

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-537909**(P2005-537909A)**

(43) 公表日 平成17年12月15日(2005. 12. 15)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 31/00	A 6 1 L 31/00	P 4 C O 5 3
A 6 1 B 17/08	A 6 1 B 17/08	4 C O 5 9
A 6 1 C 8/00	A 6 1 C 8/00	Z 4 C O 6 0
A 6 1 F 2/02	A 6 1 F 2/02	4 C O 8 1
A 6 1 F 2/04	A 6 1 F 2/04	4 C O 9 7
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2005-505647 (P2005-505647)	(71) 出願人	503077877
(86) (22) 出願日	平成15年7月31日 (2003. 7. 31)		マクロポー バイオサージェリー インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年4月20日 (2004. 4. 20)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サンディエゴ トップ ガン ストリート 6 7 4 0
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/024824		
(87) 国際公開番号	W02004/010854	(74) 代理人	100082005
(87) 国際公開日	平成16年2月5日 (2004. 2. 5)		弁理士 熊倉 禎男
(31) 優先権主張番号	60/399, 813	(74) 代理人	100084009
(32) 優先日	平成14年7月31日 (2002. 7. 31)		弁理士 小川 信夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084663
(31) 優先権主張番号	60/409, 137		弁理士 稲田 篤
(32) 優先日	平成14年9月9日 (2002. 9. 9)	(74) 代理人	100093300
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 インプラントと周囲の組織との間の癒着を防ぐための装置及び方法

(57) 【要約】

患者の外科手術部位に導入されるインプラント上に抗癒着膜が置かれ、前記インプラントと周囲の組織との間の外科手術後の癒着を防ぐ。前記インプラントは、移植臓器のような生体物質又は医療用具のような非生体物質を含み得る。前記の膜は、様々な方法で施され得る。一例では、本発明の膜がペースメーカーの周りを収縮包装する。別の例では、乳房インプラントが膜材料でスプレーコーティングされるか又は浸漬される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の外科的処置に続いて起るインプラントと周囲の組織との間の癒着を減ずる方法であって、

無孔の吸収性ポリマー基材を提供する工程；及び

吸収性薄膜の形態である前記吸収性ポリマー基材をインプラントの周りに施し、それによって前記インプラントの実質的に全ての露出表面を覆う工程であって、前記吸収性薄膜が実質的に無孔であり且つ本質的にラクチドポリマー及び二つ以上の環状エステル類のコポリマーからなる群より選択されるポリマー基材の層を含む前記工程；

を含む前記方法。

10

【請求項 2】

吸収性薄膜が、第一の実質的に滑らかな面及び第二の実質的に滑らかな面と実質的に均一な組成とを有する実質的に平面状の吸収性ポリマー基材の膜を含み；

前記ポリマー基材の膜が、前記第一の実質的に滑らかな面と前記第二の実質的に滑らかな面との間が約 10 μm -約 100 μm である測定された厚さを有する吸収性ポリマー基材の単層を含み；

前記吸収性ポリマー基材の単層が、インプラントと周囲の組織との間に滑らかな表面を有するバリアを維持するのに適し、且つ患者にインプラントを最初に埋め込んでから約 24 か月以内の期間内に哺乳動物体内に吸収されるのに適する；

請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 3】

ポリマー基材が約 60-80% の L-ラクチド及び約 20-40% の D,L-ラクチドを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

吸収性薄膜が、インプラントに施されたときにインプラントの表面に接触している、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

インプラント上に薄膜を施す工程が、インプラント上への膜のラッピング、織り合わせ、ブランケットティング、ドレーピング、テーピング、隣接配置、並列位置決定及びサンドイッチングからなる群より選択される技術を含む、請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 6】

インプラント上に薄膜を施す工程が、インプラントの周りの薄膜を熱収縮させることを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

インプラント上に薄膜を施す工程が、
ポリマー材料を溶媒に溶解して、溶液を形成すること；及び
インプラントを前記溶液でコーティングすること；
を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

ポリマー材料が本質的にラクチドポリマー及び二つ以上のラクチドのコポリマーからなる群より選択され；且つ

40

溶媒がエチルアセテート、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、メチルピロール及びそれらの組合せからなる群より選択される、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

溶液が、約 0.1-約 5.0% の濃度のポリマーを含む、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

コーティングしたインプラントを、外科手術部位に配置する前に乾燥させる工程をさらに含む、請求項 7 記載の方法。

【請求項 11】

50

乾燥させる工程が、コーティングしたインプラントを真空オーブン中で乾燥させることを含む、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

コーティングしたインプラントを、真空オーブン中に配置する前に風乾させる工程を更に含む、請求項 11 記載の方法。

【請求項 13】

インプラントをコーティングする工程が、インプラントに溶液を噴霧することを含む、請求項 7 記載の方法。

【請求項 14】

インプラントが生体物質を含む、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 15】

生体物質が移植材料を含む、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

移植材料が自家移植材料、異種移植材料、同種移植材料及びそれらの組合せからなる群より選択される、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

移植材料が静脈、動脈、心臓弁、皮膚、真皮、表皮、神経、腱、靱帯、骨、骨髓、血液、白血球、赤血球、生殖腺細胞、胚、細胞、脂肪、脂肪組織、筋肉、軟骨、筋膜、膜類、心膜、胸膜、骨膜、腹膜及び硬膜からなる群より選択される、請求項 15 記載の方法。

【請求項 18】

周囲の組織が筋膜、軟部組織、筋肉、臓器、脂肪組織、脂肪、膜類、心膜、胸膜、骨膜、腹膜、硬膜、腸、腸管、卵巣、静脈、動脈、表皮、腱、靱帯、神経、骨及び軟骨からなる群より選択される、請求項 15 記載の方法。

20

【請求項 19】

インプラントが移植臓器を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 20】

周囲の組織が筋膜、軟部組織、筋肉、臓器、脂肪組織、脂肪、膜類、心膜、胸膜、骨膜、腹膜、硬膜、腸、腸管、卵巣、静脈、動脈、表皮、腱、靱帯、神経、骨及び軟骨からなる群より選択される、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

インプラントが非生体物質を含む、請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 22】

インプラントが医療用具を含む、請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

医療用具が骨移植片代替物、骨セメント、組織用の糊及び接着剤、骨固定部材、除細胞器、眼球、縫合糸、ステープル、移植蝸牛刺激装置、ポンプ、人工臓器、非吸収性膜、骨成長刺激装置、神経刺激装置、歯科インプラント、誘導組織及び誘導骨の再生膜、眼瞼ウェイト並びに中耳腔換気用チューブからなる群より選択される、請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】

医療用具が、液体の充填されているプロテーゼを含む、請求項 22 記載の方法。

40

【請求項 25】

周囲の組織が筋膜、軟部組織、筋肉、臓器、脂肪組織、脂肪、膜類、心膜、胸膜、骨膜、腹膜、硬膜、腸、腸管、卵巣、静脈、動脈、表皮、腱、靱帯、神経、骨及び軟骨からなる群より選択される、請求項 23 記載の方法。

【請求項 26】

周囲の組織が筋膜、軟部組織、筋肉、臓器、脂肪組織、脂肪、膜類、心膜、胸膜、骨膜、腹膜、硬膜、腸、腸管、卵巣、静脈、動脈、表皮、腱、靱帯、神経、骨及び軟骨からなる群より選択される、請求項 24 記載の方法。

【請求項 27】

液体の充填されているプロテーゼが乳房インプラントを含む、請求項 24 記載の方法。

50

【請求項 28】

乳房インプラントが、シリコンケーシングの中に収容されている生理食塩水インプラントを含む、請求項 27 記載の方法。

【請求項 29】

インプラントがペースメーカーを含む、請求項 22 記載の方法。

【請求項 30】

インプラント及び吸収性膜を含む装置であって、

前記インプラントが、組織によって取り囲まれている患者の外科手術部位へ挿入されるように構成されており、前記外科手術部位へ前記インプラントが挿入されているときには前記組織が装置の外部表面の実質的に全てを取り囲み且つ接触しており；

10

前記吸収性膜が、前記インプラントと周囲の組織との間の癒着を減ずるために前記インプラントを取り囲んでおり、且つ前記インプラントの外部表面の実質的に全てを覆って配置されている、前記装置。

【請求項 31】

インプラントが生物学的インプラントを含む、請求項 30 記載の装置。

【請求項 32】

生物学的インプラントが移植臓器を含む、請求項 31 記載の装置。

【請求項 33】

生物学的インプラントが移植材料を含む、請求項 31 記載の装置。

【請求項 34】

移植材料が自家移植材料、異種移植材料、同種移植材料及びそれらの組合せからなる群より選択される、請求項 33 記載の装置。

20

【請求項 35】

移植材料が静脈、動脈、心臓弁、皮膚、真皮、表皮、神経、腱、靱帯、骨、骨髄、血液、白血球、赤血球、生殖腺細胞、胚、細胞、脂肪、脂肪組織、筋肉、軟骨、筋膜、膜類、心膜、胸膜、骨膜、腹膜及び硬膜からなる群より選択される、請求項 34 記載の装置。

【請求項 36】

周囲の組織が筋膜、軟部組織、筋肉、臓器、脂肪組織、脂肪、膜類、心膜、胸膜、骨膜、腹膜、硬膜、腸管、腸、卵巣、静脈、動脈、表皮、腱、靱帯、神経、骨及び軟骨からなる群より選択される、請求項 31 記載の装置。

30

【請求項 37】

インプラントが非生物学的物体を含む、請求項 30 記載の装置。

【請求項 38】

非生物学的物体が、骨移植片代替物、骨セメント、組織用の糊及び接着剤、骨固定部材、除細動器、眼球、縫合糸、ステープル、移植蝸牛刺激装置、ポンプ、人工臓器、非吸収性膜、骨成長刺激装置、神経刺激装置、歯科インプラント、誘導組織及び誘導骨の再生膜、眼瞼ウェイト並びに中耳腔換気用チューブからなる群より選択される医療用具を含む、請求項 37 記載の装置。

【請求項 39】

吸収性膜が、インプラントの周りに配置されている熱収縮性薄膜を含む、請求項 30 記載の装置。

40

【請求項 40】

膜が少なくとも一層の吸収性ポリマー基材を含む、請求項 39 記載の装置。

【請求項 41】

膜が吸収性ポリマー基材の単層を含む、請求項 40 記載の装置。

【請求項 42】

吸収性材料の単層が約 10 μm -約 100 μm の厚さを有する、請求項 41 記載の装置。

【請求項 43】

膜が、第一の実質的に滑らかな面及び第二の実質的に滑らかな面を有する実質的に平面状の膜を含む、請求項 30 記載の装置。

50

【請求項 4 4】

ポリマー基材が実質的に均一な組成を有する、請求項 4 0 記載の装置。

【請求項 4 5】

ポリマー基材が、本質的にラクチドポリマー及び二つ以上の環状エステル類のコポリマーからなる群より選択される材料で本質的に構成される、請求項 4 4 記載の装置。

【請求項 4 6】

非生物学的物体が、液体の充填されているプロテーゼを含む、請求項 3 7 記載の装置。

【請求項 4 7】

液体の充填されている埋め込み型プロテーゼが乳房インプラントを含む、請求項 4 6 記載の装置。

10

【請求項 4 8】

乳房インプラントがシリコンケーシング中の生理食塩水型インプラントを含む、請求項 4 3 記載の装置。

【請求項 4 9】

非生物学的物体がペースメーカーを含む、請求項 3 7 記載の装置。

【請求項 5 0】

ポリマー基材が、本質的にラクチドポリマー及び二つ以上のラクチドのコポリマーからなる群より選択される、請求項 4 5 記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

20

【0 0 0 1】

(関連出願に対する相互参照)

本出願は、2002年9月9日に提出した米国仮出願第60/409,137号及び2002年7月31日に提出した米国仮出願第60/399,813号の優先権の利益を主張する。前述の出願は、同一出願人によるものであり、その内容の全ては参照により本明細書に明白に含まれるものとする。

【0 0 0 2】

(発明の背景)

発明の技術分野

本発明は、一般的に医療用具に関し、より詳しくは生きている組織と患者の外科手術部位に導入されたインプラントとの間の外科手術後の癒着を減らす方法及び装置に関する。

30

2. 記載、すなわち関連技術

外科的処置又は炎症性疾患に関連する主要な臨床上の問題は、外科手術後又は疾患の治療過程の初期段階の間に起り得る望まれない組織成長又は癒着であり得る。別の問題は、外科手術部位に導入された医療用具又はインプラントに反応する異物反応であり得る。さらに別の問題は、インプラントから周囲の組織への物質（一例を挙げると、液体）の漏出、移動又は拡散であり得る。

癒着の問題に対する一つのアプローチは、生体吸収性バリア材のゲル、コーティング、織物、泡、フィルム等の形態での使用であり、前記バリア材は外科手術後の治療部位と隣接する周囲の組織との間に置かれる。そのようなバリア材の例は、Tangらの米国特許第5,412,068号、Totakuraの米国特許第5,795,584号、Schwartzらの米国特許第6,034,140号及び第6,133,325号、Cohnらの米国特許第6,136,333号において見出され得る（これら特許の全ては参照により本明細書に明白に含まれるものとする）。

40

【0 0 0 3】

より具体的には、Tangらの特許は、ポリカーボネートファイバーから成形されたフィルム及び他の生体吸収性医療用具を開示している。Totakuraの特許は、トリメチレンカーボネートに由来するコポリマー及び/又はブロックコポリマーを含む外科手術癒着バリアを開示している。Schwartzらの特許は、カルボキシル含有ポリサッカライド類及びポリエーテル類で作られた抗癒着膜を開示している。Cohnらの特許は、ポリ(エステル)/ポリ(オキシアルキレン)ABAトリブロック又はABジブロックを含む高分子抗癒着組成物を開示している。同様に、異物反応の問題は、例えば一例を挙げるとステントといった医療用具に生体

50

適合性ポリマーコーティングを施すことによって対処されている。ステントをコーティングする例示的な方法は、Hossainyらの米国特許第6,153,252号において開示されている（これも参照により本明細書に明白に含まれるものとする）。

不運にも、上で考察したコーティング及び他のバリアは、限られた成功だけを経験している。一例を挙げると、先行技術のバリア材の幾つかは、体内に吸収されるのが速すぎたり、局所的pHレベルでは望ましくない液滴を生じたりする場合があります、それらは局所的な炎症、不快感及び/又は異物反応のような問題を引き起こし得る又は悪化させ得る。他のバリア材は、吸収されるのに長くかかり過ぎたり、適応性が不十分であったり、あるいは製造コストを増加し得る複雑な化学製剤及び/又は化学反応が必要であったりし得る。

【0004】

10

（発明の要約）

抗癒着膜材料の新しい応用例を発見した。具体的には、インプラントと周囲の組織との間の所望しない反応を防ぐために、隣接する生きている組織との間のバリアとしての前記抗癒着膜材料の使用に加えて、本明細書で開示される抗癒着膜が患者の外科手術部位に導入されたインプラント上への配置に適し得ることが発見された。前記インプラントは、移植臓器のような生物学的インプラントであっても又は医療用具インプラントのような非生物学的インプラントであってもよい。前記医療用具の中で本発明の原理に適応され得るものは、骨移植片代替物、骨セメント、組織用の糊及び接着剤、骨固定部材（プレート、メッシュ、ネジ及びロッド）、プロテーゼ、組織増強用具（例えば乳房インプラント、陰茎インプラント及びコラーゲン）、ペースメーカー、除細動器、眼球、縫合糸、鉗、ステープル、移植蝸牛刺激装置、ポンプ、人工臓器、非吸収性のシート及び膜、骨成長刺激装置、神経刺激装置、歯科インプラント、誘導組織及び誘導骨の再生膜、眼瞼ウェイト(eye lid weights)並びに中耳腔換気用チューブである。特定用途における膜材料の種類は、その用途と、膜が施される外科手術部位の特性とに依存して決定される。

20

特に興味深いのは、2001年3月12日に出願された米国特許出願第09/805,411号において開示されている吸収性マイクロメンブレン、すなわちフィルムである（前記特許出願は、参照により明白に本明細書に含まれるものとする）。具体的に前述の出願は、全体が吸収性ポリマーで構成されている癒着組織縮小バリア膜を開示しており、この膜は、例えば潜在的な副作用を減少させるために、長期にわたり比較的ゆっくりと体内に吸収されるように設計されている。前記発明の好ましい態様では、膜材料が二つ以上のラクチドのラクチドポリマー（例えばコポリマー）からなる群より選択される。これらのポリラクチド膜が、インプラントのような異物において使用するための防護壁としての付加的用法を有することを現在見出した。

30

【0005】

2002年7月31日に提出された米国仮特許出願第60/399,792号及び2002年9月4日に提出された米国仮特許出願第60/408,393号に開示されている膜成形技術も興味深い（これら両特許出願は、参照により明白に本明細書に含まれるものとする）。これらの技術によって成形された膜が、本明細書に開示されているような異物インプラントにおける使用に特に有効であることを見出した。

本発明の方法では、インプラントの本体が患者の外科手術部位に導入される前に、抗癒着膜が前記インプラント上に施される。前記インプラントは、移植臓器のような生体物質又は医療用具インプラントのような非生体物質を含み得る。前記膜は、様々な方法でインプラントに施され得る。一例では、本発明の膜が、ペースメーカーのようなインプラントの周りを収縮包装する。別の例では、乳房インプラントのようなインプラントが、本明細書で開示する膜材料でスプレーコーティングされる。

40

背景状況、本明細書及び当業者の知識からも明らかであるように、本明細書に記述するいずれもの特徴又はそれら特徴の組合せは、その組合せに含まれる特徴が相互に矛盾していない限りは本明細書の範囲内に含まれる。本発明の更なる利点及び態様は、次の詳細な説明及びクレームにおいて明らかにされている。

【0006】

50

(現在の好ましい態様の説明)

ここでは本発明の現在の好ましい態様に詳細に言及し、添付する図面に前記態様の例を図示する。同一部分又は類似する部分を参照するために、可能な限り、同一又は類似する参照番号を図面及び説明において用いる。図面は簡略化した形態であり且つ正確な縮尺でないことに留意すべきである。本明細書における開示に関連し、利便性及び明確さのみを目的として、添付する図面に関しては上面、底、左、右、上、下、覆って、上方、下方、真下、後方及び前方のような方向性の用語を用いている。このような方向性の用語は、本発明の範囲を制限するように解釈されるべきでない。

本明細書における開示はある図示する態様を参照するが、これらの態様は例示を目的として存在しているのであって、限定を目的として存在しているのではないことが理解されるべきである。次の詳細な説明の意図は、例示的な態様を考察しているが、付記するクレームによって規定される本発明の真意及び範囲に含まれ得る態様の改変案、代替案及び等価案の全てを網羅するように解釈されるべきである。

本発明は、外科手術後の外科手術部位におけるインプラントと周囲の組織との間の癒着を減らす方法を対象とし、前記方法は前記インプラントの上及び周りに抗癒着膜を施す工程及び/又は成形する工程を含む。前記インプラント及び前記抗癒着膜を含む装置は、次に、患者の外科手術部位に置かれ得る。

【0007】

本発明の膜は、吸収性ポリマーのような種々の生体分解性材料から構成され得る。例えばインプラント上に施される又は成形される膜材料はラクチドポリマー、例えば二つ以上のラクチドモノマーのコポリマーを含む。一態様では、前記膜材料が、好ましくは二つ以上のモノマーのラクチドポリマー（例えばコポリマー）からなる群より選択される。本発明の一態様によると、本発明の膜を成形することに用いられ得るポリマーには、ラクチド（L-、D-、D,L-又はそれらの組合せ）、グリコリド、トリメチレンカーボネート、カプロラクトン及び/又はそれらの物理的及び化学的組合せのポリマー（例えばコポリマー）が挙げられるが、それだけに限られない。一態様では、前記膜がポリラクチドを含み、前記ポリラクチドがL-ラクチドとD,L-ラクチドとのコポリマーであり得る。例えば前記コポリマーは約60-80%のL-ラクチド及び約20-40%のD,L-ラクチドを含んでもよく、好ましい態様では、前記コポリマーがドイツのBoehringer Ingelheim KGで製造・供給されるポリ(L-ラクチド-コ-D,L-ラクチド)70:30 Resomer LR708を含む。前記材料から構成される膜が、組織の癒着を遅らせること又は防ぐこと、瘢痕化及び/又は炎症を減少させること、且つ、哺乳動物体内への埋め込みから24か月以内のうちに吸収され得ることを見出した。

【0008】

一態様では、前記膜は、ラクチド（すなわち、L-、D-、D,L-又はそれらの組合せ）、-カプロラクトン及びグリコリドのような一つ以上の環状エステル類に由来するポリマー（例えばホモポリマー及び/又はコポリマー）によって成形される。一例を挙げると、前記膜は一態様では約1-99%の -カプロラクトンを含んでもよく、又は別の態様では20-40%の -カプロラクトンを含み得る。一例では、膜が65:35 ポリ(L-ラクチド-コ- -カプロラクトン)を含む。他の態様では、ブチロラクトン、バレロラクトン又はジメチルプロピオラクトンが、 -カプロラクトンと共に又はその代わりに用いられ得る。別の態様では、前記膜が、ラクチド及びグリコリドを含むコポリマーを含み得る。前記コポリマーは、上述するポリ(L-ラクチド-コ-D,L-ラクチド)より速く体内に吸収される。

本発明の抗癒着膜は、多種多様な異物に施され得る。前記異物には、移植材料、移植臓器及び医療用具が挙げられるが、これだけに限られない。前記医療用具は生きている組織に取り囲まれ得る医療用具を含み、前記組織には筋膜、軟部組織、筋肉、臓器、脂肪組織、脂肪、膜類、心膜、胸膜、骨膜、腹膜、硬膜、腸、腸管、卵巣、静脈、動脈、表皮、腱、靱帯、神経、骨及び軟骨が挙げられるが、これだけに限られない。前記移植材料は、自家移植材料、異種移植材料、同種移植材料及びこれらの組合せを含み得る。適切な移植材料の例には、静脈、動脈、心臓弁、皮膚、真皮、表皮、神経、腱、靱帯、骨、骨髄、血液、白血球、赤血球、生殖腺細胞、胚、細胞、脂肪、脂肪組織、筋肉、軟骨、筋膜、膜類、

10

20

30

40

50

心膜、胸膜、骨膜、腹膜及び硬膜が挙げられる。インプラントは、特に腎臓、心臓、眼及び肝臓のような移植臓器を含み得る。

【0009】

他のインプラントは、医療用具のような非生体物質を含む。適切な非生物学的インプラントの例には、骨移植片代替物、骨セメント、組織用の糊及び接着剤、骨固定部材、除動器、眼球、縫合糸、ステープル、移植蝸牛刺激装置、ポンプ、人工臓器、非吸収性膜、骨成長刺激装置、神経刺激装置、歯科インプラント、誘導組織及び誘導骨の再生膜、眼瞼ウェイト並びに中耳腔換気用チューブが挙げられるが、これだけに限られない。他の医療用具はプロテーゼ、例えば液体の充填されているプロテーゼを含み得る。液体の充填されているプロテーゼの一例は、生理食塩水乳房インプラント又はシリコン乳房インプラントのような乳房インプラントである。加えて、医療用具はペースメーカーのような電子機器を含み得る。

10

前記膜は、多数の技術のいずれかを用いて前記インプラント又は装置の上に又はそれらを覆って成形され得る又は施され得る。前記技術には、ラッピング、織り合わせ、ブランケットティング、ドレーピング、テーピング、隣接配置(adjacent placement)、並列位置決定(juxtaposed positioning)及びサンドイッチング(sandwiching)が挙げられるが、これだけに限られない。

本発明の第一態様では、抗癒着材料が、インプラント上に施される前に膜として予備成形される。本発明の第二態様では、前記材料が、乾燥してインプラントの周りに膜又はバリアを成形するコーティングとして施される。コーティング膜は、本明細書で開示されるように、インプラントの周りの保護層として及び/又は吸収性バリアとして有効であり得る。予備成形された膜を施す一方法が、図1に示されている。コーティング及び乾燥によって膜を成形する方法が、図2に図示されている。両方の図の膜を成形することに用いられる材料は、例えばポリ(L-ラクチド-コ-D,L-ラクチド)を含み得る。しかしながら、改変された態様では、抗癒着特性を有する他の生体吸収性ポリマーが用いられ得ることは、理解される。他の改変された態様では、膜の用途に依存して、非吸収性ポリマー又は抗癒着特性を持たないポリマーであっても用いられ得る。例えば、膜又はバリアは、一つ又は複数の吸収性ポリマーを含む一つ以上の部分と、非吸収性ポリマーを含む一つ以上の部分とを含んでもよい。

20

【0010】

図1は、予備成形された膜10をペースメーカー12のような医療用具11に施す方法を示している。予備成形された膜10は、好ましくはポリラクチド材料の単層形態を成す無孔フィルムであり、インプラントと周囲の組織との間に表面が滑らかなバリアを維持するのに適する。より好ましくは、前記材料がその最終形態において、例えばクロロホルム中、25℃にて約0.20-約10.00 g/dLの内部粘度といった粘度特性を有する。多数の用途に対して、開示する膜の粘度特性は、任意で約1.00-約3.00 g/dLであってもよい。一態様では、粘度特性が1 g/dLより大きく、好ましくは2 g/dLより大きく、より好ましくは約3 g/dLである。膜の厚さが約300 µm未満であることも非常に好ましく、より好ましくは膜の厚さが約10-約100 µmである。ある好ましい態様では、膜の厚さが約10-約50 µmである。このような膜の厚さは、膜10の最も外側の縁を除いて、軸方向及び横断軸(transaxial)方向に均一であるべきである。膜10の最も外側の縁では、その厚さが、残りの膜より2-4倍薄くてもよい。その薄い縁は追加の接着力を膜に提供し、例えば接着応用における破損の危険性を減らす。

30

40

米国仮特許出願第60/399,792号及び米国仮特許出願第60/408,393号において開示されている押出し成形及び引伸ばしの技術を用いて膜10を予備成形することが推奨される。しかしながら、改変された態様では、他の標準的なフィルム成形法が用いられ得る。一例を挙げると、圧縮成形が用いられてもよく、あるいは、適切な技術が例えばEncyclopedia of Polymer Science and Engineering, Vol. 12, pp. 204-210 (1988)に記述されている(前記文献の内容は、参照により本明細書に含まれるものとする)。しかしながら、膜10の極端な薄さのために、射出成形のようなある種の技術は適切でなかったり、十分な性能

50

を提供しなかったりする場合がある。ある種の成形加工技術を用いることによって、一つの膜の中に高分子材料の複数の層が成形され得る。多層膜は、例えば第一の速度で分解する第一吸収性材料及び第二の速度で分解する第二吸収性材料のような、二つ以上の吸収性材料が用いられる場合に、特により一層の利益及び利点を提供し得る。

【0011】

成形の後、膜10はペースメーカー12の上又は下に置かれ、ペースメーカーを実質的に包むようにペースメーカー12を包み込む。図1に図示されるように、ペースメーカーが完全に包まれている。ペースメーカーを含む他のインプラントに対しては、インプラントが置かれるヒト又は動物の患者中の生体環境にインプラントの僅かな部分のみが直接接触するように、膜10がインプラントの大部分を包み込み得る。図1に示されるように、次に送風機14又は他の加熱装置が用いられて、適切なフレーム又はホルダー（図示せず）上で支持され得る膜10の温度を、ガラス転移温度より高い値まで上昇させる。好ましいポリラクチド材料の場合では、ガラス転移温度が約55 - 約60 である。ガラス転移状態である間、膜10は、膜を製造するのに用いられた方法に依存して、予測可能な様式で縮む。一例を挙げると、上述の同時係属米国特許出願に開示されている方法に従って単軸方向に押出された膜は、一つの軸（好ましい態様では、縦軸）に沿って約3%だけ、横軸上で約10-15%だけ縮み得る。双軸に押出された膜は、一態様では、両軸に沿ってほとんど等しく縮み得る。ガラス転移温度より低い温度まで冷却した後、膜10は硬化する、すなわち、その新しい包装構造物16の中にはめ込まれる。前記包装構造物は、インプラントを密接に包み込んでいる膜10を含み得る。ある態様では、インプラントの露出表面の実質的に全てが、膜によって覆われている。更なる態様では、膜がインプラントの表面に直接接触している。他の態様では、膜がインプラント表面に接触していないが実質的にはインプラントを取り囲むように、膜がインプラントを包み込み得る。例えば膜は、膜とインプラントとの間の空間を充填しているガス又は液体と共にインプラントを包み込み得るバッグとして構成され得る。膜10をその包装構造物の中に維持するために接着剤若しくは他の固定構造物又は固定方法が必要であるとは信じられていない。しかしながら、ペースメーカー12のような包装インプラントに対して加熱し冷却するような成形を施すこと、又は追加の工程としてセメント若しくは他の接着剤を膜の隅に施すことは、本発明の範囲内である。

【0012】

熱収縮は、例えば患者の外科手術部位に埋め込まれるが必ずしも解剖学的構造に取付けられるわけではない装置又は他のインプラントといった用途において、有効であり得る。埋め込まれた装置又はインプラントが解剖学的構造又は組織に取付けられる応用例では、予備成形された膜が、前記装置又はインプラントの本体と周囲の構造又は組織との両方に対して機械的に固定されるのが好ましい場合もある。そのような技術の中で用いられ得るのは、インプラント及び周囲の組織又は構造に関する膜のラッピング、織り合わせ、ブランケットイング、ドレーピング、テーピング、隣接配置、並列位置決定及びサンドイッチングである。例えば、縫合糸又はステープルが、予備成形された膜を周囲の筋肉に取付けることにも用いられ得る。別の例として、予備成形された膜が、吸収性の骨ネジ又は鉤を用いて骨に固定され得る。別の場合では、膜を解剖学的間隙に縫い込むこと又は畳み込むことにより、膜の位置を十分に固定し得る。さらにフィブリンシーラントのような接着剤又は吸収性シアノアクリレート接着剤が、単独で又は上で考察する他の接着手段のいずれかと組合せて、予備成形された膜を固定するのに利用され得る。あるいは、予備成形された膜が、直接に周囲の構造又は隣接する構造に、熱接着されても（例えば両極性電気焼灼装置を用いて）、超音波溶接されても、又は同様に封着されてもよい。

ある応用例、一例を挙げると、埋め込まれるインプラントがかさ高いか又はごつごつしている場合では、予備成形された膜を施すことよりもインプラントをコーティングすることのほうがより実用的であり得る。例えば図2は乳房インプラント18をスプレーコーティングする方法を示しており、前記乳房インプラントはシリコンケーシング中の生理食塩水型インプラントであり得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 3 】

好ましくは、コーティング溶液 20 が、上述のポリ(L-ラクチド-コ-D,L-ラクチド)材料のような生体吸収性ポリマーを適切な溶媒中に溶解させることによって作製され得る。前記溶媒は、エチルアセテート、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン (MEK)、テトラヒドロフラン (THF)、メチルピロール及びこれらの中の二つ以上の組合せからなる群より選択され得る。本発明の一態様では、溶液 20 が約 0.1-約 5.0 質量 % の濃度の生体吸収性ポリマーを有する。溶液 20 は、超音波スプレーユニットのような適切な噴霧器 22 の中に入れられて、微細な霧としてスプレーされてインプラント 18 の表面を覆う。前記溶液は、通常の噴霧剤を用いてスプレーされ得る。例えば前記溶液は、ポンプ又はエアゾールをベースとする噴霧装置を用いてスプレーされ得る。噴霧は、大気条件下で行われ得る。噴霧の後、インプラント 18 は乾燥され、好ましくは約 1-5 時間風乾されて、前記溶媒の 80-90 % が除去され、次に約 1×10^{-2} mm Hg の圧力を有する真空オーブン 24 の中に例えば 55 付近又はそれ以下の温度にて置かれて、できるだけ多くの残存する溶媒が除去され得る。有機溶媒の場合では、特に最小限の溶媒が残存すること、好ましくは溶媒が全く存在しないことが重要である。

10

第一のコーティングが施された後、必要に応じて 1 回又はそれ以上の完全な又は部分的な付加的コーティングが施されてもよい。1 回又は複数回のコーティングは厚さが均一である必要はないが、最も薄い箇所における最終的な厚さが少なくとも約 10 μm であるべきである。好ましくは実質的に全ての箇所における最終的な厚さが約 10-約 300 μm であり、より好ましくは約 10-約 50 μm である。本明細書で考察されるように、様々な厚さを有する多重コーティングを提供することは、バリア膜の吸収速度の選択的制御を容易にし得る。

20

。上述する態様は例示の目的で提供されており、本発明はこれらの例に制限されない。前述する本発明の好ましい態様の説明と同時に、種々の代替案、改変案及び等価案が用いられ得る。さらに、ある種の他の改変が、付記するクレームの範囲内で行われ得ることは明らかであろう。

【 図面の簡単な説明 】

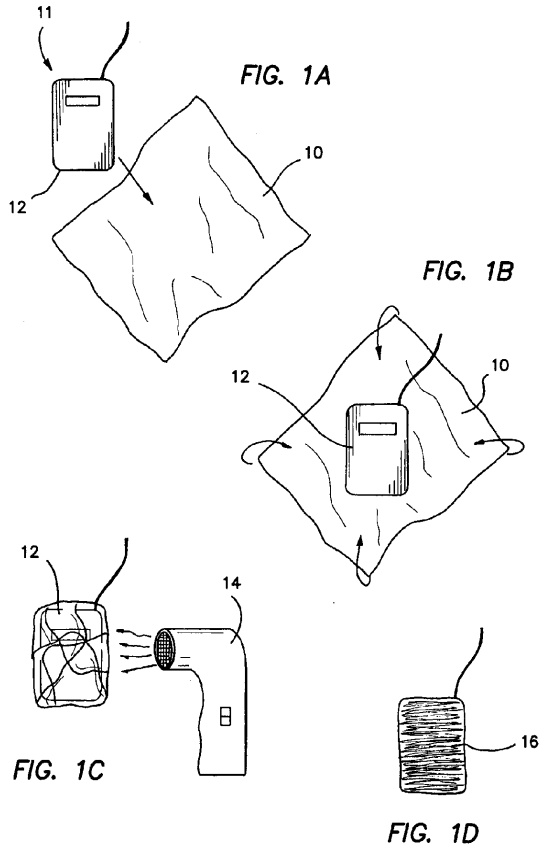
【 0 0 1 4 】

【 図 1 】 本発明の一態様によりピースメーカーをコーティングする方法を示す概略図である。

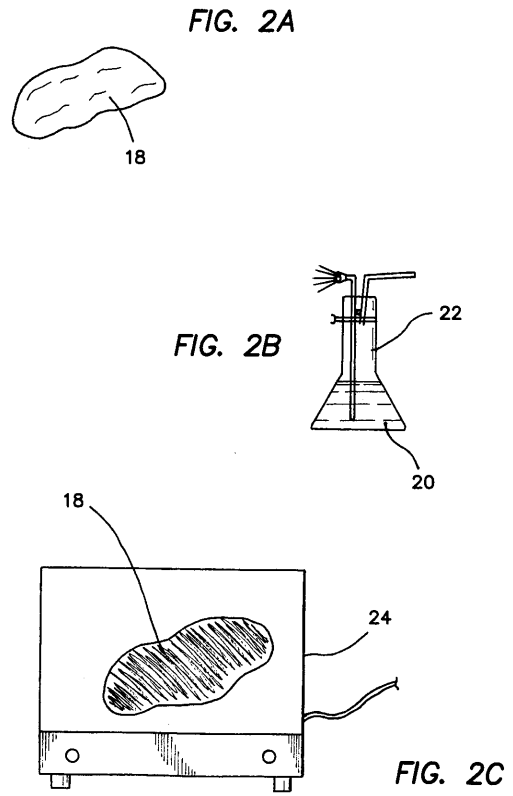
30

【 図 2 】 本発明の別の態様により乳房インプラントをコーティングする方法を示す概略図である。

【図 1】



【図 2】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/24824																								
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER																										
IPC(7) : A61F 2/02 US CL : 424/426																										
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																										
B. FIELDS SEARCHED																										
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/426																										
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																										
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)																										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																										
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
A	US 5,932,539 A (STUPP et al) 03 August 1999 (03.08.1999), see entire document.	1-50																								
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																										
<table border="0"> <tr> <td colspan="2">* Special categories of cited documents:</td> <td>"T"</td> <td>later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"X"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"Y"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"&"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:		"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
* Special categories of cited documents:		"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																							
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																							
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																							
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family																							
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means																									
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																									
Date of the actual completion of the international search 20 April 2004 (20.04.2004)		Date of mailing of the international search report 11 JAN 2005																								
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Carlos A. Azpuru <i>James Ford</i> Telephone No. 571-272-1600 <i>for</i>																								

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 F 2/12	A 6 1 F 2/12	
A 6 1 F 2/18	A 6 1 F 2/18	
A 6 1 F 2/28	A 6 1 F 2/28	
A 6 1 L 17/00	A 6 1 L 17/00	
A 6 1 L 24/00	A 6 1 L 27/00	C
A 6 1 L 27/00	A 6 1 L 27/00	E
A 6 1 N 1/36	A 6 1 L 27/00	F
A 6 1 N 1/39	A 6 1 L 27/00	P
	A 6 1 L 27/00	Y
	A 6 1 L 27/00	Z
	A 6 1 N 1/36	
	A 6 1 N 1/39	
	A 6 1 L 25/00	A

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 カールホーン クリストファー ジェイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ ヴァーナッツァ コート 1
3 7 2 2

(72)発明者 ホルメス ラルフ イー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 0 サン ディエゴ トーマス アベニュー 1 7
6 1

(72)発明者 コーンウォール ブライヤン ジー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 1 サン ディエゴ ティッペラリー ウェイ 1
0 6 7 5

F ターム(参考) 4C053 JJ40

4C059 AA08

4C060 CC06

4C081 AA14 AB03 AB13 AB17 AB18 AB19 AB31 AB34 AC02 AC04

AC16 BB09 CA162 DA16

4C097 AA01 AA14 AA19 AA24 AA29 DD01 DD15 EE07 EE08 EE19

MM02 MM04 SC10