

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4694154号
(P4694154)

(45) 発行日 平成23年6月8日(2011.6.8)

(24) 登録日 平成23年3月4日(2011.3.4)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 B 17/56 (2006.01)

A 6 1 B 17/56

請求項の数 6 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2004-185117 (P2004-185117)
 (22) 出願日 平成16年6月23日 (2004. 6. 23)
 (65) 公開番号 特開2005-13731 (P2005-13731A)
 (43) 公開日 平成17年1月20日 (2005. 1. 20)
 審査請求日 平成19年6月11日 (2007. 6. 11)
 (31) 優先権主張番号 602797
 (32) 優先日 平成15年6月24日 (2003. 6. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504202690
 デビュイ・ミテック・インコーポレイテッド
 DePuy Mitek, Inc.
 アメリカ合衆国、02062 マサチューセッツ州、ノーウッド、バンダービルド・アベニュー 249
 249 Vanderbilt Avenue, Norwood, MA 02062, U. S. A.
 (74) 代理人 100088605
 弁理士 加藤 公延

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多孔性かつ再吸収性の移植片固定ピン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体移植用の組織固定装置において、

生体適合性で生体再吸収性の材料からなる細長い本体であって、外面、基端部分、先端部分、及び前記細長い本体を通る長手方向の軸を有する、細長い本体と、

前記本体の前記基端部分の開口から前記本体内を通り、前記先端部分の基端側で終わっている内部キャビティと、

前記本体の前記外面に形成された少なくとも1つの開口と、

_____を含み、

前記少なくとも1つの開口のそれぞれが、前記少なくとも1つの開口を介して前記本体の前記外面の外側に治療物質を送達できるように、前記内部キャビティと連通しており、

前記細長い本体の前記外面が多孔性であり、前記外面に形成された前記少なくとも1つの開口が、前記内部キャビティと前記外面との間に延在する多孔性基質によって得られたものである、固定装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の固定装置であって、

前記細長い本体が、骨移植片および軟組織移植片の少なくともいずれかを固定できるように適合されたピンである、固定装置。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の固定装置であって、

10

20

前記細長い本体が、ラクチド；グリコリド； ϵ -カプロラクトン；ヒドロキシブチレート；ヒドロキシバレレート（hydroxyvalerate）；1,4-ジオキセパン-2-オン（1,4-dioxepan-2-one）；1,5,8,12-テトラオキササイクロテトラデカン-7,14-ジオン（1,5,8,12-tetraoxacyclotetradecane-7,14-dione）；1,5-ジオキセパン-2-オン（1,5-dioxepan-2-one）；6,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2-オン；2,5-ジケトモルホリン（2,5-diketomorpholine）；p-ジオキサノン（1,4-ジオキサノン-2-オン）；トリメチレンカーボネート（1,3-ジオキサン-2-オン）；トリメチレンカーボネートのアルキル誘導体； γ -バレロラクトン； γ -ブチロラクトン； δ -ブチロラクトン； ϵ -デカラクトン；ピバロラクトン（pivalolactone）； γ -ジエチルプロピオラクトン；エチレンカーボネート；エチレンオキサレート；3-メチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン；3,3-ジエチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン；及び6,8-ジオキサビスシクロオクタン-7-オン（6,8-dioxabicyclooctane-7-one）からなる群から選択されるモノマーから形成されるポリマーまたはコポリマーから製造される、固定装置。

10

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の固定装置であって、

前記細長い本体が、ポリ乳酸、脂肪族ポリエステル、ポリ（アミノ酸）、ポリ（フマル酸ポリプロピレン）（poly(propylene fumarate)）、コポリ（エーテル - エステル）、ポリアルキレンオキサレート、ポリアミド、チロシン由来ポリカーボネート、ポリ（イミノカーボネート）（poly(iminocarbonates)）、ポリオルトエステル、ポリオキサエステル（polyoxaesters）、ポリアミドエステル、アミン基を含むポリオキサエステル、ポリ無水物、ポリホスファゼン、ポリウレタン、ポリ（エーテルウレタン）、ポリ（エステルウレタン）、生合成ポリマー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されたポリマーまたはコポリマーから形成される、固定装置。

20

【請求項 5】

請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の固定装置であって、

前記細長い本体の前記外面が平滑である、固定装置。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の固定装置であって、

前記治療物質が、組織断片、成長因子、タンパク質、鎮痛薬、抗体、酵素、サイトカイン、グリコサミノグリカン、ウイルス、ウイルス粒子、核酸、ペプチド、単離された細胞、血小板、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される生活活性物質である、固定装置。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、靱帯や腱などの裂傷または損傷した結合組織を修復及び置換するための組織固定装置及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

人体の骨に付着していた靱帯、腱、または他の軟組織の完全または部分的な分離は、特にスポーツ選手の間では比較的一般的な傷害である。このような傷害は通常、このような軟組織に加わった過剰な応力によるものである。例えば、組織が分離する傷害は、落下などの事故、仕事やスポーツ中、または他の状況及び／または活動中の過度の行使によって起こり得る。

40

【0003】

一般に「捻挫」と呼ばれる部分的な分離の場合、治療中に過度の応力に曝されないように配慮し、治療に十分な時間をかければ、このような損傷は自然に治療する場合が多い。しかしながら、付着していた骨から靱帯や腱が完全に分離してしまった場合、または外傷により断裂してしまった場合は、一時的または永久に傷害が残ることがある。幸い、このような分離した組織を再び付着させる外科技術及び／または重度に損傷した組織を完全に

50

置換する外科技術が多数存在する。

【 0 0 0 4 】

このようなある技術では、分離した組織の再付着に、金属ステーブル、縫合糸、及び海綿骨ねじなどの従来の取付け装置が用いられている。このような従来の取付け装置は、目的の骨に腱代替物または靭帯代替物（人体の他の部分から採取された自己組織から形成されることが多い）を取り付けるために用いられてきた。特許文献 1 に別の技術が詳細に開示されている。この技術では、例えば、前十字靭帯の正常な取付け位置に脛骨及び／または大腿骨を通る骨トンネルが形成され、人体の膝前十字靭帯が置換または修復される。靭帯移植片は、少なくとも一端に骨プラグを備え、骨トンネル内に適合する大きさである。次いで、縫合糸がそれぞれの骨プラグの外端に取り付けられ、次いでその縫合糸が大腿骨及び／または脛骨のトンネル内に通される。次いで、大腿骨プラグ及び／または脛骨プラグが、縫合糸の後側の適切な骨トンネル内に挿入される。次いで、縫合糸が引張られる（骨プラグが大腿骨トンネル及び脛骨トンネルの双方に配置されている場合は、同時に反対方向に引張る）。この操作により、骨プラグが所望の位置に配置され、靭帯代替物または腱代替物に所望の張力が付与される。最後に、骨プラグを所定の位置に保持しながら、骨ねじが、それぞれの骨プラグと関連する骨トンネルの側壁との間に挿入され、締め込みにより骨ねじが所定の位置に固定される。

10

【 0 0 0 5 】

言及することを以って本明細書の一部とする特許文献 2 に、別の取付け技術が開示されている。この特許文献には、前十字靭帯（ACL）再建のためのクロスピンシステムが開示されている。このようなシステムでは、ドリルガイドを用いて、ピン、ねじ、またはロッドが脛骨または大腿骨の骨トンネル内に直接、横断するように案内され、置換靭帯が骨トンネル内に固定される。

20

【 0 0 0 6 】

前十字靭帯外科手術が開放再建から関節鏡 内視鏡再建へ進歩したことにより、外科医は、大腿骨及び脛骨の双方における移植片固定に関連した様々な選択の問題に直面している。このような靭帯固定装置は、多くの場合は力学的な研究により整形外科分野に導入されてきたが、力学的研究は手術後のリハビリの実際の要求に適っていないため、スポーツ力学に任されることになる。従って、早期治癒段階で、外科医が最も信頼性が高い固定装置を決定するのが困難である。

30

【 0 0 0 7 】

この 10 年間に、好結果が得られる前十字靭帯（ALC）外科手術について幾つかの原則が確立された。これらの重要な原則の例の一部として、解剖学的置換、大腿顆切痕侵害がないこと、初期の可動域、及び強固な固定を上げることができる。しかしながら、ある種の現在利用されている装置は、繰り返し運動により固定強度が低下してしまう。更に、骨トンネル内の移植片の固定位置によっては、骨により移植片が磨耗し、最終的には移植片が断裂したり、損壊する恐れがある。

【 0 0 0 8 】

再建の成功は、患者ができるだけ早く日常生活に戻りたいという願望を含む様々な因子に左右される。この目的を達成するためには、治癒を早めること、及び移植片の安定性及び固定を維持することが重要である。

40

【特許文献 1】米国特許第 4, 9 5 0, 2 7 0 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 5, 8 4 9, 0 1 3 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 6, 2 8 0, 4 7 2 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 5, 8 9 1, 1 5 0 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 5, 8 6 8, 7 4 9 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 5, 6 8 8, 2 8 4 号明細書

【特許文献 7】米国特許第 5, 6 7 4, 2 2 4 号明細書

【特許文献 8】米国特許第 5, 6 0 1, 5 6 2 号明細書

【特許文献 9】米国特許第 5, 5 6 2, 6 7 1 号明細書

50

【特許文献10】米国特許第5,431,651号明細書
【特許文献11】米国特許第5,397,356号明細書
【特許文献12】米国特許第5,393,302号明細書
【特許文献13】米国特許第5,354,300号明細書
【特許文献14】米国特許第5,350,380号明細書
【特許文献15】米国特許第5,129,904号明細書
【特許文献16】米国特許第4,257,411号明細書
【特許文献17】米国特許公開第2002/0133165号
【特許文献18】米国特許公開第2002/0087160号
【特許文献19】米国特許公開第2001/0021852号
【特許文献20】米国特許公開第2001/0007074号
【特許文献20】米国特許第6,048,343号
【特許文献20】米国特許第5,849,013号
【特許文献20】欧州特許公開第EP0491983号
【特許文献20】ドイツ特許公開第DE19949285号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

既存の技術及び手技にもかかわらず、強固な固定を維持しながら治癒を早め、かつ移植片の断裂や損壊を回避する組織固定装置の要望がある。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、生体適合性かつ生体再吸収性材料から形成された、外面、基端部分、先端部分、及び長手方向の軸を有する細長い本体を含む移植用の組織固定装置を提供する。本体内部に形成された内部キャビティは、固定装置の基端部で開口しており、固定装置の先端部分の基端側で終わっている。本体の外面は、内部キャビティと連通した少なくとも1つの開口を有しており、これにより、内部キャビティが、少なくとも1つの開口を介して本体の外面の外側に治療物質を供給するために治療物質を受容することができる。一実施形態では、組織固定装置は、骨移植片及び/または軟組織移植片を固定するように適合されたピンとすることができる。

【0011】

本発明の別の態様では、組織固定装置は、移植された後に所定の位置に細長い本体を保持するために、その細長い本体の外面の少なくとも一部に表面構造を有することができる。このような表面構造は、限定するものではないが、粗い領域、ねじ、バンプ、フック、及びそれらの組み合わせを含むことができる。本発明の別の実施形態では、固定装置は平滑な外面を有する。

【0012】

本発明の一実施形態では、細長い本体の外面を多孔性とし、本体の外面の少なくとも1つの開口を、内部キャビティと外面との間に延在する多孔性基質から形成することができる。別の実施形態では、本体の外面の少なくとも1つの開口が通路を介して内部キャビティと連通している。この通路は、非多孔性の本体の外面を貫通するのが好ましい。

【0013】

本発明の装置で送達できる治療物質は、組織断片、成長因子、基質タンパク質、ペプチド、抗体、酵素、サイトカイン、ウイルス、核酸、ペプチド、単離された細胞、血小板、及びそれらの組み合わせなどの生物活性物質とすることができる。治療物質はまた、接着剤とすることができる。

【0014】

本発明はまた、組織固定装置の使用方法も提供する。

【発明の効果】

【0015】

強固な固定を維持しながら治癒を早め、かつ移植片の断裂や損壊を回避する組織固定装置が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

本発明は、患者の体内に靱帯や腱などの軟組織移植片及び／または骨移植片（骨部分を含む）を固定できる生体移植用の再吸収性装置を提供する。この装置は、組織移植片を骨に確実に固定するべく骨トンネル内に移植できるように適合されている。この装置の1つの利点は、この装置内に1または複数のチャネルが形成されており、これにより、固定を改善し、かつ／または治癒を早めるために生物活性物質などの治療物質を送達できることである。

10

【0017】

図1 図3を参照すると、本体12を含む固定装置10の一実施形態が例示されている。本体12は、基端部分14、先端部分16、外壁17、及びその本体を通る長手方向の軸xを含む。本体12は、様々な形状及び大きさにすることができる硬質部材であるのが好ましい。しかしながら、例示的な実施形態では、装置10は、ほぼ全長に亘って実質的に一定の直径を有する実質的に円筒状である。この装置の先端部分16は、予め穿孔された孔すなわち切開部に装置を挿入し易くするための円錐状の先端部18を有することができる。先端部18は、先端20に向かって先端側にテーパ状であるのが好ましい。

【0018】

装置10はまた、基端部分14に形成された開口24から先端方向に延びた内部キャビティ22を含む。一実施形態では、キャビティ22は、先端部分16及び先端部18の基端側まで延びた止まり孔を形成している。キャビティ22は、本体12が多孔性材料から形成された場合に存在する網状の孔（不図示）を介して外壁17の外部領域に連通しているのが好ましい。別法では、1または複数のチャネル26が、キャビティ22と本体の外壁17に形成された1または複数の開口28とが連通するように形成されている。別の実施形態では、キャビティ22に注入された任意の流体または他の材料を、外壁17の開口28または孔から外壁17の外部領域に分泌させることができる。外壁17に形成された開口28及び／または孔の数は、約1～100の範囲、より好ましくは約5～25の範囲とすることができる。

20

【0019】

内部キャビティ22と外壁17との間を治療物質が通過可能な多孔性材料から本体12が形成されている実施形態では、孔の平均直径は約0.01mm～5mmの範囲である。当業者であれば、好適な孔の密度を決定することができるであろう。

30

【0020】

上記したように、キャビティ22は、先端部分16の基端側でキャビティ22が終わるように、本体12の長さよりも短い長さを有するのが好ましい。当業者であれば、キャビティの寸法は、本体12の構造特性を犠牲にすることなく、固体、様々な粘度の流体、及び懸濁剤を受容できる寸法にすべきであることを理解できよう。例示的な実施形態では、キャビティは、長さが約30mm～35mmの範囲、直径が約0.5mm～5mmの範囲とすることができる。

40

【0021】

チャネル26及び開口28は、治療物質がキャビティ22から装置10の外部領域に通過するのに十分な寸法を有するべきである。従って、チャネル26及び開口28の直径は、約0.5mm～1.5mmの範囲である。チャネル26の長さは本体12の直径の関数であり、この長さは通常、約0.5mm～1.5mmの範囲である。当業者であれば、キャビティ22及びチャネル26は、不規則な形状、円形、楕円形、長方形、及び三角形などの様々な断面形状を有することができることを理解できよう。当業者であれば、キャビティ22及びチャネル26は、機械加工及び／または成形を含む様々な方法で本体12に形成できることを理解できよう。

【0022】

50

本体 12 は、患者の体内（例えば、患者の関節）で挿入し易く、かつ組織移植片を固定し易い寸法を有するのが好ましい。本体 12 の長さは、例えば、大腿骨や脛骨に形成された骨トンネル内に跨り、その骨トンネル内に維持されるのに十分な長さを有するべきである。本体 12 の長さは、約 15 mm ~ 65 mm の範囲とするのが好ましい。また、本体 12 の直径は、使用目的によって異なるが、いずれの場合も骨トンネル内に締め込める直径とすべきである。例示的な実施形態では、本体 12 の直径は約 1 mm ~ 10 mm の範囲である。

【0023】

上記したように、本体 12 の外壁すなわち外面 17 は、図 4 に示されているように、概ね平滑であって表面構造を含まないようにすることができる。別法では、外壁 17 は、装置が移植された後に、その装置を所定の位置に固定するのを助ける表面構造を有することもできる。このような表面構造は、粗い領域、ねじ、パーブ、フック、及びそれらの組み合わせを含むことができる。一実施形態では、表面構造は、外壁 17 全体に亘って延在してもよいし、外壁の一部のみに延在してもよい。

【0024】

装置 10 は、組織を取り付けるために本体 12 が患者の体内に移植された後、時間と共に徐々に分解するように、生体適合性の生体再吸収性材料から形成されるのが好ましい。当業者であれば、装置の使用目的によって好適な吸収プロフィールを決定し、装置 10 を形成するのに用いる材料を変更して吸収プロフィールを合わせることができる。好ましくは、装置 10 は、約 12 週間 ~ 60 週間の範囲で完全に吸収されるような材料から形成される。

【0025】

本発明の一実施形態では、装置は、合成ポリマー、天然ポリマー、またはそれらの組み合わせを含む生体適合性ポリマーから形成することができる。ここで用いる用語「合成ポリマー」は、例えば、自然発生する生体物質から形成されたとしても、天然には見られないポリマーを指す。用語「天然ポリマー」は、自然発生するポリマーを指す。装置が少なくとも 1 種類の合成ポリマーを含む実施形態では、好適な生体適合性ポリマーは、脂肪族ポリエステル、ポリ（アミノ酸）、コポリ（エーテル - エステル）、ポリアルキレンオキサレート、ポリアミド、チロシン由来ポリカーボネート、ポリ（イミノカーボネート）（poly(iminocarbonates)）、ポリオルトエステル、ポリオキサエステル（polyoxaesters）、ポリアミドエステル、アミン基を含むポリオキサエステル、ポリ無水物、ポリホスファゼン、ポリウレタン、ポリ（エーテルウレタン）、ポリ（エステルウレタン）、及びそれらの混合物からなる群からポリマーを含むことができる。本発明に用いるのに適した合成ポリマーには、コラーゲン、エラスチン、トロンプン、フィブロンectin、デンプン、ポリ（アミノ酸）、ポリ（フマル酸ポリプロピレン）（poly(propylene fumarate)）、ゼラチン、アルギン酸塩、ペクチン、リボ核酸、デオキシリボ核酸、ポリペプチド、タンパク質、多糖、ポリヌクレオチド、及びそれらの組み合わせが含まれる。

【0026】

本発明において、脂肪族ポリエステルとして、限定するものではないが、ラクチド（乳酸、D 乳酸、L 乳酸、及びメソ乳酸を含む）；グリコリド（グリコール酸を含む）；-カプロラクトン；p-ジオキサノン（1,4-ジオキサノン-2-オン）；トリメチレンカーボネート（1,3-ジオキサノン-2-オン）；トリメチレンカーボネートのアルキル誘導体；-バレロラクトン；-ブチロラクトン；-ブチロラクトン；-デカラクトン；ヒドロキシブチレート；ヒドロキシバレレート（hydroxyvalerate）；1,4-ジオキセパン-2-オン（1,4-dioxepan-2-one）（その二量体である1,5,8,12-テトラオキササイクロテトラデカン-7,14-ジオン（1,5,8,12-tetraoxacyclotetradecane-7,14-dione）を含む）；1,5-ジオキセパン-2-オン（1,5-dioxepan-2-one）；6,6-ジメチル-1,4-ジオキサノン-2-オン；2,5-ジケトモルホリン（2,5-diketomorpholine）；ピバロラクトン（pivalolactone）；-ジエチルプロピオラクトン；エチレンカーボネート；エチレンオキサレート；3-メチル-1,4-ジオキサノン-2,5-ジオン；3,3-ジエチル-1,4-ジオキサノン-2,5-ジオン；6,6-ジメチル-

10

20

30

40

50

ジオキセパン-2-オン；6,8-ジオキサピシクロオクタン-7-オン（6,8-dioxabicyclooctane-7-one）、及びそれらの混合物であるホモポリマー及びコポリマーが挙げられる。本発明において、ポリ（イミノカーボネート）は、ケムニッツァー及びコーン（Kemnitzer and Kohn）著、編集ドーム（Domb）ら、「生体分解性ポリマーの手引き（Handbook of Biodegradable Polymers）」、ハワードアカデミックプレス（Hardwood Academic Press）、1997年、p.251-272に記載されているこれらのポリマーを含むことを理解されたい。本発明において、コポリ（エーテル エステル）は、コーン及びヨーン（Cohn and Younes）著、ジャーナル・オブ・バイオマテリアル・サーチ（Journal of Biomaterials Research）、第22巻、1988年、p. 993-1009、並びにコーン（Cohn）著、ポリマー・プレプリント（Polymer Preprints）（ポリマー化学のACSディビジョン（ACS Division of Polymer Chemistry））、第30(1)巻、1989年、p.498（例えば、PEO/PLA）に記載されているこれらのコポリ（エステル エーテル）を含むことを理解されたい。本発明において、ポリアルキレンオキサレートは、米国特許第4,208,511号、同第4,141,087号、同第4,130,639号、同第4,140,678号、同第4,105,034号、及び同第4,205,399号に記載されたポリアルキレンオキサレートを含む。L-乳酸、D,L-乳酸、乳酸、グリコリド、グリコール酸、パラ-ジオキサノン（para-dioxanone）、トリメチレンカーボネート、及び ϵ -カプロラクトン等からなるポリホスファゼン、コポリマー、ターポリマー、及びより高いオーダーの混合されたモノマー系ポリマーは、言及することを以って本明細書の一部とする、アルコック（Allcock）著、「高分子科学の専門辞典（The Encyclopedia of Polymer Science）」、ワイレイ・インターサイエンス、ジョンワイレイ・アンド・サンズ（Wiley Intersciences, John Wiley & Sons）、第13巻、1988年、p.31-41、並びに言及することを以って本明細書の一部とする、Vandorpeら著、編集ドーム（Domb）ら、「生体分解性ポリマーの手引き（Handbook of Biodegradable Polymers）」、ハワードアカデミックプレス（Hardwood Academic Press）、1997年、p.161-182に記載されている。ポリ酸無水物は、 $\text{HOOC-C}_6\text{H}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$ （ m は2から8までの整数）、並びにそのコポリマーであってCが最大12個の脂肪族系 α,ω -2酸を含む形の2酸に由来するものを含む。アミン及び/またはアミド基を含むポリオキサエステル（polyoxaesters）、ポリオキサアミド（polyoxaamides）、及びポリオキサエステル（polyoxaesters）は、米国特許出願第5,464,929号、同第5,595,751号、同第5,597,579号、同第5,607,687号、同第5,618,552号、同第5,620,698号、同第5,645,850号、同第5,648,088号、同第5,698,213号、同第5,700,583号、及び同第5,859,150号の内の1或いは複数の米国特許出願に記載されている。ポリオルトエステルは、ヘラー（Heller）著、編集ドーム（Domb）ら、「生体分解性ポリマーの手引き（Handbook of Biodegradable Polymers）」、ハワードアカデミックプレス（Hardwood Academic Press）、1997年、p.99-118に記載されているもの等を含む。

【0027】

ここで用いる用語「グリコリド」は、ポリグリコール酸を含むことを理解されたい。更に、用語「ラクチド」は、L-乳酸、D-乳酸、及びそれらの混合物、並びに乳酸ポリマー及び乳酸コポリマーを含むことを理解されたい。

【0028】

上記したように、本発明の装置は、生体環境に適当な期間で吸収され得る生体吸収性または生体再吸収性材料から形成されるのが好ましい。生体条件下での吸収時間は、本発明の装置を形成する時の2つの異なったコポリマーの組み合わせに基づいて変化し得る。例えば、 ϵ -カプロラクトンとグリコリド（比較的吸収の早いポリマー）との比率が35：65のコポリマーを、 ϵ -カプロラクトンとL-乳酸（比較的吸収が早いポリマー）との比率が40：60のコポリマーと混合して、生体適合性組織固定装置を形成することができる。用いる加工技術によって、2つの構成物は、ランダムに相互連結された生体連続相にするか、または構成物は、2つの構成物の層間に十分に一体化された境界面を備えたラミネート型多層体の形態の諧調構造とすることができる。本体12の微小構造は、使用目

10

20

30

40

50

的に合わせるため、及び組織を固定するために最適化することができる。

【 0 0 2 9 】

例示的な実施形態では、装置 1 0 は、リン酸三カルシウムなどの添加物を含むまたは含まないポリ乳酸から形成される。

【 0 0 3 0 】

別の実施形態では、ポリマー混合物を用いて、諧調構造に 1 つの構成物から別の構成物に移行する装置を形成することができる。例えば、 ϵ -カプロラクトン-コグリコリドのエラストマーを ϵ -カプロラクトン-コラクチドを混合して（例えば、モル比で約 5 : 9 5）、例えば軟骨から骨への移行に類似した要領で、柔らかいスポンジ材料から硬い硬質材料に移行する装置を形成することができる。当業者であれば、他のポリマー混合物を用いて同様の階調効果を得たり、または異なった階調を得ることができる（例えば、異なった吸収プロフィール、異なった応力応答プロフィール、または異なった弾性率）。例えば、このようなデザインの特徴により、所定の経路を介した治療物質の移送を可能にする多孔性領域を確立することができる。

【 0 0 3 1 】

装置が少なくとも 1 種類の天然ポリマーを含む一実施形態では、好適な天然ポリマーとして、限定するものではないが、フィブリン系材料、コラーゲン系材料、ヒアルロン酸系材料、糖タンパク質系材料、セルロース系材料、絹、及びそれらの組み合わせを挙げることができる。

【 0 0 3 2 】

本発明の別の実施形態では、装置は生体適合性セラミック材料から形成することができる。好適な生体適合性セラミック材料として、例えば、ヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、リン酸三カルシウム、生体活性ガラス、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、異種及び同種骨材料、及びそれらの組み合わせを挙げることができる。本発明に用いられる好適な生体活性ガラス物質には、リン酸カルシウムガラス、または吸収時間を制御するべく様々な量の固体粒子が加えられたリン酸カルシウムガラスを含むケイ酸塩が含まれる。リン酸カルシウム生体活性ガラスに含めることができる好適な化合物として、限定するものではないが、酸化マグネシウム、酸化ナトリウム、酸化カリウム、及びそれらの組み合わせを挙げることができる。

【 0 0 3 3 】

使用する場合、本発明の装置 1 0 は、骨、組織、または組織移植片の固定に有利であり、例示的な実施形態では、ACL 置換物を大腿骨及び / または脛骨に固定する処置に有利である。ACL を置換する処置では、体の他の部分から採取した自家組織などの移植片を採取し、及び本発明の装置を用いてその移植片を損傷した ACL と置換する。当業者であれば、自家組織に加えて、同種材料及び合成材料を含む様々な生体適合性材料を用いて、本発明の装置で固定する移植片を形成することができることを理解されたい。

【 0 0 3 4 】

採取する移植片は、骨 腱 骨移植片及び軟組織移植片の両方を含むことができる。骨 組織 骨移植片は、骨部分を含む単一体として、すなわち細長い腱領域の一側に結合した「骨プラグ」及び好ましくはその他側に結合した第 2 の骨プラグとして採取される。別法では、移植片は、採取してから一端または両端がホイップ縫合 (whip stitching) されて安全な束になった半腱または薄腱などの腱から主に形成される軟組織移植片とすることができる。

【 0 0 3 5 】

本発明の固定装置を利用する例示的な技術では、脛骨及び大腿骨において置換 ACL の配置に適した部位に骨トンネルを形成する。次いで、移植片の両端（骨プラグまたは安全な束）が大腿骨トンネル及び脛骨トンネル内に配置されるように移植片を外科的に移植する。次いで、移植片の両端を本発明の固定装置で骨トンネル内に固定することができる。図 5 A に、移植片の各端部が脛骨トンネル 3 1 及び大腿骨トンネル 3 2 のそれぞれに位置するように人体の膝関節内に配置された移植片 3 0 が示されている。移植片 3 0 は、大腿

10

20

30

40

50

骨トンネル 31 内の骨プラグ 36、及び脛骨トンネル 31 内に延在する腱部分 34 を含む。

【0036】

移植片が大腿骨トンネル 32 内に配置された状態で、大腿骨トンネル 32 と交差する 1 または複数の通路 38 を形成することができる。この通路 38 は、図 5 B に示されているように固定装置 10 を受容することができる。通路 38 は、特に骨 腱 骨移植片の場合、骨トンネル内に配置された移植片を通過するように形成することができる。通路 38 が形成されたら、装置 10 をその通路 38 に挿入して、図 5 C に示されているように移植片 30 を固定することができる。

【0037】

固定装置 10 は、移植片 30 を通過して骨トンネル 32 を横断してその移植片 30 を固定する。骨 腱 骨移植片であるか或いは軟組織移植片のいずれかの場合、装置 10 は、移植片を直接通過して骨トンネル内に移植片を吊ることができる。加えて、装置 10 の挿入により、移植片を骨トンネル側壁に圧迫して骨と移植片を接触させて治癒を早めることができる。

【0038】

図 5 D に、2 つの通路 38 内に配置された 2 つの固定装置 10 によって大腿骨トンネル内に固定された移植片 30 が例示されている。脛骨トンネル 31 内に維持されている移植片の脛骨側端部を、同様の方法で所定の位置に固定することもできるし、また当分野で周知の他の方法で固定することもできる。

【0039】

上記したように 1 または複数の固定装置 10 が移植されたら、治療物質を内部キャビティ 22 を介して外科部位に送達することができる。一実施形態では、装置を外科的に配置する前に装置 10 の内部キャビティ 22 に治療物質が導入され、配置後にその治療物質が外壁 17 から分泌される。代替の実施形態では、患者の体内に固定装置が移植された後に治療物質が内部キャビティ 22 内に導入される。固体、流体、または懸濁剤とすることができる治療物質を、本体 12 の基端部分 24 の孔から内部キャビティ 22 に注入して、その治療物質が外壁 17 のチャンネル 26 または多孔性外壁を介して装置から放出されようことができる。

【0040】

治療物質は、装置の外壁 17 に亘って均一に送達することもできるし、また外壁 17 の特定の領域に集中して送達することもできる。例えば、付着の促進及び治癒を早めるための移植片と骨が接触する領域に多量の治療物質を送達することができる。当業者であれば、本体 12 の外部への治療物質の分布の制御が、開口の配置、開口の大きさ、多孔性、送達圧力、治療物質の粘度、及びそれらの組み合わせを調節するなどの様々な方法によって達成することができる。

【0041】

一実施形態では、治療物質は、生物起源とすることができる生物活性物質及び/または接着剤である。このような物質として、限定するものではないが、ヒアルロン酸、フィブリン接着剤、フィブリンクロット、コラーゲンゲル、アルギン酸ゲル、ゼラチン レゾルシン ホルマリン接着剤、ムラサキガイ系接着剤、ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA) 系接着剤、キトサン、トランスグルタミナーゼ、ポリ (アミノ酸) 系接着剤、セルロース系接着剤、多糖系接着剤、合成アクリレート系接着剤、血小板多血漿 (PRP)、血小板欠血漿 (PPP)、PRP のクロット、PPP のクロット、マトリゲル (Matrigel)、モノステアロイル・グリセロール・コスクシネート (Monostearoyl Glycerol co-Succinate) (MGSA)、モノステアロイル・グリセロール・コスクシネート / ポリエチレングリコール (Monostearoyl Glycerol co-Succinate/polyethylene glycol) (MGSA / PEG) コポリマー、ラミニン、エラスチン、プロテオグリカン、及びそれらの組み合わせが含まれる。

【0042】

接着剤として、好適な架橋剤、例えば、ジビニルスルホン（DVS：divinyl sulfone）、ポリエチレングリコール・ジビニルスルホン（VS PEG VS）、ヒドロキシエチル・メタクリレート・ジビニルスルホン（HEMA DIS HEMA）、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、アルデヒド、イソクリアネート（isocryanate）、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アリル、イミドエステル（imidoesters）、N置換マレイミド、アシル化合物、カルボジイミド、ヒドロキシクロライド（hydroxychloride）、Nヒドロキシスクシンイミド、光（例えば、青色光、UV光）、pH、温度、及びそれらの組み合わせを挙げることができる。

【0043】

別の実施形態では、治療物質は、創傷部位に存在すると治癒を促進し、かつ/または病変組織を再生する生物活性成分とすることができる。実際に治癒を促進または早める化合物または物質であるのに加えて、この生物活性成分は、感染を防止する化合物または物質（例えば、抗菌物質及び抗生物質）、炎症を抑制する化合物または物質（例えば、抗炎症剤）、ヒアルロン酸や酸化再生セルロース（例えば、エシコン社が販売するINTERCEED及びSurgicel（登録商標））などの癒着の形成を防止または最小化する化合物、及び免疫系を抑制する化合物または物質（例えば、免疫抑制剤）を含み得る。

【0044】

一例として、本発明の装置で送達できる他のタイプの生物活性成分には、組織断片、異種成長因子、自己成長因子、タンパク質（基質タンパク質を含む）、ペプチド、抗体、酵素、血小板、糖タンパク質、ホルモン、サイトカイン、グリコサミノグリカン、核酸、鎮痛薬、ウイルス、ウイルス粒子、及び細胞類が含まれる。機能的に同じまたは異なった1または複数の生物活性成分を送達できることを理解されたい。

【0045】

好適な生物活性成分の例には、治癒を促進し、かつ/または損傷した組織の再生を促すことが分かっている複数の異種または自己成長因子が含まれる。典型的な成長因子として、限定するものではないが、TGF、骨形態形成タンパク質、軟骨由来形態形成タンパク質、線維芽成長因子、血小板由来成長因子、血管内皮細胞由来成長因子（VEGF）、上皮成長因子、インスリン様成長因子、肝細胞成長因子、及びそれらの断片を挙げることができる。更に、好適な生物活性成分には、上記した物質のアゴニスト及びアンタゴニストも含まれる。また、成長因子には、上記した成長因子の組み合わせも含み得る。加えて、成長因子は、血中の血小板によって供給される自己成長因子を含むことができる。このような場合、血小板由来成長因子は、様々な成長因子の不確定な混合物である。

【0046】

本発明の装置の内部キャビティを介して送達できるタンパク質には、細胞から分泌されるタンパク質や、キャビティ内に存在する、例えば血小板などの他の生物学的な源が含まれる。単離された形態のタンパク質は通常、約55%以上の純度、すなわち他の細胞タンパク質、分子、及びデブリなどから単離されたものを指す。より好ましくは、単離されたタンパク質は少なくとも65%の純度、最も好ましくは少なくとも約75%～95%の純度である。上記にもかかわらず、当業者であれば、約55%未満の純度のタンパク質が本発明の範囲内に含まれることを理解できよう。ここで用いる用語「タンパク質」は、糖タンパク質、リポタンパク質、プロテオグリカン、ペプチド、及びそれらの断片を包含する。生物活性成分として有用なタンパク質の例として、限定するものではないが、プレイオトロフィン、エンドセリン、テネイシン、フィブロネクチン、フィブロネクチン、フィブリノーゲン、ピトロネクチン、VCAM、ICAM、NCAM、セレクチン、カドヘリン、インテグリン、ラミニン、アクチン、ミオシン、コラーゲン、ミクロフィラメント、中間フィラメント、抗体、エラスチン、フィブリン、及びそれらの断片を挙げることができる。

【0047】

細胞接着である役割を果たす高度に荷電した多糖であるグリコサミノグリカンは、本発明に従った生物活性成分としても機能し得る。生物活性成分として有用なグリコサミノグ

10

20

30

40

50

リカンの例として、限定するものではないが、ヘパラン硫酸、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸、ヒアルロナン（ヒアルロン酸としても知られる）、及びそれらの組み合わせを挙げることができる。

【0048】

本装置はまた、限定するものではないが、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、線維芽細胞、幹細胞、多能性細胞、軟骨細胞前駆体、軟骨細胞、内皮細胞、マクロファージ、白血球、脂肪細胞、単球、形質細胞、肥満細胞、臍帯細胞、間質細胞、間葉幹細胞、上皮細胞、筋芽細胞、テノサイト（tenocytes）、靱帯繊維芽細胞、ニューロン、及び骨髄細胞を含む細胞を送達することができる。細胞は通常、同族のリガンド（例えば、刺激物質）に応答する表面受容体分子をその表面に有する。刺激物質は、同族の受容体を有する細胞のその受容体に接触するとその細胞の生理作用を誘発するリガンドである。例えば、刺激物質（またはリガンド）に応答して、細胞は、 Ca^{+2} のようなセカンドメッセンジャーをかなりのレベルで産生し、このセカンドメッセンジャーがプロテインキナーゼC（本発明の例として）などのタンパク質のリン酸化などの細胞プロセスに影響を与える。場合によっては、細胞が適当な刺激物質で刺激されると、その細胞は、通常はタンパク質の形態（糖タンパク質、プロテオグリカン、及びリポタンパク質を含む）である細胞内メッセンジャーを分泌する。この細胞内メッセンジャーには、抗体（例えば、形質細胞から分泌される）、ホルモン（例えば、パラ分泌ホルモン、自己分泌ホルモン、または外分泌ホルモン）、サイトカイン、またはそれらの天然または合成の断片が含まれ得る。

【0049】

本発明の装置はまた、核酸、ウイルス、またはウイルス粒子が少なくとも1つの目的の遺伝子産物をコードする目的の遺伝子を特定の細胞または細胞類に送達する遺伝子治療技術と共に用いることができる。従って、生物活性成分を、核酸（例えば、DNA、RNA、またはオリゴヌクレオチド）、ウイルス、ウイルス粒子、または非ウイルスベクターとすることができる。ウイルス及びウイルス粒子は、DNAウイルスまたはRNAウイルス、或いはそれらに由来するものとすることができる。目的の遺伝子産物は、タンパク質、ポリペプチド、干渉リボ核酸（iRNA）、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるのが好ましい。

【0050】

適当な核酸及び/またはウイルス物質（すなわち、ウイルスまたはウイルス粒子）が本装置の内部キャビティ内に挿入されると、その核酸またはウイルス物質が細胞内に取り込まれ、その核酸またはウイルス物質がコードするあらゆるタンパク質がその細胞から局所的に産生され得る。一実施形態では、核酸またはウイルス物質は、内部キャビティ内の細胞によって取り込まれ、別の実施形態では、核酸またはウイルス物質は、外壁17を取り囲んでいる組織の細胞によって取り込まれる。当業者であれば、産生されるタンパク質を、上記した種類のタンパク質や、傷害や疾患を治癒する、感染症を抑える、または炎症反応を抑制する組織の能力を高める類似のタンパク質とすることができることを理解できよう。また、核酸を用いて、組織修復プロセスまたは他の正常な生理プロセスにマイナスの影響を与え得る不所望の遺伝子産物の発現をブロックすることができる。DNA、RNA、及びウイルス物質は、遺伝子発現ノックアウトとしても知られる発現をブロックする機能を達成するためによく用いられる。

【0051】

当業者であれば、外科医が医療技術の原理及び該当する治療目的に基づいて生物活性成分を決定できることを理解されたい。当業者であればまた、上記した実施形態に基づいて本発明の更なる特徴及び利点を理解できよう。従って、本発明は、添付の特許請求の範囲は別として、図示及び説明に限定されるものではない。

【産業上の利用可能性】

【0052】

本発明は、生体適合性かつ生体再吸収性材料から形成された、外面、基端部分、先端部分、及び長手方向の軸を有する細長い本体を含む移植用の組織固定装置に適用可能である

。本体内部に形成された内部キャビティは、固定装置の基端部で開口しており、固定装置の先端部分の基端側で終わっている。本体の外表面は、内部キャビティと連通した少なくとも1つの開口を有しており、これにより、内部キャビティが、少なくとも1つの開口を介して本体の外表面の外側に治療物質を供給するために治療物質を受容することができる。一態様では、本発明は、骨移植片及び/または軟組織移植片を固定するように適合されたピンとすることができる組織固定装置に適用可能である。

【0053】

本発明の別の態様では、移植された後に所定の位置に細長い本体を保持するために、その細長い本体の外表面の少なくとも一部に表面構造を有する組織固定装置に適用可能である。このような表面構造は、限定するものではないが、粗い領域、ねじ、バンプ、フック、及びそれらの組み合わせを含むことができる。本発明の別の態様では、平滑な外表面を有する固定装置に適用可能である。

【0054】

本発明の一態様では、本発明は、細長い本体の外表面を多孔性とし、本体の外表面の少なくとも1つの開口を、内部キャビティと外表面との間に延在する多孔性基質から形成することができる固定装置に適用可能である。別の態様では、本発明は、本体の外表面の少なくとも1つの開口が通路を介して内部キャビティと連通している固定装置に適用可能である。この通路は、非多孔性の本体の外表面を貫通するのが好ましい。

【0055】

別の態様では、本発明は、送達できる治療物質を、組織断片、成長因子、基質タンパク質、ペプチド、抗体、酵素、サイトカイン、ウイルス、核酸、ペプチド、単離された細胞、血小板、及びそれらの組み合わせなどの生物活性物質とすることができる装置に適用可能である。治療物質はまた、接着剤とすることができる。

【0056】

別の態様では、本発明は、組織固定装置の使用方法に適用可能である。

【0057】

本発明の実施態様は以下の通りである。

(A) 生体移植用の組織固定装置であって、

外表面、基端部分、先端部分、及び細長い本体を通る長手方向の軸を有する、生体適合性の生体再吸収性の材料からなる前記細長い本体と、

前記本体の前記基端部分の開口から前記本体内を通り、前記先端部分の基端側で終わっている内部キャビティと、

前記本体の前記外表面に形成された少なくとも1つの開口とを含み、

前記少なくとも1つの開口のそれぞれが、前記少なくとも1つの開口を介して前記本体の前記外表面の外側に治療物質を送達できるように、前記内部キャビティと連通していることを特徴とする固定装置。

(1) 前記細長い本体が、骨移植片及び/または軟組織移植片を固定できるように適合されたピンであることを特徴とする実施態様(A)に記載の固定装置。

(2) 前記細長い本体が、ラクチド；グリコリド； -カプロラクトン；ヒドロキシブチレート；ヒドロキシバレレート(hydroxyvalerate)；1,4-ジオキセパン-2-オン(1,4-dioxepan-2-one)；1,5,8,12-テトラオキササイクロテトラデカン-7,14-ジオン(1,5,8,12-tetraoxacyclotetradecane-7,14-dione)；1,5-ジオキセパン-2-オン(1,5-dioxepan-2-one)；6,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2-オン；2,5-ジケトモルホリン(2,5-diketomorpholine)；p-ジオキサノン(1,4-ジオキサノン-2-オン)；トリメチレンカーボネート(1,3-ジオキサン-2-オン)；トリメチレンカーボネートのアルキル誘導体； -バレロラクトン； -ブチロラクトン； -ブチロラクトン； -デカラクトン；ピバロラクトン(pivalolactone)； -ジエチルプロピオラクトン；エチレンカーボネート；エチレンオキサレート；3-メチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン；3,3-ジエチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン；及び6,8-ジオキサビシクロオクタン-7-オン(6,8-dioxabicyclooctane-7-one)からなる群から選択されるモノマーから形成されるポリマーまたはコポリマーから製造される

10

20

30

40

50

ことを特徴とする実施態様(1)に記載の固定装置。

(3) 前記細長い本体が、ポリ乳酸、脂肪族ポリエステル、ポリ(アミノ酸)、ポリ(フマル酸ポリプロピレン)(poly(propylene fumarate))、コポリ(エーテル-エステル)、ポリアルキレンオキサレート、ポリアミド、チロシン由来ポリカーボネート、ポリ(イミノカーボネート)(poly(iminocarbonates))、ポリオルトエステル、ポリオキサエステル(polyoxaesters)、ポリアミドエステル、アミン基を含むポリオキサエステル、ポリ無水物、ポリホスファゼン、ポリウレタン、ポリ(エーテルウレタン)、ポリ(エステルウレタン)、生合成ポリマー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されたポリマーまたはコポリマーから形成されることを特徴とする実施態様(A)に記載の固定装置。

10

(4) 前記細長い本体が、約15mm~65mmの範囲の長さを有することを特徴とする実施態様(1)に記載の固定装置。

(5) 前記細長い本体の前記外面の少なくとも一部が、移植された後に前記細長い本体を所定の位置に保持するために表面構造を有することを特徴とする実施態様(A)に記載の固定装置。

【0058】

(6) 前記表面構造が、粗い領域、ねじ、バンプ、フック、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする実施態様(5)に記載の固定装置。

(7) 前記細長い本体の前記外面が平滑であることを特徴とする実施態様(A)に記載の固定装置。

20

(8) 前記細長い本体の前記外面が多孔性であり、前記外面に形成された前記少なくとも1つの開口が、前記内部キャビティと前記外面との間に延在する多孔性基質によって得られたものであることを特徴とする実施態様(A)に記載の固定装置。

(9) 前記少なくとも1つの開口が、少なくとも1つの通路を介して前記内部キャビティと連通していることを特徴とする実施態様(A)に記載の固定装置。

(10) 前記外面が非多孔性であることを特徴とする実施態様(9)に記載の固定装置。

【0059】

(11) 前記ピンの直径が約1mm~10mmの範囲であることを特徴とする実施態様(1)に記載の固定装置。

30

(12) 前記ピンの吸収プロフィールが約12週間~60週間の範囲であることを特徴とする実施態様(1)に記載の固定装置。

(13) 前記内部キャビティの直径が、約0.5mm~5mmの範囲であることを特徴とする実施態様(A)に記載の固定装置。

(14) 前記多孔性基質の孔の平均直径が約0.01mm~5mmの範囲であることを特徴とする実施態様(8)に記載の固定装置。

(15) 前記治療物質が生物活性物質であることを特徴とする実施態様(A)に記載の固定装置。

【0060】

(16) 前記生物活性物質が、組織断片、成長因子、タンパク質、鎮痛薬、抗体、酵素、サイトカイン、グリコサミノグリカン、ウイルス、ウイルス粒子、核酸、ペプチド、単離された細胞、血小板、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする実施態様(15)に記載の固定装置。

40

(17) 前記治療物質が接着剤であることを特徴とする実施態様(A)に記載の固定装置。

(18) 前記接着剤が、ヒアルロン酸、フィブリン接着剤、フィブリンクロット、コラーゲンゲル、ゼラチン、レゾルシン、ホルマリン接着剤、ムラサキガイ系接着剤、ジヒドロキシフェニルアラニン(DOPA)系接着剤、キトサン、トランスグルタミナーゼ、ポリ(アミノ酸)系接着剤、セルロース系接着剤、合成アクリレート系接着剤、血小板多血漿(PRP)、マトリゲル(Matrigel)、モノステアロイル・グリセロール・コスクシネ

50

ート (Monostearoyl Glycerol co-Succinate) (M G S A)、モノステアロイル・グリセロール・コスクシネート / ポリエチレングリコール (Monostearoyl Glycerol co-Succinate/polyethylene glycol) (M G S A / P E G) コポリマー、ラミニン、エラスチン、プロテオグリカン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるアンカー剤を含むことを特徴とする実施態様 (17) に記載の固定装置。

(19) 前記接着剤が、ジビニルスルホン (D V S : divinyl sulfone)、ポリエチレングリコール・ジビニルスルホン (V S P E G V S)、ヒドロキシエチルメタクリレート・ジビニルスルホン (H E M A D I S H E M A)、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、アルデヒド、イソクリアネート (isocryanate)、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アリル、イミドエステル (imidoesters)、N 置換マレイミド、アシル化合物、カルボジイミド、ヒドロキシクロライド (hydroxychloride)、N ヒドロキシスクシンイミド、光、p H、温度、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される化学架橋剤を含むことを特徴とする実施態様 (17) に記載の固定装置。

(20) 前記本体の前記外面に形成された前記少なくとも 1 つの開口の数が、約 5 ~ 25 の範囲であることを特徴とする実施態様 (9) に記載の固定装置。

【0061】

(21) 前記少なくとも 1 つの開口の直径が約 0.5 mm ~ 1.5 mm の範囲であることを特徴とする実施態様 (9) に記載の固定装置。

(22) 前記細長い本体が実質的に円筒状であることを特徴とする 実施態様 (A) に記載の固定装置。

(23) 前記細長い本体の前記先端部分が先端に向かってテーパ状であることを特徴とする 実施態様 (A) に記載の固定装置。

(B) 組織移植片を骨に固定するための方法であって、
骨に骨トンネルを形成するステップと、
基端部の開口から内部に向かって延びた長手方向のチャネルを備えた細長い本体の形態であり、外面に形成された少なくとも 1 つの開口が前記チャネルと連通している組織固定装置を用意するステップと、

前記組織片の一部を前記骨トンネル内に配置するステップと、
前記組織固定装置を前記骨トンネル内に挿入して、前記組織移植片をその骨トンネル内に固定するステップと、

前記組織固定装置の前記チャネル内に治療物質を注入して、前記少なくとも 1 つの開口を介して前記組織固定装置の側壁の外側領域に前記治療物質が分泌されるようにするステップとを含むことを特徴とする方法。

(24) 前記治療物質が生物活性物質であることを特徴とする 実施態様 (B) に記載の方法。

(25) 前記生物活性物質が、組織断片、成長因子、タンパク質、鎮痛薬、抗体、酵素、サイトカイン、グリコサミノグリカン、ウイルス、ウイルス粒子、核酸、ペプチド、単離された細胞、血小板、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする実施態様 (24) に記載の方法。

【0062】

(26) 前記治療物質が接着剤であることを特徴とする 実施態様 (B) に記載の方法。

(27) 前記接着剤が、ヒアルロン酸、フィブリン接着剤、フィブリンクロット、コラーゲンゲル、ゼラチン レゾルシン ホルマリン接着剤、ムラサキガイ系接着剤、ジヒドロキシフェニルアラニン (D O P A) 系接着剤、キトサン、トランスグルタミナーゼ、ポリ (アミノ酸) 系接着剤、セルロース系接着剤、多糖系接着剤、合成アクリラート系接着剤、ポリウレタン系接着剤、血小板多血漿 (P R P)、血小板欠血漿 (P P P)、マトリゲル (Matrigel)、モノステアロイル・グリセロール・コスクシネート (Monostearoyl Glycerol co-Succinate) (M G S A)、モノステアロイル・グリセロール・コスクシネート / ポリエチレングリコール (Monostearoyl Glycerol co-Succinate/polyethylene glycol) (M G S A / P E G) コポリマー、ラミニン、エラスチン、プロテオグリカン、及び

10

20

30

40

50

それらの組み合わせからなる群から選択されるアンカー剤を含むことを特徴とする実施態様（２６）に記載の方法。

（２８）前記接着剤が、ジビニルスルホン（ＤＶＳ：divinyl sulfone）、ポリエチレングリコール・ジビニルスルホン（ＶＳ ＰＥＧ ＶＳ）、ヒドロキシエチルメタクリレート・ジビニルスルホン（ＨＥＭＡ ＤＩＳ ＨＥＭＡ）、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、アルデヒド、イソクリアネート（isocryanate）、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アリル、イミドエステル（imidoesters）、Ｎ置換マレイミド、アシル化合物、カルボジイミド、ヒドロキシクロライド（hydroxychloride）、Ｎ ヒドロキシスクシンイミド、光、ｐＨ、温度、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される架橋剤を含むことを特徴とする実施態様（２６）に記載の方法。

10

【図面の簡単な説明】

【００６３】

【図１】組織固定装置の一実施形態の部分透視斜視図である。

【図２】図１に示されている実施形態の部分透視側面図である。

【図３】図１の実施形態の基端部分の部分透視図である。

【図４】図１に示されている組織固定装置の斜視図である。

【図５Ａ】本発明に従った固定装置を用いて人体の関節に組織移植片を取り付けるための方法を示す図である。

【図５Ｂ】本発明に従った固定装置を用いて人体の関節に組織移植片を取り付けるための方法を示す図である。

20

【図５Ｃ】本発明に従った固定装置を用いて人体の関節に組織移植片を取り付けるための方法を示す図である。

【図５Ｄ】本発明に従った固定装置を用いて人体の関節に組織移植片を取り付けるための方法を示す図である。

【符号の説明】

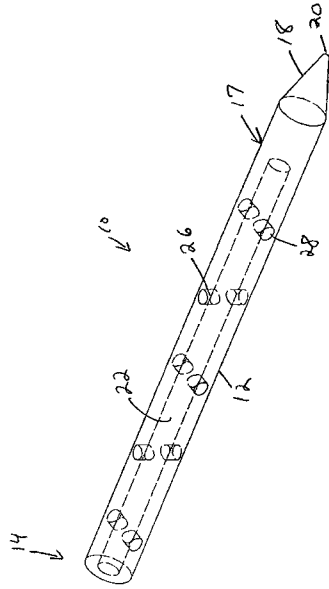
【００６４】

- １０ 固定装置
- １２ 本体
- １４ 基端部分
- １６ 先端部分
- １７ 外壁
- １８ 先端部
- ２０ 先端
- ２２ 内部キャビティ
- ２４ 開口
- ２６ チャンネル
- ２８ 開口
- ３０ 移植片
- ３１ 脛骨トンネル
- ３２ 大腿骨トンネル
- ３４ 腱部分
- ３６ 骨プラグ
- ３８ 通路

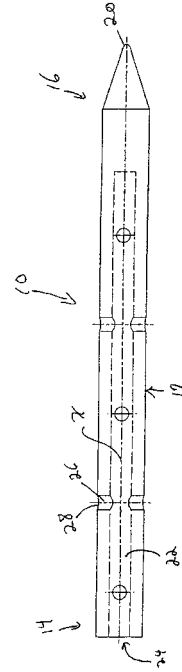
30

40

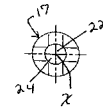
【図 1】



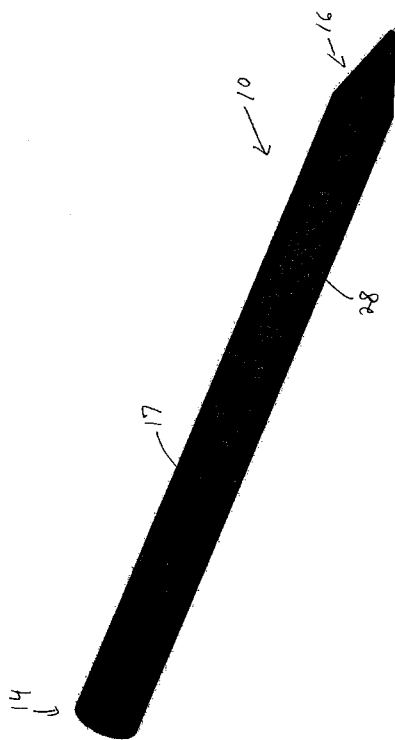
【図 2】



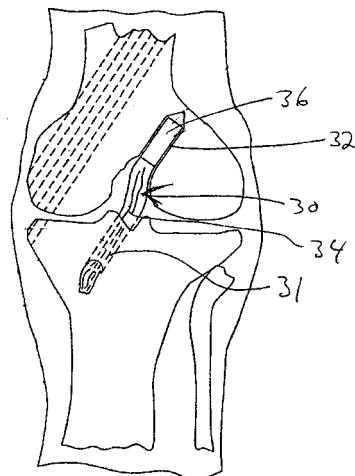
【図 3】



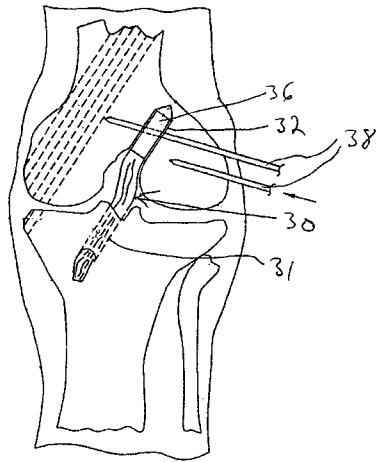
【図 4】



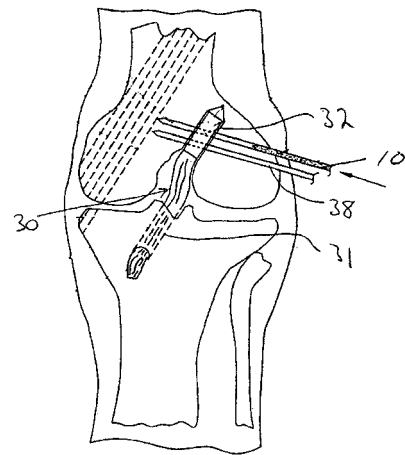
【図 5 A】



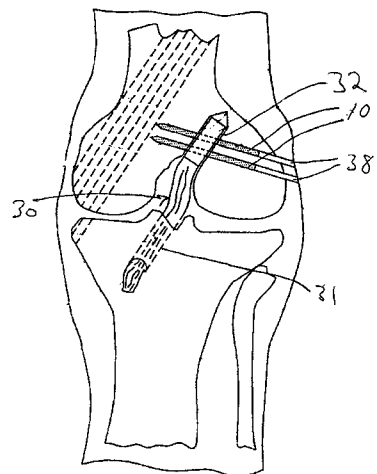
【図 5 B】



【図 5 C】



【図 5 D】



フロントページの続き

(72)発明者 トーマス・シー・メイ

アメリカ合衆国、02093 マサチューセッツ州、ウレンサム、ジョージ・ストリート 10

審査官 村上 聡

(56)参考文献 特開平07-222752(JP, A)

国際公開第2001/076494(WO, A1)

特許第2935708(JP, B2)

国際公開第2002/071958(WO, A1)

特許第2620226(JP, B2)

国際公開第02/071958(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 17/56