

(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2005-527330

(P2005-527330A)

(43) 公表日 平成17年9月15日(2005.9.15)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/02	A 6 1 F 2/02	4 C 0 6 0
A 6 1 B 17/00	A 6 1 B 17/00 3 2 0	4 C 0 8 1
A 6 1 F 2/06	A 6 1 F 2/06	4 C 0 9 7
A 6 1 L 27/00	A 6 1 L 27/00 E	4 C 1 6 7
A 6 1 M 29/02	A 6 1 L 27/00 W	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2004-508858 (P2004-508858)	(71) 出願人	598123677 ゴア エンタープライズ ホールディング ス, インコーポレイティド アメリカ合衆国, デラウェア 19714 -9206, ニューアーク, ポスト オフ イス ボックス 9206, ペーパー ミ ル ロード 551
(86) (22) 出願日	平成15年5月23日 (2003.5.23)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成17年1月28日 (2005.1.28)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/016865	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 国際公開番号	W02003/101505	(74) 代理人	100128495 弁理士 出野 知
(87) 国際公開日	平成15年12月11日 (2003.12.11)		
(31) 優先権主張番号	10/159,836		
(32) 優先日	平成14年5月31日 (2002.5.31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改善された水性界面特性を有する植込み型製品及びその製造及び使用方法

## (57) 【要約】

哺乳類の体内を観察するための技術に対して膜を透明にするため親水性ポリビニルアルコールで処理した延伸ポリテトラフルオロエチレンの多孔質膜を含む植込み型医療装置。これらの技術として、腹腔鏡処置に際して用いられるもののようなビデオイメージングや超音波エコー心電図検査が挙げられる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

植込み型装置を構成する支持フレームにより支持された多孔質膜を含み、前記多孔質膜が、水溶液と接触すると前記多孔質膜を迅速にウェットアウトするようにした親水性物質を含有する、植込み用装置。

## 【請求項 2】

前記装置が、心臓血管植込み用に構成されている、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 3】

水溶液に浸漬して 5 秒以内にウェットアウトが生じる、請求項 1 に記載の装置。

10

## 【請求項 4】

前記水溶液が、脱イオン水を含む、請求項 3 に記載の装置。

## 【請求項 5】

前記水溶液が、ヒトの血液を含む、請求項 3 に記載の装置。

## 【請求項 6】

前記多孔質膜が、延伸ポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 7】

前記親水性物質が、ポリビニルアルコール (PVA) を含む、請求項 6 に記載の装置。

## 【請求項 8】

前記 PVA が、適所で架橋したものである、請求項 7 に記載の装置。

20

## 【請求項 9】

水溶液に浸漬して 5 秒以内にウェットアウトが生じる、請求項 7 に記載の装置。

## 【請求項 10】

前記親水性物質が、ポリビニルアルコール (PVA) を含む、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 11】

前記 PVA が、適所で架橋したものである、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 12】

水溶液に浸漬して 5 秒以内にウェットアウトが生じる、請求項 10 に記載の装置。

## 【請求項 13】

前記装置が、中隔欠損クローージャ装置としての役割を果たすように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

30

## 【請求項 14】

前記装置が、ステントグラフトとしての役割を果たすように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 15】

前記装置が、塞栓性フィルターとしての役割を果たすように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 16】

前記装置が、超音波イメージングに対して有効な程度に透過性である、請求項 1 に記載の装置。

40

## 【請求項 17】

延伸ポリテトラフルオロエチレンからなる多孔質膜と、現場架橋したポリビニルアルコールを含む前記多孔質膜に適用した乾式親水処理剤とを含む植込み型装置において、前記多孔質膜が脱イオン水の水溶液に暴露して 5 秒以内にウェットアウトして前記多孔質延伸ポリテトラフルオロエチレン膜が完全に半透明となる、植込み型装置。

## 【請求項 18】

前記膜が、フレームに取り付けられている、請求項 17 に記載の装置。

## 【請求項 19】

前記装置が、心臓血管植込み用に構成されている、請求項 18 に記載の装置。

50

## 【請求項 20】

前記装置が、中隔欠損クロージャ装置としての役割を果たすように構成されている、請求項 19 に記載の装置。

## 【請求項 21】

前記膜が、バリアー層を有する、請求項 17 に記載の装置。

## 【請求項 22】

前記バリアー層が、流体不透過性である、請求項 21 に記載の装置。

## 【請求項 23】

前記バリアー層が、超音波透過性である、請求項 21 に記載の装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、植込み型医療装置に関し、より詳細には体内に外科的又は管腔内配置するように設計された医療装置に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

カテーテル系デリバリーシステム又はトロカールを介して導入されるように設計された医療装置は、しばしば種々のリモート可視化法、例えば、X線イメージング、蛍光透視、超音波及び/又はビデオイメージングを用いて配置される。

## 【0003】

一定のマイクロ細孔ポリマー、例えば、延伸ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) から作製した装置は、マイクロ細孔ポリマーにトラップされた空気がリモートイメージを歪ませることがあるので、一定のリモート可視化法を用いて適切に可視化するのが困難なことがあることが判明した。ほとんどの多孔質材料は、植込後に、時間はかかるが、最終的に体液でウェットアウト (wet-out) される。延伸 PTFE の場合、疎水性であるために、植込後に、空気が体液で置き換わるプロセスが非常にゆっくりとなることがあり、植込後の初期可視化の質が悪くなることがある。

## 【0004】

延伸 PTFE は、現在、多くの植込み型外科的及びインターベンショナル装置、例えば、代用血管、植込み型シート材料、ステントグラフト、塞栓フィルター、及び中隔オクルダーを含む種々のオクルダーとともに使用するための好ましい材料である。この材料の使用が増加するにしたがって、これらの装置が、しばしば超音波、ビデオイメージング及び直接可視化下で最適な初期の視覚が明瞭でないことがあることが明らかとなった。

## 【0005】

超音波イメージングは、植込み型多孔質材料にとっては、多少厄介な問題である。「音」は、一般的に流体密度における周期的変動、又は振動している物体により発生する固体の非弾性歪みとして定義される。「超音波」の場合、一般的に約 20000 Hz を超える周波数を有する音として定義される。超音波の速度は、それらが伝搬する媒体に依存する。空気を通る音の速度は、約 330 m / 秒であり；水を通る音の速度は、約 1480 m / 秒であり；筋肉を通る音の速度は、約 1580 m / 秒である。液体は、超音波を伝達するが、空気はこのような波を吸収する。その結果、植込み型膜に空気が存在すると、正常な超音波の伝達を妨害する破壊層が取り込まれる。これらの問題は、多孔質材料中の空気を液体で置き換えることにより克服できることが分かっているが、このプロセスは、一般的に植込後に経時的に多孔質材料がゆっくりと湿潤することを通じて取り組まれてきた。

## 【0006】

一部の用途では、遅い湿潤プロセスは、望ましくないことがある。膜を幅出フレームにとりつけてなる装置を遠隔操作で供給する傾向がますます高まっており、植込前及び植込後に直ちに、装置が瞬間的に的確に可視化する必要がある。フルオロスコープ及び X 線等の装置は、このような可視化ができるが、これらの装置が患者及び医療関係者に有害な放射線を放出するため、日常的に使用するには望ましくない。副作用の危険が極めて小さい

10

20

30

40

50

ことから、超音波による可視化は可視化法としては好ましいが、これは、遠隔操作により配置された装置が妨害なしに瞬時に可視化できる場合に限ってのことである。いままで、多孔質膜を組み込んだ装置を瞬時に超音波で可視化するのに十分適した方法は、開発されていない。

【0007】

可視化とウェットアウトの問題は、いままで多数の特許で論じられている。例えば、特許出願第96480号(Oga)では、延伸PTFE植込み型シート材料が、透視できないこと、光を反射して手術スタッフにまぶしさの問題を生じること、超音波で効果的に調べられないこと、を含む多数の問題を有することが認識されている。この特許出願では、これらの問題は、予め水性液体を含浸させた延伸PTFE中央層と、液体含浸層をシールする2つの外層を設けることにより克服できることを教示している。液状ポリビニルアルコール(PVA)を、液体含浸層に含有させてもよい。この方法は、可視化の問題を解決できるが、多数の他の問題、例えば、予め湿潤させた材料について、製造、包装、輸送、及び取り扱いの問題が非常に大きい。

10

【0008】

PCT特許出願番号WO96/40305(Hubbard)において、ここでも、延伸PTFEは透視できないこと、光を反射すること、超音波イメージングには適さないことが認識されている。Hubbardは、延伸PTFEに、食塩水、多糖類、ガム及びゲル、グリセロール/キサンタンガム、血清/脂質等で予め含浸させた後、湿潤状態で輸送できることを教示している。ここでも、「湿潤」製品の製造、包装及び取り扱いについて、費用の増加とさらなる努力が必要である。

20

【0009】

可視化の問題とは別に、他の多数の特許が、装置性能を改善する種々の理由で、植込み型装置内に湿潤した又は湿潤性材料を組み込むことを示唆している。例えば、米国特許第4,193,138号(Okita)は、細孔に水溶性ポリマーを有する延伸PTFE代用血管を使用することを教示している。細孔におけるポリマーは、水の結合フィルムを形成して、血漿タンパクの吸着を防止し、開通性を改善するとしている。複数の種類の架橋PVAが、延伸PTFEの細孔内における「膨潤ゲル」として開示されている。

【0010】

同様に、米国特許第5,041,225号(Norman)は、親水性ポリマーと錯化剤との組み合わせをコーティングした延伸PTFE膜を教示している。このポリマーは、良好なタンパク質結合も可能とする錯化剤により水不溶性とされる。PVAは、親水性ポリマーとして教示され、種々の無機化合物、例えば、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム等は、錯化剤として教示されている。

30

【0011】

米国特許第5,049,275号(Gillberg-LaForce等)は、マイクロ細孔膜、例えば、延伸PTFEは、膜内の細孔内で重合されたPVA等のビニルモノマーを含有させることにより疎水性から親水性に変化させることができることを教示している。この特許は、マイクロ細孔膜の細孔に吸収される液体がそこを通過して輸送が生じる媒体である、二次電池又は血液酸素付加装置又はバイオリアクターにおいてか、又は血液の透析に使用するためか、又は液体膜を支持するために、分離膜として使用するのに膜を親水性としなければならないと教示している。

40

【0012】

米国特許第4,525,374号(Vaillancourt)は、延伸PTFE膜は、それをトリエタノールアミンドデシルベンゼンスルホネートで処理することによりコーティングした後乾燥して親水性にすることができると教示している。この特許は、膜は、疎水性膜フィルターの現在の(不活性特性)表面特性を維持するため、及びさらにこれらのフィルターを親水性にして流体の濾過、特に医薬プロセスに使用することができるようにするために、親水性にする必要があることを教示している。

【0013】

50

米国特許第5,755,762号(Bush)は、延伸PTFEジャケット付きペーシング又は除細動リードを、DSS、TDMAC、界面活性剤又はヒドロゲル等の湿潤剤で処理することにより、導電性が改善されることを教示している。同様に、米国特許第5,090,422号(Dahl等)は、延伸PTFEペーシングリードジャケットを、「湿潤剤」で処理するか、「表面変性」して、湿潤できるようにし、初期の電気的性能を改善することを教示している。

【0014】

米国特許第5,897,955号(Drumheller等)は、PVAコーティングを、延伸PTFE表面に設けて種々の生物学的存在物を結合しやすくできることを教示している。米国特許第5,902,745号(Butler等)は、PVA処理を、延伸PTFE細胞封じ込め装置の壁におこなってセル内部をみやすくすることができることを教示している。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

要約すれば、多数の機能上の理由から、多孔質膜を湿潤又は湿潤可能にするための非常に数多くの概念が、従来から提案されてきた。しかしながら、特に多孔質膜をある形態の支持フレームにとりつけた内視鏡的に配置した装置に関しては、これらの従来概念のいずれもが、非常に効果的であり、実施するのが簡単であり、且つ植込み型装置についての製造、包装、輸送又は取り扱い上の負担がない、植え込まれた装置が瞬時に可視化しやすくするための理想的な解決策を、教示も示唆もしていない。

20

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明は、フレームに支持されたマイクロ細孔膜を含む植込み型医療装置の処理を用いる。これにより、装置は、超音波及びビデオイメージングにより迅速且つ正確に可視化でき、装置が直接可視化の下で透明とされる。本発明によれば、多孔質膜を乾燥親水性物質、例えば、ポリビニルアルコール(PVA)で変性し、該膜を、一旦体内に導入された又は水性液体と接触した時に空気を液体に迅速に置き換えることができるようにすることにより、多孔質膜装置、例えば、延伸PTFEを組み込んだものについての空気妨害の問題を排除できる。膜の細孔上及び/又は中に乾燥した親水性物質が存在すると、空気が水性液体と置き換わる速度が非常に大きくなり、且つ装置の可視化の速度及び正確さが改善される。

30

【0017】

本発明の好ましい装置は、延伸性フレームを多孔質延伸PTFE膜にとりつけて含んでいる。この多孔質延伸PTFE膜には、該膜に結合された架橋PVA材料が含まれる。この構成は、多種多様な遠隔配置装置、例えば、中隔及び他の閉塞装置、塞栓フィルター、一定のステントグラフト装置、植込み型シート等とともに使用するのに好適である。本発明によれば、植え込まれた装置を極めて迅速且つ正確に可視化できることに加えて、さらに、他の多数の利点、例えば、生物学的性能の改善及び内部成長の向上が得られると思われる。

40

【0018】

本発明の別の利点は、水溶液の吸収能にあり、これにより、膜が組織と接触したときに見られる擦れによる損傷を大きく減少させることができる。流体不透過性である膜を必要とする場合は、バリアー膜を、延伸PTFE層の間に挿入して超音波の透過及び内部成長ができるようにすることができる。

【0019】

本発明のこれら及び他の利点は、以下の説明から明らかとなる。

【0020】

本発明の作用は、添付図面を参照しながらおこなう以下の説明から明らかとなるであろう。

50

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0021】

本発明は、植込み型装置の改良に関する。この装置では、一つ以上のフレーム要素に多孔質膜をとりつけて用いることにより、装置が医学的手技において遠隔配置されることができる。本発明の多孔質膜は、膜の上及び/又は内部で乾燥させた親水性物質を有している。この植込前の状態では、本発明の装置は、従来膜及びフレーム装置とは、視覚的且つ触覚的に区別できないが、水性液体に暴露されると、膜部は迅速にウェットアウトして、装置が光及び超音波イメージングに対して半透明又は透明になる。

## 【0022】

本発明の一実施態様を、図1に示す。この実施態様によれば、装置は、中隔欠損閉鎖装置20を備えている。この装置20は、多孔質膜22とらせん支持フレーム24を備えている。この装置は、マンドレル28にとりつけた一連の同心円上にとりつけたカテーテルチューブ26a及び26bを用いて、体内の治療部位に供給する。この装置は、米国特許第5,879,366号、第6,080,182号及び第6,171,329号(いずれもShaw等)に開示され、商標HELEX(商標)としてアリゾナ州FlagstaffにあるW.L.Gore & Associates社から試験目的で現在入手可能であるものと類似している。

10

## 【0023】

図1に示す装置は、Shaw特許に記載され、HELEX(商標)の名称で入手できる装置とは、膜が本発明により処理されて親水性とされた点で異なる。以下で詳細に説明する方法で処理すると、中隔欠損閉鎖装置は、迅速に水溶液を吸収し、患者の血液系に導入すると透明になる。この改良により、多数の重要な利点を得られる。

20

## 【0024】

本発明の中隔欠損閉鎖装置20を配置するプロセスを、図2~図4に示す。図示したように、欠損閉鎖装置20を、カテーテルチューブ26を用いて心臓30に導いて、中隔欠損32を通過して装置を適切な位置に配置するようにする。図2に示すように、次に、カテーテルチューブ26から、フレーム24の一部分と結合膜22を解放することにより、装置の第一の部分34を、中隔欠損32の片側に配置する。装置の第二の部分36を、続いて図3に示すように中隔欠損の反対側に配置する。図4に示すように、装置が適切な位置に配置されたことがイメージングにより医療スタッフが確認したら、最終ラッチ38を配置して装置を中隔欠損にロックし、カテーテルチューブ26を取り出す。

30

## 【0025】

従来装置は極めてよく機能するけれども、その膜要素は、疎水性である多孔質延伸ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)膜から構成されている。その結果、膜は、周囲の溶液を十分に吸収し、可視的且つ超音波的に透明になるのに多くの日数又は週を要する。図5は、植込み直後の従来の中隔欠損閉鎖装置の超音波撮像である。この画像には、装置の膜部に空気がトラップされることにより生じた明瞭な影「影効果(Shadow Effect)」として示してある(図5に示されている)が明らかに示されている。ウェットアウトが生じるまで、この影効果により、装置の正確な位置を求めたり、周囲の組織の構造を、超音波イメージングを用いてみることは困難である。

40

## 【0026】

図6は、図5に示す装置に匹敵する延伸及び寸法の本発明の装置の超音波撮像である。この装置は、植込み直後に超音波イメージングしたものを示しているが、図から、影効果がないことが明らかである。これは、膜22の細孔内に乾燥親水性物質を設けることにより、血液等の水性媒体に一旦暴露されると膜が迅速に湿潤するからである。その結果、装置と周囲の組織の両方を、植込み後ほとんど瞬時に、超音波イメージングを用いて明瞭に見ることができる。

## 【0027】

用語「迅速」及び「迅速に」を本発明の湿潤プロセスを説明するのに使用するとき、これらは、膜の多孔質構造に通常のようにトラップされた空気が、全部ではないがほとんど

50

が、水性媒体と接触後に30秒以内、より好ましくは水性媒体と接触後に5～10秒以内に液体により置き換わったことを意味する。空気を効果的に排出されたことは、膜が可視光に対して半透明になったら多孔質延伸PTFE材料で確認できる。

**【0028】**

本発明の装置を構成するために、高分子親水性界面活性剤、例えば、ポリビニルアルコール(PVA)又はポリビニルピロリドン(PVP)(これらには限定されない)を膜の表面に適用することにより、膜上に親水性層を形成する。次に、親水性物質を、現場で、例えば、界面活性剤自体の架橋により、所定の位置に結合できる。多孔質フレーム部材について、親水性層は、必要に応じてフレーム部材の多孔質ポイド空間内にも吸着してもよい。

10

**【0029】**

疎水性膜を用いたとき、及び親水性層について選択したポリマーが高表面張力溶媒にのみ溶解する場合、疎水性膜は、低表面張力を有する混和性溶媒で前湿潤して、ポリマーの膜への吸着を高める必要がある。適当な前湿潤剤としては、例えば、イソプロピルアルコール(IPA)、エタノール又はメタノールがあげられるがこれらには限定されない。これらの濃度は、約25%～100%、好ましくは50%～100%、最も好ましくは70%～100%である。膜は、混和性溶媒に、約1秒～1時間、好ましくは5秒～5分間、最も好ましくは約30～60秒間浸漬する必要がある。

**【0030】**

次に、高分子界面活性剤を適当な溶媒に添加して調製した溶液に、膜を直ちに移す。例えば、好適な溶媒(水等)に高分子界面活性剤を約0.001%～約99.9%、好ましくは約0.25%～約5%、最も好ましくは1.5%～2.5%の濃度で溶解して含有する溶液を、最初に表面に、そして必要に応じて多孔質膜の多孔空間に、単に膜をこの溶液に、約0.05分～約24時間、好ましくは5～180分間、最も好ましくは約10～30分間浸漬することにより吸着させる。この処理工程により、界面活性剤の膜の表面への物理吸着が可能となる。次に、この膜をゆすいで過剰の高分子界面活性剤を洗い流した後、高分子界面活性剤を所定の位置で架橋できる。

20

**【0031】**

親水性層に好適な材料には、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、デキストラン、アガロース、アルギネート、ポリアクリルアミド、ポリグリシドール、ポリ(ビニルアルコール-co-エチレン)、ポリ(エチレングリコール-co-プロピレングリコール)、ポリ(酢酸ビニル-co-ビニルアルコール)、ポリ(テトラフルオロエチレン-co-ビニルアルコール)、ポリ(アクリロニトリル-co-アクリルアミド)、ポリ(アクリロニトリル-co-アクリル酸-co-アクリルアミド)、ポリアクリル酸、ポリ-リシン、ポリエチレンジイミン、ポリビニルピロリドン、ポリヒドロキシエチルメタクリレート及びポリスルホン、並びにそれらのコポリマーなどがあげられるが、これらには限定されない。これらは、単独で用いても、組み合わせて用いてもよい。

30

**【0032】**

親水性層の形成に好ましいコポリマーは、膜に物理化学的に吸着できる少なくとも一つの部分と、好適な物質で化学変性できる少なくとも一つの部分と、高表面張力流体と相互作用できる少なくとも一つの部分とを含むコポリマーである。これらの部分は、一つの部分が、これらの3つ全ての役割を同時に満たすか、2つの役割を満たすか、一つの役割のみを満たすように選択できる。

40

**【0033】**

この目的に好適な溶媒には、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、トリフルオロ酢酸、アセトン、水、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、ベンゼン、ヘキサン、クロロホルム、及び超臨界二酸化炭素などがあるが、これらには限定されない。

**【0034】**

50

この層の高分子界面活性剤は、好適な架橋剤を用いてそれ自体に現場で共有架橋して極めて高分子量の表面結合平面分子を生成する。これらの極めて大きな分子量の分子は、界面活性剤の脱着又は移動の可能性を大きく減少するか、又はなくす役割を果たす。

#### 【0035】

高分子界面活性剤の現場架橋に使用するのに好適な試薬は、少なくとも2つの化学的官能基（単官能又はヘテロ官能）を含む化合物である。これらには、アルデヒド、エポキシド、ハロゲン化アシル、ハロゲン化アリール、イソシアネート、アミン、無水物、酸、アルコール、ハロアセタール、アリールカーボネート、チオール、エステル、イミド、ビニル、アジド、ニトロ、過酸化物、スルホン及びマレイミドなどがあげられるが、これらには限定されない。

10

#### 【0036】

これらの試薬は、吸着した層を濡らす溶媒に溶解するものでなければならない。架橋試薬を溶解するのに好適な溶媒には、アセトン、水、アルコール、テトラヒドロフラン（THF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ベンゼン、アセトニトリル及びジオキサンなどがあるが、これらには限定されない。他の可能な試薬には、遊離基、アニオン、カチオン、プラズマ照射、電子照射及び光子照射などがあるが、これらには限定されない。一つの好ましい架橋剤として、グルタルアルデヒドであり、好ましくは塩酸（HCl）の触媒を、好ましくは水に溶解して用いる。界面活性剤を用いた膜を、次にグルタルアルデヒド/HCl（これには限定されない）を、水に約0.001%/0.001%~99.9%/99.9%、好ましくは0.1%/0.1%~5% / 5%、最も好ましくは1%/1%~3%/3%の濃度で添加して調製した溶液に浸す。膜は、1秒~3時間、好ましくは1分~1時間、最も好ましくは10~20分間程度の時間浸した後、最終のゆすぎをおこなって過剰のグルタルアルデヒド/HCl未架橋残留物を洗い落とさなければならない。

20

#### 【0037】

このようにして処理すると、膜は急速に液体を吸収し、装置が光半透過性となり、且つ比較的音透過性となる。本発明は、それ自体で全ての種類の管腔内又は外科的に供給する装置について非常に数多くの用途がある。これらの装置には、植込み型閉鎖装置；植込み型フィルター装置；種々のグラフト及びステントグラフト装置；種々の植込み型シート、例えば、支持フレーム等のシート；不浸透性バリアー層を有する植込み型装置；及び多孔質材料のスカート又は他の要素を組み込んだ植込み型装置などがある。本発明の装置についてのこのような他の用途の例を、図7~図13に示す。

30

#### 【0038】

図7は、本発明の塞栓フィルター装置40の一つの形態を示す。この実施態様によれば、装置40は、フレーム48によりガイドワイヤ46にとりつけた、中に複数の巨視的開口44を有する多孔質膜42を含む。多孔質膜42を上記した方法で処理することにより、膜は迅速にウェットアウトし、配置後に装置40の明瞭な超音波イメージングが可能となる。さらに、膜が迅速に湿潤することにより、膜42についての濾過を改善することもできる。

#### 【0039】

図8及び図9は、本発明のステントグラフト装置50を示す。この場合、装置50は、一連の波打ちステント要素52a、52b、52c、52d、52eを含むフレーム52と、フレーム52の外側の周囲に取り付けられた膜54を含む。数多くの血液配置グラフト要素のウェットアウトは望ましくないが、このようなウェットアウトは血清漏れを生じることがあるので、このような漏出が問題でないいくつかの用途については、本発明の装置を、ビジュアル及び超音波イメージングを高めるのに使用できる。血清漏れが望ましくない場合であっても、本発明の利点は、装置内のバリアー層を血清漏れに耐えるように設けることにより、達成することができる。図8に示すように、水性媒体に暴露する前に、膜54は、中に取り付けたフレーム要素52を完全に目立たない状態とする。一旦血液や他の水性液体に暴露されると、図9に示すように、膜54は、半透明又は透明にまでもな

40

50

り、フレーム52及び装置の内部が可視化されることができる。この種の装置は、一定のステント移植皮弁用途、例えば、頸動脈ステントグラフト、末梢血管ステントグラフト、又は経頸静脈性肝内門脈体循環短絡術(TIPS)に有益であると思われる。また、この装置は、血液透析アクセスに使用される代用血管の静脈接合の修正、冠状動脈バイパスグラフト修正又は冠状動脈のステントグラフトにおいて使用することもできる。さらに、膜の迅速な湿潤により、装置内の血液接触表面の向上が可能となる等のさらなる利点が得られ、装置へのより迅速な細胞内部成長が可能となる。

#### 【0040】

本発明のさらに別の用途に、図10及び図11に示す植込み型シート装置56などがある。この実施態様によれば、装置56は、多孔質膜、例えば、延伸PTFEから構成され且つW.L.Gore & Associates社から、種々の形態、例えば、GORE-TEX(登録商標)、PRECLUDE(登録商標)、MYCROMESH(登録商標)又はDUALMESH(登録商標)として販売されているもの等を含む。これらの膜の全ては、異なる植込み用途のために構成されているが、各々は、少なくとも部分的に疎水性多孔質延伸PTFE材料から構成しているという共通の性質を共有している。この材料は、非常に光反射性であり、手術部位における明るい无影灯下で埋め込んだときに多少のギラツキを生じることがある。これは、同様に、内視鏡的に埋め込んだときに問題となることがあり、医者は、リモートビデオイメージングを介して手術部位をみなければならない。一部のこのような用途では、膜を迅速に半透明又は透明とすることは、図11に示すように、医者がシートを配置し、所定の位置に固定しやすくすることができる。さらに、図11にも示されているように、半透明シート56は、下に位置する組織58を可視化でき、且つ組織の裂け目60等の修復を必要とする領域上にシートが適切に配置されていることを確認できる。ここでも、ウェットアウトしたシートから得られるさらなる利点に、血液又は他の体液との接触の改善及び/又は組織の内部成長の改善などがある。

#### 【0041】

血清漏れが望ましくない場合、バリアー膜を、装置構成物内に配置して血清の漏れを防止できる。一つのこのような装置は、GORE-TEX(登録商標)ACUSEAL Cardiovascular Patchとして、W.L.Gore & Associates社から入手できる。この装置は、延伸PTFEからなる2層と、熱可塑性フルオロポリマーエラストマーからなる中央バリアー層とを含む。この中央バリアー層は、部分的には延伸PTFEからなる2層のための支持フレームとしての役割を果たすことができる。延伸PTFEからなる外層をPVAで処理すると、本発明のこの実施態様は、手術直後に修復血管の開通性を超音波を用いて確認することが望ましい、頸動脈内膜切除修復に使用する外科膜として特に有用である。

#### 【0042】

本明細書において使用される用語「膜」には、いずれかの好適な形状及び形態の植込み型装置に組み込むことができる多孔質材料が含まれる。本発明が意図する好適な形態には、シート、チューブ、繊維、ロッド等がある。また、形態には、他の形状、例えば、図1の中隔欠損閉鎖装置に示す材料の折り重なりストリップなども含まれる。多孔質材料は、以下の材料のいずれか又はいずれかの組み合わせを含むことができる：延伸PTFE、ポリプロピレン、ポリオレフィン中空糸、ポリビニリデンフルオリド、PTFE、フッ素化エチレンプロピレン(FEP)、ヘキサフルオロプロピレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアミド(ナイロン)、ポリエチレンテレフタレート、ポリウレタン、シリコーンゴム、ポリスチレン、ポリスルホン、ポリエステル、ポリヒドロキシ酸、ポリカーボネート、ポリイミド、ポリアミノ酸、再生セルロース、又はタンパク質、例えば、絹、羊毛及び皮革。本発明で使用するのに特に好ましいのは、多孔質延伸PTFE材料、例えば、W.L.Gore & Associates社から入手できる種々の医療製品に用いられるものである。

#### 【0043】

本明細書で使用される用語「フレーム」は、植込み型装置に組み込むことができるか、

又はそれとともに使用することができるいずれかの支持構造を含む。好適な形態には、欠損閉鎖フレーム形態、多種多様なステントフレーム形態のいずれか、フィルターフレーム形態、オクルダー形態、又は多孔質材料を体内で位置決めしやすいように設計されたいずれかのフレーム等が含まれる。好適な材料には、金属、例えば、ステンレス鋼、ニチノール、MP35N、チタン、又は生物医学的用途に使用される他の金属；プラスチック、例えば、PTFE、延伸PTFE、ポリプロピレン、フッ素化エチレンプロピレン、ヘキサフルオロプロピレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン（登録商標）、ポリエチレンテレフタレート、ポリウレタン、シリコーンゴム、ポリスチレン、ポリスルホン、ポリエステル、ポリヒドロキシ酸、ポリカーボネート、熱可塑性フルオロポリマーエラストマー、又は生物医学的用途に使用される他のプラスチック；さらには、生物医学的用途に使用するのに好適な他の材料などがある。フレームは、多孔質膜に対して、内部、外部又はそれらの両方であることができる。

10

#### 【0044】

以下、実施例により、本発明がどのようになされ且つ使用されるかについて説明するが、本発明はこれらには限定されない。

#### 【実施例】

#### 【0045】

##### 例1：中隔オクルダーのコーティング方法

HELEX（商標）Septal Occluder（SO）を、アリゾナ州FlagstaffにあるW.L.Gore & Associates社から入手する。図1～図4に示すこの装置は、ニチノール金属フレームと、この金属フレームを包んだ多孔質延伸PTFEシートとを含む。

20

#### 【0046】

SO全体を、100%イソプロピルアルコールに30秒間浸漬する。次に、SOを、2%PVA/DI水溶液に移して30分間浸漬する。このSOを、脱イオン水に10分間ゆすいだ後、2%グルタルアルデヒド/1%塩酸-DI水溶液に、15分間入れておいた。次に、SOを、脱イオン水に15分間ゆすぎ、空気乾燥させる。

#### 【0047】

最終処理したSOは、水溶液に暴露したときに、迅速にウェットアウトし、この膜は水浴に浸して5秒以内に完全に半透明となった。

30

#### 【0048】

##### 例2：ステントグラフトのコーティング方法

VIATORR（商標）Stent-Graftを、アリゾナ州FlagstaffにあるW.L.Gore & Associates社から入手する。経頸静脈性肝内門脈体循環短絡術（TIPS）法で患者の肝臓を介してシャントを確立するために設計したこの装置は、チューブ状延伸PTFEグラフト要素を部分的に被覆したニチノール金属ステント要素を含む。

#### 【0049】

ステントグラフトを、100%IPAに30秒間入れた後、直ちに2%PVA/DI水溶液に移して20分間入れておく。次に、このステントグラフトを、脱イオン水に移し、15分間ゆすぐ。次に、ステントグラフトを、2%グルタルアルデヒド/1%塩酸-DI水溶液に、15分間入れておく。次に、ステントグラフトを、最終の脱イオン水に移し、ゆすぎを15分間おこなう。

40

#### 【0050】

最終ステントグラフト装置は、脱イオン水に暴露したときに、迅速にウェットアウトし、水に浸して5秒以内に完全に半透明となる。

#### 【0051】

##### 例3：塞栓フィルターのコーティング方法

メリーランド州ElktonにあるW.L.Gore & Associates社製の薄（総厚：約0.0005cm（0.0002インチ））ポリテトラフルオロエチレン（PT

50

F E ) ) 膜からなる一層をレーザー穿孔することにより、濾過膜を作製した。均一サイズと間隔の孔パターンを、作製した。次に、有孔膜を、折り畳み、はんだごてを用いてヒートシールして円錐形とした。円錐フラットパターンを、次にはさみでトリミングし、裏返し、テーパーマンドレルにとりつけた。

【0052】

円錐フィルター膜を、フッ素化エチレンプロピレン ( F E P ) 粉末コーテッド接着剤 ( F E P 5 1 0 1、デラウェア州 W i l m i n g t o n にある E . I d u P o n t d e N e m o u r s & C o . より入手可能 ) を用いてニチノール金属フレームにとりつけ、局部的に熱を加えた。

【0053】

塞栓フィルターを構成後、塞栓フィルターを、100% IPA に30秒間入れた。この装置を、次に直ちに2% PVA / DI 水溶液に移して20分間入れておいた。次に、この装置を、脱イオン水に移し、15分間ゆすいだ。ゆすいだ後、この装置を、2% グルタルアルデヒド / 1% 塩酸 - DI 水溶液に、15分間入れておいた。次に、装置を移して、最終脱イオン水ゆすぎに15分間附した。

【0054】

PVA 処理なしでは、この装置を、流体が通過しない。PVA 処理後の装置は、98% 超の効率で100ミクロン以上の粒子をブロックしながら流体を通過させ、極めて効果的であった。

【0055】

例4：心膜のコーティング方法

P R E C L U D E ( 登録商標 ) P e r i c a r d i a l M e m b r a n e ( P C M ) を、アリゾナ州 F l a g s t a f f にある W . L . G o r e & A s s o c i a t e s 社から入手し、以下のように処理した。PCM を、IPA に30秒間浸漬した。PCM を、直ちに2% PVA / DI 水溶液に移して30分間浸漬した。PCM を、脱イオン水に移し、10分間ゆすいだ。このPCM を、2% グルタルアルデヒド / 1% 塩酸 - DI 水溶液に、15分間入れておいた。

【0056】

次に、PCM を、移して、最終脱イオン水ゆすぎに15分間附した。

【0057】

例5：動物モデルにおける心膜の使用

上記例4に記載したようにして作製したPCM を、動物モデルに植え込んだ。植え込み後直ちに、PCM 材料が視覚的に透明になり、何ら目立ったグレアは生じなかった。

【0058】

例6：動物における中隔オクルダーの使用 - 超音波による可視化

I n t r a c a r d i a c P r o b e ( A c u n a v、カリフォルニア州 M o u n t a i n V i e w にある A c u s o n 社製 ) を備えた超音波機 ( S e q u o i a C 2 5 6、カリフォルニア州 M o u n t a i n V i e w にある A c u s o n 社製 ) を使用して、例1により処理した H E L E X S e p t a l O c c l u d e r の可視化の透明性を評価した。処理した装置を、ヘパリン添加食塩水に浸漬した後、迅速にイヌ内に配置した。この装置のエッジは、きれいに見えた。本発明の装置と対照との間の差を、図5及び図6に示す。これについては、上述したとおりである。

【0059】

例7：ヒドロキシル基についての試験

この例では、架橋ポリビニルアルコール ( PVA ) による装置の被覆量の均一性が、目視検査により定性的に評価することができ、且つ染料の除去及び染料濃度の分光光度測定により定量的に評価できるアッセイについて説明する。このアッセイでは、青色染料である C i b a c h r o n B l u e 3 G A を用いる。この染料は、固定化 PVA の表面に存在する遊離ヒドロキシル基に結合する。C i b a c h r o n B l u e の一分子は、一つの遊離ヒドロキシルに結合する。したがって、結合した染料を強酸で除去することによ

10

20

30

40

50

り、遊離ヒドロキシルのアベイラビリティを定量化できる。

【0060】

Cibachron Blue 3GAの結合は、Hermanson, G. T., Mallia, A. K.及びSmith, P. K., Immobilized Affinity Ligand Techniques, 1992, Academic Press, p. 176に記載の方法を改良して、以下のようにしておこなった：

1. 例1により作製した1個のPVAコーテッド中隔オクルダーを、切断し、重量を計り、測定する；
2. 脱イオン水10mlを上記膜に添加し、チューブブロックヒーターで60 に加熱する；
3. Cibachron Blue 3GA 0.1gを水3mlに添加し、60 で30分間加熱する；
4. NaCl 1.5gを添加し、60 で1時間加熱する；
5. 温度を80 に上昇する；
6. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.15gを添加し、80 で2時間加熱する；
7. 冷却し、染料を除去し、色がそれ以上除去されなくなるまで水でゆすぐ。

【0061】

PVAで処理しない対照を、無水エタノールで濡らした後、水でゆすいでから上記の処方をおこなう。対照における残留色は、水でゆすいだ後無水エタノールで15分間処理し、さらに水でゆすぐことにより除去できる。アルコールは、PVA上の染料には影響しない。

【0062】

染料を除去することによる定量化は、Clonis, Y. D., Goldfinch, M. J., 及びLowe, C. R. Biochem. J. 197, 1981, 203-11, 「The interaction of yeast hexokinase with Procion Green H-4G (酵母ヘキソキナーゼとProcion Green H-4Gとの相互作用)」の手順を改良して、以下のようにしておこなう：

1. 染色PVAコーテッド膜を、切断して小片とし、5N HCl 0.6mlの入ったバイアルに入れる。次に、このバイアルを、試験管ブロックヒーターで60 で3時間加熱する；
2. 次に、2.5M リン酸ナトリウム緩衝液2.4ml、pH7.4を添加し、これらの管を、5分間攪拌して膜片から色を抽出する；
3. 抽出物を移し、620nmでVarian DMS300 UV/VIS分光光度計により吸光度を読み取る；
4. 抽出物中の染料の量を、標準曲線から定量化する。この標準曲線は、HCl/リン酸ナトリウム混合物において濃度が20~200µg/mlの一連のCibachron Blue溶液を調製することにより作製したものである；
5. 染料を抽出した膜片を、水洗する。これらの膜片は、ここでは白色のはずである。

【0063】

得られた結果を、Cibachron Blue µg / 装置mgで示す。上記したプロトコルで、4つの試料を試験した。得られた結果は、染料4.45 + / - 1.45 µg / Hellex mg、N = 4であった。未処理（対照）試料は、染料を吸収しなかった。

【0064】

例8：ヒドロキシル基についてのFTIR試験

この層の架橋度は、フーリエ変換赤外分光法（FTIR）により評価できる。例えば、FTIRで、ポリビニルアルコール（PVA）の遊離ヒドロキシル基を、架橋前に、約3349 cm<sup>-1</sup>で検出できる。架橋後、ピークは、約3383 cm<sup>-1</sup>にシフトし、高さが減少する。正の内部対照としてのCH<sub>2</sub>基による約2942 cm<sup>-1</sup>でのFTIRピークは、架橋の結果、位置又は高さは変化しない。ピーク高さの減少を伴う、ヒドロキシル基（ -

10

20

30

40

50

OH) ピーク位置における約  $3349\text{ cm}^{-1}$  から約  $3383\text{ cm}^{-1}$  へのシフトは、第一層の形成において架橋した PVA の量の目安である。

【0065】

Model 560ESP FTIR (ウイスコンシン州 Madison にある NICOLET 社製) 及び ATR 結晶装置 (亜鉛 - セレン 45 度、品番 # 0050 - 603、コネチカット州 Stamford にある Spectra Tech 社製) を用いて、例 1 により作製した HELEX Septal Occluder について、約  $3383\text{ cm}^{-1}$  に広いヒドロキシルピークが検出されることが、確認された。未処理対照 HELEX Septal Occluder は、 $3000 \sim 3600\text{ cm}^{-1}$  でピークを示さなかった。

【0066】

例 9 : PVA を含浸させた大孔 GORE - TEX (登録商標) MYCROMESH (登録商標) 生体材料及び GORE - TEX (登録商標) Dual Mesh 生体材料の組織内殖の評価

6 羽のニュージーランドホワイトウサギを、この実験で使用した。大孔 GORE - TEX (登録商標) MYCROMESH (登録商標) 生体材料及び GORE - TEX (登録商標) Dual Mesh Biomaterial (登録商標) の試料を、アリゾナ州 Flagstaff にある W. L. Gore & Associates 社から入手した。これらの試料を、例 4 に記載の方法により PVA で処理して親水性膜を得た。4 つの試料、6 羽の動物の各々に植え込んだ。2 つの約  $2.5\text{ cm}$  のディスク (MYCROMESH 生体材料一つと、DUALMESH 生体材料一つ) を、ウサギの背に皮下植え込みをした。2 つの約  $3.75\text{ cm}$  のディスク (MYCROMESH 生体材料一つと、DUALMESH 生体材料一つ) を、内臓と接触している腹膜の壁に腹腔内植え込みをした。

【0067】

両方の材料の片面は、模様のある外観をしている。MYCROMESH 生体材料は、模様のついた面が筋肉と対向するように植え込んだ。DUALMESH 生体材料は、模様のついた面が筋肉に隣接するように植え込んだ。動物は、7 日間及び 30 日間生存した。生存期間当たりの動物は、3 羽であった。

【0068】

外植体の観察

7 日間の外植体 : 腹腔内領域における両方の材料に対しての接着は観察されなかった。両方の材料は、一般的に、皮下組織内の薄半透明カプセルにより被覆されていた。周囲の軟質組織は、目立たないものであった。

【0069】

30 日間の外植体 : 両方の材料に対しての接着は、観察されなかった。腹腔内領域における周囲の軟質組織は、目立たないように思われた。薄半透明カプセルが、皮下領域における両方の移植物を被覆していた。

【0070】

組織学的分析

7 日間の外植体 : 大孔 GORE - TEX (登録商標) MYCROMESH (登録商標) 生体材料 : 組織応答は、最小異物反応であり、創傷治癒と一致してマイルドな炎症があった。ペリインプラント膜は、おびただしい数であり且つ散在する大小の血管を含む初期肉芽組織からなっていた。界面での細胞成分は、大食細胞と異物巨細胞からなっていた。末梢神経束は、目立たないよう見え、創傷治癒と一致したマイルドな変性があった。マクロ細孔内に、おびただしい数の血管が観察された。新中皮が、低下し、腹腔内領域におけるマクロ細孔を被覆した。すき間への細胞の移動は、広範囲に及び、移植物全体に散在した。

【0071】

偏光顕微鏡により、延伸 PTFE のノードが、移植物全体を通じて平行に整列し、一貫していることが分かった。繊維長さは、大きいよう見えた。ときどき、移植物は、下の筋肉組織にゆるく接着しているよう見えた。

10

20

30

40

50

## 【0072】

GORE - TEX (登録商標) DUAL MESH 生体材料：ミクロ組織は、大孔 MYCROMESH 生体材料と同様のように見え、一貫した平行整列ノードを有し、フィブリル長さは大きかった。すき間への細胞移動は、広範囲に及び、おびただしい数の赤血球細胞と大食細胞が散在していた。ペリインプラント膜は、肉芽組織からなっており、おびただしい数の血管を有していた。細菌又は石灰化についての証拠はなかった。

## 【0073】

30日間の外植体：大孔 MYCROMESH (登録商標) 生体材料：ペリインプラント膜は、無菌フィブロコラーゲン組織を有し、コラーゲン繊維が直線的に整列しているように見えた。異物組織反応は、最小であった。移植物のいくつかには、炎症の証拠はなかった。すき間への細胞の移動は広範囲に及び、コラーゲンの堆積はかなりの程度であった。界面には、おびただしい数の血管があった。末梢神経束は、目立たないように見えた。すき間内に、毛細血管が観察された。細胞の移動は、両方の界面から明らかであった。細菌についての証拠はなかった。少しの石灰化の病巣が観察された。

10

## 【0074】

DUAL MESH (登録商標) 生体材料：ペリインプラント膜は、無菌フィブロコラーゲン組織からなっており、界面に対して平行コラーゲン繊維が整列していた。新中皮様膜は、成熟しているように見えた。主に毛細血管からなる血管が、界面におびただしい数で存在していた。すき間への細胞の移動は、広範囲に及び、多くの場合散在していた。明らかに、コラーゲンの堆積があった。縫い目の一部から、ときおり石灰化の病巣があることが明らかとなった。異物組織反応は、最小であった。移植物のいくつかには、炎症の証拠がなかった。細菌についての証拠はなかった。

20

## 【0075】

結論

広範囲の細胞移動があり、30日のタイムフレームで、両方の移植物のすき間にコラーゲンが堆積した。7日のタイムフレームでの両方の移植物への細胞の移動は、顕著であり、かなりのものであった。ペリインプラント膜は、無菌フィブロコラーゲン組織からなっているように思われた。両方の移植物の界面では、おびただしい数の小さな血管が存在していた。7日のタイムフレームでは、皮下部位における神経束は、創傷治癒と一致して変性したことが明らかであったが、30日のタイムフレームでは、目立たないように見えた。処理した膜への細胞の内部成長により、膜全体の幅が広がった ( $> 500 \mu\text{m}$ )。

30

## 【0076】

大孔 MYCROMESH (登録商標) 生体材料のすき間に細胞が移動したことは、両方の界面から明らかであった。異物組織反応は、最小であった。30日のタイムフレームでは、移植物の多くにおいて炎症の証拠はなかった。全てのタイムフレームについて、全ての移植物において、細菌の証拠はなかった。ときおり、石灰化の病巣が、両方の移植物及び縫い目においてまばらに観察された。

## 【0077】

例10：ウサギモデルにおける PRECLUDE (登録商標) Dura 膜の皮下実験

6羽の成体ニュージーランドホワイトウサギを、この実験に使用した。PRECLUDE (登録商標) Dura 代用物の試料を、アリゾナ州 Flagstaff にある W. L. Gore & Associates 社から入手し、例4に記載の方法により処理して親水性膜を得た。2種の界面活性剤(スルホコハク酸ジオクチルナトリウム(DSS)及びポリビニルアルコール(PVA))を使用して、材料を水又は食塩水で直ちに湿潤できるようにして外科手術中に血管及び組織が目に見えるようにし、且つ手術後の評価をしやすいようにした。2つの直径約2.5cmのディスクを、ウサギの背に皮下埋め込みをした。一つの装置をDSSで処理し、一つの装置をPVAで処理した。7日間と30日間の2つの生存期間があり、各生存期間について、3羽のウサギを用いた。

40

## 【0078】

外植体の観察

50

7日間の外植体：移植物の全てが、ウェットアウトし、無傷に見えた。移植物は、下の筋肉組織にゆるく接着していた。ときおり、出血領域が、縫い目部位で観察された。移植物は、前面にそって薄半透明カプセルにより、頭頂部の方向に被覆されていた。血管は、ときおり筋肉組織に沿って後方部において観察された。

【0079】

30日間の外植体：移植物の全ては、一般的に半透明～わずかに不透明なカプセルによりカプセル化された。移植物の多くは、下の筋肉組織にしっかり～ゆるく接着しているように見えた。縫い目部位は、まだ持続性の茶色がかった/赤みがかった顆粒性領域であった。

【0080】

#### 組織学的評価

7日間の外植体：全ての3つの材料の中で勾配効果が観察された。一貫して、PVAで処理したDura Membraneでは、下の軟組織に接着しなかった。界面での脂肪組織は、良性であると思われた。異物組織反応及び組織球反応は、最小であった。

【0081】

DSSで処理したDura Membrane移植物は、下の筋肉組織への接着がないことがわかった。しかしながら、脂肪組織内で、おびただしい数の異物異物巨細胞及び組織球が、少しの小胞とともに観察された。この脂肪組織は、少し炎症をおこしているように見えた。

【0082】

Dura Membraneの対照は、線維素性領域のゾーン並びに脂肪組織内の組織球及び異物巨細胞を特徴とする、著しい炎症効果を示した。ペリプロテナーゼ組織は、一般的にDura Membraneに近接していた。

【0083】

30日間の外植体：PVAで処理したPRECLUDE（登録商標）Dura Membrane移植物は、一貫して下の軟組織に非接着性であった。ペリプロテナーゼ組織は、無菌のように思われた。下の脂肪組織は、目立たなかった。

【0084】

DSSで処理したDura Membrane移植物では、ペリプロテナーゼ組織がDura Membraneの表面に近接していた。ときおり、局部結合の領域が、Dura Membraneの一方の表面に沿って観察された。一般的に、ペリプロテナーゼ組織の細胞過多とともに少しの炎症が観察された。脂肪組織内に、ときおり異物巨細胞及び組織球が観察された。

【0085】

Dura Membrane対照移植物では、一貫してペリプロテナーゼ組織が移植物の両表面に近接していた。非常に多数の領域で、ペリプロテナーゼ組織がDura Membraneに局所結合していた。一般的に、ペリプロテナーゼ組織の細胞過多とともに炎症が観察された。異物巨細胞及び組織球が、脂肪組織内に観察された。全ての時間枠で、全ての移植物において、細菌又は石灰化の証拠はなかった。

【0086】

#### 結論

PVAで処理したPRECLUDE（登録商標）Dura Membraneでは、ペリインプラント膜が非接着性であった。組織反応は、無菌性であった。

【0087】

DSSで処理したDura Membraneでは、ペリインプラント膜が近接し、局所結合領域を有し、脂肪組織の少しの炎症があった。

【0088】

Dura Membrane対照移植物は、有害組織反応を示した。これは、ペリインプラント膜の両表面に密着した特徴があった。非常に多くの局部組織結合領域、及び脂肪組織の持続性炎症が明らかであった。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 9 】

## 例 1 1 : 角膜プロテーゼの処理

角膜プロテーゼ(又は「人工角膜」)を、作製し、PVAで処理し、植え込み、外植後に評価した。図12は、埋め込み型角膜プロテーゼの等角図である。フルオロポリマー角膜代用品76に結合した延伸PTFE周辺スカート72、74を有する人工角膜70が示されている。延伸PTFEスカートを、例4に記載した方法によりPVAで処理した。図13は、植込み型人工角膜70の断面図であり、第一延伸PTFEスカート層72、第二延伸PTFEスカート層74及び高分子角膜代用層76が示されている。角膜代用層76を、周囲のネイティブ組織に追従するように加工し、厚さと可撓性は、長期の目への移植に好適であるようにした。角膜代用層76により、延伸PTFE膜の「内部」支持フレームが得られた。 10

## 【 0 0 9 0 】

GORE-TEX(登録商標)Soft Tissue PatchとしてW.L.Gore & Associates社から市販されている延伸PTFEシートを準備することにより、人工角膜を製造した。厚さ2mm(0.04")の延伸PTFEシートを、分割して、厚さ約0.15mm(0.006")のシートとした。直径約5.5mm(0.22")の穴を、レーザーカットしてシートとした。次に、熱可塑性フルオロポリマーエラストマーをレーザーカットシートに接着した積層アセンブリを、第一ラミネーションプロセスのために準備した。以下の層を整列させることにより、(逆から)積層アセンブリを形成した:厚さ約30mm(0.12")の第一アルミニウムプレート、デラウェア州WilmingtonにあるE.I.duPont de Nemours社より入手可能な厚さ約0.05mm(0.002")の高温プラスチックであるKAPTON(登録商標)からなるシート、厚さ2mmのGORE-TEX(登録商標)Soft Tissue Patchからなるシート、KAPTONからなる第二シート、厚さ約0.2mm(0.008")の熱可塑性フルオロポリマーエラストマーからなる層、レーザーカット延伸PTFEシート、KAPTONからなる第三シート、厚さ2mmのGORE-TEX(登録商標)Soft Tissue Patchからなる第二シート、KAPTONからなる第四層及び第二アルミニウムプレート。全ての層は、約10cm(4"0)角であった。この積層アセンブリを、加熱したプラテンプレスに入れ、約0.03MPa(5psi)下、約200で約2分間積層した。この第一ラミネーションプロセスにより、熱可塑性フルオロポリマーエラストマーを、レーザーカットホールを有する第一の厚さ0.15mmの延伸PTFEシートに接着された。 20 30

## 【 0 0 9 1 】

レーザーカットホールを有する厚さ0.15mmの延伸PTFEからなる第二シートを、次に熱可塑性フルオロポリマーエラストマーに整列及び接着した。熱可塑性フルオロポリマーエラストマーを第二レーザーカットシートに接着した積層アセンブリを、第二ラミネーションプロセスのために準備した。以下の層を整列することにより、(逆から)積層アセンブリを形成した:厚さ約30mm(0.12")の第一アルミニウムプレート、KAPTONからなるシート、厚さ2mmのGORE-TEX(登録商標)Soft Tissue Patchからなるシート、KAPTONからなる第二シート、レーザーカットホールを有する厚さ0.15mm延伸PTFEからなるシート、接着した熱可塑性フルオロポリマーエラストマー/第一レーザーカット延伸PTFEシート、KAPTONからなる第三シート、厚さ2mmのGORE-TEX(登録商標)Soft Tissue Patchからなる第二シート、KAPTONからなる第四層及び第二アルミニウムプレート。全ての層は、約10cm(4")角であった。第一及び第二シートにおけるレーザーカットホールを、互いに同心円状に整列した。この積層アセンブリを、加熱したプラテンプレスに入れ、約0.03MPa(5psi)下、約200で約2分間積層した。この第二ラミネーションプロセスにより、熱可塑性フルオロポリマーエラストマーを、レーザーカットホールを有する第二の厚さ0.15mmの延伸PTFEシートに接着して、図13に示すような3層ラミネートを得た。 40 50

## 【0092】

次に、3層化ラミネートを、レーザー上に整列させた。約9.7mm(0.39")のディスクを、既に存在する5.5mmのホールに対して同心円状に切断した。次に、これらのディスクを、圧縮成形により凸形状に成形した後、加熱して最終形状を保持した。得られた人工角膜を、図12及び図13に示す。

## 【0093】

この人工角膜を、次に以下のプロセスを用いてPVAで処理した。

1)人工角膜を、100%イソプロピルアルコール約30mlを入れた60mlシリンジに入れた。空気を、シリンジから放出した。次に、シリンジプランジャーを、シリンジポートをふさいだ状態で部分的に引いて、シリンジ内を部分真空とした。この真空を、約15秒間維持した後、プランジャーを、ゆるめた。この真空化を、さらに5回反復した。真空化により、残留空気を、多孔質延伸PTFEから強制排除して、アルコールを完全に侵入できるようにした。

10

2)次に、人工角膜を、2%PVA/脱イオン水溶液に約2時間浸し、約45分間隔で攪拌した。

3)次に、人工角膜を、脱イオン水で、約30分間、ときおり攪拌しながらゆすいだ。

4)次に、人工角膜を、2%グルタルアルデヒド/1%塩酸-脱イオン水溶液に入れ、約1.5時間、ときおり攪拌しながらおいておいた。

5)次に、人工角膜を、脱イオン水で、約30分間、ときおり攪拌しながらゆすいだ。

6)次に、処理した人工角膜を、殺菌してから移植した。

20

## 【0094】

ニュージールランドホワイトウサギで、人工角膜プロトタイプの治癒プロセス及び組織反応を評価する実験をおこなった。PVA処理したe-PTFE人工角膜を、各4羽のウサギで、未処理延伸PTFEプロトタイプと比較した。これらの群を、90日の植込期間後にグロス及び組織学的分析により検討した。

## 【0095】

PVA処理したプロトタイプは、未処理対応物よりも優れた性能を有していた。未処理群における一つのプロトタイプは、68日目に破壊した。4つの未処理群のうち2つは、スカートが浮き上がり、装置の固定がよくなかった。未処理プロトタイプのさらに総合的に観察した結果、PVA処理群における延伸PTFEの完全ウェットアウトと比較して、ウェットアウト延伸PTFEに斑状領域があった。さらに、PVA群の前面延伸PTFE表面上にギラギラ感があり、組織学的に角膜上皮結合が確認された。この現象は、未処理群には見られなかった。両方の群における組織結合は、延伸PTFE/熱可塑性エラストマー接合部で停止していた。

30

## 【0096】

本明細書では、本発明の特定の実施態様を、実例を示し且つ説明したが、本発明は、このような実例及び説明には限定されない。変更及び修正が、添付の特許請求の範囲の範囲内で本発明の一部として組み込み且つ実施できることは明らかである。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0097】

40

【図1】フレームと多孔膜を含む、本発明の中隔欠損閉鎖装置の4分の3斜視図である。

【図2】中隔欠損を含む心臓の断面図であり、図1の中隔欠損閉鎖装置の最初の配置を示している。

【図3】中隔欠損閉鎖装置の第二段階の配置を示す心臓の断面図である。

【図4】中隔欠損閉鎖装置の最終配置を示す心臓の断面図である。

【図5】従来の中隔欠損閉鎖装置でシールした心臓の超音波像であり、装置の膜部にトラップされた空気により生じた「影効果」を含んでいる。

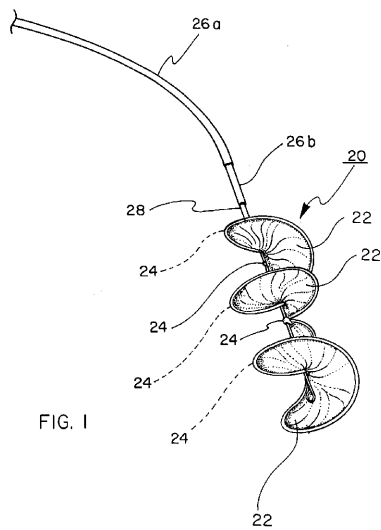
【図6】影効果を示していない、本発明の中隔欠損閉鎖装置でシールした心臓の超音波像である。

【図7】フレームと多孔膜を含む、本発明の塞栓フィルターの4分の3等角図である。

50

- 【図 8】 フレームと多孔膜を含む、本発明のステント移植皮弁の 4 分の 3 等角図である。
- 【図 9】 水性液体に暴露し、膜要素が湿潤して下のフレーム要素が見えるようにした後の図 8 のステント移植皮弁の 4 分の 3 等角図である。
- 【図 10】 本発明の多孔質埋め込み型膜の 4 分の 3 等角図である。
- 【図 11】 組織欠陥に最初の移植し、膜が手術部位の水性媒体と接触することにより透明となった後の図 10 の多孔質埋め込み型膜の 4 分の 3 等角図である。
- 【図 12】 透明レンズ部材の周囲に多孔質膜を結合させた人工角膜を含む、本発明の別の実施態様の 4 分の 3 斜視図であり、前記レンズが部分的には多孔質膜を支持するフレームとしての役割を果たしている。
- 【図 13】 図 12 の線 13 - 13 についての断面図である。

【図 1】



【図 2】

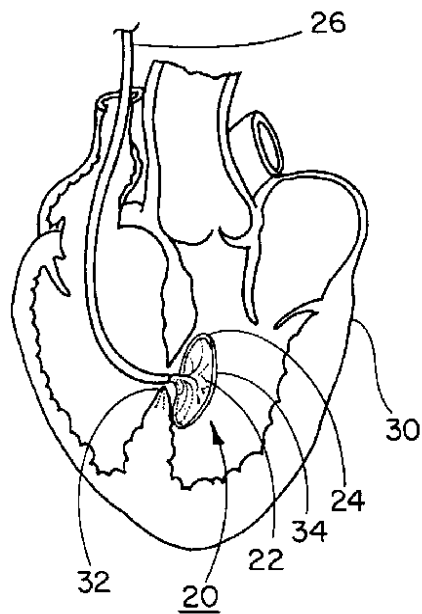


FIG. 2

【 図 3 】

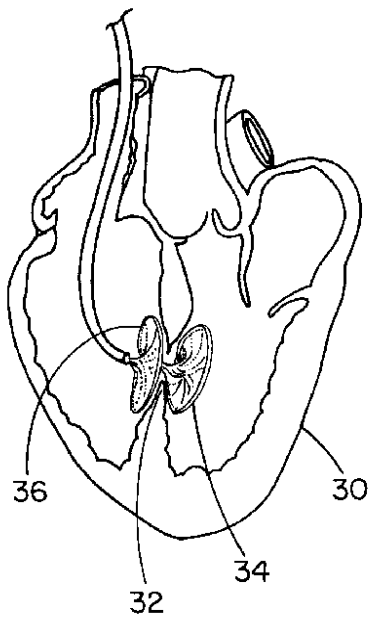


FIG. 3

【 図 4 】

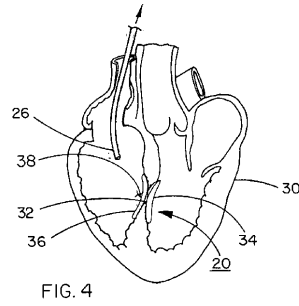


FIG. 4

【 図 5 】

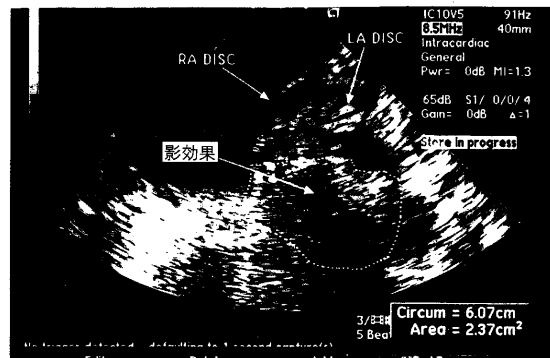


FIG. 5

【 図 6 】

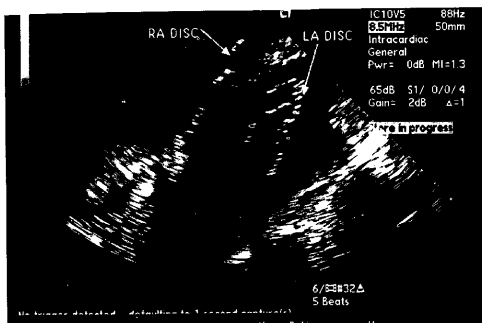


FIG. 6

【 図 8 】

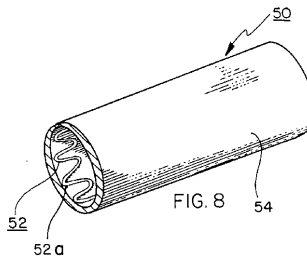


FIG. 8

【 図 9 】

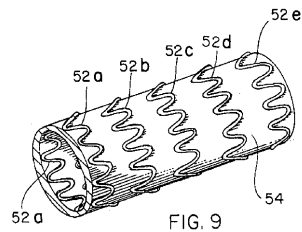


FIG. 9

【 図 7 】

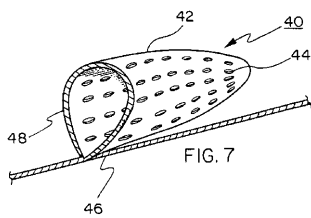


FIG. 7

【 図 1 0 】

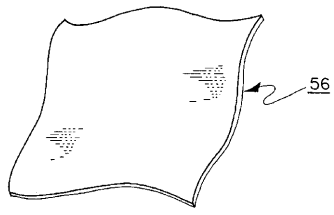


FIG. 10

【 図 1 1 】

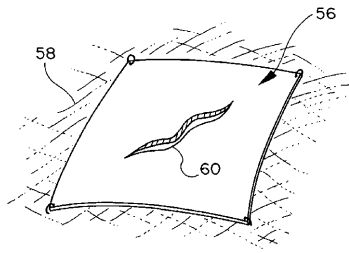


FIG. 11

【 図 1 2 】

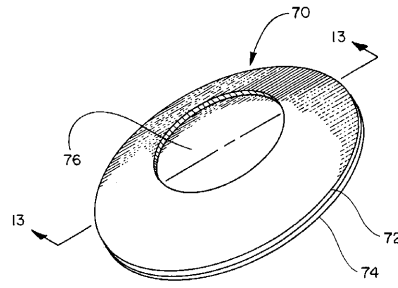


FIG. 12

【 図 1 3 】

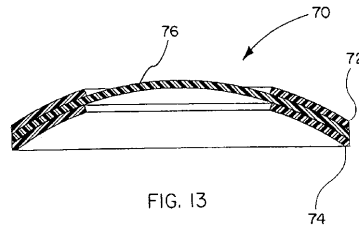


FIG. 13

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 03/16865
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L31/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 902 745 A (DRUMHELLER PAUL D ET AL) 11 May 1999 (1999-05-11) cited in the application column 10, line 35-50 column 11, line 6-15, 58-62 examples 3, 4, 7	16
Y	column 11, line 6-15 column 12, line 27-33 ---	1-23
X	US 4 193 138 A (OKITA KOICHI) 18 March 1980 (1980-03-18) cited in the application claims 1, 2, 5 examples 1, 5 ----- -/--	16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document but 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		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  30 September 2003		Date of mailing of the international search report  09/10/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Peris Antoli, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/16865

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 917 793 A (PITT ALDO M ET AL) 17 April 1990 (1990-04-17) column 1, line 9-15 column 3, line 18-23 ---	1-23
Y	WO 96 40305 A (GORE & ASS) 19 December 1996 (1996-12-19) cited in the application page 2, line 28 -page 3, line 7 page 4, line 25-31 ---	1-23
Y	US 4 113 912 A (OKITA KOICHI) 12 September 1978 (1978-09-12) claims 1,5,21 example 4 -----	1-23

International Application No. PCT/US 03 16865

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-17 (part)

Present claims 1-17 relate to devices comprising a "porous membrane" -which may be made of any material-, said membrane containing a "hydrophilic substance" which is defined by reference to a desirable characteristic or property, namely that it is adapted to rapidly wet-out the porous membrane upon contact with aqueous solution.

The claims cover all possible porous membranes and hydrophilic substances, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such membranes/substances. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the hydrophilic substances by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to devices wherein the "porous membrane" is of expanded polytetrafluoroethylene and the hydrophilic substance is polyvinyl alcohol.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 03/16865**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.  Claims Nos.: 1-17 (part)  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 03/16865

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5902745	A	11-05-1999	AU 6854696 A	09-04-1997
			FR 2739028 A1	28-03-1997
			IT MI961913 A1	18-03-1998
			NL 1004082 C2	10-04-1998
			NL 1004082 A1	25-03-1997
			WO 9710807 A1	27-03-1997
US 4193138	A	18-03-1980	JP 1372943 C	07-04-1987
			JP 54013696 A	01-02-1979
			JP 59037979 B	13-09-1984
			JP 1205961 C	11-05-1984
			JP 53025096 A	08-03-1978
			JP 58034137 B	25-07-1983
			AU 506964 B2	31-01-1980
			AU 2805277 A	22-02-1979
			BR 7705520 A	25-04-1978
			CA 1103530 A1	23-06-1981
			DE 2737486 A1	23-02-1978
			FR 2361862 A1	17-03-1978
			GB 1537448 A	29-12-1978
			IT 1106274 B	11-11-1985
			NL 7709199 A ,B,	22-02-1978
			SE 433438 B	28-05-1984
SE 7709382 A	21-02-1978			
BE 857934 A1	16-12-1977			
US 4917793	A	17-04-1990	US 4908236 A	13-03-1990
			US 5037656 A	06-08-1991
WO 9640305	A	19-12-1996	AU 5561296 A	30-12-1996
			WO 9640305 A1	19-12-1996
US 4113912	A	12-09-1978	JP 1060153 C	25-08-1981
			JP 54008669 A	23-01-1979
			JP 56002094 B	17-01-1981
			JP 53021270 A	27-02-1978
			CA 1104008 A1	30-06-1981
			DE 2735887 A1	16-02-1978
			FR 2361439 A1	10-03-1978
			GB 1538810 A	24-01-1979

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 M 29/02

(81)指定国 EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 クック, アロンゾ ディー .

アメリカ合衆国, アリゾナ 8 6 0 0 1, フラッグスタッフ, サウス ホーランド ロード 3 9 1 7

(72)発明者 カットライト, ウォーレン ジェイ .

アメリカ合衆国, アリゾナ 8 6 0 0 1, フラッグスタッフ, サウス サリー 3 0 7 5

(72)発明者 クラル, ロバート エス .

アメリカ合衆国, アリゾナ 8 6 0 0 4, フラッグスタッフ, パイン カントリー レーン 8 4 0 0

(72)発明者 モンゴメリー, ウィリアム ディー .

アメリカ合衆国, アリゾナ 8 6 0 0 1, フラッグスタッフ, ウェスト ロイス レーン 3 4 7 3

F ターム(参考) 4C060 GG19 MM25

4C081 AB11 AB13 AC03 BB01 BB03 CA052 CA131 DA01 DC03 EA06

4C097 AA15 AA26 BB01 CC03 DD02 DD11 EE01 EE06 MM05

4C167 AA50 BB05 BB06 FF05 GG04 GG24 GG50 HH12 HH21

专利名称(译)	具有改进的水性界面性质的可植入产品及其制备和使用方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2005527330A</a>	公开(公告)日	2005-09-15
申请号	JP2004508858	申请日	2003-05-23
[标]申请(专利权)人(译)	戈尔企业控股股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	戈尔企业控股股份有限公司雷开球德		
[标]发明人	クックアロンゾディー カッタライトウォーレンジェイ クラルロバートエス モンゴメリーウィリアムディー		
发明人	クック,アロンゾ ディー. カッタライト,ウォーレン ジェイ. クラル,ロバート エス. モンゴメリー,ウィリアム ディー.		
IPC分类号	A61B17/00 A61F2/02 A61F2/06 A61F2/84 A61L27/00 A61L31/10 A61L31/18 A61M29/02		
CPC分类号	A61F2/82 A61B6/12 A61B8/0833 A61B17/0057 A61F2/01 A61F2250/0097 A61L31/048 A61L31/10 A61L31/146 A61L31/18		
FI分类号	A61F2/02 A61B17/00.320 A61F2/06 A61L27/00.E A61L27/00.W A61M29/02		
F-TERM分类号	4C060/GG19 4C060/MM25 4C081/AB11 4C081/AB13 4C081/AC03 4C081/BB01 4C081/BB03 4C081/CA052 4C081/CA131 4C081/DA01 4C081/DC03 4C081/EA06 4C097/AA15 4C097/AA26 4C097/BB01 4C097/CC03 4C097/DD02 4C097/DD11 4C097/EE01 4C097/EE06 4C097/MM05 4C167/AA50 4C167/BB05 4C167/BB06 4C167/FF05 4C167/GG04 4C167/GG24 4C167/GG50 4C167/HH12 4C167/HH21		
代理人(译)	青木 笃 石田 敬 西山雅也		
优先权	10/159836 2002-05-31 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

一种植入式医疗装置，包括用亲水性物质处理的多孔膜，以使用在哺乳动物体内观察的技术获得快速最佳可视化。这些技术包括超声超声心动图和视频成像，例如在腹腔镜手术期间使用的技术。

		(43) 公表日	平成17年9月15日 (2005.9.15)
(61) Int. Cl. 7	FI		テーマコード (参考)
A61F 2/02	A61F 2/02		4C060
A61B 17/00	A61B 17/00	320	4C081
A61F 2/06	A61F 2/06		4C097
A61L 27/00	A61L 27/00	E	4C167
A61M 29/02	A61L 27/00	W	
		審査請求 未請求	予備審査請求 有 (全 26 頁) 最終頁に続
(21) 出願番号	特願2004-508858 (P2004-508858)	(71) 出願人	598123677
(86) (22) 出願日	平成15年5月23日 (2003.5.23)		ゴア エンタープライズ ホールディングス、インコーポレイティド
(85) 翻訳文提出日	平成17年1月28日 (2005.1.28)		アメリカ合衆国、デラウェア 19714-9206、ニューアーク、ポスト オフィス ボックス 9206、ペーパーミル ロード 551
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/016865	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開番号	W02003/101505		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開日	平成15年12月11日 (2003.12.11)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	10/159,836		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成14年5月31日 (2002.5.31)	(74) 代理人	100087413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 古賀 啓次
		(74) 代理人	100128495
			弁理士 出野 知
			最終頁に続く