(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7531772号
(P7531772)

(45)発行日　令和6年8月13日(2024.8.13)

(24)登録日　令和6年8月2日(2024.8.2)

(51)国際特許分類			FI		
A61F	*2/28*	*(2006.01)*	A61F	2/28	
A61L	*27/36*	*(2006.01)*	A61L	27/36	110
A61L	*27/24*	*(2006.01)*	A61L	27/36	311
A61L	*27/18*	*(2006.01)*	A61L	27/24	
A61L	*27/14*	*(2006.01)*	A61L	27/18	

請求項の数　19　（全43頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-569262(P2021-569262)
(86)(22)出願日　令和2年2月7日(2020.2.7)
(65)公表番号　特表2022-519388(P2022-519388A)
(43)公表日　令和4年3月23日(2022.3.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/017369
(87)国際公開番号　WO2020/163828
(87)国際公開日　令和2年8月13日(2020.8.13)
審査請求日　令和5年2月7日(2023.2.7)
(31)優先権主張番号　62/803,470
(32)優先日　平成31年2月9日(2019.2.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)
(31)優先権主張番号　62/901,935
(32)優先日　令和1年9月18日(2019.9.18)
最終頁に続く

(73)特許権者　521353595
セラセル，エルエルシー
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９１４０３，シャーマン オークス，ベンチュラ ブールバール　１４９３０，スイート　３２５
(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　カーター，アンドリュー ジェイ．
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　骨修復における固定を増強するための脱灰骨線維インプラント構成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

骨修復用のスクリューの固定のためのインプラントを含む構成物であって、

前記インプラントは、

フレア付き近位端部のある円錐台又はフレア付き近位端部のあるカニューレ付き円錐台の形状を形成する複数の切断された脱灰骨線維

を含み、

前記複数の切断された脱灰骨線維は、互いに絡み合って前記形状になるよう配置された前記切断された脱灰骨線維の塊を形成するように組み合わされ、

前記フレア付き近位端部は、骨スクリューを受け入れるための刻み目を含む、構成物。

【請求項２】

前記脱灰骨線維に対する流体の割合は、１グラムの前記脱灰骨線維に対して３ｍｌ～２００ｍｌである、請求項１に記載の構成物。

【請求項３】

前記インプラントの長さは１ｃｍ～１０ｃｍである、請求項１又は２に記載の構成物。

【請求項４】

前記インプラントの長さは４～５ｃｍである、請求項１～３のいずれか１項に記載の構成物。

【請求項５】

前記インプラントの体積は０．１５ｃｍ^3～１０ｃｍ^{3}である、請求項１～４のいずれ

か１項に記載の構成物。
【請求項６】
前記インプラントは脱水された状態である、請求項１～５のいずれか１項に記載の構成物。
【請求項７】
前記複数の切断された脱灰骨線維は、コラーゲン、生体適合性ポリマー、及び再吸収性ポリマーの少なくとも１つから作製された線維をさらに含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の構成物。
【請求項８】
前記再吸収性ポリマーはポリエステルである、請求項７に記載の構成物。
【請求項９】
前記複数の切断された脱灰骨線維は、過酸化カルシウム、アスコルビン酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、及びそれらの混合物でコーティングされている、請求項７に記載の構成物。
【請求項１０】
請求項１～９のいずれか１項に記載のインプラントを製作する方法であって、
流体中に前記複数の切断された脱灰骨線維を分散させることであって、
前記複数の切断された脱灰骨線維及び前記流体は、約１グラムの線維に対して約３ｍｌ～２００ｍｌの前記流体の割合にあることと、
ベント付きの型内へと、前記分散された前記複数の切断された脱灰骨線維を圧入し、前記型から前記流体を排出させることと、
を含む、方法。
【請求項１１】
前記複数の切断された脱灰骨線維及び前記流体は、約１グラムの線維に対して約３ｍｌ～２０ｍｌの前記流体の割合にある、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記型内で前記複数の切断された脱灰骨線維を加熱することをさらに含む、請求項１０又は１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記加熱することは、約３５～５５℃で行われる、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記切断された脱灰骨線維は凍結乾燥される、請求項１０～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
前記複数の切断された脱灰骨線維は、コラーゲン、生体適合性ポリマー、及び再吸収性ポリマーの少なくとも１つから作製された線維をさらに含む、請求項１０～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
インプラントを用いて骨内でのスクリューの固定を増強するためのキットであって、
請求項１～９のいずれか１項に記載のインプラント、
を含む、キット。
【請求項１７】
錐又はタップと、
修復されるべき前記骨内に配置されるべきスクリューのうち少なくとも１つ、
を含む、請求項１６に記載のキット。
【請求項１８】
ガイドワイヤをさらに含む、請求項１７に記載のキット。
【請求項１９】
ガイドワイヤ及び／又は前記錐又は前記タップは使い捨て可能である、請求項１７又は１８に記載のキット。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
［0001］ 本出願は、同時係属の２０１９年２月９日出願の米国仮特許出願第６２／８０３，４７０号、及び２０１９年９月１８日出願の米国仮特許出願第６２／９０１，９３５号の優先権を主張し、それら全ての内容を参照することにより本書に援用する。
【０００２】
発明の分野
［0002］ 本発明の分野は、骨修復のために腱を増強するために、皮質骨から作製された骨線維インプラントであって、複数の脱灰骨線維（demineralized bone fibers）が、ペグ部分及びシート部分を有する形状を形成している、骨線維インプラントの構成物（composition）及び方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
背景
［0003］ 背景の説明は、本開示を理解するのに有用とし得る情報を含む。本明細書で提供されるいずれの情報も、従来技術であるか、若しくは現在特許請求されている発明に関連すること、又は具体的若しくは黙示的に言及されたいずれの刊行物も従来技術であることを承認するものではない。
【０００４】
［0004］ 本明細書の全ての刊行物及び特許出願は、個々のそれぞれの刊行物及び特許出願が参照することにより援用されるように具体的かつ個別に示されたかのようなものと同じ程度に、参照することにより援用される。援用した参照文献中の用語の定義又は使用が、本明細書で提供されるその用語の定義と矛盾する又はそれに反する場合、本明細書で提供されるその用語の定義が当てはめられ、かつ参照文献中のその用語の定義は当てはめられない。
【０００５】
［0005］ 世界中で、骨粗しょう症は、年間８９０万超の骨折を引き起こしており、３秒毎に骨粗しょう症性骨折を生じている。世界中で２億人の女性－およそ、６０歳の女性の１０分の１、７０歳の女性の５分の１、８０歳の女性の５分の２、及び９０歳の女性の３分の２－が骨粗しょう症になっていると推定されている。ヨーロッパ、アメリカ合衆国及び日本では、推定７５００万人が骨粗しょう症になっている。２０００年には、推定９００万人が新しく骨粗しょう症性骨折を起こしており、そのうちの１６０万人が股関節の骨折、１７０万人が前腕の骨折、及び１４０万人が臨床的に脊椎の骨折であった。ヨーロッパ及びアメリカ大陸が、これら全ての骨折の５１％を占めたが、残りのほとんどは、西太平洋地域及び東南アジアで発生した。世界中で、５０歳超の女性の３人に１人、５０歳超の男性の５人に１人が、骨粗しょう症性骨折を経験する。
【０００６】
［0006］ 現代の脊椎手術技術は、骨折及び／又は変形の場合、骨粗しょう症の椎骨において固定を達成しかつそれを維持する際に、困難に直面する。骨－スクリューの境界面は、一般に、最も緩みや故障を起こしやすい領域である。スクリューのピッチ及び直径など、多くの物理的要因が、椎弓根スクリューの最終的な固定強度に影響を及ぼし得るが、宿主要因も少なくとも同等の影響を与える。椎弓根スクリューは、腎性骨ジストロフィー及び骨粗しょう症に起因して骨の強度が低下することにより、患者の体内で緩むことが明らかにされている。これらの場合のかなりの部分が、外科的固定術を試みた後に、突発故障する。その結果、一部の脊椎外科医が、骨折及び／又はひどい変形のある骨粗しょう症の患者に対し、安定化手術を行うことを拒絶する可能性がある。骨粗しょう症の骨における椎弓根スクリュー構造物の保持能力を高めるために、増強のための様々なセメントの追加及び拡張可能なスクリューなどの新規のスクリュー設計の使用を含め、多くの試みが行われてきた。ポリメチルメタクリレート（ＰＭＭＡ）セメントの使用によって、引き抜き強

度を１５０％まで高めることが示されている。伝統的な椎弓根スクリュー固定を増強するためのセメントの使用は、一般的に、多数の研究で報告されているように、頭側－尾側方向における引き抜き及び／又はトグル故障に対する抵抗を高めるが、脊柱管突出又は血流障害などの合併症の可能性がある。

【０００７】

［0007］ ＰＭＭＡスクリュー増強の使用のさらなる著しい欠点は、非生物学的修復であり、修正又は再手術を非常に困難にすることである。これは、「後戻りできない（bridge burning）」処置である。

【０００８】

［0008］ 初期の固定強度及び後続する緩み及び故障の同様の問題は、骨粗しょう症や別の状況で骨が弱くなった患者で発生することが多い股関節骨折などの整形外科的処置におけるスクリューの使用で存在する。

【０００９】

［0009］ さらに、周囲の骨に、特にその骨が弱くなっているときに、効果的かつ迅速に結合するインプラントへの望みがある。これを促すために、多孔質のイングロース面（in growth surface）の使用を含む、様々な戦略が用いられる。しかしながら、インプラントの緩みは、整形外科医にとって、問題及び懸念事項のままである。

【００１０】

［0010］ 腱又は靭帯組織又はグラフトすなわち移植片が、回旋筋腱板修復の場合のように骨と並置して、又は前十字靭帯修復のように骨トンネル（bone tunnels）内のいずれかに配置されるとき、腱－骨付着部（tendon-bone enthesis）の創造又は再創造は、整形外科医にとって、問題及び懸念事項である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

発明の概要

［0011］ 本発明人らは、好都合なことに、例えば、脱灰骨の複数の線維（すなわち、脱灰骨線維（ＤＢＦ：demineralized bone fibers）、コラーゲンすなわち膠原線維、合成ポリマー、再吸収性線維）で構成されかつ適切な形状に形成され得るインプラントの使用によって、骨へのインプラント及び組織の固定を高める構成物及び方法を発見した。本発明のいくつかの実施形態によるインプラントは、ｉ）組織と骨との間の境界面に配置され得るか、又はｉｉ）スクリュー挿入前に骨の穴内に配置され得る。

【課題を解決するための手段】

【００１２】

［0012］ 本発明のいくつかの実施形態では、構成物及び方法が、本明細書で開示するような線維インプラントを使用する際の、骨内でのスクリューの固定を向上させるために提供される。例えば、線維インプラントは、適切な形状に形成される複数の線維で構成され得る。本明細書で開示するようなインプラント、キット、又は方法を使用して、インプラントが、修復される骨内の穴に入れられる。より具体的には、インプラントは骨の穴に入れられ、そこに、骨スクリューが配置される。スクリューの挿入前に、骨の穴にインプラントを入れることによって、インプラント同士が接触し、かつより密度が高い物質を提供し、そこにスクリューが固定され得、それにより、穴からスクリューを引き戻すために必要な挿入トルク及び力を増大させる。そのようなものとして、骨スクリューの挿入前に骨の穴に提供されたインプラントは、スクリューが穴から外れる機会を減少させ、かつよりしっかりとした効果的な骨修復を可能にする。例えば、脱灰骨線維（ＤＢＦ）が骨誘導及び骨伝導を兼ねているとき、ＤＢＦ線維インプラントには、インプラントの周囲で局所的な骨成長を増加させ、かつさらに、長期の及びおそらくは永久的な骨修復の可能性を増大させるという追加的な恩恵がある。さらに、他の線維形態（例えば、膠原線維、生体適合性ポリマー線維、及び／又は再吸収性ポリマー線維）も、骨誘導インプラント及び／又は骨伝導インプラントとし得る。これらの線維インプラントの恩恵は、スクリューが、骨粗

しょう症の骨に、又は、修正手術の場合のように、既存のスクリューの穴に埋め込まれているときに、特に関連性を示す。

【００１３】

［0013］ 特に、本発明の主題は、骨修復用のインプラント又はスクリュー固定を含み、インプラントは、シリンダー、チューブ、カニューレ付きすなわちカニューレのように貫通孔を有するシリンダー、円錐台、カニューレ付き円錐台、フレア付き端部のある円錐台若しくはフレア付き端部のあるカニューレ付き円錐台、フレア付き端部のあるチューブ、又は円錐台形の形状を形成する複数の線維を含む。好ましい実施形態では、複数の線維は、脱灰皮質骨から切断される。さらに、インプラントは、近位端部及び遠位端部を有する。スクリュー固定では、好ましくは、複数の線維は、フレア付き端部のある円錐台、フレア付き端部のあるチューブ、又はフレア付き端部のあるカニューレ付き円錐台の形状を形成し、及びフレア付き端部は、インプラントの近位端部にある。インプラントの長さは、１ｃｍ～１０ｃｍとし得る。好ましくは、インプラントの長さは、４～５ｃｍである。一層好ましくは、インプラントの長さは４ｃｍである。長さ１～１０ｃｍのインプラントの体積はまた、０．１５ｃｍ^3～１０．０ｃｍ^{3}の体積を有し得る。一層好ましくは、インプラントの体積は０．１５ｃｍ^3～２ｃｍ^{3}とし得る。

【００１４】

［0014］ 一般に、インプラントのフレア付き端部は、骨スクリューを受け入れるための刻み目が設けられている。

【００１５】

［0015］ 他の典型的な実施形態では、インプラントは脱水された状態である。

【００１６】

［0016］ 本発明の主題はまた、上記及び本明細書で開示するインプラントを用いる、骨内でのスクリューの固定を増強する方法を含み、ここでは、任意選択的に、ガイドワイヤが、骨内でのスクリューの位置を定めるために配置され得、それに続いて、骨の空洞にインプラントを挿入又は提供し、その後、インプラントにスクリューを挿入又は導入する。

【００１７】

［0017］ 具体的には、ガイドワイヤが使用されるとき、方法は、カニューレ付き、チューブ状、又は円錐形のインプラントを通っているガイドワイヤ上にインプラントを配置すること、及びインプラントをガイドワイヤに沿って空洞内へと動かすことを含んで、インプラントの配置を促し、かつまたインプラントの座屈の発生を防止する又は減少させる。ガイドワイヤに沿ってインプラントを動かすために、あつらえの押子、錐、タップ、及び／又はドリルが使用され得る。さらに、骨内の空洞は、錐、タップ、及び／又はドリルを使用して形成され得る。錐又はタップを使用する空洞の形成は、骨のどんな除去の発生も減少させ、かつ骨内でのスクリューの固定を補強するための圧縮を誘発する。骨内の空洞には、追加的な脱灰骨線維（ＤＢＦ）、生体適合性ポリマー線維、膠原線維、及び／又は再吸収性ポリマー線維が提供され得る。

【００１８】

［0018］ 好ましい実施形態では、本開示のインプラントのうちの１つを用いる、骨内でのスクリューの固定を増強する方法は、骨内でのスクリューの位置を定めるためにガイドワイヤを配置し、それにより、インプラントの座屈の発生を減少させること、骨の空洞にインプラントを挿入又は導入すること、及びインプラントにスクリューを挿入又は導入することを含み、インプラント又はスクリューを挿入又は導入することは、インプラントが入れられているカニューレ付き器具又は開口シリンジを使用することを含む。インプラントは、脱灰骨線維（ＤＢＦ）、生体適合性ポリマー線維、膠原線維、及び／又は再吸収性ポリマー線維で作製され得、かつインプラントは、本明細書で開示するような、同じ又は異なるタイプの追加的な線維を備え得る。ＤＢＦ線維製のインプラントは、骨誘導及び骨伝導の双方とし得る。

【００１９】

［0019］ 本発明の主題はまた、線維インプラントを製作する方法を含む。本開示の線維

インプラントを製作する方法は、複数の線維（ＤＢＦ、生体適合性ポリマー線維、膠原線維、及び／又は再吸収性ポリマー線維）を流体中に分散させることであって、線維及び流体は、約１グラムの線維に対して約３ｍｌ～約５０ｍｌの流体の割合にあること、分散された複数の線維を、ベント付きの型内へと圧入させ、それにより、型から流体を排出させることを含む。好ましくは、線維及び流体は、１グラムの線維に対して約３ｍｌ～２０ｍｌの流体の割合にある。一層好ましくは、線維及び流体は、１グラムの線維に対して約３ｍｌ～１０ｍｌの流体の割合にある。

【００２０】

［0020］ 追加的な実施形態では、上記及び本明細書で開示した方法はまた、型内の複数の線維を加熱することを含む。好ましくは、加熱は、約３５～５５℃で行う。いくつかの実施形態では、方法はまた、複数の線維を凍結乾燥することを含む。

【００２１】

［0021］ 本発明人らはまた、骨内でのスクリューの固定を増強するためのキットを考えており、キットは、上記及び本明細書で開示したような本開示の線維インプラントのうちの少なくとも１つを含む。考えたキットはまた、ガイドワイヤ、錐又はタップ、及び／又は修復される骨内に配置されるスクリューを含み得る。いくつかの実施形態では、ガイドワイヤ、錐、及び／又はタップは使い捨てできる。

【００２２】

［0022］ スクリュー固定に加えて、本開示の主題の本発明人らは、骨に腱を外科的に再び取り付けるのに好都合なインプラントを発見した。本開示のインプラントは：１）骨誘導及び骨伝導インプラントを提供して腱付着部（enthesis）の再生を促すこと、２）縫合糸アンカーの有効性を増強すること、及び３）他のインプラントとは異なり、手術中に自己安定化させることが、同時にできる。それゆえ、本発明の実施形態の態様は、インプラントを使用することによる骨へのインプラント及び組織の固定を高める手段に関し、これは、例えば、脱灰骨、コラーゲン、ポリマー、及び／又は再吸収性ポリマーの線維で構成され、かつ適切な形状に形成され得る。特に、複数の線維製のインプラントは、ペグ部分及びシート部分を有する。本発明のいくつかの実施形態によれば、縫合糸アンカーは、インプラントのペグ部分に入れられ得、その後、インプラント及び縫合糸アンカーを保持するために縫合糸アンカードライバーが使用されて、それらの組み合わせを、治療中の関節内に導入できるようにする。縫合糸アンカーを受け入れかつ縫合糸アンカーが適所にねじ留めされるように配置された空洞内にインプラントのペグ部分を入れることによって、インプラントのシート部分は、骨層（bone bed）上の所望の箇所に保持され、そこに腱が再び取り付けられる。このようにして、縫合糸は、修復をもたらすために、腱を再接近させて縛り付けるために使用され得る。より大規模な修復のために、複数のインプラントが使用され得る。

【００２３】

［0023］ 本発明のいくつかの実施形態では、インプラントは、断裂した回旋筋腱板組織と骨との間の境界面に配置される。本発明のいくつかの実施形態によるインプラントは、腱と骨との一体結合（integration）を高めかつ腱付着部の再構成を促す働きをする。

【００２４】

［0024］ 本発明の典型的な実施形態は、腱と骨とを再び取り付けるためのインプラントを含み、複数の線維製のインプラントは、脱灰骨から切断され、複数の線維は、ペグ部分及びシート部分を有する連続的な形状を形成する。特に、ペグ部分は、閉鎖端部及び開放端部を備えるチューブ状形状を有し、かつ最初に閉鎖端部を骨の空洞に挿入できる。シート部分は、２つの側面を有し、及び第１の側面は、空洞に隣接する骨の表面の領域に接触している。典型的な実施形態では、シート部分の第２の側面は、腱に接触し、それにより、シート部分は、腱と骨との間の境界面を形成する。

【００２５】

［0025］ 特定の実施形態では、インプラントのペグ部分の長さは、約１０～５０ミリメートル（mm）である。ペグ部分の直径は、約３～１０mmとし得る。

【００２６】
［0026］ 他の特定の実施形態では、インプラントのシート部分は、骨の表面上に扇状に広がって空洞の開放端部を取り囲んでいる限り、任意の形状であるとし得る。例えば、ペグ部分の領域を取り囲むシート部分全体は、長方形、正方形、円、又はそれらの不完全な形の形状及び又は同様のものとし得、かつ長方形、正方形、円、又はそれらの不規則な形を形成する外周を有する。さらに、シート部分は、特定の多角形を形成しなくてもよく、直線の辺の外周を有する。直線の辺は、それぞれ、独立して、５～２０ｍｍの長さを有し得る。シート部分が円形を有する例示的な実施形態では、円形の直径は約５～２０ｍｍとし得る。追加的又は代替的な実施形態では、シート部分の厚さは約０．５～５ｍｍとし得る。

【００２７】
［0027］ ペグ部分及びシート部分を有する、本明細書で説明したような複数の線維製のインプラントは、脱灰骨線維（ＤＢＦ）、コラーゲン、ポリマー、及び／又は再吸収性ポリマー線維で作製され得る。好ましくは、インプラントは複数のＤＢＦ線維で作製される。

【００２８】
［0028］ 本発明の主題はまた、本明細書で開示するようなインプラントを使用して、骨への腱の再取り付けを増強する方法を含む。方法は、インプラントのペグ部分内に縫合糸アンカーを配置すること、任意選択的に、骨上に、出血している骨層を準備すること、骨内に空洞を生じること、インプラントのペグ部分を骨内の空洞内に配置すること、縫合糸アンカーを適所にねじ留めすること、及び縫合糸を使用して、腱を再接近させて縛り付け、骨への腱の再取り付けを生じることを含む。

【００２９】
［0029］ 本発明の主題はまた、本開示のインプラントを作製するための方法を含む。典型的な実施形態では、本開示のインプラントを作製するための方法は、ベント付きの型内へと圧力を用いて（圧力下で）複数の線維を分散させ、それにより、型から流体を排出させることを含む。この方法は、さらに、型内で複数の線維を加熱することを含み得る。複数の線維の加熱は、３５℃～５５℃又は４５℃～５５℃で行い得る。例示的な実施形態では、線維（例えば、脱灰骨線維）は凍結乾燥される。

【００３０】
［0030］ 本発明人らはまた、腱と骨との再取り付け処置を増強する方法を考えており、ここでは、本明細書で開示するようなインプラントは、腱と骨との間に配置される。

【００３１】
［0031］ 考えた主題のさらなる実施形態は、整形外科用の骨インプラントの外科的な配置を容易にする方法を含み、ここで、方法は、ペグ部分を備える整形外科用の骨インプラントを増強することを含む。整形外科用の骨インプラントは、当業界で公知の既存のシートインプラントとし得る。そのようなものとして、方法は、シート形態を修正すること、又はシート形態の製造プロトコルを、それに取り付けられるペグ部分を含むように、修正することを含み得る。

【００３２】
［0032］ 本発明の主題の態様は、増強インプラントを含み、インプラント（例えば、シートインプラント）は、安定化部分を有するように修正される。安定化部分は、必要な外科的修復のためにインプラントを配置するために使用される縫合糸の有効性を高め得る。さらに、安定化部分は、インプラントが外科的に配置されている及び／又は適所に繋がれている間のインプラントの安定性を高め得る。例えば、安定化部分はペグ部分とし得る。ペグ部分は、中実としても、又は開放及び閉鎖端部があるチューブ状（例えば、中空）としてもよい。

【００３３】
図面の簡単な説明
［0033］ 特許又は特許出願は、カラーで示された少なくとも１つの図面を含む。カラーの図面の本特許又は特許出願公開の写しは、要請しかつ必要料金を支払うと、特許庁によ

って提供される。

【図面の簡単な説明】

【００３４】

【図１】[0034]本発明の実施形態によるスクリュー固定及び送達デバイスの増強用のインプラントを示し、ここで、インプラント１は、送達器具２（ここには、任意選択的な保護キャップ４が含まれていてもよく、使用前に取り除かれている）のチューブ状部分内に入れられて、プランジャー３を使用してデバイスから押し出される。

【図２】[0035]本発明のいくつかの実施形態による、インプラント１の変形例を示し、シリンダーの前部は、挿入を容易にするためにドーム形５を有する。

【図３】[0036]本発明のいくつかの実施形態による、インプラント１の変形例を示し、シリンダーの後部は、インプラントの中心へのスクリューの挿入を容易にするための中心窪み６を有する。

【図４】[0037]本発明のいくつかの実施形態による、シリンダー状インプラントを生産するように設計されたシリンダー状型７及びプランジャー８を示す。

【図５】[0038]本発明のいくつかの実施形態による、図４の型７の変形例を示し、プランジャー８は、中心へのスクリュー挿入を容易にする中心窪みをインプラントに生じるスパイク９を有する。

【図６】[0039]本発明のいくつかの実施形態による、図４の型７のさらなる変形例を示し、シリンダー状型７の遠位端部は、ドーム状インプラントを導入するためにドーム状窪み１１を有する。

【図７】[0040]半シリンダー状窪み１３のある型１２を示す。ＤＢＦは、型内へ湿式堆積され（wet laid）、及びインプラントは、２つの隣接する半シリンダー状窪みから形成されている。本発明のいくつかの実施形態によれば、インプラント１４は、このようにして、可撓性の保管用トレイ１５内に保管され得、かつ手術時に、一緒に折り曲げられて、シリンダー状インプラント１６を生じる。

【図８】[0041]シート型１７、及びそれから生産されたシート１８を示す。本発明のいくつかの実施形態によれば、シートの厚さ及び密度は、使用されるＤＢＦの量及び蓋と型の底との間の間隔を変更することによって、制御される。

【図９】[0042]本発明のいくつかの実施形態による、インプラント２０の多孔質面に形成されたＤＢＦのシート１９を示す。

【図１０】[0043]本発明のいくつかの実施形態による、骨トンネルになると予定された移植片の領域にＤＢＦシート２２が縫いつけられた膝窩腱移植片２１を示す。

【図１１】[0044]腱２３と骨２４との間に配置されたＤＢＦのシート２２を示す。本発明のいくつかの実施形態による、腱を再び取り付けるために使用される、縫合糸２５ａ及び縫合糸アンカー２５ｂも示されている。

【図１２】[0045]本発明のいくつかの実施形態による、股関節ステムを取り囲みかつ股関節ステム２７と周囲の骨２８との間の境界面を形成する形状に形成されているＤＢＦインプラント２６を示す。

【図１３】[0046]本発明のいくつかの実施形態による、スクリュー固定を増強するためのインプラント１の変形例の断面図を示し、挿入を支援するためのドーム状端部５に加えて、インプラントの拡張近位端部２９がある。

【図１４】[0047]本発明のいくつかの実施形態による、スクリュー固定を増強するためのインプラント１の変形例の断面図を示し、インプラントは、その遠位端部３０において直径がより小さい。

【図１５ａ】[0048]本発明のいくつかの実施形態による、スクリュー固定を増強するためのインプラント３１の変形例を示し、インプラントは、直角プリズム（rectangular prism）の形態にある。

【図１５ｂ】[0049]本発明のいくつかの実施形態による、本開示のインプラントの変形例を示し、ここでは、中心部分３２は、強度を増すために、緻密化すなわち高密度化されている。

【図１５ｃ】[0050]本発明のいくつかの実施形態による、本開示のインプラントの変形例を示し、ここでは、断面３３は半円形である。
【図１５ｄ】[0051]本発明のいくつかの実施形態による、本開示のインプラントの変形例を示し、ここでは、直角プリズムは、中心３４においてより細くなっている。
【図１５ｅ】[0052]本発明のいくつかの実施形態による、本開示のインプラントの変形例を示し、ここでは、直角プリズムが、中心３４においてより細くなっており、かつ半円形断面３３を有している。
【図１５ｆ】[0053]本発明のいくつかの実施形態による、本開示のインプラントの変形例を示し、ここでは、インプラント３１が挿入されているドリル穴３５の側面の断面図であり、挿入は、押子３６を使用して達成され、インプラントは、穴に収まるために必要なものよりも長い。
【図１５ｇ】[0054]本発明のいくつかの実施形態による、本開示のインプラント３１が挿入されているドリル穴３５の側面の断面図を示し、挿入は、押子３６を使用して達成され、インプラントは、ちょうど穴に収まるために必要な長さである。
【図１５ｈ】[0055]本発明のいくつかの実施形態による、穴を見下ろして、インプラントが挿入されたとき、空間充填インプラントを形成していることを示す、図１５ｃのインプラントの端面図である。
【図１５ｉ】[0056]本発明の実施形態による、テーパ付き穴内の図１５ｅのインプラントの断面図であり、インプラントの形状は、テーパ付き穴内の空間充填インプラントを形成する。
【図１６】[0057]本発明のいくつかの実施形態による、ＤＢＦ線維のウォーターアシスト射出成形用の装置の断面図を示し、ＤＢＦ線維３７がシリンジ３８に詰め込まれ、シリンジの遠位端部がアダプター３９に収まり、それに切り離し可能な型４０が取り付けられ、その型は、その遠位端部の方へテーパが付けられており、かつその長さ部分に沿ってベント４１、及び取り外し自在なベント付きエンドキャップ４２を有し、及び切り離し可能な型は、ＤＢＦ射出後に取り除かれ、かつオーブン又は凍結乾燥器に入れられて乾燥される。
【図１７】[0058]本発明のいくつかの実施形態による、ＤＢＦ線維のウォータージェットアシスト射出成形用の装置の断面図を示し、ＤＢＦ線維３７はホッパー４３に詰め込まれ、ホッパーは、切り離し可能な型４０に取り付けられており、型は、その遠位端部の方へ向かってテーパが付けられており、その長さ部分に沿ってベント４１、及び取り外し自在なベント付きエンドキャップ４２を有し、ウォータージェット４４は、ＤＢＦを強制的にホッパーから型内に入れるように作動され、及び切り離し可能な型は、ＤＢＦ射出後に取り除かれ、かつオーブン又は凍結乾燥器に入れられて乾燥される。
【図１８】[0059]ウォーターアシスト射出成形プロセスのカニューレ付きインプラントの製造を導入する、図１６に示す装置の変形例の断面図を示す。ＤＢＦ線維３７は、シリンジ３８に詰め込まれ、シリンジの遠位端部はアダプター３９に収められ、それに切り離し可能な型４０が取り付けられ、その型は、その遠位端部の方へテーパが付けられており、かつその長さ部分に沿ってベント４１、及びガイドワイヤ４４を保持する働きもする取り外し自在なベント付きエンドキャップ４３を有する。
【図１９】[0060]どのように、ＤＢＦ射出後に図１８の切り離し可能な型から取り出され、かつキャップ４５が、ガイドワイヤを中心に位置決定するデバイスの近位端部に配置されているかを示す。その後、本発明のいくつかの実施形態によれば、型は、乾燥のためにオーブン又は凍結乾燥器に入れられる。
【図２０】[0061]図２０ａ～２０ｅは、カニューレ付きインプラントの移植用の空洞を生じる外科的移植技術のステップを示す。実演するために、骨粗しょう症の骨の合成発泡類似体４６が使用される（Sawbones Inc.）。図２０ａでは、ガイドワイヤ４７が骨内に入れられる。図２０ｂでは、カニューレ付き錐４８が、ガイドワイヤを通すようにかぶさって配置される。図２０ｃ及び図２０ｄでは、錐は、骨に押し込まれて回転させられて、図２０ｅに示すような空洞４９を形成することが示されている。図２０ｆでは、その後、錐が取り除かれ、及びインプラント５０が、錐のサイズに対応するように選択される。

【図２１】[0062]図２１ａ～２１ｉは、インプラント配置ステップ及びスクリュー挿入ステップを示す。図２１ａでは、インプラント５０は、ガイドワイヤ４７を通しているようにその上に配置されていることを示す。図２１ｂ及び図２１ｃでは、インプラントは、空洞４９内へ押し込まれていることが分かる。図２１ｄは、カニューレ付きドライバー５２が、ガイドワイヤを通すようにかぶさって配置されかつインプラント５０を空洞内へ押し込むように使用される状態の、カニューレ付き椎弓根スクリュー５１を示す。図２１ｅは、錐４８が押子として使用される代替的な方法を示す。図２１ｆ及び図２１ｇは、骨に挿入されているスクリューを示す。スクリューがドライバー５２に十分に挿入されると、ガイドワイヤ４７は、図２１ｈに示されているように、取り除かれる。図２１ｉでは、説明のための処置の一部ではないが、スクリューは、取り除かれており、インプラント５０の配置を示すことができるようにしている。

【図２２】[0063]インプラント５０の断面を示す。インプラントは、カニューレ付き中心挿入部５３を有する。インプラント５４の本体は、遠位端部が細くなっている円錐台である。近位端部にあるフレア付き上部５５には窪み５６が設けられている。

【図２３】[0064]非カニューレ付きインプラントの断面を示す。インプラント５４の本体は、遠位端部が細くなっている円錐台である。近位端部にあるフレア付き上部５５には窪み５６が設けられている。

【図２４】[0065]ａｃｌ増強において使用するための本発明のインプラントの断面を示す。インプラントは円錐台５７であり、遠位端部は、近位端部よりも細い。カニューレ付き中心領域５８にはフレアが付けられて、近位端部にある開口部が、遠位端部よりも大きくなるようにしている。

【図２５】[0066]図２５ａ～２５ｅは、ａｃｌ増強において使用するためのデバイスを示す。図２５ａでは、デバイスの構成要素５９は、２枚のシートのＤＢＦである。図２５ｂは、それらのスロットを互いに嵌めて、十字形６０を作っていることを示す。図２５ｃは、十字形のデバイス６０内に位置決めされた膝窩腱移植片の４つのストランド６１を示す。移植に備えて移植片をかがり縫いすることは、図２５ｄに示すように、シートを移植片の外側周囲に一致させかつそれを適所に保持するのに役立つ。図２５ｅに示すように、移植片の各端部に１つのデバイスが配置される。

【図２６】[0067]ａｃｌ増強に使用するためのデバイスを示す。図２６ａでは、デバイスの構成要素５９は、一方が他方よりも幅広の２枚のシートのＤＢＦである。図２６ｂは、それらのスロットを互いに嵌めて、十字形６０を作っていることを示す。図２６ｃは、十字形のデバイス６０内に位置決めされた膝窩腱移植片の４つのストランド６１を示す。移植に備えて移植片をかがり縫いすることは、図２５ｄに示すように、シートを移植片の外側周囲に一致させかつそれを適所に保持するのに役立つ。図２６ｅに示すように、移植片の各端部に１つのデバイスが配置される。

【図２７】[0068]図２７ａは、腱（図示せず）の周りに巻き付くような形状にされた２つのＤＢＦシート６２及び６３から製作されたデバイスの変形例を示す。図２７ｂは、ＤＢＦシートから製作されたデバイスの写真であり、及び図２７ｃは、２ストランド移植片と一緒に使用され得る、単一のＤＢＦシートを使用する変形例である。

【図２８】[0069]図２８ａは、４つの穴６５が設けられた、ＤＢＦシート６４から製作されたａｃｌ増強用のデバイスを示す。図２８ｂは、４つの穴６５及び４つの切り欠き部６６が設けられた、ＤＢＦシート６４から製作されたａｃｌ増強用のデバイスを示す。移植片の４つのストランド６１は、かがり縫いする前に、穴に通されて、図２８ｃにおける移植片の移植準備を整える。

【図２９】[0070]図２４のデバイスの外科的使用を示す。デバイス５７は、脛骨トンネル内に引き入れられる前に、腱移植片の４つのストランド６１の範囲内に配置される。その後、締まりスクリュー６７がデバイスに挿入される。

【図３０】[0071]図３０ａ～３０ｄは、骨への腱の再取り付けを増強するデバイスを示す。脱灰骨線維から製作されるデバイス６８が図３０ａに示されている。デバイスは、骨内の穴に配置されることを目的とした「ペグ」６９、縫合糸アンカーを受け入れるように設

計される、そのペグ内の空洞７０、及び腱と骨との間に載置されることを目的としたシート領域７１を有する。図３０ｂでは、デバイス６８を受け入れるために、骨に欠損部を生じることを目的とした拡張器７２が示されている。拡張器は、作られる穴の深さを示す深さマーク７３を有する。図３０ｃは、それを埋め込むために使用されるドライバー７４に装着された縫合糸アンカー２５ｂを示す。図３０ｄでは、縫合糸アンカーは、デバイス内の空洞７０に導入されている。縫合糸アンカー２５ｂは、デバイスに起因して、図面には示されていないことに留意されたい。

【図３１】[0072]図３１ａでは、骨２４は、２つのデバイス６８を受け入れるように準備されている。２つの穴７５が骨に作られている。図３１ｂでは、縫合糸アンカー２５ｂは、骨にデバイス６８を導入するために使用されており、及び縫合糸２５ａは、骨に腱２３を再び取り付けるために使用されている。デバイスのシート領域７１は、腱２３と骨２４との間に置かれる。

【発明を実施するための形態】

【００３５】

詳細な説明

［0073］ 本発明の実施形態の態様は、脱灰骨線維（ＤＢＦ）、コラーゲン、ポリマー、及び／又は再吸収性ポリマー線維のインプラントを使用して、骨の修復及び治癒を増強するためのアプローチに関する。

【００３６】

［0074］ いくつかの態様では、本発明の実施形態は、線維インプラントと、線維インプラントの形成方法と、骨粗しょう症や別の状況で弱くなった骨におけるスクリューの固定を増強するために、好適な形状及びサイズにされたシリンダー状線維インプラントを含むキットとを含む。このアプローチは、骨スクリューの配置前に、それと一緒に配置されるべきインプラント対象の、修復が必要とされている骨の穴に挿入され得る脱灰骨線維（ＤＢＦ（商標））のシリンダーを含む。シリンダーは、スクリューの穴と同じ直径となるようなサイズにされる。手術時、デバイスの存在によって、スクリューを挿入するために必要とされるトルクを増大させ、かつスクリューの位置を変えるために必要とされるだろう引き抜き力を増大させる。ＤＢＦ材料を使用することの追加的な恩恵は、骨誘導であることであり、かつスクリュー周囲の局部的な骨形成を促進させ、固定を長期的に強化することである。ＤＢＦインプラントは、スクリューの挿入前に、骨の穴に配置される。

【００３７】

［0075］ 他の態様では、本発明の実施形態は、ＤＢＦ、コラーゲン、ポリマー、及び／又は再吸収性ポリマー線維のインプラントと、ＤＢＦ、コラーゲン、ポリマー、及び／又は再吸収性ポリマー線維のインプラントの形成方法と、修復される靭帯又は腱と骨との間の境界面として使用するための、好適に形成されたＤＢＦ、コラーゲン、ポリマー、及び／又は再吸収性ポリマー線維のインプラントを含むキットとを含む。例えば、ＤＢＦのシートは、ａｃｌ（前十字靭帯（anterior cruciate ligament））手術などの軟組織靭帯置換の骨トンネルにおいて使用され得、ここで、膝窩腱又は腱の自家移植片は、骨トンネル内に固定される。さらに、ＤＢＦのシートはまた、回旋筋腱板修復に使用され得、そこでは、ＤＢＦシートが、骨と、再び取り付けられる腱との間の骨層に配置される。

【００３８】

［0076］ 本明細書では「インプラント」、「線維インプラント」、「本開示のインプラント」などの用語は、本明細書で開示しかつ米国特許第９，４８６，５５７号及び米国特許第９，５７２，９１２号、及び国際公開第２０１６／１２３５８３号（それらの内容全体を本願明細書に援用する）に開示されているような脱灰骨線維（ＤＢＦ）を使用して作製された好適な形状にされた線維インプラントを指すために、交換可能に使用される。例えば、本開示全体を通して示すように、好適な形状にされたＤＢＦインプラントは、ＤＢＦのシート、シリンダー状の、又は円錐台形態のＤＢＦを含む。

【００３９】

［0077］ さらに、コラーゲン、ポリマー、及び／又は再吸収性ポリマー線維のインプラ

ントに関しては、ＤＢＦのための本明細書で開示した方法に追従して、コラーゲン、ポリマー、及び／又は再吸収性ポリマー線維で置き換えて又はそれらを追加して、作製される。ＤＢＦ線維を本明細書では例示するが、これらの他の線維の形態も、本開示の線維インプラントを形成するために、使用され得る。

【００４０】

［0078］ 再吸収性ポリマーは、体内で再吸収できかつ室温で線維又は粒子を形成するために物理的強度のある生体適合性ポリマーである。再吸収性ポリマーの非限定的な例は、絹、コラーゲン（Ｉ～Ｖ型及びそれらの混合物を含む）、及びタンパク質であって、以下のアミノ酸：アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン及びバリンのうちの１種以上を含むタンパク質；多糖類、例えばアルギン酸、アミロース、カルボキシメチルセルロース、セルロース、キチン、キトサン、シクロデキストリン、デキストラン、デキストリン、ゼラチン、ゲラン（gellan）、グルカン、ヘミセルロース、ヒアルロン酸、誘導体化（derivatized）ヒアルロン酸、酸化セルロース、ペクチン、プルラン、セファロース、キサンタン及びキシラン；再吸収性ポリエステル、例えばヒドロキシ酸から作製された再吸収性ポリエステル（ポリ（ラクチド）、ポリ（グリコリド）、ポリ（ラクチド－コ－グリコリド）、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）、ポリ（ジオキサノン）（dioxanones）、ポリカプロラクトン、及び以下のモノマー単位：グリコール酸（glycolic）、乳酸（lactic）の１種以上を備えるポリエステルのような再吸収性ポリエステルを含む）；炭酸トリメチレン、ｐ－ジオキサノン、又はε－カプロラクトン、並びにジオール及び二酸から作製された再吸収性ポリエステル；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（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）を含む）；ポリエステルアミド；ポリ（アルキレンアルキレート）(alkylene alkylates)；ポリエーテル（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など）；ポリビニルピロリドンすなわち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（polyketals）；ポリホスフェート；（リン含有）ポリマー；ポリホスホエステル（polyphosphoesters）；ポリアルキレンオキサレート（polyalkylene oxalates）；ポリアルキレンスクシネート（polyalkylene succinates）；ポリ（マレイン酸）；生体適合性コポリマー（ブロックコポリマー又はランダムコポリマーを含む）；及び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）若しく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）、若しくはポリカプロラクトン又はこれらの組み合わせを含む。再吸収性ポリマーはまた、架橋ポリマーを含み、及び例えば、架橋コラーゲン、並びに機能化ポリマー（functionalized polymers）を含む。いくつかの実施形態では、再吸収性ポリマーは再吸収性ポリエステルである。

【００４１】

［0079］ さらなる実施形態では、ＤＢＭ、合成ポリマー、コラーゲン、又は再吸収性ポリマー線維は、カルシウムイオンドナー化合物で（例えば、少なくとも一部が）コーティングされ得る。カルシウムイオンドナー化合物の例は、過酸化カルシウム、アスコルビン酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、及びそれらの混合物を含む。

【００４２】

［0080］ 脱灰骨基質（ＤＢＭ：demineralized bone matrix）ベースの製品の人気は、骨形成細胞に分化する移植片部位に存在するいくつかの細胞型を刺激する、固有の非コラーゲンタンパク質の発現により骨形成を誘導する能力に基づいている。骨形成プロセスのこの誘導は、「骨誘導（osteoinduction）」と呼ばれ、かつ天然に存在する骨形態形成タンパク質（ＢＭＰ）によるものである。ＤＢＭはまた、「骨伝導」として公知のプロ

セス全体を通して、これらの細胞が集まって（populate）、広がるための足場を導入する。脱灰骨線維（ＤＢＦ）として公知の線維の形態の脱灰骨は、ＤＢＭの骨伝導能を最適にしかつ高めることが示されている物理的形態を有する。本発明のいくつかの実施形態では、ＤＢＦ線維を製造するような構成物及び方法は、米国特許第９，４８６，５５７号及び米国特許第９，５７２，９１２号（上記）に開示されている。ＤＢＭ又はＤＢＦが、骨を形成できる骨形成原細胞と組み合わせられるとき、骨の治癒の３つの機序（例えば、骨誘導、骨伝導、及び骨形成）が組み合わせられる。

【００４３】

［0081］ 例示的な実施形態では、ＤＢＦインプラントは、インプラントが、予め形成された穴に押し込まれることができるように十分に剛性となるように、乾燥される。ＤＢＦ線維は、乾燥前に成形プロセス又は湿式堆積（wet laying）プロセスを使用して、求められるいずれかのインプラント形状に簡単に形成され得る。任意選択的に、加熱ステップが用いられ得、これは、インプラントの骨誘導性に影響を及ぼすことなく、形成されるＤＢＦインプラントにさらに大きな凝集力を与えることが示されている。

【００４４】

［0082］ 設計の変形及び高度化は、骨の穴へのＤＢＦインプラントの挿入を支援するために、ＤＢＦインプラントの遠位端部の付形又はドーム形成を含む。そのような設計の例は、図２のＤＢＦインプラント５に例示される。いくつかの実施形態では、ＤＢＦインプラントの近位端部は、図１３におけるフレア２９が付けられてもよい。この特徴は、インプラントがドリル穴に押し込まれすぎるのを防止するのを助け得る。また、骨の皮質に追加的なＤＢＦ線維を提供し、かつ骨のその領域の治癒を促し得る。骨の皮質の再構成は、脊椎手術における椎弓根スクリュー固定に特に重要であり、その理由は、スクリューのトグル留めは、負荷を生じ、それゆえ故障の主要なモードであり、かつ皮質は、この負荷のモードに対して最大な抵抗を生じるからである。

【００４５】

［0083］ インプラントは、不均一なシリンダー、すなわち円錐台とし得、図１４の断面図に示すような遠位端部３０は、インプラントの近位端部よりも幅が狭くなる。インプラントは、スクリューの挿入前に穴に配置される。

【００４６】

［0084］ 図１５ａに示すような、直角プリズム（rectangular prism）３１の形状にあるインプラントも、スクリュー固定の増強に使用され得る。直角プリズムは、個別に形成されても、又は型内で形成された材料１８のシートから切断されてもよい。単純なロッド３６を使用して、ドリル穴へのインプラントの挿入を支援してもよい。インプラントの区域３２の緻密化を行って、強化区域を提供して、挿入を支援し得る。半円形断面３３を備える直角プリズムの形状のインプラント３１が、穴をより効果的に塞ぐことができる。これは、半円形断面３３がドリル穴３５に配置された状態のインプラント３１の上面図である図１５ｈに示されている。インプラントは、スクリューの挿入前に、穴に配置される。

【００４７】

［0085］ 場合によっては、修正処置においてなどスクリューが骨から取り除かれるときに形成される穴、又は錐によって形成された穴に、インプラントを配置することが望ましい。これらの場合、穴の遠位端部は、一般的に、近位端部よりも直径が小さいとし得る。図１５ｄ又は図１５ｅに示すような形状のインプラントが、この場合に使用されるように設計されている。インプラントは、スクリューの挿入前に、穴に配置される。

【００４８】

［0086］ 本発明の実施形態によるインプラントは、ドリル穴に手で簡単に配置され得るが、場合によっては、図１に示すシリンジ様デバイスに予め組み込まれるように外科医に提供されるインプラントを有することが望ましいとし得ることが想定される。この図に示すように、インプラント１は、シリンジ２の本体内に保持される。この実施形態では、インプラントは、保管及び輸送中にインプラントを適所に維持するために、取り外し自在のキャップ４を含み、かつ任意選択的に、インプラントの事前の水和（pre hydration）を

可能にするルアーフィッティングを有し得る。インプラント送達では、シリンジの遠位端部は、ドリル穴の所に置かれ、かつインプラントを押し出すようにプランジャー３が使用される。再使用可能なインプラント送達システムも使用されてもよい。

【００４９】

［0087］ インプラントを受け入れるための穴は、穿孔術（drilling）、穿刺術（tapping）によって、若しくは錐を使用することによって形成され得るか、又はスクリューを取り除くことによって存在し得る。

【００５０】

［0088］ 本発明のいくつかの実施形態によるインプラントの変形例では、インプラントには、その長さ部分を通して穴が設けられおり、インプラントが、ガイドワイヤに沿って送達され得るようにする。

【００５１】

［0089］ インプラントの近位端部を、骨にある穴又は空洞に押し込むとき、骨に対するインプラントの摩擦によって引き起こされる座屈力がある。これに対応するために、設計にいくつかの要因が組み込まれ得る。第１に、図２２及び図２３に示すように、インプラントは、遠位端部の幅が近位端部よりも狭い円錐台の形態にあるとし得る。第２に、錐が、それ自体が円錐台の全体的な形の空洞を骨に設けるために使用され、作られた空洞が、インプラントと同じ寸法となるようにする。第３に、外部デバイスは、支持及び挿入での座屈に対する抵抗をもたらすために使用され得る。これは、シリンジの筒がインプラントに支持をもたらす上記で開示したような開口シリンジとし得るか、又はガイドワイヤを通すようにかぶさってカニューレ付きインプラントを配置することによるとし得る。

【００５２】

［0090］ インプラントが、骨内の深すぎる位置へと変えるのを防止することも望ましいとし得る。図２２及び図２３に示す設計では、フレア付き上部５５は、これが発生するのを防止するように作用する。

【００５３】

［0091］ 本発明のインプラントを使用するための手術手技は、図２０及び図２１にまとめられている。Sawbones, Inc.によって生産された骨粗しょう症の骨の合成の類似体４６は、骨粗しょう症の骨の代用物としてＦＤＡなどによって受け入れられている。ガイドワイヤ４７が骨に配置される。図２０ｂに示すように、その後、カニューレ付き錐４８がガイドワイヤを通すようにかぶさって置かれる。錐は、使用されるインプラントと同じ寸法である。錐を使用するさらなる恩恵は、骨組織を除去するのではなく、むしろ、骨組織を横方向に押して、緻密化した骨層（densified bone layer）を形成し、それ自体が固定を支援するようにする。図２０ｃ及び図２０ｄでは、錐は、骨内へと押されて回転されて、図２０ｅに示すような空洞４９を形成することを示す。その後、錐は取り除かれ、及びインプラント５０は、錐のサイズに対応するものが選択される。インプラントがフレア付き端部を有する場合、錐も対応する特徴を有し得る。

【００５４】

［0092］ 図２１は、インプラント配置ステップ及びスクリュー挿入ステップを示す。図２１ａでは、インプラント５０は、ガイドワイヤ４７を通すようにその上に配置されていることが示されている。図２１ｂ及び図２１ｃでは、インプラントは、空洞４９内に押し込まれていることが示され得る。図２１ｄは、カニューレ付きドライバー５２がガイドワイヤを通すようにかぶさって置かれかつインプラント５０を空洞に押し込むために使用される状態の、カニューレ付き椎弓根スクリュー５１を示す。図２１ｅは、錐４８が押子として使用される代替的な方法を示す。図２１ｆ及び図２１ｇは、骨に挿入されているところのスクリューを示す。ガイドワイヤは、インプラントの中心にスクリュー軌道を維持するのを助け、スクリューの全周でＤＢＦが横方向に押されるようにするという、さらなる目的に適う。

【００５５】

［0093］ スクリューが十分に挿入されると、図２１ｈに示すように、ドライバー５２及

びガイドワイヤ４７は、取り除かれる。

【００５６】

［0094］ 図２１ｉでは、スクリューは、インプラント５０の配置を示すことができるように、除去されている。ＤＢＦ線維は、スクリューが挿入されるときに、それによって、所望の通りの横方向に位置を変えられる。スクリューが挿入されるときに、インプラントのどんな下方への移動にもさらに抵抗するのを助けるという、円錐台及びフレア付き端部のさらなる利点がある。

【００５７】

［0095］ フレア付き設計の別の有利な面は、ある量のＤＢＦが、骨の表面上に位置決めされることである。これは、例えば、椎弓根にアクセスするために皮質骨が除去されている、椎弓根内の領域である。使用中、椎弓根スクリューへの負荷がかかることは、スクリューを「トグル」させて、負荷を緩める傾向がある。この動きに抵抗できる骨の主な部位は、皮質表面であり、皮質の再構成をシミュレーションするのを支援し得るＤＢＦの配置が有益である。所望の場合、錐は、インプラントのフレア付き部分全体が骨表面に位置決めされるように設計され得る。

【００５８】

［0096］ インプラントは、それと一緒に使用されることを意図するスクリューと同じ長さとしても、又はより短くてもよい。

【００５９】

［0097］ 処置が、ガイドワイヤを使用して行われることが望まれる場合、デバイス、錐又はドリル、スクリュー及びスクリュードライバーは全て、ガイドワイヤを通すようにかぶさっての使用に対応するように、カニューレ付きである。

【００６０】

［0098］ インプラントは、ガイドワイヤ及び錐を備えるキットとして供給され得る。キットはまた、スクリューを含み得る。ガイドワイヤ及び錐は、無菌の使い捨ての単回使用アイテムとして供給されても、又は再使用可能であるように設計されていてもよい。

【００６１】

［0099］ インプラントは、骨に挿入できるようにするために、ある程度の剛性を有することに依存し、かつそのようなものとして、これは、乾燥状態のＤＢＦを使用することによって、最良に達成される。ひとたび骨内で適所になると、線維は水和する。この効果は、線維を膨潤させて、さらなる固定をもたらすことである。

【００６２】

［00100］ 本発明の他の実施形態では、図８を参照して説明すると、薄いシート１８の形態のＤＢＦも、インプラントと周囲の骨との間の境界面の機能を果たすように、使用され得る。ＤＢＦシートは、インプラントを周囲の骨に合わせるのを促し、かつそれに続いて、その骨誘導性によって、骨形成、及び周囲組織とインプラントとの一体結合を刺激する。

【００６３】

［00101］ 水和された薄いシートの形態のＤＢＦはまた、同様の効果のために、移植前に、スクリュー又はインプラントの表面上に押圧され得る。

【００６４】

［00102］ 薄いシートの形態のＤＢＦはまた、膝窩腱又は腱の自家移植片が骨トンネル内に固定されるａｃｌ（前十字靭帯）手術などの軟組織靭帯置換の骨トンネル内での骨形成を刺激するために使用され得る。この使用法では、図１０に示すように、ＤＢＦのシート２２は、ＤＢＦが移植片のトンネル部分内にあるように位置決めされている状態で、患者の体内への移植前に、膝窩腱移植片２１に縫合され得、かつ任意選択的に、その一致を支援するように水和され得る。ＤＢＦ材料の骨誘導性は、骨を刺激して、移植片治癒を促す。シートは、膝窩腱若しくは腱束の外側に単に巻き付けられても、又は個々の腱間にＤＢＦをもたらすように組み込まれてもよい。縫合糸は、ＤＢＦシートを適所に保持するように使用され得、かつ既存の移植片準備ステップ中に適所にかがり縫いされ得る。

【００６５】

［00103］ 骨トンネル内の移植片の至る所で骨形成を刺激すること、並びに腱骨境界面の形成を刺激することが望ましい。この目的のために、移植片のストランド内にＤＢＦを有することが望ましい。これを達成するための１つの手段は、２枚のＤＢＦシートを使用し、かつそれらにスロットを配置して、それらのスロットが互いに嵌められて十字形を形成し得るようにすることである。どのようにこれが行われ得るかの例を、図２５、図２６及び図２７に示す。最も一般的な移植片は、４個のストランドを使用するが、図２７ｃの設計は、ＤＢＦの１枚のシートを使用して、どの程度単純に設計を２ストランド移植片に適合させ得るかを示している。

【００６６】

［00104］ デバイスの代替的なフォーマットは、ＤＢＦのシートを使用し、かつ図２８ａ及び図２８ｂに示すように、そこに、移植片のストランドが通され得る穴を開ける又はパンチすることである。

【００６７】

［00105］ 脛骨トンネル（tibial tunnel）に特に好適である増強の代替的な方法として、図２４に示されているもののような円錐形のインプラント５７が、図２９に示されているように、移植片の４つのストランド内に配置され得る。その後、締まりスクリューがインプラント内に挿入され、かつ適所にねじ留めされて、腱の固定に影響を及ぼす。

【００６８】

［00106］ 他の腱と骨との境界面の増強はまた、ＤＢＦのシートを使用することによって生じ得る。図１１は、ＤＢＦシート２２が、骨２４と、再び取り付けられる腱２３との間の骨層に配置される、回旋筋腱板修復を示す図である。ＤＢＦシートの性質は、従来の縫合糸アンカー固定技術を修正する必要がないようなものである。図１１では、修復は、縫合糸２５ａを縫合糸アンカー２５ｂと一緒に使用して付着されることが示され得る。

【００６９】

［00107］ 回旋筋腱板修復は、一般的に、関節鏡処置として行われるため、関節は、可視化を支援するために食塩水によって膨らませることができる。腱の補強に使用されるいくつかのパッチ製品があり、これは、上述の例のＤＢＦシートに意図した用途ではないが、本発明人らのシートは、全パッチ製品が有する使用における同様の困難がある、すなわち、それらの浮揚性によって、関節内で浮く傾向をそれらにもたらす。関節鏡によるこれらのシートの操作は、極めて困難であり、手術に追加的な時間及び複雑さをもたらす。これにより、困難の程度に起因して、一部の外科医が製品を使用できないようにする。場合によっては、シート製品の使用を簡単にすることを試みる、高度（すなわち複雑かつ高価）な補助器具が開発される。

【００７０】

［00108］ 本発明の主題の態様は、増強されたインプラントを含み、インプラント（例えば、シートインプラント）は、安定化部分を有するように修正されている。安定化部分は、インプラントを必要な外科的修復の位置に配置するために使用される縫合糸の有効性を高め得る。さらに、安定化部分は、インプラントが、手術によって配置され及び／又は適所に繋がれている間は、インプラントの安定性を高め得る。例えば、安定化部分は、ペグ部分とし得る。ペグ部分は、中実としても、又は開放及び閉鎖端部のあるチューブ状（例えば、中空）としてもよい。

【００７１】

［00109］ それゆえ、本開示の主題の本発明人らは：１）修復される骨部位のためのパッチの機能を果たすこと、２）縫合糸アンカーの有効性を増強すること、及び３）他のインプラントとは異なり、手術中に自己安定化することが、同時にできる、好都合なインプラントを発見した。それゆえ、本発明の実施形態の態様は、例えば、脱灰骨の線維で構成されかつ適切な形状に形成され得る、インプラント、及びインプラントの使用による組織の骨への固定を改善する手段に関する。特に、複数の線維製のインプラントは、ペグ部分及びシート部分を有する。

【００７２】

［00110］ 図３０ａに示すインプラントデバイス６８は、関節内のシート様のデバイスの操作に関連する問題を克服する。デバイスのシート部分７１は、そこに「ペグ」６９が形成されている。ペグは、縫合糸アンカー２５ｂを受け入れるための空洞７０を有する。これらのインプラントが使用される手術手技は、拡張器７２又は他の器具が空洞を形成するために使用されることである。拡張器上のマーク７３は、外科医が、空洞の所望の深さに到達させるのを支援する。関節鏡手術で使用するための縫合糸アンカー２５ｂは、一般的に、縫合糸が予め組み込まれて供給され、かつ挿入ドライバー７４に取り付けられる。デバイスのペグ６９は、拡張器を使用して形成された空洞の寸法に適合するサイズであり、及びデバイス内の空洞７０は、縫合糸アンカー２５ｂを受け入れるようなサイズにされている。縫合糸アンカーは、空洞７０に挿入され、かつわずかに回転されて、アンカーのねじ山をデバイスに係合させる。これは、縫合糸アンカー上にデバイスをロックする働きをする。その後、縫合糸アンカードライバーは、デバイスのペグ部を骨内の空洞内へと操作するために使用され得る。

【００７３】

［00111］ デバイスのシート又は上部は、複数の縫合糸アンカーが使用されるときに、使用される複数のデバイスが腱骨境界面において隣接するシートを形成するような、サイズにされている。それゆえ、例えば外科医が縫合糸アンカー間に１０ｍｍの間隔を望んだ場合、選択されたデバイスは、幅１０ｍｍであるか、又は幅１０ｍｍにトリミングされて、隣接するデバイス／縫合糸アンカーの組み合わせが、隣接するシートを形成するようにする。同様に、２列の縫合糸アンカーがある複列固定技術が用いられた場合、デバイスのシート部分の寸法は、適切なサイズにされて、重なり合わない隣接するシートが形成されたであろう。

【００７４】

［00112］ 図３１ｂは、手術手技の第１のステップを示す。腱が再び取り付けられる骨７５の表面が、バリ又は同様のもので処理されて、出血している骨層を形成し、通常の医療のように、治癒の可能性を最大にする。拡張器、又は同様のもの（図示せず）が使用されて、デバイス６８及び縫合糸アンカーを受け入れるための空洞７６を開ける。上述の通り、縫合糸アンカーは、デバイス６８に挿入されてから回転され、アンカーのねじ山をデバイスに係合しかつそれら２つをロックするようにする。デバイスは、空洞７６に挿入され、かつ下向きに押されて十分にそこに載置するようにする。その後、縫合糸アンカーがねじ留めされる。アンカードライバーが取り除かれて、縫合糸の使用に備えた状態にする。追加的なアンカー及びデバイスが、修復中の断裂のサイズによって必要とされる場合、挿入される。デバイスは、縫合糸アンカーによって適所に保持され、かつ手術の完了には、デバイスの追加的な操作は必要とされない。修復を完了するために、縫合糸を腱に通しかつ糸結び前に縫合糸を使用して組織を再接近させる現在の処置が、行われる。デバイスは、腱と骨との間に挟まれており、そこでは、腱付着部の再生の改善を刺激する所望の効果を有し得る。

【００７５】

［00113］ このデバイスの好ましい実施形態のデバイスでは、乾燥又は凍結乾燥されている。この形態では、デバイスは、硬く、かつ空洞への挿入が最も簡単である。

【００７６】

［00114］ デバイス６８の追加的な恩恵は、デバイスのペグ部分が、縫合糸アンカーの固定強度を増強する働きをすることである。これは、患者の骨の質が悪いときに、特に重要である。外科医が、より直径の小さい縫合糸アンカーを使用できるようにし得る。

【００７７】

［00115］ デバイス６８のペグ部分は、一緒に使用される縫合糸アンカーに適合するように設計される。そのようなものとして、ペグの長さは、縫合糸アンカーに求められる空洞の深さに対応し、かつ１０～５０ｍｍで変化し得る。同様に、ペグの直径は、縫合糸アンカーに求められる空洞の直径に対応し、かつ３～１０ｍｍで変化し得る。

【００７８】

［00116］ デバイスのシート部分７１は、多数の縫合糸アンカーが使用されるときに、骨層７５が十分に被覆されるようなサイズにされる。これは、外科医が、使用前に、デバイスを、求められるサイズにトリミングすることによって、又は入手可能な範囲の製品サイズから適切なサイズを選択することによって、達成され得る。シート部分は、長方形、正方形又は丸いとし得る。正方形及び長方形のデバイスでは、辺の寸法は、５～２０ｍｍで変化する。丸いデバイスでは、シート部分は、直径が５～２０ｍｍとなる。デバイスのシート部分の厚さは、０．５ｍｍ～５ｍｍで変化する。

【００７９】

［00117］ インプラント用の送達デバイスとして縫合糸アンカーを使用することによって、追加的な器具の必要が回避される。デバイスの初期固定をもたらすためにアンカー穴を使用するという設計は、シートデバイスを導入し、及びそれを所望の箇所に保持する手段を、非常に単純な手段にして提供し、追加的な器具、又は関節への追加的な入口を全く必要としない。

【００８０】

［00118］ 縫合糸アンカー間に使用される間隔に適合する、デバイスの上部、又はシートのサイジングによって、複数のサイズのデバイスの必要性が回避される。これは、さらに、より大きなシートインプラントを所望のサイズに切断することに関連付けられる無駄を回避することを意味する。

【００８１】

［00119］ 腱付着部を被覆するためのこのモジュール式アプローチは好ましいが、所望の場合には、１つ又は２つのペグを有した、より大きなシートインプラントが提供され得る。

【００８２】

［00120］ この設計の使用のために与えられた例は、回旋筋腱板修復のための例であったが、当業者には、利用可能性は、これよりも一般的であり、かつ腱と骨を再び取り付ける若しくは修復するあらゆる場合に、又は手術中にシートインプラントが適所に保持される必要があるあらゆる場合に、利用できることが理解される。それゆえ、本発明人らは、さらに、ペグ部分を備えるいずれのシートインプラントも増強し、それにより、インプラントを外科的な配置を容易にすることを考える。いずれの既存のシートインプラントも、既に製造されているシートインプラントを修正することによって、又は既存のシートインプラントの製造プロトコルを修正することによって、ペグ部分を組み込んで、外科的な配置中の安定性を高めたインプラントを導入するように改善され得ることが考えられる。

【００８３】

［00121］ 本発明のいくつかの実施形態では、ＤＢＦシートは、一次骨折修復において又は偽関節（non-union）を治療するための処置においてのいずれかで、骨－対－骨の修復を増強するために使用され得る。これらの場合には、ＤＢＦシートは、２つの（又はそれを上回る）骨片間に、順応性（malleable）のある境界面を形成する。

【００８４】

［00122］ ＤＢＦシートはまた、骨膜の周りに巻き付けられて、外傷性骨折での骨片又は移植片を適所に保持し得、かつ骨膜代替物の機能を果たし得る。ＤＢＦシートの骨誘導性及び骨伝導性が、治癒を促す。

【００８５】

［00123］ 多くの関節置換術では、ステムが、髄内管に形成された空洞に配置される。股関節全置換術又は肩関節置換術などでのインプラントの周囲の骨への一体結合を強化することが望ましいことが多い。ＤＢＦは、インプラントステム２７の形状に一致するシース２６に形成され得る。そして、ＤＢＦは、ステムの、増強、又は周囲の骨へ固定するための刺激をもたらす。

【００８６】

［00124］ 起こり得るさらなる問題点は、特に修正手術の場合、骨が不十分であり、か

つ外科医が骨移植片の使用を求める可能性があることである。これらの場合には、ＤＢＦシースは、厚さ数ｍｍまでの厚さの範囲で提供され、骨移植片代替物として使用し得る。

【００８７】

［00125］ 本発明のいくつかの実施形態では、シート形態のＤＢＦは、関節置換術の脛骨トレイ及び寛骨臼カップの構成要素の固定を増強するために使用され得る。この後者の場合には、シートは、カップ形状に成形され得る。

【００８８】

［00126］ 本発明のいくつかの実施形態では、インプラントにおいて使用されるＤＢＦは、移植片を順応性にしかつ非硬質にする鉱物除去処理によってミネラル成分が除去された骨を使用する。そのため、骨は、米国特許第９，４８６，５５７号及び同第９，５７２，９１２号（上記）に開示されているように、さらに、長軸に沿って切断することによって線維に形成されて、その内部の膠原線維がそれらの自然な線維状に維持されるようにする。その後、この材料は、チューブ内に配置されて、インプラントデバイスを形成し、かつスクリューの穴への送達を容易にし得る。

【００８９】

［00127］ ＤＢＦからシリンダー状インプラントを形成するいくつかの方法は、国際公開第２０１６／１２３５８３号にも開示されており、その内容全体を参照することにより本書に援用する。

【００９０】

［00128］ いくつかの実施形態では、骨線維を作製する方法は、骨全体を脱灰し、かつそれに続いて、脱灰骨内の膠原線維の向きに対して平行な方向に脱灰骨を切断し、長尺状の骨線維を形成することを含む。本発明の骨材料は、ヒト（同種移植片）又は動物（異種移植片）の皮質骨に由来し、かつ骨線維の幾何学的形状が制御されていることに基づいて、有用性が高い移植片をもたらすように処理される。獣医用途では、同じ種、例えば、イヌ患者にはイヌからの骨（同種移植片）、並びに他の種からの骨（異種移植片）が使用され得る。当業者には、脱灰骨線維以外の線維が、本発明の骨移植片を作製するために使用され得ることが明らかである。そのような線維は、再吸収性ポリマー又は生体活性ガラス又はそれらの混合物から作製され得、かつ脱灰骨線維（ＤＢＦ）の代わりに又はそれの添加物として使用され得る。移植片を準備する方法は、再現できる結果での効率及び均一性を高め、かつ機器に対する条件及び結果として生じるコストを削減する。本発明のいくつかの実施形態によるインプラントデバイスの形態は、移植片の形態を維持するために異物を追加する必要がない。これらの特性の改善は、本開示に基づいて、当業者には明らかである。

【００９１】

［00129］ 線維は、効率的に機能できる最小長よりも長い必要がある。線維は、短すぎる場合、凝集力のある乾燥インプラントを形成するように互いに絡まり合わない。また、移植後、及びスクリュー配置後の空洞内での動きを防止するために、スクリューは、線維を適所に保持するように、スクリューのねじ山のピッチよりも長い必要がある。最小長は、正確には定義できないが、約１５ｍｍ（例えば、１０～２０ｍｍ）である。長さ４ｃｍまでの線維は、絡み合うように十分な長さを有し、かつ好ましくは幅５００～１５００ミクロン及び厚さ５０～３００ミクロンである。

【００９２】

［00130］ いくつかの用途には、ＤＢＦは、移植時により硬いインプラントにするために、乾燥され得ることも重要である。

【００９３】

［00131］ ＤＢＦ線維のさらなる恩恵は、湿潤時にその完全性を保持するインプラントを形成するために処理される、それらの能力である。

【００９４】

線維の処理

［00132］ 所望の形状又は形態の線維を生じるための、脱灰骨線維、合成ポリマー線維

、膠原線維、又は再吸収性ポリマー線維の処理は、任意の好適な方法を使用して実施され得る。特異的に脱灰された骨線維の処理は、本明細書で開示するような任意の好適な方法を使用して実施され得る。これらの形態のうちのいくつかを作製するために、骨線維は、理想的にはそれらの水和状態で、集められ、かつ圧力型を使用して圧縮され得、圧力は、求められる形状を形成するのに十分であるが、線維構造の多孔性を失うほど高くはない。いくつかの実施形態では、骨線維は、不織製造又は製紙の当業者にはよく理解されているように、湿式堆積（wet lay）技術を使用して形成される。湿式堆積技術を使用して、切断された骨線維は、水溶液中に懸濁されて骨線維スラリーを形成する。任意の好適な生体適合性水溶液が使用され得る。生体適合性水溶液の非限定的な例は：水、食塩水、及び／又はリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）などの塩を含む溶液、リンガー溶液、乳酸加リンガー溶液、及びデキストロース５％の食塩水を含む。本発明のいくつかの実施形態では、切断された線維は、食塩水内に入れられて、骨線維が絡み合ったスラリーを生じる。骨線維スラリーは、メッシュスクリーン（孔が設けられている）上に浮遊させられ、食塩水が排出されて、湿式堆積プロセスを生じ、脱灰骨線維のシートがメッシュスクリーン上に形成されるようにする。スクリーンは、スクリーンに三次元形状を与えるように曲線を付けて作られて、シリンダー状ペレットが直接作られ得るか、又はシートが作られるように平坦である。その後、結果として生じるデバイスは、加熱及び／又は真空又は凍結乾燥（フリーズドライ）などの他の手段を使用して乾燥され得る。いくつかの実施形態では、乾燥前、シートは、型内に配置され、かつ規定の厚さ及び形状へと圧縮されて、その後乾燥される。本明細書で説明するように、結果として生じる製品の密度、多孔性及び全体寸法は、様々な型及び技術を使用して制御され得る。

【００９５】

［00133］ 水和線維はまた、単に、シリンダー状型穴に入れられ、かつ図４、図５及び図６に示すように、プランジャー又はプッシュロッドを使用して軽く圧縮され得る。これらの変形例では、特徴は、シリンダー状型の２つの端部のプロファイルを修正するために提供される。設定量の線維がシリンダー状型に導入され、かつプランジャーを使用して、プランジャーが押される深さを制御することによって、求められる密度に線維を圧縮する。プランジャーに、図９の６（図５の９）に示すようなスパイクがある場合、スパイクは、窪み、部分的な穴、又はインプラントの長さ部分を貫通する穴を形成するように設計され得る。この後者の場合には、インプラントは、チューブの形態となる。

【００９６】

［00134］ いくつかの実施形態では、真空オーブンが使用され、それにより、真空引きすることによって、水分を除去し、かつインプラントを乾燥させる。

【００９７】

［00135］ いくつかの実施形態では、加熱ステップは、インプラントを金属や他の高熱伝導性面と接触するように配置し、アニーリング／架橋の程度がその表面で高められるようにすることによって、始められる。

【００９８】

［00136］ 他の実施形態では、骨線維は、さらに、真空乾燥及び／又は凍結乾燥を含み得る第２の乾燥ステップにおいて処理される。

【００９９】

［00137］ いくつかの実施形態では、圧縮、加熱、及び乾燥の量は、再水和速度及び再膨張速度を修正するように、調整され得る。例えば、加熱しなければ、再水和は非常に迅速であるが、３５℃～５５℃又は４５℃～５５℃での約１時間の加熱によって、非常にゆっくりとした再水和及び再膨張を引き起こす。他の態様では、加熱は、３５℃、３６℃、３７℃、３８℃、３９℃、４０℃、４１℃、４２℃、４３℃、４４℃、４５℃、４６℃、４７℃、４８℃、４９℃、５０℃、５１℃、５２℃、５３℃、５４℃、又は５５℃のいずれかで生じ得る。これらのプロセスを変更することによって、本明細書で開示するような骨線維構成物は、梱包、出荷、開梱及び移植片部位への配置の最中に、それらの製造された形状を保持し得るが、移植片部位への配置後、ＤＢＦは、水分を迅速に吸収し始め（３

０秒以下）、かつ約２分以内で完全に再水和／再膨張され、好ましくは３０秒以内で完全に再水和／再膨張され得る。

【０１００】

［00138］ 他の実施形態では、骨線維は、ある程度の水分を保持してもよく、かつ水分を通さない梱包内に配置され得る。さらに、乾燥されかつ成形された骨線維インプラントは、梱包後に滅菌され得る。インプラントの滅菌は、任意の好適な方法を使用して実施され得る。例えば、滅菌は、電子線又はガンマ線によって実施され得る。或いは、無菌製造は、最終滅菌の必要性を回避するために使用され得る。

【０１０１】

［00139］ 他の実施形態では、本発明の主題はまた、厚さ０．５ｍｍ～５ｍｍのＤＢＦシートを作製するために使用され得る、図８に示すような単純な型を含み、ここでは、型の蓋は、型１７（ＤＢＦスラリー内の液体の排出のために、穴が設けられている型）に配置され得、ここで、蓋は、ＤＢＦが湿式堆積された後、ＤＢＦと接触しており、かつＤＢＦの圧縮の程度、それゆえシートの密度を規定し得る。

【０１０２】

［00140］ 乾燥されるＤＢＦシートは、再水和時の湿潤強度が低く、及びＤＢＦシート湿潤強度の改善は、４５～５５℃のオーブンに型を配置し、かつシートを２時間まで熱処理することによって、影響を受け得る。

【０１０３】

［00141］ いくつかの実施形態では、骨線維ペレットは、湿潤した線維をシリンダー状型に直接加えることによって、形成される。シリンダー状型の例は、図４に示すような金属チューブである。骨線維ペレット形状は、最小侵襲手術で一般的に使用されるようなカニューレを使用して移植片部位に送達され得るため、有用である。骨線維ペレットはチューブを通過できる。シリンダー状型に線維が詰め込まれる。詰め物（tamp）を使用して、線維をある程度圧縮する。いくつかの実施形態では、線維が詰め込まれたシリンダー状型は、加熱、真空、及び／又は凍結乾燥によって乾燥される。乾燥後、骨線維インプラントは、より凝集力があって、減少した体積へと収縮する。乾燥後、骨線維ペレットは、乾燥時に発生する収縮に起因して、簡単に型から押し出され得る。

【０１０４】

［00142］ 湿式堆積技術は、骨線維からの異なる形状の製造に使用され得るが、テキスタイル線維と一緒に使用され得る任意の他の成形又は形成技術が使用され得ることが認識される。賦形剤有り及び無しの線維は、任意の形状への圧縮を使用して、直接成形され得る。いくつかの実施形態では、賦形剤は、インプラントの潤滑性を高めるように選択され得、この処置の間での送達を容易にし、かつさらに摩擦又は結合を減少させる。

【０１０５】

［00143］ 長いシリンダー状インプラントは、従来の湿式堆積プロセスを使用して簡単に生産されはしないかもしれない。代替的な方法として、インプラントは、図７に示すように、ドレナージ用穴が至る所にある、２つの結合した半シリンダー状の窪みが設けられた型１２に湿式堆積され得る。インプラント１４は、可撓性の保管用トレイ１５内にこのようにして保管され得、かつ手術時に、一緒に折り曲げられて、シリンダー状インプラント１６を作り出し得る。

【０１０６】

［00144］ 或いは、図７に示すものなどの型内で生産された半シリンダー状インプラントは、湿式堆積後及び熱処理ステップ前に、一緒に折り曲げられ得る。このとき、シリンダーの２つの半体は、絡まり合って、互いに結合する。

【０１０７】

［00145］ 或いは、スクリュー固定を増強するためのインプラントは、２つの半体に形成され得、インプラントが、インプラントの遠位端部になる部分で折られる。そのような設計の選択は、図１５ａ～１５ｉに示されている。最も単純なフォーマットは、直角プリズム３１である。変形例は、以下の通り示される：図１５ｂでは、強度を高めるために、

中心部分３２が緻密化される；図１５ｃでは、断面３３が半円形である；図１５ｄでは、直角プリズムが、中心３４において幅が狭くなっている；及び図１５ｅでは、直角プリズムは、中心３４において幅が狭くなっており、かつ半円形断面３３を有する。図１５ｆは、インプラント３１が挿入されている状態の、ドリル穴３５の側面の断面図を示し、挿入は、押子３６を使用することによって、達成される。インプラントは、穴に収まるのに必要な長さよりも長い。図１５ｇは、インプラント３１が挿入された状態の、ドリル穴３５の側面の断面図を示し、挿入は、押子３６を使用することによって達成され、ここでは、インプラント３１が、穴から突出することなく穴に収まるのにちょうど必要な長さであるか又はほぼその長さである。さらに、図１５ｈは、穴に挿入されたときに、図１５ｃに示すインプラントが、空間充填インプラントを形成することを示す、穴を見下ろす端面図である。及び図１５ｉは、テーパ付き穴に挿入される図１５ｅのインプラントの断面図であり、ここここで、インプラントの形状は、テーパ付き穴内で空間充填するように設計されている。

【０１０８】

［00146］ 引き続き図１５ａ～１５ｉを参照して説明すると、これらの設計のインプラントは、求められるインプラント寸法を規定する、窪みが設けられた型を用いて湿式堆積法を使用して製作され得る。ＤＢＦは、４０℃～５３℃の温度に３０～１５０分間加熱されて、インプラントを乾燥させ、かつ線維の凝集力を高め得る。乾燥後、個々のインプラントは、湿式堆積型から切り抜かれる。

【０１０９】

［00147］ 本発明の実施形態によるインプラント設計の使用は、例えば図１５ｂの３２に示すようなインプラントの折り目に作用する押子を使用することによって、穴へのインプラントの挿入を容易にできる。

【０１１０】

［00148］ 整形外科及び脊椎手術におけるスクリュー固定の増強での使用に求められるサイズ及び形状のインプラントを作製しようとするときにぶつかる特定の困難がある。所望の又は求められるインプラント寸法は、直径約２～７ｍｍ及び長さ１～７ｃｍである。インプラントが十分な機械的完全性を有することができるようにするために、及びインプラントを移植可能にするために、ＤＢＦ線維は、凝集力のあるインプラントをもたらすように十分なサイズである必要がある。現在入手可能なＤＢＦは、長さ約４ｃｍであり、及び幅５００～１０００ミクロンが、機械的な完全性をもたらすことができるが、線維サイズは、これまでに特定された製造法を使用して、求められるサイズにＤＢＦを処理することを困難にする。この問題は、インプラントが直径約５ｍｍ未満であり、かつ１．５ｃｍよりも長いことが求められるとき、深刻になる。下記の実施例１のインプラントの製作は、可能ではあるが、極めて時間がかかり、かつ困難な処理であったため、効率的な製造プロセスには繋がらない。さらに、図１５ａ～１５ｉに示す設計の成形部分は、湿式堆積されたＤＢＦが、型の溝を横切ってではなく、溝内に湿式堆積されることを必要とする。線維が１つのインプラントの空洞から別の空洞まで横切る場合、線維は、その部分を型から取り除くときに、切断される。これがあまりにも多くの線維で発生する場合、その部分の凝集強さは失われてしまう。これらの理由で、サイズは幅約５ｍｍであり、それを下回ると、インプラントは、この方法論を使用して生産できない。

【０１１１】

［00149］ 湿式堆積プロセスは、元々、二次元シートのような製品を作製するために線維が処理される製紙及びテキスタイルで使用するために、開発された。流体を排出すると、線維は、型の表面上に積もり、かつそのようなものとして、生産されつつあるシートの平面に対して全体的に平行な平面内にある。この処理は、ある程度のむらに対応し、かつ卵ケースのような形状を作製するために使用され得るが、シリンダー形状の製作には全く不適切である。

【０１１２】

［00150］ 本発明の実施形態によれば、過剰な流体中に線維を分散させることによって

、流体及び線維は、小径及び長尺の型に向けられ得る。直径約２～約５mm及び長さ約４～５ｃmのインプラントの体積は、０．１５ｃｍ^{3}から１０．０ｃｍ^{3}までである。一般に、インプラントの体積は、約０．１５ｃｍ^{3}から２．０ｃｍ^{3}までである。さらに、インプラントの長さは、骨修復部位の必要性に応じて、長さ２ｃmから長さ１０ｃmまでとし得る。インプラントの長さは、長さ３ｃm～１０ｃm、長さ４ｃm～１０ｃm、長さ４ｃm～９ｃm、長さ４ｃm～８ｃm、長さ４ｃm～７ｃm、長さ４ｃm～６ｃm、又は長さ４ｃm～５ｃmとし得る。骨スクリューを受け入れて固定するために、インプラント（例えば、図１５ｉの３１、又は図３０ａ及び図３０ｄの６８）の長さは、骨スクリューの長さに対応し得る。それゆえ、円錐、チューブ状、又はカニューレ付き形状のインプラントの長さは、骨スクリュー、又は追加的な脱灰骨線維（ＤＢＦ）を含む任意の骨修復材料を受け入れるのに好適な長さを有し得る。

【０１１３】

［00151］ それらの型を塞ぐために求められるＤＢＦの質量は、約０．１５グラム～１グラムであり、かつ本明細書で開示するような線維に対する流体の割合で、シリンジ中の約２０ｍｌの流体に分散され得る。型への流体中での線維の分散は、射出圧力による、又は真空並びに必要に応じて重力によるとし得る。任意の好適な緩衝流体が使用され得る。例えば、リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）、並びに水又は任意の生体適合性の緩衝液若しくは液体が、線維の分散に使用され得る。

【０１１４】

［00152］ 従来の製作方法とは対照的に、重力流に頼るのではなく、希釈された線維及び流体分散体に、上昇した圧力が加えられる。これにより、型穴の入口に絡まり合った塊を形成するのではなく、線維を、下方へとより細い直径の構造に強制的に流す。線維は分散されているため、型に導入されたときは圧縮されていない。それゆえ、線維のスラリー懸濁液は、好都合なことに、型に導入されかつ入れられ、これは、なぜなら線維懸濁液が、重力流を上回るが、線維が塊になる又は圧縮するほどの圧力／力ではない割合で、型に射出されるか又は押し出されるためである。例えば、本明細書で開示するような割合を有する線維懸濁液の１５ｍｌのスラリーは、約１～５秒で型に導入される。そのようなものとして、線維のスラリーは、約３ｍｌ／秒から１５ｍｌ／秒までの流量で型に入れられる又はもたらされる。

【０１１５】

［00153］ 図１６は、ＤＢＦ線維の水－又は流体－アシスト射出成形用の装置を示す。求められる質量のＤＢＦ線維３７が、シリンジ３８に詰め込まれる。その後、好適な流体（例えば、水、食塩水、又はリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）を含む緩衝食塩水）がシリンジに追加される。そして、シリンジの遠位端部が、切り離し可能な型４０が取り付けられているアダプター３９に収められる。型は、インプラントを求められる寸法に作製できるようにし、及び型は、シリンダー状、リブ付き、及び／又はテーパ付きとし得る。従来の射出成形のように、シリンダーは、小さなテーパ又は抜き勾配を有して、成形部分を取り出すことができるようにする。型は、その遠位端部の方へ向かってテーパが付けられ、かつその長さ部分に沿ってベント４１、及び取り外し自在なベント付きエンドキャップ４２を有して、流体がＤＢＦ混合物から流出できるようにする。切り離し可能な型は、ＤＢＦ射出後に取り除かれ、かつオーブン又は凍結乾燥器に入れられて乾燥される。複数の部分を製作できるようにするために、１つのアダプター及びシリンジを備える複数の型が、使用されてもよい。

【０１１６】

［00154］ 本発明のいくつかの実施形態では、流体（例えば、食塩水）対ＤＢＦの割合は、約３ｍｌの流体対１グラムのＤＢＦである。他の実施形態では、流体対ＤＢＦの割合は、約３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、又は５０ｍｌの流体対１グラムのＤＢＦである。さらに他の実施形態では、流体対ＤＢＦの割合は、約２００ｍ

ｌ未満の流体対１グラムＤＢＦである。好都合なことに、約３～２００ｍｌ、３～１５０ｍｌ、３～１００ｍｌ、３～５０ｍｌ、３～２０ｍｌ、又は３～１０ｍｌの流体対１グラムのＤＢＦの範囲内にある流体対ＤＢＦの割合は全て、ＤＢＦを水和させるのに十分な流体を提供し、所望の形状へのＤＢＦインプラントの付形及び形成を容易にしながら、同様に、流体を完全に除去できるようにして、乾燥ＤＢＦインプラントを生産する。

【０１１７】

［00155］ 本発明のいくつかの実施形態では、ＤＢＦ線維のウォータージェットアシスト射出成形が使用される。図１７に示すように、ＤＢＦ線維３７は、ホッパー４３に詰め込まれる。ホッパーは、切り離し可能な型４０に取り付けられ、及び型は、その遠位端部の方へ向かってテーパが付けられており、かつその長さ部分に沿ってベント４１、及び取り外し自在なベント付きエンドキャップ４２を有する。手動のウォータージェット４４が作動されて、ＤＢＦをホッパーから型内へ押し込む。切り離し可能な型は、ＤＢＦ射出後に取り除かれ、かつオーブン又は凍結乾燥器に入れられて乾燥される。

【０１１８】

［00156］ 図３０ａ及び図３０ｄを参照して説明すると、本開示のウォーターアシスト射出成形プロセスはまた、スクリュー固定デバイス６８などのＤＢＦインプラントを作製するために使用され得る。

【０１１９】

［00157］ より具体的な実施形態では、ウォータージェットのノズルは、直径約０．１～１ｃｍである。一般に、ノズル直径は、直径約１ｍｍ～５ｍｍであり、及びより典型的には、ノズル直径は、直径約２ｍｍ～４ｍｍである。流体流量は、約１ｍｌ／分、１分当たり３０ｍｌ、又は好ましくは１分当たり約１０００ｍｌまでとし得る。

【０１２０】

［00158］ 当業者は、射出成形されたポリマー部分を製作するために使用されるような多数個取り射出成形型と同様の、複数の型に至る複数のファンネルを備える装置を簡単に予想し得る。

【０１２１】

［00159］ 本開示のインプラントは、それらの乾燥状態において、空洞、スクリュー穴、錐穴、又はドリル穴に挿入され得る。さらに、本開示のインプラントは、シリンジ又はシリンジ様挿入デバイスに収納され得る。インプラントがシリンジ又はシリンジ様挿入デバイス内にある状態では、インプラントは、横方向安定性を有し得、それにより、手術部位（例えば、空洞又は穴）に押し込まれている最中の、インプラントの曲げ又は座屈を防止するか又は減少させる。

【０１２２】

［00160］ 本発明のいくつかの実施形態では、ＤＢＦの絡み合いを、液体スラリー中にある間に線維を攪拌することによって、増加させ得る。渦を生じることによって、線維は旋回されて、絡まり合うように誘発される。この絡み合いは、不織の「一続き」の線維を生じ、これは、押し出されてから長さが切断され、かつそのままで、又は本開示で説明されるようにさらにペレットに処理されて、使用され得る。

【０１２３】

［00161］ 実質的に空間充填するように、移植後に膨潤するインプラントでは、線維の処理条件が、制御され得る。例えば、いくつかの実施形態では、線維は、線維を圧縮状態にするために、圧縮、加熱、及び／又はそうでなければ乾燥され、湿潤すると、線維が膨張及び膨潤できるようにする。

【０１２４】

［00162］ 本発明のいくつかの実施形態では、インプラントシステムパッケージ又はインプラントキットは、例えば、図４に示すような、シリンダー状型及びプランジャーを含む。

【０１２５】

賦形剤及び添加剤

［00163］ 添加剤は、本発明の実施形態によるインプラントの生物学的特性又は他の特性を変えるために考慮される。添加剤の非限定的な例は、増殖因子、例えば骨形成タンパク質（ＢＭＰｓ：bone morphogenetic proteins）、例えばＢＭＰ－１、ＢＭＰ－２、ＢＭＰ－３、ＢＭＰ－４、ＢＭＰ－５、ＢＭＰ－６、ＢＭＰ－７、ＢＭＰ－８、ＢＭＰ－９、ＢＭＰ－１０、ＢＭＰ－１１、ＢＭＰ－１２、ＢＭＰ－１３、ＢＭＰ－１５、ＢＭＰ－１６、ＢＭＰ－１７、及びＢＭＰ－１８；血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦｓ：Vascular Endothelial Growth Factors）、例えばＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－Ｂ、ＶＥＧＦ－Ｃ、ＶＥＧＦ－Ｄ及びＶＥＧＦ－Ｅ；結合組織増殖因子（ＣＴＧＦｓ：Connective Tissue Growth Factors）、例えばＣＴＧＦ－１、ＣＴＧＦ－２、及びＣＴＧＦ－３；オステオプロテゲリン（Osteoprotegerin）、形質転換増殖因子β（ＴＧＦ－βαｓ：Transforming Growth Factor betas）、例えばＴＧＦ－β－１、ＴＧＦ－β－２、及びＴＧＦ－β－３、及び腫瘍壊死因子の阻害物質（例えば、抗ＴＮＦ－α）を含む。モルフォゲンはまた、米国特許第６，６３０，１５３号（その内容全体を本願明細書に援用する）に開示されているように、血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦｓ：Platelet Derived Growth Factors）、例えばＰＤＧＦ－Ａ、ＰＤＧＦ－Ｂ、ＰＤＧＦ－Ｃ、ＰＤＧＦ－Ｄ、及びＧＤＦ－５；ｒｈＧＤＦ－５；及びＬＩＭ石灰化タンパク質（LIM mineralization protein）、インスリン関連の増殖因子－Ｉ（ＩＧＦ－Ｉ）、インスリン関連の増殖因子－ＩＩ（ＩＧＦ－ＩＩ）、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ：fibroblast growth factor）及びβ－２－ミクログロブリン（ＢＤＧＦ　ＩＩ）を含み得る。それらをコード化するポリヌクレオチドも、遺伝子治療作用物質として投与され得る。好ましい生物活性物質は、遺伝子組み換えヒト骨形成タンパク質（ｒｈＢＭＰｓ：recombinant human bone morphogenetic proteins）であり、なぜなら、それらは比較的無制限の供給で入手可能であり、かつ感染症をうつさないためである。いくつかの実施形態では、骨形成タンパク質は、ｒｈＢＭＰ－２、ｒｈＢＭＰ－４、ｒｈＢＭＰ－７、又はそれらのヘテロダイマーである。ＢＭＰは、Wyeth（Madison、Ｎ．Ｊ．）から入手可能であり、かつまた当業者によって、Wozney et al.への米国特許第５，３６６，８７５号；Wang et al.への米国特許第４，８７７，８６４号；Wang et al.への米国特許第５，１０８，９２２号；Wang et al.への米国特許第５，１１６，７３８号；Wang et al.への米国特許第５，０１３，６４９号；Wozney et al.への米国特許第５，１０６，７４８号；及びWozney et al.へのＰＣＴ特許出願、国際公開第９３／００４３２号；Celeste et al.への国際公開第９４／２６８９３号；及びCeleste et al.への国際公開第９４／２６８９２号（それらの内容全体を参照することにより本書に援用する）に説明されているように、準備され得る。

【０１２６】

［00164］ ペルフルオロカーボンなどの酸素化添加剤は、本開示のインプラント中のＤＢＦ材料の骨形成及び治癒をさらに促進させるために使用され得る。いくつかの実施形態では、骨修復ＤＢＦインプラント組成物は、ペルフルオロカーボン（ＰＦＣ）などの酸素化材料を含む。いくつかの実施形態では、ＤＢＦインプラント組成物は、酸素発生化合物、例えば過酸化物（例えば、過酸化水素、過酸化マグネシウム、過酸化カルシウム）、過塩素酸（perchlorates）（例えば、過塩素酸ナトリウム、過塩素酸カリウム）、過炭酸塩（percarbonates）（例えば、過炭酸ナトリウム）、又は過ホウ酸塩（perborates）（例えば、過ホウ酸ナトリウム）を含む。

【０１２７】

［00165］ 追加的な恩恵に関し、海綿若しくは皮質骨破片及び／又は脱灰海綿若しくは皮質骨破片がＤＢＦに添加され得る。骨破片に加えて又はその代わりに、石灰化骨線維がＤＢＦに添加され得る。骨破片に加えて、石灰化骨線維、又はその代わりに、リン酸カルシウム、リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、又は他の合成骨移植片材料がＤＢＦに添加され得る。

【０１２８】

［00166］ 本発明のいくつかの実施形態によれば、患者への、スクリュー増強のためのインプラントの導入は、スクリューを受け入れるようにドリルで開けられた穴にインプラ

ントを入れることによって、成し遂げられる。インプラントは、修復されかつ空間充填する穴に収まるようなサイズにされている、すなわち、インプラントは、穴とほぼ同じ長さ及び直径である。インプラントは、直接手で穴に入れられても、又はインプラントを押し出すプランジャーを備える、インプラントを保持するためのシリンダー状要素を有する送達器具を使用することによって入れられてもよい。それゆえ、送達器具は、カニューレ付きとし得る。

【０１２９】

［00167］ 本発明のいくつかの実施形態では、インプラントは、治療される穴の深さよりも長く、かつこれらの場合には、外科医は、インプラントを所望の長さに切断し得る。

【０１３０】

［00168］ スクリューを受け入れるように設計されたインプラントの端部に刻み目を形成しておくと、スクリューを中心へ入れることを容易にし得る。さらに、インプラントを、カニューレ付きでも又はチューブ状にして、ガイドワイヤにわたるスクリュー配置をさらに容易し得る。

【０１３１】

［00169］ 本発明のいくつかの実施形態では、インプラントは、チューブ内に形成及び保管され得る。送達チューブの端部への詰め込みを容易にするために、長尺状部材（例えば、カニューレ）の端部には凹部が形成されて、保管用チューブを正しいアライメントに保持する。

【０１３２】

［00170］ いくつかの実施形態では、複数のインプラントが、送達チューブに取り付けられていてインプラントを簡単に展開できるように構成されたホルダー内に、保管される。

【０１３３】

［00171］ 送達チューブは、直線であっても又は湾曲していてもよい。後者の場合、プランジャーは可撓性であり、任意の好適な材料、例えば、ニチノールワイヤ又は編組ニチノールワイヤで作製される。

【０１３４】

［00172］ ＤＢＦインプラントは、プッシュロッドによって、凸状近位端部及び凹状遠位端部を備えた形状にされ得る。或いは、インプラントは、送達チューブの端部に別個の手段によって導入され得る。場合によっては、ペレット形状を有するインプラントは、送達チューブに導入するのがより簡単となり得る。

【０１３５】

［00173］ 手術時に、移植に先立って、少量の任意の好適な水溶性造影剤がインプラントに注入されて、移植を行っている最中を可視化し得る。水溶性造影剤の例は、イオパミドールである。

【０１３６】

［00174］ 手術時に、移植に先立って、少量の滅菌水、リン酸緩衝食塩水、骨髄穿刺液、及び／又は血液がインプラントに注入されて、インプラントを水和させる。

【実施例】

【０１３７】

実施例

［00175］ 以下の実施例は、ヒト皮質骨を使用している。本明細書で説明するように、ヒト又は動物のいずれかの骨が、皮質骨源として使用され得る。線維は、米国特許第９，４８６，５５７号及び米国特許第９，５７２，９１２号（上記）に説明されているような手法を使用して生産された。

【０１３８】

実施例１

［00176］ １ｍｌの使い捨てのプラスチック製シリンジを型として使用した。プランジャーを取り外し、かつ０．２５グラムのＤＢＦをシリンジの端部に導入して、プランジャーを使用して、線維を約４ｃｍの長さに軽く圧縮した。プランジャーを取り外し、シリン

ジの先端を、メスを使用して切り落とした。インプラントを２７℃で一晩真空乾燥した。結果として得られたインプラントは、直径約４．５ｍｍであった。

【０１３９】

実施例２

［00177］ 実施例１からの３つのインプラントを、スクリュー引き抜き増強の試験に使用した。骨減少性の骨の代用物としてスクリュー引き抜きを試験するためにしばしば使用される、Sawbonesの１インチ当たり１０個の細孔の発泡体を、使用した。発泡体ブロックに、直径５ｍｍの穴を６個、ドリルで開けた。実施例１からのインプラントを、それら穴のうちの３つに入れた。５．５ｍｍの椎弓根スクリューを６個の穴に挿入した。ＭＴＳ引張試験機を、スクリューを穴から引き抜くために必要な力を記録するために使用した。得られたデータを下記の表１に示す。

【０１４０】

［00178］

【表１】

表1.

	ピーク力(N)	
	対照	増強
試験1	346	764
試験2	338	868
試験3	290	778
平均	325	803

【０１４１】

実施例３

［00179］ １５グラムのＤＢＦ線維を、１０ｃｍ×１１ｃｍの平型に湿式堆積させて、ＤＢＦのシートを生産した。型を５５℃に２時間加熱して、線維を結合させ、かつシートを乾燥させた。シートは厚さ約１ｍｍである。シートの一部分は、ＡＣＬ又は回旋筋腱板固定の増強に使用するのに好適である。

【０１４２】

実施例４

［00180］ 実施例３のシートの一部分を、膝関節形成術からの脛骨トレイの形状に切断し、水和させ、かつ多孔質のコーティングされた脛骨トレイの表面上へと押しつけた。

【０１４３】

実施例５

［00181］ 約３ｃｍ×１ｃｍの実施例３のシートの部分を水和させ、かつ６ｍｍ直径の椎弓根スクリューのねじ部分に巻き付けた。ＤＢＦは、スクリューの表面に順応した。

【０１４４】

実施例６

［00182］ ウォーターアシスト射出成形（ＷＡＩＭ：water assisted injection moldi

ng）を使用してインプラントを作製するための装置を、図１６に示す概略図に従って製作した。遠位端部が除去された２０ｍｌシリンジを、３Ｄプリントしたアダプターに入れた。３つの切り離し可能な型サイズを使用し、それぞれのサイズは、長さ５ｃｍであり、直径が：３．５mmから３mmに減少した；４．５mmから４mmに減少した；及び５．５mmから４．５mmに減少した。ＤＢＦを２０ｍｌシリンジに入れ、かつシリンジをＰＢＳで満たした。シリンジの端部を、アダプター内に配置し、かつプランジャーを下方に押して、ＤＢＦを型に射出した。使用されるＤＢＦ量は、それぞれ３．５、４．５及び５．５mmの直径で０．４５グラム、０．６グラム及び１．０５グラムであった。成形後、型を真空オーブンに入れ、かつ真空下で、０．５Ｌ／分の空気の流れで、一晩、乾燥させた。エンドキャップの除去後、乾燥したインプラントを、単に、型から押し出すことによって、除去できた。インプラントの直径は、型の直径よりも直径が約０．７５mm小さかった。

【０１４５】

実施例７

［00183］ 実施例３からのシートの一部分を、図２５ａに示すようにスロットが切り込まれている、それぞれ２ｃｍ×５ｃｍの２片に切断した。その後、シートを再水和させ、かつ４個の３mm直径のロッドを使用して、図２７ａの十字形を形成した。乾燥後のインプラントが図２７ｂに示される。このインプラントは、ａｃｌ移植片の固定の増強に使用するのに好適であった。

【０１４６】

実施例８

［00184］ 実施例３からのシートの一部分を、約２ｃｍ×５ｃｍの一片に切断した。その後、シートを再水和させ、かつ２つの３mm直径のロッドを使用して付形してから、再び乾燥させた。図２７ｃのインプラントを形成した。このインプラントは、２ストランドａｃｌ移植片の固定の増強に使用するのに好適であった。

【０１４７】

［00185］ 本発明を、いくつかの例示的な実施形態を参照して図示しかつ説明したが、当業者は、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、以下の特許請求の範囲に定義されるように、様々な修正及び変更が説明の実施形態になされ得ることを理解する。

【０１４８】

［00186］ さらに、「外」、「内」、「上側」、「下側」、「～の下」「～の上」、「垂直」、「水平」などの相対語及び同様の用語が、１つの要素と別の要素との空間的な関係を説明するために使用されたが、これらの用語は、図面（図）に示す向きに加えて、デバイスの様々な要素及び構成要素の異なる向きを含むことを意図することが理解される。

【図面】

【図１】

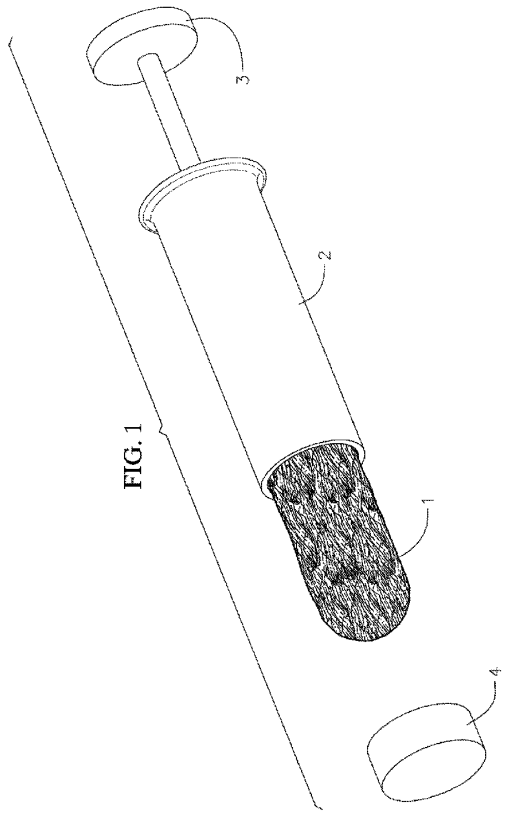
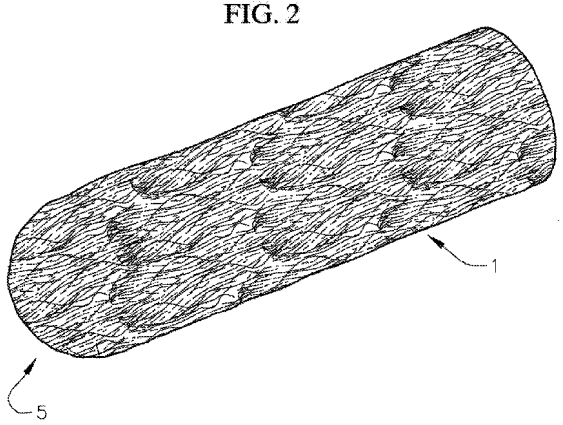


FIG. 1

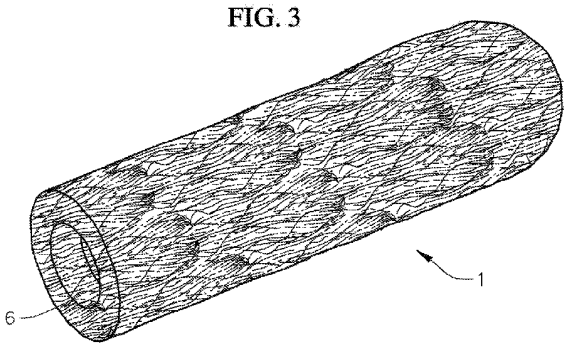
【図２】

FIG. 2



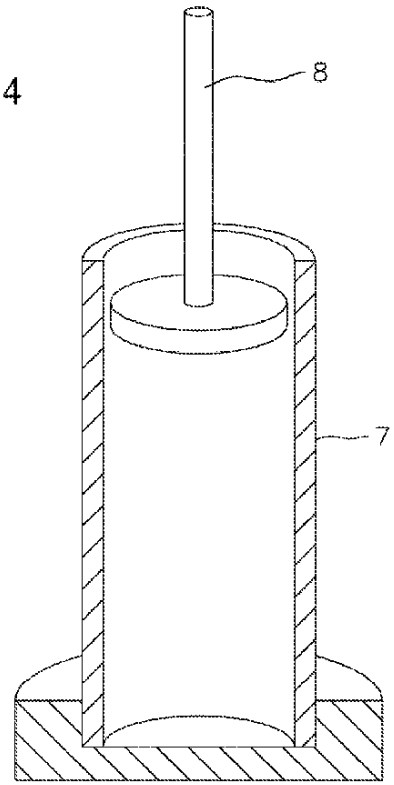
【図３】

FIG. 3



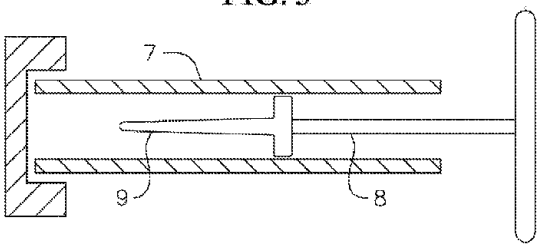
【図４】

FIG. 4



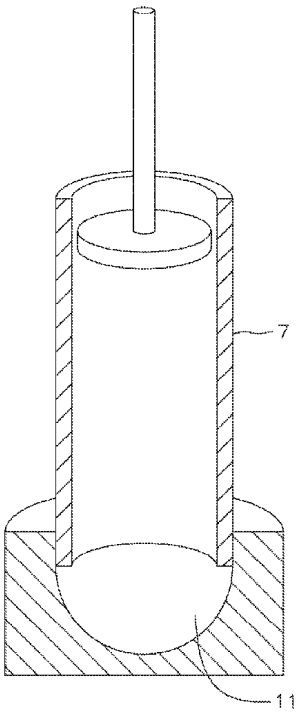
【図５】

FIG. 5



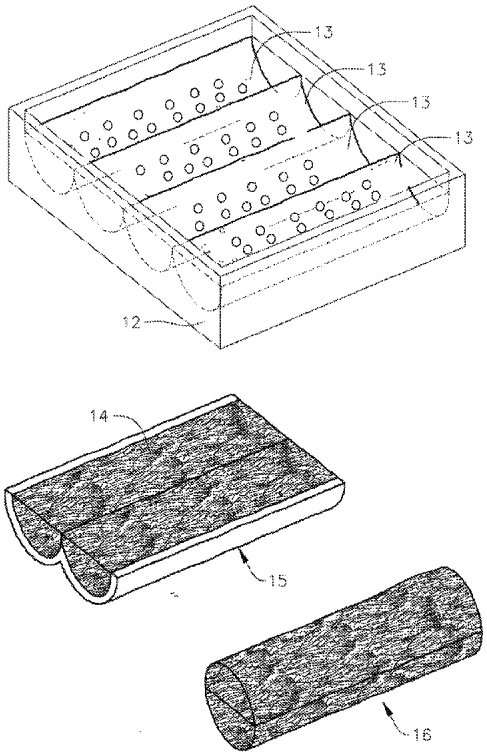
【図６】

FIG. 6



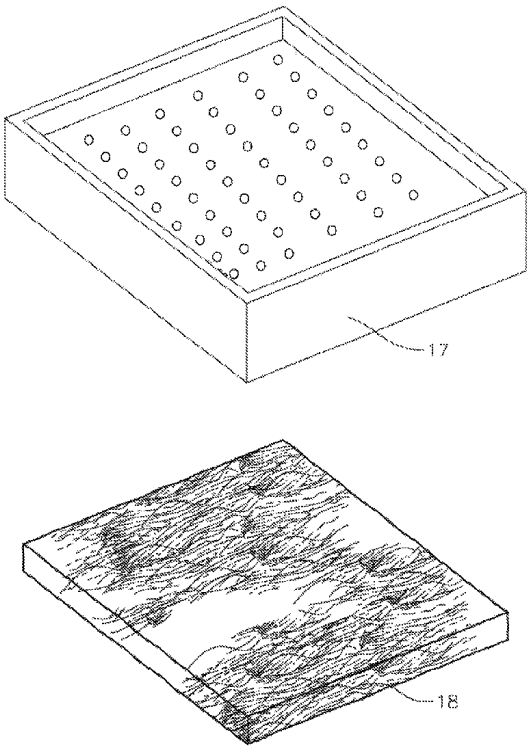
【図７】

FIG. 7



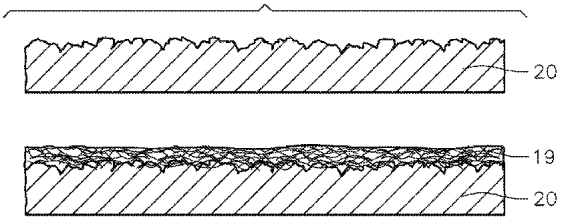
【図８】

FIG. 8



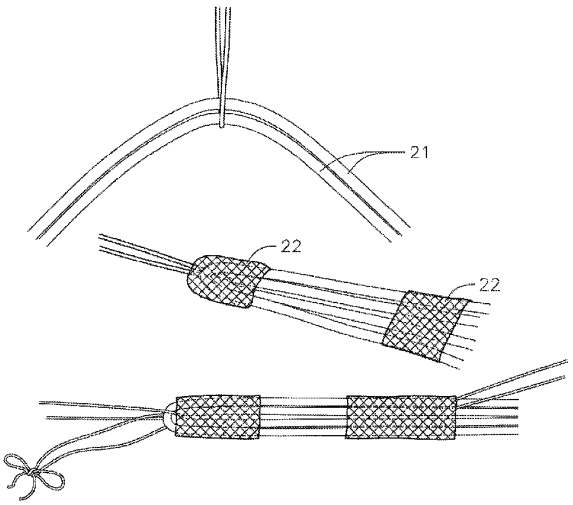
【図９】

FIG. 9



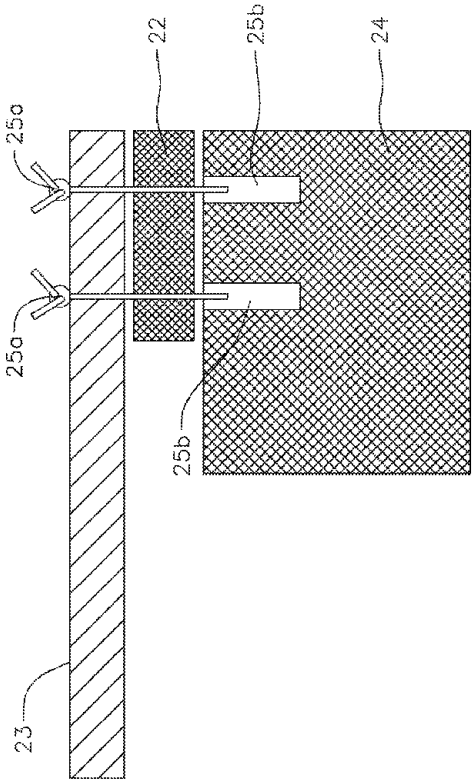
【図１０】

FIG. 10



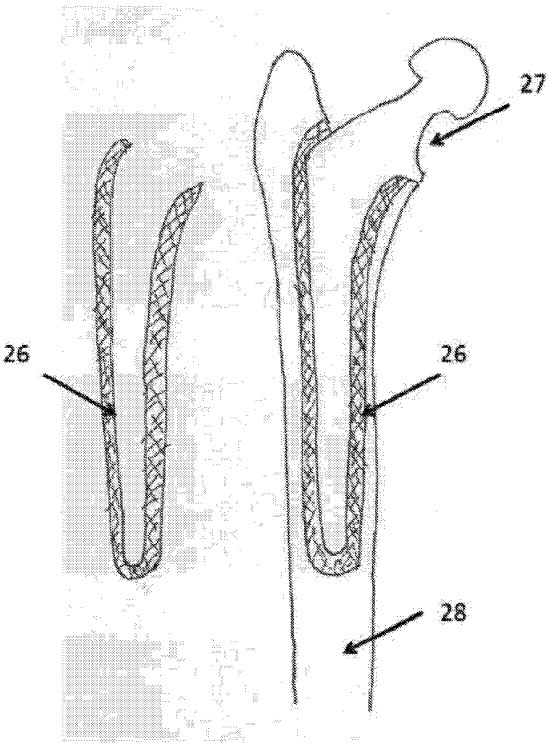
【図１１】

FIG. 11



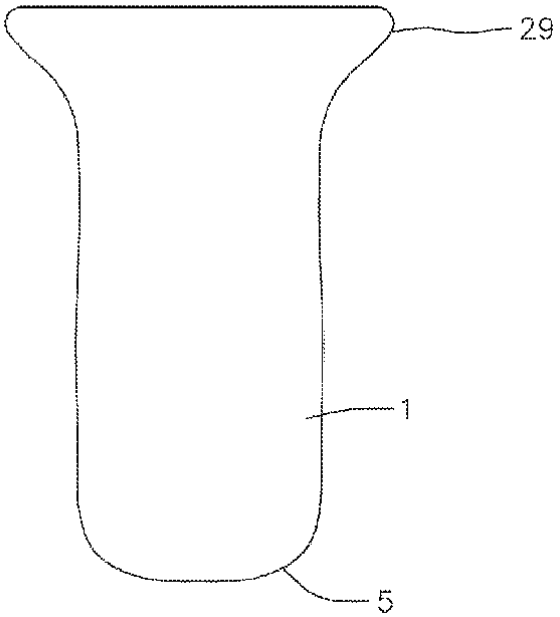
【図１２】

FIG. 12



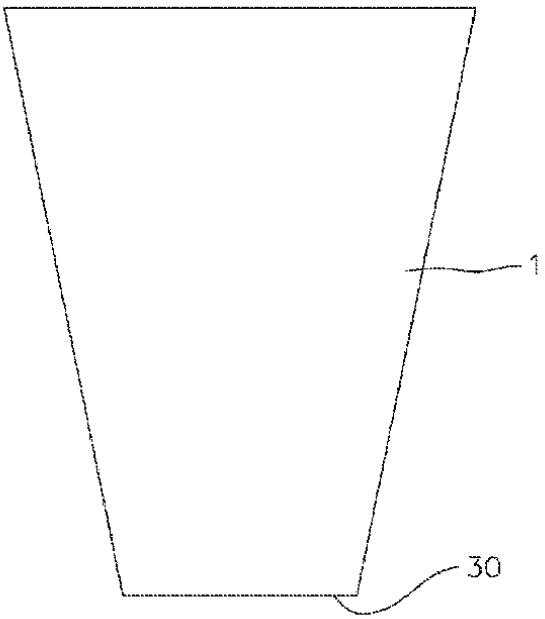
【図１３】

FIG. 13



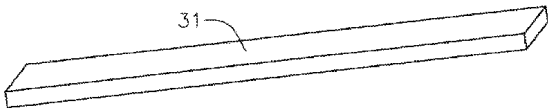
【図１４】

FIG. 14



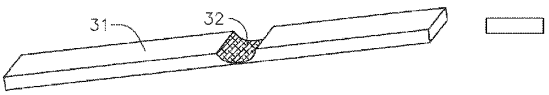
【図１５ａ】

FIG. 15a



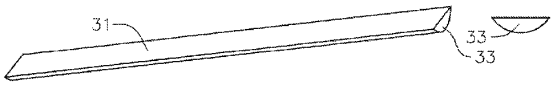
【図１５ｂ】

FIG. 15b



【図１５ｃ】

FIG. 15c



【図１５ｄ】

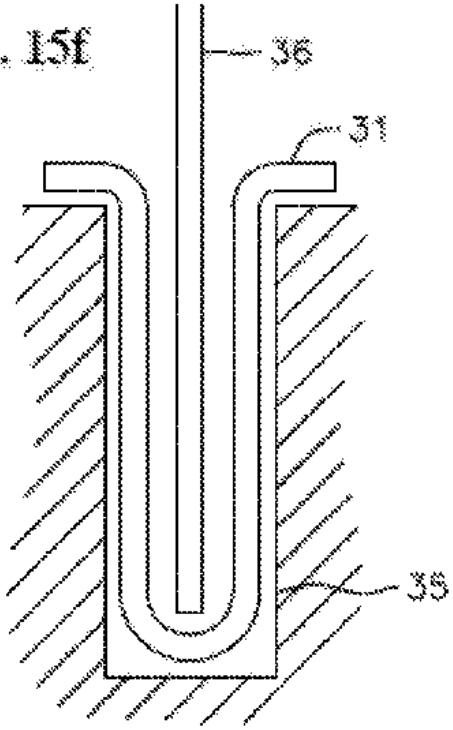
FIG. 15d

【図１５ｅ】

FIG. 15e

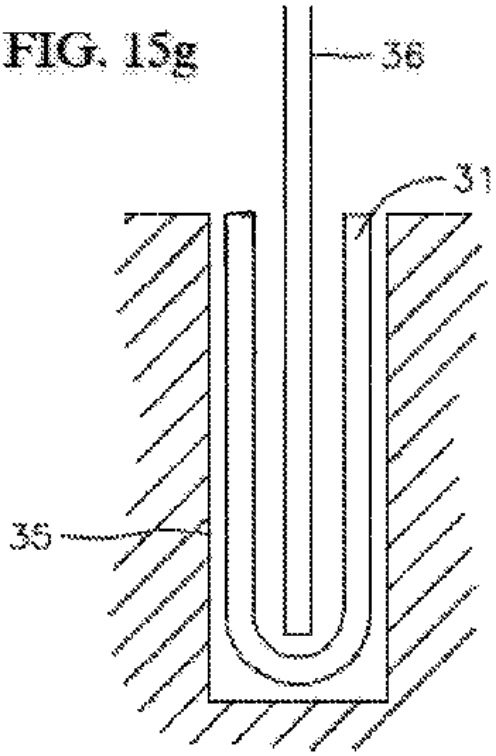
【図１５ｆ】

FIG. 15f



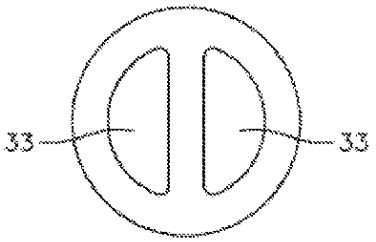
【図１５ｇ】

FIG. 15g



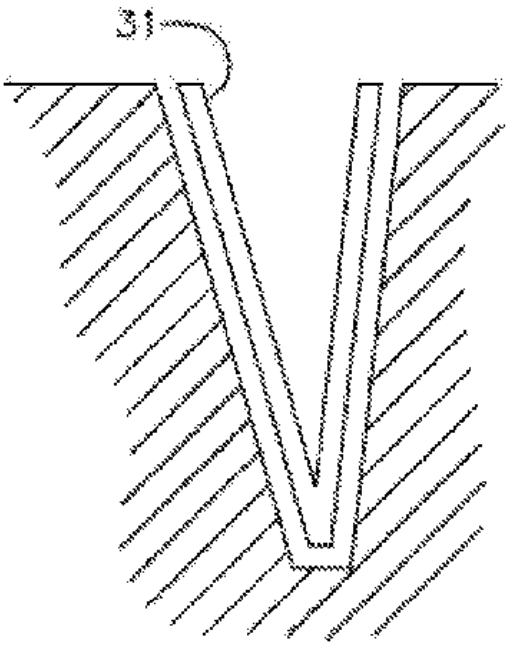
【図１５ｈ】

FIG. 15h



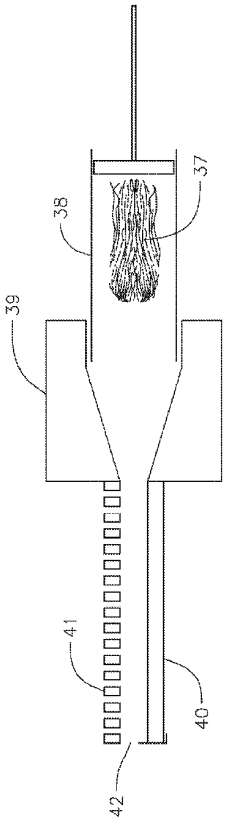
【図１５ｉ】

FIG. 15i



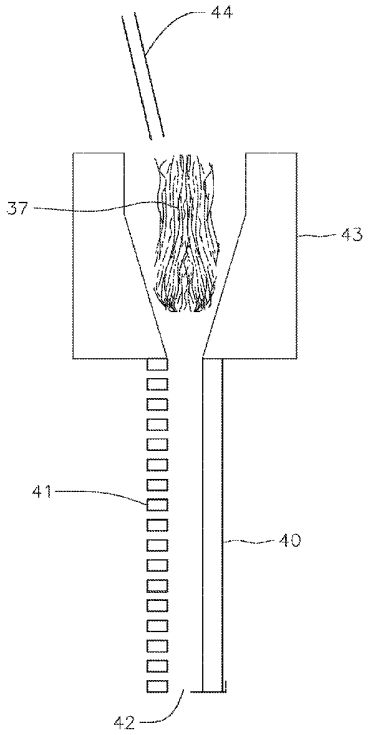
【図１６】

FIG. 16



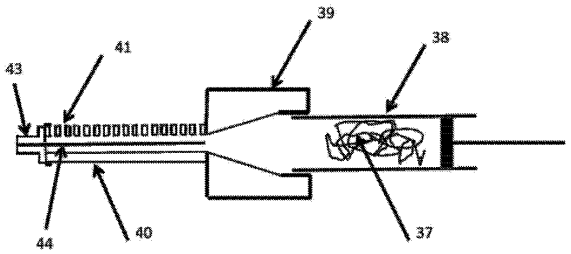
【図１７】

FIG. 17



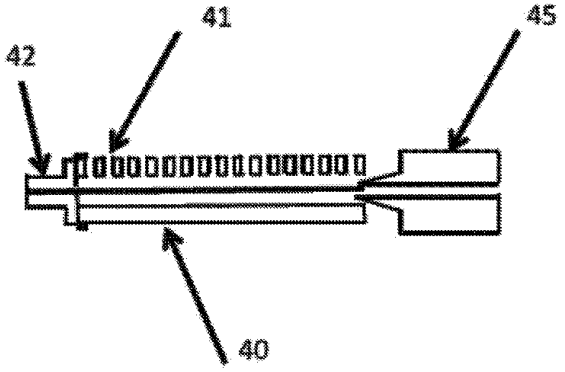
【図１８】

FIG. 18



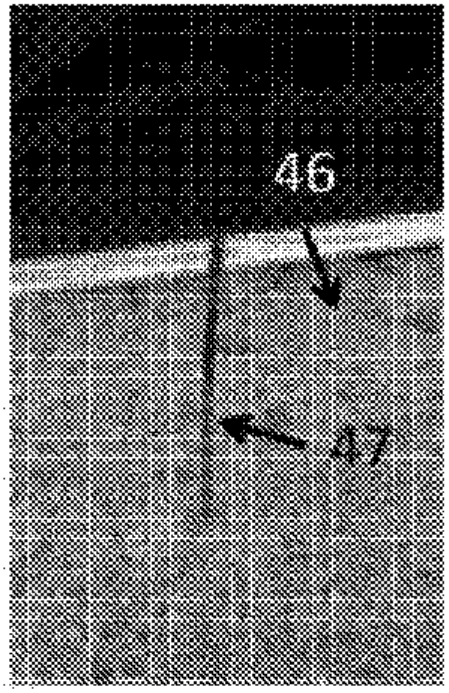
【図１９】

FIG. 19



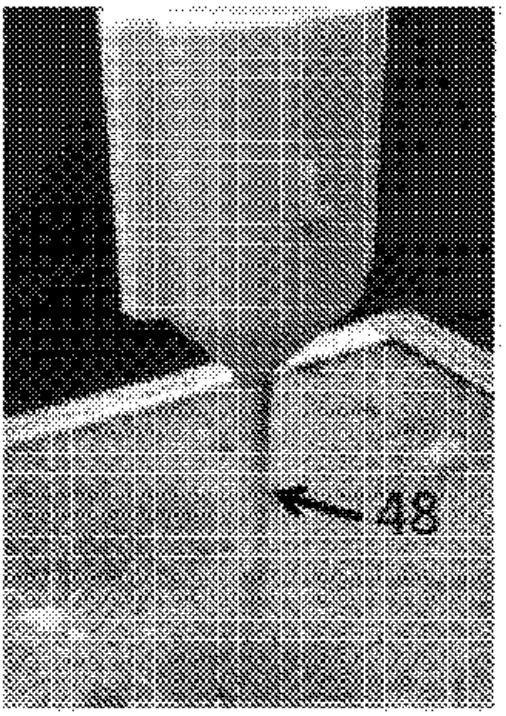
【図２０ａ】

FIG. 20a



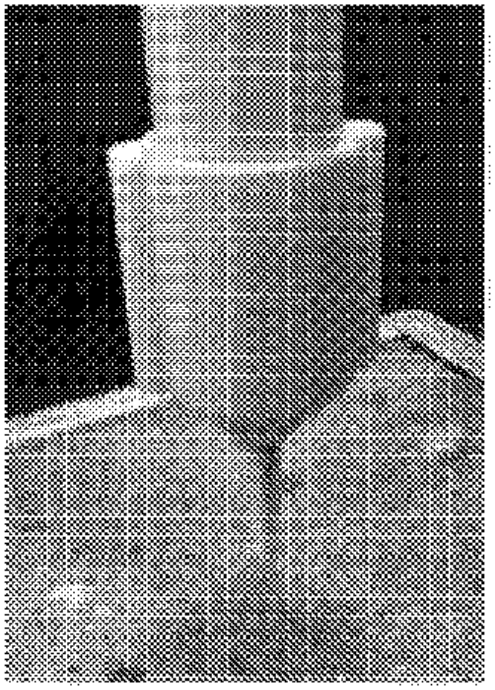
【図２０ｂ】

FIG. 20b



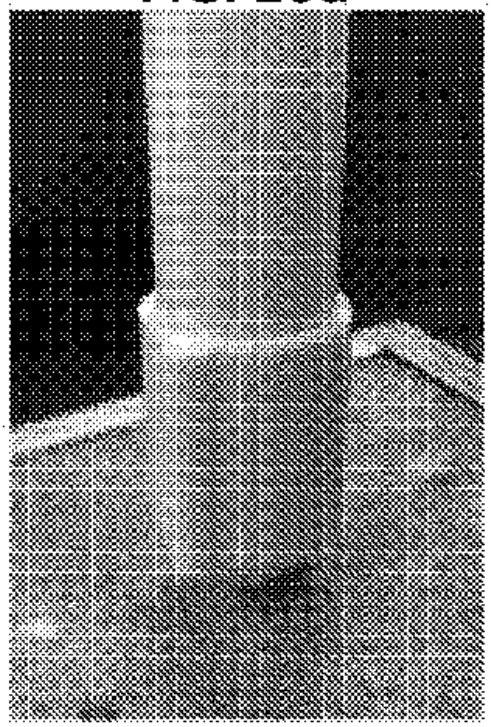
【図２０ｃ】

FIG. 20c



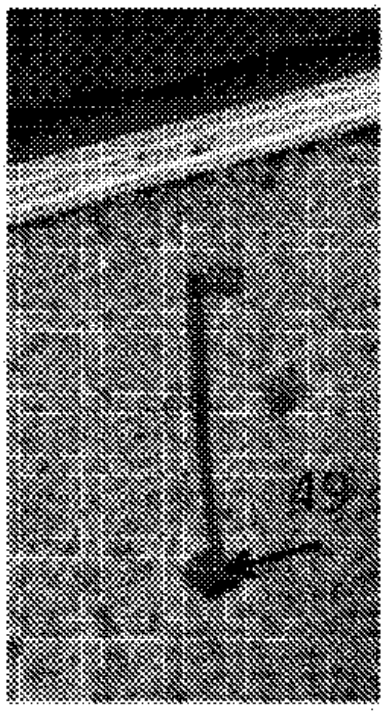
【図２０ｄ】

FIG. 20d



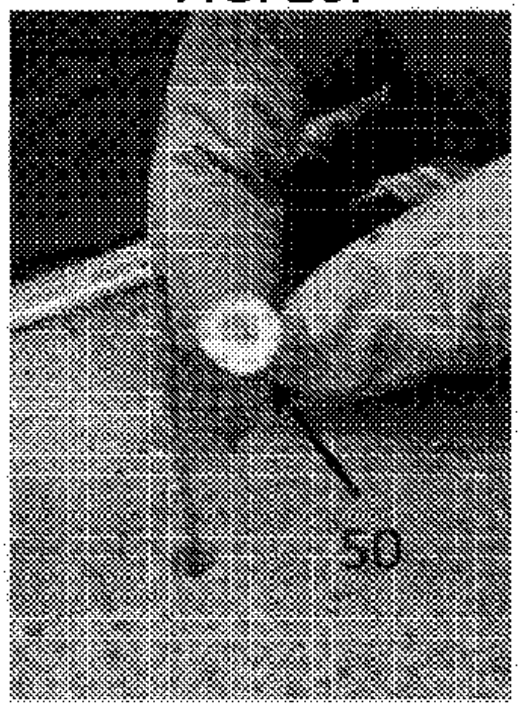
【図２０ｅ】

FIG. 20e



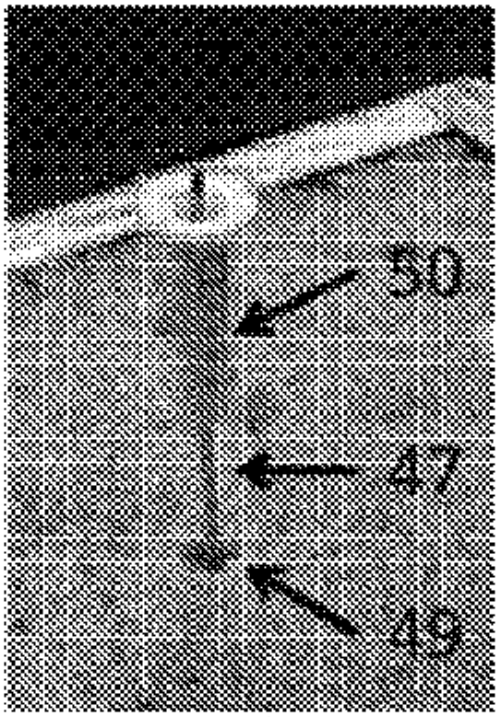
【図２０ｆ】

FIG. 20f



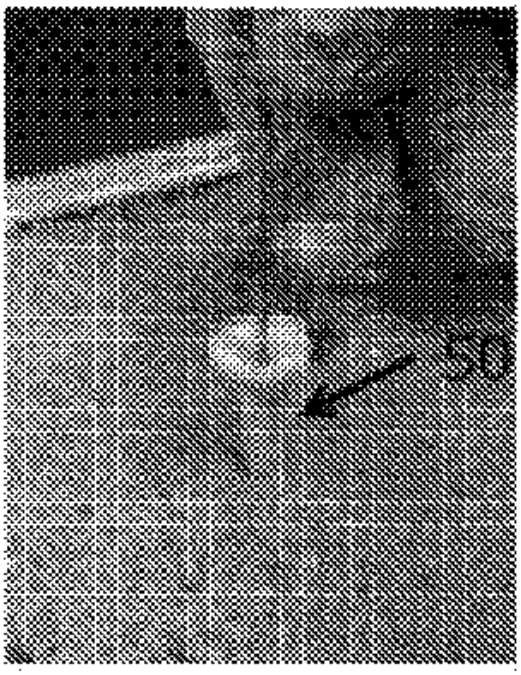
【図２１ａ】

FIG. 21a



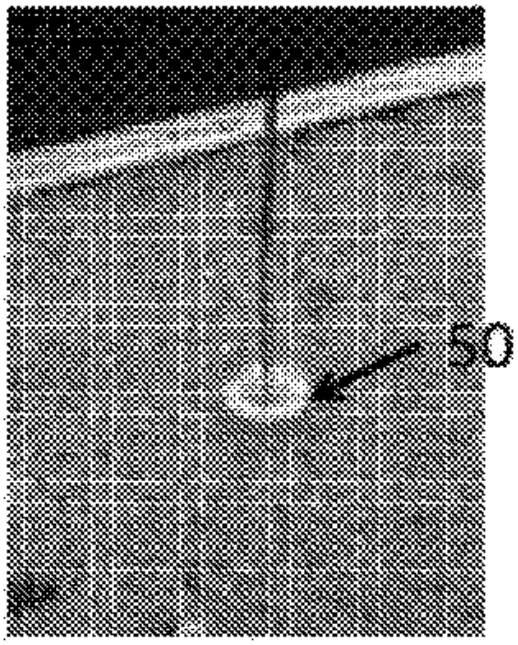
【図２１ｂ】

FIG. 21b



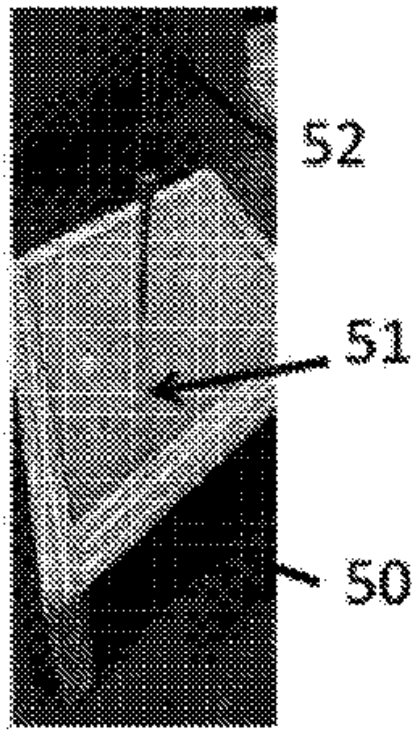
【図２１ｃ】

FIG. 21c



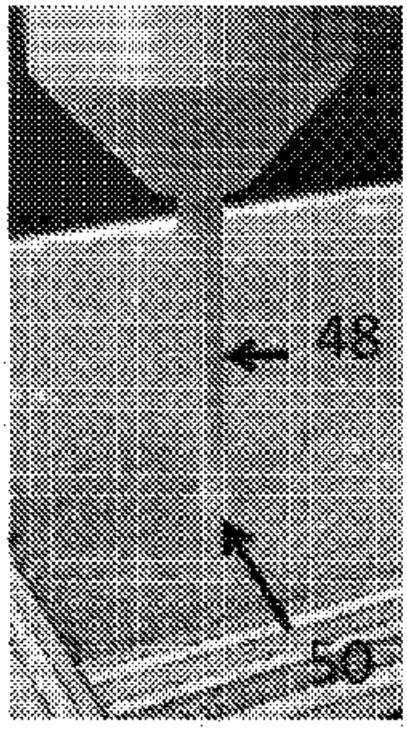
【図２１ｄ】

FIG. 21d



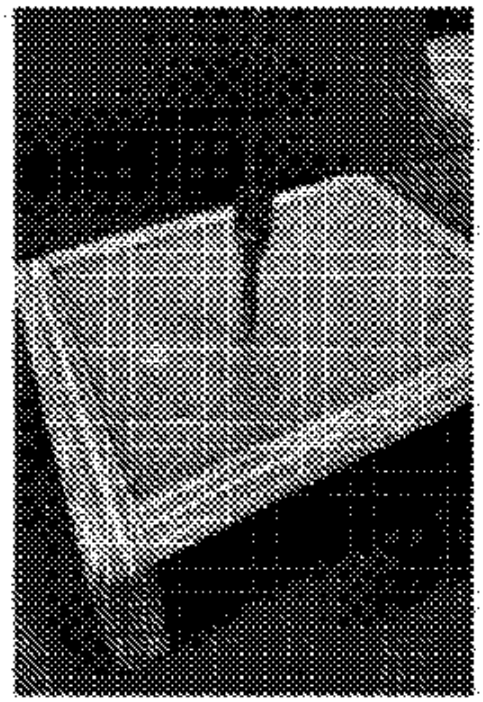
【図２１ｅ】

FIG. 21e



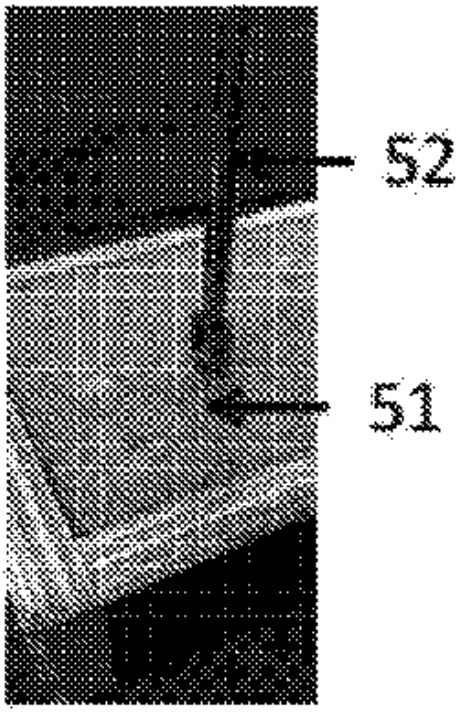
【図２１ｆ】

FIG. 21f



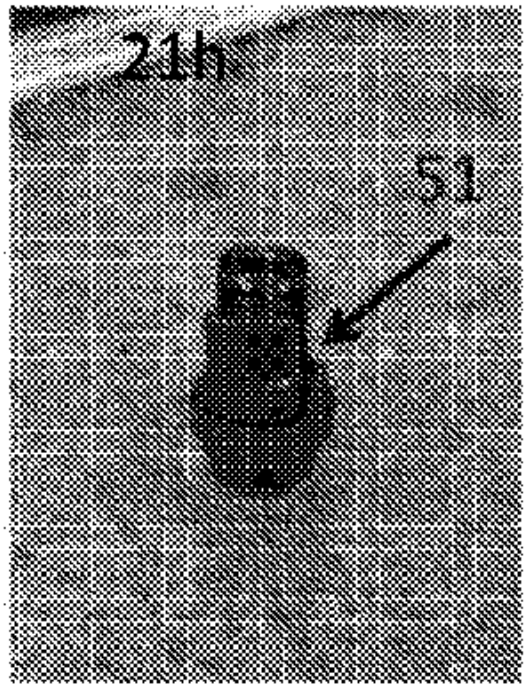
【図２１ｇ】

FIG. 21g



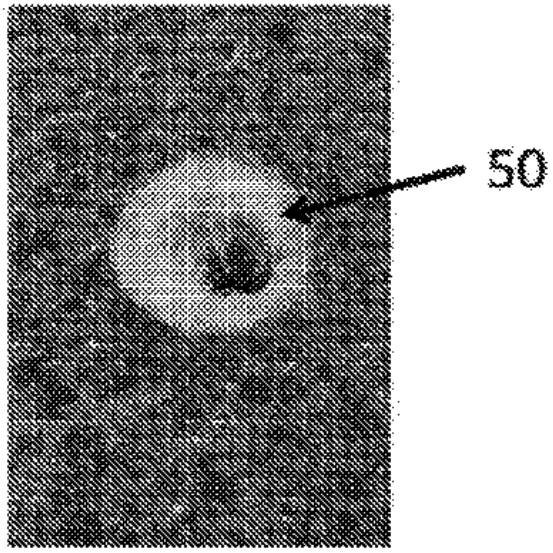
【図２１ｈ】

FIG. 21h



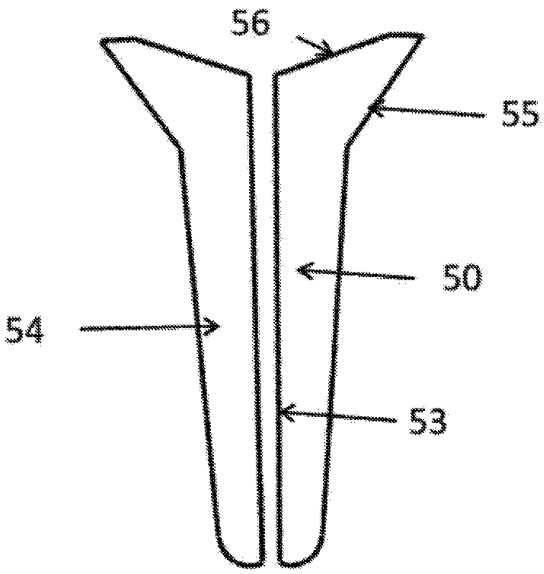
【図２１ｉ】

FIG. 21i



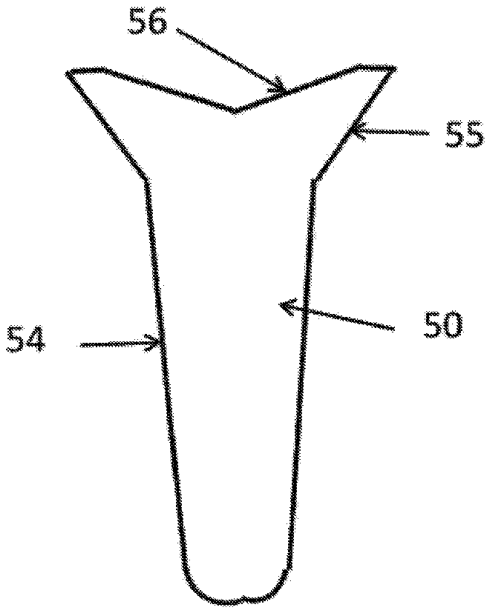
【図２２】

FIG. 22



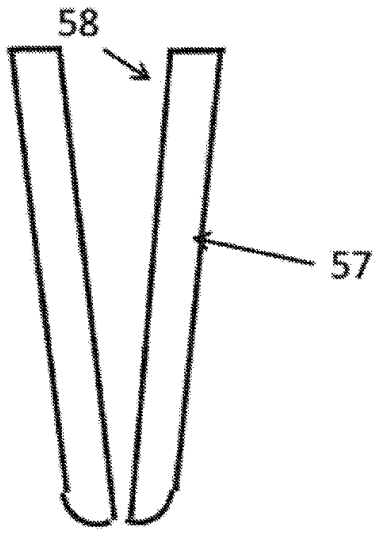
【図２３】

FIG. 23

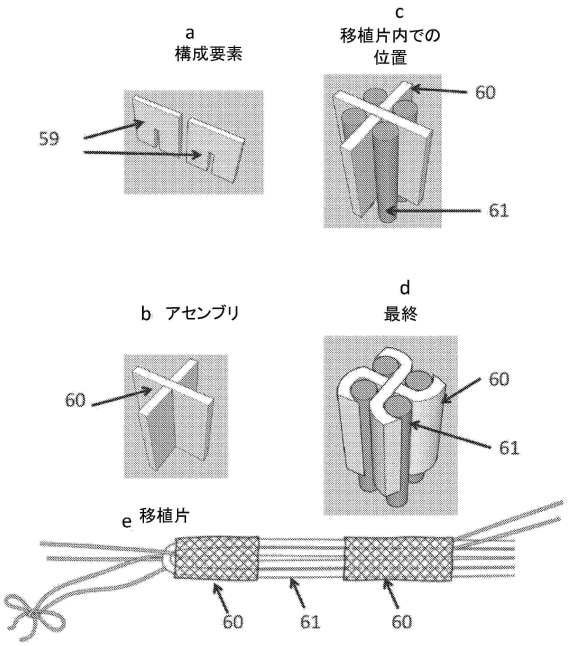


【図２４】

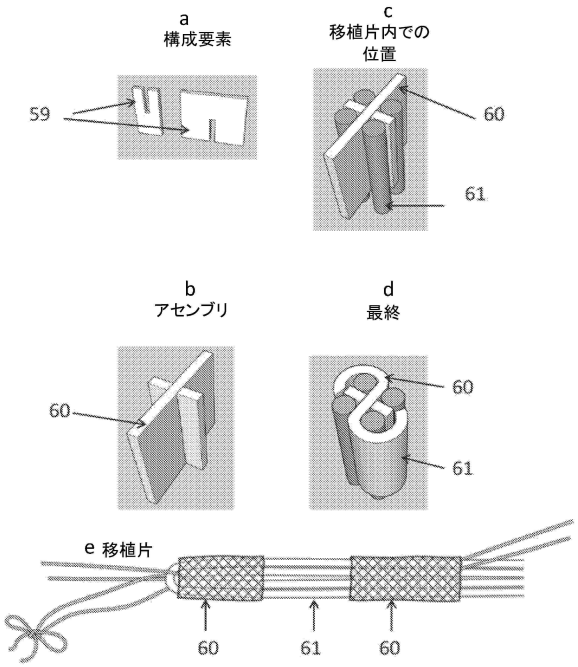
FIG. 24



【図２５】

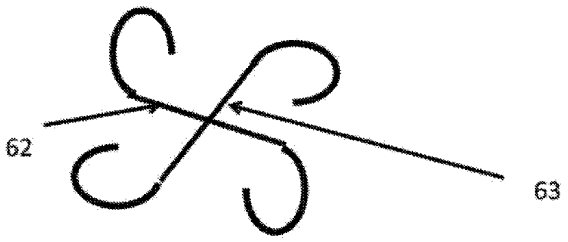


【図２６】



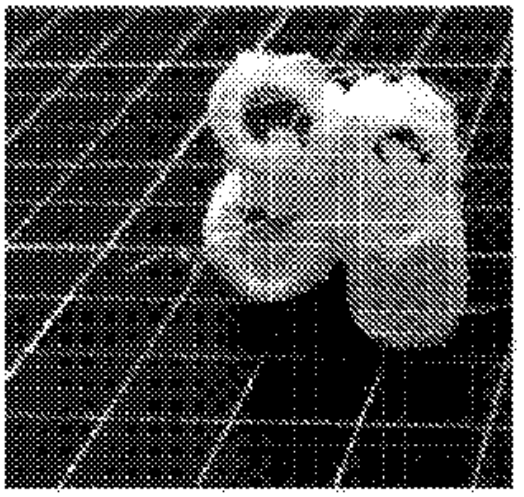
【図２７ａ】

FIG. 27a



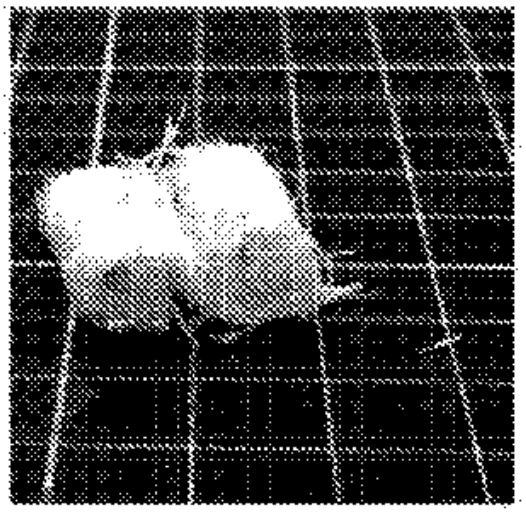
【図２７ｂ】

FIG. 27b

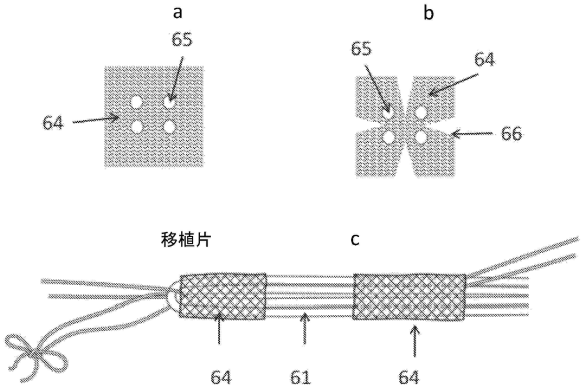


【図２７ｃ】

FIG. 27c

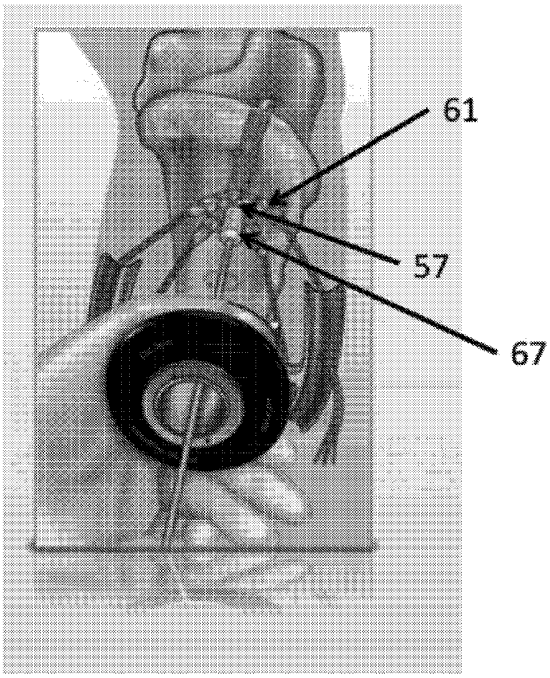


【図２８】



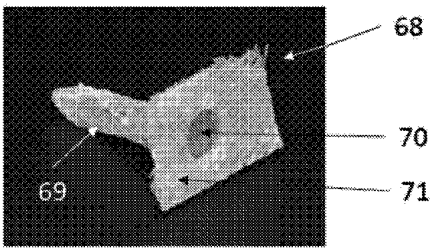
【図２９】

FIG. 29



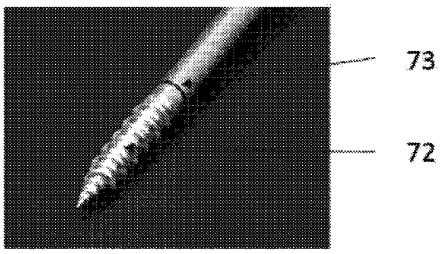
【図３０ａ】

FIG. 30a



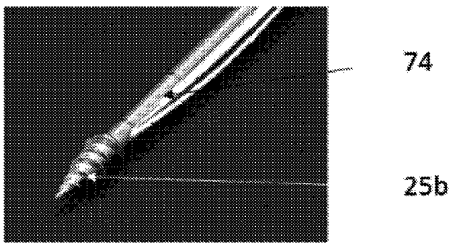
【図３０ｂ】

FIG. 30b



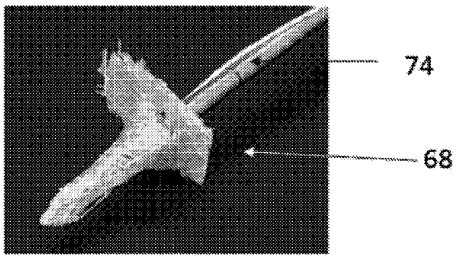
【図３０ｃ】

FIG. 30c



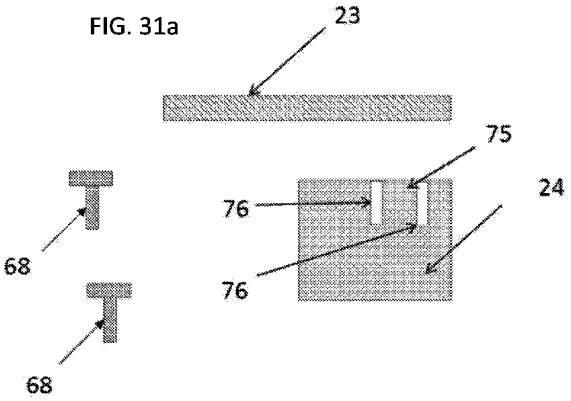
【図３０ｄ】

FIG. 30d



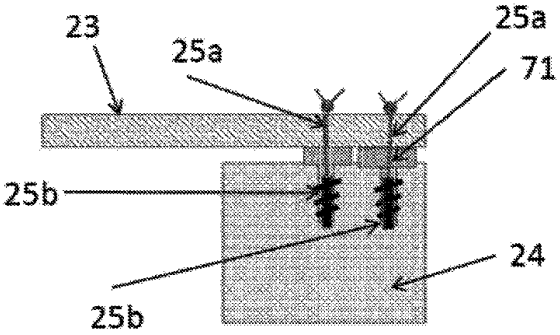
【図３１ａ】

FIG. 31a



【図３１ｂ】

FIG. 31b



フロントページの続き

(51)国際特許分類
Ａ６１Ｌ　27/30　(2006.01)

ＦＩ
Ａ６１Ｌ　27/14
Ａ６１Ｌ　27/30

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０１７７５，ストー，ウエスト　アクトン　ロード　６１
(72)発明者　パット，ブラッドリー　イ―．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９１４０３，シャーマン　オークス，ベンチュラ　ブールバール　１４９３０，スイート　３２５，セラセル，インコーポレイテッド内
(72)発明者　アンダーソン，グナー
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９１４０３，シャーマン　オークス，ベンチュラ　ブールバール　１４９３０，スイート　３２５，セラセル，インコーポレイテッド内
(72)発明者　マクルリー，イアン
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９１４０３，シャーマン　オークス，ベンチュラ　ブールバール　１４９３０，スイート　３２５，セラセル，インコーポレイテッド内
(72)発明者　ヴェルマ，ニヒル
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９１４０３，シャーマン　オークス，ベンチュラ　ブールバール　１４９３０，スイート　３２５，セラセル，インコーポレイテッド内
(72)発明者　スカーボロー，ネルソン　エル．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９１４０３，シャーマン　オークス，ベンチュラ　ブールバール　１４９３０，スイート　３２５，セラセル，インコーポレイテッド内

審査官　黒田　正法

(56)参考文献　国際公開第２０１６／０７７７１８（ＷＯ，Ａ１）
米国特許出願公開第２０１８／０２６３７７９（ＵＳ，Ａ１）
特表２０１２－５２２５７１（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｆ　２／２８
Ａ６１Ｌ　２７／３６
Ａ６１Ｌ　２７／２４
Ａ６１Ｌ　２７／１８
Ａ６１Ｌ　２７／１４
Ａ６１Ｌ　２７／３０