

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-525069

(P2008-525069A)

(43) 公表日 平成20年7月17日(2008.7.17)

| (51) Int.Cl.                   | F I             | テーマコード (参考) |
|--------------------------------|-----------------|-------------|
| <b>A 6 1 L 27/00 (2006.01)</b> | A 6 1 L 27/00 L | 4 C 0 8 1   |
| <b>A 6 1 F 2/28 (2006.01)</b>  | A 6 1 F 2/28    | 4 C 0 9 7   |
| <b>C 2 3 F 1/26 (2006.01)</b>  | C 2 3 F 1/26    | 4 K 0 5 7   |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

|               |                              |          |   |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号     | 特願2007-547372 (P2007-547372) | (71) 出願人 | 507207731<br>プラスオーソペディックス アーゲー<br>スイス国、CH-6343 ロートクロイツ、エアレンシュトラーセ 4 b |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年12月22日 (2005.12.22)     | (74) 代理人 | 110000383<br>特許業務法人 エビス国際特許事務所  |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成19年7月20日 (2007.7.20)       | (72) 発明者 | ツィンガー オリバー<br>スイス国、CH-5032 ロア アーゲー、キルヒベルクシュトラーセ 86                    |
| (86) 国際出願番号   | PCT/EP2005/013905            | (72) 発明者 | シュモツァー ハンス<br>スイス国、CH-8048 チューリヒー<br>アルトシュテッテン、シュピルガルテンシュトラーセ 19 b    |
| (87) 国際公開番号   | W02006/066936                |          |   |
| (87) 国際公開日    | 平成18年6月29日 (2006.6.29)       |          |   |
| (31) 優先権主張番号  | 04030665.6                   |          |   |
| (32) 優先日      | 平成16年12月23日 (2004.12.23)     |          |   |
| (33) 優先権主張国   | 欧州特許庁 (EP)                   |          |   |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨移植組織片の表面仕上げ方法

## (57) 【要約】

骨移植組織片の表面仕上げ方法は、研磨粒子での噴射加工によって移植組織片の表面を粗面化するステップと、移植組織片の表面を汚染しうる、部分的に嵌められた全ての研磨用噴射加工粒子を弛めるために、粗面化した移植組織片を酸洗液で酸洗するステップとを含む。その後、機械的な処理によって移植組織片の粗面化表面をクリーニングして、前記表面から弛められた噴射加工粒子を離脱させる。前記酸洗及びクリーニングステップは、処理済表面に対して更なる粗面化処理を行うためではないが、最初の研磨噴射加工によって得られた所要の粗度に組み込まれる。典型的に、 $R_a$  及び  $R_t$  粗度パラメータは、それぞれ  $3 \leq R_a \leq 7 \mu m$  及び  $20 \leq R_t \leq 70 \mu m$  である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

研磨粒子での噴射加工によって移植組織片の表面を粗面化するステップと、粗面化した移植組織片を酸洗液で酸洗するステップと、機械的な処理によって移植組織片の粗面化表面をクリーニングして、前記表面から弛められた噴射加工粒子を離脱させるステップと、含む骨移植組織片の表面仕上げ方法において、前記酸洗ステップは、移植組織片の表面を汚染しうる、部分的に嵌められた全ての研磨用噴射加工粒子を解放し或いは弛める移植組織片表面のエッチングを含むことを特徴とする骨移植組織片の表面仕上げ方法。

10

## 【請求項 2】

前記エッチングは、噴射加工用粒子を含む材料より移植組織片材料へより適用されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記エッチングは、等方性であることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記酸洗ステップは、研磨粒子での噴射加工により形成された粗度と実質上同様な粗度を移植組織片の表面に与えることを特徴とする請求項 1 乃至 3 の何れかに記載の方法。

## 【請求項 5】

移植組織片の表面は、酸洗ステップによって  $20 \mu\text{m}$  未満の程度でエッチングされることを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れかに記載の方法。

20

## 【請求項 6】

移植組織片の表面は、酸洗ステップによって  $4 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$  の程度でエッチングされることを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れかに記載の方法。

## 【請求項 7】

移植組織片の表面は、酸洗ステップによって  $2 \mu\text{m} \sim 4 \mu\text{m}$  の程度でエッチングされることを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れかに記載の方法。

## 【請求項 8】

移植組織片の表面は、酸洗ステップによって  $1 \mu\text{m} \sim 2 \mu\text{m}$  の程度でエッチングされることを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れかに記載の方法。

30

## 【請求項 9】

移植組織片の表面を粗面化する研磨粒子は、セラミック粒子及び / 又は金属粒子であることを特徴とする請求項 1 乃至 8 の何れかに記載の方法。

## 【請求項 10】

前記セラミック研磨粒子は、酸化物顆粒、窒化物顆粒、及び炭化物顆粒のうちの少なくとも一種であることを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記研磨粒子は、気体又は液体の噴射加工媒体の中で駆動されることを特徴とする請求項 1 乃至 10 の何れかに記載の方法。

## 【請求項 12】

移植組織片の表面を粗面化するステップは、 $3 \sim 7 \mu\text{m}$  の R a 面粗度を形成させることを特徴とする請求項 1 乃至 11 の何れかに記載の方法。

40

## 【請求項 13】

移植組織片の表面を粗面化するステップは、 $20 \sim 70 \mu\text{m}$  の R a 面粗度を形成させることを特徴とする請求項 1 乃至 12 の何れかに記載の方法。

## 【請求項 14】

前記酸洗溶液は、次に羅列する物質のうちの一つ又はこれらの混合物を含み、即ち：フッ化水素アンモニウムと硝酸の混合物；酸混合物におけるフッ化アンモニウムとフッ化水素アンモニウム；フッ化水素酸ベースの混合物；酸混合物におけるフッ化ナトリウム；水におけるフッ化水素アンモニウムと酢酸アンモニウム；塩酸ベースの混合物；硫酸と塩酸

50

の混合物；少なくとも一つのフッ化物塩、少なくとも一つの酸、及び水であることを特徴とする請求項 1 乃至 13 の何れかに記載の方法。

【請求項 15】

粗面化した移植組織片を酸洗するステップは、フッ化水素アンモニウム（1リットルあたり 50g の粉末状  $(\text{NH}_4)\text{HF}_2$ ）と硝酸（1リットルあたり 400ml の 65%  $\text{HNO}_3$ ）と水とで構成された溶液 1リットルに移植組織片を浸漬することによって行われることを特徴とする請求項 1 乃至 14 の何れかに記載の方法。

【請求項 16】

前記移植組織片は、室温で 15 ~ 30 秒にわたり、フッ化水素アンモニウムと硝酸と水とで構成された混合物に浸漬されることを特徴とする請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 17】

フッ化水素アンモニウムと硝酸と水とで構成された混合物は、20 ~ 25、特に  $2 \pm 2$  に維持されることを特徴とする請求項 15 又は 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記機械的な作業は、液体媒体に位置された場合の超音波の使用を含むことを特徴とする請求項 1 乃至 17 の何れかに記載の方法。

【請求項 19】

前記機械的な作業は、実質上非研磨性の粒子媒体を用いて移植組織片を噴射加工するステップを含むことを特徴とする請求項 1 乃至 18 の何れかに記載の方法。

【請求項 20】

実質上非研磨性の粒子媒体は、気体又は液体の噴射加工媒体中で駆動されることを特徴とする請求項 19 に記載の方法。

20

【請求項 21】

実質上非研磨性の粒子媒体は、ドライアイス錠剤、水溶性物質の結晶顆粒、及び生物活性の噴射加工材料顆粒のうちの少なくとも一種を含むことを特徴とする請求項 19 又は 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記ドライアイス錠剤は、二酸化炭素スノーフレークを含むことを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記ドライアイス錠剤の平均直径は 3mm であり、平均圧力 11バールの圧縮空気中で駆動されることを特徴とする請求項 21 又は 22 に記載の方法。

30

【請求項 24】

ドライアイス錠剤が圧縮空気へ供給される際の供給速度は、実質上 1時間 100キログラムであることを特徴とする請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

ドライアイス錠剤を用いた噴射加工は、20秒 ~ 3分の時間で行われることを特徴とする請求項 21 乃至 24 の何れかに記載の方法。

【請求項 26】

水溶性物質の結晶顆粒は、砂糖、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム、これらの物質の任意混合物のうちの少なくとも 1種を含むことを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

40

【請求項 27】

生物活性の噴射加工物質の粒子は、リン酸カルシウム及び / 又は炭酸カルシウムを含むことを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【請求項 28】

骨移植組織片は、チタン、ジルコニウム、ニオブ、タンタル、これらの物質のうちの任意一つをベースにした合金、医学用ステンレススチール、又はコバルト - クロム合金で構成されていることを特徴とする請求項 1 乃至 27 の何れかに記載の方法。

【請求項 29】

酸洗ステップと機械的なクリーニングステップとの間に、移植組織片は水で濯がれるこ

50

とで、酸洗液による汚染を除去することを特徴とする請求項 1 乃至 28 の何れかに記載の方法。

【請求項 30】

前記水は、脱イオン且つ濾過された水であることを特徴とする請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

請求項 1 乃至 30 の何れかに記載された方法に基づいて製造した骨移植組織片。

【請求項 32】

研磨粒子を用いて表面を噴射加工することによって得られ、3 ~ 7  $\mu\text{m}$  の Ra 面粗度を有する表面を定義する骨移植組織片において、嵌められた相当量の研磨用噴射加工粒子は、移植組織片を酸洗液に浸漬することによって弛められて、機械的な操作で離脱することを特徴とする骨移植組織片。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、整形外科又は歯科処置に特別に使用される骨移植組織片の表面仕上げ方法に関する。

【背景技術】

【0002】

上述の移植組織片は、使用時に骨組織に融合されるように製造されている。また、このような移植組織片は、非腐食性で体からの拒絶を引き起こす免疫学反応を発生させない材料で製造すべきである。典型的には、移植組織片は実質上金属性であり、通常、チタン、ジルコニウム、ニオブ、タンタルで製造されており、或いは上記何れか一つをベースにして形成された合金で製造される。更に、医学用ステンレススチール、或いはコバルト・クロム合金で製造することも可能である。

20

【0003】

移植組織片を骨に融合させて長期間の性能を決定する作用は、通常、組織と移植組織片との界面に発生する。このような界面での進行は複雑であり、表面化学、表面放電、表面局所解剖学、及び移植組織片の表面汚染を含む複数の要因によって影響される。骨組織融合を促進するために、機械加工/マイクロ機械加工、粒子噴射加工、チタンプラズマ-スプレー、化学/電気化学エッチング、化学エッチング、電気化学陽極酸化、及びパルス状レーザー切除を含む各種技術が使用されて、チタン移植組織片の表面粗度を増やしている。上述した方法のうち、研磨噴射加工、或いはサンド噴射加工または粗粒噴射加工という方法は、融合成長する骨に接触する表面を有する金属性移植組織片に対して最もよく用いられる方法である。この種の移植組織片は、整形外科の補欠として用いられて、折れた骨又は病気骨に代え、歯科に用いられた場合は、人口歯を作ることもできる。

30

【0004】

現在、研磨噴射加工は、典型的に 4 ~ 6  $\mu\text{m}$  の Ra (ISO 4287 - 1997 及び ASME B46.1 - 1995 に基づく平均粗度) で、移植可能なデバイスにマイクロ-ラフな表面を形成するために広範囲に使用されている。このプロセスは、合理的なコストで表面を粗面化することができ、優れた臨床結果を示しているので、広範囲の使用が可能となっている。強固固定され粗粒子噴射加工された Ti-6Al-7Nb ヒップ置換系統に対する組織学研究 [A. Zeymuller, F. K. Lintner 及び M. F. Semlitsch, Journal of Clinical Orthopedics 235, 195 - 206 (1988)] によって、優れた骨素融合が移植組織片のマイクロ粗度の結果として得られることが判明された。更に、骨素融合が骨粗鬆症の条件下でも出現することも判明された。上記条件：関節形成術後 3 年の 100 才患者から回収した粗粒子噴射加工済の Ti-6Al-7Nb 補綴材は、優れた骨固定効果を示している [D. K. Lester 及び P. Campbell, American Journal of Orthopaedics 25 (1), 30 - 34 (1966)]。

40

50

## 【0005】

そして、10日間～2.5ヶ月にわたり本来の位置に置かれていた17個の寛骨臼成分を検査したところ、処置したソケットの挿入時にラフcpチタン表面は、骨粒子及び血液プラズマのスラリーによって覆われていることが判った。この場合、移植組織片がホスト骨に直接接触するかどうかは関係なく、活細胞や無機物及び骨成長促進剤(BMPs、成長因子、等)の混合物は、上記表面に付着し、骨生成を出現させる[F. K. Lintner, M. Huber, G. Boohm, J. Attems及びR. Wais, 15 Jahre Zweymuller-Huftendoprothese. III. Wiener Symposium, K. Zweymuller, Eds (Verlag Hans Huber, Bern, 1996) pp. 131-137]。更に、DeLaunary & Kapandji [C. P. DeLaunary及びA. I. Kapandji, Journal of Arthroplasty 11(6), 643-652(1996)]の報告によると、彼らは、"Zweymuller stem"を使用している際、累積6～7年の約98%の生存率を得た。これら著者のその後の臨床報告によると、粗粒子噴射加工されたcpチタン縫いカップの9～10年の生存率は約99%である[C. P. DeLaunay and A. I. Kapandji, Journal of Clinical Orthopaedics 340, 130-141(1997); C. P. DeLaunay及びA. I. Kapandji, Acta Orthop Scand 69(4), 379-383(1998)]。

10

## 【0006】

米国特許第5,456,723号明細書は、移植組織片の表面を還元性の酸で酸洗することによってマイクロ粗度2µmを有する金属性骨移植組織片を製造する方法を開示している。このようなマイクロ粗度は、酸洗工程によって移植組織片の表面に直接に付与され、或いはサンド噴射加工によって形成され10µmを超えるRt(ISO 4287-1997及びASME B46.1-1995に基づき、ピークから谷まで)を有するマイクロ粗度に付加される。後者の場合、酸洗工程が長くて強いので、除去されるベース材料の量によって、サンド噴射加工で残された全ての粒子は、直接の排除や離脱が可能となり、同時に、2µmより小さい多孔性のマイクロ局所解剖組織も得られる。

20

## 【0007】

多数の研究は、ジョイント置換関節に生成する磨耗性粒子及びこれの前立腺周囲組織への効果を分析した。その結果、他の第三体磨耗は、トータルヒップ置換(THR)の体内補綴術のための表面を有するコバルトベースの合金に認められ、例えば骨セメントにおけるラジオ安定剤に起因し、或いはヒドロキシアパタイトコーティングに起因する[M. Rokkum, M. Brandt, K. Byers, The Journal of Bone and Joint Surgery 81-B(4), 582-589(1999)]。また、粗粒子噴射加工の表面を有する五つの回収したセメントレス移植組織片が分析された際、シリコン-及び/又はアルミニウム含有の材料からの拡張表面が認められた[J. L. Ricci, F. J. Kummer, H. Alexander及びR. S. Casar, Journal of Applied Biomaterials 3, 225-230(1992)]。

30

40

## 【0008】

同様な汚染物の証拠は、移植組織片に隣接するソフト組織サンプルに認められ、異なるメーカーの非移植装置にも認められた。一つの実験研究では、アルミナ噴射加工粒子が組織破壊を引き起こす一つの可能な原因と考えられる[B. W. Darvell, N. Samman, W. K. Luk, R. K. F. Clark及びH. Tideman Journal of Dentistry 23(5), 319-322(1995)]。もう一つの実験研究では、噴射加工されたチタン移植組織片におけるこれらの表面汚染物が骨成長速度に負の作用を示さないようである[V. M. Goldberg, S. Stevenson, J. Feighan及びD. Davy, Clinical Orthopaedics 319, 122-129(1995); A. Piattelli, L. Man

50

zon, A. Scarano, M. Paolantonio, M. Piattelli, International Journal of Oral & Maxillofacial Implants 13, 805 - 810 (1998)]. さらに最近では、Plenkら [H. Plenk Jr, M. Bohler, I. Steffan 及び A. Walter, European Cells and Materials 7(1), 78 (2004)] によると、噴射加工された移植組織片表面への粒子固着によって、移植組織片周辺の組織及び金属性着用品への汚染が発生するが、骨固定位置への直接妨害にはならない。

#### 【0009】

一方、アルミナ粒子は、研究された低いカーボンコバルトベースの合金と高いカーボンコバルトベースの合金の両方に対して、第三体磨耗を生じさせる。その結果、コバルトベースの合金磨耗粒子によって、免疫反応の印を有する顕著な外来体反応が生じる。これによって、金属性磨耗粒子に対する逆の組織反応を示す過去の研究が完成された [M. Bohler, F. Kanz, B. Schwartz, I. Steffan, A. Walter, H. Plenk Jr 及び K. Knahr, The Journal of Bone and Joint Surgery 84-B, 128 - 136 (2002)]。

10

#### 【0010】

従って、測微装置と測極小装置範囲内の局所解剖の結合は、整形外科及び歯科における移植可能なチタン装置の生物学性能に大きな影響を与えるので、全体の局所解剖に大きな影響を与えることなく、粗粒子噴射加工の表面を汚す硬質粒子を減少し或いは実質上消去する方法を提供することが求められている。

20

#### 【0011】

上述した方法は、米国特許出願公開第 US 2004 / 0016651 号明細書によって公開されている。この方法によれば、噴射加工粒子の使用は、移植組織片の表面を粗面化している。上記表面が噴射加工されてパターンニングされると、噴射加工粒子は、剥離工程にて移植組織片から選択的にエッチングされる。汚染物を除去するためのエッチングは、噴射加工粒子の材料に対して選択的である。ここで、残留鉄質が実質上存在しない移植組織片表面が得られるように、少なくとも 60 分間、好ましくは 90 分間の剥離作業を観察すべきである。

30

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0012】

本発明の目的は、噴射加工媒体に起因する汚染を減少しながら粗面を形成する骨移植組織片の表面仕上げ方法を提供することにある。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0013】

本発明の第一アспектによれば、骨移植組織片の表面仕上げ方法が提供されている。この方法は、研磨粒子を用いた噴射加工によって移植組織片の表面を粗面化するステップと、粗面化した移植組織片を酸洗液又はエッチング液で酸洗するステップとを含み、その特徴としては、前記酸洗ステップは、移植組織片の表面をショートエッチングすることによって、表面粗度が酸洗ステップ前とほぼ同様であるように、移植組織片の表面を汚染しうる、部分的に嵌められた全ての研磨用噴射加工粒子を弛める。この方法は、機械的な処理によって移植組織片の粗面をクリーニングして、前記表面から弛められた噴射加工粒子を離脱させるステップも含む。前記ショートエッチングは、実質上 60 ~ 90 分間のエッチング、好ましくは数分間のエッチングであり、勿論、約 1 ~ 2 分間のエッチングも可能である。

40

#### 【0014】

複数のステップを結合することによって本発明の目的を達成することができる。移植組織片を酸洗液にて酸洗することによって、移植組織片の表面を汚染しうる、部分的に嵌め

50

られた全ての研磨用噴射加工粒子を弛めることができる。弛んだ研磨粒子及び固着状態の研磨用噴射加工粒子は、機械的なクリーニング作業によって離脱する。従って、酸洗工程は、一部の従来例のように移植組織片の表面をクリーニングするために設計されたものではなく、移植組織片の表面に対して更なる穴を形成するために設計されたものでもない。このような酸洗工程は、部分的に嵌められた全ての研磨用噴射加工粒子を弛めるためだけである。同様に、機械的な作業は、表面への更なる粗面化処理を行うために設計されたものではない。上述した全ての作業は、最初の研磨噴射加工の段階で行われており、機械的な作業は、弛んだ研磨粒子及び固着状態の研磨粒子を取り除くためだけである。

【0015】

好ましくは、移植組織片の表面を粗面化するために使われる研磨粒子は、セラミック粒子及び/又は金属粒子である。セラミック粒子が使われた場合、酸化物粒子、窒化物粒子、及び炭化物粒子のうち少なくとも一種を使うべきである。

10

好ましくは、研磨用粒子は、気体又は液体の噴射加工媒体の中で駆動される。

【0016】

好ましくは、移植組織片の表面を粗面化するステップは、 $3 \sim 7 \mu\text{m}$ のRa面粗度及び $20 \sim 70 \mu\text{m}$ のRa面粗度を形成する。

更に好ましくは、前記酸洗溶液は、次に羅列する物質のうちの一つ又はこれらの混合物を含み、即ち：フッ化水素アンモニウムと硝酸との混合物；酸混合物の中のフッ化アンモニウムとフッ化水素アンモニウム；フッ化水素酸ベースの混合物；酸混合物の中のフッ化ナトリウム；水の中のフッ化水素アンモニウムと酢酸アンモニウム；塩酸ベースの混合物；硫酸と塩酸の混合物；少なくとも一つのフッ化物塩、少なくとも一つの酸、及び水。

20

【0017】

効果的には、粗面化した移植組織片を酸洗するステップは、フッ化水素アンモニウム（1リットルあたり50gの粉末状 $(\text{NH}_4)\text{HF}_2$ ）と硝酸（1リットルあたり400mlの65% $\text{HNO}_3$ ）と水とで構成された溶液1リットルに移植組織片を浸漬することによって行われる。好ましくは、前記酸洗ステップは、室温で行われ、更に好ましくは $20 \sim 25$ 、特に $22 \pm 2$ で15～30秒にわたり行われる。

【0018】

好ましくは、移植組織片が酸洗後に液状媒体に浸漬される場合に、機械的な作業は超音波を含む。或いは、機械的な作業は、実質上の非研磨性を有さない粒子媒体、又は研磨性を少し有する粒子媒体を用いて移植組織片を噴射加工することを含む。後者の場合、粒子媒体は、好ましくは、ドライアイス錠剤、水溶性物質の結晶粒子、及び生物活性の噴射加工材料のうち少なくとも一種を含む。噴射加工媒体として使用可能なのは、気体例えば濾過した空気、窒素であり、或いは液体例えば水である。

30

【0019】

ドライアイス錠剤が使用される場合、好ましくは、二酸化炭素スノーフレークを含む。好ましくは、このような二酸化炭素スノーフレークは、平均直径が3mmであり、平均圧力が11バールの圧縮空気の中で駆動される。ドライアイス錠剤が圧縮空気に供給される時の速度は、好ましくは、実質上1時間100キログラムである。表面を噴射加工する時間は、20秒から3分までである。

40

【0020】

水溶性物質の結晶粒子が使用される場合、砂糖、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム、これらの物質の任意混合物のうち少なくとも一種を含む。或いは、生物活性の噴射加工物質の粒子が使用される場合、好ましくは、リン酸カルシウム及び/又は炭酸カルシウムを含む。

【0021】

好ましくは、骨移植組織片は、チタン、ジルコニウム、ニオブ、タンタル、これらの物質のうち任意一つをベースにした合金、医学用ステンレススチール、又はコバルト-クロム合金で構成されている。

【0022】

50

本発明の第二アспектによれば、研磨粒子を用いて表面を噴射加工して得られ、3～7 μmのRa面粗度を有する表面を定義する骨移植組織片が提供されており、特徴としては、嵌められた相当量の研磨用噴射加工粒子は、移植組織片を酸洗液に浸漬することによって弛められて、機械的な処理で離脱する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

次に、図面を参照しながら本発明を実施例に基づいて説明する。

図1～3は、本発明に基づく図3の方法を含む三つの異なる表面仕上げ方法を用いてそれぞれ表面仕上げを行った1セットのヒップジョイント移植組織片の表面を60倍拡大した光学映像を示している。

10

【0024】

図4は、図1～3に示す三つの方法を含む五つの異なる表面仕上げ方法を用いて表面仕上げを行った後に、研磨粒子によって移植組織片の表面が汚染された場合のパーセンテージを示すグラフ表示であり、このグラフ図は、BSE (Back - Scattered - Electrons) 顕微鏡写真への映像分析及び光学顕微鏡写真によって測定された。

【0025】

図5は、100倍拡大のBSE撮像で得られた映像であり、粗粒子噴射加工後に研磨粒子によって汚染された移植組織片の表面を示している。

【0026】

図6は、図5に示す映像と類似な映像を示しているが、拡大倍率は200であり、本発明の方法を用いて表面仕上げ処理を行った後、研磨粒子によって汚染された類似な移植組織片の表面を示している。

20

【0027】

図7及び図8はグラフ図であり、本発明方法を含む異なる表面処理方法によって得られた移植組織片表面の粗度パラメータRa, Rtをそれぞれ示している。

【0028】

図1～3は、三つの異なる表面仕上げ方法を用いてそれぞれ表面仕上げを行った後にアルミナ粒子によって汚染されたヒップジョイント移植組織片の汚染状態をそれぞれ示している。各ヒップジョイントは、Ti6Al7Nb合金で構成されている。各映像では、汚染性のアルミナ粒子は、白又は浅いグレイに現れており、極性光によって良いコントラストを得るように各仕上げ処理を行った後、上記各映像は、 $22 \pm 2$  で非常に短い時間(20秒)のチタンエッチングによって促進される。

30

【0029】

図4は、図1～図3に示す方法を含む五つの異なる表面仕上げ方法を実施した後、BSE顕微鏡写真及び光学顕微鏡写真での映像分析によって得られた移植組織片表面の平均パーセンテージ汚染をグラフ図にて示している。

【0030】

BSE顕微鏡写真から結果を得るために、分析される移植組織片のサンプルは、更なる処理を受けることなく、BSE (Back - Scattered - Electron) 検知器を装備したスキャン電子顕微鏡に移動される。サンプルの表面において任意に選択された異なる位置に対して、サンプル毎に五つのBSE顕微鏡写真を撮影した。なお、ここで使われる条件は、次の通りである。加速電圧：20 kV；スポットサイズ：大(10)；倍率：100；操作距離：25 mm；検知器調整：ケミカルコントラスト；BSE信号の倍率：中間。このような条件下で、アルミナは黒く現れ、チタン表面は、白く現れる。その後、各BSE顕微鏡写真に対して映像分析が行われ、黒がアルミナに対応するようにコントラストの調整が行われる。分析された顕微鏡写真の全体表面に対する全ての黒領域の合計は、パーセンテージ表示の表面汚染を示している。各サンプルの平均値及び基準偏差は、五つの異なるBSE顕微鏡写真に対する五つの異なる測定から計算される。この方法の正確さは、同じ条件(検知器までの距離及び倍率)下で行われるEDX (Energy - Dispersive X - Ray) マッピングによってコントロールされる。

40

50

## 【 0 0 3 1 】

光学顕微鏡写真から結果を得るために、分析対象となる移植組織片のサンプルは、室温（ $22 \pm 2$ ）で20秒にわたり、フッ化水素アンモニウム（1リットルあたり2.50gの粉末 $[\text{NH}_4]\text{HF}_2$ ）と硝酸（1リットルあたり400mlの $\text{HNO}_3$ 、濃度65%）と水と得られる混合物溶液1リットルに浸漬される。その後、このサンプルは、浸透性の水又は純水によって慎重に濯がれ、空气中で乾燥される。これにより、良好な光学コントラストが得られる。極性フィルタを装備した顕微鏡に接続されたデジタルカメラを用いて、移植組織片の表面を対象に任意6枚の写真を撮影した。なお、使われた条件は、以下の通りである。倍率：60；極性フィルタ：最大ダークフィールドが得られるように調整されている。このような条件下で、アルミナは白く現れ、チタン表面は、黒く現れる。その後、各光学顕微鏡写真に対して映像分析が行われ、白がアルミナに対応するようにコントラストの調整が行われる。分析された顕微鏡写真の全体表面に対する全ての白領域の合計は、パーセンテージ表示の表面汚染を示している。各サンプルの平均値及び基準偏差は、六つの異なるBSE顕微鏡写真に対する六つの異なる測定から計算される。

10

## 【 0 0 3 2 】

図1は、ヒップジョイントがアルミナサンド粒子によって粗粒子噴射加工された後の表面汚染状態を示している。これは、映像から判るように、或いは図4に示され「サンド噴射加工」とラベル付けられたブロックを参照して判るように、このような移植組織片を処理する従来の表面処理方法であり、表面汚染度は比較的に高くなっている。図2は、他の従来の表面処理を行った後の同様なヒップジョイントの表面汚染を示している。上述した他の従来の表面処理では、ヒップジョイントは、まずアルミナ粒子を用いて粗粒子噴射加工され、そして粗粒子噴射加工された表面に対して直接ドライアイス噴射加工を行うことでクリーニングを実施する。図2によると、上記汚染は、ドライアイス噴射加工処理によって少し減少されている。図4に示され「サンド噴射加工+ドライアイス噴射加工」とラベル付けられたブロックを参照すれば、ドライアイス噴射加工は、BSEで測定された場合、アルミナ汚染を改善していない。

20

## 【 0 0 3 3 】

図4は、粗粒子噴射加工された表面をエッチングした結果も示している（「サンド噴射加工+エッチング」とラベル付けられたブロックを参照）。ここにおいても、表面汚染に対する顕著な改善が見られていない。

30

## 【 0 0 3 4 】

図3は、本発明に基づく方法を用いて同様なヒップジョイントの表面を処理した結果を示している。上記方法では、アルミナサンドを用いた粗粒子噴射加工を行った後、ヒップジョイントは、ドライアイス噴射加工の前に行われる酸洗液での約20秒のショート酸洗処理を受ける。このショート酸洗ステップを加えることによって、後続のドライアイス噴射加工による浄化を著しく改善することができる。図4に示すように、アルミナ汚染は、BSEを用いた測定を行う際の平均値であり、オリジナル粗粒子噴射加工表面より76%低くなっている。また、光学方法での測定によって、汚染の減少が96%程度であることが判った。

40

## 【 0 0 3 5 】

上記二つの方法の間における倍率、表面感度、及び精密度の差異は、上述した不一致の原因となっている。BSE方法は非常に正確であり、非常に小さい微粒子を測定することができるが、表面下3~5ミクロンの深さまで基体に完全に嵌められたアルミナ粒子を測定することも可能である。一方、光学方法は、非常に浅く嵌められた大きいアルミナ粒子にのみ感度がよい。

## 【 0 0 3 6 】

また、図4から判るように、BSEを用いた（平均値による）測定を行う際、エッチング処理（サンド噴射加工+エッチング+水中超音波）後の水中超音波の使用によって、約48%の汚染が減少される。確かに、これはドライアイス噴射加工の使用ほど有効ではないが、従来の工程より遥かに良くなっている。

50

## 【0037】

粗粒子噴射加工は、粗い局所解剖に至る確率的なプロセスである。事実としては、高い粗度によって、微小な表面粗度の特徴が隠れている。この時、基準「一体」粗度パラメータ例えば  $R_a$  又は  $R_t$  が考慮され、これらは、ISO 4287 - 1997 及び ASME B46.1 - 1995 に基づいて定義される。ここで、 $R_a$  は側面における全ての点の絶対値の算数平均値を表し、 $R_t$  は全体測定形跡のピークから谷までの最大高度を表している。これら「一体」粗度パラメータは、目盛り次第であり、これを測定するときに応用されるカットオフ波長にも依存している。典型的には、アルミナ粗粒子噴射加工後に得られた粗度パラメータ  $R_a$  は、3 ~ 7 ミクロンメートルである。一方、このように噴射加工された表面は、100 ミクロンメートル目盛りとナノメートル目盛りとの間に入る多数の表面粗度を特徴としている。

10

## 【0038】

本発明では、従来方法によって生体適合性の材料、例えばチタン、ジルコニウム、ニオブ、タンタル、上記何れか一つをベースにして形成した合金、医学用ステンレススチール、コバルト・クロム合金から構成された骨移植組織片は、粗面化される。この粗面化は、研磨粒子を用いた噴射加工によって形成されて、マイクロ及びサブマイクロ局所解剖を形成している。好ましくは、噴射加工用粒子はセラミック粒子であり、例えば酸化物（例えば：アルミナ、ジルコニア、チタニア、溶融二酸化チタン、溶融酸化アルミニウム）、窒化物（例えば：窒化炭素、窒化シリコン、又は窒化ホウ素）、炭化物（例えば：炭化クロミウム、炭化シリコン、又は炭化ホウ素）、又は金属粒子である。噴射加工粒子を駆動するための媒体は、気体例えば空気又は窒素（乾燥されていてもよいし、乾燥されていなくてもよい）、或いは液体例えば水である。このような噴射加工を行った後、BSE測定では、噴射加工材料による表面汚染は典型的に15 ~ 40%であり、光学測定では10 ~ 30%である。そして、 $R_a$  及び  $R_t$  粗度パラメータは、典型的にはそれぞれ  $R_a$  7  $\mu\text{m}$  及び  $R_t$  70  $\mu\text{m}$  である。

20

## 【0039】

表面への噴射加工を行った後、移植組織片は、酸洗液又は腐食液による酸洗処理を受け、部分的に嵌められた噴射加工用粒子を移植組織片の表面から弛める。移植組織片表面への局所解剖修正を最小限にしながら部分的に嵌められた噴射加工粒子を十分に弛めるために、移植組織片の酸洗液への浸漬は、制御された条件及び制御された時間で行われる。酸洗を行った後、移植組織片は、浸透性又は純水によって濯がれて乾燥される。

30

## 【0040】

このような酸洗工程は、移植組織片への簡単なエッチングによって、移植組織片の表面から噴射加工粒子を弛めて解放させることができる。移植組織片の酸洗（又はエッチング）液での浸漬は、エッチング作用を発生させるが、このエッチング作用は、好ましくは、移植組織片の表面に対して等方性である。明らかに、このようなエッチングは、嵌められ或いは部分的に嵌められた噴射加工粒子を囲む区域に対しても作用する。また、このようなエッチングは、移植組織片表面の噴射加工粒子への固着を弛め、粒子が浅く嵌められた場合、実質上エッチング除去されることになり、噴射加工用粒子が移植組織片表面から完全にフリー状態になる。

40

## 【0041】

好ましくは、酸洗又はエッチング工程は、迅速に行われるが、これが達成できるように、対応の溶液は、適切に攻撃的な方式で移植組織片の表面をアタックする。エッチングが迅速に行われれば、エッチング前後における表面の局所解剖構造は、実質上の変化が発生しない。換言すれば、噴射加工を受けて得られた表面粗度は、酸洗ステップ後の状態とほぼ同様である。好ましくは、基体へのエッチングは、20  $\mu\text{m}$  以内とする。更に好ましくは、表面へのエッチングは、4 ~ 10  $\mu\text{m}$  とする。最も好ましくは、このようなエッチングは、1 ~ 2  $\mu\text{m}$  とする。勿論、非常に深く嵌められた噴射加工用粒子を取り除くために、或いは粒子が非常に緩く縛られ或いは嵌められた場合、20  $\mu\text{m}$  を超えるエッチング及び1  $\mu\text{m}$  未満のエッチングも可能である。

50

## 【 0 0 4 2 】

このような方式で表面エッチングを行うことによって、著しい効果が得られる。つまり、上述した強調から判るように、移植組織片の表面を迅速にエッチングするエッチングプロセスが特別に設計されており、噴射加工ステップによって定義された表面粗度は、実質上の変化が見られない。勿論、マイクロメータ及びナノメータパターンニングで得られた有用な表面、及びその後のホストボディへの組織融和は、上記の効果を示している。また、エッチングは、移植組織片に対して行われ、噴射加工用粒子を構成する材料に対して行われるわけではない。これにより、上述した粒子のどれでも噴射加工媒体として使用可能である。これは、重要な効果であり、移植組織片の最終要求に応じて、異なる噴射加工媒体は、異なる表面仕上げを形成するために使用可能となる。しかし、一部の噴射加工用材料は、生の組織に対して適合性がないので、このような材料による移植組織片への汚染は、移植後の患者体内で合併症を引き起こす。

10

## 【 0 0 4 3 】

酸洗液又はエッチング液は、以下組成の何れかを含むことができる。

- ・フッ化水素アンモニウムと硝酸の混合物；
- ・酸混合物（例えば塩酸、硫酸、又は硝酸）におけるフッ化アンモニウム・フッ化水素アンモニウム；
- ・ふっ酸ベースの混合物；
- ・酸混合物（例えば塩酸、及び/又は硝酸）におけるフッ化ナトリウム；
- ・水におけるフッ化水素アンモニウムと酢酸アンモニウム；
- ・塩酸ベースの混合物；
- ・硫酸と塩酸の混合物；
- ・少なくとも一つのフッ化物塩と少なくとも一つの酸及び水。

20

## 【 0 0 4 4 】

上記最後の一例では、フッ化物塩は、好ましくは、フッ化アンモニウム、フッ化水素アンモニウム、フッ化カリウム、フッ化ナトリウム、又はこれらの混合物であり、フッ化物塩の濃度は、酸洗液の 0.1 ~ 6 wt %。上記酸は、硝酸、塩酸、硫酸、燐酸、酢酸、乳酸、シュウ酸、酒石酸、又はこれらの混合物であり、酸洗液における酸の濃度は、約 0.1 ~ 約 6 N である。また、酸洗液への添加物は、化学的不活性の水溶性塩であり、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、硝酸ナトリウム、塩化カリウム、硫酸カリウム、硫酸水素カリウム、リン酸水素カリウム、リン酸二水素カリウム、硝酸カリウム、硫酸アンモニウム、又はこれらの混合物であり、硫酸塩の濃度は、酸洗液の 0.5 ~ 8 wt % である。

30

## 【 0 0 4 5 】

各種制御された条件は、酸洗工程に応用可能である。酸洗浴の温度は、5 ~ 沸点（100 を超えてもよい）とすることができ、酸洗浴は、攪拌可能となり、このような攪拌は、機械的な手段により行われ、或いは、酸洗液に不活性ガスをバブリングさせることによって行われる。また、酸性浴は、空気にさらすことができ、不活性雰囲気例えばアルゴン雰囲気または窒素雰囲気に維持することも可能である。移植組織片の浸漬時間は、酸洗液の強さ及びエッチング速度によって数秒から数分までと設定される。そして、粗面化した移植組織片の表面に対する実質上のエッチングを行う前に、この移植組織片の局部解剖パラメータを維持するために、上記浸漬時間は調整すべきである。一方、エッチング処理された最終表面は、噴射加工ステップで形成された表面の粗度と実質上同様な粗度を形成するので、このようなエッチングは、好ましくは、迅速に行うべきである。また、酸洗工程の効率、酸洗浴中の移植組織片の陽極極性化によって電気化学的に促進することもできる。

40

## 【 0 0 4 6 】

酸洗ステップを行った後、移植組織片は、水、好ましくは、濾過した脱イオン水にて慎重に濯がれることで、酸洗液を完全に除去する。その後、本発明の方法によれば、機械的なクリーニングステップを行って、酸洗処理によって弛められた噴射加工用粒子を離脱さ

50

せる。各種形式の機械的なクリーニング作業は、上述したドライアイス噴射加工を含み、次のように用いられる。

- ・適切な所定圧力で非～微研磨粒子を用いて移植組織片の表面を噴射加工することによって、移植組織片の表面への更なる粗面化を回避する；
- ・液体媒体における移植組織片に対して超音波クリーニング処理を行う；
- ・移植組織片に対して液体ジェット処理を行う；
- ・手作業又は機械作業によって移植組織片の表面にブラシをかけ、例えばナイロンブラシでこの作業を行って、移植組織片への更なる粗面化を回避する。

#### 【0047】

好ましくは、移植組織片の表面は、例えば次に羅列する実質上の非研磨性粒状媒体を用いて噴射加工を行うことによって、クリーニング処理を受ける。

・ドライアイス錠剤、例えば、金型から押出された圧縮状態の二酸化炭素スノーフレークで構成されている。或いは、液状の二酸化炭素を直接に、特別の2パーツ同心ノズルを通過して流動させる。流出の際の液体は膨張し、 $\text{CO}_2$ （アイス結晶）と芯部ジェットを形成させるガスとの混合物となる。また、圧縮空気（噴射加工媒体）は、リング形状で供給される。

・水溶性物質の結晶顆粒、例えば砂糖、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム等の顆粒を用いる。これらは、流動剤/抗凝固剤を添加することなく、移植組織片の表面から簡単に除去可能である。

・生物活性の噴射加工粒子、例えば、リン酸カルシウム又は炭酸カルシウム、これらは、生物的に再吸収可能であり、ある程度の水溶性を有し、上記表面からは必ずしも除去しななければならないわけではない。

#### 【0048】

噴射加工媒体は、気体例えば空気、窒素等であり、乾燥されており、或いは液体例えば水である。

#### 【0049】

クリーニングステップを行った後、移植組織片への表面汚染は、更に減少されるが、まだ存在しており、典型的には、BSEで測定するとき1%～10%であり、光学的に測定するとき0.1%～5%である。そして、 $R_a$ 及び $R_t$ 粗度パラメータは、典型的には3  $R_a$  7  $\mu\text{m}$ 及び20  $R_t$  70  $\mu\text{m}$ であり、これは、粗い表面を形成するための噴射加工を行った後の状態と同様である。ここで判ったことは、酸洗ステップ及びクリーニングステップに用いられる処理条件は、局部解剖パラメータが大体同じとなるように調整すべきである。

#### 【0050】

ISO 5832-11に基づいてTi-6Al-7Nbで構成されたヒップジョイントのような従来の移植組織片にとって、次の方法を用いた表面処理によって、最良の結果が得られる。

#### 【0051】

まず、移植組織片の表面は、従来のアルミナ粒子( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Biloxit型K20又はK24)を用いた研磨噴射加工を受ける。使用される噴射加工装置によって、噴射加工用の圧力は3～8パールである。このような加工によって、 $R_a$ の4～6  $\mu\text{m}$ の表面粗度が得られる(ISO 4287-1997 & ASME B46.1-1995に基づく平均粗度)。次に、移植組織片は、フッ化水素アンモニウム(1リットルあたり50gの粉末( $\text{NH}_4$ ) $\text{HF}_2$ )と硝酸(1リットルあたり400mlの濃度65%の $\text{HNO}_3$ )とを水に溶かして形成した混合物によって酸洗処理を受ける。この際の酸洗浴は、20～25、特に22  $\pm$  2、つまり大体の室温条件下に置かれる。移植組織片の酸洗浴での浸漬時間は、15～30秒である。このような酸洗処理を受けた移植組織片は、水、特に脱イオン及び濾過水を用いて慎重に濯がれることで酸洗液を除去できる。最後に、移植組織片は、ドライアイスによる噴射加工を受ける。この噴射加工では、移植組織片は、平均直径3mmの $\text{CO}_2$ 顆粒及び11パールの圧縮空気を用いて直接に噴射加工され、用いた

10

20

30

40

50

ドライアイス錠剤の供給は、1時間100キログラムである。ここで、ドライアイスでの噴射加工時間は、各種パラメータによって20秒から3分までとする。

#### 【0052】

ここで判ったことは、上記酸洗ステップは、アルミナ汚染を最大40%減少することができる(BSE法で測定された汚染の平均値を考慮すると共に、粗粒子噴射加工された表面と比較するとき)。また、25%の平均減少は、Ti-6Al-7Nbへの測定で判った。磨かれたTi-6Al-7Nbサンプルに対して27で20秒のエッチングを行った後に測定されたエッチング深さは、cp Ti(2級)に対する2.7 $\mu$ mに対応し、Ti-6Al-4V(5級, ELI)に対する1.4 $\mu$ mにも対応する。この際、測定に使われたのは、光学プロフィロメータFRT-MicroProfであり、次の方法を用いた色彩センサCWL0.3mmを装備している。

10

#### 【0053】

1. 最大Raが0.1 $\mu$ m(仕上げN3以下)である鏡仕上げになるまでサンプルを磨く。

2. (酸混合物に耐えるコーティングを用いて)幅約2mmのフリーラインを残すように表面を保護する。

3. 所要の時間及び所用の温度でサンプルを酸洗浴に浸漬して、保護されていない区域を酸洗する。

4. 上記コーティングを除去する。

5. レーザ又は光学プロフィロメータを用いて、エッチングされた溝部の深さを測定する。

20

#### 【0054】

上記測定は、次の方式で行われる。

・4x4mmマッピング

・80pts/mmの最小ポイント密度を用いる。

・ベースラインを定義するために両リッジを含む溝部を横断するシングル側面をとる。

・(最小限8つの異なる側面における)溝の平均深さを測定する。

#### 【0055】

従来 of 表面処理方法に比較して現れる本発明の改良部分は、図5と図6とを比較して評価可能である。図5及び図6は、共にBSE映像であり、研磨粒子による移植組織片の表面汚染状態を示している。図5は、100倍拡大図であり、アルミナ粒子を用いた従来の粗粒子噴射加工処理を行った後の表面汚染状態を示しており、図6は、200倍拡大した同様な映像であり、上述した本発明方法を用いた表面仕上げ処理を行った後の表面汚染状態を示している。両映像は共に、アルミナ粒子がブラック又はダークグレイに現れているが、本発明の方法を実施した図6の表面汚染状態は、図5の表面汚染状態より遥かに軽い。

30

#### 【0056】

上述したように、本発明の方法に用いられた酸洗工程は、酸洗工程前後のアルミナ汚染値及び粗度パラメータを考慮するように、移植組織片の表面をクリーニングしたり構成したりするために設計されたわけではなく、このような酸洗工程は、部分的に嵌められた噴射加工粒子を弛めるために設計された工程である。この効果は、移植組織片自身への等方で迅速なエッチングによって得られ、処理後の表面構造はエッチング前とほぼ同様である。一方、このようなエッチングによって、嵌められた噴射加工粒子周囲の移植組織表面もエッチングされ、噴射加工粒子と移植組織片との間のグリップ/ホールド又は物理的な束縛は、移植組織表面から粒子が弛められ、解除され、或いは完全にフリーとなるように調整される。また、機械的なクリーニングステップは、組み合わせた工程の前後に粗度パラメータを考慮するように処理済表面への更なる粗面化処理を行うために設計されたわけではなく、酸洗工程によって表面から弛められた研磨粒子を離脱させるために設計された工程である。従って、最初に使われる研磨噴射加工のやり方は、上記移植組織片のタイプ及び所要用途に基づいて表面粗度を形成させるために設計されるべきである。これは、次

40

50

の表 1 における統計形式の粗度パラメータによって評価されている。ここで、異なる表面処理を行った後の移植組織片表面の粗度パラメータは、色彩センサ C W L 0 . 3 m m (測定長 = 5 . 6 m m ; 1 0 0 0 p t s / m m ; カットオフ = 0 . 8 m m , 0 . 8 m m は側面の最初及び末に無視されていた ; 計算は、カットオフ波長で G a u s s i a n フィルタ及び 5 0 % の減衰率を用いて行われた) を装備した非接触型の光学プロフィロメータ F R T - M i c r o P r o f によって測定されている。平均値及び基準偏差 ( S T D E V ) は、六つの測定によって計算される。R a 及び R t の結果は、図 7 及び図 8 にもそれぞれグラフにて表示されている。これらの粗度パラメータは、使用された各種表面仕上げ方法における同様な範囲に入っている。

【 0 0 5 7 】

【表 1】

|              | サンド噴射加工 |       | サンド噴射加工 +<br>ドライアイス噴射加工 |       | サンド噴射加工 +<br>エッチング |       | サンド噴射加工 +<br>エッチング +<br>水中超音波 |       | サンド噴射加工 +<br>エッチング +<br>ドライアイス噴射加工 |       |
|--------------|---------|-------|-------------------------|-------|--------------------|-------|-------------------------------|-------|------------------------------------|-------|
|              | 平均      | STDEV | 平均                      | STDEV | 平均                 | STDEV | 平均                            | STDEV | 平均                                 | STDEV |
| Ra [μm]      | 5.8     | 0.5   | 5.8                     | 0.3   | 5.1                | 0.3   | 6.1                           | 0.8   | 5.3                                | 0.4   |
| Rq [μm]      | 7.4     | 0.7   | 7.3                     | 0.5   | 6.4                | 0.6   | 7.7                           | 0.9   | 6.7                                | 0.5   |
| Rt [μm]      | 50.5    | 6.8   | 44.8                    | 2.5   | 40.2               | 6.5   | 48.5                          | 8.6   | 40.8                               | 4.6   |
| Rz(DIN) [μm] | 37.1    | 2.8   | 35.9                    | 1.9   | 30.7               | 2.7   | 38.5                          | 4.5   | 31.6                               | 2.8   |
| Rmax [μm]    | 45.9    | 9.2   | 42.8                    | 3.8   | 38.2               | 6.3   | 46.8                          | 9.2   | 39.1                               | 6.2   |
| Rsk [-]      | 0       | 0.2   | -0.1                    | 0.2   | 0.1                | 0.2   | 0                             | 0.3   | -0.2                               | 0.2   |

異なる粗度パラメータは、I S O 4 2 7 8 - 1 9 9 7 及び B 4 6 . 1 - 1 9 9 5 に基づいて定義されている：

- R a = 側面における全ポイントの絶対値の算術平均値；
- R q = 側面における全ポイント値の二乗平均平方根 (RMS)；
- R t = 全体測定痕跡の最大ピーク～谷高；
- R z (D I N) = 濾過した側面上の 5 つ連続サンプリングセクションにおける粗度値の最大ピーク～谷高の算術平均値；
- R m a x = 最大個別粗度深さ；
- R s k = 振幅分布歪み。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 8 】

【図 1】本発明に基づく図 3 の方法を含む三つの異なる表面仕上げ方法を用いてそれぞれ表面仕上げを行った 1 セットのヒップジョイント移植組織片の表面を 6 0 倍拡大した光学映像を示している。

【図 2】本発明に基づく図 3 の方法を含む三つの異なる表面仕上げ方法を用いてそれぞれ表面仕上げを行った 1 セットのヒップジョイント移植組織片の表面を 6 0 倍拡大した光学映像を示している。

【図 3】本発明に基づく図 3 の方法を含む三つの異なる表面仕上げ方法を用いてそれぞれ表面仕上げを行った 1 セットのヒップジョイント移植組織片の表面を 6 0 倍拡大した光学映像を示している。

【図 4】図 4 は、図 1 ~ 3 に示す三つの方法を含む五つの異なる表面仕上げ方法を用いて表面仕上げを行った後に、研磨粒子によって移植組織片の表面が汚染された場合のパーセンテージを示すグラフ表示であり、このグラフ図は、B S E ( B a c k - S c a t t e r e d - E l e c t r o n s ) 顕微鏡写真への映像分析及び光学顕微鏡写真によって測定された。

【図 5】図 5 は、1 0 0 倍拡大の B S E 撮像で得られた映像であり、粗粒子噴射加工後に研磨粒子によって汚染された移植組織片の表面を示している。

【図 6】図 6 は、図 5 に示す映像と類似な映像を示しているが、拡大倍率は 2 0 0 であり

10

20

30

40

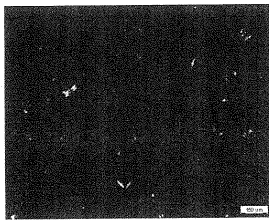
50

、本発明の方法を用いて表面仕上げ処理を行った後、研磨粒子によって汚染された類似な移植組織片の表面を示している。

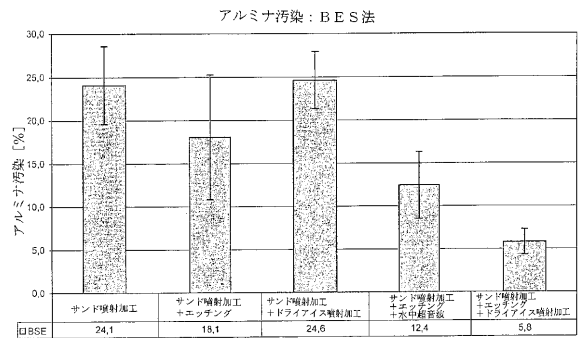
【図7】図7はグラフ図であり、本発明方法を含む異なる表面処理方法によって得られた移植組織片表面の粗度パラメータRaを示している。

【図8】図8はグラフ図であり、本発明方法を含む異なる表面処理方法によって得られた移植組織片表面の粗度パラメータRtを示している。

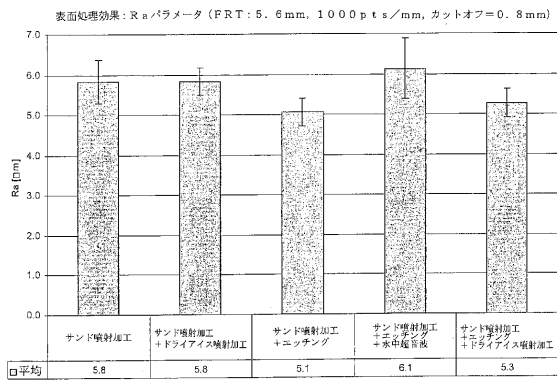
【図3】



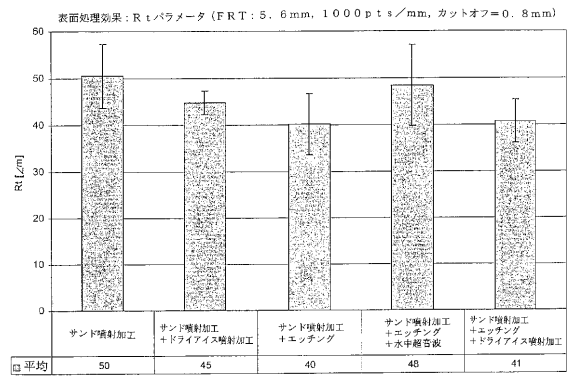
【図4】



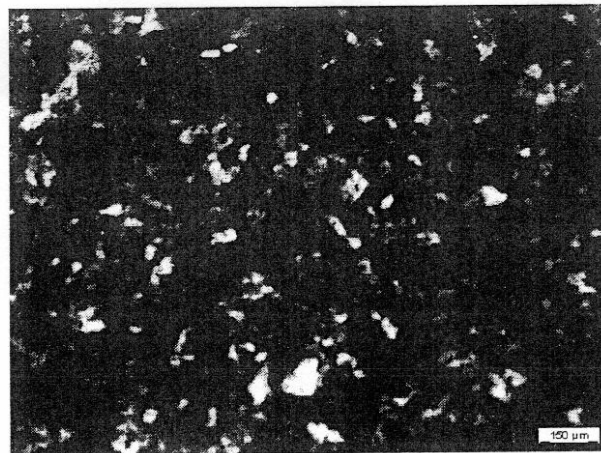
【 図 7 】



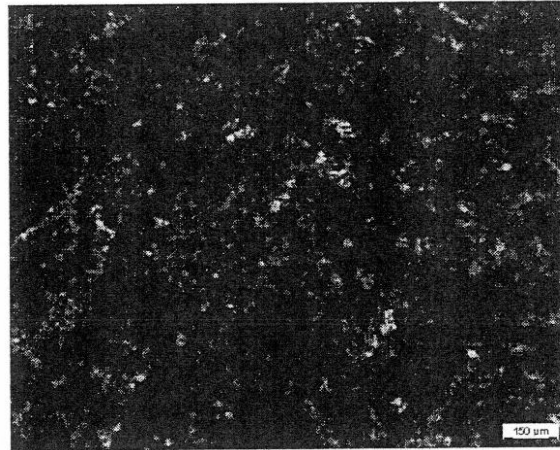
【 図 8 】



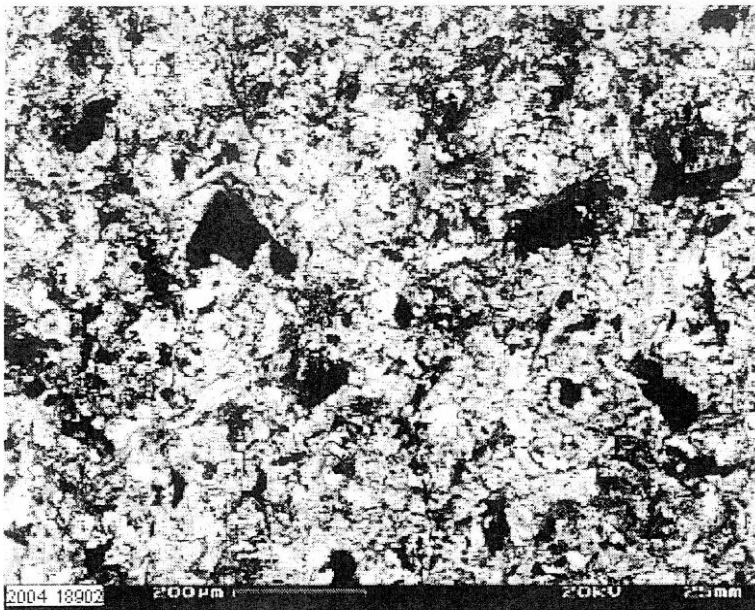
【 図 1 】



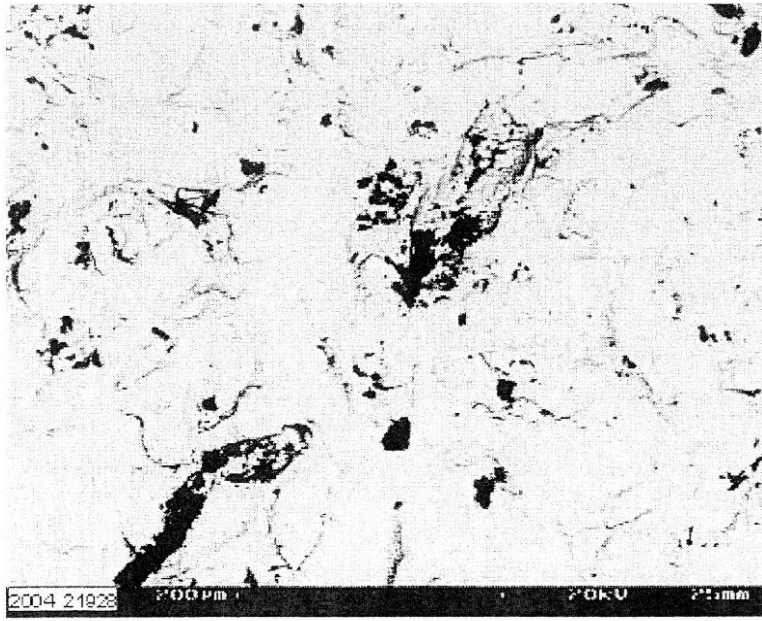
【 図 2 】



【 図 5 】



【 図 6 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2005/013905

|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>A61F2/30   |   |   |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |   |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>  |   |   |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61F  |   |   |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  |   |   |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, PAJ                              |   |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |   |   |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.   |
| X  | WO 2004/008984 A (ASTRA TECH AB;<br>PETERSSON, INGELA; JUNEMO-BOSTROEM,<br>KRISTINA; JOHANSSON)<br>29 January 2004 (2004-01-29)<br>abstract<br>page 13, line 8 - line 20<br>page 14, line 1 - line 25 | 1-3,<br>9-11, 14,<br>18, 29-31  |
| Y  |   | 19-22, 27   |
| X  | US 4 365 359 A (RAAB ET AL)<br>28 December 1982 (1982-12-28)<br><br>example 1   | 1-3,<br>9-11, 18,<br>28, 29, 31   |
| Y  | US 5 603 338 A (BEATY ET AL)<br>18 February 1997 (1997-02-18)<br><br>example 1<br>claim 1   | 1-3, 9,<br>11, 14,<br>18, 28, 31  |
|  | -/-   |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.   |   | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.  |
| * Special categories of cited documents :  |   |   |
| *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance   |   | *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention   |
| *E* earlier document but published on or after the international filing date   |   | *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  |
| *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)                |   | *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. |
| *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means   |   | *Z* document member of the same patent family   |
| *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed   |   |   |
| Date of the actual completion of the international search  | Date of mailing of the international search report  |   |
| 20 March 2006  | 29/03/2006  |   |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br><br>Storer, J   |   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2005/013905

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                                  |
|--|--|----------------------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.            |
| Y  | EP 0 987 031 A (ISOTIS N.V)<br>22 March 2000 (2000-03-22)<br><br>paragraph [0024] - paragraph [0025]   | 1-3, 9,<br>11, 14,<br>18, 28, 31 |
| Y  | US 2002/143404 A1 (HAYASHI OSAMU ET AL)<br>3 October 2002 (2002-10-03)<br>paragraph [0058] - paragraph [0059]<br>paragraph [0064] - paragraph [0065] | 19-21, 27                        |
| Y  | US 5 344 494 A (DAVIDSON ET AL)<br>6 September 1994 (1994-09-06)   | 22                               |
| A  | column 4, line 36 - column 5, line 37  | 19-21                            |
| A  | US 2004/153154 A1 (DINKELACKER WOLFGANG)<br>5 August 2004 (2004-08-05)<br>paragraph [0006]<br>paragraph [0010]                                       | 1                                |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/013905

| Patent document cited in search report |    | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |            |      |  |
|--|----|------------------|-------------------------|------------------|------------|------|--|
| WO 2004008984                          | A  | 29-01-2004       | AU 2003230519 A1        | 09-02-2004       |            |      |  |
|  |    |                  | BR 0312676 A            | 26-04-2005       |            |      |  |
|  |    |                  | CA 2491428 A1           | 29-01-2004       |            |      |  |
|  |    |                  | CN 1668256 A            | 14-09-2005       |            |      |  |
|  |    |                  | EP 1534168 A1           | 01-06-2005       |            |      |  |
|  |    |                  | JP 2005533552 T         | 10-11-2005       |            |      |  |
|  |    |                  | SE 523236 C2            | 06-04-2004       |            |      |  |
|  |    |                  | SE 0202271 A            | 20-01-2004       |            |      |  |
|  |    |                  | US 2005234558 A1        | 20-10-2005       |            |      |  |
|  |    |                  | US 4365359              | A                | 28-12-1982 | NONE |  |
| US 5603338                             | A  | 18-02-1997       | AT 274861 T             | 15-09-2004       |            |      |  |
|  |    |                  | AU 4505196 A            | 19-06-1996       |            |      |  |
|  |    |                  | BR 9509934 A            | 27-01-1998       |            |      |  |
|  |    |                  | DE 69533448 D1          | 07-10-2004       |            |      |  |
|  |    |                  | DE 69533448 T2          | 20-01-2005       |            |      |  |
|  |    |                  | EP 0794745 A1           | 17-09-1997       |            |      |  |
|  |    |                  | ES 2230553 T3           | 01-05-2005       |            |      |  |
|  |    |                  | JP 3681396 B2           | 10-08-2005       |            |      |  |
|  |    |                  | JP 11511662 T           | 12-10-1999       |            |      |  |
|  |    |                  | NO 972425 A             | 28-05-1997       |            |      |  |
|  |    |                  | WO 9616611 A1           | 06-06-1996       |            |      |  |
|  |    |                  | US 5876453 A            | 02-03-1999       |            |      |  |
|  |    |                  | EP 0987031              | A                | 22-03-2000 | NONE |  |
|  |    |                  | US 2002143404           | A1               | 03-10-2002 | NONE |  |
| US 5344494                             | A  | 06-09-1994       | AU 672883 B2            | 17-10-1996       |            |      |  |
|  |    |                  | AU 6095294 A            | 15-08-1994       |            |      |  |
|  |    |                  | CA 2154154 A1           | 04-08-1994       |            |      |  |
|  |    |                  | EP 0683701 A1           | 29-11-1995       |            |      |  |
|  |    |                  | JP 8508654 T            | 17-09-1996       |            |      |  |
|  |    |                  | WO 9416836 A1           | 04-08-1994       |            |      |  |
| US 2004153154                          | A1 | 05-08-2004       | EP 1440669 A1           | 28-07-2004       |            |      |  |

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C081 AB04 AB06 BA02 CF112 CF22 CG03 CG05 CG06 CG08 EA02  
EA06  
4C097 AA01 BB01 CC03 DD06 DD09 DD10  
4K057 WA01 WB08 WC10 WE02 WE03 WE07 WE08 WM14