

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5587207号
(P5587207)

(45) 発行日 平成26年9月10日(2014.9.10)

(24) 登録日 平成26年8月1日(2014.8.1)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00 Z
A 6 1 B 17/00 (2006.01)	A 6 1 B 17/00 3 2 O
A 6 1 F 2/02 (2006.01)	A 6 1 F 2/02

請求項の数 25 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2010-539822 (P2010-539822)	(73) 特許権者	591286579
(86) (22) 出願日	平成20年12月18日(2008.12.18)		エシコン・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2011-506049 (P2011-506049A)		ETHICON, INCORPORATED
(43) 公表日	平成23年3月3日(2011.3.3)		ED
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/087500		アメリカ合衆国、ニュージャージー州、サ
(87) 国際公開番号	W02009/079645		マービル、ユー・エス・ルート 22
(87) 国際公開日	平成21年6月25日(2009.6.25)	(74) 代理人	100088605
審査請求日	平成23年11月8日(2011.11.8)		弁理士 加藤 公延
(31) 優先権主張番号	11/958,796	(74) 代理人	100130384
(32) 優先日	平成19年12月18日(2007.12.18)		弁理士 大島 孝文
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	バン・ホルテン・ロバート・ダブリュ
			アメリカ合衆国、08822 ニュージャ
			ージー州、フレミントン、ヒルクレスト・
			ドライブ 10

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癒着阻害特性を有する外科的障害物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

外科手術を受けた患者における癒着の生成を阻害するための外科的障害物において、
a) 少なくとも1つの、傷に面する、腸溶性ポリマーを含む癒着阻害層としてのポリマーコーティングと、

b) 少なくとも1つの外側表面を有する少なくとも1つの可撓性基材と、を含み、
前記少なくとも1つの可撓性基材が、酸化再生セルロースを含み、

前記ポリマーコーティングは、前記基材の前記少なくとも1つの外側表面をほぼ覆うために前記少なくとも1つの可撓性基材に適用され、

前記腸溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩、腸溶性アセテート誘導体、ジメチルセルロースアセテート、腸溶性アクリレート誘導体、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートプロピオネート及びセルロースアセテートフタレート、ポリ(メタクリル酸)ポリ(メチルメタクリレート)で構成されるポリメタクリレート系ポリマー、並びにそれらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせからなる群から選択される、外科的障害物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記ポリメタクリレート系ポリマーが、1 : 2 の割合のポリ(メタクリル酸)ポリ(メチルメタクリレート)である、外科的障害物。

10

20

【請求項 3】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記ポリメタクリレート系ポリマーが、1 : 1 の割合のポリ（メタクリル酸）ポリ（メチルメタクリレート）を含む、外科的障害物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記ポリマーコーティングが、非腸溶性ポリマーを更に含み、並びに前記腸溶性ポリマー及び前記非腸溶性ポリマーが、重量で 60 : 40 ~ 40 : 60 の量で前記ポリマーコーティング中に存在する、外科的障害物。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記ポリマーコーティングが、非腸溶性ポリマー及び可塑剤を、前記ポリマーコーティングの総重量に基づいて、30 ~ 60 パーセントの前記腸溶性ポリマー、30 パーセント ~ 60 パーセントの前記非腸溶性ポリマー、及び 0 パーセント ~ 40 重量パーセントの前記可塑剤を含む、外科的障害物。

10

【請求項 6】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記少なくとも 1 つの可撓性基材が、平面形態、円筒形の形態、繊維状の形態、又は球状の形態で構成される、外科的障害物。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記少なくとも 1 つの可撓性基材が、複数の可撓性基材で構成される、外科的障害物。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の外科的障害物において、前記少なくとも 1 つの可撓性基材が、フィルム、不織布、又は織物の形態であり、コラーゲンと、酸化多糖類と、D-乳酸、L-乳酸、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、及びトリメチレンカーボネートからなる群から選択される 1 つ以上のモノマーの脂肪族ポリエステルポリマーと、それらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせとからなる群から選択される可撓性基材を含む、外科的障害物。

20

【請求項 9】

請求項 8 に記載の外科的障害物において、各々の前記複数の基材が、同じ又は異なるポリマー物質で構成される、外科的障害物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記少なくとも 1 つの可撓性基材が、フィルム、不織布、又は織物の形態である、外科的障害物。

30

【請求項 11】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記少なくとも 1 つの可撓性基材が、酸化再生セルロースの第一層と、ポリジオキサノンの第二層と、それらの間のポリプロピレンの第三層とを有する多層基材である、外科的障害物。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記少なくとも 1 つの可撓性基材が、酸化再生セルロースで構成される、外科的障害物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記ポリマーコーティングに組み込まれているか又は付着されているのが、血液凝固因子、安定剤、線溶阻害剤、抗生物質含む生物活性物質、化学療法剤、繊維芽細胞成長因子、細胞増殖因子及びそれらの組み合わせからなる群から選択される物質である、外科的障害物。

40

【請求項 14】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記少なくとも 1 つの可撓性基材が、上に、前記少なくとも 1 つのポリマーコーティングの 1 つである第一ポリマーコーティングを有する第一外側表面、及び上に、前記少なくとも 1 つのポリマーコーティングの 1 つである第二ポリマーコーティングを有する第二外側表面を含み、前記第一ポリマーコーティングの組成が、前記第二ポリマーコーティングの組成と同一かまたは異なっている、外科的障害物。

50

【請求項 15】

請求項 14 に記載の外科的障害物において、前記第一ポリマーコーティングに組み込まれるか又は付着されるのが、血液凝固因子、安定剤、線溶阻害剤、抗生物質を含む生物活性物質、化学療法剤、繊維芽細胞成長因子、細胞増殖因子及びそれらの組み合わせから選択される第一物質であり、前記第二ポリマーコーティングに組み込まれるか又は付着されるのが、血液凝固因子、安定剤、線溶阻害剤、抗生物質を含む生物活性物質、化学療法剤、繊維芽細胞成長因子、細胞増殖因子及びそれらの組み合わせから選択される第二物質であり、前記第一物質は前記第二物質から独立している、外科的障害物。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の外科的障害物において、前記第一ポリマーコーティング及び前記第二ポリマーコーティングがセルロースアセテートフタレートで構成され、前記少なくとも 1 つの可撓性基材が酸化再生セルロースで構成される、外科的障害物。

【請求項 17】

請求項 15 に記載の外科的障害物において、前記少なくとも 1 つのポリマーコーティングが、前記少なくとも 1 つの可撓性基材を封入するために、溶射、浸漬、又は包み込みによって前記少なくとも 1 つの可撓性基材に適用される、外科的障害物。

【請求項 18】

請求項 15 に記載の外科的障害物において、前記少なくとも 1 つのポリマーコーティングが、積層又は共押し出しによって前記少なくとも 1 つの可撓性基材に適用される、外科的障害物。

【請求項 19】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記少なくとも 1 つのポリマーコーティングが、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、セルロースアセテート、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロースブチレート、アセトアルデヒドジメチルセルロースアセテート、並びにそれらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせからなる群から選択される非腸溶性ポリマーを更に含む、外科的障害物。

【請求項 20】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記少なくとも 1 つのポリマーコーティングが、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジメチルトリアセチン、グリセリルトリアセテート、トリプロピオン、グリセリン植物油、界面活性剤、グリセロールのモノアセテート、グリセロールのジアセテート、グリセロールのトリアセテート、自然ゴム、トリアセチン、アセチルトリー n-ブチルシトレート、シュウ酸ジエチル、リンゴ酸ジエチル、フマル酸ジエチル、マロン酸ジエチル、フタル酸ジオクチル、コハク酸ジブチル、グリセロールトリブチレート、グリセロールモノステアレート、水素化ひまし油、置換トリグリセリド及びグリセリド、並びにそれらの混合物からなる群から選択される可塑剤を更に含む、外科的障害物。

【請求項 21】

請求項 1 に記載の外科的障害物において、前記少なくとも 1 つのポリマーコーティングが、セルロースアセテートフタレート及びヒドロキシプロピルセルロースを含む、外科的障害物。

【請求項 22】

外科手術を受けた患者における癒着の生成を阻害するための外科的障害物において、

a) 腸溶性ポリマー及び非腸溶性ポリマーを含む、癒着阻害層としてのポリマーコーティングと、

b) 少なくとも 1 つの外側表面を有する少なくとも 1 つの基材と、を含み、

前記少なくとも 1 つの基材が、酸化再生セルロースを含み、

前記ポリマーコーティングは、前記基材の前記少なくとも 1 つの外側表面をほぼ覆うた

10

20

30

40

50

めに前記少なくとも1つの基材に適用され、

前記腸溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩、腸溶性アセテート誘導体、ジメチルセルロースアセテート、腸溶性アクリレート誘導体、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートプロピオネート及びセルロースアセテートフタレート、ポリ(メタクリル酸)ポリ(メチルメタクリレート)で構成されるポリメタクリレート系ポリマー、並びにそれらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせからなる群から選択される、外科的障害物。

【請求項23】

10

請求項22に記載の外科的障害物において、前記ポリマーコーティングが、セルロースアセテートフタレート及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、外科的障害物。

【請求項24】

請求項23に記載の外科的障害物において、前記ポリマーコーティングが、30:70~70:30の重量比でセルロースアセテートフタレート及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、外科的障害物。

【請求項25】

請求項24に記載の外科的障害物において、50:50の重量比で前記ポリマーコーティング及び前記基材を含む、外科的障害物。

【発明の詳細な説明】

20

【開示の内容】

【0001】

本明細書に開示されるのは、癒着を阻害する障害物並びにその製造及び使用の方法である。

【0002】

癒着形成は、多くのタイプの外科手術、特に腹部及び腸の手術のよく知られた合併症である。癒着形成は、典型的には、通常は分離されている別々の組織を結合させる癒痕組織に変形するフィブリン塊の形成の結果として発生する。癒着は、手術の後で再発することがあり、そしてしばしばそうであるが、癒着を除去するために外科的介入が頻繁に必要とされる。癒着を阻害する障害物の主要目的は、外科手術による外傷を受けやすい組織の間のすき間にフィブリノゲンが拡散し、その結果そのすき間にフィブリン塊の形成を引き起こすことに起因すると考えられている癒着形成作用を妨げることである。

30

【0003】

そのため、手術後の癒着は、重要な臨床及び医療経済に関連する重大なヘルスケアの問題を提示する。腹部癒着は、小腸の閉塞の主要原因であるばかりでなく、また不妊症並びに腹痛及び骨盤痛の主要原因でもある。手術後の癒着は、不妊症例の少なくとも約20%、及び慢性骨盤痛例の約40%を引き起こしていることが示されている。

【0004】

手術後の癒着の発生は、外科技術の様々な向上及び／又はより優れた器具によって減少されることもあり得ると知られているが、刻一刻と外傷はこれらの形成を誘発する恐れがあるので、癒着は、補助療法なしに防止することはできない。そのことを考慮して、手術に関連するかかる癒着を減少するか又は防止するための効果的な手段及び治療方法を提供するさまざまな努力がなされて来た。カラーゲンフィルム、カラーゲンジェル、並びにヒアルロン酸ナトリウム／カルボキシメチルセルロースフィルム及びフィブリン接着剤のような、手術による癒着に明白な効果を有する多くの物質又は作製物が報告されてきている。

40

【0005】

癒着障害物として機能するのに加えて、成功する癒着防止製剤は、被術者の生物学的機能に対して医療的に受け入れられない毒又は障害作用を最低限有する、又は全くないことを意味する「生体適合性」、かつインプラント装置として被術者に相当量が残らずに組織

50

に吸収され得ることを意味する「生体吸収性」でなければならない。かかる生体吸収性材質は体内で分解され、次にその結果生じる生成物は、尿、糞便内の通過、又は呼吸内の二酸化炭素を含む、様々な手段によって体内から排泄されることが理解されるべきである。したがって、製剤は、組織を分離して癒着を防止するのに有効となるために十分な期間、体内に残らなければならないが、一方では癒着形成の危険が終了した時点で組織に吸収され、その結果、インプラント装置の使用から生じるかもしれないいかなる長期的影響をも最小限にしなければならない。

【0006】

穿孔は、消化性潰瘍の二番目に最も一般的な合併症であり、特に高齢世代における非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用としばしば関係がある。N ザジ（Zaji）、「穿孔消化性潰瘍の腹腔鏡治療対従来の観血療法（Laparoscopic Repair of Perforated Peptic Ulcers Versus Conventional Open Surgery）」、腹腔鏡病院（Laparoscopic Hospital）、インド、ニューデリー（New Delhi, India）、2007年7月参照。消化性潰瘍の患者のおよそ10～20%は、胃又は十二指腸の穿孔を患っており、それは化学性腹膜炎が、最初は胃液及び十二指腸液分泌から発現し、次に細菌汚染が数時間内に重ね合わされる。ヘリコバクター・ピロリ感染は、消化性潰瘍の発生において中心的役割を果たす。グラハム（Graham）、D. Y.、「ヘリコバクター・ピロリによって引き起こされる消化性潰瘍の治療（Treatment of peptic ulcers caused by Helicobacter pylori）」、328 N Engl J Med 349～350（1993）参照。

【0007】

十二指腸潰瘍の穿孔は、胃及び十二指腸の中に入っているものが出る際に腹膜腔の中に入ることを許し、その結果初期の化学性腹膜炎が発生する。胃—十二指腸の中に入っているものが漏れ続ける場合は、腹膜腔の細菌汚染が発生し得る。A. J. ドノバン（Donovan）、「穿孔十二指腸潰瘍及び治療代替計画（Perforated Duodenal Ulcer An Alternative Therapeutic Plan）」、133 アーチ・サージ（ARCH SURG）1166～1171、（1998年11月）参照。

【0008】

米国特許第7, 198, 786号は、患者の創面に癒着発症の危険性がある表面に約0.025mLフィブリノゲン/cm²～約0.25mLフィブリノゲン/cm²の量のフィブリノゲン溶液を投与することによって手術中又は手術後に患者に形成するであろう癒着を減少又は防止する方法を提案している。術後の癒着形成を減少又は防止するために20～80mg/mLの濃度のフィブリノゲンを含む調剤にてフィブリノゲンを使用することもまた提案されている。

【0009】

欧州特許（EP）第1, 341, 561号は、傷に面するヒドロゲル層及び障害物層を含む層状の創傷用包帯材を提案しており、その障害物層は、酸性条件下で25℃においては実質的に非水溶性であるが、中性又はアルカリ性条件下で25℃においては実質的に水溶性であるペーハー感受性の材質を含む。使用するとき、ヒドロゲル層は、そのペーハーが障害物層の溶解を引き起こすレベルに上昇するまで吸収しかつ傷からの浸出液によって徐々に中和され、その結果、過剰浸出液が水素層から流れ出ることを可能にする。更に提案されているものは、障害物層を含む創傷用包帯及びかかる包帯の使用の方法である。

【0010】

当業界におけるこれらの進歩にもかかわらず、好適な癒着阻害障害物及び患者における術後癒着を減少又は防止するための方法を提供することは望ましいであろう。また、損傷部分が更に悪化する危険を最小限化するために、穿孔潰瘍の胃及び十二指腸の中にあるものを封じ込める障害物の必要性が残存する。

【0011】

本明細書に開示されるのは外科的障害物である。1つの形態においては、その外科的障害物は、腸溶性ポリマー、任意の非腸溶性ポリマー及び任意の可塑剤を含む、それらからなる、及び／又は本質的にそれらからなる、傷に面するポリマーコーティングと、少なく

10

20

30

40

50

とも1つの外側表面を有する少なくとも1つの可撓性基材と、を含み、ポリマーコーティングは、その基材の少なくとも1つの外側表面をほぼ覆うために少なくとも1つの可撓性基材に適用される。

【0012】

1つの態様においては、腸溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩 (hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate)、腸溶性アセテート誘導体、ジメチルセルロースアセテート (dimethylcellulose acetate)、腸溶性アクリレート誘導体、並びにそれらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせから選択されてもよい。

【0013】

別の態様においては、腸溶性アセテート誘導体は、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートトリメリテート (cellulose acetate trimellitate)、セルロースアセテートプロピオネート (cellulose acetate propionate)、及びセルロースアセテートフタレート (cellulose acetate phthalate) から選択される。

【0014】

更に別の態様においては、腸溶性アクリレート誘導体は、1:2の割合の(ポリ(メタクリル酸)ポリ(メタクリル酸メチル)、1:1の割合のポリ(メタクリル酸)ポリ(メタクリル酸メチル)から選択されるポリメタクリレート系ポリマーを含んでよい。

【0015】

なお更に別の態様においては、腸溶性ポリマー及び任意の非腸溶性ポリマーは、ポリマーコーティングの中に重量で約60:40~約40:60の量で存在してもよい。

【0016】

更なる態様においては、ポリマーコーティングは、ポリマーコーティングの総重量に基づいて、約30~約60パーセントの腸溶性ポリマー、約30パーセント~約60パーセントの非腸溶性ポリマー、及び約0パーセント~約40パーセントの可塑剤を包含してよい。

【0017】

また更なる態様においては、いくつかの形態においては可撓性基材であってもよいその少なくとも1つの基材は、平面形態、ストローのような形態、円筒形の形態、繊維状の形態、フィラメントのような形態、又は球状の形態で構成されてもよく、複数の個々の基材を含んでよい。

【0018】

更に尚、更なる態様においては、その少なくとも1つの可撓性基材は、フィルム、不織布、又は織物から選択されてもよく、コラーゲン、酸化多糖類、脂肪族ポリエステルポリマー及び/又はD-乳酸、L-乳酸、ラクチド(L-、D-、メソ形を含む)、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、及びトリメチレンカーボネートからなる群から選択される1つ以上のモノマーのコポリマー、並びにそれらの誘導体、塩、及び組み合わせで構成される。

【0019】

1つの態様においては、その少なくとも1つの可撓性基材は、酸化再生セルロースで構成される。

【0020】

別の態様においては、外科的障害物は、血液凝固因子、安定剤、線溶阻害剤、抗生物質を含む生物活性物質、化学療法剤、繊維芽細胞成長因子、細胞増殖因子及びそれらの組み合わせから選択される物質を、ポリマーコーティングに組み込むか又は付着される。

【0021】

また別の態様においては、ポリマーコーティングが、少なくとも1つの可撓性基材を封入するために、溶射、浸漬、又は包み込み(enrobing)によって少なくとも1つの可撓性基材に適用されてよい。

10

20

30

40

50

【0022】

更にまた別の態様においては、ポリマーコーティングを、積層又は共押し出しによって少なくとも1つの可撓性基材に適用させてよい。

【0023】

更なる態様においては、非腸溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、セルロースアセテート、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロースブチレート、アセトアルデヒドジメチルセルロースアセテート、並びにそれらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせとから選択される。

10

【0024】

更に更なる態様においては、ポリマーコーティングは、セルロースアセテートフタレート及びヒドロキシプロピルセルロースを含み、少なくとも1つの可撓性基材は、酸化再生セルロースを含む。

【0025】

別の形態においては、外科手術を受けた患者における癒着形成を阻害する方法が提供される。その方法は、癒着阻害障害物を癒着形成の影響を受けやすいと見られる部分に適用することを含み、適用することからなる、及び／又は適用することから本質的に成り、その癒着阻害障害物外科的障害物は、腸溶性ポリマー、任意の非腸溶性ポリマー及び任意の可塑剤を含み、それらからなる、及び／又は本質的にそれらからなる、傷に面するポリマーコーティングと、少なくとも1つの可撓性基材を含み、少なくとも1つの可撓性基材は、少なくとも1つの外側表面を有し、ポリマーコーティングは、基材の少なくとも1つの外側表面をほぼ覆うために、その少なくとも1つの可撓性基材に適用される。

20

【0026】

更に別の形態においては、胃、十二指腸、又は酸性部分に存在する他の穿孔のような穿孔を治療する方法が提供され、その方法は、パッチの形態の外科的障害物で穿孔を閉じることを含み、それらからなる、及び／又は本質的にそれらからなり、その外科的障害物は、i) 腸溶性ポリマー、任意の非腸溶性ポリマー及び任意の可塑剤を含むポリマーコーティング、並びに i i) 少なくとも1つの可撓性基材を含み、それらからなる、及び／又は本質的にそれらからなり、少なくとも1つの可撓性基材は、少なくとも1つの外側表面を有し、ポリマーコーティングは、その基材のその少なくとも1つの外側表面をほぼ覆うために、その少なくとも1つの可撓性基材に適用される。

30

【0027】

本明細書で用いられるように、「実質的に覆われた」とは、約50%超、つまり、例えば、約60%超、約70%超、約80%超、約90%超、約95%超、約97%超、又は約99%超の外側表面が覆われることを意味する。

【0028】

本明細書で用いられるように、「腸溶性」とは、胃のペーハー（約1.5～約3.0 pH）よりも大きいペーハーで、つまり、例えば、約3.0超又は約5.0超又は約5.5超又は約6.0超又は腸内で見出せるもの、つまり、例えば、約7.0超、又は小腸十二指腸で見出せるもの、つまり、例えば、約5.0～約6.0 pH、又は大腸盲腸及び結腸に見出せるもの、つまり、例えば、約5.5～約7.0 pHで溶解され得ることを意味する。ヴァンダム（Vandamme）、T.、「結腸に薬を狙い定めるための多糖類の使用（The Use of Polysaccharides to Target Drugs to the Colon）」、48 Car Poly 219～231（2002年）参照。

40

【0029】

本明細書に開示されるのは癒着阻害外科的障害物である。1つの形態においては、その外科的障害物は、腸溶性ポリマー、任意の非腸溶性ポリマー及び任意の可塑剤を含むポリマーコーティングと、可撓性基材であってよい少なくとも1つの基材とを含み、その少なくとも1つの基材は少なくとも1つの外側表面を有し、そのポリマーコーティングは、そ

50

の基材の少なくとも1つの外側表面をほぼ覆うために少なくとも1つの可撓性基材に適用される。傷に面するポリマーコーティングは、癒着阻害層としての働きをする。

【0030】

好適な腸溶性成分の例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート（「CAP」）、セルロースアセテートプロピオネート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートトリメリテートを含むがそれに限定されない腸溶性アセテート誘導体、及び1：2の割合のポリ（メタクリル酸）ポリ（メタクリル酸メチル）（商品名Eudragit（登録商標）S100、Eudragit（登録商標）L1000、Eudragid（登録商標）L-30D、Eudragit（登録商標）FS30D、及びEudragit（登録商標）L-100-55としてローム・ファーマ社（Rohm Pharma GmbH）から市販）及び1：1の割合のポリ（メタクリル酸）ポリ（メタクリル酸メチル）（商品名Eudragit（登録商標）Lとしてローム・ファーマ社（Rohm Pharma GmbH）から市販）のようなポリメタクリレート系ポリマー、並びにそれらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせを含むがそれらに限定されない腸溶性アクリレート誘導体が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0031】

外科的障害物装置の可撓性を増大させたことが所望される形態においては、可塑剤は、ポリマーコーティングの総重量に基づいて、約1パーセント～約35パーセントの量でポリマーコーティングに加えられてよい。好適な可塑剤の例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジメチルトリアセチン、グリセリルトリアセテート、トリプロピオニン、ひまし油、菜種油、オリーブ油、及びごま油のようなグリセリン植物油、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム、及びスルホコハク酸ジオクチルナトリウムのような界面活性剤、グリセロールのモノアセテート、グリセロールのジアセテート、グリセロールのトリアセテート、自然ゴム、トリアセチン、アセチルトリーn-ブチルシトレート、トリエチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、トリーn-ブチルシトレート、リンゴ酸ジエチル（diethylmalate）、フマル酸ジエチル、マロン酸ジエチル（diethylmalonate）、フタル酸ジオクチル（dioctylphthalate）、コハク酸ジブチル（dibutylsuccinate）、グリセロールトリブチレート、グリセロールモノステアレート、水素化ひまし油、置換トリグリセリド及びグリセリド、並びにそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

20

30

【0032】

任意に、ポリマーコーティングは、またヒドロキシプロピルセルロース（「HPC」）、メチルセルロース（「MC」）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMC」）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（「HEMC」）、ヒドロキシエチルセルロース（「HEC」）、ヒドロキシエチルエチルセルロース（「HEEC」）、セルロースアセテート、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロースブチレート、アセトアルデヒド、ジメチルセルロースアセテート、並びに、それらの誘導体、塩、コポリマー及び組み合わせを含むがそれらに限定されない追加の非腸溶性成分を含んでもよい。

40

【0033】

1つの形態においては、癒着阻害ポリマーコーティングは、セルロースアセテートフタレート及びHPCの混合物を含む。

【0034】

1つの形態においては、ポリマーコーティング内の腸溶性成分及び非腸溶性成分の重量割合は、約60：40～約40：60、又は約50：50であってよい。

【0035】

別の形態においては、癒着阻害ポリマーコーティングは、癒着阻害ポリマーコーティングの総乾燥重量に基づく、約30～約60パーセント又は約40パーセント～約50パーセントの腸溶性成分、約30パーセント～約60パーセント又は約40パーセント～約50

50

0 パーセントの非腸溶性セルロース成分、及び約 0 パーセント～約 40 パーセント又は約 1 パーセント～約 35 パーセントの可塑剤で構成されてもよい。

【0036】

1つの形態においては、HPCがポリマーコーティングに組み込まれており、HPCの平均分子量は、約140,000超、又は約360,000以上、又は約370,000以上であってよい。

【0037】

ポリマーコーティングは、また当業界においては既知の活性成分の担体としても使われ得、それは止血剤、組織治癒因子及び抗菌材料を含むがそれらに限定されない。血液凝固因子、安定剤、線溶阻害剤、抗生物質を含む生物活性物質、化学療法剤、繊維芽細胞成長因子、細胞増殖因子及びそれらの組み合わせを含むがそれらに限定されない、かかる既知の活性成分の例は、ポリマーコーティング内に分散させられてもよく、又はポリマーコーティングの表面に適用されてもよい。本明細書に意図される活性成分は、アルブミン、アンクロッド、パトロキソピン、エカリン、エラスチン、エピネフリン、因子X/Xa、因子VII/VIIa、因子IX/IXa、因子XI/XIa、因子XII/XIIa、塩化カルシウムフィブリン、フィコリン、フィブロンネクチン、ゼラチン、グロビン、ハプトグロビン、ヘモグロビン、ヘパリナーゼ、インヒビン、インシュリン、インターロイキン、ラミニントロンピン、血小板面糖蛋白質、プロトロンピン、セレクチン、トランスフェリン、フォン・ヴィレブランド因子、バソプレシン、バソプレシン誘導体、凝固促進毒、血小板活性化剤及び止血活性を有する合成ペプチドからなる群から選択されるものを更に含む。これらの活性成分の1つ以上は、当業者が明らかに理解するであろうように、組み合わせて使用されてもよい。

【0038】

本明細書に記載の外科的障害物装置の使用に好適な少なくとも1つの基材は、ポリマーコーティングによって好適に実質的に覆われることができる任意の形状又はサイズであってもよい。例えば、基材は、平面、ストロー状、円筒形、線維状、フィラメント状、又は球状の形状をしてよい。その少なくとも1つの基材は、複数の基材で構成されてもよく、それは、同業者が明らかに理解するであろうように、組成物、厚さ等に関して同じでも又は違ってよい。

【0039】

1つの形態においては、可撓性の基材であってもよい少なくとも1つの基材は、上に第一ポリマーコーティングを有する第一外側表面及び上に任意の第二ポリマーコーティングを有する第二外側表面を含む。別の形態においては、第一ポリマーコーティングに組み込まれるか又は付着されるのは、血液凝固因子、安定剤、線溶阻害剤、抗生物質を含む生物活性物質、化学療法剤、繊維芽細胞成長因子、細胞増殖因子及びそれらの組み合わせから選択される第一物質であり、第二ポリマーコーティングに組み込まれるか又は付着されるのは、血液凝固因子、安定剤、線溶阻害剤、抗生物質を含む生物活性物質、化学療法剤、繊維芽細胞成長因子、細胞増殖因子及びそれらの組み合わせから選択される第二物質であり、第一物質は第二物質からは独立している。1つの形態においては、第一ポリマーコーティング及び第二ポリマーコーティングは、セルロースアセテートフタレートで構成され、少なくとも1つの可撓性基材は、酸化再生セルロースで構成される。1つの形態においては、ポリマーコーティングは、少なくとも1つの基材を封入するために溶射、浸漬、包み込み、積層、又は共押し出しによって少なくとも1つの基材に適用され得る。理解することができるように、第一及び第二のポリマーコーティングは、当業者が明白に理解するであろうように、組成物、密度、厚さ、適用方法、ペーハー感度、分子量等に関して違ってよい。

【0040】

1つの形態においては、平面基材はフィルム又は布の形態であってもよい。布の例としては、不織布、織布、編み地、マット(matte)、パット、又はクrimpが挙げられるがそれらに限定されない。理解することができるように、ポリマーコーティングは、例えば

カルボキシル酸化セルロースが布地として使われる場合では、少なくとも1つの基材の少なくとも1つの表面を、基材の中に存在し得る酸性部分から遮断する。

【0041】

基材は、コラーゲン、酸化多糖類、脂肪族ポリエステルポリマー、及び／又は、D-乳酸、L-乳酸、ラクチド（L-、D-、メソ形を含む）、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、及びトリメチレンカーボネートからなる群から選択される1つ以上のモノマーのコポリマー、並びに、それらの混合物又は配合物から選択される成分で構成されてもよい。

【0042】

1つの形態においては、基材は、酸化多糖類、特に酸化セルロース及びその中和された誘導体で構成されてよい。例えば、セルロースは、カルボキシル酸化又はアルデヒド酸化セルロースであってよい。1つの形態においては、酸化再生セルロースを含むが限定されない酸化再生多糖類は、第二吸収性織布又は編物を調製するのに使われてよい。再生セルロースは、再生されていないセルロースに比べてより高い均一度を有する。再生セルロース及び酸化再生セルロースの製造方法についての詳細な記載は、米国特許第3,363,200号、米国特許第5,180,398号及び米国特許第4,626,253号に説明されており、その内容は参照することにより全体が記載されているかのように本明細書に組み込まれる。使用してもよい布地の例としては、Interceed（登録商標）吸収性癒着障害物、Surgicel（登録商標）吸収性止血剤、Surgicel Nu-Knit（登録商標）吸収性止血剤、及びSurgicel（登録商標）線維性吸収性止血剤、が挙げられるがそれらに限定されず、それぞれニュージャージー州サマーヴィル市（Somerville, New Jersey）のエシコン社（Ethicon, Inc.）の各部門である、ジョンソン&ジョンソン・ウound・マネジメント・ワールドワイド（Johnson & Johnson Wound Management Worldwide）又はジネケア・ワールドワイド（Gynecare Worldwide）から入手可能である。米国特許第5,007,916号は、前述のInterceed（登録商標）吸収性癒着障害物及び同物を製造する方法を記載しており、その内容は参照することにより、開示される全てについて本明細書に組み込まれる。

【0043】

基材は、別の方法として、又は追加として、脂肪族ポリエステルポリマー、コポリマー、若しくはそれらの配合物のフィルム又は布地で構成されてもよい。脂肪族ポリエステルは、典型的には、ラクチド（L-、D-、メソ形を含む）、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）、及びトリメチレンカーボネート（1,3-ジオキサノン-2-オン）を含むがそれらに限定されないモノマーの開環重合において合成される。脂肪族ポリエステルは、いくつかの事例においては、例えばD-乳酸、L-乳酸及び／又はグリコール酸の重縮合によって生成することができる。1つの形態においては、布地は、約70～95%（モルベース）の範囲のグリコリド、並びに残りがラクチドの量の、グリコリド及びラクチドのコポリマーを含む。

【0044】

基材は、また商品名Proceed（登録商標）としてエシコン社（Ethicon, Inc.）から入手可能な酸化再生セルロース／ポリプロピレン／ポリジアキサン（PDS）メッシュを含んでよい。米国特許公報第2005/0113849 A1号及び同第2008/0071300 A1号は、前述のProceed（登録商標）酸化再生セルロース／ポリプロピレン／ポリジアキサン（PDS）メッシュ基材及び同物を製造する方法を記載しており、その内容は記載されている全体を参照することにより本明細書に組み込まれる。1つの形態においては、酸化再生セルロース／ポリプロピレン／PDSメッシュの両方の外側表面は、ポリマーコーティングで実質的にコーティングされてよく、かつ別の形態においては、この基材の1つのみの外側表面は、ポリマーコーティングで実質的にコーティングされてよい。

【0045】

基材を形成するのに用いられるフィルム又は布地は、脂肪族ポリエステルポリマー、コ

10

20

30

40

50

ポリマー、又はそれらの配合物のみ、若しくは酸化再生多糖類繊維との組み合わせで構成されてもよい。

【0046】

1つの形態においては、基材は、1つ以上の層で構成されてもよく、少なくとも1つの層は、基材層に好適な前述の成分で構成される。

【0047】

少なくとも1つの基材の厚さは、例えば使用される不織布技術、使用されるコーティング技術等によって変わることもあり得るが、典型的には約200 μ m～約600 μ m又は約250 μ m～約550 μ mの範囲であってよい。

【0048】

外科的障害物は、障害物の総重量に基づいて、約65パーセント～約10パーセント、例えば、約50パーセント～約30パーセントのポリマーコーティング、及び約35パーセント～約90パーセント、例えば、約50パーセント～約70パーセントの基材で構成されてもよい。

【0049】

布地が本明細書に記載の癒着阻害障害物の基材を形成するのに使われるとき、布地は、織り、編み、マット、спанレード (spunlaid) (メルトブローン、フラッシュスパン、спанバウンディング)、湿式載置、乾燥載置又は短繊維空気載置若しくは不織布を製造する既知の方法で作製されてよい。本発明で使われる布地は、例えば、米国特許第4,626,253号、米国特許第5,002,551号及び米国特許第5,007,916号に記載のように織られるか又は編まれてもよく、その特許の内容は参照することにより全体が記載されているかのように本明細書に組み込まれる。

【0050】

本発明で使われる布地は、例えば、米国特許公報第2006/0258995 A1号に記載のように不織でよく、その内容は参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。

【0051】

別の形態においては、本明細書に開示されるのは、外科手術を受けた患者における癒着形成を阻害、つまり、減少又は防止する方法である。その方法は、癒着阻害障害物を癒着形成の影響を受けやすいと見られる部分に適用する工程を含み、その癒着阻害障害物外科的障害物は、腸溶性ポリマー、任意の非腸溶性ポリマー及び任意の可塑剤を含む傷に面するポリマーコーティングと、少なくとも1つの可撓性基材を含み、少なくとも1つの可撓性基材は少なくとも1つの外側表面を有し、ポリマーコーティングは、その基材の少なくとも1つの外側表面をほぼ覆うために少なくとも1つの可撓性基材に適用される。

【0052】

外科医は、傷口に支障を来たさずに止血のために手術部位を頻繁に検査する必要がある。障害物が、例えば、本来は半透明であるセルロースアセテートフタレート of 少なくとも1つの層を有するORC基材で構成される形態においては、損傷部位の検査は有益に可能になり得る。

【0053】

癒着障害物は最初の2～3日以内に溶解すべきでなく、治療される器官に少なくとも3日以上とどまるべきであることが経験から明らかである。我々は予期せずに、本明細書に記載のタイプのポリマーコーティングを酸化再生セルロース (ORC) のような基材上に適用することにより、ポリマーコーティングが、環境条件によって約6～約10日間保たれることを発見した。有益的に、このことは、採用される基材が元の状態のままの形に保たれることを可能にする。

【0054】

当業者が明らかに理解するように、癒着障害物は、有効であるためには所定の場所にとどまらなければならない。我々はまた予期せずに、本明細書に記載の結果として生じる外科的障害物は、腸溶性フィルムのみと比較すると、より高いしっかりとどまる性向を提供

10

20

30

40

50

することを発見した。

【0055】

更に、我々はまた予期せずに、その結果生じる癒着障害物は、改善された取扱特性を有することを発見した。理解され得るように、外科医は、容易に患部に取り付けることができるように、適用中にその構造体を保ち続ける障害物を望む。例えば、ORCマトリックスは、典型的には、体液に露出されると約一分間未満以内にグニャリとしたゼラチン様物質になることが観察された。対照的に、本明細書に開示の障害物は、かかるマトリックスのみよりも改善された取扱特性を有する。

【0056】

現在は、多くのメッシュタイプの物質は、血液で濡れるとき、メッシュが癒着形成の発生を減少すると言うよりも癒着形成を誘導する働きをすることがあるという懸念があるため、血液領域での使用には推奨されていない。我々はまた予期せずに、本明細書に開示の癒着阻害障害物は、癒着形成を誘導しないで血の海に浸されることができるとことを発見した。

10

【0057】

本明細書に開示の癒着阻害障害物は、また消化管の潰瘍のある領域を治療するのに好適である。そういうものとして、障害物は、ポリマーコーティングが潰瘍領域に面するように潰瘍領域の所望する表面局所に直接適用され得る。

【0058】

当業者が認めるように、一部の消化性潰瘍の患者は、化学性腹膜炎が最初は胃液及び十二指腸液分泌から発現し、その後細菌汚染が続くような胃又は十二指腸の穿孔を患っている。

20

【0059】

上記に示されているように、本明細書に開示の外科的障害物は、胃又は十二指腸の穿孔を治療するのに好適である。本明細書に従い、1つの形態においては、胃又は十二指腸の穿孔を治療する方法が提供されており、その方法は、パッチの形態の外科的障害物で穿孔を閉じることを含み、その外科的障害物は、i) 腸溶性ポリマー、任意の非腸溶性ポリマー及び任意の可塑剤を含むポリマーコーティング、並びにii) 少なくとも1つの可撓性基材を含み、少なくとも1つの可撓性基材は、少なくとも1つの外側表面を含み、ポリマーコーティングが、基材の少なくとも1つの外側表面をほぼ覆うために、少なくとも1つの可撓性基材に適用される。

30

【0060】

更に別の形態においては、本明細書に開示されるのは癒着阻害外科的障害物を作製する方法であり、その外科的障害物は、i) 腸溶性ポリマー、任意の非腸溶性ポリマー及び任意の可塑剤含む、傷に面するポリマーコーティング、並びにii) 少なくとも1つの可撓性基材を含み、少なくとも1つの可撓性基材は少なくとも1つの外面を有し、ポリマーコーティングは、その基材の少なくとも1つの外側表面をほぼ覆うために少なくとも1つの可撓性基材に適用される。

【0061】

基材が平面である1つの形態においては、基材は、ポリマーコーティングを備える平面外側表面の1つ又は両方の上で実質的に覆われている。別の方法では、基材は、ポリマーコーティングで封入されてもよい。我々は予期せずに、本明細書に記載の、セルロースアセテートフタレート及びヒドロキシプロピルセルロースを包含するポリマーコーティングで覆われたタイプの布地のような基材は、ウサギの側壁モデル内の癒着形成を大幅に減少又は防止することが分かったことを発見した。

40

【0062】

ポリマーコーティングは、多くの技術又はそれらの技術の組み合わせによって基材に適用され得る。1つの形態においては、ポリマーコーティングの形成以前は、傷に面するポリマーコーティングの製剤は、本来は液体であり、そのためポリマーコーティングを基材の表面上に溶射、浸漬、はけ塗り又は注入することによって、基材をポリマーコーティン

50

グでコーティングすることが可能となる。有機溶媒が蒸発するにともない、製剤はゲルの堅さからフィルムに変形する。別の形態においては、ポリマーコーティングは、ゲルとして、又はより大きい有機溶媒蒸発性を備えるペーストとして基材に適用される。更に別の形態においては、ポリマーコーティングは、例えば、積層、包み込み、射出成形、及び類似のものを通してフィルムの形態として基材に適用される。更にまた別の態様においては、ポリマーコーティングは、当業界で既知の任意の他の好適な方法で基材に適用されてもよい。好適なコーティング方法としては、高純粋造粒、流動床造粒、例えば回転子造粒、流動床コーティング、ウースターコーティング、液滴形成、吹き付け乾燥、吹き付け凝固、及び類似のものが挙げられ、並びにそれらは、例えば、薬の剤形：錠剤 第3巻 (Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 3)、ハーバート (Herbert) A.、リーバーマン (Lieberman) 及びレオン・ラックマン (Leon Lachman) 編、第2、3、及び4章 (1982年) に記載されている。

10

【0063】

ポリマーコーティングが加えられた後の基材の増量は、基材のみの乾燥重量に基づく、約10パーセント～約150パーセント、例えば、約20パーセント～約130パーセント又は約30パーセント～約100パーセント、約40パーセント～約80パーセントである。

【0064】

本発明の特定の形態を、今から例証として記載する。以下の実施例は本発明の特定の形態を示すが、それらは本発明の範囲を限定するものとしてではなく、発明を十分に説明するのに寄与するものとして解釈すべきである。

20

【0065】

実施例1：CAPポリマーコーティング製剤の製造

セルロースアセテートフタレート (CAP) 0.8グラム、370,000の分子量を有するヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 0.8グラム、グリセロール0.4グラム、アセトン164mL及びエタノール24mLを周囲条件下で試験管内に加え、その混合物が均質になりかつ約156cPの粘度を有するまでおよそ5分間、約3000rpm回転速度でボルテックスした。

【0066】

実施例2：基材の製造

30

商品名「プロシード (PROCEED)」としてエシコン社 (Ethicon, Inc.) から市販されている2cm×4.5cmの1枚の多層化酸化再生セルロース／ポリプロピレン／ポリジアキサノン (PDS) メッシュ基材を、アセトン16mL及びエタノール24mLを包含する混合物の中に周囲条件下で浸し、そしておよそ5分間、約3000rpmの回転速度でボルテックスした。その結果生じる基材を、次に周囲条件下で空気乾燥した。米国特許公報第2005/0113849 A1号及び同第2008/0071300 A1号は、酸化再生セルロース／ポリプロピレン／PDSメッシュ基材を作製する方法を記載しており、その内容はかかる詳細を参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0067】

この手順は更なる19枚のかかる基材に繰り返された。

40

【0068】

実施例3：ポリマーコーティングで基材をコーティングする

実施例2に従って調製した1枚の基材を、周囲条件下でポリマーコーティング混合物に基材を浸漬することにより実施例1のポリマーコーティングでコーティングした。ポリマーコーティング混合物を、その結果生じる基材の表面上に刃物で薄く塗った。基材上のポリマーコーティング材質のその結果生じる乾燥増量は、コーティングされた基材に対して、約50パーセントだった。

【0069】

この手順は、更なる19枚の実施例2からの基材に繰り返された。

【0070】

50

実施例 4：癒着モデル調査結果

ウサギの側壁モデル内の試作品（prototype）の癒着評価調査を 14 日間実施し、実験対照と比べて試作品の癒着形成の程度及び重症度を査定した。各調査試験物品の全体の性能を、癒着形成の程度及び癒着形成の重症度に関して実験対照との比較に基づいて決定した。

【0071】

試験材質は、この調査においては縫合のみの使用であった陰性対照物品のそれよりも優れているとき成功と見なされる。

【0072】

外科手術

10

剣上突起に尾方におよそ 4 cm、腹部の正中線にそっておよそ 12 cm 切開した。盲腸を体外に出し、そして、断続出血を達成するまで滅菌乾燥ガーゼスポンジで表面全体をぬぐうことによって擦りむいた。各腹膜腹部側壁上におよそ 2 × 4.5 cm の欠損を、鋭利な切開を用いて切開部に横方向に及び平行に作った。2 × 4.5 cm の腹膜の窓を摘出した。摘出した腹膜の下の筋肉層を、断続出血を達成するまで滅菌乾燥ガーゼスポンジで表面全体をぬぐうことによって擦りむいた。欠損を切開部に横におよそ 2 cm、及び剣上突起に尾方に 3 cm に作った。

【0073】

実験対照群内で、欠損部の周辺を、PROLENE（登録商標）ポリプロピレン（4-0）縫合糸を用いて連続的なパターンで縫合した。試験物品群内で、およそ 2 × 4.5 cm の 1 枚の長方形の被験物質を、欠損部の上に PROLENE（登録商標）縫合糸（4-0）を用いて連続的なパターンで縫合した。腹壁正中線切開を、コーティングされた 3-0 CVICRYL（登録商標）（ポリグラクチン（Polyglactin）910）縫合糸を用いていくつかの単純な結節縫合によってかがり縫いされた（over-sewn）単純な連続的縫合パターンで閉じた。皮下組織を、同じタイプの縫合糸を用いて単純な連続的縫合パターンで閉じた。皮膚を、モノクリル（Monocryl）3-0 縫合糸及び DERMA BOND（登録商標）HV 局所皮膚接着で閉じた。

20

【0074】

癒着程度点数

メッシュ表面への癒着程度の推定値

30

0 = 癒着なし

1 = 1 ~ 25 %

2 = 26 ~ 50 %

3 = 51 ~ 75 %

4 = 76 ~ 100 %

【0075】

重症度点数

最も深刻な癒着の重症度

0 = 癒着なし

1 = 最少労力で分離される癒着

40

2 = 中程度の労力で分離される癒着

3 = やっとのことで分離される癒着

【0076】

結果を表 1 に提示し、各行は単一の独立の動物上に試験物品で実施した試験を表す。

【表 1】

表 1 14 日間の剖検点数

試験物品	右側 程度	右側 重症度	左側 程度	左側 重症度	総点数
欠損部の周辺の陰性対照4-0縫合	3	3	4	3	13
	4	2	4	1	11
	4	2	4	2	12
	4	2	4	2	12
平均総点数					12.0
欠損上を縫合された試料2の ORC/ポリプロピレン/PDSメッシュ	2	2	1	1	6
	1	1	0	0	2
	4	2	1	1	8
	0	0	0	0	0
平均総点数					4.0
欠損上を縫合された試料3の ORC/ポリプロピレン/PDS CAPコーティングされたメッシュ	1	1	0	0	2
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
平均総点数					0.5
メッシュ上を縫合された ヒアルロン酸/CMCフィルム ¹	3	1	0	0	4
	1	1	2	2	6
	2	1	0	0	3
	2	1	3	1	7
平均総点数					5.0

¹ マサチューセッツ州ケンブリッジ市 (Cambridge, MA) のゲンザイム (Genzyme) から市販されている Seprafilm (登録商標)。

【0077】

表1の吟味から理解され得るように、陰性対照試料を除いて、試験された全ての試料は、癒着形成を阻害することに関して良好な結果をもたらした。しかしながら、CAPコーティングされたORC/ポリプロピレン/PDSが、予測されたウサギの側壁モデル内の癒着形成を防止するのに一番効果的であったことが観察された。

【0078】

実施例5：基材をポリマーコーティング物質製剤でコーティングする

商品名「インターシード (INTERCEED)」としてエシコン社 (Ethicon, Inc.) から市販されている2cm×4.5cmの1枚の酸化再生セルロースメッシュ基材を、周囲条件下でポリマーコーティング物質を基材の上に注ぎ、刃物を使ってそのポリマーコーティング物質を均一に広げることにより、実施例1のポリマーコーティング物質でコーティングした。ポリマーコーティング混合物を、その結果生じる基材のペタペタの表面上に刃物で薄く塗った。基材上のポリマーコーティング物質のその結果生じる乾燥増量は、乾燥した基材のみに対しては、約50パーセントだった。

【0079】

この手順は、更なる60枚の酸化再生セルロース基材に繰り返された。

【0080】

実施例6：更なる癒着モデル調査結果

ウサギの側壁モデル内の試作品の更なる癒着評価を14日間、28日間及び91日間実施した。かかる調査の目的は、ウサギの側壁モデル内の実験対照と比べて試作品の癒着形成の程度及び重症度を査定することである。各調査試験物品の全体の性能を、癒着形成の程度及び癒着形成の重症度に関して実験対照との比較に基づいて決定した。

【0081】

試験材質は、陰性対照物品のそれよりも優れているとき成功と見なされる。

【0082】

この採用された外科手術は、実施例4に説明されたものであった。

【0083】

この採用された癒着程度点数方式は、実施例4に説明されたものであった。

【0084】

結果を下記に提示し、各行は単一の独立の動物上に試験物品で実施した試験を表す。

【表2】

表2 14日間の剖検点数

試験物品	右側 程度	右側 重症度	左側 程度	左側 重症度	総点数
欠損上を縫合された試料5のORC/ CAPコーティングされたメッシュ	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
平均総点数					0.0
メッシュ上を縫合された ヒアルロン酸/CMCフィルム	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
平均総点数					0.0

¹ マサチューセッツ州ケンブリッジ市 (Cambridge, MA) のゲンザイム (Genzyme) から市販されている Seprafilm (登録商標)。

【表3】

表3 28日間の剖検点数

試験物品	右側 程度	右側 重症度	左側 程度	左側 重症度	総点数
欠損上を縫合された試料5のORC/ CAPコーティングされたメッシュ	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
平均総点数					0.0
メッシュ上を縫合された ヒアルロン酸/CMCフィルム	0	0	0	0	0
	0	0	1	1	2
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
平均総点数					0.5

¹ マサチューセッツ州ケンブリッジ市 (Cambridge, MA) のゲンザイム (Genzyme) から市販されている Seprafilm (登録商標)。

【表 4】

表 4 91日間の剖検点数

試験物品	右側 程度	右側 重症度	左側 程度	左側 重症度	総点数
欠損上を縫合された試料5のORC/ CAPコーティングされたメッシュ	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
平均総点数					0.0
メッシュ上を縫合された ヒアルロン酸/CMCフィルム	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	1	3	4
	0	0	0	0	0
平均総点数					1.0

10

¹ マサチューセッツ州ケンブリッジ市 (Cambridge, MA) のゲンザイム (Genzyme) から市販されている Seprafilm (登録商標)。

【0085】

20

上記に実証されるように、実施例5のORC/CAPコーティングされたメッシュは、市販のヒアルロン酸/CMCフィルムに比べてよりよい癒着防止性能をもたらした。

【0086】

実施例7：コーティングされた及びコーティングされていない基材を血液領域に設置

実施例2の基材のコーティングされていない試料を、血液の手術野以内に接するように設置した。ほぼ即座に、基材が血液を吸上し、そして色が黒に変わったことが観察された。比較のために、その手順を実施例3のコーティングされた基材で繰り返した。コーティングされた基材は、20分超の後でマトリックスが濡れることを、又は黒に変わることを引き起こさないことが観察された。

【0087】

30

本発明を図及び上述の記載で詳細に例証し説明して来たが、開示される形態は性質的に実例のためのものであり、限定的なものではない。本発明の範囲内に入る全ての変更及び修正は、保護されることが望まれる。

【0088】

〔実施の態様〕

(1) 外科的障害物において、

a) 腸溶性ポリマーを含む傷に面するポリマーコーティングと、

b) 少なくとも1つの外側表面を有する少なくとも1つの可撓性基材と、を含み、

前記ポリマーコーティングは、前記基材の前記少なくとも1つの外側表面をほぼ覆うために前記少なくとも1つの可撓性基材に適用される、外科的障害物。

40

(2) 前記腸溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩、腸溶性アセテート誘導体、ジメチルセルロースアセテート、腸溶性アクリレート誘導体、並びにそれらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせからなる群から選択される、実施態様1に記載の外科的障害物。

(3) 前記腸溶性アセテート誘導体が、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートプロピオネート及びセルロースアセテートフタレート、並びに、それらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせからなる群から選択される、実施態様2に記載の外科的障害物。

(4) 前記腸溶性アクリレート誘導体が、ポリ(メタクリル酸)ポリ(メチルメタクリ

50

レート)で構成されるポリメタクリレート系ポリマーを含む、実施態様2に記載の外科的障害物。

(5) 前記ポリメタクリレート系ポリマーが、1:2の割合のポリ(メタクリル酸)ポリ(メチルメタクリレート)である、実施態様4に記載の外科的障害物。

(6) 前記ポリメタクリレート系ポリマーが、1:1の割合のポリ(メタクリル酸)ポリ(メチルメタクリレート)を含む、実施態様4に記載の外科的障害物。

(7) 前記ポリマーコーティングが、非腸溶性ポリマーを更に含み、並びに前記腸溶性ポリマー及び前記非腸溶性ポリマーが、重量で約60:40~約40:60の量で前記ポリマーコーティング中に存在する、実施態様1に記載の外科的障害物。

(8) 前記ポリマーコーティングが、非腸溶性ポリマー及び可塑剤を、前記ポリマーコーティングの総重量に基づいて、約30~約60パーセントの前記腸溶性ポリマー、約30パーセント~約60パーセントの前記非腸溶性ポリマー、及び約0パーセント~約40重量パーセントの量で更に含む、実施態様1に記載の外科的障害物。

(9) 前記少なくとも1つの可撓性基材が、平面形態、ストローのような形態、円筒形の形態、繊維状の形態、フィラメントのような形態、又は球状の形態で構成される、実施態様1に記載の外科的障害物。

(10) 前記少なくとも1つの可撓性基材が、複数の可撓性基材で構成される、実施態様1に記載の外科的障害物。

【0089】

(11) 前記少なくとも1つの可撓性基材が、フィルム、不織布、又は織物の形態であり、コラーゲンと、酸化多糖類と、D-乳酸、L-乳酸、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、及びトリメチレンカーボネートからなる群から選択される1つ以上のモノマーの脂肪族ポリエステルポリマーと、それらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせとからなる群から選択される、実施態様10に記載の外科的障害物。

(12) 各々の前記複数の基材が、同じ又は異なるポリマー物質で構成される、実施態様11に記載の外科的障害物。

(13) 前記少なくとも1つの可撓性基材が、フィルム、不織布、又は織物の形態であり、コラーゲンと、酸化多糖類と、D-乳酸、L-乳酸、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、及びトリメチレンカーボネートからなる群から選択される1つ以上のモノマーの脂肪族ポリエステルポリマーと、それらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせとからなる群から選択される、実施態様1に記載の外科的障害物。

(14) 前記少なくとも1つの可撓性基材が、酸化再生セルロースの第一層と、ポリジアキサノンの第二層と、それらの間のポリプロプリンの第三層とを有する多層基材である、実施態様1に記載の外科的障害物。

(15) 前記少なくとも1つの可撓性基材が、酸化再生セルロースで構成される、実施態様1に記載の外科的障害物。

(16) 前記ポリマーコーティングに組み込まれているか又は付着されているのが、血液凝固因子、安定剤、線溶阻害剤、抗生物質含む生物活性物質、化学療法剤、繊維芽細胞成長因子、細胞増殖因子及びそれらの組み合わせからなる群から選択される物質である、実施態様1に記載の外科的障害物。

(17) 前記少なくとも1つの可撓性基材が、上に第一ポリマーコーティングを有する第一外側表面、及び上に第二ポリマーコーティングを有する第二外側表面を含む、実施態様1に記載の外科的障害物。

(18) 前記第一ポリマーコーティングに組み込まれるか又は付着されるのが、血液凝固因子、安定剤、線溶阻害剤、抗生物質を含む生物活性物質、化学療法剤、繊維芽細胞成長因子、細胞増殖因子及びそれらの組み合わせから選択される第一物質であり、前記第二ポリマーコーティングに組み込まれるか又は付着されるのが、血液凝固因子、安定剤、線溶阻害剤、抗生物質を含む生物活性物質、化学療法剤、繊維芽細胞成長因子、細胞増殖因

10

20

30

40

50

子及びそれらの組み合わせから選択される第二物質であり、前記第一物質は前記第二物質から独立している、実施態様 17 に記載の外科的障害物。

(19) 前記第一ポリマーコーティング及び前記第二ポリマーコーティングがセルロースアセテートフタレートで構成され、前記少なくとも 1 つの可撓性基材が酸化再生セルロースで構成される、実施態様 18 に記載の外科的障害物。

(20) 前記ポリマーコーティングが、前記少なくとも 1 つの可撓性基材を封入するために、溶射、浸漬、又は包み込みによって前記少なくとも 1 つの可撓性基材に適用される、実施態様 18 に記載の外科的障害物。

【0090】

(21) 前記ポリマーコーティングが、積層又は共押し出しによって前記少なくとも 1 つの可撓性基材に適用される、実施態様 18 に記載の外科的障害物。

(22) 前記ポリマーコーティングが、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、セルロースアセテート、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロースブチレート、アセトアルデヒドジメチルセルロースアセテート、並びにそれらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせからなる群から選択される非腸溶性ポリマーを更に含む、実施態様 1 に記載の外科的障害物。

(23) 前記ポリマーコーティングが、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジメチルトリアセチン、グリセリルトリアセテート、トリプロピオニン、グリセリン植物油、界面活性剤、グリセロールのモノアセテート、グリセロールのジアセテート、グリセロールのトリアセテート、自然ゴム、トリアセチン、アセチルトリー n-ブチルシトレート、シュウ酸ジエチル、リンゴ酸ジエチル、フマル酸ジエチル、マロン酸ジエチル、フタル酸ジオクチル、コハク酸ジブチル、グリセロールトリブチレート、グリセロールモノステアレート、水素化ひまし油、置換トリグリセリド及びグリセリド、並びにそれらの混合物からなる群から選択される可塑剤を更に含む、実施態様 1 に記載の外科的障害物。

(24) 前記ポリマーコーティングが、セルロースアセテートフタレート及びヒドロキシプロピルセルロースを含み、前記少なくとも 1 つの可撓性基材が、酸化再生セルロースを含む、実施態様 1 に記載の外科的障害物。

(25) 外科手術を受けた患者における癒着形成を阻害する方法において、前記方法は、外科的障害物を、癒着形成の影響を受けやすいと見られる部分に適用するステップを含み、前記外科的障害物は、i) 腸溶性ポリマーを含む傷に面するポリマーコーティング、及び ii) 少なくとも 1 つの可撓性基材を含み、前記少なくとも 1 つの可撓性基材は少なくとも 1 つの外側表面を有し、前記ポリマーコーティングは、前記基材の前記少なくとも 1 つの外側表面をほぼ覆うために前記少なくとも 1 つの可撓性基材に適用される、方法。

(26) 前記腸溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩、腸溶性アセテート誘導体、ジメチルセルロースアセテート、腸溶性アクリレート誘導体、並びにそれらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせからなる群から選択される、実施態様 25 に記載の方法。

(27) 前記腸溶性アセテート誘導体が、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートプロピオネート、セルロースアセテートフタレート、並びに、それらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせからなる群から選択される、実施態様 26 に記載の方法。

(28) 前記腸溶性ポリマー及び前記任意の非腸溶性ポリマーが、前記ポリマーコーティング中に重量で約 60:40~約 40:60 の量で存在する、実施態様 25 に記載の方法。

(29) 前記ポリマーコーティングが、非腸溶性ポリマー及び可塑剤を、前記ポリマーコーティングの総重量に基づいて、約 30~約 60 パーセントの前記腸溶性ポリマー、約

10

20

30

40

50

30パーセント～約60パーセントの前記非腸溶性ポリマー、及び約1パーセント～約35パーセントの前記可塑剤の量で、更に含む、実施態様25に記載の方法。

(30) 前記少なくとも1つの可撓性基材が、フィルム、不織布、又は織物から選択され、コラーゲン、酸化多糖類、脂肪族ポリエステルポリマー及び／又はコポリマー、p-ジオキサノン、トリメチレンカーボネート、並びにそれらのコポリマー及び混合物で構成される、実施態様25に記載の方法。

【0091】

(31) 前記外科的障害物が、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、セルロースアセテート、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロースブチレート、アセトアルデヒドジメチルセルロースアセテート、並びにそれらの誘導体、塩、コポリマー、及び組み合わせからなる群から選択される非腸溶性ポリマーを更に含む、実施態様25に記載の方法。

10

(32) 前記ポリマーコーティングが、セルロースアセテートフタレート及びヒドロキシプロピルセルロースを含み、前記少なくとも1つの可撓性基材が、酸化再生セルロースを含む、実施態様25に記載の方法。

(33) 穿孔を治療する方法において、

a) パッチの形態の外科的障害物で前記穿孔を閉じる工程を含み、前記外科的障害物が、i) 腸溶性ポリマー、任意の非腸溶性ポリマー及び任意の可塑剤を含むポリマーコーティング、並びにii) 少なくとも1つの可撓性基材を含み、前記少なくとも1つの可撓性基材は、少なくとも1つの外側表面を有し、前記ポリマーコーティングが、前記基材の前記少なくとも1つの外側表面をほぼ覆うために、前記少なくとも1つの可撓性基材に適用される、方法。

20

(34) 外科的障害物において、

a) 腸溶性ポリマー及び非腸溶性ポリマーを含むポリマーコーティングと、

b) 少なくとも1つの外側表面を有する少なくとも1つの基材と、を含み、

前記ポリマーコーティングは、前記基材の前記少なくとも1つの外側表面をほぼ覆うために前記少なくとも1つの基材に適用される、外科的障害物。

(35) 前記ポリマーコーティングが、セルロースアセテートフタレート及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記少なくとも1つの基材が、酸化再生セルロースを含む、実施態様34に記載の外科的障害物。

30

(36) 前記ポリマーコーティングが、約30:70～約70:30の重量比でセルロースアセテートフタレート及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、実施態様35に記載の外科的障害物。

(37) 約50:50の重量比で前記ポリマーコーティング及び前記基材を含む、実施態様36に記載の外科的障害物。

フロントページの続き

(72)発明者 パテル・ジャグディーシュチャンドラ・シー
アメリカ合衆国、08648 ニュージャージー州、ローレンスビル、ディックス・レーン 9

審査官 常見 優

(56)参考文献 特開昭63-160649 (JP, A)
特開昭63-102752 (JP, A)
特開2005-152651 (JP, A)
特表2004-536898 (JP, A)
特表2006-514843 (JP, A)
特開2006-297064 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61L15/00-33/18
A61B13/00-18/18
A61F 2/00- 4/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)