

公告本

298565

申請日期	83.10.14
案 號	83109525
類 別	Int. Cl. 6 A61F 2/68

A4
C4

298565

(以上各欄由本局填註)

(83109525)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	供韌帶及腱修補之可吸收結構
	英 文	Absorbable structures for ligament and tendon repair
二、發明人 創作	姓 名	1. 賴理奇 (Nicholas D. LIGHT) 2. 馬傑斯 (James McGREGOR) 3. 海威森 (Wilson HARVEY) 4. 魏保羅 (Paul W. WATT)
	國 籍	1. - 4. 皆為英國籍
	住、居所	1. 英國帕瑟爾郡杜尼區貝克街10號 Glenisla, 10 Balcerach Street, Doune, Perthshire FK16 6DE, U.K. 2. 英國葛萊斯郡畢奇格區法特街22號 22 Fettercairn Gardens, Bishopbriggs, Glasgow, U.K. 3. 英國史泰林郡卡諾克區格貝街23號 23 The Glebe, Gargunnoch, Stirling FK8 3AX, U.K. 4. 英國史泰林郡伯莫區衛特大道35號 35 Wishart Drive, Broomridge, Stirling, FK7 7TR, U.K.
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商壯生和壯生醫藥公司 Johnson & Johnson Medical, Inc.
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國德克薩斯州亞林頓區亞布魯克街2500號 2500 Arbrook Blvd., Arlington, Texas 76019, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	雷傑斯 (James Riesenfeld)

298565

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

英 國 (地 區) 申請專利，申請日期：1993年9月29日案號：9320100.2，☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明係有關一種可吸收性結構，作為暫時性補缺器使用，供修補受傷之韌帶與／或腱。

韌帶與／或腱經常受傷，尤其常發生在激烈運動或接觸性運動時，一種特別常見但很難治療之運動傷害為膝蓋前十字形韌帶(ACL)之裂傷。

過去曾嘗試許多不同方法來恢復裂傷之腱或韌帶之功能。最簡單的方法為縫合韌帶或腱之裂端。然而，依此方式縫合之韌帶或腱之癒合速率非常慢，且甚至在完全癒合後，韌帶或腱之強度大幅度地減弱。此外，結疤組織容易增殖至周圍組織中，造成不舒服及喪失可動性。

另一種方法，以一種由生物可相容性但無法吸收之材質如：Dacron®，PTEE或聚丙烯製成永久性補缺器替代韌帶與腱。一種較受歡迎之永久性補缺器係由成束之碳纖維組成，可視需要包覆一種生物可相容性聚合物。然而，沒有一種永久性補缺器經證明可充份地耐久，為使用者終生替代韌帶或腱。特定言之，已發現，以碳纖維為主之補缺器在使用12至18個月後容易斷裂，因此會釋出碳粒子，可能導致嚴重發炎反應，甚至發生關節炎。

另一種修補受傷之腱或韌帶之方法為植入一種暫時性，生物可分解之補缺器，可固定腱或韌帶，並作為腱或韌帶之痊癒骨架，同時逐漸被身體吸收。因此，這種暫時性補缺器之要求條件包括：高抗張強度以恢復腱或韌帶功能，在原位緩慢但完全之生物可吸收性，低抗原性，及定向(單軸向)結構，以便由腱或韌帶之未受傷末端之纖維母細

五、發明說明(2)

胞定向進入生長，促進形成強力且取向良好之結疤組織。

WO 85/00511說明一種以膠原為主之材質，可供再生韌帶與／或腱。該材質係由與戊二醛交鏈以提高其抗張強度之膠原成股形成，成股之膠原係呈合適之編織形式，股與股之間有足夠空間，可提供作為"台架"之功能，韌帶之纖維母細胞可藉此增殖。一片膠原編織物可捲成具螺旋橫斷面之圓柱，位在例如：裂傷之前十字形韌帶之末端之間，圓柱末端與韌帶未受傷末端縫合。關節係固定，且韌帶之癒合據稱在三週內即已完全。

同樣地，US-A-5171273說明由高強度之膠原纖維形成之可吸收性韌帶或腱補缺器。高強度膠原纖維之形成步驟如下：使I型膠原溶於稀HCl中，將溶液擠壓至特定之緩衝液槽中，再組成膠原纖維，並使用戊二醛或併用嚴重之脫水作用與胺基氰之處理，使再組成之纖維交鏈。纖維經過編織，捻捲或編成穗，形成可吸收之韌帶與／或腱補缺器。

腱與／或韌帶補缺器之缺點為僅由膠原形成，即使依上述經過交鏈，也會在活體內迅速喪失膠原之抗張強度。膠原這種特性無法與修補韌帶或腱所需之相當長癒合時間配合。

WO 88/06872說明一種修補腱或韌帶之可植入式補缺器，其特徵為其結構為不同於蛋白質或多肽或其衍生物之生物可吸收性材質。該結構具有縱向凹溝或通道，可作為新纖維組織之最初增殖引道。例如：補缺器可由許多合成之生物可吸收性聚合物，如：乳酸與羥基乙酸之共聚物，聚

五、發明說明 (3)

羥基丁酸，等等之同心圓小管組成。小管之間的空隙則成為組織進入生長之縱向通道。

EP-A-0241252說明一種可吸收性韌帶或腱補缺器，係由具有特別高抗張強度之特殊末端封端之丙交酯聚合物之熔融紡絲形成。絲線經過摺疊，捻捲或編穗，形成韌帶或腱補缺器，捻捲或編穗過程提供一種相當開放之結構，在幾何上可使天然組織沿著絲線沈積，發展成天然腱或韌帶組織。

上述僅以合成之非膠原性聚合物為主之可吸收性補缺器之缺點為該補缺器無法具有生物聚合物(如：膠原)之有利的傷口癒合性質。已知傷口癒合細胞(如：纖維母細胞)對膠原及某些其他生物聚合物具有特殊親和力。這種性質稱為膠原之向化效應。

上述所有可吸收性腱與／或韌帶補缺器之另一個缺點為補缺器讓纖維母細胞進入之多孔性並不適當。經過測定發現，可促進細胞進入之較佳孔或通道大小範圍為50-250微米，但迄今之植入材質均未提供在此範圍內之控制孔率。

因此，本發明之一項目的為提供生物可完全吸收之韌帶與／或腱補缺器，可結合高抗張強度，向化性質及最適當孔性，供細胞之定向進入及癒合。

本發明提供一種包含下列螺旋層，而呈多層螺旋捲形式之生物可吸收性韌帶或腱補缺器：合成之生物可吸收性材質之多孔層，生物可吸收性膜，及一層生物可吸收性海綿。

根據本發明之補缺器係呈多層螺旋捲形式，亦已知為"

五、發明說明 (4)

瑞士捲"結構，意即，補缺器係由許多重疊層捲成圓柱捲而形成。各層藉此與其他層呈同軸心且放射狀交替排列捲成螺旋捲。

螺旋捲之較佳直徑範圍為1.2至21毫米，以3.0至10.0毫米更佳。螺旋捲之較佳長度為5至80毫米。螺旋捲包含2至6個完全360°旋轉之螺旋較佳。

合成之生物可吸收性材質之多孔層主要功能為提供補缺器之抗張強度。這一層之多孔性質加強了補缺器之撓性，並使得補缺器容易縫合。多孔層為編織性，非織性或編結性篩網較佳。

較佳者，多孔層包含乳酸或羥基乙酸之聚合物或共聚物，氧化再生之纖維素，聚二噁烷酮(polydioxanone)(PDS)，乳酸與 ϵ -己內酯胺之共聚物，聚羥基丁酸或羥基丁酸與羥基戊酸之共聚物。更佳者，多孔層包含一種以註冊商標名稱VICRYL出售之乳酸與羥基乙酸之共聚物，或以註冊商標名稱SURGICEL出售之氧化再生性纖維素。更佳者，多孔層包含EP-A-0241252所述之熔融紡織之聚丙交酯或聚丙交酯／聚乙交酯共聚物。

多孔層不一定要與連續膜層或海綿層鍵結。然而，較佳者為多孔層與膜層或海綿層中之一或二者鍵結，且更佳者為多孔層實際上包埋在膜層或海綿層中之一層內，下文中有進一步說明。

多孔層之最大厚度範圍在0.02至0.3毫米之間較佳，以0.04至0.1毫米更佳。

五、發明說明 (5)

生物可吸收性膜為一種生物可吸收性材質之連續式或實質上呈連續式之膜層，可阻斷細胞在補缺器內部呈放射方向移動。意即，生物可吸收性膜之屏障層可引導細胞沿著補缺器軸向移動，形成取向良好且強力之替代組織，生物可吸收性膜之較佳形成法為使含有生物聚合物如：膠原，聚葡糖胺如：玻尿酸，等等之水性溶液或懸浮液乾燥。生物可吸收性膜中含有一種生物可吸收性增塑劑較佳。較佳之增塑劑為多元醇，如：甘油，且其較佳含量為5%至50% W/W。

生物聚合物呈交鏈較佳，以降低其生物吸收速率。較佳交鏈劑包括醛類如：戊二醛，異氰酸酯及碳化二亞胺。生物聚合物膜最好亦包含油微滴液勻散在其中，以便進一步降低生物吸收速率。油微滴液可包含任何生物可相容性及生物可吸收性油，如：葵花籽油，芝麻籽油或魚油。油之較佳含量佔生物聚合物膜重量之1至90重量%，以10至75重量%更佳。

多孔層實際上經生物可聚合性膜塗佈或包埋在其中，因此多孔層中之空隙實質上已填充生物可吸收性膜之材質。特別佳之複合材質包括一種包埋在膠原膜中之加強性篩網，其於EP-A-0 194 192中已有說明且申請專利。

生物可吸收性膜(當其與多孔層形成複合物時除外)之厚度範圍為0.01-0.1毫米較佳，以0.015-0.03毫米更佳。

生物可吸收性生物聚合物海綿層作為加強層與生物可吸收性膜之螺旋圈之間之間隔物，作為限制細胞進入之均一

五、發明說明(6)

且定向之間隙通道。海綿之孔性及生物聚合物之向化效應之組合可促進纖維母細胞迅速進入，使組織快速再生。較佳者，海綿包含膠原，聚葡糖胺如：軟骨素硫酸鹽或玻尿酸或此等生物聚合物之混合物。海綿之孔性最好調至最佳程度，以使細胞進入生長達最大程度，此表示至少80%的孔平均孔直徑範圍在50微米-250微米。要得到這種相當小孔徑可利用例如：膠原溶液或懸浮液之急速冷凍(造成極小型冰晶)，然後冷凍乾燥，如W0 90/00060中所述。或者或另外可在凝膠中包含一種揮發性防凍劑如：乙醇或異丙醇，防凍劑含量為5-25% W/V較佳，即可得到小孔徑。防凍劑之存在可使冷凍時形成較小冰晶，因此冷凍乾燥時得到較小孔徑。

海綿中除了結構性生物聚合物外，尚包含化學醫療劑。例如：海綿可包含消毒劑或抗生素。海綿中最好包含傷口癒合因子如：生長因子，細胞素，藻酸鹽，聚葡糖胺或其活性衍生物，生物可吸收性膜或者或另外可包含相同或相異之醫療劑。

海綿之結構性生物聚合最好交鏈，以降低海綿之生物吸收速率。結構性生物聚合物為膠原較佳，且交鏈劑為上述生物可吸收性膜所使用之一種交鏈劑。亦較佳者，生物聚合物海綿中包含佔海綿重量1至90重量%較佳，佔10至75重量%更佳之油微滴液勻散其中。該油可為任何生物可相容且生物可分解之油，如：葵花籽油，芝麻籽油或魚油。油微滴液之存在可以大量降低海綿之生物吸收速率。此外

五、發明說明(7)

，可使用油微滴液作為疏水性，親油性醫療劑之載劑。

海綿層之較佳厚度範圍為0.5至2.5毫米，以1.0至1.5毫米更佳。

較佳者，海綿層包埋一個或多個縱向延伸在部份或整個補缺器中之固體生物可吸收性圓桿。該等圓桿可為生物可吸收性縫線之節段，以膠原縫線較佳。圓桿可加強海綿層之單軸定向性，並降低活體內吸收海綿層之速率。

本發明亦提供以如上述生物可吸收性補缺器製備修補受傷之腱或韌帶用之手術植入物之方法。

本發明尚提供一種製造一種生物可吸收性補缺器，供用於手術修補受傷之韌帶或腱之方法，該方法包括下列步驟：由生物可吸收性材質之多孔層與生物可吸收性膜形成層壓層；在層壓層上塗佈一層包含生物可吸收性聚合物之水性凝膠；捲起層壓層並將凝膠層捲入螺旋捲中，然後乾燥凝膠，形成生物可吸收性海綿層。

較佳者，利用冷凍法(以急速冷凍法較佳)乾燥凝膠，形成生物可吸收性海綿後，冷凍乾燥，於減壓下蒸發凝膠中之水。另一種較佳方法為凝膠冷凍或急速冷凍，凍結之凝膠經吸濕性溶劑如：異丙醇處理，進行溶劑乾燥法。

層壓層包含生物可吸收性材質之多孔層與生物可吸收性膜之重疊層。較佳者，層壓層包含高抗張強度之多孔篩網包埋在一種生物聚合物(如：膠原)之膜層中，如：EP-A-0194192所述。

多孔層與生物可吸收性膜之組成份可以相同或相異，且

五、發明說明(8)

最好如上述本發明腱或韌帶補缺器之較佳具體實施例之定義。

較佳者，水性凝膠包含經酸膨脹之膠原纖維，其較佳濃度為0.1%-5% W/V，較佳方法中，依US-A-4614794或US-A-4320201中所述，自牛真皮或腱中萃取纖維性膠原，並預洗去除大多數非膠原性成份。膠原隨後懸浮在乾淨之去離子化無熱原之水中，通過均質化系統使之均勻形成均細之纖維懸浮液。合適之均質化系統述於US-A-4320201。

均質化作用係持續進行到達成所需纖維分割程度時為止。此舉造成較佳纖維大小範圍在0.01至10毫米。

均質化之膠原經過酸化，使之膨脹，並形成適合冷凍乾燥之凝膠。酸化步驟可使用有機酸如：甲酸，乙酸，丙酸，乳酸或丙二醇。或稀無機酸如：鹽酸。均質化之膠原懸浮液最好酸化至pH 2至6，以pH3.0至4.5更佳。

化學醫療劑(如上述者較佳)可勻散在生物可吸收性聚合物之水性凝膠中，其用量佔海綿乾重0.1%至50% W/W較佳。亦較佳者，生物可吸收性油之微滴液可在高切變下乳化(膠原為有效之乳化劑)而勻散在水性凝膠中。油微滴液之較佳含量佔海綿乾重1 至90重量%，以10至75重量%更佳。

較佳者，水性凝膠在-20℃以下之溫度進行急速冷凍後，冷凍乾燥，依W0 90/00060所述進行較佳。急速冷凍法造成較小型冰晶，因此為冷凍乾燥之海綿提供較小的孔徑。水性凝膠在冷凍前添加揮發性防凍劑如：乙醇或異丙

五、發明說明(9)

醇，亦可降低冷凍乾燥後之海綿孔徑大小，因為這些物質亦容易降低冷凍時所形成冰晶之大小。防凍物質之添加量佔凝膠體積5-25% W/V。

進行冷凍乾燥步驟時，較佳方式為抑或在減壓下蒸發冷凍凝膠中之水(及其他揮發性成份)，或採用溶劑乾燥法，其涉及以一種吸濕性溶劑如：異丙醇，處理冷凍凝膠，萃取冷凍凝膠中之水。已驚人地發現，冷凍凝膠中含有揮發性防凍劑如：乙醇或異丙醇時，可加速溶劑乾燥作用。

較佳者，在乾燥之前，將覆上水性凝膠層之層壓層捲成2至6個完全360°旋轉。水性凝膠可預先冷卻至0°-5°C，然後才進行捲起步驟，以增加凝膠堅固性，並減少圓捲末端擠出之凝膠流失量。開始捲起步驟時，最好繞著一個小直徑之圓軸(例如：注射針)捲起，待完全捲起後再除掉，可使用稍過量之水性凝膠(至多超過50%)來彌補捲起步驟中流失之凝膠量。

根據本發明其他較佳方法中，在層壓層上放置一個或多個生物可吸收性圓桿，與層壓層所捲起之軸向平行。生物可吸收性圓桿為生物可吸收性縫線節段較佳，且包含膠原較佳。圓桿有助於確使乾燥後之補缺器中之海綿層保持均一厚度。

另一項較佳具體實施例中，根據本發明方法尚可包括乾燥之補缺器先在活體外與宿主細胞如：宿主滑膜細胞或宿主纖維母細胞培養後再植入之步驟。甚至可將細胞注射至補缺器主體內。經過一段合適時間在補缺器中達到所需細

五、發明說明 (10)

胞生長及繁殖後，可將此結構植入體內。

本發明之腱或韌帶補缺器之明確具體實施例將參考附圖舉例進一步說明。

圖1 出示根據本發明之生物可吸收性補缺器之橫斷面。

圖2 出示製造圖1 之生物可吸收性補缺器之方法。

圖3 出示圖1 之生物可吸收性補缺器用於修補嚴重受傷之韌帶。

圖1 中，補缺器1 包括一種多層螺旋捲，係由合成之生物可吸收性材質之多孔層2，生物可吸收性膜3 及生物可吸收性海綿層4 組成。多孔層2 係由以註冊商標名稱 VICRYL 出售之聚丙交酯／聚乙交酯篩網組成。生物可吸收性膜3 係由I 型膠原纖維與六亞甲基二異氰酸酯交鏈組成。海綿層4 亦由I 型膠原纖維與六亞甲基二異氰酸酯交鏈組成。

應用時，使用補缺器替代一部份或所有受傷之韌帶或腱，如圖3 所示，補缺器之末端5,6與韌帶或腱之未受傷末端7,8 縫合。或者，補缺器末端5,6 之一可直接附接骨頭上或嵌入骨中之窩孔。

圖3 亦利用箭頭圖解說明細胞由韌帶或腱之未受傷末端7, 8移動及組織生長進入補缺器1 中之方向。由於膠原海綿之孔性及膠原之向化效應，使得細胞，尤指纖維母細胞迅速移動至膠原海綿內。然而，由於膠原海綿螺旋層4 限定細胞往縱向通道上移動，因此細胞之移動具高度地定向性。放射狀之細胞移動會受到生物可吸收膜層3 之阻斷。

五、發明說明 (11)

VICRYL篩網層2 為補缺器提供了必要之抗張強度，同時保留了可縫合性。

下列實例將進一步說明根據本發明補缺器製法之明確具體實施例：

實例1

根據本發明供韌帶或腱使用之補缺器包含下列分開層：
多孔性合成之生物可吸收性聚合物，生物可吸收性膜，及生物可吸收性海綿，其製法如下：

A. 膠原漿物之製備

依US-A-4614794或US-A-4320201所述，自牛真皮取得纖維性膠原，先預洗去除大多數非膠原，成份依0.45% w/v之濃度懸浮在乾淨之去離子化無熱原水中，通過類似US-A-4320201所述之均質化系統，均質化形成均細之纖維性懸浮液。繼續均質化直到膠原纖維大小在0.1-1.0毫米之範圍內為止。以乙酸酸化懸浮液至pH 4.5，使膠原膨脹。

B. 膠原膜層之製法

添加作為增塑劑之甘油至上述步驟A 所製備之膠原凝膠中，終重量為0.5% w/w，然後在一個具有不沾粘表面(例如：PTFE)之平盤上塗佈凝膠，至厚度約2 毫米。凝膠隨後在熱風中乾燥，留下厚約0.02毫米之連續，具撓性之膠原膜。

C. 層壓層之製法

取一片規格約20毫米×40毫米×0.1毫米之長方形VICRYL[®]聚丙交酯／聚乙交酯篩網置入平底盤中。取一片

五、發明說明 (12)

同樣大小形狀之步驟B 所製備之膠原膜置於VICRYL篩網上
面。

D. 補缺器之製法

在步驟C 所製得層壓層之上表面塗佈深約1-2毫米之步
驟A 所製備膠原凝膠層，但其中含有0.5% w/v膠原固體
與10% w/v異丙醇，最終pH為4.5。凝膠迅速脫氣，覆有
凝膠層之層壓層則迅速但小心地沿著長方形之長邊捲起。
所得到之螺旋環依W0 90/00060所述急速冷凍後，冷凍乾
燥，製成補缺器。所製成之膠原海綿層中，至少80%小孔
之平均孔大小範圍為35至250微米，已接近最適合細胞進
入之大小。

實例2

依下列方法製備根據本發明修補韌帶或腱之補缺器，其
中多孔性合成之生物可吸收層係包埋在生物可吸收性膜
中：

首先，依實例1 步驟A 製備膠原漿物，依步驟B 添加甘
油增塑劑至漿物中。在具有不沾粘(例如：PTFE)表面之平
盤上置入一層VICRYL篩網，然後將漿物倒在VICRYL篩網上
，深約2 毫米，藉以使VICRYL篩網浸入膠原漿物中。漿物
隨後於熱風中乾燥，產生VICRYL篩網包埋在膠原膜中形成
之複合層材質。這種複合層之詳細製法述於EP-A-094192
。

然後採用規格為20毫米×40毫米之長方形複合層材質，
F 為上述步驟D 中之層壓層，製造所需之補缺器。

五、發明說明 (13)

實例3

依下列方法製備一種修補韌帶或腱之生物可吸收性補缺器，其中油微滴液勻散在生物可吸收性膜及生物可吸收性海綿中：

依實例1 步驟A 製備膠原漿物。在此漿物中添加50% (佔膠原含量之%，w/w) 芝麻籽油，混合物在高切變下均質化，使芝麻籽油乳化。膠原可作為有效之乳化劑。

其餘製造步驟則依上述實例2 之說明進行。

所製成之補缺器比實例2 所製得之補缺器在活體內具有顯著較緩慢之生物吸收性及較緩慢之抗張強度喪失性。

上述明確具體實施例與實例僅供說明用。附錄申請專利範圍內所定義之根據本發明許多其他具體實施例與方法係相關技藝之專家讀者們咸了解者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：供韌帶及腱修補之可吸收結構)

一種呈多層螺旋捲形式，供修補受傷之韌帶與／或腱之可完全吸收之補缺器(1)，其包含下列螺旋層：合成之生物可吸收性材質之多孔層(2)；一層生物可吸收性膜(3)；及一層生物可吸收性生物聚合物海綿(4)。本發明亦提供一種製造這種補缺器之方法，其包括下列步驟：由生物可吸收性材質之多孔層與生物可吸收性膜形成層壓層；以一層包含生物可吸收性聚合物之水性凝膠塗佈該層壓層，層壓層捲起，將凝膠層捲入螺旋捲中，隨後乾燥凝膠，形成一層生物可吸收性海綿。多孔層(2)最好包含一層具有高抗張強度之合成之生物可吸收性聚合物，生物可吸收性膜(3)與海綿層(4)最好包含一種向化性生物聚合物如：膠原。(圖 1)。

英文發明摘要(發明之名稱：Absorbable structures for ligament and tendon repair)

A fully absorbable prosthesis (1) for the repair of damaged ligaments and/or tendons in the form of a multilayer spiral roll comprising the following spiral layers: a foraminous layer (2) of a synthetic bioabsorbable material; a bioabsorbable film (3); and a layer (4) of a bioabsorbable biopolymer sponge. The invention also provides a method of making such a prosthesis, comprising the steps of: providing a laminate of a foraminous layer of bioabsorbable material and a bioabsorbable film; coating the laminate with a layer of an aqueous gel comprising a bioabsorbable polymer; rolling up the laminate and the gel layer into a spiral roll, followed by drying the gel to form a layer of bioabsorbable sponge. The foraminous layer (2) preferably comprises a synthetic bioabsorbable polymer having high tensile strength. The bioabsorbable film (3) and sponge layer (4) preferably comprise a chemotactic biopolymer such as collagen.

(Figure 1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

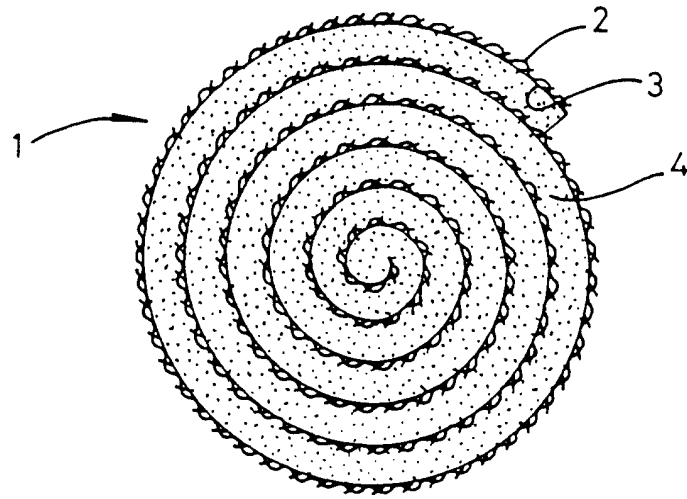


圖 1

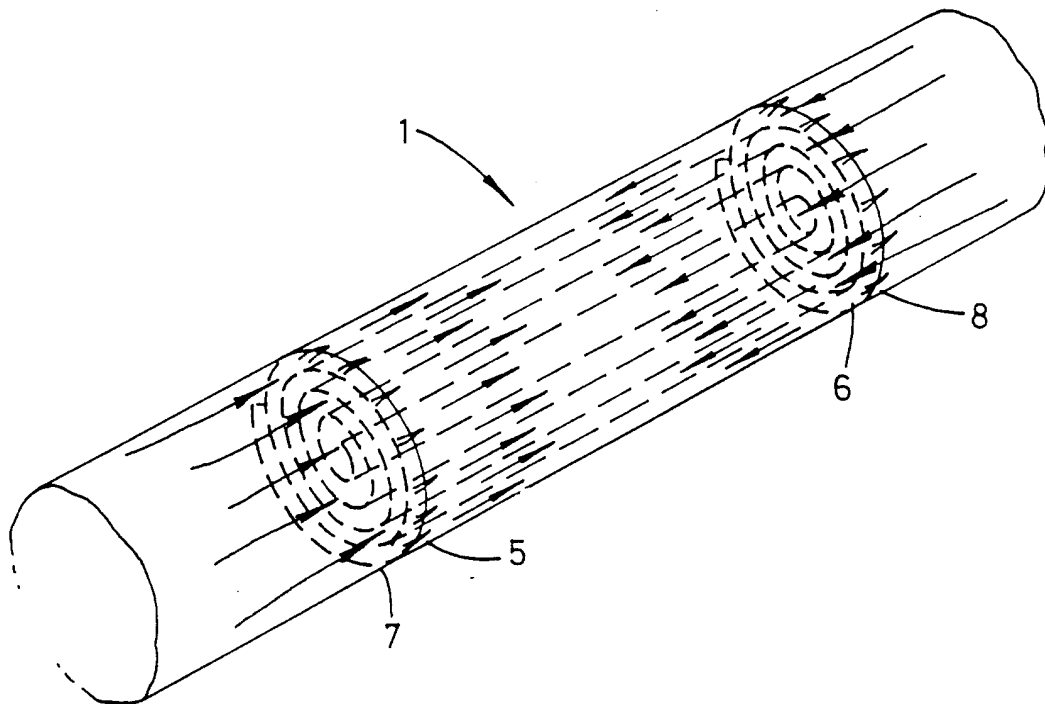


圖 3

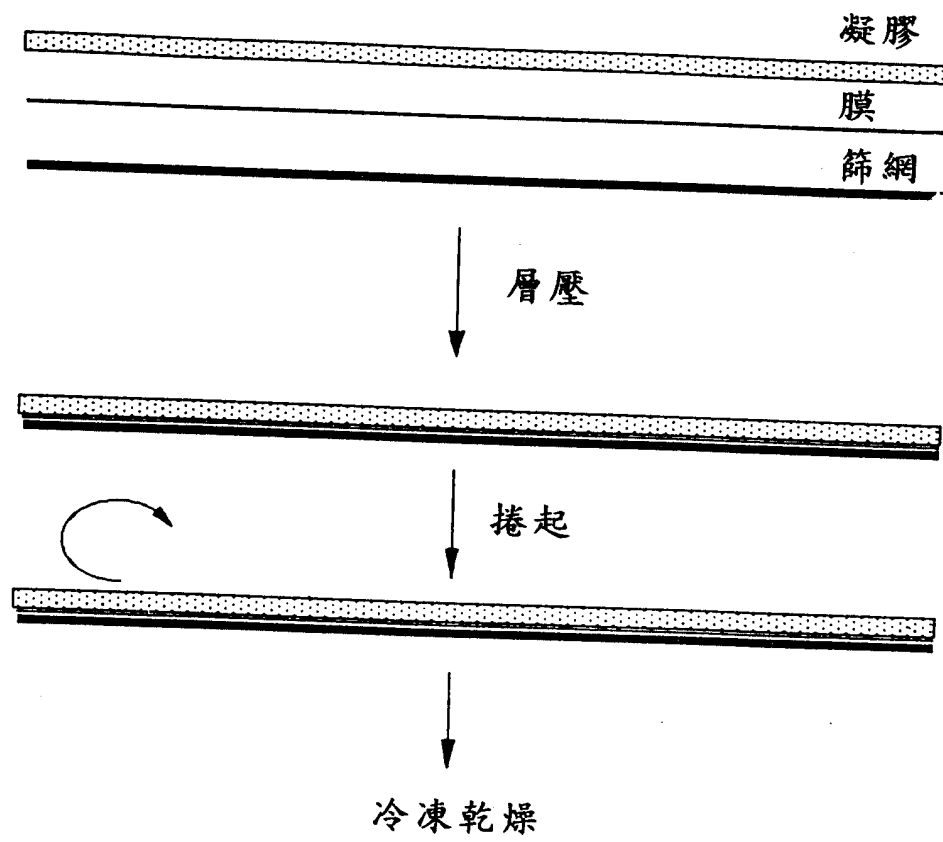


圖2

85年5月16日 修正
補充

A8
B8
C8
D8

專利申請案第83109525號
ROC Patent Appln. No.83109525
修正之申請專利範圍中文本 — 附件一
Amended Claims in Chinese — Encl. I
(民國85年5月16日送呈)
(Submitted on May 16, 1996)

六、申請專利範圍

1. 一種生物可吸收性韌帶或腱補缺器，其係呈包含下列螺旋層之多層螺旋捲形式：
 - a. 一種合成之生物可吸收性材質之多孔層；
 - b. 生物可吸收性膜；及
 - c. 生物可吸收性海綿層。
2. 根據申請專利範圍第1項之生物可吸收性補缺器，其中多層螺旋捲之直徑為1.2至21毫米。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之生物可吸收性補缺器，其中多孔層包含乳酸與／或羥基乙酸之聚合物或共聚物，氧化再生之纖維素，聚二噁烷酮(polydioxane)(PDS)，乳酸與ε-己內酯胺之共聚物，聚羥基丁酸或羥基丁酸與羥基戊酸之共聚物。
4. 根據申請專利範圍第1項之生物可吸收性補缺器，其中多孔層係包埋在生物可吸收性膜中或海綿層中。
5. 根據申請專利範圍第1項之生物可吸收性補缺器，其中多孔層之最大厚度在0.02至0.3毫米之範圍內。
6. 根據申請專利範圍第1項之生物可吸收性補缺器，其中生物可吸收性膜包含一種生物聚合物或一種經化學交鏈之生物聚合物衍生物。
7. 根據申請專利範圍第6項之生物可吸收性補缺器，其中生物聚合物包含膠原或聚葡糖胺。
8. 根據申請專利範圍第1項之生物可吸收性補缺器，其中油微滴液係勻散在生物可吸收性膜中。
9. 根據申請專利範圍第8項之生物可吸收性補缺器，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

張

訂

六、申請專利範圍

- 油之含量佔生物可吸收性膜重量1 至90重量%。
10. 根據申請專利範圍第1項之生物可吸收性補缺器，其中生物可吸收性膜之厚度在0.01至0.1毫米之範圍內。
 11. 根據申請專利範圍第1項之生物可吸收性補缺器，其中生物可吸收性海綿包含一種生物聚合物或一種經化學交鏈之生物聚合物衍生物。
 12. 根據申請專利範圍第11項之生物可吸收性補缺器，其中生物可吸收性海綿包含膠原或聚葡糖胺。
 13. 根據申請專利範圍第1項之生物可吸收性補缺器，其尚包含生物可吸收性油之微滴液勻散在生物可吸收性海綿中。
 14. 根據申請專利範圍第13項之生物可吸收性補缺器，其中生物可吸收性油之含量佔生物可吸收性海綿重量1 至90重量%。
 15. 根據申請專利範圍第1項之生物可吸收性補缺器，其中生物可吸收性海綿層之厚度在0.5至2.5毫米之範圍內。
 16. 根據申請專利範圍第1項之生物可吸收性補缺器於製備供修補受傷之腱或韌帶之手術植入物上之用途。
 17. 一種製造供手術修補受傷之韌帶或腱使用之生物可吸

六、申請專利範圍

收性補缺器之方法，該方法包括下列步驟：

由生物可吸收性材質之多孔層與生物可吸收性膜形成層壓層；在層壓層上塗佈一層包含生物可吸收性聚合物之水性凝膠；捲起層壓層，使凝膠層捲入螺旋捲中，然後乾燥凝膠，形成一層生物可吸收性海綿。

18. 根據申請專利範圍第 17 項之製造生物可吸收性補缺器之方法，其中該捲起步驟包括捲成 2 至 6 個完全 360° 旋轉。

19. 根據申請專利範圍第 17 或 18 項之製造生物可吸收性補缺器之方法，其中產生生物可吸收性膜之步驟包括下列步驟：

由生物可吸收性材質之水性溶液或懸浮液形成一層；及使該層乾燥。

20. 根據申請專利範圍第 19 項之製造生物可吸收性補缺器之方法，其中該生物可吸收性材質之水性溶液或懸浮液層係塗佈在合成之生物可吸收性材質之多孔層上，或其中合成之生物可吸收性材質層浸入生物可吸收性材質之水性溶液或懸浮液層中。

21. 根據申請專利範圍第 19 項之製造生物可吸收性補缺器之方法，其尚包括生物可吸收性油在該生物可吸收性材質之水性溶液或懸浮液中乳化之步驟。

22. 根據申請專利範圍第 17 項之製造生物可吸收性補缺器之方法，其中水性凝膠包含經酸膨脹之膠原。

六、申請專利範圍

23. 根據申請專利範圍第17項之製造生物可吸收性補缺器之方法，其尚包括生物可吸收性油在水性凝膠中乳化之步驟。
24. 根據申請專利範圍第17項之製造生物可吸收性補缺器之方法，其中凝膠乾燥形成生物可吸收性海綿之步驟包括：冷凍凝膠，凝膠於減壓下蒸發水進行冷凍乾燥。
25. 根據申請專利範圍第17項之製造生物可吸收性補缺器之方法，其中凝膠乾燥形成生物可吸收性海綿之步驟包括：冷凍凝膠，然後使用溶劑乾燥凍結之凝膠。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

張

訂