(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6804824号
(P6804824)
(45)発行日　令和2年12月23日(2020.12.23)　(24)登録日　令和2年12月7日(2020.12.7)

(51)Int.Cl.　　F I
A61L 27/18 (2006.01)　　A61L 27/18
A61F 2/06 (2013.01)　　A61F 2/06
A61L 27/34 (2006.01)　　A61L 27/34

請求項の数 10　(全 5 頁)

(21)出願番号　特願2014-549359(P2014-549359)
(86)(22)出願日　平成24年12月19日(2012.12.19)
(65)公表番号　特表2015-503373(P2015-503373A)
(43)公表日　平成27年2月2日(2015.2.2)
(86)国際出願番号　PCT/DE2012/001211
(87)国際公開番号　WO2013/097841
(87)国際公開日　平成25年7月4日(2013.7.4)
審査請求日　平成27年12月21日(2015.12.21)
審判番号　不服2018-3164(P2018-3164/J1)
審判請求日　平成30年3月5日(2018.3.5)
(31)優先権主張番号　102011122490.8
(32)優先日　平成23年12月29日(2011.12.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
ドイツ(DE)

(73)特許権者　511061567
オクルテク　ホールディング　アーゲー
スイス，　シーエイチ-８２０１　シャフハウゼン，　フォルターガッセ　３
(74)代理人　100076428
弁理士　大塚　康徳
(74)代理人　100115071
弁理士　大塚　康弘
(74)代理人　100112508
弁理士　高柳　司郎
(74)代理人　100116894
弁理士　木村　秀二
(74)代理人　100130409
弁理士　下山　治

最終頁に続く

(54)【発明の名称】各位置で互いに接着的に結合する繊維を有する構造

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
各位置で互いに接着的に結合し、０．５ｍｌ／（ｍｉｎ＊ｃｍ$^2$）から１．５ｍｌ／（ｍｉｎ＊ｃｍ$^2$）の間の空気の浸透性を有する繊維を備えるインプラントの構造体であって、
前記構造体の浸透性を０．２ｍｌ／（ｍｉｎ＊ｃｍ$^2$）未満まで減少させる、少なくとも片面側の被覆を有することを特徴とし、前記被覆の無い前記インプラントの構造体の空気の前記浸透性と、前記被覆を有する前記構造体の空気の前記浸透性とが同じ測定方法で、かつ前記被覆の無い前記インプラントの構造体および前記被覆を有する前記構造体に衝突する、同じ限定された空気圧で測定される、インプラントの構造体。
【請求項２】
前記繊維はポリウレタンで作られることを特徴とする、請求項１に記載のインプラントの構造体。
【請求項３】
前記構造体はフリース材料であることを特徴とする、請求項１又は２に記載のインプラントの構造体。
【請求項４】
前記繊維は円筒を形成するように接着的に結合され、且つ前記被覆は前記円筒の内側の表面に処置されることを特徴とする、請求項１から３のいずれか１項に記載のインプラントの構造体。

【請求項５】
前記被覆はゼラチンを含むことを特徴とする、請求項１から４のいずれか１項に記載のインプラントの構造体。
【請求項６】
前記被覆はコラーゲンを含むことを特徴とする、請求項１から５のいずれか１項に記載のインプラントの構造体。
【請求項７】
前記被覆はフィブリンを含むことを特徴とする、請求項１から６のいずれか１項に記載のインプラントの構造体。
【請求項８】
前記被覆は医薬品を含むことを特徴とする、請求項１から７のいずれか１項に記載のインプラントの構造体。
【請求項９】
前記被覆は、１日から３０日後に、最初の容量の最大１０％まで再吸収されることを特徴とする、請求項１から８のいずれか１項に記載のインプラントの構造体。
【請求項１０】
前記被覆は、２日から１４日後に、最初の容量の最大１０％まで再吸収されることを特徴とする、請求項１から９のいずれか１項に記載のインプラントの構造体。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、各位置で（Ｉｎ　ｌｏｃａｔｉｏｎｓ）互いに接着的に結合し、且つ０．５ｍｌ／ｍｉｎ＊ｃｍ$^2$から１．５ｍｌ／ｍｉｎ＊ｃｍ$^2$の間の空気の浸透性を有する繊維の構造に関連する。
【０００２】
このようなフリース材料は医療用フリース材料として用いられ、且つ平ら状、湾曲状、柔軟、又は特に加えて円筒状の形状であることができる。実施形態に応じて、これらの形状はインプラントとして人間の体の内側に永久的に配置されるために適している。これは、例えば管状形状においては脈管用人工装具として用いられることのできる、ポリウレタン製のフリース材料に特に適用される。この場合において、フリース材料が管の壁を形成するために用いられることが可能でありこれによって悪化した血管の再構成をする目的で血液の疎通を可能とすることができる。本明細書において、このようなフリース材料が記載されるＷＯ　２０１１　０５４　９３２　Ａ１だけでなく、ＥＰ　２　０８３　７５０　Ａ１も全て参照される。
【背景技術】
【０００３】
脈管用人工装具の製造のための材料は、人工血管の形成のために永久的に用いられることができるように、その材料の特性に関して多くの要件を満たさなければならない。充分に高度な機械学的及び生物学的安定性はさておき、インプラント可能な医療用製品へと製造されるための適性を備える際の、基本となる用件を構成するのは、特に材料の生物学的適合性である。
【発明を実施するための形態】
【０００４】
脈管用人工装具は、人工装具の内腔においていかなる漏出又は閉塞が生じることを防ぐ、信頼性と永久的な血流の疎通を提供しなければならない。
【０００５】
漏出の原因として破裂以外では、血液の漏出を引き起こす可能性となるのは、実質的に脈管用人工装具それ自体の材料である。例として、その多孔質構造により血液の損失に対して信頼性のある緊塞を提供することが不可能である織布を、人工装具の壁の材料として用いることが本明細書で言及されてもよい。出血性合併症はインプラント手術の後に通常

は発生し、血液の凝固するたかだかしばらくの後に（出血合併症は）低下し、そして孔の緊塞が（血液が）その孔に据えられることより生じる。この過程を加速するために、シーリング材料の形成における補助材料が、深刻な出血性合併症を減らすための材料として用いられる。このような材料の１つは、ＤＥ　６００　０３　０４６　Ｔ２に記載される。

【０００６】

この設計のおかげで、本発明において用いられる構造は、人工装具により引き起こされる出血が血管の開口の後に生じないような、低いレベルの多孔性を示す。浸透性は、構造及び特にフリース材料に浸透する血液細胞が材料の孔を直ちに塞ぐように選ばれる。加えて、凝固反応が材料内で発生することによって、脈管の壁が付加的に緊塞される。

【０００７】

概して、人工装具の内腔の閉塞は、外来の材料に対する生物学的反応である。閉塞は、血管内の吻合部又は血栓において発生する過形成（過度の細胞成長）により実質的に引き起こされる。

【０００８】

科学は、条件のミスマッチが吻合部における過形成の発生の主な原因であることを特定している。この症状は、人工装具の材料の外延的な特性が本来の（ｎａｔｉｖｅ）脈管の特性と著しく異なる際に、発生する。本発明において用いられる構造は、特にフリース材料として、人間の動脈として類似する条件を有する。

【０００９】

血栓は外来の材料の場所における血小板の活性化の結果として、主に脈管用人工装具の内腔に形成される。ここで、関連する表面の流れの現象だけでなく、材料自体若しくは材料の構造もこのような活性化の原因となりえる。

【００１０】

そして脈管用人工装具のための最適な材料、または血液スペースの連続的な閉塞を提供する際、目標は材料が妨害する外来の材料であると血液細胞により認識されないことを確実にすることである。この目的のために、様々な科学技術のアプローチが行われている。

【００１１】

ＷＯ　２０１１　０５４　９３２　Ａ１だけでなくＥＰ　２　０８３　７５０　Ａ１においても記載されるＮｏｎｗｏｔｅｃｃ社の医療用フリース材料は、内皮細胞がこの材料から作られている人工装具の内側表面上にくっつき且つ広がることができるようになる、細胞外マトリックスの構造的特徴を有する。この細胞の成長の結果は、下にある人工装具材料を完全に覆う内腔の内皮細胞層の形成であり、したがって血液内の凝固活性化を相当に減少する。

【００１２】

フリース材料を製造するために用いられる基礎的材料は、非常に優れた生物学的適合の特性を有するために、血小板の最小限度の刺激のみが引き起こされる。

【００１３】

最終的には、構造の弾力特性、及び特にフリース材料の構造の弾力特性は、作られる脈管用人工装具自体が本来の動脈管に類似する条件を有するように作られる。

【００１４】

この事実を基本として本発明の根本的な目的は、構造において所望しない細胞沈積を防ぐこと、及び脈管用人工装具として使用するために開存率（ｐａｔｅｎｃｙ　ｒａｔｅ）を増加することである。

【００１５】

これは、構造の浸透性を０．２ｍｌ／ｍｉｎ＊ｃｍ$^2$未満まで減少させる少なくとも片側面の被覆により達成される。

【００１６】

そして、被覆は不浸透性を増進する目的のためにはもはや必要でなく、多孔質表面は細胞成長にとって適するであろうが、比較的に不浸透性である膜が被覆される。

【００１７】

フリース材料の浸透性／多孔性を決定するために、限定された材料の表面が限定された空気圧と衝突し、そしてその結果、材料を通って流れる空気量の流れが測定される。これは、例えば空気抵抗値として、測定方法に独立して示されることのできる、特有の多孔性をもたらす。

【００１８】

繊維がポリウレタンで構成されれば、有利であろう。

【００１９】

特に、人工的な脈管の製造を行う際には、例えばＷＯ　２００８／０４９３８６　Ａ１に記載されるようなフリース材料を、構造に含んでもよい。

【００２０】

有利な実施形態として、繊維は円筒を形成するように接着的に結合され、そしてその円筒の内側において被覆が処置されることが考えられる。被覆を介して、通過する血流内の血小板の活性化（血栓形成）につながりえる飛び出した繊維とほつれた繊維が平滑化される。さらに、創傷領域の周囲から成長因子が入ることが減少し、そのために加えて、吻合部における過形成のリスクが減少する。

【００２１】

医療用フリース材料から作られる脈管用人工装具の内側の表面の被覆は、開存率をさらに増大することを非常に容易にする。

【００２２】

これまでの実施された研究の結果は、人工装具の内側表面に最初の血液接触後、異物反応が非常に初期にできるだけ弱く保たれる場合に、人工装具の長期的な開存の可能性が最も高いことを示す。この最初の接触の後に、人工装具の内側表面が体内の自然発生的に生産された組織であると可能な限り認識されることを介して、人工装具の材料表面に永続的な同原性の被覆が発生する。最適の場合において、このような同原的な被覆は内皮細胞の途切れのない層を含む。

【００２３】

被覆がゼラチン、コラーゲン、フィブリンのうちの少なくとも１つを含むことは、有利である。特にゼラチンは、基礎をなす繊維構造の上にある内皮細胞の付着成長を可能にするための選択的な時間の設定期間の後に、再吸収されることができる。

【００２４】

ゼラチン、フィブリン、コラーゲンのうち少なくとも１つを含む被覆は、フリース材料の顕微鏡的な凸凹表面を滑らかにし、そして流れにより引き起こされる血小板の活性化を減少する。この被覆の製造の手段により設定されることが可能な定義された期間の後に、被覆は血流の中に再吸収され、やがて下にある内皮細胞がこれから付着するであろうフリース材料の構造が現れる。

【００２５】

その上、ここ（本明細書）に記載される被覆を通して過形成のリスクが減少される。なぜならば、脈管の内側の外側に対するより強い閉塞が実施されることにより、脈管を囲む創傷領域からの成長因子の流れが阻止されるという事実のためである。これら成長因子は人工装具の内腔における過形成の発達を促進する効果を明らかに有する。

【００２６】

過形成の付加的な抑制が、被覆の再吸収が起こる時の、時間制御式の方法において放出される医薬品の被覆への併合により達成されることができる。そして、被覆は医薬品を含むべきであることが示唆されている。炎症を防ぐために、銀イオンが被覆に含まれることができる。

【００２７】

被覆は、特にインプラントされた人工的な脈管のようなインプラントが使用される場合に、ゆっくりと吸収されることができる。１日から３０日の期間の後、及び好ましくは２日から１４日の後に、最初の容量の最大１０％まで再吸収されれば、有利である。ｖｉｖｏモデルは測定方法として適している。

フロントページの続き

(31)優先権主張番号　102012008656.3
(32)優先日　平成24年5月3日(2012.5.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
ドイツ(DE)

(72)発明者　クラッセン，　クリストフ
ドイツ連邦共和国　モンシャウ　５２１５６，　クリスチャン‐ブレットヒャー‐シュトラーセ　２４
(72)発明者　フランゼン，　スウェン
ドイツ連邦共和国　ケルン　５０９３５，　フライリヒラートシュトラーセ　１０
(72)発明者　ファン　バース，　ハリー
オランダ国　ヘンゲロー　イーディー　７５５２，　グルンデルラーン　２８
(72)発明者　ウィット，　フォルフガング
ドイツ連邦共和国　メールス　４７４４３，　シャーペンベルガー　シュトラーセ　６
(72)発明者　ヘンゼラー，　アンドレアス
ドイツ連邦共和国　ジンメラート　５２１５２，　ヘルベルトシュトラーセ　１３
(72)発明者　ウィレムス，　フランク
ドイツ連邦共和国　メールス　４７４４１，　フェルトシュトラーセ　５０

合議体
審判長　前田　佳与子
審判官　渕野　留香
審判官　穴吹　智子

(56)参考文献　米国特許出願公開第２００９／０３２６６４４（ＵＳ，Ａ１）
国際公開第２０１１／０５４９３２（WO，Ａ１）
特表２００４－５２９６７３（ＪＰ，Ａ）
特表２００１－５０６５１２（ＪＰ，Ａ）
特開平１１－１６４８８１（ＪＰ，Ａ）
特開平３－２１２５５（ＪＰ，Ａ）
特開平４－２４２６４２（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－３２８２１４（ＪＰ，Ａ）
特開昭６４－６２１５３（ＪＰ，Ａ）
「ゼラチンおよびコラーゲン被覆人工血管の臨床検討　－出血量軽減効果と炎症反応について－」、人工臓器，２３（３），８２５－８２８（１９９４）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61L,A61F,D04H