(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4041367号
(P4041367)
(45)発行日　平成20年1月30日(2008.1.30)　(24)登録日　平成19年11月16日(2007.11.16)

(51)Int.Cl.　F I
A61L 27/00 (2006.01)　A61L 27/00 F

請求項の数 17　(全 14 頁)

(21)出願番号	特願2002-249579(P2002-249579)	(73)特許権者	399011900
(22)出願日	平成14年8月28日(2002.8.28)		ヘレーウス　クルツァー　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング Heraeus Kulzer GmbH
(65)公開番号	特開2003-70899(P2003-70899A)		
(43)公開日	平成15年3月11日(2003.3.11)		
審査請求日	平成14年10月4日(2002.10.4)		
審判番号	不服2004-12204(P2004-12204/J1)		ドイツ連邦共和国　ハーナウ　グリューナー　ヴェーク　11 Gruener Weg 11, D-63450 Hanau, Germany
審判請求日	平成16年6月14日(2004.6.14)		
(31)優先権主張番号	10142464.7	(74)代理人	100061815 弁理士　矢野　敏雄
(32)優先日	平成13年8月31日(2001.8.31)		
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)	(74)代理人	100094798 弁理士　山崎　利臣
(31)優先権主張番号	10204308.6		
(32)優先日	平成14年2月1日(2002.2.1)	(74)代理人	100099483 弁理士　久野　琢也
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】連続した微細空洞を有する物体を抗生物質で被覆する方法、こうして被覆した物体およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、吸収性ガラスまたは吸収性ガラスセラミック、あるいはＬ－乳酸および／またはＤ－乳酸および／またはグリコール酸および／または２－ヒドロキシエチル－オキシ酢酸をベースとするポリマー、あるいはチタン、チタン合金または特殊鋼からなる群から選択される連続した微細空洞を有する物体を抗生物質で被覆する方法において、微細空洞へまずアミノグリコシド抗生物質、テトラサイクリン抗生物質、リンコサミド抗生物質、４－キノロン抗生物質およびクロロヘキシジンの群からの、水中で易溶性の抗生物質成分を少なくとも１種含有する水溶液１を導入し、引き続き水を除去した後でアルキルスルフェート、アルキルスルホネート、アルキルアリールスルフェート、ジアルキルアリールスルフェート、アルキルアリールスルホネート、ジアルキルアリールスルホネート、シクロアルキルスルフェート、シクロアルキルスルホネート、アルキルシクロアルキルスルフェートの群からの、水溶性の両親媒性成分を少なくとも１種含有する水溶液２を導入し、その際、溶液１および２の成分から微細空洞中に、水中でほとんど溶解しない堆積物からなる被覆が形成されることを特徴とする、連続した微細空洞を有する物体の抗生物質での被覆方法。

【請求項２】

溶液１中で次の群：アロマイシン、アミセチン、アミカシン、アプラマイシン、ベカナマイシン、ベタマイシン、ブチロシン、デストマイシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、フランバマイシン、ホルチマイシンＡ、ホルチマイシンＢ、フラマイセチン

、ゲンタマイシン、ヒキシマイシン、ホモマイシン、ハイブリマイシン、ヒグロマイシンＢ、カナマイシン、カスハマイシン、リビドマイシン、ミノサミノイシン、ネオマイシン、ネチマイシン、パロモマイシン、パルブロマイシン、プロマイシンＡ、リボスタマイシン、リモシジン、リストサミン、リストマイシン、サガマイシン、シソマイシン、ソルビスチン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ツニカマイシン、ベルダマイシン、クリンダマイシンおよびリンコマイシン、テトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ジメチルクロロテトラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ロリテトラサイクリン、ミノサイクリン、シプロフロキサシン、エンフロキサシン、モキシフロキサシン、クロロヘキシジン－ジ－塩酸塩、クロロヘキシジン－二酢酸塩およびクロロヘキシジン－ジ－グルコン酸塩の群からの抗生物質を少なくとも１種使用する、請求項１記載の方法。

【請求項３】

水中で易溶性の抗生物質成分が、水溶液１中に０．１～６０質量％まで含有されている、請求項１記載の方法。

【請求項４】

水溶性の両親媒性成分が水溶液２中に０．１～６０質量％まで含有されている、請求項１から３までのいずれか１項記載の方法。

【請求項５】

水溶液１の水中で易溶性の抗生物質成分の物質量対水溶液２の水溶性両親媒性成分の物質量の比が１：１～６：１である、請求項１から４までのいずれか１項記載の方法。

【請求項６】

水溶液１中の抗生物質成分がプロトン化された塩の形で存在する、請求項１から５までのいずれか１項記載の方法。

【請求項７】

塩素イオン、臭素イオン、硫酸水素イオン、硫酸イオン、リン酸二水素イオン、リン酸水素イオン、リン酸イオン、酢酸イオン、コハク酸イオンおよび酪酸イオンを対イオンとして使用する、請求項６記載の方法。

【請求項８】

溶液１および／または２を浸漬、噴霧または滴下により微細空洞に導入する、請求項１から７までのいずれか１項記載の方法。

【請求項９】

浸漬または噴霧または滴下により孔系へ硫酸ゲンタマイシン水溶液を導入し、引き続き微細空洞から水を除去するために乾燥させ、引き続き微細空洞へ浸漬または噴霧または滴下によりドデシル硫酸ナトリウムの水溶液および／またはドデシルスルホン酸ナトリウムの水溶液を導入するか、または浸漬または噴霧または滴下によりシプロフロキサシン塩酸塩水溶液を導入し、引き続き微細空洞から水を除去するために乾燥させ、引き続き微細空洞へ浸漬または噴霧または滴下によりドデシルベンジルスルホン酸ナトリウムの水溶液を導入するか、または微細空洞へ浸漬または噴霧または滴下により塩酸テトラサイクリンおよび／または塩酸クロロテトラサイクリンおよび／または塩酸ミノサイクリンおよび／または塩酸ドキシサイクリンの水溶液を導入し、引き続き微細空洞から水を除去するために乾燥させ、引き続き浸漬または噴霧によりドデシル硫酸ナトリウムの水溶液および／またはドデシルスルホン酸ナトリウムの水溶液を導入する、請求項１から８までのいずれか１項記載の方法。

【請求項１０】

第一の水溶液を微細空洞へ導入した後、常圧もしくは真空下に－２０℃～１２０℃の温度で乾燥させることにより水を部分的に、もしくは完全に除去する、請求項１から９までのいずれか１項記載の方法。

【請求項１１】

水中でほとんど溶解しない堆積物が形成した後、常圧もしくは真空下に－２０℃～１２０℃の温度で成形体を乾燥させる、請求項１から１０までのいずれか１項記載の方法。

【請求項１２】
次の群：ドデシル硫酸ナトリウム、ドデシルスルホン酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、テトラドデシルスルホン酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシルスルホン酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム、オクタデシルスルホン酸ナトリウムおよびドデシルベンジルスルホン酸ナトリウムからの物質少なくとも１種を、水溶液２の水溶性両親媒性成分として使用する、請求項１から１１までのいずれか１項記載の方法。
【請求項１３】
微細空洞が孔である、請求項１から１２までのいずれか１項記載の方法。
【請求項１４】
連続孔を有する物体が、スポンジ、発泡体、フリース、フェルト、織物またはニットの形で存在する、請求項１から１３までのいずれか１項記載の方法。
【請求項１５】
本発明による抗生物質被覆が、連続する微細空洞の体積を完全に充填しない、請求項１から１４までのいずれか１項記載の方法。
【請求項１６】
メタノール、エタノール、イソプロパノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドおよび／またはジメチルスルホキシドを補助溶剤として水溶液１および／または水溶液２に添加する、請求項１から１５までのいずれか１項記載の方法。
【請求項１７】
連続した微細空洞を有し、抗生物質で被覆した物体をインプラントとして使用する、請求項１から１６までのいずれか１項記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、連続した微細空洞を有する物体を２成分系を用いて処理することにより抗生物質で被覆する方法ならびにそのような物体およびその使用に関する。
【０００２】
【従来の技術】
骨欠損はヒト医学および獣医学において比較的頻繁に現れ、かつ特に骨フィステル、破砕骨折および腫瘍に起因する。開放破砕骨折の場合さらに、骨組織の感染が種々に観察される。骨欠損の治療は適切なインプラントによる充填により行うことができる。近年では特に、その化学組成およびその多孔質の構造に基づいて骨伝導(osteokonduktiv)作用を有し、かつ周囲の骨組織の成長を促進する多孔質のインプラントに関心が持たれている。骨欠損の治療は常に、付加的に微生物による骨組織の感染が存在する場合に問題である。骨組織の感染は、適切な抗生物質を全身投与もしくは局所適用することによって根絶することができる。抗生物質の全身投与は場合により抗生物質の少なからぬ毒性に基づいて問題がある。これに対して、感染した組織へ直接局所的に適用することは、その他の生体において損傷を与えるような抗生物質の濃度を回避しながら、高い局所的な抗生物質濃度を達成することができるという利点を有する。微生物により感染した部位におけるこの高い局所的な抗生物質の濃度により、微生物をほぼ完全に死滅させることが可能であるので、微生物による感染が極めて効果的に治療される。微生物による感染部位で数日ないし数週間にわたって効果的な抗生物質濃度を維持し、このことによって抗生物質をできる限り感染した組織の深部へ到達させることができ、かつこれにより届きにくい病原菌を全滅させる場合には特に有利である。微生物により感染した軟部組織は、ヒト医学および獣医学において同様にしばしば見られる。従ってこれらの感染を治療するために局所的な抗生物質治療もまた興味が持たれる。
【０００３】
従来はアミノグリコシド抗生物質、テトラサイクリン抗生物質およびリンコサミド抗生物質の難溶性の塩は、デポー製剤および抗生物質の作用を有するインプラントの製造のため

にはそれほど注目されていなかった。テトラサイクリンタイプの抗生物質の難溶性の塩もしくはキレートの合成は、数十年来、一般的な知識水準である。たとえばFolch Vazquezは、水中で塩酸テトラサイクリンとドデシル硫酸ナトリウムとを反応させることによるドデシル硫酸テトラサイクリンの製造を記載している（C. Folch-Vazquez: Tetracycline lauryl sulfate、１９６６年2月8日、ＥＳ３３０９４０２；C. Folch Vazquez: Tetracycline derivatives、１９６７年1月9日、ＮＬ６６０９４９０）。

【０００４】

アミノグリコシド抗生物質の場合も同様に、一連の難溶性の塩が原則として公知である。たとえばゲンタマイシンの場合、高級脂肪酸、アリールアルキルカルボン酸、アルキルスルフェートおよびアルキルスルホネートを基とする難溶性の塩の製造が記載されている（G. M. Luedemann, M. J. Weinstein: Gentamycin and method of production、１９６２年7月１６日、ＵＳ３，０９１，５７１）。このための例はラウリン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、フェニル酪酸、ナフタレン－１－カルボン酸のゲンタマイシン塩である。水性もしくは水－メタノール性の溶液中でのゲンタマイシンのドデシル硫酸塩の合成は、Jurado Soler et al.により記載されている（A. Jurado Soler, J. A. Ortiz Hernandez, C. Ciuro Bertran: Neue Gentamicinderivate, Verfahren zur Herstellung derselben und diese enthaltende antibiotisch wirksame Zusammensetzung、１９７４年9月３０日、ＤＥ２４４６６４０）。しかしこれらの塩はむしろ不利であることが判明した。というのは、これらはワックス状の疎水性物質であり、これは製剤のための使用の妨げとなる。さらにゲンタマイシンおよびエタマイシンの脂肪酸塩および脂肪族硫酸塩は、水中５０～８０℃で遊離塩基もしくはこれらの塩から合成される（H. Voege, P. Stadler, H. J. Zeiler, S. Samaan, K. G. Metzger: Schwerloesliche Salze von Aminoglykosiden sowie diese enthaltende Formulierungen mit verzoegerter Wirkstoff-Freigabe、１９８２年１２月２８日、ＤＥ３２４８３２８）。これらの抗生物質の脂肪酸塩は注射用製剤として適切である。より新しい発展は、難溶性のアミノグリコシド－フラボノイド－ホスフェートである（H. Wahlig, E. Dingeldein, R. Kirchlechner, D. Orth, W. Rogalski: Flavonoid phosphate salts of aminoglycoside antibiotics、１９８６年１０月１３日、ＵＳ４，６１７，２９３）。ヒドロキシフラバン、ヒドロキシフラベン、ヒドロキシフラバノン、ヒドロキシフラボンおよびヒドロキシフラビリウムの誘導体のリン酸モノエステルの塩が記載されている。この場合、フラバノンおよびフラボンの誘導体が特に有利である。これらの難溶性の塩は、デポー製剤として使用されるべきである。たとえばこれらの塩がコラーゲンフリースに導入されている（H. Wahlig, E. Dingeldein, D. Braun: Medicinally useful, shaped mass of collagen resorbable in the body、１９８１年9月２２日、ＵＳ４，２９１，０１３）。さらにこれらの難溶性のゲンタマイシン塩、ゲンタマイシンクロベファートにより人工心臓弁が含浸された（M. Cimbollek, B. Nies, R. Wenz, J. Kreuter: Antibiotic-impregnated heart valve sewing ring fot treatment and prophylaxis of bacterial endocarditis. Antimicrob. Agents Chemother. 40(6)、（１９９６年）、第１４３２～１４３７頁）。

【０００５】

多孔質の物体を抗生物質の水溶液で浸漬することにより、多孔質の物体の孔系から簡単な抗生物質デポーを製造することは一般的な知識水準である（R. Reiner, W. Kissing, H. Doering, K. Koester, H. Heide: Implantierbares Pharmaka-Depot、１９７８年2月２０日、ＤＥ２８０７１３２）。この場合、水溶性の作用物質の遅延された作用物質放出は、吸着法および／または拡散法により達成することができるが、これは使用材料、孔体積および多孔度に依存する。

【０００６】

さらに水中で難溶性の抗生物質の塩を適切な有機溶剤中に溶解し、かつ該溶液で成形体を浸漬することも可能である。このことにより、遅延された作用物質放出を示す成形体の形の作用物質デポーが得られる。このための１例は、CimbollekおよびNiesにより記載された、水中で難溶性のゲンタマイシン塩の溶液のための方法および被覆のためのその使用で

ある（M. Cimbollek, B. Nies: Solvent for a sparinly soluble gentamicin salt、１９９４年５月４日、ＵＳ５，６７９，６４６）。しかし３－ｐ－メトキシベンジリデン－６－ヒドロキシ－４′－メトキシフラバノン－６－ホスフェートをベースとするこれらのゲンタマイシン塩は、被覆前に合成しなくてはならない。Kurtzにより極めて興味深い変法が記載されており、この場合、水中で難溶性の抗生物質の塩を吸収性のマトリックス、たとえば複合材料上に現場で順次、塩基性ゲンタマイシン塩もしくはポリマイシン塩の溶液および酸性のペニシリンもしくはセファロスポリン塩の溶液により浸漬し、堆積させることにより形成することができる（L. D. Kurtz: Wasserunloesliche biocide Antibiotiksalze、１９７３年１１月１３日、ＤＥ２３０１６３３）。ペニシリンもしくはセファロスポリン基は塩のアニオン性成分を形成し、かつカチオン性アミノグリコシド基はカチオン性成分を形成する。

【０００７】

この興味深い構想は後にふたたび取り上げられることはなく、かつ水中でほとんど溶解しないその他のアミノグリコシド抗生物質、テトラサイクリン抗生物質、リンコサミド抗生物質および４－キノロン抗生物質の塩のための適性に関して試験されなかった。これまで、有機スルフェートおよびスルホネートの群からのアニオン基を使用した、多孔質の物体の抗生物質デポーを製造するための類似の含浸法は知られていない。

【０００８】

有機スルフェートおよびスルホネートを基とする、水中でほとんど溶解しない抗生物質の塩の層形成特性は同様にこれまで注目されていなかった。

【０００９】

総じて、従来は連続した孔系の表面上に、アミノグリコシド抗生物質、テトラサイクリン抗生物質、リンコサミド抗生物質および４－キノロン抗生物質の水中でほとんど溶解しない塩からなり、かつ水溶性の抗生物質の塩および水溶性の有機スルフェートもしくはスルホネートから出発して直接微細空洞中で合成される、抗生物質の被覆を施与する方法が知られていなかったことを確言することができる。

【００１０】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、連続した微細空洞系を有する物体を抗生物質で被覆するための、簡単で安価な方法を提供することである。これらの抗生物質によって被覆された連続した多孔質の物体は、骨欠損を治療するために、および場合により軟部欠損を治療するために、ヒト医学および獣医学においてインプラントとして使用すべきものである。この場合、連続した微細空洞の内部表面上に存在する抗生物質の被覆から数日ないし数週間の期間にわたって連続的に抗生物質が放出され、このことにより治療すべき骨欠損および軟部欠損の領域での微生物による感染を効果的に防止するか、または撲滅できることが所望される。

【００１１】

毒性の溶剤を回避し、かつポリマーの結合剤を使用しないで、数日の期間にわたって抗生物質を放出することが可能な抗生物質の被覆を容易に製造する方法が１つの課題である。さらに複数の抗生物質のタイプのために適切な方法を提供することが所望される。この場合、連続した微細空洞を有する物体の内部の表面上に抗生物質被覆が良好に付着し、かつ連続した微細空洞が閉塞する危険がないことが利点である。

【００１２】

【課題を解決するための手段】

上記課題は本発明により、連続した微細空洞を有する物体を抗生物質被覆する方法において、アミノグリコシド抗生物質、テトラサイクリン抗生物質、リンコサミド抗生物質、４－キノロン抗生物質およびクロロヘキシジンの群からの、水中で易溶性の抗生物質成分を少なくとも１種含有する水溶液１、およびアルキルスルフェート、アルキルスルホネート、アルキルアリールスルフェート、ジアルキルアリールスルフェート、アルキルアリールスルホネート、ジアルキルアリールスルホネート、シクロアルキルスルフェート、シクロアルキルスルホネート、アルキルシクロアルキルスルフェートの群からの、水溶性の両親

媒性成分を少なくとも１種含有する水溶液２を微細空洞へ導入し、その際、溶液１および２を導入する間に水をほぼ除去し、かつその際、溶液１および２の成分から微細空洞中に、水中でほとんど溶解しない堆積物からなる被覆が形成されることを特徴とする、連続した微細空洞を有する物体の抗生物質被覆方法により解決される。有利な実施態様は従属請求項から明らかになる。

【００１３】

本発明は、まずアミノグリコシド抗生物質、テトラサイクリン抗生物質、リンコサミド抗生物質、４－キノロン抗生物質およびクロロヘキシジンの群からの、水中で易溶性の抗生物質成分を少なくとも１種含有する水溶液１および引き続き水を気化および／または蒸発させた後で、アルキルスルフェート、アルキルスルホネート、アルキルアリールスルフェート、ジアルキルアリールスルフェート、アルキルアリールスルホネート、ジアルキルアリールスルホネート、シクロアルキルスルフェート、シクロアルキルスルホネート、アルキルシクロアルキルスルフェートの群からの、水溶性の両親媒性成分を少なくとも１種含有する水溶液２を適切な方法、たとえば浸漬、噴霧または滴下により導入する場合に、遅延された作用物質の放出を有する、良好に付着する抗生物質被覆を、物体の連続した微細空洞に形成するという意外な所見に基づいている。

【００１４】

微細空洞にまず水溶液２および引き続き水を除去した後で水溶液１を浸漬または噴霧または滴下によって導入する場合にも抗生物質の被覆を形成することができる。

【００１５】

連続した微細空洞とは、この関連において、孔およびまた不規則に形成された中空が、流路によって相互に結合しており、かつ独立気泡の発泡体のように分離して存在していないことを意味する。有利な材料は無機材料、たとえば多孔質ガラスまたは多孔質セラミックである。

【００１６】

本発明によれば、固体の連続した微細空洞系で、アミノグリコシド抗生物質、テトラサイクリン抗生物質、リンコサミド抗生物質、４－キノロン抗生物質およびクロロヘキシジンの群からの１種以上の抗生物質の、水中で難溶性の堆積物が、アミノグリコシド抗生物質、テトラサイクリン抗生物質、リンコサミド抗生物質、４－キノロン抗生物質およびクロロヘキシジンの群からの水溶性の塩少なくとも１種と、アルキルスルフェート、アルキルスルホネート、アルキルアリールスルフェート、ジアルキルアリールスルフェート、アルキルアリールスルホネート、ジアルキルアリールスルホネート、シクロアルキルスルフェート、シクロアルキルスルホネート、アルキルシクロアルキルスルフェートの群からの水溶性の塩少なくとも１種との間での互変塩交換(reziproken Salzaustausch)により合成され、かつ抗生物質の被覆が形成される。微細空洞中で生じた抗生物質の被覆は、水性の環境中で数日ないし数週間の期間にわたる、遅延された作用物質の放出を示す。特にアルキルスルフェートおよびアルキルスルホネートの抗生物質堆積物は、その合成の際に水溶液からワックス状で非晶質の物質としてフレーク状で生じ、これを乾燥する際に特定の流れを示し、かつ表面上の層として堆積する。該物質は意外にもガラス、セラミックおよびプラスチックの表面上に良好に付着する。

【００１７】

塩の形ではなく酸の形でのアルキルスルフェート、アルキルスルホネート、アルキルアリールスルフェート、ジアルキルアリールスルフェート、アルキルアリールスルホネート、ジアルキルアリールスルホネート、シクロアルキルスルフェート、シクロアルキルスルホネートおよびアルキルシクロアルキルスルフェートの使用もまた、本発明の範囲である。

【００１８】

本発明による方法の特別の利点は、水中でほとんど溶解しない抗生物質の堆積物は、インサイチューの条件下ではじめて、連続した微細空洞中に生じ、かつ予め別々に合成する必要がないことに見ることができる。本方法により、異なった物質組成の多孔質の物体の内側表面を、極めて安価で簡単に抗生物質によって被覆することが実現可能である。水中で

難溶性の堆積物は孔表面上に付着し、かつ微細空洞中で機械的に保護される。このことにより被覆を機械的に安定させるための付加的なポリマーのバインダーを省略することができる。従って水中でほとんど溶解しない堆積物が溶解した後に不所望の助剤は微細空洞中に残らない。本方法は特に抗生物質の被覆を多孔質の孔系中に製造するためにも適切である。

【００１９】

本発明によれば水溶液１中の抗生物質成分として、アミノグリコシド抗生物質の群からアロマイシン(Allomycin)、アミセチン、アミカシン、アプラマイシン(Apramycin)、ベカナマイシン、ベタマイシン(Betamicin)、ブチロシン(Butirosin)、デストマイシン(Destomycin)、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、フランバマイシン(Flambamycin)、ホルチマイシンＡ(Fortimycin A)、ホルチマイシンＢ(Fortimycin B)、フラミセチン(Framycetin)、ゲンタマイシン、ヒキジマイシン(Hikizimycin)、ホモマイシン(Homomycin)、ハイブリマイシン(Hybrimycin)、ハイグロマイシンＢ(Hygromycin B)、カナマイシン、カスハマイシン(Kasuhamycin)、リビドマイシン(Lividomycin)、ミノサミノイシン(Minosaminoycin)、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、パルブロマイシン(Parvulomycin)、プロマイシンＡ、リボスタマイシン、リモシジン(Rimocidin)、リストサミン(Ristosamin)、リストマイシン(Ristomycin)、サガマイシン(Sagamycin)、シソマイシン、ソルビスチン(Sorbistin)、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ツニカマイシン、ベルダマイシン(Verdamycin)が有利である。

【００２０】

水溶液１中の抗生物質成分としてリンコサミド抗生物質の群からクリンダマイシンおよびリンコマイシンが有利である。

【００２１】

水溶液１中の抗生物質成分としてテトラサイクリン抗生物質の群からテトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、デメチルクロロテトラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ロリテトラサイクリンおよびミノサイクリンが有利である。

【００２２】

水溶液１中の抗生物質成分として４－キノロン抗生物質の群からシプロフロキサシン、モキシフロキサシンおよびエンフロキサシンが有利である。

【００２３】

クロロヘキシジンの群から、クロロヘキシジン－ジ－クロリド、クロロヘキシジン－ジ－アセテートおよびクロロヘキシジン－ジ－グルコネートが水溶液１中の抗生物質成分として有利である。

【００２４】

水溶液１中に有利には、アミノグリコシド抗生物質、リンコサミド抗生物質、テトラサイクリン抗生物質、４－キノロン抗生物質およびクロロヘキシジンの群からの、水溶性の抗生物質成分が０．１～６０質量％含有されている。

【００２５】

水溶液２中に有利には、アルキルスルフェート、アルキルスルホネート、アルキルアリールスルフェート、ジアルキルアリールスルフェート、アルキルアリールスルホネート、ジアルキルアリールスルホネート、シクロアルキルスルフェート、シクロアルキルスルホネート、アルキルシクロアルキルスルフェートの群からの、水中で易溶性の両親媒性成分が０．１～６０質量％含有されている。

【００２６】

水溶液１の水中で易溶性の抗生物質成分の物質量対水溶液２の水中で易溶性の両親媒性成分の物質量の比は有利には１：１～６：１である。

【００２７】

水溶液１中で抗生物質成分は有利にはプロトン化された塩の形で存在しており、その際、塩素イオン、臭素イオン、硫酸水素イオン、硫酸イオン、リン酸二水素イオン、リン酸水

素イオン、リン酸イオン、酢酸イオン、コハク酸イオンおよび酪酸イオンが対イオンとして有利である。

【００２８】

水溶液１および２を微細空洞へ導入するために、有利には毛細管作用を利用する。つまりたとえばこれは完全な、もしくは部分的な浸漬により行ってもよいし、噴霧、滴下または散布により行ってもよい。

【００２９】

ゲンタマイシンの場合、有利にはまず硫酸ゲンタマイシンの水溶液を浸漬または噴霧または滴下により微細空洞へ導入し、次いで水を孔から除去するために乾燥させ、次いでドデシル硫酸ナトリウムの水溶液および／またはドデシルスルホン酸ナトリウムの水溶液を浸漬または噴霧または滴下により導入する。

【００３０】

シプロフロキサシンの場合、まず塩酸シプロフロキサシンの水溶液を浸漬または噴霧または滴下により孔へ導入し、次いで孔から水を除去するために乾燥させ、かつ次いでドデシルベンジルスルホン酸ナトリウムの水溶液を浸漬または噴霧または滴下により導入する。

【００３１】

テトラサイクリンの場合、たとえば有利には塩酸テトラサイクリンおよび／または塩酸クロロテトラサイクリンおよび／または塩酸ミノサイクリンおよび／または塩酸ドキシサイクリンの水溶液を浸漬または噴霧または滴下により孔へ導入し、次いで水を孔から除去するために乾燥させ、かつ次いでドデシル硫酸ナトリウムの水溶液および／またはドデシルスルホン酸ナトリウムの水溶液を浸漬または噴霧により導入する。

【００３２】

有利には、第一の溶液を導入した後、水をほぼ完全に除去する。これはたとえばガス流中での乾燥により、または減圧を適用することにより、または熱的に行うこともできる。凍結乾燥もまた可能であり、かつ敏感な抗生物質の場合に適切な場合がある。乾燥の種類（温度および圧力の使用）によって抗生物質の被覆の状態に影響を与えることができる。乾燥の種類は、連続した微細空洞系を有する繊維含有の物体、たとえばフリース、フェルトまたはニットに適合させることができる。

【００３３】

水は第一の水溶液を孔へ導入した後に、－２０℃～１２０℃で常圧または真空下で部分的に、または完全に除去することができる。

【００３４】

水中で難溶性の堆積物を形成した後、成形体を－２０℃～１２０℃で常圧もしくは真空下で乾燥させることができる。ここで真空とは、水を除去する際に通常適用する従来の減圧と理解する。

【００３５】

ドデシル硫酸ナトリウム、ドデシルスルホン酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、テトラドデシルスルホン酸ナトリウム、ヘキセデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシルスルホン酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム、オクタデシルスルホン酸ナトリウムおよびドデシルベンジルスルホン酸ナトリウムが、水溶液２の水溶性の両親媒性成分として特に有利であることが判明した。

【００３６】

連続した微細空洞を有する物体は無機材料または有機もしくはポリマーの有機材料から構成されていてもよく、または無機－有機－複合材料であってもよい。

【００３７】

第一の場合、これらは有利にはハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、吸収性ガラス、吸収性ガラスセラミックまたはこれらの材料の混合物からなっている。

【００３８】

第二の場合、これらはたとえばＬ－乳酸および／またはＤ－乳酸および／またはグリコー

ル酸および／または２－ヒドロキシエチル－オキシ酢酸をベースとするようなポリマーから構成されている。これらのポリマー系はたとえば商品名Resomer （Ｒ）でBoehringer Ingelheim社から入手可能である。

【００３９】

連続した微細空洞を有する物体は、金属または金属合金、特にチタン、チタン合金または特殊鋼から形成されていてもよい。連続した微細空洞を有する金属の物体とは、その表面に相互に結合した微細空洞を有する金属の物体と理解するものであり、かつ同様に、砂を散布することによりその表面が粗面化され、金属表面に、相互に結合している開放中空を有する金属の物体もこれに数えられる。

【００４０】

本発明によればさらに、連続した微細空洞系を有する物体が、フリース、フェルト、織布およびニットの形を有していることも可能である。

【００４１】

さらに本発明によれば、抗生物質の被覆が、固体の連続微細空洞の体積を完全に充填していないことも可能である。

【００４２】

溶解度を向上するために水と混和可能な溶剤、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドおよび／またはジメチルスルホキシドを補助溶剤として水溶液１または２に添加することが有利な場合がある。

【００４３】

本発明の範囲では、抗生物質で被覆した、連続した多孔質の物体をインプラントとして使用する。

【００４４】

本発明の範囲では、溶液２を連続した微細空洞系を有する物体へ導入し、かつ水を除去した後で、こうして処理した、連続した微細空洞系を有する物体をインプラント材料として使用し、これを移植する直前にここに溶液１を導入する。このことにより、予め実施した耐性記録に従って、それぞれの微生物にとって最適な抗生物質による抗生物質被覆を実施することが可能である。

【００４５】

同様に本発明の範囲では、トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、ジアルキルアリールアンモニウム塩、アルキルアリールアンモニウム塩、ジアリールアンモニウム塩およびトリアリールアンモニウム塩の群からの両親媒性成分を含有する溶液２を、連続した微細空洞系を有する物体に導入し、かつ水を除去した後、こうして処理した、連続する微細空洞系を有する物体をインプラント材料として使用し、該材料を移植する直前に、カルボキシル基および／またはスルフェート基を有する酸性の抗生物質の水溶液をここに導入する。

【００４６】

以下の例１～８に基づいて本発明を詳細に説明するが、これらの例は本発明を限定するものではない。

【００４７】

【実施例】

連続した孔系を有する物体として、２０×２０×１０ｍｍの寸法を有する平行六面体の吸収性燐酸塩ガラスを例１～８のために使用した。該ガラスは６５体積％の全多孔率を有していた。

【００４８】

例１～５を製造する際の一般的な実施方法：

硫酸ゲンタマイシン５０～１００ｍｇを２回蒸留(bidest.)水１ｇ中に溶解した（溶液１）。別個にドデシル硫酸ナトリウム５０～１５０ｍｇを水１ｇ中に溶解した（溶液２）。平行六面体の燐酸塩ガラスの孔へ、まず先に製造した硫酸ゲンタマイシン水溶液を滴下した。試験体は硫酸ゲンタマイシン溶液を吸収した。その後、孔中に存在する水を無水塩化

カルシウムにより乾燥させることによって除去した。次いで準備したドデシル硫酸ナトリウムの水溶液を、乾燥させた燐酸塩ガラスの孔へ滴下した。試験体の乾燥を同様に無水塩化カルシウムにより質量が一定になるまで行った。

【００４９】

【表１】

第１表：例１～５の溶液１および溶液２の組成ならびに
被覆していない試験体および被覆した試験体の秤量

例番号	溶液１の組成	溶液２の組成	被覆前の試験体の質量 [mg]	被覆後の試験体の質量 [mg]	被覆の質量 [mg]
1	50 mg GS 1000 mg H_2O	50mg SDS 1000 mg H_2O	3643	3734	91
2	50 mg GS 1000 mg H_2O	100mg SDS 1000 mg H_2O	4186	4323	137
3	50 mg GS 1000 mg H_2O	150mg SDS 1000 mg H_2O	3244	3430	186
4	100 mg GS 1000 mg H_2O	100mg SDS 1000mg H2O	3384	3581	197
5	100 mg GS 1000 mg H_2O	200mg SDS 1000 mg H_2O	3335	3615	280

GS: 硫酸ゲンタマイシン(AK=628)

SDS: ドデシル硫酸ナトリウム

【００５０】

例１～５の試験体の抗生物質の放出：

例１～５で製造した成形体をそれぞれ生理食塩水２０ｍｌ中に導入し、かつ該溶液中、３７℃で２８日間の期間にわたって貯蔵した。貯蔵期間１日、２日、３日、６日、９日、１２日、１５日、２１日および２８日の後に試料を取り出した。それぞれの試料採取の後、放出媒体を完全に新鮮な媒体と交換した。抗生物質の値の測定は、試験菌として枯草菌ＡＴＣＣ６６３３を使用した寒天拡散試験により実施した。結果は第２表に記載されており、かつ被覆した試験体は連続的に２８日間の期間にわたってゲンタマイシンを放出することを明らかに示している。２８日後に試験を中断した。従って被覆した成形体はゲンタマイシンのデポー形であり、これは本発明の課題に相応して４週間の期間にわたってゲンタマイシンを周囲の水性環境に放出した。

【００５１】

【表２】

第２表：３７℃における生理食塩水中での試験体の貯蔵時間に依存した
例１～５の被覆試験体のゲンタマイシン放出の微生物測定の結果

例番号	ゲンタマイシンの放出（累計、硫酸ゲンタマイシンAK=628として）[mg]								
	放出時間 [d]								
	1	2	3	6	9	12	15	21	28
1	8.8	10.5	12.1	13.8	15.2	16.4	17.5	18.6	19.4
2	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	3.0	3.8	4.7	5.5
3	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0	2.2	2.5	2.7	3.1
4	27.5	30.4	32.8	35.3	36.8	38.2	39.2	40.4	41.4
5	3.0	3.2	3.6	3.8	4.0	4.2	5.0	5.3	5.7

【００５２】
例６～８を製造する際の一般的な実施方法：
実施方法は例１～５において適用した製造と同様である。この場合、それぞれ溶液２を試験体に滴下する前に８０～９０℃に加熱した。ゲンタマイシン放出の試験は、例１～５においてと同様に実施した。
【００５３】
【表３】

第３表：例６～８の溶液１および溶液２の組成ならびに
被覆していない試験体および被覆した試験体の秤量

例番号	溶液１の組成	溶液２の組成	被覆前の試験体の質量 [mg]	被覆後の試験体の質量 [mg]	被覆の質量 [mg]
6	50 mg GS 1000 mg H_2O	50 mg NDS 1000 mg H_2O	3945	4041	96
7	100 mg GS 1000 mg H_2O	100 mg NDS 1000 mg H_2O	4249	4447	198
8	50 mg GS 1000 mg H_2O	150 mg NDS 1000 mg H_2O	3378	3575	197

GS: 硫酸ゲンタマイシン (AK=628)

NDS: ドデシルスルホン酸ナトリウム

【００５４】
例６～８の試験体の抗生物質の放出：
抗生物質の放出を例１～５においてと同様に実施し、かつゲンタマイシンの値の測定を同様に、試験菌として枯草菌ＡＴＣＣ６６３３を用いて微生物学的に行った。放出試験の結果は第４表に記載されている。この結果から、硫酸ゲンタマイシン水溶液およびドデシルスルホン酸ナトリウム水溶液を用いて被覆した試験体は同様に遅延されたゲンタマイシン放出を２８日間の期間にわたって示していることは明らかである。２８日後に、放出試験を中断した。使用される硫酸ゲンタマイシンの抗生物質の被覆の質量と、放出されるゲンタマイシンの質量との比較は、少なからぬ割合のゲンタマイシンが２８日後にもなお被覆中に存在していることを示している。例８は、被覆中のスルホン酸ドデシルの割合を高めることにより、最初の数日以内のゲンタマイシンの放出が明らかに低下できることを示している。
【００５５】
【表４】

第４表：３７℃における生理食塩水中での試験体の貯蔵時間に依存した
例６～８の試験体のゲンタマイシン放出の微生物測定の結果

例番号	ゲンタマイシンの放出（累計、硫酸ゲンタマイシンAK=628として）[mg]								
	放出時間 [d]								
	1	2	3	6	9	12	15	21	28
6	16.9	20.8	23.4	24.9	26.4	27.6	28.2	29.5	31.0
7	19.1	24.4	29.5	33.7	35.8	37.9	39.9	42.1	43.5
8	2.7	4.4	5.2	5.7	6.2	6.6	7.0	7.6	8.2

フロントページの続き

(74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
(74)代理人 230100044
弁護士 ラインハルト・アインゼル
(72)発明者 ゼバスティアン フォークト
ドイツ連邦共和国 イェーナ ツィーゲンハイナー シュトラーセ ６７
(72)発明者 マティアス シュナーベルラウフ
ドイツ連邦共和国 イェーナ イプラヒム－シュトラーセ ３
(72)発明者 クラウス－ディーター キューン
ドイツ連邦共和国 マールブルク ケーニヒシュトラーセ ４６

合議体
審判長 森田 ひとみ
審判官 瀬下 浩一
審判官 星野 紹英

(56)参考文献 特開昭５４－１６３８０７（ＪＰ，Ａ）
米国特許第５６７９６４６（ＵＳ，Ａ）
米国特許第４８７９１３５（ＵＳ，Ａ）
特開２００３－７０９００（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61L27/00