

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6216933号  
(P6216933)

(45) 発行日 平成29年10月25日(2017.10.25)

(24) 登録日 平成29年10月6日(2017.10.6)

(51) Int.Cl.	F 1
C08L 101/00 (2006.01)	C08L 101/00 Z B P
A61L 17/00 (2006.01)	A61L 17/00
D01F 8/14 (2006.01)	D01F 8/14 B
C08L 67/04 (2006.01)	C08L 67/04
C08L 101/16 (2006.01)	C08L 101/16

請求項の数 135 (全 53 頁)

(21) 出願番号	特願2015-514139 (P2015-514139)
(86) (22) 出願日	平成25年5月22日 (2013.5.22)
(65) 公表番号	特表2015-525255 (P2015-525255A)
(43) 公表日	平成27年9月3日 (2015.9.3)
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/042132
(87) 国際公開番号	W02013/177236
(87) 国際公開日	平成25年11月28日 (2013.11.28)
審査請求日	平成28年3月23日 (2016.3.23)
(31) 優先権主張番号	61/651,353
(32) 優先日	平成24年5月24日 (2012.5.24)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	13/833,690
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	317011687 エシコン エルエルシー
	アメリカ合衆国、プエルトリコ米国自治連邦区、OO754 サン・ロレンソ、ハト・インダストリアル・エリア、ロード 1 83・ケイエム 8.3
(74) 代理人	100088605 弁理士 加藤 公延
(74) 代理人	100130384 弁理士 大島 孝文
(72) 発明者	エルネタ・モデスト アメリカ合衆国、08550 ニュージャージー州、プリンストン・ジャンクション、 、プリンストン・プレイス 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸收速度を高精度で制御可能な、機械的強度のある生体吸収性テレケリックポリマー組成物、処理方法、及びそれから得られる製品

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

吸収性ポリマーブレンドであって、

第1のポリマー成分と第2のポリマー成分との混合物を含み、

前記第1のポリマー成分が、前記第2のポリマー成分の重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、

前記成分の少なくとも1つが、末端キャップ基を少なくとも部分的に有し、前記末端キャップ基が、前記成分の末端にあるカルボン酸基をキャップしておらず、かつ、フリーのカルボン酸単位を有し、前記成分はどちらも、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーである、吸収性ポリマーブレンド。 10

## 【請求項 2】

前記第1のポリマー成分が、42,000ダルトン～175,000ダルトンの重量平均分子量を有し、前記第2のポリマー成分が、1,400ダルトン～24,000ダルトンの重量平均分子量を有する、請求項1に記載の吸収性ポリマーブレンド。

## 【請求項 3】

前記第1のポリマー成分が、75,000ダルトン～100,000ダルトンの重量平均分子量を有し、前記第2のポリマー成分が、4,700～5,200ダルトンの重量平均分子量を有する、請求項2に記載の吸収性ポリマーブレンド。

## 【請求項 4】

全末端基中の前記末端キャップ基の割合が、少なくとも 25 % である、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 5】

前記第 2 のポリマー成分が、前記末端キャップ基により、少なくとも部分的に末端キャップされている、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 6】

前記第 1 のポリマー成分に関して全末端基中の前記末端キャップ基の割合は、0 ~ 100 % であり、前記第 2 のポリマー成分に関して全末端基中の前記末端キャップ基の割合は、25 % ~ 100 % である、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 7】

前記第 1 のポリマー成分が、88 重量 % ~ 92 重量 % の重合グリコリドと、8 重量 % ~ 12 重量 % の重合ラクチドと、を含む、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーである、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 8】

前記第 2 のポリマー成分が、88 重量 % ~ 92 重量 % の重合グリコリドと、8 重量 % ~ 12 重量 % の重合ラクチドと、を含む、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーである、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 9】

前記第 1 のポリマー成分が、250 ~ 1200 の開始剤の割合を有し、前記第 2 のポリマー成分が、8 ~ 100 の開始剤の割合を有する、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 10】

前記第 1 のポリマー成分及び前記第 2 のポリマー成分が、3 ppm ~ 30 ppm の触媒を更に含む、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 11】

前記第 1 のポリマー成分が、0.9 dL / g ~ 2.5 dL / g の固有粘度を有し、前記第 2 のポリマー成分が、0.1 dL / g ~ 0.65 dL / g の固有粘度を有する、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 12】

前記第 1 のポリマー成分が、1.4 dL / g ~ 1.7 dL / g の固有粘度を有し、前記第 2 のポリマー成分が、0.20 dL / g ~ 0.25 dL / g の固有粘度を有する、請求項 11 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 13】

前記第 2 のポリマー成分が、前記ブレンドの 1.25 重量 % ~ 5.0 重量 % を構成し、前記ブレンドの酸性度が 0.5 % 以上である、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 14】

前記第 2 のポリマー成分が、前記ブレンドの 1.2 重量 % ~ 2.2 重量 % を構成し、前記ブレンドの酸性度が 1.2 % ~ 2.2 % である、請求項 13 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 15】

前記ブレンドの重量平均分子量が 35,000 ダルトン ~ 120,000 ダルトンである、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 16】

前記ブレンドの重量平均分子量が 55,000 ダルトン ~ 75,000 ダルトンである、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 17】

0.8 dL / g ~ 2 dL / g の固有粘度を有する、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 18】

1.1 dL / g ~ 1.4 dL / g の固有粘度を有する、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

10

20

30

40

50

ーブレンド。

**【請求項 19】**

重量平均分子量を有し、前記吸収性ポリマーブレンドの前記重量平均分子量が、処理中に不变である、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

**【請求項 20】**

前記第 1 のポリマー成分が、80,000 ダルトンの重量平均分子量、0.3% ~ 酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記第 2 のポリマー成分に対する開始剤の割合 IR 2 の関数としての前記酸性度の最大限度が、110 に IR 2 の -0.983 乗を乗じたものである、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

**【請求項 21】**

前記第 1 のポリマー成分が、120,000 ダルトンの重量平均分子量、0.3% ~ 酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記第 2 のポリマー成分に対する開始剤の割合 IR 2 の関数としての前記酸性度の最大限度が、140 に IR 2 の -0.994 乗を乗じたものである、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

**【請求項 22】**

0.3% ~ 酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記酸性度の最大限度が、IR 2 が 10 の場合には 12% であり、IR 2 が 20 の場合には 6% である、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

**【請求項 23】**

0.3% ~ 酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記酸性度の最大限度が、IR 2 が 10 の場合には 11.6% ~ 14.5% であり、前記第 1 のポリマー成分の前記重量平均分子量が、80,000 ダルトン ~ 120,000 ダルトンである、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

**【請求項 24】**

前記第 1 のポリマー成分が 80,000 ダルトンの重量平均分子量を有する場合、0.3% ~ 20% である最大酸性度の酸性度を有し、前記第 1 のポリマー成分が 120,000 ダルトンの重量平均分子量を有する場合、前記最大酸性度が 26.5% である、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

**【請求項 25】**

第 3 のポリマー成分を更に含み、前記第 3 のポリマー成分が、非吸収性ポリマー、速吸収性ポリマー、及び遅吸収性ポリマーからなる群から選択される、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

**【請求項 26】**

埋め込み型医療デバイスであって、

吸収性ポリマーブレンドを含み、前記ポリマーブレンドが、

第 1 のポリマー成分と第 2 のポリマー成分との混合物を含み、

前記第 1 のポリマー成分が、前記第 2 のポリマー成分の重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、

前記成分の少なくとも 1 つが、末端キップ基を少なくとも部分的に有し、

前記末端キップ基が、前記成分の末端にあるカルボン酸基をキップしておらず、かつ、フリーのカルボン酸単位を有し、

前記成分はどちらも、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーである、医療デバイス。

**【請求項 27】**

前記ポリマーブレンドが、0.5 dL / g ~ 1.8 dL / g の固有粘度を有する、請求項 26 に記載の医療デバイス。

**【請求項 28】**

前記ポリマーブレンドの重量平均分子量が、18,000 ダルトン ~ 100,000 ダルトンである、請求項 26 に記載の医療デバイス。

**【請求項 29】**

10

20

30

40

50

前記デバイスが医学的に有用な物質でコーティングされている、請求項 2 6 に記載の医療デバイス。

【請求項 3 0】

前記医学的に有用な物質がトリクロサンを含む、請求項 2 9 に記載の医療デバイス。

【請求項 3 1】

前記ポリマーブレンドが医学的に有用な物質と混合される、請求項 2 6 に記載の医療デバイス。

【請求項 3 2】

前記吸収性ポリマーブレンドと混合される第 3 のポリマー成分を更に含み、前記第 3 のポリマー成分が、非吸収性ポリマー、速吸収性ポリマー、及び遅吸収性ポリマーからなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の埋め込み型医療デバイス。 10

【請求項 3 3】

請求項 2 6 に記載の医療デバイスである、縫合糸。

【請求項 3 4】

前記デバイスが、メッシュ、織布、不織布、編布、纖維束、フィルム、コード、又はこれらの組み合わせを含む、請求項 2 6 に記載の医療デバイス。

【請求項 3 5】

前記縫合糸の少なくとも一部が、複数の糸又はフィラメントを含む、請求項 3 3 に記載の縫合糸。 20

【請求項 3 6】

前記糸又はフィラメントの第 1 の部分が第 1 の吸収速度を有し、前記糸又はフィラメントの第 2 の部分が第 2 の吸収速度を有し、前記第 2 の速度が前記第 1 の速度より長い、請求項 3 5 に記載の縫合糸。

【請求項 3 7】

前記縫合糸がモノフィラメントである、請求項 3 3 に記載の縫合糸。

【請求項 3 8】

前記第 1 のポリマー成分からなる類似の縫合糸の吸収時間よりも少なくとも 20 % 短い吸収時間有する、請求項 3 3 に記載の縫合糸。

【請求項 3 9】

前記第 1 のポリマー成分からなる類似の縫合糸が機械的強度ゼロを達成するために必要な時間よりも少なくとも 30 % 短い、機械的強度ゼロを達成するために必要な埋め込み後の時間を有する、請求項 3 3 に記載の縫合糸。 30

【請求項 4 0】

前記第 1 のポリマー成分からなる類似の縫合糸の埋め込み前の強度の 75 % 以上の埋め込み前の強度を有する、請求項 3 3 に記載の縫合糸。

【請求項 4 1】

縫合糸サイズと、1 サイズ大きい類似の縫合糸の埋め込み前の強度と同等以上の埋め込み前の強度と、を有し、前記類似の縫合糸が前記第 1 のポリマー成分からなり、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、機械的強度ゼロを達成するための、同等な時間有する、請求項 3 3 に記載の縫合糸。 40

【請求項 4 2】

縫合糸サイズと、1 サイズ大きい類似の縫合糸の埋め込み前の強度と同等以上の埋め込み前の強度と、を有し、前記類似の縫合糸が前記第 1 のポリマー成分からなり、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、完全な吸収を達成するための、同等な時間有する、請求項 3 3 に記載の縫合糸。

【請求項 4 3】

縫合糸サイズと、1 サイズ大きい類似の縫合糸の埋め込み前の強度と同等以上の埋め込み前の強度と、を有し、前記類似の縫合糸が前記第 1 のポリマー成分からなり、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、機械的強度ゼロを達成するための、同等な時間有し、

前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、完全な吸収を達成するための、同等な時間有す 50

る、請求項 3 3 に記載の縫合糸。

【請求項 4 4】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントが、88重量%～92重量%の重合グリコリドと、8重量%～12重量%の重合ラクチドと、を含むポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記縫合糸が、0.48mm(19ミル)の直径と、

89.0ニュートン(20ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に53.4ニュートン(12ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項 3 3 に記載の縫合糸。

10

【請求項 4 5】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%～92重量%の重合グリコリドと、8重量%～12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.41mm(16ミル)の直径と、66.7ニュートン(15ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に42.3ニュートン(9.5ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に、引張り強度を有さない状態から前記埋め込み前の引張り強度の5%までの状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項 3 3 に記載の縫合糸。

20

【請求項 4 6】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)のブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%～92重量%の重合グリコリドと、8重量%～12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.33mm(13ミル)の直径と、48.9ニュートン(11ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に31.1ニュートン(7ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項 3 3 に記載の縫合糸。

【請求項 4 7】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%～92重量%の重合グリコリドと、8重量%～12重量%の重合ラクチドと、を含み、

30

前記縫合糸が、0.25mm(10ミル)の直径と、33.4ニュートン(7.5ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に20.0ニュートン(4.5ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項 3 3 に記載の縫合糸。

【請求項 4 8】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%～92重量%の重合グリコリドと、8重量%～12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.20mm(8ミル)の直径と、20.5ニュートン(4.6ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に13.3ニュートン(3ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項 3 3 に記載の縫合糸。

40

【請求項 4 9】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%～92重量%の重合グリコリドと、8重量%～12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.15mm(6ミル)の直径と、11.6ニュートン(2.6ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に7.12ニュートン(1.6ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し

50

前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項33に記載の縫合糸。

**【請求項50】**

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%～92重量%の重合グリコリドと、8重量%～12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.08mm(3.3ミル)の直径と、5.34ニュートン(1.2ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に3.34ニュートン(0.75ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項33に記載の縫合糸。 10

**【請求項51】**

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%～92重量%の重合グリコリドと、8重量%～12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.06mm(2.4ミル)の直径と、2.36ニュートン(0.53ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に1.78ニュートン(0.40ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、

前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項33に記載の縫合糸。

**【請求項52】**

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%～92重量%の重合グリコリドと、8重量%～12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.05mm(1.8ミル)の直径と、2.00ニュートン(0.45ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に1.33ニュートン(0.30ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項33に記載の縫合糸。 20

**【請求項53】**

抗菌剤を更に含む、請求項44に記載の縫合糸。

30

**【請求項54】**

抗菌剤を更に含む、請求項45に記載の縫合糸。

**【請求項55】**

抗菌剤を更に含む、請求項46に記載の縫合糸。

**【請求項56】**

抗菌剤を更に含む、請求項47に記載の縫合糸。

**【請求項57】**

抗菌剤を更に含む、請求項48に記載の縫合糸。

**【請求項58】**

抗菌剤を更に含む、請求項49に記載の縫合糸。

40

**【請求項59】**

抗菌剤を更に含む、請求項50に記載の縫合糸。

**【請求項60】**

抗菌剤を更に含む、請求項51に記載の縫合糸。

**【請求項61】**

抗菌剤を更に含む、請求項52に記載の縫合糸。

**【請求項62】**

1.5%～2.2%の酸性度を有する、請求項33に記載の縫合糸。

**【請求項63】**

エチレンオキシド殺菌により殺菌される、請求項26に記載の医療デバイス。

50

**【請求項 6 4】**

ガンマ線照射以外の方法により殺菌される、請求項 2 6 に記載の医療デバイス。

**【請求項 6 5】**

前記デバイスが、射出成形、溶融押出、吹込み成形、溶液紡糸、スパンボンド、メルトプロー、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるプロセスによって作製される、請求項 2 6 に記載の医療デバイス。

**【請求項 6 6】**

埋め込み型医療デバイスの製造方法であって、

吸収性ポリマーブレンドを提供する工程であって、前記ポリマーブレンドが、

第 1 のポリマー成分と第 2 のポリマー成分との混合物を含み、

10

前記第 1 のポリマー成分が、前記第 2 のポリマー成分の重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、

前記成分の少なくとも 1 つが、末端キャップ基を少なくとも部分的に有し、

前記末端キャップ基が、前記成分の末端にあるカルボン酸基をキャップせず、かつ、フ  
リーのカルボン酸単位を有し、

前記成分はどちらも、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーである、工程と、

前記第 1 のポリマー成分と前記第 2 のポリマー成分とを乾式ブレンドして、均一な混合物を得る工程と、

前記均一な混合物を医療デバイスに加工する工程と、を含む、製造方法。

**【請求項 6 7】**

20

前記加工することが、射出成形、溶融押出、吹込み成形、溶液紡糸、スパンボンド、メルトプロー、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるプロセスを含む、請求項 6 6 に記載の方法。

**【請求項 6 8】**

前記第 2 のポリマー成分が吸収性オリゴマーを含む、請求項 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

**【請求項 6 9】**

吸収性ポリマーブレンドであって、

吸収性ポリマーと吸収性オリゴマーとの混合物を含み、前記ポリマーが前記オリゴマーの重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、

30

前記吸収性ポリマーおよび前記吸収性オリゴマーの少なくとも 1 つが、末端キャップ基を少なくとも部分的に有し、

前記末端キャップ基が、前記吸収性ポリマーおよび前記吸収性オリゴマーの末端にあるカルボン酸基をキャップしておらず、かつ、フリーのカルボン酸単位を有し、

前記吸収性ポリマーと吸収性オリゴマーとはどちらも、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーである、

吸収性ポリマーブレンド。

**【請求項 7 0】**

前記ポリマーが、42,000 ダルトン～175,000 ダルトンの重量平均分子量を有し、前記オリゴマーが、1,400～24,000 ダルトンの重量平均分子量を有する、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

40

**【請求項 7 1】**

前記ポリマーが、75,000 ダルトン～100,000 ダルトンの重量平均分子量を有し、前記オリゴマーが、4,700 ダルトン～5,200 ダルトンの重量平均分子量を有する、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

**【請求項 7 2】**

全末端基中の末端キャップ基の割合が、少なくとも 25 % である、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

**【請求項 7 3】**

前記オリゴマーが、前記末端キャップ基により少なくとも部分的に末端キャップされて

50

いる、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 7 4】

前記ポリマーの全末端基中の末端キャップ基の割合が、0 ~ 100 %であり、前記オリゴマーの全末端基中の末端キャップ基の割合が、25 % ~ 100 %である、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 7 5】

前記ポリマーが、88 重量 % ~ 92 重量 % の重合グリコリドと、8 重量 % ~ 12 重量 % の重合ラクチドと、を含む、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーである、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 7 6】

前記オリゴマーが、88 重量 % ~ 92 重量 % の重合グリコリドと、8 重量 % ~ 12 重量 % の重合ラクチドと、を含む、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーである、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 7 7】

前記ポリマーが、250 ~ 1200 の開始剤の割合を有し、前記オリゴマーが、8 ~ 100 の開始剤の割合を有する、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 7 8】

前記ポリマー及び前記オリゴマーが、3 ppm ~ 30 ppm の触媒を更に含む、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 7 9】

前記ポリマーが、0.9 dL / g ~ 2.5 dL / g の固有粘度を有し、前記オリゴマーが、0.1 dL / g ~ 0.65 dL / g の固有粘度を有する、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 8 0】

前記ポリマーが、1.4 dL / g ~ 1.7 dL / g の固有粘度を有し、前記オリゴマーが、0.20 dL / g ~ 0.25 dL / g の固有粘度を有する、請求項 7 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 8 1】

前記オリゴマーが、前記ブレンドの 1.25 重量 % ~ 5.0 重量 % を構成し、前記ブレンドの酸性度が 0.5 % 以上である、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 8 2】

前記第 2 のポリマー成分が、前記ブレンドの 12 重量 % ~ 22 重量 % を構成し、前記ブレンドの酸性度が 1.2 % ~ 2.2 % である、請求項 8 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 8 3】

前記ブレンドの重量平均分子量が 35,000 ダルトン ~ 120,000 ダルトンである、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 8 4】

前記ブレンドの重量平均分子量が 55,000 ダルトン ~ 75,000 ダルトンである、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 8 5】

0.8 dL / g ~ 2 dL / g の固有粘度を有する、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 8 6】

1.1 dL / g ~ 1.4 dL / g の固有粘度を有する、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 8 7】

重量平均分子量を有し、前記吸収性ポリマーブレンドの前記重量平均分子量が、処理中に不变である、請求項 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項 8 8】

10

20

30

40

50

前記ポリマーが、80,000ダルトンの重量平均分子量、0.3%～酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記オリゴマーに対する開始剤の割合IR2の関数としての前記酸性度の最大限度が、110にIR2の-0.983乗を乗じたものである、請求項69に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項89】

前記ポリマーが、120,000ダルトンの重量平均分子量、0.3%～酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記オリゴマーに対する開始剤の割合IR2の関数としての前記酸性度の最大限度が、140にIR2の-0.994乗を乗じたものである、請求項69に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項90】

0.3%～酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記酸性度の最大限度が、IR2が10の場合には14%であり、前記酸性度の最大限度が、IR2が20の場合には7%である、請求項69に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項91】

0.3%～酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記酸性度の最大限度が、IR2が10の場合には11.6%～14.5%であり、前記ポリマーの前記重量平均分子量が、80,000ダルトン～120,000ダルトンである、請求項69に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項92】

前記ポリマーが80,000ダルトンの重量平均分子量を有する場合、0.3%～20%である最大酸性度の酸性度を有し、前記ポリマーが120,000ダルトンの重量平均分子量を有する場合、前記最大酸性度が26.5%である、請求項69に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項93】

第3のポリマー成分を更に含み、前記第3のポリマー成分が、非吸収性ポリマー、速吸収性ポリマー、及び遅吸収性ポリマーからなる群から選択される、請求項69に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【請求項94】

吸収性ポリマーブレンドを含む埋め込み型医療デバイスであって、前記ブレンドが、ポリマーとオリゴマーとの混合物であって、前記ポリマーが、前記オリゴマーの重量平均分子量より高い重量平均分子量を有する、混合物を含み、

前記ポリマーおよび前記オリゴマーの少なくとも1つが、末端キャップ基を少なくとも部分的に有し、

前記末端キャップ基が、前記ポリマーおよび前記オリゴマーの末端にあるカルボン酸基をキャップしておらず、かつ、フリーのカルボン酸単位を有し、

前記ポリマーと前記オリゴマーとはどちらも、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーである、

医療デバイス。

【請求項95】

前記ポリマーブレンドが、0.5dL/g～1.8dL/gの固有粘度を有する、請求項94に記載の医療デバイス。

【請求項96】

前記ポリマーブレンドの重量平均分子量が、18,000ダルトン～100,000ダルトンである、請求項94に記載の医療デバイス。

【請求項97】

前記デバイスが医学的に有用な物質でコーティングされている、請求項94に記載の医療デバイス。

【請求項98】

前記医学的に有用な物質がトリクロサンを含む、請求項94に記載の医療デバイス。

【請求項99】

10

20

30

40

50

前記ポリマーブレンドが医学的に有用な物質と混合される、請求項 9 4 に記載の医療デバイス。

【請求項 100】

前記吸収性ポリマーブレンドと混合される第 3 のポリマー成分を更に含み、前記第 3 のポリマー成分が、非吸収性ポリマー、速吸収性ポリマー、及び遅吸収性ポリマーからなる群から選択される、請求項 9 4 に記載の医療デバイス。

【請求項 101】

請求項 9 4 に記載の医療デバイスである、縫合糸。

【請求項 102】

前記デバイスが、メッシュ、織布、不織布、編布、纖維束、フィルム、コード、又はこれらの組み合わせを含む、請求項 9 4 に記載の医療デバイス。 10

【請求項 103】

前記縫合糸の少なくとも一部が、複数の糸又はフィラメントを含む、請求項 101 に記載の縫合糸。

【請求項 104】

前記縫合糸を構成する前記フィラメントの少なくともいくつかが、前記ポリマーブレンドから作製される、請求項 103 に記載の縫合糸。

【請求項 105】

前記縫合糸がモノフィラメントである、請求項 101 に記載の縫合糸。

【請求項 106】

前記ポリマーからなる類似の縫合糸の吸収時間よりも少なくとも 20 % 短い吸収時間を持つ、請求項 101 に記載の縫合糸。 20

【請求項 107】

前記ポリマーからなる類似の縫合糸が機械的強度ゼロを達成するために必要な時間よりも少なくとも 30 % 短い、機械的強度ゼロを達成するために必要な時間を有する、請求項 101 に記載の縫合糸。

【請求項 108】

前記ポリマーからなる類似の縫合糸の埋め込み前の強度の 75 % 以上の埋め込み前の強度を持つ、請求項 101 に記載の縫合糸。

【請求項 109】

縫合糸サイズと、1 サイズ大きい類似の縫合糸の埋め込み前の強度と同等以上の埋め込み前の強度と、を有し、前記類似の縫合糸が前記ポリマーからなり、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、機械的強度ゼロを達成するための、同等な時間を有する、請求項 101 に記載の縫合糸。 30

【請求項 110】

縫合糸サイズと、1 サイズ大きい類似の縫合糸の埋め込み前の強度と同等以上の埋め込み前の強度と、を有し、

前記類似の縫合糸が前記ポリマーからなり、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、完全な吸収を達成するための、同等な時間を有する、請求項 101 に記載の縫合糸。

【請求項 111】

縫合糸サイズと、1 サイズ大きい類似の縫合糸の埋め込み前の強度と同等以上の埋め込み前の強度と、を有し、

前記類似の縫合糸が前記ポリマーからなり、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、機械的強度ゼロを達成するための、同等な時間を有し、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、完全な吸収を達成するための、同等な時間を有する、請求項 101 に記載の縫合糸。 40

【請求項 112】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントが、88 重量 % ~ 92 重量 % の重合グリコリドと、8 重量 % ~ 12 重量 % の重合ラクチドと、を含むポリ(ラクチド - コ - グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記縫合糸が、0.48 mm (19 ミル) の直径と、 50

89.0 ニュートン(20 ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、  
埋め込み後5日目に53.4ニュートン(12 ポンド)の最小引張り強度と、  
埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し  
前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項101に記載の縫合糸。

【請求項113】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%~92重量%の重合グリコリドと、8重量%~12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.41mm(16ミル)の直径と、66.7ニュートン(15 ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に42.3ニュートン(9.5 ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に、引張り強度を有さない状態から前記埋め込み前の引張り強度の5%までの状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項101に記載の縫合糸。  
10

【請求項114】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%~92重量%の重合グリコリドと、8重量%~12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.33mm(13ミル)の直径と、48.9ニュートン(11 ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に31.1ニュートン(7 ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項101に記載の縫合糸。  
20

【請求項115】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%~92重量%の重合グリコリドと、8重量%~12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.25mm(10ミル)の直径と、33.4ニュートン(7.5 ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に20.0ニュートン(4.5 ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項101に記載の縫合糸。  
30

【請求項116】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%~92重量%の重合グリコリドと、8重量%~12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.20mm(8ミル)の直径と、20.5ニュートン(4.6 ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に13.3ニュートン(3 ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項101に記載の縫合糸。  
40

【請求項117】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%~92重量%の重合グリコリドと、8重量%~12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.15mm(6ミル)の直径と、11.6ニュートン(2.6 ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に7.12ニュートン(1.6 ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項101に記載の縫合糸。  
40

【請求項118】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%~92重量%の重合グリコリドと、8重量%~12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.08mm(3.3ミル)の直径と、5.34ニュートン(1.2 ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に3.4ニュートン(0.8 ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項101に記載の縫合糸。  
50

ンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に3.34ニュートン(0.75ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項101に記載の縫合糸。

【請求項119】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%~92重量%の重合グリコリドと、8重量%~12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.06mm(2.4ミル)の直径と、2.36ニュートン(0.53ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に1.78ニュートン(0.40ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項101に記載の縫合糸。

【請求項120】

前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、88重量%~92重量%の重合グリコリドと、8重量%~12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、0.05mm(1.8ミル)の直径と、2.00ニュートン(0.45ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に1.33ニュートン(0.30ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後42日以内に吸収される、請求項101に記載の縫合糸。

【請求項121】

抗菌剤を更に含む、請求項112に記載の縫合糸。

【請求項122】

抗菌剤を更に含む、請求項113に記載の縫合糸。

【請求項123】

抗菌剤を更に含む、請求項114に記載の縫合糸。

【請求項124】

抗菌剤を更に含む、請求項115に記載の縫合糸。

30

【請求項125】

抗菌剤を更に含む、請求項116に記載の縫合糸。

【請求項126】

抗菌剤を更に含む、請求項117に記載の縫合糸。

【請求項127】

抗菌剤を更に含む、請求項118に記載の縫合糸。

【請求項128】

抗菌剤を更に含む、請求項119に記載の縫合糸。

【請求項129】

抗菌剤を更に含む、請求項120に記載の縫合糸。

40

【請求項130】

1.5%~2.2%の酸性度を有する、請求項101に記載の縫合糸。

【請求項131】

エチレンオキシド殺菌により殺菌される、請求項94に記載の医療デバイス。

【請求項132】

ガンマ線照射以外の方法により殺菌される、請求項94に記載の医療デバイス。

【請求項133】

前記デバイスが、射出成形、溶融押出、吹込み成形、溶液紡糸、スパンボンド、メルトプロー、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるプロセスによって作製される、請求項94に記載の医療デバイス。

50

## 【請求項 1 3 4】

埋め込み型医療デバイスの製造方法であって、  
 吸収性ポリマーブレンドを提供する工程であって、前記ポリマーブレンドが、  
 ポリマーとオリゴマーとの混合物を含み、前記ポリマーが、前記オリゴマーの重量平均  
 分子量より高い重量平均分子量を有し、  
前記ポリマーおよび前記オリゴマーの少なくとも 1 つが、末端キャップを少なくとも部  
 分的に有し、

前記末端キャップ基が、前記ポリマーおよび前記オリゴマーの末端にあるカルボン酸基  
をキャップせず、かつ、フリーのカルボン酸単位を有し、

前記ポリマーとオリゴマーとはどちらも、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマ  
 ーである、工程と、

前記ポリマーと前記オリゴマーとを乾式ブレンドして、均一な混合物を得る工程と、

前記均一な混合物を医療デバイスに加工する工程と、を含む、製造方法。

## 【請求項 1 3 5】

前記加工することが、射出成形、溶融押出、吹込み成形、溶液紡糸、スパンボンド、メルトプロー、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるプロセスを含む、請求項  
 1 3 4 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

10

本発明が関与する技術分野は吸収性ポリマーであり、詳細には、高い初期機械的強度を  
 有し、かつ埋め込み後の機械的特性の損失が制御された及び／又は吸収時間が制御された  
 、医療デバイス、特に縫合糸の製造に有用な吸収性ポリマーブレンドである。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

吸収性ポリマー及びそのようなポリマーから作製される医療デバイスは、当該技術分野  
 において既知である。従来の吸収性ポリマーとしては、ポリ乳酸、ポリ(p-ジオキサン)  
 、ポリグリコール酸、及びラクチド、グリコリド、p-ジオキサン、トリメチレン  
 カーボネート、-カプロラクトンの様々な組み合わせでのコポリマー等が挙げられる。

吸収性ポリマーの化学反応は、ポリマーが、例えば、加水分解によって生体内で破壊され  
 、副生成物が患者の身体から代謝されるか、ないしは別の方法で排せつされるように設計  
 される。吸収性ポリマーから作製される埋め込み型医療デバイスを使用することによる利  
 点は数多くあり、例えば、インプラントがその機能を果たした後、このインプラントを取り  
 出すために更なる手術を行う必要性が排除されることが含まれる。創傷閉鎖機能について  
 言えば、インプラントが「一時的に存在すること」が望ましい場合、組織が治癒するまで  
 理想的な支持を提供することができる。

20

## 【0 0 0 3】

吸収性は、生体吸収性、再吸収性、生体再吸収性、分解性又は生分解性も包含し得る総  
 称であることを意図している。

## 【0 0 0 4】

30

医療デバイスを製造するために従来使用してきた吸収性ポリマーは、場合によっては  
 、製造された医療デバイスに特定の特徴及び特性をもたらすように設計された、吸収性ポ  
 リマーとコポリマーのポリマーブレンドであり、こうした特徴及び特性には、吸収速度、  
 機械的性質(例えば、破壊強度)、埋め込み後の保持、及び寸法安定性が挙げられる。

## 【0 0 0 5】

吸収性ポリマー及びポリマーブレンドから医療デバイスを製造するために用いられる従  
 来のプロセスは、数多く存在する。これらのプロセスには、射出成形、溶媒流延、押出、  
 機械加工、切断、並びに様々な組み合わせ及び等価物が含まれる。特に有用かつ一般的な  
 製造方法は、従来の射出成形プロセス及び押出法を用いる熱形成である。

## 【0 0 0 6】

40

50

埋め込み後の機械的特性の保持は、多くの場合、吸収性医療デバイスの非常に重要な機能である。デバイスは、組織が十分に治癒するまで機械的完全性を保持しなければならない。身体組織によっては、治癒するのにより時間がかかり、機械的完全性をより長く保持する必要がある。これは、血管新生が不十分である組織と関連している場合が多い。同様に、所定の患者（例えば、糖尿病患者）は、治癒が遅い傾向があり得るというような他の状況が存在する。しかしながら、治癒が早く生じるというような状況は多くあり、これは優れた血管新生と関連しており、その場合には縫合糸などの吸収の早い医療デバイスを使用する必要がある。そのような吸収の早い縫合糸を使用することができる場合の例としては、小児手術、口腔外科手術、会陰切開術及び浅い創傷の閉鎖の後の腹膜修復などが挙げられる。

10

#### 【0007】

速やかな治癒が起こる場合、医療デバイスの機械的保持特性は、特性のより急激な損失を反映し得る。この急激な損失に付随するのは吸収（生体吸収又は再吸収）の速度、つまり、医療デバイスが手術部位から消失するのに要する時間である。

#### 【0008】

機械的特性の迅速な損失を達成するために利用されてきた1つの方法は、前加水分解及び／又はガンマ線照射の使用である。例えば、Hinschは欧州特許第0 853 949 (B1)号において、加水分解可能な再吸収性の外科用縫合材料の再吸収時間を短縮するための処理方法について記述しており、該処理方法では、外科用縫合材料は、4～10の範囲のpH指数を有する加水分解緩衝液中で、10時間から100時間にわたり30～65の範囲の温度でインキュベートされる。

20

#### 【0009】

吸収性縫合材料の吸収時間を短縮するために、縫合材料を、例えば、コバルト60ガンマ線照射で製造中に照射することもまた知られている。そのような照射プロセスにより縫合材料のポリマー構造に欠陥が生じ、その結果、引張り強度が加速度的に低下し、かつ縫合材料の埋め込み後の生体内での吸収時間が短縮される。生体内での吸収時間を確実に調節し、かつ埋め込み後の機械的特性の損失を確実に制御するために、製造環境においてガンマ線照射を使用するのは、様々な理由から困難な場合が多い。そのような理由としては、高い精度が要求されること、及び他の重要な特性に想定外の損傷を与えること（例えば、変色など）が挙げられる。

30

#### 【0010】

しかしながら、前加水分解及びガンマ線照射によるそのような処理は、デバイスの機械的特性にマイナスの影響を及ぼす可能性があることは周知である。したがって、例えば、吸収が早いとされている縫合糸は、標準的な吸収性縫合糸対応物と比べて初期強度が低い場合が多い。

#### 【0011】

ある種の外科手術では、創傷閉鎖デバイスの機械的特性、特に引張り強度は、臨床的に非常に重要であり、これら創傷閉鎖デバイス（例えば、縫合糸など）では、高強度が一般的に好ましい。ETHICON, Inc. (Somerville, NJ 08876) から販売され、VICRYL RAPIDE (商標) (ポリラクチン910) として知られている、市販の吸収の早い編組縫合糸は、標準的な吸収性の対応物であるコーティングされたVICRYL (商標) (ポリラクチン910) 縫合糸の約60%の引張り強度を示す。

40

#### 【0012】

機械的特性を迅速に失いかつ迅速に吸収されるが、それにもかかわらず標準的な吸収性の対応物が示す機械的特性に匹敵する高い初期機械的特性をもたらす新規な医療デバイスの必要性が、当該技術分野において依然として存在する。

#### 【0013】

迅速な吸収に関する問題に対処する試みが従来技術においてなされてきた。Rose及びHardwickは米国特許第7,524,891号の中で、特定のカルボン酸並びに

50

それらの誘導体及び無水物をポリ(乳酸)に添加して均一なブレンドを形成すると、吸収がより早くなると記述している。当該発明者らは添加物の量を10重量パーセントに限定していることに留意されたい。当該発明者らは、添加物が完全に混合され、誘導体を形成するようにポリ(乳酸)と反応しない系について明確に説明している。

#### 【0014】

改善された強度に関する問題に対処する試みが従来技術においてなされてきた。例えば、Brownは、「Multimodal High Strength Devices And Composites」と題する米国特許出願公開第2009/0274742(A1)号(以下「'742」という)の中で、第1の分子量を有する第1のポリマー成分と、第1の成分の分子量より低い分子量を有する少なくとも第2のポリマー成分とのブレンドを含み、ブレンドに含まれるポリマー成分が単軸、2軸又は3軸の配向にある、配向性移植可能生分解性マルチモーダルデバイスを開示している。Brownは、高分子量のポリラクチド(例えば、IV = 4.51 dL/g)と、このポリマーの分子量が大幅に低い形態(Mw = 5,040 Da、Mn = 3,827 Da)とのブレンドにおいて高い機械的特性が得られたが、弾性率の増加のみを示し、最大応力の増加は示さないと述べている。更に、Brownは'742において、添加物がポリマー成分の10重量%以下の量で混合されると、高分子量のポリラクチドに比べて吸収速度がより早くなることに言及している。

#### 【0015】

米国特許出願公開第2007/0149640(A1)号には、二峰性生体吸収性ポリマー組成物が開示されている。当該組成物は、第1の分子量分布を有するように重合された生体吸収性ポリマーの第1の量と、第2の分子量分布を有するように重合された前記生体吸収性ポリマーの第2の量と、を含み、20,000~約50,000ダルトンの重量平均分子量を有する。前記第1の分子量分布と前記第2の分子量分布との重量平均分子量比は、少なくとも2:1であり、前記第1の量の前記生体吸収性ポリマーと第2の量の前記生体吸収性ポリマーとの実質的に均一なブレンドは、約50/50重量/重量%~約95/5重量/重量%の比率において形成される。医療デバイス及び医療デバイスの製造方法も開示されている。

#### 【0016】

米国特許出願公開第2009/0118241(A1)号には、二峰性生体吸収性ポリマー組成物が開示されている。組成物は、第1の分子量分布を有するように重合された生体吸収性ポリマーの第1の量と、第2の分子量分布を有するように重合された生体吸収性ポリマーの第2の量と、を含み、約10,000~約50,000ダルトンの重量平均分子量を有する。前記第1の分子量分布と前記第2の分子量分布との重量平均分子量比は、少なくとも2:1であり、前記第1の量の前記生体吸収性ポリマーと前記第2の量の前記生体吸収性ポリマーとの実質的に均一なブレンドは、約50/50~約95/5重量/重量%の比率において形成される。医療デバイス、医療デバイスの製造方法、及び半結晶性ポリマーブレンドのメルトブロー法も開示されている。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0017】

かかるポリマーブレンドは既知であるが、剛性、生体内(その場)保持強度、寸法安定性、生体内吸収性、及び製造可能性を含む特徴が改善された医療デバイスを提供する、高精度で制御可能な吸収速度を有する新規な吸収性ポリマー材料の必要性が、当該技術分野において依然として存在する。高い初期機械的特性を示すと同時に、埋め込み後の吸収を早め、かつ機械的特性の損失を早める特定の必要性が存在する。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0018】

本発明の目的は、溶融プロセス(例えば、押出成形又は射出成形)によって新規な吸収性医療デバイス及び医療デバイスの構成要素を製造するために、製造プロセスにおいて使

10

20

30

40

50

用することができる、新規な吸収性ポリマーブレンドを提供することである。医療デバイスが縫合糸の形態である場合、前記縫合糸は、同等な組成物を有する従来の縫合糸に比べて、埋め込みの際、並びに重篤な創傷の治癒期間中（例えば、埋め込み後約5～7日）に、優れた機械的特性（例えば、高い破壊強度）を有する。前記重篤な創傷の治癒期間が経過した時点で、上記縫合糸は、例えば、埋め込み後約14日目に、迅速であるが制御された機械的特性の損失を、また例えば、埋め込み後約42日以内に、迅速であるが制御された吸収を示す。

#### 【0019】

したがって、新規な吸収性ポリマーブレンド組成物が開示される。ポリマーブレンドは、第1の吸収性ポリマー成分と第2の吸収性ポリマー成分との混合物であり、第1のポリマー成分は、第2のポリマー成分の重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、前記成分の少なくとも1つは、カルボン酸基により少なくとも部分的に末端キャップされている。

10

#### 【0020】

低い重量平均分子量を有する第2のポリマー成分はまた、オリゴマー又はオリゴマー成分として特徴付けることもできる。

#### 【0021】

本発明の一態様では、吸収性ポリマーブレンドは、グリコリドポリマー又はラクチド／グリコリドコポリマーを約65重量%～約97.5重量%含む第1の吸収性ポリマー成分を含み、ラクチド／グリコリドコポリマーは、0モル%～約20モル%の重合ラクチドと、約80モル%～約100モル%の重合グリコリドと、を含む。第2の吸収性ポリマー成分は、グリコリドポリマー、又は0モル%～約20モル%の重合ラクチドと、約80モル%～約100モル%の重合グリコリドと、を含む、ラクチド／グリコリドコポリマーである。

20

#### 【0022】

本発明の別の態様は、熱処理された吸収性ポリマーブレンド組成物である。ポリマーブレンドは、第1の吸収性ポリマー成分と第2の吸収性ポリマー成分とを有する。第1のポリマー成分は、第2のポリマー成分の重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、前記成分の少なくとも1つは、カルボン酸基により少なくとも部分的に末端キャップされている。

30

#### 【0023】

本発明の更に別の態様は、新規な吸収性医療デバイスである。医療デバイスは、第1の吸収性ポリマー成分と第2の吸収性ポリマー成分との吸収性ポリマーブレンドを含む。第1のポリマー成分は、第2のポリマー成分の重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、前記成分の少なくとも1つは、カルボン酸基により少なくとも部分的に末端キャップされている。

#### 【0024】

本発明の更に別の態様は、医療デバイスの製造方法である。本方法は、吸収性ポリマーブレンドを処理する工程を含む。ポリマーブレンドは、第1の吸収性ポリマー成分と第2の吸収性ポリマー成分とを有する。第1のポリマー成分は、第2のポリマー成分の重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、前記成分の少なくとも1つは、カルボン酸基により少なくとも部分的に末端キャップされている。

40

#### 【0025】

本発明の更なる態様は、上述の医療デバイス及び方法を含み、ポリマーブレンドは熱処理される。本ブレンドは熱処理によって形成することができ、物品は、本ブレンドから熱処理によって製造することができる。

#### 【0026】

本発明のこれらの並びに他の態様及び利点は、以下の説明文及び添付図面からより明らかとなるであろう。

#### 【図面の簡単な説明】

50

## 【0027】

【図1A】様々な編組縫合糸構造を示す。

【図1B】様々な編組縫合糸構造を示す。

【図1C】様々な編組縫合糸構造を示す。

【図1D】様々な編組縫合糸構造を示す。

【図2】外科用縫合針と並べられたモノフィラメント縫合糸の図である。

【図3】成形された外科用タックの図である。

【図4】従来技術の通常に吸収するポリ(ラクチド-コ-グリコリド)マルチフィラメント縫合糸、従来技術の速吸収性ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)マルチフィラメント縫合糸、及び本発明の速吸収性ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)マルチフィラメント縫合糸に関する、埋め込み時間の関数としての破壊強度のプロットである。  
10

【図5】水性緩衝液中、pH 7.27、及び摂氏37度において、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)マルチフィラメント縫合糸の初期破壊強度が50%まで降下するのに要する時間の、酸性度の割合の関数としてのプロットである。

【図6】水性緩衝液中、pH 7.27、及び摂氏37度において、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)マルチフィラメント縫合糸の初期破壊強度が100%まで降下するのに要する時間の、酸性度の割合の関数としてのプロットである。

【図7】最大酸性度とIR<sub>2</sub>の値を対比させたプロットである。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0028】

様々な方法で酸性度を表現できることは当業者には明らかである。表現方法には1グラム当たりのミリグラム当量(meq/グラム)が含まれる。我々は、本明細書で用いる酸性度の概念を定義することを意図する。対象としている樹脂の鎖に結合しているカルボン酸基のモル数を求める。樹脂がポリラクトンの場合、前記樹脂に配合されたラクトンモノマーのモル数を求める。酸性度は、本明細書では、鎖に結合している上記カルボン酸基のモル数を、上記樹脂に配合されたラクトンモノマーのモル数で除したものとして定義される。ラクトンから形成されていないポリマーの繰り返し単位を含有する場合、繰り返し単位のモル数が含められる。

## 【0029】

よって、樹脂が90モルの重合グリコリドと10モルの重合ラクチドとを含有して形成され、1.7モルのカルボン酸基に相当する末端基を有すると仮定した場合、樹脂の酸性度は、1.7% [100 × 1.7 / (90 + 10) = 1.7] として計算することができる。別の例では、樹脂が81モルの重合グリコリドと、9モルの重合ラクチドと、10モルのヘキサメチレンアジペートの繰り返し単位と、を含有して形成され、2.0モルのカルボン酸基に相当する末端基を有すると仮定した場合、樹脂の酸性度は、2.0% [100 × 2.0 / (81 + 9 + 10) = 2.0] として計算することができる。

## 【0030】

ポリグリコリド又はグリコリドに富むコポリマーベースの外科用縫合糸では、最小酸性度は0.3%であり、配合することができ、かつ高い機械的特性を可能にすることができる最大酸性度は、分子量が低い方のブレンド成分の分子量に依存する。分子量が低い方の成分が、80,000ダルトンの重量平均分子量を有する高分子量のブレンド成分とブレンドされる場合、酸性度の最大限度は、分子量が低い方のブレンド成分値に対する開始剤の割合IR<sub>2</sub>が10である場合には、約12%であり、IR<sub>2</sub>が20である場合には、酸性度の最大限度は約6%である。

## 【0031】

我々は、分子量が低い方の成分が、80,000ダルトンの重量平均分子量を有する高分子量のブレンド成分とブレンドされる場合、分子量が低い方のブレンド成分値に対する開始剤の割合であるIR<sub>2</sub>の関数としての酸性度の最大限度は、次の式によって記述できると決定した。

$$\text{最大酸性度} = 110 \times IR_2^{-0.983}$$

## 【0032】

我々は、分子量が低い方の成分が、120,000ダルトンの重量平均分子量を有する高分子量のブレンド成分とブレンドされる場合、分子量が低い方のブレンド成分値に対する開始剤の割合であるIR<sub>2</sub>の関数としての酸性度の最大限度は、次の式によって記述できること決定した。

$$\text{最大酸性度} = 140 \times IR_2^{-0.994} \quad (2)$$

## 【0033】

開始剤の割合IRは、開始剤のモルをモノマーの全モルで除した割合として定義される。IR<sub>1</sub>は、第1のブレンド成分の開始剤の割合を指し、IR<sub>2</sub>は、第2のブレンド成分の開始剤の割合を指す。

10

## 【0034】

本発明のいくつかの実施形態では、IR<sub>1</sub>値は約250～約1200の範囲であり得、IR<sub>2</sub>値は約8～約100の範囲であり得る。

## 【0035】

よって、本発明の新規なブレンドに配合することができる酸の最大量は、R<sub>2</sub>値、並びに高分子量のブレンド成分の分子量に依存する。したがって、IR<sub>2</sub>の値が10であるとき、高分子量成分の重量平均分子量が80,000ダルトンである場合には、最大酸価は約12%となり、高分子量成分の重量平均分子量が120,000ダルトンである場合には、最大酸価は約14%となる。それに応じて、IR<sub>2</sub>の値が20であるとき、高分子量成分の重量平均分子量が80,000ダルトンである場合には、最大酸価は約6%となり、高分子量成分の重量平均分子量が120,000ダルトンである場合には、最大酸価は約7%となる。

20

## 【0036】

IR<sub>2</sub>の値が低いほど、より高い最大酸性度が可能となる。例えば、第1のポリマー成分が80,000ダルトンの重量平均分子量を有する場合、最大酸性度は約20%であり、第1のポリマー成分が120,000ダルトンの重量平均分子量を有する場合、最大酸性度は約26.5%である。

30

## 【0037】

本発明の新規なポリマーブレンドは、吸収性ポリエステル(コ)ポリマー及び(コ)オリゴマーから製造される。好ましくは、これらブレンド成分の1つは、グリコリド/ラクチドコポリマーである。別のブレンド成分は、相当な数の末端基が本質的に酸性であるグリコリド/ラクチドコオリゴマーである。

## 【0038】

グリコリド/ラクチドコポリマーは、従来の方法で製造される。好ましい製造方法は以下の通りである。ラクトンモノマーは、アルコール反応開始剤、好適な触媒、及び必要に応じて染料と共に、従来の攪拌されたポット反応器に充填される。バージして酸素を除去した後、窒素雰囲気下で、その反応物を攪拌しながら加熱し、開環重合を行う。適当な時間の後、形成された樹脂は排出され、適切にサイズ調整される。樹脂粒子は、脱揮プロセスに供され、続いて真空下で保存される。本発明の新規なブレンドに有用なグリコリドに富むコポリマー中の重合グリコリド及び重合ラクチドのモルパーセントは、所望の特性を提供するために様々であり得る。典型的には、グリコリドに富むポリマー中の重合グリコリドのモルパーセントは、約80%～約100%、より典型的には約85%～約95%、好ましくは約88%～約92%となる。グリコリドに富むポリマー中の重合グリコリドが100%の場合、このポリマーはポリグリコリドであり、ポリグリコリドは一部の手術用途で好ましい。典型的には、グリコリドに富むポリマー中の重合ラクチドのモルパーセントは、約0%～約20%、より典型的には約5%～約15%、好ましくは約8%～約12%となる。

40

## 【0039】

我々は、本発明のポリマーは、スズ触媒又はチタン触媒などの金属系触媒を使用して作製され得ることを見出した。スズ触媒としては、第一スズオクトエート及び塩化第一スズ

50

が挙げられる。我々はまた、触媒の濃度は、金属含有量に対して約3～30 ppmの範囲が有利であることを見出した。

#### 【0040】

本発明の新規なブレンド中に存在する分子量が高い方のポリマー成分の量及び分子量が低い方のポリマー成分の量はそれぞれ、所望の特徴及び特性をもたらすのに十分に有効である。本発明の新規な吸収性ポリマーブレンドは、分子量が低い方の成分を、典型的に約1.25重量%～約5.0重量%、より典型的には約1.2重量%～約2.2重量%含有する。典型的には、ブレンドの残部は高分子量成分からなる。

#### 【0041】

表1に、本発明の新規なポリマーブレンドのパラメータ及び範囲を記載する。本願全体を通じて、IV<sub>1</sub>はブレンド成分1の固有粘度を指し、IV<sub>2</sub>はブレンド成分2の固有粘度を指し、IV<sub>ブレンド</sub>はブレンドの固有粘度を指す。同様に、M<sub>w1</sub>はブレンド成分1の重量平均分子量を指し、M<sub>w2</sub>はブレンド成分2の重量平均分子量を指し、M<sub>w</sub><sub>ブレンド</sub>はブレンドの重量平均分子量を指し、M<sub>w</sub><sub>繊維</sub>は繊維の重量平均分子量を指す。固有粘度の測定は、約0.1g/dLの濃度で25にてヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)中で行われた。

#### 【0042】

##### 【表1】

表1

要因	寸法	最小値	好ましい作動範囲	最大値
IV <sub>1</sub>	dL/g	0.9	1.4～1.7 好ましい範囲: 1.45～1.55	2.5
IV <sub>2</sub>		0.1	0.20～0.25 好ましい範囲: 0.22～0.23	0.65
IV <sub>ブレンド</sub>		0.8	1.1～1.4 最も多く観察された範囲: 1.15～1.25	2
IV <sub>繊維</sub>		0.5	0.90～1.05 最も多く観察された範囲: 0.95～1.0	1.8
M <sub>w1</sub>	ダルトン	42,000	75,000～100,000 最も多く選択された範囲: 80,000～90,000	175,000
M <sub>w2</sub>		1,400	4,700～5,200 最も多く選択された範囲: 4,800～5,000	24,000
M <sub>w</sub> <sub>ブレンド</sub>		35,000	55,000～75,000 最も多く観察された範囲: 58,000～65,000	120,000
M <sub>w</sub> <sub>繊維</sub>		18,000	40,000～55,000 最も多く観察された範囲: 42,000～46,000	100,000
酸性度	比率(%)	0.3	1.2～2.2 ほとんどの場合 1.7	23、M <sub>w</sub> が80kダルトンの樹脂とブレンドした場合 <sup>(1)</sup> 28、M <sub>w</sub> が120kダルトンの樹脂とブレンドした場合 <sup>(1)</sup>
低分子量成分の重量%	比率(%)	1.25 (IR <sub>2</sub> は5と仮定)	12～22 (IR <sub>2</sub> は20を使用)	約50重量% <sup>(1)</sup>

(1) 最大酸性度は、特定用途(縫合糸など)、高分子量成分のM<sub>w</sub>、及びIR<sub>2</sub>の値に依存する。

(2) 表1にはIV<sub>繊維</sub>及びM<sub>w</sub><sub>繊維</sub>が挙げられているが、これらの表記は、繊維だけでなく、本発明のポリマーブレンドから作製されるあらゆる医療デバイスに適用される。

#### 【0043】

場合によっては、物品は、ブレンド成分から熱処理によって直接作製されてもよい。この例としては、ブレンド成分の物理的混合物の直接溶融押出、又はブレンド成分の物理的

10

20

30

40

50

混合物の直接射出成形が挙げられる。明確化のために言うと、ブレンド成分の物理的混合物は、成形装置、押出機、射出成形機等の供給ホッパに導入される。

#### 【0044】

主題発明の4種類の個々のブレンドを形成し、マルチフィラメントの押出及び配向を経て糸に変換した。糸を更に処理してサイズ2/0の編組とした。4種類のブレンドは、実施例に記載されているものと類似して、酸性度1.7%を有するように形成された。編組をコーティングして、潤滑性及び関連量のトリクロサン抗菌剤をもたらした。コーティングされた編組をエチレンオキシド(EO)で殺菌した。

#### 【0045】

ポリマーブレンドの固有粘度測定値、及びポリマーブレンドから製造される糸の引っ張り強さ、並びにゲル透過クロマトグラフィー(GPC)から収集された分子量データ、及び対応する編組に対して行われたIV測定値を、表10~12にまとめる。本願全体を通じて、 $M_w$ は重量平均分子量を指し、 $M_n$ は数平均分子量を指し、 $M_z$ はZ平均分子量を指す。

#### 【0046】

GPC用サンプルを約2mg/mLでヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)に溶解させた。固体が全て溶解した後、各溶液を0.45μmのディスクフィルタで濾過してGPCバイアルに入れ、分析した。分析に使用したGPC/MALLSシステムは、Waters 2695 HPLC、Wyatt Optilab rEX屈折計、及びWyatt HELEOS II多角度レーザー光散乱検出器を備えた。Polymer Laboratories製の2つのPL HFIPゲルカラム(9μm、内径300mm×7.5mm)を分離のために使用した。カラム温度を40℃に設定した。HFIPを0.01Mの臭化リチウム(LiBr)と共に移動相として使用し、0.7mL/分の定流量で供給した。注入量は70μLであった。機器の操作及びデータ分析には、Empower(Waters)及びAstra(Wyatt)ソフトウェアの両方を使用した。

#### 【0047】

EO殺菌後の上記編組に関するGPCから収集した分子量データ、及び固有粘度測定値を下の表12に示す。

#### 【0048】

ポリグリコリドホモポリマー又はグリコリドに富むグリコリド/ラクチドコポリマーは、化学分析によって特性評価することができる。これら特性としては、本発明のポリマーブレンドの樹脂に関してヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)中で25%及び0.1g/dLの濃度で測定された、約0.8~約2dL/gの固有粘度範囲が挙げられるが、これに限定されるものではない。ゲル透過クロマトグラフィー分析により、重量平均分子量が約35,000~120,000ダルトンであることが示された。高分子量の樹脂を使用することができるが、ブレンドを形成するため及び医療デバイスを形成するために使用される処理装置が、これらの高分子量に固有の溶融粘度を処理することが可能であること、及びある用途に望ましくあり得ることが条件であることが理解されるべきである。例えば、いくつかの応用において、2.5dL/gの固有粘度を有する樹脂が、ある特性(例えば、高強度等など)を必要とする医療デバイスを製造するために必要とされ得る。本発明の新規なポリマーブレンドは、典型的には、約185~224℃での融解転移、約35~約45℃のガラス転移温度、及び約30~約50%の結晶化度レベルを有すること。

#### 【0049】

核磁気共鳴分析により、乾燥した共重合樹脂が、グリコリドとラクチドとのランダムコポリマーであることが確認された。ラクチドの様々な異性体、例えば、L(-)-ラクチド若しくはD(+)-ラクチド又はメソ-ラクチドなどを使用することができることが理解されよう。

#### 【0050】

本発明のポリマーブレンドの特徴は、外科用デバイスが意図するように機能するが、同

10

20

30

40

50

様の組成の在来型合成吸収性ポリマーよりもはるかに迅速な速度で、それらの機械的特性を失うのを可能とするのに必要な物理的特性を提供するために、十分に有効である。

#### 【0051】

本発明の目的のため、我々は、キャップ又は末端キャップという用語を定義することを望む。キャップ又は末端キャップは、ポリマー鎖末端の化学修飾である。これら用語はまた、低分子量のポリマー又はオリゴマーの鎖末端の化学修飾を指す。明瞭化のため、反応開始剤及びラクトンモノマーを用いて開始される開環重合について考えてみる。まず、1-ドデカノールなどの1官能性アルコール開始剤について考えてみる。この場合、得られるポリマー鎖は、1つの末端にアルキル官能基を有し、もう1つの末端にアルコール官能基を有する。次に、アルコール官能基をカルボキシリル官能基に化学修飾することができる。これは、アルコール鎖末端と、無水ジグリコール酸又は無水コハク酸などの環状無水物と、を反応させることによって、好都合に達成することができる。本願の目的のため、我々は、カルボン酸官能基で末端キャップされるこのポリマーについて記述する。

10

#### 【0052】

同様に、カルボン酸官能基とアルコール基の両方を含有する反応開始剤、例えば、グリコール酸などの使用について検討してもよい。この場合、得られるポリマー鎖は、1つの末端にカルボン酸官能基を有し、もう1つの末端にアルコール官能基を有する。次に、アルコール官能基をカルボン酸官能基に化学修飾することができる。本願の目的のため、我々は、このカルボン酸官能基で末端キャップされるポリマーについて記述する。明確化のために言うと、我々は、その末端が、例えば、環状無水物との更なる反応によってカルボン酸に変換されるまで、グリコール酸開始ポリマーが末端キャップされるとは考えない。

20

#### 【0053】

最後に、アルコール官能基を2つ含有する反応開始剤、例えば、エチレングリコールなどの使用について検討してもよい。この場合、得られるポリマー鎖は、両末端にアルコール官能基を有する。次に、これらアルコール官能基をカルボン酸官能基に化学修飾することができる。本願の目的のため、我々は、カルボン酸官能基で末端キャップされる後者の2つのポリマーについて記述する。

#### 【0054】

様々な方法でキャップを達成することができることは、当業者にとって明確であろう。このような方法は、例えば、鎖両末端の直接酸化も包含し得る。

30

#### 【0055】

本発明の一実施形態では、ポリマーブレンドは従来の染料を含む。染料は臨床用途で許容されるものでなければならず、例えば、非限定的に、D & C バイオレット No. 2、及び D & C 青 No. 6、並びにこれらの類似の組み合わせが挙げられる。ブレンド成分の1つ以上が着色されてもよく、又はブレンド配合段階の間に染料を導入してもよいことに留意されたい。更に、別の実施形態では、ブレンドの1つのポリマー成分は、所与の濃度の第1の染料で着色されてもよく、第2のポリマー成分は、同じ又は別の濃度の同じ又は別の染料で着色されてもよい。

#### 【0056】

本発明の新規なポリマーブレンドは、従来の処理装置を用いて様々な従来のプロセスにより個々の成分から製造することができる。製造プロセスの例としては、開環及び重縮合型の化学反応、脱揮発及び樹脂乾燥、回転式乾燥機における乾式混合、溶液混合、押出溶融混合、射出成形、熱アニーリング、並びにエチレンオキシド滅菌プロセスが挙げられる。それに続く混合物の溶融ブレンドを伴う乾式混合への代替は、2つ以上の従来のフィーダー、好ましくはブレンドされる成分を押出機に供給するロスインウェイトフィーダーの使用が含まれ得、この押出機は、単軸押出機又は2軸押出機であり得る。

40

#### 【0057】

あるいは、例えば、共押出において、複数の押出機を使用してブレンド成分の溶融物を送給してもよい。本発明の新規なポリマーブレンドは、従来の熱処理により形成することができる。本発明のポリマーブレンドを形成するための熱処理の例としては、2軸混合又

50

は単軸押出、共押出、同時ベント式スクリューの真空脱揮を伴う2軸混合、熱脱揮を用いた真空中回転式乾燥、高温での溶媒抽出によるモノマーの除去、及び樹脂アニーリングを含むことができる、押出機における溶融ブレンドが挙げられる。

#### 【0058】

ポリマー成分、及び本発明のブレンドは、ペレット化、造粒法、及び粉碎等の従来の手段によってサイズ調整され得る。

#### 【0059】

本発明の更なる実施形態は、押出機又は射出成形機のホッパーに適切にサイズ調整されたブレンド成分の粒子を直接供給する。フィルム又は纖維押出等であるが、これらに限定されない他の処理手法にこの技術を適用することは、当業者には明らかであろう。ポリマープレンド成分の熱履歴の制限は、早期劣化の可能性を避けるのに有利である。熱処理の更なる方法は、射出成形、圧縮成形、吹込み成形、吹込みフィルム、熱成形、フィルム押出、纖維押出、シート押出、プロファイル押出、溶融吹込み不織布押出、共押出、管押出、発泡、ロトモールディング、カレンダリング、及び押出からなる群から選択されるプロセスを含むことができる。前に述べたように、適切にサイズ調整されたブレンド成分の粒子は、これらの熱処理手段を用いた溶融物中でブレンドされ得る。場合によっては、溶液紡糸、ゲル紡糸、及び電子紡糸などの溶液処理技術を用いることが可能であり、また望ましい場合がある。10

#### 【0060】

本発明の新規なポリマープレンドを製造するために使用することができる従来の製造処理装置の他の例としては、継続的に動作する1軸スクリュー式混合機及び2軸スクリュー式混合機、又はバッチ式混合機を挙げることができる。20

#### 【0061】

装置は、所望のバッチサイズを効果的に提供するために十分な大きさとされる。かかる装置の例としては、例えば、容量サイズが2ガロン～75ガロン又はそれ以上の範囲の化学反応器、例えば、28リットル(1立方フィート)～566リットル(20立方フィート)、又はそれ以上の範囲の脱揮乾燥機、例えば、直径が約2.54cm(1インチ)～約7.6cm(3インチ)の範囲の単軸押出機又は2軸押出機、及び例えば、寸法が約7,000～約40,000kg(約7～約40トン)又はそれ以上の範囲の射出成形機が挙げられる。本発明のポリマープレンドを製造するための好ましい方法及び関連装置は、30実施例7～9において見出すことができる。

#### 【0062】

必要に応じて、本発明のポリマープレンドは、他の従来の成分及び剤を含有し得る。他の成分、添加剤、又は剤は、抗菌特性、制御された薬物の溶出、放射線混濁、及び改善されたオッセオインテグレーション(osseointegration)を含む、本発明のポリマープレンド及び医療デバイスの更なる所望の特性を提供するために存在する。

#### 【0063】

そのような他の成分は、所望の効果又は特性を効果的に提供するのに十分な量で存在する。典型的には、他の補助剤の量は、ブレンドの総重量に対して約0.1重量%～約20重量%、より典型的には約1重量%～約10重量%、好ましくは約2重量%～約5重量%である。40

#### 【0064】

本発明のポリマープレンドに使用することができる様々な治療薬は、膨大である。広くは、本発明の組成物によって投与することができる治療薬としては、抗感染薬、例えば、抗生素質及び抗ウイルス薬が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0065】

そのような他の成分は、所望の効果又は特性を効果的に提供するのに十分な量で存在する。典型的には、他の添加剤の量は、約0.1重量パーセント～約20重量パーセント、より典型的には約1重量パーセント～約10重量パーセント、好ましくは約2重量パーセント～約5重量パーセントである。50

## 【0066】

抗菌剤の例としは、5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール(トリクロサンとしても知られている)等のポリクロロフェノキシフェノールが挙げられる。放射線混濁剤の例には、硫酸バリウムが含まれるが、一方、オッセオインテグレーションの例には、リン酸三カルシウムが含まれる。

## 【0067】

本発明のポリマーブレンドに使用することができる様々な治療薬は、膨大である。一般に、本発明の薬学的組成物によって投与され得る治療薬としては、抗生物質及び抗ウイルス薬等の抗感染薬；鎮痛剤及び鎮痛剤配合剤；食欲抑制剤；駆虫薬；抗関節炎薬；抗ぜんそく薬；接着防止剤；抗痙攣剤；抗うつ薬；抗利尿薬；下痢止め剤；抗ヒスタミン剤；抗炎症剤；抗偏頭痛製剤；避妊薬；制吐薬；抗新生物薬；抗パーキンソン病薬；鎮痙薬；抗精神病薬；解熱薬；鎮痙薬；抗コリン作用薬；交感神経様作用薬；キサンチン誘導体；心血管用製剤(カルシウムチャネル遮断薬及びベータ遮断薬、例えば、ピンドロール、及び抗不整脈薬を含む)；抗高血圧薬；利尿薬；血管拡張薬(一般的な冠状動脈、末梢、及び脳を含む)；中枢神経系刺激薬；咳及び感冒用製剤(うつ血除去薬を含む)；エストラジオール及び他のステロイド(コルチコステロイドを含む)等のホルモン；催眠剤；免疫抑制薬；筋弛緩薬；副交感神経遮断薬；精神刺激薬；鎮静薬；精神安定剤；天然由来か又は遺伝子操作されたタンパク質、多糖類、糖タンパク質、若しくはリボタンパク質；オリゴヌクレオチド、抗体、抗原、コリン作用薬、化学療法薬、止血薬、血栓溶解薬、放射性医薬品、並びに膀胱静止剤等が挙げられるが、これらに限定されない。治療的に有効な用量は、生体外又は生体内方法によって決定されてもよい。それぞれの特定の添加剤について、個々の決定は、必要とされる最適な用量を決定するために行われ得る。所望の結果を得るために効果的な用量濃度の決定は、当業者の範囲内である。添加剤の放出速度はまた、治療すべき治療状態に応じて、有利なプロファイルを決定するために当業者の範囲内で異なり得る。10  
20

## 【0068】

好適なガラス若しくはセラミックとしては、ヒドロキシアパタイト、置換アパタイト、リン酸テトラカルシウム、アルファ-及びベータ-リン酸トリカルシウム、リン酸オクタカルシウム、ブラッシュ石、モネタイト、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、リン酸塩ガラス等のリン酸塩、カルシウム及びマグネシウムの炭酸塩、硫酸塩及び酸化物、並びにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。30

## 【0069】

本発明の新規な吸収性ポリマーブレンドから製造される本発明の新規な吸収性医療デバイスとしては、従来の医療デバイス、特に繊維状デバイス、例えば、モノフィラメント系又はマルチフィラメント系の縫合糸及びメッシュ、織布、不織布、編布、繊維束、コードなど、並びにその他の埋め込み型医療デバイス、例えば、ステープル、タック、クリップ、組織固定装置、メッシュ固定装置、吻合器、縫合糸アンカー、及び骨アンカー、組織及び骨ねじ、骨プレート、人工装具、支持構造物、組織増強装置、組織結紮デバイス、パッチ、基質、組織工学スカフォールド、複合体、骨移植片、薬物送達デバイス、ステント、骨ろう及び骨充填剤、これらの組み合わせ及び等価物などが挙げられるが、これらに限定されない。40

## 【0070】

図1A～Dを参照すると、本発明の新規な吸収性ポリマーブレンドから作製することができる従来の編組外科用縫合糸の図が示されている。縫合糸は、フィラメント糸又はマルチフィラメント糸で作製されているか、又はフィラメント糸又はマルチフィラメント糸から編組されているのがわかり、縫合糸はコア構造を有し得る。従来の外科用縫合針と並べられた本発明の新規な吸収性ポリマーブレンドから作製することができる従来のモノフィラメント縫合糸が図2に示されている。本発明の新規な吸収性ポリマーブレンドから成形することができる外科用タックが図3に示されている。

## 【0071】

この用途の目的上、我々は、縫合糸という用語を、外科用縫合糸、更に広い意味では医療分野で使用される繊維状デバイス、例えば、モノフィラメント糸及びマルチフィラメント糸を意味するために用いることを望む。これらには、外科用メッシュを作るために使用される繊維、任意の既知の加工法によって製造される外科用布及びテープを作るために使用される繊維（編地、織地、不織地等）が含まれるが、これらに限定されない。本発明の縫合糸は、創傷固定、創傷閉鎖、一般的な組織の隣接縫合、及びインプラントの取り付けなどであるがこれらに限定されない種々の用途で使用することができる。

#### 【0072】

現代の外科用縫合糸は、一般に、サイズ5（整形外科用の太い編組縫合糸）からサイズ11/0（例えば、眼科用の細いモノフィラメント縫合糸）にわたる。所定の米国薬局方サイズの糸の実直径は、縫合材料の部類によって異なる。合成吸収性縫合糸の部類の縫合糸の直径は、米国薬局方（U S P : United States Pharmacopeia）並びにヨーロッパ薬局方に列挙されている。通常はU S P規格が用いられる。10

#### 【0073】

我々は、本発明のポリマーブレンドを使用して、有意な初期破壊強度を有し、埋め込みから14日後には機械的強度をほとんど又は全く有さず、埋め込みから約42日後には吸収される、無菌外科用縫合糸を製造することができることを見出した。所与のサイズ（直径）のこうした本発明の縫合糸は、現在入手可能な無菌で速吸収性の市販の縫合糸においては1つ大きなサイズである（埋め込みの14日後に破壊強度のほとんどを失い、約42日後には実質的に吸収される）縫合糸と同じ初期破壊強度を有する。20

#### 【0074】

本発明の医療デバイスのポリマー成分は、ヘキサフルオロイソプロパノール中で2.5及び0.1g/dLの濃度で測定した場合に、少なくとも約0.5dL/gの固有粘度を有するが、但し医療デバイスは当該溶媒中に完全に可溶性である。

#### 【0075】

##### 射出成形

射出成形は、プラスチック工業分野において周知のプロセスである。射出成形は、プラスチックを溶解し、混合し、次いで、溶解樹脂を好適に成形された金型に射出することによって、様々な形状及び大きさの部品を生成するように設計されている。樹脂が固化した後、その部品は、一般に、金型から取り出され、そのプロセスを継続した。30

#### 【0076】

本発明の目的のために、従来の30トンの電気的に制御された射出成形機を使用することができる。本発明のポリマーブレンドは、以下の一般的な方法で処理され得る。ポリマー及びポリマーブレンドは、ホッパから重力によって、窒素バージ下で、加熱されたバレルに供給され得る。ポリマーは、スクリュー型プランジャーによってバレル中を前に移動し、加熱されたチャンバに入る。スクリューが前に前進するにつれて、溶融ポリマー及びポリマーブレンドは、型に接して据え付けられたノズルを通って押し進められ、ポリマー及びポリマーブレンドは、ゲート及びランナーシステムを通って特別に設計された金型キャビティに入る。ブレンドは、金型キャビティの中で部品に形成された後、一定期間にわたり所定の温度で冷却される。次いで、金型から取り外されるか、又は押し出され、ゲート及びランナーから分離される。40

#### 【0077】

本発明のポリマーブレンドの更なる態様は、熱処理の際の重量平均分子量の持続性である。熱処理（例えば、溶融押出）中にそれほど変化しない重量平均分子量を有することによる利益は、そのように製造された加工デバイスの機械的特性をより高くするのが可能となることである。マルチフィラメント糸を製造する場合、糸における最小重量平均分子量が約35,000ダルトンであるのが望ましいことを我々は見出した。熱処理中にポリマーブレンドの重量平均分子量が低下し過ぎると、得られた医療デバイスにおいて最小重量平均分子量を達成するのが困難になり、したがって、部品は最低所要機械的特性を有し得る。50

**【 0 0 7 8 】**

本発明の吸収性ポリマーブレンドの追加の更なる態様は、第3のポリマー成分の配合であり、前記第3のポリマー成分は、非吸収性ポリマー、速吸収性ポリマー、及び遅吸収性ポリマーからなる群から選択される。

**【 0 0 7 9 】**

本発明のポリマーブレンドにより、トリクロサンなどの抗菌剤を含むことができる本発明の医療デバイスの製造が可能となることに留意されたい。特に興味深いのは、この抗菌剤で処理された外科用縫合糸である。埋め込みから14日で破壊強度のほとんどを失い、かつ約42日以内に実質的に吸収される、現在入手可能な無菌で速吸収性の市販の縫合糸は、トリクロサンで処理されていない。かかる縫合糸をトリクロサンを含んで製造しようとする試みは、処理の困難性を伴う。本明細書に記載する本発明のポリマーブレンドを使用することで、埋め込みから14日で破壊強度のほとんどを失い、かつ約42日以内に実質的に吸収される、トリクロサンで処理された無菌外科用縫合糸を製造することができた。10

**【 0 0 8 0 】**

本発明の別の態様は、吸収時間が、第1のポリマー成分から本質的になる類似の縫合糸の吸収時間よりも少なくとも20%短い縫合糸である。更に別の態様は、機械的強度ゼロを達成するのに必要な埋め込み後の時間が、第1のポリマー成分から本質的になる類似の縫合糸が機械的強度ゼロを達成するのに必要な埋め込み後の時間よりも少なくとも30%短い縫合糸である。更に別の態様は、埋め込み前の強度が、第1のポリマー成分から本質的になる類似の縫合糸の埋め込み前の強度の75%以上である縫合糸である。20

**【 0 0 8 1 】**

下記の実施例は本発明の主旨及び実践の説明のためであり、これらに限定されるものではない。

**【 実施例 】****【 0 0 8 2 】****( 実施例 1 )**

末端キャップされていない90 / 10ポリ(L(-)-ラクチド-コ-グリコリド)(開始剤としてドデカノールをIR 800で使用、16 ppmのスズ)の合成

攪拌手段を装備した好適な50ガロンのステンレス鋼オイルジャケット付反応器に、24.66 kgのL(-)-ラクチド及び175.34 kgのグリコリドを、391.89 gのドデカノール及び74.24 gのトルエン中の第一スズオクトエートの33M溶液と共に加えた。反応器を閉じ、13 RPMの回転速度で上向き方向に攪拌しながらページサイクルを開始した。267 Pa(2 Torr)未満の圧力まで反応器を排気し、この条件下少なくとも15分間保持した後、窒素ガスを導入した。真空/窒素ページサイクルを再度繰り返し、確実に乾燥雰囲気とした。30

**【 0 0 8 3 】**

窒素の最終導入の終了時に、圧力は、1気圧をわずかに上回るように調節された。油加熱温度を135まで上昇させた。バッチ温度が120に達したら攪拌器を停止し、下向き方向に13 RPMで再開させた。40

**【 0 0 8 4 】**

バッチ温度、及びオイルジャケットとバッチとの間の温度差( $T_0 - T_B$ )に応じて、容器をコンピュータ制御により様々な速度で加熱した。

**【 0 0 8 5 】**

バッチ温度と室温との隔たりが最大199の場合、 $T_0 - T_B$ は3以下であり、加熱速度は毎時42であり、 $T_0 - T_B$ が3を超える場合、加熱速度は毎時24であった。バッチ温度が170に達したら、攪拌速度を6 RPMに低下させた。バッチの溶融質量が200に達したら、反応を更に100分間継続させた。油温を毎時30の平均速度で上昇させ、199~205に維持した。

**【 0 0 8 6 】**

10

20

30

40

50

反応時間の最後に油温を 212 ℃まで上昇させ、ポリマー溶融ポンプを使用して、容器から水中ペレタイザの中へとポリマーを排出させた。ペレット化の間、ペレット化されたポリマーを遠心乾燥機に移し、そこで大きすぎる材料を粒塊キャッチシュー (catcher chute) で分離した。25 mg の平均ペレット重量が得られるように、ペレット化カッターの速度を調節した。

#### 【0087】

ポリマーペレットを、566 リットル (20 立方フィート) のステンレス鋼製回転真空乾燥機に移した。乾燥機を閉めて、その圧力を 26.7 Pa (200 mTorr) 未満まで減じた。一旦圧力が 26.7 Pa (200 mTorr) を下回ったら、タンブラーの回転を 6 RPM の回転速度で作動させ、バッチは 18 時間にわたって真空状態であった。18 時間の真空調整の後、油温を 24 時間にわたって 110 ℃の温度に設定した。この加熱期間の終了時、バッチは、少なくとも 4 時間にわたって冷却され、その間、回転及び真空を維持した。ポリマーは、容器を窒素で加圧することによって乾燥機から取り出し、スライドゲートを開口し、ポリマー顆粒を長期保管用の待機容器に降下させた。

#### 【0088】

長期保管容器は、樹脂が真空下で保管されるように、気密され、排気を可能にする弁が取り付けられた。樹脂の特性評価を行った。樹脂は、ヘキサフルオロイソプロパノール中で 25 及び約 0.10 g / dL の濃度で測定した場合、1.53 dL / g の固有粘度を示した。ゲル透過クロマトグラフィー分析により、重量平均分子量が約 82,600 ダルトンであることが示された。示差走査熱量測定により、45 ℃のガラス転移温度及び 197 ℃での融解転移が明らかとなった。核磁気共鳴分析により、樹脂が L(-)-ラクチドとグリコリドとを重合したランダムコポリマーであることが確認された。X 線回折分析により、結晶化度レベルが約 37.6 パーセントであることが示された。

#### 【0089】

##### (実施例 2)

実施例 1 と類似の方法で、開始剤としてドデカノールを使用して、90 / 10 ポリ (L(-)-ラクチド - コ - グリコリド) コポリマーを調製するための合成を行った。コポリマーは実施例 1 のコポリマーと類似の固有粘度を示した。この実施例 2 のコポリマーを本発明のポリマーブレンドに変換し、続いて押出成形し、編組縫合材料に加工した後、生体内試験に使用した。

#### 【0090】

##### (実施例 3)

末端キャップされた IR 600、6.6 ppm のスズ、90 / 10 ポリ (L(-)-ラクチド - コ - グリコリド) の合成

攪拌手段を装備した好適な 10 ガロンのステンレス鋼オイルジャケット付反応器に、3.080 kg の L(-)-ラクチド及び 21.919 kg のグリコリドを、26.64 g のグリコール酸及び 4.25 mL のトルエン中の第一スズオクトエートの 0.33 M 溶液と共に加えた。反応器を閉じ、7 RPM の回転速度で上向き方向に攪拌しながらページサイクルを開始した。26.7 Pa (200 mTorr) 未満の圧力まで反応器を排気し、この条件で少なくとも 15 分間保持した後、窒素ガスを導入した。サイクルを 2 回繰り返し、確実に乾燥雰囲気とした。

#### 【0091】

窒素の最終導入の終了時に、その圧力は、わずかに 1 気圧を超るように調節された。120 ℃ / 時間の平均加熱速度で油加熱温度を 130 ℃まで上昇させた。バッチ温度が 120 ℃に達したら攪拌器を停止し、下向き方向に 7 RPM で再開させた。

#### 【0092】

油加熱コントローラを毎時 60 ℃の平均加熱速度で 203 ℃に設定した。バッチの溶融質量が 200 g に達したら、反応を更に 5 時間、7 RPM にて継続させた。

#### 【0093】

攪拌器を停止し、ガス抜きを開けて反応器を僅かな窒素ページ下に置いた。投入ポート

10

20

30

40

50

を開き、40.66 g の無水ジグリコール酸を反応マスに添加した。反応器ポートを閉じた。ガス抜き及び窒素バージを中止した。攪拌を7 RPMで再開し、反応を平均油加熱温度202で更に1時間継続させた。

#### 【0094】

反応時間の最後に、ポリマーを容器からアルミトレイに排出させ、冷凍庫で保存した。ポリマーを粉碎し、0.48 cm (3/16") のスクリーンに通してふるいにかけ、85リットル(3立方フィート)の回転真空乾燥機内で10 RPMにて18時間、室温で乾燥させた。この期間の終了時の真空は6.7 Pa (50 m Torr) であり、乾燥サイクルを真空下で110にて更に19時間継続させた。この加熱期間の終了時、バッチは、少なくとも4時間、冷却され、その間、回転及び真空を維持した。ポリマーは、容器を窒素で加圧し、スライドゲートを開口し、ポリマー顆粒を長期保管用の待機容器に降下させることによって乾燥機から取り出された。樹脂の特性評価を行った。ゲル透過クロマトグラフィー分析により、重量平均分子量が約65,500ダルトンであることが示された。示差走査熱量測定により、ガラス転移温度が39であり、201での融解転移が明らかとなった。核磁気共鳴分析により、樹脂がL(-)-ラクチドとグリコリドとを重合したランダムコポリマーであることが確認された。10

#### 【0095】

##### (実施例4)

末端キャップされていない10/90オリゴ(L(-)-ラクチド-コ-グリコリド)、開始剤としてドデカノール、IR 20、6.6 ppmのスズの合成20

攪拌手段を装備した好適な2ガロンのステンレス鋼オイルジャケット付反応器に、862.58 g のL(-)-ラクチド及び6137.42 g のグリコリドを、548.35 g のドデカノール及び1.19 mL のトルエン中の第一スズオクトエートの0.33 M 溶液と共に加えた。反応器を閉じ、7 RPMの回転速度で上向き方向に攪拌しながらバージサイクルを開始した。29.3 Pa (220 m Torr) 未満の圧力まで反応器を排気し、この条件で少なくとも15分間保持した後、窒素ガスを導入した。サイクルを再度繰り返し、確実に乾燥雰囲気とした。

#### 【0096】

窒素の最終導入の終了時に、その圧力は、わずかに1気圧を超えるように調節された。228 / 時間の平均加熱速度で油加熱温度を130まで上昇させた。バッチ温度が120に達したら攪拌器を停止し、下向き方向に7 RPMで再開させた。30

#### 【0097】

油加熱コントローラを毎時60の平均加熱速度で203に設定した。バッチの溶融質量が200に達したら、反応を更に2時間25分、7 RPMにて継続させた。油加熱コントローラを205に設定し、反応を更に2時間15分にわたり継続させた。

#### 【0098】

反応時間の終わりに、ポリマーを容器からアルミトレイに排出させ、冷凍庫で保存した。ポリマーを粉碎し、0.48 cm (3/16") のスクリーンに通してふるいにかけ、真空下で保存した。樹脂の特性評価を行った。

#### 【0099】

ゲル透過クロマトグラフィー分析により、重量平均分子量が約4,550ダルトンであり、数平均分子量が2,620ダルトンであることが示された。示差走査熱量測定により、この半結晶性ポリマーに関し、39のガラス転移温度及び183での融解転移が明らかとなった。この重合で使用した反応開始剤はカルボン酸基を有していないかったので、得られた反応生成物は末端キャップされず、このポリマーの予想される酸性度はゼロに近いと予想される。40

#### 【0100】

##### (実施例5)

末端キャップされたIR 20、6.6 ppmのスズ、90/10オリゴ(L(-)-ラクチド-コ-グリコリド)の合成50

攪拌手段を装備した好適な 2 ガロンのステンレス鋼オイルジャケット付反応器に、 862 . 58 g の L ( - ) - ラクチド及び 6 , 137 . 4 g のグリコリドを、 223 . 8 g のグリコール酸及び 1 . 19 mL のトルエン中の第一スズオクトエートの 0 . 33 M 溶液と共に加えた。反応器を閉じ、 7 RPM の回転速度で上向き方向に攪拌しながらページサイクルを開始した。 26 . 7 Pa ( 200 mTorr ) 未満の圧力まで反応器を排気し、この条件で少なくとも 15 分間保持した後、窒素ガスを導入した。サイクルを再度繰り返し、確実に乾燥雰囲気とした。

#### 【 0101 】

窒素の最終導入の終了時に、その圧力は、わずかに 1 気圧を超るように調節された。 120 / 時間の平均加熱速度で油加熱温度を 130 まで上昇させた。バッチ温度が 120 に達したら攪拌器を停止し、下向き方向に 7 RPM で再開させた。 10

#### 【 0102 】

油加熱コントローラを毎時 60 の平均加熱速度で 203 に設定した。バッチの溶融質量が 200 に達したら、反応を更に 4 時間 25 分、 7 RPM にて継続させた。攪拌器を停止し、 341 . 58 g の無水ジグリコール酸を反応器に加えた。攪拌を下向き方向に 10 RPM で 60 分間継続させた。

#### 【 0103 】

反応時間の終わりに、ポリマーを容器からアルミトレイに排出させ、冷凍庫で保存した。ポリマーを粉碎し、 0 . 48 cm ( 3 / 16 " ) のスクリーンに通してふるいにかけ、真空下で保存した。樹脂の特性評価を行った。樹脂は、ヘキサフルオロイソプロパノール中で 25 及び約 0 . 10 g / dL の濃度で測定した場合、 0 . 25 dL / g の固有粘度を示した。ゲル透過クロマトグラフィー分析により、重量平均分子量が約 5 , 390 ダルトンであることが示された。示差走査熱量測定により、 34 のガラス転移温度及び 197 での融解転移が明らかとなった。 20

#### 【 0104 】

核磁気共鳴分析により、樹脂が、モル基準で測定して、 7 . 7 % の重合 L ( - ) - ラクチド、 87 % の重合グリコリド、 0 . 1 % のラクチドモノマー、及び 0 . 6 % のグリコリドモノマー、並びに末端キャップによる 3 . 0 % の酸性基の組成の、 L ( - ) - ラクチドとグリコリドとが重合したランダムコポリマーであることが確認された。X線回折分析により、結晶化度レベルが約 54 . 5 パーセントであることが示された。 30

#### 【 0105 】

##### ( 実施例 6 )

末端キャップされた IR 20 、 6 . 6 ppm のスズ、 90 / 10 オリゴ ( L ( - ) - ラクチド - コ - グリコリド ) の合成

実施例 5 と類似の方法で、開始剤としてグリコール酸を使用して、 90 / 10 オリゴ ( L ( - ) - ラクチド - コ - グリコリド ) コオリゴマーを調製するための合成を行った。樹脂を特性評価したところ、ヘキサフルオロイソプロパノール中で 25 及び約 0 . 10 g / dL の濃度で測定した場合、 0 . 25 dL / g の固有粘度を示した。ゲル透過クロマトグラフィー分析により、重量平均分子量が約 4 , 870 ダルトンであり、数平均分子量が 2 , 990 ダルトンであることが示された。 40

#### 【 0106 】

核磁気共鳴分析により、樹脂が、 6 . 8 % の重合 L ( - ) - ラクチド、 85 . 9 % の重合グリコリド、 0 . 4 % のラクチドモノマー、及び 0 . 1 % のグリコリドモノマー、並びにキャップ工程による 4 . 1 モル % の酸性基の組成の、 L ( - ) - ラクチドとグリコリドとが重合したランダムコポリマーであることが確認された。

#### 【 0107 】

##### ( 実施例 7 )

乾式混合、溶融ブレンド、ペレット化、及びペレットの乾燥

実施例 1 のポリマーと実施例 5 のポリマーとの混合物を処理してブレンドを得る  
ブレンド成分の乾式ブレンド

前述の実施例において上記方法によってグリコリド／ラクチドポリマーが形成されたら、分離された形態（実施例1はペレット及び実施例5は粉碎ポリマー）のこれら成分の適量を組み合わせて乾式ブレンドとした。これらの乾式ブレンドは、特定の応用及び外科的必要性に応じて、重量基準で生成される。本例において、キャップされていない、I R 800で開始剤としてのデカノール、16 ppmのスズ、10/90ポリ(L(-)-ラクチド-コ-グリコリド)を83重量%と、分子量が低い方のキャップされた、I R 20、6.6 ppmのスズ、実施例5の10/90ポリ(L(-)-ラクチド-コ-グリコリド)を、後述するように乾式ブレンドした。この分子量が低い方の樹脂は、オリゴ(L(-)-ラクチド-コ-グリコリド)と呼ぶこともできる。

## 【0108】

10

清潔な85リットル(3立方フィート)のPatterson-Kelley乾燥機に、実施例1のペレット化されたグリコリド／ラクチドコポリマーを12.210キログラム加え、次に実施例5のポリマー顆粒を2.501キログラム加えた。乾燥機を閉めて、容器の圧力を26.7Pa(200mTorr)未満まで減じた。乾燥機の回転を10RPMで開始し、最低1時間継続させた。次いで、乾式ブレンドを携帯式真空保存容器に入れ、次の溶融ブレンド工程の準備が整うまで、これらの容器を真空下に置いた。（溶融ブレンドは、しばしばポリマー・コンパウンド・イングと記載されることに注意。）

## 【0109】

本発明の目的のために、この種類の混合物は、異なる組成物を用いて類似の様式で生成することができる。

20

## 【0110】

## 溶融ブレンド(コンパウンド・イング)及びペレット化

乾式ブレンドが形成され、確実に低含水量とするために少なくとも3日間真空調整されたら、溶融ブレンド工程を開始することができる。Werner & Pfleiderer 2軸押出機、型式ZSK-30に、残留モノマーを揮発させるための真空ポートを利用して、溶融ブレンド用に設計されたスクリューを取り付けた。スクリューの設計は、運搬、圧縮、混合及び密閉要素を含む、いくつかの異なる種類の要素を含んだ。押出機に3つ穴のダイプレートを取り付けた。4.4~21(40~70°F)に設定された水温で冷却された水浴が、押出機の吐出口付近に置かれた。ストランドペレタイザ及びペレット分類器が、水浴の端部に置かれた。押出機の温度帯は、190~210の温度まで加熱され、真空冷却トラップは-20に設定された。前提条件の乾式ブレンド顆粒は、真空から取り出され、窒素バージ下で、2重スクリュー供給ホッパに置かれた。押出成形機スクリューを225RPMの速度に設定し、フィーダーのスイッチを入れ、乾式ブレンドが約0.230キログラム/分の速度で押出成形機に供給されるようにした。処理量は、フィーダーの速度を周知の通りに調節することによって調節した。送り量を、経済性と劣化回避の両立に基づいて選択した。

30

## 【0111】

ポリマーの溶融ブレンドは、供給が安定するまで押出成形機を通じてバージすることができ、そのとき、真空が真空ポートに適用された。ポリマーブレンドの押出ストランドは、水浴を通ってストランドペレタイザに供給された。ペレタイザは、ストランドを適切にサイズ調整されたペレット(具体的には、直径約2mm及び長さ約3mm)に切断した。次いで、ペレットが分類器に送り込まれた。分類器は、通常ペレット当たり約13mgの重量の所望の大きさから、大きすぎるペレット及び小さすぎるペレットを分離させた。このプロセスは、全ポリマー乾式ブレンドが、押出機において溶融ブレンドされ、実質的に均一のペレットに形成された。ペレット生産速度は毎分約170gであった。試料は、押出プロセスを通じて採取され、固有粘度、分子量、及び組成等のポリマー特性について測定された。溶融ブレンドプロセスが完了したら、重さを計ったペレット化されたポリマーを後述するように乾燥機に入れた。あるいは、乾燥機が直ちに利用可能でない場合、ペレットをポリエチレンバッグに入れ、重さを計り、-20未満の冷凍庫の中で保管して、残留モノマーの脱揮を待った。

40

50

## 【0112】

## ペレットの乾燥

ポリマー溶融ブレンドを 85 リットル (3 立方フィート) の Patterson - Kelly 乾燥機に入れ、これを真空下に置いた。乾燥機を閉めて、圧力を 26.7 Pa (200 mTorr) 未満まで減じた。一旦圧力が 26.7 Pa (200 mTorr) を下回ったら、乾燥機の回転を 10 RPM の回転速度で作動させ、加熱なしで 6 時間維持した。6 時間後、油温を 110 に設定した。油温は 12 時間にわたって 110 に維持された。この加熱期間の終了時、バッチは、少なくとも 4 時間、冷却され、その間、回転及び真空を維持した。ポリマーの溶融ブレンドのペレットは、窒素で容器を加圧することによって乾燥機から取り出し、放出弁を開口し、ポリマーペレットを長期保管用の待機容器に降下させた。保管容器は、樹脂が真空下で保管されるように、気密され、排気を可能にする弁が取り付けられた。樹脂の特性評価を行った。ゲル透過クロマトグラフィー分析により、重量平均分子量が 58,300 ダルトンであることが明らかとなった。示差熱分析により、ガラス転移温度  $T_g$  が 46 であり、融点が 198 であることが示された。

## 【0113】

本発明の目的のために、この種類のブレンドを異なる組成物を用いて類似の方法で形成することができる。

## 【0114】

## (実施例 8)

乾式ブレンド、溶融ブレンド、ペレット化、及び比較例（実施例 1 と実施例 4 とのブレンド、酸 0%）の乾燥

## 乾式ブレンド

実施例 7 と類似の方法で、実施例 1 に記載のキャップされていない、IR 800 で開始剤としてのドデカノール、16 ppm のスズ、90/10 ポリ(グリコリド-コ-L(-)-ラクチド) 83 重量%、及び実施例 4 に記載のキャップされていない、IR 20、6.6 ppm のスズ、90/10 ポリ(グリコリド-コ-L(-)-ラクチド) 17 重量% を、清潔な 85 リットル (3 立方フィート) の市販の Patterson - Kelly 乾燥機の中で乾式ブレンドした。実施例 1 のグリコリド/ラクチドコポリマーのペレット 5,000 g を重さを計り、乾燥機に加えた。同じ 85 リットル (3 立方フィート) の乾燥機において、実施例 4 のポリマー顆粒 1024 g を重さを計り、乾燥機に加えた。乾燥機を閉めて、容器の圧力を 26.7 Pa (200 mTorr) 未満まで減じた。その回転運動を 10 RPM で開始し、最低 1 時間継続させた。次いで、乾式ブレンドを携帯式真空保存容器に入れ、次の工程の準備が整うまで、これらの容器を真空下に置いた。

## 【0115】

## 溶融ブレンド(コンパウンディング)及びペレット化

一旦乾式ブレンドが生成され、少なくとも 3 日間真空状態であると、溶融混合工程を開始することができる。市販の ZSK - 30 2 軸押出成形機に、残留モノマーを揮発させるための真空ポートを利用して、溶融ブレンド用に設計されたスクリューを取り付けた。スクリューの設計は、運搬、圧縮、混合及び密閉要素を含む、いくつかの異なる種類の要素を含んだ。押出機に 3 つ穴のダイプレートを取り付け、4~21 (40~70 °F) に設定された水温で冷却された水浴が、押出機の吐出口付近に置かれた。ストランドペレタイザ及びペレット分類器が、水浴の端部に置かれた。押出機の温度帯は、190~210 の温度まで加熱され、真空冷却トラップは -20 に設定された。前提条件の乾式ブレンド顆粒は、真空から取り出され、窒素バージ下で、2 重スクリュー供給ホッパに置かれた。押出成形機スクリューを 225 RPM の速度に設定し、フィーダーのスイッチを入れ、乾式ブレンドが押出成形機に供給されたようにした。

## 【0116】

ポリマーの溶融ブレンドは、供給が安定するまで押出成形機を通じてバージすることができ、そのとき、真空が真空ポートに適用された。ポリマーブレンドの押出ストランドは、水浴を通じてストランドペレタイザに供給された。ペレタイザはストランドを適切にサ

イズ調整されたペレットに切断した。次いで、ペレットが分類器に送り込まれ、ペレットを固有粘度、分子量、及び組成などのポリマー特性に関して測定した。溶融ブレンドのプロセスが完了したら、ペレット化されたポリマーをポリエチレンバッグに入れ、重さを計り、-20℃未満の冷凍庫の中で保管して、残留モノマーの脱揮を待った。乾燥していないペレットの試料を、ペレット化操作の最初及び終わり頃に取り出し、ゲル透過クロマトグラフィーで分析したところ、本発明の実施例におけるよりも大幅に低い重量平均分子量であることが明らかとなった。GPCにより、重量平均分子量は、ペレット化の最初において38,500ダルトンであり、終わり頃において36,800ダルトンであることが明らかとなった。

#### 【0117】

10

##### ペレットの乾燥

ポリマー溶融ブレンドを85リットル(3立方フィート)のPatterson-Kelley乾燥機に入れ、これを真空下に置いた。乾燥機を閉めて、その圧力を26.7Pa(200mTorr)未満まで減じた。一旦その圧力が26.7Pa(200mTorr)を下回ると、乾燥機の回転が加熱なしで6時間、10RPMの回転速度で作動された。6時間後、油温を110℃に設定した。油温は12時間にわたって110℃に維持された。この加熱期間の終了時、バッチは、少なくとも4時間、冷却され、その間、回転及び真空を維持した。ポリマーの溶融ブレンドのペレットを、窒素で容器を加圧することによって乾燥機から取り出し、放出弁を開口し、ポリマーペレットを長期保管用の待機容器に下降させた。保管容器は、樹脂が真空下で保管されるように、気密され、排気を可能にする弁が取り付けられた。樹脂の特性評価を行った。ゲル透過クロマトグラフィー分析により、重量平均分子量が40,300ダルトンであり、数平均分子量が15,200ダルトンであることが明らかとなった。示差熱分析により、ガラス転移温度T<sub>g</sub>が38℃であり、融点が199℃であることが示された。

#### 【0118】

20

##### (実施例9)

乾式ブレンド、溶融ブレンド、ペレット化、及び比較例(実施例6と実施例2とのブレンド、酸1.7%)の乾燥

実施例7と類似の方法で、初めに、実施例2のキャップされていない90/10ポリ(グリコリド-コ-L(-)-ラクチド)コポリマー83重量%と、実施例6のキャップされている90/10オリゴ(グリコリド-コ-L(-)-ラクチド)オリゴマー17重量%と、をブレンドして、ペレットを調製した。溶融ブレンドの分子量データを時刻と共に表2に示す。

30

#### 【0119】

【表2】

表2

溶融ブレンドの分子量データ				
試料	$M_w$ ( $10^3$ g／モル)	$M_n$ ( $10^3$ g／モル)	$M_z$ ( $10^3$ g／モル)	$M_w/M_n$
開始時(14:00)				
注入1	64.6	16.8	125.1	3.85
注入2	63.6	18.4	122.5	3.45
注入3	64.0	17.1	125.5	3.75
平均値	64.1	17.4	124.4	3.68
「中間」時(14:30)				
注入1	62.4	18.1	119.8	3.44
注入2	63.8	17.3	124.1	3.68
注入3	62.2	17.3	122.3	3.60
平均値	62.8	17.6	122.1	3.57
終了時(15:10)				
注入1	64.7	15.8	128.3	4.09
注入2	64.2	17.3	126.0	3.72
注入3	64.0	16.7	127.1	3.83
平均値	64.3	16.6	127.1	3.88
乾燥後				
注入1	62.7	16.3	125.0	3.86
注入2	64.8	17.2	123.3	3.78
平均値	63.8	16.7	124.2	3.82

## 【0120】

(実施例10)

## 実施例7のペレットの押出成形及び配向

実施例7に記載のポリマー溶融ブレンドを使用してフィラメントを製造し、その後、生体吸収性マルチフィラメント編組縫合糸を製造した。温度が様々であることを除いて、押出成形機及び処理条件は、記載される全ての実施例に関して実質的に同じであった。例えば、紡糸口金は、直径300μm及びL/D比が7/1の細管を有した。

## 【0121】

このように紡糸されたフィラメントの巻き取り速度は、毎分1730フィートに固定された。これら実施例の延伸条件は、毎分約58.8メートルのフィードロール速度、及び次の延伸倍率、即ち、1.008、5.000、1.030、1.00に対応する速度で動作する一連の他のローラーからなる。これにより全体としての(合計)延伸は5.191となり、収集速度は毎分305メートルであった。各ローラーの温度は、順序通りに、65~71(ローラーA)、75~100(ローラーB)、85~105(ローラーC)、及び周囲温度であった。

## 【0122】

下の表3は、ダイ温度及び配向ロール温度を含む、実施例10、11及び12の押出及び配向条件に関するデータを提供する。

## 【0123】

下の表4は更に、引っ張り強さ及び破断伸びを含む、実施例10及び実施例12で得られたマルチフィラメント糸の特性に関するデータを提供する。基本的な加工条件をわずかに変化させて、別個の押出物のロットを3つ得た。実施例11及び実施例12に関する延

10

20

30

40

50

伸糸の機械的特性の結果も表4に含まれている。これら試料のそれぞれのフィラメントの数は、28本と一定であった。

**【0124】**

**【表3】**

表3 押出及び配向条件

実施例番号	押出物ID	ダイ温度(°C(°F))	延伸糸ID	デニール(g/9,000m)	ロールA(°C)	ロールB(°C)	ロールC(°C)
10	C1	188(370)	C1-B	56.3	65	80	85
10	3	188(370)	3-1	55.0	70	75	105
10	6	188(370)	6-1	55.1	71	75	105
11 配向に適さない押出物							
12	2	207(405)	2-2	55.3	80	100	105
12	5	206(402)	5-2	55.6	80	100	105
12	6	206(402)	6-1	56.0	80	100	105

**【0125】**

**【表4】**

表4 延伸糸の機械的特性

実施例番号	押出物ID	延伸糸ID	デニール(g/9,000m)	引っ張り強さ(g/d)	伸び(%)
10	C1	C1-B	56.3	4.72	24.9
10	3	3-1	55.0	4.69	25.8
10	6	6-1	55.1	4.47	24.4
12	2	2-2	55.3	4.92	25.4
12	5	5-2	55.6	4.65	24.8
12	6	6-1	56.0	4.98	24.2

**【0126】**

表3～4に記載されている実施例10及び実施例12の延伸糸は、縫合糸などの種々の有用な外科用製品へと編組まれるのを可能にする良好な機械的特性を示すことに留意されたい。

**【0127】**

U S P サイズ 6 / 0 ~ 1 の編組縫合糸を、実施例10及び実施例12の糸から得られるマルチフィラメント糸を使用して調製した。これら縫合糸は、平均して高い初期直線引張り強度及び高い結節強度を示した。更に、これら縫合糸は、引張り強度の全て又は少なくともほとんどが14日目に失われる生体内破壊強度保持プロファイルを示した。この特性は「吸収の早い縫合糸」と一致する。本発明のプロセスを用いて製造された縫合糸は、優れた取扱い特性を有し、かつ約42日以内に生体内で本質的に完全に吸収される。このこともやはり「吸収の早い縫合糸」と一致する。

**【0128】**

(実施例11)

実施例8の樹脂の押出成形の試み

好適な機械的特性を備えたフィラメントを形成するため、実施例8に記載されたポリマ

10

20

30

40

50

—溶融ブレンドを、実施例 10 と類似の方法で押出すよう試みた。多種多様な条件を追及したが全ての試みは失敗に終わり、これは恐らく、この特定の樹脂が低分子量である（重量平均分子量 38,000 ダルトン）という性質を有することが原因と思われる。

**【0129】**

(実施例 12)

実施例 9 の樹脂の押出成形及び配向

実施例 10 と類似の方法で、実施例 9 に記載のポリマー溶融ブレンドを使用してフィラメントを製造し、その後、生体吸収性マルチフィラメント編組縫合糸を製造した。

**【0130】**

この実施例 12 で得られたマルチフィラメント糸の特性に関するデータは、表 4 に見出すことができる。

10

**【0131】**

この実施例 12 の糸は、縫合糸などの種々の有用な外科用製品へと編組まれるのを可能にする良好な機械的特性を示す。

**【0132】**

(実施例 13)

延伸糸の編組、精練、熱延伸及びアニーリング

実施例 10 及び実施例 12 の糸を、従来の方法で編組し、酢酸エチル中で精練し、熱延伸し、アニーリングした。得られたアニールされた編組は、実施例 13 のアニール済み編組と呼ぶ。

20

**【0133】**

(実施例 14)

アニール済み編組のコーティング及び柔軟化

実施例 13 のアニール済み編組を、従来の方法でコーティングし柔軟化させた。

**【0134】**

(実施例 15)

針の取り付け、包装及び殺菌

実施例 14 のコーティングされた編組を、従来の方法で包装し、エチレンオキシドで殺菌した。

30

**【0135】**

(実施例 16)

分析結果

広くは、樹脂及び纖維を、化学組成を核磁気共鳴 (NMR) で分析し、分子量を、25 で 0.1 g / dL のヘキサフルオロイソプロパノール中の固有粘度、及び / 又はゲル透過クロマトグラフィー (GPC) で分析し、形態を、X 線回折、及び示差走査熱量測定 (DSC) で分析することによって、特性評価した。分析は、アニーリング前、アニーリング後、及び多くの場合 EO 滅菌後の纖維に対して行われた。

**【0136】**

(実施例 17)

機械的特性及びインピクト試験

40

実施例 15 のサイズ 2/0、EO 殺菌済み、コーティング済み編組の機械的特性を試験し、インピクト試験に供した。用いたプロセスについてここで説明する。適切なロードセルが取り付けられた INSTRON 引張試験機、型式 5544 を使用して、選択したロットの機械的特性を試験した。適切に把持するように設計された付属品に物品を入れ、破断力を「0 日目の破壊強度」として記録した。

**【0137】**

実施例 15 の EO 殺菌済みかつコーティング済み編組の試料を、好適な量の pH 7.2 のリン酸緩衝液で充填された容器に入れた。次いで、容器を 37 度でインキュベートし、代表的な試料サイズ、典型的には、8 個を、機械的試験のために周期的に回収した。インキュベートされた物品の機械的性質を、上記の方法と類似の様式で、INSTRON 引

50

張試験機を用いて試験した。破断力は、「破壊強度」として記録された。「破壊強度」の「0日目の破壊強度」に対する比が計算され、それぞれの時間で「破壊強度の保持」として報告された。

**【0138】**

実施例15のサイズ2/0、EO殺菌済み、コーティング済み編組のインビトロ試験の結果を、下の表5に示す。

**【0139】**

**【表5】**

表5

実施例15の 編組 試験番号	37°C、pH 7.27の緩衝液でのインキュベーション時間					
	0日	5日	7日	10日	14日	17日
1	11.72	7.76	6.07	2.32	0.24	0.06
2	11.33	7.85	6.09	2.36	0.28	0.10
3	10.81	8.06	5.67	2.28	0.10	0.12
4	11.11	7.92	6.14	2.18	0.32	0.09
5	11.31	7.52	6.11	1.60	0.21	0.09
6	11.33	8.30	5.63	2.02	0.14	0.05
7	10.77	7.65	6.53	1.86	0.27	0.10
8	11.00	8.20	6.12	1.97	0.12	0.13
平均	11.17	7.91	6.05	2.07	0.21	0.09
S. D.	0.32	0.27	0.29	0.26	0.08	0.03

10

20

30

**【0140】**

実施例15のサイズ2/0、EO殺菌済み、コーティング済み編組のインビトロ試験の結果は、下の表6に示されるように%残存強度で示される。

**【0141】**

**【表6】**

表6

実施例15の 編組	37°C、指示された時間、pH 7.27の緩衝液での インキュベーション後の%残存強度					
	0日	5日	7日	10日	14日	17日
	100	71	54	19	1.9	0.8

40

**【0142】**

(実施例18)

**生体内破壊強度保持率試験**

実施例15のサイズ2/0、EO殺菌済み、コーティング済み編組を、埋め込み後の破壊強度保持率を評価するための生体内試験に供した。試験は従来の方法で行われた。試験結果を下の表7に示す。

**【0143】**

【表7】

表7

実施例15の 編組、 試験番号	埋め込み後の指示された時間におけるサイズ2／0の 縫合糸の強度(ニュートン(lbs))					
	0日	5日	7日	10日	14日	17日
1	46.88 (10.54)	33.09 (7.44)	27.67 (6.22)	13.43 (3.02)	0.44 (0.10)	—
2	48.31 (10.86)	32.96 (7.41)	26.73 (6.01)	10.14 (2.28)	0.62 (0.14)	—
3	48.00 (10.79)	34.03 (7.65)	27.13 (6.10)	12.90 (2.90)	0.80 (0.18)	—
4	45.95 (10.33)	32.78 (7.37)	27.31 (6.14)	12.94 (2.91)	1.20 (0.27)	—
5	44.75 (10.06)	34.34 (7.72)	29.31 (6.59)	14.06 (3.16)	1.11 (0.25)	—
6	48.31 (10.86)	34.65 (7.79)	28.11 (6.32)	12.46 (2.80)	0.53 (0.12)	—
7	49.38 (11.10)	33.18 (7.46)	26.87 (6.04)	11.43 (2.57)	0.67 (0.15)	—
8	46.97 (10.56)	34.46 (7.73)	26.11 (5.87)	13.66 (3.07)	0.49 (0.11)	—
平均	47.33 (10.64)	33.67 (7.57)	27.40 (6.16)	12.63 (2.84)	0.76 (0.17)	0 (0.00)
S. D.	1.47 (0.33)	0.76 (0.17)	0.98 (0.22)	1.29 (0.29)	0.27 (0.06)	0 (0.00)

## 【0144】

実施例15のサイズ2／0、EO殺菌済み、コーティング済み編組の生体内試験結果(%残存強度として表す)を下の表8に示す。

## 【0145】

【表8】

表8

実施例15の 編組	指示された時間における埋め込み後の%残存強度					
	0日	5日	7日	10日	14日	17日
	100	71	58	27	1.6	0.0

## 【0146】

インピトロ試験結果と生体内試験結果は、下の表9に示すように良好に合致した。

## 【0147】

【表9】

表9

実施例15の 編組	%残存強度					
	0日	5日	7日	10日	14日	17日
生体外	100	71	54	19	1.9	0.8
生体内	100	71	58	27	1.6	0.0

## 【0148】

(実施例19)

生体内全吸収性

実施例14のコーティングされた編組を、吸収及び組織反応特性を評価するための生体

10

20

30

40

50

内試験に供した。試験は従来の方法で行われた。

**【0149】**

(実施例20)

種々の編組に関するMWデータの情報

本発明のブレンド及び本発明のブレンドで製造されたデバイスに関する追加データを表10～12に示す。

**【0150】**

**【表10】**

表10 EO殺菌済み、サイズ2/0、トリクロサンコーティング縫合糸の処理データ

ポリマー	ブレンドIV	ダイの温度 [°C(°F)]	糸の引っ張り強さ [gpd]	コーティングした ロット番号
P20-1	1.23	216(421)	6.60	C20-1
P20-1	1.23	211(411)	5.10	C20-2
P20-2	1.18	211(411)	5.40	C20-3
P20-2	1.18	222(431)	5.90	C20-4
P12-3	1.24	216(421)	6.10	C20-5
P20-3	1.24	222(431)	6.20	C20-6
P20-4	1.32	227(441)	5.90	C20-7
P20-4	1.32	233(451)	5.20	C20-8
P20-3	1.24	227(441)	4.90	C20-9

10

**【0151】**

**【表11】**

表11 非殺菌編組の分子量試験

試料説明	M <sub>w</sub> (10 <sup>3</sup> g/mol)	M <sub>n</sub> (10 <sup>3</sup> g/mol)	M <sub>z</sub> (10 <sup>3</sup> g/mol)	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>	IV (dL/g)
C20-1	43.3	15.6	76.6	2.79	0.99
C20-2	43.1	15.8	76.7	2.73	0.98
C20-3	40.6	15.7	70.9	2.60	0.97
C20-4	41.1	16.2	71.0	2.54	0.94
C20-5	46.4	17.9	79.1	2.60	0.98
C20-6	44.5	15.9	79.1	2.80	0.99
C20-7	46.2	16.7	81.4	2.78	1.01
C20-8	43.3	17.1	74.7	2.54	0.97
C20-9	45.9	17.8	79.5	2.60	0.99

20

30

**【0152】**

40

## 【表12】

表12 EO殺菌編組の分子量試験

試料説明	$M_w$ ( $10^3$ g/mol)	$M_n$ ( $10^3$ g/mol)	$M_z$ ( $10^3$ g/mol)	$M_w/M_n$	IV (dL/g)
C20-1S	43.4	16.5	75.9	2.65	0.95
C20-2S	43.3	16.0	76.2	2.71	0.96
C20-3S	41.4	15.6	72.9	2.66	0.93
C20-4S	39.6	15.0	71.1	2.65	0.92
C20-5S	46.4	18.0	79.6	2.58	0.97
C20-6S	45.2	17.3	78.9	2.61	0.96
C20-7S	46.1	17.3	81.0	2.67	0.97
C20-8S	46.0	20.7	84.9	2.23	0.94
C20-9S	44.8	17.1	78.5	2.62	0.96

## 【0153】

(実施例21)

## 強度と生体外性能の比較

10/90ポリ(L(-)-ラクチド-コ-グリコリド)に基づく主題発明のポリマーブレンドで様々なサイズの編組縫合糸を作製し、同じベース樹脂(10/90ポリ(L(-)-ラクチド-コ-グリコリド))から調製された市販の縫合糸と比較した。これら市販の縫合糸は、加速度的な吸収プロファイルを得るために処理されており、埋め込み後14日目に本質的に残留強度はなく、埋め込み後42日目に本質的に吸収される。37及びpH 7.27の試験条件下での生体外インキュベーションの様々なタイミングにおける破壊強度値を得た。本発明の様々なサイズの縫合糸、及び第1のポリマー成分から本質的になる類似の縫合糸の、初期破壊強度と、37及びpH 7.27における生体外インキュベーションの5日目の強度とを比較したものを表13に示す。後者は市販の10/90ポリ(L(-)-ラクチド-コ-グリコリド)縫合糸であり、埋め込み後14日に本質的に残留強度がなく、埋め込み後42日目に本質的に吸収される、加速度的な吸収プロファイルを達成するために、製造プロセスの一部として処理されていた。

## 【0154】

10

20

30

## 【表13】

表13 様々なサイズの本発明の縫合糸の破壊強度と、第1のポリマー成分から本質的になる類似の縫合糸の破壊強度との比較（初期強度及び37°C及びpH 7.27における生体外インキュベーションの5日目の強度）

USP縫合糸 サイズ	本発明の縫合糸		第1のポリマー成分から本質的になる 類似の縫合糸		10
	初期強度 [ニュートン(lbs)]	インキュベーション 5日目の強度 [Newton(lbs)]	初期強度 [ニュートン(lbs)]	インキュベーション 5日目の強度 [Newton(lbs)]	
サイズ1	105.42(23.70)	75.71(17.02)	81.09(18.23)	41.19(9.26)	
サイズ0	82.74(18.60)	57.12(12.84)	59.29(13.33)	30.78(6.92)	
サイズ2/0	61.39(13.80)	43.81(9.85)	43.19(9.71)	21.80(4.90)	
サイズ3/0	38.43(8.64)	29.63(6.66)	28.29(6.36)	15.35(3.45)	
サイズ4/0	26.24(5.90)	18.68(4.20)	18.37(4.13)	10.10(2.27)	
サイズ5/0	15.17(3.41)	10.36(2.33)	10.50(2.36)	5.12(1.15)	
サイズ6/0	5.87(1.32)	4.00(0.90)	4.89(1.10)	2.76(0.62)	
サイズ7/0				1.56(0.35)	
サイズ8/0				1.16(0.26)	20

## 【0155】

上に示した縫合糸の直径測定値は、縫合糸サイズ1、0、2/0、3/0、4/0、5/0、6/0、7/0及び8/0に対して、それぞれ約0.48、0.41、0.33、0.25、0.20、0.15、0.08、0.06及び0.05mm(19、16、13、10、8、6、3.3、2.4及び1.8ミル)であった。

## 【0156】

本発明の新規な生体吸収性ポリマー組成物及びブレンドは、改善された機械的特性と共に、高精度で制御可能な吸収速度を有する医療デバイスを提供することを含む多くの利点を有する。本発明の新規なポリマーブレンドの利点は、図4～7のデータのグラフからも明らかである。

## 【0157】

本発明は、その詳細な実施形態に関して図示及び説明されているが、当業者は、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、その様々な形態及び詳細の変更が行われ得ることを理解するであろう。本明細書に記載されている実施形態は単なる例示に過ぎず、当業者は、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、本明細書で上述したものと含むがこれらに限定されない多くの変形及び変更をなすことができるることを理解するであろう。全てのそのような変形及び変更は、添付の特許請求の範囲で定められる本発明の範囲内に含まれるものとする。

## 【0158】

## 〔実施の態様〕

(1) 吸収性ポリマーブレンドであって、

第1のポリマー成分と第2のポリマー成分との混合物を含み、

前記第1のポリマー成分が、前記第2のポリマー成分の重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、

前記成分の少なくとも1つが、カルボン酸基により少なくとも部分的に末端キャップされている、吸収性ポリマーブレンド。

(2) 前記第1のポリマー成分が、約42,000ダルトン～約175,000ダルトンの重量平均分子量を有し、前記第2のポリマー成分が、約1,400ダルトン～約24

30

40

50

, 0 0 0 ダルトンの重量平均分子量を有する、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(3) 前記第 1 のポリマー成分が、約 75, 000 ダルトン～約 100, 000 ダルトンの重量平均分子量を有し、前記第 2 のポリマー成分が、約 4, 700 ～約 5, 200 ダルトンの重量平均分子量を有する、実施態様 2 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(4) カルボン酸基で末端キャップされる割合が、少なくとも 25 % である、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(5) 前記第 2 のポリマー成分が、前記カルボン酸基により、少なくとも部分的に末端キャップされている、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

#### 【0159】

10

(6) 前記第 1 のポリマー成分に関して前記カルボン酸基で末端キャップされる割合は、約 0 ～約 100 % であり、前記第 2 のポリマー成分に関して前記カルボン酸基で末端キャップされる割合は、約 25 % ～約 100 % である、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(7) 前記第 1 のポリマー成分が、約 88 重量 % ～約 92 重量 % の重合グリコリドと、約 8 重量 % ～約 12 重量 % の重合ラクチドと、を含む、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーである、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(8) 前記第 2 のポリマー成分が、約 88 重量 % ～約 92 重量 % の重合グリコリドと、約 8 重量 % ～約 12 重量 % の重合ラクチドと、を含む、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーである、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

20

(9) 前記第 1 のポリマー成分が、約 250 ～約 1200 の開始剤の割合を有し、前記第 2 のポリマー成分が、約 8 ～約 100 の開始剤の割合を有する、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(10) 前記第 1 のポリマー成分及び前記第 2 のポリマー成分が、約 3 ppm ～約 30 ppm の触媒を更に含む、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

#### 【0160】

(11) 前記第 1 のポリマー成分が、約 0.9 dL/g ～約 2.5 dL/g の固有粘度を有し、前記第 2 のポリマー成分が、約 0.1 dL/g ～約 0.65 dL/g の固有粘度を有する、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(12) 前記第 1 のポリマー成分が、約 1.4 dL/g ～約 1.7 dL/g の固有粘度を有し、前記第 2 のポリマー成分が、約 0.20 dL/g ～約 0.25 dL/g の固有粘度を有する、実施態様 11 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

30

(13) 前記第 2 のポリマー成分が、前記ブレンドの約 1.25 重量 % ～約 5.0 重量 % を構成し、前記ブレンドの酸性度が約 0.5 % 以上である、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(14) 前記第 2 のポリマー成分が、前記ブレンドの約 1.2 重量 % ～約 2.2 重量 % を構成し、前記ブレンドの酸性度が約 1.2 % ～約 2.2 % である、実施態様 1 3 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(15) 前記ブレンドの重量平均分子量が約 35, 000 ダルトン～約 120, 000 ダルトンである、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

40

#### 【0161】

(16) 前記ブレンドの重量平均分子量が約 55, 000 ダルトン～約 75, 000 ダルトンである、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(17) 約 0.8 dL/g ～約 2 dL/g の固有粘度を有する、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(18) 約 1.1 dL/g ～約 1.4 dL/g の固有粘度を有する、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(19) 重量平均分子量を有し、前記吸収性ポリマーブレンドの前記重量平均分子量が、処理中に不变である、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(20) 前記第 1 のポリマー成分が、約 80, 000 ダルトンの重量平均分子量、約 0

50

. 3 % ~ 酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記第 2 のポリマー成分に対する開始剤の割合 I R<sub>2</sub> の関数としての前記酸性度の最大限度が、約 1 1 0 に I R<sub>2</sub> の - 0 . 9 8 3 乗を乗じたものである、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

#### 【 0 1 6 2 】

( 2 1 ) 前記第 1 のポリマー成分が、約 1 2 0 , 0 0 0 ダルトンの重量平均分子量、約 0 . 3 % ~ 酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記第 2 のポリマー成分に対する開始剤の割合 I R<sub>2</sub> の関数としての前記酸性度の最大限度が、約 1 4 0 に I R<sub>2</sub> の - 0 . 9 9 4 乗を乗じたものである、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 2 2 ) 約 0 . 3 % ~ 酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記酸性度の最大限度が、I R<sub>2</sub> が約 1 0 の場合には約 1 2 % であり、I R<sub>2</sub> が約 2 0 の場合には約 6 % である、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。 10

( 2 3 ) 約 0 . 3 % ~ 酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記酸性度の最大限度が、I R<sub>2</sub> が約 1 0 の場合には約 1 1 . 6 % ~ 約 1 4 . 5 % であり、前記第 1 のポリマー成分の前記重量平均分子量が、約 8 0 , 0 0 0 ダルトン ~ 約 1 2 0 , 0 0 0 ダルトンである、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 2 4 ) 前記第 1 のポリマー成分が 8 0 , 0 0 0 ダルトンの重量平均分子量を有する場合、約 0 . 3 % ~ 約 2 0 % である最大酸性度の酸性度を有し、前記第 1 のポリマー成分が 1 2 0 , 0 0 0 ダルトンの重量平均分子量を有する場合、前記最大酸性度が約 2 6 . 5 % である、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 2 5 ) 第 3 のポリマー成分を更に含み、前記第 3 のポリマー成分が、非吸収性ポリマー、速吸収性ポリマー、及び遅吸収性ポリマーからなる群から選択される、実施態様 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。 20

#### 【 0 1 6 3 】

( 2 6 ) 埋め込み型医療デバイスであって、

吸収性ポリマーブレンドを含み、前記ポリマーブレンドが、

第 1 のポリマー成分と第 2 のポリマー成分との混合物を含み、

前記第 1 のポリマー成分が、前記第 2 のポリマー成分の重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、

前記成分の少なくとも 1 つが、カルボン酸基により少なくとも部分的に末端キャップされている、医療デバイス。 30

( 2 7 ) 前記ポリマーブレンドが、約 0 . 5 d L / g ~ 約 1 . 8 d L / g の固有粘度を有する、実施態様 2 6 に記載の医療デバイス。

( 2 8 ) 前記ポリマーブレンドの重量平均分子量が、約 1 8 , 0 0 0 ダルトン ~ 約 1 0 0 , 0 0 0 ダルトンである、実施態様 2 6 に記載の医療デバイス。

( 2 9 ) 前記デバイスが医学的に有用な物質でコーティングされている、実施態様 2 6 に記載の医療デバイス。

( 3 0 ) 前記医学的に有用な物質がトリクロサンを含む、実施態様 2 9 に記載の医療デバイス。

#### 【 0 1 6 4 】

( 3 1 ) 前記ポリマーブレンドが医学的に有用な物質と混合される、実施態様 2 6 に記載の医療デバイス。 40

( 3 2 ) 前記吸収性ポリマーブレンドと混合される第 3 のポリマー成分を更に含み、前記第 3 のポリマー成分が、非吸収性ポリマー、速吸収性ポリマー、及び遅吸収性ポリマーからなる群から選択される、実施態様 2 6 に記載の埋め込み型医療デバイス。

( 3 3 ) 前記デバイスが縫合糸を含む、実施態様 2 6 に記載の医療デバイス。

( 3 4 ) 前記デバイスが、メッシュ、織布、不織布、編布、纖維束、フィルム、コード、又はこれらの組み合わせを含む、実施態様 2 6 に記載の医療デバイス。

( 3 5 ) 前記縫合糸の少なくとも一部が、複数の糸又はフィラメントを含む、実施態様 3 3 に記載の縫合糸。

#### 【 0 1 6 5 】

(36) 前記糸又はフィラメントの第1の部分が第1の吸収速度を有し、前記糸又はフィラメントの第2の部分が第2の吸収速度を有し、前記第2の速度が前記第1の速度より長い、実施態様35に記載の縫合糸。

(37) 前記縫合糸がモノフィラメントである、実施態様33に記載の縫合糸。

(38) 前記第1のポリマー成分から本質的になる類似の縫合糸の吸収時間よりも少なくとも20%短い吸収時間有する、実施態様33に記載の縫合糸。

(39) 前記第1のポリマー成分から本質的になる類似の縫合糸が機械的強度ゼロを達成するために必要な時間よりも少なくとも30%短い、機械的強度ゼロを達成するために必要な埋め込み後の時間を有する、実施態様33に記載の縫合糸。

(40) 前記第1のポリマー成分から本質的になる類似の縫合糸の埋め込み前の強度の75%以上の埋め込み前の強度を有する、実施態様33に記載の縫合糸。 10

#### 【0166】

(41) 縫合糸サイズと、1サイズ大きい類似の縫合糸の埋め込み前の強度と同等以上の埋め込み前の強度と、を有し、前記類似の縫合糸が前記第1のポリマー成分から本質的になり、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、機械的強度ゼロを達成するための、実質的に同等な時間有する、実施態様33に記載の縫合糸。

(42) 縫合糸サイズと、1サイズ大きい類似の縫合糸の埋め込み前の強度と同等以上の埋め込み前の強度と、を有し、前記類似の縫合糸が前記第1のポリマー成分から本質的になり、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、実質的に完全な吸収を達成するための、実質的に同等な時間有する、実施態様33に記載の縫合糸。 20

(43) 縫合糸サイズと、1サイズ大きい類似の縫合糸の埋め込み前の強度と同等以上の埋め込み前の強度と、を有し、前記類似の縫合糸が前記第1のポリマー成分から本質的になり、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、機械的強度ゼロを達成するための、実質的に同等な時間有し、

前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、実質的に完全な吸収を達成するための、実質的に同等な時間有する、実施態様33に記載の縫合糸。

(44) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含むポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記縫合糸が、約0.48mm(19ミル)の直径と、 30

約89.0ニュートン(20ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約53.4ニュートン(12ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様33に記載の縫合糸。

(45) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.41mm(16ミル)の直径と、約66.7ニュートン(15ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約42.3ニュートン(9.5ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に、実質的に引張り強度を有さない状態から前記埋め込み前の引張り強度の約5%までの状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様33に記載の縫合糸。 40

#### 【0167】

(46) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)のブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.33mm(13ミル)の直径と、約48.9ニュートン(11ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約31.1ニュートン(7ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様33 50

に記載の縫合糸。

(47) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.25mm(10ミル)の直径と、約33.4ニュートン(7.5ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約20.0ニュートン(4.5ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様33に記載の縫合糸。

(48) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.20mm(8ミル)の直径と、約20.5ニュートン(4.6ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約13.3ニュートン(3ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様33に記載の縫合糸。

(49) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.15mm(6ミル)の直径と、約11.6ニュートン(2.6ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約7.12ニュートン(1.6ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、

前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様33に記載の縫合糸。

(50) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.08mm(3.3ミル)の直径と、約5.34ニュートン(1.2ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約3.34ニュートン(0.75ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様33に記載の縫合糸。

#### 【0168】

(51) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.06mm(2.4ミル)の直径と、約2.36ニュートン(0.53ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約1.78ニュートン(0.40ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、

前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様33に記載の縫合糸。

(52) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.05mm(1.8ミル)の直径と、約2.00ニュートン(0.45ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約1.33ニュートン(0.30ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を

10

20

30

40

50

有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様33に記載の縫合糸。

- (53) 抗菌剤を更に含む、実施態様44に記載の縫合糸。
- (54) 抗菌剤を更に含む、実施態様45に記載の縫合糸。
- (55) 抗菌剤を更に含む、実施態様46に記載の縫合糸。

【0169】

- (56) 抗菌剤を更に含む、実施態様47に記載の縫合糸。
- (57) 抗菌剤を更に含む、実施態様48に記載の縫合糸。
- (58) 抗菌剤を更に含む、実施態様49に記載の縫合糸。
- (59) 抗菌剤を更に含む、実施態様50に記載の縫合糸。
- (60) 抗菌剤を更に含む、実施態様51に記載の縫合糸。

10

【0170】

- (61) 抗菌剤を更に含む、実施態様52に記載の縫合糸。
- (62) 約1.5%～約2.2%の酸性度を有する、実施態様33に記載の縫合糸。
- (63) 前記縫合糸がエチレンオキシド殺菌により殺菌される、実施態様33に記載の医療デバイス。

(64) 前記縫合糸が、ガンマ線照射以外の方法により殺菌される、実施態様33に記載の医療デバイス。

(65) 前記デバイスが、射出成形、溶融押出、吹込み成形、溶液紡糸、スパンボンド、メルトブロー、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるプロセスによって作製される、実施態様26に記載の医療デバイス。

20

【0171】

(66) 埋め込み型医療デバイスの製造方法であって、  
吸収性ポリマーブレンドを提供する工程であって、前記ポリマーブレンドが、  
第1のポリマー成分と第2のポリマー成分との混合物を含み、  
前記第1のポリマー成分が、前記第2のポリマー成分の重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、

前記成分の少なくとも1つが、カルボン酸基により少なくとも部分的に末端キャップされている、工程と、

前記第1のポリマー成分と前記第2のポリマー成分とを乾式ブレンドして、実質的に均一な混合物を得る工程と、

30

前記均一な混合物を医療デバイスに加工する工程と、を含む、製造方法。

(67) 前記加工することが、射出成形、溶融押出、吹込み成形、溶液紡糸、スパンボンド、メルトブロー、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるプロセスを含む、実施態様66に記載の方法。

(68) 前記第2のポリマー成分が吸収性オリゴマーを含む、実施態様1に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(69) 吸収性ポリマーブレンドであって、

吸収性ポリマーと吸収性オリゴマーとの混合物を含み、前記ポリマーが前記オリゴマーの重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、前記吸収性ポリマー又は前記吸収性オリゴマーの少なくとも1つが、カルボン酸基により少なくとも部分的に末端キャップされている、吸収性ポリマーブレンド。

40

(70) 前記ポリマーが、約42,000ダルトン～約175,000ダルトンの重量平均分子量を有し、前記オリゴマーが、約1,400～約24,000ダルトンの重量平均分子量を有する、実施態様69に記載の吸収性ポリマーブレンド。

【0172】

(71) 前記ポリマーが、約75,000ダルトン～約100,000ダルトンの重量平均分子量を有し、前記オリゴマーが、約4,700ダルトン～約5,200ダルトンの重量平均分子量を有する、実施態様69に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(72) カルボン酸基で末端キャップされる割合が、少なくとも25%である、実施態

50

様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 7 3 ) 前記オリゴマーが、前記カルボン酸基により少なくとも部分的に末端キャップされている、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 7 4 ) 前記ポリマーの前記カルボン酸基で末端キャップされる割合が、約 0 ~ 約 1 0 0 % であり、前記オリゴマーの前記カルボン酸基で末端キャップされる割合が、約 2 5 % ~ 約 1 0 0 % である、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 7 5 ) 前記ポリマーが、約 8 8 重量 % ~ 約 9 2 重量 % の重合グリコリドと、約 8 重量 % 重量 % ~ 約 1 2 重量 % の重合ラクチドと、を含む、ポリ(ラクチド - コ - グリコリド)コポリマーである、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

#### 【 0 1 7 3 】

10

( 7 6 ) 前記オリゴマーが、約 8 8 重量 % ~ 約 9 2 重量 % の重合グリコリドと、約 8 重量 % ~ 約 1 2 重量 % の重合ラクチドと、を含む、ポリ(ラクチド - コ - グリコリド)コポリマーである、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 7 7 ) 前記ポリマーが、約 2 5 0 ~ 約 1 2 0 0 の開始剤の割合を有し、前記オリゴマーが、約 8 ~ 約 1 0 0 の開始剤の割合を有する、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 7 8 ) 前記ポリマー及び前記オリゴマーが、約 3 p p m ~ 約 3 0 p p m の触媒を更に含む、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 7 9 ) 前記ポリマーが、約 0 . 9 d L / g ~ 約 2 . 5 d L / g の固有粘度を有し、前記オリゴマーが、約 0 . 1 d L / g ~ 約 0 . 6 5 d L / g の固有粘度を有する、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

20

( 8 0 ) 前記ポリマーが、約 1 . 4 d L / g ~ 約 1 . 7 d L / g の固有粘度を有し、前記オリゴマーが、約 0 . 2 0 d L / g ~ 約 0 . 2 5 d L / g の固有粘度を有する、実施態様 7 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

#### 【 0 1 7 4 】

( 8 1 ) 前記オリゴマーが、前記ブレンドの約 1 . 2 5 重量 % ~ 約 5 0 重量 % を構成し、前記ブレンドの酸性度が約 0 . 5 % 以上である、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 8 2 ) 前記第 2 のポリマー成分が、前記ブレンドの約 1 2 重量 % ~ 約 2 2 重量 % を構成し、前記ブレンドの酸性度が約 1 . 2 % ~ 約 2 . 2 % である、実施態様 8 1 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

30

( 8 3 ) 前記ブレンドの重量平均分子量が約 3 5 , 0 0 0 ダルトン ~ 約 1 2 0 , 0 0 0 ダルトンである、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 8 4 ) 前記ブレンドの重量平均分子量が約 5 5 , 0 0 0 ダルトン ~ 約 7 5 , 0 0 0 ダルトンである、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 8 5 ) 約 0 . 8 d L / g ~ 約 2 d L / g の固有粘度を有する、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

#### 【 0 1 7 5 】

( 8 6 ) 約 1 . 1 d L / g ~ 約 1 . 4 d L / g の固有粘度を有する、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

40

( 8 7 ) 重量平均分子量を有し、前記吸収性ポリマーブレンドの前記重量平均分子量が、処理中に不变である、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 8 8 ) 前記ポリマーが、約 8 0 , 0 0 0 ダルトンの重量平均分子量、約 0 . 3 % ~ 酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記オリゴマーに対する開始剤の割合 I R <sub>2</sub> の関数としての前記酸性度の最大限度が、約 1 1 0 に I R <sub>2</sub> の - 0 . 9 8 3 乗を乗じたものである、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

( 8 9 ) 前記ポリマーが、約 1 2 0 , 0 0 0 ダルトンの重量平均分子量、約 0 . 3 % ~ 酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記オリゴマーに対する開始剤の割合 I R <sub>2</sub> の関数としての前記酸性度の最大限度が、約 1 4 0 に I R <sub>2</sub> の - 0 . 9 9 4 乗を乗じたものである、実施態様 6 9 に記載の吸収性ポリマーブレンド。

50

(90) 約0.3%～酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記酸性度の最大限度が、IR<sub>2</sub>が約10の場合には約14%であり、前記酸性度の最大限度が、IR<sub>2</sub>が約20の場合には約7%である、実施態様69に記載の吸収性ポリマーブレンド。

#### 【0176】

(91) 約0.3%～酸性度の最大限度の酸性度を有し、前記酸性度の最大限度が、IR<sub>2</sub>が約10の場合には約11.6%～約14.5%であり、前記ポリマーの前記重量平均分子量が、約80,000ダルトン～約120,000ダルトンである、実施態様69に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(92) 前記ポリマーが約80,000ダルトンの重量平均分子量を有する場合、約0.3%～約20%である最大酸性度の酸性度を有し、前記ポリマーが約120,000ダルトンの重量平均分子量を有する場合、前記最大酸性度が約26.5%である、実施態様69に記載の吸収性ポリマーブレンド。  
10

(93) 第3のポリマー成分を更に含み、前記第3のポリマー成分が、非吸収性ポリマー、速吸収性ポリマー、及び遅吸収性ポリマーからなる群から選択される、実施態様69に記載の吸収性ポリマーブレンド。

(94) 吸収性ポリマーブレンドを含む埋め込み型医療デバイスであって、前記ブレンドが、

ポリマーとオリゴマーとの混合物であって、前記ポリマーが、前記オリゴマーの重量平均分子量より高い重量平均分子量を有する、混合物を含み、

前記吸収性ポリマー又は前記吸収性オリゴマーの少なくとも1つが、カルボン酸基により少なくとも部分的に末端キャップされている、医療デバイス。  
20

(95) 前記ポリマーブレンドが、約0.5dL/g～約1.8dL/gの固有粘度を有する、実施態様94に記載の医療デバイス。

#### 【0177】

(96) 前記ポリマーブレンドの重量平均分子量が、約18,000ダルトン～約100,000ダルトンである、実施態様94に記載の医療デバイス。

(97) 前記デバイスが医学的に有用な物質でコーティングされている、実施態様94に記載の医療デバイス。

(98) 前記医学的に有用な物質がトリクロサンを含む、実施態様94に記載の医療デバイス。  
30

(99) 前記ポリマーブレンドが医学的に有用な物質と混合される、実施態様94に記載の医療デバイス。

(100) 前記吸収性ポリマーブレンドと混合される第3のポリマー成分を更に含み、前記第3のポリマー成分が、非吸収性ポリマー、速吸収性ポリマー、及び遅吸収性ポリマーからなる群から選択される、実施態様94に記載の医療デバイス。

#### 【0178】

(101) 前記デバイスが縫合糸を含む、実施態様94に記載の医療デバイス。

(102) 前記デバイスが、メッシュ、織布、不織布、編布、纖維束、フィルム、コード、又はこれらの組み合わせを含む、実施態様94に記載の医療デバイス。

(103) 前記縫合糸の少なくとも一部が、複数の糸又はフィラメントを含む、実施態様101に記載の縫合糸。  
40

(104) 前記縫合糸を構成する前記フィラメントの少なくともいくつかが、前記ポリマーブレンドから作製される、実施態様103に記載の縫合糸。

(105) 前記縫合糸がモノフィラメントである、実施態様101に記載の縫合糸。

#### 【0179】

(106) 前記ポリマーから本質的になる類似の縫合糸の吸収時間よりも少なくとも20%短い吸収時間を有する、実施態様101に記載の縫合糸。

(107) 前記ポリマーから本質的になる類似の縫合糸が機械的強度ゼロを達成するために必要な時間よりも少なくとも30%短い、機械的強度ゼロを達成するために必要な時間を有する、実施態様101に記載の縫合糸。  
50

(108) 前記ポリマーから本質的になる類似の縫合糸の埋め込み前の強度の75%以上の埋め込み前の強度を有する、実施態様101に記載の縫合糸。

(109) 縫合糸サイズと、1サイズ大きい類似の縫合糸の埋め込み前の強度と同等以上の埋め込み前の強度と、を有し、前記類似の縫合糸が前記ポリマーから本質的になり、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、機械的強度ゼロを達成するための、実質的に同等な時間を有する、実施態様101に記載の縫合糸。

(110) 縫合糸サイズと、1サイズ大きい類似の縫合糸の埋め込み前の強度と同等以上の埋め込み前の強度と、を有し、

前記類似の縫合糸が前記ポリマーから本質的になり、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、実質的に完全な吸収を達成するための、実質的に同等な時間を有する、実施態様101に記載の縫合糸。 10

#### 【0180】

(111) 縫合糸サイズと、1サイズ大きい類似の縫合糸の埋め込み前の強度と同等以上の埋め込み前の強度と、を有し、

前記類似の縫合糸が前記ポリマーから本質的になり、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、機械的強度ゼロを達成するための、実質的に同等な時間を有し、前記類似の縫合糸及び前記縫合糸が、実質的に完全な吸収を達成するための、実質的に同等な時間を有する、実施態様101に記載の縫合糸。

(112) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含むポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記縫合糸が、約0.48mm(19ミル)の直径と、  
20 約89.0ニュートン(20ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、

埋め込み後5日目に約53.4ニュートン(12ポンド)の最小引張り強度と、

埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し

前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様101に記載の縫合糸。

(113) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み  
30 、

前記縫合糸が、約0.41mm(16ミル)の直径と、約66.7ニュートン(15ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約42.3ニュートン(9.5ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に、実質的に引張り強度を有さない状態から前記埋め込み前の引張り強度の約5%までの状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様101に記載の縫合糸。

(114) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み  
40 、

前記縫合糸が、約0.33mm(13ミル)の直径と、約48.9ニュートン(11ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約31.1ニュートン(7ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様101に記載の縫合糸。

(115) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み  
、

前記縫合糸が、約0.25mm(10ミル)の直径と、約33.4ニュートン(7.5  
50

ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約20.0ニュートン(4.5ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様101に記載の縫合糸。

【0181】

(116) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.20mm(8ミル)の直径と、約20.5ニュートン(4.6ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約13.3ニュートン(3ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様101に記載の縫合糸。10

(117) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.15mm(6ミル)の直径と、約11.6ニュートン(2.6ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約7.12ニュートン(1.6ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様101に記載の縫合糸。20

(118) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.08mm(3.3ミル)の直径と、約5.34ニュートン(1.2ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約3.34ニュートン(0.75ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様101に記載の縫合糸。30

(119) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.06mm(2.4ミル)の直径と、約2.36ニュートン(0.53ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約1.78ニュートン(0.40ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様101に記載の縫合糸。40

(120) 前記縫合糸が複数のフィラメントを含み、前記フィラメントがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマーのブレンドを含み、前記コポリマーが、約88重量%～約92重量%の重合グリコリドと、約8重量%～約12重量%の重合ラクチドと、を含み、

前記縫合糸が、約0.05mm(1.8ミル)の直径と、約2.00ニュートン(0.45ポンド)の埋め込み前の最小引張り強度と、埋め込み後5日目に約1.33ニュートン(0.30ポンド)の最小引張り強度と、埋め込み後14日目に実質的に引張り強度を有さない状態と、を有し、前記縫合糸が埋め込み後約42日以内に実質的に吸収される、実施態様101に記載の縫合糸。50

## 【0182】

- (121) 抗菌剤を更に含む、実施態様112に記載の縫合糸。
- (122) 抗菌剤を更に含む、実施態様113に記載の縫合糸。
- (123) 抗菌剤を更に含む、実施態様114に記載の縫合糸。
- (124) 抗菌剤を更に含む、実施態様115に記載の縫合糸。
- (125) 抗菌剤を更に含む、実施態様116に記載の縫合糸。

## 【0183】

- (126) 抗菌剤を更に含む、実施態様117に記載の縫合糸。
- (127) 抗菌剤を更に含む、実施態様118に記載の縫合糸。
- (128) 抗菌剤を更に含む、実施態様119に記載の縫合糸。
- (129) 抗菌剤を更に含む、実施態様120に記載の縫合糸。
- (130) 約1.5%～約2.2%の酸性度を有する、実施態様101に記載の縫合糸。  
。

10

## 【0184】

- (131) エチレンオキシド殺菌により殺菌される、実施態様94に記載の医療デバイス。
- (132) ガンマ線照射以外の方法により殺菌される、実施態様94に記載の医療デバイス。
- (133) 前記デバイスが、射出成形、溶融押出、吹込み成形、溶液紡糸、スパンボンド、メルトブロー、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるプロセスによって作製される、実施態様94に記載の医療デバイス。
- (134) 埋め込み型医療デバイスの製造方法であって、  
吸收性ポリマーブレンドを提供する工程であって、前記ポリマーブレンドが、  
ポリマーとオリゴマーとの混合物を含み、前記ポリマーが、前記オリゴマーの重量平均分子量より高い重量平均分子量を有し、前記ポリマー又は前記オリゴマーの少なくとも1つが、カルボン酸基により少なくとも部分的に末端キャップされている、工程と、  
前記ポリマーと前記オリゴマーとを乾式ブレンドして、実質的に均一な混合物を得る工程と、

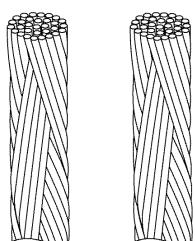
前記均一な混合物を医療デバイスに加工する工程と、を含む、製造方法。

- (135) 前記加工することが、射出成形、溶融押出、吹込み成形、溶液紡糸、スパンボンド、メルトブロー、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるプロセスを含む、実施態様134に記載の方法。

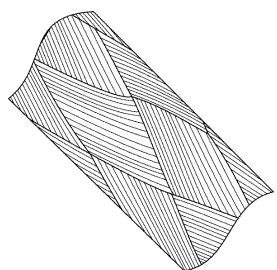
20

30

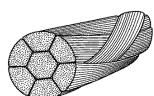
【図 1 A】



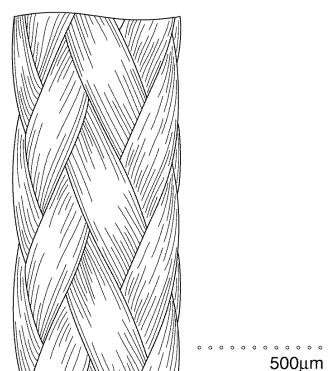
【図 1 B】



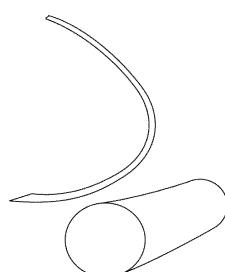
【図 1 C】



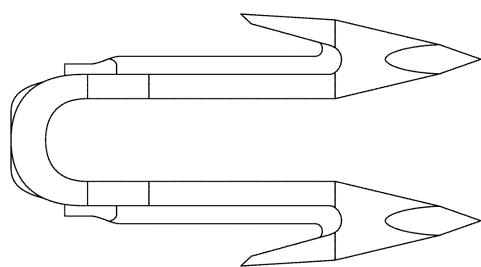
【図 1 D】



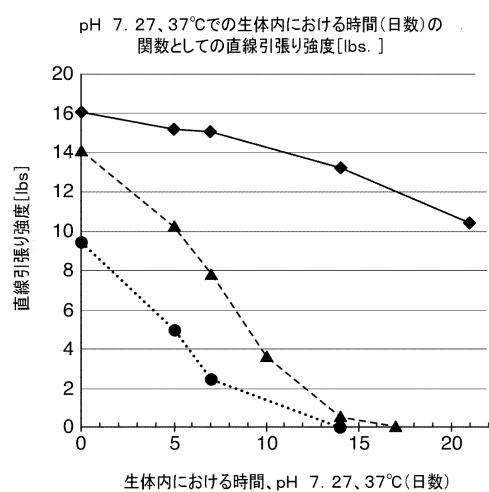
【図 2】



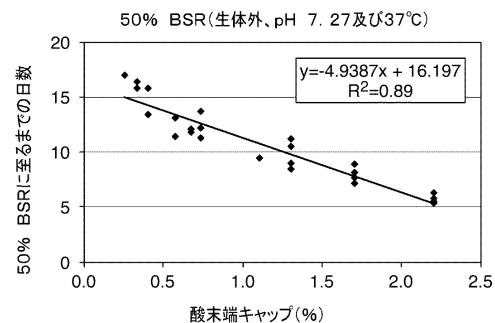
【図 3】



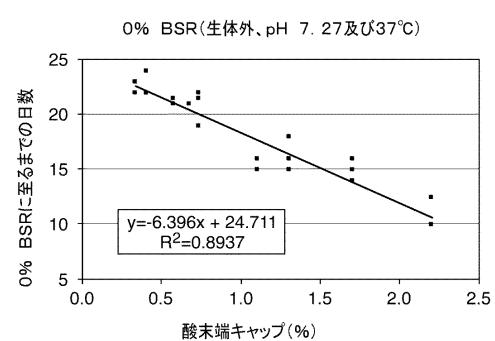
【図 4】



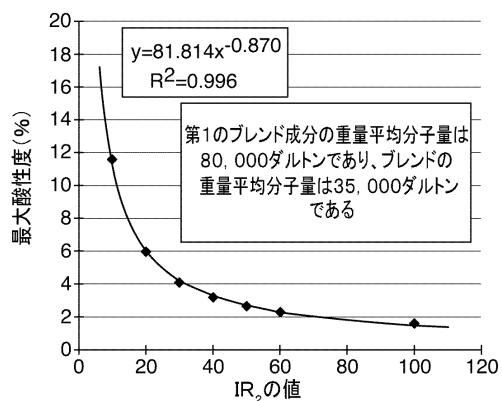
【図 5】



【図 6】



【図7】



---

フロントページの続き

(72)発明者 スタイガー・ダニエル

アメリカ合衆国、07920 ニュージャージー州、バスキン・リッジ、ブライヤー・レーン 5  
8

(72)発明者 ジャミオルコフスキー・デニス・ディ

アメリカ合衆国、07853 ニュージャージー州、ロング・バレー、フォーンリッジ・ドライブ  
20

審査官 松浦 裕介

(56)参考文献 特開2010-254770(JP,A)

特開平04-283227(JP,A)

特表2009-511092(JP,A)

特開2001-026643(JP,A)

特開平09-012688(JP,A)

特開2001-089283(JP,A)

国際公開第2007/060981(WO,A1)

米国特許出願公開第2009/0264491(US,A1)

特表平11-508640(JP,A)

米国特許出願公開第2007/0225472(US,A1)

特表2013-514427(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

I P C	C 08 L	1 / 0 0	-	1 0 1 / 1 4
	C 08 K	3 / 0 0	-	1 3 / 0 8
	C 08 L	1 0 1 / 1 6		
	C 08 G	6 3 / 0 0	-	6 4 / 4 2
	A 6 1 L	1 5 / 0 0	-	1 5 / 1 6
	A 6 1 L	1 5 / 1 8		
	A 6 1 L	1 5 / 2 0		
	A 6 1 L	1 5 / 2 2		
	A 6 1 L	1 5 / 2 4		
	A 6 1 L	1 5 / 2 6		
	A 6 1 L	1 5 / 2 8		
	A 6 1 L	1 5 / 3 0		
	A 6 1 L	1 5 / 3 2		
	A 6 1 L	1 5 / 3 4		
	A 6 1 L	1 5 / 3 6		
	A 6 1 L	1 5 / 3 8		
	A 6 1 L	1 5 / 4 0		
	A 6 1 L	1 5 / 4 2		
	A 6 1 L	1 5 / 4 4		
	A 6 1 L	1 5 / 4 6		
	A 6 1 L	1 5 / 4 8		
	A 6 1 L	1 5 / 5 0		
	A 6 1 L	1 5 / 5 2		
	A 6 1 L	1 5 / 5 4		
	A 6 1 L	1 5 / 5 6		
	A 6 1 L	1 5 / 5 8		

A 6 1 L 1 5 / 6 0  
A 6 1 L 1 5 / 6 2  
A 6 1 L 1 5 / 6 4  
A 6 1 L 1 7 / 0 0 - 3 3 / 1 8