

(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2019-518568

(P2019-518568A)

(43) 公表日 令和1年7月4日(2019.7.4)

(51) Int.Cl.

A61L 27/16 (2006.01)
A61L 27/02 (2006.01)
A61L 27/18 (2006.01)
A61L 27/20 (2006.01)
A61L 27/40 (2006.01)

F 1

A 6 1 L 27/16
A 6 1 L 27/02
A 6 1 L 27/18
A 6 1 L 27/20
A 6 1 L 27/40

テーマコード(参考)

4 C 0 8 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-567587 (P2018-567587)
(86) (22) 出願日 平成29年6月26日 (2017.6.26)
(85) 翻訳文提出日 平成31年2月20日 (2019.2.20)
(86) 國際出願番号 PCT/IL2017/050707
(87) 國際公開番号 WO2018/002917
(87) 國際公開日 平成30年1月4日 (2018.1.4)
(31) 優先権主張番号 62/354,823
(32) 優先日 平成28年6月27日 (2016.6.27)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 317018055
オッシオ リミテッド
イスラエル国, 3052643, ピンヤミ
ナ, 58 ハタハーナ ストリート
(74) 代理人 100114775
弁理士 高岡 亮一
(74) 代理人 100121511
弁理士 小田 直
(74) 代理人 100202751
弁理士 岩堀 明代
(74) 代理人 100191086
弁理士 高橋 香元
(72) 発明者 プレイスブルーム, オーラン
イスラエル国, 30900 ジクロン ヤ
アコブ, 4 ハシュロシャ ストリート
最終頁に続く

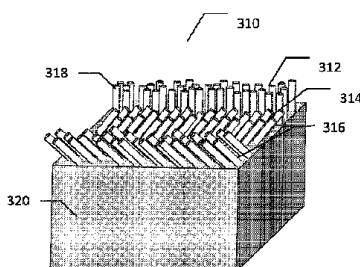
(54) 【発明の名称】高い鉱物含有量を有する繊維強化バイオ複合材料の医療用インプラント

(57) 【要約】

医療用インプラントであって、複数の層を含み、それぞれの層が、ポリマー及び複数の一方向に配列した連続的な強化用繊維を含む、医療用インプラント。

【選択図】図32b

Figure 32b. Cut-away view of continuous-fiber reinforced sheet structure wherein sheet is comprised of multiple layers, each aligned at an angle to each other.



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医療用インプラントであって、バイオ複合材料を含み、前記バイオ複合材料が、ポリマー及び複数の強化用纖維を含み、前記バイオ複合材料医療用インプラント内の鉱物組成物の重量パーセントが、40～90%の範囲にあり、前記纖維の平均直径が、1～100マイクロメートルの範囲にある、医療用インプラント。

【請求項 2】

前記重量パーセントが、40%～70%の範囲である、請求項1に記載のインプラント。

【請求項 3】

前記重量パーセントが、40%～65%の範囲である、請求項2に記載のインプラント。

10

【請求項 4】

前記重量パーセントが、45%～60%の範囲である、請求項3に記載のインプラント。

20

【請求項 5】

前記鉱物組成物が、シリカ系である、請求項1～4のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 6】

前記シリカ系鉱物化合物が、少なくとも1種類の以下のモル%範囲で少なくとも1種類の酸化物の組成を有する、請求項5に記載のインプラント：

Na₂O : 11.0～19.0モル%
CaO : 9.0～14.0モル%
MgO : 1.5～8.0モル%
B₂O₃ : 0.5～3.0モル%
Al₂O₃ : 0～0.8モル%
P₂O₃ : 0.1～0.8モル%
SiO₂ : 67～73モル%

【請求項 7】

前記シリカ系鉱物化合物が、少なくとも1種類の以下のモル%範囲で少なくとも1種類の酸化物組成を有する、請求項6に記載のインプラント：

Na₂O : 12.0～13.0モル%
CaO : 9.0～10.0モル%
MgO : 7.0～8.0モル%
B₂O₃ : 1.4～2.0モル%
P₂O₃ : 0.5～0.8モル%
SiO₂ : 68～70モル%

30

【請求項 8】

前記バイオ複合材料組成物の前記密度が、1～2g/mLの間である、請求項1～7のいずれか一項に記載のインプラント。

40

【請求項 9】

前記密度が、1.2～1.9g/mLの間である、請求項8に記載のインプラント。

【請求項 10】

前記密度が、1.4～1.8g/mLの間である、請求項9に記載のインプラント。

【請求項 11】

前記鉱物含有量が、前記鉱物組成物から作られた強化鉱物纖維によって提供される、請求項1～10のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 12】

強化用纖維の大部分の前記直径が、0～100μmの範囲である、請求項11に記載のインプラント。

50

【請求項 1 3】

前記直径が、1～20 μmの範囲である、請求項12に記載のインプラント。

【請求項 1 4】

前記直径が、4～16 μmの範囲である、請求項13に記載のインプラント。

【請求項 1 5】

前記直径が、9～14 μmの範囲である、請求項14に記載のインプラント。

【請求項 1 6】

前記医療用インプラント内における纖維間の纖維直径の標準偏差が、5 μm未満である、請求項11～15のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 1 7】

前記標準偏差が、3 μm未満である、請求項16に記載のインプラント。

10

【請求項 1 8】

前記標準偏差が、1.5 μm未満である、請求項17に記載のインプラント。

【請求項 1 9】

前記強化用纖維が、ポリマー・マトリックス内に纖維部分を含み、前記ポリマーが、生分解性であり、前記生分解性ポリマーが、生分解性複合材料に組み込まれ前記マトリックスを形成する、請求項11～18のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 2 0】

平均纖維部分の長さ及び／又は大部分の纖維部分の長さが、0.5～20 mmの範囲である、請求項19に記載のインプラント。

20

【請求項 2 1】

前記長さが、1～15 mmの範囲である、請求項20に記載のインプラント。

【請求項 2 2】

前記長さが、3～10 mmの範囲である、請求項21に記載のインプラント。

【請求項 2 3】

前記長さが、4～8 mmの範囲である、請求項22に記載のインプラント。

【請求項 2 4】

前記纖維が、前記バイオ複合材料を含むポリマー・マトリックスに埋め込まれた、請求項11～23のいずれか一項に記載のインプラント。

30

【請求項 2 5】

前記ポリマーが、ラクチド、グリコリド、カプロラクトン、バレロラクトン、カーボネート（例えば、トリメチレンカーボネート、テトラメチレンカーボネート、等）、ジオキサン（例えば、1,4-ジオキサン）、-バレロラクトン、1、ジオキセパノン）（例えば、1,4-ジオキセパン-2-オン及び1,5-ジオキセパン-2-オン）、エチレングリコール、エチレンオキシド、エステルアミド、-ヒドロキシバレート（ydroxyvalerate）、-ヒドロキシプロピオン酸、-ヒドロキシ酸、ヒドロキシブテレート、ポリ（オルトエステル）、ヒドロキシアルカノエート、チロシンカーボネート、ポリイミドカーボネート、ポリ（ビスフェノールA-イミノカーボネート）及びポリ（ヒドロキノン-イミノカーボネート）などのポリイミノカーボネートポリウレタン、ポリ無水物、ポリマー薬物（例えば、ポリジフルニサル、ポリアスピリン及びタンパク質治療薬）、糖；デンプン、セルロース及びセルロース誘導体、多糖類、コラーゲン、キトサン、フィブリン、ヒアルロン酸、ポリペプチド、タンパク質、ポリ（アミノ酸）、ポリラクチド（PLA）、ポリ-L-ラクチド（PLLA）、ポリ-DL-ラクチド（PDLLA）；ポリグリコリド（PGA）；グリコリドのコポリマー、グリコリド/トリメチレンカーボネートコポリマー（PGATMC）；ラクチド/テトラメチルグリコリドコポリマー、ラクチド/トリメチレンカーボネートコポリマー、ラクチド/d-バレロラクトンコポリマー、ラクチド/-カプロラクトンコポリマー、L-ラクチド/DL-ラクチドコポリマー、グリコリド/L-ラクチドコポリマー（PGAPLLA）、ポリラクチド-co-グリコリドなどのPLAのその他のコポリマー；ラクチド/グリコリド/トリメチレンカーボネートターポリマー、ラクチド/グリコリド/-カプロラクトンタ-

40

50

ポリマー、P L A / ポリエチレンオキシドコポリマーなどのP L Aのターポリマー；ポリデブシペプチド；非対称-3,6-置換ポリ-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン；ポリヒドロキシアルカノエート；ポリヒドロキシブチレート(P H B)など；P H B / b-ヒドロキシバレレートコポリマー(P H B / P H V)；ポリ-b-ヒドロキシプロピオン酸(P H P A)；ポリ-p-ジオキサン(P D S)；ポリ-d-バレロラクトン-ポリ-カプロラクトン、ポリ(-カプロラクトン-D L -ラクチド)コポリマー；メチルメタクリレート-N-ビニルピロリドンコポリマー；ポリエステルアミド；シユウ酸のポリエステル；ポリジヒドロピラン；ポリアルキル-2-シアノアクリレート；ポリウレタン(P U)；ポリビニルアルコール(P V A)；ポリペプチド；ポリ-b-リンゴ酸(P M L A)；ポリ-b-アルカン酸(a l k a n b i c a c i d)；ポリカーボネート；ポリオルトエステル；ポリリン酸塩；ポリ(エステル無水物)；及びそれらの混合物；並びにそれらの誘導体、コポリマー及び混合物を含む、請求項24に記載のインプラント。

10

【請求項26】

前記ポリマーが、P L L A、P D L A、P G A、P L G A、P C L 、P L L A - P C L 及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項25に記載のインプラント。

【請求項27】

前記P L L Aが、前記ポリマーマトリックスに用いられ、前記マトリックスが、少なくとも30%P L L Aを含む、請求項26に記載のインプラント。

20

【請求項28】

前記マトリックスが、少なくとも50%P L L Aを含む、請求項27に記載のインプラント。

【請求項29】

前記マトリックスが、少なくとも70%P L L Aを含む、請求項28に記載のインプラント。

【請求項30】

前記P D L Aが、前記ポリマーマトリックスに用いられ、前記マトリックスが、少なくとも少なくとも5%P D L Aを含む、請求項29に記載のインプラント。

30

【請求項31】

前記マトリックスが、少なくとも10%P D L Aを含む、請求項30に記載のインプラント。

【請求項32】

前記マトリックスが、少なくとも20%P D L Aを含む、請求項31に記載のインプラント。

【請求項33】

不均一構造を含む、請求項1～32のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項34】

前記不均一構造が、連続的である、請求項33に記載のインプラント。

【請求項35】

複数の層を含む、請求項33に記載のインプラント。

40

【請求項36】

前記層が、非晶質である、請求項35に記載のインプラント。

【請求項37】

前記纖維が、それぞれの層内で一方向に配列する、請求項35に記載のインプラント。

【請求項38】

前記配列した纖維が、平均して長さが5～12mmの配列した纖維部分を含む、請求項37に記載のインプラント。

【請求項39】

前記配列した纖維が連続的である、請求項37に記載のインプラント。

【請求項40】

50

それぞれのバイオ複合材料層に1～100本の間の強化用纖維を含む、請求項1～39のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項41】

それぞれのバイオ複合材料層に2～40本の間の強化用纖維を含む、請求項40に記載のインプラント。

【請求項42】

それぞれのバイオ複合材料層に4～20本の間の強化用纖維を含む、請求項41に記載のインプラント。

【請求項43】

それぞれの層が、特定の方向の纖維配向を有し、それぞれ隣接する層が、異なる角度であり、前記層間の角度差が、15～75度の間であるように、前記纖維の配向が、隣接する層間で互い違いになる、請求項1～42のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項44】

前記層間の角度差が、30～60度の間である、請求項43に記載のインプラント。

【請求項45】

前記層間の角度差が、40～50度の間である、請求項44に記載のインプラント。

【請求項46】

ある層における最後の纖維と隣接する層における最初の纖維との間の距離によって決定される層間の距離が、0～200μmの間である、請求項1～45のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項47】

前記距離が、0～60μmの間である、請求項46に記載のインプラント。

【請求項48】

前記距離が、1～40μmの間である、請求項47に記載のインプラント。

【請求項49】

前記距離が、2～30μmの間である、請求項48に記載のインプラント。

【請求項50】

前記纖維が、連続的な纖維である、請求項1～49のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項51】

前記連続的な纖維が、4mmより長い、請求項50に記載のインプラント。

【請求項52】

前記連続的な纖維が、8mmより長い、請求項51に記載のインプラント。

【請求項53】

前記連続的な纖維が、12mmより長い、請求項52に記載のインプラント。

【請求項54】

前記連続的な纖維が、16mmより長い、請求項53に記載のインプラント。

【請求項55】

前記連続的な纖維が、20mmより長い、請求項54に記載のインプラント。

【請求項56】

前記纖維における少なくとも一部の強化用纖維の長さが、前記インプラントにおける長手方向の長さの少なくとも50%である、請求項1～55のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項57】

前記纖維における大部分の前記強化用纖維の長さが、前記インプラントにおける前記長手方向の長さの少なくとも50%である、請求項56に記載のインプラント。

【請求項58】

前記強化用纖維の長さが、前記インプラントにおける前記長手方向の長さの60%である、請求項56又は57に記載のインプラント。

【請求項59】

10

20

30

40

50

前記強化用纖維の長さが前記インプラントにおける前記長手方向の長さの75%である、請求項58に記載のインプラント。

【請求項60】

前記複合材料層内の大部分の強化用纖維が、前記医療用インプラントの前記長手方向軸に配列する、請求項1～59のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項61】

纖維の70%、80%、90%、95%超が、前記長手方向軸で一方向に配列する、請求項60に記載のインプラント。

【請求項62】

複数の纖維が、更に追加で3方向まで配列する、請求項60又は61に記載のインプラント。

【請求項63】

複数の纖維が、前記長手方向軸に対してそれぞれ以下の配列の選択で配列する、請求項62に記載のインプラント：0°、30°、-30°、45°、-45°、90°。

【請求項64】

複数の纖維が、前記長手方向軸に対してそれぞれ以下の配列の選択で配列する、請求項63に記載のインプラント：0°、45°、-45°、90°。

【請求項65】

複数の纖維が、前記長手方向軸に対してそれぞれ以下の配列の選択で配列する、請求項64に記載のインプラント：0°、45°、-45°。

【請求項66】

大部分の纖維が、前記インプラントの前記長手方向のアクセスで配列し、複数の纖維が、前記長手方向軸に対してそれぞれ以下の配列で配列する、請求項1～65のいずれか一項に記載のインプラント：45°、-45°。

【請求項67】

前記纖維の直径は、1～100μmの範囲である、請求項1～66のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項68】

前記纖維の前記直径が、1～20μmの範囲である、請求項67に記載のインプラント。

【請求項69】

前記纖維の前記直径が、4～16μmの範囲である、請求項68に記載のインプラント。

【請求項70】

前記纖維の前記直径が、6～20μmの範囲である、請求項68に記載のインプラント。

【請求項71】

前記直径が、10～18μmの範囲である、請求項70に記載のインプラント。

【請求項72】

前記直径が、14～16μmの範囲である、請求項71に記載のインプラント。

【請求項73】

纖維間の纖維直径の標準偏差は、5μm未満である、請求項1～72のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項74】

前記纖維直径の前記標準偏差が、3μm未満である、請求項73に記載のインプラント。

【請求項75】

前記纖維直径の前記標準偏差が、1.5μm未満である、請求項74に記載のインプラント。

【請求項76】

10

20

30

40

50

前記インプラント内の強化用纖維の体積パーセントは、30～90%の範囲である、請求項1～75のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項77】

前記体積パーセントが、40%～70%の範囲である、請求項76に記載のインプラント。

【請求項78】

それぞれの複合材料層が、0.05mm～0.5mmの厚みである、請求項1～77のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項79】

それぞれの複合材料層が、2～30mmの幅である、請求項1～78のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項80】

前記纖維が、メッシュとして配置してある、請求項1～79のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項81】

前記インプラントが、疑似生理学的分解の5日後に12GPaを超える曲げ弾性率及び180MPaを超える曲げ強度を有する、請求項1～80のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項82】

前記インプラントが、疑似生理学的分解の5日後に10GPaを超える曲げ弾性率及び120MPaを超える曲げ強度を有する、請求項81に記載のインプラント。

【請求項83】

前記インプラントが、400～800MPaの範囲の曲げ強度を有する、請求項82に記載のインプラント。

【請求項84】

前記インプラントが、650～800MPaの範囲の曲げ強度を有する、請求項83に記載のインプラント。

【請求項85】

前記インプラントが、10～27GPaの範囲の弾性率を有する、請求項82～84のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項86】

前記インプラントが、16～27GPaの範囲の前記弾性率を有する、請求項82～85のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項87】

前記インプラントが、移植の8週間後に10GPaを超える弾性率及び移植の8週間後に150MPaを超える曲げ強度の強度を保持する、請求項1～86のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項88】

インビボ移植の3ヶ月後に前記曲げ弾性率が、15GPaを超え、曲げ強度が、150MPaを超える、請求項1～87のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項89】

インビボ移植の4ヶ月後に前記曲げ弾性率が、15GPaを超え、曲げ強度が、150MPaを超える、請求項1～88のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項90】

インビボ移植の6ヶ月後に前記曲げ弾性率が、15GPaを超え、曲げ強度が、150MPaを超える、請求項1～89のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項91】

前記インプラントの前記表面の大部分が、覆われている、請求項1～90のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項92】

10

20

30

40

50

前記被覆が、ポリマーフィルムによる、請求項 9 1 に記載のインプラント。

【請求項 9 3】

前記表面ポリマーフィルムが、平均して 0 . 5 ~ 5 0 μm の厚みである、請求項 9 2 に記載のインプラント。

【請求項 9 4】

前記厚みが、5 ~ 5 0 μm である、請求項 9 3 に記載のインプラント。

【請求項 9 5】

前記厚みが、1 0 ~ 4 0 μm である、請求項 9 4 に記載のインプラント。

【請求項 9 6】

前記インプラントの前記表面に露出した纖維を含み、前記露出した纖維が、1 ~ 6 0 % のインプラント表面を構成する、請求項 1 ~ 9 5 のいずれか一項に記載のインプラント。 10

【請求項 9 7】

前記露出した纖維が、1 0 ~ 5 0 % のインプラント表面を構成する、請求項 9 6 に記載のインプラント。

【請求項 9 8】

前記露出した纖維が、1 5 ~ 3 0 % のインプラント表面を構成する、請求項 9 7 に記載のインプラント。

【請求項 9 9】

製造後のインプラントの含水量が、5 0 % 未満である、請求項 1 ~ 9 8 のいずれか一項に記載のインプラント。 20

【請求項 1 0 0】

前記含水量が、1 % 未満である、請求項 9 9 に記載のインプラント。

【請求項 1 0 1】

前記含水量が、0 . 4 % 未満である、請求項 1 0 0 に記載のインプラント。

【請求項 1 0 2】

前記含水量が、0 . 2 % 未満である、請求項 1 0 1 に記載のインプラント。

【請求項 1 0 3】

製造後インプラント内の残留モノマーの含有量が、3 % 未満である、請求項 1 ~ 1 0 2 のいずれか一項に記載のインプラント。 30

【請求項 1 0 4】

前記残留モノマーの含有量が、2 % 未満である、請求項 1 0 3 に記載のインプラント。

【請求項 1 0 5】

前記残留モノマーの含有量が、1 % 未満である、請求項 1 0 4 に記載のインプラント。

【請求項 1 0 6】

インプラントが、骨固定プレート、髓内釘、関節（股関節、膝、肘）インプラント、脊椎インプラント及び骨折固定、腱再付着、脊椎固定及び脊椎ケージなど、このような用途のための他の器具を含む前記群から選択される、請求項 1 ~ 1 0 5 のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 1 0 7】

ネジ付きインプラントに適合している、請求項 1 0 6 に記載のインプラント。 40

【請求項 1 0 8】

前記ネジ付きインプラントの外層は、前記纖維の方向が、前記ネジ付きインプラントのネジ部分のねじれ角に近づくような方向に配列している、請求項 1 0 7 に記載のインプラント。

【請求項 1 0 9】

前記纖維方向の配列角度が、前記ねじれ角の 4 5 度以内である、請求項 1 0 8 に記載のインプラント。

【請求項 1 1 0】

前記ネジ付きインプラントが、ネジ付きスクリューである、請求項 1 0 7 ~ 1 0 9 のいずれか一項に記載のインプラント。 50

【請求項 111】

円形インプラントに適合している、請求項 106 に記載のインプラント。

【請求項 112】

治療を必要とする患者に対する整形外科用途のための治療方法であり、前記患者に請求項 1 ~ 111 のいずれか一項に記載の医療用インプラントを移植することを含む、治療方法。

【請求項 113】

前記患者への前記移植が、前記患者内における耐荷重目的で構造固定を実施することを含む、請求項 112 に記載の治療方法。

【請求項 114】

前記構造固定の実施が、骨固定の実施を含む、請求項 113 に記載の治療方法。

10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】****背景技術****永久整形外科用インプラント材料**

20

医療用インプラントは、金属、合金、セラミック又は分解性でかつ安定な複合材料から製造できる。耐荷重下、すなわち高強度を必要とする整形外科用途では通常、ステンレス鋼又はチタン合金が使用される。金属インプラントは、整形外科手術における使用において長年成功してきたが、合併症に対する多くのリスクも伴う。これらの材料は不活性であるが、それらはまた、インプラントの必要性が、骨折固定のような一時的な場合にも用いられる。骨折固定のための金属棒及びプレートの場合、骨結合の確認後約 1 年後に、器具を除去するための第 2 の手術が、推奨される場合がある。インプラント除去は、患者に更なるリスクが生じ、罹患率を高め、クリニックの利用可能率を占め、全体的な処置費用を増大させる。器具を除去しない場合、骨の再構築を引き起こす恐れがある。更には、このような再構築は、宿主組織のストレスシールディング又は炎症によって、骨が脆弱になる恐れがある。皮質骨の剛性及び強度と比較して金属の剛性（弾性率）及び強度が高いことによって、ストレスシールディングが生じる恐れがあるため、金属が骨を圧迫して、前立腺周囲の骨折又は骨強度の損失をもたらす恐れがある。

【0002】

30

従来、金属合金で構築された耐荷重医療用インプラントの例として、治療するために骨片を固定する骨折固定及び / 又は骨切り術用の骨プレート、棒、スクリュー、タック、釘、クランプ及びピンが挙げられる。他の例としては、脊椎手術における椎骨癒合及び他の手術用の頸部ウェッジ、腰椎ケージ及びプレート並びにスクリューが挙げられる。

【0003】

40

例えば、ポリメタクリレート (P M M A) 、超高分子量ポリエチレン (U H M W P E) 、ポリテトラフルオロエチレン (P T F E) 、ポリエーテルエーテルケトン (P E E K) 、ポリシロキサン及びアクリルポリマーに基づく、生体安定性ポリマー及びその複合材料もまた、医療用インプラントの製造に用いられてきた。これらの材料は、生分解性又は生体吸収性ではなく、そのため医療用インプラント用途に用いたとき、多くの金属と同一の限界に直面し、例えば、それらはインプラントの寿命におけるある時点でインプラントを交換又は除去するための第 2 の手術を必要とする場合がある。更に、これらの材料は、金属より脆弱であり（強度及び剛性が低く）、そのためそれらは、特に動的負荷を繰り返した後（すなわち、材料の疲労又はクリープにより）、機械的故障をより受けやすくなる。

既存の分解性ポリマーの医療用インプラント**【0004】**

50

吸収性ポリマーが、吸収性インプラントの開発に用いられており、吸収性、生体吸収性又は生分解性インプラントと呼ばれることもある。生体適合性がある吸収性ポリマーを用いる利点は、ポリマーひいてはインプラントが、体内で吸収され、代謝系によって代謝される非毒性分解生成物を放出することである。ポリ乳酸及びポリグリコール酸及びポ

リジオキサンを含むポリマーは、頭蓋顔面用途などの非耐荷重性医療用インプラント用途のために整形外科プレート、棒、アンカー、ピン又はスクリューとして現在用いられている吸収性がある生体適合性材料である。これらの医療用インプラント材料は、最終的な吸収という利点を提供し、応力を骨折からの再構築に転換しながら、後に除去する必要性を排除している。しかし、現在の生体吸収性材料及びインプラントは、金属製インプラントに匹敵する機械特性を有しない。非強化の吸収性ポリマーの機械的強度及び弾性率（おおよそ3～5GPa）は、おおよそ15～20GPaの範囲の弾性率を有する骨折した皮質骨を支持するには不十分である（Snyder SMらは、ヒト脛骨の曲げ弾性率を約17.5GPaと測定した。Snyder SM Schneider E, Journal of Orthopedic Research, Vol. 9, 1991, pp. 422-431）。そのため、吸収性ポリマーで構築された既存の医療用インプラントの適用には限界があり、それらの固定は通常、動き又は大きな荷重からの保護を必要とする。これらの器具は、小児患者又は成人の内果骨折、靭帯固定、顎顔面又は骨軟骨骨折などの低応力領域の固定が必要とされるとき（すなわち、非耐荷重用途）にのみ考慮される。

強化された分解性ポリマー材料

【0005】

近年、強度及び剛性（弾性率）が改善された強化ポリマー材料が、導入されている。これらの生分解性複合材料は、通常繊維形態の充填剤によって強化されたポリマーを含む。複合材料では通常、比較的柔軟なマトリックス（すなわち、ポリマー）が、剛性及び強度がある強化材料と組み合わせられ、複合材料マトリックスの機械特性を向上させる。例えば、生分解性ガラス又は鉱物材料を用いて、生分解性ポリマーマトリックスの剛性及び強度を改善できる。先行技術では、このような複合材料を製造するための幾つかの試みが、報告されており、生物活性ガラス粒子、ヒドロキシアパタイト粉末又は短いガラス繊維を用いて、生分解性ポリマーの特性を向上させた。ほとんどの場合、これらの複合材料の強度及び剛性は、皮質骨より低いか又は生理学的環境で急速に分解した後に皮質骨より低くなる。そのため、これらの複合材料の大部分は、耐荷重医療用インプラント用途の使用に適さない。しかし近年、皮質骨と同等か又はそれよりも高い強度及び剛性を有する生分解性複合材料、例えば、生分解性ポリマー及び20～70vol%のガラス繊維を含む生分解性複合材料（WO2010128039 A1）が、報告されている。例えば、繊維で強化されたポリマーで形成された、他の複合材料インプラントが、米国特許第4,750,905号、同第5,181,930号、同第5,397,358号、同第5,009,664号、同第5,064,439号、同第4,978,360号、同第7,419,714号に開示されており、その開示は、本明細書に参考として組み込まれる。

強化された分解性ポリマー材料の分解メカニズム

【0006】

生分解性複合材料が、骨折を固定するためなど、耐荷重医療用インプラント用途に用いられるとき、医療用インプラントの機械特性は、長期間維持されなければならない。複合材料の分解によってインプラントの強度又は剛性を早期に損失することになり、不十分な骨断片の固定の結果、不適当な骨治癒になるなど、インプラントの機能不全を生じる恐れがある。

【0007】

生分解性複合材料は、体液と接触すると加水分解を開始する。この分解は、生分解性ポリマー、強化充填剤又はその双方の分解の結果であり得る。特に、このような分解は、生理学的環境などの水性環境で、無機化合物によって強化された特定の強化ポリマー材料の機械的強度及び剛性の急速な降下をもたらす恐れがある。吸収性ポリマーマトリックスが有機材料であり、充填剤が無機化合物である場合、吸収性ポリマーマトリックスと充填剤間の接着性が、水性環境におけるポリマー又は充填剤のいずれかの分解によって低下し、急速に低下し、強化されたポリマーの初期機械特性が、急速に降下し、望ましい適切な耐荷重性能よりも低くなる恐れがある。ポリマー及び充填剤の個別の分解とは別に、ポリマーと強化材界面の相互作用及び接着性が乏しいことによって水性環境で界面において早期

の破損をもたらす恐れがあり、それによって、強化材がポリマーから脱離し、充填剤の強化効果が失われたとき、急速な機械特性の低下がもたらされる。

【0008】

Tormalaら (WO 2006/114483) は、ポリマーマトリックスに2種類の強化用纖維、1種類のポリマー及び1種類のセラミックを含有する複合材料について記載しており、皮質骨の特性と同等の良好な初期の機械的結果 (420+/-39 MPaの曲げ強度及び21.5 GPaの曲げ弾性率) を報告した。しかし、先行技術では、吸収性ガラス纖維で強化された生体吸収性複合材料は、高い初期曲げ弾性率を有するが、インビトロで急速にそれらの強度及び弾性率が、失われることが教示されている。

【0009】

ポリマーと強化材間の界面結合（共有結合など）が改善されると、強化された生体吸収性ポリマーの機械特性の保持を、水性環境において有意に長くできる (WO 2010128039 A1) が、ポリマー、強化材又はそれら2つの界面間における連続的な加水分解によって、機械特性は、時間の経過と共に失われることになる。骨結合は、数ヶ月以上かかる場合があるため、共有結合で強化された生体吸収性ポリマーにおける機械特性の長期の分解プロファイルであっても、耐荷重整形外科用途に使用される医療用インプラントの最適な機能には不十分である恐れがある。

【0010】

強化された分解性ポリマーのインプラントにおける強度損失の一例は、自己強化ポリ-L-乳酸に関連して記載されている (Majola A et al., Journal of Materials Science Materials in Medicine, Vol. 3, 1992, pp. 43-47)。そこで、自己強化ポリ-L-乳酸 (SR-PLLA) 複合材料の棒の強度及び強度の保持がウサギの髄内及び皮下移植後に評価された。SR-PLLA棒の初期曲げ強度は、250~271 MPaであった。髄内及び皮下移植の12週間後の、SR-PLLAインプラントの曲げ強度は、100 MPaだった。

【0011】

PLA、PGA及びPCLのコポリエステル及びターポリエステルについて、医療器具用の吸収性複合材料に最適なポリマーを調整することが興味深い。モノマー比及び分子量の選択が、吸収性複合材料の強度弾性率 (strength elasticity)、弾性率 (modulus)、熱特性、分解率及び溶融粘度に有意に影響し、これらのポリマーの全てが、インビトロ及びインビボの双方の水性条件下で分解性であることが知られている。分解工程では2つの段階が確認されており、第1に、分解は、ポリマーの分子量を低下させるエステル結合のランダム加水分解鎖切断によって進行する。第2段階では、鎖切断に加えて測定可能な重量損失が観察される。機械特性は、大部分が失われるか、又は重量損失が始まる時点で少なくとも顕著な低下がそれらに認められる。これらのポリマーの分解速度は、ポリマー構造、つまり結晶性、分子量、ガラス転移温度、ブロック長、ラセミ化及び鎖構築に応じて異なる (Middleton JC, Tipton AJ, Biomaterials 21, 2000, 2335-2346)。

整形外科用インプラント内における鉱物含有量の未解決の問題

【0012】

前述のように、ポリ乳酸 (PLA) などの生体吸収性ポリマーから整形外科用固定インプラントを製造する試みがなされている。しかし、これらのインプラントの機械特性は、単にPLA酸性ポリマー鎖に由来している。したがって、それらの強度は限定されており（骨の強度及び弾性率の一部）、これらの生体吸収性ポリマーインプラントの酸性バースト分解工程によって、問題となる局所組織応答（囊胞、膿瘍等）が生じた。これらのインプラントへの骨の付着は不十分だった。

【0013】

製造者は、様々な鉱物組成物を生体吸収性ポリマー組成物に混合することによって、炎症性局所組織応答及び生体吸収性固定器具の骨の付着不足に対応した。鉱物組成物につい

10

20

30

30

40

50

て、企業は骨伝導性を有する鉱物又は鉱物組成物を用いてきた。幾つかは、リン酸三カルシウムを用い、幾つかは、ヒドロキシアパタイトを用い、幾つかは、硫酸カルシウムを用い、幾つかは、これらの混合物を用いている。これらの混合組成物インプラントは、「バイオ複合材料」インプラントと呼ばれ、25～35%の鉱物が組み込まれ、鉱物粉末はポリマー組成物に均一に分布される。

【0014】

10 残念なことに、これらのインプラントの機械的強度が、生体吸収性ポリマーに由来し、鉱物組成物が添加されると、インプラント内のポリマーが少ないため、これらのバイオ複合材料インプラント内の鉱物添加剤は、インプラントの機械特性を低下させる。したがって、バイオ複合材料インプラントは、完全に生体吸収性ポリマーからなる同等のインプラントよりも脆くなる傾向がある。インプラントの機械特性が不足するため、既存の25～35%よりも多量の鉱物を用いることはできない。

【0015】

他方では、鉱物組成物がないと、既存のバイオ複合材料インプラントにおける長期移植の結果、問題が生じる。これらのインプラントでは、依然として生体吸収性ポリマーインプラントについて悩みである炎症性組織応答に悩まされる。例えば、バイオ複合材料組成物からなるACLインターフェランススクリュー(*interference screw*)について、バイオ複合材料スクリューは、炎症性反応(囊胞、浮腫)の割合が非常に高くなることが示されている(Cox CL et al. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 244-50)。更に、それらはあまりバイオインテグレーション(*biointegration*)を促進しない。この記事では、「これらの新しい世代の生体吸収性スクリューは、骨の一体化を促進するように設計されているが、孔の狭窄は認められなかった」と結論づけている。

【0016】

これらの炎症性の問題の他に、現在のバイオ複合材料スクリューもまた、十分な機械特性に欠けている(Mascarenhas et al. *Arthroscopy: J Arthroscopic & Related Surg* 2015; 31(3): p 561-568)。この記事では、「この研究の主な発見は、膝浸出の長期化、大腿骨骨孔拡大の増加及び生体吸収性インターフェランススクリュー(*Interference Screw*)の使用に伴うスクリュー破損の増加である」と結論づけている。

【0017】

機械的なレベルでは、バイオ複合材料インプラント内の鉱物組成物の割合レベルが高くなると、機械的結果が悪くなり、特に生体吸収性ポリマーのみからなるインプラントの機械的結果より劣る機械的結果をもたらす恐れがある。例えば、PLA系バイオ複合材料の機械特性について、-リン酸三カルシウム(TCP)の異なる割合の影響が考察されている(Ferrari JM et al. *J Composite Materials* 2016; 0(0): 1-10)。

【0018】

この研究では、TCPの割合が高いほどPLA-TCPバイオ複合材料の引張強度が有意に低下することが示され、その参照を図1に示す。

【0019】

更に、TCPの割合の増加によって、シャルピー衝撃エネルギーとして測定した、バイオ複合材料が吸収できるエネルギー量の有意な低下が生じる。整形外科用インプラントの重要な特性は、骨折することなく衝撃に耐える能力であるため、これは整形外科用インプラントにおいて非常に重要なパラメーターである。表2(上記の文献から引用)にこの問題を示す。

【0020】

10

20

30

40

【表1】

表2. β -TCPの重量パーセントに関するPLA/ β -TCP複合材料のショアD硬度の値
及びシャルピー吸収エネルギー

重量% β -TCP	ショアD硬度	シャルピー衝撃エネルギー (J/m ²)
0	71 ± 1	1.85 ± 0.2
10	74 ± 1	1.68 ± 0.3
20	75 ± 1	1.40 ± 0.2
30	77 ± 1	1.25 ± 0.1
40	79 ± 1	1.10 ± 0.2

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0021】

インプラントの高い強度及び剛性が、皮質骨と同等又はそれを超えるレベルで少なくとも骨の最大治癒時間の期間維持される、耐荷重目的のための構造的固定などの耐荷重医療用インプラント用途に使用するために改善された機械特性を示す強化された生体吸収性ポリマー材料の大きな必要性がある。

【0022】

必要な高い強度及び剛性を有するバイオ複合纖維強化材料の構築は、これまでのところ適切な解決策が得られていない困難な問題であることが、当該技術分野で知られている。

20

【0023】

特にこのような纖維強化複合材料のうち、多くの医療用インプラント用途に必要とされる高い強度及び剛性を達成することは、連続纖維又は短纖維若しくは長纖維強化材のいずれかからなる高い鉱物含有率を有する纖維強化材の使用を必要とし得る。これは、ポリマー又は鉱物低含有量粒子若しくは短纖維強化されたポリマーを含む複合材料から製造された医療用インプラントにこれまで用いられてきたインプラント構造、構築、設計及び製造技術とは、有意な差異を生じる。これらのインプラントは、最も一般的には射出成形を用いて又は時に3-D印刷の製造技術を用いて製造される。

【0024】

30

バルク材料とは異なり、複合材料で作られた部品の特性は、部品の内部構造に大きく依存する。これは、纖維強化複合材料の機械特性が、複合材料部品の内の纖維の角度及び配向に依存することが知られている、複合材料からの部品の設計において既に確立した原理である。

【0025】

従来の複合材料部品における設計の大部分は、もっぱら部品の機械特性に着目してきた。しかし、これらの部品は、恒久的な部品であり、分解性又は吸収性ではなかった。そのため、部品内の複合材料における分解又は吸収メカニズムに注意を払う必要はなかった。複合材料からなる従来の整形外科用インプラントでさえ、これらの同じ古典的な複合材料の設計原理に大いに従っている。

40

【0026】

しかし、本発明は、生体適合性で多くの場合生体吸収性である新しい種類の複合材料からなる医療用インプラントに関する。これらの材料を用いた医療用インプラント作製における設計上の課題は、複合材料部品でこれまで検討されてきた機械特性のみだけでなくより多くの側面及びパラメーターの検討を伴う。

【0027】

更に、生体吸収性纖維強化複合材料インプラントに関する、インプラント内の複合材料の分解プロファイルはまた、纖維が、器具の移植の初期及びまた体内で機能する期間にわたって、強度及び剛性の双方の強化を最初にもたらすことを確実にすることを考慮しなければならない。

50

【0028】

本発明における医療用インプラントの性能に非常に重要な機械特性として、曲げ、張力、せん断、圧縮及びねじり強さ及び剛性（弾性率）が挙げられる。これらの生体吸収性医療用インプラントでは、これらの特性は、時間ゼロ（すなわち、製造後のインプラントにおいて）及び体内に移植後の期間の双方で非常に重要である。纖維強化複合材料で作られた前述の部品と同様に、時間ゼロにおける機械特性は、部品内の纖維の配列及び配向に依存する。しかし、体内に移植（又は疑似的な移植）後に機械特性の大部分を維持することは、追加で異なる検討を必要とする。

【0029】

以下でより詳細に記載するように、医療用インプラントの設計に関するこのような検討として以下のパラメーター、つまり組成、成分比（特に鉱物含有率を含む）、纖維直径、纖維分布、纖維長、纖維配列及び纖維配向等を含み得る。

10

【0030】

これらのパラメーターは、本明細書に記載された医療用インプラントの性能における幾つかの追加の側面及び特性に影響を与えることができる：

1. 材料分解速度（分解生成物、分解中の局所pH及びイオンレベル）
2. インプラントと周囲の局所組織の界面に影響する表面特性
3. 抗菌又は骨伝導性などの生物学的作用
4. 滅菌工程（エチレンオキシドガス、ガンマ又は電子線放射など）に対する応答

【0031】

本発明は、少なくとも幾つかの実施形態において、それらが、持続可能な高い耐荷重の強度及び剛性を達成できるという点で従来のインプラントから大きな一步前進である、纖維強化生体適合性複合材料からのインプラント組成物を提供することによって、これらの問題の解決策を提供する。更に、本発明の多くの実施形態では、低体積の効果的なインプラントによってこれらの高い強度レベルを更に促進する。更に、本明細書に記載されたバイオ複合材料はまた、所望によりかつ好ましくは生体吸収性である。

20

【0032】

したがって、本発明は、従来の手法の限界を克服し、機械的強度及び剛性を長時間維持する、纖維による強化を特徴とする、（所望により生分解性の）バイオ複合材料組成物を含む医療用インプラントを提供する。

30

【0033】

本発明は、少なくとも幾つかの実施形態では、高い鉱物含有量を有し、更に優れた機械特性を有するバイオ複合材料組成物からなる医療用インプラントを提供することによって、従来のバイオ複合材料医療用インプラントの限界を更に克服する。好ましくは、鉱物組成は、鉱物組成物で作られた強化用纖維によって提供される。

【0034】

好ましくは、バイオ複合材料医療用インプラント中の鉱物組成物の重量パーセントは、40～90%の範囲であり、より好ましい重量パーセントは、40%～70%の範囲であり、より好ましくは、40%～65%の範囲であり、更により好ましい重量パーセントは、45%～60%の範囲である。

40

【0035】

驚くべきことに、本発明者らは、このような高い鉱物含有率又は含有量によって、優れた機械特性を有するインプラントを得ることができることを見出した。

【0036】

更に、より高い鉱物含有量を有するインプラントを構築する従来の試みは、バイオ複合材料インプラントが典型的には、射出成形されていたため失敗した。上記の高い範囲における鉱物含有量又は含有率を有する複合材料の流動特性では、射出成形はより困難である。

【0037】

これらの優先的な範囲は、生体適合性（炎症性応答の静止）及び高い機械特性間の非常

50

に重要なバランスに由来する。前述したように、医療用インプラントにおける高い鉱物含有率は、インプラントと周辺組織、特に骨組織の生体適合性及び安全性プロファイルを増加させるのに潜在的に有益である。しかし、高すぎる鉱物含有量は、望ましくない機械特性の低下をもたらす恐れがある。インプラントの機械特性の低下が、直ちに認められる場合もある。他の場合では、高い鉱物含有量によって、インプラントが、その機械特性を加速的な速度で失い、それによって組織（特に整形外科組織）の治癒を支援するために十分なインビボの期間にわたって機械的固定を提供するその能力を失う、加速的な機械的分解工程をもたらす恐れがある。

【0038】

好ましくは本発明で使用するためのバイオ複合材料組成物の密度は、1～2 g / mLの間である。より優先的には、密度は、1.2～1.9 g / mLの間である。最も優先的には、1.4～1.8 g / mLの間である。

【0039】

好ましくは、鉱物の内容物は、鉱物組成物で作られた強化鉱物纖維で提供される。

【0040】

所望により、本明細書の強化されたバイオ複合材料医療用インプラントと共に用いるための強化纖維の直径は、1～100 μmの範囲であり得る。好ましくは、纖維直径は、1～20 μmの範囲である。より好ましくは、纖維直径は、4～16 μmの範囲、最も好ましくは、9～14 μmの範囲である。

【0041】

医療用インプラント内の纖維間における纖維直径の標準偏差は、好ましくは5 μm未満、より好ましくは3 μm未満及び最も好ましくは1.5 μm未満である。纖維直径の均一性は、インプラント全体にわたる一貫した特性にとって有益である。

【0042】

一実施形態では、強化用纖維は、ポリマーマトリックス内部の纖維部分である。好ましくは、このような纖維部分は、平均して0.5～20 mmの長さであり、より好ましくは、纖維部分の長さは、1～15 mmの範囲、より好ましくは3～10の範囲、及び最も好ましくは4～8 mmの範囲である。

【0043】

所望によりかつ好ましくは、上記鉱物組成物は、十分に高い量及びインプラント内に上記重量パーセントの鉱物組成物を提供するために十分に高い鉱物量で存在する強化用纖維の形態で提供される。

【0044】

インプラントの全体的な構造は、所望により不均一及び／又は非晶質であってよい。不均一な場合、構造は、所望によりその特性において連続的であってよい。あるいは、インプラントを所望により層に分割してもよい。

【0045】

少なくとも幾つかの実施形態によれば、複数のバイオ複合材料の層を含む医療用インプラントが提供され、前記層は、所望により生分解性であるポリマー及び複数の一方向に配列した連続強化用纖維を含む。これらの層は、所望により非晶質であるか又は配列してよい。所望によりかつ好ましくは、生分解性ポリマーは、生分解性複合材料に組み込まれる。また所望によりかつ好ましくは、纖維は、1種類以上の生体吸収性ポリマーを含むポリマーマトリックスに埋め込まれる。

【0046】

少なくとも幾つかの実施形態によれば、複合材料層は、それぞれ1種類以上の複合テープからなり、前記テープが、所望により生分解性であるポリマー及び複数の一方向に配列した連続強化用纖維を含む。所望によりかつ好ましくは、生分解性ポリマーは、生分解性複合材料に組み込まれる。また所望によりかつ好ましくは、纖維は、1種類以上の生体吸収性ポリマーを含むポリマーマトリックスに埋め込まれる。

【0047】

10

20

30

40

50

所望によりかつ好ましくは、インプラント内の纖維強化生分解性複合材料は、5 GPaを超える曲げ弾性率及び80 MPaを超える曲げ強度を有する。

【0048】

好ましくは、インプラント内の纖維強化生分解性複合材料は、150～800 MPa、より好ましくは150～400 MPaの範囲の曲げ強度を有する。弾性率は、好ましくは5～27 GPa、より好ましくは16～27 GPaの範囲である。

【0049】

好ましくは、インプラント内の纖維強化複合材料は、移植の8週間後に5 GPa超の弾性率及び8週間後に60 MPa超の曲げ強度の強度を保持する。

【0050】

好ましくは、インプラント内の纖維強化複合材料は、疑似生理学的分解の5日後に12 GPa超の曲げ弾性率及び180 MPa超の曲げ強度の機械特性を保持する。

【0051】

より好ましくは、インプラント内の纖維強化複合材料は、疑似生理学的分解の5日後に10 GPa超の曲げ弾性率及び120 MPa超の曲げ強度の機械特性を保持する。

【0052】

本明細書で使用される用語「生分解性」はまた、体内で吸収性、生体吸収性又は吸収可能である材料を意味する。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】実施例1に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する6mmのピンの断面について後方散乱電子(BSE)検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、2,500×である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス104内に埋め込まれた強化鉱物纖維102の断面の拡大図を示す。纖維直径は、画像106内に示されている。

【図2】実施例1に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する6mmのピンの断面について後方散乱電子(BSE)検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、2,500×である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。隣接する纖維間の距離は、202によって示されている。

【図3】実施例1に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する6mmのピンの断面について後方散乱電子(BSE)検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、500×である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。それぞれの層306、308、310は、強化用纖維304からなり、一定の厚み302である。

【図4】実施例1に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する6mmのピンの断面について後方散乱電子(BSE)検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、150×である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。

【図5】実施例1に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する6mmのピンの断面について後方散乱電子(BSE)検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、500×である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。それぞれの層は、生体吸収性ポリマーマトリックス502の領域によって分離されている。

【図6】実施例1に記載されているものなど、70重量%の纖維含有量を有する6mmのピンの断面について後方散乱電子(BSE)検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、500×である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。隣接する纖維間の距離が、示されている。

【図7】実施例1に記載されているものなど、70重量%の纖維含有量を有する6mmの

10

20

30

40

50

ピンの断面について後方散乱電子（BSE）検出器を用いた走査型電子顕微鏡（SEM）画像。この画像の倍率は、 $500\times$ である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。

【図8】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡（SEM）画像。この画像の倍率は、 $2,000\times$ である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。纖維直径は、画像内に示されている。

【図9】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡（SEM）画像。この画像の倍率は、 $2,000\times$ である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。隣接する纖維間の距離が、示されている。

【図10】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡（SEM）画像。この画像の倍率は、 $1,000\times$ である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。

【図11】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡（SEM）画像。この画像の倍率は、 $5,000\times$ である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス1104内に埋め込まれた強化鉱物纖維1102の断面の拡大図を示す。

【図12】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡（SEM）画像。この画像の倍率は、 $1,000\times$ である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。それぞれの層は、生体吸収性ポリマーマトリックスの領域によって分離されている。

【図13】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのカニューレ挿入ピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡（SEM）画像。この画像の倍率は、 $1,000\times$ である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。纖維直径は、画像内に示されている。

【図14】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのカニューレ挿入ピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡（SEM）画像。この画像の倍率は、 $1,000\times$ である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。隣接する纖維間の距離が、示されている。

【図15】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのカニューレ挿入ピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡（SEM）画像。この画像の倍率は、 $1,000\times$ である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。

【図16】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのカニューレ挿入ピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡（SEM）画像。この画像の倍率は、 $1,000\times$ である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。それぞれの層は、生体吸収性ポリマーマトリックスの領域によって分離されている。

【図17】実施例3に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのプレートの断面について後方散乱電子（BSE）検出器を用いた走査型電子顕微鏡（SEM）画像。この画像の倍率は、 $1250\times$ である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。纖維直径は、画像内に示されている。

10

20

30

40

50

【図18】実施例3に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのプレートの断面について後方散乱電子(BSE)検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、1250×である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。隣接する纖維間の距離が、示されている。

【図19】実施例3に記載されているものなど、70重量%の纖維含有量を有する2mmのプレートの断面について後方散乱電子(BSE)検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、250×である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。それぞれの層1902、1904は、纖維からなる。隣接する纖維間の距離が、示されている。

【図20】実施例3に記載されているものなど、70重量%の纖維含有量を有する2mmのプレートの断面について後方散乱電子(BSE)検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、250×である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。

【図21】実施例3に記載されているものなど、70重量%の纖維含有量を有する2mmのプレートの断面について後方散乱電子(BSE)検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、500×である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。それぞれの層は、生体吸収性ポリマーマトリックスの領域によって分離されている。

【図22】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、300×である。この画像は、強化鉱物纖維2202の長手方向軸の拡大図を示す。

【図23】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのカニューレ挿入ピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、250×である。この画像は、カニューレ挿入部分及び連続的な強化鉱物纖維の拡大図を示す。接線の角度2302は、固定された開始点における曲線の方向からの逸脱として定義され、固定された開始点は、纖維が、断面の円形領域の中心に接触するか又は接触するのに最も近い点である。

【図24】実施例1に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する6mmのピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、500×である。この画像は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に埋め込まれ、群2402内で一緒にきつく束ねられた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。

【図25】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのカニューレ挿入ピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、500×である。この画像は、ピン2502の内側カニューレを囲む強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。

【図26】実施例2に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する2mmのカニューレ挿入ピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。この画像の倍率は、1000×である。この画像は、0°及び45°の交互の配向で生体吸収性ポリマーマトリックス層内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。

【図27】実施例1に記載されているものなど、85重量%の纖維含有量を有する6mmのピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)画像。倍率160×。この画像は、層を分離する生体吸収性ポリマーマトリックスがほとんど又は全くない状態で、0°及び45°の交互の配向で層2702内に埋め込まれた強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。

【図28】実施例1に記載されているものなど、85重量%の纖維含有量を有する6mmのピンのAuスパッタ断面について二次電子検出器を用いた走査型電子顕微鏡(SEM)

10

20

30

40

50

画像。倍率 1 0 0 0 ×。この画像は、前記纖維を囲む生体吸収性ポリマー・マトリックスがほとんど又は全くない状態の、強化鉱物纖維の断面の拡大図を示す。

【図 29】実施例 2 に記載されているものなど、50重量%の纖維含有量を有する 2 mm のピンの断面について後方散乱電子 (BSE) 検出器を用いた走査型電子顕微鏡 (SEM) 画像。倍率 60 ×。この画像は、ピンの端の拡大図を示し、生体吸収性ポリマーが、インプラント 2902 の外側表面に存在することを示している。

【図 30】連続的な纖維強化層からなる医療用インプラント内に層を形成するために用いることができる種類の連続的な纖維強化テープの一例を示す。

【図 31】連続的な纖維強化テープ (200) についての切取三次元図の一例を示す。

【図 32a】異なる角度の一方向纖維の 3 層からなる強化された生体吸収性複合材料シート (300) の上面図の一例を示す。

【図 32b】異なる角度の一方向纖維の 3 層からなる強化された生体吸収性複合材料の構造 (310) についての切取図の一例を示す。

【図 33】連続纖維で強化された複合材料医療用インプラントの壁の一例を示す。

【図 34】骨充填剤ケージ内に含まれる骨充填剤材料 (504) に組織及び細胞の内包成長が可能になる穿孔 (502) を更に含む、連続纖維で強化された複合材料医療用インプラントの壁 (500) からなる骨充填剤ケージの一例を示す。

【図 35】医療用インプラントである、生体吸収性カニューレ挿入スクリュー (600) の一例を示す。

【発明を実施するための形態】

【0054】

本発明の少なくとも幾つかの実施形態による医療用インプラントは、耐荷重整形外科用インプラント用途に適しており、適切なインプラント機能にとって持続的な機械的強度及び剛性が重要である、1種類以上のバイオ複合材料、所望により生体吸収性材料を含み、インプラントは、更にインプラントへの液体交換を制限するか又は排除する防湿コーティングからなる。

【0055】

したがって、本発明は、少なくとも幾つかの実施形態によれば、耐荷重目的用の構造固定として有用な医療用インプラントを提供し、インプラントを構成する生体吸収性材料の分解を妨害した結果として持続的な機械特性を示す。

【0056】

関連インプラントとして、骨固定プレート、髓内釘、関節 (股関節、膝、肘) インプラント、脊椎インプラント、縫合糸アンカー、スクリュー、ピン、ワイヤー、骨ケージ及び骨折固定、腱再付着、脊椎固定、軟組織修復及び脊椎ケージ用など、このような用途のための他の器具を挙げてよい。

【0057】

少なくとも幾つかの実施形態によれば、本発明は、バイオ複合材料組成物からなる医療用インプラントに関連する。好ましくは、バイオ複合材料組成物は、鉱物組成物によって強化された (所望により生体吸収性) ポリマーからなる。好ましくは、鉱物組成物強化材は、鉱物組成物で作られた強化用纖維によって提供される。上記のように、インプラントの鉱物含有量は、好ましくはかなり高い。

【0058】

所望により、医療用インプラント又はその一部は、多数のバイオ複合材料層からなり、それぞれの層は、一方向の強化纖維によって強化された生体吸収性ポリマーを含む。インプラントの特性は、所望によりかつ好ましくは、層組成物及び構造並びに器具に対する層の配置に従って、例えば、層方向に関して、決定される。纖維は、所望により分離したままでよいが、所望によりポリマーの幾らかの溶融が生じて層を互いに結合してもよい。

【0059】

バイオ複合材料層は、医療用インプラントの一部又は全部にわたる連続的又は半連続的層として定義でき、層は、一方向に配列した強化用纖維からなる。層は、図 7、10 及び

10

20

30

40

50

20を含む、強化されたバイオ複合材料医療用インプラントの内部構造を示す幾つかの図で確認できる。

【0060】

好ましくは、それぞれのバイオ複合材料層の厚みを形成する、1～100本の間の強化用纖維がある。好ましくは、それぞれの層厚み内に2～40本の間の強化用纖維があり、最も好ましくは、4～20本の間の強化用纖維がある。

【0061】

所望により、インプラント内の隣接する層間の方向性纖維配向は、それぞれ隣接する層が、それに隣接する層から異相（異なる角度）であるように、層間で互い違いになる。好ましくは、層間で異なる平均又はメジアン角度は、15～75度の間、より好ましくは30～60度の間、及び最も好ましくは40～50度の間である。このような異相の隣接するバイオ複合材料層顕微鏡画像は、図26及び27で確認できる。

10

【0062】

好ましくは、医療用インプラント内のバイオ複合材料層は、互いにかなり接近している。より好ましくは、ある層における最後の纖維と次の層における最初の纖維との間の距離によって測定した層間の距離は、0～200μmの間、より好ましくは0～60μm、1～40μmの間及び最も好ましくは2～30μmの間である。層内の纖維と隣接する層内の纖維の良好な接近によって、それぞれの層が、隣接する層を機械的に支持することが可能になる。しかし、層間の幾らかの距離は、幾らかのポリマーが、隣接する層の纖維間に残り、したがって層を一緒に付着させ、高い機械的負荷下の層の裂開を防ぐことを可能にするため、望ましい場合がある。

20

【0063】

所望により、本明細書の強化されたバイオ複合材料医療用インプラントと共に用いるための、強化纖維の大部分の直径は、1～100μmの範囲である。好ましくは、纖維直径は、1～20μmの範囲である。より好ましくは、纖維直径は、4～16μmの範囲及び最も好ましくは9～14μmの範囲である。

20

【0064】

所望により、本明細書の強化されたバイオ複合材料医療用インプラントと共に用いるための強化纖維の平均直径は、1～100μmの範囲である。好ましくは、纖維直径は、1～20μmの範囲である。より好ましくは、纖維直径は、4～16μmの範囲及び最も好ましくは9～14μmの範囲である。

30

【0065】

医療用インプラント内における纖維間の纖維直径の標準偏差は、好ましくは5μm未満、より好ましくは3μm未満及び最も好ましくは1.5μm未満である。纖維直径の均一性は、インプラント全体にわたる一貫した特性にとって有益である。

【0066】

一実施形態では、強化用纖維は、ポリマーマトリックス内部の纖維部分である。好ましくは、このような纖維部分は、平均して0.5～20mmの長さであり、より好ましくは、纖維部分の長さは、1～15mmの範囲、より好ましくは3～10の範囲及び最も好ましくは4～8mmの範囲である。

40

【0067】

好ましくは、大部分の強化用纖維部分は、0.5～20mmの長さであり、より好ましくは纖維部分の長さは、1～15mmの範囲、より好ましくは3～10の範囲及び最も好ましくは4～8mmの範囲である。

【0068】

所望により、強化用纖維は、連続的な纖維である。前記連続的な纖維は、好ましくは5mmより長く、より好ましくは8mm、12mm、16mmより長く、最も好ましくは20mmより長い。このような連続的な纖維の顕微鏡画像は、図22で確認できる。

【0069】

あるいは又は加えて、強化用纖維の長さは、インプラントの長さの関数として定義する

50

ことができ、少なくとも一部の強化用纖維及び好ましくは大部分の強化用纖維は、医療用インプラント又はこれらの纖維からなる医療用インプラント成分の、連続長で少なくとも50%の長手方向長さである。好ましくは、一部又は大部分の強化用纖維は、医療用インプラントの、連続長で少なくとも60%の長さであり、より好ましくは医療用インプラントの、少なくとも75%の長さである。このような連続的な強化用纖維は、インプラントの大部分に構造的強化を提供できる。

【0070】

所望により、バイオ複合材料層内の隣接する強化用纖維間の距離は、0.5~50μmの範囲であり、好ましくは、隣接する纖維間の距離は、1~30μmの範囲、より好ましくは1~20μmの範囲及び最も好ましくは1~10μmの範囲である。

10

【0071】

好ましくは、バイオ複合材料医療用インプラント内の強化用纖維（鉱物組成物）の重量パーセントは、40~90%の範囲であり、より好ましくは、重量パーセントは、40%~70%の範囲、より好ましくは40%~60%の範囲であり、更により好ましくは、重量パーセントは、45%~60%の範囲である。

【0072】

好ましくは、バイオ複合材料医療用インプラント内の強化用纖維の体積パーセントは、30~90%の範囲であり、より好ましくは体積パーセントは、40%~70%の範囲である。

20

【0073】

所望により、インプラント内の複数の纖維は、一方向に配列している。所望により、配列纖維部分は、平均して5~12mmの長さである。

【0074】

好ましくは、一方向に配列した纖維は、インプラントの長手方向のアクセスに配列している（長手方向軸に対して0°配列）。好ましくは、大部分の纖維は、長手方向軸で一方向に配列している。所望により、纖維の70%、80%、90%、95%超は、長手方向軸で一方向に配列している。

【0075】

所望により、インプラント内の複数又は大部分の纖維は、長手方向軸で配列している。所望により、複数の纖維は、更に3つまでの追加の方向で配列している。所望により、複数の纖維は、長手方向軸に対してそれぞれ以下の配列の選択で配列している：0°、30°、-30°、45°、-45°、90°。好ましくは、複数の纖維は、長手方向軸に対してそれぞれ以下の配列の選択で配列している：0°、45°、-45°、90°。より好ましくは、複数の纖維は、長手方向軸に対してそれぞれ以下の配列の選択で配列している：0°、45°、-45°。

30

【0076】

所望により、大部分の纖維は、インプラントの長手方向のアクセスに配列しており、複数の纖維は、長手方向軸に対してそれぞれ以下の配列で配列している：45°、-45°。

。

【0077】

所望によりあるいは、纖維部分は、非晶質に配置される。

40

【0078】

インプラント内のバイオ複合材料組成物が、インプラントの機械的及びバルク特性を決定するのに重要である一方で、インプラントの表面の端に接触する特定の組成及び構造は、体内に移植後、周囲細胞及び組織がインプラントとどのように相互作用するか、この組成及び構造が大きな影響を及ぼし得るという点で特有の意義を有する。例えば、バイオ複合材料の吸収性ポリマー部分は、性質が疎水性であってよく、周辺組織をある程度はね返し、一方、バイオ複合材料の鉱物強化用纖維部分は、性質が親水性であってよく、そのため、周辺組織がインプラントに付着するか又は組織の内包成長が生じるように促進される。

50

【0079】

本発明について任意の実施形態では、表面における1種類の組成成分の存在（表面積のパーセント）は、インプラントのバルク組成物におけるその成分の存在（体積パーセント）よりも大きい。例えば、表面上の鉱物の量はポリマーの量よりも多くてもよく、又はその逆でもよい。単一の仮説によって制限されることを望むものではないが、骨としっかりと融合するためには、多くの量の鉱物が、所望によりかつ好ましくは表面上に存在するであろう。骨との融合を低下させるためには、多くの量のポリマーが、所望によりかつ好ましくは表面上に存在するであろう。好ましくは、1種類の成分について表面積の組成割合が、バイオ複合材料インプラント全体におけるその成分の体積パーセントの割合より10%超多い。より好ましくは、その割合が、30%超多く、最も好ましくは50%超多い。図25は、インプラントの内部表面の端に沿って、圧倒的な量の鉱物強化用纖維を有するバイオ複合材料の医療用インプラントの顕微鏡画像を示す。図29は、インプラントの外側表面に沿って圧倒的な量の生体吸収性ポリマーを有するバイオ複合材料の医療用インプラントの顕微鏡画像を示す。

10

【0080】

所望により、医療用インプラントの一表面は、局所的に圧倒的な量の1種類のバイオ複合材料成分を有してよく、一方、異なる表面又は同一表面の異なる部分は、局所的に圧倒的な量の異なるバイオ複合材料成分を有してよい。

20

【0081】

所望により、鉱物含有は、大部分の表面において存在しない（すなわち、インプラントの表面の大部分が、ポリマーフィルムで覆われている）。所望により、表面ポリマーフィルムは、平均して0.5~50μm、より好ましくは5~50μm及び最も好ましくは10~40μmの厚みである。

【0082】

所望により、インプラントの表面に露出している纖維がある。所望により、露出した纖維は、1~60%のインプラント表面を構成する。所望により、露出纖維は、10~50%のインプラント表面を構成する。所望により、露出纖維は、15~30%のインプラント表面を構成する。

【0083】

所望により、医療用インプラントは、ネジ付きスクリュー又は他のネジ付きインプラントである。好ましくは、インプラントの外層は、纖維の方向が、ネジ部分のねじれ角に近づくような方向で配列している。好ましくは、纖維方向の配列角度は、ねじれ角の45度以内である。より好ましくは、配列角度は、ねじれ角の30度以内であり、最も好ましくは、配列角度は、15度以内である。このようにして纖維配列をねじれ角の角度に近似させることによって、ネジ部分の堅牢性を改善し、ネジ部分内の強化用纖維の裂開を防ぐことができる。

30

【0084】

円形インプラントに関して、強化用纖維は、所望によりインプラントの全円形形状をとり、その周囲から逸脱することなく、インプラントの円形形状の周りで曲がってよい。好ましくは、一部又は大部分の強化用纖維は、接線の角度を形成するように、インプラントの円形形状から逸脱する。接線の角度は、固定された開始点における曲線の方向からの逸脱として定義され、固定された開始点は、纖維が、断面の円形領域の中心に接触するか又は接触するのに最も近い点である。図23は、カニューレ挿入円形ピンに対する強化用纖維の接線の角度を示す。

40

【0085】

好ましくは、円形医療用インプラント内の強化用纖維とインプラントにおける湾曲間の接線の角度は、90度未満、より好ましくは45度未満である。

【0086】

好ましくは、本発明で使用するためのバイオ複合材料組成物の密度は、1~2g/mLの間である。より優先的には、密度は、1.2~1.9g/mLの間である。最も優先的

50

には、1.4～1.8 g / mL の間である。

生体吸収性ポリマー

【0087】

本発明の好ましい実施形態では、生分解性複合材料は、生体吸収性ポリマーを含む。

【0088】

本明細書に記載された医療用インプラントは、任意の生分解性ポリマーから作られてよい。生分解性ポリマーは、ランダムコポリマー、ブロックコポリマー又はグラフトコポリマーを含む、ホモポリマー又はコポリマーであってよい。生分解性ポリマーは、線状ポリマー、分岐状ポリマー又はデンドリマーであってよい。生分解性ポリマーは、天然起源又は合成起源であってよい。適切な生分解性ポリマーの例として、ラクチド、グリコリド、カブロラクトン、バレロラクトン、カーボネート（例えば、トリメチレンカーボネート及びテトラメチレンカーボネート等）、ジオキサン（例えば、1,4-ジオキサン）、-バレロラクトン、1,4-ジオキセパン-2-オン及び1,5-ジオキセパン-2-オン）、エチレングリコール、エチレンオキシド、エステルアミド、-ヒドロキシバレレート（ydroxyvalerate）、-ヒドロキシプロピオン酸、-ヒドロキシ酸、ヒドロキシブテレート（hydroxybuterate）、ポリ（オルトエステル）、ヒドロキシアルカノエート、チロシンカーボネート、ポリイミドカーボネート、ポリ（ビスフェノールA-イミノカーボネート）及びポリ（ヒドロキノン-イミノカーボネートなどのポリイミノカーボネート、ポリウレタン、ポリ無水物、ポリマー薬物（例えば、ポリジフルニサル、ポリアスピリン及びタンパク質治療薬（並びにコポリマー並びにそれらの組合せから作られたものなどのポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。適切な天然生分解性ポリマーとして、コラーゲン、キチン、キトサン、セルロース、ポリ（アミノ酸）、多糖類、ヒアルロン酸、腸、コポリマー並びにそれらの誘導体及び組合せから作られたものが挙げられる。

10

20

20

30

40

40

【0089】

本発明によれば、生分解性ポリマーは、コポリマー又はターポリマー、例えば、ポリラクチド（PLA）、ポリ-L-ラクチド（PLLA）、ポリ-DL-ラクチド（PDLA）；ポリグリコリド（PGA）；グリコリドのコポリマー、グリコリド/トリメチレンカーボネートコポリマー（PGA/TMC）；ラクチド/テトラメチルグリコリドコポリマー、ラクチド/トリメチレンカーボネートコポリマー、ラクチド/d-バレロラクトンコポリマー、ラクチド/-カブロラクトンコポリマー、L-ラクチド/DL-ラクチドコポリマー、グリコリド/L-ラクチドコポリマー（PGA/PLLA）、ポリラクチド-co-グリコリドなどのPLAの他のコポリマー；ラクチド/グリコリド/トリメチレンカーボネートターポリマー、ラクチド/グリコリド/-カブロラクトンターポリマー、PLA/ポリエチレンオキシドコポリマーなどのPLAのターポリマー；ポリデブシペチド；非対称-3,6-置換ポリ-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン；ポリヒドロキシアルカノエート；ポリヒドロキシブチレート（PHB）など；PHB/b-ヒドロキシバレレートコポリマー（PHB/PHV）；ポリ-b-ヒドロキシプロピオン酸（PHPA）；ポリ-p-ジオキサン（PDS）；ポリ-d-バレロラクトン-ポリ--カブロラクトン、ポリ（--カブロラクトン-DL-ラクチド）コポリマー；メチルメタクリレート-N-ビニルピロリドンコポリマー；ポリエステルアミド；シュウ酸のポリエステル；ポリジヒドロピラン；ポリアルキル-2-シアノアクリレート；ポリウレタン（PU）；ポリビニルアルコール（PVA）；ポリペプチド；ポリ-b-リンゴ酸（PMLA）；ポリ-b-アルカン酸（alkanobic acid）；ポリカーボネート；ポリオルトエステル；ポリリン酸塩；ポリ（エステル無水物）；及びそれらの混合物；並びに糖などの天然ポリマー；デンプン、セルロース及びセルロース誘導体、多糖類、コラーゲン、キトサン、フィブリン、ヒアルロン酸（hyaluronic acid）、ポリペプチド及びタンパク質であってよい。任意の上記ポリマー及びそれらの様々な形態の混合物もまた用いてよい。

強化された生体吸収性ポリマー

50

【0090】

本発明の少なくとも幾つかの実施形態によれば、医療用インプラントは、強化された生体吸収性ポリマー（すなわち、前述のポリマーを含み、また一般的に纖維形態で強化充填剤を組み込み、ポリマーの機械的強度を増大させた生体吸収性複合材料）を含む。

【0091】

本発明のより好ましい実施形態では、強化された生体吸収性ポリマーは、任意の上記生体吸収性ポリマー及び好ましくは纖維形態で強化充填剤からなる強化されたポリマー組成物である。強化充填剤は、有機又は無機（すなわち、天然又は合成）材料からなってよい。強化充填剤は、生体吸収性ポリマーの機械特性を増大するために生分解性ガラス、セルロース系材料、ナノダイヤモンド又は任意の他の当該技術分野に既知である充填剤であってよい。充填剤は、好ましくは生体吸収性ポリマー自体以外の材料又は材料の種類から作られる。しかし、それはまた、所望により生体吸収性ポリマー自体の纖維であってよい。

10

【0092】

このような強化されたポリマー組成の多くの例が既に文書化されている。例えば、ガラス纖維を連続ポリマーマトリックスに埋め込むことができる生体適合性かつ吸収性の溶融誘導ガラス組成物（EP 2 243 749 A1）、生分解性ポリマー及び20~70 v/oのガラス纖維を含む生分解性複合材料（WO 2010128039 A1）、ポリマーマトリックスに埋め込むことができる吸収性及び生体適合性纖維ガラス（US 2012/0040002 A1）、生体適合性複合材料及びその使用（US 2012/0040015 A1）、充填剤としてポリ[スクシンイミド]を含有する吸収性ポリマー（EP 0 671 177 B1）。

20

【0093】

本発明のより好ましい実施形態では、強化充填剤は、強化効果が、長時間持続されるように生体吸収性ポリマーに結合している。このような手法は、US 2012/0040002 A1及びEP 2243500 B1に記載され、生体適合性ガラス、生体適合性マトリックスポリマー及び共有結合を形成することが可能なカップリング剤を含む複合材料について考察している。

30

【0094】

上記のように、生分解性複合材料及び纖維は、生分解性複合材料の層の形態で好ましくは配置され、それぞれの層は、1種類以上の生体吸収性ポリマーからなるポリマーマトリックスに埋め込まれた一方向に配列した連続的な強化用纖維を含む。

【0095】

生分解性複合材料層は、好ましくは1種類以上の生分解性複合テープからなり、それぞれのテープは、1種類以上の生体吸収性ポリマーからなるポリマーマトリックスに埋め込まれた一方向に配列した連続的な強化用纖維を含む。

30

【0096】

生分解性複合材料は、好ましくはポリマーマトリックスに組み込まれ、所望により任意の上記ポリマーを含んでよい。所望によりかつ好ましくは、それは、PLLA（ポリ-L-ラクチド）、PDLA（ポリ-DL-ラクチド）、PLDLA、PGA（ポリ-グリコール酸）、PLGA（ポリ-ラクチド-グリコール酸）、PCL（ポリカプロラクトン）、PLLA-PCL及びそれらの組合せからなる群から選択されるポリマーを含んでよい。PLLAが用いられる場合、好ましくは、マトリックスは、少なくとも30%のPLLA、より好ましくは50%及び最も好ましくは少なくとも70%のPLLAを含む。PDLAが用いられる場合、好ましくは、マトリックスは、少なくとも5%のPDLA、より好ましくは少なくとも10%、最も好ましくは少なくとも20%のPDLAを含む。

40

【0097】

好ましくは、ポリマーマトリックスの固有粘度（IV）（強化用纖維と無関係）は、1.2~2.4 dl/gの範囲、より好ましくは1.5~2.1 dl/gの範囲、及び最も好ましくは1.7~1.9 dl/gの範囲である。

50

【0098】

固有粘度(IV)は、分子サイズを測定するための粘度測定法である。IVは、細いキャピラリーを通る純粋溶媒の流動時間に対して、そのキャピラリーを通るポリマー溶液の流動時間に基づく。

強化用纖維

【0099】

好みしくは、強化用纖維は、強化用纖維が生体吸収性ガラス纖維を含み、生体ガラス纖維複合材料とも称することができるようなシリカ系鉱物化合物からなる。

【0100】

鉱物組成物として、-リン酸三カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト又は生体吸収性ガラス(バイオガラスとしても知られている)を挙げてよい。

【0101】

追加の任意のガラス纖維組成物がLehtonen T Jらによって既に記載されており(Acta Biomaterialia 9 (2013) 4868 - 4877)、その全体が参照によって本明細書に含まれ;このようなガラス纖維組成物は、所望により上記組成物の代わりに又はそれに加えて用いられてよい。

【0102】

追加の任意の生体吸収性ガラス組成物は、以下の特許出願に記載され、参照することにより本明細書に全て記載されているかのように本明細書に組み込まれる:生体適合性複合材料及びその使用(WO 2010122098);並びに吸収性及び生体適合性纖維ガラス組成物並びにそれらの使用(WO 2010122019)。

【0103】

本発明のより好みしい実施形態では、強化充填剤は、強化効果が、長時間持続されるように生体吸収性ポリマーに結合している。このような手法は、US 2012/0040002 A1及びEP 2243500 B1に記載され、生体適合性ガラス、生体適合性マトリックスポリマー及び共有結合を形成することが可能なカップリング剤を含む複合材料について考察している。

【0104】

生体吸収性ガラス纖維は、所望により以下のモル%範囲の酸化物組成を有してよい:

Na₂O: 11.0 ~ 19.0 モル%
CaO: 9.0 ~ 14.0 モル%
MgO: 1.5 ~ 8.0 モル%
B₂O₃: 0.5 ~ 3.0 モル%
Al₂O₃: 0 ~ 0.8 モル%
P₂O₅: 0.1 ~ 0.8 モル%
SiO₂: 67 ~ 73 モル%

【0105】

より好みしくは以下のモル%範囲を有してよい:

Na₂O: 12.0 ~ 13.0 モル%
CaO: 9.0 ~ 10.0 モル%
MgO: 7.0 ~ 8.0 モル%
B₂O₃: 1.4 ~ 2.0 モル%
P₂O₅: 0.5 ~ 0.8 モル%
SiO₂: 68 ~ 70 モル%

【0106】

追加の任意のガラス纖維組成物がLehtonen T Jらによって既に記載されており(Acta Biomaterialia 9 (2013) 4868 - 4877)、その全体が参照によって本明細書に含まれ;このようなガラス纖維組成物は、所望により上記組成物の代わりに又はそれに加えて用いられてよい。

10

20

30

40

50

【0107】

追加の任意の生体吸収性ガラス組成物は、以下の特許出願に記載され、参照することにより本明細書に全て記載されているかのように本明細書に組み込まれる：生体適合性複合材料及びその使用（WO 2010122098）；並びに吸収性及び生体適合性繊維ガラス組成物並びにそれらの使用（WO 2010122019）。

任意の追加の特徴

【0108】

以下の特徴及び実施形態は、所望により任意の上記特徴及び実施形態と組み合わせてよい。

【0109】

強化用繊維の引張強度は、好ましくは1200～2800 MPaの範囲、より好ましくは1600～2400 MPaの範囲及び最も好ましくは1800～2200 MPaの範囲である。

【0110】

強化用繊維の弾性率は、好ましくは30～100 GPaの範囲、より好ましくは50～80 GPaの範囲及び最も好ましくは60～70 GPaの範囲である。

【0111】

繊維直径は、好ましくは6～20 μmの範囲、より好ましくは10～18 μmの範囲及び最も好ましくは14～16 μmの範囲である。

【0112】

所望により、医療用インプラントの長手方向軸に配列した大部分の強化用繊維は、インプラントの全長の少なくとも50%、好ましくは少なくとも60%、より好ましくは少なくとも75%及び最も好ましくは少なくとも85%の長さである。

【0113】

所望により、繊維は、繊維の長さが、インプラントの長さの100%超になり得るような長手方向軸に対する角度（すなわち、対角線上）で配列してよい。所望によりかつ好ましくは、大部分の強化用繊維は、長手方向軸から90°未満、あるいは60°未満又は所望により45°未満の角度で配列される。

【0114】

好ましくは、インプラントは、好ましくは2～20の間の複合テープ層、より好ましくは2～10の間の層及び最も好ましくは2～6の間の層を含み；それぞれの層は、異なる方向で配列してよく、又は層の幾つかは、他の層と同一の方向で配列してよい。

【0115】

好ましくは、少なくとも幾つかの層における繊維間の最大角度は、それぞれの層と長手方向軸における繊維間の角度より大きい。例えば、強化用繊維の1層は、配列し、長手方向軸に対して右斜めであってよく、一方、別の層は、長手方向軸に対して左斜めで配列してよい。

相溶化剤

【0116】

所望によりかつ好ましくは、複合材料組成物は、更に相溶化剤を含み、例えば、WO 2010122098に記載されているような相溶化剤であり、参照することにより本明細書に全て記載されているかのように本明細書に組み込まれる。

生分解性複合材料の代替形態

【0117】

あるいは、生分解性複合材料は、生体吸収性ポリマーを含浸させた連続強化用繊維又は繊維束を含む、複合材料のストランドを含んでよい。好ましくは、ストランドは、直径が1 cm未満である。より好ましくは、ストランドは、直径が8 mm未満、5 mm未満、3 mm未満又は2 mm未満である。

【0118】

あるいは、生分解性複合材料は、連続強化用繊維の織られたメッシュを含んでよく、織

10

20

30

40

50

られたメッシュは、生体吸収性ポリマーであらかじめ含浸されるか又は織られたメッシュは、強化用繊維からなり、続いて生体吸収性ポリマーで含浸される。

【0119】

好ましくは、生分解性複合材料のメッシュ層は、厚みが1cm未満である。より好ましくは、含浸メッシュが、厚みが8mm未満、5mm未満、3mm未満又は2mm未満である。

鉱物含有量

【0120】

本発明は、少なくとも幾つかの実施形態において、更に、鉱物含有量の割合が高く、更に優れた機械特性を有するバイオ複合材料組成物からなる医療用インプラントを提供することによって従来のバイオ複合材料医療用インプラントの限界を克服する。好ましくは、鉱物組成は、鉱物組成物で作られた強化用繊維によって提供される。

10

【0121】

好ましくは、バイオ複合材料医療用インプラント内の鉱物組成物の重量パーセントは、40～90%の範囲であり、より好ましくは、重量パーセントは、40%～70%の範囲であり、更により好ましくは、重量パーセントは、45%～60%の範囲である。

【0122】

好ましくは、本発明で用いるためのバイオ複合材料組成物の密度は、少なくとも幾つかの実施形態では、1～2g/mLの間である。より優先的には、密度は、1.2～1.9g/mLの間である。最も優先的には、密度は、1.4～1.8g/mLの間である。

20

【0123】

強化されたバイオ複合材料医療用インプラントと共に用いるための強化繊維の直径は、1～100μmの範囲であり得る。好ましくは、繊維直径は、1～20μmの範囲である。より好ましくは、繊維直径は、4～16μmの範囲である。

【0124】

医療用インプラント内における繊維間の繊維直径の標準偏差は、好ましくは5μm未満、より好ましくは3μm未満及び最も好ましくは1.5μm未満である。繊維直径の均一性は、インプラント全体にわたる一貫した特性にとって有益である。

【0125】

所望によりかつ好ましくは、インプラント内の繊維強化生分解性複合材料は、5GPaを超える曲げ弾性率及び80MPaを超える曲げ強度を有する。

30

【0126】

好ましくは、インプラント内の繊維強化生分解性複合材料は、150～800MPa、より好ましくは150～400MPaの範囲の曲げ強度を有する。弾性率は、好ましくは5～27GPa、より好ましくは10～27GPaの範囲である。

【0127】

好ましくは、インプラント内の繊維強化複合材料は、移植の8週間後に10GPa超の弾性率及び8週間後に150MPa超の曲げ強度の強度を保持する。

【0128】

本発明によれば、少なくとも幾つかの実施形態では、生分解性ポリマーは、コポリマー又はターポリマー、例えば、ポリラクチド(PLA)、ポリ-L-ラクチド(PLL A)、ポリ-DL-ラクチド(PDLA)；ポリグリコリド(PGA)；グリコリドのコポリマー、グリコリド/トリメチレンカーボネートコポリマー(PGA/TMC)；ラクチド/テトラメチルグリコリドコポリマー、ラクチド/トリメチレンカーボネートコポリマー、ラクチド/d-バレロラクトンコポリマー、ラクチド/-カブロラクトンコポリマー、L-ラクチド/DL-ラクチドコポリマー、グリコリド/L-ラクチドコポリマー(PGA/PLLA)、ポリラクチド-co-グリコリドなどのPLAの他のコポリマー；ラクチド/グリコリド/トリメチレンカーボネートターポリマー、ラクチド/グリコリド/-カブロラクトンターポリマー、PLA/ポリエチレンオキシドコポリマーなどのPLAのターポリマー；ポリデブシペプチド；非対称-3,6-置換ポリ-1,4-ジオキ

40

50

サン - 2 , 5 - ジオン ; ポリヒドロキシアルカノエート ; ポリヒドロキシブチレート) P H B) など ; P H B / b - ヒドロキシバレレートコポリマー (P H B / P H V) ; ポリ - b - ヒドロキシプロピオン酸 (P H P A) ; ポリ - p - ジオキサン (P D S) ; ポリ - d - バレロラクトン - ポリ - - カプロラクトン、ポリ (- カプロラクトン - D L - ラクチド) コポリマー ; メチルメタクリレート - N - ビニルピロリドンコポリマー ; ポリエステルアミド ; シュウ酸のポリエステル ; ポリジヒドロピラン ; ポリアルキル - 2 - シアノアクリレート ; ポリウレタン (P U) ; ポリビニルアルコール (P V A) ; ポリペプチド ; ポリ - b - リンゴ酸 (P M L A) ; ポリ - b - アルカン酸 (a l k a n b i c a c i d) ; ポリカーボネート ; ポリオルトエステル ; ポリリン酸塩 ; ポリ (エステル無水物) ; 及びそれらの混合物 ; 並びに糖などの天然ポリマー ; デンプン、セルロース及びセルロース誘導体、多糖類、コラーゲン、キトサン、フィブリン、ヒアルロン酸 (h y a l y r o n i c a c i d) 、ポリペプチド及びタンパク質であつてよい。任意の上記ポリマー及びそれらの様々な形態の混合物もまた用いてよい。

10

【 0 1 2 9 】

生分解性複合材料は、好ましくはポリマーマトリックスに組み込まれ、所望により任意の上記ポリマーを含んでよい。所望によりかつ好ましくは、それは、 P L L A (ポリ - L - ラクチド) 、 P D L L A (ポリ - D L - ラクチド) 、 P L D L A 、 P G A (ポリ - グリコール酸) 、 P L G A (ポリ - ラクチド - グリコール酸) 、 P C L (ポリカプロラクトン) 、 P L L A - P C L 及びそれらの組合せからなる群から選択されるポリマーを含んでよい。 P L L A が用いられる場合、好ましくは、マトリックスは、少なくとも 30 % の P L L A 、より好ましくは 50 % 及び最も好ましくは少なくとも 70 % の P L L A を含む。 P D L A が用いられる場合、好ましくは、マトリックスは、少なくとも 5 % の P D L A 、より好ましくは少なくとも 10 % 、最も好ましくは少なくとも 20 % の P D L A を含む。

20

【 0 1 3 0 】

好ましくは、ポリマーマトリックスの固有粘度 (I V) (強化用纖維と無関係) は、 1 . 2 ~ 2 . 4 d l / g の範囲、より好ましくは 1 . 5 ~ 2 . 1 d l / g の範囲、及び最も好ましくは 1 . 7 ~ 1 . 9 d l / g の範囲である。

20

【 0 1 3 1 】

固有粘度 (I V) は、分子サイズを測定するための粘度測定法である。 I V は、細いキャピラリーを通る純粋溶媒の流動時間に対して、そのキャピラリーを通るポリマー溶液の流動時間に基づく。

30

【 0 1 3 2 】

鉱物組成物として、所望により - リン酸三カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト又は生体吸収性ガラス (バイオガラスとしても知られている) を挙げてよい。

30

【 0 1 3 3 】

生体吸収性ガラス纖維は、所望により以下のモル % 範囲の酸化物組成を有してよい：

N a 2 O : 1 1 . 0 ~ 1 9 . 0 モル %

C a O : 9 . 0 ~ 1 4 . 0 モル %

M g O : 1 . 5 ~ 8 . 0 モル %

40

B 2 O 3 : 0 . 5 ~ 3 . 0 モル %

A 1 2 O 3 : 0 ~ 0 . 8 モル %

P 2 O 3 : 0 . 1 ~ 0 . 8 モル %

S i O 2 : 6 7 ~ 7 3 モル %

【 0 1 3 4 】

より好ましくは以下のモル % 範囲を有してよい：

N a 2 O : 1 2 . 0 ~ 1 3 . 0 モル %

C a O : 9 . 0 ~ 1 0 . 0 モル %

M g O : 7 . 0 ~ 8 . 0 モル %

50

B 2 O 3 : 1 . 4 ~ 2 . 0 モル %

P₂O₃ : 0.5 ~ 0.8 モル%

SiO₂ : 68 ~ 70 モル%

【0135】

追加の任意のガラス纖維組成物が Lehtonen TJ らによって既に記載されており (Acta Biomaterialia 9 (2013) 4868 - 4877)、その全体が参照によって本明細書に含まれ；このようなガラス纖維組成物は、上記組成物の代わりに又はそれに加えて所望により用いられてよい。

【0136】

追加の任意の生体吸収性ガラス組成物は、以下の特許出願に記載され、参照することにより本明細書に全て記載されているかのように本明細書に組み込まれ、本出願と共に所有され、かつ発明者を共有しており：生体適合性複合材料及びその使用 (WO 2010122098)；並びに吸収性及び生体適合性纖維ガラス組成物並びにそれらの使用 (WO 2010122019)。

【0137】

本発明のより好ましい実施形態では、強化充填剤は、強化効果が、長時間持続されるように生体吸収性ポリマーに結合している。このような手法は、US 2012/0040002 A1 及び EP 2243500 B1 に記載され、生体適合性ガラス、生体適合性マトリックスポリマー及び共有結合を形成することが可能なカップリング剤を含む複合材料について考察している。

【0138】

所望により、纖維は、好ましくは、大部分の強化用纖維が、長手方向軸から 90° 未満、あるいは 60° 未満又は所望により 45° 未満の角度で配列されるように、長手方向軸に対する角度（すなわち、対角線上）で配列してよい。

医療用インプラント複合材料の構造

【0139】

インプラントとして、整形外科用ピン、スクリュー、プレート、髓内棒、股関節交換部品、膝交換部品、メッシュ等が挙げられる群から選択してよい。

【0140】

インプラントの平均肉厚は、好ましくは 0.2 ~ 1.0 mm の範囲、より好ましくは 0.4 ~ 5 mm の範囲、より好ましくは 0.5 ~ 2 mm の範囲及び最も好ましくは 0.5 ~ 1.5 mm の範囲である。

【0141】

インプラントは、好ましくは 2 ~ 20 の間の複合テープ層、より好ましくは 2 ~ 10 の間の層及び最も好ましくは 2 ~ 6 の間の層を含む。

【0142】

所望により、インプラントは、強化リブ、ガセット又は支柱を含んでよい。

【0143】

リブの基部の厚みは、好ましくは隣接している肉厚の 100% 未満である。より好ましくは、厚みは、85% 未満及び最も好ましくは 75% 未満である。リブの基部の厚みは、好ましくは隣接している肉厚の 20% 超、より好ましくは 30% 超及び隣接している肉厚の最も好ましくは 50% 超である。

【0144】

好ましくは、リブの高さは、隣接している肉厚の少なくとも 2.0 倍、より好ましくは肉厚の少なくとも 3.0 倍である。

【0145】

強化リブの抜き勾配は、好ましくは 0.2 ~ 0.8° の間、より好ましくは 0.4 ~ 0.6° の間である。

【0146】

好ましくは、リブ間の距離は、隣接している肉厚の少なくとも倍である。より好ましくは、隣接している肉厚の少なくとも 3 倍である。

10

20

30

40

50

【0147】

好ましくは、強化リブ又は他の要素は、圧縮又は引張剛性を10%超増加させることなく、インプラントの曲げ剛性を少なくとも20%増大させる。

【0148】

所望により、1つの軸に沿ったリブ、例えば、インプラントの長手方向軸は、インプラントの容易な挿入を容易にするために、垂直軸に沿ったリブ、例えば、インプラントの緯度軸よりも長い。

【0149】

所望により、インプラントは、スクリューに挿入するために1種類以上のボスを含んでよい。好ましくは、ボスは、セルフタッピングスクリュー用途用にスクリュー直径の2~3倍の間である。ボスは、更に補助的なガセット又はリブを含んでよい。

10

【0150】

所望により、インプラントの1つ以上の側面をテクスチャー加工してよい。

【0151】

所望により、インプラントは、インプラント内のスクリュー又はピン穴などの穴の周囲に円形の配置で配列された連続繊維を含んでよい。

穴のあいたインプラント部品の壁**【0152】**

幾つかの医療用インプラントでは、インプラントの組織への組み込みを強化し、生理学的機能におけるインプラントの適合を増大させるために、そこでインプラントを通して細胞又は組織の内包成長することが望ましい。このような内包成長を更に促進するために、本明細書に記載している医療用インプラントの壁に間隙又は穴を有することが有益である。

20

【0153】

好ましくは、存在する場合、インプラントの壁におけるこのような穿孔は、インプラントの表面積の少なくとも10%、より好ましくは少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又はインプラントの表面積の少なくとも50%を含む。

【0154】

本発明の任意の一実施形態では、インプラントは、スクリューであり、ネジの孔は、穿孔を含む。

30

【0155】

本発明の一実施形態では、インプラントは、複合テープ間又はインプラントを作る複合テープ内の強化用繊維間の穿孔を含む。

【0156】

好ましい実施形態では、大部分の穿孔は、強化用繊維間にあり、強化用繊維を貫通しない。

骨充填剤が充填されたケージ**【0157】**

本発明における別の実施形態では、インプラントは、整形外科用インプラントを含み、インプラントは、部分的又は完全な容器を形成し、骨伝導性又は骨誘導性材料は、インプラント容器内に含まれる。

40

【0158】

好ましい実施形態では、インプラント容器は、更にインプラントケージ内に含まれる骨伝導性又は骨誘導性材料への骨内包成長の改善を可能にするために穴があけられる。

【0159】

任意の一実施形態では、インプラントは、開口部又は蓋を含み、それを通して骨充填剤を導入することができ、及び/又は骨内包成長を生じさせることができる。

【0160】

任意の一実施形態では、インプラントは、接合部によって接合される2つ以上の分離部品又は個別部品を備え、インプラントのケージが、骨充填剤材料で充填され、続いて組み

50

立てられるか又は閉じられて骨充填剤を内部に閉じ込めてよい。

非強化周囲材料を有する連続的な纖維で強化された構造の骨格

【0161】

連続的な纖維で強化された生体吸収性複合材料構造は、医療用インプラントに最適な機械的強度及び剛性を提供するが、連続的な纖維で強化された複合テープから作ることができない医療用インプラントにおける追加の特徴又は層を有する特定の場合においても有益であり得る。このような場合、連続的な纖維で強化された生体吸収性複合材料構造の機械的強度をインプラントに組み込むことができるが、非強化ポリマーの追加の部分又は層を添加して、インプラントを改善するか個別調整してよい。これらの部分又は層は、好ましくは構造体にオーバーモールドするか又は構造体に3-D印刷するかのいずれかによってインプラントに添加される。

【0162】

本発明の一実施形態では、医療用インプラントは、連続的な纖維で強化された生体吸収性複合材料からなる構造支持体を備え、更に非強化ポリマー材料からなる部分又は層を含む。

【0163】

所望により、第2層は、非強化吸収性ポリマー材料からなる骨界面層として機能する。また所望により、構造支持体及び非強化ポリマー部分は、異なる製造技術を用いてそれぞれ製造される。また所望により、構造支持体は、機械加工、圧縮成形又は複合流動成形によって作られ、界面層は、射出成形又は3D印刷によって作られ；所望により、界面層は、あらかじめ作られた構造支持体上部に製造される。

【0164】

所望により、非強化ポリマー部分は骨界面層であり、界面層の寸法は、特定患者又は患者集団の骨の幾何学的形状によって部分的又は全体的に決定される。

【0165】

所望により、患者又は患者集団における骨の幾何学的形状は、X-Ray、CT、MRIなどの画像技術を通して測定することによって決定される。

【0166】

所望により、構造支持体の弾性率及び/又は曲げ強度は、非強化ポリマー部分のそれよりも少なくとも20%大きい。

【0167】

所望により、インプラント内の連続纖維で強化された複合材料は、ポリマー樹脂でコーティングされ、複合材料中の纖維上のポリマー樹脂は、流動性マトリックス樹脂よりも高いか又は低い溶融温度を有し；又は纖維上のポリマー樹脂は、流動性マトリックス樹脂よりも遅いか又は速い分解速度を有し；又は纖維上のポリマー樹脂は、流動性マトリックス樹脂よりも疎水性又は親水性が高い。

【0168】

任意の一実施形態では、追加の部分又は層は、強化されたポリマーからなるが、ポリマーは、好ましくは長さが10mm未満の纖維及びより好ましくは長さが5mm未満の不連続纖維によって強化される。

【0169】

任意の一実施形態では、非強化ポリマー又は不連続纖維で強化されたポリマーの追加の部分又は層は、追加で添加剤を含む。

【0170】

所望により、添加剤は、リン酸三カルシウム、リン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、脱細胞化骨などの骨伝導性材料又は骨伝導性材料の組合せを含む。

【0171】

所望により、添加剤は、抗菌剤又は骨誘導剤を含む。

製造方法

【0172】

10

20

30

40

50

連続纖維で強化された生体吸収性インプラントは、所望により当該技術分野で既知の任意の方法を用いて製造してよい。方法として、圧縮成形、射出成形、押出加工、機械加工又はこれらの方の任意の組合せが挙げられ得る。

【0173】

好ましくは、製造後のインプラントの含水量は、50%未満、より好ましくは1%未満、更により好ましくは0.4%未満、0.2%未満である。

【0174】

保管中のインプラントの分解を防ぐために含水量が低いことが重要である。

【0175】

好ましくは、製造後のインプラント内における残留モノマーの含有量は、3%未満、好ましくは2%未満及びより好ましくは1%未満である。

10

【0176】

単一の仮説によって制限されることを望むものではないが、鉱物含有量がバイオ複合材料インプラントに対して高い場合、モノマー成分はインプラントの機械的機能に寄与しないので、ポリマー成分は主に、非常に低いモノマー成分を有するポリマーからなることが特に重要である。

周辺組織と接触するインプラント

【0177】

本発明の任意の一実施形態では、インプラントの表面積の100%未満が、周辺組織と接触している。これは、幾つかの理由により臨床的に望ましい場合がある：

20

1.挿入時における周辺組織との摩擦の低下、容易な挿入

2.骨接触の低下によって、骨表面の血流への干渉を低下できる。

【0178】

好ましい実施形態では、インプラントは、インプラントを囲む組織と接触する、高さが少なくとも0.1mmかつ高さが2mm未満の表面の突出部分を含む。

【0179】

好ましくは、周辺組織と接触する、インプラントにおける表面積の合計パーセントは、80%未満、より好ましくは60%、50%、40%、30%未満である。

20

バルーン

【0180】

本発明の任意の一実施形態では、インプラントは、更にバルーンを備える。バルーン壁は、好ましくは強化された複合材料の1~3の間の層からなる。

30

インプラントの製造

【0181】

任意の上記生体吸収性ポリマー又は強化された生体吸収性ポリマーは、本発明と共に用いるための任意の所望の物理的形態に製造してよい。ポリマー基材は、例えば、圧縮成形、キャスティング、射出成形、引抜成形、押出加工、フィラメントワインディング、複合流動成形(CFM)、機械加工又は当業者に既知の任意の他の製造技術によって製造してよい。ポリマーは、例えば、プレート、スクリュー、釘、纖維、シート、棒、ステープル、クリップ、針、チューブ、フォーム又は医療器具に適切な任意の他の形状など、任意の形状に作ってよい。

40

耐荷重機械的強度

【0182】

本発明は、特に骨の剛性と比較して高い強度及び剛性を必要とする医療用途に用いることができる生体吸収性複合材料に関連する。これらの医療用途は、身体によって又は身体に加えられる負荷の全部又は一部に耐える医療用インプラントを必要とし、そのため一般的に「耐荷重」用途として称することができる。これらは、骨折固定、腱再付着、関節交換、脊椎固定及び脊椎ケージが挙げられる。

【0183】

本明細書に記載の耐荷重医療用インプラントによる好ましい曲げ強度は、少なくとも1

50

00 MPa、好ましくは400 MPa超、より好ましくは600 MPa超及び更により好ましくは800 MPa超である。本発明と共に用いるための生体吸収性複合材料の弾性率(又はヤング率)は、好ましくは少なくとも6 GPa、より好ましくは15 GPa超及び更により好ましくは20 GPa超であるが、100 GPa以下、好ましくは60 GPa以下である。

持続的な機械的強度

【0184】

十分な骨の治癒を可能にするために長時間にわたって機械特性(高い強度及び剛性)を維持する、本発明における生体吸収性耐荷重医療用インプラントの必要性がある。強度及び剛性は、少なくとも3ヶ月間、好ましくは少なくとも6ヶ月間及び更により好ましくは少なくとも9ヶ月間、インビオ(すなわち、生理学的環境)で好ましくは皮質骨の強度及び剛性を超える、それおおよそ150~250 MPa及び15~25 GPaを維持する。

【0185】

より好ましくは、曲げ強度は、400 MPa超を維持し、更により好ましくは600 MPa超を維持する。

【0186】

本発明の別の実施形態では、医療用インプラントの機械的強度の分解速度は、生分解性複合材料の重量損失によって測定した場合、インプラントの材料分解速度に近い。

【0187】

好ましい実施形態では、インプラントは、移植の3ヶ月後にその機械的強度の50%超を維持し、一方、材料分解の50%超及びそれ故の重量損失は、移植の12ヶ月以内に生じる。

【0188】

好ましい実施形態では、インプラントは、移植の3ヶ月後にその機械的強度の70%超を維持し、一方、材料分解の70%超及びそれ故の重量損失は、移植の12ヶ月以内に生じる。

【0189】

好ましい実施形態では、インプラントは、移植の6ヶ月後にその機械的強度の50%超を維持し、一方、材料分解の50%超及びそれ故の重量損失は、移植の9ヶ月以内に生じる。

【0190】

好ましい実施形態では、インプラントは、移植の6ヶ月後にその機械的強度の70%超を維持し、一方、材料分解の70%超及びそれ故の重量損失は、移植の9ヶ月以内に生じる。

【0191】

医療用インプラントの機械的強度の低下及び材料分解(重量損失)速度は、インビオの移植後又はインビトロの疑似移植後に測定できる。インビトロの疑似移植の場合、疑似実験は、リアルタイムで又は加速劣化の基準によって実施してよい。

【0192】

本明細書で使用される「生分解性」は、インビオでの離散による分解によって破壊される材料、例えば、ポリマーを含む一般的な用語である。体内における生分解性材料の質量の減少は、宿主組織内の物理化学的条件(例えば、湿度、pH値)によって触媒される、受動的過程の結果であつてよい。生分解性の好ましい実施形態では、体内における生分解性材料の質量の減少について、分解副生成物の単純なろ過のため、又は材料の代謝(「生体吸収(Biore sorption)」又は「生体吸収(Bioabsorption)」)後におけるいずれかの自然の経路を通して取り除かれ得る。いずれの場合も、質量の減少は、初期の異物の部分的又は全体的な排除をもたらし得る。好ましい実施形態では、前記生分解性複合材料は、水性環境中の高分子分解によって鎖切断する生分解性ポリマーを含む。

【0193】

ポリマーは、悪影響なく身体から代謝又は取り除くことができる小さな非毒性セグメントに分解できる場合、本発明の意味の範囲内で「吸收性」である。一般的に、吸收性ポリマーは、体組織に曝されると膨潤し、加水分解し、そして分解し、有意な重量損失を生じる。加水分解反応は、場合によっては酵素的に触媒してよい。完全な生体吸収が、24ヶ月以内に生じることが好ましく、12ヶ月以内に生じることが最も好ましいが、完全な生体吸収、すなわち、完全な重量損失は、ある程度の時間がかかる場合がある。

【0194】

用語「ポリマーの分解」は、それぞれのポリマーの分子量の低下を意味する。好ましくは本発明の範囲内で用いられるポリマーに関して、前記分解は、エステル結合の開裂による遊離水によって引き起こされる。例えば、実施例に記載されている生体材料に用いられるポリマーの分解は、バルク浸食の原理に従う。それによって、分子量の連続的な減少は、非常に顕著な質量損失に先行する。前記質量損失は、分解生成物の溶解度に起因する。水で引き起こされるポリマー分解の決定法は、分解生成物の滴定、粘度測定、示差走査熱量計(DSC)など、当該技術分野に周知である。

10

【0195】

本明細書で使用される用語「バイオ複合材料」は、マトリックス及び纖維の強化材によって形成される複合材料であり、マトリックス及び纖維の双方は、生体適合性及び所望により生体吸収性である。ほとんどの場合では、マトリックスは、ポリマー樹脂であり、より具体的には剛性生体吸収性ポリマーである。纖維は、所望によりかつ好ましくは異なる種類の材料(すなわち、非合成生体吸収性ポリマー)であり、所望により鉱物、セラミック、セルロース系又は他の種類の材料を含んでよい。

20

臨床用途

【0196】

本明細書で考察される医療用インプラントは、一般的に解剖学的関係を回復させるための骨折の整復及び固定に用いられる。このような固定は、安定な固定、骨及び周囲の軟組織への血液供給の維持並びに部品及び患者の早期の能動的モビライゼーションのうち、所望によりかつ好ましくは1つ以上、より好ましくは全てを含む。

30

【0197】

本発明の少なくとも幾つかの実施形態に従って記載されている材料及び概念が、以下のように関連し得る、幾つかの例示的かつ説明的で非限定的な種類の骨固定インプラントがある。

骨プレート

【0198】

骨プレートは、典型的には、骨と一緒に修復する治癒工程中及び/又はその後に、骨折又はその他の方法で切断された骨の異なる部分を互いにしっかりと固定して維持するために用いられる。四肢の骨は、両端に頭部を有する骨幹を含む。骨幹は、一般的に細長く、比較的円筒形の形状である。

30

【0199】

2つ以上の部分の骨を互いにしっかりと固定位置に維持するために骨折した骨の骨幹又は頭部及び骨幹に取り付けられる、骨プレートを提供することが知られている。このような骨プレートは、一般的に対向する実質的に平行な側面及び対向する側面間に広がる複数の穴を有する形状を備え、穴は、プレートを骨片に取り付けるためのピン又はスクリューの受け入れに適している。

40

【0200】

骨折した骨の異なる部分を互いに固定して維持する骨プレートを適切に機能させるために、プレートは、骨片又は骨断片の位置を維持するために十分な機械的強度及び剛性でなければならない。しかし、骨プレートが、骨と周囲の軟組織間でぴったりと適合するための十分な空間があることを確実にするために薄い厚みの特性内でこれらの機械特性を達成しなければならない。骨プレートの厚みは、一般的には2.0mm~8.0mmの範囲、

50

より一般的には 2 . 0 m m ~ 4 . 0 m m の範囲である。しかし、プレートの幅は可変である。

スクリュー

【 0 2 0 1 】

スクリューは、内部骨固定に用いられ、骨折の種類及びスクリューの使用方法に基づいて様々な設計がある。スクリューは、異なるサイズの骨と共に用いるために異なるサイズがある。骨折を支えるために、スクリューを単独並びにプレート、棒又は釘と共に用いることができる。骨が治癒した後、スクリューを、所定の位置に残すか又は除去してよい。

【 0 2 0 2 】

スクリューは、ネジ付きであるが、ねじ部分は、全部又は部分的のいずれかであり得る。スクリューとしては、圧縮スクリュー、固定スクリュー及び／又はカニューレ挿入スクリューを挙げることができる。外スクリューの直径は、0 . 5 又は 1 . 0 m m 程度の小ささであることができるが、一般的に小さな骨の固定には 3 . 0 m m 未満である。大きな骨皮質用スクリューは、5 . 0 m m までであり得るが、海綿骨スクリューは、更に 7 ~ 8 m m に達し得る。幾つかのスクリューは、セルフタッピングであり、他のねじはスクリュー挿入の前に穴あけを必要とする。カニューレ挿入スクリューの場合、中央の中空部分は、ガイドワイヤーを収容するために一般的に直径が 1 m m より大きい。

ワイヤー／ピン

【 0 2 0 3 】

ワイヤーは多くの場合、骨を元通りに一緒に固定するために用いられる。それらは多くの場合、スクリューで固定するには小さすぎる骨片と一緒に支えるために用いられる。それらは、他の形態の内部固定と組み合わせて用いることができるが、それらは、手又は足にみられるものなどの小さな骨の骨折を治療するために単独で用いることができる。ワイヤー又はピンは、骨に挿入又は穴をあけるために片側のどちらか又は両側に鋭い先端を有してよい。

【 0 2 0 4 】

「K - ワイヤー」は、一般的にステンレス鋼、チタン又はニチノールから作られた特定の種類のワイヤーであり、直径が 0 . 5 ~ 2 . 0 m m 及び長さが 2 ~ 25 c m の範囲の寸法である。「スタインマンピン」は、一般に直径が 2 . 0 ~ 5 . 0 m m 及び長さが 2 ~ 25 c m の範囲である。それでもなお、骨固定用の用語ピン及びワイヤーは、本明細書で互換的に用いられる。

アンカー

【 0 2 0 5 】

アンカー及び特に縫合糸アンカーは、腱及び韌帯を骨に固定するための固定器具である。それらは、骨に挿入されるアンカー構造で、縫合糸が通るアンカーにおいて 1 つ以上のアイレット、穴又はループからなる。これは、アンカーを縫合糸に結びつけている。骨に挿入されるアンカーは、スクリューメカニズム又は干渉メカニズムであってよい。アンカーは、一般的に直径が 1 . 0 ~ 6 . 5 m m の範囲である。

ケーブル、タイ、ワイヤータイ

【 0 2 0 6 】

ケーブル、タイ又はワイヤータイは、骨と一緒に締結又は結合することによって固定を行うために用いることができる。このようなインプラントは、所望により、骨に損傷があるため又は骨内にインプラントのシャフトが存在するため、貫通スクリュー又はワイヤー／ピンを用いて固定できない骨と一緒に支え得る。一般的に、このようなケーブル又はタイのインプラントの直径は、所望により 1 . 0 m m ~ 2 . 0 m m の範囲及び好ましくは 1 . 25 ~ 1 . 75 m m の範囲である。ワイヤータイの幅は、所望により 1 ~ 10 m m の範囲であってよい。

釘又は棒

【 0 2 0 7 】

長骨の幾つかの骨折では、骨片と一緒に支えるための最良の医療行為は、通常幾らかの

10

20

30

40

50

骨髄を含む骨の中空の中心部を通る棒又は釘の挿入による。棒の両端におけるスクリューは、骨折を、縮み又は回転から防ぎ、また骨折が治癒するまで棒を所定の位置で支えるために用いられる。棒及びスクリューは、治癒が完了した後に骨内に残してよい。骨固定用の釘又は棒は、一般的に長さが 20 ~ 50 cm 及び直径が 5 ~ 20 mm (好ましくは 9 ~ 16 mm) である。釘又は棒の中央部における中空部分は、ガイドワイヤーを収容するために一般的に直径が 1 mm より大きい。

【 0 2 0 8 】

任意の上記骨固定インプラントは、所望により粉碎骨折、分節骨折、癒着不良骨折、骨損失による骨折、近位端及び遠位端骨折、骨幹部骨折、骨切り術の部位等を含むがこれらに限定されない様々な骨折種類を固定するために用いてよい。

10

実施例 # 1 - 大径のピン

【 0 2 0 9 】

以下の実施例は、強化されたバイオ複合材料を有する大径の整形外科用ピンの製造について記載している。この実施例は、それぞれの種類のピンについて組成構造、幾何学的形状及び組成物に関連する、時間ゼロ (製造後) 及び疑似分解後の双方における曲げ弾性率及び強度に関して、強化されたバイオ複合材料からなる異なる医療用インプラントピンが、異なる性能特性をどのように有し得るかについて示している。

材料及び方法

【 0 2 1 0 】

それぞれ外径 6 mm 及び 5 cm 長の 3 種類のピンインプラントは、強化された複合材料を用いて製造した。複合材料は、50 % w / w 、 70 % 又は 85 % w / w の連続的な鉱物纖維で強化された P L D L A 70 / 30 ポリマーからなっていた。鉱物纖維組成物は、およそ Na_2O 14 % 、 MgO 5.4 % 、 CaO 9 % 、 B_2O_3 2.3 % 、 P_2O_5 1.5 % 、及び SiO_2 67.8 % w / w だった。試験試料は、中心に 3 mm のピンのインサートを有するか又はそれを有しないチューブ状の型に、多層の複合材料を圧縮成形することによって製造した。それぞれの層は、一方向に配列した連続的な纖維が埋め込まれた P L D L A ポリマーからなっていた。インプラントの長手方向軸に対する層の配向は、インプラント内の層の数に従った反復的な方法で 0° (インプラントの長手方向軸と平行) 、 45° 、 0° 、 -45° 、 0° だった。それぞれの層は、およそ 0.18 mm の厚みだった。それぞれのピン群に対して 3 つのピンの試料を製造した。

20

【 0 2 1 1 】

インプラント試料は、曲げ強度、曲げ弾性率及び最大曲げ荷重に対して変更した標準試験法の A S T M D 790 (S t a n d a r d T e s t M e t h o d s f o r F l e x u r a l P r o p e r t i e s o f U n r e i n f o r c e d a n d R e i n f o r c e d P l a s t i c s a n d E l e c t r i c a l I n s u l a t i n g M a t e r i a l s , <http://www.astm.org/Standards/D790.htm> , A S T M I n t e r n a t i o n a l 、米国、ペンシルバニア州) に従って、引張試験システム (220 Q 1125 - 95 , T e s t R e s o u r c e s 、米国、ミネソタ州) で試験した。試験は、最初にかつ変更した A S T M F 1 635 (S t a n d a r d T e s t M e t h o d f o r i n v i t r o D e g r a d a t i o n T e s t i n g o f H y d r o l y t i c a l l y D e g r a d a b l e P o l y m e r R e s i n s a n d F a b r i c a t e d F o r m s f o r S u r g i c a l I m p l a n t s , <http://www.astm.org/Standards/F1635.htm> A S T M I n t e r n a t i o n a l 、米国、ペンシルバニア州) に従う疑似のインビトロ分解後に行い、試料は、疑似体液 (S B F) 、 $1.42 Na^+$ 、 $5 K^+$ 、 $1.5 Mg^{2+}$ 、 $2.5 Ca^{2+}$ 、 $1.47.8 C1^-$ 、 $4.2 HCO_3^-$ 、 $1 HPO_4^{3-}$ 、 $0.5 SO_4^{2-}$ mol / m³ 中において 50 °C の温度で 5 日間、 30 rpm で振盪しながらインキュベートした。機械的試験は、 5 K N のロードセル及び 3 点曲げ試験用の適切な固定具を用いて実施した。試料スパンは試験開始時に 40 mm であり、クロスヘッド速度は、 2 mm / m i n に設定した。試料の

40

50

寸法、重量及び密度を記録した。

【0212】

走査型電子顕微鏡(SEM) (F E I Q u a n t a F E G 2 5 0 、オランダ)の画像は、A uスパッタリングを行った場合と行わない場合で、S E又はB S E検出器のいずれかを用い、幾つかの倍率でインプラント試料の断面を取得した。I m a g e J (商標) (N I H I m a g e P r o c e s s i n g S o f t w a r e , h t t p : / / w w w . i m a g e j . n i h . g o v / i j / , N a t i o n a l I n s t i t u t e o f H e a l t h 、米国、メリーランド州)を用いて、以下のパラメーターを計測又は測定した：

1. 繊維間の距離
2. 層間の距離
3. 層あたりの繊維の数
4. 繊維直径
5. 湾曲に対する接線の角度

M A T L A B (h t t p : / / w w w . m a t h w o r k s . c o m / p r o d u c t s / m a t l a b / , M a t h w o r k s 、米国、マサチューセッツ州)を用いて、以下のパラメーターを計測又は測定した：

1. インプラント断面内の繊維の体積分布

結果

【0213】

表1 aは、上記のように3つの異なる種類の強化された複合材料から作られたインプラントピンの機械的性能の結果を示している。これらのインプラントの構造特性を上述した製造方法によって記載し、それらの内部組成を関連画像で確認する。インプラントの内部組成物の構造に関連する幾つかのパラメーターの定量化を、表1 bで確認できる。

【0214】

10

20

【表2】

ピンの種類	E [MPa]	曲げ強度 [MPa]	最大荷重[N]	密度 [g / m ³]	体積 [mm ³]
フルピン、OD 6mm、50%w/w繊維、T=0	8697.0 ±237.8	243.7 ±14.5	549.6± 57.3	1.6 0	147 2.7
フルピン、OD 6mm、50%w/w繊維、T=5d	6423.5 ±243.6	118.6 ±16.6	267.9± 41.3	1.6 4	148 0.5
フルピン、OD 6mm、70%w/w繊維、T=0	14207. 5±811. 7	224.6 ±51.6	455.1± 130.5	1.8 3	136 5.9
フルピン、OD 6mm、70%w/w繊維、T=5d	6745.0 ±677.6	85.1± 15.2	209.7± 48.6	1.7 8	156 7.7
中空ピン、OD 6mm、ID 3mm、50%w/w繊維、T=0	7244.6 ±1736. 9	148.5 ±5.4	294.0± 5.1	1.5 8	106 7.4
中空ピン、OD 6mm、ID 3mm、50%w/w繊維、T=5d	4281.6 ±1608. 2	81.2± 12.5	169.6± 27.4	1.6 3	111 3.1

表1a：インプラント (n = 3) における機械特性及びバルク特性の平均値及び標準偏差

【0215】

OD 6mm、85%w/w繊維で製造されたフルピン試料は、おそらく繊維の層間で結合するポリマーの量が不十分なため、凝集強さが著しく不足している。これらの試料は、引張試験システムへ装填中に破損し、そのため機械特性の結果を記録しなかった。これらのピンの画像を図27及び28で確認でき、それによって、多量の繊維があり、ポリマーが存在しないことを示す。

【0216】

表1Aで確認できるように、50のSBF中で5日間インキュベーションすると、分解速度が加速され、50%w/wフルピン、70%w/wフルピン及び6mm中空ピンでそれぞれ26%、53%及び41%の弾性率の低下を生じた。50のSBF中で5日間インキュベーションすると、分解速度が加速され、50%w/wフルピン、70%w/wフルピン及び6mm中空ピンでそれぞれ51%、62%及び45%の曲げ強度の低下を生じた。50のSBF中で5日間インキュベーションすると、分解速度が加速され、50%w/wフルピン、70%w/wフルピン及び6mm中空ピンでそれぞれ51%、53%及び42%の最大曲げ荷重の低下を生じた。

【0217】

10

20

30

40

【表3】

	纖維径の範囲 (μ m)	纖維間の距離 (μ m)	層厚み内 の纖維	層厚み (μ m)	層間の距離 (μ m)
フルピン、OD 6 mm、50% w/w 繊維	9.38~1 2.83 (図 1)	1.39~8. 7 (図2)	7~9 (図3)	92.6~1 85.0 (図 3、4)	28.77~ 50.05 (図5)
フルピン、OD 6 mm、70% w/w 繊維		4.63~3 1.45 (図 6)	9~13 (図7)	161.52 (図7)	

10

表1 b : 2種類のバイオ複合材料ピン内の強化用纖維及びバイオ複合材料層に関する測定された構造パラメーター。

【0218】

単一の仮説によって制限されることを望むものではないが、この実施例（実施例1）で確認される強化用纖維の含有量、直径、分布及び層への配置が、原因又は少なくとも有意に寄与する要因だったと考えられる。

【0219】

特に、強化用纖維に関して、50%纖維で製造されたものと比較して、70%纖維で製造されたより強く、剛性の高い試料によって確認されるように、強化用纖維の含有量の増加が、医療用インプラントの機械特性に正に寄与し得る。しかし、70%纖維のインプラントは、機械特性をより急速に失うように思われた。したがって、これらの纖維量のそれぞれには潜在的な利益がある。ある点を超えると、過度に高い纖維含有量によって、85%纖維のピンで観察されるようにインプラントの破損を生じる恐れがある。

20

実施例#2 - 小径のピン

【0220】

以下の実施例は、強化されたバイオ複合材料を有する小径の整形外科用ピンの製造について記載している。この実施例は、それぞれの種類のピンについて組成構造、幾何学的形状及び組成物に関する、時間ゼロ（製造後）及び疑似分解後（例えば、身体に挿入時）の双方における曲げ弾性率及び強度に関して、強化されたバイオ複合材料からなる異なる医療用インプラントピンが、異なる性能特性をどのように有し得るかについて示している。

30

材料及び方法

【0221】

それぞれ外径2 mm及び5 cm長の3種類のピンインプラントは、強化された複合材料を用いて製造した。複合材料は、50%w/w又は70%w/wの連続的な鉱物纖維で強化されたPLDLA70/30ポリマーからなっていた。鉱物纖維組成物は、およそNa₂O 14%、MgO 5.4%、CaO 9%、B₂O₃ 2.3%、P₂O₅ 1.5%及びSiO₂ 67.8%w/wだった。試験試料は、中心に1 mmのピンのインサートを有するか又はそれを有しないチューブ状の型に、多層の複合材料を圧縮成形することによって製造した。それぞれの層は、一方向に配列した連続的な纖維が埋め込まれたPLDLAポリマーからなっていた。インプラントの長手方向軸に対する層の配向は、インプラント内の層の数に従って反復し、0°（インプラントの長手方向軸と平衡）、45°、0°、-45°、0°だった。それぞれの層は、およそ0.18 mmの厚みだった。それぞれのピン群に対して3つのピンの試料を製造した。

40

【0222】

インプラント試料は、曲げ強度、曲げ弾性率及び最大曲げ荷重に対して変更した標準試験法のASTM D790 (Standard Test Methods for Flexural Properties of Unreinforced and Reinforced Plastics and Electrical Insula

50

ting Materials, <http://www.astm.org/Standards/D790.htm>, ASTM International、米国、ペンシルバニア州)に従って、引張試験システム(220Q1125-95, Test Resources、米国、ミネソタ州)で試験した。試験は、最初にかつ変更したASTM F1635、(Standard Test Method for *in vitro* Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants, <http://www.astm.org/Standards/F1635.htm> ASTM International、米国、ペンシルバニア州)に従う疑似のインビトロ分解後に行い、試料は、疑似体液(SBF)、 142Na^+ 、 5K^+ 、 1.5Mg^{2+} 、 2.5Ca^{2+} 、 147.8Cl^- 、 4.2HCO_3^- 、 1HPO_4^{3-} 、 0.5SO_4^{2-} mol/m³ 中において50℃の温度で5日間、30 rpmで振盪しながらインキュベートした。機械的試験は、500Nのロードセル及び3点曲げ試験用の適切な固定具を用いて実施した。試料スパンは試験開始時に40 mmであり、クロスヘッド速度は、2 mm/minに設定した。試料の寸法、重量及び密度を記録した。

【0223】

走査型電子顕微鏡(SEM)(FEI Quanta FEG 250、オランダ)の画像は、Auスパッタリングを行った場合と行わない場合で、SE又はBSE検出器のいずれかを用い、幾つかの倍率でインプラント試料の断面を取得した。ImageJ(商標)(NIH Image Processing Software, <http://www.imagej.nih.gov/ij/>, National Institute of Health、米国、メリーランド州)を用いて、以下のパラメーターを計測又は測定した：

1. 繊維間の距離
2. 層間の距離
3. 層あたりの繊維の数
4. 繊維直径
5. 湾曲に対する接線の角度

MATLAB(<http://www.mathworks.com/products/matlab/>, Mathworks、米国、マサチューセッツ州)を用いて、以下のパラメーターを計測又は測定した：

1. インプラント断面内の繊維の体積分布：ポリマーに対する繊維の割合は、画像中の繊維面積全てを合計し、画像中のインプラント断面全体の面積で割ることによって計算した。

ポリマーに対する繊維の割合 = 繊維の面積の合計 / 断面全体の面積 * 100

結果

【0224】

表2aは、上記のように製造された3つの異なる種類の強化された複合材料インプラントビンについての機械的性能の結果を示している。これらのインプラントの構造特性を上述した製造方法によって記載し、それらの内部組成を関連画像で確認する。インプラントの内部組成物の構造に関する幾つかのパラメーターの定量化を、表2b、c及びdで確認できる。

【0225】

【表4】

ピンの種類	E [MPa]	曲げ強度 [MPa]	最大荷重 [N]	密度 [g r/m ¹]	体積 [m ³]
フルピン、OD 2mm、50%w/w繊維、T=0	273.6 ± 48.3	1176 1.0 ± 1 028.8	25.7 ± 3.79	1.4 3	180.7
フルピン、OD 2mm、50%w/w繊維、T=5d	127.2 ± 23.4	1195 4.9 ± 2 885.5	12.45 ± 2.4	1.3 7	185.88
フルピン、OD 2mm、70%w/w繊維、T=0	290.6 ± 2.7	1406 2.2 ± 2 158.3	30.16 ± 1.6	1.5 5	192.43
フルピン、OD 2mm、70%w/w繊維、T=5d	78.9 ± 14.4	9931. 5 ± 35 8.8	8.65 ± 1.2	1.5 7	201.7
中空ピン、OD 2mm、ID 1mm、50%w/w繊維、T=0	136.6 ± 11.7	1023 1.3 ± 1 609.2	14.1 ± 1.1	1.3 7	157.6
中空ピン、OD 2mm、ID 1mm、50%w/w繊維、T=5d	100.1 ± 16.5	6913. 7 ± 24 20.1	10.35 ± 2.11	1.5 6	158.1

表2a：インプラント (n=3) における機械特性及びバルク特性の平均値及び標準偏差

【0226】

50のSBF中で5日間インキュベーションすると、分解速度が加速され、50%w/wフルピン、70%w/wフルピン及び2mm中空ピンでそれぞれ54%、27%及び73%の曲げ強度の低下を生じた。50のSBF中で5日間インキュベーションすると、分解速度が加速され、50%w/wフルピン、70%w/wフルピン及び2mm中空ピンでそれぞれ52%、27%及び71%の最大曲げ荷重の低下を生じた。50のSBF中で5日間インキュベーションすると、分解速度が加速され、70%w/wフルピン及び2mm中空の50%w/wピンでそれぞれ32%及び29%の曲げ弾性率の低下を生じた。

【0227】

【表5】

	繊維径の範囲 (μm)	繊維間の距離 (μm)	層厚み内の繊維	層厚み (μm)	層間の距離 (μm)
フルピン、OD 2mm、50%w/w繊維	10.18 ~ 13.5 (図8)	2.80 ~ 16.02 (図9)	4 ~ 6 (図10)	91.0 9 (図10)	14.35 ~ 41.5 9 (図12)
中空ピン、OD 2mm、ID 1mm、50%w/w繊維	11 ~ 15 (図13)	2.04 ~ 10.11 (図14)			11.96 ~ 33.6 (図16)

表2b：バイオ複合材料ピン内の強化用繊維及びバイオ複合材料層に関する測定された構造パラメーター

【0228】

【表6】

全断面面積	繊維面積の合計	残りの面積	ポリマーに対する繊維の割合
22579 μm	11043 μm	1.1536 e + 0 4 μm	48.90%

表2c: OD 2 mm、50% w/w 繊維（図11参照）のバイオ複合材料フルピングインプラントの断面から測定された繊維の測定体積パーセント

10

【0229】

【表7】

全断面面積	繊維面積の合計	残りの面積	ポリマーに対する繊維の割合
14094 μm	9645.14 μm	4448.86 μm	68.43%

表2d: OD 2 mm、ID 1 mm、50% w/w 繊維（図15参照）のバイオ複合材料フルピングインプラントの断面から測定された繊維の測定体積パーセント

20

【0230】

単一の仮説によって制限されることを望むものではないが、この実施例（実施例2）で確認される強化用繊維の含有量、直径、分布及び層への配置が、原因又は少なくとも有意に寄与する要因だったと考えられる。

【0231】

この実施例はまた、異なるインプラント部品の形態間（フルピング及びカニューレ挿入ピングの間）における潜在的な構造上の違いを示唆しており、バイオ複合材料インプラント内の強化用繊維層は、インプラントの形状及びインプラントがその製造中に曝される力に応じて、異なる手法でそれら自身を配置及び配列させることができ、所望により可能になる。

実施例 #3 - プレート

【0232】

30

以下の実施例は、強化されたバイオ複合材料を有する薄い整形外科用プレートの製造について記載している。この実施例は、それぞれの種類のプレートについて組成構造、幾何学的形状及び組成物に関する、時間ゼロ（製造後）及び疑似分解後の双方における曲げ弾性率及び強度に関して、強化されたバイオ複合材料からなる異なる医療用インプラントプレートが、異なる性能特性をどのように有し得るかについて示している。

材料及び方法

【0233】

40

それぞれ厚み 2 mm、幅 12.8 mm 及び長さ 6 cm を有する 4 種類プレートインプラントを、強化された複合材料を用いて製造した。複合材料は、50% w/w 又は 70% w/w の連続的な鉱物繊維で強化された P L D L A 70/30 ポリマーからなっていた。鉱物繊維組成物は、およそ Na₂O 14%、MgO 5.4%、CaO 9%、B₂O₃ 2.3%、P₂O₅ 1.5% 及び SiO₂ 67.8% w/w だった。試験試料は、多層の複合材料を長方形の型に圧縮成形することによって製造した。それぞれの層は、一方向に配列した連続的な繊維が埋め込まれた P L D L A ポリマーからなっていた。インプラントの長手方向軸に対する層の配向は、インプラント内の層の数に従って反復し、0°（インプラントの長手方向軸と平衡）、45°、0°、-45°、0° だった。それぞれの層は、およそ 0.18 mm の厚みだった。非晶質プレートでは、連続的な繊維を小片に切断し、混合して成形した。それぞれのプレート群に対して 3 つのプレートの試料を製造した。

【0234】

50

インプラント試料は、曲げ強度、曲げ弾性率及び最大曲げ荷重に対して変更した標準試験法のASTM D 790 (Standard Test Methods for Flexural Properties of Unreinforced and Reinforced Plastics and Electrical Insulating Materials, <http://www.astm.org/Standards/D790.htm>, ASTM International、米国、ペンシルバニア州)に従って、引張試験システム(220Q1125-95, Test Resources、米国、ミネソタ州)で試験した。試験は、最初にかつ変更したASTM F1635、(Standard Test Method for in vitro Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants, <http://www.astm.org/Standards/F1635.htm> ASTM International、米国、ペンシルバニア州)に従う疑似のインビトロ分解後に行い、試料は、疑似体液(SBF)、 142Na^+ 、 5K^+ 、 1.5Mg^{2+} 、 2.5Ca^{2+} 、 147.8Cl^- 、 4.2HCO_3^- 、 1HPO_4^{3-} 、 0.5SO_4^{2-} mol/m³において50の温度で5日間、30 rpmで振盪しながらインキュベートした。機械的試験は、5 KNのロードセル及び3点曲げ試験用の適切な固定具を用いて実施した。試料スパンは試験開始時に40 mmであり、クロスヘッド速度は、2 mm/minに設定した。試料の寸法、重量及び密度を記録した。

10

20

30

【0235】

走査型電子顕微鏡(SEM)(FEI Quanta FEG 250、オランダ)の画像は、Auスパッタリングを行った場合と行わない場合で、SE又はBSE検出器のいずれかを用い、幾つかの倍率でインプラント試料の断面を取得した。ImageJ(商標)(NIH Image Processing Software, <http://www.imagej.nih.gov/ij/>, National Institute of Health、米国、メリーランド州)を用いて、以下のパラメーターを計測又は測定した：

1. 繊維間の距離
2. 層間の距離
3. 層あたりの繊維の数
4. 繊維直径
5. 湾曲に対する接線の角度

MATLAB(<http://www.mathworks.com/products/matlab/>, Mathworks、米国、マサチューセッツ州)を用いて、以下のパラメーターを計測又は測定した：

1. インプラント断面内の繊維の体積分布

結果

【0236】

表3aは、上記のように製造された3つの異なる種類の強化された複合材料インプラントPINについての機械的性能の結果を示している。これらのインプラントの構造特性を上述した製造方法によって記載し、それらの内部組成を関連画像で確認する。インプラントの内部組成物の構造に関する幾つかのパラメーターの定量化を、表3bで確認できる。

40

【0237】

【表8】

プレートの種類	E [MPa]	曲げ強度 [MPa]	最大荷重 [N]	密度 [g / ml]	体積 [mm ³]
プレート、50% w/w 繊維、T=0	306.9 ± 13.9	15362.1 ± 502.4	285.27 ± 7.7	1.65	1624.8
プレート、50% w/w 繊維、T=5d	127.0 ± 39.1	11063.3 ± 688.8	143.5 ± 4.7	1.6	1786
プレート、70% w/w 繊維、T=0	358.5 ± 142.9	23088.4 ± 2012.5	307.56 ± 121	1.89	1552.0
プレート、70% w/w 繊維、T=5d	83.2 ± 4.3	10806.9 ± 1463.3	115.76 ± 115.8	1.7	1947.7
プレート、非晶質 50% w/w 繊維、T=0	108.1 ± 16.5	8299.7 ± 276.9	97.4 ± 17.0	1.66	1595.1

表3a：インプラント (n=3) における機械特性及びバルク特性の平均値及び標準偏差

【0238】

50% のSBF 中で5日間インキュベーションすると、分解速度が加速され、50% w/w フルプレート及び70% w/w フルプレートでそれぞれ27% 及び53% の曲げ弾性率の低下を生じた。50% のSBF 中で5日間インキュベーションすると、分解速度が加速され、50% w/w フルプレート及び70% w/w フルプレートでそれぞれ58% 及び76% の曲げ強度の低下を生じた。

【0239】

50% のSBF 中で5日間インキュベーションすると、分解速度が加速され、50% フルプレート w/w 及び70% w/w フルプレートでそれぞれ50% 及び62% の最大曲げ荷重の低下を生じた。

【0240】

この幾何学的形状及び製造方法では、繊維含有量が50% ~ 70% w/w に増加すると、初期機械的強度が増大するが、分解工程を加速させると考えられる。

【0241】

非晶質プレート中に存在する短い無配向繊維と連続的な配向繊維の対比では、類似の密度及び製造条件では弾性率、曲げ強度及び最大荷重の46%、65% 及び66% の低下を生じた。

【0242】

10

20

30

40

【表9】

	繊維径の範囲 (μ m)	繊維間の距離 (μ m)	層厚み内 の繊維	層厚み (μ m)	層間の距離 (μ m)
プレート、5 0 % w / w 繊維	11.48~1 3.98 (図1 7)	2.32~9. 88 (図18)			
プレート、7 0 % w / w 繊維		3.04~2 0 (図19)	6~10 (図2 0)	70.03~1 10.86 (図 20)	3.77~1 5.99 (図 21)

表3 b :バイオ複合材料プレート内の強化用繊維及びバイオ複合材料層に関する測定された構造パラメーター

10

20

30

40

実施例 #4 - 分解の差

【0243】

以下の実施例は、強化されたバイオ複合材料から製造された整形外科用インプラントの分解について記載している。この実施例は、強化されたバイオ複合材料からなる異なる医療用インプラントが、疑似分解後に材料損失及び膨潤率に関して性能特性が、どのように異なり得るかを示す。以下で意図されるように骨固定用の吸収性整形外科用インプラントは、理想的には骨が治癒するのに必要とされる期間にその強度を維持し、その後、骨に置換されるにつれて徐々に分解しその強度を失う必要がある。材料の重量損失は、分解率の指標である。膨潤率は、コンフォーメーション変化、親水性の指標並びに気孔率の指標である。双方のパラメーターの制御は、インプラント設計に重要である。

材料及び方法

【0244】

ピン及びプレートのインプラントは、実施例1~3に記載されているように強化された複合材料を用いて製造した。複合材料は、50% w / w 又は70% w / w の連続的な鉱物繊維で強化されたPLDLA70 / 30ポリマーからなっていた。鉱物繊維組成物は、およそ Na_2O 14%、 MgO 5.4%、 CaO 9%、 B_2O_3 2.3%、 P_2O_5 1.5% 及び SiO_2 67.8% w / w だった。試験試料は、多層の複合材料を適切な型に圧縮成形することによって製造した。それぞれの層は、一方向に配列した連続的な繊維が埋め込まれたPLDLAポリマーからなっていた。インプラントの長手方向軸に対する層の配向は、インプラント内の層の数に従って反復し、0° (インプラントの長手方向軸と平衡)、45°、0°、-45°、0° だった。それぞれの層は、およそ 0.18 mm の厚みだった。それぞれの群に対して3つのインプラントの試料を製造した。

【0245】

インプラント試料は、最初にかつ変更したASTM F1635に従う疑似インピトロ分解後に計量し、試料は、疑似体液内 (SBF)、 142Na^+ 、 5K^+ 、 1.5Mg^{2+} 、 2.5Ca^{2+} 、 147.8Cl^- 、 4.2HCO_3^- 、 1HPO_4^{3-} 、 0.5SO_4^{2-} mol / m³ 中において50°の温度で5日間、30 rpmで震盪しながらインキュベートした。試料は、次に真空デシケーター内で一晩乾燥し、再度計量した。材料損失パーセントを、(初期重量 - 乾燥重量) / 初期重量 * 100 として計算した。膨潤率は、(インキュベーション終了時の重量 - 乾燥重量) / 乾燥重量 * 100 として計算した。

結果

【0246】

表4は、上記のように製造された異なる種類の強化された複合材料インプラントの重量測定結果を示している。

【0247】

【表10】

	T0 [g r]	5日後 [g r]	乾燥 [g r]	材料損失 (%)	膨潤率 (%)
フルピン、OD 6 mm、50%w/w	2.33±0.09	2.43±0.09	2.35±0.09	0.24 5	4.4 2
フルピン、OD 6 mm、70%w/w	2.68±0.09	2.79±0.01	2.69±0.01	0.26 2	4.3 5
中空ピン、OD 6 mm、ID 3 mm、50%w/w	1.69±0.01	1.81±0.01	1.69±0.01	0.26 2	7.5 7
フルピン、OD 2 mm、50%w/w	0.257±0.01	0.273±0.01	0.254±0.01	1.24	7.4 56
フルピン、OD 2 mm、70%w/w	0.281±0.02	0.317±0.03	0.274±0.02	2.6	15.626
中空ピン、OD 2 mm、ID 1 mm、50%w/w	0.226±0.03	0.246±0.02	0.221±0.02	2.08 5	11.347
プレート、50%w/w 繊維	2.755±0.01	2.870±0.01	2.75±0.01	0.14 3	4.3 53
プレート、70%w/w 繊維	3.158±0.3	3.346±0.3	3.149±0.25	0.31 2	6.2 37

表4：インプラント重量測定値の平均値及び標準偏差及び計算された材料損失及び膨潤率 (n = 3)。測定値は、実験開始時 (T0)、50°Cで30 rpm (5日間) のSBF中において5日間の分解後及びデシケーター中で一晩脱水 (乾燥) 後の重量である。

【0248】

2 mmピン及びプレートでは、鉱物纖維の濃度が、50%~70%に増加すると、時間の経過と共に材料損失及び膨潤率が、それぞれ約110%及び40%超増大する。相対的な材料損失によって測定される相対的な分解は、カニューレ非挿入設計のインプラントに対してカニューレ挿入インプラントが速いように思われる。

【0249】

6 mmピンでは、鉱物纖維の濃度が50%~70%に増加することによって、材料損失%によって測定される分解の増大もまた引き起こす。6 mmカニューレ挿入ピンでは、相対的な分解の増加によって、フルピンに対して74%の膨潤率の増大もまた注目し得る。

実施例5 - 鉱物含有量

【0250】

目下の実施例では、50、60及び70%鉱物含有量を含むバイオ複合材料インプラント試料が示されている。これらの試料は、高い鉱物含有量及び高い機械特性の双方を有する。

【0251】

この実施例は、更に医療用インプラント機械特性について時間 = 0 及び疑似生体吸収の5日後の違いを示す。多くの場合では、50%鉱物含有量を有するインプラントの機械特性(曲げ弾性率、曲げ強度及び最大荷重を含む)は、時間 = 0 でより高い鉱物含有量を有する対応するインプラントの機械特性より低かった。しかし、疑似生体吸収の5日後、より高い鉱物含有量(60%又は70%)を有するインプラントの機械特性は、50%鉱物含有量インプラントより更に低下した。そのように、50%鉱物含有量インプラントの長期の性能は、より高い鉱物含有量のインプラントと比較して改善されるだろう。しかし、より高い鉱物含有量を用いると、初期により強いインプラントを達成できる。

10

20

30

40

50

方法及び材料

【0252】

3種類のバイオ複合材料インプラントを製造した：外径2mmのピン、外径6mmのピン及び長方形のプレート（60×27×1.5mm）。それぞれの試料は、長さが7cmだった。複合材料は、50%w/w、60%w/w又は70%w/wの連続的な鉱物纖維で強化されたPLDLA70/30ポリマーからなっていた。鉱物纖維組成物は、およそNa₂O 14%、MgO 5.4%、CaO 9%、B₂O₃ 2.3%、P₂O₅ 1.5%及びSiO₂ 67.8%w/wだった。試験試料は、多層の複合材料をチューブ状の型又は長方形の型に圧縮成形することによって製造した。それぞれの層は、一方向に配列した連続的な纖維が埋め込まれたPLDLAポリマーからなっていた。インプラントの長手方向軸に対する層の配向は、インプラント内の多数の層に従って反復し、0°（インプラントの長手方向軸と平衡）、45°、0°、-45°、0°だった。それぞれの層は、およそ0.18mmの厚みだった。それぞれの群に対して3つの試料を製造した。3点曲げ試験で機械特性を試験した。

結果

【0253】

【表11】

2mmピン						
E [Mpa]		曲げ強度 [Mpa]		最大荷重 [N]		
T0	5日後	T0	5日後	T0	5日後	
50%	11761.0 055	11954.84 76	273.54 69	127.15 56	25.6 647	12.453
	17772.9 284	10858.19 28	339.95 70	95.031 7	30.5 300	11.159 3
70%	14062.1 921	9931.449 5	290.57 04	78.861 3	30.1 587	8.6517

10

20

30

プレート						
E [Mpa]		曲げ強度 [Mpa]		最大荷重 [N]		
T0	5日後	T0	5日後	T0	5日後	
50%	15362.1 439	11063.25 04	306.85 61	127.04 02	285. 2700	143.50 00
	23088.3 630	10806.91 62	358.47 56	83.150 0	307. 5633	115.76 33

40

6mmピン						
E [Mpa]		曲げ強度 [Mpa]		最大荷重 [N]		
T0	5日後	T0	5日後	T0	5日後	
50%	8696.99 20	6423.480 2	243.67 77	118.60 93	549. 6000	267.89 00
	14207.5 159	6744.970 9	224.61 86	85.054 4	455. 0700	209.74 67

50

実施例 6 - 様々な実施形態を示す追加の図面**【0254】**

図30は、連続的な纖維強化層からなる医療用インプラント内に層を形成するために用いることができる種類の連続的な纖維強化テープを示す。上面図(3000)は、生体吸収性ポリマーマトリックス内に單一方向で配列した強化用纖維を含む複合テープの單一の細片を示す。生体吸収性ポリマーマトリックス(3008)内に散在する強化纖維(3006)は、連続纖維で強化された複合テープの拡大上面図(3002)でより明確に確認できる。強化用纖維は、別々の纖維又は束ごとの幾つかの強化用纖維の束として存在し得る。連続的な纖維で強化されたテープ(3004)の断面図は、生体吸収性ポリマーマトリックス(3012)内に埋め込まれた配列した強化纖維(3010)の束を示す。纖維は、生体吸収性ポリマーマトリックスの表面を破らないことが好ましい。

10

【0255】

図31は、連続的な纖維強化テープ(200)の切取三次元図を示す。切取図は、生体吸収性ポリマーマトリックス(204)内に埋め込まれた配列した強化用纖維(202)を示す。

【0256】

図32aは、異なる角度の一方向纖維の3層からなる強化された生体吸収性複合材料シート(300)の上面図を示す。それぞれの層は、所望により図30に示す種類の連続的な纖維で強化されたテープからなり得る。拡大図(302)は、インプラント内の異なる角度における一方向纖維の層を示す。1つの層(304)は、長手方向軸に配列し、1つの層(306)は、長手方向軸の右側の角度で配列し、1つの層(308)は、長手方向軸の左側の角度で配列した。

20

【0257】

図32bは、異なる角度の一方向纖維の3層からなる強化された生体吸収性複合材料の構造(310)についての切取図を示す。1つの層(312)は、長手方向軸に配列し、1つの層(314)は、長手方向軸の右側の角度で配列し、1つの層(316)は、長手方向軸の左側の角度で配列した。それぞれの層は、生体吸収性ポリマーマトリックス(320)内に埋め込まれた強化された連続纖維(318)からなる。

【0258】

図33は、連続纖維で強化された複合材料医療用インプラントの壁を示す。インプラントの壁は、互いに垂直の角度で配列した、一方向の連続纖維で強化された複合テープ層(402及び404)の2層からなる。医療用インプラントの壁は、インプラント内又はインプラントを通る組織の侵入を可能にする穿孔(406)を追加で備える。

30

【0259】

図34は、骨充填剤ケージ内に含まれる骨充填剤材料(504)に組織及び細胞の内包成長が可能になる穿孔(502)を更に含む、連続纖維で強化された複合材料医療用インプラントの壁(500)からなる骨充填剤ケージを示す。骨充填剤のケージは、所望によりケージ(506)を閉じるための別個の蓋を含む。

【0260】

図35は、2つの部分からなる医療用インプラントである、生体吸収性カニューレ挿入スクリュー(600)を示す：連続纖維で強化された生体吸収性複合材料の円筒状のコア(602)及び続いて連続纖維のコアの上に成形又は3D印刷された生体吸収性ポリマーのネジ部分(604)。これは、かなりの量又は大部分の機械的強度が、機械的支持又は構造として機能する連続纖維で強化された部分によって提供されるが、追加のインプラントの特徴は、連続的な纖維で強化されていない材料からなり、更に直接纖維で強化された複合材料に成形又は印刷できる、生体吸収性医療用インプラントの実施例である。

40

実施例 7 - 鉱物含有量**【0261】**

目下の実施例では、50、60及び70%鉱物含有量を含むバイオ複合材料インプラント試料が示されている。これらの試料は、高い鉱物含有量及び高い機械特性の双方を有す

50

る。

方法及び材料

【0262】

3種類のバイオ複合材料インプラントを製造した：外径2mmのピン、外径6mmのピン及び長方形のプレート(60×27×1.5mm)。それぞれの試料は、長さが7cmだった。複合材料は、50%w/w、60%w/w又は70%w/wの連続的な鉱物纖維で強化されたPDLA70/30ポリマーからなっていた。鉱物纖維組成物は、おおよそNa2O 14%、MgO 5.4%、CaO 9%、B2O3 2.3%、P2O5 1.5%及びSiO2 67.8%w/wだった。試験試料は、多層の複合材料をチューブ状の型又は長方形の型に圧縮成形することによって製造した。それぞれの層は、一方向に配列した連続的な纖維が埋め込まれたPDLAポリマーからなっていた。インプラントの長手方向軸に対する層の配向は、インプラント内の多数の層に従って反復し、0°(インプラントの長手方向軸と平衡)、45°、0°、-45°、0°だった。それぞれの層は、おおよそ0.18mmの厚みだった。それぞれの群に対して3つの試料を製造した。3点曲げ試験で機械特性を試験した。

結果

【0263】

【表12】

2 mm ピン						
E [Mpa]		曲げ強度 [Mpa]		最大荷重 [N]		
T 0	5日後	T 0	5日後	T 0	5日後	
5 0 %	1 1 7 6					
	1. 0 0	1 1 9 5 4. 8	2 7 3.	1 2 7. 1	2 5. 6	1 2. 4 5
	5 5	4 7 6	5 4 6 9	5 5 6	6 4 7	3
6 0 %	1 7 7 7					
	2. 9 2	1 0 8 5 8. 1	3 3 9.	9 5. 0 3	3 0. 5	1 1. 1 5
	8 4	9 2 8	9 5 7 0	1 7	3 0 0	9 3
7 0 %	1 4 0 6					
	2. 1 9	9 9 3 1. 4 4	2 9 0.	7 8. 8 6	3 0. 1	8. 6 5 1
	2 1	9 5	5 7 0 4	1 3	5 8 7	7

10

プレート s						
E [Mpa]		曲げ強度 [Mpa]		最大荷重 [N]		
T 0	5日後	T 0	5日後	T 0	5日後	
5 0 %	1 5 3 6					
	2. 1 4	1 1 0 6 3. 2	3 0 6.	1 2 7. 0	2 8 5.	1 4 3. 5
	3 9	5 0 4	8 5 6 1	4 0 2	2 7 0 0	0 0 0
7 0 %	2 3 0 8					
	8. 3 6	1 0 8 0 6. 9	3 5 8.	8 3. 1 5	3 0 7.	1 1 5. 7
	3 0	1 6 2	4 7 5 6	0 0	5 6 3 3	6 3 3

20

30

6 mm ピン						
E [Mpa]		曲げ強度 [Mpa]		最大荷重 [N]		
T 0	5日後	T 0	5日後	T 0	5日後	
5 0 %	8 6 9					
	6. 9 9	6 4 2 3. 4 8	2 4 3.	1 1 8. 6	5 4 9.	2 6 7. 8
	2 0	0 2	6 7 7 7	0 9 3	6 0 0 0	9 0 0
7 0 %	1 4 2 0					
	7. 5 1	6 7 4 4. 9 7	2 2 4.	8 5. 0 5	4 5 5.	2 0 9. 7
	5 9	0 9	6 1 8 6	4 4	0 7 0 0	4 6 7

40

実施例8 - 鉱物含有量及び持続的な強度

【0264】

目下の実施例では、58%及び68%鉱物含有量を含むバイオ複合材料インプラント試料が示されている。これらの試料は、高い鉱物含有量及び高い機械特性の双方を有する。
方法及び材料

50

【0265】

バイオ複合材料の長方形のプレートインプラントを $12.7 \times 6.0 \times 2.0$ mm の寸法で製造した。複合材料は、58% w/w 又は 68% w/w の鉱物纖維で強化された PLD LA70/30 ポリマーからなっていた。鉱物纖維組成物は、おおよそ Na_2O 14%、 MgO 5.4%、 CaO 9%、 B_2O_3 2.3%、 P_2O_5 1.5% 及び SiO_2 67.8% w/w だった。試験試料は、複合材料を長方形の型に圧縮成形することによって製造した。強化鉱物纖維は、纖維部分の長さが主に 5 ~ 10 mm の範囲である、切断された性質だった。プレート重量は、それぞれのプレートに対して平均して 2.75 g だった。それぞれの群に対して 10 個の試料を製造した。機械特性は、ASTM D790 に従って 3 点曲げ試験の試験をし、58% 及び 68% の群のそれから得た 5 つの試料は、時間ゼロ (t = 0 日) で試験し、58% 及び 68% の群のそれから得た 5 つの試料は、PBS 中において、変更した ASTM F1635 (37, 60 rpm で t = 5 日間) に従う疑似インピクト分解の 5 日後に試験した。

【0266】

機械的試験は、5 KN のロードセル及び 3 点曲げ試験用の適切な固定具を用いて実施した。試料スパンは試験開始時に 40 mm であり、クロスヘッド速度は、2 mm/min に設定した。試料の寸法及び重量を記録した。

結果

【0267】

【表 13】

切断された原材料からの 2 mm、58% 繊維プレート		
	平均最大荷重 [N]	平均曲げ強度 [MPa]
T0	59.6 ± 12.8	70.35
T5	40.9 ± 7.7	48.28

切断された原材料からの 2 mm、68% 繊維プレート		
	平均最大荷重 [N]	平均曲げ強度 [MPa]
T0	53.3 ± 7.1	62.97
T5	30.9 ± 4.4	36.49

【0268】

58% 鉱物プレートは、68% プレートより T0 でわずかに高い曲げ強度を有していた。PBS 溶液中において同一の条件下で 5 日後、58% プレートの曲げ強度は、32% 減少し、一方、68% プレートの曲げ強度は、42% 減少しした。この試験は、数日のみの疑似分解後に実施されたが、60% を超える纖維含有量の増大は、曲げ強度を低下させ、時間の経過と共に機械的強度の低下率を増大させることを示唆する明確な傾向がある。

【0269】

明確にするために別個の実施形態の文脈で記載されている本発明の様々な特徴はまた、单一の実施形態を組み合わせて提供してよいことが理解されるであろう。逆に、簡潔にするために单一の実施形態の文脈で記載されている本発明の様々な特徴はまた、個別に又は任意の適切な副組合せで提供してもよい。当業者であれば、本発明は、特に本明細書で既に示され、上記されたことによって限定されないことを理解されよう。むしろ、本発明の範囲は、以後の特許請求の範囲によってのみ限定される。

【図1】

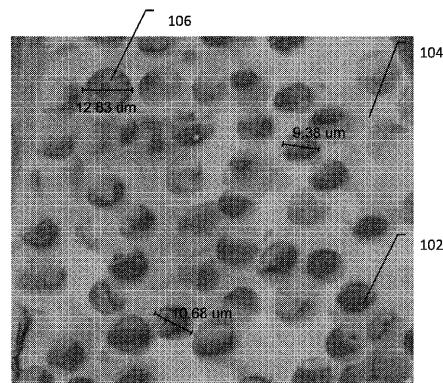


Fig 1

【図2】

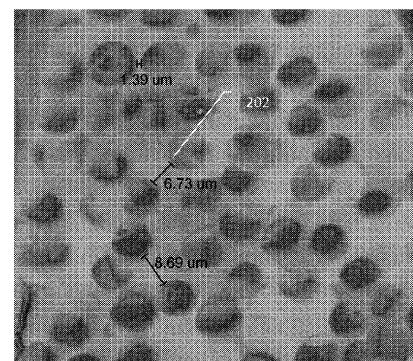
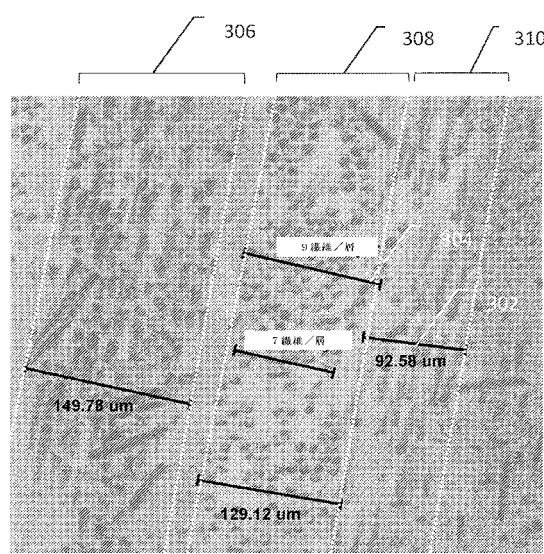


Fig 2

【図3】



【図4】

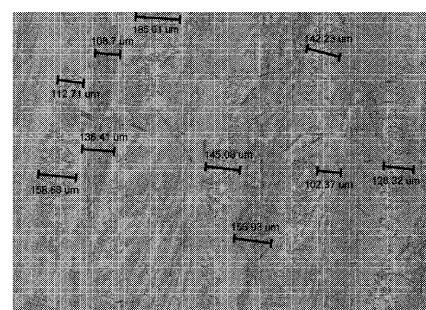


Fig 4

【図5】

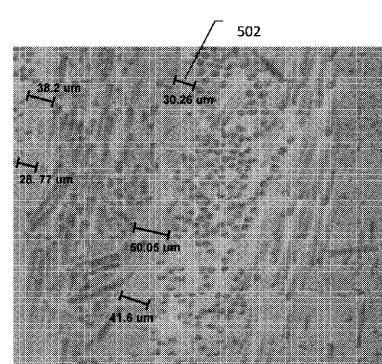


Fig 5

【図6】

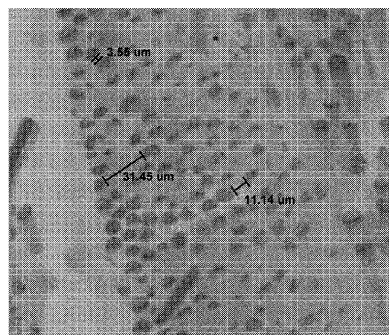
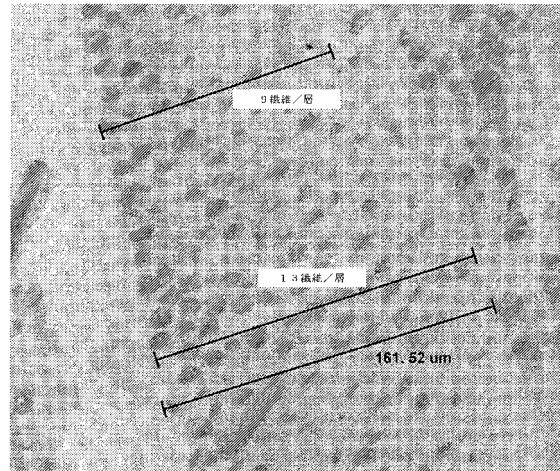


Fig 6

【図7】



【図8】

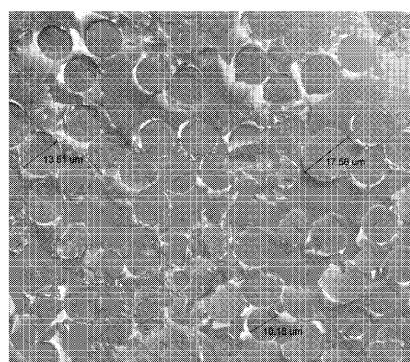


Fig 8

【図9】

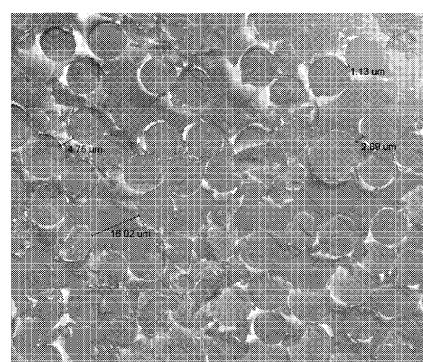
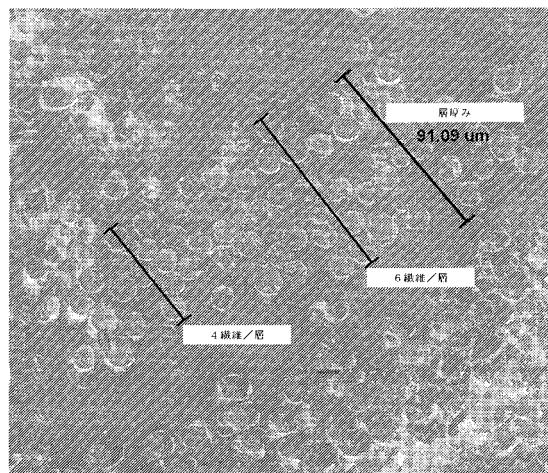


Fig 9

【図10】



【図11】

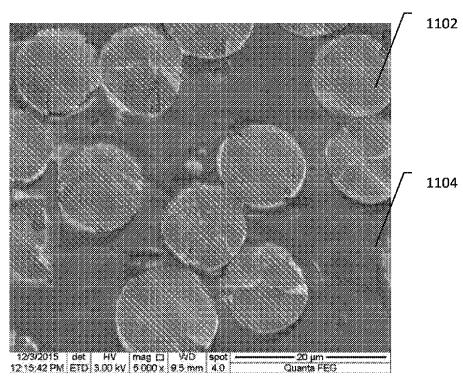


Fig 11

【図12】

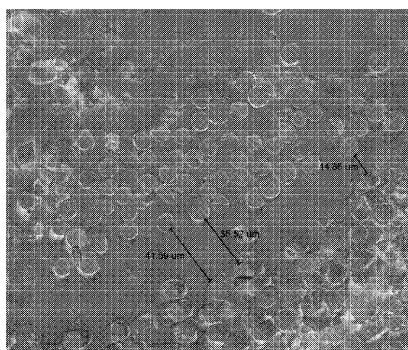


Fig 12

【図14】

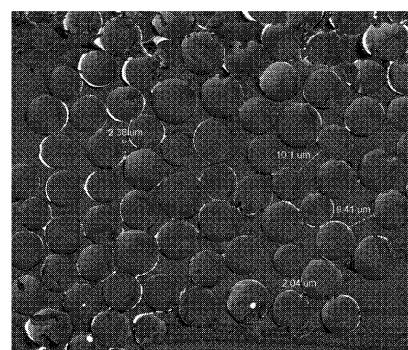


Fig 14

【図13】

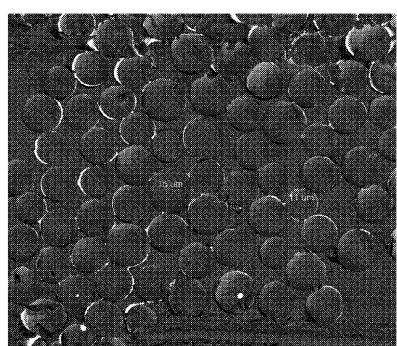


Fig 13

【図15】

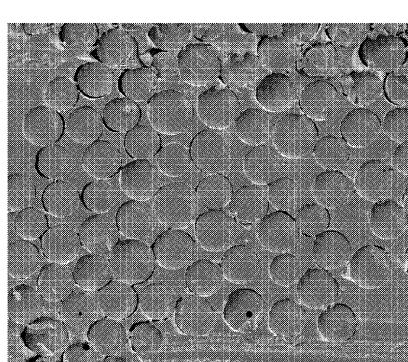


Fig 15

【図16】

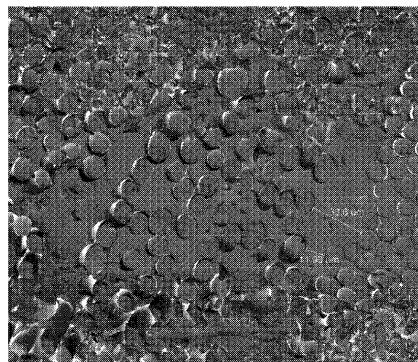


Fig 16

【図17】

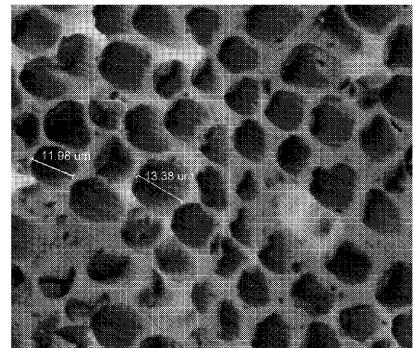


Fig 17

【図18】

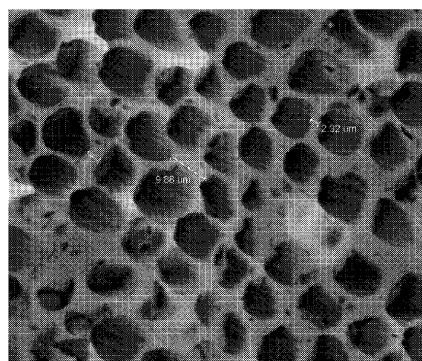


Fig 18

【図19】

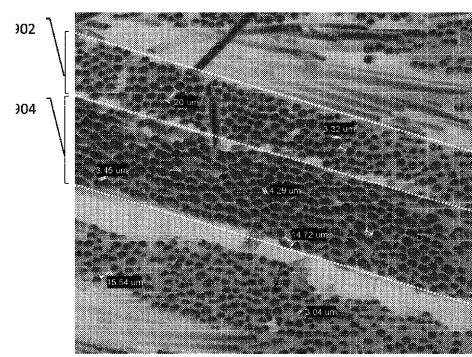
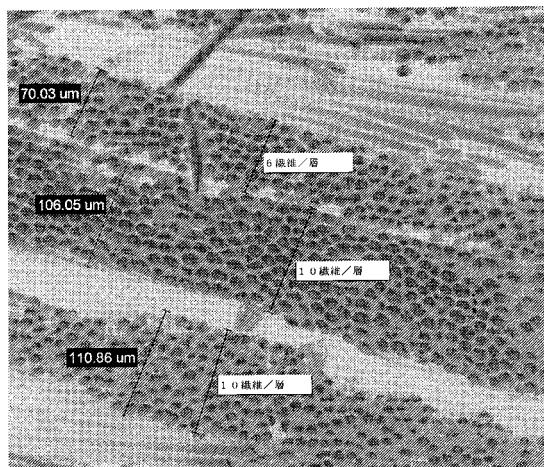


Fig 19

【図20】



【図21】

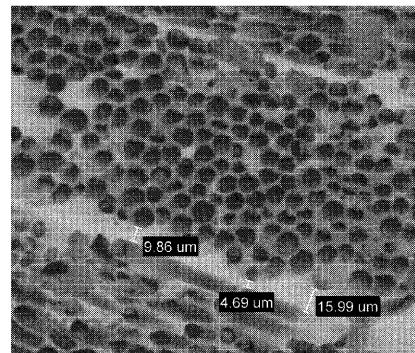


Fig 21

【図22】

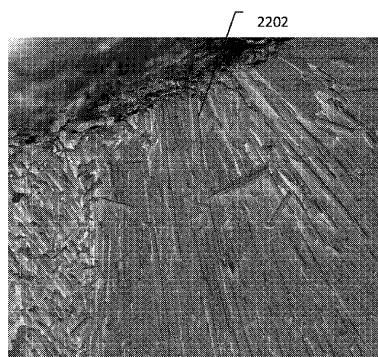


Fig 22

【図24】

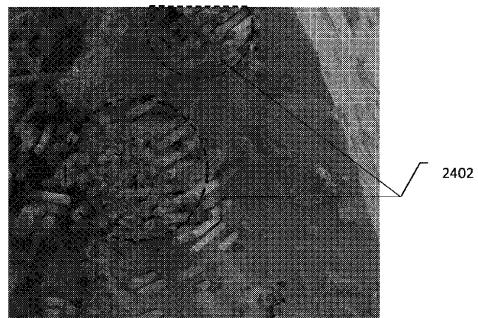


Fig 24

【図23】

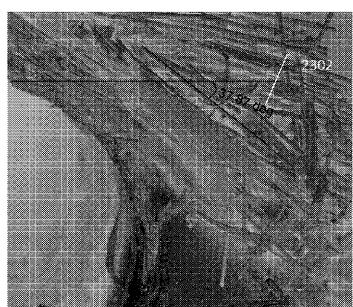


Fig 23

【図25】

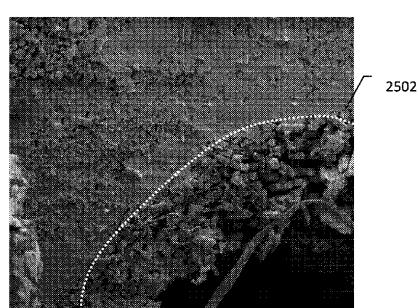


Fig 25

【 図 2 6 】

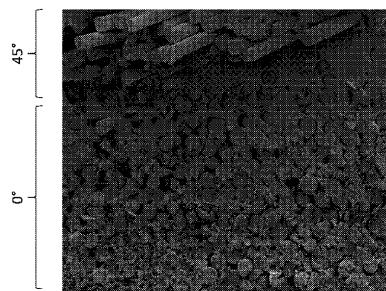
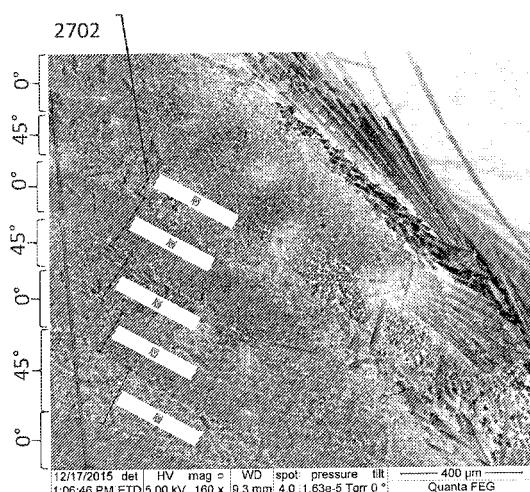


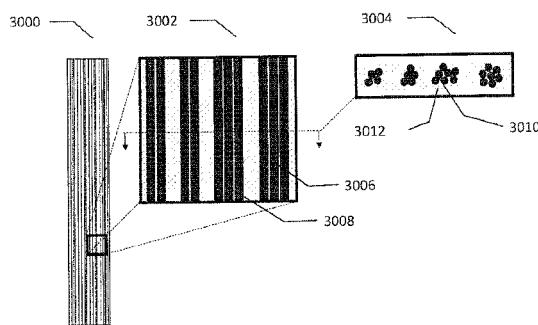
Fig 26

〔 図 27 〕



〔 三〇 〕

連続的な纖維で強化された複合テープ



【図31】

連続的な纖維で強化された複合テープの切取三次元図

【 図 2 8 】

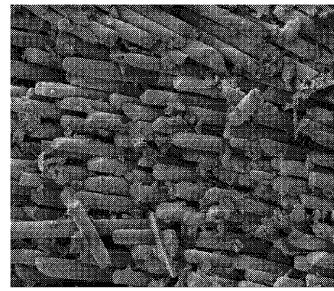


Fig. 28

【図29】

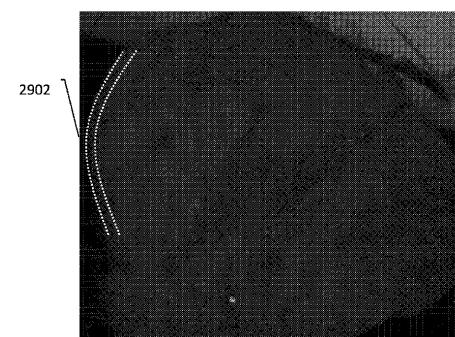
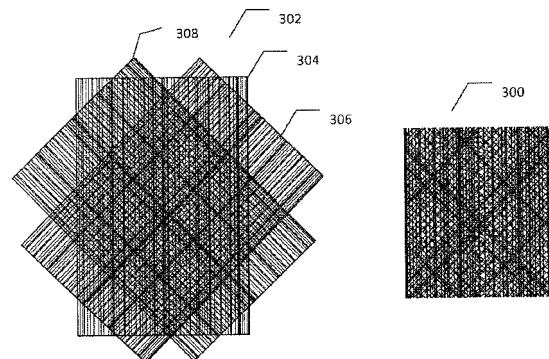


Fig 29

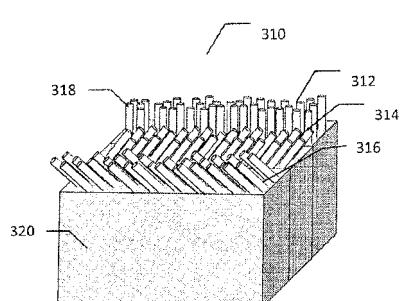
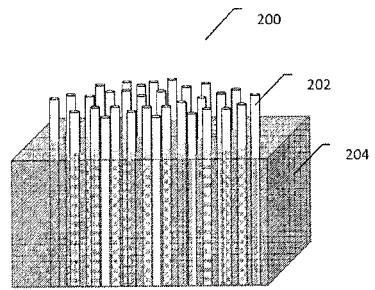
【図32a】

シートが複数の層からなり、それぞれが互いに角度をなして配列する、連続的な繊維で強化されたシート構造



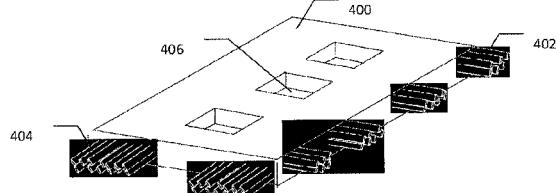
【図32b】

シートが複数の層からなり、それぞれが互いに角度をなして配列する、連続的な繊維で強化されたシート構造の切取図



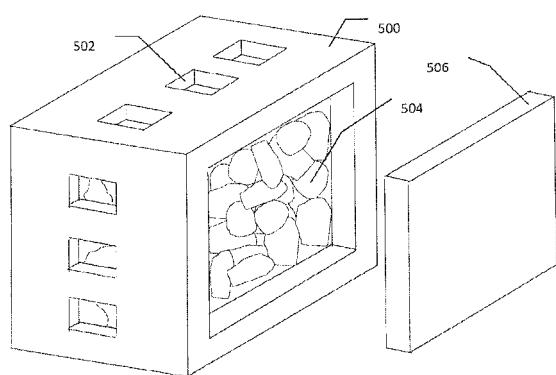
【図 3 3】

組織の侵入が可能になる穿孔を有する連続的な繊維で強化された
医療用インプラントの壁



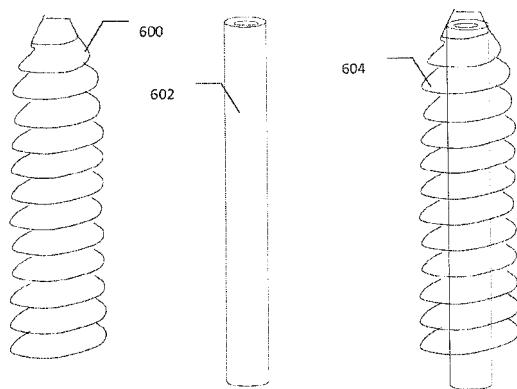
【図 3 4】

骨充填剤ケージ



【図 3 5】

連続的な繊維で強化された骨格／上部に成形または印刷した
非強化ポリマーを有する主軸



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL2017/050707
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC (2017.01) A61L 27/44, A61L 27/58, A61L 27/14, A61F 2/28, A61B 17/68, B29C 70/22 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (2017.01) A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases consulted: Google Patents, Google Scholar, FamPat database Search terms used: Mineral, polymer, composite, matrix, directional, fiber, layers, implant		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2016103049 A1 PREISS-BLOOM O. et al 30 Jun 2016 (2016/06/30) abstract; page 9, ,17-20, ,23, 24, 26, 31, 33, 35, 54 ; examples 1-4; claims 50, 53, 118-120	I-114
X	WO 2016035088 A1 PREISS-BLOOM O. et al 10 Mar 2016 (2016/03/10) abstract ; page 17-20,22, 24; examples 1-4	I-15,19-39,60-72,78, 79,83-86,88-90, 103-105,112-114
X	US 2012040015 A1 LEHTONEN T. et al. 16 Feb 2012 (2012/02/16) abstract; para. [0032],[0033], [0059], [0137], examples	I
X	US 2012040002 A1 LEHTONEN T. et al. 16 Feb 2012 (2012/02/16) abstract; para. [0023], [0040]-[043], [0054]	I
X	US 2010121463 A1 TORMALA P. et al. 13 May 2010 (2010/05/13) abstract; [0034], [0036], [0040], examples	I
<input 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 28 Sep 2017		Date of mailing of the international search report 01 Oct 2017
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Facsimile No. 972-2-5651616		Authorized officer GUTMAN Ariel Telephone No. 972-2-5657816

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2017/050707

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication Date
WO 2016103049 A1	30 Jun 2016	WO 2016103049	A1	30 Jun 2016
		AU 2015370600	A1	27 Apr 2017
		CA 2971990	A1	30 Jun 2016
		CN 107106210	A	29 Aug 2017
		KR 20170098846	A	30 Aug 2017
		SG 11201702962Q	A	30 May 2017
		US 2017246356	A1	31 Aug 2017
WO 2016035088 A1	10 Mar 2016	WO 2016035088	A1	10 Mar 2016
		AU 2015310510	A1	12 Jan 2017
		CN 106659522	A	10 May 2017
		CN 106687077	A	17 May 2017
		EP 3188676	A1	12 Jul 2017
		EP 3188693	A1	12 Jul 2017
		IL 251003	D0	30 Apr 2017
		IL 251004	D0	30 Apr 2017
		KR 20170051409	A	11 May 2017
		SG 11201610671P	A	27 Jan 2017
		US 2017246355	A1	31 Aug 2017
		WO 2016035089	A1	10 Mar 2016
US 2012040015 A1	16 Feb 2012	US 2012040015	A1	16 Feb 2012
		US 9289534	B2	22 Mar 2016
		AT 539778	T	15 Jan 2012
		AU 2010240904	A1	13 Oct 2011
		AU 2010240904	B2	05 Dec 2013
		BR PII013411	A2	05 Apr 2016
		CA 2756373	A1	28 Oct 2010
		CN 102421463	A	18 Apr 2012
		CN 102421463	B	12 Mar 2014
		CO 6450686	A2	31 May 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2017/050707

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication Date
		CR	20110515	A 30 Jan 2012
		EP	2243500	A1 27 Oct 2010
		EP	2243500	B1 04 Jan 2012
		ES	2379676	T3 30 Apr 2012
		IL	215180	D0 29 Dec 2011
		JP	2012524569	A 18 Oct 2012
		JP	5778660	B2 16 Sep 2015
		KR	20140014354	A 06 Feb 2014
		KR	101677536	B1 18 Nov 2016
		RU	2011147385	A 27 May 2013
		RU	2527340	C2 27 Aug 2014
		WO	2010122098	A2 28 Oct 2010
		WO	2010122098	A3 03 Jun 2011
<hr/>				
US 2012040002 A1	16 Feb 2012	US	2012040002	A1 16 Feb 2012
		AU	2010241006	A1 13 Oct 2011
		AU	2010241006	B2 10 Apr 2014
		AU	2010241006	B9 02 Oct 2014
		BR	PI1013728	A2 05 Apr 2016
		CA	2756395	A1 28 Oct 2010
		CA	2756395	C 14 Mar 2017
		CN	102421716	A 18 Apr 2012
		CN	105797214	A 27 Jul 2016
		CO	6440586	A2 15 May 2012
		CR	20110516	A 19 Jan 2012
		EP	2243749	A1 27 Oct 2010
		EP	2243749	B1 08 Apr 2015
		EP	2421803	A1 29 Feb 2012
		IL	215181	D0 29 Dec 2011
		JP	2012524705	A 18 Oct 2012
		JP	5689870	B2 25 Mar 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2017/050707

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication Date
		KR	20120026036	A 16 Mar 2012
		KR	101742017	B1 31 May 2017
		RU	2011147379	A 27 May 2013
		RU	2558101	C2 27 Jul 2015
		US	2014220338	A1 07 Aug 2014
		US	9381277	B2 05 Jul 2016
		WO	2010122019	A1 28 Oct 2010
<hr/>				
US 2010121463 A1	13 May 2010	US 2010121463	A1	13 May 2010
		AT 425773	T	15 Apr 2009
		DE 602006005803	D1	30 Apr 2009
		EP 1874366	A2	09 Jan 2008
		EP 1874366	B1	18 Mar 2009
		FI 20055194	A	28 Oct 2006
		WO 2006114483	A2	02 Nov 2006
		WO 2006114483	A3	01 Mar 2007
<hr/>				

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 L 27/56 (2006.01)	A 6 1 L 27/56	
A 6 1 L 27/58 (2006.01)	A 6 1 L 27/58	
A 6 1 L 27/22 (2006.01)	A 6 1 L 27/22	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R 0, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, G T, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 リンドナー, タリー プニナ

イスラエル国, 5 6 9 0 5 サブヨン, 3 9 ハザイト ストリート

F ターム(参考) 4C081 AB01 AB02 AB04 AB05 AC03 AC08 BA16 BB08 CA051 CA081
CA161 CA171 CA201 CA211 CA231 CD011 CD021 CD031 CD091 CD111
CD121 DA01 DA02 DA04 DA05 DB01 DB03 DC01 DC15