(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4197157号
(P4197157)

(45)発行日　平成20年12月17日(2008.12.17)　(24)登録日　平成20年10月10日(2008.10.10)

(51)Int.Cl.　F I
A61F 2/30 (2006.01)　A61F 2/30
A61L 27/00 (2006.01)　A61L 27/00　F

請求項の数 17　(全 22 頁)

(21)出願番号　特願2003-513401 (P2003-513401)
(86)(22)出願日　平成14年7月15日(2002.7.15)
(65)公表番号　特表2004-535243 (P2004-535243A)
(43)公表日　平成16年11月25日(2004.11.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2002/022357
(87)国際公開番号　WO2003/007787
(87)国際公開日　平成15年1月30日(2003.1.30)
審査請求日　平成16年11月26日(2004.11.26)
(31)優先権主張番号　60/305,786
(32)優先日　平成13年7月16日(2001.7.16)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/388,724
(32)優先日　平成14年6月14日(2002.6.14)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　501384115
デピュイ・プロダクツ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国インディアナ州４６５８１　ワーソー・オーソピーディックドライブ７００
(74)代理人　100088605
弁理士　加藤　公延
(72)発明者　プロウハー・パメラ・リン
アメリカ合衆国、４６６１４　インディアナ州、サウス・ベンド、バトルズ・ロード　１７４１１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】軟骨修復再生装置および方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

軟骨修復装置において、

脊椎動物の小腸粘膜下組織、脊椎動物の肝臓基底膜、脊椎動物の膀胱粘膜下組織、脊椎動物の胃粘膜下組織、脊椎動物の消化管組織、脊椎動物の呼吸器組織、および脊椎動物の生殖器組織から成る群から選択される細胞外基質と、

当該細胞外基質に供給されている、ヒアルロン酸を含む生物学的な外生的潤滑剤と、

を含む軟骨修復装置。

【請求項２】

請求項１に記載の軟骨修復装置において、

前記生物学的な潤滑剤が溶液を含む、軟骨修復装置。

【請求項３】

請求項２に記載の軟骨修復装置において、

前記生物学的な潤滑剤の溶液がグリコスアミノグリカンをさらに含む、軟骨修復装置。

【請求項４】

請求項１～３のいずれかに記載の軟骨修復装置において、

前記細胞外基質および生物学的な潤滑剤が同時凍結乾燥されている、軟骨修復装置。

【請求項５】

請求項１～４のいずれかに記載の軟骨修復装置において、

前記生物学的な潤滑剤が前記細胞外基質に架橋されている、軟骨修復装置。

【請求項６】
請求項１～５のいずれかに記載の軟骨修復装置において、
生体活性物質、生物学的に誘導されている物質、および種々の細胞から成る群から選択される付加的な材料をさらに含む、軟骨修復装置。
【請求項７】
請求項１～６のいずれかに記載の軟骨修復装置において、
前記細胞外基質が、ウシの組織、ヒツジの組織、およびブタの組織から成る群から選択される供給源から誘導されている組織を含む、軟骨修復装置。
【請求項８】
請求項１～７のいずれかに記載の軟骨修復装置において、
損傷を受けた軟骨中に形成された開口部中に置かれるように構成されたプラグを含む、軟骨修復装置。
【請求項９】
請求項８に記載の軟骨修復装置において、
前記プラグが、前記細胞外基質と前記細胞外基質に供給されている生物学的な潤滑剤とを有する、軟骨修復装置。
【請求項１０】
請求項８または９に記載の軟骨修復装置において、
前記開口部中に置かれた前記プラグを固定するように構成された固定装置を含む、軟骨修復装置。
【請求項１１】
請求項８または９に記載の軟骨修復装置において、
当該軟骨修復装置が、
ヘッド部分を有する、自然な軟骨および場合によっては肋軟骨下骨を除去した領域に固定されるように構成された固定装置であって、前記プラグが当該ヘッド部分表面に固定されている固定装置、または、
前記プラグの蓋をする、肋軟骨下骨中に形成された溝中に固定されるように構成された固定装置を備える、軟骨修復装置。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれかに記載の軟骨修復装置を作成する方法において、
細胞外基質を供給する工程と、
生物学的な潤滑剤を液体の形態で供給する工程と、
前記細胞外基質を前記液体の生物学的な潤滑剤により湿らせて湿潤状態の移植片を形成する工程と、を含む方法。
【請求項１３】
請求項１２に記載の方法において、
前記湿潤状態の移植片を包装する工程と、最終的に当該包装した湿潤状態の移植片を滅菌する工程と、をさらに含む方法。
【請求項１４】
請求項１２に記載の方法において、
前記湿潤状態の移植片を乾燥させる工程と、当該乾燥状態の移植片を包装する工程と、最終的に当該包装した乾燥状態の移植片を滅菌する工程と、をさらに含む方法。
【請求項１５】
請求項１２～１４のいずれかに記載の方法において、
前記細胞外基質を供給する工程が、脊椎動物の小腸粘膜下組織、脊椎動物の肝臓基底膜、脊椎動物の膀胱粘膜下組織、脊椎動物の胃粘膜下組織、脊椎動物の消化管組織、脊椎動物の呼吸器組織、および脊椎動物の生殖器組織から成る群から選択される細胞外基質を供給する工程を含む、方法。
【請求項１６】
請求項１２～１５のいずれかにおいて、

前記細胞外基質が、ウシの組織、ヒツジの組織、およびブタの組織から成る群から選択される供給源から誘導されている組織を含む、方法。

【請求項１７】

請求項１２～１６のいずれかに記載の方法において、

材料を前記装置の中に組み込む工程をさらに含み、当該材料が、生体活性物質、生物学的に誘導されている物質、および種々の細胞から成る群から選択される、方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の内容の開示】

【０００１】

関連出願に対するクロス・リファレンス

同時係属の「メニスカス・リジェネレーション・デバイス・アンド・メソッド（Meniscus Regeneration Device and Method）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，７９４号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４１号，ＤＥＰ－７４５）、「デバイシーズ・フロム・ナチュラリー・オカーリング・バイオロジカリー・デライブド・マテリアルズ（Devices from Naturally Occurring Biologically Derived Materials）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，７１９号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４２号，ＤＥＰ－７４８）、「カーテイレイジ・リペア・アパレイタス・アンド・メソッド（Cartilage Repair Apparatus and Method）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，３４７号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４３号，ＤＥＰ－７４９）、「ユニタリー・サージカル・デバイス・アンド・メソッド（Unitary Surgical Device and Method）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，３４４号（代理人明細書番号ＤＥＰ－７５０）、「ハイブリッド・バイオロジック／シンセチック・ポーラス・エクストラセルラー・マトリクス・スキャホルズ（Hybrid Biologic/Synthetic Porous Extracellular Matrix Scaffolds）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，３４１号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４４号，ＤＥＰ－７５１）、「ポーラス・エクストラセルラー・マトリクス・スキャフォルド・アンド・メソッド（Porous Extracellular Matrix Scaffold and Method）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，３５４号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４６号，ＤＥＰ－７４７）、「カーテイレイジ・リペア・アンド・リジェネレーション・スキャフォルド・アンド・メソッド（Cartilage Repair and Regeneration Scaffolds and Method）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，３３４号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１８０号，ＤＥＰ－７６３）、および「ポーラス・デリバリー・スキャフォルド・アンド・メソッド（Porous Delivery Scaffold and Method）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，６３３号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１２０７号，ＤＥＰ－７６２）に対してクロス・リファレンスが行なわれており、これらのそれぞれは本特許出願と同一の譲受人に譲渡されており、これらのそれぞれは本特許出願と同時に出願されていて、これらのそれぞれは本明細書に参考文献として含まれる。また、２００２年6月１４日に出願されている「ハイブリッド・バイオロジック・シンセチック・バイオアブソーバブル・スキャフォルズ（Hybrid Biologic-Synthetic Bioabsorbable Scaffolds）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１７２，３４７号に対してもクロス・リファレンスが行なわれており、この特許出願は本特許出願と同一の譲受人に譲渡されていて、本明細書に参考文献として含まれる。

【０００２】

発明の背景

関節軟骨は一定の滑膜性の連結部分（例えば、膝関節、股関節、肩関節等）の中に対向している骨の表面部分に並んでいる一種の硝子軟骨である。この関節軟骨は骨の間に一定の無摩擦状態に近い接合状態を提供すると共に、関節内において生じる種々の圧縮力および剪断力を吸収および伝達するように機能する。さらに、関節軟骨に付随する組織に神経が無いために、このような負荷を吸収および伝達する機能は一定の健康な関節内において無痛の様式で生じている。

【０００３】
線維軟骨は、一定の滑車の周囲に巻きついている特定の腱において含まれている部分等ような、滑膜性の連結部分、合生の連結部分、椎間板、関節円板の中、および骨の中への種々の靭帯および腱の挿入部位において見られる。コラーゲンＩ型およびＩＩ型の線維の一定の混合物により作成されているこの線維軟骨はまた損傷してその患部の関節の中に痛みを生じる可能性がある。なお、この特許出願の目的において、上記用語の「軟骨（cartilage）」が関節軟骨および線維軟骨を含むことが理解されると考える。
【０００４】
軟骨組織が健康でなくなると、その関節内において消耗性の痛みを生じる可能性がある。例えば、関節軟骨の健康は病気、老化、または外傷により影響を受ける可能性があり、これらの全ては種々のプロテオグリカンの凝集体、コラーゲン線維、およびその他の比較的に小形の基質タンパク質等の一定の高密度な網状構造により構成されている基質の崩壊に主に関連している。組織細胞はこれらが移動できずに一定の高密度な基質により囲まれている裂孔の中に封入されているために、一定の適当な治癒応答を誘発することができない。さらに、この組織には血管が無いので、細胞の循環による治癒の開始が制限されている。同様に、膝関節の線維軟骨、すなわち、半月板の損傷または崩壊が一般的に発生している。一定の損傷または崩壊した半月板は病気の状態がその組織の無血管部分の中に頻繁に生じるためにそれ自体で治癒または修復する能力をほとんど持たない。
【０００５】
幾種類かの関節軟骨の試みが過去において行なわれている。これらは脈管に対する接触を行ない、これにより、欠陥領域内に外因性の修復を刺激するために一定の骨床において微小骨折または磨耗性の関節形成を行なう等のような種々の外科的技法を含む。しかしながら、これらの技法における長期の結果は機械的に劣る線維軟骨性の組織を生じることが知られている。
【０００６】
別の外科的な技法はモザイクプラスティ術（mosaicplasty）または骨軟骨自家移植片転移システム（ＯＡＴＳ）である。この場合に、膝関節における一定の低負荷支持領域から健康な関節軟骨の円筒形のプラグ片が採取されて、その欠陥領域内に移植される。しかしながら、この技法は過度のドナー部位における罹病率および付随する痛みを生じる可能性がある。加えて、複数の外科医が円形の複数の移植片の間の隙間に最終的に侵食により消失する線維軟骨により充たされる場合が多いために患部領域全体の修復の完全性が潜在的に損なわれていることを報告している。
【０００７】
市場においてＦＤＡにより認可されている軟骨治療製品のみが自己由来型の軟骨細胞移植に関連している（カルチセル（CartiCel）（商標））。この自己軟骨細胞移植は一定の患者からの健康な軟骨の初期的な生検を行なう処理、その組織から細胞を単離する処理、細胞を培地内に通過させることによる生体外における細胞の増殖、およびその後における細胞の欠陥領域内への再導入を含む。これらの細胞は欠陥部位の上に一定の骨膜組織パッチを供給し、その宿主組織にパッチの各エッジ部分を縫合してフィブリン接着剤によりシールすることによりその欠陥部位の中に保持される。しかしながら、この高価な処置の効力は注入された細胞のわずかな部分のみが欠陥部位の中に保持されること、およびこれらの細胞がその修復過程に対して有意義に貢献できないことを示している複数の調査により現在においては疑問視されている。この観察される治癒状態は上記の骨床の微小骨折または磨耗の場合に観察される治癒状態に類似しており、その骨床の調製であり、治癒過程を容易にする細胞の導入ではない。
【０００８】
軟骨を治癒するための組織工学的な試みが幾つかの学究的なおよび商業的なチームにより調査されており、一定の有望性を示している。一例の手法は主に種々の細胞または刺激因子を欠陥部位に配給するための一定のキャリヤまたは一定の支持骨格材料を使用することを含む。この支持骨格材料は一定の多孔質な支持骨格材料または一定のゲルの形態の一

定の精製した生物学的なポリマー（精製した種々のコラーゲン、糖タンパク質、プロテオグリカン、多糖類、またはこれらの種々の組み合わせ物）または種々の合成の生体崩壊性のポリマーの支持骨格材料（ＰＬＡ、ＰＧＡ、ＰＤＯ、ＰＣＬ、またはこれらの種々の組み合わせ物）とすることができる。しかしながら、幾つかの課題がこの方法に残っている。これらの課題の一部は欠陥部位における活性因子の保持、刺激因子の放出速度の制御不能（結果として過剰投与量による組織壊死が生じる）、および種々の合成ポリマーの副産物の崩壊による種々の細胞の細胞毒性を含む。

【０００９】

別の技法において、種々のコラーゲンの支持骨格材料が損傷した軟骨組織の修復および再生のための一定の支持骨格材料を提供するために用いられている。本明細書に参考文献として含まれるレゲン・バイオロジクス社（ReGen Biologics）に発行されている米国特許第６，０４２，６１０号は半月板の線維軟骨を再生するための一定の装置の使用方法を開示している。この開示されている装置は精製したコラーゲンおよびグリコスアミノグリカン（ＧＡＧ）により少なくとも部分的に作成されている一定の生体吸収性の材料を備えている。これらの精製したコラーゲンおよびグリコスアミノグリカンは一定の発泡体を形成するために同時凍結乾燥処理された後に上記装置を形成するために架橋されている。この装置は一定の損傷した半月板を増強するために使用できる。また、関連の米国特許第５，７３５，９０３号、同第５，４７９，０３３号、同第５，３０６，３１１号、同第５，００７，９３４号、および同第４，８８０，４２９号もまた半月板の線維軟骨細胞の内部成長に適合している一定の支持骨格材料を確立するための一定の半月板増強装置を開示している。

【００１０】

組織の修復および再生のための一定の支持骨格材料を提供するために天然に発生する種々の細胞外基質（ＥＣＭｓ）を使用することが知られている。このようなＥＣＭの一例は小腸粘膜下組織（ＳＩＳ）である。このＳＩＳは多様な解剖学的な欠損部分および外傷性の傷害部分を修復、支持、および安定化するために用いられる一定の天然の生体材料として報告されている。例えば、“www.cookgroup.com.”においてクック・バイオテック（Cook Biotech）により提供されているクック（Cook）（登録商標）オンライン・ニュース・リリース（Online News Release）を参照されたい。このＳＩＳ材料は人間の種々の軟質組織内に移植された時にその宿主の品質を造形するブタの小腸粘膜下組織により誘導されている一定の天然に発生する膠原性の基質として報告されている。さらに、このＳＩＳ材料は一定の三次元的な構造および種々の宿主細胞を誘引して組織の再造形を支援する生物化学的な組成を有する一定の天然基質を提供することが教示されている。例えば、オアシス（Oasis）材料およびサージシス（Surgisis）材料等のような種々のＳＩＳ製品がクック・バイオテック社（Cook Biotech, Inc.）（ブルーミントン、インディアナ州）から市場において入手可能である。

【００１１】

レストア・オーソバイオロジック・インプラント（RESTORE Orthobiologic Implant）として呼ばれている一定のＳＩＳ製品がインディアナ州ウォーソーのデピュイ・オーソピーディックス社（DePuy Orthopaedics, Inc.）から入手可能である。このデピュイ社の製品は回旋腱板手術中における使用について説明されており、回旋腱板の腱をそれ自体で再生可能にする一定の吸収可能なまたは吸収性の基質として提供されている。このレストア・インプラントは洗浄、消毒、および滅菌処理したブタの小腸粘膜下組織から由来している。小腸粘膜下組織（ＳＩＳ）は種々の膠原性タンパク質により主に構成されている天然に発生する一定のＥＣＭとして説明されている。さらに、種々の増殖因子、グリコスアミノグリカン等のような別の生物学的分子もまたＳＩＳ中において確認されている。例えば、ホッデ（Hodde）他，ティシュー・エンジニアリング（Tissue Eng.），２（３）巻、２０９頁～２１７頁，（１９９６年）、ボイチクーハービン（Voytik-Harbin）他，ジャーナル・オブ・セル・バイオケミストリー（J. Cell Biochem.），６７巻，４７８頁～４９１頁，（１９９７年）、マックファーソン（McPherson）およびバデイラック（Badylak）

，ティシュー・エンジニアリング（Tissue Eng.），４（１）巻、７５頁～８３頁，（１９９８年）、ホッデ（Hodde）他，エンドセリアム（Endothelium），８（１）巻，１１頁～２４頁，（２００１年）、ホッデ（Hodde）およびハイレス（Hiles），ウンヅ（Wounds），１３（５）巻，１９５頁～２０１頁，（２００１年）、ハースト（Hurst）およびボナー（Bonner），ジャーナル・オブ・バイオマテリアル・ソサイエテイ・ポリム（J. Biomater. Sci. Polym.），１２（１１）版，１２６７頁～１２７９頁，（２００１年）、ホッデ（Hodde）他，バイオマテリアル（Biomaterial），２３（８）巻，１８４１頁～１８４８頁，（２００２年）、およびホッデ（Hodde），ティシュー・エンジニアリング（Tissue Eng.），８（２）巻，２９５頁～３０８頁，（２００２年）を参照されたく、これらの全てが本明細書に参考文献として含まれる。種々の動物体における７年間にわたる症状発現前試験において、上記の移植片からその宿主への感染の伝達の発生が全く無く、上記ＳＩＳ材料は免疫系における全身系の活性を減少しなかった。例えば、アルマン（Allman）他，トランスプラント（Transplant），１７（１１）巻，１６３１頁～１６４０頁，（２００１年）、およびアルマン（Allman）他，ティシュー・エンジニアリング（Tissue Eng.），８（１）巻，５３頁～６２頁，（２００２年）を参照されたい。

【００１２】

小腸の粘膜下組織は入手可能ではあるが、別のＥＣＭの供給源も組織再造形において有効であることが知られている。これらの供給源は、胃、膀胱、消化管、呼吸器、または生殖器の粘膜、あるいは肝臓の基底膜を含むがこれらに限らない。例えば、本明細書に参考文献として含まれる米国特許第６，１７１，３４４号、同第６，０９９，５６７号、および同第５，５５４，３８９号を参照されたい。さらに、上記ＳＩＳは大抵の場合にブタから由来しているが、これらの種々の粘膜下組織材料はウシおよびヒツジの供給源を含むブタ以外の供給源から由来または誘導できることが知られている。加えて、例えば、粘膜固有層および緻密層等のような別の膠原性の基質が知られている。

【００１３】

本発明の目的において、上記ＥＣＭを洗浄、剥離、および／または粉砕すること、あるいは、当該ＥＣＭ内におけるコラーゲン線維を架橋することも一定の天然に発生するＥＣＭの定義に含まれる。また、天然に発生するＥＣＭから１種類以上の補助成分を完全にまたは部分的に除去することもこの天然に発生するＥＣＭの定義に含まれる。しかしながら、ＥＣＭにおける天然コラーゲンまたはその他の成分または補助成分を抽出および精製してこのＥＣＭにおける精製された天然コラーゲンまたはその他の成分または補助成分から一定の基質材料を再形成することは一定の天然に発生するＥＣＭの定義に含まれない。それゆえ、上記ＳＩＳについて言及しているが、別の天然に発生するＥＣＭもまた本発明の範囲内に含まれることが理解されると考える。従って、本特許出願においては、上記用語の「天然に発生する細胞外基質（naturally occurring extracellular matrix）」または「天然に発生するＥＣＭ（naturally occurring ECM）」は既に洗浄、消毒、滅菌処理、および随意的に架橋されている細胞外基質材料を意味することを目的としている。さらに、これらの用語の「天然に発生する細胞外基質」および「天然に発生するＥＣＭ」は上記の「ポーラス・エクストラセルラー・マトリクス・スキャフォルド・アンド・メソッド（Porous Extracellular Matrix Scaffold and Method）」（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４６号、ＤＥＰ－７４７）を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，３５４号において記載されているような天然に発生するＥＣＭにより作成されている発泡体材料、「メニスカス・リジェネレーション・デバイス・アンド・メソッド（Meniscus Regeneration Device and Method）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，７９４号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４１号，ＤＥＰ－７４５）において記載されているような天然に発生するＥＣＭにより作成されている増強した材料、および「デバイシーズ・フロム・ナチュラリー・オカーリング・バイオロジカリー・デライブド・マテリアルズ（Devices from Naturally Occurring Biologically Derived Materials）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，７１９号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４２号，ＤＥＰ－７４８）において記載されているような天然に発

生するＥＣＭにより作成されている硬質化した材料を含むことも目的としており、これらは全て本特許出願と同時に出願されており、本明細書に参考文献として含まれる。

【００１４】

本明細書に参考文献として含まれる以下の米国特許、すなわち、米国特許第６，３７９，７１０号、同第６，３３４，８７２号、同第６，１８７，０３９号、同第６，１７６，８８０号、同第６，１２６，６８６号、同第６，０９９，５６７号、同第６，０９６，３４７号、同第５，９９７，５７５号、同第５，９９３，８４４号、同第５，９６８，０９６号、同第５，９５５，１１０号、同第５，９２２，０２８号、同第５，８８５，６１９号、同第５，７８８，６２５号、同第５，７３３，３３７号、同第５，７６２，９６６号、同第５，７５５，７９１号、同第５，７５３，２６７号、同第５，７１１，９６９号、同第５，６４５，８６０号、同第５，６４１，５１８号、同第５，５５４，３８９号、同第５，５１６，５３３号、同第５，４６０，９６２号、同第５，４４５，８３３号、同第５，３７２，８２１号、同第５，３５２，４６３号、同第５，２８１，４２２号、および同第５，２７５，８２６号は種々の組織の再生および修復のための種々のＥＣＭの使用方法をそれぞれ開示している。

【００１５】

ヒアルロン酸（ＨＡ）、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラチン硫酸等のような種々のグリコスアミノグリカン（ＧＡＧ）を用いて軟骨の増殖を促進することも知られている。例えば、本明細書に参考文献として含まれる米国特許第６，２５１，８７６号および同第６，２８８，０４３号を参照されたい。これらのＧＡＧは多くの場合に細胞外基質および種々のプロテオグリカンのように細胞表面上において天然に見られる。また、これらの高分子は種々の細胞により分泌されて、信号の変換および一部の増殖因子の保管の両方において一定の役割を果たす。さらに、このような生物学的な機能に加えて、上記のＧＡＧの粘弾性特性は一定の関節内に潤滑性を賦与して摩擦を減少することによる一定の機械的な機能を備えている。ヒアルロン酸はたいていの軟骨組織の細胞外基質における一定の天然成分である。このＨＡはβ（１－３）およびβ（１－４）の結合状態のＤ－グルクロン酸およびＮ－アセチルグリコスアミンのＧＡＧ二糖類の反復単位により形成されている一定の線形ポリマーである。例えば、このＨＡは約３００，０００ｋＤａ乃至約６，０００，０００ｋＤａの範囲の一定の分子量を有することができ、無架橋の状態、自然に架橋している状態、または機械的、化学的、または酵素による種々の方法により架橋されている状態を採ることができる。このようなＨＡおよび化学的に変性されているＨＡによる外部滑膜腱を治療する効果もまた腱の耐滑り性および修復後の周囲表面に対する腱の接着に関して調べられている。モモセ（Momose）、アマジオ（Amadio）、スン（Sun）、チュンフェン・ツアオ（Chunfeng Zhao）、ゾビッツ（Zobitz）、ハリントン（Harrington）およびアン（An），「サーフェイス・モデイフィケーション・オブ・エクストラシノビアル・テンドン・バイ・ケミカリー・モデイファイド・ヒアルロニック・アシッド・コーティング（Surface Modification of Extrasynovial Tendon by Chemically Modified Hyaluronic Acid Coating）」，ジャーナル・オブ・バイオメデイカル・マテリアル・リサーチ（J. Biomed. Mater. Res.），５９巻，２１９頁～２２４頁，（２００２年）。

【００１６】

発明の概要

ＳＩＳおよびＨＡの組み合わせが軟骨修復における一定の共同的な作用を生じることが分かっている。治癒の速度および／または治癒の品質はＳＩＳおよびＨＡ単独の別の作用から予想される治癒よりも優れている。加えて、欠陥部位におけるＨＡの保持性は一定のＥＣＭ支持骨格材料と共に使用した場合に不都合を生じず、ＥＣＭおよびＨＡの同時投与がＥＣＭ材料に対するＨＡの架橋を必要としないことが分かっている。それゆえ、本発明は損傷したまたは病気の軟骨性の組織の修復のための方法を提供しており、この場合に、一定のＥＣＭ材料およびＨＡが軟骨性の組織欠陥部位に対して同時投与される。

【００１７】

上記ＨＡに加えて、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸およびケラタン硫酸等のような種々のＧＡＧもまた本発明において使用可能であると予想される。本明細書において用いられているように、「生物学的な潤滑剤（biological lubricant）」は上記の各材料および、例えば、ムチン糖タンパク質（例えば、ルブリシン（lubricin））、トリボネクチン、関節軟骨表皮領域タンパク質、表面活性リン脂質、および潤滑性糖タンパク質Ｉ，ＩＩ、ビトロネクチン、および雄鶏冠ヒアルロネート（例えば、市場において入手可能なヘアロン（HEALON）（登録商標）（ファーマシア・コーポレーション（Pharmacia Corporation）、ピーパック、ニュージャージー州）およびこれらの混合物を含む滑膜液およびその種々の成分を定めるために用いられる。これらの材料は生物学的および機械的な両方の機能に役立ち、これらはそれぞれ単独で、あるいは、種々の増殖因子、糖タンパク質、コラーゲン等のような別の細胞外基質成分と共に信号変換に関与することにより細胞の挙動に直接的にまたは間接的に影響を及ぼすことにおける一定の生物学的な役割、および潤滑性を賦与することにおける一定の機械的な役割を果たす。すなわち、このような「生物学的な潤滑剤（biological lubricant）」の表現の使用は一部の生物学的な機能（細胞の挙動に対して影響を与えること）、一部の機械的な機能（潤滑性）、これら両方の機能を賦与する材料、およびこのような材料の種々の混合物を含むことを目的としている。

【００１８】

一部の市場において入手可能な生物学的な潤滑剤は本発明の実施において使用可能であると考えられる。このような市場において入手可能な潤滑剤の例はインディアナ州、ワーソーのデピュイ・オーソピーディックス社（DePuy Orthopaedics, Inc.）から欧州において入手可能なアースリース（ARTHREASE）（商標）高分子量ヒアルロン酸ナトリウム、ニュージャージー州、リッジフィールドのバイオマトリクス社（Biomatrix, Inc.）により製造されていてペンシルベニア州、フィラデルフィアのワイエス－エイエルスト・ファーマシューティカルズ社（Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals）により配給されているシンビスク（SYNVISC）（登録商標）ハイランＧ－Ｆ２０、およびニューヨーク州、ニューヨークのサノフィ－シンセラボ社（Sanofi-Synthelabo, Inc.）から入手可能なヒラガン（HYLAGAN）（登録商標）ヒアルロン酸ナトリウムを含む。また、上記表現の「ＨＡ」、「ＧＡＧ」および「生物学的な潤滑剤（biological lubricant）」は特別に除外しない限りにおいて上記の材料を含むことを目的としている。なお、本発明において使用可能な別のヒアルロン酸の塩が存在し得ることが当然に理解され、上記表現の「ＨＡ」、「ＧＡＧ」および「生物学的な潤滑剤」が特別に除外しない限りにおいてこれらの塩を含むことが当然に理解されると考える。

【００１９】

本発明の一例の実施形態において、一定の方法が提供されており、この場合に、例えば、一定のＥＣＭ材料により作成されている一定の支持骨格材料が一定の欠陥部位の中に移植される。この欠陥部位は一定の半月板またはその他の関節軟骨の中に存在すると考えられる。上記の生物学的な潤滑剤は、例えば、一定のＧＡＧまたはＨＡとすることができ、外科手術の時間において、あるいは、切開部分の閉鎖後に注入を介して別に投与される。随意的に、一連のさらに付加的な注入が一定時間の期間にわたり投与できる。いずれの場合においても、この注入は関節内において行なうことができる。

【００２０】

別の実施形態において、一定の方法が提供されており、この場合に、例えば、一定のＥＣＭ材料の支持骨格材料、および上記の生物学的な潤滑剤が一緒に一定の欠陥部位に投与される。このＥＣＭ材料は外科手術時に上記の生物学的な潤滑剤により飽和することができる。あるいは、このＥＣＭ材料は製造時に上記の生物学的な潤滑剤により飽和して、一体に包装することも可能である。随意的に、一連のさらに別の注入を上記方法と共に投与することも可能である。

【００２１】

上記ＥＣＭ移植片および一定の生物学的な潤滑剤を投与するための別の方法が提供され

ている。この生物学的な潤滑剤は製造時に上記ＥＣＭ移植片に物理的にまたは化学的に架橋することができる。例示的に、この生物学的な潤滑剤は製造時に上記ＥＣＭ移植片において乾燥処理できる。さらに、これらの生物学的な潤滑剤およびＥＣＭ材料は同時凍結乾燥処理できる。また、この生物学的な潤滑剤は上記ＥＣＭ材料に対して共役的に結合できる。さらに、上記の各方法の組み合わせが使用可能であり、例えば、共役的に結合しているＥＣＭおよび生物学的な潤滑剤の一定の移植片を移植して、さらに付加的なこれらの材料または異なる生物学的な種々の潤滑剤をその外科手術時、手術後、または外科手術時および手術後の両方において行なうことができる。

【００２２】

さらに別の実施形態において、一定の生物学的な潤滑剤により飽和されている一定のＥＣＭ材料を備えている一定の移植可能な装置が提供されている。

【００２３】

詳細な説明

本発明は種々の変更および代替的な形態が可能であるが、その特定の実施形態が各添付部面において例示のために示されていて詳細に説明されている。しかしながら、これらの開示されている特定の形態に本発明を限定することを全く目的としていないこと、および、これとは逆に、この目的がと添付の特許請求の範囲により定められているような本発明の趣旨および範囲に該当する全ての変更例、等価物、および代替物を含むことであることが当然に理解されると考える。

【００２４】

図１において、一定の膝関節における関節顆１２の下方の脛骨プラットホーム１０が一定のくさび形の空間部分１６を残して一定の例示的な欠陥部分１４が除去されている半月板１１を支持していることが分かる。この除去方法において、外科医は半月板の一定の外縁部分１８を残す場合が多い。この半月板は当該半月板が無い場合に脛骨プラットホームまたはプラトーと（符号１２により示されているような）大腿骨関節顆との間の不一致な表面部分の接合のための一定の大きな表面部分を賦与している。すなわち、この半月板はこの膝関節内の種々の応力および磨耗を減少するように作用している。

【００２５】

図１において示されている構造から除去されている部分１４は特に半径方向に沿って内側の部分の無血管領域内に存在していた元の半月板の一部分を含み、血管領域内に存在していた元の半月板の一部分を含むことも有り得る。

【００２６】

図２は一定のＥＣＭ装置を上記外縁部分１８に当接するように上記空間部分１６の中に例示的に挿入可能にする方法を示している図である。この例示的な装置２０は空間部分１６を充たして外科医により残されている外縁部分１８に対して当接している配置で図３および図４において示されている。図４は一定の上方カバーまたは上方パネル２２および一定の下方カバーまたは下方パネル２４を備えている状態の上記の装置を示している図である。これらのパネル２２，２４は例示的に角度的に関係していて、これらのカバーの間に一定の内部空間２６を定めることができる。この内部空間２６は上記空間部分１６の中に半月板再生用の一定の基質を供給する一定の生物学的な材料または一定の生物学的な構造体により充たすことができる。

【００２７】

上記装置２０は、例えば、関節顆１２と脛骨プラットホーム１０との間における膝関節の中に開口している当該膝関節の外前面部に設けた複数の入口を通して関節鏡手術において挿入できる。しかしながら、損傷した軟骨の中に一定の装置を挿入するための任意の外科処置が本発明の範囲内に含まれる。図示のように、上記装置２０の上方カバー２２はその上方に配置される関節顆１２に対する一定の支持面部として作用して、その膝関節の接合に関連する種々の圧縮力および応力を受ける。さらに、この関節顆はこのカバー２２の上面部の上において移動する。従って、この装置２０は膝関節により与えられる圧縮負荷に対処するための一定のクッションまたは基台として作用する。

【００２８】
次に、図５、図６および図７において、一定の例示的な装置が幾分概略的に示されていることが分かる。この例示的な装置３０は一定の基底部分３６および一定の頂上部分３８を有する一定のくさび形装置を定めている一定の上方パネル３２および一定の下方パネル３４を有している。図６は上記装置が（仮想線で示されている）一定の成形したくさび形装置３９を含み得ること、および当該装置が一定の折り線４０において折り重ねることにより図７において符号４２により示されているような一定の装置を構成できることを示している。なお、図５の装置３０は一定の開口状のくさび形の設計を示しているが、図７における装置４２はその上方パネル３２と下方パネル３４との間に一定の生物学的材料の素材が配置可能であることを示している。さらに、図６において、複数の鋲４４が上記装置を一定の膝関節内の周囲組織に対して固定するために使用するように当該装置における２個のパネルの内の１個に取り付けられている状態で示されている。また、各パネル３２，３４は所望のくさび形の形状に整形することが可能である。

【００２９】
上記パネル３２，３４は一定のＥＣＭ、例えば、ＳＩＳにより作成されている。一例の実施形態において、ＳＩＳ等のような天然に発生するＥＣＭの複数の層を一体に層状化して各パネル３２，３４を形成することができる。随意的に、これらのパネルは関節内の種々の力に比較的に良好に耐えるために増強できる。既に本明細書に参考文献として含まれている同時係属の「メニスカス・リジェネレーション・デバイス・アンド・メソッド（Meniscus Regeneration Device and Method）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，７９４号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４１号，ＤＥＰ－７４５）はこれらのパネルを増強するための種々の方法を教示している。例えば、上記生物学的材料の素材は粉砕したＥＣＭ、高濃度血小板血漿（ＰＲＰ）、血液クロット、またはこれらの一部の組み合わせ物を含むことができる。

【００３０】
次に、図８乃至図１０において、図示の装置１００がくさび形であることを必要としないことを除いて、図６および図７において示されている装置に類似している装置を示している。この装置１００はパネル１０２およびパネル１０４と共に、図１において示されているような、一定の部分的な半月板切除手術の後に残されている半月板１１１の中における空孔部分を充たすように形付けられている生物学的材料の一定の基台部分１０６を備えている。この基台部分は各パネル１０２および１０４の間に配置されている。この例示的な実施形態において、基台部分１０６は各パネル１０２および１０４よりも小さく、各パネル１０２および１０４のウイング部分（または羽状部分）１０５がこの基台部分１０６から延出している。

【００３１】
図８において示されているように、上記装置１００は各ウイング部分１０５から延出している突起付きのダーツ１１２を備えることができる。さらに、この装置１００を半月板に固定するためにその半月板の中にまたはこれを通して突起付きのダーツ１１２を押し込むために一定の針または類似の装置を使用することができる。これらの突起付きのダーツは上記装置１００を半月板に固定するために十分に剛性である任意の生体相容性の材料により作成できる。また、これらの突起付きのダーツ１１２は上記装置１００と一体に備えることができ、あるいは、上記装置の挿入前に外科医により付け加えることも可能である。

【００３２】
図９において示されている装置１００は、上記突起付きのダーツの代わりに、当該図９における装置が縫合線１１３を備えていることを除いて、図８において示されている装置に類似している。この図９の装置は図８の装置の様式に類似している一定の様式で半月板に固定できる。一定の針または類似の装置が上記縫合線１１３を半月板の中に押し込むために使用できる。図１０において示されているように、各縫合線を半月板の外側において一体に結び合わせることにより上記装置１００の位置を固定するための結び目１２０を形

成することができる。

【００３３】

本明細書において記載されている種々の実施形態において、種々の鋲および縫合線がそれぞれの装置を固定するために示されているが、これらの装置が外科医の選択により任意の別の方法により固定可能であることが認識されると考える。

【００３４】

図１１および図１２は軟骨修復のための一定の生物学的な潤滑剤と共に使用できる幾つかの支持骨格材料を示している図である。図１１において、一定の軟骨修復装置２１０が損傷したまたは病気の軟骨を修復するために備えられている。この装置２１０は一定の固定装置２１２を備えており、この固定装置２１２が自然な軟骨２１６の一部分およびその下層の肋軟骨下骨２１８の両方の中に形成されている一定の開口部の中に固定またはその他の方法で位置決めされている。この固定装置２１２は損傷した、病気の、または破壊された自然な軟骨およびその可能性のある骨が除去されている一定の領域の中に固定するように構成されている。この固定装置２１２は一定の細長い中央本体部分２２０および一定のヘッド部分２２２を備えている。本体部分２２０はヘッド部分２２２の下面部から下方に延出している。図１１において示されているように、本体部分２２０は骨２１８に形成されている開口部の側壁部に係合するために当該部分２２０から延出している多数の突起部分２２４を有することができる。本明細書に記載されているこの例示的な実施形態において、これらの突起部分２２４は半径方向に沿って外側に延出しており、固定装置２１２のヘッド部分２２２に向かってわずかに傾斜している。

【００３５】

上記軟骨修復装置２１０はまた一定のプラグ部分２２６も備えている。このプラグ部分２２６は上記固定装置２１２に固定されている。具体的に言えば、このプラグ部分２２６は固定装置２１２のヘッド部分２２２の上面部に固定されている。このプラグ部分２２６は除去した部分（すなわち、損傷したまたは病気の軟骨が除去されている自然な軟骨２１６の部分）と隣接している健康な軟骨を跨ぐ連絡を可能にしている。それゆえ、このプラグ部分２２６は関節軟骨再生のための一定の陽性な細胞応答を助長するための一定の軟骨形成性の増殖支援基質として機能する。

【００３６】

上記軟骨修復装置２１０の固定装置２１２は多数種の合成のまたは天然に発生する材料により構成できる。例えば、この固定装置２１２は一定の生体吸収性のポリマーにより構成できる。このようなポリマーの例はポリ（Ｌ－ラクチド）（ＰＬＬＡ）およびポリグリコリド（ＰＧＡ）等のような種々の［アルファ］－ヒドロキシカルボン酸のポリエステル、ポリ－ｐ－ジオキサノン（ＰＤＯ）、ポリカプロラクトン（ＰＣＬ）、および種々のプロテーゼ移植片の構成において一般的に使用されている任意の別の生体吸収性で生体相容性のポリマー、コポリマーまたは種々のポリマーまたはコポリマーの混合物を含む。さらに、上記固定装置２１２は一定の天然に発生するＥＣＭ（例えば、ＳＩＳ）等のような一定の天然に発生する材料により構成できる。このような場合に、この固定装置２１２のヘッド部分２２２および本体部分２２０は骨２１８に対する結合を容易にするために剛性におよび硬質化するように硬化されている天然に発生するＥＣＭにより形成されているモノリシックな種々の構造体として構成できる。それゆえ、上記固定装置２１２が製造されるＥＣＭ材料が当該固定装置２１２を骨組織（すなわち、肋軟骨下骨２１８）の中に駆動することを可能にするために必要な硬度および強靭さを有する一定の構造体を製造するために硬化されていることが当然に認識されると考える。例えば、既に本明細書に参考文献として含まれている「デバイシーズ・フロム・ナチュラリー・オカーリング・バイオロジカリー・デライブド・マテリアルズ（Devices from Naturally Occurring Biologically Derived Materials）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，７１９号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４２号，ＤＥＰ－７４８）を参照されたい。また、上記固定装置２１２に対応して選択される材料もまた上記の種々の材料の混合物または複合体を含み得ることが当然に理解されると考える。例えば、上記固定装置２１２は一定の

ポリマーおよびＥＣＭ材料の両方を含むことができる。

【００３７】

上述したように、上記固定装置２１２に固定されているプラグ部分２２６は関節軟骨再生を達成するために脈管侵入および細胞増殖を助長するための一定の軟骨形成性の増殖支援基質として機能する。このプラグ部分２２６の中央本体部分２３０はＳＩＳ等のような一定の天然に発生するＥＣＭにより構成されている一定の多孔質な構造体として構成されている。軟骨の一定の欠陥領域に固定される場合に、種々の細胞がこのプラグ部分２２６の中に移動してその内部において増殖して、このプラグ部分２２６を生体崩壊するのと同時に、新しい健康な組織を合成してその欠陥領域を治癒することができる。このプラグ部分２２６は所望の多孔度および材料密度を有する粉砕および／または凍結乾燥処理した天然に発生するＥＣＭ（例えば、ＳＩＳ）により作成できる。具体的に言えば、このプラグ部分２２６の材料密度および／または多孔度は細胞の移動および増殖を制御するために変更できる。さらに、これらの細胞は隣接している組織または滑膜液から移動できる。上記プラグ部分２２６を構成しているＥＣＭはまた軟骨２１６が受ける圧縮力または剪断応力に耐えるために十分な一定の構造的剛性を有するように形成できる。従って、上記プラグ部分２２６を構成しているＥＣＭは上記以外の骨に付随する種々の力に耐えるために必要な構造的剛性を有するように構成されている。

【００３８】

上記プラグ部分２２６を製造するための一例の特に有用な材料は天然に発生するＥＣＭにより構成されている一定の多孔質な支持骨格材料または「発泡体（foam）」である。例えば、上記プラグ部分２２６は一定の多孔質なＳＩＳ発泡体により構成できる。このような様式において、この発泡体のプラグ部分２２６の材料密度および気孔寸法は共に一定のプラグ設計における種々の要求に適合するために変更可能である。このような発泡体は水中に懸濁している粉砕したＥＣＭ（すなわち、ＳＩＳ）を凍結乾燥処理（すなわち、フリーズドライ処理）することにより製造できる。この結果として得られる発泡体の材料密度および気孔寸法は、とりわけ、粉砕したＳＩＳ懸濁液の凍結速度および／または当該凍結処理の開始時における粉砕したＳＩＳ中の水または水分の含有量を制御することにより変更できる。例えば、既に本明細書に参考文献として含まれている「カーテイレイジ・リペア・アパレイタス・アンド・メソッド（Cartilage Repair Apparatus and Method）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，３４７号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４３号，ＤＥＰ－７４９）および「ポーラス・エクストラセルラー・マトリクス・スキャフォルド・アンド・メソッド（Porous Extracellular Matrix Scaffold and Method）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，３５４号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４６号，ＤＥＰ－７４７）を参照されたい。

【００３９】

次に、図１２において、一定の軟骨修復装置の別の実施形態（以下において参照番号または符号４１０と共に呼ばれる）が示されている。この軟骨修復装置４１０は上記の軟骨修復装置２１０に幾分類似している。それゆえ、既に説明されている各構成部分を示すために図１２において同一の参照番号または符号が用いられており、これらのさらに別の説明を不要と考えている。このような軟骨修復装置４１０は一定の固定装置４１２を備えており、この固定装置４１２は図１１に関連して説明されている固定装置２１２の代わりに用いられている。特に、図１２において示されている実施形態において、プラグ部分２２６は一定の下部取付型の固定装置（すなわち、図１１における固定装置２１２）を使用せずに一定の骨軟骨欠陥部位４１４の中に位置決めされている。また、上記と同様に、このプラグ部分２２６は一定の所望の多孔度および材料密度を有する粉砕して凍結乾燥した天然に発生するＥＣＭ（例えば、ＳＩＳ）により構成されている。

【００４０】

上記プラグ部分２２６は軟骨２１６の中に形成されている穴の中に保持されて、一定の環状の形状の固定装置４１２により生体内の種々の力に対して保護されている。この固定装置４１２は肋軟骨下骨２１８の中にプレス嵌めまたはその他の方法で固定できるような

多くの異なる構成で供給できる。例えば、図１２において示されているように、この固定装置４１２は当該固定装置４１２を肋軟骨下骨２１８の中に形成されている一定の環状溝４１６の中にプレス嵌めまたはその他の方法で固定できるように「ボトル・キャップ（bottle cap）」状に形成できる。さらに、この溝および固定装置は開示内容の全体が本明細書に参考文献として含まれる「フィクセーション・テクノロジー（Fixation Technology）」を発明の名称とする２００１年６月７日に公開されているＰＣＴ国際公開第ＷＯ　０１／３９６９４Ａ２号において記載および図示されているように形成および形付けることができる。あるいは、上記固定装置４１２は接着剤または別の種類の固定構造（例えば、突起部分）の使用により上記肋軟骨下骨２１８に機械的に固定することも可能である。

【００４１】

上記軟骨修復装置４１０の固定装置４１２は多数種の合成のまたは自然な天然に発生する材料により構成できる。例えば、この固定装置２１２はＰＬＬＡ、ＰＧＡ、ＰＤＯ、ＰＣＬ等のような一定の生体吸収性のポリマー、または種々のプロテーゼ移植片の構成において一般的に用いられている任意の別の上記のような生体吸収性のポリマーにより構成できる。さらに、上記固定装置４１２は図１１における固定装置２１２および／またはプラグ部分２２６に関連して上述されているのと同一の様式で骨に対する結合を容易にするために剛性および硬質になるように硬化またはその他の方法で製造されている一定の天然に発生するＥＣＭ（例えば、ＳＩＳ）等のような一定の天然に発生する材料により構成できる。

【００４２】

上記固定装置４１２がＥＣＭにより構成されている場合の実施形態において、同一または異なるＥＣＭの１個以上の積層化したまたは積層化していないシート材が利用可能である。これらのシート材は図１２において示されているように３側面において、あるいはおそらく全ての４側面において、上記プラグ部分２２６を囲むことが可能である。あるいは、上記固定装置は整形処理されている（例えば、乾燥および機械加工されている）粉砕したＥＣＭ材料により構成できる。いずれの構成においても、このＥＣＭ材料は孔あけ処理することができ、上記の固定装置２１２またはプラグ部分２２６に関連して上述されているのと同一の様式で硬化することができる。

【００４３】

上記の生物学的な潤滑剤、例えば、一定のＧＡＧまたはＨＡは外科手術時において、あるいは、切開部分の閉鎖後の注入を介して別に投与される。随意的に、一連の付加的な注入を一定時間の期間にわたり投与することも可能である。いずれの場合においても、この注入は関節内において行なうことができる。あるいは、上記支持骨格材料は上記生物学的な潤滑剤により飽和できる。また、別の実施形態において、上記生物学的な潤滑剤は上記支持骨格構造に対して架橋できる。図１１において示されているように、この生物学的な潤滑剤２３４はプラグ部分２２６の表面に供給されている。

【００４４】

上記のＥＣＭ装置は例示的に新鮮な、凍結された、または凍結乾燥処理された状態で供給できる。一例の実施形態において、上記装置は包装の前にＨＡにより飽和されている。このＨＡは、例えば、機械的に、化学的に、または酵素を介して上記ＥＣＭ装置に架橋できる。一例の実施形態において、上記ＨＡは上記装置の接合面に架橋されている（例えば、図１０において示されている装置のパネル１０２または図１１のプラグ部分２２６）。

【００４５】

同時に出願されていて本明細書に参考文献として含まれている同時係属の「メニスカス・リジェネレーション・デバイス・アンド・メソッド（Meniscus Regeneration Device and Method）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，７９４号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４１号，ＤＥＰ－７４５）および「カーテイレイジ・リペア・アパレイタス・アンド・メソッド（Cartilage Repair Apparatus and Method）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，３４７号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４３号，ＤＥＰ－７４９）は損傷したまたは病気の軟骨を修復するための種

々の別の装置を開示している。上記装置のそれぞれは全体的にまたは部分的に一定のＥＣＭ材料、例えば、ＳＩＳにより作成されている。一部の実施形態において、そのＳＩＳ材料は新鮮な、凍結した、または凍結乾燥処理した状態で供給されている。例えば、これらの同時係属の特許出願において開示されているように、それぞれの用途に応じて、上記ＳＩＳ材料は積層化、発泡状、粉砕状、硬質化、および／または増強した状態にすることができる。また、米国特許出願第１０／１９５，７９４号および同第１０／１９５，３４７号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４１号、ＤＥＰ－７４５、および代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４３号、ＤＥＰ－７４９）において開示されている装置の任意のものが本発明と共に使用することにおいて適している。また、これら以外の構成の装置も本発明の範囲に含まれている。さらに、別の形態のＳＩＳも本発明の範囲内において使用可能である。例えば、このＳＩＳは米国特許第５，３５２，４６３号において開示されているように粉末にすることができ、随意的に一定のゲルに形成できる。また、これらのＥＣＭ装置は脈管の侵入および細胞の移動を助長するための一定の組織増殖支援基質を形成すると考えられる。

【００４６】

本発明の教示が本特許出願と同時に出願されていて本明細書に参考文献として含まれている以下の米国特許出願、すなわち、「デバイシーズ・フロム・ナチュラリー・オカーリング・バイオロジカリー・デライブド・マテリアルズ（Devices from Naturally Occurring Biologically Derived Materials）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１９５，７１９号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４２号，ＤＥＰ－７４８）、「ユニタリー・サージカル・デバイス・アンド・メソッド（Unitary Surgical Device and Method）」を発明の名称とする第１０／１９５，３４４号（代理人明細書番号ＤＥＰ－７５０）、「ハイブリッド・バイオロジック／シンセチック・ポーラス・エクストラセルラー・マトリクス・スキャホルズ（Hybrid Biologic/Synthetic Porous Extracellular Matrix Scaffolds）」を発明の名称とする第１０／１９５，３４１号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４４号，ＤＥＰ－７５１）、「ポーラス・エクストラセルラー・マトリクス・スキャフォルド・アンド・メソッド（Porous Extracellular Matrix Scaffold and Method）」を発明の名称とする第１０／１９５，３５４号（代理人明細書番号第２６５２８０－７１１４６号，ＤＥＰ－７４７）、および「ハイブリッド・バイオロジック・シンセチック・バイオアブソーバブル・スキャフォルズ（Hybrid Biologic-Synthetic Bioabsorbable Scaffolds）」を発明の名称とする米国特許出願第１０／１７２，３４７号のそれぞれの教示と共に有利に組み合わせることができることが予想される。また、これらの特許出願において開示されているそれぞれの材料が本発明において使用可能であることが予想される。

【００４７】

同様に、別の種類の材料が上記生物学的な潤滑剤と共に、あるいは、上記細胞外基質と共に組み合わせることが可能であると予想される。例えば、種々の生体活性物質、生物学的に誘導されている物質、細胞、生体相容性のポリマー、生体相容性の無機材料および／またはこれらの組み合わせ物が上記の生物学的な潤滑剤と共に混合できる。

【００４８】

上記の「生体活性物質（Bioactive agents）」は以下のような、すなわち、種々の化学走性物質、治療剤（例えば、種々の抗生物質、ステロイド系および非ステロイド系の鎮痛薬および抗炎症薬、免疫抑制剤および抗癌薬等のような抗拒絶物質）、種々のタンパク質（例えば、種々の短鎖ペプチド、骨形態発生性タンパク質、糖タンパク質およびリポタンパク質）、細胞結合媒介物質、生物学的に活性なリガンド、インテグリン結合性シーケンス、種々のリガンド、種々の増殖および／または分化物質（例えば、表皮増殖因子、ＩＧＦ－Ｉ、ＩＧＦ－ＩＩ、ＴＧＦ－βＩ－ＩＩＩ、増殖および分化の各因子、脈管内皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、インスリン由来増殖因子および形質転換増殖因子、副甲状腺ホルモン、副甲状腺関連タンパク質、ｂＦＧＦ、ＴＧＦβ上科因子、ＢＭＰ－２，ＢＭＰ－４、ＢＭＰ－６、ＢＭＰ－１２、ソニック・ヘッジホッグ（soni

c hedgehog）、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６、ＧＤＦ８、ＰＤＧＦ）、特定の増殖因子のアップレギュレーションに影響を及ぼす小形分子、テネイシンＣ、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、フィブロネクチン、デコリン（decorin）、トロンボエラスチン、トロンビン由来ペプチド、ヘパリン結合性ドメイン、ヘパリン、ヘパラン硫酸、ＤＮＡフラグメントおよびＤＮＡプラスミドの１種類以上を含む。また、別の上記のような物質が整形外科の分野において治療的価値を有する場合には、これらの物質の少なくとも一部が本発明における有用性を有することが予想され、このような物質は特別に限定されない限りにおいて上記の「生体活性物質（（bioactive agent）および（bioactive agents））」の意味に当然に含まれると考えられる。

【００４９】

上記の「生物学的に誘導されている物質（Biologically derived agents）」は以下のような、すなわち、骨（自家移植片、同種移植片および異種移植片）および骨の種々の誘導体、例えば、半月板組織を含む軟骨（自家移植片、同種移植片および異種移植片）および種々の誘導体、靭帯（自家移植片、同種移植片および異種移植片）および種々の誘導体、例えば、粘膜下組織を含む腸管組織の種々の誘導体（自家移植片、同種移植片および異種移植片）、例えば、粘膜下組織を含む胃組織の種々の誘導体（自家移植片、同種移植片および異種移植片）、例えば、粘膜下組織を含む膀胱組織の種々の誘導体（自家移植片、同種移植片および異種移植片）、例えば、粘膜下組織を含む消化管組織の種々の誘導体（自家移植片、同種移植片および異種移植片）、例えば、粘膜下組織を含む呼吸器組織の種々の誘導体（自家移植片、同種移植片および異種移植片）、例えば、粘膜下組織を含む生殖器組織の種々の誘導体（自家移植片、同種移植片および異種移植片）、例えば、肝臓基底膜を含む肝臓組織の種々の誘導体（自家移植片、同種移植片および異種移植片）、皮膚組織の種々の誘導体、高濃度血小板血漿（ＰＲＰ）、低濃度血小板血漿、骨髄吸引液、鉱物質除去化骨基質、インスリン由来増殖因子、全血、フィブリンおよび血液クロットの１種類以上を含む。さらに、精製したＥＣＭおよびその他のコラーゲン供給源もまた上記の「生物学的に誘導されている物質」の中に含まれるべきであると考えられる。また、別の上記のような物質が整形外科の分野において治療的価値を有する場合には、これらの物質の少なくとも一部が本発明における有用性を有することが予想され、このような物質は特別に限定されない限りにおいて上記の「生物学的に誘導されている物質（（biologically derived agent）および（biologically derived agents））」の意味に当然に含まれると考えられる。

【００５０】

上記の「生物学的に誘導されている物質（Biologically derived agents）」はまた生体再造形可能な種々の膠原性の組織基質も含む。さらに、この表現の「生体再造形可能な膠原性組織基質（bioremodelable collagenous tissue matrix）」および「天然に発生する生体再造形可能な膠原性組織基質（naturally occurring bioremodelable collagenous tissue matrix）」は皮膚、動脈、静脈、心膜、心臓弁、硬膜、靭帯、骨、軟骨、膀胱、肝臓、胃、筋膜および腸管、腱、および同類の供給源から成る群から選択される天然組織から誘導されている種々の基質を含む。この「天然に発生する生体再造形可能な膠原性組織基質」は洗浄、加工、滅菌、および随意的に架橋されている基質材料を意味することを目的としているが、種々の天然の繊維を精製して精製した天然の繊維から一定の基質材料を再形成することは一定の天然に発生する生体再造形可能な膠原性組織基質の定義には含まれない。さらに、上記用語の「生体再造形可能な膠原性組織基質（bioremodelable collagenous tissue matrices）」は「種々の細胞外基質（extracellular matrices）」をその定義内に含む。

【００５１】

さらに、上記の「生体再造形可能な膠原性組織基質（bioremodelable collagenous tissue matrices）」および「種々の細胞外基質（extracellular matrices）」の間には実質的な重複があることが理解されると共に意図されており、これらの異なる表現は本発明の完全な範囲を確保するために本明細書および特許請求の範囲において用いられている。ま

た、本発明の教示がこれら両方の定義に該当する材料に対して有効になると考えられる。

【００５２】

上記の「細胞（Cells）」は以下のような、すなわち、種々の軟骨細胞、線維軟骨細胞、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、骨膜細胞、骨髄細胞、間葉細胞、間質細胞、幹細胞、胚芽幹細胞、脂肪組織から由来または誘導した前駆体細胞、末梢血液先祖細胞、成人組織から単離した幹細胞、遺伝的に形質転換した細胞、軟骨細胞および別の細胞の一定の組み合わせ物、骨細胞および別の細胞の一定の組み合わせ物、骨膜細胞および別の細胞の一定の組み合わせ物、骨髄細胞および別の細胞の一定の組み合わせ物、間葉細胞および別の細胞の一定の組み合わせ物、間質細胞および別の細胞の一定の組み合わせ物、幹細胞および別の細胞の一定の組み合わせ物、胚芽幹細胞および別の細胞の一定の組み合わせ物、成人組織から単離した前駆体細胞および別の細胞の一定の組み合わせ物、末梢血液先祖細胞および別の細胞の一定の組み合わせ物、成人組織から単離した幹細胞および別の細胞の一定の組み合わせ物、および遺伝的に形質転換した細胞および別の細胞の一定の組み合わせ物の１種類以上を含む。さらに、別の細胞が整形外科の分野において治療的価値を有していることが分かった場合には、これらの細胞の少なくとも一部が本発明における有用性を有することが予想され、このような細胞は特別に限定されない限りにおいて上記の「細胞（（cell）および（cells））」の意味に当然に含まれると考えられる。例示として、軟骨細胞等のような種々の生活細胞を接種する実施形態の一例において、一定の無菌状態の移植片をこれらの生活細胞により接種した後にこの使用した細胞型に対応する一定の適当な培地の中に包装することが可能である。例えば、ダルベッコ（Dulbecco）の修飾イーグル培地（ＤＭＥＭ）を含む一定の細胞培養培地が、細胞型に対して適当と思われる濃度および輸送条件等において、種々の可欠アミノ酸、グルコース、アスコルビン酸、ピルビン酸ナトリウム、殺真菌薬、抗生物質等のような標準的な添加物と共に使用可能である。

【００５３】

上記の「生体相容性のポリマー（Biocompatible polymers）」は種々の合成のポリマーおよび種々の生体ポリマー（例えば、コラーゲン等）の両方を含むことを目的としている。このような生体相容性のポリマーの例はポリ（Ｌ－ラクチド）（ＰＬＬＡ）およびポリグリコリド（ＰＧＡ）等のような種々の［アルファ］－ヒドロキシカルボン酸のポリエステル、ポリ－ｐ－ジオキサノン（ＰＤＯ）、ポリカプロラクトン（ＰＣＬ）、ポリビニル・アルコール（ＰＶＡ）、ポリエチレン・オキシド（ＰＥＯ）、米国特許第６，３３３，０２９号および同第６，３５５，６９９号において開示されている種々のポリマー、および種々のプロテーゼ移植片の構成において利用されている任意の別の生体吸収性で生体相容性のポリマー、コポリマーまたは種々のポリマーまたはコポリマーの混合物を含む。加えて、新しい生体相容性で生体吸収性の材料が開発される場合に、これらの材料の少なくとも一部がその材料により種々の整形外科装置が作成可能になる有用な材料になることが予想される。従って、上記の材料は例示のみを目的として示されており、本発明の開示が特許請求の範囲において特別に記載されていない限り任意の特定の材料に限定されないことが当然に理解されるべきである。

【００５４】

上記の「生体相容性の無機材料（Biocompatible inorganic materials）」はヒドロキシアパタイト、全リン酸カルシウム、リン酸アルファ－トリカルシウム、リン酸ベーター－トリカルシウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム、硫酸カルシウム、硫酸バリウム、種々のリン酸カルシウムの多形体、焼結状態および非焼結状態のセラミック粒子、およびこれらの材料の組み合わせ物等のような種々の材料を含む。また、別の上記のような物質が整形外科の分野において治療的価値を有する場合には、これらの物質の少なくとも一部が本発明における有用性を有することが予想され、このような物質は特別に限定されない限りにおいて上記の「生体相容性の無機物質（（biocompatible inorganic material）および（biocompatible inorganic materials））」の意味に当然に含まれると考えられる。

【００５５】

種々の生体活性物質、生物学的に誘導されている物質、細胞、生物学的な潤滑剤、生体

相容性の無機材料、生体相容性のポリマーの種々の組み合わせ物が上記本発明の種々の支持骨格材料および方法と共に使用可能であることが予想される。

【００５６】

また、標準的な消毒および滅菌の種々の技法が本発明の種々の製品に対して使用可能であることが予想される。

【００５７】

実施例１

図１において示されているように一定の半月板が調製されている。さらに、図８において示されているような一定のＳＩＳ装置が一定の半月板切除手術により形成されている空間部分の中に挿入されてその周囲の半月板組織に５－０ナイロン縫合線による縫合により固定されている。各切開部分を閉鎖して、２４０万ダルトン乃至３６０万ダルトンの分子量の１％ヒアルロン酸ナトリウム（市場において入手可能なアースリース（ARTHREASE）（商標）高分子量ヒアルロン酸ナトリウム）の溶液の２ｍｌを上記ＳＩＳ装置に隣接している膝関節の空孔部の中に注入する。３週間後に、３頭のイヌの中の２頭において半月板の欠陥部分における９５％以上の再生が見られた。さらに、この軟骨は成熟していて自然な組織と外観において同等である。

【００５８】

上記の結果に対して、上記のＳＩＳ移植片を伴わない、アースリース（ARTHREASE）（商標）の注入の単独の使用は３頭のイヌの中の３頭において半月板内の組織の再生を生じなかった。一方、アースリース（ARTHREASE）（商標）の注入を伴わない、一定のＳＩＳ移植片の単独の使用は１頭のイヌにおいて約８０％の組織再生を生じ、５０％以下の組織再生をその群における３頭のイヌの中の２頭において生じた。

【００５９】

実施例２

上記実施例１と同様に、一定の半月板を調製して、一定の装置を挿入した。この切開部分を閉じて、ＨＡ（実施例１における市場において入手可能なアースリース（ARTHREASE）（商標）高分子量ヒアルロン酸ナトリウム）を実施例１と同様に注入した。さらに、付加的な注入を手術後の２週間目および４週間目において行なった。なお、一連の注入に対応する別の種々のプロトコルも使用可能であることが理解されると考える。

【００６０】

実施例３

上記実施例１と同様に一定の半月板を調製する。図８において示されているような一定のＳＩＳ装置を一定のＨＡ溶液（実施例１における市場において入手可能なアースリース（ARTHREASE）（商標）高分子量ヒアルロン酸ナトリウム）の中に入れて、このＨＡを上記装置に自然に飽和させた。その後、この装置を実施例１において説明されているように挿入する。随意的なさらに別の注入を手術後の２週間目および４週間目において行なった。

【００６１】

実施例４

上記実施例１と同様に一定の半月板を調製する。図８において示されているような一定のＳＩＳを得るが、この場合に、この装置はＨＡ（実施例１における市場において入手可能なアースリース（ARTHREASE）（商標）高分子量ヒアルロン酸ナトリウム）の中に飽和されていて、包装の前に凍結乾燥処理されている。この装置を無菌の生理食塩水または水の中に再水和処理した後に実施例１と同様に移植した。

【００６２】

一部の市販のヒアルロン酸ナトリウムは一定の比較的に高いヒアルロン酸ナトリウムの濃度を有している。例えば、ニュージャージー州、ピーパックのファーマシア・コーポレーション社（Pharmacia Corporation）は眼科学用の１％ヒアルロン酸ナトリウム、１．４％ヒアルロン酸ナトリウム、および２．３％ヒアルロン酸ナトリウムというそのヘアロン（HEALON）（登録商標）系列の製品において３種類の異なる濃度のヒアルロン酸ナトリ

ウムを提示している。

【００６３】

実施例５

一定の軟骨の欠陥部分が図１１において示されているような一定の装置により修復されている。ＨＡは修復される欠陥部位に対して術後に供給されている。ＨＡを伴わずに修復した軟骨の欠陥部位に比較した場合に、上記の修復した組織は一定の白さを増したさらに硝子質様の概観を伴って、さらに成熟していると予想される。一定の装置およびＨＡの組み合わせにより処理されて修復されている組織がＨＡを伴わずに処理されている種々の動物体において見られる結果よりもさらに少ない深刻な劣化の変化の証拠を示すことが予想される。

【００６４】

上記の実施例は全て種々のＨＡの塩類の使用に関連しているが、別の生物学的な種々の潤滑剤も同様の有益性を示すことが予想される。なお、上記の生物学的な潤滑剤およびこの生物学的な潤滑剤を投与する手段の性質が賦与される潤滑作用の品質に影響する可能性があり、観察される生物学的な作用に影響する可能性があることが当然に理解されると考える。例えば、ＨＡ等のような一定の生物学的な潤滑剤は上記基質に対して架橋することが可能であり、さらに、適当な潤滑作用を賦与するが、一部のＧＡＧの硫酸塩（例えば、コンドロイチン硫酸）は下層の基質に対して架橋されるか同時凍結乾燥処理される場合に一定の潤滑剤として比較的に効果が低いか無効果的になるが、それでもなお、その生物学的な作用のために使用されることが予想できる。また、一部の生物学的な潤滑剤においては、潤滑作用を最大にするために、一定の流体化した形態でその生物学的な潤滑剤を供給することが望ましい場合もある。加えて、上記の生物学的な潤滑剤の範囲内に該当するものとして定められている異なる材料も潤滑剤としての異なる効力および異なる生物学的な効力を有することが予想できる。上記の定められている種々の生物学的な潤滑剤の内で、ＨＡの特性に類似している特性（例えば、粘性）を有する材料は潤滑剤として比較的に大きな臨床的な有益性を提供すると考えられる。また、上記の定められている種々の生物学的な潤滑剤の内で、上記の移植片と健康な軟骨との間の摩擦係数を減少する材料は、このような潤滑剤を伴わない場合に比較して、有益的であることが予想され、特に、このような生物学的な潤滑剤は一定の延長された期間にわたり一定の減少された摩擦係数を賦与する。さらに、上記の定められている生物学的な潤滑剤の別の一部は種々の生物学的な物質としての比較的に大きな臨床的な有益性を提供する可能性がある。なお、上記の生物学的な潤滑剤として定められている種々の材料および当該材料を投与する手段がそれぞれの特性を利用することおよびこれら種々の材料を投与する臨床的な有益性を最大にすることのために種々の方法において組み合わせ可能であることも当然に理解されると考える。

【００６５】

以上において、本発明をその特定の好ましい各実施形態に基いて詳細に説明したが、以下の特許請求の範囲において記載および定められているように種々の変形例および変更例が本発明の範囲および趣旨に含まれて存在している。

なお、本発明の好ましい実施態様は以下の通りである。

（１）　天然に発生する細胞外基質および当該天然に発生する細胞外基質に供給されている一定の生物学的な潤滑剤を含む軟骨修復装置。

（２）　前記生物学的な潤滑剤が一定の溶液を含む実施態様１に記載の軟骨修復装置。

（３）　前記生物学的な潤滑剤の溶液が一定のＧＡＧを含む実施態様２に記載の軟骨修復装置。

（４）　前記生物学的な潤滑剤の溶液がＨＡを含む実施態様３に記載の軟骨修復装置。

（５）　前記天然に発生する細胞外基質および生物学的な潤滑剤が同時凍結乾燥されている実施態様１に記載の軟骨修復装置。

（６）　前記生物学的な潤滑剤の部分が前記天然に発生する細胞外基質の部分に架橋されている実施態様１に記載の軟骨修復装置。

（７）　さらに、一定の生体活性物質、一定の生物学的に誘導されている物質、および

種々の細胞から成る群から選択される一定の付加的な材料を含む実施態様１に記載の軟骨修復装置。

（８） 前記天然に発生する細胞外基質が脊椎動物の小腸粘膜下組織、脊椎動物の肝臓基底膜、脊椎動物の膀胱粘膜下組織、脊椎動物の胃粘膜下組織、脊椎動物の消化管組織、脊椎動物の呼吸器組織、および脊椎動物の生殖器組織から成る群から選択される一定の供給源から誘導されている組織を含む実施態様１に記載の軟骨修復装置。

（９） 前記天然に発生する細胞外基質がウシの組織、ヒツジの組織、およびブタの組織から成る群から選択される一定の供給源から誘導されている組織を含む実施態様１に記載の軟骨修復装置。

（１０） 前記細胞外基質が損傷した軟骨に形成した一定の開口部の中に位置決めするように構成されている一定のプラグ部分を含む実施態様１に記載の軟骨修復装置。

（１１） 一定の軟骨修復装置を作成する方法において、

一定の天然に発生する細胞外基質を供給する工程、

一定の生物学的な潤滑剤を液体の形態で供給する工程、および

前記天然に発生する細胞外基質を前記液体の生物学的な潤滑剤により湿らせて一定の湿潤状態の移植片を形成する工程を含む方法。

（１２） さらに、前記湿潤状態の移植片を包装する処理、および最終的に当該包装した湿潤状態の移植片を滅菌する処理を含む実施態様１１に記載の方法。

（１３） さらに、前記湿潤状態の移植片を乾燥する処理、当該乾燥状態の移植片を包装する処理、および最終的に当該包装した乾燥状態の移植片を滅菌する処理を含む実施態様１１に記載の方法。

（１４） 前記天然に発生する細胞外基質を供給する工程が脊椎動物の小腸粘膜下組織、脊椎動物の肝臓基底膜、脊椎動物の膀胱粘膜下組織、脊椎動物の胃粘膜下組織、脊椎動物の消化管組織、脊椎動物の呼吸器組織、および脊椎動物の生殖器組織から成る群から選択される一定の供給源から誘導されている組織を供給する処理を含む実施態様１１に記載の方法。

（１５） 前記天然に発生する細胞外基質がウシの組織、ヒツジの組織、およびブタの組織から成る群から選択される一定の供給源から誘導されている組織を含む実施態様１４に記載の方法。

（１６） さらに、一定の材料を前記装置の中に組み込む工程を含み、当該材料が一定の生体活性物質、一定の生物学的に誘導されている物質、および種々の細胞から成る群から選択される実施態様１１に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【００６６】

【図１】一定のプラットホーム上の一定の典型的な半月板構造を伴う脛骨プラットホームおよび例示の目的で除去されている半月板の一部分を示している概略図であり、この脛骨プラットホームは大腿骨の関節顆の下方に存在している。

【図２】上記脛骨プラットホームを見下ろしていて、上記の除去された半月板の部分に置き換わる一定の例示的な半月板修復装置の挿入を概略的に示している図である。

【図３】傷害を受けた部分を除去した後に残っている半月板の各部分に結合するように一定の位置に挿入されている上記装置を示している図である。

【図４】線４－４に沿う図３の断面図である。

【図５】一定の頂上部分および一定の基底部分を定めるように角度的に分離している一定の上方パネルおよび一定の下方パネルを備えている一定の開口状のくさび形装置を示している斜視図である。

【図６】一定の装置の中に形成されている仮想線で示されている一定のポケット部分を伴って折り重ねる前の一定のくさび形装置を示している図である。

【図７】一定の充填状態のくさび形装置を製造するために図６において示されている装置を作成する場合の方法におけるさらに別の工程を示している図である。

【図８】一定の半月板の欠陥部分の修復のために用いられて結合用の複数の突起部分を有

している一定のＥＣＭ装置の上面図である。
【図９】結合用の縫合線を有していることを除いて、図１において示されている装置に類似している一定の装置の上面図である。
【図１０】一定の半月板の中に挿入されている図１の装置を伴う半月板の部分破断した斜視図である。
【図１１】肋軟骨下骨内に移植されている一定の軟骨修復装置の断面図であり、この固定装置が説明の簡明化のために断面以外の側面図として示されている。
【図１２】一定の固定装置の一定の代替的な実施形態を使用している一定の軟骨修復装置の断面図である。
【符号の説明】
【００６７】
１０　脛骨プラットホーム
１１　半月板
１２　関節顆
１４　欠陥部分
１６　くさび形の空間部分
１８　半月板の外縁部
２０　装置
２２　上方パネル
２４　下方パネル
２６　内部空間

【図１】

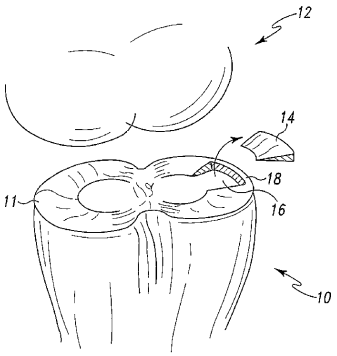


Fig. 1

【図２】

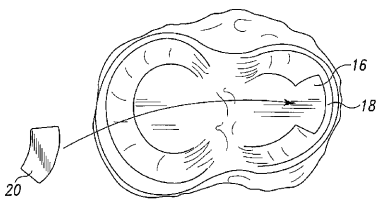


Fig. 2

【図３】

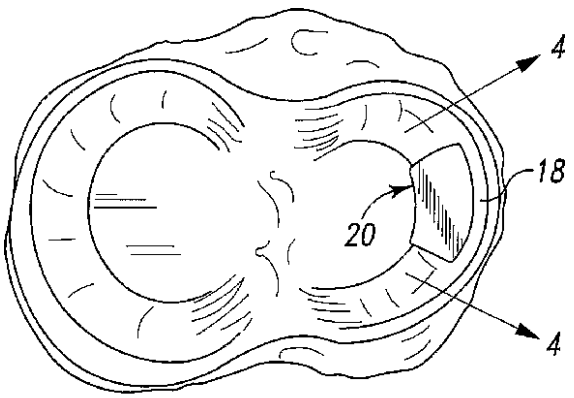


Fig. 3

【図４】

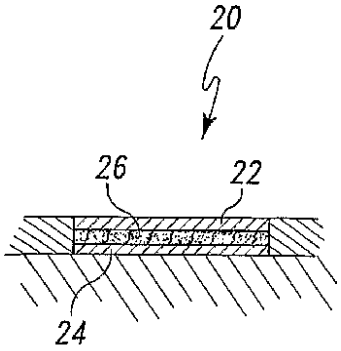


Fig. 4

【図５】

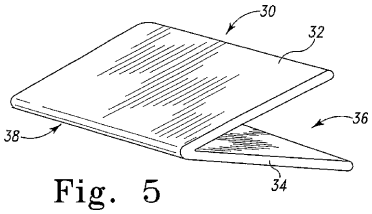


Fig. 5

【図６】

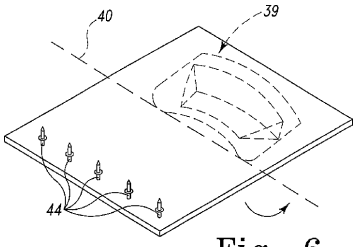


Fig. 6

【図７】

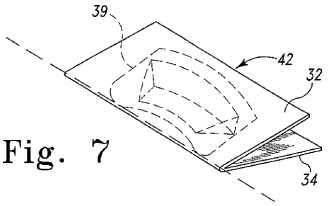


Fig. 7

【図８】

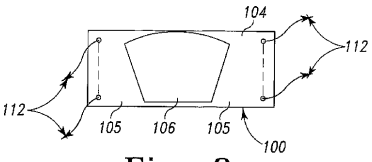


Fig. 8

【図９】

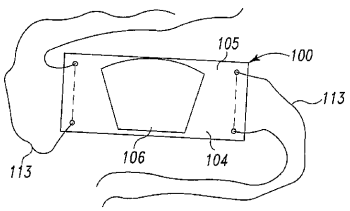


Fig. 9

【図１０】

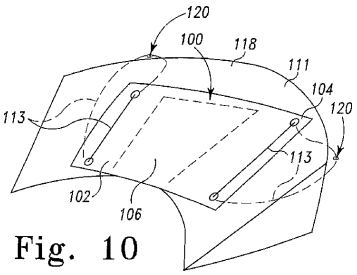


Fig. 10

【図１１】

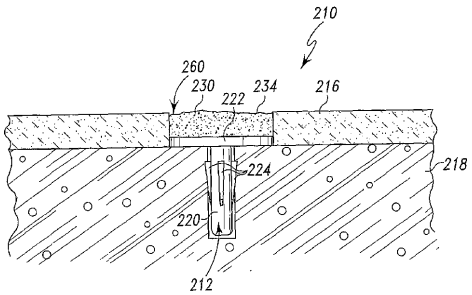


Fig. 11

【図１２】

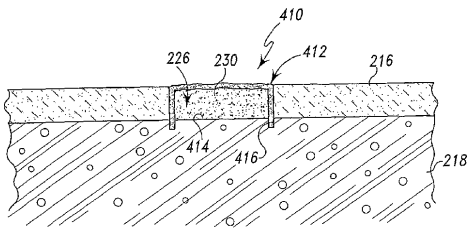


Fig. 12

フロントページの続き

(72)発明者　マレイビア・プラサナ
アメリカ合衆国、４６８０４　インディアナ州、フォート・ウェイン、ウィンターフィールド・ラン　３６１０
(72)発明者　シュワルツ・ハーバート・ユージーン
アメリカ合衆国、４６８４５　インディアナ州、フォート・ウェイン、ペナット・ラン　１１７０２

審査官　川端　修

(56)参考文献　国際公開第９３／０１５７２１（WO，Ａ１）
国際公開第９９／０１９００５（WO，Ａ１）
国際公開第９７／０１５１９５（WO，Ａ１）
国際公開第９８／０２２１５４（WO，Ａ１）
米国特許第０５９４８４２９（ＵＳ，Ａ）
米国特許第０５９６９０２０（ＵＳ，Ａ）
米国特許第０５３５２４６３（ＵＳ，Ａ）
米国特許第０４８８０４２９（ＵＳ，Ａ）
欧州特許出願公開第００５５２５９３（ＥＰ，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61F　2/30
A61L　27/00