(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년05월04일
(11) 등록번호 10-0895135
(24) 등록일자 2009년04월20일

(51) Int. Cl.
A61F 2/02 (2006.01) *A61F 13/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7003292
(22) 출원일자 2007년02월12일
심사청구일자 2007년08월24일
번역문제출일자 2007년02월12일
(65) 공개번호 10-2007-0046109
(43) 공개일자 2007년05월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/028834
국제출원일자 2005년08월12일
(87) 국제공개번호 WO 2006/020922
국제공개일자 2006년02월23일
(30) 우선권주장
60/601,414 2004년08월13일 미국(US)
60/623,524 2004년10월28일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20050175665 A1
전체 청구항 수 : 총 37 항

(73) 특허권자
마스트 바이오서저리 아게
스위스 취리히 체하-8002 클라리덴슈트라쎄 25
(72) 발명자
도이쉬 카이
스위스 체하-8002 쮜리히 클라리덴슈트라쎄 25
칼호운 크리스토퍼 제이
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 버나자 코트 13722
퓰린즈 캔톤 알.
미국 92648 캘리포니아주 헌팅톤 비치 유닛 431 퍼시픽 코트하이웨이 711
(74) 대리인
안국찬, 장수길

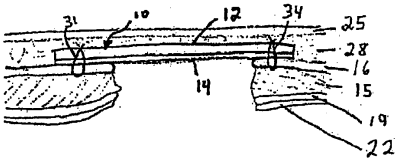
심사관 : 김명희

(54) 생분해성 및 난분해성 영역을 갖는 수술용 보철물

(57) 요 약

탈장 치료용 보철물은 항유착 생분해성 영역 및 이에 대향하는 조직-내입 생분해성 영역을 포함한다. 보철물이 환자에게 이식될 때, 항유착 생분해성 영역은 탈장의 근막 장애를 덮고 조직-내입 생분해성 영역은 실질적으로 호스트의 피하 조직층에만 노출되면서 항유착 생분해성 영역 위에 위치된다. 이런 배향은 조직-내입 생분해성 영역이 호스트의 몸체 조직에 단단히 합체되도록 한다. 항유착 생분해성 영역은 내부 기관들과 대면하여 유착 및/또는 장 폐색의 발생을 감소시킨다.

대 표 도 - 도2



특허청구의 범위

청구항 1

호스트에 이식하기 위한 생분해성 수술용 이식물에 있어서,

조직-내입 생분해성 측면 및 항유착 생분해성 측면을 갖는 평면인 재흡수성 고분자 모재의 차폐막을 포함하며, 조직-내입 생분해성 측면 및 항유착 생분해성 측면은 표면 외양 및 표면 기능 모두가 서로 다른 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 2

제1항에 있어서, 조직-내입 생분해성 측면 및 항유착 생분해성 측면은 동일한 재료로 형성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 3

제2항에 있어서, 조직-내입 생분해성 측면 및 항유착 생분해성 측면 중 하나는 첨가제를 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 4

제3항에 있어서, 첨가제는 조직-내입 생분해성 측면의 생분해 속도에 대해 항유착 생분해성 측면의 생분해 속도를 높이는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 5

제3항에 있어서, 첨가제는 항유착 생분해성 측면의 생분해 속도에 대해 조직-내입 생분해성 측면의 생분해 속도를 감소시키는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 6

제2항에 있어서, 조직-내입 생분해성 측면 및 항유착 생분해성 측면 중 한 측면은 조직-내입 생분해성 측면 및 항유착 생분해성 측면 중 다른 측면의 제2 조성에 대해 상기 한 측면의 강도 또는 구조적 완결성에 영향을 주는 제1 조성을 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 7

삭제

청구항 8

제6항에 있어서, 제1 조성은 조직-내입 생분해성 측면이 제2 조성으로 형성될 경우 가졌을 강도보다 큰 강도를 조직-내입 생분해성 측면에 제공하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 9

제8항에 있어서, 제1 조성은 강화 및 보강 섬유를 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 10

삭제

청구항 11

제2항에 있어서,

조직-내입 생분해성 측면은 제1 조성을 포함하고,

항유착 생분해성 측면은 제2 조성을 포함하고,

항유착 생분해성 측면은 항유착 생분해성 측면이 제1 조성으로 형성될 경우 항유착 생분해성 측면에 의해 제공

될 항유착성보다 큰 항유착성을 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

제6항, 제8항 또는 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조성은 제1 고분자 조성을 포함하고 제2 조성은 제1 고분자 조성과 다른 제2 고분자 조성을 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 15

제1항에 있어서, 생분해성 수술용 이식물은 균일한 조성을 갖는 단층 재흡수성 고분자 모재를 함유하고, 단층 재흡수성 고분자 모재의 두께는 500 미크론보다 큰 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 16

제15항에 있어서, 단층 재흡수성 고분자 모재는 비통기성인 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 17

제15항에 있어서, 단층 재흡수성 고분자 모재는 폴리-락티드 고분자 및 둘 이상의 폴리-락티드의 공중합체로 구성되는 그룹에서 선택되는 재료를 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 18

제15항에 있어서, 재흡수성 고분자 모재는 폴리(L-락티드-코-D,L-락티드)인 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 19

제15항에 있어서, 단층 재흡수성 고분자 모재는 유체 불투수성인 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 20

제1항에 있어서, 생분해성 수술용 이식물의 단지 일 측면만이 항골조제(anti-bone agent)와, 세포 이동에 영향을 주기 위한 화학주성 물질과, 세포 이동에 영향을 주기 위한 억제성 물질과, 세포 분열에 영향을 주기 위한 분열 성장 인자와, 세포 분화에 영향을 주기 위한 성장 인자와, 혈관신생을 촉진하는 인자 중 적어도 하나가 주입되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 21

제1항에 있어서, 생분해성 수술용 이식물은 살균 포장으로 밀봉되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 22

제1항에 있어서, 생분해성 수술용 이식물은 상처 형성을 방지하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 23

제1항에 있어서, 생분해성 수술용 이식물은 조직 유착을 방지하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 24

제1항에 있어서, 생분해성 수술용 이식물은 폴리-락티드 고분자 및 적어도 두 개의 폴리-락티드의 공중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 25

제1항에 있어서, 생분해성 수술용 이식물은 유체에 대해 불투수성인 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

제1항에 있어서, 조직-내입 생분해성 측면은 (a) 표면 지형 형태의 표면 외양과, (b) 항유착 생분해성 측면의 표면 조성과 다르고 항유착 생분해성 측면에 대해 호스트 조직 내의 강도, 수명 및 섬유모세포 작용 중 하나 이상을 촉진하는 표면 조성 형태의 표면 기능 중 하나 이상으로 구성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 32

제31항에 있어서, 조직-내입 생분해성 측면은 항유착 생분해성 측면의 표면 지형과 다르고 항유착 생분해성 측면에 대해 호스트 조직 내의 강도, 수명 및 섬유모세포 작용 중 하나 이상을 촉진하는 표면 지형으로 구성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 33

제1항 또는 제32항에 있어서, 조직-내입 생분해성 측면 및 항유착 생분해성 측면은 동일한 재료로 형성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 34

삭제

청구항 35

제1항 또는 제32항에 있어서, 생분해성 수술용 이식물은 조직-내입 생분해성 측면 및 항유착 생분해성 측면 모두를 형성하는 단층 재흡수성 고분자를 함유하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 36

제1항 또는 제32항에 있어서,

생분해성 수술용 이식물은 단층 재흡수성 고분자 모재를 함유하고,

조직-내입 생분해성 측면은 재흡수성 고분자 모재와 일체로 형성되고,

항유착 생분해성 측면은 재흡수성 고분자 모재와 일체로 형성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 37

제32항에 있어서, 조직-내입 생분해성 측면은 개방된 비평활 지형면을 갖도록 형성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 38

제37항에 있어서, 조직-내입 생분해성 측면은 하나 이상의 폐포와 기공을 갖도록 형성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 39

제38항에 있어서, 조직-내입 생분해성 측면은 조직-내입 생분해성 측면에 불규칙적으로 분포된 하나 이상의 폐포와 기공을 갖도록 형성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 40

제38항에 있어서, 조직-내입 생분해성 측면은 불규칙적인 양식으로 분포되고 맨눈으로 볼 수 있는 기공을 갖도록 형성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 41

제37항에 있어서, 조직-내입 생분해성 측면은 호스트 조직과 조직-내입 생분해성 측면 사이에 조직 교란 및 염증을 일으킬 수 있는 균열되거나 파단되거나 박편화된 표면 중 하나 이상을 갖도록 형성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 42

제1항에 있어서, 조직-내입 생분해성 측면은 (a) 표면 지형과, (b) 조직-내입 생분해성 측면의 표면 조성과 다르고 조직-내입 생분해성 측면에 대해 생분해성 수술용 이식물 및 호스트 조직 사이의 항유착 효과를 촉진시키는 표면 조성 중 하나 이상으로 구성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 43

제42항에 있어서, 항유착 생분해성 측면은 조직-내입 생분해성 측면의 표면 지형과 다르고 조직-내입 생분해성 측면에 대해 생분해성 수술용 이식물 및 호스트 조직 사이의 항유착 효과를 촉진시키는 표면 지형으로 구성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 44

제42항에 있어서, 항유착 생분해성 측면은 매끄러운 표면을 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 45

제1항 또는 제42항에 있어서, 항유착 생분해성 측면은 제1 생분해성 재료층을 포함하고 조직-내입 생분해성 측면은 제2 생분해성 재료층을 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 46

제42항에 있어서, 항유착 생분해성 측면은 제1 비통기성 생분해성 재료층을 포함하고 조직-내입 생분해성 측면은 제2 비통기성 생분해성 재료층을 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

청구항 47

제45항에 있어서, 제1 생분해성 재료층 및 제2 생분해성 재료층은 비통기성인 것을 특징으로 하는 생분해성 수술용 이식물.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 출원은 2004년 8월 13일 출원되고 발명의 명칭이 생분해성 및 난분해성 영역을 갖는 수술용 보철물{SURGICAL PROSTHESIS HAVING BIODEGRADABLE AND NONBIODEGRADABLE REGIONS}인 미국 가출원 제60/601,414호(변호사 일람번호: MB9800PR)와 2004년 10월 28일 출원되고 발명의 명칭이 생분해성 및 난분해성 영역을 갖는 수술용 보철물인 미국 가출원 제60/623,524호(변호사 일람번호: MB9828PR)의 우선권을 주장한 출원으로, 이들 모두의 전체 내용은 본 명세서에 참조로서 포함된다. 본 출원은 2003년 7월 31일 출원되고 발명의 명칭이 재흡수성 박막{RESORBABLE THIN MEMBRANES}인 미국 특허 출원 제10/631,980호(변호사 일람번호: MA9604P)와 2003년 2월 27일 출원되고 발명의 명칭이 골성장 제어방법{METHODS OF GOVERNING BONE GROWTH}인 미국 특허 출원 제10/375,451호(변호사 일람번호: MA9608P)의 부분 계속 출원으로, 이들 모두의 전체 내용은 본 명세서에 참조로서 포함된다.

<2> 본 발명은 복부 탈장 치료를 위한 수술용 보철물에 관한 것이다.

배 경 기 술

<3> 탈장이란 복벽의 강한 근막층에서 복부 기관(예컨대, 장 및/또는 장막)을 돌출시키는 장애로 정의된다. 이들 복부 기관은 일단 그 정상 위치에서 이탈하면 위축되거나 뒤틀려질 수 있다. 가장 일반적인 탈장 증상으로는 복부 통증과, 메스꺼움과, 구토와, 오락가락할 수 있는 복부 응어리, 즉 종괴가 있다. 탈장은 일반적으로 이전의 수술 절개로 인한 것이지만, 이전에 수술을 받지 않은 경우에도 발생할 수 있다.

<4> 탈장 치료는 수술 치료이다. 조직을 보강할 수 있는 특수 운동이나 투여 약물은 없다. 탈장 치료는 복벽의 강한 근막층에 형성된 장애를 폐쇄함으로써 달성된다. 소위 메시(mesh)라 불리는 특수 합성재가 장애를 치료함에 있어 여분의 강도를 더하기 일반적으로 위해 이용된다.

<5> 탈장을 치료하기 위한 종래의 절차는 탈장 장소 상부를 절개하는 단계와, 내장을 복강 내로 집어넣는 단계와, 어느 한 쪽을 다른 쪽에 단단히 봉합하여 구멍을 폐쇄하는 단계를 포함한다. 다른 절차는 절개 단계와, 탈장 개구부 위로 직조 메시재를 배치하는 단계와, 메시재를 위치에 단단히 유지 또는 봉합하는 단계와, 절개부를 폐쇄하는 단계를 포함한다.

발명의 상세한 설명

<6> 본 발명에 따르는 탈장 치료용 보철물은 항유착(adhesion resistant) 생분해성 영역 및 이에 대향하는 조직-내입(tissue-ingrowth) 생분해성 영역을 포함한다. 보철물이 환자에게 이식될 때, 항유착 생분해성 영역은 탈장의 근막 장애를 덮고 조직-내입 생분해성 영역은 실질적으로 호스트의 피하조직(예컨대, 지방)층에만 노출되면서 항유착 생분해성 영역 위에 위치된다. 이런 배향은 조직-내입 생분해성 영역이 호스트의 몸체 조직에 단단히 합체되도록 한다. 항유착 생분해성 영역은 내장 기관들과 대면하여 유착 및/또는 장 폐색의 발생을 감소시킨다.

<7> 본 발명의 일 태양에 따르면 항유착 생분해성 영역은 조직-내입 생분해성 영역의 생분해 속도보다 실질적으로 큰 생분해 속도를 포함한다. 본 발명의 다른 태양에 따르면, 항유착 생분해성 영역은 조직-내입 생분해성 영역의 재흡수성 고분자 조성과 다른 재흡수성 고분자 조성을 포함한다.

<8> 또한, 본 발명의 어떤 보철물이라도 연질 조직 장애에 인접하여 외과적으로 이식함으로써 환자의 연질 조직 장애를 치료하기 위한 방법이 마련된다. 본 방법의 일 실시예에서는 항유착 생분해성 영역과 조직-내입 생분해성 영역 모두가 근막에 외과적으로 부착되는 반면, 다른 실시예에서는 조직-내입 생분해성 영역이 근막에 외과적으로 부착되고 항유착 생분해성 영역은 조직-내입 생분해성 영역과 선택적으로 근막에 부착된다.

실 시 예

<12> 본 명세서에 설명된 특징들 또는 이들 특징의 조합은 발명의 내용과 상세한 설명과 기술분야의 당업자의 지식으로부터 자명하게 될 이런 모든 가능한 조합에 포함되는 특징들이 상호 불일치하지 않는다는 전제 하에 본 발명의 범위에 포함된다. 또한, 어떤 특징들이나 특징들의 조합은 본 발명의 어떤 실시예에서 특별히 배제될 수 있다. 이하, 본 발명을 요약하기 위한 목적으로서 본 발명의 일정한 태양과 장점과 신규한 특징들을 설명한다. 물론, 필수적이지는 않지만 모든 이런 태양, 장점 또는 특징들은 본 발명의 모든 가능한 특정 실시예에서 구현될 수 있다.

<13> 도면은 단순화된 형태로서 정밀한 비율이 아니다. 본 명세서에 기재된 내용을 언급함에 있어서, 단지 편의성 및 명료성의 측면에서 상부, 바닥, 좌, 우, 상, 하, 위, 상측, 아래, 하측, 후방, 전방과 같은 방향성 용어들이 첨부된 도면에 대해 이용된다. 이런 방향성 용어들은 본 발명의 범위를 어떤 양식으로도 제한하는 것으로 이해되어서는 않될 것이다. 비록 본 명세서에 기재된 내용은 설명된 일정 실시예들을 언급하고 있으나, 이들 실시예는 제한적인 의미가 아닌 단지 예로서 제시된 것임을 알아야 한다. 다음의 상세한 설명은 비록 예시적인 실시예를 설명하고 있지만 본 발명의 정신과 범위에 속할 수 있는 모든 변경예, 대안예 및 실시예들에 대한 균등예를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

<14> 도면을 보다 상세히 참조하면, 도1에는 생분해성 수술용 보철물(10)이 도시되어 있는 바, 조직-내입 생분해성 영역(12)과 이에 대향하는 항유착 생분해성 영역(14)을 포함한다. 생분해성 수술용 보철물(10)은 반흔 탈장(incisional hernia) 및 그 밖의 탈장으로 인한 연질 조직 장애와 근치적 종양 수술(extirpative tumor surgery)로 인한 연질 조직 장애와 같은 연질 조직 장애의 치료시 이용하기 위한 구성을 갖는다. 생분해성 수술용 보철물(10)은 사지 보존이 목적인 수족의 육종을 수반하는 수술과 같은 암 수술에도 이용될 수 있다. 본 발명의 생분해성 수술용 보철물(10)의 다른 용도는 허벅지 영역에서의 복강경 또는 표준 탈장 치료와, 제대 탈장 치료와, 대장루주위 탈장 치료와, 대퇴부 탈장 치료와, 요추 탈장 치료와, 그 밖의 복벽 장애, 흉부벽 장애 및 횡경막 탈장 장애의 치료를 포함할 수 있다.

<15> 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14)의 각각은, 예컨대 생분해재, 보다 바람직하게는 생체재흡수재, 폴리하이드록시애시드(polyhydroxyacid) 재료를 포함할 수 있다. 소정의 엄격한 정의에 따르면, 본 발명과 사용될 수 있는 생분해성 고분자는 가수분해성 또는 산화성 분해를 위해 미생물 효소를 필요로 하는 반면, 현재 선호되는 생체 재흡수성 고분자는 부산물이 제거되거나 완전히 생체 흡수됨으로써 생리적 환경에서 분해된다. 일반적으로 생체 내에서 시간이 지남에 따라 그 무게를 잃어버리는 고분자를 흡수성, 제흡수성, 생체흡수성 또는 생분해성 고분자라 할 수 있다. 이 용어는 그 분해 양식에 관계없이, 즉 효소성 및 비효소성 가수분해 모두에 적용된다. 재흡수성 고분자를 포함하는 생분해성 고분자는 그 기원에 기초해서 자연 발생이거나 인공에 의한 것으로 분류될 수 있다. 이식물용 인공 재흡수성 고분자 중에는, 폴리하이드록시애시드가 주된 위치를 차지한다. 전체 또는 일부 생분해성 보철물를 형성하기 위해 개별적으로 또는 조합되어 이용될 수 있는 이들 각각의 비제한적인 예로는 폴리(L-락티드)[poly(L-lactide)]와, 폴리(글리코라이드)[poly(glycolide)와, L-락티드, L/DL-락티드, DL-락티드, 글리코라이드, 트리메틸 카보네이트, ε-카프로락톤(caprolactone), 다이옥사논(dioxanone)계 고분자 또는 공중합체와, 이들의 물리적 및 화학적 조합이 있을 수 있다. 생분해성 고분자 장치는 그 의도한 목적을 달성한 후 가수분해 및 이에 뒤이은 대사작용에 의해 신체로부터 제거된다. 변경 실시예에서, 어떤 조합으로든 조직-내입 영역(12)의 일부 또는 전부는, (a) 예컨대 프로필렌과 같은 고분자인 다양한 열가소성 수지, (b) 폴리메타크릴레이트, (c) 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA) 또는 (d) 이들의 조합 중 하나 이상과 같은 난분해성 고분자를 포함하거나 이런 난분해성 고분자로 구성될 수 있다.

<16> 본 발명의 일 태양에 따르면, 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14)은 (A) 표면 외양과 (B) 표면 기능 모두가 다를 수 있다. 예컨대, 조직-내입 생분해성 영역(12)은 표면 지형(외양)과 표면 조성(기능) 중 어느 쪽이든 예컨대 항유착 생분해성 영역(14)에 대해 호스트 조직의 강도, 수명 및/또는 실질적 섬유모세포 작용을 촉진할 수 있는 표면 지형(외양) 및 표면 조성(기능) 중 적어도 하나로 구성될 수 있다. 한편, 항유착 생분해성 영역(14)은 표면 지형과 표면 조성 중 어느 쪽이든 조직-내입 생분해성 영역(12)에 대해 생분해성 수술용 이식물(10) 및 호스트 조직 간의 항유착 효과를 촉진할 수 있는 표면 지형과 표면 조성 중 적어도 하나로 구성될 수 있다.

<17> A. 표면 지형(외양)

<18> 조직-내입 생분해성 영역(12)은 구멍과, 예컨대 규칙적으로 또는 불규칙적으로 분포된 폐포 및/또는 기공을 포함하는 비평활면 및/또는 지형면(featured surface)을 갖도록 형성될 수 있다. 다른 실시예에서, 조직-내입 생분해성 영역(12)은, 추가적으로 또는 택일적으로, 상술한 표면에서와 같이 호스트 조직과 조직-내입 생분해성 영역(12) 사이에 조직 교란(예컨대, 잠재적 조직 염증 및/또는 흉터)을 일으킬 수 있는 불균일(예컨대, 균열되거나 파단되거나 박편화된) 표면을 갖도록 형성될 수 있다.

<19> 시간이 지나면 조직-내입 생분해성 영역(12)에 대해 환자의 섬유질 및 교원질 조직은 실질적으로 완전히 조직-내입 생분해성 영역(12)을 넘어 그 위로 성장함으로써 조직-내입 생분해성 영역(12)을 조직에 부착시킨다. 일 실시예에서, 조직-내입 생분해성 영역(12)은 맨눈으로 볼 수 있는 복수의 폐포 또는 기공들을 포함하며, 호스트 조직은 이들을 통해 또는 이들 위로 성장하여 견고한 고정을 달성할 수 있다.

<20> 예컨대 조직-내입 생분해성 영역(12) 내에는 펀칭 또는 그 밖의 가공 방법에 의해 또는 레이저 에너지를 이용함으로써 기공이 형성될 수 있다. 비매끄러운 표면은, 예컨대 비교적 거친 표면(예컨대, 40 또는 바람직하게는 보다 높은 석질 사포형 표면)을 이용하여 조직-내입 생분해성 영역(12)을 연마함으로써 형성될 수 있거나, 이와 달리 비매끄러운 표면은 조직-내입 생분해성 영역(12)을 연화점 또는 융점까지 가열하여 (동일한 예인 사포형 표면을 이용하기 위해) 이 영역을 주형으로 각인함으로써 생성될 수 있다. 각인은 예컨대 초기 형성 과정 동안이나 나중에 발생할 수 있다.

<21> 한편, 항유착 생분해성 영역(14)은 폐쇄된 연속적인 매끄러운 그리고/또는 비통기성 표면을 갖도록 형성될 수 있다. 예시적인 실시예에서, 항유착 생분해성 영역(14)의 적어도 일부는 조직-내입 생분해성 영역(12)과 호스트 조직 간의 유착 발생을 약화시키기 위해 혹, 폐포 또는 혈관 투과성 기포를 포함하지 않고 매끄럽다.

<22> 성형 실시예에서, 프레스의 일 측면은 상술한 조직-내입 생분해성 영역면들 중 어떤 것이라도 생성하도록 형성될 수 있고 프레스의 타 측면은 상술한 바와 같은 항유착 생분해성 영역면을 생성하도록 형성될 수 있다. 추가적인 특징(예컨대, 울퉁불퉁면 형성이나 개구 형성)이 예컨대 조직-내입 생분해성 영역의 표면을 보다 한정하도록 차후에 추가될 수 있다. 압출 성형 실시예에서, 출력 오리피스의 일 측면은 조직-내입 생분해성 영역을 생성하도록 형성(예컨대, 리브 형성)(여기에서 후속 처리는 횡방향 리브/특징 및/또는 폐포를 더하는 것과 같이 표면을 추가로 한정할 수 있음)될 수 있으며 오리피스의 타 측면은 항유착 생분해성 영역면을 생성하도록 형성될 수 있다. 일 실시예에서, 항유착 생분해성 영역은 매끄러운 표면을 갖도록 압출되며 다른 실시예에서 항유착 생분해성 영역은 압출된 후 추가로 가공(예컨대, 매끄럽게)된다.

<23> B. 표면 조성(기능):

<24> 현재 구현된 바와 같이, 조직-내입 생분해성 영역(12)은 제1 재료를 포함하고 항유착 생분해성 영역(14)은 제1 재료와 다른 제2 재료를 포함한다. 변경 실시예에서, 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14)은 동일하거나 실질적으로 동일한 재료를 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14)은, 예컨대 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14) 중 적어도 하나에 도입된 첨가제로 인해 서로 다른 재료를 포함할 수 있다.

<25> 항유착 생분해성 영역(14)은 그 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함된 것으로 발명의 명칭이 회복 동안 상처 조직을 감소시키기 위한 생분해성 차폐 마이크로박막{BIODEGRADABLE BARRIER MICRO-MEMBRANES FOR ATTENUATION OF SCAR TISSUE DURING HEALING}인 미국 특허 제6,673,362호에 개시된 어떠한 구조와 치수라도 가질 수 있도록 형성되거나, 바람직하게는 유착이 약화된(예컨대, 제거된) 상태에서 조직 분리를 용이하게 하기 위해, 본 명세서에서 설명된 어떠한 재료로도 또는 이들 재료의 조합으로 형성될 수 있다.

<26> 본 발명의 실시예에 따르면, 항유착 생분해성 영역(14)은 생분해성 수술용 보철물(10)에 대한 호스트 조직(예컨대, 체내의 내장)의 유착 발생을 최소화하도록 구성된다. 흡수성으로 형성됨에 있어서, 항유착 생분해성 영역(14)은 그 자체의 유착을 일으키지 않도록 흡수되면서도 충분히 비염증 유발성이어야 한다. 예컨대, 항유착 생분해성 영역(14)의 본체로 너무 빠르게 재흡수되면 국부적 pH 수준이 바람직하지 않게 하락함으로써, 예컨대 국부 염증, 불쾌감 및/또는 외부 항체 반응을 도입/증가시킬 가능성이 있다. 조직-내입 생분해성 영역(12)의 기능과 구별되는 것으로, 항유착 생분해성 영역(14)의 목적은 조직 교란과 이에 수반된 모든 가능한 염증(예컨대, 팽창)을 약화시키는 것일 수 있다.

<27> 변경 실시예에서, 생분해성 수술용 보철물(10)의 항유착 생분해성 영역(14)과 조직-내입 생분해성 영역(12)은 동일한 재료 또는 기능적으로 말하자면 비교적 덜 상이한 재료로 형성될 수 있으며, 항유착 생분해성 영역(14)은, 예컨대 생분해성 수술용 보철물(10)의 이식시 항유착 생분해성 영역(14) 상으로 도포되는, 항염증 겔제와 함께 이용될 수 있다. 그 밖의 광의적인 실시예에 따르면, 항유착 생분해성 영역(14)과 조직-내입 생분해성 영역(12)은 (두 영역이 동일 재료층을 공유하는 실시예를 포함하여) 본 명세서에서 설명한 재료들 또는 이들 재료의 조합이나 이들과 실질적으로 균등한 것으로 형성될 수 있으며, 항유착 생분해성 영역(14)은, 예컨대 생분해성 수술용 보철물(10)의 이식시 항유착 생분해성 영역(14) 상으로 도포되는, 항염증 겔제와 함께 이용될 수 있다.

<28> 조직-내입 생분해성 영역(12)은, 예컨대 호스트 조직 내에서 실질적 섬유모세포 작용을 유발시켜 강도, 수명 및/또는 수술후 직접 세포 정착(cell colonizaation)을 촉진하기 위해 상술한 것들과 유사한 그리고/또는 다른 재료로 형성될 수 있다. 도시된 실시예에서, 조직-내입 생분해성 영역(12)은 호스트 조직 내로 실질적으로 합체되도록 그리고/또는 생분해성 수술용 보철물(10)의 구조적 완결성을 실질적으로 증가시키도록 구성된다. 생분

해성 수술용 보철물(10)의 이식에 뒤이어, 신체 조직(예컨대, 피하조직 및/또는 외근막)은 그 자체를 조직-내입 생분해성 영역(12) 내로 합체시키기 시작한다. 다음에 제한되고자 함이 아니라, 본 발명의 조직-내입 생분해성 영역(12)의 존해를 감지한 신체는 조직-내입 생분해성 영역(12) 내에서, 둘레에서 그리고/또는 이 영역을 통해 성장하고 그 자체가 적어도 부분적으로 조직-내입 생분해성 영역과 감겨지는 섬유질 조직을 내보내도록 배치된다. 이런 방식으로, 생분해성 수술용 보철물(10)은 호스트 신체 조직에 확고하게 부착될 수 있다.

<29> 다른 재료와 관련해서, 본 발명의 일 태양에 따르면, 조직-내입 생분해성 영역(12)은 항유착 생분해성 영역(14)의 생분해성(예컨대, 재흡수성) 고분자 조성의 특징 또는 특징들과 다른 하나 이상의 특징들을 갖는 생분해성(예컨대, 재흡수성) 고분자 조성을 포함할 수 있다. 다른 특징들로는 (1a) 첨가제에 의해 영향을 받는 생분해의 시간 또는 속도와, (1b) 고분자 구조/조성에 의해 영향을 받는 생분해의 시간 또는 속도와, (2) 강도 또는 구조적 완결성에 영향을 주는 고분자 조성과, (3) 섬유모세포 작용을 촉진하는 능력이 있을 수 있다.

<30> 1. 생분해 시간 또는 속도

<31> 항유착 생분해성 영역(14)의 생분해 시간 또는 속도는 조직-내입 생분해성 영역(12)의 생분해 속도보다 상당히 클 수 있다. 이 속도차는, 예컨대 (a) 첨가제 및/또는 (b) 고분자 구조/조성의 이용을 통해 실현될 수 있다.

<32> a. 생분해 시간 또는 속도에 영향을 주는 첨가제

<33> 일 실시예에 따른 특징은 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14) 중 적어도 하나에 첨가제를 혼입시킴으로써 영향을 받은 생분해 시간 또는 속도이다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 항유착 생분해성 영역(14)의 생분해 속도는 조직-내입 생분해성 영역(12)의 생분해 속도보다 실질적으로 크다. 생분해 속도를 조절하기 위해, 가속제나 지연제가 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14) 중 하나 이상에 제공될 수 있다.

<34> 첨가제는 통상적인 실시예에서 (ⅰ) 고분자에 첨가될 때 고분자의 생분해 속도를 지연시키기 위한 지연제와 (ii) 고분자에 첨가될 때 고분자의 생분해 속도를 가속시키기 위한 가속제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 지연제는 조직-내입 생분해성 영역(12)에 첨가(예컨대, 혼합)될 수 있고 그리고/또는 가속제는 항유착 생분해성 영역(14)에 첨가(예컨대, 혼합)될 수 있다.

<35> 본 발명의 지연제는 생분해 속도를 감소시키기 위해 소수성(즉, 물을 싫어하거나 물과 혼합되지 않고자 하거나 물에서 용해될 수 없는) 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명에 따르는 지연제로 작용할 수 있는 약제는, 예컨대 고분자량 메틸셀룰로오스 및 에틸 셀룰로오스 등과 같은 비수용성 고분자와, 저수용성 유기 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시예에 따른 예시적인 소수성 약제는 주위 온도에서 물에 약 100㎍/㎖보다 작은 용해도를 갖는 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 광의의 태양에 따르면, 지연제는 소수성인 어떤 물질이라도 포함할 수 있으며, 일 실시예는 예컨대 적어도 일부가 소수성 고분자로 제조되는 분말이나 미립과 같은 입자를 포함한다.

<36> 본 발명의 가속제는 생분해 속도를 증가시키기 위해 친수성(즉, 물에 흡수되기 쉽거나 용해되기 쉽도록 친화성를 갖는) 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 가속제는, 예컨대 저분자량 메틸 셀룰로오스 또는 하이드로프로필 메틸 셀룰로오스와 같은 생리학적으로 불활성인 수용성 고분자이거나, 예컨대 과당 및 포도당과 같은 단당류나, 유당 및 자당과 같은 이당류나, 셀룰로오스, 아밀로오스, 덱스트린 등과 같은 다당류인 당류일 수 있다. 본 발명의 예시적인 친수성 화합물은 주위 온도에서 물에 적어도 약 100㎍/㎖의 용해도를 갖는 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 광의의 태양에 따르면, 가속제는 친수성인 어떤 물질이라도 포함할 수 있으며, 실시예는 예컨대 적어도 일부가 친수성 고분자로 제조되는 분말이나 미립과 같은 입자를 포함한다.

<37> 예시적인 실시예에서, 조직-내입 생분해성 영역(12) 및 항유착 생분해성 영역(14) 모두는 재흡수성 조성을 포함하며, 재흡수 지연 약제(지연제)가 조직-내입 생분해성 영역(12)에 제공됨으로써 조직-내입 생분해성 영역(12)은 비교적 느린 속도로 생분해된다. 변경 실시예에서, 지연제는, 예컨대 동일하거나 낮은 농도로, 항유착 생분해성 영역(14)에도 제공될 수 있다.

<38> 일 실시예에 따르면, 조직-내입 생분해성 영역(12)은 호스트 조직이 조직-내입 생분해성 영역(12)이 차지한 공간을 넘어 그리고 이 공간 내로 형성되도록 충분한 시간을 제공하기 위해 비교적 느린 속도로 생분해된다. 예컨대, 일 태양에 따르면, 생분해성 수술용 보철물(10)은 포유성 신체 내로 이식물의 초기 이식으로부터 약 24개월 이상의 기간 내에 포유성 신체 내로 생분해(예컨대, 재흡수)된다. 일 실시예에서, 생분해성 수술용 보철물(10)은 이식 시간으로부터 18개월, 바람직하게는 24개월, 보다 바람직하게는 36 또는 48개월보다 긴 기간에 그 기계적 강도를 소실한다.

<39> b. 생분해 시간 또는 속도에 영향을 주는 고분자 구조/조성

<40> 다른 실시예에 따른 특징은 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14) 중 적어도 하나의 고분자 조성이다. 조직-내입 생분해성 영역(12)의 생분해 속도는 비교적 낮을 수 있으며 그리고/또는 항유착 생분해성 영역(14)의 생분해 속도보다 작을 수 있다. 이런 생분해 속도를 얻기 위해, 조직-내입 생분해성 영역(12)은, 예컨대 빠르게 생분해되는 고분자의 결합 및/또는 항유착 생분해성 영역(14)의 결합에 대해 골격 내에서 가수분해적으로 안정적인 결합을 갖는 합성 고분자로 형성될 수 있다. 여기에서 이미 설명한 것들 이외에 조직-내입 생분해성 영역(12)의 형성에 적절한 공통적인 화학적 기능기는 에스테르, 무수물, 오르토에스테르 및 아미드를 포함할 수 있다. 분해는 고분자 골격의 화학 구조에 따라 표면이나 내부 침식에 의해 발생할 수 있다. 표면 침식은 침식 속도가 조직-내입 생분해성 영역(12)이나 항유착 생분해성 영역(14)의 고분자 몸체 내로 침투하는 물의 속도를 넘을 때 발생할 수 있다. 이런 유형의 분해는, 예컨대 올리(무수물)[oly(anhydride)]과 폴리(오르토에스테르)[poly(orthoesters)]에서 얻어질 수 있다. 본 명세서에서 설명한 부피적으로 분해되는 생분해성 고분자의 가수분해는 통상적으로 우선 분자량 소실에 뒤이은 두번째 단계에서 질량 소실에 의해 진행될 수 있다. 일반적으로, (효소 매개성 가수분해를 포함하는) 가수분해는 체내(in vivo) 이종사슬 고분자에 바람직한 분해 기구이다. 예컨대, 폴리(ε-카프로락톤)과 폴리(락티드) 및 그 공중합체와 같은 관련 폴리에스테르의 분해는 우선 카르복실산 말단기의 생성에 의해 자동 촉매화되고 질량 소실이 뒤따르는 에스테르 결합의 비효소성 가수분해이다.

<41> 본 발명의 일 태양에 따르면, 생분해성 고분자의 체내 제거 시간의 연장은 고분자 화학 결합과, 분해 생성물의 용해도와, 생분해성 영역이나 보철물의 크기(예컨대, 두께), 형상 및 밀도와, 약물 또는 첨가제 성분과, 고분자의 분자량과, 고분자의 가교 결합 범위와, 이식 장소 중 하나 이상의 특성에 의해 결정될 수 있다. 예컨대, 생분해성 영역이나 보철물의 크기와 형상은 생분해 시간 및 속도 중 적어도 하나를 제어하기 위해 이용될 수 있다. 예컨대, 보다 작은 표면 대 질량비는 조직-내입 생분해성 영역(12)의 생분해 속도를 지연시키기 위해 실행될 수 있다. 조직-내입 생분해성 영역(12)의 비교적 두터운 구조는 동일 재료로 된 얇은 보철물의 흡수 시간이나 속도에 비해 흡수 시간이나 속도를 감속시키는 것으로 여겨진다.

<42> 본 발명의 조직-내입 생분해성 영역(12)은 약 500 미크론보다 크거나 약 1000 미크론보다 크고 약 1500 또는 3000 미크론보다도 큰 균일한 두께를 가질 수 있다. 생분해성 수술용 보철물(10)의 조직-내입 생분해성 영역(12)은 가열 다리미, 열기, 가열 스폰지 또는 온수욕 방법을 이용하여 재료를 유리 전이 온도로 가열함으로써 수술시에 형상화될 수 있다. 소정 실시예에서, 보다 큰 두께에서 어느 정도 단단히 되거나 취화되는 폴리 락티드는 폴리-ε-카프로락톤과 같은 다른 고분자 또는 공중합체를 이용한 형성에 의해 연화될 수 있다. 변경 실시예에서, 폴리 락티드[또는 조직-내입 생분해성 영역(12)의 일부, 대부분 또는 사실상 모두를 형성하는 다른 재료]는, (a) 예컨대 프로필렌의 고분자인 다양한 열가소성 수지, (b) 폴리메타크릴레이트, (c) 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA) 또는 (d) 이들의 조합 중 하나 이상과 같이, 하나 이상의 난분해성 고분자와 택일적으로 또는 추가적으로 결합될 수 있다. 보다 일반적으로, 조직-내입 생분해성 영역(12)이 락티드(즉, L, D, DL 또는 이들의 조합), ε-카프로락톤 및 클리코라이드와 같은 하나 이상의 고리형 에스테르로부터 유도되는 고분자(예컨대, 호모중합체 및/또는 공중합체)에 의해 형성되는 예에서, 조성은 약 1 내지 99%의 ε-카프로락톤 또는 20 내지 40%의 ε-카프로락톤을 포함할 수 있고, 이때 고분자의 나머지는 폴리(L-락티드)와 같은 락티드를 포함한다. 조직-내입 생분해성 영역(12)이 하나 이상의 고리형 에스테르 및/또는 다른 재료로부터 유도되는 고분자(예컨대, 호모중합체 및/또는 공중합체)에 의해 형성되는 변경 실시예에서, 조직-내입 생분해성 영역(12)의 일부 또는 모두는, (a) 예컨대 프로필렌의 고분자인 다양한 열가소성 수지, (b) 폴리메타크릴레이트, (c) 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA) 또는 (d) 이들의 조합 중 하나 이상과 같이, 하나 이상의 난분해성 고분자를 포함하거나 이들로 구성될 수 있다.

<43> 다른 실시예에서, 그 밖의 락톤(lactone)과 같은 (예컨대, 유리전이 온도가 낮은) 그 밖의 연화 고분자가 ε-카프로락톤과 함께 또는 그 대체물로서 이용될 수 있다. 또 다른 실시예에서, (a) 예컨대 프로필렌의 고분자인 다양한 열가소성 수지, (b) 폴리메타크릴레이트, (c) 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA) 또는 (d) 이들의 조합 중 하나 이상과 같이, 하나 이상의 난분해성 고분자가 ε-카프로락톤과 및/또는 그 밖의 연화 고분자나 락톤과 함께 또는 그 대체물로서 이용될 수 있다.

<44> 조직-내입 생분해성 영역(12)을 위한 바람직한 형태의 고분자는 12 내지 16개월 내에 분해되는 폴리(DL-락티드)에 비교해 볼 때 대략 3 내지 5년의 분해 시간을 가질 수 있는 반결정성 폴리(L-락티드)이다. 폴리하이드록시애시드는 단량체 산으로 분해되고 뒤이어 이산화탄소와 물로 분해된다. 이들은 호흡 경로와 신장(크렙 사이클)을 거쳐 신체로부터 제거된다. 대상 폴리에스테르에는 우선성 유산(D-lactic acid), 좌선성 유산(L-lactic

acid), 라세미체 유산, 글리콜산, 폴리카프로락톤 및 이들의 공중합체/조합의 고분자가 있다. 변경 실시예에서, 어떠한 조합에서라도 고분자(예컨대, 폴리에스테르) 또는 고분자들의 일부나 모두는, (a) 예컨대 프로필렌의 고분자인 다양한 열가소성 수지, (b) 폴리메타크릴레이트, (c) 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA) 또는 (d) 이들의 조합 중 하나 이상과 같이, 난분해성 고분자를 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. L-락테이트와 D-락테이트를 이용함으로써, 예컨대 느리게 생분해되는 고분자가 조직-내입 생분해성 영역(12)에 대해 달성될 수 있으면서도 항유착 생분해성 영역(14)에 대한 분해는 라세미체를 이용하여 실질적으로 개선될 수 있다.

<45> 유산 및 글리콜산의 공중합체[폴리(락티드-코-클리코라이드)(poly(lactide-co-glycolides))]가 특히 흥미로울 수 있는데, 그 생분해 속도는 유산에 대한 글리콜산의 비율에 의해 제어될 수 있다. 생물학적 매체에서 유산 및/또는 글리콜산 고분자의 분해는 비특이성 가수분해의 화학적 기구에 의해 배타적으로 발생한다. 이런 가수분해의 생산물은 인체 내에서 신진 대사되어 제거된다. 고분자의 화학적 가수분해가 완료되는데, 가수분해는 비정질 기질이 보다 발현되고 그 분자량이 작아질수록 더욱 신속히 발생한다. 따라서, 조직-내입 생분해성 영역(12)은, 예컨대 보다 적게 발현되는 비정질 기질 및/또는 증가된 분자량을 갖는 적어도 하나의 고분자나 공중합체를 이용하여 형성될 수 있다. 비록 가장 신속히 분해되는 공중합체는 글리콜산 및 유산과 대략적으로 동일한 양을 갖지만, 호모중합체인 경우에도 보다 큰 분해 저항성을 가짐으로써 조직-내입 생분해성 영역(12)의 형성에 보다 적절하게 된다. 따라서, 생분해 속도나 시간은, 예컨대 조직-내입 생분해성 영역(12)을 형성하는 것과 관련하여, 혼합물의 조성 및/또는 고분자(들)의 분자량에 작용함으로써 감소될 수 있다. 폴리(락티드) 및 폴리(락티드-코-클리코라이드) 고분자의 생체 적합성은 이들 고분자를 본 발명과 관련하여 세포성장 및 조직 재생에 적절하도록 만든다. 또한, 그 밖의 것들이 동일한 경우, 유산에 대한 글리콜산의 비율은 최종 생분해성 수술용 보철물의 취성에 영향을 줄 수 있다.

<46> 2. 강도 또는 구조적 완결성에 영향을 미치는 고분자 조성

<47> 또한, 예컨대 생분해성 수술용 보철물(10)의 융기, 주름 및/또는 위축 효과가 약화될 수 있게 하는 특징은 강도, 구조적 완결성 또는 관련 매개변수일 수 있다. 본 발명은 조직-내입 생분해성 영역(12)에 생분해성 수술용 보철물의 강도와 구조적 완결성을 실질적으로 보다 큰 비율로 할당하는 것을 추구하기 때문에, 생분해성 수술용 보철물(10)에 강도나 구조적 완결성을 부가하는 것의 초점은 조직-내입 생분해성 영역(12)으로 향하게 된다.

<48> 조직-내입 생분해성 영역(12)의 기계적 성능을 증대시키기 위해 본 발명에 따라 조절될 수 있는 특성은 단량체 선택과, 중합 및 공정 조건과, 첨가제(예컨대, 충전제)의 존재이다. 이들 특성은 다시 조직-내입 생분해성 영역(12) 내에서의 친수성, 결정성, 용융 및 유리전이 온도, 분자량, 분자량 분포, 말단기, 순서 분포(랜덤 대 블록) 및 잔류 단량체나 첨가제의 존재에 영향을 주도록 조절될 수 있다. 또한, 이들 특성의 일부 또는 모두는 조합되어 조직-내입 생분해성 영역(12)의 생분해 속도에 영향을 미칠 수 있다.

<49> 락티드는 자연 발생 이성질체인 L-락티드와, D-락티드와, 링 상태로 L-락틸 유닛과 D-락틸 유닛을 함유하는 메조(meso)-락티드인 세 개의 입체이성체 형태로 존재하는 유산의 고리 이합체이다. 또한, DL-락티드는 L 및 D-락티드의 당량몰 혼합물이다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 조직-내입 생분해성 영역(12)은 폴리(L-락티드)를 포함하는데, 폴리(L-락티드)는 높은 인장강도와 낮은 연신율을 나타내고 결과적으로 높은 모듈러스를 가짐으로써 탈장 치료와 봉합과 같은 하중 지탱 용도용으로 많은 비정질 고분자보다 더 적절한 상태가 되게 하는 것으로 밝혀졌다. 폴리(L-락티드)는 약 170℃ 근처의 융점을 가지며 55 ~ 60℃ 범위의 유리전이 온도를 갖는다. 폴리(DL-락티드)는 유산의 양 이성질체 형태의 랜덤 분포를 갖고 결정질 조직 구조로 배열되는 능력이 없는 비정절 고분자(Tg: 45 내지 55℃)이다. 폴리(DL-락티드)는 낮은 인장강도와 약간 높은 연신율과 실질적으로 더 빠른 분해 시간을 가짐으로써, 예컨대 항유착 생분해성 영역(14)의 구성에 이용하기에 보다 매력적이 된다. 폴리(ε-카프로락톤)은 54 ~ 64℃의 범위에서 용해되는 연성의 반결정 고분자이다. -60℃의 유리전이 온도는 고분자의 생분해를 개선할 수도 있는 락티드와의 공중합화에 의해 증가될 수 있다. 변경 실시예에서는, (a) 예컨대 프로필렌의 고분자인 다양한 열가소성 수지, (b) 폴리메타크릴레이트, (c) 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA) 또는 (d) 이들의 조합 중 하나 이상과 같이, 하나 이상의 난분해성 고분자가 폴리(ε-카프로락톤)과 결합될 수 있다.

<50> 본 발명의 일 태양에 따른 생분해성 수술용 보철물(10)의 조직-내입 생분해성 영역(12)은 하나의 고분자나 고분자 합금을 이용하여 생분해성 고분자로 제조될 수 있다. 생분해성 수술용 보철물(10)은 재흡수성 고분자 또는 고분자 합금으로 제조된 섬유나, 예컨대 전체 내용이 본 명세서에 참조로서 포함된 EP146398에 설명된 바와 같이, β-트리칼슘포스페이트 섬유, 생(bio)-유리섬유 또는 CaM 섬유와 같은 생분해성 유리섬유를 이용하여 재료

를 보강함으로써 강화될 수 있다. 변경 실시예에서, 수술용 보철물(10)은 부분적으로 또는 전체적으로, (a) 예컨대 프로필렌의 고분자인 다양한 열가소성 수지, (b) 폴리메타크릴레이트, (c) 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA) 또는 (d) 이들의 조합 중 하나 이상과 같은 난분해성 고분자로부터 또는 이를 이용하여 제조되는 그 밖의 요소나 (보강) 섬유를 포함함으로써 변경(예컨대, 강화)될 수 있다.

<51> 본 발명의 다른 태양에 따르는 조직-내입 생분해성 영역(12)은 이식물의 인성을 개선하고 그리고/또는 가수분해 장벽으로 작용하는 표면층인 적어도 하나의 외층을 추가로 또는 택일적으로 포함하거나 적어도 하나의 외층으로 구성될 수 있다. 또한, 생분해성 수술용 보철물(10)의 내부는 보다 단단한 그리고/또는 강한 층이나 코어를 추가로 또는 택일적으로 포함하거나 이런 층이나 코어로 구성될 수 있다. 이런 실시예의 일 예를 준비하기 위해, 생분해성 수술용 보철물은 영역이나 보철물의 코어와 다른 화학적 및 기계적 특성(예컨대, 가수분해 및/또는 강도 보유)을 갖는 외층으로 피복(예컨대, 브러시, 분무 또는 용융 도금)될 수 있다. 이런 어느 한 경우에, 생분해성 수술용 보철물의 강도 개선 코어보다 가수분해 저항성이 큰 외층이 이용됨으로써, 보철물이 (환자에 삽입된 후) 그 강도를 보유할 수 있도록 하고 이런 외부 코팅이나 개선된 내부가 없을 경우보다 긴 시간에 걸쳐 생분해될 수 있도록 한다.

<52> 3. 섬유모세포 작용 촉진 능력

<53> 본 발명의 다른 실시예에 따르는 특징은 호스트 조직 내에서 실질적 섬유모세포 작용을 촉진하는 능력을 포함할 수 있다. 조직-내입 생분해성 영역(12)은 섬유모세포 작용을 촉진하도록 구성될 수 있는 반면, 항유착 생분해성 영역(14)은 바람직하게는 섬유모세포 작용을 일으키지 않는다. 생분해성 수술용 보철물(10)은 작용 조직이 단단한 보유력을 갖기에 충분히 길게 그 구조를 유지하는 것이 필요하기 때문에, 조직-내입 생분해성 영역(12)에 의한 섬유모세포 작용의 촉진은 상술한 특징(예컨대, 첨가제에 의해 영향을 받는 생분해 시간이나 속도와, 고분자 구조/조성에 의해 영향을 받는 생분해 시간이나 속도와, 강도 또는 구조적 완결성에 영향을 주는 고분자 조성) 중 하나 이상에 기초할 수 있다.

<54> 일 실시예에서, 본 발명의 조직-내입 생분해성 영역(12)은 조직 내입 촉진제인 적어도 하나의 외층을 포함하거나 이 외층으로 구성될 수 있다. 다른 실시예에서, 항유착 생분해성 영역(14)을 제외한 생분해성 수술용 보철물(10)의 모두 또는 실질적으로 모두는 조직 내입 촉진제를 포함한다.

<55> 예컨대, 혹, 폐포 또는 기포 중 적어도 하나를 포함하는 울퉁불퉁한 조직-내입 생분해성 영역(12)에 적용될 때, 생분해성 수술용 이식물(10)은 호스트 신체 조직이 내입에 의해 진입할 수 있는 침입형 공간을 제공할 수 있다. 조직 내입 촉진제는 화학적으로 그리고/또는 물리적으로 개선된 표면 특징을 제공함으로써 침입형 공간이 신체 조직의 내입에 도움이 되도록 할 수 있다.

<56> 본 발명의 일 태양에 따르면, 조직-내입 생분해성 영역(12)은, 세포 이동에 영향을 주기 위한 화학주성 물질(chemotactic substance)과, 세포 이동에 영향을 주기 위한 억제성 물질과, 세포 분열에 영향을 주기 위한 분열 성장 인자와, 세포 분화에 영향을 주기 위한 성장 인자와, 신생혈관형성(새로운 혈관의 형성)을 촉진하는 인자 중 적어도 하나와 같이 세포 제어를 위한 물질을 포함할 수 있다.

<57> 특정 실시예에서, 섬유모세포 성장 인자, 상피 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자, 대식세포 유래 성장 인자, 폐포 유래 성장 인자, 단핵세포 유래 성장 인자, 망가닌(manganin) 등과 같이 하나 이상 여러 개의 성장 촉진 인자가 조직-내입 생분해성 영역(12) 내로 또는 위로 도입될 수 있다.

<58> 또한, 성장이나 치료 과정을 가속화하거나 유익하게 변경하는 것들과 같은 하나 이상의 의학적으로 유용한 물질이 조직-내입 생분해성 영역(12) 내로 또는 위로 포함될 수 있다. 예컨대, 조직-내입 생분해성 영역(12)은 살균 특성과, 치료 또는 재생을 촉진하고 그리고/또는 새로운 조직 성장을 촉진하고 그리고/또는 특수 증상을 위한 능력 중 하나 이상에 대해 선택된 하나 이상의 치료제를 (예컨대, 형성, 이식 또는 피복 동안 혼합을 통해) 수반할 수 있다.

<59> 광범위한 항생물질[겐타마이신 설페이트(gentamicin sulphate), 에리스로마이신(erythromycin) 또는 유도체화 글리코펩티드(glycopeptides)]과 같은 살균제가 조직 치료 지역에서 임상적 또는 준임상적 감염과 싸우는 데 도움을 줌으로써 조직-내입 생분해성 영역(12) 상으로 그리고/또는 그 내부로 호스트 조직의 내입을 촉진하도록 수반될 수 있다. 예컨대, 하나 이상의 상술한 첨가제는, 중합성 입자 제조 과정을 끝맺음에 있어 조직-내입 생분해성 영역(12)의 재료가 예컨대 고분자의 생분해에 따라 점차 방출될 물질 중 하나 이상을 소정량 함유하도록, 예컨대 적절한 양으로 고분자에 첨가됨으로써 생분해성 수술용 보철물(10)의 일부로서 조직-내입 생분해성 영역(12)을 형성하기에 앞서 조직-내입 생분해성 영역(12) 자체의 고분자에 포함될 수 있다.

<60> 도2에 도시된 바와 같이, 본 발명의 방법에 따르면, 생분해성 수술용 보철물(10)은, 예컨대 신체의 복강 영역에서의 용이한 탈장 치료를 위해 이용될 수 있다. 도3은 항유착 생분해성 영역(14) 및 조직-내입 생분해성 영역(12) 모두가 부분적으로 일 측면 상에 배치되고 조직-내입 생분해성 영역(12)이 생분해성 수술용 보철물(10)의 제2 측면 상에 배치된 이식된 생분해성 수술용 보철물(10)을 도시한다. 복벽은 외근막(16)과 내근막(19)에 의해 에워싸여 적소에 보유되는 근육(15)을 포함한다. 복막(22)으로 불리는 내층은 내근막(19)의 내측을 덮는다. 복막(22)은 장과 그 밖의 내장을 위한 자루형 덮개를 형성하는 조직의 연질의 보다 유연한 층이다. 피부층(25)과 피하지방층(28)은 외근막(16)을 덮는다.

<61> 연질 조직 장애(예컨대,탈장)의 외과적 치료는 연질 조직 장애의 실질적으로 모두를 폐쇄하기 위해, 예컨대 종래의 기술이나 첨단 복강경 방법을 이용함으로써 수행될 수 있다. 일 실시예에 따르면, 피부층(25)과 피하 지방층(28)을 통해 절개가 이루어진 후 피부(25)와 지방(28)이 박피될 수 있고, 뒤이어 탈장부 내측에 위치된 내장(미도시)을 돌출시킬 수 있다. 소정 실시예에서, 절개는 복막(22)에 수행될 수 있고, 뒤이어 생분해성 수술용 보철물(10)이 탈장 구멍의 중심에 위치되도록 탈장 구멍 내로 생분해성 수술용 보철물(10)을 삽입할 수 있다. 조직-내입 생분해성 영역(12) 및 항유착 생분해성 영역(14) 중 어느 하나 또는 이들 모두는, 예컨대 비교적 강한 외근막(16)인 복벽의 동일한 층에 예컨대 봉합함으로써 부착될 수 있다. 이와 달리, 항유착 생분해성 영역(14)은 내근막(19) 및/또는 복막(22)과 같은 다른 부재에 부착될 수 있다. 도3에서, 조직-내입 생분해성 영역(12)은 외근막(16)에 외과적으로 부착되는 반면, 항유착 생분해성 영역은 예컨대 열접합, 봉합 및/또는 본 명세서에서 설명한 그 밖의 고정 프로토콜이나 이들과 실질적으로 균등한 것들을 이용하여 조직-내입 생분해성 영역(12)에 그리고/또는 선택적으로 외근막(16)에 부착된다. 기술분야의 당업자라면 본 발명의 생분해성 수술용 보철물(10)을 치수화/변경/배향/부착하는 다른 방법이 특정 수술 과정에 따라 구현될 수 있음을 알 것이다.

<62> 생분해성 수술용 보철물(10)의 크기는 장애의 크기에 의해 결정될 것이다. 무장력 폐쇄에 생분해성 수술용 보철물(10)을 이용하면 고통을 덜 수반하게 되고 수술후 체액 증가 발생이 줄어들게 될 것이다. 예시적인 봉합선(31, 34)은 복벽 구조에 생분해성 수술용 보철물을 적어도 부분적으로 봉합하도록 도시된 바와 같이 구현될 수 있다. 봉합선(31, 34)은 바람직하게는 외근막(16) 및/또는 근육(15)에 측방향 장력이 작용하지 않도록 구현될 수 있다. 파열될 때, 피부(25)와 지방(28)은 예컨대 피부(25)와 지방(28)의 절개 모서리가 피하 봉합과 같은 적절한 수단을 이용하여 서로 고정된 상태에서 그 정상 위치로 복귀될 수 있다.

<63> 본 발명의 변경 실시예에서, 생분해성 수술용 보철물(10)의 조직-내입 생분해성 영역(12) 및 항유착 생분해성 영역(14) 중 하나 또는 이들 모두는 열접합(또는 변경 실시예에서, 봉합과 같은 것에 의해 달리 부착)될 수 있다. 열접합은, 예컨대 이극식 전자뜸 장치, 초음파 용접, 또는 조직-내입 생분해성 영역(12) 및 항유착 생분해성 영역(14) 사이의 유사한 밀봉 그리고/또는 주변 조직에 대한 직접 밀봉을 이용하여 달성될 수 있다. 이런 장치는 모서리 및/또는 중앙의 지점들과 같은 여러 위치에서 적어도 유리전이 온도보다 높은 온도 그리고 바람직하게는 연화점 온도보다 높은 온도에서 생분해성 수술용 보철물(10)을 가열하기 위해 이용될 수 있다. 재료는 두 성분이 그 계면에서 서로 접합되도록, 예컨대 인접 조직과 함께 가열된다. 열접합은, 예컨대 항유착 생분해성 영역(14)에 조직-내입 생분해성 영역(12)을 고정하기 위해 초기에 이용될 수도 있다. 조직-내입 생분해성 영역(12)은 하중 지탱 기능 이상으로 작용하기 때문에, 일부 통상적인 실시예는 이 영역을 호스트 조직에 고정하기 위한 유일 수단으로서 열접합을 배제할 수 있다. 그 밖의 실시예에서, 생분해성 수술용 보철물(10)을 그 자체나 신체 조직에 열접합하는 기술은 개선된 고정을 위해 다른 부착법과 함께 사용될 수 있다. 예컨대, 생분해성 수술용 보철물(10)은 전자뜸 장치를 이용하여 둘 이상의 열접합 지점을 이용한 위치에 일시 부착되고, 뒤이어(또는 다른 실시예에서, 택일적으로) 봉합선, 스테이플 또는 아교가 생분해성 수술용 보철물(10)을 위치 고정하기 위해 추가될 수 있다.

<64> 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14)은 하나보다 많은 층 또는 실질적으로 하나의 층을 형성하도록 배열되거나, 이들 양 영역은 일체 형성된 단일층에 속할 수 있다. 예컨대, 조직-내입 생분해성 영역(12)과 이에 대향하는 항유착 생분해성 영역(14)은 두 개의 층으로 배열될 수 있으며, 이들 영역 중 한 영역은 다른 영역의 상부에서 이에 대향하여 배치된다.

<65> 일 실시예에서, 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14)은 예컨대 실질적으로 하나의 층 내에서 생분해성 수술용 보철물(10)의 단일 측면 상에서 결합될 수 있으며, 이때 이들 영역은 생분해성 수술용 보철물(10)의 일 측면 상에서 서로 인접한다. 약간 다른 것으로, 적어도 일 측면(바람직하게는 양 측면) 상에 조직-내입 생분해성 영역을 갖는 생분해성 수술용 보철물이 본 명세서에서 설명된 임의의 기술을 이용하여 제조되고, 다음으로 항유착 생분해성 영역이 (예컨대, 액체 또는 유동성 고분자 조성으로 피복하거나 충전하고 그리고

/또는 기계적으로 매끄럽게 만드는) 여기에서 설명된 적절한 재료나 기술을 이용하여 조직-내입 생분해성 영역의 영역을 매끄럽게 하거나 이와 달리 처리함으로써, 예컨대 일 측면 상에 형성됨으로써, 조직-내입 생분해성 영역의 항유착성에 대해 항유착성을 갖는 항유착 생분해성 영역을 형성할 수 있다.

<66> 마찬가지로, 도3에 도시된 바와 같이, 조직-내입 생분해성 영역(12)과 주변 호스트 조직 중 적어도 하나에 직접 이식될 때 항유착 생분해성 영역(14)의 조각이 치수 절개되어 부착(예컨대, 이극식 전자뜸 장치와 같은 것을 이용하여 열접합되거나, 초음파 용접되거나, 유사하게 부착)될 수 있다. 변경 실시예에서, 부착 작업은 예컨대 프레스, 접착제 접합 또는 봉합을 이용하여 달성될 수 있다. 다른 실시예에서, 부착 작업의 적어도 일부는 포장전 생분해성 수술용 보철물(10)을 제조할 때 이루어질 수 있다. 이와 달리, 항유착 생분해성 영역(14)의 조각은, 예컨대 조각의 비주연부 또는 중심이 조직-내입 생분해성 영역(12)의 영역(예컨대, 비주연부 또는 중심 영역)에 (예컨대, 본 단락에서 열거된 기술을 이용하여) 부분적으로 부착됨으로써, 수술의는 이식시 항유착 생분해성 영역(14)이 조직-내입 생분해성 영역(12)에 부착된 동안 항유착 생분해성 영역(14)[및/또는 조직-내입 생분해성 영역(12)]을 절단할 수 있다. 예컨대, 조직-내입 생분해성 영역(12)이 생분해성 수술용 보철물(10)의 일 측면 상에서 항유착 생분해성 영역(14)을 실질적으로 둘러쌀 수 있고, 단지 조직-내입 생분해성 영역(12)만이 생분해성 수술용 보철물(10)의 타 측면 상에 형성될 수 있다. 이런 실시예에서, 생분해성 수술용 보철물(10)의 항유착 생분해성 영역(14)은 연질 조직 장애에 의해 발생된 어떤 구멍이라도 실질적으로 덮도록 절개되어 형상화될 수 있으며, 이때 조직-내입 생분해성 영역(12)은 생분해성 수술용 보철물(10)의 적어도 일 측면 상에서, 그리고 바람직하게는 양 측면 상에서 호스트 조직에 대한 수술적 부착과 합체를 용이하게 한다.

<67> 변경 실시예에서, 생분해성 수술용 보철물(10)의 주어진 표면 또는 표면들 상에서 조직-내입 생분해성 영역(12) 및/또는 항유착 생분해성 영역(14)은 각각 특정 연질 조직 장애에 적합한 모든 가능한 크기나 형상을 가질 수 있다. 예컨대, 생분해성 수술용 보철물(10)의 주어진 표면 상에서 조직-내입 생분해성 영역(12) 및/또는 항유착 생분해성 영역(14) 중 어느 하나는 타원 형상, 직사각 형상 및 다양한 복잡하거나 다른 형상을 가질 수 있되, 각각의 이런 실시예에서 두 영역은 서로에 대해 실질적으로 동일하거나 다른 비율 및/또는 치수를 가질 수 있다.

<68> 일반적으로, 통상적으로 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14)을 한정하는 하나 또는 두 층을 갖는 생분해성 수술용 보철물(10)을 생성하기 위해 다양한 기술이 이용될 수 있다. 유용한 기술은 용매 증발법, 상분리법, 계면법, 압출성형법, 성형법, 사출성형법, 가열 프레스법 등 기술분야에서 공지된 방법을 포함한다. 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14)은 두 개의 분리된 층을 포함하거나 서로 하나의 층으로 일체 형성될 수 있다.

<69> 첨가제를 구비한 조직-내입 생분해성 영역과 항유착 생분해성 영역을 갖는 본 발명의 생분해성 수술용 보철물(10)을 제조하기 위한 예시적인 공정은, (a) 미국 특허 제6,673,362호에 설명된 바와 같이 항유착 생분해성 영역을 한정하도록 고분자층을 형성하는 단계와, (b) 가수분해성 고분자를 제공하는 단계와, (c) 이식성 고체부에 가수분해성 고분자를 형성하는 단계와, (d) 고체부가 조직-내입 생분해성 영역을 한정하도록 이식성 고체부에 고분자층을 부착하는 단계를 포함한다. 이식성 고체부에 가수분해 고분자를 형성하는 단계는 혼합물을 형성하도록 가수분해성 고분자에 지연제를 첨가한 후 혼합물로부터 층을 형성하고 뒤이어 이식성 고체부를 형성하도록 층을 건조하고 정제하는 단계를 포함할 수 있다. 조직-내입 생분해성 영역(12)과 항유착 생분해성 영역(14)은 서로 부분적으로 또는 실질적으로 전체적으로 형성되거나 서로 연결될 수 있다. 연결은 봉합에 의해, 또는 예컨대 헤모클립(hemoclip)과 같은 금속 클립을 이용하여 또는 화학적 또는 열접합과 같은 그 밖의 방법에 의해 달성될 수 있다.

<70> 상술한 실시예들은 예로서 제시된 것이며, 본 발명은 이들 예로 제한되지 않는다. 상술한 설명을 고려하여 기술분야의 당업자에게 공통적으로 배타적이지 않은 정도로 개시된 실시예에 대한 많은 변경과 개조가 이루어질 수 있다. 또한, 본 명세서의 내용에서 보아 당업자에게 자명한 그 밖의 조합과 생략과 치환과 변경이 이루어질 것이다. 따라서, 본 발명은 개시된 실시예에 의해 제한되어서는 안된다.

도면의 간단한 설명

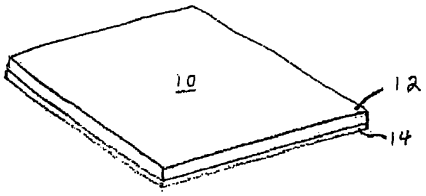
<9> 도1은 본 발명에 따르는 생분해성 수술용 보철물의 일 실시예의 사시도이다.

<10> 도2는 본 발명의 생분해성 수술용 보철물의 일 실시예를 이용하여 치료된 복벽의 단면도이다.

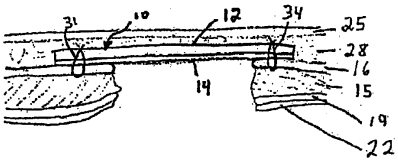
<11> 도3은 본 발명의 생분해성 수술용 보철물의 다른 실시예를 이용하여 치료된 복벽의 단면도이다.

도면

도면1



도면2



도면3

