

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7674357号

(P7674357)

(45)発行日 令和7年5月9日(2025.5.9)

(24)登録日 令和7年4月28日(2025.4.28)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 F	2/28 (2006.01)	A 6 1 F	2/28
A 6 1 L	27/10 (2006.01)	A 6 1 L	27/10
A 6 1 L	27/18 (2006.01)	A 6 1 L	27/18
A 6 1 L	27/14 (2006.01)	A 6 1 L	27/14
A 6 1 L	27/58 (2006.01)	A 6 1 L	27/58

請求項の数 9 (全42頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-537469(P2022-537469)

(86)(22)出願日 令和2年12月9日(2020.12.9)

(65)公表番号 特表2023-507564(P2023-507564
A)

(43)公表日 令和5年2月24日(2023.2.24)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/064102

(87)国際公開番号 WO2021/126638

(87)国際公開日 令和3年6月24日(2021.6.24)

審査請求日 令和5年12月1日(2023.12.1)

(31)優先権主張番号 62/951,921

(32)優先日 令和1年12月20日(2019.12.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 512315555

テファ, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
421, レキシントン, ヘイデン ア
ベニュー 99, スイート 360

(74)代理人 100079108

弁理士 稲葉 良幸

(74)代理人 100109346

弁理士 大貫 敏史

(74)代理人 100117189

弁理士 江口 昭彦

(74)代理人 100134120

弁理士 内藤 和彦

(72)発明者 サリブラヒモグル, ケマル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 骨欠損部再建用の再吸収性インプラント

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

骨欠損部を修復するための機器であって、前記機器は、フランジを備えるキャップに接続されたステムを含み、前記機器は、さらに、前記ステムの外周から出る剛毛を含み、及び前記機器は多孔質であり、前記剛毛は前記骨欠損部の海綿骨に係合して前記骨欠損部に前記機器を固定し得るように構成されている、機器。

【請求項2】

前記機器は、前記キャップ及びステムに細孔があり、及び前記ステム中の前記細孔の平均細孔直径は、前記キャップ中の前記細孔の平均細孔直径よりも大きい、請求項1に記載の機器。

【請求項3】

前記機器はセラミックを含み、及び前記ステム中のセラミックの濃度は、前記フランジ中のセラミックの濃度よりも低い、請求項1に記載の機器。

【請求項4】

前記ステムにおける前記平均細孔直径は0.05～2mmであり、及び前記キャップにおける前記平均細孔直径は0.01～0.5mmである、請求項2に記載の機器。

【請求項5】

前記機器は再吸収性ポリマーを含む、請求項1又は4に記載の機器。

【請求項6】

骨欠損部を修復するための機器であって、前記機器は、フランジを備えるキャップに接続

されたステムを含み、前記機器は、さらに、前記ステムの外周から出る剛毛を含み、及び前記機器は多孔質であり、かつ再吸収性ポリマーを含み、前記再吸収性ポリマーは、ポリ-4-ヒドロキシブチレート若しくはそのコポリマー、又はポリ（ブチレンサクシネート）若しくはそのコポリマーである、機器。

【請求項 7】

前記骨欠損部は、頭蓋にある穿頭孔であり、及び前記機器の前記ステムの直径は、前記穿頭孔の直径よりも 2 mm 以下、下回るサイズにされている、請求項 1 に記載の機器。

【請求項 8】

前記剛毛は、前記ステムの前記外周から少なくとも 1 mm 延在する、請求項 1 に記載の機器。

【請求項 9】

前記ステム及びキャップは、フィラメントの複数の層を積み重ねることによって形成される、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の機器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

【0001】 本発明は、概して、外科手術分野に関し、より詳細には、骨再建、骨欠損部の修復、及び頭蓋再建用の移植可能な医療機器に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

【0002】 脳を覆う組織の薄い層である髄膜中の血管に損傷をもたらす頭部外傷は、急性又は慢性硬膜下血腫（CSDH：chronic subdural hematoma）を引き起こし得る。CSDH は、髄膜中の血管のうちの 1 つが破裂して血液が滞留し、髄膜の最も外側の組織である硬膜の直下に膨らみが生じると、発生する。CSDH は、血液が増加し、それがどこへも行くことができずに脳を圧迫し得、しかも死に至り得るため、すぐに治療的な介入が必要である危険な状態である。

【0003】

【0003】 脳神経外科医は、頭蓋に穿頭孔と呼ばれる小さな孔を開けることによって、CSDH を治療する。これらの孔は、血液の溜まりに起因する脳に対する圧力を下げる。頭蓋に小さな孔を作るプロセスは、穿孔術として知られている。

【0004】

【0004】 CSDH の治療は、特に人々が高齢化してきており、抗血栓薬の使用が増加しているため、急速に最も一般的な脳神経外科的処置のうちの 1 つになってきている。

【0005】

【0005】 脳神経外科医はまた、時には、頭蓋の下及び硬膜層の真上で血液の滞留に起因する硬膜外血腫を、同じ方法で治療することもあるかもしれない。硬膜外血腫は、より若い患者においてより一般的である傾向がある。脳神経外科医はまた、ある種の脳腫瘍、水頭症、脳からの出血、及び髄膜の周りでの膿の溜まりなどの他の状態を治療するために、穿頭孔を開け得る。

【0006】

【0006】 CSDH などの状態にある患者は、手術後に脳神経学的に完全に回復することが多いが、穿頭孔穿孔術（burr hole trephinations）が原因の頭蓋の欠損部は、頭皮に望ましくない窪み生じることが多い。これらの窪みは、患者にとって外見上（cosmetically）受け入れることができないことが多いだけでなく、梳いたり及び理髪したりする最中に面倒を引き起こし得る。

【0007】

【0007】 骨欠損部又は窪みに関連する問題を克服しようとする試みには、より受け入れることができる外見上及び機能上の結果を得るために、様々なカバー及びプラグを使用す

10

20

30

40

50

ることを含んできた。カバー及びプラグは、穿頭孔を封止して、感染又は他の起こり得る外傷から下層組織及び脳を保護する働きもする。

【0008】

【0008】 穿頭孔の修復の一般的なオプションは、穿頭孔の上部に被せて固定されるカバーの使用であった。これらのカバーは、一般に、頭蓋内にねじ込まれる。カバーは、チタンなどの金属で作製されていることが多く、一般に、固定用の孔のあるプレートの形をしている。しかしながら、永久的に異物が患者の体内に残されるため、カバーは理想的ではない。

【0009】

【0009】 永久的なチタン製カバーの代替例として、穿頭孔は、吸収性ゼラチンスポンジ、例えば、Pfizerによって販売されているGELFOAMが詰め込まれてきた。Im et al. (The efficacy of titanium burr hole cover for reconstruction of skull defect after burr hole trephination of chronic subdural hematoma, Korean J Neurotrauma, 2014, 10(2):76-81) が、GELFOAMを穿頭孔に詰め込むことの有効性をチタン製穿頭孔カバーの使用と比較した。追跡調査では、チタン製穿頭孔カバーで治療された患者のうちの40%が外見上の結果 (cosmetic result) に不満があり、及び患者のうちの40%が機能上のハンディキャップを訴えた。比較すると、インタビューを受けたGELFOAM患者のうちの76.6%が、外見上の結果に不満があり、及び患者のうちの64.1%が機能上のハンディキャップを訴えた。GELFOAMで治療された患者は、治療後に2.45 mmの平均的な頭皮の窪みを有することが報告された。

【0010】

【0010】 穿頭孔を埋める (filling) ための他の手法は、自家組織 (autologous tissue) 、例えば骨、骨粉、筋肉、及び脂肪組織 (全て採取を必要とする) の使用、並びに合成代替物、例えばポリメチルメタクリレート又はポリプロピレン (これらは永久的な材料である) 、及びポリカプロラクトンの使用を含んできた。Kubota et al. (Long-term follow-up for ossification of autologous bone plug and skin sinking after periosteum-preserved burr hole surgery, Surgical Neurology International, 2017, 8: 204.) は、骨粉から作製された骨プラグの使用を開示している。骨プラグを受け入れた患者の12カ月での皮膚の沈み込みの程度は、2.35 mmまで達する範囲で平均1.2 mmであると報告された。

【0011】

【0011】 Teoh et al.の米国特許出願公開第20070083268号には、穿頭孔を修復するために、ポリカプロラクトン製のプラグが開示されている。Schantz et al. 2006 (Cranioplasty after trephination using a novel biodegradable burr hole cover: technical case report, Neurosurgery, 2006, 58(1 Suppl): ONS-E176) にはまた、ポリカプロラクトンを含む骨プラグの使用が開示されている。

【0012】

【0012】 Toermaelae et al.の米国特許第6,350,284号には、硬質プレート層と、頭蓋の欠損部を修復するために患者の外側の頭蓋骨に取り付けるための繊維ウェブ層とを備える生体吸収性頭蓋インプラントが開示されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

【0013】 上記にも関わらず、依然として、穿頭孔を修復するために使用され得る、本明細書で説明するような機器に対するニーズがある。特に、頭蓋手術後に窪みの形成を防ぐ、穿頭孔を修復するための機器の開発に対するニーズがある。そのような機器は、患者に対して外見上の結果を改善し、且つまた、例えば、梳いたり及び理髪したりする最中に発生し得る機能上のハンディキャップをなくすであろう。これらの機器はまた、移植するのが簡単であり、且つその後に行われるいずれの撮像技術、例えばCT及び磁気共鳴画像法にも干渉しないであろう。頭蓋内に永久的に異物を残さず、むしろ、頭蓋冠骨の再生を促

して、再生した骨の性質が、穿頭孔を取り囲む硬組織の性質を模倣するようにする、穿頭孔を修復するための機器の開発に対するニーズもある。理想的には、機器は、頭蓋に早期に及び安定して統合できるようにし、且つ時間が経つと、自家骨によって再吸収される (resorbed) ために、置換される。さらに、外科医が患者の頭蓋に別の穿頭孔をドリルで開ける必要がないように、その後に受ける処置のために穿頭孔へ再アクセスできるようにする、穿頭孔を塞ぐための機器の開発に対するニーズもある。

【課題を解決するための手段】

【0014】

発明の概要

【0014】 特に脳神経外科医が患者の頭蓋に穿頭孔を作る外科的処置後の、頭蓋の再建に使用され得る医療機器が、本明細書で説明されており、及び機器は、穿頭孔を修復するために使用される。複数の実施形態において、機器は、実質的に穿頭孔内に位置するか、又は機器の構成要素は、穿頭孔内に位置し、及び機器の構成要素は、頭蓋の外面の穿頭孔外に位置する。頭蓋の外面にある構成要素は、移植された機器が穿頭孔から外れたり、及び例えば、頭蓋と髄膜との間の、頭蓋の内側で終わったりするのを防止する。複数の実施形態において、機器は、頭蓋の厚み部分の下側には延在しない（すなわち頭蓋と髄膜との間の空間内へは延在しない）。

【0015】

【0015】 複数の実施形態において、機器は、ステム構成要素及びキャップ構成要素を有し、且つキャップはステムに接続されている。ある意味では、ステムは、キャップから突出する隆起である。ステム構成要素は、機器が移植されるときに、キャップ構成要素が頭蓋の外面に位置する状態で、穿頭孔に挿入される。キャップ構成要素は、機器のステムが穿頭孔から外れることができない、又は頭蓋の真下に突き出ることができないことを保証するために、フランジを有する。

【0016】

【0016】 複数の実施形態において、医療機器は、ステムの外周を越えて延在するフィラメント要素を含む。フィラメント要素は、機器に、セルフロックング特徴を備えさせる。フィラメント要素は、頭蓋の海綿骨に係合して、穿頭孔内に機器を固定し得る。複数の実施形態において、フィラメント要素は可撓性の剛毛である。

【0017】

【0017】 いくつかの実施形態において、かかり (barbs)、フック又はタイン (tines) がステム本体から延在して、骨孔の壁に係合し、且つ医療機器の除去を禁じる。

【0018】

【0018】 複数の実施形態において、キャップは凸形状を有する。凸形状は、穿頭孔部位における頭蓋での窪みの形成を減少させるように設計されている。

【0019】

【0019】 複数の実施形態において、機器は、ステムが穿頭孔に挿入されるときに、穿頭孔の側壁に圧力を加えるステムを有する。複数の実施形態において、ステムは、穿頭孔内で拡張するように設計されている。複数の実施形態において、ステムは、穿頭孔内で押圧されるように設計されている。

【0020】

【0020】 複数の実施形態において、機器は、キャップ構成要素に接続されたステム構成要素を含み、及び機器のステムは、穿頭孔を少なくとも部分的に埋めるようなサイズにされており、一層好ましくは、穿頭孔を埋めるようなサイズにされている。機器のキャップはフランジを有し、フランジは、機器が外れるのを防止し、且つ機器のステムが穿頭孔を通して髄膜の方へ向かって押され過ぎるのを防止するようなサイズにされている。複数の実施形態において、機器は、穿頭孔に挿入される機器のステムの直径と穿頭孔の直径との差が2 mm又は1 mm以下となるようなサイズにされており、好ましくはステムの直径は、穿頭孔の直径を下回る。複数の実施形態において、機器のステムの直径は、移植後に大きくなり、穿頭孔内での機器のタイトフィット (tight fit)、及び密封を形成する。

10

20

30

40

50

【0021】

【0021】 他の実施形態において、機器は、2つの別個の構成要素、ピン構成要素と、フランジを備えるシリンダー状の中空コア構成要素とを含むリベットである。シリンダー状の中空コア構成要素は、フランジが頭蓋の外面に当接するまで、穿頭孔に挿入される。その後、ピン構成要素が、シリンダー状の中空コア構成要素内に挿入されて、シリンダー状の中空コア構成要素の拡張、及び穿頭孔の側壁に対しシリンダー状の中空コア構成要素を押圧する。複数の実施形態において、ピン構成要素はリベット押しピンであり、ピンの長さは、シリンダー状の中空コア構成要素に挿入されているときには、短く、及びその直径が大きくなる。他の実施形態において、機器は、ピン構成要素と、フランジを備えるシリンダー状の中空コア構成要素とを含み、及びピンは、シリンダー状の中空コア構成要素にねじ込まれ得るように、ねじが付けられている。ピンをシリンダー状の中空コア構成要素にねじ込むことによって、シリンダー状の中空コア構成要素を拡張させ、及び穿頭孔の側壁に圧力を加え、機器を適所に留め、且つ穿頭孔を封止する。複数の実施形態において、ピンは、永久的な材料、例えば永久ポリマーで作製されるため、その後に受ける処置のために除去できる。

10

【0022】

【0022】 複数の実施形態において、機器は、フランジを備えるキャップに接続されたシリンダー状ステム構成要素を含む。

【0023】

【0023】 複数の実施形態において、ステム及びキャップは、開放細孔構造を有する。

20

【0024】

【0024】 複数の実施形態において、機器は、三角形の開放細孔構造 (open pore structure) を含み、及び三角形の開放細孔構造は、交差したフィラメントの層を含む。複数の実施形態において、三角形の開放細孔構造は、互いに0、60及び120°の角度で位置決めされたフィラメントの層で形成される。複数の実施形態において、三角形の開放細孔構造のある機器の弾性係数は、0.5 MPa ~ 20 GPaである。

【0025】

【0025】 複数の実施形態において、シリンダー状ステム構成要素は、骨欠損部に挿入されるようなサイズにされており、及びフランジの直径は、シリンダー状ステムの直径よりも大きい。

30

【0026】

【0026】 複数の実施形態において、三角形の開放細孔構造のある機器は、再吸収性 (resorbable) ポリマーを含む。複数の実施形態において、再吸収性ポリマーは、ポリ-4-ヒドロキシブチレート若しくはそのコポリマー、又はポリ(ブチレンサクシネート) (poly(butylene succinate)) 若しくはそのコポリマーである。

【0027】

【0027】 複数の実施形態において、穿頭孔は、穿頭孔内での医療機器の物理的な拡張によって封止される。機器は、好ましくは、さらに、穿頭孔内で機器を正しい位置にするためにフランジを含む。他の実施形態において、機器は、フィブリン接着剤を使用して適所に固定される。

40

【0028】

【0028】 機器は、穿頭孔が形成される手術後に、頭蓋での窪みの形成を減少させるか又は防止する。機器は、機器の移植後、術後の頭蓋に窪みがないか、又はわずかに沈み込んだ窪みのみが形成される状態にして、外見上の結果を改善する。機器は、例えば、梳いたり及び理髪したりすることから生じ得る、機能上のハンディキャップを減らすか又はなくす。

【0029】

【0029】 複数の実施形態において、機器は、移植後、頭蓋の外面上に、穿頭孔への入口点に硬組織を生み出す。硬組織は、修復部位が容易に知覚される (palpable) こと、及びこの箇所に窪みが形成されることを防止する。複数の実施形態において、機器は、頭蓋の

50

外面上の穿頭孔への入口点に硬組織、及び穿頭孔内に、より軟らかい組織を生み出す。

【0030】

【0030】 機器は、好ましくは、永久的なピンを含まない限り、再吸収性であり、移植後に分解する。複数の実施形態において、機器は、穿頭孔を少なくとも部分的に埋めるような、一層好ましくは、穿頭孔の物理的形状を組み込むような、サイズにされている。

【0031】

【0031】 複数の実施形態において、機器は、頭蓋の外面に機器を固定せずに、移植される。機器は、ねじ、ビョウ、ステープル、及び縫合糸などの追加的な固定機器を使用せずに、移植される。

【0032】

【0032】 機器は、好ましくは、時間が経つと分解して、機器の跡を残さない。機器は、頭蓋に迅速に且つ安定的に統合される。機器は、組織の内方成長 (in-growth)、具体的には穿頭孔内での骨の内方成長を可能にするように設計されている。機器は、好ましくは、機器が分解するときに、穿頭孔内での骨発生 (osteogenesis) 及び新しい骨の形成を誘発し、一層好ましくは、穿頭孔が頭蓋冠骨で埋められる。穿頭孔に形成された新しい骨の性質は、好ましくは、穿頭孔を取り囲んでいる骨の性質と同様の性質を有する。機器は、安定的な頭蓋形成を生じる。機器は、好ましくは、その後に受ける処置において除去され得る永久的なピンを含まない限り、頭蓋内に永久的な異物を全く残さない。機器は、頭蓋の外面に窪みを形成せずに、穿頭孔を埋めることができるようにする。修復された穿頭孔は、触診に対して安定している。術後3、6及び12カ月の継続管理の触診では、好ましくは、穿頭孔部位における窪みを全く見せない。

【0033】

【0033】 複数の実施形態において、機器は、多孔質であり、一層好ましくは、50～75%の多孔度、又は0.4～0.7の充填密度を有する。複数の実施形態において、機器は、機器の異なる構成要素に異なる多孔度を有する。複数の実施形態において、機器は、頭蓋の板間層の領域においては高多孔度、及び穿頭孔への入口点に位置する領域においては、より低い多孔度を有する。複数の実施形態において、機器の密度は0.2～0.6 g/cm³である。

【0034】

【0034】 複数の実施形態において、ステム構成要素及びキャップ構成要素を有する機器では、ステム構成要素の多孔度は、キャップ構成要素における多孔度とは異なる。複数の実施形態において、ステム構成要素における細孔寸法は、長手方向（ステムの軸に沿った）対横断方向（ステムの断面に沿った）で測定されるとき、異なり得る。複数の実施形態において、キャップ構成要素における細孔寸法は、長手方向（機器の軸の方向における）対横断方向（キャップの断面に沿った）で測定されるとき、異なり得る。複数の実施形態において、ステム構成要素における細孔の寸法は、長手方向において0.05～2 mmである。複数の実施形態において、ステム構成要素における細孔の寸法は、横断方向において0.05～1 mmである。複数の実施形態において、ステム構成要素における細孔の寸法は、長手方向において0.05～2 mm、及び横断方向において0.05～1 mmであり、長手方向の寸法は、横断方向の寸法を上回るように選択される。複数の実施形態において、キャップ構成要素における細孔の寸法は、長手方向において0.01～0.5 mmである。複数の実施形態において、キャップ構成要素における細孔の寸法は、横断方向において0.01～0.2 mmである。複数の実施形態において、キャップ構成要素中の細孔の寸法は、長手方向において0.01～0.5 mm、及び横断方向において0.01～0.2 mmであり、長手方向における寸法は、横断方向における寸法を上回るように選択される。

【0035】

【0035】 複数の実施形態において、機器は、フィラメント、例えば3D印刷されたフィラメントを含み、及びフィラメントの厚さは0.05～0.8 mmである。

【0036】

10

20

30

40

50

【0036】 複数の実施形態において、機器の弾性係数は、 $0.5\text{ MPa} \sim 20\text{ GPa}$ 、一層好ましくは $1\text{ MPa} \sim 4\text{ GPa}$ 、さらに一層好ましくは $10\text{ MPa} \sim 1\text{ GPa}$ である。

【0037】

【0037】 複数の実施形態において、機器は、さらに、セラミックを含む。セラミックは、インプラント内での骨形成を促すのを助ける。複数の実施形態において、セラミックは、ヒドロキシアパタイト、 α -トリカルシウムホスフェート、 β -トリカルシウムホスフェート (β -TCP)、焼結ヒドロキシアパタイト、及び沈降ヒドロキシアパタイト、モノカルシウムホスフェート水和物、ジカルシウムホスフェート二水和物、ジカルシウムホスフェート無水物、非晶質カルシウムホスフェート、テトラカルシウムホスフェート、及びオクタカルシウムホスフェートを含む。複数の実施形態において、機器は、機器の異なる構成要素又は箇所において、異なる量のセラミックを有する。複数の実施形態において、ステム構成要素及びキャップ構成要素を含む機器では、機器のステム構成要素中のセラミックの量は、機器のキャップ構成要素中のセラミックの量とは異なる。複数の実施形態において、ステム構成要素中のセラミックの量は、キャップ構成要素中のセラミックの量を下回る。複数の実施形態において、ステム構成要素中のセラミックの量は $0.5 \sim 50\text{ wt. \%}$ である。複数の実施形態において、キャップ構成要素中のセラミックの量は、 $0.5 \sim 80\text{ wt. \%}$ 、一層好ましくは $5 \sim 50\text{ wt. \%}$ である。複数の実施形態において、ステム構成要素中のセラミックの量は $0.5 \sim 50\text{ wt. \%}$ であり、及びキャップ構成要素中のセラミックの量は $1 \sim 70\text{ wt. \%}$ であり、ステム中のセラミックの量は、キャップ中のセラミックの量を下回る。複数の実施形態において、移植された機器中のセラミックの量は、穿頭孔への入口点において、板間層の領域（頭蓋の緻密骨の外層と内層との間に位置する海綿骨）内のセラミックの量を上回る。穿頭孔への入口点の近くにおいて、移植された機器のセラミックの量を増加させることによって、入口点において、押し下げられないことができない硬組織の形成を促す。この穿頭孔入口点の箇所で高い割合のセラミックを使用することによって、この近傍での軟組織の形成を防止し、且つ頭蓋に、容易に知覚される組織及び窪みの形成を防止するのを助ける。板間層領域にある、移植された機器における低い割合のセラミックは、わずかに軟らかく且つより多孔質な海綿骨構造を生み出すのを助ける。

【0038】

【0038】 複数の実施形態において、機器は、フィラメント、例えば3D印刷されたフィラメントを含み、及びフィラメントの厚さは $0.05 \sim 0.8\text{ mm}$ である。

【0039】

【0039】 機器を準備するための方法も説明されている。機器は、好ましくは、3D印刷又は成形、例えば射出成形を使用して作製され得るが、粒子浸出 (particle leaching)、相分離、発泡、及び繊維加工を含む他の方法によって準備されてもよい。機器は、好ましくは、セラミック、及びP4HB若しくはそのコポリマー、又はPBS若しくはそのコポリマーを含む組成物を3D印刷又は成形することによって作製され、穿頭孔に挿入するための、付属キャップを備えるステムを含む機器、又はフランジを備えるシリンダー状の中空コア構成要素と、シリンダー状の中空コア構成要素に挿入される別個のピンとを含む機器を生産する。

【0040】

【0040】 複数の実施形態において、セラミックを含む機器は、機器が移植されるときに穿頭孔への入口点の近くのセラミックの量が、穿頭孔の中心に位置するセラミックの量を上回るように、準備される。好ましくは、セラミックは β -TCPである。

【0041】

【0041】 複数の実施形態において、機器は、3D印刷され、及びフィラメントを含む構造を有する。好ましくは、3D印刷された機器は、熔融押出堆積を使用して印刷される。複数の実施形態において、機器は、フィラメントを有するように3D印刷され、ここで、フィラメントの厚さは $0.05 \sim 0.8\text{ mm}$ である。3D印刷された機器内のフィラメント間の距離は、様々とし得る。キャップ及びステムを含む機器では、機器のステム構成要

素中のフィラメント間の距離は、機器のキャップのフィラメント間の距離とは、異なり得る。複数の実施形態において、機器のステム構成要素中のフィラメント間の距離は、0.05～2mmである。複数の実施形態において、機器のキャップ構成要素中のフィラメント間の距離は、0.01～0.5mmである。複数の実施形態において、機器のステム構成要素中のフィラメント間の距離は0.05～2mmであり、及び機器のキャップ構成要素中のフィラメント間の距離は0.01～0.5mmであり、機器のステム構成要素中のフィラメント間の距離は、機器のキャップ構成要素中のフィラメント間の距離を上回り、及び任意選択的に、フィラメントの厚さは0.05～0.8mmである。

【0042】

【0042】 複数の実施形態において、キャップ構成要素及びステム構成要素を含む機器のステム構成要素における細孔の寸法は、長手方向において0.05～2mmである。複数の実施形態において、キャップ構成要素及びステム構成要素を含む機器のステム構成要素における細孔の寸法は、横断方向において0.05～1mmである。複数の実施形態において、キャップ構成要素及びステム構成要素を含む機器のステム構成要素における細孔の寸法は、長手方向において0.05～2mm、及び横断方向において0.05～1mmであり、長手方向における寸法は、横断方向における寸法を上回るように選択される。複数の実施形態において、キャップ構成要素及びステム構成要素を含む機器のキャップ構成要素における細孔の寸法は、長手方向において0.01～0.5mmである。複数の実施形態において、キャップ構成要素及びステム構成要素を含む機器のキャップ構成要素における細孔の寸法は、横断方向において0.01～0.2mmである。複数の実施形態において、キャップ構成要素及びステム構成要素を含む機器のキャップ構成要素における細孔の寸法は、長手方向において0.01～0.5mm、及び横断方向において0.01～0.2mmであり、長手方向における寸法は、横断方向における寸法を上回るように選択される。

【0043】

【0043】 複数の実施形態において、機器は、キャップ構成要素及びステム構成要素を含み、フィラメント要素がステム構成要素の外周から出ている。突出するフィラメント要素は、ステム構成要素の外周から要素の先端まで測定した長さが0.1～5mm、及び直径が0.15～0.8mmである。

【0044】

【0044】 機器は、好ましくは、再吸収性ポリマーから形成される。再吸収性ポリマーは、ポリ-4-ヒドロキシブチレート（P4HB）及びそのコポリマー、並びにポリ（ブチレンサクシネート）（PBS）及びそのコポリマーを含む。複数の実施形態において、機器は、1種以上のセラミックを含む、ポリ-4-ヒドロキシブチレート及びそのコポリマー、又は1種以上のセラミックを含む、ポリ（ブチレンサクシネート）若しくはそのコポリマーから形成される。

【0045】

【0045】 複数の実施形態において、機器は、さらに、生体活性作用物質（Bioactive agents）を含む。複数の実施形態において、機器は、抗菌剤又は抗生物質を含む。

【0046】

【0046】 機器は、CT及び磁気共鳴画像法を含む撮像技術に干渉しない材料を含む。

【0047】

【0047】 複数の実施形態において、機器は、例えば、嚢胞、腫瘍、及び整形外科機器の除去、並びに自家移植片の採取に起因する、骨幹端の骨欠損部の修復に使用され得る。他の実施形態において、機器は、橈骨遠位部（distal radius）、上腕骨近位部（proximal humerus）、骨盤骨、大腿骨近位部（proximal femur）、大腿骨遠位部（distal femur）、脛骨プラトー、脛骨ピロン、及び踵骨の骨折を含む、外傷性骨折の修復において使用され得る。機器は、全関節再置換術（revision of total joints）、又は例えば、橈骨遠位部若しくは脛骨プラトーの骨切り処置に起因する骨欠損部を修復するために使用され得る。機器はまた、粗面欠損部の治療において、又は例えば自家移植片の取り出しに起因す

る、腸骨稜における欠損部を埋めるために、使用され得る。複数の実施形態において、機器は、嵌入によって、骨欠損部、例えば骨折空隙（fracture voids）に移植され、自然な骨改築（bone remodeling）又は治癒を可能にし得る。他の実施形態において、機器は、移植前に、骨髓穿刺液又は血液と組み合わせられ得る。そのような機器は、移植部位に間充織幹細胞を届けるために使用され得る。これらの幹細胞は、移植部位において、骨形成細胞に分化して、治癒及び修復を促し得る。

【0048】

【0048】 機器を移植するための方法も説明されている。キャップに接続されているステムを含む機器は、好ましくは、穿頭孔に挿入されて、ステムが穿頭孔内で引っ掛かり、キャップにあるフランジが、頭蓋の外面と接触した位置にあり、及びステムに存在するフィラメント要素が頭蓋の海綿骨に係合するようにする。機器は、好ましくはセラミックを含み、及び好ましくは、穿頭孔への入口の近くでは、頭蓋の板間層の近くよりも、機器中のセラミックの濃度が高いような、位置にされている。他の実施形態において、フランジを備えるシリンダー状の中空コアと、別個のピンを含む機器は、フランジが頭蓋の外面と同一平面になるまで、穿頭孔にシリンダー状の中空コアを挿入し、その後、シリンダー状の中空コア構成要素にピンを挿入することによって、移植される。

【0049】

【0049】 上記を鑑みて、それゆえ、本発明の目的は、穿頭孔を埋めるための医療機器を提供することにある。

【0050】

【0050】 本発明のさらに別の目的は、骨孔、欠損部、又は外傷を埋めるための医療機器を提供することにある。

【0051】

【0051】 本発明のさらに別の目的は、穿頭孔を埋めるだけでなく、穿孔術後の頭蓋での窪みの形成を防止するための医療機器を提供することにある。

【0052】

【0052】 本発明のさらに別の目的は、穿孔術後の頭蓋での窪みの形成を防止する、穿頭孔を埋めるための医療機器を製造するための方法を提供することにある。

【0053】

【0053】 本発明のさらに別の目的は、穿頭孔に医療機器を移植する方法を提供することにある。

【0054】

【0054】 主題発明のこれらの及び他の目的、態様、及び利点は、添付図面を参照して、以下の説明を考慮すると明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0055】

図面の簡単な説明

【図1】 【0055】 頭蓋（140）の穿頭孔（130）に挿入される、本発明の実施形態による医療機器（100）の図であり、機器のステム（110）及びキャップ（120）、頭蓋内面（160）、頭蓋外面（150）、板間層（170）、並びに髄膜（180）を示す。

【図2A】 【0056】 穿頭孔に挿入するための、本発明の実施形態による医療機器（200）の前面図であり、フィラメント要素又は剛毛（210）を備えるステム（240）、及びフランジ（230）を備えるキャップ（220）を示す。

【図2B】 【0057】 図2Aに示す医療機器（200）の底部側の等角図である。

【図2C】 【0058】 三角形の多孔質構造を示す、図2Aに示す医療機器（200）の上面図である。

【図3】 【0059】 充填密度70%、ドロップ比1.3、平均フィラメント（310）直径（ ϕ_F ）285 μm 、及び印刷されたフィラメント間の平均距離 D_{AVE} 200 μm で、P4HBを3D印刷することによって準備された、本発明の実施形態による、穿頭孔を埋める

10

20

30

40

50

ための医療機器（３００）の底面図を示す図である。

【図４】[0060]充填密度６５％、印刷されたフィラメント（４１０）間の平均距離２５０μm、及びドロップ比１．３で、Ｐ４ＨＢを３Ｄ印刷することによって準備された、本発明の実施形態による、穿頭孔を埋めるための医療機器（４００）の底面図を示す図である。

【図５】[0061]充填密度５５％、フィラメント（５１０）間の平均距離３５０μm、及びドロップ比１．３で、Ｐ４ＨＢを３Ｄ印刷することによって準備された、本発明の実施形態による、穿頭孔を埋めるための医療機器（５００）の底面図を示す図である。

【図６】[0062]充填密度４５％、フィラメント（６１０）間の平均距離５００μm、及びドロップ比１．３で、Ｐ４ＨＢを３Ｄ印刷することによって準備された、本発明の実施形態による、穿頭孔を埋めるための医療機器（６００）の底面図を示す図である。

【図７】[0063]充填密度４０％、フィラメント（７１０）間の平均距離５７５μm、及びドロップ比１．３で、Ｐ４ＨＢを３Ｄ印刷することによって準備された、本発明の実施形態による、穿頭孔を埋めるための医療機器（７００）の底面図を示す図である。

【図８Ａ】[0064]フランジ（８３０）を備えるシリンダー状の中空コア（８２０）に挿入されたリベット押しピン（８１０）を示す、本発明の実施形態による、穿頭孔を埋めるための機器（８００）の等角図である。

【図８Ｂ】[0065]図８Ａに示すリベット押しピン（８１０）及びシリンダー状の中空コア（８２０）の分解等角図である。

【図８Ｃ】[0066]図８Ａに示すリベット押しピン（８１０）及びシリンダー状の中空コア（８２０）の分解前面図である。

【図９Ａ】[0067]シリンダー状の中空コア（９２０）に挿入されたねじ付きピン（９１０）を示す、本発明の実施形態による、穿頭孔を埋めるための機器（９００）の等角図である。

【図９Ｂ】[0068]シリンダー状の中空コア（９２０）に挿入されたねじ付きピン（９１０）を示す、図９Ａに示す機器（９００）の前面図である。

【図９Ｃ】[0069]線９Ｃ－９Ｃに沿って取った、図９Ｂに示す機器（９００）の断面図である。

【図９Ｄ】[0070]シリンダー状の中空コア（９２０）のフランジ（９３０）、及び六角形のソケット（９６０）を備えるねじ付きピンの頭部（９４０）を示す、図９Ａに示す機器（９００）の上面図である。

【図９Ｅ】[0071]シリンダー状の中空コア（９２０）のテクスチャー加工されたフランジ（９５０）を示す、図９Ａに示す機器（９００）の底面図である。

【図１０Ａ】[0072]フィラメント間の平均距離が２５０μmで、長方形の開放細孔構造を含む、本発明の実施形態による、穿頭孔を埋めるための医療機器（１０００）の底部等角図である。

【図１０Ｂ】[0073]平行四辺形の開放細孔構造を含み、及びフィラメント間の平均距離が７６０μmである、本発明の実施形態による、穿頭孔を埋めるための別の医療機器（１０２０）の底部等角図である。

【図１１】[0075]交差したフィラメントの層による三角形の開放細孔構造を示す、本発明の実施形態による、上から見た医療機器の拡大部分である。

【図１２】フィラメント層の印刷角度を変更する前に、各フィラメント層を繰り返すこと（これは、横方向多孔度（Ｌ）を増大させる働きをする）によって準備された、本発明の実施形態による、穿頭孔を埋めるための医療機器のシリンダー状ステム（１０４０）の側面図である。

【発明を実施するための形態】

【００５６】

発明の詳細な説明

【００７６】 本発明を詳細に説明する前に、本発明は、本発明の趣旨及び範囲から逸脱せず、説明する本発明に様々な変更又は修正が行われ得、且つ等価物が代わりとなり得るため、本明細書で説明する特定の変形例に限定されないことを理解されたい。本開示を読む

10

20

30

40

50

ことで当業者には明らかなように、本明細書で説明及び示した個々の実施形態のそれぞれは、本発明の範囲又は趣旨から逸脱せずに、他のいくつかの実施形態のいずれかの特徴と簡単に分離されたり又は組み合わせられたりしてもよい別々の構成要素及び特徴を有する。さらに、本発明の1つ又は複数の目的、趣旨又は範囲に対する特定の状況、材料、組成物、プロセス、プロセスの1つ若しくは複数の行為又は1つ若しくは複数のステップに適応させるために、多くの修正がなされ得る。そのような修正の全ては、本明細書の特許請求の範囲内にあるものとする。

【0057】

【0077】 本明細書で説明される方法は、論理的に可能である説明した事象のいずれかの順序で、並びに説明した事象の順序で、実施され得る。さらに、ある範囲の値が提供される場合、その範囲内の上限と下限との間のどの中間値 (intervening value) も、及びその述べた範囲内の任意の他の述べた値又は中間値も、本発明内に含まれることが理解される。また、説明される本発明の変形例のいずれの任意選択的な特徴も、独立して、又は本明細書で説明する特徴のうちのいずれかの1つ以上と組み合わせ、説明され且つ特許請求され得ると考えられる。

【0058】

【0078】 本明細書で述べる全ての既存の主題（例えば、刊行物、特許、特許出願及びハードウェア）は、主題が本発明の主題と矛盾し得ることがない限り（その場合、本明細書で提示されることが有効である）、その全体が本明細書に参照することにより援用される。

【0059】

【0079】 単数形のアイテムへの言及は、同じアイテムが複数存在する可能性を含む。より具体的には、本明細書及び添付の特許請求の範囲では、単数形「a」、「an」、「前記」及び「the」は、文脈上明白に他の意味を指示する場合を除いて、複数の指示対象を含む。特許請求の範囲は、いずれの任意選択的な要素も除外するために起草されているかもしれないことにさらに留意されたい。そのようなものとして、本声明は、特許請求する要素の列挙、又は「否定的」な限定の使用に関連するような「単に」、「のみ」のような排他的な用語の使用に関する、先行する記載の機能を果たすものとする。最後に、別段の定義がなければ、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者に一般に理解されているものと同じ意味を有すると認識されるべきである。

【0060】

【0080】 本発明の複数の実施形態において、移植可能な医療機器は、穿孔処置後に穿頭孔を塞ぎ、頭蓋の外面での窪みの形成を減少させるか又はなくし、外見上の結果を改善し、穿頭孔部位において容易に知覚されること (palpability) を減らすか又はなくし、及び理髪したり又は髪を梳いたりする最中に患者が直面する機能上のハンディキャップを減らすか又はなくす。医療機器は、異なるサイズの穿頭孔において使用するようなサイズにされ得る。医療機器はまた、他の骨欠損部の修復において使用され得る。医療機器は、好ましくは、再吸収性、多孔質であり、及び組織の内方成長を可能にする。

【0061】

【0081】 複数の実施形態において、機器は、キャップ構成要素に接続されたステム構成要素を有する。機器は、キャップ構成要素のフランジが頭蓋の外面に当接するまで、穿頭孔にステム構成要素を挿入することによって、用いられる。機器は、好ましくは、穿頭孔から外れるのを防止するようなサイズにされている。複数の実施形態において、機器は、ステムの外周から出るフィラメント要素を有し、フィラメント要素は、機器が穿頭孔に挿入されるときに、穿頭孔を取り囲む海綿骨組織に係合する。フィラメント要素は、機器を適所にロックする。複数の実施形態において、機器は、移植後に拡張して、穿頭孔からのその外れを防止する。他の実施形態において、ステムは適所に接着される。好ましくは、キャップ構成要素のフランジは、頭蓋の内面と髄膜との間の空間内にステム構成要素が突出するのを防止する。移植後、機器への組織の内方成長が始まり、及び穿頭孔内で骨が再

生される。時間が経つと、機器は分解して、自家骨に置換される。図 1 は、穿頭孔のステム（110）が頭蓋の板間層（170）を貫通した位置にあり、且つ機器のキャップが頭蓋の外面上に位置する状態での、穿頭孔（130）内での機器（100）の配置を示す図である。キャップ（120）のフランジ（190）が、穿頭孔の外周を越えて延在することにより、機器が、頭蓋の内面（160）を越えて延在させられて下層の髄膜（180）を損傷し得ることがないように、又は穿頭孔から外れ得ることがないようにすることを保証する。

【0062】

【0082】 複数の実施形態において、機器は、付属フランジを備えるシリンダー状の中空コア構成要素と、別個のピン構成要素とを有する。機器は、穿頭孔にシリンダー状の中空コア構成要素を埋め込み、及びシリンダー状の中空コア構成要素にピン構成要素を挿入することによって、用いられる。シリンダー状の中空コア構成要素中へのピン構成要素の挿入によって、シリンダー状の中空コア構成要素を拡張させ、及びシリンダー状の中空コア構成要素が穿頭孔の側壁に圧力を加えるようにし、それにより、穿頭孔内で機器を固定する。ピンは、押しピンリベットとし得る。ピンの長さは、その直径が大きくなるにつれて、短くなり得る。シリンダー状の中空コア構成要素のフランジは、シリンダー状の中空コア構成要素が頭蓋の内面と髄膜との間の空間内に突出するのを防止する。移植後、機器への組織の内方成長が始まり、及び穿頭孔内で骨が再生される。時間が経つと、ピン構成要素が永久的な材料から作製されていない限り、機器は完全に分解し、及び自家骨に置換される。

【0063】

【0083】 他の実施形態において、機器のピンにはねじ山が付けられており、シリンダー状の中空コアにねじ込まれる。他の実施形態において、ピンはテーパが付けられており、シリンダー状の中空コアに押し込まれ、シリンダー状の中空コアの直径を拡張させる。複数の実施形態において、シリンダー状の中空コアは、さらに、フランジを含んで、シリンダー状の中空コアが、穿頭孔を通して、頭蓋内面と髄膜との間の空間内へと押し込まれ過ぎるのを防止する。

【0064】

【0084】 複数の実施形態において、移植された機器は、穿頭孔の双極領域（すなわち頭蓋の海綿領域）内よりも穿頭孔への入口点において、セラミックの濃度が高いか、多孔度が低いか、又はセラミックの濃度が高く且つ多孔度が低い双方であるかである。移植後、機器のセラミックの濃度が高い及び又は多孔度が低いことは、穿頭孔への入口点において硬組織が再生するのを助ける。再生した硬組織は、穿頭孔の領域において、容易に知覚されることを減らすか又はなくし、及び穿頭孔への入口点での頭蓋の窪みの形成を減少させるか又はなくす。

【0065】

【0085】I. 定義

【0086】 一般的に本明細書で使用されるような「吸収性」は、材料が体内で分解され、且つ分解産物が体内から排除又は排出されることを意味する。接頭辞「生、生体（bio）」が有る又は無い、用語「吸収性」、「再吸収性」、「分解性（degradable）」、及び「侵食可能な（erodible）」は、分解され（broken down）て、体によって次第に吸収されるか、排出されるか、又は排除される材料を説明するために本明細書では区別しないで使用され得る。

【0066】

【0087】 本明細書では、「生体活性作用物質（Bioactive agent）」は、治療薬、予防薬又は診断用薬、好ましくは治癒及び宿主組織の再生を促す薬、並びにまた、感染を防止、阻害又は除去する治療薬を指すために使用される。「薬、作用物質、剤（Agent）」は、単一のそのようなものを含み、且つ複数のそのようなものを含むことも意図する。

【0067】

【0088】 一般的に本明細書で使用されるような「生体適合性」は、生体内での機器の意

図した用途に適切である、材料又は機器に対する生物学的反応を意味する。これらの材料のいずれの代謝産物も生体適合性であるべきである。

【0068】

[0089] 一般的に本明細書で使用されるような「ブレンド」は、2種以上の異なるモノマーで形成されたコポリマーとは対照的に、異なるポリマーの物理的な組み合わせを意味する。

【0069】

[0090] 一般的に本明細書で使用されるような「穿頭孔」は、頭蓋骨に作られる小さな孔を意味する。

【0070】

[0091] 本明細書では、「頭蓋冠」は、頭蓋帽を意味する

【0071】

[0092] 一般的に本明細書で使用されるような「ポリ（ブチレンサクシネート）（poly（butylene succinate））のコポリマー」は、1種以上の異なるジオール単位、二酸単位又はヒドロキシカルボン酸単位、例えば、1種以上のカルボン酸基又はヒドロキシ酸基を備えるヒドロキシカルボン酸基を備える、1，4-ブタンジオール単位及びコハク酸単位を含む任意のポリマーを意味する。コポリマーはまた、鎖延長剤、カップリング剤、架橋剤又は分岐剤（branching agents）を含み得る。

【0072】

[0093] 一般的に本明細書で使用されるような「ポリ-4-ヒドロキシブチレートのコポリマー」は、1種以上の異なるヒドロキシ酸単位を備える4-ヒドロキシブチレートを含む任意のポリマーを意味する。

【0073】

[0094] 「板間層」は、骨の2つの外側皮質層間に位置する、頭蓋内の領域である。板間層は海綿骨を含む。

【0074】

[0095] 本明細書では、「ドロップ比（Drop ratio）」は、3D印刷中のドロップ幅対ドロップ高さの比を意味する。

【0075】

[0096] 本明細書では、「破断点伸度（Elongation to break）」は、材料を破断させるために張力が加えられるときに発生する、材料の長さの増加を意味する。材料の元の長さの百分率として表される。

【0076】

[0097] 本明細書では、「エンドトキシン活性単位（Endotoxin unit）」は、Gorbet et al. Biomaterials, 26:6811-6817 (2005)によってさらに説明されるような、カブトガニ変形細胞溶解物（LAL：limulus amoebocyte lysate）アッセイを使用して決定される。

【0077】

[0098] 本明細書では、「充填密度」は、充填物の充填率（percent infill）として表される、3D印刷された材料によって占められた体積を、3D印刷された物体の総体積によって割った比である。

【0078】

[0099] 本明細書では、「吐出数」は、ドロップレット出力（droplet output）を規定する。

【0079】

[0100] 本明細書では、「マクロ多孔質」材料又は構造の平均的な細孔サイズの直径は、少なくとも25ミクロン、一層好ましくは少なくとも50ミクロン、及びさらに一層好ましくは少なくとも75ミクロンである。

【0080】

[0101] 本明細書では、「分子量」は、他に特に規定がなければ、数平均分子量（M_n

10

20

30

40

50

）ではなく、重量平均分子量（Mw）を指し、及びポリスチレンを標準試料としてGPCによって測定される。

【0081】

【0102】 一般的に本明細書で使用されるような「向きが揃えられた（Oriented）」は、材料内でのポリマー鎖の分子整列を指す。延伸されたポリマーは、部分的に向きが揃えられてから、高度に向きが揃えられ、且つ配向度が高くなるにつれ引張強度が増す。例えば、向きが揃えられていないポリマー繊維は、繊維を配向させるために延伸され得、それにより、引張強度がより高いポリマー繊維を生じる。

【0082】

【0103】 一般的に本明細書で使用されるような「ポリ-4-ヒドロキシブチレート」は、4-ヒドロキシブチレート単位を含むホモポリマーを意味する。本明細書では、Tepha's P4HB（商標）ポリマー又はTephaFLEX（登録商標）生体材料（Tepha, Inc., Lexington, MA製）とも呼ばれる。

【0083】

【0104】 一般的に本明細書で使用されるような「ポリ（ブチレンサクシネート）」は、1, 4-ブタンジオール単位及びコハク酸単位を含むポリマーを意味する。

【0084】

【00105】 本明細書では、「穿孔術」は、頭蓋骨に穿頭孔を作るプロセスを意味する。

【0085】

【00106】II. ここから頭蓋を再建するための機器を準備するための材料

【00107】 本明細書で説明する本発明の実施形態によれば、移植可能な医療機器、すなわち、穿頭孔を埋め、穿孔術後の頭蓋での窪みの形成を減少させるか又は防止し、並びに梳いたり又は理髪したりする最中の身体的なハンディキャップを減少させるか又はなくするための機器が、開示されている。複数の実施形態において、機器は、多孔質であり、及び頭蓋の外面に窪みを形成させずに、穿頭孔を修復するために穿頭孔に挿入される。穿頭孔の封止によって、下層組織及び脳を感染又は他の起こり得る外傷から保護する。機器は、好ましくは、その後に受ける処置が計画されていない限り、再吸収性材料を含み、一層好ましくは、再吸収性ポリマーを含み、これは、組織の内方成長のための足場構造を提供し、且つ自家組織に置換するときに徐々に分解する。

【0086】

【00108】 再度図1を参照すると、本発明の主題による、頭蓋（140）の穿頭孔（130）に挿入するための機器（100）の実施形態が、示されている。本明細書でさらに説明するように、機器（100）は、好ましくは多孔質であり、及び穿頭孔（130）に配置するためのステム構成要素（110）と、機器（100）が穿頭孔に挿入されるときに頭蓋の外表面（150）に当接するフランジ（190）を備える、接続型のキャップ構成要素（120）とを有する。機器は、さらに、ステムを穿頭孔内に留めることができるようにする、ステムの外周から出るフィラメント要素を含み得る。複数の実施形態において、機器（100）のステム構成要素（110）の直径は、穿頭孔に適合するようなサイズにされている。複数の実施形態において、ステム（110）から出るフィラメント要素は、機器が移植されるときに、頭蓋の海綿骨に侵入するようなサイズにされている。機器は、頭蓋の外表面に窪みを形成することなく、穿頭孔を封止するために生体内でリモデル（remodels）する。複数の実施形態において、キャップは、穿頭孔部位での窪みの形成を防止するために、凸形状を有する。機器は、穿頭孔への入口点での窪みの形成を防止するか又は減少させる組成物及び多孔度を有する。機器は、穿頭孔の部位における頭蓋での窪みの形成に起因して、又はこの部位での軟組織（硬組織の代わりに）の形成に起因して、容易に知覚されることを減らすか又はなくす。

【0087】

【00109】 他の実施形態において、機器は、穿頭孔に挿入される、フランジを備えるシリンダー状の中空コア構成要素と、シリンダー状の中空コア構成要素に挿入されて、穿頭孔内で機器を固定する別個のピンとを有する。機器は、生体内でリモデルして、頭蓋の外

10

20

30

40

50

面に窪みを形成せずに、穿頭孔を封止する。複数の実施形態において、ピンは、凸状頭部を有して、穿頭孔への入口点での窪みの形成を防止するか又は減少させる。機器は、穿頭孔への入口点での窪みの形成を防止するか又は減少させる組成物及び多孔度を有する。機器は、穿頭孔の部位における頭蓋での窪みの形成に起因して、又はこの部位での軟組織（硬組織の代わりに）の形成に起因して、容易に知覚されることを減らすか又はなくす。複数の実施形態において、ピンは、同じ穿頭孔を使用する、その後に受ける処置のために、その除去を可能にし、及び新しい穿頭孔をドリルで開ける必要性をなくすために、永久ポリマーから作製され得る。

【0088】

[00110] 医療機器は、好ましくは、その後に受ける処置が考慮されない場合には、吸収性ポリマーから作製される。さらに、機器は、フィラメントなどの単一成分から成形又は作製され得る。フィラメントは、向きが揃えられていなくても（unoriented）、部分的に若しくは十分に向きが揃えられていても（oriented）よく、及びフィラメントは3D印刷され得る。医療機器は、任意選択的に、生体活性作用物質、並びに細胞、例えば幹細胞を含み得る。そのように形成された医療機器は、好ましくは、機器当たり20エンドトキシン活性単位（endotoxin units）未満のピロゲンレベルを有し得、且つ滅菌され得る。

【0089】

[00111] A. 材料

[00112] 医療機器は、永久的な材料及び又は分解性材料を含み得、一層好ましくは、その後に受ける処置が予測されない限り、分解性材料から完全に作製される。好ましい実施形態において、穿頭孔を封止するための機器は、1種以上の吸収性ポリマー、好ましくは吸収性熱可塑性ポリマー及びコポリマーから作製される。移植可能な機器は、例えば、ポリマー、例えば、限定されるものではないが、グリコール酸、乳酸、1,4-ジオキサノン、トリメチレンカーボネート、3-ヒドロキシ酪酸、4-ヒドロキシ酪酸、ε-カプロラクトン、1,4-ブタンジオール、及びコハク酸のポリマー、例えば、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリジオキサノン、ポリカプロラクトン、グリコール酸と乳酸とのコポリマー、例えばVICRYL（登録商標）ポリマー、MAXON（登録商標）ポリマー及びMONOCRYL（登録商標）ポリマー、例えばポリ（ラクチド-コ-カプロラクトン）；ポリ（オルトエステル）；ポリ無水物；ポリ（ホスファゼン）；ポリヒドロキシアリカノエート（PHA's）；合成的に若しくは生物学的に準備したポリエステル；ポリカーボネート；チロシンポリカーボネート；ポリアミド（例えば合成及び天然ポリアミド、ポリペプチド、及びポリ（アミノ酸））；ポリエステルアミド；ポリ（アルキレンアルキレート）；ポリエーテル（例えばポリエチレングリコール、PEG、及びポリエチレンオキシド、PEO）；ポリビニルピロリドン又はPVP；ポリウレタン；ポリエーテルエステル；ポリアセタール；ポリシアノアクリレート；ポリ（オキシエチレン）／ポリ（オキシプロピレン）コポリマー；ポリアセタール、ポリケタール；ポリリン酸；（亜リン酸含有）ポリマー；ポリリン酸エステル（polyphosphoester）；ポリアルキレンオキサレート（polyalkylene oxalates）；ポリアルキレンサクシネート；ポリ（マレイン酸）；シルク（組換えシルク並びにシルク誘導体及び類似体を含む）；キチン；キトサン；修飾キトサン；生体適合性多糖類；親水性若しくは水溶性ポリマー、例えば他の生体適合性若しくは生分解性ポリマーのブロックを備える、ポリエチレングリコール（PEG）又はポリビニルピロリドン（PVP）、例えば、ポリ（ラクチド）、ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）、又はポリカプロラクトン及びそのコポリマー、例えばそれらのランダムコポリマー及びブロックコポリマーから準備され得る。好ましくは吸収性ポリマー又はコポリマーは、移植後2年で実質的に又は完全に再吸収される。

【0090】

[0113] ポリマー、好ましくは吸収性ポリマーのブレンドも、医療機器を準備するために使用され得る。吸収性ポリマーの特に好ましいブレンドは、限定されるものではないが、グリコール酸、乳酸、1,4-ジオキサノン、トリメチレンカーボネート、3-ヒドロキシ酪酸、4-ヒドロキシ酪酸、ε-カプロラクトン、1,4-ブタンジオール、コハク

10

20

30

40

50

酸のポリマー又はそれらのコポリマーを含む。

【0091】

[0114] 特に好ましい実施形態において、医療機器は、ポリ-4-ヒドロキシブチレート (Tepha's P4HB (商標) ポリマー、Lexington, MA) 若しくはそのコポリマーを含み、且つ一実施形態において、完全に P4HB 若しくはそのコポリマーを備えて作製される。コポリマーは、別のヒドロキシ酸、例えば 3-ヒドロキシブチレートを備える P4HB、及びグリコール酸又は乳酸モノマーを備える P4HB を含む。P4HB は、生体適合性及び再吸収可能である、強くてしなやかな熱可塑性ポリエステルである (Williams, et al. Poly-4-hydroxybutyrate (P4HB): a new generation of resorbable medical devices for tissue repair and regeneration, Biomed. Tech. 58(5):439-452 (2013))。移植すると、P4HB はそのモノマーに加水分解し、且つモノマーは、クレブス回路によって、二酸化炭素と水に代謝される。好ましい実施形態において、P4HB ホモポリマー及びそのコポリマーの重量平均分子量 Mw は、50 kDa ~ 1,200 kDa (ポリスチレンを標準試料とする GPC によって)、一層好ましくは 100 kDa ~ 600 kDa の範囲内である。50 kDa 以上のポリマーの重量平均分子量が、処理及び機械的性質に好ましい。

【0092】

[0115] 別の好ましい実施形態において、医療機器は、少なくともジオール及び二酸を含むポリマーを含む。特に好ましい実施形態において、機器を準備するために使用されるポリマーは、ポリ(ブチレンサクシネート) (PBS) であり、ここで、ジオールは 1,4-ブタンジオールであり、且つ二酸はコハク酸である。ポリ(ブチレンサクシネート)ポリマーは、他のジオール、他の二酸又はそれらの組み合わせを備えるコポリマーとし得る。例えば、ポリマーは、さらに、以下: 1,3-プロパンジオール、2,3-ブタンジオール、エチレングリコール、1,5-ペンタンジオール、グルタル酸、アジピン酸、テレフタル酸、マロン酸、メチルコハク酸、ジメチルコハク酸、及びシュウ酸のうちの 1 種以上を含む、ポリ(ブチレンサクシネート)コポリマーとし得る。好ましいコポリマーの例は: ポリ(ブチレンサクシネート-コ-アジペート)、ポリ(ブチレンサクシネート-コ-テレフタレート)、ポリ(ブチレンサクシネート-コ-ブチレンメチルサクシネート)、ポリ(ブチレンサクシネート-コ-ブチレンジメチルサクシネート)、ポリ(ブチレンサクシネート-コ-エチレンサクシネート) 及びポリ(ブチレンサクシネート-コ-プロピレンサクシネート) である。ポリ(ブチレンサクシネート)ポリマー又はコポリマーはまた、さらに、以下: 鎖延長剤、カップリング剤、架橋剤及び分岐剤のうちの 1 つ以上を含み得る。例えば、ポリ(ブチレンサクシネート)又はそのコポリマーは、以下の薬又は剤: リンゴ酸、トリメチロールプロパン、トリメシン酸、クエン酸、グリセロールプロポキシレート (glycerol propoxylate)、及び酒石酸のうちの 1 種以上を追加することによって、分岐されても、鎖延長されても、又は架橋されてもよい。ポリ(ブチレンサクシネート)ポリマー若しくはそのコポリマーを分岐、鎖延長、又は架橋するために特に好ましい薬又は剤は、ヒドロキシカルボン酸単位である。好ましくは、ヒドロキシカルボン酸単位は、2 つのカルボン酸基及び 1 つのヒドロキシル基、2 つのヒドロキシル基及び 1 つのカルボキシル基、3 つのカルボキシル基及び 1 つのヒドロキシル基、又は 2 つのヒドロキシル基及び 2 つのカルボキシル基を有する。1 つの好ましい実施形態において、機器は、分岐剤、鎖延長剤、又は架橋剤としてリンゴ酸を含むポリ(ブチレンサクシネート)を含む。このポリマーは、リンゴ酸で架橋若しくは鎖延長されたポリ(ブチレンサクシネート)、コハク酸-1,4-ブタンジオール-リンゴ酸コポリエステル、又はリンゴ酸で架橋若しくは鎖延長されたポリ(1,4-ブチレングリコール-コ-コハク酸)と呼ばれる。リンゴ酸並びに他の架橋剤、カップリング剤、分岐剤及び鎖延長剤への言及は、これらの薬又は剤で準備されたポリマーを含み、ここで、薬又は剤は、処理中にさらなる反応が起こされていることを理解すべきである。例えば、薬又は剤は、重合中に脱水されているかもしれない。それゆえ、ポリ(ブチレンサクシネート)-リンゴ酸コポリマーは、コハク酸、1,4-ブタンジオール及びリンゴ酸から準備されたコポリマーを指す。別の好

10

20

30

40

50

ましい実施形態において、リンゴ酸は、ポリ（ブチレンサクシネート）とアジペートとのコポリマーを準備するために、分岐剤、鎖延長剤、又は架橋剤として使用され得、これは、リンゴ酸で架橋又は鎖延長されたポリ〔（ブチレンサクシネート）-コ-アジペート〕と呼ばれ得る。本明細書では、「ポリ（ブチレンサクシネート）及びコポリマー」は、以下：鎖延長剤、カップリング剤、架橋剤及び分岐剤のうちの１種以上で準備されたポリマー及びコポリマーを含む。特に好ましい実施形態において、ポリ（ブチレンサクシネート）及びそのコポリマーは、少なくとも７０％、一層好ましくは８０％、さらに一層好ましくは９０重量％のコハク酸及び１，４-ブタンジオール単位を含む。二酸及びジオールを含むポリマー、例えばポリ（ブチレンサクシネート）及びそのコポリマー、並びに本明細書で説明する他のものは、好ましくは、ポリスチレン標準に対するゲル浸透クロマトグラフィー（GPC：gel permeation chromatography）に基づいて、１０，０００Da～４００，０００Da、一層好ましくは５０，０００Da～３００，０００Da、さらに一層好ましくは１００，０００Da～２００，０００Daの重量平均分子量（Mw）を有する。特に好ましい実施形態において、ポリマー及びコポリマーの重量平均分子量は、５０，０００Da～３００，０００Da、及び一層好ましくは７５，０００Da～３００，０００Daである。１つの好ましい実施形態において、機器、又は機器の構成要素を作製するために使用されるポリ（ブチレンサクシネート）若しくはそのコポリマーは、以下の性質：密度１．２３～１．２６g/cm³、ガラス転移温度－３１℃～－３５℃、融点１１３℃～１１７℃、メルトフローレート（MFR：melt flow rate）１９０℃／２．１６Kg fにおいて２～１０g／１０分、及び引張強度３０～６０MPaのうちの１つ以上、又は全てを有する。

【００９３】

【００１１６】 穿頭孔が、その後に受ける処置においてアクセスされ得るとき、機器は、永久的な材料から作製された構成要素を含み得る。例えば、機器は、本明細書でさらに開示するような永久的なピンを含み得る。ピンなどの、機器の複数の構成要素を準備するために使用され得る永久的な材料は：金属、合金、セラミック及び非分解性ポリマーを含む。好適な金属及び合金の例は、ステンレス鋼、タンタル、チタン、コバルトクロム、鉄、ジルコニウム、マンガン、及びマグネシウム合金、及びニチノール（Nitinol）を含む。ピンなどの、機器の複数の構成要素を準備するために使用され得る好適な非分解性ポリマーの例は、エチレンとプロピレンのポリマー及びコポリマー、例えば超高分子量ポリエチレン、超高分子量ポリプロピレン、ナイロン、ポリエステル、例えばポリ（エチレンテレフタレート）、ポリ（ポリテトラフルオロエチレン）、ポリウレタン、ポリ（エーテルウレタン）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリエーテルエーテルケトン、ポリオレフィン、及びポリ（エチレンオキサイド）を含む。

【００９４】

【００１１７】Ｂ．添加剤

【００１１８】 いくつかの添加剤が、機器に、好ましくは機器を作製するために使用される吸収性ポリマー、そのコポリマー又はブレンド中に、組み入れられ得る。これらの添加剤は、機器の製作の後で、配合過程中に組み入れられ得る。例えば、添加剤は、ポリマーと溶融混合（melt compounded）されても、又は溶液ベースの処理を使用して混合されてもよい。

【００９５】

【０１１９】 好ましい実施形態において、添加剤は、生体適合性であり、さらに一層好ましくは、添加剤は、生体適合性であり、且つ再吸収可能でもある。

【００９６】

【０１２０】 一実施形態において、添加剤は、核剤及び／又は可塑剤とし得る。これらの添加剤は、所望の結果を生じるために、十分な量で添加され得る。概して、これらの添加剤は、１重量％～２０重量％の量で添加され得る。核剤は、ポリマー、コポリマー又はブレンドの結晶速度を増加させるために組み入れられ得る。そのような添加剤は、例えば、機器の製作を容易にするために、且つ機器の機械的性質を改善するために、使用され得る。

好ましい核剤は、限定されるものではないが、クエン酸カルシウムなどの有機酸の塩、PHAポリマー及びコポリマーのポリマー又はオリゴマー、例えばPGAといった高融点ポリマー、タルク、微粉化雲母、炭酸カルシウム、塩化アンモニウム、並びに例えばチロシン及びフェニルアラニンといった芳香族アミノ酸を含む。

【0097】

【0121】 機器を準備するために組成物に組み入れられ得る可塑剤は、限定されるものではないが、マレイン酸ジ-*n*-ブチル、ラウリン酸メチル、フマル酸ジブチル、ジ(2-エチルヘキシル)(ジオクチル)マレエート、パラフィン、ドデカノール、オリーブ油、大豆油、ポリテトラメチレングリコール、オレイン酸メチル、*n*-プロピルオレエート、オレイン酸テトラヒドロフルフリル、エポキシ化アマニ油、エポキシタル油酸2-エチルヘキシル(2-ethyl hexyl epoxytallate)、グリセロールトリアセテート、リノール酸メチル、フマル酸ジブチル、アセチルリシノール酸メチル(methyl acetyl ricinoleate)、アセチルトリ(*n*-ブチル)シトレート(acetyl tri(*n*-butyl)citrate)、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリ(*n*-ブチル)(tri(*n*-butyl)citrate)、クエン酸トリエチル、ビス(2-ヒドロキシエチル)ダイメレート(bis(2-hydroxyethyl)dimerate)、リシノール酸ブチル、グリセリルトリー(アセチルリシノレエート)(glyceryl tri-(acetyl ricinoleate))、リシノール酸メチル、*n*-ブチルアセチルリシノレエート(*n*-butyl acetyl rincinoleate)、リシノレイン酸プロピレングリコール(propylene glycol ricinoleate)、コハク酸ジエチル、アジピン酸ジイソブチル、アゼライン酸ジメチル、ジ(*n*-ヘキシル)アゼラート(di(*n*-hexyl)azelate)、リン酸トリブチル(tri-butyl phosphate)、及びその混合物を含む。特に好ましい可塑剤はクエン酸エステルである。

【0098】

【0122】 C. 生体活性作用物質

【0123】 医療機器は、生体活性作用物質を担持される又はコーティングされることができる。生体活性作用物質は、様々な理由で機器に含まれ得る。例えば、生体活性作用物質は、機器内への組織の内方成長を改善するために、組織の成熟、例えば骨形成を改善するために、活性作用物質の送達をもたらすために、インプラントの湿潤性を改善するために、感染を予防するために、且つ細胞付着性を改善するために、含まれ得る。生体活性作用物質も、機器の異なる領域に、異なる濃度で組み入れられ得る。例えば、頭蓋での皮質又は海綿骨の形成を促すために。

【0099】

【0124】 好ましい実施形態において、生体活性作用物質はセラミックである。一層好ましくは、生体活性作用物質は、バイオセラミック、一層好ましくは、再吸収性バイオセラミックである。セラミックは、穿頭孔内での及び穿頭孔への入口点での骨形成を促すのを助ける。セラミックは、好ましくは、骨誘導性セラミックである。骨誘導性セラミックは、骨形成のプロセスを助ける。複数の実施形態において、セラミックは、カルシウムホスフェート、カルシウムオルトホスフェート、ヒドロキシアパタイト、 α -トリカルシウムホスフェート、 β -トリカルシウムホスフェート(β -TCP)、焼結ヒドロキシアパタイト、沈降ヒドロキシアパタイト、モノカルシウムホスフェート水和物、ジカルシウムホスフェート二水和物、ジカルシウムホスフェート無水物、非晶質カルシウムホスフェート、テトラカルシウムホスフェート、及びオクタカルシウムホスフェートを含む。特に好ましいセラミックは β -TCPである。機器中のセラミックの量は、0.1~80wt. %、又は一層好ましくは5~50wt. %とし得る。

【0100】

【0125】 機器は、細胞接着因子、例えば細胞接着ポリペプチドを含み得る。本明細書では、用語「細胞接着ポリペプチド」は、分子当たり少なくとも2つのアミノ酸を有し、細胞表面分子によって細胞を結合できる、化合物を指す。細胞接着ポリペプチドは、細胞接着において役割を果たすことで知られている、細胞外マトリクスのタンパク質のいずれか、例えばフィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニン、エラスチン、フィブリノーゲン

、I型、II型、及びV型コラーゲン、並びに同様の細胞接着特性を備える合成ペプチドを含む。細胞接着ポリペプチドはまた、結合ドメインを含む小片 (fragments) 又は配列を含め、上述のタンパク質のいずれか由来のペプチドを含む。

【0101】

【0126】 機器は、流体が簡単に機器表面上に吸収されることができるようにするために、且つ細胞付着性を促す及び又は機器表面の水接触角度を修正するために、機器の表面及び多孔質機器の湿潤性を改善するように設計された湿潤剤を組み入れ得る。湿潤剤の例は、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのポリマー、例えば、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、又はこれらのコポリマー、例えばPLURONICS (登録商標) を含む。他の好適な湿潤剤は、界面活性剤又は乳化剤を含む。

10

【0102】

【0127】 機器は、機器の厚さ又は直径の至る所での湿潤性をさらに改善するために且つ細胞成長を促すために、ゲル、ヒドロゲル又はリビング (living) ヒドロゲルハイブリッド (living hydrogel hybrids) を含み得る。ヒドロゲルハイブリッドは、ゼラチン、シルクゲル、及びヒアルロン酸 (HA) ゲルのような生体適合性ヒドロゲル内に封入された、生細胞からなる。

【0103】

【0128】 機器は、成長因子、細胞分化因子、細胞動員 (cellular recruiting) 因子、細胞受容体、細胞結合因子、細胞シグナリング分子、例えばサイトカイン、並びに細胞移動、細胞分裂、細胞増殖及び細胞外マトリクス沈着を促す分子を含む、細胞の内方成長を刺激するように設計された活性作用物質を含み得る。そのような活性作用物質は、線維芽細胞成長因子 (FGF)、形質転換成長因子 (TGF)、血小板由来成長因子 (PDGF)、表皮成長因子 (EGF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、血管内皮細胞成長因子 (VEGF)、インスリン様成長因子 (IGF)、肝細胞成長因子 (HGF)、インターロイキン-1-B (IL-1 B)、インターロイキン-8 (IL-8)、及び神経成長因子 (NGF)、及びこれらの組み合わせを含む。

20

【0104】

【0129】 機器に組み入れられ得る他の生体活性作用物質は、抗菌薬、特に抗生物質、殺菌薬、腫瘍学的作用物質、抗瘢痕化 (anti-scarring) 作用物質、抗炎症剤、麻酔薬、小分子薬物、抗血管新生因子及び血管新生促進因子、免疫調節薬、並びに血液凝固剤を含む。生体活性作用物質は、例えばコラーゲン及び抗体といったタンパク質、ペプチド、例えばキトサンといった多糖類、アルギン酸、ヒアルロン酸及びそれらの誘導体、核酸分子、例えばステロイドといった小分子量化合物、例えばヒドロキシアパタイトといった無機材料、又は例えば多血小板血漿といった複合混合物とし得る。好適な抗菌薬は：バシトラシン、ビグアナイド、トリクロサン (triclosan)、ゲンタマイシン、ミノサイクリン、リファンピン、バンコマイシン、セファロsporin、銅、亜鉛、銀、及び金を含む。核酸分子は、DNA、RNA、siRNA、miRNA、アンチセンス又はアプタマーを含み得る。

30

【0105】

【0130】 さらに別の好ましい実施形態において、機器は、治療薬又は予防薬の放出制御のためのシステムを組み入れ得る。

40

【0106】

【0131】D. フィラメント

【0132】 機器はフィラメントを含み得る。フィラメントは、好ましくは、分解性熱可塑性ポリマー、さらに一層好ましくは、分解性熱可塑性ポリエステルから作製され得る。フィラメントは、好ましくは、上記のセクションII.Aでリストされた分解性材料から作製される。好ましい実施形態において、フィラメントは、P4HB又はそのコポリマーから作製される。別の好ましい実施形態において、フィラメントは、ポリ (ブチレンサクシネート) 又はそのコポリマーから作製される。フィラメントは、3D印刷、モノフィラメント繊維、マルチフィラメント繊維、又はこれらの組み合わせとし得る。フィラメントは、燃糸としても、無燃糸としても、又は実質的に平行ストランドとしてもよい。フィラメ

50

ントは、向きが揃えられていなくても、部分的に向きが揃えられていても、高度に向きが揃えられていても、又はこれらの組み合わせとしてもよい。好ましくは、フィラメントは向きが揃えられていない。フィラメントの直径は、 $0.05 \sim 0.8 \text{ mm}$ 、一層好ましくは $0.1 \sim 0.4 \text{ mm}$ 、さらに一層好ましくは $0.15 \sim 0.3 \text{ mm}$ に及び得る。フィラメントポリマーの重量平均分子量は、 $10 \text{ kDa} \sim 1,200 \text{ kDa}$ とし得るが、一層好ましくは $50 \text{ kDa} \sim 600 \text{ kDa}$ である。好ましくは、フィラメントの引張係数は、 $10 \sim 1,000 \text{ MPa}$ 、一層好ましくは $30 \sim 300 \text{ MPa}$ 、さらに一層好ましくは $30 \sim 60 \text{ MPa}$ である。フィラメントは、短期の分解プロファイル、長期の分解プロファイル、又はこれらの組み合わせを有し得る。一実施形態において、短期の分解プロファイルは $1 \sim 12$ 週間であり、且つ長期の分解プロファイルは、 12 週間 ~ 5 年、一層好ましくは 4 カ月 ~ 2 年である。機器のフィラメントは、生体内で異なる分解速度を有し得る。いくつかのフィラメントは迅速に分解し得るが、他のフィラメントはゆっくりと分解し得る。別の実施形態において、フィラメントは、添加剤又は生体活性作用物質を含む。好ましい実施形態において、フィラメントは、セラミック、一層好ましくは再吸収性バイオセラミックを含み、さらに一層好ましくは、フィラメントは β -TCPを含む。

【0107】

【00133】 フィラメントは、3D印刷、溶融押出、及び溶剤紡糸などの任意の好適な方法によって生産され得るが、3D印刷が好ましい。特に好ましい実施形態において、フィラメントは溶融押出堆積によって生産される。

【0108】

【00134】 複数の実施形態において、フィラメントは、P4HB若しくはそのコポリマーの溶融押出堆積、又はポリ(ブチレンサクシネート)又はそのコポリマーの溶融押出堆積によって生産される。一層好ましくは、フィラメントは、P4HBと β -TCPのブレンド、又はポリ(ブチレンサクシネート)又はそのコポリマーと β -TCPのブレンドの溶融押出堆積によって、生産される。

【0109】

【00135】 穿頭孔を埋めることができる機器は、上述のフィラメントから準備され得る。そのような機器は、ゆっくりと分解するフィラメント及び迅速に分解するフィラメント、異なる分子量の分解性フィラメント、向きが揃えられていない、部分的に向きが揃えられた、及び完全に向きが揃えられたフィラメント、異なる破断点伸度(elongation to break)値、引張強度、及び引張係数値のフィラメント、又はこれらの組み合わせから生産され得る。

【0110】

【00136】 E. 発泡体及び多孔質構成体

【00137】 機器は、発泡体又は他の多孔質構成体を含み得る。これらの構成体は、好ましくは、分解性熱可塑性ポリマー、さらに一層好ましくは、分解性熱可塑性ポリエステルから作製される。構成体は、好ましくは、上述のセクションII.Aでリストされた分解性材料から作製される。構成体は、任意の好適な方法、例えば溶融発泡体形成及び溶液発泡体形成、微粒子浸出(particulate leaching)及び相分離技術によって作製され得る。好ましい実施形態において、多孔質構成体は3D印刷によって作製される。好ましい実施形態において、構成体は、P4HB若しくはそのコポリマー又はポリ(ブチレンサクシネート)若しくはそのコポリマーから作製される。構成体は、任意選択的に、架橋され得る。好ましくは、構成体のポリマーの重量平均分子量は、 $10 \text{ kDa} \sim 1,200 \text{ kDa}$ であるが、一層好ましくは $50 \text{ kDa} \sim 600 \text{ kDa}$ である。構成体は、連続気泡構造を有しても、又は独立気泡構造を有してもよい。一実施形態において、構成体の連続気泡含有率は、少なくとも 10% 、好ましくは少なくとも 25% 、一層好ましくは少なくとも 50% である。気泡サイズは 5 mm までとし得る。構成体の密度は、好ましくは 1 g/cm^3 未満、一層好ましくは 0.75 g/cm^3 未満である。発泡体は、 $1 \sim 12$ 週間の短期の分解プロファイル、又は 12 週間 ~ 5 年、又は 12 週間 ~ 2 年の長期の分解プロファイルを有し得る。構成体は、添加剤又は生体活性作用物質を含み得る。好ましくは、構成体は

、さらに、セラミック、一層好ましくは再吸収性バイオセラミックを含む。さらに一層好ましくは、構成体は、P 4 H B 及び β -T C P を、又はポリ（ブチレンサクシネート）若しくはそのコポリマー及び β -T C P を含む。

【0111】

【00138】 穿頭孔を埋めるための機器は、上述の構成体から準備され得る。そのような機器は、連続又は独立気泡構造を備え、気泡サイズ及び密度が異なり、異なる分子量、及び異なる分解プロファイルを備える、発泡体及び多孔質構成体から生産され得る。

【0112】

【00139】 I I I . 穿頭孔を含む骨欠損部を再建するための機器の製造方法

【00140】 様々な方法が、骨欠損部を修復する、具体的には穿頭孔を再建するための医療機器を製造するために使用され得、及びいくつかの異なる例を本明細書で説明する。機器は、穿頭孔への入口点における頭蓋の外面での窪みの形成を減少させるか又はなくす。機器は、好ましくは、穿頭孔への入口点において、軟組織の代わりに硬組織によって置換され、それにより、穿頭孔部位において容易に知覚されることを減らすか又はなくす。複数の実施形態において、機器は、穿頭孔入口点において、頭蓋の外面に対して1 mm超の窪みを頭蓋に形成せずに、穿頭孔を修復する。窪みを防ぐことは、外見上の結果を改善する点、並びに梳いたり及び理髪したりすることに対するハンディキャップを防止する点で、重要である。

【0113】

【00141】 機器は、穿頭孔を塞ぐために穿頭孔に移植される。機器は、穿頭孔の真下にある組織、及び脳の、感染又は起こり得る外傷を防ぐ。機器は、頭蓋での窪みの形成を最小限にするか又は窪みの形成をなくす。機器は、外見上の結果を改善し、且つ梳いたり及び理髪したりすることを含む、機能上のハンディキャップを減らすか又はなくす。機器は、組織の内方成長を可能にする。機器は、組織の内方成長を可能にするための足場構造を提供し得る。機器は、好ましくは部分的に又は完全に再吸収性であるが、複数の実施形態においては、永久的な構成要素を含んでもよく、これは、同じ穿頭孔を使用する2度目の脳神経外科的処置を容易にするために、除去され得る。機器は、好ましくは5年未満、一層好ましくは2年未満、さらに一層好ましくは1年未満で分解する。機器は、好ましくは、再吸収性ポリマーを含む。機器は、好ましくは、移植後に完全に再吸収されて、自家骨、好ましくは頭蓋冠骨に置換される。機器の再吸収は、C T 及び磁気共鳴画像法などの撮像技術へのどんな干渉も防止する。機器は、穿頭孔への入口点において硬組織を生み出し、これは、容易に知覚されない。機器は、頭蓋への早期の及び安定した統合を可能にし、及び時間が経つと、再吸収されて新しい硬組織に置換されるため、置換される。

【0114】

【00142】 機器は、三次元形状を有し、及びユニタリーとし得るか、又は2つ以上の構成要素を含み得る。例えば、機器は、ステムがキャップに接続された状態のユニタリーとし得る。又は、機器は、2つの構成要素、例えばシリンダー状の中空コア及びピンを含み得、ピンは、中空コアに挿入され得る。シリンダー状の中空コア及びピンは、双方共、再吸収性材料から作製され得る。或いは、ピンは、永久的な材料から作製され得るため、このピンは、外科医が患者の頭蓋に別の穿頭孔をドリルで開ける必要がないように、その後を受ける処置のために除去され得る。

【0115】

【00143】 機器は、好ましくは、穿頭孔に挿入され且つ固定され得るような寸法にされている。好ましくは、機器の直径は、穿頭孔の直径とサイズが同様である。複数の実施形態において、機器のステム又はシリンダー状の孔のコアの外径と、穿頭孔の直径との差は、 ± 2 mm、一層好ましくは ± 1 mmである。機器は、好ましくは、移植後、穿頭孔に機器がタイトフィットするような寸法にされている。複数の実施形態において、機器は、例えば、フィブリン接着剤によって適所に接着され得る。機器は、好ましくは、機器が頭蓋の内面と髄膜との間の空間内に突出するのを防止する形状を有する。機器は、好ましくは、髄膜にごく接近して穿頭孔から出現するのを防止するフランジを有する。

10

20

30

40

50

【0116】

【00144】特に好ましい実施形態において、機器は、ポリ-4-ヒドロキシブチレート若しくはそのコポリマー、又はポリ（ブチレンサクシネート）若しくはそのコポリマーを含み、さらに一層好ましくは多孔質構成体の形である。

【0117】

【00145】機器は、セクションII.Bでリストした添加剤、及びセクションII.Cでリストした生体活性作用物質を含み得る。機器は、以下のうちの1種以上でコーティングされ得る：生体活性作用物質、抗生物質、及び抗菌剤。

【0118】

【00146】製造された機器は、好ましくは、20エンドトキシン活性単位未満の内毒素含量を有し、患者の体内への移植に好適にする。製造された機器は、好ましくは無菌である。複数の実施形態において、機器は、ガンマ線照射、電子線照射によって、又はエチレンオキサイドガス、好ましくは冷エチレンオキサイドガスを用いて、滅菌される。

10

【0119】

【00147】A. 穿頭孔の再建用の機器の例

【00148】1つの好ましい実施形態において、機器は、フランジセクションを備えるキャップ構成要素に接続されたステム構成要素を使用して穿頭孔を修復するように設計されている。ステム構成要素（240）、キャップ構成要素（220）及びフランジ（230）を備える機器（200）を示す図が、図2A、図2B及び図2Cに示されている。機器は、穿頭孔内に配置するのに好適なステム構成要素（240）、及び穿頭孔への入口点に配置するのに好適なキャップ構成要素（220）を含み得る。フランジ（230）は、機器が穿頭孔内に挿入されるときに頭蓋の外面に当接し、且つ機器が穿頭孔内に押し込まれ過ぎるのを防止するようなサイズにされている。特に、フランジは、機器のステムが、頭蓋内面と髄膜との間の空間内へと延在するのを防止する。

20

【0120】

【00149】図2A～2Cに示す機器（200）は、ひとたび穿頭孔に挿入されたら機器を適所に固定するように設計されているフィラメント要素（210）を有する。フィラメント要素は、穿頭孔への機器の挿入中に曲がるが、その後頭蓋の海綿骨へ入り込んで機器を適所に保持するように、可撓性であるように設計されている。複数の実施形態において、フィラメント要素（240）は、ブラシ様又は剛毛様の形状及び剛性を有する。

30

【0121】

【00150】フィラメント要素の向き及び配置構成は様々とし得る。複数の実施形態において、及び図2Aに示すように、剛毛のアレイは、ステム軸（A_S）から横方向（約90度）に延在する。

【0122】

【00151】他の実施形態において、剛毛のアレイは、ステム軸から角度をなして延在する。ステム軸からの剛毛の角度は、0～90度、又は30～60度、及びいくつかの実施形態において、40～50度に及び得る。ステム軸から鋭角に剛毛を配置することは、ステムの挿入を邪魔せず、対照的に、穿頭孔からのステムの引き戻しを禁じる。特に、ステムが穿頭孔から引き戻されるとき、剛毛は、骨の部分（bone mass）にさらに引っ掛かるように、偏よらされる。ある実施形態において、機器（200）は、セルフロックングである。

40

【0123】

【00152】複数の実施形態において、キャップ構成要素（220）は凸形状を有する。凸形状は、穿頭孔への入口点における窪みの形成を最小限にするように設計されている。ステム（240）の直径は、穿頭孔に嵌るようなサイズにされている。好ましくは、ステムの直径は、穿頭孔の直径の±2mm、一層好ましくは±1mm以内である。フランジ（230）の直径は、穿頭孔の直径よりも大きい。

【0124】

【00153】フィラメント要素（240）は、好ましくは、機器のステム（240）の長

50

さの半分未満の長さを有する。要素の長さ (L_E) は、ステム (240) の外周からフィラメント要素 (210) の最も外側の先端まで測定される。複数の実施形態において、要素の長さ (L_E) は、0.1~5 mm、一層好ましくは1~2 mmである。複数の実施形態において、要素の直径は0.15~0.8 mmである。複数の実施形態において、機器は中実であるが、さらに好ましい実施形態において、機器 (200) は多孔質であり、さらに一層好ましくは、再吸収性ポリマーを含み、これは、時間が経つと、内方成長した (in-grown) 硬組織に置換される。複数の実施形態において、機器 (200) はフィラメントを含む。フィラメントは、好ましくは3D印刷される。フィラメント要素を含む機器全体が3D印刷され得る。

【0125】

[00154] 別の好ましい実施形態において、機器は、シリンダー状の中空コア構成要素と、中空コアに挿入される別個のピンとを使用して、穿頭孔を修復するように設計されている。ピン (810) がシリンダー状の中空コア構成要素 (820) に挿入されている機器 (800) を示す図が、図8Aに示されている。シリンダー状の中空コア構成要素 (820) は、好ましくは、フランジ (830) を含む。機器は、シリンダー状の中空コア構成要素のフランジが、穿頭孔を取り囲む頭蓋の外面に押圧されるまで、シリンダー状の中空コア構成要素を穿頭孔に押し込むことによって、穿頭孔に移植される。その後、図8Bに示すピン (810) が、機器 (800) を穿頭孔内に留めて、穿頭孔を塞ぐために、図8Bに示すシリンダー状の中空コア構成要素 (820) に押し込まれる。ピン (810) は、シリンダー状の中空コアに挿入されるときにコアに圧力を加え、且つ強制的にコア (820) を穿頭孔の内側としっかりと接触させるようにするように設計されたりベット押しピン (図8C参照) とし得る。ピン (810) は、その直径の少なくとも一部がシリンダー状の中空コアの直径よりも大きくなるように、設計され得る。ピン (810) はまた、ピンがシリンダー状の中空コア内に挿入されるにつれてその直径が大きくなるように設計され得る。ある実施形態において、シリンダー状の中空コアは、図8Bに示すピンストップ (840) を有し、これは、ピンがコアを通して完全に前進するのを防止する。ピンストップ (840) は、図8Bに示すタイプのリベット押しピン (810) と併せて使用され得、これは、シリンダー状の中空コア (820) 内で押圧され、組み立てられた機器 (800) 内に示すように適所にラッチし、及びシリンダー状の中空コアに横方向力を加えて、機器を穿頭孔内の適所に固定するように設計されている。ある実施形態において、ピン (810) の頭部は凸形状を有し得る。凸形状は、穿頭孔への入口点での窪みの形成を減少させるように設計されている。

【0126】

[00155] 機器の寸法は、いずれかの添付の特許請求項によって限定される場合を除き、様々とし得る。図8Cを参照して説明すると、本発明の複数の実施形態において、シリンダー状の中空コア (820) の外径 (D_{EXT}) は、6~25 mm±2 mm又は8~15 mm±1 mmに及び得る；フランジ直径 (D_F) は、好ましくは、シリンダー状の中空コアの外径の外周を少なくとも2 mm越えて延在する；フランジ厚さ (T_F) は、好ましくは5 mm未満である；シリンダー状の中空コアの長さ (L_{CORE}) は、好ましくは11 mm未満である；及びフランジを除いたシリンダー状の中空コアの壁の厚さ (T_W) は、約3 mmとし得る。

【0127】

[00156] さらに好ましい実施形態において、シリンダー状の中空コア構成要素は、穿頭孔を修復し且つ塞ぐために、ねじ付きピンと一緒に使用され得る。ねじ付きピン (910) がシリンダー状の中空コア構成要素 (920) 内に部分的に挿入されている機器 (900) を示す図が、図9A及び図9Bに示されている。シリンダー状の中空コア構成要素 (920) は、図9Dに示すようなフランジ (930) を含み、これは、穿頭孔内で機器を正しく位置決めし、且つ機器が頭蓋内面と髄膜との間の空間内へと突出するのを防止する。ひとたびシリンダー状の中空コア構成要素が、フランジ (930) が頭蓋外面に当接する状態で穿頭孔内へ挿入されたら、ねじ付きピン (910) がシリンダー状の中空コア

にねじ込まれる。シリンダー状の中空コア（９２０）にねじ込まれるねじ付きピン（９１０）を示す機器の断面（断面Ａ－Ａ）が、図９Ｃに示されている。ねじ付きピン（９１０）は、図９Ｄに示すように、その頭部（９４０）に六角形のソケット（９６０）を有して、ピンを回転可能にする。フランジの裏面は、好ましくは、図９Ｅに示すようにテクスチャー加工（９５０）されており、シリンダー状の中空コアの回転を防止する。テクスチャー加工された面が、頭蓋外面に当接し、且つシリンダー状の孔のコア（９２０）の回転を防止する。好ましくは、ねじ付きピン（９１０）は、テーパが付けられているため、ひとたびシリンダー状の中空コア（９２０）内で締め付けられると、シリンダー状の中空コアに圧力を加えて、コアが穿頭孔の側壁に固定されるようにする。ある実施形態において、ピンの頭部（９４０）は凸形状を有してもよい。凸形状は、穿頭孔への入口点での窪みの形成を減少させるように設計されている。

10

【０１２８】

【００１５７】 複数の実施形態において、ピン（８１０）及び（９１０）は、その後に受ける処置のために除去可能であるように設計されている。除去可能なピンは、外科医が、頭蓋に新しい穿頭孔をドリルで開ける必要なく、穿頭孔に後でアクセスできるようにする。除去可能なピン（８１０）及び（９１０）は、セクションⅡ．Ａでリストしたものを含め、永久ポリマー、セラミック及び金属を含む、永久的な材料から形成され得る。

【０１２９】

【００１５８】Ｂ．穿頭孔を再建するための機器の寸法

【００１５９】 穿頭孔は、一般に、直径６～２５ｍｍ、たいてい８～１９ｍｍで、ドリルで開けられるが、より小さい及び大きい孔が頭蓋に作られ得る。本明細書で開示された機器は、ステム構成要素の直径（例えば（２４０）の外径）又はシリンダー状の中空コア外径（例えば（８２０）及び（９２０）の外径）が穿頭孔の直径の±２ｍｍ、又は一層好ましくは±１ｍｍ以内で、設計される。この設計は、穿頭孔内での機器のタイトフィットを可能にする。ある実施形態において、機器（２００）のステムの直径又は機器のシリンダー状の中空コアの外径、例えば（８２０）又は（９２０）は、６～２５ｍｍ±２ｍｍ、一層好ましくは８～１９ｍｍ±１ｍｍである。

20

【０１３０】

【００１６０】 穿頭孔に機器を固定するために、シリンダー状の中空コアに挿入されるピン（９１０）の直径は、好ましくは、シリンダー状の中空コア（９２０）の内径よりも０．５～２ｍｍ、一層好ましくは０．５～１ｍｍ大きい。例えば、シリンダー状の中空コア（９２０）の内径が６ｍｍである場合、ピン（９１０）の直径は、好ましくは、６．５ｍｍ又は７ｍｍである。より大きな直径のピンは、シリンダー状の中空コアを頭蓋の海綿骨に押圧し、且つ移植部位において機器を固定する。ある実施形態において、ピン（９１０）の所望の直径は d_{pin} であり、及び d_{pin} は、式：

30

$$【00161】 \quad d_{pin} + 2 \times d_{thickness} = d_{hole} + 0.5 \sim 2 \text{ mm}$$

【００１６２】（式中、穿頭孔の直径は d_{hole} であり、及びシリンダー状の中空コア（９２０）の壁の厚さは $d_{thickness}$ である）

を使用して計算され得る

【０１３１】

40

【００１６３】 リベット押しピン（８１０）はシリンダー状の中空コア内へ挿入できる第１の外径と、穿頭孔に機器（８００）を固定する第２の拡張外径とを有するように、設計されている。好ましくは、第２の拡張外径は、シリンダー状の中空コア（８２０）の内径よりも０．５～２ｍｍ、一層好ましくは０．５～１ｍｍ大きい。シリンダー状の中空コア（８２０）内でのリベット押しピン（８１０）の拡張によって、コアを頭蓋の海綿骨に押し付け（押圧し）て、移植部位において機器（８００）を固定する。

【０１３２】

【００１６４】 複数の実施形態において、ピンの挿入によって中空コアを拡大させ、医療機器と骨孔との間に締め込みを引き起こし、孔内に医療機器をしっかりと固定する。

【０１３３】

50

[00165] 機器のフランジ（例えば（230）、（830）又は（930））のサイズは、機器が穿頭孔を通して、頭蓋内面と髄膜との間の空間内へ入るのを防止するのに十分である必要がある。好ましくは、フランジは、頭蓋の外面で穿頭孔の外周を、少なくとも2mm、一層好ましくは少なくとも3mmであるが、20mm未満、一層好ましくは10mm未満、越えて延在する。例えば、ステム構成要素（例えば240）又はシリンダー状の中空コア構成要素（例えば820若しくは920）の外径は14mmであり、フランジの直径は、好ましくは少なくとも18mm、一層好ましくは少なくとも20mmである。フランジの好ましい直径は、10mm～29mmであるが、穿頭孔のサイズ、及びフランジと頭蓋の所望の重なり量の量に依存して、より小さく又はより大きくできる。好ましくは、フランジの直径は12mm～19mmである。

10

[0134]

[00166] 頭蓋の平均的な厚さは、男性では6.5mmであり、及び女性では7.1mmである。本明細書で開示された機器は、穿頭孔が機器で少なくとも部分的に埋められており、及び機器によって完全に埋められ得るように、設計されている。しかしながら、機器は、機器（例えば200）のステム構成要素（例えば、240）、又は機器のシリンダー状の中空コア構成要素（例えば820及び920）が、頭蓋の厚さ以下となるように、設計されている。これにより、組織を損傷させる可能性があり得る頭蓋内面（160）と髄膜（180）との間の空間内に、機器が突出するのを防止する。ある実施形態において、機器（例えば200）のステム、又は機器のシリンダー状の中空コア構成要素（例えば820又は920）の長さは、6mm未満、一層好ましくは5mm未満、一層好ましくは4mm未満である。

20

[0135]

[00167] 頭蓋の外側面（150）で頭蓋から突出する機器のプロファイルは、穿頭孔への機器の挿入後は、比較的小さいことが好ましい。好ましくは、キャップ構成要素（220）は、例えば、5mm超、一層好ましくは3mm超、さらに一層好ましくは1mm超、頭蓋の表面の上方に突出するべきではない。同様に、ピン構成要素及びシリンダー状の中空コア構成要素、例えば（800）及び（900）を含む機器のプロファイルは、穿頭孔内への機器の移植後、5mm超、一層好ましくは3mm超、さらに一層好ましくは1mm超、頭蓋の表面の上方に突出するべきではない。複数の実施形態において、キャップ構成要素（220）、並びにピン構成要素（810）及び（910）の頭部は、凸形状を有することが好ましい。ある実施形態において、長手方向に測定される、穿頭孔に挿入される機器の長さは、2～7mm、一層好ましくは3～5mmであり、及び長手方向に測定される、穿頭孔に挿入されない機器の長さは、0.5～5mm、一層好ましくは1～2mmである。

30

[0136]

[00168] C. 機器の多孔度

[00169] 図2～9に示すものを含む、穿頭孔を塞ぐための機器は、好ましくは多孔質であるか、又は移植後に多孔質になる。機器は、マクロ多孔質とし得る。好ましくは、機器の多孔度は50～70%である。複数の実施形態において、機器は、3D印刷され、及び0.4～0.7の充填密度を有する。複数の実施形態において、機器は、P4HB又はPBS、又はそれらのコポリマーを含み、及び0.2～0.6g/cm³の密度を有する。ある実施形態において、機器は、0.01mm～2mm、一層好ましくは0.05mm～1mm、さらに一層好ましくは0.075mm～0.5mmの平均的な細孔サイズの直径、細孔サイズ寸法、又はフィラメント間の距離を有する。機器の細孔サイズは、機器の異なる領域において異なり得る。穿頭孔内に位置する機器の領域は、穿頭孔への入口点に位置する機器の領域よりも大きい細孔又は細孔寸法を有し得る。頭蓋の外面に当接するように設計されている、ステム構成要素（240）と、フランジ（230）を備えるキャップ構成要素（220）とを含む、穿頭孔に挿入するための機器（200）は、ステム構成要素（240）において、キャップ構成要素（220）又はフランジ構成要素（230）におけるよりも大きい細孔又は大きい細孔寸法を有し得る。例えば、平均細孔寸法は、ス

40

50

テム構成要素（２４０）において０．０５～２mm、及びキャップ構成要素（２２０）又はフランジ構成要素（２３０）において０．０１～０．５mmとし得、ステム構成要素における平均細孔寸法は、フランジ構成要素における平均細孔寸法よりも大きい。

【０１３７】

[00170] 図８及び図９に示すものなどの、シリンダー状の中空コアとピンとを含む機器は、多孔質とし得る。ピン構成要素（８１０）又は（９１０）とシリンダー状の中空コア構成要素（８２０）又は（９２０）とを含む、穿頭孔内に挿入するための機器（８００）又は（９００）はまた、穿頭孔内に位置するステム領域において、フランジ領域（８３０）及び（９３０）におけるよりも大きい平均細孔寸法又は大きい平均細孔サイズを有し得る。この機器設計のシリンダー状の中空コア、例えば（８２０）及び（９２０）は、多孔質とし得、及び０．０５～２mm、一層好ましくは０．０７５～１mmの平均細孔サイズ寸法を有し得る。この機器設計のピン、例えば（８１０）及び（９１０）は、中実としてもよいが、０．０７５mm～１mmの平均細孔サイズ寸法を有する多孔質ともし得る。シリンダー状の中空コアのフランジ領域、例えば（８３０）及び（９３０）の細孔サイズは、多孔質とし得、及び０．０１～１mm又は０．０２５～０．５mmの平均細孔サイズ寸法を有し得る。

【０１３８】

[00171] D．セラミックを含む機器

[00172] 機器は、０．１wt．％～８０wt．％、一層好ましくは５wt．％～６０wt．％、さらに一層好ましくは１０wt．％～４０wt．％の量のセラミックを含み得る。好ましくは、セラミックは、再吸収性ポリマー、一層好ましくはP4HB若しくはそのコポリマー、又はポリ（ブチレンサクシネート）若しくはそのコポリマーと、ブレンドされる。機器中のセラミックの量は、機器の異なる箇所又は領域において異なってもよい。例えば、フランジ構成要素、例えば（２３０）、（８３０）又は（９３０）を含む機器は、フランジ構成要素において、穿頭孔に挿入されている機器の領域におけるよりも高いwt．％のセラミックを有し得る。それゆえ、フランジ構成要素（２３０）は、ステム構成要素（２４０）よりも高いwt．％のセラミックを有し得、並びにフランジ構成要素（８３０）及び（９３０）は、穿頭孔に挿入されるシリンダー状の中空コア（８２０）又は（９２０）のセクションよりも高いwt．％のセラミックを有し得る。複数の実施形態において、穿頭孔に挿入される機器の領域に存在するセラミックの量は、０．５～５０wt．％である。複数の実施形態において、移植された機器のセラミックの量は、穿頭孔への入口点において、穿頭孔内に位置し且つ板間層によって取り囲まれる機器の部分に存在するセラミックの量よりも多い。穿頭孔への入口点の近くでの、移植された機器中のセラミックの量の増加は、押し下げられることができない、入口点における硬組織の形成を促す。穿頭孔入口点の近くにおいてセラミックを高い割合で含有する機器の配置は、この近接部分での軟組織の形成を防止し、且つ頭蓋において容易に知覚される組織及び窪みの形成を防止するのを助ける。板間層によって取り囲まれている移植された機器における、低い割合のセラミックは、わずかに軟らかく且つより多孔質の海綿骨構造を生み出すのを助ける。

【０１３９】

[00173] E．穿頭孔の再建のための機器の製作

[00174] 一実施形態において、機器は、３Ｄ印刷によって準備される。機器を３Ｄ印刷するための好適な方法は、溶解フィラメント製作（fused filament fabrication）、溶解ペレット堆積（fused pellet deposition）、溶融押出堆積、選択的レーザ溶融、凝固浴を使用するスラリー及び溶液の印刷、並びに結合溶液及び粉末顆粒を使用する印刷を含む。好ましくは、機器は、溶融押出堆積によって準備される。図３～７に示す機器は、溶融押出堆積によって製造された。

【０１４０】

[00175] 典型的な処置では、機器は、再吸収性ポリマー、及び好ましくはセラミックと再吸収性ポリマーのブレンドの溶融押出堆積によって、準備される。機器は、以下の処

置を使用して、例えば、P 4 H Bとセラミック、好ましくは β -T C Pのブレンドから形成され得る。P 4 H B（例えばMw 1 0 0～6 0 0 k D a）のペレットは、 β -T C Pとブレンドされ、及び3 D印刷の前に配合（compounded）される。好ましくは、機器中の β -T C Pの量は、0.5～8 0 w t. %、一層好ましくは5～5 0 w t. %である。P 4 H B及び β -T C Pを含むペレットは、例えば、Arburg Freeformer 3 Dプリンタを使用して、並びに表 1 に示す印刷パラメータ、及び穿頭孔インプラントのための3 D C A M（Computer Aided Design Model）を使用して、穿頭孔修復機器（例えば図 2 A～C に示すような）を形成するために、3 D印刷され得る。印刷される3 Dフィラメントの平均直径は、多孔度又は充填密度（すなわち、3 D印刷された機器の輪郭間の1 mm当たりの3 D印刷されたフィラメントの数）を含む所望の機器の性質に基づいて、選択される。好ましくは、平均フィラメント直径は、5 0～8 0 0 μ m、一層好ましくは1 0 0～6 0 0 μ m、さらに一層好ましくは1 5 0～5 5 0 μ mである。

【0141】

【00176】印刷パターンはまた、所望の機器の性質に基づいて、選択される。例えば、これらフィラメントは、互いに0、6 0、及び1 2 0度の角度で印刷された層とし得、これら層が、三角形の開放細孔構造を形成する。又は、これらフィラメントは、互いに他の角度で配置され得、例えば、四角形、四辺形、平行四辺形、及び多角形であるか否かに関わらず他の形状を含め、他の幾何学的な開放細孔構造を生じる。機器の3 D印刷は、機器の形状の精密制御を可能にするため、非常に望ましい。一実施形態において、3 D印刷された機器は、機器（2 0 0）に示される形状で印刷され、ここでは、機器は、直径が小さい丸いステム（2 4 0）に接続された丸いキャップ（2 2 0）を有して、フランジ（2 3 0）を生み出している。機器（2 0 0）はまた、ステムの外周から突出するフィラメント要素（2 1 0）を有する。キャップ、ステム及びフランジの寸法は、埋められる必要がある穿頭孔の寸法に従って選択される。フランジは、穿頭孔の縁を少なくとも2 mm越えて延在するように印刷されて、印刷されたフランジの直径が穿頭孔の直径よりも少なくとも4 mm大きくなるようにする。ステム（2 4 0）は、長手方向（A_s）におけるその長さが穿頭孔の厚さを下回るように、印刷される。一般に、長さが2～7 mmのステム（2 4 0）が、印刷される。

【0142】

【00177】キャップ（2 2 0）は、好ましくは、長手方向における（ステムの方向における）その厚さが1 mm～5 mmとなるように、印刷される。フィラメント要素は、好ましくは、ステムの外周から外側へ0.1～5 mm、一層好ましくは1～2 mm延在するように印刷される。フィラメント要素は、好ましくは、直径0.15～0.8 mmで印刷される。キャップは、好ましくは、凸形状を有する。フィラメントのサイズ及び印刷パターンは、機器の所望の多孔度を選択するために、調整される（tailored）。機器は、機器の多孔度又は充填密度が機器の至る所で同じとしても、又は機器の異なる領域において異なってもよいように、印刷され得る。例えば、機器のキャップ（2 2 0）は、機器のステム（2 4 0）とは異なる充填密度で印刷され得る。

【0143】

【00178】図 3～7 は、異なる充填密度で3 D印刷された、穿頭孔を埋めるための機器を示す。図 3 に示す機器の充填密度は、例えば、7 0 %である。図 4 に示す機器の充填密度は、6 5 %である。図 5 に示す機器の充填密度は、5 5 %である。図 6 に示す機器の充填密度は、4 5 %であり、及び図 7 に示す機器の充填密度は、4 0 %である。図 3～7 から明らかであるように、機器の多孔度は、充填密度が低くなるにつれて、高くなる。充填密度はまた、多孔度を零にする（eliminate）ために、又は多孔度を低くした機器を作製するために、高くされてもよい。実施例 8 に説明されるように、本明細書では、充填密度は、例えば、多孔質ステム（2 4 0）に接続される中実キャップ（2 2 0）を作製するために、又は例えばキャップ（2 2 0）及びステム（2 4 0）の双方において多孔度であるが、キャップ（2 2 0）及びステム（2 4 0）において異なるレベルの多孔度である機器を作製するために、機器の製造中に変わり得る。機器は、0.5～8 0 %の多孔度である

が、一層好ましくは30～75%の多孔度で、3D印刷され得る。機器は、ステム(240)及びキャップ(220)内の細孔のサイズ又はフィラメント間の距離が異なるように、印刷され得る。例えば、機器は、ステム内のフィラメント間の距離が、ステムの長手方向において0.05～2mm、一層好ましくは0.075～1mm、さらに一層好ましくは0.1～0.6mmとなり、及びステムの横断方向において0.05～1mm、一層好ましくは0.075～0.5mm、さらに一層好ましくは0.1～0.25mmとなるように、印刷され得る。また、機器は、キャップ内のフィラメント間の距離が、キャップの長手方向においては0.01～0.5mm、一層好ましくは0.025～0.2mm、さらに一層好ましくは0.025～0.1mmとなり、及び横断方向において0.01～0.2mm、一層好ましくは0.01～0.1mm、さらに一層好ましくは0.01～0.05mmとなるように、印刷され得る。

10

【0144】

[00179] 図3を参照して説明すると、機器は、好ましくは、フィラメント間の距離(DAVE)が少なくとも50 μ m、一層好ましくは少なくとも100 μ m、さらに一層好ましくは少なくとも200 μ mとなるが、1mm未満となるように、印刷される。

【0145】

[00180] 複数の実施形態において、フィラメントは、別々の又は個々の層(例えば、一度に一層ずつ、重なり合った、すなわち、積み重ねられた)に塗布される(applied)。単一の層内では、各フィラメントは、同じ向き又は方向を有し得る。例えば、図3に示すように、各層内のフィラメントは、ステム軸を横切る同じ方向に延在し、及び全体的に互いに平行である。さらに、フィラメント310間の距離は等しい。しかしながら、他の実施形態において(図示せず)、単一の層内のフィラメント間の距離は、変えられる。

20

【0146】

[00181] 本明細書で説明するように、複数の実施形態において、フィラメントの層が、機器を形成するために、塗布される、印刷される、又は積み重ねられる(順に重ねて)。フィラメントが第2の方向又は角度の向きにされた第2の層のフィラメントが、フィラメントが第1の方向又は角度の向きにされた第1の層のフィラメントの上に塗布される。異なる向きを有するフィラメントの層を塗布することによって、例えば、図2B、図2Cに示すように、機器の上又は底から見るときに、十字、三角形、又は他の多角形様の開放細孔構造を生み出す。

30

【0147】

[00182] 機器はまた、ステム(240)内に位置するフィラメント中のセラミック(例えば β -TCP)のwt.%が、キャップ(220)内に位置するフィラメント中のセラミックのwt.%と異なるように、印刷され得る。例えば、機器は、ステム(240)中のフィラメントが、0.5～50wt.%、一層好ましくは5～40wt.%、さらに一層好ましくは10～35wt.%のセラミックを有し、及びキャップ(220)中のフィラメントが、0.5～80wt.%、一層好ましくは5～50wt.%のセラミックを有するように、印刷され得、ここで、キャップ内のフィラメント中のセラミックの量は、ステム内のフィラメントよりも高い。

【0148】

40

【表 1】

表1

骨欠損部を再建するための P4HB 機器の溶融押出堆積印刷用のパラメータ	
印刷ヘッド温度(℃)	185
バレルゾーン 2(℃)	135
バレルゾーン 1(℃)	100
構築チャンバ温度(℃)	10 – 15℃.
スクリー速度(m/分)	4
背圧(MPa)	50
回復行程(Recovery stroke)(mm)	6
デコ速度(Deco speed)(mm/秒)	2
デコ行程(Deco stroke)(mm)	4
Nr 吐出(%):	55-75
充填密度(%)	30-100
ドロップ比	1.27-1.30

10

20

【0149】

【00183】 表 1 に示すパラメータは、P 4 H B、又は P 4 H B とセラミック、例えば β -TCP とのブレンドを使用して、機器を 3 D 印刷するために使用され得る。表 2 に示すパラメータは、ポリ（ブチレンサクシネート）若しくはそのコポリマー、又はポリ（ブチレンサクシネート）若しくはそのコポリマーとセラミック、例えば β -TCP とのブレンドを使用して、機器を 3 D 印刷するために使用され得る。

【0150】

【表 2】

表2

骨欠損部を再建するための PBS 機器の溶融押出堆積印刷用のパラメータ	
印刷ヘッド温度(℃)	190-200
バレルゾーン 2(℃)	150
バレルゾーン 1(℃)	110
構築チャンバ温度(℃)	50
スクリー速度(m/分)	4
背圧(MPa)	50
回復行程(mm)	6
デコ速度(mm/秒)	2
デコ行程(mm)	4
Nr 吐出(%):	60-75
充填密度(%)	30-100
ドロップ比	1.27-1.30

30

40

【0151】

【00184】 様々な開放細孔構造を備える、骨欠損部を修復するための 3 D 印刷された機器の例は、図 10 A 及び図 10 B に示されている。図 10 A に示す機器は、 β -TCP を 20% (w/w) 含有する P 4 H B で印刷されたものであり、互いに 90 度の角度の向き

50

にされたフィラメントの隣接する層を有し、及び $250\text{ }\mu\text{m}$ の平均細孔直径サイズを有する。図10Bに示す機器は、P4HBで印刷されたものであり、互いに60度の角度の向きにされた繊維の隣接する層を有し、及び $760\text{ }\mu\text{m}$ の平均細孔直径サイズを有する。図面は、フランジを備えるキャップにシリンダー状ステムが接続されている機器の底部等角図を示しており、ここで、ステム及びキャップは、開放細孔構造を有する。

【0152】

[00185] 図10A及び図10Bに示す例では、印刷又はフィラメントの向きの角度は、それぞれ90度及び60度である。しかしながら、これらの角度は、異なる形状の開放細孔構造を形成するために、変えられ得る。個々の層は、例えば、45～90度に及ぶ様々な角度で印刷され得る。

【0153】

[00186] 異なる向きの角度又は印刷角度を有する層の数も、様々とし得る。複数の実施形態において、2～3の異なるタイプの層の向きが用いられる。しかしながら、他の実施形態において、3～5、又はそれを上回る異なるタイプ、又は印刷角度、又は層の向きが提供される。

【0154】

[00187] 本明細書で説明する、積み重ねられた層配置構成から生じる細孔の形状の例も、様々とし得、且つ限定されるものではないが：三角形、四角形、台形、平行四辺形、ダイヤモンド、偏菱形、五角形、又は別の多角形を含み得る。好ましい実施形態において、骨欠損部を修復するための機器は、三角形の開放細孔構造を有し、且つP4HB若しくはそのコポリマー、又はポリ（ブチレンサクシネート）若しくはそのコポリマーから作製される。

【0155】

[00188] 例示的な三角形の細孔構造の拡大部分が、図11に示されている。三角形の開放細孔構造（1052）は、一般的に、フィラメント（例えば、 l_1 、 l_2 、 l_3 ）が交差するように、フィラメントの層を積み重ねることによって、規定される。図11において、1つ又は複数のフィラメント l_1 に対応する、水平線から0度に配置されたフィラメントを有する第1の層；フィラメント l_3 に対応する、水平線から60度に配置されたフィラメントを有する第2のタイプの層、及びフィラメント l_2 に対応する、水平線から120度に配置されたフィラメントを有する第3のタイプの層を含む、3タイプの層がある。集合的に、異なる角度の向きにされたフィラメントを有する層の配置構成は、図11に示す三角形の開放細孔構造を生み出し、組織の内方成長を促す働きをする。

【0156】

[00189] 複数の実施形態において、機器の弾性係数は、 $0.5\text{ MPa} \sim 20\text{ GPa}$ である。シリンダー状ステムは、骨欠損部に挿入されるようなサイズにされており、フランジの直径は、シリンダー状ステムの直径よりも大きい。

【0157】

[00190] 図12は、開放細孔構造（例えば、図2～7、図10A及び図10B、図11に示すもののような）を備える、医療機器のシリンダー状ステム（1040）の3D印刷された構造の側面図を示すが、ここで、横方向多孔度（lateral porosity）（L）が、フィラメント向き又は印刷角度を変更する前に、各フィラメント層の印刷を一回繰り返す（例えば、 l_1 、 l_1 ）ことによって、拡大されている。同じ向きでのフィラメントの層の繰り返しによって、高さが2倍であり（例えば、有効な第1の層は l_1 及び l_1 を含む）、且つ機器の横方向多孔度（L）を拡大する、「有効層」を生み出す。

【0158】

[00191] 複数の実施形態において、横方向多孔度（L）は、垂直方向多孔度（V）とは異なる。横方向多孔度は、垂直方向多孔度（V）よりも小さい又は大きい。複数の実施形態において、横方向多孔度は、繰り返されるフィラメントの層の数を増減させることによって、垂直方向多孔度に対して調整される。

【0159】

10

20

30

40

50

[00192] 印刷角度を変更する前に層を繰り返し印刷することはまた、機器の強度を高めるために使用され得る。図12に示す例では、2つのフィラメント層は、0度の角度で印刷され、その後、印刷角度が変更されて、2つのフィラメント層が60度の角度で印刷され、その後、2つのフィラメント層が、例えば120度の角度などの別の角度で印刷される。その後、そのプロセスは、所望の寸法まで多孔質構造を構築するために、繰り返される。さらに大きい細孔サイズを生み出すために、複数の層（例えば、3、4、5、6、7、8、9、10又はそれを上回る層層）が、印刷角度が変更される前に、同じ角度で印刷され得る（すなわち、繰り返される）。本発明によれば、これらの角度は、印刷角度が変更される前に2つ以上のフィラメント層が同じ角度で印刷される状態で、異なる形状の開放細孔構造を形成するために、変更され得ることが理解されるべきである。

10

[0160]

[00193] 説明した様々な形状の開放細孔構造は、機器のいずれかの部分又は機器の全て、例えばシリンダー状ステム及びフランジを準備するために、使用され得る。より大きな細孔サイズ、特に機器の横方向領域及びシリンダー状ステムに位置決めされているものなどは、細胞増殖及び組織の内方成長を支援し、主要な細胞過程及び経路を制御し、例えば前骨芽細胞に、栄養及び栄養素輸送をもたらし、且つ代謝産物の排出を促し、体液の流入を可能にし、並びに線維性血管性組織（fibrovascular tissue）による3D構造の侵入及び成熟骨単位の形成（development）を促すのに好適である。

[0161]

[00194] 別の実施形態において、機器は、成形によって、好ましくは射出成形によって、準備される。図8及び図9に示す機器（800）及び（900）は、それぞれ、成形によって、より具体的には射出成形によって、準備され得る。機器（800）は、好適な型を使用して構成部品（810）及び（820）を射出成形することによって、準備され、且つシリンダー状の中空コア（820）にピン（810）を挿入することによって、組み立てられ得る。機器（900）はまた、好適な型を使用して構成部品（910）及び（920）を射出成形することによって、準備され、且つシリンダー状の中空コア（920）にピン（910）をねじ込むことによって、組み立てられ得る。好ましくは、機器（800）及び（900）は、P4HB若しくはそのコポリマー、ポリ（ブチレンサクシネート）若しくはそのコポリマー、又はこれらのポリマーとセラミック、好ましくはβ-TCPとのブレンドから射出成形される。

20

[0162]

[00195] 機器は、以下の手順を使用して、P4HB及びそのコポリマー、又はセラミック、例えばβ-TCPとのP4HB及びコポリマーとのブレンドから、射出成形され得る。

[0163]

[00196] ポリマー又はブレンドは、固有粘度の相当な損失を回避するために、成形前に乾燥される。好ましくは、ポリマー又はブレンドは、重量測定で測定されるときに、成形用組成物（molding composition）の水分含量が0.5wt.%以下、一層好ましくは0.05wt.%以下となるように、乾燥される。ポリマー又はブレンドは、真空中で（in vacuo）乾燥され得る。特に好ましい方法において、ポリマー又はブレンドは、真空チャンバ内で、少なくとも10mbar、一層好ましくは少なくとも0.8mbarの真空下で、0.03重量%の水分含量まで、乾燥される。ポリマーペレットの融点を下回る高温も、乾燥工程において使用されるかもしれない。或いは、ポリマーは、溶媒中への抽出及び再沈殿によって、又は乾燥剤の使用によって、乾燥され得る。ポリマー又はブレンドの水分含量は、Arizona InstrumentsからのVaporPro Moisture Analyzer、又は同様の計器を使用して、決定され得る。ポリマー又はブレンドの射出成形は、温度、時間、速度、及び圧力の、制御された処理条件を使用し、ここで、乾燥されたペレットは、溶融加工され、型に射出され、冷却され、その後成形される。機器を準備するための好適な射出成形機は、ポリマー又はブレンドを溶融するために4つの加熱ゾーンのある、18mmのスクリーを備える流体圧射出成形機である。機器を射出成形するための好適な条件は

30

40

50

、表 3 に与えられている。表 3 に示すように、加熱ゾーンは：ゾーン 1 150～180℃、ゾーン 2 170～190℃、ゾーン 3 180～220℃、及びノズル 180～220℃に設定され得る。型温は、3～40℃に設定され得る。押出機スクリュ速度は、20～400rpm、一層好ましくは300rpmに設定され得る。好ましくは、射出圧力は、750psi (5.17MPa)～1250psi (8.62MPa)、一層好ましくは850psi (5.86MPa)～1000psi (6.89MPa)に設定される。ある実施形態において、射出速度は、5cm/秒～20cm/秒の範囲、一層好ましくは約10cm/秒に設定される。射出充填サイクルは、ポリマー又はブレンドの固有粘度に依存し、且つ射出速度、ポリマー又はブレンド溶解温度、及び型温の選択によって、望み通りに調整され得る。ある実施形態において、保持圧力は、750psi (5.17MPa)～1250psi (8.62MPa)、一層好ましくは850psi (5.86MPa)～1000psi (6.89MPa)に設定され、及び保持時間 (holding time) は、好ましくは2～8秒、一層好ましくは3～5秒に設定される。好ましくは、成形された機器又は構成要素の冷却時間は、60～150秒、一層好ましくは90～120秒である。当業者は、プロセスは表 3 の条件又は流体圧射出成形機に限定されないこと、並びに本発明の成形はまた、電気、器械、及びハイブリッド射出成形機を使用して行われてもよいことを認識するであろう。

【0164】

【表 3】

表 3

P4HB の射出成形の典型的な設定	
射出成形設定	値の範囲
ゾーン 1(℃)	150-200
ゾーン 2(℃)	150-200
ゾーン 3(℃)	150-225
ノズル(℃)	150-225
型(℃)固定半体	28-35
型(℃)可動半体	28-35
射出圧力(MPa)	5.8-6.9
保持圧力(MPa)	5.8-6.9
保持時間(秒)	5
冷却時間(秒)	90-120

【0165】

【00197】 複数の実施形態において、P4HB又はそのコポリマーを含む、射出成形機器は、焼きなましされる。機器の焼きなましは、ポリマー又はブレンドの結晶化度を高める。好ましくは、P4HB射出成形機器は、好ましくは45～55℃であるが、60℃以下の温度で焼きなましされる。好ましい実施形態において、射出成形機器は、水浴 (water bath) 内で加熱され得る。当業者は、射出成形機器の結晶含有量の比も、型内での保持時間 (retention time)、型の冷却速度を変更することによって、及び成形後加熱サイクルにおける成形物の焼きなましによって、調整され得ることを認識するであろう。

【0166】

【00198】 穿頭孔を塞ぐための機器、例えば (800) 及び (900) は、表 3 に示す条件を使用して、ポリ (ブチレンサクシネート) 及びそのコポリマー、並びにポリ (ブチレンサクシネート) 及びそのコポリマーと、セラミック、例えば β -TCP とのブレンドから、射出成形され得る。

【0167】

[00199] I V. 穿頭孔を塞ぐために機器を移植するための方法

[00200] ある実施形態において、機器は、骨欠損部を修復するために体内に移植され、より具体的には、機器は、穿頭孔を塞ぐために頭蓋に移植される。

【0168】

[00201] 移植前、機器は滅菌される。機器は、例えば、エチレンオキサイドガスの使用、又はガンマ線照射若しくは電子ビームへの曝露によって、滅菌され得る。

【0169】

[00202] 穿頭孔を塞ぐのに適切なサイズの機器は、好ましくは、穿頭孔を形成するために使用されるドリルビットのサイズに基づいて選択される。又は、その代わりに、適切なサイズの機器は、穿頭孔の直径の測定値によって選択される。穿頭孔に挿入されるステム（240）、又はシリンダー状の中空コア（820）若しくは（920）の直径は、好ましくは穿頭孔の直径±2mm、又は一層好ましくは穿頭孔の直径±1mmである。例えば、穿頭孔の直径が10mmである場合、10mm±2mm、又は一層好ましくは10mm±1mmの直径を有するステム又はシリンダー状の中空コアを備える機器が、選択される。

10

【0170】

[00203] 複数の実施形態において、ステムの直径は、好ましくは、穿頭孔の直径を0.5～2mmだけ上回り、ステムが穿頭孔内に位置するときに、締め嵌めになるようにする。

20

【0171】

[00204] 機器の移植方法は、機器の特定の設計に依存する。

【0172】

[00205] フィラメント要素（240）を備えるキャップ（220）及びステム（240）を含む機器、例えば図2A～Cに示すような（200）は、フランジ（230）が頭蓋の外面に載置されるまでステム（240）を穿頭孔に挿入することによって、穿頭孔内に移植され得る。機器が穿頭孔に挿入されるとき、フィラメント要素は、頭蓋の海綿骨に係合して、セルフロックング機器を適所に固定する。好ましい実施形態において、機器（例えば200）は、穿頭孔への挿入前に、頭蓋冠の骨髓腔（calvarium marrow space）からの自家血（autologous blood）でコーティングされる。任意選択的に、機器（200）はまた、フィブリン接着剤を使用して適所に固定され得る。

30

【0173】

[00206] ピン及びシリンダー状の中空コアを含む機器、例えばそれぞれ図8及び図9に示す（800）及び（900）は、最初にシリンダー状の中空コア（820）又は（920）を穿頭孔に挿入することによって、穿頭孔内に移植され得る。シリンダー状の中空コアは、フランジ（830）及び（930）が頭蓋の外面に当接するまで、穿頭孔に挿入される。シリンダー状の中空コア（820）及び（920）は、移植前に、頭蓋冠の骨髓腔からの自家血でコーティングされ得る。任意選択的に、シリンダー状の中空コア（820）及び（920）は、フィブリン接着剤を使用して適所に固定され得る。

【0174】

40

[00207] シリンダー状の中空コア、例えば（820）又は（920）の挿入後、ピン（810）及び（910）がそれぞれ、シリンダー状の中空コアに挿入され得る。ピン（810）は、単に、適所に載置されるまでシリンダー状の中空コア（820）内へ押し込まれ得、及びピン（810）によってシリンダー状の中空コアが拡張することによって、穿頭孔内で機器を固定する。複数の実施形態において、締め嵌めが生み出される。

【0175】

[00208] ピンストップ（840）は、ピン（810）が穿頭孔を通して移動して、頭蓋内面と髄膜との間の空間内へと出るのを防止し、及びリベット押しピン（810）が押圧されてシリンダー状の中空コア（820）内に係合されることに対する抵抗をもたらす。ピン（910）は、図9Aに示すように、好適なツールを六角形のソケットに挿入し、

50

且つピンがシリンダー状の中空コア（９２０）に十分に挿入されるまでピンを回転させることによって、シリンダー状の中空コア（９２０）にねじ込まれ得る。

【０１７６】

【００２０９】 代替的な実施形態において、機器（８００）は、１つのステップにおいて移植され得、ここでは、ピン（８１０）は、シリンダー状の中空コア（８２０）内に予め装填されているが、中空コア内に完全には挿入されておらず、ピンとシリンダー状の中空コアのアセンブリが移植される。アセンブリは、シリンダー状の中空コアのフランジ（８３０）が頭蓋の外面に接触するまで、穿頭孔内へ押し込まれる。その後、ピン（８１０）は、シリンダー状の中空コア（８２０）内へと下方に押し込まれて、シリンダー状の中空コアを拡張させ、且つ穿頭孔内で機器を固定する。機器（８００）は、移植前に、頭蓋冠の骨髓腔からの自家血でコーティングされ得る。任意選択的に、フィブリン接着剤は、穿頭孔内で機器（８００）を固定するのを助けるために使用され得る。

10

【０１７７】

【００２１０】 穿頭孔への機器（例えば（２００）、（８００）又は（９００））の挿入後、頭皮は、好ましくは、再吸収性縫合糸、例えばVicrylサイズ３／０によって閉じられ、及び皮膚は、永久縫合糸、例えばProleneサイズ３／０によって閉じられる。

【０１７８】

【００２１１】 ある実施形態において、機器は、慢性硬膜下血腫、硬膜外血腫、並びに他のタイプの神経外科の治療中に作られる穿頭孔を塞ぐために使用される。

【０１７９】

20

【００２１２】 本発明は、以下の非限定的な実施例を参照して、さらに理解される。

【実施例】

【０１８０】

【００２１３】実施例

【００２１４】実施例１：β-TCPを含むP4HBの３Ｄ印刷によって作製された、穿頭孔閉塞用の多孔質インプラント

【００２１５】 穿頭孔の骨欠損部の閉塞用の多孔質インプラントが、５、２０、及び４０wt. %のベータトリカルシウムホスフェート（β-TCP）を含有するP4HB（Mw 380 kDa）の配合ペレットから作製された。インプラントは、表１に示す印刷パラメータ及びArburg Freeformer 3Dプリンタを使用して、溶融押出堆積法で３Ｄ印刷することによって、準備された。インプラント（２００）の設計は、図２に示されている。インプラントの印刷されたフィラメントの平均直径は、２５０μmであった。フィラメントの層は、０、６０、及び１２０度の角度で交差された。三角形の開放細孔構造が、互いに０／６０／１２０°の向きにされた層を備えるレイダウンパターン（lay down pattern）を使用して形成された。図２Ａ～２Ｃに示すように、インプラント（２００）は、２つの部分を含む形状を有した。第１の部分は、フランジ（２３０）を備えるキャップ（２２０）であり、及び第２の部分は、ステム（２４０）（又は隆起）であった。キャップは、フランジ（２３０）が骨欠損部の外側で欠損部の輪郭を越えて延在して、ステムが確実に骨欠損部内に留まるようなサイズにされた。ステム（２４０）は、移植時に穿頭孔内に留まるようなサイズにされた。フランジの直径は１０～２５mmであり、及びステムの直径は７～１９mmであった。インプラントの多孔度は３０～７５％であり、組織の内方成長を可能にするために、フィラメント間の平均距離は２００μmであった。

30

【０１８１】

【００２１６】実施例２：７０％の充填密度で、P4HBの３Ｄ印刷によって作製された、穿頭孔閉塞用の多孔質インプラント

【００２１７】 インプラントが、β-TCPが配合されたP4HBからではなく、P4HBのみから作製されていることを除いて、実施例１に説明する方法が繰り返された。インプラントは、表１にリストした同じ印刷パラメータを使用して生産された。インプラントは、平均直径２８５μmのP4HBフィラメントで生産され、これは、溶融押出堆積を使用して層毎に堆積された。フィラメント間の平均距離（DAVE）は２００μmであった。こ

40

50

の方法に従って生産され且つ図 3 に示すインプラントは、充填密度 70 % 及びドロップ比 1.3 を有した。

【0182】

[00218] 実施例 3 : 65 % の充填密度で、P4HB の 3D 印刷によって作製された、穿頭孔閉塞用の多孔質インプラント

[00219] 表 1 に示す充填密度が 70 % から 65 % へ変更されたことを除いて、実施例 2 で説明した方法が繰り返された。インプラントのフィラメント間の平均距離は 250 μ m であった。この方法に従って生産されたインプラントは、図 4 に示されている。

【0183】

[00220] 実施例 4 : 55 % の充填密度で、P4HB の 3D 印刷によって作製された、穿頭孔閉塞用の多孔質インプラント

[00221] 表 1 に示す充填密度が 70 % から 55 % へ変更されたことを除いて、実施例 2 で説明した方法が繰り返された。インプラントのフィラメント間の平均距離は、350 μ m であった。この方法に従って生産されたインプラントは、図 5 に示されている。

【0184】

[00222] 実施例 5 : 45 % の充填密度で、P4HB の 3D 印刷によって作製された、穿頭孔閉塞用の多孔質インプラント

[00223] 表 1 に示す充填密度が 70 % から 45 % へ変更されたことを除いて、実施例 2 で説明した方法が繰り返された。インプラントのフィラメント間の平均距離は、500 μ m であった。この方法に従って生産されたインプラントは、図 6 に示されている。

【0185】

[00224] 実施例 6 : 40 % の充填密度で、P4HB の 3D 印刷によって作製された、穿頭孔閉塞用の多孔質インプラント

[00225] 表 1 に示す充填密度が 70 % から 40 % へ変更されたこと、及びインプラントのフィラメント間の平均距離が 575 μ m であったことを除いて、実施例 2 で説明した方法が繰り返された。この方法に従って生産されたインプラントは、図 7 に示されている。

【0186】

[00226] 実施例 7 : 35 %、40 % 及び 45 % の充填密度で、ポリ（ブチレンサクシネート）の 3D 印刷によって作製された、穿頭孔閉塞用の多孔質インプラント

[00227] インプラントが、P4HB の代わりにポリ（ブチレンサクシネート）（ M_w 177 kDa）から作製されたこと、並びに充填密度が 35 %、40 % 及び 45 % であったことを除いて、実施例 1 で説明した方法が繰り返された。機器は、平均フィラメント直径 245 μ m で、表 1 に示すパラメータを使用して、印刷された。フィラメントは、熔融押出堆積による 3D 印刷を使用して、層毎に堆積された。フィラメント層は、0、60 及び 120 度の角度で交差された。互いに 0 / 60 / 120 ° の向きにされた層のレイダウンパターンが、三角形の開放細孔構造を形成するために使用された。

【0187】

[00228] 実施例 8 : 硬質キャップを有する、P4HB 及び β -TCP の 3D 印刷によって作製された、穿頭孔閉塞用の多孔質インプラント

[00229] インプラントのキャップ構成要素の印刷密度が、連続細孔がない中実キャップを生産するために高められたことを除いて、実施例 1 で説明した方法が繰り返された。

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

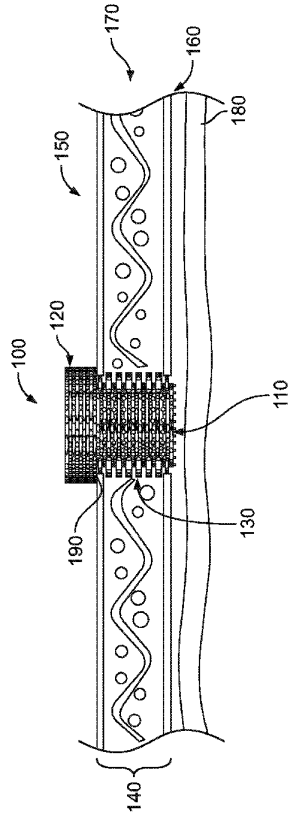


FIG. 1

【図 2 A】

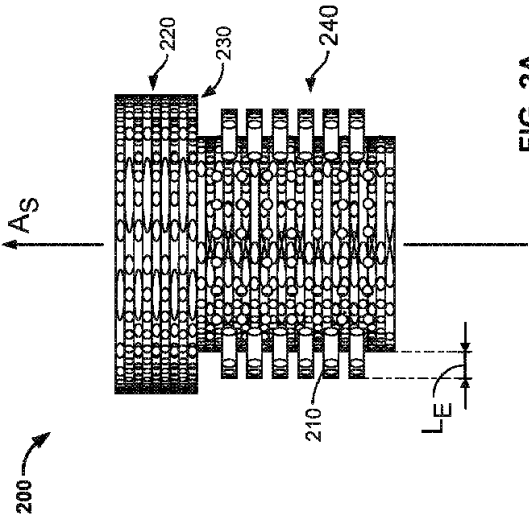


FIG. 2A

【図 2 B】

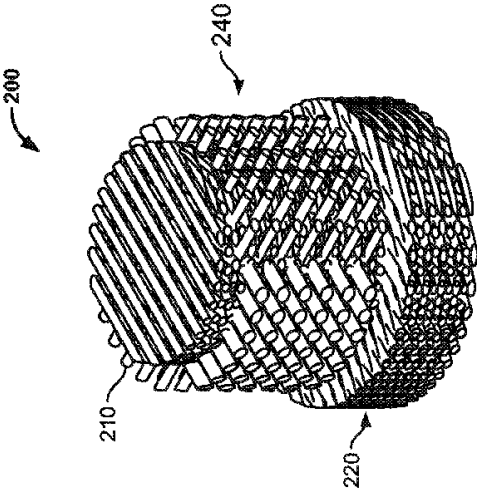


FIG. 2B

【図 2 C】

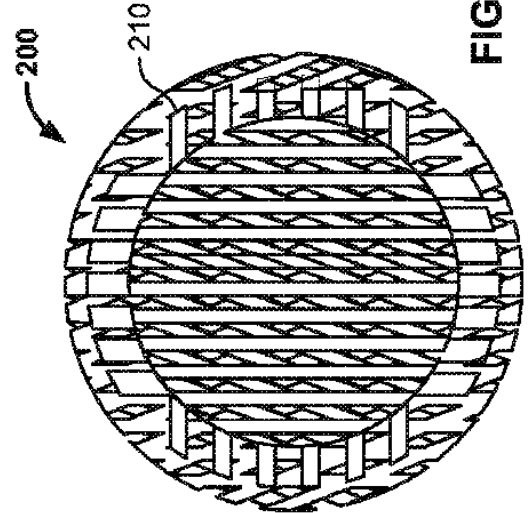


FIG. 2C

10

20

30

40

50

【図 3】

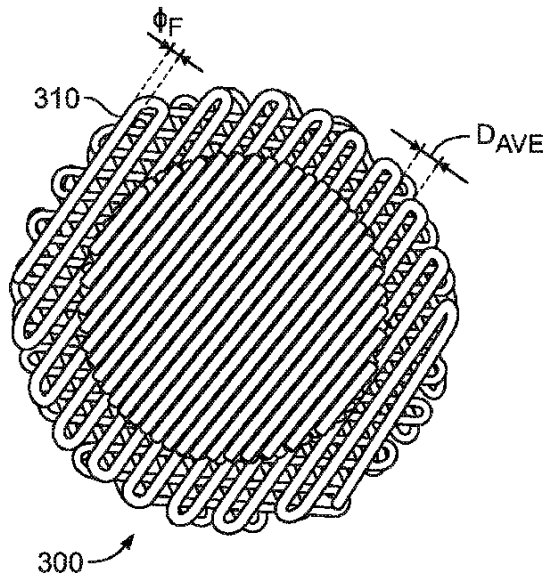


FIG. 3

【図 4】

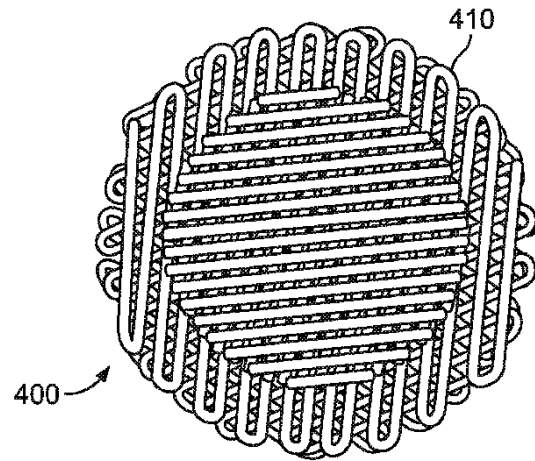


FIG. 4

【図 5】

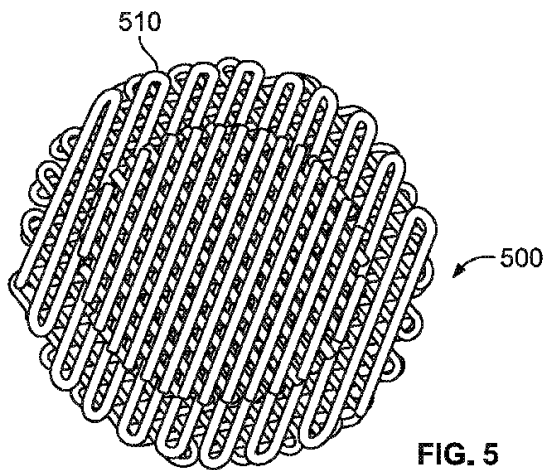


FIG. 5

【図 6】

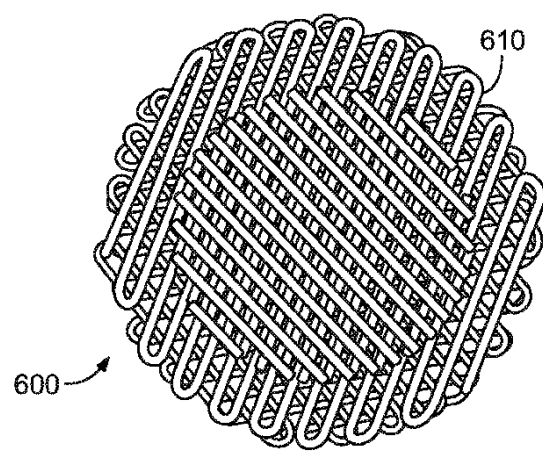


FIG. 6

10

20

30

40

50

【図 7】

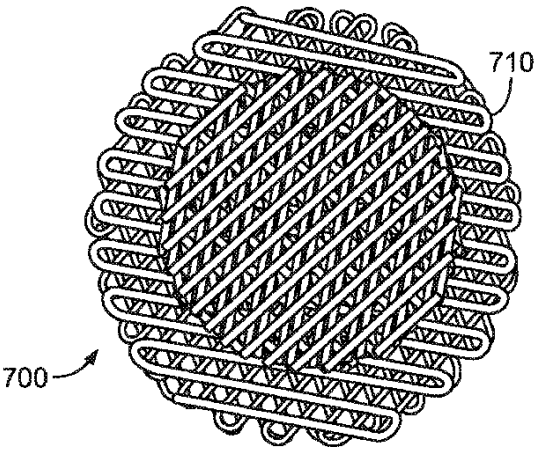


FIG. 7

【図 8 A】

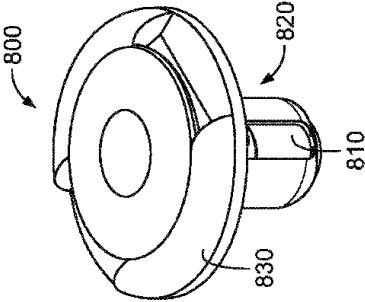


FIG. 8A

【図 8 B】

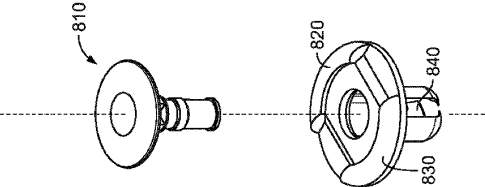


FIG. 8B

【図 8 C】

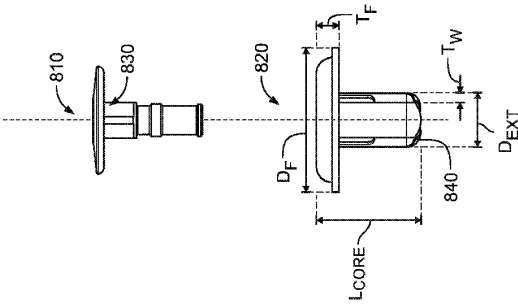


FIG. 8C

10

20

30

40

50

【図 9 A】

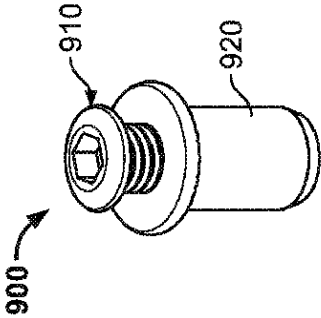


FIG. 9A

【図 9 B】

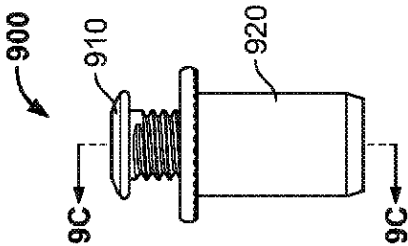


FIG. 9B

【図 9 C】

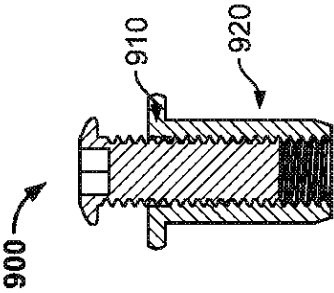


FIG. 9C

【図 9 D】

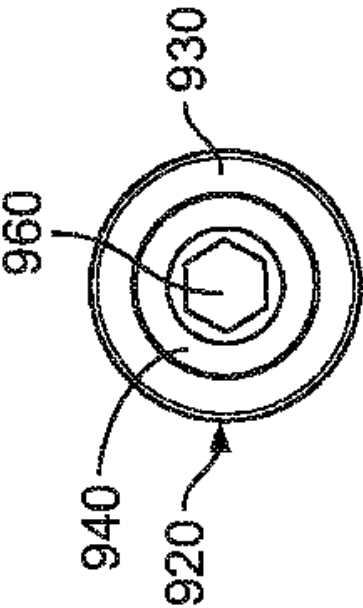


FIG. 9D

10

20

30

40

50

【図 9 E】

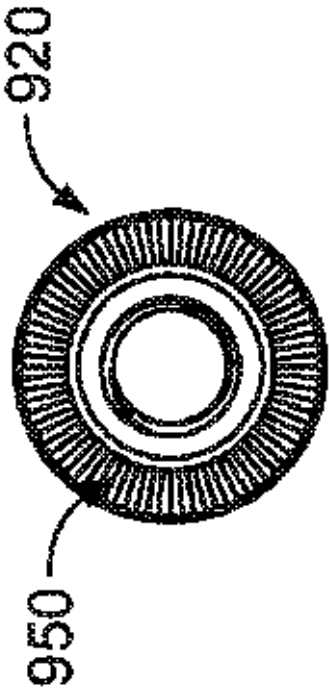


FIG. 9E

【図 10 A】

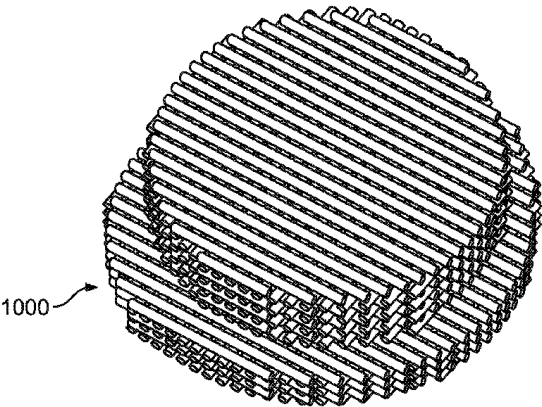


FIG. 10A

【図 10 B】

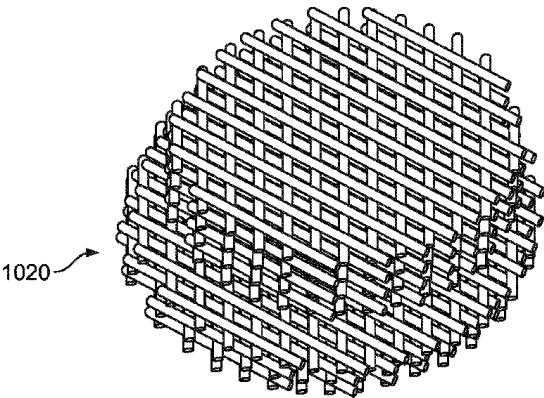


FIG. 10B

【図 11】

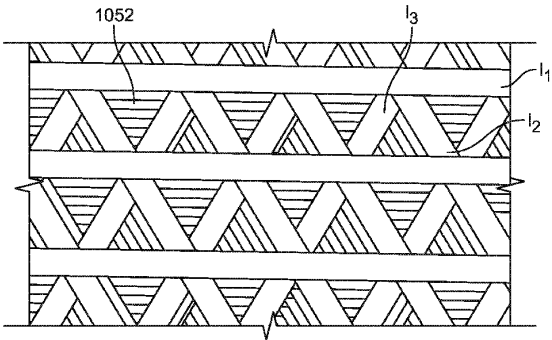


FIG. 11

10

20

30

40

50

【図 12】

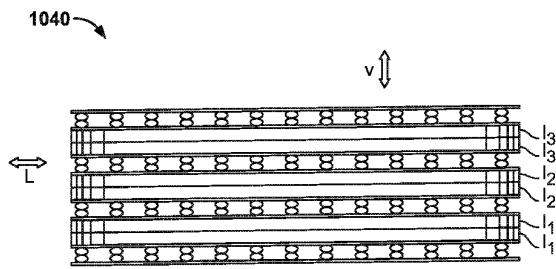


FIG. 12

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 L 27/56 (2006.01)

F I

A 6 1 L 27/56

2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 9 9 スイート 3 6 0

(72)発明者 リムム, スカンダー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 9 9 スイート 3 6 0

(72)発明者 ガナトラ, アミット

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 9 9 スイート 3 6 0

(72)発明者 リツク, サイド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 9 9 スイート 3 6 0

(72)発明者 ウィリアムズ, サイモン, エフ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 9 9 スイート 3 6 0

審査官 小林 睦

(56)参考文献

特表2006-527009 (JP, A)

特表2016-515028 (JP, A)

特表2007-512083 (JP, A)

特表2015-517879 (JP, A)

米国特許出願公開第2016/0067375 (US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 F 2 / 2 8

A 6 1 L 2 7 / 5 6

A 6 1 L 2 7 / 1 0

A 6 1 L 2 7 / 1 8

A 6 1 L 2 7 / 1 4

A 6 1 L 2 7 / 5 8