



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101018512 B

(45) 授权公告日 2011.05.18

(21) 申请号 200580027482.9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2005.08.12

A61F 2/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

60/601,414 2004.08.13 US

60/623,524 2004.10.28 US

(56) 对比文件

US 2005/0175665 A, 2005.08.11, 全文.

李治等. 人工材料在腹壁切口疝

修补术中的应用. 中国基层医药 10

8. 2003, 10(8), 742-743.

孙惠军. 疝修补材料的现状与进展. 生物医

学工程与临床 5 2. 2001, 5(2), 114-117.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.02.13

审查员 唐宁

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/028834 2005.08.12

(87) PCT申请的公布数据

W02006/020922 EN 2006.02.23

(73) 专利权人 马斯特生物外科股份公司

地址 瑞士苏黎世

(72) 发明人 K·多伊施 C·J·卡尔霍恩

K·R·穆林斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 程淼 梁谋

权利要求书 4 页 说明书 11 页 附图 1 页

(54) 发明名称

具有可生物降解区和不可生物降解区的外科手术假体

(57) 摘要

修补疝的假体包括抗粘连可生物降解区和相对的组织向内生长可生物降解区。将假体植入患者时,抗粘连可生物降解区覆盖所述疝的筋膜缺损,并且所述组织向内生长可生物降解区被置于所述抗粘连可生物降解区之上,但基本仅暴露于该宿主的皮下组织层。这种位置使得组织向内生长可生物降解区牢固掺入宿主的机体组织内。所述抗粘连可生物降解区朝向内脏并且减少了粘连和/或肠梗阻的出现率。

1. 一种用于植入宿主的可生物降解外科植入物,包含可再吸收聚合物基质材料的基本平坦的屏障膜,其具有组织向内生长可生物降解侧和抗粘连可生物降解侧,所述组织向内生长可生物降解侧和所述抗粘连可生物降解侧在表面形态和表面功能上均有所不同。

2. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中所述组织向内生长可生物降解侧和所述抗粘连可生物降解侧由相同的材料形成。

3. 权利要求 2 所述的可生物降解外科植入物,其中所述组织向内生长可生物降解侧和所述抗粘连可生物降解侧中之一含有影响生物降解时间或速率的添加剂。

4. 权利要求 3 所述的可生物降解外科植入物,其中相对于所述组织向内生长可生物降解侧的生物降解速率,所述添加剂提高了所述抗粘连可生物降解侧的生物降解速率。

5. 权利要求 3 所述的可生物降解外科植入物,其中相对于所述抗粘连可生物降解侧的生物降解速率,所述添加剂降低了所述组织向内生长可生物降解侧的生物降解速率。

6. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中,所述组织向内生长可生物降解侧和所述抗粘连可生物降解侧之一由第一种组合物构成,相对于所述组织向内生长可生物降解侧和所述抗粘连可生物降解侧中另一侧的第二种组合物而言,所述第一种组合物影响所述侧的强度或结构完整性;所述第一种组合物包含第一种聚合物组合物,所述第二种组合物包含第二种聚合物组合物,所述第一种聚合物组合物和所述第二种聚合物组合物各自包含选自自由交酯聚合物和两种或更多种环酯的共聚物所组成的组的材料。

7. 权利要求 6 所述的可生物降解外科植入物,其中所述第一种聚合物组合物不同于所述第二种聚合物组合物。

8. 权利要求 6 所述的可生物降解外科植入物,其中所述第一种组合物向所述组织向内生长可生物降解侧提供:较之当由第二种组合物形成时所述组织向内生长可生物降解侧所具有的强度更大的强度。

9. 权利要求 8 所述的可生物降解外科植入物,其中所述第一种组合物包含加强和强化纤维。

10. 权利要求 2 所述的可生物降解外科植入物,其中:

所述组织向内生长可生物降解侧由第一种组合物组成;

所述抗粘连可生物降解侧由第二种组合物组成;

所述抗粘连可生物降解侧包含的粘连抗性高于当由所述第一种组合物形成时所述抗粘连可生物降解侧所提供的粘连抗性;并且

所述第一种组合物包含第一种聚合物组合物,所述第二种组合物包含第二种聚合物组合物,所述第一种聚合物组合物和所述第二种聚合物组合物各自包含选自自由交酯聚合物和两种或更多种环酯的共聚物所组成的组的材料。

11. 权利要求 10 所述的可生物降解外科植入物,其中所述第一种聚合物组合物不同于所述第二种聚合物组合物。

12. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中:

所述可生物降解外科植入物含有具有基本均一组成的单层可再吸收聚合物基质材料;

所述单层可再吸收聚合物基质材料的厚度大于 500 微米;以及

所述单层可再吸收聚合物基质材料包含选自自由交酯聚合物和两种或更多种环酯的共

聚物所组成的组的材料。

13. 权利要求 12 所述的可生物降解外科植入物,其中所述单层可再吸收聚合物基质材料是非多孔的。

14. 权利要求 12 所述的可生物降解外科植入物,其中所述可再吸收聚合物基质材料为聚(L-丙交酯-共-D,L-丙交酯)。

15. 权利要求 12 所述的可生物降解外科植入物,其中所述单层可再吸收的聚合物基质材料不是流体可穿透的。

16. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中只有所述可生物降解外科植入物的一侧浸渍有如下物质的至少一种:抗骨剂、影响细胞迁移的趋化物质、影响细胞迁移的抑制物质、影响细胞增殖的有丝分裂生长因子、影响细胞分化的生长因子和促进新血管形成的因子。

17. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中所述可生物降解的外科植入物被封闭在无菌包装中。

18. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中所述可生物降解外科植入物阻止瘢痕形成。

19. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中所述可生物降解外科植入物阻止组织粘连。

20. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中所述可生物降解的外科植入物包含聚交酯聚合物和至少两种聚交酯的共聚物。

21. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中所述可生物降解的外科植入物不能渗透液体。

22. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中所述可生物降解外科植入物包含单层可再吸收的聚合物,该单层可再吸收的聚合物形成了所述组织向内生长可生物降解侧和所述抗粘连可生物降解侧,所述单层可再吸收的聚合物包含选自由交酯聚合物和两种或更多种环酯的共聚物所组成的组的材料。

23. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中:

所述可生物降解外科植入物含有单层可再吸收的聚合物基质材料;

所述组织向内生长可生物降解侧由所述可再吸收聚合物基质材料整体形成;

所述抗粘连可生物降解侧由所述可再吸收聚合物基质材料整体形成;并且

所述可再吸收聚合物基质材料包含选自由交酯聚合物和两种或更多种环酯的共聚物所组成的组的材料。

24. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中:

所述抗粘连可生物降解侧包含第一层可生物降解材料;

所述组织向内生长可生物降解侧包含第二层可生物降解材料;并且

其中所述可生物降解材料包含选自由交酯聚合物和两种或更多种环酯的共聚物所组成的组的材料。

25. 权利要求 24 所述的可生物降解外科植入物,其中所述第一层和第二层是非多孔的。

26. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物,其中所述组织向内生长可生物降解侧

被构建为具有一种或多种 (1) 表面形貌形式的表面形态, 和 (2) 表面组合物形式的表面功能, 它不同于所述抗粘连可生物降解侧的, 并且相对于所述抗粘连可生物降解侧, 它对强度、寿命和宿主组织中显著的成纤维反应中的一种或多种有帮助。

27. 权利要求 26 所述的可生物降解外科植入物, 其中所述组织向内生长可生物降解侧被构建为具有下述表面形貌, 该表面形貌不同于所述抗粘连可生物降解侧的表面形貌, 并且相对于所述抗粘连可生物降解侧, 它对强度、寿命和宿主组织中显著的成纤维反应中的一种或多种有帮助。

28. 权利要求 27 所述的可生物降解外科植入物, 其中所述组织向内生长可生物降解侧和所述抗粘连可生物降解侧由相同的材料形成。

29. 权利要求 27 所述的可生物降解外科植入物, 其中所述可生物降解的外科植入物包含单层可再吸收的聚合物, 该单层可再吸收的聚合物形成了所述组织向内生长可生物降解侧和所述抗粘连可生物降解侧, 所述单层可再吸收的聚合物包含选自交酯聚合物和两种或更多种环酯的共聚物所组成的组的材料。

30. 权利要求 27 所述的可生物降解外科植入物, 其中:

所述可生物降解外科植入物包含单层可再吸收聚合物基质材料;

所述组织向内生长可生物降解侧由所述可再吸收聚合物基质材料整体形成;

所述抗粘连可生物降解侧由所述可再吸收聚合物基质材料整体形成; 并且

所述可再吸收聚合物基质材料包含选自交酯聚合物和两种或更多种环酯的共聚物所组成的组的材料。

31. 权利要求 27 所述的可生物降解外科植入物, 其中将所述组织向内生长可生物降解侧形成为具有开口、非平滑和有特征的表面。

32. 权利要求 31 所述的可生物降解的外科植入物, 其中将所述组织向内生长可生物降解侧形成为具有一个或多个泡和孔。

33. 权利要求 32 所述的可生物降解外科植入物, 其中将所述组织向内生长可生物降解侧形成为具有一个或多个不规则分布于所述组织向内生长可生物降解侧上的泡和孔。

34. 权利要求 32 所述的可生物降解外科植入物, 其中将所述组织向内生长可生物降解侧形成为具有以不规则方式分布并且宿主组织可经过其或在其上生长以实现基本固定的孔。

35. 权利要求 31 所述的可生物降解外科植入物, 其中将所述组织向内生长可生物降解侧形成为具有一个或多个裂缝的、破裂的或片状剥落的表面, 该表面在所述宿主组织和所述组织向内生长可生物降解侧间引起组织紊乱和炎症。

36. 权利要求 1 所述的可生物降解外科植入物, 其中将所述抗粘连可生物降解侧构建为具有一种或多种 (1) 表面形貌和 (2) 表面组合物, 它与所述组织向内生长可生物降解侧的不同, 并且相对于所述组织向内生长可生物降解侧, 它有助于所述可生物降解外科植入物和所述宿主组织之间的抗粘连效应。

37. 权利要求 36 所述的可生物降解外科植入物, 其中将所述抗粘连可生物降解侧构建为具有表面形貌, 它与所述组织向内生长可生物降解侧的不同, 并且相对于所述组织向内生长可生物降解侧, 它有助于所述可生物降解外科植入物和所述宿主组织之间的抗粘连效应。

38. 权利要求 36 所述的可生物降解外科植入物,其中所述抗粘连可生物降解侧包含基本平滑的表面。

39. 权利要求 36 所述的可生物降解外科植入物,其中:

所述抗粘连可生物降解侧包含第一层可生物降解材料;并且

所述组织向内生长可生物降解侧包含第二层可生物降解材料。

40. 权利要求 36 所述的可生物降解外科植入物,其中所述抗粘连可生物降解侧包含第一层非多孔可生物降解材料;并且

所述组织向内生长可生物降解侧包含第二层非多孔可生物降解材料。

具有可生物降解区和不可生物降解区的外科手术假体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2004 年 8 月 13 日提交的、题为“SURGICAL PROSTHESIS HAVING BIODEGRADABLE AND NONBIODEGRADABLE REGIONS”的美国临时申请 NO. 60/601,414 (代理卷号: MB9800PR) 和 2004 年 10 月 28 日提交的、题为“SURGICAL PROSTHESIS HAVING BIODEGRADABLE AND NONBIODEGRADABLE REGIONS”的美国临时申请 No. 60/623,524 (代理卷号: MB9828PR) 的优先权, 两者的全部内容通过引用并入本申请中。本申请是 2003 年 7 月 31 日提交的、题为“RESORBABLE THIN MEMBRANES”的美国申请 No. 10/631,980 (代理卷号: MA9604P) 和 2003 年 2 月 27 日提交的、题为“METHODS OF GOVERNING BONE GROWTH”的美国申请 No. 10/375,451 (代理卷号: MA9608P) 的部分延续案, 两者的全部内容通过引用并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及修补腹疝的外科手术假体。

背景技术

[0004] 疝被定义为腹壁强度层 (strong layer) 或筋膜层的缺损, 它使得腹部器官 (如小肠和 / 或网膜) 突起。一旦这些器官偏离其正常位置, 它们就会收缩或缠绕。最常见的疝症状是腹痛、恶心、呕吐和可来回移动的腹部团块或肿块 (abdominal mass or lump)。疝通常是由于先前的外科手术切除所引起, 但是之前没有进行过外科手术也可出现。

[0005] 疝的治疗方法为外科修补。尚未有任何可使组织强度增加的专门运动或任何可服用的药物。疝的修补可通过封闭腹壁的强度层或筋膜层的缺损实现。一种称为网面 (mesh) 的特殊合成材料通常被用来修补缺损, 以增加额外的强度。

[0006] 修补疝的常规方法包括在疝的位点上切口、将内脏放回腹腔、并通过将一侧与另一侧紧紧缝合在一起封闭开口。另一种方法包括切口、将一张针织网面材料放在疝开口处、将该网面材料固定或缝合在合适位置、并封闭切口。

发明内容

[0007] 根据本发明的修补疝的假体包含抗粘连可生物降解区域和相对的的组织向内生长可生物降解区域 (tissue-ingrowth biodegradable region)。当所述假体被植入患者时, 所述抗粘连可生物降解区域覆盖所述疝的筋膜缺损, 并且所述组织向内生长可生物降解区域被置于所述抗粘连的可生物降解区域之上, 但基本仅暴露于该宿主的皮下组织 (如脂肪) 层。这种位置使得所述组织向内生长可生物降解区牢固掺入所述宿主的机体组织内。所述抗粘连可生物降解区朝向内部器官并且减少了粘连和 / 或肠梗阻的出现率。

[0008] 根据本发明的一个方面, 所述抗粘连可生物降解区域包含的生物降解速率显著大于所述组织向内生长可生物降解区的生物降解速率。根据本发明的另一方面, 所述抗粘连可生物降解区包含的可再吸收聚合物组合物不同于所述组织向内生长可生物降解区的可

再吸收聚合物组合物。

[0009] 还提供了一种修补患者的软组织缺损的方法,这是通过外科手术将本发明的任何假体植入相邻软组织缺损处来实现的。在所述方法的一个实施方案中,所述抗粘连可生物降解区和所述组织向内生长可生物降解区均通过外科手术附着于筋膜,而在另一实施方案中,所述组织向内生长可生物降解区通过外科手术附着于筋膜,而所述抗粘连可生物降解区被附着于所述组织向内生长可生物降解区,以及可选地,所述筋膜上。

[0010] 附图简述

[0011] 图 1 是根据本发明的可生物降解外科手术假体的一个实施方案的透视图。

[0012] 图 2 为腹壁的横截面图,该腹壁已用本发明的可生物降解外科手术假体的一个实施方案修补;和

[0013] 图 3 为腹壁的横截面图,该腹壁已用本发明的可生物降解外科手术假体的另一个实施方案修补。

[0014] 实现发明的最佳方式

[0015] 本申请所描述的任何特征或其组合均包含在本发明的范围内,前提是正如从上下文、本说明书和本领域的技术人员知识显而易见的那样,包含在任何这种组合中的特征并不相互矛盾。另外,任何特征或其组合可被专门排除在本发明的任何实施方案外。为了总结本发明,本发明的某些方面、优点和新特征在本申请中得以描述。当然,应该理解,不必在本发明的具体实施方案中具体描述所有这些方面、优点或特征。

[0016] 应该注意的是,附图为简化形式,并非精确比例。仅为方便简洁,本申请的公开文本中所使用的方向术语如顶部、底部、左、右、上、下、上部、上面、下部、下面、后面和前面用于附图中。这些方向术语不应该被解释为以任何方式限制本发明的范围。尽管本申请的公开参考了某些示例性实施方案,但是,应该理解,提供这些实施方案是为了举例说明而非限定。尽管下文的详细描述讨论了示例性实施方案,但是其目的被解释为囊括了将落入本发明的精神和范围内的实施方案的全部改进方案、备选方案和等价方案。

[0017] 更具体地参照附图,可生物降解外科手术假体 10 示于图 1,它包括组织向内生长可生物降解区 12 和相对的抗粘连可生物降解区 14。构建了用于修补软组织缺损(如切口疝和其它疝引起的软组织缺损和肿瘤切除手术引起的软组织缺损)的可生物降解外科手术假体。可生物降解外科手术假体 10 还可用于癌症外科手术中,如涉及四肢肉瘤的、目的在于保全肢体的外科手术。本发明的可生物降解外科手术假体 10 的其它应用可包括在腹股沟区的腹腔镜疝修补或标准疝修补、脐疝修补、结肠造口旁疝修补、股疝修补、腰疝修补和其它腹壁缺损、胸壁缺损和膈疝和缺损的修补。

[0018] 组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 中每种均可包含例如可生物降解的、更优选可生物再吸收的(bioresorbable)聚羧酸物质。根据某些严格定义,可用于本发明的可生物降解聚合物需要用于水解降解或氧化降解的微生物酶,而本发明所优选的可生物再吸收聚合物可在生理环境下发生降解,并且副产物被清除或完全被生物吸收。一般而言,一段时间内在活体中重量减少的聚合物被当作吸收的、可再吸收的、可生物吸收的或甚至可生物降解的聚合物。不管是哪种降解模式,换句话说,不管是酶解还是非酶解,均使用该术语。包括可再吸收聚合物在内的可生物降解聚合物可基于其来源分为天然存在型或合成型。用于植入物的合成型可再吸收聚合物中,聚羧酸占主要位置。这些聚合物

(其中的每一种可单独或组合起来用于形成整个或部分可生物降解假体)的非限定例子包括聚(L-丙交酯)、聚(乙交酯)和基于如下物质的聚合物或共聚物:L-丙交酯、L/DL-丙交酯、DL-丙交酯、乙交酯、碳酸三甲酯、 ϵ -己内酯、对二氧杂环己酮(dioxanone),以及它们的物理和化学组合。可生物降解聚合物装置在完成其预定目的后,通过水解降解和随后的代谢从机体清除。在改良的实施方案中,组织向内生长区 12 的部分或整个,或任何组合可包含不可生物降解聚合物或由其组成,所述不可生物降解聚合物例如(a)为例如丙烯的聚合物的不同热塑树脂、(b)聚甲基丙烯酸酯、(c)聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)或(d)其组合中的一种或多种。

[0019] 根据本发明的另一方面,组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 在(A)表面形态(surface appearance)和(B)表面功能上均有所不同。例如,可将组织向内生长可生物降解区 12 构建为具有至少一种下述表面形貌(形态)和表面组合物(surface composition)(功能),相对于例如抗粘连可生物降解区 14,两者中任何一种都对强度、寿命和/或宿主组织中显著的成纤维反应(substantial fibroblastic reaction)有帮助。另一方面,可将抗粘连可生物降解区 14 构建为具有至少一种下述表面形貌和表面组合物,相对于组织向内生长可生物降解区 12,两者中任何一种都有助于可生物降解手术植入物 10 和宿主组织之间的抗粘连效应。

[0020] A. 表面形貌(形态):

[0021] 可将组织向内生长可生物降解区 12 制成为具有开口、非光滑和/或有特征的表面(featured surface),包含例如规则或无规则分布的泡(alveoli)和/或孔。或者,在其它实施方案中,可将组织向内生长可生物降解区 12 制成为具有凹凸不平的(有裂缝的、破裂的、粗糙的或片状剥落的)表面,如具有前述表面一样,该表面可在宿主组织和组织向内生长可生物降解区 12 之间引起组织紊乱(tissue turbulence)(如可能的组织炎症和/或瘢痕形成)。

[0022] 一段时间里,就组织向内生长可生物降解区 12 而言,患者的纤维和胶原组织可基本完全通过生长而覆盖(overgrow)组织向内生长可生物降解区 12,在组织向内生长可生物降解区 12 上生长并将其固定在组织上。在一个实施方式中,组织向内生长可生物降解区 12 包含多个肉眼可见的泡或孔,宿主组织可经过其或在其上生长并实现基本固定。

[0023] 举例而言,可通过打孔或其它机械方式、或通过使用激光能量,在组织向内生长可生物降解区中形成孔。非平滑表面可通过例如用相对粗糙的表面(如具有 40 或优选较高粗砂纸样表面)摩擦组织向内生长可生物降解区 12 形成,或者,非平滑表面可通过将组织向内生长可生物降解区 12 加热到软化温度或熔化温度,并将其用模板烙印(imprinting)(采用同样的实例,砂纸样表面)形成。烙印可出现在例如形成过程之初或随后的时间里。

[0024] 另一方面,可将抗粘连可生物降解区 14 制成为具有封闭的、连续的、平滑的和/或非多孔的(nonporous)表面。在一个示例性实施方案中,至少部分抗粘连可生物降解区 14 是光滑的,不含突起、泡或可穿透血管的孔,以减少组织向内生长可生物降解区 12 和宿主组织之间粘连的出现率。

[0025] 在一个铸型实施方案中,可形成吐丝器(press)的一侧用以形成上述任何组织向内生长可生物降解区表面,可形成该吐丝器的另一侧用以形成上述抗粘连可生物降解区表面。随后可添加其它特征(如打毛或形成孔)以进一步限定表面例如组织向内生长可生物

降解区的表面。在一个挤压实施方案中,可形成(如肋塑(ribbed))输出口的一侧用以形成组织向内生长可生物降解区(其中随后的加工过程可通过如添加横纹/特征(feature)和/或泡进一步限定此表面),可形成输出口的另一侧用以形成抗粘连可生物降解区表面。在一个实施方案中,将抗粘连可生物降解区挤压为具有平滑表面,在另一个实施方案中,该抗粘连可生物降解区在被挤压之后被进一步加工(如使其平滑)。

[0026] B. 表面组合物(功能):

[0027] 如本申请所具体描述,组织向内生长可生物降解区 12 包含第一种材料,抗粘连可生物降解区 14 包含不同于第一种材料的第二种材料。在改进的实施方案中,组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 可含有相同或基本相同的材料。在其它实施方案中,组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 可包含不同材料,这种不同是由于例如一种添加剂已被引入组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 的至少一种中。

[0028] 可将抗粘连可生物降解区 14 制成为具有在题为“BIODEGRADABLE BARRIER MICRO-MEMBRANES FOR ATTENUATION OF SCAR TISSUE DURING HEALING”的美国专利 No. 6,673,362 中所公开的任何结构或尺寸,该专利的全部内容通过引用并入本申请,并且/或者,抗粘连可生物降解区 14 可由本申请所描述的任何一种材料、优选由有助于组织分离、弱化(如消除)粘连的材料形成,或者与这些材料结合而形成。

[0029] 根据本发明的一个实施方式,将抗粘连可生物降解区 14 构建成使得宿主组织(如机体内脏)粘连到可生物降解外科手术假体 10 上的出现率最小。在抗粘连可生物降解区 14 被形成可吸收的时,它应该在被吸收的同时不足以引起炎症,这样才不会引起其自身的粘连。例如,相信抗粘连可生物降解区 14 过快地被吸收到机体内可能会引起所不希望的局部 pH 水平的下降,由此可能引起/提高例如局部炎症、不适和/或外源抗体应答。与组织向内生长可生物降解区 12 的功能不同,抗粘连可生物降解区 14 的目的在于减少组织紊乱和任何与之相伴的炎症(如肿胀)。

[0030] 在改进的实施方案中,可生物降解外科手术假体 10 的抗粘连可生物降解区 14 和组织向内生长可生物降解区 12 可由从功能上来讲相同的材料或相对差别更小的材料形成,并且抗粘连可生物降解区 14 在植入可生物降解外科手术假体 10 时可与所使用的消炎凝胶药剂一起使用,例如与施用到抗粘连可生物降解区 14 上的消炎凝胶药剂一起使用。根据其它主要的实施方案,抗粘连可生物降解区 14 和组织向内生长可生物降解区 12 可由本申请(包括其中这两个区域共享同一层材料的实施方案)所公开的任何材料或其组合或其基本等价物形成,并且抗粘连可生物降解区 14 在植入可生物降解外科手术假体 10 时可与所施用的消炎凝胶药剂一起使用,例如与施用到抗粘连可生物降解区 14 上的消炎凝胶药剂一起使用。

[0031] 组织向内生长可生物降解区 12 可由与上述相似和/或不同的材料形成,这对强度、寿命和/或直接术后细胞建群(colonization)有帮助,这是通过例如借助于宿主组织中显著的成纤维反应的激发来实现的。在一个示例性实施方案中,将组织向内生长可生物降解区 12 构建为:可被基本掺入宿主组织中和/或显著提高可生物降解外科手术假体 10 的结构完整性。植入可生物降解外科手术假体 10 后,机体组织(如皮下组织和/或外筋膜)开始将其掺入组织向内生长可生物降解区 12 中。尽管不希望受到限制,但是认为机体

一旦感觉到本发明的组织向内生长可生物降解区 12 的存在,它就会长出纤维组织,该纤维组织会在组织向内生长可生物降解区 12 中、在其周围和 / 或穿过其中生长,并且至少部分与组织向内生长可生物降解区 12 缠结在一起。通过这种方式,可生物降解外科手术假体 10 可牢固地粘连于宿主机体组织上。

[0032] 关于不同的材料,根据本发明的一方面,组织向内生长可生物降解区 12 可包含可生物降解(如可再吸收)聚合物组合物,该聚合物组合物具有不同于抗粘连可生物降解区 14 的可生物降解(如可再吸收)聚合物组合物的一个或多个特征。这些不同特征可包括(1a)受添加剂影响的生物降解时间或速率,(1b)受聚合物结构 / 组成影响的生物降解时间或速率,(2)影响强度或结构完整性的聚合物组合物,以及(3)有助于成纤维反应的能力。

[0033] 1. 生物降解时间或速率

[0034] 抗粘连可生物降解区 14 的生物降解时间或速率可能显著高于组织向内生长可生物降解区 12 的生物降解速率。该速率差异可能是由于例如使用(a)添加剂和 / 或(b)聚合物结构 / 组合引起的。

[0035] a. 影响生物降解时间或速率的添加剂

[0036] 根据一个实施方式,特征在于受到添加剂向组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 中至少一个的掺入影响的生物降解时间或速率。根据本发明的一个实施方式,抗粘连可生物降解区 14 的生物降解速率显著高于组织向内生长可生物降解区 12 的生物降解速率。为调整生物降解速率,可在一个或多个组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 中提供加速剂或缓速剂(retardant)。

[0037] 在典型的实施方案中,添加剂可包含一种或多种(i)加至聚合物时减慢聚合物的生物降解速率的缓速剂以及(ii)加至聚合物时加快聚合物的生物降解速率的加速剂。根据本发明的一个实施方式,可将缓速剂加入(如掺入)组织向内生长可生物降解区 12 和 / 或加速剂加入(如掺入)抗粘连可生物降解区 14。

[0038] 本发明的缓速剂可包括降低生物降解速率的疏水化合物(即防止与水结合、趋于不与水结合或不能溶于水)。可用作根据本发明的缓速剂的试剂包括非水溶性聚合物(如高分子量的甲基纤维素和乙基纤维素等),以及水溶性较差的有机化合物。本发明的一个实施方式的示例性疏水剂可包含室温下水溶性小于约 $100\ \mu\text{g/ml}$ 的化合物。根据本发明的一个主要方面,缓速剂可包括任何疏水物质,其中一个实施方式包括至少部分由疏水聚合物组成的颗粒,例如粉末或细粒。

[0039] 本发明的加速剂可包括加快生物降解速率的亲水化合物(即对水具有亲和力、容易吸收水或溶于水)。本发明的加速剂可为生理学上惰性、水溶性聚合物,如低分子量的甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素;糖(例如单糖,如果糖和葡萄糖)、二糖(如乳糖、蔗糖)或多糖(如纤维素、直链淀粉、葡聚糖)等。本发明的示例性亲水化合物可包含室温下水溶性至少约为 $100\ \mu\text{g/ml}$ 的组分。根据本发明的一个实施方式的主要方面,加速剂可包括任何亲水物质,其中一个实施方式包括包含亲水聚合物的颗粒,如粉末或细粒。

[0040] 在一个示例性实施方案中,组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 均包含可再吸收组合物,并且在组织向内生长可生物降解区 12 中提供了延缓吸收的药剂(缓速剂),因此组织向内生长可生物降解区 12 可以以相对较缓慢的速率生物降解。在一个改进的实施方案中,还可在抗粘连可生物降解区 14 提供相同或较低浓度的缓速剂。

[0041] 根据本发明的一个实施方式,组织向内生长可生物降解区 12 以相对缓慢的速率生物降解,以提供宿主组织充足的时间在组织向内生长可生物降解区 12 所占据的空间之上和之中形成。例如,根据一方面,从植入物植入哺乳动物机体内之初,可生物降解外科手术假体 10 在约 24 个月或更长的一段时间内生物降解(如再吸收)到该哺乳动物机体内。在一个实施方案中,可生物降解外科手术假体 10 在从植入时间开始的 18 个月内,优选 24 个月内,并且更优选超过 36 或 48 个月的更长一段时间内失去机械强度。

[0042] b. 影响生物降解时间或速率的聚合物结构 / 组合物

[0043] 根据另一个实施方式,特征是组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 中的至少一个的聚合物组合物。组织向内生长可生物降解区 12 的生物降解速率可相对较低和 / 或低于抗粘连可生物降解区 14 的生物降解速率。为获得这样的生物降解速率,组织向内生长生物降解区 12 可由例如成型聚合物形成,相对于快速生物降解的聚合物的键和 / 或抗粘连可生物降解区 14 的键,该成型聚合物在主链上具有水解稳定的键。除了上文所描述的官能团外,适合形成组织向内生长可生物降解区 12 的常用化学官能团可包括酯、酐、原酸酯和酰胺。根据聚合物主链的化学结构,降解可通过表面蚀解或主体蚀解出现。当蚀解速率超过水渗入组织向内生长可生物降解区 12 或抗粘连可生物降解区 14 的聚合物的主体中时可出现表面蚀解。这种类型的降解可在例如聚(酐)和聚(原酸酯)中获得。本文所述的主体降解可生物再吸收聚合物的水解可典型通过下述过程进行:首先分子量减少,然后在第二阶段质量减少。一般而言,水解(包括酶介导水解)为杂链聚合物在体内的优选降解机制。举例而言,聚(ϵ -己内酯)和相关聚酯如聚(丙交酯)及其共聚物的降解首先包括酯键的非酶水解(由羧酸末端基团的形成自动催化),然后质量减少。

[0044] 根据本发明的一个方面,延长生物可再吸收聚合物的在体清除时间可由一种或多种如下性质决定:聚合物化学键、降解产品的溶解度、大小(如厚度)、区域或假体的形状和密度、药物或添加剂含量、聚合物的分子量、聚合物交联程度以及植入位点。举例而言,区域或假体的大小和形式可用于调控生物降解时间和速率中的至少一种。例如,可实施较小的表面质量比,以延缓组织向内生长可生物降解区 12 的生物降解速率。与相同材料的较薄假体的吸收时间或速率相比,组织向内生长可生物降解区 12 的相对较厚的结构被认为可减缓吸收时间或其速率。

[0045] 本发明的组织向内生长可生物降解区 12 可具有大于约 500 微米或大于约 1000 微米、甚至大于约 1500 或 3000 微米的均一厚度。可在外科手术时通过使用热铁、热气、热海绵或热水浴方法将材料加热到玻璃转化温度,使可生物降解外科手术假体 10 的组织向内生长可生物降解区 12 成形。在某些实施方案中,厚度较大时会有点硬或脆的聚交酯(poly lactides)可通过与另一种聚合物或共聚物如聚- ϵ -己内酯形成而得以软化。在改进的实施方案中,或者,聚交酯(或其它形成部分、大部分或几乎整个的组织向内生长可生物降解区 12 的材料)可与一种或多种不可生物降解聚合物联合,例如一种或多种(a)为例如丙烯的聚合物的不同热塑树脂、(b)聚甲基丙烯酸酯、(c)聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA),或(d)其组合。更具体而言,在其中组织向内生长可生物降解区 12 由衍生自一种或多种环酯如丙交酯(即 L、D、DL 或其组合物)、 ϵ -己内酯和乙交酯的聚合物(如均聚物和 / 或共聚物)形成的实例中,组合物含有约 1 到 99% ϵ -己内酯或 20 到 40% 的 ϵ -己内酯,剩余部分的聚合物包含丙交酯如聚(L-丙交酯)。在其中组织向内生长可生物降解区 12 由衍生自一种或

多种环酯和 / 或其它材料的聚合物 (如均聚物和 / 或共聚物) 形成的改进实施方案中, 部分或整个组织向内生长区 12 可包含一种或多种不可生物降解聚合物或由其组成, 例如一种或多种 (a) 为例如丙烯的聚合物的不同热塑树脂、(b) 聚甲基丙烯酸酯、(c) 聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA), 或 (d) 其组合。

[0046] 在另外一些实施方案中, 其它软化聚合物 (如具有较低玻璃转化温度的软化聚合物) 如其它内酯可与 ϵ -己内酯一起使用, 或用作 ϵ -己内酯的置换物。在还有另外一些实施方案中, 一种或多种不可生物降解聚合物, 例如一种或多种 (a) 为例如丙烯的聚合物的不同热塑树脂、(b) 聚甲基丙烯酸酯、(c) 聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、或 (d) 其组合, 可与 ϵ -己内酯和 / 或其它软化聚合物或内酯一起使用, 或用作它们的置换物。

[0047] 用于组织向内生长可生物降解区 12 的聚合物的一种优选形式为半晶质聚 (L-丙交酯), 与在 12 到 16 个月内降解的聚 (DL-丙交酯) 相比较, 该聚 (L-丙交酯) 的降解时间为 3 到 5 年。聚羧酸降解成单体酸, 随后降解成为二氧化碳和水。这些物质通过呼吸道和肾脏 (Krebs 循环) 被排出机体。所研究聚酯包括 D-乳酸、L-乳酸、外消旋乳酸、羟乙酸的聚合物、聚己内酯及其共聚物 / 组合物。在改进的实施方案中, 部分或全部任意组合形式的一种或多种聚合物 (如聚酯) 可包含不可生物降解聚合物或由其组成, 例如 (a) 为例如丙烯的聚合物的不同热塑树脂、(b) 聚甲基丙烯酸酯、(c) 聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、或 (d) 其组合中的一种或多种。通过采用 L-乳酸酯或 D-乳酸酯, 例如, 对组织向内生长可生物降解区 12 而言, 可获得的缓慢生物降解的聚合物, 而对于抗粘连可生物降解区 14 而言, 用外消旋化合物可显著提高降解。

[0048] 乳酸和羟乙酸的共聚物 (聚 (乳交酯 - 共 - 乙交酯)) 受到特别关注, 其中生物降解速率受控于羟乙酸与乳酸的比率。生物介质中的乳酸和 / 或羟乙酸聚合物的降解的出现由于非特异性水解的化学机制排他性地导致。该水解的产物被代谢, 然后被人体清除。聚合物的化学水解是完全的, 因此, 其无定形特征越显著, 分子量越低, 水解出现越快。因此, 可例如使用至少一种无定形特征不太明显和 / 或分子量较高的聚合物或共聚物形成组织向内生长可生物降解区 12。尽管降解最快的共聚物具有基本等量的羟乙酸和乳酸, 但是任何一种更能对抗降解的均聚物使得其更合适形成组织向内生长可生物降解区 12。因此, 生物降解速率或时间可在例如形成组织向内生长可生物降解区 12 时通过影响混合物的组合物和 / 或影响聚合物的分子量得以降低。聚丙交酯和聚 (丙交酯 - 共 - 乙交酯) 聚合物的生物相容性使得它们成为依据本发明的细胞生长和组织再生的合适支持物。应该考虑到的是: 在其它情况相同时, 羟乙酸与乳酸的比率还可影响到所得到的可生物降解外科手术假体的脆性。

[0049] 2. 影响强度和结构完整性的聚合物组合物

[0050] 另外, 特征可为强度、结构完整性或相关参数, 其中, 例如可生物降解外科手术假体 10 的膨出、皱折和 / 或卷曲的影响可被弱化。由于本发明旨在将显著较高比率的可生物降解外科手术假体的强度和结构完整性分配给组织向内生长可生物降解区 12, 因此, 将强度或结构完整性加入可生物降解外科手术假体 10 的焦点针对组织向内生长可生物降解区 12。

[0051] 可根据本发明被调节以增强组织向内生长可生物降解区 12 的机械性能的性质为单体选择、聚合和加工条件以及添加剂 (如填充剂) 的存在。反过来, 可调节这些性质以影

响一个或多个如下性质：亲水性、结晶性、熔点和玻璃转化温度、分子量、分子量分布、末端基团、序列分布（随机对嵌段）以及组织向内生长可生物降解区 12 中的残留单体或添加剂的存在。另外，组合起来的部分或全部这些性质可影响组织向内生长可生物降解区 12 的生物降解速率。

[0052] 丙交酯为乳酸的环状二聚体，以三种立体异构形式存在：L- 丙交酯（天然存在的异构体）、D- 丙交酯和内消旋丙交酯（mesolactide），其在环中含有 L- 乳酰基单位和 D- 乳酰基单位。另外，DL- 丙交酯为 L- 丙交酯和 D- 丙交酯的等摩尔混合物。根据本发明的一个实施方式，组织向内生长可生物降解区 12 包含聚（L- 丙交酯），已发现其展现出高抗拉强度和低伸长度，并且随后还发现它具有高模数，这使得它比许多无定形聚合物更适于承重应用如疝修补和疝缝合。聚（L- 丙交酯）的熔点约为 170℃，玻璃转化温度介于 55-60℃ 之间。聚（DL- 丙交酯）为无定形聚合物（ T_g 45-55℃），其具有两种异构形式的乳酸随机分布，缺乏排列为晶体有序结构的能力。聚（DL- 丙交酯）抗拉强度较低，伸长度稍高，并且降解时间显著更快，这使得它在用于例如构建抗粘连可生物降解区 14 上更具有吸引力。聚（ ϵ -己内酯）为延性半晶体聚合物，熔点介于 54-64℃。玻璃转化温度 -60℃ 可通过与丙交酯共聚得以升高，该共聚还增强了该聚合物的生物降解。在改进的实施方案中，一种或多种不可生物降解聚合物，例如一种或多种（a）为例如丙烯的聚合物的不同热塑树脂、（b）聚甲基丙烯酸酯、（c）聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）、或（d）其组合可与聚（ ϵ -己内酯）混合。

[0053] 可通过使用一种聚合物或聚合物混合物（alloy）由可生物降解聚合物来制备根据本发明的一方面的可生物降解外科手术假体 10 的组织向内生长可生物降解区 12。可生物降解外科手术假体 10 可通过用由可再吸收聚合物或聚合物混合物制备的纤维加固材料得以强化，或用在如公开文本 EP146398（其全部公开通过引用并入本申请）中描述的可生物降解玻璃纤维如 β -三磷酸钙纤维、生物玻璃纤维或 CaM 纤维加固材料得以强化。在改进的实施方案中，外科手术假体 10 可通过引入（如为了加固）纤维或其它部分或完全由不可生物降解聚合物例如一种或多种（a）为例如丙烯的聚合物的不同热塑树脂、（b）聚甲基丙烯酸酯、（c）聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）、或（d）其组合制备或与之共同制备的元件得以改进（如强化）。

[0054] 根据本发明另一方面的组织向内生长可生物降解区 12 可进一步，或或者，包含一层外层或由其组成，该外层为提高植入物的韧性和 / 或用作水解屏障的表面层。另外，可生物降解外科手术假体 10 的内部或者可额外或或者包含更硬和 / 或更坚固的层或核心，或由其组成。为制备此类实施方案中的实例，可生物降解外科手术假体可由化学和机械性质（如水解和 / 或强度保留）不同于所述区域或假体的核心的外层所包被（如刷拭、喷雾、粘结或浸渡（dip coated））。在这种情况下，可使用较可生物降解外科手术假体的强度增强核心更能对抗水解的外层，这使得该外科手术假体（在插入患者中后）能维持其强度，并能在比没有该外层或改进内部时更长一段时间里生物降解。

[0055] 3. 有助于成纤维反应的能力

[0056] 根据本发明的另一实施方式，特征可包含有助于宿主组织中显著的成纤维反应。可将组织向内生长可生物降解区 12 构建成有助于成纤维反应，而抗粘连可生物降解区 14 优选不引起成纤维反应。组织向内生长可生物降解区 12 对成纤维反应的辅助作用可基于一个或多个上述特征（如受添加剂影响的生物降解时间或速率、受聚合物结构 / 组合物影

响的生物降解时间或速率、以及影响强度或结构完整性的聚合物组合物), 因为可生物降解外科手术假体 10 需要将其结构维持足够长时间以使组织牢固固定。

[0057] 在一个实施方案中, 本发明的组织向内生长可生物降解区 12 可包含至少一层外层或由其组成, 该外层为组织向内生长促进剂。在另一个实施方案中, 除了抗粘连可生物降解区 14 外, 整个或基本整个可生物降解外科手术假体 10 包含组织向内生长促进剂。

[0058] 当用于包含例如至少一个突起、泡和孔的粗糙组织向内生长可生物降解区 12 时, 该可生物降解外科植入物 10 可为宿主机体组织提供向内生长进入的细胞间隙。组织向内生长促进剂通过提供化学上和 / 或物理上有所改进的表面特征, 可提供有助于机体组织在此向内生长的细胞间隙。

[0059] 根据本发明的一个方面, 组织向内生长可生物降解区 12 可包含用于细胞调控的物质, 如影响细胞迁移的趋化物质、影响细胞迁移的抑制物质、影响细胞增殖的促有丝分裂生长因子、影响细胞分化的生长因子和促进新血管形成 (新的血管的形成) 的因子中的至少一种。

[0060] 在某些具体实施方式中, 可将一种或几种生长促进因子引入组织向内生长可生物降解区 12 内部或表面, 如成纤维细胞生长因子、上皮细胞生长因子、血小板衍生生长因子、巨噬细胞衍生生长因子、肺泡衍生生长因子、单核细胞衍生生长因子、爪蟾抗菌肽等。

[0061] 另外, 可将一种或多种具有医学外科用途的物质掺入组织向内生长可生物降解区 12 的内部或表面, 如那些可以加快或有利于改进生长或愈合过程的物质。例如, 组织向内生长可生物降解区 12 可携带 (如通过在形成时混合、植入或包被) 一种或多种治疗剂, 这是针对抗微生物性质、促进修补或重新构造和 / 或新组织生长的能力和 / 或针对特定适应症等方面中的一种或多种来选择的。

[0062] 可携带 (如通过在形成时混合、植入或包被) 抗微生物剂如广谱抗生素 (硫酸庆大霉素、红霉素或衍生的糖肽), 以帮助对抗组织修补位点的临床感染和亚临床感染, 由此促进宿主组织向内生长到组织向内生长可生物降解区 12 的表面和 / 或内部。举例而言, 可将上述添加剂中的一种或多种掺入组织向内生长可生物降解区 12 自身的聚合物之中, 然后形成作为可生物降解外科手术假体 10 一部分的组织向内生长可生物降解区 12, 例如通过将适当的量加入聚合物中, 这样在聚合颗粒加工过程结束时, 组织向内生长可生物降解区 12 的材料将含有预定量的一种或多种这些物质, 它们将随聚合物被生物降解而逐渐被释放。

[0063] 如图 2 所示, 并根据本发明的方法, 可生物降解外科手术假体 10 可用于帮助修补例如机体腹部区域的疝。图 3 示出植入的可生物降解外科手术假体 10, 它具有部分置于可生物降解外科手术假体 10 一侧的抗粘连可生物降解区 14 和组织向内生长可生物降解区 12, 以及置于该外科手术假体 10 另一侧的组织向内生长可生物降解区 12。腹壁包含肌肉 15, 其被外筋膜 16 和内筋膜 19 所围绕并固定在适当位置。称为腹膜 22 的内层覆盖了内筋膜 19 的内侧。腹膜 22 为更柔软、更柔韧的一层组织, 它形成小肠和其它内脏的囊状限内区。一层皮肤 25 和一层皮下脂肪 28 包裹外筋膜 16。

[0064] 软组织缺损 (如疝) 的外科修补可通过使用例如常规技术或高级腹腔镜法进行, 以封闭几乎所有的软组织缺损。根据一个实施方式, 可经皮肤 25 和皮下脂肪 28 进行切割, 之后将皮肤 25 和脂肪 28 复位 (peel back), 然后将任何突出的内脏 (未示出) 置于疝内。

在某些实施方式中,可在腹膜 28 进行切割,然后将可生物降解外科手术假体 10 插入疝内,这样可生物降解外科手术假体 10 就被置于疝开口中心。组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 中的一个或两者可通过入缝合到同层腹壁如相对较为硬的外筋膜 16 得以附着。或者,可将抗粘连可生物降解区 14 附着于另一部件如内筋膜 19 和 / 或腹膜 22 上。在图 3 中,组织向内生长可生物降解区 12 通过外科手术附着于外筋膜 16,而使用如热粘结、缝合和 / 或其他本文所公开的固定方法或其基本等价的方法将抗粘连可生物降解区附着在组织向内生长可生物降解区 12 和 / 或视情况附着于外筋膜 16。本领域的技术人员将认识到,调整尺寸 / 改进 / 定位 / 附着本发明的可生物降解外科手术假体 10 的其它方法可根据特定外科手术方法的具体情况实施。

[0065] 可生物降解外科手术假体 10 的大小一般由缺损的大小确定。可生物降解外科手术假体 10 在无张力闭合中的使用与疼痛减少和手术后液体累积几率减少相关。可如所示实施示例性缝合 31 和 34 以将可生物降解外科手术假体至少部分固定在腹壁结构上。可优选实施缝合 31 和 34,这样在外筋膜 16 和 / 或肌肉 15 上就不会有横向张力 (lateraltension)。断裂时,可将皮肤 25 和脂肪 28 返回其正常位置,并且使用合适的手段如皮下缝合将例如皮肤 25 和脂肪 28 的切口侧彼此固定。

[0066] 在本发明的改进实施方案中,可生物降解外科手术假体 10 的组织向内生长可生物降解区 12 和可生物降解区 14 之一或两者可被热粘结 (heat bonded) (或在改进的事实方案中,通过其它方式如缝合附着)。热粘结可由两极电烙装置、超声焊接或相似的缝合术在组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 之间形成和 / 或直接在周围组织形成。可使用该装置在不同位置如边缘和 / 或中部位点将可生物降解外科手术假体 10 加热到至少高于其玻璃转化温度,并优选高于其软化点温度。该材料与例如相邻组织一起被加热,这样两种组分就会在其界面粘结在一起。也可在最初使用热粘结,例如以使组织向内生长可生物降解区 12 固定到抗粘连可生物降解区 14 上。由于组织向内生长可生物降解区 12 不仅起着承重作用,因此少量的典型实施方案可不将热粘结作为将该区域固定在宿主组织上的主要手段。在其它实施方案中,将可生物降解外科手术假体 10 热粘结到自身或机体组织的技术可与其它增强锚定的附着方法联合。例如,可使用电烙装置通过两点或多点热粘结将可生物降解外科手术假体 10 暂时固定在合适位置,随后 (或在其它实施方案,备选方案) 加入缝线、肘钉或胶水以将可生物降解外科手术假体 10 固定到恰当位置。

[0067] 可将组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 排列形成多于一层或基本为一层,或这两个区均属于整体形成的单层。例如,组织向内生长可生物降解区 12 和相对的抗粘连可生物降解区 14 可被排列为两层,其中一个区域被置于另一个区域上面和对侧。

[0068] 在一个实施方案中,组织向内生长可生物降解区 12 和抗粘连可生物降解区 14 可在例如基本一层的可生物降解外科手术假体 10 的一侧联合,其中这些区域在可生物降解外科手术假体 10 的一侧彼此相邻。作为微小差别,在其至少一侧 (并且优选两侧) 具有组织向内生长可生物降解区的可生物降解外科手术假体可使用本申请所描述的任何技术制备,随后,抗粘连可生物降解区可通过使其平滑、填充或其它用本申请所公开的合适材料或技术 (如用液体或可流动的聚合物组合物包被或填充,以及 / 或者通过机械方式使其平滑) 对组织向内生长可生物降解区的某个区域进行加工在例如一侧形成,以由此形成相对于组

组织向内生长可生物降解区具有抗粘连性质的抗粘连可生物降解区。

[0069] 类似地,如图3所示,在植入时,一块抗粘连可生物降解区14可被调整尺寸并直接固定到(例如与如两极电烙装置热粘结、超声焊接或相似固定)至少一个组织向内生长可生物降解区12和周围的宿主组织。在改进的实施方案中,固定可使用例如吐丝器或粘连粘结或缝线完成。在进一步的实施方案中,至少部分固定可出现在包装前制备可生物降解外科手术假体时。或者,这块抗粘连可生物降解区14可部分固定(如使用在本段所列出的技术)在例如组织向内生长可生物降解区12其某个区域(如非周径区域或中心区域)的非周径区域或中心区域,这样外科医生就可以在植入时修剪抗粘连可生物降解区14(和/或组织向内生长可生物降解区12),而抗粘连可生物降解植入物14被固定于组织向内生长可生物降解区12。例如,组织向内生长可生物降解区12可在可生物降解外科手术假体10的一侧基本围绕抗粘连可生物降解区14,并且只有组织向内生长可生物降解区12可在可生物降解外科手术假体10的另一侧形成。在此类实施方式中,可生物降解外科手术假体10的抗粘连可生物降解区14可根据大小制造并对其定形,这样可基本覆盖由软组织缺损所形成的开口,同时组织向内生长可生物降解区14在可生物降解外科手术假体10的至少一侧并优选两侧有助于外科附着于和掺入到宿主组织内。

[0070] 在改进的实施方案中,在可生物降解外科手术假体10的一个或多个指定表面上的组织向内生长可生物降解区12和/或抗粘连可生物降解区14每一个均可适合固定在特定软组织缺损的任何大小或形状。例如,可生物降解外科手术假体10的指定表面上的组织向内生长可生物降解区12和/或抗粘连可生物降解区14可具有椭圆形、矩形和不同复合形状或其它形状,其中,对这每个实施方式,这两个区域相对于彼此可具有基本相同或不同的比例和/或大小。

[0071] 一般而言,可采用多种技术生产可生物降解外科手术假体10,它典型地具有确定出组织向内生长可生物降解区12和抗粘连可生物降解区14的一层或两层。如本领域的技术人员所知,有用的技术包括溶剂蒸发法、相分离法、界面法、挤压法、成型法、注射成型法、热压法等。组织向内生长可生物降解区12和抗粘连可生物降解区14可包含不同的两层或整体形成为一层。

[0072] 制备具有抗粘连可生物降解区和具有添加剂的组织向内生长可生物降解区的本发明的可生物降解外科手术假体的示例性方法包括如下步骤:(a)制成限定抗粘连可生物降解区的聚合层,如在美国专利NO. 6, 673, 362所述;(b)提供可水解的聚合物;(c)将可水解的聚合物制成可植入的固体部分;以及(d)将聚合物层附着到可植入固体部分,由此该固体部分确定了组织向内生长可生物降解区。将可水解的聚合物形成可植入固体部分的步骤包括:将延缓剂加入可水解聚合物中以形成混合物,然后由混合物形成一层,并随后干燥和纯化该层以形成可植入固体部分。组织向内生长可生物降解区12和抗粘连可生物降解区14可部分或基本完全形成或连接在一起。连接可通过诸如缝合的方法或通过使用金属卡子(如止血钳)或通过其它方法如化学粘结或热粘结实现。

[0073] 上述实施方案通过示例方式提供,本发明并不限于这些实施例。在不相互排斥的情况下,在考虑上述说明书之后,各种变化和改进可由本领域的技术人员想到。另外,其它的组合、省略、替换和改进在参照本申请的公开文本之后对技术人员而言是显而易见的。因此,本发明无意于由所公开的实施方案所限定。

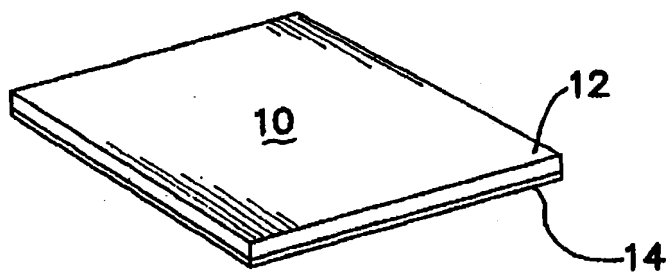


图 1

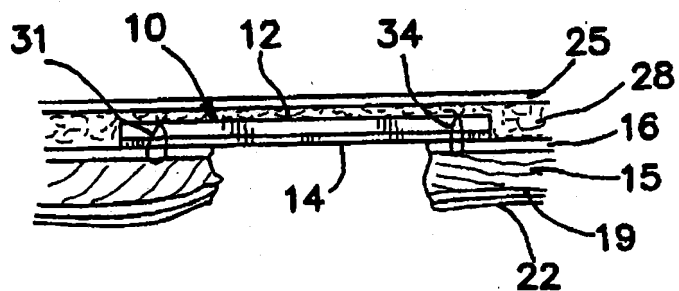


图 2

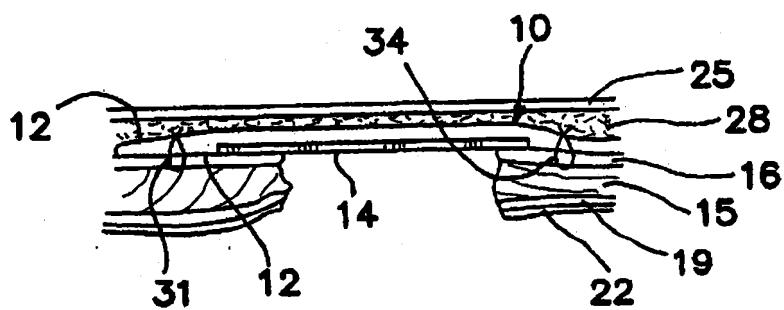


图 3