

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6441889号
(P6441889)

(45) 発行日 平成30年12月19日 (2018. 12. 19)

(24) 登録日 平成30年11月30日 (2018. 11. 30)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 L 27/44 (2006. 01)

A 6 1 L 27/44

A 6 1 L 27/54 (2006. 01)

A 6 1 L 27/54

A 6 1 K 31/7036 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7036

A 6 1 M 37/00 (2006. 01)

A 6 1 M 37/00 5 5 0

A 6 1 B 17/56 (2006. 01)

A 6 1 B 17/56

請求項の数 58 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-502804 (P2016-502804)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月14日 (2014. 3. 14)
 (65) 公表番号 特表2016-519587 (P2016-519587A)
 (43) 公表日 平成28年7月7日 (2016. 7. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/028488
 (87) 国際公開番号 W02014/144188
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014. 9. 18)
 審査請求日 平成29年3月14日 (2017. 3. 14)
 (31) 優先権主張番号 61/799, 080
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511193846
 クック・メディカル・テクノロジーズ・リ
 ミテッド・ライアビリティ・カンパニー
 COOK MEDICAL TECHNO
 LOGIES LLC
 アメリカ合衆国、47404 インディア
 ナ州、ブルーミントン、ノース・ダニエル
 ズ・ウェイ、750

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 移植可能な装置および医療用移植片の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞外基質シート材料を含む、頂部側と底部側とを有するシート移植片材料と；
 前記シート移植片材料に取付けられる複数の薬剤貯蔵部とを含み、
 前記シート移植片材料は繊維網によって形成される多孔質基質を有し、前記多孔質基質
 は細孔が前記網の繊維間に形成され；

前記薬剤貯蔵部は、各々、ポリマーの担体と薬剤とを含む固形の堆積物を含み、前記固
 形の堆積物は、各々、前記多孔質基質の細孔に浸透する第 1 の部分と、前記多孔質基質の
 外部の第 2 の部分とを含む、移植可能な装置。

【請求項 2】

前記薬剤は抗生剤である、請求項 1 に記載の移植可能な装置。

【請求項 3】

前記薬剤はゲンタマイシンである、請求項 1 または 2 に記載の移植可能な装置。

【請求項 4】

前記装置が 37℃で 66.7 mM の磷酸塩緩衝食塩水に浸漬させられる場合、前記貯蔵
 部は約 72 時間より長い期間にわたって前記薬剤を溶出することができる、請求項 1 ～ 3
 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 5】

前記貯蔵部は前記シート移植片材料の頂部側に取付けられ、前記貯蔵部は、組み合わせ
 状態で、前記シート材料の頂部側の表面積の約 50% 未満を覆う、請求項 1 ～ 4 のいずれ

10

20

か1項に記載の移植可能な装置。

【請求項6】

2～約120個の、前記シート移植片に取付けられる前記薬剤貯蔵部を有する、請求項1～5のいずれか1項に記載の移植可能な装置。

【請求項7】

前記シート移植片材料は、頂部表面と底部表面との間において延在する厚みを有し；
前記薬剤貯蔵部の前記第1の部分は、前記シート移植片材料の厚みを部分的にのみ通って延在する、請求項1～6のいずれか1項に記載の移植可能な装置。

【請求項8】

各前記薬剤貯蔵部は、前記シート移植片材料の対応する貯蔵部担持部分を覆い、好ましくは各貯蔵部担持部分は、前記シート移植片材料の頂部表面の表面積の約0.5%～約15%を構成する表面積を有し、より好ましくは各貯蔵部担持部分は、前記シート移植片材料の頂部表面の表面積の約2%～約10%を構成する表面積を有する、請求項1～7のいずれか1項に記載の移植可能な装置。

10

【請求項9】

各前記薬剤貯蔵部は、前記貯蔵部によって覆われる前記シート移植片材料の前記対応する貯蔵部担持部分の最大厚みより大きい最大厚みを有する、請求項8に記載の移植可能な装置。

【請求項10】

前記シート移植片材料の各前記貯蔵部担持部分は、前記貯蔵部担持部分間に生じる、前記シート移植片材料の、貯蔵部がない部分より薄い、請求項8または9に記載の移植可能な装置。

20

【請求項11】

前記シート移植片材料の各前記貯蔵部担持部分は、前記貯蔵部担持部分間に生じる、前記シート移植片材料の、貯蔵部がない部分より稠密である、請求項8～10のいずれか1項に記載の移植可能な装置。

【請求項12】

前記シート移植片材料の各前記貯蔵部担持部分は、前記貯蔵部担持部分間に生じる、前記シート移植片材料の、貯蔵部がない部分ほど多孔質でない、請求項8～11のいずれか1項に記載の移植可能な装置。

30

【請求項13】

前記薬剤貯蔵部は、
担体ポリマーと少なくとも1つの薬剤とを含む流動可能な材料を前記シート移植片材料の頂部側の上に配置して、複数の配置された材料部分を形成することと；

前記配置された材料部分を硬化させることとを含むプロセスによって形成される、請求項1～12のいずれか1項に記載の移植可能な装置。

【請求項14】

前記シート移植片材料は、温血の脊椎動物の供給源組織から採取され脱細胞化された1つ以上の膜様組織層を含み、前記1つ以上の膜様組織層は、各々、コラーゲン繊維網で構成される多孔質基質を有し、前記コラーゲン繊維網は、前記供給源組織から固有の網状構造を保持する、請求項1～13のいずれか1項に記載の移植可能な装置。

40

【請求項15】

前記1つ以上の膜様組織層は、対象に移植されると前記対象の細胞で浸透されるようになるのに有効である、請求項14に記載の移植可能な装置。

【請求項16】

前記1つ以上の膜様組織層は、対象に移植されると前記対象の組織によって置換されるようになるのに有効である、請求項14または15に記載の移植可能な装置。

【請求項17】

前記1つ以上の膜様組織層は、前記供給源組織から固有のコラーゲンおよび固有のエラスチンを保持する、請求項14～16のいずれか1項に記載の移植可能な装置。

50

【請求項 1 8】

前記 1 つ以上の膜様組織層は、前記供給源組織から、固有のグリコサミノグリカン、固有のプロテオグリカンおよび固有の増殖因子のうちの少なくとも 1 つを保持する、請求項 1 4～1 7 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 1 9】

前記 1 つ以上の膜様組織層は、前記供給源組織から、固有のグリコサミノグリカン、固有のプロテオグリカンおよび固有の増殖因子を保持する、請求項 1 8 に記載の移植可能な装置。

【請求項 2 0】

前記シート移植片材料は複数の前記膜様組織層を含むラミネート構造を含む、請求項 1 4～1 9 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

10

【請求項 2 1】

前記膜様組織層は互いに接合される、請求項 2 0 に記載の移植可能な装置。

【請求項 2 2】

前記膜様組織層は互いに脱水熱接合される、請求項 2 1 に記載の移植可能な装置。

【請求項 2 3】

前記膜様組織層は化学架橋剤との接触によって架橋されていない、請求項 1 4～2 2 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 2 4】

前記膜様組織層はそれらの固有の架橋レベルを実質的に保持する、請求項 1 4～2 3 のいずれか 1 項に記載の装置。

20

【請求項 2 5】

前記シート移植片材料の底部側には薬剤貯蔵部がない、請求項 1～2 4 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 2 6】

前記シート移植片材料の底部側は、温血の脊椎動物の供給源組織から採取され脱細胞化された 1 つ以上の膜様組織層によって与えられる表面を有し、前記 1 つ以上の膜様組織層は、各々、コラーゲン繊維網で構成される多孔質基質を有し、前記コラーゲン繊維網は、前記供給源組織から固有の網状構造を保持する、請求項 1～2 5 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

30

【請求項 2 7】

医療用移植片を製造する方法であって：

薬剤を含む、複数の互いに分離した流動可能な材料の塊を、細胞外基質シート材料および多孔質基質を含む移植片材料の、複数の互いに分離した領域上に配置することと；

前記流動可能な材料を硬化させて、各々がポリマーの担体と薬剤とを含む固形の堆積物を含む、複数の薬剤貯蔵部を形成することとを含む、

前記固形の堆積物は、各々、前記多孔質基質の細孔に浸透する第 1 の部分と、前記多孔質基質の外部の第 2 の部分とを含む、方法。

【請求項 2 8】

前記方法は、さらに、前記流動可能な材料の少なくとも一部を前記少なくとも 1 つの領域において前記多孔質基質の細孔に浸透させることを含む、請求項 2 7 に記載の方法。

40

【請求項 2 9】

前記移植片材料は、温血の脊椎動物の供給源組織から採取され脱細胞化された 1 つ以上の膜様組織層を含み、前記 1 つ以上の膜様組織層は、各々、コラーゲン繊維網で構成される多孔質基質を有する、請求項 2 7 または 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記配置することは、前記移植片材料の複数の別個の領域上に、複数の別個の前記流動可能な材料の塊を配置することを含む、請求項 2 7～2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記薬剤は抗菌剤である、請求項 2 7～3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 3 2】

前記硬化させることは前記流動可能な材料から溶剤を取り除くことを含む、請求項 2 7 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記複数の互いに分離した領域は、前記移植片材料に形成されるリザーバを含む、請求項 2 7 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記硬化させることは、硬化された材料を形成し、前記方法は、さらに、前記硬化された材料の形状を変えることを含む、請求項 2 7 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記形状を変えることは、前記硬化された材料の厚みを低減することを含む、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記形状を変えることは、前記硬化された材料の上側表面を平滑にすることを含む、請求項 3 4 または 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記硬化された材料は細孔を含み、前記形状を変えることは前記細孔を潰すことを含む、請求項 3 4 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記形状を変えることは、前記硬化された材料を表面に対して圧することを含む、請求項 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記移植片材料は可撓性のあるシート移植片材料である、請求項 2 7 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記流動可能な材料から複数の薬剤貯蔵部ウェハを形成するように行なわれ、前記薬剤貯蔵部ウェハは前記移植片材料に取付けられる、請求項 2 7 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記医療用移植片は前記薬剤の総用量を有し、前記複数の薬剤貯蔵部ウェハは前記薬剤の総用量の少なくとも 5 0 % を組込む 2 ～ 1 0 0 個の薬剤貯蔵部ウェハを含む、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記複数の薬剤貯蔵部ウェハは前記薬剤の総用量の少なくとも 8 0 % を組込む 1 0 ～ 約 6 0 個の薬剤貯蔵部ウェハを含む、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記移植片材料はシート移植片材料であり、前記方法は前記流動可能な材料から複数の別個の薬剤貯蔵部を形成するように行なわれ、前記薬剤貯蔵部は、全体で見て、前記シート移植片材料の頂部表面によって規定される表面積の 5 0 % 未満である表面積を規定する頂部表面を有する、請求項 2 7 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 4】

移植可能な装置であって、
繊維網によって形成される多孔質基質を有する移植片材料を含み、前記多孔質基質は細孔が前記網の繊維間に形成され；前記移植可能な装置はさらに、
ポリマーの担体と薬剤とを含む 1 つ以上の薬剤貯蔵部を含み、前記 1 つ以上の薬剤貯蔵部は、前記多孔質基質の細孔に浸透する第 1 の部分と、前記多孔質基質の外部の第 2 の部分とを含み、

前記多孔質基質は、該多孔質基質を通る、溶解された、溶出された量の薬剤の拡散によって、前記移植片材料のうちの貯蔵部がない領域への薬剤の分配を容易にし、

前記シート移植片材料の各前記貯蔵部担持部分は、前記貯蔵部担持部分間に生じる、前

10

20

30

40

50

記シート移植片材料の、貯蔵部がない部分より薄い、移植可能な装置。

【請求項 4 5】

前記移植片材料は細胞外基質材料を含む、請求項 4 4 に記載の移植可能な装置。

【請求項 4 6】

前記薬剤は抗生剤である、請求項 4 4 または 4 5 に記載の移植可能な装置。

【請求項 4 7】

前記薬剤はゲンタマイシンである、請求項 4 4 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 4 8】

前記装置が 3 7℃で磷酸塩緩衝食塩水に浸漬させられる場合、前記 1 つ以上の薬剤貯蔵部は少なくとも約 7 2 時間の時間期間にわたって前記薬剤を溶出することができる、請求項 4 4 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 4 9】

前記 1 つ以上の貯蔵部は前記移植片材料の頂部側に取付けられ、前記貯蔵部は、組み合わせ状態で、前記移植片材料の頂部側の表面積の約 5 0 % 未満を覆う、請求項 4 4 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 5 0】

2 個から 1 0 0 個までの前記薬剤貯蔵部が前記装置上の前記薬剤の総用量の少なくとも 5 0 % を組込む、請求項 4 4 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 5 1】

5 個から約 8 0 個の前記薬剤貯蔵部が前記装置上の前記薬剤の総用量の少なくとも 8 0 % を組込む、請求項 4 4 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 5 2】

1 0 個から約 6 0 個の前記薬剤貯蔵部が前記装置上の前記薬剤の総用量の少なくとも 9 9 % を組込む、請求項 4 4 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 5 3】

前記 1 つ以上の薬剤貯蔵部の前記第 1 の部分は、前記移植片材料の厚みを部分的にのみ通って延在する、請求項 4 4 ～ 5 2 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 5 4】

前記移植片材料は、は、複数の細胞外基質層のラミネートを含む、請求項 4 4 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 5 5】

前記細胞外基質層は、前記細胞外基質層のために動物源組織から固有のコラーゲン構築を有する、請求項 5 4 に記載の移植可能な装置。

【請求項 5 6】

前記細胞外基質層は、前記細胞外基質層のために動物源組織から少なくとも 1 つの固有の増殖因子を保持する、請求項 5 4 または 5 5 に記載の移植可能な装置。

【請求項 5 7】

前記移植片材料は、合成のポリマーのメッシュと、少なくとも 1 つの細胞外基質シートとを含む、請求項 1 ～ 2 6 または 4 4 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載の移植可能な装置。

【請求項 5 8】

前記移植片材料は、第 1 の細胞外基質シートと第 2 の細胞外基質シートとの間に挟まれる前記合成のポリマーのメッシュを含む、請求項 5 7 に記載の移植可能な装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願に対する相互参照

この出願は、2 0 1 3 年 3 月 1 5 日に提出された米国仮出願連続番号第 6 1 / 7 9 9 , 0 8 0 号の非仮出願であり、その全体をここに引用により援用する。

【0 0 0 2】

10

20

30

40

50

背景

この発明は、一般に医療技術に関し、特定の局面においては、薬剤を溶出する能力を有する医療用移植片構築物に関する。

【背景技術】

【0003】

さらなる背景として、さまざまな材料が、移植物、移植片および他の医療用構築物を形成するために使用されてきた。これらの材料は天然由来の材料および非天然由来の材料の両方を含む。ある場合には、再造形可能な細胞外基質（ECM）材料を含む生体再造形可能な材料が使用されてきた。再造形可能なECM材料は、たとえば温血の脊椎動物からの好適な組織源から分離された材料によって、たとえば哺乳動物の粘膜下組織、真皮組織、または他の組織から、提供することができる。そのような分離された組織、たとえば小腸粘膜下組織（SIS）は、生体再造形可能な特性を有し、かつ細胞の侵入および内方成長を促進するように処理することができる。例として、シート形状SIS材料は、ヘルニア修復移植片および他の医療製品を形成するよう示唆および使用されてきた。これらの移植片のうちのいくつかは、強度および／または補強を与えるために複数層構成を呈する。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

改善された、および／または代替的な、医療用材料および構築物、ならびにそれを調製および利用する方法に対するニーズが存在する。この発明はそれらのニーズに対応する。

20

【課題を解決するための手段】

【0005】

概要

この発明は、ある局面において、シート材料によって担持される薬剤貯蔵部を含む製品を提供する。薬剤貯蔵部は、ここにおける実施の形態においては、製品に適用される薬剤の総用量の実質的な割合、たとえば少なくとも50重量%を組込む限定された数の貯蔵部を含み得る。

【0006】

ある実施の形態では、提供されるのは、頂部側と底部側とを有するシート移植片材料と、そのシート移植片材料に取付けられる複数の薬剤貯蔵部とを含む、移植可能な装置である。シート移植片材料は、細胞外基質シート材料を含み得、繊維網から形成される多孔質基質を有し得、多孔質基質は、細孔が繊維網の繊維間に形成される。薬剤貯蔵部は、ポリマーの担体と薬剤とを含む固形の堆積物を含み得る。シート移植片材料が多孔質基質を有する場合、そのような固形の堆積物は、多孔質基質の細孔に浸透する第1の部分と、多孔質基質外の第2の部分を含み得、および／または多孔質基質は、多孔質基質を通る、溶解された、溶出された量の薬剤の拡散によって、移植片材料のうちの貯蔵部がない領域への薬剤の分配を容易にし得る。薬剤は、抗生剤、たとえばゲンタマイシンであり得る。薬剤貯蔵部は、移植可能な装置が37℃で磷酸塩緩衝食塩水（PBS）などのような水性媒体に浸漬された際に薬剤を少なくとも約72時間、または少なくとも約96時間にわたって溶出させる能力を有するように構築および構成され得る。PBSは、たとえば以下の実施例1に記載されるように調製される66.7mMの磷酸緩衝食塩水であり得る。移植可能な装置は、薬剤の総用量の少なくとも50%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または本質的にすべて（少なくとも99%）を、装置上において、シート移植片材料に取付けられる2～約120個の貯蔵部、好ましくは約5～約80個の貯蔵部、およびより好ましくは約10～約60個の貯蔵部内に組込み得る。これらの特定の貯蔵部は、各々、ウェハまたは他の材料層から構成され得、それは、一部の形態では、約2mmを超える少なくとも1つの幅寸法を有し、および／または少なくとも約10mm²の表面積を占める。

30

40

【0007】

この発明のさらなるシート移植片の実施形態が提供され、すぐ上の段落において論じら

50

れた実施の形態の特徴が、以下に見られる詳細な記載に記載される1つ以上の特徴と組合せられる。詳細な記載に述べられる具体的な実施の形態と関連して記載される特徴は、明確にそうではないと示されないかぎり、他の実施の形態への一般化が可能であるものとして企図されることが理解される。

【0008】

ここにおけるさらなる実施の形態は、移植片材料上に1つ以上の貯蔵部を調製するための方法に関する。ある局面では、そのような方法は、移植片材料上に、薬剤を含む流動可能な材料の少なくとも1つの塊、およびあるモードでは複数の塊を配置することと、流動可能な材料を硬化させることとを含む。好ましい局面では、シート移植片材料は多孔質基質を含み、流動可能な材料の一部は多孔質基質に浸透し、より好ましくは、シート移植片材料の厚みを部分的にのみ通って浸透する。浸透した材料は、硬化ステップ中に硬化され、シート材料の多孔質基質とハイブリッド基質を形成し、それによって、薬剤貯蔵部のシート移植片材料に対する取付を容易にし得る。そのような取付けられた薬剤貯蔵部は、浸透した貯蔵部材料に加えて、多孔質基質の外側にあるさらなる貯蔵部材料を含み得、それは、たとえば、貯蔵部によって占められるシート移植片材料の領域の表面より上を延在し得る。

10

【0009】

ここにおけるさらなる実施の形態は、患者を治療する方法に関し、それは、ここに記載される移植可能なシート移植片装置を患者に移植することを含む。あるモードでは、シート移植片材料は、患者の軟組織を支持するよう構成され、軟組織を支持するように移植される。いくつかの好ましい方法では、シート移植片装置は、患者の腹壁または他の部位におけるヘルニアなどのような体壁異常の付近の組織を支持するよう移植される。

20

【0010】

この発明のさらなる目的、実施の形態、形式、特徴、利点、局面および恩恵はここに含まれる詳細な記載および図面から明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】この発明の一実施の形態に従う医療用シート移植片装置の上面図である。

【図2】図1の装置の側面図である。

【図3】薬剤貯蔵部を含む、図1および図2の装置の、ある領域の拡大断面図である。

30

【図3A】別の実施の形態における、薬剤貯蔵部を含む、図1および図2の装置の、ある領域の拡大断面図である。

【図4】シート移植片装置の、製造の一段階中における部分側面図である。

【図5】図4の医療製品の、次の製造段階における部分側面図である。

【図6】この発明の一実施の形態に従う医療製品の斜視図である。

【図7】図6の製品の、図6に示される線7-7に沿った断面図である。

【図8】別のシート移植片装置の実施の形態の上面図である。

【図9】図8の製品の、図8に示される線9-9に沿った部分断面図である。

【図10】別のシート移植片装置の実施の形態の破断側面図である。

【図11】別のシート移植片装置の実施の形態の破断側面図である。

40

【図12】別のシート移植片装置の実施の形態の破断側面図である。

【図13】別のシート移植片装置の実施の形態の上面図である。

【図14】図13の実施の形態の、図13に示される線14-14に沿った部分断面図である。

【図15】別のシート移植片装置の実施の形態の部分的に切取られた上面図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

詳細な記載

この発明は、多くの異なる形態で実施されてもよいが、この発明の原理の理解を促進する目的で、図面に示される実施の形態をここで参照し、具体的な文言を用いてそれらを説

50

明する。しかしながら、この発明の範囲の限定はそれらによっては意図されないことが理解される。記載される実施の形態およびここに記載されるこの発明の原理のさらなる適用例におけるいかなる変更およびさらなる修正も、この発明が関する当業者にとっては通常想起されるように企図される。

【0013】

上に開示されるように、この発明のある局面は、移植片製品であって、その中および／または上に複数の薬剤貯蔵部を組み込む移植片製品に向けられる。これらの製品は、ある形態では、シート移植片材料を含み、たとえば、細胞外基質シートのような、吸収可能であるかまたは再造形可能なシート材料を含む。シート移植片材料は、シートの外側表面に沿って分布する複数の薬剤貯蔵部を有し得る。ある好ましい実施の形態では、薬剤貯蔵部は、原位置でシートの頂部側および／または底部側上に形成されており、かつシートの厚みの少なくとも一部、および好ましくは厚みの一部のみに浸透し得る、硬化された堆積物である。薬剤貯蔵部は、（少なくとも1つの）薬剤を組み込み、その薬剤を溶出させることができ得る。薬剤貯蔵部は、望ましくは、層体または規則的もしくは不規則な形状であり、たとえば、円形、卵形、または多角形のウェハの形態をとる。望ましくは、薬剤貯蔵部は、薬剤を、延長された時間期間にわたって溶出させるよう構築および構成される。貯蔵部は、装置が（たとえば実施例1に記載されるように）磷酸塩緩衝食塩水に浸漬された際に、薬剤を、少なくとも72時間、または少なくとも96時間、または少なくとも168時間の時間期間にわたって溶出させるよう構築および構成され得る。これらの同じ最小溶出時間は、移植片装置の目標移植位置、たとえば皮下移植部位において、または脱出組織のような損傷組織を修復するよう腹壁などのような体壁に移植される際に、達成されてもよい。溶出は、たとえば、さまざまな量の薬剤が溶解するように、体液が薬剤貯蔵部と接触する際に生じ得、薬剤は、次いで、貯蔵部から溶出する。硬化された堆積物の形態をとる場合、薬剤貯蔵部は、生体吸収可能なポリマーの材料と薬剤とを含む、乾燥させた組成物であり得る。いくつかの好ましい局面では、薬剤貯蔵部は、シート移植片材料の頂部表面上に位置決めされ、全体で見ると、シートの頂部表面の約50%未満を占め、たとえば、ある好ましい形態では、頂部表面の少なくとも約5%であるが、約30%未満を占める。一部の形態では、薬剤貯蔵部は、規則的に、たとえば繰返しパターンで、シートの頂部表面に沿って位置されることになる。これらおよび他の形態では、穴またはスリットのような複数の貫通開口部が、薬剤貯蔵部によって占められない領域において、シート移植片材料を通して形成され得る。そのような貫通開口部は、流体がシート移植片材料を一方側から他方側に通過することを可能にし得る。さらに、この発明のさらなる局面は、貯蔵部担持移植片構築物を調製および使用するための方法、ならびに、ここに記載される構築物を含む、無菌状態でパッケージング内に封じられる医療製品を提供する。

【0014】

ここで図1～図3を参照して、この発明のシート移植片構築物20を示す。構築物20は、頂部表面22と底部表面23とを有するシート移植片材料21を含む。構築物20は、さらに、シート移植片材料21の対応の貯蔵部担持領域25に取付けられる複数の薬剤貯蔵部24を含み、それらは、シート移植片材料21の、貯蔵部のない領域26によって取囲まれる。図示される構築物20においては、薬剤貯蔵部24の材料の一部は、シート移植片材料21の、多孔質の繊維質基質の繊維間の細孔内に浸透して位置し、薬剤貯蔵部24の材料内に連行される多孔質の繊維質基質の繊維を含むハイブリッド基質領域27を形成する。この態様で、薬剤貯蔵部24とシート移植片材料21との間における取付が形成される。図示される構築物20は、第1の縁部28と、対応する第2の対向する縁部29と、第3の縁部30と、対応する第4の対向する縁部31とを有する、概ね矩形である。構築物に対する他の形状も、この発明内において好適であることが理解される。構築物20は、さらに、複数の貫通開口部32を、概ね円形の断面の穿孔の形で含み、流体が構築物20を一方側から他方側に通過することを可能にする。図示されるように、好ましい装置では、貫通開口部32は、シート移植片材料21の、貯蔵部のない領域に位置する。

【0015】

構築物 20 は、さらに、縫合糸のような、周囲織込要素 33 を含み、それは、シート移植片材料の外側縁部によって規定され、かつた例えば約 0.1 cm ~ 約 1 cm の距離によってそれらの縁部から内方向に離間される経路に沿って延在する。構築物 20 は、さらに、交差する織込線のパターンを与える縫合糸のような内部織込要素 34 を含み、それは、図示される実施の形態では、シート移植片材料 21 を横断して概ね矩形（および特にここでは正方形）の形状を形成する。シート移植片材料 21 が、複数の層を含むラミネートからなる場合には、織込要素 33 および 34 は、移植片材料 21 を横断して提供および分布されて、層の層間剥離に対する抵抗を与えることができる。縫合糸または他の織込要素 33 および 34 は、たとえば、これらの目的のために層を縫い合わせるロックステッチを与えることができる。薬剤貯蔵部 24 は織込要素 34 によって与えられる各矩形の形状内に位置する。

10

【0016】

ある好ましい局面では、構築物 20 のシート移植片材料は、複数の ECM 層（たとえば 2 ~ 10 層またはそれ以上）を含み、それらは、望ましくは、ここに記載されるようにともにラミネートされ、より望ましくはラミネートの ECM 層間において脱水熱接合が行なわれ、たとえば、ここに記載される脱水熱接合技術のうちの任意のものをを用いる。織込構成要素は、望ましくは、生体吸収可能な縫合糸である。加えて、そのような構築物 20 は、本明細書の他の部分で記載されるように、1 つ以上の合成メッシュ層を、ECM 層のうちの任意のものより上または下に、たとえば、ラミネートまたは他の複数層構築物の任意の 2 つの ECM 層間において組込み得る。

20

【0017】

一般的に、薬剤貯蔵部 24 の頂部表面によって規定される総表面積は、全体で見ると、シート移植片材料 21 の頂部表面の総表面積未満であることになる。好ましい実施の形態では、薬剤貯蔵部の頂部表面によって規定される総表面積は全体で見ると、シート移植片材料 24 の頂部表面の総表面積の 50 % 未満、より好ましくは約 35 % 未満、さらにより好ましくは約 25 % 未満であることになる。ある実施の形態では、薬剤貯蔵部の頂部表面によって規定される総表面積は、全体で見て、シート移植片材料の頂部表面の総表面積の約 3 % ~ 約 50 % の範囲であり、より好ましくは約 5 % ~ 約 35 % の範囲であり、さらにより好ましくは約 8 % ~ 約 25 % の範囲であることになる。再び、薬剤貯蔵部がシート移植片材料と関連付けられるとき、それらは、シート移植片材料の頂部側および／もしくは底部側に沿って位置決めされ得、ならびに／またはシート移植片材料内において（たとえばラミネート化された構築物の層間において）埋込まれ得る。したがって、いくつかの実施の形態では、貯蔵部のいくつかはシート材料の頂部および／または底部上に位置され得、一方、他のものはシート移植片材料内に埋込まれ、他の実施の形態では、貯蔵部のすべてがシート移植片材料の外側の露出した表面（つまり頂部および／または底部）上にあり得る。この発明に従って貯蔵部を取付けたシート移植片の実施の形態は、したがって、貯蔵部間に貯蔵部のない面積または領域を含むことになり、それは、移植の際に、修正されていないシート移植片材料を患者の身体に対して有利に呈することを可能にする。シート移植片材料が、ECM 材料、もしくは細胞侵入に対して受容性がある他の多孔質材料からなるかまたはそのような材料である場合には、そのような侵入は、固形の貯蔵部材料によって影響を受けていない、貯蔵部のない領域において生じ得る。

30

40

【0018】

シート移植片材料に取付けられる薬剤貯蔵部の総数は変動し得る。シート移植片装置上における薬剤の総用量のうちの少なくとも実質的な割合が相対的に数少ない薬剤貯蔵部によって担持されることが望ましい。いくつかの局面では、装置上における薬剤の総用量の少なくとも 50 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 99 %、またはすべてもしくは本質的にすべてが、2 ~ 約 120 個の薬剤貯蔵部、好ましくは約 5 ~ 約 80 個の薬剤貯蔵部、より好ましくは約 10 ~ 約 60 個の薬剤貯蔵部、さらにより好ましくは約 20 ~ 約 50 個の薬剤貯蔵部内に組込まれることになる。いくつかの実施の形態では、これらの薬剤貯蔵部の数は、装置上における薬剤

50

貯蔵部の総数を構成する。

【0019】

薬剤貯蔵部は、互いと実質的に同じサイズを有し得（たとえば互いの約20%内の表面積を有する頂部表面を有し）、またはサイズにおいて変動してもよく、薬剤貯蔵部は、いくつかの実施の形態では、互いから完全に個別であり得る。貯蔵部が形成される同じ材料によって互いに接続されない、完全に個別の貯蔵部が好まれる一方で、他の形態では、貯蔵部は、装置上における貯蔵部材料の質量の大半が貯蔵部内にある（たとえば80重量%または90重量%よりも大きい）ように、貯蔵部材料の、より小さな体積または質量によって、互いに接続されるかもしれないことが理解される。たとえば、帯状または糸状の貯蔵部材料が、ここに記載されるように、よりコンパクトであるかまたは形状化された貯蔵部ウェハまたは層間にわたってもよい。これらの実施の形態は、それにもかかわらず、薬剤を貯蔵部領域において放出されるよう集中させ得、一方、装置の、全体の貯蔵部材料は、依然として、シート移植片装置全体の表面積のうちのあるパーセンテージ、たとえば上に示したパーセンテージを占めるに過ぎない。

10

【0020】

上記の薬剤貯蔵部の少なくともいくつか（たとえば2つ以上、5つ以上、もしくは10個以上）、または上記の薬剤貯蔵部のすべては、少なくとも約10mm²、少なくとも約20mm²、または少なくとも約50mm²の表面積を有する頂部表面を、典型的には約10mm²～約1000mm²の範囲において、より典型的には約50mm²～約500mm²の範囲内において有する材料層であり得る。加えて、または代替的に、上記の薬剤貯蔵部の少なくともいくつか（たとえば2つ以上、5つ以上、または10個以上）は、少なくとも約2mm、より好ましくは少なくとも約4mm、の少なくとも1つの幅寸法を、典型的には約4mm～約20mmの範囲において有する材料層であり得、および／または薬剤貯蔵部は、平面または実質的に平面の材料層であり得、たとえば、円形、卵形、多角形または他の形状のウェハであり、それらは、材料層の面において考えると、第1の軸に沿って、第1の軸に垂直でありかつ第1の軸上に中心が位置する軸上でとられる第2の幅の約3倍以下である第1の最大幅を有する。そのような特性は、貯蔵部の、好ましい、相対的にコンパクトな形状に貢献し得る。

20

【0021】

シート移植片構築物上の上記の薬剤貯蔵部の総数を考慮することに加えて、またはそれに代わって（それらの薬剤貯蔵部は、示されるように、装置上において、薬剤の総用量のすべてまたは実質的な部分のいずれを組込んでもよい）、上記の薬剤貯蔵部の各々に組込まれる、構築物上の薬剤の総用量のパーセンテージが考慮の対象であることも可能である。ある実施の形態では、上記の薬剤貯蔵部の各々は、構築物上における薬剤の総用量の少なくとも約0.5%、好ましくは少なくとも約1%を組込む。

30

【0022】

薬剤貯蔵部は、シート移植片材料上において、特定の医療適用例に対して必要とされるさまざまな態様で、空間的に構成され得る。薬剤貯蔵部は、たとえば図1に示されるような規則的なパターン、または所望される場合にはランダムもしくは不規則なパターンで配置され得る。いくつかの実施の形態は、薬剤貯蔵部の列または線を含むことになる。薬剤貯蔵部は、表面、たとえばシート移植片材料の頂部側のすべての部分にわたって位置してもしなくてもよい。加えて、薬剤貯蔵部は、移植されると、薬剤貯蔵部からの溶出された薬剤が拡散してシート移植片材料全体を含浸するように、シート移植片材料上に分布され得る。シート移植片材料にわたる薬剤貯蔵部の実質的に一様な分布は、これらの目的のために用いることができ、および／またはシート移植片材料に組込まれる多孔質基質はこの分布を容易にし得る。

40

【0023】

いくつかの実施の形態では、少なくともいくつかの薬剤貯蔵部、およびおそらくすべての薬剤貯蔵部の最大厚みは、シート移植片材料の最大厚みの少なくとも約25%、またはシート移植片材料の最大厚みの少なくとも約100%を、典型的にはシート移植片材料

50

の最大厚みの約25%～約500%の範囲に有することになる。加えて、または代替的に、少なくともいくつかの薬剤貯蔵部、およびおそらくはすべての薬剤貯蔵部の平均厚みは、シート移植片材料の平均厚みの少なくとも約25%、またはシート移植片材料の平均厚みの少なくとも約50%を、典型的にはシート移植片材料の平均厚みの約25%～約500%の範囲において有することになる。さらに、ある実施の形態では、図1～図3に示されるそのように、薬剤貯蔵部は、シート移植片材料の表面において露出され、シート移植片材料の貯蔵部担持部分上に位置することになる。そのような実施の形態では、薬剤貯蔵部は、(貯蔵部の任意の浸透した部分の厚みを含む)シート移植片材料の対応の貯蔵部担持部分の平均厚みよりも大きい平均厚みを有し得る。たとえば、薬剤貯蔵部は、対応の貯蔵部担持部分の平均厚みの少なくとも100%の平均厚みを、典型的には対応の貯蔵部担持部分の平均厚みの約100%～1000%の範囲において有し得る。たとえばここに具体的に示されるような、相対的に厚みの大きい薬剤貯蔵部は、貯蔵部からの薬剤の有益な延長された放出の提供を容易にする。

10

【0024】

図3Aは、ここに記載される実施の形態の貯蔵部に組込まれ得る他の薬剤貯蔵部構築物を示す。図3Aの構築物は、図3に示されるものと同様であるが、ただし、薬剤貯蔵部24の頂部表面は、薬剤貯蔵部24に近接するシート移植片材料21の頂部表面と面一であるか、または少なくとも実質的に面一である(たとえば、約2mm以下、または約1mm以下、または約0.5mm以下だけ上または下に変動する)。この好ましい構成は、いくつかの実施の形態では、実質的に滑らかな頂部表面を移植片装置(たとえば装置20)全体に与え得る。

20

【0025】

特に、図3および図3Aに示されるように、シート移植片材料が多孔質基質を有する場合、形成された薬剤貯蔵部の材料は、浸透して、多孔質基質と結合して、ハイブリッド基質を形成し得る。図4および図5を参照して、示されるのは、そのような構造物が調製され得る方法の一実施の形態である。図4に示されるように、流動可能な材料40が、分配供給ノズル41から放出されて、シート移植片材料21によって支持されるある堆積された量の材料42を形成している。流動可能な材料40は、移植可能な製品における利用可能性のための1つ以上の薬剤と、典型的には合成のポリマーの材料などのような担体材料とを組込む。まだ流動可能な間に、流動可能な材料40の少なくとも一部がシート移植片材料21の多孔質基質内に浸透する。これは、重力によって引起される圧力下であり得、または材料40に圧力をかける他の手段を、おそらくは多孔質基質の吸上げ作用と組合せて用いてもよい。しかしながら、上に論じられるように、好ましい実施の形態では、貯蔵部の材料の浸透はシート移植片材料21の厚みをほんの部分的に通る。貫通のレベルの制御は、たとえば、配置された流動可能な材料の粘度、流動可能な材料が上に配置されるシート移植片材料の貯蔵部担持領域の孔隙率の程度、配置された材料にかけられる圧力の程度、硬化前のシート移植片材料上の流動可能な材料の滞留時間などを含む、さまざまな要因を考慮することにより達成され得る。この発明のいくつかの実施モードでは、配置された流動可能な材料は、シート移植片材料内を、シート移植片材料の対応の貯蔵部担持領域の厚みの少なくとも約1%、または少なくとも約2%に等しい距離を、典型的にはシートの対応の貯蔵部担持領域の厚みの約1%～約75%の範囲、好ましくは約1%～約50%の範囲、より好ましくは約1%～約20%の範囲において浸透し得る。さらに、上で論じたように、この発明のいくつかの形態では、シート移植片材料の貯蔵部担持領域は、シート移植片材料の近接領域よりも稠密および/またはより多孔質でない。これは、シート移植片材料を通る配置された流動可能な材料の所望されない貫通レベルを防ぐのを助け得る。

30

40

【0026】

図5は、例示的な次の製造段階を示し、流動可能な材料は非流動可能な固形の塊43に硬化しており、その下側部分は、浸透して、シート21の多孔質基質と結合している。流動可能な材料の硬化は任意の好適なメカニズムによって引起され得る。ある実施の形態で

50

は、そのような硬化は、少なくとも一部、およびおそらくは完全に、たとえば蒸発による、液体溶剤材料の流動可能な材料からの除去によって引起される。これは、たとえば、大気圧および／または真空下（減圧下）での乾燥を含む、任意の好適な乾燥技術によって達成され得る。水および／または有機溶剤材料がこれらの目的のために用いられてもよく、揮発性有機溶剤、たとえばアセトン、いくつかの方法において有益であることがわかっている。いくつかのモードでは、貯蔵部を形成するよう用いられるポリマーの担体は、選択された液体溶剤において可溶であることになり、一方、薬剤は可溶ではなく、したがって、流動可能な材料において、懸濁された固形粒子状物質として存在する。さらに、いくつかの変形例では、配置された流動可能な材料の硬化は、硬化した塊 43 内において閉じ込められた気泡の形成を引起し、そこに細孔を形成することになる。さらに、いくつかの実施モードでは、貯蔵部の形成は、非流動可能な固形塊 43 を加圧するさらなるステップを含む。これは塊 43 を変形させて形状を変え得る。たとえば、これは、より滑らかな上側表面を塊 43 および形成された貯蔵部に与え得、および／または塊 43 および形成された貯蔵部の厚みを低減し得、および／または塊 43 が上記のように細孔を取込む場合には、薬剤貯蔵部の形成においてそれらの細孔を潰して、おそらくは塊 43 の密度を高め得る。さらに、そのような加圧中またはそのような加圧後において、塊 43 は、たとえば真空下および／または加熱でさらに乾燥されて、さらなる量の溶剤を除去し得る。そのようなプロセスは、薬剤貯蔵部の所望の溶出特性に貢献し得る。

【0027】

図 5 を続けて参照して、複数の薬剤貯蔵部材料の塊が、上で論じたように、シート移植片材料の貯蔵部担持領域内に少なくとも部分的に浸透し得るが、好ましい実施の形態では、形成された薬剤貯蔵部は、さらに、シート移植片材料の貯蔵部担持領域外にあり、それを超えて延在する、ある量の薬剤貯蔵部材料を含む。

【0028】

貯蔵部形成は、上に注記したように、溶剤蒸発または他の除去を含み得るが、貯蔵部を移植片材料上における原位置において、または別に形成するためのさらなる他の方法を用いることができる。たとえば、これらの他の方法は、冷却で硬化する溶融された混合物の配置、乾燥粉末材料の加熱圧縮鑄造、または他の好適な方法を含む。

【0029】

ある有利な実施の形態では、シート移植片材料は、貯蔵部を形成するように流動可能な薬剤含有材料が配置されるリザーバを含むことになる。これらのリザーバは、シート移植片材料が最初に調製されているときに形成され得るか、またはシート移植片材料が調製された後にシート移植片材料に形成され得るか、またはその両方であり、少なくとも約 0.5 mm、または少なくとも約 1 mm の深さを有し得る。このように形成されたリザーバは底部壁と側壁とを有し得る。いくつかの形態では、多孔質基質を有するシート移植片材料を、シート移植片材料の選択された領域を加圧するよう処理することにより、これらのリザーバを形成する。そのような加圧は、下にあり、リザーバの底部表面を形成するシート移植片材料の密度を高め、その孔隙率を低減し得る。これらの低減された孔隙率は、ある実施の形態では、本明細書において他の部分に記載されるように、貯蔵部を形成するようシート移植片材料上に配置される流動可能な薬剤含有材料の浸透の深さを少なくとも部分的に制御する。1 つの例示的なリザーバ形成プロセスでは、望ましくはシート移植片材料が濡れた状態であるときに、リザーバに対応する突起を有する抜き型子を、シート移植片材料の多孔質材料内に押し得る。抜き型子を継続的に圧することで、シート移植片材料を乾燥させることができる。かくして、リザーバはシート移植片材料内に安定して型取りされ、鑄型または型が取除かれた後も残る。リザーバを形成するそのような処理は、ここに記載されるように、細胞外基質シート移植片材料を用いる特定の利点に対して行なわれている。

【0030】

上に注記したようにリザーバを形成した後、貯蔵部形成材料をリザーバ内に配置することができる。貯蔵部形成材料はリザーバを少なくとも部分的に満たし得、いくつかの実施

の形態では、リザーバを完全に満たすことになり、おそらくは、一部の材料がリザーバを満たすのに必要なそれを超えて与えられることになる。配置された材料は、リザーバの底部壁および側壁と接触し得、それは、配置された材料をリザーバの形状に維持する傾向があることになる。さらに、シート移植片材料が多孔質基質を含む場合には、貯蔵部形成材料の多孔質基質への浸透のため、多孔質材料と貯蔵部材料とを含むハイブリッド基質が、いくつかの実施の形態においては、上で論じられるようにリザーバの底部壁近くの領域においてのみならず、側壁付近の領域にも形成され得る。貯蔵部形成材料をリザーバに配置した後、貯蔵部形成材料は、たとえばここにおいて記載されるように、好適に処理されて、硬化した薬剤貯蔵部を形成し得る。

【0031】

図1～図3に示されるもののような外側に露出した薬剤貯蔵部を伴う製品は、この発明のある局面においては非常に有用であるが、そのような製品は、他の実施の形態においては、他の医療製品のための構築ブロック内に組込まれるかまたはそのようなブロックを提供し得ることが理解される。たとえば、複数層化された構築物は、複数の薬剤溶出貯蔵部を構築物の任意の外側表面上に含み得、および／または複数の貯蔵部を構築物の任意の2つの層の間に埋込み得る。例示的に、図1～図3の構築物を組込む製品は、たとえば、組織内方成長受容性材料の1つ以上のさらなる層を、シート材料21の頂部側上において、および薬剤貯蔵部24上において含んで、本体を被覆し得る。追加された層は、次いで、薬剤貯蔵部24および／またはシート移植片材料21に接着されるかまたは他の態様で固定され得る。

【0032】

図4および図5に関連して記載される図1～図3の製品は、薬剤貯蔵部がシート移植片材料上への材料の固形堆積物として形成される実施の形態の例示であるが、他の実施の形態では、薬剤貯蔵部は、別個の物として形成され、次いで、シート移植片材料に取付けられ得る。図1～図3に示される貯蔵部24は、別途形成され、シート移植片材料に取付けられることにより、ここにおけるシート移植片の実施の形態を形成し得る。別の例として、図6および図7は、この発明の一実施の形態に従う他のシート移植片医療製品50を示す。この特定の製品は、シート移植片材料51を含み、複数の別個の薬剤貯蔵部52がシートの頂部側53に沿って位置している。シート移植片材料51は任意の好適な材料から形成されることができ、たとえばここに記載されるもののような、患者の身体内または上における移植で組織内移植に対して受容性のある材料が好ましい。いくつかの特定の好ましい実施の形態においては、シート移植片材料は、ここに記載されるもののうちの任意のものを含む、再造形可能な細胞外基質材料のような再造形可能な材料であるか、またはそれを組込むことになる。

【0033】

続けて図6および図7を参照して、薬剤貯蔵部52は、この例示的な実施の形態においては、円形の断面形状を有する概ね円板状の部材であるが、薬剤貯蔵部は、たとえば、ランダムに形状化される本体を含みさえする、さまざまな形状および構成を呈し得る。貯蔵部は、シート材料から別に形成され、次いでそのあと、たとえば接着剤、好ましくは生分解性接着剤でシートに接着されるかまたは他の態様で固定され、その接着剤はそれ自体がオプションとして薬剤を充填され得る。薬剤貯蔵部は、サイズ、形状および組成において本質的に互いと同一であり得るが、この種の一様性は、もちろん、ここにおけるすべての実施の形態において必要ではない。

【0034】

薬剤貯蔵部52またはここにおいて用いられるべき他の薬剤貯蔵部は、たとえば生体吸収可能な材料および／または非生体吸収可能な材料を含む、1つ以上の生体適合性のある材料とともに形成され得、それらは、任意の好適な態様で構築され得る。好適な形成技術は、数例を挙げるだけで、押出、手による形成、除去可能な裏材層もしくは他の基板上における配置、鋳型もしくは型内もしくは上における形成、および／またはそれらの組合せもしくは変形を含むが、それらに限定はされない。1つ以上の薬剤は、そのような本体内

10

20

30

40

50

に、たとえば、表面処理（たとえば噴霧、浸漬コーティングなど）によって、および／または既に形成された本体の含浸（たとえば液浸など）によって、またはある場合には、1つ以上の薬剤を製造ステップ中に貯蔵部形成材料内に混入することによることを含む、任意の好適な態様で組込まれ得、それらは、その後、乾燥、硬化、架橋、重合または他の手段によって硬化され得る。

【0035】

シート移植片装置50は、さらに、シート内に形成される複数のスリット55を含むが、これらのスリットは他の実施の形態においてはなくてもよい。スリット55は、シート移植片材料51上に繰返しパターンで配置され、薬剤貯蔵部52からはずれており、つまり貯蔵部によって占められない領域にあるようにされる。ここで論じられるように、これらの特定のスリットに加えて、さまざまな他のスリットおよび非スリット貫通開口部をシート移植片材料に形成し得る。

10

【0036】

いくつかの実施の形態では、シート移植片材料は、ここでは、細胞外基質シート材料と、再吸収可能または非再吸収可能な合成ポリマーシート移植片材料、たとえば合成ポリマーメッシュまたは他の合成ポリマー層とを含むことになる。図8および図9は、この発明のある局面に従って、合成ポリマーメッシュシートを複数の細胞外基質層と組合せる実施の形態を示す。シート移植片構築物60は、コラーゲンを含有する細胞外基質材料からなる第1のシート61と第2のシート62とを含む。第1または頂部シート61の一部は、図8においては切断されており、2つの層60と61との間に配置される合成メッシュ材料63（たとえばポリプロピレンメッシュ）を露わにしている。合成メッシュは複数のメッシュ開口部64を含み、図9に示されるように、頂部シート61および底部シート62は、複数のメッシュ開口部64を通して互いと接触して、シート61と62との対向する面間において対応の複数の接触領域65を設けている。

20

【0037】

この実施の形態のより広い局面にとっては必要ではないが、この例示的な構築物では、頂部シート61および底部シート62は、さらに、領域65において互いに接合されて、複数の接合された領域66を設けている。頂部シートと底部シートとを、この態様において、メッシュ材料の周縁部の周りで接合することによって、合成メッシュは周囲のECMシート内において封止される。ECMシートは、頂部シートまたは底部シートのどちらでも、単一のECM層または複数層ECM構築物、たとえば、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つまたはそれより多い個々のECM層を組込むシートで形成されるかもしれない。加えて、または代替的に、接着剤（たとえば薬剤を充填された接着剤）を用いて、頂部シートと底部シートとをメッシュ開口部を通して接合し、ならびに／または頂部シートおよび／もしくは底部シートを合成ポリマーメッシュに直接接合し得る。

30

【0038】

好適なメッシュ材料は、非常にさまざまなメッシュまたはメッシュ状構造物を含む。したがって、図8において示されるものに対して、好適なメッシュは、特に、メッシュ63とは異なる数の開口部を有し得、ならびに／または開口部の形状、サイズおよび相対的な間隔を所望のように調整して、特定の医療適用例に合わせることができる。そのような特徴は、メッシュ構造におけるボイド空間の全体の割合を変更するよう利用することができる。例示的に、あるメッシュ開口部は、円形、卵形、正方形、矩形または任意の他の好適な形状であるかもしれない。

40

【0039】

この発明の移植片に組込まれると、メッシュ構造は、ある実施の形態では、互いと相互接続されるかまたは他の態様で関連付けられる多数の小さなフィラメント、撚線または他のより小さな材料片から形成されて、たとえば開口部64のようなメッシュ開口部を伴う実質的に一体型の構造物を形成することになる。利用の際、これらのより小さな材料片は互いに対して接合または直接接続されてもされなくてもよい。代替的な形態では、あるメッシュは、本質的に一体型の構造を呈するように（たとえば押出によって、鋳型または型

50

においてなど) 製造される材料であるか、またはその材料を含んでもよい。メッシュ構造は、全体または部分的に、可撓性またはコンプライアンスを呈し得、またはメッシュ構造は本質的に非可撓性またはコンプライアンスを有さない状態であり得る。メッシュ構造は緩和された状態において本質的に平坦であり得、またはメッシュ構造は湾曲および／または他の非平面的特徴を呈し得、たとえば、凹凸または他の3次元形状を呈し得る。あるメッシュ構造は、ある局面においては、複数の材料層を含むことになる。メッシュ構造が複数層化される場合、個々の層は互いに対して接合されるかまたは他の態様で接続されてもされなくてもよい。いくつかの実施の形態では、この発明の移植片はコーティングされたメッシュ構造を組み込み(たとえば、数例を挙げただけで、薬剤とポリマーの材料とを含む組成物でコーティングされるか、または薬剤でコーティングされ、その後別個のポリマー層でコーティングされることになる)。

10

【0040】

続けて図9を参照して、接触領域65において生じるように、対向するコラーゲン含有表面が互いと接触すると、ある種の有利な接合または融合がそれらの表面間において生じ得る。そのような表面間の接触の程度およびタイプは、たとえば、メッシュ材料における開口部の総数、サイズ決めおよび相対的な間隔によって変動し得るが、ある形態では、より相互接続された移植片体を形成するよう、表面を融合または接合することが望ましいことになる。

【0041】

ある実施の形態では、これらの接触するコラーゲン性の表面は、望ましくは、互いに対して押圧される間に乾燥されることによって互いに対する取付を形成するような性質のものとなる。たとえば、これらの層の、互いに対する強制的な接触における脱水は、接合を達成するための他の作用剤がない状態であっても、それらの表面を互いに対して効果的に接合し得るが、そのような作用剤を、脱水誘導接合を少なくとも一部利用しながら用いることもできる。そのような十分な加圧および脱水で、2つのコラーゲン性の表面は概ね一体型のコラーゲン性構造物を形成するようにされ得る。真空押圧動作、およびそれらの動作がコラーゲン含有材料に特徴的に与える緊密に接合された性質は、非常に有利であり、この発明のこれらの局面において好まれる。ECM材料を脱水接合するいくつかの特に有用な方法は、凍結乾燥、たとえば凍結乾燥状態および蒸発冷却状態を含む。

20

【0042】

薬剤貯蔵部はシート移植片構築物50内に組み込まれ得る。たとえば、そのような貯蔵部は、ここに開示されるもののうちの任意のもの、たとえば、図6および図7と関連して記載されるもののような独立して形成された本体、および／または図1～図3および図4～図5と関連して記載されるようにシート移植片材料上において原位置に形成される薬剤貯蔵部であり得る。そのような薬剤貯蔵部は、細胞外基質シート61と62との間において、おそらくは合成メッシュ材料63と接触した状態で、および／または構築物50の頂部表面および／または底部表面に沿って1つ以上の貯蔵部を配置することにより、配置または形成され得る。

30

【0043】

このように、図8および図9に示されるような挟まれるかまたは埋込まれたメッシュを伴う製品は、この発明の他の医療製品の構成要素内に組み込まれるかまたはそのような構成要素を与え得る。例示的に、図10は、この発明の別の実施の形態に従った医療製品70の破断側面図を示す。再吸収可能または再吸収可能でない合成ポリマーメッシュ63(たとえばポリプロピレンメッシュ)が第1の細胞外基質シート61と第2の細胞外基質シート62との間に位置され、オプションの薬剤含有接着層71がメッシュ63と第2の細胞外基質シート62との間に生じる。複数の薬剤貯蔵部72が、第1の細胞外基質シート61より上に、つまり合成ポリマーメッシュ63と対向して位置し、貯蔵部72は、どのような他のシートまたは層によっても被覆されず、したがって、製品70の外部に露出されたままである。注記されるように、シート61が製品70の全体のシート内に組み込まれる前または後に、薬剤貯蔵部72は、シート材料とは別に形成され、次いでその後、それに

40

50

、たとえば薬剤含有接着剤または他の接着剤で固定することができ、またはここに記載される特徴として、およびそのような特徴を含んで、細胞外基質シート61上において原位に形成されてもよい。

【0044】

続けて図10を参照して、オプションの接着層71が省略される実施の形態においては、本明細書において他の部分で論じられるような脱水接合および／または他の接合技術を用いて、ECMシート61と62とをポリマーメッシュ63の開口部を通して接合し、および／またはECMシートをポリマーメッシュ63に直接接合することができる。層71のような接着層が存在する場合には、それはさまざまな層の間における接合の一部またはすべてを与えることができる。図10に示される実施の形態、およびここに開示される、複数の構成要素片から形成されるすべての他の実施の形態に関して、さまざまな構成要素片が任意の好適な順序または態様で合わせられ得ることが理解される。製品70に対する例示的な製造方法では、ポリマーメッシュおよび接着層は対向する脱水されたECM層間に置かれ、この構造全体を、次いで、脱水条件下において加圧する。その後、薬剤溶出体を、乾燥されたハイブリッド構造体の頂部表面上に原位において接着するかまたは形成する。オプションとして、製品70それ自体は、この発明の他の医療製品のための構築ブロック内に組込まれるかまたは構築ブロックを与え得る。たとえば、ある代替的实施の形態においては、第2の合成ポリマー層（たとえば再吸収可能であるかまたは再吸収可能でないポリマーメッシュ）は、第1のECMシート61と薬剤貯蔵部72との間に位置決めされ得、および／または第3のECMシートが薬剤溶出体72上に位置決めされ得る。オプションとして、これらの実施の形態のうちの任意のものにおいては、第2のグループの薬剤溶出体を第2のECMシート62より下に位置させ、それに取付け得る。

【0045】

図11は、この発明の別の実施の形態に従うシート移植片医療製品80の破断側面図である。合成ポリマーメッシュ63は第1の細胞外基質シート61と第2の細胞外基質シート62との間に位置される。加えて、第1のグループの薬剤溶出体81が第1の細胞外基質シート61と第3の細胞外基質シート82との間に位置され、第2のグループの薬剤溶出体83は第2の細胞外基質シート62と第4の細胞外基質シート84との間に位置される。再び、さまざまな例示的な構成要素が、ここに記載されるものを含む任意の好適な態様でともに接合されるかまたは他の態様で固定され得、製品80それ自体は、この発明の他の医療製品のための構成要素内に組込まれるか、またはその構成要素を提供し得る。

【0046】

図12は、この発明の別の実施の形態に従う医療製品90の破断側面図である。別個の薬剤含有接着層91が合成ポリマーメッシュ63と細胞外基質シート62との間に位置する。加えて、複数の薬剤溶出体92が、合成ポリマーメッシュ63より上に、つまり細胞外基質シート62に対向して位置し、薬剤溶出体92は、いかなる他のシートまたは層によっても被覆されず、したがって、製品の外部に露出されたままである。オプションとして、製品90それ自体は、この発明の数多くの他の医療製品のための構築ブロック内に組込まれるかまたはその構築ブロックを提供し得る。ある代替的实施の形態では、第2のグループの薬剤溶出体がECMシート62より下に位置され得、および／または第2のECMシートが薬剤溶出体92上に位置決めされ得る。

【0047】

図13および図14は、たとえば図9に示されるものと同様の、合成メッシュ材料63を組込む例示的な移植片構築物100を示す。この実施の形態では、合成メッシュ63は、頂部ECM層61と底部ECM層62との間において、それらの層内に完全に封じ込められる。封じ込められたメッシュの実際の材料は完成した構築物においては見えないが、構築物の外部表面の輪郭は、開口部内における凹みと、メッシュ要素上における隆起とを形成する。これは、メッシュ開口部の位置を見分けることを可能にし、そこを通して、対向するECM層は接合された領域66を形成するよう接合されている。しかしながら、接合された領域の形状は下にある合成メッシュ開口部の形状と対応する必要はないが、これ

は、一般的には、E C Mシートが、合成メッシュの周りにおいて非常に近くで押圧され、メッシュにおける開口部を通して接合される場合であることを理解されたい。さらに、合成メッシュはE C Mシートよりも面積がわずかに小さいため、対向するE C M層を完全に接合し合わせることは、合成メッシュの全周囲の周りに、接合された材料の帯101を形成する。この帯は、合成メッシュ材料のない、複数層化された接合されたE C M領域である。

【0048】

複数の別個の薬剤貯蔵部102は、移植片の頂部上に直接形成されている。この発明のより広い局面にとっては必要ではないが、この実施の形態では、各貯蔵部102は、接合された領域66の1つ上に位置決めされる。加えて、この特定の設計で、単一の通路103が、貯蔵部102によって被覆される接合された領域を除く、接合された領域のすべてを通過して延在するが、通路は貯蔵部102によって被覆される接合された領域の位置に置かれることもあり得る。通路103は、E C M合成メッシュ組合せの全厚みを横断する通路壁104を含む。図13において見られるように、各通路は、概ね、対応する接合された領域内に中心が置かれ、接合された領域66の面積は通路103の直径よりもかなり大きく、上から見ると、接合された領域の面積は、通路を横方向に超え、かつ通路の完全に周りにおいて延在する。各々の概ね円筒形の通路はメッシュの態様の開口部を通過して延在するが、通路の合成メッシュ開口部に対する1:1の比は必要ではない。ある特定の合成メッシュ開口部または接合された領域は、それと関連付けられる2つ以上の通路を有するかもしれない。

【0049】

頂部E C Mシートと底部E C Mシートとの間において、これらのシートが通路壁104に沿って出会うところで十分に接合することで、通路は合成メッシュ63の材料から実質的に隔絶され得る。これは、たとえば、体液および他の物質が、合成材料63と直接接触できることなく、または移植後少なくともある時間期間の間そうすることなく、移植片の一方側から他方側に、より容易に通過することを可能にし得る。ここに論じられるさまざまな接合技術を用いることにより、E C Mシートは、通路を合成メッシュから本質的に封止する点まで、接合され得る。加えて、所望の場合には、通路壁104はさまざまな物質、たとえばワックス、油、またはPLGAなどのような吸収可能なポリマーによってライニングされるかまたはコーティングされて、通路を合成メッシュ63からさらに分離または遮断することを助けることができる。

【0050】

図15は、頂部シート61と底部シート62との間に配置されるオプションの合成ポリマーメッシュ63を組込むこの発明の移植片構築物110を示す。頂部シート61および底部シート62は、各々、複数のE C M層、たとえば2~10またはそれより多い個々のE C M層から構築される。薬剤貯蔵部111は、頂部シート61上に原位置において形成されるか、または他の態様で取付けられている。複数のそのような薬剤貯蔵部が、本明細書において他の部分で論じられるように、移植片構築物の頂部および／または底部に、さまざまな位置で取付けられ得る。オプションの織合わせ部材112（たとえば生体吸収可能な縫合糸など）が頂部シートと底部シートとを固定し合わせ、頂部シートと底部シートとがともにラミネート化される例では、それらの時期尚早の層間剥離を防ぐのを助ける機能を与え得る。この種の1つ以上の織合わせ部材は、ここに開示される実施の形態の任意のものに組込まれ得る。たとえば、ここにその全体を引用により援用する、2011年12月6日に提出された国際出願番号PCT/US2011/063588（Cook Biotech Incorporated）に示されるもののような織合わせ部材を、ここに開示されるこの発明の製品の任意のものの中に組込んで、なんらかのレベルの固定を製品内の任意の2つ以上の構成要素間に与えることができる。さらに、本明細書において他の部分に記載されるように、任意の好適な数およびタイプのスリットならびに非スリット開口部を、製品内に、製品の任意の層を完全にまたは部分的に通って延在するように形成し得る。

【0051】

続けて図15を参照して、この特定の実施の形態を製造する例示的な方法においては、合成メッシュ63は、（たとえば任意のラミネーションが、頂部シートと底部シートとの間において、ならびに／または頂部シートおよび底部シートの各々内における個々のECM層間において生ずる前に）頂部シート61と底部シート62との間に挟まれ、次いで、個々のECM層のすべてが、合成メッシュ63が内部にある状態で、ラミネート化し合わされる。含まれる場合には、織合わせ部材112によって、ラミネート化されたECM層のさらなる固定が与えられる。代替的に、頂部シート61および底部シート62は、それらの個々のECM層を脱水熱接合するかまたは他の態様でラミネート化することより、別途、調製され得、含まれる場合には、メッシュ63が、次いで、予め調製されたシート間に挿入され得る。その後の頂部シートと底部シートとの接合（たとえば脱水熱接合、接着剤の使用、および他の技術による）および／または1つ以上の織合わせ部材の設置が、次いで行なわれ得る。

10

【0052】

好ましい形態では、シート移植片材料は、ここにおいては、特に濡れているときに、治療される患者の組織構造または領域に適合するように、コンプライアンスを呈することになる。シート移植片材料は、ここにおいては、緩和状態において本質的に平面であり得、またはそれらは湾曲および／もしくは他の非平面的特徴を呈し得、たとえば、湾曲された、凸状の、もしくは他の3次元構成を呈し得る。

【0053】

あるシート移植片材料は、ある実施の形態では、複数の材料層、たとえばある形態では2〜20の材料層、または2〜10の材料層から形成されるラミネートとなる。あるラミネートシートでは、その構成要素層はすべて同一であってもよく、またはいずれかの層が他のいずれかの層とその構築材料および／または任意の他の特性に関して同じかまたは異なってもよい。例示的に、好適なラミネート構造は、複数の接合されたECM層、複数の接合された非ECM層（たとえば生分解性もしくは非生分解性合成ポリマー層）、または接合される1つ以上のECM層と1つ以上の非ECM層との組合せを含み得る。例示的に、2つ以上のECMシートは、脱水条件下における化学架橋または真空押圧などの接合技術を用いて接合され得る。接着剤、のりまたは他の作用剤を、材料層間の接合を達成する際に用いてもよい。好適な接合剤は、たとえば、コーラゲンゲルもしくはペースト、ゼラチン、またはたとえばシアノアクリレート接着剤のような反応性モノマーまたはポリマーを含む他の作用剤を含んでもよい。これらの1つ以上と脱水誘導接合との組合せを用いてECM材料層を互いに接合してもよい。

20

30

【0054】

薬剤貯蔵部に組込まれる薬剤は、幅広くさまざまな公知の有用な薬剤のうちの任意のものであり得る。薬剤は抗菌剤であり得る。例示的な抗菌物質は、たとえば、ペニシリン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、バンコマイシン、バシトラシン、カナマイシン、ネオマイシン、ゲンタマイシン、エリスロマイシンおよびセファロスポリンのような抗生物質を含む。セファロスポリンの例はセファロチン、セファピリン、セファゾリン、セファレキシン、セフラジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォキシチン、セファクロル、セフロキシム、セフォニシド、セフォラニド、セフォタキシム、モキサラクタム、セフチゾキシム、セフトリアキソンおよびセフォペラゾン、ならびにスルファジジン銀、クロルヘキシジン、次亜塩素酸ナトリウム、フェノール、フェノール化合物、ヨードフォア化合物、第四アンモニウム化合物および塩素化合物のような防腐剤（一般に非特異的な態様で微生物の成長または活動を防ぐか抑える物質）を含む。さらに他の薬剤は、薬剤貯蔵部に、単独で、または抗菌剤もしくは互いと組み合わせて、組み入れることができる。他のそのような薬剤は、たとえば、反凝固剤（たとえばヘパリン）、抗炎症剤、反増殖剤（たとえばパクリタキセルのようなタキソール誘導体）、組織付着阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬（エヌセイド）およびその他を含んでもよい。

40

【0055】

50

ここで、本明細書において他の部分で論じられるような、この発明において利用できる材料のより詳細な議論に目を向けて、この発明の構築物は、天然由来の材料および／または非天然由来の材料を組込むことができる。この点において、この発明の構築物の1つ以上の構成要素（たとえばいくつかを挙げると、シート、層、メッシュ、薬剤溶出貯蔵部）は、生体再吸収可能および／または非生体再吸収可能なプラスチックを含むが、それらに限定はされない、さまざまな合成のポリマーの材料のうちの1つ以上を含んでもよい。使用されてもよい生体再吸収可能または生体吸収可能なポリマーは、ポリ（L-乳酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（ラクチド- ϵ - κ -グリコリド、ポリ（ハイドロキシブチレート、ポリ（ハイドロキシブチレート- ϵ - κ -吉草酸塩、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリ（グリコール酸）、ポリ（D, L-乳酸）、ポリ（グリコール酸- ϵ - κ -トリメチレンカーボネート）、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリホスホエステル、ポリホスホエステルウレタン、ポリ（アミノ酸）、シアノアクリレート、ポリ（トリメチレンカーボネート、ポリ（イミノカーボネート、（コポリ（エーテル-エステル）（例えばPEO/PLA）、シュウ酸ポリアルキレンおよびポリホスファゼンを含むがそれらに制限されない。これらまたは他の生体再吸収可能な材料は、たとえば、一時的な機能または存在のみが所望される場合において、および／または生体再吸収可能な材料による一時的な関与のみが所望される場合に非生体再吸収可能な材料との組合せにおいて、用いられてもよい。上記において識別されるもののような生体吸収可能なポリマーは、ここにおいて薬剤貯蔵部のための担体として供されるのに好まれる材料であり、および／または、ある実施の形態においては、ここにおける実施の形態において用いられる生体吸収可能な合成ポリマーメッシュを形成するのに用いられてもよい。

【0056】

用いられてもよい非生体再吸収可能または生体安定性のあるポリマーは、ポリオレフィン、ポリイソブチレンおよびエチレン-アルファオレフィン共重合体などのような、しかしそれらに限定されない、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）（拡張されたPTFEを含む）、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリウレタン、シリコン、およびポリエステル、および他の重合体；アクリル重合体および共重合体、ポリ塩化ビニルのようなビニルハライド重合体および共重合体；ポリビニルメチルエーテルのようなポリビニルエーテル；ポリフッ化ビニリデンおよびポリ塩化ビニリデンのようなポリハロゲン化ビニリデン；ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン；ポリスチレンのようなポリビニル芳香族、ポリ酢酸ビニルのようなポリビニルエステル；エチレンメチルメタクリレート共重合体、アクリロニトリルスチレン共重合体、ABS樹脂およびエチレン酢酸ビニル共重合体のような、ビニル単量体の互いの、およびオレフィンとの、共重合体；ナイロン66およびポリカプロラクタムのようなポリアミド；アルキド樹脂、ポリカーボネート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；エポキシ樹脂；ポリウレタン；ポリプロピレン；レーヨン；ならびにレーヨントリアセテートを含むが、それらに限定はされない。ある実施の形態では、生体安定性のあるポリマーは、本明細書における実施の形態において組込まれる薬剤貯蔵部および／またはメッシュにおける担体として用いることができる。

【0057】

上で論じられるように、ある実施の形態では、シート移植片材料は再造形可能な材料を含むことになる。特定の利点が、再造形可能な材料を組込む装置によって与えられ得る。そのような再造形可能な材料は、たとえば、温血脊椎動物および特に哺乳動物から分離されるコラーゲン性の膜層材料によって提供され得る。そのような分離されたコラーゲン性膜材料は、再造形可能性、血管新生性を有し、かつ細胞侵入および内方成長を促進するように処理されることができる。再造形可能材料は、この文脈では、発明の装置が植込まれるかまたは植付けられる身体の領域の上、その付近、および／またはその中での細胞成長を促進するように用いられてもよい。

【0058】

ここにおける実施の形態の任意のものにおける組込みに対して好適な再造形可能材料は

、コラーゲン性の細胞外基質（ECM）材料によって提供可能である。たとえば、好適なコラーゲン性材料は、粘膜下組織、副腎膜、真皮コラーゲン、硬膜、心膜、大腿筋膜、漿膜、腹膜、または肝臓基底膜を含む基底膜層を含むものなどのECM材料を含む。これらの目的のための好適な粘膜下組織材料は、たとえば、小腸粘膜下組織を含む腸粘膜下組織、胃粘膜下組織、膀胱粘膜下組織、および子宮粘膜下組織を含む。これらまたは他のECM材料は供給源組織から採取され脱細胞化された膜様組織層として特徴付けられ得る。これらの膜様組織層は、コラーゲン繊維網からなる多孔質基質を有し得、コラーゲン繊維網は、供給源組織からの固有の網状構造を保持している。特定の局面では、この発明で有用な粘膜下組織を（潜在的に他の関連の組織とともに）含むコラーゲン性基質は、そのような組織源を採取して、組織源に発生する平滑筋層、粘膜層、および／または他の層から粘膜下組織含有基質を層状に剥離し、そのような剥離の前または後に基質を脱細胞化することによって得ることができる。この発明で有用な材料のいくつかならびにそれらの分離および処理に関する付加的な情報については、たとえば、米国特許第4,902,508号、第5,554,389号、第5,993,844号、第6,206,931号、および第6,099,567号を参照することができる。

【0059】

この発明で用いられるとき、粘膜下組織含有または他のECM組織は好ましくは、たとえば、Cook et al.に対する米国特許第6,206,931号に記載のように高度に精製される。このように、好ましいECM材料は、グラム当たり約12エンドトキシン単位（EU）未満、より好ましくはグラム当たり約5EU未満、最も好ましくはグラム当たり約1EU未満のエンドトキシンレベルを呈することになる。付加的に好ましくは、粘膜下組織および他のECM材料は、グラム当たり約1コロニー形成単位（CFU）未満、より好ましくはグラム当たり約0.5CFU未満のバイオバーデンを有してもよい。菌レベルは、望ましくは同様に低く、たとえばグラム当たり約1CFU未満、より好ましくはグラム当たり約0.5CFU未満である。核酸レベルは、好ましくは約5μg/mg未満、より好ましくは約2μg/mg未満であり、ウイルスレベルは、好ましくはグラム当たり約50プラーク形成単位（PFU）未満、より好ましくはグラム当たり約5PFU未満である。米国特許第6,206,931号で教示される粘膜下組織または他のECM組織のこれらおよび付加的な性質は、この発明で用いられる任意のECM組織の特性であってもよい。

【0060】

粘膜下組織を含有するかまたは他の再造形可能ECM組織材料は、塩基性線維芽細胞成長因子（FGF-2）、形質転換成長因子ベータ（TGF-β）、上皮細胞成長因子（EGF）、軟骨由来成長因子（CDGF）、および／または血小板由来成長因子（PDGF）などの、しかしそれらに限定されない、組織材料のための供給源組織に固有の1つ以上の成長因子を保持してもよい。また、この発明で用いられる際、粘膜下組織または他のECM材料は、タンパク質、糖タンパク質、プロテオグリカン、およびグリコサミノグリカンなどの、しかしそれらに限定されない、他の固有の生理活性剤を保持してもよい。たとえば、ECM材料は、固有のヘパリン、固有のヘパリン硫酸、固有のヒアルロン酸、固有のフィブロネクチン、固有のサイトカインなどを含んでもよい。このように、一般的に述べると、粘膜下組織または他のECM材料は、細胞形態、増殖、成長、タンパク質、または遺伝子発現の変化などの細胞応答を直接または間接に誘導する1つ以上の固有の生理活性成分を保持してもよい。

【0061】

粘膜下組織含有または他のECM材料は、通常は結合組織を含有する源である任意の好適な器官または他の組織源に由来することができる。この発明で用いるために処理されるECM材料は典型的に、最も一般的には乾燥重量ベースで少なくとも約80重量%のコラーゲンからなる豊富なコラーゲンを含む膜様組織層となる。そのような天然由来ECM材料は、大部分が、たとえばほぼ一軸にまたは多軸であるが規則的に配向される繊維として発生する非ランダム配向コラーゲン繊維を含むことになる。固有の生理活性因子を保持す

10

20

30

40

50

るように処理されると、ECM材料は、それらの因子を、コラーゲン繊維間、コラーゲン繊維上、および／またはコラーゲン繊維中に固形物として散在させて保持することができる。この発明で用いるための特に望ましい天然由来ECM材料は、適切な染色によって光学顕微鏡による観察下で容易に確かめることができる、有意な量のそのような散在した非コラーゲン性固形物を含むことになる。そのような非コラーゲン性固形物は、この発明のさまざまな実施形態ではたとえば少なくとも約1重量%、少なくとも約3重量%、および少なくとも約5重量%などの、発明のある実施形態ではECM材料の乾燥重量の有意な割合を構成することができる。

【0062】

この発明で用いられる粘膜下組織含有または他のECM材料は血管新生特徴を呈し、そのため材料を植付けられる宿主中で血管新生を誘導するのに有効であることもある。この点で、血管新生とは、体が新しい血管を作って組織への増大した血液供給を生じさせるプロセスである。このように、血管新生材料は、宿主の組織と接触すると、材料の中への新しい血管の形成を促進または助長する。生体適合物質の植込に応答したインビボ血管新生を測定するための方法が最近開発された。たとえば、1つのそのような方法は、皮下植込モデルを用いて材料の血管新生特徴を判断する。C. Heeschen et al., Nature Medicine 7 (2001), No. 7, 833-839を参照。蛍光マイクロ血管造影技術と組合せると、このモデルは、生体適合物質への血管新生の定量的尺度および定性的尺度の両方を与えることができる。C. Johnson et al., Circulation Research 94 (2004), No. 2, 262-268。

【0063】

さらに、そのような固有の生理活性成分を含むことに加えて、またはその代替策として、組換技術または他の方法（たとえばDNAなどの遺伝材料）によって合成的に産生されるものなどの非固有の生理活性成分がECM材料に組入れられてもよい。これらの非固有の生理活性成分は、ECM組織の中で固有に発生するものに対応するが恐らくは異なる種のものである天然由来または組換産生タンパク質であってもよい。これらの非固有の生理活性成分は薬物であってもよい。材料に添加してもよい例示的な薬物はたとえば、たとえば、ヘパリンなどの抗凝固剤、抗生物質、抗炎症剤、たとえばトロネビン、フィブリノゲンなどの血液凝固因子などの血栓促進物質、およびたとえばパクリタクセルなどのタクソール（登録商標）誘导体などの増殖抑制剤を含む。そのような非固有の生理活性成分は、たとえば、二、三例を挙げるだけでも、表面処理（たとえば噴霧）および／または含浸（たとえば液浸）による任意の好適な態様で、ECM材料の中におよび／またはその上に組入れられることができる。また、これらの物質は、予製造ステップにおいて、手順の直前に（たとえばセファゾリンなどの好適な抗生物質を含有する溶液の中に材料を液浸することによって）、または材料の患者への植付けの間もしくはその後、ECM材料に適用されてもよい。

【0064】

ある形態では、発明の装置は、組織の内方成長を受容する材料を含む。この発明に従うそのような装置を展開すると、患者からの細胞が材料に浸透して、たとえば装置の上、付近、および／または中での新しい組織の成長に至り得る。いくつかの実施形態では、装置は再造形可能材料を備える。これらの実施形態では、再造形可能材料は、新しい組織の形成を促進および／または容易にするとともに、分解されて新しい組織によって置換されることができる。相対的により開いた基質構造（すなわちより高い多孔性）を有する再造形可能ECM材料は、相対的により閉じたまたは崩壊した基質構造を有するものとは異なる材料性質を呈することができる。たとえば、相対的により開いた基質構造を有するECM材料は、相対的により閉じた基質構造を有するものよりも、一般的により軟らかく、より容易に植込部位に適合する。また、再造形可能材料の中および／またはその付近での組織の成長の速度および量は、線維芽細胞などの患者の組織形成成分の注入および支持のために材料の基質構造の中で利用できる開いた空間の量を含む多数の要因によって影響される可能性がある。したがって、より開いた基質構造は、再造形可能材料の中および／またはその付近での患者の組織のより迅速な、かつ潜在的により多くの成長を与えることができ

、これは次に患者の組織によるより迅速な材料の再造形をもたらすことができる。ある局面では、細胞外基質層または多層シート（たとえばラミネート）は、層またはシートの凍結乾燥によって形成された、開いた基質構造を含む。

【0065】

ある実施の形態では、シート移植片材料は、ECM材料からなる2つ以上の個々の層（たとえば接合された2つ以上の層）を含み得る。そのようなシートの全体の厚みは、約200ミクロン～約4,000ミクロンの範囲、たとえば約400ミクロンより大きいか、約600ミクロンより大きいか、約800ミクロンより大きいか、約1,000ミクロンより大きいか、約1,200ミクロンより大きいか、または約1,500ミクロンより大きくあり得るが、典型的には、約2,000ミクロン未満であり得る。ある局面では、ECM材料からなる2～約20の層、より好ましくはECM材料からなる2～約10の層が、シート移植片材料として、またはシート移植片材料において、用いるために、ラミネート状に接合される。

10

【0066】

ここに記載される構築物は広い適用範囲を有する。ある局面では、この発明の製品は、さまざまな他の医療製品またはそれらの組合せを後で形成するための前駆体材料としての使用を見出す。既に市場で入手可能な医療用移植片および材料も、同様に、この発明に従って修正され得る。ある実施の形態では、この発明の製品は、病変した、または他の態様で損傷されたかもしくは欠陥のある患者組織を置換、増幅、支持、修復および／または他の態様で好適に処置する手順において有用である。ここに記載される例示的な構築物のいくつかは、たとえば、腹壁または他の体壁における脱出した組織のような体壁異常を治療する際に有用となるが、この発明の構築物および材料は数多くの他の医療的な文脈において展開および用いることが可能である。この点に関し、医療用移植片として用いられるとき、この発明の構築物は、身体構造に対する移植片の適用が患者にとって有益である任意の手順において用いられ得る。

20

【0067】

この発明は、さらに、ある局面においては、ここに記載される移植片構築物を含む医療製品を、封止された医療用パッケージにおいて提供する。この発明のある形態においては、そのような医療製品は、医療用パッケージング内において、無菌状態で封じられた移植片構築物を含む。例示的に、そのような医療製品は、医療用パッケージングにおいて従来のように、圧力接着の境界で合わせられる裏材層と前側フィルム層とを含むパッケージングを有し得、パッケージングの内容物は裏材層と前側フィルム層との間に封止される。そのような医療製品の滅菌は、たとえば、放射線照射、エチレンオキシドガス、または任意の他の好適な滅菌技術によって達成されてもよく、医療用パッケージングの材料および他の特性はそれに従って選択されることになる。医療用パッケージングは他の局面においては、さらに、防湿剤を含む外側パッケージを含み得、それは、内側パッケージがいくぶん蒸気透過性である場合に内側パッケージ内において構築物の乾燥状態を維持するよう作用し得る。

30

【0068】

この発明の局面ならびにその特徴および利点をさらに理解することを促進するために、以下の具体的な実施例が与えられる。これらの実施例は例示的であり、この発明を限定しないことが理解される。

40

【0069】

実施例1

分布貯蔵部ECM構築物の調製

A. リザーバを伴うECMラミネートの調製

8層の、層状化された凍結乾燥されたSISシートが調製された。シートは、隆起した壁部を伴う約12mm直径の円形のクレーターを有し、エンボス型をSIS層の8つの層に対し、凍結乾燥中にさまざまな条件下で押付けることにより、それらの層を互いに対して脱水熱接合することによって形成された。各クレーターは、12mm～13mmの直径

50

を有し、クレーターの底部から周囲壁部の頂部までの深さが約1～2 mmであるように形成されている。クレーターの下のECM材料は、乾燥中にクレーターの下の材料を圧迫したため、周囲の領域におけるECM材料よりも稠密であり、より多孔性でない。形成されたSISラミネートシートは、穿孔され（1.5 mm直径の開いた穿孔）、図1において概して示されるパターンにおける4 mmの刺し縫い間隔で、6-0生体吸収可能ポリグリコール酸（PGA）スレッドで刺し縫いされ、適切なテンプレートまたはダイでサイズ決めされるよう切断される。

【0070】

B. 貯蔵部堆積物の原位置形成

アセトンにおけるポリ-DL-ラクチド-ε-グリコリド（PLGA）（50：50 PL：GA）の20% w/vの溶液が調製され、全固形分（PLGA+硫酸ゲンタマイシン粉末）に対する15.68% w/w硫酸ゲンタマイシン粉末（10.232% w/wゲンタマイシン遊離塩基と等価）が、アセトン溶液において懸濁される。ある制御された量のこの溶液を、SISラミネートシート上の各クレーター内に、クレーターごとに240 μLの量で配置して、各貯蔵部を形成した。貯蔵部はSISラミネートシート上において2段階プロセスで乾燥させる。配置された材料は、まず、室温での空気乾燥で乾燥されて、気泡を連行する凝固した貯蔵部材料を形成した。第2の乾燥ステップでは、配置された材料は、シートを2つの多孔質の不活性のポリマーのシート間に挟み、その挟まれた構築物を真空炉内に置いて真空下および熱（70℃）で4日間乾燥させることにより、さらに乾燥された。この挟んで乾燥させるプロセスは貯蔵部材料を圧縮し、気泡を潰して貯蔵部の厚みを低減した。

【0071】

実施例2

ゲンタマイシン貯蔵部溶出試験

A. 被験物の収集

この研究について、（図1に示されるように）実施例1におけるように33個の貯蔵部を伴って調製される複数の13×22 cmの装置の全体を、各々、若い45 Kgの家畜豚の腹腔内に移植することは困難であったため、SISラミネートシートの貯蔵部領域を15 mm直径のダイで切出した。すべてのそのような貯蔵部/ECMサンプルを、調製された6～7つのラミネートシート装置から収集し、無作為抽出するためにプールした。これらを被験物とした。被験物は、小グループにパッケージングされ、ラベル付され、ETO滅菌された。

【0072】

B. インビトロ溶出研究

磷酸塩緩衝食塩水（PBS）（1000 mLの水に1.65 gの一塩基性リン酸カリウムおよび14.63 gの二塩基性リン酸ナトリウム七水化物を溶解することによって調製された66.7 mMの磷酸緩衝液）5 mLにおいて、37℃で規定時間の間各被験物を液浸することによって行なわれた。次いで、この被験物を新しいPBSのガラス瓶に移し、37℃で次の時間点期間の間、トレーサビリティを全体を通して維持しながら液浸した。このようにして収集された液浸溶液を、USBゲンタマイシンの含有量について、公知の手順を用いて、比色定量処理にHPLCおよびUV検出を続けて行うことにより、アッセイした。ゲンタマイシンを表す3～4つの大きなピークを積分することにより、溶液中に存在するゲンタマイシンの総量を推定した。10 mcg/mLから500 mcg/mLまでの5点校正を、装置を製造するのに使用した供給業者からの同じゲンタマイシンからのロットから形成されるすべてのバッチで実行した。このようにして得られた溶出プロファイルグラフを図16に提示する。

【0073】

C. インビボ溶出研究

上記のように収集された被験物を豚の腹腔内に移植することにより、インビボ溶出研究を行った。被験物は、移植体内に存在するゲンタマイシン遊離塩基の総用量が、1日に1

10

20

30

40

50

回注入する治療法において最も高い、典拠を示された静脈内用量の $7 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重の 1.5 倍以上であるように、家畜豚の腹腔内の腹部空間に移植された。血清ゲンタマイシンレベルは、有効とされた LCMS アッセイを用いて、移植後 0 時間（移植前直前）、4 時間、24 時間、48 時間、72 時間、120 時間、290 時間で試験された。肉眼的剖検を 290 時間時点後に行なって、移植体から何が残ったかを観察し収集した。同じロットからの未移植の被験物を、平均ゲンタマイシン含有量およびインビトロ溶出プロファイルを判断するために HPLC/UV によってゲンタマイシンアッセイの上記の比色定量 USB 含有量を用いることによって試験した。外植された被験物に対する、未移植の貯蔵部に存在するゲンタマイシンの同様の含有量を、液体クロマトグラフィ質量分析（LCMS）を用いて行なった。

10

【0074】

より具体的には、未移植の被験物を、高純度水（HPW）を含むガラス瓶において、被験物につき 5 mL の割合で液浸した。得られた、外植された被験物は、互いに付着している場合には分離され、ドロップによって、2~3 mL の HPW で素早くすすいで、既に溶出しているゲンタマイシンおよび存在する過剰な血液があればそれらを除去した。外植されたサンプルを、次いで、被験物につき 5 mL で HPW を含むガラス瓶に配置した。

【0075】

被験物を含むガラス瓶を閉じ、 80°C で、46 時間の間 200 rpm の軌道振動でインキュベートして、加速された加水分解を介してポリマーを劣化させることによって PLGA 内に捉えられたゲンタマイシンの大半を抽出した。冷却後、徹底的な抽出物溶液を、上に記載されるようにゲンタマイシンの含有量についてアッセイした。これらの研究からのデータの評価により、各被験物は、当初、 $4.522 \pm 0.306 \text{ mg}$ のゲンタマイシン遊離塩基を充填されていたことが示された。豚に移植された被験物の数（110）に基づいて、移植されたゲンタマイシンの総用量は $497.42 \pm 33.66 \text{ mg}$ ゲンタマイシン遊離塩基であった。これは、豚の $11.05 \pm 0.75 \text{ mg} / \text{kg bw}$ の用量として推定され、それは、ヒトに対して 1 日 1 回静脈を介して与えられるゲンタマイシンの最大用量より約 1.6 倍大きいものである。

20

【0076】

豚におけるゲンタマイシンの、測定された血清レベルを図 17 に示す。さらに、12 個の無作為に選択された未移植の被験物および 12 個の無作為に選択された外植された被験物の分析に基づいて、当初存在したゲンタマイシンの推定された 16% が（インビボ移植の 290 時間後において）外植された被験物に残っていた。

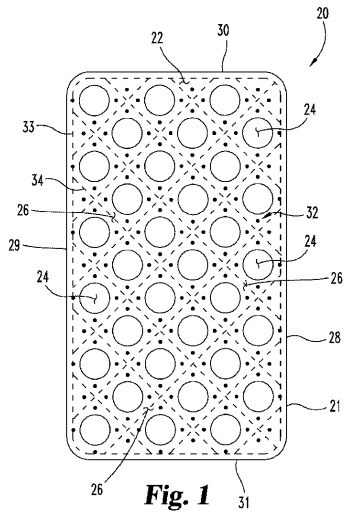
30

【0077】

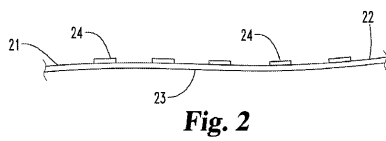
この明細書に引用されるすべての刊行物および特許出願は、ここにおいて、あたかも各個々の刊行物または特許出願が引用により援用されるよう具体的かつ個々に示されるがごとく、引用により援用される。さらに、ここに述べられるいかなる理論、動作メカニズム、証明または知見も、この発明の理解をさらに高めるよう意味され、この発明をいかようにもそのような理論、動作メカニズム、証明または知見に限定するよう意図されるものではない。この発明は図面および前述の記載において詳細に図示され記載されたが、それは性質において例示的なものとして考えられ、限定的であるものとしては考えられず、選択された実施の形態のみが図示され記載されており、本明細書または特許請求の範囲に規定されるこの発明の精神内に入るすべての均等物、変更および修正が保護されるよう所望されることが理解される。

40

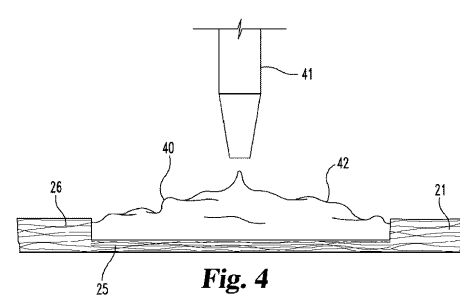
【図 1】



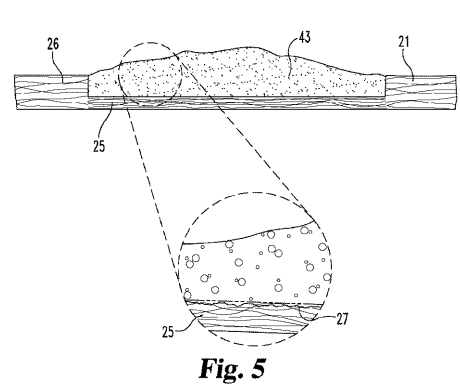
【図 2】



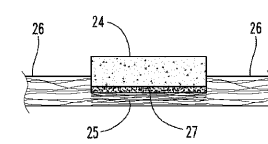
【図 4】



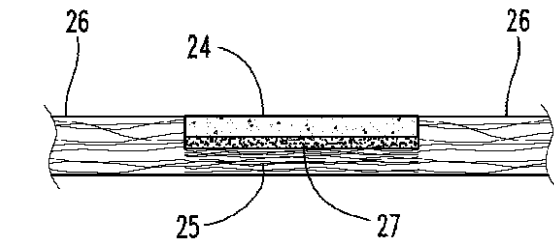
【図 5】



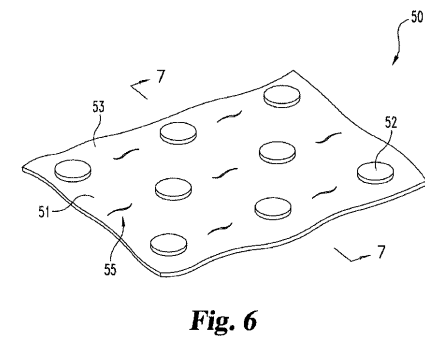
【図 3】



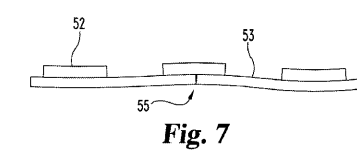
【図 3 A】



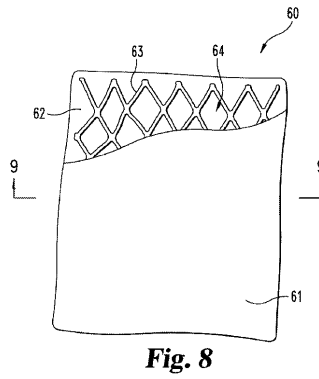
【図 6】



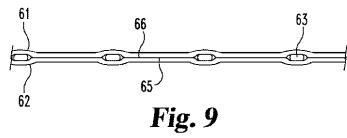
【図 7】



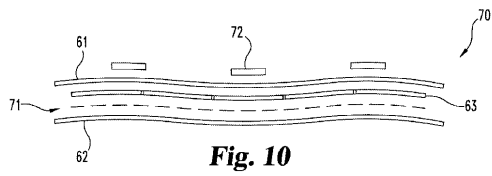
【図 8】



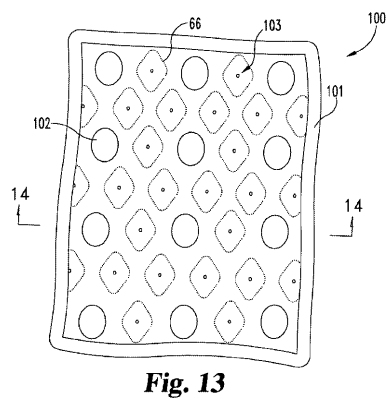
【図 9】



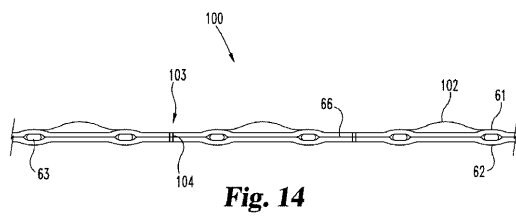
【図 10】



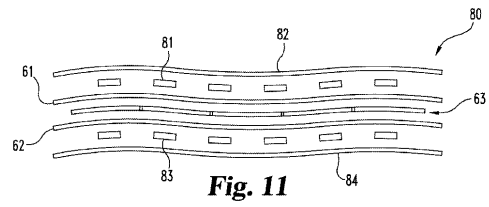
【図 13】



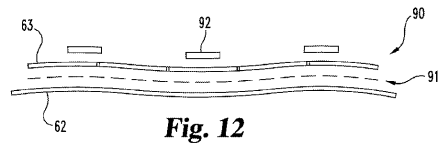
【図 14】



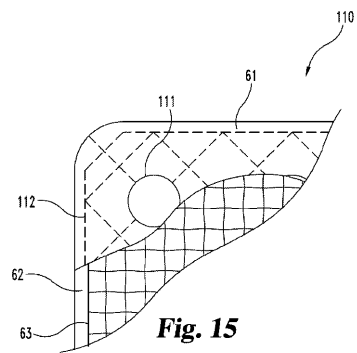
【図 11】



【図 12】



【図 15】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 F 2/28 (2006.01) A 6 1 F 2/28
A 6 1 F 2/08 (2006.01) A 6 1 F 2/08

(73)特許権者 506270592

クック・バイオテック・インコーポレイテッド
 COOK BIOTECH INCORPORATED
 アメリカ合衆国、47906 インディアナ州、ウェスト・ラファイエット、イノベーション・ブ
 レイス、1425

(74)代理人 110001195

特許業務法人深見特許事務所

(72)発明者 ベック, ロンダ

アメリカ合衆国、47906 インディアナ州、ウェスト・ラファイエット、ラムズダウン・レー
 ン、1235

(72)発明者 シャー, バビン

アメリカ合衆国、47906 インディアナ州、ウェスト・ラファイエット、タンブリッジ・ウェ
 イ、3481

(72)発明者 パテール, ウメシュ・エイチ

アメリカ合衆国、47906 インディアナ州、ウェスト・ラファイエット、キングスウッド・ロ
 ード・サウス、1135

(72)発明者 ギアハート, クリスタ

アメリカ合衆国、47909 インディアナ州、ラファイエット、イースト・1200・サウス、
 5392

(72)発明者 チャールボイス, スティーブン

アメリカ合衆国、47906 インディアナ州、ウェスト・ラファイエット、ロスコ・ドライブ、
 1530

(72)発明者 ミルナー, キース

アメリカ合衆国、47906 インディアナ州、ウェスト・ラファイエット、フリントロック・ド
 ライブ、6122

(72)発明者 ローデンバーグ, エリック・ジェイ

アメリカ合衆国、47920 インディアナ州、バトル・グラウンド、イースト・シーニック・コ
 ート、4838

審査官 山村 様子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2009/0306688 (US, A1)

国際公開第2012/116182 (WO, A1)

特開2011-156355 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 L 27/44

A 6 1 B 17/56

A 6 1 F 2/08

A 6 1 F 2/28

A 6 1 K 31/7036

A 6 1 L 27/54

A 6 1 M 37/00

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)