인즈, 엘리 미합중국07060뉴저지와충디어런로드100 호토블리, 안나 이스라엘77641애쉬다드마츠커레트바티아스트리트15/5
(74) 대리인	유동호

**심사청구 : 없음**

**(54) 수술후 유착형성의 감소 또는 제거용 방법 및 조성물**

**요약**

본 발명은 수술후의 외과와 관련된 유착을 감소시키기 위한 방법에 관한 것이다. 본 방법은 유리한 E0/LA 비를 가지는 사슬 늘린, 결합되거나 교차결합된 폴리에스테르/폴리(옥시알킬렌) ABA 트리블록 또는 AB 디블록을 예를 들면, 수술, 절제술이나 감염 질환에 의해 외상을 받은 신체 부위에 투여하거나 부착하는 것으로 구성된다. 본 발명에서, 종합성 물질은 유착 형성 정도를 예방하거나 감소시키는 장벽을 제공한다.

**색인어**

상기의 식별자가 없습니다.

**명세서**

**기술분야**

본 발명은 생분해성 종합성 조성물의 사용은 수술 후 두 부위 간의 의사소통을 방해하거나 감소시킬 수 있고 그것에 의해서 수술후 회복의 초기 상태 동안 종종 일어나는 수술후 유착을 의미심장하게 감소시킬 수 있고 어떤 경우에는 실제로예방할 수 있는 발명에 관한 것이다.

**배경기술**

수술 후의 회복 또는 염증성 질환에 관한 주요한 임상적 문제는 수술 후나 질환 후 치료 과정의 초기 상태 동안 일어나는 유착이다. 유착은 이상 조직 결합의 형성을 의미하는 상태이다. 이러한 형성된 결합은 신체 기능을 약화시키고, 불임증을 일으키며, 장 및 위장계의 다른 부분을 막고 (내장 폐색증) 일반적인 불쾌, 예를 들면, 골반 진통을 일으킬 수 있다. 그 상태는 생명을 위협할 수 있다. 비록 유착이 골반 염증성 질환, 물리적 부상, 방사선 치료 및 이물의 존재와 같은 다른 과정이나 사건의 결과로 서 일어날 수 있지만, 유착의 가장 흔한 형태는 수술 후 외상의 결과로서 일어난다.

수술후 유착을 예방하기 위하여 여러가지 시도가 이루어졌다. 예를 들면, 복막세척, 해파린화된 용액, 응혈원, 현미경적 또는 복강경적 수술 기술의 이용과 같은 수술 기술의 변형의 이용, 수술 장갑으로부터 탈크의 제거, 장막 표면의 병치를 최소화하려고 하는 더 작은 봉합재의 사용 및 물리적 장벽의 사용이 시도되었다. 불행하게도, 이런 방법들은 얼마 안되는 성공이 보여졌다. 조직 병치를 제한하기 위하여 고안된 박막과 점성 복강내 용액과 같은 여러 가지 형태의 장벽 물질은 또한 얼마 안되는 성공만을 겪었다. 이런 장벽 물질 중 가장 좋은 것은 셀룰로스 장벽, 폴리테트라플루오로에틸렌 물질, 및 텍스트란 용액을 포함한다. 또한, 폴리락산(polyactic acid), 폴리글라이콜산 및 그 둘의 공중합체들에 기초한 수많은 박막들은 실패로 판명되었다. 실제로, 이런 물질들은 불리한 생물학적 효과, 예를 들면,

이물 반응을 유발할 수 있기 때문에 대부분의 장벽 물질들은 실패를 겪었다.

허벨 등의 미국 특허 제5,410,016호는 조직 표면 및 함께 정착하거나 봉합 조직들에 대한 일시적 보호를 제공하기 위한, 유착 장벽으로서, 약에 대한 조절 해제 체계로서 사용하기 위한 광중합성 생분해성 젤에 관한 것이다. 허벨 등은 광중합 단계 전에 조직 상에 투여되거나 놓여지는 각각의 말단 상에 광중합성 군을 함유한 수용성 거대단량체를 개시한다. 투여 후, 거대단량체는 조직 상에 교차 결합된 중합체를 생성하기 위하여 정상소재로(in situ) 광중합된다. 허벨 등의 방법은 부가적인 장비 및 치료 비용에 덧붙이는 전문적 기술을 필요로 하는 성가신 방식이라는 불리한 점을 겪는다. 그 외에, 상기 방법은 즉시 무균성을 위태롭게 하고 수술과정을 악화시키고 연장시킬지도 모르면서, 수술 동안이나 후에 거대단량체를 중합하기 위하여 환자는 에너지로 조사되어야 하는 불리한 점을 겪는다. 거대단량체를 중합하기 위하여 사용되는 상기 방식의 성질을 보면, 허벨 방식은 구조면에서 다소 약한 고 교차결합 밀도의 중합체를 생성한다. 허벨의 중합체와 대조를 이루어, 본 발명은 환자에서의 사용 전에 중합되는 (~ 예비중합되는) 중합체를 이용한다.

이상적으로, 유착 방지를 위한 물리적 장벽은 전적으로 흡수성이고 비반응성이어야 한다. 그 외에, 그것은 최소한의 봉합으로 체내 적소에 있어야 한다.

#### [발명의 목적]

본 발명의 목적은 조직 대 조직 유착 및 조직과 삽입물과 장치 간의 유착을 실질적으로 예방하는데 사용될 수 있는 중합성 장벽을 제공하는데 있다.

용이하게 투여되고 수술 후 일정한 결과를 가질 수 있는 박막에서의 중합성물질, 로드, 실린더와 같은 다른 고형 구조, 포말, 현탁액, 점성 용액, 액상 중합체, 분무 또는 젤을 제공하는 것이 본 발명의 그 외의 목적이다.

유착을 실질적으로 예방하는데 사용될 수 있고 생물활성제를 전하는데 효과적일 수 있는 중합성 물질을 제공하는 것이 본 발명의 그밖의 목적이다.

수용가능한 강도를 가지고, 환자 조직과 비반응성이며 생흡수성인 여러 가지제제로 생성될 수 있는 생흡수성 중합성 물질을 제공하는 것이 또한 본 발명의 그외의 목적이다.

여러 가지 형태, 예를 들면 박막, 로드 및 실린더와 같은 다른 구조, 포말, 젤, 현탁액, 액상 중합체, 분무 또는 점성 용액으로 사용될 수 있는 중합성 장벽을 제공하고, 투여 및 사용에 유연성을 제공하는 것이 본 발명의 또 하나의 목적이다.

본 발명의 이러한 목적들은 위에 오는 본 발명의 상세한 설명으로부터 손쉽게 조금씩 모아질 수 있다.

#### [발명의 요약]

본 발명은 실질적으로 중요하고 비교적 급속하게 생흡수성인 중합성 물질을 사용하여 수술후 조직 유착을 제거하거나 감소시키기 위한 방법에 관한 것이다. 수술후 유착을 실질적으로 감소시키거나 심지어는 제거하는데 유리한 결과를 일으킨것은 본 발명의 중합체에 이러한 특징들의 결합이다. 더욱이, 본 발명의 방법은 부가적이거나 값비싼 장비 필요 없이 간단하고 효과적인 비용으로 수행된다. 선행 기술 방법과 달리, 본 발명은 무균 상태를 유지하기 위한 보통 이상의 노력 없이 살균한 상태 하에서 사용되고 환자를 조사하는 필요를 피한다. 그 외에, 본 발명에서 사용되는 어떤 중합체들 (예를 들면, 박막 또는 중합체의 미리 형성된 관련 구조)은 보호될 부위에 일치할 수 있을 만큼 충분한 강도와 유연성을 나타내고 봉합이 수술 부위에서 중합체 구조를 적절하게 유지하도록 한다.

중요한 장벽을 생성할 수 있는 본 발명에 의한 중합체는 수술후 유착을 감소시키고 심지어는 완전히 제거하는데 유리하게 사용되는 것을 알아냈다. 본 방법은 사슬늘린, 짝진 및/또는 교차결합된 AB 디블록 (바람직하게는, 여기에서 더 상세히 논의되는 것처럼 디디블록) 또는 ABA 트리블록으로 구성된 중합성 조성물을, 유착을 발달시킬 위험이 있는 환자의 신체 영역에 투여하거나 부착시키는 것으로 구성된다. 바람직하게는, A 블록은 지방족 에스테르 단위, 더 바람직하게는 하이드록시산 단위 또는 그것의 환상 이합체 등으로부터 유도되고, 훨씬 더 바람직하게는  $\alpha$ -하이드록시산 단위로부터 유도된 것으로 구성된다. 많은 실시예에서, 상기 방법은 즉석 중합체 조성물을 수술 회복이나 절제를 받는 환자의 체내 부위에 투여하는 것으로 구성된다. 본 발명에서, 중합성 물질은 유착이 형성되는 것을 방지하기 위한 장벽을 제공한다. 이 보호 기간 후, 상기 중합체는 분해하고 환자의 체내에서 재흡수하며 또는 환자의 신체로부터 배출될 것이다. 본 방법에 의하면, 비흡수 또는 이물 반응과 관련된 문제는 의미심장하게 감소되거나 방지된다.

상기 중합체는 박막, 로드, 실린더, 포말, 현탁액, 점성 용액, 액상 중합체, 분무 또는 젤을 포함한 다른 구조와 같은 여러 가지 형태로 투여될 수 있다. 중합체가 수술 부위에서 취하는 형태는 수행되는 수술의 종류 또는 치료될 상태 및 치료될 부위에 의존할 것이다. 그 외에, 중합체를 체내 특정 부위에 전할 필요는 중합체가 전해지는 형태로 결정될 수 있다. 본 방법은 수술후 회복의 초기 상태 동안 일어나는 조직 유착을 예방하기 위하여 사실상 어떤 수술후에도 사용될 수 있다. 이와 같이, 조직이 회복되거나 절제되는 모든 적용에서, 본 발명에 의한 중합체는 유착을 예방하는 유용성을 제공한다. 일반적으로, 중합체는 어떤 질환 상태를 포함한 다른 상태 뿐만 아니라 수술 절차 후에 일어나는, 조직 대 조직 유착 및 조직과 삽입물이나 장치 간의 유착을 예방하는데 사용된다.

본 중합체는 바람직하게는 폴리에스테르/폴리(옥시알킬렌) ABA 트리블록 또는 AB 디블록에 기초하는데, 여기서 A는 바람직하게는 지방족 에스테르 단위로 구성된 중합체인데, 바람직하게는 하이드록시산 단위 또는 그것의 환상 이합체 등으로부터 유도되고, 훨씬 더 바람직하게는 관련 에스테르 또는 락톤과 같은  $\alpha$ -하이드록시산 단위 또는 그것의 환상 이합체로부터 유도된다. 바람직하게는 A 블록은 예를 들면 유산, 락티드, 글라이콜산, 글라이콜리드(glycolide)와 같은 지방족  $\alpha$ -하이드록시 카르복실산이나 관련 산, 에스테르나 유사 화합물, 또는 예를 들면  $\beta$ -프로피올락톤( $\beta$ -propiolactone),  $\epsilon$ -카프로락톤( $\epsilon$ -caprolactone),  $\delta$ -글루타로락톤( $\delta$ -glutarolactone),  $\delta$ -발레로락톤( $\delta$ -valerolactone),  $\beta$ -부티로락톤

( $\beta$ -butyrolactone), 피발로락톤(pivalolactone),  $\alpha, \alpha$ -다이에틸프로피올락톤( $\alpha, \alpha$ -diethylpropiolactone), 에틸린 탄산염(ethylene carbonate), 트리메틸린 탄산염(trimethylene carbonate),  $\gamma$ -부티로락톤( $\gamma$ -butyrolactone), p-디옥사논(p-dioxanone), 1,4-디옥세판-2-온(1,4-dioxepan-2-one), 3-메틸-1,4-디옥산-2,5-디온(3-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione), 3,3-다이메틸-1-4-디옥산-2,5-디온(3,3-dimethyl-1-4-dioxane-2,5-dione)과 같은 관련 지방족 하이드록시카르복실산 또는 에스테르(락톤),  $\alpha$ -하이드록시낙산( $\alpha$ -hydroxybutyric acid),  $\alpha$ -하이드록시갈초산( $\alpha$ -hydroxyvaleric acid),  $\alpha$ -하이드록시아이소갈초산( $\alpha$ -hydroxyisovaleric acid),  $\alpha$ -하이드록시카프론산( $\alpha$ -hydroxycaproic acid),  $\alpha$ -하이드록시- $\alpha$ -에틸낙산( $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -ethylbutyric acid),  $\alpha$ -하이드록시아이소카프론산( $\alpha$ -hydroxyisocaproic acid),  $\alpha$ -하이드록시- $\alpha$ -메틸갈초산( $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -methyl valeric acid),  $\alpha$ -하이드록시헵타논산( $\alpha$ -hydroxyheptanoic acid),  $\alpha$ -하이드록시스테아린산( $\alpha$ -hydroxystearic acid),  $\alpha$ -하이드록시리그노세린산( $\alpha$ -hydroxylignoceric acid), 살리실산(salicylic acid)의 환상 에스테르들 및 이들의 혼합물로부터 유도된  $\alpha$ -하이드록시산 단위로 구성된다. 본 발명에서는  $\alpha$ -하이드록시산의 사용이 바람직하다. 본 발명에서 사용되는 트리블록 및 디블록의 A 블록은 바람직하게는 폴리( $\alpha$ -하이드록시-카르복실산), 예를 들면, 폴리(글라이콜산), 폴리(L-유산) 및 폴리(D,L-유산)으로 구성되는데, 이러한 중합체들은 분해하며 환자에 의해 대사될 수 있는 단량체 단위를 생성하기 때문이다. 본 발명에 사용되는 트리블록에서 A 블록은 바람직하게는 하이드록실, 카르복실산 또는 아민 말단폴리(옥시알킬렌) 블록(바람직하게는, 하이드록실 종결)이고 더 바람직하게는 폴리(산화에틸렌) 동종 중합체나 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌) 블록 혼성중합체이다.

상기 트리블록 또는 디블록은 바람직하게는 하이드록시기로 말단을 덮고 트리블록을 고분자량 중합체 사슬로 사슬늘리기 위하여 다이이소시아나염(diisocyanate), 다이카르복실산염(dicarboxylate), 다이에스테르 또는 다이아실할로겐기(diacyl halide group)와 같은 이작용기성 사슬 증량제를 사용하여 사슬늘림된다. 대체적으로, 트리블록은 카르복실산 부분 또는 (에스테르기로서 직접 반응될 수 있고, "활성" 에스테르기로서 활성화되거나 아실 할로겐화물과 같은 활성 아실기로 전환될 수 있는) 에스테르기로 또는 이소시아나염기와 같은 기로 말단을 덮고나서 디올(diol), 디아민, 하이드록시아민, 또는 폴리옥시에틸렌(폴리에틸렌 글라이콜) 또는 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌) 블록 혼성중합체 사슬 증량제(특히, 수용성이나 수분산성 젤, 현탁액 또는 점성 용액)와 같은 이작용기성 사슬 증량제와 반응되어, 바람직하게는 고분자량을 가진 사슬 늘린 중합체를 생성한다. 본 발명에 의한 중합체는 바람직하게는 비교적 고분자량을 가진 사슬늘린 삼합체, 또는 일정한 범위의 분자량에 이르는 이량체로 구성되고, 박막, 로드, 관, 구슬, 포말 또는 링 또는 현탁액, 분무, 젤, 액상 중합체, 점성 액체와 점성 용액과 같은 미리 형성된 구조를 포함한 여러 가지 형태의 장벽에 유리하게 사용되는 중합성 특징을 제공한다.

본 발명의 어떤 면에서, 본 발명에 사용하기 위한 바람직한 중합체는 다음의 특징을 가진다: 그것은 예비 중합, 사슬늘림, 실질적으로 비교차결합이고 생분해성이다. 다른 경우에, 중합체는 교차결합될 수 있다. 바람직한 중합체는 또한 비반응성이다. 즉, 그것은 의도하지 않거나 불리한 조직 반응을 일으키지 않는다. 본 중합체는 유착을 감소시키거나 예방하기 위한 장벽 물질로서 유리하게 사용된다. 본 발명에 의한 박막과 같은 여러 가지 미리 형성된 구조에 사용되는 중합체는 치료될 조직 표면에 실질적으로 일치할 수 있을 만큼 충분히 유연하고, 또한 동시에 상기 물질을 조직에 봉합하는 중요하고 효과적인 장벽으로서 기능할 만큼 충분한 강도를 가진다. 본 발명에 의한 젤, 현탁액 및 점성 용액과 같은 다른 형태에 사용되는 중합체는 또한 체내 부위에 전해질 만큼 충분한 구조적 완벽을 가지고 상기 중합체는 전해지기 위하여 수용성 및/또는 수분산성인 동시에 유착을 방지한다.

본 발명에서, PELA는 다이이소시아나염(diisocyanate), 가장 바람직하게는 헥사메틸렌 다이이소시아나염으로 사슬 늘린 폴리(산화에틸렌) 및 폴리(유산) 블록으로 구성된 바람직한 중합체를 나타내기 위하여 사용된 일반명이다. PELA 중합체는 폴리(산화에틸렌) 사슬의 평균 분자량 및 그것의 (EO/LA) 비에 의해 성분에 관하여 일반적으로 표시되는데, 여기서 EO는 존재하는 산화에틸렌 단위의 수이고 LA는 존재하는 락토일(lactoyl) 단위의 총수이다. EO/LA 비의 일반적인 정의는 이하에서 설명된다.

본 발명에서, ABA 트리블록은 폴리(하이드록시산) 블록 및 폴리(옥시알킬렌블록), 바람직하게는 폴리( $\alpha$ -하이드록시산) 블록 및 에틸렌 글라이콜, 다이에틸렌글라이콜 및 폴리(산화에틸렌) 사슬 또는 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌) 블록 혼성중합체로 구성된 바람직하게는 실질적으로 비수용성 단위이다. 본 중합체의 ABA 트리블록의 A 블록은 생분해성이고 크기에서 1 단량체 단위 (하나 이상의 하이드록시산 단위를 포함한 락티드 및/또는 글라이콜리드(glycoide) 또는 관련 반응물이 A 블록을 생성하기 위해 사용되는 유산, 글라이콜산 또는 관련 하이드록시산 (에스테르)으로 간주되는 A 블록 내에 단량체 단위) 내지 약 400 이상의 단량체 단위, 약 4 내지 약 50 단위에 이르는 바람직한 크기, 더 바람직하게는 약 6 내지 약 30 단위, 훨씬 더 바람직하게는 약 8 내지 약 16 단량체 단위에 이르는데, 그 길이는 본 발명에 의한 트리블록에서 A 블록과 결합되는 B 블록의 길이 또는 분자량에 의존한다. A 블록의 크기는 형성된 ABA 트리블록의 전반적인 물리적특징 및 B 블록의 크기에 의존하면, 상기 범위를 넘게 되는 것은 당연하다.

A 블록은 상기한 바와 같이 바람직하게는  $\alpha$ -하이드록시산, 더 바람직하게는글라이콜산, 유산 (생흡수성을 촉진시키기 위하여 바람직하게는 L 또는 D,L 혼합물) 단위 또는 (이하에서 더 상세히 설명될) 글라이콜리드(glycolide) 또는 락티드반응물의 혼합물로부터 유도된다. 수술후 유착을 감소시키거나 예방하기 위하여 사용되는 최종 중합체에서, A 블록은 기질에 단단한 영역을 만들어내고 강도 및 구조적 완벽을 중합체에 제공하는 경향이 있다. A 블록은 비수용성이고 ABA 트리블록에서 A 및 B 블록과 유착을 예방하거나 감소시키기 위해 사용되는 최종 중합체와의 상 분리를 바람직하게 촉진시키기 위하여 더 수용성/수분산성 B 블록과 결합해 사이즈된다. 이와 같이, A 블록은 본질적인 구조적 특징을 가진 최종 중합체를 적하하데, 그것은 B 블록과 결합해, A 블록에 의해 붙어넣어지는 강도, 구조적 완벽 및 생분해성과 결합해 (B 블록에 의해 붙어넣어진다고 생각되는) 우수한 항유착 특징을 가진 중합체로 된다. 그 외에, 본 발명에 의한 어떤 실시예에서, A 블록의 길이는 물질에 상 분리된 미세구조를 제공하는데 중요하다고 생각된다.

B 블록은 이하에서 정의되는 바와 같은 분자량 ( $M_w$ )으로 되는 바람직하게는폴리(산화에틸렌) 또는 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌) 블록 혼성중합체 및 다른 PE0강화 사슬로 구성된다. B 블록은

크기에서 바람직하게는 약 100Da (달톤) 내지 약 200,000 Da 이상까지 변하는데, 더 바람직한 범위는 약 400 Da 내지 약 20,000 Da이다. 훨씬 더 바람직하게는, B 블록은 크기에서 약 400 내지 약 10,000 Da에 이르는 폴리(산화에틸렌)이다. 본 발명에 의하면, 최종 제제의 종류 및 그것의 전달 특징에 의존하여, 우수한 항유착 성질을 가진 중합체를 제공하기 위하여 B 블록 및 A 블록의 길이를 변화시키게 될 것이다.

본 발명에 의한 ABA 트리블록 또는 AB 디블록은 일반적으로 ABA 트리블록의 두 개의 A 블록 (바람직하게는, 유산과 같은  $\alpha$ -하이드록시산) 또는 AB 디블록의 A블록에서의 단량체 단위의 총수로 나뉜 B 블록 [바람직하게는, 폴리(산화에틸렌), 반복 단위는 이 경우에 산화에틸렌 단위임]의 길이 (단량체 반복 단위 수)에 따라 설명된다. 이 비율을 E0/LA 비라고 말한다. 본 발명에 따라서 사슬 늘린, 짝진 또는 교차결합된 ABA 트리블록 또는 AB 디블록으로 구성된 중합체는 또한 중합체에 대한 E0/LA 비로 설명될 수 있는데, 이 경우에 E0/LA 비는 중합체 전체에서 단량체 단위에 대한 옥시알킬렌 단위의 비를 나타낼 뿐이다. 중합체 전체의 E0/LA 비는 NMR 분석에 의하여 결정될 수 있다. 이러한 중합체는 또한 폴리(산화에틸렌) (PEG) 사슬의 평균 분자량 및 트리블록, 디블록 또는 총 중합체에서 PEG 사슬의 중량 %에 의해 성분에 관하여 표시될 수도 있다. 그러나, 사슬 증량제, 카플러 또는 교차결합제가 폴리(산화에틸렌) 사슬로 구성된 경우에, 중합체에 대한 E0/LA 비는 ABA 트리블록 또는 AB 디블록에서 E0/LA 비로부터 상당히 변할 수 있다 (E0의 총량은 사슬증량제로부터 E0의 기여 때문에 상당히 더 커질 수 있고, 따라서, 중합체에 대한 E0/LA 비는 ABA 트리블록 또는 AB 디블록에 대해서보다 상당히 더 클 수 있다. 마찬가지로, 그런 중합체에서 PEG의 중량 %는 또한 ABA 트리블록 또는 AB 디블록에서 PEG의 중량 %와는 아주 다를 수 있다.

E0/LA 비의 개념은 폴리(산화에틸렌)-유산 블록 혼성중합체 (PELA)6,000/3.8에 의해 예시되는데, 그것은 평균 분자량 6,000과 E0/LA 비 3.8을 가진 PEG 사슬로 구성된 ABA 트리블록 혼성중합체로 늘려진 헥사메틸렌 다이이소시안산염 사슬이다. 따라서, 이 중합체에서 트리블록은 대략 136 산화에틸렌 단위를 포함한 B 블록과 평균적으로 대략 18 LA 단위를 각각 포함한 두 개의 A 블록에 대해 6,000 분자량 PEG 단량체로 구성된다. 대체적으로, 동일한 중합체는 6,000/69.8%로서 표시될 수 있는데, 여기서 6,000은 PEG 사슬의 평균 분자량이고, 69.8%는 ABA 트리블록에서 PEG의 중량 %이다. 이 PELA 6,000/3.8 중합체에 대하여, 트리블록의 분자량은 대략 8592 (PEG 사슬에 대해 6,000과 대략 1296의 분자량을 각각 가진 두 개의 폴리(유산) A 블록, 두 개의 A 블록에 대해 총 2592)이다. 따라서, 이 트리블록에서 PEG 블록의 중량 %는 69.8% (6,000/8592)이다.

대체적으로, 예에 의해서, 상기한 ABA 트리블록은, 예를 들면, 다음의 사슬증량제로 사슬늘려질 수 있다: HDI-PEG4000-HDI, 이것은 분자량 4000의 폴리(산화에틸렌) 사슬을 2몰의 헥사메틸렌 다이이소시안산염과 반응함으로써 형성된다. 이 사슬 증량제를 상기한 ABA 트리블록과 반응한 후, 반복 단위는  $[(LA)_{18}-PEG6000-(LA)_{18}-HDI-PEG4000HDI-]$ 이다. 트리블록의 분자량 8592 ( $6000 + 2 \times 18 \times 72 = 2592$ )와 거대다 이이소시안산염 사슬 증량제의 분자량은  $2 \times 168$  (두개의 HDI 분자에 대해) + PEG 사슬에 대해 4000이다. 반복 단위에서 PEG의 중량 %는 77.4% ( $6000 + 4000 = 10,000$ ;  $10,000/12928$ )이다. 반복 단위의 E0/LA 비에서, 총 PEG MW는 10000인데, 그것은  $10000/44$  E0 단위 = 227.3 E0 단위로 구성된다. 존재하는 36 LA 단위로 나뉜 이러한 단위는 6.3의 비를 가져온다. 어떤 경우에 평균 PEG MW를 정의하는 것은 곤란하기 때문에, 상기 예에 대해서, 대략 6000의 평균 MW를 구할 수 있는데, 그것은 트리블록에서 PEG 10000과 사슬 증량제에서 2000의 결과이거나, 트리블록과 사슬 증량제 각각에서 6000의 PEG 사슬을 가지는 결과일 수 있다. 상기한 전형적인 중합체는 PELA 6000/4000/77.4%이다.

본 발명에 의한 중합체에 대한 바람직한 E0/LA 비는 약 0.1 내지 100 이상까지 이르는데, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 30, 더 바람직하게는 약 0.5 내지 약 10.0, 더 바람직하게는 약 1.0 내지 약 5.0, 더 바람직하게는 약 1.5 내지 약 4.5, 훨씬 더 바람직하게는 약 2.5 내지 3.5 그리고 가장 바람직하게는 약 3.0이다. 어떤 경우에, E0/LA 비는 요구하는 중합체의 최종 특징에 의존하여, 이러한 범위를 넘게 될 수 있다. 개개의 중합체에 대해 바람직한 E0/LA 비는 또한 B 블록의 크기와 사용되는 사슬증량제의 종류에 따라서 변할 수 있다. 어떤 실시예에서, 트리블록에서 B 블록의 크기 (분자량)가 증가함에 따라서, 바람직한 E0/LA 비는 B 블록의 크기가 더 작은 트리블록과 중합체에서 다소 보다 작은 경향이 있다.

본 발명에 의해 생성되는 항유착 장벽의 성질을 만들면 (a) 이론적으로 PEG(B 블록) 단량체에 의해 부여된 강화된 항유착 성질; (b) 폴리에스테르, 바람직하게는 폴리(하이드록시산) A 블록의 생분해성; 그리고 (c) 중합성 기질의 부분적으로 상 분리된 미세구조로부터 유도된 물리적 성질을 결합한 것이다.

PEG (B 블록) 함량은 항유착 장벽으로서 중합체의 유효성에 관계된다. 고PEG 함량은 더 큰 항유착 활성을 일으킬 수 있지만, 빠른 중합체 분해를 일으킬 수 있다. 장벽이 한정된 시간 동안 관련된 조직을 적절하게 분리시킬 필요가 있으므로, 최대의 PEG 함량을 생물학적으로 요구되는 체재 시간과 결합한 것이 최적 E0/LA 비이다. 이러한 기본적인 고찰과 일치하여, 예비 동물 데이터는 6,000 분자량의 PEG 사슬로 구성되고 대략 3.0의 E0/LA 비를 가진 본 발명의 중합체는 항유착 장벽으로서 최적의 성질을 나타낸다고 암시한다.

본 발명에 의하면, 그 분야에 당업자는 우수한 구조적 완벽, 생분해성 및 수술 후 유착을 실질적으로 억제하는 활성을 가지는 중합체를 제공하는 식으로 B 블록에 대한 A 블록의 길이를 변화시키게 될 것이다.

본 발명에 의한 중합체는 예비중합되며, 사슬 늘리고 고분자량을 이룬다. 중합체는 비교차결합 또는 교차결합할 수 있다. 생성된 중합체의 분자량을 증가시키기 위하여, 말단을 덮은 ABA 트리블록 또는 AB 디블록 (하이드록시기, 아민기 또는 카르복실기로 말단이 덮여질 수 있음)은 다이이소시안산염과 같은 이작 용기성 화합물, 다이카르복실산 화합물 또는 다이아실 할로겐화물과 같은 다이카르복실산의 유도체를 사용하여 사슬 늘려진다. 본 발명에 의한 ABA 트리블록이나 AB 디블록과 사슬 증량제나 교차결합제의 반응으로부터 형성된 생성물은 ABA 트리블록 또는 AB 디블록 상에 친핵성 (또는 전자친화성) 부분과 사슬 증량제 또는 교차결합제 상에 전자친화성 (또는 친핵성) 부분의 화학적 성질에 의존할 것이다. 반응 생성물은 우레탄기(urethane group), 에스테르기, 우레아기(urea group) 및 아마이드기(amide group)와 같은 다른 부분을 생성하기 위하여 크게 변할 수 있다. 예를 들면, 다이이소시안산염 사슬 증량제와 반응하는 (하이드록실 말단) ABA 트리블록의 경우, 생성물은 우레탄 사슬 늘린 중합체이다. 다이이소시

안산염 사슬 증량제와 반응된 아민기로 종결된 ABA 트리블록의 경우, 생성물은 우레아이다. 아민으로 종결된 사슬증량제나 교차결합제와 반응하는 (무수물 또는 아실 할로겐화물로 전환될 수 있는) 카르복실기로 종결된 ABA 트리블록의 경우, 생성물은 아마이드이다. 바람직하게는, 비록 화학적 접근은 상기한 바와 같이 크게 변할 수 있지만, 본 발명에 의한 사슬늘린 중합체를 생성하기 위하여 친핵성 말단 덮은 트리블록은 다이이소시아나산염 화합물로 사슬늘려진다. 박막과 같은 구조의 경우, 사슬 증량제는 더 큰 분자량을 트리블록에 제공하기 위하여 사용되고, 따라서 구조적 완벽을 강화시킨다. 젤, 액상중합체 및/또는 점성 용액의 경우, 사슬 증량제 또는 교차결합제는 고분자량, 점성 조절 및 구조적 완벽 뿐만 아니라, 물에서 이러한 중합체의 용해도 및/또는 분산성과 환자의 체내 부위로 이러한 중합체의 전달과 일치하는 수용해도/분산성의 정도도 제공한다. 이와 같이, 사슬 증량제는 유익한 형태학적 및 물리적 효과를 방해할 수 있는 A 블록을 축소하는 접근을 이용하지 않고 많은 이점을 제공하기 위하여 사용된다.

본 발명에 의한 최종 중합체는 비수용성일 수 있다 즉 어떤 액상, 점성 용액 및/또는 젤 적용에서 의미심장한 양의 물을 흡수할 수 있다. 본 발명에 의한 어떤 중합체는 수용성인데, 특히 그 중합체는 높은 EO/LA 비를 가진다.

본 발명에 의한 중합체는 사슬늘림 외에 교차결합될 수 있다. 교차결합제는 일반적으로 두 개의 반응성 작용기만을 포함하는 사슬 증량제와 대조를 이루어 적어도 세 개의 반응성 작용기를 포함하는 것을 제외하고, 본 발명에서 사용되는 사슬 증량제와 유사할 수 있다.

따라서 본 발명은 환자의 손상된 조직을 박막, 점성 용액 또는 젤 형태와 같은 여러 가지 형태의 본 발명의 중합성 조성물에 노출시키는 것으로 구성된 환자의 조직 유착을 실질적으로 감소시키거나 예방하는 중합체 조성물 및 방법에 관한 것이다. 치료될 조직의 종류, 일어난 손상의 정도, 수행된 수술 절차의 성질 및 중합체가 투여되는 방식에 따라서, 본 발명에 의한 중합성 조성물은 젤 또는 점성 용액뿐만 아니라 중요한 박막, 현탁액과 같은 다른 형태로 유리하게 사용될 수 있다. 본 중합체는 수술 절차의 종류, 특히 복내, 복강내 또는 골반 수술과 함께 사용될 수 있다. 더 명확히, 본 중합체는 골격근육 수술, 복부 수술, 부인과학 수술, 안계, 정형외과계, 중추신경계, 심혈관 및 자궁내 회복과 함께 유착을 실질적으로 감소시키거나 예방하는데 사용될 수 있다.

### 발명의 상세한 설명

다음 용어들은 본 발명을 설명하기 위하여 명세서 전체에서 사용될 것이다.

“유착”은 염증성 자극, 가장 흔히 수술 후에 형성되고, 대부분의 경우에 상당한 고통과 불편을 일으키는 조직간 또는 기관간 또는 조직과 삼입물 (인공기관)간의 이상 부착을 말한다. 유착이 정상 조직 기능에 영향을 미칠 때, 유착은 수술의 합병증으로 생각된다. 이러한 조직 결합은 수술 후 회복이나 치료 과정의 초기상태 동안 조직의 두 표면 간에 종종 일어난다. 유착은 정상적으로 결합되지 않는 조직이나 기관을 연결하는 섬유상 구조이다. 본 발명에 관한 흔한 수술 후 유착은, 예를 들면, 복강내 또는 복내 유착 및 골반 유착을 포함한다. 유착은 또한, 예를 들면, 골격근육 수술, 복부 수술, 부인과학 수술, 안계, 정형외과계, 중추신경계, 심혈관 및 자궁내 회복을 포함한 모든 종류의 수술에 관련하여 사용된다. 유착은 복부 수술 뒤에 내장 폐색증이나 장 계제(係蹄, loops), 골반 구조 사이에 형성되는 유착의 결과로서 부인과학 수술 뒤에 불임증, 골격근육 수술 뒤에 제한된 사지운동 (건 유착), 심장 수술 뒤에 심장의 정상 운동을 악화시키는 것을 포함한 심혈관 합병증, 특히 낮은 요통, 각통 및 팔약근 장애를 일으키는 척추 수술을 포함한 많은 수술 뒤에 두개내 출혈 증가, 감염, 뇌척수액 누출 및 고통을 일으킬 수 있다.

“중합체”는 유착을 감소 및/또는 예방하는데 사용되는 본 발명에 의한 조성물을 말한다. 본 발명에 의한 중합체는 분자량 (평균 분자량) 약 1,000-3,000 내지 수백만 이상에 이를 수 있고 비교적 저분자량의 소중합체를 포함할 수 있다.

“폴리(에틸렌 글라이콜)”, “폴리(옥시에틸렌)” 및 폴리(산화에틸렌)은 본 발명을 설명하기 위하여 교체해서 사용된다. 제각기 다른 중량의 이러한 중합체는 또한 본 발명에 사용될 수 있는 사슬 증량제와 교차결합제 뿐만 아니라 본 발명에 의한 ABA 트리블록과 AB 디블록의 B 블록에 사용된다. “폴리(옥시알킬렌) 함유”와 “폴리(산화에틸렌) 함유”는 적어도 약간의 폴리(옥시알킬렌) 또는 폴리(산화에틸렌)을 함유하는 중합성 사슬을 말한다. “폴리(옥시알킬렌) 강화”와 “폴리(산화에틸렌) 강화”는 (중합성 사슬의 총 중량의) 적어도 50% 중량 폴리(옥시알킬렌) 또는 폴리(산화에틸렌)을 함유하는 중합성 사슬을 말한다.

“폴리에스테르”는 A가 지방족 하이드록시 카르복실산 또는 관련 에스테르, 락톤, 이합체 에스테르, 탄산염, 무수물, 디옥사논(dioxanone) 또는 관련 단량체로부터 유도될 수 있고 바람직하게는 지방족  $\alpha$ -하이드록시 카르복실산 또는 관련 에스테르로부터 유도된 중합성 폴리에스테르 단위, 다음 즉, 예를 들면, 유산, 락티드, 글라이콜산, 글라이콜리드(glycolide), 또는  $\beta$ -프로피올락톤( $\beta$ -propiolactone),  $\epsilon$ -카프로락톤( $\epsilon$ -caprolactone),  $\delta$ -글루타로락톤( $\delta$ -glutaroactone),  $\delta$ -발레로락톤( $\delta$ -valerolactone),  $\beta$ -부티로락톤( $\beta$ -butyrolactone), 피발로락톤(pivalolactone),  $\alpha, \alpha$ -다이에틸프로피올락톤( $\alpha, \alpha$ -diethylpropiolactone), 에틸렌 탄산염(ethylene carbonate), 트리메틸렌 탄산염(trimethylene carbonate),  $\gamma$ -부티로락톤( $\gamma$ -butyrolactone), p-디옥사논(p-dioxanone), 1,4-디옥세판-2-온(1,4-dioxepan-2-one), 3-메틸-1,4-디옥산-2,5-디온(3-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione), 3,3-다이메틸-1-4-디옥산-2,5-디온(3,3-dimethyl-1-4-dioxane-2,5-dione)과 같은 관련 지방족 하이드록시카르복실산, 에스테르(락톤), 이합체산 또는 관련 화합물,  $\alpha$ -하이드록시낙산( $\alpha$ -hydroxybutyric acid),  $\alpha$ -하이드록시글루타르산( $\alpha$ -hydroxyvaleric acid),  $\alpha$ -하이드록시아이소글루타르산( $\alpha$ -hydroxyisovaleric acid),  $\alpha$ -하이드록시카프론산( $\alpha$ -hydroxycaproic acid),  $\alpha$ -하이드록시- $\alpha$ -에틸낙산( $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -ethylbutyric acid),  $\alpha$ -하이드록시아이소카프론산( $\alpha$ -hydroxyisocaproic acid),  $\alpha$ -하이드록시- $\alpha$ -메틸글루타르산( $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -methylvaleric acid),  $\alpha$ -하이드록시헵타논산( $\alpha$ -hydroxyheptanoic acid),  $\alpha$ -하이드록시스테아린산( $\alpha$ -hydroxystearic acid),  $\alpha$ -하이드록시리그노세린산( $\alpha$ -hydroxylignoceric acid), 살리실산(salicylic

acid)의 환상 에스테르들 및 이들의 혼합물로부터 유도된 그런 단위인 본 발명에 의한 중합성 조성물에 사용되는 ABA 트리블록과 AB 디블록의 폴리에스테르 A 블록을 말한다. 본 발명에서는  $\alpha$ -하이드록시산 및 그것과 상응하는 환상 이합체 에스테르, 특히 락티드와 글라이콜리드(glycolide)의 사용이 바람직하다. 본 발명에 의한 상기 단량체들을 사용할 때, 생성되는 단량체 단위는 에스테르기가 아니라, 탄산염기, 우레탄기(urethane group) 및 상기 단량체로부터 유도되는 관련기와 같은 그런 기들을 포함할 수 있다. 폴리에스테르는 실제로 바람직한 에스테르 단위를 생성하는 중합체와 상기 단량체 모두에서 유도되는 중합체를 포함할 것이다.

"폴리(하이드록시 카르복실산)" 또는 "폴리( $\alpha$ -하이드록시 카르복실산)"은 A가 지방족 하이드록시 카르복실산 또는 관련 에스테르 또는 이합체 에스테르로부터 유도되고 바람직하게는 예를 들면, 유산, 락티드, 글라이콜산, 글라이콜리드(glycolide)와 같은 환상 이합체 에스테르, 또는  $\epsilon$ -카프로락톤( $\epsilon$ -caprolactone),  $\delta$ -글루타로락톤( $\delta$ -glutarolactone),  $\delta$ -발레로락톤( $\delta$ -valerolactone),  $\beta$ -부티로락톤( $\beta$ -butyrolactone)과 같은 관련 지방족 하이드록시카르복실산 또는 에스테르 (락톤) 및 그 혼합물로부터 유도된 중합성 폴리에스테르 단위인 본 발명에 의한 중합성 조성물에 사용되는 ABA 트리블록과 AB 디블록의 폴리에스테르 A 블록을 말한다. 본 발명에서는  $\alpha$ -하이드록시산 및 그것과 상응하는 환상 이합체 에스테르, 특히 락티드와 글라이콜리드(glycolide)의 사용이 바람직하다.

"트리블록"은 제2폴리에스테르 A 블록에 차례로 공유 결합되는 상기와 같은 폴리(옥시알킬렌) B 블록에 공유 결합되는 제1폴리에스테르 A 블록으로 구성된 본 발명에 의한 중합체를 생성하기 위한 실시예에서 사용되는 중합성 단위를 말한다. 본 발명에 의한 트리블록은 수산기, 아민기, 또는 카르복실기 부분으로 종결될 수 있으나, 바람직한 실시예에서는, 본 발명에서 사용되는 최종 중합체를 생성하기 위하여, 사슬 증량제, 교차결합제에 쉽게 공유 결합될 수 있는 수산기 또는 전자친화성 부분을 포함하는 다른 기로 종결된다.

"디블록"은 상기와 같은 폴리(옥시알킬렌) B 블록에 공유 결합된 제1폴리에스테르 A 블록 [바람직하게는, 폴리(하이드록시 카르복실산) 폴리에스테르]으로 구성된 중합성 단위를 말한다. 본 발명에서, 디블록은, 예를 들면, 비반응성기 (예를 들면, 알킬기, 아릴기나 아르알킬기 또는 치환된 알킬기, 아릴기나 아르알킬기, 바람직하게는,  $C_1$ - $C_{12}$  알킬기 또는 나중에 자유 친핵성 부분을 제공하기 위하여 제거될 수 있는 등가기나 보호기)로 (중합체의 한쪽 말단) 말단 덮은 하이드록실, 아민 또는 카르복실종결 폴리(옥시알킬렌)과 하이드록시 카르복실산 (또는 등가의 단량체, 이량체 또는 관련 구성단위)의 중합화를 시작함으로써 형성될 수 있다. 그리고 나서 생성된 디블록은 유착을 감소 및/또는 예방하는데 사용하기 위한 유리한 E0/LA비를 가진 본 발명에 의한 중합체를 생성하기 위하여 사슬증량제, 교차결합제 등과 더욱 반응될 수 있다. 디블록은 ABA 트리블록이 본 발명에 사용되는 식으로, 즉, 본 발명에 의한 중합체의 중합성 단위를 구성하는 것처럼 사용될 수 있다.

"멀티디블록"은 디블록의 경우 사슬 증량제나 카플러, 또는 교차결합제를 통하여 결합되어 성상이나 콤(comb)과 같은 디블록 단위를 포함하는 화합물을 말한다.

"비수용성" 또는 "실질적으로 비수용성"은 본 발명에 의한 여러 가지 형태에 사용되는 바람직한 ABA 트리블록 또는 AB 디블록을 말한다. 본 발명에서, 중합체가 실질적으로 수용성인 점성 용액, 젤 또는 유탁액과 같은 형태에서, ABA 트리블록 또는 AB 디블록은 수용성 또는 비수용성일 수 있다. 본 발명에 의한 AB 디블록 또는 멀티블록은 비수용성 또는 수용성일 수 있다. 본 발명에 의한 비수용성 트리블록 또는 디블록은 물 100 ml 당 단지 약 0.5-0.6 g까지, 바람직하게는 물 100 ml당 약 0.2 g 이하로 물에 용해가능하다. 수용해도를 결정함에 있어서, 본 발명에 의한 트리블록 또는 디블록은 두 시간 동안 실온에서 (즉, 약 20-23°C의 온도에서) 물에 용해되고, 교반되거나 혼합된다. 본 발명에서는, 본 발명에 의한 박막과 같은 구조를 생성하기 위하여 사용되는 사슬늘린 트리블록은 또한 바람직하게는 실질적으로 비수용성인데, 즉, 그것은 수용해도가 단지 0.2 mg/ml로 제한된다. 수용해도의 이러한 제한은 본 발명에 의한 실시예에서, 본 발명에서 바람직하게 사용되는 실질적으로 비수용성 트리블록 또는 디블록은 A 블록의 중량의 적어도 약 25-30%로 구성된다는 사실을 나타낸다.

적어도 약 25-30% 중량으로 구성된 ABA 트리블록 또는 AB 디블록에서 A 블록의 양은 일반적으로 본 발명에 의한 트리블록 또는 디블록을 실질적으로 비수용성이 되게 한다. 트리블록이나 디블록의 수용해도 또는 수용해도의 결여는 상기 물질의 분자량에 의해 결정될 수 있다. A 블록의 길이 및/또는 크기는 구조적 완벽과 생분해성을 최종 중합체에 불어넣을 뿐만 아니라, 상기 블록의 비교적 소수성에 의해서, ABA 트리블록 또는 AB 디블록의 수용해도를 감소시키는 경향이 있기 때문에 본 중합성 조성물에서 유리하다. 그러므로, B 블록에 대한 A 블록(들)의 적당한 균형을 포함하는 본 발명에 의한 중합성 조성물은 느린 생분해성 속도를 가지고 그 결과, 유착 형성으로부터 보호될 조직과 더 긴 상호작용 기간을 가진다. 이것은 본 발명에 의한 중합체의 E0/LA 비에 전반적으로 나타난다.

본 발명에 의한 점성 용액, 현탁액 및/또는 젤에 사용될 중합체는 바람직하게는 수용성 및/또는 수분산성이고 본 발명에 의한 박막과 같은 중합성 구조에 사용되는 것과 동일하거나 유사한 ABA 트리블록 또는 AB 디블록을 사용할 수 있다. 본 발명의 적용에서, 특히, 유리한 투여를 위해 수용가능한 점성과 흐름 특성을 가진, 실질적으로 비수용성인 액상 형태를 생성함에 있어서, 중합체는 실제로 실질적으로 비수용성이다. 그러므로, 젤, 현탁액 및 점성 용액 적용의 실시예에서 뿐만 아니라 박막과 같은 적용에서, 중합체가 투여되는 방식에 관계 없이, 바람직하게 사용되는 ABA 트리블록 또는 AB 디블록은 실질적으로 비수용성이다. 특히 중합체가 쉽게 수분산성인, 본 발명의 젤, 현탁액 및 점성 용액의 대체적인 실시예에서, ABA 트리블록 또는 AB 디블록의 중량 약 1-5% 만큼 적게 구성된 A 블록의 내포물이 본 발명에서 유용할 수 있는 경우에, ABA 트리블록 또는 AB 디블록은 유리한 특징이 될 수 있다.

"E0/LA 비"는 본 발명에 의한 ABA 트리블록 또는 AB 디블록 혼성중합체 및 사슬늘린 중합체에 사용되는 폴리(산화에틸렌) 또는 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌) 및 에스테르 단위 (여기에서 더 상세히 설명될, 기술적으로 에스테르 단위가 아니라, 하이드록시 카르복실산, 훨씬 더 바람직하게는,  $\alpha$ -하이드록시카르복실산 단위 그리고 가장 바람직하게는, 유산 단위인 단량체 단위를 포함한 용어)의 상대적인 양을 말한다. 이 용어는 상기한 바와 같은 ABA 트리블록의 두 개의 A 블록 (바람직하게는, 유산)

또는 AB 디블록의 A 블록에서의 하이드록시산 (에스테르)의 총수로 나눈 B 블록 [바람직하게는, 폴리(산화에틸렌), 단량체 단위는 산화에틸렌 단위임]의 길이 (단량체 단위 수)를 말한다. 본 발명에 따라서 사슬 늘린 ABA 트리블록 또는 AB 디블록으로 구성된 중합체는 또한 E0/LA 비에 의해서 설명된다. 본 발명에 의한 중합체에 대한 E0/LA 비는 일반적으로 약 0.1 내지 100 이상까지 이르는데, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 30, 더 바람직하게는 약 0.5 내지 약 10.0, 더 바람직하게는 약 1.0 내지 약 5.0, 더 바람직하게는 약 1.5 내지 약 4.5, 훨씬 더 바람직하게는 약 2.5 내지 3.5 그리고 가장 바람직하게는 약 3.0이다. 어떤 경우에, E0/LA 비는 요구하는 중합체의 최종 특징에 의존하여, 이러한 범위를 넘게 될 수 있다. 중합성 박막의 경우에, E0/LA 비는 바람직하게는 약 0.1 내지 약 25 이상, 더 바람직하게는 약 0.5 내지 약 10, 훨씬 더 바람직하게는 약 1.0 내지 5.0, 훨씬 더 바람직하게는 약 1.5 내지 약 4.5이고 훨씬 더 바람직하게는 약 2.5 내지 약 3.5에 이르는데, 이 범위 내에서 약 3.0이 특히 바람직하다. 점성 용액, 현탁액 및/또는 젤의 경우에, 중합체는 30 이상에 이르는 E0/LA 비를 함유할 수 있다. 소수성 단위가 B 블록에 사용되는 경우에 (예를 들면 산화프로필렌 단위 또는 고급 산화알킬렌 단위), 이 단위는 E0/LA 비의 분모 (LA)이다.

“예비중합되는”은 치료될 환자에 삽입되거나 투여되기 전에 완전히 반응되는 본 발명에 의한 중합체를 말한다. 본 발명에 의한 예비중합되는 중합체는 정상소재로(in situ), 즉, 환자의 투여 부위에서 중합될 수 있는 중합체와 현저히 다르다. 본 발명의 예비중합되는 중합체는 미리 형성된 구조, 예를 들면, 박막, 실린더, 구, 로드, 블록, 관, 구슬, 포말 또는 링 등과 같은 3차원 구조를 가진 조성물, 그리고 분무, 젤, 액상 중합체, 점성 용액 및 현탁액과 같은 미리 형성되지 않은 조성물을 만들어내는데 이용된다.

“교차결합된” 또는 “교차결합제”는 본 발명에서 ABA 트리블록 또는 AB 디블록을 다른 트리블록, 디블록 또는 다른 부분에 공유 결합시키는 제(劑)를 말한다. 여기에서 사용되는 것처럼, 교차결합제는 적어도 세 개의 반응성 부분, 예를 들면, 라디칼 개시 메커니즘을 통하여 반응할 수 있는, 친핵성 및/또는 전자친화성 부분, 또는 이중결합과 같은 부분을 포함하는 화합물을 말한다. 바람직한 실시예에서, 본 발명에 의한 트리블록 및 디블록과 교차결합제의 반응을 용이하게 하기 위하여 본 발명에 의한 교차결합제는 적어도 세 개의 같은 종류의 부분, 예를 들면, 친핵성, 전자친화성 또는 라디칼 개시 부분을 가진다. 여러 가지 면에서, 사슬 증량제는 두 개의 반응성 부분을 포함할 뿐인 반면에, 교차결합제는 적어도 세 개의 반응성 부분을 포함하는 것을 제외하고, 교차결합제는 본 발명에서 사슬 증량제에 관한 것이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 전형적인 교차결합제는 적어도 세 개의 이소시아나트(isocyanate)부분, 예를 들면, 이소시아나트(isocyanurate), 또는 카르복실기와 수산기 (예는 구연산 또는 주석산임)와 아민기와 같은 반응성 부분들의 혼합물을 함유하는 것을 포함한다. 본 발명에 의한 치료 방법 및 환자의 치료 부위로 상기 중합체의 전달을 용이하게 하기 위하여 그 분야에 당업자는 본 발명에서 사용될 수 있는 교차결합제의 종류와 양을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

본 발명에서 교차결합제와 AB 디블록의 반응은 성형 분자 또는, 다른 경우에, 예를 들면, 본질적으로 교차결합제가 아니라, 콤(comb) 중합체와 같은 다른 구조를 생성할 수 있다. AB 디블록이 분자 당 한 개의 반응성 부분만을 일반적으로 포함하는 한 (두 블록 중의 하나가 AB 디블록의 초기 형성 후에 제거되어 반응될 수 있는 경우를 제외), 교차결합제의 사용은 성형 또는 콤(comb) 분자와 같은 미리정해진 구조를 생성할 것이다. 교차결합제 반응할 수 있는 디블록에서 부가적인 부분의 내포물 또는 합입은 본 발명의 트리블록과 생성되는 것과 유사한 더 정교한 교차결합체를 만들어낼 것이다.

“비교차결합된”, “실질적으로 비교차결합된”, “교차결합된” 또는 “실질적으로 교차결합된”은 교차결합의 실질적인 결여 또는, 다른 실시예에서, 실질적인 교차결합을 나타내는 본 발명에 의한 중합체를 말한다. 본 발명에 의한 중합체는 실질적인 수술후 유착 방지 또는 감소와 유리하게 관련된다. 어떤 실시예에서, 본 중합체는 실제로 유착을 방지한다. 실질적으로 비교차결합된 본 발명에 의한 중합체는 바람직하게는 약 1.0% 이하의 교차결합, 더 바람직하게는 약 0.5% 중량 이하의 교차결합, 훨씬 더 바람직하게는 약 0.1% 중량 이하의 교차결합을 포함하고, 가장 바람직하게는 약 0.05% 중량 이하의 교차결합이 본 발명에서 유리하게 사용된다. 여기에서 사용되는 것처럼, 1.0%, 0.5%, 0.1% 등 교차결합에 대한 기준은 본 발명의 중합체에서 교차결합제의 중량을 말한다. 다른 실시예에서, 중합체는 교차결합될 수 있다. 즉, 그것은 1.0% 중량 교차결합제보다 실질적으로 더 많은 교차결합제를 포함할 수 있다.

본 발명에 의한 중합성 조성물은 교차결합되기 보다는 오히려 바람직하게는 사슬 늘리거나, 사슬 늘림 외에 교차결합될 수 있다. 또한 본 발명에 의한 교차결합된, 비교차결합된 중합체를 생성할 수 있으나, 이러한 중합체는 유리한 E0/LA 비를 유지하기 위하여 일반적으로 더 소수성인 사슬 증량제와 교차결합된다. 바람직한 실시예에서, 중합체는 사슬 늘리고 교차결합된다. 본 조성물에서, 사슬 늘림은 항유착 장벽으로서 본 발명의 중합체의 우수한 수행과 관련된 구조적 완벽 및 일관성을 제공한다. 사슬 늘림 없이 소수성 사슬 증량제와의 교차결합과 대조를 이루어, 사슬 늘림만이나 교차결합과의 결합은 항유착 활성과 일관된 친수성 B 블록의 상당한 이동성 및 유연성을 허용한다. 본 발명에 의한 중합성 조성물은 (ABA 트리블록 또는 AB 디블록의) A 블록이 높은 구조적 완벽의 소수성, 그리고 종종 부분적으로 결정성, 단단한 미상을 형성하고 B 블록은 주로 좋은 항유착 활성의 원인인 친수성, 유연성을 형성하는 환경을 제공한다. 이 발명에 의한 중합성 조성물과 관련된 이런 미세구조의 형성과 특히, PEG B 블록의 유연성은 수술후 유착의 감소나 예방을 위한 우수한 장벽을 생성한다. 사슬 늘림 없는 본 발명에 의한 트리블록의 소수성 교차결합은 (유리하게 사용될 수 있는 친수성 교차결합과 대조를 이루어) PEG 단량체에 미치는 효과가 특히 중요한, 분자 이동성을 제한할 뿐만 아니라, 방해하거나 어떤 경우에는 미상 분리가 일어나지 못하게 한다고 생각된다. 이러한 두 현상은 성공적이지 못한 항유착 장벽의 생성과 관련된다고 생각된다.

일반적으로, 특히 교차결합 밀도가 높으면, 교차결합은 상 분리 그리고 더 크게 결정화를 방지하거나 적어도 실질적으로 제한한다. 본 발명에서, 상 분리와 결정화의 제한은 사슬 늘려진 것에 교차결합되는 중합체의 수의 함수인 교차결합밀도 뿐만 아니라, 트리블록의 분자량과 그것의 다른 성분의 MW 중량에도 달려 있다. 그 외에, 교차결합이 상 분리 (및 결정화)를 제한하는 정도는 교차결합제의 분자량과 유연성에 달려 있다. 분명하게, 교차결합제가 짧으면 짧을수록, 분자 이동성, 따라서 상 분리 감소는 더

크다. 상 분리와 분자나 분절 이동성에 미치는 소수성 또는 친수성인 교차결합제의 효과는 두 부분으로 이루어진다 즉 a) 수화는 교차결합제를 더 유연하게 하고 b) 교차결합제가 결정성이면, 결정도는 수화에 의해 파괴된다. 따라서, 짧은 사슬의 섭동에 기인하여, 중합체가 결정화할 수 없는 비교적 저분자량의 교차결합제에 제한되지 않는다.

본 발명에 사용되는 것처럼, 본 발명에 사용되는 ABA 트리블록 또는 AB 디블록은 바람직하게 사슬 늘려진다. 본 발명에 의한 사슬 늘린 트리블록을 생성하기 위하여 사용되는 사슬 증량제는 트리블록의 말단덮은기와 반응하는 이작용기성 화합물이다. 본 발명에서, 본 발명에 의한 중합체 내에 포함되는 사슬 증량제의 양은 변할 수 있다. 이와 같이, 본 중합체에서 ABA 트리블록에 대한 사슬 증량제의 몰비는 약 0.5 내지 약 2.0 (이작용기성 사슬 증량제의 몰수와 ABA 트리블록의 몰수에 기초하면, 약 1:2 내지 약 2:1), 더 바람직하게는 약 0.8 내지 약 1.2 그리고 가장 바람직하게는 약 1.0으로 변한다. 디블록과 함께 사용될 때, 사슬 증량제는 두 개의 디블록과 결합하여 디디블록을 형성하므로, 사슬 증량제는 카플러로서 더 정확하게 설명된다. 본 사슬늘린 중합체를 형성함에 있어서, 중합체를 생성하기 위하여 이작용기성 트리블록 또는 디블록과 반응되는 사슬 증량제의 양은 최종 합성된 중합체에 포함될 것이라고 기대되는 양보다 일반적으로 약간 더 높다.

본 발명에 사용되는 사슬 증량제는, 바람직하게는 교차결합 화합물 (트리블록의 말단덮은기와 반응할 수 있고 일반적으로 사슬 증량제의 합성이나 생성의 부산물로서 사슬 증량제 시료에 나타나는 적어도 3개의 작용기를 포함하는 화합물을 나타내는 용어)의 약 1% 중량만, 더 바람직하게는, 삼작용기성 화합물의 약 0.5% 중량 이하와 훨씬 더 바람직하게는 0.1% 중량을 포함한다. 어떤 실시예에서, 실용적인 만큼 삼작용기성 (또는 고급 작용기성) 화합물을 덜 포함하는 이작용기성 사슬 증량제를 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명의 중합체 합성의 실험 파라미터 뿐만 아니라 성분 파라미터에도 기인하여, 중합체의 교차결합을 초래하는 부반응의 발생은 무시해도 좋다. 물론, 교차결합제를 (단독 또는 사슬 증량제에 더하여) 별도로 사용하는 어떤 실시예에서, 상기한 중량 범위를 넘은 교차결합제의 중량 %의 내포물은 본 발명의 범위 내이다.

박막과 같은 구조에 사용되는 중합체의 경우에, 사슬 증량제는 바람직하게는 비수용성이다. 용해성 젤, 현탁액 또는 점성 용액과 같은 계에 사용되는 중합체의 경우에, 사슬증량제는 바람직하게는 고도로 수용성이다. 바람직한 수용성 사슬증량제는, 예를 들면, 분자량 약 200 내지 약 20,000 이상에 이르고 바람직한 분자량 약 600 내지 15,000에 이르며, 훨씬 더 바람직하게는 약 600 내지 약 10,000인 폴리에틸렌 글라이콜 또는 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌) 혼성중합체 사슬과 더불어, 폴리에틸렌 글라이콜 다이이소시안산염 또는 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌) 혼성중합체 다이이소시안산염을 포함한다. 바람직한 실시예가 액상 형태에 비수용성 중합체인 경우에, 사슬 증량제는 또한 실질적으로 비수용성일 수 있다. 본 발명에 의한 젤 및/또는 점성 용액에서 사슬 증량제의 역할은 최적 체재 시간을 얻고 조직 상 간의 장벽으로서 중합체의 수행을 강화시키기 위하여, 중합체의 수용해도/분산성을 촉진시키며 환자 체내 부위에 쉽게 전할 수 있는 중합체를 제공하고 또한 분해 역학, 이러한 중합체의 희석 및/또는 용해화를 잘 조화시키기 위하여 점성에 영향을 미치는 것이다.

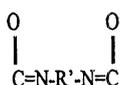
본 발명에 의한 바람직한 실시예에서, 교차결합제보다는 오히려 사슬 증량제를 이용함으로써, 본 중합체는 실질적으로 비교차결합되고, 또한 중요하며, 우수한 구조적 완벽 및 강도와 유연성과 같은 특징의 이점을 가지는데, 그것은 유착을 예방하기 위한 효과적인 장벽을 생성하는데 유리하다. 또한 본 중합체는 다수의 선행기술 중합체 조성물에서 일어나는 입자나 파괴 생성물의 형성을 실질적으로 피한다.

본 발명의 유리한 특징과 같이, 본 발명의 중합체는 유착을 실질적으로 감소시키거나 예방하기 위하여 본 발명에 사용된다. 유리한 E0/LA 비를 가지는 본 발명에 의한 중합체는 본 발명에 사용되는 ABA 트리블록 또는 AB 디블록 내에 폴리옥시알킬렌 블록 (그리고 특히, 산화폴리에틸렌 블록)의 더 큰 이동성, 유착을 실질적으로 감소시키거나 예방함에 있어서 본 중합체에 의해 얻어지는 유리한 결과를 적어도 부분적으로 설명하는 상태를 허용한다. 본 발명에 의한 사슬 늘린 중합체는 트리블록을 구성하는 독특한 A 및 B 블록의 상 분리, 항유착 장벽으로서 이 발명의 중합체의 뛰어난 수행과 관련된 상태를 더 강화시킬 것이다. 본 발명의 중합체는 유연성과 분절 이동성을 가능한 많이 유지할 뿐만 아니라 중합체 전체의 유리한 E0/LA 비를 유지하면서 사슬 늘려지고 실질적으로 비교차결합, 또는 사슬 늘려지고 교차결합되어야 한다. 교차결합제가 실질적으로 조성이 친핵성이고 유연성과 분절 이동성을 필수적인 정도로 보유한다면, (사슬 늘림 없이) 교차결합되지만 하는 중합체도 또한 본 발명에 유용하다.

“중요한”은 유착 형성의 생물학에 연루된 간엽 세포, 혈소판, 혈구 및 다른 세포에 실질적으로 비침투성인 본 발명에 의한 중합체를 말한다. 중요한 중합체는 유착 과정에 연루된 세포들이 중합체 장벽을 교차하지 못하게 하고 유착 과정을 개시하지 못하게 한다. 중요한 중합체는 또한 유착을 실질적으로 감소시키거나 제거하는데 일치하는 유리한 물리적 특징과 기계적 성질을 나타낸다.

“사슬 늘린”은 기본 트리블록 또는 디블록이 본 발명의 중합체의 분자량을 증가시키기 위하여 이작용기성 사슬 증량제와 반응되는 본 발명에 의한 중합체를 말한다. 바람직한 실시예에서, 특히 박막의 형태에서, 본 중합체는 실질적으로 비교차결합되고, 그 대신에 분해율에 영향을 미칠 뿐만 아니라 최종 중합체 박막 조성물의 강도와 완벽을 강화시킬 만큼 충분히 고분자량 중합체 사슬을 제공하기 위하여 사슬 늘려진다. 중합체의 사슬 늘림은 최종 박막 및 다른 구조의 적절한 강도와 완벽을 제공하고, 또한 박막의 유착 억제 특징을 최대화하기 위하여 ABA 트리블록 또는 AB 디블록 내에 개개의 폴리옥시알킬렌 B 블록의 상당한 이동성을 허용한다. 대조적으로, 사슬 늘려지지 않은 소수성 교차결합된 중합체는 개개의 중합성 블록의 운동을 몹시 제한한다고 생각되는 더 강한 구조를 제공한다.

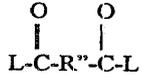
본 발명에서 사용하기 위한 바람직한 사슬 증량제는 다음과 같은 일반식의 다이이소시안산염을 포함한다:



여기서 R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, 바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유

기, 4,4'-디페닐메탄(4,4'-diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4'-디시클로헥실메탄(4,4'-dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3'-디메틸페닐(3,3'-dimethylphenyl), 3,3'-디메틸-디페닐메탄(3,3'-dimethyl-diphenylmethane), 4,6'-크실릴렌(4,6'-xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene)이나 p-페닐렌(p-phenylene)이다. 다이이소시아산염의 동등물은 또한 본 발명에서 사슬 증량제로 사용될 수 있다. 부가적인 사슬증량제는 폴리(산화에틸렌) 및 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌)으로 구성된 이소시아산염 중결 중합체를 포함한 이소시아산염 중결 폴리(옥시알킬렌)을 포함한 거대다이이소시아산염을 포함할 수 있다.

본 발명에서 사용하기 위한 부가적인 바람직한 사슬 증량제는, 예를 들면, 다음과 같은 화학식에 의한 것을 포함한다:



여기서 R<sup>n</sup>은 C<sub>0</sub>-C<sub>12</sub>, 바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, 알킬렌기 또는 수산기나 카르복실기 치환된 알킬렌기, 알켄, 시클로알킬기, 수산기나 카르복실기 함유 시클로알킬기 또는 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기 또는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌)이나 다른 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬로 구성된 폴리옥시알킬렌 사슬이고 L은 수산기, Cl, I나 Br과 같은 할로겐화물 또는 토실(tosyl)기, 메실(mesyl)기나 관련 활성기와 같은 활성 에스테르기를 포함하며, 알킬기, 페닐기, 벤질기 또는 치환된 알킬기, 페닐기나 벤질기와 같은 수산기로부터 제조될 수 있는 에스테르기이다.

“생분해성”은 중합체가 신체에서 분해하는 특징에 관한 것이다. 본 발명에 의한 중합체는 생체내에서 쉽게 분해하고 하이드록시산과 같은 단량체 단위로 쉽게 파괴된다. PEG 사슬(B 블록)의 경우에, 비록 생분해성은 아닐지라도, A 블록의 분해에 대해서 환자에 의해 쉽게 배출된다. 본 중합체의 분해는 지방족 에스테르와 같은 A 블록에 반응성 결합의 가수분해를 통하여 주로 일어난다. 상기 가수분해 반응은 일반적으로 pH에 달려 있다. 가수분해 속도 상수는 중성 pH (6.0-8.0)에서 보다는 높은 pH(9.0 이상)와 낮은 pH (3.0 이하)에서 훨씬 더 높은 경향이 있다. 상기 가수분해 속도 상수는 산성 조건하 보다는 염기성 조건하에서 더 높은 경향이 있다.

본 중합체의 트리블록 및 디블록의 A 블록은 생분해성인 경향이 있는 반면에, 트리블록, 디블록 및 사슬 증량제의 폴리(옥시알킬렌) B 블록은 생분해성이 아닌 경향이 있다. 본 발명에 의한 젤 및 점성 용액에서 바람직하게 이용되는 수용성 사슬 증량제와 교차결합체의 경우에, 일반적으로 고도로 수용성인, 이러한 사슬 증량제와 교차결합체는 생분해성이 아닌 경향이 있다. 그 외에, α-하이드록시산으로부터 유도된 A 블록을 포함한 중합체를 사용할 때, 중합성 A 블록은 생합성적으로 유용하고 환자의 “생화학”에 연루될 수 있는 개개의 α-하이드록시산으로 분해한다. 그러나, 대조적으로, 비록 폴리(옥시알킬렌) 중합성 B 블록이 생체적합할지라도, 그것은 생분해성도 생흡수성도 아니다. 이와 같이, 본 발명에 의한 중합체를 사용함에 있어서, 폴리(옥시알킬렌) 블록은 배출될 때까지 생체내에서 중합성 단위로 남는다. 그러므로, 본 발명에 의한 중합체에서 폴리옥시알킬렌 블록의 상한 분자량 범위의 선택은 배출하는 또는 신체에서 상기 물질을 제거하는 신체의 능력에 많이 달려 있다.

“강도”, “기계적 강도” 또는 “충분한 봉합유지력”은 본 중합체의 유리한 기계적 및/또는 물리적 특징을 말하고 박막의 상당한 파열 없이 봉합이 중합체를 조직 부위에 고정시키기 위해 사용되도록 할 만큼 충분한 기계적 강도를 가진 (일반적으로, 박막과 같은) 본 발명에서 사용하기 위한 바람직한 중합체를 나타낸다. 본 발명에 의한 이러한 바람직한 중합체는 약 5-35 MPa 범위 내의 인장강도 값과 일반적으로 약 400-2000% 범위 내의 파단 신장 값을 가진다.

“유연한”은 본 중합체가 본질적으로 비경직성이고 부서지기 쉽지 않다는 것을 나타내는 본 발명의 중합체에 대한 물리적 설명에 관하여 사용되며, 일반적으로 탄력성을 나타내고 치료될 조직 표면에 일치하는 경향이 있다. 즉, 본 중합체는 충분한 유연성을 포함하고 치료될 조직 표면의 외형에 실질적으로 일치할 만큼 충분히 유연하다. 이와 같이, 본 발명에 의한 중합성 조성물은 바람직하게는 약 50-150MPa 범위 내의 영률을 가진다.

“균질의”는 본 발명에 의한 바람직한 중합체를 말한다. 균질은 일반적으로 동일한 크기이고 바람직하게는 약 1.0과 2.0 사이, 더 바람직하게는 약 1.1 내지 약 1.5 그리고 훨씬 더 바람직하게는 약 1.1 내지 약 1.2의 다분산성을 가지는 트리블록 및 디블록의 최종 중합체 조성물에서 내포물과 관련된다. 균질 트리블록 및 디블록은 증식가능한 기계적 및 물리적 특징과 유리하게 일관된 생분해성과 관련된다.

“구조”는 신체밖에 설립되는 형태, 크기 및 차원을 가지고 치료될 환자의 체내에 놓여질 때 의미심장하게 변화하지 않는 본 발명에 의한 중합체를 말한다. 구조는 전통적으로 편평한 표면 구조 뿐만 아니라, 구조가 놓여지는 환자의 해부학에 의해 실질적으로 변화되지 않는 실린더, 관 및 다른 3차원 구조도 포함한다.

“젤”은 유착을 예방하기 위하여 환자의 체내 부위에 전달하기 위해 수용액에 중합체를 용해, 부유시키거나 분산시킴으로써 형성되는 중합체의 현탁액 또는 부유액을 말한다. 본 발명의 젤은 전형적으로 약 100 내지 약 150,000 이상, 바람직하게는 약 500 센티포이스 내지 약 50,000 센티포이스 이상에 이르는 점성에서 멸균수용액 (식염수, 무균수 또는 물/에탄올 혼합물로 구성된 용액)에 중합체를 포함한다. 더 바람직하게는, 상기 젤은 적용에 따라서 약 2000 센티포이스 내지 약 30,000 센티포이스에 이르는 점성에서 멸균, 등장성 식염수에 전해진다. 본 발명에 의한 어떤 면에서, 비수용성 중합체로 구성된 액상 중합성 조성물도 사용될 수 있다.

본 발명에 의한 젤은 유착을 감소시키거나 예방하기 위한 수많은 적용에 사용될 수 있으나, 바람직하게는 최소한도로 침입성인 일반 수술 절차와 관련 수술 뒤에 유착을 감소시키거나 예방하기 위하여 사용된다. 젤은 중합성 조성물 전체를 분산성이나 수용성으로 하기 위하여 수용성 또는 친핵성 사슬 증량제로 사슬 늘려진 비수용성 ABA 트리블록을 이용한다. 젤 중합체 조성물 내에 어떤 상은 구조적 완벽을 촉진시키

고 신체에서 젤 제제의 생분해성의 전반적인 속도를 감소시키기 위하여 유리하게 비수용성이다.

“점성 용액 또는 부유액”은 용액이 약 1 센티포이스 이상이고 약 60,000 센티포이스 이하, 더 바람직하게는 약 1000 센티포이스 내지 약 40,000 센티포이스 이상, 훨씬 더 바람직하게는 약 2,000 센티포이스 내지 이 범위 내에서 20,000 센티포이스 이상인 점성을 가지는 본 발명에 의한 중합체의 자유유동성 용액 또는 부유액을 말한다. 점성 범위의 높은 쪽에 접근하는 점성에서 본 발명에 의한 중합체의 점성 용액 또는 부유액은 점성 범위의 낮은 쪽에 젤과 구별할 수 없다. 본 발명은 또한 적당한 점성과 흐름 특징을 가진 액상 중합성 조성물 및 유착을 감소 및/또는 예방하는 법을 연구한다.

본 발명에서, ABA 트리블록 또는 AB 디블록은 일반적으로 상기한 바와 같은 여러 가지 단량체로부터 에스테르 단위로 구성되고 바람직하게는 A블록에 폴리(하이드록시산) 중합체 및 B 블록에 폴리(옥시알킬렌) 중합체로 구성된 단위이다. 그러나, A 블록은 실질적으로 생분해성이고 크기에서 1 단량체 단위 내지 약 400 이상의 단량체 단위, 약 4 내지 약 50 단위에 이르는 바람직한 크기, 더 바람직하게는 약 6 내지 약 30 단위, 훨씬 더 바람직하게는 약 8 내지 약 16 단량체 단위에 이른다. A 블록은 바람직하게는  $\alpha$ -하이드록시산 또는 이하에서 더 상세히 설명될 중합체 사슬 내에  $\alpha$ -하이드록시산의 단량체 단위를 생성하는 관련 에스테르 또는 락톤으로부터 유도된다. 더 바람직하게는 A 블록은 글라이콜리드(glycolide) 또는 락티드 반응물의 형태 (이하에서 더 상세히 설명될 이합체  $\alpha$ -하이드록시산)로, 글라이콜산, 유산 또는 그 혼합물로부터 유도된다. B 블록은 바람직하게는 폴리(산화에틸렌) 또는 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌) 블록 혼성중합체이다. 예를 들면, 중합체가 유리한 E0/LA 비를 가질 만큼 사슬 증량제 및/또는 교차결합제에 충분한 중량 퍼센트의 폴리(산화에틸렌)으로 구성되는 본 발명의 어떤 면에서, B 블록은 소수성 또는 친수성일 수 있고, 예를 들면, 디올, 디아민 및 다이카르복실산으로부터 유도될 수 있다.

디올, 디아민 및 다이카르복실산 화합물의 예는, 예를 들면, 에틸렌 글라이콜, 부탄디올과 같은 애중결 디올 분자, 수백 내지 수천 이상 (4,000+) 분자량에 이르는 애중결 폴리카프로락톤(polycaprolactone) 사슬, 또한 수백 내지 수천 이상 (4000+) 분자량에 이르는 폴리(프로필렌 글라이콜), 주석산과 같은 애중결 폴리(에틸렌 호박산염) 또는 폴리(헥사메틸렌아디피트(hexamethyleneadipate)) 또는 다작용기성 디올과 같은 애중결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르 (이소시안산염과 반응하는 두 개의 애 기 및 두 개의 카르복실기를 포함하는데, 그것은 카르복실산염 형태로, 조성물의 친수성을 강화시키는 작용을 하고 물질에 pH에 의존하는 수용해도를 제공하는 것을 도울 수 있음)를 포함한다. 그러한 화합물의 부가적인 예는 에틸렌 디아민, 헥사메틸렌 디아민과 같은 아민함유 화합물 (바람직하게는, 디아민), (비반응 카르복실기와 올리고펩티드 (1 내지 100 펩티드를 포함하는 화합물)를 이탈시키면서 두 개의 아민기가 두 개의 반응성 아미노기와 반응하는) 라이신과 같은 아미노산을 포함한다. 이작용기성 카르복실기함유 화합물의 예는, 예를 들면, 아디핀산, 호박산, 능금산, 또는 푸마르산, 말레인산, COOH 종결 폴리카프로락톤, COOH 종결 폴리(에틸렌 호박산염) 또는 폴리(헥사메틸렌 아디피트)와 같은 COOH 종결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르를 포함해서, 호박산, 세바신산(sebacic acid)를 포함한다. 그러한 화합물의 부가적인 예는, 예를 들면, 다른 메커니즘에 의해 유도가 가능한 비반응 이중 결합을 이탈시키는 COOH 기를 통하여 다이이소시안산염과 반응하는, 푸마르산 (트란스) 및 말레인산 (시스)와 같은 C=C 함유기를 포함한다. 실제로는, 많은 분자들은 폴리아미노산, 당, 등을 포함하여 중합화 단계를 시작할 수 있다. 하나의 예는 락티드 이량체(LD)가 PEG 사슬에 의해서가 아니라, 오히려 부탄 디올에 의해서 시작하는 중합체이다. 펜타머는 HDI와 함께 형성되고, 예를 들면, PEG 6000을 사용하여 사슬늘려진다. 대체적으로, 펜타머는 HDI-PEG6000-HDI 거대다이이소시안산염을 만들어낼 수 있고 그 분자를, 예를 들면, (LA)-BD-(LA)<sub>4</sub>트리블록과 반응시켜 -(HDI)-(LA)-BD-(LA)<sub>4</sub>-HDI-PEG6000-을 생성할 수 있다. 많은 대체적인 실시예는 본 발명에 의해 연구된다.

그런 화합물이 AB 디블록을 만들기 위하여 사용될 때, 이작용기성 디올, 디아민 또는 다이카르복실산 화합물은 상기 화합물의 한쪽 말단에 비반응성 또는 차단기로 종결되거나, 상기 화합물은 알킬기, 시클로알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 관련기와 같은 비반응성기로 말단덮여진다. 그런 경우에, 비반응 또는 차단기는 “차단이 해제되어” A 블록의 말단 및 B 블록의 말단에 반응기를 가지는 AB 디블록을 생성한다. 대체적으로, B 블록이 비반응성기로 말단덮은 경우, 얻어지는 AB 디블록은 A 블록의 말단에 한 개의 작용기만을 가지는데, 그것은 본 발명에 의한 멀티디블록으로 사슬늘려지고, 결합되거나 교차결합될 수 있다.

B 블록은 크기에서 약 100 Da (달톤) 내지 약 200,000 Da 이상까지 변하는데, 바람직한 범위는 약 1,000 Da 내지 약 20,000 Da 이다. 가장 바람직하게는, B 블록은 크기에서 약 3,000 내지 약 10,000 Da에 이르는 폴리(산화에틸렌)이다. 폴리(산화에틸렌) B 블록은 본 발명에서 유착에 가장 큰 억제나 감소를 제공한다.

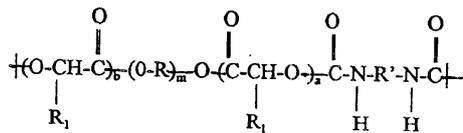
ABA 트리블록 또는 AB 디블록은 바람직하게는 수산기 또는 아민기와 같은 친핵성 부분으로 말단덮여진다. 대체적으로, 이러한 트리블록 및 디블록은 또한 카르복실기로 말단덮여질 수 있다. 바람직한 친핵성 말단덮는 기와 더불어, ABA 트리블록 또는 AB 디블록은 다이이소시안산염 또는 다이카르복실산 화합물 (또는 에스테르 또는 다이아실 할로겐화물과 같은 다이카르복실산의 유도체)과 같은 이작용기성 전자친화성 화합물을 사용하여 쉽게 사슬 늘려질 수 있다. 더 바람직하게는, 본 발명에 의한 바람직한 중합체를 생성하기 위하여 트리블록 또는 디블록은 수산기로 말단덮여지고 다이이소시안산염 화합물로 사슬 늘려진다.

따라서, 본 발명은 환자의 손상된 조직을 본 발명에 의한 멀티블록 중합체로 구성된 박막, 젤, 현탁액, 액상 중합체, 분무 또는 점성 용액 형태와 같은 구조의 중합성 조성물에 노출시키는 것으로 구성된 환자의 조직 유착을 실질적으로 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 의한 중합체를 함입하는 박막과 같은 구조는 바람직하게는 실질적으로 비수용성, 사슬 늘린, 중요하고 생분해성일 뿐만 아니라 유리한 유연성, 기계적 강도 및 봉합유지력을 특징으로 한다. 젤, 점성 용액 및 유탁액 뿐만 아니라, 본 발명에 사용되는 다른 구조는, 어떤 면에서, 바람직하게는 수용성일 수 있다. 본 발명에 의한 모든 면에서, 어떤 실시예는, 치료에 영향을 미칠 수 있는 여러 가지 인자 및/또는 활성 부위로 본 조성물의 전달에 따라서, 실질적으로 비수용성이거나 수용성일 수 있다.

바람직하게는, 박막과 관련 구조, 젤, 현탁액, 분무, 액상 중합체와 용액/유탁액에 유리한 특징을 제공하

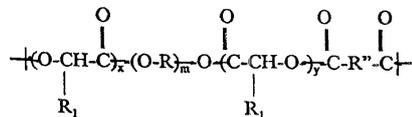
는 본 발명에 사용되는 트리블록, 디블록 및 중합체의분자량은 비교적 균질이다.

AB 디블록과 대조를 이루어, ABA 트리블록을 이용하는 박막과 다른 미리 형성된 구조처럼 본 발명에 사용되는 바람직한 중합체는 다음과 같은 화학 구조의 폴리( $\alpha$ -하이드록시-카르복실산)/폴리(옥시알킬렌) 중합체이다:



여기서 a, b 및 m은 양의 정수, R은 R' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라는 조건부로 에틸렌기 및/또는 프로필렌기, R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, 바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기 나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4' -디페닐메탄(4,4' -diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4' -디시클로헥실메탄(4,4' -dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3' -디메틸페닐(3,3' -dimethylphenyl), 3,3' -디메틸-디페닐메탄(3,3' -dimethyl-diphenylmethane), 4,6' -크실릴렌(4,6' -xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene), p-페닐렌(p-phenylene) 또는 폴리(산화에틸렌)함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬이고 R<sub>1</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>이다. 더 바람직하게는, R' 은 헥사메틸렌(hexamethylene)기 (C<sub>6</sub> 알킬렌기), R은 에틸렌기이고 R<sub>1</sub>은 CH<sub>3</sub>이다. 바람직한 실시예에서, 정수 a 및 b는 같다. 이러한 바람직한 중합체에서, 디블록보다는 오히려 트리블록이 사용된다.

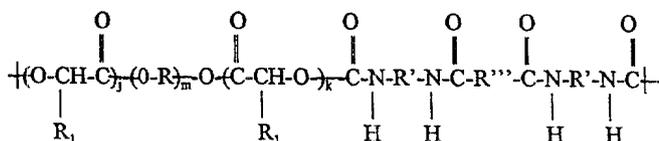
AB 디블록과 대조를 이루어, ABA 트리블록을 이용하는 박막과 다른 미리 형성된 구조처럼 본 발명에 사용하기 위한 바람직한 중합체는 다음 구조이다:



여기서 x, y 및 m은 양의 정수, R은 R'' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라는 조건부로 에틸렌기 및/또는 프로필렌기, R<sub>1</sub>은 수소 또는 메틸기, R'' 은 C<sub>0</sub>-C<sub>12</sub>, 바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, 알킬렌기 또는 수산기나 카르복실기 치환된 알킬렌기, 알켄, 시클로알킬기, 수산기나 카르복실기 함유 시클로알킬기 또는 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌) 또는 다른 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬로 구성된 폴리옥시알킬렌 사슬이다. 더 바람직하게는, R'' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌기, R은 에틸렌기이고 R<sub>1</sub>은 CH<sub>3</sub>이다. 상기 정수 x와 y는 바람직하게는 같다.

$\gamma$ -C-R''-C 부분은, 예를들면, 수산, 말론산, 호박산, 2,3-디메틸호박산, 글루타르산, 3,3-디메틸글루타르산, 3-메틸아디피산(3-methyladipic acid), 아디핀, 피멜산, 코르크산, 아젤란산(azelaic acid), 세바신산(sebacic acid), 1,9-노난디카르복실산(1,9-nonanedicarboxylic acid), 1,10-데칸디카르복실산(1,10-decanedicarboxylic acid), 1,11-운데칸디카르복실산(1,11-undecanedicarboxylic acid), 1,12-도데칸디카르복실산(1,12-dodecanedicarboxylic acid), 말레인산, 푸마르산, 다이글라이콜산, 하이드로뮤콘산(hydromuconic acid), 이러한 산의 동등물과 같은 수많은 것들 중에서 구연산, 능금산 및 주석산을 포함하여 수많은 디- 및 트리카르복실산으로부터 유도될 수 있다. 디- 및 트리카르복실산은 교차결합이 실질적으로 방지되도록 통제된 조건하에서 ABA 트리블록을 사슬 늘리기 위하여 사용될 수 있다. 대체적으로, 트리카르복실산의 사용은 본 발명의 어떤 면에서 실질적인 교차결합으로 될 수 있다. 구연산 또는 능금산의 경우에서와 같이, 추가적인 카르복실기 및/또는 수산기와 같은 다른 극성기를 포함하는 디카르복실산을 사용하는 경우에, 이것은 최종 중합성 조성물의 수용해도를 강화시키는 경향이 있다.

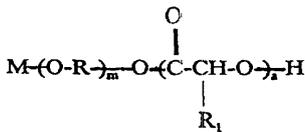
본 발명에 의한 다른 실시예는 다음과 같은 일반 구조를 가지는 중합성 조성물에 관한 것이다:



여기서 j, k 및 m은 양의 정수, R은 R' 과 R'' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라는 조건부로 에틸렌기 및/또는 프로필렌기, R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, 바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4' -디페닐메탄(4,4' -diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4' -디시클로헥실메탄(4,4' -dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3' -디메틸페닐(3,3' -dimethylphenyl), 3,3' -디메틸-디페닐메탄(3,3' -dimethyl-diphenylmethane), 4,6' -크실릴렌(4,6' -xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene), p-페닐렌(p-phenylene) 또는 폴리(산화에틸렌)함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬, R' 은 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌)이나 다른 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬로 구성된 폴리옥시알킬렌 사슬 또는 디올, 디아민이나 디카르복실산 (이소시아나염과 반응하는, NH<sub>2</sub>, 또는 COOH 중결 분자, 어떤 실시예에서는, 바람직하게는 적어도 한 개의C=C 함유 분자를 가짐) 또는 A는 폴리에스테르이고 B는 디올, 디아민이나 디카르복실산인 ABA 트리블록 또는 폴리(옥

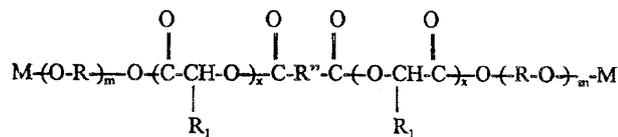
시알킬렌) 함유나 폴리(옥시알킬렌) 강화 사슬이고  $R_1$ 은 H 또는  $CH_3$ 이다. 그러한 화합물의 예는, 예를 들면, 에틸렌 글라이콜, 부탄디올과 같은 애중결 디올 분자, 수백 내지 수천 이상 (4,000+) 분자량에 이르는 애중결 폴리카프로락톤(polycaprolactone) 사슬, 또한 수백 내지 수천 이상 (4000+) 분자량에 이르는 폴리(프로필렌 글라이콜), 구연산 또는 주석산 (후자는 이소시아산염과 반응하는 두 개의 애기 및 두 개의 카르복실기를 포함하는데, 그것은 카르복실산염 형태로, 조성물의 친수성을 강화시키는 작용을 하고 물질에 pH에 의존하는 수용해도를 제공하는 것을 도울 수 있음)과 같은 애중결 폴리(에틸렌 호박산염) 또는 폴리(헥사메틸렌아디피트(hexamethyleneadipate)) 또는 다작용기성 디올과 같은 애중결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르를 포함한다. 그러한 화합물의 부가적인 예는 에틸렌 디아민, 헥사메틸렌 디아민과 같은 아민함유 화합물 (바람직하게는, 디아민), (비반응 카르복실기와 올리고펩티드를 이탈시키면서 두 개의 아민기가 두 개의 반응성 아미노기와 반응하는) 라이신과 같은 아미노산을 포함한다. 이 작용기성 카르복실기함유 화합물의 예는, 예를 들면, 수산, 호박산, 늑금산, 아디핀산, 세바신산(sebacic acid), 또는 푸마르산, 말레인산, COOH중결 폴리카프로락톤, COOH중결 폴리(에틸렌 호박산염) 또는 폴리(헥사메틸렌 아디피트)와 같은 COOH중결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르를 포함한다. 그러한 화합물의 부가적인 예는, 예를 들면, 다른 메커니즘에 의해 유도 가능한 비반응 이중 결합을 이탈시키며, COOH기를 통하여 다이이소시아산염과 반응하는, 푸마르산 (트란스) 및 말레인산 (시스)와 같은 C=C 함유기를 포함한다. 더 바람직하게는,  $R'$  은 헥사메틸렌(hexamethylene)기 ( $C_6$  알킬렌기),  $R$ 은 에틸렌기,  $R''$  은 폴리(산화에틸렌)이고  $R_1$ 은  $CH_3$ 이다. 정수  $j$  및  $k$ 는 바람직하게는 같다.

본 발명은 또한 다음과 같은 화학 구조의 중합체로 구성된 환자에서 유착을 감소시키거나 예방하는데 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다:



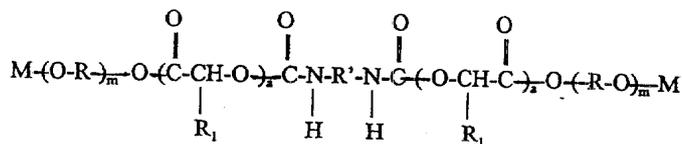
여기서  $m$ 과  $a$ 는 양의 정수,  $R$ 은 오로지 프로필렌기가 아니라는 조건부로 에틸렌기 및/또는 프로필렌기,  $R_1$ 은 H 또는  $CH_3$ 이고  $M$ 은 비반응성기, 바람직하게는  $C_1$ - $C_{12}$  알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 치환된  $C_1$ - $C_{12}$  알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단기로부터 선택된 기이다. 바람직하게는,  $R_1$ 은  $CH_3$ 이다.

본 발명은 또한 다음과 같은 화학 구조의 중합체로 구성된 환자에서 유착을 감소시키거나 예방하는데 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다:



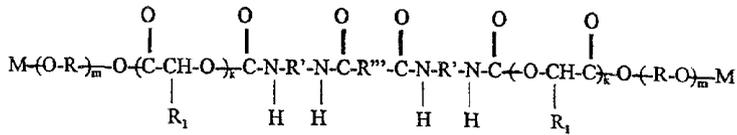
여기서  $m$ 과  $x$ 는 양의 정수,  $R$ 은  $R'$  이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라는 조건부로 에틸렌기 및/또는 프로필렌기,  $M$ 은 비반응성기,  $R''$  은  $C_0$ - $C_{12}$  알킬렌기 또는 수산기나 카르복실기 치환된 알킬기, 시클로알킬기, 수산기함유 시클로알킬기, 또는 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 또는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌)이나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬로 구성된 폴리옥시알킬렌 사슬함유기,  $R_1$ 은 H 또는  $CH_3$ 이고  $M$ 은 비반응성기이다. 바람직하게는, 상기 비반응성기는  $C_1$ - $C_{12}$  알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 치환된  $C_1$ - $C_{12}$  알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단기이고, 더 바람직하게는  $M$ 은 메틸 또는 에틸이다.

본 발명은 또한 다음과 같은 화학 구조의 중합체로 구성된 환자에서 유착을 감소시키거나 예방하는데 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다:



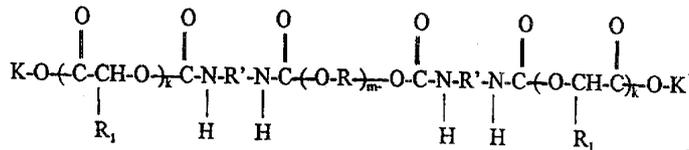
여기서  $m$ 과  $a$ 는 양의 정수,  $R$ 은  $R'$  이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라는 조건부로 에틸렌기 및/또는 프로필렌기,  $M$ 은 비반응성기,  $R'$  은  $C_2$ - $C_{12}$  알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4'-디페닐메탄(4,4'-diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4'-디시클로헥실메탄(4,4'-dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3'-디메틸페닐(3,3'-dimethylphenyl), 3,3'-디메틸-디페닐메탄(3,3'-dimethyl-diphenylmethane), 4,6'-크실릴렌(4,6'-xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene)이나 p-페닐렌(p-phenylene) 또는 폴리(산화에틸렌) 함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬이고  $R_1$ 은 H 또는  $CH_3$ 이다. 바람직하게는, 상기 비반응성기는  $C_1$ - $C_{12}$  알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 치환된  $C_1$ - $C_{12}$  알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단기이고, 더 바람직하게는  $M$ 은 메틸 또는 에틸이다.

본 발명은 또한 다음과 같은 화학 구조의 중합체로 구성된 환자에서 유착을 감소시키거나 예방하는데 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다:



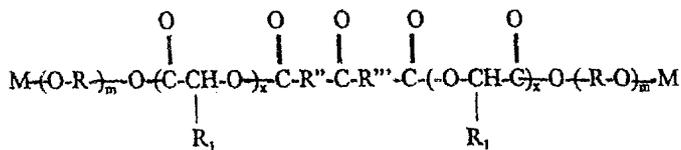
여기서 m과 k는 양의 정수, R은 R' 과 R'' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라는 조건부로 에틸렌기 또는 프로필렌기, R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4'-디페닐메탄(4,4'-diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4'-디시클로헥실메탄(4,4'-dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3'-디메틸페닐(3,3'-dimethylphenyl), 3,3'-디메틸-디페닐메탄(3,3'-dimethyl-diphenylmethane), 4,6'-크실릴렌(4,6'-xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene), p-페닐렌(p-phenylene) 또는 폴리(산화에틸렌)함유나 폴리(산화에틸렌)강화 사슬, R'' 은 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌), 폴리(산화에틸렌)강화 사슬, 디올(diol), 디아민, 다이카르복실산 및 ABA 트리블록으로 이루어진 군으로부터 선택되는데, 상기 디올은 바람직하게는 에틸렌 글라이콜, 부탄디올, 애중결 폴리카프로락톤, 폴리(프로필렌글라이콜), 애중결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르, 주석산으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 디아민은 바람직하게는 에틸렌 디아민, 헥사메틸렌 디아민, 아미노산 및 올리고펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되며 상기 다이카르복실산은 바람직하게는 호박산, 세바신산(sebacic acid), 아디핀산, 능금산, 수산, 말레인산, 푸마르산, COOH중결 폴리카프로락톤, 및 COOH중결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는데, 여기서 A는 폴리에스테르이고 B는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌), 폴리(산화에틸렌)강화 사슬, 디올(diol), 디아민, 다이카르복실산 및 ABA 트리블록으로 이루어진 군으로부터 선택되며, R<sub>1</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>이고 M은 비반응성기이다. 바람직하게는, 상기 비반응성기는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단기이고 M은 메틸 또는 에틸이다.

본 발명은 또한 다음과 같은 화학 구조의 중합체로 구성된 환자에서 유착을 감소시키거나 예방하는데 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다:



여기서 m과 k는 양의 정수, R은 R' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라는 조건부로 에틸렌기 또는 프로필렌기, R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4'-디페닐메탄(4,4'-diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4'-디시클로헥실메탄(4,4'-dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3'-디메틸페닐(3,3'-dimethylphenyl), 3,3'-디메틸-디페닐메탄(3,3'-dimethyl-diphenylmethane), 4,6'-크실릴렌(4,6'-xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene), p-페닐렌(p-phenylene) 또는 폴리(산화에틸렌)함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬이고 K는 개시 라톤의 링 개방 중합화를 개시할수 없는 화합물로부터 유도된 기이다. 바람직하게는, K는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기, 또는 C=C 함유기이다. 가장 바람직하게는, K는 메틸 또는 에틸이다.

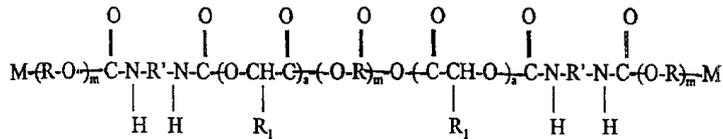
본 발명은 또한 다음과 같은 화학 구조의 중합체로 구성된 환자에서 유착을 감소시키거나 예방하는데 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다:



여기서 m과 x는 양의 정수, R은 R' 과 R'' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라는 조건부로 에틸렌기 및/또는 프로필렌기, R<sub>1</sub>은 수소 또는 메틸기, R'' 은 C<sub>0</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기 또는 수산기나 카르복실기 치환된 알킬기, 시클로알킬기, 수산기함유 시클로알킬기, 또는 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 또는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌)이나 다른 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬로 구성된 폴리옥시알킬렌함유기, R''' 은 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌), 폴리(산화에틸렌)강화 사슬, 디올(diol), 디아민, 다이카르복실산 및 ABA 트리블록으로 이루어진 군으로부터 선택되는데, 상기 디올은 바람직하게는 에틸렌 글라이콜, 부탄디올, 애중결 폴리카프로락톤, 폴리(프로필렌글라이콜), 애중결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르, 주석산으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 디아민은 바람직하게는 에틸렌 디아민, 헥사메틸렌 디아민, 아미노산, 및 올리고펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되며 상기 다이카르복실산은 바람직하게는 호박산, 세바신산(sebacic acid), 아디핀산, 능금산, 수산, 말레인산, 푸마르산, COOH중결 폴리카프로락톤, 및 COOH중결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는데, 여기서 A는 폴리에스테르이고 B는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌), 폴리(산화에틸렌)강화 사슬, 디올(diol), 디아민 및 다이카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되며, R<sub>1</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>이고 M은 비반응성기이다. 바람직하게는, 상기 비반응성기는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단

된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단기이고 M은 메틸 또는 에틸이다.

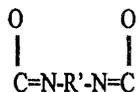
본 발명의 다른 실시예는 다음과 같은 화학 구조의 중합체로 구성된 환자에서 유착을 감소시키거나 예방하는데 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다:



여기서 m과 a는 양의 정수, R은 R' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라 는 조건부로 에틸렌기 및/또는 프로필렌기, M은 비반응성기, R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4' -디페닐메탄(4,4' -diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4' -디시클로헥실메탄(4,4' -dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3' -디메틸 페닐(3,3' -dimethylphenyl), 3,3' -디메틸-디페닐메탄(3,3' -dimethyl-diphenylmethane), 4,6' -크실릴렌(4,6' -xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene), p-페닐렌(p-phenylene), 또는 폴리(산화에틸렌)함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬, M은 비반응성기, R<sub>1</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>이다. 바람직하게는, 상기 비반응성기는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단기이고 M은 메틸 또는 에틸이다.

박막, 점성 용액, 부유액 및 젤과 같은 미리 형성 및 미리 형성되지 않은 물질에 포함되는 본 발명에 의한 여러 가지 물질에서, 중합체는 상기한 바와 같이 ABA 트리블록 또는 AB 디블록으로 구성될 수 있는데, 그것은 고도로 수용성/수분산성 사슬 증량제나 교차결합제를 사용하여 사슬 늘려지고, 결합 및/또는 교차결합될 수 있다. 비록 많은 바람직한 실시예에서 ABA 트리블록 또는 AB 디블록의 B 블록은 친수성이고 물과 고도의 상화성을 가져서, 본 발명에 의한 중합성 박막이 대량의 물을 흡수하거나 물에 용해하도록 할지라도, 소수성 및 친수성 B 블록을 이용하는 것은 본 발명에 의한 여러 가지 중합체에 사용되는 친수성 사슬 증량제 또는 카플러인데, 그것은 수용액에 이러한 중합체 조성물의 전달을 하게 한다. 비록 본 발명에서 ABA 트리블록 및 AB 디블록은 박막, 또는 다른 미리 형성된 구조를 포함한 본 발명의 많은 면에서, 그리고 점성 용액, 젤, 현탁액 및 분무에서 (특히, 예를 들면, 박막의 경우와 본 발명의 다른 면에서) 바람직하게는 비수용성일지라도, 실질적으로 수용성인 ABA 트리블록 및 AB 디블록의 사용은 유리할 수 있다. 당업자는 특정한 치료 목적 내에 전달을 최대화하기 위한 제제를 조정하기 위하여 본 가르침에 의한 중합체를 조절하는 방법을 쉽게 알 것이다.

본 적용에서, 다음 사슬 증량제 또는 결합제는 수술후 유착을 감소시키거나 예방하기 위한 바람직한 특징을 가지는 젤 및 점성 용액과 같은 예비중합되는, 예비중합되지 않은 중합체를 제조하는 용도이다.



여기서 R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, 바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4' -디페닐메탄(4,4' -diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4' -디시클로헥실메탄(4,4' -dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3' -디메틸페닐(3,3' -dimethylphenyl), 3,3' -디메틸-디페닐 메탄(3,3' -dimethyl-diphenylmethane), 4,6' -크실릴렌(4,6' -xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene) 또는 p-페닐렌(p-phenylene)이다. 다이이소시아나산염의 동등물은 또한 본 발명에서 사슬 증량제로서 사용될 수 있다. 바람직한 사슬증량제는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌) 및 폴리(산화에틸렌) 함유와 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬로 구성된 이소시아나산염 종결 폴리(옥시알킬렌) 다이이소시아나산염 또는 이소시아나산염종결 중합체를 포함한 수용성 거대다이이소시아나산염을 포함할 수 있는데, 그것은 수용성 또는 비수용성일 수 있다.

본 발명에서 사용하기 위한 부가적인 바람직한 사슬 증량제는 다음과 같은 화학식에 의한 예를 포함한다:



여기서 R'' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, 바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬렌기 또는 수산기나 카르복실기 치환된 알킬렌기, 시클로알킬기, 수산기나 카르복실기 함유 시클로알킬기 또는 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기 또는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌)이나 다른 폴리(산화에틸렌) 함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬로 구성된 폴리(옥시알킬렌) 사슬 [즉, 폴리(산화에틸렌)은 중합성 사슬의 중량 적어도 약 50%로부터 이르는 양으로 포함되는]이고 L은 수산기, Cl, I나 Br과 같은 할로겐화물 또는 알킬기, 페닐기, 벤질기 또는 치환된 알킬기, 페닐기나 벤질기와 같은 수산기로부터 제조될 수 있고, 토실(tosyl)기, 메실(mesyl)기나 관련 활성기와 같은 활성 에스테르기를 포함할 수 있는 에스테르기이다. 본 발명의 이런 면에 의한 이산(diacid)은 또한 본 발명에 의한 ABA 트리블록 및 AB 디블록에서 B블록으로서의 용도이다.

본 발명에 의한 점성 용액 및 겔을 제제하기 위한 ABA 트리블록 또는 AB 디블록을 선택함에 있어서, A 블록으로부터 강도/구조적 완벽 및 생분해성의 좋은 균형, B 블록으로부터 친수성/항유착 활성 그리고 사슬 증량제, 결합제 및/또는 교차결합제로부터 수용해도/수분산성의 형태에서 친수성을 제공하는데 주의해야 한다. 본 발명에서, 이전에 논의된 실시예에도 불구하고, 본 발명에 의한 박막 적용에서 사용되는 것과 같은 비수용성 트리블록 또는 디블록은 또한 점성 용액/젤 적용에 유리하게 사용될 수 있다.

상기한 화학식들은 본 발명에 사용되는 사슬 늘려지고 교차결합된 중합체를 간파한다. 본 발명에 의한 젤, 현탁액, 분무 및/또는 점성 용액과 같은 미리 형성되지 않은 중합체에 바람직하게 사용되는 중합체의 경우에, 궁극의 중합성 조성물은 바람직하게는 수용성/분산성이고 상기 중합체는 친수성 사슬 증량제나 교차결합제, 예를 들면, 두 개의 다이이소시아산염 화합물에 의해 덮여진, 폴리(산화에틸렌)과 같은 중심 폴리알킬렌 글라이콜 사슬로 구성된 다이이소시아산염 종결 폴리(알킬렌 글라이콜)를 이용하여 바람직하게 사슬 늘려지거나 교차결합된다. 예는 200과 20,000 사이의 분자 범위의 폴리(에틸렌 글라이콜) 사슬, 헥사메틸렌 다이이소시아산염 또는 상기한 다이이소시아산염과 같은 관련 다이이소시아산염의 사용을 포함한다. 비수용성이나 수용성 ABA 트리블록 또는 AB 디블록을 사용하고 바람직하게는 수용성/분산성 사슬 증량제 및/또는 교차결합제를 사용함으로써, 점성 용액 및 젤 적용에 사용되는 중합체 조성물은 유리한 강도와 구조적 완벽, 생분해성 (A블록의 길이와 소수성 및 상기 중합체의 친수성에 의해 영향 받는 속도), 중합체에서 PEG 단량체로부터 유연성과 항유착 활성 그리고 사용되는 선택적인 사슬 증량제로부터 수용해도/분산성을 제공한다.

유착을 실질적으로 감소시키거나 예방하는데 유용한 외에, 본 중합체는 또한 생활성 조성물을 환자의 체내 활성 부위에 전하기 위하여 사용될 수 있다. 본 발명의 이런 면은 독창적인 중합체의 항유착 특징에 2차적이다. 본 중합체는 수술 절차, 질환 상태 또는 치료될 조직과 관련된 다른 상태에 의해 만들어지는 상처의 치료를 높이는 것을 도울 수 있는 생활성제를 전하기 위하여 사용될 수 있다는 것이 특히 유리하다.

본 발명에 의한 방법에 따라서 전해질 수 있는 전형적인 생활성제는, 예를 들면, 항응고약, 예를 들면 헤파린과 황산콘드로이틴(chondroitin sulphate), tPA와 같은 피브린용해활성, 플라시민(plasmin), 스트렙토키나제(streptokinase), 유로키나제(urokinase) 및 엘라스타제(elastase), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone)과 같은 스테로이드 및 비스테로이드 항염증제, 프로메타진(promethazine), 아스피린, 이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 케 토르알락(ketoralac), 메클로페나미드(meclofenamate), 톨메틴(tolmetin), 딜리티 아젯(dilitiazem), 니페디핀(nifedipine), 베라파밀(verapamil)과 같은 칼슘 통로 차단제, 아스코르빈산, 카로틴 및 알파토코페롤, 알로푸리놀(allopurinol), 트라이 메타지딘(trimetazidine)과 같은 항산화제, 항생제, 특히 노시티올린(noxythiolin)과 감염을 예방하는 다른 항생제, 장 운동을 촉진시키는 프로키네티제(prokinetic agent), 시스하이드록시프로린(cis-hydroxyproline)과 D-페니실라민(D-penicillamine)과 같은 골라겐 교차결합 방지제, 그리고 크로몰글라이키트이나트륨(chromoglycate disodium)과 같은 비만세포탈과립 방지제를 포함한다.

상처 치료 촉진, 감염 감소 또는 유착이 일어날 가능성 감소에 관련된 일반적으로 유리한 약리학적 활성을 나타내는, 상기 약제 외에, 다른 생활성제가 본 발명의 중합체에 의해 전해질 수 있는데, 예를 들면, 아미노산, 펩티드, 효소를 포함한 단백질, 탄수화물, 항생제 (특정 미생물 감염 치료), 항암제, 신경전달물질, 호르몬, 항체를 포함한 면역학제, 안티센스제를 포함한 핵산, 수정약, 정신활성약과 국소마취제를 포함한다.

이러한 약제의 전달은 다른 인자들 중에서, 약제의 약리학적 활성, 체내 활성 부위와 전달될 약제의 물리 화학적 특징, 약제의 치료지수에 달려 있다. 그 분야에 당업자는 의도한 효과를 일으키기 위하여 본 중합체의 물리화학적 특징 및 전달될 약제의 소수성/친수성을 쉽게 조정할 수 있을 것이다. 발명의 이런 면에서, 생활성제는 의도한 결과를 일으키는데 효과적인 농도나 양으로 투여된다. 본 발명에 의한 중합성 조성물의 화학은 넓은 범위의 친수성과 소수성 생활성제 및 환자 부위로 그것의 전달을 돕기 위하여 조절될 수 있다.

#### 본 발명에 의한 중합체의 합성

일반적으로, 본 중합체의 합성은 우선 ABA 트리블록 또는 AB 디블록을 합성함으로써 진행된다. 이 일반적인 반응에서, (구입되거나 요구하는 블록의 길이에따라서 개시 디올과 과량의 적당한 에폭시화물로부터 합성될 수 있는) 미리 제조된 폴리(옥시알킬렌) B 블록은 바람직하게는 하이드록시산 또는 그것의 환상 이량체와 반응되어 저분자량 ABA 트리블록 또는 AB 디블록을 생성한다. 본질적으로, 일반적으로 수산기로 말단덮거나, AB 디블록의 경우 한쪽 말단에는 수산기로 다른 말단에는 비반응성기로 덮은 폴리(옥시알킬렌) 블록은 하이드록시산이나 그것의 환상 이량체와 반응하여 수산기나 다른 기(들)로 말단덮은 ABA 트리블록 또는 AB 디블록을 생성한다.

일단 ABA 트리블록 또는 AB 디블록이 형성되면, 상기 분자의 말단(들)에 수산기는 이작용기성 사슬 증량제 또는 카플러, 예를 들면, 다이이소시아산염과 반응된다. 이 반응은 본 발명의 박막과 여러 가지 관련 구조, 젤, 현탁액, 부유액, 및 점성 용액을 제조하기 위하여 쉽게 사용되는 사슬 늘린 중합체를 생성한다. 어떤 중합체의 경우에, 이러한 것들은 대단히 저분자량이므로 부가적인 용매를 첨가할 필요 없이 액상 형태이다.

일반적으로, 저분자량 ABA 트리블록 또는 AB 디블록이 형성되는 반응의 첫단계 동안, 다른 단량체의 전체 분자량과 길이는 상기 반응을 개시하기 위하여 선택된 폴리(옥시알킬렌)의 분자량, 폴리(옥시알킬렌) 블록과 반응되는 하이드록시산, 그것의 환상 이량체나 관련 화합물의 몰수와 촉매와 가열 및 반응 시간과 같은 여러 가지 실험 파라미터에 의해 결정될 것이다. 따라서, 상기 ABA 트리블록 또는 AB 디블록은 사슬 늘려지고, 결합 및/또는 교차결합되어 ABA 트리블록 또는 AB 디블록을 포함한 중합체를 생성한다.

본 중합체의 바람직한 합성은 환상 에스테르 또는 유산과 글라이콜산의 락톤의 사용을 필요로 한다. 반응물로서 락티드나 글라이콜리드의 사용은 비교적 좁은 분자량 분포와 낮은 다분산성을 가지는 ABA 트리블록 또는 AB 디블록의 생성을 늘릴 것이다.

이 바람직한 방법에서, 유산이나 글라이콜산보다는 오히려, 락티드나 글라이콜리드 (각각, 유산이나 글라이콜산의 환상 이량체)는 우선 개시 폴리(옥시알킬렌)블록으로부터 ABA 트리블록 또는 AB 디블록을 합성하기 위하여 사용된다. 일단 트리블록이나 디블록이 얻어지면, 수산기 말단덮은 트리블록이나 디블록

은 다이이소시안산염, 바람직하게는 헥사메틸렌 다이이소시안산염과 반응된다.

ABA 트리블록 또는 AB 디블록의 합성은 바람직하게는 링개방 메커니즘에 의해 진행하는데, 락티드나 글라이콜리드의 링 개방은 주석 촉매 (산화주석 II)(stannous octoate)의 영향 하에서 PEG 사슬의 수산기에 의해 개시된다. ABA 트리블록 또는 AB 디블록은 중심 PEG 사슬의 분자량과 PLA 측면 블록의 길이의 함수인 분자량으로 만들어진다. 전형적으로, 트리블록의 분자량은 약 4,000과 약 30,000 사이에 미친다 (그러나 1,000 이하와 250,000 이상일 수 있다). 디블록이라면, 분자량은 수백 내지 50,000 이상에 미칠 수 있다. ABA 트리블록 또는 AB 디블록의 합성 후에, 최종 중합체는 바람직하게는 이소시안산염, 가장 바람직하게는 헥사메틸렌 다이이소시안산염과 같은 이작용기성 반응물로 수산기 종결 트리블록을 사슬 늘림으로써 얻어진다.

다른 중합체의 화학적 및 물리적 성질은 다른 파라미터, 특히 중요한 골격을 따라 PEG와 PLA 단량체의 분자량의 작용에 따라 변할 것이다.

바람직한 방법은 다음과 같은 유리한 특징이 있다:

- 1.1 내지 3 시간에 완결된 빠른, 거의 정량 반응;
2. 상기 반응은 부반응을 최소화하면서 적당한 반응 조건 (140°C)하에서 일어난다;
3. 얻어지는 트리블록 또는 디블록은 매우 좁은 다분산성 ( $P=1.3-1.4$ )을 포함한다; 그리고
4. 상기 트리블록 또는 디블록은 동종 중합체를 거의 포함하지 않거나 전혀 포함하지 않는다.

유착 장벽 구조의 제조

본 발명에서 사용하기 위한 장벽 구조 (실린더와 관련 3차원 구조 뿐만 아니라 박막을 포함)는 우선 본 발명에 의한 중합체를 생성하고 나서 클로로포름, 염화메틸렌이나 관련 유기 용매와 같은 용매에 상기 중합체를 용해시킴으로써 제조된다. 예를 들면, 박막은 바람직하게는 주형이나 관련 용기에 중합체를 포함한 상기용액을 넣고 나서 상기 용매가 증발하도록 함으로써 제조된다. 상기 박막은 원하는 환자 부위에 적용하기 위해 분절로 제조되거나 잘려 사용될 수 있다. 상기한 용매주조 방법 외에, 연속 용매주조 과정, 그 분야에 주지된 열 주조 방법이나 관련방법들이 본 발명에 의한 박막과 다른 구조를 만들기 위하여 사용될 수 있다.

실린더 및 관련 형상과 같은, 중합체의 다른 3차원 구조를 제조하기 위하여, 고체 중합체로 시작해, 여러 가지 기술을 사용하여 주조될 수 있다. 이러한 기술을 사용하여 이러한 구조를 생성하는 방법은 그 분야에 주지되어 있다.

젤, 점성 용액 및 현탁액의 제조

본 발명에 의한 젤, 점성 용액 및 현탁액을 제조하기 위하여, 분말, 플레이크나 다른 관련 형태에 중합체는 일반적으로 실온에서, 수용액, 바람직하게는 멸균등장 식염수에 용해되거나 부유되고 나서 상기 용액에 혼합되어 최종 젤, 점성 용액이나 현탁액을 생성한다. 상기 계의 점성은 중합체나 수용액을 더 첨가함으로써 쉽게 조정된다. 상기 젤, 점성 용액과 현탁액은 무균 상태 하에서 이용된다.

본 발명의 사슬 늘린 중합체는 수술 적용을 위해 조직에 사용될 때 박막, 젤이나 점성 용액에 중요한 층을 형성한다. 얻어지는 중요한 중합체는 수술후 유착의 형성을 실질적으로 감소시키는 우수한 장벽을 제공한다.

상기 및 첨부된 청구의 범위에서 더 넓게 설명되는 것처럼 이 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않는 바람직한 실시예와 비교예를 설명하기 위해 다음의 실시예를 언급한다.

## 실시예

유착에 대한 중합체 박막의 효과

이 실험의 목적은 촉벽과 장 사이 유착 형성의 토끼 모델에서 유착 형성에 대한 E0/LA 박막 (비 2.5, 3.3 및 4.0)의 효능을 시험하는 것이다.

재료와 방법

동물

2.4-2.7 kg인, 뉴질랜드 암토끼 20마리를 구입하고 사용 전 적어도 2일 동안 격리시켰다. 상기 토끼를 무제한 사료와 물로 12:12 명주기:암주기에서 사육했다.

재료의 합성

중합체의 합성은 다음과 같이 요약될 수 있다:

1. ABA 트리블록은 다음과 같이 합성되었다:

폴리에틸렌 글라이콜 (MW=6,000)을 80°C에서 하룻밤 동안 진공에서 건조하였다. 따라서, 상기 PEG를 실온으로 냉각하며, 상기 계에 건조 질소를 유출시켜 진공 상태를 깨뜨리고 그 후 락티드를 (원하는 A 블록의 길이에 따라서) 적량 첨가한다. PEG와 락티드의 혼합물을 140°C에서 기름중탕하고 (상기 계를 균질화하기 위하여 일반적으로 요구되는) 2-3분 후, octoate주석(II)를 첨가한다(촉매/락티드 몰비는 1/400). 그리고 나서 상기 혼합물을 약 5 분 동안 질소로 씻고, 그 뒤 질소를 제거하고 나서 PEG와 락티드가 들어 있는 플라스크를 덮고 2 시간 동안 140°C에서 기름중탕하면서 젓는다. 2 시간이 다 되면, 상기 혼합물을 오일 베스에서 꺼내어, 냉각, 클로로포름에 용해하고 에테르에 침전시킨다. 그 후 상기

침전물을 모아 50°C 진공에서 하룻밤 동안 건조하였다. 그리고 나서 상기 침전물을 클로로포름에서 용해하고 상기 클로로포름을 증발시켜 대략 10 mil 두께의 박막을 형성한다.

2. 중합체는 다음과 같이 합성되었다:

중합체의 합성은 ABA 트리블록의 수산기종결기를 다이이소시아산염, 전형적으로 헥사메틸렌 다이이소시아산염 (HDI)과 반응시켜 ABA 트리블록을 사슬 늘림으로써 완결된다. 상기에서 얻어진 트리블록을 두 시간 동안 80°C 진공에서 건조한다. 두시간 후, 상기 계에 질소를 유출시켜 진공 상태를 깨뜨리고 트리블록을 용해시키는 극소량의 건조 디옥산을 첨가한다. 필요한 양의 촉매를 디옥산 (약 5ml)에 용해하고 트리블록에 첨가한다. 건조 디옥산 15ml를 분별 깔때기에 넣고 필요한 양의 HDI를 넣는다 (상기 HDI:촉매 몰비는 5:1이고, HDI는 트리블록에 대하여 7%이다-따라서, 전형적인 트리블록:HDI:촉매 몰비는, 각각, 1.0:1.07:0.2이다). 일단 트리블록이 완전히 용해하면, HDI 용액을 트리블록 용액에 방울로 (30 분) 첨가한다. 그리고 나서 디옥산 손실을 방지하기 위하여 응축기를 반응 플라스크에 연결하고 상기 반응을 2.5 시간 동안 계속한다. 2.5 시간 후, 상기 반응을 오일 배스에서 꺼내어, 냉각하고 중합체 용액을 에테르로 침전한다. 그리고 나서 침전된 중합체를 모아 50°C에서 하룻밤 동안 건조한다. 그리고 나서 상기 재료를 클로로포름에서 용해하고 상기 클로로포름을 (40°C 진공 하에서 5 시간 뒤 하룻밤 동안 실온) 증발시켜 대략 10 mil 두께의 박막을 형성한다. 이 실험에 사용되는 최종 중합체는 E0/LA 비가 2.5, 3.3 및 4.0이었다.

재료: 상기 얻어진 박막을 다음 실험에 사용하였다. 사용된 봉합재는 다음과 같다: 6-0 Prolene (Ethicon, Raritan, NJ)은 상기 박막을 고정시키기 위하여 사용되었고 3-0 피복된 Dexon II 봉합재 (Davis와 Geck, Manati, PR)는 복막과 피부를 메우기 위하여 사용되었다.

측벽 모델: 토끼를 55 mg/kg 케타민(ketamine) 염산염과 5 mg/kg Rompun의 혼합물로 근육 마취하였다. 무균 수술 준비 뒤에, 중심선 개복을 수행했다. 맹장과 장을 외재화하고 모든 표면에 장막일 출혈을 일으키기 위하여 디지털 압력을 가했다. 그리고 나서 정상 출혈이 관찰될 때까지 손상된 장을 4" 4 × 4 겹 무균 거어즈로 약간 연마했다. 그리고 나서 맹장과 장을 정상 해부학 위치로 되돌렸다. 복막과 횡복근 3 × 3 cm를 우측 복벽에서 떼어냈다. 상기 준비된 박막 (이하 참조)을 6 부위 (각각의 구석 및 양측에 박막의 중심에서)에 6-0 Prolene을 사용하여 봉합했다. 31-32 일 후, 토끼를 끝내고 유착에 관련된 측벽 상처 면적의 퍼센트를 결정했다. 그 외에, 다음 체계를 사용하여 유착의 점착성을 평가했다.

0 = 유착 없음

1 = 가벼운, 용이하게 해부할 수 있는 유착

2 = 보통 유착, 해부할 수 없는, 기관을 파열하지 않음

3 = 조밀한 유착, 해부할 수 없는, 기관을 파열함

에테르 감소는 유착의 면적이나 점착성에 유익하다.

박막의 제조: 수술일까지 상기 박막을 건조기에서 실온 보관했다. 수술일에, 상기박막을 무균 상태에서 3 cm × 3 cm로 잘랐다. 배치 10-12 분 전, 무균, 이중 증류수에 넣어 수화하게 했다. 수화 동안, 상기 박막은 불투명에서 투명해졌고 E0/LA비에 비례해서 크기가 증가했다 (상기 비가 높으면 높을수록 상기 증가는 더 크다). 그 후, 표면에 대한 등장성을 회복하기 위하여 상기 박막을 인산염 완충 식염수 (pH 7.4)로 세척했다. 배치 바로 전, 과잉 수분을 제거하기 위하여 상기 박막을 무균 거어즈 상에 블랏했다.

결과: 초기 수술후 동안, 토끼 두 마리가 죽었다. 우여히 일치하여, 두 마리는 3.3비의 박막을 받았다. 사후 검사는 이상을 나타내지 않았고 죽음은 수술 절차의 탓으로 했다. 염증은 복강내 관찰되지 않았다.

비 2.5인 박막을 받은 상기 군으로부터 토끼는 13일 후에 희생되었다. 약간의 물질이 상기 부위에 현존했다 (정체 불명). 비 4.0인 박막을 받은 상기 군으로부터 토끼는 수술 24 일 후 죽었다. 사망 이유는 검시에서 관찰되지 않았다.

수술 1개월 후, 남은 토끼는 희생되었고 유착 형성의 정도가 결정되었다 (표1). 수술에서, 토끼 5 마리는 콘트롤이었다. 그러나, 검시에서, 토끼 6마리는 동일수치 (수술일에 i-2)를 받은 토끼 두 마리와 콘트롤 수치를 받았다. 비 4.0 박막을 가진 상기 군으로부터 수치는 결손했다 (수술일로부터 2-1). 콘트롤로 확인된 토끼들 중에서 (6 마리 중 4 마리), 3 마리는 유착을 가졌다 (유착을 가진 측벽 상처 면적이 한 마리는 80%이고 2 마리는 100%임). 이러한 토끼 모두에서, 유착의 점착성은 3+이었다. 수술에서 박막을 가진 상기 토끼 모두는 검시에서 유착이 없었다. 동일 수치인 토끼 두 마리 중에서, 한 쪽은 3+ 유착인 측벽 상처 면적이 100%이고 다른 쪽은 상처 부위에 유착이 없었다.

논의: 여러 가지 E0/LA 비로 만들어진 상기 박막은 유착 형성의 감소에 매우 효과적이었다. 치료받은 토끼와 같은 식으로 수술과 봉합을 받은 콘트롤 토끼에서, 대다수의 토끼 (미표지 토끼의 포함에 따라서 60%, 75%나 80%)는 측벽 상처 부위에 심한, 응집성 유착이 형성되었다. 상기 박막을 받은 것으로 확인된 토끼에서, 모든 토끼는 유착 형성 부위에 유착이 없었다. 2 주 및 그 후에, 상처 부위는 완전히 치료되었다.

## [표 1]

	측벽 상처 부위에 유착 형성 면적				
	% 면적				
	0	1-25	26-50	51-75	76-100
치료					
수술 콘트롤	20*	0	0	0	75
n=4					
E0/LA 비 2.3	100	0	0	0	0
n=4					
E0/LA 비 3.3	100	0	0	0	0
n=3					
E0/LA 비 4.0	100	0	0	0	0
n=3					

\* 5 마리 중 1 마리는 유착이 없었음.

상기한 실시예에는 본 발명을 설명하기 위함이고 본 발명을 제한하는 것으로 고려되지 않는다. 그 분야에 당업자에 의해 여러 가지 변형이나 변화가 또한 연구되고 이 출원 및 다음의 청구의 범위의 기본 요지와 범위 내에 포함된다.

### 산업상 이용가능성

상기의 식별자가 없습니다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

조직 손상 받고 유착 형성의 위험이 있는 조직을 사슬 늘린, 결합 또는 교차 결합된 폴리(에스테르)/폴리(옥시알킬렌) ABA 트리블록이나 AB 디블록으로 구성된예비중합된 중합성 조성물에 노출시키는 것으로 구성된 환자의 유착을 감소시키거나 예방하기 위한 방법으로서, A는 폴리에스테르이고 B는 폴리옥시알킬렌 중합체이며, 상기 중합성 조성물은 E0/LA 비가 약 0.1 내지 약 100 이내인 방법.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 폴리에스테르는 유산, 락티드, 글라이콜산, 글라이콜리드(glycolide),  $\beta$ -프로피올락톤( $\beta$ -propiolactone),  $\epsilon$ -카프로락톤( $\epsilon$ -caprolactone),  $\delta$ -글루타로락톤( $\delta$ -glutarolactone),  $\delta$ -발레로락톤( $\delta$ -valerolactone),  $\beta$ -부티로락톤( $\beta$ -butyrolactone), 피발로락톤(pivalolactone),  $\alpha, \alpha$ -다이에틸프로피올락톤( $\alpha, \alpha$ -diethylpropiolactone), 에틸렌 탄산염(ethylene carbonate), 트리메틸렌 탄산염(trimethylene carbonate),  $\gamma$ -부티로락톤( $\gamma$ -butyrolactone), p-디옥사논(p-dioxanone), 1,4-디옥세판-2-온(1,4-dioxepan-2-one), 3-메틸-1,4-디옥산-2,5-디온(3-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione), 3,3-다이메틸-1,4-디옥산-2,5-디온(3,3-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione),  $\alpha$ -하이드록시낙산( $\alpha$ -hydroxybutyric acid),  $\alpha$ -하이드록시글초산( $\alpha$ -hydroxyvaleric acid),  $\alpha$ -하이드록시아이소글초산( $\alpha$ -hydroxyisovaleric acid),  $\alpha$ -하이드록시카프론산( $\alpha$ -hydroxycaproic acid),  $\alpha$ -하이드록시- $\alpha$ -에틸낙산( $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -ethylbutyric acid),  $\alpha$ -하이드록시아이소카프론산( $\alpha$ -hydroxyisocaproic acid),  $\alpha$ -하이드록시- $\alpha$ -메틸글초산( $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -methyl valeric acid),  $\alpha$ -하이드록시헵타논산( $\alpha$ -hydroxyheptanoic acid),  $\alpha$ -하이드록시스테아린산( $\alpha$ -hydroxystearic acid),  $\alpha$ -하이드록시리그노세린산( $\alpha$ -hydroxylignoceric acid), 살리실산(salicylic acid)의 환상 에스테르들 및 이들의 혼합물로부터 유도되는 방법.

#### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 폴리에스테르는 폴리(지방족 하이드록시 카르복실산)으로 구성된 방법.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서, 상기 폴리에스테르는 지방족  $\alpha$ -하이드록시 카르복실산)으로 구성된 방법.

**청구항 5**

제 1 항에 있어서, 상기 폴리에스테르는 지방족 하이드록시카르복실산 또는 L-유산, D,L-유산, 글라이콜산, L-락티드, D,L-락티드, 글라이콜리드나 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 에스테르의 중합으로부터 얻어지는 방법.

**청구항 6**

제 1 항에 있어서, 상기 폴리(옥시알킬렌) 중합체는 폴리(산화에틸렌)으로 구성된 방법.

**청구항 7**

제 1 항에 있어서, 상기 폴리(옥시알킬렌) 중합체는 폴리(산화에틸렌) 동종중합체 또는 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌) 블록 혼성중합체로 구성된 방법.

**청구항 8**

제 1 항에 있어서, 상기 폴리에스테르는 지방족 하이드록시카르복실산 또는 L-유산, D,L-유산, 글라이콜산, L-락티드, D,L-락티드, 글라이콜리드나 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 상응하는 환상 이량체 에스테르이고 상기 폴리(옥시알킬렌) 중합체는 폴리(산화에틸렌) 동종 중합체 또는 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌) 블록 혼성중합체로 구성된 방법.

**청구항 9**

제 5 항에 있어서, 상기 A 블록은 크기가 약 1과 400 사이의 카르복실산이고 B 블록은 크기가 약 100 Da 내지 200,000 Da인 방법.

**청구항 10**

제 7 항에 있어서, 상기 A 블록은 L-락티드 또는 D,L-락티드로부터 유도된 카르복실산으로 구성되고 상기 B 블록은 폴리(산화에틸렌)으로 구성된 방법.

**청구항 11**

제 7 항에 있어서, 상기 A 블록은 길이가 대략 6 내지 30 카르복실산이고 상기 B 블록은 분자량이 약 1,500과 10,000 Da 사이인 폴리(산화에틸렌)으로 구성된 방법.

**청구항 12**

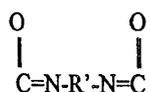
제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 박막, 로드, 관, 구슬, 포말이나 링이나 현탁액, 부유액, 젤, 액체, 분무 또는 점성 용액인 방법.

**청구항 13**

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 생활성제를 더욱 포함하는 방법.

**청구항 14**

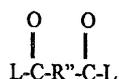
제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 하기 일반식의 다이이소시아나산염과 사슬늘리거나 결합되는 방법:



여기서 R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4'-디페닐메탄(4,4'-diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4'-디시클로헥실메탄(4,4'-dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3'-디메틸페닐(3,3'-dimethylphenyl), 3,3'-디메틸-디페닐메탄(3,3'-dimethyl-diphenylmethane), 4,6'-크실릴렌(4,6'-xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene), p-페닐렌(p-phenylene) 또는 폴리(산화에틸렌)함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬이다.

**청구항 15**

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 하기 일반식의 화합물과 사슬 늘리거나 결합되는 방법:



여기서 R'' 은 C<sub>0</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기 또는 수산기나 카르복실기 치환된 알킬렌기, 알켄, 시클로알킬기, 수산기나 카르복실기함유 시클로알킬기 또는 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기 또는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌)이나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬로 구성된 폴리옥시알킬렌 사슬함유기이고 L은 수산기, Cl, I나 Br로부터 선택된 할로겐화물 또는 에스테르기이다.

**청구항 16**

제 15 항에 있어서, 상기 폴리(옥시알킬렌) 중합체는 폴리(산화에틸렌)으로 구성된 방법.

#### 청구항 17

제 14 항에 있어서, 상기 폴리(옥시알킬렌) 중합체는 폴리(산화에틸렌)으로 구성된 방법.

#### 청구항 18

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 AB 디블록으로 구성된 방법.

#### 청구항 19

제 18 항에 있어서, 상기 AB 디블록은 비반응성기로 말단덮은 방법.

#### 청구항 20

제 19 항에 있어서, 상기 비반응성기는 알킬, 아릴, 아르알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아르알킬 및 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 21

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 ABA 트리블록으로 구성된 방법.

#### 청구항 22

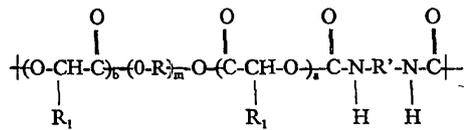
제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 교차결합되는 방법.

#### 청구항 23

제 2 항에 있어서, 상기 조성물은 교차결합되는 방법.

#### 청구항 24

조직 손상 받고 유착 형성의 위험이 있는 조직을 하기 화학 구조의 중합체로 구성된 중합성 조성물에 노출시키는 것으로 구성된 환자의 유착을 감소시키거나 예방하기 위한 방법:



여기서 m, a 및 b는 양의 정수, R은 R' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라 조건부로 에틸렌기 및/또는 프로필렌기, R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나

시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4'-디페닐메탄(4,4'-diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4'-디시클로헥실메탄(4,4'-dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3'-디메틸페닐(3,3'-dimethylphenyl), 3,3'-디메틸-디페닐메탄(3,3'-dimethyl-diphenylmethane), 4,6'-크실릴렌(4,6'-xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene), p-페닐렌(p-phenylene) 또는 폴리(산화에틸렌)함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬이고 R<sub>1</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>이다.

#### 청구항 25

제 24 항에 있어서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>3</sub>인 방법.

#### 청구항 26

제 24 항에 있어서, m은 4 내지 약 5,000, R<sub>1</sub>은 CH<sub>3</sub>이고 R은 에틸렌기인 방법.

#### 청구항 27

제 24 항에 있어서, m은 약 30 내지 약 230, R<sub>1</sub>은 CH<sub>3</sub>이고 R은 에틸렌기인 방법.

#### 청구항 28

제 24 항에 있어서, R' 은 C<sub>6</sub> 알킬렌기인 방법.

#### 청구항 29

제 24 항에 있어서, 상기 조성물은 박막, 로드, 관, 구슬, 포말, 링이나 점성 액체, 현탁액, 부유액, 점성 용액, 분무 또는 젤의 형태인 방법.

#### 청구항 30

제 24 항에 있어서, a 및 b는 동일한 정수인 방법.

#### 청구항 31

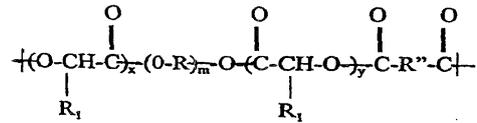
제 24 항에 있어서, 상기 중합성 조성물은 생활성제를 포함하는 방법.

**청구항 32**

제 24 항에 있어서, 상기 폴리(옥시알킬렌)은 폴리(산화에틸렌)인 방법.

**청구항 33**

조직 손상 받고 유착 형성의 위험이 있는 조직을 하기 화학 구조의 중합체로 구성된 중합성 조성물에 노출시키는 것으로 구성된 환자의 유착을 감소시키거나 예방하기 위한 방법:



여기서 m, x 및 y는 양의 정수, R은 R' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기나 아니라는 조건부로 에틸렌기 또는 프로필렌기, R<sub>1</sub>은 수소 또는 메틸기, R'' 은 C<sub>0</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기 또는 수산기나 카르복실기 치환된 알킬기, 시클로알킬기, 수산기함유 시클로알킬기, 또는 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 또는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌)이나 폴리(산화에틸렌)으로 구성된 폴리옥시알킬렌 사슬함유기 또는 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬이다.

**청구항 34**

제 33 항에 있어서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>3</sub>인 방법.

**청구항 35**

제 33 항에 있어서, m은 4 내지 약 5,000, R<sub>1</sub>은 CH<sub>3</sub>이고 R은 에틸렌기인 방법.

**청구항 36**

제 33 항에 있어서, m은 약 30 내지 약 230, R<sub>1</sub>은 CH<sub>3</sub>이고 R은 에틸렌기인 방법.

**청구항 37**

제 33 항에 있어서, R' 은 C<sub>6</sub> 알킬렌기인 방법.

**청구항 38**

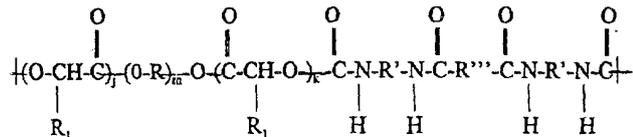
제 33 항에 있어서, 상기 조성물은 박막, 로드, 관, 구슬, 포말이나 링이나점성 액체, 젤, 현탁액, 부유액, 분무 또는 점성 용액의 형태인 방법.

**청구항 39**

제 33 항에 있어서, 상기 조성물은 생활성제를 포함하는 방법.

**청구항 40**

조직 손상 받고 유착 형성의 위험이 있는 조직을 하기 화학 구조의 중합체로 구성된 예비중합된 중합성 조성물에 노출시키는 것으로 구성된 환자의 유착을 감소시키거나 예방하기 위한 방법:



여기서 j, k 및 m은 양의 정수, R은 R' 과 R'' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기나 아니라는 조건부로 에틸렌기 또는 프로필렌기, R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4'-디페닐메탄(4,4'-diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4'-디시클로헥실메탄(4,4'-dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3'-디메틸페닐(3,3'-dimethylphenyl), 3,3'-디메틸-디페닐메탄(3,3'-dimethyl-diphenylmethane), 4,6'-크실릴렌(4,6'-xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene), p-페닐렌(p-phenylene) 또는 폴리(산화에틸렌)함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬, R' ' ' 은 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌), 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬, 디올, 디아민, 디카르복실산 및 ABA 트리블록으로 이루어진 군으로부터 선택되는데, 여기서 A는 폴리에스테르이고 B는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌), 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬, 디올, 디아민 및 다이카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되며 R<sub>1</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>, 상기 중합성 조성물은 E0/LA 비가 약 0.1 내지 약 100 이내이다.

**청구항 41**

제 40 항에 있어서, 상기 디올은 에틸렌 글라이콜, 부탄디올, 애중결 폴리카프로락톤(polycaprolactone), 폴리(프로필렌 글라이콜), 애중결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르, 주석산으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 디아민은 에틸렌디아민, 헥사메틸렌 디아민, 아미노산, 및 올리고펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 다이카르복실산은 호박산, 세바신산(sebacic acid), 아디핀산, 늑금산, 수산, 말레인산, 푸마르산, COOH중결 폴리카프로락톤, 및 COOH중결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르로 이루어진

군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 42

제 40 항에 있어서,  $R_1$ 은  $CH_3$ 인 방법.

#### 청구항 43

제 40 항에 있어서,  $m$ 은 4 내지 약 5,000,  $R_1$ 은  $CH_3$ 이고  $R$ 은 에틸렌기인 방법.

#### 청구항 44

제 40 항에 있어서,  $m$ 은 약 30 내지 약 230,  $R_1$ 은  $CH_3$ 이고  $R$ 은 에틸렌기인 방법.

#### 청구항 45

제 40 항에 있어서,  $R'$ 은  $C_6$  알킬렌기인 방법.

#### 청구항 46

제 40 항에 있어서, 상기 조성물은 박막, 로드, 관, 구슬, 포말이나 링이나점성 액체, 현탁액, 부유액, 점성 용액, 분무 또는 젤과 같은 미리 형성된 구조의형태인 방법.

#### 청구항 47

제 40항에 있어서,  $a$  및  $b$ 는 동일한 정수인 방법.

#### 청구항 48

제 40항에 있어서, 상기 중합성 조성물은 생활성제를 포함하는 방법.

#### 청구항 49

제 40 항에 있어서,  $R''$ 은 폴리(산화에틸렌)이고 분자량이 약 200 Da 내지 약 10,000 Da인 방법.

#### 청구항 50

제 40 항에 있어서,  $R'$ 은  $C_2$ - $C_8$  알킬렌기인 방법.

#### 청구항 51

조직 손상 받고 유착 형성의 위험이 있는 조직을 사슬 늘린, 결합 또는 교차결합된 폴리(에스테르)/폴리(옥시알킬렌) ABA 트리블록이나 AB 디블록으로 구성된예비중합된 중합성 조성물에 노출시키는 것으로 구성된 환자의 유착을 감소시키거나 예방하기 위한 방법으로서, A는 지방족 폴리에스테르이고 B는 디올, 디아민 및디카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이며, 상기 ABA 트리블록이나 AB 디블록은 약 0.1 내지 약 100 이내인 상기 중합성 조성물의 EO/LA 비를 제공하는데 효과적인 폴리(산화에틸렌)으로 구성된 적어도 하나의 화합물 양과 사슬 늘린, 결합되거나 교차결합되는 방법.

#### 청구항 52

제 51 항에 있어서, 상기 디올은 에틸렌 글라이콜, 부탄디올, 애종결 폴리카프로락톤(polycaprolactone), 폴리(프로필렌 글라이콜), 애종결 폴리에스테르 또는올리고에스테르, 주석산으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 디아민은 에틸렌디아민, 헥사메틸렌 디아민, 아미노산, 및 올리고펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 디카르복실산은 호박산, 세바신산(sebacic acid), 아디핀산, 능금산, 수산, 말레인산, 푸마르산, COOH종결 폴리카프로락톤, 및 COOH종결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 53

제 51 항에 있어서, 상기 폴리에스테르는 유산, 락티드, 글라이콜산, 글라이콜리드(glycolide),  $\beta$ -프로피올락톤( $\beta$ -propiolactone),  $\epsilon$ -카프로락톤( $\epsilon$ -caprolactone),  $\delta$ -글루타로락톤( $\delta$ -glutarolactone),  $\delta$ -발레로락톤( $\delta$ -valerolactone),  $\beta$ -부티로락톤( $\beta$ -butyrolactone), 피발로락톤(pivalolactone)  $\alpha, \alpha$ -다이에틸프로피올락톤( $\alpha, \alpha$ -diethylpropiolactone), 에틸렌 탄산염(ethylene carbonate), 트리메틸린 탄산염(trimethylene carbonate),  $\gamma$ -부티로락톤( $\gamma$ -butyrolactone), p-디옥사논(p-dioxanone), 1,4-디옥세판-2-온(1,4-dioxepan-2-one), 3-메틸-1,4-디옥산-2,5-디온(3-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione), 3,3-다이메틸-1,4-디옥산-2,5-디온(3,3-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione),  $\alpha$ -하이드록시낙산( $\alpha$ -hydroxybutyric acid),  $\alpha$ -하이드록시갈초산( $\alpha$ -hydroxyvaleric acid),  $\alpha$ -하이드록시아이소갈초산( $\alpha$ -hydroxyisovaleric acid),  $\alpha$ -하이드록시카프론산( $\alpha$ -hydroxycaproic acid),  $\alpha$ -하이드록시- $\alpha$ -에틸낙산( $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -ethylbutyric acid),  $\alpha$ -하이드록시아이소카프론산( $\alpha$ -hydroxyisocaproic acid),  $\alpha$ -하이드록시- $\alpha$ -메틸갈초산( $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -methyl valeric acid),  $\alpha$ -하이드록시헵타논산( $\alpha$ -hydroxyheptanoic acid),  $\alpha$ -하이드록시스테아린산( $\alpha$ -hydroxystearic acid),  $\alpha$ -하이드록시리그노세린산( $\alpha$ -hydroxylignoceric acid), 살리실산(salicylic acid)의 환상 에스테르들 및 이들의 혼합물로부터 유도되는 방법.

#### 청구항 54

제 51 항에 있어서, 상기 폴리에스테르는 폴리(지방족 하이드록시 카르복실산)으로 구성된 방법.

#### 청구항 55

제 51 항에 있어서, 상기 폴리에스테르는 폴리(지방족  $\alpha$ -하이드록시 카르복실산)으로 구성된 방법.

#### 청구항 56

제 51 항에 있어서, 상기 폴리에스테르는 지방족 하이드록시카르복실산 또는 L-유산, D,L-유산, 글라이콜산, L-락티드, D,L-락티드, 글라이콜리드나 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 에스테르의 중합으로부터 얻어지는 방법.

#### 청구항 57

제 51 항에 있어서, 상기 A 블록은 크기가 약 1과 400 사이의 카르복실산이고 상기 B 블록은 크기가 약 100 Da 내지 200,000 Da인 방법.

#### 청구항 58

제 51 항에 있어서, 상기 A 블록은 L-락티드 또는 D,L-락티드로부터 유도된 카르복실산으로 구성되고 상기 B 블록은 디올로 구성된 방법.

#### 청구항 59

제 51 항에 있어서, 상기 A 블록은 길이가 대략 6 내지 30 카르복실산이고 상기 B 블록은 에틸렌 글라이콜 또는 부탄 디올인 방법.

#### 청구항 60

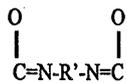
제 51 항에 있어서, 상기 조성물은 박막, 로드, 관, 구슬, 포말이나 링이나 현탁액, 부유액, 젤, 액체, 분무 또는 점성 용액과 같은 미리 형성된 구조의 형태인 방법.

#### 청구항 61

제 51 항에 있어서, 상기 조성물은 생활성제를 더욱 포함하는 방법.

#### 청구항 62

제 51 항에 있어서, 상기 조성물은 하기 일반식의 다이이소시아나염과 사슬 늘리거나 결합되는 방법:



여기서 R' 은 폴리(옥시알킬렌)함유 또는 폴리(옥시알킬렌)강화 사슬로 구성된다.

#### 청구항 63

제 51 항에 있어서, 상기 조성물은 하기 일반식의 화합물과 사슬 늘리거나 결합되는 방법:



여기서 R'' 은 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌)으로 구성된 폴리옥시알킬렌 사슬 또는 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬이고 L은 수산기, Cl, I나 Br로부터 선택된 할로겐화물 또는 에스테르기이다.

#### 청구항 64

제 63 항에 있어서, R'' 은 폴리(산화에틸렌)으로 구성된 방법.

#### 청구항 65

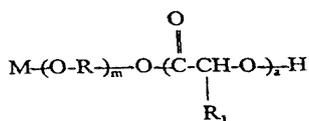
제 51 항에 있어서, 상기 조성물은 교차결합되는 방법.

#### 청구항 66

제 51 항에 있어서, 상기 조성물은 교차결합되는 방법.

#### 청구항 67

하기 화학 구조의 중합체로 구성된 환자의 유착을 감소시키거나 예방하는데 사용하기 위한 조성물:



여기서 m 및 a는 양의 정수, R은 오로지 프로필렌기가 아니라는 조건부로 에틸렌기 또는 프로필렌기, M은 비반응성기이고 R<sub>1</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>, 상기 조성물은 EO/LA 비가 약 0.1 내지 약 100이다.

#### 청구항 68

제 67 항에 있어서, R<sub>1</sub>은 CH<sub>3</sub>인 조성물.

#### 청구항 69

제 67 항에 있어서, 상기 비반응성기는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기, 치환된 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단기인 조성물.

#### 청구항 70

제 67 항에 있어서, m은 4 내지 약 5,000, R<sub>1</sub>은 CH<sub>3</sub>이고 R은 에틸렌기인 조성물.

#### 청구항 71

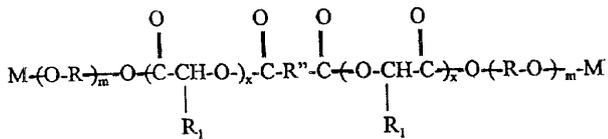
제 67 항에 있어서, m은 약 30 내지 약 230, R<sub>1</sub>은 CH<sub>3</sub>이고 R은 에틸렌기인 조성물.

#### 청구항 72

제 67 항에 있어서, 상기 중합성 조성물은 생활성제를 포함하는 조성물.

#### 청구항 73

하기 화학 구조의 중합체로 구성된 환자의 유착을 감소시키거나 예방하는데사용하기 위한 조성물:



여기서 m 및 x는 양의 정수, R은 R'' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라 조건부로 에틸렌기 또는 프로필렌기, M은 비반응성기, R'' 은 C<sub>0</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기 또는 수산기나 카르복실기 치환된 알킬기, 시클로알킬기, 수산기함유 시클로알킬기, 또는 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 또는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌)이나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬로 구성된 폴리옥시알킬렌 사슬함유기, R<sub>1</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>이고 M은 비반응성기이며, 상기 중합성 조성물은 E0/LA 비가 약 0.1 내지 약 100이다.

#### 청구항 74

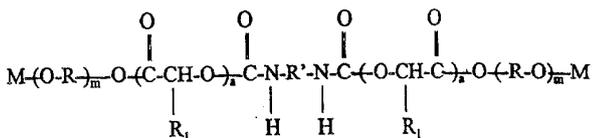
제 73 항에 있어서, 상기 비반응성기는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단기인 조성물.

#### 청구항 75

제 73 항에 있어서, M은 메틸 또는 에틸인 조성물.

#### 청구항 76

하기 화학 구조의 중합체로 구성된 환자의 유착을 감소시키거나 예방하는데사용하기 위한 조성물:



여기서 m 및 a는 양의 정수, R은 R' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라 조건부로 에틸렌기 및/또는 프로필렌기, M은 비반응성기, R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4'-디페닐메탄(4,4'-diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4'-디시클로헥실메탄(4,4'-dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3'-디메틸페닐(3,3'-dimethylphenyl), 3,3'-디메틸-디페닐메탄(3,3'-dimethyl-diphenylmethane), 4,6'-크실릴렌(4,6'-xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene), p-페닐렌(p-phenylene) 또는 폴리(산화에틸렌)함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬이고 R<sub>1</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>이며, 상기 중합성 조성물은 E0/LA 비가 약 0.1 내지 약 100 이내이다.

#### 청구항 77

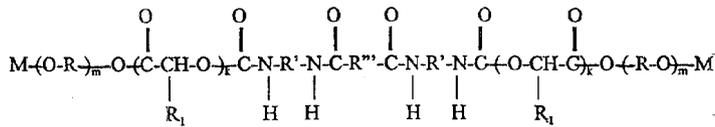
제 66 항에 있어서, 상기 비반응성기는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단기인 조성물.

#### 청구항 78

제 67 항에 있어서, M은 메틸 또는 에틸인 조성물.

#### 청구항 79

하기 화학 구조의 중합체로 구성된 환자의 유착을 감소시키거나 예방하는데사용하기 위한 조성물:



여기서 m 및 k는 양의 정수, R은 R' 과 R'' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기 가 아니라는 조건부로 에틸렌기 또는 프로필렌기, R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유 기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4' -디페닐메탄(4,4' -diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4' -디시클로헥실메탄(4,4' -dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3' -디메틸페닐(3,3' -dimethylphenyl), 3,3' -디메틸-디페닐메탄(3,3' -dimethyl-diphenylmethane), 4,6' -크실릴렌(4,6' -xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene), p-페닐렌(p-phenylene) 또는 폴리(산화에틸렌) 함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬, R'' 은 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌), 폴리(산화에틸렌)강화 사슬, 디올, 디아민이나 디카르복실산 및 ABA 트리블록으로 이루어진 군으로부터 선택되는데, 여기서 A는 폴리에스테르이고 B는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌), 폴리(산화에틸렌)강화 사슬, 디올, 디아민 및 디카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되며, R<sub>1</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>이고 M은 비반응성기이며, 상기 중합성 조성물은 E0/LA 비가 약 0.1 내지 약 100 이내이다.

#### 청구항 80

제 79 항에 있어서, 상기 디올은 에틸렌 글라이콜, 부탄디올, 애중결 폴리카프로락톤(polycaprolactone), 폴리(프로필렌 글라이콜), 애중결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르, 주석산으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 디아민은 에틸렌디아민, 헥사메틸렌 디아민, 아미노산, 및 올리고펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 디카르복실산은 호박산, 세바신산(sebacic acid), 아디핀산, 능금산, 수산, 말레 인산, 푸마르산, COOH중결 폴리카프로락톤, 및 COOH중결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

#### 청구항 81

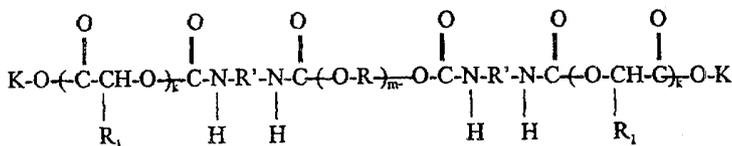
제 79 항에 있어서, 상기 비반응성은 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단기인 조성물.

#### 청구항 82

제 79 항에 있어서, M은 메틸 또는 에틸인 조성물.

#### 청구항 83

하기 화학 구조의 중합체로 구성된 환자의 유착을 감소시키거나 예방하는데사용하기 위한 조성물:



여기서 m 및 k는 양의 정수, R은 R' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않는 에틸렌이 오로지 아니라는 조 건부로 에틸렌기 또는 프로필렌기, R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4' -디페닐메탄(4,4' -diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4' -디시클로헥실메탄(4,4' -di cyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3' -디메틸페닐(3,3' -dimethylphenyl), 3,3' -디메틸-디페닐메탄(3,3' -dimethyl-diphenylmethane), 4,6' -크실릴렌(4,6' -xylylene), 3,5,5-트리메틸 시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene), p-페닐렌(p-phenylene) 또는 폴리(산화에틸렌)함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬이고 K는 개시 락톤의 링 개방 중합화를 개시할수 없는 화합물로부터 유도된 기이며, 상기 중합성 조성물은 E0/LA 비가 약 0.1 내 지 약 100 이내이다.

#### 청구항 84

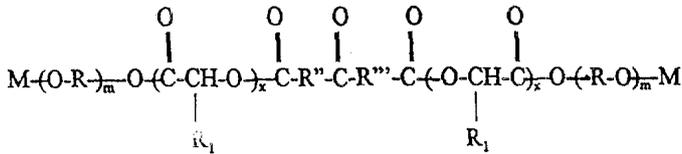
제 83 항에 있어서, K는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬 기, C=C- 함유기인 조성물.

#### 청구항 85

제 83 항에 있어서, K는 메틸 또는 에틸인 조성물.

#### 청구항 86

하기 화학 구조의 중합체로 구성된 환자의 유착을 감소시키거나 예방하는데사용하기 위한 조성물:



여기서 m 및 x는 양의 정수, R은 R'' 과 R''' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라는 조건부로 에틸렌기 또는 프로필렌기, R<sub>1</sub>은 수소 또는 메틸기, R'' 은 C<sub>0</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기, 수산기나 카르복실기 치환된 알킬기, 시클로알킬기, 수산기함유 시클로알킬기, 또는 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 또는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌)이나 폴리(산화에틸렌)으로 구성된 폴리옥시알킬렌 사슬함유기 또는 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬, R''' 은 폴리(산화에틸렌)-폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌), 폴리(산화에틸렌)강화 사슬, 디올, 디아민, 디카르복실산 및 ABA 트리블록으로 이루어진 군으로부터 선택되는데, 여기서 A는 폴리에스테르이고 B는 폴리(산화에틸렌), 폴리(산화에틸렌)-코(co)-폴리(산화프로필렌), 폴리(산화에틸렌)강화 사슬, 디올, 디아민 및 다이카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되며, R<sub>1</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>이고 M은 비반응성이며, 상기 중합성 조성물은 E0/LA 비가 약 0.1 내지 약 100 이내이다.

#### 청구항 87

제 86 항에 있어서, 상기 디올은 에틸렌 글라이콜, 부탄디올, 아종결 폴리카프로락톤 (polycaprolactone), 폴리(프로필렌 글라이콜), 아종결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르, 주석산으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 디아민은 에틸렌디아민, 헥사메틸렌 디아민, 아미노산, 및 올리고펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 다이카르복실산은 호박산, 세바신산(sebacic acid), 아디핀산, 능금산, 수산, 말레인산, 푸마르산, COOH종결 폴리카프로락톤, 및 COOH종결 폴리에스테르 또는 올리고에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

#### 청구항 88

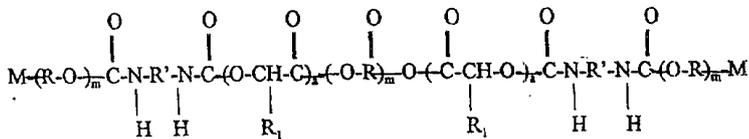
제 86 항에 있어서, 상기 비반응성은 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단기인 조성물.

#### 청구항 89

제 86 항에 있어서, M은 메틸 또는 에틸인 조성물.

#### 청구항 90

하기 화학 구조의 중합체로 구성된 환자의 유착을 감소시키거나 예방하는데사용하기 위한 조성물:



여기서 m 및 a는 양의 정수, R은 R' 이 폴리(산화에틸렌)을 포함하지 않을 때 오로지 프로필렌기가 아니라는 조건부로 에틸렌기 및/또는 프로필렌기, M은 비반응성기, R' 은 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌기, 시클로알킬기나 시클로알킬함유기, 아릴기나 아릴함유기, 4,4'-디페닐메탄(4,4'-diphenylmethane), 톨루엔, 나프탈렌, 4,4'-디시클로헥실메탄(4,4'-dicyclohexylmethane), 시클로헥실(cyclohexyl), 3,3'-디메틸페닐(3,3'-dimethylphenyl), 3,3'-디메틸-디페닐메탄(3,3'-dimethyl-diphenylmethane), 4,6'-크실릴렌(4,6'-xylylene), 3,5,5-트리메틸시클로헥실(3,5,5-trimethylcyclohexyl), 2,2,4-트리메틸헥사메틸렌(2,2,4-trimethylhexamethylene), p-페닐렌(p-phenylene) 또는 폴리(산화에틸렌)함유나 폴리(산화에틸렌) 강화 사슬, M은 비반응성기, R<sub>1</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>이며. 상기 중합성 조성물은 E0/LA 비가 약 0.1 내지 약 100 이내이다.

#### 청구항 91

제 90 항에 있어서, 상기 비반응성은 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬기, 아릴기, 아르알킬기 또는 차단기인 조성물.

#### 청구항 92

제 91 항에 있어서, M은 메틸 또는 에틸인 조성물.