

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3590665号  
(P3590665)

(45) 発行日 平成16年11月17日(2004.11.17)

(24) 登録日 平成16年8月27日(2004.8.27)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

**C 0 8 L 79/08**  
**A 6 1 L 17/00**  
**C 0 8 L 77/04**  
**C 0 8 L 101/14**  
**// C 0 8 L 101/16**

C O 8 L 79/08            B  
 A 6 1 L 17/00  
 C O 8 L 77/04  
 C O 8 L 101/14        Z B P  
 C O 8 L 101/16

請求項の数 2 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願平7-72407  
 (22) 出願日 平成7年3月6日(1995.3.6)  
 (65) 公開番号 特開平7-268212  
 (43) 公開日 平成7年10月17日(1995.10.17)  
       審査請求日 平成14年2月28日(2002.2.28)  
 (31) 優先権主張番号 208391  
 (32) 優先日 平成6年3月8日(1994.3.8)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 591005420  
               エチコン・インコーポレーテッド  
               ETHICON INCORPORATE  
               D  
               アメリカ合衆国ニュージャージー州088  
               76サマービル・ユーエスルートナンバ  
               22  
 (74) 代理人 100060782  
               弁理士 小田島 平吉  
 (72) 発明者 ユージーン・ビー・レイリー  
               アメリカ合衆国ニュージャージー州086  
               48ローレンスビル・グレンアベニュー2  
               43

最終頁に続く

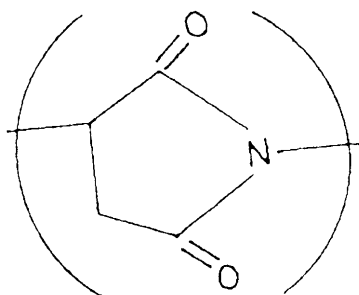
(54) 【発明の名称】 強化された吸収性ポリマー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

脂肪族ポリ酸無水物、芳香族ポリ酸無水物、ポリラクトンホモポリマー、ポリラクトンコ  
 ポリマー、ポリ(エステル酸無水物)、ポリイミノカーボネート、シュウ酸のポリエステ  
 ル、リンゴ酸のポリエステル、酒石酸のポリエステル、ポリアミド、ポリ(アミノ酸)、  
 無毒性ポリペプチド、ポリ(ヒドロキシブチレート)、ポリ(ヒドロキシブチレート -  
 コ - ヒドロキシバレレート)、バクテリアによって誘導されたポリエステル、ポリホス  
 ファゼン、ポリエステルアミド、及びポリエチレングリコールとポリラクトンとのプロッ  
 クコポリマーから成る群から選ばれた、体が吸収することができる吸収性ポリマーであ  
 っ、以下の式：

## 【化 1】



10

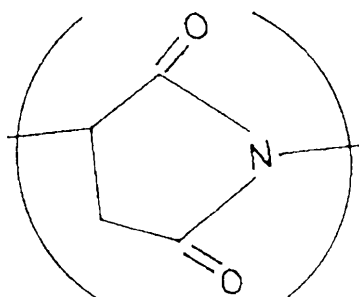
によって表される繰り返し単位を有するポリ[スクシンイミド]を、組成物の重量の10から80%の量で充填剤として含む吸収性ポリマーを含んで成る吸収性組成物。

## 【請求項 2】

脂肪族ポリ酸無水物、芳香族ポリ酸無水物、ポリラクトンホモポリマー、ポリラクトンコポリマー、ポリ(エステル酸無水物)、ポリイミノカーボネート、シュウ酸のポリエステル、リンゴ酸のポリエステル、酒石酸のポリエステル、ポリアミド、ポリ(アミノ酸)、無毒性ポリペプチド、ポリ(ヒドロキシブチレート)、ポリ(ヒドロキシブチレート - コ - ヒドロキシバレレート)、バクテリアによって誘導されたポリエステル、ポリホスファゼン、ポリエステルアミド、及びポリエチレングリコールとポリラクトンとのブロックコポリマーから成る群から選ばれた、体が吸収することができる吸収性ポリマーであって、以下の式：

20

## 【化 2】



30

によって表される繰り返し単位を有するポリ[スクシンイミド]を、組成物の重量の10から80%の量で充填剤として含む吸収性ポリマーを含んで成る組成物を溶融加工することによって製造される外科装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の背景】

本発明は、生物吸収性充填剤を含む吸収性ポリマーの組成物に関する。更に詳細には、それは、ポリマー組成物の剛性を高めるが、それでいて体の組織と生物適合性である成分に分解する、強化する充填剤を含む吸収性ポリマー組成物に関する。

40

## 【0002】

外科処置が益々入り組みそして複雑になるので、金属部材から作られた外科及び医療装置を置き換えるニーズは成長し続けている。このような金属の装置の置き換えのための推進力は、体が吸収することができる材料から成る装置に対するニーズである。生物吸収性材料は、それらの外科機能が達成された後で生物吸収性材料を除去する必要がないという点で、金属材料を凌ぐ顕著な利点を明らかに意味する。対照的に、金属装置は体の中に留まり、そして金属装置と取り囲む体の組織との長い接触によって、又は金属の腐食の副生成物によって起きる、あり得る悪い反応を防止するために、外科治療が完了した時にしばし

50

ば除去の必要がある。

【 0 0 0 3 】

外科手術におけるそしてその他の医療応用のための生物吸収性材料に対する急速に成長するニーズの結果として、これらの装置の構造部材として生物吸収性ポリマーを利用する多数の技術が開発された。このやり方においては、一度装置がその機能を実行すると、それが作られている生物吸収性ポリマーは、物質交代で変化させることができるか又は体の組織を通過することができる無毒性区分に容易に分解する。例えば、米国特許第 4, 0 5 2, 9 8 8 号は、1, 4 - ジオキサノン及び 1, 4 - ジオキセパン - 2 - オンのポリマーから吸収性外科装置を製造することを述べている。これらの吸収性ポリマーから製造することができる装置は、縫合材、管状移植片、外科網、釘、及び円筒状ピン、棒又はネジを含む。装置が作られるポリマーの特性は、1, 4 - ジオキサノン若しくは 1, 4 - ジオキセパン - 2 - オンを他のラクトンモノマー、例えばラクチド若しくはグリコリドと共重合させることによって、又はホモポリマーと他の吸収性ポリマーとの混合物を生成させることによって変えることができる。

10

【 0 0 0 4 】

その他の例は、外科装置のための主要部材としての生物吸収性ポリマーの使用にある。米国特許第 4, 7 4 1, 3 3 7 号は、ラクチド及びグリコリドのホモポリマー及びコポリマーから誘導されたポリマーブレンドから作られた外科留め具、特に釘を述べている。生体内で長い時間の間その強度を保留し、それでいてその後では短期間に無形になることができる留め具を生成させるために、ポリマーのブレンドを最適化する。

20

【 0 0 0 5 】

吸収性ポリマーから作られた外科装置のもう一つの例は、米国特許第 4, 6 4 6, 7 4 1 号中に見い出すことができる。この特許は、ポリマーブレンドから作られた外科留め具を述べている。このブレンドは、ラクチド及びグリコリドのコポリマー並びに 1, 4 - ジオキサノンのホモポリマーを含む。もう一度、留め具のための最適特性を得るために、ブレンド中のポリマーの割合を注意深く制御する。

【 0 0 0 6 】

吸収性ポリマーの外科及び医療装置は、ポリマーの装置は体から除去する必要がないので金属の装置を凌ぐ利点を有するが、このようなポリマーの装置は、それらの応用を限定してきた大きな欠点をしばしば有する。詳細には、吸収性ポリマーは、典型的には金属部材の強度及び剛性を欠く。強度は、体の組織に侵入するように又は重い荷重に耐えるように設計される装置のための重要な長所である。これらの応用のためには、吸収性ポリマーは、侵入力又はそれらに課される荷重に耐えるために十分に剛性でなければならない。剛性のこの重要な属性に鑑みて、吸収性ポリマーは、外科装置のために使用される金属及び金属合金の性能特徴に合致することは通常はできない。

30

【 0 0 0 7 】

従って、外科及び医療装置が作られる生物吸収性ポリマーの剛性を増加させるための試みがなされてきた。米国特許第 4, 4 7 3, 6 7 0 号は、外科装置例えば結きつクリップ及び釘のために、細かく分割された塩化ナトリウム又は塩化カリウムを含む吸収性ポリマーを製造することを述べている。この塩の充填剤は、ポリマーのある種の特性、最も顕著にはその剛性を強める。使用することができる吸収性ポリマーは、ラクチド、グリコリド及び 1, 4 - ジオキサノンのホモポリマー及びコポリマーを含む。類似のやり方で、米国特許第 4, 6 1 2, 9 2 3 号は、吸収性ポリマーの剛性を増加させるために充填剤を使用するもう一つの例を開示している。この場合には、吸収性ガラスを充填剤として使用する。

40

【 0 0 0 8 】

不幸なことに、生物吸収性ポリマーのための充填剤としての生物吸収性ガラス又は無機塩の使用は、ある種の欠点を有する。第一に、吸収性ポリマーマトリックスが有機材料であり、そしてこれらの特許中で述べられた充填剤が無機化合物であるので、吸収性ポリマーマトリックスと充填剤との間の接着が、適切な性能のために望ましいよりも低い可能性がある。即ち、充填剤とポリマーマトリックスとの間の接着の欠如は、それらの組み合わせ

50

の相乗的な効果を減少させる傾向があるであろう。また、剛性の顕著な改善を実現することはできない。第二に、吸収性ガラス充填剤の使用は、ガラス充填されたポリマーからの装置が体の内部で分解する時に柔らかい組織の石灰化を引き起こす可能性がある。

【 0 0 0 9 】

先行技術の欠陥に鑑みて、必要とされるものは、充填剤が容易に生物適合性区分に分解され得る吸収性ポリマーのための生物吸収性充填剤である。加えて、そして最も重要なことには、また必要とされるものは、強化する充填剤として使用されそして吸収性ポリマーマトリックスと適合性であり、その結果特性、殊にポリマーの剛性の最適な改善のために良好な接着及びブレンディングを確立することができる有機化合物である。

【 0 0 1 0 】

【 発明の要約 】

本発明は、体が吸収することができる吸収性ポリマーを含んで成る組成物である。このポリマーは、ポリマーの剛性を増加させるのに十分な量でポリ[スクシンイミド]を充填剤として含む。

【 0 0 1 1 】

驚くべきことに、ポリ[スクシンイミド]充填剤は、ポリ[スクシンイミド]充填剤を含まない射出成形された部品と比較して吸収性ポリマーから作られた射出成形された装置の剛性を、その装置のヤング率によって測定されるように、増加させる。ポリ[スクシンイミド]は、体の中で容易に排除することができる無毒性の簡単なアミノ酸に生物分解する。

【 0 0 1 2 】

吸収性ポリマーのための充填剤としての吸収性ガラスの使用とは対照的に、ポリマーのための充填剤としてポリ[スクシンイミド]を使用する時には組織の石灰化がない。加えて、ポリ[スクシンイミド]は、当該技術において述べられた無機充填剤とは異なって、吸収性ポリマーマトリックスと適合性である有機ポリマーである。この理由で、吸収性ポリマーとポリ[スクシンイミド]充填剤との間の接着は、吸収性ポリマーと無機ガラス又は塩充填剤との間で達成されるであろう接着よりも大きい。更にまた、ポリマーマトリックスとポリ[スクシンイミド]充填剤との間の本来良好な接着は、ブレンディング操作に先立つ表面処理によって改善することができる。それ故、吸収性ポリマー組成物の剛性の顕著な増加は、吸収性ポリマー組成物中に有機のポリ[スクシンイミド]充填剤を組み入れることによって達成することができる。

【 0 0 1 3 】

最後に、ポリ[スクシンイミド]は、約 200 の非常に高いガラス転移温度を有する無定形ポリマーである。この特性の重要性は、ポリスクシンイミドは、そのガラス転移温度未満の処理温度で吸収性ポリマー組成物中にそれを組み入れる時に、軟化又は反応しないということである。かくして、ポリ[スクシンイミド]充填剤は、ポリマーの剛性を改善するために、処理しそして吸収性ポリマー組成物中にうまく組み入れるのが容易である。

【 0 0 1 4 】

本発明の組成物は、このような組成物を想定することができる任意の応用のために使用することができるが、それらは医療及び外科装置の製造のために殊に有用である。

【 0 0 1 5 】

【 発明の詳細な記述 】

ポリ[スクシンイミド]は既知のポリマー化合物であり、そしてアスパラギン酸の熱重合によるポリ[スクシンイミド]の合成は以下の引用文献中に報告されている：S. W. Fox, J. E. Johnson, and M. Middlebrook, J. Am. Chem. Soc., 77, 1048 (1955); J. Kovacs, I. Koenyves, and A. Pusztai, *Experientia*, 9, 459 (1959); J. Kovacs and I. Koenyves, *Naturwiss*, 41, 333 (1953); A. Vegotsky, K. Harada, and S. W. Fox, J. Am. Chem. Soc., 80, 3361 (1958); K. Harada, J. O

10

20

30

40

50

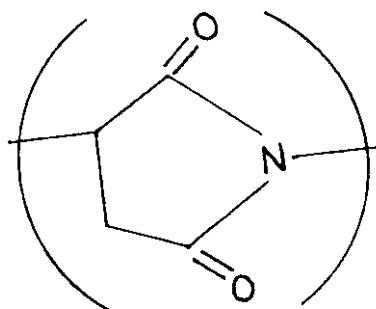
rg. Chem., 24, 1662 (1959)。ポリ[スクシンイミド]の改善された合成が発表され、そして85重量%のリン酸を使用するD. L - アスパラギン酸の重縮合を含んでいた。P. Nari and G. Antoni, Macromol. Synth., 8, 25 (1982)を参照せよ。

【0016】

本発明を規定する目的のために、ポリ[スクシンイミド]は、アスパラギン酸、無水アスパラギン酸、又はアスパラギン酸若しくは無水アスパラギン酸の任意の置換された等価物[これらの化合物の立体異性体のすべての可能な組み合わせを含む]から誘導される任意のポリマーである。加えて、ポリ[スクシンイミド]は、前の文で述べたポリマーの任意のものの構造的等価物を生成させるであろう任意の重合反応生成物である。最も好ましいポリ[スクシンイミド]は、以下の化学式：

【0017】

【化3】



【0018】

によって表される繰り返し単位を有するポリマーである。

【0019】

ポリマーは、それを、害なしで物質交代によって変化され得るか又は体から排除され得る小さな無毒性の区分に分解することができる場合に、本発明の意味内で“吸収性”である。一般には、吸収性ポリマーは、体の組織への暴露に際して膨潤し、加水分解し、そして分解して、結果としてかなりの重量損失をもたらす。この加水分解反応は、ある場合には酵素で接触することができる。完全な生物吸収、即ち完全な重量損失にはある程度時間がかかるであろうけれども、好ましくは完全な生物吸収は12カ月以内、最も好ましくは6カ月以内に起きる。

【0020】

本発明の吸収性ポリマーは、天然に産出するポリマー例えばバクテリアのポリエステル、又は合成ポリマーで良い。適切な合成吸収性ポリマーは、脂肪族ポリ酸無水物(引用によって本明細書中に組み込まれる米国特許第4,757,128号中に述べられた)、芳香族ポリ酸無水物(引用によって本明細書中に組み込まれる米国特許第5,264,540号中に述べられた)、放射線に安定なポリラクトン(引用によって本明細書中に組み込まれる米国特許第4,435,590号、第4,510,295号、第4,532,928号及び第4,689,424号中に述べられた)、ポリ(エステル酸無水物)(1993年5月14日に提出されそしてEthicon, Inc.に譲渡された特許出願連番第03/062,865号中に述べられた)、ポリイミノカーボネート、逐次成長重合によって作られたポリエステル、殊にシュウ酸(引用によって本明細書中に組み込まれる米国特許第4,141,087号中に述べられた)、リンゴ酸、又は酒石酸から作られたもののように吸収性であるポリエステル、逐次成長又は開環重合によって作られたポリアミド、N-カルボキシ無水物の開環重合によって又は遺伝子工学によって作られた無毒性の構造的なポリ(アミノ酸)又はポリペプチド、ポリ(ヒドロキシブチレート)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コ-ヒドロキシバレレート)、その他のバクテリアによって誘導されたポリエステル(Lenz, et al., Macromolecules 22, 1106 (1989); 23 5059 (1990); 24 5256 (1991); 25

10

20

30

40

50

1852(1992)中に述べられた)、ポリホスファゼン、ポリモルホリンジオン(引用によって本明細書中に組み込まれる米国特許第4,441,496号及び第4,916,209号中に述べられた)のようなポリエステルアミド、及びポリエチレングリコールとポリラクトンとのブロックコポリマー(引用によって本明細書中に組み込まれる米国特許第4,452,973号中に述べられた)から成る群から選ばれたポリマーを含む。好ましくは、吸収性ポリマーは合成ポリマーである。好ましい合成吸収性ポリマーは、当該技術において一般にラクトンモノマーと呼ばれる種類のモノマー(吸収性ポリマーを生成させるために使用することができるこれらのモノマーの酸等価物を含む)から誘導される。ラクトンモノマーの例は、グリコリド、ラクチド、1,4-ジオキサノン、トリメチレンカーボネート、 $\epsilon$ -バレロラクトン、 $\epsilon$ -カプロラクトン、1,4-ジオキセパン-2-オン、1,5-ジオキセパン-2-オン、及びこれらの化合物の置換された等価物、並びにこれらの化合物の環状ダイマーを含む。

10

**【0021】**

上で述べたラクトンモノマーのコポリマーから成る組成物もまた、本発明の範囲内に想定される。任意のラクトンモノマーのランダム、ブロック又はグラフトコポリマーを、本発明の範囲内に入る組成物を作るために製造することができる。類似のやり方で、吸収性ポリマーがブレンドされて個々のポリマー成分の混合物が製造されるポリマーブレンドを使用することができる。

**【0022】**

好ましい吸収性ポリマーは、ラクチド、グリコリド及び1,4-ジオキサノンの重合から誘導された合成ポリマーである。最も好ましいポリマーは、1,4-ジオキサノンのホモポリマー、及びラクチドとグリコリドとのコポリマーである。ポリマーが、外科又は医療装置を製造するための溶融加工のために十分である分子量を有することが有利である。

20

**【0023】**

ポリマーの剛性を増加させるのに十分であるポリ[スクシンイミド]充填剤の量は、選ばれた特定のポリマー及びポリマー組成物が使用されるための応用を含む多数の要因に依存するであろう。剛性を増加させるための量は、実験的に容易に決定することができる。しかしながら、一般則として、ポリマー中のポリ[スクシンイミド]充填剤の濃度は、充填された組成物の重量の約10~約80%の範囲にわたって変わることができる。好ましくは、約20~約40重量%のポリ[スクシンイミド]充填剤を使用する。濃度が約10重量%未満の充填剤であるとした場合には、ポリマーの剛性における所望の増加を実現することはできない。逆に、充填剤の濃度が約80重量%よりも高いとした場合には、複合物の加工性が危うくされるであろう。

30

**【0024】**

充填剤は、組成物を製造するために使用される設備にとって適切でありそして所望の最終特性を達成するために必要である任意の構造的な形で良い。例えば、ポリ[スクシンイミド]充填剤は粉末で良く、又はそれは連続若しくは短繊維の形で良い。それはまた、マイクロファイバー、ホイスター又はプレートの形で良い。ポリマー組成物における一軸又は二軸延伸が望まれる時には、ファイバーが好ましい形であろう。機械的特性における最大の増加は、充填剤が高いアスペクト比を有する時に達成される。他方では、ポリマーマトリックス中の充填剤の均一な分配が望まれる時には、粉末が好ましいであろう。加工性が第一の関心事である場合には、充填剤は、好ましくは、細かく分割された粉末の形である。このような細かく分割された粉末は、ポリマー全体にわたって均一に分布するのがしばしば最も容易である。

40

**【0025】**

ポリ[スクシンイミド]充填剤として細かく分割された粉末を使用する場合には、粉末の粒径分布は広い範囲にわたって変わることができるが、約50~約150ミクロンの範囲の粒径分布を有することが典型的には好ましい。しかしながら、約50ミクロン未満の粒径でさえ、吸収性ポリマーを堅くするために使用することができる。ポリ[スクシンイミド]は単離されそして沈殿によって精製される。沈殿技術は、ポリ[スクシンイミド]充

50

充填剤のサイズ及びある程度までは形を制御するために使用することができる。一般に、細かく分割された粉末が必要とされる時には、沈殿したポリ[スクシンイミド]を粉砕しそして篩を通してふるい分けて、比較的均一な粒径分布を生成させる。ポリマーマトリックス中のこれらのポリ[スクシンイミド]粒子の均一な分布はまた、最適な特性を達成するためにも望まれる。

#### 【0026】

吸収性ポリマー中へのポリ[スクシンイミド]充填剤の組み入れは、慣用的な方法を使用して達成することができる。好ましくは、充填剤として細かく分割された粉末を使用する時には、ポリ[スクシンイミド]粉末を、乾燥し、粉砕し、そして所望のサイズ分布の十分な量の粒子を製造するまで適切なミクロンの篩を通してふるい分ける。ふるい分けた粒子は、それらを適切なミキサー中で吸収性ポリマーとブレンドすることができるまで、真空下の貯蔵によって望ましくは乾燥して保持する。混合操作は、ポリマー中のポリ[スクシンイミド]粒子の均一な分散が達成されるまで実行されなければならない。ポリ[スクシンイミド]を連続又は短繊維の形で使用する場合には、繊維状製品の処理のための慣用的な技術を使用することができる。

10

#### 【0027】

ポリ[スクシンイミド]充填剤はまた、適切な混合が使用されるという条件下で、モノマー又はコモノマーの重合の時点でモノマー供給物に添加することもできる。

#### 【0028】

一度本発明の組成物が作られれば、慣用の溶融加工技術を使用してそれらを容易に加工して、多数の医療及び外科装置を製造することができる。本発明の組成物を押出成形して縫合材及び結びつ糸のための繊維を製造することができる。好ましくは、本発明の組成物を射出成形して、体の組織に侵入するように又は重い荷重に耐えるように設計される非常に多数の装置を製造する。このような装置の中に含まれるのは、外科釘及び結びつくリップである。

20

#### 【0029】

##### 【実施例】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施態様を例示することを意図している。本発明は添付された請求の範囲において輪郭を描かれるので、これらの実施例は決して本発明の範囲及び精神を限定すると考えられてはならない。当業者には多数の追加の実施態様が容易に明らかになるであろう。

30

#### 【0030】

##### 実施例 1

##### D, L - アスパラギン酸からのポリ[スクシンイミド]の製造

機械的攪拌機、Firestoneバルブを有する窒素ガス入り口、及びベントを備えた3リットルの三ッ口丸底フラスコ中に、200.4g(1.50モル)のD, L - アスパラギン酸、及び101.2g(0.878モル)の85重量%水性リン酸溶液を入れた。この懸濁液を、オイルバスによって200に加熱した。この混合物は沸騰し始めたが、窒素の流れによってスチームを反応フラスコから運び出した。15~30分後に、つまみクランプを有する真空ホースをベントに接続し、そして段階的につまみクランプを開くことによってゆっくりと真空に引いた。真空蒸留の間に窒素ガスを切った。発泡は、反応室中の圧力が減少するので問題であった。圧力を注意深く調節することによって発泡を制御した。完全な真空は、通常は45~60分後に得られた。反応混合物を高真空下で200で2時間保持し、そして次に、窒素下で室温に冷却せしめた。

40

#### 【0031】

1.5リットルのジメチルホルムアミド(DMF)を反応フラスコに添加し、そしてすべてのポリ[スクシンイミド]が溶解してしまうまで、生成した混合物を150に加熱した。この溶液を大きなステンレススチールブレンダー中に移し、そして3.75リットルの蒸留水を添加する間激しく攪拌した。黄褐色粉末を吸引濾過によって単離し、数リットルの蒸留水で洗浄し、そして最後に1リットルのメタノールで洗浄した。濾過ケーキをブ

50

フナー漏斗の上で空気乾燥し、そして110 で24時間真空乾燥した。真空トラップは、脱蔵 (devolatilization) サイクルの間、周期的に清掃した。

【0032】

138gのポリ[スクシンイミド]の薄い黄褐色粉末が収集された。固有粘度は、25 でDMF中 ( $c = 0.10 \text{ g/dL}$ ) で  $0.23 \text{ dL/g}$  であった。FTIR (KBr錠剤、 $\text{cm}^{-1}$ ): 3490 (広い), 2954, 1801, 1714, 1389, 1363, 1288, 1257, 1214, 1162, 935, 700, 636。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $d_7$ -DMF、ppm) 2.85 [bs, 1H]、3.35 [bs, 1H]、5.5 [広い2本のライン、1H]。ガラス転移温度は、窒素下で1分あたり20 で示差走査熱量測定 (DSC) によって測定して200 であった。

10

【0033】

実施例2

D-アスパラギン酸からのポリ[スクシンイミド]の製造

機械的攪拌機、蒸留ヘッド及び収集フラスコを備えた500mLの三口丸底フラスコ中に、50.0g (0.376モル)のD-アスパラギン酸及び25.3g (0.219モル)の85重量%水性リン酸溶液を入れた。反応フラスコをオイルバス中に沈め、そしてFirestoneバルブによって窒素ガスラインと真空ラインとの両方に接続した。懸濁液を不活性雰囲気下でオイルバスによって200 に加熱した。混合物は沸騰し始め、そして水を収集した。収集フラスコをドライアイスによって冷却した。幾らかの発泡が起き、そして反応混合物の粘度が増加した。約1時間後に、機械的攪拌を停止し、そして反応混合物をゆっくりと真空に引いた。水は留出し続けた。発泡は由々しい問題ではなかった。反応混合物を、高真空下で2時間200 で保持し、そして次に窒素下で室温に冷却せしめた。

20

【0034】

275ミリリットルのDMFを反応フラスコに添加し、そしてすべてのポリ[スクシンイミド]が溶解してしまうまで、生成した混合物を150 に加熱した。この溶液を500mLの分液漏斗中に移し、そして激しく攪拌しながら、2リットルの蒸留水の入った大きなステンレススチールブレンダー中に添加した。黄褐色の粉末が溶液から沈殿したが、これを吸引濾過によって単離した。濾過ケーキを、数リットルの蒸留水で、そして次に約500mLのメタノールで洗浄し、そしてフナー漏斗の上で空気乾燥した。湿った濾過ケーキは、黄褐色のペーストでありそして重量が169.3gであったが、これを、皿の中に移し、そして最後に110 で24時間真空乾燥した。真空トラップは、この脱蔵ステップの間、周期的に清掃した。35.6gの黄褐色物質が単離されそして乳鉢及び乳棒で細かい粉末に粉碎された。このポリ[スクシンイミド]の固有粘度は、25 でDMF中 ( $c = 0.10 \text{ g/dL}$ ) で  $0.39 \text{ dL/g}$  であった。DSCによって200 と300 の間で広い吸熱遷移が観察された。熱重量分析 (TGA) によって測定して、熱分解は390 あたりで起き始めた。ポリ[スクシンイミド]は、分解の開始によって約3.90重量%を失った。

30

【0035】

実施例3

L-アスパラギン酸からのポリ[スクシンイミド]の製造

機械的攪拌機、蒸留ヘッド及び収集フラスコを備えた500mLの三口丸底フラスコ中に、50.0g (0.376モル)のL-アスパラギン酸及び25.3g (0.219モル)の85重量%水性リン酸溶液を入れた。反応フラスコをオイルバス中に沈め、そしてFirestoneバルブによって窒素ガスラインと真空ラインとの両方に接続した。懸濁液を不活性雰囲気下でオイルバスによって200 に加熱した。混合物は沸騰し始め、そして水を収集した。収集フラスコをドライアイスによって冷却した。幾らかの発泡が起き、そして反応混合物の粘度が増加した。約1時間後に、機械的攪拌を停止し、そして反応混合物をゆっくりと真空に引いた。水は留出し続けた。発泡は今回は由々しい問題ではなかった。反応混合物を、高真空下で2時間200 で保持し、そして次に窒素下で室温

40

50



に冷却せしめた。

【0036】

300ミリリットルのDMFを反応フラスコに添加し、そしてすべてのポリ[スクシンイミド]が溶解してしまうまで、生成した混合物を150℃に加熱した。この溶液を500mLの分液漏斗中に移し、そして激しく攪拌しながら、2リットルの蒸留水の入った大きなステンレススチールブレンダー中に添加した。黄褐色の粉末が溶液から沈殿したが、これを吸引濾過によって単離した。濾過ケーキを、数リットルの蒸留水で、そして次に約500mLのメタノールで洗浄し、そしてプフナー漏斗の上で空気乾燥した。195gの湿った濾過ケーキを110℃で24時間真空乾燥した。真空トラップは、この脱蔵プロセスの間、周期的に清掃した。36.3gの黄褐色物質が単離されそして乳鉢及び乳棒で細かい粉末に粉碎された。このポリ[スクシンイミド]の固有粘度は、25℃でDMF中(c = 0.10g/dL)で0.38dL/gであった。DSCによって200℃と300℃の間で広い吸熱遷移が観察された。TGAによって測定して、熱分解は390℃あたりで起き始めた。ポリ[スクシンイミド]は、分解の開始によって約9.0重量%を失った。

10

【0037】

実施例4

生体内吸収及び組織反応の検討

実施例1中で述べたようにして製造されそして0.29dL/gの固有粘度を有する2.5gのポリ[スクシンイミド]を、50mLのエーレンマイヤーフラスコ中で室温で10mLのDMF中に溶かした。グローブボックス中で、生成した粘性溶液を、シラン化された(silanized)皿の中に注ぎ、そして溶媒の蒸発を遅くするために大きなピーカーで覆った。2週間後に、フィルムはまだ柔らかかった。次に、蒸発速度を速めるために、そのボトムを切り離した、キャップを外した1ガロンのミルク水差しのトップ部分によってピーカーを置き換えた。次の2週間後には、脆い琥珀色のフィルムが生成していた。次に、このフィルムを熱いスパチュラで切って0.3X2.0cmのストリップにした。ストリップのエッジを爪やすりによって磨いて滑らかにした。これらのポリ[スクシンイミド]ストリップを、真空オープン中での貯蔵によって乾燥して保持し、そして後で包装材料中に入れ、エチレンオキシド暴露によって殺菌し、そして窒素下で密封した。300MHz<sup>1</sup>H NMR分光法によってポリ[スクシンイミド]ストリップ中には残留DMFは検出されなかった。

20

30

【0038】

ポリ[スクシンイミド]の殺菌されたストリップを、ラットにおける筋肉内組織反応及び吸収に関して評価した。3及び7日での組織反応は、軽度ないし中程度であった。異常なことは何も観察されなかった。組織反応は移植時間につれて着実に減少した。56日後には、ポリ[スクシンイミド]は、幾つかの動物においては完全に吸収されそしてその他の動物においては殆ど完全に吸収された。ポリマーの二三の小さな破片が残った。119日後にポリ[スクシンイミド]の吸収を再びチェックしたが、この時には、ポリ[スクシンイミド]のすべてが完全に消失していたことが観察された。

【0039】

実施例5

ポリスクシンイミドの粉碎及びふるい分け

実施例2及び3からのポリ[スクシンイミド]のバッチを、乳鉢及び乳棒を使用して細かな粉末に粉碎した。各々の物質を、150ミクロンの篩を通してそして次に50ミクロンの篩を通してふるい分けて、150~50ミクロンの範囲の粒径から成る10gの物質(即ち、150µmの篩を通るが50µmの篩は通らずにふるい分けられた物質)を製造した。粉碎されそしてふるい分けられた物質を、室温で真空オープン中に貯蔵した。

40

【0040】

また、実施例2のポリ[スクシンイミド]を乳鉢及び乳棒を使用して粉碎し、50ミクロンの篩を通過する8.0gの物質を生成させた。

【0041】

50

実施例 6ポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] パーベルの射出成形

ベンチの上に乗る ( benchtop ) 射出成形機 ( Custom Scientific Instruments によって製造された Mini Max Molder Model CS - 182 MMX ) で、30 でヘキサフルオロイソプロパノール中 ( c = 0 . 10 g / d L ) で 1 . 8 d L / g の固有粘度を有するポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] から円筒状パーベルを成形した。これらのパーベルは 120 ~ 130 で成形した。Mini Max Molder 中の滞留時間は約 3 分であった。パーベルは金型に接着しなかった。パーベルを窒素雰囲気下で 18 時間 85 でアニールした。

【 0042 】

10

実施例 7ブラベンダープラスチックコーダー中で混練された後でのポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] パーベルの射出成形

実施例 6 において使用したのと同じバッチのポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] ( I . V . = 1 . 8 d L / g ) を、ローラーブレードを備えたブラベンダープラスチックコーダー ( モデル PL 2000 ) の小さな混合ボウル中に入れ、そしてブレードを 1 分あたり 5 回転で回転させながら 130 で 30 分間加熱した。次に、混合ボウルを解体し、そしてポリマーを取り出した。粉碎に先立って、ポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] を真空下で暗所で貯蔵した。このポリマーを液体窒素中で凍らせ、そして Wiley ミル中で粉碎して 6 mm の篩を通過させた。生成した粗い粉碎されたポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] の樹脂を、射出成形に先立って少なくとも 24 時間真空下で貯蔵した。この混練されたポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] の円筒状パーベルを実施例 6 中で述べたように成形しそしてアニールした。

20

【 0043 】

実施例 8ブラベンダー押出機中で混練された後でのポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] パーベルの射出成形

実施例 7 を繰り返した。この実施例は、より小さな粒径ブレンドを製造しそして成形する時に行われたただもう一つの対照実験である。

【 0044 】

実施例 9

30

ポリ [ スクシンイミド ] 充填されたポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] パーベルの射出成形

実施例 2 において作られそして実施例 5 においてふるい分けられた 150 ~ 50 ミクロン粒径の 9 . 0 g のポリ [ スクシンイミド ] を、1 . 8 d L / g の固有粘度を有する 21 . 0 g のポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] とジャーの中で合わせ、そして数分間手で振った。次に、この混合物を、ブラベンダープラスチックコーダーの小さな混合ボウルに 130 で添加し、そしてブレードを 1 分あたり 5 回転で回転させながら 30 分間ブレンドした。混合ボウルを解体し、そしてブレンドを取り出した。ポリ [ スクシンイミド ] 充填されたポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] ブレンドを真空下で暗所で貯蔵した。このブレンドを液体窒素中で凍らせ、そして Wiley ミル中で粉碎して 6 mm の篩を通過させた。粉碎後、射出成形に先立って、サンプルを少なくとも 24 時間真空下で貯蔵した。

40

【 0045 】

このポリ [ スクシンイミド ] 充填されたポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] ブレンドの円筒状パーベルを、金型を完全に満たすために 150 ~ 170 で Mini Max のベンチの上に乗る射出成形機で成形し、一方未充填のポリ [ 1 , 4 - ジオキサノン ] を 120 ~ 130 で成形した。Mini Max 中の滞留時間は約 3 分であり、そしてパーベルは金型に接着しなかった。生成したパーベルをガラス皿の中に入れ、そして窒素雰囲気下で 85 で 18 時間アニールした。

【 0046 】

実施例 10

50

ポリ[スクシンイミド]充填されたポリ[1,4-ジオキサノン]バーベルの射出成形

実施例3において作られそして実施例5においてふるい分けられた150~50ミクロン粒径の9.0gのポリ[スクシンイミド]を、1.8dL/gの固有粘度を有する21.0gのポリ[1,4-ジオキサノン]とジャーの中で合わせ、そして数分間手で振った。次に、この混合物を、ブラベンダープラスチックコーダーの小さな混合ボウルに130で添加し、そしてブレードを1分あたり5回転で回転させながら30分間ブレンドした。混合ボウルを解体し、そしてブレンドを取り出した。ポリ[スクシンイミド]充填されたポリ[1,4-ジオキサノン]ブレンドを真空下で暗所で貯蔵した。このブレンドを液体窒素中で凍らせ、そしてWileyミル中で粉碎して6mmの篩を通過させた。粉碎後、射出成形に先立って、サンプルを少なくとも24時間真空下で貯蔵した。

10

【0047】

このポリ[スクシンイミド]充填されたポリ[1,4-ジオキサノン]ブレンドの円筒状バーベルを150~170でMini Maxのベンチの上に乗る射出成形機で成形した。Mini Max中の滞留時間は約3分であり、そしてバーベルは金型に接着しなかった。生成したバーベルをガラス皿の中に入れ、そして窒素雰囲気下で85で18時間アニールした。

【0048】

実施例11ポリ[スクシンイミド]充填された

20

ポリ[1,4-ジオキサノン]バーベルの射出成形

実施例2において作られそして実施例5においてふるい分けられた50ミクロン以下の粒径の8.0gのポリ[スクシンイミド]を、ジャーの中の1.8dL/gの固有粘度を有する18.6gのポリ[1,4-ジオキサノン]に添加し、そして数分間手で振った。次に、この混合物を、ブラベンダープラスチックコーダーの小さな混合ボウルに130で添加し、そしてブレードを1分あたり5回転で回転させながら30分間ブレンドした。混合ボウルを解体し、そしてブレンドを取り出した。ポリ[スクシンイミド]充填されたポリ[1,4-ジオキサノン]ブレンドを真空下で暗所で貯蔵した。このブレンドを液体窒素中で凍らせ、そしてWileyミル中で粉碎して6mmの篩を通過させた。粉碎後、射出成形に先立って、サンプルを少なくとも24時間真空下で貯蔵した。

30

【0049】

このポリスクシンイミド充填されたポリ[1,4-ジオキサノン]ブレンドの円筒状バーベルを、150~170でMini Maxのベンチの上に乗る射出成形機で成形した。Mini Max中の滞留時間は約3分であり、そしてバーベルをガラス皿の中に入れたが金型に接着しなかった。生成したバーベルをガラス皿の中に入れ、そして窒素雰囲気下で85で18時間アニールした。

【0050】

実施例12バーベルの引張試験

ポリ[1,4-ジオキサノン]の、そしてポリ[スクシンイミド]充填されたポリ[1,4-ジオキサノン]ブレンドの引張特性を、2つの異なる粒径の充填剤に関して表I及びII中に示す。

40

【0051】

【表1】

表 I

ポリ [ スクシンイミド ] 充填されたポリ [ 1, 4 - ジオキサノン ]

( 150 ~ 50 ミクロン 粒径 )

引張特性

実施例 番号	降伏強さ (psi)	降伏歪 (%)	破壊強さ (psi)	破壊時の歪 (%)	ヤング率 (ksi)	弾性率 増加%
実施例6 対照	6700	23	6130	34	54	NA
S.D.	370	2	390	5	6	
実施例7 混練され た対照	7080	21	4520	57	48	NA
S.D.	300	4	800	44	5	
実施例9 30重量% 充填剤	8270	14	7220	25	77	60
S.D.	370	1	590	4	6	
実施例10 30重量% 充填剤	7700	13	7250	16	76	58
S.D.	160	1	310	1	9	

S. D. は標準偏差を意味する。

【 0 0 5 2 】

【 表 2 】

10

20

30

表 I I

ポリ [スクシンイミド] 充填されたポリ [p-ジオキサノン]

(50ミクロン以下の粒径)

引張特性

実施例 番号	降伏強さ (psi)	降伏歪 (%)	破壊強さ (psi)	破壊時の歪 (%)	ヤング率 (ksi)	弾性率 増加%
実施例6	6700	23	6130	34	54	NA
実施例8 混練され た対照	7320	19	5140	74	50	NA
S.D.	430	2	1000	53	10	
実施例11 30重量% 充填剤	7320	15	6540	25	69	38
S.D.	290	1	415	4	5	

S. D. は標準偏差を意味する。

## 【0053】

2つのポリ [1, 4-ジオキサノン] 対照を用いた。第一の対照 (実施例6) は、すべての実験において使用された、1.8 dL/g の固有粘度を有するポリ [1, 4-ジオキサノン] だけであった。この物質を120 で射出成形してバーベルにし、次にそれらをアニールしそして引張試験した。第二のポリ [1, 4-ジオキサノン] 対照 (実施例7及び8) は、ポリ [スクシンイミド] 充填されたポリ [1, 4-ジオキサノン] ブレンドを製造したのと同じやり方でブラベンダープラスチックコーダ中で溶融しそして混練した後で射出成形した。表Iの最初の2列中に示されたように、混練されなかった及び混練されたポリ [1, 4-ジオキサノン] のバーベルは実質的に同じ機械的特性を有していたが、これは、この検討において使用された溶融ブレンドプロセスはポリ [1, 4-ジオキサノン] を何ら認め得る程度まで変えなかったことを示す。

## 【0054】

2つのポリ [スクシンイミド] 充填されたポリ [1, 4-ジオキサノン] ブレンド (実施例9及び10) を、150 ~ 50ミクロンの粒径を有する類似の分子量の2つの異なるバッチのポリ [スクシンイミド] (実施例2及び3) を使用して製造した。これらのブレンドは30重量%のポリ [スクシンイミド] を含んでいた。これらの充填されたシステムの引張特性を表Iの最後の2列中に示すが、殆ど同一である。ポリ [スクシンイミド] 充填されたポリ [1, 4-ジオキサノン] のヤング率は、未充填ポリ [1, 4-ジオキサノン]

】のものに対して約60%増加し、破壊時の伸びは減少した。更にまた、ポリ[スクシンイミド]充填されたポリ[1,4-ジオキサノン]の引張強さは、未充填ポリ[1,4-ジオキサノン]のものよりも少し高く、これはポリ[スクシンイミド]充填剤が均一に分散されそしてポリ[1,4-ジオキサノン]マトリックスへの妥当に良好な接着を有することを示唆する。

【0055】

同様に、表II中にリストされたように、50ミクロン以下の粒子から成るポリ[1,4-ジオキサノン]とポリ[スクシンイミド]とのブレンドから作られたバーベル(実施例11)は、そのままのポリ[1,4-ジオキサノン]バーベル(実施例8)のヤング率を上回る、ヤング率における38%の増加を示した。本発明の主なる特徴及び態様は以下の通りである。

10

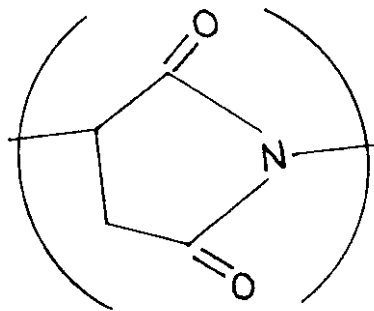
【0056】

1. 脂肪族ポリ酸無水物、芳香族ポリ酸無水物、ポリラクトンホモポリマー、ポリラクトンコポリマー、ポリ(エステル酸無水物)、ポリイミノカーボネート、シュウ酸のポリエステル、リンゴ酸のポリエステル、酒石酸のポリエステル、ポリアミド、ポリ(アミノ酸)、無毒性ポリペプチド、ポリ(ヒドロキシブチレート)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コ-ヒドロキシバレレート)、バクテリアによって誘導されたポリエステル、ポリホスファゼン、ポリエステルアミド、及びポリエチレングリコールとポリラクトンとのブロックコポリマーから成る群から選ばれた、体が吸収することができる吸収性ポリマーであって、以下の式：

20

【0057】

【化4】



30

【0058】

によって表される繰り返し単位を有するポリ[スクシンイミド]を、前記ポリマーの剛性を増加させるのに十分な量で充填剤として含む吸収性ポリマーを含んで成る吸収性組成物。

【0059】

2. 合成吸収性ポリマーが少なくとも一種のラクトンモノマーから誘導される、上記1記載の組成物。

【0060】

3. ラクトンモノマーが、ラクチド、グリコリド、1,4-ジオキサノン、トリメチレンカーボネート、 $\epsilon$ -バレロラクトン、 $\epsilon$ -カプロラクトン、1,4-ジオキセパン-2-オン、1,5-ジオキセパン-2-オン、これらの環状ダイマー、及びこれらの2以上の組み合わせから成る群から選ばれる、上記2記載の組成物。

40

【0061】

4. 吸収性ポリマーが1,4-ジオキサノンのホモポリマー及びラクチドとグリコリドとのコポリマーから成る群から選ばれる、上記3記載の組成物。

【0062】

5. 吸収性ポリマーが1,4-ジオキサノンのホモポリマーである、上記4記載の組成物。

【0063】

50

6. 吸収性ポリマー中のポリ[スクシンイミド]充填剤の量が組成物の重量の約10～約80%である、上記1記載の組成物。

【0064】

7. 吸収性ポリマー中のポリ[スクシンイミド]充填剤の量が組成物の重量の約20～約40%である、上記6記載の組成物。

【0065】

8. ポリ[スクシンイミド]が粉末の形にある、上記7記載の組成物。

【0066】

9. ポリ[スクシンイミド]が連続又は短繊維の形にある、上記7記載の組成物。

【0067】

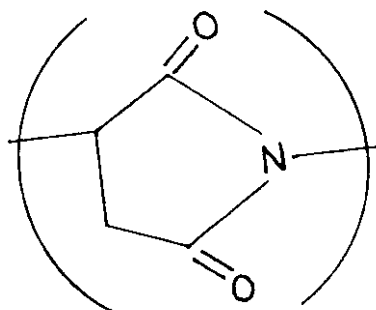
10. 粉末が約50～約150ミクロンの粒径分布を有する、上記8記載の組成物。

【0068】

11. 脂肪族ポリ酸無水物、芳香族ポリ酸無水物、ポリラクトンホモポリマー、ポリラクトンコポリマー、ポリ(エステル酸無水物)、ポリイミノカーボネート、シュウ酸のポリエステル、リンゴ酸のポリエステル、酒石酸のポリエステル、ポリアミド、ポリ(アミノ酸)、無毒性ポリペプチド、ポリ(ヒドロキシブチレート)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コ-ヒドロキシバレレート)、バクテリアによって誘導されたポリエステル、ポリホスファゼン、ポリエステルアミド、及びポリエチレングリコールとポリラクトンとのブロックコポリマーから成る群から選ばれた、体が吸収することができる吸収性ポリマーであって、以下の式：

【0069】

【化5】



【0070】

によって表される繰り返し単位を有するポリ[スクシンイミド]を、前記ポリマーの剛性を増加させるのに十分な量で充填剤として含む吸収性ポリマーを含んで成る組成物を溶融加工することによって製造される外科装置。

【0071】

12. 装置が外科釘である、上記11記載の装置。

【0072】

13. 装置が結びつくリップである、上記11記載の装置。

【0073】

14. 合成吸収性ポリマーが少なくとも一種のラクトンモノマーから誘導される、上記11記載の装置。

【0074】

15. ラクトンモノマーが、ラクチド、グリコリド、1,4-ジオキサノン、トリメチレンカーボネート、 $\epsilon$ -バレロラクトン、 $\epsilon$ -カプロラクトン、1,4-ジオキセパン-2-オン、1,5-ジオキセパン-2-オン、これらの環状ダイマー、及びこれらの2以上の組み合わせから成る群から選ばれる、上記14記載の装置。

【0075】

16. 吸収性ポリマーが1,4-ジオキサノンのホモポリマー及びラクチドとグリコリドとのコポリマーから成る群から選ばれる、上記14記載の装置。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 6 】

17 . 吸収性ポリマーが 1 , 4 - ジオキサノンのホモポリマーである、上記 1 6 記載の装置。

## 【 0 0 7 7 】

18 . 吸収性ポリマー中のポリ [ スクシンイミド ] 充填剤の量が組成物の重量の約 1 0 ~ 約 8 0 % である、上記 1 1 記載の装置。

## 【 0 0 7 8 】

19 . 吸収性ポリマー中のポリ [ スクシンイミド ] 充填剤の量が組成物の重量の約 2 0 ~ 約 4 0 % である、上記 1 1 記載の装置。



---

フロントページの続き

- (72)発明者 スチーブン・シー・アーノルド  
アメリカ合衆国ニュージャージー州07416フランクリン・フォックスヒルドライブ30
- (72)発明者 アンジエロ・ジー・スコペリアノス  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08889ホワイトハウスステーション・ジヨンスチーブンス  
ロード7

審査官 富士 良宏

- (56)参考文献 国際公開第94/03527(WO, A1)  
米国特許第4279249(US, A)  
特開昭61-101533(JP, A)  
欧州特許出願公開第204931(EP, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

C08L 79/00-08  
C08L 77/04  
C08L101/00-16  
A61L 17/00  
CA(STN)