

(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2021-533899

(P2021-533899A)

(43) 公表日 令和3年12月9日 (2021. 12. 9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/10 (2006.01)	A 6 1 L 27/10	4 C 0 8 1
A 6 1 L 27/12 (2006.01)	A 6 1 L 27/12	4 C 0 9 7
A 6 1 L 27/02 (2006.01)	A 6 1 L 27/02	
A 6 1 L 27/44 (2006.01)	A 6 1 L 27/44	
A 6 1 L 27/18 (2006.01)	A 6 1 L 27/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2021-507819 (P2021-507819)	(71) 出願人	520061929
(86) (22) 出願日	令和1年7月25日 (2019. 7. 25)		オッシオ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	令和3年2月12日 (2021. 2. 12)		イスラエル国, 3 0 8 8 9 0 0 カエサレ
(86) 国際出願番号	PCT/IL2019/050843		ア, ビー. オー. ビー. 3 5 8 8, 8
(87) 国際公開番号	W02020/044327		ハトチェン ストリート
(87) 国際公開日	令和2年3月5日 (2020. 3. 5)	(74) 代理人	100114775
(31) 優先権主張番号	62/723, 158		弁理士 高岡 亮一
(32) 優先日	平成30年8月27日 (2018. 8. 27)	(74) 代理人	100121511
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 小田 直
		(74) 代理人	100202751
			弁理士 岩堀 明代
		(74) 代理人	100208580
			弁理士 三好 玲奈
		(74) 代理人	100191086
			弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

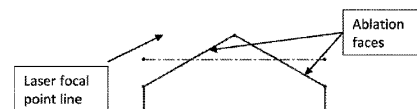
(54) 【発明の名称】 精密表面処理されたバイオコンポジット材料、これを含む医療用インプラントおよびその処理法

(57) 【要約】

特有の処理表面を有し、表面は、複数の層を含み得る、強化バイオコンポジット材料。少なくともいくつかの実施形態によれば、そのような強化生体吸収性材料で構成される新規構造、整列、配向および形態を組み入れた医療用インプラント、ならびにその処理法が提供される。

【選択図】 図 2 9

Figure 29



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体吸収性鈣物およびポリマーの本体組成物を有するインプラントであって、前記本体組成物の 10－70 % w/w は鈣物材料を含み、前記本体組成物は複数の繊維を含み、さらに、前記複数の繊維上にポリマー表面を含み；前記ポリマー表面は、制御された程度までアブレーションされ、そのため、前記繊維の構造が前記ポリマー表面のアブレーションで維持され；前記繊維構造が維持され、表面繊維の少なくとも 50、65、80、85、90、95 % がそれらの幾何学的構造を保持し、または、アブレーションされず、または繊維の一部が除去されない、インプラント。

【請求項 2】

前記ポリマー表面の深さは、1－100 ミクロン、5－50 ミクロン、10－30 ミクロンの範囲にある、請求項 1 に記載のインプラント。

【請求項 3】

繊維直径は、2－40 ミクロン、より好ましくは 4－20 ミクロン繊維直径の範囲にある、請求項 1 または 2 に記載のインプラント。

【請求項 4】

前記ポリマー表面は前記医療用インプラントの異なる断面にわたって変動する、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 5】

前記ポリマー表面の深さは、前記インプラントの 1 つの断面では 1－50 ミクロンの範囲にあり、別の断面では 50 ミクロンを超える、請求項 4 に記載のインプラント。

【請求項 6】

前記ポリマー表面の深さは、前記インプラントの 1 つの断面では 5－50 ミクロンの範囲にあり、別の断面では 100 ミクロンを超える、請求項 4 に記載のインプラント。

【請求項 7】

複数のリブまたはスレッドをさらに含み、前記ポリマー表面は、前記リブ／スレッド上での前記ポリマー表面厚さと比べて、前記インプラント本体上でより厚くなる、請求項 4－6 のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 8】

前記リブ／スレッドは処理され、一方、前記インプラントの残りは未処理であり、またはその逆である、請求項 7 に記載のインプラント。

【請求項 9】

前記医療用インプラント外面の 10－70 % はアブレーションにより表面処理される、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 10】

前記医療用インプラント外面の 30－55 % が表面処理される、請求項 9 に記載のインプラント。

【請求項 11】

前記医療用インプラント外面の 15－40 % が表面処理される、請求項 9 に記載のインプラント。

【請求項 12】

前記アブレーションの深さは、外面から 1～120 ミクロンの範囲である、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 13】

前記アブレーションの前記深さは、5～70 ミクロンの範囲である、請求項 12 に記載のインプラント。

【請求項 14】

前記アブレーションの前記深さは、5～40 ミクロンの範囲である、請求項 13 に記載のインプラント。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

前記繊維は層内に配列され、前記アブレーションの前記深さは、前記繊維の最上層中まで1～50ミクロンの範囲である、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項16】

前記アブレーションの前記深さは、3～20ミクロンの範囲である、請求項15に記載のインプラント。

【請求項17】

前記アブレーション深さは、インプラント壁厚またはインプラント全厚の0.1%～10%の範囲にある、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項18】

前記アブレーションの前記深さは、0.5%～2.5%の範囲である、請求項17に記載のインプラント。

【請求項19】

前記外面の処理エリアの形状は、長方形、正方形、円形、円弧状、ひし形、平行四辺形、三角形、または前記形状の任意の組み合わせからなる群より選択される、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項20】

前記外面の処理エリアの形状は特定幅の線形状を含み、前記表面処理された線幅は100ミクロンまでである、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項21】

前記線形状は連続実線、破線、点線、円周線、傾斜線（5～85°の任意の角度）、らせん線（5～85°のらせん角度）の1つ以上を含む、請求項20に記載のインプラント。

【請求項22】

前記幅は、5ミクロン～100の範囲にある、請求項20または21に記載のインプラント。

【請求項23】

前記表面処理された線幅は、10ミクロン～70ミクロンの範囲にある、請求項22に記載のインプラント。

【請求項24】

前記表面処理された線幅は、20ミクロン～40ミクロンの範囲にある、請求項23に記載のインプラント。

【請求項25】

表面処理は、異なる配向の繊維を前記外面上で曝露させる、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項26】

曝露繊維配向は前記医療用インプラント体軸に平行である、請求項25に記載のインプラント。

【請求項27】

前記曝露繊維配向は前記インプラント体軸に対して、5°～85°である、請求項25に記載のインプラント。

【請求項28】

前記曝露繊維配向は前記インプラント体軸に対して、15°～65°である、請求項27に記載のインプラント。

【請求項29】

前記曝露繊維配向は前記インプラント体軸に対して、30°～60°である、請求項28に記載のインプラント。

【請求項30】

曝露繊維は前記処理表面上で1を超える方向を有する、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項31】

10

20

30

40

50

繊維方向の1つのエリアと異なる繊維方向を有するその隣接エリアの間の角度は0°－90°の間である、請求項30に記載のインプラント。

【請求項32】

繊維方向の1つのエリアと異なる繊維方向を有するその隣接エリアの間の角度は25°－75°の間である、請求項31に記載のインプラント。

【請求項33】

断面繊維曝露は、前記繊維軸に対して0－90°である、請求項30－32のいずれかに記載のインプラント。

【請求項34】

断面繊維曝露は、前記繊維軸に対して15°－65°である、請求項33に記載のインプラント。

【請求項35】

断面繊維曝露は、前記繊維軸に対して90°である、請求項33に記載のインプラント。

【請求項36】

前記断面繊維曝露は1を超える繊維方向を含む、請求項30－35のいずれかに記載のインプラント。

【請求項37】

表面最大粗さは、10ミクロン超である、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項38】

前記表面最大粗さは、8ミクロン超である、請求項37に記載のインプラント。

【請求項39】

前記表面最大粗さは、6ミクロン超である、請求項38に記載のインプラント。

【請求項40】

前記表面最大粗さは、4ミクロン超である、請求項39に記載のインプラント。

【請求項41】

前記表面最大粗さは、3ミクロン超である、請求項40に記載のインプラント。

【請求項42】

前記表面最大粗さは、1ミクロン超である、請求項41に記載のインプラント。

【請求項43】

前記表面最大粗さは、1－10ミクロンである、請求項37に記載のインプラント。

【請求項44】

前記表面最大粗さは、3－8ミクロンである、請求項43に記載のインプラント。

【請求項45】

前記表面最大粗さは、4－6ミクロンである、請求項43に記載のインプラント。

【請求項46】

得られた表面形状は、前記アブレーションされた表面の一部を含む、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項47】

前記曝露繊維は、前記アブレーションされた表面の20－80%を占める、請求項46に記載のインプラント。

【請求項48】

前記曝露繊維は、前記アブレーションされた表面の35－65%を占める、請求項47に記載のインプラント。

【請求項49】

前記曝露繊維は、前記アブレーションされた表面の51－70%を占める、請求項48に記載のインプラント。

【請求項50】

得られた表面形状は、前記アブレーションされた表面の全体を占める、上記請求項のい

10

20

30

40

50

ずれかに記載のインプラント。

【請求項 5 1】

得られた表面形状は、段階形状とされる、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 5 2】

前記本体組成物の 30 – 55 % w/w は鈹物材料を含む、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 5 3】

前記本体組成物の 45 – 55 % w/w は鈹物材料を含む、請求項 5 2 に記載のインプラント。

【請求項 5 4】

前記複合物の平均密度は、 $1.1 - 3.0 \text{ g/cm}^3$ の範囲にある、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 5 5】

前記複合物の平均密度は、 $1.2 - 2.2 \text{ g/cm}^3$ の範囲にある、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 5 6】

前記複合物の平均密度は、 $1.4 - 1.8 \text{ g/cm}^3$ の範囲にある、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 57】

前記本体組成物は生分解性ポリマーを含み；前記生分解性ポリマーはホモポリマーまたはコポリマーを含み；前記コポリマーはランダムコポリマー、ブロックコポリマー、またはグラフトコポリマーを含み；前記ポリマーは天然もしくは合成起源の直鎖ポリマー、分枝ポリマー、またはデンドリマーを含み；前記ポリマーは、ラクチド、グリコリド、カプロラクトン、バレロラクトン、カーボネート（例えば、トリメチレンカーボネート、テトラメチレンカーボネート、など）、ジオキサノン（例えば、1, 4-ジオキサノン）、 δ -バレロラクトン、1, ジオキセパン（例えば、1, 4-ジオキセパン-2-オンおよび 1, 5-ジオキセパン-2-オン）、エチレングリコール、エチレンオキシド、エステルアミド、 γ -ヒドロキシバレレート、 β -ヒドロキシプロピオネート、 α -ヒドロキシ酸、ヒドロキシブテレート、ポリ（オルトエステル）、ヒドロキシアルカノエート、チロシンカーボネート、ポリイミドカーボネート、ポリイミノカーボネート、例えば、ポリ（ビスフェノール A-イミノカーボネート）およびポリ（ヒドロキノン-イミノカーボネート）、ポリウレタン、ポリ無水物、ポリマー薬物（例えば、ポリジフルニソル（polydiflunisol）、ポリアスピリン、およびタンパク質治療薬）、糖；デンプン、セルロースおよびセルロース誘導体、多糖、コラーゲン、キトサン、フィブリン、ヒアルロン酸、ポリペプチド、タンパク質、ポリ（アミノ酸）、ポリラクチド（PLA）、ポリ-L-ラクチド（PLLA）、ポリ-DL-ラクチド（PDLA）；ポリグリコリド（PGA）；グリコリドのコポリマー、グリコリド／トリメチレンカーボネートコポリマー（PGA/TMC）；PLA の他のコポリマー、例えばラクチド／テトラメチルグリコリドコポリマー、ラクチド／ ε -カプロラクトンコポリマー、L-ラクチド／DL-ラクチドコポリマー、グリコリド／L-ラクチドコポリマー（PGA/PLLA）、ポリラクチド-コグリコリド；PLA のターポリマー、例えばラクチド／グリコリド／トリメチレンカーボネートターポリマー、ラクチド／グリコリド／ ε -カプロラクトンターポリマー、PLA/ポリエチレンオキシドコポリマー；ポリデブシペプチド；非対称-3, 6-置換ポリ-1, 4-ジオキサン-2, 5-ジオン；ポリヒドロキシアルカノエート；例えば、ポリヒドロキシブチレート（PHB）；PHB/b-ヒドロキシバレレートコポリマー（PHB/PHV）；ポリ-b-ヒドロキシプロピオネート（PHPA）；ポリ-p-ジオキサノン（PDS）；ポリ-d-バレロラクトン-ポリ- ε -カプララクトン、ポリ（ ε -カプロラクトン-DL-ラクチド）コポリマー；メチルメタクリレート-N-

10

20

30

40

50

ビニルピロリドンコポリマー；ポリエステルアミド；シュウ酸のポリエステル；ポリジヒドロピラン；ポリアルキル-2-シアノアクリレート；ポリウレタン（PU）；ポリビニルアルコール（PVA）；ポリペプチド；ポリ- β -リンゴ酸（PMLA）；ポリ- β -アルカンビック酸（alkanbic acid）；ポリカーボネート；ポリオルトエステル；ポリホスフェート；ポリ（エステル無水物）；およびそれらの混合物；ならびにそれらの誘導体、コポリマーおよび混合物を含む、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 58】

前記ポリマーはポリマーマトリクス形態であり；前記ポリマーマトリクスは、PLLA（ポリ-L-ラクチド）、PDLLA（ポリ-DL-ラクチド）、PLDLA、PGA（ポリグリコール酸）、PLGA（ポリ-ラクチド-グリコール酸）、PCL（ポリプロラクトン）、PLLA-PCLおよびそれらの組み合わせからなる群より選択されるポリマーを含む、請求項 57 に記載のインプラント。

10

【請求項 59】

PLLA が使用される場合、前記マトリクスは少なくとも 30%、50%、または少なくとも 70% の PLLA を含む、請求項 57 または 58 に記載のインプラント。

【請求項 60】

PDLLA が使用される場合、前記マトリクスは少なくとも 5%、少なくとも 10%、または少なくとも 20% の PDLLA を含む、請求項 57-59 のいずれかに記載のインプラント。

20

【請求項 61】

前記ポリマーマトリクス単独のインヘレント粘度（IV）は、 $0.2-6 \text{ dl/g}$ 、 $1.0-3.0 \text{ dl/g}$ 、 $1.5-2.4 \text{ dl/g}$ 、または $1.6-2.0 \text{ dl/g}$ の範囲にあり、IV は、細管を通る純粋溶媒のフロー時間に対する狭い細管を通るポリマー溶液のフロー時間により測定される、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 62】

前記アブレーションは浸食法、照射もしくはレーザーアブレーションにより実施される、上記請求項のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 63】

前記アブレーションは照射もしくはレーザーアブレーションにより達成される、請求項 62 に記載のインプラント。

30

【請求項 64】

前記アブレーションは機械的ブラッシング、切断、搔取またはチップングにより達成される、請求項 62 に記載のインプラント。

【請求項 65】

前記本体組成物の前記鋳物材料は下記要素の範囲を含み、全て mol% である、上記請求項のいずれかに記載のインプラント： $\text{Na}_2\text{O} : 11.0-19.0$ 、 $\text{CaO} : 9.0-14.0$ 、 $\text{MgO} : 1.5-8.0$ 、 $\text{B}_2\text{O}_3 : 0.5-3.0$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3 : 0-0.8$ 、 $\text{P}_2\text{O}_3 : 0.1-0.8$ 、 $\text{SiO}_2 : 67-73$ 。

【請求項 66】

前記本体組成物の前記鋳物材料は下記要素の範囲を含み、全て mol% である、上記請求項のいずれかに記載のインプラント： $\text{Na}_2\text{O} : 12.0-13.0 \text{ mol\%}$ 、 $\text{CaO} : 9.0-10.0 \text{ mol\%}$ 、 $\text{MgO} : 7.0-8.0 \text{ mol\%}$ 、 $\text{B}_2\text{O}_3 : 1.4-2.0 \text{ mol\%}$ 、 $\text{P}_2\text{O}_3 : 0.5-0.8 \text{ mol\%}$ 、 $\text{SiO}_2 : 68-70 \text{ mol\%}$ 。

40

【請求項 67】

前記本体組成物の前記鋳物材料は下記要素の範囲を含み、全て mol% である、上記請求項のいずれかに記載のインプラント： $\text{Na}_2\text{O} : 11.0-19.0$ 、 $\text{CaO} : 8.0-14.0$ 、 $\text{MgO} : 2-8.0$ 、 $\text{B}_2\text{O}_3 : 1-3.0$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3 : 0-0.5$ 、 $\text{P}_2\text{O}_3 : 1-2$ 、 $\text{SiO}_2 : 66-70 \text{ mol\%}$ 。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、精密表面処理されたバイオコンポジット材料、これを含む医療用インプラントおよびその処理法、特に医療用途を有するそのような材料、インプラントおよび処理法に関する。

【背景技術】

【0002】

非強化再吸収性 (resorbable) ポリマーの機械強度および係数 (およそ 3-5 GPa) は、およそ 15-20 GPa の範囲の弾性率を有する骨折した皮質骨を支持するには不十分である。例えば、ある論文では、ヒト脛骨の曲げ係数は、約 17.5 GPa であると測定された (Snyder SM Schneider E, Journal of Orthopedic Research, Vol. 9, 1991, pp. 422-431)。そのため、再吸収性ポリマーから構築された既存の医療用インプラントの効能は限られており、それらの固定には、通常、運動または著しい負荷からの保護が必要とされる。これらの装置は、現在のところ、低応力エリアの固定が必要とされる時 (すなわち非荷重負荷用途)、例えば、小児患者において、または、成人における内果骨折、靱帯結合固定、顎顔面、もしくは骨軟骨骨折においてのみ検討される。

【0003】

新規クラスの強化複合生体材料 (バイオコンポジット) が近年導入されており、この場合、生体吸収性および生体適合性ポリマーが、生体吸収性、生体適合性ガラス繊維により強化されている。これらの材料は、改善された機械的特性を達成することができる。これらの材料はまた、ポリマーを強化用繊維に結合させるための相溶化剤を含む。そのような材料の例は下記 2 つの特許出願において記載されており、それらは、本明細書で完全に明記されているかのように、参照により本明細書に完全に含まれる：

1. Biocompatible composite and its use (WO 2010122098 号)

2. Resorbable and biocompatible fiber glass compositions and their uses (WO 2010122019 号)

これらの材料はさらに、下記を含むこれらの特許と関連する刊行物において記載され、特徴付けられている

1. Lehtonen TJ et al. Acta Biomaterialia 9 (2013) 4868-4877

2. Lehtonen TJ et al. J Mech Behavior Bio Med Materials. 20 (2013) 376-386

【0004】

背景技術において記載されるこのクラスの材料の開発は材料の組成に焦点が合わせられてきた：生体吸収性ポリマー、強化用鉱物繊維、相溶化剤、およびそれらの間の組み合わせ。これらの組成物は、生体吸収性ポリマー単独で前に達成された機械的特性より優れた機械的特性を達成することができることが証明されている。

【0005】

しかしながら、材料組成物は、医療用インプラントの機械的特性にも影響する可能性のある 1 つのパラメータであるが、複合材料に関して言えば、材料組成物はそれ自体では、インプラントがその所望の生体力学機能を達成するのに十分な機械的特性を保証しない。実のところ、同一組成物および同一形状を有する強化複合医療用インプラントは大きく異なる機械的特性を有し得る。さらに、同じインプラント内であっても、機械的特性は、異なる機械軸間、および、異なる型の機械強度測定間で大きく変動する可能性がある。

【発明の概要】

【0006】

背景技術は、1 つ以上の望ましい機械特性を有するバイオコンポジット材料を教示また

10

20

30

40

50

は示唆していない。背景技術はまた、所望の生体力学機能を達成することができるような材料を教示または示唆していない。

【0007】

「バイオコンポジット材料」により、生物学的に適合可能または好適である、および／または、生体組織と接触させることができる、および／または、生物学的材料中に埋め込むことができる、および／または、そのような埋め込み後に分解、再吸収または吸収する複合材料が意味される。

【0008】

「生体適合性」により、生物学的に適合可能または好適である、および／または生体組織と接触させることができる、および／または、生物学的材料中に埋め込むことができる材料が意味される。

10

【0009】

「表面処理された」バイオコンポジット材料により、少なくとも1つの表面層、任意で複数の表面層を特徴とする材料が意味される。

【0010】

本発明は、少なくともいくつかの実施形態において、背景技術の欠点を克服する表面処理されたバイオコンポジット材料に関する。少なくともいくつかの実施形態によれば、そのような表面処理された生体吸収性材料で構成された新規構造、整列、配向および形態を組み込む医療用インプラントが提供される。

【0011】

20

表面処理された生体吸収性材料は、本体組成物、および、本明細書で「表面」としても記載される表面層を特徴とする生物医学インプラントとして実行される。本体組成物は、好ましくは鈣物およびポリマーの組み合わせを特徴とするが、表面は任意で、インプラント本体とは異なる組成物を特徴とする。表面は、任意で、少なくとも1つの外面層および少なくとも1つの内面層を含む複数の表面層を含むことができる。

【0012】

任意で、10-70%w/wの本体組成物は鈣物材料を含む。また、任意で、30-55%w/wの本体組成物は鈣物材料を含む。また、任意で、45-55%w/wの本体組成物は鈣物材料を含む。

【0013】

30

任意で、ポリマーはPLDLAを含む。また、任意で、前記本体組成物の鈣物材料は下記要素の範囲を含み、全てmol%である：Na₂O：11.0-19.0、CaO：9.0-14.0、MgO：1.5-8.0、B₂O₃：0.5-3.0、Al₂O₃：0-0.8、P₂O₃：0.1-0.8、SiO₂：67-73。任意で、前記本体組成物の鈣物材料は下記要素の範囲を含み、全てmol%である：Na₂O：12.0-13.0mol%、CaO：9.0-10.0mol%、MgO：7.0-8.0mol%、B₂O₃：1.4-2.0mol%、P₂O₃：0.5-0.8mol%、SiO₂：68-70mol%。任意で、前記本体組成物の鈣物材料は下記要素の範囲を含み、全てmol%である：Na₂O：11.0-19.0、CaO：8.0-14.0、MgO：2-8.0、B₂O₃：1-3.0、Al₂O₃：0-0.5、P₂O₃：1-2、SiO₂：66-70mol%。

40

【0014】

表面層は、任意で、本体組成物とは異なる組成物を有する表面エリアの様々な異なる部分を用いて実行され得る。例えば、制限はされないが、任意で、表面のエリアの10%超は本体とは異なる組成物を有する。任意で表面積の30%超は本体とは異なる組成物を有する。任意で表面積の50%超は本体とは異なる組成物を有する。

【0015】

任意で本体は、鈣物およびポリマーの散在組成物を含む。

【0016】

任意で、表面層は様々な厚さを有することができ、その様々な非限定的な例が本明細書

50

で与えられる。例えば、任意で、表面層は100ミクロン深さまでの外層として規定される。任意で前記外層は50ミクロン深さまでである。任意で前記外層は20ミクロン深さまでである。任意で前記外層は5ミクロン深さまでである。任意で表面層は、均一なポリマーまたは内部組成物とは異なるバイオコンポジット組成物である。

【0017】

表面層はまた、任意で、様々な濃度の様々な材料を特徴とすることができる。例えば、任意で、5ミクロンまでの表面層は増加したホスフェート濃度を含む。任意で前記外層は、10%w/w超までのホスフェートの前記増加を特徴とする。任意で、外層は、本体組成物の5倍超までのカルシウムの増加を含む。任意で、カルシウムの前記増加は、本体組成物の10倍超である。任意で、カルシウムの前記増加は本体組成物の15倍超である。

10

【0018】

様々な表面層構造もまた、任意で可能である。例えば、任意で前記表面層は、複数の別々の区別された層を含み、各々が異なる組成物を含む。

【0019】

任意で、表面層は、少なくとも内層および外層を含み、外層は3ミクロンまでであり、5%w/w超までのホスフェートの増加を特徴とし、内層は20ミクロンまでであり、ホスフェートを特徴としない。

【0020】

任意で表面層の処理された部分は、未処理表面の5倍超だけ粗さ増加を有する。任意で表面層の処理された部分は未処理表面の10倍超だけ粗さ増加を有する。任意で処理された表面エリアは、15%超だけ表面積を増加させる。任意で、処理された表面エリアは、50%超だけ表面積を増加させる。任意で、表面は、異なる鉱物組成物を有する。

20

【0021】

本体組成物はまた、任意で、様々な量の鉱物および他の材料成分を特徴とすることができる。例えば、任意で、本体組成物は20%w/w超の鉱物を含む。任意で、本体組成物は40%w/w超の鉱物を含む。

【0022】

任意で前記インプラントはカニューレ式であり、前記表面層は内面層および外面層を含み、内面層組成物は、外面層組成物とは異なる。

【0023】

任意で、前記インプラントはカニューレ式であり、前記表面層は内面層および外面層を含み、内面層組成物は外面層組成物と同じである。

30

【0024】

任意で、前記インプラントの表面は、内部組成物を部分的に曝露させるように処理される。

【0025】

任意で表面最大粗さは、2ミクロン超である。

【0026】

任意で表面最大粗さは、3ミクロン超である。

【0027】

任意で、前記本体組成物は8%w/w超のシリカを含むが、前記表面組成物は4%w/w未満のシリカを含む。

40

【0028】

任意で、インプラントは複数の穴を含む。任意で前記穴は、インプラントの前記表面とは異なる内面を含む。任意で前記内面は異なる組成物を含む。任意で、前記穴は、インプラントの前記表面の組成物を含む内面を含む。

【0029】

任意で、本体組成物は、複数の強化用繊維として実行され得、これもまた、本明細書で記載される。

【0030】

50

これらの医療用インプラントは、特有の機械的特性を有する。それらは、これらのインプラントが、現在のところ入手可能な生体吸収性ポリマーインプラントのものより著しく優れた機械的特性を有することができるという点で、大きな臨床的有用性を有する。「機械的特性」という用語は、本明細書では、任意で、弾性率、引張弾性率、圧縮係数、剛性率、曲げモーメント、慣性モーメント、曲げ強さ、ねじり強さ、剪断強度、衝撃強度、圧縮強度および／または引張強さの1つ以上を含み得る。

【0031】

任意で、例えば、インプラント特性、インプラント構造またはインプラント表面処理のいずれか、または、その任意の観点の任意の組み合わせに関して、本明細書で記載される実施形態または従属実施形態のいずれも組み合わせることができる。

10

【0032】

排他的なリストまたは単一仮説により制限されることは望まないが、本明細書で記載されるバイオコンポジットインプラントは、これを受けた被検体の身体により吸収可能であり、よって、インプラントは、埋め込み後体内で分解すると予想されるという点で、金属または他の永久インプラント（非吸収性ポリマーおよび強化ポリマーまたは複合インプラントを含む）を超える著しい利益を表す。再び、排他的なリストまたは単一仮説により制限されることは望まないが、それらはまた、従来の吸収性インプラントを超える著しい利益を表す。というのも、それらは、非強化吸収性ポリマーインプラントよりも、少なくとも1つの機械軸において強く、堅いからである。実のところ、これらの強化複合ポリマー材料は皮質骨の強度および剛度に到達することすら可能であり、これらを、荷重負荷整形外科的インプラント用途における使用のための第1の吸収性材料としている。

20

【0033】

基本的レベルでは、強化バイオコンポジットインプラントと金属、プラスチック、および他の伝統的な医療用インプラント材料製の以前のインプラントの間には大きな違いがある。伝統的な医療用インプラント材料は等方性であり、そのため、それらの機械的特性は、全ての軸において同一である。これによりインプラント設計が簡単になる。というのも、インプラントの機械強度は、インプラントの形状および材料の固有の材料特性だけに基づいて決定されるからである。排他的なリストまたは単一仮説により制限されることは望まないが、強化バイオコンポジットインプラントについては、バイオコンポジット（すなわち、アモルファスまたは非整列形態のバイオコンポジット）の固有の材料特性は、実際にはかなり低く、ポリマー単独の機械的特性に近似する可能性がある。そのようなものとして、これらのバイオコンポジット材料から構築されたインプラントについてのインプラント形状は、本質的には、機械的に強い、または堅いインプラントを決定しない。

30

【0034】

しかしながら、少なくともいくつかの実施形態における本発明の医療用インプラントは、以前のバイオコンポジットインプラントを含む以前の生体吸収性インプラントの機械的特性を、1つ以上の機械軸において、および、1つ以上の機械的パラメータにおいて、超えることができる。好ましくは、これらのインプラントは、これらの特性が生体力学的に必要とされる軸において、インプラント荷重負荷強度および剛度を提供するために、強化用繊維がインプラント内で整列される構造および形態を特徴とする。よって、インプラント全体またはインプラントのセグメントのいずれかは異方性である（すなわち、それらは、異なる軸において異なる機械的特性を有する）。これらの異方性インプラントを用いると、インプラント機械設計は、各部分の形状のみに頼ることができない。むしろ、インプラント内の強化用繊維の特定の整列および得られる異方性機械的プロファイルがインプラントの生体力学機能の決定において重要なパラメータとなる。

40

【0035】

異方性医療用インプラントに関連する機械的考察の他に、これらの強化バイオコンポジット材料を使用する医療用インプラントは、これらの複合材料からの部分の作製に関連する制限のために、既存のインプラント設計に従って設計することができないという点で、追加の制限が存在する。

50

【0036】

例えば、金属インプラントまたは永久ポリマーインプラントは、機械加工により作製することができる。繊維強化永久ポリマーインプラントでさえ、機械的特性に悪影響を及ぼさずに機械加工することができる。しかしながら、吸収性、強化複合材料インプラントは下層の材料への損傷を引き起こさずに機械加工することができない。というのも、機械加工は強化用繊維をポリマーから曝露させ、よって、これにより、それらが埋め込み後、体液に直接曝露されるとすぐに、それらの強度が直ちに低下するからである。

【0037】

一方、純粋ポリマーまたは超短 (< 4 mm) 繊維強化ポリマーインプラントは、単純 (straight forward) 射出成形プロセスを用いて製造することができる。しかしながら、これらの材料の射出成形では、十分強いインプラントが得られない。そのため、前に記載された強化生体吸収性複合材料の優れた機械的特性から利益を得ることができるインプラントを設計および作製するためには、特殊な設計および作製方法が必要とされる。

10

【0038】

「生分解性」という用語は、本明細書ではまた、体内で、分解性、再吸収性または吸収性である材料を示す。

【0039】

「荷重負荷」という用語は任意でまた、部分的荷重負荷を含む。様々な実施形態によれば、装置 (インプラント) の荷重負荷特質は、任意で、200 MPa を超える、好ましくは 300 MPa を超える、より好ましくは 400 MPa、500 MPa を超える、最も好ましくは 600 MPa を超えるまたはその間の任意の整数値の曲げ強度を含むことができる。

20

【0040】

本明細書で記載されるバイオコンポジット整形外科的インプラントは、鈣物組成物と生体吸収性ポリマーの複合物を特徴とする。任意で、インプラントの表面の大部分または全体は、生体吸収性ポリマーで構成される。これは、バイオコンポジットの下層組成物またはインプラントを作製するために使用される作製方法 (例えば、射出または圧縮成形) から得られ得る。しかしながら、骨のインプラントの鈣物組成物成分への付着および取り込みは、一般に骨のポリマーへの付着よりも良好である。これは、ポリマー成分と比較した鈣物成分の相対的な親水性、ポリマー成分と比較した鈣物成分の増加した多孔度、または付加的因子を含む 1 つ以上の因子のためである可能性がある。

30

【0041】

そのため、骨のバイオコンポジットインプラントへの付着を改善するために、本発明の少なくともいくつかの実施形態によれば、鈣物成分で構成されるインプラント表面のパーセンテージが最大化されるようなインプラントが提供される。任意で、かつ、好ましくは、そのような最大化は、粗さまたは多孔性をバイオコンポジットインプラントの表面に導入することにより実行され、さらに、バイオコンポジットインプラントへの骨付着が改善される。

【0042】

そのような最大化は任意で、本明細書で記載されるそのようなインプラントだけでなく、鈣物組成物および生体吸収性ポリマーの組み合わせを特徴とする任意のバイオコンポジットインプラントを用いて実行することができることに注意すべきである。

40

【0043】

少なくともいくつかの実施形態によれば、インプラントの表面からのポリマー材料の精密アブレーションの方法、およびそのようなアブレーションされた表面を有するインプラントが提供される。これが起こる深さは好ましくは制御される。また、好ましくは、表面ポリマーのみが除去されるように、繊維の構造は保存される。好ましくは少量の深さ変動および正方形エリア変動が存在する。

【0044】

50

アブレーションは任意で、任意の好適な方法、例えば、限定はされないが、浸食法、例えば、機械的ブラッシング、切断もしくはチッピング、および／または照射もしくはレーザーアブレーションにより達成することができる。好ましくはアブレーションは、照射もしくはレーザーアブレーションにより達成される。

【0045】

ポリマー材料は、インプラントの表面から、鈹物繊維を損傷せずに、かつ、それらを圧縮せずに、アブレーションされ、そのため、それらは構造を無傷で保持し、ポロポロにならない。繊維直径の観点から、好ましくは、繊維直径は、2－40ミクロン、より好ましくは4－20ミクロン繊維直径の範囲である。

【0046】

好ましくは、ポリマー表面は、制御された程度までアブレーションされ、そのため、前記繊維の構造は、ポリマー表面のアブレーションで維持される。また、好ましくは繊維構造は維持され、表面繊維の少なくとも50、65、80、85、90、95%がそれらの幾何学的構造を保持し、または、アブレーションされず、または、繊維の一部が除去されない。例えば、任意で、ポリマー表面の深さは、1－100ミクロン、5－50ミクロン、または10－30ミクロンの範囲にある。任意で、繊維直径は、2－40ミクロン、より好ましくは4－20ミクロン繊維直径の範囲にある。

【0047】

好ましくは、ポリマー表面は医療用インプラントの異なる断面にわたって変動する。任意でポリマー表面の深さは、インプラントの1つの断面では1－50ミクロンの範囲にあり、別の断面では50ミクロンを超える。

【0048】

また、任意で、ポリマー表面の深さは、インプラントの1つの断面では5－50ミクロンの範囲にあり、別の断面では100ミクロンを超える。

【0049】

好ましくはポリマー表面の深さは100ミクロン、90、80、70、60、50、40、30、20またはその間の何か以下である。

【0050】

様々な実施形態では、医療用インプラントの外面の異なる量が、アブレーションにより、表面処理され得る。例えば、医療用インプラント外面の10－70%が、アブレーションにより、表面処理され得る。任意で、医療用インプラント外面の30－55%が表面処理される。また、任意で、医療用インプラント外面の15－40%が表面処理される。

【0051】

様々な実施形態は、インプラントの外面から測定される、アブレーションの異なる深さを特徴とすることができる。例えば、アブレーションの深さは、任意で、外面から、1～120ミクロンの範囲である。任意で、アブレーションの深さは、5～70ミクロンの範囲である。また、任意で、アブレーションの深さは、5～40ミクロンの範囲である。

【0052】

インプラントの様々な例示的な実行では、繊維は層内に配列される。任意で、アブレーションの深さは、繊維の最上層中へ1～50ミクロンの範囲である。好ましくは、アブレーションの深さは、3～20ミクロンの範囲である。

【0053】

アブレーション深さは、インプラント壁厚および／または全体のインプラント厚さに関して考えることができる。例えば、アブレーション深さは、インプラント壁厚またはインプラント全厚の0.1%～10%の範囲にあってもよい。任意で、アブレーションの深さは、0.5%～2.5%の範囲である。

【0054】

任意で、外面の処理エリアの形状は、長方形、正方形、円形、円弧状、ひし形、平行四辺形、三角形または、前記形状の任意の組み合わせからなる群より選択される。

【0055】

10

20

30

40

50

任意で、外面の処理エリアの形状は特定幅の線形状を含み、前記表面処理された線幅は100ミクロンまでである。例えば、任意で、線形状は連続実線、破線、点線、円周線、傾斜線（5～85°の任意の角度）、らせん線（5～85°のらせん角度）の1つ以上を含む。好ましくは、幅は、5ミクロン～100の範囲にある。任意で、表面処理された線幅は、10ミクロン～70ミクロンの範囲にある。好ましくは、表面処理された線幅は、20ミクロン～40ミクロンの範囲にある。

【0056】

様々な実施形態によれば、繊維は、インプラント内で異なる配向を有し得る。例えば、任意で、表面処理は、異なる配向の繊維を外面上で曝露させる。任意で曝露繊維配向は医療用インプラント体軸に平行である。また、任意で、曝露繊維配向はインプラント体軸に対して、5°～85°である。好ましくは、曝露繊維配向は、インプラント体軸に対して、15°～65°である。より好ましくは、曝露繊維配向はインプラント体軸に対して、30°～60°である。

【0057】

任意で、曝露繊維は、処理表面上で1を超える方向を有する。これらの異なる方向は、例えば、異なる繊維方向を有する隣接エリア間の角度に従い、実現され得る。任意で、繊維方向の1つのエリアと異なる繊維方向を有するその隣接エリアの間の角度は0°～90°である。また、任意で、繊維方向の1つのエリアと異なる繊維方向を有するその隣接エリアの間の角度は25°～75°である。任意で、断面繊維曝露は繊維軸に対して90°である。任意で、断面繊維曝露は繊維軸に対して15°～65°である。任意で、断面繊維曝露は1を超える繊維方向を含む。

【0058】

表面最大粗さはまた、アブレーションにより制御することができる。表面最大粗さの制御は、排他的なリストにより制限されることは望まないが、組織のより良好な内殖、組織へのより良好な粘着性などの利益をもたらすことができる。任意で表面最大粗さは1～10ミクロンを超える。好ましくは表面最大粗さは3～8ミクロンを超える。また、好ましくは、表面最大粗さは4～6ミクロンを超える。

【0059】

アブレーション後、様々な得られた表面形状が、曝露繊維に関して起こり得る。例えば、表面は曝露繊維だけであってもよい。曝露繊維は、アブレーションされた表面の20～80%を占めてもよい。任意で、曝露繊維は、アブレーションされた表面の35～65%を占める。任意で、曝露繊維は、アブレーションされた表面の51～70%を占める。

【0060】

アブレーション後、様々な表面形状にはまた、異なる外形が提供され得る。例えば、任意でアブレーション後、得られた表面形状は段階形状とされる。

【0061】

任意で、インプラントは、複数のリブまたはスレッドを含むことができ、前記ポリマー表面は、リブ／スレッド上での前記ポリマー表面厚さと比べて、インプラント本体上でより厚くなる。例えば、リブ／スレッドは処理されてもよく、一方、インプラントの残りは未処理であり、またはその逆である。

【0062】

別に規定されない限り、本明細書で使用される全ての技術および科学用語は、この発明が属する分野の当業者により普通に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で提供される材料、方法、および実施例は、例示にすぎず、制限することを意図しない。

【0063】

本発明について、ほんの一例として、添付の図面を参照して、本明細書で記載する。以下、詳細について、特に図面に関連して、示される事項は例示であり、本発明の好ましい実施形態の説明の記載目的のためだけのものであり、本発明の原理および概念の見地の最も有用で、容易に理解される説明であると考えられるものを提供するために提示されることが強調される。この関連で、本発明の基本的理解に必要なものより詳細に、本発明の構

10

20

30

40

50

造的詳細を示す試みはされておらず、記載は図面を用いてなされ、本発明のいくつかの形態が、実際にはどのように具体化され得るかが当業者に明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0064】

【図1】モールドから出てきた時（A）および表面処理後（B）の、インプラントの表面を表す、SEMにより撮像された表面テクスチャを示す。表面粗さは増加し、小さなnm（ナノメートル）およびミクロン穴が処理のために観察することができ、それらは細胞内殖および分解を促進する。

【図2】モールドから出てきた時（A）および表面処理後（B）の、インプラントの表面を表す、SEMにより撮像された表面テクスチャを示す。表面粗さは増加する。画像は異なる倍率で撮られた。

【図3】処理前（A）および表面処理後（B）に、SEMにより撮像された、部分的に曝露されたインプラント鈹物繊維を示す。繊維曝露は表面処理のために増加した。

【図4】モールドから出てきた時（A）および表面処理後（B）の、インプラントの表面を表す、SEMにより撮像された表面テクスチャを示す。表面粗さは増加し、約200ミクロンの穴が処理のために観察することができ、それらは細胞内殖および分解を促進する。

【図5】インプラント外面層の代表的な測定結果、この場合、 17.6 ± 6.8 ミクロンを示す、走査型電子顕微鏡（SEM）（FEI Quanta FEG 250, オランダ）により撮像された表面断面を示す。参照番号：101、107、113、119は繊維を表し、103、109、111、115はポリマー縁を表し、105は、縁部から最接近繊維までの測定値を表す。

【図6A-B】モールドから出てきた時（A）および表面処理後（B）の、インプラントの表面を表す、走査型電子顕微鏡（SEM）（FEI Quanta FEG 250, オランダ）により撮像された表面テクスチャを示す。表面粗さが増加し、小さなnmおよびミクロン穴が処理のために観察することができ、それらは細胞内殖および分解を促進する。

【図7A-B】（A）約1ミクロンの特徴を作製する処理後のインプラントの表面、および、（B）内部材料とは異なる組成物を有する45ミクロン表面層の代表的な寸法を示す、FIBにより切断作製された断面を表す、集束イオンビームセットアップ（FIB）（Helios 600, FEI）による画像を示す。表面は、この場合、約2.5ミクロンの厚い外層の組み合わせを含み、粗さは増加し、小さなnmおよびミクロン穴が処理のために観察することができ、これらが最初の細胞付着および約40ミクロンのポリマーの層を促進する。2つの鈹物繊維の断面もまた画像において観察することができる。

【図8】円周の60%未満（表面積の60%未満を表す）は、インプラントの内部組成物とは組成が異なるインプラントを表す、走査型電子顕微鏡（SEM）（FEI Quanta FEG 250, オランダ）により撮像されたインプラント断面を示す。

【図9】繊維束（白色矢印）を部分的に曝露させるCNC機械加工処理後のインプラントの表面を表す、走査型電子顕微鏡（SEM）（FEI Quanta FEG 250, オランダ）により撮像された表面テクスチャを示す。曝露繊維が処理のために観察することができ、それらは細胞内殖および分解を促進する。

【図10】連続繊維本体組成物を示す画像を示す。

【図11】代表的なインプラント断面の概略図を示す。概略図は同じ縮尺ではないが、1つの組成物、705で構成されるインプラント本体、表面層（この場合、内面層703および外面層701の両方を含み、各々が異なる組成物を有する）を含む。

【図12】層表面の断面図と共に、バイオコンポジット医療用インプラントを示す。

【図13】層表面の断面図と共に、バイオコンポジット医療用インプラントを示す。

【図14】未処理対処理表面の上面図と共に、バイオコンポジット医療用インプラントを示す。

【図15】上面図と共に、バイオコンポジット医療用インプラントを示す；x200倍率

10

20

30

40

50

の処理表面断面。

【図 1 6】 バイオコンポジット医療用インプラントを示す；側面図；表面処理位置。

【図 1 7】 バイオコンポジット医療用インプラントを示す；側面図；方向性繊維配向曝露。

【図 1 8】 バイオコンポジット医療用インプラントを示す；側面図；処理表面境界線上での拡大と共に方向性繊維配向曝露。

【図 1 9】 バイオコンポジット医療用インプラントを示す；側面図；同じ表面上での 2 つの異なる繊維配向。

【図 2 0】 バイオコンポジット医療用インプラントを示す；側面図；同じ表面上での 2 つの異なる繊維配向。

【図 2 1】 バイオコンポジット医療用インプラントを示す；断面図、繊維軸に垂直。

【図 2 2】 バイオコンポジット医療用インプラントを示す；断面図、繊維軸に対して～45°。

【図 2 3】 バイオコンポジット医療用インプラントを示す；断面図、繊維軸に対して～10°。

【図 2 4 A-D】 バイオコンポジット医療用インプラントを示す；4つの異なる表面処理法により得られた異なる表面粗さおよび形状。

【図 2 5】 バイオコンポジット医療用インプラントを示す；上面図；異なる表面処理の結果としての異なる外面組成物。

【図 2 6】 六角形リブ付きピンインプラントを示す；側面図および正面図。

【図 2 7】 レーザーアブレーションのためのインプラント位置の正面図を示す。

【図 2 8】 アブレーションされた表面図を示す；アブレーション表面は黒色で示される。

【図 2 9】 アブレーションされた六角形面上のレーザー焦点ライン位置を示す。

【図 3 0】 ウェハ除去前の六角形リブ付きピンインプラントを示す；側面図および正面図。

【図 3 1】 ウェハ除去後の六角形リブ付きピンインプラントを示す；側面図および正面図。

【図 3 2】 レーザー繊維断面曝露のためのインプラント位置の側面図を示す。

【図 3 3】 アブレーションされた表面の図を示す；アブレーション表面は黒色で示される。

【図 3 4】 アブレーションされた六角形面上のレーザー焦点ライン位置を示す。

【発明を実施するための形態】

【0065】

本発明の少なくともいくつかの実施形態による医療用インプラントは、荷重負荷整形外科的インプラント用途に好適であり、1つ以上の生体吸収性材料を含み、この場合、持続した機械強度および剛度が適正なインプラント機能に重要である。

【0066】

本発明の少なくともいくつかの実施形態によれば、強化生体吸収性複合材料から作られた、骨固定のためのものなどの、整形外科的インプラントが提供される。特定的には、少なくともいくつかの実施形態によるインプラントは、強化生体吸収性複合材料を用いてのみ達成することができる、または、特定的に、これらの型の材料、任意で、単一インプラントにおける両方の組み合わせで構成されるインプラントに有利である特性、特徴、または性質を取り入れる。

【0067】

表面および本体組成物

少なくともいくつかの実施形態によれば、強化バイオコンポジット医療用インプラントは、内部組成物領域、または「本体」、および、インプラントの一部または全ての表面層を含む領域として規定される表面領域から構成される。

【0068】

表面領域は、最外（外部）表面領域および最内（内部）表面領域にさらに分解すること

10

20

30

40

50

ができ、その各々は異なる特性を有し得る。

【0069】

表面領域は、インプラントの全表面を被覆することができるが、インプラントの表面のあるパーセンテージのみを被覆することもでき、残りの表面は内部組成物領域と同じ特性を有する。好ましくは、表面領域は、インプラントの全表面の少なくとも大部分を被覆する。

【0070】

任意で、インプラントの内側に1つ以上のカニューレまたはねじ穴空隙が存在してもよく、これは、インプラント表面の計算に含まれても、含まなくてもよい。

【0071】

表面領域は、0.1-200ミクロン、好ましくは1-100ミクロン、より好ましくは2-75ミクロン、最も好ましくは5-50ミクロンの範囲の平均深さの層として規定することができる。

【0072】

最外表面領域は、0.1-100ミクロン、好ましくは0.5-50ミクロン、より好ましくは1-25ミクロン、最も好ましくは1-10ミクロンの範囲の平均深さを有する表面領域の外層として規定することができる。

【0073】

1つの実施形態では、インプラントは鈣物繊維-強化バイオコンポジットインプラントであり、内部組成物領域と比べて、全表面領域または最外表面領域のいずれかで、より少ない強化用繊維が存在する。好ましくは、表面領域内での繊維対ポリマー重量組成比は内部組成物領域内の繊維対ポリマー重量比の50%未満である。より好ましくは30%未満、最も好ましくは10%未満である。任意で、表面領域または最外表面領域内では繊維は存在しない。

【0074】

1つの実施形態では、最外表面領域は粗さおよび／または多孔度を増加させるように改変されている。

【0075】

任意で粗さは、最外表面領域の深さ以下の高さを有するインプラントの表面上の突起、突出または隆起の存在により規定される。好ましくは、そのような突起、突出または隆起は、平均して、5ミクロン未満の直径である。より好ましくは、3ミクロン未満、2ミクロン未満、1ミクロン未満の平均直径である。任意で、そのような突起、突出または隆起は最外表面エリアに存在するが、最内表面エリアには存在しない。

【0076】

任意で粗さはナノメートル（nm）で表されるRa量により規定される。好ましくは、改変最外表面エリアにおける粗さは100nm超、より好ましくは200nm超、最も好ましくは300nm超である。好ましくは、未改変表面エリアにおける粗さは100nm未満である。

【0077】

任意で、多孔度は、全表面領域または最外表面層内の全層細孔（穴）として規定される。好ましくは、インプラントは鈣物繊維-強化インプラントであり、表面層内の多孔性は、鈣物繊維を曝露させる。

【0078】

任意で、表面領域は、内部組成物領域よりも低い鈣物含量を有する。

【0079】

任意で、内部組成物領域は下記を有する：

1-10%、好ましくは2-8%、より好ましくは3-6%のナトリウム（Na）重量組成。

0.4-1.5%、好ましくは0.4-1.2%、より好ましくは0.8-1.2%のマグネシウム（Mg）重量組成。

10

20

30

40

50

1－20％、好ましくは5－15％、より好ましくは9－13％のシリカ（Si）重量組成。

3％未満、好ましくは1％未満のリン（P）重量組成。

1－20％、好ましくは1－10％、好ましくは1－3％のカルシウム（Ca）重量組成。

【0080】

任意で、最内表面領域は内部組成物領域より低い鉱物含量を有する。

【0081】

任意で、最内表面領域は下記を有する：

1．9％未満、好ましくは1．5％未満のナトリウム（Na）重量組成。好ましくは、最内表面領域のナトリウム重量組成は内部組成物のナトリウム重量組成より50％少なく、より好ましくは30％少ない。

10

【0082】

0．3％未満、好ましくは0．2％未満のマグネシウム（Mg）重量組成。好ましくは、最内表面領域のマグネシウム重量組成は内部組成物のマグネシウム重量組成より50％少なく、より好ましくは30％少ない。

【0083】

6％未満、好ましくは4％未満のシリカ（Si）重量組成。好ましくは、最内表面領域のシリカ重量組成は、内部組成物のシリカ重量組成より50％少なく、より好ましくは30％少ない。

20

【0084】

3％未満、好ましくは1％未満のリン（P）重量組成。

【0085】

1％未満、好ましくは0．5％未満のカルシウム（Ca）重量組成。好ましくは、最内表面領域のカルシウム重量組成は、内部組成物のカルシウム重量組成より50％少なく、より好ましくは30％少ない。

【0086】

任意で、最外表面領域は、最内表面領域より高い鉱物含量を有する。

【0087】

任意で、最外表面領域は下記を有する：

30

1．9％未満、好ましくは1．5％未満のナトリウム（Na）重量組成。

【0088】

1％未満、好ましくは0．5％未満のマグネシウム（Mg）重量組成。好ましくは、最外表面領域のマグネシウム重量組成は、最内表面領域のマグネシウム重量組成より大きい。

【0089】

6％未満、好ましくは4％未満のシリカ（Si）重量組成。好ましくは、最外表面領域のシリカ重量組成は、内部組成物のシリカ重量組成より50％少なく、より好ましくは30％少ない。

【0090】

1－15％、好ましくは3－13％の範囲のリン（P）重量組成。好ましくは、最外表面領域のリン重量組成は、最内層のリン重量組成より、または内部組成物より、または両方より少なくとも50％大きく；より好ましくは少なくとも70％大きく、最も好ましくは少なくとも90％大きい。

40

【0091】

15－50％、好ましくは15－30％の範囲のカルシウム（Ca）重量組成。好ましくは、最外表面領域のカルシウム重量組成は、最内層のカルシウム重量組成より少なくとも100％大きく、より好ましくは少なくとも500％大きく、最も好ましくは少なくとも1000％大きい。

【0092】

50

改変された表面エリアを有するバイオコンポジットインプラント

少なくともいくつかの実施形態によれば、改変された表面を有するバイオコンポジット医療用インプラントが提供され、この場合、インプラントの最外面層は、生体吸収性ポリマーの大部分で構成されるが、表面は、インプラントの表面が、インプラントの最外面層と比べて、増加した量の鉱物組成物が曝露されるような粗さ、テクスチャ、または多孔性を含むように改変されている。

【0093】

本明細書で使用される最外面層は、インプラントの最外1-100 μm を規定することができる。好ましくはインプラントの最外1-20 μm 、より好ましくは最外1-10、最も好ましくは外側1-5である。

10

【0094】

曝露された鉱物組成物は、バイオコンポジット組成物の一部である鉱物組成物を含み得る。鉱物組成物は、任意で、または加えて、ヒドロキシアパタイト、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸二カルシウム、リン酸三カルシウムなどの別の鉱物を含み得る。

【0095】

表面の粗さまたはテクスチャは、インプラントの最外1-100 μm の深さまでのインプラントの内部組成物の曝露を含み得る。好ましくはインプラントの最外1-20 μm 、より好ましくは最外1-10、最も好ましくは外側1-5ミクロン。

【0096】

好ましくは、インプラントの最外层は、少なくとも30%のポリマー、より好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも70%、最も好ましくは少なくとも80%を含む。

20

【0097】

バイオコンポジットの組成物は、少なくとも20%、好ましくは少なくとも30%、より好ましくは少なくとも40%、最も好ましくは少なくとも50%の鉱物組成物で構成される。

【0098】

好ましくは、インプラントの最外层の組成物は、インプラントの全体組成よりも大きなパーセンテージのポリマーを含む。好ましくは、少なくとも10%、20%、30%、50%多い。

30

【0099】

任意で、インプラントの改変された表面はポリマー表面内に細孔を含む。平均細孔直径は、好ましくは1-500 μm の範囲、より好ましくは10-300 μm の範囲、より好ましくは50-250 μm の範囲にある。

【0100】

好ましくは、表面は、グリットブラッシングを用いた表面処理により改変される。

【0101】

好ましくはグリットは、生体適合性材料で構成される。

【0102】

好ましくはグリットは、ヒドロキシアパタイト、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸二カルシウム、およびリン酸三カルシウムの組み合わせで構成される。

40

【0103】

好ましくはグリットは、10-500 μm の範囲の平均直径を有する。より好ましくは20-120 μm の範囲。

【0104】

生体吸収性ポリマー

本発明の好ましい実施形態では、生分解性複合物は生体吸収性ポリマーを含む。

【0105】

本明細書で記載される医療用インプラントは、任意の生分解性ポリマーから作ることができる。生分解性ポリマーはホモポリマーまたはコポリマーとすることができ、ランダム

50

コポリマー、ブロックコポリマー、またはグラフトコポリマーが含まれる。生分解性ポリマーは、直鎖ポリマー、分枝ポリマー、またはデンドリマーとすることができる。生分解性ポリマーは天然または合成起源とすることができる。好適な生分解性ポリマーの例としては、下記から作られたものなどのポリマーが挙げられるが、それらに限定されない：ラクチド、グリコリド、カプロラクトン、バレロラクトン、カーボネート（例えば、トリメチレンカーボネート、テトラメチレンカーボネート、など）、ジオキサノン（例えば、1, 4-ジオキサノン）、 δ -バレロラクトン、1, ジオキセパン（例えば、1, 4-ジオキセパン-2-オンおよび1, 5-ジオキセパン-2-オン）、エチレングリコール、エチレンオキシド、エステルアミド、 γ -ヒドロキシバレレート、 β -ヒドロキシプロピオネート、 α -ヒドロキシ酸、ヒドロキシブテレート、ポリ（オルトエステル）、ヒドロキシアルカノエート、チロシンカーボネート、ポリイミドカーボネート、ポリイミノカーボネート、例えば、ポリ（ビスフェノールA-イミノカーボネート）およびポリ（ヒドロキノン-イミノカーボネート）、ポリウレタン、ポリ無水物、ポリマー薬物（例えば、ポリジフルニソル（polydiflunisol）、ポリアスピリン、およびタンパク質治療薬（およびコポリマーならびにそれらの組み合わせ。好適な天然生分解性ポリマーとしては、下記から作られたものが挙げられる：コラーゲン、キチン、キトサン、セルロース、ポリ（アミノ酸）、多糖、ヒアルロン酸、ガット、コポリマーならびにそれらの誘導体および組み合わせ。

【0106】

本発明によれば、生分解性ポリマーはコポリマーまたはターポリマーであってもよく、例えば、下記である：ポリラクチド（PLA）、ポリ-L-ラクチド（PLLA）、ポリ-DL-ラクチド（PDLLA）；ポリグリコリド（PGA）；グリコリドのコポリマー、グリコリド／トリメチレンカーボネートコポリマー（PGA/TMC）；PLAの他のコポリマー、例えばラクチド／テトラメチルグリコリドコポリマー、ラクチド／トリメチレンカーボネートコポリマー、ラクチド／ δ -バレロラクトンコポリマー、ラクチド／ ϵ -カプロラクトンコポリマー、L-ラクチド／DL-ラクチドコポリマー、グリコリド／L-ラクチドコポリマー（PGA/PLLA）、ポリラクチド- α -グリコリド；PLAのターポリマー、例えばラクチド／グリコリド／トリメチレンカーボネートターポリマー、ラクチド／グリコリド／ ϵ -カプロラクトンターポリマー、PLA／ポリエチレンオキシドコポリマー；ポリデブシペプチド；非対称-3, 6-置換ポリ-1, 4-ジオキサノン-2, 5-ジオン；ポリヒドロキシアルカノエート；例えば、ポリヒドロキシブチラート（PHB）；PHB／ β -ヒドロキシバレレートコポリマー（PHB/PHV）；ポリ- β -ヒドロキシプロピオネート（PHPA）；ポリ-p-ジオキサノン（PDS）；ポリ- δ -バレロラクトン-ポリ- ϵ -カプララクトン（caprolactone）、ポリ（ ϵ -カプロラクトン-DL-ラクチド）コポリマー；メチルメタクリレート-N-ビニルピロリドンコポリマー；ポリエステルアミド；シュウ酸のポリエステル；ポリジヒドロピラン；ポリアルキル-2-シアノアクリレート；ポリウレタン（PU）；ポリビニルアルコール（PVA）；ポリペプチド；ポリ-b-リンゴ酸（PMLA）；ポリ-b-アルカンビック酸（alkanbic acid）；ポリカーボネート；ポリオルトエステル；ポリホスフェート；ポリ（エステル無水物）；およびそれらの混合物；ならびに天然ポリマー、例えば、糖；デンプン、セルロースおよびセルロース誘導体、多糖、コラーゲン、キトサン、フィブリン、ヒアルロン酸（hyaluronic acid）、ポリペプチドおよびタンパク質。上記ポリマーのいずれかの混合物およびそれらの様々な形態もまた、使用され得る。

【0107】

生分解性複合物は好ましくは、ポリマーマトリクスにおいて具体化され、それは、任意で上記ポリマーのいずれかを含み得る。任意で、かつ、好ましくは、それは、生体吸収性ポリエステル、PLLA（ポリ-L-ラクチド）、PDLLA（ポリ-DL-ラクチド）、PLDLA、PGA（ポリ-グリコール酸）、PLGA（ポリ-ラクチド-グリコール酸）、PCL（ポリカプロラクトン）、PLLA-PCLおよびそれらの組み合わせから

なる群より選択されるポリマーを含み得る。P L L Aが使用される場合、マトリクスは好ましくは、少なくとも30%のP L L A、より好ましくは50%、最も好ましくは少なくとも70%のP L L Aを含む。P D L Aが使用される場合、マトリクスは好ましくは、少なくとも5%のP D L A、より好ましくは少なくとも10%、最も好ましくは少なくとも20%のP D L Aを含む。

【0108】

任意で、ポリマーマトリクスのインヘレント粘度（I V）（強化用繊維に関係なく）は、 $0.2 - 6 \text{ dl/g}$ の範囲、好ましくは $1.0 \sim 3.0 \text{ dl/g}$ 、より好ましくは $1.5 \sim 2.4 \text{ dl/g}$ の範囲、最も好ましくは $1.6 \sim 2.0 \text{ dl/g}$ の範囲にある。

【0109】

インヘレント粘度（I V）は分子サイズを測定するための粘度測定法である。I Vは、細管を通る純粋溶媒のフロー時間に対する狭い細管を通るポリマー溶液のフロー時間に基づく。

【0110】

強化バイオコンポジット

本発明の少なくともいくつかの実施形態によれば、医療用インプラントは強化バイオコンポジット（すなわち、前に記載されたポリマーを含み、また、ポリマーの機械強度を増加させるために、一般に繊維形態の強化用フィラーを組み入れる生体吸収性複合物）を含む。誤解を避けるために、「フィラー」および「繊維」という用語は、強化用材料構造を記載するために同じ意味で使用される。

【0111】

本発明のより好ましい実施形態では、強化生体吸収性ポリマーは、上記生体吸収性ポリマーのいずれかおよび好ましくは繊維形態の強化用フィラーで構成される強化ポリマー組成物である。強化用フィラーは、有機または無機（すなわち、天然または合成）材料で構成され得る。強化用フィラーは、生分解性ガラスまたはガラス様材料、セラミック、鉱物組成物（任意でヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸カルシウムの1つ以上を含む）、セルロース材料、ナノダイヤモンド、または生体吸収性ポリマーの機械的特性を増加させる当技術分野で知られている任意の他のフィラーであってもよい。フィラーはまた、任意で、生体吸収性ポリマー自体の繊維であってもよい。好ましくは、強化用繊維は、生体吸収性ガラス、セラミック、または鉱物組成物で構成される。

【0112】

好ましくは、強化用繊維は、シリカ系鉱物化合物で構成され、そのため、強化用繊維は、バイオガラス繊維複合物とも呼ぶことができる生体吸収型ガラス繊維を含む。

【0113】

少なくともいくつかの実施形態によれば、生体吸収型ガラス繊維は、任意で、下記mol%範囲の酸化物組成物を有し得る（ガラス繊維組成物に関するパーセントとして）：

$\text{Na}_2\text{O} : 11.0 - 19.0 \text{ mol}\%$

$\text{CaO} : 9.0 - 14.0 \text{ mol}\%$

$\text{MgO} : 1.5 - 8.0 \text{ mol}\%$

$\text{B}_2\text{O}_3 : 0.5 - 3.0 \text{ mol}\%$

$\text{Al}_2\text{O}_3 : 0 - 0.8 \text{ mol}\%$

$\text{P}_2\text{O}_3 : 0.1 - 0.8 \text{ mol}\%$

$\text{SiO}_2 : 67 - 73 \text{ mol}\%$

が、好ましくは下記mol%範囲である：

$\text{Na}_2\text{O} : 12.0 - 13.0 \text{ mol}\%$

$\text{CaO} : 9.0 - 10.0 \text{ mol}\%$

$\text{MgO} : 7.0 - 8.0 \text{ mol}\%$

$\text{B}_2\text{O}_3 : 1.4 - 2.0 \text{ mol}\%$

$\text{P}_2\text{O}_3 : 0.5 - 0.8 \text{ mol}\%$

10

20

30

40

50

SiO_2 : 68 – 70 mol %

【0114】

追加の任意的な生体吸収型ガラス組成物は下記特許出願において記載されており、それらはこれにより、本明細書で完全に明記されているかのように参照により組み込まれる：Biocompatible composite and its use (WO2010122098号)；およびResorbable and biocompatible fibre glass compositions and their uses (WO2010122019号)。

【0115】

強化用繊維の引張強さは、好ましくは1200 – 2800 MPaの範囲、より好ましくは1600 – 2400 MPaの範囲、最も好ましくは1800 – 2200 MPaの範囲にある。

【0116】

強化用繊維の弾性率は、好ましくは30 – 100 GPaの範囲、より好ましくは50 – 80 GPaの範囲、最も好ましくは60 – 70 GPaの範囲にある。

【0117】

強化用フィラーは好ましくは、バイオコンポジットの生体吸収性ポリマーマトリクス中に繊維形態で組み入れられる。好ましくは、そのような繊維は連続繊維である。

【0118】

好ましくは連続繊維は、繊維の端がインプラントの表面で開いていないように、インプラント内で整列される。

【0119】

好ましくは、繊維はインプラント内で均一に分配される。

【0120】

特定のには、生体吸収性繊維強化複合物内で、多くの医療用インプラント用途のために必要とされる高い強度および剛度を達成するには、短もしくは長繊維強化ではなく、連続繊維強化の使用が要求される可能性がある。これにより、ポリマーまたは短もしくは長繊維強化ポリマーを含む複合物から作製される医療用インプラントと共に以前に使用されたインプラント構造、アーキテクチャ、設計、および作製技術とは著しく異なることとなる。それらのインプラントは、最も一般的には、射出成形、または時折、3-D印刷、作製技術を用いて作製される。これらのインプラントの作製には、一般に、インプラント全体の材料の均質性が関与し、すると、完成したインプラントは主に等方性材料で構成される。しかしながら、連続繊維強化を用いると、繊維は、各繊維または繊維束が、複合材料内のある経路に沿って進むように注意深く整列されなければならない、そのため、それらはインプラント内の特定軸に沿って強化を提供し、そこで最も必要とされる応力抵抗性が提供される。

【0121】

本発明は、少なくともいくつかの実施形態において、それらは、持続的に高い、荷重負荷強度および剛度を達成することができるという点で、以前の生体吸収性インプラントから著しく前進した、連続繊維強化生体吸収性複合材料由来のインプラント組成物を提供する。加えて、本発明の多くの実施形態は、低体積の効率的なインプラントを用いて、これらの高い強度レベルをさらに促進する。というのも、インプラントの異方性により、インプラントは、それらの性質が必要とされる（例えば、剛軟度において）軸において高い機械的特性を達成することができるからであり、全ての他の軸において高い機械的特性を均一に提供するには必要とされるであろう追加の体積を必要とすることはない。

【0122】

少なくともいくつかの実施形態によれば、複数の複合層を含む医療用インプラントが提供され、前記層は、生分解性ポリマーおよび複数の一方向に整列された連続強化用繊維を含む。任意で、かつ、好ましくは、生分解性ポリマーは生分解性複合物に具体化されている。また、任意で、かつ、好ましくは、繊維は1つ以上の生体吸収性ポリマーを含むポリ

10

20

30

40

50

マーマトリクスに埋め込まれている。

【0123】

少なくともいくつかの実施形態によれば、複合層は各々、1つ以上の複合テープで構成され、前記テープは生分解性ポリマーおよび複数の一方向に整列された連続強化用繊維を含む。任意で、かつ、好ましくは、生分解性ポリマーは生分解性複合物に具体化されている。また、任意で、かつ、好ましくは、繊維は1つ以上の生体吸収性ポリマーを含むポリマーマトリクスに埋め込まれている。

【0124】

好ましくは、複合テープ層は、ポリマーで予め含浸されている強化用繊維を含む。

【0125】

好ましくは、各複合層は0.05mm-0.5mm、より好ましくは0.15-0.35mm、最も好ましくは0.1-0.25mmの厚さを有する。

【0126】

好ましくは、各複合テープは2-30mmの幅を有し、より好ましくはテープは4-16mmの幅、最も好ましくは6-12mmの幅を有する。

【0127】

好ましくは、複合テープ内の強化用繊維含量は、複合テープ材料全体に対して20-70%の範囲、より好ましくは30-60%の範囲、より好ましくは40-50%の範囲、最も好ましくは45-50%にある。

【0128】

任意で、かつ、好ましくは、インプラント内の繊維強化生分解性複合物は10GPaを超える曲げ弾性率および100MPaを超える曲げ強度を有する。

【0129】

任意で、インプラント内の繊維強化生分解性複合物は200-1000MPa、好ましくは300-800MPaの範囲、より好ましくは400-800MPaの範囲、最も好ましくは500-800MPaの範囲の曲げ強度を有する。

【0130】

任意で、インプラント内の繊維強化生分解性複合物は10-30GPa、好ましくは12-28GPaの範囲、より好ましくは16-28GPaの範囲、最も好ましくは20-26GPaの範囲の弾性率を有する。

【0131】

任意で、繊維は、長手方向軸に対してある角度で整列され得（すなわち斜めに）、そのため、繊維の長さはインプラントの長さの100%を超えても良い。任意で、かつ、好ましくは、強化用繊維の大部分は、長手方向軸から、90°未満、あるいは60°未満、または任意で45°未満である角度で整列される。

【0132】

好ましくは、インプラントは2-20の複合テープ層、より好ましくは2-10の層、最も好ましくは2-6の層を好ましくは含み；各層は異なる方向で整列され得、または、層のいくつかは他の層と同じ方向で整列され得る。

【0133】

好ましくは、少なくともいくつかの層内の繊維間最大角度は、各層内の繊維と長手方向軸の間の角度より大きい。例えば、強化用繊維の1つの層は長手方向軸に対して右斜めに整列され得るが、別の層は長手方向軸に対して左斜めに整列され得る。

【0134】

任意で、かつ、好ましくは、複合組成物は加えて相溶化剤を含み、それは、例えば、WO2010122098号（これにより、本明細書で完全に明記されているかのように、参照により組み込まれる）に記載されるような薬剤である。

【0135】

強化用繊維直径は好ましくは、2-40μm、好ましくは8-20μm、最も好ましくは12-18μm（ミクロン）の範囲である。

10

20

30

40

50

【0136】

好ましくは、インプラントは、強化用繊維の1つの組成物のみを含む。

【0137】

好ましくは繊維はインプラントの表面で開いていない。

【0138】

強化ポリマー組成物の多くの例が以前に記述されている。例えば：生体適合性および再吸収性融解物由来ガラス組成物、ここで、ガラス繊維は連続ポリマーマトリクス中に埋め込むことができる（EP 2 243 749 A 1号）、生分解性ポリマーおよび20-70 vol %のガラス繊維を含む生分解性複合物（WO 2 010 128 039 A 1号）、ポリマーマトリクスに埋め込むことができる再吸収性および生体適合性繊維ガラス（US 2 012 / 004 000 2 A 1号）、生体適合性複合物およびその使用（US 2 012 / 004 001 5 A 1号）、ポリ[スクシンイミド]をフィラーとして含有する吸収性ポリマー（EP 0 671 177 B 1号）。

10

【0139】

本発明のより好ましい実施形態では、強化用フィラーは、生体吸収性ポリマーに共有結合され、そのため、強化効果が長期間維持される。そのようなアプローチは、US 2 012 / 004 000 2 A 1号およびEP 2 243 500 B 1号（これにより本明細書で完全に明記されているかのように参照により組み込まれる）に記載されており、それは、生体適合性ガラス、生体適合性マトリクスポリマーおよび共有結合を形成することができるカップリング剤を含む複合材料を記載している。

20

【0140】

インプラントの作製

上記生体吸収性ポリマーまたは強化生体吸収性ポリマーのいずれも、本発明と共に使用するための任意の所望の物理的形態に作製することができる。ポリマー基材は、例えば、圧縮成形、鋳造、射出成形、引抜成形、押出加工、フィラメントワインディング、複合物流し成形（CFM）、機械加工、または当業者に知られている任意の他の作製技術により作製され得る。ポリマーは、例えば、プレート、ねじ、ネイル、繊維、シート、ロッド、ステープル、クリップ、ニードル、チューブ、フォーム、または医療装置に好適な任意の他の形状などの任意の形状に作ることができる。

【0141】

荷重負荷機械強度

本発明は特に、骨の剛度に比べて高い強度および剛度を必要とする医療用途において使用することができる生体吸収性複合材料に関する。これらの医療用途は、身体により、または身体に印加される荷重の全てまたは一部に耐える医療用インプラントを必要とし、そのため、一般に、「荷重負荷」用途と呼ぶことができる。これらとしては、骨固定、骨折固定、腱再付着、関節置換、脊柱固定、および脊椎ケージが挙げられる。

30

【0142】

荷重負荷医療用インプラントにおいて使用するのに生体吸収性複合物（例えば、強化生体吸収性ポリマー）からの好ましい曲げ強度は少なくとも200 MPaであり、好ましくは400 MPaを超え、より好ましくは600 MPaを超え、さらにいっそう好ましくは800 MPaを超える。本発明と共に使用するための生体吸収性複合物の弾性率（またはヤング率）は好ましくは少なくとも10 GPaであり、より好ましくは15 GPaを超え、さらにいっそう好ましくは20 GPaを超えるが、100 GPaを超えず、好ましくは60 GPaを超えない。

40

【0143】

持続した機械強度

十分な骨治癒を可能にするために長期間それらの機械的特性（高い強度および剛度）を維持する本発明の生体吸収性荷重負荷医療用インプラントが必要である。強度および剛度は好ましくは、皮質骨の強度および剛度を超え、それぞれ、およそ150-250 MPaおよび15-25 GPaを、少なくとも3ヶ月、好ましくは少なくとも6ヶ月、さらにいっ

50

そう好ましくは少なくとも9ヶ月の期間、インビボで（すなわち、生理環境において）維持する。

【0144】

より好ましくは、曲げ強度は400MPa超えを維持し、さらにいっそう好ましくは600MPa超えを維持する。

【0145】

本発明は以前のアプローチの限界を克服し、それらの高い機械強度および剛度を、骨再生およびリハビリテーションを完全にサポートするのに十分な長期間保持する、生分解性組成物で構成される医療用インプラントを提供する。

【0146】

「生分解性」は、本明細書では、インビボでの分散による分解のために崩壊する材料、例えばポリマーを含む一般化用語である。体内の生分解性材料の質量の減少は、宿主組織内の物理化学的条件（例えば湿度、pH値）により触媒される受動的過程の結果であり得る。生分解性の好ましい実施形態では、体内での生分解性材料の質量の減少はまた、分解副産物の単純濾過のため、または材料の代謝後のいずれかで、天然経路により排除され得る（「生体再吸収」または「生体吸収」）。どちらの場合にも、質量の減少は初期異物の部分または完全排除という結果となり得る。好ましい実施形態では、前記生分解性複合物は生分解性ポリマーを含み、これは、水性環境における高分子分解が原因の鎖開裂を受け

10

【0147】

ポリマーは、本明細書では、崩壊して、代謝され、または無事に身体から排除され得る小さな、無毒性セグメントになることができる場合、「吸収性」である。一般に、吸収性ポリマーは体組織への曝露で膨潤し、加水分解し、分解し、著しい重量減少という結果になる。加水分解反応は場合によっては酵素により触媒され得る。完全な生体吸収、すなわち完全な重量減少にはいくらかの時間がかかる可能性があるが、好ましくは完全な生体吸収は24ヶ月以内、最も好ましくは12ヶ月以内に起こる。

20

【0148】

「ポリマー分解」という用語は個々のポリマーの分子量の減少を意味する。好ましくは本発明の範囲内で使用されるポリマーに関しては、前記分解は、エステル結合の開裂が原因の自由水により誘導される。例えば、実施例で記載される生体材料において使用されるポリマーの分解はバルク浸食の原理に従う。よって、分子量の連続減少が非常に顕著な質量損失に先行する。そのような質量の損失は分解生成物の溶解性に起因する。分解生成物の滴定、粘度測定、示差走査熱量測定（DSC）などの水誘導ポリマー分解の決定のための方法は当技術分野でよく知られている。

30

【0149】

バルク分解は、インプラントの本体などの分解される材料を通る流体の少なくともいくらかの灌流が存在する分解の過程を示し、よって潜在的に、インプラントの材料の大半が分解する（外面だけとは対照的）。この過程は多くの効果を有する。排他的なリストに限定されることは望まないが、そのようなバルク分解は、単純にインプラントより大きく、またはより厚くしても、保持強度の改善という結果を得ることはできないことを意味する。

40

【0150】

表面分解は外面が分解を受ける分解の過程を示す。しかしながら、分解される材料を通る流体の灌流がほとんどない、またはない場合、表面上にないインプラントの部分は、そのような灌流が起こる、またはより広く起こるインプラントを超える改善された保持強度を有すると予想される。

【0151】

材料特異的設計利点

排他的なリストにより制限されることは望まないが、材料—特異的設計利点は、任意で、この材料から製造されたインプラントの下記特有の特性の1つ以上により提供される：

50

【0152】

1. 強度および剛度特性が異方性である吸収性構造インプラント。これらのインプラントの剛軟度および他の機械的特性は、その部分およびその部分内での強化用繊維の整列の特異的設計に大きく依存する。そのため、必要な軸において十分なサポートを提供し（例えば、曲げ剛性）、残りの軸において等価のサポートを提供する（例えば、引張剛性）過剰量の材料を含むことのないように、そのようなインプラントを効率的に設計することが可能である。

【0153】

2. 最小プロファイルで骨固定を達成するインプラントを作製するための強化吸収性複合材料の強度および剛度特性を利用する吸収性インプラントのための低プロファイル／最小侵襲性／材料効率的設計。「最小プロファイル」により、インプラントは、そのような複合材料から作られていない等価の現在のところ入手可能なインプラントと比べて、少なくとも1つの次元においてサイズが低減されることが意味される。

10

【0154】

3. 皮質骨の剛度に達していなかった以前の吸収性インプラントとは対照的な、荷重負荷吸収性骨インプラント。

【0155】

4. 機能的であるのに十分強くあるために強化が必要とされる小さな機能的特徴、例えばアンカー、リッジ、歯、など。以前の吸収性材料はそのような特徴に十分な強度を有していなかった可能性がある。

20

【0156】

5. 繊維強化複合物特異的製造技術、例えば圧縮成形、引抜成形、などにより作製される能力。

【0157】

6. 高弾性（例えば、金属）インプラントの使用から生じる可能性のある応力ライザーまたは応力遮蔽の外傷と比較した、軟部組織および骨組織の両方を含む周囲組織へのダメージの低減。

【0158】

本発明は、少なくともいくつかの実施形態によれば、よって、荷重負荷目的の構造固定として有用で、持続した機械的特性を示す医療用インプラントを提供する。

30

【0159】

本発明は、少なくともいくつかの実施形態によれば、先行技術材料の欠点が最小に抑えられ、または排除すらされ得る生分解性複合材料、すなわち、例えば、骨治癒に十分な期間の間、インビボでその強度および係数を保持する複合物をさらに含む。ここで使用される機械強度としては、曲げ強さ、ねじり強さ、衝撃強度、圧縮強度および引張強さが挙げられるが、それらに限定されない。

【0160】

ここで特許請求される発明は、少なくともいくつかの実施形態において、生体適合性ポリマーおよび複数の強化用繊維を含むバイオコンポジット材料に関し、前記強化用繊維は平行配向で配向される。

40

【0161】

バイオコンポジット材料は、非平行配向で配向された強化用繊維を有するそのような材料と比べて増加した程度または度合いを特徴とする1つ以上の機械的特性を有する。任意でそのような非平行配向は垂直またはアモルファス（非配向）配向弾性率、引張弾性率、圧縮係数、剛性率、曲げモーメント、慣性モーメント、曲げ強さ、ねじり強さ、剪断強度、衝撃強度、圧縮強度および／または引張強さである。増加した程度または度合いは、任意で少なくとも2倍大きく、少なくとも5倍大きく、少なくとも10倍大きく、少なくとも20倍大きく、少なくとも50倍大きく、または少なくとも100倍大きく、またはその間の任意の整数値であってもよい。

【0162】

50

任意で、機械的特性は曲げ強度、弾性率および最大荷重の、いずれか1つ、それらのいくつかまたは全ての任意の対を含むことができる。任意で密度および／または体積は変わらず、または5%以内、10%以内、15%以内、20%以内、その間の任意の整数値または50%までの任意の整数値で同様である。

【0163】

任意で、バイオコンポジットインプラントは本明細書では、膨潤性で、少なくとも0.5%膨潤性、少なくとも1%、2%膨潤性、および20%未満膨潤性、好ましくは10%未満またはその間の任意の整数値を有する。

【0164】

任意で、1つの機械軸における膨潤性は、第2の機械軸における膨潤性より大きい。好ましくは、軸間の膨潤パーセンテージ(%)の違いは、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、または少なくとも100%、またはその間の任意の整数値である。

10

【0165】

生物学的条件に1時間、12時間、24時間、48時間、5日、1週間、1ヶ月、2ヶ月または6ヶ月またはその間の任意の時間値の間曝露した後、バイオコンポジット材料インプラントは好ましくは、曲げ強度、弾性率および／または最大荷重、および／または体積の少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも75%、少なくとも85%または100%まで、またはその間の任意の整数値を保持する。「生物学的条件」により、温度は30-40℃であるが、好ましくは37℃であることが意味される。任意で、流体条件は同様に体内でのそれを、「疑似体液」条件下で再現する。

20

【0166】

インプラントまたはインプラントのセグメントの曲げ強度は好ましくは少なくとも200MPa、少なくとも400MPa、少なくとも600MPa、少なくとも1000MPaまたはその間の任意の整数値である。

【0167】

関連インプラントは骨固定プレート、髄内釘、関節（股関節、膝、肘）インプラント、脊椎インプラント、および骨折固定、腱再付着、脊柱固定、および脊椎ケージのためなどのそのような適用のための他の装置を含み得る。

30

【0168】

少なくともいくつかの実施形態によれば、生分解性複合物を含む骨または軟部組織固定のための医療用インプラントが提供され、前記複合物は任意で、かつ、好ましくは下記特性を有する：

(i) 生分解性複合物は1つ以上の生分解性ポリマーおよび再吸収性、強化用繊維を含み；ならびに

(ii) 医療用インプラントを構成する1つ以上のセグメントは6GPa~30GPaの範囲の最大曲げ弾性率および100MPa~1000MPaの範囲の曲げ強度を有し；ならびに

(iii) 複合物の平均密度は、1.1-3.0g/cm³の範囲にある。

40

【0169】

好ましくは、複合物の平均密度は、1.2-2.0g/cm³の範囲にある。

【0170】

より好ましくは、複合物の平均密度は、1.3-1.6g/cm³の範囲にある。

【0171】

好ましくは、曲げ弾性率は、10GPa~28GPaの範囲、より好ましくは15~25GPaの範囲にある。

【0172】

好ましくは、曲げ強度は、200-800MPaの範囲にある。より好ましくは、400-800MPa。

50

【0173】

本発明の好ましい実施形態では、弾性率の少なくとも50%が、3日間の50℃の疑似体液（SBF）への曝露後、保持される。より好ましくは少なくとも70%が保持され、さらにいっそう好ましくは少なくとも80%が保持される。

【0174】

本発明の好ましい実施形態では、強度の少なくとも20%が、3日間の50℃の疑似体液（SBF）への曝露後、保持される。より好ましくは少なくとも30%が保持され、さらにいっそう好ましくは少なくとも40%が保持される。

【0175】

本発明の好ましい実施形態では、弾性率の少なくとも50%が、3日間の37℃の疑似体液（SBF）への曝露後、保持される。より好ましくは少なくとも70%、さらにいっそう好ましくは少なくとも85%が保持される。

【0176】

本発明の好ましい実施形態では、強度の少なくとも30%が、3日間の37℃の疑似体液（SBF）への曝露後、保持される。より好ましくは少なくとも45%、さらにいっそう好ましくは少なくとも60%が保持される。

【0177】

特定的には、異方性とすることができる1つ以上のセグメントを含む本明細書で記載される医療用インプラントに関しては、この異方性は、医療用、特定的には整形外科用インプラントで以前に許容されたものから、異方性構造では、インプラントが構成される材料により達成され得る最適機械的特性より低い1つ以上の軸における機械的特性が存在するインプラントが得られるという点で、かなりの相違を反映する。対照的に、伝統的なインプラントは、それらが構成されている材料の均一な機械的特性に依存している。というのも、これは、いずれの軸においても損なわれることを要求しないからである。

【0178】

異方性アプローチは、他の軸とは対照的に、ある一定の軸でより大きなインプラント機械的特性が必要とされることを決定する生体力学的解析後にのみ適用することができる。例えば、インプラントは非常に高い曲げ力だが、名目上のみの張力に供されることがあり、そのため、曲げ力にずっとより大きな重点が要求される。医療用インプラントにおける他の関連する力軸としては、引張、圧縮、曲げ、ねじり、せん断、引き抜き（骨から）力、などが挙げられる。

【0179】

インプラントの機械的特性に影響するいくつかの因子が存在する。以上で記載される通り、材料組成物単独では、一般に均一な、または等方性の構造が得られる。排他的なリストまたは単一仮説により制限されることは望まないが、繊維強化バイオコンポジット医療用インプラント内では、異方性の構造が下記特性の1つ以上から得られ得る：

1. 強化用繊維対生体高分子の重量比。好ましくはこの比は、1:1~3:1、より好ましくは1.5:1~2.5:1の範囲にある。

2. 医療用インプラントの密度（この特性もまた、ある程度強化用繊維対ポリマーの比で決定される）

3. 強化用繊維の直径。平均繊維直径は好ましくは5~50 μm である。より好ましくは10~30 μm 。

4. 繊維（連続繊維、長繊維、短繊維）の長さ。好ましくは、インプラント全体を横断する繊維を用いた連続繊維強化を有する。

5. 繊維または繊維層の整列。好ましくは、インプラントの各セグメントにおいて、繊維または繊維層の大部分が、最高曲げ力に曝露される軸と整列され、または部分的に整列される。部分的に整列される場合、好ましくは軸の45°角度内である。

6. 任意のある方向で整列された繊維または繊維層の数。好ましくは、繊維層は0.1~1mmの厚さ、より好ましくは0.15~0.25mmである。

7. 繊維層の順序。

10

20

30

40

50

【0180】

本発明の1つの実施形態では、医療用インプラントはピン、ねじ、またはワイヤである。

【0181】

好ましくは、2 mm外径のピンまたはワイヤは200 Nより大きな耐せん断荷重能力を有する。より好ましくは、2 mmピンの耐せん断荷重能力は400 Nを超え、最も好ましくは600 Nを超える。

【0182】

臨床応用

本明細書で議論される医療用インプラントは一般に骨折整復および固定のために使用され、解剖学的関係が回復される。そのような固定は任意で、かつ、好ましくは安定な固定、骨および周囲の軟部組織への血液供給の保存、ならびにその部分および患者の早期の活発な可動化の1つ以上、より好ましくは全てを含む。

【0183】

本発明の少なくともいくつかの実施形態により記載される材料および原理が関連し得るいくつかの例示的な、説明に役立つ、非限定的型の骨固定インプラントが存在し、下記の通りである：

【0184】

ねじ

ねじは内部骨固定のために使用され、骨折の型、および、どのようにねじが使用されるかに基づき異なる設計が存在する。ねじは異なるサイズの骨と共に使用するために異なるサイズで提供される。ねじは骨折部を保持するために単独で、ならびにプレート、ロッド、またはネイルと共に使用することができる。骨治癒後、ねじは定位置に残されてもよく、または除去されてもよい。

【0185】

ねじにはねじ切りされるが、ねじ切りは全部または一部とすることができる。ねじは、圧縮ねじ、刃止めねじ、および／またはカニューレ式ねじを含むことができる。ねじ外径は0.5または1.0 mmと小さくすることができるが、一般に、より小さな骨固定のためには3.0 mm未満である。より大きな皮質骨ねじは5.0 mmまでとすることができる。海綿状ねじは、7-8 mmに到達することすらあり得る。いくつかのねじはセルフタッピングであり、他のものはねじの挿入前に穴あけを必要とする。カニューレ式ねじでは、真ん中の中空セクションは、ガイドワイヤを収容するために一般に1 mm直径より大きい。

【0186】

ワイヤ／ピン

ワイヤはしばしば、骨と一緒にピン止めして戻すために使用される。それらはしばしば、ねじで固定するには小さすぎる骨片と一緒に保持するために使用される。それらは内固定の他の形態と併用して使用することができるが、それらは単独で使用することができ、手または足で見られるものなどの小さな骨の骨折が処置される。ワイヤまたはピンは、骨に挿入または穴あけするために1つの側または両側のいずれかに鋭い先端を有し得る。

【0187】

「K-ワイヤ」は、一般にステンレス鋼、チタン、またはニチノールから作られ、0.5-2.0 mmの直径および2-25 cmの長さの範囲の寸法を有する特別な型のワイヤである。「スタインマンピン」は2.0-5.0 mmの直径および2-25 cmの長さの範囲が一般的である。それにもかかわらず、骨固定のためのピンおよびワイヤという用語は本明細書で同じ意味で使用される。

【0188】

アンカー

アンカーおよび特に縫合糸アンカーは、腱および靭帯を骨に固定するための固定装置である。それらは骨に挿入されるアンカーメカニズム、縫合糸が通過するアンカー内の1つ以上の小穴、穴またはループで構成される。これにより、アンカーが縫合糸に連結される

10

20

30

40

50

。骨に挿入されるアンカーはねじメカニズムまたは干渉メカニズムであってもよい。アンカーは一般に1.0–6.5 mmの直径の範囲にある。

【0189】

ケーブル、タイ、ワイヤタイ

ケーブル、タイ、またはワイヤタイ（ワイヤタイの1つの例はSynthes Zip Fix（商標）である）は、締結による固定、または骨と一緒に縛ることを実施するために使用することができる。そのようなインプラントは、任意で、骨の損傷または骨内のインプラントシャフトの存在のいずれかが原因の、貫通ねじまたはワイヤ／ピンを使用して固定することができない骨を団結させることができる。一般に、そのようなケーブルまたはタイインプラントの直径は任意で1.0 mm–2.0 mmの範囲、好ましくは1.25–1.75 mmの範囲にある。ワイヤタイ幅は任意で1–10 mmの範囲にあり得る。

10

【0190】

ネイルまたはロッド

長骨のいくつかの骨折では、骨片と一緒に保持する最良の医療は、通常、いくつかの骨髄を含む骨の中空中心を通るロッドまたはネイルの挿入によるものである。ロッドの各端のねじが、骨折が短くなる、または回転することがないように維持するために、また、骨折が治癒するまでロッドを定位置に保持するために使用される。ロッドおよびねじは、治癒の完了後骨内に残されてもよい。骨固定のためのネイルまたはロッドは一般に20–50 cmの長さおよび5–20 mmの直径（好ましくは9–16 mm）である。ネイルまたはロッドの中央の中空セクションは、ガイドワイヤを収容するために一般に1 mmの直径より大きい。

20

【0191】

骨固定インプラントの他の非限定的な、例示的な例としては、任意で、プレート、プレートおよびねじシステム、ならびに創外固定器が挙げられる。

【0192】

上記骨固定インプラントのいずれも任意で、様々な骨折型、例えば、限定はされないが、粉碎骨折、分節骨折、偽関節骨折、骨量減少を伴う骨折、近位および遠位骨折、骨幹骨折、骨切り術部位、などを固定するために使用され得る。

【0193】

実施例1–改変された表面エリア

30

この非限定的な、例示的な実施例は、強化バイオコンポジット材料で構成される整形外科的インプラントのグリットブラッシングを用いた表面処理を記載する。この実施例は、記載される処理が原因の表面特性の変化を証明する。

【0194】

材料&方法

ACL干渉ねじ、9 mmの外径および30 mmの長さ、を強化複合材料を用いて作製した。材料複合物は50 % w/w連続鈦物繊維で強化されたPLDLA70/30ポリマーで構成された。鈦物繊維組成物は、およそNa₂O 1.4 %、MgO 5.4 %、CaO 9 %、B₂O₃ 2.3 %、P₂O₅ 1.5 %、およびSiO₂ 67.8 % w/wであった。検査試料を、複数の層の複合材料のねじモールド中への圧縮成形により製造した。各層は一方方向に整列された連続繊維が埋め込まれたPLDLAポリマーで構成された。インプラントの長手方向軸に対する層の配向は0°（インプラント長手方向軸に平行）、45°、0°、−45°、0°であり、インプラントにおける層の数により繰り返した。各層はおよそ0.18 mmの厚さであった。

40

【0195】

表面を、インプラントの表面上へのヒドロキシアパタイトグリット（およそ70 μmの平均直径）を用いたグリットブラッシングにより、完全なカバレッジのためにインプラントを回転させて処理した。

【0196】

走査型電子顕微鏡（FEI Helios 600，オランダ）を使用してインプラン

50

ト表面を撮像した。画像をいくつかの倍率で、Auスパッタリング後、EDT検出器を使用して獲得した。

【0197】

結果

表面処理により、図1および2で見てわかるように、表面の粗さの増加が得られた。この粗さは細胞付着および骨結合の改善を促進することができる。圧縮成形製造技術のために、インプラントの外層は大部分は、滑らかなポリマーであり、生理活性材料成分を有する鈣物成分は細胞に曝露されない。この技術は形態学的な変化のために細胞のインプラント中への統合を促進し、ポリマーの外層の分解を増加させ、より速い速度で、生理活性鈣物を曝露させ、よって再び、後に、インプラントの骨伝導特性を増加させる。加えて、表面処理は、繊維がインプラント表面に近い特定の場所における鈣物繊維の曝露を増加させると考えられる（図3および4）。

10

【0198】

単一仮説により制限されることは望まないが、この実施例で見られる表面処理は骨結合の増加の著しい要因となる可能性があると考えられる。

【0199】

実施例2—プレート

下記実施例は、強化バイオコンポジット材料を用いた薄い整形外科的プレートの作製を記載する。この実施例は、表面処理による、強化バイオコンポジット材料で構成される医療用インプラントプレートの異なる表面特性を証明する。

20

【0200】

材料&方法

プレートインプラント、各々2mmの厚さ、12.8mmの幅および6cmの長さを有する、を強化複合材料を用いて作製した。材料複合物は50%w/w連続鈣物繊維で強化されたPLDLA70/30ポリマーで構成された。鈣物繊維組成物は、およそ Na_2O 14%、 MgO 5.4%、 CaO 9%、 B_2O_3 2.3%、 P_2O_5 1.5%、および SiO_2 67.8%w/wであった。検査試料を複数の層の複合材料の長方形モールド中への圧縮成形により製造した。各層は一方向に整列された連続繊維が埋め込まれたPLDLAポリマーで構成された。インプラントの長手方向軸に対する層の配向は 0° （インプラント長手方向軸に平行）、 45° 、 0° 、 -45° 、 0° であり、インプラントにおける層の数により繰り返した。各層はおよそ0.15mmの厚さであった。プレートは、3つの異なるブラシング条件下、完全なカバレッジのためにインプラントを回転させる間、インプラントの表面上へのヒドロキシアパタイトグリットを用いたブラシングにより処理しなかったか、または処理した。

30

【0201】

走査型電子顕微鏡（FEI Quanta FEG 250，オランダ）を使用してインプラント表面を撮像した。画像をいくつかの倍率で、EDT&BS検出器を用いて獲得した。試料を切断し、断面をSEMにより撮像し、表面層厚さをSEMプログラムにより、インプラント縁からの鈣物繊維の距離に基づき測定した。

【0202】

SEM-EDSを元素分析のために使用し、データを条件間で、15Kvおよびx500の倍率を使用して比較した。

40

【0203】

集束イオンビームセットアップ（FIB）（Helios 600，FEI）をまた、使用して穴を彫り、カービング前にAuでコーティングした処理インプラントの断面を撮像した。

【0204】

原子間力顕微鏡（AFM）を使用して、表面粗さおよび表面積増加を特徴付けた。AFM測定を、ICON（Bruker、USA）およびBio Fast Scan（Bruker）タッピングモード、ケイ素プローブTESP（Bruker）、ばね定数20—

50

80 N/m、freq. 279–389 kHzを使用することにより実施した。

【0205】

結果

圧縮成形製造技術のために、インプラントの外層は大部分は、滑らかなポリマーであり、インプラントの本体を構成する生理活性材料成分を有する鈣物成分は、細胞に曝露されていない。そのようなインプラント例では、外側として規定される表面層、大部分はポリマー層を測定すると、 17.6 ± 6.8 ミクロンであった（図5）。表面処理により、図6Aおよび6Bで見てわかるように、表面の粗さの増加が得られた。201では、表面は205および207と比べてかなり滑らかである。この粗さは細胞付着および骨結合の改善を促進することができる。このブラスチング技術は、形態学的な変化のために細胞のインプラント中への統合を促進し、ポリマーの外層の分解を増加させ、より速い速度で、生理活性鈣物を曝露させ、よって再び、後に、インプラントの骨伝導特性を増加させる。加えて、表面処理は表面積を、64%までだけ増加させる（表1）。粗さおよび粗さ最大値がそれぞれ、処理のため、35.8 nmから433 nmまで、0.357 ミクロンから5.2 ミクロンまで増加した。表1は3つの処理についての、増加した粗さパラメータ、Ra、Ra最大の両方および表面積を要約したものである。

【表1】

表1

条件	粗さ (Ra) [nm]	粗さ Rmax [um]	表面積の差
処理なし (A)	35.8	0.357	0.13%
処理 1 (B)	433	2.287	17%
処理 2 (C)	326	3.5	64.2%
処理 3 (D)	388	5.2	58.3%

【0206】

特定的には、表1は、原子間力顕微鏡（AFM）（ICON（Bruker、USA）およびBio Fast Scan（Bruker、USA）を用いて実施した表面粗さ測定結果を示し、（A）モールドから出てきた時のインプラントの表面（B、C、D）3つの異なる条件を用いたブラスチング後の表面を表す。AFM測定を、ICON（Bruker、USA）およびBio Fast Scan（Bruker）、タッピングモード、ケイ素プローブTE SP（Bruker）、ばね定数20–80 N/m、freq. 279–389 kHzを使用することにより実施した。

【0207】

穴を、インプラントにFIBセットアップを使用して彫り、60 ミクロンを超える深さの内部断面を曝露させる（図7Aおよび7B）。この場合、外面層を、およそ2.5 ミクロン（311）として観察し、内面層を追加の40 ミクロン（305）として観察した。2つの重なる鈣物繊維の断面を、この画像において同様に見ることができる（301、303）。それらはインプラントの本体セクションの縁部を表す。307における表面上の粗さをズームインし、直径約1 ミクロンの特徴を明らかにした（313）。

【0208】

インプラント本体、インプラント内面層および外面層の間の元素組成の違いに注目した（表2）。特定的には鈣物含量の減少が、インプラントの内面と本体の間で見ることができる。Si含量の減少が、インプラントの外面对本体において見ることができる。この場合、ホスフェートおよびカルシウム濃度が外面層において著しく高く、内面層ならびにインプラント本体の両方においては観察されない。この場合、本体インプラント組成物はまた、表面エリア、内面および外面の両方よりも多くのナトリウムを有するとして特徴付けられた。

【表 2】

表 2

	A インプラント本体 (中央インプラント)		B 内面層 (処理なし)		C 外層 (SF1)		D 外層 (SF2)		E 外層 (SF3)	
元素	Wt% Avg	At% Avg	Wt% Avg	At% Avg	Wt% Avg	At% Avg	Wt% Avg	At% Avg	Wt% Avg	At% Avg
C	43.71 ± 4.62	54.33 ± 4.34	51.48 ± 2.5	59.57 ± 2.1	19.74 ± 1.55	31.27 ± 1.375	30.19 ± 2.15	42.66 ± 2.12	25.78 ± 3.9	38.1 ± 4.17
O	37.998 ± 1.4	35.57 ± 2.24	43.48 ± 0.77	37.79 ± 1.14	39.91 ± 2.41	47.49 ± 1.21	41.4 ± 1.75	43.95 ± 1.59	39.88 ± 1.56	44.38 ± 0.42
Na	4.54 ± 0.77	2.97 ± 0.58	1.39 ± 0.42	0.84 ± 0.27	0.257 ± 0.44	0.21 ± 0.36	0.14 ± 0.25	0.11 ± 0.2	0.7 ± 0.9	0.56 ± 0.725
Mg	0.98 ± 0.16	0.6 ± 0.12	0.157 ± 0.27	0.09 ± 0.16	0.42 ± 0.1	0.32 ± 0.06	0.32 ± 0.05	0.22 ± 0.03	0.46 ± 0.14	0.34 ± 0.11
Si	10.84 ± 2.26	5.8 ± 1.37	3.32 ± 1.07	1.65 ± 0.55	\	\	0.28 ± 0.48	0.17 ± 0.3	2.55 ± 3.715	1.67 ± 2.45
P	\	\	\	\	12.77 ± 0.81	7.87 ± 0.76	9.1 ± 0.75	5 ± 0.52	9.58 ± 0.76	5.5 ± 0.52
Ca	1.92 ± 0.24	0.72 ± 0.1	0.17 ± 0.3	0.06 ± 0.1	26.91 ± 3.62	12.84 ± 2.16	18.57 ± 1.82	7.89 ± 0.95	20.79 ± 1.5	9.26 ± 0.985

10

【0209】

表 2 は元素組成のエネルギー分散 X 線分光法 (EDS) 測定結果を示し、(A) インプラント断面の中心、(B) モールドから出てきた時のインプラントの表面 (C、D、E) 粗さを増加させ、小さな nm およびミクロン穴を生成させる (それらは細胞内殖および分解を促進する) 3 つの異なる処理後の表面を表す。

【0210】

実施例 3 - 小さな直径のピン

この実施例は強化バイオコンポジット材料を用いた小さな直径の整形外科的ピンの作製を記載する。この実施例は、どのように強化バイオコンポジット材料で構成される医療用インプラントピンが、いくつかの組成物の表面エリアを有することができるのかを証明する。

20

【0211】

材料 & 方法

ピンインプラントは、それぞれ、外径 2 mm および 7 cm の長さを有し、強化複合材料を用いて作製された。材料複合物は 50 % w/w で強化された PLDLA 70 / 30 ポリマーで構成された。鉱物繊維組成は、およそ Na_2O 14 %、 MgO 5.4 %、 CaO 9 %、 B_2O_3 2.3 %、 P_2O_5 1.5 %、および SiO_2 67.8 % w/w であった。検査試料を、複数の層の複合材料の多管式モールド中への圧縮成形により製造した。各モールドを、同時に 14 のインプラントを作製するように設計した。各層は一方方向に整列された連続繊維が埋め込まれた PLDLA ポリマーで構成された。インプラントの長手方向軸に対する層の配向は 0° (インプラント長手方向軸に平行)、45°、0°、-45°、0° であり、インプラントにおける層の数により繰り返した。各層はおよそ 0.15 mm の厚さであった。ピンをモールドから抜き出した後コンピュータ数値制御 (CNC) 機械加工を使用して、14 のピンを分離し、角度のある先端を作製した。

30

【0212】

走査型電子顕微鏡 (SEM) (FEI Quanta FEG 250, オランダ) 画像を、インプラント試料の表面および断面に対していくつかの倍率で、EDT または BSE 検出器のいずれかを使用して獲得した。ImageJ (商標) (NIH Image Processing Software) を使用して、円周に基づく表面パーセンテージの違いを測定した。

40

【0213】

SEM-EDS を元素分析のために使用し、データを条件間で、15 Kv および x500 の倍率を使用して比較した。

【0214】

結果

ピンを分離するコンピュータ数値制御 (CNC) 機械加工を使用して、バイオコンポジットの内部内容物を曝露させ、内部本体とは異なる組成物を有する、60 % 未満の表面層を有するピンインプラントを作製した (図 8)。表 3 は図面の鍵を提供する。

【表 3】

表 3

ラベル	L (μm)	円周の%
異なる組成を有する表面層 (赤,404+402)	4073.5	59%
表面上の曝露された内部内容物 (緑,403+401)	2863.9	41%

10

【0215】

先端への CNC 機械加工処理（図 9）により、部分的に曝露された繊維束が得られた（501-507）。曝露繊維が処理のために観察することができ、これらは細胞内殖を促進する。連続繊維本体組成物は図 10 で見ることができ、601-602 において見られる繊維直径および繊維間距離（603）の代表的な測定結果を含む。この本体組成物は約 1:1 鈹物対ポリマー w/w 比の一例である。図 11 は、単管式モールド（上記多管式モールドとは異なる）中、続いて前の実施例において記載されるプラスチング処理により作製された時の代表的なピンインプラント断面の概略図を示す。概略図は同じ縮尺ではないが、1つの組成物、705で構成されるインプラント本体を含み、表面層は、この場合、内面層703および外面層701の両方を含み、各々が異なる組成物を有する。この方法により、完全に、内部本体とは異なる組成物を有する外面層が得られる。

20

【0216】

レーザーカットアブレーション

実施例 4 および 5 は表面処理されたインプラントに関し、この場合、表面は、精密レーザーカットアブレーションにより処理された。バイオコンポジット医療用インプラントの断面を検査すると、強化用繊維が存在しない均一な生体高分子（PLDLA）の層が、様々厚さで測定され得る。

30

【0217】

図 12 および 13 は異なる医療用インプラント断面での異なる生体高分子層厚さを示す。

【0218】

バイオコンポジット医療用インプラントの性能は、外層表面特性により影響され得る。例えば、限定はされないが、外層表面のこれらの特性は下記である：

1. 曝露繊維のパーセンテージ。
2. 外層厚さ。
3. 曝露繊維方向性／多方向性配向。
4. 繊維曝露型－断面および／または円周
5. 処理対未処理表面比。
6. 表面処理パターン形状。
7. 表面処理パターン繰り返し。
8. 表面粗さ。
9. 表面処理後に得られた表面形状。
10. 外層の材料組成物。

40

【0219】

医療用インプラント外層表面厚さ

医療用インプラントの断面を検査すると、強化用繊維が存在しない均一な生体高分子（

50

P L D L A) の層が、様々厚さで測定され得る。

【0220】

任意で、均一な生体高分子の外面層は医療用インプラントの異なる断面にわたって変動する。

【0221】

また、任意で、均一な生体高分子の外面層は、リブ／スレッド上の層厚さと比較してインプラント本体上でより厚くなる。

【0222】

また、任意で、均一な生体高分子の外面層は医療用インプラントの1つの側で反対の側と比べてより厚くなる。

【0223】

また、任意で、均一な生体高分子の外面層はインプラント本体上で、インプラント円周上の層厚さと比較してより厚くなる。

【0224】

外面層厚さはまた、設計および／または表面角度および／または表面の隅および裂け目の存在によって変化し得る。

【0225】

任意で、均一な生体高分子の外面層は、3ミクロン超である。

【0226】

また、任意で、均一な生体高分子の外面層は、10ミクロン超である（実施例4を参照されたい）。

【0227】

また、任意で、均一な生体高分子の外面層は、25ミクロン超である。

【0228】

図12および13は異なる医療用インプラント断面での異なる生体高分子層厚さを示す。

【0229】

処理表面物理的特性

図14は未処理対処理表面層の上面図を示す。

【0230】

未処理表面層は生体高分子の均一な層であり、処理表面は曝露された視認可能な繊維を有する。図15は表面処理されたセクションの拡大図を示し、曝露繊維およびいくらかの生体高分子残渣がはっきりと見える。

【0231】

処理／未処理表面位置

医療用インプラント設計によって、インプラントの異なる領域が表面処理を受け得る。任意で、医療用インプラント本体は完全に表面処理されるが、インプラントリブおよび／またはスレッドは未処理のままである（実施例4を参照されたい）。また、任意で、医療用インプラント本体は部分的に表面処理されるが、インプラントリブおよび／またはスレッドは未処理のままである。また、任意で、医療用インプラント本体は部分的に表面処理されるが、インプラント円周は未処理のままである。また、任意で、医療用インプラント本体は未処理のままであるが、インプラント円周は表面処理される（実施例5を参照されたい）。また、任意で、医療用インプラント本体表面は未処理のままであるが、インプラントリブおよび／またはスレッドは表面処理される。また、任意で、医療用インプラント本体は部分的に表面処理されるが、インプラントリブおよび／またはスレッドは未処理のままである。図16は医療用インプラントの処理されたおよび未処理エリアの1つの例を示す。

【0232】

処理／未処理表面比

医療用インプラント設計によって、異なるサイズのセクションが表面処理を受ける場合

10

20

30

40

50

がある。すなわち、処理表面積対全体の医療用インプラント表面積の間の比は変動し得る。

【0233】

任意で、医療用インプラント外面の10〜70%が表面処理される（実施例5を参照されたい）。また、任意で、医療用インプラント外面の30〜55%が表面処理される。また、任意で、医療用インプラント外面の20〜45%が表面処理される（実施例4を参照されたい）。

【0234】

処理表面パターン形状

医療用インプラント設計によって、異なるセクション形状が表面処理される。医療用インプラント表面処理形状は下記とすることができる：長方形（実施例4を参照されたい）、円形、円弧状、ひし形、平行四辺形、三角形またはこれらの形状の任意の他の組み合わせ。

【0235】

表面処理形状はまた、特定幅の線形状としてもよい。線の型は下記とすることができる：連続実線、破線、点線、円周線（実施例5を参照されたい）、傾斜線（5〜85°の任意の角度）、らせん線（5〜85°のらせん角度）。表面処理された線幅は、任意で5ミクロン超とすることができる。また、任意で、表面処理された線幅は、任意で10ミクロン超とすることができる。また、任意で、表面処理された線幅は、任意で20ミクロン超とすることができる。

【0236】

処理表面パターン繰り返し

表面処理されたパターンは異なる繰り返し型で現れ得る（実施例4を参照されたい）。任意で、処理表面形状は医療用インプラント上の処理されたエリア全体にわたって繰り返される。また、任意で、医療用インプラントの表面処理された全エリアはライン処理パターンである。また、任意で、1を超える表面処理された形状が医療用インプラントの処理表面エリア上で現れるであろう。また、任意で、1を超えるライン処理パターンが医療用インプラントの処理表面エリア上で現れるであろう。また、任意で、1つ以上のライン処理パターンおよび1つ以上の形状表面処理パターンの組み合わせが現れ得る。

【0237】

方向性繊維曝露

表面処理は異なる配向の繊維を外層表面上で曝露させることができる。任意で、曝露繊維配向は医療用インプラント体軸に平行である（実施例4を参照されたい）。また、任意で、曝露繊維配向はインプラント体軸に対して、5°〜85°である。また、任意で、曝露繊維配向はインプラント体軸に対して、15°〜65°である。また、任意で、曝露繊維配向はインプラント体軸に対して、30°〜60°である。図17および18は2つの異なる試料の方向性繊維配向曝露を示す。

【0238】

多方向性繊維曝露

繊維曝露はまた、医療用インプラントの外面上の非平行繊維配向について達成することができる。同じ表面上での1を超える繊維方向曝露の組み合わせが意味される。任意で、処理表面上で1を超える曝露繊維方向が存在する。また、任意で、処理表面上で2を超える曝露繊維方向が存在する。また、任意で、繊維方向の1つのエリアと異なる繊維方向を有するその隣接エリアの間の角度は0°〜90°である。また、任意で、繊維方向の1つのエリアと異なる繊維方向を有するその隣接エリアの間の角度は25°〜75°である。図19および20は、2つの異なる繊維方向を有する表面の繊維曝露のための表面処理を示す。

【0239】

繊維断面曝露

繊維曝露は、異なる角度での繊維の切断を意図的に作製する表面処理により達成するこ

10

20

30

40

50

とができる。これは、繊維断面を医療用インプラントの外層表面として曝露させ、潜在的に、インプラント性能を改善することができる。任意で、断面繊維曝露は繊維軸に対して 90° である。また、任意で、断面繊維曝露は繊維軸に対して 15° – 65° である（実施例5を参照されたい）。また、任意で、断面繊維曝露は1を超える繊維方向を含む。図21、22および23は、繊維軸に対して、それぞれ、断面繊維曝露 $\sim 90^{\circ}$ 、 $\sim 45^{\circ}$ および $\sim 10^{\circ}$ を示す。

【0240】

外層表面形状／粗さ

表面処理前に、バイオコンポジット医療用インプラント外面形状は滑らかで得られ、曝露繊維はない。表面処理はアブレーション法、1表面あたりの処理の反復数によって、お

10

【0241】

図24A–Dは、バイオコンポジット医療用インプラント上での表面処理により得られた4つの異なる表面粗さおよび形状を示す。任意で前記インプラントの表面は処理され、内部組成物が部分的に曝露される。また、任意で、表面最大粗さは、2ミクロン超である。また、任意で、表面最大粗さは、3ミクロン超である。また、任意で、表面最大粗さは、5ミクロン超である。

【0242】

排他的なリストにより制限されることは望まないが、表面処理により、異なる種類の表面形状が得られ得る。任意で、得られた表面形状は円形凹部である。また、任意で、得られた表面形状は、曝露繊維のみで構成される。また、任意で、得られた表面形状は、曝露繊維および生体高分子残渣で構成される（実施例5を参照されたい）。また、任意で、得られた表面形状は段階形状とされる（実施例4を参照されたい）。

20

【0243】

外層材料組成物

外層表面材料組成物は表面処理を用いて制御することができる。図25は、異なる表面処理の結果、異なる外面組成物を有する2つの隣接する領域の上面図を示す。上面領域はより高い生体高分子パーセンテージおよびより低い曝露繊維を有するが、底部セクションは高い曝露繊維を有し、ほとんど生体高分子は存在しない。どちらのセクションも方向性繊維曝露を有する。

30

【0244】

実施例4–六角形リブ付きピンインプラントの局所表面処理

下記実施例は強化バイオコンポジット材料から作製された六角形リブ付き整形外科的ピンインプラント上でのレーザーアブレーション法を使用した表面処理プロセスを記載する。この実施例はアブレーションの面積および形状、生体高分子層除去および方向性繊維曝露に対するアブレーションの効果を詳述する。

【0245】

材料&準備

六角形リブ付きピンインプラントを強化複合材料を用いて作製した。ピンは2つの側面を有し、各々が異なる六角形コア断面サイズ、2.4mmおよび2.6mmを有する。ピンの全長は19mmである。インプラントリブもまた六角形形状であり、ピンコア表面からおよそ0.3mm突き出ている（図26）。

40

【0246】

材料複合物は50%w/w、70%、または85%w/w連続鈦物繊維で強化されたPLDLA70/30ポリマーで構成された。鈦物繊維組成物はおよそ Na_2O 14%、 MgO 5.4%、 CaO 9%、 B_2O_3 2.3%、 P_2O_5 1.5%、および SiO_2 67.8%w/wであった。検査試料を、複数の層の複合材料の指定された単一キャビティモールド中への圧縮成形により製造した。各層は一方向に整列された連続繊維が埋め込まれたPLDLAポリマーで構成された。インプラントの長手方向軸に対する層の配向は 0°

50

であった。各層はおよそ 0.18 mm の厚さであった。

【0247】

インプラントを制御された環境下で成型し、プロセス段階を通して清浄な状態で維持した。インプラント表面のレーザーアブレーションは、高周波レーザー機を用いて実施した。レーザー機環境を層流フード内に制限し、全ての表面およびジグをアルコールを用いて清浄にした。レーザープロセスにより生成された粒子を、制御された領域から吸引した。

【0248】

方法

インプラント位置

インプラントを、下記図 27 において示される位置で、指定されたジグの内側に置いた。ジグはインプラントをレーザー適用方向に対して所望の位置に維持する。レーザーアブレーションプロセス中、インプラントは静止しており、局所換気がアブレーション位置上に常に適用され、局所過加熱または焼け焦げた跡が生じないように防止された。

【0249】

レーザーアブレーション位置、形状および繰り返し

レーザーアブレーションをインプラントの各六角形コアセクションの 6 つの (6) 面のうちの 4 つ (4) に対して実施し、すなわち 2 つ (2) のコア面がインプラントの一位置につき 11 回繰り返され、合計 22 面 (インプラントの上および底側) となった。図 28 はこの表面アブレーション選択の図を示す。そのような局所表面処理の一例が図 26 に示される。

【0250】

このインプラントについてのアブレーションされた合計表面積はおよそ 44.1 mm^2 であった。規定されたレーザーアブレーション表面については、アブレーションされた表面積対総インプラント表面積の間の比は、およそ 0.22 である。

【0251】

レーザーアブレーション適用方向、レーザー焦点、反復

レーザーアブレーションをインプラント長手方向軸に平行に実施した。インプラントを 0° の長手方向軸に対する層の配向を用いて成型した。インプラントコア表面上でのこのレーザーアブレーションの方法により、方向性繊維曝露が得られる。そのような方向性繊維曝露の一例が図 17 および 18 に示される。

【0252】

レーザー適用を 1 つのアブレーションされる表面につき 1 つのレーザーパスを用いて実施した。レーザー焦点を六角形面の対角線上の中間点で決定した。図 29 における図を参照されたい。アブレーションされる六角形面上でのレーザーアブレーションはいくつかの平行な適用表面に等しく分けられ、分割は効果的に、アブレーションされる表面上で「階段」表面形状を作製した。図 24 D はそのような得られた表面形状の一例を示す。

【0253】

結果

インプラントコアで得られた結果は、高度に曝露された繊維を有し、外側生体高分子層が除去された表面である。インプラントリブはそれらの元々の形状および元々の外層を維持する。特定的にはこのインプラント表面アブレーションのために、コアサイズが 0.04 mm、すなわちアブレーションの各側面から 0.02 mm の均一な生体高分子層だけ低減される。図 12 は測定した試料と同様の厚さを有する均一な生体高分子外層の一例を示す。

【0254】

実施例 5 - 六角形リブ付きピンインプラントの円周表面処理

下記実施例は強化バイオコンポジット材料から作製された六角形リブ付き整形外科的ピンインプラント上でのレーザーアブレーション法を使用した表面処理プロセスを記載する。この実施例はアブレーションの面積および形状、生体高分子層除去および繊維断面曝露に対するアブレーションの効果を詳述する。

【0255】

材料&準備

六角形リブ付きピンインプラントを強化複合材料を用いて作製した。ピンは2つの側面を有し、各々が異なる六角形コア断面サイズ、2.4 mmおよび2.6 mmを有する。ピンの全長は19 mmである。インプラントリブもまた六角形形状であり、ピンコア表面からおよそ0.3 mm突き出ている（図30）。このインプラント構造は、インプラントに付着された円周ウェハと共に成型され、ウェハは後に除去され、繊維がインプラント軸に対して所望の場所および方向で曝露される。ウェハ除去後のインプラントが図31に示される。

【0256】

材料複合物は50 % w/w、70 %、または85 % w/w連続鈳物繊維で強化されたPLDLA70/30ポリマーで構成された。鈳物繊維組成物は、およそ Na_2O 14 %、 MgO 5.4 %、 CaO 9 %、 B_2O_3 2.3 %、 P_2O_5 1.5 %、および SiO_2 67.8 % w/wであった。検査試料を、複数の層の複合材料の指定された単一キャビティモールド中への圧縮成形により製造した。各層は一方向に整列された連続繊維が埋め込まれたPLDLAポリマーで構成された。インプラントの長手方向軸に対する層の配向は0°および25°であった。各層はおよそ0.18 mmの厚さであった。

【0257】

インプラントを制御された環境下で成型し、プロセス段階を通して清浄な状態で維持した。インプラント円周のレーザーアブレーションは、高周波レーザー機を用いて実施した。レーザー機環境を層流フード内に制限し、全ての表面およびジグをアルコールを用いて清浄にした。レーザープロセスにより生成された粒子を、制御された領域から吸引した。

【0258】

方法

インプラント位置

インプラントを、下記図32において示される位置で、指定されたジグの内側に置いた。ジグはインプラントをレーザー適用方向に対して所望の位置に維持する。レーザーアブレーションプロセス中、インプラントは静止しており、局所換気がアブレーション位置上に常に適用され、局所過加熱または焼け焦げた跡が生じないように防止された。

【0259】

レーザーアブレーション位置

レーザーアブレーションを円周インプラント～ウェハ接触ラインの全てについて実施した。図33はこの表面アブレーションの図を示す。そのような表面処理の一例が図19に示される。

【0260】

このインプラントについてのアブレーションされた合計表面積はおよそ22.8 mm²であった。規定されるレーザーアブレーション表面について、アブレーションされた表面積対総インプラント表面積の間の比は、およそ0.12である。

【0261】

レーザーアブレーション適用一方向、焦点、反復

レーザーアブレーションをインプラント長手方向軸に垂直に実施した。インプラントを0°および25°の長手方向軸に対する層の配向を用いて成型した。インプラントコア表面上でのこのレーザーアブレーションの方法により、繊維断面曝露が得られる。そのような方向性繊維曝露の一例が図21および22に示される。

【0262】

レーザーアブレーションを、インプラント円周線に対してウェハ上で複数のレーザーパスを使用して実施した。レーザー焦点を処理前のウェハのライン上の中間点で決定した。図34における図を参照されたい。

【0263】

結果

10

20

30

40

50

インプラント円周上での結果は、繊維断面曝露を有し、外側生体高分子層が除去された表面である。他のインプラント表面は全て、それらの元々の形状および元々の外層を維持する。

【0264】

明確にするために、別々の実施形態との関連で記載される本発明の様々な特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせて提供することができることが認識されるであろう。反対に、簡略して、単一実施形態との関連で記載される本発明の様々な特徴はまた、別々に、または任意の好適な部分的組み合わせで提供され得る。様々な従属実施形態は、本明細書で明確に記載されていないとしても、様々な組み合わせで組み合わせることができる。本発明は、以上で特定の示され、記載されているものにより制限されないこともまた、当業者には認識されるであろう。

10

【0265】

本明細書で引用または記載される全ての参考文献は、本発明および／または添付の特許請求の範囲の記載を支持するのに必要とされる程度まで本明細書で明記されているかのように、これにより参照により組み込まれる。

【0266】

本発明について、その特定の実施形態と共に記載してきたが、多くの代替、改変および変更が当業者に明らかであることは明白である。したがって、加えて、添付の特許請求の範囲の精神およびその広い範囲内にあるそのような代替、改変および変更を全て包含することが意図される。

20

【図1】

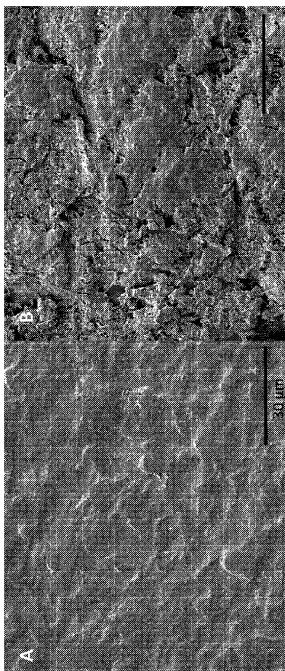


Figure 1

【図2】

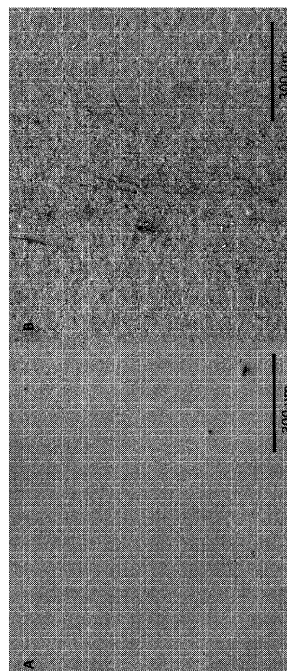


Figure 2

【図 3】

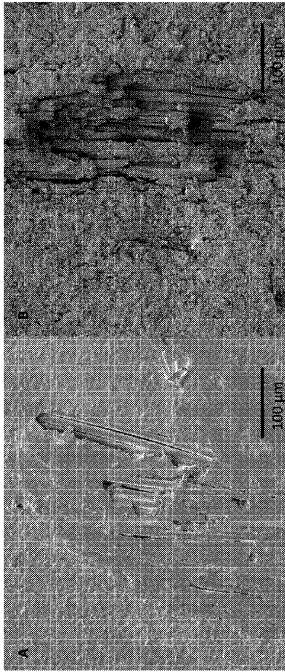


Figure 3

【図 4】

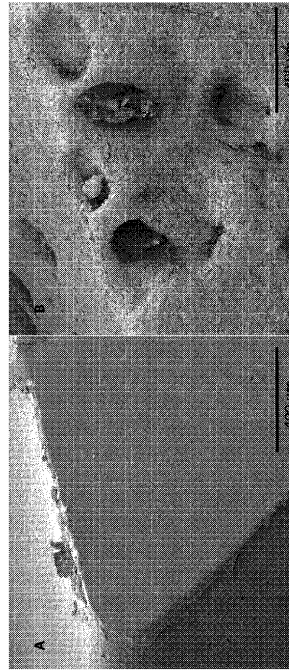


Figure 4

【図 5】

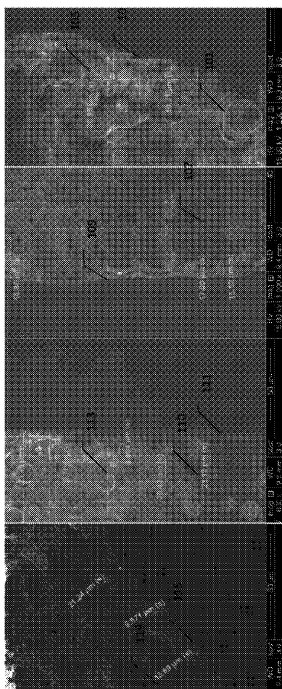
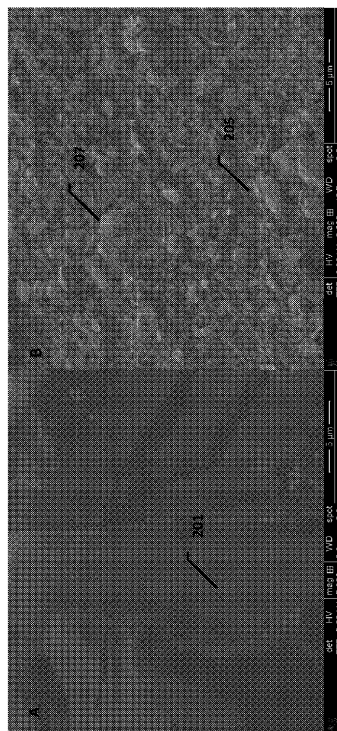
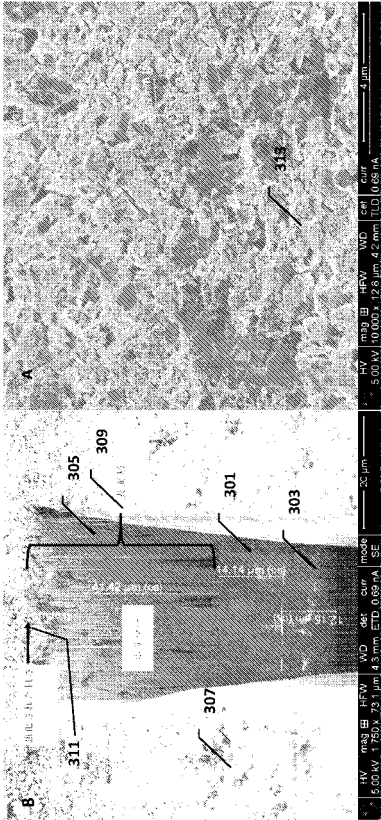


Figure 5

【図 6】



【図 7】



【図 8】



Figure 8

【図 9】

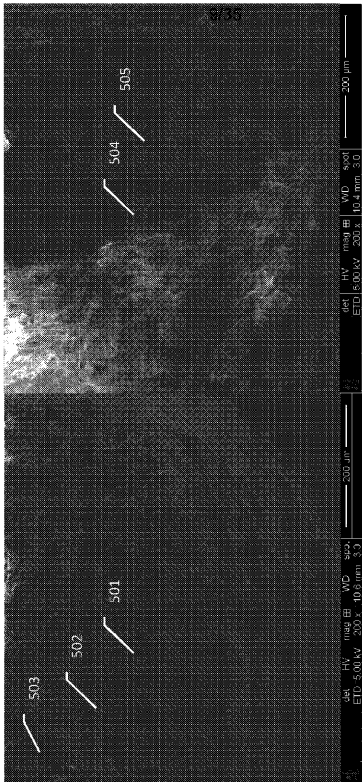


Figure 9

【図 10】

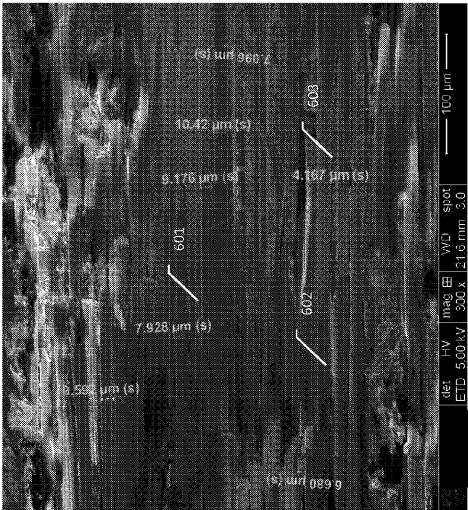
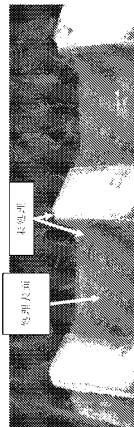


Fig.10

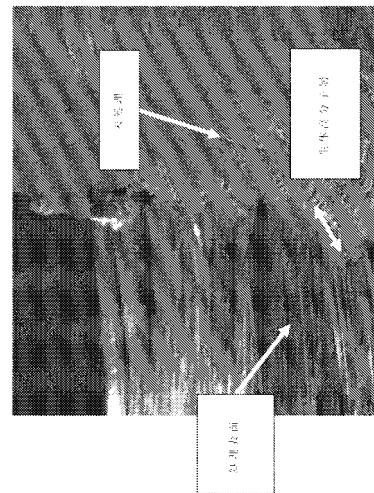
【 図 1 6 】



【图 17】



【 図 1 8 】



【図 19】

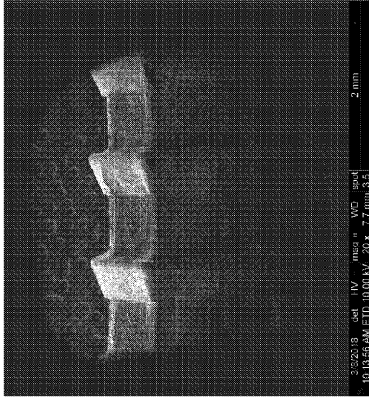
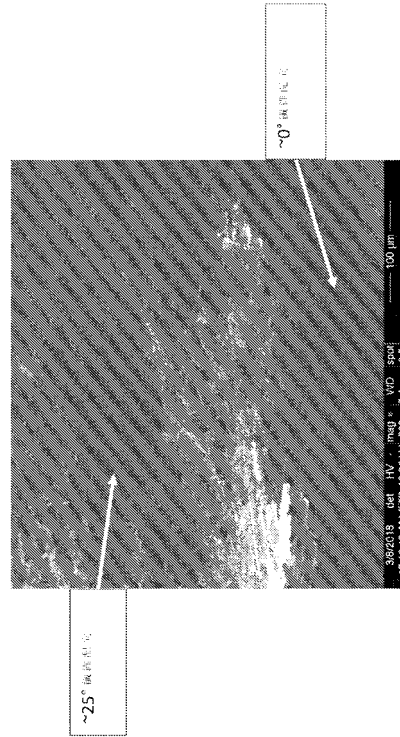
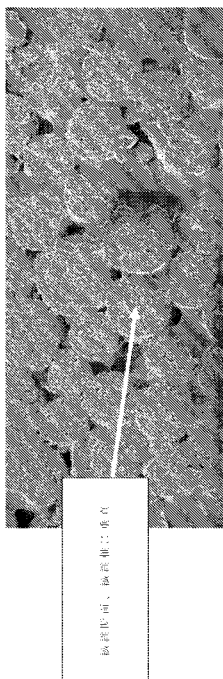


Figure 19

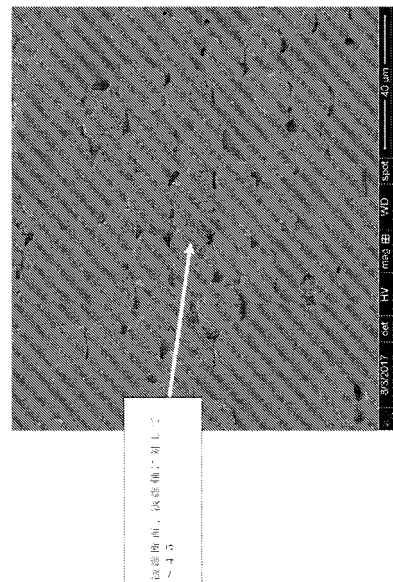
【図 20】



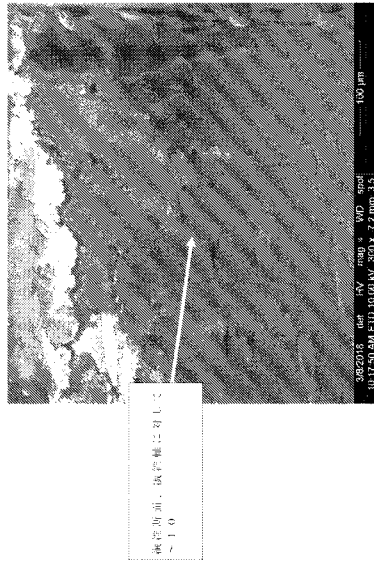
【図 21】



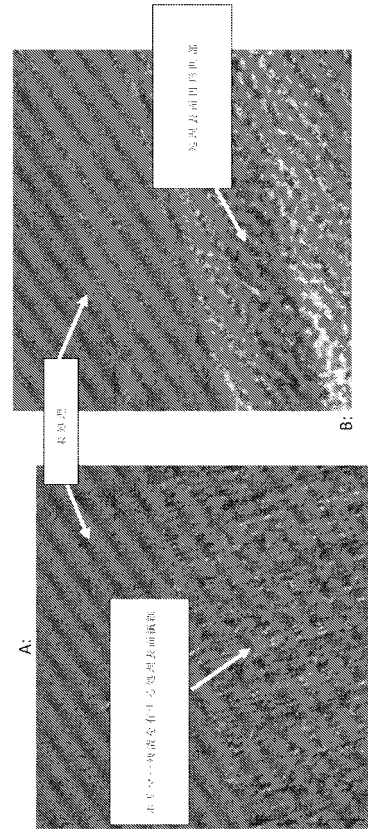
【図 22】



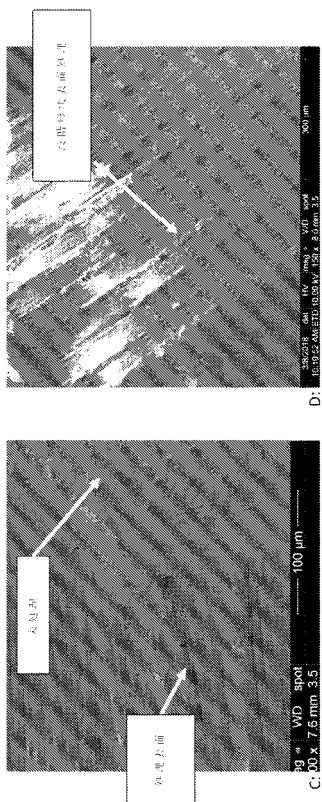
【図 2 3】



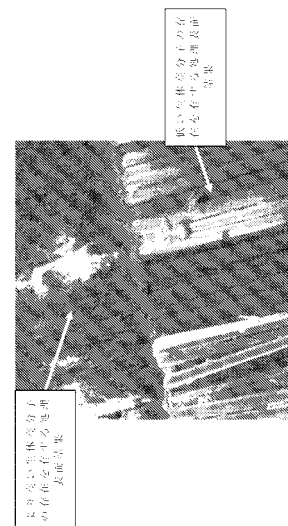
【図 2 4 A - B】



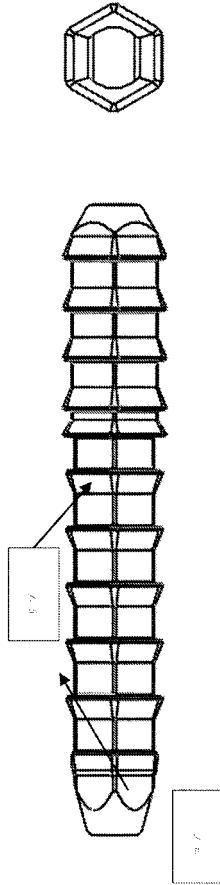
【図 2 4 C - D】



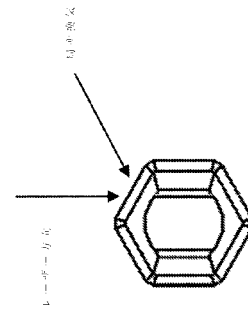
【図 2 5】



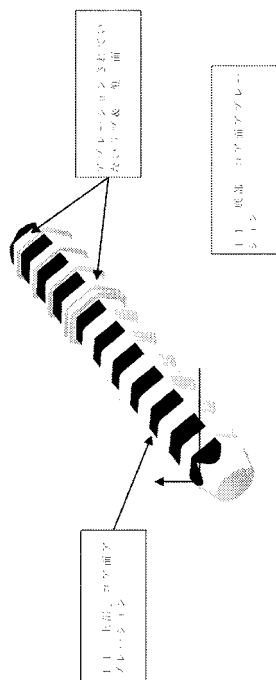
【図 26】



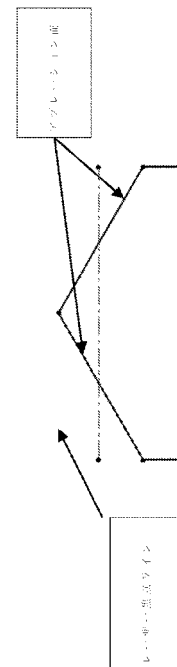
【図 27】



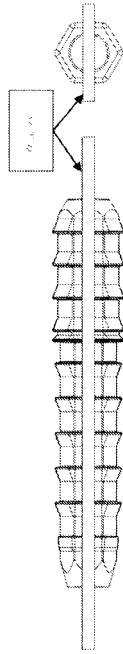
【図 28】



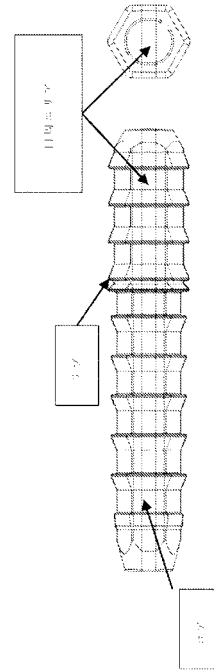
【図 29】



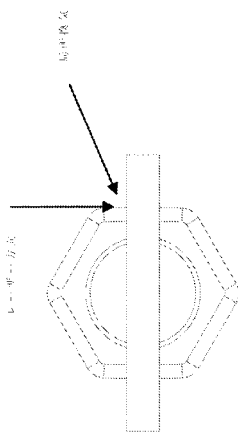
【図 30】



【図 31】



【図 32】



【図 33】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IL2019/050843

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC (20190101) A61L 27/46, A61L 27/50, A61L 27/58, A61L 31/12, A61L 31/14, A61F 2/30 CPC (20130101) A61L 27/46, A61L 27/50, A61L 27/58, A61L 31/125, A61L 31/148, A61F 2/30767 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 (20190101) A61L 27/46, A61L 27/50, A61L 27/58, A61L 31/12, A61L 31/14, A61F 2/30 CPC (20130101) A61L 27/46, A61L 27/50, A61L 27/58, A61L 31/125, A61L 31/148, A61F 2/30767 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) Databases consulted: Esp@cenet, Google Patents, Google Scholar, Orbit Search terms used: implant, composite, mineral fiber, surface treatment, ablation, polymer, laser		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017155956 A1 OSSIO LTD 14 Sep 2017 (2017/09/14) Page 3, page 4 lines 7-10; page 31 line 14; page 14 last para., 3rd para. page 18, page 20 lines 21-24, 3rd para. page 25, last para. page 57 – 1st para. page 58, examples 11 & 12; fig. 4; table 13	1-7, 12-19, 37-62, 64-67
Y		8-11, 20-36, 63
Y	KULKOVA J. et al. "Hydroxyapatite and bioactive glass surfaces for fiber reinforced composite implants via surface ablation by Excimer laser" (2017) Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, Vol. 75, Pages 89-96, DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.07.005 (published on-line 04 Jul. 2017). 04 Jan 2017 (2017/01/04) abstract; section 2. Materials and methods	8-11, 20-36, 63
Y	US 2006154206 A1 PETERSSON I. et al. 13 Jul 2006 (2006/07/13) abstract; para. [0035]	8-11, 20-36, 63
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent 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 05 Nov 2019		Date of mailing of the international search report 06 Nov 2019
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Email address: pctoffice@justice.gov.il		Authorized officer GUTMAN Ariel Telephone No. 972-73-3927180

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2019/050843

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
WO 2017155956 A1	14 Sep 2017	WO 2017155956 A1	14 Sep 2017
US 2006154206 A1	13 Jul 2006	CN 109219454 A	15 Jan 2019
		EP 3426312 A1	16 Jan 2019
		US 2019099522 A1	04 Apr 2019
		US 2006154206 A1	13 Jul 2006
US 2006154206 A1	13 Jul 2006	AT 469612 T	15 Jun 2010
		AU 2003230518 A1	09 Feb 2004
		AU 2003230518 B2	11 May 2006
		BR 0312673 A	03 May 2005
		BR 0312673 B1	29 Apr 2014
		CA 2491425 A1	29 Jan 2004
		CA 2491425 C	29 Mar 2011
		CN 1668255 A	14 Sep 2005
		CN 100396255 C	25 Jun 2008
		DE 60332840 D1	15 Jul 2010
		EP 1534167 A1	01 Jun 2005
		EP 1534167 B1	02 Jun 2010
		EP 1534167 B9	03 Nov 2010
		ES 2346422 T3	15 Oct 2010
		JP 2005533551 A	10 Nov 2005
		JP 4457006 B2	28 Apr 2010
		KR 20050021529 A	07 Mar 2005
		KR 100999024 B1	09 Dec 2010
		RU 2005104562 A	10 Jul 2005
		RU 2313307 C2	27 Dec 2007
		SE 0202272 D0	19 Jul 2002
		SE 0202272 A	20 Jan 2004
		SE 523288 C2	06 Apr 2004
		WO 2004008983 A1	29 Jan 2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/36 (2006.01)	A 6 1 L	27/36	
A 6 1 L 27/34 (2006.01)	A 6 1 L	27/34	
A 6 1 L 31/12 (2006.01)	A 6 1 L	31/12	1 0 0
A 6 1 L 31/02 (2006.01)	A 6 1 L	31/02	
A 6 1 L 31/06 (2006.01)	A 6 1 L	31/06	
A 6 1 L 31/10 (2006.01)	A 6 1 L	31/10	
A 6 1 L 31/14 (2006.01)	A 6 1 L	31/14	5 0 0
A 6 1 L 27/58 (2006.01)	A 6 1 L	27/58	
A 6 1 L 27/54 (2006.01)	A 6 1 L	27/54	
A 6 1 L 31/16 (2006.01)	A 6 1 L	31/16	
A 6 1 F 2/28 (2006.01)	A 6 1 F	2/28	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

- (72)発明者 プレイス・ブルーム, オラーン
イスラエル国, 3 0 9 1 6 4 9 ジフロン・ヤアコブ, 4 ハシュロシャ ストリート
- (72)発明者 リンドナー, タリー プニナ
イスラエル国, 5 6 9 0 5 0 0 サヴヨン, 3 9 ハザイト ストリート
- (72)発明者 ウチテル, イラン
イスラエル国, 4 4 6 5 1 3 9 クファルーサバ, 9 ライゼンバック ストリート, アパートメント 9
- (72)発明者 ゼエヴィ, タル
イスラエル国, 3 7 1 7 2 2 7 パルデス ハンナ - カルクール, アpartment エー, 2 0
ハチクヴァ ストリート

Fターム(参考) 4C081 AB02 AC03 BA16 CA172 CF151 CF22 CF23 CF24 DA16 DB01
DB07 DC03 DC06 DC11
4C097 AA01 BB01 CC02 DD01 DD06 EE03 EE09 EE11 EE18 EE19
FF01 FF03 FF14