

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4197159号  
(P4197159)

(45) 発行日 平成20年12月17日(2008.12.17)

(24) 登録日 平成20年10月10日(2008.10.10)

(51) Int.Cl.

A 61 F 2/08 (2006.01)

F 1

A 61 F 2/08

請求項の数 15 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2003-513456 (P2003-513456)  
 (86) (22) 出願日 平成14年7月15日 (2002.7.15)  
 (65) 公表番号 特表2004-522555 (P2004-522555A)  
 (43) 公表日 平成16年7月29日 (2004.7.29)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2002/022364  
 (87) 國際公開番号 WO2003/007847  
 (87) 國際公開日 平成15年1月30日 (2003.1.30)  
 審査請求日 平成16年11月26日 (2004.11.26)  
 (31) 優先権主張番号 60/305,786  
 (32) 優先日 平成13年7月16日 (2001.7.16)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 09/918,116  
 (32) 優先日 平成13年7月30日 (2001.7.30)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 501384115  
 デピュイ・プロダクツ・インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国インディアナ州46581  
 ワーソー・オーソピーディックドライブ7  
 OO  
 (74) 代理人 100088605  
 弁理士 加藤 公延  
 (72) 発明者 ブラウン・ローラ・ジーン  
 アメリカ合衆国、08690 ニュージャージー州、ハミルトン・スクエア、ギャリーニ・ドライブ 14

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】混成の生物学的合成の生体吸収性支持骨格材料

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

生体プロテーゼ装置において、  
 小腸、胃、膀胱、消化管、呼吸器、および生殖器の粘膜下組織ならびに肝臓基底膜から選択された E C M 材料の層であって、第 1 の表面を有してあり、組織の内部成長および再造形のための支持骨格として作用する E C M 材料の層と、

第 1 の表面を有してあり、三つの相異なる軸に沿って纖維が配された三次元的な纖維質材料を含む、三次元的に機械的強度を賦与するための合成部分と、  
 を備えており、

前記 E C M 層の第 1 の表面が前記合成部分の第 1 の表面に連結されている、生体プロテーゼ装置。

10

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の生体プロテーゼ装置において、

前記 E C M 層が S I S 層を含む、生体プロテーゼ装置。

## 【請求項 3】

請求項 2 に記載の生体プロテーゼ装置において、

前記 S I S 層が一体に積層化されている複数の S I S 部材片を含む、生体プロテーゼ装置。

## 【請求項 4】

請求項 3 に記載の生体プロテーゼ装置において、

20

前記積層化した S I S 部材片が孔あけ処理されている、生体プロテーゼ装置。

**【請求項 5】**

請求項 2～4 のいずれかに記載の生体プロテーゼ装置において、

前記 S I S 層が S I S 部材片の織り状のメッシュ材料を含む、生体プロテーゼ装置。

**【請求項 6】**

請求項 1～5 のいずれかに記載の生体プロテーゼ装置において、

前記纖維質材料が P L A 、 P G A 、 P C L 、 P D O 、 T M C 、 P V A 、これらのコポリマー、およびこれらの混合物から成る群から選択される生体吸収性の材料である、生体プロテーゼ装置。

**【請求項 7】**

10

請求項 1～6 のいずれかに記載の生体プロテーゼ装置において、

前記合成部分が合成発泡体を含み、当該合成発泡体が、20～400 μm のサイズの隙間を有する、生体プロテーゼ装置。

**【請求項 8】**

請求項 7 に記載の生体プロテーゼ装置において、

前記隙間が、前記合成発泡体の体積の 70～95 % を占める、生体プロテーゼ装置。

**【請求項 9】**

請求項 7 または 8 に記載の生体プロテーゼ装置において、

前記 E C M 層が孔あけ処理されており、前記合成発泡体が前記 E C M 層の中の孔の中に侵入している、生体プロテーゼ装置。

20

**【請求項 10】**

請求項 1～9 のいずれかに記載の生体プロテーゼ装置において、

第 2 の表面を有しており、合成発泡体を含む第 2 の三次元的な合成部分をさらに備え、

前記 E C M 層が、前記第 1 の表面の反対側に第 2 の表面を有し、当該第 2 の合成部分の第 2 の表面が当該 E C M 層の第 2 の表面に連結されている、生体プロテーゼ装置。

**【請求項 11】**

請求項 1～10 のいずれかに記載の生体プロテーゼ装置において、

生体活性物質、生物学的に誘導されている物質、細胞、生物学的な潤滑剤、生体相容性の無機材料、および生体相容性の合成ポリマーから成る群から選択される付加的な外因性の物質をさらに含有している、生体プロテーゼ装置。

30

**【請求項 12】**

生体プロテーゼ装置において、

第 1 の表面を有しており、小腸、胃、膀胱、消化管、呼吸器、および生殖器の粘膜下組織ならびに肝臓基底膜から選択された、組織の内部成長および再造形のための支持骨格として作用する E C M 材料の非微粒子状のシートと、

第 1 の表面を有しており、合成発泡体を含む、三次元的に機械的強度を賦与するための三次元的な合成部分と

を備えており、

当該 E C M シートの第 1 の表面が、当該三次元的な合成部分の第 1 の表面に連結されている、生体プロテーゼ装置。

40

**【請求項 13】**

生体プロテーゼ装置を作成するための方法において、

第 1 の表面を有する E C M 材料の層を供給する工程と、

ポリマー溶液および前記 E C M 層を、金型内に、当該ポリマー溶液を前記 E C M 材料の第 1 の表面に接触させて配置することにより組立体を作成する工程であって、前記ポリマーが凍結乾燥時に発泡体を形成するように選択されている、工程と、

前記組立体を凍結乾燥する工程と  
を含む方法。

**【請求項 14】**

請求項 13 に記載の方法において、

50

前記 E C M 材料が一体に積層化されている複数の S I S 層を含む、方法。

【請求項 15】

請求項 13 または 14 に記載の方法において、

前記ポリマー溶液が P C L 、 P L A 、 P G A 、 P D O 、 T M C 、 P V A 、これらのコポリマー、およびこれらの混合物から成る群から選択される、方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の内容の開示】

【0001】

関連出願に対するクロス・リファレンス

同時係属の「メニスカス・リジェネレーション・デバイス・アンド・メソッド (Meniscus Regeneration Device and Method)」を発明の名称とする米国特許出願第 10 / 195, 794 号 (代理人明細書番号第 265280 - 71141 号, D E P - 745)、「デバイシーズ・フロム・ナチュラリー・オカーリング・バイオロジカリー・デライブド・マテリアルズ (Devices from Naturally Occurring Biologically Derived Materials)」を発明の名称とする米国特許出願第 10 / 195, 719 号 (代理人明細書番号第 265280 - 71142 号, D E P - 748)、「カーテイレイジ・リペア・アパレイタス・アンド・メソッド (Cartilage Repair Apparatus and Method)」を発明の名称とする米国特許出願第 10 / 195, 347 号 (代理人明細書番号第 265280 - 71143 号, D E P - 749)、「ユニタリー・サージカル・デバイス・アンド・メソッド (Unitary Surgical Device and Method)」を発明の名称とする米国特許出願第 10 / 195, 344 号 (代理人明細書番号 D E P - 750)、「ハイブリッド・バイオロジック / シンセチック・ポーラス・エクストラセラル・マトリクス・スキヤフォルド (Hybrid Biologic/Synthetic Porous Extracellular Matrix Scaffolds)」を発明の名称とする米国特許出願第 10 / 195, 341 号 (代理人明細書番号第 265280 - 71144 号, D E P - 751)、「カーテイレイジ・リペア・アンド・リジェネレーション・デバイス・アンド・メソッド (Cartilage Repair and Regeneration Device and Method)」を発明の名称とする米国特許出願第 10 / 195, 606 号 (代理人明細書番号第 265280 - 71145 号, D E P - 752)、「ポーラス・エクストラセラル・マトリクス・スキヤフォルド・アンド・メソッド (Porous Extracellular Matrix Scaffold and Method)」を発明の名称とする米国特許出願第 10 / 195, 354 号 (代理人明細書番号第 265280 - 71146 号, D E P - 747)、「カーテイレイジ・リペア・アンド・リジェネレーション・スキヤフォルド・アンド・メソッド (Cartilage Repair and Regeneration Scaffolds and Method)」を発明の名称とする米国特許出願第 10 / 195, 334 号 (代理人明細書番号第 265280 - 71180 号, D E P - 763)、および「ポーラス・デリバリー・スキヤフォルド・アンド・メソッド (Porous Delivery Scaffold and Method)」を発明の名称とする米国特許出願第 10 / 195, 633 号 (代理人明細書番号第 265280 - 71207 号, D E P - 762) に対してクロス・リファレンスが行なわれており、これらのそれぞれは本特許出願と同一の譲受人に譲渡されており、これらのそれぞれは本特許出願と同時に出願されていて、これらのそれぞれは本明細書に参考文献として含まれる。

【0002】

発明の分野

本発明は生体プロテーゼに関連しており、特に、結合組織の修復および置換のための生体プロテーゼの使用方法に関連している。特に、本発明は合成部分および異種動物組織により作成されている複合生体プロテーゼ装置の使用方法に関連している。

【0003】

発明の背景および概要

現在において、小腸粘膜下組織 (S I S) の種々の特徴および特性を詳細に記載している多数の特許および公告が存在している。例えば、本明細書に参考文献として含まれている米国特許第 5, 352, 463 号、同第 4, 902, 508 号、同第 4, 956, 17

10

20

30

40

50

9号、同第5, 281, 422号、同第5, 372, 821号、同第5, 445, 833号、同第5, 516, 533号、同第5, 573, 784号、同第5, 641, 518号、同第5, 645, 860号、同第5, 668, 288号、同第5, 695, 998号、同第5, 711, 969号、同第5, 730, 933号、同第5, 733, 868号、同第5, 753, 267号、同第5, 755, 791号、同第5, 762, 966号、同第5, 788, 625号、同第5, 866, 414号、同第5, 885, 619号、同第5, 922, 028号、同第6, 056, 777号、およびPCT国際公開第WO 97/37613号を参照されたい。SISは、種々の形態で、クック・バイオテック・インコーポレイテッド社(Cook Biotech Incorporated)(ブルーミントン、インディアナ州)から市場において入手可能である。さらに、カーランド(Kurland)に発行されている米国特許第4,400,833号および国際公開番号第WO 00/16822号を有するPCT特許公開は種々の生体プロテーゼに関連している情報を提供しており、これらもまた本明細書に参考文献として含まれる。  
10

## 【0004】

組織の修復および再生のための支持骨格材料を供給するために天然に発生する種々の細胞外基質(ECMs)を使用することも知られている。このようなECMの一例が小腸粘膜下組織(SIS)である。SISは解剖学的な多様な欠損部分および外傷的な傷害部分を修復、支持、および安定化するために用いられてきた。市場において入手可能なSIS材料は人間の種々の軟質組織の中に移植された時にその宿主の種々の品質を再造形するブタの小腸粘膜下組織から由来している。さらに、種々のSIS材料が宿主細胞の増殖を容易にして組織の再造形を支援する三次元の微小構造および生物化学的組成を有する自然な基質を供給することが教示されている。このようなオアシス(Oasis)材料およびサージシス(Surgisis)材料を含むSIS製品がインディアナ州ブルーミントンのクック・バイオテック社(Cook Biotech)から市場において入手可能である。  
20

## 【0005】

レストア・オーソバイオロジック・インプラント(RESTORE Orthobiologic Implant)として呼ばれているSIS製品がインディアナ州ウォーソーのデピュイ・オーソピーディックス社(DePuy Orthopaedics, Inc.)から入手可能である。このデピュイ社の製品は回旋腱板手術中における使用について説明されており、回旋腱板の腱をそれ自体で再生可能にする吸収可能なまたは吸収性の基質として提供されている。このレストア・インプラントは洗浄、消毒、および滅菌処理したブタの小腸粘膜下組織から由来している。小腸粘膜下組織(SIS)は種々の膠原性タンパク質により主に構成されている天然に発生するECMとして説明されている。さらに、種々の増殖因子、グリコスアミノグリカン等の異なる別の生物学的分子もまたSIS中において確認されている。例えば、ホッデ(Hodde)他、ティシュー・エンジニアリング(Tissue Eng.), 2(3)巻、209頁~217頁、(1996年)、ボイチク・ハ・ビン(Voytik-Harbin)他、ジャーナル・オブ・セル・バイオケミストリー(J. Cell Biochem.), 67巻、478頁~491頁、(1997年)、マックファーソン(McPherson)およびバディラック(Badylak), ティシュー・エンジニアリング(Tissue Eng.), 4(1)巻、75頁~83頁、(1998年)、ホッデ(Hodde)他、エンドセリアム(Endothelium), 8(1)巻、11頁~24頁、(2001年)、ホッデ(Hodde)およびハイレス(Hiles), ウンヅ(Wounds), 13(5)巻、195頁~201頁、(2001年)、ハースト(Hurst)およびボナー(Bonner), ジャーナル・オブ・バイオマテリアル・サイエンティ・ポリム(J. Biomater. Sci. Polym.), 12(11)版、1267頁~1279頁、(2001年)、ホッデ(Hodde)他、バイオマテリアル(Biomaterial), 23(8)巻、1841頁~1848頁、(2002年)、およびホッデ(Hodde), ティシュー・エンジニアリング(Tissue Eng.), 8(2)巻、295頁~308頁、(2002年)を参照されたく、これらの全てが本明細書に参考文献として含まれる。種々の動物体における7年間にわたる症状発現前試験において、上記の移植片からその宿主への感染の伝達の発生が全く無く、上記SIS材料は免疫系における全身系の活性を減少しなかった。例えば、アルマン(Allman)他、トランス  
40  
50

プラント(Transplant), 17(11)巻, 1631頁~1640頁, (2001年)、およびアルマン(Allman)他, ティシュー・エンジニアリング(Tissue Eng.), 8(1)巻, 53頁~62頁, (2002年)を参照されたい。

#### 【0006】

小腸の粘膜下組織は入手可能ではあるが、別のECMの供給源も組織再造形において有効であることが知られている。これらの供給源は、胃、膀胱、消化管、呼吸器、または生殖器の粘膜、あるいは肝臓の基底膜を含むがこれらに限らない。例えば、本明細書に参考文献として含まれる米国特許第6,379,710号、同第6,171,344号、同第6,099,567号、同第および同第5,554,389号を参照されたい。さらに、上記SISは大抵の場合にブタから由来しているが、これらの種々の粘膜下組織材料はウシおよびヒツジの供給源を含むブタ以外の供給源から由来または誘導できる。加えて、このようなECM材料はまた当該ECM材料を誘導する供給源および剥離方法等のような種々の要因により決まる層状筋粘膜、筋性粘膜、粘膜固有層、緻密層および/またはその他の組織材料の種々の部分的な層を含むこともできる。

#### 【0007】

本発明の目的において、上記ECMを洗浄、剥離、および/または粉碎すること、あるいは、当該ECM内におけるコラーゲン線維を架橋することまで天然に発生するECMの定義に含まれる。また、天然に発生するECMから1種類以上の補助成分を完全にまたは部分的に除去することもこの天然に発生するECMの定義に含まれる。しかしながら、ECMにおける天然コラーゲンまたはその他の成分または補助成分を分離および精製してこのECMにおける精製された天然コラーゲンまたはその他の成分または補助成分から基質材料を再形成することは天然に発生するECMの定義に含まれない。また、上記SISについて言及しているが、別の天然に発生するECM(例えば、胃、膀胱、消化管、呼吸器、および生殖器の粘膜下組織、および肝臓基底膜)、および同類の供給源(例えば、ウシ、ブタ、ヒツジ等)もまた本発明の開示の範囲内に含まれることが理解されると考える。従って、本特許出願においては、上記用語の「天然に発生する細胞外基質(naturally occurring extracellular matrix)」または「天然に発生するECM(naturally occurring ECM)」は既に洗浄、消毒、滅菌処理、および随意的に架橋されている細胞外基質材料を意味することを目的としている。さらに、これらの用語の「天然に発生する細胞外基質」および「天然に発生するECM」は本特許出願と同時に出願されている「ポーラス・デリバリー・スキヤフォルド・アンド・メソッド(Porous Delivery Scaffold and Method)」(代理人明細書番号第265280-71207号、DEP-762)を発明の名称とする同時係属の米国特許出願第10/195,633号において記載されているように調製されているECM発泡体材料を含むことも目的としている。

#### 【0008】

現在において、例えば、韌帯および腱等のような種々の組織を補強および/または再構成する多くの方法が存在している。このような組織の断裂または破断した端部を縫合することはその傷害を受けた組織に対して機能を回復するための一つの方法である。さらに、縫合線もまた合成で非生体吸収性のまたは生体吸収性の種々の材料の使用により補強することができる。また、組織が患者の身体における別の部位から採取される自家移植術も軟質組織再構成の別の手段である。さらに別の修復または再構成の手段が自家移植術により達成可能であり、この場合には、同一種のドナーからの組織が用いられる。さらに別の軟質組織の修復または再構成の手段は異種移植術による手段であり、この場合には、異なる種のドナーからの組織が用いられる。

#### 【0009】

本発明により、軟質組織の結合、補強、および/または再構成のための生体プロテーゼ装置が提供されている。この生体プロテーゼ装置は組織層および当該組織層に連結している合成部分を含むように形成されているSISまたはその他のECM材料を備えている。この組織層は脱水することも可能である。

#### 【0010】

10

20

30

40

50

一例の実施形態において、上記生体プロテーゼ装置におけるSIS部分はSIS材料の上部組織層および当該上部組織層に連結しているSIS材料の下部組織層を含む。また、上記生体プロテーゼ装置における合成部分は上記SIS部分における上部組織層と下部組織層との間に延在するように位置決めされている纖維の列を含む。これらの纖維は上記SIS部分の長さLに沿って互いに離間した同一平面上の関係で延在するように位置決めされている。また、これらの纖維はそれぞれがある長さL2を含むように形成されており、この場合のL2は上記Lよりも長く、各纖維の外側の端部が上記SIS部分から延出して上記生体プロテーゼ装置をその周囲の軟質組織に対して固定するようになっている。

## 【0011】

例示として、別の実施形態において、上記生体プロテーゼ装置における上記合成の補強部分は上記SIS部分と同一の長さLを定めるように形成されているメッシュ部材を含むか、上記SIS部分に連結している本体部分および当該本体部分に連結していて上記SIS部分の長さLおよび幅Wから延出して上記生体プロテーゼ装置をその周囲の軟質組織に対して固定するための材料をさらに供給するように位置決めされている外側ウイング部材を有しているメッシュ部材を含むことができる。

## 【0012】

上記装置における合成の補強部分は一次元的（纖維の補強用）または二次元的（纖維またはメッシュ材料の補強用）な構造の機械的完全性を高める。さらに、半月板または関節の軟骨または種々の円板組織等のような組織の修復の場合には、移植後に存在することになる剪断力に耐えるために三次元的な構造の完全性が望まれる。従って、本特許出願における一例の実施形態において、上記装置における吸収性の合成部分は三次元的に機械的強度を賦与するための三次元的な形態である。さらに、この吸収性の合成部分は、例えば、纖維質の不織構造体または三次元的な織り状のメッシュ材料とすることができます。

## 【0013】

また、腱、靭帯、または筋膜等のような特定の別の種類の組織の修復の場合には、三次元における組織の浸潤および修復が望ましいが、その移植片の三次元的に高められた機械的な完全性は必ずしも必要ではない。従って、本発明の別の実施形態はSIS部分および吸収性の合成発泡体を備えている複合装置である。この吸収性の合成発泡体は、一例において、上記装置のSIS部分の特性を超える崩壊特性を有している生体相容性のポリマーにより作成されている。この場合に、上記装置のSIS部分はこの製品の初期的な縫合可能性を与えており、上記合成発泡体は高められた組織浸潤のための三次元的に増大された表面積を与えている。さらに別の実施形態において、上記合成発泡体は65/35のポリグリコール酸/ポリカプロラクトン、または60/40のポリ乳酸/ポリカプロラクトン、またはこれらの2種類の材料の50:50の混合物により作成されている。

## 【0014】

上記複合装置におけるECM部分は单一の水和したSISのシートとして供給できる。あるいは、このSISの単一シートは凍結乾燥（フリーズ-ドライ）処理されている。このような処理により、このSISシートに対して高められた多孔性が与えられて、組織の内部成長を可能にするための能力が改善できる。加えて、このSIS部分は水和状態において機械的な圧力により一體に貼り合わされている多数個のSISのシートを含むことができる。この貼り合わされたSIS組立体は減圧下において部分的にまたは完全に乾燥する（15%以下の含水量に低下する）ことにより随意的にさらに物理的に架橋することができる。あるいは、上記の貼り合わされたSIS組立体は、減圧乾燥される代わりに、凍結乾燥処理されることによりその多孔性が改善される。さらに別の実施形態において、上記SISのシートまたはラミネート体は機械的な手段により孔あけ処理されて、例えば、1mm乃至1cmの範囲の穴が形成される。また、別の実施形態は異なる寸法の開口部を有するメッシュ構造を形成するために随意的に真空乾燥または凍結乾燥処理されている单一または多数個の層のSIS部材片の織り状の布地を用いている。さらに、この織り状のメッシュのSIS材料は当該SIS材料がまだ水和している状態で随意的に組み立てられてから、その全体の組立体が真空乾燥または凍結乾燥処理される。このような構造体は短

10

20

30

40

50

期間内において縫合可能であり、経時的な組織内部成長のための極めて開口した構造を有するという利点を有している。

【0015】

上記装置における三次元的な合成部分は例示的に纖維質の不織材料または発泡体材料の形態で備えられている。この装置における合成部分は好ましくは種々の栄養素の輸送および/または細胞の支持骨格内への侵入を容易にするために内部接続している複数の気孔または隙間を有している。これらの内部接続している気孔は、例えば、約20ミクロン乃至400ミクロン、好ましくは50ミクロン乃至250ミクロンの大きさの範囲を有しており、上記構造体の全容積の約70パーセント乃至95パーセントを構成している。なお、このような構造体内の気孔寸法の範囲はこの構造体の製造中において複数の処理工程を変更することにより操作可能である。さらに、この発泡体材料は随意的に、例えば、編み状のメッシュ材料等のような補強材料の周囲に形成することができる。

【0016】

上記装置における合成の補強部分は、例えば、種々の糸、より糸、ネット材料、レース材料、フェルト材料、および不織布地等により作成されている纖維質の基質により作成されている。このような本発明の装置内において使用するための纖維質基質を作成するための、例えば、種々の纖維等のような生体吸収性の纖維質材料を組み合わせる例示的な方法が不織布地を形成する湿式法等のように当該技術分野における熟練者において知られている。なお、この湿式法はラドコ・クルクマ (Radko Krcma) による「ノンウーブン・テクスタイルズ (Nonwoven Textiles)」, テクスタイル・トレード・プレス (Textile Trade Press), マンチェスター, 英国, 1967年, 175頁~176頁において記載されている。

【0017】

あるいは、上記装置における合成の補強部分は三次元的なメッシュ材料または織物により作成されている。このような本発明の装置内において使用するための纖維質基質を作成するための、例えば、種々の纖維等のような生体吸収性の纖維質材料を組み合わせる好ましい方法が三次元的な織り方または編み方として当該技術分野における熟練者において知られている。なお、このような三次元的な織り/編みまたは編み組みの方法はチェン (Chen) 他, 「コラーゲン・ハイブリダイゼーション・ウィズ・ポリ (1-ラクチック・アシッド)・ブレイド・プロモーツ・リガメント・セル・マイグレーション (Collagen Hybridization with Poly(1-Lactic Acid) Braid Promotes Ligament Cell Migration)」, マテリアル・ソサイエティ・イング・C (Mater. Sci. Eng. C), 17 (1-2)巻, 95頁~99頁, (2001年)、およびバーコビー (Bercove) 他, 「カーボン-PLGA・プロテーゼズ・フォー・リガメント・レコンストラクション・エクスペリメンタル・ベイシス・アンド・ショート・ターム・リザルツ・イン・マン (Carbon-PLGA Prostheses for Ligament Reconstruction Experimental Basis and Short Term Results in Man)」, クリニカル・オルソプ・リレト・リサーチ (Clin. Orthop. Relat. Res.), (196)巻, 159頁~68頁, (1985年)を含む種々の組織工学的用途のために上記のような構造体を用いている幾つかのグループにより記載されている。さらに、このような三次元的な材料は補強機能および三次元的形態の両方を提供できる。

【0018】

本発明の上記組織移植片における合成の補強部分は織り状、編み状、縦編み状(すなわち、レース状)、不織状、および編み組み状の種々の構造を伴う織物を含むことができる。例示的な実施形態において、この補強部品はメッシュ状構造を有している。しかしながら、上記構造のいずれにおいても、その材料の機械的特性がその材料の密度または組織を変えることにより変更可能である。このような補強部品を作成するために用いる纖維は、例えば、種々のモノフィラメント、糸、より糸、編み組み糸、または複数の纖維の束とすることができる。さらに、これらの纖維はポリ乳酸 (PLA)、ポリグリコール酸 (PGA)、ポリカプロラクトン (PCL)、ポリジオキサン (PDO)、トリメチレン・カーボネート (TMC)、ポリビニル・アルコール (PVA)、およびこれらのコポリマー

10

20

30

40

50

または混合物等のような種々の生体吸収性の材料を含む任意の生体相容性の材料により作成できる。例示的な実施形態において、上記の不織状のまたは三次元的なメッシュ材料を構成している纖維は95:5のモル比率におけるポリ乳酸およびポリグリコール酸のコポリマーにより形成されている。

【0019】

上記のECMおよび合成の三次元的部分はそれぞれの層の中に備えられている。なお、本発明の目的において、上記用語の「連結している(coupled to)」が1個の層における表面が別の層における表面に接触していてこれら2個の表面が貼り合せまたは積層化、架橋、一方の層の材料の近接層の隙間内への拡散、縫い合わせ等によるような機械的または化学的な手段により結合している関係を説明していることが理解されると考える。また、  
「間に挟み込まれている(Sandwiched between)」は中間層が隣接層における表面に接触している第1の表面、および別の第2の隣接層における表面に接触している別の第2の反対方向に面している表面を有している関係を説明している。この場合においても、これらの挟み込まれている各層が種々の機械的または化学的な手段によりそれぞれ結合していることが理解されると考える。また、上記合成の補強部分は個別の纖維または層として供給できる。さらに、この合成の補強部分は発泡体の層内に埋め込まれていて、この発泡体の層がこれ以外の場合には一体に連結している2個の別の層の間に備えられているか、あるいは、1個以上の隣接層に連結している層を形成することも可能である。

【0020】

種々の適用例が考えられるが、本発明の装置は特に、例えば、膝関節全置換術における金属製の近位側脛骨部分に対する軟質組織の結合等のような、種々の金属製の置換部品に対する軟質組織の結合に適している。

【0021】

本発明の装置は1種類以上の生体活性物質(天然に発生するECM中において既に存在している物質に加えて)、1種類以上の生物学的に誘導されている薬物または物質、1種類以上の細胞型、1種類以上の生物学的な潤滑剤、1種類以上の生体相容性の無機材料、1種類以上の生体相容性の合成ポリマーおよび1種類以上の生体ポリマーと組み合わせ可能であることが予想されている。さらに、本発明の装置は上記のような物質を含有している種々の装置と組み合わせることも可能である。

【0022】

上記の「生体活性物質(Bioactive agents)」は以下のよう、すなわち、種々の化学走性物質、治療剤(例えば、抗生物質、ステロイド系および非ステロイド系の鎮痛薬および抗炎症薬、免疫抑制剤および抗癌薬等のような抗拒絶物質等)、種々のタンパク質(例えば、短鎖ペプチド、骨形態発生性タンパク質、糖タンパク質およびリボタンパク質)、細胞結合媒介物質、生物学的に活性なリガンド、インテグリン結合性シーケンス、リガンド、種々の増殖物質および/または分化物質(例えば、表皮増殖因子、IGF-I、IGF-II、TGF- $\alpha$ 、 $\beta$ 、増殖および分化因子、脈管内皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、インスリン由来増殖因子およびトランスホーミング増殖因子、副甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、bFGF、TGF 上科因子、BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-12、ソニック・ヘッジホッグ(sonic hedgehog)、GDF5、GDF6、GDF8、PDGF)、特定の増殖因子のアップレギュレーションに影響を及ぼす小形分子、テネイシンC、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、フィブロネクチン、デコリン(decorin)、トロンボエラスチン、トロンビン由来ペプチド、ヘパリン結合性ドメイン、ヘパリン、ヘパリン硫酸、DNAフラグメントおよびDNAプラスミドの1種類以上を含む。また、別の上記のような物質が整形外科の分野において治療的価値を有する場合には、これらの物質の少なくとも一部が本発明における有用性を有することが予想され、このような物質は特別に限定されない限りにおいて上記の「生体活性物質(bioactive agent)」および「複数の生体活性物質(bioactive agents)」の意味に当然に含まれると考えられる。

【0023】

10

20

30

40

50

上記の「生物学的に誘導されている物質 (Biologically derived agents)」は以下のような、すなわち、骨 (自家移植片、同種移植片および異種移植片) および骨の種々の誘導体、例えば、半月板組織を含む軟骨 (自家移植片、同種移植片および異種移植片) および種々の誘導体、靭帯 (自家移植片、同種移植片および異種移植片) および種々の誘導体、例えば、粘膜下組織を含む腸管組織の種々の誘導体 (自家移植片、同種移植片および異種移植片)、例えば、粘膜下組織を含む胃組織の種々の誘導体 (自家移植片、同種移植片および異種移植片)、例えば、粘膜下組織を含む膀胱組織の種々の誘導体 (自家移植片、同種移植片および異種移植片)、例えば、粘膜下組織を含む消化管組織の種々の誘導体 (自家移植片、同種移植片および異種移植片)、例えば、粘膜下組織を含む呼吸器組織の種々の誘導体 (自家移植片、同種移植片および異種移植片)、例えば、粘膜下組織を含む生殖器組織の種々の誘導体 (自家移植片、同種移植片および異種移植片)、例えば、肝臓基底膜を含む肝臓組織の種々の誘導体 (自家移植片、同種移植片および異種移植片)、皮膚組織の種々の誘導体、高濃度血小板血漿 (PRP)、低濃度血小板血漿、骨髓吸引液、鉱物質除去化骨基質、インスリン由来増殖因子、全血、フィブリンおよび血液クロットの1種類以上を含む。さらに、精製した ECM およびその他のコラーゲン供給源もまた上記の「生物学的に誘導されている物質」の中に含まれるべきであると考えられる。また、別の上記のような物質が整形外科の分野において治療的価値を有する場合には、これらの物質の少なくとも一部が本発明における有用性を有することが予想され、このような物質は特別に限定されない限りにおいて上記の「生物学的に誘導されている物質 (biologically derived agent)」および「生物学的に誘導されている複数の物質 (biologically derived agents)」の意味に当然に含まれると考えられる。10

#### 【0024】

上記の「生物学的に誘導されている物質 (Biologically derived agents)」はまた生体再造形可能な種々の膠原性の組織基質も含む。さらに、この表現の「生体再造形可能な膠原性組織基質 (bioremodelable collagenous tissue matrix)」および「天然に発生する生体再造形可能な膠原性組織基質 (naturally occurring bioremodelable collagenous tissue matrix)」は皮膚、動脈、静脈、心膜、心臓弁、硬膜、靭帯、骨、軟骨、膀胱、肝臓、胃、筋膜および腸管、腱、および同類の供給源から成る群から選択される天然組織から誘導されている種々の基質を含む。この「天然に発生する生体再造形可能な膠原性組織基質」は洗浄、加工、滅菌、および随意的に架橋されている基質材料を意味することを目的としているが、種々の天然の纖維を精製して精製した天然の纖維から基質材料を再形成することは天然に発生する生体再造形可能な膠原性組織基質の定義には含まれない。さらに、上記用語の「生体再造形可能な膠原性組織基質 (bioremodelable collagenous tissue matrices)」は「種々の細胞外基質 (extracellular matrices)」をその定義内に含む。20

#### 【0025】

上記の「細胞 (Cells)」は以下のような、すなわち、種々の軟骨細胞、線維軟骨細胞、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、骨膜細胞、骨髓細胞、間葉細胞、間質細胞、幹細胞、胚芽幹細胞、脂肪組織から由来または誘導した前駆体細胞、末梢血液先祖細胞、成人組織から単離した幹細胞、遺伝的に形質転換した細胞、軟骨細胞および別の細胞の組み合わせ物、骨細胞および別の細胞の組み合わせ物、骨膜細胞および別の細胞の組み合わせ物、骨髓細胞および別の細胞の組み合わせ物、間葉細胞および別の細胞の組み合わせ物、間質細胞および別の細胞の組み合わせ物、幹細胞および別の細胞の組み合わせ物、胚芽幹細胞および別の細胞の組み合わせ物、成人組織から単離した前駆体細胞および別の細胞の組み合わせ物、末梢血液先祖細胞および別の細胞の組み合わせ物、成人組織から単離した幹細胞および別の細胞の組み合わせ物、および遺伝的に形質転換した細胞および別の細胞の組み合わせ物の1種類以上を含む。さらに、別の細胞が整形外科の分野において治療的価値を有していることが分かった場合には、これらの細胞の少なくとも一部が本発明における有用性を有することが予想され、このような細胞は特別に限定されない限りにおいて上記の「細胞 (cell)」および「複数の細胞 (cells)」の意味に当然に含まれると考えられる。30

例示として、軟骨細胞等のような種々の生活細胞を接種する実施形態の一例において、無菌状態の試験片をこれらの生活細胞により接種した後にこの使用した細胞型に対応する適当な培地の中に包装することが可能である。例えば、ダルベッコ (Dulbecco) の修飾イーグル培地 (D M E M) を含む細胞培養培地が、細胞型に対して適当と思われる濃度および輸送条件等において、種々の可欠アミノ酸、グルコース、アスコルビン酸、ピルビン酸ナトリウム、殺真菌薬、抗生物質等のような標準的な添加物と共に使用可能である。

## 【0026】

「上記の生物学的な潤滑剤 (Biological lubricants)」はヒアルロン酸ナトリウム等のようないアルロン酸およびその塩類、デルマタン硫酸等のようなグリコスアミノグリカン、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸およびケラタン硫酸、種々のムチン糖タンパク質 (例えば、ルブリシン (lubricin)) を含む骨膜液および骨膜液の種々の成分、トリボネクチン (tribonectins)、関節軟骨表面領域タンパク質、表面活性リン脂質、潤滑性糖タンパク質 I, II、ビトロネクチン、および雄鶏冠 (rooster comb) ヒアルロネート等を含む。この「生物学的な潤滑剤」はまた英國リーズのデピュイ・インターナショナル社 (DePuy International, Ltd.) から欧州において入手可能であり、イスラエル国レホボットのバイオ・テクノロジー・ジェネラル (イスラエル) 社 (Bio-Technology General (Israel) Ltd.) により製造されているアースリース (ARTHREASE) (商標) 高分子量ヒアルロン酸ナトリウム、ニュージャージー州リッジフィールドのバイオマトリクス社 (Biomatrix, Inc.) により製造されていて、ペンシルベニア州フィラデルフィアのワイエス・エイエルスト・ファーマシューティカルズ社 (Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals) により配給されているシンビスク (SYNVISC) (登録商標) ハイラン (Hylan) G-F 20、ニューヨーク州ニューヨークのサノフィ・シンセラボ社 (Sanofi-Synthelab) から入手可能であり、イタリア国パジュアのフィディア S.p.A. (FIDIA S.P.A) により製造されているハイラガン (HYLAGAN) (登録商標) ヒアルロン酸ナトリウム、および 1%、1.4% および 2.3% (眼科学的使用用) の濃度でニュージャージー州ピーパックのファーマシア・コーポレーション社 (Pharmacia Corporation) から入手可能であるヘアロン (HEALON) (登録商標) ヒアルロン酸ナトリウム等のようないアルロン酸ナトリウム等の種々の市販製品を含むことも目的としている。また、別の上記のような物質が整形外科の分野において治療的価値を有する場合には、これらの物質の少なくとも一部が本発明における有用性を有することが予想され、このような物質は特別に限定されない限りにおいて上記の「生物学的な潤滑剤 (biological lubricant)」および「生物学的な複数の潤滑剤 (biological lubricants)」の意味に当然に含まれると考えられる。

## 【0027】

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

## 【0028】

上記の「生体相容性の無機材料 (Biocompatible inorganic materials)」はヒドロキシアパタイト、全リン酸カルシウム、リン酸アルファ-トリカルシウム、リン酸ベータ-

10

20

30

40

50

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

## 【0029】

種々の生体活性物質、生物学的に誘導されている物質、細胞、生物学的な潤滑剤、生体相容性の無機材料、生体相容性のポリマーの多様な組み合わせ物が上記本発明の装置と共に使用可能になることが予想される。

## 【0030】

従って、本発明の一例の態様において、生体プロテーゼ装置が提供されており、この装置は第1の表面部分を有するE C M材料の層、および第1の表面部分を有する三次元的な合成部分を備えており、この場合に、上記E C Mの層における第1の表面部分が上記三次元的な合成部分における第1の表面部分に対して連結している。この三次元的な合成部分はメッシュ材料、織物、およびフェルト材料から成る群から例示的に選択される繊維質材料とすることができます。あるいは、この三次元的な合成部分は合成発泡体とすることができます。

## 【0031】

本発明の別の態様において、プロテーゼ装置が提供されており、この装置は組織の結合、補強、または再構成のための三次元的な複合体を形成するために1個以上の三次元的な合成本体部分に連結している生体再造形可能な膠原性組織基質材料の1個以上の層を備えている。

## 【0032】

本発明のさらに別の態様において、生体プロテーゼ装置を作成するための方法が提供されており、この方法は第1の表面部分を有するE C M材料の層を供給する工程、当該E C M材料における第1の表面部分に接触してポリマー溶液を配置することにより組立体を作成する工程を含み、この場合にこのポリマーが凍結乾燥時に発泡体を形成するように選択されており、さらに上記方法が上記組立体を凍結乾燥処理する工程を含む。

## 【0033】

本発明のさらに別の特徴は現在において認められている本発明を実施する最良の態様を例示している本発明の好ましい各実施形態についての以下の説明を考察することにより当該技術分野における熟練者において明らかになる。

## 【0034】

## 図面の詳細な説明

図1において示されている複合型生体プロテーゼ装置10が軟質組織の結合、補強、および/または再構成の目的のために提供されている。この生体プロテーゼ装置10は小腸粘膜下組織 (S I S)部分12および合成部分14を備えている。S I S部分12は体内に吸収されて宿主組織により置換されるように備えられている。このS I S部分12は組織の内部成長および再造形のための支持骨格として作用する。また、上記生体プロテーゼ装置10の合成部分14は付加的な初期の機械的強度をこの生体プロテーゼ装置10に与えている。この装置10はS I S部分12および合成部分14を備えているので、この生体プロテーゼ装置10はその生体崩壊速度および生体再造形速度においてある差を備えている。例えば、合成部分14はS I S部分12よりも遅い速度で崩壊するように構成できる。さらに、合成部分14は生体プロテーゼ装置10を手術中に周囲の軟質組織(図示せず)に連結するための固定手段として作用できる。あるいは、S I S部分を縫合して上記生体プロテーゼ装置を周囲の組織に連結することも可能である。

## 【0035】

10

20

30

40

50

上記生体プロテーゼ装置 10 の SIS 部分 12 は、図 1 において示されているように、上部組織層 16 および機械的にまたは脱水処理により当該上部組織層 16 に連結している下部組織層 18 を備えている。このような上部および下部の各組織層 16, 18 が図 1 において示されている生体プロテーゼ装置 10 において備えられているが、以下においてさらに詳細に説明されているように、任意数の組織層を有する SIS 部分 12 を備えていることもこの開示の範囲に含まれる。また、上記 SIS に孔あけ処理した各組織層または任意の別の物理的な構成を備えることもこの開示の範囲内に含まれる。例えば、図 2 乃至図 4 を参照されたい。さらに、上記の上部および下部の各組織層 16, 18 をそれぞれ多数個の組織層を含むものとして定めることもこの開示の範囲内に含まれる。例えば、好ましい実施形態において、上記の上部および下部の各組織層 16, 18 はそれぞれ 3 個乃至 4 個の SIS 組織の層を含んでいる。上記 SIS 部分 12 はさらに第 1 の端部 20、当該第 1 の端部 20 から離間している第 2 の端部 22、およびこれら第 1 および第 2 の各端部 20, 22 の間に延在するように連結して配置されている側面部 24 を有している。また、長さ L が第 1 の端部 20 と第 2 の端部 22 との間の距離として定められており、幅 W が各側面部 24 の間の距離として定められている。10

#### 【0036】

上記生体プロテーゼ装置 10 における合成部分 14 は図 1 において示されているように 4 本の纖維 28 の列 26 を有している。なお、これらの纖維が種々の纖維または任意の纖維質材料を含むこともこの開示の範囲内に含まれる。各纖維 28 は上部および下部の各組織層 16, 18 の間の長さ L に沿って延在するように配置されており、さらに、互いに対して同一平面内に存在するように配置されている。上記生体プロテーゼ装置 10 を作成する場合に、合成部分 14 の各纖維 28 が脱水処理の前に上部および下部の各組織層 16, 18 の間に配置される。図 1 において示されている生体プロテーゼ装置 10 には 4 本の纖維 28 の列 26 が備えられているが、任意数の纖維 28 を有する任意数の列 26 を含むように形成されている複数の合成部分 14 を備えることもこの開示の範囲内に含まれる。さらに、種々の生体吸収性および非生体吸収性の材料により作成されている纖維 28 を含むこともこの開示の範囲内に含まれる。例えば、ポリ乳酸 (PLA) またはプログリコール酸 (PGA)、これら 2 種類の材料の組み合わせ物、パナクリル (Panacryl) (商標) 吸收性縫合線 (エシコン社 (Ethicon, Inc.))、サマービル、ニュージャージー州)、他の生体吸収性の材料、ナイロン、ポリエチレン、ケブラー (Kevlar) (商標)、ダクロン (Dacron) (商標)、PTFE、カーボン・ファイバー、または他の非生体吸収性の材料により作成されている纖維 28 を含むこともこの開示の範囲内に含まれる。20

#### 【0037】

図 1 において示されているように、上記生体プロテーゼ装置 10 における各纖維 28 はそれぞれ 2 個の外側端部部分 30 およびこれらの外側端部部分 30 の間に延在するように連結して配置されている中間部分 32 を有している。さらに、この中間部分 32 は上記 SIS 部分 12 の上部組織層 16 と下部組織層 18 との間に延在するように配置されている。各纖維 28 の中間部分 32 は生体プロテーゼ装置 10 の長さ L に沿う強度を与えることに役立っている。また、各纖維 28 の 1 個以上の外側端部部分 30 は生体プロテーゼ装置 10 を周囲の軟質組織 (図示せず) に対して固定するために使用できる。このような SIS 部分 12 と各纖維 28 との組み合わせはさらに生体プロテーゼ装置 10 に異なる生体崩壊速度を与えている。例えば、合成部分 14 の各纖維 28 は非吸収性になるように作成することができ、あるいは、SIS 部分 12 よりも遅い速度で体内に吸収される材料により作成することも可能である。なお、図 1 において示されている生体プロテーゼ装置 10 に対応する用途は靭帯または腱の修復を含むがこれらに限らない。30

#### 【0038】

別の生体プロテーゼ装置 110 が図 2 および図 3 において示されている。この生体プロテーゼ装置 110 は上部組織層 16、下部組織層 18、および 2 個の中間組織層 115 を有する代替的な SIS 部分 112 を備えている。これらの上部、下部、および中間の各組織層 16, 18, 115 はそれぞれ SIS 組織の 1 個以上の層を含んでいる。SIS 部分40

112は上記のSIS部分112と同様に第1の端部20、当該第1の端部20から離間している第2の端部22、および側面部24も有している。さらに、この生体プロテーゼ装置110は4本の纖維28の3個の列26を有する代替的な合成部分114を備えている。1個の列26は上部組織層116と中間組織層115の内の1個との間に延在するように配置されている。別の列26は2個の中間組織層115の間に延在するように配置されており、最後の纖維28の列26は、図3において示されているように、中間組織層115の内の別の1個と下部組織層118との間に延在するように配置されている。この生体プロテーゼ装置110の各纖維28は上記の生体プロテーゼ装置10の各纖維28と同様にSIS部分112の長さLに沿って延在するように配置されている。

## 【0039】

10

上記の各生体プロテーゼ装置10, 110における各纖維28はそれぞれのSIS部分112, 112の長さLに沿って延在するように配置されているが、SIS部分212の長さLおよび当該SIS部分212の幅Wのそれぞれに沿って延在するように配置されている多数の方向の纖維28を有している図4において示されているような代替的な生体プロテーゼ装置210における合成部分214を備えることもこの開示の範囲内に含まれる。この生体プロテーゼ装置210の合成部分214はSIS部分212の長さLに沿って延在するように配置されている17本の纖維28を有する第1の列226を含んでいる。さらに、この合成部分214はSIS部分212の幅Wに沿って延在するように配置されている18本の纖維28を有する第2の列227を含んでいて、上記第1の列226および第2の列227における各纖維28が互いにに対して直交して延在するように配置されている。なお、これらの列226および列227は互いにに対して直交関係に延在するように配置されているが、互いにに対して任意の角度の関係で延在している第1および第2の各列226および227を有する合成部分214を備えることもこの開示の範囲内に含まれる。また、それぞれが任意数の纖維28を有している各列226および227を備えることもこの開示の範囲内に含まれる。

## 【0040】

20

図2において示されている生体プロテーゼ装置110と同様に、上記生体プロテーゼ装置210は上部組織層216、下部組織層218、およびこれらの上部および下部の各組織層216, 218の間に延在するように配置されている2個の中間層215を備えている。上述したように、これらの上部、下部、および中間の各組織層216, 218, 215はそれぞれSIS組織の1個以上の層を含むように形成されている。この生体プロテーゼ装置210のSIS部分212は4個の組織層を有して示されているが、任意数の組織層を有する生体プロテーゼ装置210を備えることもこの開示の範囲内に含まれる。図4において示されているように、第1の列226は上部組織層216と当該上部組織層216に隣接して延在するように配置されている上記2個の中間組織層215の内の1個との間に延在するように配置されている。また、第2の列227は別の中間組織層215と下部組織層218との間に延在するように配置されている。しかしながら、上記装置210における任意の組織層の間に延在するように配置されている各列226, 227を備えることもこの開示の範囲内に含まれる。

30

## 【0041】

40

さらに別の生体プロテーゼ装置310が図5および図6において示されている。この生体プロテーゼ装置310は上記の各装置10, 110および210に類似しており、上部組織層316、下部組織層318、およびこれらの上部および下部の各組織層316, 318の間に延在するように配置されている中間組織層315を備えている。これらの上部、下部、および中間の各組織層316, 318, 315はそれぞれSIS組織の1個以上の層を含んでいる。さらに、この生体プロテーゼ装置310は第1のメッシュ部材320および第2のメッシュ部材322を含む合成部分314を備えている。なお、任意の種類の合成メッシュ部材を備えることもこの開示の範囲内に含まれる。例えば、織り状または不織状のPGAおよび/またはPLAの混合物のいずれかにより作成されている生体吸収性および/または非生体吸収性のメッシュ部材320, 322のいずれもが本発明の開示

50

の範囲内に含まれる。図5および図6において示されているように、第1のメッシュ部材320は上部組織層316と中間組織層315との間に延在するように連結して配置されており、第2のメッシュ部材322は中間組織層315と下部組織層318との間に連結して配置されている。これらの第1および第2の各メッシュ部材320, 322のそれぞれSIS部分312における各組織層315, 316, 318のそれぞれの長さLおよび幅Wにほぼ等しい長さLおよび幅Wを有している。なお、一部の実施形態において、このメッシュ部材が上記SIS部分よりもわずかに小さいことが好ましい場合が有り得ることも理解されると考える。

#### 【0042】

図5において、上記第2のメッシュ部材322は粉碎したSIS340内に部分的に被覆されて示されている。この粉碎SISは第2のメッシュ部材322の各隙間を充填して補強された装置を提供するために使用できる。さらに、種々の層を一体に縫合または粘着することを含む上記生体プロテーゼ装置10を補強するための別の手段も使用可能である。また、上記の粉碎SISは図5において示されている実施形態について述べられているが、この粉碎SISが任意の実施形態におけるメッシュ部材または各繊維を被覆するために使用できることが理解されると考える。

10

#### 【0043】

図7において示されているように、本発明の別の実施形態はメッシュ部材420を含む合成部分414を備えている生体プロテーゼ装置410を含む。既に述べられている各装置と同様に、この生体プロテーゼ装置410は上部組織層416および当該上部組織層416に連結している下部組織層418を有するSIS部分412を備えている。これらの上部および下部の各組織層416, 418はそれぞれSIS組織の1個以上の層を含んでいる。上記メッシュ部材420は図7において示されているように中央本体部分（図示せず）および外側ウイング部分430を有している。これらの外側ウイング部分430は上記中央本体部分の各延出部分である。なお、4個の外側ウイング部分430が図7において示されているが、本体部分および当該本体部分に連結している任意数のウイング部分430を有するメッシュ部材を備えることもこの開示の範囲内に含まれる。このメッシュ部材420の中央本体部分はSIS部分412の長さLおよび幅Wにそれぞれ等しい長さおよび幅を有するように形成されている。さらに、この中央本体部分はSIS部分412の上部組織層416および下部組織層418の間に延在するように連結して配置されている。また、各ウイング部分430はメッシュ部材420の中央本体部分に連結していて、図7において示されているように、SIS部分412の長さLおよび幅Wを超えて延出するように配置されている。上述したように、各外側ウイング部分430は上記中央本体部分の各延出部分である。これらのウイング部分430は上記生体プロテーゼ装置410をその周囲の軟質組織に対して固定するための付加的な材料を与えている。各外側ウイング部分430がメッシュ部材420の中央本体部分からそれぞれ延出しているので、メッシュ部材420はSIS部分412の長さLおよび幅Wよりも大きな長さおよび幅を有している。

20

#### 【0044】

本発明のさらに別の実施形態が図8において示されており、この図8は上述した生体プロテーゼ装置410に類似している生体プロテーゼ装置510を示している。この生体プロテーゼ装置510はSIS部分512および当該SIS部分512に連結している合成部分514を備えている。さらに、SIS部分512は円形の形状の上部組織層516および同様に円形の形状である下部組織層518を有している。これらの上部および下部の各組織層516, 518はSIS組織の1個以上の層を含んでいる。さらに、これらの上部および下部の各組織層516, 518はそれぞれ直径D1を有している。一方、上記生体プロテーゼ装置510の合成部分514は上記の上部および下部の各組織層516, 518の間に延在するように連結して配置されているメッシュ部材520を含んでいる。このメッシュ部材520は円形の形状であり、直径D2を有しており、この直径D2は上記SIS部分512の直径D1よりも大きい。それゆえ、図8において示されているように

30

40

50

、メッシュ部材 520 による外側周縁部分 530 が備えられている。図 7 において示されている生体プロテーゼ装置 410 における各外側ウイング部分 430 と同様に、この生体プロテーゼ装置 510 における外側周縁部分 530 は当該生体プロテーゼ装置 510 を手術中にその周囲の軟質組織に対して固定するための付加的な材料を与えていた。

#### 【0045】

図 9 は三次元的なプロテーゼ装置 610 を示しており、この装置は幾つかの SIS 層 612、各 SIS 層 612 の間に延在するように配置されている合成補強材料 614、および三次元的な合成部分 624 を備えている。上記 SIS 層 612 は任意数の組織層を含むことができる。さらに、例示的に、2 個以上の層が用いられている場合に、これらの層は一体に貼り合せることができる。なお、孔あけ処理した複数の組織層または任意の別の物理的な SIS の構成を備えることもこの開示の範囲内に含まれる。さらに、図 5 乃至図 8 において示されている各実施形態と同様に、任意数の SIS および補強用の層をその用途に応じて使用することが可能である。

10

#### 【0046】

上記の合成補強材料 614 は例示的に図 5 乃至図 8 において示されているような二次元的な纖維基質を含んでおり、図 5 において示されているように SIS 層と同一の長さおよび幅を有することができ、あるいは、これらよりもわずかに小さくてもよく、あるいは、図 7 乃至図 8 において示されているように SIS 層の各端部から延出していてもよい。あるいは、この合成補強材料は三次元的なメッシュ材料、織物、フェルト材料、または他の纖維質の不織構造体を含むことができ、これらはその特定の用途に応じて形状付けおよび形成することができる。このような纖維は PLA、PGA、PCL、PDO、TMC、PVA、またはこれらの種々のコポリマーまたは混合物を含む任意の生体相容性の材料を含む。一例において、このメッシュ材料は PLA / PGA の 95 : 5 のコポリマーである。

20

#### 【0047】

上記の三次元的な合成部分 624 は多数の内部接続している気孔または隙間 626 を有するように調製されている不織材料である。例示的に、これらの気孔の寸法は 20 ミクロン乃至 400 ミクロンの範囲にすることができる。しかしながら、これらの気孔の寸法はその用途に応じて調節可能であり、この大きさは凍結温度、温度変化の速度および減圧プロファイルを変更することにより構成途中の各処理工程を変更することにより操作できる。このような発泡体のために使用できる種々のポリマーの例、ならびに多孔性を調整するための種々の凍結乾燥プロファイルが米国特許第 6,333,029 号および同第 6,355,699 号において記載されており、これらは本明細書に参考文献として含まれる。さらに、随意的に、上記の三次元的な合成部分 624 はその発泡体の中に埋め込まれている合成補強層 628 を含む。この補強層 628 は例示的に上記の三次元的な合成部分に対して改善された機械的完全性を賦与する。例示されている実施形態において、ビクリル (Vicryl) 編み状メッシュ材料が用いられている。しかしながら、別の種々の補強層も使用可能である。

30

#### 【0048】

随意的に、上記の三次元的な合成部分 624 は混成 ECM / 合成発泡体の部分とすることができる。このような発泡体を作成する場合に、そのポリマー溶液が凍結乾燥処理の前に粉碎 SIS のスラリーと共に混合される。例えば、「ポーラス・デリバリー・スキャフォルド・アンド・メソッド (Porous Delivery Scaffold and Method)」を発明の名称とする同時係属の米国特許出願第 10/195,633 号 (代理人明細書番号第 265280-71207 号, D E P - 762) を参照されたく、この文献は本明細書に参考文献として含まれる。

40

#### 【0049】

図 10 は図 9 の装置に類似している生体プロテーゼ装置 710 を示している図である。この図 10 において、SIS 層 712 は 2 個の三次元的な合成部分 724, 730 の間に挟み込まれている。例示的に、これら両方の三次元的な合成部分は気孔 726 を含む発泡

50

体である。図示のように、一方の三次元的な合成部分 724 は補強用メッシュ部材 728 を有しているが、他方の三次元的な合成部分 730 は補強用部材を有していない。しかしながら、別の構成も可能であり、図 11 はいずれも補強用の部材を有していない 2 個の三次元的な合成部分 824, 830 の間に SIS 層 812 が挟み込まれている実施形態 810 を示している。

#### 【0050】

図 12 は単一の三次元的な合成部分 964 が 2 個の SIS 層 952, 953 の間に挟み込まれている別の実施形態 910 を示している図である。図示のように、この三次元的な合成部分 964 は気孔 966 を伴う発泡体であるが、別の三次元的な合成部分も使用可能である。

10

#### 【0051】

図 13 は SIS の複数の部材片 928 により作成されている織り状のメッシュ材料 912 を示している図である。新鮮な、凍結乾燥処理した、または貼り合せた SIS の複数の部材片を比較的に細い部材片に切断してメッシュ材料に織り込むことが可能である。これらの部材片は、例えば、0.1 mm 乃至 20 mm、さらに特定的に 1.0 mm の幅の部材片等に、その用途に応じて任意の幅にすることができる。随意的に、これら織り状の部材片を一体に貼り合せることにより改善された機械的支持能力を与えることができる。このような SIS の織り状のメッシュ材料は上述した各実施形態の任意のものにおいてその SIS 層として使用可能である。さらに、上記の合成発泡体と共に使用する場合に、上記の織物の中に十分な空間が与えられていれば、これらの発泡体をそのメッシュ材料の空間部分の中に形成することができる。

20

#### 【0052】

各装置が上記の図 9 乃至図 13 の特定の各実施形態においてそれぞれ示されているが、別の種々の構成が本発明の範囲内に含まれることが理解されると考える。例えば、図 10 および図 11 において、SIS 層が、発泡体内に埋め込まれている補強用の材料を伴うか伴わずに、2 個の三次元的な発泡体の部分の間に挟みこまれている。さらに、図 9 において示されているような付加的な補強用の層をこれらの実施形態において用いることができる。同様に、図 12 におけるように、単一の三次元的な発泡体部分が 2 個の SIS 層の間に挟み込まれている場合に、補強用の材料の層をその用途に応じて使用することも可能である。さらに別の実施形態において、この補強部分は三次元的なメッシュ材料または織物を含むことができ、上記のような三次元的な発泡体部分を省くことができる。さらに、上記の SIS 部分を種々のシート材料、孔あけシート、またはその他の SIS の任意の物理的な構成を含むように定めることもこの開示の範囲内に含まれる。さらに、上記合成部分は、例えば、プロレン (Prolene) (商標) (エシコン社 (Ethicon, Inc.))、サマービル、ニュージャージー州のメッシュ材料および / または縫合線、ビクリル (Vicryl) (商標) (エシコン社 (Ethicon, Inc.))、サマービル、ニュージャージー州のメッシュ材料および / または縫合線、メルシレン (Mersilene) (商標) (エシコン社 (Ethicon, Inc.))、サマービル、ニュージャージー州のメッシュ材料、PDS II (PDA II) (商標) (エシコン社 (Ethicon, Inc.))、サマービル、ニュージャージー州のメッシュ材料または縫合線、パナクリル (Panacryl) (商標) (エシコン社 (Ethicon, Inc.))、サマービル、ニュージャージー州のメッシュ材料または縫合線、およびモノクリル (Monocryl) (商標) のメッシュ材料または縫合線を含むことができる。さらに別の二次元的または三次元的なメッシュ材料を種々の特定の用途に応じて構成することも可能である。さらに、上記 SIS 部分が任意数の組織層を含み、多数の組織層がそれぞれの合成層に沿って延在するように配置されている種々の生体プロテーゼ装置を備えることもこの開示の範囲内に含まれる。これらの SIS の層は上記装置の組み立ての前かその後において脱水処理できる。さらに、上記生体プロテーゼ装置における SIS 部分および合成部分の任意の形状および / または配向がこの開示の範囲内に含まれ、図 1 乃至図 13 は本発明の種々の実施形態の各例に過ぎない。

30

#### 【0053】

40

50

## 実施例 1

清浄な消毒したブタの S I S 材料の複数のシートを米国特許第 4,902,508 号および同第 4,956,178 号において記載されているように得た。3.5 インチ (89 mm) の幅および 6 インチ (152 mm) の長さの 10 個の部材片を切断した。これらの部材片を室温で 5 分間にわたり R O 水中に入れることにより水和した。

## 【0054】

移植片を組み立てるために、5 個の S I S 部材片を互いに重ね合わせて配置すると共に、気泡がこれらの部材片の間に取り込まれないように注意した。2 インチ (51 mm) の幅および 5 インチ (127 mm) の長さの編み状のパナクリル (Panacryl) (商標) のメッシュ材料を上記 5 層の厚さの S I S 部材片の上の中央に配置した。このメッシュ材料は油分の痕跡またはその他の取り扱いによる汚染物質を除去するために前処理されている。この前処理は、それぞれ 2 分間の長さの R O 水中における 100%、90%、80%、70% エタノール (200 ブルーフ) 中、および最終的な 5 分間の R O 水中における一連のすすぎ洗いにより行なわれている。その後、別の 5 層の厚さの S I S の部材片を組み立てて、これらの 2 個の S I S の部材片の間に上記のメッシュ材料を挟み込むように配置した。

10

## 【0055】

上記移植片を 3 時間にわたりゲル・ドライヤー・システム (モデル FB-GD-45 (Model FB-GD-45)、フィッシャー・サイエンティフィック社 (Fisher Scientific)、ピッツバーグ、ペンシルベニア州) を用いて減圧下に乾燥した。このゲル・ドライヤーの乾燥台の温度はこの処置において 30 に設定されていた。この乾燥処置により上記移植片中の大量の水を「しぶり出す (squeezing out)」ことができると共にその組織内において結合している水の量が減少することにより、7% 乃至 8% の最終的な水分量になる。この処理はまた上記 S I S の各層の間および上記メッシュ材料と隣接している各 S I S の層との間に物理的な架橋を生じる。

20

## 【0056】

## 実施例 2

この実施例は生体崩壊性の S I S 積層化シート、生体崩壊性のメッシュ材料の形態の合成補強部材、および合成の崩壊性の発泡体を含む三次元的な複合型組織移植片の調製方法を説明している。

30

## 【0057】

上記発泡体部品を形成するために凍結乾燥処理するためのポリマー溶液を 4 工程の方法において調製した。1,4-ジオキサン / (40/60 PCL / PLA) の 95:5 重量比の溶液を作成して フラスコの中に注いだ。このフラスコを 60 乃至 70 で 5 時間にわたり攪拌しながら水槽の中に入れた。この溶液を抽出シンプル (超粗めの多孔度、タイプ ASTM 170-220 (E C)) により濾過して複数のフラスコの中に保管した。

## 【0058】

ポリ乳酸 / ポリグリコール酸 (PLA / PGA) の 95:5 コポリマーの編み状メッシュ材料により構成されている三次元的なメッシュ材料を平坦にして 80 で 2 分間にわたり圧縮成形機を用いることによりカールを調整した。このメッシュ材料を調製した後に、0.8 mm の各金属シムを 4 × 4 インチ (102 mm × 102 mm) のアルミニウム金型の各端部に配置して、メッシュ材料をこの金型に適合する大きさにした。その後、この合成メッシュ材料を金型の中に入れて、両方のシムを被覆した。次に、S I S 積層化シートを上記メッシュ材料の上に配置してから、別のシムによりこれらの S I S 材料および合成メッシュ材料の各エッジ部分を被覆した。

40

## 【0059】

上記ポリマー溶液 (40:60 PCL / PLA) を、この溶液が上記 S I S のシートおよびメッシュ材料を被覆して、上記金型の中において 3.0 mm の高さに到達するまで、金型の中に加えた。

## 【0060】

50

その後、上記金型を凍結乾燥装置（バーチス社（Virtis）、ガーディナー、ニューヨーク州）の棚の上において一連の凍結乾燥工程を開始した。この実施例において用いた一連の凍結乾燥工程は（1）-17で60分間、（2）100ミリトルの減圧下に-5で60分間、（3）20ミリトルの減圧下に5で60分間、（4）20ミリトルの減圧下に20で60分間であった。

#### 【0061】

上記工程の完了後に、上記金型組立体を上記凍結乾燥装置から取り出して2時間乃至3時間にわたり真空フード内において自然に脱気してから、窒素下において保管した。

#### 【0062】

上記の結果として得られた生体プロテーゼ装置は図9において示されているような構造を有している。この三次元的なメッシュ材料は機械的な強度および三次元的な構造の両方をこの得られた装置に与えている。この発泡体はその特定の用途に応じて形付けまたは変形することが可能であり、そのメッシュ/SISの各層は適合するために整形できる。また、上記金型を所望の形状で供給することにより、変形や整形の必要性を減少または除去することが可能であることも理解されると考える。

#### 【0063】

##### 実施例3

この実施例は本発明の生体崩壊性の複合型支持骨格材料を製造するために上記実施例2において概説されている方法を用いており、この場合に、上記発泡体部品は65:35のPGA/PCLコポリマーである。

#### 【0064】

##### 実施例4

この実施例は本発明の生体崩壊性の複合型支持骨格材料を製造するために上記実施例2において概説されている方法を用いており、この場合に、上記合成の編み状メッシュ材料は100%PDOにより構成されている。

#### 【0065】

##### 実施例5

この実施例は本発明の生体崩壊性の複合型支持骨格材料を製造するために上記実施例2において概説されている方法を用いており、この場合に、三次元的なメッシュ材料の代わりに、上記の合成部品は100%PDO、100%90/10PGA/PLA、またはこれらの2種類の材料の組み合わせ物のいずれかにより構成されている不織状の繊維質構造である。

#### 【0066】

##### 実施例6

この実施例は本発明の生体崩壊性の複合型支持骨格材料を製造するために上記実施例2において概説されている方法を用いており、この場合に、上記SIS部品は上記合成メッシュ材料の上に配置する前にポリマー溶液（ジオキサン中における5%重量の60/40PLA/PCL）中において一晩にわたり浸漬されている。比較的に優れた取扱性を有する複合体により立証されているように上記の付加的な浸漬工程を上記方法に加えた場合に各構成部品の間ににおいて改善された積層状態が見られた。

#### 【0067】

##### 実施例7

この実施例は本発明の生体崩壊性の複合型支持骨格材料を製造するために上記実施例2において概説されている方法を用いており、この場合に、上記SIS部品は積層化したシート材料ではなく単一層のシート材料である。

#### 【0068】

##### 実施例8

この実施例は本発明の生体崩壊性の複合型支持骨格材料を製造するために上記実施例2において概説されている方法を用いており、この場合に、上記SISの積層化したシート材料が1mm乃至1cmの範囲の複数の孔を伴って孔あけ処理されている。これらの孔は

10

20

30

40

50

上記SISシート材料の中を通るポリマー溶液の促進された浸透を可能にする。

【0069】

実施例9

この実施例は本発明の生体崩壊性の複合型支持骨格材料を製造するために上記実施例2において概説されている方法を用いており、この場合に、上記SISの補強部品は60/40PLA/PCP発泡体の2個の層の間に挟み込まれている「織り状のメッシュ材料(woven mesh)」の積層化された部材片である。図13はこのような織り状のメッシュ材料を示している図である。このSIS層が図13における織り状のメッシュ材料である場合の図11がこの実施例の構成を示している。

【0070】

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

なお、本発明の好ましい実施態様は以下の通りである。

(1) 生体プロテーゼ装置において、

第1の表面を有しているECM材料の層、および

第1の表面を有している三次元的な合成部分を備えており、

前記ECM層の第1の表面が前記三次元的な合成部分の第1の表面に連結している生体プロテーゼ装置。

(2) 前記ECM層がSIS層を含む実施態様1に記載の生体プロテーゼ装置。

(3) 前記SIS層が一体に積層化されている幾つかのSIS部材片を含む実施態様2に記載の生体プロテーゼ装置。

(4) 前記三次元的な部分が繊維質材料を含む実施態様1に記載の生体プロテーゼ装置。

(5) 前記繊維質材料がメッシュ材料、織物、およびフェルト材料から成る群から選択される実施態様4に記載の生体プロテーゼ装置。

(6) 前記繊維質材料がPLA、PGA、PCL、PDO、TMC、PVA、これらのコポリマー、およびこれらの混合物から成る群から選択される生体吸収性の材料である実施態様4に記載の生体プロテーゼ装置。

(7) 前記三次元的な部分が合成発泡体を含む実施態様1に記載の生体プロテーゼ装置。

(8) 前記ECM層が孔あけ処理されており、前記合成発泡体が前記ECM層の中の各孔の中に侵入している実施態様7に記載の生体プロテーゼ装置。

(9) さらに、生体活性物質、生物学的に誘導されている物質、細胞、生物学的な潤滑剤、生体相容性の無機材料、および生体相容性の合成ポリマーから成る群から選択される付加的な外因性の物質を含有している実施態様1に記載の生体プロテーゼ装置。

(10) 前記ECM材料が胃、膀胱、消化管、呼吸器、および生殖器の粘膜下組織および肝臓基底膜から選択される材料の層を含む実施態様1に記載の生体プロテーゼ装置。

(11) 1種類以上の三次元的な合成の本体部分に連結して組織の結合、補強、または再構成のための三次元的な複合材料を形成するための生体再造形可能な膠原性の組織材料の1個以上の層を備えているプロテーゼ装置。

(12) 生体プロテーゼ装置を作成するための方法において、

第1の表面を有するECM材料の層を供給する工程、

ポリマー溶液を前記ECM材料の第1の表面に接触させて配置することにより組立体制作成する工程を含み、前記ポリマーが凍結乾燥時に発泡体を形成するように選択され、さらに

前記組立体制作成する工程を含む方法。

(13) 前記ECM材料が一体に積層化されている複数のSIS層を含む実施態様1に記載の方法。

(14) 前記ポリマー溶液がPCL、PLA、PGA、PDO、TMC、PVA、こ

10

20

30

40

50

これらのコポリマー、およびこれらの混合物から成る群から選択される実施態様 1 2 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0071】

上記の詳細な説明は特に以下の添付図面を参照している。

【図1】小腸粘膜下組織（SIS）部分、および合成部分を含むように形成されている本発明の複合型生体プロテーゼ装置を示している斜視図であり、上記SIS部分がSIS材料の上部層およびSIS材料の下部層を有している状態を示しており、さらに、上記合成部分が上記SIS部分における上部層と下部層との間において互いに對して同一平面の關係に延在して配置されていて上記SIS部分の長さに沿って長手方向に延在していて当該SIS部分の第1の端部および第2の端部から延出して上記生体プロテーゼ装置を周囲の軟質組織に対して固定するように配置されている状態を示している。10

【図2】本発明の別の生体プロテーゼ装置におけるSIS部分を示している図1に類似している斜視図であり、このSIS部分は上部層、下部層、およびこれらの上部層と下部層との間に延在するように配置されている2個の中間層および4本の纖維の3個の列を含むように形成されている合成装置を含むように形成されていて、上記各列が上記SIS部分における隣接している各組織層のそれぞれの間に延在するように配置されており、各纖維が上記SIS部分の長さLに沿って長手方向に延在するように配置されている。

【図3】図2の線3-3に沿う断面図であり、上記SIS部分の上部、下部、および中間の各組織層を示しており、さらに、上記生体プロテーゼ装置における合成部分の3個の纖維の列も示している。20

【図4】図2に類似している4個の組織層を含むように形成されている本発明のさらに別の生体プロテーゼ装置のSIS部分を示している斜視図であり、さらに、当該SIS部分の長さLに沿ってこのSIS部分の2個の層の間に延在するように配置されている第1の列の多数個の纖維およびSIS部分の幅Wに沿ってこのSIS部分の2個の別の層の間に延在するように配置されている第2の列の多数個の纖維を含む上記生体プロテーゼ装置における合成部分も示している。

【図5】本発明のさらに別の生体プロテーゼ装置の分解斜視図であり、上部、下部、および中間の各組織層を含む上記プロテーゼ装置におけるSIS部分を示しており、さらに、当該SIS部分の上部層と中間層の組織層との間および中間層と下部層との間にそれぞれ延在するように配置されている第1および第2の各メッシュ部材を含む合成部分を示している。30

【図6】図5の生体プロテーゼ装置の断面図であり、当該装置のSIS部分の各組織層の間に「挟み込まれている（sandwiched）」第1および第2の各メッシュ部材を示している。

【図7】上部層および下部層を含むように形成されている別の生体プロテーゼ装置におけるSIS部分を示している斜視図であり、さらに、上記の上部層と下部層との間に延在するように配置されている本体部分および上記装置を周囲の軟質組織に固定するために備えられている各外側ウイング部分を有するメッシュ部材を含むように形成されている合成部分を示している。40

【図8】それぞれが直径D1を有している円形形状の上部および下部の各組織層を含むように形成されているさらに別の生体プロテーゼ装置におけるSIS部分を示している斜視図であり、さらに、上記上部および下部の各組織層層の間に延在するように配置されていて直径D2を有している円形のメッシュ部材を含むように形成されている上記装置における合成部分を示しており、この直径D2がD1よりも大きいために、上記メッシュ部材における外側周縁部分が上記生体プロテーゼ装置を手術中に宿主組織に対して固定するため上記上部および下部の各組織層から延出するように形成されている。

【図9】2個のSIS層、当該SIS層の間における補強用メッシュ材料、および上記SIS層の内の1個に隣接している補強された三次元的な発泡体部分を有している図5の生体プロテーゼ装置に類似している生体プロテーゼ装置の断面図である。50

【図10】別の生体プロテーゼ装置の断面図であり、この場合に、SIS層は2個の発泡体層の間に挟み込まれている。

【図11】別の生体プロテーゼ装置の断面図であり、この場合に、発泡体層がSIS層の間に挟み込まれている。

【図12】別の生体プロテーゼ装置の断面図であり、この場合に、三次元的な合成層が2個のSIS層の間に挟み込まれている。

【図13】別の生体プロテーゼ装置において使用するためのSIS部分を示している斜視図であり、この場合に、このSIS層がSISの各試験片を織ることにより作成されている。

【符号の説明】

10

【0072】

10 生体プロテーゼ装置

12 小腸粘膜下組織(SIS)部分

14 合成部分

16 上部組織層

18 下部組織層

20 第1の端部

22 第2の端部

24 側面部

26 繊維の列

28 繊維

30 外側端部部分

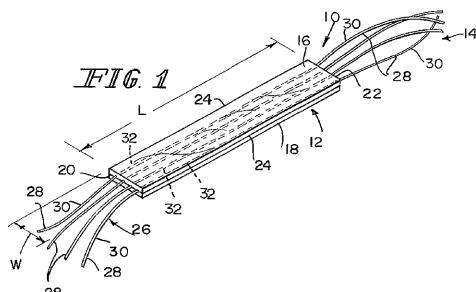
32 中間部分

L 長さ

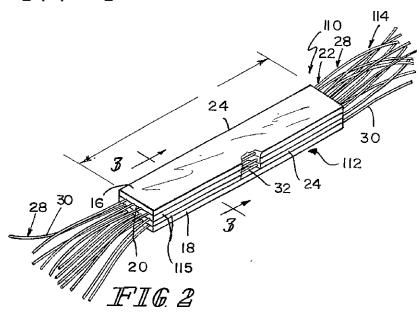
W 幅

20

【図1】



【図2】



【図3】

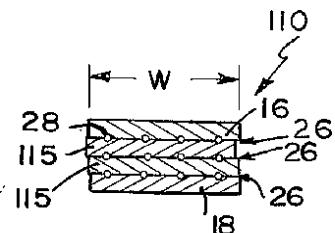
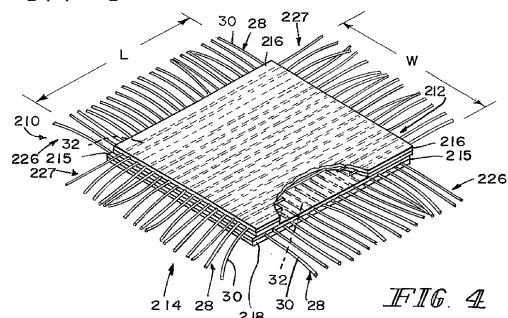


FIG. 3

【図4】



【図5】

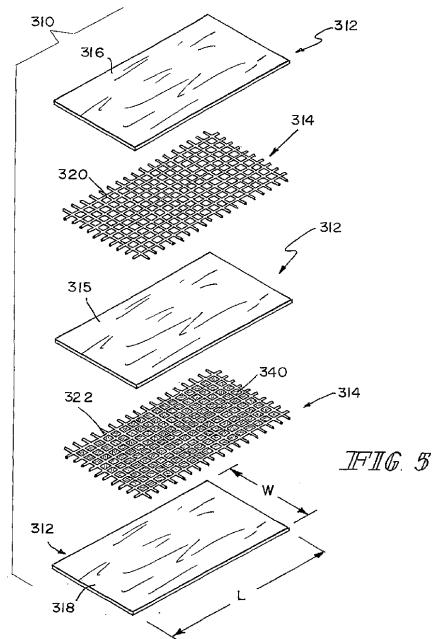


FIG. 5

【図6】

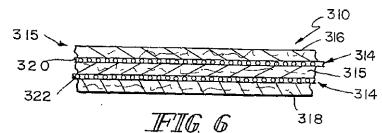


FIG. 6

【図7】

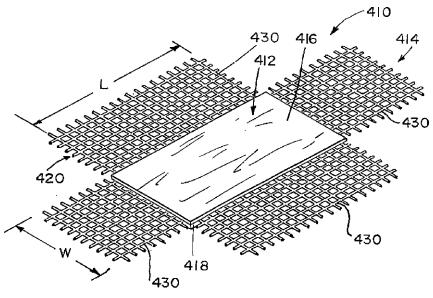


FIG. 7

【図8】

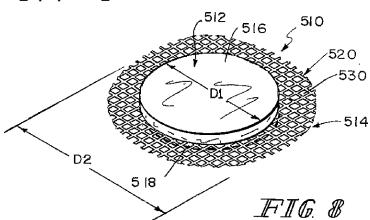


FIG. 8

【図9】

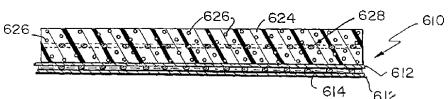


FIG. 9

【図10】

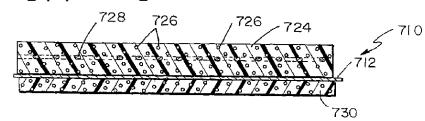


FIG. 10

【図11】

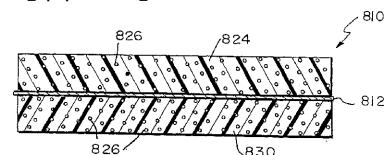


FIG. 11

【図13】

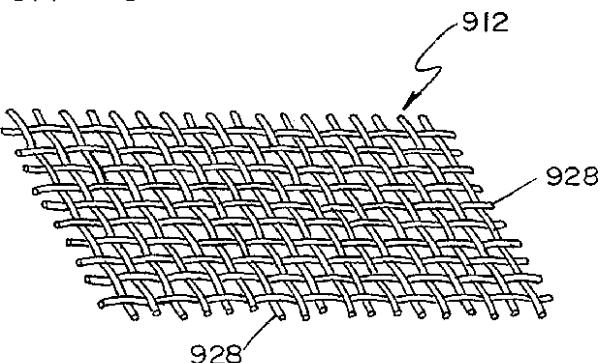


FIG. 13

【図12】

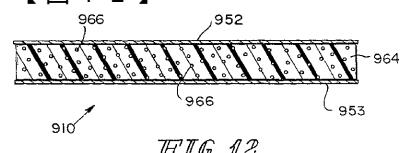


FIG. 12

---

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 10/172,347

(32)優先日 平成14年6月14日(2002.6.14)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 チャン・イクスー

アメリカ合衆国、08822 ニュージャージー州、フレミントン、レッドウッド・テラス 6

(72)発明者 ダナラ・スライデビ

アメリカ合衆国、08869 ニュージャージー州、ラリタン、ロッデラー・ドライブ 3

(72)発明者 マレイビア・プラサナ

アメリカ合衆国、46804 インディアナ州、フォート・ウェイン、ウィンターフィールド・ラン 3610

(72)発明者 メリカン・モーラ・シー

アメリカ合衆国、08807 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 2701

(72)発明者 レザニア・アリレザ

アメリカ合衆国、08844 ニュージャージー州、ヒルズボロー、デューウィット・レーン 5

(72)発明者 ザン・リ

アメリカ合衆国、08648 ニュージャージー州、ローレンスビル、ホワイト・パイン・サークル 316

審査官 川端 修

(56)参考文献 国際公開第99/019005 (WO, A1)

国際公開第98/022154 (WO, A1)

米国特許第06176880 (US, B1)

国際公開第97/015195 (WO, A1)

米国特許第05948429 (US, A)

米国特許第05969020 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/08