

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-267777

(P2004-267777A)

(43) 公開日 平成16年9月30日(2004.9.30)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 F 2/08

A 6 1 F 2/08

4 C 0 8 1

A 6 1 F 2/04

A 6 1 F 2/04

4 C 0 9 7

A 6 1 F 2/10

A 6 1 F 2/10

A 6 1 F 2/28

A 6 1 F 2/28

A 6 1 L 27/00

A 6 1 L 27/00

Z

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L 外国語出願 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-62646 (P2004-62646)

(22) 出願日 平成16年3月5日(2004.3.5)

(31) 優先権主張番号 383369

(32) 優先日 平成15年3月7日(2003.3.7)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591286579

エシコン・インコーポレイテッド

ETHICON, INCORPORAT

ED

アメリカ合衆国、ニュージャージー州、サ

マービル、ユー・エス・ルート 22

(74) 代理人 100066474

弁理士 田澤 博昭

(74) 代理人 100088605

弁理士 加藤 公延

(74) 代理人 100123434

弁理士 田澤 英昭

(74) 代理人 100101133

弁理士 濱田 初音

最終頁に続く

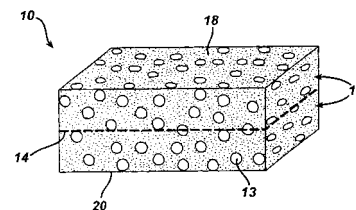
(54) 【発明の名称】 生体吸収性で多孔質の補強済み組織インプラントの製造方法及びそのインプラント

(57) 【要約】

【課題】 生体適合性組織インプラントを提供する。

【解決手段】 生体適合性組織インプラントは生体吸収性である場合があり、生体適合性ポリマーフォームから造る。該組織インプラントはまた、生体適合性補強用部材を備えている。該ポリマーフォーム及び該補強用部材は、共通溶媒に溶ける。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体適合性ポリマーフォームと、生体適合性ポリマー補強用部材とを有する組織インプラントであって、該フォーム及び該補強用部材が共通溶媒に溶解し得る、上記インプラント。

【請求項 2】

生体適合性組織インプラントの製造方法において、

凝固点を有する溶媒に入っているフォーム形成性の生体適合性ポリマーを含有する溶液を与える工程と；

生体適合性ポリマー補強用部材を与える工程と；

適切なモールドの空洞に前記ポリマー補強用部材を入れる工程と；

前記モールドの空洞の少なくとも一部が前記溶液で充填され、前記補強用部材の少なくとも一部が前記溶液と接触するようなやり方で、該空洞に該溶液を添加する工程と；

前記の補強用部材と溶液とを、前記溶媒の凝固点より低い温度まで急冷して、凍結乾燥する工程と；

を包含する、上記製造方法。

【請求項 3】

損傷した組織を修復する方法において、

生体適合性ポリマーフォームと生体適合性補強用部材とを含有する生体適合性組織インプラントを与える段階であって、該ポリマーフォーム及び該補強用部材を同一溶媒に溶解させる該段階；並びに

組織損傷に関する部位の所望の位置に、前記インプラントを配置する段階；
を包含する、上記修復方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（発明の分野）

本発明は、軟部組織損傷の修復に使用するための、生体吸収性で多孔質の補強済み移植可能デバイスと、そのようなデバイスの使用方法及び製法とに関する。

【背景技術】

【0002】

（発明の背景）

（例えば、筋骨格組織を包含する）軟質組織の損傷は、損傷の重篤さ及び種類のような諸因子によって左右されるが、外科的介入によって修復する必要がある場合がある。そのような外科的修復は、従来の多くの外科的処置を用いることによって（例えば、損傷した組織を縫合することによって、及び／又は損傷した組織にインプラントを取り付けることによって）行なうことができる。インプラントが、損傷した組織に構造的サポートを与えることができ；しかも、該インプラントが、基体（substrate）であってその上で細胞が成長することのできる該基体としても役に立つことがあり；このようにして、速やかな治癒が促進されることは知られている。

かなりありふれている組織損傷の 1 つの例は、骨盤底の損傷又は脱出（prolapse）である。これは、分娩の間に生じるか又はその後の合併症から生じることのある潜在的に重篤な医療状態であって、膀胱筋膜の損傷を引き起こすことのある該医療状態である。この種の損傷は、膀胱ヘルニアである膀胱瘤を引き起こすことがある。類似の医療状態には、直腸瘤（直腸ヘルニア）、腸ヘルニア（直腸子宮窩又は膀胱子宮窩を通過する腸の突出）、及び腸膀胱瘤（膀胱と腸の両方が突出する二重ヘルニア）が包含される。

【0003】

かなりありふれている軟部組織損傷のもう 1 つの例は、回旋腱板の損傷、又は回旋腱板の腱の損傷である。回旋腱板は、肩甲骨に関連する上腕の円運動の手助けをする。回旋腱板の損傷は、潜在的に重篤な医療状態であって、過伸展の間に生じるか、外傷性剥離によ

10

20

30

40

50

って生じるか、又は関節の酷使によって生じることのある該医療状態である。回旋腱板領域に関連する最もありふれている損傷は、棘上筋腱（supraspinatus tendon）絡みの挫傷又は剥離である。上腕骨の腱の付着部位における剥離によって、該骨から腱が剥脱する結果となることもある。この剥脱は、損傷の重篤さによるが、部分的であるか又は全面的である場合がある。加えて、挫傷又は剥離は、腱それ自体の内部で生じることもある。挫傷した腱に対する処置には通常、腱の使用を物理的に中止することが包含される。しかし、例えば、上腕骨から棘上筋腱が全面的に剥離するか又は剥脱した場合、損傷の重篤さによるが、裂傷を負った腱は外科的介入を必要とするかも知れない。回旋腱板の損傷には、変性（degeneration; 退化）も包含されることがある。これは、高齢患者に生じる普通の状態である。変性の場合、棘上筋腱の全損を含む、回旋腱板上部の欠損がある。類似の軟部組織病理には、アキレス腱、前十字靱帯、及び他の腱の剥離；又は、膝、手首、手（hand）、及び股関節部（hip; 股）、脊椎、等の靱帯の剥離；が包含される。

10

【0004】

発症率の高い靱帯損傷の例は、裂傷を負った前十字靱帯（anterior cruciate ligament）（ACL）である。ACLは、膝の4つの主要靱帯の1つである。ACLの一次機能は、前面変形（anterior translation）、回旋弛緩（rotary laxity）、及び過伸展（hyperextension）を強く締付けることである。ACLが欠如すると、膝関節が不安定化し、膝の変性変化（例えば、変形性関節症）が引き起こされる。最も一般的な修復技術は、破損したACLを取り出して捨て、次いで、自己由来の骨-膝蓋の腱、腱-骨の腱、又は膝腱を使用して、新しいACLを再構成することである。この技術は、長期に渡る臨床的有効度を示してきたが、組織移植の摘出部位に関連する疾患が存在する。合成による人工装具が知られており、過去において、臨床的に評価されてきたが、長期間に渡ってはほとんど成功していない。合成インプラントの利点は、患者が、自己移植片に関連する採取部疾患を患わないこと；及び、合成インプラントを有する患者が、一層早い膝のリハビリテーションを受けることができること；である。これら合成による人工装具は、非吸収性材料で構成され、永久的人工装具となるように設計された。多くの不都合（例えば、滑膜炎、骨トンネルの拡大化、磨耗破片、並びに、該人工装具の伸び及び破損）は、合成による人工装具に関連しているかも知れない。全般的に見れば、自己移植片による再構成は依然として、破損したACLを修復するために広く受け入れられている解決方法である。

20

【0005】

軟部組織のヘルニア形成及び剥離は典型的には、従来の外科的処置によって処置する。この外科的処置において、突き出ている器官又は組織の剥離は、正常な位置に戻されるか又は再び固められる。幾つかの処置のための、広く行なわれている標準的ケアは、損傷部位を修復するための従来のメッシュ様パッチを使用することである。損傷した軟部組織を処置し修復するための新規な外科的処置であって、一層迅速な治癒と、患者に対する改善された結果とを助長する該外科的処置に対する必要性が、当該技術において存在し続けている。この必要性に応え、メッシュに加えて、種々のインプラントが、開発されて外科的処置に使用され、これらの利点を実現するのに役に立つ。従来のインプラントの1つのタイプは、生物学的に得られる組織（例えば、同種移植片及び自家移植片）から作られる。生物学的に得られる組織は、概して安全であり効果的であるものの、それら組織の使用方に
関連して幾つかの不都合を有することがある。例えば、広く行なわれており且つ受け入れられている標準及び規則に従って、適切に無菌では処理されない場合、生物学的に得られるそれら組織は、病気の伝達を引き起こすことがある。加えて、生物学的に得られる生成物は、摘出し且つ入手することが幾分困難であり、生物学的に得られるそれら組織の特性が必要な仕様及び標準の範囲内になるようなやり方で処理することが耐え難い負担となることがある。

30

40

【0006】

発症率の高いもう1つの軟部組織損傷には、軟骨の損傷が包含される。軟骨は、非脈管の、弾力性のある可とう性結合組織である。軟骨は典型的には、関節部における衝撃吸収体及び／又は滑り接触面として作用するが、幾つかのタイプの軟骨は、管状構造物（例え

50

ば、喉頭、気道、及び耳）を支持する。一般に、軟骨組織は、軟骨細胞（chondrocytes）として知られている軟骨細胞（cartilage cells）であって、コラーゲンで構成されている細胞外マトリックスの中に位置している該軟骨細胞と；構造用骨格と；アグリカン、空間を充填しているプロテオグリカンと；で構成されている。幾つかのタイプの軟骨細胞は、身体内に見出だすことができ、ヒアリン軟骨、線維軟骨、及び弾性軟骨を包含する。ヒアリン軟骨は通常、関節軟骨、肋軟骨、及び一過性軟骨（即ち、骨化過程を通して最終的に硬骨に転化される軟骨）として身体中に見出だされる。線維軟骨は典型的には、腱と骨の間、骨と骨の間、及びヒアリン軟骨とヒアリン軟骨の間に位置している移行性組織（transitional tissue）である。弾性軟骨は、細胞外マトリックスの全体に渡って分布している弾性線維であるが、典型的には、喉頭蓋、耳及び鼻の中に見出だされる。

10

【0007】

ヒアリン軟骨損傷の発症率の高い1つの例は、膝の外傷性局所性関節軟骨の欠損である。該関節に強い衝撃が加わると、種々の寸法及び形状の軟骨断片を全部又は部分的に除去することになる場合がある。関節軟骨が損傷すると、関節の機能が厳しく制限され；衰弱するような痛みを引き起こし；また、長期間に渡る慢性病（例えば、変形性関節症）を引き起こすことがある。この慢性病は、該関節の軟骨と下に横たわる骨とを次第に破壊する。関節軟骨組織の損傷は典型的には、自然には治癒せず、症状によっては外科的介入を必要とする。現行の処置療法は、部分的に又は完全には結合していない組織断片の洗浄、切除から成る。加えて、外科医はしばしば、種々の方法（例えば、表皮剥脱、穿孔、又は微小破壊）を使用して、軟骨組織の欠陥の中への出血と、血餅の形成とを誘発する。骨髄由来の細胞は、線維軟骨と呼ばれる傷跡様組織を形成すると思われる。この線維軟骨は、ある症状に対する一時的軽減（temporary relief）を与えることができる。残念ながら、線維軟骨組織は、ヒアリン軟骨と同一の機械的性質を持っておらず、磨耗の結果として、時間が経てば、一層早く退化する。患者は典型的には、繰返しの外科的処置を受けなければならない。この繰返し処置によって、軟骨表面が完全に悪化することになる場合がある。もっと最近、自家軟骨細胞の移植を含む実験的アプローチが、益々頻繁に用いられている。この方法には、第1の外科的処置において、関節軟骨の生検（biopsy）を行うために小さな試料を採取する段階が包含される。採取した小さな試料は、次いで、増幅（amplification）のための細胞培養に専門化された実験室に運搬される。生検のための該組織の試料は、マトリックスから軟骨細胞を放出する酵素を用いて処理され；次いで、分離された細胞は、標準的な組織培養技術を用いて、3～4週間の間成長させる。細胞の数が目標数に達した時、それら細胞は、第2の外科的処置の間、移植を行うために外科医に返送される。この手作業集約法は、著しく費用がかかり、且つ、時間がかかる。臨床データは、患者にとって長期間に渡って利点があることを示唆するが、膝に対する2回の外科的処置の外傷的衝撃と相俟って、該処置の費用が著しく高いことが、この技術の採用を妨げていた。

20

30

【0008】

軟骨組織の損傷のもう1つの例は、膝関節の半月（menisci）の損傷である。該半月は、脚の2つの骨の端部、大腿骨及びけい骨の間に見出だされるC形状凹形の線維軟骨組織である。膝関節の2つの半月、内側半月及び外側半月が存在する。膝関節のそれら半月に加えて、線維軟骨組織はまた、肩鎖関節、即ち、肩甲骨の肩峰（acromion）と鎖骨の間の関節の中；胸鎖関節、即ち、鎖骨と胸骨の間の関節の中；顎関節、即ち、下顎の関節の中；及び、脊椎の椎体（vertebral bodies）の間に存在する椎間板の中；にも見出だすことができる。半月板軟骨組織の一次機能は、荷重を支えること、衝撃を吸収すること、及び関節を安定化させることである。膝の半月断裂（meniscus tears）はしばしば、急激な外傷（とりわけ、靱帯損傷に関連するもの、又は、該組織の変性によるもの）によって引き起こされる。半月断裂はしばしば、関節の痛み、及び関節のロック（locking）又はキャッチ（catching）を引き起こす。膝関節の「バケツ柄状断裂（bucket-handle tear）」のような半月断裂は、適切に処置されなければ、変形性関節症を引き起こすことがある。損傷した半月板軟骨組織に対する、現行の従来的処置法には、損傷した軟骨組織の

40

50

除去及び／又は外科的修復が包含される。他のあまり確立されていない技術又は未完成技術には、同種移植片及びコラーゲンベースインプラントが包含される。

【0009】

生物学的に得られる生成物の代替物として、合成に基づく非吸収性材料が開発されてきた。そのような合成に基づく非吸収性材料で作られたパッチ又はインプラントは、ある種のヘルニアを修復するのに有用であるものの、それらは、骨盤底のような領域で行なわれる修復には不十分であることが分かっている。なぜなら、それらパッチ又はインプラントは、非生体吸収性材料で作られており、また、望ましくない組織の侵食 (erosion) 及び表皮剥脱 (abrasion) を引き起こすことがあるからである。組織の侵食及び表皮剥脱は、生体吸収性材料で作られたインプラント、パッチ、及び基体 (substrates; 基板) を使用することによって阻止される (counteracted) ことがある。 10

修復用の生体吸収性組織インプラントデバイスであって、患部の中に移植を行なうことに関連する応力に有効に耐えるのに十分に長い滞留時間と十分な構造的完全性 (structural integrity) とを有する該インプラントデバイスの必要性が依然として存在している。また、修復用の生体吸収性組織インプラントデバイスであって、取り囲む領域の組織の、長期間に渡る侵食及び表皮剥脱を最小限に抑えるか又は排除する該インプラントデバイスの必要性も依然として存在している。

【0010】

組織の成長を促進するインプラントとして、生体吸収性の多孔質フォームを使用することができる。生体吸収性の発泡組織エンジニアード (engineered; 工学技術で設計された) インプラントデバイスであって、機械的性質を増大するように補強されている該インプラントデバイスは、特許文献1に開示されており、また、特許文献2にも開示されている。これら米国特許出願明細書の両方の開示内容は、言及することによって組み入れる。組織インプラントのフォーム要素の製法には、当該技術において既知で使用されている種々の方法が包含される。例えば、それら製法には、凍結乾燥、超臨界溶媒フォーミング、押出し又はモールドフォーミング (例えば、外部ガス注入、若しくは現場 (in situ) ガス発生)、抽出可能材料 (例えば、塩、砂糖、又は類似の適切な物質) を用いた鋳造法、等が包含される。 20

【0011】

フリーズ・ドライ又は凍結乾燥によってフォームを形成することが、とりわけ有用である。凍結乾燥の利点には、高温が回避されること; 従って、温度に関連する劣化の可能性が最小限に抑えられること; 及び、感温性の生体活性剤を含有させることが可能となること; が包含される。更なる利点には、発泡材料の孔径と多孔率とを制御する能力が包含される。非水凍結乾燥はまた、早期加水分解を生じさせることもある塩浸出法 (salt leaching processes) において必要とされている、加工処理済み材料を水にさらす必要性を排除する。凍結乾燥は、コスト効果のある単純な一段法であって、製造を容易にし、しかも、食品産業及び薬品工業において広く知られ使用されている該一段法である。 30

【0012】

凍結乾燥は、種々の材料から、(凍結した又は結晶化した) 溶媒、しばしば水を除去するための方法である。酵素、抗体、及び高感度生物学的材料の凍結乾燥は、かなり頻繁に、それらの製品の貯蔵寿命を延ばし、且つ、それらの生物学的活性を保持するために選択される方法である。凍結乾燥は、フォームを形成する手段として実行されるとき、ポリマー材料は一般的に、通常、減圧下で昇華し得る結晶化可能溶媒に溶かす必要がある。該溶媒は水である場合もあるが、一般には1,4-ジオキサンが使用される。この溶媒は、フォームを形成するのに非常に有用であることが分かった。なぜなら、医学的に重要な多くのポリマーは該溶媒に溶けるからである。該溶媒は結晶化可能であり (融点は約12℃)、該溶媒は、該溶媒がまだ固体である温度でかなりの蒸気圧を生じることがある (即ち、該溶媒は減圧下で昇華し得る)。 40

【0013】

しかし、凍結乾燥が、エンジニアード補強済み組織インプラントデバイスを製造するの 50

に適用された場合、ある限界を持つことを、当業者は通常、理解するであろう。例えば、補強用要素は、使用する溶媒において限られた溶解度を有していなければならない。補強用要素の完全性（integrity）は、凍結乾燥プロセスの間、溶媒への曝露に耐えなければならない。さもなければ、補強用要素（例えば、線維製品、メッシュ、等）は、直ちにそれらの強度を喪失し、従って、該補強材が与えようとしている諸利点を喪失する。適切な補強用材料を選択することによって、この問題の少なくとも1つの面は克服することができる。例えば、吸収性ポリグリコリド（ポリグリコール酸としても知られている）繊維製品は、多くの溶媒に容易には溶解しない。とりわけ、1,4-ジオキサンには溶解しない。ポリグリコリド繊維製品のこの性質のために、多くの用途において、該繊維製品を適切な補強用要素として機能させることが可能となる。該繊維製品は典型的には、該繊維製品が溶解できない同一の凍結乾燥用溶媒に必ず溶解し得るマトリックスポリマーと併せて使用される。そのとき、マトリックスポリマー（例えば、ポリラクチド）は、凍結乾燥プロセスの間、これら非溶解性繊維製品の付近で発泡することができる。

10

20

30

40

50

【0014】

しかし、生体吸収性ポリグリコリドの補強用要素が、全ての外科的修復に受け入れられる訳ではない。幾つかの外科的用途において、例えば、それら補強用要素は、移植の後、あまりにも早期に、それらの機械強度を喪失する。機械的に補強されたフォームの形態の生体吸収性外科的デバイスであって、移植の後、長期間の間それらの機械強度を維持して、組織の修復がゆっくり治癒するのを容易にする該デバイスが必要である。長期の治癒期間を必要とする外科的処置には、種々の軟部組織損傷（例えば、骨盤底の損傷、靱帯又は腱の剥離、軟骨組織の剥離、及び回旋腱板の剥離）の修復が包含される。ポリラクチド；又は、ある種のラクチドに富むラクチド／グリコリドのコポリマー〔例えば、95／5のポリ（ラクチド-コ-グリコリド）〕；を作って、長期間の間、前記デバイスの強度を維持する補強用要素にすることができる。しかし、これらのポリマーは、通常使用されている凍結乾燥用溶媒（1,4-ジオキサン）に容易に溶ける。そのような機械的に補強された発泡デバイスの製法は、見出だされていなかった。

【0015】

【特許文献1】米国特許出願第09／747489号明細書（2000年12月21日出願「補強済み組織インプラントと製法と使用方法(Reinforced Tissue Implants and Methods of Manufacturing and Use)」）

【特許文献2】米国特許出願第09／747488号明細書（2000年12月21日出願「軟部組織の修復と変性とのための、完全性が高められた補強済みフォームインプラント(Reinforced Foam Implants with Enhanced Integrity for Soft Tissue Repair and Regeneration)」）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

十分な構造的完全性を有する生体吸収性フォーム組織インプラントであって、患部身体領域への移植に関連する諸応力に有効に耐えるのに十分であり；組織の修復をゆっくり治癒するのに使用するために十分な時間の間、該インプラントの機械的強度を保持することができ；しかも、少なくとも部分的に凍結乾燥によって作ることのできる；該インプラントの必要性は、当該技術において依然として存在している。

【課題を解決するための手段】

【0017】

（発明の概要）

生体吸収性の補強済み組織インプラントを開示する。該組織インプラントは、生体適合性のポリマーフォームと、生体適合性の補強用ポリマー部材とを有している。該フォーム及び該補強用部材は、共通の溶媒に溶ける。

本発明の更にもう1つの面は、生体吸収性補強済み組織インプラントの製法である。溶媒に入れたフォーム形成用生体適合性ポリマーの溶液を与える。該溶媒は、凝固点を持っ

ている。追加的に、生体適合性の補強用ポリマー部材を与える。補強用ポリマー部材は、適切なモールドの空洞に配置する。該モールドの空洞の少なくとも一部分が該溶液で充填され、該補強用部材の少なくとも一部が該溶液と接触するようなやり方で、該空洞に該溶液を添加する。その補強用部材と溶液とは、該溶媒の凝固点より低い温度に急冷し、次いで、凍結乾燥を行う。

【0018】

本発明の更にもう1つの面は、損傷した組織（とりわけ、損傷した軟部組織）を修復する方法である。生体適合性の組織インプラントを与える。該インプラントは、生体適合性のポリマーフォーム要素と、生体適合性の補強用部材とを有している。該ポリマーフォーム及び該補強用部材は、同一の溶媒に溶ける。該インプラントは次いで、組織損傷に関連する部位の所望の位置に配置する。

10

本発明に関するこれらの面及び他の面は、次の記述及び添付図面によって、一層明らかになるであろう。

【発明の効果】

【0019】

本発明の補強済みインプラントは、多くの利点を有している。従来、伝統的な修復技術は、腱の骨への固着が不十分であるか又は骨に対する腱の治癒が不十分であったため、障害（failures; 機能不全）が生じていた。優れた機械強度を有する緩速吸収性（slow-resorbing）インプラントは、初期時点で負荷に耐え、且つ、腱－骨の境界面において優れた固着強度を与える。細胞移動と細胞成長とを支える本発明の生体吸収性インプラントを使用すれば、隣接組織からの細胞がインプラント部位の中に移動して、生来の組織のマトリックスに類似するマトリックスを生じることが可能となる。固着を増強するために本発明のインプラントを使用する場合、腱－インプラントと骨の間に一層広い接触面積が存在し、従って、該境界面における治癒反応が増大することがある。本発明のインプラントを伸張器具として使用する場合、該インプラントは、生来の腱及び骨からの細胞の移動を支え、しかも、腱－腱の境界面、及び腱－骨の境界面の生体的治癒を可能にする。

20

【0020】

本発明は、その詳細な諸具体例に関して示し記述してきたが、当業者は、特許請求する発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、それらの形態及び詳細に関する種々の変形を行なうことができることをよく理解するであろう。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

（発明の詳細な記述）

本発明は、好ましくは生体吸収性である、生体適合性（biocompatible; 生体親和性）の組織インプラント、即ち「仮設骨組み（scaffold; 仮構え）」デバイスと；そのようなデバイスを製造する方法と；そのようなデバイスを使用する方法と；に関する。該インプラントは、連続気泡孔構造又は独立気泡孔構造を持つ諸孔を有する生体吸収性ポリマーフォームで造られた1つ以上の層を備えている。該インプラント内に、1種以上の補強用要素も存在しており、高められた機械的性質と取扱い適性とを助長している。該補強用要素は、生体適合性のメッシュ生地（mesh fiber）の形態であるのが好ましい。該補強用要素は、生体吸収性であることも好ましい。

40

幾つかの外科的用途において、例えば、骨盤底又は回旋腱板を修復するための補強用材料として使用するために、本発明の組織インプラントは、手術室で取扱うのに十分な機械的結着性（mechanical integrity）を有していることが望ましい。加えて、該インプラントは、組織を効果的に補強するのに十分な破裂強さ（burst strength）を有していることが望ましく、しかも、該インプラントの構造は、組織内方成長（tissue ingrowth）を助長するのに適していなければならない。組織内方成長を促進する好ましい構造は、フォーム要素の気泡（cells; セル）が開いており、しかも、細胞の内方成長を可能にするのに十分な大きさに造られているものである。適切な孔径は、十分に効果的であるものであって、それら孔は、典型的には約10～1000 μm （一層好ましくは約50～500 μm

50

）の範囲の平均直径を有している。

【0022】

一般に、該仮設骨組みの形状及び大きさは、修復しようと試みている傷 (defect; 欠損) の大きさ及び形状によく似せることが好ましい。回旋腱板を修復する場合、例えば、適切な大きさに切断することのできるシート形状 [例えば、円形パッチ (patch; 傷当て) 又は矩形パッチ] を用いることが好ましいことがある。補強の強度は好ましくは、腱の膠原線維の方向に平行な方向で最も大きく且つ最も堅いことが望ましい。図1～図4に関し、インプラント10は、ポリマーフォーム要素12と、補強用部材14とを備えている。ポリマーフォーム要素は、連続気泡孔構造の孔13を有するのが好ましい。該インプラントの断面の実質的に中心部に補強用要素が配置されるように例示されているが、補強用材料は、該インプラントの内部の如何なる位置にも配置することができるものと解釈する。更に、図3に示されるように、インプラント中には、ポリマーフォーム要素12a、12b、及び補強用要素14a、14bの各々の1つ以上の層が存在してもよい。ポリマーフォーム要素及び/又は補強用材料の種々の層は、異なる材料で造ることができるものと解釈する。 10

【0023】

図4は、インプラント中にバリア層 (barrier layer; 障壁層) が存在する具体例を例示する。バリア層16は、インプラント10の1つの表面にのみ存在するように例示されているが、該インプラントの頂部表面18と底部表面20のいずれか一方、又はそれらの両方に存在してもよい。 20

インプラント10は、手術室環境内における取扱いの容易性を助長するのに十分であり; しかも、縫合部が引き裂かれることなく受け入れられ且つ保持されることができるのに十分である; 構造的完全性 (structural integrity) と物理的特性とを有していなければならない。十分な強度と物理的特性とは、フォーム要素及び補強用要素を形成するのに使用される材料の選定と、製造方法とによって、インプラント中に創り出される。図5に示されるように、フォーム要素12と補強用要素14とは、該フォーム要素の孔13が、補強用要素14のメッシュの中に入り込んで該補強用要素と互いにかみ合うような具合に、一体化される。該フォーム要素の隣接している諸層の諸壁もまた、それらフォーム層が補強用材料の層によって分離されているか否かに関わらず、又は、それらフォーム層が同一材料で造られているか否か若しくは異なる材料で造られているか否かに関わらず、互いにかみ合う。 30

【0024】

本発明による、多孔質の補強済みエンジニアード (engineered; 工学技術で設計された) 組織インプラント、又は仮設骨組みデバイス (scaffold devices) を造るのに使用することのできる生体吸収性ポリマーには、従来の生体適合性で生体吸収性の諸ポリマーが含まれ、それらポリマーには、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); 蔞酸ポリアルキレン; ポリアミド; チロシン誘導ポリカーボネート; ポリ (イミノカーボネート); ポリオルトエステル; ポリオキサエステル; ポリアミドエステル; アミン基を含有するポリオキサエステル; ポリ (無水物); ポリホスファゼン; ポリ (フマル酸プロピレン); ポリ (エステルウレタン); 生体高分子 (即ち、コラーゲン、エラスチン、生体吸収性デンプン、等の生体高分子); 及び、それらの混合物; から成る群から選ばれるポリマーが含まれる。 40

本明細書及び特許請求の範囲で使用する用語「ポリグリコリド (polyglycolide)」は、ポリグリコール酸を包含するものと解釈する。更に、用語「ポリラクチド (polylactide)」は、L-ラクチドのポリマー; D-ラクチドのポリマー; メソ-ラクチドのポリマー; それらの混合物; 乳酸のポリマー; 及び、乳酸のコポリマーであって、他の成分が50モル%未満の量で存在している該コポリマー; を包含するものと解釈する。

【0025】

現時点で、本発明によるフォームインプラントのフォーム部分を造るのに使用される好ましい吸収性ポリマーの中には、脂肪族ポリエステルがある。脂肪族ポリエステルは、直 50

鎖構造、枝分かれ構造、又は星形構造 (star structure) を有するホモポリマー、コポリマー (ランダム、ブロック、セグメント化、テーパーブロック、グラフト、トリブロック、等) である場合がある。脂肪族のホモポリマー及びコポリマーを造るのに適したモノマーは、乳酸 (L-異性体とD-異性体の両方)、(L-ラクチド、D-ラクチド、及びメソ-ラクチドを包含する) ラクチド、グリコール酸、グリコリド、 ϵ -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)、並びにそれらの組み合わせから成る群から選ばれるが、それらに限定されない。

【0026】

弾性コポリマーもまた、本発明においてとりわけ有用である。適切な弾性コポリマーには、ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) に入れたポリマーの0.1グラム/デシリットル (g/dl) 溶液中、25℃で決定したとき、1.2 (dl/g) 以上、一層好ましくは約1.2 (dl/g) ~ 4 (dl/g)、最も好ましくは約1.4 (dl/g) ~ 2 (dl/g) のインヘレント粘度を有するものが包含される。更に、適切なエラストマーは、高い伸び率と、低いモジュラスとを示し、同時に優れた引張り強度と、優れた回復性とを有している。本発明の好ましい具体例において、フォーム要素が形成されるエラストマーは、(例えば、約200%より大きい、好ましくは約500%より大きい) 伸び率を示す。これらの伸び率及びモジュラスの特性に加えて、適切なエラストマーはまた、約500 psiより大きい (好ましくは、約1000 psiより大きい) 引張り強度と、約50ポンド/インチより大きい (好ましくは、約80ポンド/インチより大きい) 引裂き強度とを有することが望ましい。

【0027】

生体吸収性で生体適合性の典型的なエラストマーには、 ϵ -カプロラクトンと (ポリグリコール酸を包含する) グリコリドとの弾性コポリマーであって、[ϵ -カプロラクトン] 対 [グリコリド] モル比が約35/65~約65/35、一層好ましくは45/55~35/65であるもの； ϵ -カプロラクトンと (L-ラクチド、D-ラクチド、それらの混合物、並びに乳酸のポリマー及びコポリマーを包含する) ラクチドとの弾性コポリマーであって、[ϵ -カプロラクトン] 対 [ラクチド] モル比が約30/70~約95/5、一層好ましくは30/70~45/55又は約85/15~約95/5であるもの；p-ジオキサノン (1,4-ジオキサノン-2-オン) と (L-ラクチド、D-ラクチド、それらの混合物、並びに乳酸のポリマー及びコポリマーを包含する) ラクチドとの弾性コポリマーであって、[p-ジオキサノン] 対 [ラクチド] モル比が約40/60~約60/40であるもの； ϵ -カプロラクトンとp-ジオキサノンとの弾性コポリマーであって、[ϵ -カプロラクトン] 対 [p-ジオキサノン] モル比が30/70~約70/30であるもの；p-ジオキサノンとトリメチレンカーボネートとの弾性コポリマーであって、[p-ジオキサノン] 対 [トリメチレンカーボネート] モル比が約30/70~約70/30であるもの；トリメチレンカーボネートと (ポリグリコール酸を包含する) グリコリドとの弾性コポリマーであって、[トリメチレンカーボネート] 対 [グリコリド] モル比が約30/70~約70/30であるもの；トリメチレンカーボネートと (L-ラクチド、D-ラクチド、それらの混合物、並びに乳酸のポリマー及びコポリマーを包含する) ラクチドとの弾性コポリマーであって、[トリメチレンカーボネート] 対 [ラクチド] モル比が約30/70~約70/30であるもの；並びに、それらの混合物；が包含されるが、それらに限定されない。生体吸収性で生体適合性の典型的なエラストマーは通常、対応するラクトンモノマーの開環重合によるか、又は、対応するヒドロキシ酸の重縮合によるか、又は、これら2つの重合原理体系の組み合わせによって合成することができる。

【0028】

当業者は、ポリマーフォームを形成するための適切なポリマー又はコポリマーの選定が幾つかの因子によって決まることをよく理解するであろう。フォーム要素を形成するのに使用される適切な1種以上のポリマーを選定する上での一層適切な因子には、生体吸収 (又は生体内分解) 速度；生体内の機械性能；細胞の付着、増殖、移動 (migration)、及

び分化に関する、該材料に対する細胞応答；並びに生体適合性；が包含される。該ポリマーの生体外挙動及び生体内挙動にある程度影響を及ぼす他の適切な因子には、化学組成；諸構成要素の空間分布；該ポリマーの分子量；及び結晶化度；が包含される。

材料基体の、体部環境において時宜を得たやり方で吸収する能力は、重要である。しかし、生体内条件下での吸収時間の差異もまた、2種類の異なるコポリマーを組合せるための基礎となることがある。例えば、 ϵ -カプロラクトン及びグリコリドの35/65のコポリマー（比較的速い吸収性のポリマー）は、 ϵ -カプロラクトン及びL-ラクチドの40/60のコポリマー（比較的遅い吸収性のポリマー）と混合して、フォーム要素を形成する。使用する加工技術によって決まるが、2つの構成要素は、不規則に（randomly）相互連結している共連続相（bicontinuous phases）であるか、又は、それら構成要素は、2つの構成要素層の間に十分に一体化した境界面を有する、積層タイプの複合材料の形態の、勾配様構造（gradient-like architecture；傾斜様組織）を有することがある。これらポリマーフォームの微細構造は、組織の所望の解剖学的特徴を再生するか又は修復するように最適化することができ、それは工学技術によって設計されている。

10

20

30

【0029】

1つの具体例において、勾配様構造によって一方の組成物からもう一方の組成物に移行する構造を形成するためには、ポリマー混合物を使用することが望ましい。この勾配様構造を有するフォームは、自然発生組織〔例えば、軟骨（関節軟骨、半月板軟骨、中隔軟骨、気管軟骨、等）、食道、皮膚、硬骨、及び脈管組織〕の構造を修復するか又は再生するためのヒト組織工学（tissue engineering）用途において、とりわけ好都合である。例えば、 ϵ -カプロラクトン-コ（co）-グリコリドのエラストマーを ϵ -カプロラクトン-コーラクチドと（例えば、約5/95のモル比で）混合することによって、軟骨から硬骨への移行に類似する様に、一層柔らかい海綿状材料から一層堅く一層硬質の材料に移行するフォームを形成することができる。明らかなことではあるが、当業者は、類似の勾配効果（gradient effects）のために、又は種々の勾配（例えば、異なる吸収性プロフィル、応力反応プロフィル、又は異なる度合いの弾性）を与えるために、他のポリマー混合物を使用し得ることをよく理解するであろう。加えて、これらのフォーム構成体は、これら独特の組織インプラントから利益を受けることのできる、器官修復の置換方法又は再生方法のために使用することができる。例えば、これらのインプラントは、椎間板（spinal disc；脊椎円板）、頭蓋組織、硬膜、神経組織、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、脾臓、心筋、骨格筋、腱、靱帯、及び胸組織のために使用することができる。

【0030】

本発明の組織インプラントの補強用要素は、通常、凍結乾燥用溶媒に溶けるいずれかの吸収性ポリマーで構成される。ラクチドに富むポリマー及びコポリマーは、とりわけ有用である。この補強用要素は、粒子；繊維製品；シート；不織布；並びに、織物構造、編物構造、ワープされた編物（warped knitted）（即ち、レース様）構造、不織布構造、及び編組み（braided）構造を有する布；を包含するいずれかの形態である場合がある。補強用要素の典型的な具体例は、メッシュ様構造を有する。上記諸構造のいずれかにおいて、該材料の機械的性質は、該材料の密度若しくはテクスチャーを変えることによるか、又は該材料中に粒子を埋め込むことによって変えることができる。補強用要素を造るのに使用する繊維は、モノフィラメント、マルチフィラメントヤーン、糸（threads）、外科縫合糸、ブレード（braids）、又は繊維の束である場合がある。これらの繊維は、いずれかの生体適合性材料〔例えば、ポリラクチド（若しくはポリ乳酸）、ポリカプロラクトン、コポリマー、又はそれらの混合物〕で造ってもよい。1つの具体例において、それら繊維は、95/5モル比のラクチド、グリコリドのコポリマー〔95/5ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）〕で形成する。

40

【0031】

補強用材料はまた、組織の内方成長を可能にする穿孔を有する、薄い穿孔含有弾性シートで形成することもできる。そのようなシートは、ポリ乳酸とポリカプロラクトンとの混合物又はコポリマーで造ることができる。

50

1つの具体例において、補強用材料を形成するフィラメントは、共押出し成形を行なって、シース（sheath；さや）／コア（core；芯）構造を有するフィラメントを造ることができる。そのようなフィラメントは、生体分解性ポリマーのシースであって、もう1つの生体分解性ポリマーで構成される1つ以上のコアを取り囲んでいる該シースを有している。これは、伸張された支持体が、組織の内方成長にとって必要である場合、望ましいことがある。

【0032】

当業者は、本発明の組織インプラントを補強するために、補強用材料の1つ以上の層を用いることができることをよく理解するであろう。加えて、お互いの頂部に、同一の構造及び化学的性質、又は、異なる構造及び化学的性質の生体分解性補強層（例えば、メッシュ）を置いて、優れた機械強度を有する補強済み組織インプラントを造ることができる。

10

これらのフォームを製造するときに伴う諸工程には、凍結乾燥すべきポリマーのための正しい溶媒を選定し、次いで、均質な溶液を調製する工程が包含される。該ポリマー溶液は、次いで、凍結及び真空乾燥のサイクルにかける。凍結工程の段階において該ポリマー溶液は分離され；また、真空乾燥工程において、昇華及び／又は乾燥によって溶媒が除去されて；多孔質のポリマー構造、又は連続気泡多孔質フォームが残される。

【0033】

理想的に使用することのできる適切な溶媒は、該溶媒の凝固点、及び市販の装置によって合理的に得ることのできる凝固点よりも低い温度で高い蒸気圧を有する。

利用することのできる適切なポリマー濃度又は溶媒の量は、各々の系（system）によって変わる。溶液中のポリマーの量は通常、約0.5重量％～約90重量％の範囲で変わることがあり、好ましくは約0.5重量％～約30重量％の範囲で変わる。これは、諸因子（例えば、所定の溶媒におけるポリマーの溶解度、及びフォームにとって望ましい最終特性）によって決まる。

20

【0034】

1つの具体例において、得られるフォームの表面の組成を変性するために、ポリマー溶媒系に固体を添加することができる。添加した粒子が、溶液から分離されて底部表面に沈降する時、発泡ポリマー材料ではなく、添加した固体の組成を有する領域が創り出される。或いは、添加した固体は、結果として得られる組織インプラントの所望の領域（即ち、頂部、側面又は底部の近辺）に一層多く濃縮され、従って、そのような領域の全てにおいて組成変化が生じる。例えば、選定された位置における固体の濃縮は、磁性材料で造られたモールドに入れた溶液に金属固体を添加することによって成し遂げることができる（逆もまた同様である）。

30

種々のタイプの固体をポリマー溶媒系に添加することができる。ポリマー又は溶媒と反応しないタイプの固体が好ましい。添加される固体は通常、約1.0mm未満の平均直径を有し、好ましくは約50～約500 μ mの平均直径を有する。それら固体は、それら固体がポリマー溶媒の混合物の全容量（ここに、全容量％は100容量％に等しい）の約1～約50容量％となるような量で存在するのが好ましい。

【0035】

典型的な固体には、脱灰骨の粒子；リン酸カルシウム粒子；硫酸カルシウム粒子；骨修復のための炭酸カルシウム粒子又はバイオガラス粒子；追加的孔を創り出すための浸出性固体（leachable solids；浸出され得る固体）；並びに、溶媒系に溶けない生体吸収性ポリマーの粒子であって、補強用材料として有用であるか、又はそれらが吸収される孔及び非生体吸収性材料を作り出すのに有用である該生体吸収性ポリマー粒子；が包含されるが、それらに限定されない。

40

【0036】

適切な浸出性固体には、塩（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、酒石酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、等）、生体適合性の単糖類及び二糖類（例えば、グルコース、フルクトース、デキストロース、マルトース、ラクトース、及びスクロース）、多糖類（例えば、デンプン、アルギナート、キトサン）、水溶性タンパク質（例

50

えば、ゼラチン、及びアガロース)のような非中毒性の浸出性物質が包含される。それら浸出性物質は、粒子が、それら粒子の実質的に全てを浸出させるのに十分な時間の間溶解得る溶媒であって、該フォームを溶解せず、且つ、該フォームを悪い方へ変えない該溶媒の中に、該浸出性物質を含有するフォームを浸漬することによって除去することができる。好ましい抽出溶媒は、水であり、最も好ましくは、蒸留された脱イオン水である。該フォームの促進吸収が望まれない限り、浸出プロセスが完了した後、該フォームは、低温及び／又は真空中で乾燥させ、該フォームの加水分解を最小限に抑えることが好ましい。例えば、仮設骨組みを移植した後、浸出性固体の残部が、移植部位に対して治療効果を与えることが可能である場合、任意的ではあるが、移植する前、仮設骨組み(scaffold)から該固体の全てを完全に浸出しないことが望ましいかも知れない。例えば、塩化カルシウムは、血小板を活性化する周知の因子である。塩化カルシウムを含有している仮設骨組みは、血小板凝集を生じさせることができる場合がある。血小板凝集は、トロンビンを追加することなく、成長因子の放出を引き起こす。

10

【0037】

適切な非生体吸収性材料には、生体適合性金属(例えば、ステンレス鋼、コバルトクロム、チタン、及びチタン合金)、並びに生体不活性セラミック粒子(例えば、アルミナ、及びジルコニア)が包含される。更に、非生体吸収性材料には、例えば、ポリエチレン；ポリ酢酸ビニル；ポリエチレンオキシド；ポリ(メタクリル酸メチル)；シリコーン；ポリエチレングリコール；ポリウレタン；ポリプロピレン；天然生体高分子(例えば、セルロース粒子、キチン、及びケラチン)；並びに、フッ素化されたポリマー及びコポリマー(例えば、ポリフッ化ビニリデン)；のようなポリマーから造られた諸粒子が包含される。

20

組織インプラントを放射線不透過性(radio opaque)にする固体(例えば、硫酸バリウム)を添加することも可能である。添加することのできる固体には、組織の再生又は再成長を助長する固体だけでなく、緩衝剤、補強剤、又は気孔率調整剤として作用する固体も包含されることがある。

【0038】

上述のように、本発明の、多孔質で補強された組織インプラントデバイスは、モールドと本発明の補強用要素とから成るモールド装備の中に、適切なポリマー溶液を導入するか、注入するか、又はさもなければ、落とすことによって造る。該モールド装備は、適切な浴の中、又は冷凍棚の上で冷却し、次いで、凍結乾燥させ、そうすることによって、補強されたエンジニアード組織仮設骨組みを与える。フォーム要素を形成する間、ポリマー溶媒系の凍結速度を制御することは重要であると思われる。凍結工程の間に創り出される孔形態の種類は、該溶液の熱力学、凍結速度；該溶液がある温度まで冷却される該温度；該溶液の濃度；及び、均質又は不均質な核生成が生じるか否か；のような諸因子の関数である。当業者は、過度の実験を行なうことなく、それら諸パラメータを容易に最適化することができる。

30

【0039】

必要な一般的製造工程には、ポリマーフォーム及び補強用要素を製造する適切な諸材料を選択する工程が包含される。メッシュ補強用材料を使用する場合、適切なメッシュ密度を選定しなければならない。更に、補強用材料は、モールド中に適切に整列しなければならない；ポリマー溶液は、適切な速度で、且つ、好ましくは適切な角度に傾けたモールドの中に添加して、気泡の形成を最小限に抑えなければならない；しかも、該ポリマー溶液は凍結乾燥しなければならない。

40

メッシュ補強用材料を利用する具体例において、補強用メッシュはある密度範囲を有するのが好都合である。即ち、該メッシュ材料中の開口は、構成体を縫合し得るようにするのに十分密でなければならないが、補強用メッシュ開口を通過する細胞及びフォーム材料の適度の侵入を妨げるほど密であってはならない。補強用要素の全域に渡って適切な結合がなければ、層構造の完全性(integrity)は弱まって、該構成体は脆弱となり、且つ、取り扱いが困難となる。

50

【0040】

不溶性の補強用要素を有する、補強済み吸収性メッシュフォームの仮設骨組みを造るのに現在使用されている諸製造工程の詳細は、前述の特許文献1；及び特許文献2で検討されている。

この開示内容はとりわけ、凍結乾燥用溶媒に溶ける補強用要素を用いるような生体適用性の生体吸収性組織インプラントの製法に関する。

【0041】

この新規な方法には、5つの主要構成要素：即ち、直径に基づいて補強用要素を選定する工程と；補強用要素をアニーリングする工程と；該補強用要素をぴんと張る工程と；処理の間、該補強用要素を強く締め付ける工程と；該補強用要素／溶液の系を予備冷却し、急冷して、凍結乾燥の前、該補強用要素を液体溶媒にさらすことを制限する工程と；が存在する

10

手短に言えば、それらインプラントは、補強用材料を、引伸ばし・締め付け器具の内部に；所望の位置及び所望の方向に；また、必要ならば、加工処理の間、張力を受ける状態に；置くことによって造る。引伸ばし・締め付け器具（stretcher and clamp apparatus）は、次いで、モールド内において、モールド組立て体（mold assembly）を作る。適切な溶媒に入れた所望のポリマー材料の溶液は、これをモールド組立て体に添加する前、予備冷却する。該モールド組立て体もまた予備冷却することができ、該モールド組立て体は、直ちに、該溶媒の溶融点未満に冷却する。最終的に、該モールド組立て体中の溶液は、凍結乾燥して、ポリマーフォーム内に補強用材料が埋め込まれているインプラントを得る。この方法の諸工程の各々は、次のセクションにおいて一層詳しく取り扱う。

20

【0042】

補強用要素の直径は、溶媒に直接晒される補強用材料の表面積の大きさに大きな影響を持っている。一層大きい直径は、溶媒に晒される表面積を減少させる。従って、モノフィラメントの補強用要素は、ヤーンよりも好ましいかも知れない。好ましい具体例において、繊維は、50 μm ～2 mmの範囲の直径を持つ。

凍結乾燥の前、補強用要素をアニーリングすれば、該補強用要素の溶解に対する抵抗が更に増大する。補強用繊維の結晶化レベルを高めるアニーリング計画は、とりわけ有用である。95／5のポリ（ラクチド－コグリコリド）補強用要素に関し、該補強用材料を窒素雰囲気下、120℃で、3時間保持する工程を包含するアニーリングサイクルは、これら構成体を加工処理するのに好ましい方法である。

30

【0043】

補強済みフォームを凍結乾燥する間、可溶性の補強用要素を強く締め付けることは、所望の完全性（integrity）と機械的性質とを備えたインプラントを造るためのもう1つの方法である。補強用材料は、モールド中に置くとき、実質的に平坦であることが好ましい。適度の平面度を確保するための、当該技術で知られている1つの方法は、補強用材料をモールド内部に設置する前、加熱した成形機を用いて該補強用材料（例えば、メッシュ）が平坦になるようにプレスする工程を包含する。本発明の方法は、補強用要素が平坦になるように強く締め付ける引伸ばし・締め付け器具を使用することを包含する。そのような引伸ばし・締め付け器具30は、図6に描く。

40

引伸ばし・締め付け器具30は、内側フレーム及び外側フレーム（32，36）から成る。内側フレーム32は外側表面34を有するのに対して、外側フレーム36は内側表面38を有する。図7に示す通り、メッシュ40が外側フレーム36の内側表面38と内側フレーム32の外側表面34の間で噛み合って固定されるように、メッシュ40は、フレーム（32，36）の間に置く。

【0044】

引伸ばし・締め付け器具30によって、補強用材料は、加工処理の間、平坦に、均等に、且つ、強く締め付けられた状態に保持され、張力を加えることができる。加えて、引伸ばし・締め付け器具30によって、幅広い補強用材料〔それら補強用材料の中の残留応力のためにめくれ上がった（curled）縁を有するものを含む〕を使用することが可能となる。引

50

伸ばし・締付け器具 30 によって与えられるもう 1 つの利点は、異なる高さの引伸ばし器具を用いるか、又はシム (shim; くさび) を用いることによって、フォーム内部にメッシュ 40 を配置する工程を精確に制御し; 且つ、容易に変える; ことができることである。

前記に手短に述べたように、該メッシュに与えられたあるレベルの張力が、補強の強度保持の役目を果たすことができることは、予測されないことではない。この強度保持力は、装填を行なう間、該メッシュに与えられた残留応力によって生じる。引伸ばし・締付け器具から除去した後、そのような張力を保持するためには、張力が掛かっている間、該メッシュをアニーリングすることが好ましい。これは、焼きなまし炉内にメッシュを吊るし、アニーリングの間、該メッシュに荷重をかけることによって達成することができる。アニーリングを行なった後であって、吊るして荷重をかけたメッシュを取り外す前、引伸ばし・締付け器具に固定することができ、その後、続いて、該組立て体は焼きなまし炉から取り去る。荷重の最適レベルは、実験によって決定することができる。

10

【0045】

補強用要素／溶液の系を急冷する工程は、補強用要素の溶解の反応機構 (kinetics) を制御するための重要な工程である。この溶解は、曝露時間と曝露温度の両方によって決まる。これら因子を最小限に抑えるために、最適化した補強用要素の入っている引伸ばし・締付け器具は、予備冷却済みモールド中の予備冷却済み溶媒の中に置いた後、直ちに、急冷する。この急冷工程を加えることによって、補強用繊維の溶媒に対する初期曝露は制限することができる。

20

【0046】

ポリマー溶液を、凍結乾燥の前、モールドに添加する方法もまた、十分な機械的完全性を有する組織インプラントを創り出すための一因となる。メッシュ補強用材料を使用し; 且つ、該補強用材料は、モールド中の所望の深さで方向を合わせて配置する; とすれば、次いで、フォーム要素の諸層の間から気泡を逃がすことのできる方法で、ポリマー溶液を注入する。モールドは所望の角度で傾斜させ; また、注入工程は気泡の形成を最もよく防ぐ制御速度で行なう; ことが好ましい。当業者は、その傾斜角度及び注入速度が多くの変量によって制御されることをよく理解するであろう。モールドは通常、気泡の形成を回避するために、約 1° より大きい角度で傾斜させることが望ましい。加えて、注入速度は、あらゆる気泡が、モールド中に取り込まれるのよりもモールドから逃げるのを可能にするのに十分遅いことが望ましい。

30

補強用要素のための好ましい組成物は、95/5 のポリ (ラクチド-コ-グリコリド) である。以下の諸実施例では、このコポリマーの 2 種の繊維形態: 即ち、 $10 \sim 15 \mu\text{m}$ 程度の直径を持つフィラメントを有するヤーンと、 $125 \mu\text{m}$ の直径を持つモノフィラメントとを使用した。

【0047】

補強用要素としてメッシュ材料を用いる場合、メッシュ開口の密度は、結果として得られる、所望の機械的性質を有する組織インプラントを形成するときの重要な因子である。低密度のメッシュ材料、又は開放編み (open knitted) メッシュ材料が好ましい。メッシュ材料の密度又は「開口度 (openness)」は、コンピュータと連動させたデジタルフォトカメラを用いて評価することができる。1 つの評価において、該メッシュの密度は、「IBM 300 PL コンピュータ」と連動させた「ソニーのデジタルフォトカメラ (Sony digital photocamera) DKC-5000」を備えた「ニコン (Nikon) SMZ-U」ズーム (Zoom) を用いて決定した。メッシュの密度を決定するために、20 倍に拡大した各々のメッシュのセクションのデジタル画像は、「イメージプロ プラス (Image-Pro Plus) 4.0」ソフトウェアを用いて処理した。デジタル画像が、一旦該ソフトウェアによって捕らえられたら、メッシュ中の何もない空間を占める面積が、画像の全面積から減じられるようなやり方で、該画像を処理した。メッシュ密度は、残存しているデジタル画像の割合であると見なした。最も望ましい機械的性質を有しているインプラントは、約 20%~88%、更に好ましくは約 20%~55% の範囲のメッシュ密度を有するインプ

40

50

ラントであることが分かった。この研究において、メッシュは、45%の密度を有するこれら繊維から編んだ。

【0048】

本発明のもう1つの面は、損傷した組織（とりわけ、損傷した軟部組織）を修復する方法によって、生体適合性の組織インプラントを提供することである。該インプラントは、生体適合性ポリマーフォーム要素と、生体適合性補強用部材とを有している。該ポリマーフォーム及び該補強用部材は、同一の溶媒に溶ける。更に、該インプラントは、組織損傷に関する部位の所望の位置に配置する。該インプラントは、組織損傷を構成する損傷の内部、又は損傷の上に配置することができ、また、該インプラントは、損傷の構造（geometry）及び大きさに整合するような大きさ及び形状のものである。

10

図8は、回旋腱板腱52に損傷54のある、患者の肩50を示す。図9に、本発明に従って損傷54を修復する方法を例示する。ここに、インプラント60は、損傷54の上に配置され、適切に固定されている。該インプラントは、締め込み（interference fit）を用いて損傷54の内部か；又は、該インプラントが該組織を補強するようなやり方で、裂け目（tear）を構成する損傷54の近辺に；配置することもできる。また、インプラント60で、損傷54を持つ組織の周囲を包むこともできる。

【0049】

インプラントを損傷部位に固定する段階は、多くの方法によって成し遂げることができる。それら方法には、縫合すること；ステープルで留めること（stapling）；又は、縫合用アンカー、組織留め鉤（tissue tacks）、ダーツ（darts）、ネジ釘、矢（arrows）、及びそれらの組み合わせから成る群から選ばれるデバイス、若しくは接着剤を使用すること；が含まれるが、それらに限定されない。接着剤は、フィブリン接着剤、フィブリンクロット、血小板多血漿、血餅、生物学的適合性接着剤、及びそれらの組み合わせから選ぶことができる。

20

次の諸実施例は、本発明の原理と実施とを例示するものの、それらに限定されない。当業者には、本発明の範囲及び趣旨の範囲内で、更なる多くの具体例が容易に認められるであろう。次の諸実施例の各々によって造られる構成体は、表1による構成体識別コードで示されている。

【0050】

【表 1】

構成体識別コード

95/5 ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)ヤーンメッシュ… アニーリングされず、急冷されなかったもの	YUU	10
95/5 ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)ヤーンメッシュ… アニーリングされず、急冷されたもの	YUQ	
95/5 ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)ヤーンメッシュ… アニーリングされ、急冷されなかったもの	YAU	
95/5 ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)ヤーンメッシュ… アニーリングされ、急冷されたもの	YAQ	
95/5 ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)モノフィラメントメッシュ… アニーリングされず、急冷されなかったもの	MUU	20
95/5 ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)モノフィラメントメッシュ… アニーリングされず、急冷されたもの	MUQ	
95/5 ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)モノフィラメントメッシュ… アニーリングされ、急冷されなかったもの	MAU	
95/5 ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)モノフィラメントメッシュ… アニーリングされ、急冷されたもの	MAQ	

【実施例 1】

【0051】

アニーリングされなかった 95/5 ポリ (ラクチド-コ-グリコリド) ヤーンメッシュであって、急冷されなかったもの及び急冷されたもの (構成体 YUU 及び YUQ) :

この実施例は、現行技術に記述されている方法に従って、また、この研究において記述したやり方 (即ち、ポリマー溶液を添加した後、モールド組立て体を急冷すること) で製造した 95/5 ポリ (ラクチド-コ-グリコリド) メッシュ補強材を用いた三次元エラストマー組織インプラントの製法を記述する。

【0052】

凍結乾燥を行なって、両方の構成体のフォーム要素を形成するためのポリマーの溶液を調製した。1,4-ジオキサンに入れた 60/40 ポリ (ラクチド-コ-カプロラクトン) 5 重量%の溶液を、水浴中に置いたフラスコの中で、60℃で 5 時間間攪拌しながら調製した。該溶液は、円筒濾紙を用いて濾過し、次いで、フラスコ内に貯蔵した。

この実施例の諸構成体の補強材として使用するメッシュは、95/5 ポリ (ラクチド-コ-グリコリド) ヤーンで造った。引伸ばし・締付け器具よりも僅かに大きい寸法 (5 cm×14 cm) に切断した諸メッシュ片は、製造の間に蓄積された異物及び潤滑仕上げ剤を除去するために、ブランソニック超音波クリーナ (Branson Ultrasonic Cleaner) [コネチカット州ダンベリー (Danbury) のブランソン・ウルトラソニックス社 (Branson Ultrasonics Corp.)] を使用する攪拌バッチ洗浄方法を用いて、溶媒精錬を行った (solvent-scoured)。精錬を行うため、該メッシュは、イソプロピルアルコールを満たしたプラスチックトレイの中に置き、該トレイは超音波クリーナの中に入れた。該クリーナの温度は 30℃に維持した。該メッシュは、次いで、超音波クリーナ中で 30 分間攪拌し；脱イオン水で 3 回洗浄し；次いで、脱イオン水を満たしたプラスチックトレイの中で 30 分間再攪拌した。次いで、該メッシュは、プラスチックトレイから取り出して、一晩中、真空下に置いた。次いで、メッシュは、該メッシュをぴんと張った状態且つ平坦に保つのに使用される引伸ばし・締付け器具の中に置いた。引伸ばし・締付け器具中の該メッシュは、次いで、冷たく乾燥した環境に置いた。

【0053】

10

20

30

40

50

次いで、室温のポリマー溶液は、アルミニウムモールド（ $15.3 \times 15.3 \text{ cm}^2$ ）に添加した。各々のモールドの中に、該ポリマー溶液100gを注入して、該溶液がモールドの底部を完全に確実に覆うようにした。急冷されない諸試料（コードYUU）を調製するために、その引伸ばし・締付け器具中のメッシュ片は次いで、モールドの中に配置して、モールド組立て体を形成した。次いで、モールド組立て体は、バーティス・フリーズ・モービル・G・凍結乾燥機（Virtis, Freeze Mobile G freezedryer）〔ニューヨーク州ガーディナ（Gardiner）のバーティス社（Virtis Inc.）〕に移し、次いで、該組立て体は、次のサイクル：（1） -17°C で15分間、（2） -15°C で60分間、（3）真空150ミリトル下、 -5°C で60分間、（4）真空150ミリトル下、 5°C で60分間、（5）真空150ミリトル下、 20°C で60分間、に従って凍結乾燥した。

10

【0054】

急冷された諸試料（コードYUQ）を調製するために、上記の手順に幾つかの部分的変更を行なった。その引伸ばし・締付け器具中のメッシュ片は、アルミニウムモールド中に置き、次いで、液体窒素のトレイの中に沈めて、ポリマー溶液とメッシュとを 10°C 未満に急冷した。該メッシュを取り囲んでいる凍結済みポリマー溶液の入っているモールドは、前述の凍結乾燥機に移し、前述のサイクルに従って凍結乾燥を行なった。

モールド組立て体は、次いで、乾燥機から取り出し、窒素箱の中に一晚中置いた。この加工処理が完了した後、得られた構成体は、モールドから、フォーム／メッシュのシートの形態で慎重に剥ぎ取った。

【0055】

20

この実施例において、急冷工程を行なわない場合、凍結乾燥機が溶媒の凝固点未満に低下する時、かなりの量のヤーンがポリマー溶液に溶解することが分かった。急冷工程を追加した場合、メッシュは、溶媒に対する曝露に耐えて、最終構成体中の補強用要素として存在した。ヤーンの溶解を最小限に抑えるか、又は該溶解を実質的に排除することによって、補強用メッシュの機械強度は実質的に保持されることになり、それによって、補強用インプラントとして使用したとき、十分な機械的性質が与えられる。機械的な試験結果は、以下の実施例5に含まれている。

【実施例2】

【0056】

アニーリングされた95／5ポリ（ラクチド－コ－グリコリド）ヤーンメッシュであって、急冷されなかったもの及び急冷されたもの（構成体YAU及びYAQ）：

30

この実施例は、本実施例において、95／5ポリ（ラクチド－コ－グリコリド）ヤーンメッシュを、加工処理を行なう前、アニーリングを行なったという例外を除き、実施例1と同一である。

洗浄した諸メッシュは、それらメッシュを平坦且つぴんと張った状態に保つのに使用される引伸ばし・締付け器具の中に置いた。そのメッシュ／引伸ばし・締付け器具の組立て体は、次いで、不活性ガスアニーリング炉の中に配置し、次いで、 120°C で3時間の間アニーリングを行なった。残りの実験は、実施例1と同じやり方で行なった：但し、1つのアニーリング済みメッシュは急冷しない状態にし、他のメッシュは急冷した。

【0057】

40

急冷工程を加えることによって、補強用繊維が一層少なく溶解した補強済み構成体が得られることが分かった。急冷工程を行なわない場合、メッシュの領域は、溶媒に溶解し始めることが観察された。アニーリング工程を行なわなかった構成体と比べて改善された機械的特性を有する構成体が、アニーリング工程によって造られた。機械的特性に関する試験は、以下の実施例5に含まれている。

【実施例3】

【0058】

アニーリングされなかった95／5ポリ（ラクチド－コ－グリコリド）モノフィラメントメッシュであって、急冷されなかったもの及び急冷されたもの（構成体MUU及びMUQ）：

50

この実施例においては、マルチフィラメントヤーンの代わりのメッシュを造るために、95/5ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）モノフィラメントを使用したことを除いて、実施例1に記述した手順と同一の手順を使用した。他の唯一の相違は、使用したモールドの寸法であった。この実施例において、1,4-ジオキサンに入れた同一の60/40のポリ（ラクチド-コ-カプロラクトン）溶液5重量%を、一層小さいアルミニウムモールド（15.3×7cm²）の中に注入した。従って、ポリマー溶液40gは、該モールドの底部を完全に覆うのに十分であった。更に、それらメッシュは、実施例1において記述した手順に従って洗浄し；次いで、引伸ばし・締付け器具によって強く締付けた、洗浄済みモノフィラメントメッシュは、ポリマー含有モールドの中に配置した。1つのモールドは、該メッシュを配置した後、凍結乾燥機の棚に直接置き、次いで、実施例1で記述したサイクルに従って、凍結乾燥を行なった。他のメッシュは先ず、モールドを凍結乾燥機の棚に置く前、液体窒素を入れたステンレス鋼トレイの中に該モールドを配置することによって急冷した。凍結した組立て体は、次いで、実施例1で記述したサイクルと同じサイクルに従って、凍結乾燥を行なった。

10

【0059】

急冷工程を加えることによって、補強用モノフィラメントが一層少なく溶解した補強済み構成体を得られることが分かった。急冷工程を行なわないと、メッシュの領域は、溶媒に溶解し始めることが観察された。とは言え、その溶解速度は、急冷工程を行なわないで処理した、実施例1のヤーンの補強済み構成体で観察したものよりも遥かに小さかった。

20

【実施例4】

【0060】

アニーリングされた95/5ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）モノフィラメントメッシュであって、急冷されなかったもの及び急冷されたもの（構成体MAU及びMAQ）：

この実施例において、95/5ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）モノフィラメントメッシュは、加工処理を行なう前、アニーリングを行なったという例外を除き、この実施例は、実施例3とほとんど同じであった。それらメッシュは、実施例1に記述した手順に従って洗浄した。洗浄済みメッシュは、それらメッシュを平坦且つぴんと張った状態に保持するのに使用する引伸ばし・締付け器具の中に配置した。そのメッシュ/引伸ばし・締付け器具の組立て体は、次いで、不活性ガスアニーリング炉の中に配置し、次いで、120℃で3時間の間アニーリングを行なった。1つのアニーリング済みモノフィラメントメッシュは、大きいアルミニウムモールドであって、全ての実施例で使用した1,4-ジオキサンに入れた、60/40ポリ（ラクチド-コ-カプロラクトン）5重量%の溶液（100g）を含有する該モールドの中に配置し；次いで、このモールドは、凍結乾燥機の棚に置き；次いで、実施例1で記述したサイクルに従って凍結乾燥を行なった。他のモノフィラメントメッシュは、小さいアルミニウムモールドであって、1,4-ジオキサンに入れた、60/40ポリ（ラクチド-コ-カプロラクトン）5重量%の溶液（40g）を含有する該モールドの中に配置し；次いで、ポリマー溶液中に浸漬した後、直ちに急冷した。この凍結したモールドは次いで、凍結乾燥機の棚に置き；次いで、実施例1で記述したサイクルに従って凍結乾燥を行なった。

30

急冷工程を加えることによって、補強用要素が一層少なく溶解した補強済み構成体を得られることが分かった。急冷工程を行なわないと、メッシュの領域は、溶媒に溶解し始めることが観察され、補強用要素として作用する能力が低減した。

40

【実施例5】

【0061】

構成体の機械的性質：

この実施例は、実施例1及び実施例2で造った補強用メッシュの機械的性質の試験を記述する。諸構成体の要素を、対照として試験を行った。メッシュの対照は、実施例1に概説する手順に従って洗浄した。

実施例1及び実施例2で記述した諸構成体のピーク負荷は、20ポンドのロードセル（load cell；荷重計）を備えた、インストロン・マシン（Instron Machine）〔マサチュー

50

セッツ州カントン (Canton) のインストロン社 (Instron, Inc.)、モデル 4 5 0 1] を用いて測定した。諸メッシュ対照ははさみで切断したという例外を除き、諸試料は、ダイカッタを用いて 4 0 mm×9. 9 mmに切断した。また、試験を行なう前、各々の試料の厚さを測定した。各々の対照及び構成体タイプの 7 種の試料を測定した。2 0 mmのゲージ長さ、即ち、グリップの間に挟まれる構成体の長さが、実験の開始時に存在するようなそれら試料をつかむのに、ゴム被覆済み表面を有する空気グリップ (pneumatic grips) を使用した。グリップの圧力は、5 0 p s i に設定した。クロスヘッド (cross-head) 速度は、1 インチ／分であった。

【0 0 6 2】

表 2 は、ヤーンメッシュを用いて形成した対照と構成体とのピーク負荷を示す。この表から、アニーリング工程と急冷工程とを行なわないで形成した構成体のピーク負荷は補強しなかったフォームのピーク負荷 (0. 9 ポンド) と同等であることが分かる。急冷工程を加えた場合、ヤーンで補強した構成体の機械的性質は (0. 9 ポンドから 1. 3 ポンドに) 4 4 % 増大する。補強用ヤーンメッシュに予備アニーリングを行なえば、機械的性質は更に改善される (7. 0 ポンド)。急冷工程を行なわないで、アニーリング工程を加えた場合も、機械的性質は改善される (2. 8 ポンド)。とは言え、その改善はあまり大きくはない。

【0 0 6 3】

【表 2】

	ピーク負荷 (ポンド)	STD (ポンド)	数量
対照			
フォーム	0.9	0.26	7
ヤーンメッシュ	12.5	2.13	7
アニーリング済み ヤーンメッシュ	17.0	2.41	4
構成体			
YUU	0.9	0.26	7
YUQ	1.3	0.51	7
YAU	2.8	0.49	7
YAQ	7.0	0.56	7

【実施例 6】

【0 0 6 4】

従来の外科的予備処置を用いた従来のやり方で手術を行うために、患者を用意する。該患者は、回旋腱板のきょく上腱 (supraspinatus tendon) の剥離を包含する軟部組織損傷を持っている。年配患者の腱は細くて変性しており、従って、上腕骨上の挿入部位に腱の端部を再び近似させる (reapproximation) ための従来法は、実施することができない。その腱は変性しているので、固着強度のために、適切なりハビリテーションを行なうことはできないであろう。患者は、従来のやり方で麻酔をかけられ、次いで、手術は、関節鏡検査を行ないながら実施する。

【0 0 6 5】

第 1 の外科手術手順において、本発明のインプラントは、固着を増強させるか又は補強するために使用する。生体吸収性インプラントは、該インプラントの幅が生来の (native) きょく上腱の幅と同一であるか又はその幅よりも僅かに小さいような大きさに切断する

。該インプラントがその腱の変性部分だけでなく該腱の幾らか健常部分にも及ぶようなやり方で、該インプラントの長さは切断する。次いで、該腱の変性部分と健常部分との頂部で、該インプラントを縫合する。次いで、3～5個のドリル穴を有する、一層大きい粗面(tuberosity)の内壁を作る。それら穴の中に、No. 1エチボンド(Ethibond)で覆ったバイオノットレス・ブランド縫合用アンカー(Bioknotless brand suture anchors) [マサチューセッツ州ノーウッド(Norwood)のミテック(Mitek)]のような縫合用アンカーを挿入する。それらアンカーによる縫合は、該腱と該インプラントの両方を通過して、インプラントで補強されたきょく上腱構成体を該腱の初期挿入部位に再び付着させる。

【0066】

更なる外科手術手順において、本発明のインプラントは、該腱に対する伸張器具として使用する。これは、該腱中に過剰の変性が存在する場合、又は該腱中に退縮(retraction)が存在する場合、必要である。インプラントの一方の端部は、非吸収性エチボンド・ブランド縫合材(nonresorbable Ethibond brand sutures) [ニュージャージー州サマビル(Somerville)のエシコン(Ethicon)]を用いて、きょく上腱の健常部分に縫合する。該インプラントは、腱の幅と整合するように；且つ、該腱とその挿入部位の間の隙間を適切に塞ぐように切断する。この場合、該インプラントは、該腱と付着部位の間の橋(bridge)としての機能を果たす。外科的部位は従来の外科手術手技を用いて閉じ、次いで、患者は麻酔を解いて、術後室に送る。

【0067】

本発明の具体的な実施態様は以下の通りである。

(1) ポリマーフォームが生体吸収性である、請求項1に記載のインプラント。

(2) ポリマーフォームが、脂肪族ポリエステル、ポリ(アミノ酸)、蔞酸ポリアルキレン、ポリアミド、チロシン誘導ポリカーボネート、ポリオルトエステル、ポリアミドエステル、並びにそれらのコポリマー及び混合物から成る群から選ばれるポリマーを含有している、請求項1に記載のインプラント。

(3) ポリマーフォームが、約70/30～約55/45の間のモル比を有するポリ(ラクチド-コーカプロラクトン)を含有している、請求項1に記載のインプラント。

(4) ポリマーフォームが、約60/40のモル比を有するポリ(ラクチド-コーカプロラクトン)を含有している、請求項1に記載のインプラント。

(5) ポリマーフォームが、約35/65～約65/35の間のモル比を有するポリ(グリコリド-コーカプロラクトン)を含有している、請求項1に記載のインプラント。

【0068】

(6) ポリマーフォームが、約65/35のモル比を有するポリ(グリコリド-コーカプロラクトン)を含有している、請求項1に記載のインプラント。

(7) ポリマーフォームが、約60/40のモル比を有するポリ(ラクチド-コーカプロラクトン)と、約65/35のモル比を有するポリ(グリコリド-コーカプロラクトン)の混合物を含有している、請求項1に記載のインプラント。

(8) ポリマー補強用部材が、複数個の粒子を含有している、請求項1に記載のインプラント。

(9) ポリマー補強用部材が、少なくとも1枚のシートを含有している、請求項1に記載のインプラント。

(10) ポリマー補強用部材が、少なくとも1種の繊維製品を含有している、請求項1に記載のインプラント。

【0069】

(11) 繊維製品が、モノフィラメントを含有している、上記実施態様(10)に記載のインプラント。

(12) 繊維製品が、マルチフィラメントヤーンを含有している、上記実施態様(10)に記載のインプラント。

(13) マルチフィラメントヤーンが、少なくとも2本のフィラメントを含有している、上記実施態様(12)に記載のインプラント。

10

20

30

40

50

(14) 繊維製品が、メッシュを含有している、上記実施態様(10)に記載のインプラント。

(15) 繊維製品が、ブレード(braid; ひも)を含有している、上記実施態様(10)に記載のインプラント。

【0070】

(16) 繊維製品が、外科縫合糸を含有している、上記実施態様(10)に記載のインプラント。

(17) 繊維製品が、織物を含有している、上記実施態様(10)に記載のインプラント。

(18) 繊維製品が、編物を含有している、上記実施態様(10)に記載のインプラント。 10

(19) 繊維製品が、不織布を含有している、上記実施態様(10)に記載のインプラント。

(20) メッシュが、モノフィラメントを含有している、上記実施態様(14)に記載のインプラント。

【0071】

(21) ブレードが、モノフィラメントを含有している、上記実施態様(15)に記載のインプラント。

(22) モノフィラメントが、約50～約2000 μm の間の直径を有している、上記実施態様(11)に記載のインプラント。 20

(23) メッシュが、約20%～約88%のメッシュ密度を有している、上記実施態様(13)に記載のインプラント。

(24) メッシュが、約20%～約55%のメッシュ密度を有している、上記実施態様(13)に記載のインプラント。

(25) ポリマー補強用部材が、生体吸収性ポリマーを含有している、請求項1に記載のインプラント。

【0072】

(26) ポリマー補強用部材が、脂肪族ポリエステル、ポリ(アミノ酸)、髒酸ポリアルキレン、ポリアミド、チロシン誘導ポリカーボネート、ポリオルトエステル、ポリアミドエステル、並びにそれらのコポリマー及び混合物から成る群から選ばれるポリマーを含有している、請求項1に記載のインプラント。 30

(27) ポリマー補強用部材が、重合したラクチドとグリコリドのコポリマーを含有するメッシュを含有している、請求項1に記載のインプラント。

(28) ポリマー補強用部材が、95/5のモル比のポリ(ラクチド-コグリコリド)を含有するメッシュを含有している、請求項1に記載のインプラント。

(29) ポリマーフォームが、連続気泡構造を有している、請求項1に記載のインプラント。

(30) ポリマーフォームが、独立気泡構造を有している、請求項1に記載のインプラント。

【0073】

(31) モールドの空洞の中の補強用部材を、特定の配置で配列する工程を更に包含する、請求項2に記載の方法。 40

(32) 補強用部材は、モールドの空洞の中に配置する前、アニーリングを行なう、請求項2に記載の方法。

(33) 補強用部材は、モールドの空洞の中に配置する前、張力を加える、請求項2に記載の方法。

(34) モールドは、該モールドの空洞の中に補強用部材を配置する前、溶媒の凝固点未満まで冷却する、請求項2に記載の方法。

(35) フォーム形成性ポリマー又は溶媒と反応しない固体を溶液に添加する、請求項2に記載の方法。 50

【0074】

(36) 固体は、脱灰骨 (demineralized bone)、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、及び炭酸カルシウムから成る群から選ばれる粒子を含有する、上記実施態様 (35) に記載の方法。

(37) 固体は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、酒石酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、グルコース、フルクトース、デキストロース、マルトース、ラクトース、スクロース、デンプン、アルギン酸塩、キトサン、及びアガロースから成る群から選ばれる部分を含有する、上記実施態様 (35) に記載の方法。

(38) 固体は、ステンレス鋼、コバルトクロム、チタン、チタン合金、アルミナ、及びジルコニアから成る群から選ばれる部分を含有する、上記実施態様 (35) に記載の方法 10

(39) 固体は、ポリエチレン、ポリ酢酸ビニル、ポリエチレンオキシド、ポリメチルメタクリレート、シリコーン、ポリエチレングリコール、ポリウレタン、セルロース、キチン、ケラチン、及びフッ素化ポリマーから成る群から選ばれる部分を含有する、上記実施態様 (35) に記載の方法。

(40) ポリマーフォームは、生体吸収性ポリマーである、請求項 2 に記載の方法。

【0075】

(41) ポリマーフォームは、脂肪族ポリエステル、ポリ (アミノ酸)、蔞酸ポリアルキレン、ポリアミド、チロシン誘導ポリカーボネート、ポリオルトエステル、ポリアミドエステル、並びにそれらのコポリマー及び混合物から成る群から選ばれるポリマーを含有している、請求項 2 に記載の方法。 20

(42) ポリマー補強用部材は、生体吸収性ポリマーを含有する、請求項 2 に記載の方法。

(43) ポリマー補強用部材は、脂肪族ポリエステル、ポリ (アミノ酸)、蔞酸ポリアルキレン、ポリアミド、チロシン誘導ポリカーボネート、ポリオルトエステル、ポリアミドエステル、並びにそれらのコポリマー及び混合物から成る群から選ばれるポリマーを含有している、請求項 2 に記載の方法。

(44) インプラントは、組織損傷を構成する損傷の内部に配置する、請求項 3 に記載の方法。

(45) インプラントは損傷の上に配置する、上記実施態様 (44) に記載の方法。 30

【0076】

(46) インプラントは、該インプラントが損傷の構造及び寸法に整合する (matches; ぴったり合う) ような寸法及び形状のものである、上記実施態様 (44) に記載の方法。

(47) インプラントは、締まり嵌め (interference fit) を用いて、損傷の内部に配置する、上記実施態様 (44) に記載の方法。

(48) インプラントは、該インプラントが組織を補強するようなやり方で、裂け目 (tear) を構成する損傷の近辺に配置する、上記実施態様 (44) に記載の方法。

(49) インプラントは、損傷を有する組織の周囲に巻き付ける、上記実施態様 (44) に記載の方法。

(50) 発泡ポリマー及びポリマー補強用部材は、生体吸収性ポリマーを有する、請求項 3 に記載の方法。 40

【0077】

(51) インプラントは、縫合することによって、損傷部位に固定する、請求項 3 に記載の方法。

(52) インプラントは、ステープルで留めることによって、損傷部位に固定する、請求項 3 に記載の方法。

(53) インプラントは、接着剤を使用することによって、損傷部位に固定する、請求項 3 に記載の方法。

(54) インプラントは、縫合用アンカー (suture anchors)、組織留め鉤 (tissue tacks)、ダーツ (darts)、ネジ釘、矢 (arrows)、及びそれらの組み合わせから成る群から 50

選ばれるデバイスを使用することによって、損傷部位に固定する、請求項 3 に記載の方法。

(55) 接着剤は、フィブリン接着剤 (fibrin glues)、フィブリンクロット (fibrin clots)、血小板多血漿、血小板乏血漿、凝血塊、生物学的適合性接着剤、及びそれらの組み合わせから成る群から選ぶ、上記実施態様 (53) に記載の方法。

(56) 損傷組織は軟部組織を有する、請求項 3 に記載の方法。

(57) モールドは、該モールドの空洞の中に補強用部材を配置する前、25℃未満に冷却し；該モールドの空洞に溶液を添加する前、25℃未満であるが該溶液の凝固点より高い温度に該溶液を予備冷却する、請求項 2 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

10

【0078】

【図 1】 本発明の補強組織インプラントの斜視図である。

【図 2】 図 1 の組織インプラントデバイスの断面図である。

【図 3】 本発明の組織インプラントのもう 1 つの具体例の断面図である。

【図 4】 本発明の組織インプラントの更にもう 1 つの具体例の断面図である。

【図 5】 本発明によるインプラントの切片の走査電子顕微鏡写真である。

【図 6】 本発明の組織インプラントを製造する間、補強用メッシュを平坦に、水平に、及び張力を加えた状態に保持するために使用される、引伸ばし・締付け器具の分解斜視図である。

【図 7】 メッシュ補強材を保持している、図 6 の引伸ばし・締付け器具の図である。

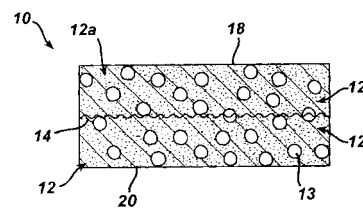
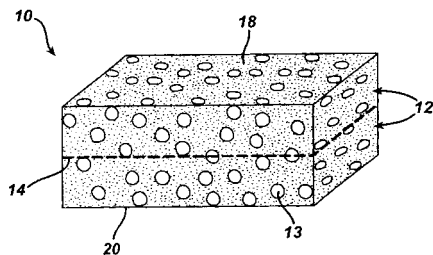
20

【図 8】 回旋腱板の腱が剥離している、患者の肩の具体例である。

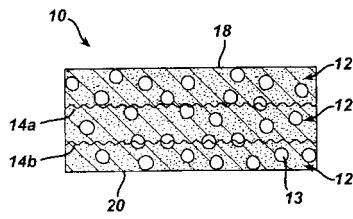
【図 9】 回旋腱板の腱の剥離を修復するために患者の肩に移植されている、本発明のインプラントデバイスの具体例である。

【図 1】

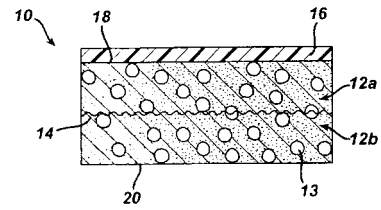
【図 2】



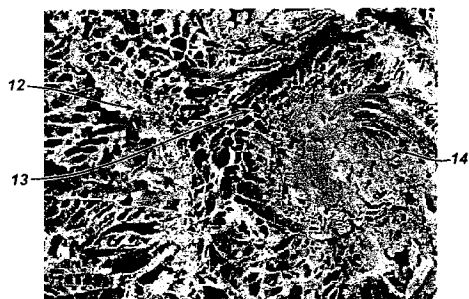
【図 3】



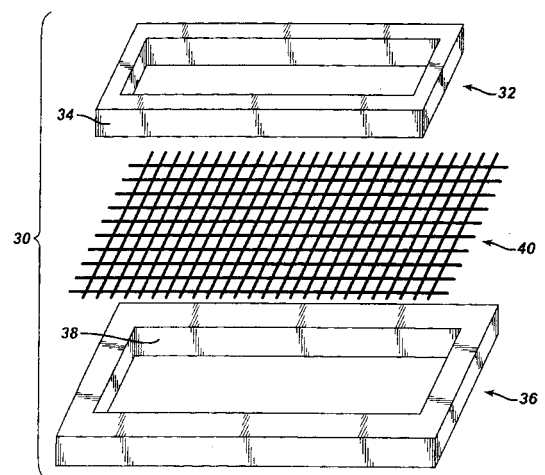
【図 4】



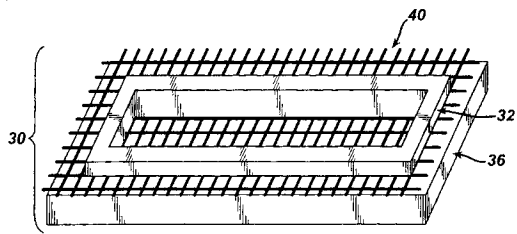
【図 5】



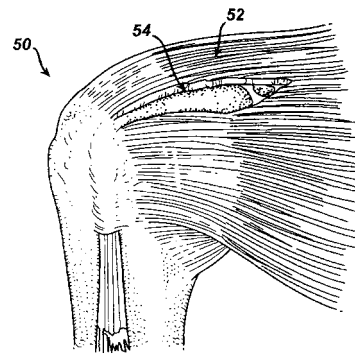
【図 6】



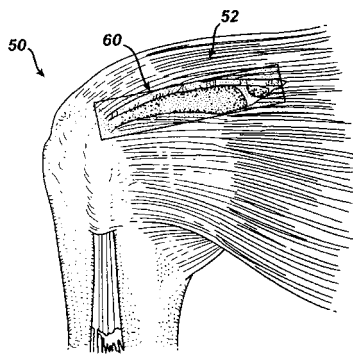
【図 7】



【図 8】



【図 9】



フロントページの続き

- (51)Int.Cl.⁷ F I テーマコード (参考)
A 6 1 M 1/10 A 6 1 F 2/22
- (72)発明者 イクスー・チュン
アメリカ合衆国、0 8 8 2 2 ニュージャージー州、ヒルズボロー、レッドウッド・テラス 6
- (72)発明者 デニス・ディー・ジャミオルコースキ
アメリカ合衆国、0 7 8 5 3 ニュージャージー州、ロング・バレー、フォーンリッジ・ドライブ
2 0
- (72)発明者 ケリー・アール・ブラウン
アメリカ合衆国、0 8 8 4 4 ニュージャージー州、ヒルズボロー、ブルバード・1 0、アパー
トメント・1 4 6、トライアングル・ロード 2 9 8
- (72)発明者 ジュリア・ホワン
アメリカ合衆国、0 1 7 7 8 マサチューセッツ州、ウェイランド、ライス・スプリング・レーン
1 5
- (72)発明者 フランコイス・ビネット
アメリカ合衆国、0 2 1 8 8 マサチューセッツ州、ウェイマウス、シェリックス・ファーム・ロ
ード 4 5
- (72)発明者 モラ・キャロライン・メリカン
アメリカ合衆国、0 8 8 0 7 ニュージャージー州、ブリッジウォーター、ジョンソン・サークル
2 7 0 1
- F ターム(参考) 4C081 AB01 AB04 AB11 AB18 AC02 BA13 CA161 CA171 CA201 CA211
CA241 CB051 CC01 DA01 DA02 DA04 DA05 DA12 DB03 EA02
EA13
4C097 AA01 AA14 AA20 AA21 AA23 AA26 BB01 BB10 CC05 DD01
DD14 EE07 EE08 EE12 EE19 FF01 FF03 FF17 MM02 MM03
MM04 MM05 MM08

【外国語明細書】
2004267777000001.pdf