

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4890741号
(P4890741)

(45) 発行日 平成24年3月7日(2012.3.7)

(24) 登録日 平成23年12月22日(2011.12.22)

(51) Int.Cl.	F 1		
A 6 1 L 31/00	(2006.01)	A 6 1 L 31/00	Z
A 6 1 F 2/02	(2006.01)	A 6 1 F 2/02	
A 6 1 F 2/44	(2006.01)	A 6 1 F 2/44	
A 6 1 L 27/00	(2006.01)	A 6 1 L 27/00	U

請求項の数 15 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2003-587428 (P2003-587428)
(86) (22) 出願日	平成15年4月21日 (2003.4.21)
(65) 公表番号	特表2005-523115 (P2005-523115A)
(43) 公表日	平成17年8月4日 (2005.8.4)
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/012379
(87) 国際公開番号	W02003/090802
(87) 国際公開日	平成15年11月6日 (2003.11.6)
審査請求日	平成18年4月13日 (2006.4.13)
(31) 優先権主張番号	10/133,653
(32) 優先日	平成14年4月25日 (2002.4.25)
(33) 優先権主張国	米国(US)

前置審査

(73) 特許権者	598123677 ゴア エンタープライズ ホールディングス、インコーポレイティド アメリカ合衆国、デラウェア 19714-9206、ニューアーク、ポスト オフィス ボックス 9206、ペーパー ミル ロード 551
(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人	100111903 弁理士 永坂 友康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】縫合付き又は縫合なし外科的処置で使用される改良された膜

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

10 μmより大きい平均フィブリル長を有する延伸ポリテトラフルオロエチレン(ePTFE)ポリマーの第一層、

テトラフルオロエチレン(TFE) / パーフルオロ(メチルビニルエーテル)(PMVE)のコポリマーの熱可塑性エラストマーの第二層、及び

5 μm未満の平均フィブリル長を有しており細胞の内方成長を制止するePTFEポリマーを含む第三層

を含む物品であって、そこでは該第一層が不連続であり、該第二層が連続である、物品。

【請求項 2】

該第一層が不連続部のパターンを有する、請求項1に記載の物品。

【請求項 3】

該不連続部のパターンが線状パターンである、請求項2に記載の物品。

【請求項 4】

該不連続部のパターンがクロスハッチパターンである、請求項2に記載の物品。

【請求項 5】

該物品が移植可能なデバイスである、請求項1に記載の物品。

【請求項 6】

該デバイスが硬膜代用品である、請求項5に記載の移植可能なデバイス。

【請求項 7】

10

20

10 μmより大きい平均フィブリル長を有する第一のePTFEポリマー層と、第二のTFE / PMVEのコポリマーの熱可塑性エラストマー層と、5 μm未満の平均フィブリル長を有しており細胞の内方成長を制止する第三のePTFEポリマー層のラミネートを供給する工程、及び

該第一のePTFEポリマー層をレーザーで処理して、該第一のePTFEポリマー層を貫いて切断し、該第二のTFE / PMVEのコポリマーの熱可塑性エラストマー層を露出させる工程を含む、移植可能なデバイスを形成する方法。

【請求項8】

該第一のePTFEポリマー層を貫いて切断して、不連続部のパターンを形成する工程を更に含む、請求項7に記載の方法。 10

【請求項9】

該第一のePTFEポリマー層を貫いて切断して、不連続部の線状パターンを形成する工程を更に含む、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

該第一のePTFEポリマー層を貫いて切断して、不連続部のクロスハッチパターンを形成する工程を更に含む、請求項8に記載の方法。

【請求項11】

TFE / PMVEのコポリマーの熱可塑性エラストマーの第二層に接合された複数の近隣のePTFEポリマー構造部の第一層と、5 μm未満の平均フィブリル長を有しており細胞の内方成長を制止するePTFEポリマーの第三層を含む移植可能な物品であって、そこでは該第一層中の該近隣ポリマー構造部が10 μmより大きい平均フィブリル長を有しており、該エラストマーによって互いに分離されている、移植可能な物品。 20

【請求項12】

巨視的に起伏があり10 μmより大きい平均フィブリル長を有する第一のePTFEポリマー層、

少なくとも0.2 mmの厚さで該第一のePTFEポリマー層に付着された第二のTFE / PMVEのコポリマーの熱可塑性エラストマー層、及び

5 μm未満の平均フィブリル長を有しており細胞の内方成長を制止するePTFEポリマーを含む第三層

を含む移植可能なシートであって、そこでは該移植可能なシートが縫合孔での漏れに対して抵抗性を有するものである、移植可能なシート。 30

【請求項13】

該シートが50 m l / 分未満の生体外リーキ速度を有する、請求項12に記載の移植可能なシート。

【請求項14】

該シートが100 m l / 分未満の生体外リーキ速度を有する、請求項12に記載の移植可能なシート。

【請求項15】

該シートが200 m l / 分未満の生体外リーキ速度を有する、請求項12に記載の移植可能なシート。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、硬膜形成処置において使用されるもののような移植可能な外科用膜に関するものである。

【背景技術】

【0002】

硬膜は、脳及び脊髄を封入する纖維組織のじょうぶな最外層である。それは、神経組織を保護し隔離するのに役立ち、脳脊髄液(CSF)を含有する水不透過膜として供する。硬膜のセグメントの切開又は除去を要する外傷性症状の処置又は神経外科的な処置の結果 50

として、硬膜の回復又は復元が必要であるかもしない。多くの異なる材料が、患者の身体から又は動物からの種々の組織、及び種々の合成物質を含めて、硬膜の復元のために使用されて来た。これまでに試された種々の生体物質には、コラーゲンのスponジ及び膜、フィブリン膜、並びに加工真皮が含まれる。

【 0 0 0 3 】

臨床的に使用された合成のシート材料には、金属ホイル、天然ゴム、シリコーンゴム、ウレタン、ポリエステル及びポリエチレンが含まれる。それらのいずれについても、長期治療での成功のために理想的と立証されていない。

【 0 0 0 4 】

理想的な硬膜代用品は、無毒性で、生体適合性や非免疫原性を有し、異物反応や感染を生ぜず、水不透過性で、自己シール可能で、順応性があり、可撓性があり、癒着が無く、使用し易く、そして既に入手可能でなければならない。極わずかのデバイスだけが、これらの特質の全てを提供するものに近づいてきている。グルタルアルデヒド固定のウシ科動物心膜（BioVascular社により「Dura Guard」（登録商標）で市販される材料など）が商業的に生産されており、多くの基準を満たしている。ウシ科動物心膜は一般に好結果で使用されて来ているが、それは癒着を生じ、免疫反応を引起こし得るものであり、患者を感染の恐れに曝すかもしない。延伸ポリテトラフルオロエチレン（W.L. Gore & Associates社により「PRECLUE」（登録商標）で市販される材料など）もかなりの好結果で使用されて来ており、それは癒着が無くて感染の危険性の無い利点を有する。これらの材料は臨床での好結果に遭遇して来ているが、それらは液体不透過の閉止を得るために近傍組織に縫合することを要する。

10

【 0 0 0 5 】

近年、ある神経外科的処置が直接の液体不透過閉止を必要としないことが知られるようになって来ており、外科医が、ある適用における多孔質コラーゲンのスponジ（Integra NeuroCare社により「DURAGEN」（登録商標）で市販される材料など）を使用してある程度の好結果を示して来ている。特に頭蓋骨の最上部付近では、CSF圧力が比較的低く、その圧力がより高い頭蓋骨の低部又は背骨の内部における場合のような漏れが起きにくい。より高い圧力の領域では、患者がCSF漏洩に続発する頭痛及び感染の可能性に悩まないよう、直接の液体不透過閉止を行うことが重要である。神経外科的処置におけるこれらの最近の変化に照らして、硬膜代用品のもう一つの理想的な特質は、外科的処置の要求に応じて縫合付き又は縫合なしで使用されることである。

20

【 0 0 0 6 】

硬膜代用品について上記のリストに挙げられる要求に加えて、縫合付き又は縫合なしで使用され得る硬膜代用品としての使用に受入れられる材料に対する幾つかの要求がある。縫合付きの適用における使用に適するためには、その材料自体が液体不透過であって、高圧における適用での使用を可能にするために縫合を維持するのに不可欠な強度を有さなければならぬ。このことは、コラーゲンスponジ類が液体不透過でなくて、一旦ぬらされると構造が保たれなくなるために、コラーゲンスponジ類を排除する。縫合付きの膜もまた、縫合がその材料を貫通する箇所でシールできるものでなければならない。しわ及びひだの無い縫合線の形成を助長するために、理想的な縫合材料は柔軟性、弾性及び弾力性のあるものでなければならない。縫合なしでの適用にも使用される材料として、近傍組織と選択的に結合され、一方では脳又は脊髄のような神経組織への内方成長又は癒着を防止する能力を有さなければならない。

30

【 0 0 0 7 】

「PRECLUE」（登録商標）Dura Substituteのような材料は、硬膜代用品のための多くの要求を満たすが、移動を防ぐ組織の内方成長又は結合を考慮したものでないために、縫合なしでの適用に用いるのには適さない。それはまた限定された弾性を有し、そのため縫合された場合に容易に順応しない。

40

【 0 0 0 8 】

改良された材料は、その側面での組織内方成長を神経組織から隔離する、「PRECLUE」

50

(登録商標) Dura Substituteの特質の多くを有するのに加えて、より大きな弾性を有する。縫合なしで使用された場合に、その材料は、神経組織から離れて面する組織内方成長表面を有する天然のままの硬膜端部の下に挟まれる。移植は、硬膜の復元処置又は弁状片の閉止処置の両方において、類似するであろう。縫合付きの適用において使用される場合、その材料は同じ経路に向けられるが、自然のままの硬膜端部に縫合される。

【発明の開示】

【0009】

本発明は、硬膜形成処置におけるような、縫合付き及び縫合なしの外科的処置において使用され得る、改良されたポリマーの硬膜代用品である。縫合なしの適用に対して、その改良された硬膜代用品は、神経組織から離れて面した側面において、テクスチャー付けされた、不連続な外側ポリマー層を有する。この表面が、近接組織のすばやい結合を促進し、縫合を要さずに硬膜代用品をつなぎとめる。それ故、縫合なしの適用において、その硬膜代用品と天然組織の間の接触面が、液体不透過のシールを生じ、固定を提供する。不連続の第一層と協同して、第二のエラストマー層が弾性及び弾力性を提供する。神経組織への癒着及び炎症を本質的に排除するために、第三のバリヤー層が提供される。固定する縫合を必要とするそれらの適用において、その第二のエラストマー層がその縫合に対して自己シール(self-seal)して、CSF漏れを本質的に排除する。加えて、本発明の複合構造は、高度の縫合保持強度を有し、高度の生体適合性を有するポリマー製であって、薄くて非常に可撓性である。

【0010】

本発明のこれらの利点及び他の利点が、以下の記載から理解されるであろう。

本発明の作用は、伴う図面と協力して考察されれば、以下の記載から明らかになるであろう。

【0011】

図面の詳細な説明

以下の図面と説明が、本発明の種々の態様を表現する。図1には、本発明の改良された外科用膜のアイソメ図が示される。第一の不連続な層32、エラストマーの第二層34、及び組織の内方成長を防止するために形成された第三層36を有する、改良された外科用膜である物品30が示される。天然の組織に対して移植される場合に、その不連続な第一層32が、その外科用膜をつなぎとめる素早い組織結合を助長する。第三層36は、周りの組織への癒着及び刺激を本質的に排除するために構成されるバリヤーを提供する。その第一層32中に不連続のパターンを形成する幾つかの不連続部38も示される。線状(linear)パターンの不連続部が示されている。線状パターンは、実質上真っ直ぐで並行な一連の不連続部を含む。不連続部を有する第一のポリマー層は、巨視的に起伏しており、エラストマー層34によって互いに分離されている近隣ポリマー構造部39からなる。

【0012】

本発明の外科用膜についての一つの好適な用途は、硬膜代用品としてそれを展開することである。この用途では、その第一層32が天然の硬膜への固定を提供する。第三層36は、周囲の神経組織への癒着の防止を提供する。

【0013】

図2は、図1に表現されたような改良された外科用膜の断面図である。第一の不連続層32、第二のエラストマー連続層34、及び組織の内方成長を防止するために形成された第三層36を有する、改良された外科用膜である物品30の断面が表示される。その第一層32中の幾つかの不連続部38も示される。下にあるエラストマー層34を曝す不連続部38は、そのエラストマー34で互いに分離されている近隣のポリマー構造部39を形成する。

【0014】

図3Aは、図2に類似する側面及び上面の透視図を示す走査型電子顕微鏡写真(SEM)である。図3Aには、一連の不連続部38を備えた第一層32を有する、本発明の改良された外科用膜である物品30が示される。図3Bは、エラストマー層34によって互いに

10

20

30

40

50

分離されている近隣のポリマー構造部 3 9 を示す、本発明の改良された外科用膜である物品 3 0 のより高い倍率のものである。

【 0 0 1 5 】

図 3 C は、第一の不連続層 3 2 を有する、本発明の改良された硬膜代用品である物品 3 0 の上面図を示す走査型電子顕微鏡写真 (SEM) である。第一層 3 2 中の幾つかの不連続部 3 8 も示される。下にあるエラストマー層 3 4 を曝す不連続部 3 8 は、そのエラストマー 3 4 で互いに分離されている近隣のポリマー構造部 3 9 を形成する。

【 0 0 1 6 】

この文書全体で使用される語句に関して、以下のような定義が適用される。

「連続層」 (continuous layer) は、途切れの無い線が連続層内におけるいかなる 2 点間ににおいてもその材料を横切って定められるような本質的に途切れないと存在によって特徴付けられる層としてここでは定義される。 10

【 0 0 1 7 】

「不連続層」 (discontinuous layer) は、連続する線が全体の層中における与えられたいかなる 2 点間ににおいてもその材料を横切って定められないように、ギャップで中断される層としてここでは定義される。

【 0 0 1 8 】

「不連続部」 (discontinuity) は、不連続部が無ければその層が連続である層内におけるギャップ又は離隔としてここでは定義される。

【 0 0 1 9 】

「不連続部のパターン」 (pattern of discontinuities) は、層内において繰り返される一連の似た不連続部又はギャップとしてここでは定義される。 20

【 0 0 2 0 】

「近隣のポリマー構造部」 (adjacent polymeric structures) は、連続経路が第一ポリマー構造部内における点と第二ポリマー構造部内における点の間に定められないよう、ポリマー中における一般的な不連続部又はギャップによって分離されている少なくとも 2 つのポリマーの 3 次元形状としてここでは定義される。具体的な経路 (エラストマー層) によって分離された二つの近隣の構造物 (近隣のポリマー構造部) は、類似であっても良い。

【 0 0 2 1 】

「エラストマーによって互いに分離されている近隣のポリマー構造部」は、そのエラストマー内において共通の境界を共有する少なくとも二つの近隣のポリマー構造部としてここでは定義される。具体的な経路 (エラストマー層) によって分離された二つの近隣の構造物 (近隣のポリマー構造部) は、類似であっても良い。 30

【 0 0 2 2 】

「巨視的に起伏した」 (macroscopically rough) 層は、裸眼で観察されるのに充分な大きさの分断、ギャップ、次元の変化又は表面形状を有する層としてここでは定義される。

【 0 0 2 3 】

図 4 は、頭蓋骨の硬膜形成における本発明の外科用膜の一つの応用を表示する。縫合を使用することなく完結された、標準的な頭蓋骨の硬膜形成処置の実施場所に関する断面図が示される。第一層、第二層及び第三層 (前記されたようにそれぞれ 3 2、3 4、3 6) を備える本発明の移植された物品 3 0 と共に、骨 4 0、天然の硬膜 4 2、神経組織 4 4、脳脊髄液 (CSF) 4 8 が示されている。移植後まもなく、不連続の第一層 3 2 が、内方成長領域 4 6 内において天然の硬膜と結合して固定される。好適な適用では、この内方成長と付着が CSF 4 8 の漏れに対する有効なシールを提供する。物品 3 0 の第三又はバリヤー層 3 6 は、平坦であって、近隣の神経組織 4 4 上での炎症及び癒着を本質的に排除するようになされている。 40

【 0 0 2 4 】

図 5 は、縫合を用いる標準的な頭蓋骨の硬膜形成処置の実施場所に関する断面図である

50

。第一層、第二層及び第三層（前記されたようにそれぞれ 32、34、36）を備える本発明の移植された物品 30と共に、骨 40、天然の硬膜 42、神経組織 44、CSF 48、つなぎとめている縫合 50が示されている。その第一層 32（特に図 1に示されるような）の可撓性は、その不連続部によって高められている。第二のエラストマー層 34 は弾力性を付加するが、可撓性を大きく落とすものではない。移植された物品 30 の組合わされた可撓性と弾力性は、CSF漏れを大幅に低減する、しわ又はひだのない縫合線の形成を助長する。第二のエラストマー層 34 は、CSF 48 の漏れを本質的に除去する縫合 50 に対して自己シール性も有する。

【0025】

図 6 には、本発明の多層物品を製作するのに使用される加熱された積層プレス機の側面図が示される。上方の加熱された圧盤、上方の補鋼プレート 54、第一の高温ポリマーシート 56、ラミネートされるべき一連のシート 58、第二の高温ポリマーシート 60、下方の補鋼プレート 54、及び下方の加熱された圧盤が示されている。ある時間の間その加熱された圧盤に圧縮荷重 68 を適用して、種々のシート材料又はシートの組合せが共にラミネートされて、ラミネートシートを形成することが出来る。

【0026】

本発明による 3 層の実施態様が、米国特許第 4,482,516 号明細書に従って加工された約 10 μm より大きい平均フィブリル長さを有する、厚さが約 0.16 mm の延伸されたポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）を含む第一のシート層 70 が製造され得る。その第一層 70 は、好ましくは連続であって、ポリマー構造部を分離するような重要な不連続部が無い。その後の処理の間に、種々のパターンの不連続部がそのラミネート構造に導入され得る。第二のエラストマーシート層 34 は、図 6 中に示されるように位置される。そのエラストマー層は、熱可塑性又は熱硬化性であり得て、好ましくはフルオロポリマーを含むもののような生体適合性のあるエラストマーである。特定の熱硬化性エラストマーが、熱を使用すること無しにラミネートされ、そして最小限の圧力において周囲温度で硬化されても良い。米国特許第 4,482,516 号明細書に従って加工された、約 5 μm 未満の平均フィブリル長を有する厚さ約 0.05 mm の ePTFE を含む第三のシート層 36 が提供される。その短いフィブリル長と小さな細孔のサイズが、移植後における細胞の内方成長を著しく制止し、それによって近接組織上での癒着を低減又は排除するバリヤーを提供する。

【0027】

本発明で良好に作用する一つのシート材は、米国特許第 4,482,516 号明細書に従って加工された、約 10 μm より大きい平均フィブリル長を有する厚さ約 0.1~0.5 mm の延伸ポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）の第一シート層を供給することによって構成された 3 層複合体を含む。第二のフルオロ エラストマーシート層は、下記の表 1 に記載されるような特質を有するテトラフルオロエチレン（TFE）とパーフルオロ（メチルビニルエーテル）（PMVE）の熱可塑性コポリマーから成る。そのクラム状のコポリマーは、上昇された温度（例えば約 250°C）で圧縮成形されて、厚さが約 0.1~0.5 mm のシートを形成しても良い。第三のシート層は、米国特許第 4,482,516 号明細書に従って加工された、約 5 μm 未満の平均フィブリル長を有する厚さ約 0.01~0.1 mm の ePTFE からなる。その 3 層のシート材料は、図 6（品目 58、70、34 及び 36）に示されるように共に整列されて、高温のプラスチック板とアルミニウム板（品目 54、56、60 及び 62）の層間に設置される。そのアルミニウム板は要求されるいかなる寸法にも形成され得る。高温のプラスチックシートは、好ましくは約 0.05 mm の厚さで、ポリイミド KAPTON（登録商標）（デラウェア州 Wilmington の E.I. DuPont de Nemours）又は類似の材料を含む。その組立て体は次いで、約 0.5 MPa（80 ポンド / インチ²）の圧力において約 200°C で約 5 分間、図 6 に記載されるようにラミネートされる。ラミネートされたシートは、次いでレーザー（図 7 に記載）上に据えられて、そのラミネートシートの第一層中に不連続部と巨視的な起伏のパターンを形成する。ラミネートシートの周囲は、輪になったピン止め（fixture）又は類似の装置によって固定される。そ

10

20

30

40

50

のレーザー装置は、約140～400Wの出力、相対的に焦点に集められたビーム、及び約100～200cm/秒の切断送り速度を有するように調整され得る。この工程で形成された妥当な不連続部のパターンが、図1に示される。その不連続部は、要求されるいかなる幅及び中心から中心までの間隔であっても良い。完成された物品は、約0.1mm未満から1mmより大きいような、その部品部分の結合したいかなる厚さであっても良い。

【0028】

【表1】

表1

10

特性	目標
PMVE wt%	50～70%
TFE wt%	30～50%
100%割線モジュラス*	$1.0 < X < 4.0 \text{ MPa}$
軟化温度	<275°C
熱分解温度	>300°C
メルトフローインデックス**	>2.0
ジロメーター	60～80ショアーA

* 250mm/分のクロスヘッド速度、及び約40mmの間隔開きを有する1/2スケールのIV型ドッグボーンを使用し、ASTM D412-98に従う

20

** g/10分、10kg、325°C.

【0029】

いろいろなラミネートシートを形成するのに、種々の材料及び形状が適用可能である。例えば、連続した第一層70は、約0.05mmから約0.4mmの範囲の厚さを有し得る。例えば、その第一層の厚さが、約0.05mm、約0.1mm、約0.15mm、約0.25mm、約0.3mm、約0.35mm、又は約0.4mmであり得る。その連続した第一層70は、約0.12mmから約0.22mmの範囲の好ましい範囲を有し得る。例えば、第一層の好ましい厚さは、約0.14mm、約0.16mm、約0.18mm、約0.2mm、又は約0.22mmであり得る。その連続した第一層70は、約0.17mmの最も好ましい厚さを有し得る。多孔質シートについては、特定の用途の場合に要求されるように、種々の機械的特性又は生体応答性(biological response)を強化するために、その多孔性又は微細構造が変えられ得る。

30

【0030】

第二のエラストマーシート層34は、熱可塑性物質、熱硬化性物質又は他の物質を含み得る。妥当な弾性材料には、オルガノシリコンポリマー類、ポリウレタン類、及び種々のフルオロポリマー類が含まれるが、それらに限定されるわけではない。その第二のエラストマーレン34は、約0.05mmから約0.4mmの範囲の厚さを有し得る。例えば、第二エラストマーレンの厚さが、約0.05mm、約0.1mm、約0.15mm、約0.25mm、約0.3mm、約0.35mm、又は約0.4mmであり得る。その第二のエラストマーレン34は、約0.15mmから約0.25mmの範囲の好ましい範囲を有し得る。例えば、第二エラストマーレンの好ましい厚さは、約0.15mm、約0.17mm、約0.19mm、約0.21mm、約0.23mm又は約0.25mmであり得る。その第二エラストマーレンは、約0.2mmの最も好ましい厚さを有し得る。

40

【0031】

第三シート層36は、約0.02mmから約0.16mmの範囲の厚さを有し得る。例えば、第三シート層36の厚さが、約0.02mm、約0.08mm、約0.1mm、約0.12mm、約0.14mm、又は約0.16mmであり得る。その第三シート層は、約0.03mmから約0.07mmの範囲の好ましい範囲を有し得る。例えば、第三層の

50

好ましい厚さは、約0.03mm、約0.04mm、約0.06mm、又は約0.07mmであり得る。その第三層36は、約0.05mmの最も好ましい厚さを有し得る。

【0032】

多孔質シートについては、特定の用途の場合に要求されるように、種々の機械的特性又は生体応答性を強化するために、その多孔性又は微細構造が変えられ得る。特定の層として妥当な他の弾性材料には、ポリエチレン、ナイロン、ポリアミド、「DACRON」（登録商標）、ポリ塩化ビニル、ポリグリコール酸、及びポリ乳酸が含まれるが、それらに限定されるわけではない。層類は、開放型網目構造、不織布構造又は多孔構造を有し、種々の材料と組合わされて望まれる物理的特質を呈し得る。

【0033】

図6に記載されたラミネート加工プロセスは、ラミネートシートを形成する。このラミネートシートは、次いでその外層中に不連続部と巨視的起伏を付与するために改造され得る。図7は、そのラミネートシートの外層中に不連続部と巨視的起伏を付与するために使用される、好ましいレーザー処理を表示する。前に記載されたラミネートプロセスに従って製作された部分的なラミネートシート72が示される。レーザー74が、ラミネートシート72を横切る方向76に送られて、切断し、その第一層32中に不連続部38を形成する。その不連続部は、エラストマー34によって互いに分離される近隣のポリマー構造部39を生成する。多数の不連続部を形成することによって、本発明の物品30（図1に表示）が製作される。その外側の第一層が不連続であって、巨視的に起伏を有する。その第一ポリマー層32を切断してそこから実質的に材料を除去するために、レーザービーム74の幅、焦点距離、パルス速度、パルス幅及び送り速度が調節される。エラストマー層34から、微小の材料が除去される。

10

【0034】

不連続部と近隣ポリマー構造部の種々のパターンが、本発明の物品中に導入され得る。不連続部のパターンは、エラストマーによって互いに分離されている近隣ポリマー構造部を生成するために用いられ得る。不連続部の幅は、約0.1mmから4mmを超えるまでの範囲にあり得る。例えば、不連続部の幅が、約0.3mm、約1mm、約2mm、約3mm、あるいは約4mm又はそれ以上であり得る。好ましくは、不連続部の幅は、約0.4mm、約0.6mm、又は約0.8mmであり得る。不連続部の幅は、最も好ましくは約0.5mmである。近隣の不連続部の中心線間の間隔は、約0.5mmから約5mm又はそれ以上の範囲にあり得る。例えば、近隣の不連続部の中心線間の間隔が、約1mm、約2mm、約3mm、約4mm、あるいは約5mm又はそれ以上であり得る。好ましくは、近隣の不連続部の中心線間の間隔は、約1.5mm、約2mm、又は約2.5mmであり得る。最も好ましくは、その近隣の不連続部の中心線間の間隔が約1.2mm、約1.3mm、又は約1.4mmであり得る。

20

【0035】

図8から図11までには、本発明の外科用膜に導入され得る不連続部と近隣ポリマー構造部に関する種々のパターンの例が示される。図8には、本発明のシート物品80に関する別の形態のアイソメ図が示される。不連続部38の「曲りくねった」（serpentine）パターンが示されている。エラストマー34によって分離されている近隣ポリマー構造部39も示されている。

30

【0036】

図9には、本発明のシート物品82に関する別の形態のアイソメ図が示される。不連続部38の「ジグザグ」（zigzag）パターンが示されている。エラストマー34によって分離されている近隣ポリマー構造部39も示されている。

40

【0037】

図10には、本発明のシート物品84に関する別の形態のアイソメ図が示される。不連続部38の「クロスハッチ」（crosshatch）パターンが示されている。エラストマー34によって分離されている近隣ポリマー構造部39も示されている。

【0038】

50

図11には、本発明のシート物品86に関する別の形態のアイソメ図が示される。不連続部38の「格子組み」(interlocking)パターンが示されている。エラストマー34によって分離されている近隣ポリマー構造部39も示されている。

【0039】

不連続部の他のパターンを有することに加えて、本発明の物品は、ラミネート層の種々の組合せ及び形態を有することが出来て、好適なものが図2のように断面図に示される。図12には、本発明の物品88の断面図が示される。第一の不連続層32、第二のエラストマー層34、第三の層36及びその第一層32中の不連続部38が示されている。不連続部38に関する種々の幅92、96及び100も示される。近隣のポリマー構造部39に関する種々の幅94及び98も示される。第一層32の部分102が不連続部内で残留する他の形態も示されている。そのような残留部分102を形成するために、その第一層の全体の深さまで除去されないように、レーザー装置のパラメータが調整された。10

【0040】

図13には、本発明の物品104の別の態様に関する断面図が示される。第一層32、第二のエラストマー層34、不連続部38、そのエラストマー層34によって互いに分離された近隣ポリマー構造部39を有する2層の形態が示されている。不連続部中に残る第一層の部分102も示される。

【0041】

図14には、本発明の物品106の他の態様に関する断面図が示される。第一層32、第二のエラストマー層34、及びその第一層32に似た形態を有する第三層108を有する3層形態が示されている。不連続部38、及びエラストマー層34によって互いに分離された近隣ポリマー構造部39も示される。不連続部中に残る第一層32、又は第三層108の部分102も示される。その第三層は、第一層中のパターンと同様又は異なることが可能な不連続部のパターンを有し得る。20

【0042】

図15には、本発明の物品110の他の態様に関する断面図が示される。第一層32、第二のエラストマー層34、及びその第一層32に似た形態を有する第三層108を有する3層形態が示されている。層32と層108における不連続部のパターンは、層32における不連続部38が層108におけるポリマー構造部39に大体位置合わせされるようにオフセットされている。30

【0043】

図16には、本発明の物品112の4層態様に関する断面図が示される。第一層32、第二のエラストマー層34、第三層36、及び第四層114が示されている。その第四層114は、種々のエラストマー又は他の材料からなり得る。その物品112に特定の特質を付与するために、第四層114の材料の機械的特性が選択され得る。

【0044】

不連続部の種々のパターン、又は組合せ及びラミネート層の形態を有することに加えて、本発明の物品は広い範囲の異なる物質を組み込み得る。例えば、種々の層が、ポリグリコール酸及びポリ乳酸のような生体再吸収可能なポリマー類からなり得る。本発明の物品に組み込まれる種々の層の材料は、医薬及び薬剤でコート又は充填され得る。40

【0045】

本発明がどのように実施され、試験され得るかは、本発明を限定する意図無しに、次の実施例によって詳述される。尚、実施例2～4は、本発明の参考例を示すものである。

【実施例】

【0046】

実施例1

米国特許第4,482,516号明細書に従って加工された約10μmより大きい平均フィブリル長さを有する、厚さが約0.17mmの延伸されたポリテトラフルオロエチレン(ePTFE)を含む第一のシート層を提供することによって、およそ7.5cm(3インチ)×10cm(4インチ)の本発明に関する3層の実施態様を構成した。第二のフル50

オロ エラストマーシート層を、以下の表2に記載されるような特質を有するテトラフルオロエチレン(TFE)とパーフルオロ(メチルビニルエーテル)(PMVE)の熱可塑性コポリマーから構成した。そのクラム状のコポリマーを、上昇された温度(例えば約250)で圧縮成形して、厚さが約0.2mm(0.008インチ)のシートを形成した。米国特許第4,482,516号明細書に従って加工した、約5μm未満の平均フィブリル長を有する厚さ約0.05mmのePTFEからなる第三のシート層を提供した。その3層のシート材料を、図6(品目58、70、34及び36)に示されるように共に整列させて、高温のプラスチック板とアルミニウム板(品目54、56、60及び62)の層間に設置した。そのアルミニウム板はおおよそ23cm(9インチ)平方であった。約0.05m²(0.002インチ)の厚さの高温プラスチックシートを、ポリイミド「KAPTON」(登録商標)(デラウエア州WilmingtonのE.I. DuPont de Nemours)から構成した。次いで、約0.5MPa(80ポンド/インチ²)の圧力において約200で約5分間、図6に記載されるようにその組立て体をラミネートした。次いでレーザー(図7に記載)上にラミネートシートを据えて、そのラミネートシートの第一層中に不連続部と巨視的な起伏のパターンを形成した。ラミネートシートの周囲を、輪になったピン止めによって固定した。そのレーザーは、Lightening Bolt Control Softwareを備えたLaser Machining社(ウィスコンシン州Somerset)のCO₂ Eagle 500 Laserであった。そのレーザーは、約160Wの出力、-0.4125のフォーカス、約200cm/秒(80インチ/秒)の切断送り速度を有するように調整した。その不連続部のパターンは、図1に示されるようなものであった。その不連続部は、幅が約0.5mm(0.02インチ)で、中心から中心までの間隔がおおよそ0.13mm(0.05インチ)であった。完成した物品は、約0.4mm(0.016インチ)の厚さであった。同じ製造元で同じモデルの2台のレーザーの間でレーザーの設定が変わることはないことは、当業者に理解されるであろう。望ましい結果を達成するためには、設定が的確に調整されねばならないかもしれない。

【0047】

【表2】

表2

特性	目標
PMVE wt%	約60%
TFE wt%	約40%
100%割線モジュラス*	約2.1—2.2 MPa
軟化温度	<275°C
熱分解温度	>300°C
メルトフローインデックス**	>2.0
ジュロメーター	60—80ショアーA

* 250mm/分のクロスヘッド速度、及び約40mmの間隔開きを有する1/2スケールのIV型ドッグボーンを使用し、ASTM D412-98に従う

** g/10分, 10kg, 325°C.

【0048】

実施例2

実施例1に従ってePTFEを含む第一シート層及び第三シート層を提供することによって、おおよそ7.5cm(3インチ)×10cm(4インチ)の本発明に関する3層の実施態様を構成した。第二のエラストマーシート層を、Dow Chemical社(ウィスコンシン州Midland)から「Pellethane」80Aとして入手できる熱可塑性ポリウレタンから構成した。その樹脂を、約214で約12時間乾燥した。次いで、約14gのその樹脂を約190で圧縮成形して、厚さが約0.2mm(0.008インチ)で直径が約20cm(8イ

10

20

30

40

50

ンチ)のシートを形成した。次いで、実施例1に従ってラミネートされたシートを形成した。そのラミネートシートを、更に実施例1に従ってレーザー加工した。完成した物品は、約0.4mm(0.016インチ)の厚さであった。

【0049】

実施例3

実施例1に従ってePTFEを含む第一シート層及び第三シート層を提供することによって、おおよそ7.5cm(3インチ)×10cm(4インチ)の本発明に関する3層の実施態様を構成した。第二のエラストマーシート層を、Polymer Technology Group社(カルフォルニア州Berkeley)から「CARBOSIL」(商標)2090Aとして入手できる熱可塑性シリコーンポリカーボネットウレタンから構成した。その樹脂を、約214で約12時間乾燥した。次いで、約14gのその樹脂を約190で圧縮成形して、厚さが約0.2mm(0.008インチ)で直径が約20cm(8インチ)のシートを形成した。次いで、実施例1に従ってラミネートされたシートを形成した。そのラミネートシートを、更に実施例1に従ってレーザー加工した。完成した物品は、約0.4mm(0.016インチ)の厚さであった。

【0050】

実施例4

実施例1に従ってePTFEを含む第一シート層及び第三シート層を提供することによって、おおよそ7.5cm(3インチ)×10cm(4インチ)の本発明に関する3層の実施態様を構成した。第二のエラストマーシート層を、Nusil Technology社(カルフォルニア州Carpinteria)から「NUSIL」R 1140 RTV Silicone Adhesiveとして入手できる熱硬化性シリコーンから構成した。次いで、ePTFEの第三シート層上にそのシリコーン接着剤の薄い層を展開して、ラミネートされたシートを形成した。更に、ePTFEの第一シート層をその接着剤を塗布された第三層上に置いて位置合わせした。ポリイミド「KAPTON」(登録商標)のシート(実施例1に従う)を、図6に示されるようにその外側シート層上に据えた。おおよそ15cm(6インチ)平方で厚さが約6mm(0.25インチ)の2枚の鋼板を、その「KAPTON」(登録商標)シート上に据えて、周囲の温度で約4時間の間荷重として使用した。次いで、硬化しラミネートしたシートを、実施例1に従ってレーザー加工した。完成した物品は、約0.4mm(0.016インチ)の厚さであった。

【0051】

実施例5

実施例1に従って製作された本発明の物品について、縫合孔の漏れ試験を行った。縫合孔の漏れ速度試験の装置は、図17、18及び19に示される。

【0052】

図17に示されるように、濾過された脱イオン水124を含み、空気に覆われた流体溜め122が、一定の5.9KPaで空気120を用いることによって加圧される。その水は、一定の40に保たれる。試験サンプルは、特定のパターンを有して特定の数の縫合をそのサンプルに貫通させることによって、準備される。その準備されたサンプル126は、次いで漏れ装置(leak fixture)中に配置される。そのサンプル126は、締め付け荷重130によって固定される締付けリング128によって締め付けられる。その試験サンプルの上方表面に加えられる一定の水圧が、事前の縫合によって形成された開口部132に水を貫通される。水滴134は、収集じょうご136によって集められて、目盛を付したシリンドラー138中に導かれる。特定の時間に渡って、収集された水140の容量又は重量が、ml/分で漏れ速度を算出するのに用いられる。この体外試験は、次のようなサンプル準備手順に従って準備されるサンプルについて、平均の水漏れ速度を規定する。種々のサンプル材料に関するその漏れ速度は、この試験を用いて決定され、そして比較されても良い。試験サンプル126は、図18に従って体外漏れ試験のために準備される。

【0053】

図18には、その試験サンプル126の上面図が示される。連続した縫合パターンが、二つの直径142及び144の間に配置される。そのサンプル126は、直径146及び

10

20

30

40

50

148 の間で締め付けられる。直径 142 は大体 2.10 cm (0.08 インチ) であり、直径 144 は大体 2.54 cm (1 インチ) であり、直径 146 は大体 2.80 cm (1.1 インチ) であり、そして直径 148 は大体 4.20 cm (1.65 インチ) である。図 19 に示されるように、一連のマーク 150 がそのサンプル上に印刷される。40 個のマーク 150 が、各直径 142 及び 144 に沿って均等に間隔を空けて印刷される。一対のマークを通ってひかれた線がそのサンプルの大体中心を横切るように、そのマーク 150 は対を成して又は大体放射状に向けられる。次いでそのサンプルは、R B 1 ニードル (Ethicon Part Number K872H) のシングル 3-0 Braided Silk 縫合糸で縫合される。マーク 150 をガイドとして使用することによって、連續縫合 152 がそのサンプルを貫通し、張力無しで一対のマークを通過する。サンプルを通過して又は残りの全てのマークを通過して、張力が無い状態でその縫合の配置が続けられる。そのパターンの完成の際に、その縫合は 4 個の平坦で正方形の行程を使用して結ばれる。

【0054】

実施例 1 に従って製作され、前記のように試験された本発明の物品は、約 30 m¹/分未満の縫合孔漏れ速度を有していた。本発明の物品は、前記の試験によって規定されるような、約 25 m¹/分未満、約 30 m¹/分未満、約 35 m¹/分未満、約 40 m¹/分未満、約 50 m¹/分未満、約 70 m¹/分未満、約 100 m¹/分未満、約 200 m¹/分未満、約 300 m¹/分未満、又は約 400 m¹/分未満の縫合孔漏れ速度を有し得る。

【0055】

実施例 6

実施例 1 で製作された本発明の物品に関して、引張試験を実施した。材料サンプルを、7.6 cm × 1.3 cm の細長い小片に打ち抜いて、20 mm の参照歪線 (reference strain line) でマークし、Instron社 (マサチューセッツ州Canton) から入手できた引張試験機Model 5564で評価した。Instron社 (マサチューセッツ州Canton) から入手できたソフトウェア「MERLIN」(商標) を備えた伸び計Model 2603 080と共に、2 kN の荷重セルを使用した。打ち抜いた材料サンプルを、2.54 cm のゲージ長、10 mm の伸び計ゲージ長にセットして、そして 250 mm / 分の速度で引っ張った。最初のゲージ長の約 100 %まで伸ばした後で、その引っ張り荷重を取り除き、そのサンプル長さを事前にマークした参照歪線によって判定した。図 20 に示すように、本発明の物品 30 は、品目 160、162 及び 164 によって規定されるように 3 本の直交軸を有する。図 21 には、軸 160 に沿って応力を加えた、実施例 1 の物品を表す応力歪プロットが示される。垂直方向の応力 (MPa) 軸 170、水平方向の歪 (%) 軸 172 が示されている。100 % 歪 176 での応力 174 が約 5 MPa であり、残留歪 178 が約 10 % であり、約 90 % の概略 % 回復に等しかった。

【0056】

図 22 には、軸 162 に沿って応力を加えた、実施例 1 の物品を表す応力歪プロットが示される。垂直方向の応力 (MPa) 軸 170、水平方向の歪 (%) 軸 172 が示されている。100 % 歪 176 での応力 180 が約 10 MPa であり、残留歪 182 が約 10 % であり、約 90 % の概略 % 回復に等しかった。

【0057】

実施例 7

ePTFE の第一層、フルオロポリマーエラストマーの第二層及び ePTFE の第三層を有するラミネートされた前駆体材料を提供することによって、大体 5 cm (2 インチ) × 6 cm (2.4 インチ) の本発明に関する 3 層の実施態様のものを構成した。その前駆体材料は、W. L. Gore & Associates社 (アリゾナ州、Flagstaff) から「PRECLUDE」(登録商標) Dura Substitute、Part Number 1PD × 301 として商業的に入手可能である。次いで、その前駆体シートをレーザー (図 7 に記載) 上に配置して、そのラミネートシートの第一層中に不連続部と巨視的起伏のパターンを形成した。そのラミネートシートの周囲を、輪になつたピン止めによって固定した。そのレーザーは、Lightening Bolt Control Software を備

10

20

30

40

50

えたLaser Machining社（ウィスコンシン州Somerset）のCO₂ Eagle 500 Laserであった。そのレーザーは、約160Wの出力、-0.4125のフォーカス、約70cm/秒（27インチ/秒）の切断送り速度を有するように調整した。その不連続部のパターンは、図1に示されるようなものであった。その不連続部は、幅が約0.5mm（0.02インチ）で、中心から中心までの間隔がおよそ0.13mm（0.05インチ）であった。完成した物品は、約0.3mm（0.012インチ）の厚さであった。

【0058】

実施例8

ePTFEの第一層、フルオロポリマーエラストマーの第二層及びePTFEの第三層を有するラミネートされた前駆体材料を提供することによって、大体3cm（1.2インチ）×6cm（2.4インチ）の本発明に関する3層の実施態様のものを構成した。その前駆体材料は、W. L. Gore & Associates社（アリゾナ州、Flagstaff）から「GORE TEX」（登録商標）「ACUSEAL」（商標）Cardiovascular Patch、Part Number 1CV×101として商業的に入手可能である。次いで、その前駆体シートをレーザー（図7に記載）上に配置して、そのラミネートシートの第一層中に不連続部と巨視的起伏のパターンを形成した。そのラミネートシートの周囲を、輪になったピン止めによって固定した。そのレーザーは、Lightning Bolt Control Softwareを備えたLaser Machining社（ウィスコンシン州Somerset）のCO₂ Eagle 500 Laserであった。そのレーザーは、約160Wの出力、-0.4125のフォーカス、約70cm/秒（27インチ/秒）の切断送り速度を有するように調整した。その不連続部のパターンは、図1に示されるようなものであった。その不連続部は、幅が約0.5mm（0.02インチ）で、中心から中心までの間隔がおよそ0.13mm（0.05インチ）であった。完成した物品は、約0.5mm（0.02インチ）の厚さであった。

【0059】

本発明の特定の態様がここに記載されて説明されたけれども、本発明はそのような記載及び説明に限定されるべきではない。請求の範囲内における本発明の部分として、変更および修正が加えられて具体化されても良いことは明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0060】

【図1】第一層における不連続の線状のパターンを示す、本発明の3層物品のアイソメ図である。

【0061】

【図2】図1に描かれた3層物品の断面図である。

【0062】

【図3】図3Aが本発明の物品の半横向き透視図を示す、11倍の断面走査型電子顕微鏡写真である。図3Bが本発明の物品の半横向き透視図を示す、40倍の断面走査型電子顕微鏡写真である。図3Cが本発明の物品の上面図を示す、10倍の走査型電子顕微鏡写真である。

【0063】

【図4】標準的な縫合無しでの頭蓋骨の硬膜形成処置で使用されるような、本発明の移植シート物品の断面図を示す。

【0064】

【図5】標準的な縫合付きの頭蓋骨の硬膜形成処置で使用されるような、本発明の移植シート物品の断面図を示す。

【0065】

【図6】本発明の前駆体として、ラミネートされたシートを製造するために用いられる加熱された積層プレス機の側面模式図である。

【0066】

【図7】本発明の好ましい態様を生成する、ラミネートされたシートの第一層中に不連続部と巨視的な起伏を形成するのに用いられるレーザー装置のアイソメ図である。

10

20

30

40

50

【0067】

【図8】不連続部の曲りくねったパターンを有する本発明のシート物品に関する他の態様のアイソメ図である。

【0068】

【図9】不連続部のジグザグパターンを有する本発明のシート物品に関する他の態様のアイソメ図である。

【0069】

【図10】不連続部のクロスハッチパターンを有する本発明のシート物品に関する他の態様のアイソメ図である。

【0070】

【図11】不連続部の格子組みパターンを有する本発明のシート物品に関する他の態様のアイソメ図である。

10

【0071】

【図12】第一層を完全に貫通していない変化する幅と不連続部を有する、変化する幅と不連続部を有する隣接ポリマー構造部を有する巨視的起伏の第一層を示す、本発明の他の3層態様の断面図である。

【0072】

【図13】第一層を完全に貫通していない変化する幅と不連続部を有する、変化する幅と不連続部を有する隣接ポリマー構造部を有する巨視的起伏の第一層を示す、本発明の他の2層態様の断面図である。

20

【0073】

【図14】第一層又は第三層を完全に貫通していない変化する幅と不連続部を有する、変化する幅と不連続部を有する隣接ポリマー構造部を有する巨視的起伏の第一層及び第三層を示す、本発明の他の3層態様の断面図である。

【0074】

【図15】第一層及び第三層中の千鳥足(staggered)の隣接ポリマー構造部を示す、本発明の他の3層態様の断面図である。

【0075】

【図16】第一層中の隣接ポリマー構造部及び不連続部を示す、本発明の他の4層態様の断面図である。

30

【0076】

【図17】本発明の種々のシート材料を評価するために改裝された縫合孔漏れ試験装置の側断面の模式図である。

【0077】

【図18】縫合孔漏れを評価されるように改裝された本発明のシートサンプルの上平面図である。

【0078】

【図19】図18のシートサンプルにおいて用いられた縫合パターンの部分的な上平面図である。

【0079】

【図20】種々の材料の回復性を評価するのに使用される、引張り方向に関する3直交軸を示す、本発明の物品の斜めアイソメ図である。

40

【0080】

【図21】第一軸に沿って引っ張られる時の、歪回復の量を表示する、本発明の物品の応力-歪をプロットするグラフである。

【0081】

【図22】第二軸に沿って引っ張られる時の、歪回復の量を表示する、本発明の物品の応力-歪をプロットするグラフである。

【図1】

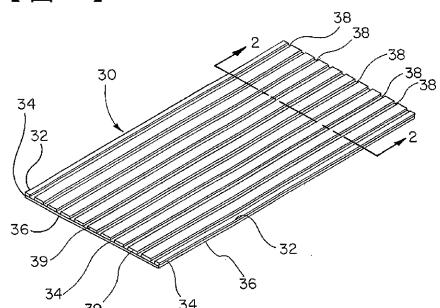


FIG. 1

【図2】

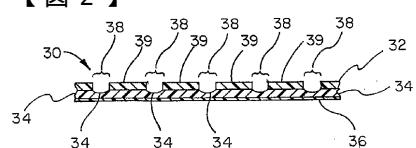
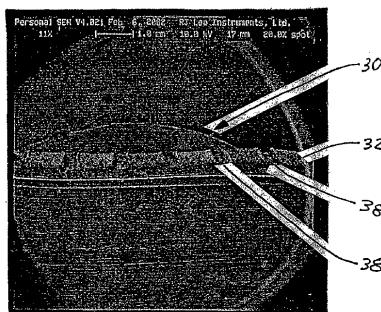


FIG. 2

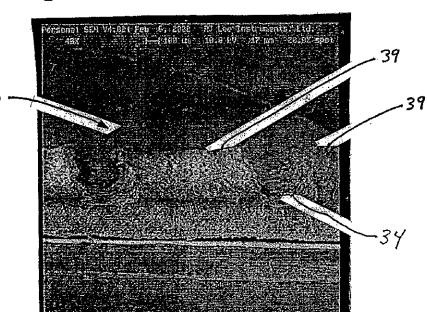
【図3A】

FIG. 3A



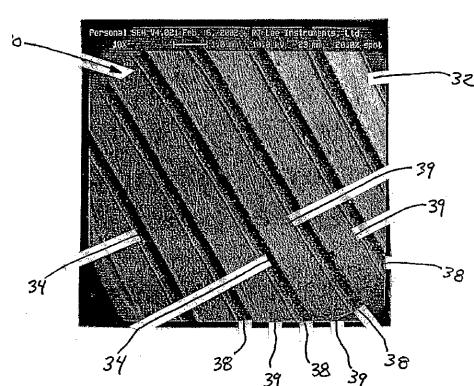
【図3B】

FIG. 3B



【図3C】

FIG. 3C



【図4】

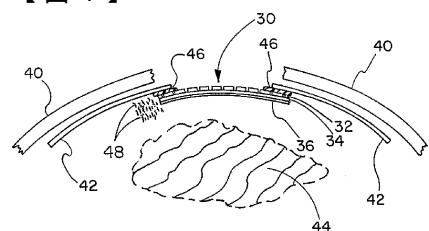


FIG. 4

【図5】

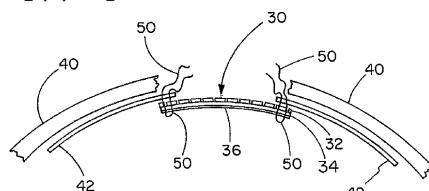


FIG. 5

【図6】

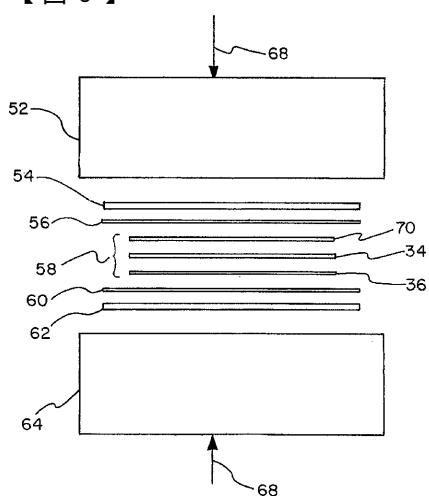


FIG. 6

【図 7】

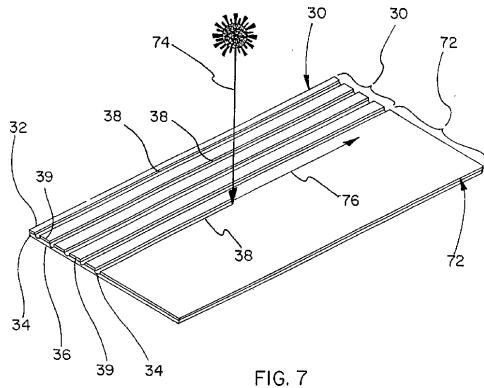


FIG. 7

【図 8】

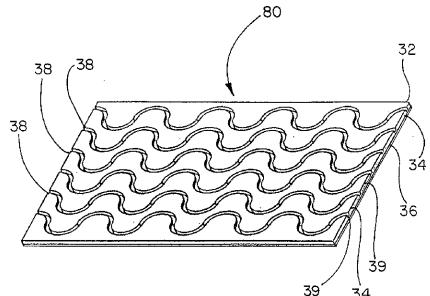


FIG. 8

【図 9】

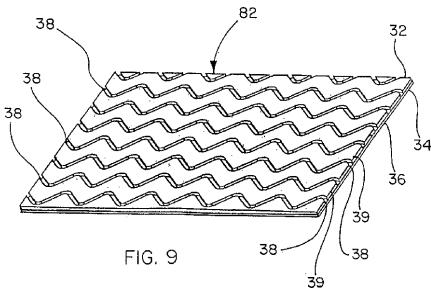


FIG. 9

【図 10】

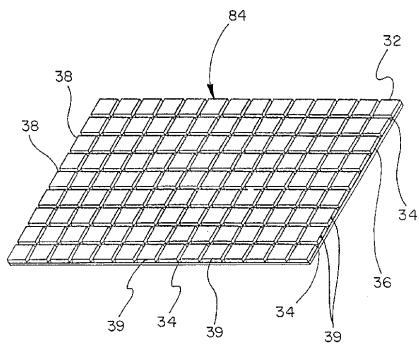


FIG. 10

【図 11】

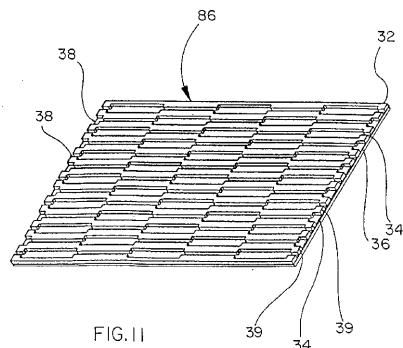


FIG. 11

【図 12】

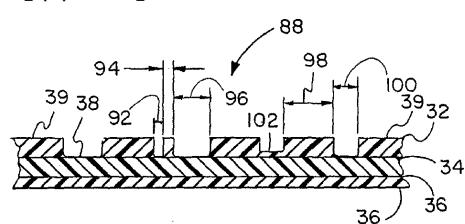


FIG. 12

【図 13】

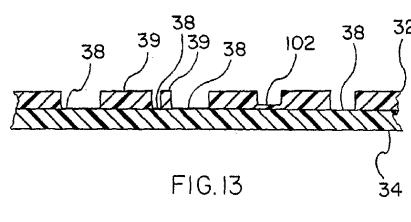


FIG. 13

【図 14】

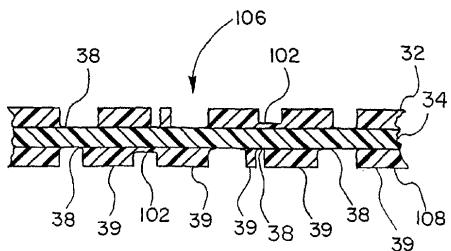


FIG. 14

【図 15】

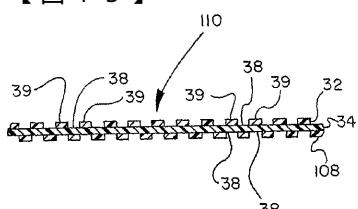


FIG. 15

【図 16】

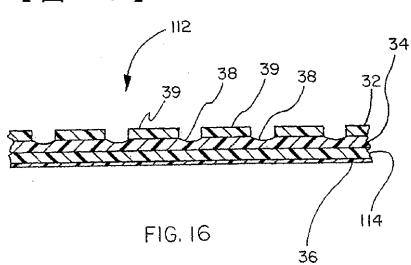


FIG. 16

【図17】

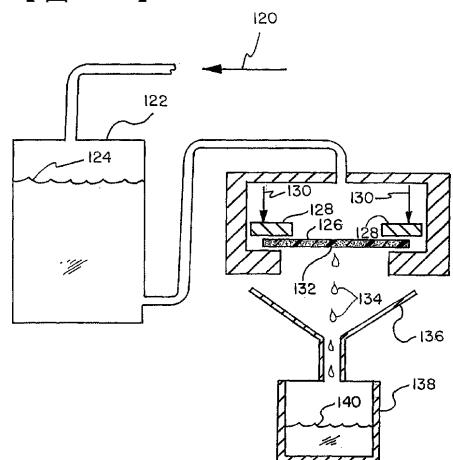


FIG. 17

【図18】

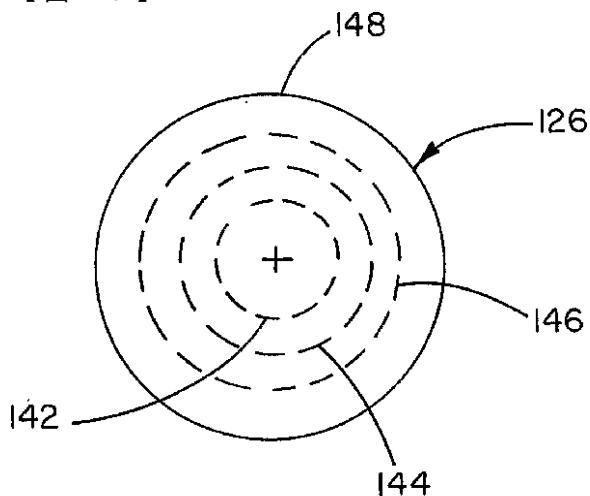


FIG. 18

【図19】

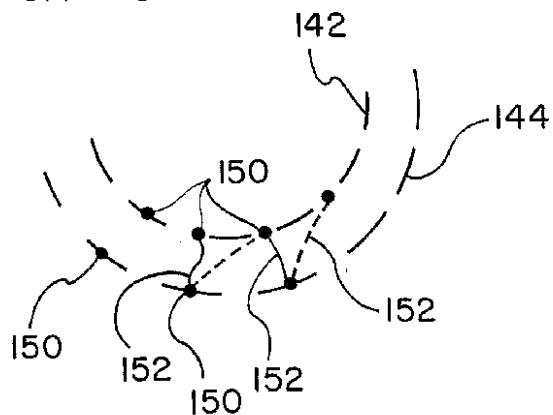


FIG. 19

【図20】

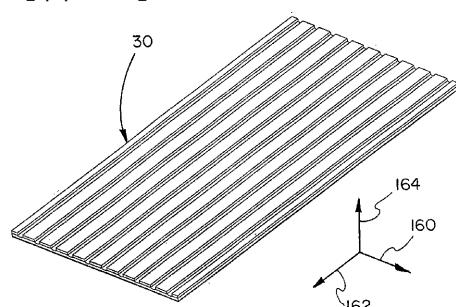


FIG. 20

【図21】

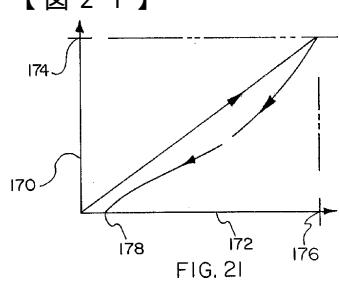


FIG. 21

【図 2 2】

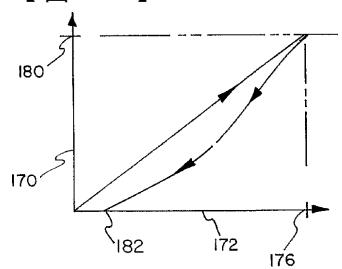


FIG. 22

フロントページの続き

(74)代理人 100102990

弁理士 小林 良博

(74)代理人 100098486

弁理士 加藤 憲一

(72)発明者 バーマン, アンドリュー ビー.

アメリカ合衆国, アリゾナ 86001, フラッグスタッフ, ウエスト サミット アベニュー 9
07

(72)発明者 クランズラー, セイン エル.

アメリカ合衆国, アリゾナ 86001, フラッグスタッフ, ノース フレモント ブールバード
2267

(72)発明者 ウェントワース, ディーン アール.

アメリカ合衆国, アリゾナ 86004, フラッグスタッフ, ノース ファニング ドライブ 4
280

審査官 小森 潔

(56)参考文献 特開昭64-046468(JP, A)

特開平02-080055(JP, A)

米国特許第03940207(US, A)

特表平08-506750(JP, A)

特開平04-336072(JP, A)

特開平10-278181(JP, A)

特開平09-141784(JP, A)

特開昭63-007455(JP, A)

特開昭61-137739(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 31/00-31/18

A61L 27/00-27/60

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)