

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-505161

(P2012-505161A)

(43) 公表日 平成24年3月1日(2012.3.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 0 8 1
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00 P	4 C 0 8 6
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 P	4 C 0 8 9
A 6 1 K 6/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 D	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-530332 (P2011-530332)	(71) 出願人	502077988
(86) (22) 出願日	平成21年10月9日 (2009.10.9)		ザ バイオニック イヤ インスティテュート
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月13日 (2011.6.13)		オーストラリア 3002 ヴィクトリア
(86) 国際出願番号	PCT/AU2009/001342		, イースト メルボルン, アルバート ストリート384
(87) 国際公開番号	W02010/040188	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開日	平成22年4月15日 (2010.4.15)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	2008905263	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成20年10月10日 (2008.10.10)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)	(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 生分解性ポリマー-生物活性部分の複合体

(57) 【要約】

本発明は、複数の放出可能な生物活性部分を含む生分解性ポリマーに関する。前記放出可能な生物活性部分は、前記生分解性ポリマーの主鎖にぶら下がって共有結合されており、前記生分解性ポリマーの主鎖は、それぞれ生分解性部分を介して結合されたモノマー単位から形成されており、前記生物活性部分は、前記ポリマー主鎖の生分解速度と等しい又はそれより速い速度で放出されることが可能である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

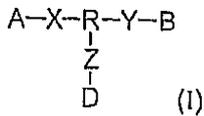
【請求項 1】

複数の放出可能な生物活性部分を含む生分解性ポリマーであって、前記放出可能な生物活性部分は、前記生分解性ポリマーの主鎖にぶら下がって共有結合されており、前記生分解性ポリマーの主鎖は、それぞれ生分解性部分を介して結合されたモノマー単位から形成されており、前記生物活性部分は、前記ポリマー主鎖の生分解速度と等しい又はそれより速い速度で放出されることが可能である生分解性ポリマー。

【請求項 2】

一般式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

A 及び B は、同じ又は異なるが、ポリマー主鎖の残部を表し、(i) 式 (I) に示されているような一つ又は複数の - X - R (Z D) - Y - を含み、そして (ii) それぞれ生分解性部分を介して結合されたモノマー単位から形成されており、生分解性ポリマーの所定の - X - R (Z D) - Y - 部分における各 X、Y、R、Z 及び D は同じ又は異なり；

X 及び Y は、それぞれ独立して生分解性部分であり；

R は、直鎖又は分枝の、置換されていてもよい炭化水素を表し；

20

Z はスペーサー部分であり；そして

D は放出可能な生物活性部分である] を有し、

生物活性部分 (D) は、ポリマー主鎖の生分解速度と等しい又はそれより速い速度で放出されることが可能である、請求項 1 に記載の生分解性ポリマー。

【請求項 3】

各 - X - R (Z D) - Y - 部分における X 及び Y は、それぞれ独立してエステル又はカルバメート部分である、請求項 2 に記載の生分解性ポリマー。

【請求項 4】

重合ジオール残基の総モル数に対して 25 モル % 未満の C_{2-10} ジオールから誘導された重合残基を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の生分解性ポリマー。

30

【請求項 5】

ポリマーを形成するために重合されたモノマーの総モル数に対して少なくとも 30 モル % の放出可能な生物活性剤 (D) を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の生分解性ポリマー。

【請求項 6】

ポリマー主鎖を形成するモノマー単位が、アミド、カルバメート、エステル、無水物及びウレアから選ばれる生分解性部分で結合されている、請求項 1 又は 2 に記載の生分解性ポリマー。

【請求項 7】

D が、Z を通して R に、エステル、アミド、チオール、無水物、イミド、カーボネート、ペルオキシド、ペルオキシエステル、リン酸エステル、チオエステル、硫酸エステル、カルバメート、アゾ又はボロン酸エステル部分によって結合されている、請求項 2 に記載の生分解性ポリマー。

40

【請求項 8】

D が、Z を通して R に、エステル、イミド、カーボネート、カルバメート、又はリン酸エステル部分によって結合されている、請求項 7 に記載の生分解性ポリマー。

【請求項 9】

Z が、- O - ; - C (O) - ; 及び置換されていてもよい、- O C (O) - C_{1-18} アルキレン - C (O) - ; - C (O) O - C_{1-18} アルキレン - C (O) - ; - N R^a C (O) - C_{1-18} アルキレン - C (O) - ; - C (O) O - C_{1-18} アルキレン - O

50

- ; - O - C₁₋₁₈ アルキレン - O - ; - O - C₁₋₁₈ アルキレン - NR^a - ; - O - C(O) - C₁₋₁₈ アルキレン - NR^a - ; - C(O) - C₁₋₁₈ アルキレン - NR^a - ; - OC(O) - C₁₋₁₈ アルキレン - O - ; - C(O) - C₁₋₁₈ アルキレン - O - ; 及び - C(O)NR^a - C₁₋₁₈ アルキレン - NR^a - から選ばれ、前記 R^a は、水素、C₁₋₁₈ アルキル、C₁₋₁₈ アルケニル、C₁₋₁₈ アルキニル、C₆₋₁₈ アリール、C₃₋₁₈ カルボサイクリル、C₃₋₁₈ ヘテロアリール、C₃₋₁₈ ヘテロサイクリル、及び C₇₋₁₈ アリールアルキルから選ばれる、請求項 2、7 及び 8 のいずれか 1 項に記載の生分解性ポリマー。

【請求項 10】

R が、1 ~ 12 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝の、置換されていてもよい炭化水素である、請求項 2、及び 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の生分解性ポリマー。

10

【請求項 11】

生物活性部分 (D) が、5 - アルファ - レダクターゼ阻害薬、抗アメーバ薬、アミノサリチレート、麻酔薬 (全身及び局所)、鎮痛剤、アンジオテンシン阻害薬、食欲抑制剤、制酸剤、抗血管新生薬、抗狭心症薬、抗不整脈薬、抗関節炎薬、抗生物質、抗菌剤、抗体、抗凝固剤、抗けいれん剤、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗真菌剤、駆虫薬、抗ヒスタミン、降圧剤、抗高脂血症薬、抗感染薬、抗炎症薬、制吐薬、抗マラリア剤、代謝拮抗剤、抗片頭痛薬、抗有糸分裂薬、抗寄生虫薬、抗パーキンソン薬、抗精神病薬、抗原虫薬、鎮咳薬、抗潰瘍薬、抗ウィルス薬、抗不安薬、気管支拡張薬、充血除去剤及び去痰薬、がん療法及び関連薬剤、心臓血管用薬剤、中枢神経系用薬剤、ベンゾジアゼピン、ベータ - アドレナリン遮断薬、ピスホスホネート、カルシウムチャンネル遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、ケモカイン受容体アンタゴニスト、クマリン及びインダジオン、cox - 2 阻害薬、避妊薬、細胞毒性薬、利尿薬、糖尿病療法、成長ホルモン、生殖医療用薬剤、造血剤、グルコース調節剤、成長促進剤、H₂ アンタゴニスト、ヘパリン及びヘパリンアンタゴニスト、ホルモン補充療法、止血剤、免疫抑制剤、免疫刺激剤、強心薬、インターフェロン、ホルモン及び類似体、性的不全治療薬、キナーゼ阻害薬、下剤、ロイコトリエン修飾剤、マクロライド、肥満細胞安定剤、筋弛緩剤 / 刺激剤、散瞳薬、神経筋遮断薬、肥満治療薬、眼科用薬剤、骨粗鬆症薬、疼痛治療薬、ペプチド及びポリペプチド、末梢血管拡張薬、血小板阻害薬 / 刺激薬、プロラクチン阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、タンパク質治療薬、プロトンポンプ阻害薬、放射性医薬品、呼吸器用薬剤、鎮静剤、殺精子剤、ステロイド、禁煙薬、スタチン、興奮剤及び精神安定剤、スルホンアミド、甲状腺剤、尿酸性化薬 / アルカリ性化薬、及び血管拡張薬から選ばれる、前記請求項のいずれか 1 項に記載の生分解性ポリマー。

20

30

【請求項 12】

生物活性部分 (D) が、アラトロフロキサシン、パロフロキサシン、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン、ダノフロキサシン、デラフロキサシン、デキストロフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、エンロフロキサシン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、マルボフロキサシン、モキシフロキサシン、ナジフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オルビフロキサシン、ペフロキサシン、シタフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、トスルフロキサシン、トロバフロキサシン、パルプロ酸、ベンゾカイン及びプロカインから選ばれる、前記請求項のいずれか 1 項に記載の生分解性ポリマー。

40

【請求項 13】

生物活性部分 (D) が、デキストロフロキサシン、レボフロキサシン、ベンゾカイン及びプロカインから選ばれる、前記請求項のいずれか 1 項に記載の生分解性ポリマー。

【請求項 14】

生物活性部分 (D) が、ポリマー主鎖の生分解速度より速い速度で放出可能である、前記請求項のいずれか 1 項に記載の生分解性ポリマー。

【請求項 15】

50

Dが、Zを通してRに、ポリマー主鎖を形成するモノマー単位を結合している生分解性部分よりも高い加水分解的切断の受けやすさを有している生分解性部分によって結合されている、請求項2に記載の生分解性ポリマー。

【請求項16】

生分解性部分が、それらの加水分解的切断の受けやすさの順に示された、無水物部分>エステル部分>カルバメート>アミドから選ばれる、請求項15に記載の生分解性ポリマー。

【請求項17】

生物活性部分を対象に送達する方法であって、前記方法は、請求項1～16のいずれか1項に記載の生分解性ポリマーを対象に投与することを含む方法。

10

【請求項18】

生分解性ポリマーが投与される様式が、埋込み、経口、非経口、吸入、口腔内、肺内、耳内、眼内、鼻腔内、局所、直腸内、膈内及びそれらの組合せから選ばれる、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

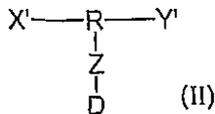
持続性の生物活性部分送達システムであって、請求項1～16のいずれか1項に記載の生分解性ポリマーを含むシステム。

【請求項20】

請求項1～16のいずれか1項に記載の生分解性ポリマーの製造法であって、式(II)

20

【化2】



[式中、

X'及びY'は、それぞれ独立して、(a)適合性のある化学官能基を有するモノマーとの重合を受けることができ、(b)適合性のある化学官能基と反応して生分解性部分をもたらす官能基であり；

R、Z及びZは、前記請求項のいずれか1項に定義の通りである]のモノマー-生物活性部分の複合体を、適合性のある化学官能基を含む少なくとも一つのモノマーと重合させるステップを含む方法。

30

【請求項21】

X'及びY'が、それぞれ独立して、ヒドロキシル、アミン、カルボン酸、イソシアネート、及びカルボン酸ハロゲン化物から選ばれる、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

X'及びY'がどちらもヒドロキシルであり、モノマー-生物活性剤の複合体が、ポリイソシアネート、ポリ酸及びそれらの組合せから選ばれるモノマーと重合される、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

ポリイソシアネートが、m-フェニレンジイソシアネート、p-フェニレンジイソシアネート、2,4-トルエンジイソシアネート、2,6-トルエンジイソシアネート、1,6-ヘキサメチレンジイソシアネート、1,4-ヘキサメチレンジイソシアネート、1,3-シクロヘキサジイソシアネート、1,4-シクロヘキサジイソシアネート、ヘキサヒドロ-トルエンジイソシアネート及びその異性体、イソホロンジイソシアネート、ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート、1,5-ナフチレンジイソシアネート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、2,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、4,4'-ピフェニレンジイソシアネート、3,3'-ジメトキシ-4,4'-ピフェニレンジイソシアネート、3,3'-ジメチル-ジフェニルプロパン-4,4'-ジイソシアネート、2,4,6-トルエントリイソシアネート、及び4,4'-ジメチル-ジフェニルメタン-2,2',5,5'-テトライソシアネートから選ばれる、請求項22に

40

50

記載の方法。

【請求項 24】

ポリ酸が、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、フタル酸、ドデカン二酸、イソフタル酸、テレフタル酸、ドデシルコハク酸、ナフタレン-2,6-ジカルボン酸、ナフタレン-2,7-ジカルボン酸、シクロヘキサジカルボン酸、イタコン酸、マロン酸、及びメサコン酸から選ばれる、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

モノマー-生物活性部分の複合体が、生物活性部分(D)がそのように形成されたポリマー主鎖の生分解速度より速い速度で放出可能であるように選択される、請求項 20 に記載の方法。

10

【請求項 26】

D が、Z を通して R に、X' 及び Y' と適合性のある化学官能基を含むモノマーとの反応で形成された生分解性部分よりも高い加水分解的切断の受けやすさを有する生分解性部分によって結合されている、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 27】

生分解性部分が、それらの加水分解的切断の受けやすさの順に示された、無水物部分 > エステル部分 > カルバメート > アミドから選ばれる、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

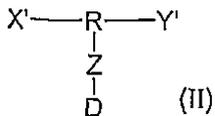
請求項 1~16 のいずれか 1 項に記載の生分解性ポリマーを含む縫合糸、歯科用品、整形外科用固定具、経皮パッチ、結紮クリップ、血管移植片、眼科用インプラント、ステント、デバイスコーティング又は再生医療用スキャフォールド。

20

【請求項 29】

生分解性ポリマーの製造に使用するのに適切なモノマー-生物活性部分の複合体であって、一般式(II)：

【化 3】



[式中、

30

X' 及び Y' は、それぞれ独立して、(a) 生分解性ポリマーを形成するために、適合性のある化学官能基を有するモノマーとの重合を受けることができ、(b) 適合性のある化学官能基と反応して生分解性部分もたらず官能基であり；

R は、直鎖又は分枝の、置換されていてもよい炭化水素を表し；

Z はスペーサー部分であり；そして

D は放出可能な生物活性部分である] の構造を有するモノマー-生物活性部分の複合体

【請求項 30】

X' 及び Y' が、それぞれ独立して、ヒドロキシル、アミン、カルボン酸、イソシアネート、及びカルボン酸ハロゲン化物から選ばれる、請求項 29 に記載のモノマー-生物活性部分の複合体。

40

【請求項 31】

D が、Z を通して R に、エステル、イミド、カーボネート、カルバメート、又はリン酸エステル部分によって結合されている、請求項 29 又は 30 に記載のモノマー-生物活性部分の複合体。

【請求項 32】

生物活性剤(D)が、アラトロフロキサシン、パロフロキサシン、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン、ダノフロキサシン、デラフロキサシン、デキストロフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、エンロフロキサシン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、

50

マルボフロキサシン、モキシフロキサシン、ナジフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オルビフロキサシン、ペフロキサシン、シタフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、トスルフロキサシン、トロバフロキサシン、バルプロ酸、ベンゾカイン及びプロカインから選ばれる、請求項 29、30又は31に記載のモノマー - 生物活性部分の複合体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生分解性ポリマー - 生物活性部分の複合体、該ポリマーの製造法、及び該ポリマーの製造に適切なモノマー - 生物活性部分の複合体に関する。当該複合体は、生物医学的用途のためのコーティング、スキャッフールド、ステント及び包帯として、また薬物送達デバイスに使用できる。本発明はまた、該複合体を含む持続性の生物活性部分送達システム、及び生物活性部分を対象に送達するための方法にも関する。

10

【背景技術】

【0002】

小分子治療薬の標的化され制御された送達は目下の大きな関心分野である。治療薬の部位特異的送達は、多くの異なる状態を治療するための非常に望ましい特徴である。特に、治療薬を含有する製品はヒト又は動物の体内に埋め込まれることもある。しかしながら、そのような製品の効果及び安全性の増大がまだ求められている。

【0003】

20

薬物送達の一つの形態は、薬物部分を特定の場所に運搬/保持するポリマーの使用を伴う。これに対する取組みがいくつか開発されている。初期の制御放出法は、特に経口投与を通じて、生理的条件下でポリマー構造が分解して薬物が放出されるという薬物 - ポリマー製剤であった。後期の開発は、混合又は共有結合に基づく薬物 - ポリマー系の製造などであった。

【0004】

混合に基づく手法は、ポリマー薬物混合物を製造し、これを固体デバイスに配合するというものである。結合に基づく手法は、薬物分子をポリマー形成におけるモノマーとして使用し、その結果薬物分子がポリマー主鎖の一部を形成するというもの、又は薬物分子を予め形成されたポリマー主鎖に共有結合させるというものである。結合的手法は、いわゆる薬物 - ポリマーの複合体を生み出した。

30

【0005】

混合的手法の主な不利益は、治療薬の放出がポリマー構造の分解に大きく依存していることである。この結果、薬物放出速度がうまく制御できず、非制御用量が送達される可能性がある。さらに混合物中に配合できる薬物の量も制限される（典型的には < 10 重量%）。

【0006】

結合的手法もそれに付随するいくつかの問題がある。薬物がポリマー主鎖の一部を形成している場合、ポリマー構造は薬物を放出するために分解しなければならない。このことは当然ながら、薬物が放出されている間ポリマー構造を少なくとも維持することが望ましい場合には不都合であろう。予め形成されたポリマー主鎖に薬物分子を共有結合させることにも問題がある。特に、立体的及び熱力学的制約が、共有結合できる生物活性部分の量に影響を及ぼしたり、ポリマー主鎖に沿った生物活性部分の分配にも影響を及ぼし、ひいては生物活性部分の放出に対する制御が低下しうる。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

そこで、既存の材料及び/又はそれらの製造法に付随する一つ又は複数の不利益又は欠点に対処し又はそれらを改善する新規ポリマー - 生物活性部分の複合体を開発する、又は少なくともそのような材料及びそれらの製造法に対する有用な代替を提供するための余地

50

が依然として残されている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

そこで、本発明は複数の放出可能な生物活性部分を含む生分解性ポリマーを提供する。前記放出可能な生物活性部分は、生分解性ポリマーの主鎖にぶら下がって共有結合されており、前記生分解性ポリマーの主鎖は、それぞれ生分解性部分を介して結合されたモノマー単位から形成されており、前記生物活性部分は、ポリマー主鎖の生分解速度と等しい又はそれより速い速度で放出されることが可能である。

【0009】

本発明の重要な特徴は、生物活性部分がポリマー主鎖の生分解速度と等しい又はそれより速い速度で放出されることが可能ということである。生分解性ポリマーにそのような相対的放出及び生分解速度を付与することによって、ポリマー主鎖が実質的生分解を受けることなしに生物活性部分を都合よく放出することができる。

10

【0010】

本発明による生分解性ポリマーは、ポリマー主鎖の構造的完全性を維持している間に生物活性部分の制御送達が求められる用途に特に有用であることが分かった。例えば、感染対策に使用するためのコーティングの提供において、本発明による生分解性ポリマーは、生物活性部分の実質的送達を可能にするのに足る期間、ポリマー主鎖の材料特性を保持する。本発明によるポリマー主鎖も生分解性であるので、一定期間の後、該主鎖も生体適合性分解産物に分解する。ポリマー主鎖は好ましくはインビボで再吸収可能である。

20

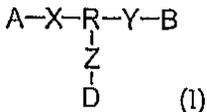
【0011】

本発明による生分解性ポリマーは、分子構造の点から定義することもできる。

そこで、本発明は、そのポリマー主鎖の一部として、複数の一般式(I)の部分を含む生分解性ポリマーも提供する。

【0012】

【化1】



【0013】

30

式中、

A及びBは、同じ又は異なるが、ポリマー主鎖の残部を表し、(i)式(I)に示されているような一つ又は複数の-X-R(ZD)-Y-部分を含み、そして(ii)それぞれ生分解性部分を介して結合されたモノマー単位から形成されており；

X及びYは、それぞれ独立して生分解性部分であり；

Rは、直鎖又は分枝の、所望により置換されていてもよい炭化水素を表し；

Zはスペーサー部分であり；そして

Dは放出可能な生物活性部分である。

ここで、生物活性部分(D)は、ポリマー主鎖の生分解速度と等しい又はそれより速い速度で放出されることが可能である。

40

【0014】

生分解性ポリマーの各-X-R(ZD)-Y-部分は同じでも異なってもよい。

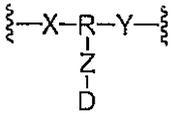
生分解性ポリマーの所定の-X-R(ZD)-Y-部分における各X、Y、R、Z及びDは同じでも異なってもよい。

【0015】

何らかの誤解を避けるために、“一般式(I)の部分”は、

【0016】

【化 2】



【0017】

を指すものとする。A 及び B は、(i) “部分” がポリマー主鎖の一部を形成していることをより明確に描くため、及び(ii) ポリマー主鎖の残部の性質を定義するために式(I)に示されている。

【0018】

本明細書において、“ポリマー主鎖の一部”を形成しているという表現は、式(I)の部分(すなわち A 及び B を除く)は、ポリマー鎖(すなわち A 及び B を含む)を形成するために各々接続された原子の連なり(string of atoms)の一部であることを意味する。言い換えれば、式(I)の部分はポリマー主鎖からぶら下がっているのではない。とは言え、式(I)の部分における基 Z 及び D は、ポリマー主鎖からぶら下がっていることは分かるであろう。

10

【0019】

A 及び B の例は、以下により詳細に記載するが、ポリウレタン、ポリ無水物、ポリカーボネート、ポリウレア、ポリアミド、ポリイミド及びポリエステルポリマー鎖、並びにそれらのコポリマーを含む。

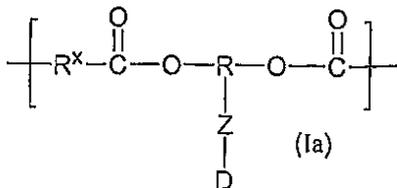
【0020】

例えば、一般式(I)の部分は、適切なモノマーと共に、以下の一般式(Ia)、(Ib)及び(Ic)にそれぞれ図示されているようにポリエステル、ポリウレタン又はポリ無水物の反復単位を形成しうる。

20

【0021】

【化 3】



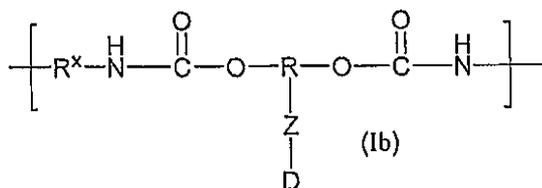
30

【0022】

式中、R、Z 及び D は本明細書中に定義の通りであり、R[×] は所望により置換されていてもよいアルキル、アリール又はアルキルアリール基であり、ポリエステルの各反復単位について、各 R、Z、D 及び R[×] は同じでも異なってもよい。

【0023】

【化 4】



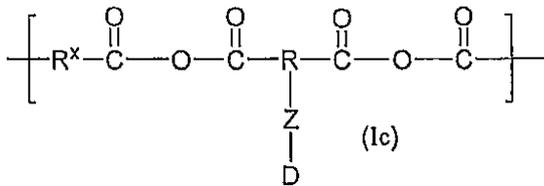
40

【0024】

式中、R、Z 及び D は本明細書中に定義の通りであり、R[×] は所望により置換されていてもよいアルキル、アリール又はアルキルアリール基であり、ポリウレタンの各反復単位について、各 R、Z、D 及び R[×] は同じでも異なってもよい。

【0025】

【化 5】



【0026】

式中、R、Z及びDは本明細書中に定義の通りであり、R^xは所望により置換されていてもよいアルキル、アリール又はアルキルアリール基であり、ポリウレタンの各反復単位について、各R、Z、D及びR^xは同じでも異なってもよい。

10

【0027】

当業者であれば、一般式(Ia)、(Ib)及び(Ic)中の各エステル、カルバメート及び無水物部分は、一般式(I)で定義されたX及びYの生分解性部分の例であることは分かるであろう。

【0028】

本発明による生分解性ポリマーは、それ自体が製品もしくはデバイスの一部を形成しても又は製品もしくはデバイスに成形されてもよい。あるいは既存の製品又はデバイスのコーティングとして提供されてもよい。

【0029】

生分解性ポリマーは、生物活性部分を対象に送達するための効果的で効率のよい手段を提供する。

20

別の側面において、本発明は生物活性部分を対象に送達する方法を提供し、該方法は、本発明による生分解性ポリマーを対象に投与することを含む。

【0030】

生分解性ポリマーの生物活性部分放出機能を通じて、該ポリマーは、都合よく持続性の生物活性部分送達システムとして機能する、又はそのシステムの一部を形成することもできる。

【0031】

そこで、更なる側面において、本発明は持続性の生物活性部分送達システムを提供し、該システムは本発明による生分解性ポリマーを含む。

30

本発明の一態様において、放出可能な生物活性部分は、ポリマー主鎖に一つ又は複数のスペーサー部分を介して共有結合されている。

【0032】

本発明の更なる態様において、生分解性ポリマーは、全ポリマーに対して、少なくとも10重量%、好ましくは少なくとも20重量%、さらに好ましくは少なくとも30重量%の放出可能な生物活性部分の含有量を有する。

【0033】

本発明のなお更なる態様において、生分解性ポリマーは、二つ以上の異なる放出可能な生物活性部分を含有する。

本発明のなお更なる態様において、放出可能な生物活性部分は、過剰の分子フラグメントに邪魔されずに(unencumbered)ポリマー主鎖から放出されることが可能である。

40

【0034】

前述のいずれか一つの態様の好適な形態において、ポリマー主鎖からの生物活性部分の放出は、ポリマー主鎖が相当分解する前に実質的に完了する。

前述のいずれか一つの態様のさらに好適な形態において、ポリマー主鎖は、インビボ条件下でその構成モノマーに実質的に分解可能である。

【0035】

前述のいずれか一つの態様のなおさらに好適な形態において、生物活性部分は薬物部分である。

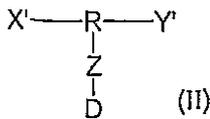
本発明はまた、本発明による生分解性ポリマーの製造法も提供し、前記方法は、式(II)

50

) :

【 0 0 3 6 】

【 化 6 】



【 0 0 3 7 】

[式中、

X' 及び Y' は、それぞれ独立して、(a) 適合性のある化学官能基を有するモノマーとの重合を受けることができ、(b) 適合性のある化学官能基と反応して生分解性部分をもたらす官能基であり；

10

R は、直鎖又は分枝の、所望により置換されていてもよい炭化水素を表し；

Z はスペーサー部分であり；そして

D は放出可能な生物活性部分である] のモノマー - 生物活性部分の複合体を、適合性のある化学官能基を含む少なくとも一つのモノマーと重合させるステップを含む。

【 0 0 3 8 】

更なる側面において、少なくとも一つの放出可能な生物活性部分と少なくとも一つの重合可能な部分とを含む少なくとも一つの第一のモノマーを用意し；所望により、前記第一のモノマーの少なくとも一つの重合可能な部分と反応する少なくとも一つの重合可能な部分を含む少なくとも一つの第二のモノマーを用意し；前記第一のモノマーと所望により前記第二モノマーを、所望により二つ以上の官能基を含む一つ又は複数のスペーサー部分の存在下、生物活性部分の治療効果を実質的に妨害しない条件下で重合することによる本発明の生分解性ポリマーの製造法を提供する。

20

【 0 0 3 9 】

さらにまた、埋込み可能なスキャフオールド、ステント又は生物医学用コーティング又は包帯又は接着剤の製造における本発明の生分解性ポリマーの使用も提供する。

さらにまた、本発明の生分解性ポリマーを、生物活性部分、好ましくは薬物部分の送達に使用する方法も提供する。

【 0 0 4 0 】

本発明はまた、モノマー - 生物活性部分の複合体も提供する。該複合体は、a) 一つ又は複数の放出可能な生物活性部分；b) 二つ以上の重合可能部分を含み、放出可能な生物活性部分のうちの一つ又は複数は、生物活性部分の治療効果を妨害しない条件下で重合の前又は後にモノマーから放出されることが可能である。

30

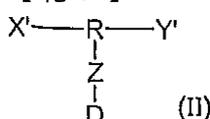
【 0 0 4 1 】

本発明によるモノマー - 生物活性部分の複合体は、分子構造の点から定義することもできる。

そこで、別の側面において、本発明は、生分解性ポリマー - 生物活性部分の複合体の製造に使用するのに適切なモノマー - 生物活性部分の複合体を提供し、前記モノマー - 生物活性部分の複合体は、一般式(II)：

【 0 0 4 2 】

【 化 7 】



【 0 0 4 3 】

[式中、

X' 及び Y' は、それぞれ独立して、(a) 生分解性ポリマーを形成するために、適合性のある化学官能基を有するモノマーとの重合を受けることができ、(b) 適合性のある化学官能基と反応して生分解性部分を提供する官能基であり；

R は、直鎖又は分枝の、所望により置換されていてもよい炭化水素を表し；

50

Zはスペーサー部分であり；そして

Dは放出可能は生物活性部分である]の構造を有する。

【0044】

一態様において、モノマー - 生物活性部分の複合体の二つ以上の重合可能部分（例えば一般式(II)のX'及びY'）は、それぞれ独立して、ヒドロキシル、アミン、カルボン酸、イソシアネート、及びカルボン酸ハロゲン化物から選ぶことができる。

【0045】

本発明のモノマー - 生物活性部分の複合体は、特に万能であることがわかり、当該技術分野で周知の技術を用いて一つ又は複数のモノマーと都合よく重合させることができる。

本発明の更なる側面は、以下の本発明の詳細な説明において示される。

10

【図面の簡単な説明】

【0046】

本発明の好適な態様を、添付の図面を参照しながら、単に例として本明細書中に示す。

【図1】図1は、37の生理的条件下でインキュベーション後の生分解性ポリマーの生分解を立証する重量減を示す。

【図2】図2は、1：1のモル比のレボフロキサシンモノグリセリドとヘキサメチレンジイソシアネートから製造されたレボフロキサシン - ポリウレタン複合体（実施例20）からのレボフロキサシン及び対応するレボフロキサシン含有モノマー、すなわちレボフロキサシン - モノグリセリドのインビトロ放出を示す。

【図3】図3は、実施例25、26、27及び28に記載された生分解性ポリマーからのレボフロキサシンのインビトロ放出を、放出されたレボフロキサシンの累積量対時間のグラフで示す。

20

【図4】図4は、レボフロキサシン - 複合体ポリマーフィルムの黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)に対する抗菌活性を示す。片面を被覆された直径6mmのディスク(10%w/wレボフロキサシン - 実施例36)（）であって、異なる形状のもの(57%w/wレボフロキサシン - 実施例20)（ - ディスク； - スクエア）を植菌されたばかりの細菌叢に毎日移し、インキュベートして阻害ゾーンを測定した。データは、6個のディスクから測定された平均阻害ゾーン(mm) ± 標準誤差である。

【図5】図5は、実施例CE1、13、14、16及び17に記載されたポリマーからのバルプロ酸のインビトロ放出を、放出されたバルプロ酸の累積量対時間のグラフで示す。

30

【図6】図6は、本発明による生分解性ポリマーの単純化された構造を示す。

【図7】図7は、多種の薬物を有する本発明による生分解性ポリマーの単純化された構造を示す。

【図8】図8は、多種のリンカータイプ及び薬物を有する本発明による生分解性ポリマーの単純化された構造を示す。

【発明を実施するための形態】

【0047】

“不安定な(labile)”及び“放出可能な(releasable)”という用語は本明細書では同義語として使用されうる。

ポリマーに共有結合した生物活性部分を有するポリマーは、当該技術分野では多くの場合、“ポリマー - 生物活性部分の複合体”と呼ばれている。そこで、本発明の生分解性ポリマーも、“生分解性ポリマー - 生物活性部分の複合体”、又は単に複合体と呼ぶのが便利であろう。

40

【0048】

本発明の生分解性ポリマーは、生物活性部分がポリマー主鎖に共有結合している又はポリマー主鎖を“官能化”していることから、“官能化”生分解性ポリマーと記載することもできる。

【0049】

本発明による複合体の重要な特徴は、それらが“生分解性”であることである。本発明の文脈において“生分解性”であるということは、ポリマー又はポリマー主鎖が、時間経

50

過とともに、生理的条件下又は生物環境中で実質的分解を受けることを意味する。言い換えれば、ポリマー主鎖は、物理的分解とは対照的に、生物環境中で（例えば対象の体内で又は血液、組織などの生物材料と接触して）化学的分解による分解（すなわち分子量の縮減）を受けやすい分子構造を有している。そのような化学的分解は、典型的には、主鎖の分子構造の一部を形成している不安定な部分又は生分解性部分の加水分解によるものであろう。従って、そのような不安定な部分又は生分解性部分は一般的に加水分解的切断を受けやすい。

【0050】

本明細書において、“生物組織”のような生物材料への言及は、インビボ（例えば対象の細胞又は組織）及びインビトロ（例えば培養細胞）における細胞又は組織を含むものとする。

10

【0051】

生分解性であることによって、本発明による複合体は、生物活性部分を、例えば対象の体内で、残りの複合体構造を対象から後で除去する必要なしに放出させるのに都合よく使用できる。

【0052】

ポリマーの生分解特性の重要な特徴は、その主鎖が、生分解性部分を介してそれぞれ結合されたモノマー単位から形成されていることである。そのような特徴を持つことによって、本発明によるポリマーは、実質的に非毒性の残基に都合よく生分解されうる。

【0053】

例えば、式(I)に示された - X - R (Z D) - Y - 部分は、生分解性部分 X 及び Y を介してポリマー主鎖 (A 及び B によって表されている) の残部に結合され、A 及び B は、それ自体、生分解性部分を介して結合されたモノマー単位からそれぞれ形成されている。

20

【0054】

本明細書において、“生分解性部分”という表現は、生理的条件下又は生物環境中で化学的分解を受けることができる部分を意味するものとする。そのような化学的分解は、典型的には加水分解によるものであろう。換言すれば、生分解性部分は加水分解的切断を受けやすい。本発明の文脈において、生分解性部分は、ポリマー主鎖を形成するモノマー単位を連結又は結合する役割を果たす。従って、生分解性部分がポリマーの生分解特性を生み出していることは理解されるであろう。

30

【0055】

当業者であれば、生理的条件下又は生物環境中で加水分解的切断を一般的に受けやすい部分のタイプは分かるであろう。そのような部分（一般式(I)で X 及び Y によって表されている）は、アミド、ウレタン（カルバメート）、エステル、無水物、ウレア及びカーボネートなどでありうる。本発明による生分解性ポリマーは、そのような部分の組合せを含みうる。

【0056】

一態様において、生分解性ポリマー中のすべての - X - R (Z D) - Y - 部分の X 及び Y は、それぞれ独立してエステル又はウレタン部分である。

当業者であれば、生物環境中で加水分解的切断を一般的に受けにくい部分のタイプは分かるであろう。そのような部分は、カルボニル、シロキサ、スルホン、エーテル、オレフィン（すなわち C - C、例えばアルキレン、アルケニレン及びアルキニレン）及びハロゲン化オレフィンなどでありうる。

40

【0057】

上記のように、本発明による生分解性ポリマーは、生分解性部分を介して互いに結合されているモノマー単位のみを含む。“モノマー単位”とは、重合されてポリマーを形成するビルディングブロックを意味する。モノマー単位は、それ自体、マクロモノマー単位（すなわち、典型的には低分子量ポリマーであり、それ自体モノマー単位を含有するモノマー単位のこと - 通常マクロマーと呼ばれる）のこともある。モノマー単位がマクロマーである場合、それらも生分解性部分を介して結合されているモノマー単位からのみ形成され

50

ていなければならない。

【0058】

例えば、生分解性ポリマーはポリエステルでありうる。その場合、重合されてポリエステルを形成するモノマー単位、典型的には二酸及びジオールは、それぞれ生分解性のエステル部分を介して結合されている。生分解性ポリマーはポリウレタンであってもよい。その場合、重合されてポリウレタンを形成するモノマー単位、典型的にはジイソシアネート及びジオールは、それぞれ生分解性のウレタン部分を介して結合されている。生分解性ポリマーは、ジイソシアネートとポリエステルマクロマーを重合させることによって形成されたポリ(ウレタン-エステル)であってもよい。その場合、ポリエステルマクロマーは、生分解性部分を介して結合されたモノマー単位から形成され(上記の通り)、それとジイソシアネートとの重合により、生分解性のウレタン又はエステル部分を介してすべて結合されたモノマー単位を有するポリ(ウレタン-エステル)が生じる。

10

【0059】

従って、本発明は、生分解性ポリマーが非生分解性部分を介して互いに結合されたモノマー単位を含むというような状況を包含するつもりはないことは理解されるであろう。例えば、生分解性ポリマーはポリエーテルではあり得ない。生分解性ポリマーは、ジイソシアネート及び二酸をポリエーテルマクロマー(例えば、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールなどのポリアルキレングリコール)とそれぞれ重合させることによって形成されるポリ(ウレタン-エーテル)又はポリ(エステル-エーテル)のようなポリエーテルを含むポリマーでもあり得ない。その場合、ポリエーテルマクロマーは、非生分解性部分(すなわちエーテル)を介して結合されたモノマー単位(例えば、 $(OR)_n$)から形成され、それとジイソシアネート又は二酸との重合はそれぞれ、非生分解性部分を介して結合されたモノマー単位を有するポリ(ウレタン-エーテル)又はポリ(エステル-エーテル)を生じる。

20

【0060】

本発明による複合体の生分解性の特徴は、好都合にもそのポリマー主鎖が実質的に非毒性の残基に分解することを可能にする。このことは、有毒な残基を生じうるポリエーテル又はポリビニルのような非生分解性ポリマーセグメントをそれらの主鎖内に含むポリマー-生物活性部分の複合体とは対照的である。例えば、一部のポリエーテルはヒト及び動物に有毒であることが知られている。

30

【0061】

さらに、 C_{2-10} 、 C_{2-6} 、 C_{2-3} 、 C_2 ジオール(例えばエチレングリコール及びプロピレングリコール)のような低分子量ジオールもヒト及び動物に有毒でありうる。低分子量ジオールは、ポリウレタン及びポリエステルのようなポリマーの製造においてモノマー又は鎖延長剤として一般的に使用される。そのようなジオールが本発明の生分解性ポリマーの製造に使用されると、それらはその後、その生分解時に遊離されうる。従って、本発明の生分解性ポリマーにおけるそれらの使用は制限するのが望ましいであろう。一方、トリオールのような高級アルコールは典型的にはヒト及び動物に対して低毒性である。

40

【0062】

一態様において、本発明の生分解性ポリマーは、ジオールの重合残基を含み、それらの重合残基の25モル%未満、10モル%未満、又は5モル%未満が低分子量ジオール(C_{2-10} 、 C_{2-6} 、 C_{2-3} 、又は C_2 ジオール)に由来する。

【0063】

更なる態様において、本発明の生分解性ポリマーは、低分子量ジオール(C_{2-10} 、 C_{2-6} 、 C_{2-3} 、又は C_2 ジオール)の重合残基を実質的に含まない。

なお更なる態様において、本発明の生分解性ポリマーをジオールモノマーを用いて製造する場合、そのモノマーの25モル%未満、10モル%未満、又は5モル%未満が低分子量ジオール(C_{2-10} 、 C_{2-6} 、 C_{2-3} 、又は C_2 ジオール)を含む。

【0064】

50

なお更なる態様において、本発明の生分解性ポリマーをジオールモノマーを用いて製造する場合、そのモノマーは低分子量ジオール（ C_{2-10} 、 C_{2-6} 、 C_{2-3} 、又は C_2 ジオール）を実質的に含まない。

【0065】

本明細書中で言及されるモル%ジオール/ジオール残基の値は、ジオール/ジオール残基の総モルに対する値である。

複合体のポリマー主鎖が生分解性であることに加えて、該ポリマー主鎖は、ぶら下がった形でそれに共有結合された複数の放出可能な生物活性成分を有する。

【0066】

生物活性部分が“ぶら下がった形”であるということは、それらがポリマー主鎖の一部を直接形成していないため、ポリマー主鎖の鎖長を縮減せずに放出可能であることを意味する。このことは、一般式(I)によってより明白に示されている。

【0067】

生物活性部分が“放出可能”、“不安定”、又は“放出できる”とは、それらがポリマー主鎖から共有分断(covalently decoupled)又は切断されて、生物活性形で提供できることを意味する。上記一般式I及びIIに照らすと、該部分は、従ってZ基から放出又は切断可能でDそのものを得ることができる。該部分の放出は、一般的に複合体が生理的条件又は生物環境に暴露されることによって促進される。

【0068】

生物活性部分の放出能力は、一般的にはそれらが生分解性部分を介して直接的に又はスパーサー部分を通してポリマー主鎖にぶら下がった形で結合されていることの結果であろう。本明細書に記載されているように、生分解性部分の加水分解的切断は、従って生物活性部分の放出を促進する。これに関する更なる詳細は以下に記載する。

【0069】

本発明による生分解性ポリマーは、それらが対象への投与に適切(すなわちインビボ用途に適切)であるように都合よく調製することができる。

一態様に従って、生物活性部分を対象に送達する方法を提供する。該方法は、本発明による生分解性ポリマーを対象に投与することを含む。

【0070】

生分解性ポリマーが対象への投与に“適切”であるとは、対象への複合体の投与が、アレルギー反応及び病的状態を含む容認できない毒性をもたらさないことを意味する。

“対象”という用語は動物又はヒト対象のいずれかを意味する。“動物”とは、霊長類、家畜動物(ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ及びヤギなど)、ペット(イヌ、ネコ、ウサギ及びモルモットなど)、及び捕獲野生動物(動物園環境で一般的に見られるものなど)を意味する。ウサギ、マウス、ラット、モルモット及びハムスターなどの実験室動物も、それらが好都合な試験系を提供しうるので、想定される。一般的に対象はヒト対象であろう。

【0071】

対象への複合体の“投与”とは、組成物を対象に移して生物活性剤が放出されるようにすることを意味する。生物活性剤が放出できさえすれば、投与の様式に特別の制限はない。しかし、一般的には、経口、非経口(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、髄腔内、及び脊髄内など)、吸入(ネブライゼーションなど)、口腔内、肺内、耳内、眼内、鼻腔内、局所、直腸内及び膈内様式によるであろう。

【0072】

生分解性ポリマーは粒状形で提供でき、投与を容易にするために薬理的に許容しうる担体とブレンドしてもよい。“薬理的に許容しうる”とは、担体がそれ自体で対象への投与に適切であることを意味する。言い換えると、対象への担体の投与は、アレルギー反応及び病的状態を含む容認できない毒性をもたらさない。“担体”という用語は、投与される前に複合体が包含されるビヒクルのことである。

【0073】

参考程度に言うならば、当業者は、“薬理的に許容しうる”とは、動物、さらに詳しく

10

20

30

40

50

くはヒトに使用するために連邦政府又は州政府の規制機関によって認可されている又は米国薬局方もしくはその他の一般的に認められている薬局方に掲載されている実体と考えればよい。

【0074】

適切な薬理的に許容しうる担体は、Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Co.、ペンシルベニア州イーストン(1990)に記載されており、これらに限定されないが、水及び油、例えば石油、動物、植物又は合成由来の油、例えば落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油などのような滅菌できる液体である。

【0075】

生分解性ポリマーは、製品又はデバイスの一部を形成しても製品又はデバイスに成形されてもよい。あるいは製品又はデバイスのコーティングとして適用されることも、対象に埋め込むこともできる。“埋め込む”とは、製品又はデバイスが、完全に又は部分的に対象の体内に医学的に導入されるか、又は医学的介入によって対象の天然の(生まれ持った)開口部に導入されて、処置の後もそこに留まることを意図されることを意味する。

【0076】

生物活性部分の適切な用量及び生分解性ポリマーの投与計画は医師が決定でき、治療される特定の状態、ポリマー主鎖からの該部分の放出速度、状態の重症度のほか、対象の一般的な年齢、健康及び体重に依存しうる。

【0077】

投与は、分、時間、日、週、月又は年の間隔で、又はこれらの期間のいずれか一つの間連続的に行われうる。生物活性部分そのものの適切な用量は(すなわち、所定の時間枠内にポリマー主鎖から放出されることになる生物活性部分)、1用量あたり約0.1ng/kg体重~1g/kg体重の範囲内であろう。用量は、1用量あたり1µg~1g/kg体重の範囲、例えば1用量あたり1mg~1g/kg体重の範囲である。一態様において、用量は、1用量あたり1mg~500mg/kg体重の範囲であろう。別の態様において、用量は、1用量あたり1mg~250mg/kg体重の範囲であろう。さらに別の態様において、用量は、1用量あたり1mg~100mg/kg体重の範囲、例えば1用量あたり50mg/kg体重まででありうる。

【0078】

本発明による生分解性ポリマーは、単回投与又は一連の投与で投与されうる。

上記様式による投与に適応された剤形も、生分解性ポリマーを投与製剤の成分の一つとして用いて製剤化できる。眼、耳又は鼻腔投与の場合、生分解性ポリマーは、滴剤、クリームもしくは軟膏の一成分でありうるか、又はインプラント、軟膏もしくはゲルの形態を取る。経口投与の場合、生分解性ポリマーは、錠剤、カプセル又は液体の形態を取るか又はその一成分でありうる。局所投与の場合、生分解性ポリマーは、クリーム、軟膏、ゲル又は液体(例えば点眼剤)の形態を取るか又はその一成分でありうる。非経口投与の場合、生分解性ポリマーは、皮下、筋肉内、静脈内、又は体内への直接的な外科的留置によって投与できる注射用製品又は埋込み用デバイスの一部(例えばペースメーカーのコーティング)となるか又はそのような形態を取るようになる。

【0079】

生分解性ポリマーの形態は、コーティング、フィルム、ペレット、カプセル、ファイバー、ラミネート、泡沫などのように、必要とされる用途に適合するように調整できる。生分解性ポリマーの形態の違いは、生物活性部分の放出プロフィールを変更するための手段を提供する。例えば、ポリマー及び生物活性部分の量は、二つの異なる構造、例えば(a)ポリマーフィルム、及び(b)織物の多繊維マットで同じでよい。表面積対体積、水和速度及び異なる物理的構造からの拡散経路の違いが、本質的に同じポリマーからの生物活性部分の放出速度に違いをもたらしうる。

【0080】

用途に適合するようにポリマーの形態を調整すること、及び生物活性部分の放出プロフ

10

20

30

40

50

ィールをさらに制御するために形態をさらに調整することは、生物活性部分の放出プロフィールを制御するための純粋に組成的及びポリマー構造的な手段に優る追加の利益を提供する。

【0081】

生物活性部分の放出を制御するための組成的／構造的手段のいくつかは、生物活性剤の配合を制御すること；疎水性、柔軟性、分解に対する感受性、ポリマー分解を自己触媒するフラグメントの能力、ポリマーの熱安定性、成形性、注入成形を補助するポリマーの溶解性などの基準を調整するために他のモノマーの組成を制御することなどである。

【0082】

さらに、生分解性ポリマーを様々な形態に製造可能であるという能力は、有益でありうる三次元構造を製造する手段を提供し、それらの用途に対して構造的完全性を提供するほか、特定の場所で生物活性部分の放出を可能にする構造の複合体の配置を制御することによる細胞増殖の制御手段も提供する（例えば、再狭窄を予防又は制御するためのステントにおけるファイバーコーティング又はファイバー）。他の例は、細胞表現型を制御するため、及び異なる種類の細胞体液の侵入をフィルター又は制限するために、構造を多孔質の三次元構造に形成できる能力などである。

【0083】

本発明による生分解性ポリマーは、アッセイなどのインビトロ用途にも使用できる。そのようなインビトロ用途は、生分解性ポリマーをチャンバの中味(constituents)に影響を与えるような反応チャンバのコーティングとして（例えば、細胞増殖を促進する、汚染微生物の増殖を阻止するなど）、又は生物活性部分の供給源を提供するためにアッセイ内の成分として（例えば、ELISA試験のための抗原として）使用することを含む。

【0084】

生分解性ポリマーをインビトロ用途に使用することは、成形されたポリマーの使用を可能にするので、バイオ信号の宿主、細胞／組織成分などの相互作用制御増殖、細胞分離、制御細胞分化のための必須添加薬剤などが提供できる。

【0085】

成形された生分解性ポリマーは、細胞培養器と適合する構造又はある種の条件のインジェクターなどとして作用させるために使用されるインビトロデバイスに形作ることができる。複合体の形態は、単純なペレット又はフィルムから、多層フィルム、繊維性の編物、織物又は電子紡糸構造、プリント構造、スパンキャスト構造、堆積（デポジット）構造又はキャスト構造を経て、多数の形態又は成分を有する発泡又は複合タイプの構造に至るまでの範囲に及びうる。

【0086】

“生物活性部分”という表現（本明細書中の一定の式においては“D”とも表現される）は、本発明による複合体を形成することができる医療用又は獣医学的治療用、予防用又は診断用のあらゆる物質を定義するのに使用される。例えば、生物活性部分は、薬理学的に活性な薬剤（例えば受容体結合アゴニスト又はアンタゴニスト、細胞毒性薬）、薬理的に不活性な薬剤（例えば抗生物質）及びそれらのプロドラッグを含む薬物又は治療上活性な薬剤でありうる。生物活性部分は、一般的には治療的使用のための物質（例えば医薬物質）であろう。その適用（あるいは一つ又は複数の適用）は、対象の生理系との化学的相互作用、又は物理化学的相互作用；又は対象の体内の感染性因子、又は毒素又はその他の毒に対する作用；又はインビトロの細胞などの生物材料との作用を伴う。

【0087】

本明細書において、“治療薬”とは、対象に投与すると、疾患又は障害を治癒、又は少なくともその一つ又は複数の症状をある程度緩和する生物活性部分のことである。

本明細書において、“予防薬”とは、対象に投与すると、疾患又は障害の発生を予防するか、又は治療薬の後に投与すると、疾患又は障害の再発を予防又は遅延させる生物活性部分のことである。

【0088】

10

20

30

40

50

放出されると、生物活性部分は生物活性になるか、又はインビボもしくはインビトロで変換されて生物活性部分になる（例えばプロドラッグの場合のように）。生物活性部分は式IIのモノマーから放出可能であるにもかかわらず、本発明の意図は、該部分が、モノマーが重合されてポリマーを形成した後に放出されることであることは理解されるであろう。

【0089】

生物活性部分は、持続性の生物活性剤送達システムを提供するように生分解性ポリマーから放出させることができる。そのような送達システムは、その最も単純な形態では、例えばペレット又はより複雑な形状などの所望の形状で提供されるポリマーであろう。生理的条件下で又は生物環境とのポリマーの表面積接触を促進するために、発泡製品又は基板上のコーティングの形態で提供することもできる。

10

【0090】

“持続性の生物活性部分の送達”とは、生物活性部分が生分解性ポリマーから、一定期間にわたって、例えば10分以上、30分以上、60分以上、2時間以上、4時間以上、12時間以上、24時間以上、2日以上、5日以上、10日以上、30日以上、2ヶ月以上、4ヶ月以上又は6ヶ月以上にわたって放出されることを意味する。

【0091】

生物活性部分（本明細書中の一定の式においてはDとしても示される）が放出されるためには、（a）該部分をポリマー主鎖に直接結合している共有結合、又は（b）該部分をポリマー主鎖に結合しているスペーサー部分に直接結合している共有結合（例えば、式（I）でDとZ基の間の共有結合）が当然ながら切断される必要がある。便宜上、この共有結合は“カップリング”共有結合と呼ぶこともできる。

20

【0092】

一態様において、カップリング共有結合は炭素-炭素結合ではない。そのような態様において、カップリング共有結合は一般的に、エステル；アミド；無水物；イミド；カーボネート；ペルオキシド；ペルオキシエステル；ホスフェート；チオエステル；スルフェート；ジスルフィド；カルバメート；エーテル；シロキサン；アゾ；オルトエステル；ホスホネート；ペルオキシ；及びボロン酸エステルから選ばれる官能基の一部を形成しているであろう。これらの官能基の中で、無水物、エステル、イミド、カーボネート、カルバメート、及びボロン酸エステルが好適である。

30

【0093】

カップリング共有結合の切断は、加水分解的に促進でき（すなわち加水分解的切断）、水及び酸又は塩基の存在下で起こりうる。一部の態様において、該切断は、一つ又は複数の加水分解酵素又は切断プロセスを触媒又は少なくとも補助するその他の内因性の生物学的化合物の存在下で起こりうる。例えば、エステル結合は加水分解的に切断されてカルボン酸及びアルコールを生成し、アミド結合は加水分解的に切断されてカルボン酸及びアミンを生成しうる。当業者であれば、そのような切断は、本明細書で検討されている生分解性部分の加水分解的切断を意味することは分かるであろう。従って、生物活性部分（D）は、ポリマー主鎖に、所望によりスペーサー部分（Z）を通して、生分解性部分を介して結合されていると言うこともできる。

40

【0094】

前述のように、放出時、生物活性部分はプロドラッグの形態であってもよい。本明細書において、“プロドラッグ”という用語は、生物活性部分の誘導体のことを言う。その誘導体は、それ自体では生物活性部分の活性をほとんど又は全く持たないかもしれないが、インビボ又はインビトロで生物活性部分に変換されることが可能である。そのような誘導体化の例は、生物活性部分上の一つ又は複数のヒドロキシル基のアセチル化で、インビボで放出されると、放出されたプロドラッグは脱アセチル化されて生物活性部分を生じる。

【0095】

“スペーサー”、“スペーサー基”又は“スペーサー部分”という用語は、生物活性部分をモノマー又はポリマー主鎖に連結又は結合できる原子又は任意の直鎖又は分枝の対称

50

又は非対称（不斉）化合物のことを言う。

【0096】

例えば、式（I）及び（II）の構造において、生物活性部分（D）は、Zで示されたスペーサー部分を通してRに結合されている。従って、“スペーサー”、“スペーサー基”又は“スペーサー部分”は、一般的に二価で、DをRに結合している置換基のことである。上で概説したように、スペーサー部分と生物活性部分との間の共有結合は切断可能なので、生物活性部分は放出可能である。

【0097】

適切なスペーサー部分の例は、以下から選ばれる基の二価形を含む。すなわち、オキシ（-O-）、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アシル（-C(O)-を含む）、カルボサイクリル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、カルボサイクリルオキシ、ヘテロサイクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリールチオ、アシルチオ、カルボサイクリルチオ、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロアリールチオ、アルキルアルケニル、アルキルアルキニル、アルキルアリール、アルキルアシル、アルキルカルボサイクリル、アルキルヘテロサイクリル、アルキルヘテロアリール、アルキルオキシアルキル、アルケニルオキシアルキル、アルキニルオキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルアシルオキシ、アルキルオキシアシルアルキル、アルキルカルボサイクリルオキシ、アルキルヘテロサイクリルオキシ、アルキルヘテロアリールオキシ、アルキルチオアルキル、アルケニルチオアルキル、アルキニルチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルアシルチオ、アルキルカルボサイクリルチオ、アルキルヘテロサイクリルチオ、アルキルヘテロアリールチオ、アルキルアルケニルアルキル、アルキルアルキニルアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルアシルアルキル、アリールアルキルアリール、アリールアルケニルアリール、アリールアルキニルアリール、アリールアシルアリール、アリールアシル、アリールカルボサイクリル、アリールヘテロサイクリル、アリールヘテロアリール、アルケニルオキシアリール、アルキニルオキシアリール、アリールオキシアリール、アリールアシルオキシ、アリールカルボサイクリルオキシ、アリールヘテロサイクリルオキシ、アリールヘテロアリールオキシ、アルキルチオアリール、アルケニルチオアリール、アルキニルチオアリール、アリールチオアリール、アリールアシルチオ、アリールカルボサイクリルチオ、アリールヘテロサイクリルチオ、及びアリールヘテロアリールチオなどで、存在する場合、任意のアルキル鎖における該又は各-CH₂-基は、-O-、-OP(O)₂-、-OP(O)₂O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂O-、-OS(O)₂O-、-N=N-、-OSi(OR^a)₂O-、-Si(OR^a)₂O-、-OB(OR^a)O-、-B(OR^a)O-、-NR^a-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-OC(O)NR^a-及び-C(O)NR^a-から独立して選ばれる二価の基によって置換されていてもよく、該又は各R^aは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、カルボサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリールアルキル、及びアシルから独立して選ぶことができる。該又は各R^aは、水素、C₁₋₁₈アルキル、C₁₋₁₈アルケニル、C₁₋₁₈アルキニル、C₆₋₁₈アリール、C₃₋₁₈カルボサイクリル、C₃₋₁₈ヘテロアリール、C₃₋₁₈ヘテロサイクリル、及びC₇₋₁₈アリールアルキルから独立して選ぶこともできる。

【0098】

スペーサー部分は枝分れしていてもよい。スペーサー部分が枝分れしている一部の態様では、二つ以上の放出可能な生物活性部分がスペーサー部分にぶら下がっていてもよい。

該又は各スペーサー部分がそこから選ばれうる上記の定義基（一般的に二価）のリストにおいて、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、カルボサイクリル、ヘテロアリール、及びヘテロサイクリル部分は、所望により置換されていてもよい。何らかの誤解を避けるために言うと、所定のスペーサー部分が二つ以上のそのような部分（例えばアルキルアリール）を含有している場合、そのような部分のそれぞれは所望により本明細書

10

20

30

40

50

中で定義されている一つ、二つ、三つ又はそれより多い所望の置換基で置換されていてもよい。

【0099】

該又は各スペーサー部分がそこから選ばれうる上記の定義基（一般的に二価）のリストにおいて、所定のスペーサー部分が二つ以上のサブ基を含有している場合（例えば、[基A][基B]）、そのサブ基の順序はそれらが示されている順序を制限することを意図していない。従って、[基A][基B]（例えばアルキルアリアル）と定義された二つのサブ基を有するスペーサー部分は、[基B][基A]（例えばアリアルアルキル）と定義された二つのサブ基を有するスペーサー部分への言及も意図されている。

【0100】

本発明の生分解性ポリマーは、一般式(II)のようなモノマー-生物活性部分の複合体を用いて容易に製造できる。そのようなモノマー自体は市販されている試薬を用いて製造できる。スペーサー部分（例えばZ）を構築するのに使用できるそのような試薬は、二つ以上の反応性官能基、例えばアルコール、第一級及び第二級アミン、カルボン酸及びそれらの組合せで置換された直鎖又は分枝炭化水素などである。そのような置換炭化水素の例は、ジオール、二酸、ジアミン、ヒドロキシ酸、アミノ酸及びアミノアルコールである。置換炭化水素は、 $\text{--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ 置換アルキレン又は $\text{--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ 置換（ポリ）オキシカルボニルアルキレン [すなわち、 $\text{--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ 置換ポリエステル] でもよい。当業者であれば、そのような $\text{--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ 置換アルキレン又は $\text{--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ 置換（ポリ）オキシカルボニルアルキレンを連結基として使用した場合、式(II)のモノマー-生物活性部分の複合体、及びそれから製造されるポリマーは、典型的には少なくとも二つの官能基を含み、それらは切断を受けやすいので、生物活性部分が放出されることは分かるであろう。これらの化合物においては、生物活性部分に最も近い官能基が、ポリマー主鎖に最も近い官能基と同等又はそれ以上に切断されやすいのが好ましい。

【0101】

スペーサー部分の具体例は、 --O-- ； --C(O)-- ；及び所望により置換されているもの、すなわち、 --OC(O)--C_{1-18} アルキレン --C(O)-- ； --C(O)O--C_{1-18} アルキレン --C(O)-- ； $\text{--NR}^a\text{C(O)--C}_{1-18}$ アルキレン --C(O)-- ； --C(O)O--C_{1-18} アルキレン --O-- ； --O--C_{1-18} アルキレン --O-- ； --O--C_{1-18} アルキレン $\text{--NR}^a\text{--}$ ； --OC(O)--C_{1-18} アルキレン $\text{--NR}^a\text{--}$ ； --C(O)--C_{1-18} アルキレン $\text{--NR}^a\text{--}$ ； --OC(O)--C_{1-18} アルキレン --O-- ； --C(O)--C_{1-18} アルキレン --O-- ；及び $\text{--C(O)NR}^a\text{--C}_{1-18}$ アルキレン $\text{--NR}^a\text{--}$ （式中、 R^a は上記定義の通り）などである。

【0102】

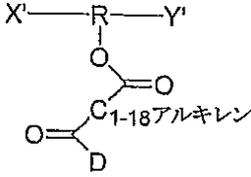
好適なスペーサー部分の例は、 --O-- ； --C(O)-- ；及び --OC(O)--C_{1-18} アルキレン --C(O)-- 、例えば、 --OC(O)--C_{2-3} アルキレン --C(O)-- などである。

【0103】

--OC(O)--C_{1-18} アルキレン --C(O)-- スペーサー部分（Z）を含む式(II)のモノマー-生物活性部分の複合体の例を以下に示す。

【0104】

【化8】



【0105】

式中、X'、Y'、R及びDは本明細書中に定義の通りである。

モノマー-生物活性部分の複合体の前駆体（生物活性部分の複合体付加前のモノマーの

10

20

30

40

50

こと - 以後、便宜上前駆体モノマーと呼ぶ)は、当然のことながら、生物活性部分又はスペーサー部分への化学結合のための手段を持たなければならない。そのような結合に適切な、前駆体上の官能基の種類は、ヒドロキシル、カルボキシレート、アミノ、チオール、ホスフェート又はそれらの組合せなどである。前駆体は生物活性部分で単官能化又は多官能化されうる。

【0106】

前述のように、生物活性部分もそれに応じて前駆体モノマー又はスペーサー部分への化学結合のための手段を持たなければならない。結合に適切な、生物活性部分上の官能基の種類は、ヒドロキシル、カルボキシレート、アミノ、チオール、ホスフェート又はそれらの組合せなどである。

10

【0107】

スペーサー部分が使用される場合、前述のように、化学結合のために少なくとも二つの官能基を持たなければならない。一つは生物活性部分、もう一つは前駆体モノマーとの結合用である。有用なスペーサー部分の前駆体(すなわち、ポリマー又は生物活性部分に共有結合される前のスペーサー部分)は、ヒドロキシル、カルボキシレート、アミノ、チオール、ホスフェート又はそれらの組合せなどの官能基を含みうる。

【0108】

スペーサー部分は、同じでも異なってもよい二つ以上の官能基を含む前駆体から誘導できる。スペーサー部分を誘導できる、単一タイプの官能基を含有する前駆体の例は、ジカルボン酸(例えばマロン酸)、ジオール(例えばプロピレングリコール)、ポリオール(例えばグリセロール)、ジチオール(例えば1,3-プロパンジチオール)などである。スペーサー部分を誘導できる、二つ以上の異なる官能基を含有する前駆体の例は、グリコール酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、リシン、セリン、アスパラギン酸、システインなどである。そのような前駆体の使用は、同じタイプの官能基を通して生物活性部分をモノマー前駆体に結合したい場合に好都合である。例えば、生物活性部分上のカルボン酸とモノマー前駆体上のカルボン酸との結合は、ジオール又はポリオールスペーサーを用いて達成できる。反対に、生物活性部分上のヒドロキシルとモノマー前駆体上のヒドロキシルとの結合は、ジカルボン酸(例えばマロン酸)スペーサーを用いて達成できる。

20

【0109】

スペーサー部分の使用は、生物活性部分のR基への容易な結合を提供できる。特に、スペーサー部分は、立体障害された位置で生物活性部分を結合させる能力を熟練労働者に提供しうる。立体障害された位置での結合は、スペーサー部分がなければ、生物活性部分をR基に直接結合することによっては達成できない。

30

スペーサー部分の選択は、式(II)のモノマー中のX'及びY'基とDとの間隔を決定することになる。この点で、スペーサー部分の使用は、これらの基からDを遠ざける手段を提供できる。これにより、X'及びY'基周辺の立体的混雑が低減されてモノマーの重合を促進できる。

【0110】

式(II)のモノマーの形成に当たって、複合体化の前に、生物活性部分(Dで表される)は、Zを通して該生物活性部分のモノマーへの結合が促進されるように、適合性のある官能基を必ず含む。

40

【0111】

Dにおけるそのような適合性のある官能基の例は、

(i)カルボン酸、スルフェート及びホスフェート(例えば、第一級アミノ、第二級アミノ又はヒドロキシ基を含むスペーサー前駆体部分と反応させて、窒素原子又は酸素原子含有スペーサー部分を通して生物活性部分をモノマーに結合させる場合);及び

(ii)カルボン酸、ヒドロキシル、アミン(第一級及び第二級)、チオール及びホスフェート(例えば、カルボン酸又は酸ハロゲン化物基を含むスペーサー前駆体部分と反応させて、カルボニル基含有スペーサー部分を通して生物活性部分をモノマーに結合させる場

50

合)
を含みうる。

【0112】

当業者であれば、モノマー - 生物活性部分の複合体の製造プロセスは、通常、水又はハロゲン化水素（例えばHCl）などの小分子の放出をもたらすことはわかるであろう。例えば、カルボン酸基とヒドロキシ基との反応を通じてエステル結合が形成されると、水分子が遊離する。

【0113】

一部の態様において、生物活性部分は、複合体結合のために、カルボン酸、ヒドロキシル基、チオール基、アミン基、又はホスフェート基、又はそれらの組合せを含む。そのような基を通して複合体化された場合、Z基の一部又は全体は、エステル、アミド、無水物、アゾ、イミド、カーボネート、ペルオキシエステル、チオエステル、カルバメート、ボロン酸エステル、スルフェート又はホスフェート連結基の一部を形成できる。熟練労働者には分かる通り、これらの連結基のそれぞれは、切断される（例えば加水分解的、酵素的及び/又はラジカル機構によって）ことが可能な共有結合を含む。一般的に、そのようなスペーサー基は、加水分解的に切断されて生物活性部分を放出することが可能な共有結合を含む。

10

【0114】

所定の生物活性部分が、複合体結合が可能な二つ以上の適合性のある官能基を含む場合、熟練労働者は、事前選択された様式で生物活性部分をモノマーに結合させるために、適切な保護基戦略を日常的に採用するであろう。保護基の化学及び戦略は、当該技術分野の例えばT. W. Greene and P. G. M. Wutsの“Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley and Sons, 1991で周知である。例えば、生物活性部分が第一級アルコールと第一級アミンを含む場合、熟練労働者は、生物活性部分がアミド部分ではなくエステル部分を通じて結合するように、生物活性部分の結合の前に第一級アミンを保護することができる。別の例では、第一級アルコールを第二級アルコールよりも選択的に保護すれば、生物活性部分は第二級アルコールから誘導されたエステル部分を通じて結合されうる。そのような保護基は結合後に除去されてもされなくてもよい。例えば、保護基がアセチル基の場合、アセチル化アミン又はアルコールは、インピボで切断を受けて保護されていないアミン又はアルコールに戻ることができる。

20

30

【0115】

適切な複合体が形成できれば、本発明に従って使用できる生物活性部分のタイプには特別の制限はない。生物活性部分は、5 - アルファ - レダクターゼ阻害薬、抗アメーバ薬、アミノサリチレート、麻酔薬（全身及び局所）、鎮痛剤、アンジオテンシン阻害薬、食欲抑制剤、制酸剤、抗血管新生薬、抗狭心症薬、抗不整脈薬、抗関節炎薬、抗生物質、抗菌剤、抗体、抗凝固剤、抗けいれん剤、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗真菌剤、駆虫薬、抗ヒスタミン、降圧剤、抗高脂血症薬、抗感染薬、抗炎症薬、制吐薬、抗マラリア剤、代謝拮抗剤、抗片頭痛薬、抗有糸分裂薬、抗寄生虫薬、抗パーキンソン薬、抗精神病薬、抗原虫薬、鎮咳薬、抗潰瘍薬、抗ウイルス薬、抗不安薬、気管支拡張薬、充血除去剤及び去痰薬、がん療法及び関連薬剤、心臓血管用薬剤、中枢神経系用薬剤、ベンゾジアゼピン、ベータ - アドレナリン遮断薬、ピスホスホネート、カルシウムチャンネル遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、ケモカイン受容体アンタゴニスト、クマリン及びインダジオン(indadione)、cox - 2阻害薬、避妊薬、細胞毒性薬、利尿薬、糖尿病療法、成長ホルモン、生殖医療用薬剤(fertility pharmaceutical)、造血剤、グルコース調節剤、成長促進剤、H2アンタゴニスト、ヘパリン及びヘパリンアンタゴニスト、ホルモン補充療法、止血剤、免疫抑制剤、免疫刺激剤、強心薬、インターフェロン、ホルモン及び類似体、性的不全治療薬、キナーゼ阻害薬、下剤、ロイコトリエン修飾剤、マクロライド、肥満細胞安定剤、筋弛緩剤/刺激剤、散瞳薬、神経筋遮断薬、肥満治療薬、眼科用薬剤、骨粗鬆症薬、疼痛治療薬（パラセタモール、アヘン剤、非ステロイド性抗炎症薬、トラマドールを含む）、ペプチ

40

50

ド及びポリペプチド、末梢血管拡張薬、血小板阻害薬/刺激薬、プロラクチン阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、タンパク質治療薬、プロトンポンプ阻害薬、放射性医薬品、呼吸器用薬剤、鎮静剤、殺精子剤、ステロイド(アンドロゲン、アナボリックステロイド及び副腎皮質ステロイドを含む)、禁煙用薬、スタチン、興奮剤及び精神安定剤、スルホンアミド、甲状腺剤、尿酸性化薬/アルカリ性化薬、及び血管拡張薬によって例示される。

【0116】

生物活性部分は、薬理的に活性な薬剤(例えば受容体結合アゴニスト又はアンタゴニスト、細胞毒性薬)及び薬理的に不活性な薬剤(例えば抗生物質)を含む任意の薬物又は治療上活性な薬剤を含みうる。

【0117】

本発明で使用できる生物活性部分の具体例を、複合体形成に使用されうるそれらの官能基に従って以下のカテゴリーにリストアップする。このリストは決して本発明でカバーされる薬物の範囲を制限するものではなく、代表例として提示したものである。メルク・インデックス(Merck Index)(第13補遺版(13.sup.th edition))及びプロウス・サイエンス社のアンサンブル、インテグリティ(prous science's ensemble, integrity)などのようなその他のデータベースにリストされているような様々な治療薬カテゴリー下のすべてのアミノ-(アミド-NH及びスルホンアミド-NH、カルバメート-NH、スルファメート-NH、ヒドラゾン-NH、セミカルバゾン-NH、チオセミカルバゾン-NH、ウレア-NH、ホスホラミド-NHなどを含む)、カルボキシル-及びヒドロキシル-(オキシム-OHを含む)含有薬物のほか、メルク・インデックス(第14版)、i d d b、アンサンブル、インテグリティなどのようなデータベースにリストされているようなすべての適格な(すなわちアミノ-、及び/又はヒドロキシル-、及び/又はカルボキシル-含有)試験研究薬も、何の制限もなしに本発明下でカバーされる。

【0118】

抗炎症薬:

アミノ-含有: アンピロキシカム(Ampiroxicam)、ブコローム(Bucolome)、セレコキシブ(Celecoxib)、ジフェンピラミド(Difenpiramide)、モフェブタゾン(Mofebutazone)、ニメスリド(Nimesulide)、パラニリン(Paranyline)、パレコキシブ(Parecoxib)、パルサルミド(Parsalmide)、ピケトプロフェン(Piketoprofen)、タルニフルメート(Talniflumate)、テニダップ(Tenidap)、テロフェエナメート(Terofenamate)、及びバルデコキシブ(Valdecoxib)。

【0119】

ヒドロキシル-含有: 21-アセトキシプレグネノロン(21-Acetoxypregnenolone)、アルクロメタゾン(Alclometasone)、ベタメタゾン(Betamethasone)、アルファ-ビスボロール(alfa-Bisabolol)、ブデソニド(Budesonide)、クロベタゾン(Clobetasone)、シクロスポリン(Cyclosporin)、デフラザコルト(Deflazacort)、デキサメタゾン(Dexamethasone)、ジフロラゾン(Diflorasone)、デソニド(Desonide)、デソキシメタゾン(Desoximetasone)、ジフロラゾン(Diflorasone)、ジフルコルトロン(Diflucortolone)、ジフルプレドナート(Difluprednate)、ジタゾール(Ditazol)、エベロリムス(Everolimus)、フルアザコルト(Fluazacort)、フルドロコルチゾン(Fludrocortisone)、フルメタゾン(Flumethasone)、フルオシノロン(Fluocinolone)、フルオシノニド(Fluocinonide)、フルオコルチンブチル(Fluocortin Butyl)、フルオコルトロン(Fluocortolone)、フルプレドニデンアセテート(Fluprednidene Acetate)、グルカメタシン(Glucametacin)、ハルシノニド(Halcinonide)、ハロベタゾールプロピオネート(Halobetasol Propionate)、ハロメタゾン(Halometasone)、ハロプレドナアセテート(Halopredone Acetate)、ヒドロコルチゾン(Hydrocortisone)、イブプロキサム(Ibuproxam)、ロテプレドノールエタボネート(Loteprednol Etabonate)、マジプレドン(Mazipredone)、メメタゾン(Memetasone)、メチルプレドニゾロン(Methylprednisolone)、モメタゾンフロエート(Mometasone Furoate)、オキシフェンブタゾン(Oxyphenbutazone)、ペリソキサール(Perisoxal)、ピメクロリムス(Pimecrolimus)、プレドニゾロン(Prednisolone)、プレドニゾン(Prednisone)、リメキシロン(Rimexolone)、シロ

10

20

30

40

50

リムス(Sirolimus)、トリアムシノロン(Triamcinolone)及びタクロリムス(Tacrolimus)。

【 0 1 2 0 】

ヒドロキシル -、及びアミノ - 含有：ブフェキサマク(Bufexamac)、エトフェナメート(Etofenamate)、フェブラジノール(Fepradinol)、イブプロキサム(Ibuproxam)、イソキシカム(Isoxicam)、ロルノキシカム(Lornoxicam)、メロキシカム(Meloxicam)、オキサメタシン(Oxametacine)、ピロキシカム(Piroxicam)、及びテノキシカム(Tenoxicam)。

【 0 1 2 1 】

カルボキシル -、及びアミノ - 含有：アセクロフェナク(Aceclofenac)、アルミノプロフェン(Alminoprofen)、アムフェナク(Amfenac)、3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ酪酸、カルプロフェン(Carprofen)、ジクロフェナク(Diclofenac)、エンフェナム酸(Enfenamic Acid)、エトドラク(Etodolac)、フルフェナム酸(Flufenamic Acid)、メクロフェナム酸(Meclofenamic Acid)、メフェナム酸(Mefenamic Acid)、ニフルム酸(Niflumic Acid)、及びトルフェナム酸(Tolfenamic Acid)。

10

【 0 1 2 2 】

カルボキシル - 含有：アセメタシン(Acemetacin)、アセトアミドカプロン酸(Acetamidocaproic Acid)、ベンダザク(Bendazac)、ベノキサプロフェン(Benoxaprofen)、ベルモプロフェン(Bermoprofen)、ブクロクス酸(Bucloxic Acid)、ブチブフェン(Butibufen)、シンメタシン(Cinmetacin)、クリダナク(Clidanac)、クロピラク(Clopirac)、フェルビナク(Felbinac)、フェンブフェン(Fenbufen)、フェンクロズ酸(Fenclozic Acid)、フェノプロフェン(Fenoprofen)、フェンチアザク(Fentiazac)、フルノキサプロフェン(Flunoxaprofen)、フルルビプロフェン(Flurbiprofen)、イブプロフェン(Ibuprofen)、インドメタシン(Indomethacin)、イソフェゾラク(Isofezolac)、イソキセパク(Isoxepac)、ケトプロフェン(Ketoprofen)、ロナゾラク(Lonazolac)、ロキソプロフェン(Loxoprofen)、メチアジン酸(Metiazinic Acid)、モフェゾラク(Mofezolac)、ナプロキセン(Naproxen)、オキサプロジン(Oxaprozin)、ピラゾラク(Pirazolac)、ピルプロフェン(Pirprofen)、プラノプロフェン(Pranoprofen)、プロチジン酸(Protizinic Acid)、スリンダク(Sulindac)、スプロフェン(Suprofen)、スキシブゾン(Suxibuzone)、チアプロフェン酸(Tiaprofenic Acid)、トルメチン(Tolmetin)、及びトロペシン(Tropesin)。ベルモプロフェン(Bermoprofen)、ブクロクス酸(Bucloxic Acid)、イソキセパク(Isoxepac)、ケトプロフェン(Ketoprofen)、ロキソプロフェン(Loxoprofen)、及びザルトプロフェン(Zaltoprofen)。

20

30

【 0 1 2 3 】

カルボキシル - 及びヒドロキシル - 含有：バルサラジド(Balsalazide)、エノキソロン(Enoxolone)、フェンドサル(Fendosal)、オルサラジン(Olsalazine)、オキサセプロール(Oxaceprol)、及びキシモプロフェン(Ximoprofen)。

【 0 1 2 4 】

アミノ -、カルボキシル - 及びヒドロキシル - 含有：3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ酪酸、メサラミン(Mesalamine)、及びスルファサラジン(Sulfasalazine)。

鎮痛剤及び/又は解熱剤：

アミノ - 含有：アミノクロルテノキサジン(Aminochlorthenoxazin)、アミノプロピロン(Aminopropylon)、アニレリジン(Anileridine)、アントラフェニン(Antrafenine)、ベノリレート(Benorylate)、ベンズピペリロン(Benzpiperylon)、p - ブロモアセトアニリド(p-Bromoacetanilide)、ブタセチン(Butacetin)、カルサラム(Carsalam)、ジフェナミゾール(Difenamizole)、エテルサレート(Etersalate)、エテンザミド(Ethenzamide)、エトキサゼン(Ethoxazene)、フリピルチン(Flipirtine)、イソニキシン(Isonixin)、ニフェナゾン(Nifenazone)、フェナセチン(Phenacetin)、フェナゾピリジン(Phenazopyridine)、フェノコール(Phenocoll)、フェノピラゾン(Phenopyrazone)、ピミノジン(Piminodine)、ピリトラミド(Piritramide)、プロパセタモール(Propacetamol)、ラミフェナゾン(Ramifenazone)、ピペリロン(Piperylone)、サルベリン(Salverine)、及びチノリジン(Tinoridine)。

40

【 0 1 2 5 】

50

ヒドロキシル - 含有：アルミニウムビス（アセチルサリチレート）、ベンジルモルヒネ (Benzylmorphine)、ブプレノルフィン (Buprenorphine)、ブトルファノール (Butorphanol)、クロロブタノール、シラマドール (Ciramadol)、コデイン (Codeine)、デソモルヒネ (Desomorphine)、ジヒドロコデイン (Dihydrocodeine)、ジヒドロモルヒネ (Dihydromorphine)、ジヒドロキシアルミニウムアセチルサリチレート、ジメフェプタノール (Dimepheptanol)、エプタゾシン (Eptazocine)、エチルモルヒネ (Ethylmorphine)、オイゲノール (Eugenol)、ヒドロモルホン (Hydromorphone)、ヒドロキシペチジン (Hydroxypethidine)、レボルファノール (Levorphanol)、メプタジノール (Meptazinol)、メタゾシン (Metazocine)、モルヒネ (Morphine)、ナルブフィン (Nalbuphine)、オキシコドン (Oxycodone)、ペンタゾシン (Pentazocine)、フェナゾシン (Phenazocine)、フェノペリジン (Phenoperidine)、フェニルサリチレート、サリシン (Salicin)、トラマドール (Tramadol)、及びビミノール (Vimino I)。ヒドロモルホン (Hydromorphone)、ケトベミドン (Ketobemidone)、メトポン (Metopon)、オキシコドン (Oxycodone)、及びオキシモルホン (Oxymorphone)。

10

【 0 1 2 6 】

カルボキシル - 含有：アセチルサリチルサリチル酸、アルクロフェナク (Alclofenac)、アスピリン (Aspirin)、ベノキサプロフェン (Benoxaprofen)、5 - プロモサリチル酸アセテート、シンコフェン (Cinchophen)、ジアセレイン (Diacerein)、ジピロセチル (Dipyrroce tyl)、フォスフォサル (Fosfosal)、イブフェナク (Ibufenac)、インドプロフェン (Indoprofen)、及びサリチル硫酸。クロメタシン (Clometacin)、ケトロラク (Ketorolac)、及びゾメピラク (Zomepirac)。

20

【 0 1 2 7 】

アミノ - 及びヒドロキシル - 含有：アセトアミノフェン (Acetaminophen)、アセトアミノサロール (Acetaminosalol)、ブセチン (Bucetin)、カプサイシン (Capsaicine)、デゾシン (Dezocine)、フロクタフェニン (Floctafenine)、グラフェニン (Glafenine)、イソラドール (Isoladol)、p - ラクトフェネチド (p-Lactophenetide)、ノルレボルファノール (Norlevorphanol)、ノルモルヒネ (Normorphine)、フェニルラミドール (Phenylramidol)、サラセタミド (Salacetamide)、及びサリチルアミド (Salicylamide)。

【 0 1 2 8 】

アミノ - 及びカルボキシル - 含有：アクタリット (actarit)、ブマディゾン (Bumadizone)、クロニキシン (Clonixin)、及びサリチルアミド O - 酢酸 (Salicylamide O-acetic acid)。

30

【 0 1 2 9 】

カルボキシル - 及びヒドロキシル - 含有：ジフルニサル (Diflunisal)、ゲンチシン酸 (Gentisic acid)、及びサルサレート (Salsalate)。

降圧剤：

アミノ - 含有：アルフゾシン (Alfuzosin)、ベンジルヒドロクロロチアジド、ベタニジン (Bethanidine)、ボピンドロール (Bopindolol)、ブドララジン (Budralazine)、ブナゾシン (Bunazosin)、シクロシドミン (Ciclosidomine)、クロニジン (Clonidine)、クロバミド (Clopamide)、シクロペンチアジド (Cyclopenthiazide)、デブリソキン (Debrisoquin)、エデセルピジン (Edeserpidine)、ジアゾキシド (Diazoxide)、ジヒドララジン (Dihydralazine)、ドキサゾシン (Doxazosin)、エンドララジン (Endralazine)、グアナベンズ (Guanabenz)、グアナクリン (Guanacrine)、グアナゾジン (Guanazodine)、グアナエチジン (Guanethidine)、グアノクロル (Guanochlor)、グアナドレル (Guanadrel)、グアンファシン (Guanfacine)、グアノキサン (Guanoxan)、ヒドラカルバジン (Hydracarbazine)、ヒドララジン (Hydralazine)、ヒドロフルメチアジド (Hydroflumethiazide)、インダパミド (Indapamide)、インドラミン (Indoramin)、イルベサルタン (Irbesartan)、ケタンセリン (Ketanserin)、ロフェキシジン (Lofexidine)、メプタメート (Mebutamate)、メカミラミン (Mecamylamine)、メチル 4 - プリジルケトンチオセミカルバゾン (Methyl 4-pyridyl ketone thiosemicarbazone)、ミベフラジル (Mibefradil)、ミノキシジル (Minoxidil)、モナテピル (Monatepil)、モキソニジン (Moxonidine)、フェニプラジン (Pheniprazine)、ピナシジル (Pinacidil)、ブ

40

50

ラゾシン(Prazosin)、ラウバシン(Raubasine)、レシナミン(Rescinnamine)、レセルピリン(Reserpiline)、レセルピン(Reserpine)、リルメニジン(Rilmenidine)、シロシンゴピン(Syrosingopine)、タソサルタン(Tasosartan)、テラゾシン(Terazosin)、チアメニジン(Tiamenidine)、トドララジン(Todralazine)、トロニジン(Tolonidine)、トリパミド(Tripamide)、及びウラピジル(Urapidil)。

【 0 1 3 0 】

ヒドロキシ - 含有：アジマリン(Ajmaline)、シクレタニン(Cicletanine)、レブクロマカリム(Levcromakalim)、ナフトピジル(Naftopidil)、フェナクトロピニウムクロリド(Phenactropinium chloride)、及びプロトベラトリン(Protoveratrine)。

【 0 1 3 1 】

カルボキシル - 含有：エプロサルタン(Eprosartan)、フォシノピル(Fosinopril)、及びテルミサルタン(Telmisartan)、カプトプリル(Captopril)、及びオマパトリラット(Omapatrilat)。

【 0 1 3 2 】

アミノ - 及びカルボキシル - 含有：アラセプリル(Alacepril)、ガンマ - アミノ酪酸(gamma-Aminobutyric acid)、ベナゼプリル(Benazepril)、カンデサルタン(Candesartan)、カルモキシロール(Carmoxirole)、カロナプリル(Caronapril)、シラザプリル(Cilazapril)、デラプリル(Delapril)、エナラプリル(Enalapril)、エナラプリラット(Enalaprilat)、イミダプリル(Imidapril)、リシノプリル(Lisinopril)、モエキシプリル(Moexipril)、モベルチプリル(Moveltipril)、ペリンドプリル(Perindopril)、キナプリル(Quinapril)、ラミプリル(Ramipril)、サララシン(Saralasin)、スピラプリル(Spirapril)、テモカプリル(Temocapril)、トランドラプリル(Trandolapril)、及びバルサルタン(Valsartan)。

【 0 1 3 3 】

アミノ - 及びヒドロキシ - 含有：アセブトロール(Acebutolol)、アルプレノロール(Alprenolol)、アモスラロール(Amosulalol)、アロチノロール(Arotinolol)、アテノロール(Atenolol)、ベタキソロール(Betaxolol)、ビソプロロール(Bisoprolol)、ボセンタン(Bo-sentan)、ブシンドロール(Bucindolol)、ブフェニオード(Bufeniodes)、ブニトロロール(Bunitrolol)、ブプラノロール(Bupranolol)、ブトフィロロール(Butofilolol)、カドララジン(Cadralazine)、セリプロロール(Celiprolol)、カラゾロール(Carazolol)、カルテオロール(Carteolol)、セタモロール(Cetamolol)、カルベジロール(Carvedilol)、エパノロール(Epanolol)、インデノロール(Indenolol)、ナドロール(Nadolol)、ジレバロール(Dilevalol)、フェノルドパム(Fenoldopam)、グアノキサベンズ(Guanoxabenz)、ラベタロール(Labetalol)、ロサルタン(Losartan)、メピンドロール(Mepindolol)、メチプラノロール(Metipranolol)、メトプロロール(Metoprolol)、モプロロール(Moprolol)、ネビボロール(Nebivolol)、オルメサルタン(Olmesartan)、オキシプレノロール(Oxprenolol)、ペンブトロール(Penbutolol)、フェントラミン(Phentolamine)、ピルドララジン(Pildralazine)、ピンドロール(Pindolol)、プロプラノロール(Propranolol)、レシメトール(Rescimetol)、スルフィナロール(Sulfinalol)、タリノロール(Talinolol)、テルタトロール(Tertatolol)、チモロール(Timolol)、及びトリマゾシン(Trimazosin)。

【 0 1 3 4 】

アミノ - 、ヒドロキシ - 及びカルボキシル - 含有：メチルドパ(Methyldopa)、及びサムパトリラット(Sampatrilat)。

抗生物質：

メルク・インデックス第 1 3 補遺版及びその他の薬物データベースのインテグリティ、アンサンプル、i d d b などにリストされているような、アモキシシリン(Amoxicillin)、アンピシリン(Ampicillin)、オリバン酸(Olivanic acid)、メトロニダゾール(Metronidazole)などのすべての公知のアミノ - 、ヒドロキシ - 、及びカルボキシル - 含有抗生物質。これらの抗生物質は、クラバン酸、ペニシリン酸スルホンなどのようなベータ - ラクタマーゼ阻害薬と組み合わせて使用できる。以下の抗菌剤及び抗真菌剤のリストは明確にするために提供する。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 5 】

抗菌剤：

アミノ - 含有：アセダブソン(Acedapsone)、アセトスルホンナトリウム(Acetosulfone sodium)、アンバゾン(Ambazone)、パカンピシリン(Bacampicillin)、ベンジルスルファミド(Benzylsulfamide)、ブロジモプリム(Brodimoprim)、セフカペンピボキシル(Cefcapene pivoxil)、セフポドキシムプロキセチル(Cefpodoxime proxetil)、クロラミン - B (Chloramine-B)、クロラミン - T、カブレオマイシン(Capreomycin)、クロファジミン(Clofazimine)、シアセタシド(Cyacetacide)、シクロセリン(Cycloserine)、ダブソン(Dapsone)、エチオナミド(Ethionamide)、フラゾリウムクロリド(Furazolium chloride)、N2 - ホルミルスルフィソミジン(N2-Formylsulfisomidine)、フロナジド(Furonazide)、イソニアジド(Isoniazid)、レナンピシリン(Lenampicillin)、リネゾリド(Linezolid)、マフェニド(Mafenide)、4' - (メチルスルファモイル)スルファニルアニリド、モルファジナミド(Morphazinamide)、ニフラデン(Nifuradene)、ニトロフラントイン(Nitrofurantoin)、ペナメシリン(Penamocillin)、ペネタメートヨウ化水素酸塩(Penethamate hydriodide)、ペキシガナン(Pexiganan)、ピバンピシリン(Pivampicillin)、ピブセファレキシリン(Pivcefalexin)、ピクロキシジン(Picloxydine)、プロチオナミド(Protionamide)、ピラジナミド(Pyrazinamide)、ソラスルホン(Solasulfone)、スパチゾン(Subathizone)、4,4' - スルフィニルジアニリン(4,4'-Sulfinyldianiline)、スルホキソンナトリウム(Sulfoxone sodium)、4' - スルファニルルスルファニラミド(4'-Sulfanilylsufanilamide)、スルホニアジド(Sulfoniazide)、スルファベンザミド(Sulfabenzamide)、スルファセタミド(Sulfacetamide)、スルファクロルピリダジン(Sulfachlorpyridazine)、スルファシチン(Sulfacytine)、スルファジアジン(Sulfadiazine)、スルファジクラミド(Sulfadiazine)、スルファジメトキシリン(Sulfadimethoxine)、スルファドキシリン(Sulfadoxine)、スルファエチドール(Sulfaethidole)、スルファグアニジン(Sulfaguanidine)、スルファグアノール(Sulfaguanole)、スルファレン(Sulfalene)、スルファメラジン(Sulfamerazine)、スルファメーター(Sulfameter)、スルファメタジン(Sulfamethazine)、スルファメチゾール(Sulfamethizole)、スルファメトミジン(Sulfamethomidine)、スルファメトキサゾール(Sulfamethoxazole)、スルファメトキシピリダジン(Sulfamethoxypyridazine)、スルファメチルチアゾール(Sulfamethylthiazole)、スルファメトロール(Sulfametrole)、スルファミドクリソイジン(Sulfamidochrysoidine)、スルファモキソール(Sulfamoxole)、スルファニルアミド(Sulfanilamide)、p - スルファニルルベンジルアミン(p-Sulfanilylbenzylamine)、スルファニルルウレア(Sulfanilylurea)、N - スルファニルル - 3,4 - キシラミド(N-Sulfanilyl-3,4-xylamide)、スルファペリン(Sulfaperine)、スルファフェナゾール(Sulfaphenazole)、スルファプロキシリン(Sulfaproxyline)、スルファピラジン(Sulfapyrazine)、スルファソミゾール(Sulfasomizole)、スルファシマジン(Sulfasymazine)、スルファチアゾール(Sulfathiazole)、スルファチオウレア(Sulfathiourea)、スルフィソミジン(Sulfisomidine)、スルフィソキサゾール(Sulfisoxazole)、スルタミシリン(Sultamicillin)、スルファトラミド(Sufatolamide)、タランピシリン(Talampicillin)、タウロリジン(Taurolidine)、テトロキソプリム(Tetroxopim)、チアゾスルホン(Thiazosulfone)、チアセタゾン(Thiacetazone)、チオカルリド(Tiocarlide)、及びトリメトプリム(Trimethoprim)。

【 0 1 3 6 】

ヒドロキシル - 含有：アジスロマイシン(Azithromycin)、クロロキシレノール(Chloroxylenol)、クロルキナドール(Chlorquinadol)、クリンダマイシン(Clindamycin)、クロフオクトール(Clofoctol)、クロキシキン(Cloxyquin)、ジアチモスルホン(Diathymosulfone)、ドキシサイクリン(Doxycycline)、グルコスルホンナトリウム(Glucosulfone sodium)、ニフルピリノール(Nifurpirinol)、ニフルトイノール(Nifurtinol)、ニトロキソリン(Nitroxoline)、ロキササルソン(Roxarsone)、ロキシスロマイシン(Roxithromycin)、キサントシリン(Xanthocillin)、及びキシボルノール(Xibornol)。カルボマイシン(Carbomycin)、クラリスロマイシン(Clarithromycin)、エリスロマイシン(Erythromycin)、すべてのエ

リスロマイシンエステル誘導体、オレアンドマイシン(Oleandomycin)、及びテリスロマイシン(Telithromycin)。

【 0 1 3 7 】

カルボキシル - 含有 (スルフェート、ホスフェート及びホスホネート - 含有を含む) : アムジノシリン(Amdinocillin)、シノキサシン(Cinoxacin)、ジフロキサシン(Difloxacin)、ホスホマイシン(Fosfomycin)、及びヒドノカルピン酸(Hydnocarpic acid)。フレロキサシン(Fleroxacin)、フルメキン(Flumequine)、ミロキサシン(Miloxacin)、ナリジクス酸(Nalidixic acid)、オフロキサシン(Ofloxacin)、オキシリニック酸(Oxolinic acid)、ペフロキサシン(Pefloxacin)、ピロミド酸(Piromidic acid)、プルリフロキサシン(Prulifloxacin)、ロソキサシン(Rosoxacin)、及びルフロキサシン(Rufloxacin)。

10

【 0 1 3 8 】

アミノ - 及びカルボキシル - 含有 (スルフェート - 、スルホン酸 - 、ホスフェート及びホスホネート - 含有を含む) : アセジアスルホン(Acediasulfone)、アンホマイシン(Amphotycin)、アンピシリン(Ampicillin)、アジドシリン(Azidocillin)、アズロシリン(Azlocillin)、アズトレオナム(Aztreonam)、バシトラシン(Bacitracin)、バロフロキサシン(Balofloxacin)、ベタミプロン(Betamipron)、カルベニシリン(Carbenicillin)、カリンダシリン(Carindacillin)、カルモナム(Carumonam)、セファクロル(Cefaclor)、セファゼドン(Cefazedone)、セファゾリン(Cefazolin)、セフクリジン(Cefclidin)、セフジトレン(Cefditoren)、セフェピム(Cefepime)、セフェタメット(Cefetamet)、セフィキシム(Cefixime)、セフメノキシム(Cefmenoxime)、セフメタゾール(Cefmetazole)、セフォジジム(Cefodizime)、セフォラニド(Ceforanide)、セフォタキシム(Cefotaxime)、セフォテタン(Cefotetan)、セフォチアム(Cefotiam)、セフォキシチン(Cefoxitin)、セフォゾبران(Cefozopran)、セフピミゾール(Cefpimizole)、セフピロム(Cefpirome)、セフロキサジン(Cefroxadine)、セフスロジン(Cefsulodin)、セフタジジム(Ceftazidime)、セフテラム(Cefteram)、セフテゾール(Ceftezole)、セフチブテン(Ceftibuten)、セフチゾキシム(Ceftizoxime)、セフトリアキソン(Ceftriaxone)、セフロキシム(Cefuroxime)、セフゾナム(Cefuzonam)、セファセトリルナトリウム(Cephacetrile sodium)、セファレキシム(Cephalexin)、セファログリシン(Cephaloglycin)、セファロリジン(Cephaloridine)、セファロスפורリンC(Cephalosporin C)、セファロシン(Cephalothin)、セファピリンナトリウム(Cephapirin sodium)、セフラジン(Cephradine)、シラスタチン(Cilastatin)、シプロフラキサシン(Ciproflaxacin)、クリナフロキサシン(Clinafloxacin)、クロメトシリン(Clometocillin)、シクラシリン(Cyclacillin)、ジクロキサシリン(Dicloxacillin)、エノキサシン(Enoxacin)、エピシリン(Epicillin)、フェンベニシリン(Fenbenicillin)、フロキサシリン(Floxacin)、ヘタシリン(Hetacillin)、ロラカルベフ(Loracarbef)、メタンピシリン(Metampicillin)、メチシリン(Methicillin)、メズロシリン(Mezlocillin)、ナフシリン(Nafcillin)、ノプリスルファミド(Noprysulfamide)、オピニアジド(Opiniazide)、オキサシリン(Oxacillin)、ペニシリン(Penicillin(s))、ペニメピサイクリン(Penimepicycline)、フェネチシリン(Phenethicillin)、フタリルスルファセタミド(Phthalylsulfacetamide)、フタリルスルファチアゾール(Phthalylsulfathiazole)、ピペラシリン(Piperacillin)、プロピシリン(Propicillin)、キナシリン(Quinacillin)、スクシニルスルファチアゾール(Succinylsulfathiazole)、スクシスルホン(Succisulfone)、スルベニシリン(Sulbenicillin)、スルファクリソイジン(Sulfachrysoidine)、スルファニル酸、テモシリン(Temocillin)、チカルシリン(Ticarcillin)、及びチゲモナム(Tigemonam)。ガレノキサシン(Garenoxacin)、ガチフロキサシン(Gatifloxacin)、ゲミフロキサシン(Gemifloxacin)、グレパフロキサシン(Grepafloxacin)、ロメフロキサシン(Lomefloxacin)、モキシフロキサシン(Moxifloxacin)、ノルフロキサシン(Norfloxacin)、パズフロキサシン(Pazufloxacin)、ピペミド酸(Pipemidic acid)、シタフロキサシン(Sitafloxacin)、スパルフロキサシン(Sparfloxacin)、トスフロキサシン(Tosufloxacin)、及びトロバフロキサシン(Trovafloxacin)。

20

30

40

【 0 1 3 9 】

50

アミノ - 及びヒドロキシル - 含有 : アミカシン (Amikacin)、p - アミノサリチル酸ヒドラジド、アルベカシン (Arbekacin)、アジダムフェニコール (Azidamfenicol)、バンベルマイシン (Bambermycins)、5 - プロモサリチルヒドロキサム酸、ブチロシン (Butirosin)、クリンダマイシン (Clindamycin)、クロモサイクリン (Clomocycline)、クロラムフェニコール (Chloramphenicol)、クロキサシリン (Cloxacillin)、コリスチン (Colistin)、デメクロサイクリン (Demeclocycline)、デオキシジヒドロストレプトマイシン (Deoxydihydrostreptomycin)、ジベカシン (Dibekacin)、ジヒドロストレプトマイシン (Dihydrostreptomycin)、ジリスロマイシン (Dirithromycin)、ドキシサイクリン (Doxycycline)、エンビオマイシン (Enviomycin)、エタンブトール (Ethambutol)、フォリマイシン (Forimicins)、ゲンタマイシン (Gentamycin)、グリコニアジド (Glyconiazide)、N 4 - ベータ - D - グルコシルスルファニルアミド、グラミシジン (Gramicidin(s))、イセパマイシン (Isepamicin)、カナマイシン (Kanamycin(s))、リンコマイシン (Lincomycin)、メクロサイクリン (Meclocycline)、メタサイクリン (Methacycline)、ミクロノマイシン (Micronomicin)、ネオマイシン (Neomycin)、ネチルマイシン (Netilmicin)、ノボビオシン (Novobiocin)、パロモマイシン (Paromomycin)、フェニルアミノサリチレート、ピバサイクリン (Pipacycline)、ポリミキシン (Polymyxin)、プリマイシン (Primycin)、ラモプラニン (Ramoplanin)、リボスタマイシン (Ribostamycin)、リファブチン (Rifabutin)、リファラジル (Rifalazil)、リファミド (Rifamide)、リファマイシン S V (Rifamycin SV)、リファンピン (Rifampin)、リファペンチン (Rifapentine)、リファキシミン (Rifaximin)、リストセチン (Ristocetin)、サリナジド (Salinazid)、サンサイクリン (Sancycline)、シソマイシン (Sisomicin)、ストレプトリジジン (Streptolydigin)、ストレプトマイシン (Streptomycin)、ストレプトニコジド (Streptonicozid)、2 - p - スルファニルアニリノエタノール、チアンフェニコール (Thiamphenicol)、チオストレプトン (Thiostrepton)、トブラマイシン (Tobramycin)、ツベラクチノマイシン (Tuberactinomycin)、ビオマイシン (Viomycin)、及びバージニアマイシン (Virginiamycin)。クロルテトラサイクリン (Chlortetracycline)、ダルホプリスチン (Dalfopristin)、グアメサイクリン (Guamecycline)、ミカマイシン (Mikamycin)、ミノサイクリン (Minocycline)、オキシテトラサイクリン (Oxytetracycline)、プリスチナマイシン (Pristinamycin)、キノプリスチン (Quinupristin)、ロリテトラサイクリン (Rolitetracycline)、スペクチノマイシン (Spectinomycin)、及びトロスペクトマイシン (Trospectomycin)。

10

20

30

【 0 1 4 0 】

ヒドロキシル - 及びカルボキシル - 含有 (スルフェート、ホスフェート及びホスホネート - 含有を含む) : フロペナム (Fropenem)、ナジフロキサシン (Nadifloxacin)、ピアペナム (Biapenem)、フシジン酸 (Fusidic acid)、及びメルブロミン (Merbromin)。

【 0 1 4 1 】

アミノ - 、ヒドロキシル - 、及びカルボキシル - 含有 (スルフェート、ホスフェート及びホスホネート - 含有を含む) : p - アミノサリチル酸、アピサイクリン (Apicycline)、アモキシシリン (Amoxicillin)、アパルシリン (Apalcillin)、アスポキシシリン (Aspoxicillin)、ベンゾイルパス (Benzoylpas)、セファドロキシル (Cefadroxil)、セファマンドール (Cefamandole)、セファトリジン (Cefatrizine)、セフブペラゾン (Cefbuperazone)、セフジニル (Cefdinir)、セフミノックス (Cefminox)、セフォニシド (Cefonicid)、セフォペラゾン (Cefoperazone)、セフォセリス (Cefoselis)、セフピラミド (Cefpiramide)、セフプロジル (Cefprozil)、エルタペナム (Ertapenem)、フロモキシセフ (Flomoxef)、イミペナム (Imipenem)、リメサイクリン (Lymecycline)、メロペナム (Meropenem)、モキサラクタム (Moxalactam)、ネガマイシン (Negamycin)、パニペナム (Panipenem)、リチペナム (Ritipenem)、サラゾスルファジミジン (Salazosulfadimidine)、スルファロクス酸 (Sulfaloxic acid)、4 - スルファニルアミドサリチル酸、テイコプラニン (Teicoplanin)、チロシジン (Tyrocidine)、及びバンコマイシン (Vancomycin)。

40

【 0 1 4 2 】

抗真菌剤 :

アミノ - 含有 : クロルダントイン (Chlordantoin)、エキサラミド (Exalamide)、フルシ

50

トシン(Flucytosine)、ロフルカルバン(Loflucarban)。

【 0 1 4 3 】

ヒドロキシ - 含有：クロルフェネシン(Chlorphenesin)、シクロピロクス(Ciclopirox)、デルモスタチン(Dermostatin)、フィリピン(Filipin)、フルコナゾール(Fluconazole)、フングクロミン(Fungichromin)、ペシロシン(Pecilocin)、ボサコナゾール(Posaconazole)、ラブコナゾール(Ravuconazole)、ルビジェルビン(Rubijervine)、シッカニン(Siccantin)、2, 4, 6 - トリブロモ - m - クレゾール及びボリコナゾール(Voriconazole)。

【 0 1 4 4 】

カルボキシル - 含有：ウンデシレン酸 (10 - ウンデセン酸)、及びプロピオン酸。

アミノ - 及びカルボキシル - 含有：アザセリン(Azaserine)。

アミノ - 及びヒドロキシル - 含有：サリチルアニリド、アクリソルシン(Acrisorcin) (9 - アミノアクリジン化合物と 4 - ヘキシルレソルシノール (1 : 1))、アニデュラファンギン(Anidulafungin)、プロモサリチルクロルアニリド、ブクロサミド(Buclosamide)、カスポファンギン(Caspofungin)、ミカファンギン(Micafungin)、及びツベルシジン(Tubercidin)。

【 0 1 4 5 】

アミノ - 、カルボキシル - 及びヒドロキシル - 含有：ナタマイシン(Natamycin)、アンホテリシン B (Amphotericin B)、ルセンソマイシン(Lucensomycin)、及びニスタチン(Nystatin)。

【 0 1 4 6 】

抗ウィルス薬：

ヒドロキシ - 含有：エドクスジン(Edoxudine)、フロクスウリジン(Floxuridine)、イドクスウリジン(Idoxuridine)、ケトキサール(Kethoxal)、ポドフィロトキシン(Podophyllotoxin)、ソリブジン(Sorivudine)、スタブジン(Stavudine)、トリフルリジン(Trifluridine)、及びジドブジン(Zidovudine)。

【 0 1 4 7 】

アミノ - 含有：アマンタジン(Amantadine)、アミジノマイシン(Amidinomycin)、アテビルジン(Atevirdine)、カブラビリン(Capravirine)、デラビルジン(Delavirdine)、エファビレンツ(Efavirenz)、ファミシクロビル(Famciclovir)、イミキモド(Imiquimod)、ラミブジン(Lamivudine)、メチサゾン(Methisazone)、モロキシジン(Moroxydine)、ネビラピン(Nevirapine)、オセルタミビル(Oseltamivir)、リマンタジン(Rimantadine)、スタリマイシン(Stallimycin)、マンタジン(Mantadine)、及びパラシクロビル(Valacyclovir)。

【 0 1 4 8 】

アミノ - 及びヒドロキシル - 含有：アバカビル(Abacavir)、アシクロビル(Acyclovir)、アデフォビル(Adefovir)、アンプレナビル(Amprenavir)、アタザナビル(Atazanavir)、シドフォビル(Cidofovir)、ジダノシン(Didanosine)、ジデオキシアデノシン(Dideoxynosine)、エムトリシタピン(Emtricitabine)、エンテカビル(Entecavir)、インジナビル(Indinavir)、ラミブジン(Lamivudine)、ロピナビル(Lopinavir)、5 - (メチルアミノ) - 2 - デオキシウリジン (M A D U)、ネルフィナビル(Nelfinavir)、ペンシクロビル(Penciclovir)、レシキモド(Resiquimod)、リバビリン(Ribavirin)、リトナビル(Ritonavir)、サキナビル(Saquinavir)、テノフォビル(Tenofovir)、チプラナビル(Tipranavir)、バルガンシクロビル(Valganciclovir)、ビダラビン(Vidarabine)、及びザルシタピン(Zalcitabine)。

【 0 1 4 9 】

カルボキシル - 及びヒドロキシル - 含有：ホスカルネットナトリウム(Foscarnet sodium)、及びガンシクロビル(Ganciclovir)。

アミノ - 、カルボキシル - 及びヒドロキシル - 含有：ザナミビル(Zanamivir)。

【 0 1 5 0 】

抗マラリア剤：

アミノ - 含有：クロルグアニド(Chlorguanide)、クロロキン(Chloroquine)、クロルブ

10

20

30

40

50

ログアニル(Chlorproguanil)、シクロログアニル(Cycloguanil)、パマキン(Pamaquine)、プラスモシド(Plasmocid)、プリマキン(Primaquine)、キノシド(Quinocide)、及びタフェノキン(Tafenoquine)。

【 0 1 5 1 】

ヒドロキシル - 含有：アルテミシニンアルコール(Artemisinin alcohol)、ベベエリン(Bebeerines)、シンコニジン(Cinchonidine)、シンコニン(Cinchonine)、ジヒドロアルテミシニン(Dihydroartemisinin)、ハロファントリン(Halofantrine)、ルメファントリン(Lumefantrine)、キニン(Quinine)及びイングザオス A (Yingzhaosu A)。

【 0 1 5 2 】

カルボキシル - 含有：アルテフレン(Arteflene)及びアーテスネート(Artesunate)。

10

アミノ - 、及びヒドロキシル - 含有：アモジアキン(Amodiaquin)、ヒドロキシクロロキン(Hydroxychloroquine)、メフロキン(Mefloquine)、及びピロナリジン(Pyronaridine)。

【 0 1 5 3 】

抗新生物薬：

ヒドロキシ - 含有：アクラシノマイシン(Aclacinomycins)、アルゾキシフェン(Arzoixifene)、パチマスタット(Batimastat)、ブロクスウリジン(Broxuridine)、カルステロン(Calusterone)、カペシタビン(Capecitabine)、C C - 1 0 6 5、クロモマイシン(Chromomycins)、ジエチルスチルベストロール(Diethylstilbestrol)、ドセタキセル(Docetaxel)、ドキシフルリジン(Doxifluridine)、ドロロキシフェン(Droloxifene)、ドロモスタノロン(Dromostanolone)、エノシタビン(Enocitabine)、エピチオスタノール(Epitiostanol)、エストラムスチン(Estramustine)、エタニダゾール(Etanidazole)、エトポシド(Etoposide)、フェンレチニド(Fenretinide)、フラボピリドール(Flavopiridol)、フォルメスタン(Formestane)、フォスフェストロール(Fosfestrol)、フルベストラント(Fulvestrant)、ゲムシタビン(Gemcitabine)、イリノテカン(Irinotecan)、メレンゲストロール(Melengestrol)、メノガリル(Menogaril)、ミルテフォシン(Miltefosine)、ミトブロニトール(Mitobronitol)、ミトラクトール(Mitolactol)、モピダモール(Mopidamol)、ニトラクリン(Nitracrine)、ノガラマイシン(Nogalamycin)、ノルジヒドログアイアレチン酸(Nordihydroguaiaretic Acid)、オリボマイシン(Olivomycins)、パクリタキセル(Paclitaxel)及びその他の公知パクリタキセル類似体、プリカマイシン(Plicamycin)、ポドフィロトキシシン(Podophyllotoxin)、レチノイン酸(すべてのトランス - レチノイン酸を含む)、ロキニメックス(Roquinimex)、ルビテカン(Rubitecan)、セオカルシトール(Seocalcitol)、テモポルフィン(Temoporfin)、テニポシド(Teniposide)、テヌアゾン酸(Tenuazonic Acid)、トポテカン(Topotecan)、バルルピシン(Valrubicin)、ビンブラスチン(Vinblastine)、ビンクリスチン(Vincristine)、及びゾスキダル(Zosuquidar)。

20

30

【 0 1 5 4 】

アミノ - 含有(アミド - NH及びスルホンアミド - NH、カルバメート - NH、スルファメート - NH、及びホスホミド - NHを含む)：9 - アミノカンプトテシン(9-Aminocamptothecin)、アミノレブリン酸、アムサクリン(Amsacrine)、ビスアントレン(Bisantrene)、カクチノマイシン(Cactinomycin)、カルボコン(Carboquone)、カルモフル(Carmofur)、カルムスチン(Carmustine)、シクロホスファミド(Cyclophosphamide)、ダカルバジン(Dacarbazine)、ダクチノマイシン(Dactinomycin)、デメコルシン(Demecolcine)、ジアジコン(Diaziquone)、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン(DON)、エダトレキサート(Edatrexate)、エファプロキシラル(Efaproxiral)、エフロルニチン(Eflornithine)、エニルウラシル(Eniluracil)、エルロチニブ(Erlotinib)、フルオロウラシル(Fluorouracil)、ゲフィチニブ(Gefitinib)、ゲムシタビン(Gemcitabine)、ゴセレリン(Goserelin)、ヒスタミン(Histamine)、イフォスファミド(Ifosfamide)、イマチニブ(Imatinib)、イムプロスルファン(Improsulfan)、ランレオチド(Lanreotide)、ロイプロリド(Leuprolide)、リアロゾール(Liarozole)、ロバプラチン(Lobaplatin)、シスプラチン(Cisplatin)、カルボプラチン(Carboplatin)、ロムスチン(Lomustine)、ロナファルニブ(Lonafarnib)、マンノムスチン(Mannomustine)、メルファラン(Melphalan)、メトトレキサート(Methotrexate)

40

50

te)、アミノレブリン酸メチル、ミボプラチン(Miboplatin)、ミトグアゾン(Mitoguazone)、ミトキサントロン(Mitoxantrone)、ニルタミド(Nilutamide)、ニムスチン(Nimustine)、ノラトレキセド(Nolatrexed)、オキサリプラチン(Oxaliplatin)、ペメトレキセド(Pemetrexed)、フェナメット(Phenamet)、ピリトレキシム(Piritrexim)、プロカルバジン(Procabazine)、ラルチトレキセド(Raltitrexed)、タリキダル(Tariquidar)、テモゾロミド(Temozolomide)、チアミプリン(Thiamiprine)、チオグアニン(Thioguanine)、チピファルニブ(Tipifarnib)、チラパザミン(Tirapazamine)、3 - アミノピリジン - 2 - カルボキサルデヒドチオセミカルバゾン (3 - A P) / 3 - アミノピリジン - 4 - メチル - 2 - カルボキサルデヒドチオセミカルバゾン (3 - A M P / トリアピン(Triapine) / O C X - 1 9 1 / O C X - 0 1 9 1)、トリメトレキサート(Trimetrexate)、ウラシルマスタード(Uracil Mustard)、ウレデパ(Uredepa) ([ビス (1 - アジリジニル) ホスフィニル] カルバミン酸エチルエステル、エチルカルバメート及びメツレデパ(Meturedepa)。

【 0 1 5 5 】

ヒドロキシ - 及びアミノ - とも含有 (アミド - N H 及びスルホンアミド - N H、カルバメート - N H、スルファメート - N H、及びホスホミド - N H を含む) : アンシタビン(Ancitabine)、アントラマイシン(Anthramycin)、アザシチジン(Azacitidine)、ブレオマイシン(Bleomycins)、プロピリミン(Bropirimine)、ブセレリン(Buserelin)、カルビシン(Carubicin)、クロロゾトシン(Chlorozotocin)、クラドリピン(Cladribine)、シタラビン(Cytarabine)、ダウノルビシン(Daunorubicin)、デシタビン(Decitabine)、デホスファミド(Defosfamide)、ドセタキセル(Docetaxel)、ドキシソルビシン(Doxorubicin)、エクテイナシジン(Ecteinasidins)、エピルビシン(Epirubicin)、ゲムシタビン(Gemcitabine)、ヒドロキシウレア(Hydroxyurea)、イダルビシン(Idarubicin)、マリマスタット(Marimastat)、6 - メルカプトプリン、ペントスタチン(Pentostatin)、ペプロマイシン(Peplomycin)、ペルホスファミド(Perfosfamide)、ピラルビシン(Pirarubicin)、プリノマスタット(Prinomastat)、プロマイシン(Puromycin)、ラニムスチン(Ranimustine)、ストレプトニグリン(Streptonigrin)、ストレプトゾシン(Streptozocin)、チアゾフリン(Tiazofurin)、トロキサシタビン(Troxacitabine)、ビンデシン(Vindesine)及びゾルビシン(Zorubicin)。

【 0 1 5 6 】

カルボキシル - 含有 : 酪酸。

抗緑内障薬 :

アミノ - 含有 : アセタゾラミド(Acetazolamide)、ブリモニジン(Brimonidine)及びピロカルピン(Pilocarpine)。

【 0 1 5 7 】

アミノ - 及びヒドロキシル - 含有 : ビマトプロスト(Bimatoprost)及びチモロール(Timolol)。

ヒドロキシル - 含有 : ラタノプロスト(Latanoprost)、ビマトプロスト(Bimatoprost)及びトラボプロスト(Travoprost)。

【 0 1 5 8 】

ベンゾジアゼピン精神安定剤及び睡眠薬 :

ジアゼパム(Diazepam)、トリアゾラム(Triazolam)、アルプラゾラム(Alprazolam)、など。

【 0 1 5 9 】

抗潰瘍薬 :

アミノ - 含有 (アミド N H 及びスルホンアミド N H 及びホスホミド N H などを含む) : アルジオキサ(Aldioxa)、ベネキサート(Benexate) H C 1、シメチジン(Cimetidine)、エブロチジン(Ebrotidine)、エカパピド(Ecabapide)、エサプラゾール(Esoprazole)、エソメプラゾール(Esomeprazole)、ファモチジン(Famotidine)、イルソグラジン(Irsgladine)、ラフチジン(Lafutidine)、ランソプラゾール(Lansoprazole)、オメプラゾール(Omeprazole)、パントプラゾール(Pantoprazole)、ピレンゼピン(Pirenzepine)、ポラプレジンク(Polaprezinc)、ラベプラゾール(Rabeprazole)、ラニチジン(Ranitidine)、ロキサチジン

(Roxatidine)、及びトロキシピド(Troxipide)。

【0160】

ヒドロキシル - 含有：エンプロスチル(Enprostil)、ミソプロストール(Misoprostol)、オルノプロスチル(Ornoprostil)、プラウノール(Plaunotol)、リオプロスチル(Rioprostil)、トリモプロスチル(Trimoprostil)、及びオリザノールA(Oryzanol A)。

【0161】

カルボキシル - 含有：アセトキシロン(Acetoxolone)、カルベノキシロン(Carbenoxolone)、レバミピド(Rebamipide)、及びソファルコン(Sofalcone)。

アミノ(又はヒドロキシル) - 及びカルボキシル - 含有：セトラキサート(Cetraxate)、エカベト(Ecabet)、S - メチルメチオニン、ロサプロストール(Rosaprostol)、及びロトラキサート(Rotraxate)。

10

【0162】

抗けいれん剤：

アミノ - 含有(アミドNH及びスルホンアミドNH及びホスホミドNHなどを含む)：アセチルフェネツリド(Acetylpheneturide)、アルブトイン(Albutoin)、N - ベンジル - 3 - クロロプロピオンアミド、カルバマゼピン(Carbamazepine)、シンロミド(Cinromide)、クロナゼパム(Clonazepam)、デシメミド(Decimemide)、ジメタジオン(Dimethadione)、ドキシニトイン(Doxenitoin)、エトスキシミド(Ethosuximide)、エトトイン(Ethotoin)、フェルバメート(Felbamate)、フォスフェニトイン(Fosphenytoin)、ラモトリジン(Lamotrigine)、レベチラセタム(Levetiracetam)、メフェニトイン(Mephenytoin)、メフォバルビタール(Mephobarbital)、メタルビタール(Metharbital)、メトイン(Methetoin)、ニトラゼパム(Nitrazepam)、オキシカルバゼピン(Oxcarbazequine)、オキシカルバマゼピン(Oxycarbamazepine)、フェナセミド(Phenacemide)、フェネタルビタール(Phenetharbital)、フェネツリド(Pheneturide)、フェノバルビタール(Phenobarbital)、フェニルメチルバルビツール酸、フェニトイン(Phenytoin)、フェテニレートナトリウム(Phethenylate sodium)、プリミドン(Primidone)、プロガビド(Progabide)、レマセミド(Remacemide)、ルフィナミド(Rufinamide)、スクロフェニド(Suclofenide)、スルチアム(Sulthiame)、タランパネル(Talampanel)、テトラントイン(Tetrantoin)、トピラメート(Topiramete)、バルプロミド(Valpromide)、ゾニサミド(Zonisamide)、5 - メチル - 5 - (3 - フェナントリル)ヒダントイン、及び3 - メチル - 5 - フェニルヒダントイン。

20

30

【0163】

ヒドロキシル - 含有：ガナキシロン(Ganaxolone)。

ヒドロキシル - 、及びアミノ - 含有(アミドNH及びスルホンアミドNH及びホスホミドNHを含む)：4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ酪酸、アトロラクタミド(Atrolactamide)、及びブラメート(Buramate)。

【0164】

カルボキシル - 及びアミノ - 含有(アミドNH及びスルホンアミドNH及びホスホミドNHを含む)：ガバペンチン(Gabapentin)、プレガバリン(Pregabalin)、及びビガバトリン(Vigabatrin)。

【0165】

カルボキシル - 含有：チアガビン(Tiagabine)、及びバルプロ酸(Valproic Acid)。

抗パーキンソン薬：

レボドパ(Levodopa)及びカルビドパ(Carbidopa)。

40

【0166】

抗うつ薬：

アミノ - 含有(アミドNH及びスルホンアミドNH及びホスホミドNHなどを含む)：アモキサピン(Amoxapine)、カロキサゾン(Caroxazone)、デメキシプチリン(Demexiptiline)、デシプラミン(Desipramine)、デュロキセチン(Duloxetine)、フルオキシセチン(Fluoxetine)、フルボキサミン(Fluvoxamine)、インダルピン(Indalpine)、インデロキサジン塩酸塩(Indeloxazine Hydrochloride)、イプロクロジド(Iproclozide)、イプロニアジド(Ip

50

roniazid)、イソカルボキサジド(Isocarboxazid)、レボファセトペラン(Levophacetoperane)、マプロチリン(Maprotiline)、メタプラミン(Metapramine)、ミルナシبران(Milnacipran)、ミナプリン(Minaprine)、モクロベミド(Moclobemide)、ニアラミド(Nialamide)、ノミフェンシン(Nomifensine)、ノルトリプチリン(Nortriptyline)、オクタモキシニン(Octamoxin)、オキシベルチン(Oxypertine)、パロキセチン(Paroxetine)、プロトリプチリン(Protriptyline)、レボキセチン(Reboxetine)、ロリプラム(Rolipram)、セルトラリン(Sertraline)、トフェナシン(Tofenacin)、トランシルシプロミン(Tranylcypromine)、ピロキサジン(Viloxazine)、ベンモキシニン(Benmoxine)、及びロリシプリン(Rolicyprine)。

【 0 1 6 7 】

ヒドロキシル - 含有：ベフロキサトン(Befloxatone)、ブプロピオン(Bupropion)、フェンペンタジオール(Fenpentadiol)、ヒペリシン(Hypericin)、オピプラモール(Opipramol)、ピリスクシデアノール(Pyrisuccideanol)、トロキサトン(Toloxatone)、及びベンラファキシン(Venlafaxine)。

10

【 0 1 6 8 】

ヒドロキシル - 、及びアミノ - 含有 (アミドNH及びスルホンアミドNH及びホスホミドNHを含む) : S - アデノシルメチオニン、5 - ヒドロキシトリプトファン、及びロキシンドール(Roxindole)。

【 0 1 6 9 】

カルボキシル - 及びアミノ - 含有 (アミドNH及びスルホンアミドNH及びホスホミドNHを含む) : アミネプチン(Amineptine)、及びチアネプチン(Tianeptine)。

20

抗ヒスタミン剤：

アミノ - 含有 (アミドNH及びスルホンアミドNH及びホスホミドNHなどを含む) : アンタゾリン(Antazoline)、アステミゾール(Astemizole)、クロベンゼパム(Clobenzepam)、デスロラタジン(Desloratadine)、エピナスチン(Epinastine)、メトロンS(Metron S)、ミゾラスチン(Mizolastine)、及びトリトカリン(Tritoqualine)。

【 0 1 7 0 】

ヒドロキシル - 含有：テルフェナジン(Terfenadine)、及びN - ヒドロキシエチルプロメタジン(promethazine)クロリド。

ヒドロキシル - 、及びアミノ - 含有 (アミドNH及びスルホンアミドNH及びホスホミドNHなどを含む) : セトキシム(Cetoxime)。

30

【 0 1 7 1 】

カルボキシル - 含有：アクリバスチン(Acrivastine)、ベポタスチン(Bepotastine)、セチリジン(Cetirizine)、及びレボカバスチン(Levocabastine)。

カルボキシル - 及びヒドロキシル - 含有：フェキソフェナジン(Fexofenadine)。

【 0 1 7 2 】

抗がん、抗酸化、抗炎症、及び心臓保護剤：

トランス - レスベラトロール(Trans-Resveratrol) [(E) - 3 , 4 ' , 5 - トリヒドロキシスチルベン] 。

【 0 1 7 3 】

抗糖尿病薬：

メトホルミン(Metformin)、及びナテグリニド(Nateglinide) / グリピジド(glipizide) / グリベンクラミド(Glibenclamide) (グリブリド(Glyburide)) 。

40

【 0 1 7 4 】

局所麻酔薬：

アミノ - 含有：ベンゾカイン(Benzocaine)、クロロプロカイン(Chloroprocaine)、プロパラカイン(Proparacaine)、テトラカイン(Tetracaine)、コカイン(Cocaine)、プロボキシカイン(Propoxycaine)、プロカイン(Procaine)、プロパラカイン(Proparacaine)、テトラカイン(Tetracaine)、アルチカイン(Articaine)、ブピバカイン(Bupivacaine)、カルチカイン(Carticaine)、シンコカイン(Cinchocaine)、エチドカイン(Etidocaine)、レボブピバカイン(Levobupivacaine)、リグノカイン(Lignocaine)、メピバカイン(Mepivacaine)

50

、ピペロカイン(Piperocaine)、プリロカイン(Priilocaine)、ロピバカイン(Ropivacaine)、トリメカイン(Trimecaine)。

【0175】

様々なカテゴリーの薬物名を上挙げたが、そのようなリストは、本発明における適格薬物の構造的特徴を例示するために提供されたものである。リストに記載された薬物の数及び種類は必ずしもそれに限定されないことは理解されるべきである。原則的に、メルク・インデックス、プロウス・サイエンス社のアンサンプル、インテグリティ、i d d bなどの薬物データベースに掲載されているあらゆるアミノ -、及びノ又はカルボキシル -、及びノ又はカルボニル -、及びノ又はヒドロキシル - 含有薬物は（公知薬物も試験研究中の薬物も）、治療薬カテゴリー及びそれらの作用機序に関わりなく、一般的に本発明の真の精神及び範囲内にカバーされる。明確にするために、上記薬物リストに加えて、下記治療領域のあらゆるアミノ -、及びノ又はカルボキシル -、及びノ又はカルボニル -、及びノ又はヒドロキシル - 含有薬物も（公知薬物も試験研究中の薬物も）、何の制限もなしにカバーされる。

10

【0176】

中枢神経系：

鎮静剤、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬及び抗躁薬、鎮痛剤及び解熱剤、抗片頭痛薬、抗けいれん剤、パーキンソニズム及び運動障害に使用される薬物、認知症のための薬物、制吐薬、眩暈のための薬物、CNS刺激剤及び活性剤。クエチアピン(Quetiapine)、パリペリドン(Paliperidone)（リスペリドン(risperidone)の活性代謝産物）、フルフェナジン(Fluphenazine)。

20

【0177】

眼：

抗感染用眼製剤、抗炎症及び抗アレルギー製剤、抗緑内障薬及び眼疾患治療用のその他の製剤。

【0178】

耳、鼻及び中咽頭：

耳、鼻及び口腔咽頭用製剤に使用される薬物。

心臓血管系：

抗不整脈薬、降圧剤（アルファ/ベータ遮断薬、チャンネル遮断薬、ACE阻害薬、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、利尿薬などを含む）、抗狭心症薬（硝酸塩、カルシウムチャンネル遮断薬などを含む）、心不全及びショック用の薬物、血管拡張薬、凝固剤、抗凝固剤、血栓溶解薬及び抗血小板薬。

30

【0179】

呼吸器系：

呼吸刺激薬、鎮咳薬、去痰薬、粘液溶解薬及び充血除去剤、抗ヒスタミン剤、及び抗喘息薬。

【0180】

消化管：

抗潰瘍薬及び抗分泌薬（Hサブ2受容体アンタゴニスト、プロトンポンプ阻害薬、プロスタグランジン類似体など）、制酸剤、鎮痙薬及び腸運動調節薬、下痢止め剤（腸運動抑制薬及び抗菌剤を含む）及び胆嚢に作用する薬物。

40

【0181】

泌尿生殖器系：

抗尿路感染薬、利尿薬、尿路鎮痛剤及び鎮痙薬、尿道及び膣に作用する抗感染薬、子宮に作用する薬物、前立腺肥大用薬物（アルファ遮断薬及び抗アンドロゲンを含む）、勃起障害用薬物、並びに殺精子性及び非ホルモン性避妊薬。

【0182】

皮膚：

角質溶解薬、局所抗感染薬、局所抗真菌剤、局所殺寄生虫剤、局所ステロイド、尋常性

50

座瘡用の局所薬物、乾癬、色素異常症、及び脂漏症用の薬物。

【0183】

筋骨格障害：

C O X - 2 阻害薬を含む非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D)、抗関節炎薬、免疫抑制剤、局所鎮痛剤、筋弛緩剤及び神経筋用薬物。

【0184】

感染及び侵入：

ペニシリン系抗生物質、セファロスポリン系抗生物質、キノロン及びフルオロキノロン系抗生物質、マクロライド系抗生物質、クロラムフェニコール、テトラサイクリン系抗生物質、スルホンアミド、メトロニダゾールなどの抗嫌気性菌薬、抗結核薬、抗ハンセン病薬、抗真菌剤、抗原虫薬、駆虫薬及び抗感染薬、抗マラリア剤及び抗ウイルス剤。

10

【0185】

内分泌系：

アナボリック及びアンドロゲン性ステロイド、コルチコステロイド、エストロゲン、プロゲステゲン及びホルモン性避妊薬、生殖医療用薬剤、栄養ホルモン及び関連薬物、甲状腺及び抗甲状腺薬、抗糖尿病薬及び高血糖薬。

【0186】

代謝：

脂質低下薬 (フィブリン酸誘導体、スタチン [(すなわち、H M G C o A レダクターゼ阻害薬)、ニコチン酸群などを含む]、痛風用薬物及び骨代謝に影響する薬物 (ビスホスホネートを含む))。

20

【0187】

腫瘍性疾患：

アルキル化剤、細胞毒性抗生物質、代謝拮抗剤、例えばシタラビン、フルダラビン、5 - フルオロウラシル、メルカプトプリン、チオグアニンなど、ピンカルカロイド及びエトポシド、タキサン、トポイソメラーゼ 1 阻害薬、細胞毒性免疫抑制剤、免疫刺激剤、細胞保護剤、例えばアミホスチン (Amifostine)、エストロゲン、プロゲステゲン、ホルモンアンタゴニストなどの抗がん剤、及びその他の抗新生物薬。

【0188】

アレルギー及び免疫：

非鎮静型抗ヒスタミン剤 (non-sedative antihistamines) (例えば、セチリジン (Cetirizine)、デスロラタジン (Desloratadine)、テルフェナジン (Terfenadine)、フェキソフェナジン (Fexofenadine) など)、鎮静ヒスタミン (sedative histamines) 及びヒスタミン受容体遮断薬。

30

【0189】

麻酔薬及び手術：

局所麻酔薬、静脈麻酔薬、吸入麻酔薬及び筋弛緩剤。

上記薬物リストに加えて、本発明は、メルク・インデックス (第 1 4 版) 及びプロウス・サイエンス社のアンサンプル、インテグリティのようなその他の薬物データベースに掲載されているような、前述の活性官能基を有する新薬、及び i d d b、アンサンプル、インテグリティなどのデータベースに掲載されている試験研究中の薬物も、何の制限もなしにカバーする。

40

【0190】

好適な生物活性剤は、フルオロキノロン系抗生物質、局所麻酔薬及びバルプロ酸などである。好適なフルオロキノロン系抗生物質は、アラトロフロキサシン (alatrofloxacin)、パロフロキサシン、シプロフロキサシン (ciprofloxacin)、クリナフロキサシン、ダノフロキサシン (danofloxacin)、デラフロキサシン (delafloxacin)、デキストロフロキサシン (dextrofloxacin)、ジフロキサシン、エノキサシン、エンロフロキサシン (enrofloxacin)、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン (levofloxacin)、ロメフロキサシン、マルボフロキサシン (marbofloxacin)、

50

モキシフロキサシン、ナジフロキサシン、ノルフロキサシン(norfloracin)、オフロキサシン、オルビフロキサシン(orbifloracin)、ペフロキサシン、シタフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン(temafloracin)、トスフロキサシン、トスルフロキサシン(tosulflofaxin)及びトロパフロキサシンなどである。なおさらに好適なのは、ダナフロキサシン、デトロフロキサシン、ジフロキサシン、エンフロキサシン、マルボフロキサシン、レボフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシンである。なおさらに好適なのは、レボフロキサシン及びデキストロフロキサシンである。最も好適なのは、レボフロキサシン及びデキストロフロキサシンである。好適な局所麻酔薬はベンゾカイン及びプロカインで、最も好適なのはベンゾカインである。

【0191】

本発明で利用できる好適な生物活性部分は、カルボキシレート、ヒドロキシル、アミノ、チオール、ホスフェート又はスルフェートのようないつ又は複数の官能基を含有するものである。

10

【0192】

本発明で利用できる好適な生物活性部分の例は、レボフロキサシン及びバルプロ酸である。

本発明によれば、生物活性部分は、ポリマー主鎖の生分解速度と等しい又はそれより速い速度で放出されることが可能である。生分解性ポリマーにそのような特性を付与することによって、ポリマー主鎖の構造的完全性(従って、ポリマーが提供される物理的形態(例えば形状及びサイズなど))を薬物が放出される間維持できる。

20

【0193】

生物活性部分が“ポリマー主鎖の生分解速度と等しい又はそれより速い速度で放出される”とは、生分解性ポリマーが下記のように構築されることを意味する。すなわち、所定の生理的条件下又は所定の生物環境中で、放出された生物活性形の生物活性部分の測定可能濃度が、ポリマーが誘導される対応モノマー-生物活性部分の複合体(例えば式(II))の測定可能濃度と等しい又はそれより大きくなるように構築される。そのような濃度測定は、例えばHPLC又はGC分析技術の使用により、当業者には容易に実施できる。

【0194】

一態様において、生物活性部分は、ポリマー主鎖の生分解速度より速い速度で放出されることが可能である。その場合、生分解性ポリマーは、所定の生理的条件下又は所定の生物環境中で、放出された生物活性形の生物活性部分の測定可能濃度が、ポリマーが誘導される対応モノマー-生物活性部分の複合体(例えば式(II))の測定可能濃度より大きくなるように構築される。

30

【0195】

一つの更なる態様において、放出された生物活性形の生物活性部分の測定可能濃度は、ポリマーが誘導される対応モノマー-生物活性剤の複合体(例えば式(II))の測定可能濃度より少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも1倍、少なくとも2倍、少なくとも5倍大きい。

【0196】

生物活性部分の所望の放出速度を促進するために適切な構造を有する生分解性ポリマーを提供することに関して、当業者であれば、例えば、エステル部分の加水分解は典型的にはアミド又はカルバメート部分のそれより容易に起こるであろうことは分かるはずである。従って、例えばポリマー主鎖の生分解速度より速いポリマー主鎖からの生物活性部分の放出速度を促進するために、ポリマー主鎖はアミド及び/又はカルバメートの生分解性部分だけを含み、生物活性部分は該主鎖にエステル部分を介して共有結合されているような複合体を構築すればよい。

40

【0197】

また、当業者であれば、所定の生分解性部分周辺の立体的混雑及び電子的効果といった因子がその加水分解的切断を受ける傾向を変更しうることも分かるであろう。ポリマー主鎖もぶら下がっている生物活性部分も、そのような効果をもたらす供給源となりうる。例

50

えば、生分解性部分に対して 及び/又は の位置に非水素置換基（例えばアルキル、アリール、アルキルアリール、カルボサイクリル）を有する生分解性部分は、典型的には、及び/又は の位置に水素置換基を有する同部分と比べて加水分解的切断を受けにくいであろう。従って、所定の生分解性部分周辺の立体的混雑を使用すれば、生分解性部分の放出速度及び/又はポリマー主鎖の生分解速度に影響を与えることができる。

【0198】

熟練技能者は、立体障害、相化学及び表面（界面）化学の評価に基づいて適切なスペーサーを選択することができる。例えば、大きい生物活性部分は、長いスペーサーを選択することによってモノマーから都合よく間隔をあけることができる。

【0199】

熟練技能者はまた、生分解性ポリマーの合成において、生物活性部分の放出速度がポリマー分解速度と等しい又はそれより速くなるように適切な結合化学(linkage chemistry)を選択することもできる。

【0200】

一般的に、加水分解的切断速度は、無水物部分、エステル部分（カルボン酸エステル、硫酸エステル及びリン酸エステルを含む）>カルバメート>アミドの順序であろう。

生物活性部分がポリマー主鎖から放出される速度を少なくとも調整することによって、本発明のポリマー-生物活性部分の複合体は、持続性の生物活性部分送達システムとして都合よく機能できる。

【0201】

最低限でも生物活性部分はポリマー複合体自体から放出可能でなければならない。しかしながら、ポリマーも、インビボ又はインビトロでポリマー主鎖がフラグメント化する程まで、生物活性部分をそのようなフラグメントに繋留したまま生分解されることもある。その場合、生物活性部分はそれでもなおフラグメントから放出又は切断されることが可能である。とは言い、生物活性部分はなお、本明細書中に定義されているように、ポリマー主鎖の生分解速度と等しい又はそれより速い速度で放出されなければならない。

【0202】

一態様において、生物活性部分は、放出時間枠中、ポリマー主鎖が実質的に生分解を受けない状態で放出可能である。

生物活性部分の放出速度が高いことの帰結（重要性）は、フラグメント中に生物活性部分のオリゴマーが生成し、それが活性成分として放出されうる前に、結局オリゴマーのまま体外に流出しうる可能性があるという長鎖ポリマー（例えばポリ無水物）の統計的な加水分解状況がそれによって回避されることである。

【0203】

本明細書において、“構成モノマー”という用語は、それがポリマー主鎖中に見られるので、そのモノマー残基のことである。

本発明の生分解性ポリマーは、以下のスキーム1に示されているような構造を有しうる。生物活性部分は、投与後、生物活性部分の放出を可能にする不安定な結合を介してポリマーに結合されている。さらに、ポリマー主鎖も、投与後、ポリマーの分解を可能にする生分解性部分を含んでいる。

【0204】

生分解性ポリマーは、生物活性部分の放出がポリマーの分解速度より速い又はそれと等しい速度で起こるように設計される。

従って、図6を参照すると、結合L2の分解速度は、結合L1の分解速度より速い又はそれと等しい、好ましくはそれより速い。不安定結合L1は、生物活性部分とポリマー主鎖との間の共有結合によって特徴づけることができる。あるいは、不安定結合は、生物活性部分とポリマー主鎖との間のスペーサー部分の存在によって特徴づけることもできる。

【0205】

ポリマー主鎖内の結合L2は、一つ又は複数のモノマーを含有する主鎖フラグメント間の共有結合の存在によって、及び/又は二つ以上のモノマーを含有する主鎖フラグメント

10

20

30

40

50

間のスペーサー部分によって特徴づけられる。側鎖を含有するポリマー主鎖は、側鎖内の不安定結合によってさらに特徴づけることもできる。

【0206】

そのような不安定結合は、それを通じて生物活性部分が放出され、ポリマー主鎖が生分解する結合であることは分かるであろう。従って、不安定結合又はリンカーも、生分解性部分と呼ぶことができる。

【0207】

生物活性部分にポリマー主鎖の生分解速度と比べて異なる放出速度を与えることは、顕著なポリマー主鎖の分解が開始する前に、実質的にすべての生物活性部分の放出を可能にする。

10

【0208】

本発明の生分解性ポリマーは、高い生物活性部分の配合が可能なので、ある用量の生物活性部分の送達に必要な材料の量を最小限にする。生分解性ポリマーの総重量に対して少なくとも10重量%、好ましくは少なくとも20重量%、さらに好ましくは少なくとも30重量%の生物活性部分の配合が達成できる。

【0209】

生物活性部分の配合量は、ポリマーを形成するモノマーの総モル数に対するそのモル%の単位で表すこともできる。一般的に、ポリマー-生物活性部分の複合体は、ポリマーを形成するモノマーの総モル数に対して、少なくとも10、少なくとも25、少なくとも35、少なくとも45又は50モル%までの生物活性部分を含む。

20

【0210】

一部の態様において、ポリマー-生物活性部分の複合体は、ポリマーを形成するモノマーの総モル数に対して、60まで、70まで、80まで、90まで及びさらには100モル%までの複合体化生物活性部分を含む。しかしながら、そのような場合、50モル%を超える複合体化生物活性部分の量は、必然的に、一般式(I)に示された-X-R(ZD)-Y-タイプの部分以外の部分から誘導されることになることは分かるであろう。例えば、本発明のモノマー-生物活性部分の複合体(式(II))と重合される他のモノマーも複合体化された生物活性部分を含みうる。

【0211】

生分解性ポリマーは、図7に示されているように、2種類以上の生物活性部分を含有することもできる。

30

生分解性ポリマーは、図8に示されているように、2種類以上のリンカー又は生分解性部分を含有することもできる。

【0212】

前述のように、リンカー部分の不安定性を様々に変えることは、生物活性部分の放出プロフィールに対する制御を提供する。2種類以上のリンカー部分を2種類以上の生物活性部分と組み合わせると、多種の生物活性部分の逐次制御放出法が提供できる。

【0213】

多種の生物活性部分という状況において、本発明の生分解性ポリマーは、a)生物活性部分の相対割合、b)ポリマー主鎖に結合されるそれらの相対位置、及びc)それらの分散度(例えば、ポリマー中のあるセグメントだけに結合しうる)を制御できるという利点を提供する。

40

【0214】

不安定結合L2の分解速度は、外部刺激によって影響されうるので、生物活性部分の放出を外部的に調節することができる。

生分解性ポリマーは、使用される生物活性部分(一つ又は複数)に対して同種でも異種でもよい。

【0215】

好ましくは、生分解性ポリマーは、生物活性部分が過剰の分子フラグメントに邪魔されずに(unencumbered)放出されるように設計される。言い換えると、生物活性部分は、ポ

50

リマー主鎖又はスペーサー部分に由来する残基を含まないように放出される。つまり、生物活性部分は実質的に原形（すなわち複合体化される前の）で放出され、例えばポリマー主鎖に由来するオリゴマー又はポリマーのフラグメントを本質的に含まないことを意味する。このことは、例えば立体的に厳しい生物活性/オリゴマー部分の生理的障壁を通じての輸送の不全が発生する結果として活性な生物部分が標的部から離れて流出することによる薬理効果の喪失を通じて生物活性部分の効率の喪失が起こるといった状況を回避するのに非常に望ましい。

【0216】

本発明の生分解性ポリマーはポリマー主鎖を採用している（式（I）のA及びBによって示されているような）。これは、好ましくは、ポリウレタン（所望により一つ又は複数の鎖延長剤（例えばポリエステル）を含む）、ポリ無水物、ポリカーボネート、ポリウレア、ポリアミド、ポリイミド及びポリエステル（例えばPLGA（ポリ（乳酸-コ-グリコール酸））、PLA（ポリ乳酸）、PGA（ポリグリコール酸）、PHB（ポリヒドロキシブチレート）、PCL（ポリカプロラクトン）；及びそれらのコポリマーから選ばれる又はそれらを含む。さらに好ましくは、ポリマー主鎖は、ポリウレタン、ポリエステル、ポリアミド及びそれらのコポリマーから選ばれる又はそれらを含む。

10

【0217】

ポリマー主鎖は生分解性であれば、ポリマー内のセグメント間に枝分れ及びスペースを導入するために、鎖延長剤、星状化合物及びデンドリマーを含んでいてもよい。ポリマー主鎖は、直鎖、実質的に直鎖、分枝、超分枝(hyperbranched)、星状、ブロックポリマー又はコポリマーであってよい。コポリマーは、最終ポリマーにおける既知の相対位置を有する二つ以上の生物活性部分の配合を可能にするのに好都合であろう。

20

【0218】

生分解性ポリマーは、実質的にアモルファスで、ゆえに少量の結晶セグメントしか含有しないのも望ましいであろう。そのようなポリマーは、生物活性部分の放出のより予測可能な速度を提供できるほか、コーティングの製造を助けるより柔軟な材料の製造にも役立つ、ポリマーの分解速度をも援助する。

【0219】

モノマーの選択及びポリマーの製造手段といった追加の変数も、高度にアモルファス及び/又は柔軟なポリマーの製造を支援できる。例えば、カプロラク톤のようなモノマー又はポリカプロラクトンジオールのようなポリエステルポリオールの使用は、得られたポリマーの結晶化度を低下させ、柔軟性を増大できる。

30

【0220】

ポリウレタンの場合、ハードセグメント（ハードセグメントの従来定義を使用 - 鎖延長剤 + ジイソシアネート）の含有量を制限することが重要であろう。鎖延長剤の典型的クラスの一例は低分子量ジオールである。そのような鎖延長剤の例は、エチレングリコール、プロパンジオール、プロピレングリコール、ブタンジオールなどである。そのような鎖延長剤の毒性の可能性とは別に、ポリウレタン中のハードセグメントの制限も、前述のような低分子量ジオールの含有量を削減する理由を提供する。

【0221】

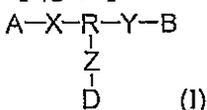
本発明の生分解性ポリマーのポリマー主鎖は、約250ドルトン～約2MMドルトン、好ましくは500ドルトン～500,000ドルトンの分子量を有する。

40

一態様において、本発明による生分解性ポリマーは、そのポリマー主鎖の一部として、複数の一般式（I）の部分を含む。

【0222】

【化9】



【0223】

50

A 及び B は、同じでも異なってもよいが、生分解性ポリマー主鎖の残部を表す。ポリマー主鎖に関する上記記述の通り、A 及び B は、ポリウレタン（所望により一つ又は複数の鎖延長剤（例えばポリエステル）を含む）、ポリ無水物、ポリカーボネート、ポリウレア、ポリアミド、ポリイミド及びポリエステル（例えば PLGA（ポリ（乳酸 - コ - グリコール酸））、PLA（ポリ乳酸）、PGA（ポリグリコール酸）、PHB（ポリヒドロキシブチレート）、PCL（ポリカプロラクトン）；及びそれらのコポリマーから選ばれうる又はそれらを含む。一部の態様において、A 及び B は、ポリ無水物；ポリウレタン；ポリエステル；ポリアミド及びそれらのコポリマーから選ばれる又はそれらを含む。A 及び / 又は B も、ポリマー主鎖に共有結合された一つ又は複数の生物活性部分を含む。

【0224】

10

意図する用途に応じて、A 及び B は、それらの生体適合性及び / 又はそれらの生分解性の特性に関して選択されうる。当業者は、そのような特性を提供するポリマーを容易に選ぶことができる。

【0225】

本明細書において“生体適合性ポリマー”とは、その無傷の状態、すなわち合成されたままの状態、及びその分解状態（すなわちその分解産物）の両方において、下記の点で生組織と適合性があるポリマーのことを言う。すなわち、生組織に対して毒性がない又は少なくとも最小限である；生組織を損傷しない又は少なくとも最小限であり修復可能である；及び / 又は生組織において免疫反応を起こさない又は少なくとも最小限及び / 又は制御可能である。

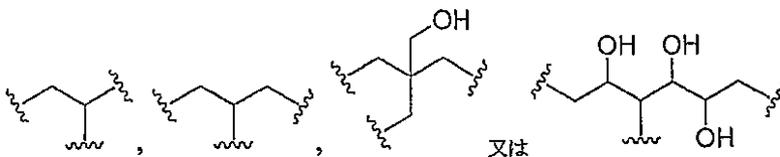
20

【0226】

式 (I) 及び (II) に存在する部分“R”は、直鎖又は分枝の、所望により置換されていてもよい炭化水素を表す。一部の態様において、該炭化水素は、1 ~ 12 個の炭素原子、例えば 1 ~ 6 個の炭素原子、又は 2 もしくは 3 個の炭素原子を含みうる。該炭化水素は、部分又は完全飽和、又は不飽和（芳香族である部分を含む）であってよい。R の具体例は、下記構造の一つを有する部分を含む。

【0227】

【化10】



30

【0228】

生物活性部分は、生分解性ポリマーを形成するすべてのモノマーと複合体化できる、又は特定の特性（例えばポリアルコール）又はモノマー割合のモノマーとだけ複合体化できる。

【0229】

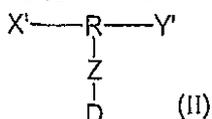
一つの生物活性部分と複合体化されたモノマーを、別の異なる生物活性部分と複合体化されたモノマーと重合させることができる。

40

一態様において、生分解性ポリマーの製造に使用できるモノマー - 生物活性部分の複合体は、一般式 (II) を有する。

【0230】

【化11】



【0231】

式中、X'、Y'、R、Z 及び D は本明細書中に定義の通りである。

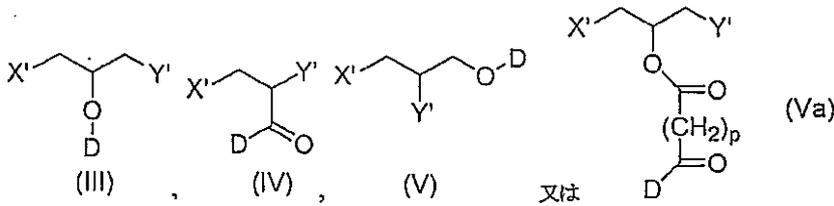
一部の態様において、モノマー - 生物活性部分の複合体は、式 (III)、(IV)、(V)

50

) 又は (Va) のより特定のな構造を有しうる。

【0232】

【化12】



【0233】

式中、D、X' 及び Y' は本明細書中に定義の通りであり、p は 1 ~ 18 である。

モノマー - 生物活性部分の複合体と重合されて本発明の生分解性ポリマーを形成するモノマーは、モノマー - 生物活性部分の複合体と反応するための適合性のある化学官能基を含むというだけでなく、その反応は当然ながら生分解性部分を生じるものである。

【0234】

“適合性のある化学官能基” という表現は、モノマー - 生物活性部分の複合体と反応してポリマーを形成できる化学官能基のことを言う。例えば、式 (II) のモノマーは、少なくとも二つの末端反応性官能基 X' 及び Y' を含む。これらの官能基は、一つ又は複数のモノマーの適合性のある官能基と反応してポリマーを形成し、生分解性部分を生じる。従って、X' 及び Y' の両方がヒドロキシル基の場合、当業者は、それらが様々な官能基と反応することは分かるであろう。例えば、イソシアネート官能基と反応してカルバメート又はウレタン結合を形成する；カルボン酸官能基と反応してエステル結合を生じる；カルボン酸ハロゲン化物官能基と反応してエステル結合を生じる；エステル官能基と反応してトランスエステル化エステル結合を生じる；及び無水物官能基（環状無水物基を含む）と反応してエステル結合を生じる。従って、“適合性のある化学官能基” という表現は、イソシアネート、カルボン酸、カルボン酸ハロゲン化物、エステル及び無水物（環状無水物基を含む）基のような官能基又は基のことを言う。

【0235】

従って、X' 及び Y' の両方がヒドロキシル基の場合、本明細書における“適合性のある化学官能基を含む少なくとも一つの他のモノマー” という表現は、典型的には、イソシアネート、カルボン酸、カルボン酸ハロゲン化物、エステル、無水物（環状無水物基を含む）基及びそれらの組合せから選ばれる一つ又は複数の適合性のある官能基を含むモノマーのことを言う。そのようなモノマーの例は、ポリイソシアネート及びポリ酸である。典型的には、該モノマーはジイソシアネート又は二酸であろう。

【0236】

一部の態様において、その少なくとも一つの他のモノマーは、X' 及び Y' の両方がヒドロキシル基である式 (II) のモノマーとの重合を受けるのにそれ自体は適合性がないアミノ、チオ又はヒドロキシ基のような一つの基に加えて、適合性のある化学官能基（本明細書中に定義の通り）の一つの基を含有しうる。そのようなモノマーの例は、ヒドロキシ酸及びアミノ酸である。ヒドロキシ酸の場合、カルボン酸が式 (II) のモノマーのヒドロキシ基と反応することができ、ヒドロキシ末端化合物を生じる。

【0237】

同様にアミノ酸の場合、カルボン酸が、X' 及び Y' の両方がヒドロキシル基である式 (II) のモノマーと反応することができ、アミノ末端化合物を生じる。同様にチオ酸の場合、カルボン酸が、X' 及び Y' の両方がヒドロキシル基である式 (II) のモノマーと反応することができ、チオ末端化合物を生じる。これらのヒドロキシ/アミノ/チオ末端化合物は、その後、カルボン酸、イソシアネート基などを持つ別のモノマーとの反応を受けうるので、その結果、ポリマー主鎖は、一つ又は複数のエステル、アミド、チオエステル、ウレア、ウレタン、チオカルバメート官能基を含むことができる。

【0238】

10

20

30

40

50

例えば、X'及びY'の両方がヒドロキシル基である式(II)とジイソシアネートとの重合はポリウレタンを生じる。そのようなポリウレタンは、典型的には、50モル%のジオール残基と50モル%のジイソシアネート残基を含むことになる。式(II)の各ジオールモノマーが一つの生物活性部分を含む場合、ポリマー-生物活性部分の複合体中の生物活性部分の“配合量”は50%と表すことができる。

【0239】

X'及びY'の両方がヒドロキシル基である式(II)と二酸との重合はポリエステルを生じる。そのようなポリエステルは、典型的には、50モル%のジオール残基と50モル%の二酸残基を含むことになる。式(II)の各ジオールモノマーが一つの生物活性部分を含む場合、ポリマー-生物活性部分の複合体中の生物活性部分の“配合量”は、本明細書ではポリマーを形成するモノマーに対して50モル%と表される。

10

【0240】

当業者には、X'及びY'の両方がヒドロキシル基である式(II)とポリイソシアネート、ポリ酸又はポリエステルとの重合は、一つ又は複数の他のタイプのポリオール(例えばポリエステルポリオール)の存在下でも起こりうることも分かるであろう。これらの一つ又は複数の他のタイプのポリオールの構造は、一つ又は複数の生物活性部分を含むことも含まないこともある。この第二のタイプのポリオールの例は1,6-ヘキサンジオールである。このようにして形成されたポリマー-生物活性部分の複合体は、生物活性部分の配合量が50モル%未満になることも、ならないこともある。例えば、式(II)(X'及びY'の両方がヒドロキシル基の場合)を、等モル量の1,6-ヘキサンジオールと2モル当量のジイソシアネートの存在下で重合した場合、このようにして形成されたポリウレタンは、典型的には1:1:2の比率の3成分の残基を含むことになる。そのような複合体が本発明によって想定されている。そのようなポリマー系は、ポリマー複合体の物理的性質を変更する有用な手段を提供できる。

20

【0241】

同様の見解は、X'及び/又はY'が異なる官能基を表す場合にも適用できる(すなわち両方ともヒドロキシル基である場合以外)。例えば、X'及びY'は、それぞれ独立して、ヒドロキシル、アミン、カルボン酸、イソシアネート、及びカルボン酸ハロゲン化物から選ばれうる。

【0242】

当業者は、本発明による生分解性ポリマーを得るために、適合性のある化学官能基を有する一つ又は複数のモノマーとの反応にふさわしいX'及びY'の両方を選ぶことができる。X'がY'と適合性のある化学官能基である場合(例えばヒドロキシルとカルボン酸)、当業者はモノマー-生物活性部分の複合体がそれ自身と重合できることも分かるであろう(例えば、モノマー-生物活性部分の複合体がヒドロキシ酸の場合)。

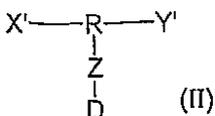
30

【0243】

一側面において、本発明は、本発明による生分解性ポリマーの製造法を提供する。前記方法は、式(II)：

【0244】

【化13】



40

【0245】

[式中、X'、Y'、R、Z及びDは本明細書中に定義の通り]のモノマー-生物活性部分の複合体を、適合性のある化学官能基を含む少なくとも一つのモノマーと重合させるステップを含む。

【0246】

更なる側面において、本発明は、少なくとも一つの放出可能な生物活性部分と少なくとも一つの重合可能な部分とを含む少なくとも一つの第一のモノマーを用意し；所望により

50

、前記第一のモノマーの少なくとも一つの重合可能な部分と反応する少なくとも一つの重合可能な部分を含む少なくとも一つの第二のモノマーを用意し；前記第一のモノマーと所望により前記第二モノマーを、所望により二つ以上の官能基を含む一つ又は複数のスペーサー部分の存在下、生物活性部分の治療効果を実質的に妨害しない条件下で重合することによる本発明による生分解性ポリマーの製造法を提供する。

【0247】

本発明によるポリマー - 生物活性部分の複合体の製造には、当該技術分野で周知の技術、装置及び試薬が都合よく使用できる。

例えば、ポリウレタンは、全成分を一緒に混合し、発熱が起こるまで待った後、混合物を容器に流し込むことにより、バッチ式に製造できる。その後該混合物を加熱して反応を推進できる。この手法を採用する場合、混合される成分は、混合前にまず二つのパートに編成される、すなわち、パート1は、X'及びY'の両方がヒドロキシル基である一般式(II)の化合物と、ポリオール(例えばポリエステルポリオール)、鎖延長剤、発泡剤(例えば水)、触媒、及び界面活性剤などのうちの一つ又は複数を含みうる。パート2は、一般的にポリイソシアネートを含む。パート1又はパート2は、フィラー、顔料などのその他の添加剤も含有できる。

10

【0248】

ポリウレタンは、プレポリマーとして製造し、それをその後、鎖延長剤と反応させることもできる。例えば、モル比の適切な調整を通じて、イソシアネート末端プレポリマーを、上記のパート1及び2を混合することによって製造する。次に、該イソシアネート末端ポリマーを、短鎖ジオール(例えば1,4-ブタンジオール)又はポリオール(例えばトリオール)のような鎖延長剤/枝分れ分子と反応させる。あるいは、モル比の適切な調整を通じて、プレポリマーを、ヒドロキシ末端であるように製造することもできる。次いで、このヒドロキシ末端プレポリマーを、ポリイソシアネートと反応させて所望のポリウレタンを製造する。

20

【0249】

ポリウレタン形成反応は、バッチケトル、静的ミキサー、反応性射出成形機又は押出機を含む様々な装置で実施できる。

反応プロセスの前又は最中に試薬を加熱して、それらの溶解性を改良又はそれらの反応性を向上させることも好都合であろう。反応プロセスは溶媒中で実施することもできる。

30

【0250】

ポリマー - 生物活性部分の複合体の製造に使用できる適切なポリイソシアネートは、脂肪族、芳香族及び脂環式ポリイソシアネート及びそれらの組合せを含む。具体的なポリイソシアネートは、m-フェニレンジイソシアネート、p-フェニレンジイソシアネート、2,4-トルエンジイソシアネート、2,6-トルエンジイソシアネート、1,6-ヘキサメチレンジイソシアネート、1,4-ヘキサメチレンジイソシアネート、1,3-シクロヘキサジイソシアネート、1,4-シクロヘキサジイソシアネート、ヘキサヒドロ-トルエンジイソシアネート及びその異性体、イソホロンジイソシアネート、ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート、1,5-ナフチレンジイソシアネート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、2,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、4,4'-ジフェニレンジイソシアネート、3,3'-ジメトキシ-4,4'-ジフェニレンジイソシアネート、及び3,3'-ジメチル-ジフェニルプロパン-4,4'-ジイソシアネートなどのジイソシアネート；2,4,6-トルエントリイソシアネートなどのトリイソシアネート；4,4'-ジメチル-ジフェニルメタン-2,2',5,5'-テトライソシアネート、ポリメチレンポリフェニル-ポリイソシアネート及びリシンジイソシアネートのアルキルエステル(例えばリシンジイソシアネートのエチルエステル-ELDI)などの高次イソシアネート；及びそれらの組合せなどであるが、これらに限定されない。二つを超えるイソシアネート部分を含むポリイソシアネートの使用は枝分れ構造を提供することは分かるであろう。

40

【0251】

50

ポリエステルは、全成分を一緒に加熱及び連続攪拌しながら混合することにより、バッチ式に製造できる。水又は低分子量アルコールなどの反応縮合物（酸又はエステルがモノマーとして使用されるかどうかによる）は蒸留によって除去できる。高分子量ポリエステルの製造のためにさらに反応を促進するには、温度を上げ、真空を適用すればよい。

【0252】

当業者に周知の重縮合触媒を反応混合物に含めれば、重合の速度を増大することができる。

反応は、重合速度の増大を助けるために適切な溶媒中で実施することもできる。溶媒は一般的に、縮合物（例えば水又は低分子量アルコール）と最小限の溶解度しか持たないように選択される。例えば、反応はトルエン中で実施され、トルエン/縮合物の混合物は連続的に蒸留除去される。縮合物はディーン・スターク・トラップで分離可能である。

【0253】

ポリエステルの分子量をさらに増大するには、薄膜リアクター(wiped film reactor)又はソリッドステートリアクター(solid state reactor)のいずれかでの第二段階の反応を採用すればよい。そのようなリアクターを使用する必要性は、標的分子量のほか、更なる反応に対するポリマーの適切性にも依存する。

【0254】

ポリマー-生物活性部分の複合体の製造に使用できる適切なポリ酸は、脂肪族、芳香族及び脂環式ポリ酸及びそれらの組合せを含む。具体的なポリ酸は、以下に限定されないが、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、フタル酸、ドデカン二酸、イソフタル酸、テレフタル酸、ドデシルコハク酸、ナフタレン-2,6-ジカルボン酸、ナフタレン-2,7-ジカルボン酸、シクロヘキサジカルボン酸、フマル酸、イタコン酸、マロン酸、メサコン酸などである。上記二酸のエステル、ジエステル及び無水物も本発明の方法に適切である。

【0255】

ポリエステルがカルボン酸ハロゲン化物モノマーを用いて製造される場合、縮合反応はHX（式中、Xはハロゲン化物）の除去によって推進されることは当業者には分かるであろう。例えば、二酸塩化物モノマーを、X'及びY"の両方がヒドロキシル基である式(II)のモノマー-生物活性部分の複合体と反応させると、HClが反応から遊離する。そのような反応は、反応を推進するために高温の溶液中で実施できる。適切な塩基を加えて、遊離した酸ハロゲン化物と塩を形成させることも可能である。例えば、過剰のトリエチルアミンを、1:1のモル比の二酸塩化物モノマーとX'及びY"の両方がヒドロキシル基である式(II)のモノマー-生物活性部分の複合体とを含有する反応混合物中に含めることができる。該反応からは、所望のポリマー-生物活性部分の複合体とトリエチルアミン塩酸塩が得られる。

【0256】

すべてのそのような重縮合反応に関して、反応で使用されるモノマーのモル比及び官能基の調整により、得られるポリエステルの分子量、その分枝度（モノマー官能基の制御を通じて）及びその末端基の官能基を制御することがある程度可能である。

【0257】

例えば、場合によっては低分子量ポリエステルの製造するのが望ましいこともある。これを、ポリマー-生物活性部分の複合体のポリエステルポリオールとして、ポリイソシアネート及びおそらく他の試薬との反応に使用すれば、ポリエステル-ウレタンが製造される。

【0258】

さらに、反応混合物にカップリング剤/枝分れ剤を含めることによって、ポリエステルの分子量及び/又は分枝度を増大させることも可能でありうる。そのようなカップリング剤/枝分れ剤の例は、ポリエポキシド、ポリイソシアネート、ポリオキサゾリンなどである。“ポリ”という用語は、2個以上の反応性官能基（例えば2個以上のエポキシ基）を

10

20

30

40

50

示すのに使用される。2個の反応性官能基を持つと、まだ顕著なポリエステル様特性を有する高分子ポリマーを製造する傾向がある。3個以上の官能基を持つ物質は、まだ顕著なポリエステル様特性を有する分枝ポリマーを製造する。

【0259】

以下の実施例の項でさらに詳細に説明するとおり、モノマー生物活性部分の複合体の合成は、典型的には、反応条件の最適化及び公知精製法の変更を必要とした。モノマー生物活性部分の複合体に求められる加水分解不安定性のために、いくつかの従来的な精製法の使用が制限され、変更経路の開発が必要とされた。

【0260】

モノマー生物活性部分の複合体に何らかの不純物が存在することも、最終ポリマーの分子量及び構造、並びにポリマー複合体からの生物活性部分の放出速度に影響を及ぼしうる。

10

【0261】

さらに、モノマー生物活性部分の複合体をポリマーの形成に使用することは、場合によっては、モノマー生物活性部分の複合体のポリマーへの効率的な組み込みを可能にするための特別な重合法の開発を必要とした。これには、モノマー生物活性部分の複合体の組み込みを可能にすると同時に、生物活性部分の分解又は早期放出量を最小限に抑えるため適切な溶媒/加熱/混合/触媒/モノマーの添加順などの選択が含まれた。

【0262】

コモノマー/反応条件などの慎重な選択も、所定のモノマー生物活性部分の複合体にとっては、適切な生物活性部分の配合を有するだけでなく、機械的性質、生物活性部分放出速度、成形性なども備えたポリマー複合体を製造するために必要となろう。

20

【0263】

さらに、ポリマー複合体からの生物活性部分の放出速度の制御を提供するために、ポリマー生物活性部分の複合体から不純物を除去するための方法も開発された。

生分解性ポリマー-生物活性部分の複合体の製造様式に関わらず、前述のように、ポリマー主鎖を作り上げているすべての反復単位は生分解性部分を介して結合される。従って、複合体の製造に使用されるいずれのモノマー又はマクロマーも、エーテルのような非生分解性部分によって結合された反復単位を含有してはならない。

【0264】

ポリエーテルセグメントの使用は柔軟性に望ましい改良を提供でき、場合によっては生物活性剤の所望の放出速度にも改良を提供できるが、1000g/mol未満の分子量を有するポリエーテルの放出は分解産物からの毒性の増大をもたらす。

30

【0265】

ほとんどの場合、ポリカプロラクトンジオールなどのポリエステルポリオールを使用すれば、同様にポリマーの柔軟性に所望の増大を提供し、生物活性剤の放出にも改良を提供することが可能である。しかしながら、ポリエステルポリオールは、好都合にも、より良性的なモノマー成分に分解されうる。

【0266】

さらに、DLLA(DLラクチド)又はPLGA(ポリ(乳酸-コ-グリコール酸))のようなポリエステルポリオールの使用は、ポリマーの分解速度の増大のほか、放出された酸性成分の自己触媒効果による薬物の放出も提供できる。

40

【0267】

生分解性ポリマーは、その場で注入、重合、硬化(cured, set)又は固化できる液体/ワックスとして形成及び送達できる。

一態様において、本発明の方法は、多種の生物活性部分、公知配合量、ポリマー鎖に均等に分布された生物活性部分、予め決められた相対割合及び予め決められた相対位置を有する生分解性部分の形成を可能にする。

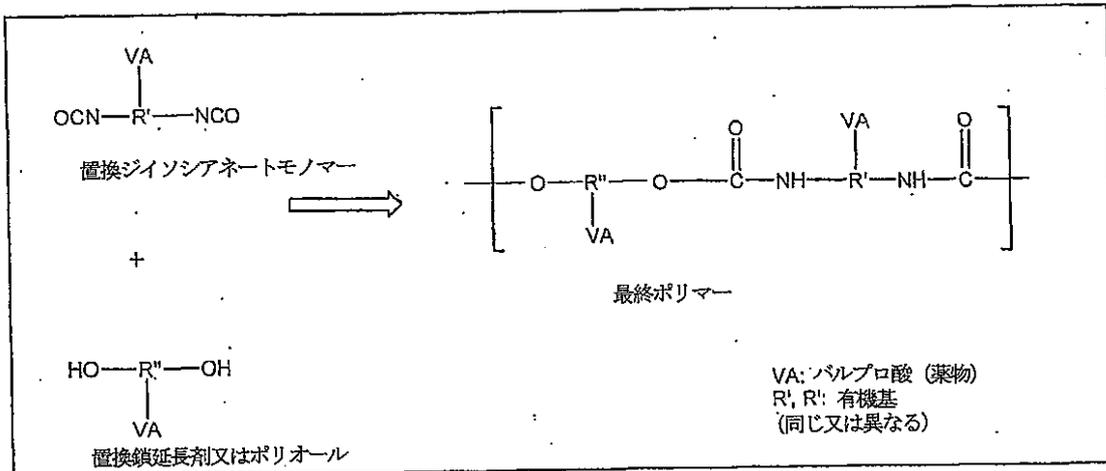
【0268】

スキーム1に、バルプロ酸-ポリウレタン複合体に関する方法を示す。

50

【 0 2 6 9 】

【 化 1 4 】



10

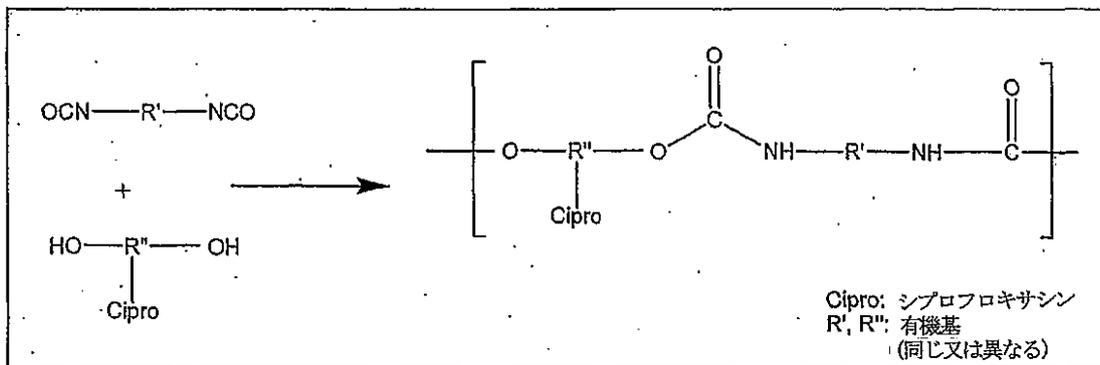
スキーム 1 : バルプロ酸-ポリウレタン複合体

【 0 2 7 0 】

スキーム 2 に、シプロフロキサシン - ポリウレタン複合体に関する方法を示す。

【 0 2 7 1 】

【 化 1 5 】



20

スキーム 2 : シプロフロキサシン-ポリウレタン複合体

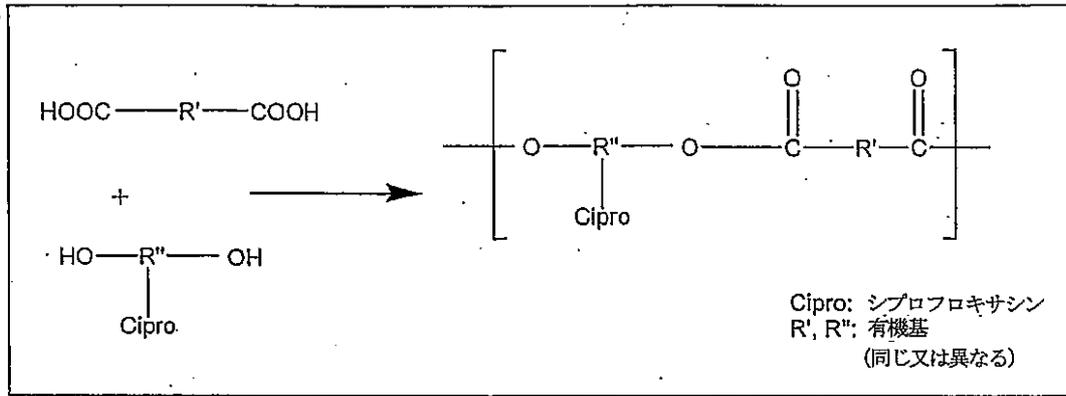
【 0 2 7 2 】

スキーム 3 及び 4 には、シプロフロキサシン - ポリエステル複合体及びバルプロ酸 - ポリエステル複合体に関する方法をそれぞれ示す。

【 0 2 7 3 】

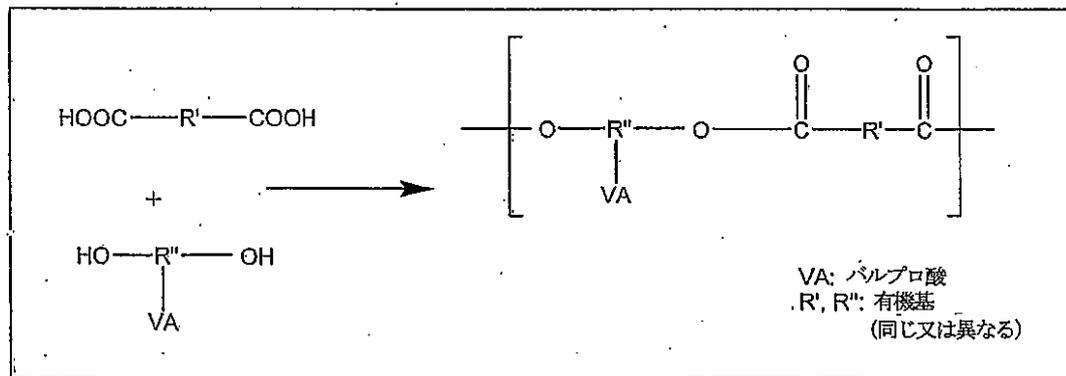
30

【化 1 6】



10

スキーム 3 : シプロフロキサシン-ポリエステル複合体



20

スキーム 4 : バルプロ酸-ポリエステル複合体

【 0 2 7 4】

ポリマーの組成は、特定の用途に適合するような適切なポリマー特性（例えば、疎水性、構造強度、生物活性部分の放出速度）を提供するための他のモノマーを配合するために都合よく変更できる。

30

【 0 2 7 5】

更なる利点は、生物活性部分がポリマーに側鎖的結合及び末端官能基結合していることにより（モノマー構造の制御による）、ポリマーの機械的性質及びその他の性質の制御が可能になることである。この意味で、ポリマー治療薬が想定でき、スキャッフールドとして使用できる。

【 0 2 7 6】

更なる側面において、ポリマーに結合された生物活性部分は、生物活性部分が結合されていない場合と比べて、生物活性部分が結合された状態で異なる機械的性質/表面特性を有するという点で機械的性質の制御が可能になる。すなわち（i）生物活性部分が放出されるとポリマーの性質が変更されうる、及び（ii）生物活性部分で官能化されたモノマーからポリマーを形成すると、生物活性部分で官能化されていない類似ポリマーと比べて、異なる（より望ましい）性質を有しうる（すなわち、生物活性部分による官能化で結晶性が崩壊し、より柔軟なポリマーが製造される）。

40

【 0 2 7 7】

最終材料の物理的性質は、ポリマー主鎖の組成を変えることによって変更できる。

本発明の生分解性ポリマーは、一つ又は複数の他のポリマー（一般的には生分解性ポリマー）とブレンドしてもよい。

【 0 2 7 8】

50

本発明はモノマーも提供する。該モノマーは、a)一つ又は複数の放出可能な生物活性部分；b)一つ又は複数の重合可能部分を含み、放出可能な生物活性部分のうちの一つ又は複数は、生物活性部分の治療効果を妨害しない条件下での重合の前又は後にモノマーから放出されることが可能である。

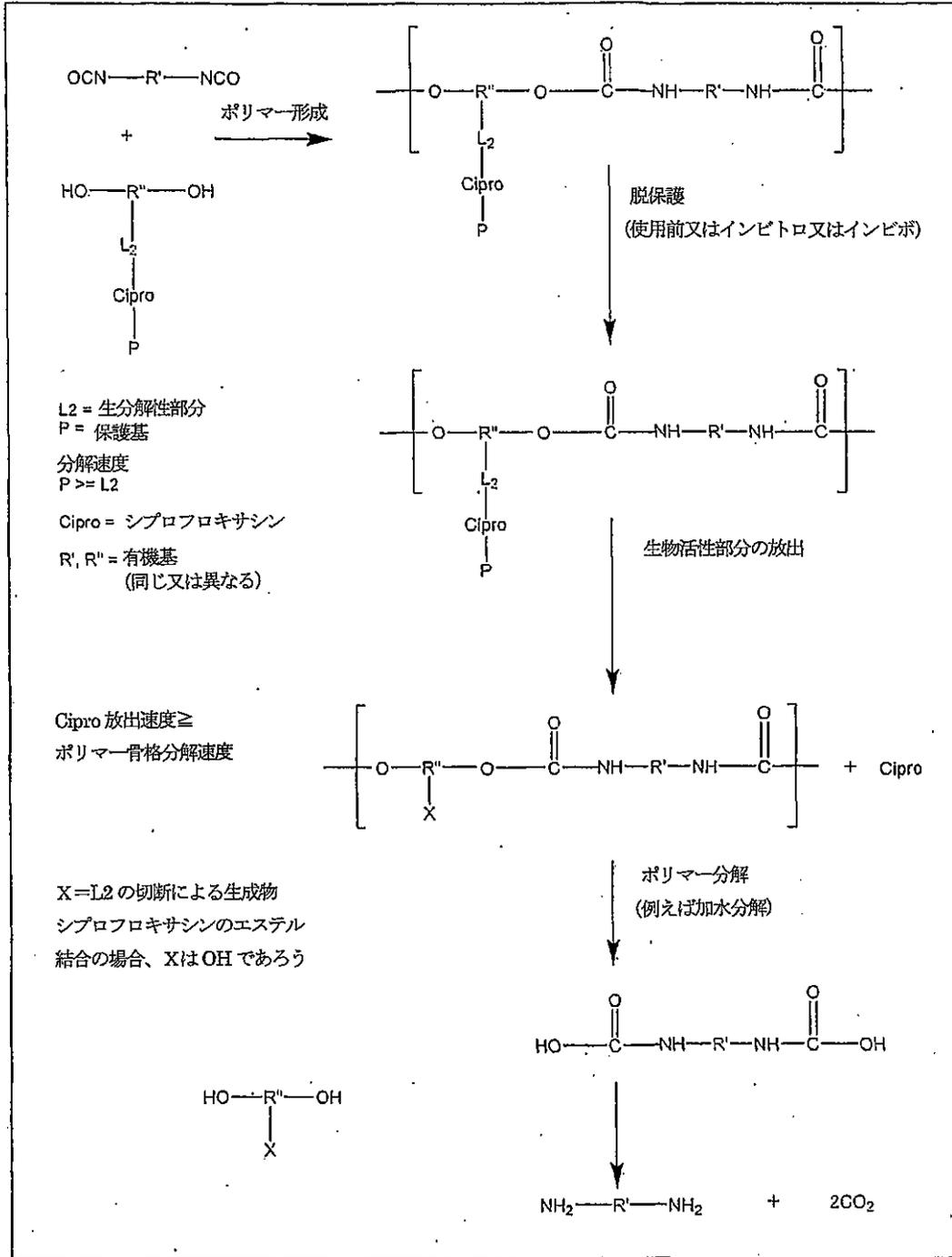
【0279】

熟練技術者は、重合の最中又は重合後、スペーサー又はモノマーへの結合時、生物活性部分上の他の官能基を保護するための適切な化学を選ぶことができる。

次に、本発明のポリマー - 生物活性部分の複合体の保護/脱保護及び分解に関する可能性あるスキーム5及び6を示す。ポリウレタン又はポリエステルに結合されたシプロフロキサシンについての例を示す。

【0280】

【化 1 7】



10

20

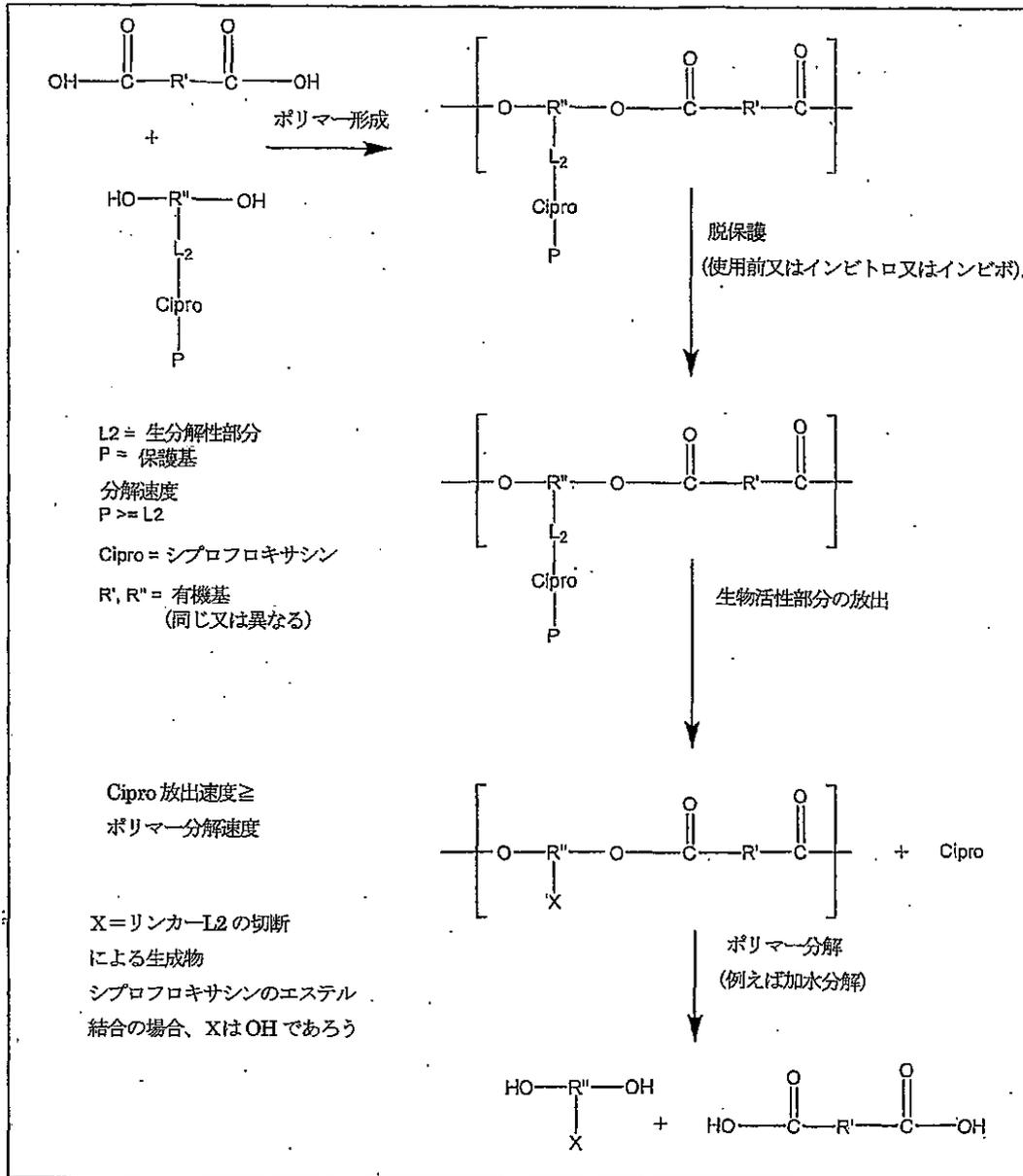
30

スキーム 5 : ジオールとジイソシアネートの反応から形成されたポリウレタンの例を示す。生物活性分子(例えばシプロフロキサシン)は、モノマーの一つ(この場合はジオールモノマー)に結合されている。

40

【 0 2 8 1】

【化 1 8】



10

20

30

スキーム 6 : ジオールと二酸の反応から形成されたポリエステル例を示す。生物活性分子(例えばシプロフロキサシン)は、モノマーの一つ(この場合はジオールモノマー)に結合されている。

【 0 2 8 2】

一態様において、本発明の生分解性ポリマーは、適切な触媒の存在下でのバルプロ酸のヒドロキシ官能化エステルとジイソシアネートの重合によって製造できる。

40

本発明の生分解性ポリマーは、適切な触媒の存在下でのバルプロ酸のジヒドロキシ官能化エステル、すなわち 2, 3 - ジヒドロキシプロピル - 2 - プロピルペンタノエートと、ヘキサメチルジイソシアネートとの重合によって製造することもできる。

【 0 2 8 3】

更なる側面において、ポリマー主鎖にぶら下がって化学結合されている複数の不安定な生物活性部分を含む官能化生分解性ポリマーを提供する。ここで、ポリマー主鎖からの生分解性部分の放出速度はポリマー主鎖の分解速度と等しい又はそれより速く、ポリマー主鎖も実質的に分解可能である。

【 0 2 8 4】

本発明による生分解性ポリマーは、目的とするインビトロ及びインビボの用途のために

50

、様々な方法でコーティング及びスキュッフォールドに配合又はそれらに製造することができる。

【0285】

例えば、本発明の生分解性ポリマーは、縫合糸、歯科用品、整形外科用固定具、経皮パッチ、結紮クリップ、血管移植片、ステント、及び再生医療用スキュッフォールドの製造に使用できる。当該ポリマーは、治療を必要とする対象の体外又は体内に適用できる。

【0286】

生分解性ポリマーを含有するコーティングは、当該技術分野で周知の技術、すなわち溶液流延、スプレーコーティング、溶融プレス、トランスファー成形、ラミネーション、複合体を含有する予備製造フィルム上への成形、回転成形、スピコーティング、押出コーティング、エレクトロスピンニングなどを用いて都合よく直接製造できる。

10

【0287】

コーティングとしてその後の用途に使用される予備製造フィルムも、フィルム押出、インフレーション(film blowing)、幅出し(tentering)などの当該技術分野で周知の技術を用いて都合よく製造できる。

【0288】

予備製造されたフィルムは、溶融プレス、真空成形、熱成形、トランスファーラミネーション、接着によってコーティングとして適用できる。

コーティングは、フィルム、多層フィルムとして、またドット状、パターン状又はある形態のマスク又はテンプレートに応じた構造としての不均一又は漸変(graded)コーティングとして含めることができる。

20

【0289】

ポリマー-生物活性部分の複合体を含有する三次元スキュッフォールドも、いくつかの手段に形成することができる。例えば、

- ・繊維系構造物、これを次に、編み、織り、スパンボンド又は成形して不織マットなどにする。さらに、繊維構造物はバインダー樹脂と共に成形して複合構造物にすることもできる。繊維は、溶融押出、湿式紡糸によって形成できる。又は生物活性複合体を、二成分繊維押出、ディップコーティング又はスプレーコーティングなどによってオーバーコート又は繊維内に分散させることもできる。

- ・成形構造物は、射出成形、吹込成形、反応性射出成形、注入成形又は事後の機械加工を伴う成形などによって製造できる。

30

- ・多孔質構造物は、細孔形成源(propogen)の存在下で成形/押出することによって製造できる。さらに、多孔質3D構造物は、抽出可能材料の存在下で成形又は重合することによって製造することもできる。例えば、モノマー-生物活性部分の複合体又はポリマー-生物活性部分の複合体を含有するポリウレタンは、十分な含有量のポリスチレンビーズの周囲への注入成形によって形成できる。ポリスチレンビーズは適当な溶媒を用いて抽出によって除去すればよい。

【0290】

本明細書において“所望により置換されていてもよい”とは、ある基が下記から選ばれる基を含む一つ、二つ、三つ又はそれより多い有機及び無機基(すなわち所望による置換基)で置換又は縮合(縮合多環基を形成するために)されていることともいなることでもあるという意味に取る。すなわち、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボサイクリル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、アシル、アラルキル、アルカリール、アルクヘテロサイクリル、アルクヘテロアリール、アルクカルボサイクリル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアリール、ハロカルボサイクリル、ハロヘテロサイクリル、ハロヘテロアリール、ハロアシル、ハロアリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ヒドロキシカルボサイクリル、ヒドロキシアリール、ヒドロキシヘテロサイクリル、ヒドロキシヘテロアリール、ヒドロキシアシル、ヒドロキシアラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アルコキシアルキニル、アルコキシカルボサイクリル、アルコキシアリール、

40

50

アルコキシヘテロサイクリル、アルコキシヘテロアリール、アルコキシアシル、アルコキシアラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、カルボサイクリルオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロサイクリルオキシ、アシルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、ハロアリールオキシ、ハロカルボサイクリルオキシ、ハロアラルキルオキシ、ハロヘテロアリールオキシ、ハロヘテロサイクリルオキシ、ハロアシルオキシ、ニトロ、ニトロアルキル、ニトロアルケニル、ニトロアルキニル、ニトロアリール、ニトロヘテロサイクリル、ニトロヘテロアリール、ニトロカルボサイクリル、ニトロアシル、ニトロアラルキル、アミノ(NH₂)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アリールアミノ、ジアアリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアラルキルアミノ、アシルアミノ、ジアシルアミノ、ヘテロサイクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、カルボキシ、カルボキシエステル、アミド、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフェニルオキシ、アルキルスルフェニル、アリールスルフェニル、チオ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリールチオ、アラルキルチオ、カルボサイクリルチオ、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロアリールチオ、アシルチオ、スルホキシド、スルホニル、スルホンアミド、アミノアルキル、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アミノカルボサイクリル、アミノアリール、アミノヘテロサイクリル、アミノヘテロアリール、アミノアシル、アミノアラルキル、チオアルキル、チオアルケニル、チオアルキニル、チオカルボサイクリル、チオアリール、チオヘテロサイクリル、チオヘテロアリール、チオアシル、チオアラルキル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、カルボキシアルキニル、カルボキシカルボサイクリル、カルボキシアリール、カルボキシヘテロサイクリル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシアシル、カルボキシアラルキル、カルボキシエステルアルキル、カルボキシエステルアルケニル、カルボキシエステルアルキニル、カルボキシエステルカルボサイクリル、カルボキシエステルアリール、カルボキシエステルヘテロサイクリル、カルボキシエステルヘテロアリール、カルボキシエステルアシル、カルボキシエステルアラルキル、アミドアルキル、アミドアルケニル、アミドアルキニル、アミドカルボサイクリル、アミドアリール、アミドヘテロサイクリル、アミドヘテロアリール、アミドアシル、アミドアラルキル、ホルミルアルキル、ホルミルアルケニル、ホルミルアルキニル、ホルミルカルボサイクリル、ホルミルアリール、ホルミルヘテロサイクリル、ホルミルヘテロアリール、ホルミルアシル、ホルミルアラルキル、アシルアルキル、アシルアルケニル、アシルアルキニル、アシルカルボサイクリル、アシルアリール、アシルヘテロサイクリル、アシルヘテロアリール、アシルアシル、アシルアラルキル、スルホキシドアルキル、スルホキシドアルケニル、スルホキシドアルキニル、スルホキシドカルボサイクリル、スルホキシドアリール、スルホキシドヘテロサイクリル、スルホキシドヘテロアリール、スルホキシドアシル、スルホキシドアラルキル、スルホニルアルキル、スルホニルアルケニル、スルホニルアルキニル、スルホニルカルボサイクリル、スルホニルアリール、スルホニルヘテロサイクリル、スルホニルヘテロアリール、スルホニルアシル、スルホニルアラルキル、スルホンアミドアルキル、スルホンアミドアルケニル、スルホンアミドアルキニル、スルホンアミドカルボサイクリル、スルホンアミドアリール、スルホンアミドアシル、スルホンアミドアラルキル、ニトロアルキル、ニトロアルケニル、ニトロアルキニル、ニトロカルボサイクリル、ニトロアリール、ニトロヘテロサイクリル、ニトロヘテロアリール、ニトロアシル、ニトロアラルキル、シアノ、スルフェート及びホスフェート基から選ばれる基である。

10

20

30

40

50

【0291】

一部の態様において、基(例えばR基)が所望によりポリマー鎖で置換されているのが望ましいこともある。そのようなポリマー鎖の例は、ポリエステル、ポリウレタン、又はそれらのコポリマーなどである。そのようなポリマー鎖はそれにぶら下がった一つ又は複数の生物活性部分を持っていることもいないこともある。例えば、本明細書に開示された式のR基はポリマー鎖で置換されていてもよい。当業者であれば、従ってR基は本発明の

ポリマー - 生物活性部分の複合体内のポリマー主鎖の分岐点を表しうる事が分かるであろう。R基がポリマー鎖で置換されている場合、そのポリマー鎖も生分解性でなければならず、本明細書中に記載したように非生分解性部分で結合された何らかの反復単位を含有してはならない。

【0292】

好適な所望による置換基は、前記反応性官能基又は部分、ポリマー鎖及びアルキル（例えばC₁₋₆アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）、ヒドロキシアルキル（例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル）、アルコキシアルキル（例えばメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピルなど）、アルコキシ（例えばC₁₋₆アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ）、ハロ、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリプロモメチル、ヒドロキシ、フェニル（それ自体がさらに例えばC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロOC(O)C₁₋₆アルキル、及びアミノで置換されていてもよい）、ベンジル（ベンジル自体がさらに例えばC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロOC(O)C₁₋₆アルキル、及びアミノで置換されていてもよい）、フェノキシ（フェニル自体がさらに例えばC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロOC(O)C₁₋₆アルキル、及びアミノで置換されていてもよい）、ベンジロキシ（ベンジル自体がさらに例えばC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロOC(O)C₁₋₆アルキル、及びアミノで置換されていてもよい）、アミノ、アルキルアミノ（例えばC₁₋₆アルキル、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど）、ジアルキルアミノ（例えばC₁₋₆アルキル、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ）、アシルアミノ（例えばNH₂C(O)CH₃）、フェニルアミノ（フェニル自体がさらに例えばC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロOC(O)C₁₋₆アルキル、及びアミノで置換されていてもよい）、ニトロ、ホルミル、-C(O)-アルキル（例えばC₁₋₆アルキル、例えばアセチル）、O-C(O)-アルキル（例えばC₁₋₆アルキル、例えばアセチルオキシ）、ベンゾイル（フェニル基自体がさらに例えばC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロOC(O)C₁₋₆アルキル、及びアミノで置換されていてもよい）、CH₂の下記による置換、すなわちC=O、CO₂H、CO₂アルキル（例えばC₁₋₆アルキル、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル）、CO₂フェニル（フェニル自体がさらに例えばC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロOC(O)C₁₋₆アルキル、及びアミノで置換されていてもよい）、CONH₂、CONHフェニル（フェニル自体がさらに例えばC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロOC(O)C₁₋₆アルキル、及びアミノで置換されていてもよい）、CONHベンジル（ベンジル自体がさらに例えばC₁₋₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロOC(O)C₁₋₆アルキル、及びアミノで置換されていてもよい）、CONHアルキル（例えばC₁₋₆アルキル、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルアミド）、CONHジアルキル（例えばC₁₋₆アルキル）、アミノアルキル（例えばHNC₁₋₆アルキル-、C₁₋₆アルキルHN-C₁₋₆アルキル-及び(C₁₋₆アルキル)₂N-C₁₋₆アルキル-）、チオアルキル（例えばHSC₁₋₆アルキル-）、カルボキシアルキル（例えばHO₂CC₁₋₆ア

10

20

30

40

50

ルキル -)、カルボキシエステルアルキル (例えば C_{1-6} アルキル $O_2 C C_{1-6}$ アルキル -)、アミドアルキル (例えば $H_2 N (O) C C_{1-6}$ アルキル - 、 $H (C_{1-6}$ アルキル) $N (O) C C_{1-6}$ アルキル -)、ホルミルアルキル (例えば $O H C C_{1-6}$ アルキル -)、アシルアルキル (例えば C_{1-6} アルキル (O) $C C_{1-6}$ アルキル -)、ニトロアルキル (例えば $O_2 N C_{1-6}$ アルキル -)、スルホキシドアルキル (例えば $R^3 (O) S C_{1-6}$ アルキル、例えば C_{1-6} アルキル (O) $S C_{1-6}$ アルキル -)、スルホニルアルキル (例えば $R^3 (O)_2 S C_{1-6}$ アルキル、例えば C_{1-6} アルキル (O) $_2 S C_{1-6}$ アルキル -)、スルホンアミドアルキル (例えば $_2 H R N (O) S C_{1-6}$ アルキル、 $H (C_{1-6}$ アルキル) $N (O) S C_{1-6}$ アルキル -) などである。

【 0 2 9 3 】

本明細書において、単独又は複合語のいずれかで使用されている“アルキル”という用語は、直鎖、分枝又は環状アルキル、例えば C_{1-40} アルキル、又は C_{1-20} 又は C_{1-10} を意味する。直鎖及び分枝アルキルの例は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、1, 2-ジメチルプロピル、1, 1-ジメチル-プロピル、ヘキシル、4-メチルペンチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、ヘプチル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘキシル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 2-ジメチルペンチル、1, 3-ジメチルペンチル、1, 4-ジメチル-ペンチル、1, 2, 3-トリメチルブチル、1, 1, 2-トリメチルブチル、1, 1, 3-トリメチルブチル、オクチル、6-メチルヘプチル、1-メチルヘプチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル、ノニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-又は7-メチルオクチル、1-、2-、3-、4-又は5-エチルヘプチル、1-、2-又は3-プロピルヘキシル、デシル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-及び8-メチルノニル、1-、2-、3-、4-、5-又は6-エチルオクチル、1-、2-、3-又は4-プロピルヘプチル、ウンデシル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-又は9-メチルデシル、1-、2-、3-、4-、5-、6-又は7-エチルノニル、1-、2-、3-、4-又は5-プロピルオクチル、1-、2-又は3-ブチルヘプチル、1-ペンチルヘキシル、ドデシル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-又は10-メチルウンデシル、1-、2-、3-、4-、5-又は6-プロピルノニル、1-、2-、3-又は4-ブチルオクチル、1, 2-ペンチルヘプチル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシルなどである。環状アルキルの例は、モノ-又はポリ環状アルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシルなどである。アルキル基が一般的に“プロピル”、“ブチル”などと言及されている場合、これは必要に応じて直鎖、分枝及び環状異性体のいずれかへの言及でもありうることは理解されるであろう。アルキル基は、所望により、本明細書中に定義されている一つ又は複数の所望による置換基によって置換されていてもよい。

【 0 2 9 4 】

本明細書において、“アルケニル”という用語は、少なくとも一つの炭素炭素二重結合を含有する直鎖、分枝又は環状炭化水素残基から形成された、エチレン性モノ-、ジ-又はポリ不飽和アルキル又はシクロアルキル基 (前に定義の通り) などの基、例えば C_{2-40} アルケニル、又は C_{2-20} 又は C_{2-10} を意味する。従って、アルケニルは、一つ又は複数の炭素炭素二重結合を有するプロペニル、ブチレニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、エイコセニル炭化水素基を含むものとする。アルケニルの例は、

10

20

30

40

50

ビニル、アリル、1-メチルビニル、ブテニル、イソ-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、シクロペンテニル、1-メチル-シクロペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、シクロヘキセニル、1-ヘプテニル、3-ヘプテニル、1-オクテニル、シクロオクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、1-デセニル、3-デセニル、1,3-ブタジエニル、1,4-ペンタジエニル、1,3-シクロペンタジエニル、1,3-ヘキサジエニル、1,4-ヘキサジエニル、1,3-シクロヘキサジエニル、1,4-シクロヘキサジエニル、1,3-シクロヘプタジエニル、1,3,5-シクロヘプタトリエニル及び1,3,5,7-シクロオクタテトラエニルなどである。アルケニル基は、所望により、本明細書中に定義されている一つ又は複数の所望による置換基によって置換されていてもよい。

10

【0295】

本明細書において、“アルキニル”という用語は、少なくとも一つの炭素炭素三重結合を含有する直鎖、分枝又は環状炭化水素残基から形成された、エチレン性モノ-、ジ-又はポリ不飽和アルキル又はシクロアルキル基（前に定義の通り）などの基、例えば C_{2-40} アルキニル、又は C_{2-20} 又は C_{2-10} を意味する。従って、アルキニルは、一つ又は複数の炭素炭素三重結合を有するプロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、エイコシニル炭化水素基を含むものとする。アルキニルの例は、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、及びブチニル異性体、及びペンチニル異性体などである。アルキニル基は、所望により、本明細書中に定義されている一つ又は複数の所望による置換基によって置換されていてもよい。

20

【0296】

アルケニル基が炭素炭素三重結合を含むこともあり、アルキニル基が炭素炭素二重結合を含むこともある（すなわち、いわゆるエン-イン又はイン-エン基）。

本明細書において、“アリール”（又は“カルボアリール”）という用語は、芳香族炭化水素環系の任意の単核、多核、共役及び縮合残基を意味する。アリールの例は、フェニル、ピフェニル、ターフェニル、クオーターフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、アントラセニル、ジヒドロアントラセニル、ベンズアントラセニル、ジベンズアントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、ピレニル、インデニル、アズレニル、クリセニルなどである。好適なアリールはフェニル及びナフチルを含む。アリール基は、所望により、本明細書中に定義されている一つ又は複数の所望による置換基によって置換されていてもよい。

30

【0297】

本明細書において、“アルキレン”、“アルケニレン”、及び“アリーレン”という用語は、本明細書中に定義されている“アルキル”、“アルケニル”、及び“アリール”の二価形をそれぞれ意味するものとする。

【0298】

“ハロゲン”（“ハロ”）という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素（フルオロ、クロロ、プロモ又はヨード）を意味する。好適なハロゲンは塩素、臭素又はヨウ素である。

40

【0299】

“カルボサイクリル”という用語は、任意の非芳香族単環、多環、縮合又は共役炭化水素残基、好ましくは C_{3-20} （例えば C_{3-10} 又は C_{3-8} ）を含む。環は飽和、例えばシクロアルキルでも、一つ又は複数の二重結合（シクロアルケニル）及び/又は一つ又は複数の三重結合（シクロアルキニル）を有していてもよい。特に好適なカルボサイクリル部分は、5~6員又は9~10員の環系である。適切な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロオクテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、シクロオクタテトラエニル、インダニル、デ

50

カリニル及びインデニルなどである。

【0300】

“ヘテロサイクリル”という用語は、単独又は複合語で使用される場合、任意の単環、多環、縮合又は共役炭化水素残基、好ましくは C_{3-20} （例えば C_{3-10} 又は C_{3-8} ）を含み、一つ又は複数の炭素原子は、非芳香族残基を与えるようにヘテロ原子で置換されている。適切なヘテロ原子は、O、N、S、P及びSeなどで、特にO、N及びSである。二つ以上の炭素原子が置換されている場合、これは二つ以上の同じヘテロ原子でも異なるヘテロ原子で置換されていてもよい。ヘテロサイクリル基は、飽和でも部分不飽和でも、すなわち一つ又は複数の二重結合を有していてもよい。特に好適なヘテロサイクリルは、5～6及び9～10員のヘテロサイクリルである。適切なヘテロサイクリル基の例は、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、2H-ピロリル、ピロリジニル、ピロリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピロリル、テトラヒドロチオフエニル、ピラゾリニル、ジオキサラニル、チアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ジヒドロピラニル、オキサジニル、チアジニル、チオモルホリニル、オキサチアニル、ジチアニル、トリオキサニル、チアジニル、ジチアジニル、トリチアニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、インデニル、インダニル、3H-インドリル、イソインドリニル、4H-キノラジニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、ピラニル及びジヒドロピラニルなどでありうる。

10

20

【0301】

“ヘテロアリール”という用語は、任意の単環、多環、縮合又は共役炭化水素残基を含み、一つ又は複数の炭素原子は、芳香族残基を与えるようにヘテロ原子で置換されている。好適なヘテロアリールは3～20個の環原子、例えば3～10個を有する。特に好適なヘテロアリールは、5～6及び9～10員の二環式環系である。適切なヘテロ原子は、O、N、S、P及びSeなどで、特にO、N及びSである。二つ以上の炭素原子が置換されている場合、これは二つ以上の同じヘテロ原子でも異なるヘテロ原子で置換されていてもよい。適切なヘテロアリール基の例は、ピリジニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、1,5-ナフチリジニル、キノザリニル(quinozalinylyl)、キナゾリニル、キノリニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、トリアジニル、及びフラザニルなどでありうる。

30

40

【0302】

単独又は複合語いずれかでの“アシル”という用語は、 $C=O$ （カルボン酸、エステル又はアミドでない）を含有する基を意味する。好適なアシルは $C(O)-R^x$ を含み、 R^x は、水素又はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、カルボサイクリル、又はヘテロサイクリル残基である。アシルの例は、ホルミル、直鎖又は分枝アルカノイル（例えば C_{1-20} ）、例えばアセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2,2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル及びイコサノイル；シクロアルキルカルボニル、例えばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル及びシクロヘキシルカルボニル；アロイル、例えばベンゾイル、トルオイル及びナフトイル；アラルカノイル、例えばフェニルアルカノイル（例えばフェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブチリル、フェニルペンタノイル及びフェニルヘキサノイル）及びナフチルアルカノイル（例えばナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル及びナフチルブタノイル）；アラルケノイル、例えばフェニルアルケノ

50

イル（例えばフェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルペンテノイル及びフェニルヘキセノイル）及びナフチルアルケノイル（例えばナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイル及びナフチルペンテノイル）；アリーールオキシアルカノイル、例えばフェノキシアセチル及びフェノキシプロピオニル；アリーールチオカルバモイル、例えばフェニルチオカルバモイル；アリーールグリオキシロイル、例えばフェニルグリオキシロイル及びナフチルグリオキシロイル；アリーールスルホニル、例えばフェニルスルホニル及びナフチルスルホニル；ヘテロサイクリックカルボニル；ヘテロサイクリックアルカノイル、例えばチエニルアセチル、チエニルプロパノイル、チエニルブタノイル、チエニルペンタノイル、チエニルヘキサノイル、チアゾリルアセチル、チアジアゾリルアセチル及びテトラゾリルアセチル；ヘテロサイクリックアルケノイル、例えばヘテロサイクリックプロペノイル、ヘテロサイクリックブテノイル、ヘテロサイクリックペンテノイル及びヘテロサイクリックヘキセノイル；及びヘテロサイクリックグリオキシロイル、例えばチアゾリルグリオキシロイル及びチエニルグリオキシロイルなどである。R^x 残基は本明細書に記載のように所望により置換されていてもよい。

10

【0303】

単独又は複合語いずれかでの“スルホキシド”という用語は、基 S(O) - R^y のことを言い、R^y は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロサイクリル、カルボサイクリル及びアラルキルから選ばれる。好適な R^y の例は、C₁₋₂₀ アルキル、フェニル及びベンジルなどである。

20

【0304】

単独又は複合語いずれかでの“スルホニル”という用語は、基 S(O)₂ - R^y のことを言い、R^y は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロサイクリル、カルボサイクリル及びアラルキルから選ばれる。好適な R^y の例は、C₁₋₂₀ アルキル、フェニル及びベンジルなどである。

30

【0305】

単独又は複合語いずれかでの“スルホンアミド”という用語は、基 S(O)NR^yR^y のことを言い、各 R^y は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロサイクリル、カルボサイクリル、及びアラルキルから独立して選ばれる。好適な R^y の例は、C₁₋₂₀ アルキル、フェニル及びベンジルなどである。好適な態様において少なくとも一つの R^y は水素である。別の形態では二つの R^y とともに水素である。

40

【0306】

“アミノ”という用語は、本明細書では当該技術分野で理解されているその最も広い意味において使用され、式 NR^AR^B の基を含む。式中、R^A 及び R^B は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、カルボサイクリル、ヘテロアリーール、ヘテロサイクリル、アラルキル、及びアシルから独立して選ばれるいずれかでありうる。R^A 及び R^B は、それらが結合している窒素と一緒に、単環又は多環系、例えば 3 ~ 10 員環、特に 5 ~ 6 及び 9 ~ 10 員の系を形成してもよい。“アミノ”の例は、NH₂、NHアルキル（例えば C₁₋₂₀ アルキル）、NHアリーール（例えば NHフェニル）、NHアラルキル（例えば NHベンジル）、NHアシル（例えば NHC(O)C₁₋₂₀ アルキル、NHC(O)フェニル）、Nアルキルアルキル（各アルキル、例えば C₁₋₂₀ は同じでも異なってもよい）及び 5 又は 6 員環（所望により一つ又は複数の同じ又は異なるヘテロ原子（例えば O、N 及び S）を含有してもよい）などである。

50

【0307】

“アミド”という用語は、本明細書では当該技術分野で理解されているその最も広い意味において使用され、式 C(O)NR^AR^B を有する基を含む。式中、R^A 及び R^B は上記定義の通りである。アミドの例は、C(O)NH₂、C(O)NHアルキル（例えば C₁₋₂₀ アルキル）、C(O)NHアリーール（例えば C(O)NHフェニル）、C(O)NHアラルキル（例えば C(O)NHベンジル）、C(O)NHアシル（例えば C(O)NHC(O)C₁₋₂₀ アルキル、C(O)NHC(O)フェニル）、C(O)Nアルキ

60

ルアルキル（各アルキル、例えば C_{1-20} は同じでも異なってもよい）及び5又は6員環（所望により一つ又は複数の同じ又は異なるヘテロ原子（例えばO、N及びS）を含有していてもよい）などである。

【0308】

“カルボキシエステル”という用語は、本明細書では当該技術分野で理解されているその最も広い意味において使用され、式 CO_2R^Z を有する基を含む。式中、 R^Z は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、カルボサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アラルキル、及びアシルなどの基から選ばれうる。カルボキシエステルの例は、 CO_2C_{1-20} アルキル、 CO_2 アリール（例えば CO_2 フェニル）、 CO_2 アラルキル（例えば CO_2 ベンジル）などである。

10

【0309】

本明細書ではその最も広い意味において使用されている“ヘテロ原子”又は“ヘテロ”という用語は、環状有機基の一員でありうる炭素原子以外の任意の原子のことである。ヘテロ原子の特定の例は、窒素、酸素、硫黄、リン、ホウ素、ケイ素、セレン及びテルルなどで、さらに特定のには窒素、酸素及び硫黄である。

【0310】

本発明の化合物（モノマー及びポリマーを含む）は、一つ又は複数の立体異性形（例えばエナンチオマー、ジアステレオマー）で存在しうることは理解されるはずである。本発明は、その範囲内に、これらすべての単離された（例えばエナンチオマー単離）又は組合せ（ラセミ混合物を含む）の立体異性形を含む。

20

【0311】

以下の実施例は、本発明の範囲を例示し、再現及び比較を可能にすることを目的としている。これらは本開示の範囲を制限することを意図したものでは決していない。

【実施例】

【0312】

一般

プロトンNMRスペクトルは、Bruker AV400及びBruker AV200スペクトロメーターをそれぞれ400MHz及び200MHzで運転して得た。全スペクトルは特に明記しない限り23℃で得た。化学シフトは、スケールで7.26ppm（1H）におけるクロロホルムのピークと比べてppmで報告する。オープン乾燥されたガラス器具を、不活性雰囲気下（乾燥窒素又はアルゴンのいずれか）で実施されたすべての反応で使用した。すべての出発材料及び試薬は特に明記しない限り市販品であった。“減圧下”での溶媒除去とは、回転蒸発（低真空ポンプ）によるバルク溶媒の除去後に高真空ポンプ（オイルポンプ）を最低30分間適用するプロセスのことである。分析的薄層クロマトグラフィー（TLC）は、プラスチックの裏付き（plastic-backed）Merck Kiesegel KG60F254シリカプレート上で実施し、短波紫外線、過マンガン酸カリウム又はリンモリブデン酸塩浸漬を用いて可視化した。フラッシュクロマトグラフィーは、230～400メッシュのMerck社製シリカゲル60を用い、確立されたガイドラインに従って陽圧下で実施した。テトラヒドロフラン及びジクロロメタンは不活性雰囲気下、溶媒分配装置（solvent dispensing system）から得た。その他すべての試薬及び溶媒は購入したままの状態で使用した。

30

40

【0313】

ポリマーの分子量はゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）で特徴付けした。測定は、テトラヒドロフラン（THF）又はジメチルホルムアミド（DMF）中、1.0mL/分、25℃で、Waters社製GPC機器と、Waters社製2414屈折率検出器、一連の4個のPolymer Laboratories社製PLGelカラム（3×5µmのMixed-C及び1×3µmのMixed-E）、及びEmpower Proソフトウェアを用いて実施した。GPCは狭い多分散ポリスチレン標準（Polymer Laboratories EasiCal、MW264～256000）を用いて校正されており、分子量はポリスチレン当量で報告する。

50

【0314】

酸価及びヒドロキシ価は以下に概説した方法を用いて実施した。

生分解性ポリマーの酸価測定

参考文献

A S T M D 1 9 8 0 - 8 7 (v o l 6 . 0 3) 。 脂 肪 酸 及 び 重 合 脂 肪 酸 の 酸 価 に 関 す る 標 準 試 験 法 (S t a n d a r d T e s t M e t h o d f o r A c i d V a l u e o f F a t t y A c i d s a n d P o l y m e r i s e d F a t t y A c i d s) - A S T M D 1 9 8 0 - 8 7 (1 9 9 8) (v o l 6 . 0 3) が 代 替 。 結 晶 性 ソ フ ト セ グ メ ン ト を 含 有 す る ポ リ ウ レ タ ン の 膜 : 酸 素 透 過 性 及 び 形 態 (M e m b r a n e s o f P o l y u r e t h a n e s C o n t a i n i n g C r y s t a l l i n e S o f t S e g m e n t s : O x y g e n P e r m e a b i l i t y a n d M o r p h o l o g y) 、 O h , H . - J . ; K i m , W . - Y . ; J e o n g , Y . - S . ; L e e , Y . - S . , B u l l . K o r e a n C h e m . S o c . , 2 0 0 1 , 2 2 (2) , 1 9 4 - 8 。

【0315】

方法

この試験法は、ポリマー中に存在する残留酸基及び存在する何らかの遊離酸基の合計量を測定し、酸価 (m g K O H / g ポリマー) として報告する。

【0316】

試薬

クロロホルム及びメタノール、A R グレード。

K O H ペレット、A R グレード。

フェノールフタレイン指示薬 (M e O H 中 1 %) 。

フタル酸水素カリウム (K H C ₈ H ₄ O ₄) 、使用前に 1 2 0 で 2 時間乾燥。

* * 注 : すべてのガラス器具は清潔にし、使用前にオープン乾燥すべきである。 * *

0 . 1 M K O H 溶液の調製及び標準化 (三重に実施)

5 . 6 1 g の K O H をメタノール中に溶解して 1 L 溶液にする。 (2 / 4 / 0 6) - 3 3 g の K O H を二酸化炭素除去水中に溶解し、ろ過する。 7 1 m L の水及び 9 0 0 m L のメタノールを加える。およそ 0 . 7 4 g の乾燥 K H C ₈ H ₄ O ₄ を三角フラスコに正確に量り取る。 1 0 0 m L の二酸化炭素除去水と 3 滴のフェノールフタレイン指示薬を加え、よく混合する。

0 . 1 M K O H 溶液で滴定する。

$M = (m / 2 0 4 . 2 3) / v$

M = メタノール性 K O H 溶液のモル濃度 (m o l / L)

m = 使用した K H C ₈ H ₄ O ₄ の質量 (g)

2 0 4 . 2 3 = K H C ₈ H ₄ O ₄ の分子量 (g / m o l)

v = 滴定量 (L)

手順 (三重に実施)

およそ 0 . 5 ~ 1 g のサンプルを 1 0 0 m L の丸底フラスコに正確に量り取る。

高真空下 (0 . 5 m m H g) で 1 時間脱ガスする。

サンプルを 5 0 ~ 1 0 0 m L の中和クロロホルムに溶解する * 。完全な溶解を達成するために混合物を数分間磁気攪拌することが必要であろう。

* 三つの組とも同じ体積の溶媒を使用する。サンプルがクロロホルムに溶解しない場合メタノールを使用してよいが、わずかにより酸性である。サンプルを溶解する前に、クロロホルムを、 5 滴の指示薬溶液を加え、フェノールフタレインの終点まで希 K O H 溶液 (1 部の 0 . 1 M K O H 溶液を 1 0 部の M e O H へ) を加えることによって中和する。メタノールについても同じことをするが、色変化の観察がより難しいので、 5 滴の代わりに 0 . 5 m L の指示薬を加える。

0 . 5 m L のフェノールフタレイン指示薬溶液をサンプル混合物に加え、直ちに 0 . 1 M K O H 溶液で 3 0 秒間持続する最初のピンク色まで滴定する。

【0317】

計算

10

20

30

40

50

(a) 酸価 (m g K O H / g ポリマー) = (V M × 5 6 . 1) / W

v = サンプル滴定量 (m L)

M = K O H 溶液のモル濃度 (m o l / L)

5 6 . 1 = K O H の分子量 (g / m o l)

W = 使用したサンプルの重量 (g)

(b) 分子量 = (5 6 . 1 × n × 1 0 0 0) / (O H + 酸) 価

n = ポリマーの官能価 (直鎖の場合 2 、 星状の場合 4 など)

生分解性ポリマーのヒドロキシル価測定

参考文献

ヒドロキシル末端ポリマーのアセチル化用触媒としての N - メチルイミダゾール (N-Methylimidazole as a Catalyst for Acetylation of Hydroxyl Terminated Polymers), D e e , L . A . , B i g g e r s , G . L . , F i s k e , M . E . , A n a l . C h e m . , 1 9 8 0 , 5 2 , 5 7 2 - 3 . 10

A S T M D 2 8 4 9 - 6 9 (セクション 3 1 ~ 3 9) 。 標準試験法 : ウレタンフォームポリオール原料。方法 A - 無水酢酸耐圧瓶のセクション (Standard Methods of Testing: Urethane Foam Polyol Raw Materials. Method A - Acetic Anhydride Pressure Bottle Section)。 - 1 9 8 7 年に標準取り下げ、代替なし。

A S T M E 2 0 0 - 9 7 (セクション 7 4 ~ 7 9) 。 化学分析用の標準溶液及び試薬溶液の調製、標準化及び貯蔵のための標準的実践 (Standard Practice for Preparation, Standardisation and Storage of Standard and Reagent Solutions for Chemical Analysis) - A S T M E 2 0 0 - 9 7 (2 0 0 1) e 1 (v o l 1 5 . 0 5) が代替。 20

ヒドロキシ末端ポリ (e - カプロラクトン - コ - バレロラクトン) オリゴマー : 合成、特徴付け及びポリウレタンネットワーク形成 (Hydroxy-Terminated Poly(e-Caprolactone-co-Valerolactone) Oligomers: Synthesis, Characterisation and Polyurethane Network Formation), S t o r e y , R . F . , H e r r i n g , K . R . , H o f f m a n , D . C . , J . P o l y m e r S c i e n c e (P a r t A : P o l y m e r C h e m i s t r y) , 1 9 9 1 , 2 9 , 1 7 5 9 - 7 7 .

【 0 3 1 8 】

方法

この試験法は、ポリマーサンプル中に存在するヒドロキシル末端基の合計量を測定し、ヒドロキシル価 (m g K O H / g ポリマー) として報告する。 30

【 0 3 1 9 】

O H 基を、 1 , 2 - ジクロロエタン中 1 0 0 で N - メチルイミダゾールを触媒として用いて無水酢酸でアセチル化する。過剰の無水酢酸は水で加水分解し、生成した総酢酸を標準 K O H 溶液で逆滴定する。ヒドロキシル含有量はブランクとサンプルの滴定量間の差から計算する。

【 0 3 2 0 】

サンプルが遊離酸を含有する場合、逆滴定中に K O H でこれらも滴定される。そこで、サンプルが相当量の酸又はアルカリを含有する場合、酸度又はアルカリ度の測定を実施して補正しなければならない。 40

【 0 3 2 1 】

試薬

無水酢酸 (A A) 、 A R グレード。

1 , 2 - ジクロロエタン (D C E) 、 蒸留し (b p 8 3 . 4 、 7 6 0 m m H g) 、 室温で貯蔵。

N - メチルイミダゾール (N M I M) 、 K O H 上で一晚乾燥、減圧下で蒸留 (b p 1 9 7 ~ 1 9 8 、 7 6 0 m m H g) 、 N ₂ 下で貯蔵、要冷蔵。

クロロホルム及びメタノール、A R グレード。

チモールブルー指示薬 (M e O H 中 1 0 %) 。

M e O H 中 0 . 5 M K O H 。 50

安息香酸、粉碎し、使用前に 80 ℃ で少なくとも 2 時間乾燥。

* * 注：すべてのガラス器具は清潔にし、使用前にオープン乾燥すべきである。* *

0.5 M のメタノール性 KOH 溶液の調製及び標準化（三重に実施）

28.05 g の AR グレードの KOH をメタノール中に溶解して 1 L 溶液にする。これを試すこと (TRY THIS) - 66 g の KOH を 60 mL の水に溶解し、ろ過する。79 mL の溶液が得られる。200 mL の水を加え、次いで 2.5 L のメタノールを加える。

0.735 ~ 0.745 g の乾燥安息香酸を三角フラスコに正確に量り取る。1 mL の脱ガス水、7 mL の MeOH、1 mL の NMIM、50 mL の CHCl₃ を加え、よく混合する。

3 滴のチモールブルー指示薬溶液を加え、0.5 M KOH 溶液で終点（色が黄色から青紫色に変化する）まで滴定する。

$$M = (m / 122.12) / v$$

M = メタノール性 KOH 溶液のモル濃度 (mol / L)

m = 使用した安息香酸の質量 (g)

122.12 = 安息香酸の分子量 (g / mol)

v = 滴定量 (L)

サンプルのアセチル化 / 手順

DCE 中に AA のストック溶液 (SS) を調製し（体積比 1 : 6）、暗色ボトルに保存する。これは手順を実施するごとに新たに調製されなければならない。

【0322】

サンプル（三重に実施）

3 ~ 4 ミリ当量のポリマー * を 250 mL の丸底フラスコに入れる。

高圧（0.5 mmHg）で 1 時間、サンプルを脱ガスする。

20 mL の DCE、次いで 4 mL の SS 及び 4 mL の NMIM を加える。

凝縮器及び乾燥管を取り付け、混合物を 110 ℃ の油浴中（少なくとも 1 時間前にスイッチを入れておく）で攪拌しながら 15 分間加熱する。

混合物を氷浴中で冷却した後、3 mL の蒸留水を加え、過剰の無水酢酸を加水分解し、混合物を再度上記のように 5 分間加熱する。

混合物を氷浴中で冷却した後、凝縮器を 160 mL のクロロホルム及び 35 mL のメタノールで反応容器中に濯ぎ落とす。

5 滴のチモールブルー指示薬を加え、0.5 M KOH 溶液で最終終点（色がオレンジ色から青緑色を経て鮮やかな青色に変化する）まで滴定する。

* ヒドロキシル価の測定に必要なサンプルの重量 (W)

$$= (3 \times 10^{-3} \text{ mol} \times Mn) / n$$

Mn = GPC トレースから得られたサンプルの分子量

n = ポリマーの OH 官能価（ジヒドロキシの場合 2、テトラヒドロキシの場合 4 など）

ブランク（ストック溶液ごとに 1 回実施）

上記の通り。ステップ 1 ~ 2 は省略。ブランク混合物はステップ 4 の時に緑黄色に変わるはずである。

【0323】

計算

$$\text{ヒドロキシル価 (mg KOH / g ポリマー)} = [(B - A) M \times 56.1] / W$$

A = サンプル滴定量 (mL)

B = ブランク滴定量 (mL)

M = KOH 溶液のモル濃度 (mol / L)

W = 使用したサンプルの重量 (g)

分子量 = (56.1 × n × 1000) / (OH + 酸) 価

n = ポリマーの官能価（直鎖の場合 2、星状の場合 4 など）

バルプロ酸（2 - プロピルペンタン酸）

実施例 1 : バルプロ酸モノグリセリド (VA - MG) - 比較例として

10

20

30

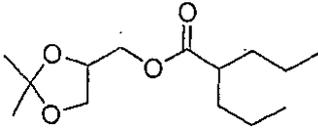
40

50

(a) 2 - プロピルペンタン酸, 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イルメチルエステル

【0324】

【化19】



【0325】

2 - プロピルペンタン酸 (10.00 g; 0.07 mol) をアルゴン雰囲気下でジクロロメタン (無水) (500 ml) 中に溶解した。2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - メタノール (ソルケタール) (11.00 g; 0.08 mol; 1.2 当量) 及び p - ジメチルアミノピリジン (1.02 g; 8.30 mmol; 0.12 当量) を加えた。溶液を 0 に冷却し、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (17.17 g; 0.08 mol; 1.20 当量) のジクロロメタン (無水) (100 ml) 中溶液を 30 分かけて 1 滴ずつ添加した。添加中、白色沈殿物が形成された。該反応混合物を周囲温度に温ませ、周囲温度で 16 時間攪拌した。該反応混合物をドライアイス / アセトン浴 (-78) 中で冷却した後、ろ過して尿素沈殿物を除去した。溶媒を真空下で除去して粗生成物を透明の無色油 (23.29 g) として得た。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5% 酢酸エチル / 石油エーテル 40 - 60) で精製して無色油を得た (14.40 g、80%)。

10

20

【0326】

【数1】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 4.30 (五重線, 1H, $J=5.8\text{Hz}$); 4.03-4.17 (m, 3H); 3.74 (dd, 1H, $J=6.1\text{Hz}$, $J=8.3\text{Hz}$); 2.34-2.47 (m, 1H); 1.19-1.69 (m, 14H); 0.89 (t, 6H, $J=7.1\text{Hz}$)

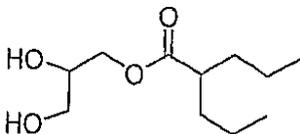
【0327】

(b) 2, 3 - ジヒドロキシプロピル 2 - プロピルペンタノエート (VA - MG)

30

【0328】

【化20】



【0329】

2 - プロピルペンタン酸 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イルメチルエステルを 95% (v/v) エタノール水溶液 (200 ml) 中に溶解した。Amberlyst 15 (ウェット) イオン交換樹脂 (スルホン酸) (6.40 g) と突沸防止顆粒 (antibumping granules) を加えた。該反応混合物を 5 時間、攪拌せずに還流した。該混合物を周囲温度に冷却した後ろ過し、溶媒を真空下で除去して淡褐色油 (12.89 g) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、50% 酢酸エチル / 石油エーテル 40 - 60) で精製して無色油を得た (10.40 g、86%)。

40

【0330】

【数2】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 4.27-4.11 (m, 2H); 3.80-4.01 (m, 1H); 3.52-3.76 (m, 2H); 2.52 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$); 2.34-2.49 (m, 1H); 2.09 (t, 1H, $J=6.0\text{Hz}$); 1.20-1.70 (m, 8H); 0.90 (t, 6H, $J=6.9\text{Hz}$)

【0331】

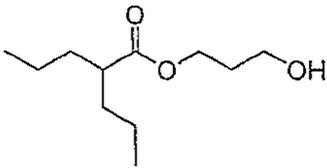
実施例2: 3-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イルオキシ)-3-オキソプロピル2-プロピルペンタノエート

a) 3-ヒドロキシプロピル2-プロピルペンタノエート

10

【0332】

【化21】



【0333】

2-プロピルペンタン酸(10.0g、69.3mmol)を、トルエン(200ml)中でプロパン-1,3-ジオール(42.1g、555.0mmol)及びメチルスルホン酸(5滴)と混合し、該混合物をディーン・スターク・トラップを用いて12時間還流下で加熱した。その後、トルエンを減圧下で除去し、粗混合物をジクロロメタン(200ml)中に溶解し、水で抽出した(pH5、 $3 \times 200\text{ml}$)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、揮発性物質を減圧下で除去して透明油を得た(14.0g、60.0mmol、99%)。

20

【0334】

【数3】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 4.24 (tr, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 3.68 (tr, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.69-1.16 (m, 8H), 0.89 (tr, 6H, 6.9 Hz)

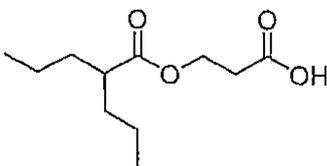
30

【0335】

b) 3-(2-プロピルペンタノイルオキシ)プロパン酸

【0336】

【化22】



【0337】

3-ヒドロキシプロピル2-プロピルペンタノエート(2.08g、10.3mmol)を120mlのアセトン中に溶解した。3.1mlのジョーンズ試薬(26.72gの三酸化クロムを23mlの濃硫酸に溶解した後、該混合物を100mlになるまで水で希釈することによって調製)を加えた。プロパン-2-オール(5ml)を反応混合物に加え、これをセライトのパッドを通してろ過した。ろ液を0.01MのHCl溶液で洗浄し($3 \times 50\text{ml}$)、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物(2.05g、9.5mmol、92%)を何らそれ以上の精製をせずに次のステップで使用した。

40

【0338】

【数4】

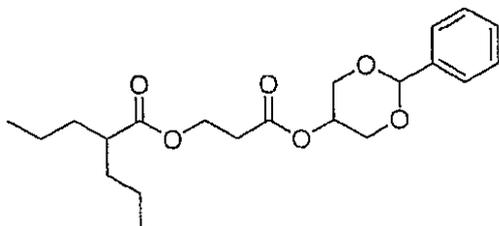
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 4.35 (tr, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.70 (tr, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.47-2.28 (m, 1H), 1.70-1.15 (m, 8H), 0.88 (tr, 6H, $J = 6.9$ Hz)

【0339】

c) 3 - オキソ - 3 - (2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イルオキシ) プロピル 2 - プロピルペンタノエート

【0340】

【化23】



10

【0341】

3 - (2 - プロピルペンタノイルオキシ) プロパン酸 (2 . 0 5 g 、 9 . 5 m m o l) をアルゴン下で無水 CH_2Cl_2 (2 0 0 m l) 中に溶解した。1 , 3 - O - ベンジリデングリセロール (2 . 5 0 g 、 1 3 . 6 7 m m o l) 、 トリエチルアミン (4 . 0 4 g 、 4 0 . 0 m m o l) 及び O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - トリメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (4 . 2 g 、 1 1 . 0 m m o l) を連続して加えた。該反応混合物をアルゴン下で72時間撹拌した。該反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液 ($1 \times 9 0 m l$) 、 水 ($1 \times 9 0 m l$) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機溶媒を減圧下で除去し、薄桃色固体を得た (2 . 9 9 g 、 7 . 9 m m o l 、 8 3 %) 。

20

【0342】

【数5】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 7.63-7.29 (m, 5H), 5.55 (m, 5H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.42-4.06 (m, 4H), 3.01-2.78 (m, 2H), 2.74-2.24 (m, 3H), 2.07-1.18 (m, 8H), 0.92 (tr, 6H, $J = 6.9$ Hz)

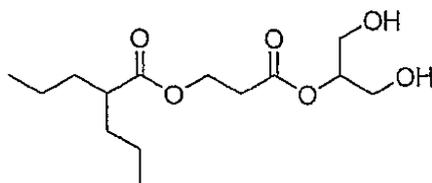
30

【0343】

d) 3 - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イルオキシ) - 3 - オキソプロピル 2 - プロピルペンタノエート

【0344】

【化24】



40

【0345】

3 - オキソ - 3 - (2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イルオキシ) プロピル 2 - プロピルペンタノエート (2 . 9 9 g 、 7 . 9 m m o l) をアルゴン下でエタノール (9 0 m l) 中に溶解した。パラジウム触媒 (1 0 w t % Pd / C) (3 0 0 m g) を加え、フラスコを排気し、1 atmの水素ガスにより室温で16時間撹拌した。粗反応混合物を焼結漏斗上のガラスマイクロファイバーに通した。揮発性物質を減圧下で除去し、2 . 0 1 g (6 . 9 5 m m o l 、 8 8 %) の透明油を得た。この生成物は何らそれ以上の精製

50

をせずに使用した。

【0346】

【数6】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.99-4.90 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 4H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.50-1.22 (m, 6H), 0.91 (tr, 6H, $J = 7.2$ Hz)

【0347】

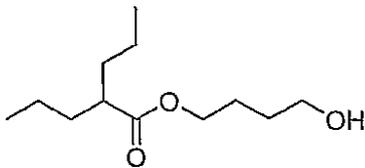
実施例3：1, 2 - ジヒドロキシ - 5, 14 - ジオキソ - 4, 15 - ジオキサ - 6, 13 - ジアザノナデカン - 19 - イル 2 - プロピルペンタノエートと 1 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4, 13 - ジオキソ - 3, 14 - ジオキサ - 5, 12 - ジアザオクタデカン - 18 - イル 2 - プロピルペンタノエートの混合物の製造

10

a) 4 - ヒドロキシブチル 2 - プロピルペンタノエート

【0348】

【化25】



20

【0349】

2 - プロピルペンタン酸 (40.16 g、278.5 mmol) を、トルエン (3500 ml) 中でブタン - 1, 4 - ジオール (114.65 g、1272.2 mmol) 及びメチルスルホン酸 (5 滴) と混合し、該混合物をディーン・スターク・トラップを用いて 12 時間還流下で加熱した。その後、トルエンを減圧下で除去し、粗混合物をクロロホルム (200 ml) 中に溶解し、水で抽出した (pH 5、 3×200 ml)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、揮発性物質を減圧下で除去して透明油を得た (99%)。

【0350】

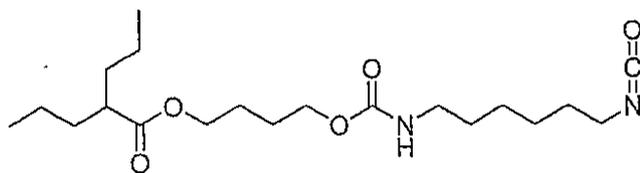
30

生成物を NMR によって分析したところ、VA - BDO であることが分かった。

b) 4 - (6 - イソシアナトヘキシルカルバモイルオキシ) ブチル 2 - プロピルペンタノエート

【0351】

【化26】



40

【0352】

溶液 A：4 - ヒドロキシブチル 2 - プロピルペンタノエート (VA - BDO) (10.4518 g、48.3 mmol) を真空下で乾燥させ、磁気攪拌棒を備えた乾燥フラスコに入れ、スパシール (subaseal) で栓をした。フラスコは乾燥窒素ガスパーズラインも備えていた。モレキュラーシーブ上で予め乾燥させた約 100 ml のクロロホルムをフラスコに導入した。

【0353】

溶液 B：真空下で蒸留されたヘキサメチレンジイソシアネート (HDI) (7.9001 g、47.0 mmol) を、磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに入れ、スパシールで栓をした。フラスコは乾燥窒素ガスパーズラインも備えていた。モレキュラーシーブ上で予

50

め乾燥させた約120 mLのクロロホルムをフラスコに導入した。約5滴の2-エチルヘキサン酸スズを触媒としてフラスコに加えた。

【0354】

溶液Aの内容物を、攪拌しながら溶液Bに15分かけて徐々に加えた。

該混合物を窒素下、室温で一晩攪拌した。反応混合物/溶媒 = 溶液C

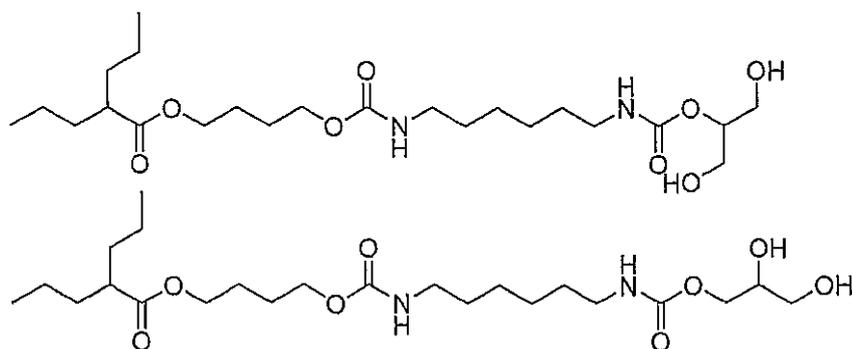
10 mLのサブサンプルを取り出し、真空下、回転蒸発によってクロロホルムを除去した。化合物を $CDCl_3$ 中でNMRによって分析したところ、高割合の4-(6-イソシアナトヘキシルカルバモイルオキシ)ブチル2-プロピルペンタノエート(VA-BDO-HDI)を含有することが分かった。

【0355】

c) 1,2-ジヒドロキシ-5,14-ジオキソ-4,15-ジオキサ-6,13-ジアザノデカン-19-イル2-プロピルペンタノエートと1-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-4,13-ジオキソ-3,14-ジオキサ-5,12-ジアザオクタデカン-18-イル2-プロピルペンタノエートの混合物

【0356】

【化27】



【0357】

残り量の溶液Cを、真空下110 で一晩乾燥させたグリセロール(4.4499 g、48.3 mmol)と100 mLの乾燥クロロホルムからなる溶液Dに、15分かけて徐々に加えた。

【0358】

溶液D中のグリセロールの量は、VA-BDO-HDI対グリセロールのモル比が1:1となるように調整し、グリセロールをわずかに過剰にした。

該溶液を窒素パージ下90 で24時間攪拌した。様々な時点で、4 mLのサンプルを取り出し、クロロホルムを回転蒸発によって除去し、生成物をNMRによって分析した。

【0359】

NMRによって高い変換が確認されたら、溶液を冷却し、さらにクロロホルムを加えて200 mLにし、水で抽出した(pH 5、 3×200 mL)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、揮発性物質を減圧下で除去して白色固体を得た。

【0360】

サブサンプルをNMRによる分析のためにd-DMSO中に溶解した。サンプルは、VA-BDO-HDIのグリセロールへのSN1及びSN2カップリングの混合物のようである。

【0361】

生成物を乾燥させ、ポリマー製造に使用するために窒素下で保存した。

シプロフロキサシン(1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-7-[4'-N-[(tert-ブチルオキシ)カルボニル]ピペラジン]-1-イル-キノリン-3-カルボン酸)

実施例4:シプロフロキサシンモノグリセリド(2,3-ジヒドロキシプロピル1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)-1,4-ジ

10

20

30

40

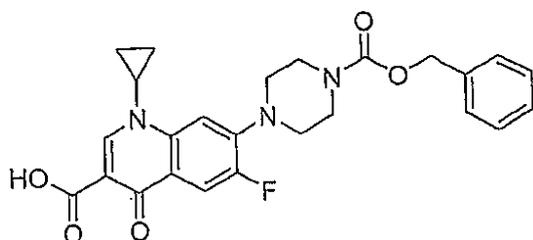
50

ヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート)

a) 7 - (4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

【 0 3 6 2 】

【 化 2 8 】



10

【 0 3 6 3 】

シプロフロキサシン (1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 4 - キノリン - 3 - カルボン酸 (0 . 3 3 g 、 1 . 0 m m o l) を 2 N の N a O H 溶液 (1 0 m l) 中に取り、 0 に冷却した (氷 / 水浴) 。 ベンジルオキシカルボニルクロリド (0 . 4 0 m l 、 0 . 4 8 g 、 2 . 8 m m o l) を 1 滴ずつ添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した後、徐々に室温に温め、さらに 1 6 時間攪拌した。その後、該反応混合物を、 2 N H C l 溶液の滴加により p H 5 にした。該反応混合物を C H C l ₃ で抽出した (3 × 5 0 m l) 。 合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をアセトニトリルからの結晶化によって精製し、無色固体を得た (0 . 2 3 g 、 0 . 4 9 m m o l 、 4 9 %) 。

20

【 0 3 6 4 】

【 数 7 】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 8.78 (s, 1H, H-2); 8.10-8.00 (m, 1H, H-5); 7.44-7.28 (m, 6H, H-8の1H+ArHの5H); 5.17 (s, 2H, ArCH₂); 3.81-3.63 (m, 4H, ピペラジンの 2×CH₂); 3.56-3.46 (m, シクロプロパンの 1H); 3.38-3.23 (m, 4H, ピペラジンの 2×CH₂); 1.44-1.33 (m, 2H, シクロプロパンの CH₂); 1.24-1.13 (m, 2H, シクロプロパンの CH₂)

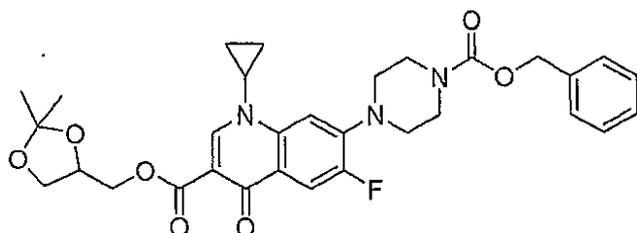
30

【 0 3 6 5 】

b) (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル 7 - (4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

【 0 3 6 6 】

【 化 2 9 】



40

【 0 3 6 7 】

7 - (4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (0 . 4 7 g 、 1 . 0 m m o l) をアルゴン下で無水 C H ₂ C l ₂ (4 7 m l) 中に溶解した。 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - メタノール (0 . 2 0 g 、 1 . 5 m m o l) 、 トリエチルアミン (0 . 4 0 g 、 4 . 0 m m o l) 及び O - ベンゾトリアゾール - 1 -

50

イル - N , N , N ' , N ' - トリメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0 . 42 g、 1 . 1 mmol) を連続して加えた。該反応混合物をアルゴン下で 72 時間攪拌した。該反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (1 × 50 ml)、水 (1 × 50 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機溶媒を減圧下で除去し、薄桃色固体を得た (0 . 54 g、 0 . 93 mmol、 93%)。

【 0368 】

【 数 8 】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 8.56 (s, 1H, H-2); 8.10-7.97 (m, 1H, H-5); 7.42-7.13 (m, 6H, 5xArH+ H-8 の 1H); 5.16 (s, 2H, ArCH₂O); 4.52-4.40 (m, 1H, CH); 4.40-4.30 (m, 2H, CH₂O の 1H+CH₂O の 1H); 4.08-3.96 (m, 1H, CH₂O の 1H); 3.86-3.81 (m, 1H, CH₂O の 1H); 3.62-3.51 (m, 4H, ピペラジンの 2×CH₂); 3.37-3.33 (m, 1H, シクロプロパンの CH); 3.31-3.14 (m, 4H, ピペラジンの 2×CH₂); 1.44 (s, 3H, CH₃); 1.36 (s, 3H, CH₃); 1.34-1.26 (m, シクロプロパンの CH₂); 1.26-1.03 (m, シクロプロパンの CH₂)

10

MS (MeCN) 580 [M+1] 602 [M+23]

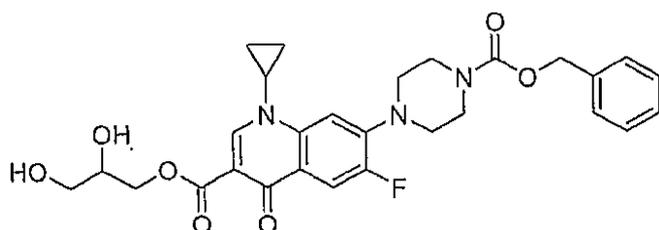
【 0369 】

c) 2, 3 - ジヒドロキシプロピル 7 - (4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

20

【 0370 】

【 化 30 】



30

【 0371 】

(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル 7 - (4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート (2 . 85 g、 4 . 9 mmol) を 95% エタノール水溶液 (100 ml) 中に溶解した。Amberlyst 15 (ウェット) イオン交換樹脂と突沸防止顆粒の添加後、反応混合物を 5 時間還流した。イオン交換樹脂と突沸防止顆粒をろ過によって除去し、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を黄色固体として得た。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー (Al₂O₃ CHCl₃ 中 1% MeOH) で精製して純生成物を淡黄色固体として得た (1 . 66 g、 63%)。

40

【 0372 】

【数 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 8.52$ (s, 1H, H-2); 7.97-7.77 (m, 1H, H-5); 7.67-7.51 (m, 1H, H-8); 7.51-7.26 (m, 5H, ArH); 5.17 (s, 2H, ArCH₂); 4.52-4.16 (m, 2H, CH₂O の 1H+CH₂O の 1H); 3.97-3.82 (m, 1H, CHO); 3.82-3.43 (m, 6H, 4H はピペラジンの 2×CH₂+CH₂O の 1H+1H はシクロプロパンの CH); 3.19-2.98 (m, 4H, 2×CH₂ ピペラジン); 1.53-1.00 (m, 4H, 2×CH₂ シクロプロパン)

10

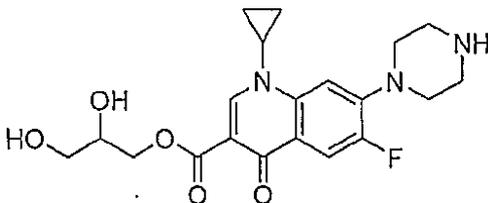
MS (MeCN) 540 [M+1] 562 [M+23]

【0373】

d) 2, 3 - ジヒドロキシプロピル 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

【0374】

【化 3 1】



20

【0375】

2, 3 - ジヒドロキシプロピル 7 - (4 - (ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート (1.66 g、3.1 mmol) をエタノール (100 ml) 中に溶解した。Thales Nano 社製 H - Cube 水素化装置 (10% Pd / C カートリッジ、11 bar) での水素化及び有機溶媒の蒸発で、粗生成物を黄色固体として得た。アセトンからの結晶化で粗生成物を無色固体として得た (0.71 g、57%)。

【0376】

30

【数 10】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -アセトン), 500 MHz): $\delta[\text{ppm}] = 8.72$ (s, 1H, H-2); 7.91-7.80 (m, 1H, H-5); 7.55-7.43 (m, 1H, H-8); 4.42-4.20 (m, 2H, CH₂O の 1H+CH₂O の 1H); 4.00-3.90 (m, 1H, CH); 3.82-3.75 (m, 1H, CH₂O の 1H); 3.70-3.5 (m, 6H, 4H はピペラジンの 2×CH₂+CH₂O の 1H+1H はシクロプロパンの CH); 3.15-3.02 (m, 4H, ピペラジンの 2×CH₂); 1.48-1.30 (m, 2H, シクロプロパンの CH₂); 1.25-1.10 (m, 2H, シクロプロパンの CH₂)

40

MS (MeCN) 406 [M+1] 428 [M+23]

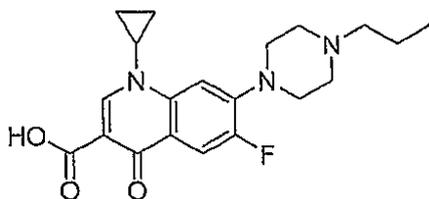
【0377】

実施例 6 : 2, 3 - ジヒドロキシプロピル 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - イル) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

a) 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - イル) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

【0378】

【化32】



【0379】

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (5 . 0 0 g 、 1 5 . 1 0 m m o l) をジオキサン / 水 (1 : 1 、 1 0 0 m l) 中にとった。1 - ヨードプロパン (3 . 0 8 g 、 1 8 . 1 0 m m o l) 及び炭酸水素ナトリウム (3 . 8 1 g 、 4 5 . 3 0 m m o l) を加え、80 で16時間加熱した。粗反応混合物を室温に冷却し、1 M の H C l で p H 6 に酸性化した。反応混合物をクロロホルムで抽出し (3 × 1 0 0 m l) 、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、揮発性物質を減圧下で除去して 3 . 8 7 g (6 9 %) の純生成物を得た。

10

【0380】

【数11】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 8.77 (s, 1H, H-2); 8.07-7.97 (m, 1H, H-5); 7.41-7.30 (m, 1H, H-8); 3.57-3.46 (m, シクロプロパン環の CH); 3.41-3.24 (m, 4H, ピペラジンの 2×CH₂); 2.74-2.58 (m, ピペラジンの 2×CH₂); 2.44-2.33 (m, 2H, CH₂N); 1.65-1.45 (m, 2H, CH₂); 1.45-1.28 (m, 2H, シクロプロパン環の CH₂); 1.28-1.12 (m, 2H, シクロプロパン環の CH₂); 0.94 (t, 3H, CH₃)

20

MS (CH₂Cl₂) 374 [M+1] 747 [2M+1]

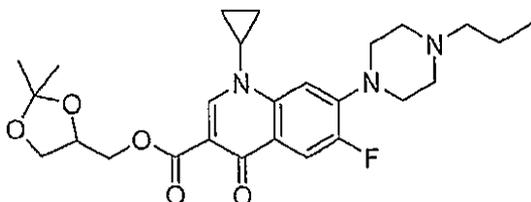
【0381】

b) (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

30

【0382】

【化33】



40

【0383】

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (8 . 8 6 g 、 2 3 . 7 0 m m o l) をアルゴン下で無水ジクロロメタン (3 7 0 m l) 中に溶解した。2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - メタノール (4 . 7 1 g 、 3 5 . 6 0 m m o l) 、トリエチルアミン (9 . 5 9 g 、 9 4 . 8 0 m m o l) 及び H B T U (9 . 9 0 g 、 2 6 . 1 0 m m o l) を加え、反応混合物を室温で3日間撹拌した (光排除) 。該反応混合物を飽和 Na H C O ₃ 溶液 (5 0 0 m l) 、塩酸水溶液 (p H 5) (5 0 0 m l) 及び水 (5 0 0 m l) で連続的に洗浄した。有機層を Na ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して 1 0 . 2 8 g (8 9 %) の黄色固体を得た。

50

【 0 3 8 4 】

【 数 1 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.53 (s, 1H, H-2); 8.09-7.95 (m, 1H, H-5); 7.32-7.17 (m, H-8); 4.51-4.41 (m, 1H, CH); 4.41-4.31 (m, 2H, CH_2O の 1H + CH_2O の 1H); 4.19-4.09 (m, 1H, CH_2O); 3.98-3.86 (m, 1H, CH_2O); 3.50-3.36 (m, シクロプロパン環の 1H); 3.36-3.15 (m, 4H, ピペラジンの $2 \times \text{CH}_2$); 2.76-2.61 (m, 4H, ピペラジンの $2 \times \text{CH}_2$); 2.49-2.31 (m, 2H, CH_2N); 1.72-1.48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3); 1.33-1.25 (m, 2H, シクロプロパンの CH_2); 1.16-1.03 (m, 2H, シクロプロパンの CH_2); 0.93 (t, 3H, CH_3)

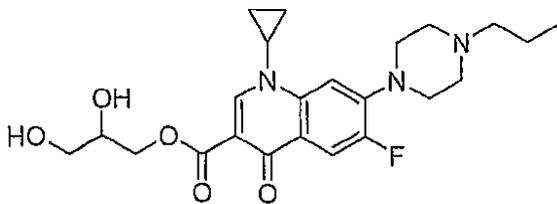
10

【 0 3 8 5 】

c) 2, 3 - ジヒドロキシプロピル 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - イル) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

【 0 3 8 6 】

【 化 3 4 】



20

【 0 3 8 7 】

(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 7 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - イル) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート (2.45 g、5.03 mmol) をアルゴン下で無水ジクロロメタン (245 ml) 中に溶解した。ジクロロメタン (6.3 ml、6.30 mmol) 中三塩化ホウ素の 1 M 溶液を滴加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。メタノール (25 ml) を該反応混合物に加え、揮発性物質を減圧下で除去した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (CHCl_3 中 5% MeOH) を通して精製し、黄色油を得た (1.58 g、3.53 mmol、70%)。

30

【 0 3 8 8 】

MS (MeOH) : 448.3 [M + 1]

レボフロキサシン (9 - フルオロ - 3 - メチル - 10 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - オキソ - 3, 7 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4 - i j] キノリン - 6 - カルボン酸)

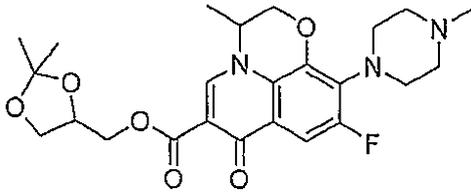
実施例 7 : 2, 3 - ジヒドロキシプロピル 9 - フルオロ - 3 - メチル - 10 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - オキソ - 3, 7 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4 - i j] キノリン - 6 - カルボキシレート

40

a) (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル 9 - フルオロ - 3 - メチル - 10 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - オキソ - 3, 7 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4 - i j] キノリン - 6 - カルボキシレート

【 0 3 8 9 】

【化35】



【0390】

(9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-オキソ-3,7-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジノ[2,3,4-ij]キノリン-6-カルボン酸(10.00g、27.7mmol)をアルゴン下でCH₂Cl₂(500ml)中に溶解した。2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノール(5.49g、41.5mmol)、トリエチルアミン(11.21g、110.8mmol)及びO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-トリメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(11.56g、30.5mmol)を連続して加えた。該反応混合物をアルゴン下で72時間攪拌した。該反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(1×500ml)、水(1×50ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機溶媒を減圧下で除去し、白色固体を得た。この粗生成物をアセトニトリルから結晶化して収率44%で生成物を得た(5.81g)。

10

【0391】

20

【数13】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 8.29 (s, 1H, H-5); 7.65 (m, 1H, H-8); 4.53-4.41 (m, 1H, CH); 4.41-4.25 (m, 5H, 1HはCH₂O, 1HはCH₂O, 2HはCH₂O, 1HはCHN); 4.21-4.09 (m, 1H, CH₂Oの1H); 3.96-3.85 (m, CH₂Oの1H); 3.43-3.23 (m, 4H, 2xCH₂ピペラジン); 2.65-2.45 (m, 4H 2xCH₂ピペラジン); 2.36 (s, 3H, NCH₃); 1.58 (d, 3H, CH₃); 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃).

MS (EtOH) 475 [M+1].

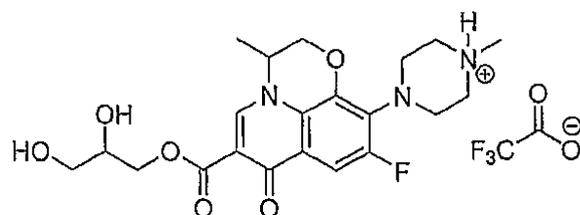
30

【0392】

b) 4-(6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)カルボニル)-9-フルオロ-3-メチル-7-オキソ-3,7-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジノ[2,3,4-ij]キノリン-10-イル)-1-メチルピペラジン-1-イウム2,2,2-トリフルオロアセテート

【0393】

【化36】



40

【0394】

(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-オキソ-3,7-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジノ[2,3,4-ij]キノリン-6-カルボキシレート(1.00g、2.1mmol)をアルゴン下でCH₂Cl₂(42ml)中に溶解し、0に冷却した。トリフルオロ酢酸(2.00ml、2.96g、26.0mmol)を加え、

50

反応混合物を 0 で 4 時間、次いで室温で一晩攪拌した。該反応混合物を Al_2O_3 ($CHCl_3$ 中 10% MeOH) のプラグを通してフラッシュした (2 回)。その後有機溶媒を回収し、減圧下で除去して生成物を黄色ゴムとして得た (0.24 g、104%)。

【0395】

【数14】

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 8.76 (s, H-5); 7.63-7.50 (m, H-8); 4.74-4.61 (m, 1H, ベンゾオキサジン環の H-3); 4.61-4.50 (m, 1H, $NHCHCH_2O$); 4.50-4.33 (m, 2H, 1H は $NHCHCH_2O$ +1H は CH_2OCO); 4.33-4.24 (m, 1H, CH_2OCO); 4.03-3.93 (m, 1H, $CHOH$); 3.73-3.53 (m, 6H, $2 \times CH_2$ ピペラジン + CH_2OH); 3.43-3.22 (m, 4H, $2 \times CH_2$ ピペラジン); 3.01 (s, 3H, $NHCH_3$); 1.55 (d, 3H, CH_3).

10

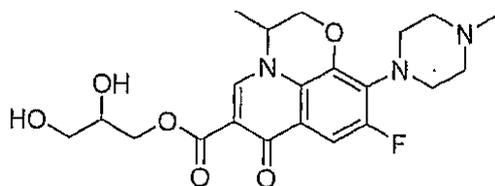
MS (MeOH) 436 [M+1]; 458 [M+23]

【0396】

c) 2, 3 - ジヒドロキシプロピル 9 - フルオロ - 3 - メチル - 10 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - オキソ - 3, 7 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4 - i j] キノリン - 6 - カルボキシレート

【0397】

【化37】



20

【0398】

4 - (6 - ((2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ)カルボニル) - 9 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 3, 7 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4 - i j] キノリン - 10 - イル) - 1 - メチルピペラジン - 1 - イウム 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート (0.50 g、0.91 mmol) をアルゴン下でメタノール中に溶解し、0 に冷却した (氷 / 塩浴)。メタノール (25 ml) 中に溶解された 1 当量の NaOH を、溶液が pH 7 ~ pH 8 に達するまで徐々に加えた。該反応混合物を Al_2O_3 ($CHCl_3$ 中 10% MeOH) のプラグに通した。有機溶媒を減圧下で除去し、黄色固体を得た (0.35 g、88%)。

30

【0399】

【数15】

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 8.67 (s, H-5); 7.56-7.40 (m, H-8); 4.71-4.56 (m, 1H, ベンゾオキサジン環の H-3); 4.56-4.33 (m, 3H, 2H は $NHCHCH_2O$ +1H は CH_2OCO); 4.33-4.21 (m, 1H, CH_2OCO); 4.02-3.91 (m, 1H, $CHOH$); 3.57-3.52 (m, 2H, CH_2OH); 3.52-3.34 (m, 4H, $2 \times CH_2$ ピペラジン); 2.85-2.56 (m, 4H, $2 \times CH_2$ ピペラジン); 2.43 (s, 3H, $NHCH_3$); 1.52 (d, 3H, CH_3).

40

MS (MeOH) 436 [M+1] 458 [M+23]

【0400】

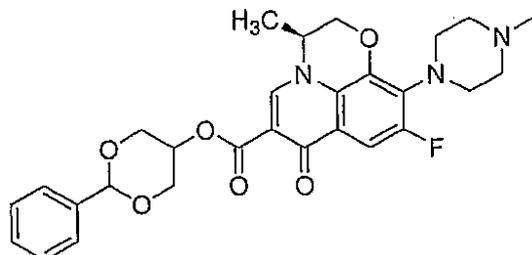
実施例 8 : (S) - 1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル 9 - フルオロ - 3 - メチル - 10 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - オキソ - 3, 7 - ジヒドロ - 2 H

50

- [1 , 4] オキサジノ [2 , 3 , 4 - i j] キノリン - 6 - カルボキシレート
 a) (S) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル 9 - フルオロ - 3 - メチル
 - 10 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - オキソ - 3 , 7 - ジヒドロ - 2 H -
 [1 , 4] オキサジノ [2 , 3 , 4 - i j] キノリン - 6 - カルボキシレート

【 0 4 0 1 】

【 化 3 8 】



10

【 0 4 0 2 】

(S) - 9 - フルオロ - 3 - メチル - 10 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7
 - オキソ - 3 , 7 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジノ [2 , 3 , 4 - i j] キノリ
 ン - 6 - カルボン酸 (4 . 1 8 g 、 1 1 . 5 6 m m o l) をアルゴン下で無水ジクロロメ
 タン (2 1 0 m l) 中に溶解した。1 , 3 - O - ベンジリデングリセロール (2 . 5 0 g
 、 1 3 . 6 7 m m o l) 、 トリエチルアミン (4 . 6 8 g 、 4 6 . 2 4 m m o l) 及び H
 B T U (4 . 3 8 g 、 1 1 . 5 6 m m o l) を連続して加えた。反応混合物を室温 (光排
 除) で 3 日間攪拌した。該反応混合物を飽和 N a H C O ₃ 溶液 (5 0 0 m l) 、 塩酸水溶
 液 (p H 5) (5 0 0 m l) 及び水 (5 0 0 m l) で連続的に洗浄した。有機層を N a ₂
 S O ₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグ
 ラフィー (S i O ₂ / C H C l ₃ 中 1 0 % M e O H) を通して精製し、 4 . 3 2 g (7 1
 %) の黄色結晶性固体を得た。

20

【 0 4 0 3 】

【 数 1 6 】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 8.22 (s, 1H, H-5); 7.64-7.52 (m, 1H, H-8); 7.46-
 7.31 (m, 4H, ArH); 7.10 (d, 1H, ArH); 5.65 (s, 1H, CHOCO); 4.91 (s, 1H, ArCH); 4.64-
 4.01 (m, 7H, 1H は CHN+2H は CH₂O+4H は 2xCH₂O); 3.38-3.22 (m, ピペラジン環の
 2xCH₂); 2.62-2.43 (m, 4H, ピペラジン環の 2xCH₂); 2.36 (s, NCH₃); 0.95 (d, 3H,
 CHCH₃)

30

MS (MeOH) 524 [M+1] 546 [M+23]

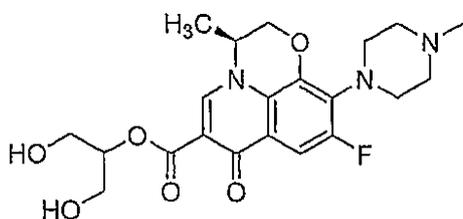
【 0 4 0 4 】

b) (S) - 1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル 9 - フルオロ - 3 - メチル - 1
 0 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - オキソ - 3 , 7 - ジヒドロ - 2 H - [1
 , 4] オキサジノ [2 , 3 , 4 - i j] キノリン - 6 - カルボキシレート

40

【 0 4 0 5 】

【 化 3 9 】



【 0 4 0 6 】

50

(S) - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル 9 - フルオロ - 3 - メチル - 10 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - オキソ - 3, 7 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4 - i j] キノリン - 6 - カルボキシレート (0.50 g、9.55 mmol) をアルゴン下でジクロロメタン/メタノールの混合物 (2:1.5、87.5 ml) 中に溶解した。パラジウム触媒 (10 wt% Pd/C) (180 mg) を加え、フラスコを排気し、1 atm の水素ガスにより室温で 16 時間攪拌した。粗反応混合物を焼結漏斗上のガラスマイクロファイバーに通した。揮発性物質を減圧下で除去し、370 mg (88%) の黄色ゴムを得た。

【0407】

【数17】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.72 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H, $J^1 = 12.6$ Hz, $J^2 = 1.8$ Hz), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 4H), 2.71-2.60 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.53 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz)

【0408】

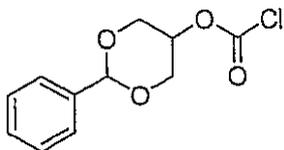
ベンゾカイン (エチル 4 - アミノベンゾエート)

実施例 9 : エチル 4 - ((1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イルオキシ) カルボニルアミノ) ベンゾエート

a) 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルボクロリデート

【0409】

【化40】



【0410】

トリホスゲン (ビス (トリクロロメチル) カーボネート (13.35 g、45.0 mmol) をアルゴン下室温で 1, 3 - O - ベンジリデングリセロール (18.02 g、100.0 mmol) の乾燥 CH_2Cl_2 (300 ml) 中溶液に加えた。反応混合物を -40 に冷却し、ピリジンの溶液 (10.9 ml、135.0 mmol) を攪拌下 35 分かけて加えた。添加完了後、反応混合物を -40 で 30 分攪拌した。その後、60 分かけて 0 に温ませ、次いで攪拌下 3.5 時間かけて室温に温ませた。この反応生成物は何れそれ以上の精製をせずに次のステップで使用した。

【0411】

【数18】

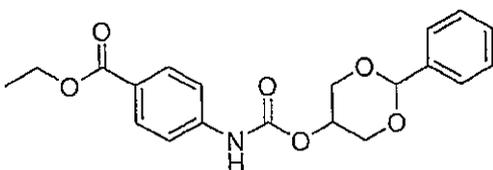
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.42-7.33 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 4.18-4.09 (m, 2H)

【0412】

b) エチル 4 - ((2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルオキシ) カルボニルアミノ) ベンゾエート

【0413】

【化41】



10

20

30

40

50

【0414】

エチル 4 - アミノベンゾエート (ベンゾカイン) (16.53 g、0.10 mol) をアルゴン下で乾燥 CH_2Cl_2 (160 ml) 中に溶解した。反応混合物を 0 に冷却し、トリエチルアミン (16.7 ml、0.12 mol) を加えた。2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルボノクロリデート (224.27 g、0.10 mol) (300 ml の CH_2Cl_2 中溶液として - 前の反応ステップで得た) を 40 分かけて徐々に加えた、該反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した後、徐々に室温に温ませ、一晚攪拌した。粗反応混合物を 1 M の HCl 水溶液 (2 × 300 ml)、飽和 NaHCO_3 溶液 (2 × 300 ml)、及び水 (2 × 300 ml) で連続的に洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{SiO}_2 / \text{CHCl}_3$) を通して精製し、(25.9 g、70.0 mmol、71%) の無色結晶性固体を得た。

10

【0415】

【数19】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.00 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.44 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.41-4.33 (m, 4H), 4.25-4.22 (m, 2H), 1.38 (tr, 3H, $J = 7.1$ Hz)

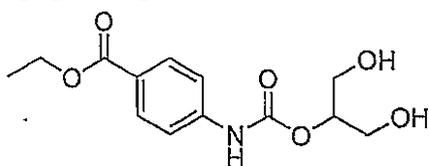
【0416】

c) エチル 4 - ((1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イルオキシ) カルボニルアミノ) ベンゾエート

20

【0417】

【化42】



【0418】

エチル 4 - ((2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルオキシ) カルボニルアミノ) ベンゾエート (4.70 g、12.7 mmol) をアルゴン下でエタノール (500 ml) 中に溶解し、Pd/C (2.48 g、2.3 mmol) を加えた。フラスコを水素でフラッシュし、1 atm の H_2 下、室温で 16 時間攪拌した。粗反応混合物をセライトのプラグに通し、溶媒を減圧下で除去して (3.14 g、11.2 mmol、88%) を得た。生成物は何らそれ以上の精製をせずに使用した。

30

【0419】

【数20】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.00 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.17 (s, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.35 (quart, $J = 7.1$ Hz), 3.99-3.86 (m, 4H), 2.62-2.11 (br, 2H), 1.38 (tr, 3H, $J = 7.1$ Hz)

40

【0420】

メントール (1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキサノール)

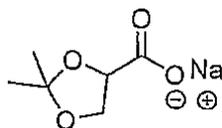
実施例 10 : (1 R , 2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル 2 , 3 - ジヒドロキシプロパノエート

a) ナトリウム (R) - (+) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【0421】

50

【化43】



【0422】

メチル(R) - (+) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (1.00 g、6.2 mmol) を 80% 1, 4 - ジオキサン水溶液中に溶解した。1.2 M の NaOH 水溶液を加え (5.2 ml)、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。その後、溶媒を減圧下で除去し、無色固体を得た (1.03 g、6.1 mmol、98%)。生成物はそれ以上の精製をせずに直ちに次の反応ステップに使用した。

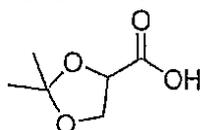
10

【0423】

b) (R) - (+) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸

【0424】

【化44】



【0425】

ナトリウム(R) - (+) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (1.03 g、6.1 mmol) を水 (1.2 ml) と酢酸エチル (1.2 ml) の混合物中に溶解し、0 に冷却した。2 M の H₃PO₄ 水溶液 (7 ml) を反応混合物が pH 2 になるまで加えた。その後、反応混合物を NaCl で飽和し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した (3 × 20 ml)。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。生成物 (0.73 g、4.9 mmol、81%) は何らそれ以上の精製をせずに次のステップで使用した。

20

【0426】

【数21】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 8.99-8.13 (br, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)

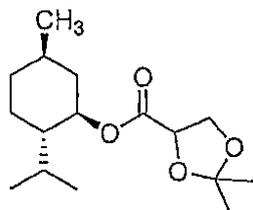
30

【0427】

c) (1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート

【0428】

【化45】



40

【0429】

(R) - (+) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボン酸 (2.86 g、19.6 mmol) をアルゴン下で無水 CH₂Cl₂ (120 ml) 中に溶解した。メントール (1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキサノール (3.67 g、23.5 mmol)、トリエチルアミン (7.93 g、78.4 mmol) 及び O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - トリメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (8.18 g、21.6 mmol) を連続して加えた。該

50

反応混合物をアルゴン下で72時間攪拌した。該反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(3×50ml)、HCl水溶液(pH5)(3×50ml)及び水(3×50ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機溶媒を減圧下で除去し、黄色油を得た(0.54g、0.93mmol、93%)。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂/ヘキサン中酢酸エチルの15%-25%グラジエント)を通して精製し、3.16(11.2mmol、57%)の黄色油を得た。

【0430】

【数22】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 4.82-4.69 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 8H), 1.09-0.95 (m, 2H), 0.92-0.79 (m, 7H), 0.74 (d, J = 7.0 Hz)

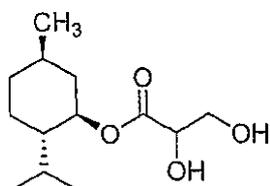
10

【0431】

d) (1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル 2, 3 - ジヒドロキシプロパノエート

【0432】

【化46】



20

【0433】

(1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート (1.00g、35.2mmol) を 98%エタノール水溶液(10ml)中に溶解した。Amberlyst 15 (ウェット)イオン交換樹脂(0.30g)と突沸防止顆粒を加えた。該反応混合物を4時間、攪拌せずに還流した(アルゴン下)。その後、反応を室温に戻して樹脂と突沸防止顆粒を除去し、溶媒を減圧下で除去した。生成物は定量的収率で得られた(0.94g)。

30

【0434】

【数23】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 4.86-4.74 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.56-

【0435】

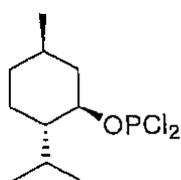
実施例11: 1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル (2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシルホスホネート

a) ジクロロ((1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシルオキシ)ホスフィン

40

【0436】

【化47】



【0437】

三塩化リン(56.0ml、87.89g、0.640mol)をアルゴン下でジクロ

50

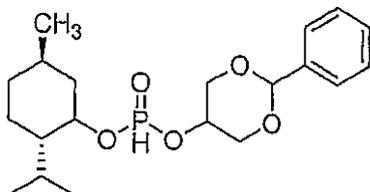
ロメタン（無水）に加え、溶液を得た。該溶液を - 30 に冷却し、(-) - メントール（1 R , 2 S , 5 R）（10.00 g、0.0640 mol）を10分かけて少しずつ加えた。該溶液を周囲温度に温ませ、周囲温度で16時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、無色油を得た（16.46 g）。粗生成物は次のステップにそのまま使用した。

【0438】

b) (2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 5 - イルホスホネート

【0439】

【化48】



10

【0440】

ジクロロ(2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシルオキシホスフィン(8.23 g、0.0320 mol)をアルゴンガス下でジクロロメタン（無水）（100 ml）中に溶解した。0 に冷却した。シス - 1 , 3 - ベンジリデングリセロール（7.21 g、0.0400 mol）と tert - ブタノール（2.97 g、0.040 mol）（1 : 1）のジクロロメタン（無水）中溶液を30分かけて1滴ずつ加えた。次いでトリエチルアミン（8.9 ml、6.47 g、0.0640 mol）を滴加した。0 で10分間攪拌した。その後徐々に周囲温度に温ませた。溶媒を真空下で除去して無色結晶性固体を得た（26.67 g）。

20

【0441】

粗生成物をシリカゲル上でEtOc / petスピリット60 - 80を用いてクロマトグラフィーにかけ、生成物フラクションを無色油として得た（1.29 g）。

【0442】

【数24】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.93-7.92 (m, 0.5H, P-H), 7.58-7.29 (m, 5H), 6.17-6.16 (m, 0.5H, P-H), 5.56 (s, 1H), 4.53-3.98 (m, 6H), 2.31-1.89 (m, 3H), 1.88-0.57 (m, 15H)

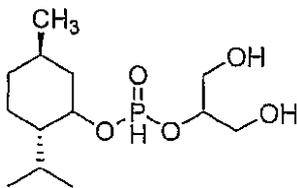
30

【0443】

c) 1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル (2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシルホスホネート

【0444】

【化49】



40

【0445】

ジクロロ(2 S , 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキソラン - 5 - イルホスホネート（0.97 g、2.54 mmol）を80%（v / v）酢酸水溶液（10 ml）中に溶解し、70 で3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去後、高真空下で汲み上げて(pumping)油を得た（0.69 g、2.37 mmol）。

【0446】

50

【数 2 5】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.89-7.87 (m, 0.5H, P-H), 6.01-5.89 (m, 0.5H, P-H), 4.42-3.28 (m, 8H), 2.29-0.51 (m, 18H)

【0 4 4 7】

フェノール

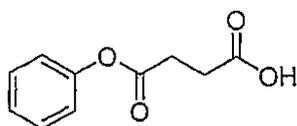
実施例 1 2 : 1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イルフェニルスクシネート

a) 4 - オキソ - 4 - フェノキシブタン酸

【0 4 4 8】

【化 5 0】

10



【0 4 4 9】

フェノール (1.88 g, 20.0 mmol) を、炭酸ナトリウム (無水) (1.06 g, 10.0 mmol) の水 (20 ml) 溶液中に溶解し、0 に冷却した。無水コハク酸 (2.00 g, 20.0 mmol) を加え、懸濁液を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を徐々に室温に温まらせ、一晚攪拌した。透明溶液を 0 に冷却し、pH 0 に酸性化した (1 M の HCl 水溶液の添加)。該反応混合物をクロロホルムで抽出し (3 × 25 ml)、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で除去して白色固体を得た (1.63 g, 8.4 mmol, 42%)。生成物は何らそれ以上の精製をせずに使用した。

20

【0 4 5 0】

【数 2 6】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 7.44-7.03 (m, 5H), 2.95-2.77 (m, 4H)

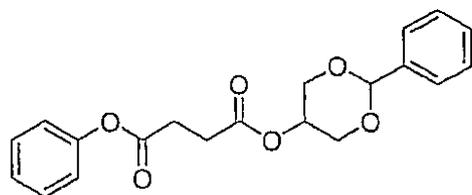
【0 4 5 1】

b) フェニル 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イルスクシネート

【0 4 5 2】

【化 5 1】

30



【0 4 5 3】

4 - オキソ - 4 - フェノキシブタン酸 (1.00 g, 5.15 mmol) をアルゴン下で無水 CH_2Cl_2 (55 ml) 中に溶解した。メントール 1, 3 - O - ベンジリデングリセロール (1.11 g, 6.18 mmol)、トリエチルアミン (2.09 g, 20.6 mmol) 及び O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - トリメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (2.15 g, 5.67 mmol) を連続して加えた。該反応混合物をアルゴン下で 72 時間攪拌した。該反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液 (3 × 50 ml)、HCl 水溶液 (pH 5) (3 × 50 ml) 及び水 (3 × 50 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機溶媒を減圧下で除去し、黄色油を得た (0.54 g, 0.93 mmol, 93%)。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 / クロロホルム中 10% MeOH) を通して精製し、0.98 g (2.58 mmol, 50%) の黄色固体を得た。

40

【0 4 5 4】

【数 2 7】

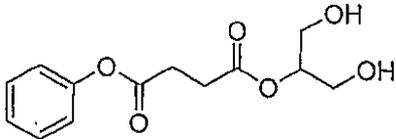
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.54-7.48 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 4H)

【0 4 5 5】

c) 1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イルフェニルスクシネート

【0 4 5 6】

【化 5 2】



10

【0 4 5 7】

フェニル 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルスクシネート (0.11 g, 0.3 mmol) をアルゴン下でエタノール (20 ml) 中に溶解し、Pd/C (0.09 g, 0.1 mmol) を加えた。フラスコを水素でフラッシュし、1 atm の H_2 下、室温で 16 時間攪拌した。粗反応混合物をセライトのプラグに通し、溶媒を減圧下で除去して (0.9 g, 0.26 mmol, 89%) を得た。生成物は何らそれ以上の精製をせずに使用した。

20

【0 4 5 8】

【数 2 8】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.43-7.33 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 4.97 (quint, 1H, $J = 4.4$ Hz), 3.88-3.80 (m, 4H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.58-1.60 (br, 2H)

【0 4 5 9】

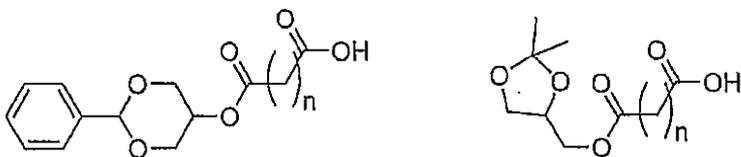
(6) 保護モノグリセリド - リンカー - ビルディングブロックの合成

(a) 二酸リンカーを有する保護モノグリセリドの合成

30

【0 4 6 0】

【化 5 3】



【0 4 6 1】

1, 3 - ベンジリデングリセロール及びソルケタール ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール) をそれぞれ別々に有機溶媒中に溶解し、適切な条件下でそれぞれ二酸 (コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸) と反応させた。

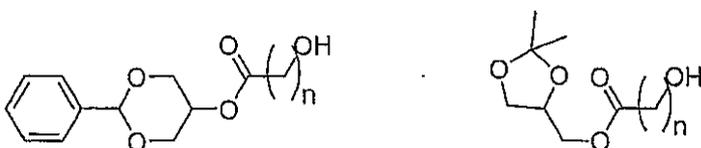
40

【0 4 6 2】

(b) オメガヒドロキシ酸リンカーを有する保護モノグリセリドの合成

【0 4 6 3】

【化 5 4】



50

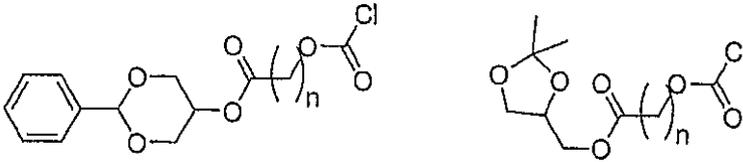
【0464】

1, 3 - ベンジリデングリセロール及びソルケタールをそれぞれ別々に有機溶媒中に溶解し、適切な条件下でそれぞれオメガヒドロキシ酸と反応させた。

(c) クロロホルメートリンカーを有する保護モノグリセリドの合成

【0465】

【化55】



10

【0466】

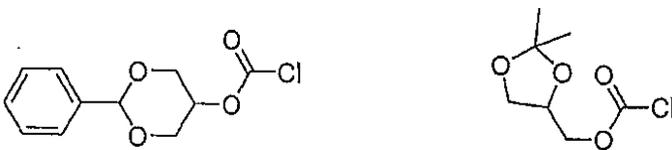
1, 3 - ベンジリデングリセロール及びソルケタールをそれぞれ別々に有機溶媒中に溶解し、適切な条件下でそれぞれオメガヒドロキシ酸と反応させた。この変換の生成物をトリホスゲンと反応させ、クロロホルメートリンカーを有する保護モノグリセリドを得た。

【0467】

(d) クロロホルメート官能化保護モノグリセリドの合成

【0468】

【化56】



20

【0469】

1, 3 - ベンジリデングリセロール及びソルケタールをそれぞれ別々に有機溶媒中に溶解し、適切な条件下でそれぞれトリホスゲンと反応させた。

(7) モノグリセリド - リンカー - 生物活性剤 - 複合体の合成

(a) ヒドロキシ含有生物活性剤と二酸リンカーを有する保護モノグリセリドとのカップリング

【0470】

【化57】



30



40

【0471】

ヒドロキシ含有生物活性剤 - 例えばコデイン、フルコナゾール、ラタノプロスト又はデキサメタゾン - (更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後) を、二酸リンカーを有する保護モノグリセリドと反応させる。モノグリセリド保護基を適切な条件下で除去し、モノグリセリド官能化 (グリセリドの第一級又は第二級アルコールの位置で) 生物活性剤モノマーを得る。

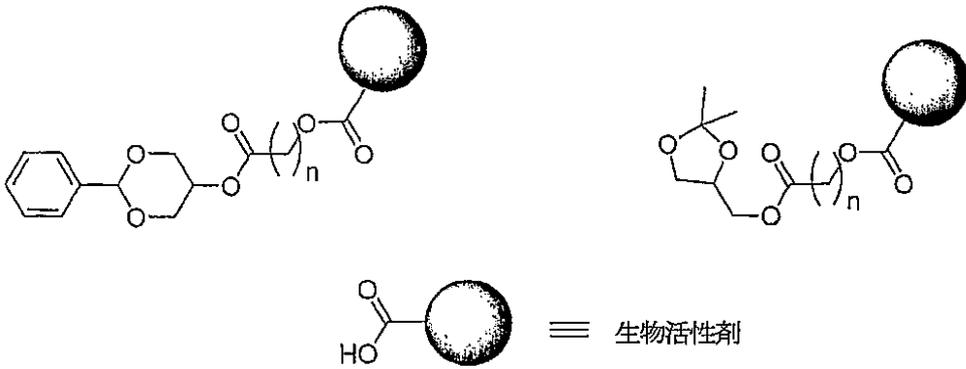
【0472】

(b) ヒドロキシ含有生物活性剤とオメガヒドロキシ酸リンカーを有する保護モノグリセリドとのカップリング

50

【0473】

【化58】



10

【0474】

カルボキシ酸含有生物活性剤 - 例えばシプロフロキサシン、レボフロキサシン又はバルプロ酸 - (更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後) を、オメガヒドロキシ酸リンカーを有する保護モノグリセリドと反応させる。モノグリセリド保護基を適切な条件下で除去し、モノグリセリド官能化 (グリセリドの第一級又は第二級アルコールの位置で) 生物活性剤モノマーを得る。

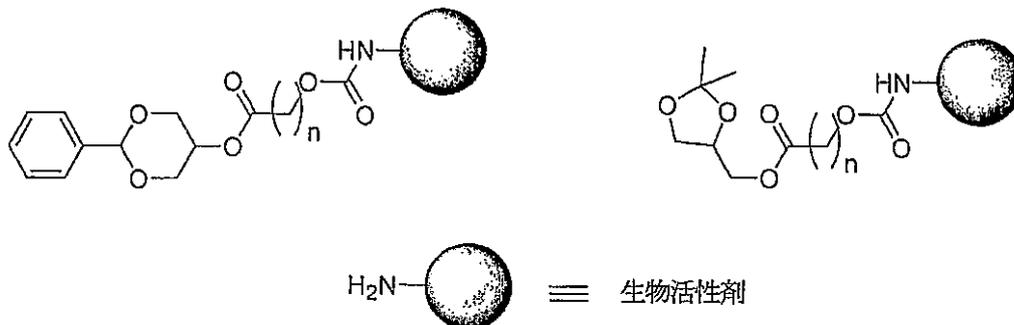
【0475】

(c) アミン含有生物活性剤とクロロホルメートリンカーを有する保護モノグリセリドとのカップリング

20

【0476】

【化59】



30

【0477】

アミン含有生物活性剤 - 例えばベンゾカイン - (更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後) を、クロロホルメートリンカーを有する保護モノグリセリドと反応させる。モノグリセリド保護基を適切な条件下で除去し、モノグリセリド官能化 (グリセリドの第一級又は第二級アルコールの位置で) 生物活性剤モノマーを得る。

【0478】

(d) アミン含有生物活性剤とクロロホルメート官能化保護モノグリセリドとのカップリング

40

【0479】

【化60】



10

【0480】

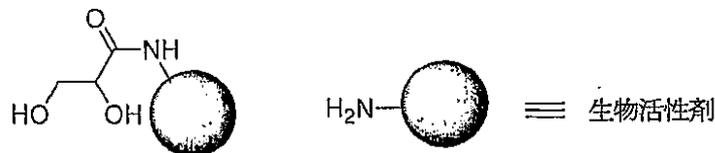
アミン含有生物活性剤 - 例えばベンゾカイン - (更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後) をクロロホルメート官能化保護モノグリセリドと反応させる。モノグリセリド保護基を適切な条件下で除去し、モノグリセリド官能化 (グリセリドの第一級又は第二級アルコールの位置で) 生物活性剤モノマーを得る。

【0481】

(e) アミン含有生物活性剤とカルボン酸官能化保護モノグリセリドとのカップリング

【0482】

【化61】



20

【0483】

アミン含有生物活性剤 - 例えばベンゾカイン - (更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後) を対応するイソシアネートに変換する。イソシアネートとカルボン酸官能化保護モノグリセリドとの反応によって (CO₂ の放出により) 対応するアミド誘導体を製造し、これをその後脱保護する。

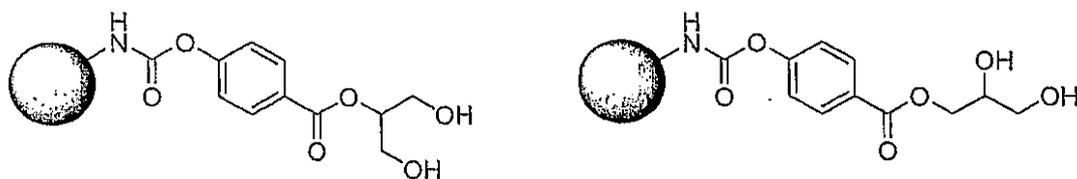
30

【0484】

f) アミン含有生物活性剤の芳香族カルバメート含有官能化保護モノグリセリドへの変換

【0485】

【化62】



40



【0486】

アミン含有生物活性剤 - 更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後 - を、芳香族カルバメートを含有する対応する官能化保護モノグリセリドに変換する。

50

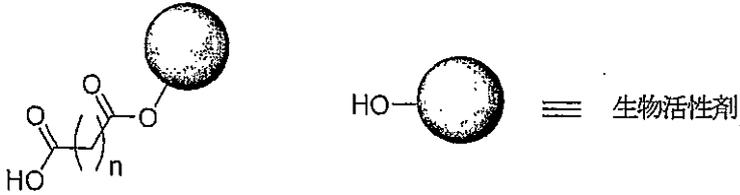
【0487】

(8) 生物活性剤 - リンカー複合体の合成

(a) 二酸 - 生物活性剤複合体の合成

【0488】

【化63】



10

【0489】

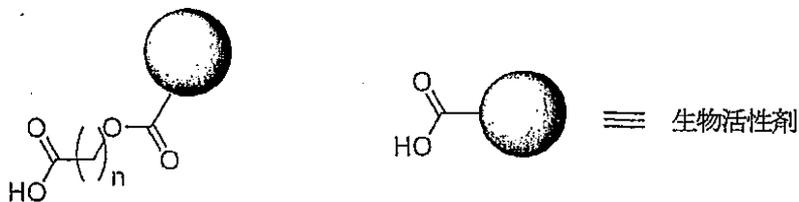
ヒドロキシ含有生物活性剤 - 例えばコデイン、フルコナゾール、ラタノプロスト又はデキサメタゾン - (更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後) を二酸又は二酸誘導体と反応させる。

【0490】

(b) 酸 / オメガヒドロキシ - 生物活性剤複合体の合成

【0491】

【化64】



20

【0492】

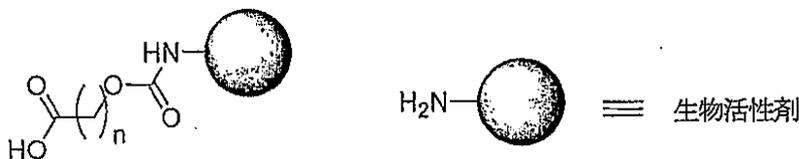
カルボキシ酸含有生物活性剤 - 例えばシプロフロキサシン、レボフロキサシン又はバルプロ酸 - (更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後) を酸 / オメガヒドロキシリンカー又はその誘導体と反応させる。

【0493】

(c) 酸 / クロロホルメート - 生物活性剤複合体の合成

【0494】

【化65】



30

【0495】

アミン含有生物活性剤 - 例えばベンゾカイン - (更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後) を酸 / クロロホルメートリンカー又はその誘導体と反応させる。

【0496】

d) カルボキシ酸含有生物活性剤の、スパーサー基を含有する官能化保護モノグリセリドへの変換

【0497】

40

【化66】



10

【0498】

カルボキシ酸含有生物活性剤 - 更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後 - を、所要のポリマー特性及び放出動態に適合するように修正できるスペーサー基を有する対応する官能化保護モノグリセリドに変換する。

【0499】

e) アルコール含有生物活性剤の、スペーサー基を含有する官能化保護モノグリセリドへの変換

【0500】

【化67】



20

30

【0501】

アルコール含有生物活性剤 - 更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後 - を、所要のポリマー特性及び放出動態に適合するように修正できるスペーサー基を有する対応する官能化保護モノグリセリドに変換する。

【0502】

(9) モノグリセリド - リンカー - 生物活性剤 - 複合体の合成

(a) 二酸 - 生物活性剤複合体と保護モノグリセリドとのカップリング

【0503】

【化68】



40

【0504】

50

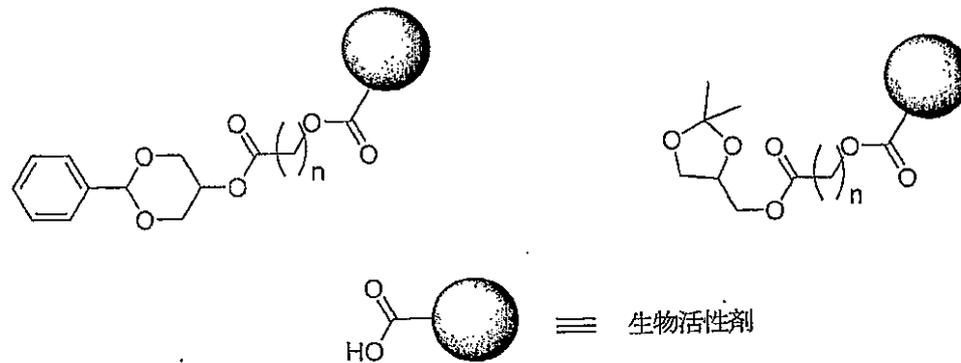
コデイン、フルコナゾール、ラタノプロスト又はデキサメタゾン - (更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後) のような生物活性剤を含有する二酸 - 生物活性剤複合体を保護モノグリセリドと反応させる。モノグリセリド保護基を適切な条件下で除去し、モノグリセリド官能化 (グリセリドの第一級又は第二級アルコールの位置で) 生物活性剤モノマーを得る。

【0505】

(b) オメガヒドロキシ酸 - 生物活性剤複合体と保護モノグリセリドとのカップリング

【0506】

【化69】



10

【0507】

シプロフロキサシン、レボフロキサシン又はバルプロ酸 - (更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後) のような生物活性剤を含有するオメガヒドロキシ酸 - 生物活性剤複合体を保護モノグリセリドと反応させる。モノグリセリド保護基を適切な条件下で除去し、モノグリセリド官能化 (グリセリドの第一級又は第二級アルコールの位置で) 生物活性剤モノマーを得る。

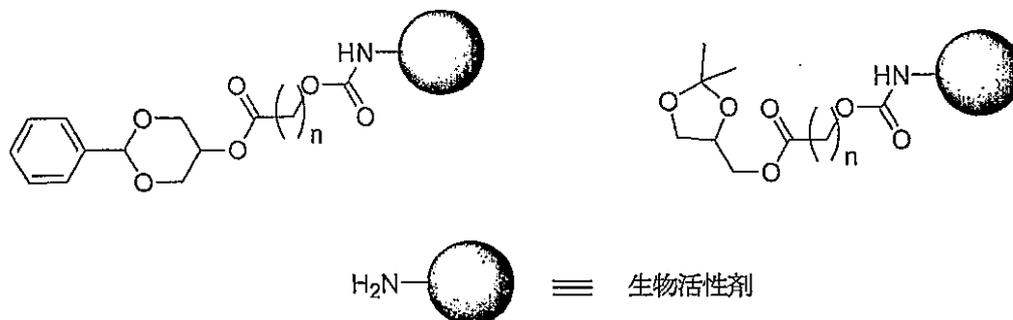
20

【0508】

(c) 酸/クロロホルメート - 生物活性剤複合体と保護モノグリセリドとのカップリング

【0509】

【化70】



30

【0510】

ベンゾカイン - (更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後) のような生物活性剤を含有する酸/クロロホルメート - 生物活性剤複合体を保護モノグリセリドと反応させる。モノグリセリド保護基を適切な条件下で除去し、モノグリセリド官能化 (グリセリドの第一級又は第二級アルコールの位置で) 生物活性剤モノマーを得る。

40

【0511】

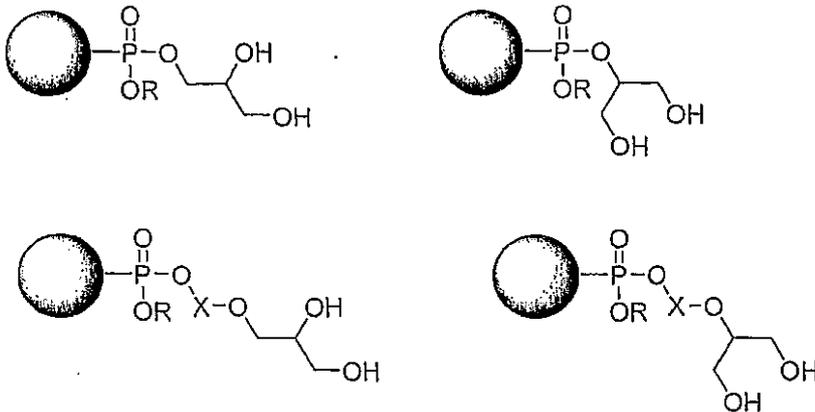
ホスフェート含有生物活性剤の、スペーサー基を持つ及び/又は持たない官能化保護モノグリセリド (リン酸エステルとして) への変換

X = スペーサー - 前に記載の通り、R = 保護基

【0512】

50

【化 7 1】



10



20

【0513】

ホスフェート含有生物活性剤 - 更なる官能基を適切な生分解性保護基で保護することによってプロドラッグに変換後 - を、所要のポリマー特性及び放出動態に適合するように修正できるスペーサー基を持つ又は持たない対応する官能化保護モノグリセリド（リン酸エステルとして）に変換する。

【0514】

ポリマーの製造

この項では、官能化生物活性剤 - モノマー複合体をどのようにポリマー主鎖に共有結合させ、選択された生物活性剤をペンダント（ぶら下がり）結合として含有する生物活性剤 - ポリマー複合体の一部としたかについて記載する。ペンダント結合された生物活性剤は、加水分解による共有結合の分解及び生物活性剤をポリマーに結合しているリンカー結合の分解によって放出可能となる。

30

【0515】

ポリオール合成

(a) D L L A 1000

D L L A 1000は、1,4ブタンジオール (Aldrich) を開始剤として、2エチルヘキサノエート (Aldrich) を触媒として用いて、88% DL 乳酸溶液 (Fluka) の重縮合反応によって製造した。重縮合反応はステンレススチール容器 (Buchibep 280リアクター) 中で実施した。試薬を反応容器に加え [1,4 BDO 167.5 g; DL-乳酸溶液 2418 g; 2エチルヘキサノエート 0.12%、2.4 g]、混合物を350rpmで撹拌しながら、窒素ガスを溶液に通気した (3 mL / 分)。発生した水を回収するためにリアクターの出口に管を取り付けた。

40

【0516】

熱を加え (ジャケットオイル温度 145)、混合物を2日間放置撹拌した。約280 mLの水が反応混合物から回収された。

サンプルを採取し、酸価を上で概説した方法を用いて滴定により決定した。得られた低い酸価 [0.09 mg / KOH / g] が反応の完了を示すのに使用された。混合物を冷却し、サブサンプルを上で概説した方法を用いたGPC、NMR及びヒドロキシル価分析のために採取した。

【0517】

50

(b) PLGA (50 : 50) 1000

Purasorb DLラクチド (1000 g) 及び Purasorb グリコリド (805.5 g) を 3 L のステンレススチール製 Buchiリアクターに入れた。該リアクターを、窒素ブランケット下、攪拌せずにジャケットオイル温度 145 に加熱した。攪拌機を始動させ、ジャケット温度を 120 に調整した。

【0518】

攪拌されている反応混合物に 156.3 g の 1,4 BDO と 2.2 g の 2-エチルヘキサノエートを加えた。発熱が観察され、反応温度は 8 分で 143 に上昇した。該混合物を窒素ブランケット下、300 rpm の攪拌速度で 40 時間加熱した。

【0519】

サンプルを採取し、酸価を上で概説した方法を用いて滴定により決定した。

ポリウレタン及びポリエステル-ウレタン製剤

ポリ乳酸 (Mw 1000 g/mol) 及びポリカプロラクトンジオール (Mw 1000 g/mol) はどちらも使用前に高真空下 75 で一晩乾燥させた。ヘキサメチレンジイソシアネート (HDI) 及びエチル-リンジイソシアネート (ELDI) は使用前に蒸留した。

【0520】

ポリウレタンのバルク合成法

所要量の DLLA、PLGA 又は PCLD (ERA Chemicals Pty Ltd) ポリエステルポリオールをビーカーに量り入れ、予熱され窒素パージされたオープン中に温置した。所要量の生物活性剤-モノマー複合体をまず真空下で穏やかに加熱しながら乾燥させた後、DLLA、PLGA 又は PCLD 成分を含有する反応ビーカーに混合添加し、オープンに戻して平衡化した。

【0521】

所要量のジイソシアネート HDI を他の成分に添加するためにシリンジに量り入れた。3 滴のジブチルスズジラウレート (DBTDL) 又は 2 エチルヘキサノエート (Sn2EH) 触媒を最初に生物活性剤-モノマー複合体及びポリオール混合物に加えた。モノマーと触媒をよく混合してから、HDI 又は ELDI のいずれかをシリンジを通して加えた。全混合物を混合し、スパチュラで混合物がかなり濃厚化するまで激しく攪拌した後、ベーキングトレイに注いだ。次に、トレイを 80 のオープンに一晩入れ、ポリマーを硬化した。

【0522】

分子量の最適化は、HDI 又は ELDI インデックスを変化させることによって達成された。ポリマーの分子量は、THF 又は DMF を溶媒として用いてゲル浸透クロマトグラフィ (GPC) によって特徴付けした。反応の完了及び構造の完全性は ¹H NMR によって確認した。

【0523】

ポリウレタンの溶液合成法

生物活性剤-モノマー複合体を真空下で穏やかに加熱しながら乾燥させた後、小型丸底フラスコ中の乾燥 DMF (典型的には > 1 g) に加えた。2 滴の DBTDL 又は Sn2EH を加え、混合物を 85 の油浴中で温めた後、わずかに過剰の HDI 又は ELDI に注入した。85 で一晩攪拌すると、混合物は典型的にはかなりの濃厚化が見られた。DMF 溶媒を除去し、次いで材料を分析又はさらに精製した。

【0524】

ポリウレタンの沈殿精製法

得られた PU を乾燥させて、存在するあらゆる DMF を除去した。次に、ポリマーを少量の DMSO 中に溶解し、次いで溶液からアセトニトリル中に沈殿させた。未反応の生物活性剤-モノマー複合体があれば、それは DMF / アセトニトリル溶液中に溶解したままであった。

【0525】

10

20

30

40

50

バルプロ酸モノグリセリド (VA-MG) を含有する脂肪族ポリウレタン

比較例 1 : 50 モル%の VA-MG を含有する PU ポリマー-生物活性剤複合体

50 モル%の VA-MG を含有するポリマー-生物活性剤複合体をポリウレタンのバルク合成法に従って 1 : 1 のモル比の VA-MG と HDI の反応によって形成した。上の実施例 1 で合成された VA-MG を真空下で乾燥させた。VA-MG (1.005 g、4.6 mmol) を乾燥させた 150 ml ポリプロピレン (PP) ビーカーに入れた。DBTDL (ジブチルスズジラウレート) 触媒をビーカーに加えた (0.0041 g)。ビーカーの中で該混合物を 70 °C で 5 分間攪拌及び加熱した。次に、攪拌しながら HDI をシリンジにより添加した (1.003 g、5.9 mmol)。次に、該混合物をテフロン被覆トレーに注ぎ入れ、オープン中 70 °C で 4 時間硬化させた。ポリマーのフィルムを 90 °C にセットされた溶融プレスを用いてプレスした。テフロン被覆金属プレスプレートを使用した。厚さは 200 ミクロンのシムプレート (shim plate) を用いて調節した。サンプルを 90 °C で 5 分間プレスした後、水道水 (プレスプラターン (press patterns) を流れる) を用いて室温に冷却した。

10

【0526】

ポリマーフィルムは透明で柔軟性があり強靱 (tough) であることがわかった。ポリマー中のバルプロ酸の呼称配合量は約 30 wt% である。

実施例 13 : 33 モル%の VA-MG を含有する柔軟 PU ポリマー-生物活性剤複合体

33 モル%の VA-MG を含有するポリマー-生物活性剤複合体を、ポリウレタンのバルク合成法に従って、それぞれ 34 モル%、15 モル%及び 51 モル%の割合の VA-MG、PCLD1000 及び HDI の反応によって形成した。PCLD1000 (2.508 g、2.524 mmol) 及び VA-MG (1.185 g、5.428 mmol) を乾燥させたガラスビーカーに入れ、スパチュラで徹底的に混合した。次に 3 滴の DBTDL (ジブチルスズジラウレート) 触媒をポリオール混合物に加えた。HDI (1.393 g、8.281 mmol) をシリンジによって送り込み、激しい混合を加えた。次いで、熱混合物をテフロン被覆トレーに注ぎ入れ、オープンに入れて 85 °C で一晩硬化させた。イソシアネートインデックスの最適化を通じて、高分子量及び強度のポリウレタンをこの配合処方から合成した。上記方法によって製造された 250 ミクロン厚のフィルムは透明で強靱であった。この製剤によって達成された VA-MG の配合量は約 23.3 wt% である。

20

30

【0527】

レボフロキサシンモノグリセリド (LVX-MG) を含有する脂肪族ポリウレタン

実施例 20 : > 50 wt% の LVX-MG を含有するポリウレタン生物活性剤-ポリマー複合体

LVFX-MG (0.20 g、0.457 mmol) を 2.5 ml の乾燥 DMF 溶媒中に溶解した。2 滴の DBTDL 触媒を溶液に加え、ゴム栓付きの小型丸ボトルフラスコ中で 65 °C に加熱した。HDI (0.078 g、0.464 mmol) をマイクロシリンジで加え、一晩反応させた。DMF の除去後、フレーク状であるが脆い固体が得られた。アセトニトリル溶媒中での沈殿後、白みがあった材料を回収した。

【0528】

40

実施例 22 : 13 wt% の結合 LVX (LVX-MG として) を含有するポリウレタン生物活性剤-ポリマー複合体

DLLA (1.35 g、1.20 mmol)、PCLD (0.38 g、0.384 mmol) 及び 3 滴の DBTDL をビーカー中で混合し、65 °C の油浴中で温めた。LVFX-MG (0.65 g、1.04 mmol) を 3 ml の乾燥 DMF 溶媒中に溶解した。二つの混合物を合わせた後、HDI (0.52 g、3.09 mmol) に注入した。数時間の間に混合物の粘度がかなり増大した。材料をるつぽに移し、オープン中 80 °C で一晩加熱した。溶媒の除去後、粘着性のろう状材料が得られた。

【0529】

【表 1 - 1】

表 1 : 生物活性剤-ポリウレタン複合体 及び 生物活性剤-ポリエステル-ウレタン複合体

実施例	関連する生物活性剤モノマー複合体 実施例番号及び重量 (g)	PCLD 1000 (g)	DLLA 1000 (g)	PLGA 50:50 1000 (g)	HDI (g)	ELDI (g)	触媒 (滴)	方法	コメント
CE-1	Ex1 1.0053	0	0	0	1.0037	0	5 DBTDL	バルク	Mn = 9,575 Mw = 15,332 Mp = 15,205 PD = 1.60 透明硬質ポリマー
13	Ex1 1.1800	2.5086	0	0	1.3900	0	3 DBTDL	バルク	Mw 254, 869; Mn 127,312. 透明柔軟フィルム
14	Ex2 1.426	2.7382	0	0	1.3108	0	5 DBTDL	溶液	粘着性透明フィルム
15	Ex2 0.8500	1.6205	0	0	0.7713	0	3 DBTDL	溶液	ゴム状ポリマー
16	Ex3 3.0358	0	0	0	1.0855	0	5 DBTDL	バルク	ゴム状ポリマー
17	Ex3 1.5860	2.5071	0	0	0.9844	0	5 DBTDL	バルク	ゴム状柔軟ポリマー
18	Ex3 1.5342	2.5185	0	0	0.9762	0	5 DBTDL	バルク	柔軟ポリマー
19	Ex7 0.4161 LVX-ME * 0.1869	0	0	0	0.1652	0	5 DBTDL	バルク	剛性ポリマー

【 0 5 3 0 】

10

20

30

40

【表 1 - 2】

20	Ex7 0.2	0	0	0	0	0	0	0.078	0	2 DBTDL	溶液	フレーク状 脆性ポリマー
21	Ex7 0.2136 LVX-ME * 0.1223	0	0	0	0	0	0	0.075	0	2 DBTDL	溶液 沈殿アセトニトリル	剛性ポリマー
22	Ex7 0.4511 LVX-ME * 0.1989	0.38	1.35	0	0	0	0	0.52	0	3 DBTDL	溶液	粘着性ろう状 ポリマー
23	Ex7 0.7043 LVX-ME * 0.3018	0	0	0	0	0	0	0.2733	0	5 DBTDL	溶液 沈殿アセトニトリル	剛性ポリマー
24	Ex8 0.5088	0	0	0	0	0	0	0.2002	0	3 DBTDL	溶液	剛性ポリマー
25	Ex8 3.022	4.9999	0	0	0	0	0	2.0001	0	3 DBTDL	溶液	柔軟ポリマー
26	Ex8 0.8879	0	0	1.5018	0	0	0	0.6162	0	5 DBTDL	溶液	脆性及び硬質 ポリマー
27	Ex8 0.7623	1.5140	0	0	0	0	0	0	0.7623	5 DBTDL	溶液	軟質及びろう状 ポリマー
28	Ex8 0.6034	0.5186	2.1986	0	0	0	0	0.6169	0	5 DBTDL	溶液	剛性ポリマー
29	Ex9 0.6529	1.2702	0	0	0	0	0	0.5971	0	5 DBTDL	溶液	白色柔軟ポリマー

【 0 5 3 1 】

10

20

30

40

【表 1 - 3】

30	Ex9	1.2499	0	0	0	0	0.7121	5 DBTDL	溶液	Mn=1,979 Mw= 22,898 Pd=1.91 白色柔軟ポリマー
	0.5379									
31	Ex10	1.7380	0	0	0	0.8928	0	5 DBTDL	溶液	柔軟ポリマー
	0.86									
32	Ex11	0	0	0	0	0.5839		4 Sn2EH	バルク	黄色粘着性 柔軟ポリマー
	0.70g									
33	Ex12	3.6861	0	0	0	1.8119	0	5 DBTDL	溶液	柔軟ポリマー
	1.9000									
34	Ex1	2.4988	0	0	0	1.1624	0	10 DBTDL	溶液	強靱柔軟ポリマー
	0.3184 Ex8 0.6328 Ex9 0.4106									
35	Ex1	0.6780	0	0	0	0.31	0	5 DBTDL	溶液	強靱柔軟ポリマー
	0.1343 Ex8 0.2437									

10

20

30

40

【 0 5 3 2 】

実施例 3 6 : > 5 0 w t % の L V X - M G を 含 有 す る 沈 殿 P U 生 物 活 性 剤 - ポ リ マ ー 複

合体とアモルファスPUとのブレンド

選択的沈殿によって製造されたポリマーは脆すぎて溶融プレスできないことがわかった。これらの材料を、前のレボフロキサシン/アモルファスPUブレンド品のために製造されたアモルファスPUと溶融ブレンドすることにした。

【0533】

L V X - M G 生物活性剤ポリマー複合体（実施例15）とアモルファスPUとの溶融ブレンドのフィルムサンプルを製造した。これは10wt%のL V Xを含有していた。

ポリエステル

V A - M G と二酸又は無水物との反応

V A - M G を、反応の実施に使用されたフラスコ中で、高真空下、磁気攪拌しながら室温で乾燥させた。反応は、磁気攪拌棒、10mL容量のディーン・スターク・トラップ及び還流冷却器を備えた50mLの丸底フラスコ中、縮合触媒（DBTDL）の存在下、110 で実施された。装置は湿気の侵入を防止するために窒素で覆った。

10

【0534】

ナトリウムから蒸留されたトルエンを反応の溶媒として使用した。ディーン・スターク・トラップの回収アームに乾燥モレキュラーシーブ（4A）を詰めて、反応混合物からの水の除去をさらに促進した。

【0535】

反応の後処理は、回転蒸発及び高真空によるトルエンの除去であった。全サンプルを0.1M H C l、次いで水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。反応の完了及び構造の完全性は¹H N M Rによって確認し、分子量はG P Cによって決定した。

20

【0536】

V A - M G と酸塩化物との反応

V A - M G を、反応の実施に使用されたフラスコ中で、高真空下、磁気攪拌しながら室温で乾燥させた。

【0537】

酸塩化物を高真空下で蒸留し、使用するまで窒素下冷蔵庫で保存した。D C Mを溶媒送達システム（S D S）を用いてモレキュラーシーブ上で乾燥させた。反応は、磁気攪拌棒及び還流冷却器を備えた50mLの丸底フラスコ内のD C M中で実施された。フラスコは湿気の侵入を防止するために窒素で覆った。

30

【0538】

トリエチルアミン（T E A）を反応フラスコに20%過剰に加え、酸塩化物塩の形成を促進することによって反応を推進した。T E Aは、窒素ブランケット下での水素化カルシウムからの蒸留によって乾燥させた。

【0539】

反応の後処理は、0.1M H C l及び水中でのT E A - H C l塩の洗浄、無水硫酸ナトリウム上での有機層の乾燥、ろ過及び回転蒸発によるD C Mの除去であった。全サンプルを0.1M H C l、次いで水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。反応の完了及び構造の完全性は¹H N M Rによって確認し、分子量はG P Cによって決定した。

【0540】

40

【表 2】

表 2 : 二酸又は無水物と生物活性剤モノマー複合体との重縮合によって製造された生物活性剤-ポリエステル複合体

ID	生物活性剤モノマー複合体 実施例番号及び重量 (g)	無水コハク酸 (g)	コハク酸 (g)	アジピン酸 (g)	セバシン酸 (g)	溶媒	触媒 (滴)	コメント
Ex37	Ex1 3.0089	1.4531	0	0	0	トルエン	10 DBTDL	ろう状ポリマー
Ex38	Ex1 2.0005	0	0	1.3494	0	トルエン	10 DBTDL	ろう状ポリマー
Ex39	Ex1 2.0059	2.7382	0	0	1.8522	トルエン	10 DBTDL	ろう状ポリマー
Ex40	Ex8 0.5022	0.1154	0	0	0	トルエン	10 Sn2EH	ろう状ポリマー
Ex41	Ex8 0.4807	0	0.1343	0	0	トルエン	10 Sn2EH	暗色ろう状ポリマー
Ex42	Ex8 0.4951	0	0	0.1671	0	DMF	10 DBTDL	黄色/褐色ろう
Ex43	Ex8 0.4991	0	0	0	0.0.2326	DMF	10 Sn2EH	暗色ろう状ポリマー

10

20

30

40

【 0 5 4 1 】

【表 3】

表 3 : 二酸化塩化物と生物活性剤モノマー複合体との反応によって製造された生物活性剤-ポリエステル複合体

ID	生物活性剤モノマー複合体 実施例番号及び重量 (g)	スクシノイルクロリド (g)	アジポイル クロリド (g)	セバコイル クロリド (g)	溶媒	TEA (重量)	Mn Mw	コメント
Ex44	Ex1 1.2549	0	0	1.3694	DCM	1.39g	Mn=1647 Mw=6190	ろう
Ex45	Ex1 1.3173	0	1.7389	0	DCM	1.905	Mn=557 Mw=787	黄色液体
Ex46	Ex1 1.2008	0	0	2.2823		1.921	Mn=2724 Mw=7016	黄色ろう
Ex47	Ex1 2.0688	0	1.7397	0		3.51	Mn=619 Mw=994	黄色液体
Ex48	Ex1 2.0134	0	0	2.207		2.795	Mn=2137 Mw=7727	黄色ろう

10

20

30

40

【 0 5 4 2 】

実施例 49 : ポリマーの崩壊

ポリマーの崩壊程度は重量測定で決定した。各崩壊実験の前及び終了時にサンプルを秤量した。サンプルを、等張リン酸緩衝液 (IPB) (オルトリン酸を用いて pH 7.4 に調整され、保存剤として 0.01% アジ化ナトリウムを含有する) 中、所望のインキュベ

50

ーション期間中、連続攪拌しながら37℃でインキュベートした。インキュベーション期間終了時、サンプルを蒸留水で洗浄し、恒量になるまで乾燥させた。

【0543】

薬物放出

国際標準化機構(International Organisation of Standardisation)⁹ 推奨のインビトロ放出ガイドラインに従って、ポリマー被覆ディスク又は円筒形サンプルをワイヤーバスケット中に吊し、これを等張リン酸緩衝液(IPB)(オルトリン酸を用いてpH7.4に調整され、保存剤として0.01%アジ化ナトリウムを含有する)に浸漬し、連続攪拌しながら37℃でインキュベートした。分析のためにレセプター溶液の一部を、ポリマーからの放出がもはや増加しなくなるまで所定の時点で取り出した。

10

【0544】

様々な時点でポリマー被覆ディスクから放出された薬物の量を逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によりUV吸光度検出器(レボフロキサシン)及び屈折率(バルプロ酸)を用いて定量化した。薬物分離はC18カラム上で実施した。レボフロキサシンとバルプロ酸は、脱ガス移動相を用いてアイソクラチック(定組成的)に溶離された。

【0545】

抗菌活性のインビトロ評価

ポリマー被覆ディスクの抗菌活性は、臨床検査標準協会(Clinical and Laboratory Standards Institute)¹⁰ 推奨のプロトコルに基づいてディスク拡散試験を用いて評価した。黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)のATCC株29213の一晚培養物から選択されたコロニーを 1.5×10^8 CFU/mlの密度でリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中に懸濁した。次に、該懸濁液を用いてMueller-Hinton寒天プレートの表面に植菌した。片面だけ被覆されたディスクを被覆面を下にして植菌されたばかりの寒天板上に載せ、プレートを空气中37℃で18時間インキュベートした。翌日、増殖阻害を目視検査した。次に、ディスクを、植菌したばかりの寒天プレートに、増殖阻害が起こらなくなるまで毎日移した。

20

【0546】

実施例50：レボフロキサシンの放出

下記チャートは、実施例20、25、26、28、27、及び36に記載されたポリマー系からのレボフロキサシンの放出を示す。レボフロキサシンの量は、前述のようにHPLCによって、チャートに示された時間間隔で測定された。図2は、実施例20に記載のポリマーからのレボフロキサシン(LVX)及びレボフロキサシン配合モノマー、すなわちレボフロキサシンモノグリセリド(LVX-MG)の放出を示す。データは、レボフロキサシンがポリマーから遊離活性薬物として放出され、不活性なレボフロキサシン-モノグリセリドとしてはほとんど放出されないことを示している。図3は、実施例25、26、27及び28に記載されたいくつかの異なるポリマーからのレボフロキサシンの放出を示す。データは、レボフロキサシンがポリマー25、26、27及び28のそれぞれから放出されていることを示している。図4は、実施例20及び36に記載のポリマーからの抗菌活性のインビトロ評価を示す。抗菌活性は両方のポリマーで示されている。

30

【0547】

実施例51：バルプロ酸の放出

下記チャートは、実施例CE1(比較例1)、14、16及び17に記載されたポリマーからのバルプロ酸の放出を示す。バルプロ酸の量は、前述のようにHPLCによって、チャートに示された時間間隔で測定された。図5は、実施例CE1、14、16、17に記載のポリマーからのバルプロ酸の放出を示す。データは、バルプロ酸がポリマー14、16及び17からは放出されているが、ポリマーCE1からは放出されていないことを示している。実施例CE1のポリマーは、配合ジオール、グリセロールに直接結合させたバルプロ酸を用い、二つのモノマー、すなわち1:1の比率のバルプロ酸モノグリセリドとHDIから製造された。ポリマー例16及び17は、ポリマー主鎖からのバルプロ酸の距離を置くためにリンカーが使用された。ポリマー例13は、追加のポリエステルポリオ-

40

50

ル成分、PCLを用いて製造された。

【0548】

比較例2：バルプロ酸の不放出

実施例47に記載のポリマーをリン酸緩衝液(pH7.4)中、37で120時間インキュベートした。バルプロ酸及びバルプロ酸モノグリセリドの両方をGC-MSで測定した。120時間後、VA-MGの放出は検出できたが、VAは全く見出されなかった。実施例47に記載のポリマーは、1:1のモル比のバルプロ酸モノグリセリドとアジピン酸から製造された。放出されたVA-MGの量がポリマーから放出されたVAの量より大きいので、そのようなポリマーは本特許の請求の範囲外であるが、本発明内のクレームされたポリマーの比較物としての役割を果たしている。

10

【0549】

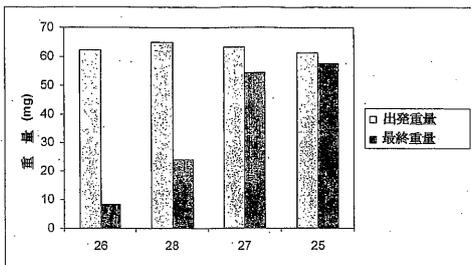
本明細書及び以下の特許請求の範囲全体を通して、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、“含む(comprise)”という語、並びに“comprises”及び“comprising”のような変形は、記載された整数又はステップあるいは整数又はステップ群を包含するが、いずれかその他の整数又はステップあるいは整数又はステップ群を除外しないことを含意することは理解されるであろう。

【0550】

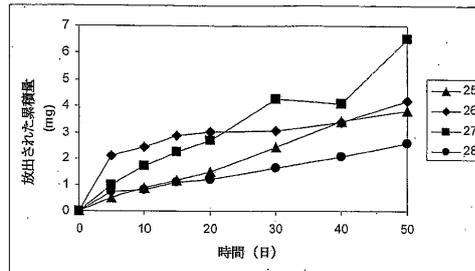
本明細書において、何らかの先行出版物(又はそれに由来する情報)又は知られている何らかの事項への言及は、その先行出版物(又はそれに由来する情報)又は公知事項が、本明細書の関連する努力傾注分野において共通の一般的知識の一部を形成していることの承認又は了解又は何らかの形態の示唆であるとは解釈されないし、解釈されるべきでもない。

20

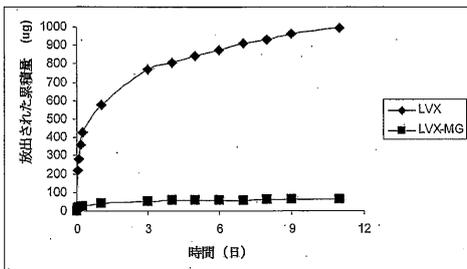
【図1】



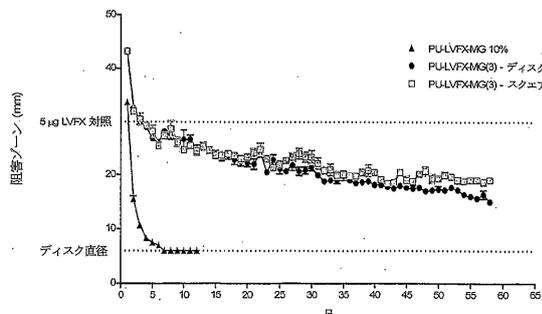
【図3】



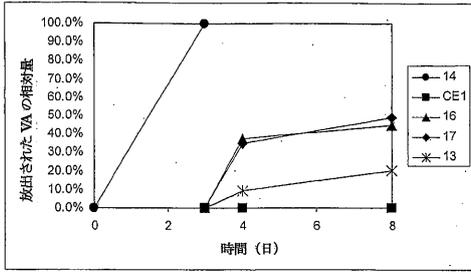
【図2】



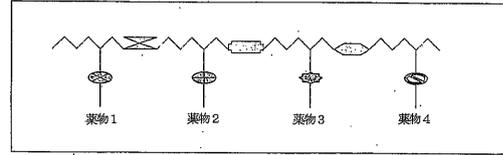
【図4】



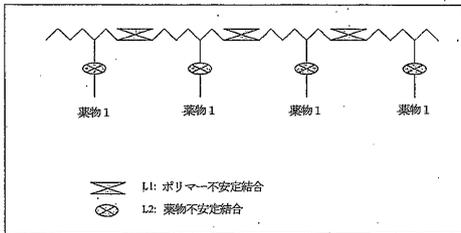
【 図 5 】



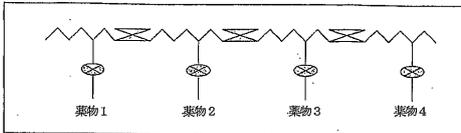
【 図 8 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2009/001342
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl.		
<i>A61K 47/48</i> (2006.01)	<i>A61K 31/19</i> (2006.01)	<i>C08G 67/04</i> (2006.01)
<i>A61K 31/045</i> (2006.01)	<i>A61K 47/34</i> (2006.01)	<i>C08G 71/04</i> (2006.01)
<i>A61K 31/13</i> (2006.01)	<i>C08G 63/02</i> (2006.01)	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, MEDLINE, HCA, BIOSIS: (POLYMER, BIODEGRADABLE, BIOERODIBLE, ACTIVE, THERAPEUTIC, PHARMACEUTICAL, DRUG, CONJUGATE, PENDANT, SIDE-CHAIN, BRANCH)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DAVARAN, S. <i>et al.</i> 'Synthesis and Hydrolysis of Polyurethanes Containing Ibuprofen Pendant Groups', <i>Journal of Bioactive and Compatible polymers</i> , 1997, Vol 12, pages 47-58. (See Abstract, pages 48, paragraphs 2-4; page 51, paragraph 2 and page 52, Scheme II)	1-4, 6-16, 19-23, 25-32
Y	(See page 52, Scheme II)	24
X	OUCHI, T. <i>et al.</i> 'Design of Poly(α -malic acid)-5FU Conjugate Exhibiting Antitumor Activity', <i>British Polymer Journal</i> , 1990, Vol 23, pages 221-228. (See Abstract; page 224, right column; page 225, left column and page 226, left column)	1-11, 14-19
Y	(See Abstract)	24
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 16 December 2009	Date of mailing of the international search report 18 DEC 2009	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999	Authorized officer BENJAMIN SILVA AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No +61 3 9935 9611	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU2009/001342

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LJUBIMOVA, J. Y. <i>et al.</i> 'Poly(malic acid) nanoconjugates containing various antibodies and oligonucleotides for multitargeting drug delivery', <i>Nanomedicine</i> , April 2008, Vol 3, Issue 2, pages 247-265. (See Abstract, page 4, paragraphs 4-5 and page 20, Fig 2)	1-4, 6-11, & 17-19
Y	(See Abstract)	24

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 6/00	4 J 0 3 4
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 0 1	
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/245 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
C 0 8 G 18/34 (2006.01)	A 6 1 K 31/245	
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	C 0 8 G 18/34 Z	
	A 6 1 K 31/19	

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

(74)代理人 100129458

弁理士 梶田 剛

(72)発明者 オシエア, マイケル・シェーン

オーストラリア国ヴィクトリア 3 1 7 0, モルグレイヴ, ワーシング・コート 4

(72)発明者 グライヒェン, フローリアン・ハンス・マクシミリアン

オーストラリア国ヴィクトリア 3 1 2 1, リッチモンド, リバー・ストリート 6 / 2 3

(72)発明者 テイト, ラッセル・ジョン

オーストラリア国ヴィクトリア 3 1 0 3, バルウィン, キャンベル・ロード 3 3

(72)発明者 タイン, ヘン・チイ

オーストラリア国ヴィクトリア 3 1 4 8, チャドストーン, イラワラ・クロース 8

(72)発明者 ジェフリー, ジャスティン・レイ

オーストラリア国ヴィクトリア 3 1 3 2, ミッチャム, チャスタ・クレッセント 3

Fターム(参考) 4C076 AA72 AA95 BB01 BB21 BB22 BB31 BB32 CC01 CC32 EE20
 EE22 EE24 EE26 FF32
 4C081 AB13 AB21 AC02 AC03 AC09 BA16 CA161 CA201 CA211 CA231
 CC01 CE01 CE02 DA01 DA02 DA03 DC05 EA06
 4C086 AA01 AA02 BC50 CB22 GA07 MA02 MA05 MA34 MA52 MA55
 MA56 MA57 MA63 MA67 NA10 NA12 NA13 NA14 ZA08 ZA33
 ZA67 ZA89 ZB35
 4C089 AA20 CA04 CA08
 4C206 AA01 AA02 DA02 FA36 FA38 MA02 MA05 MA17 MA52 MA54
 MA72 MA75 MA76 MA83 MA87 NA10 NA12 NA13 ZA08 ZB35
 4J034 CA24 CB02 CB03 CD01 CD03 CD06 CD12 FA02 FB04 FC03
 FD01 FD02 HA01 HA07 HA08 HA09 HC03 HC12 HC13 HC17
 HC22 HC46 HC52 HC61 HC64 HC71 HC73