

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7015332号

(P7015332)

(45)発行日 令和4年2月2日(2022.2.2)

(24)登録日 令和4年1月25日(2022.1.25)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 F 2/02 (2006.01)

A 6 1 F 2/02

A 6 1 L 31/12 (2006.01)

A 6 1 L 31/12

A 6 1 L 31/06 (2006.01)

A 6 1 L 31/06

A 6 1 L 31/14 (2006.01)

A 6 1 L 31/14 5 0 0

D 0 4 H 1/728(2012.01)

D 0 4 H 1/728

請求項の数 20 外国語出願 (全34頁)

(21)出願番号 特願2020-23988(P2020-23988)

(22)出願日 令和2年2月17日(2020.2.17)

(62)分割の表示 特願2016-567459(P2016-567459)
の分割

原出願日 平成27年1月30日(2015.1.30)

(65)公開番号 特開2020-110599(P2020-110599)
A)

(43)公開日 令和2年7月27日(2020.7.27)

審査請求日 令和2年3月18日(2020.3.18)

(31)優先権主張番号 61/933,578

(32)優先日 平成26年1月30日(2014.1.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 516228958

ポリーメッド インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 サウスカロライナ州 2
9 6 2 5 アンダーソン テクノロジー
ドライブ 5 1

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 時間依存性の合成生物学的バリア材料

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも2つの独立した別個の繊維集団を含む熱的に安定な不織材料であって、
 少なくとも1つの熱的に不安定な繊維集団を含む前記熱的に安定な不織材料の多量の繊維成分であって、前記熱的に不安定な繊維集団の繊維が、加水分解又は他の生分解の機序によって分解可能であるポリマー又はコポリマーを含有し、該ポリマー又はコポリマーが、グリコリド、ラクチド、カプロラクトン、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート、又はそれらの混合物から選択される環状モノマーに由来するか、又は該ポリマー又はコポリマーが、ポリヒドロキシアルカノエートである、多量の繊維成分と、
 少なくとも1つの熱的に安定な繊維集団を含む前記熱的に安定な不織材料の少量の繊維成分であって、前記熱的に安定な繊維集団の繊維が、ポリエステル、ポリエーテル、ポリエーテル-エステル又はそのコポリマー、ポリジオキサノン(PDO)の1以上のブロックを有するブロックコポリマー、PDOのコポリマー、ポリ(ε-カプロラクトン)、ポリ(L-乳酸)、ポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、ポリウレタン、及びPEEKから選択されるポリマー又はコポリマーを含有する、少量の繊維成分と、
 を含み、
 前記多量の繊維成分と前記少量の繊維成分とが混じり合い、前記熱的に安定な不織材料の全体にわたって分配されており、
 各繊維集団が、個々の繊維が安定でない要素及び安定化要素を含む複合繊維ではなく、前記熱的に安定な不織材料が、15%以上で、50%未満の熱的に安定な繊維集団を含み、

そして

前記熱的に安定な不織材料が、30℃から60℃までの温度の範囲にわたって寸法的に安定であり、これらの温度条件の下に、サイズが10%より大きく減少しない、ことを特徴とする熱的に安定な不織材料。

【請求項2】

前記少量の繊維成分の前記熱的に安定な繊維集団が、生体吸収性である、請求項1に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項3】

前記少量の繊維成分の前記熱的に安定な繊維集団が、非生体吸収性である、請求項1に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項4】

前記熱的に安定な繊維集団の繊維が、前記熱的に不安定な繊維集団の繊維よりも高い結晶化温度を有する、請求項1に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項5】

前記熱的に不安定な繊維集団の繊維が、50～80℃の範囲にある結晶化温度を有し、前記熱的に安定な繊維集団の繊維が、100～140℃の範囲にある結晶化温度を有する、請求項1に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項6】

75%以上の多孔性を有する、請求項1に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項7】

前記多孔性が、前記熱的に不安定な繊維集団の繊維が生体吸収されるに従い、増大する、請求項6に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項8】

前記熱的に不安定な繊維集団の繊維が、グリコリド、ラクチド、ε-カプロラクトン、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート及びこれらの混合物からなる群より選ばれる環状モノマーから誘導された生体吸収性コポリマーである、請求項1に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項9】

前記熱的に不安定な繊維集団の繊維が、グリコール酸と、乳酸との生体吸収性コポリマーである、請求項8に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項10】

前記グリコール酸と、乳酸との生体吸収性コポリマーが、約90:10のグリコリド対ラクチドのモノマー比を有する、請求項9に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項11】

前記熱的に安定な繊維集団の繊維が、ポリエーテル-エステルである、請求項1に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項12】

前記熱的に安定な繊維集団の繊維が、1つ以上のポリジオキサノン（PDO）のブロックを有するブロックコポリマーである、請求項11に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項13】

前記ポリジオキサノン（PDO）が、前記ブロックコポリマーの10%～80%を構成する、請求項12に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項14】

前記熱的に安定な繊維集団の繊維が、非生体吸収性であり、前記繊維が、ポリプロピレンである、請求項1に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項15】

前記熱的に安定な繊維集団の繊維が、少なくとも2つのポリマーの混合物であり、前記繊維が、前記混合物の10%～80%を構成する非生体吸収性繊維である、請求項1に記載の熱的に安定な不織材料。

【請求項16】

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の前記熱的に安定な不織材料を含むことを特徴とする埋め込み可能な材料。

【請求項 17】

前記熱的に安定な繊維集団の繊維が、生体吸収性である、請求項 16 に記載の埋め込み可能な材料。

【請求項 18】

ヘルニアパッチ、ヘルニアメッシュ、外科用メッシュ、再建メッシュ、接着防止バリア、ドラッグデリバリーメッシュ又は熱傷ドレッシング用である、請求項 16 に記載の埋め込み可能な材料。

【請求項 19】

前記熱的に安定な繊維集団の繊維が、非生体吸収性である、請求項 16 に記載の埋め込み可能な材料。

10

【請求項 20】

前記繊維が、ポリプロピレンである、請求項 19 に記載の埋め込み可能な材料。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

繊維材料は、とりわけ、組織分離、ヘルニア修復、腹膜置換、硬膜置換、及び骨盤底再建が含まれる範囲のメンブラン用途のためのバリアを与えることができる。

【背景技術】

【0002】

この種の組織置換のうちのヘルニア修復は、米国において最も頻繁に行われた外科手術の 1 つであり、毎年約 1,000,000 件の手術が行われている。

ヘルニア修復が含まれる大多数のこれらのメンブラン用途は、吸収性及び非吸収性フィルム、繊維、及び糸の種々の配置から構成される合成の外科用メッシュを使い、主に従来の編物構造や織物構造をベースとしている。これらの材料は、ヘルニア再発の頻度を減少させてきた。残念なことに、再発率は高いままであり、鼠径ヘルニアや癒痕ヘルニアの修復には 15% までの再発が報告されている。

20

更に、現在の外科用メッシュの使用後、長期合併症、例えば慢性疼痛、腹壁硬化の増加、線維形成、メッシュ収縮が持続する。これらの合併症は、患者の生活の質に劇的に影響する。これらの合併症を予防するために、医療デバイステクノロジーによって 100% 吸収性材料からなる合成の修復メッシュの開発に向けて進められてきた。現在まで、そのような吸収性メッシュの可能性を決定するために利用できる有意な臨床データはない。

30

吸収性メッシュの利点は、手術後に取り除かれる必要がなく且つ治癒時にコラーゲンの新規な組織形成を破壊させないことである。しかしながら、完全に吸収性のヘルニアメッシュによる予備の実験は、置換コラーゲン層がヘルニア再発を防止するのに充分強くなく、しばしば破滅的損傷を生じることを示している。このことは、Ethicon 社、Johnson & Johnson の子会社から入手可能な VICRYL ニットメッシュのようなメッシュの比較的速い分解プロファイルにより最もありそうなことである。これらのメッシュは、約 3~4 週で分解する。しかしながら、コラーゲン再構築過程は、通常の強度又は損傷前強度に成熟させ且つ獲得するためには数ヶ月を必要とすることになる。

40

【0003】

合成バリア材料、例えばヘルニアメッシュは、主として、編まれた、織られた、又は不織の方法から作られた非分解性繊維アレイから構成されている。近年、エレクトロスピニング法が医療デバイス用途に著しい関心を引き起こしている。そのプロセスは、未変性細胞外基質と同様の形状及びサイズスケールを有するマイクロ繊維材料を製造し得る。エレクトロスピニング材料は、他の用途の中でも、組織置換、増強、ドラッグデリバリーのための医療デバイス分野において様々な用途に有利である。

エレクトロスピニングプロセスの間に、ポリマーが溶液に溶解され、毛細管又はオリフィスを通して制御された流量で計量される。ポリマー溶液の表面張力に打ち勝つために臨界電圧を加えることによって、溶液中の十分な分子鎖絡み合いとともに、繊維形成が起こり

50

得る。臨界電圧の印加は、テイラーコーンを形成する高電荷密度を誘導し、コーンはエレクトロスピニング、エレクトロスプレー及び流体力学的スプレーのプロセスに見られ、オリフィスの先端で荷電粒子の噴射がしきい電圧より上で生じる。テイラーコーンからの出現、急速なホイッピング不安定性、又はファイバージェットは、オリフィスから距離を置いたコレクタへ約10m/秒で移動して生じる。高速度のファイバージェットによって、繊維形成は溶媒の急速な蒸発(すなわち、溶液エレクトロスピニング)のためミリ秒のオーダーで生じ、ポリマー結晶化を阻害する。典型的には、ポリマー溶液から放出された噴射を、0.05秒の時間で10,000を超える延伸比に伸長させる。この高い伸長比は、電気力誘導ホイッピング不安定性によって引き起こされ、ポリマー鎖はマイクロンサイズの繊維の範囲内でこの高い伸長とポリマー鎖拘束のため繊維固化後に伸張した状態のままである。

10

【0004】

半結晶性ポリマーに対しては、伸張したポリマー鎖の急速な固化が適切な結晶登録へ組織化する時間を可能にせず、小さい繊維径によっても阻害されるので、遅延した結晶化が見られることがある。形成プロセスは、得られた繊維に著しい量の内部応力を与え得る。結果として、これらの材料は、低温結晶化のため熱に曝された場合の形態学的特性と機械的性質双方の変化だけでなく加熱によって応力緩和を受けることができる。体温(37℃)の近く又は体温のガラス転移温度(T_g)を示すポリマーは、ガラス質とアモルファス状態の間の制御されない転移のため生物学的用途には不安定である。そのT_gの近く又はそのT_gの温度に温度感受性材料を曝すと、最終的にエレクトロスパンファブリックに対してマイクロ効果とマクロ効果を有する結晶化事象が生じる。

20

エレクトロスパン材料は、比較的不安定な場合があり且つそのアモルファス性及びそのポリマー繊維の中にある非常に伸張したポリマー鎖のため結晶化を受ける場合がある。更に、小直径繊維を製造するために用いられる動的「ホイッピング」プロセスから残留応力が生じる場合がある。典型的なエレクトロスパン材料が熱処理/曝露を受けるので、ポリマー結晶化が生じて、繊維形状、孔径を歪め、収縮を誘導し且つ機械的性質を変化させ得る。例えば、37℃の温度でポリ(乳酸・コ・グリコール酸)(「PGLA」)コポリマー、例えばVIC RYL 90/10 PGLAの場合、20%と同じ程度の収縮が見られた。これにより、著しく高い剛性並びに望ましい化学的性質と機械的性質の低下を有するより小さい構築物が生じる。当該技術において求められていることは、繊維ウェブ又はメッシュが形成されると追加の処置又は治療を必要とせずに構造安定性と熱安定性双方を示すエレクトロスパン材料を組み込んでいる、組織分離、ヘルニア修復、腹膜置換、硬膜置換、及び骨盤底再建が含まれるメンブラン用途が挙げられるがこれらに限定されない医療デバイス、例えば合成バリア材料の改良である。下記の開示内容は、この要求を解決するものである。

30

【発明の概要】

【0005】

本開示内容は、組織分離、ヘルニア修復、腹膜置換、硬膜置換、及び骨盤底再建材料のようなメンブラン用途が含まれるがこれらに限定されない合成バリア材料を生成させることに関する。これらのバリア材料は、時間特性及び機能を与えるとともに吸収性と非吸収性(すなわち非分解性)の材料が含まれる複数の繊維集団の材料を使って、置換のための腹壁及び/又は組織に特有のテーラードの機械的挙動を生成させるものである。

40

不織繊維アレイはその形状とサイズスケールのため本開示内容に有効であり、その両方が細胞外基質を模倣するとともに機能性を強化させる。不織材料は、当業者に知られているように、エレクトロスピニング及び湿式スピニングが含まれるがこれらに限定されない種々の溶液スピニング適用によって製造され得る。

この開示内容に関して、エレクトロスピニングは、繊維にポリマーリザーバを拡張する手段としてポリマー溶液/熔融物の高伸長ホイッピングを動かすことによって繊維材料を製造する。異なる形態、形状、及び機構を有する別々の繊維集団を用いることができ、ここで、1つの集団は欠損部位の埋め込み時に初期強度を与え、第2の集団は長期弾性に関与するとともに組織再構築及び再生に永久的足場バリアを与える。

50

本開示内容は、エレクトロスパンバリア、ウェブ又はファブリックを用いることができ且つ動的バリア材料としてのその使用に依存することができるものである。これは、少なくとも1つの吸収性ポリマー及び少なくとも1つの非吸収性ポリマーと結合されると、強度、モデュラス(剛性)、及び多孔性のモジュール性を示すバリア材料系を与える。この開示内容は、また、特に生物学的に関連した37℃だけでなく、貯蔵性及び滅菌処理に必要とされる50℃が含まれる必要な温度条件を考えれば、寸法的に及び熱的に安定化された構築物を与えつつ生物活性剤のための担体を提供し得る。

【0006】

エレクトロスパン材料は、医療用途にとって大きな関心を有するが、その不安定性に基づいて制限されている。必要であることは、熱的、機械的、又は他の応力に曝露された場合に、物理的性質と機械的性質の肉眼的変化がほとんどないか又は制限された熱的に安定な吸収性又は非吸収性エレクトロスパン材料である。本開示内容が説明するように、これは少なくとも1つの熱的に不安定な種(species)を含む多量(major)の繊維成分及び混じり合い且つ全体に分配されている少なくとも1つの熱的に安定な種を含む少量(minor)の繊維成分を有する少なくとも2つの独立した繊維集団を使用するバリア材料を形成することによって実現され得る。

更に、開示されたエレクトロスパン材料は、当該技術において既知のように、下流化学処理又は複雑な積層方法又は繊維ブレンド方法に依存せず、且つ層状構築物、架橋構築物、及び/又はコア/シース又は混和した繊維によって不織構築物を作成することを使う現在の技術より優れている。現在の技術は、特殊な設備が必要なため生産複雑性が増大し、架橋には、追加の処理、例えば紫外線暴露、及び生体適合性を得るのに有害であり得る追加の化学的化合物の導入が必要である。この開示内容は、これらの弱点を改善するものである。実際に、この開示内容は、層状の、コア/シース、及び/又はブレンドした繊維を形成するために用いることができる。これらの構築物を使用する1つの利点は、バルク材料の混在した集団に隣接した分解可能なラミネートの存在による組織の内部成長である。更に、整列した繊維表面が無秩序に整列した表面とは対照的に形成されている接続表面が製造され得る。しかしながら、無秩序に整列した繊維は、整列した繊維と対照的に、接着表面を形成するために用いることができる。

【0007】

一実施態様において、熱的に安定なエレクトロスパンバリアが提供され得る。熱的、機械的、又は他の応力に曝露された場合に、バリアは物理的及び機械的性質の肉眼的変化が制限されることになる。エレクトロスパンバリアには、少なくとも1つの熱的に不安定な種を含む多量の繊維成分及び少なくとも1つの熱的に安定な種を含む少量の繊維成分を有する少なくとも2つの独立した繊維集団が含まれ得る。多量の繊維成分と少量の繊維成分は、混じり合い且つエレクトロスパンバリア全体にわたって分配され得る。更に、エレクトロスパン材料は、埋め込み可能な材料の少なくとも一部を形成する。

更なる態様において、多量の繊維集団は非吸収性であり得る。更に他の実施態様において、少量の繊維集団は吸収性である。なお更なる実施態様において、少量の繊維集団は非吸収性であり得る。なお更に、少量の繊維は、多量の繊維より高い結晶化温度を有し得る。他の実施態様において、少量の繊維は、少量の繊維より低い結晶化温度を有し得る。なお更に、多量の繊維集団は50～80℃の範囲にある結晶化温度を有することができ、少量の繊維集団は100～140℃の範囲にある結晶化温度を有することができる。更に、バリアの多孔性は、75%以上であり得る。更になお、熱的に安定なエレクトロスパンバリアは、30℃から60℃までの温度の範囲にわたって寸法的に安定であり得、サイズが10%を超えて縮小しない。更なる実施態様において、多量の繊維集団が吸収されるのにつれて、熱的に安定なエレクトロスパンバリアの多孔性が増加し得る。なお更に、多量の繊維集団は、グリコリド、ラクチド、カプロラクトン、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート又はその混合物からなる群より選ばれる環状モノマーから誘導され得る。なお更に、多量の繊維集団は、吸収されるのにつれて面質量又は面密度の減少を受けることがある。多量の繊維集団が吸収されるのにつれて、得られたファブリックはより低い面密度/面質量を有し

10

20

30

40

50

得る。最終的に、構築物は安定であることができ、密度は急速に吸収する多量のファブリック集団の%だけ低下することになる。

【0008】

更なる実施態様において、多量の繊維集団は、加水分解又は他の生分解の機序によって分解可能である任意のポリマーであり得る。なお更に、多量の繊維集団は、トリメチレンカーボネート、ラクチド、グリコリド、 ϵ -カプロラクトン、パラジオキサノン又は上記の混合物であり得る。なお更なる実施態様において、多量の繊維集団は、90:10のモノマー比を有する吸収性PGLAコポリマーであり得る。そのうえ更に、少量の繊維集団は、ポリエーテル-エステルであり得る。なお他の実施態様において、少量の繊維集団は、ポリジオキサノンの1つ以上のブロックを有するブロックコポリマーであり得る。そのうえ更に、ポリジオキサノンは、コポリマーの10%~80%からなることができる。他の実施態様において、少量の繊維集団は、非吸収性であり得、更にポリ(エチレンテレフタレート)であり得る。更なる態様において、少量の繊維集団はコポリマーであり得、非吸収性繊維は10%から80%までのコポリマーを含んでいる。

10

なお更なる実施態様において、熱的に安定なエレクトロスパンを形成する方法が開示される。方法には、多量の繊維集団を溶媒に溶解する工程及び少量の繊維集団を溶媒に溶解する工程が含まれ得る。溶解した多量の繊維集団と少量の繊維集団がエレクトロスパンされて、多量の繊維集団と少量の溶解した繊維集団がニードル交互配列によって分配されたコスパンバリアを形成して、多量の繊維集団と少量の繊維集団から構成される混在した構造を形成し得る。

20

更なる実施態様において、多量の繊維集団は、グリコール酸と乳酸の生体吸収性コポリマーであり得る。なお更に、少量の繊維集団は、ポリジオキサノンの1つ以上のブロックを有する生体吸収性ブロックコポリマーであり得る。更に、バリアは、外科用メッシュに形成され得る。

【0009】

以下に、本発明を実施するように設計された構成を、本発明の他の特徴と共に記載する。本発明は、本発明の一例が示されている、下記の説明を読み取ることから及びその一部をなしている添付の図面によってより容易に理解される。

【図面の簡単な説明】

【0010】

30

【図1】図1は、エレクトロスピングプロセスを示す概略図である。

【図2】図2は、45℃に30分間曝露した後の90/10 PGLA繊維を示す電子顕微鏡写真である。

【図3】図3は、45℃で30分間曝露した後の90/10 PGLAプラスPDOコスパン繊維を示す電子顕微鏡写真である。

【図4】図4は、従来技術のヘルニアパッチの一例を示す図である。

【図5】図5は、PPDを含まないPGLA繊維網目を示す電子顕微鏡画像である。

【図6】図6は、2:1の比のPGLAとPPDを示す電子顕微鏡画像である。

【図7】図7は、50℃に曝露された後のPGLAを示す電子顕微鏡画像である。

【図8】図8は、50℃に暴露された後の2:1の比を有するPGLA/PPD複合体を示す電子顕微鏡画像である。

40

【図9】図9は、室温で製造された本開示内容のエレクトロスパン構築物を示す写真である。

【図10】図10は、-80℃で形成された本開示内容のエレクトロスパン構築物を示す写真である。

【0011】

本発明の1つ以上の態様がある種の目的を満たし得るが、1つ以上の他の態様がある種の他の目的を満たし得ることを当業者は理解するであろう。各々の目的は、すべての点で、本発明のあらゆる態様に等しくあてはまることができない。このように、上記の目的は、本発明のいずれか1つの態様に関して択一的に見られ得る。下記の詳細な説明が添付の図面

50

と例と共に読み取られる場合、本発明のこれらの及び他の目的及び特徴はより完全に明らかになる。しかしながら、前述の本発明の概要及び下記の詳細な説明の双方が好適実施態様を有し且つ本発明又は本発明の他の別の実施態様を制限しないことは理解すべきである。特に、本発明が多くの個々の実施態様によって本明細書に記載され、説明が本発明を具体的に説明し且つ本発明を限定するものとして構成されないことは理解される。種々の変更及び応用は、添付の特許請求の範囲によって記載されているように、本発明の精神及び範囲を逸脱することなく当業者に見出され得る。同様に、本発明の他の目的、特徴、利益及び利点は、下記に記載されているこの概要及びある種の実施態様から明らかであり、当業者に容易に明らかになる。このような目的、特徴、利益及び利点は、上記から添付の例、データ、図面及びそこから引き出されるすべての合理的な結論と共に、単独で又は本明細書に組み込まれた参考文献を考慮して明らかになる。

10

【0012】

好適実施態様の詳細な説明

ここで、図面に関して、本発明を更に詳細に記載する。特に定義されない限り、本明細書に用いられるすべての技術用語及び科学用語は、ここに開示された主題が属する当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと同様の又は等価な任意の方法、デバイス、及び材料もここに開示された主題の実施又は試験に使用し得るが、代表的な方法、デバイス、及び材料が本明細書に記載されている。

本開示内容のバリア材料は、少なくとも2つの別々の繊維集団を含み、第1の又は多量の繊維集団は吸収性であり且つ引張強度とモデュラスに関して高い強度を与える。第1の繊維集団は、また、典型的には、バリア、ファブリック又はメッシュの大部分を含むので、望ましい取扱特性を与える。

20

第2の又は少量の繊維集団は、非分解性又は非吸収性であり、且つ第1の繊維集団の吸収後に患者の寿命の間、本質的に不変のままである永久的足場を与える。第2の繊維集団は、バルクデバイスと比較して弾性が高く且つ第1の繊維集団と比較して弾性が高い。更に、第2の繊維集団が主に又は完全にポリエチレンテレフタレートからなる場合、第2の繊維集団は第1の繊維集団が50～80℃及び第2の繊維集団が100～140℃の範囲で第1の繊維集団に比較してより高い結晶化温度を有することによって安定効果を与えることができる。異なる非吸収性繊維、例えばポリエチレン、ポリプロピレン又は一種のナイロンが第2の安定化繊維集団に用いられる他の場合には、結晶化温度範囲は、ポリエチレンテレフタレートとは異なってもよい。第2の繊維集団の封入は、安定効果を与え得る。この効果は、長い範囲の安定性(全体のバリア寸法)だけでなく短い範囲(その他の安定化繊維によって必ずしも結合されていない個々の不安定な繊維要素)の安定性を与える「安定化」繊維のため予想外である。

30

【0013】

肉眼的に、典型的なエレクトロスパン繊維は、形態の変化で歪められ、バリア孔径及び取扱いの変化が生じ得る。この制限を克服し且つこのような変化を最小限にするために、55℃から100℃までの範囲にある又は100℃を超える高いT_gを有する非分解性繊維集団をバリアに組み込んで、エレクトロスパン時に、第1の吸収性繊維集団に対して熱的に誘導された結晶化の肉眼的効果を最小限にすることができる。第2の繊維集団を添加することによって、好ましい機械的性質、ドレープ特性及び取扱特性が含まれるユニークな特性を与え、熱的に誘導された収縮を最小限にし、且つ生体内適用のために形成時の状態でエレクトロスパン材料の物理的性質を維持することができる。

40

本開示内容は、寸法安定性と熱安定性を改善する他の概念と異なっている。これらの概念には、(1)層状ファブリック、(2)架橋、及び(3)個々の繊維が安定でない要素と安定化要素を含んでいる複合繊維が含まれている。更に、この開示内容は、編物/織物構造の上部に堆積したエレクトロスパン不織層から構成されないバリア、メッシュ、ウェブ、又はファブリックを提供することができる。代わりに、この開示内容は、追加の編物構造又は織物構造を組み込む必要がなく機械的機能性全体を与えるエレクトロスパン不織構築物を提供することができる。

50

【0014】

多工程積層プロセス及び複雑な編むプロセスと織るプロセスと対照的に、開示されたバリア、メッシュ、ウェブ又はファブリックが1工程プロセスで製造され得ることに留意することは重要である。エレクトロスパン構築物自体が機械的部品として用いられることは珍しいが、当業者は、典型的には、織られた物品又は他の形成された物品と関連したコーティング又はバリア層として用いる。更にまた、吸収性部品の分解に基づく多孔性及び伸長性/モデュラスの調整も文献ではユニークである。多孔性は、孔径が1から300 μm^2 までの範囲にある75%以上から調整され得る。バリア材料の伸長性は、一部の用途には0から20%まで、又は他の用途には非常に大きな伸長性、すなわち破断時ひずみ500%までの範囲にあり得る。例えば、伸長性は、20%から100%まで、50%から100%まで、100%から200%まで、150%から200%まで、200%から300%まで、250%から300%まで、300%から400%まで、350%から400%まで、400%から500%まで、450%から500%までの範囲にあってもよく、前述の範囲の組み合わせが含まれ、その下位集合が含まれるが、これらに限定されない。

具体的な一実施態様において、本開示内容のバリア、メッシュ又はファブリックは、少なくとも2つの独立した繊維集団から構成される、小さい直径が0.1~20 μm の範囲にあり、0.5~10 μm のより好ましい範囲にある、混ざり合った不織繊維を含むが、3、4、5、6個のようなより多くの繊維集団が可能であってもよく、開示内容によって企図される。独立した繊維集団の少なくとも1つの繊維の種類は吸収性であり、少なくとも1つの繊維の種類は非吸収性である。

【0015】

他の実施態様において、バリアは、ある範囲の温度、例えば約30℃から約60℃までにわたって寸法的に安定である。更なる実施態様において、バリアは、35℃~60℃の範囲にわたって寸法的に安定である。用語「寸法的に安定な」は、形成完了時のバリアの寸法が患者に導入されるとサイズが10%、5%、場合によっては3%を超えて、及び場合によっては1%以下も変化又は減少しないことを意味するように本明細書に用いられている。他の実施態様において、バリアは顕微鏡的レベルで寸法的に安定であることができ、ここで、バリアを構成する繊維は35℃から60℃までの温度に曝露した際に形態が変化しない。不織であり且つ比較的に高い結晶化温度(T_c)を有する少なくとも1つの繊維集団を含有するバリアによってこれがバリア構築物を寸法的に安定化すると考えられる。

更なる実施態様において、この開示内容のバリアは、1工程プロセスにおける不織製品として製造され得る。一好適実施態様において、バリアは、エレクトロスピンニングを経た不織製品として形成されることができ、ここで、多量の繊維集団と少量の繊維集団を使って、望ましい厚さの不織「マット」を作成し、次に望ましい形状及びサイズに切断或いは形成され得る。別々のスピナレットから同じコレクタへ異なる繊維を分配することによって一工程製造が達成され得る。製造された材料は、組織欠損を治療するのに必要とされる任意のサイズ又は形状であり得る。例えば、約1"×3"から約5"×7"の範囲にある寸法を有するヘルニアメッシュのための寸法が可能である。一実施態様において、得られた材料の強度は、ヘルニア用途構造のために約18~32%伸張において約16N/cmの初期強度を有する。

【0016】

更なる実施態様において、バリアは、未変性組織、すなわち、バリアが使用のために導入される区域又は領域における組織と比較して比較的高い初期モデュラス/低い弾性を示し得る。時間がたつにつれて、バリア材料に対する弾性は、4~128週間にわたって弾性の計量的増大が10%未満であることができ、未変性組織と比較して比較的伸長可能な材料へのバリア移行は周囲組織と比較して20%以上の範囲で伸長性を示している。

更なる実施態様において、バリアの構造は、初期に組織の内部成長を全体として阻害するか又は初期に組織の内部成長が低いように設計され得る。更なる実施態様において、バリア材料の初期孔径は最初の4週間1~20 μm 以下の範囲にある。吸収性成分の分解後、孔径は、別々の繊維集団の比によっては20 μm から100~300 μm まで増加する。これが達成

され得る一方法は、最小の非分解性繊維を有する材料の一方の側の大多数の吸収性成分及び厚さ全体にわたって非分解性繊維の漸増を有する、材料の厚さだけ繊維集団の比を変えることによってバリアの多孔性を制御することによる。多量の成分が分解するのにつれて、バリアの多孔性は、多量の成分が完全に分解されたときのままである最終の多孔性レベルまで増加することができ、少量の成分及びその多孔性のみが残る。これらの多孔性間の差は、10から95%までの範囲にあり得る。

【0017】

開示内容の一実施態様は、第1の成分が分解した後にバリアが比較的対応し且つ伸長可能であることを提供する。多量の成分の分解は、用いられる多量の成分の量、多量の成分として用いられる繊維の種類だけでなく、これらの2つの因子の組み合わせに基づいてバリアに設計され得る。多量の成分の例にはコポリマーPGLAを含めることができ、少量の成分にはポリ(エチレンテレフタレート)を含めることができる。一実施態様において、90:10のPGLAである急速な分解組成物を形成することができ、88:12のポリ(ラクチド・コ・TMC)又はPLAであり得る緩慢な分解組成物を用いることができる。ポリマー比の範囲は、本開示内容の範囲内、例えば95:5、85:15、80:20、75:25、70:30、65:35、60:40、55:45、50:50だけでなく、これらの範囲内、例えば89:11、87:13、又は95:5～85:15等を網羅する範囲内の測定値である。他の組成物混合物は、本開示内容によって想定され、グリコリド、ラクチド、カプロラクトン、トリメチレンカーボネート、パラジオキサノン及び上記の混合物から構成されるポリマーを含めてもよい。分解は、週の範囲にわたって、例えば2から16週間までに分解することを生じるように選ばれてもよい。例えば、更なる実施態様において、異なるバリアは、1つのバリアが2週間以内に完全に分解される多量の成分を有するが、他の配合物は16週間以内に分解する多量の成分を有することができるよう設計され得る。バリアの多量の成分は、2、3、4、5、6、7週間等で16週間以内に分解するように処理されてもよい。この分解可撓性は、周囲組織のモデュラスを局所組織がより強くなり且つ手術後の典型的な身体ストレスを処理することがより可能になるのにつれて溶解するバリアと適合するバリアを可能にすることができる。このことはバリアの縁でモデュラス不一致を生じることを回避し、それによって、再ヘルニア形成の可能性を低下させる。実際に、勾配分解作用を可能にする創傷部位で多重バリアを使うことができ、ここで、一方のバリアの多量の成分は他のバリアが溶解し始めるのにつれて溶解するか又は第1のバリアが2週間で多量の成分を完全に溶解し得るが、追加のバリアが存在し、ここで、バリアの多量の成分は16週間まで分解しない。

【0018】

他の態様において、バリアは、接着防止デバイスとして作用し得る。本明細書において、創傷部位又は傷害部位を包囲している組織又は器官が生体内でバリアに付着し且つ合併症を生じる前にバリアの多量の成分が分解するようにバリアの分解の時間が合わせられる。少量の成分の接着は、繊維のサイズ、繊維の粗さ、繊維の整列、繊維の表面特性、例えば多孔性、直径等、及び繊維の表面コーティングを制御することによって緩和され得る。実際に、一実施態様において、初期の又は望ましくない接着は、吸収性成分の分解に基づいて剥離され得る。

更なる態様において、バリアは、二次コーティングでない送達デポを作成するために、紡糸液の一部として活性剤、例えば薬剤又は薬物を充填することができ、活性剤及びバリアの多量の成分の分解によっては時間放出方式で低分子を放出させることができる。

この開示内容は、望ましい特性、例えば取扱特性、機構、及び形態を維持しつつ、収縮の著しい低下を特徴とするエレクトロスパンバリア材料を提供する。これは、多量のポリマー成分と共に安定効果を与える少量のポリマー成分を用いることによって達成され得る。安定効果は、長期安定性、例えば全体のバリア寸法を与える少量の成分、例えば、「安定化」繊維だけでなく、その他の安定化繊維が必ずしも結合されていない個々の不安定な繊維要素による短期安定性のため予想外である。

この開示内容は、エレクトロスパン材料のために寸法安定性と熱安定性を改善する従来技術の概念と異なり、従来の概念では、(1)層状ファブリック、(2)架橋、及び(3)個々の繊維

10

20

30

40

50

が非安定要素と安定化要素を含んでいる複合繊維が含まれている。エレクトロスパンファブリックの提案された使用の多くが構築物の高いコンプライアンス及びシール又はバリアとしての使用に依存しているので、構造的完全性は非常に重要である。従って、この開示内容は、強度、モデュラス及び多孔性におけるモジュール性を示すことができる系を提供する。この開示内容は、また、特に生物学的に関連した37℃だけでなく、貯蔵性及び滅菌処理に必要とされる50℃が含まれる必要な温度条件下で、寸法的に及び熱的に安定化された構築物を与えつつ、種々の薬剤のような生物活性剤のための担体として機能することができる。

【0019】

好適実施態様において、ポリマーのアモルファス結晶化可能成分の繊維ひずみは、ポリマーが熱に曝露された場合に阻害される。熱的に安定な吸収性繊維集団、すなわち熱的に誘導された結晶化を受けない繊維集団を混在させて、第1の繊維系の形態学的特性を変化させずに安定効果を得ることができる。従って、安定化繊維の添加によって、熱的に誘導された収縮を最小限にすることができ且つ形成時の状態でエレクトロスパン材料の物理的性質を維持することができる。

更なる態様において、少なくとも2つの独立した繊維集団、一方が多量の成分及び一方が少量の成分は、別々の紡糸液から形成される。これらは、熱安定性、寸法安定性、及び機械的安定性を与える化学的又は機械的处理、例えば紫外線又は他の手段による治療、架橋又は安定化材料の導入、又は構造的完全性を改善するためにウェブを積層することを更に必要とすることなく単一のプロセス工程においてエレクトロスパン材料から構成されるバリア、メッシュ、ウェブ又はファブリックを形成するために用いられる。

この開示内容の成功は、これらの2つがエレクトロスパンウェブにおいて組み合わせられた場合に少量の成分が多量の成分の熱安定性、寸法安定性、及び機械的安定性を変化させることから予想外である。熱的に安定な吸収性繊維集団、すなわち熱的に誘導された結晶化を受けない繊維集団を混在させて、第1の繊維系の形態学的特性を変えことなく安定効果を得ることができる。安定化繊維集団の添加によって、熱的に誘導された収縮を最小限にすることができ且つ形成時の状態でエレクトロスパン材料の物理的性質を維持することができる。

【0020】

これらの結果は、繊維の中の分子レベルで結晶化を生じることが可能であるが、第2の繊維集団が肉眼的変化を受けるのを安定化繊維集団が抑制すると説明することができる。混在した繊維が占めた試料が不安定な繊維集団のT_gに近い及びそれより高い熱処理に曝露されるのにつれて、方向性のまだ結晶化していないポリマー鎖は、分子運動を受け始め、形成する微結晶の形成を可能にする。この機序は、繊維を形態学的変化、特に分子再方向づけによる繊維収縮を受けるように誘導する。

安定化繊維集団の存在のため、不安定な繊維集団は取り込まれ、熱収縮と寸法の変化の特徴を示す再構築を受けることができない。安定化されていない繊維集団が同じ形態を保持するにもかかわらず、そのT_gより高い加熱によって与えられる部分的又は完全な結晶化を受けることが可能である。このことは、示差走査熱量測定を行い且つ試料のエンタルピーの変化を定量することによって明示され得る。アモルファス固体から結晶性固体への移行は、発熱過程であり、DSCシグナルのピークが生じる。温度が上昇するのにつれて、エレクトロスパン材料は最終的にその融解温度(T_m)に達し、DSC曲線における吸熱ピークを生じる。結晶化可能である熱処理に曝露される材料はその結晶化ピークの低下及びその融解ピークの付随する増大を示す。

【0021】

一実施態様において、本開示内容は、不織バリア、ウェブ、メッシュ又はファブリックであり得る。不織バリア、ウェブ、メッシュ、又はファブリックは、繊維ウェブをベースとする。ウェブの特性は、最終の製品の物理的性質を決定する。これらの特性は、主として、ウェブ形状に左右され、それはウェブ形成方法によって決定される。ウェブ形状には、方向性であるにしても又は無秩序であるにしても、主な繊維方向、繊維形状(直線、フック

10

20

30

40

50

又はカール)、繊維間係合又は絡み合いの程度、波形及びz-方向圧密/方向づけが含まれる。ウェブ特性は、繊維の直径、繊維溶着、繊維長、繊維面の特性、孔径、ウェブ質量、及び繊維を含むポリマー(1つ以上)の化学的及び機械的特性によっても影響される。繊維ウェブを形成する種々の方法には、スパンメルト、スパンボンド、メルトブローイング、溶液スピニング(すなわち、湿式スピニング)、遠心熔融スピニング、液体せん断スピニング、及びエレクトロスピニングが含まれる。一実施態様において、繊維ウェブは、エレクトロスピニングによって形成される。

図1は、エレクトロスピニングを示す概略図である。プロセスは、静電力と機械的力を利用して、微細なオリフィス又はスピナレット3の先端から繊維1を回転させる。スピナレット3は、電源5によって正又は負の電荷に維持される。静電反発力がポリマー溶液7の表面張力の力に打ち勝つときに、ポリマーの溶液7はスピナレット3から流出するとともに極めて微細な連続フィラメント又は繊維1を形成する。これらの繊維1は、スピナレット3と逆の電荷の下で電極11によって回転中の又は静止したコレクタ9上に集め、ここで、蓄積し且つ一緒に結合して、ナノ繊維ファブリックを形成する(図示せず)。独立した別々の繊維集団を与える複数のスピナレットが使われてもよい。好適実施態様において、3個のスピナレット3が使われ得る。これらのスピナレットは、各々、同じポリマー、3つの異なるポリマーを与えてもよく、又は1つのスピナレットが異なるポリマーを含有してもよく、その他の2つのスピナレットが同じポリマーを含有するものである。

【0022】

一実施態様において、エレクトロスピニング装置には、少なくとも1つの計量ポンプ、少なくとも2つのニードルから構成されるニードルアレイ、少なくとも1つの高圧電源、及びコレクタが含まれる。計量ポンプは、シリンジポンプであることができ、ポリマー溶液をニードルアレイに制御された及び明確な流量で分配し、実質的に任意のポンピング機構を含めることができる。ニードルアレイは、異なるポリマー溶液を0.1~100ml/時間の範囲にある流量で分配する少なくとも2つのニードルを包含する。ニードルアレイは、任意のサイズ(ゲージ)と異なってもよいニードルから構成され、この例においては20と25ゲージのニードルサイズが含まれるが、任意のオリフィス形状又は外形を含めることができる。ニードル間の間隔は異なってもよく、好適な一実施態様においては、少なくとも0.5インチ(0.3cm)の間隔が含まれる。高圧電源は、ポリマー溶液の表面張力に打ち勝つのに十分な電圧を印加し、+10から+45 kVまでの好ましい範囲を有し得る。

この開示内容は、ポリマー、コポリマー、又は複数のポリマーから構成される2つの繊維集団を混ぜり合った繊維全体に合わせる種々の方法を用いることができる。例えば、繊維を混ぜ合わせる可能な方法には、混ぜり合った繊維を作成する、別々のスピナレットと少なくとも2つの異なった且つ独立した繊維集団のエレクトロスピニングが含まれ、ここで、多量の安定でない繊維集団は少量の繊維集団によって安定化される。この開示内容に対して、多量の繊維、多量の成分、又は多量のポリマーは、得られたウェブ又はメッシュ中に30質量%、35質量%、40質量%、45質量%、50質量%、55質量%又は60質量%を超える範囲にある量で存在する繊維、成分又は単一のポリマーにしても、複数のポリマーにしても、又はコポリマーにしてもポリマーを意味する。得られたメッシュの成分は、堆積されたポリマーの量に基づいて異なることができ、メッシュを形成するために配合されるポリマーの流量によって制御され得る。

【0023】

多量の繊維と少量の繊維の分布は異なってもよい。分布はウェブ全体にわたって一様であってもよく、例えば、水平に又は垂直に一様であってもよく、ウェブの厚さ、長さ及び幅全体にわたって一様であってもよい。分布は、また、少量の繊維が無秩序な方法で多量の繊維集団のウェブを通して分配された無秩序であってもよい。更に、分布は、また、少量の繊維のグループがいくつかの場所に位置するが、多量の繊維集団の間に少量の繊維集団のラミネート又は多量の繊維集団と少量の繊維集団の変形を形成している他の場所には存在しないように少量の繊維の「パッチ」がウェブ全体にわたって位置するようなものであってもよい。好適実施態様において、繊維は、得られたウェブ全体にわたってx、y及びz

方向に一樣な無秩序な分散を有する。更なる実施態様において、多量の成分と少量の成分との質量比は、85/15、80/20、75/25、70/30、65/35、60/40、55/45、及び50/50、並びに列挙された比の間に入る値であってもよい。より好適な実施態様において、少量の成分に対する多量の成分の割合は、67%対33%であってもよい。

この開示内容の繊維は、ポリマー、例えばポリエステル、ポリエステルカーボネート、ポリエーテル、ポリエーテル-エステル又は上記のコポリマーを含むことができる。更なる好適実施態様において、多量の繊維は、生体吸収性ポリマー、例えばグリコール酸と乳酸のコポリマー、例えばポリ(グリコール酸・コ・乳酸)(PGLA)及びポリ(乳酸・コ・グリコール酸)(PLGA)、ポリグリコール酸(PGA)及びこれらのコポリマー、ポリヒドロキシアルカノエート(PHA)、例えば: ポリヒドロキシブチレート(PHB); ポリ-4-ヒドロキシブチレート(P4HB); ポリヒドロキシバレレート(PHV); ポリヒドロキシヘキサノエート(PHH); ポリヒドロキシオクタノエート(PHO)及びこれらのコポリマー、及びポリカプロラクトン(PCL)又は上記の組み合わせである。更なる好適実施態様において、多量の繊維は生体吸収性ポリエステルである。更に、加水分解又は他の生分解機序によって分解可能であり且つ下記のモノマー単位のトリメチレンカーボネート、ラクチド、グリコリド、ε-カプロラクトン、及びパラジオキサノンを含む任意のポリマーが適用できる。

【0024】

より好適な実施態様において、ポリマーはPGLAの吸収性コポリマーである。更なる実施態様において、重合に用いられるPGLAにおけるグリコリドとラクチドとのモノマー比は、95:5、90:10、85:15、80:20、75:25、70:30、65:35、60:40、55:45又はこれらの量の間の比であり得る。好適実施態様において、モノマー比は90:10である。PGLAの重合は、モノマー単位L-ラクチドとグリコリドとを1:9のモル比で開始剤デシルアルコールと共に合せることを含んでいる。これらの材料は、均質の混合物が形成されるまで110℃に加熱され、この点で、触媒が0.05M(スズ(II)2-エチルヘキサノエート)で最終モノマーと触媒との比が80,000:1で添加される。次にこの反応を220℃に加熱し、少なくとも3時間反応させる。

少量の成分は、熱的に安定な吸収性繊維集団を含み得る。一実施態様において、少量の成分は、ポリエステル、ポリエーテル、ポリエーテル-エステル又は上記のコポリマーより選ばれたポリマーを含み得る。更なる実施態様において、少量の成分は、生体吸収性ポリエーテル-エステル、例えばポリジオキサノン(PDO)を含み得る。他の少量の成分にはポリマーから構成されるコポリマーを含めることができ、ここで、ポリマーの大部分は特にPDO、ポリ(ε-カプロラクトン)及びそのコポリマー、ポリ(L-乳酸)から構成される。更なる実施態様において、PDOの量は10%から80%までの範囲にあり得る。より好適な実施態様において、PDOの量は約33%である。

他の実施態様において、少量の成分は非吸収性繊維であってもよく、PET、ポリウレタン、ポリプロピレン、PEEK、又は異なる種類のナイロンが挙げられるが、これらに限定されない。非吸収性繊維は、10%から80%までの範囲にある量で存在してもよく、好適実施態様は33%を含有している。

【0025】

図2は、45℃に30分間曝露した後の典型的な90/10のPGLAポリマー繊維を示す図である。図2が示すように、繊維は熱暴露後の構造的変形並びに凝集及び集結を示している。図3は、45℃に30分間曝露した後のこの開示内容の90/10のPGLAとPDOのコスパン繊維を示す図である。図3が示すように、繊維はその機械的性質と物理的性質を保持し、90/10 PGLA繊維によって示される変形、凝集又は集結を示していない。HFIP中の8質量%のPGLA(90:10)を生成し且つ50℃で一晩溶解することによってPGLA繊維メッシュを形成した。その溶液を22kVの電圧において5ml/時間の流量で20ゲージニードルアレイ(0.57インチ(1.4cm)隔置された4つのニードルから構成される)を通して堆積させることによってエレクトロスパンメッシュを形成した。上述したPGLAとHFIP中の9質量%のPDOの第2の溶液を溶解し且つ50℃で一晩溶解することによってコスパンメッシュを調製した。次に、異なる溶液をニードルアレイの中の交互ニードル配列(0.57インチ(1.4cm)隔置された2つ

の20ゲージニードル及び2つの25ゲージニードル)を通して分配することによってコスパンメッシュを製造して、PDO繊維とPGLA繊維の混在した集団を生成した。PDOとPGLAの流量は、大部分の一方又はもう一方を生成するように調節され得る。この例において、PDOを2.5ml/時間の流量で計量し、PGLAを5ml/時間で計量して、2部のPGLA(～66%)及び1部のPDO(～33%)から構成されるエレクトロスパンメッシュを生成した。

更なる態様において、PETをHFIPに18.5質量/容積%で溶解してもよい。エレクトロスピンニングは、1.24kV/cmの電界において1.14"だけ分離された2つのニードルから2mL/時間の速度で生じ得る。上記方法の熱分析は、PETのバルク特性と一致する、55℃でPETエレクトロスパンメッシュのT_g、146℃でピーク結晶化温度(T_c)、及び241℃でピークの融解温度(T_m)を示した。エレクトロスパン材料(45℃30分間)の収縮試験によって0.5%の収縮が生じ、試験温度で安定であるファブリックを示した。

【0026】

更なる実施態様において、部分的に吸収性のコスパンが製造され得る。PGLA(95:5のグリコリド:l-ラクチド)をHFIPに4.8%で溶解してもよく、ポリエチレンテレフタレート(PET)をHFIPに10.4%で溶解してもよい。エレクトロスピンニングはニードルアレイの中の(各々0.57"だけ離された全20ゲージニードル)交互ニードル配列を通して異なる溶液を分配して、吸収性繊維と非吸収性繊維の混ざり合った集団を生成することによって行われ得る。PGLA溶液の流量は、5mL/時間/ニードルであり、PET溶液の流量は2mL/時間/ニードルであった。エレクトロスパンファブリックは等しいニードルのPGLA溶液とPET溶液を作成し、46質量% PET及び54質量% PGLAを含有するファブリックを作成した。ファブリックは、下記の特性を示した:

ファブリックの厚さ(mm) - 平均0.38mm

ファブリックの面積質量(g/cm²) - 平均0.0068g/cm²

ファブリックの密度(g/cm³) - 平均0.175g/cm³

PET密度は1.4g/cm³である

PGLA密度は1.4～1.6g/cm³である

ボイドスペース(%) - 87.5% - パラグラフ0029を支持する

収縮%, 45℃で30分間(%) - 2.7% - これは、これらの条件でPGLA繊維によって見られた典型的には約20%収縮から非常に低下している。

最終的な引張荷重(4-プライファブリック) - 17.0 N/cm - ヘルニア用途を含めるバリアデバイスには十分な荷重。

0.36mmの厚さに対する水フィルタ流量 - 1cm²につき26.1mL/分 - これには、100mmのカラムの水を含有する漏斗を予め湿らせた単層メッシュより上に位置決めする方法を含めた。水が試料を通過するにつれて、フラックス時間を測定した。50mLの水がファブリックバリアを通過し且つ下にあるメスシリンダーに集められたときに流量算出を行った。典型的な編物構築物は、著しく多い流量を示し、バリアとして作用することができず、補強足場としてのみ作用する。この実施態様のエレクトロスパン構築物は、双方として作用することができ、なお組織バリア用途に重要であるレベルの透湿が可能である。

【0027】

更なる実施態様において、十分に吸収性のコスパンファブリックが製造され得る。PGLAをHFIPに4.8%で溶解してもよく、PPDをHFIPに5.3%で溶解してもよい。エレクトロスピンニングは異なる溶液をニードルアレイの中の(各々0.57"だけ離された)交互ニードル配列を通して分配して、PGLA繊維とPPD繊維の混ざり合った集団を生成することによって行われ得る。PGLA溶液の流量は、5mL/時間/ニードルであり、PPD溶液の流量は2.5mL/時間/ニードルであった。エレクトロスパンファブリックはPGLA溶液とPET溶液の等しいニードルを作成し、33質量% PPD及び67質量% PGLAを含有するファブリックを作成するだけでなく、相対数の各ニードルタイプを変えることによって最終組成物を変化させた。

本明細書に開示されているバリア、メッシュ又はウェブは、外科用メッシュ、再建メッシュ、ヘルニアメッシュ、接着防止バリア、ドラッグデリバリーメッシュ、熱傷ドレッシング

グ等として用いることができる。一例として、繊維は、ヘルニアメッシュ又はパッチの全部又は一部を形成するために用いてもよい。更なる実施態様において、バリアは、ヘルニアメッシュとして用いてもよく且つ部分的に非分解性でもよく、傷害部位において再ヘルニア形成に対して永続的な予防保護与える。

ヘルニアは、通常は抑えられている筋肉組織又は膜を通して組織、構造、又は器官の一部の突出である。腹壁ヘルニアは、ヘルニアの一般的な1つのタイプである。腹壁ヘルニアにおいて、腹壁の弱いところが孔又は欠損になる。組織が欠損から突出し得る。ヘルニアの例としては、腹腔内の内容物が腹壁を通して臍帯の移動部位の弱いところを通して突出する臍ヘルニア、及び不完全に治癒した外科的創傷によって生じる弱い領域に起こる癒痕ヘルニアが挙げられる。当業者は、本明細書に特に言及したものに加えて他のタイプのヘルニアがあることを理解するであろう。

【0028】

ヘルニア、例えば臍ヘルニア又は癒痕ヘルニアを治療するために、医師は、欠損の近くの切開部に特別に設計されたパッチを挿入する場合がある。該パッチは、典型的には、充分な適用範囲を確実にするために欠損より大きく設計されている。パッチは、切開部を通して折り畳まれるか又は押し進められる。パッチが位置決めすることができるように、ヘルニアパッチには位置決めストラップを含めることができ、医師はそれが腹壁の内側にあるならばパッチを平らにするために引っ張る。後で詳述されるように、パッチを平らな位置に動かし、適切な位置に移動させる。医師がパッチの配置に満足した後、欠損の縁に位置決めストラップを縫合することによって、又は結合組織にパッチの本体の一部を縫合することによってパッチを固定することができる。次に、位置決めストラップ上の任意の過剰材料を取り除き、切開を閉じる。

従来型の一ヘルニアパッチは、多くの層から形成されるパッチ用の丸いベースでつくられている。例えば、図4は、一例の従来ヘルニアパッチ400を示す図である。別の一例のヘルニアパッチは、例えば、C.R. Bard, Inc. Warwick, R.I.によって、例えばVentralix™ ヘルニアパッチが作られている。図4に示されるように、ヘルニアパッチ400のベースは、3枚の永続的なポリマーベース層402、404及び406から構成され得る。ベース層の1つ406は低多孔性フィルム材料でできていてもよく、第2及び第3のベース層404及び406はフィラメント編物メッシュであってもよい。平滑なポリマーフィルム層406は、内臓がポリマーフィラメントメッシュ層404及び406との直接の物理的接触するようになるのを阻止及び防止するための非多孔質組織分離層として作用することを意図する。第2及び第3のベース層402及び404は、単一材料片で形成され、上に折り畳まれて、後述されるように2層をつくることができる。

【0029】

従来ヘルニアパッチ400において、ベースの周辺部408は、層に結合されるポリマー層から構成されて、ポリマーフィルム層406をつくる。結果として、周辺部408は、比較的に高い材料密度を有する(例えば、固体ポリマーから構成される場合)、高程度の半径方向と平面の剛性を有する。

本明細書に用いられる用語「剛性」は、力が所定の自由度に沿って加えられたときに変形に対する弾性体の抵抗の測定とその慣用の定義を有することを意味する。同様に、本明細書に用いられる用語「可撓性」及び「弾性」は、力が所定の自由度に沿って加えられたときに弾力的に変形するが、必ずしも可塑的に変形しない材料の能力に関係する。他の状況において、ある塑性変形が発生する場合があります、本明細書に示された測定にはゴム及びプラスチック双方を含める全体の変形が含まれ得る。材料又は構造は、材料又は構造が力の適用によって変形したときに本明細書に用いられるように可撓性であるとみなされるが、力が除去されたときに、材料は熱を必要とせず力適用の前にその原形に戻る。すなわち、可撓性材料又は弾性材料は形状記憶材料でないが、その作成された冷たい形状に加熱後だけ戻ることができる。

【0030】

従来ヘルニアパッチ400のこの剛比は、従来ヘルニアパッチ400がそれ自体の形状を

10

20

30

40

50

とり且つ組織、例えば患者の腹壁の輪郭にうまくそれ自体を適合しないことを意味する。それが有る可撓性を有すると、埋め込みの間に半分に折り畳むことができ、次に力が除去されるならばその原形に戻るが、組織壁に対して上に押されるのでパッチ400に加えられた非常に小さい力にうまく反応するのに充分に高い相対量の可撓性又は弾性を有しない。更に、高密度化周辺部408のポリマー構造が組織内部成長のために充分なマクロ多孔性をもっていないか又は示さず、このことにより埋め込み部位で治癒に関係する組織改造によって組み込まれることを材料が永続的に制限することから、これらの不適合構造は、埋め込み後の他の周囲組織への機械的破壊、材料収縮、及び/又はデバイス突起のリスクがしばしばある。この少ない組織内部成長又は細胞の取込みの程度によって、しばしば、パッチの非多孔性ポリマー部分と腹壁の間の内臓接着形成に関係した慢性炎症及び密度の高い無細胞結合組織の刺激を含む材料封入につながる。このような望ましくない非治癒作用は、更に、ヘルニア一次修復、慢性疼痛、及び続く手術後の合併症を外科的に修復する再処置要求のより高い再発率の発表された報告に関係している。

従来のヘルニアパッチ400の例において、高程度の剛性の一部は、2枚のベース層402と404の間のベースの周囲に、その間に形成されたポケット412の内側に、取り付けられているか、又は縫い合わされているモノフィラメントポリマーの補強リング410の存在から生じる。補強リング410は、2枚のメッシュ層402と404の間の位置に縫い合わされているか又は永続的に固定されている。補強リング410は、形状を記憶し且つ変形に供した後に記憶された形状に戻るメモリ材料であってもよい。これによって、従来のヘルニアパッチ400が切開を通して折り畳まれた挿入直後に広げるか又は開くことができ得る。例えば、1つのタイプのヘルニアパッチにおいて、補強リングは、2枚のポリマーメッシュ層402と404の間にメッシュベースの周囲に縫い合わされる押出しモノフィラメントか又は成形ポリマーリングでできている。補強リング410は、周囲の縫い合わせによってベース材料に密接して保持される。或いは、補強リング410はベース層の1枚に埋め込まれてもよい。

【0031】

従来のヘルニアパッチ400においては、位置決めストラップ418がメッシュの上記の層に取り付けられて、配置及び固定を容易にする。位置決めストラップ418はベース404から移行しており、位置決めストラップ418はベース層404と同じメッシュ部分の継続である。

従来のヘルニアパッチ400の例において、2つの位置決めストラップ418の間のポリプロピレンメッシュ層404の中にスリットが存在する。このスリットは、ポリプロピレンメッシュ層402及び404の間のポケット412に開口を与える。位置決めストラップ418が張力下で、例えば、ストラップ418を離して引っ張ることによって配置された場合、スリットは開口し、ポケット412は利用可能になる。従来のヘルニアパッチ400が切開に挿入されると、医師が更に配置し、平らにされるか、又は従来のヘルニアパッチ400を位置決めするために指か又は器具でポケット412を用いることになる。

従来のヘルニアパッチ400は、2つの場所で縫い合わされている。内側の縫い目414は、ストラップ418がベース層404に移行する点と補強リング410の間に位置するが、なお補強リングに近い又は隣接するパッチの内側に設けられている。この内側の縫い目は、3枚のベース層402、404及び406すべてを通して貫通している。外側の縫い目416は、補強リングと従来のヘルニアパッチ400の周囲の間に設けられている。この周囲の縫い目は、2枚のベース層402及び404を通して、ベース層406を通さずに貫通している。

【0032】

従来のヘルニアパッチ400における補強リング410、位置決めストラップ418、ポケット412、及び縫い目414及び416の上記の構成のため、パッチ400を位置決めし且つパッチを患者の腹壁の輪郭に適合させることに関する上記の弱点が存在し得る。補強リング410が内側の縫い目414によってベース層404、404及び406に固定され、ストラップ418がベース層406に移行し、且つスリットがストラップ418の間のベース層406の中に存在することから、腹腔の外側であるが、腹壁の切開の中に縫合固定のためにヘルニア欠損を上と外に引っ張るにつれてストラップによって張力が加えられる場合、従来のヘルニアパッ

チ400の中心が上がりヘルニア欠損に入るが、従来のヘルニアパッチ400の周辺部は直接接触していることを意味するヘルニア欠損に隣接した組織壁から離れて分離するように終わる。これによって、組織内部成長及び治癒を遅延させ得るベース層404と402の間に大きいオープンスペースが生じる。この必要な張力がデバイス位置決め及び固定のためにこれらのストラップに加えられる場合は、材料層の著しい分離及びポケット412の形成を引き起こす。従来のヘルニアパッチ400のベース層材料の内在する腹腔内部分は、上方に伸び、持ち上がり且つ腹壁から離れて曲がることによって位置決めストラップ及び固定ストラップが加えた張力に屈する傾向がある。これによって、外観上はしばしば実質的に錐状形である一様でなく及び/又は不規則な形状表面プロファイルが生じ、従来のヘルニアパッチ400の周辺部本体と腹壁の間に望ましくないギャップ又はオープンスペースが残る。このスペースは組織が全体に治癒するのが困難になり、このことにより、パッチの周辺縁の間を満たすのに結合組織のより長い時間を必要とする。このようなスペースによって、更に接着形成と関係した内臓絞扼の合併症につながる。

【0033】

本開示内容は、一実施態様において、より簡単なバリア設計、例えばエレクトロスパン不織ヘルニアバリアが図4に示されているヘルニアパッチを形成するために用いられるプロセスより非常に優れている一工程加工法で形成される一好適実施態様において提供する。更に、同時に作用する分解可能な繊維と分解可能でない繊維を使っている実施態様を考慮する場合、本実施態様は、ヘルニアバリア配置を補助し、患者に対するストレスを低下させるだけでなく、感染、望ましくない組織発育の不安を減少させ、且つ患者の組織が創傷から回復した後にバリアが分解し且つ/又は強度を失うのに十分な時間を可能にすることなく治癒を促進するために、医療産業における長く感じられた必要性を満たしている。混在した繊維集団の組み合わせの利点は、吸収性成分の選択的除去を可能にし、次に、埋め込み物の多孔性と伸長性を増加させることであり、細胞外基質の細胞の内部成長及び堆積を可能にして、組織欠損を強化するとともに埋め込み物を周囲組織に組み込みつつ、未変性組織の生物学的特性に近づいている。

【0034】

一比較例において、PGLA溶液とPPD溶液を別々の20ゲージニードルのアレイから1と12 mL/時間の間の種々の流量で堆積させた。下記のPGLA:PPD比2:0、2:1、1:1、1:2、及び0:2によって複合材料を生成した。これらの比は複数の方法、又は方法の組み合わせによって生成させることができ、(1)相対数のニードル、(2)個々のニードル流量、及び(3)溶液濃度を変動させることが含まれる。この具体的な例において、溶液濃度は一定のままであり、ニードルの数を変えて、種々の組成物を生成した。得られたファブリックは、ランダムな方向性繊維マットに堆積した明確な及び比較的一様な小径繊維を含有した。PGLA繊維とPPD繊維の間の差は、SEM及び光学顕微鏡に基づいて明らかでないが、溶液混和に関連し得る非常に大きな繊維又は一様でない/フィルム様形態とは対照的に、著しいサイズ及び変形のない繊維の存在は繊維が個々の溶液から形成されたことを示し且つただ1つの材料を含有している。これらのエレクトロスパン試料について、形態、張力機構、自由収縮、及び結晶化を評価した。表A～Dは得られた繊維の特性を示すグラフであり、各表の下のデータセットはそれぞれの表に示されたデータを与えるために用いられた試料を確認する表である。* 記号がつけられたデータは、PGLA対照グループからの特性の有意な偏差を示すグラフである。

【0035】

10

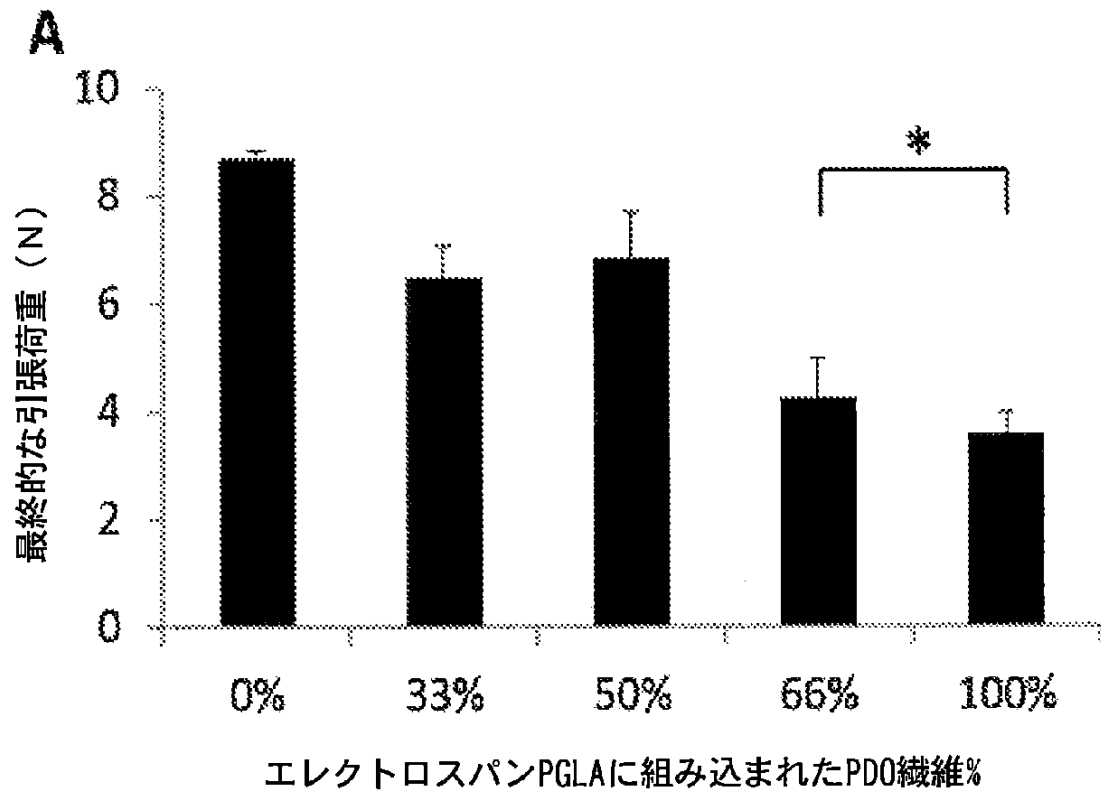
20

30

40

50

表A



【0036】

データセットA

時間(日)に対する初期引張強度の保持%

10

20

30

40

50

	0 日 目	3 日 目	5 日 目	7 日 目
PGLA				
試料 1	8	7.5	8.5	5.9
試料 2	9.1	7.7	5.1	6
試料 3	7.2	7.7	7.1	7.4
平均	8.1	7.633333	6.9	6.9
標準偏差	0.953939	0.11547	1.708801	1.708801
パーセント	100%	94%	85%	85%
標準偏差	12%	1%	21%	21%

10

	0 日 目	3 日 目	5 日 目	7 日 目
PDO				
試料 1	7.8	7.9	5.1	4.6
試料 2	7.2	7.6	3.3	4.4
試料 3	7	7.6	4.2	4.5
平均	7.333333	7.7	4.2	4.5
標準偏差	0.416333	0.173205	0.9	0.1
パーセント	100%	105%	57%	61%
標準偏差	6%	2%	12%	1%

20

	0 日 目	3 日 目	5 日 目	7 日 目
PGLA/PDO				
試料 1	6	6.3	5.2	4.2
試料 2	4.7	5.2	3.8	5.6
試料 3	5.8	5.8	3.2	2
平均	5.5	5.766667	4.066667	3.933333
標準偏差	0.7	0.550757	1.02632	1.814754
パーセント	100%	105%	74%	72%
標準偏差	13%	10%	19%	33%

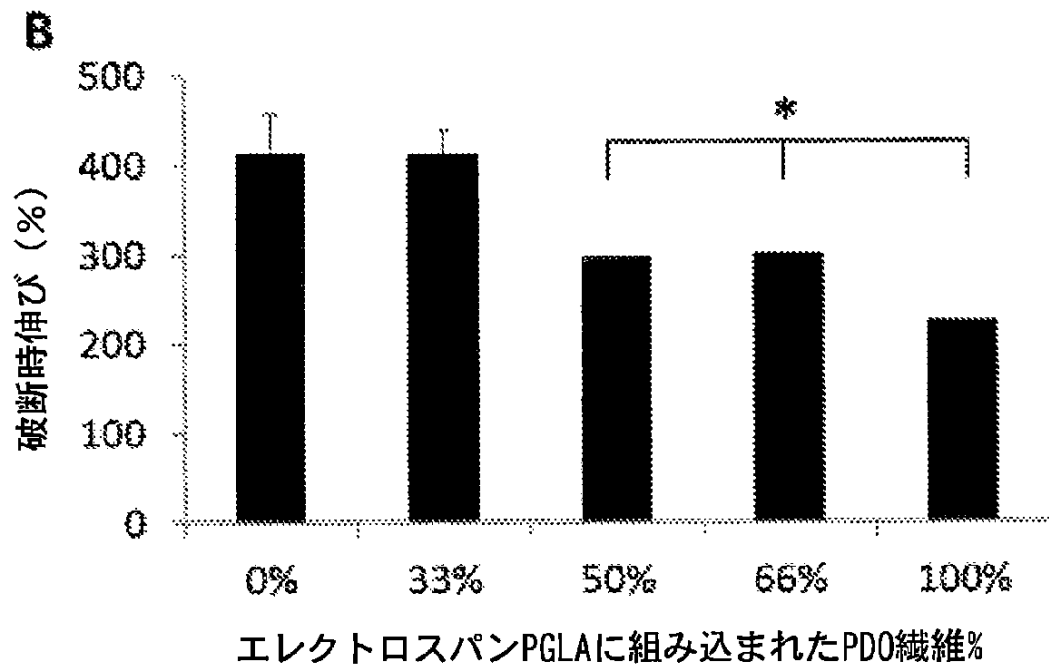
30

【 0 0 3 7 】

40

50

表 B



【0038】
データセットB

破断時伸び (%)	0 日目	3 日目	5 日目	7 日目
PGLA				
試料 1	307	48.7	28.5	12.3
試料 2	334	42.7	42.8	15.9
試料 3	294	38.6	33.3	19.1
平均	311.6667	43.3333	34.8667	15.7667
標準偏差	20.40425	5.079698	7.277591	3.40195
パーセント	100%	14%	11%	5%
標準偏差	7%	2%	2%	1%

10

破断時伸び (%)	0 日目	3 日目	5 日目	7 日目
PDO				
試料 1	349	286	204	180.8
試料 2	319	306	148	159.4
試料 3	311	250	151	184.7
平均	326.3333	280.6667	167.6667	174.9667
標準偏差	20.03331	28.3784	31.50132	13.62143
パーセント	100%	86%	51%	54%
標準偏差	6%	9%	10%	4%

20

破断時伸び (%)	0 日目	3 日目	5 日目	7 日目
PGLA/PDO				
試料 1	300	129	66.4	43.1
試料 2	269	111	85	73.7
試料 3	293	108.4	48.4	30.8
平均	287.3333	116.1333	66.6	49.2
標準偏差	16.25833	11.21844	18.30082	22.09095
パーセント	100%	40%	23%	17%
標準偏差	6%	4%	6%	8%

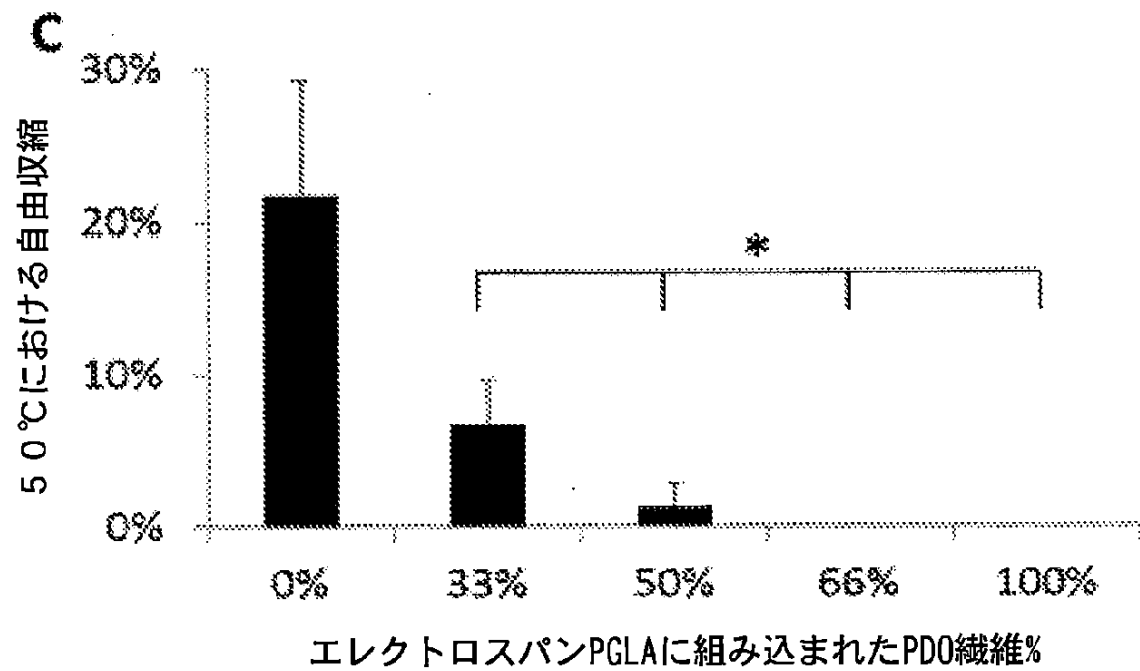
30

【 0 0 3 9 】

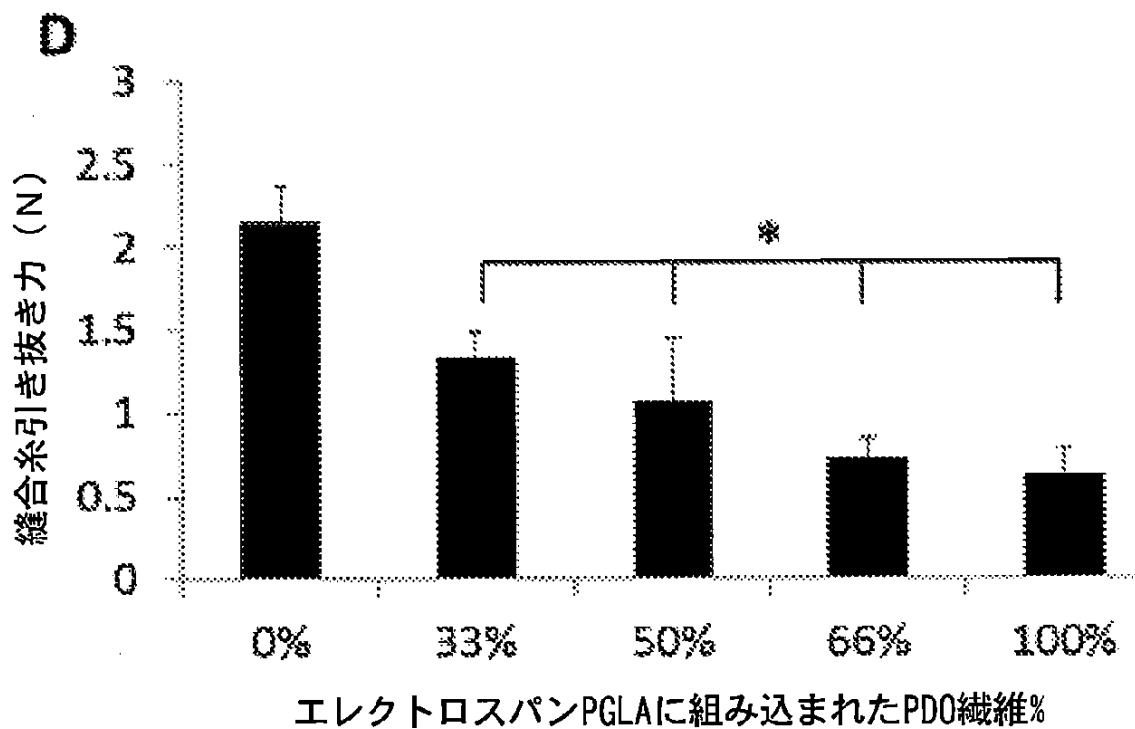
表 C

40

50



【0040】
表D



【0041】
データセットD

時間に対する 縫合糸引き抜き力	0 日目	3 日目	5 日目	7 日目
PGLA				
試料 1	4.9	3.23	1.07	0.47
試料 2	3.73	1.36	1.47	0.5
試料 3	3.8	1.98	1.76	1
平均	4.143333	2.19	1.433333	0.656667
標準偏差	0.656227	0.952523	0.346458	0.297714
パーセント	100%	53%	35%	16%
標準偏差	16%	23%	8%	7%

10

時間に対する 縫合糸引き抜き力	0 日目	3 日目	5 日目	7 日目
PDO				
試料 1	2.99	3.03	3.1	3.39
試料 2	2.79	2.9	2.84	2.65
試料 3		2.99	2.98	2.58
平均	2.89	2.973333	2.973333	2.873333
標準偏差	0.141421	0.066583	0.130128	0.448613
パーセント	100%	100%	95%	99%
標準偏差	5%	2%	5%	16%

20

時間に対する 縫合糸引き抜き力	0 日目	3 日目	5 日目	7 日目
PGLA/PDO				
試料 1	1.91	1.98	1.21	1.5
試料 2	2.72	1.86	1.2	1
試料 3	2.73	2.01	0.9	0.77
平均	2.453333	1.95	1.103333	1.09
標準偏差	0.470567	0.079373	0.176163	0.373229
パーセント	100%	80%	45%	44%
標準偏差	19%	3%	7%	15%

30

【 0 0 4 2 】

データセット E

異なる量の PPD を含有する PGLA エレクトロスパンファブリックの特性

40

50

50℃における自由収縮					
	0% PPD	33% PPD	50% PPD	66% PPD	100% PPD
試料 1	0.8	0.95	0.97	1	1
試料 2	0.85	0.936	1	1	1
試料 3	0.70	0.9021	0.99	1	1
平均	21.67%	6.75%	1.33%	0.00%	0.00%
標準偏差	7.64%	2.91%	1.53%	0.00%	0.00%

最終的な引張荷重 (N)					
	0% PPD	33% PPD	50% PPD	66% PPD	100% PPD
試料 1	5.8	7.1	6.8	3.8	3.2
試料 2	8.7	5.9	6	3.8	3.8
試料 3	3.5	6.4	7.7	5.1	3.8
平均	8.666666667	6.466666667	6.833333333	4.233333333	3.566666667
標準偏差	0.152752523	0.602771377	0.850490055	0.75055535	0.404145188

破断時伸びパーセント					
	0% PPD	33% PPD	50% PPD	66% PPD	100% PPD
試料 1	433.3	438.7	304.2	276.3	194.5
試料 2	438.7	359.4	292.2	272.3	242.2
試料 3	395.8	437.4	294.2	350.4	237
平均	412.9333333	411.8333333	295.8666667	299.6666667	224.5666667
標準偏差	22.55001848	45.41325064	6.429100507	43.98185232	26.16798298

縫合糸引き抜き力 (N)					
	0% PPD	33% PPD	50% PPD	66% PPD	100% PPD
試料 1	2	1.2	0.8	0.8	0.5
試料 2	2.3	1.5	1.5	0.8	0.8
試料 3	2.2	1.5	0.9	0.6	0.5
平均	2.15	1.333333333	1.066666667	0.733333333	0.633333333
標準偏差	0.212132034	0.152752523	0.37859389	0.115470054	0.152752523

【0043】

上記のデータが示すように、PGLA、PPD及び双方を含有する複合体からエレクトロスパン材料を製造した。すべての試料は、サブミクロン繊維径 (<1 μ m) を有する繊維形態を示した。図5～8は、繊維形態だけでなくそれに対する50℃条件への曝露の影響を示す図である。データが示すように、PPD増加量を含むことにより熱的に安定なファブリック、例えば図8に示されるファブリックが生じる。比較的に、正味のPGLAは、孔径の収縮を示すとともに繊維の中の結晶化の繊維形態の結果を混乱させた、図7を参照のこと。すべての荷重レベルでのPPDのPGLAへの組み込みによって、繊維形態と孔径双方の維持がもたらされる、図8を参照のこと。PPDを含まないエレクトロスパンPGLAの自由収縮は、図7を参照のこと、22 $\pm$ 8%の平均収縮を有し、PPDを33%の荷重含有量で含めるとこれが6 $\pm$ 3%に著しく低下した、図8を参照のこと。50%のPPDレベルで、自由収縮は、2%未満に減少した。

図9及び10は、室温、図9及び-80℃、図10で製造された本開示内容のエレクトロスパン構築物におけるバルクの違いを示す図である。室温で製造された構築物が比較的平滑であるが、-80℃で製造された構築物はふわふわした多孔質のきめを有することは明らかであ

る。図9の構築物は、バリアメンブランとして用いることができ、細胞の進入の制限、強度増加、より小さい孔径、及びより低い多孔性を示すことができる。一方、図10の構築物は、孔径の増大、多孔性の増加を示し、より良好な細胞の進入及び細胞の付着を可能にするだけでなく、より良好な細胞外基質の生産/蓄積を可能にし、且つ全体の強度を低くすることになる。

【0044】

更なる実施態様において、PGLAをHFIPに4.8%で溶解し、PPDをHFIPに5.3%で溶解した。ニードルアレイの中で(各々0.57"だけ分離した)交互のニードル配列を通して異なる溶液を分配することによってエレクトロスピニングを行って、PGLA繊維とPPD繊維の混ざり合った集団を生成した。PGLA溶液の流量は、5mL/時間/ニードルであり、PPD溶液の流量は2.5mL/時間/ニードルであった。PGLA溶液とPET溶液の等しいニードルによってエレクトロスピニングファブリックを作成して、33質量% PPD及び67質量% PGLAを含有するファブリックを作成するだけでなく、相対数の各ニードルタイプを変えて最終組成物を変化させた。

機械的分析は、PPDの取込みが高含有量レベル、例えば>50%で最終的な引張荷重及び伸びを減少させ、PPD > 33%を有するすべての荷重レベルで縫合糸引き抜きを低下させることを示した。好適実施態様において、33%のPPDは熱収縮を最小限にしつつ最適機械的性質を示している。DSC分析は熱的に処理した試料が結晶化ピークの低下を有することを示した、図示せず。

下記のグラフA、B及びCは、生体外条件下で7日間にわたる機械的試験の結果を示すグラフである。グラフAが示すように、PGLAは生体外で7日間にわたって引張強度を維持したが、縫合糸引き抜き強度及び破断時伸びを消失した、グラフB及びCを参照のこと。伸びの低下は、材料の熱的感受性とアモルファス性に起因し得る。一方、PPDは、引張強度の低下を示したが、グラフAを参照のこと、縫合糸引き抜き強度、グラフBを参照のこと及び破断時伸びのわずかな低下を維持した、グラフCを参照のこと。複合体PGLA:PPD系は、双方の系の間のハイブリッド特性を発現するPGLAとPPDの間の中間の特性を示した。

【0045】

グラフA

グラフAは、生体外で7日間にわたる初期引張強度の%維持を示すグラフである。PGLAは引張強度を維持したが、PPDと複合体系は引張強度の低下を示した。

【0046】

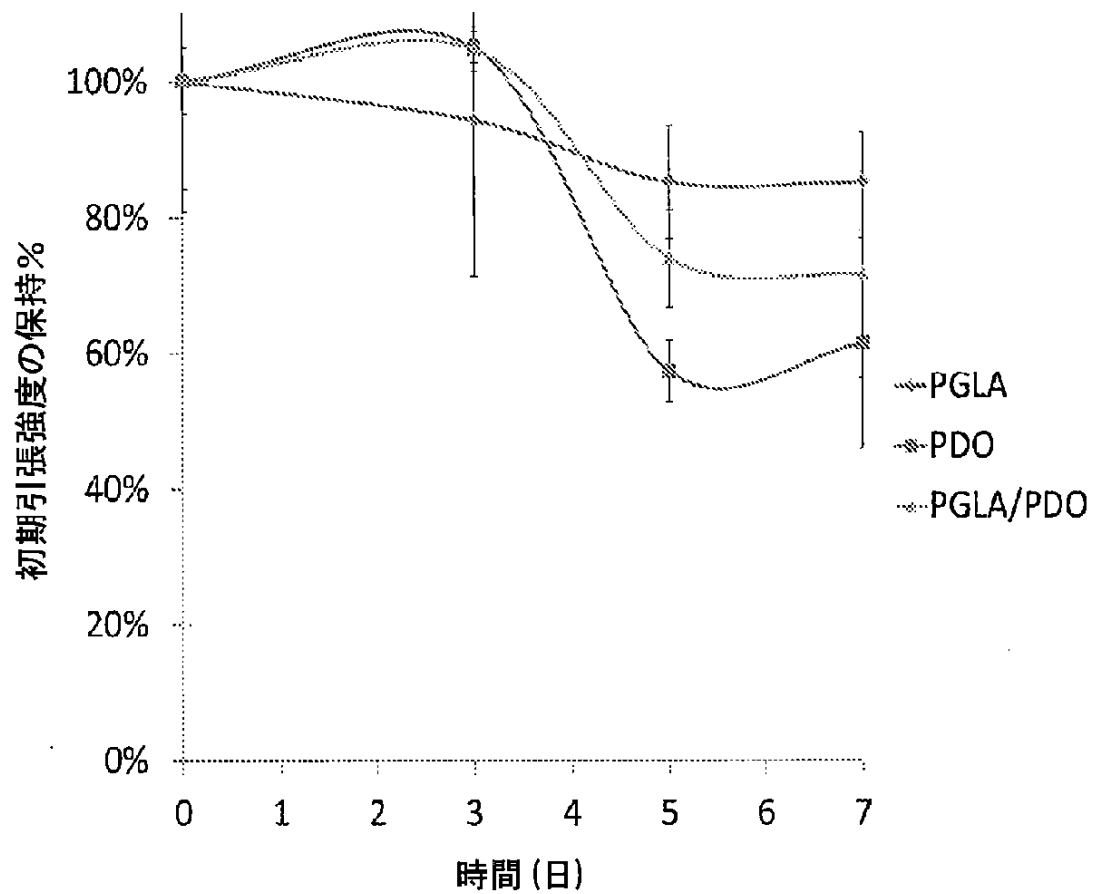
10

20

30

40

50

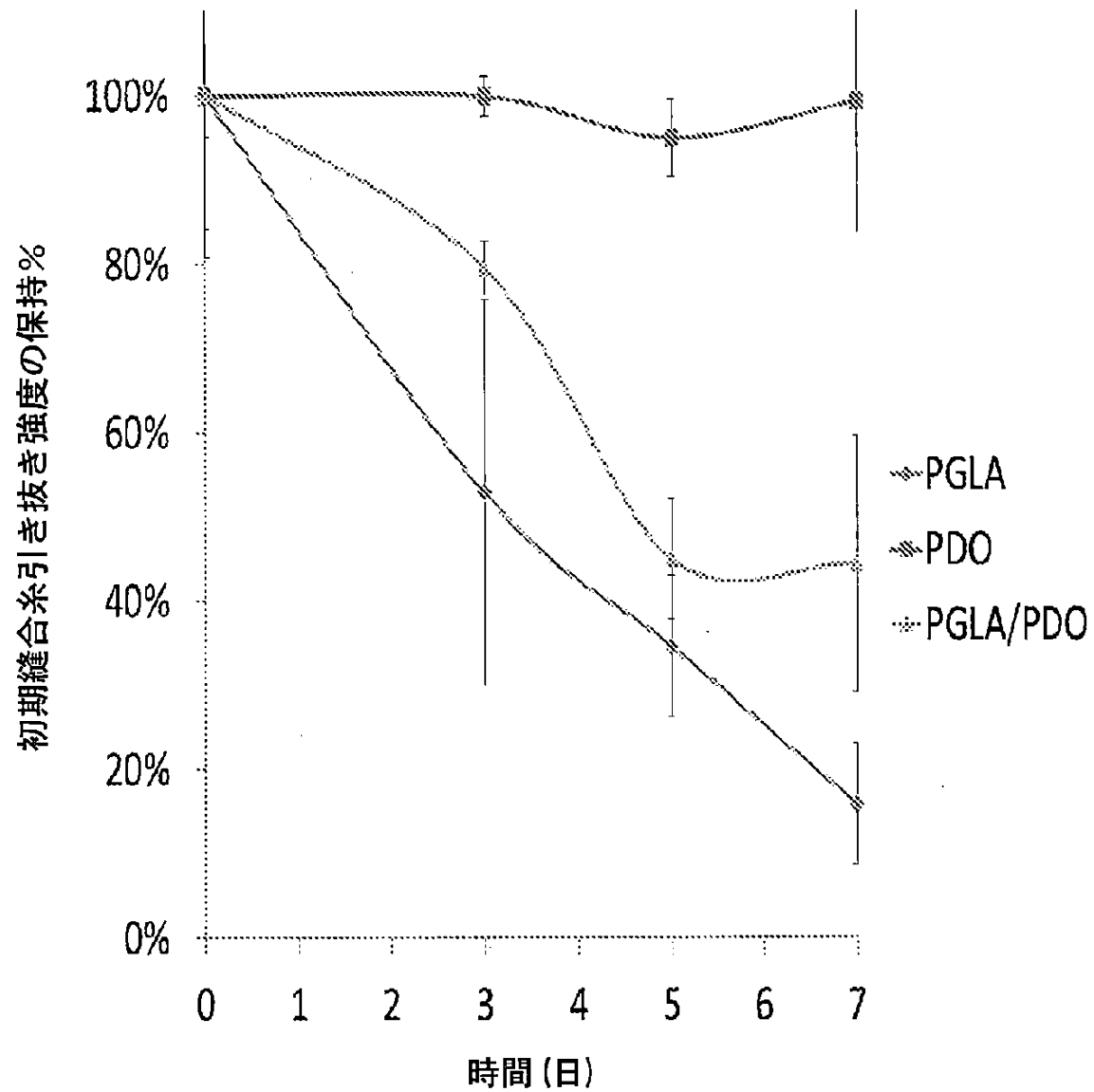


【0047】

グラフB

グラフBは、生体外で7日間にわたる初期縫合糸引き抜き強度を示す図である。PPDは7日間にわたって縫合糸引き抜き強度の低下を維持したが、PGLA及び複合体系は引き抜き強度の低下を示した。

【0048】



【0049】

グラフC

グラフCは、生体外で7日間にわたる初期伸び保持%を示すグラフである。PGLAはエレクトロスパン繊維における分子再構成によるものであり得る伸びの著しい低下を示し、脆性材料が生じた。

【0050】

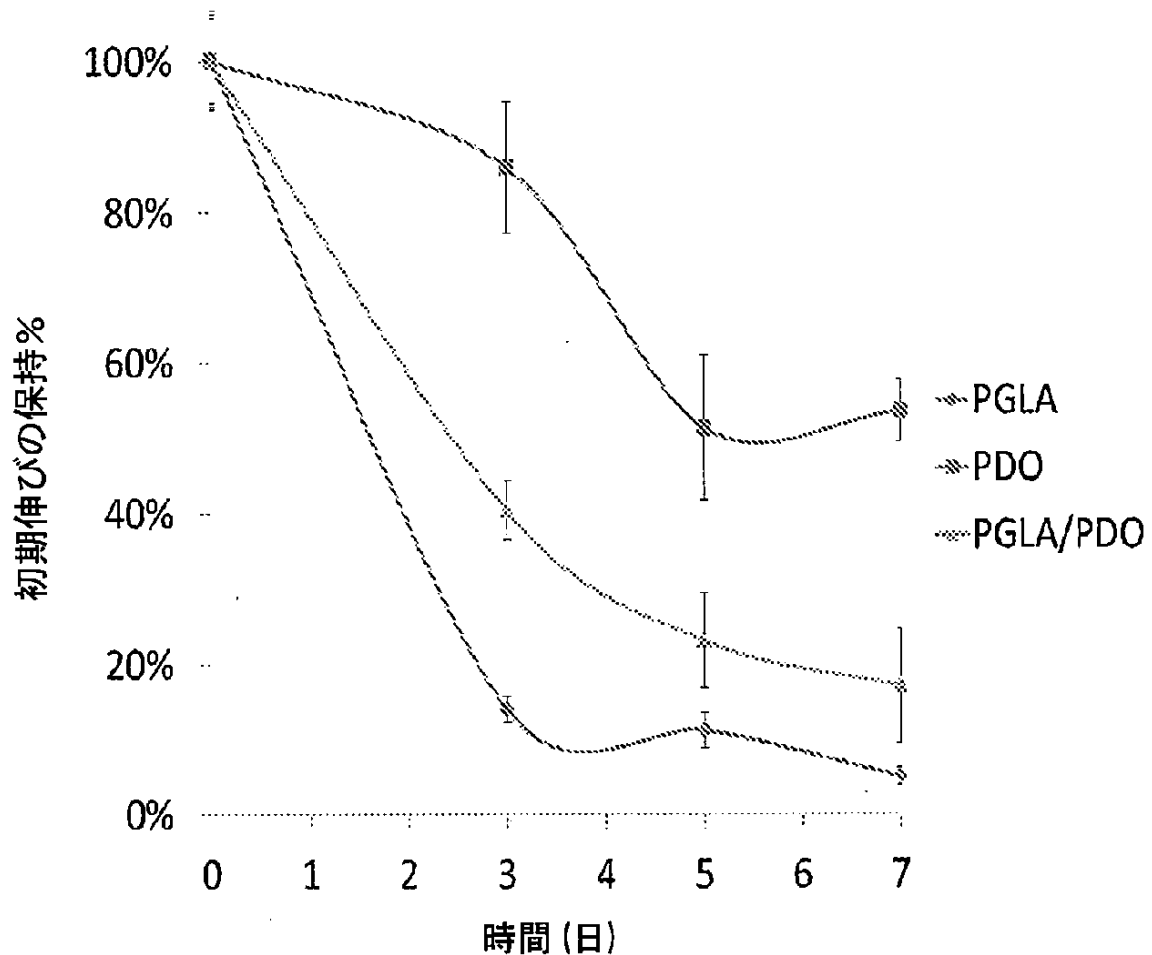
10

20

30

40

50



【0051】

一実施態様において、エレクトロスパンファブリックは、三次元構造を有し得る。更なる実施態様において、繊維集団は、繊維と相互との相対比が繊維の構造全体にわたって実質的に一定のままであるように三次元構造全体にわたって分散させることができる。他の実施態様において、ファブリックの構造は、ファブリックと相互との比が構造全体にわたって異なる、例えば一方の繊維が主に三次元構造の外側に存在するが、構造の内部にあまり存在しないか、又は全体として欠如しているように変更され得る。

データが示すように、PPDは、機械的性質を維持しつつ、熱暴露時にエレクトロスパンファブリックの寸法を安定化する働きをすることができる。PPDが存在しない例において、エレクトロスパンファブリックは、熱の存在下で物理的性質の変化、例えばかなり著しい収縮を受ける。例えば、表Cは、エレクトロスパンPGLAファブリックがPPDを含有しない場合に自由収縮%が20%より大きいことを示している。表A、B、及びDによって示されるように、最終的な引張荷重、破断時伸び、及び縫合糸引き抜き力もまた、エレクトロスパンPGLAに組み込まれたPPDの効果を示している。しかしながら、種々の繊維集団の使用は、頑丈な熱的に安定なエレクトロスパン材料を製造することができ、機構、吸収、及び生物学適反応に関して時間的特性を与える長期間の機械的性能に影響することができる。更なる実施態様において、表Cを概説すると、安定化繊維集団の取込みによって50℃における自由収縮%が少なくとも50%だけ低下する。PGLA単独は、少なくとも20~30%の自由収縮を有する。更に、エレクトロスパンPGLAへ33%を取り込むことにより、50℃において10%未満の自由収縮が生じる。

【0052】

いくつかの実施態様において、本開示内容のバリア、ウェブ、メッシュ又はファブリックは、更に、1つ以上の生理活性剤又は治療剤だけでなく、治療剤を送達する方法を含むことができる。方法は、メッシュ又はウェブを治療部位に適用する段階であって、メッシュ又はウェブのポリマーが少なくとも1つのベースポリマー及び1つ以上の生理活性剤及び/又は治療剤を含んでいる、前記段階を含んでいる。治療剤を含有する生体適合性ポリマー組成物は、治療剤の耐熱性によっては、冷間加工法又は熱間加工法によって調製され得る。熱によって不活性化されやすい治療剤に対しては、冷間加工法が好ましい。簡単に述べると、メッシュ又はウェブのポリマー成分、多量の成分、少量の成分又はこれらの双方が治療剤の存在しないときに完全に溶解され得る。溶解された組成物を室温以下に冷却して、組成物中のポリマーの結晶化を遅延させる。ある種の実施態様において、冷却は1分につき約10℃の速度で行われる。次に、治療剤が溶解された組成物に室温以下で添加され、組成物と十分に混合されて、又は均質なブレンドを作成する。材料の種類によっては溶液ベースの混合手順が使われてもよい。

10

別の実施態様において、この開示内容のバリア、メッシュ又はウェブは、全体の構築物とは対照的に、メッシュ又はウェブの1つ以上の特定部分に適用される生理活性剤及び/又は治療剤を有し得る。ある種の実施態様の中で、メッシュ又はウェブは、1つ以上の生理活性剤で、又は望ましい期間にわたって1つ以上の生理活性剤を放出する組成物で浸漬被覆か又は噴霧被覆され得る。更に他の実施態様において、繊維自体が生物活性剤(1種以上)を放出するように作られてもよい(例えば米国特許第8,128,954号明細書を参照のこと、この明細書の記載は全体で援用されている)。

20

【0053】

治療剤には、線維形成誘導剤、抗真菌剤、抗菌剤、抗炎症剤、粘着防止剤、骨形成促進剤及び石灰化促進剤、抗菌剤及び抗生物質、免疫抑制剤、免疫刺激剤、消毒剤、麻酔剤、抗酸化剤、細胞/組織発育促進因子、リポ多糖錯化剤、ペルオキシド、抗瘢痕剤、抗悪性腫瘍剤、抗がん剤及びECM組込みを支持する薬剤が含まれ得る。

線維形成誘導剤の例としては、タルカムパウダー、金属ベリリウム及びその酸化物、銅、絹、シリカ、結晶質ケイ酸塩、タルク、石英ダスト、及びエタノール; フィブロンectin、コラーゲン、フィブリン、又はフィブリノーゲンより選ばれる細胞外基質成分; ポリリジン、ポリ(エチレン・コ・ビニルアセテート)、キトサン、N-カルボキシブチルキトサン、RGDタンパク質、及び長さが1つのアミノ酸より大きい任意のペプチド配列からなる群より選ばれるポリマー; 塩化ビニル又は塩化ビニルポリマー; シアノアクリレート及び架橋ポリ(エチレングリコール)-メチル化コラーゲンからなる群より選ばれる接着剤; 炎症性サイトカイン(例えば、TGFベータ、PDGF、VEGF、bFGF、TNFアルファ、NGF、GM-CSF、IGF-a、IL-1、IL-1-ベータ、IL-8、IL-6、及び成長ホルモン); 結合組織成長因子(CTGF); 骨形態形成タンパク質(BMP)(例えば、BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、又はBMP-7); レプチン、及びブレオマイシン又はこれらの類縁体又は誘導体が挙げられるがこれらに限定されない。選択的には、デバイスは、更に、細胞増殖を刺激する増殖剤を含んでもよい。増殖剤の例としては、デキサメタゾン、イソトレチノイン、13-シスレチノイン酸)、17-e-エストラジオール、エストラジオール、1-a-25ジヒドロキシビタミンD₃、ジエチルスチベステロール、シクロスポリンA、L-NAME、オール・トランスレチノイン酸(ATRA)、及びこれらの類縁体及び誘導体が挙げられる。(米国特許出願公開第2006/0240063号明細書を参照のこと、この明細書の記載は全体で援用されている)。

30

40

【0054】

抗真菌剤の例としては、例えばポリエン抗真菌剤、アゾール抗真菌剤、及びエキノキャンディンが挙げられるが、これらに限定されない。

抗菌剤及び抗生物質の例としては、エリスロマイシン、ペニシリン、セファロスポリン、ドキシサイクリン、ゲンタマイシン、バンコマイシン、トブラマイシン、クリンダマイシン、及びマイトマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。

抗炎症剤の例としては、非ステロイド系抗炎症剤、例えばケトロラク、ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム及びフルルビプロフェンが挙げられるが、これらに限定されない。

50

粘着防止剤の例としては、タルカムパウダー、金属ベリリウム及びその酸化物、銅、絹、シリカ、結晶質ケイ酸塩、タルク、石英ダスト、及びエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。

骨形成促進剤又は石灰化促進剤の例としては、骨充填剤、例えばヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、塩化カルシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、生理活性ガラス、骨形態形成タンパク質(BMP)、例えばBMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、及びBMP-7が挙げられるが、これらに限定されない。

免疫抑制剤の例としては、グルココルチコイド、アルキル化剤、代謝拮抗剤、及びイムノフィリンに作用する薬剤、例えばシクロスポリンやタクロリムスが挙げられるが、これらに限定されない。

免疫刺激剤の例としては、インターロイキン、インターフェロン、サイトカイン、トール様受容体(TLR)作動薬、サイトカイン受容体作動薬、CD40作動薬、Fc受容体作動薬、CpG含有免疫刺激性核酸、補体受容体作動薬、又はアジュバントが含まれるが、これらに限定されない。

【0055】

消毒剤の例としては、例えばクロルヘキシジン及びヨウ化チベゾニウム物が挙げられるが、これらに限定されない。

抗酸化剤の例としては、抗酸化ビタミン、カロチノイド、及びフラボノイドが挙げられるが、これらに限定されない。

麻酔剤の例としては、リドカイン、メピバカイン、ピロカイン、ブピバカイン、プリロカイン、及びエチドカインが挙げられるが、これらに限定されない。

細胞発育促進因子の例としては、上皮成長因子、ヒト血小板由来tgf- β 、内皮細胞増殖因子、胸腺リンパ球-活性化因子、血小板由来成長因子、線維芽細胞成長因子、フィブロネクチン又はラミニンが挙げられるが、これらに限定されない。

リポ多糖錯化剤の例としては、ポリミキシンが挙げられるが、これに限定されない。

ペルオキシドの例としては、過酸化ベンゾイル及び過酸化水素が挙げられるが、これらに限定されない。

抗悪性腫瘍剤/抗がん剤の例としては、パクリタキセル、カルボプラチン、ミコナゾール、レフルナミド(leflunamide)、及びシプロフロキサシンが挙げられるが、これらに限定されない。

抗瘢痕剤の例としては、細胞周期阻害剤、例えばタキサン、免疫調節剤、例えばシロリムス(serolimus)又はバイオリムスが挙げられるが、これらに限定されない(例えば、paras. 64~363だけでなく、我々の米国特許出願公開第2005/0149158号明細書の全部を参照のこと、この明細書の記載は本願明細書に全体で援用されている)。

ECM組込みを支持する薬剤の例としては、ゲンタマイシンが挙げられるが、これに限定されない。

【0056】

ある種の治療法において、同じポリマー組成物における作用物質/薬剤の組み合わせが最適効果を得るために有効であり得ることが認識されている。従って、例えば、抗菌剤と抗炎症剤を単一コポリマーに組み合わせて、合わせた有効性を与えることができる。

本主題を個々の例示的实施態様及びその方法に関して詳述してきたが、前述の理解に達すると当業者はそのような実施態様に対する変更、変形、及び等価物を容易に得ることができることが理解される。従って、本開示内容の範囲は制限するためよりもむしろ一例としてのものであり、本開示内容は当業者に容易に明らかである本主題に対するそのような修正、変形及び/又は追加が含まれることを除外しない。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕熱的に安定なエレクトロスパンバリアであって、

少なくとも2つの独立した繊維集団;

少なくとも1つの熱的に不安定な種を含む多量の繊維成分;

少なくとも1つの熱的に安定な種を含む少量の繊維成分;

10

20

30

40

50

を含む熱的に安定なエレクトロспанバリアであって、

多量の繊維成分と少量の繊維成分とが混じり合い、エレクトロспанバリア全体にわたって分配されており;

エレクトロспанバリアが、埋め込み可能な材料の少なくとも一部を形成しており;

エレクトロспанバリアが、熱的ストレス又は機械的ストレスに曝露されたときに、物理的性質と機械的性質との制限された肉眼的変化を示す、エレクトロспанバリア。

〔2〕多量の繊維集団が、吸収性である、前記〔1〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔3〕少量の繊維集団が、吸収性である、前記〔1〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔4〕少量の繊維が、多量の繊維より高い結晶化温度を有する、前記〔1〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔5〕多量の繊維集団が、50～80℃の範囲にある結晶化温度を有し、少量の繊維集団が、100～140℃の範囲にある結晶化温度を有する、前記〔4〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔6〕多孔性が、75%以上である、前記〔1〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔7〕少量の繊維が、多量の繊維より低い結晶化温度を有する、前記〔1〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔8〕熱的に安定なエレクトロспанバリアが、30℃から60℃までの温度の範囲にわたって寸法的に安定であり且つサイズが10%より大きく減少しない、前記〔1〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔9〕多量の繊維集団が、吸収されるのにつれて熱的に安定なエレクトロспанバリアの多孔性が増大する、前記〔1〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔10〕多量の繊維集団が、グリコリド、ラクチド、カプロラクトン、パラジオキサノン、トリメチレンカーボネート、又はこれらの混合物からなる群より選ばれる環状モノマーから誘導された生体吸収性コポリマーである、前記〔1〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔11〕多量の繊維集団が、グリコリドとラクチドとの吸収性コポリマーである、前記〔10〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔12〕多量の繊維集団が、約90:10のグリコリドとラクチドとのモノマー比を有する吸収性PGLAコポリマーである、前記〔11〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔13〕少量の繊維集団がポリエーテル-エステルである、前記〔1〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔14〕少量の繊維集団が、1つ以上のポリジオキサノンブロックを有するブロックコポリマーである、前記〔13〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔15〕ポリジオキサノンが、前記コポリマーの10%～80%からなる、前記〔14〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔16〕少量の繊維集団が、非吸収性である、前記〔1〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔17〕非吸収性繊維が、ポリ(エチレンテレフタレート)である、前記〔16〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔18〕少量の繊維集団が、少なくとも2つのポリマーの混合物であり、非吸収性繊維が、前記混合物の10%～80%からなる、前記〔16〕に記載の熱的に安定なエレクトロспанバリア。

〔19〕熱的に安定なエレクトロспанバリアを形成する方法であって、

多量の繊維集団を溶媒に溶解する工程;

少量の繊維集団を溶媒に溶解する工程;

溶解した多量の繊維集団と少量の繊維集団とを、エレクトロスピニングを行って、コス

10

20

30

40

50

パンバリアを形成する工程;
を含み、

溶解した多量の繊維集団と少量の繊維集団とが交互ニードル配列によって分配されて、
多量の繊維集団と少量の繊維集団とから構成される混在した構造を形成する、前記方法。

〔20〕多量の繊維集団が、トリメチレンカーボネート、ラクチド、グリコリド、 ϵ -カプロラクトン、及びパラジオキサン又はこれらの混合物の生体吸収性コポリマーである、前記〔19〕に記載の方法。

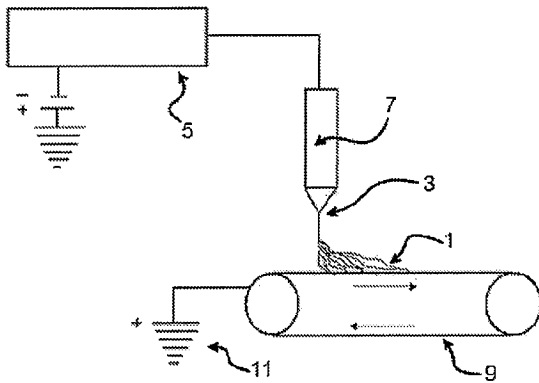
〔21〕少量の繊維集団が、1つ以上のポリジオキサノンブロックを有する生体吸収性ブロックコポリマーである、前記〔19〕に記載の方法。

〔22〕バリアが、外科用メッシュに形成される、前記〔19〕に記載の方法。

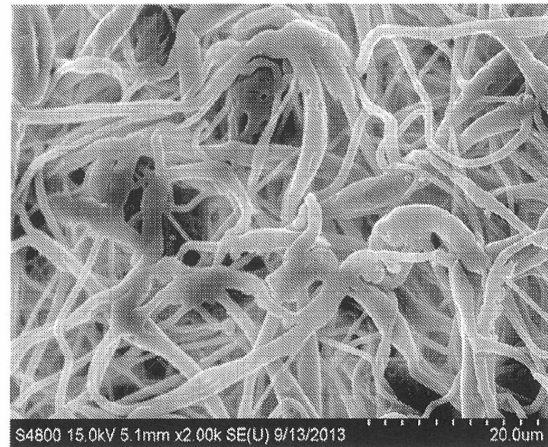
10

【図面】

【図1】

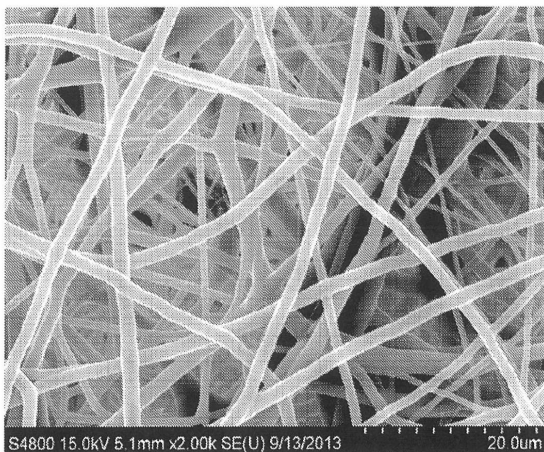


【図2】

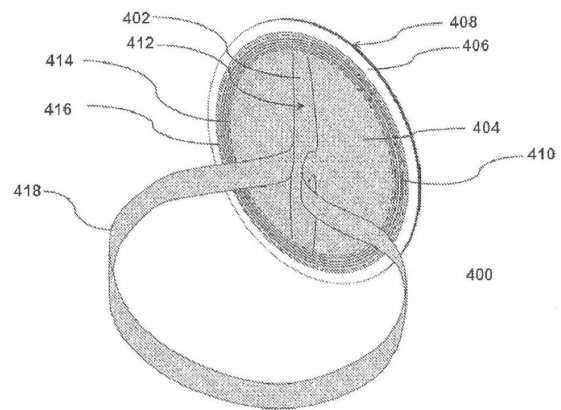


20

【図3】



【図4】



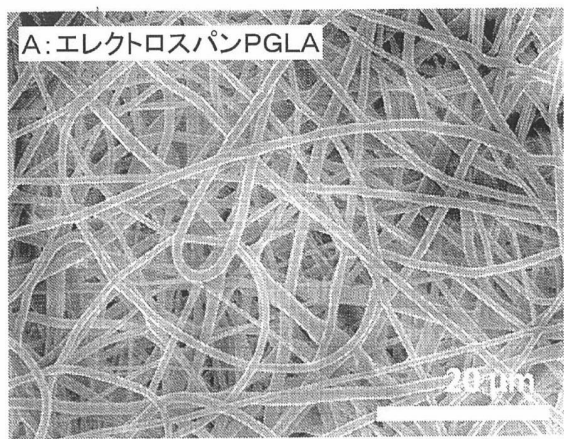
30

40

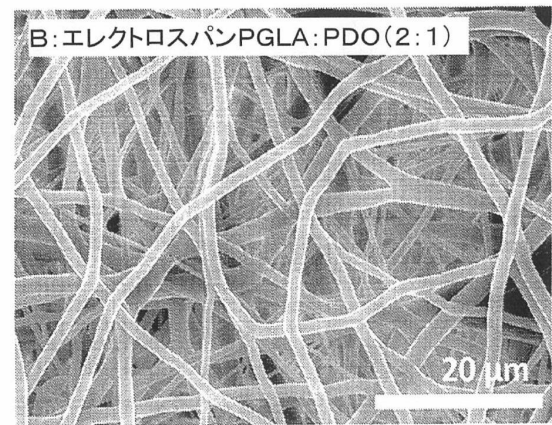
従来技術

50

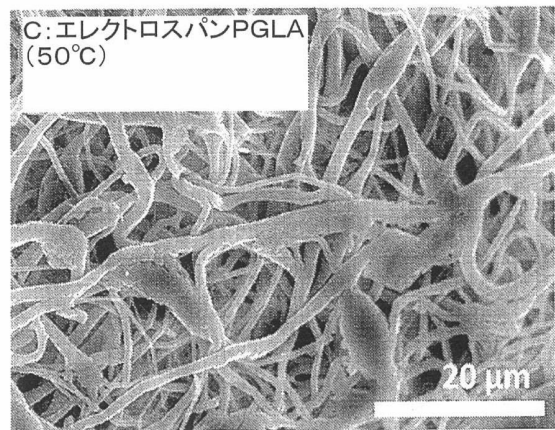
【図 5】



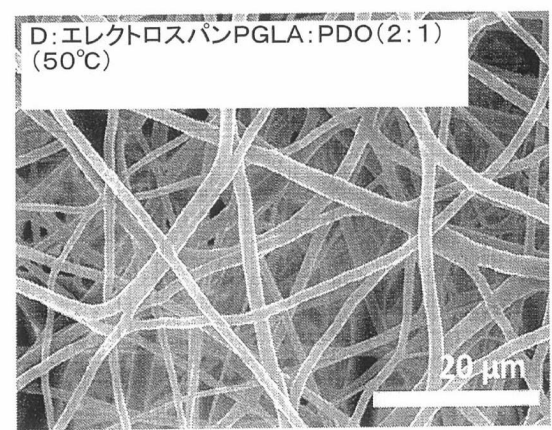
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

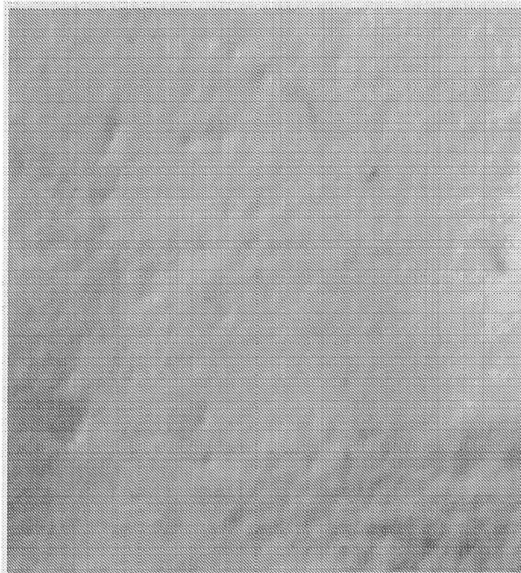
20

30

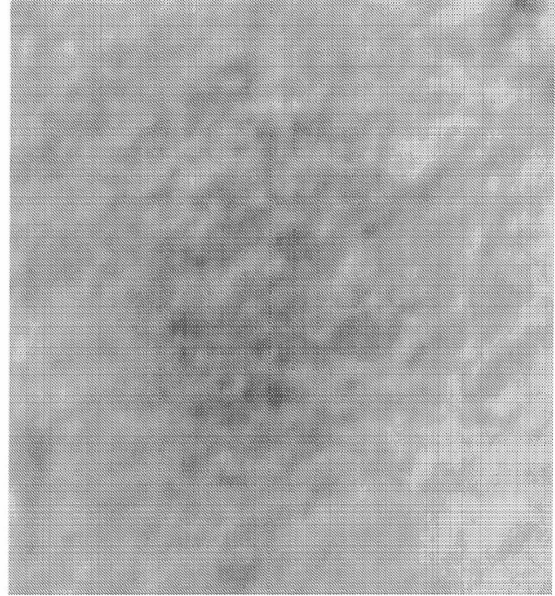
40

50

【図 9】



【図 10】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (72)発明者 テイラー マイケル スコット
 アメリカ合衆国 サウスカロライナ州 29621 アンダーソン アンダルシアン トレイル 214
- (72)発明者 マカレン セス ディラン
 アメリカ合衆国 サウスカロライナ州 29607 グリーンヴィル イースト ノース ストリート
 2107
- (72)発明者 シャラビー デイヴィッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01259 サウスフィールド クレイトン ミル ロード 1
 093
- 審査官 小林 睦
- (56)参考文献 特表2012-522147 (JP, A)
 米国特許出願公開第2002/0173213 (US, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
 A61F 2/02