

(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2009-504929

(P2009-504929A)

(43) 公表日 平成21年2月5日(2009.2.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
DO1F 6/92 (2006.01)	DO1F 6/92 308A	4C081
CO8L 67/04 (2006.01)	DO1F 6/92 ZBP	4J002
CO8K 5/09 (2006.01)	CO8L 67/04	4J200
A61L 17/00 (2006.01)	CO8K 5/09	4L035
A61L 31/00 (2006.01)	A61L 17/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く		

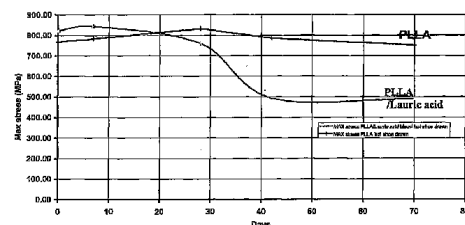
(21) 出願番号	特願2008-526546 (P2008-526546)	(71) 出願人	391018787
(86) (22) 出願日	平成18年8月16日 (2006.8.16)		スミス アンド ネフュー ビーエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成20年3月31日 (2008.3.31)		SMITH & NEPHEW PUBL
(86) 国際出願番号	PCT/GB2006/003049		IC LIMITED COMPANY
(87) 国際公開番号	W02007/020432		イギリス、ロンドン ダブルシー2エヌ
(87) 国際公開日	平成19年2月22日 (2007.2.22)		6エルエー、アダム ストリート 15
(31) 優先権主張番号	0516943.8	(74) 代理人	100064908
(32) 優先日	平成17年8月18日 (2005.8.18)		弁理士 志賀 正武
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100089037
(31) 優先権主張番号	0523318.4		弁理士 渡邊 隆
(32) 優先日	平成17年11月16日 (2005.11.16)	(74) 代理人	100108453
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 村山 靖彦
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 高強度デバイス及び複合材料

(57) 【要約】

配向性移植可能生物分解性デバイスを開示する。前記配向性移植可能生物分解性デバイスは、延伸するポリマーを可塑化すると共に分解促進剤である添加剤との混合物中に、ポリマーブレンドの10質量%以下の量でポリ乳酸を含む、均質なポリマーブレンドから形成される。前記ブレンドに含まれるポリマーは、単軸、二軸、又は三軸の配向にあって良い。また、その複合材料及びその調製のための方法も開示され、前記移植可能生物分解性デバイスは、ヒト又は動物の身体内への移植に適切な高強度の外傷固定デバイスとして使用されて良い。例えば、前記高強度の外傷固定デバイスは、プレート、ネジ、ピン、棒状体、固定器、又は足場材料の形態であって良い。

Graph showing effect of lauric acid on strength retention of drawn PLLA fibre during degradation.



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

延伸するポリマーを可塑化すると共に分解促進剤又はそれらの前駆体である添加剤との混合物中に、ポリマーブレンドの 10 質量%以下の量でポリ乳酸を含む均質なポリマーブレンドから形成される、配向性移植可能生物分解性デバイスであって、前記ポリマーブレンド内に含まれるポリマーが単軸、二軸、又は三軸の配向にある、デバイス。

【請求項 2】

前記添加剤がカルボン酸又はその前駆体である、請求項 1 に記載の配向性デバイス。

【請求項 3】

前駆体がカルボキシル含有化合物である、請求項 2 に記載の配向性デバイス。

10

【請求項 4】

前駆体が、酸無水物、エステル、又は他の酸前駆体から選択される、請求項 2 又は 3 に記載の配向性デバイス。

【請求項 5】

前記酸が、一価又は多価の飽和又は不飽和酸、例えば、二酸、あるいはそれらの前駆体である、請求項 2 から 4 のいずれか一項に記載の配向性デバイス。

【請求項 6】

添加剤が、ヘキサン酸、オクタン酸、デカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、クロトン酸、4-ペンテン酸、2-ヘキセン酸、ウンデシレン酸、ペトロセレン酸、オレイン酸、エルカ酸、2, 4-ヘキサジエン酸、リノール酸、リノレン酸、安息香酸、ヒドロ桂皮酸、4-イソプロピル安息香酸、イブプロフェン、リシノール酸、アジピン酸、スベリン酸、フタル酸、2-プロモラウリン酸、2, 4-ヒドロキシドデカン酸、モノブチリン、2-ヘキシルデカン酸、2-ブチルオクタン酸、2-エチルヘキサン酸、2-メチルバレリアン酸、3-メチルバレリアン酸、4-メチルバレリアン酸、2-エチル酪酸、トランス-β-ヒドロムコン酸、イソバレリアン酸無水物、ヘキサン酸無水物、デカン酸無水物、ラウリン酸無水物、ミリスチン酸無水物、4-ペンテン酸無水物、オレイン酸無水物、リノレン酸無水物、安息香酸無水物、ポリ(アゼライン酸無水物)、2-オクテン-1-イルスクシン酸無水物、及びフタル酸無水物、並びにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の配向性デバイス。

20

【請求項 7】

前記添加剤がラウリン酸又はラウリン酸無水物である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の配向性デバイス。

30

【請求項 8】

前記ポリマーブレンドが 2 質量%以下の添加剤を含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の配向性デバイス。

【請求項 9】

前記乳酸ポリマーが、ポリ乳酸、並びに P(L)LA、P(D)LA、P(D, L)LA、それらのブレンド、及びそれらのコポリマーを含む、その異性体から選択される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の配向性デバイス。

【請求項 10】

乳酸(ブロック)コポリマーが、ポリ(乳酸)及びポリ(グリコール酸)を含むポリエステルと請求項 9 に規定のポリ乳酸ホモポリマーとのコポリマー、乳酸及びグリコール酸のコポリマー、乳酸及びグリコール酸とポリ(エチレングリコール)、ポリ(ε-カプロラク톤)、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)、ポリ(p-ジオキサノン)、ポリ(プロピレンフマレート)、及びポリ(トリメチレンカーボネート)とのコポリマーから選択される、請求項 9 に記載の配向性デバイス。

40

【請求項 11】

前記ポリマー成分が 30, 000 ダルトン超の範囲の分子量 Mn を有する、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の配向性デバイス。

【請求項 12】

50

前記ポリマー成分が、50,000から500,000ダルトンの範囲の分子量 M_n を有する、請求項11に記載の配向性デバイス。

【請求項13】

前記ポリマー成分が、1から10の範囲の固有粘度（IV）で選択される、請求項1から12のいずれか一項に記載の配向性デバイス。

【請求項14】

前記ポリマー成分がフィラーを含有する、請求項1から13のいずれか一項に記載の配向性デバイス。

【請求項15】

前記フィラーが骨誘導物質である、請求項14に記載の配向性デバイス。

10

【請求項16】

繊維、延伸モノリス、紡糸ポリマー、又は成型ポリマーの形態で提供される、請求項1から15のいずれか一項に記載の配向性デバイス。

【請求項17】

繊維成分、延伸モノリス、紡糸ポリマー、又は成型ポリマーによって強化された高強度複合材料を製造するために使用される、請求項1から16のいずれか一項に記載の配向性デバイス。

【請求項18】

繊維の形態のデバイスについて約150MPaから約2000MPaの範囲の引張強度によって特徴付けられる、請求項1から17のいずれか一項に記載の配向性デバイス。

20

【請求項19】

約800から約2000MPaの範囲の引張強度によって特徴付けられる、請求項18に記載の配向性デバイス。

【請求項20】

約800から約1000MPaの範囲の引張強度によって特徴付けられる、請求項18又は19に記載の配向性デバイス。

【請求項21】

約1000から約2000の範囲の引張強度によって特徴付けられる、請求項18又は19に記載の配向性デバイス。

【請求項22】

延伸モノリス、紡糸ポリマー、又は成型ポリマーについて約150から約800MPaの範囲の引張強度によって特徴付けられる、請求項1から17のいずれか一項に記載の配向性デバイス。

30

【請求項23】

生物分解性ポリマーマトリックス内に提供された請求項1から22のいずれか一項に記載の配向性デバイスを含む、複合材料。

【請求項24】

ポリマーマトリックスが、ポリエステル、より好ましくは、請求項9から13のいずれか一項に規定のPLAなど、その異性体、それらの（ブロック）コポリマー、及びそれらの混合物から選択される、請求項23に記載の複合材料。

40

【請求項25】

前記マトリックス成分が、請求項2から8のいずれか一項に規定の分解促進剤又はその前駆体である添加剤との混合物中に、ポリマーブレンドの10質量%以下の量でマトリックスポリマーを含む均質なポリマーブレンドから形成される、請求項23又は24に記載の複合材料。

【請求項26】

骨誘導物質のようなフィラー及び／又はヒドロキシアパタイトのような生物学的活性物質を、前記マトリックス及び／又は前記配向性デバイス中に含有する、請求項23から25のいずれか一項に記載の複合材料。

【請求項27】

50

縫合固定器、軟組織固定器、干渉ネジ、組織工学の足場材料、顎顔面プレート、骨折固定プレート、又は棒状体の形状である、請求項 23 から 26 のいずれか一項に記載の複合材料。

【請求項 28】

約 150MPa 超で約 800MPa までの引張強度によって特徴付けられる、請求項 23 から 27 のいずれか一項に記載の複合材料。

【請求項 29】

約 250 から約 550MPa の範囲の引張強度によって特徴付けられる、請求項 28 に記載の複合材料。

【請求項 30】

i) 延伸するポリマーを可塑化すると共に分解促進剤又はそれらの前駆体である添加剤との混合物中に、ポリマーブレンドの 10 質量%以下の量でポリ乳酸を含むポリマーブレンドを調製する工程；及び

ii) ポリマーを配向することによって、ポリマーを単軸、二軸、又は三軸の配向にする工程；

を含む、配向性移植可能生物分解性デバイスの調製方法。

【請求項 31】

請求項 1 から 8 のいずれか一項に規定のように延伸するポリマーを可塑化すると共に分解促進剤又はその前駆体である添加剤との混合物中に、ポリマーブレンドの 10 質量%以下の量でポリ乳酸を含むポリマーブレンドを調製する工程、並びにポリマーを配向することによって、ポリマーを単軸、二軸、又は三軸の配向にする工程を含む、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の配向性デバイスの調製方法。

【請求項 32】

前記ポリマーが、注型、圧縮成型、又は押出成型によって、成形及び配向に適切な形態にされるか、又は配向に望ましい形状にされ、溶融相のポリマーを配列させることによって配向させ、冷却する、より好ましくは延伸、紡糸、又は成型によって、延伸又は紡糸の方向あるいは成型の軸又は方向でポリマー鎖を配向させて、冷却する、請求項 30 又は 31 に記載の方法。

【請求項 33】

請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の配向性デバイスを提供し、請求項 24 から 26 のいずれか一項に規定のマトリックスポリマーと組み合わせる工程を含む、請求項 22 から 28 のいずれか一項に記載の複合材料を調製する方法。

【請求項 34】

ヒト又は動物の身体に移植するために適切な高強度外傷固定デバイスのような移植可能生物分解性デバイスとしての、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の配向性デバイス又は複合材料の使用。

【請求項 35】

前記高強度外傷固定デバイスが、プレート、ネジ、ピン、棒状体、固定器、又は足場材料からなる群から選択される、請求項 34 に記載の使用。

【請求項 36】

前記高強度外傷固定デバイスが、縫合固定器、軟組織固定器、干渉ネジ、組織工学の足場材料、顎顔面プレート、骨折固定プレート、及び棒状体からなる群から選択される、請求項 35 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、参照によって本明細書にその内容を取り込む、「高強度繊維及び複合材料」という表題の 2005 年 8 月 18 日に出願した英国仮特許出願第 0516943.8 号及び 2005 年 11 月 16 日に出願した英国仮特許出願第 0523318.4 号の優先権の利益を享受する。

10

20

30

40

50

【0002】

本発明は、生物分解性ポリマーデバイス及び複合材料、特に生物吸収性デバイス及び複合材料、並びにそれらから製造される製品及びその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

現在、高強度の外傷固定デバイス（プレート、ネジ、ピンなど）は、金属、典型的にはチタン及びステンレス鋼から製造されるが、金属デバイスは複数の良く知られた欠点を有する。

【0004】

最近の非晶質又は半結晶生物吸収性ポリマー、例えば、ポリ（グリコール酸）（PGA）及びポリ（乳酸）（PLA）が典型的に使用されて、低負荷がかかるデバイス、例えば縫合固定器、ネジ、又はt a cが製造されている。吸収性材料を使用する主な基準のひとつは、それらが機械的作用を行い、適切な時間フレーム内（例えば、3年未満）で分解し、骨の部位に使用された際に理想的には骨と置き換わることである。しかしながら、これらの材料は、高負荷条件下における分解に耐性を有するほど十分に強い又は堅いものではないため、高負荷がかかる用途において使用されない。

【0005】

これらの欠点を克服するために、複合的アプローチが適用されて、より強く及び／又は強い生物吸収性材料が製造されている。ポリ（L）乳酸（P（L）LA）線維複合材料が知られている。延伸P（L）LA繊維及びモノリスも知られている。延伸材料、例えば、ポリマーが延伸方向に配向されている繊維及び棒状体を含ませることによって、その方向強度が劇的に増大する。これらの複合的アプローチによる製品は、延伸繊維及びポリマーマトリックスを使用する繊維強化複合材料、並びに自己強化棒状体に延伸された金型である押出鋼片を使用する自己強化材料を含む。

【0006】

しかしながら、延伸P（L）LA繊維は、40年を超える非常に長い分解時間を有する事が報告されている。

【0007】

この欠点を解決するために、酸性反応促進剤をP（L）LAポリマー（WO 03/004071）に含ませて、より即時に分解するP（L）LAブロックが製造されている。しかしながら、これらの反応促進剤をポリマーに添加することは、塩基性ポリマーを可塑化することが知られている。これらの酸性反応促進剤を含ませることが成型したP（L）LAブロックの機械的特性を著しく弱めることは無いが、高強度繊維に可塑剤を含ませることは、延伸繊維の強度及び弾性率の双方を低減することが予測される。

【0008】

WO 01/46501は、おむつの製造に使用することが予期される、押出機における改善された加工性を有し、並びに改善された結晶化特性及び吸収特性を有するポリエステルと多価カルボン酸の溶融ブレンドの調製を開示している。

【0009】

米国特許第5,527,337号の明細書では、ポリマー加工の間に、とりわけ、クエン酸又はフマル酸のような賦形剤がラクチドポリマーと共に含まれて生物分解性が改善されているラクチドポリマー繊維織物から形成された生物分解性ステントが開示されている。しかしながら、WO 01/46501及びUS 5,527,337の繊維は、高負荷性能を有することを必要とされず、むしろ弾性及び吸収特性を示すことが意図されているため、本願で予期する用途には適するものではないであろう。

【特許文献1】WO 01/46501

【特許文献2】米国特許第5,527,337号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

10

20

30

40

50

かくして、P L L A 高強度繊維及び複合材料であって、前記複合材料の機械的特性を弱めること無く低減された分解時間を有するものを製造することが望まれているであろう。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者は、驚くべきことに、高強度繊維が、ポリマーブレンド中に可塑剤、例えば、W O 03/004071 から既知の脂肪酸であるラウリン酸を含ませることによって可塑化して P (L) L A の分解を促進し、繊維を延伸してポリマーを配向させることによって製造され得ることを発見した。驚くべきことに、延伸繊維の機械的特性は、可塑剤を含ませることによって弱められなかった。また、本発明者は、これらの可塑剤を含ませることによって、従来の熱延伸の間における繊維の延伸度が増大されるが、延伸温度は低減されたことも発見した。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

かくして、本発明の広範な態様によれば、延伸するポリマーを可塑化すると共に分解促進剤である添加剤との混合物中に、ポリマーブレンドの 10 質量% 以下の量でポリ乳酸 (P L A) を含む均質なポリマーブレンドから形成される、配向性移植可能生物分解性デバイスであって、前記ポリマーブレンド内に含まれるポリマーが単軸、二軸、又は三軸の配向にある、デバイスが提供される。

【0013】

適切には、前記添加剤は生物適合性である。前記添加剤は、任意の用途に適切なものであって良く、有利には医療用途における使用に適切なものである。本発明の 1 つの実施態様では、前記添加剤はカルボン酸又はその前駆体である。例として、酸前駆体はカルボキシル含有化合物であり、酸無水物、エステル、又は他の酸前駆体から選択される。前記酸は、一価又は多価飽和又は不飽和酸であって良く、とりわけ一酸又は二酸であって良い。本発明の 1 つの実施態様では、前記酸は一酸又はその前駆体である。前記酸は、適切には、C₄ - C₂₄ カルボン酸又はその前駆体である。

20

【0014】

適切な添加剤の例は、ヘキサン酸、オクタン酸、デカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、クロトン酸、4-ペンテン酸、2-ヘキセン酸、ウンデシレン酸、ペトロセレン酸、オレイン酸、エルカ酸、2, 4-ヘキサジエン酸、リノール酸、リノレン酸、安息香酸、ヒドロ桂皮酸、4-イソプロピル安息香酸、イブプロフェン、リシノール酸、アジピン酸、スベリン酸、フタル酸、2-ブロモラウリン酸、2, 4-ヒドロキシドデカン酸、モノブチリン、2-ヘキシルデカン酸、2-ブチルオクタン酸、2-エチルヘキサン酸、2-メチルバレリアン酸、3-メチルバレリアン酸、4-メチルバレリアン酸、2-エチル酪酸、トランス-β-ヒドロムコン酸、イソバレリアン酸無水物、ヘキサン酸無水物、デカン酸無水物、ラウリン酸無水物、ミリスチン酸無水物、4-ペンテン酸無水物、オレイン酸無水物、リノレン酸無水物、安息香酸無水物、ポリ(アゼライン酸無水物)、2-オクテン-1-イルスクシン酸無水物、及びフタル酸無水物、並びにそれらの混合物からなる群を含む。

30

【0015】

特に有利には、本発明の配向性 P L A ポリマーは、本来の延伸 P L A ポリマーに対して改善された分解特性、同等の機械的特性、及び向上された延伸によって特徴付けられる。

40

【0016】

本明細書に示す、配向性デバイスは、配列されたポリマーとしても知られている、当該技術分野において既知の配向性ポリマーからなるデバイスであって、前記ポリマーは単軸、二軸、又は三軸の配列にある。当該技術分野において既知のように、ポリマーは、配列又は配向されて単軸、二軸、又は三軸の配列にされて良い個々のポリマー鎖を含む。配列又は配向は、適切な様式及び以下に規定するように更に加工することによって、適切に与えられる。そのため、本発明の配向性デバイスは、さらに加工されて配向が与えられておらず、ポリマー鎖が典型的にランダムな配列にあるポリマーとは異なるものである。配向

50

は、当該技術分野において既知の技術、例えば、走査型電子顕微鏡（SEM）、透過型電子顕微鏡（TEM）、示差走査熱量計（DSC）、X線、及び光学顕微鏡などによって測定されて良い。

【0017】

本発明者は、本発明における使用のために有利な添加剤が、ラウリン酸又は安息香酸であることを発見した。これは、それ自体の酸として、望ましい場合には、前駆体、例えば無水物として使用されて良い。

【0018】

本発明の1つの実施態様では、前記添加剤は、分解速度を調節するだけでなく、酸に対する分解プロセスの開始を遅延させるであろう。この遅延は、添加剤の酸形態に変換し得る前駆体の使用によって適切に達成されて良い。適切な前駆体は、*in vivo*環境で対応する酸に加水分解する酸無水物である。無水物の例は、ラウリン酸無水物及び安息香酸無水物を含む。

【0019】

適切なポリマーブレンドは、5質量%以下、より適切には2質量%以下の添加剤を含有し、典型的には、前記ブレンドは1質量%以下の添加剤を含有するであろう。例えば、ブレンドは、前記ブレンドの2質量%以下、理想的には1質量%以下のラウリン酸又はその前駆体を含有するであろう。

【0020】

選択される添加剤の量は、前記添加剤の性質及び所望の分解速度にも依存するであろう。

【0021】

本発明に有用なポリマーブレンドのポリマー成分は、生物吸収性、生物侵食性、又は任意の他の形態の分解、例えば、水、熱、又は酸に対する不安定性を示すポリマーであって良いホモポリマー、（ブロック）コポリマー、ブレンド、並びに個別の又は混合した異性体などを含む生物分解性PLAを本質的に含む。PLAは任意の用途に適切なものであって良く、医療用途に好都合に適切であって良く、例えば、ヒト又は動物の身体への移植に適切である。本発明の配向性デバイスは、単相（非晶質）又は二相（半結晶及び非晶質）であって良い。適切には、ブレンドは混和性ポリマーのものである。

【0022】

適切な生物分解性PLAは、ポリ（乳酸）、並びにP（L）LA、P（D）LA、P（D，L）LA、それらのブレンド、及びそれらのコポリマーを含む、その異性体から選択される。

【0023】

本発明のブレンドにおいて使用するためのコポリマーは、2種以上の上述のPLAを含むか、又はポリ（乳酸）及びポリ（グリコール酸）を含むポリエステルのような他の既知の生物分解性ポリマー成分をコポリマー化したもの、乳酸及びグリコール酸のコポリマー、乳酸及びグリコール酸とポリ（エチレングリコール）、ポリ（ε-カプロラクトン）、ポリ（3-ヒドロキシブチレート）、ポリ（p-ジオキサノン）、ポリ（プロピレンフマレート）、及びポリ（トリメチレンカーボネート）などとのコポリマーを含んで良い。本発明の実施態様では、前記コポリマーは、他のポリ（乳酸）とのコポリマーであるか、又はポリグリコール酸とのコポリマーであり、例えば、P（L）LA／P（D）LAコポリマーのようなポリ（乳酸）のコポリマー、又はポリ（乳酸）及びグリコール酸のコポリマー（PLA／PGAコポリマーとして知られている）である。

【0024】

加えて、前記ブレンドは、添加剤に加えて、他の生物分解性ポリマー成分、例えば、ポリエステルとPLA又は上述のコポリマーとのブレンド、例えば、ポリ乳酸又はPLA／PGAコポリマーのブレンドの単独又は互いに混合した物からなっている。

【0025】

前記ポリマー成分の分子量は、使用しようとする特定のポリマー、並びに本発明のデバ

10

20

30

40

50

イスの意図される使用、及びそれにより必要とされる強度及び弾性率によって選択されて良い。本発明の実施態様では、前記ポリマー成分は、配向性の形態において、30,000ダルトン超の範囲、あるいは50,000から500,000ダルトンの範囲の数平均分子量(M_n)を有する。より高強度の用途のための配向性デバイス、例えば配向性の繊維の分子量は、100,000から400,000ダルトンの範囲であって良い。分子量は、既知の様式、例えば、ゲル濾過クロマトグラフィー(GPC)又は粘度測定法などで測定されて良い。

【0026】

適切なポリマー成分は、1から10の範囲、とりわけ2から5の範囲の固有粘度(IV)で選択される。

【0027】

前記配向性デバイスは、骨誘導物質などのようなフィラー及び／又はヒドロキシアパタイトのような生物学的活性物質を含有しても良い。

【0028】

本発明の配向性デバイスは、繊維、延伸モノリス、例えば棒状体など、紡糸又は成型したデバイスで提供されて良く、又は繊維成分、延伸モノリス、及び紡糸又は成型したポリマーなどによって強化した高強度複合材料を製造するために使用されて良い。繊維は、連続的であるか又は細断されていて良い。本明細書に記載する繊維は、編み糸、より糸、ウイスキー、フィラメント、リボン、及びテープなどを含む。延伸デバイスは、一回又は複数回延伸されて良い。

【0029】

本発明の配向性デバイスは、高強度の特性によって特徴付けられる。本発明の実施態様では、前記デバイスは、ポリマー成分及びその形態に依存して、約150MPa超で約2000MPaまでの引張強度を有する。引張強度は、繊維形態のデバイスについては約800から約2000MPa、例えば約800から約1000、又は約1000から約2000MPaの範囲であって良く、延伸モノリス及び紡糸若しくは成型したポリマーについては約150MPaから約800MPaの範囲であって良い。これは、約70MPaの非延伸PLA繊維の引張強度と肩を並べる。

【0030】

本発明の更なる態様では、上述の配向性デバイスを含む複合材料を提供する。本発明の実施態様では、前記ポリマーマトリックスは生物吸収性ポリマーであり、任意の生物吸収性ポリマー、例えば、PLAなどのようなポリエステル及びその異性体、並びにその上述のコポリマー及びブレンドから選択されて良い。

【0031】

本発明の1つの実施態様では、前記ポリマーマトリックスは、PLA、P(L)LA、P(D)LA、P(D,L)LA、PGA、及びポリカプロラクトン(PCL)など、並びにそれらの(ブロック)コポリマー及びブレンドから選択される。

【0032】

マトリックスポリマーは、ポリマーを可塑化すると共に、上述の分解促進剤である添加剤との混合物中に、ポリマーブレンドの10質量%以下の量でポリマーを含む均質なポリマーブレンドから形成されて良い。

【0033】

本発明の複合材料は、前記マトリックス及び／又は配向性デバイス中に、骨誘導物質のようなフィラー及び／又はヒドロキシアパタイトのような生物学的活性物質を含有しても良い。

【0034】

本発明の1つの実施態様では、前記複合材料は、既知の様式で存在する配向性デバイス、例えば、ランダム又は配列された繊維、織っている若しくは織っていない若しくは網状形態の布、スクрим、メッシュ、プレフォーム、又はプリプレグとして提供される。布は、マット、フェルト、ベール、網、ニット、パンチ布、非けん縮(non-crimp)

10

20

30

40

50

布、極性布、らせん布、uni-weave、調整した繊維配置を有する布などであって良い。複合材料は、連続又は細断化した本発明の配向性の繊維を含んで良い。

【0035】

前記配向性デバイスは、任意の所望の量、例えば、複合材料の1質量%から約70質量%の量で存在して良い。

【0036】

本発明の複合材料は生物分解性であり、一時的な在留のみが必要とされる任意の移植可能デバイスを含んで良い。その様なデバイスの例は、縫合固定器、軟組織固定器、干渉ネジ、組織工学の足場材料、顎顔面プレート、骨折固定プレート、及び棒状体などを含む。

【0037】

本発明の複合材料は、高強度の特性によって特徴付けられる。例えば、本発明の複合材料は、構成ポリマー成分及びマトリックスポリマー並びに複合材料の形態に依存して、150MPa超で800MPaまでの引張強度を有する。引張強度は、例えば、約250MPaから約550MPa、例えば約350MPaから約500MPaの範囲であり、繊維形態のデバイス、延伸モノリス、及び紡糸又は成型したデバイスを含む。

【0038】

本発明の更なる態様では、延伸するポリマーを可塑化すると共に、上述の分解促進剤である添加剤との混合物中に、ポリマーブレンドの10質量%以下の量でポリ乳酸を含むポリマーブレンドを調製する工程、並びにポリマーを配向させることによって、ポリマーが単軸、二軸、又は三軸の配向にあるようにする工程を含む、上述の配向性デバイスの調製方法を提供する。

【0039】

ポリマー成分は市販されているか、又は当該技術分野において既知の方法によって調製されて良い。

【0040】

本発明に使用するポリマーブレンドは、ポリマー成分の溶液、例えば、クロロホルム中のPLAに添加剤を直接混合する溶液混合によって、溶融相における溶融混合によって、あるいは固体のポリマーと添加剤物質を乾燥混合し、次いで固体混合物をクロロホルムの様な溶媒と混合することによる既知の方法によって製造されて良い。前記溶液ブレンドは、次いで、乾燥されて固体ブレンドが形成されるか、又は表面上に注型されて乾燥される。

【0041】

本発明の1つの実施態様では、ポリマーブレンドは、注型されるか、圧縮成型されるか、又は押出成型されて、成形及び配向、例えば、鋼片又は棒状体のようなモノリスとして成型又は押出成型に適切な形態にして、上述の単軸、二軸、又は三軸の配向から選択される配向をポリマーに誘導する任意の既知の方法によって配向させる。

【0042】

注型又は圧縮成型は、溶融相中の固体ブレンドを、配向させるために望ましい形態に成形することによって実施されて良い。押出成型は、所望の形状に適切な金型を使用して押し出すことによる、ホッパーからの乾燥ブレンドとしての粉末又はペレットの押出成型であって良い。

【0043】

本発明の1つの実施態様では、配向を与える工程は、溶融相のポリマーブレンドを配列させて冷却すること、とりわけ溶融相のポリマーブレンドを延伸、紡糸、又は成型して、延伸又は紡糸の方向、あるいは成型の軸又は方向にポリマー鎖を配向させ、冷却、例えば延伸することによるものであり、例えば、繊維延伸によって増大された強度又は弾性率の繊維が製造され、又は（流体静力学的な）金型延伸によって増大された強度又は弾性率の棒状体などが製造され、紡糸、例えば、ゲル紡糸又は溶液紡糸によって、増大された強度又は弾性率の繊維が製造され、射出成型における剪断調節配向（SCORIM）のような成型によって増大された強度又は弾性率の繊維、棒状体、又は成形されたポリマーなどが

10

20

30

40

50

製造される。好ましくは、高強度の配向性デバイスは、以下の方法：

繊維延伸によって、高強度－高弾性率の即時分解ポリエステル繊維（例えば、P（L）LA繊維）を製造する；

流体静力学的な金型延伸又は金型延伸によって、高強度－高弾性率の即時分解ポリエステルの棒状体（例えば、P（L）LA棒状体）を製造する；

溶液加工、例えばゲル紡糸又は溶液紡糸によって、環境温度で溶液から繊維を製造し、続いて溶媒を除去する；

SCORIMなどによって、ピストンの切断効果によって配向性モノリスを製造する；のいずれかを使用してポリマーに配向を与えるための加工によって製造されて良い。

【0044】

延伸、紡糸、及び成型方法は当該技術分野において既知である。延伸は、例えば、フィルム又は高温で金型によって成型した押出物を与え、ポリマーを延伸し、それによってポリマー鎖を延伸方向に配向させ、冷却することによって実施される。延伸は、2つの工程又はパスで実施されて良い。

【0045】

本発明の更なる態様では、本発明の配向性デバイスが、上述のポリマー複合材料を調製するために使用されて良い。本発明にかかる複合材料は、所望の形態の配向性デバイスを提供し、上述のマトリックスポリマーと組み合わせることによって調製されて良い。マトリックスポリマーは、固体、液体、又は溶融形態において、本発明にかかる配向性デバイスと適切に組み合わせられ、例えば、成型、圧縮成型、又は乾燥によって硬化される。マトリックスは、当該技術分野において既知のブレンド、含浸、注入、又は注射などによって組み合わせられて良い。本発明の1つの実施態様では、上述の添加剤を含有するブレンドは、上述及び下述する高強度生物分解複合材料デバイスに加工する複合材料の配向性デバイス及びマトリックス成分の双方を調製するために利用して良い。

【0046】

本発明の更なる態様では、移植可能生物分解性デバイス、例えば、ヒト又は動物の身体への移植に適切な高強度外傷固定デバイス、例えば、プレート、ネジ、棒状体、固定器、又は足場材料、特に、縫合固定器、軟組織固定器、干渉ネジ、組織工学の足場材料、顎顔面プレート、並びに骨折固定プレート及び棒状体などとしての、上述の配向性デバイス又はその複合材料の使用を提供する。

【実施例】

【0047】

（実施例1）

P（L）LA／ラウリン酸（LA）ブレンドの製造

以下のブレンド：

（I）ポリマーP（L）LA $IV = 3.82$ （213.21g）（Purac）＋ラウリン酸（LA）（1.07g）

（II）ポリマーP（L）LA $IV = 4.51$ （213.21g）（Purac）＋ラウリン酸（LA）（1.07g）

を溶液混合によって製造した。

【0048】

方法

各々ビンに配置した固体を、ビンを振盪することによって十分に混合して、3つの別個のビンに分けた。950mLのCHCl₃を3つのビンの各々に添加して、前記ビンを約10時間に亘って攪拌ローラーに配置して、前記ポリマーを溶解した。

【0049】

ポリマーが溶解したら、後に続く造粒に適切なポリマーの厚いシートを製造するために、その粘性溶液を剥離紙製のトレイに流し入れて注型した。そのシートを2日間に亘ってドラフトチャンバーに放置して乾燥させた後に、乾燥工程：

6. 5時間に亘って真空条件下で60℃＋一晩に亘って真空条件下で室温；

10

20

30

40

50

5 時間に亘って真空条件下で 80℃ + 週末に亘って真空条件下で室温；又は
4 時間に亘って真空条件下で 100℃；
を実施した。

【0050】

次いで、そのシートを液体窒素に浸してより脆い状態にして、Cumberland
mechanical grinder (3mmふるいを備えている) を使用して造粒し
た。全ての粒子を更に 4 時間に亘って 100℃ で真空条件下において乾燥させ、3 日に亘
って室温で真空条件下に放置した。

【0051】

(実施例 2)

繊維の製造

以下の方法論を使用して、P(L)LA 及び P(L)LA/LA 繊維の双方を製造した。

【0052】

方法

ポリマー (P(L)LA-IV = 3.8/Purac) 又はポリマーブレンド (P(L)
LA-IV 3.8/Purac/ラウリン酸) を Rondol 12mm 押出機に
よって押出成型した。前記押出機は、25:1 の L/D 比で 12mm の汎用スクリーを
備えている。前記押出機は、6:1 の L/D 比で (被覆された) 2mm (直径) の金型を
備えている。前記繊維は、全ての領域について 240℃ の一定の温度プロファイルを使用
して製造した。基準として 0.5mm の直径を有する繊維が (50rpm の最大スクリー
ー速度を使用して) 製造されて、16m/分の速度で引き下げられた。前記繊維の直径は
、Mitutoyo レーザーマイクロメータを使用して作業中にモニターした。押出成型
した繊維は乾燥剤サッシェを含有するホイルポーチに封じ込めて、次いで更なる加工まで
-20℃ において冷凍庫内で保存した。

【0053】

(実施例 3)

繊維の延伸

以下の方法論を使用して、P(L)LA 及び P(L)LA/LA 繊維の双方を延伸した。

【0054】

方法 1: ホットシュー

繊維の延伸は、専用の延伸装置を使用して実施した。前記装置は、2 セットのゴデット
及び加熱したプレート (ホットシュー) からなる。前記ゴデットは、異なる速度で回転す
るように事前に設定された。前記繊維は、第一のセットのゴデットを介して紡錘から送り
出され、ホットシュー上及び第 2 のセットのゴデットの周りに延伸される。前記延伸繊維
は、最後に Leesona 繊維巻き取り機で回収した。

【0055】

結果

前記繊維を各種の温度及び速度条件下で延伸して、表 1 に示す異なる特性を有する繊維
を製造した。

【0056】

10

20

30

40

【表 1】

表 1

(a) PLLA/LA

温度 第 1 の パス (C)	ゴデッ ト 1 の 速度 (RPM)	ゴデッ ト 2 の 速度 (RPM)	温度 第 2 の パス (C)	ゴデッ ト 1 の 速度 (RPM)	ゴデッ ト 2 の 速度 (RPM)	繊維の 直径 (mm)	全延伸	最大 応力 (MPa)	弾性率 (GPa)
160	3	37	-	-	-	0.138	209.0	529.8	9.5
150	3	42	-	-	-	0.127	248.0	689.6	10.9
160	4	16	180	10	27	0.099	405.0	823.0	8.4

10

(b) PLLA

温度 第 1 の パス (C)	ゴデッ ト 1 の 速度 (RPM)	ゴデッ ト 2 の 速度 (RPM)	温度 第 2 の パス (C)	ゴデッ ト 1 の 速度 (RPM)	ゴデッ ト 2 の 速度 (RPM)	繊維の 直径 (mm)	全延伸	最大 応力 (MPa)	弾性率 (GPa)
160	3	24	-	-	-	0.136	216	738	11.6
180	3	34	-	-	-	0.145	190.2	714	10.57
160	4	16	180	10	18	0.178	126.2	759.0	8.7

20

【0057】

35mmのゲージ長及び10mm/分のクロスヘッド速度でInstron 5566を使用して、これらの延伸繊維を機械的に試験した。キャリパー及びマイクロメータを使用して、繊維の直径を測定した。全延伸率（最初の繊維直径の二乗／最終的な繊維直径の二乗として規定される）は、強度及び弾性率と共に下に挙げる。LAを含ませることによって、低減された延伸温度において、従来の加熱延伸の間の繊維の延伸度が増大した。

【0058】

方法2：ゾーン延伸

バッチゾーン延伸方法を使用して、繊維を延伸した。円筒状の真鍮のゾーン（外径25mm、内径5mm、長さ63mm）を移動プレートに取り付けた。ゾーンに接続した温度プローブ及び温度調節機を使用して温度を調節した。ゾーンの上の所定の位置でクランプを固定し、1mの長さの繊維を一端で留めて、（真鍮の棒状体を使用して）ゾーンを通し、前記繊維の自由端に負荷を与えた。次いで、繊維を各種の速度、負荷、及びゾーン温度で延伸した。

30

【0059】

表2に示す延伸条件を使用して、試料を延伸した。

【0060】

【表 2】

表 2

	延伸 温度	負荷	延伸 温度	負荷	直径	全延伸	最大 応力	弾性率
	(C)	(g)	(C)	(g)	(mm)		(MPa)	(GPa)
PLLA/LA (IV 3.8)	160	100	180	100	0.141	201	742.78	8.83
(0.5mm ext 繊維)	160	50	180	150	0.15	178	744.54	9.92
(**) PLA (IV 3.8)								
(0.35mm ext 繊維)	160	50	180	100	0.107	349	895	9.98
(*) PLLA/LA (IV 4.5)	160	50	180	200	0.15	178	674.56	8.95
(0.5mm ext fibre)	160	100	180	200	0.16	156	795.34	9.57
	160	100	180	300	0.14	204	990.09	9.99
(**) PLLA (IV 4.5)	180	150	-	-	0.147	185	663	11.57
(0.35mm ext 繊維)	160	100	180	170	0.111	325	1074	9.93

延伸速度

*= 200mm/分, **= 50 mm/分

【0061】

結果

結果は、LA添加剤を使用して及び使用しないで延伸した繊維と同程度の結果を示した。

【0062】

(実施例4)

ラウリン酸測定

方法

約0.1gの各PLA/LA試料を、約10mlのクロロホルムに溶解した。ガラスビペットによって内部標準を添加した(アセトン中の0.9mg/mlヘキサン酸)。試料を一晩放置して溶解させた。20-30mlのジエチルエーテルを添加して、ポリマーを沈殿させた。各溶液のアリコートをも、45µmPTFE GDX Whatman syringe filterによって注射バイアルに濾過した。以下の条件:

GC システム:

3

カラム:

Phenomenex ZB-FFAP (30M x 0.53mm

x 1µm)

上部圧力: 6 psi

キャリアガス: ヘリウム

スプリットガスフロー: 15 ml/分

水素ガスフロー: 45 ml/分

窒素ガスフロー: 20 ml/分

オーブンプログラム: 初期温度: 200 °C

初期時間: 2 分

ランプ速度: 5 °C/分

最終温度: 240 °C

総稼働時間： 10 分

インジェクター温度： 250 °C

インジェクション容量： 1 µl

検出器温度： 250 °C

検出： FID

においてガスクロマトグラフィーを使用して、分析を実施した。

【0063】

結果

表3は、各P(L)LA/LA繊維に含有されるラウリン酸の量を示す。

【0064】

10

【表3】

表 3

試料詳細	量 (%w/w)	平均 (%w/w)
PLA (3.8 IV)/ ラウリン酸	0.39 0.36	0.38
PLA (4.5 IV)/ ラウリン酸	0.422 0.412	0.42

20

【0065】

実施例5

分解－引張強度

方法

標準リン酸緩衝溶液(PBS)に浸して、37°Cに維持することによって、前記繊維をin vitro分解に供した。

【0066】

10週の試験期間の間、試料を分析して、10mm/分の試験速度40mmのゲージ長を使用して繊維の引張強度を測定した。

30

【0067】

結果

結果を図1に記載する。図1は、最初の3週間の間ではP(L)LA/LA(0.4%)のほうが高い引張強度を示し、その後5週を超えると延伸P(L)LAの引張強度未満に低減することを示す。延伸P(L)LA繊維は、最初の10週にわたって安定した引張強度を示す。P(L)LA/LA(0.4%)の分解速度は、LAの前駆体、例えば、ラウリン酸無水物の使用によって遅延され得る。

【0068】

試料を分析して、10週の試験期間の間のポリマー繊維の分子量(Mn)を測定した。結果を図2に記載する。

40

【0069】

前述の観点から、本発明の複数の利点が達成され、得られることが認められるであろう。

【0070】

本発明の主題及びその実際の実施を最も適切に説明し、それによって他の当業者が、各種の実施態様の本発明を意図される特定の用途にあった各種の修飾と共に利用することを可能にするために、実施態様を選択し、記載した。

【0071】

各種の修飾が、本発明の範囲を逸脱することなく、本明細書に記載し、説明した方法に為されるであろう。上述の記載に含まれ、添付の図面に示される全ての事項は、限定する

50

ものではなく、説明するためのものと解釈されるべきである。かくして、本発明の広さ及び範囲は、上述の例示的な実施例のいずれにも限定されるべきではないが、添付の特許請求の範囲及びその均等の範囲にのみ規定されるべきである。

【図面の簡単な説明】

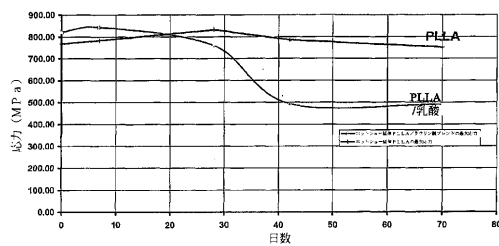
【0072】

【図1】図1は、延伸P(L)LA及び延伸P(L)LA／ラウリン酸(LA)繊維の分解プロフィールと時間を示す。

【図2】図2は、延伸P(L)LA及び延伸P(L)LA／LA繊維の分子量(Mn)変化と時間を示す。

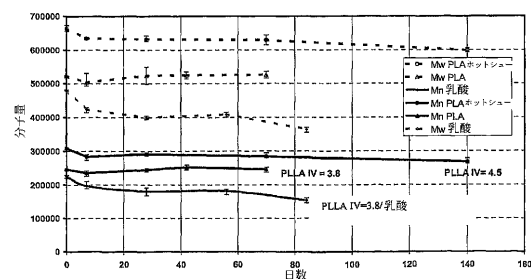
【図1】

図1：図は、分解の間の延伸PLLA繊維の強度の保持に対するラウリン酸の効果を示す。



【図2】

図2：図は、分解の間の繊維の分子量に対するIV及びラウリン酸の効果を示す。



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/003049

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61L17/12

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)
A61L

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/004071 A (SMITH & NEPHEW [GB]; ROSE JOHN [GB]; HARDWICK STEVEN [GB]) 16 January 2003 (2003-01-16) cited in the application page 2, line 24 - page 3, line 16 page 3, line 30 - page 4, line 16 page 5, lines 1-3, 15-19 page 8, lines 15-19 page 9, lines 1-19 claims 8,9; examples 1-8 ----- -/-	1-13, 16, 17, 23-25, 27, 30-36

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 October 2007

Date of mailing of the international search report

05/11/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Derrien, Anne-Cécile

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/003049

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/014718 A (SMITH & NEPHEW [GB]; ROSE JOHN [GB]) 17 February 2005 (2005-02-17) page 3, lines 7-26 page 4, lines 11-16 page 5, lines 15-21 page 8, lines 3-16 page 9, lines 8-12, 14-18 claims 1-37 -----	1-6, 9, 13-36
X	EP 0 635 274 A2 (UNITED STATES SURGICAL CORP [US]) 25 January 1995 (1995-01-25) page 2, line 35 - page 3, line 15 claims 1-12; examples 1,2; table 1 figure 1 -----	1-5, 8-10, 13, 16, 17, 23, 27, 30-36
A	WO 03/064531 A (SMITH & NEPHEW [GB]; ROSE JOHN [GB]) 7 August 2003 (2003-08-07) the whole document -----	1-36
A	WO 01/46501 A (KIMBERLY CLARK CO [US]; TSAI FU JYA [US]; ETZEL BRIAN [US]) 28 June 2001 (2001-06-28) cited in the application the whole document -----	1-36
P,A	GUPTA ET AL: "Poly(lactic acid) fiber: An overview" PROGRESS IN POLYMER SCIENCE, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 32, no. 4, 23 March 2007 (2007-03-23), pages 455-482, XP005935217 ISSN: 0079-6700 the whole document -----	1-36
A	WO 00/01426 A (SMITH & NEPHEW [GB]; BROWN MALCOLM W R [GB]) 13 January 2000 (2000-01-13) the whole document -----	1-36

International Application No. PCT/GB2006/003049

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 34,35 and 36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/003049

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/003049

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03004071	A	16-01-2003	CA 2452358 A1	16-01-2003
			EP 1401510 A1	31-03-2004
			JP 2004533308 T	04-11-2004
			US 2004242722 A1	02-12-2004
WO 2005014718	A	17-02-2005	AU 2004263721 A1	17-02-2005
			CA 2531156 A1	17-02-2005
			CN 1826380 A	30-08-2006
			EP 1646689 A1	19-04-2006
			JP 2006528711 T	21-12-2006
EP 0635274	A2	25-01-1995	CA 2127636 A1	22-01-1995
			DE 69417115 D1	22-04-1999
			DE 69417115 T2	05-08-1999
			US 5585056 A	17-12-1996
WO 03064531	A	07-08-2003	CA 2442548 A1	07-08-2003
			CN 1537144 A	13-10-2004
			EP 1470192 A1	27-10-2004
			JP 2005516100 T	02-06-2005
			NO 20034359 A	01-12-2003
			US 2004106734 A1	03-06-2004
WO 0146501	A	28-06-2001	AR 027013 A1	12-03-2003
			AU 3970301 A	03-07-2001
			BR PI0016153 A	01-03-2006
			DE 10085339 T0	24-04-2003
			GB 2374344 A	16-10-2002
			MX PA02006283 A	05-12-2002
WO 0001426	A	13-01-2000	AT 265239 T	15-05-2004
			AU 740835 B2	15-11-2001
			AU 4636299 A	24-01-2000
			CA 2335637 A1	13-01-2000
			DE 69916839 D1	03-06-2004
			DE 69916839 T2	14-04-2005
			EP 1094850 A1	02-05-2001
			JP 2002519154 T	02-07-2002
			US 6583232 B1	24-06-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
 C 0 8 L 101/16 (2006.01) A 6 1 L 31/00 P
 C 0 8 L 101/16

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

(72)発明者 マルコム・ブラウン
 イギリス・Y O 1 0 ・ 5 D F ・ ヘスリントン・ヨーク・サイエンス・パーク・(番地なし)・スミス・アンド・ネフュー・リサーチ・センター

(72)発明者 マイケル・アンドリュー・ホール
 イギリス・T S 5 ・ 6 P G ・ ミドルズブロー・リンソープ・ランカスター・ロード・5 4

(72)発明者 ジョン・ローズ
 イギリス・Y O 4 1 ・ 5 P S ・ ヨーク・ウィルバーフォス・ウィロー・パーク・ロード・6 2

(72)発明者 アラン・ブル
 イギリス・Y O 3 0 ・ 4 U D ・ ヨーク・クリフトン・ムーア・リングストン・ロード・3

(72)発明者 デイヴィッド・エフ・ファラー
 イギリス・Y O 1 0 ・ 4 D G ・ ヨーク・エッジウェア・ロード・6

F ターム(参考) 4C081 AC02 AC03 BA16 BB08 CA171 CE11
 4J002 CF181 CF182 EF036 EF056 EF096 EF126 EL136 GB01
 4J200 AA06 BA14 CA06 DA22 EA04
 4L035 BB31 EE08 FF01 HH01 HH10 JJ08 JJ15