(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3867131号
(P3867131)
(45)発行日　平成19年1月10日(2007.1.10)　(24)登録日　平成18年10月20日(2006.10.20)

(51)Int.Cl.		F I	
A61F 2/02	(2006.01)	A61F	2/02
A61K 47/30	(2006.01)	A61K	47/30
A61K 47/32	(2006.01)	A61K	47/32
A61K 47/34	(2006.01)	A61K	47/34

請求項の数 61　(全 19 頁)

(21)出願番号	特願平9-535432
(86)(22)出願日	平成9年3月27日(1997.3.27)
(65)公表番号	特表2001-510351(P2001-510351A)
(43)公表日	平成13年7月31日(2001.7.31)
(86)国際出願番号	PCT/US1997/005045
(87)国際公開番号	WO1997/036555
(87)国際公開日	平成9年10月9日(1997.10.9)
審査請求日	平成13年3月9日(2001.3.9)
(31)優先権主張番号	08/626,521
(32)優先日	平成8年4月3日(1996.4.3)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者
デピュー　マイテック,　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　０２７６７　マサチューセッツ州,　レイナムパラマウント　ドライブ　３２５
(74)代理人
弁理士　秋元　輝雄
(72)発明者　グレッサー, ジョセフ, ディー.
アメリカ合衆国　０２１４６　マサチューセッツ州　ブルックリン　サリスバリー　ロード　４０

最終頁に続く

(54)【発明の名称】再吸収性の緩衝された内部固定デバイスの材料およびその製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

加水分解性の劣化によって酸性生成物を生成する生体内侵食性ポリマーからなる移植可能な生体内侵食性材料であって、

前記生体内侵食性材料は、さらに緩衝剤を含み、

該緩衝剤は、２５０μｍまでの粒径と０．７までの多孔度を有し、

そして、該緩衝剤から形成される酸の酸解離定数、Ｋａ、は、前記加水分解性の劣化によって生成する酸性生成物の酸解離定数、Ｋａ、よりも小さく、前記酸性生成物に対してｐＨが６－８の範囲となって緩衝作用をおよぼす程度に該緩衝剤は十分高濃度に含まれていて、

かくして緩衝作用を受けていない前記酸性生成物により生じ得る生理学的な刺激、炎症および膨張(無菌性腫瘍形成)が軽減されることを特徴とする、前記移植可能な生体内侵食性材料。

【請求項２】

請求項１の移植可能な生体内侵食性材料において、前記生体内侵食性ポリマーが、ポリジオキサノン、ポリ(ε一カプロラクトン)、ポリアンヒドリド、ポリ(オルトエステル)、コポリ(エーテル－エステル)、ポリアミド、ポリラクトン、ポリ(フマル酸プロピレン)、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする材料。

【請求項３】

請求項１の移植可能な生体内侵食性材料において、前記生体内侵食性ポリマーは、ラクチ

ド対グリコリド比が０：１００％から１００：０％の範囲内であるポリ(ラクチド－コ－グリコリド)からなることを特徴とする材料。
【請求項４】
請求項１の移植可能な生体内侵食性材料において、前記緩衝剤は無機酸の塩であることを特徴とする材料。
【請求項５】
請求項１の移植可能な生体内侵食性材料において、前記緩衝剤は有機酸の塩であることを特徴とする材料。
【請求項６】
請求項１の移植可能な生体内侵食性材料において、前記緩衝剤は、少なくとも１つの塩基性の基を備えるポリマーであることを特徴とする材料。
【請求項７】
請求項６の移植可能な生体内侵食性材料において、前記緩衝剤は加水分解可能なポリアミン、加水分解可能なポリエステル、ビニルポリマー、およびアクリル酸のコポリマーからなる群から選択される少なくとも一つの塩基性の基を備えることを特徴とする材料。
【請求項８】
請求項６または７の移植可能な生体内侵食性材料において、前記少なくとも１つの塩基性の基は、前記ポリマー内で共有結合していることを特徴とする材料。
【請求項９】
請求項１から３のいずれか１項の移植可能な生体内侵食性材料において、前記緩衝剤は、水に曝されたときに加水分解されて塩基を形成する化合物であることを特徴とする材料。
【請求項１０】
請求項９の移植可能な生体内侵食性材料において、加水分解によって生成される前記塩基の量は、前記生体内侵食性ポリマ-の加水分解によって形成される前記酸性生成物の量と等価であることを特徴とする材料。
【請求項１１】
請求項１から３のいずれか１項の移植可能な生体内侵食性材料において、前記緩衝剤は、炭酸塩、リン酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、およびクエン酸塩からなる群から選択されることを特徴とする材料。
【請求項１２】
請求項１から５のいずれか１項の移植可能な生体内侵食性材料において、前記緩衝剤は、カルシウム塩であることを特徴とする材料。
【請求項１３】
請求項１から４、１１および１２のいずれか１項の移植可能な生体内侵食性材料において、前記緩衝剤は、炭酸カルシウムであることを特徴とする材料。
【請求項１４】
請求項１から１３のいずれか１項の移植可能な生体内侵食性材料において、前記緩衝剤が塩である場合の、該塩を構成する酸は、前記酸性生成物の酸解離定数より小さい酸解離定数を有することを特徴とする材料。
【請求項１５】
請求項１から１３のいずれか１項の移植可能な生体内侵食性材料において、前記緩衝剤は、前記酸性生成物の加水分解定数より大きい加水分解定数を有することを特徴とする材料。
【請求項１６】
請求項１から１５のいずれか１項の移植可能な生体内侵食性材料・において、前記ｐＨ範囲は６．８－７．４であることを特徴とする材料。
【請求項１７】
加水分解性の劣化によって酸性生成物を生成する、生体内侵食性ポリマ-を溶媒中に溶解する工程と、
緩衝剤を混合する工程であって、

ここで、前記緩衝剤は、２５０μｍまでの粒径と０．７までの多孔度を有し、
そして、該緩衝剤から形成される酸の酸解離定数、Ｋａ、は、前記加水分解性の劣化によって生成する酸性生成物の酸解離定数、Ｋａ、よりも小さく、前記酸性生成物に対してｐＨが６－８の範囲となって緩衝作用をおよぼす程度に該緩衝剤は十分高濃度に含まれていて、
かくして緩衝作用を受けていない前記酸性生成物により生じ得る生理学的な刺激、炎症および膨張(無菌性腫瘍形成)が軽減されるものであり、
前記混合物を型に鋳込む工程と、および
前記混合物の前記溶媒を蒸発させて緩衝された移植可能な生体内侵食性材料を生成する工程とを備えることを特徴とする、
緩衝化された移植可能な生体内侵食性材料を製造する方法。

【請求項１８】
請求項17の方法において、前記生体内侵食性ポリマーは、ポリジオキサノン、ポリ(ε－カプロラクトン)、ポリアンヒドリド、ポリ(オルトエステル)、コポリ(エーテル－エステル)、ポリアミド、ポリラクトン、ポリ(フマル酸プロピレン)、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする方法。

【請求項１９】
請求項１７または１８の方法において、前記生体内侵食性ポリマーは、ラクチド対グリコリド比が０：１００％から１００：０％の範囲内であるポリ(ラクチド－コ－グリコリド)からなることを特徴とする方法。

【請求項２０】
請求項１７から１９のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤は、無機酸の塩であることを特徴とする方法。

【請求項２１】
請求項１７から１９のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤は、有機酸の塩であることを特徴とする方法。

【請求項２２】
請求項１７から１９のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤は、少なくとも１つの塩基性の基を備えるポリマーであることを特徴とする方法。

【請求項２３】
請求項１７から１９のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤は、水に曝されたときに加水分解されて塩基を形成する化合物であることを特徴とする方法。

【請求項２４】
請求項１７から２３のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤を前記ポリマー溶液中で粉砕する工程を更に備えることを特徴とする方法。

【請求項２５】
請求項２０の方法において、金属イオンとカルボン酸イオンからなる前記塩を準備し、次いで前記塩を焼成して前記緩衝剤を得る工程を更に備えることを特徴とする方法。

【請求項２６】
請求項１７から２５のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝化された移植可能な生体内侵食性材料を成形する工程をさらに備えることを特徴とする方法。

【請求項２７】
請求項１７から２６のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤を、ポリ(ラクチド－コ－グリコリド)より緩やかな速度で劣化する高分子材料で被覆する工程を更に備えることを特徴とする方法。

【請求項２８】
請求項１７から２７のいずれかの一つの請求項の方法において、
可溶性カルシウム塩を含む第１の溶液を供給する工程と、
可溶性のイオン性炭酸塩を含む第２の溶液を供給する工程と、
前記第１の溶液と前記第２の溶液を混合して炭酸カルシウムの沈澱を形成させる工程と、

および
前記緩衝剤として使用するために、前記炭酸カルシウムの沈澱を回収する工程とを更に備えることを特徴とする方法。
【請求項２９】
請求項２８の方法において、前記炭酸カルシウム沈澱は、方解石とアラレ石からなることを特徴とする方法。
【請求項３０】
請求項２５の方法において、前記焼成工程は、４５０と１０００℃の間の温度で行なわれることを特徴とする方法。
【請求項３１】
加水分解による劣化によって酸性生成物を生成する、生体内侵食性ポリ(ラクチドーコーグリコリド)粒子を供給する工程と、
２５０μｍまでの粒径と０．７までの多孔度を有し、
そして、該緩衝剤から形成される酸の酸解離定数、Ｋａ、は、前記加水分解性の劣化によって生成する酸性生成物の酸解離定数、Ｋａ、よりも小さく、前記酸性生成物に対してｐＨが６－８の範囲となって緩衝作用をおよぼす程度に該緩衝剤は十分高濃度に含まれていて、
かくして緩衝作用を受けていない前記酸性生成物により生じ得る生理学的な刺激、炎症および膨張(無菌性腫瘍形成)が軽減されることを特徴とする緩衝剤粒子を供給する工程、および
前記生体内侵食性ポリマー粒子と前記緩衝剤粒子とを前記高濃度になるような所定割合で混合する工程とを備えることを特徴とする、緩衝化された移植可能な生体内侵食性ポリ(ラクチドーコーグリコリド)材料を製造する方法。
【請求項３２】
請求項３１の方法において、前記生体内侵食性ポリマー粒子は、ラクチド対グリコリド比が０：１００％から１００：０％の範囲内であるポリ(ラクチドーコーグリコリド)からなることを特徴とする方法。
【請求項３３】
請求項３１または３２の方法において、前記緩衝剤は、無機酸の塩であることを特徴とする方法。
【請求項３４】
請求項３１または３２の方法において、前記緩衝剤は、有機酸の塩であることを特徴とする方法。
【請求項３５】
請求項３１の方法において、前記緩衝剤は、少なくとも１つの塩基性の基を備えるポリマーであることを特徴とする方法。
【請求項３６】
請求項３１または３２の方法において、前記緩衝剤は、水に曝されたときに加水分解されて塩基を形成する化合物であることを特徴とする方法。
【請求項３７】
請求項３３の方法において、
可溶性カルシウム塩を含む第１の溶液を供給する工程と、
可溶性のイオン性炭酸塩を含む第２の溶液を供給する工程と、
前記第１の溶液と前記第２の溶液を混合して炭酸カルシウムの沈澱を形成させる工程と、および
前記緩衝剤として使用するために、前記炭酸カルシウムの沈澱を回収する工程とを更に備えることを特徴とする方法。
【請求項３８】
請求項３７の方法において、前記炭酸カルシウム沈澱は、方解石とアラレ石からなることを特徴とする方法。

【請求項３９】
請求項３３の方法において、金属イオンとカルボン酸イオンからなる塩を供給する工程と、および前記塩を焼成して前記緩衝剤を形成する工程とを更に備えることを特徴とする方法。
【請求項４０】
請求項３９の方法において、前記焼成工程は、４５０から１０００℃の温度範囲内で行なわれることを特徴とする方法。
【請求項４１】
前記請求項３１乃至４０のいずれかの請求項において、前記緩衝化された移植可能な生体内侵食性材料を成形加工する工程を更に備えることを特徴とする方法。
【請求項４２】
請求項３１から４１のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤粒子を、ポリ(ラクチド－コ－グリコリド)より緩やかな速度で劣化する高分子材料で被覆する工程を更に備えることを特徴とする方法。
【請求項４３】
加水分解による劣化によって酸性生成物を生成する、連通気泡の生体内侵食性発泡ポリマーを供給する工程と、
緩衝剤を供給し、
該緩衝剤は、２５０μｍまでの粒径と０．７までの多孔度を有し、
そして、該緩衝剤から形成される酸の酸解離定数、Ｋａ、は、前記加水分解性の劣化によって生成する酸性生成物の酸解離定数、Ｋａ、よりも小さく、
溶媒に溶解してなり、前記発泡ポリマーは前記溶媒に溶解せず、
前記酸性生成物に対してｐＨが６－８の範囲となって緩衝作用をおよぼす程度に該緩衝剤は十分高濃度に存在して、
かくして緩衝作用を受けていない前記酸性生成物により生じ得る生理学的な刺激、炎症および膨張(無菌性腫瘍形成)が軽減され、
前記溶媒中に溶解した前記緩衝化合物を前記発泡ポリマー中に充填する工程と、および
前記緩衝剤が充填された発泡ポリマーを凍結乾燥させて前記溶媒を除去する工程とを備えることを特徴とする、緩衝化された移植可能な生体内侵食性材料を製造する方法。
【請求項４４】
請求項４３の方法において、前記緩衝化された移植可能な生体内侵食性材料を成形加工する工程を更に備えることを特徴とする方法。
【請求項４５】
請求項４３または４４の方法において、前記緩衝剤粒子を、ポリ(ラクチド－コ－グリコリド)より緩やかな速度で劣化する高分子材料で被覆する工程を更に備えることを特徴とする方法。
【請求項４６】
請求項４３から４５のいずれかの一つの請求項の方法において、前記生体内侵食性ポリマーは、ラクチド対グリコリド比が１００：０％から０：１００％の範囲内であるポリ(ラクチド－コ－グリコリド)からなることを特徴とする方法。
【請求項４７】
請求項４３から４６のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤は、無機酸の塩であることを特徴とする方法。
【請求項４８】
請求項４３から４６のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤は、有機酸の塩であることを特徴とする方法。
【請求項４９】
請求項４３から４６のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤は、少なくとも一つの塩基性の基を備えるポリマ-であることを特徴とする方法。
【請求項５０】

請求項４３から４６のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤は、水に曝されたときに加水分解されて塩基を形成する化合物であることを特徴とする方法。
【請求項５１】
加水分解による劣化によって酸性生成物を生成する、第１の溶融温度を有する生体内侵食性ポリマーを供給する工程と、
緩衝剤粒子を供給し、
該緩衝剤粒子は、２５０m^2／ｇまでの大きさと０．７までの多孔度を有し、
そして、該緩衝剤から形成される酸の酸解離定数、Ｋａ、は、前記加水分解性の劣化によって生成する酸性生成物の酸解離定数、Ｋａ、よりも小さく、
前記第１の溶融温度よりも高い第２の溶融温度を有する保護ポリマーで被覆され、
前記酸性生成物に対してｐＨが６－８の範囲となって緩衝作用をおよぼす程度に該緩衝剤は十分高濃度に存在して、
かくして緩衝作用を受けていない前記酸性生成物により生じ得る生理学的な刺激、炎症および膨張(無菌性腫瘍形成)が軽減されることを特徴とする、
前記緩衝剤粒子を供給する工程と、
前記生体内侵食性ポリマーを前記第１の溶融温度と前記第２の溶融温度との間の温度に加熱する工程と、
加熱された前記生体内侵食性ポリマーと被覆された前記緩衝剤粒子とを混合する工程と、および
その混合物を冷却する工程とを備えることを特徴とする、緩衝化された移植可能な生体内侵食性材料を製造する方法。
【請求項５２】
請求項５１の方法において、前記緩衝された移植可能な生体内侵食性材料を成形加工する工程を更に備えることを特徴とする方法。
【請求項５３】
請求項５１または５２の方法において、前記生体内侵食性ポリマーは、ラクチド対グリコリド比が１００：０％から０：１００％の範囲内であるポリ(ラクチド－コ－グリコリド)からなることを特徴とする方法。
【請求項５４】
請求項５１から５３のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤は、無機酸の塩であることを特徴とする方法。
【請求項５５】
請求項５１から５３のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤は、有機酸の塩であることを特徴とする方法。
【請求項５６】
請求項５１から５３のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤は、少なくとも１つの塩基性の基を備えるポリマーであることを特徴とする方法。
【請求項５７】
請求項５１から５３のいずれかの一つの請求項の方法において、前記緩衝剤は、水に曝されたときに加水分解されて塩基を形成する化合物であることを特徴とする方法。
【請求項５８】
請求項５４の方法において、
可溶性のカルシウム塩を含む第１の溶液を供給する工程と、
可溶性のイオン性炭酸塩を含む第２の溶液を供給する工程と、
前記第１の溶液と前記第２の溶液を混合して炭酸カルシウム沈澱を形成する工程と、および
前記緩衝剤として使用するために、前記炭酸カルシウム沈澱を回収する工程とを更に備えることを特徴とする方法。
【請求項５９】
請求項５８の方法において、前記炭酸カルシウム沈澱は、方解石とアラレ石からなること

を特徴とする方法。
【請求項６０】
請求項５４の方法において、
金属イオンとカルボン酸イオンからなる塩を供給する工程と、および
前記塩を焼成して前記緩衝剤を形成する工程とを更に備えることを特徴とする方法。
【請求項６１】
請求項６０の方法において、前記焼成工程は、４５０から１０００℃の温度範囲内で行なわれることを特徴とする方法。
【発明の詳細な説明】
関連出願との相互関係
この出願は、１９９６年１月１７日に出願された継続中の「緩衝された再吸収性の骨折修復用内部固定デバイス」なる名称の米国出願第０８／５８７，６１６号の一部継続出願である。
発明の分野
この発明は、移植可能な骨折修復用内部固定デバイスの分野、特に緩衝化合物を含む再吸収性の骨移植医用生体材料に関する。
発明の背景
損傷した骨の修復用内部固定デバイスの傾向は、再吸収性で組織互換性のあるバイオポリマーの使用に向かっている。ポリ（グリコール酸），（ＰＧＡ）、ポリ（ラクチド）（ＰＬＡ）、および乳酸およびグリコール酸のコポリマー、（ポリ（ラクチド－コ－グリコリド）またはＰＬＧＡ）のようなバイオポリマーは、外科手術の後で骨を保持するための、または折れた骨を修復するための内部固定デバイス、例えばネジ、ピン、棒の製造に使用されている。他のポリマー、例えばポリ（ジオキサノン）もまた、外科用の内部固定デバイスの製造に使用することが考えられている。しかしながら、これらのバイオポリマーから製造された再吸収性インプラントに対する組織反応が一様には受け入れられないということが観察されている(Bostman, J. Bone and Joint Surg. 73, 148-153 (1991))。
バイオポリマーベースのインプラントに対する組織反応は、とても良く文書で明らかにされている。最近の中性炎症異物反応（中性腫瘍）は、３つのポリマーで修復された骨折の約８％で報告されている(Bostman, supra)。金属ＡＳＩＦのネジと板による、またはＰＬＧＡの棒による、くるぶしの果間骨折の開放整復法および内部固定法の５６件のランダムな研究において、ポリマー棒によって固定された傷の手術後３から４カ月後に、中性炎症傷洞が観察された(Rokkanen et al., Lancel 1, 1422-1425 (1985); Bostman et al., J. Bone and Joint Surg., 60-B(4), 615-619 (1987))。ＰＧＡまたはＰＬＧＡ固定デバイスの移植に伴う炎症反応についての他の研究もまた文書で明らかにされている。この反応に耐える患者の骨折は、４．６から２２．５％の範囲にある(Bostman et al., Clin. Orthop. 238, 195-203 (1989); Bostman et al., Internat. Orthop. 14, 1-8 (1990); Hirvensalo et al., Acta Orthop. Scandinavica, Supplementum 227, 78-79 (1988); Hoffman et al., Unfallchirurgie 92, 430-434 (1989); Partio et al., Acta Orthop. Scandinavica, Supplementum 237, 43-44 (1990); Bostman et al., Internat. Orthop. 14, 1-8 (1990))。この炎症反応は、ポリ（グリコリド）ポリマーに限定されない。ポリ（ラクチド）で形成された内部固定デバイスがまた、炎症反応を示すことが観察されている。Eitenmuller等は、吸収性のポリ（ラクチド）製の板とネジでくるぶしの骨折を処置された１９人の患者のうち９人（４７．７％）が炎症反応を示すことを報告している。(J. Eitenmuller, A. David, A. Pomoner, and G. Muhyr: "Die Versorgund von Sprunggelenlzsfrakturen unter Verwedung von Platten und Schrauben aus resorbserbarem Polymermaterial", Read at Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft fur Unfallheilkunde, Berlin, Nov. 22, 1989)。
インビトロの研究は、ラクチド：グリコリド比が８５：１５であるポリ（ラクチド－コ－グリコリド）で製造されたネジに起因する体重減少と乳酸の出現だけでなく、ｐＨの変化をも監視するように実施されている(Vert et al., J. Controlled Release 16, 15-26 (1

991))。媒体ｐＨまたは体重減少の十分な変化が起こる前に、約１０週間の導入期間が観察された。この期間は、診療医によって記述される７から２０週間の導入期間に対応している。しかしながら、炎症の原因を軽減する試みは全く行われていない。

発明の要約

本発明は、加水分解による劣化によって酸性生成物を生成する生体内侵食性ポリマーと、この酸性生成物を緩衝して局部的なｐＨを所望の範囲内に維持する緩衝化合物とを備えた移植可能な生体内侵食性材料である。本発明の材料中に組み込まれた緩衝化合物は、生体内侵食性ポリマーの劣化による炎症異物反応を引き起こす劣化酸性生成物を中和するように作用する。かくして、本発明は、従来の生体内侵食性インプラント材料中で生起する中性腫瘍条件を軽減する。本発明によって製造される材料は、骨の修復用の内部固定デバイス（ＩＦＤ）として使用され得る。

本発明の生体内侵食性材料と方法は、劣化するときに酸性生成物を形成する生体内侵食性ポリマーを含んでいる。この生体内侵食性ポリマーは、体内で加水分解されると、処置部分に刺激、炎症、および膨張（中性腫瘍形成）引き起こす酸性生成物を発生する。この効果を妨害するために、生体内侵食性材料には、劣化酸性生成物を中性化して中性腫瘍反応を低減するための緩衝剤が含まれている。本発明の生体内侵食性材料に含まれた前記緩衝剤は、外科手術の領域を囲むｐＨをほぼ中性（即ちｐＨ）に、または外科医によって選択された他のｐＨに維持する。好ましくは、ｐＨが６－８の範囲に、そしてより好ましくは６．８－７．４の範囲に維持される。

本発明によると、生体内侵食性材料は、水性媒体に曝された時に酸性生成物を生成する加水分解を受ける生体内侵食性ポリマーを含んでいる。本発明で有用な生体内侵食性ポリマーには、ポリジキサノン、ポリ（ε－カプロラクトン）、ポリアンヒドリド、ポリ（オルトエステル）、コポリ（エーテル－エステル）、ポリアミド、ポリラクトン、ポリ（フマル酸プロピレン）($H[-O-CH(CH_3)-CH_2-O-CH=CH-CO-]_nOH$)、およびこれらの組み合わせが含まれる。好ましい実施例では、ポリ（ラクチド－コ－グリコリド）($H[-OCHR-CO-]_nOH$, R=H, CH_3)（ＰＬＧＡ）ポリマーが使用される。本発明によるＰＬＧＡポリマーは、０：１００％から１００：０％の範囲のラクチド対グリコリド比を有する。即ち、ＰＬＧＡポリマーは、ラクチド１００％、またはグリコリド１００％、更にはラクチドとグリコリド残基の如何なる組み合わせからも成り立つ。これらのポリマーは、加水分解的に劣化して乳酸およびグリコール酸を形成する特性を有する。

本発明の生体内侵食性材料に含まれる緩衝化合物は、生体内侵食性ポリマーの加水分解によって生成された酸性生成物と反応できる如何なる塩基または塩基含有材料をも含む。本発明によって実施される典型的な緩衝材料には、無機酸の塩、有機酸の塩、または高分子有機酸の塩が含まれる。好ましくは炭酸カルシウムのような弱酸のカルシウム塩が使用され、またリン酸カルシウム、酢酸カルシウム、クエン酸カルシウムおよびコハク酸カルシウムも使用される。

高分子緩衝剤もまた本発明の緩衝化合物として使用される。適切な高分子化合物には、生体内侵食性ポリマーの加水分解によって生成された酸性生成物を中和する塩基性の基が含まれる。このような高分子緩衝剤には、加水分解可能なポリアミン、加水分解的に安定なポリマー、例えばポリ（Ｎ－ビニルカルバゾール）、ポリ（Ｎ－ビニルピロリドン）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（アクリルアミド）またはアクリル酸をベースとしたコポリマーが含まれる。

本発明の材料および方法で有用な他のクラスの緩衝化合物は、水に曝されたときに加水分解して１つの反応物として塩基を形成する化合物である。生成された塩基は、生体内侵食性ポリマーの加水分解によって生成される酸性生成物を中和する。このタイプの化合物には、アリルまたはアクリルカルバミン酸およびイミンが含まれる。本発明によって使用される塩基生成化合物は、塩基生成体の加水分解速度を生体内侵食性ポリマーの加水分解速度と相互に関連するように選択することができる。

好ましくは、緩衝化合物は、生体内侵食性ポリマーの加水分解によって生成された酸性生成物の酸解離定数より小さな酸解離定数を有する。この代わりに、緩衝化合物は、好まし

くは、酸性生成物の加水分解定数より大きい加水分解定数を有する。
好ましくは、本発明の材料中に含まれる緩衝化合物は、水性媒体に対して部分的にだけ溶解する。一般的に、拡散によるポリマーの緩衝損失が最小化されるために、溶解度の低い緩衝剤が好ましい(Gresser and Sanderson, "Basis for Design of biodegradable Polymers for Sustained Release of Biologically Active Agents" in Biopolymeric Controlled Release System, Ch. 8, D.L. Wise, Ed., CRC Press, 1984)。
本発明はまた、外科手術部位へ移植するための緩衝された生体内侵食性材料の製造方法を含んでいる。１つの実施例では、本発明の方法は、生体内侵食性ポリマーを溶媒中で溶解する工程と、酸性生成物を所望のｐＨ範囲内に緩衝できる緩衝化合物と溶解された生体内侵食性ポリマーとを混合する工程とを備える。この結果生じた混合物はシートに鋳込まれ、そして溶媒が蒸発されて緩衝されたフィルム状の移植可能な生体内侵食性材料が製造される。この結果得られたフィルムは更に処理、例えば、圧力下で成型され、ダイを通して抽出され、注入成形され、または骨修復用に有用な形態に形成される。
他の実施例では、本発明の方法は、特定サイズの乾燥した固形の生体内侵食性ポリマー粒子を、特定サイズの乾燥した固形の緩衝化合物粒子と混合すること、および生体内侵食性ポリマー粒子と緩衝化合物粒子を所望の比率で混合することを含んでいる。この混合物はそれから後述するように処理される。
他の実施例では、本発明の方法は、制御された濃度のオープンセル型の生体内侵食性泡沫ポリマーの提供と、Wiseに対して与えられた米国特許第５，４５６，９１７号（その全てを参照のためにここに組み入れる）に述べられているような、泡沫ポリマーが溶解しない溶媒中に溶解した緩衝剤の提供とを含んでいる。この緩衝剤は泡沫ポリマー中に負荷され、そして負荷された泡沫ポリマーは凍結乾燥されて溶媒が除去される。結果として得られる負荷された生体内侵食性ポリマーは更に、所定サイズの粒子に粉砕されたり、ダイを通して抽出されたり、あるいは有用な形態に形成される。
他の実施例では、本発明の方法は、加水分解による劣化によって酸性生成物を生成する、第１の溶融温度を有した生体内侵食性ポリマーを供給する工程と、前記第１の溶融温度より高い第２の溶融温度を有する保護ポリマーで被覆された緩衝材料を備えた緩衝剤粒子を供給する工程とを含んでいる。前記生体内侵食性ポリマーは、前記第１の溶融温度と前記第２の溶融温度との間の温度で加熱され、加熱された前記生体内侵食性ポリマーは被覆された前記緩衝剤粒子と混合される。その混合物は冷却され、そして有用な形態に処理される。
ここで使用される「生体内侵食性」という用語は、医用生体材料の感応性の経時的な劣化として定義される。「緩衝剤」という用語は、インプラントおよびその付近の環境のｐＨが少しだけ酸または塩基側に変化することを制限できる全ての物質として定義される。「酸性生成物」という用語は、ここでは７より小さいｐＨを有する全ての生成物として定義される。

発明の詳細な説明

本発明は、整形外科および顎顔面骨折の外科的修復に使用される内部固定デバイスの分野に関する。本発明は、加水分解によって劣化する酸性生成物を生成するな生体内侵食性ポリマーと、この酸性生成物を所望のｐＨ範囲内に緩衝する緩衝化合物とを備えた移植可能な生体内侵食性材料である。
本発明の生体内侵食性材料は、水性媒体に曝された時に酸性生成物を生成する加水分解を受ける少なくとも１つの生体内侵食性ポリマーを含んでいる。本発明で有用な生体内侵食性ポリマーには、これに限定されるものではないが、ポリジキサノン($H[-O-CHR-CO-]_nOH$)、ポリ（ε－カプロラクトン）、ポリアンヒドリド、ポリ（オルトエステル）、コポリ（エーテル－エステル）、ポリアミド、ポリラクトン、ポリ（フマル酸プロピレン）($H[-O-CH(CH_3)-CH_2-O-CH=CH-CO-]_nOH$)、およびこれらの組み合わせが含まれる。本発明の好ましいポリマーは、ラクチド対グリコリド比が０：１００％から１００：０％の範囲にあるポリ（ラクチド－コーグリコリド）($H[-OCHR-CO-]_nOH$, R=H, CH_3)（ＰＬＧＡ）ポリマーである。したがって、ＰＬＧＡポリマーは、ラクチド１００％、またはグリコリド１００％

、更にはラクチドとグリコリド残基の如何なる組み合わせからも成り立つ。このポリマーは、加水分解的に劣化して、インプラントを囲む領域に蓄積する有機酸（乳酸およびグリコール酸）を形成する特性を有する。

本発明の生体内侵食性材料に含まれる緩衝化合物は、生体内侵食性ポリマーの加水分解によって生成された酸性生成物と反応できる塩基を含む。本発明によって実施される典型的な緩衝材料には、無機酸の塩、有機酸の塩、または高分子有機酸の塩が含まれる。好ましくは炭酸カルシウムのような弱酸のカルシウム塩が使用され、またリン酸カルシウム、酢酸カルシウム、クエン酸カルシウムおよびコハク酸カルシウムも使用される。

一般的に、拡散によるポリマーの緩衝損失が最小化されるされるために、溶解度の低い緩衝剤が好ましい(Gresser and Sanderson)。好ましくは、緩衝化合物は、生体内侵食性ポリマーの加水分解によって生成された酸性生成物の酸解離定数より小さな酸解離定数を有する。イオン緩衝剤は、一般的に弱酸の塩である。緩衝剤が塩である酸は、ポリマー加水分解の酸性生成物に対するＫａより小さいイオン化定数（酸解離定数Ｋａ）を有する。この代わりに、緩衝化合物は、酸性生成物の加水分解定数より大きい加水分解定数を有する。

本発明によると、好ましい緩衝化合物は炭酸カルシウムである。酸との反応時に、炭酸カルシウムはカルシウム塩と弱酸である炭酸(H_2CO_3)を形成する。この炭酸は、次の反応式によって二酸化炭素および水に分解される。

$$２R\text{-}CO_2H＋CaCO_3→（R\text{-}CO_2）_2Ca＋H_2CO_3$$

$$H_2CO_3→CO_2＋H_2O$$

中和反応によって生成された二酸化炭素ガスは、周囲の水性媒体によって吸収されることが観察された。CO_2ガスの水への溶解度は、７６０ｍｍＨｇ、３７℃で約０．９５ｍｇ／ｍｌである(Merck Index, 1989)。かくして、インシトゥで生成されたCO_2ガスは、組織液に溶解し、またそこから排出される。加えて、本発明のポリマーからの自由な酸生成は緩やかに進行する。かくして、ポリマー成分の劣化は、反応における速度制限ステップであり、また最も速い劣化の期間でさえも酸性生成物の生成は緩やかに生じる。遅い劣化速度とそれに関連した酸生成は、二酸化炭素が周囲の液体中に溶解する十分な時間を与える。

与えられた量の乳酸とグリコール酸を中和するために生体内侵食性ポリマー母材中に負荷される必要のある炭酸カルシウムの量は、１００％の加水分解で生成されたモノマー酸のモルを計算することで推測され得る。任意の組成のＰＬＧＡ（即ち$-[-O-CH(CH_3)-CO-]_x-[O-CH_2-CO-]_{(1-x)}$、ここでxおよび(1-x)はそれぞれラクチドおよびグリコリドの量であり、またラクチド成分の分子量は７２ｇ／ｍｏｌであり、グリコリド成分の分子量は５８ｇ／ｍｏｌである）に対して、平均モノマー残基分子量は次のようになる。

$$７２x＋５８（１－x）＝１４x＋５８$$

かくして、１グラムのＰＬＧＡ－５０：５０（ここでｘ＝０．５）は、約０．０１５４モルのモノマー酸を加水分解で生成する。上記の中和反応を参照すると、この量の酸を中和するに必要な炭酸カルシウムの量は０．００７７モル、または０．７７グラム($CaCO_3$=100 g/molのM)となる。かくして、ポリマー母材中に負荷された炭酸カルシウム緩衝剤の分量は、４３．５重量％となる。同様の決定は他のポリマーと緩衝剤との組み合わせについて計算することができ、またそれらは当業者の技術の範囲内のことである。他の計算がまたされ得る。例えば、加水分解で生じた酸基の量の計算である。

適切な緩衝剤は、溶解によって急速に失われないように、低い水溶性を有するべきである。緩衝剤（アニオン）の塩基性成分は、加水分解による酸性生成物のプロトンと容易に反応すべきである。B^-が緩衝剤のアニオンを表し、またL^-が乳酸塩（またはグリコール酸塩）のアニオンと表すとすると、平衡は次のように表現される。

$$HL + B^- \rightleftarrows L^- + HB$$

換言すれば、HBはHLより弱い酸でなければならない（または、B^-はL^-より強い塩基でなければならない）。これらの関係は、対応する酸のイオン化定数(Ka)によって定量的に表現される。

$$Ka^{HB} < Ka^{HL}$$

かくして、活発な緩衝剤は$CaHPO_4$（リン酸ニ塩基カルシウム）ということになる。アニオンHPO_4^{-2}を有した乳酸の反応は

$$HL + HPO_4^{-2} \rightleftharpoons L^- + H_2PO_4^-$$

となる。乳酸の種々のラセミ化合物が約$1.38x10^{-4}$から$1.62x10^{-4}$の範囲の解離定数を有するのに対し、$H_2PO_4^-$アニオンは約$6.31x10^{-8}$の酸解離定数を有する。中間値として$1.5x10^{-4}$を取ると、上述した反応に対する平衡定数は次のように計算される。

$K_{eq} = K_a^{HL} / K_a^{H2PO4-} = 2.4 \times 10^3$

かくして、平衡は右側にあり、また乳酸またはグリコール酸のイオン化によって生成されたプロトンはこの緩衝剤によって除去される。

緩衝剤は固定の形状でポリマーに含まれ、好ましくは、例えば１．０および２５０μｍ以下の範囲の相対的に小さな粒子サイズを有するべきである。粒子サイズの低減は、既知の標準的な手段、例えばボールミリング、ハンマーミリング、エアーミリング等で達成できる。ポリマーと緩衝剤が乾燥混合法（後述する）で混合される場合は、ポリマー粒子サイズの低減も考慮される必要がある。ＰＬＧＡのようなポリマーは、相対的に低いガラス遷移温度と溶融温度を有する。このため、ポリマー粒子サイズの低減は冷却により、例えば凍結部品を付けたTekmar A-10型ミルを使用して達成される必要がある。

ミリングの後に、所望のサイズ範囲の緩衝剤とポリマーは、例えば米国標準ふるいを通してふるいがけされて取り出される。<45, 45-90, 90-125, 125-180, 180-250μｍの範囲の粒子は、都合良く分離される。

粒子サイズの選択に際しては、２以上の範囲を組み合わせたり、サイズの広い範囲、例えば２５０μｍ以下の全てのサイズを使用することが好ましい場合もある。大きな粒子は本発明のいくつかの適用において好ましい。その理由は、大きな粒子は酸によって侵食されるのに長くかかり、従って緩衝剤の有効寿命を延長するからである。いくつかのケースでは、粒子サイズの低減が必要ないこともある。例えば、商業的に利用できる析出した炭酸カルシウムが使用される場合である(例えば, Fisher Scientific, Inc., Catalog No. C-63)。

ポリマー加水分解の酸性生成物を中和する炭酸カルシウムの効果は、母材中に存在する炭酸カルシウムの量ばかりでなく、粒子のサイズと分布、ポリマーと接触する総表面積、および溶解度に依存する。これらのパラメータのそれぞれは、炭酸カルシウムの製造用に選択された方法によって制御され得る。

炭酸カルシウムは２つの主たる形態、即ち方解石およびアラレ石として存在する。ポリマーに含ませるのに、どちらの形態を選択するかによって、炭酸カルシウムによって占められる体積分量は制限内に調整される。かくして、与えられた（重量％）に対して、アラレ石の形態は、その高い比重のために、同じ重量％の方解石の形態に比べて約９．１％少ない体積を占めることになる。

２つの形態はそれらの水溶性で異なり、アラレ石の形態は方解石の形態より４６％も多く溶解する。中和が起こる速度は、緩衝剤の溶解度に一部依存する。かくして、アラレ石は、与えられた酸の与えられた濃度では、方解石よりも早く反応する。かくして、炭酸カルシウムのアラレ石形態の存在は、生体内侵食性ポリマーの迅速な加水分解が望まれる時には好ましいものとなる。その高い溶解性の故に、炭酸カルシウムのアラレ石形態は、生体内侵食性ポリマーから、より迅速にろ過される。かくして、炭酸カルシウムの両方の形態を緩衝された材料内に組み込むことが好ましい。

炭酸カルシウムを準備する間に、反応条件は、結晶タイプの優勢さ、中間粒子サイズ、および粒子サイズ分布を決定する。一般に、速い沈澱、高い反応物濃度、および高い温度は、アラレ石を生成する傾向を増加する。一方、方解石の形成は３０℃以下の温度の沈澱によって助長される。緩衝剤を準備する間は、反応条件は、特殊な用途の炭酸カルシウムの最も好ましい形態を生成するように選択される。反応条件の選択は、当該分野において周知であり、また当業者の技術の範囲内である。

典型的な実施例では、可溶性カルシウム塩または可溶性カルシウムマグネシウム塩を含む

水溶液を可溶性イオン炭酸塩を含む他の水溶液と混合することによって、炭酸カルシウムまたは炭酸カルシウムマグネシウムを沈澱させることができる。処理温度は、溶液の氷点または沸点によって制限される。沈澱が生ずる温度は、方解石形態とアラレ石形態の相互の豊富さを決定する。方解石形態は３０℃以下の沈澱（結晶化）によって好まれ、またアラレ石形態はより高い温度で好まれる。

沈澱が生じる温度の範囲は、ある種のカルシウム化合物および炭酸塩の水以外の溶媒中への溶解度の利点をとることによって、著しく拡張され得る。例えば、水溶性の窒化カルシウムはまた、メタノール、エタノールおよびアセトンに自由に溶解する。これらの溶媒は、溶液の氷点によって制限される温度で使用され得る。溶液の氷点は、上記の与えられた順序で－９５．４℃、－１１７．３℃、および－９３．９℃である前記溶媒の氷点より低くなる。これら溶媒は水と自由に混和し易く、かくしてこれら溶媒の水溶液をカルシウム化合物または炭酸化合物用の溶媒として使用することを可能にする。炭酸カルシウムの両方の形態は、その温度で分解が始まる２９０℃を越えた沸点を有する。かくして、グリセロールと水の混合物は、沈澱を実施するために、水の沸点以上の温度で溶媒として使用される。

アセトンとメタノールの粘性は、水のそれより低いが、アセトンとグリコールのそれらよりは高いことが明記される。溶液粘性の制御は、水と上記の溶媒との混合物中で沈澱を行うことによって達成される。粘性効果はまた、沈澱粒子の形態を変更することにも使用される。溶液からの沈澱と結晶化は、第２の溶媒の存在によって顕著に影響されることが知られている。この現象は、粒子形態の制御に使用され得る。

緩衝剤粒子サイズの制御はまた、粒子サイズによって緩衝剤の溶解度が影響される理由から、本発明の材料を製造する上で重要である。一般に、小さな（例えば＜１μｍ）結晶は、大きな結晶より高い溶解度を示す。

金属炭酸塩の焼成は、本発明の材料として有用な高い多孔質の緩衝剤粒子を生成するために使用される。４５０－７００℃の温度範囲における酢酸カルシウムの焼成は多孔質の炭酸カルシウム粒子と酢酸塩（CO_2とH_2Oに分解する）を生成する。より高い温度（７００－１０００℃）では、炭酸カルシウムは更に分解されて酸化カルシウムと二酸化炭素になる。同様に酢酸カルシウムマグネシウムのこの温度範囲における焼成は、混合された炭酸カルシウムマグネシウムを生成する。焼成に好適な他の材料には、ギ酸塩、プロピオン酸、グルコン酸塩、乳酸塩、安息香酸塩が含まれる。７００℃以上の焼成は、直径が１００μｍ以下で、また多孔度が０．７、そして表面積が約２７m^2／ｇの粒子を生成する。粒子サイズの一層の減少は、粉砕、エアーミリング等、およびふるいかけによって達成される。多孔質の炭酸カルシウムは、加水分解による酸性生成物の溶液に対するより大きな表面積を提供する利点を有し、かくして中和速度は増加する。

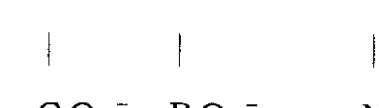
炭酸塩およびその後の金属酸化物を生成する焼成法は、金属イオンとカルボキシル酸塩アニオンを有する全ての塩に適用することができる。その生成物は、炭酸塩とケトンである。更に、炭酸塩の加熱は、金属酸化物、二酸化炭素、および水を生成する。Steciak等によって示されたように(A. I. Ch. E., 41, 712-722 (1995))、酢酸カルシウムマグネシウムは、９５０℃で焼成されたときに、多孔度が０．７で、表面積が２７m^2／ｇの粒子を生成する。

緩衝されたデバイス中のカルシウムイオンの存在は、そのデバイスが侵食されるときに、物理的特性に関する利点を有する。カルシウムイオンが、カルボキシル酸塩末端ポリマー鎖間にイオンブリッジを形成することが示されている(Domb et al., J. Polymer Sci. A28, 973-985 (1990); U.S. Pat. No. 4,888,413 to Domb)。カルシウムイオンのブリッジは、錯体（ポリマー鎖が、末端グリコール部分の水酸基に終結した同様の鎖上の炭酸塩アニオンに終結する）の強度を増加する。同様の手法で、ＰＬＧＡのファミリーを有するポリエステルは、カルボキシル酸塩アニオン末端鎖間のカルシウムブリッジによって強化されることが期待される。

本発明の材料及び方法では、緩衝剤として働く有機酸または無機酸に加えて、高分子緩衝剤がまた実施され得る。本発明で有用な高分子緩衝剤は、好ましくは、生体内侵食性ポリ

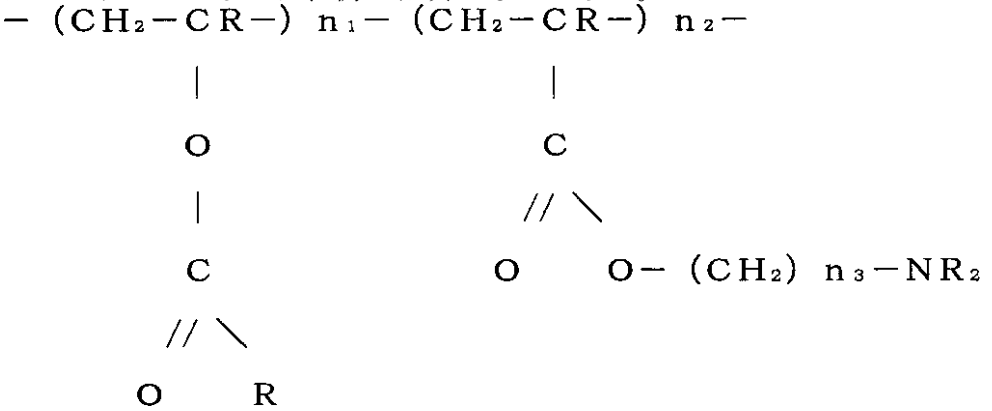
マーの加水分解によって生成された酸性生成物を中和できる少なくとも１つの塩基性の基を含んでいる。ここで使用されているように、「塩基」および「塩基性の基」という用語は、電子対を付与できる化学的な基として定義される。高分子緩衝剤の塩基性の基は、高分子緩衝剤の背骨に垂れ下った置換基に固着されるか、またはポリマーの背骨そのものの一部として含まれる。緩衝剤として働くポリマーは、「添加」または「ビニル型」のポリマーのように、加水分解に対して安定である。即ち、これらのポリマーは、繰り返し単位の鎖を形成するように、炭素－炭素２重結合（エチレンと置換）を有するモノマーの重合によって形成され、その繰り返し単位がモノマーとして同じ組成を有している。この代わりに、緩衝ポリマーそのものが、例えば「縮合」ポリマーまたは「ステップ」ポリマーのように、加水分解動作に投入されることもできる。即ち、これらのポリマーは、各ステップで材料の損失を伴う多官能モノマーから形成される。有用な縮合ポリマーの例としては、ポリエステルとポリアミドが挙げられる。

緩衝化合物と同様に、高分子緩衝剤の負のイオンは、生体内侵食性ポリマーの加水分解によって生成された酸を中和する塩基として作用する。典型的な高分子緩衝剤の一般化された構造が以下に示されている。以下の図では、Ｍは緩衝ポリマーの背骨を形成するモノマー単位を表し、またＲは水素原子、アルキル基、またはアリル基を表す。



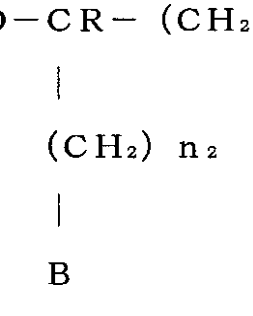
この図に示すように、モノマー単位Ｍは、カルボキシル基、アミノ基、またはリン酸塩基のような塩基性の基を提供する置換基を有する。各モノマー単位は塩基性の基を提供するが、このことは必要な要求ではない。加えて、与えられたポリマー分子の塩基性の基は、全てが同じでないことも有り得る。上記の図に示すように、カルボキシル基、アミノ基、またはリン酸塩基は、単独で、または組み合わされて使用され得る。更には、与えられた高分子緩衝剤中においてＭ基が異なるように、いくつかの高分子緩衝剤は２以上のモノマーから合成され得る。

かくして、本発明によれば、多くの高分子緩衝剤が、緩衝能力およびｐＫａ値のような特性に基づいて選択される。高分子緩衝剤を選択する上で重要な１つのパラメータは、高分子緩衝剤によって形成された酸のｐＫａが生体内侵食性ポリマーの加水分解生成物のｐＫａより小さいということである。典型的な高分子緩衝剤には、これに限定されるものではないが、加水分解可能なポリアミドとしては、例えばポリ（アスパラギン酸）、ポリ（グルタミン酸）、ポリ（リシン）、ポリ（アミノ－γ－グルタミン酸ベンジル）が、また加水分解的に安定なポリマー（ビニルポリマーまたは添加ポリマー）としては、例えばポリ（Ｎ－ビニルカルバゾール）、ポリ（アクリルアミド）が、更にアクリル酸をベースとしたコポリマーとしては、例えば次のものがある。



ここで、Ｒ＝Ｈ、アルキル、またはアリルである（Ｒ基は同一である必要はない）。アクリル酸のコポリマーのようなコポリマーでは、背骨を形成する残基モノマー単位は、ランダムに分布したり、あるいは連続したブロック中に生じる（ランダムモノマーまたはブロ

ックモノマー）。以下に示す加水分解可能な一般的な構造のポリエステルもまた使用され得る。



上記の構造において、Ｒ＝Ｈ、アルキル、またはアリルであり、n_1およびn_2≧０、n_3≧３であり、Ｂ＝塩基性の基、例えば$-CO_2^-$、$-NR_2$、または$-PO_3R^-$である。

変形例では、高分子緩衝剤の塩基性の基は、モノマー単位と共有結合し得る。このタイプの高分子緩衝剤の例は、ポリ（エチレンアミン）$-(CH_2-CH_2-NH)_n-$である。

本発明で有用な他のクラスの緩衝化合物は、水に曝されたときに加水分解して反応生成物として塩基を形成する化合物である。この生成された塩基は、それから生体内侵食性ポリマーの加水分解によって生成された酸性生成物と反応する。

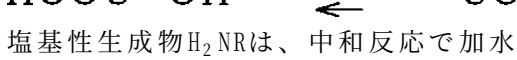
１つの実施例では、アリルカルバミン酸およびアクリルカルバミン酸のような化合物が、緩衝剤として作用する塩基性化合物を生成するために実施される。塩基生成の結果生ずる加水分解反応は、

$HOOC-NHR+H_2O \rightarrow HOOC-OH+H_2NR$

カルバミン酸　　炭酸

である。

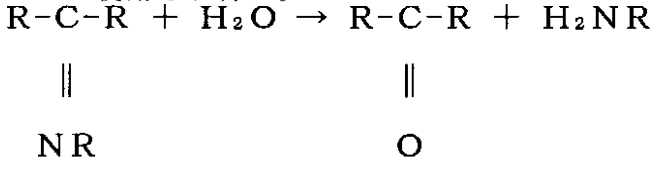
反応により生成した炭酸は二酸化炭素と水に平衡である。



塩基性生成物H_2NRは、中和反応で加水分解された生体内侵食性ポリマーの酸性生成物と反応する。１つの実施例では、ポリ（ラクチドーコーグリコリド）の加水分解生成物（以下、HLと呼ぶ）は、生成された塩基によって中和され得る。

$H_2NR+HL \rightarrow H_3^+NR+L^-$

１つの変形例として、以下の一般式による加水分解に基づいて、イミンも塩基を生成するために使用され得る。



イミン

上記のＲで標識化された基は、水素原子、アルキル基、またはアリル基である。

イミン窒素のプロトン化に続けて、水による求核試薬侵食によって、C=N結合の炭素分子における加水分解が進行する。このプロセスは、窒素に固着した電子撤回基によって助長される。このような置換基は加水分解の速度を増加させる。逆に、加水分解の速度は、炭素上の電子付与置換基と窒素上の電子撤回基とによって低減される。長アルキル置換基のようなバルク基は、水分子の接近に対して立体障害を提供する傾向にあり、そして加水分解速度を抑制しようとする。従って、Rの適切な選択によって、イミンの加水分解速度は増加も減少もされ得る。塩基生成化合物のこの特徴は、塩基生成物の加水分解速度が生体内侵食性ポリマーの加水分解速度と相互関連するように選択できるという点で有利である。かくして、与えられた時間において、塩基生成化合物から形成された塩基の量は、生体内侵食性ポリマーによって形成された酸性生成物の量と等しくなり、また反応の数量は、ｐＨを所望の範囲内に維持するために、適切な量の酸を中和するための正しい比率になる。

いくつかの方法が、緩衝剤をポリマー中に組み込むために使用され得る。これらの方法には、溶媒蒸発を使用する溶液鋳込み法、乾燥混合法、ポリマー泡沫中への緩衝剤の組み込み法、およびポリマー溶融法が含まれる。

方法１．　溶液鋳込み－溶媒蒸発法

この方法は、溶媒中で加溶性または不溶性の緩衝剤と共に使用される。生体内侵食性ポリマーは、例えばアセトン、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、または塩化メチレン等の適当な揮発性溶媒中に溶解される。この溶媒中で加溶性または不溶性の緩衝剤は、最終的に希望するポリマー対緩衝剤の比を与えるために、添加される。この緩衝剤の粒子サイズの減少が必要な場合には、それはポリマー溶液中の緩衝剤の懸濁をボールミリングすることで達成される。これとは対称的に、緩衝剤が選択された溶媒中に溶解する場合は、如何なる段階においても粒子サイズ減少は必要とされない。

懸濁または共溶液はフィルムとしてガラスまたは他の不活性な表面上に鋳込まれ、そして溶媒が空気乾燥によって除去される。フィルムに残る残留溶媒は、そのフィルムを上昇された温度での真空乾燥に投入することによって更に除去される。一例として、炭酸カルシウムが緩衝化合物として使用され、そしてＰＬＧＡ－５０：５０の加水分解によって形成された酸の５０％を中和することが必要な場合、その組成の緩衝剤成分は２７．３％とすべきである。

典型的な実施例では、５０グラムの錯体を準備するために、３６．１グラムのＰＬＧＡ－５０：５０が約２５０ｍｌのテトラヒドロフラン中に溶解され、そして所望の粒子サイズ範囲の１３．９グラムの炭酸カルシウムが溶液混合物に添加される。混合によって炭酸カルシウムを均一に分布させた後に、上述したように懸濁をフィルム状に乾燥する。

結果として得られたフィルムは、高圧下での成型、ダイを通した抽出、注入成形またはその他の既知の方法によって処理される。最終形状の更なる規定は、この時点では、ラーシングのような所望の機械加工によって達成される。

方法２．　乾燥混合法

適当な粒子サイズ範囲のポリマーが、所望の数量的緩衝能力を与えるために、選択された粒子サイズ範囲の緩衝剤と混合される。その乾燥混合物は、粉砕ボールが取り除かれるボールミルジャー、または他の好ましい混合装置内で混合物を回転させることによって完全に混合される。混ぜられた混合物は、上述したような成型、抽出、注入成形等によって処理される。

方法３．　ポリマー泡沫中への緩衝剤の組み込み法

この方法は、泡沫ポリマーの孔の内部に緩衝剤を微小結晶として堆積する。制御された密度のオープンセル型のポリマー泡沫は、ここにその全容が参考として組み入れられる、Wise等に対して付与された米国特許第５，４５６，９１７号に記述されているポリマー溶液の凍結乾燥によって形成される。例えば、異なる形態のオープンセル型ＰＬＧＡ－８５：１５泡沫（即ち、８５重量％のラクチドと１５重量％のグリコリドを有する泡沫）は、ベンゼンまたは氷酢酸のいずれかのポリマーの凍結溶液の凍結乾燥によって生成される。

泡沫の密度と泡容積は、表１に示されるように、初期のポリマーの関数である。

表　1

溶液濃度の関数としての泡沫密度

溶液濃度(mg/ml)	泡沫密度(mg/cm³)
30.0	43.0
40.0	60.1
45.0	65.0
50.0	70.1±0.9
66.7	87.5

この方法では、ポリマー泡沫を溶解しない溶媒中に溶解する緩衝剤、例えば水溶性の緩衝剤またはエタノールのような分子量の小さいアルコールが好ましい。ポリマー／緩衝剤錯体ｆ中の緩衝剤の重量は、ポリマーの密度d_p、泡沫の密度d_f、および溶媒Ｃ中の緩衝剤の濃度に依存する。この依存性は次の負荷等式によって与えられる。

$$f = [1 + d_f d_p / C(d_p - d_f)]^{-1}$$

表２は、水中で抗結核薬イソニアジドが溶解された酢酸溶液から準備されたＰＬＧＡ－８５：１５泡沫の負荷を示している。これらの負荷実験の結果は表２に与えられている。

表　２

ＩＮＨ溶液濃度と泡沫密度の関数としての

泡沫中のＩＮＨ含有量（重量%）

INH溶液濃度 (mg/ml)	泡沫密度(mg/cm³) 43.0	70.1	87.5
13.0	20.0[a] (22.8[b])	---	---
21.5	26.5 (32.8)	---	---
29.4	35.0 (44.0)	---	---
5.1	---	6.0 (6.5)	---
11.5	---	12.0 (13.6)	---
25.0	---	24.7 (25.5)	---
10.0	---	---	9.0 (9.8)
21.5	---	---	18.4 (18.9)
39.5	---	---	28.0 (30.0)

a)　負荷の測定値

b)　負荷等式により予測される負荷

好ましい溶媒中の選択された緩衝剤を有する緩衝溶液は、排気（degassing）と再加圧（大気またはそれ以上の圧力の空気を放出することによる）の繰り返しサイクルによって、オープンセル型泡沫の孔の中に強制的に導入される。泡末に緩衝溶液が含浸された後に、過剰な溶液が引き抜かれ、そして飽和した泡沫は、溶媒を除去するために第２の凍結乾燥に負荷される。この負荷処理の後に、ポリマー／緩衝剤錯体は上述したように処理され得る。

方法４．　ポリマー溶融法

既知の重量の緩衝剤が、混合によって既知の重量の好ましいポリマーに組み込まれた。多量のポリマーがその溶融点以上の温度に加熱され、そして好ましい緩衝剤が溶融したポリマー内に混合された。結果として得られたポリマー／緩衝剤錯体は、冷却によって固化され、そして上述したように処理されるか、あるいは処理に先立って粉砕およびふるいがけされる。

いくつかの応用では、緩衝化合物を例えば溶融法に従って処理する間に保護すること、あるいはその緩衝化合物を後のポリマー劣化工程で利用可能にすることが望ましい。このような場合には、固定デバイス用に選択された材料より緩やかな速度で劣化する材料で緩衝化合物粒子を被覆することが望ましい。かくして、緩衝化合物は、デバイスの本体と被覆材料が部分的に劣化した後だけに露出する。緩衝化合物を被覆するために使用される材料には、分子量の大きなポリ（Ｌ－ラクチド）またはポリ（ε－カプロラクトン）が含まれる。

緩衝化合物の粒子は、保護ポリマー溶液のスプレイ被覆法、またはマイクロ・カプセル法

のような、粒子を被覆する如何なる方法による保護材料でも被覆され得る。この代わりに、選択された保護ポリマーが溶融状態にされ、緩衝剤粒子が添加されるようにすることもできる。溶融物は冷却され、そして粉砕およびミルにかけられて所望の粒子サイズ範囲になる。この代わりに、緩衝化合物が保護ポリマーの溶液に添加され、そして溶媒を蒸発によって除去するようにすることもできる。乾燥した塊は高圧下で鋳型内で成型され、そしてその塊を粉砕またはミリングして適当な粒子サイズ範囲にすることができる。

これまでの例ではＰＬＧＡポリマーが使用されたが、当業者は他のポリマー、例えばポリジオキサノン、ポリ（ε－カプロラクトン）、ポリアンヒドライド、ポリ（オルトエステル）、ポリ（フマル酸プロピレン）、およびそれらの組み合わせが、本発明の方法によって同様に処理され得るものと理解される。更に、特定のポリマーの選択は、１次的にはポリマーの既知の特性、例えば架橋の度合い、ポリマー強度、重合速度、加水分解劣化速度等に基づいている。当業者は、特定の応用のために、特定のポリマーを選択するに際し、これらのおよび／または他の特性を考慮に入れることができる。かくして、特定のポリマーのそのような選択は、当業者の技術の範囲内のことである。

好ましい実施例を示してきたが、当業者は、請求の範囲に示された発明の精神と範囲内で多くの変形が可能であることを認識するであろう。それ故、本発明は請求の範囲によって示されたようにのみ限定されることを意図したものである。

フロントページの続き

(72)発明者 トラントロ，デボラ，ジェイ
アメリカ合衆国 ０１５４１－１８０６ マサチューセッツ州 プリンストン ラドフォード ロード ２８
(72)発明者 レンジヤー，ロバート
アメリカ合衆国 ０２１５８ マサチューセッツ州 ニュートン ロンバード ストリート ７７
(72)発明者 クリバノフ，アレクサンダー，エム.
アメリカ合衆国 ０２１５９ マサチューセッツ州 ニュートン ウエスト ブールバード ロード ６１
(72)発明者 ワイズ，ドナルド，エル.
アメリカ合衆国 ０２１７８ マサチューセッツ州 ベルモント コモン ストリート １９５

審査官 渡辺 仁

(56)参考文献 特開平０６－０６３１１８（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０５４７８３５５（ＵＳ，Ａ）
米国特許第０５４９２６９７（ＵＳ，Ａ）
Advances in Biomaterials, 1992, 10,(Biomaterial-Tissue Interfaces),１９９２年, p.391-398
Journal of Applied Biomaterials, １９９４年, Vol.5, No.1, p.51-64
THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY, 73-A, １９９１年, p.148-153
JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE;MATERIALS IN MEDICINE, １９９０年, 1, p.123-130
Journal of Applied Biomaterials, １９９４年, Vol.5, No.2, p.151-157

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61F 2/02
A61K 47/30
A61K 47/32
A61K 47/34