



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년06월28일
(11) 등록번호 10-1279723
(24) 등록일자 2013년06월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 31/04 (2006.01) A61L 31/06 (2006.01)
A61L 27/14 (2006.01) A61L 27/58 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7006609
(22) 출원일자(국제) 2008년08월27일
심사청구일자 2010년03월26일
(85) 번역문제출일자 2010년03월26일
(65) 공개번호 10-2010-0061703
(43) 공개일자 2010년06월08일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2008/003797
(87) 국제공개번호 WO 2009/081280
국제공개일자 2009년07월02일
(30) 우선권주장
60/966,782 2007년08월27일 미국(US)
60/966,861 2007년08월29일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020000023724 A*
US20030185874 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
마스트 바이오서저리 아게
스위스 취리히 체하-8002 클라리텐슈트라쎄 25
(72) 발명자
블뤼허, 루카스
독일 82547 오이라스부르크 오버호프 1
테스마, 외르크
독일 93040 레겐스부르크 로임 24.0.81 유니페르
지태즈슈트라쎄 31 레르슈톨 파마쥬티쎄 테히놀로
기 유니페르지태트 레겐부르크
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 15 항

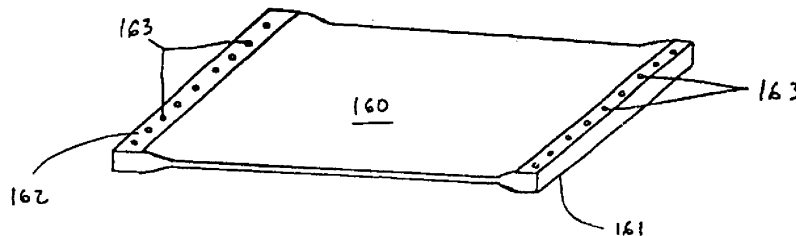
심사관 : 노은주

(54) 발명의 명칭 **치유 동안 반흔 조직을 감소시키기 위한 재흡수가능한 장벽 미세막**

(57) 요약

본원에서는 재흡수가능한 락티드 중합체 미세막을 개시한다. 상기 미세막은, 부정적인 잠재적 부작용을 감소시키기 위해서 시간의 경과에 따라 비교적 서서히 신체에 흡수되도록 설계된 재흡수가능한 폴리락티드 중합체로 구성된다. 상기 막은 매우 얇은 두께, 예를 들어 약 0.010 mm 내지 약 0.300 mm의 두께를 갖도록 형성된다. 상기 막은 상대적으로 높은 점도 특성을 갖는 폴리락티드 중합체로부터 압출될 수 있고, 상대적으로 두꺼운 부분을 갖도록 예비성형될 수 있으며, 멸균 패키지에 보관될 수 있다.

대표도 - 도2f



(72) 발명자

라인데스, 토마스

독일 93040 레겐스부르크 로임 24.0.81 유니페르지
테크슈트라쎄 31 레르슈틀 파마쥬티쎄 테히놀로지
유니페르지태트 레겐부르크

도이취, 카이

스위스 취리히 체하-8002 클라리텐슈트라쎄 25

특허청구의 범위

청구항 1

제1의 평활한 면 및 제2의 평활한 면을 갖고 상기 제1의 평활한 면과 제2의 평활한 면 사이에 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층을 포함하는, 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 평평한 막을 포함하는 시스템이며,

여기서 상기 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층은,

균일한 조성을 갖고, 제1의 평활한 면과 제2의 평활한 면 사이에서 측정된 두께가 0.01 mm 내지 0.300 mm이고, 비-다공성이고, 치유할 수술 후 부위와 인접한 주변 조직 사이에서 임의의 반흔 조직 형성을 감소 또는 제거하기에 충분할 만큼 상대적으로 연장된 기간 동안 치유할 수술 후 부위와 인접한 주변 조직 사이에 평활한 표면의 장벽을 유지할 수 있고, 락티드 및 글리콜리드 중 1종 이상의 제1 소수성 블록, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)의 제2 친수성 블록, 및 제1 소수성 블록과 동일하거나 상이한, 락티드 및 글리콜리드 중 1종 이상의 제3 소수성 블록을 포함하는 삼중 블록 공중합체를 포함하고, 사슬연장되지 않고 가교되지도 않는 것인,

치유할 수술 후 부위와 인접한 주변 조직 사이에서 시스템이 형성되기 직전에는 이식 전 형상을 갖고, 치유할 수술 후 부위에서의 생체 내 수술 후에, 치유할 수술 후 부위와 인접한 주변 조직 사이에서 수술 후 반흔 조직의 형성을 감소 또는 예방하기 위한, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 삼중 블록 공중합체가 폴리에틸렌 글리콜 블록을 하나만 포함하는 것인, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 두께가 2000 미크론 미만인 다른 막을 추가로 포함하는, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 4

제1항에 있어서, 제3 소수성 블록이 제1 소수성 블록과 동일한 것인, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 5

제4항에 있어서, 두께가 2000 미크론 미만이고 투과성인 다른 막을 추가로 포함하는, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서, 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층이 그것의 가장자리를 따라 배치된 복수개의 구멍을 포함하는 것인, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 7

제6항에 있어서, 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층이 그것의 가장자리로부터 떨어진 곳에는 어떠한 구멍도 포함하지 않는 것인, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 8

제7항에 있어서, 가장자리가 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층 둘레로 연장되어 있는 것인, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 9

제7항에 있어서, 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층의 말단 주변부에 슬릿이 형성되어 있어서 가장자리가 상기 슬릿을 따라 연장되어 있는 것인, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 10

제6항에 있어서, 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층이 가장자리로부터 떨어져 배치된 복수개의 구멍을 추가로 포함하며, 여기서 말단 주변부 근처 각각의 구멍은 제1 직경을 갖고, 중심부 근처 각각의 구멍은 제2 직경을 갖고, 제1 직경은 제2 직경보다 큰 것인, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 11

제1항에 있어서, 두께가 100 미크론 또는 200 미크론인 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 12

제1항에 있어서, 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층이 유체 투과성이 아닌 것인, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 13

제1항에 있어서, 재흡수가능한 중합체 기재 물질의 단일 층이 세포 이동에 영향을 주기 위한 주화성 물질, 세포 이동에 영향을 주기 위한 억제 물질, 세포 증식에 영향을 주기 위한 유사분열 촉진성 성장 인자, 세포 분화에 영향을 주기 위한 성장 인자 및 신혈관형성을 촉진하는 인자 중 적어도 1개로 함침된 것인,

평균 패키지에 밀봉된 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 14

제1항에 있어서, 두께가 2000 미크론 미만이고 투과성인 다른 막을 추가로 포함하는, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 15

제5항 또는 제14항에 있어서, 다른 막이 가교(bridging) 막이거나, 유체 투과성이거나, 세포 투과성이거나, 혈관 투과성이거나, 이들 중 하나 이상의 조합을 가지며, 그 두께가 500 미크론 내지 2000 미크론인, 재흡수가능한 미세막 시스템.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 그 내용이 온전하게 본원에 참조로서 명백히 포함되는, 2007년 8월 27일에 출원된 미국 가출원 제 60/966,782호 (대리인 정리번호 MB8039PR) 및 2007년 8월 29일에 출원된 미국 가출원 제60/966,861호 (대리인 정리번호 MB8039PR2)의 이점을 청구한다. 본 출원은 그 내용이 온전하게 본원에 참조로서 명백히 포함되는, 2003년 3월 10일에 발명의 명칭 "치유 동안 반흔 조직을 감쇠시키기 위한 재흡수가능한 장벽 미세막"으로 출원된 미국 출원 제10/385,399호 (대리인 정리번호 MA9496CON) (현재 미국 특허 제6,673,362호)에 관한 것이다.

[0003] 본 출원은 또한 2003년 7월 31일에 출원된 미국 출원 제10/631,980호 (대리인 정리번호 MA9604P), 2005년 8월 12일에 출원된 미국 출원 제11/203,660호 (대리인 정리번호 MB9828P) 및 2002년 7월 26일에 출원된 미국 출원 제10/019,797호 (대리인 정리번호 MB9962P)에 관한 것이다. 상기 출원들은 통상적으로 양도되었으며, 그들 모두의 전체 내용은 온전하게 본원에 참조로서 명백히 포함된다.

[0004] 발명의 분야

[0005] 본 발명은 일반적으로 재흡수가능한 막 및 상기 막의 사용 방법, 및 이들의 의료용 이식물로서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0006] 수술적 복구 또는 염증 질환과 관련된 주요한 임상적 문제는 질환 또는 수술 후 치유 과정의 초기 단계 동안 발생하는 유착이다. 유착은 섬유질 반흔 조직의 형성에 의해 야기되는 비정상적인 조직 연결의 형성을 포함하는 상태이다. 이러한 연결은, 예를 들어 신체 기능을 손상시키고, 불임증을 유발하며, 장 및 위장관의 다른 부분을 폐쇄시키고 (예를 들어, 장 폐쇄), 전반적인 불편감, 예를 들어 골반 동통을 유발할 수 있다. 상기 상태는 일부 경우에 생명을 위협할 수 있다. 유착의 가장 흔한 형태는 수술적 개입의 결과로 발생하지만, 유착은 골반 염증 질환, 기계적 손상, 방사선 치료 및 외부 물질의 존재와 같은 다른 과정 또는 사건의 결과로 발생할 수도 있다.

[0007] 수술 후 유착을 방지하기 위해 다양한 시도가 행해져 왔다. 예를 들어, 장막 표면의 부가성장을 최소화하기 위해, 복강 세척, 헤파린화 용액, 전-응고물질의 사용, 현미경 또는 복강경수술 기술의 사용과 같은 수술 기술의 변형, 수술 장갑으로부터의 활석 제거, 더 작은 봉합사의 사용 및 물리적 장벽 (막, 겔 또는 용액)의 사용이 모두 시도되어 왔다. 불행히도, 이들 방법은 제한적으로만 성공을 거두었다. 또한, 조직 부가성장을 제한하기 위해 고안된 막 및 복강내 점성 용액과 같은 다양한 형태의 장벽 물질 또한 제한적으로만 성공하였다. 이러한 장벽 물질에는 셀룰로오스 장벽, 폴리테트라플루오로에틸렌 물질 및 텍스트란 용액이 포함될 수 있다.

[0008] 도카후라(Tokahura) 등의 미국 특허 제5,795,584호에는 유착 방지용 또는 반흔 조직 감소용 필름 또는 막이 개시되어 있고, 콘(Cohn) 등의 미국 특허 제6,136,333호에는 유사한 구조물들이 개시되어 있다. 도카후라 등의 특허에서는, 생체흡수성 중합체를 적합한 카르보네이트와 공중합시킨 다음, 필름과 같은 비-다공성 단일 층 유착 장벽으로 형성시킨다. 콘 등의 특허에서는, 우레탄 화학을 사용함으로써 유착의 방지 또는 감소를 위한 중합체성 히드로겔을 가고 없이 형성시킨다. 이들 특허는 모두 수술적 유착 장벽으로 사용하기 위한 특정 구조물을 생성하는 비교적 복잡한 화학 제조법 및/또는 반응을 포함하고 있었다. 유착의 형성을 최소화하거나 방지하는 데 도움이 되는 개선된 막에 대한 요구가 계속되고 있다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 다양한 수술 상황에서, 예를 들어 조직 유착을 억제, 지연 또는 방지하고 반흔 형성을 감소시키기 위해 사용될 수 있는 개선된 재흡수가능한 미세막을 제공한다. 또한, 본 발명의 공중합체는 비교적 간단한 화학 반응 및/또는 제조법의 제공을 용이하게 할 수 있고/거나, 다른 폴리(에스테르), 예를 들어 모(mother) 폴리(에스테르)에 비해 강화되거나 좀 더 제어가능한 기계적 강도 및/또는 가속화되고 좀 더 제어가능한 분해 중 하나 이상의 제공을 용이하게 할 수 있다.

[0010] 본 발명의 한 특징에 따르면, 실질적으로 균일한 조성의 이중 블록 공중합체를 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 이것으로 이루어진 재흡수가능한 미세막이 제공된다. 본원에 구체화된 바와 같이, 이중 블록 공중합체는 폴리락티드 및/또는 폴리글리콜리드 (예를 들어, 폴리 락트산 (PLA), 폴리 글리콜산 (PGA) 또는 폴리 락토글리콜산 (PLGA))를 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 이것으로 이루어질 수 있는 제1 블록, 및 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG)을 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 이것으로 이루어

어질 수 있는 제2 블록을 포함할 수 있다. PLA/PGA 블록으로 지칭되는 제1 블록은 바람직하게는 소수성 및 생분해성 PLA/PGA 블록을 포함할 수 있고, PEG 블록으로 지칭되는 제2 블록은 바람직하게는 친수성 PEG 블록을 포함할 수 있다.

[0011] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 폴리락티드 및/또는 폴리글리콜리드 (예를 들어, PLA, PGA 또는 PLGA)를 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 이것으로 이루어질 수 있는 제1 블록, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG)을 포함하거나 이것으로 이루어질 수 있는 제2 블록, 및 폴리락티드 및/또는 폴리글리콜리드 (예를 들어, PLA, PGA 또는 PLGA)를 포함하거나 이것으로 이루어질 수 있는 제3 블록을 포함할 수 있는 실질적으로 균일한 조성의 삼중 블록 공중합체를 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 이것으로 이루어진 재흡수 가능한 미세막이 제공된다. 각각 PLA/PGA 블록으로 지칭되는 제1 및 제3 블록은 바람직하게는 소수성 및 생분해성 PLA/PGA 블록을 포함할 수 있고, PEG 블록으로 지칭되는 제2 블록은 바람직하게는 친수성 PEG 블록을 포함할 수 있다.

[0012] 제1 PLA/PGA 블록 및 제2 PEG 블록은 함께 PLA/PGA-PEG 공중합체를 형성할 수 있고, 제3 PLA/PGA 블록의 첨가는 3부분으로 이루어진 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA 공중합체를 형성시킬 수 있다. 상기 PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체 막은, 제한 없이, 압출에 의해 형성될 수 있고, 예를 들어 초기의 상대적인 고점도 (고점도 특성)를 보유하도록 제조될 수 있다. 초기 고점도 특성은 압출 과정 동안, 예를 들어 막의 파괴 또는 파열의 발생을, 예를 들어 감소시킴으로써 막의 확실한 형성을 촉진할 수 있다. 가공 및 멸균 후, 중합체를 포함하는 막의 점도는 전형적으로 저하될 수 있다. 본 발명의 다른 측면에 따르면, 예를 들어 압출 과정 동안 PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체 물질의 강도를 증가시키기 위해, 다른 점도 특성 (예를 들어, 상대적 고점도 특성)이 사용될 수 있다. 변형된 실시양태에서는, 초기 점도 특성이 상대적으로 높지 않을 수도 있다. 압출 과정은 편향된 분자 배향을 갖는 막을 제공할 수 있다.

[0013] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 막은 제1의 실질적으로 평활한 표면 및 제2의 실질적으로 평활한 표면을 갖고, 비-다공성이며, 제1의 실질적으로 평활한 표면과 제2의 실질적으로 평활한 표면 사이에서 측정된 두께가 약 0.01 mm 내지 약 0.300 mm이다. 상기 막은 적어도 막의 가장자리의 세그먼트를 형성할 수 있는 적어도 하나의 상대적으로 두꺼운 부분을 포함할 수 있다. 따라서, 막은 변동하는 횡단면 두께를 보유할 수 있다.

[0014] 본원에서 장치 및 방법은 문법적인 유동성을 위해 기능적인 설명으로 기재되었거나 기재될 것이지만, 특허청구 범위는 명백하게 그렇다고 지시되지 않는 한, "수단" 또는 "단계" 제한의 구성에 의해 어떠한 방식으로든 제한되는 것으로 해석되어서는 안 되며, 등가물의 범원칙 하의 청구항 언어의 의미 및 등가물의 완전한 범위와 일치되는 것으로 명백하게 이해되어야 한다.

[0015] 본원에 기재된 임의의 특징 또는 특징들의 조합은, 임의의 이러한 조합에 포함되는 특징들이 맥락, 본 명세서 및 당업자의 지식으로부터 자명한 바와 같이 상호 불일치하지 않는 한 본 발명의 범위 내에 포함된다. 또한, 임의의 특징 또는 특징들의 조합은 본 발명의 임의의 실시양태로부터 특정적으로 배제될 수도 있다. 본 발명을 요약할 목적으로, 본 발명의 특정 측면, 이점 및 신규 특징을 기재한다. 물론, 이러한 모든 측면, 이점 및 특징이 반드시 본 발명의 임의의 특정한 수행으로 구체화될 필요는 없음을 이해하여야 한다. 본 발명의 추가 이점 및 측면은 하기 상세한 설명 및 특허청구범위로부터 분명하다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1a는 PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체의 분자 배향이 1개의 축을 따라 편향되어 있는 미세막을 도시한 것이고;

도 1b는 PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체의 분자 배향이 2개의 축을 따라 편향되어 있는 미세막을 도시한 것이고;

도 2a는 두꺼운 부분을 갖는 미세막을 도시한 것이고;

도 2b는 막의 가장자리의 세그먼트를 형성하는 두꺼운 부분을 갖는 미세막을 도시한 것이고;

도 2c는 막의 가장자리를 형성하는 두꺼운 부분을 갖는 미세막을 도시한 것이고;

도 2d 및 2e는 막 상에 1개 초과 두꺼운 부분을 갖는 막을 도시한 것이고;

도 2f는 구멍이 있는 두꺼운 부분을 갖는 막을 도시한 것이고;

도 3a는 척추의 후궁 (판)의 일부를 수술에 의해 제거하는 척추궁절개술 처치를 도시한 것이고;

도 3b는 도 3a의 확대도이고;

도 3c는 본 발명의 제1 예비형성 실시양태에 따른, 척추의 출구 신경근에 적용하기 위한 미세막을 도시한 것이고;

도 4는 본 발명의 제2 예비형성 실시양태에 따른, 척추의 2개의 출구 신경근에 적용하기 위한 미세막을 도시한 것이고;

도 5는 본 발명의 제3 예비형성 실시양태에 따른, 척추의 4개의 출구 신경근에 적용하기 위한 미세막을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 이제 그 예가 첨부한 도면에 예시되어 있는 본 발명의 현재 바람직한 실시양태를 상세하게 참조할 것이다. 가능하다면, 동일하거나 유사한 부분을 지칭하기 위해 도면 및 명세서에서 동일하거나 유사한 참조 번호가 사용된다. 도면은 단순화된 형태이고 정확한 비례로 제도된 것은 아님에 주의하여야 한다. 본원의 개시내용과 관련하여, 단지 편의 및 명료의 목적으로, 상부, 하부, 좌측, 우측, 위쪽, 아래쪽, ~ 상에, ~ 위에, ~ 아래에, ~ 밑에, 뒤 및 앞과 같은 방향을 나타내는 용어가 첨부한 도면에 대하여 사용된다. 이러한 방향을 나타내는 용어는 특허청구범위에서 명백하게 그렇다고 지시되지 않는 한 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0018] 본원의 개시내용은 예시된 특정 실시양태를 참조하고 있지만, 이들 실시양태는 예로서 제시된 것이지 제한으로서 제시된 것은 아님을 이해하여야 한다. 본 개시내용의 의도는, 예시적인 실시양태에 대해 논의하면서, 첨부된 특허청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 취지 및 범위에 속할 수 있는 것과 같은 상기 실시양태의 모든 변형, 대안 및 등가물을 하기 상세한 설명에 포함시키고자 하는 것이다.

[0019] 본 발명의 장벽 막은 다양한 생분해성 물질, 예컨대 재흡수가능한 중합체로 구성될 수 있다. 한 실시양태에 따르면, 본 발명의 장벽 막을 형성하기 위해 사용될 수 있는 비-제한적 중합체에는 이중 블록 공중합체가 포함된다. 본원에 구체화된 바와 같이, 이중 블록 공중합체는 폴리락티드 및/또는 폴리글리콜리드 (예를 들어, 폴리락트산 (PLA), 폴리 글리콜산 (PGA) 또는 폴리 락토글리콜산 (PLGA))를 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 이것으로 이루어질 수 있는 제1 블록, 및 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG)을 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 이것으로 이루어질 수 있는 제2 블록을 포함할 수 있다. PLA/PGA 블록으로 지칭되는 제1 블록은 바람직하게는 소수성 및 생분해성 PLA/PGA 블록을 포함할 수 있고, PEG (폴리에틸렌 글리콜) 블록으로 지칭되는 제2 블록은 바람직하게는 친수성 PEG 블록을 포함할 수 있다.

[0020] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 폴리락티드 및/또는 폴리글리콜리드 (예를 들어, PLA, PGA 또는 PLGA)를 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 이것으로 이루어질 수 있는 제1 블록, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG)을 포함하거나 이것으로 이루어질 수 있는 제2 블록, 및 폴리락티드 및/또는 폴리글리콜리드 (예를 들어, PLA, PGA 또는 PLGA)를 포함하거나 이것으로 이루어질 수 있는 제3 블록을 포함할 수 있는 실질적으로 균일한 조성의 삼중 블록 공중합체를 포함하거나, 이것으로 본질적으로 이루어지거나, 이것으로 이루어진 재흡수 가능한 미세막이 제공된다. 각각 PLA/PGA 블록으로 지칭되는 제1 및 제3 블록은 바람직하게는 소수성 및 생분해성 PLA/PGA 블록을 포함할 수 있고, PEG 블록으로 지칭되는 제2 블록은 바람직하게는 친수성 PEG 블록을 포함할 수 있다.

[0021] 제1 PLA/PGA 블록 및 제2 PEG 블록은 함께 PLA/PGA-PEG 공중합체를 형성할 수 있고, 제3 PLA/PGA 블록의 첨가는 3부분으로 이루어진 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA 공중합체를 형성시킬 수 있다. 상기 PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체 막은, 제한 없이, 압출에 의해 형성될 수 있고, 발명의 특정한 (모두는 아님) 수행 및 측면에 따르면, 예를 들어 초기의 상대적인 고점도 (고점도 특성)를 보유하도록 제조될 수 있다. 초기 고점도 특성은 일부 경우에 압출 과정 동안, 예를 들어 막의 파괴 또는 파열의 발생을, 예를 들어 감쇠시킴으로써 막의 확실한 형성을 촉진할 수 있다. 가공 및 멸균 후, 중합체를 포함하는 막의 점도는 전형적으로 저하될 수 있다. 본 발명의 다른 측면에 따르면, 다른 점도 특성 (예를 들어, 상대적 고점도 특성) 및/또는 다른 점도 특성이 사용될 수 있다. 이들 사용 중 일부는, 예를 들어 압출 과정 동안 PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체 물질의 강도를 증가시키기 위해 제공될 수 있다. 압출 과정은 편향된 분자 배향을 갖는 막을 제공할 수 있다.

[0022] 현재 바람직한 실시양태에서, 미세막은, 예를 들어 당업계에 공지된 것과 같은 압출 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 압출 절차는 유리하게는 막의 효율적인 생성을 제공할 수 있다. 또한, 이러한 압출 기술에 의해 제조된 막은 막에 용매 포집물이 존재하지 않는 상태로 될 수 있고, 게다가 예를 들어 1개 이상의 축을 따라 예정된 분자 편향을 비롯한 분자 편향을 갖도록 제공될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서는, 막을 제조하는 데 1축 압출이 사용될 수 있다. 변형된 실시양태에서는, 막의 제조하기 위해 2축 압출 절차가 수행될 수 있다.

[0023] 따라서, 이중 블록 PLA/PGA-PEG 공중합체 및/또는 삼중 블록 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA 공중합체의 조성물을 압출시켜 본 발명에 따른 막을 형성할 수 있다. 특정 실시양태에서, PLA/PGA-PEG 공중합체는 하기 중합체:

[0024] 1. 폴리(L-락티드-코-PEG),

[0025] 2. 폴리(L-락티드-코-DL-락티드-코-PEG), 및

[0026] 3. 폴리(L-락티드-코-글리콜리드-코-PEG)

[0027] 중 1개 이상의 형태를 취할 수 있고, PLA/PGA-PEG-PLA/PGA 공중합체는 하기 중합체:

[0028] 4. 폴리(L-락티드-코-PEG-코-L-락티드),

[0029] 5. 폴리(L-락티드-코-PEG-코-L-락티드-코-DL-락티드),

[0030] 6. 폴리(L-락티드-코-PEG-코-L-락티드-코-글리콜리드),

[0031] 7. 폴리(L-락티드-코-DL-락티드-코-PEG-코-L-락티드-코-DL-락티드),

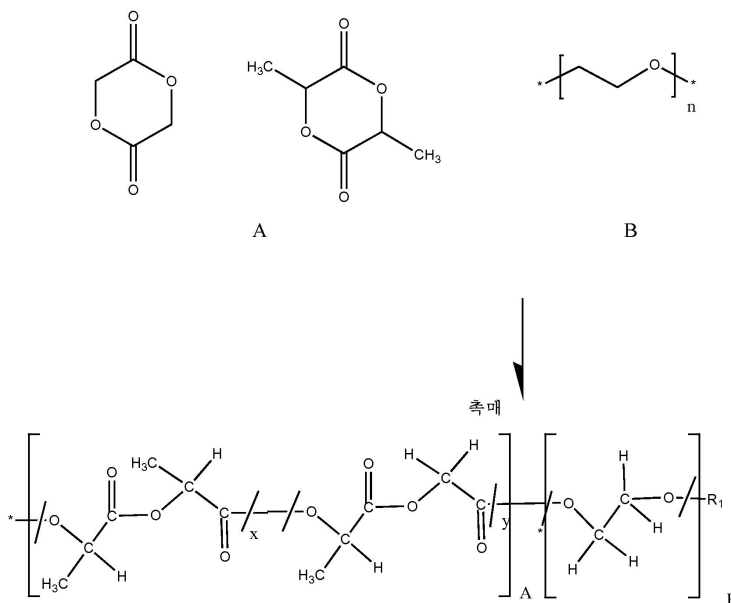
[0032] 8. 폴리(L-락티드-코-DL-락티드-코-PEG-코-L-락티드-코-글리콜리드), 및

[0033] 9. 폴리(L-락티드-코-글리콜리드-코-PEG-코-L-락티드-코-글리콜리드)

[0034] 중 1개 이상의 형태를 취할 수 있다.

[0035] 이러한 중합체는 본 발명의 조성물로 제형화하여 본 발명의 막으로 압출시키기 위해, 새롭게 합성할 수도 있고, 제한 없이, 독일의 비링거 잉겔하임 카게(Boehringer Ingelheim KG)로부터 구입할 수도 있다.

[0036] 본원에 사용된 예시적인 화학적 구조, 및 합성 및 명명법은 하기와 같다.



[0037]

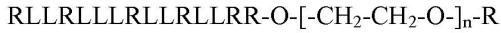
[0038] 직전의 도식은 2개의 상이한 단량체인 글리콜산 및 락트산의 시클릭 1,4-디옥산-2,5-디온의 랜덤 개환 공중합으로부터 예시적인 블록 중합체 A를 형성하는 것을 보여준다. 통상적인 축매에는 주석(II) 2-에틸헥사노에이트, 주석(II) 알콕시드 또는 알루미늄 이소프로폭시드가 포함된다. 생성된 블록 A는 글리콜레이트 및 락테이트 단량체의 락테이트-코-폴리 글리콜레이트 중합체로의 랜덤 공중합을 포함한다.

[0039] PLGA는 물의 존재 하에서 그것의 에스테르 연결의 가수분해에 의해 분해된다. PLGA의 분해에 필요한 시간은 생

성에 사용된 단량체의 비와 관련이 있는 것으로 나타나 있다: 글리콜리드 단위의 함량이 높을수록, 분해에 필요한 시간이 감소된다. 상기 법칙에 대한 예외는 보다 빠른 분해 (약 2개월)를 나타내는 단량체 비가 50:50인 공중합체이다. 또한, (유리 카르복실산에 반대되는 것으로서) 에스테르로 말단-캡핑된 중합체는 보다 긴 분해 반감기를 드러낸다. PLGA는 체내에서 가수분해되어 단량체 락트산 및 글리콜산을 생성하기 때문에 생분해성 중합체로서 성공적이었다. 정상적인 생리학적 조건 하에서 이들 2개의 단량체는 다양한 체내 대사 경로의 부산물이다. 신체는 2개의 단량체를 효과적으로 다루기 때문에, 약물 전달 또는 생체물질 적용에 대해 PLGA를 사용하는 것과 관련하여 매우 최소한의 전신 독성이 존재한다.

[0040] 반응식 B는 다시 촉매의 작용에 의해, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 단위가 PLGA를 갖는 블록 공중합체로 혼입되는 것을 보여준다. PEG는 또한 낮은 전신 독성을 갖고, 현재 다양한 의학 및 제약학적 작용제에서 사용된다.

[0041] 생성된 블록 공중합체는 하기와 같이 도식적으로 나타낼 수 있다.



A B

[0042]

[0043] 명명법:

[0044] 상업적으로 입수되는 PLGA:PEG 블록 공중합체에는 비링거 잉겔하임으로부터의 레소머(RESOMER)® PEG 제품이 포함된다. 특히 바람직한 (그러나 비-배타적인) 제품은 레소머® PEG 샘플 MD 타입 *LRP d 70 5 5*이며, 여기서 LR은 레소머 머리글자 LR (A-블록)을 의미하고, P는 PEG (B-블록)를 의미하고, 70은 A-블록 내의 몰비를 의미하고, 첫 번째 5는 PEG의 중량 백분율을 의미하고, 두 번째 5는 1000으로 나눈 PEG의 분자량을 의미한다.

[0045] PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체의 전형적인 예는 하기와 같다: 조절 방출용 (CR)에 대해, 중합체는 통상적으로 약 5% 내지 약 15%의 PEG를 함유할 것이다. 의료 기기 (MD)에 대해, 중합체는 통상적으로 약 5% 미만의 PEG를 함유할 것이다. 조절 방출용에 대해, A 블록은 예를 들어 D,L-락티드-코-글리콜리드 (RG)를 함유할 수 있다. 의료 기기에 대해, A 블록은 예를 들어 L 락티드 (L), L-락티드-코-D,L-락티드 (LR) 또는 L 락티드-코-글리콜리드 (LG)를 함유할 수 있다.

[0046] 본 발명의 한 측면에 따르면, 막은 특정 범위의 점도 특성을 갖는다. 본원에 사용된 바와 같은 "점도 특성"은 용매 100 밀리리터당 그램 단위의 중합체 농도에 대한 상대적 점도의 자연 로그 비로 표현되는 중합체 희석 용액 점도의 점도 측정값이다. 점도 특성은 당업자에 의해, 당업계에서 통상적으로 사용되는 바와 같은 주어진 온도에서의 용액의 고유 점도로 이해될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 막은 압출 기술에 의해 형성되었음을 가리키는 분자 편향, 및 상대적 고점도 특성을 갖는다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 막은 상대적으로 높지 않은 점도, 예컨대 중간 범위의 점도 특성 또는 상대적 저점도 특성과 결합된 분자 편향을 가질 수 있다.

[0047] 본 발명의 한 측면에 따르면, 약 5 g/dL 초과와 압출 전 점도 특성을 갖는 공중합체 조성물은 압출되어 본 발명의 상대적으로 얇은 막 (예를 들어, 약 0.01 mm 내지 약 0.300 mm)을 형성할 수 있음이 발견되었다. 본 발명의 다른 측면에 따르면, 예를 들어 압출 과정 동안 공중합체 조성물 물질의 충분한 강도를 확보하거나 강도를 증가시키기 위해, 4 g/dL 이상과 같은 다른 상대적 고점도 특성이 사용될 수 있다. 변형된 실시양태에서, 초기의 상대적 저점도는 약 0.7 내지 약 0.95 dl/g 범위일 수 있다.

[0048] PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체의 초기 (즉, 압출 전) 고점도 특성은 압출 과정 동안, 예를 들어 막의 약화, 파괴 또는 파열의 발생을 감소시킴으로써 막의 확실하고 재현가능한 형성을 촉진할 수 있다. 가공 및 멸균 후, 초기의 높은 값인 막의 점도 특성은 저하되지만, 막의 초기의 상대적 고점도 특성은 일부 수행에서는 확실하게 재현가능한 압출물을 밀리미터의 단편 정도의 두께로 감소시키는 것을 촉진하는 데 유리하게 기여하거나 도움이 될 수 있다. 예를 들어, 초기 (압출 전) 점도 특성을 갖는 PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체는 압출되어 두께가 약 0.02 mm인 막을 형성할 수 있음이 발견되었다. 멸균 기술의 사용은 상기 물질의 점도 특성을 유의하게 변화시키지는 않을 것이다. 한 실시양태에서는, 에틸렌 옥시드가 막 ("미세막"을 포함할 수 있음)을 멸균하기 위한 작용제로 사용된다. 에틸렌 옥시드는 미세막 점도 특성의 실질적인 감소를 야기하지 않음으로써, 멸균을 위한 이러한 작용제(들) (및/또는 멸균 동안 점도 특성에 대해 전자빔 사용과 유사하고/거나 그보다 덜한 극적 효과를 갖는 다른 작용제(들))의 사용에 따라, 멸균 후 점도 특성이 멸균 전 점도 특성과 대략 동일하게 유지될 수 있거나, 예를 들어 약 5% 내지 약 15% 만큼 감소될 수 있

거나, 예를 들어 약 20% 내지 약 50% 만큼 감소될 수 있는 것으로 생각된다. 전자빔 멸균과 같은 다른 멸균 기술이 사용된 실시양태에서는, 결과적인 점도 특성이 약 1.25 g/dL 내지 약 1.75 g/dL 만큼 감소될 수 있다. 전자빔 멸균과 같은 기술이 사용된 다른 실시양태 수행에서, 압출된 막은 약 1 g/dL 초과와 점도 특성을 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 막은 약 2 g/dL 초과와 점도 특성을 갖는다. 또한, 다른 비-등가적 변형 수행은 약 1 g/dL 미만 또는 약 0.9 g/dL 미만 또는 약 0.7 g/dL 미만 또는 심지어 약 0.5 g/dL 미만인 멸균 후 점도 특성을 포함할 수 있다.

[0049] 본 발명의 한 측면에 따르면, PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체의 분자 배향은 편향될 수 있다. 앞서 논의된 압출 과정이 이러한 편향된 분자 배향을 제공할 수 있다. 편향된 분자 배향은 적합한 과정, 예컨대 적합한 압출 과정이 본원에 개시된 막의 제조에 사용될 수 있도록 예정될 수 있다. 한 실시양태에서, 막의 중합체 쇠는 도 1a에 나타낸 바와 같이 실질적으로 1개의 축 상에 정렬된다. 예를 들어, 상기 실시양태에서, 중합체 쇠 또는 중합체 쇠의 세그먼트의 약 65% 초과, 바람직하게는 약 80% 초과는 미세막 (100)의 축 (101) 상에 정렬된다.

[0050] 한 실시양태에서, 중합체 쇠는 실질적으로 2개의 축 상에 정렬된다. 도 1b는 중합체가 정렬되어 있는 제1 축 (103) 및 제2 축 (104)를 갖는 막 (102)을 나타낸다. 이러한 실시양태에서, 중합체 쇠 또는 중합체 쇠의 세그먼트의 약 50% 초과, 바람직하게는 약 90% 초과는 실질적으로 2개 중 1개의 축 상에 정렬된다. 한 실시양태에서, 정렬된 중합체는 제1 축 (103)과 제2 축 (104) 사이에 실질적으로 동등하게 할당된다. 또 다른 실시양태에서, 정렬된 중합체는 하나의 축에 다른 축보다 더 많이 놓여진다. 예를 들어, 정렬된 중합체는 제2 축 (104)보다 제1 축 (103)을 따라 더 많이 정렬될 수 있다. 예를 들어, 중합체는 제1 축 상에는 약 45% 정렬되고 제2 축 상에는 약 55% 정렬될 수 있다. 한 실시양태에서, 축들은 80도 미만의 각 (106)을 형성한다. 바람직하게는, 축들은 약 45도 미만, 더 바람직하게는 30도 미만, 보다 더 바람직하게는 20도 미만의 각 (106)을 형성한다.

[0051] PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체의 분자 배향은 막에 다양한 물리적 특징을 부여할 수 있다. 예를 들어, 막에 그것의 유리 전이 온도에 도달하기에 충분한 열 처리를 가한 경우, 편향된 분자 배향을 갖는 막은 축에 대해 실질적으로 수직인 방향으로 수축될 수 있다. 도 1a에 나타낸 바와 같이, 편향된 분자 배향을 갖는 막 (100)에 열 처리를 가한 경우, 수축의 방향 (105)은 축 (101)에 대해 실질적으로 수직일 수 있다. 또한, 편향된 분자 배향은 막의 가열 시에 수축의 방향을 제어하거나 선택적으로 제어하는 것을 허용할 수 있다. 이는 막의 이식에 특정한 형상 및 크기가 요구되는 상황에서 유리할 수 있다.

[0052] 한 실시양태에서는, 압출 과정 동안 막을 제1 두께를 갖는 압출 헤드 또는 오리피스를 통해 산출시키고, 이어서 막이 제2 두께까지 감소하도록 신장시키는데, 여기서 제1 두께는 제2 두께보다 두껍다. 제1 두께는 제2 두께보다 2배, 더 바람직하게는 제2 두께보다 5배, 보다 더 바람직하게는 제2 두께보다 10배 더 두꺼울 수 있다. 따라서, 가공되고 멸균된 막을 이어서 그것의 유리 전이 온도 (예를 들어, 약 40 내지 60 섭씨도 범위일 수 있고, 한 예에서는 약 45 섭씨도의 값을 가질 수 있고, 또 다른 예에서는 약 55 섭씨도의 값을 가질 수 있음)에 도달시킨 경우, 그것의 두께는 제1 두께로 다시 되돌아갈 것이거나 되돌아갈 수 있다.

[0053] 한 실시양태에서, 본 발명의 막은 열 처리를 가한 경우에 모든 방향으로 균일하게 수축하지 않는다. 바람직하게는, 본 발명의 막은 그것의 유리 전이 온도에 도달한 경우, 실질적으로 분자 배향 축 또는 축들에 대해 수직인 방향으로 수축하고, 실질적으로 분자 배향 축에 대해 평행인 방향으로 수축하지 않는다. 예를 들어, 본 발명의 막은 분자 배향 축 또는 축들에 대해 수직인 방향으로 약 5% 내지 약 30% 수축할 수 있고, 분자 배향 축에 대해 평행인 방향으로 약 1% 내지 약 5% 수축할 수 있다. 한 예에서, 가공되고 멸균된 막을 이어서 그것의 유리 전이 온도에 도달시킨 경우, 그것은 정렬 축 (예를 들어, 101) 또는 축들 (예를 들어, 103, 104)에 대해 실질적으로 수직인 방향으로, 그것이 초기 압출 과정에서 신장된 양에 대략적으로 비례하는 양으로 수축할 것이다. 이전에 구체화된 바와 같이, 정렬 축 또는 축들에 대해 수직인 방향으로의 수축은 막의 두께가 제2 두께로부터 제1 두께로 되돌아갈 때까지 지속될 것이다.

[0054] 본 발명의 막은 적어도 1개의 실질적으로 평활한 표면을 가질 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 막은 2개의 (반대되는) 실질적으로 평활한 표면을 갖는다. 반대되는 표면 사이에서 측정된 본 발명의 막의 두께는 약 0.01 mm 내지 약 0.3 mm, 더 바람직하게는 약 0.01 mm 내지 약 0.1 mm일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 막의 두께는 약 0.015 mm 내지 약 0.025 mm이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 막의 두께는 약 0.02 mm이다.

[0055] 본 발명의 막은 2개의 실질적으로 평활한 표면 중 적어도 1개로부터 돌출된 적어도 1개의 두꺼운 부분을 추가로

포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 적어도 1개의 두꺼운 부분은 2개의 실질적으로 평활한 표면 모두로부터 돌출되어 있다. 다시 말해서, 막은 상이한 두께를 갖는 다수의 영역 또는 부분을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 막은 제1 두께를 갖는 제1 부분, 및 제2 두께를 갖는 제2 부분을 포함하며, 여기서 제1 두께는 제2 두께보다 두껍다. 제1 부분은 막의 가장자리로부터 떨어져 위치할 수 있거나, 막의 가장자리에 위치할 수 있다. 또한, 제1 부분의 길이는 막의 길이 또는 폭보다 길지 않다. 특정 실시양태에서, 상기 길이는 막의 길이 및 폭 둘 다보다 짧다.

[0056] 압출 장치의 산출 오리피스는 막의 횡단면에 상응하는 모양을 가질 수 있다. 예를 들어, 막의 2개의 반대되는 가장자리에 상대적으로 두꺼운 부분을 갖는 막을 생성시키기 위해서, 압출 장치의 산출 오리피스는 폭 및 높이를 갖는 일반적으로 직사각형인 모양을 포함할 수 있으며, 여기서 상기 모양은 산출 오리피스의 반대되는 가장자리 사이의 구역에서보다 산출 오리피스의 2개의 반대되는 가장자리에서 더 높은 산출 오리피스의 높이에 의해 변형된다. 이러한 형상에서, 산출 오리피스의 폭을 가로지르는 높이의 프로파일은 미세막의 폭을 가로지르는 두께의 프로파일에 대략적으로 상응한다. 다른 실시양태에서, 예를 들어 반대되는 가장자리에 두꺼운 부분을 갖는 미세막은 직사각형 산출 오리피스를 갖는 압출을 사용하여 생성시킬 수 있다. 다른 실시양태에서, 두꺼운 부분(들)은 단독으로 또는 예를 들어 앞서 논의된 압출 과정과 조합하여 수행될 수 있는 수단, 예컨대 기계 가공에 의해 형성될 수 있다. 예를 들어 막 분자 정렬의 약 80% 이상이 한 방향인 1축 분자 정렬을 생성시킬 수 있는 상기 과정에 더하여, 2축 분자 배향을 갖는 막은, 예를 들어 원형 산출 오리피스를 통해 산출된 판 모양의 미세막에 가압된 공기를 불어 넣는 원형 산출 오리피스를 사용하여 생성시킬 수 있다.

[0057] 바람직하게는, 두꺼운 부분은 막에 부착 기능을 제공하는 데 효과적이다. 변형된 실시양태에서, 두꺼운 부분은 막의 적어도 일부에 강성을 제공하는 데 효과적일 수 있다. 한 실시양태에서, 각각의 두꺼운 부분의 길이는 막의 길이 이하이고, 폭은 약 0.5 mm 내지 약 25 mm이고 (한 실시양태에서는 막의 폭보다 넓지 않음), 두께는 막의 두께보다 약 2 내지 약 10배 두껍다.

[0058] 예를 들어, 도 2a는 두꺼운 막 부분 (115)를 나타낸다. 상기 도면에서, 두꺼운 부분 (115)의 길이 (113)은 막의 길이 (112)와 동일하고, 두꺼운 부분의 폭 (111)은 막의 폭 (114)보다 짧고, 두꺼운 부분의 두께 (116)은 막의 두께 (117)의 약 3배이다. 본원의 개시내용에 비추어, 두꺼운 부분 (115)는 제1 두께를 갖는 제1 부분에 상응하고, 도시된 막의 나머지 부분 (112)는 제1 두께보다 얇은 제2 두께를 갖는 제2 부분에 상응한다.

[0059] 한 실시양태에서, 두꺼운 부분의 길이는 막의 길이보다 짧다. 예를 들어, 도 2b는 두꺼운 부분 (121)을 포함하는 막 (120)을 나타낸다. 두꺼운 부분의 길이 (122)는 막의 길이 (123)보다 짧다. 두꺼운 부분의 길이 (122)는 또한 막의 폭 (123)보다 짧다. 한 실시양태에서, 두꺼운 부분은 막의 가장자리의 세그먼트를 형성할 수도 있고 막의 전체 가장자리를 형성할 수도 있다. 예를 들어, 도 2b는 막의 가장자리 (124)의 세그먼트를 형성하는 두꺼운 부분을 나타낸다. 도 2c는 4개의 가장자리 (132)를 갖는 막 (130)을 나타내는데, 이들 중 1개는 두꺼운 부분 (131)에 의해 형성된 것이다. 한 실시양태에서, 막은 1개 초과 두꺼운 부분을 포함한다. 예를 들어, 도 2d는 제1 가장자리 (143)의 세그먼트를 형성하는 제1의 두꺼운 부분 (141), 및 제2 가장자리 (144)의 세그먼트를 형성하는 제2의 두꺼운 부분 (142)를 갖는 막 (140)을 나타낸다.

[0060] 바람직한 본 발명의 미세막은 실질적으로 균일한 조성의 PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체를 포함할 수 있다. PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체는, 예를 들어 압출의 결과로서 막 내에서 편향된 분자 배향을 가질 수 있다. 또한, 막은 제1 및 제2의 두꺼운 부분을 포함할 수 있고, 각각의 두꺼운 부분의 폭은 약 5 mm 내지 약 25 mm이고 두께는 약 0.070 mm이다. 미세막은 표면 사이에서 측정된 두께가 약 0.02 mm일 수 있다. 도 2e는 제1 가장자리 (153)를 형성하는 제1의 두꺼운 부분 (151), 및 제2 가장자리 (154)를 형성하는 제2의 두꺼운 부분 (152)를 갖는 막 (150)의 이러한 실시양태를 나타낸다. 다른 변형된 실시양태에서는, 추가의 두꺼운 부분이 막의 추가의 가장자리 또는 구역 (124)에 형성될 수도 있다. 예를 들어, 4개의 두꺼운 부분이 직사각형 막의 상응하는 4개의 가장자리에 형성될 수 있다.

[0061] 본 발명의 막은 막의 적어도 1개의 가장자리를 따라 배치된 복수개의 구멍을 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는, 이들 구멍은 막을 통해 연장되어 있다. 한 실시양태에서, 구멍을 갖는 가장자리는 적어도 1개의 두꺼운 부분에 의해 형성될 수 있다. 예를 들어, 도 2f는 제1의 두꺼운 부분 (161) 및 제2의 두꺼운 부분 (162)를 갖는 막 (160)을 나타낸다. 두꺼운 부분은 그것의 길이를 따라 구멍 (163)을 갖는다. 구멍은, 예를 들어 조직에 대한 미세막의 봉합을 용이하게 할 수 있다.

[0062] 부착의 주제와 관련하여, 근육 조직, 기타 연조직 또는 골과 같은 구조물에 미세막을 부착시키는 다양한 수단이 고려되며, 이들 수단은 구멍과 함께 또는 구멍 없이 사용될 수 있다. 그러나, 바람직한 실시양태에 따르면, 부

막 수단은 필수적인 것은 아니지만 미세막의 실제 두꺼운 부분 상에서 수행된다. 봉합사 외에, 예를 들어 연조직, 예컨대 예시적인 경우의 척추 주위근에 막을 부착하기 위해 스테이플이 사용될 수 있다. 또 다른 예로서, 막 및/또는 가교(bridging) 막 (이하에 기재됨)은 재흡수가능한 골 나사못 또는 압정을 사용하여, 예를 들어 경조직, 예컨대 예시적인 경우의 척추골에 확실하게 고정될 수 있다. 특정 경우에는 막 물질을 해부학적 간극구에 밀어 넣거나 접어 넣는 것이 어느 쪽이든지의 막의 위치를 고정시키는 데 충분할 수 있다. 섬유소 실란트와 같은 접착제, 또는 재흡수가능한 시아노아크릴레이트 접착제를 추가로 또는 대안적으로 이용하여, 하나 이상의 막을 단독으로 또는 상기 부착 수단과 조합하여 확실하게 고정시킬 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 상기 부착 프로토콜은 두꺼운 부분에 적용될 수 있다.

[0063] 막 상의 각각의 두꺼운 부분은, 예를 들어 약 0.5 mm 내지 약 25 mm의 폭을 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 두꺼운 부분은 약 5 내지 약 25 mm의 폭을 가질 수 있으며, 이는 봉합 목적에 유용할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 두꺼운 부분은 약 0.5 mm의 폭을 가질 수 있으며, 이는 이하에 기재되는 바와 같은 열 결합에 유용할 수 있다.

[0064] 본 발명의 한 측면에 따르면, 두꺼운 부분은 예시적인 경우의 척추 (30) 및 출구 신경근 (32) (도 3a)의 경질막을 포함할 수 있는 연조직과 같은 조직에, 예컨대 양극성 전기 소작 장치로 열 결합되거나, 초음파 접합되거나, 유사하게 직접 밀봉될 수 있다. 이러한 장치는 막을 두꺼운 부분 이외의 다양한 위치, 예컨대 두껍지 않은 가장자리 및 중간 지점에서, 적어도 막의 유리 전이 온도 이상, 바람직하게는 그것의 연화점 온도 이상으로 가열하는 데 사용될 수 있다. 상기 물질은 인접한 조직을 따라 2가지 성분이 그들의 계면에서 서로 결합하도록 가열된다. 또 다른 실시양태에서, 막의 두꺼운 부분 또는 다른 구역은 두 곳의 표적 부위, 예컨대 예시적인 경우의 두 곳의 척추 (20) 및 (22) (도 3a) 중 한 곳 또는 둘 다, 또는 예를 들어 근육 또는 다른 연조직에 열 결합되거나 직접 밀봉될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 미세막의 두꺼운 부분 또는 다른 구역은, 예를 들어 막이 구조물 둘레를 감싼 다음 그 자체에 열 접합되는 적용에서, 그 자체에 열 결합되거나 직접 밀봉될 수 있다. 또한, 막을 그 자체 또는 신체 조직에 열 밀봉하는 기술은 강화된 앵커링을 위한 또 다른 부착 방법과 조합될 수 있다. 예를 들어, 미세막 물질을 전기 소작 장치를 사용한 두 곳 이상의 열 밀봉 (예를 들어, 열 접합) 지점을 사용하여 적소에 일시적으로 부착시킬 수 있고, 이어서 봉합사, 스테이플 또는 접착제를 첨가하여 미세막을 적소에 확실하게 고정시킬 수 있다.

[0065] 본 발명의 미세막은 매우 평활하고 비-다공성인 실시양태에 따르면 다른 막보다 효과적일 수 있다. 예를 들어, 다공성의 부재는 조직의 상호작용을 허용하지 않는 장벽을 형성시키는 작용을 할 수 있다. 미세막의 예시적인 실시양태의 비-다공성 및 평활성은 조직 교란을 감소시키고/거나 조직 유도를 강화시키고/거나 반흔 형성을 최소화시킬 수 있다. 또한, 예시적인 미세막 실시양태의 평활하고 연속된 표면은 조직 (예를 들어, 경질막) 및/또는 다른 국소 조직의 (예를 들어, 구역을 가로지르는) 이동을 촉진하여, 예를 들어 반흔 조직의 형성을 유도할 수 있는 마찰성 연마 및 마모를 감소시킬 수 있다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비-다공성"은 일반적으로 방수성이며 바람직한 실시양태에 따르면 유체 투과성이 아닌 물질을 지칭한다. 그러나, 본 발명의 변형된 실시양태에서, 예를 들어 재흡수가능한 미세막 표면의 평활성을 실질적으로 붕괴시켜 조직의 반흔 형성을 야기하지는 않을 정도까지는 본 발명의 미세막에 미세세공 (즉, 유체 투과성이지만 세포 투과성은 아닌 것)이 존재할 수 있다. 특정한 적용을 위해 실질적으로 변형시킨 실시양태에서는, 세포 투과성이지만 혈관 투과성은 아닌 세공을 제조하여 사용할 수 있다.

[0067] 본 발명에 구체화된 바와 같이, 유리 전이 온도까지 가열하지 않아도 다수의 보다 얇은 막 두께가 충분히 나타날 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 막은 막의 포유동물 신체로의 초기 이식으로부터, 예를 들어 약 10 내지 20주 또는 약 20 내지 30주, 또는 다른 수행에 따르면 약 18개월 이하 또는 약 24개월 이하의 기간 내에 재흡수 (즉, 포유동물 신체에 의해 흡수)될 수 있다. 미세막은 안와 하벽 골절의 수술적 복구, 비중격 및 찢어진 고막 미세막의 수술적 복구, 골형성 촉진을 위한 보호용 집막, 해부학적 요도 구조물의 수술적 복구 및 요도 협착의 수술적 복구를 비롯한 다수의 수술적 적용, 두개골 융합 및 전완 골절에 대해 완료된 교정 수술에서의 골유착증 예방, 연조직 섬유증 또는 골 성장의 완화, 단계적 복구 절차 동안의 산전 파열 체류에 대한 일시적 커버, 치아와 치은연 사이의 유도 조직 재생, 고막 복구, 경질막 커버 및 신경 복구, 심혈관 복구, 탈장 복구, 힘줄 접합, 일시적 관절 스페이서, 창상 드레싱, 반흔 커버, 및 배벽갈림증을 위한 커버에 사용될 수 있다. 본 발명의 미세막은 비정상적인 반흔 형성으로 이어지고/거나 정상적인 생리학적 기능을 방해할 수 있는, 수술 후에 조직이 비정상적으로 섬유증처럼 함께 접합하는 것을 방지하는 데 특히 적합할 수 있다. 일부 경우에는, 이러한 반흔 형성이 후속 조치, 교정 또는 다른 수술을 반드시 해야 하게 하고/거나 방해할 수 있다.

- [0068] 예를 들어, 등 수술 실패와 같은 수술 실패의 원인으로 가능한 요인으로서 경질막의 유착을 지적하는 증거가 존재한다. 예를 들어, 척수 손상 후에 또는 수술 후 합병증으로 경질막의 섬유증이 발생할 수 있다. 예를 들어 경질막 위 및 신경근 둘레에 발생할 할 수 있는 치밀한 반흔 형성은, "척추궁절개술 막"으로서 이미 기재되어 있으며, 후속적인 척수 수술을 기술적으로 보다 어렵게 만드는 것과 관련이 있었다. 예를 들어 척추궁절개술 처치에서, 본 발명의 미세막은 바람직하게는 척추궁절개술 후 척추주위 근조직과 경질막 수상 사이에 삽입되어, 판의 노출된 골수 성분을 차단하는 것에 쉽게 순응할 수 있다. 척추주위 근조직과 경질막의 공간 사이의 장벽으로서 상기 막 물질의 제공은 상부 근육 및 인접한 노출 해면골로부터 경질막의 공간으로의 세포 소통 및 혈관 침입을 감소시키는 것으로 생각된다. 또한, 본 발명의 미세막은 원치않는 유착 및 반흔 형성을 억제함과 동시에 정상적인 후속 창상 치유에 대한 방해를 회피할 수 있다.
- [0069] 이들 막의 매우 얇은 구성은 동일한 물질의 보다 두꺼운 막 이식물의 흡수 속도와 비교해서 막의 흡수 속도를 실질적으로 가속화하는 것으로 생각된다. 그러나, 막의 지나치게 빠른 신체로의 재흡수는 일부 경우에 국소 pH 수준을 바람직하지 못하게 저하시킴으로써, 예를 들어 국소 염증, 불쾌감 및/또는 외부 항체 반응을 도입/상승시킬 수 있는 것으로 생각된다. 추가로, 지나치게 빨리 분해되는 생성된 미세막의 고르지 못한 (예를 들어, 깨지거나 부서지거나 거칠거나 벗겨진) 표면은, 예를 들어 적당한 치유가 발생하기 전에 조직들 사이의 조직 교환을 바람직하지 못하게 유발하여, 잠재적으로 조직 염증 및/또는 반흔 형성을 초래할 수 있다.
- [0070] 다른 경우에는, 상이한 (예를 들어, 보다 빠른) 재흡수가 환자의 하나 이상의 구역에서 및/또는 하나 이상의 수술 시의 하나 이상의 시점에서 바람직할 수 있기 때문에, 본 발명의 한 측면에 따르면, 막의 물질 또는 그의 일부를 변경시킴으로써 흡수의 속도를 일시적으로 및/또는 공간적으로 제어하거나 변경시킬 수 있다.
- [0071] 본 발명의 한 측면에 따른 미세막은, 예를 들어 각 면이 수 센티미터인 직사각형 모양으로 제공될 수 있거나, 패키징화 및 멸균 전에 제조자에 의해 다른 특정한 모양, 형상 및 크기로 절단되어 형성될 수 있다. 변형된 실시양태에서는, 예를 들어 폴리락티드의 공지된 다양한 제형 및 공중합체가 미세막 및/또는 가교 막 (이하에 기재됨)의 물리적 특성에 영향을 줄 수 있다. 본 발명의 미세막은 가요성이 충분하여 해부학적 구조물 상에 및/또는 둘레에 잘 맞을 수 있지만, 보다 두꺼운 형상에 대해서는 고온 수조에서의 약간의 가열이 필요할 수도 있다. 변형된 실시양태에서는, 예를 들어 0.25 mm 이상의 두께에서 다소 더 경직되고 부서지기 쉬워질 수 있고 다른 중합체, 공중합체 및/또는 다른 단량체, 예를 들어 엡실론-카프로락톤과 함께 형성시킴으로써 연화될 수 있는 특정 폴리락티드로 미세막의 형성을 수행할 수 있다.
- [0072] 또한, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 미세막 및/또는 가교 막 (이하에 기재됨)은, 세포 이동에 영향을 주기 위한 주화성 물질, 세포 이동에 영향을 주기 위한 억제 물질, 세포 증식에 영향을 주기 위한 유사분열 촉진성 성장 인자 및 세포 분화에 영향을 주기 위한 성장 인자 중 1개 이상과 같은 세포 제어를 위한 물질을 포함할 수 있다. 이러한 물질은 막에 함침시킬 수도 있지만, 막의 하나 이상의 표면에 코팅시킬 수도 있다. 또한, 상기 물질은 막을 환자에게 삽입한 경우에 물질의 선택적인 방출을 촉진하는 데 효과적일 수 있는 막 위 또는 내부의 별개의 단위에 함유될 수도 있다.
- [0073] 도 3a는 2개의 척추 (20) 및 (22)를 분리시켜 나사못 (24) 및 연결봉 (26)을 사용하여 고정시키고, 판의 일부를 제거하여 척추 (22)에 윈도우 (28) (가상의 직사각형으로 나타냄)을 남기는 척추궁절개술 처치를 도시한 것이다. 도 3b는 척추 (22)의 판에 있는 윈도우 (28)의 확대도이다. 이에 따르면, 척수 (30) 및 출구 신경근 (32)이 노출되어 있다. 본 발명의 한 수행에 따르면, 미세막을 척수 (30) 및 출구 신경근 (32) 둘 다의 경질막에 적용함으로써, 출구 신경근 (32) 부근에서 수술 후 반흔 형성의 발생을 감소 또는 제거한다.
- [0074] 변형된 실시양태에서는, 보다 두꺼운 가교 막을 척추 (20) 및 (22) 중 하나 또는 둘 다에 적용함으로써, 윈도우 (28) 위에서 가교시켜 (즉, 텐트를 쳐서) 덮어준다. 상기 가교 막은 다양한 실시양태에 따르면 비-다공성, 유체 투과성, 세포 투과성 또는 혈관 투과성일 수 있고, 바람직하게는 인접한 근육 조직이 구멍(foramen) (즉, 척수 (30) 및 출구 신경근 (32)를 함유하는 척수강)으로 탈출하는 것을 방지하기 위해 약 0.5 mm 내지 2.0 mm 사이의 두께를 갖는다. 다양한 실시양태에 따르면, 가교 막은 단독으로 또는 재흡수가 가능한 반흔 감소용 장벽 미세막과 조합하여 사용될 수 있거나, 또는 재흡수가 가능한 반흔 감소용 장벽 막이 가교 막 없이 사용될 수 있다.
- [0075] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 가교 막은 미국 출원 제11/203,660호에 기재된 조직-내성장 생분해성 영역의 하나 이상의 임의 특징 또는 기능을 임의로 조합하여 취할 수 있고, 본원에 개시된 얇은 막도 미국 출원 제 11/203,660호에 기재된 조직-내성장 생분해성 영역의 하나 이상의 임의 특징 또는 기능을 임의로 조합하여 취할 수 있다.

[0076] 도 3c를 보면, 예비형성된 미세막 (34)는 그것 상에 제1 접합 플랜지 (36) 및 제2 접합 플랜지 (38)을 갖도록 형성될 수 있다. 접합 플랜지는 두꺼운 부분이 되도록 구성될 수 있거나 그것의 가장자리를 따라서만 두꺼운 부분을 갖도록 구성될 수 있다. 또한, 변형된 실시양태에서, 두꺼운 부분은 이하에 기재된 막의 다른 가장자리 상에, 상기 막의 다른 부분 상에, 및/또는 이들의 임의의 조합으로 형성될 수 있다. 몸통 부분 (40)은 제1 해부학적 구조물, 예컨대 척수 (30)에 맞도록 형성될 수 있고, 가지 부분 (42)는 제2 해부학적 구조물, 예컨대 출구 신경근 (32)에 맞도록 형성될 수 있다. 제1 접합 플랜지 (36)은 제1 슬릿 (44) 및 제2 슬릿 (46)에 의해 형성될 수 있고, 제2 접합 플랜지 (38)은 제1 슬릿 (48) 및 제2 슬릿 (50)에 의해 형성될 수 있다. 적용 시에는, 예비형성된 미세막 (34)를 1개 이상의 구조물, 예컨대 척수 (30) 및 출구 신경근 (32) 상에 놓을 수 있고, 이어서 제1 접합 플랜지 (36) 및 제2 접합 플랜지 (38)을 구조물 또는 구조물들 (예를 들어, 출구 신경근)과 적어도 부분적으로 근접시켜 및/또는 그것(들) 상에 및/또는 둘레에 배치할 수 있다 (예를 들어, 만곡시킬 수 있다). 가지 부분 (42)의 등근 말단 (52)는, 예를 들어 척수 (30)으로부터 가장 멀리 떨어져 있는 출구 신경근 (32)의 부분에 놓을 수 있다. 본원에 구체화된 바와 같이, 현재의 예에서 제1 접합 플랜지 (36) 및 제2 접합 플랜지를 출구 신경근 (32)의 둘레에 감쌀 수 있고, 바람직하게는 그의 밑 (즉, 뒤)으로 밀어 넣을 수 있다. 전형적인 수행에 따르면, 제1 접합 플랜지 (36)을 이어서 제2 접합 플랜지 (38)에 열 접합시킨다. 특정한 수행에 따르면, 접합 플랜지를 절단시켜 출구 신경근 (32)와 같은 구조물의 둘레에 전체적으로 감싸고, 예를 들어 서로 중첩시킬 수 있다. 제1 접합 플랜지 (36)을 단독으로 또는 열 접합 단계와 함께 제2 접합 플랜지 (38)에 봉합 시킴으로써, 제1 접합 플랜지 (36)을 제2 접합 플랜지 (38)에 확실하게 고정시킬 수도 있다. 또 다른 실시양태에서는, 열 접합이나 봉합을 사용하지 않고, 단지 접합 플랜지들을 1개 이상의 구조물, 예컨대 출구 신경근 (32)의 둘레에 (예를 들어, 신경근 (32)의 치수에 따라) 부분적으로 또는 완전히 밀어 넣는다. 봉합사가 사용되는 경우에는, 예비형성된 미세막 (34)를, 예를 들어 임의적 봉합사 구멍 (60)을 갖도록 예비형성시켜 패키지 화할 수 있다. 그 다음, 가장 자리 (64) 및 (66)을 구조물 (예를 들어, 척수 (30))에 열 접합시킬 수 있다. 2개의 가장 자리 (68) 및 (70)은 제3 접합 플랜지 (72)를 형성할 수 있다. 제4 접합 플랜지 (74)는 슬릿 (76) 및 (78)에 의해 형성될 수 있고, 제5 접합 플랜지 (80)은 슬릿 (82) 및 (84)에 의해 형성될 수 있다. 상기 접합 플랜지들은 접합 플랜지 (36) 및 (38)과 관련해 논의된 것과 유사한 방식으로 확실하게 고정시킬 수 있다. 열 접합물은, 예비형성된 미세막 (34)의 다른 가장자리 및 표면을 따라 추가로 확실하게 고정시킬 수 있다. 또한, 변형된 모양의 실시양태에서, 본 발명의 막 상에, 예를 들어 말단 (64) 및 (66)에, 예를 들어 척수 돌기를 수용하기 위한 홈을 형성시킬 수 있다.

[0077] 도 4는 본 발명의 또 다른 예비형성된 실시양태에 따른, 예를 들어 척수의 2개의 출구 신경근 (32) 및 (98)에 적용하기 위한 미세막을 도시한 것이다. 도 5는 도 4와 유사하지만, 본 발명의 또 다른 예비형성된 실시양태에 따른, 예를 들어 척수의 4개의 출구 신경근에 적용하기 위해서 채용된 미세막을 도시한 것이다. 예를 들어, 가지 부분 (100)은 도 3 실시양태의 가지 부분 (42)에 대한 구조 및 작동과 유사할 수 있고, 다른 가지 부분 (102)는, 예를 들어 출구 신경근 (98)을 수용하기 위해 구성될 수 있다. 유사한 요소들이 도 5의 100a, 102a, 100b 및 102c에 나타나 있다.

[0078] 상이한 해부학적 구조물을 수용하기 위한 다른 형상을 형성시킬 수 있다. 예를 들어, 형상을, 예를 들어 막의 중심부를 통해 연장되는, 돌출부를 갖는 기저부 둘레에 맞추기 위한 원추형 구조로 형성되도록 고안할 수 있다. 봉합사 구멍을 막의 말단 주변부 둘레에 형성시킬 수 있고, 세포 및 혈관 투과성 세공도 포함될 수 있다.

[0079] 일반적으로, 본원에 기재되거나 인용된 (구조 또는 단계에서의 전체적이거나 부분적인) 임의의 특색, 특징 또는 이들의 조합은, (구조 또는 단계에서의 전체적이거나 부분적인) 미국 출원 제11/203,660호를 제한 없이 포함하는 본원에 언급된 임의의 문헌에 기재되거나 인용된 (구조 또는 단계에서의 전체적이거나 부분적인) 임의의 특색, 특징 또는 이들의 조합과 조합될 수 있으며, 단 임의의 이러한 조합에 포함된 특색 또는 특징은 상호 불일치하지 않는다.

[0080] 본 발명의 한 수행에 따르면, 예비형성된 미세막은 예비형성되어 외과의사가 후속적으로 사용하기 위한 멸균 패키지에 밀봉될 수 있다. 본 발명의 미세막의 1가지 목적은 예리한 가장자리 및 표면을 완화시키는 것일 수 있기 때문에, 막의 예비형성은, 일부 경우에는, 비교적 적은 정도이기는 하지만 마찰, 조직 교란 및 염증을 줄이기 위해 가장자리를 둥글게 하는 것을 촉진하는 데 도움이 되는 것으로 생각된다. 즉, 미세막의 표면 및 임의의 예리한 가장자리는 막의 공기 중 수분에서의 노출에 대한 반응으로, 시간의 경과에 따라 매우 약하게 잠재적으로 분해됨으로써, 보다 둥근 가장자리를 형성할 수 있는 것으로 생각된다. 이는 극도로 부차적인 효과인 것으로 생각된다. 또한, 이식 직전에 예비절단된 막의 유리 온도로의 임의 초기 가열은 임의의 예리한 가장자리를 추가로 둥글게 할 것으로 생각할 수 있다. 또한, 본 발명의 매우 미세한 막은 적어도 이론적으로는 이러한 현

상에 특히 민감할 수 있고, 어쩌면 보다 현저한 정도로 취급으로 인한 파열 또는 손상에 민감함으로써, 미세막의 예비형성이 그의 완전성을 보전하는 데 잠재적으로 유리한 것이도록 할 수 있다.

- [0081] 본 발명의 한 측면에 따르면, 수술용 보철물 (예를 들어, 재흡수가 가능한 반흔 조직 감소용 미세막 시스템)은 본원에 기재된 바와 같은 PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체의 유착-저항성 영역 (예를 들어, 생분해성 영역, 생분해성 면, 막 및/또는 미세막)을 포함할 수 있고, 예를 들어 PLA/PGA-PEG (및/또는 PLA/PGA-PEG-PLA/PGA) 공중합체를 포함하거나 포함하지 않을 수 있는 임의적인 조직-내성장 영역 (예를 들어, 또 다른 막, 가교 막, 생분해성 영역 및/또는 생분해성 면 또는 메시)을 추가로 포함할 수 있다.
- [0082] 수술용 보철물 (예를 들어, 생분해성 수술용 보철물)은 연조직 결합, 예컨대 절개 및 기타 탈장으로 인한 연조직 결합 및 및 종양 근절 수술로 인한 연조직 결합의 복구에 사용하기 위해 구성될 수 있다. 수술용 보철물은 또한 암 수술, 예컨대 사지를 보존하는 것이 목표인 사지의 육종과 관련된 수술에서 사용될 수 있다. 본 발명의 수술용 보철물의 다른 적용에는 서혜부에서의 복강경수술에 의한 또는 표준적인 탈장 복구, 배꼽 탈장 복구, 결장주위창냄술(paracolostomy)에 의한 탈장 복구, 대퇴부 탈장 복구, 요추 탈장 복구, 및 다른 복벽 결합, 흉벽 결합 및 횡경막 탈장 및 결합의 복구가 포함될 수 있다.
- [0083] 본 발명의 한 측면에 따르면, 조직-내성장 영역 및 유착-저항성 영역은 (A) 표면 외관 및 (B) 표면 기능 둘 다에서 상이할 수 있다. 예를 들어, 조직-내성장 영역은 둘 중 어느 한쪽이, 예를 들어 유착 방지 영역에 비해 조직-내성장 영역의 강도, 수명 또는 결핍, 및/또는 숙주 조직에서의 실질적인 섬유모세포 반응을 촉진할 수 있는 것인 표면 형상 (외관) 및 표면 조성 (기능) 중 적어도 하나로 구성될 수 있다. 반면에, 유착-저항성 영역은 둘 중 어느 한쪽이 조직-내성장 영역에 비해 생분해성 수술용 이식물과 숙주 조직 사이의 유착 방지 효과를 촉진할 수 있는 것인 표면 형상 및 표면 조성 중 적어도 하나로 구성될 수 있다.
- [0084] A. 표면 형상 (외관):
- [0085] 조직-내성장 영역은, 예를 들어 규칙적으로 또는 불규칙적으로 분포된 소포 및/또는 세공을 포함하는 개방적이고/거나 평활하지 않고/거나 특징적인 표면을 갖도록 형성될 수 있다. 추가 실시양태에서, 조직-내성장 영역은 앞서 기재된 표면에서와 같이 숙주 조직과 조직-내성장 영역 사이에 조직 교란 (예를 들어, 잠재적인 조직 염증 및/또는 반흔 형성)을 유발할 수 있는 고르지 못한 (예를 들어, 깨지거나 부서지거나 거칠거나 벗겨진) 표면을 부가적으로 또는 대안적으로 갖도록 형성될 수 있다.
- [0086] 조직-내성장 영역과 관련하여, 시간의 경과에 따라 환자의 섬유질 및 교원질 조직은 실질적으로 완전하게 조직-내성장 영역 위로 성장하므로, 조직-내성장 영역 위로 성장하여 이를 조직에 부착시킬 수 있다. 하나의 수행에서, 조직-내성장 영역은 육안으로 볼 수 있는 복수개의 소포 또는 구멍을 포함하며, 숙주 조직은 이것을 통하거나 이것 위로 성장하여 실질적인 고정을 달성할 수 있다.
- [0087] 일례로서, 세공은 펀칭 또는 그 밖의 기계가공에 의해, 또는 레이저 에너지를 사용함으로써 조직-내성장 영역에 형성될 수 있다. 평활하지 않은 표면은, 예를 들어 조직-내성장 영역을 상대적으로 거친 표면 (예를 들어 40, 또는 바람직하게는 그 이상의 사포형 표면을 갖는 것)으로 마멸시킴으로써 형성될 수 있거나, 별법으로, 평활하지 않은 표면은 조직-내성장 영역을 그것의 연화 온도 또는 용융 온도에 이르게 하고 주형 (동일한 예를 사용하기 위해, 사포형 표면)으로 그것에 자국을 댈으로써 생성될 수 있다. 자국은, 예를 들어 초기 형성 과정 동안이나 후속의 시점에 낼 수 있다.
- [0088] 반면에, 유착-저항성 영역은 폐쇄적이고/거나 연속적이고/거나 평활하고/거나 비-다공성인 표면을 갖도록 형성될 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 유착-저항성 영역의 적어도 일부는 돌출부, 소포 또는 혈관 투과성 세공을 포함하지 않고 평활하여, 조직-내성장 영역과 숙주 조직 사이의 유착 발생을 감소시킨다.
- [0089] 성형 실시양태에서, 프레스의 한 면은 앞서 논의된 임의의 조직-내성장 영역 표면을 생성하기 위해 형성될 수 있고, 프레스의 다른 면은 앞서 논의된 바와 같은 유착-저항성 영역 표면을 생성하기 위해 형성될 수 있다. 추가적 특징 (예를 들어, 거칠게 함 또는 구멍 형성)이 후속적으로 더해져, 예를 들어 조직-내성장 영역의 표면을 추가로 한정할 수 있다. 하나의 압출 실시양태에서, 산출 오리피스스의 한 면은 조직-내성장 영역을 생성하기 위해 형성 (예를 들어, 누재 결합)될 수 있고 (여기서 가로 누재/특징 및/또는 소포를 더하는 것과 같은 후속 가공이 추가로 표면을 한정할 수 있음), 오리피스스의 다른 면은 유착-저항성 생분해 영역 표면을 생성하기 위해 형성될 수 있다. 한 실시양태에서, 유착-저항성 영역은 평활한 표면을 갖도록 압출되고, 또 다른 실시양태에서 유착-저항성 영역은 압출 후에 추가로 가공된다 (예를 들어, 평활화됨).

- [0090] B. 표면 조성 (기능):
- [0091] 본원에 구체화된 바와 같이, 조직-내성장 영역은 제1 물질을 포함하고, 유착-저항성 영역은 제1 물질과 상이한 제2 물질을 포함한다. 변형된 실시양태에서, 조직-내성장 영역 및 유착-저항성 영역은 동일하거나 실질적으로 동일한 물질을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조직-내성장 영역 및 유착-저항성 영역은, 예를 들어 조직-내성장 영역 및 유착-저항성 영역 중 적어도 하나에 도입된 부가물로부터 유래한 상이한 물질을 포함할 수 있다.
- [0092] 본 발명의 한 수행에 따르면, 유착-저항성 영역은 수술용 보철물에 대한 숙주 조직 (예를 들어, 신체 내장)의 유착 발생을 최소화하기 위해 구성된다. 변형된 실시양태에서, 수술용 보철물의 유착-저항성 영역 및 조직-내성장 영역은 기능적으로 말해서 동일한 물질 또는 비교적 크게 상이하지 않은 물질로 형성될 수 있고, 유착-저항성 영역은 수술용 보철물의 이식 시점에, 예를 들어 유착-저항성 영역에 적용되는 항-염증성 겔제와 함께 사용될 수 있다. 다른 광범위한 실시양태에 따르면, 유착-저항성 영역 및 조직-내성장 영역은 (2개의 영역이 동일한 물질의 층을 공유하는 실시양태를 포함하는) 본원에 논의된 임의의 물질 또는 물질들의 조합물, 또는 이들의 실질적인 등가물로 형성될 수 있고, 유착-저항성 영역은 수술용 보철물의 이식 시점에, 예를 들어 유착-저항성 영역에 적용되는 항-염증성 겔제와 함께 사용될 수 있다.
- [0093] 조직-내성장 영역은 그것의 강도, 수명 또는 결핍, 및/또는 예를 들어 숙주 조직에서 실질적인 섬유모세포 반응을 유발시키는 것을 통한 직접적인 수술 후 세포 집락화를 촉진하는, 앞서 설명한 것과 유사하고/거나 상이한 물질로 형성될 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 조직-내성장 영역은 숙주 조직에 실질적으로 혼입시키기 위해서 및/또는 수술용 보철물의 구조적 완전성을 실질적으로 증가시키기 위해서 구성된다. 수술용 보철물의 이식 후, 신체 조직 (예를 들어, 피하 조직 및/또는 외근막)은 그 자체를 조직-내성장 영역에 혼입시키기 시작한다. 제한하려는 것은 아니지만, 신체는 본 발명의 조직-내성장 영역의 존재를 감지하게 되면, 조직-내성장 영역 내에서, 둘레에서 및/또는 이를 통해서 성장하며 적어도 부분적으로 그 자체가 조직-내성장 영역과 엉겨붙는 것인 섬유 조직을 내보내는 경향이 있는 것으로 생각된다. 이러한 방식으로, 수술용 보철물은 숙주 신체 조직에 확실하게 부착될 수 있다.
- [0094] 상이한 물질과 관련하여, 본 발명의 한 측면에 따르면, 조직-내성장 영역은 유착-저항성 영역의 (예를 들어, 재흡수가 가능한) 중합체 조성물의 특징 또는 특징들과 상이한 1가지 이상의 특징을 갖는 (예를 들어, 재흡수가 가능한) 중합체 조성물을 포함할 수 있다. 상이한 특징에는 (1a) 첨가물에 의해 영향받는 생분해의 시간 또는 속도, (1b) 중합체 구조/조성물에 의해 영향받는 생분해의 시간 또는 속도, (2) 강도 또는 구조적 완전성에 영향을 주는 중합체 조성물, 및 (3) 섬유모세포 반응을 촉진하는 능력이 포함될 수 있다.
- [0095] 본 발명의 방법에 따르면, 수술용 보철물은, 예를 들어 신체의 복부 영역에서의 탈장의 복구를 촉진하기 위해 사용될 수 있다. 수술용 보철물의 제1 면에 배치된 유착-저항성 영역 및 제2 면에 배치된 조직-내성장 영역을 갖는 이식된 수술용 보철물이 제공될 수 있다. 복벽은 외근막 및 내근막에 의해 봉입되어 적소에 고정되어 있는 근육을 포함할 수 있다. 복막이라 불리는 내층이 내근막의 내면을 덮고 있을 수 있다. 복막은 장 및 기타 내장을 위한 자루형 봉입물을 형성하는 보다 부드럽고 유연한 조직층이다. 외근막은 피부층 및 피하 지방층이 덮고 있다.
- [0096] 연조직 결함 (예를 들어, 탈장)의 수술적 복구는, 예를 들어 실질적으로 모든 연조직 결함을 폐쇄하기 위한 통상적인 기술 또는 향상된 복강경수술 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 하나의 수행에 따르면, 피부 및 피하 지방을 통해 절개할 수 있고, 그 후 피부 및 지방을 벗겨낸 다음 임의의 돌출 내장 (나타나지 않음)을 탈장에 대해 내부에 위치시킬 수 있다. 특정한 수행에서는, 복막에서 절개할 수 있고, 그 다음 탈장 개구부로 수술용 보철물을 삽입함으로써 수술용 보철물이 탈장 개구부에 확실하게 위치하도록 한다. 조직-내성장 영역 및 유착-저항성 영역 중 하나 또는 둘 다는, 예를 들어 복벽의 동일한 층, 예를 들어 상대적으로 강한 외근막에 봉합함으로써 부착될 수 있다. 별법으로, 유착-저항성 영역은 또 다른 신체 부분, 예컨대 내근막 및/또는 복막에 부착될 수도 있다. 조직-내성장 영역은 수술에 의해서 외근막에 부착될 수 있는 반면, 유착-저항성 영역은, 예를 들어 열 결합, 봉합 및/또는 본원에 개시된 다른 부착 프로토콜 또는 이들의 실질적인 등가물을 사용하여 조직-내성장 영역 및/또는 임의로 외근막에 부착될 수 있다. 당업자라면 본 발명의 수술용 보철물을 적당한 크기로 절단하고/변형시키고/배향시키고/부착하는 다른 방법이 특정한 수술 상황에 따라 수행될 수 있음을 인지하고 있을 것이다.
- [0097] 수술용 보철물의 크기는 전형적으로는 결함의 크기에 의해 결정될 것이다. 무-장력 폐쇄 상태로 수술용 보철물을 사용하는 것은 통증이 덜하고 수술 후 유체 축적이 덜 발생하는 것과 연관될 수 있다. 예시적인 봉합사를

사용하여 수술용 보철물을 복벽 구조물에 적어도 부분적으로 봉합할 수 있다. 봉합사는 측면 장력이 외근막 및/또는 근육에 가해지지 않도록 사용될 수 있다. 붕괴 시, 피부 및 지방은 예를 들어 표면 하 봉합사와 같은 적합한 수단을 사용하여 서로에 대해 봉합된 피부 및 지방의 절개된 가장자리에 의해 그들의 정상적인 위치로 되돌아갈 수 있다.

[0098] 본 발명의 변형된 실시양태에서, 수술용 보철물의 조직-내성장 영역 및 유착-저항성 영역 중 하나 또는 둘 다는 열 결합될 수 있다 (또는 변형된 실시양태에서는, 예컨대 봉합에 의해 달리 부착될 수 있음). 열 결합은, 예를 들어 양극성 전기 소작 장치, 초음파 접합, 또는 조직-내성장 영역과 유착-저항성 영역 사이의 유사한 밀봉 및/또는 조직 주변에 대한 직접적인 유사한 밀봉에 의해 달성될 수 있다. 이러한 장치는 수술용 보철물을 다양한 위치, 예컨대 가장자리 및/또는 중간 지점에서, 적어도 수술용 보철물의 유리 전이 온도 이상, 바람직하게는 그것의 연화점 온도 이상으로 가열하는 데 사용될 수 있다. 상기 물질은, 예를 들어 인접 조직을 따라, 2가지 성분이 그들의 계면에서 서로 결합하도록 가열된다. 열 결합은 또한, 먼저 예를 들어 조직-내성장 영역을 유착-저항성 영역에 봉합하는 데 사용될 수 있다. 조직-내성장 영역은 오히려 내하중(load-bearing) 기능을 제공하기 때문에, 몇몇 전형적인 실시양태는 상기 영역을 숙주 조직에 확실하게 고정하기 위한 단독 수단으로서 열 결합을 배제할 수 있다. 다른 실시양태에서, 수술용 보철물을 그 자체 또는 신체 조직에 열 결합하는 기술은 강화된 앵커링을 위한 또 다른 부착 방법과 조합될 수 있다. 예를 들어, 수술용 보철물을 전기 소작 장치를 사용한 두 곳 이상의 열 결합 지점을 사용하여 적소에 일시적으로 부착할 수 있고, 이어서 (또는 다른 실시양태에서는 별법으로) 봉합사, 스테이플 또는 접착제를 첨가하여 수술용 보철물을 적소에 확실하게 고정시킬 수 있다.

[0099] 조직-내성장 영역 및 유착-저항성 영역은 1개 초과와 층 또는 실질적으로 1개의 층을 형성하도록 배열될 수 있거나, 상기 영역들은 둘 다 완전하게 형성된 단일의 층에 속할 수 있다. 예를 들어, 조직-내성장 영역 및 반대쪽의 유착-저항성 영역은 2개의 층으로 배열될 수 있고, 여기서 상기 영역들 중 한 영역은 다른 영역의 상부 및 맞은편에 배치된다.

[0100] 한 실시양태에서, 조직-내성장 영역 및 유착-저항성 영역은, 예를 들어 실질적으로 1개의 층인 수술용 보철물의 단일 면 위에 조합될 수 있으며, 여기서 상기 영역들은 수술용 보철물의 한쪽 면 위에 서로 인접하고 있다. 약간 변형된 것으로서, 적어도 한쪽 (바람직하게는 양쪽) 면(들) 위에 조직-내성장 영역을 갖는 수술용 보철물을 본원에 기재된 임의의 기술을 사용하여 제조할 수 있고, 이어서 조직-내성장 영역의 구역을 본원에 개시된 바와 같은 적합한 물질 또는 기술 (예를 들어, 액체 또는 유동성 중합체 조성물에 의한 코팅 또는 충전, 및/또는 기계적 평활화)에 의해 평활화, 충전 또는 달리 가공하여 조직-내성장 영역에 비해 유착-저항 특성을 갖는 유착-저항성 영역을 형성함으로써, 예를 들어 한쪽 면 위에 유착-저항성 영역을 형성시킬 수 있다.

[0101] 유사하게는, 유착-저항성 영역을 포함하는 패치를 적당한 크기로 절단하여, 조직-내성장 영역 및 주변의 숙주 조직 중 적어도 하나에 대한 직접적인 이식 시에 부착 (예를 들어, 양극성 전기 소작 장치 같은 것에 의한 열 결합, 초음파 접합 또는 유사한 부착)할 수 있다. 변형된 실시양태에서, 부착은, 예를 들어 프레스 또는 접착제 결합, 또는 봉합사를 사용하여 달성될 수 있다. 추가 실시양태에서, 부착의 적어도 일부는 패키징 전 수술용 보철물의 제조 시에 할 수 있다. 별법으로는, 유착-저항성 영역의 패치를, 예를 들어 그것의 비-말단 주변부 또는 중앙부에서, 조직-내성장 영역의 구역 (예를 들어, 비-말단 주변부 또는 중앙부)에 (예를 들어, 본 단락에 열거된 기술을 사용하여) 부분적으로 부착함으로써, 유착-저항성 이식물이 조직-내성장 영역에 부착되는 동안의 이식 시에 외과의사가 유착-저항성 영역 (및/또는 조직-내성장 영역)을 다듬을 수 있게 한다. 예를 들어, 수술용 보철물의 한쪽 면 위에서는 조직-내성장 영역이 유착-저항성 영역을 실질적으로 둘러싸고 있을 수 있고, 수술용 보철물의 다른쪽 면 위에는 조직-내성장 영역만 형성되어 있을 수 있다. 이러한 수행에서, 수술용 보철물의 유착-저항성 영역은, 수술용 보철물의 적어도 한쪽 면, 바람직하게는 양쪽 면 위에서 숙주 조직에 수술적으로 부착되고 혼입되는 것을 촉진하는 조직-내성장 영역과 함께, 연조직 결합에 의해 생성된 임의의 개구부를 실질적으로 덮기에 적당한 크기 및 모양으로 만들어질 수 있다.

[0102] 변형된 실시양태에서, 수술용 보철물의 주어진 표면 또는 표면들 상의 조직-내성장 영역 및/또는 유착-저항성 영역은 각각 특정한 연조직 결합에 맞도록 적합화된 임의의 크기 또는 모양일 수 있다. 예를 들어, 수술용 보철물의 주어진 표면 상의 조직-내성장 영역 및/또는 유착-저항성 영역 중 어느 하나는 타원형, 직사각형 및 다양한 복합체의 모양 또는 다른 모양을 가질 수 있으며, 여기서 각각의 이러한 수행에 대해, 2개의 영역은 서로에 대해 본질적으로 동일하거나 상이한 비율 및/또는 치수를 가질 수 있다.

[0103] 일반적으로, 전형적으로 조직-내성장 영역 및 유착-저항성 영역을 정의하는 1개 또는 2개의 층을 갖는 수술용 보철물을 제조하기 위해 다양한 기술이 이용될 수 있다. 유용한 기술에는 당업자에게 공지되어 있는 바와 같은

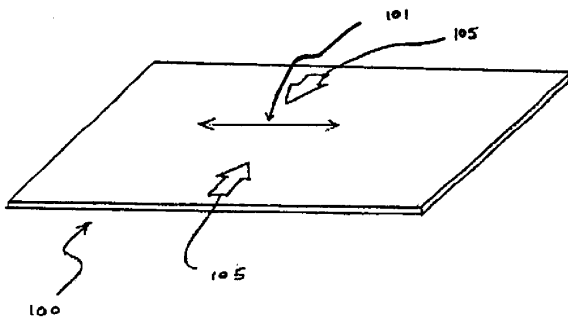
용매 증발법, 상 분리법, 계면법, 압출법, 성형법, 사출 성형법, 열 압착법 등이 포함된다. 조직-내성장 영역 및 유착-저항성 영역은 2개의 별개의 층을 포함할 수도 있고 완전하게 1개의 층으로서 함께 형성될 수도 있다.

[0104] 조직-내성장 영역 및 유착-저항성 영역은 부분적으로 또는 실질적으로 전체적으로 형성되거나 함께 접합될 수 있다. 접합은 봉합이나 금속 클립, 예를 들어 헤모클립(hemoclip)의 사용과 같은 기계적 방법에 의해, 또는 화학 또는 열 결합과 같은 다른 방법에 의해 달성될 수 있다.

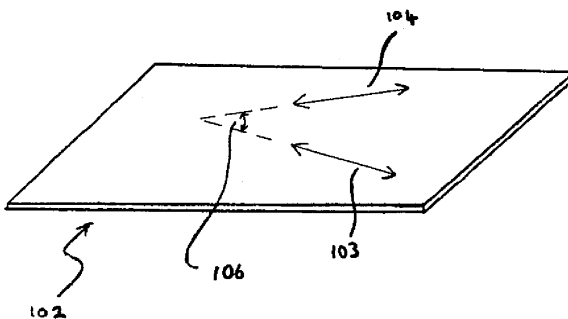
[0105] 전술한 실시양태들은 예로서 제공된 것이고, 본 발명은 이들 예로만 제한되지 않는다. 상기 기재내용을 고려할 때 당업자에게는, 개시된 실시양태에 대한 다수의 변동 및 변형이 상호 배타적이지 않은 정도까지 가능할 것이다. 또한, 당업자에게는 본원에서 개시내용에 비추어 다른 조합, 생략, 치환 및 변형이 자명할 것이다. 앞서 반복한 바와 같이, 본원에 기재되고 인용된 임의의 특징 또는 특징들의 조합은, 임의의 이러한 조합에 포함되는 특징들이 맥락, 본 명세서 및 당업자의 지식으로부터 자명한 바와 같이 상호 불일치하지 않는 한 본 발명의 범위 내에 포함된다. 예를 들어, 임의의 이식물 및 이식물 성분, 하위 성분, 또는 그의 용도, 및 임의의 특색 또는 특징, 또는 방법 단계 및 기술을 비롯한 기타 특징은, 본원에 기재되거나 인용된 임의의 다른 구조 및 과정과 함께 전체적으로 또는 부분적으로, 임의의 조합 또는 순서로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 개시된 실시양태에 의해 제한되는 것이 아니라, 첨부된 특허청구범위를 참조함으로써 정의되는 것이다.

도면

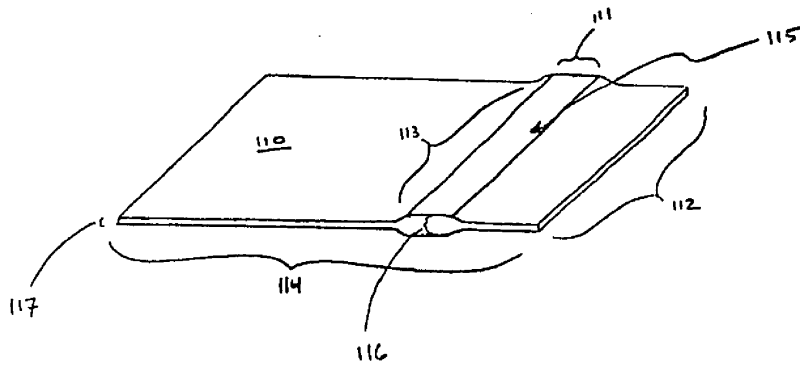
도면1a



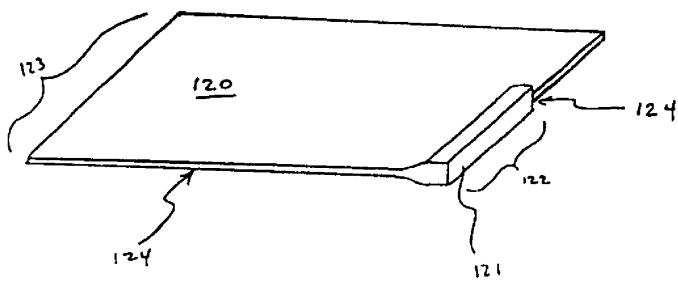
도면1b



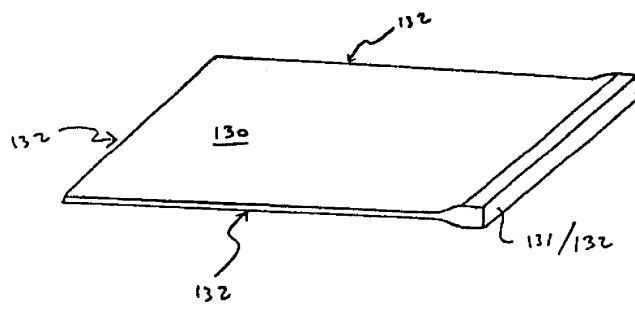
도면2a



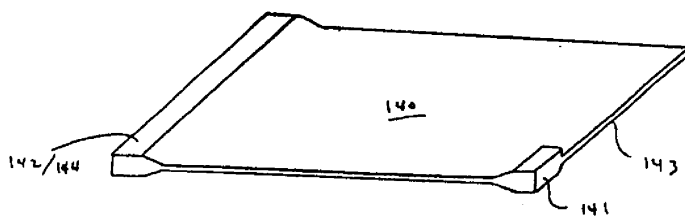
도면2b



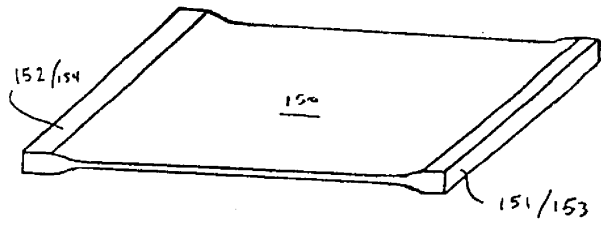
도면2c



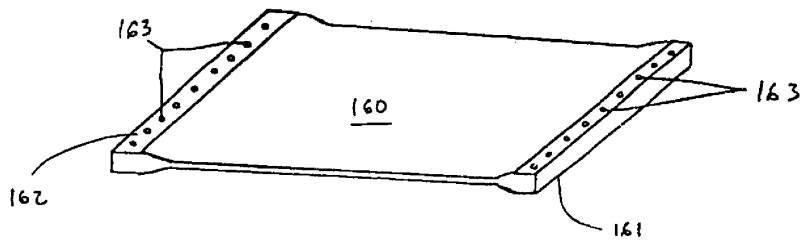
도면2d



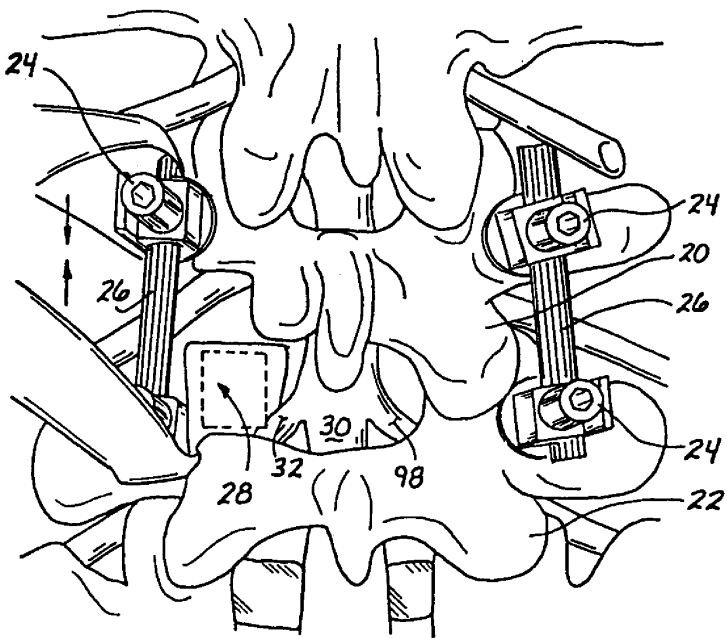
도면2e



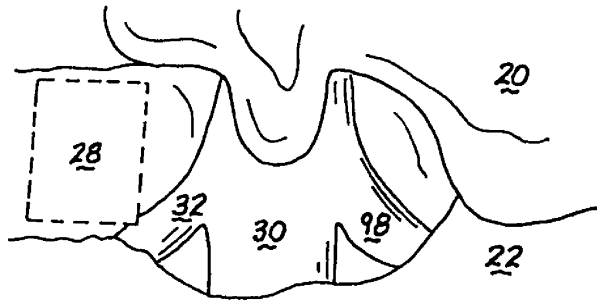
도면2f



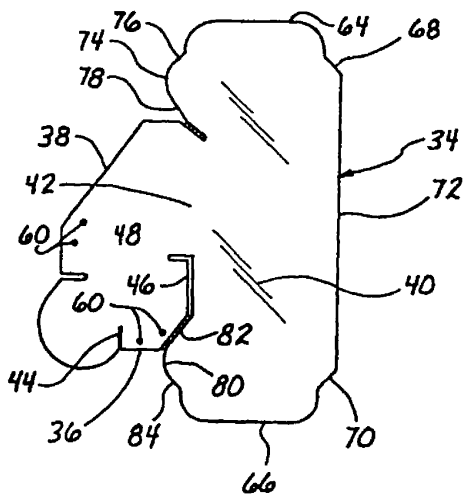
도면3a



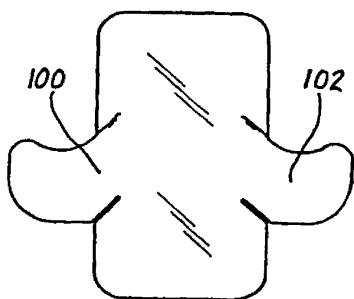
도면3b



도면3c



도면4



도면5

