

(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2007-531557  
(P2007-531557A)

(43) 公表日 平成19年11月8日(2007.11.8)

(51) Int.CI.

A 61 L 27/00

(2006.01)

F 1

A 61 L 27/00

テーマコード(参考)

F

4 C 0 8 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁)

(21) 出願番号 特願2006-547415 (P2006-547415)  
 (86) (22) 出願日 平成16年12月23日 (2004.12.23)  
 (85) 翻訳文提出日 平成18年8月22日 (2006.8.22)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2004/043455  
 (87) 國際公開番号 WO2005/065280  
 (87) 國際公開日 平成17年7月21日 (2005.7.21)  
 (31) 優先権主張番号 10/746,563  
 (32) 優先日 平成15年12月24日 (2003.12.24)  
 (33) 優先権主張國 米国(US)

(71) 出願人 506215124  
 バイオメリックス コーポレーション  
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 100  
 19, ニューヨーク、ウエスト フィフティ  
 イセブンス ストリート 41  
 (74) 代理人 100085545  
 弁理士 松井 光夫  
 (72) 発明者 フリードマン, クレイグ, ディー.  
 アメリカ合衆国, コネチカット州 068  
 80, ウエストポート, クロス ハイウェ  
 イ 19  
 (72) 発明者 ダッタ, アリンダム  
 アメリカ合衆国, ニュージャージー州 0  
 8844, ヒルズボロー, ベイカー サー  
 クル 26

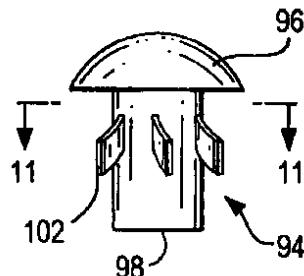
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脊椎の輪状欠陥及び輪核形成再生

## (57) 【要約】

本発明は脊椎の輪状欠陥の修復に関する。装置は、脊柱 / 脊椎の連結性組織欠陥を軽減するための、脊柱輪状核組織欠陥を軽減するための、及び脊柱輪核形成再生のための、生物耐久性であり、弾性的に圧縮可能な組成物からなる足場を含む。該装置は少なくとも1の部分的に円筒状の部材を含む。

【選択図】図10



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

脊椎の／椎骨の結合組織の欠陥を修復及び／又は再生するための、生物耐久性であり、弾力的に圧縮可能であり、エラストマー状の網目状組成物からなる足場を含む装置。

**【請求項 2】**

脊椎の輪状核組織の欠陥を修復及び／又は再生するための、生物耐久性であり、弾力的に圧縮可能であり、エラストマー状の網目状組成物からなる足場を含む装置。

**【請求項 3】**

脊椎の輪状核形成再生のための、生物耐久性であり、弾力的に圧縮可能であり、エラストマー状の網目状組成物からなる足場を含む装置。 10

**【請求項 4】**

少なくとも部分的に円筒状の部材を含む、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の装置。

**【請求項 5】**

エラストマー状組成物が、弛緩された形状から、デリバリー装置によるデリバリーのための第一のコンパクトな形状へ圧縮されたときに、少なくとも 1 の寸法において、弛緩された形状のサイズの少なくとも約 80 % の第二の作動形状へとインビトロで膨張するところの、請求項 4 に記載の装置。

**【請求項 6】**

エラストマーの組成物の回復性が、弛緩された寸法の約 50 %～約 10 %までの圧縮の後、第二の作動形状の寸法が、弛緩された形状の弛緩された寸法の約 20 % 内であるようなものであるところの、請求項 5 の装置。 20

**【請求項 7】**

エラストマー状組成物が疎水性であるところの、請求項 4 の装置。

**【請求項 8】**

エラストマー状組成物が、ポリカーボネートポリウレタン、ポリエステルポリウレタン、ポリエーテルポリウレタン、ポリシロキサンポリウレタン、混合されたソフトセグメントを有するポリウレタン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリエーテル、ポリシロキサン、ポリウレタン、及びそれらの 2 以上の混合物からなる群から選択された熱可塑性エラストマーを含む、請求項 4 の装置。 30

**【請求項 9】**

エラストマー状組成物がポリウレタンを含むところの、請求項 8 の装置。

**【請求項 10】**

エラストマー状組成物がポリカーボネートポリウレタンを含むところの、請求項 8 の装置。  
。

**【請求項 11】**

熱可塑性エラストマーが、ポリオール成分をイソシアネート成分と反応させることにより製造されたものであるところの、請求項 8 の装置。

**【請求項 12】**

ポリオール成分がポリカーボネートポリオール、炭化水素ポリオール、ポリシロキサンポリオール、ポリ(カーボネート-コ-炭化水素)ポリオール、ポリ(カーボネート-コ-シロキサン)ポリオール、ポリ(炭化水素-コ-シロキサン)ポリオール、又はこれらの混合物を含むところの、請求項 11 の装置。 40

**【請求項 13】**

ポリオール成分が 2 官能性ポリカーボネートジオールを含むところの、請求項 11 の装置。  
。

**【請求項 14】**

イソシアネート成分が、テトラメチレンジイソシアネート、シクロヘキサン-1,2-ジイソシアネート、シクロヘキサン-1,4-ジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート、メチレン-ビス-(p-シクロヘキシリイソシアネート)、p-フェニレンジイソシアネート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシア 50

ネート、2,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、2,4-トルエンジイソシアネート、2,6-トルエンジイソシアネート、m-テトラメチルキシレンジイソシアネート、又はこれらの混合物を含むところの、請求項11の装置。

【請求項15】

イソシアネート成分がMDI、ここでMDIは少なくとも約5重量%の2,4'-MDIと残部の4,4'-MDIとの混合物である、を含むところの、請求項11の装置。

【請求項16】

エラストマー状組成物が、少なくとも約20μmの平均直径又は他の最も長い横の寸法を有する、複数の孔を含む網目状エラストマーマトリックスを含むところの、請求項4の装置。

10

【請求項17】

孔が、約20μm～約150μmの平均直径又は他の最も長い横の寸法を有するところの、請求項16の装置。

【請求項18】

孔が、約150μm～約250μmの平均直径又は他の最も長い横の寸法を有するところの、請求項16の装置。

【請求項19】

孔が、約250μm～約500μmの平均直径又は他の最も長い横の寸法を有するところの、請求項16の装置。

【請求項20】

エラストマーマトリックスが、約1～約500psiの、50%圧縮における圧縮強さ、約1～約500psiの引張強さ、及び少なくとも約25%の極限引張強さ伸びを有するところの、請求項4の装置。

20

【請求項21】

エラストマーの組成物が、約50%以下の、一の寸法におけるその厚さの25%までの約25%における22時間の圧縮後の圧縮永久歪を有するところの、請求項4の装置。

【請求項22】

網目状エラストマーマトリックスが、細胞の内部成長、及びエラストマーマトリックスの中への増殖を許すように構成されているところの、請求項4の装置。

30

【請求項23】

細胞の内部成長及び増殖を促すように選択されたコーティング物質で、網目状エラストマーマトリックスをエンドポア状にコーティングした、請求項4の装置。

【請求項24】

コーティング物質が、コラーゲン、フィブロネクチン、エラスチン、ヒアルロン酸、又はこれらの混合物を含む生分解性物質の発泡されたコーティングを含む、請求項4の装置。

【請求項25】

移植可能なデバイスが複数のエラストマーマトリックスを含むところの、請求項4の装置。

【請求項26】

所望される位置に足場を維持するように適合された構造的成分を含むところの、請求項4の装置。

40

【請求項27】

構造的成分が、デリバリーの間は圧縮されており、デリバリーされると膨張する、又は開放して組織を固定する圧縮可能な要素を、足場内に少なくとも部分的に含むところの、請求項26の装置。

【請求項28】

構造的成分が、傘状のスプークを有する縦長のシャフト部材を含むところの、請求項27の装置。

【請求項29】

構造的成分が、放射状突起の1以上の配列を含むところの、請求項27の装置。

50

**【請求項 3 0】**

組織を固定する 1 の方向に、及び組織を離す別の方向に回転されることのできる、請求項 2 9 の装置。

**【請求項 3 1】**

請求項 4 の装置及びデリバリー手段を含むところの、脊椎の輪状欠陥を治療するためのシステム。

**【請求項 3 2】**

デリバリー手段が、カニューレ、トロカール、カテーテル、腹腔鏡、又は内視鏡であるところの、請求項 3 1 のシステム。

**【請求項 3 3】**

脊椎の輪状欠陥を治療する方法において、

- ( a ) デリバリー手段の内腔へと請求項 4 の装置を挿入すること、
  - ( b ) デリバリー手段の遠位の先端を輪の開口部の中へと進めること、
  - ( c ) 該装置を、腹腔を通して開口部の中へと進めること、及び
  - ( d ) デリバリー手段を引き出すこと、そうすることにより、装置が開口部の中へと膨張する、
- を含む方法。

**【請求項 3 4】**

デリバリー手段が、内視鏡的器具による視覚的補助を有するトロカール、カニューレ、又はカテーテルであるところの請求項 3 3 の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】****関連出願への相互参照**

本出願は、2003年12月24日に提出された、係属中の、譲受人が本出願と同じである米国特許出願No. 10/746,563号に基づき、該出願は参考することによりそのまま取り込まれる。

**【0 0 0 2】**

本発明は脊椎の輪状欠陥の修復に関する。より詳細には、本発明は脊椎の輪状欠陥及び輪核形成再生のための方法及び組成物に関する。

**【背景技術】****【0 0 0 3】**

背痛は、何百万人の人々を襲う最も一般的であって、衰弱せることもある体調の一つである。背痛のある種の形は、事実上、筋性であり、休息、姿勢の調整、及び鎮痛剤により簡単に治療され得る。例えば腰痛 (low back pain LBP) は尋常ではない激しい運動又は怪我により生じ得る非常に一般的な体調である。尋常ではない激しい運動、例えば重い物を持ち上げること、又は激しい運動は、引っ張られた筋肉、捻られた筋肉、捻られた韌帯、筋肉痙攣、又はそれらの組み合わせによる背痛をもたらし得る。落下又は背中への殴打による怪我は打撲傷を起こし得る。背痛のこれらの形態は、典型的には、慢性ではなく、自然治癒され、数日又は数週間で治療され得る。

**【0 0 0 4】**

慢性背痛の他のタイプは、身体条件、姿勢、及び/又は労働条件の改善により治療され得る。妊娠又はそうでなければ著しい体重超過は LBP の原因となり得る。十分な支持を与えないマットレスは、朝の背痛の原因となり得る。良好な人間工学を欠く環境における労働もまた背痛の原因となり得る。これらの例において、背痛は、その元となる原因を除去することにより治癒され得る。原因が余分な体重、悪いマットレス、又は悪いオフィスの椅子であろうかなかろうが、これらの形の背痛は、容易に治療される。

**【0 0 0 5】**

合衆国だけで 1000 万人以上の人々が永続的な背痛に悩まされていると推定される。永続的な背痛に悩まされている人々のおよそ半分は、慢性の、身体障害を起こすような痛み

10

20

30

40

50

に苦しんでおり、そのような痛みは人々の生活の質を深刻に危ういものとし、労働者の常習欠勤の2番目に一般的な原因である。さらに、慢性の背痛を治療する費用は、患者の大部分が健康リスク、制限された治療の選択肢、及び／又は不十分な治療結果のために治療を受けないとしても、非常に高い。即ち、慢性の背痛は、人の生活の質、産業上の生産性、及び健康ケア費用に著しく不利な影響を及ぼす。

#### 【0006】

背痛のある形態は、容易には治療されない脊柱に直接関する異常の結果である場合もある。痛みの原因となる脊柱の異常は、面関節の衰え又は個々の背骨の質量の低下による可能性があるが、椎間円板に関する異常は、慢性の背痛（椎間円板に関連する痛みと呼ばれる）と主に関係がある。椎間円板に関連する痛みの正確な根源はしばしば不明であり、椎間円板に関連する痛みのいくつかの症状は保守的な治療、例えばベッドでの休息、身体的な治療で緩和され得るが、椎間円板に関連する痛みの将来的な症状は周期的に起こりがちである。

#### 【0007】

椎間円板に関連する痛みの、推測される多くの原因があり、任意の所与の患者において、1以上のこれらの原因が存在し得る。しかし、特定の原因又は痛みの所在を正確に診断する能力は現在のところ困難である。この不正確さのために、椎間円板に関連する痛みの原因の多くがしばしば一まとめにされ、変性椎間円板疾患（degenerative disc disease: DDD）と呼ばれる。

#### 【0008】

椎間円板に関連する痛みの一般的に推測される原因是、脊髄から伸びる神経根の物理的侵入（impingement）である。そのような神経根の侵入は、その元となる、たくさんの様々な原因を有するが、神経根の侵入は一般的には椎間円板の突起又は（神経根を取り囲んでいる）椎孔（intervertebral foramina）の狭窄から生じるわけでは決してない。

#### 【0009】

人は加齢するにつれ、その椎間円板は、次第に水分を失い、栄養状態が悪くなる。加齢及び連続する圧迫の組み合わせのために、椎間円板は退化し始める。連続する退化で、又は過剰の圧迫させる事象で、又は両方で、椎間円板の管状の線維輪は、1以上の裂け目（fissures）（破損（fracture）ともまた呼ばれる）を形成しながら破れ得る。そのような裂け目は、より大きな破れに進行し得、そのことは、髓核のゲル状物質が核から輪（annulus）の外側の面へと流れることを許す。輪の外側の面への髓核の流れは、局所的な膨らみ即ちヘルニアの原因となり得る。

#### 【0010】

核／環のヘルニアが椎間円板の後ろの部分で起きると、神経根は、その膨らみにより直接かつ物理的に侵入され得る。輪状の破れのより極端な、又は進行した例においては、核物質は流出し、神経根の化学的な刺激を追加的に起こし得る。椎間円板の突起の原因及び性質に依存して、症状は椎間円板の狭窄症、椎間円板の膨らみ、ヘルニア化された椎間円板、脱出した椎間円板、破裂した椎間円板と呼ばれ得、又は突起が椎間円板から分離しているならば、分離された椎間円板と呼ばれる。

#### 【0011】

椎間円板の脱水及び進行する退化は、椎間円板の薄化も、もたらす。椎間円板の厚さが減少するにつれ、椎孔が狭くなる。神経根は椎孔を通過しているために、そのような狭窄化は神経根を機械的に捕捉し得る。この捕捉は、直接的な機械的圧迫を起こし得るか、あるいは根をつなぎとめ得、体が動くときに根への過剰な張力の原因となる。

#### 【0012】

神経根の侵入は、脊柱の腰椎領域で最も頻繁に発生する、なぜなら腰椎円板（lumbar disc）は、背骨の他の領域の椎間円板に比較して著しく垂直な荷重を担っているからである。さらに、腰椎領域における椎間円板の突起は、典型的には後部で発生する、なぜなら線維輪は、前側におけるより、後側において半径に沿って薄くなるから、及び通常の姿勢は後側により圧迫をかけるからである。後部の突起は、問題である、なぜなら神経根は、椎

10

20

30

40

50

間円板 (intervertebral disc) に対して後方に位置するからである。神経根の刺激による下方の背痛は、椎間円板に隣接する背中の領域に強い痛みをもたらすばかりでなく、坐骨神経痛、即ち片脚又は両脚に広がる痛みをももたらし得る。そのような痛みは、かすかな動き、例えば咳、曲げること、又は長時間すわり続けることによっても悪化され得る。

#### 【 0 0 1 3 】

椎間円板に関連する背痛の別の推測される原因は、椎間円板の輪の外側に近接する、又はその中にある小さな神経終末への損傷及び刺激である。繰り返しながら、椎間円板が退化し、圧迫する事象に付されるにつれ、線維輪が損傷され、亀裂を形成し得る。これらの亀裂が上述されたメカニズムにより痛みをもたらし得、該亀裂の部位における機械的又は化学的刺激のために、該輪の中の、又は近くの小さな神経終末から広がる痛みをもまたもたらし得る。亀裂は小さな神経終末を刺激し続け得る、なぜなら亀裂の存在が椎間円板を構造的に弱くし、亀裂の周りの、より局在化された歪を許すからである。これは、亀裂の端のより相対的な動きをもたらし、機会的な刺激を増加させる。これらの亀裂は一度形成されると制限された治癒能力しか有していないと考えられているため、そのような刺激は次第に悪化するのみである。

#### 【 0 0 1 4 】

椎間円板のヘルニアの一般的な治療は、椎間円板切除 (discectomy)、即ち、退化した椎間円板の突出している部分が外科的に除去される方法、である。しかし、椎間円板切除処置は、本来的なリスクを有する、なぜなら椎間円板の除去されるべき部分は神経根に直接隣接しており、神経根へのいかなる損傷も明らかに望まれないからである。さらに、椎間円板切除処置は、長期間に渡って常に成功するわけではない。なぜなら瘢痕組織が形成される、及び / 又は椎間円板がさらに退化すると、次に、さらなる椎間円板物質が、突出し得る、又は再び椎間円板の空間からヘルニアを形成し得るからである。椎間円板のヘルニア形成の再発は、その本来的な医療上のリスク及び完璧より低い長期成功率とともに、繰り返しの切除処置を必要とさせ得る。即ち、椎間円板切除処置は、少なくとも単独の処置としては、明らかに最適の解決法ではない。

#### 【 0 0 1 5 】

椎間円板 / 核のヘルニア形成が含まれていないときも、椎間円板切除は、DDDにとって実行可能な解決法ではない。上述のように、DDDは、椎間円板全体をして退化せしめ、椎間の空間を狭め、そして荷重を面関節に移動させる。もし面関節が実質的な荷重を担うのであれば、時間が経つと関節は退化し得、背痛の別の原因になり得る。さらに、狭められた椎間円板の空間は、1以上の神経根に直接侵入する神経根を囲む椎孔をもたらし得る。そのような神経侵入は、非常に痛く、椎間円板切除処置により矯正されることがない。さらに、切除処置は、輪亀裂又は術後の傷により生じる痛みについては取り組まず、該術後の傷は、損傷を受けた椎間円板の輪の外側の面の近く、又はその中の小さな神経終末への直接的な機械的刺激の原因となり得る。

#### 【 0 0 1 6 】

椎間円板切除の限界の結果として、特にインター ボディ フュージョン ケージを用いる脊椎融合 (spinal fusion) は、好みしい第2の処置になり、場合により、好みしい第1の処置になる。脊椎融合は隣接する椎骨 (vertebrae) を永久的に融合させる、又は固定することを含む。棒、皿、ネジ、及びケージの形のハードウェアが隣接する椎骨を融合させる骨グラフト物質と組み合わせて使用され得る。脊椎融合は独立型の処置として行われ得るか、あるいは椎間円板切除処置と組み合わせて行われ得る。隣接する椎骨を正常の位置へ配置すること、及びそれらを正しい場所に固定することにより、それらの間での相対的な動きは、かなり減少され得、椎間円板の空間はその正常状態に回復され得る。即ち理論的には、隣接する椎骨の間の相対的動きによる悪化は、除去されないにしても、減少され得る。

#### 【 0 0 1 7 】

脊椎融合処置の成功率は、たくさんの理由から確かに完璧よりは低いが、該理由は一つもよく理解されているわけではない。さらに、脊椎融合処置がはじめは成功しても、該処置

10

20

30

40

50

は隣接する椎間円板の加速された退化の原因となり得る、なぜなら隣接する椎間円板より高い程度の動きを受け入れなければならないからである。隣接する椎間円板の退化は、異なる解剖学上の位置において同じ問題をもたらすに過ぎず、それは明らかに最適の選択ではない。さらに、脊椎融合処置は、椎間円板に侵入し、神経損傷の危険に曝し、処置のアプローチに依存して、技術的に複雑であり(内視鏡腹側アプローチ(endoscopic anterior approach) )、内臓へ侵入し(外科的腹側アプローチ(surgical anterior approach))、及び/又は背中の筋肉組織の侵入(外科的背側アプローチ(surgical posterior approach))する。

#### 【0018】

医療的に成功未満であった別の処置は、人工の椎間円板による椎間円板全体の置換である。この処置もまた椎間円板へ非常に侵入し、処置のアプローチに依存して、内臓に侵入する(外科的腹側アプローチ)か、あるいは背中の筋肉組織に侵入する(外科的背側アプローチ)。さらに、該処置は脊椎中に不安定さを創ることにより事態を実際に複雑化させる可能性があり、人工椎間円板の長期にわたる機械的な信頼性は示されなければならない。

#### 【0019】

多くの他の医学的処置が、退化する椎間円板又は椎間円板の突起に関連する問題を解決するために提案されてきた。しかし、提案された処置の多くは、医療的に証明されておらず、有益な処置であると言われているものには、議論の余地がある医療データーを有しているものもある。脊椎の疾患の治療、特に、損傷された、又はそうでなければ不健康な椎間円板に関する痛みに関係する椎間円板の治療における改善、具体的には椎間円板の損傷の修復、又は輪核形成再生への潜在的な必要性がある。

#### 【発明の開示】

##### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0020】

脊椎輪状欠陥(spinal annular defect)の修復のための方法を提供することが本発明の目的である。

#### 【0021】

脊椎輪状欠陥の修復のための組成物を提供することもまた本発明の目的である。

#### 【0022】

輪核形成再生(annulo-nucleoplasty regeneration)のための方法及び組成物を提供することは、さらに本発明の目的である。

#### 【0023】

ポリマー状又は金属の実質的に円筒状の部材が脊椎輪に挿入されるところの脊椎輪状欠陥を修復する方法を提供することもまた本発明の目的である。

#### 【0024】

ポリマー状又は金属の実質的に円筒状の部材が脊椎輪に挿入されて、輪核形成再生を促進することもまた本発明の目的である。

#### 【0025】

本発明のこれらの目的又は他の目的は、以下の議論からより明らかになる。

#### 【0026】

以下に記載及び特許請求される出願は、脊椎輪状欠陥の修復に関する。本発明に従うと、該実質的に円筒の部材の遠位部が脊椎核欠陥の中へ伸び広がる程度まで、実質的に円筒の部材が脊椎輪の開口部を通して挿入される。実質的に円筒の部材は生物耐久性のある網目状エラストマー物質からなり、広がって開口部を密封する。場合によって円筒状部材は、挿入後、開く、又は再整列して、実質的に円筒状の部材の密封する能力を維持することを補助する1以上の金属又はポリマー成分を含むことができる。

#### 【0027】

本発明は、脊椎疾患の治療のための改善された装置及び方法を提供することによりこの需要を取り組む。本発明の改善された装置及び方法は、具体的には椎間円板に関する痛み、進行する椎間円板の退化、及び/又は核物質の再ヘルニア形成、特に腰椎領域の再ヘルニ

10

20

30

40

50

ア形成に取り組むが、本明細書において具体的に挙げられていない他の重要な用途を有し得る。例示だけの目的のために、制限なしに、本発明はヒト成人の脊柱の腰椎領域の損傷された椎間円板の治療を参照することにより、詳細に検討される。場合により、装置はヒト成人の脊柱の胸部(thoracic)及び頸部領域の損傷された椎間円板に使用され得る。

#### 【0028】

以下の詳細な説明から明らかになるように、本発明の改善された装置及び方法は、正常に近い解剖学的動きを維持しながら、背痛を除去はできなくても、低減させる。具体的には、本発明は、損傷された椎間円板に隣接する椎骨の相対的な動きを許しながら、輪修復及び/又は輪核形成再生機構を提供する。本発明の装置は、特に移植の最小限の侵入方法に特によく適する。

10

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0029】

本発明の装置は、3つの特徴ある機能を提供する。第一に、強化デバイスは脊椎の円板の輪状部分を機械的に安定化させ、及び強化させて、局所的な神経根及び椎間円板の周辺に隣接する神経終末の慢性的な刺激を、取り除くことはできなくても、最小化させる。第二に、該デバイスは、外科的及び/又は病理学的な、存在している、円板の亀裂、裂け目、及び破れに対して、放射状に、及び/又は円周状に適合し、そうすることによりさらなる椎間円板組織、例えば筋肉及び組織の脱出を防ぎ、そうすることにより治癒することを潜在的に促進させる。第三に、該装置は椎間円板切除処置後に核部分を安定化させて、再ヘルニア形成による次の手術又は処置の必要性を減少させるのに使用され得る。

20

#### 【0030】

例示の実施態様では、本発明は、本発明のデバイスが、椎間円板の輪へ移植されるところの椎間円板の強化を与える。移植法は、経皮的処置により、又は最低限の侵入の外科的方法又はトロカール、カニューレの使用により、又は内視鏡的器具、例えば関節鏡、腹腔鏡、又は膀胱鏡により行われ得る。本発明は、経皮的移植を容易にするたくさんの道具を提供する。1以上の強化部材が例えば背側に、腹側に、及び/又は側面に移植され得、円周状に又は放射状に向けられ得る。強化部材は、それ自体、輪、及び/又は輪の一部を安定化させて、再発する膨れを減少させる、及び/又は輪状の管を取り除くために使用され得る。

30

#### 【0031】

移植デバイスは、トロカールを通過するような大きさにされ得る、及び/又はスタイルット上での前進を容易にする管状の断面を有し得る。移植デバイスは、好ましくは輪の開口部に合致する大きさに作られた本体部分、及び輪を固定し、それらの間での相対的な動きを制限するアンカーを含む。アンカーは、移植体の遠位部分に置かれるか、又は本体の長さ全体に渡って伸び広がっていてもよい。輪に固定させるためのアンカー部分は、膨らませられた円筒状、球状、マッシュルーム型等の形状であり得る。アンカー部分は、移植の間に輪の圧縮を容易する可変ピッチを有し得る糸又は羽根(wing)を含み得る。移植デバイスは、化学的及び/又は生物学的な剤を取り込み得る。移植デバイスは生物学的に両立する金属、例えばステンレススチール又はスーパー弾性(ニッケルチタン)合金を含み得る。あるいは、移植デバイスは、ポリマー又は強化されたポリマー状の構造を含み得る。さらなる選択肢として、移植デバイスは生体吸収性物質を含み得る。

40

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0032】

本発明はおそらく図からよりよく理解されることができる。図1は線維輪又は核髓又は核14を囲む輪12を含む輪12の単純化された図である。背側の輪16は、一般的に腹側の輪18より薄く、そのことは背側椎間円板の突出のより高い発生率を説明し得る。

#### 【0033】

一般的な理論では、各椎間円板10は1つの支持点を形成し、脊柱の面関節(示されていない)は、隣接する椎骨20との間で3点支持構造を特徴とし得るもの2つの支持点を形成する。しかし、腰椎領域では、面関節は実施的に垂直であり、椎間円板10に荷重の

50

大部分を担わせている。椎間円板 10 の輪 12 及び核 14 の間ににおけるように、核 14 は荷重の大部分を担っていると一般的に考えられている。この考えは、椎間円板 10 は、風船又はタイヤと酷似するように拳動し、核 14 は荷重の大部分の幾分かを担っており、ここで輪 12 は単に、加圧された核 14 を含むように作用し、荷重全体の幾分小さな割合を単に支えているという理論に基づく。輪 12 は、合計椎間円板 10 の断面積の 60 % を含み、ラミネート化された構造の形で、組織された 40 ~ 60 % のコラーゲンから作られている。対照的に、核 14 は、椎間円板 10 全体の断面積の 40 % を含むのみであり、核 14 は相対的に均一なゲルの形態における 18 ~ 30 % のコラーゲンからできている。実際には、核 14 及び輪 12 は、椎間円板 10 の荷重を担うメカニズムにおいて重要で決定的な役割を果たしている。

10

## 【0034】

椎間円板 10 は、図 2 及び 3 において示されるように加齢につれて次第に脱水され、栄養状態が悪くなる。荷重負担からの連続する圧力、及び / 又は核から外向きの圧力への抵抗の組み合わせで、椎間円板は退化し始める。連続する退化により、又は過剰な圧力を加える出来事により、椎間円板の輪は磨耗し、1 以上の放射状の亀裂 23 又は管 24、又は外周の亀裂 26 を生じ、これらはより大きな裂け目へと進行し得る。より大きな裂け目は、核髓 14 のゼラチン質物質が亀裂 24 を通って核から輪 12 の外側へと流れ出ることを許す。進行した亀裂を通って漏れる核物質はさらなる機械的な刺激の原因となり、さらに神経根の化学的な刺激の原因となる。

20

## 【0035】

核 14 の、輪 12 の外側への流れは、局所的な膨らみ 28 の原因となり得る。背側の膨らみ 28 は神経根（示されていない）の直接的な侵入を引き起こす。

## 【0036】

神経根は、椎間円板 10 の持続的な退化による椎間円板の高さの損失から生じる、椎間孔の狭窄により圧縮されるか、又は束縛される。輪 12 の中又はその近くの小さな神経終末（示されていない）は亀裂 24, 26 のサイトにおいて機械的に又は化学的に刺激され得る。すべての場合において、椎間円板の退化は、次第になんらかの原因の痛みに関係する椎間円板をもたらす。

## 【0037】

図 4 に示される本発明の実施態様では、部分的に円筒状であるデバイス 30 は、円筒状の部分 32 及び接続され、膨らませられた少なくとも部分的に球状である部分 34 を含む。部分 34 は、全体的に球状であるか、端 38 と接する実質的に平らな面 36 を場合により有していてもよい。場合により、接続された膨らんだ部分 34 は、全体的に円筒状であってもよい。1 つの実施態様では、接続された膨らんだ部分 34 は、円筒状部分 32 の直径より大きい横方向の大きさを少なくとも 1 有する任意の他の適切な形であってもよい。部分 32 及び 34 は共に中実であるが、部材 30 をワイヤ又はスタイルット（示されていない）の上で糸に通して固定することを容易にするために、それぞれ縦長の内腔（示されていない）を含んでいてもよい。また、装置 30 は、場合により、縦長の部材又はシャフト 42 及び折りたためる / 広げることのできるスパート又は放射状部材 44 を含むリテナー又はアンカー 40 を含んでいてもよい。好ましくは、各部材 44 の近位末端は、部材 44 が広がったとき、輪の内部と接触して、装置 30 を正しい位置に保持する、又は固定する、組織固定部材 46 を有する。

30

## 【0038】

傘のアンカー 40 は、図 4 に示されるように、3 つ又は 4 つの、好ましくは 4 つの部材 44 及び中央シャフト 42 を有する。部材 44 は、デリバリーの間は、トロカール又は内視鏡の中へ部分的に折りたまれ、デリバリーの後、開いたとき、輪の内部部分と接触し、エラストマーの網目状デバイス 30 又はデバイス 48 を正しい位置に保持する又は固定することができる。

40

## 【0039】

アンカー 40 は、具体的な用途に依存してある範囲の寸法を有することができる。種々の

50

部分の寸法の範囲は、以下のとおりである：中央シャフト 4 2 とスパーク 4 4 の間の角は、スパークが完全に開いたとき、約 15 度～約 60 度である。各スパーク 4 4 の長さは、約 3 mm～約 10 mm の範囲であり、好ましくは約 4 mm～約 7 mm である。スパーク 4 4 の断面は、円筒状、楕円状、正方形、長方形、又は他の任意の多角形であることができる。スパーク 4 4 の断面の直径又はスパーク 4 4 の断面の 1 つの辺は約 2 mm～約 5 mm の範囲である。スパーク 4 4 が完全に開いたときのスパーク 4 4 の端から端までの距離は、約 6 mm～約 15 mm の範囲である。中央シャフト 4 2 の断面は、円筒状、楕円状、正方形、長方形、又は約 2 mm～約 5 mm の範囲の中央シャフト 4 2 の断面の直径又は中央シャフトの断面の 1 つの辺を有する他の任意の多角形であることができる。傘アンカーの中央シャフト 4 2 の全体の長さ（頭及び軸を含める）は、約 8 mm～約 15 mm の範囲であり得る。

10

## 【0040】

スパーク 4 4 は、互いに規則的に配置されることができ、又は横材として「一組」ずつであることもできる。例えば、隣接するスパーク 4 4 は、「X」の模様を構成するように 60 度及び 120 度分離されていることができる。また、他の実施態様では、シャフト 4 2 は、スパーク 4 4 から図 4 に示された方向と逆の方向に伸び広がることができる。またさらに別の実施態様では、スパーク 4 4 は、図 4 に示されるように直線であるよい、むしろ基部に近い方向を指すアーチ型であり得る。

20

## 【0041】

アンカー 4 0 は、生理学的に許容される金属、例えばニチノール、又はステンレススチールから構成されており、圧縮されたのち、開いて傘状の形状を形成する。別の実施態様では、アンカー 4 0 は、好ましくは分解可能な、又は分解可能ではないポリマー例えば、ポリプロピレンから構成され、圧縮の後、傘状の形状を形成する。

30

## 【0042】

図 5 に示された本発明の実施態様では、部分的に円筒状の装置 4 8 は、円筒状の部分 5 0 を含み、ゴブレット又はキノコ形の遠位末端 5 2 を含む。1 つの実施態様では、キノコ形の遠位末端部分 5 2 は、円筒状の形状であることもできる。別の実施態様では、キノコ形の遠位末端 5 2 は、部分的に球状の形又は円筒状の部分 5 0 の直径より大きい横方向の寸法少なくとも 1 を有する他の任意の適切な形であることもまたできる。一般的に、遠位部分 5 2 の直径又は最も大きい横方向の寸法は、円筒状部分 5 0 の直径より大きい。場合により円筒状部分 5 0 は、輪の亀裂、特に亀裂の内部部分においてデバイス 4 8 を固定化するように設置するのを補助する隆起部又は突起 5 4 を有する。場合により、デバイス 4 8 は、スタイレット又はワイヤ（示されていない）上でデバイス 4 8 を固定化することを容易にするための腔 5 6 を有する。

30

## 【0043】

図 6 及び 7 に示された本発明の実施態様は、円筒状の部材 6 6 及び末端に向かって伸びる突起 7 0 を含む遠位の半球部分 6 8 を含む、少なくとも部分的に円筒状の部材 6 4 である。好ましくは、突起 7 0 は、細胞増殖に適するスパゲッティ状の形を含む。

## 【0044】

図 8 は、アンカー 7 4 が、輪状組織 8 0 を固定することを意図された突起 7 8 を有する 1 以上のクロス部材 7 6 を有する、本発明の実施態様を示す。クロス部材 7 6 は、一部分をなす突起 7 8 を有することができ、その結果クロス部材 7 6 及び突起 7 8 が、デリバリの前にアンカー 7 4 の中に好ましくはある角度において挿入されて、ここで好ましくは突起 7 8 が少し折りたたまれて、挿入を許す。あるいは、突起 7 8 は、部材 7 6 がアンカー 7 4 の中に配置されたあと、接着剤、「フィット」、又は他の適切な固定化手段により接着される。図 9 に示された圧縮されていないアンカー 8 2 において示されるように、2 組以上のクロス部材 8 4 及び突起 8 6 があり得る。

40

## 【0045】

図 10 において、キノコ形の遠位の先端部分 9 6 及び円筒状部分 9 8 を有する、圧縮されていない状態におけるアンカー 9 4 が示されている。円筒状部分 9 8 は、放射状に伸び広

50

がる突起即ちプロング 102 を有する。図 11 の断面図に示されるように、アンカー 94 は 6 つの突起 102 を有する。しかし、2 から 16 もの突起、又はさらにたくさんの突起 102 が、好ましくは約 4 ~ 12 の突起があつてもよい。場合により、突起 102 は、円筒状部分 98 の、1 より多い面の上に、好ましくは全部で 2 又は 3 の面の上に、例えば近位の首及び / 又はミッドシャフト及び / 又は遠位のシャフトの上にあつてもよい。

#### 【 0 0 4 6 】

アンカー 94 のデリバリーは、図 12 ~ 14 に示される。圧縮された状態のアンカー 94 は、剛体の又は実質的に剛体の管状部材 104 に予備装着される。突起 102 は円筒状部分 98 の周囲に折りたたまれ、押す棒、即ち部材 108 の遠位部分 106 は、円筒状部分 98 の近位の表面 110 に隣接して置かれる。管状部材 104 の遠位の先端 114 は、輪 120 の開口部 116 の中又はそれに隣接して置かれる。

#### 【 0 0 4 7 】

図 13 及び 14 において示されるように、押し込み部材 108 は、アンカー 92 が開口部 116 を満たし、開口部 116 を固定するようにアンカー 94 を遠ざける方向に押す。アンカーの遠位の部分 96 は、輪 120 の空洞 122 の中へと広がり、開口部 116 を封鎖する。突起 102 は、管状部材 104 が、回転され、又は捻られて、突起 102 が輪 120 の組織の中へと広がって、アンカー 94 を正しい位置に固定することができるよう設計されている。管状部材 104 が開口部 116 から引き抜かれたとき、円筒状部材 98 の底の部分 124 は、開口部 116 の残部を埋め尽くす。アンカー 92 が反対の方向に捻られる、又は回転されるとき、突起 102 は、アンカー 92 が回復され、又は元の位置に戻されることができるように、外れることは本発明の範囲内である。アンカーが他の保持手段、例えば縫合、ホッチキス、クリップ、又はそれらの類似物により正しい位置に保持され、維持され、又はとどめておかれることができることもまた、本発明の範囲内である。

#### 【 0 0 4 8 】

付属デバイス (attachment device) の材料は、分解性又は非分解性の物質、又は分解性又は非分解性の物質を使用する、繊維で強化された複合体であることができる。付属デバイスのための非分解性物質のリストは、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート (P E T) 、ナイロン & 、ナイロン 6 - 6 、ポリイミド、ポリエーテルイミド、P E E K 、又はこれらの混合物及びこれらのコポリマーを含む。追加的に、付属デバイスの非分解性物質のリストは、テフロン (登録商標) 、セラミックス、ステンレススチール、プラチナ、又はニチノールを含む。付属デバイスの分解性物質のリストは、ポリマー、例えばポリグリコール酸 (「 P G A 」 ) 、ポリ乳酸 (「 P L A 」 ) 、ポリカプロ乳酸 (「 P C L 」 ) 、ポリ - p - ジオキサン (「 P D O 」 ) 、 P G A / P L A コポリマー、 P G A / P C L コポリマー、 P G A / P D O コポリマー、 P L A / P C L コポリマー、又はこれらの混合物、及びこれらのコポリマー、 P L A / P D O コポリマー、 P C L / P D O コポリマー又は前記の内の任意の 2 以上の組み合わせを含む。

#### 【 0 0 4 9 】

本発明の移植可能なデバイスは、網目状であり、即ち、流動体に該移植可能なデバイスを通しての浸透性を与え、そして組織の内部成長及び移植可能なデバイスの内部への増殖を許す孔及び通路及び空隙の相互に結ばれたネットワークを含む。本発明の移植可能なデバイスは、網目状であり、即ち、流動体に該移植可能なデバイスを通しての浸透性を与え、そして組織の内部成長及び移植可能なデバイスの内部への増殖を許す孔及び通路及び空隙の相互に結ばれたネットワークを含む。本発明の移植可能なデバイスは、網目状であり、即ち、流動体に該移植可能なデバイスを通しての浸透性を与え、そして組織の内部成長及び移植可能なデバイスの内部への増殖を許す孔及び / 又は空隙及び / 又は通路の相互に結ばれた及び / 又は相互に通じているネットワークを含む。生物耐久性のエラストマーマトリックス又は物質は、網目状であると考えられている、なぜならその微細構造又は内部構造が、中実の構造を構成する支柱 (strut) の形態及び交点の構成により境界を定められた、相互連結され、相互に通じている孔及び / 又は空隙を含むからである。連続する相互連結された空隙相は、網目構造の原理的な特徴である。

10

20

30

40

50

**【 0 0 5 0 】**

インプラントのための好ましい足場物質は、十分かつ必要な液体の浸透性を有し、即ち血液又は他の適切な体液、細胞、及び組織がインプラントの内部表面にアクセスすることを許すように選択された網目構造を有する。これは、相互に連絡され、相互に通じる、流動体の通路を形成する、又は流動体に、ずっと流動体のアクセスを与える流動体浸透性を付与する網目状の開口部の孔、及び／又は空隙、及び／又は通路の存在のために起きる。

**【 0 0 5 1 】**

好ましい物質は、少なくとも部分的に疎水性の網目状であり、本発明に従うインプラントを製造するための網目状エラストマー状のポリマーマトリックスは、可撓性があり、回復において弾力性があり、その結果、インプラントもまた圧縮可能な物質であり、インプラントが圧縮されること、及び圧縮力がひとたび解放されると、実質的に、又は完全にその元の大きさ及び形へ、又はそれに向けて回復することを可能とする。例えば、インプラントは環境条件下、例えば 25 において、弛緩された形状 (relaxed configuration) 又はサイズ及び形状から圧縮されたサイズ及び形状に圧縮されることができ、目標の整形外科的修復又は再生部位への挿入のための導入装置へ嵌挿されることができる。あるいは、インプラントは、インプラント手術を行う医療業者に、圧縮された形状で、例えば包装に、好ましくは無菌包装に含まれて提供され得る。インプラントを製造するために使用される網目状エラストマー・マトリックスの弾力性が、導入装置中の圧縮された状態から解放された後にインシチューで、インプラントの部位において、作動する大きさ及び形状にインプラントを回復させる。作動サイズ及び形又は形状は、該インシチュー回復後に元のサイズ及び形状に実質的に類似していることができる。1 実施態様では、作動サイズ及び形又は形状は、インシチューでの回復後に、元のサイズ及び形状であることができる。別の実施態様では、インプラントは圧縮されていない元のサイズ及び形状において導入装置によってデリバリーされることができる。

**【 0 0 5 2 】**

好ましい足場は、十分な構造的統合性、及び意図された移植の期間、意図された生物学的環境に耐える耐性を有する網目状エラストマー・ポリマー状物質である。構造及び耐性のために、少なくとも部分的に疎水性ポリマーの足場物質が好まれるが、他の物質も、本明細書に記載された条件を満たすのであれば使用され得る。好ましくは有用な物質は、圧縮されることができ、圧縮される前の状態に実質的に、又は完全に弾力的に回復することができる点でエラストマーである。1 つの実施態様では、インプラントは、圧縮されていない元のサイズ及び形状で導入装置によりデリバリーされることがある。1 つの実施態様では、目標のサイトにひとたびデリバリーされると、物質は、隣接する組織にかなりの応力を出して、又は出さずに圧縮下、デリバリー部位に固定されて留まることができる。あるいは、生物学的流動体がインプラントの内部を通って容易なアクセスを有することを許す、相互連結された孔又は孔のネットワークを有する網目状ポリマー物質が使用され得、例えば織物の、又は不織の布、又は種々の形の微細構造要素のネットワーク化された複合体が使用され得る。

**【 0 0 5 3 】**

部分的に疎水性の足場は、インプランテーションの時間の間、インプラントが生物学的環境においてその構造的統合性を失わないように、インプランテーション期間中、十分に生物耐久性があるように選択された物質から好ましくは構成される。生物耐久性のある足場を形成するエラストマー・マトリックスは、インプラント可能なデバイスの使用に対応する時間の期間、生物学的環境、及び／又は身体上の応力に曝されたときに、その使用に関する機械的性質の破壊、分解、侵食、著しい低下を示さない。1 実施態様では、所望される暴露時間は、少なくとも 29 日、好ましくは数週間、最も好ましくは 2 ~ 5 年であると理解されるべきである。この対策は、例えば所望されない効果、例えば望まれない組織の反応を起こす効果を有し得る破片へと崩壊又は分解し得る足場物質を回避することを、意図している。

**【 0 0 5 4 】**

10

20

30

40

50

本発明のインプラントを製造するために使用される網目状ポリマーマトリックスの、好ましくは連続であり、かつ相互連結された空隙相は、内部孔表面に任意の随意的なコーティング又は重ねが施与される前の網目状エラストマーマトリックスの格子空間により与えられる体積に関して、網目状エラストマーマトリックスを50体積%しか含まない。1実施態様では、定義されたところの空隙相の体積は、網目状エラストマー物質の体積の約70%～約90%である。別の実施態様では、定義されたところの空隙の体積は、網目状エラストマーマトリックスの体積の約70%～約88%である。別の実施態様では、空隙相の体積は、網目状エラストマーマトリックスの体積の約80%～約88%である。別の実施態様では、空隙相の体積は、網目状エラストマーマトリックスの体積の約80%～約98%である。別の実施態様では、空隙相の体積は、網目状エラストマーマトリックスの体積の約90%～約98%である。

10

#### 【0055】

本明細書において使用されるように、孔が球状又は実施的に球状であるときに、その最も大きい横方向の寸法は、孔の直径に等しい。孔が非球状、例えば橜円又は四面体であるときに、その最も大きい横方向の寸法は、その孔の中で一つの孔の表面から別の表面への最も大きい距離、例えば橜円の孔の主軸の長さ、又は四面体の孔の最も長い辺の長さ、に等しい。当業者は、ミクロンにおける平均セル直径から孔頻度（pore frequency）を日常的に見積ることができる。

#### 【0056】

整形外科の、及び脊柱のインプラント用途などに関連する1実施態様では、細胞の内部成長及び増殖を促すため、及び十分な流動体浸透性を与えるために、平均直径又は孔の最も大きい横方向の寸法は少なくとも約20μmである。別の実施態様では、平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は少なくとも約50μmである。別の実施態様では、平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は少なくとも約100μmである。別の実施態様では、平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は少なくとも約150μmである。別の実施態様では、平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は少なくとも約250μmである。別の実施態様では、平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は約250μmより大きい。別の実施態様では、平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は250μmより大きい。別の実施態様では、平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は250μmより大きい。別の実施態様では、平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は少なくとも約275μmである。別の実施態様では、平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は約275μmより大きい。別の実施態様では、平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は275μmより大きい。別の実施態様では、平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は少なくとも約300μmである。別の実施態様では、平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は約300μmより大きい。別の実施態様では平均直径又は孔の他の最も大きい横方向の寸法は300μmより大きい。

20

30

#### 【0057】

整形外科の、及び脊柱のインプラント用途などに関連する1実施態様では、平均直径又は孔の最も大きい横方向の他の寸法は、約900μm以下である。別の実施態様では、孔の平均直径又は他の最も大きい横方向の寸法は約750μm以下である。別の実施態様では、孔の平均直径又は他の最も大きい横方向の寸法は約500μm以下である。別の実施態様では、孔の平均直径又は他の最も大きい横方向の寸法は約400μm以下である。別の実施態様では、孔の平均直径又は他の最も大きい横方向の寸法は約300μm以下である。別の実施態様では、孔の平均直径又は他の最も大きい横方向の寸法は約200μm以下である。別の実施態様では、孔の平均直径又は他の最も大きい横方向の寸法は約100μm以下である。

40

#### 【0058】

1実施態様では、本発明は、「デリバリー・デバイス」、即ちそれが、例えばトロカール、カヌーレを用いて、又は内視鏡装置、例えば関節鏡、腹腔鏡、又は膀胱鏡を用いて所望される部位までデリバリーされ、それからその部位において解放される間、網目状エラスト

50

マーの生物耐久性の網目状のインプラント可能なデバイスを含むためのチャンバーを有するデバイスによりデリバリーされる、十分な弾力性があり、圧縮性を有するインプラント可能なデバイスを含む。別の実施態様では、このようにデリバリーされたエラストマーの生物耐久性のある網目状のインプラント可能なデバイスは、実質的にその形状を生物学的部位へのデリバリー後に再獲得し、長期間のインプランテーションに適切であることを特徴とする十分な生物耐久性及び生物的適合性を有する。

#### 【0059】

本発明の実施における使用のための1実施態様は、十分に可撓性であって、かつ弾力性がある、即ち弾力的に圧縮可能である網目状エラストマーマトリックスであって、デリバリーデバイス、例えば内視鏡装置、例えば関節鏡、腹腔鏡、膀胱鏡、又は内視鏡、又は他の適切な導入装置、例えばインビトロでのデリバリーの例えば(メタ)アクリルのシリング、トロカール等により、環境条件、例えば25において、弛緩された形状からデリバリーのための圧縮された第一の形状に最初に圧縮され、その後インシチューで(in situ)作動形状に膨張することを可能にする網目状エラストマーのインプラントである。別の実施態様では、網目状エラストマーインプラントは、デリバリーデバイスにより圧縮されていない状態でデリバリーされる。さらに、別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスは、元の寸法の約5~95%圧縮された後(例えば元の寸法の約19/20~1/20圧縮された後)、本明細書に記載された戻り圧縮性(resilient-compressibility)を有する。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスは、元の寸法の約10~90%圧縮された後(例えば元の寸法の9/10~1/10圧縮された後)、本明細書に記載された戻り圧縮性を有する。本明細書において使用されるように、インビトロでの第二の作動形状が、少なくとも1の寸法において、弛緩された形状のサイズの少なくとも約50%であるとき、網目状エラストマーのインプラントは「戻り圧縮性」を有する、即ちそれは、インビトロで「弾性的に圧縮可能」である。別の実施態様では、網目状エラストマーのインプラントの戻り圧縮性は、インビトロでの作動形状が少なくとも1の寸法において弛緩された形状のサイズの少なくとも約80%であるようなものである。別の実施態様では、網目状エラストマーのインプラントの戻り圧縮性は、インビトロでの作動形状が少なくとも1の寸法において弛緩された形状のサイズの少なくとも約90%であるようなものである。別の実施態様では、網目状エラストマーのインプラントの戻り圧縮性は、インビトロでの作動形状が少なくとも1の寸法において弛緩された形状のサイズの少なくとも約97%であるようなものである。

#### 【0060】

別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスは、その元の体積の約5~95%圧縮された後(例えば元の寸法の19/20~1/20圧縮された後)、本明細書に記載された戻り圧縮性を有する。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスは、その元の体積の約10~90%圧縮された後(例えば元の寸法の9/10~1/10圧縮された後)、本明細書に記載された戻り圧縮性を有する。本明細書において使用されるように、「体積」は網目状エラストマーマトリックスの最も外側の3次元輪郭により掃引された体積である。別の実施態様では、網目状エラストマーのインプラントの戻り圧縮性は、インビオでの作動形状が弛緩された形状のサイズの少なくとも約40%であるようなものである。別の実施態様では、網目状エラストマーのインプラントの戻り圧縮性は、インビオでの作動形状が、弛緩された形態により占有された体積の少なくとも約75%であるようなものである。別の実施態様では、網目状エラストマーのインプラントの戻り圧縮性は、インビオでの作動形状が、弛緩された形状において網目状エラストマーマトリックスにより占有された体積の少なくとも約90%を占めるようなものである。別の実施態様では、網目状エラストマーのインプラントの戻り圧縮性は、インビオでの作動形状が、弛緩された形状において網目状エラストマーマトリックスにより占有された体積の少なくとも約97%を占めるようなものである。

#### 【0061】

別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスは、本明細に記載された戻り圧縮性

10

20

30

40

50

を有し、目標の整形外科的又は脊柱インプラントにデリバリーされるが、目標の欠陥部位へのデリバリーの間は圧縮されない。別の実施態様では、圧縮されていない状態でデリバーされた後、網目状エラストマーインプラントの戻り圧縮性は、インビボでの第二の作動形状が、その弛緩された形状において、網目状エラストマーマトリックスにより占められる体積の少なくとも約25%～少なくとも約40%を占めるようなものである。別の実施態様では、圧縮されていない状態でデリバーされた後、網目状エラストマーインプラントの戻り圧縮性は、インビボでの第二の作動形状が、その弛緩された形状において、網目状エラストマーマトリックスにより占められる体積の少なくとも約40%～少なくとも約80%を占めるようなものである。別の実施態様では、圧縮されていない状態でデリバーされた後、網目状エラストマーインプラントの戻り圧縮性は、インビボでの第二の作動形状が、その弛緩された形状において、網目状エラストマーマトリックスにより占められる体積の少なくとも約80%～少なくとも約95%を占めるようなものである。別の実施態様では、圧縮されていない状態でデリバーされた後、網目状エラストマーマトリックスにより占められる体積の少なくとも約95%～少なくとも約98%を占めるようなものである。別の実施態様では、圧縮されていない状態でデリバーされた後、網目状エラストマーインプラントの戻り圧縮性は、インビボでの第二の作動形状が、その弛緩された形状において、網目状エラストマーマトリックスにより占められる体積の全部を占めるようなものである。

#### 【0062】

別の実施態様では、移植すると、その孔が生物学的な流動体、体液、及び／又は組織で満たされる前に、整形外科用途などのためのそのような移植可能なデバイスはそれらが存在するところの生物学的部位を完全に満たし、覆い、又は伸び広がらないこと、及び個々の移植された網目状エラストマーマトリックスは、多くの場合必ずではないが、生物学的部位への入口内で生物学的部位の75%以下、又は修復され又は置き換えられた損傷された組織の75%より上の少なくとも1の寸法を有することが考えられる。別の実施態様では、上記の個々の移植された網目状エラストマーマトリックスは生物学的部位の入口内で生物学的部位の95%以下、又は修復され又は置き換えられた損傷された組織の95%より上の少なくとも1の寸法を有する。

#### 【0063】

別の実施態様では、移植すると、その孔が生物学的な流動体、体液、及び／又は組織で満たされる前に、整形外科用途などのためのそのような移植可能なデバイスはそれらが存在するところの生物学的部位を実質的に満たし、覆い、又は伸び広がり、個々の移植された網目状エラストマーマトリックスは、多くの場合必ずではないが、生物学的部位への入口内で、生物学的部位の約98%以下の少なくとも1の寸法を有する、又は修復され又は置き換えられた損傷された組織の98%を覆う。別の実施態様では、上記の個々の移植された網目状エラストマーマトリックスは、生物学的部位への入口内で、生物学的部位の約100%以下の少なくとも1の寸法を有する、又は修復され又は置き換えられた損傷された組織の100%を覆う。別の実施態様では、上記の個々の移植された網目状エラストマーマトリックスは生物学的部位への入口内で、生物学的部位の約102%以下の少なくとも1の寸法を有する、又は修復され又は置き換えられた損傷された組織の102%を覆う。

#### 【0064】

別の実施態様では、移植すると、その孔が生物学的な流動体、体液、及び／又は組織で満たされる前に、整形外科用途などのためのそのような移植可能なデバイスはそれらが存在するところの生物学的部位を過剰に満たし、覆い、又は伸び広がり、及び個々の移植された網目状エラストマーマトリックスは、多くの場合、必ずではないが、生物学的部位への入口内で、生物学的部位の約125%以下の少なくとも1の寸法を有する、又は修復され又は置き換えられた損傷された組織の125%を覆う。別の実施態様では、上記の個々の移植された網目状エラストマーマトリックスは生物学的部位の入口内で生物学的部位の約200%以下の少なくとも1の寸法を有する、又は修復され又は置き換えられた損傷され

10

20

30

40

50

た組織の200%を覆う。別の実施態様では、上記の個々の移植された網目状エラストマーマトリックスは生物学的部位への入口内で、生物学的部位の約150%以下の少なくとも1の寸法を有する、又は修復され又は置き換えられた損傷された組織の150%を覆う。別の実施態様では、上記の個々の移植された網目状エラストマーマトリックスは生物学的部位への入口内で、生物学的部位の約200%以下の少なくとも1の寸法を有する、又は修復され又は置き換えられた損傷された組織の200%を覆う。別の実施態様では、上記の個々のインプラントされた網目状エラストマーマトリックスは生物学的部位への入口内で、生物学的部位の約300%以下の少なくとも1の寸法を有する、又は修復され又は置き換えられた損傷された組織の300%を覆う。

## 【0065】

10

特定の理論に何ら拘束されることなく、非常に高い程度まで圧縮されたとき網目状インプラント内のセル壁の不存在又は実質的な不存在は、該セル壁に、網目状ではない多孔のフォームに比較して、幾分短い時間での弾性回復を示すことを可能にすると考えられる（例えばその弛緩された形状の75%まで10分間、圧縮されたとき、45秒未満の回復時間、及びその弛緩された形状の90%まで10分間圧縮されたとき、60秒未満の回復時間）。

## 【0066】

20

1実施態様では、網目状エラストマーマトリックスは、インピトロで自分を支え、独立して立つために十分な構造的統合性を有する。しかし、別の実施態様では、エラストマーマトリックスは構造的な支え、例えば横梁又は支柱を備えられることができる。

## 【0067】

30

本発明に従う有用な網目状エラストマーマトリックスは、破れ、破損、くしゃくしゃになること、分解又はさもなければ崩壊、破片又は小片の発生(shedding pieces or particles)、又はさもなければその構造的な統合を失うことなしに、必要され得る、又は所望とされ得るその意図された使用及び後処理段階の間の通常の手動の又は機械的な取り扱いに耐えることができるように、十分な引張及び圧縮性を有するべきである。マトリックス物質の引張及び圧縮性は、網目状エラストマーマトリックスの製造又は他の加工を阻むほど高くあるべきではない。引張及び圧縮特性は、それらが、目標とする整形外科の、又は脊柱のインプラント部位に置かれたときインプラントが受ける力、荷重、変形及びモーメントに耐えることができるように適切であるべきである。1実施態様では、本発明のインプラントを製造するために使用される網目状エラストマーマトリックスは、その他の性質と両立する任意の適切な嵩密度、比重としてもまた公知である、を有する。例えば、1実施態様では、嵩密度は、約0.005～約0.15g/cc(約0.31～約9.4lb/ft<sup>3</sup>)、好ましくは約0.015～0.115g/cc(約0.93～約7.2lb/ft<sup>3</sup>)、最も好ましくは約0.024～0.104g/cc(約1.5～約6.5lb/ft<sup>3</sup>)であり得る。

## 【0068】

40

網目状エラストマーマトリックスは、破れ、破損、くしゃくしゃになること、分解又はさもなければ崩壊、破片又は小片の発生、又はさもなければその構造的な統合を失うことなしに、必要とされ得る、又は所望とされ得る、その意図された使用及び後処理段階の間の通常の手動の又は機械的な取り扱いに耐えることができるように、十分な引張及び圧縮性を有する。出発物質の引張強さは、網目状エラストマーマトリックスの製造又は他の加工を阻むほど高くあるべきではない。即ち、例えば、1実施態様では、本発明のインプラントを製造するために使用される網目状エラストマーマトリックスは、約700～約70,000kg/m<sup>2</sup>(約1～約100psi)の引張強さを有し得る。別の実施態様では、エラストマーマトリックスは、約7000～約52,500kg/m<sup>2</sup>(約10～約75psi)の引張強さを有し得る。別の実施態様では、エラストマーマトリックスは、20%極限引張伸び歪において約1,400～約14,000kg/m<sup>2</sup>(約2～約20psi)の引張強さを有し得る。十分な極限引張伸びもまた望ましい。例えば、別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスは、少なくとも約50%～少なくとも約500%

50

の極限引張伸びを有する。また別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスは、少なくとも約75%～少なくとも約300%の極限引張伸びを有する。

#### 【0069】

1実施態様では、本発明のインプラントを製造するために使用される網目状エラストマーマトリックスは、50%圧縮歪において約700～約70,000kg/m<sup>2</sup>（約1～約100psi）の圧縮強さを有する。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスは、75%圧縮歪において約1,400～約105,000kg/m<sup>2</sup>（約2～約150psi）の圧縮強さを有する。

#### 【0070】

別の実施態様では、本発明のインプラントを製造するために使用される網目状エラストマーマトリックスは、約25において、その厚さの50%まで圧縮されたとき、約30%以下の永久圧縮歪を有する。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスは、約20%以下の永久圧縮歪を有する。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスは、約10%以下の永久圧縮歪を有する。別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスは約5%以下の永久圧縮歪を有する。

10

#### 【0071】

別の実施態様では、本発明のインプラントを製造するために使用される網目状エラストマーマトリックスは、約0.18～約3.6kg/リニアcm（約1～約20lbs/リニアインチ）の引裂き強さを有する。

20

#### 【0072】

本発明の別の実施態様では、インプラントを製造するために使用される網目状エラストマーマトリックスは、液体へ容易に浸透することができ、本発明の複合デバイスを通して、血液を含む液体の流れを許す。網目状エラストマーマトリックスの水浸透性は約30L/分/psi/cm<sup>2</sup>～約500L/分/psi/cm<sup>2</sup>、好ましくは約50L/分/psi/cm<sup>2</sup>～約300L/分/psi/cm<sup>2</sup>である。対照的に、網目状ではないエラストマーマトリックスの浸透性は約1L/分/psi/cm<sup>2</sup>未満である。別の実施態様では、網目状ではないエラストマーマトリックスの浸透性は約5L/分/psi/cm<sup>2</sup>未満である。

30

#### 【0073】

一般的に、本発明のインプラントを製造するために使用される、又は本発明の実施におけるインプラントのための足場物質としての使用のための、適切な生物耐久性網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマーマトリックスは、十分に特徴付けられた1実施態様において、本明細書に記載された所望される機械的性質を有し、又は上記特性を伴って作られ得、かつ十分な生物耐久性の合理的な期待を提供するような生物耐久性に有利な化学的性質を有するエラストマーを含む。

30

#### 【0074】

種々の生物耐久性網目状疎水性ポリウレタン物質は、この目的に適する。1実施態様では、本発明の網目状エラストマーのための構造的物質は、合成ポリマー、特に、しかし排他的ではない、生物学的な分解に耐えるエラストマーポリマー、例えばポリカーボネートポリウレタン-ウレア、ポリカーボネートポリウレア-ウレタン、ポリカーボネートポリウレタン、ポリカーボネートポリシロキサンポリウレタン、及びポリシロキサンポリウレタンなどである。そのようなエラストマーは、一般的に疎水性であるが、本発明に従うと、疎水性がより低い、又は幾分親水性である表面を有するように処理され得る。別の実施態様では、疎水性がより低い又は幾分親水性である表面を有するそのようなエラストマーが、製造され得る。

40

#### 【0075】

本発明は、移植を行うために、生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性ポリマーの足場物質又は物質を使用して、インプラント又は物質を製造することができる。より詳細には、1実施態様では、本発明は生物耐久性のエラストマーのポリウレタン足場物質又はマトリックスを提供し、それらは、好ましくはポリカーボネートポリオール成分及び

50

イソシアネート成分から重合化、架橋化、及び発泡、そうすることにより孔を形成する、続いて多孔質物質の網目状化を行うことにより足場物質又はマトリックスを合成することにより製造されて、相互に接続された、及び／又は相互に通じている孔及び通路を有する生物耐久性の網目状エラストマー生成物を提供する。生成物は、ポリカーボネートポリウレタンと呼ばれ、例えばポリカーボネートポリオール成分及びイソシアネート成分のイソシアネート基から形成されたウレタン基を含むポリマーである。別の実施態様では、本発明は生物耐久性エラストマーのポリウレタン足場物質又はマトリックスを提供し、それらは、好ましくはポリカーボネートポリオール成分及びイソシアネート成分から重合化、架橋化、及び発泡、そうすることにより孔を形成する、及び合成の間に噴射剤及び／又は発泡剤として水を使用し、続いて多孔質物質の網目状化を行うことにより足場物質又はマトリックスを合成することにより製造されて、相互に接続された、及び／又は相互に通じている孔及び通路を有する生物耐久性網目状エラストマー生成物を与える。この生成物は、ポリカーボネートポリウレタン - ウレア又はポリカーボネートポリウレア - ウレタンと呼ばれ、例えばポリカーボネートポリオール成分及びイソシアネート成分のイソシアネート基から形成されたウレタン基を含み、かつイソシアネート基と水との反応から形成されたウレア基をもまた含むポリマーである。これらの実施態様のすべてにおいて、本方法は、制御された化学を用いて、良好な生物耐久性を有する網目状エラストマーマトリックス又は生成物を与える。生物学的に所望されない又は有毒な成分をその中に避けた化学を用いるマトリックス又は生成物である。

10

20

30

**【0076】**  
1 実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマーマトリックスを合成するための出発物質は、いわゆるソフトセグメントを付与する、少なくとも1のポリオール成分を含む。この出願の目的のために、用語「ポリオール成分」は1分子当たり平均して約2つのヒドロキシル基を含む分子、即ち2官能性のポリオール、即ちジオール、並びに1分子当たり平均して約2より多いヒドロキシル基を含む分子、即ちポリオール、即ち多官能性ポリオールを含む。1 実施態様ではこのソフトセグメントポリオールは、末端が1級又は2級のヒドロキシル基で停止されている。代表的なポリオールは、1分子当たり平均で約2～約5のヒドロキシル基を含むことができる。1 実施態様では、1つの出発物質として、本方法は、ジオールのヒドロキシル基の官能性が約2であるところの2官能性ポリオール成分を採用する。別の実施態様では、ソフトセグメントは一般的に、相対的に低分子量、典型的に約500～約6000ドルトン、好ましくは1000～2,500ドルトンであるポリオール成分から構成される。適切なポリオール成分の例はポリカーボネートポリオール、炭化水素ポリオール、ポリシロキサンポリオール、ポリ(カーボネート-コ-ハイドロカーボン)ポリオール、ポリ(カーボネート-コ-シロキサン)ポリオール、ポリ(ハイドロカーボン-コ-シロキサン)ポリオール、ポリシロキサンポリオール、及びこれらのコポリマー及び混合物を含むがそれらに限定されない。

40

**【0077】**  
1 実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマーのマトリックスを合成するための出発物質は少なくとも1のイソシアネート成分を含み、かつ場合によっていわゆる「ハードセグメント」を付与する少なくとも1つの鎖延長成分を含んでいてもよい。1 実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマーのマトリックスを合成するための出発物質は、少なくとも1のイソシアネート成分を含む。この出願の目的のために、用語「イソシアネート成分」は、平均で、1分子当たり平均で約2つのイソシアネート基を含む分子、並びに平均で1分子当たり約2より多いイソシアネート基を含む分子を含む。イソシアネート成分のイソシアネート基は、他の成分の反応性水素基、例えばポリオール成分のヒドロキシル基の酸素に結合した水素、アミン基、鎖延長剤、架橋剤、及び／又は水の窒素に結合した水素と反応性がある。1 実施態様では、イソシアネート成分中の1分子当たりのイソシアネート基の平均の数は約2である。別の実施態様では、イソシアネート成分中の1分子当たりのイソシアネート基の平均の数は約2より大きい。

50

## 【0078】

当業者に周知であるところのイソシアネートインデックスは、反応のために入手可能な配合物中のイソシアネート基の数：それらのイソシアネート基と反応できる配合物中の基、例えば、ジオール、ポリオール成分、鎖延長剤、及び、存在するのであれば水の反応性基の数のモル比である。1実施態様では、イソシアネートインデックスは約0.9～約1.1である。別の実施態様では、イソシアネートインデックスは約0.9～約1.02である。別の実施態様では、イソシアネートインデックスは約0.98～約1.02である。別の実施態様ではイソシアネートインデックスは約0.9～約1.0である。別の実施態様ではイソシアネートインデックスは約0.9～約0.98である。

## 【0079】

1実施態様では、架橋を許す、及び／又は安定なフォーム、即ち崩壊して非フォーム状にならないフォームを達成するために、少量の任意成分、例えば多官能性ヒドロキシル基又は2より多い官能性を有する他の架橋剤が存在する。あるいは、又はその上、脂肪族及び環状脂肪族イソシアネートの多官能性アダクトが使用されて、芳香族ジイソシアネートと組み合わせて架橋を与えることができる。あるいは、その上、脂肪族及び環状脂肪族イソシアネートの多官能性アダクトが使用されて、脂肪族ジイソシアネートと組み合わせて架橋を与えることができる。あるいは、その上、ポリマー状芳香族ジイソシアネートが使用されて架橋を与えることができる。これらの成分の存在及びハードセグメント中のこれらの成分及び2より高い官能性を有するアダクトの存在は、架橋が起きることを許す。化学架橋と命名された、上述の架橋と対照的に、追加の架橋は、マトリックスのハード相及びソフト相の中、及びそれらの間での水素結合から起こり、物理的架橋と命名される。

## 【0080】

代表的なジイソシアネートは、脂肪族ジイソシアネート、芳香基を含むイソシアネート、いわゆる「芳香族ジイソシアネート」、及びそれらの混合物を含む。脂肪族ジイソシアネートはテトラメチレンジイソシアネート、シクロヘキサン-1,2-ジイソシアネート、シクロヘキサン-1,4-ジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート、メチレン-ビス-(p-シクロヘキシリイソシアネート)('H 12 MDI')、及びこれらの混合物を含む。芳香族ジイソシアネートは、p-フェニレンジイソシアネート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート('4,4'-MDI')、2,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート('2,4'-MDI')、ポリマー状MDI及びこれらの混合物を含む。任意の鎖延長剤の例は、ジオール、ジアミン、アルカノールアミン、又はこれらの混合物を含む。

## 【0081】

1実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマーのマトリックスを合成するための出発物質は少なくとも1の発泡剤、例えば水を含む。発泡剤の他の例は物理的発泡剤、例えば揮発性有機化学物質、例えば炭化水素、エタノール及びアセトン、及びフルオロカーボン、ハイドロフルオロカーボン、クロロフルオロカーボン、及びハイドロクロロフルオロカーボンを含む。追加の例示的発泡剤は、物理的発泡剤、例えば窒素、ヘリウム等の気体を含み、それは追加的に核形成剤として作用することができ、その量及びマトリックス形成の間にそれが導入されるときの圧力は、生物耐久性のエラストマーであって部分的に疎水性のポリマーのマトリックスの密度をコントロールするために使用されることができる。1実施態様では、ハードセグメントは、水との発泡反応の間に精製されたウレア成分をもまた含む。1実施態様では、水とイソシアネート基との反応は、二酸化炭素を生成し、それが発泡剤として作用する。発泡剤、例えば水の量は、網目状ではないフォームの種々の密度を得るために調節される。発泡剤、例えば水の減少された量は、物質中の尿素結合の数を減らすことができる。

## 【0082】

別の実施態様では、3.41b/ft<sup>3</sup>(0.054g/cc)より高い密度を有するフォームを作るために、本発明のいくつか又はすべての方法が使用され得る。この実施態様では、任意的にいくらかの量の架橋剤、例えばグリセロールが使用される；イソシアネー

10

20

30

40

50

ト成分の官能性は 2 . 0 ~ 2 . 5 である；イソシアネート成分は基本的に 4 , 4 ' -ジフェニルメタンジイソシアネート（「4 , 4 ' -MDI」）からなり、残りの成分は 2 , 4 ' -ジフェニルメタンジイソシアネート（「2 , 4 ' -MDI」）、ポリマー状 MDI である；4 , 4 ' -MDI の量はイソシアネート成分の約 55 重量 % より多い。それは追加の量の 4 , 4 ' -MDI をもふくんでいてもよい。ポリオール成分の分子量は約 500 ~ 3000 ドルトンであるが、好ましくは 1,000 ~ 2,000 ドルトンである。発泡剤、例えば水の量は 3.41 b / ft<sup>3</sup> (0.054 g / cc) より高い密度を有する非網目状フォームを得るように調節される。より少ない量の発泡剤は、物質中の尿素結合の数を減少させ得る。1 実施態様では、より少ない尿素結合及び／又はより低い架橋による硬さ、及び／又は引張強さ、及び／又は圧縮強さの低下は、2 官能性鎖延長剤、例えばブタンジオールの使用により、及び／又はフォームの密度を上げることにより補うことができる。別の実施態様では、より少ない尿素結合及び／又はより低い架橋による硬さ、及び／又は引張強さ、及び／又は圧縮強さの低下は、4 , 4 ' -MDI のイソシアネート成分を使用すること又はその量又は割合を増加させることにより補うことができる。いかなる特定の理論に拘束されないが、ハード相の架橋度、4 , 4 ' -MDI の量を制御することにより、及びフォーム物質の密度を制御することによりフォームの強さ及び／又は破断までの伸びを増大させることができると考えられる。その結果、これは、より効率的な網目状組織を許す、なぜならより高い密度、より高い 4 , 4 ' -MDI の量、及びより軽い架橋は、網目状組織を作る方法が、支柱への損傷、もしあるとしても最小限の損傷を与えることができる突然の衝撃によりよく耐えることのできるより丈夫なマトリックス物質を与える。

10

20

30

## 【0083】

1 実施態様では、移植可能なデバイスが、例えば放射線不透過性物質の粒子をエラストマーマトリックス自体に付着させる、共有的に結合させるおよび／または組み入れることにより、放射線不透過性にされて、インビボ画像化を容易にすることができる。放射線不透過性物質は、チタン、タンタル、タングステン、硫酸バリウムまたは当業者に公知の他の適する物質を包含する。

40

## 【0084】

1 実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーの部分的に疎水性のポリマー・マトリックスの出発物質が、市販のポリウレタンポリマーであり、直鎖で架橋していないポリマーであり、したがって、可溶であり、溶融され得、容易に分析され得、容易に解析され得る。この実施態様では、出発ポリマーが、良好な生物耐久性を付与する。網目状エラストマーマトリックスは、ポリウレタンなどの市販のポリマーの溶液を得、それを、最終のインプラントまたは足場のためのミクロ構造の形状を規定する表面を伴って作られた型に入れ、ポリマー物質を固化し、そして犠牲の型を溶融し、溶解しました昇華させることにより上記型を除去することにより製造される。1 実施態様では、溶媒が凍結乾燥されて少なくとも部分的にまたは完全に網目状のマトリックスが残る。上記マトリックスまたは生成物は、その中の生物学的に望ましくないまたは有害な成分を回避する発泡法を使用する。

## 【0085】

特に興味深いのは、例えば、その化学的性質が良好な生物耐久性に関係する、ポリウレタンなどの熱可塑性エラストマーである。1 実施態様では、そのような熱可塑性ポリウレタンエラストマーが、ポリカーボネートポリウレタン、ポリシロキサンポリウレタン、いわゆる「混合された」ソフトセグメントを有するポリウレタンおよびそれらの混合物を包含する。混合されたソフトセグメントを有するポリウレタンは当業者に公知であり、例えばポリカーボネート - ポリシロキサンポリウレタンを包含する。別の実施態様では、熱可塑性ポリウレタンエラストマーが、イソシアネート成分中の少なくとも 1 のジイソシアネート、少なくとも 1 の鎖延長剤および少なくとも 1 のジオールを含み、そして上記に詳細に記載されたジイソシアネート、2 官能性鎖延長剤およびジオールの任意の組み合わせから形成され得る。本明細書に記載された適切な特徴を有する 1 実施態様では、本発明を行うためのいくつかの適する熱可塑性ポリウレタンが、ポリシロキサンをポリカーボネート成分と共に含む混合されたソフトセグメントを有するポリウレタンを包含する。

50

**【 0 0 8 6 】**

1 実施態様では、熱可塑性エラストマーの重量平均分子量は、約 3 0 , 0 0 0 ~ 約 5 0 0 , 0 0 0 ドルトンである。別の実施態様では、熱可塑性エラストマーの重量平均分子量は、5 0 , 0 0 0 ~ 約 2 5 0 , 0 0 0 ドルトンである。

**【 0 0 8 7 】**

本発明の実施での使用に適するいくつかの市販の熱可塑性エラストマーは、The Polymer Technology Group Inc. (カルフォルニア州バークレー) によって B I O N A T E の商品名で供給されるポリカーボネートポリウレタンの系列を包含する。例えば、ポリカーボネートポリウレタンポリマー B I O N A T E (商品名) 8 0 A、5 5 および 9 0 の非常によく解析された等級は T H F、D M F、D M A T、D M S O またはそれらの 2 以上の混合物に可溶であり、加工可能であり、報告によれば良好な機械的特性を有し、細胞毒性がなく、突然変異誘発性がなく、発癌性がなく、非溶血性である。本発明の実施での使用に適する別の市販のエラストマーは、Cardio Tech International, Inc. (マサチューセッツ州ウォーバーン) から入手できる生物耐久性の医薬等級のポリカーボネート芳香族ポリウレタン熱可塑性エラストマーの C H R O N O F L E X (商品名) C 系列である。

10

**【 0 0 8 8 】**

本発明のインプラントを作るために使用される物質の他のありうる実施態様は、係属中の、本発明と譲受人が同じである、2 0 0 3 年 1 2 月 3 0 日に出願された、「網目状エラストマーマトリックス、その製造および移植可能なデバイスにおけるその使用」と題する米国特許出願 N o . 1 0 / 7 4 9 , 7 4 2 、2 0 0 4 年 5 月 1 7 日に出願された、「網目状エラストマーマトリックス、その製造および移植可能なデバイスにおけるその使用」と題する米国特許出願 N o . 1 0 / 8 4 8 , 6 2 4 および 2 0 0 4 年 7 月 2 7 日に出願された、「脈管内治療のデバイスおよび方法」と題する米国特許出願 N o . 1 0 / 9 9 0 , 9 8 2 に記載されており、上記出願の各々は、引用することによりその全体が本明細書に組み入れられる。

20

**【 0 0 8 9 】**

エラストマー足場が、簡単な浸漬または噴霧によるポリマーコーティングを任意的に含み得、上記コーティングが、薬剤的に活性な剤、例えば治療剤または薬物、を任意的に含むことは本発明の範囲内である。1 実施態様では、コーティングが溶液であり、コーティング溶液中のポリマー含量が約 1 ~ 約 4 0 重量 % である。別の実施態様では、コーティング溶液中のポリマー含量が約 1 ~ 約 2 0 重量 % であり得る。別の実施態様では、コーティング溶液中のポリマー含量が約 1 ~ 約 1 0 重量 % であり得る。

30

**【 0 0 9 0 】**

本発明の 1 実施態様では、生物耐久性の網目状エラストマーマトリックスが、細胞の内部成長および増殖を促進するように選択された物質を含むコーティングを有する。コーティング物質は、例えば、生物分解性の物質、任意的にコラーゲン、フィブロネクチン、エラスチン、ヒアルロン酸およびそれらの混合物の発泡されたコーティングを含み得る。あるいは、コーティングが、生物分解性ポリマーおよび無機成分を含む。

40

**【 0 0 9 1 】**

別の実施態様では網目状の生物耐久性エラストマーが、例えばポリグリコール酸 (「 P G A 」)、ポリ乳酸 (「 P L A 」)、ポリカプロ乳酸 (「 P C L 」)、ポリ - p - ジオキサン (「 P D O 」)、P G A / P L A コポリマー、P G A / P C L コポリマー、P G A / P D O コポリマー、P L A / P C L コポリマー、P L A / P D O コポリマー、P C L / P D O コポリマーまたは上記の任意の 2 以上の組み合わせなどの物質でコーティングされまたは含浸される。

**【 0 0 9 2 】**

コーティング溶液のための溶媒または溶媒ブレンドは、当業者に公知であるように固相を適切にコーティングするために粘度、ポリマーの沈着レベル、湿潤速度および溶媒の蒸発速度の適切なバランスを特に考慮して選択される。1 実施態様では、溶媒が、ポリマーがその溶媒に可溶であるように選択される。別の実施態様では、溶媒が、コーティングから

50

実質的に完全に除去される。別の実施態様では、溶媒が非毒性であり、非発癌性であり、そして環境にやさしい。混合された溶媒系は、粘度および蒸発速度を制御するために有利であり得る。全ての場合において、溶媒は、コーティングポリマーと反応性であるべきでない。溶媒は、それに限定されないが、アセトン、N-メチルピロリドン（「NMP」）、DMSO、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、1,1,2-トリクロロエタン（「TCE」）、種々のフレオン、ジオキサン、酢酸エチル、THF、DMFおよびDMAcを包含する。

## 【0093】

別の実施態様では、膜形成性コーティングポリマーが、溶融され、エラストマーマトリックスの孔に入り、そして、冷却または固化すると、エラストマーマトリックスのソリッド物質の少なくとも一部にコーティングを形成するところの熱可塑性ポリマーである。別の実施態様では、熱可塑性コーティングポリマーの溶融形態でのプロセス温度が約60より上である。別の実施態様では、熱可塑性コーティングポリマーの溶融形態でのプロセス温度が約90より上である。別の実施態様では、熱可塑性コーティングポリマーの溶融形態でのプロセス温度が約120より上である。

10

## 【0094】

以下においてさらに詳細に記載される本発明のさらなる実施態様では、エラストマーマトリックスのいくつか又は全部の孔が、細胞内部成長促進剤でコーティングされまたは充填される。別の実施態様では、上記促進剤が発泡され得る。別の実施態様では、上記促進剤が薄膜として存在し得る。上記促進剤は、エラストマーマトリックスの細胞侵入を促進するために生物分解性物質であり得る。促進剤は、ヒトの体内で酵素的に分解され得るまたはヒトの体内で加水分解的に不安定である天然の物質、例えばフィブリン、フィブリノゲン、コラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸および吸収可能な生体適合性ポリサッカリド、例えばキトサン、澱粉、脂肪酸（およびそのエステル）、グルコソ-グリカンおよびヒアルロン酸を包含する。いくつかの実施態様では、細胞の内部成長および増殖を促進するために、エラストマーマトリックスの孔表面が、先に記載されたようにコーティングされまたは含浸されるが、生体適合性ポリマーに代えて促進剤が使用され、または生体適合性ポリマーに促進剤が添加される。

20

## 【0095】

1実施態様では、コーティングまたは含浸プロセスが、生成物「複合エラストマー性の移植可能なデバイス」、すなわち、本明細書で使用されるとき、網目状エラストマーマトリックスおよびコーティング、デリバリーデバイス、例えばカテーテル、注射器または内視鏡、によってデリバリーされ得るように圧縮後に十分な弾力を保持することを確実にするように行われる。そのような複合エラストマー性の移植可能なデバイスのいくつかの実施態様を、今、非限定的実施例としてコラーゲンを参照して記載するが、上記したように、コラーゲンの代わりに他の物質が使用され得ることは理解される。

30

## 【0096】

コラーゲンは、水性コラーゲンスラリー、懸濁物または溶液をエラストマーマトリックスの孔の中へ、例えば圧力によって押しこむことにより染み込ませられ得る。コラーゲンは、タイプI、IIまたはIIIまたはそれらの混合物であり得る。1実施態様では、コラーゲンのタイプが、少なくとも90%のコラーゲンIを含む。コラーゲンの濃度は、約0.3重量%～約2.0重量%であり、スラリー、懸濁物または溶液のpHは、凍結乾燥のときに約2.6～約5.0であるように調整される。あるいは、コラーゲンは、エラストマーマトリックスをコラーゲンスラリーに含浸させることによって染み込ませられ得る。

40

## 【0097】

コーティングされていない網目状のエラストマーと比較すると、複合エラストマー性の移植可能なデバイスは、体積がわずかに減少した空隙相を有し得る。1実施態様では、複合エラストマー性の移植可能なデバイスが、線維芽細胞または他の細胞の内部成長および増殖のために良好な流体浸透性および十分な多孔性を保持する。

## 【0098】

50

所望により、コラーゲンコーティングのインビボでの酵素的分解速度を制御するためおよびコラーゲンコーティングのエラストマーマトリックスに結合する力を制御するために、凍結乾燥されたコラーゲンが架橋され得る。何ら特定の理論に縛られることなく、複合エラストマー性の移植可能なデバイスが移植されるとき、コラーゲンに対して高い親和性を有する組織形成剤、例えば線維芽細胞、はコーティングされていないマトリックスよりもコラーゲン含浸されたエラストマーマトリックスに一層容易に浸透するであろうと考えられる。更に、何ら特定の理論に縛られることなく、コラーゲンが酵素的に分解するとき、新しい組織が、分解しているコラーゲンによって残された空隙に浸透しあつそこを満たし、一方、エラストマーマトリックス中の他の利用可能な空間にも染み込みかつそこを満たすと考えられる。そのようなコラーゲンでコーティングされまたは含浸されたエラストマーマトリックスは、何ら特定の理論に縛られることなく、より大きい剛性および構造的安定性をエラストマーマトリックスの種々の形状に付与し得るところの、エラストマーマトリックスの孔内でのコラーゲンの強化効果によって付与される構造的完全性のために更に有利であると考えられる。10

#### 【0099】

本発明に従って有用な生物耐久性網目状エラストマーマトリックスは、構造たんぱく質を分泌する細胞及び器官の機能を特徴づけるたんぱく質を生産する細胞を含む細胞のタイプを支持することができる。複数の細胞タイプと一緒に共存させることを容易にするエラストマーマトリックスの能力及びたんぱく質を分泌する細胞を支持する能力は、インビトロ又はインビボでの器官の成長、及び器官の再構築におけるエラストマーマトリックスの能力を示す。さらに、生物耐久性網目状エラストマーマトリックスは、例えば線維芽細胞、軟骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞、滑膜細胞、骨髄間質細胞、幹細胞、線維軟骨、内皮細胞、平滑筋細胞、含脂細胞、心筋細胞、筋細胞、角化細胞、肝細胞、白血球、マクロファージ、内分泌細胞、泌尿生殖細胞、リンパ管細胞、膵島細胞、筋肉細胞、腸細胞、腎臓細胞、血管細胞、甲状腺剤細胞、上皮小体細胞、副腎 - 視床下部下垂体軸、胆管細胞、卵巣細胞又は精巣細胞、唾液分泌細胞、腎細胞、上皮性細胞、神経細胞、幹細胞、前駆細胞、筋芽細胞及び腸細胞の移植を含む多くの用途に対する、ヒトの細胞株 (cell lines) の体への移植のスケールアップにおいてもまた使用され得る。20

#### 【0100】

新しい組織は、(移植の前に、同時に、又は後に) エラストマーマトリックスに播種された細胞の移植を通して得られることができる。この場合、エラストマーマトリックスは、体の免疫系から移植された細胞を保護するために閉鎖された方式で構成されるか、又は新しい細胞が体の中に取り込まれることができるよう開放式で構成される。即ち、別の実施態様では、細胞は取り込まれる得、即ち、患者におけるエラストマーマトリックスの移植の前に、同時に、又はその後に、エラストマーマトリックス上で培養され、そして増殖される。30

#### 【0101】

1実施態様では、生物耐久性網目状エラストマーマトリックスから作られた移植可能なデバイスは、組織修復又は組織再生の明白な目的のために、場合によりデリバリーデバイスを用いて、あるタイプの細胞を播種され、患者に挿入される前に培養される。組織又は細胞の培養は、適切な培養培地中で、刺激、例えばストレス又は方向付けあり又はなしで行うことが必要である。細胞は、纖維芽細胞、軟骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞、滑膜細胞、骨髄間質細胞、幹細胞、線維軟骨細胞、内皮細胞、平滑筋細胞を含む。40

#### 【0102】

異なる孔モルホロジー、大きさ、形状、及び方向を有する生物耐久性網目状エラストマーマトリックスの複数の表面は、特に軟組織アタッチメント、修復、再生、添加物(augmentation)及び/又は支持体を包みこむ脊柱、肩、膝、手、関節における、及び人工器官の成長における整形外科の用途を特異的に目的とする細胞組織エンジニアリングの移植可能なデバイスを開発するために、異なるタイプの細胞で培養されることがある。別の実施態様では、類似の孔モルホロジー、大きさ、形状、及び方向を有する生物耐久性網目状工50

ラストマーマトリックス上のすべての表面が、そのように培養され得る。

【0103】

別の実施態様では、網目状エラストマーマトリックスをコーティングするために使用されるフィルム形成性ポリマーは、薬学的に活性な剤、例えば同時係属している出願に記載されているような医薬品のデリバリー及び／又は制御された放出のためのビヒクルを付与することができる。別の実施態様では、薬学的に活性な剤は、エラストマーマトリックスのコーティングと混合され、エラストマーマトリックスのコーティングに共有的に結合され、及び／又はエラストマーマトリックスのコーティングの中に又は上に吸着されて、薬学的な組成物を付与する。別の実施態様では、フォームを形成するために使用された成分、ポリマー及び／又は混合物が、薬学的に活性な剤を含む。これらのフォームを形成するために、前述された成分、ポリマー、及び／又は混合物が、フォームを形成する前に、薬学的に活性な剤と混合されるか、又はフォームが形成された後に薬学的に活性な剤が、そのフォームに入れられる。

10

【0104】

1実施態様では、コーティングポリマー及び薬学的に活性な剤は共通の溶媒を有する。これは、溶液であるコーティングを付与することができる。別の実施態様では、薬学的に活性な剤は、溶媒中のコーティングポリマーの溶液中の固体分散物として存在することができる。

20

【0105】

薬学的に活性な剤を含む網目状エラストマーマトリックスは、1以上の薬学的に活性な剤を、フォームを作るために使用されるポリマーと、溶媒と、又はポリマー・溶媒混合物と混合することにより配合されて、発泡されてもよい。あるいは1実施態様では、薬学的に許容されるキャリアーを用いて薬学的に活性な剤はフォームにコーティングされることができる。もし溶融コーティングが採用されるならば、別の実施態様では、薬学的に活性な剤はその効力の実質的な低下なしに溶融加工温度に耐える。

20

【0106】

薬学的に活性な剤を含む配合物は、1以上の薬学的に活性な剤を網目状エラストマーマトリックスのコーティングを混合すること、共有結合させること、及び／又は吸着することにより、又は薬学的に活性な剤を追加の疎水性又は親水性コーティングに取り込むことにより製造されることができる。薬学的に活性な剤は液体、細かく分割された固体、又は別の適切な物理的形態として存在し得る。典型的に、しかし場合によりそうであってもよい、マトリックスは1以上の従来の添加物、例えば希釈剤、キャリアー、賦形剤、安定化剤などを含むことができる。

30

【0107】

別の実施態様では、トップコーティングが薬学的に活性な剤の遅延放出に応用することができる。別の実施態様では、トップコーティングは第二の薬学的に活性な剤のデリバリーのためのマトリックスとして使用されることがある。高速及び低速の加水分解ポリマーの各層を含む層状のコーティングは、薬学的に活性な剤の放出を段階的に行うために、又は種々の層に置かれた種々の薬学的に活性な剤の放出を制御するために使用されることができる。ポリマーブレンドもまた種々の薬学的に活性な剤の放出速度を制御するために、又はコーティングの特性（例えば弾性、強さ）と医薬品のデリバリーの特性（例えば放出のプロフィール）との望ましいバランスを付与するために使用されることがある。溶媒の種々の溶解度を有するポリマーは、種々の薬学的に活性な剤をデリバリーするために、又は薬学的に活性な剤の放出プロフィールを制御するために使用され得る種々のポリマー層を構築するために使用され得る。

40

【0108】

存在する薬学的に活性な剤の量は使用される薬学的に活性な特定の剤及び処置される医療条件に依存する。1実施態様では、薬学的に活性な剤は有効量で存在する。別の実施態様では、薬学的に活性な剤の量はコーティングの約0.01～約60重量%を占める。別の実施態様では、薬学的に活性な剤の量はコーティングの約0.01～約40重量%を占め

50

る。別の実施態様では、薬学的に活性な剤の量はコーティングの約0.1～約20重量%を占める。

#### 【0109】

多くの種々の薬学的に活性な剤が、網目状エラストマーマトリックスと一緒に使用され得る。一般的に、本発明の薬学的組成物により投与され得る薬学的に活性な剤は、制限なく、任意の治療に役立つもの、又は薬学的に活性な剤（例えば核酸、たんぱく質、脂肪、及び炭水化物を含むがこれらの制限されない）を含み、それらは移植部位への施与、又は本発明の薬学的組成物による投与に特徴的な所望される生理学的特徴を有する。治療に役立つものは、抗感染薬例えば抗生物質及び抗ウイルス剤；化学療剤（例えば抗がん剤）；抗拒絶剤；鎮痛剤及び鎮痛剤の組み合わせ；抗炎症剤；ホルモン類例えばステロイド：成長因子（例えばサイトカイン、ケモキシン、及びインターロイキンを包含するが、それらに限定されない）及び他の天然から由来する、又は遺伝的工学的に作られたたんぱく質、多糖類、糖蛋白、及びリポプロテインを含むがこれらに制限されない。これらの成長因子はVicki Rosen及びR. Scott Thies著「骨形成及び修復の細胞及び分子の基礎」、R.G.Landes社発行、に記載されており、当該文献は、参考することにより本明細に取り込まれる。追加の治療に役立つものは、トロンビン抑制剤、抗血栓性剤、血栓溶解剤、線維素溶解剤、血管痙攣抑制剤、カルシウムチャンネル遮断剤、血管拡張剤、抗高血圧剤、抗菌薬、抗生物質、表面のグリコプロテインレセプターの抑制剤、抗血小板剤、細胞分裂阻止性物質、微小管抑制剤、抗分泌剤、アクチン抑制剤、改造抑制剤（remodeling inhibitors）、アンチセンスヌクレオチド、抗代謝物質、抗増殖剤、制癌化学療法剤、抗炎症ステロイド、非ステロイド性の抗炎症剤、免疫抑制剤、成長ホルモンアンタゴニスト、成長因子、ドーパミンアゴニスト、放射線治療剤、ペプチド、タンパク質、酵素、細胞外マトリックス成分、アンギオテンシン変換酵素（ACE）抑制剤、フリーラジカル捕捉剤、キレート化剤、酸化防止剤、抗ポリメラーゼ、抗ウイルス剤、光線力学治療薬剤及び遺伝子治療剤を含む。

#### 【0110】

さらに、いろいろなタンパク質（短鎖ペプチドを含む）、成長剤、走化性剤、成長因子レセプターまたはセラミック粒子が、加工の間にフォームに加えられる、又はフォームが作られたあと、表面の上へ吸着されるか、あるいはフォームに埋め戻されることができる。たとえば、1つの実施態様では、フォームの孔は、生体適合性のある再吸收可能な合成ポリマーまたは生体高分子（例えばコラーゲンまたはエラスチン）、生体適合性のあるセラミック物質（例えばヒドロキシアパタイト）とそれらの組合せで部分的に、または、完全に満たされていてもよく、場合によりデバイスを通して組織の成長を促進する物質を含んでいてもよい。そのような組織成長物質は、自家移植片、同種移植片または異種移植片の骨、骨髄、及び形態形成タンパクを含むがそれらに限られない。生体高分子は、伝導性（conductive）又は走化性物質として、または、成長因子のためのデリバリービヒクルとして使用されることができる。例は、組換コラーゲン、動物由来のコラーゲン、エラスチン及びヒアルロン酸を含む。薬学的に活性なコーティング又は表面処理は、該物質の表面上に存在することもまたできる。例えば生体活性ペプチド配列（RGD）が表面に結合されて、たんぱく質の吸着及び続く細胞の付着を促進することができる。本発明のさらなる実施態様では、本発明のインプラントを製造するために使用される生物耐久性網目状エラストマーマトリックスの孔は、コーティングされているか、又は細胞内部成長促進剤で満たされている。別の実施態様では、促進剤は発泡されていることができる。別の実施態様では、促進剤はフィルムとして存在することができる。促進剤は、インピボで本発明のインプラントを製造するために使用される生物耐久性網目状エラストマーマトリックスの孔への細胞の侵入を促進する生分解性の物質であることができる。促進剤は、ヒトの体の中で酵素的に分解される能够があるか、又はヒトの体の中で加水分解的に不安定である天然物、例えばフィブリン、フィブリノゲン、コラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸、及び吸着可能な生体適合性のある多糖類、例えばキトサン、澱粉、脂肪酸（及びこれらのエステル）、グルコソグリカン及びヒアルロン酸を含む。いくつかの実施態様では、細胞の内

10

20

30

40

50

部成長および増殖を促進するために、本発明のインプラントを製造するために使用される生物耐久性網目状エラストマーマトリックスの孔表面が、先に記載されたようにコーティングされまたは含浸されるが、生体適合性ポリマーに代えて促進剤が使用され、または生体適合性ポリマーに促進剤が添加される。

### 【0111】

生体活性分子は、たんぱく質、コラーゲン（タイプⅠV及びXVIIを含む）、纖維状コラーゲン（タイプI, II, III, V, XIを含む）、FACITコラーゲン（タイプIX, X, XI, XIV）、他のコラーゲン（タイプVI, VII, XIII）、短鎖コラーゲン（タイプVIII, X）、エラスチン、エンタクチン-1、フィブリリン、フィブロネクチン、フィブリリン、フィブリノゲン、フィブログリカン、フィブロモジュリン、フィビュリン、グリビカン、ビトロネクチン、ラミニン、ニドゲン、マトリリン、パールカン、ヘパリン、ヘパランサルフェートプロテオグリカン、デコリン、フィラグリン、ケラチン、シンデカン、アグリン、インテグリン、アグレカン、ビグリカン、骨シアロタンパク質、軟骨マトリックスタンパク質、Cat-301プロテオグリカン、CD44、コリンエステラーゼ、HB-GAM、ヒアルロナン、ヒアルロナン結合タンパク質、ムチン、オステオポンチン、プラスミノゲン、プラスミノゲン活性剤抑制剤、レストリクチン、セルグリシン、テナシン、トロンボスponジン、組織タイプのプラスミノゲン活性剤、ウロキナーゼタイプのプラスミノゲン活性剤、バーシカン、フォンウィルブランド因子、デキストラン、アラビノガラクトン、キトサン、ポリアクチド-グリコライド、アルギン酸塩、フルラン、ゼラチンとアルブミンを含むが、制限されない。10

### 【0112】

追加の生体活性分子は、制限されることなく、細胞付着分子及びマトリックス細胞タンパク、例えば免疫グロブリン（Ig；モノクロナール及びポリクロナール抗体を含む）、カドヘリン、インテグリン、セレクチン及びH-CAMのスーパーファミリーを含む。例は、制限されることなく、AMOG、CD2、CD4、CD8、C-CAM(CELL-CAM105)、細胞表面ガラクトシルトランスフェラーゼ、コネキシン、デスマコリン、デスマグレイン、ファシクリン、F11、GP1b-IX複合体、細胞間接着分子、白血球の一般的な抗原タンパク質チロシンホスフェート(LCA、CD45)，LFA-1、LFA-3、マンノース結合タンパク質(MBP)，MTJC18、ミエリン関連グリコプロテイン(MAG)、神経細胞接着分子(NCAM)、ニューロファシン、ニューログリアン、ニューロタクチン(neurotactin)、ネトリン、PECAM-1、PH-20、セマフォリン、TAG-1，VCAM-1、SPARC/オステオネクチン、CCN1(CYR61)、CCN2(CTGF；結合組織成長因子)、CCN3(NOV)、CCN4(WISP-1)、CCN5(WISP-2)、CCN6(WISP-3)、オクルディン及びクラウディンを含む。成長因子は、制限されることなく、BMP's(1-7), BMP-状たんぱく質(GFD-5, -7, -8), 上皮細胞増殖因子(EGF), エリスロポイエチン(EPO)、線維芽細胞成長因子(FGF)、成長ホルモン(GH)、成長ホルモン放出因子(GHRF)、顆粒白血球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒白血球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、インシュリン、インシュリン様成長因子(IGF-I, IGF-II)、インシュリン様成長因子結合タンパク質(IGFBP)、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、Multi-CSF(11-3)、血小板由来成長因子(PDGF)、腫瘍成長因子(TGF-アルファ、TGF-ベータ)、腫瘍壞死因子(TNF-アルファ)、血管内皮成長因子(VEGF)、アンジオポイエチン、胎盤成長因子(PIGF)、インターロイキン、及び受容体蛋白又は前記の因子と結合することが公知である他の分子を含む。短鎖ペプチドは、制限されること無く(単独の文字のアミノ酸コードにより表示される)、RGD, EILDV, RGDS, RGES, RFDS, GRDGS, GRGS, GRGDTTP、及びQPPRARを含む。本発明における使用のための1つの可能な材料は、疎水性フォームの足場の孔表面上に、及びそれを通じて被覆された親水性のフォームを含む、弾性的に圧縮可能な複合ポリウレタン物質を含む。一つの適切なそのような物質は、同時係属の、本発明と20304050

譲受人が同じである 2003 年 10 月 22 日に出願された米国特許出願 No. 10 / 692,055 号、2003 年 12 月 30 日に出願された No. 10 / 749,742 号、2004 年 5 月 17 日に出願された No. 10 / 848,624 号、及び 2004 年 7 月 27 日に出願された No. 10 / 900,982 号に記載されており、各公報は参照することにより、全体として本明細書に取り込まれる。疎水性のフォームは、デリバリーフォームのためのインプラントの所望される崩壊及びインシチューでの再構成を可能にする支持及び弾性的な圧縮性を付与する。

#### 【 0113 】

本発明に従う有用なエラストマーマトリックスは、その形成又は製造において任意の幅広い形状に成型され得る。形状は作動形状(working configuration)、例えば任意の形及び上述された形状であり得、又は形状はバルクストック(bulk stock)用であってもよい。次にストック品は、切断され、トリミングされ、打ち抜きされるか、そうでなければ最終用途のために形状付けられ得る。サイジング及び形状付けは例えばブレード、パンチ、ドリル、又はレーザーを使用して行われることができる。これらの実施態様のそれぞれにおいて、加工温度又は形状付け及びサイジングのための切断ツールの温度は、約 100 より高いことができる。別の実施態様では、形状付け及びサイジングのための切断ツールの温度は約 130 より高いことができる。仕上げ工程は、1 実施態様では、マクロ構造の表面の突起、例えば支柱など生物学的な組織を刺激する可能性のあるもののトリミングを含むことができる。別の実施態様では、仕上げ工程は熱アニーリングを含むことができる。アニーリングは最終的な切断及び形状付けの前又は後に行われることができる。

#### 【 0114 】

エラストマーマトリックスから製造された、形状付けられかつサイジングされたデバイスの寸法は用途に応じて変動することができる。1 実施態様では、圧縮され、デリバリーされる前のデバイス、例えばデバイス 30 又はデバイス 48、の主な寸法は、1 の方向で約 5 mm ~ 約 30 mm かつ別の方向で約 5 mm ~ 約 30 mm である。別の実施態様では、圧縮され、デリバリーされる前のデバイス、例えばデバイス 30 又はデバイス 48、の主な寸法は、1 の方向で約 8 mm ~ 約 25 mm かつ別の方向で約 8 mm ~ 約 25 mm である。本発明に従うデバイス、例えばデバイス 30 又はデバイス 48、の円筒状部分の長さは、約 6 mm ~ 約 14 mm であることが期待される、なぜならそれは、患者の輪の典型的なおよその肉厚だからである。本発明に従うデバイス、例えば円筒状部分 32 又は円筒状部分 50、の直径又は最大の横方向寸法は、約 5 mm ~ 約 30 mm、好ましくは約 8 mm ~ 約 20 mm であることが期待される。本発明に従うデバイスの部分的に円筒状の部分又は部分的に球状の部分、例えば広がった部分 34 又はキノコ形の遠位部分 52、の直径又は最大の横方向寸法は、約 8 mm ~ 約 40 mm、好ましくは約 10 mm ~ 約 30 mm であることが期待される。エラストマーマトリックスは、圧縮され、デリバリー・デバイス、例えば視覚化で補助されたトロカール、カヌーレ、又はカテーテルを通して輸送されると、永久圧縮ひずみを示すことができる。別の実施態様では、永久圧縮ひずみ及びその標準偏差は、デバイスの圧縮前寸法を設計するとき考慮に入れられる。

#### 【 0115 】

生物耐久性網目状エラストマーマトリックス又はそのようなマトリックスを含む移植可能なデバイスは、当業者に任意の方法、例えばガンマ照射、オートクレーブ、エチレンオキシド殺菌、赤外線照射、及び電子線照射により殺菌されることがある。1 実施態様では、エラストマーマトリックスを製造するために使用される生物耐久性エラストマーは、有用な物理的及び機械的性質を失うことなくそのような殺菌に耐える。ガンマ線照射の使用は、デバイスの性能を高める追加の架橋を付与することができる。

#### 【 0116 】

1 実施態様では、殺菌された製品は紙、ポリマー又は他の適切な物質の無菌の包装に圧縮されていない状態で包装され得る。実施態様では、エラストマーマトリックスはそのような包装中で、製造から使用まで一般的に 3 月を越え、1 ~ 5 年まであり得るところの典型的な市販用貯蔵及び流通期間の間、圧縮されていないままでいる。別の実施態様では、

10

20

30

40

50

そのような包装の中でエラストマーマトリックスは、圧縮された形状でデリバリーデバイス、例えばカテーテル又は内視鏡、の中へのその搭載を容易にする保持部材 (retaining member) の中に圧縮されている。別の実施態様では、エラストマーマトリックスはその圧縮前の体積の実質的な割合、例えば 25%においてその圧縮前の体積の少なくとも 50%までそれが膨張することを可能にする永久圧縮歪を有するエラストマーを含む。別の実施態様では、製造から使用まで一般的に 3 月を越え、1 ~ 5 年までであり得るところの典型的な市販用貯蔵及び流通期間の間、そのような包装の中に圧縮されたままでいる。もし所望されるならば、網目状エラストマーインプラントは、放射線不透過にされることができ、放射画像化を用いる処置の間、及び後に、臨床医によりインシチューでインプラントの視覚を可能にすることができます。網目状ポリマーに共有結合し、付着され、又はさもなければ接着されることのできる任意の適切な放射線に不透過な剤、例えば、制限されることはなく、タンタル、チタン、及び硫酸バリウム、又は当業者に公知である他の適切な物質が、使用され得る。放射線不透過な剤、例えばタンタルをインプラント物質自身へ取り込むことに加えて、本発明のさらなる実施態様は、インプラントに放射線不透過性を付与する放射線不透過な金属成分の使用を含む。例えば、形状記憶性のある又はない金属、例えばプラチナ又はニチノールからなる細いフィラメントが、インプラントへ埋め込まれることができ、直線又は曲線のワイヤ、螺旋の、又はコイル状の構造、傘の構造、又は当業者に一般的に公知である他の構造の形態であり得る。あるいは、インプラントの周りの金属フレームもまた、放射線不透過性を与えるために使用され得る。金属フレームもまた放射線不透過性を付与するために使用され得る。インプラントの金属フレームは、管状構造、螺旋又はコイル状構造、傘の構造、又は当業者に一般的に公知である他の構造の形態であり得る。1 実施態様では、目標とする部位におけるインプラントのつかみ、又は接続、又は正しい位置に置くこと又は固定するために、整形外科のインプラント又は脊柱のインプラントに取り込まれた、又はそれを取り囲む金属インプラントが、放射線不透過性を与えるために使用されることができる。インプラントへの放射線不透過な金属の成分の接続は、化学結合又は付着、縫合、加圧取付け、圧縮取付け、及び他の物理的方法を含むが、これらに制限されない手段により達成されることができる。

#### 【0117】

本発明に従うと網目状エラストマーマトリックスは、椎間円板脱出、又はずれた椎間円板 (slipped disc)、又は膨らんだ椎間円板としてもまた公知であるヘルニア化された椎間円板の場合、適切に形状付けられて閉鎖デバイスを形成し、椎間円板切開から生じた輪の中のアクセス開口部を封鎖し、椎間円板の輪を補強し安定化させることができる。移植可能なデバイスは圧縮され、内視鏡装置、例えば腹腔鏡、関節鏡または膀胱鏡、による視覚化の補助を有するトロカール、カヌーレ、又はカテーテル、好ましくは椎間円板切開処置の間に使用されるカヌーレにより環状開口部へとデリバリーされる。別の実施態様では、移植可能なデバイスは圧縮されずに、内視鏡装置、例えば腹腔鏡、関節鏡または膀胱鏡、による視覚化の補助を有するトロカール、カヌーレ、又はカテーテル、好ましくは椎間円板切開処置の間に使用されるカヌーレにより環状開口部へとデリバリーされる。デバイスは、少なくとも以下の 2 つの機構により開口部へと固定される：第一に、網目状ソリッド層の外向きに弾性な性質は、移動を防ぐための機械的手段を付与することができる；第二に、網目状ソリッド層は、エラストマーマトリックスの相互に通じた空隙層への線維軟骨の成長を支える足場として機能することができる。追加の固定化が、当業者に公知であるアンカー、縫合又は生物学的糊及び接着剤の使用により得られ得る。閉鎖デバイスは、移植可能なデバイスのエラストマーマトリックスへの線維軟骨の内部成長を支えることができる。部位において一度放出されると、網目状エラストマーマトリックスは、もちろんその永久圧縮歪の限界に支配されているところの、そのおよそ元の弛緩された大きさ及び形状、及び移植可能なデバイスが取り得る部位の組織に対して、任意の所望される曲がっている形状、ひだがよっている形状、又は他の形状へと膨張する。

#### 【0118】

1 実施態様では、細胞の実体、例えば線維芽細胞及び組織は網目状エラストマーマトリッ

10

20

30

40

50

クスの中へと侵入し成長することができる。やがて、そのような成長は、挿入された網目状エラストマーマトリックスの内部の孔、及び隙間へと広がることができる。やがて、エラストマーマトリックスは当該部位又はその中の空隙空間を占めることのできる塊を付与する、増殖する細胞内部成長で実質的に満たされるようになることができる。組織内部成長の可能なタイプは、線維性組織及び内皮組織を含むが、これらに制限されない。

## 【0119】

別の実施態様では、移植可能なデバイス系は、部位の至る所に、部位の境界の至るところに、又は露出された表面の一部を通して、細胞の内部成長及び増殖を引き起こし、そうすることによって部位を封鎖する。時間が経つと、組織の内部成長から生じる、この誘発された血管結合組織の存在(fibrovascular entity)は、該移植可能なデバイスが管の中へと取り込まれることを引き起こすことができる。組織の内部成長は、移植可能なデバイスの経時的な移動に対する非常に効果的な抵抗をもたらすことができる。それは管の再疎通もまた防ぎ得る。別の実施態様では、時間がたつと、例えば2週間～3月～1年、移植された網目状エラストマーマトリックスは組織、線維組織、瘢痕組織などで完全に満たされる、及び／又は詰め込まれるようになる。

10

20

30

40

## 【0120】

網目状エラストマーマトリックスの性質は用途に合うように、例えば架橋の量、結晶化の量、化学組成、溶媒又は溶媒ブレンドの化学的タイプ(加工において溶媒が使用されたとき)、アニーリング条件、硬化条件、及び網目状化の度合いを制御することにより工学的に作られることができる。生分解性ポリマーとは異なり、足場として使用されるとき、網目状エラストマーマトリックスはその物理的特徴及びインビオでの性能を長期間に渡って保つ。すなわち、生分解性インプラントが分解し崩壊するとき観察されるような所望されない組織の反応を開始しない。網目状エラストマーマトリックスの高い空隙含有量及び網目状化の程度は、マトリックス内の細胞の内部成長及び増殖を許す。1実施態様では、内部成長組織及び／又は増殖細胞は、元の移植可能なデバイスの相互連結している空隙層の体積の約51%～約99%を占め、そうすることによって修復されている、又は交換しているところの元の組織の機能、例えば耐負荷能力を与える。

## 【実施例】

## 【0121】

## 実施例1

## 架橋された網目状ポリウレタンマトリックスの製造

## 【0122】

芳香族イソシアネート、RUBINATE 9258(Huntsman製；4,4'-MDI及び2,4'-MDIの混合物を含む)がイソシアネート成分として使用された。RUBINATE 9258は、約68重量%の4,4'-MDI、約32重量%の2,4'-MDIを含み、約2.33のイソシアネート官能性を有し、25において液体である。ポリオール-1,6-ヘキサメチレンカーボネート(PC 1733, Stahl Chemicals)、即ちジオール、がポリオール成分と使用され、約1,000ドルトンの分子量を有し、25において固体である。グリセロールは鎖延長剤であり、水が発泡剤として使用された。発泡触媒はジプロピレングリコール中の3級アミン、33%トリエチレンジアミン(DABCO 33LV、Air Productsにより供給されている)及びNiax-A1(Air Productsにより供給されている)であった。シリコーンをベースとする界面活性剤が使用された(TEGOSTAB BF 2370, Goldschmidtにより供給されている)。セルオープナーはORTEGOL 501(Goldschmidtにより供給されている)であった。粘度抑制剤(プロピレンカーボネート、Sigma-Aldrichにより供給されている)もまた使用された。使用された成分の割合は以下の表に与えられる。

## 【0123】

【表1】

表 1

成分	重量部	
ポリオール成分 -PC 1733, Stahl Chemicals のグリセリン	100 <b>4.92</b>	
粘度抑制剤—プロピレンカーボネート	11.6	10
界面活性剤 - TEGOSTAB® BF 2370	4.40	
セルオープナー - ORTEGOL® 501	4.0	
イソシアネート成分 RUBINATE 9258	99.78 1.00	
イソシアネートインデックス	3.36	
蒸留水	1.0	20
発泡触媒 Dabco 33 LV	0.06	
発泡触媒 Niax-A1		

## 【0124】

ポリオールは空気循環式オープン中で70において液化され、ポリエチレンのカップに秤り入れられた。粘度抑制剤（プロピレンカーボネート）は、ポリオールに添加され、混合シャフトを備えられたドリルミキサーで3100 rpmにおいて、15秒間混合された（混合物-1）。界面活性剤（Tegostab BF-2370）が混合物-1に添加され、さらに15秒間混合された（混合物-2）。セルオープナー（Ortegol 501）が混合物-2に添加され15秒間混合された（混合物-3）。イソシアネート（Rubinate 9258）が混合物-3に添加され、60±10秒間混合された（系A）。

## 【0125】

蒸留水が、小さなカップの中で、小さなガラスの棒を60秒間用いることにより両方の発泡触媒（Dabco 33 LV 及び Niax A1）及びグリセリンと混合された（系B）。

## 【0126】

系Bが系Aにこぼさずにできるだけ素早く注がれ、ドリルミキサーで10秒間混合し、内部がアルミニウムで覆われた9インチ×8インチ×5インチの厚紙の箱に注がれた。発泡プロフィールは以下の通りである：10秒の混合時間、18秒のクリーム時間、及び75秒の立ち上がり時間（rise time）。

## 【0127】

発泡混合の開始後2分、フォームは65分間、硬化のために100~105のオープンに入れられた。フォームはオープンから取り出され、室温において15分間冷却された。外皮が帶鋸で切断され、フォームが手ですべての面から押されて、セル窓（cell window）を空けた。フォームは、100~105においてさらに5時間の後硬化のために、空気循環オープンに戻された。

## 【0128】

光学顕微鏡で観察されたフォームの孔の平均孔直径は、図15及び16の顕微鏡写真に示

10

20

30

40

50

されるように 150 ~ 300 μm であった。

【0129】

次の発泡試験は ASTM D 3574 に従って行われた。密度は 50 mm × 50 mm × 2 5 mm の寸法の試験片を用いて測定された。密度は試料の重量を試験片の体積により除すことにより計算された； 2.751 b / ft<sup>3</sup> の値が得られた。

【0130】

引張試験は発泡の立ち上がりの方向に平行及び垂直の両方に切り取られた試料について行われた。約 12.5 mm の厚さ、約 25.4 mm の幅、及び約 140 mm の長さのダンベル形状の引張試験片が、それぞれフォームのブロックから切り取られた。引張特性（破断時強さ及び伸び）が INSTRON ユニバーサル試験装置モデル 1122 を使用して、5 00 mm / 分 (19.6 インチ / 分) のクロスヘッド速度で測定された。発泡立ち上がりに関して 2 つの直行する方向、平行及び垂直から測定された平均の引張強さは、それぞれ 67.6 psi 及び 56.44 psi であった。破断時伸びは約 46 % であった。

【0131】

次の網目状化手順において、フォームの塊が加圧室に入れられ、該室の扉が閉められ、気密シールが維持された。圧力が下げられて、フォームの中のほとんど全部の空気が除かれた。酸素ガスに対する燃焼比の水素ガスが、すべての試料に浸透するのに十分な時間の間、該室に充填された。該室のガスは次にスパークプラグにより点火された。点火はフォームのセル構造内のガスを爆発させた。この爆発はフォームのセル窓の多くを吹き飛ばし、そうすることにより網目状エラストマーマトリックス構造を創りだした。

【0132】

実施例 2 - 架橋された網目状ポリウレタンマトリックスの製造

【0133】

芳香族イソシアネート RUBINATE 9258 (Huntsmann 製； 4,4'-MDI 及び 2,4'-MDI の混合物を含む) がイソシアネート成分として用いられた。RUBINATE 9258 は、25 において液状であり、約 68 % 重量 % の 4,4'-MDI、及び約 32 重量 % の 2,4'-MDI を含み、かつ約 2.33 のイソシアネート官能性を有する。ポリオール 1,6-ヘキサメチレンカーボネート (Desmophen LS 2391, Bayer Polymers)，即ち約 2,000 ドルトンの分子量を有するジオール、がポリオール成分として使用され、25 において固体である。水が発泡剤として用いられた。発泡触媒は 3 級アミン、ジプロピレンジコール中の 33 % のトリエチレンジアミン (Air Products により提供されている DABCO 33 LV) であった。シリコーンをベースとする界面活性剤が使用された (Goldschmidt により提供されている TEGOSTAB BF 2370)。セルオープナーは ORTEGOLO 501 (Goldschmidt により提供されている) であった。粘度抑制剤 (Sigma-Aldrich により提供されているプロピレンカーボネート) もまた使用された。使用された成分の割合は以下の表に与えられる。

【0134】

【表2】

表 2

	成分	重量部
2391	ポリオール成分 - Desmophen LS	100
	粘度抑制剤—プロピレンカーボネート	5.76
		2.16
	界面活性剤 - TEGOSTAB® BF 2370	0.48
	セルオープナー - ORTEGOL® 501	53.8
9258	イソシアネート成分 RUBINATE	1.00
		2.82
	イソシアネートインデックス	0.44
	蒸留水	
	発泡触媒	20

## 【0135】

ポリオールは空気循環式オープン中で70において液化され、その150gがポリエチレンのカップに秤り入れられた。8.7gの粘度抑制剤（プロピレンカーボネート）は、ポリオールに添加され、混合シャフトを備えられたドリルミキサーで3100rpmにおいて、15秒間混合された（混合物-1）。3.3gの界面活性剤（Tegostab BF-2370）が混合物-1に添加され、さらに15秒間混合された（混合物-2）。0.75gのセルオープナー（Ortegol 1501）が混合物-2に添加され15秒間混合された（混合物-3）。80.9gのイソシアネート（Rubinate 9258）が混合物-3に添加され、60±10秒間混合された（系A）。

## 【0136】

4.2gの蒸留水が、小さなプラスチックカップの中で、小さなガラスの棒を60秒間用いることにより0.66gの発泡触媒（Dabco 33LV）と混合された（系B）。

## 【0137】

系Bが系Aにこぼさずにできるだけ素早く注がれ、ドリルミキサーで10秒間混合し、内部がアルミニウムで覆われた9インチ×8インチ×5インチの厚紙の箱に注がれた。発泡プロフィールは以下の通りである：10秒の混合時間、18秒のクリーム時間、及び75秒の立ち上がり時間。

## 【0138】

発泡混合の開始2分後、フォームは硬化のために65分間、100~105のオープンに入れられた。フォームはオープンから取り出され、室温において15分間冷却された。外皮が帶鋸で切断され、フォームが手ですべての面から押されて、セル窓を開けた。フォームは、100~105においてさらに5時間の後硬化のために、空気循環オープンに戻された。

## 【0139】

光学顕微鏡で観察されたフォームの孔の平均孔直径は、図17及び18の顕微鏡写真に示されるように150~450μmであった。

## 【0140】

10

20

30

40

50

次の発泡試験はASTM D 3574に従って行われた。密度は $50\text{ mm} \times 50\text{ mm} \times 25\text{ mm}$ の寸法の試験片を用いて測定された。

密度は試料の重量を試験片の体積で除することにより計算された； $2.51\text{ b / ft}^3$ の値が得られた。

#### 【0141】

引張試験はフォームの立ち上がりの方向に平行及び垂直の両方に切り取られた試料について行われた。それぞれ約 $12.5\text{ mm}$ の厚さ、約 $25.4\text{ mm}$ の幅、及び約 $140\text{ mm}$ の長さのダンベル形状の引張試験片が、フォームのブロックから切り取られた。引張特性（破断時強さ及び伸び）がINSTRONユニバーサル試験装置モデル1122を使用して、 $500\text{ mm / 分}$ （ $19.6\text{ インチ / 分}$ ）のクロスヘッド速度で測定された。フォーム立ち上がりに関して2つの直行する方向、平行及び垂直から測定された平均の引張強さは、それぞれ $24.64 \pm 2.35\text{ psi}$ であった。破断時伸びは約 $215 \pm 12\%$ であった。

#### 【0142】

フォームの圧縮強さは、 $50\text{ mm} \times 50\text{ mm} \times 25\text{ mm}$ の大きさの試験片を用いて測定された。試験はINSTRONユニバーサル試験装置モデル1122を使用して、 $10\text{ mm / 分}$ （ $0.4\text{ インチ / 分}$ ）のクロスヘッド速度で測定された。 $50\%$ における圧縮強さは約 $12 \pm 3\text{ psi}$ であった。試料を22時間40分における $50\%$ の圧縮に付し、応力を開放した後の永久圧縮は $2\%$ であった。

#### 【0143】

フォームの引裂抵抗強さはおよそ $152\text{ mm} \times 25\text{ mm} \times 12.7\text{ mm}$ の大きさの試験片を用いて測定された。各試験片の片面に $40\text{ mm}$ の切り目がつけられた。引裂強さはINSTRONユニバーサル試験装置モデル1122を使用して、 $500\text{ mm / 分}$ （ $19.6\text{ インチ / 分}$ ）のクロスヘッド速度で測定された。引裂強さは約 $2.9 \pm 0.11\text{ b / inch}$ であることが決定された。

#### 【0144】

孔構造及びその相互連結性（inter-connectivity）は、液体押出孔測定器（Liquid Extrusion Porosimeter）（Porous Materials社（ニューヨーク州、イサカ）により製造された）により測定される。この試験において直径 $25.4\text{ mm}$ の試料の孔が、 $19\text{ ダイン / cm}$ の表面張力を有する湿潤性流動体で満たされ、試験片の下に $27\text{ ミクロン}$ の直径孔の膜が置かれた試料チャンバーに入れられる。湿らされた試料の上のチャンバー空間中の空気の圧力は、液体が試料の孔から押し出されるように、ゆっくり増加される。低い表面張力流動体の場合、接触角はゼロであると解釈され、試験試料の孔が、加圧下、空にされるとき、試験試料の孔を自然に満たす湿潤性液体は、膜の孔もまた自然に満たすのであるが、ここでより大きい孔はより低い圧力で空になり、より小さい孔はより高い圧力で空になる。押し出された液体は膜を通過して、その体積が測定される。一つの孔から液体を押し出すのに必要とされる差圧 $p$ は、その直径 $D$ 、液体の表面張力 $\gamma$ 、及び接触角 $\theta$ と、関係 $p = 4 \cos \theta / D$ により関連する。ガス圧は孔直径を与え、押し出された液体の体積は孔体積又は低い表面張力液体にアクセス可能な侵入体積を与える。繰り返しながら、試料の下の膜なしで、かつ類似の圧力-フロー法を用いる液体フロー（この場合水）の測定は、液体の浸透性を与える。フォームの液体の侵入体積は $4\text{ cc / gm}$ であり、フォームを通しての水の浸透性は $1\text{ リットル / 分 / psi / cm}^2$ である。

#### 【0145】

次の網目状化手順において、フォームの塊が加圧室に入れられ、該室の扉が閉められ、気密シールが維持された。圧力が下げられて、フォームの中のほとんど全部の空気が除かれた。酸素ガスに対する燃焼比の水素ガスが、すべての試料に浸透するのに十分な時間の間、該室に充填された。該室のガスは次にスパークプラグにより点火された。点火はフォームのセル構造内のガスを爆発させた。この爆発はフォームのセル窓の多くを吹き飛ばし、そうすることにより網目状エラストマーマトリックス構造を創りだした。

#### 【0146】

10

20

30

40

50

引張試験はフォームの立ち上がりの方向に平行及び垂直の両方に切り取られた試料について行われた。それぞれ約12.5mmの厚さ、約25.4mmの幅、及び約140mmの長さのダンベル形状の引張試験片が、フォームのブロックから切り取られた。引張特性（破断時強さ及び伸び）がINSTRONユニバーサル試験装置モデル1122を使用して、500mm/分（19.6インチ/分）のクロスヘッド速度で測定された。フォーム立ち上がりに関して2つの直行する方向から測定された平均の引張強さは、それぞれ23.5psiであった。破断時伸びは約194%であった。

## 【0147】

網目状化の後フォームの圧縮強さは、50mm×50mm×25mmの大きさの試験片を用いて測定された。試験はINSTRONユニバーサル試験装置モデル1122を使用して、10mm/分（0.4インチ/分）のクロスヘッド速度で測定された。50%における圧縮強さは約6.5psiであった。

## 【0148】

孔構造及びその相互連結性は、液体押出孔測定器により測定される。網目状フォームの液体侵入体積は28cc/gmであり、フォームを通しての水の浸透性は413リットル/分/psi/cm<sup>2</sup>である。結果は非網目状化フォームに比較された網目状化フォームの相互連結性及び連続孔構造を示す。

## 【0149】

実施例3 - 架橋されたポリウレタンマトリックスの製造

## 【0150】

芳香族イソシアネートRUBINATE 9258 (Huntsman製)がイソシアネート成分として用いられた。RUBINATE 9258は、25において液状であり、4,4'-MDI及び2,4'-MDIを含み、かつ約2.33のイソシアネート官能性を有する。ジオール、即ち約2,000ドルトンの分子量を有するポリ(1,6-ヘキサンカーボネート)ジオール(POLY-CD CD220, Arch Chemicals製)がポリオール成分として使用され、25において固体であった。蒸留水が、発泡剤として用いられた。発泡触媒は3級アミンのトリエチレンジアミン(ジプロピレングリコール中33%; Air Products製のDABCO 33LV)であった。シリコーンをベースとする界面活性剤が使用された(Goldschmidt製のTEGOSTAB BF 2370)。セルオープナーが使用された(ORTEGOLO 501, Goldschmidt製)。粘度変性剤プロピレンカーボネートSigma-Aldrich製)が、粘度を下げるために存在した。使用された成分の割合は以下の表に与えられる。

## 【0151】

## 【表3】

表 3

成分	重量部
ポリオール成分	100
粘度変性剤	5.80
界面活性剤	0.66
セルオープナー	1.00
イソシアネート成分	47.25
イソシアネートインデックス	1.00
蒸留水	2.38
発泡触媒	0.53

## 【0152】

ポリオール成分は空気循環式オープン中で70において液化され、その100gがポリエチレンのカップに秤り入れられた。粘度を低下させるために5.8gの粘度変性剤がボ

10

20

30

40

50

リオール成分に添加され、成分は、ドリルミキサーの混合シャフトで 3 1 0 0 r p m において、15 秒間混合されて、混合物 - 1 を形成した。0 . 6 6 g の界面活性剤が混合物 - 1 に添加され、成分は、上述されたようにさらに 15 秒間混合され、混合物 - 2 を形成した。その後、1 . 0 0 g のセルオーブナーが混合物 - 2 に添加され、成分は 15 秒間以上、上述されたように混合されて、混合物 - 3 を形成した。4 7 . 2 5 g のイソシアネート成分が混合物 - 3 に添加され、成分は 6 0 ± 1 0 秒間混合されて、系 A を形成した。

#### 【 0 1 5 3 】

2 . 3 8 g の蒸留水が、小さなカップの中で、小さなガラスの棒を 6 0 秒間用いることにより 0 . 5 3 g の発泡触媒と混合されて、系 B を形成した。

#### 【 0 1 5 4 】

系 B は、系 A にこぼれを回避しながら素早く注がれた。成分は上述されたように、ドリルミキサーで 10 秒間以上激しく混合され、内部がアルミニウムで覆われた 2 2 . 9 c m × 2 0 . 3 c m × 1 2 . 7 c m ( 9 インチ × 8 インチ × 5 インチ ) の厚紙の箱に注がれた。発泡プロフィールは以下の通りである：10 秒の混合時間、17 秒のクリーム時間、及び 8 5 秒の立ち上がり時間。

#### 【 0 1 5 5 】

発泡の開始、即ち系 A 及び B が混合されたときから 2 分後、フォームは約 5 5 分～約 6 5 分間の硬化のために 1 0 0 ~ 1 0 5 に維持されたオープンに入れられた。次にフォームはオープンから取り出され、約 2 5 において 15 分間冷却された。外皮が帶鋸を用いて各面から除去された。その後、フォームの各面に手の圧力が施与されて、セル窓を空けた。フォームは、空気循環オープンに戻され、1 0 0 ~ 1 0 5 においてさらに 4 時間、後硬化された。

#### 【 0 1 5 6 】

光学顕微鏡で観察されたフォームの孔の平均孔直径は、2 7 5 μ m より大きかった。

#### 【 0 1 5 7 】

以下の発泡試験は A S T M D 3 5 7 4 に従って行われた。嵩密度は 5 0 m m × 5 0 m m × 2 5 m m の寸法の試験片を用いて測定された。密度は試料の重量を試験片の体積により除することにより計算された；2 . 8 1 1 b / f t <sup>3</sup> ( 0 0 4 5 0 g / c c ) の密度の値が得られた。

#### 【 0 1 5 8 】

引張試験はフォームの立ち上がりの方向に平行及び垂直の両方に切り取られた試料について行われた。ダンベル形状の引張試験片がフォームのブロックから切り取られた。各試験片は約 1 2 . 5 m m の厚さ、約 2 5 . 4 m m の幅、及び約 1 4 0 m m の長さであった；各試験片のゲージ長さは 3 5 m m であり、各試験片のゲージ幅は 6 . 5 m m であった。引張特性（破断時強さ及び伸び）が I N S T R O N ユニバーサル試験装置モデル 1 1 2 2 を使用して、5 0 0 m m / 分 ( 1 9 . 6 インチ / 分 ) のクロスヘッド速度で測定された。フォームの立ち上がりの方向に垂直な平均引張強さは、2 9 . 3 p s i ( 2 0 , 6 3 0 k g / m <sup>2</sup> ) であると決定された。フォームの立ち上がりの方向に垂直な破断時伸びは、2 6 6 % であることが決定された。

#### 【 0 1 5 9 】

上記物質を通る液体流の測定値が、液体浸透性装置または液体パーミエーター ( Porous Materials, Inc.、ニューヨーク州イサカ ) を使用して以下の方法で測定される。フォーム試料は、厚さ 8 . 5 m m であり、水で満たされた液体パーミエーターの底の穴に置かれた金属プレートの中央における直径 6 . 5 m m の穴を覆う。その後、試料から液体が押出されるように、試料の上の空気圧がゆっくり上げられ、フォームを通しての水の浸透性が 0 . 1 1 L / 分 / p s i / c m <sup>2</sup> であると決定された。

#### 【 0 1 6 0 】

実施例 4 - 架橋されたポリウレタンフォームの網目状化

#### 【 0 1 6 1 】

実施例 3 において記載されたフォームの網目状化は以下の手順により行われた。約 1 5 . 50

25 cm × 15 . 25 cm × 7 . 6 cm ( 6 インチ × 6 インチ × 3 インチ ) の大きさのフォームの塊が加圧室に入れられ、該室の扉が閉められ、周囲の大気の気密シールが維持された。室内の圧力が、少なくとも 2 分間の排気により約 100 ミリトールより下まで下げられて、フォームの中のほとんど全部の空気が除かれた。燃焼を支持するために十分な比で存在する水素及び酸素ガスの混合物が、少なくとも約 3 分間以上に渡って該室へ投入された。室のガスは次にスパークプラグにより点火された。点火はフォームのセル構造内のガスを爆発させた。爆発は、フォームのセル窓の多くを少なくとも部分的に除去し、そうすることにより網目状化されたエラストマーマトリックス構造を形成すると考えられる。

#### 【 0 1 6 2 】

光学顕微鏡観察から決定された網目状エラストマーマトリックスの平均孔直径は、約 27 10  
5 μm より大きかった。この実施例（本明細書に示されていない）の網目状エラストマーマトリックスの走査電子顕微鏡のイメージは、その中の孔の伝達及び相互接続性を示した。

#### 【 0 1 6 3 】

網目状フォームの密度は実施例 3 において上述されたように測定された。2 . 8 3 1 b /  
f t<sup>3</sup> ( 0 . 0 4 5 3 g / c c ) の網目状化後の密度が得られた。

#### 【 0 1 6 4 】

引張試験は、実施例 3 において上述されたように網目状フォーム試料について行われた。フォームの立ち上がりの方向に垂直な、平均の網目状化後の引張強さは、約 26 . 4 p s i ( 18 , 560 k g / m<sup>2</sup> ) として測定された。フォームの立ち上がりの方向に平行な、網目状化後の破断時伸びは約 250 % であることが測定された。フォームの立ち上がりの方向に平行な、平均の網目状化後の引張強さは約 43 . 3 p s i ( 30 , 470 k g / m<sup>2</sup> ) として測定された。フォームの立ち上がりの方向に平行な、網目状化後の破断時伸びは約 270 % であることが測定された。

#### 【 0 1 6 5 】

圧縮試験が、50 mm × 50 mm × 25 mm の大きさの試験片を使用して行われた。試験は、INSTRON ユニバーサル試験器具モデル 1122 を使用して 10 mm / 分 ( 0 . 4 インチ / 分 ) のクロスヘッド速度で行われた。発泡の立ち上がりの方向に平行および垂直の方向での 50 % 圧縮での網目状化後圧縮強度は、それぞれ、1 . 5 3 p s i ( 1 , 0 80 k g / m<sup>2</sup> ) および 0 . 9 5 p s i ( 669 k g / m<sup>2</sup> ) であると決定された。発泡の立ち上がりの方向に平行および垂直の方向での 75 % 圧縮での網目状化後圧縮強度は、それぞれ、3 . 5 3 p s i ( 2 , 485 k g / m<sup>2</sup> ) および 2 . 0 2 p s i ( 1 , 420 k g / m<sup>2</sup> ) であると決定された。網目状サンプルを 25 30  
で 22 時間 50 % 圧縮に付し、次いで圧縮応力を解放した後に測定されるところの、発泡が生じた方向に平行の方向での網目状化後永久圧縮歪は約 4 . 5 % であると決定された。

#### 【 0 1 6 6 】

網目状フォームの弾力的回復が、1 インチ ( 25 . 4 mm ) 直径および 0 . 75 インチ ( 19 mm ) 長さの円筒状フォームをその長さ方向での 75 % 単軸圧縮に 10 または 30 分間付しそして最初の長さの 90 % ( 「 t - 90 % 」 ) および 95 % ( 「 t - 95 % 」 ) への回復に必要な時間を測定することにより測定された。10 分後での最初の長さの回復割合 ( % ) ( 「 r - 10 」 ) も測定された。発泡が生じた方向に平行なおよび垂直な長さ方向をもって個々のサンプルを切断しそして試験した。2 つの試験の平均から得られた結果を下記表に示す。

#### 【 0 1 6 7 】

10

20

30

40

【表4】

表 4

圧縮時間(分)	試験サンプルの方向	t-90% (秒)	t-95% (秒)	r-10 (%)
10	平行	6	11	100
10	垂直	6	23	100
30	平行	9	36	99
30	垂直	11	52	99

10

【0168】

対照的に、網目状化がほとんどなし～なしの比較のフォームは、典型的には、10分の圧縮後、約60～90秒より長いt-90時間を有する。

【0169】

上記物質を通る液体流の測定値が、液体浸透性装置または液体パーミエーター（Porous Materials, Inc.、ニューヨーク州イサカ）を使用して以下の方法で測定された。フォームサンプルは、厚さ7.0～7.7mmであり、水で満たされた液体パーミエーターの底部に置かれた金属板の中央の直径8.2mmの穴を覆った。重力下でサンプルから水を押出させ、フォームを通る水の浸透性がフォームの立ち上がりの方向で180リットル/分/psig/cm<sup>2</sup>であり、発泡の立ち上がりに垂直の方向で160リットル/分/psig/cm<sup>2</sup>であると決定された。

20

【0170】

実施例5 架橋された網目状ポリウレタンマトリックスの製造

【0171】

架橋されたポリウレタンマトリックスが、実施例3に記載されたものと類似の出発物質及び以下の方法を用いて製造された。グリセロールが、追加の出発物質として使用された。使用された成分の割合は、以下の表に示される：

30

【0172】

【表5】

表 5

成分	重量部
ポリCD <sup>商標</sup> CD220(g)	100
プロピレンカーボネート(g)	5.80
Tegostab BF-2370 (g)	1.50
Ortegol 501 (g)	1.00
Rubinate 9258 (g)	49.29
蒸留水)(g)	1.80
Dabco 33 LV (g)	0.50
グリセリン(g)	2.46

40

【0173】

反応プロフィールは以下の通りである。

【0174】

反応時間	10
クリーム時間	27
立ち上がり時間	120

## 【0175】

フォームの平均孔直径は、光学顕微鏡観察から決定されるとき、約225 μmであった。

## 【0176】

下記の発泡試験をASTM D3574に従って行った。バルク密度を、50mm × 50mm × 25mmの寸法の試験片を使用して測定した。密度は、サンプルの重量を試験片の体積で除することにより計算された。3.651b/ft<sup>3</sup>(0.060g/cc)の密度値が得られた。10

## 【0177】

発泡の立ち上がりの方向に平行に切断されたサンプルに関して引張試験を行った。フォーム塊からダンベル形状の引張試験片を切り取った。各試験片は、厚さ約12.5mm、幅約25.4mmおよび長さ約140mmであった。各試験片のゲージ長さは35mmであり、各試験片のゲージ幅は6.5mmであった。引張特性(引張強度および破断時の伸び)を、INSTRONユニバーサル試験器具モデル1122を使用してクロスヘッド速度を500mm/分(19.6インチ/分)として測定した。発泡が生じた方向に垂直方向での平均引張強度は37.8psi(26,500kg/m<sup>2</sup>)であると決定された。発泡の立ち上がり方向に垂直方向での破断時の伸びは141%であると決定された。20

## 【0178】

上述のフォームの網目状化を、下記手順によって行った。約15.25cm × 15.25cm × 7.6cm(6インチ × 6インチ × 3インチ)の大きさの1塊のフォームを加圧室に置き、加圧室の扉を閉め、周囲の環境に対する気密シールを維持した。少なくとも約2分間排気することにより加圧室内の圧力を約100ミリトルより下に下げて、フォーム中の空気の実質的に全てを除去した。燃焼を支持するのに十分な割合で存在する水素および酸素ガスの混合物を少なくとも約3分間にわたって加圧室中に充填した。加圧室中の気体を次いで点火栓によって発火させた。点火がフォーム内の気体混合物を爆発させた。爆発は、隣接する孔の間のセルウォールの多くを少なくとも部分的に除去し、それによって網目状エラストマーマトリックス構造を形成したと考えられた。30

## 【0179】

この実施例の網目状エラストマーマトリックスの走査電子顕微鏡写真画像(図示しない)は、例えばその中の孔の連絡および相互連結性を示した。

## 【0180】

網目状フォームの密度が、上記したように決定され、4.001b/ft<sup>3</sup>(0.0656g/cc)の値が得られた。

## 【0181】

引張試験が、上記したように、網目状フォームサンプルに対して行われ、発泡の立ち上がり方向に垂直の平均の網目状化後引張強度は、約35.3psi(24,680kg/m<sup>2</sup>)と決定された。発泡の立ち上がり方向に垂直の網目状化後の破断時の伸びは約125%であると決定された。40

## 【0182】

圧縮試験が、50mm × 50mm × 25mmの大きさの試験片を使用して行われた。試験は、INSTRONユニバーサル試験器具モデル1122を使用してクロスヘッド速度を10mm/分(0.4インチ/分)として行われた。発泡の立ち上がり方向に垂直の方向での50%及び75%圧縮歪での網目状化後圧縮強度は、それぞれ、3.83psi(2,680kg/m<sup>2</sup>)および9.33psi(6,530kg/m<sup>2</sup>)であると決定された。50

## 【0183】

実施例6 - ウサギモデルにおける試験

## 【0184】

本発明に従うデバイスの実施例、即ち実施例3～5に合致して製造された網目状化ポリカーボネートの円筒状足場、「ARDXインプラント」と呼ばれる、が変性椎間円板疾患のウサギモデルにおける輪修復に使用された。このモデルは椎間円板を評価する標準的なモデルであると考えられている。例えば、H.S.An等著、「椎間円板の生物学的修復」、脊柱(Spine), 2003年8月1日、第28巻、(15 Suppl.) ; D.G.Anderson等著、「正常及び変性椎間円板の比較遺伝子発現プロファイリング：ウサギ輪状裂傷(annular laceration)モードの分析」、脊柱、2002年7月15日第27巻、第12号、1291～96頁；及びM.W.Kroebel等著、「椎間円板変性を創出し、円板再生を刺激する治療戦略の効果を調査するための新規な生体内動物モデル」、脊柱、2002年12月1日；第27巻(第23号)、2684～90頁を参照されたい。<sup>10</sup> 4匹のメスのニュージーランドウサギが実験のために使用された。後外側アプローチ(posterior-lateral approach)による一般的な麻酔下、腰椎が露出された。次にL1～L5の椎間円板空間の輪が側面に沿って15番の外科用メスで切開されて、外傷を誘起した。輪状欠陥(annular defect)の3つがARDXインプラントで修復され、該ARDXは脊椎輪状欠陥の中へと入れられ、非再吸収性の縫合で固定された。<sup>20</sup> 第4の椎間円板空間は、対照として修復されないまま放置された。動物たちは4週目に犠牲にされ、脊柱の切片がH&E及びSO染色で、組織学のために処理された。結果における知見は、インプラントの優れた耐性及び非常に維持された椎間円板空間を示した。組織学は、円板空間の保存及び傷のついていない核を示した。

## 【0185】

ARDXインプラントは、図19の顕微鏡写真(No2 L45 SO染色100×)及び、図20の近接写真、該写真においてインプラント130は、輪134に隣接する核132と接している、に示されるように、良好な組織の内部成長で十分に一体化された。輪134は、今度は脊椎の端板(vertebral end plate)136に隣接している。<sup>30</sup> 図20に示された詳細において、新しい組織の成長138が見られることがある。インプラント130からの支柱又は突起140が見られることがある。対象サンプルと比較されたとき、マトリックス分泌の早い再生及び組織化されたコラーゲンファイバーが、円板空間を保存し、変性を阻止した。

## 【0186】

全体として、ARDXインプラントデバイスは、ウサギモデルにおける脊椎輪及び円板の修復及び再生を促進した。

## 【0187】

本発明の例示的実施態様が上に記載されたが、もちろん多くの、及び種々の変形が関連技術分野の当業者に明らかである、又は技術が進歩するにつれて明らかになるであろうことが理解されるべきである。そのような変形は、本発明の思想および範囲、又は本明細書に開示された発明の内であると考えられる。

【図面の簡単な説明】<sup>40</sup>

## 【0188】

【図1】健康な椎間円板の正面図である。

【図2】変性した椎間円板の正面図である。

【図3】変性した椎間円板の正面図である。

【図4】本発明に従う実質的に円筒状の部材の実施態様の部分的断面図である。

【図5】本発明に従う少なくとも部分的に円筒状の部材の実施態様の部分的断面図である。

【図6】本発明に従う、別の少なくとも部分的に円筒状の部材のさらなる実施態様の部分的断面図である。

【図7】図6に示された発明の実施態様の線7-7での断面図。<sup>50</sup>

【図8】輪の位置における本発明の別の実施態様の部分的断面図である。

【図9】図8に示された実施態様の変形の部分的断面図である。

【図10】放射状の突起を有する本発明の実施態様の側面図である。

【図11】図10の線11-11に沿った断面図である。

【図12】図10及び11に述べられた本発明の実施態様のデリバリーの断面図である。

【図13】図10及び11に述べられた本発明の実施態様のデリバリーの断面図である。

【図14】図10及び11に述べられた本発明の実施態様のデリバリーの断面図である。

【図15】実施例1に従って製造された物質の顕微鏡写真である。

【図16】実施例1に従って製造された物質の顕微鏡写真である。

【図17】実施例2に従って製造された物質の顕微鏡写真である。

【図18】実施例2に従って製造された物質の顕微鏡写真である。

【図19】設置後4週間の本発明の実施態様の顕微鏡写真である。

【図20】図19における顕微鏡写真の断面の詳細な図である。

【符号の説明】

【0189】

10 椎間円板

12 輪

14 核

16 背側の輪

18 腹側の輪

20 椎骨

23 亀裂

24 亀裂

26 外周の亀裂

28 背側の膨らみ

30 部分的に円筒状であるデバイス

32 円筒状部分

34 球状部分

36 実質的に平らな面

38 端

40 アンカー

42 シャフト

44 スポーク

46 組織固定部材

50 円筒状の部分

52 遠位末端

56 腔

64 部分的に円筒状の部材

66 円筒状の部材

70 末端に向かって伸びる突起

74 アンカー

76 クロス部材

78 突起

80 輪の組織

84 クロス部材

86 突起

92 アンカー

94 アンカー

96 キノコ形の遠位の先端部分

98 円筒状部分

10

20

30

40

50

- 1 0 2 突起  
1 0 4 管状部材  
1 0 6 遠位部分  
1 0 8 押し込み部材  
1 1 0 表面  
1 2 0 輪  
1 3 0 インプラント  
1 3 2 核  
1 3 4 輪  
1 3 6 脊椎の端板  
1 3 8 新しい組織  
1 4 0 突起

10

【図1】

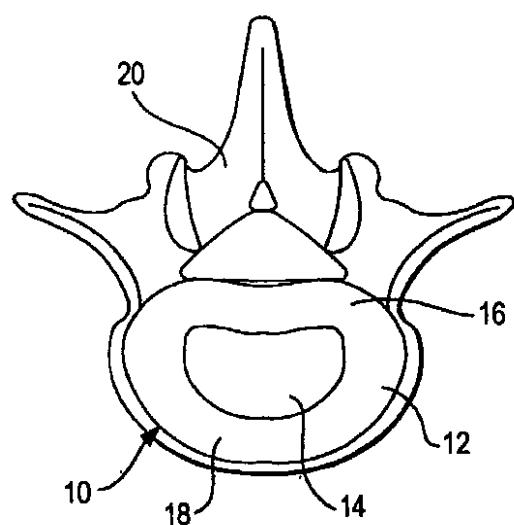


FIG. 1

【図2】

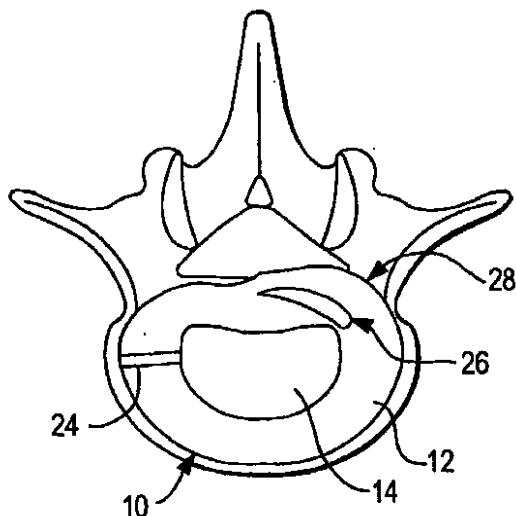


FIG. 2

【図3】

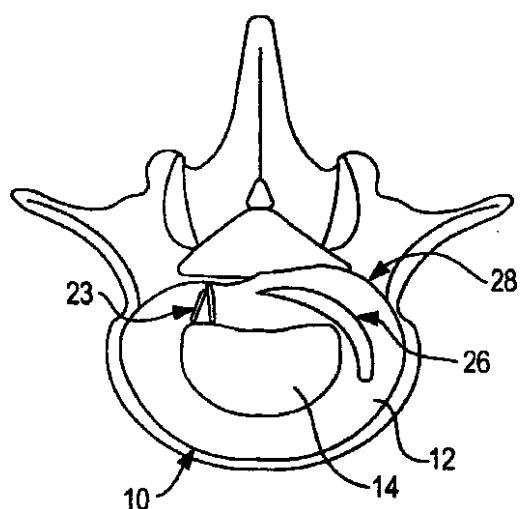


FIG. 3

【図4】

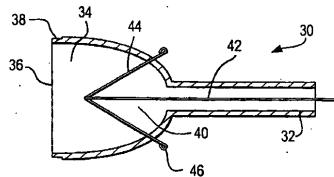


FIG. 4

【図5】

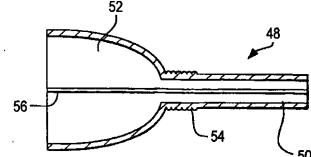


FIG. 5

【図6】

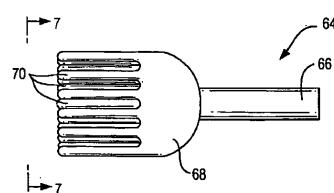


FIG. 6

【図7】

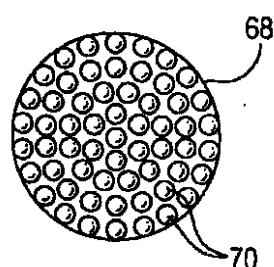


FIG. 7

【図9】

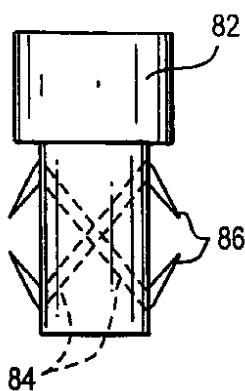


FIG. 9

【図8】

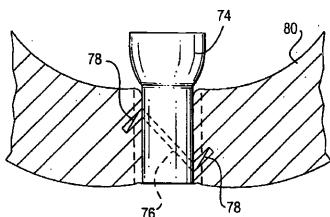


FIG. 8

【図 10】

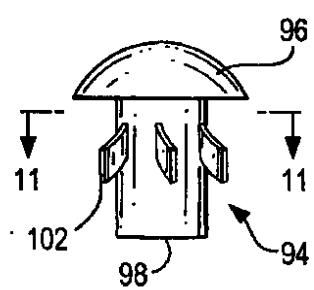


FIG. 10

【図 11】

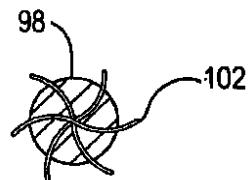


FIG. 11

【図 12】

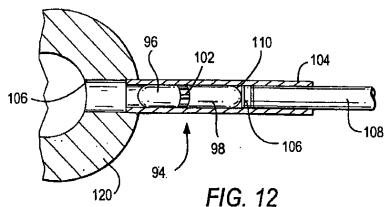


FIG. 12

【図 13】

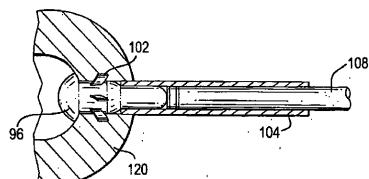


FIG. 13

【図 14】

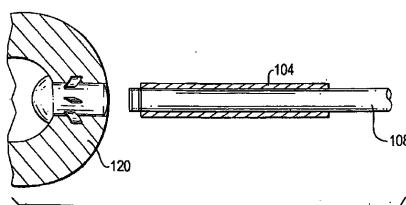


FIG. 14

【図 15】

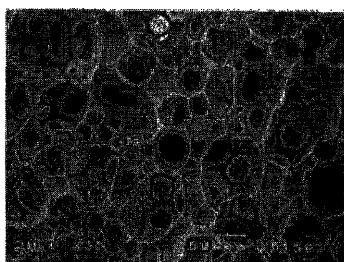


FIG. 15

【図 17】

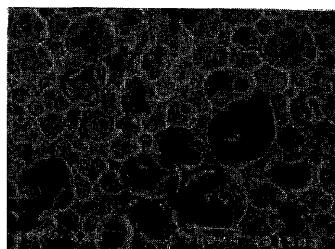


FIG. 17

【図 16】

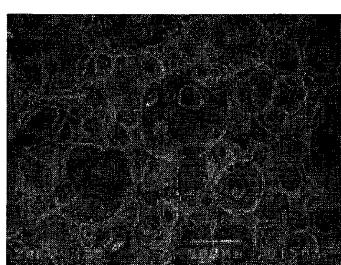


FIG. 16

【図 18】

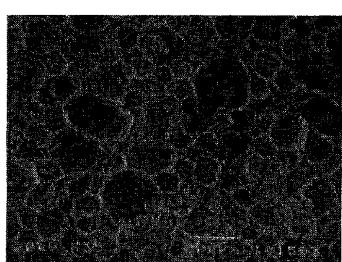


FIG. 18

【図19】

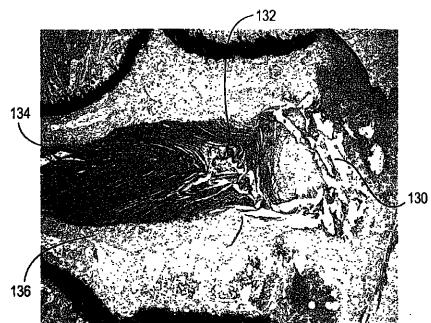


FIG. 19

【図20】



FIG. 20

## 【国際調査報告】

60700500026



INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/43455									
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: A61F 2/44( 2007.01)											
USPC: 623/17.16 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 623/17.16											
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)											
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 0174582 A1 (HYDROPHILIX LLC) 11 October 2001 (11.10.2001), page 30, lines 4-9, figure 19.</td> <td style="padding: 2px;">1-3</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2003/0074075 A1 (THOMAS et al) 17 April 2003 (17.04.2003), paragraph 0075, figure 16.</td> <td style="padding: 2px;">4-34</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 0174582 A1 (HYDROPHILIX LLC) 11 October 2001 (11.10.2001), page 30, lines 4-9, figure 19.	1-3	Y	US 2003/0074075 A1 (THOMAS et al) 17 April 2003 (17.04.2003), paragraph 0075, figure 16.	4-34
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	WO 0174582 A1 (HYDROPHILIX LLC) 11 October 2001 (11.10.2001), page 30, lines 4-9, figure 19.	1-3									
Y	US 2003/0074075 A1 (THOMAS et al) 17 April 2003 (17.04.2003), paragraph 0075, figure 16.	4-34									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> 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											
Date of the actual completion of the international search 26 October 2006 (26.10.2006)		Date of mailing of the international search report 16 DEC 2006									
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. (571) 273-3201		Authorized officer Thomas C. Barrett Telephone No. 571 272-3700									

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

27.7.2007

---

フロントページの続き

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

F ターム(参考) 4C081 AB04 BB07 CA181 CA191 CA201 CA211 CA221 CA271 CD082 CD112  
CD122 CD172 DA13

专利名称(译)	脊髓环状缺损和环形成核再生		
公开(公告)号	<a href="#">JP2007531557A</a>	公开(公告)日	2007-11-08
申请号	JP2006547415	申请日	2004-12-23
申请(专利权)人(译)	生物菜单螺旋公司		
[标]发明人	フリードマンクレイグディー ダッタアリンダム		
发明人	フリードマン,クレイグ,ディー. ダッタ,アリンダム		
IPC分类号	A61L27/00 A61B17/70		
CPC分类号	A61F2/442 A61B17/70 A61F2/0095 A61F2002/30062 A61F2002/30064 A61F2002/30072 A61F2002/3008 A61F2002/30579 A61F2002/30677 A61F2002/3092 A61F2002/4435 A61F2002/4445 A61F2002/4677 A61F2210/0004 A61F2250/0098 A61F2310/00365 A61F2310/0097 A61F2310/00976		
FI分类号	A61L27/00.F		
F-TERM分类号	4C081/AB04 4C081/BB07 4C081/CA181 4C081/CA191 4C081/CA201 4C081/CA211 4C081/CA221 4C081/CA271 4C081/CD082 4C081/CD112 4C081/CD122 4C081/CD172 4C081/DA13		
代理人(译)	松井光夫		
优先权	10/746563 2003-12-24 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

## 摘要(译)

本发明涉及脊柱环状缺损的修复。该装置是一种生物抗性，弹性可压缩材料，用于缓解脊柱/脊柱中的结缔组织缺陷，用于缓解脊髓环状核组织缺陷和脊髓成核再生包括包含该组合物的支架。该装置包括至少一个部分圆柱形构件。(图10)

