

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-501879

(P2006-501879A)

(43) 公表日 平成18年1月19日(2006.1.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/28 (2006.01)	A 6 1 F 2/28	4 C O 8 1
A 6 1 F 2/08 (2006.01)	A 6 1 F 2/08	4 C O 9 7
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00	G

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2004-523267 (P2004-523267) (86) (22) 出願日 平成15年7月22日 (2003. 7. 22) (85) 翻訳文提出日 平成17年3月23日 (2005. 3. 23) (86) 国際出願番号 PCT/US2003/022853 (87) 国際公開番号 W02004/008997 (87) 国際公開日 平成16年1月29日 (2004. 1. 29) (31) 優先権主張番号 10/201, 727 (32) 優先日 平成14年7月23日 (2002. 7. 23) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 505027856 リージェン、バイオロジクス、インコーポ レーテッド アメリカ合衆国 ニュージャージー州 フ ランクリン レイクス イースト ウィン グ コマース ストリート 509 (74) 代理人 100102978 弁理士 清水 初志 (74) 代理人 100128048 弁理士 新見 浩一 (72) 発明者 リ シューータン アメリカ合衆国 ニュージャージー州 オ ークランド カイオワ テラス 1 最終頁に続く
---	--

(54) 【発明の名称】 膜で補強されたインプラント

(57) 【要約】

膜、及び膜により被包された重合体マトリックスを含有しているインプラントが開示される。マトリックス及び膜の両方が生体適合性かつ生体吸収性である。また、そのようなインプラントを調製する方法も開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

膜、及び膜により被包された重合体マトリックスを含むインプラントであって、マトリックス及び膜の両方が生体適合性かつ生体吸収性である、インプラント。

【請求項 2】

軟骨インプラント、靱帯インプラント、腱インプラント、又は骨インプラントである、請求項1のインプラント。

【請求項 3】

マトリックスが、バイオポリマーに基づくマトリックスである、請求項2のインプラント。

10

【請求項 4】

膜が生体膜である、請求項3のインプラント。

【請求項 5】

膜が、心膜、小腸粘膜下組織膜、又は腹膜である、請求項4のインプラント。

【請求項 6】

マトリックスが、コラーゲンに基づくマトリックスである、請求項3のインプラント。

【請求項 7】

マトリックスが、I型コラーゲンに基づくマトリックスである、請求項6のインプラント

【請求項 8】

膜が生体膜である、請求項6のインプラント。

20

【請求項 9】

膜が、心膜、小腸粘膜下組織膜、又は腹膜である、請求項8のインプラント。

【請求項 10】

インプラントが半月板インプラントである、請求項2のインプラント。

【請求項 11】

マトリックスが、バイオポリマーに基づくマトリックスである、請求項10のインプラント。

【請求項 12】

膜が生体膜である、請求項11のインプラント。

30

【請求項 13】

膜が、心膜、小腸粘膜下組織膜、又は腹膜である、請求項12のインプラント。

【請求項 14】

マトリックスが、コラーゲンに基づくマトリックスである、請求項11のインプラント。

【請求項 15】

マトリックスが、I型コラーゲンに基づくマトリックスである、請求項14のインプラント。

【請求項 16】

膜が生体膜である、請求項14のインプラント。

【請求項 17】

膜が、心膜、小腸粘膜下組織膜、又は腹膜である、請求項16のインプラント。

40

【請求項 18】

大腿骨顆に面するマトリックスの表面が、膜により被包されている、請求項10のインプラント。

【請求項 19】

膜を予定された形及びサイズに適合させること、並びに膜で重合体マトリックスの表面を被包することを含む、インプラントを調製する方法であって、膜及びマトリックスの両方が生体適合性かつ生体吸収性である、方法。

【請求項 20】

膜が、生物学的糊によりマトリックスの表面に付加される、請求項19の方法。

50

【請求項 2 1】	生物学的糊がフィブリンである、請求項20の方法。	
【請求項 2 2】	生物学的糊がイガイ (mussel) 接着剤である、請求項20の方法。	
【請求項 2 3】	膜が、縫合糸によりマトリックスの表面に付加される、請求項19の方法。	
【請求項 2 4】	膜が、化学的糊によりマトリックスの表面に付加される、請求項19の方法。	
【請求項 2 5】	化学的糊がシアノアクリレートである、請求項24の方法。	10
【請求項 2 6】	インプラントが、軟骨インプラント、靱帯インプラント、腱インプラント、又は骨インプラントである、請求項19の方法。	
【請求項 2 7】	インプラントが半月板インプラントである、請求項26のインプラント。	
【請求項 2 8】	大腿骨顆に面するマトリックスの表面が、膜により被包される、請求項27の方法。	
【請求項 2 9】	マトリックスが、バイオポリマーに基づくマトリックスである、請求項19の方法。	
【請求項 3 0】	マトリックスが、コラーゲンに基づくマトリックスである、請求項29の方法。	20
【請求項 3 1】	マトリックスが、I型コラーゲンに基づくマトリックスである、請求項30の方法。	
【請求項 3 2】	膜が生体膜である、請求項19の方法。	
【請求項 3 3】	膜が、心膜、小腸粘膜下組織膜、又は腹膜である、請求項32の方法。	
【発明の詳細な説明】		
【背景技術】		
【0 0 0 1】	背景	30
	インプラントは、傷害を受けた組織の再構築のために広範に使用されている。そのようなインプラントには、歯科インプラント、股関節部及び膝のインプラント、骨折した骨のためのプレート及びピン、並びにその他の装置が含まれる。それらのうちのいくつかは、組織傷害に関連した苦痛及び能力障害の軽減に成功している。しかしながら、それらの多くは、インプラント材料がヒト体内で劣化するため、長期的な機能を果たすことができない。適切な材料によるインプラントのコーティング又は補強は、インプラントとヒト組織との接合を促進し、インプラントの長期的な安定性及び完全性を増加させることができる。	
【発明の開示】		40
【0 0 0 2】	概要	
	本発明は、膜で補強されたインプラントに関する。	
【0 0 0 3】	一つの面において、本発明は、膜、及び膜により被包された重合体マトリックスを含有しているインプラントを特色とする。マトリックス及び膜の両方が生体適合性かつ生体吸収性である。本発明のインプラントの例には、軟骨インプラント（例えば、半月板インプラント）、靱帯インプラント、腱インプラント、及び骨インプラントが含まれる。インプラントのマトリックスは、合成ポリマーに基づくマトリックス又はバイオポリマーに基づくマトリックスであり得る。バイオポリマーに基づくマトリックスの例は、I型コラーゲ	50

ンに基づくマトリックスのような、コラーゲンに基づくマトリックスである。インプラントの膜は、合成膜又は生体膜であり得る。生体膜の例には、心膜、小腸粘膜下組織膜、及び腹膜が含まれる。マトリックスの表面は、部分的に又は完全に、膜により被包され得る。特に、半月板インプラントの場合、大腿骨顆に面するマトリックスの表面が、膜により被包され得る。

【0004】

もう一つの面において、本発明は、前記のインプラントを調製する方法を特色とする。その方法は、膜を予定された形及びサイズに適合させること（例えば、トリミングすること）、並びに膜により重合体マトリックスの表面を被包することを含む。前述のように、膜及びマトリックスの両方が生体適合性かつ生体吸収性である。膜は、様々な糊によりマトリックスの表面に付加され得る。例えば、膜は、フィブリンもしくはイガイ接着剤のような生物学的糊、又はシアノアクリレートのような化学的糊により、マトリックスの表面に付加され得る。膜は、縫合糸によってマトリックスの表面に付加されてもよい。

10

【0005】

本発明は、インビボの傷害を受けた組織の再構築のための、膜で補強されたインプラントを調製する方法を提供する。本発明の一つ以上の態様の詳細が、添付の図面及び以下の説明に示される。本発明のその他の利点、特色、及び目的は、図面及び詳細な説明、並びに特許請求の範囲より明白になるであろう。

【0006】

詳細な説明

20

本発明は、膜で補強されたポリマー（例えば、バイオポリマー）の足場マトリックス装置に関する。半月板インプラントが、例として以下に詳細に記載される。

【0007】

半月板は、安定性、負荷の分配、力の伝達を提供し、膝関節の潤滑を補助する、解剖学的には大腿骨顆と脛骨プラトー（tibia plateau）との間に位置する三日月形の繊維軟骨（fibrocartilages）である。半月板の横断面は、末梢で約7～8mmの厚さを有し、内側末端の細い先端へと徐々に先細になっており、わずかに凹状の三角形を形成している。構造の全幅の約10%～30%を含み、末梢血管系により栄養供給されている末梢辺縁部を除き、半月板組織の大部分が無血管である。半月板の無血管組織は、豊富な細胞外マトリックス及び水（組織の重量の約70%）によって囲まれた繊維軟骨細胞（fibrochondrocytes）から構成されており、栄養素はおそらく物理化学的過程によって供給されている。乾燥組織の約75重量%にもなるマトリックス材料の大半をコラーゲンが占めており、その残りは、非コラーゲン性タンパク質及び多糖からなっている。半月板組織内のコラーゲンのおよそ90%がI型コラーゲンであり、コラーゲン繊維は主として円周方向を向いている。構造内の異方性及び均質性の欠如は、半月板のインビボの生体力学的機能の複雑さと一致している。

30

【0008】

スポーツ選手において一般に起こる膝の損傷は、高頻度に、半月板組織の断裂をもたらす。末梢血管性辺縁部の断裂組織の修復は、縫合糸又は類似の技術により関節鏡的（arthroscopically）に達成され得、その場合、創傷は通常正常な半月板機能の復帰によって治癒する。しかしながら、傷害を受けた組織の修復が不十分又は不可能である場合が多い無血管領域に損傷部位がある、より重度の例においては、傷害を受けた半月板組織の部分的又は完全な除去が指示される場合が多い。

40

【0009】

動物及びヒトにおける研究は、半月板の除去が、変形性関節症の発生により顕在化する膝の変形（degenerative knees）の序幕となることを示した。半月板切除された膝における変形性関節症の発生は、膝関節の半月板が負荷の分配及び伝達において重要な役割を果たすことを示す、膝の力分配分析と一致している。従って、半月板組織の除去は、負荷の再分配をもたらし、向かい合っている関節面により大きな力を集中させる。

【0010】

50

切除された半月板組織を、生物学的な又は合成の材料に交換する試みがなされている。自家移植片、同種移植片、及び様々な合成材料が、全て試験されてきた。これらの材料は、各々、いくらかの長所を有しており、半月板代用物の要件を部分的に満たし得る。しかしながら、これらの材料は、いずれも、インビボの長期的な有効性を証明していない。同種移植の短期的な結果は、有望であると考えられているが、同種移植片の長期的な運命は未だ不明である。さらに、同種移植に関連した多くの短所が、さらなる注意を必要とする。

【0011】

半月板交換のため使用されている合成材料のほとんどが、永久プロテーゼとして機能することを目的としている。ほとんどの重合体材料が、連続的な周期的なストレス及び緊張の適用の下で、機械的な疲労及び分解を起こすことが既知である。典型的には、体重の数倍の荷重及び非荷重の数百万回の周期が存在する膝関節においては、半月板代用物の最終的な失敗が予想され得る。材料の分解は、機械的機能の損失をもたらすのみならず、生成した粒子が有害な組織反応を引き起こす可能性がある。さらに、いずれの材料も、インビボで効率的に機能する完全な半月板の機械的特性をシミュレートし得ない。さらに、関節は、機械的特性の不適合による負荷の再分配の結果として、さらに外傷を受けるかもしれない。

【0012】

先行技術において、Stone（米国特許第5,007,934号、第5,116,374号、及び第5,158,574号）、並びにLiら（米国特許第5,681,353号、第5,735,903号、及び第6,042,610号）は、半月板組織再生を支持するための足場として働く半月板インプラント装置を作製するためにI型コラーゲンを使用した。その装置は、ヒトにおいて成功裡に試験された。インプラントが可能性のある長期的な利益を患者に提供することができたとしても、装置は、インプラントの治癒の間、相当のリハビリテーションの期間を必要とする。従って、インプラントを受け取った患者は、数ヶ月間、不便を強いられる。長いリハビリテーションの期間は、創傷治癒及び新組織再生の間のインプラントの断裂のリスクも導入する。リハビリ時間を短縮し、インプラントの可能性のある傷害を最小限に抑え、生活の質をより早く改善するためには、半月板インプラントの材料特徴が改善されなければならない。先行技術の半月板は、コラーゲン繊維の再構築から調製されたため、特に、細く弱いインプラントの内側末端において、反復的な剪断応力に耐える機械的性質を欠いていた。初期の治癒の間の剪断に関連したインプラントの傷害を防止するためには、他の必須要件を犠牲にすることなく、半月板再生足場の機能を果たすために必要な機械的特性を提供するため、複合インプラントが使用され得る。

【0013】

本発明の半月板インプラントは、ヒト膝関節における半月板組織再生を支持するために使用される。その装置は、ヒト半月板のサイズに類似した寸法を有しており、手術の間に半月板欠陥部のサイズに調和するよう外科医によってトリミングされ得る。その装置は、半月板組織再生を支持するために必要な物理学的及び物理化学的な特徴を有している。

【0014】

本発明のための適当なバイオ重合体材料は、タンパク質及び多糖を含む。本発明のための有用なタンパク質には、コラーゲンに基づく材料、エラスチンに基づく材料等が含まれる。本発明のための有用な多糖には、セルロース、アルギン酸、キチン及びキチン誘導体等が含まれる。一つの例において、インプラント装置は、コラーゲンに基づく材料で作成される。I型コラーゲン繊維は、生体適合性及び入手可能性のため、この適用のために使用され得る。I型コラーゲンは、ヒト及び動物の任意のI型コラーゲンに富む組織から入手され得る。遺伝学的に操作されたI型コラーゲンも、この目的のため使用され得る。

【0015】

足場を作製する方法は、先行技術（米国特許第5,007,934号及び5,735,903）に記載されており、完全に示されたかのごとく本明細書に組み込まれる。特に、I型コラーゲン繊維の酸性分散物が調製され、繊維が、水酸化アンモニウム又は水酸化ナトリウムの溶液のよ

うなアルカリ性溶液によりコアセルベート (coacervated) される。コアセルベートされた繊維が、部分的に脱水され、定義された密度の予定されたサイズ及び形へと成型される。本発明のために使用される鑄型は、ヒトの内側又は外側の半月板に類似した寸法を有している。典型的には、内側半月板インプラントの場合、鑄型は、平均的なヒト半月板のおよそ80%の寸法を有している。このサイズは、インプラント装置の接着のため、そして足場マトリックスへの宿主細胞及び栄養素の浸潤のため、血管性末梢半月板辺縁部2~3mmを完全なまま残す、部分半月板切除手技におけるほぼ完全な切除に類似している。外側半月板の場合、鑄型の寸法は、半月板間の解剖学的な違いに順応するようわずかに修飾される。次いで、成型された繊維は凍結乾燥させられる。多孔性のコラーゲンに基づくマトリックスを凍結乾燥させるための手法は、当技術分野において周知である。本発明の半月板インプラントの場合、マトリックスは、約48時間400ミリ・トル未満の真空下で-20℃で凍結乾燥させられた後、約20℃で約12~24時間真空下で乾燥させられる。次いで、凍結乾燥したマトリックスが、グルタルアルデヒド、ホルムアルデヒド、又はタンパク質及び多糖のアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、及びグアニジノ基と反応し得るその他の二官能剤のような、医用インプラント製造業者によって一般に利用されている架橋剤を使用して、架橋される。ホルムアルデヒド蒸気は、揮発性のため、多孔性のコラーゲンに基づく材料を架橋するために高頻度で使用されており、従って、半月板インプラントを架橋するために使用され得る。

【0016】

次いで、生体適合性かつ生体吸収性の膜が、マトリックスに膜を安定化させるため、生体適合性糊を使用して、作製されたマトリックスに接着させられる。この適用のための有用な糊には、フィブリン糊、シアノアクリレート、及び海洋からのイガイ又は蔓脚類の甲殻動物 (barnacles) に由来するバイオ接着剤が含まれる。又は、膜は、縫合糸を使用して、マトリックスに安定化させてもよい。吸収性又は非吸収性の縫合糸が、この目的のために使用され得る。この適用のための有用な生体膜には、動物又はヒトからの心膜組織、動物からの小腸粘膜下組織、腹膜等が含まれる。膜は、インビボにおける可能性のある剪断により誘導されるインプラントの傷害を防止するため、大腿骨顆の関節面に接しているインプラントの表面の一部又は全部を被包するために使用され得る。膜は、細胞に対する膜の透過性を増加させるために穿孔され得る。穿孔された穴は、細胞及びそれらの関連する過程が、機械的な妨害なしに膜に浸透し得るよう、50 μ m超の直径を有している。

【0017】

本発明の半月板インプラントは、対象における半月板の欠陥部 (例えば、分節性 (segmental) 欠陥部) への移植のため、半月板再生足場として使用され得る。分節性半月板欠陥には、典型的には、半月板の部分切除をもたらす、不完全な半月板の (放射状断裂、水平断裂、バケツ柄状 (bucket handle) 断裂、複雑断裂を含む) 断裂又は病変が包含される。半月板の分節性欠陥部への移植により、部分的な半月板及び足場装置により形成された複合物は、分節性欠陥のない完全な天然の半月板と実質的に同じインビボの外表面輪郭を有し、半月板繊維軟骨細胞の内殖に適した生体適合性かつ生体吸収性の足場を確立する。

【0018】

従って、本発明は、インビボで半月板組織を再生させる方法を提供する。その方法は、前記のような生体適合性かつ生体吸収性のマトリックスと、生体適合性かつ吸収性の膜シートとの複合物から構成された半月板修復インプラント装置を作製し、次いで、その装置を半月板の分節性欠陥部へ移植することを含む。移植された装置は、半月板繊維軟骨細胞の内殖に適した生体適合性かつ生体吸収性の足場を確立する。内殖した軟骨細胞と組み合わせられた足場は、天然の半月板負荷力を支持する。

【0019】

下記の特定の実施例は、例示に過ぎず、決して開示の残りを制限するものではないものと解釈されるべきである。当業者であれば、さらなる苦労なしに、本明細書の説明に基づき、最も完全に本発明を利用することができよう。本明細書において引用された出版物は

10

20

30

40

50

、全て、参照として完全に本明細書に組み込まれる。

【0020】

実施例1 生物学的膜の調製

ウシ心膜を、USDAにより認可された屠殺場から入手した。付着している脂肪組織及びその他の無関係の材料を削り落とすことにより、組織を清浄化した。その心膜を、室温で2時間、300mlの水で濯いだ後、4℃で24時間、300mlの1%トリトンX-100に浸した。次いで、室温で、2時間、300mlのイソプロパノールで心膜を脱脂し、再び一夜300mlのイソプロパノールで脱脂した。次いで、イソプロパノールで濯いだ心膜を、水で2回洗浄し、使用まで4℃で保管した。

【0021】

10

実施例2 膜で補強された半月板インプラントの調製－方法I

まず、0.07M乳酸溶液中の0.7% I型コラーゲン繊維分散物を調製した。分散物の一部をフラスコへと計量し、繊維をコアセルベートするため、pHを約4.8～5.0に調整した。コアセルベートされた繊維を、部分的に脱水し、鋳型に挿入した。実施例1からの心膜組織片を、サイズに切断し、部分的に脱水したマトリックスの（インビボの大腿骨顆に面する）表面に置き、膜の上に重量を加えることにより、心膜とマトリックスとを統合させた。次いで、成型された繊維を、－20℃及び約100ミリ・トルの真空中で48時間凍結乾燥させた後、20℃及び約100ミリ・トルの真空中で18時間乾燥させた。マトリックスを安定化するため、凍結乾燥させたマトリックスを、約30時間、2%ホルムアルデヒド溶液から生成させたホルムアルデヒド蒸気により架橋した。マトリックスを濯ぎ、空気乾燥させた。

20

【0022】

マトリックス・インプラントに心膜をさらに安定化させるため、中断技術（interrupting techniques）を使用して、膜とマトリックスとを縫合するため、Dexon縫合糸（Ethicon, Sommerville, New Jersey）を使用した。

【0023】

実施例3 膜で補強された半月板インプラントの調製－方法II

まず、0.07M乳酸溶液中の0.7% I型コラーゲン繊維分散物を調製した。分散物の一部をフラスコへと計量し、繊維をコアセルベートするため、pHを約4.8～5.0に調整した。コアセルベートされた繊維を、部分的に脱水し、鋳型に挿入した。次いで、成型された繊維を、－20℃及び約100ミリ・トルの真空中で48時間凍結乾燥させた後、20℃及び約100ミリ・トルの真空中で18時間乾燥させた。マトリックスを安定化するため、凍結乾燥させたマトリックスを、約30時間、2%ホルムアルデヒド溶液から生成させたホルムアルデヒド蒸気により架橋した。マトリックスを濯ぎ、空気乾燥させた。

30

【0024】

心膜組織片をサイズに切断し、商業的なフィブリン糊（CryoLife, Marietta, GA）を、膜及びマトリックスの表面に適用し、膜への軽い圧力を介してマトリックスにより膜を安定化した。

【0025】

その他の態様

この明細書に開示された特色は、全て、任意の組み合わせで組み合わせられ得る。この明細書に開示された各特色は、同一の、等価な、又は類似した目的を果たす別の特色に交換され得る。従って、特記しない限り、開示された各特色は、包括的な一連の等価な又は類似した特色の例に過ぎない。

40

【0026】

上記の記載から、当業者であれば、本発明の本質的な特徴を容易に確認し、その本旨及び範囲を逸脱することなく、様々な用途及び条件に適合させるために本発明の様々な変化及び修飾を行うことができよう。従って、その他の態様も、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

【手続補正書】

【提出日】平成16年7月1日(2004.7.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

膜を予定された形及びサイズに適合させること、並びに膜で I型コラーゲンに基づく重合体マトリックスの表面を被包することを含む、インプラントを調製する方法であって、膜及びマトリックスの両方が生体適合性かつ生体吸収性であり、かつインプラントが関節または関節の近くで使用されるインプラントである、方法。

【請求項 2】

膜が、生物学的糊によりマトリックスの表面に付加される、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

生物学的糊がフィブリンである、請求項 2 の方法。

【請求項 4】

生物学的糊がイガイ (mussel) 接着剤である、請求項 2 の方法。

【請求項 5】

膜が、縫合糸によりマトリックスの表面に付加される、請求項 1 の方法。

【請求項 6】

膜が、化学的糊によりマトリックスの表面に付加される、請求項 1 の方法。

【請求項 7】

化学的糊がシアノアクリレートである、請求項 6 の方法。

【請求項 8】

インプラントが、軟骨インプラント、靱帯インプラント、腱インプラント、又は骨インプラントである、請求項 1 の方法。

【請求項 9】

インプラントが半月板インプラントである、請求項 8 のインプラント。

【請求項 10】

体内移植の際に患者の 大腿骨顆に面することになるマトリックスの表面が、膜により被包される、請求項 9 の方法。

【請求項 11】

膜が生体膜である、請求項 1 の方法。

【請求項 12】

膜が、心膜、小腸粘膜下組織膜、又は腹膜である、請求項 11 の方法。

【請求項 13】

膜、及び膜により被包された重合体の I型コラーゲンに基づくマトリックスを含むインプラントであって、マトリックス及び膜の両方が生体適合性かつ生体吸収性であり、かつ関節または関節の近くで使用される、インプラント。

【請求項 14】

軟骨インプラント、靱帯インプラント、腱インプラント、又は骨インプラントである、請求項 13 のインプラント。

【請求項 15】

膜が生体膜である、請求項 13 のインプラント。

【請求項 16】

膜が、心膜、小腸粘膜下組織膜、又は腹膜である、請求項 15 のインプラント。

【請求項 17】

インプラントが半月板インプラントである、請求項 13 のインプラント。

【請求項 18】

膜、及び膜により一部が被包された重合体マトリックスを含む半月板インプラントであ

って、マトリックス及び膜の両方が生体適合性かつ生体吸収性であり、かつ体内移植の際に患者の大腿骨顆に面することになるマトリックスの表面が、膜により被包される、インプラント。

【請求項 19】

マトリックスが、バイオポリマーに基づくマトリックスである、請求項18のインプラント。

【請求項 20】

マトリックスが、コラーゲンに基づくマトリックスである、請求項19のインプラント。

【請求項 21】

マトリックスが、I型コラーゲンに基づくマトリックスである、請求項20のインプラント。

【請求項 22】

膜が生体膜である、請求項18のインプラント。

【請求項 23】

膜が、心膜、小腸粘膜下組織膜、又は腹膜である、請求項22のインプラント。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/22853

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61F 2/08

US CL : 623/14.12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 U.S. : 623/14.12.1.47.917,23.75;156/325

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ---	US 6,153,292 A (Bell et al) 28 November 2000, col. 3, lines 14-20, col. 4, lines 35-37, col. 5, lines 2-5, 27-30, 42-44, col. 10, lines 57-61, col. 18, lines 32-34.	1-4,6-8 ----- 5,9-17
Y	US 5,275,826 A (Badylak et al) 04 January 1994, col. 1, lines 41-43, col. 2, lines 6-8, col. 3, lines 18-21.	5,9-17,27,28
X ---	WO 99/19005 A1 (Geistlich et al) 22 April 1999, page 5, line 38, page 6, lines 1-4, page 7, lines 23-27, page 8, lines 10-15.	1-9,19,26,29-33 ----- 10-17,27,28
Y		
X ---	US 5,899,939 A (Boyce et al) 04 May 1999, col. 4, lines 1-19, 25, 29, 63-65, col. 5, lines 36-39, 54-61.	19-22,24-26 ----- 23
Y		

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2003 (13.11.2003)

Date of mailing of the international search report

01 DEC 2003

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Bryan, Pellegrino

Telephone No. 703-308-0858

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/22853

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

EAST search terms: collagen, bioabsorbable, biodegradable, submucosa, membrane, matrix, pericardium, peritoneum, meniscus

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EE,ES,FI, GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 スメスタ トム

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 パロ アルト エマーソン ストリート 1023

(72)発明者 ポン ジュリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 マウンテン ビュー #5 リンウッド アベニュー 655

(72)発明者 マクニール ロバート

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ミル バレー ウェスト ブライズデール アベニュー 312

Fターム(参考) 4C081 AB04 AB05 BA12 BA13 BA16 CA112 CD112 CD121 CD34 DA01

DB07 EA06

4C097 AA01 AA05 AA21 BB01 CC03 DD05 DD15 EE18 EE19 MM04