

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7143079号

(P7143079)

(45)発行日 令和4年9月28日(2022.9.28)

(24)登録日 令和4年9月16日(2022.9.16)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 F	2/28	(2006.01)	A 6 1 F	2/28	
A 6 1 F	2/30	(2006.01)	A 6 1 F	2/30	
A 6 1 L	27/36	(2006.01)	A 6 1 L	27/36	1 0 0
A 6 1 L	27/54	(2006.01)	A 6 1 L	27/36	3 1 1
			A 6 1 L	27/54	

請求項の数 25 (全96頁)

(21)出願番号 特願2017-554568(P2017-554568)
 (86)(22)出願日 平成28年5月4日(2016.5.4)
 (65)公表番号 特表2018-520712(P2018-520712 A)
 (43)公表日 平成30年8月2日(2018.8.2)
 (86)国際出願番号 PCT/IL2016/050469
 (87)国際公開番号 WO2016/178226
 (87)国際公開日 平成28年11月10日(2016.11.10)
 審査請求日 平成31年4月26日(2019.4.26)
 審判番号 不服2021-3713(P2021-3713/J1)
 審判請求日 令和3年3月22日(2021.3.22)
 (31)優先権主張番号 62/157,485
 (32)優先日 平成27年5月6日(2015.5.6)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)

最終頁に続く

(73)特許権者 511304361
 カルティヒール(2009)リミティド
 イスラエル国, 44643 クファー サ
 バ, アティル イエダ 17, フォース
 フロア
 (74)代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74)代理人 100123582
 弁理士 三橋 真二
 (74)代理人 100092624
 弁理士 鶴田 準一
 (74)代理人 100114018
 弁理士 南山 知広
 (74)代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 最適化された固体基材、それとともに使用するためのツールならびに細胞及び組織の成長を促進するためのその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材であって、該固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体を含み、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、流体との接触時に60度未満の接触角値を有することを特徴とし、そして該固体基材は：

該固体基材の末端での少なくとも1つの実質的に平坦な断面；

円錐もしくは角錐台形状；及び

該固体基材に沿った長手方向軸から0.75～4度の角度でのテーパ側面；

をさらに特徴とする、固体基材。

【請求項2】

細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材であって、該固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体を含み、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、流体との接触時に60度未満の接触角値を有することを特徴とし、そして該固体基材は：

円錐もしくは角錐台形状；及び

該固体基材に沿った長手方向軸から0.75～4度の角度でのテーパ側面；

をさらに特徴とする、固体基材。

【請求項3】

前記テーパ側面は前記固体基材に沿った長手方向軸から2度の角度である、請求項1

又は 2 記載の固体基材。

【請求項 4】

前記固体基材はポリテス (Porites) 種、ゴニオポラ (Goniopora) 種、ミレポラ (Millepore) 種又はアクロポラ (Acropora) 種から単離される、請求項 1 又は 2 記載の固体基材。

【請求項 5】

前記固体基材は前記固体基材のデカルト座標軸に沿った 1 つ又は複数の中空を含む、請求項 1 又は 2 記載の固体基材。

【請求項 6】

前記固体基材は生体適合性ポリマーを含む、請求項 1 又は 2 記載の固体基材。

10

【請求項 7】

前記生体適合性ポリマーは前記基材の中の空隙又は細孔の内部に取り込まれる、請求項 6 記載の固体基材。

【請求項 8】

前記生体適合性ポリマーは前記基材の外側表面に付着されている、請求項 6 記載の固体基材。

【請求項 9】

前記生体適合性ポリマーは前記固体基材の端部と結合している分離相中に存在している、請求項 6 記載の固体基材。

【請求項 10】

20

前記生体適合性ポリマーは天然ポリマーを含む、請求項 6 記載の固体基材。

【請求項 11】

前記天然ポリマーがアルギン酸塩を含有する、請求項 10 記載の固体基材。

【請求項 12】

前記天然ポリマーがキトサンを含有する、請求項 10 記載の固体基材。

【請求項 13】

前記天然ポリマーがグリコサミノグリカン含有する、請求項 10 記載の固体基材。

【請求項 14】

前記固体基材はサイトカイン、成長因子、治療化合物、薬物又はそれらのいずれかの組み合わせをさらに含む、請求項 1 又は 2 記載の固体基材。

30

【請求項 15】

前記固体基材は高さが 5 ~ 40 mm である、請求項 1 又は 2 記載の固体基材。

【請求項 16】

前記固体基材は高さが 1 cm ~ 5 cm である、請求項 1 又は 2 記載の固体基材。

【請求項 17】

請求項 1 又は 2 記載の固体基材を少なくとも 1 つ含むキット。

【請求項 18】

前記キットは生体適合性ポリマーをさらに含む、請求項 17 記載のキット。

【請求項 19】

前記生体適合性ポリマーはヒアルロン酸である、請求項 18 記載のキット。

40

【請求項 20】

細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材の移植を必要とする対象におけるその移植方法に使用するための固体基材であって、当該固体基材が、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材であって、該固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体を含み、少なくとも 75 % の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、60 度未満の接触角値を有することを特徴とし、そして、該固体基材の末端での少なくとも 1 つの実質的に平坦な断面及び該固体基材に沿った長手方向軸から 0.75 ~ 4 度の角度でのテーパ側面をさらに特徴とし、該方法が、以下；

・前記固体基材の比流体吸収能力値を確立する工程、ここで、前記比流体吸収能力値は、自発的流体吸収値を総流体吸収値で割った値を確立することによって決定される；

50

・少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とするか、又は、60度未満の接触角値を有することを特徴とする固体基材を選択する工程；及び、

・少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とするか、又は、60度未満の接触角値を有することを特徴とする前記固体基材を、対象の所望の部位内で移植する工程、ここで、前記移植はこのように処置される組織部位の表面に対して垂直な軸からある角度で行われる；

を含み、該固体基材が、円錐もしくは角錐台形状を特徴とする、固体基材。

【請求項21】

前記天然ポリマーが、グリコサミノグリカン、コラーゲン、フィブリン、エラスチン、絹、キトサン、アルギン酸塩及びそれらの任意の組合せを含む、請求項10記載の固体基材。

10

【請求項22】

前記アルギン酸塩が、アルギン酸カルシウム、架橋アルギン酸カルシウム又はそれらの組合せを含む、請求項11記載の固体基材。

【請求項23】

前記キトサンが架橋キトサンを含む、請求項12記載の固体基材。

【請求項24】

前記グリコサミノグリカンが、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、架橋ヒアルロン酸又はそれらの組合せである、請求項13記載の固体基材。

【請求項25】

20

前記固体基材が同種移植片又は自己移植片である、請求項1又は2記載の固体基材。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本出願は、2015年5月6日に提出された米国仮出願第62/157,485号及び2016年5月4日に提出された米国仮出願第62/331,471号の利益を主張するものであり、その各々の全体を参照により本明細書中に完全に取り込む。

【背景技術】

【0002】

30

発明の背景

例えば、外傷、新形成、異常組織成長、老化などに曝された結果として、組織の機能を回復しそして形態を再構築するために、組織の成長、再生及び修復がしばしば必要である。

【0003】

合成材料はまた、エクスピドでの組織のアセンブリ及び修復を促進するための、そして同様に、骨などのための様々な組織を修復しそして再構築するための基材として長年にわたって使用されており、組み合わせて成功している。別の可能性としては自己組織移植があるが、自己組織の供給が限られており、その回収が痛みを伴う可能性があり、感染、出血、美容障害、神経損傷及び機能喪失の危険性を伴う。さらに、有意な罹患率は自家移植収穫部位に関連する。これらの問題は間葉系幹細胞(MSC)などの幹細胞の接着、遊走、増殖及び分化を促進する合成又は天然生体材料から製造された固体基材を使用して組織をエンジニアリングすることによって克服することができる。

40

【0004】

治療が求められる多くの疾患及び状態は、部位特異的な様式で細胞及び組織の成長を促進し、損傷又は疾患部位内での新たな組織の成長及び取り込みを促進する能力から利益を得る。

【0005】

骨及び軟骨の適用において、直近微小環境及び三次元(3D)組織化は、一般に、分化、特に軟骨形成及び骨形成分化における重要な因子である。

【0006】

50

幾つかの骨組織工学足場は、天然ポリマー、例えば、コラーゲン、アルギン酸塩、ヒアルロン酸及びキトサンからなる。天然材料は、その親水性相互作用、低毒性及び低慢性炎症応答のために、特定の細胞相互作用、容易な細胞の播種といった利点を提供する。しかしながら、これらの足場はしばしば機械的に不安定であり、移植のための特定の所定の形状を有する組織構造体の作成に容易に寄与しない。機械的強度を得るためには、化学修飾が必要であり、毒性を引き起こす可能性がある。

【0007】

関節の関節軟骨表面の欠損及び変性は疼痛及び硬直を引き起こす。関節を保護する軟骨の損傷は、外傷、スポーツ又は反復性ストレス（例えば、骨軟骨骨折、十字靱帯損傷による二次損傷）又は疾患（例えば、変形性関節症、慢性関節リウマチ、無菌性壊死、離断性骨軟骨症）により引き起こされることがある。

10

【0008】

変形性関節症（OA）は、関節、特に股関節及び膝関節の一般的な摩耗及び裂傷から生じる。変形性関節症は高齢者に一般的であるが、実際には、40歳までには、ほとんどの個体はその体重を支える関節に幾らかの骨関節変化が起こる。変形性関節症の有病率を増加させる別の新興傾向は肥満の上昇である。CDCは、アメリカの成人の30%（又は6000万人）が肥満であると推定している。肥満の成人は正常体重の成人よりも膝OAを発症する可能性が4倍高い。関節リウマチは軟骨の破壊をもたらす炎症状態である。これは、少なくとも部分的には、自己免疫疾患であり、罹患者はこの疾患に対する遺伝的素因を有すると考えられている。

20

【0009】

損傷関節の整形外科的予防及び修復は、患者の治療に費やされる費用及び時間の両方の点で医療従事者に対して重大な負担である。部分的には、これは軟骨が自己修復能力を有していないためである。軟骨欠損部の修復のために硝子軟骨を再成長させる試みは成功していない。関節の重大な変性変化を予防しようと試みる際に、欠損部を修復し、関節損傷を予防するために整形外科手術が利用可能である。外科的技術の使用は、しばしば、損傷した組織又は疾患の組織を置換するために健康な組織の除去及び供与を必要とする。自己移植片、同種移植片又は異種移植片からの供与組織を利用する技術は完全に不満足である。というのは、自家移植片は対象にさらなる外傷を加え、そして同種移植片及び異種移植片は宿主対象に対する免疫学的反応性及び感染性因子の可能な移入によって制限されるからである。軟骨再生のためにヒト又は動物組織以外の材料を利用する外科的試みは成功していない。

30

【0010】

組織機能を回復させ、そのような組織の形態の再構築を容易にする理想的な材料は、まだ存在しない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

発明の要旨

幾つかの実施形態において、本発明は細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を提供する。幾つかの実施形態において、本発明は、それとともに使用するためのツール及びその使用方法を提供する。

40

【課題を解決するための手段】

【0012】

幾つかの実施形態において、本発明は、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を提供し、該固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体を含み、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、流体との接触時に60度未満の接触角値を有することを特徴とし、又は、該固体基材は同種移植片又は自家移植片であり、そして該固体基材はテーパ側面をさらに特徴とする。

【0013】

50

幾つかの実施形態において、本発明は、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を提供し、該固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体を含み、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、流体との接触時に60度未満の接触角値を有することを特徴とし、又は、該固体基材は同種移植片又は自己移植片であり、そして該固体基材は該固体基材の端部での少なくとも1つの実質的に平坦な断面及びテーパ側面をさらに特徴とする。

【0014】

幾つかの実施形態において、本発明は、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を提供し、該固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体を含み、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、流体との接触時に接触角値が60度未満であることを特徴とし、又は、該固体基材は同種移植片又は自家移植片であり、そして該固体基材は該固体基材に沿った長手方向軸から0.75〜約4度の角度でテーパ側面を含むことをさらに特徴とする。

10

【0015】

この態様によると、そして幾つかの実施形態において、固体基材は円錐もしくは角錐台形状を特徴とする。

【0016】

幾つかの実施形態において、テーパ側面は前記固体基材に沿った長手方向軸から約0.75〜約4度の角度であり、幾つかの実施形態において、前記固体基材に沿った長手方向軸から約2度以上である。

20

【0017】

幾つかの実施形態において、本発明は細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を提供し、該固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体を含み、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、流体との接触時に60度未満の接触角値を有することを特徴とし、又は、該固体基材は同種移植片又は自家移植片であり、そして該固体基材はさらに曲面を含み、該曲面の曲率半径は固体基材が適用され又は移植されている組織の曲率に近い。

【0018】

幾つかの実施形態において、サンゴ又はサンゴ誘導体はアラゴナイト、方解石、それらの混合物又はそれらの他の多形である。幾つかの実施形態において、固体基材はハマサンゴ属(Porites)種、Goniopora種、Millepora種又はAcropora種から単離される。

30

【0019】

幾つかの実施形態において、本発明は、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための固体基材を提供し、該固体基材は少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、該非流体吸収能力値は自発的流体吸収値を総流体吸収値で割った値を確立することにより決定される。

【0020】

幾つかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載のと通りの固体基材を含むキットを提供する。

40

【0021】

幾つかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載のと通りの固体基材、及び、場合により、本明細書に記載のと通りのいずれかのツール、及び、場合により、本明細書に記載のと通りの生体適合性ポリマーを含むキットを提供し、ここで、かかる生体適合性ポリマーは本明細書に記載のと通りの固体基材に適用されることができ、該生体適合性ポリマーのかかる適用は、かかる固体基材の移植の間にその場で行うことができ、又は、該生体適合性ポリマーのかかる適用は、本発明のキット中の固体基材が生体適合性ポリマーを既に含んでいるように、該固体基材の調製手順の間に行うことができる。

【0022】

幾つかの実施形態において、本発明は、対象に最適化された固体基材を移植するための

50

組織整形及び位置合わせツールを提供し、前記組織整形及び位置合わせツールは、

＊長尺体の長さにわたる中央中空を有する長尺体、

＊中央中空を有する接合領域によって前記長尺体に末端結合された整形構造体であって、
○前記接合領域に対して近位にある第一の整形領域、ここで、該第一の整形領域は実質的に滑らかであり、平行配向された側面又は前記ツールの長手方向軸からある角度でテーパ化された側面を有する、及び、

○前記接合領域に対して遠位にある第二の整形領域、ここで、該第二の整形領域は一連の側方延在突出部を含み、そして前記ツールの長手方向軸からある角度でテーパ側面を有する、

をさらに含む、整形構造体、及び、

＊場合により、前記整形構造体に対して遠位に配置された接合領域によって前記長尺体に末端結合された把持ハンドル、
を含み、

前記整形構造体は移植部位の境界内に滑り嵌めするのを容易にする寸法を有するようにサイズ決めされている。

【0023】

幾つかの実施形態において、側方突出部は一連の鈍いブレードとして機能し、移植部位内に配置されてそして回転されるときに、滑らかな壁を有する部位を形成し、前記移植部位において、長手方向軸からある角度でテーパ化された面を有する。幾つかの実施形態において、ツールは少なくとも1つの側方突出部を含む。幾つかの実施形態において、ツールは1つより多くの側方突出部を含む。幾つかの実施形態において、ツールは少なくとも6つの側方突出部を含み、又は、幾つかの実施形態において、ツールは少なくとも8つの側方突出部を含み、又は、幾つかの実施形態において、ツールは少なくとも10の側方突出部を含み、又は、幾つかの実施形態において、ツールは少なくとも12の側方突出部を含み、又は、幾つかの実施形態において、ツールは2つ～6つの側方突出部を含む。幾つかの実施形態において、側方突出部は、ツールの長手方向軸に平行な長軸を有し、そして幾つかの実施形態において、側方突出部はツールの長手方向軸に対して角度付けされている。幾つかの実施形態において、側方突出部はツールの長手方向軸線に対して1～15度の角度で角度付けされている。

【0024】

幾つかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載のとおり組織整形及び位置合わせツールを含むキットを提供する。

【0025】

幾つかの実施形態において、本発明は、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材の移植を必要とする対象におけるその移植方法であって、該方法は、

・細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を単離又は調製すること、ここで、該固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体を含み、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、60度未満の接触角値を有することを特徴とし、そして、該固体基材の端部での少なくとも1つの実質的に平坦な断面及びテーパ側面をさらに特徴とする、

・前記固体基材の比流体吸収能力値を確立すること、ここで、前記比流体吸収能力値は、自発的流体吸収値を総流体吸収値で割った値を確立することによって決定される、

・少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とするか、又は、60度未満の接触角値を有することを特徴とする固体基材を選択すること、及び、

・少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とするか、又は、60度未満の接触角値を有することを特徴とする前記固体基材を、対象の所望の部位内で移植すること、ここで、前記移植はどのように処置される組織部位の表面に対して垂直な軸からある角度で行われる、

10

20

30

40

50

を含む方法を提供する。

【0026】

幾つかの実施形態において、本発明は、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材の移植を必要とする対象におけるその移植方法であって、該方法は、

- ・細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を単離又は調製すること、ここで、該固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体を含み、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、60度未満の接触角値を有すること、を特徴とし、そして、該固体基材に沿った長手方向軸から0.75〜約4度の角度でテーパ側面を含むことをさらに特徴とする、

- ・前記固体基材の比流体吸収能力値を確立すること、ここで、前記比流体吸収能力値は、自発的流体吸収値を総流体吸収値で割った値を確立することによって決定される、

- ・少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とするか、又は、60度未満の接触角値を有することを特徴とする固体基材を選択すること、及び、

- ・少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とするか、又は、60度未満の接触角値を有することを特徴とする前記固体基材を、対象の所望の部位内で移植すること、ここで、前記移植はこのように処置される組織部位の表面に対して垂直な軸から0.75〜約4度の移植角度で行われる、

を含む方法を提供する。

【0027】

幾つかの実施形態において、本方法は、

- ・前記標的移植片離脱又は移植部位の表面の平面に対して垂直な方向にそして移植部位内で中心に集める方向にロッド状構造体に向ける器具の助けを場合により借りて、対象内の標的組織移植部位内にロッド状構造体を挿入すること、

- ・組織の領域の表面に対して垂直な方向で所望の組織移植部位の領域よりも小さい前記対象内の組織の領域を、前記ロッド状構造体の上に適用するのに適したドリルビットを場合により用いて穴開けすること、

- ・前記ロッド状構造体の上に外科用カッターを場合により適用することによって、所望の移植領域から組織を外科的に切除すること、

- ・組織整形及び位置合わせツールの助けを借りて前記所望の移植領域を整形すること、ここで、前記組織整形及び位置合わせツールは、

- ＊長尺体の長さにわたる中央中空を有する長尺体、

- ＊中央中空を有する接合領域によって前記長尺体に末端結合された整形構造体であって、

- 前記接合領域に対して近位にある第一の整形領域、ここで、該第一の整形領域は実質的に滑らかであり、平行配向された側面又は前記ツールの長手方向軸からある角度でテーパ化された側面を有する、及び、

- 前記接合領域に対して遠位にある第二の整形領域、ここで、該第二の整形領域は一連の側方延在突出部を含み、そして前記ツールの長手方向軸からある角度でテーパ側面を有する、

をさらに含む、整形構造体、及び、

- ＊場合により、前記整形構造体に対して遠位にある接合領域によって前記長尺体に末端結合された把持ハンドル、

を含む、

前記整形構造体は移植部位の境界内に滑り嵌めするのを容易にする寸法を有するようにサイズ決めされている、

- ・前記ロッド状構造体の上で所望の移植の前記領域内にカニューレ移植片を場合によって挿入することによって、組織の前記領域内に組織移植片又は固体移植片を適用すること、の工程をさらに含む、

前記整形は移植部位を通して長手方向軸からある角度でテーパ側面を有する部位の形成を促進し、前記固体移植片の理想的な取り込みを促進する。

10

20

30

40

50

【0028】

幾つかの実施形態において、外科用カッターはリーマである。

【0029】

幾つかの実施形態において、この態様によると、本方法は、海洋生物の骨格誘導体に基づく固体材料を流体と0.5～15分間事前接触させて、前記海洋生物の骨格誘導体に基づく固体材料内で、前記流体の自発的流体吸収を促進して、前記自発的流体吸収値に到達させる工程をさらに含む。

【0030】

幾つかの実施形態において、この態様によると、本方法は、前記海洋生物の骨格誘導体に基づく固体材料を流体に事前接触させること、次いで、前記海洋生物の骨格誘導体に基づく固体材料に負圧を適用して、前記海洋生物の骨格誘導体に基づく固体材料内での前記流体の最大吸収を促進し、前記総流体吸収値に到達させることの工程をさらに含む。

【0031】

幾つかの実施形態において、この態様によると、比流体吸収能力値は、前記海洋生物の骨格誘導体に基づく固体材料における質量変化の関数である。

【0032】

幾つかの実施形態において、この態様によると、前記海洋生物の骨格誘導体に基づく固体材料における質量変化は、前記固体材料における隙間内の前記流体の吸収によるものであり、又は、幾つかの実施形態において、前記固体材料中の細孔内の前記流体の吸収によるものである。

【0033】

幾つかの実施形態において、この態様によると、比流体吸収能力値は、前記サンゴ系固体材料に対する、適用される流体の流体体積の変化の関数である。

【0034】

幾つかの実施形態において、本発明の方法は前記固体基材を細胞もしくは組織と接触させる工程をさらに含む。

【0035】

幾つかの実施形態において、この態様によると、接触は前記細胞又は前記組織内の細胞の接着、増殖もしくは分化又はそれらの組み合わせを促進する。

【0036】

幾つかの実施形態において、流体は、タンパク質含有、塩含有又は炭水化物含有溶液であり、又は、幾つかの実施形態において、流体は生物学的流体であり、そして、幾つかの実施形態において、生物学的流体は、前記固体基材が対象の細胞もしくは組織と接触されるときに、対象の細胞もしくは組織に対して自家系又は同種系である。幾つかの実施形態において、流体は水である。

【0037】

幾つかの実施形態において、固体基材は外傷又は疾患により損傷された組織における細胞もしくは組織の成長を促進する。

【0038】

幾つかの実施形態において、本発明は湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースを提供し、該ベースは、

- ・湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースが固定される組織の曲率半径に相補的な曲率半径を有するベース表面、

- ・それぞれのロッド状構造体が挿入されることができる少なくとも2つの外側に位置する側方延在部をさらに含む、形状が実質的に卵形である外側境界部、及び、

- ・前記湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースの長さにわたる少なくとも2つの内側に位置する中空領域、を含む。

【0039】

幾つかの実施形態において、本発明はロッカーを提供し、該ロッカーは、

- ・長尺中空シャフト、
- ・前記長尺中空シャフトの第一の末端に位置するロッキング先端部、ここで、前記ロッキング先端部は、本明細書に記載のとおり湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースの内部でロッキング機構挿入構造体内に挿入する、外側に位置する延在部を含む、及び、
- ・長尺中空シャフトの第二の末端に配置された又はそれに取り付けられたヘッドピース、を含む。

【0040】

幾つかの実施形態において、本発明は垂直移植アライナを提供し、該アライナは、

- ・少なくとも1つの長尺シャフトの長さにもつた少なくとも1つの中央中空を含む少なくとも1つの長尺シャフト、
- ・末端グリップの長さにもつたりして前記少なくとも1つの長尺シャフトの長さにもつた少なくとも1つの中央中空と整列している少なくとも1つの中空領域を有する、末端グリップ、及び、
- ・挿入ベースの長さにもつたりして前記少なくとも1つの長尺シャフトの長さにもつた少なくとも1つの中央中空と整列している少なくとも1つの中空領域を有し、さらに形状が実質的に卵形であり、本明細書に記載のとおり、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース内に挿入することができるサイズである、挿入ベース、を含む。

【0041】

幾つかの実施形態において、本発明はドリルビット保護シースを提供し、該ドリルビット保護シースは、

- ・少なくとも1つの長尺シャフトの長さにもつたり、ドリルビットの挿入及び内部での前記ドリルビットの回転に適合するようにサイズ決めされた少なくとも1つの中央中空を含む、少なくとも1つの長尺シャフト、
- ・トップ部分の長さにもつたりして前記少なくとも1つの長尺シャフトの長さにもつた前記少なくとも1つの中央中空と整列している少なくとも1つの中央中空を有する、トップ部分、及び、
- ・挿入ベースの長さにもつたりして前記少なくとも1つの長尺シャフトの長さにもつた前記少なくとも1つの中央中空と整列している少なくとも1つの中央中空領域を有し、さらに、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース内に挿入することができるサイズである挿入ベース、を含む。

【0042】

幾つかの実施形態において、本発明は輪郭カッターを提供し、該輪郭カッターは、

- ・ロッド状構造体を挿入することができる、前記輪郭カッターの長さにもつた中央中空、
- ・形状が実質的に卵形である外側境界、及び、
- ・前記輪郭カッター内で上昇及び下降されうるように前記外側境界に摺動可能に取り付けられた少なくとも1つのブレード構造体、及び、場合により、
- ・第二のロッド状構造体の挿入のための少なくとも1つの中空ハウジング、を含む。

【0043】

幾つかの実施形態において、本発明はタンパーを提供し、該タンパーは、

- ・形状が実質的に卵形である外側境界、及び、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースに取り付けられている組織の曲率半径に相補的な曲率半径を備えるベース表面を有し、前記ベース表面の露出した領域の少なくとも一部の上に非粘着性材料を含む、第一の領域、
- ・前記第一の領域の遠位にある把持部を含む第二の領域、及び、
- ・前記第一の領域と前記第二の領域との間に配置された長尺シャフト、を含む。

【0044】

幾つかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載のとおり湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース、本明細書に記載のとおりロッカー、本明細書に記載のとおり輪郭カッター、本明細書に記載のとおり垂直移植アライナ、本明細書に記載のとおりドリルビット保護シース、本明細書に記載のとおりタンパー、及び、それらの任意の組み合わせを含む、キットを提供する。

【0045】

幾つかの実施形態において、かかるキットは、対象に移植するための固体基材、該固体基材内に取り込みための生体適合性ポリマーをさらに含み、該固体基材は現場で適用されることができ、又は、幾つかの実施形態において、かかる生体適合性ポリマーは本発明のキット中の固体基材内に既に取り込まれていることができる。

【0046】

幾つかの実施形態において、本発明は、ある曲率半径を特徴とする表面を備えるツールを提供し、該曲率半径は、幾つかの実施形態において、本明細書に記載のとおりツール及び／又は固体基材が適用される組織表面の曲率半径と実質的に同様である。

【0047】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載のとおりツール又は固体基材のこのような曲率半径は前記ツール又は固体基材の表面平面のX軸に沿って変化することができる。

【0048】

固体基材ならびに本発明のキット及び／又は使用及び／又は実施方法におけるその包含物の曲率半径及び／又はその包含の対称性又は非対称性の言及は、固体基材及び／又は本発明のそれを含有するキット及び／又はその使用及び／又はその実施方法が取り組むことが意図されている湾曲した組織構造体に近似する選択を反映することができることが理解されるであろう。幾つかの態様において、そのような選択は、欠損部位を撮像した矢状及び／又は冠状セクションから具体的に得られ、それから決定されたものと同じ寸法及び特性は最適な移植片／基材に達するように適用されるであろう。

【0049】

幾つかの態様において、本発明の、又は、キットにおける、又は、使用のための、及び／又は本発明の方法による固体基材の表面の曲率半径の対称性又は非対称性は、決定されるとおりの比較組織部位の矢状及び／又は冠状分散を反映するであろう。

【0050】

本明細書では、本明細書におけるX軸及び／又はZ軸の言及は矢状面及び／又は冠状面を参照し、それを考慮することを包含することが同様に理解されるであろう。

【0051】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載のとおりツール又は固体基材のそのような曲率半径は前記ツール又は固体基材の表面平面のZ軸に沿って変化することができ、幾つかの実施形態において、本明細書に記載のとおりツール又は固体基材のそのような曲率半径は前記ツール又は固体基材の表面平面のX軸及びZ軸の両方に沿って変化することができる。

【0052】

幾つかの態様において、本明細書に含むものと記載のとおりツール及び／又は固体基材の曲率半径は、組織の表面で実施されるトポロジー評価から導き出されるように、かかるツール又は基材が適用される組織の表面のX軸又はZ軸又はその組み合わせに沿った所定の曲率半径に適合するように具体的にカスタマイズされる。

【0053】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載のとおりツール又は固体基材のかかる曲率半径は、前記ツール又は固体基材の表面平面のZ軸に沿って変化することができ、幾つかの実施形態において、本明細書に記載のとおりツール又は固体基材のかかる曲率半径は、前記ツール又は固体基材の表面平面のX軸及びZ軸の両方に沿って変化しうる。

【0054】

幾つかの態様において、本明細書に含むものと記載されるとおりのツール及び／又は固

10

20

30

40

50

体基材の曲率半径は、組織の表面で実施されるトポロジー評価から導き出されるように、かかるツール又は基材が適用される組織の表面のX軸又はZ軸又はその組み合わせに沿った所定の曲率半径に適合するように具体的にカスタマイズされる。

【0055】

本明細書に言及された全ての刊行物、特許及び特許出願は、各個々の刊行物又は特許が参照により組み込まれるように具体的かつ個別に示されているかのように、その全体が参照により本明細書に取り込まれる。本明細書と取り込まれた文献との間に矛盾がある場合には、本明細書を優先するものとする。この文書中で数値の範囲が示されている場合は、端点値は範囲内に含まれる。さらに、別段の指示がなく、あるいは、文脈及び当業者の理解から明白でない限り、範囲として表される値は記載された範囲内の任意の特定の値又は部分範囲を取ることができ、場合により、一方又は両方の端点値を含み又はそれを排除し、本発明の異なる実施形態において、文脈が明らかに別のことを指示しないかぎり、範囲の下限の単位の10分の1まで取ることができるものと理解されるべきである。整数の単位である値を参照して百分率が列挙されているときには、結果の端数は最も近い整数に丸められることができる。

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】図1Aは調製された円筒形移植片であり、移植片の長手方向軸に対する側面が本質的に平行な向きである写真を示す。図1Bは調製された実質的に円錐形の移植片であり、移植片の長手方向軸に対する側面がテーパ化された向きである写真を示す。図1Cは、図1Bの移植片の概略図を提供する。図1D～1Fは、それぞれ、これらのパネルにおいて示された角度で見たときにテーパ化された側面を有し、所望の曲率半径を有するようにさらに修正された先端面を有する他の実施形態の移植片を描写しそして写真を示している。同様に、図1G～1Jは、それぞれパネルに示された角度によって描かれたテーパ側面を場合により有する他の実施形態の移植片を写真(1J)、そして模式的に示し(1G～1I)、移植片の様々な図は移植片先端面が湾曲しており、かかる湾曲角は、各欠損部位が満たされるように合わせて、非対称又は対称であることができるように移植片を示し又は描写している。

【0057】

【図2】図2は本明細書に記載のと通りの固体基材／移植片の移植のための移植手順において使用されうるツールの捕捉部位を概略的に示す。

【0058】

【図3】図3A～3BはKワイヤの挿入物及び所望の移植部位内にて垂直配向でKワイヤを挿入するための移植片位置合わせツールを概略的に示す。

【0059】

【図4】図4A～4Bは位置合わせツールの可能な除去及びKワイヤ上のドリルビット保護シースの適合を概略的に示す。

【0060】

【図5】図5A～5Bは移植のための部位の調製において空隙を形成するためのドリルビット保護シース内への挿入物を含むドリルビットアセンブリの挿入及びその最終的な除去を概略的に示す。

【0061】

【図6】図6A～6Bは空隙をさらに作製するための組織リーマの挿入、回転及び最終的な除去及び移植のための部位の調製におけるその早期整形を概略的に示す。

【0062】

【図7】図7A～7Dは本発明の組織整形及び位置合わせツールの挿入、回転及び最終的な除去を概略的に示す。

【0063】

【図8】図8は本明細書に記載のと通りの移植片の所望の移植部位内への手動挿入を概略的に示す。

【0064】

【図9】図9A～9Bは本明細書に記載のと通りの移植片を所望の移植部位内に完全に前進させるためのタンパーの1つの実施形態の使用を概略的に示す。

【0065】

【図10】図10は卵形移植片の移植に使用するためのツールの補足部位の実施形態を概略的に示す。左から右に、本明細書中で「治具ベース」とも呼ばれる「湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース」（ツール番号10）、垂直移植アライナ（ツール番号140）、ドリルビット（ツール番号160）及びドリルビット保護シース（ツール番号150、190）、リーマ／整形器（ツール番号170）、輪郭カッター（ツール番号18-200）、ならびにタンパー（ツール番号230）が示されている。これらの器具の各々は以下でさらに説明される。

10

【0066】

【図11】図11A～11Hは本発明の実施形態の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース又は治具ベースを概略的に示す。側面図は図11A、11E及び11Gに示されており、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースが取り付けられている組織の曲率半径に相補的な曲率半径を有するベース表面（11-20）及びロッキング機構挿入構造体（11-30）を強調しており、ロッキング機構挿入構造体は組織スクリュー又はKワイヤなどの固定化構造体を挿入することができる治具ベースの側方変形体である。図11C、図11D、図11F及び図11Hは中空領域11-60を示す治具ベースの上面図及び立面図を示し、それは以下にさらに説明するようにハンドルの挿入領域としても機能し、特定の固定化構造体が貫通する領域を示す。

20

【0067】

図11E、図11F、図11G及び図11Hは器具の組織摘出ベース（11-20）が湾曲角をさらに含み、治具ベースが適用されている表面組織のトポロジーに基づいて、決定され／適切であるように、曲率が非対称である治具ベースが適用される湾曲組織表面を収容する、実施形態の治具ベース11-10を示している。

【0068】

図11I～11Jは治具ベース内に挿入する実施形態のハンドル11-70を示し、これは、移植のために組織部位に治具ベースをセットして取り付けるために使用することができる。図11Iはハンドルの側面図を示し、ストopp領域11-80及び治具ベース内に適合する、より狭い領域11-90を強調している。図11Jは図11Iのハンドルの底面図を示す。

30

【0069】

図11Kは治具ベース内へのハンドルの挿入を示す。

【0070】

図11Lは下方の組織に治具ベースを固定するために側方変形体内にロッド状構造体又はKワイヤなどの固定化構造体を挿入することによる治具ベースの固定化を示す。図11Iには、特殊ビット11-110も示されている。

【0071】

図11Mは、図示されているように、固定化構造体が挿入されるようにサイズ決めされた中央中空領域11-116を含む特殊ビット11-110を示す。領域11-112を参照すると、幾つかの態様において、ツールの拡張を提供し、これにより作業を容易にする、より便利な長さを提供する。幾つかの態様において、近位領域11-114は、例えば、標準的なドリルやコブチャックなどの他の商業的な標準ツールへのツールの挿入の容易さを促進にする特定の付属具を有することができる。特殊ビットへの提案される付属具は、本発明のツール／キットの使用を容易にすることができるが、それらは重要な構成要素ではなく、標準ツール、ビット及びチャックが使用されてもよいことが理解される。幾つかの態様において、追加のチャック及びアダプタが不要であるように、標準化された機器／アダプタが提供されるので、例示のビットはより速い穴開けを容易にすることができる。

40

50

【0072】

図11Nはドリルビットのベース領域の断面図であり、K-ワイヤなどの、ドリルビットの内部に挿入された固定化構造体により適切に適合することができる特殊な内部構造を有する。幾つかの態様において、この態様は、例えば、追加のドリルチャックを使用する必要性を排除する。

【0073】

図11Oは特殊ビット11-110の長手断面の実施形態を示す。特殊ビットは標準的なドリルを取り付けることができる近位領域11-114、及び、それに対して遠位にある、より広いベース領域11-112を有する。

【0074】

【図12】図12A～12Lは本発明のロッカーの実施形態を示す。図12Aにおいて、ロッカー12-120は固定化構造体12-100の上に挿入され、所定位置にロックされ、そして図12Bでは、治具ベースハンドルは治具ベースのロッキング、所望の組織部位にそれを取り付けた後に除去される。図12C～12Jは、シャフト12-122及びヘッドピース12-126にわたるロッカー中央中空12-116、治具ベース上に配置された相補的なスロットなどの相補的なファスナ構造体と係合するシャフト12-122上のロッカー末端ロッキング延在部12-124を含むロッカーの様々な態様を示す。ロッカー末端ロッキング延在部はロッカーを固定しやすくし、治具ベース又はそれに挿入されたK-ワイヤの運動を防止する。図12Kは治具ベースを通してその下方にある組織の中に固定化構造体を挿入し、ロッカー12-120をK-ワイヤ上で挿入している拡大図を提供する。図12G～12Kは、被適合接合領域12-132とともに末端ネジ付き領域12-130をロッカーシャフトが含むことを示し、ロッカーヘッドピース12-126が適合されるときに、被適合接合領域12-132の個々のセクションは適合された固定化構造体の周囲により確実にロックするために中空領域12-116の直径を効果的に狭めるように近づけることができる。ロッカーヘッドピース12-126はまた、ネジ付き領域12-128を含むことができ、それは記載のように中空領域の直径の狭小化を促進する。図12Lを参照すると、幾つかの態様において、ロッカーヘッドピース12-126は、軸12-127に沿って回転するなどして、ロッカーのネジ付き領域12-130にネジ込まれると、ネジ付き領域の側部は、例えば12-133で指定される矢印で近づき、これは、次いで、その内部に位置する固定化構造体をよりぴったりと捉える。

【0075】

【図13】図13A～図13Eは本発明の垂直移植アライナ13-140の実施態様を示す。図13Aに示すように、アライナ13-140は治具ベース13-10内に適合する。図13B及び図13Dは長手方向の切り取り断面図を示し、図13Cは、アライナを貫通する中空13-116及び治具ベース内に特に挿入しているアライナベース13-134及びストッパ13-136を含むアライナ13-140の上面図を示す。1つ又は複数のシャフト13-138は垂直アライナベースをトップハンドル13-142に接続している。図13F～13Gは垂直アライナ13-140を通る2つの固定化構造体13-100のネジ込み、下にある組織内へのその挿入及びその後のアライナの除去を示す。

【0076】

【図14】図14A～図14Hは実施形態のドリルビット保護シース及びそれを通るドリルビットの挿入を示す。この態様における保護シース14-150は、固定化構造体及びドリルビットが挿入することができる2つのバレル14-138、ならびにトップ部分14-142、バレル14-138及びベース14-134を含む。図14Cは図14Bに示すドリルビット保護シースの長手方向断面図を示す。ドリルビット保護シースのベース14-134は治具ベース内に挿入し、ストッパ構造体14-136はその抑制されない前進を防止する。ドリル保護シースは、各トップ部分14-142、バレル14-138及びベース14-134にわたる中空14-152を含み、それにより、固定化構造体がそれを通して挿入することができる。図14D～図14Hは固定化構造体上でそしてドリルビット保護シース内でドリルビットわたる中央中空14-116を含むドリルビットの

10

20

30

40

50

挿入を示す。

【0077】

【図15】図15A～図15Dはストッパ構造15-172を含むようにさらに変更される、実施形態の組織整形器／リーマ15-170を概略的に示す。本発明の整形器／リーマは特定の末端変形体を含むことができ、それにより、第一の整形領域15-10が実質的に滑らかであり、第二の整形領域15-40が一連の側方延在突出部15-50を含み、前記ツールの長手方向軸から2度の角度でテーパ化側面を有する。所望であれば、側方延在突出部はさらに角度を付けてもよい（図15D）。

【0078】

【図16】図16A～図16Fは垂直移植アライナ16-180の別の実施形態を概略的に示す。この態様において、アライナ16-180はアライナの長さにわたる中央中空16-116、治具ベース内に挿入しているベース16-134、及び、移植部位内のアライナの抑制されない前進を防止するストッパリム領域16-136を有する。アライナはまた、ベースをアライナ16-180のトップ16-142に接続するシャフト16-138を有する。固定化構造体16-100はアライナ内の中央空隙16-116を通して挿入されることができ、上述のように下にある組織内に埋め込まれることができる。図16E～16Fはアライナの注意深い除去に続いて、図16E及び16Fに見られるように、下にある組織内の2つの事前に形成された空隙の中間点に固定化構造体を配置することを示す。その後、ロッカー16-120を除去し、治具ベース16-10を除去し、固定化構造体のみが残るようにすることができる（図16F）。

【0079】

【図17】図17A～図17Gは端部挿入アンカー17-182、シャフト17-184内の中央中空17-188、及び上部上リム17-186を含む別の実施形態のドリルビット保護シースを示し、これは本明細書でさらに記載されるとおり、ストッパとしても機能することができる。ドリルスリーブ17-190は固定化構造体17-100上そしてドリルスリーブ中空17-188内に配置される。穴開けが完了すると、ドリルビット及びドリルスリーブが除去され、固定化構造体17-100のみが移植部位17-15内に残る（図17G）。

【0080】

【図18】図18A～図18Gは固定化構造体18-100が挿入しうる中央中空18-116、第一の位置で組織表面の上方にある少なくとも1つのブレード構造体18-194を含む、実施形態の輪郭カッター18-200を概略的に示す。輪郭カッター内の特殊構造体18-192を通して挿入されたKワイヤ18-202などの追加の固定化構造体は示されている。輪郭カッターは調製された移植部位の丸められた境界内に挿入するための丸められた端部18-198を含む。ブレード構造体18-194を下げるために、中央中空を含むマレット18-210が固定化構造体の上にネジ込まれ、マレットヘッド18-212の長軸は輪郭カッターの長軸と垂直配向されている。ブレード構造体が完全に係合されると、マレット18-120は注意深く除去される。

【0081】

【図19】図19A～19Dは所望の組織部位内に滑らかな卵形移植部位を製造するための輪郭カッターの除去を概略的に示している。スライドハンマー19-220は示されており、それは固定化構造体の上に挿入する中央中空19-116、ハンマー19-206が摺動可能に取り付けられるシャフト19-204、及び、ストッパ19-208を含む。スライドハンマー19-220は、輪郭カッターの除去を容易にするために輪郭カッター内で凹部18-203（図18Cに図示）内に嵌合様式で挿入される嵌合挿入先端部19-205をさらに含むことができる。

【0082】

【図20】図20A～20Gは図19Dに示される滑らかな卵形移植組織部位内の移植片のタンピングを概略的に示す。実施形態のタンパー20-230は曲面を提供するために、理想的な移植に適した特殊な端部変形体を有する。図20C～20Gにおいて、タンパ

10

20

30

40

50

ーハンドル領域 20-232、シャフト 20-234 及びヘッド領域 20-236 が示されている。ヘッド領域は、湾曲した非粘着性構成要素 20-240 に取り付けられた平坦な端部 20-238 を含むことができ、湾曲した角度は湾曲した非粘着性要素 20-240（図 20C）に存在する曲率によって決められる。ヘッド領域はまた、湾曲した非粘着性構成要素 20-240 が取り付けられた湾曲した端部 20-238 を含むことができ、湾曲した角度はヘッド領域の湾曲した端部に存在する曲率及び湾曲した非粘着性構成要素 20-240（図 20D）に存在する曲率によって決定される。ヘッド領域 20-236 の曲率は図 20E に示すように対称であってよく、又は、図 20G に示すように非対称であってよく、本明細書に記載のとおり対称又は非対称曲面を収容することができる。

【0083】

【図 21】図 21A～E は本明細書に記載のとおり移植に使用するための様々なキット内で組み合わせることができる一連のツールを概略的に示す。曲率半径に関して変化する一連の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース（10）が示されている。治具ベース内に挿入するためのハンドル（70）が示されており、21-100 も含む固定化構造体（100）、ロッカー（120）及び特殊ビット（110）が示されている。アライナ（140, 180）は記載したとおりのドリルビット保護シース（150, 190）と同様に示されている。実施形態のドリルビット 160 も同様に示されている。実施形態の輪郭カッター（200）は、マレット（210）及びスライドハンマー（206）と同様に示されている。実施形態のタンパー（230）も示されている。図 21B～21E は、特に、様々な長さの可能性を示す、固定化構造体の追加の実施形態を提供し、トップ部分 21-260、シャフト 21-240 及び挿入点 21-250 を示し、尖った先端 21-250 又はスクリー状の先端 21-260 を含み、又は、単一の固定化構造体に両方に含めることができる。

【発明を実施するための形態】

【0084】

本発明の詳細な説明

本発明は、とりわけ、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材、それとともに使用するためのツール及びその使用を提供する。

【0085】

幾つかの実施形態において、本発明は、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を提供し、該固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体を含み、少なくとも 75% の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、流体との接触時に 60 度未満の接触角値を有することを特徴とし、そしてテーパ側面をさらに特徴とする。

【0086】

幾つかの実施形態において、本発明は、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を提供し、該固体基材は同種移植片又は自家移植片などの多孔性天然基材又は他の適切な海洋植物又は動物源材料を含み、該多孔性固体基材は、現場で移植されたときに生物学的流体の吸収性を特徴とし、十分な強度及び硬度を有し、骨及び／又は軟骨の修復を刺激するのに有用であり、そして該基材はテーパ側面をさらに特徴とする。

【0087】

幾つかの実施形態において、本発明は、より一般に、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を提供し、該固体基材は、金属、PLGA、PGA、任意の適切な炭素複合材移植材料、セラミック材料、アルギン酸塩ベースの移植材料及び当業者に理解される他のものなどの移植に適した任意の基材を含み、該基材は現場で移植されたときに十分な強度及び硬度を有し、骨及び／又は軟骨の修復を刺激するのに有用であり、そして該基材はテーパ側面をさらに特徴とする。

【0088】

幾つかの実施形態において、本発明は、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を提供し、該固体基材は少なくとも 75% の比流体吸

10

20

30

40

50

収能力値を特徴とし、又は、流体との接触時に60度未満の接触角値を特徴とし、そしてかかる固体基材が内部に適用／移植される組織表面の曲率半径と実質的に同様の曲率半径を有する前記基材の表面を少なくとも有することをさらに特徴とする。

【0089】

これらの態様によると、幾つかの実施形態において、本明細書に記載のとおり任意の固体基材は、サンゴ、又は供給源が植物又は動物である他の同様の天然多孔性材料を含むことができる。幾つかの態様において、かかる基材は同種移植片又は自家移植片又は異種移植片を含むことができる。幾つかの態様において、かかる基材は竹などの植物材料を含むことができる。

【0090】

幾つかの態様において、多孔性天然基材は無細胞であってもよく、又は、ヒト宿主内への移植に適しているようにさらに加工されたものでもよい。

【0091】

幾つかの態様において、本明細書に記載のとおり固体基材はテーパー側面を含むことを特徴とすることができる。幾つかの実施形態において、用語「テーパー側面」は固体基材に沿った長手方向軸から0.75〜約4度の角度である固体移植片の側面を指す。図1を参照すると、図1Bの実施形態の基材の写真を図1Aと比較すると、図1Bの基材の側面は前記固体基材に沿った長手方向軸に平行な線（灰色線）が基材の側面の輪郭に従った線（黒色線）に平行ではなく、一方、図1Aにおいて、基材の側面の輪郭に従った線は前記固体基材に沿った長手方向軸に平行である。同様に、テーパー側面は、これらのパネルに示された図示の角度によって示されるように、図1E及び1Iにおいて容易に観察することができる。

【0092】

幾つかの態様において、固体基材は、また、前記固体基材の末端で少なくとも1つの実質的に平坦な断面を特徴とする。

【0093】

幾つかの態様において、前記固体基材の実質的に平坦な断面を特徴とすると言及は、固体基材の丸められたエッジの可能性を排除するものでなく、又は、幾つかの実施形態において、わずかに丸められた上面又は底面である。幾つかの実施形態において、この態様によれば、固体基材は、いずれかの末端に、わずかな隆起又は他の不完全さを有する。幾つかの実施形態において、この態様によれば、固体基材はわずかに丸められているが、端点又は1つ又は複数の尖った端部はない。幾つかの実施形態において、1つの端部は他の端部よりも外観がより丸くされていてもよい。幾つかの実施形態において、端部は、その中に形成された一連の長手方向のチャネル又は空隙の存在をさらに特徴とすることができるが、全体外観で上面が実質的に平坦であるときに、上面は実質的に平坦であると見なすことができる。

【0094】

幾つかの態様において、固体基材は実質的に円錐形である。

【0095】

幾つかの態様において、形状に関して用語「実質的に円錐形」は基材の各端部に円形の断面を有し、かつ、テーパー側面を有する点でコーンに近似する形状を有する、上記のとおりであることを特徴とする固体基材を指す。幾つかの態様において、用語「実質的に円錐形」は基材内の末端の鋭い点の存在を排除するが、円錐形に近似する形状を包含し、それにより、尖った端部が削られ又は除去され、テーパー化された端部の代わりに円形の断面を残している。

【0096】

この態様によると、幾つかの実施形態において、固体基材は円錐台形を特徴とする。

【0097】

この態様によれば、幾つかの実施形態において、固体基材は、円錐台形、すなわち、切断された2つの平行な平面の間にある固体円錐の一部を特徴とする。幾つかの態様におい

10

20

30

40

50

て、固体円錐体を切断する2つの平行な面の直径は、1つがより大きく、1つがより小さくなるように異なる。幾つかの実施形態において、円錐台形を特徴とする固体基材は、より小さい直径を特徴とする平面が最初に挿入されるようにして骨軟骨欠損内に固体基材を挿入することをさらに特徴とし、より大きい直径を特徴とする平面は移植部位内の最も高い位置にある。

【0098】

幾つかの態様において、固体基材は実質的に角錐形状を有する。

【0099】

幾つかの態様において、形状に関する用語「実質的に角錐形」は基材の各末端に平坦な断面を有し、かつ、テーパ側面を有する点で角錐形に近似する形状を有する、上記のとおりの特徴とする固体基材を指す。幾つかの態様において、用語「実質的に角錐形」は基材内の末端の鋭い点の存在を排除するが、角錐形に近似する形状を包含し、それにより、尖った端部が削られ又は除去され、テーパ化された端部の代わりに平らな断面を残している。

【0100】

この態様によると、幾つかの実施形態において、固体基材は角錐台形状を特徴とする。

【0101】

この態様によると、幾つかの実施形態において、固体基材は角錐台形状、すなわち、切断する2つの平行平面の間にある固体角錐形の一部を特徴とする。幾つかの態様において、固体角錐形を切断する2つの平行な平面の長さ／幅は、1つがより大きく、1つがより小さくなるように異なる。幾つかの実施形態において、角錐台形状を特徴とする固体基材はより小さい長さ／幅を特徴とする平面が最初に挿入されるようにして、より大きい長さ／幅を特徴とする平面が移植部位内の最も高くに位置するように、骨軟骨欠損部内に固体基材を挿入することをさらに特徴とする。

【0102】

幾つかの実施形態において、固体基材は基材の境界又は外側輪郭に関する形状を参照するとき、実質的に卵形であることを特徴とする。

【0103】

幾つかの態様において、テーパ側面を可能にし、そして幾つかの実施形態において、実質的に平坦な端部を可能にする任意の形状を特徴とし、固体基材は欠損部位内に理想的で最適化された圧入を受け入れることができる。幾つかの態様において、固体基材はテーパ側面を有するバー、立方体、楕円形に近似する任意の適切な幾何学形状、すなわち、例えばバー、立方体又は楕円形に実質的に類似した固体形状であって、それを切断する2つの平行な平面を有する形状を取るであろう。

【0104】

幾つかの態様において、固体基材は、距骨、大腿部、肩、関節丘、足首、膝蓋骨、滑車、骨盤、椎骨、股関節及び当業者によって理解されるその他のものの全体的な形状を近似することができる、又は、そのような構造内に容易に、最適な圧入方法で挿入することができる、より小さい同様なものに近似することができる、記載のとおりテーパ側面を有する形状を特徴とする。

【0105】

幾つかの態様において、固体基材は基材の第二の端部の第二の直径と約50～95%だけサイズが異なる直径の第一の端部を有することを特徴とし、又は、幾つかの実施形態において、固体基材は基材の第二の端部の第二の直径と約50～65%だけサイズが異なる直径の第一の端部を有し、又は、基材の第二の端部の第二の直径と約55～75%だけサイズが異なる直径の第一の端部を有し、又は、基材の第二の端部の第二の直径と約75～85%だけサイズが異なる直径の第一の端部を有し、又は、基材の第二の端部の第二の直径と約75～95%だけサイズが異なる直径の第一の端部を有し、又は、基材の第二の端部の第二の直径と約60～95%だけサイズが異なる直径の第一の端部を有し、又は、基材の第二の端部の第二の直径と約65～95%だけサイズが異なる直径の第一の端部を有

し、又は、基材の第二の端部の第二の直径と約80～98%だけサイズが異なる直径の第一の端部を有し、又は、基材の第二の端部の第二の直径と約70～85%だけサイズが異なる直径の第一の端部を有することを特徴とする。

【0106】

幾つかの態様において、テーパ側面は固体基材に沿った長手方向軸から2度の角度である。

【0107】

幾つかの態様において、テーパ側面は固体基材に沿った長手方向軸から0.5～4.5度の角度にある。幾つかの態様において、テーパ側面は固体基材に沿った長手方向軸から0.5～4度の角度にある。幾つかの態様において、テーパ側面は固体基材に沿った長手方向軸から0.75～3.5度の角度にあるか、又は、幾つかの実施形態において、テーパ側面は固体基材に沿った長手方向軸から1～3.25度の角度であり、又は、幾つかの実施形態において、テーパ側面は固体基材に沿った長手方向軸から1.5～2.75度の角度にあるか、又は、幾つかの実施形態において、テーパ側面は長手方向軸に沿って1.75～4度の角度にある。図1Bを参照すると、本発明の実施形態の固体基材は示されており、移植片にわたる黒色バーによって描かれたとおりの長手方向軸に沿って見たときに、側面のテーパ化は明白である。

【0108】

驚くべきことに、本明細書の例2に記載されるとおりに行われた研究に記載されているように、実質的に円錐形であり、移植片の長手方向軸から2度の角度であるテーパ側面を有することが規定された移植片は、形状が実質的に円筒形であり、すなわち、側面がテーパ化されておらず、移植片の長手方向軸に本質的に平行であるという点のみが構造的に異なっている、同一の組成の移植片と比較して、よりよい結果を提供した。そのような改善された結果は、幾つかの実施形態において、当業者に理解されるように、強化された取り込み、炎症の減少、感染の減少、より大きな外科的成功、より短い移植時間及び他の側面に反映されうる。

【0109】

各サンゴ由来の固体基材が細胞及び／又は組織の成長及び回復した組織機能を促進することに関して評価されたが、意外にも驚くべきことに、移植片は、その側面がテーパを有するように整形されたときに、この態様では、固体基材に沿った長手方向軸から約0.75～約4度の角度でテーパ化されており、幾つかの実施形態では、特に約2度の角度でテーパ化されているときに、肯定的な結果を生じ、このようなテーパ化された基材は、有意な、より一貫した、改良された移植部位内での取り込みを提供し、外科手順の改良された態様／結果、例えば、改良／早められた細胞及び／又は組織の成長及び回復した組織機能の点で、又は、移植の際の取り込みの容易性及び急速性、定性的外観、術中合併症の減少の点での改良、移植手順の時間の減少、それに関連する利点及びその他を提供した。

【0110】

さらに、幾つかの態様において、かかるテーパ化した固体基材は欠損部位内の圧入嵌合の可能性を高めるために提供され、骨、軟骨又はそれらの組み合わせ内の移植に関連する多くの術中合併症を減少させる。幾つかの実施形態において、かかる利点は骨軟骨欠損部内の移植に特に有用である。

【0111】

本発明の固体基材は少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、該比流体吸収能力値は自発的な流体吸収値を総流体吸収値で割った値を確立することによって決定されるか、又は、流体との接触時に接触角値が60度未満となることを特徴とする。比液体吸収値及び接触角値の決定方法は、例えば、PCT国際出願公報WO2014125478に記載されており、参照によりその全体を本明細書中に取り込む。

【0112】

幾つかの態様において、固体基材は固体基材の端部での湾曲した断面を特徴とする。こ

10

20

30

40

50

の態様によると、幾つかの実施形態において、かかる湾曲は、より典型的には、移植片の適切な適合に対応するために、本明細書に記載のとおり、の固体基材の頂端面にあり、それにより、曲面を含む欠損部の補正は容易に達成される。幾つかの態様において、欠損部位の曲面は実質的に対称であり、したがって移植片の先端面は実質的に対称的に湾曲した表面を含む。幾つかの態様において、欠損部位の曲面は実質的に非対称であり、したがって移植片の先端面は実質的に非対称な曲面を含む。

【0113】

幾つかの実施形態において、本発明の固体基材の端部での湾曲表面又は湾曲断面との言及は、かかる基材の曲率半径を含み、該半径はかかる基材の表面の平面のX軸に沿って変化することができ、又は、幾つかの実施形態において、該半径はかかる基材の表面の平面のZ軸に沿って変化することができ、又は、幾つかの実施形態において、該半径はかかる基材の表面の平面のX軸及びZ軸に沿って変化することができる。

10

【0114】

同様に、本明細書に記載されているように、本発明の固体基材の端部の湾曲表面又は湾曲断面との言及は、かかる基材の曲率半径を含み、該半径はかかる基材の冠状面又は矢状面に沿って変化することができ、又は、幾つかの実施形態において、かかる半径はかかる基材の表面の側面又は前／後面に沿って変化することができ、又は、幾つかの実施形態において、かかる半径は、本明細書に記載されるとおりの基材の表面に沿った、本明細書中に規定されるとおりの任意の軸に沿って変化することができる。

【0115】

本発明の固体基材は、幾つかの実施形態において、サンゴをベースとする材料を含む。アラゴナイト又は方解石の結晶形で CaCO_3 を含むサンゴは速い細胞浸潤、付着及び増殖を支持する利点を有することが示されている。サンゴは、間葉系幹細胞の付着、増殖及び分化の促進、ならびに軟骨及び／又は骨組織への最終的な取り込みの促進のための有効な基材であることが示されている。サンゴはまた、細胞及び組織の成長のための優れた支持体として役立つ、多くの他の細胞タイプの付着及び増殖を促進するための優れた基材として役立つことが示されている。

20

【0116】

用語「サンゴ」及び「アラゴナイト」及び「方解石」は本明細書で相互互換的に使用することができる。

30

【0117】

幾つかの実施形態において、本明細書で使用する「移植片」又は「プラグ」又は「固体基材」との言及は固体基材に関して本明細書に記載されるとおりの任意の実施形態又は組み合わせの実施形態を指し、本発明の記載の態様に含まれるものと考えられる。例えば、本明細書で使用されるときに「固体基材」との言及は示された目的で適用可能であるか、又は、示された属性などを含む本明細書に記載の固体基材の任意の実施形態を指すものと理解されるべきである。

【0118】

1つの実施形態において、「固体基材」は細胞及び／又は組織修復及び／又は回復した機能のために使用される整形プラットフォームを指し、ここで、整形プラットフォームはかかる修復及び／又は回復した機能のための部位を提供する。1つの実施形態において、固体基材は一時的なプラットフォームである。1つの実施形態において、「一時的なプラットフォーム」は本発明のサンゴの自然な分解を指し、該分解はかかる修復の間の時間の経過と共に起こり、ここで、サンゴの自然な完全又は部分的な分解は経時的に固体基材形状の変化及び／又は経時的に固体基材のサイズの変化をもたらす。

40

【0119】

幾つかの実施形態において、固体移植片はカニューレ処理され、幾つかの実施形態において、固体移植片はカニューレ処理されない。

【0120】

異なる種のサンゴはそれらの平均孔直径及び孔体積の点で様々であり、本発明は、本明

50

細書に記載のとおり、の固体基材の調製のための出発材料としてかかるサンゴの使用を企図しており、ここで、固体基材は少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とすることは理解されるであろう。本明細書で使用されるときに、用語「孔体積」は本発明の多孔性足場の内部の体積又は開放空間を指す。孔体積は当該技術分野で公知の任意の手段によって決定される。多孔度は標準的な方法によって計算することができ、その例は、本明細書の下記にさらに提供され、例えばKarageorgiou V, Kaplan D. (2005) "Porosity of 3D biomaterial scaffold and osteogenesis" *Biomaterials*. ; 26 (27) : 5474-91を参照されたく、その全体を参照により本明細書に取り込む。

【0121】

用語「サンゴ」は、アラゴナイト、炭酸カルシウム、方解石又はハイドロキシアパタイトなどが単離されうる出発材料を指すことが理解されるであろう。

【0122】

1つの実施形態において、本発明の固体基材、方法及び／又はキットはサンゴの使用を用いる。1つの実施形態において、サンゴは、とりわけ、*Porites*、*Acropora*、*Goniopora*、*Millepora*又はそれらの組み合わせを含む任意の種を含む。別の実施形態において、本発明の固体基材、方法及び／又はキットは、真珠、モラクセル又は骨小胞の使用を用いる。

【0123】

1つの実施形態において、サンゴはポリテス (*Porites*) 種に由来する。1つの実施形態において、サンゴはポリテルテア (*Porites lutea*) である。1つの実施形態において、サンゴはアクロポラ (*Acropora*) 種に由来する。1つの実施形態において、サンゴはアクロポラグランディス (*Acropora grandis*) であり、それは、1つの実施形態において、非常に一般的であり、急速に増殖し、培養において容易に増殖する。したがって、1つの実施形態において、アクロポラサンプルはサンゴ礁の保護された領域で容易に集められ、サンゴ礁からの収集は培養されたサンゴ材料の使用によって回避することができる。

【0124】

別の実施形態において、サンゴはミルポラ (*Millepora*) 種に由来する。1つの実施形態において、サンゴはミルポラ・ジコトーマ (*Millepora dichotoma*) である。1つの実施形態において、サンゴは150µmの孔サイズを有し、クローン化及び培養することができ、ミルポラ (*Millepora*) を本発明の固体基材、方法及び／又はキットの枠組みとして有用にする。

【0125】

1つの実施形態において、サンゴはゴニオポラ (*Goniopora*) 種に由来する。幾つかの実施形態において、サンゴは、ゴニオポラ・アルビコニス (*Goniopora albiconus*)、ゴニオポラ・ブルゴシ (*Goniopora burgosi*)、ゴニオポラ・セルロサ (*Goniopora cellulosa*)、ゴニオポラ・セイロン (*Goniopora ceylon*)、ゴニオポラ・シリアツス (*Goniopora ciliatus*)、ゴニオポラ・コルムナ (*Goniopora columna*)、ゴニオポラ・ジボウチエンシス (*Goniopora djiboutiensis*)、ゴニオポラ・エクリプセンシス (*Goniopora eclipsensis*)、ゴニオポラ・フルチコサ (*Goniopora fruticosa*)、ゴニオポラ・グラシリス (*Goniopora gracilis*)、ゴニオポラ・クルンジンゲリ (*Goniopora klunzingeri*)、ゴニオポラ・ロバタ (*Goniopora lobata*)、ゴニオポラ・マウリチエンシス (*Goniopora mauritiensis*)、ゴニオポラ・マイナー (*Goniopora minor*)、ゴニオポラ・ノルホルケンシス (*Goniopora norfolkensis*)、ゴニオポラ・パルメンシス (*Goniopora palmensis*)、ゴニオポラ・パンドラエンシス (*Goniopora pandoraensis*)、ゴニオポラ・パルビステ

10

20

30

40

50

ラ (*Goniopora parvistella*)、ゴニオポラ・ペアルソニ (*Goniopora pearsoni*)、ゴニオポラ・ペンズルス (*Goniopora pendulus*)、ゴニオポラ・ブラヌラタ (*Goniopora planulata*)、ゴニオポラ・ポリホルミス (*Goniopora polyformis*)、ゴニオポラ・レプタンス (*Goniopora reptans*)、ゴニオポラ・サビグニイ (*Goniopora savignyi*)、ゴニオポラ・ソマリエンシス (*Goniopora somaliensis*)、ゴニオポラ・ストークス (*Goniopora stokes*)、ゴニオポラ・スタッチブリイ (*Goniopora stutchburyi*)、ゴニオポラ・スルトアニ (*Goniopora sultani*)、ゴニオポラ・テネラ (*Goniopora tenella*)、ゴニオポラ・テヌイデンス (*Goniopora tenuidens*) 又はゴニオポラ・ビリジス (*Goniopora viridis*) である。

10

【0126】

別の実施形態において、サンゴは以下の種のいずれか1つ以上：ファビテス・ハリコラ (*Favites halicora*)；ゴニアストレア・レチホルミス (*Gonias trea retiformis*)；アカンサストレア・エチナタ (*Acanthastrea echinata*)；アカンサストレア・ヘムプリチ (*Acanthastrea hemprichi*)；アカンサストレア・イシガキエンシス (*Acanthastrea ishigakiensis*)；アクロポラ・アスペラ (*Acropora aspera*)；アクロポラ・アウステラ (*Acropora auster*)；アクロポラ種 (*Acropora sp.*)「ブラウンディジテート (*brown digitate*)」；アクロポラ・カルズウス (*Acropora carduus*)；アクロポラ・セラリス (*Acropora cerealis*)；アクロポラ・チェステルフィールドエンシス (*Acropora chesterfieldensis*)；アクロポラ・クラスラタ (*Acropora clathrata*)；アクロポラ・コホダクチラ (*Acropora cophodactyla*)；アクロポラ種 (*Acropora sp.*)「ダナイ様 (*danaï-like*)」；アクロポラ・ジバリカタ (*Acropora divaricata*)；アクロポラ・ドネイ (*Acropora donei*)；アクロポラ・エチナタ (*Acropora echinata*)；アクロポラ・エフロレセンス (*Acropora efflorescens*)；アクロポラ・ゲンミフェラ (*Acropora gemmifera*)；アクロポラ・グロビセプス (*Acropora globiceps*)；アクロポラ・クラヌロサ (*Acropora granulosa*)；アクロポラ・シーエフ・ヘムプリチ (*Acropora cf hemprichi*)；アクロポラ・コスリニ (*Acropora kosurini*)；アクロポラ・シーエフ・ロイセタエ (*Acropora cf loisettae*)；アクロポラ・ロングシアサス (*Acropora longicyathus*)；アクロポラ・ロリペス (*Acropora loripes*)；アクロポラ・シーエフ・ルキテニ (*Acropora cf lutkeni*)；アクロポラ・パニクラタ (*Acropora paniculata*)；アクロポラ・プロキシマリス (*Acropora proximalis*)；アクロポラ・ルジス (*Acropora rudis*)；アクロポラ・セラゴ (*Acropora selago*)；アクロポラ・ソリタリエンシス (*Acropora solitaryensis*)；アクロポラ・シーエフ・スピシフェラ・アズパー・ベロン (*Acropora cf spicifera as per Vernon*)；アクロポラ・シーエフ・スピシフェラ・アズパー・ワラス (*Acropora cf spicifera as per Wallace*)；アクロポラ・テヌイス (*Acropora tenuis*)；アクロポラ・バレシエンネシ (*Acropora valenciennesi*)；アクロポラ・バウガニ (*Acropora vaughani*)；アクロポラ・ベルミキュラタ (*Acropora vermiculata*)；アクロポラ・グラシリス (*Astreopora gracilis*)；アクロポラ・ミリオフタラ (*Astreopora myriophthalma*)；アクロポラ・

20

30

40

50

ランダリ (*Astreopora randalli*) ; アクロポラ・スゲスタ (*Astreopora suggesta*) ; アウストラロムサ・ロレインシス (*Australomussa rowleyensis*) ; コスシナラエア・コルムナ (*Coscinaraea collumna*) ; コスシナラエア・クラサ (*Coscinaraea crassa*) ; シナリナ・ラクリマリス (*Cynarina lacrymalis*) ; ジスチコポラ・ビオラセア (*Distichopora violacea*) ; エチノフィリア・エチナタ (*Echinophyllia echinata*) ; エチノフィリア・シーエフ・エチノポロイデス (*Echinophyllia cf echinoporoidea*) ; エチノフィリア・ゲムマセア (*Echinopora gemmacea*) ; エチノポラ・ヒルスチシマ (*Echinopora hirsutissima*) ; ユーフィリア・アンコラ (*Euphyllia ancora*) ; ユーフィリア・ジビサ (*Euphyllia divisa*) ; ユーフィリア・ヤエヤメンシス (*Euphyllia yaeyamensis*) ; ファビア・ロツンダタ (*Favia rotundata*) ; ファビア・トランカツス (*Favia truncatus*) ; ファビテス・アクチソリス (*Favites acuticollis*) ; ファビチエス・ペンタゴナ (*Favities pentagona*) ; フンギア・グラヌロサ (*Fungia granulosa*) ; フンギア・クルンジンゲリ (*Fungia klunzingeri*) ; フンギア・モルセンシス (*Fungia mollucensis*) ; ガラクシア・アクルヘリア (*Galaxea acrhelia*) ; ゴニアステリア・エドワドシ (*Goniastrea edwardsi*) ; ゴニアステア・ミヌタ (*Gonias tea minuta*) ; ヒドロフォラ・ピロサ (*Hydnophora pilosa*) ; レプトセリス・エクスプラナタ (*Leptoseris explanata*) ; レプトセリス・インクルスタンス (*Leptoseris incrustans*) ; レプトセリス・ミセトセロイデス (*Leptoseris mycetoseroides*) ; レプトセリス・スカブラ (*Leptoseris scabra*) ; レプトセリス・ヤベイ (*Leptoseris yabei*) ; リトフィロン・ウンズラツム (*Lithophyllon undulatum*) ; ロボフィリア・ヘムプリチイ (*Lobophyllia hemprichii*) ; ムルリナ・スカブリクラ (*Merulina scabricula*) ; ミルポラ・ジコトマ (*Millepora dichotoma*) ; ミルポラ・エクサエサ (*Millepora exaesa*) ; ミリポラ・イントリカタ (*Millipora intricata*) ; ミルポラ・ムライエンシス (*Millepora murrayensis*) ; ミリポラ・プラチフィリア (*Millipora platyphylla*) ; モナストレア・クルタ (*Monastrea curta*) ; モナストレア・コレマニ (*Monastrea colemani*) ; モンチポラ・カリクラタ (*Montipora caliculata*) ; モンチポラ・カピタタ (*Montipora capitata*) ; モンチポラ・フォベオラタ (*Montipora foveolata*) ; モンチポラ・メアンドリナ (*Montipora meandrina*) ; モンチポラ・ツベルクロサ (*Montipora tuberculos a*) ; モンチポラ・シーエフ・ビエトナメンシス (*Montipora cf vietnamensis*) ; オウロフィリア・ラエビス (*Oulophyllia laevis*) ; オキサポラ・クラシスピノサ (*Oxypora crassispinosa*) ; オキシポラ・ラセラ (*Oxypora lacera*) ; パボナ・ビパルチタ (*Pavona bipartita*) ; パボナ・ベノサ (*Pavona venosa*) ; ペクチニア・アルシコルニス (*Pectinia alccicornis*) ; ペクチニア・パエオニア (*Pectinia paeonea*) ; プラチギラ・アクタ (*Platygyra acuta*) ; プラチギラ・ピニ (*Platygyra pini*) ; プラチギラ種「グリーン (green)」 ; プラチギラ・ベルエイ (*Platygyra verweyi*) ; ポダバシア・シーエフ・ラナケンシス (*Podabacia cf lanakensis*) ; ポリテス・アナエ (*Porites annae*) ; ポリテス・シリンドリカ (*Porites cylindrica*) ; ポリテス・エベルマニ (*Porit*

10

20

30

40

50

es evermanni) ; ポリテス・モンチクロサ (*Porites monticulosa*) ; プサムモコラ・ジギタタ (*Psammocora digitata*) ; プサムモコラ・エキスプラヌラタ (*Psammocora explanulata*) ; プサムモコラ・ハイメアナ (*Psammocora haimeana*) ; プサムモコラ・スペルフィシアリス (*Psammocora superficialis*) ; サンダロリタ・デントタ (*Sandalolitha dentata*) ; セリアトポラ・カリエンロルム (*Seriatopora caliendrum*) ; スチロコエニエラ・アルマタ (*Stylocoeniella armata*) ; スチロコエニエラ・グエンテリ (*Stylocoeniella guentheri*) ; スチラステル種 (*Stylaster* sp.) ; ツビポラ・ムシカ (*Tubipora musica*) ; ツルビナリア・ステルラタ (*Turbinaria stellulata*) ; 又は当該技術分野で公知の任意のサンゴ又はそれらの組み合わせに由来する。

【0127】

別の実施形態において、海洋動物の誘導体、例えば、サンゴ、海綿、軟体動物殻 (*molluscs shell*) 及び他の関連生物を本発明の固体基材、方法及び／又はキットに使用することができ、カノテカリア (*Coenothecalia*) 目のマドレポラリア (*Madreporaria*)、ヘリオポリダ (*Heliporida*)、ストロニフェラ (*Stolonifera*) 目のツビポラ (*Tubipora*)、アナサンゴモドキ (*Milleporina*) 目のミルポラ (*Millepora*) 又は当該技術分野で公知の他のものであることができる。幾つかの実施形態において、本発明の基材、方法及び／又はキットで使用するためのサンゴは強光性サンゴを含むことができ、幾つかの実施形態では、ゴニオポラ (*Goniopora*) などを含む。幾つかの実施形態において、本発明の基材、方法及び／又はキットで使用するためのサンゴはアルベオポラ (*Alveopora*) を含むことができる。幾つかの実施形態において、本発明の基材、方法及び／又はキットで使用するためのサンゴはバンブーコーラル (*bamboo corals*) を含むことができ、幾つかの実施形態では、イシジダエ科、ケラトイシス属、イシデラ属及びその他に由来するサンゴを含む。

【0128】

本発明の1つの実施形態において、用語「サンゴ」は単一のサンゴ片から切り取られたサンゴを指す。

【0129】

1つの実施形態において、サンゴは記載された形態に機械加工されることができ、実質的に円錐形であるが、例えば、ネジ構造を含むようにさらに変形され又はさらに整形される非常に複雑な形状が想定され、それは適切な機械又は化学処理などの他の処理により形成されうる。

【0130】

幾つかの実施形態において、所望の組織成長又は修復の部位に最も近似させて収容するようなサイズ／寸法に固体基材を調整する。

【0131】

幾つかの実施形態において、固体基材は前記固体基材のデカルト座標軸に沿った1つ又は複数の中空を含む。

【0132】

1つの実施形態において、サンゴ固体基材のサイズは、目的に応じて当業者に知られているように、本発明の目的に有用な任意のサイズ及び／又は任意の形状とすることができる。例えば、1つの実施形態において、固体基材は、置換しようとする構造と実質的に同じサイズであることができるが、別の実施形態では、固体基材又はその一部は、欠損、亀裂又は挫傷部のサイズであることができ、それにより、不連続の場所における組織形成／機能を増強／置換するためにその中に配置されることができる。これらの態様によると、そのような移植片の側面はかかる移植片を通る長手方向軸に対してテーパを有することが理解されるであろう。

【0133】

1つの実施形態において、本発明の固体基材に使用するサンゴは、細胞播種及び／又は脈管構造の発達に適した平均空隙直径、平均孔サイズ又はそれらの組み合わせを含む。

【0134】

1つの実施形態において、サンゴは、その使用前に洗浄され、漂白され、凍結され、乾燥され、電気力、磁力又は超音波又はマイクロ波もしくは電磁線又は高圧又はそれらの組み合わせに暴露される。

【0135】

幾つかの実施形態において、固体基材は当業者によって理解されるように、意図された目的に適したサイズ及び／又は全体形状である。例えば、幾つかの実施形態において、骨軟骨治療又は修復に使用するための固体基材は、約5～15mmの直径及び約5～25mmの高さを有する基材を使用することができる。幾つかの実施形態において、固体基材は、約1～35mmの直径、約1～45mm又は約5～40mmの高さ、及び、約5～60mm又は約5～15mmの高さ、約5～45mm、5～30mm、15～60mm又はそれ以上の高さを有する。

【0136】

基材のサイズは特定の用途に適しているように選択することができ、例えば、骨修復のための足場材料として使用するときには、サイズは対象の長骨の寸法に近いものとして行うことができることを当業者は理解するであろう。したがって、本発明は、固体基材のサイズによって限定されるものではない。

【0137】

特定の用途に適したように基材の全体形状を選択することができ、例えば、関節丘修復のための足場材料として使用するときには、対象において修復されている関節丘の領域の寸法に近いものであることに加えて、形状が湾曲していることは当業者には理解されるであろう。したがって、本発明は、固体基材の形状によって限定されるものではない。

【0138】

幾つかの実施形態において、本発明により使用されるサンゴはPCT国際出願公開番号WO 2009/066283号、PCT国際出願公開番号WO 2010/058400号、PCT国際出願公開番号WO 2010/146574号及びPCT国際出願公開第WO2001/146574号明細書に記載されており、これらの各々は参照によりその全体が本明細書に完全に取り込まれる。

【0139】

本発明の固体基材は、特定の用途に所望される比流体吸収能力値を特徴とし、例えば、少なくとも75%であり、この比流体吸収能力値は総流体吸収値で割った自発流体吸収値を確立することにより決定される。

【0140】

幾つかの実施形態において、流体は生物学的流体であり、幾つかの実施形態において血液であり、幾つかの実施形態において、生物学的流体は水である。幾つかの実施形態において、生物学的流体は親水性である。幾つかの実施形態において、流体は血漿又は血漿含有溶液である。幾つかの実施形態において、流体は、タンパク質含有又は炭水化物含有溶液である。幾つかの実施形態において、流体は塩含有溶液である。幾つかの実施形態において、溶液は糖タンパク質含有溶液である。

【0141】

幾つかの実施形態において、前記固体基材が前記対象のかかる細胞もしくは組織と接触するときに、前記生物学的流体は前記対象の細胞もしくは組織に対して自己由来である。

【0142】

幾つかの実施形態において、生物学的流体は本明細書に規定されたとおりの血液類似体である。

【0143】

幾つかの実施形態において、驚くべきことに、生理食塩水中の40%グリセロール及び

10

20

30

40

50

1 g / L グルコースを含有する溶液は、本明細書に記載のとおり、の固体基材の比流体吸収能力値の評価に有用な液体であることが見出された。幾つかの実施形態において、かかる溶液は、その生体適合性及び本明細書に記載されるとおりの固体基材の比流体吸収能力値を評価する目的のための粘度などの他の所望の特性が、自己由来又は同種異系の血液、又は、水が使用されるときと一貫して同様の値を提供し、したがって、かかるスクリーニング手順の類似体として役立つことができるときに、「血液類似体」と呼ばれる。

【0144】

幾つかの態様において、本明細書の血液類似体との言及は、生理食塩水中の約 20 ～ 約 60 % のグリセロール及び 1 g / L のグルコースを含有する任意の溶液を具体的に指すと理解されるであろう。

【0145】

幾つかの態様において、かかる血液類似体は、FD & C ブルー # 2 アルミニウムレーキ染料又は FD & C ブルー # 2 染料などの色指示薬又は染料、又は、当業者に評価される他の任意の適切な色指示薬をさらに含むことができる。幾つかの実施形態において、血液類似体は 1 g / L の FD & C ブルー # 2 アルミニウムレーキ染料を含むか、又は、幾つかの実施形態において、これらの血液類似体は 0.075 g / L の FD & C ブルー # 2 染料をさらに含み、これらは色指示薬に便利な濃度である。色指示薬は所望の検出可能な信号を提供する任意の便利な濃度で提供されることが当業者に理解されるであろう。

【0146】

本明細書中に記載されるとおりの固体基材の比流体吸収能力値を決定する際に使用される流体は、任意の適切な記載の流体、例えば、塩類溶液、例えば、生理食塩水 (0.9 % NaCl)、又は、幾つかの実施形態において、炭水化物系溶液、例えば、生理食塩水中のグルコース 1 g / L、又は、幾つかの実施形態において、WFI 中のグルコース 1 g / L、又は、幾つかの実施形態において、WFI 中のグルコース 10 g / L、又は、幾つかの実施形態において、タンパク質系溶液、例えば、生理食塩水中の BSA 50 g / L、又は、幾つかの実施形態において、WFI 中の BSA 5 g / L、又は、幾つかの実施形態において、WFI 中の BSA 0.5 g / L、又は、幾つかの実施形態において、グリセロール系溶液、例えば、生理食塩水中の 22 % グリセロール、又は、幾つかの実施形態において、WFI 中の 22 % グリセロール、又は、幾つかの実施形態において、WFI 中の 30 % グリセロール、又は、幾つかの実施形態において、WFI 中の 44 % グリセロール、又は幾つかの実施形態において、キサンタンガム及びグリセロール溶液、例えば、WFI 中の 0.025 % キサンタンガム + 30 % グリセロール、又は、幾つかの実施形態において、上記の組み合わせ、例えば、グリセロール / グルコース / BSA / 生理食塩水 / スキムミルク、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水中のグルコース 0.1 g / dL + BSA 5 g / dL、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水中のスキムミルク 5 g / dL、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水中の 22 % グリセロール + 50 g / L スキムミルク、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水中の 22 % グリセロール + 10 g / L グルコース、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水中の 22 % グリセロール + 1 g / L グルコース、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水中の 30 % グリセロール + 1 g / L グルコース、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水中の 30 % グリセロール + 10 g / L グルコース、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水中の 32.5 % グリセロール + 1 g / L グルコース、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水中の 35 % グリセロール + 1 g / L グルコース、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水中 35 % グリセロール + 1 g / L グルコース、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水中の 40 % グリセロール + 1 g / L グルコース、又は、幾つかの実施形態において、PEG / Tween 20 / ゼラチン、例えば、生理食塩水 + 1 % PEG 中の 40 % グリセロール + 1 g / L グルコース、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水 + 0.1 % PEG + 0.1 % Tween 20 中の 40 % グリセロール + 1 g / L グルコース、又は、幾つかの実施形態において、生理食塩水 + 0.1 % PEG + 0.1 % ゼラチン中の 40 % グリセロール + 1 g / L グ

10

20

30

40

50

ルコース及び当業者により評価されるその他のものを含むことが当業者に理解されるであろう。

【0147】

本明細書に記載のとおり、の固体基材の比流体吸収能力値を決定する際に使用する任意のかかる流体もまた、本明細書に記載のとおり、の想起される「血液類似体」を表すと考えることができることも当業者により理解されるであろう。

【0148】

上記のいずれかが、本明細書に記載のとおり、の固体基材の比流体吸収能力値を決定する際に使用されるものと考えられ、かかる決定の目的の血液類似体のタイプとして部分的に機能しうることが理解されるであろう。幾つかの態様において、本明細書に参照される血液類似体の好ましい実施形態として、かかる類似体は生理食塩水中に40%グリセロール及び1g/Lグルコースを含み、場合により、本明細書に記載のとおり、の色指示薬をさらに含むであろう。

10

【0149】

幾つかの態様において、本明細書に記載のとおり、の血液類似体は以下の特性をさらに特徴とする：約1.12g/mLの密度を有し、25℃で約4.57mPa/秒の粘度を有する。

【0150】

生物学的流体は生体適合性であり、その取り込みが所望の用途のための固体基材内で適切である任意の流体であることができることが理解されるであろう。

20

【0151】

幾つかの実施形態において、本方法は材料を流体と2~15分間接触させて、サンゴ系固体材料内への前記流体の自発的流体吸収を促進させ、前記自発的流体吸収値に到達させる工程をさらに含む。幾つかの実施形態において、本方法は、0.5~15分間、又は、幾つかの実施形態において、0.5~5分間、又は、幾つかの実施形態において、10~60分間、又は、幾つかの実施形態において、60~90分間、又は、幾つかの実施形態において、自発的流体吸収を促進するための他の時間、材料を流体と接触させることができる。当業者は、自発的吸収を決定するために流体が適用される時間の長さは、評価されるサンプル基材の寸法及び幾何学的形状の関数として延長又は短縮されることができることを理解するであろう。幾つかの実施形態において、より大きなサンプルが評価されるときには、方法は、材料を流体と2~24時間接触させて、前記サンゴ系固体材料内の前記流体の自発的流体吸収を促進し、前記自発的液体吸収値に到達させる工程をさらに含む。

30

【0152】

幾つかの実施形態において、本方法は前記固体材料を流体と接触させ、前記固体移植材料に負圧を課して前記サンゴ系固体材料内の前記流体の最大吸収を促進して、前記総流体吸収値に到達させる工程をさらに含む。幾つかの実施形態において、正圧の適用は流体中に浸漬された基材への真空の適用により行われ、その中への流体の進入を促進する。

【0153】

幾つかの実施形態において、本方法は、固体移植材料を流体と接触させ、それに正圧を課して固体移植材料内の流体の最大吸収を促進して前記総流体吸収値に到達させる工程をさらに含むことができる。この態様によると、幾つかの実施形態において、圧力の適用が決して固体基材の構造的完全性を損なわないように注意がなされる。

40

【0154】

幾つかの実施形態において、正圧の適用は、例えば、任意のアプリケータ、シリンジなどの使用、重力圧及び当業者には理解されるその他のものなどの任意の手動手段を介して行われる。幾つかの実施形態において、正圧の適用は、強制浸透、遠心分離及びその他を介して行われる。幾つかの実施形態において、記載された方法及び他の方法の組み合わせは想定される。

【0155】

幾つかの実施形態において、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するため

50

の固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体、又は、流体との接触時に60度未満の接触角値を有することを特徴とする他の適切な固体移植材料を含む。

【0156】

接触角を決定する方法は周知であり、任意の適切な方法を用いることができる。

【0157】

幾つかの態様において、サンプルは真空下でさらに乾燥され、及び／又は、加熱又は加圧又は蒸気処理される。

【0158】

幾つかの実施形態において、比流体吸収能力値に関する態様について、かかる値は固体移植材料における質量変化の関数である。

【0159】

この態様によると、幾つかの実施形態において、各サンプルの乾燥重量を記録し、本明細書に記載のとおり流体をアッセイ容器に加える。

【0160】

この態様によると、幾つかの実施形態において、mL単位の添加流体の体積に対するmL単位のサンプルのサイズの少なくとも1:1の比は容器に適用される。幾つかの実施形態において、適用される流体の量はサンプルサイズと比較して過剰である。

【0161】

この態様によると、幾つかの実施形態において、一旦、初期流体吸収を評価すると、この態様によると、幾つかの実施形態において、固体基材サンプルを、その後、流体と接触させ、固体基材サンプルの質量を評価する。他の実施形態において、アルキメデスの原理による勾配遠心分離によって比重を評価する。

【0162】

この態様によると、幾つかの実施形態において、自発流体吸収を評価し、自発流体吸収値はサンプルの質量の変化に基づいて確立される。

【0163】

この態様によると、幾つかの実施形態において、比流体吸収能力値は前記海洋生物骨格誘導体をベースとする固体材料に対する適用された流体の流体体積の変化の関数である。この態様によれば、自発流体吸収性は評価され、自発流体吸収性はサンプルに適用された体積の完全な吸収に基づいて確立される。

【0164】

この態様によると、幾つかの実施形態において、本方法は有意に増加した量の流体をサンプルと接触させ、それに対して圧力を加え、サンプルの総流体吸収能力まで最大の流体吸収を促進させることをさらに含む。

【0165】

この態様によると、幾つかの実施形態において、上述したように、かかる圧力は正圧又は負圧のいずれかであり、適用時間は適用された流体の海洋生物骨格誘導体サンプルへの最大吸収性を確実にするのに十分な時間である。

【0166】

この態様によると、幾つかの実施形態において、そのような時間は0.5~60分の時間を含むことができ、又は、幾つかの実施形態において、より大きなサンプルが評価されるときに、そのような時間は前記自発流体吸収値に到達するために2~24時間の時間を含む。本明細書に記載される時間間隔は本明細書に記載されるとおりの任意の実施形態に適用可能であることが理解されるであろう。当業者は、総能力流体吸収値を決定するために流体が適用される時間量は評価されるサンプル基材の寸法及び幾何学的形状の関数として延長又は短縮されうることを理解するであろう。

【0167】

これらの態様によると、総流体吸収能力はこのようにして評価され、次いで、比流体吸収能力値は決定される。

【0168】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態において、本発明は、細胞もしくは組織の成長を促進するために固体基材として最適化されるサンプルについて、75%のカットオフ値を超える比流体吸収能力値を有する固体基材を特に企図する。本発明は、評価可能な偽陽性、すなわち、記載された用途に最適ではない固体基材の存在を低減する妥当値を促進するための前記カットオフ値を考慮することが理解されるであろう。

【0169】

幾つかの実施形態において、本発明は、細胞もしくは組織の成長を促進するための固体基材として最適化されるサンプルについて、流体と接触したときに60度未満の接触角値を有することを特徴とする固体基材を特に企図する。本発明は、評価可能な偽陽性、すなわち、記載された用途に最適ではない固体基材の存在を低減する妥当値を促進するための前記のカットオフ値を考慮することが理解されるであろう。

10

【0170】

幾つかの実施形態において、このように処理され、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とする、又は、流体との接触時に60度未満の接触角値を有することを特徴とする生物骨格誘導体をベースとする固体基材の特定の選択を特徴とすることが判明しているサンプルは、その後、そのようなサンプルを採取したセクションの近位にある領域の単離に使用することができ、このサンプルは、その後、本発明の方法に従って、確実に使用され、最適化されるものとみなされることができる。幾つかの実施形態において、サンゴをベースとするサンプルに関して、そのような領域はサンプルが由来するサンゴ内の全年間成長リング領域を含むことができる。

20

【0171】

幾つかの実施形態において、こうして処理され、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、流体との接触時に60度未満の接触角値を有することを特徴とする生物骨格誘導体をベースとする固体基材の特定の選択を特徴とすることが判明しているサンプルは、その後、完全に乾燥され、対象への移植に使用されるか、又は、その後の移植のための細胞もしくは組織の成長のための生体外基材としての使用のために用いられ、その後、本明細書中に特徴付けされるとおりの記載の実質的に円錐状形状へと機械加工される。

【0172】

幾つかの実施形態において、サンプルがその後の用途においてインビボで使用されるときに、幾つかの態様において、サンプルは自己への移植の前の宿主からの自己生物学的流体又は材料と最初に接触し、本明細書に記載のように、観察された向上した流体吸収表現型を確認する。

30

【0173】

本発明の1つの実施形態において、固体基材は追加の材料をさらに含むことができる。

【0174】

幾つかの実施形態において、このような追加の材料はポリマーを含むことができる。

【0175】

用語「ポリマー」は、幾つかの実施形態において、固体基材材料の少なくとも一部に結合するポリマー材料の層の存在を指す。幾つかの実施形態において、そのようなポリマー層は固体基材材料のためのコーティングである。

40

【0176】

幾つかの実施形態において、そのようなコーティングは固体基材の全体にわたって行うことができ、幾つかの実施形態において、そのようなコーティングは固体基材の空隙及び／又は細孔及び／又は中空内に浸透することができる。幾つかの実施形態において、そのようなコーティングは固体基材上に分離相を生成するように、固体基材の特定の領域に選択的に適用することができ、幾つかの実施形態において、そのようなポリマーは、厚いポリマー層又は相が固体基材の一部と結合し、本明細書に記載のとおり固体基材に結合している分離ポリマー相を生成するように適用されうる。

【0177】

1つの実施形態において、ポリマーコーティングは、本明細書に記載のとおり固体基

50

材に追加の特徴、例えば、固体基材に追加の引張強さ、追加の柔軟性、脆性の減少及び他の属性を提供し、そして幾つかの実施形態において、ポリマーコーティングは、本明細書に記載のとおり、の固体基材への細胞の引き付け及び付着性がより大きくなり、それで、修復の量、質及びタイミングの点で改善された修復の結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、ポリマーコーティングは細胞増殖及び／又は所望の成熟組織への分化を増強し、その結果、とりわけ、修復の量、質及びタイミングの点で改善された修復がもたらされる。

【0178】

本発明の1つの実施形態において、ポリマーコーティングは透過性である。1つの実施形態において、透過性ポリマーコーティングは特殊な多孔性膜を含む。1つの実施形態において、用語「透過性」は細孔及び開口部を有することを指す。1つの実施形態において、本発明の透過性ポリマーコーティングは、栄養素、治療化合物、細胞集団、キレート剤、又はそれらの組み合わせの侵入を可能にする細孔及び開口部を有する。1つの実施形態において、本発明の透過性ポリマーコーティングは、栄養素、治療化合物、細胞集団、キレート剤又はそれらの組み合わせの放出／解放を可能にする細孔及び開口部を有する。

10

【0179】

1つの実施形態において、本発明のポリマーコーティングは不連続である。1つの実施形態において、本発明のサンゴの1つの領域又は複数の副次領域はポリマーコーティングの不存在部分を含み、サンゴと環境との間の直接接触を可能にする。

【0180】

20

幾つかの実施形態において、固体基材は任意の物理的又は化学的結合を介して、アラゴナイト又は方解石成分と結合した生体適合性ポリマーをその中に取り込んでいる。幾つかの実施形態において、ポリマーはヒドロゲルの一部であり、これは本発明の固体基材に取り込まれる。幾つかの実施形態において、そのようなヒドロゲル含有固体基材は、その後、凍結乾燥又は乾燥されてもよく、その後、再構成されてもよい。

【0181】

本発明の固体基材の幾つかの実施形態において、ポリマーを別の相を形成するように固体基材に適用されることができ、又は、幾つかの実施形態において、ポリマーを固体基材上に層として適用することができ、又は、幾つかの実施形態において、固体基材は、同じポリマー材料又は異なるポリマー材料を含む、別個の相が付着した内部又は外部結合層としての両方のポリマーを含むことができる。

30

【0182】

そのようなポリマー含有固体基材は、軟骨修復、再生又はその形成の改良に特に適していることができる。幾つかの実施形態において、この態様によると、例えば、骨軟骨欠損の治療において、固体基材は、罹患した骨内に取り込むのに適した寸法であり、さらに、ポリマー含有相を含み、該層は損傷欠損部位内に挿入されたときに、罹患した軟骨の近位である。別の態様において、本発明の実施形態を表して、固体基材は固体基材の空隙及び細孔内に浸透したポリマーを含み、該固体基材は軟骨修復部位内に挿入され、該ポリマーは欠損部位の軟骨の成長、再生又は治療を促進する。

【0183】

40

かかるポリマー含有固体基材は、骨修復、再生又はその形成の向上に特に適している可能性がある。幾つかの実施形態において、この態様によれば、例えば、骨浮腫、骨破壊又は断片化、疾患又は欠損の治療において、サンゴ系固体基材は、罹患した骨内への取り込みに適したものであり、さらにポリマーを含み、該ポリマーは固体基材の空隙及び細孔内に浸透し、固体基材は骨内に挿入され、そのポリマーは欠損部位の骨成長、再生又は治療を促進する。

【0184】

1つの実施形態において、本発明のポリマーコーティングは、コラーゲン、フィブリン、エラスチン、シルク、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、架橋ヒアルロン酸、キトサン、架橋キトサン、アルギン酸塩、アルギン酸カルシウム、架橋アルギン酸カルシウ

50

ム及びそれらの任意の組み合わせを含む天然ポリマーを含む。

【0185】

1つの実施形態において、ポリマーは、合成的に変性された天然ポリマーを含み、アルキルセルロース、ヒドロキシアリキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル及びニトロセルロースなどのセルロース誘導体を含むことができる。適切なセルロース誘導体の例としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルセルロース、セルローストリアセテート及びセルロース硫酸ナトリウム塩が挙げられる。

10

【0186】

本発明の1つの実施形態において、ポリマーは合成生分解性ポリマーを含む。本発明の1つの実施形態において、合成生分解性ポリマーは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、それらのエナンチオマー、それらのコポリマー、ポリオルトエステル及びそれらの組み合わせを含む α -ヒドロキシ酸を含む。

【0187】

1つの実施形態において、本発明のポリマーはポリ（シアノアクリレート）、ポリ（アルキル-シアノアクリレート）、ポリ（ケタール）、ポリ（カプロラクトン）、ポリ（アセタール）、ポリ（ α -ヒドロキシエステル）、ポリ（ α -ヒドロキシエステル）、ポリ（ヒドロキシアリカノエート）、ポリ（プロピレン-フマレート）、ポリ（イミノカーボネート）、ポリ（エステル）、ポリ（エーテル）、ポリ（カーボネート）、ポリ（アミド）、ポリ（シロキサン）、ポリ（シラン）、ポリ（スルフィド）、ポリ（イミド）、ポリ（尿素）、ポリ（アミド-エナミン）、ポリ（有機酸）、ポリ（電解質）、ポリ（p-ジオキサノン）、ポリ（オレフィン）、ポリオキサマー、無機又は有機金属ポリマー、エラストマー又はそれらの誘導体のいずれか、又はそれらの組み合わせによって得られるコポリマーを含む。

20

【0188】

1つの実施形態において、本発明のポリマーは、ポリ（D，L-ラクチド-コグリコリド）（PLGA）を含む。別の実施形態において、ポリマーはポリ（D，L-ラクチド）（PLA）を含む。別の実施形態において、ポリマーはポリ（D，L-グリコリド）（PGA）を含む。1つの実施形態において、ポリマーはグリコサミノグリカンを含む。

30

【0189】

1つの実施形態において、ポリマーは合成分解性ポリマーを含み、限定するわけではないが、ポリヒドロキシ酸、例えば、ポリ（ラクチド）、ポリ（グリコリド）及びそのコポリマー、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリ（ヒドロキシ酪酸）、ポリ（ヒドロキシ吉草酸）、ポリ〔ラクチド-コ（ ϵ -カプロラクトン）〕、ポリ〔グリコリド-コ（ ϵ -カプロラクトン）〕、ポリ（カーボネート）、ポリ（擬似アミノ酸）、ポリ（アミノ酸）、ポリ（ヒドロキシアリカノエート）、ポリ（酸無水物）、ポリ（オルトエステル）及びそれらのブレンド及びコポリマーを挙げることができる。

【0190】

本発明の1つの実施形態において、ポリマーはタンパク質を含み、例えば、当業者に理解されるように、ゼイン、変性ゼイン、カゼイン、ゼラチン、グルテン、血清アルブミン、コラーゲン、アクチン、 α フェトプロテイン、グロブリン、マクログロブリン、コヒューシン、ラミニン、フィブロネクチン、フィブリノーゲン、オステオカルチン、オステオポンチン、オステオプロテゲリン又はその他のものを含む。別の実施形態において、ポリマーは、環状糖、シクロデキストリン、シクロデキストリンの合成誘導体、糖脂質、グリコサミノグリカン、オリゴ糖、ポリサッカリド、例えば、アルギン酸塩、カラギナン（ κ 、 κ 、 μ 、 κ ）、キトサン、セルロース、硫酸コンドロイチン、カードラン、デキストラン、エルシナン、フルセラン、ガラクトマンナン、ジェラン、グリコーゲン、アラビアゴム、ヘミセルロース、イヌリン、カラヤゴム、レバン、ペクチン、ポルラン、プルラン、プ

40

50

ロフィラン、スクレログルカン、デンプン、トラガカントガム、ウェラン、キサンタン、キシラン、キシログルカン、ヒアルロン酸、キチン、又は、ポリ（ β -ヒドロキシブチレート）、ポリ（3-ヒドロキシオクタノエート）又はポリ（3-ヒドロキシ脂肪酸）などのポリ（3-ヒドロキシアルカノエート）、又は、それらの任意の組み合わせを含むことができる。

【0191】

1つの実施形態において、ポリマーは、ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）、ポリ（酸無水物）及びポリ（オルトエステル）などの生侵食性ポリマーを含み、それはポリマーの滑らかな表面が浸食されたときに、カルボキシル基を外部表面上に露出させ、それも使用されうる。1つの実施形態において、ポリマーはポリ酸無水物及びポリエステルなどの不安定な結合を含む。

10

【0192】

1つの実施形態において、ポリマーはその化学的誘導体（例えば、アルキル、アルキレンなどの化学基の置換、付加及び脱離、ヒドロキシル化、酸化及び当業者により日常的に行われる他の修飾）、タンパク質又は炭水化物を単独で又は合成ポリマーと組み合わせたブレンドを含むことができる。

【0193】

本発明の1つの実施形態において、ポリマーは生分解性である。1つの実施形態において、用語「生分解性」又はその文法的形態は、それが見出される対象の生物学的環境において分解される本発明の材料を指す。1つの実施形態において、生分解性材料は分解を受け、その間に、酸性生成物、又は、別の実施形態では、塩基性生成物が解放される。1つの実施形態において、生分解は、生化学プロセスにより、例えば消化により、材料をその成分サブユニットに分解することを含む。1つの実施形態において、生分解は、例えば、本発明のポリマー主鎖などにおける結合の切断（共有結合であろうとなかろうと）を伴う。別の実施形態において、生分解は側鎖に対して内部にある結合（共有結合であろうとなかろうと）、又は、ポリマー主鎖などへの側鎖に連結している結合の切断を伴うことができる。

20

【0194】

1つの実施形態において、本発明の固体基材は、架橋剤の使用を介してポリマーコーティングと共有結合している。1つの実施形態において、語句「架橋剤」は、2つの原子間の共有結合の形成を促進する薬剤を指す。1つの実施形態において、架橋剤はゼロ長さの架橋剤である。

30

【0195】

1つの実施形態において、架橋剤は（1-エチル3-（3ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDAC）、N-スルホヒドロキシスクシンアミド（スルホNHS）、5-ヨードピリミジン、N-カルボアルコキシジヒドロキノリン、ピロロキノリンキノン、ゲニピン又はそれらの組み合わせである。

【0196】

1つの実施形態において、架橋剤はホモ二官能性架橋剤、例えばN-ヒドロキシスクシンイミドエステル（例えば、ジスクシンイミジルスベレート又はジチオビス（スクシンイミジルプロピオネート）、ホモ二官能性イミドエステル（例えば、ジメチルアジピミデート又はジメチルピメリミデート）、スルフヒドリル反応性架橋剤（例えば、1,4-ジ-[3'-(2'-ピリジルジチオ)プロピオンアミド]ブタン）、ジフルオロベンゼン誘導体（例えば、1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン）、アルデヒド（例えば、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド）、ビス-エポキシド（例えば、1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル）、ヒドラジド（例えば、アジピン酸ジヒドラジド）、ビス-ジアゾニウム誘導体（例えば、o-トリジン）、ビス-アルキルハライド又はそれらの組み合わせである。

40

【0197】

1つの実施形態において、架橋剤はヘテロ二官能性架橋剤であり、例えば、アミン反応

50

性及びスルフヒドリル反応性架橋剤（例えば、N-スクシンイミジル3-（2-ピリジルジチオ）プロピオネート）、カルボニル反応性及びスルフヒドリル反応性架橋剤（例えば、4-（4-N-マレイミドフェニル）酪酸ヒドラジド）又はそれらの組み合わせである。

【0198】

幾つかの実施形態において、架橋剤は三官能性架橋剤であり、例えば、4-アジド-2-ニトロフェニルビオシチン-4-ニトロフェニルエステル、スルホスクシンイミジルー2- [6-ビオチンアミド] -2-（p-アジドベンズアミド）ヘキサノアミド] エチルー1, 3'-ジチオプロピオネート（スルホ-SBED）又はそれらの組み合わせである。

【0199】

別の実施形態において、架橋剤は酵素である。本発明の1つの実施形態において、架橋剤は、トランスグルタミナーゼ、ペルオキシダーゼ、キサンチンオキシダーゼ、ポリメラーゼ又はリガーゼ、又は、それらの組み合わせを含む。

【0200】

活性に利用される架橋剤の濃度の選択は、当業者によって理解されるように、所与の用途において選択される、体積、薬剤及びポリマーの関数として変化するであろう。

【0201】

1つの実施形態において、本発明の固体基材と本発明のポリマーコーティングとの結合は物理的及び／又は機械的結合を含む。例えば、1つの実施形態において、物理的及び／又は機械的結合は、任意の手段の受け入れ、空気乾燥、架橋剤の使用、熱の適用、真空の適用、凍結乾燥方法の適用、凍結、機械力の適用又はそれらの組み合わせを含み、それにより、本明細書に記載されるようなサンゴとポリマーコーティングとの間の物理的結合を促進することができる。

【0202】

幾つかの実施形態において、ポリマーの選択、又は、本明細書に記載のとおり固体基材へのポリマーの適用は、流体吸収性を増加させる追加の能力を得るために選択することができる。同様に、固体基材の表面を処理して、その中の流体吸収性を増加させることもできる。幾つかの実施形態において、そのような表面処理として、固体基材へのプラズマの適用を挙げることができる。

【0203】

本発明の固体基材及びその構成要素に対するポリマーの適用の物理的及び／又は化学的特性は軟骨及び／又は骨の修復を誘導し又は促進するための本発明の使用方法及びそのキットに影響を与え得ることは、当業者に明らかであろう。

【0204】

1つの実施形態において、本発明の固体基材に適用されるポリマーは、2.0 μm ~ 0.1 μm の厚さを有する。1つの実施形態において、ポリマーコーティングは約1.0 μm の厚さを有する。1つの実施形態において、本発明のポリマーコーティングは、10 μm ~ 50 μm の厚さを有する。1つの実施形態において、本発明の固体基材に適用されるポリマーコーティングは、約10 ~ 25、又は、約15 ~ 30、又は、約25 ~ 50 μm の厚さを有する。1つの実施形態において、本発明の固体基材に適用されるポリマーコーティングは、約0.0001 ~ 0.1 μm の厚さを有する。1つの実施形態において、本発明の固体基材に適用されるポリマーコーティングは、約20 ~ 200 μm の厚さを有する。1つの実施形態において、本発明の固体基材に適用されるポリマーコーティングは、約100 ~ 1500 μm の厚さを有する。

【0205】

幾つかの実施形態において、本発明の固体基材に適用されるポリマーは本発明の固体基材と結合して、上記のとおり厚さを有する薄いコーティングである。

【0206】

幾つかの実施形態において、本発明の固体基材に適用されるポリマーは、本発明の固体基材全体に適用され、幾つかの実施形態において、本発明の固体基材内の孔及び空隙は、

10

20

30

40

50

本明細書に記載されるとおりのポリマーにより充填されることができ、適用されたそのようなポリマー層は約60～900 μmの厚さを有することができる。

【0207】

幾つかの実施形態において、ポリマーは、本発明の移植手順の一部として現場で移植片の先端面に適用される。

【0208】

幾つかの実施形態において、本発明のキットは、記載のと通りのポリマーを取り込んだ、本明細書に記載のと通りの固体基材を含むであろう。幾つかの実施形態において、本発明のキットは本明細書に記載のと通りの固体基材、及び、該固体基材への適用のための生体適合性ポリマーを含む別個の容器を含み、ここで、そのような生体適合性ポリマーは、移植の直前に固体基材に適用されることができ、又は、幾つかの実施形態において、そのような生体適合性ポリマーは、罹患した対象における固体基材の移植の現場で、その間に又はその直後に、固体基材に適用されうる。

【0209】

幾つかの実施形態において、そのようなキットは、本明細書に記載のと通りの固体基材の移植手順に有用な任意のツールをさらに含み、場合により、本明細書に記載のと通りの生体適合性ポリマーの適用のためのツールをさらに含むことができる。

【0210】

幾つかの実施形態において、本発明の固体基材に適用されたポリマーは、本発明の固体基材上に追加のポリマー相を形成するコーティングの端部又は一部にある。この態様によると、幾つかの実施形態において、適用されたポリマー層は、約0.1～10 mmの厚さを有する。

【0211】

幾つかの実施形態において、ポリマー添加剤を含む複数の固体基材は所望の移植部位に移植され、ここで、第一の固体基材に適用されたポリマーの厚さは、所望の部位に移植された第二の固体基材に適用されたポリマーの厚さと比較して異なることができ、このような厚さの変動は本明細書に記載される範囲を反映しうる。

【0212】

1つの実施形態において、本発明の固体基材に適用されたポリマーの厚さは、本発明の固体基材の物理的特性に影響を及ぼす。例えば、ポリマー適用の厚さは、本発明の固体基材の弾性、引張強さ、接着性もしくは保持力又はそれらの任意の組み合わせに影響し得る。1つの実施形態において、ポリマーの適用は本発明の固体基材の弾性を増加させる。1つの実施形態において、ポリマーの適用は本発明の固体基材の引張強さを増加させる。1つの実施形態において、ポリマーの適用の接着性は、軟骨修復、軟骨組織又は骨組織又はそれらの組み合わせを含む所望の修復部位における髄幹細胞、血管、組織の接着性に関連する。1つの実施形態において、ポリマーの適用は本発明の固体基材の接着性を低下させる。1つの実施形態において、ポリマーの適用は本発明の固体基材の接着性を高める。当業者は、ポリマーの適用は別の物品の接着性を低下させながら、ある物品の接着性を高めることができることを認識するであろう。例えば、1つの実施形態において、ポリマーの適用は、間葉系幹細胞の接着性を高め、感染性因子の接着性を低下させる。1つの実施形態において、ポリマーの適用の保持力は細胞集団の保持に関連する。1つの実施形態において、ポリマーコーティング内に保持される細胞集団は間葉系幹細胞集団、軟骨細胞集団、骨芽細胞集団などである。1つの実施形態において、ポリマーの適用の保持力はエフェクター化合物の保持に関連する。

【0213】

1つの実施形態において、ポリマー適用の厚さは、本発明の固体基材に適用された細胞の増殖及び／又は分化に影響を与えるか、又は、本発明の基材に対する細胞もしくは組織の成長／回復機能に関連する細胞の活性化又は移行に影響を与えるか、又は、それらの組み合わせである。

【0214】

本発明の固体基材内にヒアルロン酸などの生体適合性ポリマーを取り込むことは任意の手段により行うことができ、幾つかの実施形態において、例えば、真空下、遠心力又は機械圧力下の適用などの圧力駆動式適用が挙げられる。幾つかの実施形態において、重力は、移植片の所望の深さまでヒアルロン酸を適切かつ比較的均質に浸透させるのに十分である。この態様によると、1つの実施形態において、例えばFast Green / Safranin Oによる染色を用いた移植片の視覚的検査は基材を通るヒアルロン酸の所望の深さへの均一な分布を、適用の時間及び条件の関数として示す。

【0215】

1つの実施形態において、本発明の固体基材はエフェクター化合物をさらに含むことができ、該化合物は、幾つかの実施形態において、本発明の固体基材と直接的に結合することができ、又は、幾つかの実施形態において、ポリマーと結合することができ、そしてそれとの組み合わせで適用される。

10

【0216】

1つの実施形態において、このようなエフェクター化合物は、銀イオン、銅イオン又は他の金属又はそれらの組み合わせを含むことができる。別の実施形態において、この化合物の解放は電荷の適用によって促進されうる。

【0217】

別の実施形態において、第一の移植片を銀などの金属でコーティングし、第二の移植片を金などの第二の金属でコーティングすることができる。電場の印加又は電池による作動は移植された材料の間に電荷を流し、銀イオンの放電によるその領域の滅菌をもたらすことができる。そのような実施は、例えば、骨髄炎の治療において有用であることができる。

20

【0218】

1つの実施形態において、エフェクター化合物は本明細書に記載のとおりの本発明の固体基材への取り込みに使用するための本発明のキットの構成成分を構成する。

【0219】

本発明の1つの実施形態において、エフェクター化合物はサイトカイン、骨形成タンパク質(BMP)、成長因子、キレート剤、細胞集団、治療化合物又は抗生物質又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【0220】

本発明の1つの実施形態において、語句「治療化合物」は、ペプチド、タンパク質又は核酸又はそれらの組み合わせを指す。別の実施形態において、治療化合物は抗菌性、抗ウイルス性、抗真菌性又は抗寄生虫性化合物である。別の実施形態において、治療化合物は細胞毒性又は抗癌活性を有する。別の実施形態において、治療化合物は酵素、受容体、チャネルタンパク質、ホルモン、サイトカイン又は成長因子である。別の実施形態において、治療化合物は免疫刺激性である。別の実施形態において、治療化合物は炎症性又は免疫応答を阻害する。1つの実施形態において、治療化合物は血管新生促進因子を含む。

30

【0221】

1つの実施形態において、エフェクター化合物は、抗蠕虫薬、抗ヒスタミン薬、免疫調節薬、抗凝固薬、界面活性剤、抗体、 β アドレナリン受容体阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、ACE阻害薬、成長因子、ホルモン、DNA、siRNA又はベクター又はそれらの任意の組み合わせを含む。

40

【0222】

1つの実施形態において、語句「エフェクター化合物」は、本発明の固体基材、キット及び／又は方法に適用されるときに、感染症、疾患、障害又は病態の治療、予防、阻害、抑止、遅延又は軽減において有用な特定の目的又は適応を有する任意の薬剤又は化合物を指す。1つの実施形態において、本発明のエフェクター化合物は、化合物を画像化する能力専用の所望の効果を生じる。幾つかの実施形態において、エフェクター化合物は、化合物が存在する部位を画像化するのに有用であることができるが、そのような能力は、化合物の目的又は用途の選択に対して二次的なものである。

【0223】

50

本発明の1つの実施形態において、用語「エフェクター化合物」は、本明細書で言及するときに、用語「薬物」及び「薬剤」を包含すると理解されるべきであり、本発明の固体基材及び／又はキット内のその取り込み、又はその使用が所望される分子を表す。1つの実施形態において、薬剤は本発明の固体基材及び／又はキット内に直接的に取り込まれる。別の実施形態において、薬剤は、本発明のポリマーコーティング、サンゴ又はサンゴ粒子、及び／又は、本発明のキットとの物理的相互作用、又は結合のいずれかによって、本発明の固体基材及び／又はキット内に取り込まれる。

【0224】

1つの実施形態において、「エフェクター化合物」は治療化合物である。

【0225】

1つの実施形態において、語句「治療化合物」は、必要とする対象に提供されたときに有益な効果を提供する分子を指す。ある場合には、その分子は、対象におけるそのような分子の不存在又は減量した存在を置換するように機能する点で治療的である。1つの実施形態において、その化合物はタンパク質の発現をコードする核酸であり、内因性ヌル変異体が外来タンパク質の発現によって補償される場合などに存在しない。他の実施形態において、内因性タンパク質は突然変異され、異種機能性タンパク質の発現によって補償される非機能性タンパク質を産生する。他の実施形態において、異種タンパク質の発現は、低内在性レベルに追加的であり、所与のタンパク質の累積的な増強発現をもたらす。他の実施形態において、分子は、細胞機能又は宿主機能のための重要な要素の発現又は分泌又はその他を提供するシグナル伝達カスケードを刺激する。

【0226】

他の実施形態において、治療化合物は、天然又は非天然のインスリン、アミラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ、キナーゼ、ホスファターゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、トリプシノーゲン、キモトリプシノーゲン、カルボキシペプチダーゼ、ホルモン、リボヌクレアーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ、トリアシルグリセロールリパーゼ、ホスホリパーゼA₂、エラスターゼ、アミラーゼ、血液凝固因子、UDPグルクロニルトランスフェラーゼ、オルニチントランスカルバミラーゼ、シトクロムp450酵素、アデノシンデアミナーゼ、血清胸腺因子、胸腺液性因子、チモーポエチン、成長ホルモン、ソマトメジン、共刺激因子、抗体、コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、表皮成長因子、肝性赤血球生成因子（ヘパトポイエチン）、肝細胞成長因子、インターロイキン、インターフェロン、陰性増殖因子、線維芽細胞増殖因子、 α ファミリーのトランスフォーミング成長因子、 β ファミリーのトランスフォーミング成長因子、ガストリン、セクレチン、コレシストキニン、ソマトスタチン、セロトニン、物質P、転写因子又はそれらの組み合わせであることができる。

【0227】

本明細書の任意の実施形態において、固体基材及び本発明の方法におけるその使用は、例えば抗酸化剤、成長因子、サイトカイン、抗生物質、抗炎症剤、免疫抑制剤、防腐剤、鎮痛剤、他の治療剤及び賦形剤などの他の化合物をさらに含み、又は、それらとともに移植されることができる。1つの実施形態において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤に加えて投与することができる成長因子の例としては、限定するわけではないが、表皮成長因子（EGF）、トランスフォーミング増殖因子- α （TGF- α ）、トランスフォーミング成長因子（TGF- β ）、ヒト内皮細胞増殖因子（ECGF）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、骨形成タンパク質（BMP）、神経成長因子（NGF）、血管内皮増殖因子（VEGF）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、インスリン様成長因子（IGF）、軟骨由来形態形成タンパク質（CDMP）、血小板由来成長因子（PDGF）又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。抗生物質の例としては抗微生物剤及び抗細菌剤が挙げられる。

【0228】

本明細書の任意の実施形態において、固体基材及び本発明の方法におけるその使用は、血漿、血小板が豊富な血漿、適切な際の任意の成長因子、任意のグリコサミノグリカン、

10

20

30

40

50

特に、ヒアルロン酸及びその任意の有用な形態、又は、それらの任意の組み合わせをさらに含み、又は、それとともに移植されることができる。

【0229】

1つの実施形態において、本発明の固体基材及び／又はキット及び／又は本発明の方法で使用するエフェクター化合物は、とりわけ、抗体又は抗体断片、ペプチド、オリゴヌクレオチド、生物学的標的のリガンド、免疫複合体、化学模倣官能基、糖脂質、標識剤、酵素、金属イオンキレート、酵素補因子、細胞毒性化合物、殺細菌化合物、静菌化合物、殺真菌化合物、静真菌化合物、化学療法剤、成長因子、ホルモン、サイトカイン、毒素、プロドラッグ、代謝拮抗物質、微小管阻害剤、放射性材料又は標的化部分又はそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

10

【0230】

1つの実施形態において、本発明の固体基材及び／又はキット及び／又は本発明の方法は、オリゴヌクレオチド、核酸又はベクターを含むか又は使用する。幾つかの実施形態において、用語「オリゴヌクレオチド」は用語「核酸」と互換可能であり、限定するわけではないが、原核生物配列、真核生物mRNA、真核生物mRNA由来のcDNA、真核（例えば、哺乳類）DNA由来のゲノムDNA配列、さらには合成DNA配列を含むことができる。この用語はまた、DNA及びRNAの既知の塩基類似体のいずれかを含む配列をも指す。

【0231】

本発明の固体基材及び／又はキット及び／又は本発明の使用方法は、核酸を含むことができ、1つの実施形態又は別の実施形態において、本発明の固体基材及び／又はキット、及び／又は本発明の使用方法には、特定のベクターの一部として、そのデリバリーを含むことができる。1つの実施形態において、注目の配列をコードするポリヌクレオチドセグメントを、哺乳動物細胞を形質導入／形質転換し、そして形質導入された細胞内で組換え産物の発現を指示するのに適した市販の発現ベクター系に連結することができる。このような市販のベクター系は、既存のプロモーター又はエンハンサー配列を置換、複製又は突然変異させるために、及び／又は、追加のポリヌクレオチド配列、例えば追加の選択マーカーをコードする配列又はレポーターポリペプチドをコードする配列を導入するために、一般的に使用される組換え技術によって容易に改変することができることは理解されるであろう。

20

30

【0232】

1つの実施形態において、本発明の固体基材及び／又はキット及び／又は本発明の方法で使用するエフェクター化合物は、とりわけ、サイトカイン、骨形成タンパク質（BMP）、成長因子、キレート剤、細胞集団、治療化合物、抗炎症化合物、血管新生促進化合物又は抗生物質、又は、それらの任意の組み合わせを含むことができる。

【0233】

本明細書に記載のとおり固体基材（その内部での任意の付加／取り込みを行ったものを含む）は、本明細書に記載のとおりテーパ側面を有するか、又は、幾つかの実施形態において、形状が実質的に卵形になるように特別に整形され、場合により、本明細書に記載のとおりテーパをさらに含む、このような基材を指すことは理解されるであろう。

40

【0234】

幾つかの実施形態において、本発明の固体基材に、細胞、細胞集団又は組織を播種することができる。

【0235】

幾つかの実施形態において、細胞もしくは組織は幹細胞もしくは前駆細胞又はそれらの組み合わせを含む。

【0236】

任意の供給源からの、又は、任意の手順により得られた、任意の適切な幹細胞又は前駆細胞が想定されることは理解されるであろう。

【0237】

50

幾つかの実施形態において、脂肪組織由来幹細胞は、本発明の方法における使用、及び、本発明の固体基材又は本発明のキットとの取り込みのために具体的に想起される。

【0238】

本発明の1つの実施形態において、本発明の基材、使用方法又はキットにより使用される細胞もしくは組織は所望の産物を発現するように操作される。

【0239】

1つの実施形態において、語句「細胞集団」は形質移入された細胞集団、形質導入された細胞集団、形質転換された細胞集団又は対象から単離された細胞集団、又はそれらの組み合わせを指す。幾つかの実施形態において、形質移入された、形質導入された又は形質転換された細胞は固体基材上に播種することができ、又は、幾つかの実施形態において、それに対するポリマー適用物に取り込まれてよく、又は、その組み合わせであることができる。

10

【0240】

1つの実施形態において、本発明の細胞集団は間葉系幹細胞を含む。1つの実施形態において、間葉系幹細胞は形質転換される。

【0241】

1つの実施形態において、細胞集団は本発明の固体基材の移植が所望される組織の修復に有益な細胞を含む。

【0242】

幾つかの実施形態において、細胞は軟骨及び／又は骨形成及び／又は修復において有益であり、及び／又は、それを促進する。そのような細胞は軟骨芽細胞又は軟骨細胞、線維軟骨細胞、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、滑膜細胞、骨髄細胞、間質細胞、幹細胞、胚性幹細胞、脂肪細胞に由来する前駆細胞、末梢血前駆細胞、成体組織から単離された幹細胞、遺伝的に形質転換された細胞又はそれらの組み合わせを含むことができる。別の実施形態において、前駆細胞は、軟骨細胞と他の細胞との組み合わせ、骨細胞と他の細胞との組み合わせ、滑膜細胞と他の細胞との組み合わせ、骨髄細胞と他の細胞との組み合わせ、間葉系細胞と他の細胞との組み合わせ、間質細胞と他の細胞との組み合わせ、幹細胞と他の細胞との組み合わせ、胚性幹細胞と他の細胞との組み合わせ、成体組織から単離された前駆細胞と他の細胞との組み合わせ、末梢血前駆細胞と他の細胞との組み合わせ、成体組織から単離された幹細胞と他の細胞との組み合わせ、遺伝的に形質転換された細胞と他の細胞との組み合わせを指すことができる。本発明の方法において使用するための前駆細胞はレシピエント哺乳動物（すなわち、自己由来）又は同系哺乳動物の器官組織から調製される。別の実施形態では、同種及び異種前駆体細胞を利用することができる。

20

【0243】

1つの実施形態において、本発明の固体基材は幹細胞又は前駆細胞又は前駆体細胞を取り込む。そのような細胞は、哺乳動物ドナー、例えば、患者自身の細胞、ドナーからの細胞の培養物、又は、確立された細胞培養系から直接得ることができる。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ハムスター、ウシ、ブタ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、サル、類人猿又はヒトである。同種及び／又は同じ免疫プロファイルの細胞は、患者又は近親者のいずれかからの生検によって得ることができる。標準的な細胞培養技術及び条件を用いて、細胞をコンフルエントになるまで培養し、必要に応じて使用する。細胞は、特定の適用のために十分な数の細胞が得られるまで培養することができる。

30

40

【0244】

1つの実施形態において、本発明の固体基材は、例えば、軟骨及び／又は骨形成又は修復において組織修復に関与しうる任意の細胞を組み込む。幾つかの実施形態において、このような細胞は、本発明の固体基材上に細胞を播種するために細胞がエクスピボで培養され、そのような播種された固体基材が対象に移植される点で、自己移植片を表す。

【0245】

幾つかの実施形態において、このような細胞は本発明の固体基材内に組み込まれ、修復

50

部位内に移植されうる同種移植片又は異種移植片を表すことができる。

【0246】

1つの実施形態において、本発明のサンゴはサンゴ中に細胞を播種するのに十分な時間のサンゴのインビトロ培養からの細胞集団を含む。1つの実施形態において、細胞集団は、間葉系幹細胞集団、軟骨細胞、線維軟骨細胞、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、滑膜細胞、骨髄細胞、間質細胞、幹細胞、胚性幹細胞、脂肪細胞に由来する前駆細胞、末梢血前駆細胞、成体組織から単離された幹細胞、遺伝的に形質転換された細胞又はそれらの組み合わせを含む。1つの実施形態において、間葉系幹細胞、軟骨細胞、線維軟骨細胞、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、滑膜細胞、骨髄細胞、間質細胞、幹細胞、胚性幹細胞、脂肪細胞に由来する前駆細胞、末梢血前駆細胞、成体組織から単離された幹細胞、遺伝的に形質転換された細胞又はそれらの組み合わせであって、インビトロで播種されたものは形質転換される。1つの実施形態において、細胞集団は軟骨修復に有益な細胞集団を含む。1つの実施形態において、培養物はキレート剤を含む。本発明の1つの実施形態において、培養物中のキレート剤はカルシウムキレート剤を含む。

10

【0247】

幾つかの実施形態において、固体基材は骨代替物又は骨空隙充填剤としてさらに機能しうる。幾つかの実施形態において、固体基材は骨代替物又は骨空隙充填剤をさらに取り込むことができる。幾つかの実施形態において、そのような骨含有材料は自家移植骨又は同種異系骨を含みうる。幾つかの実施形態において、骨含有材料は動物の骨を含むことができる。

20

【0248】

本発明は、細胞もしくは組織の成長及び／又は回復した機能において有用な最適に選択された固体基材の予期せぬ適用を提供し、軟骨及び骨の修復及び形成増強のための特定の適用は本明細書に例示される。

【0249】

特に、本発明は、固形基材が少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、該比流体吸収能力値が、総流体吸収値で割った自発流体吸収値を確立することによって決定され、そのような基材が骨修復のための部位内に挿入されるときに、又は、固体基材が流体との接触時に60度未満の接触角値を有することを特徴とし、さらに、実質的に円錐形であり、前記固体基材の各端部に円形断面を有し、そしてテーパ側面を有することを特徴とし、このような基材が骨修復のための部位内に挿入されているときに、骨再生、修復及び形成増強が最適であるという予期せぬ適用を提供する。

30

【0250】

他の態様において、本発明は、固形基材が少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、該比流体吸収能力値が総流体吸収値で割った自発流体吸収値を確立することにより決定され、このような基材が骨修復のための部位内に挿入されているときに、又は、固体基材が流体との接触時に60度未満の接触角値を有することを特徴とし、このような固体基材が適用される組織表面／部位の曲率半径に実質的に近似する曲率半径を有することをさらに特徴とするときに、骨再生、修復及び形成増強が最適であるという予期せぬ適用を提供する。

40

【0251】

他の実施形態において、本発明は、固体基材が少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、該比流体吸収能力値が総流体吸収値で割った自発流体吸収値を確立することにより決定され、又は、流体との接触時に60度未満の接触角値を有することを特徴とし、実質的に円錐形であり、前記固体基材の各端部に円形断面を有しそしてテーパ側面を有し、このような基材を軟骨欠損部位内に挿入しときに、より優れた軟骨形成という予期せぬ利点を提供する。

【0252】

他の態様において、本発明は、固体基材が少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、該比流体吸収能力値が総流体吸収値で割った自発流体吸収値を確立することにより

50

決定され、又は、流体との接触時に60度未満の接触角値を有することを特徴とし、このような固体基材が適用される組織表面／部位の曲率半径に実質的に近似する曲率半径を有することをさらに特徴とするときに、より優れた軟骨形成という予期せぬ利点を提供する。

【0253】

幾つかの実施形態において、本発明の固体基材は、修復が必要な骨欠損であって、該骨欠損へのアクセスが上層軟骨に欠損を生じさせる骨欠損を有する対象において使用するために適用されることができ、本発明の基材は、患った骨又は骨組織及び軟骨組織の理想的な治癒を可能にする。

【0254】

他の実施形態において、このような固体基材は、修復が必要な軟骨欠損を有する対象に投与することができ、軟骨修復の刺激のために固体基材の最適挿入が下方の骨における足場の固定を必要とし、例えば、固体基材の挿入のために下にある骨に最小限の空隙を作ることにより行い、一度挿入すると、固体基材が上方の軟骨と下方の骨の両方の修復を促進する。

【0255】

他の実施形態において、このような固体基材は、骨及び軟骨組織の両方が障害の病因の一部として修復を必要とする骨軟骨欠損を有する対象に投与することができる。この態様による固体基材は、幾つかの実施形態において、このような用途に特に適している。

【0256】

特に骨療法に関連する用途は、例えば、骨同種移植片、骨自家移植片、骨代替物、既知の骨空隙充填材、治療化合物などを含む、本明細書に記載のとおり任意の追加の要素を取り込む固体基材の使用を含むことができることは当業者により理解されるであろう。

【0257】

幾つかの実施形態において、本発明の固体基材は、細胞及び／又は組織の成長及び／又は回復した機能を刺激／増強するための他の公知の及び／又は利用可能な材料と組み合わせ、例えば骨及び／又は軟骨修復を促進することによって、使用されうる。

【0258】

幾つかの実施形態において、本発明の固体基材は、例えば、全体関節修復又は靱帯修復又は他のコネクタ組織修復に使用するための、追加の固体基材を固定するために利用されうる。

【0259】

細胞もしくは組織の成長又は回復した機能の治療、修復又は刺激のための、単独での又は他の適切な材料との組み合わせでの本発明の固体基材の使用は本発明の一部と考えられると理解されるべきである。

【0260】

本発明の固体基材は本発明の方法によりその用途に適応するための任意の適切なサイズのものでありうるということが理解されるであろう。例えば、幾つかの実施形態において、本発明の固体基材を対象の長骨内に適用するために、固体基材の寸法は足場が移植される部位の寸法に近似するように調整され、必要に応じてミリメートルからセンチメートルまでの大きさのオーダーであることができる。

【0261】

本発明は、幾つかの実施形態において、対象の物理的外傷に関連する軟骨及び／又は骨組織の欠損、又は、疾患又は障害に関連する軟骨及び／又は骨組織の欠損を修復する際に使用するための固体基材を提供する。

【0262】

幾つかの態様において、本発明の方法、固体基材、キット及びツール及びシステムは、下記のいずれか又はすべてを含めて、股関節置換、大腿部融合、関節固定、足首置換又は融合、全部又は部分的膝置換処置に適するものと特に考えられる。

【0263】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるとおりの複数のサンゴ固体基材は所

10

20

30

40

50

望の移植部位内の所望の領域への適切な挿入に適応するために、欠損部位を最大限に占めるように挿入される。

【0264】

1つの実施形態において、語句「軟骨修復」は、軟骨欠損部をより健康な状態に回復させることを指す。1つの実施形態において、軟骨を回復させると、軟骨組織が再生される。1つの実施形態において、軟骨を回復させると、完全又は部分的な厚さの関節軟骨欠損部が再生される。1つの実施形態において、軟骨を回復させると、軟骨修復部位で軟骨組織が完全に又は部分的に再生される。1つの実施形態において、軟骨修復は、欠損した又は欠陥のある骨組織の回復／修復をもたらすことができ、ここで、軟骨欠損の修復は軟骨修復部位における骨組織の除去を必要とする。1つの実施形態において、軟骨を回復させると、骨軟骨欠損が再生される。1つの実施形態において、軟骨修復は関節（例えば、膝、肘、足首、つま先、指、股関節、肩関節）、耳、鼻又は気管の軟骨欠損を回復させることを含む。

10

【0265】

1つの実施形態において、語句「骨修復」は骨欠損をより健康な状態に回復させることを指す。1つの実施形態において、骨を回復させると、骨組織が再生される。1つの実施形態において、骨を回復させると、骨組織内の任意の骨折又は空隙が充填される。1つの実施形態において、骨を回復させると、骨修復部位に骨組織が完全に又は部分的に再生される。1つの実施形態において、骨修復は、欠損した又は欠陥のある骨組織の回復／修復をもたらすことができる。1つの実施形態において、骨修復は、必要に応じて、任意の骨の骨欠損を回復させること、骨浮腫及び他の骨障害を治療することを含む。

20

【0266】

幾つかの実施形態において、語句「骨修復」は、骨粗鬆症、パジェット病、線維性異形成、骨浮腫又は骨ジストロフィーの対象の治療を指す。別の実施形態において、対象は、骨及び／又は軟骨虚弱を有する。別の実施形態において、対象は他の骨リモデリング障害を有し、骨軟化症、くる病、関節リウマチ、軟骨形成、骨軟化症、骨関節炎、骨形成不全、先天性低ホスファターゼ、外顆粒性病変、多発性骨髄腫、異常骨代謝回転、骨溶解性骨疾患、歯周病又はそれらの組み合わせを含む。1つの実施形態において、骨リモデリング障害としては、有機マトリックスの障害、骨の鈣化、骨再形成、内分泌、骨格及びミネラルホメオスタシスを調節する栄養及び他の因子を特徴とする代謝性骨疾患又はそれらの組み合わせが挙げられる。そのような障害は、遺伝性又は後天性であることができ、1つの実施形態において全身性であり、骨格系全体に影響を及ぼす。

30

【0267】

他の態様において、本発明は、本明細書に記載のとおりのものであり、及び、腫瘍又は無血管壊死の結果として生じる骨及び／又は軟骨の欠損を治療するためのその使用方法を特に考える。

【0268】

本発明の固体基材、キット及び方法は、骨及び／又は軟骨欠損が骨リモデリング障害以外の要因によって引き起こされる状態での骨及び／又は軟骨形成を増強するために使用することもできる。このような骨欠損には、骨折、骨の外傷、外傷後の骨の外科手術、人工関節接合後の手術、ポストプラスチック骨手術（post plastic bone surgery）、骨化学療法、ポストデンタル手術及び骨放射線療法に関連する状態が挙げられる。骨折には、あらゆるタイプの微視的及び巨視的骨折が含まれる。1つの実施形態において、骨折の幾つかの例には、脱臼骨折、粉碎骨折、横断骨折、斜骨折、螺旋骨折、分節骨折、変位骨折、嵌入骨折、若木骨折、隆起骨折、疲労骨折、関節内骨折（骨端骨折）、閉鎖骨折（単純骨折）、開放骨折（複合骨折）及び潜在骨折が挙げられる。1つの実施形態において、本発明の方法を用いて治療されることが意図される骨折は非癒合性骨折（non-union fractures）である。

40

【0269】

1つの実施形態において、本発明の方法、材料及びキットは軟骨及び／又は骨欠損もし

50

くは障害又は疾患の誘発された又は強化された修復のために利用される。1つの実施形態において、軟骨欠損は、外傷、裂傷、スポーツ傷害、全厚関節軟骨欠損、関節欠損又は繰り返し応力傷害（例えば、骨軟骨骨折、十字靱帯損傷による二次損傷）に起因する。1つの実施形態において、軟骨障害は軟骨の疾患を含む。1つの実施形態において、本発明の方法は、変形性関節症、関節リウマチ、無菌壊死、変形関節症、例えば、離断性骨軟骨炎、関節軟骨傷害、膝蓋軟骨軟化症、軟骨肉腫、軟骨肉腫頭頸部、肋軟骨炎、内軟骨腫、強剛母趾、股関節唇引裂、離断性骨軟骨炎、半月板引裂、再発性多発軟骨炎、イヌ関節炎、第4鰓弓欠損又はカリフラワー耳における軟骨修復を誘発し又は強化する。1つの実施形態において、本発明の方法は、筋肉、滑膜（synovial membrane）、腱及び線維組織を含む関節又は関連構造だけでなく、成長板、半月板系及び椎間板も含む体の結合組織の変性又は代謝異常を少なくとも部分的に特徴とする障害を含む変性軟骨障害における軟骨修復を誘導又は増強する。

【0270】

1つの実施形態において、本発明の方法、材料及びキットは関節の表面再生のために使用され、幾つかの実施形態において、本明細書に記載のとおり使用における本発明の方法、材料及びキットは、関節置換術を予防し、その必要性の軽減し、必要性を遅らせ又は無くす。

【0271】

1つの実施形態において、本発明の固体基材、キット及び方法は長骨骨折修復を増強し、部分欠損部において骨を生成し、骨折部に代わる骨移植片を提供し、腫瘍再建又は脊椎融合を促進し、股関節、椎骨又は手首の骨粗しょう症、又はそれらの組み合わせなど、弱い又は骨粗しょう症の骨の局所治療（注入による）を提供するために使用することもできる。別の実施形態において、本発明の固体基材、キット及び方法は骨折した長骨の修復を促進し、長骨骨折の遅延癒合もしくは非癒合又は背骨癒合の偽関節症を治療、股関節又は膝の無血管壊死における新たな骨形成を誘発するか、又はそれらの組み合わせを行うための方法で使用することもできる。

【0272】

幾つかの実施形態において、本発明の固体基材、キット及び方法はまた、本明細書に記載されているとおりの任意の骨のための関節置換物の代替品として使用することもでき、例えば、股関節、膝、肩、肘、足首又は当業者により理解されうる他のものの代替品として使用することもできる。

【0273】

1つの実施形態において、本発明の方法は軟骨及び／又は骨組織修復の部位を調べることによって評価され、ここで、評価は組織学、組織化学、触診、生検、内視鏡検査、関節鏡検査又は、X線写真、コンピュータ化されたX線デンシトメトリー、コンピュータ化された蛍光デンシトメトリー、CT、MRI又は当該技術分野で公知の別の方法を含む画像化技術、又は、それらの任意の組み合わせによる評価である。

【0274】

1つの実施形態において、本発明の方法は軟骨及び／又は骨修復を誘導及び強化することを含み、ここで、軟骨及び／又は骨修復部位に本発明の固体基材を、場合により本発明の特殊ツールを使用して移植することは軟骨及び／又は骨修復に影響を与えそして改良する。

【0275】

1つの実施形態において、本発明の方法は軟骨及び／又は骨修復を誘導し又は改良し、ここで、固体基材は細胞集団を固体基材に引きつけ、それによってする軟骨及び／又は骨修復に影響を及ぼし又は改良する。

【0276】

当業者は、軟骨及び／又は骨修復部位にサンゴ固体基材を移植することを必要とする本発明の方法は、軟骨及び／又は骨修復部位の調製を必要としうることを認識するであろう。これらの調製は、サンゴ固体基材を移植する前に又は移植と同時に行うことができる。

例えば、軟骨及び／又は骨組織及び／又は軟骨及び／又は骨修復部位の近位にある他の組織を最初に穴開けして、本発明の方法において使用されるサンゴ固体基材に適した寸法のチャンネルを作製することができる。次いで、サンゴ固体基材の領域が穴開けされた軟骨及び／又は骨組織を貫通するように、サンゴ固体基材を部位内に移植する。あるいは、サンゴ固体基材は軟骨及び／又は骨又は他の組織、又はそれらの組み合わせを貫通することができるツールに取り付けることができる。この場合に、ツールは軟骨及び／又は骨組織を貫通するときに、取り付けられたサンゴ固体基材が同時に移植される。

【0277】

幾つかの実施形態において、修復部位内の固体基材又は修復部位内の幾つかの固体基材の移植に次いで、固体基材は取り込み及び最適な軟骨及び／又は骨修復を最適化するように処理される。幾つかの実施形態において、そのような処理は、最適な修復のために、固体基材又はサンゴ固体基材の表面を切断、研磨又は平滑化することを含みうる。

【0278】

本発明の主旨又は範囲から逸脱することなく、本発明の固体基材、キット、プロセス及び方法において様々な変更及び変形を行うことができることは当業者に明らかであろう。

【0279】

幾つかの態様において、本発明は本明細書に記載のと通りの固体基材の移植に使用するためのツール及びそれを含むキットを提供する。

【0280】

幾つかの態様において、本発明は、対象に最適化された固体基材を移植するための組織整形及び位置合わせツールを提供することができ、前記組織整形及び位置合わせツールは、
＊長尺体の長さ にわたる中央中空を有する長尺体、

＊中央中空を有する接合領域によって前記長尺体に末端結合された整形構造体であって、
○前記接合領域に対して近位にある第一の整形領域、ここで、該第一の整形領域は実質的に滑らかであり、平行配向された側面又は前記ツールの長手方向軸からある角度でテーパ化された側面を有する、及び、

○前記接合領域に対して遠位にある第二の整形領域、ここで、該第二の整形領域は一連の側方延在突出部を含み、そして前記ツールの長手方向軸からある角度でテーパ側面を有する、

をさらに含む、整形構造体、及び、

＊場合により、前記整形構造体に対して遠位にある接合領域によって前記長尺体に末端結合された把持ハンドル、
を含み、

前記整形構造体は移植部位の境界内に滑り嵌めするのを容易にする寸法を有するようにサイズ決めされている。

【0281】

幾つかの実施形態において、第二の整形領域及び場合により第一の整形領域のテーパは、それらの結合した角度に関して、移植のために選択される固体基材に対応するテーパ角を反映する。

【0282】

幾つかの態様において、ツールと固体基材との間のテーパの特定の選択及び一致は所望の移植部位内における固体基材の圧入挿入をさらに容易にする。

【0283】

例3は本明細書に記載のと通りの固体基材の移植に使用するための組織整形及び位置合わせツール及び他のツールの説明を提供する。

【0284】

幾つかの態様において、本明細書に記載されると通りの組織整形及び位置合わせツールの側方突出部は一連の鈍いブレードとして機能し、該ブレードは移植部位内に配置されそしてその中で回転されるときに、滑らかな壁を有する部位を形成させ、該壁は前記移植部位の長手方向軸から2度の角度でテーパ化された側面を有する。

10

20

30

40

50

【0285】

幾つかの実施形態において、このような組織カッター、リーマ、整形ツールの使用は、手動操作又はモータ駆動であることができる。

【0286】

幾つかの実施形態において、このような組織カッター、リーマ、整形ツールの使用は手動で操作することができ、次いで、モータ駆動の同様のツールの使用を行い、その手動導入は、幾つかの態様において、モータ駆動ツールの使用によって悪影響を受けた組織の層を除去するために提供される。例えば、このようなモータ駆動ツールの使用は所望の移植部位の組織における不注意な加熱、細胞死又は他の壊死刺激作用をもたらし、続く手動組織カッター、リーマ、整形ツールの使用は損傷組織の除去を容易にして、下方にある非壊死組織との移植片相互作用を促進する。

10

【0287】

幾つかの態様において、このような側方突出部は同様のサイズ及び形状であることができ、又は、幾つかの実施形態において、千鳥状の高さであることができ、又は、幾つかの実施形態において、変化している角度の傾斜を有することができ、又は、幾つかの実施形態において、千鳥状の幅であることができ、又は、幾つかの実施形態において、それらの組み合わせであることができる。

【0288】

幾つかの実施形態において、ツールは少なくとも1つの側方突出部を含む。幾つかの実施形態において、ツールは1つより多くの側方突出部を含む。

20

【0289】

幾つかの実施形態において、ツールは少なくとも6つの側方突出部を含み、又は、幾つかの実施形態において、ツールは少なくとも8つの側方突出部を含み、又は、幾つかの実施形態において、ツールは少なくとも10の側方突出部を含み、又は、幾つかの実施形態において、ツールは少なくとも12の側方突出部を含み、又は、幾つかの実施形態において、ツールは少なくとも4つの側方突出部を含み、又は、幾つかの実施形態において、ツールは2～6個の側部突出部を含む。

【0290】

幾つかの実施形態において、側方突出部は、ツールの長手方向軸に平行な長軸を有し、幾つかの実施形態において、側方突出部は、ツールの長手方向軸に対して傾斜している。幾つかの実施形態において、側方突出部は、ツールの長手方向軸線に対して1～15度の角度で傾斜している。幾つかの実施形態において、側方突出部は、ツールの長手方向軸に対して0.5～5度の角度で傾斜している。幾つかの実施形態において、側方突出部は、ツールの長手方向軸に対して0.75～4度の角度で、又は、幾つかの実施形態において、ツールの長手方向軸に対して1～3.5度の角度で傾斜しており、又は、幾つかの実施形態において、側方突出部は、ツールの長手方向軸に対して1.5～3.25度の角度で傾斜しており、又は、幾つかの実施形態において、側方突出部は、ツールの長手方向軸に対して1.75～3度の角度で傾斜しており、又は、幾つかの実施形態において、側方突出部は、ツールの長手方向軸に対して1.75～2.5度の角度で傾斜している。幾つかの態様において、圧入が望ましく、本発明の組織整形及び位置合わせツールの側方突出部は、ツールの長手方向軸に対して、本発明の固体移植片のテーパの角度に近似して傾斜していることが理解されるであろう。

30

40

【0291】

幾つかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載されるとおりの整形ツールを含むキットを提供する。

【0292】

幾つかの実施形態において、本発明は、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材の移植を必要とする対象におけるその移植方法であって、該方法は、

- ・細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を

50

単離又は調製すること、ここで、該固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体を含み、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、60度未満の接触角値を有することを特徴とし、そして、該固体基材の各末端での円形断面及びテーパ側面を有する実質的に円錐形状であることをさらに特徴とする、

- ・前記固体基材の比流体吸収能力値を確立すること、ここで、前記比流体吸収能力値は、自発的流体吸収値を総流体吸収値で割った値を確立することによって決定される、

- ・少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とするか、又は、60度未満の接触角値を有することを特徴とする固体基材を選択すること、及び、

- ・少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とするか、又は、60度未満の接触角値を有することを特徴とする前記固体基材を、対象の所望の部位内で移植すること、ここで、前記移植はどのように処置される組織部位の表面に対して垂直な軸から2度の角度で行われる、方法を提供する。

【0293】

幾つかの態様において、本方法は、

- ・前記標的移植片離脱又は移植部位の表面の平面に対して垂直な方向にそして移植部位内で中心に集める方向にロッド状構造体に向ける器具の助けを場合により借りて、対象内の標的組織移植部位内にロッド状構造体を挿入すること、

- ・組織の領域の表面に対して垂直な方向で所望の組織移植部位の領域よりも小さい前記対象内の組織の領域を、前記ロッド状構造体の上に適用するのに適したドリルビットを場合により用いて穴開けすること、

- ・前記ロッド状構造体の上に外科用カッターを場合により適用することによって、所望の移植領域から組織を外科的に切除すること、

- ・組織整形及び位置合わせツールの助けを借りて前記所望の移植領域を整形すること、ここで、前記組織整形及び位置合わせツールは、

- ＊長尺体の長さにはわたる中央中空を有する長尺体、

- ＊中央中空を有する接合領域によって前記長尺体に末端結合された整形構造体であって、

○前記接合領域に対して近位にある第一の整形領域、ここで、該第一の整形領域は実質的に滑らかであり、平行配向された側面又は前記ツールの長手方向軸から2度の角度でテーパ化された側面を有する、及び、

○前記接合領域に対して遠位にある第二の整形領域、ここで、該第二の整形領域は一連の側方延在突出部を含み、そして前記ツールの長手方向軸から2度の角度でテーパ側面を有する、

をさらに含む、整形構造体、及び、

- ＊場合により、前記整形構造体に対して遠位にある接合領域によって前記長尺体に末端結合された把持ハンドル、を含む、

前記整形構造体は移植部位の境界内に滑り嵌めするのを容易にする寸法を有するようにサイズ決めされている、

- ・前記ロッド状構造体の上で前記所望の移植領域内にカニューレインプラントを場合によって挿入することによって、組織の前記領域内に組織移植片又は固体移植片を適用すること、

の工程をさらに含む、

前記整形は前記固体移植片の理想的な取り込みを促進する移植部位を通して長手方向軸から2度の角度でテーパ側面を有する部位の形成を促進する。

【0294】

幾つかの態様において、本発明は湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースを提供し、該ベースは、

- ・前記湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースが固定される組織の曲率半径に相補的な曲率半径を有するベース表面、

- ・それぞれのロッド状構造体が挿入されることができる少なくとも2つの外側に位置す

10

20

30

40

50

る側方延在部をさらに含む、形状が実質的に卵形である外側境界部、及び、
・前記湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースの長さにわたる少なくとも2つの内側に位置する中空領域、
を含む。

【0295】

幾つかの実施形態において、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースは対象に移植部位を調製するために有用であり、ここで、移植は曲率を有する部位内である。

【0296】

幾つかの実施形態において、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースは、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースが取り付けられる組織の曲率半径に相補的な曲率半径を有するベース表面を含む。

【0297】

幾つかの態様において、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースが取り付けられるそのような組織は、関節丘、上腕骨の小頭、上腕骨滑車、大腿骨骨頭、又は、骨、軟骨又はそれらの組み合わせの任意の湾曲部分を含むことができる。

【0298】

幾つかの態様において、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースは、そのようなベースが適用される組織部位の曲率半径に本質的に匹敵する曲率半径を有するであろう。

【0299】

図11を参照すると、特に図11A、11E及び11Gを参照すると、これらの図面に例示されるように、治具ベースは、幾つかの態様において、対称である曲率半径を有し、幾つかの実施形態において、曲率半径は非対称である。幾つかの態様において、対称性の欠如は、三次元空間において、X軸に沿ったものであることができ、又は、幾つかの実施形態において、Z軸に沿ったものであることができ、又は、幾つかの実施形態において、X軸及びZ軸の両方に沿ったものであることができる。

【0300】

幾つかの態様において、曲率半径は任意の適切な構成であることができ、これは、例えば、限定するわけではないが、本明細書に規定されるとおりの、治具ベース、移植片又はタンパーなどの任意のツールの湾曲部分に対することができる。

【0301】

幾つかの態様において、曲率半径は、それぞれのツールが適用されている組織の表面の曲率に最も近似するであろう。幾つかの態様において、これは、Z軸に沿って一定の曲率半径を有するそれぞれのツール表面のX軸において変化している曲率半径を反映するか、又は、幾つかの実施形態において、これはX軸に沿って一定の曲率半径を有するそれぞれのツール表面のZ軸に沿って変化している曲率半径を反映するか、又は、幾つかの実施形態において、これは、それぞれのツール表面のZ軸において変化している曲率半径を有するとともにそれぞれのツール表面のX軸において変化している曲率半径を反映している。幾つかの態様において、本発明の湾曲ツール又は本発明のツールの湾曲部分は、それぞれが適用される欠損部位／組織部位に特に適合するようにそれに変形体を含むと理解されるであろう。

【0302】

幾つかの態様において、曲率半径は、効果的には、対象の年齢、体重、遺伝的構成などに依存して、例えば、本発明の方法によって使用するためのキットの内容物のために調製されうるツールのセットを規定する、標準的な寸法であることができる。

【0303】

幾つかの態様において、曲率半径は、当該技術分野における既知の方法により、経験的に確立される。幾つかの態様において、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースは本質的に標準化された曲率半径を有し、それにより、ベースを適用する組織部位の曲率半径が決定されるときに、適切なベースの容易な選択がなされ、対応する適切なベースが使用のために選択される。

【0304】

湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースは、幾つかの実施形態において、形状が実質的に卵形である外側境界部をさらに含むであろう。

【0305】

幾つかの態様において、外側境界部は実質的に矩形であるか、又は、実質的に矩形角柱の形状をとる。

【0306】

幾つかの態様において、外側境界部は、形状が実質的に直方体の形状である。

【0307】

幾つかの態様において、外側境界部は実質的に横長であり、移植のために所与の組織部位を調製するために最も適した概略の全体形状をとる。

10

【0308】

幾つかの態様において、本発明の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースの外側境界部は、ロッド状構造体が挿入されることができる、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースの極の間の実質的に中間に配置された、少なくとも2つの外側にある側方延在部をさらに備える。

【0309】

幾つかの態様において、本発明の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースの外側境界部は少なくとも2つの外側にある側方延在部をさらに備え、該外側延在部は、場合により、極の間の実質的に中間に配置され、又は、場合により、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースの実質的に極に配置されている。

20

【0310】

幾つかの態様において、少なくとも2つの外側にある側方延在部は、本発明の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースを最良に配置するために必要とされうるように、ベースの極の間のいずれかの場所と、ベースの極の間の中間に配置される。

【0311】

図11A、11D及び11Eは本発明の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースの実施形態を示す。この態様において、ある曲率半径を有するベース表面が示されている（11-20）。図21Aは本発明の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースの様々な実施形態が項目10でさらに描かれている。本実施形態から明らかとなり、様々な曲率半径は想定され、多様性に適合するように様々な湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースを含むキットも想定される。

30

【0312】

幾つかの態様において、曲率半径は実質的に対称であり、幾つかの実施形態において、曲率半径は実質的に非対称である。特定の用途で使用するためのツール／器具の選択は、治療される表面特性に対して理想的な適合に最もよく対処し、移植片及びその移植のためのツールは適合に最もよく対処するように選択されることは理解されるであろう。

【0313】

図11D及び11Eは、それぞれのロッド状構造体を挿入することができる外側にある側方延在部（11-30）の存在を強調している。図11Lを参照すると、このようなロッド状構造体11-100の側方延在部11-30を通した挿入が見られる。この態様によると、側方延在部は、デバイスの極の実質的に中間に配置されるが、当業者は、側方延在部は、ベースの外側表面上の任意の便利な領域、例えば、極に、極と極との間に、極と極との間の中間に配置されることができ、そのような配置が想定され、本発明の一部とみなされる。

40

【0314】

幾つかの態様において、本発明の湾曲ツール及び固体基材に関して、ある曲率半径を有するものとして本明細書に記載されるとおりのこのような固体基材及びツールの要素は、該曲率半径が、ある曲率半径を有する対象における移植部位内での固体基材の移植に特に適応する役割を果たし、このような半径は治療される組織部位の曲率半径に近似し、そし

50

て幾つかの実施形態において、そのX軸に沿って対称であり、又は、幾つかの実施形態において、非対称である曲率半径を有し、又は、幾つかの実施形態において、このような半径は、そのZ軸に沿って対称であり、又は、幾つかの実施形態において、非対称である曲率半径を有し、又は、幾つかの実施形態において、このような半径は、そのX軸及びZ軸に沿って対象であり、又は、幾つかの実施形態において、非対称である曲率半径を有する。

【0315】

幾つかの態様において、治具ベースの位置決めは特殊ハンドルの使用によって容易にすることができる。図11Iは、端部変形体の存在を特徴とするハンドル11-70の実施形態を示す。1つの態様において、端部11-90は治具ベース内の空隙又は空間11-60内に挿入し、ハンドルが治具ベース内の所望の深さまでだけ確実に前進することを保証するストッパ11-80をさらに含むことができる。

10

【0316】

幾つかの態様において、治具ベースは安定して適用され、所望の組織部位の内部に固定化されることができる。

【0317】

1つの態様において、組織スクリュー又はK-ワイヤ（例えば、11-100、21-100を参照されたい）は治具ベースを通して挿入し、側方変形体11-30を通して、対象の下方組織内に挿入する。

【0318】

固定化構造体はK-ワイヤ（例えば、図21B、21C又は21Dに示されるとおり）21-150のような単純な尖った構造体であってよく、又は、幾つかの態様において、構造体は挿入されている下方の組織をより良好に把持／付着させるために、スクリュー状突出部21-260又は側方延在突出部などの末端変形体を有することができることは理解されるであろう。幾つかの実施形態において、各端部は、異なる構造体で末端変形されてよく、例えば、一方の端部は単純な尖った構造であり、他方の端部は末端スクリュー状突出部を含む（図21Eを参照されたい）。

20

【0319】

洗浄ツールもまた、本発明のキットに含まれることができる。

【0320】

幾つかの態様において、特殊ビット11-110を使用して、下方にある組織内に固定化構造体を特定の固定することができる（図11L）。幾つかの態様において、特殊ビットは組織内への挿入のための標準ドリル及び他のツールに適合する。

30

【0321】

幾つかの態様において、固定化構造体が挿入される固定化構造体側方変形体は、固定化構造体／ロッド状構造体が外側の欠損縁に対して内側にある領域において下方の組織内に挿入されるように配向されそして構築される。この実施形態によると、固定化構造体は、移植片が配置される領域における下方の組織内に挿入され、この領域は、移植片を欠損部位内に挿入した後に露出されず、それゆえ、組織内にある任意の穴又はインサートは移植構造体により最終的に被覆され、そして場合により、移植術の治癒工程の一部として再構築される。

40

【0322】

幾つかの態様において、ロッド状構造体の挿入は、「ロッカー」の使用によってさらに強化され、又は、幾つかの実施形態において固定化されることができる。幾つかの態様において、このようなロッカーは固定化構造体／ロッド状構造体の上に適合するように構成されたシャフト及びヘッドピースを有し、これを所定位置に固定する。幾つかの態様において、シャフトは治具ベース内の所定位置に固定するベース端部変形体をさらに備えるであろう。図12Cを参照すると、端部変形体／ロッキング部分12-124はシャフトの単純な延長部であることができ、これは、治具ベース内の同種のロッキング部分内に容易に挿入することができ、例えば、ロッキング部12-124が挿入されうるスロット機構を含むことによって挿入されうる。他の態様において、シャフトは先端の端部変形体を含

50

むことができる。該変形体は、例えば、12-130に示すようなねじであり、それはヘッドピース12-126内に適合し、該ヘッドピースはねじ部分12-128も含み、該ねじ部分はシャフトの末端領域のそれぞれの側面をより接近させ、K-ワイヤ／ロッド状構造体を包囲する空間を有効に狭めるように機能し、それを特に固定化する。幾つかの態様において、ロッカーはベース及び先端ロッキング機構の両方を含むことができる。

【0323】

幾つかの態様において、図12G～図12Kを参照すると、ロッカーシャフトは挿入／ロックされた固定化構造体に対してより最適な適合を提供するための端部変形体を含むことができる。幾つかの態様において、ロッカーは、ロッカーヘッドピース12-126が取り付けられたときに、取り付けられた結合領域12-132の個々のセクションが中空領域12-116の直径を有効に狭めて、中空領域12-116を通して取り付けられた固定化構造体の周囲をより確実に固定することができるように、取り付けられた結合領域12-132とともに、末端ねじ領域12-130を含むことができる。ロッカーヘッドピース12-126はまた、ねじ付き領域12-128を含むことができ、それは、記載のとおり、中空領域の直径の狭小化を促進する。図12Lを参照すると、幾つかの態様において、ロッカーヘッドピース12-126が、例えば、軸12-127に沿って回転することによりロッカーのねじ領域12-130上にねじ込まれると、ねじ領域の側面は、例えば12-133で指定される矢印で接近し、これは、その内部に位置する固定化構造体をよりびったりと捉える。

【0324】

治具ベースが所望の組織部位にて安定して取り付けられ又は固定されると、所望の移植片が挿入される領域は画定され、そして位置合わせ安定ベースの境界に対して内側にある。

【0325】

幾つかの態様において、所望の移植片が挿入される組織の領域は、下にある骨、軟骨又はその両方における欠損部位を含む。

【0326】

本発明はまた、本明細書に記載されているとおりの治具ベース内に適合する垂直移植アライナツールを提供する。

【0327】

幾つかの態様において、本明細書において「垂直アライナ」とも呼ばれる「垂直移植アライナ」を使用して、対象の組織内の移植部位を調製するための理想的な配向を規定することができる。この態様によると、垂直移植アライナは所望の組織部位内にロッド状構造体を正確に挿入することを可能にし、挿入された固定化構造体／ロッド状構造体はこのようにして治療される組織表面の長軸に対して垂直に配向されるであろう。ユニークなことに、治療される表面が本質的に湾曲しているときでも、配向を行える。

【0328】

図13は少なくとも1つの長尺シャフトを含む、垂直移植アライナの実施形態を示す。

【0329】

少なくとも1つの長尺シャフトは、また、シャフトの長さにはわたる少なくとも1つの中央中空を含む。垂直移植アライナはグリップの長さにはわたって延在しており、そしてシャフトの長さにはわたる中空と並んでいる少なくとも1つの中空領域を有する末端グリップをさらに備える。

【0330】

図13C及び図13Dを参照すると、例えば、中央中空13-116は、末端グリップ部分13-142及び長尺シャフト部分13-138を通過するときに整列している。

【0331】

垂直移植アライナは、ベースの長さにはわたって延在し、そしてシャフト長さにはわたる中央中空と並んでいる少なくとも1つの中空領域を有する挿入ベースをさらに含む。

【0332】

図13Dを参照すると、挿入ベース13-134はまた、少なくとも1つの中空13-

10

20

30

40

50

116を有し、それはシャフト領域及び末端グリップをとおした中空と整列している。

【0333】

幾つかの態様において、挿入ベースは、形状が実質的に卵形であり、本明細書に記載されるとおりの治具ベース内に挿入可能なサイズである。

【0334】

垂直移植アライナにわたる中央中空は、その中での固定化構造体／ロッド状構造体の挿入を促進する。

【0335】

幾つかの態様において、垂直アライナは治具ベース内に特に挿入される寸法及び全体形状のベースを有し、場合により、治具ベース内の垂直アライナの抑制されない前進を防止するストッパ領域をさらに含む。

【0336】

幾つかの態様において、1つ以上の垂直移植アライナを移植手順に利用することができる。幾つかの態様において、第一の垂直移植アライナを使用して、移植片挿入の準備において、2つの末端が実質的に円形又は楕円形の穴開け部位を作製する。

【0337】

この態様によると、幾つかの実施形態において、このような第一の垂直移植アライナは、それゆえ、第一の垂直移植アライナのグリップ、シャフト及びベースにわたる少なくとも2つの中央中空を含む。

【0338】

幾つかの態様において、欠損部位が大きく、したがって、より大きな移植部位が必要とされるならば、第一の垂直移植アライナは、例えば、移植片挿入の準備において意図された移植部位の長軸に沿って配置された3つ又は4つの実質的に円形又は楕円形の穴開け部位を作製するために使用されうる。

【0339】

本発明のツールは、必要に応じて、より大きなサイズ及び／又はより小さいサイズにサイズ決めすることができ、大きな移植片構造体の移植に適応し、それに適する複数の特定の重要な態様を含むことができ、また、例えば、その構造体に適した個々の重要な構造体を組み込むことによって、より小さい移植片の手順に適しそしてサイズ決めされることは理解されるであろう。

【0340】

図13Gは対象において治療される組織部位に垂直に配向された、治具ベース内の2つのロッド状構造体の垂直整列の実施形態である。

【0341】

幾つかの態様において、垂直移植アライナの使用は所望の理想的な向き（すなわち、このように治療される組織部位に対する向きが垂直）で組織部位内に特定の穴開けを行うことを可能にする。この態様によると、幾つかの実施形態において、本発明はドリルビット保護シースを提供し、該ドリルビット保護シースは、

- ・少なくとも1つの長尺シャフトの長さにより、ドリルビットの挿入及びその内部でのドリルビットの回転に適合するようにサイズ決めされた、少なくとも1つの中央中空を含む、少なくとも1つの長尺シャフト、

- ・トップ部分の長さによりわたる少なくとも1つの中央中空であって、前記少なくとも1つの長尺シャフトの長さによりわたる前記少なくとも1つの中央中空と整列している少なくとも1つの中央中空を有するトップ部分、及び、

- ・挿入ベースの長さによりわたる少なくとも1つの中央中空領域であって、前記少なくとも1つの長尺シャフトの長さによりわたる前記少なくとも1つの中央中空と整列している、少なくとも1つの中央中空領域を有し、本明細書に規定されるとおりの湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース内に挿入することができるサイズである挿入ベース、を含む。

【0342】

10

20

30

40

50

この態様によると、幾つかの実施形態において、ドリルビット保護シースは、ドリルビットの挿入及びその内部でのドリルビットの回転に適合するようにサイズ決めされた少なくとも1つの長尺中空シャフトを含む。

【0343】

幾つかの態様において、ドリルビット保護シースは長尺シャフト内の中空と整列している少なくとも1つの中央中空を有する、トップ部分をさらに含む。トップ部分はまた、ドリルビット保護シース内に挿入されたドリルビットの抑制されない前進を防止する延在部を含むことができる。

【0344】

ドリルビット保護シースは、なおも、長尺シャフト内の対応する中空と整列している少なくとも1つの中央中空を含む挿入ベースをさらに備える。それゆえ、保護シースはKーワイヤ／ロッド状構造体の上で治具ベース内に挿入され、それにより、意図された移植部位内での穴開けは、その向き及び形状及び深さに関して特に制御されることができる。

【0345】

この態様によると、幾つかの実施形態において、図14を参照すると、2つのバレル14-138を含むドリルビット保護シースは示されている。ドリル保護シースは、各々のトップ部分14-142、バレル14-138及びベース14-134にわたる中空14-152を含み、それにより、固定化構造体はそこを通して挿入されうる。ドリル保護シースのトップ14-142は、ドリルビットが挿入されるときに、固定化構造体の上で、ドリルビット保護シースのトップはドリル及びドリルビットの抑制されない前進を防止するストッパ機構をも提供するように変更することができる。

【0346】

本発明のドリル保護シースは、そこを通るドリルビットの挿入を促進するように設計されており、このドリルビットは、固定化構造体の上に挿入することができるようにしてドリルビットにわたる中央中空をさらに含むことができる。幾つかの態様において、固定化構造体の上のこのようなドリルビットの適合は移植部位の理想的な調製のために最適化された特定の向きの穴開けを保証する。

【0347】

幾つかの態様において、同様にドリルビットは保護シース内でのドリルビットの継続的な前進を防止するストッパを含むであろう。幾つかの態様において、ドリルビットは使用されている殆どのドリル用に標準適合されるように特にサイズ決めされた端部を含む。

【0348】

穴開けが完了すると、ドリルビットが除去される。

【0349】

幾つかの態様において、穴開け部位は、例えば、本明細書に記載のと通りの組織リーマ／整形器を組み込むことによって、例えば、本明細書に上述したとおりのテーパを組み込むように変更することができる。以下の図15及び実施例4を参照すると、このような組織リーマはまた、Kーワイヤ／固定化構造体の上に挿入される中央中空を含み、組織整形も所望の垂直配向の点で合致することを確保する。

【0350】

この態様によると、当業者には理解されるように、シース内のドリルビットの穴開け方向が与えられると、下方にある組織に円形／球形の空隙が形成され、もし図14の実施形態のシースが使用されるならば、2つの円形空隙領域は下方にある組織に穴開けされている。

【0351】

この態様によると、実質的に卵形の移植部位を提供することが望ましく、したがって、ドリルビット保護シースの除去時に、第二の垂直移植アライナは使用されることができ、それは下方にある組織の2つの穴開け領域の実質的に中間にある少なくとも1つの中央中空を提供する。このような第二の垂直移植アライナは、末端グリップ、中空含有シャフト及び治具ベース内に挿入されるベースの存在に関して第一の垂直アライナの特徴を備える

10

20

30

40

50

であろう。このような第二の垂直移植アライナは少なくとも1つの（又は複数の）中空領域をさらに含み、それを通してKワイヤを挿入させることができ、全体的な穴開け及び最終的な整形が望まれる。

【0352】

この態様によると、K-ワイヤ／固定化構造体がそれに固定されると、治具ベースは除去され、ドリルビット保護シースはさらに利用されて、例えば、先に導入された穴開けされた空隙の間の中間に位置する下方にある組織に追加の穴開けされた1つ又は複数の空隙を形成することができる。

【0353】

実質的に卵形の移植部位が所望されるならば、幾つかの態様において、本発明は、輪郭カッターをさらに提供し、該輪郭カッターは

- ・ロッド状構造体を挿入することができる、前記輪郭カッターの長さにわたる中央中空、
 - ・形状が実質的に卵形である外側境界、及び、
 - ・少なくとも1つのブレード構造体であって、前記輪郭カッター内で上下に動くことができるように前記外側境界に摺動可能に取り付けられたブレード構造体、及び、
 - ・場合により、第二のロッド状構造体を挿入するための、少なくとも1つの中空ハウジング、
- を含む。

【0354】

当業者に理解されるように、輪郭カッターは移植部位の境界のための所望の輪郭を形成するように機能する。輪郭カッターの理想的／最適な向きを確保するために、輪郭カッターはまた、ロッド状構造体を挿入することができる中央中空をも含み、カッターの理想的／最適な向き、すなわち、移植表面に対して垂直の向きを確保する。輪郭カッターは、例えば、本明細書で述べるようなカッターに任意要素である追加の中空ハウジングを通して、挿入される追加の固定化構造体の使用によってさらに固定されてもよい。

【0355】

輪郭カッターは、さらに、治具ベースの形状に実質的に類似した、又は、移植部位の所望の輪郭に実質的に類似した全体形状を含むことができる。

【0356】

幾つかの態様において、輪郭カッターは、輪郭カッター内で上下に動くことができるように外側境界に摺動可能に取り付けられた少なくとも1つのブレード構造体をさらに含み、移植部位内の所望の輪郭の作製を容易にする。

【0357】

例えば、図18を参照すると、輪郭カッターは2つのブレード構造体を有する。幾つかの態様において、ブレード構造体は、最初に持ち上げられ、次いで、後述するような特殊ツール／マレットを使用して引き下げられることができる。幾つかの態様において、輪郭カッターは調製された移植部位の丸められた境界内に挿入する丸められた末端をさらに含む。

【0358】

幾つかの態様において、ブレードは輪郭カッター内で下降され、最終的に高度に制御された方法で下方にある組織を切断するが、それは輪郭カッターにおける規定の溝内での位置決めによるものであり、そして、場合により、それを下降させる特殊な適切なサイズのマレットの使用によるものである。幾つかの態様において、マレットは中央中空をさらに含み、これは固定化構造体の上にねじ付けされることができ、また、マレットヘッドの長軸は輪郭カッターの長軸に対して垂直な配向であり、その制御された使用をさらに促進する。

【0359】

マレットヘッドは輪郭カッターのブレードを下げて、下方にある組織の境界を有効に切断／整形するのに有効な任意の適切なサイズ及び幾何学的形状であることができることは理解されるであろう。

10

20

30

40

50

【0360】

幾つかの態様において、輪郭カッターをスムーズかつ注意深く除去し、今や調製された移植部位に何らの変更も避けるために、スライドハンマーを輪郭カッターにさらに嵌合固定することができる。スライドハンマーの実施形態は図19に示されており、これは輪郭カッターの制御された安全な除去のためのストッパをさらに含む。

【0361】

幾つかの態様において、スライドハンマーは輪郭カッターの除去を容易にするために、輪郭カッター内の凹部内に嵌合様式で挿入するための嵌合挿入先端部をさらに含むことができる。幾つかの態様において、圧入は輪郭カッターの摘出を可能にするのに十分に適合される。幾つかの態様において、輪郭カッター内のスライドハンマーのより特定のな適合を促進するために、相補的な様式で挿入先端部と同様に、凹部にねじが付いている。

10

【0362】

輪郭カッターが除去されると、滑らかで大きな移植部位が残り、所望の移植片をその中に手動で挿入することができる。

【0363】

幾つかの態様において、本発明はタンパーを提供する。

【0364】

幾つかの態様において、タンパーは、

- ・形状が実質的に卵形の外側境界、及び、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースが取り付けられる組織の曲率半径に相補的な曲率半径を含むベース表面を有し、そして前記ベース表面の露出領域の少なくとも一部の上に非粘着材料を含む、第一の領域、

20

- ・前記第一の領域の遠位にある把持部を含む、第二の領域、及び、

- ・前記第一の領域と前記第二の領域との間に配置された長尺シャフト、を含む。

【0365】

タンパーは、幾つかの実施形態において、固体ベースを含む第一の領域を含み、該固体ベースに取り付けられた可撓性カバーをさらに含む。幾つかの態様において、可撓性カバーは湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースが取り付けられる組織の曲率半径に相補的な曲率半径を含む。

【0366】

幾つかの態様において、固体ベースカバーは、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースが取り付けられる組織の曲率半径に相補的な曲率半径を含む。

30

【0367】

幾つかの態様において、固体ベースのベース表面は平坦であり、そして第一の領域の曲率半径は可撓性カバーのみに存在する。

【0368】

幾つかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載のとおりツールの任意の相補体を含む部品のキットを提供する。

【0369】

幾つかの実施形態において、部品のキットは1つ以上の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースを含む。幾つかの実施形態において、本発明のキットは一連の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース又は治具ベースを含み、それから外科医のためのキットの汎用性を促進するための所与の移植手順のためのすべての可能性のある湾曲角が示される。

40

【0370】

幾つかの態様において、そのようなキットは、本明細書に記載されるとおりのハンドルをさらに含むことができる。

【0371】

幾つかの態様において、そのようなキットは固定化構造体／ロッド状構造体の完全相補体をさらに含むことができ、固定化構造体／ロッド状構造体は、幾つかの実施形態において、K-ワイヤであり、又は、幾つかの実施形態において、安定的に組織内に挿入される

50

端部変形体を有する同様の構造である。そのような相補体は様々な長さの構造体を有することができ、又は、幾つかの実施形態において、「スクリュー状構造体」又は尖った先端の存在、様々な直径、又は、それらの任意の組み合わせに関して様々である先端を有することができる。

【0372】

幾つかの実施形態において、キットは本明細書に記載のとおり1つ以上の「ロッカー」をさらに含むことができ、ここで、ロッカーは、その長さ、シャフト直径、ロッカーヘッドのサイズに関して様々であることができ、また、ロック機構に関して様々であることができ、当業者によって理解されたとおりである。ロッカーの任意の相補体は、本発明のキットに含めるのに適していると考えられる。

10

【0373】

幾つかの実施形態において、このようなキットは本明細書に記載されているとおりの特殊ビットを含むことができる。

【0374】

幾つかの実施形態において、本発明のキットは本明細書に記載のとおり1つ以上の垂直移植アライナを含むことができる。

【0375】

幾つかの態様において、キットはアライナ内のシャフトの数及び位置の点で様々である垂直移植アライナを含み、又は、幾つかの実施形態において、垂直移植アライナはアライナの全体寸法の点で様々であり、幾つかの実施形態において、本発明のキットは、そのような特徴の任意の組み合わせの点で異なるアライナの相補体を含むことができる。

20

【0376】

このようなキットは、本明細書に記載のとおり固定化構造体／ロッド状構造体の任意の相補体をさらに含むことができる。

【0377】

このようなキットは、本明細書に記載のとおり1つ以上の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースをさらに含むことができ、場合により、本明細書に記載のとおり挿入用のハンドルをさらに含み、場合により、本明細書に記載のとおり1つ以上のロッカーをさらに含むことができる。

【0378】

幾つかの実施形態において、キットは、本明細書に記載のとおり1つ以上のドリルビット保護シースを含むことができる。幾つかの実施形態において、そのようなドリルビット保護シースは全体寸法又は形状の点で様々であることができ、又は、幾つかの実施形態において、このようなドリルビット保護シースは、その中でのバレルの数の点で様々であることができ、又は、幾つかの実施形態において、キットはその順列／実施形態を含むことができる。

30

【0379】

幾つかの実施形態において、このようなキットは、本明細書に記載のとおり特殊ドリルビットをさらに含むことができる。幾つかの実施形態において、そのようなキットは、本明細書に記載のとおり組織リーマ／整形器をさらに含むことができる。幾つかの実施形態において、そのようなキットは、本明細書に記載のとおり1つ以上の垂直移植アライナをさらに含むことができる。

40

【0380】

幾つかの実施形態において、このようなキットは、本明細書に記載のとおり1つ以上の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースをさらに含むことができ、場合により、本明細書に記載のとおり挿入用のハンドルをさらに含み、場合により、本明細書に記載のとおり1つ以上のロッカーをさらに含むことができる。

【0381】

幾つかの実施形態において、そのようなキットは、本明細書に記載のとおり固定化構造体／ロッド状構造体の任意の相補体をさらに含むことができる。

50

【0382】

幾つかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載のとおり1つ以上の輪郭カッターを含むキットを提供する。幾つかの実施形態において、そのようなキットは、本明細書に記載のとおりマレットをさらに含むことができ、幾つかの実施形態において、そのようなキットは、本明細書に記載のとおり1つ以上のスライドハンマーを含むことができる。

【0383】

幾つかの実施形態において、そのようなキットは、本明細書に記載のとおり固定化構造体／ロッド状構造体の任意の相補体をさらに含むことができる。

【0384】

幾つかの実施形態において、このようなキットは、本明細書に記載のとおり1つ以上の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースをさらに含むことができ、場合により、本明細書に記載のとおり挿入用のハンドルを含むことができ、場合により、本明細書に記載のとおり1つ以上のロッカーをさらに含むことができる。

【0385】

幾つかの実施形態において、このようなキットは、本明細書に記載のとおり1つ以上のドリルビット保護シースをさらに含むことができる。幾つかの実施形態において、そのようなドリルビット保護シースは、全体寸法又は形状の点で様々であることができ、又は、幾つかの実施形態において、このようなドリルビット保護シースは、その中のバレルの数の点で様々であることができ、又は、幾つかの実施形態において、キットはその任意の順列／実施形態を含むことができる。

【0386】

幾つかの実施形態において、このようなキットは、本明細書に記載のとおり特殊ドリルビットをさらに含むことができる。幾つかの実施形態において、そのようなキットは、本明細書に記載のとおり組織リマ／整形器をさらに含むことができる。

【0387】

幾つかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載のとおり1つ以上のタンパーを含むキットを提供する。幾つかの実施形態において、このようなタンパーは、本明細書に記載のとおりタンパーのベース表面の曲率角度の点で様々であることができる。幾つかの態様において、タンパーは、そのようなタンパーのサイズ及び寸法の点で様々であることができる。幾つかの実施形態において、キットは、本明細書に記載のとおりタンパーの任意の実施形態の組み合わせを含むことができる。

【0388】

幾つかの実施形態において、このようなキットは、本明細書に記載のとおり1つ以上の輪郭カッターをさらに含むことができる。幾つかの実施形態において、そのようなキットは、本明細書に記載のとおりマレットをさらに含むことができ、幾つかの実施形態において、そのようなキットは、本明細書に記載のとおり1つ以上のスライドハンマーを含むことができる。

【0389】

幾つかの実施形態において、このようなキットは、本明細書に記載のとおり固定化構造体／ロッド状構造体の任意の相補体をさらに含むことができる。

【0390】

幾つかの実施形態において、このようなキットは、本明細書に記載のとおり固体基材の任意の相補体を含み、場合により、本明細書に記載のとおり任意の生体適合性ポリマーをさらに含むことができ、この関係でヒアルロン酸は特に想定される。

【0391】

幾つかの実施形態において、このようなキットは、本明細書に記載のとおり1つ以上の湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースをさらに含むことができ、場合により、挿入用のハンドルをさらに含み、場合により、本明細書に記載のとおり1つ以上のロッカーをさらに含む。

10

20

30

40

50

【0392】

幾つかの実施形態において、このようなキットは、本明細書に記載のとおり1つ以上のドリルビット保護シースをさらに含むことができる。幾つかの実施形態において、そのようなドリルビット保護シースは、全体寸法又は形状の点で様々であることができ、又は、幾つかの実施形態において、このようなドリルビット保護シースはその中のバレルの数の点で様々であることができ、又は、幾つかの実施形態において、キットはその任意の順列／実施形態を含むことができる。

【0393】

幾つかの実施形態において、このようなキットは、本明細書に記載のとおり特殊ドリルビットをさらに含むことができる。幾つかの実施形態において、そのようなキットは、本明細書に記載のとおり組織リーマ／整形器をさらに含むことができる。

10

【0394】

本明細書に記載のとおりツールの任意の相補体を含むキットは想定され、本発明の一部と考えられることは理解されるであろう。

【0395】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載のとおり任意のキットは、本明細書に記載のとおり1つ以上の移植片をさらに含むことができ、幾つかの実施形態において、そのようなキットは、本明細書に記載のとおり移植片の完全相補体を含むことができる。

【0396】

幾つかの実施形態において、このようなキットは本明細書に記載のとおり固体基材の任意の相補体を含み、場合により、本明細書に記載のとおり任意の生体適合性ポリマーをさらに含むことができ、この関係でヒアルロン酸は特に想定される。

20

【0397】

幾つかの実施形態において、本発明の方法は、本発明の方法の幾つかの実施形態で使用される組織整形及び位置合わせツールのテーパ側面の角度に対するテーパ角に関して最適化された固体基材を適合させることをさらに含む。

【0398】

幾つかの実施形態において、本発明の方法は、本明細書に記載のとおり固体基材又はツールを使用する組織修復のための任意の方法を含む。

【0399】

本発明は、具体的には、移植のための固体基材が、その移植を必要とする対象において欠損部位に最もよく適合するようにカスタマイズされた様式で特定の調製される、カスタマイズ用途を企図する。

30

【0400】

幾つかの態様において、本発明は、特に、対象の湾曲した組織部位内の移植手順に関するカスタマイズが、移植のための固体基材の理想化された調製を含むことが特に考えられ、例えば、MRI及び／又はCTスキャンなどの様々な源からの情報を編纂し、欠損領域を有する骨領域の複数の医用画像が得られ、三次元データに変換される。

【0401】

幾つかの態様では、このような三次元データは自動化されたシステムを介して、適切かつ理想化された移植片を特定の機械加工するために使用される。

40

【0402】

幾つかの実施形態において、このような三次元データは、そこで、様々な寸法及びトポグラフィの様々な標準移植片からの移植片の選択を容易にし、一連の利用可能な移植片の中から移植片の最良の選択を促進するために使用される。

【0403】

幾つかの実施形態において、真に最適化された移植片を対象に理想的に適合するように特定にかつカスタム的に機械加工するか、又は、多種多様な標準品からの最良適合を反映する最適化された移植片を選択するかのいずれの場合にも、移植片は本明細書に記載のとおりテーパ側面及び／又は本明細書に記載のとおり丸められた表面をさらに含む

50

ことができる。

【0404】

幾つかの態様において、本発明は、特に、対象の湾曲した組織部位内での移植手順に関するカスタマイズは、例えば、最適に選択された又は完全にカスタマイズされた移植片の移植のための本明細書に記載のとおりツールの理想的な調製を含むことが特に考えられ、例えば、MRI及び／又はCTスキャンなどの様々な源からの情報を編纂して、それにより、欠損領域を有する骨及び／又は軟骨領域の複数の医療画像を取得し、3次元データに変換し、したがって、そのような欠損部位に移植するのに使用するためのツールは完全にカスタマイズされた様式で機械加工され、調製される。

【0405】

幾つかの態様において、このような3次元データは、そこで、自動化システムを介して、適切かつ理想化されたツールを特定の機械加工するために使用される。

【0406】

幾つかの実施形態において、このような3次元データは、そこで、様々な寸法及びトポグラフィの様々な標準移植片からの移植片の選択を容易にし、一連の利用可能なツールの中から移植ツールの最良の選択を促進するために使用される。

【0407】

幾つかの実施形態において、真に最適化されたツールを対象に理想的に適合するように特定のかつカスタム的に機械加工されるか、又は、多種多様な標準からの最良適合を反映する最適化されたツールを選択するかのいずれの場合にも、ツールは本明細書に記載のとおり移植片のテーパ側面及び／又は本明細書に記載のとおり丸められた表面に特定の適応するように適応物をさらに含むことができる。

【0408】

このような基材及びツールのカスタム作製及び／又は選択は、例えば本明細書に記載のとおりテーパ及び／又は本明細書に記載のとおり適切な曲率半径を含む、その寸法の点で、固体基材及びそれを移植するためのツールを理想的に設計すること、及び、それを製造することを可能にする。

【0409】

幾つかの実施形態において、本発明のツール、特に、本明細書に記載のとおり曲率半径を含むツールもまた、操作される対象組織のための最良の適合を特定の提供するために高度にカスタマイズされた様式で既知の方法によって製造される。

【0410】

したがって、本発明は、細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材の移植を必要とする対象におけるその移植方法であって、該方法は、

- ・細胞もしくは組織の成長又は回復した機能を促進するための最適化された固体基材を単離又は調製すること、ここで、該固体基材はサンゴ又はサンゴ誘導体を含み、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とし、又は、60度未満の接触角値を有し、そして、該固体基材が適用される組織表面の曲率半径に相補的である曲率半径をさらに含むことを特徴とする、

- ・前記固体基材の比流体吸収能力値を確立すること、ここで、前記比流体吸収能力値は、自発的流体吸収値を総流体吸収値で割った値を確立することによって決定される、

- ・少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とするか、又は、60度未満の接触角値を有することを特徴とする固体基材を選択すること、及び、

- ・少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とするか、又は、60度未満の接触角値を有することを特徴とする前記固体基材を、対象の所望の部位内で移植すること、ここで、前記移植は、本明細書に記載のとおり輪郭カッター、本明細書に記載のとおり湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース、本明細書に記載のとおりロッカー、本明細書に記載のとおり垂直移植アライナ、本明細書に記載のとおりドリルビット保護シース、本明細書に記載のとおりタンパー又はそれらのいずれかの組み合わせのうち少なくとも1つを使用することにより行われる、

10

20

30

40

50

を含む、方法を提供する。

【0411】

幾つかの実施形態において、この態様によると、本方法は、本明細書に記載のとおり湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースの少なくとも1つ、又は、本明細書に記載のとおりタンパー、又は、少なくとも75%の比流体吸収能力値を特徴とする固体基材の表面の少なくとも1つ、又はそれらのいずれかの組み合わせの曲面の曲率半径をカスタマイズすることを含む。

【0412】

幾つかの実施形態において、本発明の基材及び／又はツールのそのようなカスタマイズは、対象における移植のために最適適合されかつ理想化されたカスタマイズされた手順及び基材を提供し、対象においてより良く、より完全な治療を促進する。

10

【0413】

幾つかの実施形態において、本発明の方法は、本明細書に記載のとおり輪郭カッター、本明細書に記載のとおり湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース、本明細書に記載のとおりロッカー、本明細書に記載のとおり垂直移植アライナ、本明細書に記載のとおりドリルビット保護シース、及び、本明細書に記載のとおりタンパー又はそれらのいずれかの組み合わせを組み合わせ使用するのに適した自動システムの使用をもたらす。

【0414】

幾つかの態様において、このような自動システムは、ロボットアセンブリが本明細書に記載のとおり輪郭カッター、本明細書に記載のとおり湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース、本明細書に記載のとおりロッカー、本明細書に記載のとおり垂直移植アライナ、本明細書に記載のとおりドリルビット保護シース及び本明細書に記載のとおりタンパー又はそれらのいずれかの組み合わせの所望の動きを生じさせるのに適し、それにより、前記方法での外科手順においてそれを操作する。

20

【0415】

幾つかの態様において、そのような自動システムは十分に確立されており、外科的移植手順の間により高い精度及び制御を可能にし、本明細書に記載のとおりカスタマイズされた方法、移植及びツールとさらに組み合わせ、理想化された移植を提供し、それを必要とする対象に最適な結果をもたらす。

30

【0416】

幾つかの実施形態において、用語「含む (comprise)」又はその文法的形態は、本発明の示された構成要素の包含、ならびに、医薬品業界で知られているその他の活性薬剤及び薬学的に許容されるキャリア、賦形剤、皮膚軟化剤、安定剤などの包含を指す。

【0417】

1つの実施形態において、用語「約」は、示された値から1~10%、又は、別の実施形態において5~15%、又は、別の実施形態において10%以下、又は、別の実施形態において、25%以下の差異を指し、但し、文脈は100%を超える値になるべきでない。

【0418】

1つの実施形態において、本発明は組み合わせ調製物を提供する。1つの実施形態において、用語「組み合わせ調製物」は、上記に規定されるとおりの組み合わせパートナーが独立して使用され、又は、様々な組み合わせで、すなわち同時に、共に、別々に、又は、逐次的に使用することができるという意味で特に「部品のキット」を規定する。

40

【実施例】

【0419】

例

例1

本発明の最適化されたサンゴをベースとする固体基材の調製材料及び方法

50

ダイヤモンドソーを使用して外側のサンゴ層を除去し、そしてそこからより大きな部分を切り取り、サンゴブロックから所望の寸法の代表的なより小さい部分を切り取った。

【0420】

100～150 μmの平均孔径を有するヒドロサンゴ類（*Porites lutea*）からのサンゴをサンゴ内の様々な領域から収穫した。サンゴの外観、密度及び多孔度を視覚的に評価した。次に、外部の有機組織を除去するために、場合により、5%次亜塩素酸ナトリウム溶液にサンゴを浸漬した。端的には、サンゴを最初に5%次亜塩素酸ナトリウム溶液に30分間、室温～50℃の温度範囲で3回交換し、そして0.2～0.00001バールの範囲の真空圧を用いて減圧下にさらした。次いで、サンゴ切片を、室温～50℃の温度範囲で、過酸化水素の10%溶液に15分間暴露し、0.2～0.00001バールの範囲の真空圧を用いて減圧下にさらした。次に、洗浄した切片を蒸留水中で30分間洗浄し、室温～50℃の温度範囲で3回交換し、0.3～0.00001バールの真空圧を用いて減圧した。

10

【0421】

サンゴを、場合により、少なくとも22.5 kGyの強度でガンマ線に暴露することによって滅菌し、その後、包装材料中に無菌的に保存することができ、詳細には、より小さいサンプルは照射されたが、評価された、より大きいブロックは照射されなかった。

【0422】

次いで、各切片をプラスチックペトリ皿に入れ、2 mlの流体を各皿に塗布した。流体の吸収に関する観察を記録した。使用した流体には、動物の血液、血漿、水及び様々な着色溶液が含まれた。

20

【0423】

構造体全体に実質的な吸収性を有するサンゴサンプルを使用した。

【0424】

追加のサンゴサンプルを、吸収性として上記のように同定した領域と同じ領域から採取し、サンプルを分離し、所望のサイズ及び形状に機械加工し、次いで、乾燥させた。

【0425】

各サンプルの乾燥質量を記録した。

【0426】

水を各アッセイ容器に、約1:1又はそれより若干大きい比で添加した。すなわち、mlの流体の体積と比較して、mm単位のサンプルのサイズにほぼ等しいか又はそれより若干大きいようにして、容器に添加した。

30

【0427】

次いで、サンプルを秤量し、自発的な流体吸収値を決定した。

【0428】

その後、有意に増やした量の流体をサンプルと接触させ、適用した流体のサンゴサンプルへの最大吸収を保証するために真空を一定時間課し、総流体吸収能力を評価し、比流体吸収能力値を、自発性流体吸収値を総流体吸収能力で割ることによって決定した。75%以上の値のサンプルを選択した。

【0429】

次いで、サンプルを円筒形（図1A）又は実質的に円錐形（図1B）にさらに機械加工し、洗浄し、滅菌し、ヒドロゲルを無菌的に添加した。

40

【0430】

基材の側面のテーパ化によって構造体に与えられた差異をさらに認識するために、固体基材を通る長手方向軸に平行な垂直線を、視認し易くするために各図に描いている。容易に明らかなように、円筒状基材の側面は、描かれた線と本質的に平行であるのに対し、実質的に円錐形の基材の側面は、描かれた線から約2度の角度の側面を有するテーパ状である。

【0431】

例2

50

本発明のサンゴ系固体基材において長手方向軸に沿って特に2度の角度でテーパ化された側面の存在の関数として改良された固体基材の取り込み

例1のプラグにおける構造変化性の結果を評価するために、サンゴプラグを例1に記載されるように調製した。

【0432】

修復の生体外ブタ骨モデルの評価のために、テーパ化された移植片を例1に記載のとおり調製した。それをテーパ化された側面を有しない円筒形状の移植片と比較した。

【0433】

病変部の中央における関節表面に対する垂直度はPCT国際出願番号WO2014/072982（参照により本明細書中に完全に取り込む）に記載されるとおりのツールを用いて測定した。電動ドリルを使用して、アライメントツールを介して2.5mmのKワイヤを病変の中心に挿入した。インジケータラインがアライメントツールの近位端に達するまでKワイヤを前進させ、次いで、ドリルをKワイヤから外し、アライメントツールを除去し、Kワイヤを所定の位置に残した。

【0434】

次に、ドリル保護シースをKワイヤ上に置き、ドリルビットをKワイヤ上のドリル保護シースにねじ込み、その時点で電動ドリルを作動させ、停止インジケータラインに達するまで作動させた。次いで、ドリルビット及びドリル保護シースを除去し、Kワイヤを所定の位置に残した。

【0435】

次いで、リーマをKワイヤ上に挿入し、時計回りに回転させ、レーザマークインジケータラインが関節軟骨レベルに達するまで前方に前進させ、次いで除去して、移植部位のための所望の深さを提供した。次いで、整形器／リーマをKワイヤ上に挿入し、時計回りに回転させ、レーザマークインジケータラインが関節軟骨レベルに達するまで前方に前進させた後に除去し、次いで、Kワイヤを除去した。緩い又はトリミングされていない組織は移植部位に残っていなかった。

【0436】

1°、2°、3°、4°及び5°の角度で角度付けされたテーパ化側面を含む、例1のとおり調製した円錐形移植片（15mmD×10mmL）を評価した。

【0437】

移植片を、上記のように形成された移植部位内に、優しく、手動にて適合させ、移植部位表面に対して垂直の向きを確保した。移植片を手動でできるかぎり前進させ、そしてタンパーを用いてさらにそれを進行させた。

【0438】

実質的に円錐形の移植片の移植は、典型的に移植手順時間がより短いこと、挿入がより容易であること、移植片の破損事故が起こらないことと関連性があった。対照的に、実質的に円筒形の移植片の移植は、手順時間がより長いこと、及び、移植部位内への移植片の導入の間の移植片の破損の場合を含む挿入の困難性がより大きいことと関連性があった。

【0439】

例3

最適化された実質的に円錐形のサンゴ系固体基材の移植のためのツール及び理想的移植手順

例2に記載のとおり最適化された基材を欠損部位に移植することができる。そしてかかる移植片は、実質的に円錐形である移植片の側面を2度の最適テーパ角を維持しながら、サイズに合わせて拡大縮小されることが理解されるであろう。

【0440】

ツールの仮想構成要素は図2に示されている。右から左に、ロッド状構造体（ツール番号1）、移植安定化ツール（ツール番号2）、ドリルビット及び保護シース（それぞれ、ツール番号3及び4）、リーマ（ツール番号5）、整形器（ツール番号6）及びタンパー（ツール番号7）が示されている。

【0441】

幾つかの態様において、Ｋワイヤなどのロッド状構造体を最初に挿入し、移植の所望の部位内で安定化する（図２、ツール番号１）。ロッド状構造体はそのように形状付けされ、例えば、スクリュー、ピン、モリもしくはモリのボルト又はドリルビットなどの組織内への外科的挿入に適した大きさである任意の構造体であり、それは、例えば、挿入されたままであり、又は、その任意の固定された形態、例えば、アンカー、フック又は他の類似の構造体であることができ、当業者により理解されるであろう。

【０４４２】

ロッド状構造体を挿入し、移植位置（関節表面）に対して垂直方向に配置しそして安定化させる。幾つかの実施形態において、かかるロッド状構造体を、移植ツール安定化器具を通してねじ留めし（図２、ツール番号２及び図３Ａ）、関節表面に対して垂直配向が得られて骨に固定する。例えば、ＰＣＴ国際特許出願公開番号ＷＯ２０１４０７２９８２（参照により本明細書中に完全に取り込む）に記載されている任意の移植ツールセットを使用することができることは理解されるであろう。

10

【０４４３】

このような移植ツール安定化器具は関節表面の近位に配置するのに適する、少なくとも部分的に円形の凹形の単一片構造体を有する安定化接触構造体を含むであろう。また、接触構造体は標的表面の平面に対して器具の所望の向きを確保する機能を果たす。移植ツール安定化器具は、カニューレ処理ツールであり、それを通してロッド状構造体をネジ貫通させることができる。

【０４４４】

Ｋワイヤを最初に移植部位内に配置している間に、その部位を、ドリルビットを用いて穴開けして、組織部位を拡大することによりさらに調製し、Ｋワイヤ上でカニューレ処理して適合させることができる（図２、ツール番号３）。ドリルビットをドリルに連結する。このようなドリルビットを、最初にドリルビット保護シース内に配置し（図２、ツール番号４又は図５Ａ、パネルＢ）、その両方をカニューレ処理し（図５Ａ）、Ｋワイヤ上に配置されて、穴開けの際に垂直配向を確保する。

20

【０４４５】

ドリルビット及びシース、ならびに、安定化ツールを除去し、次のツールをＫワイヤ上に挿入することができる（図５Ｂ）。

【０４４６】

他の態様において、安定化ツールを除去し、ドリルビット保護シースをＫワイヤ上に配置し、ドリルビットをＫワイヤ上にねじ留めし、保護シース内に配置する。

30

【０４４７】

ドリルビット及びアセンブリのアタッチメント上のロッド状構造体ビット保護シース上からドリルビット及び保護シースを除去した後に（図５Ｂ）、所望の深さを有する孔又はボイドを所望の標的組織に形成している。

【０４４８】

次に、組織リーマ（図２、ツール番号５）を用いて、移植部位での所望されない組織をさらに収穫し、及び／又は、移植部位の壁を滑らかにし、及び／又は、本明細書に記載されるとおりの固体基材の移植のための調製において、所望の深さまで穴を深くする（図６Ａ）。リーマはまた、カニューレ処理ツールであり、それはＫワイヤ上に挿入され、そして挿入画に記述されるように、軸を中心とする回転は記載のとおり収穫及び／又は整形を容易にする。次いで、リーマは図６Ｂに記載されるようにＫワイヤから除去される。

40

【０４４９】

図７Ａは本発明の組織整形及び位置合わせツールの実施形態を示す（図２に記載され、ツール番号６）。組織整形及び位置合わせツールはカニューレ処理ツールであり、それはＫワイヤ上に挿入され、そしてその実施、例えば、示した軸を中心とする回転を行い、移植部位の側面を滑らかにし、また、本発明の実質的に円錐状である移植片を収納するためにテーパ化された部位として調製される。

【０４５０】

50

図 7 B は前記連結領域 7-20 の近傍に配置された第一の整形領域 7-10 を示し、該第一の整形領域は実質的に滑らかである。第二の整形領域 7-40 も示されており、それは前記連結領域に対して遠位にあり、該第二の整形領域は一連の側方延在突出部 7-50 を含み、そして前記ツールの長手方向軸から 2 度の角度でのテーパ側面を有する。

【0451】

組織整形器の除去の後に（図 7 D）、部位は本発明の固体基材の挿入の準備ができてい

る。

【0452】

図 8、パネル A～D は本発明の移植片の選択を示し、所望の移植部位内でのその手動による適合及び前進を示す。K-ワイヤを欠損部位に維持し、移植片をカニキュレ処理しそ

10

とも可能である。

【0453】

図 9 A はタンパーを用いた移植片の最終的な前進を示し（図 2 にも記載されている、ツール番号 7）、移植片を挿入し、それにより、図示されるように、移植部位のリップの直下に適合され、例えば、その表面から 2 mm 下である。

【0454】

幾つかの態様において、端部に位置するグリッパー及び変形ヘッドを場合により含み、それにより、タンパー及び移植片はカニキュレ処理され、そして空隙内でロッド状構造体上に配置されることができ、そして移植部位内での移植片の最適適合のために力をタンパ

20

一端部に適用することができる。

【0455】

幾つかの態様において、方法は移植される固体基材への生体適合性ポリマーの付加を想定しているものと理解されるであろう。その付加は移植の前であることができ、又は、このような付加は所望の時間に移植手順の間に現場で行うことができる。この態様によると、ヒアルロン酸は生体適合性ポリマーと特に考えることができ、該ポリマーは移植の前に基材内に取り込まれることができ、又は、移植手順の間に移植片に現場で補給され又は適用されることができ

る。

【0456】

例 4

30

関節丘内の最適化されたサンゴ系固体基材の移植のためのツール及び理想的な移植手順

例 2 に記載されるとおりの最適化された基材などの基材を欠損部に移植することができる。そしてかかる移植片は、実質的に円錐形である移植片の側面を 2 度の最適テーパ角を維持しながら、サイズに合わせて拡大縮小されることが理解されるであろう。

【0457】

本例において、関節丘内の移植に特に適するツール及び移植片を示しているが、当業者は、他の部位での骨軟骨又は骨及び／又は軟骨組織内の挿入のための整形された固体移植片は、この例をそのガイドとして使用して、最適な適合及び補修を提供するように容易に達成されう

ることは当業者が理解するであろう。

【0458】

40

幾つかの実施形態において、本明細書中に記載のとおり

のツール及び手順は移植片がテーパ化されていなくても、対象における移植のための適切なサイズ及び適切な形状である固体基材の移植に適する。

【0459】

幾つかの実施形態において、本明細書中に記載のとおり

のツール及び手順は湾曲した組織部位内での移植に適する。

【0460】

ツールの仮想の構成要素を図 10 に示す。左から右に、「湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース」又は（ツール番号 11-10）とも本明細書中でよばれる「治具ベース

50

」、垂直アライナ（ツール番号 13-140）、ドリルビット（ツール番号 14-160）及び保護シース（ツール番号 14-150）、リーマ／整形器（ツール番号 15-170）及びカッター／エッジスムーザ（ツール番号 18-200）、さらに、タンパー（ツール番号 20-230）を示す。これらの機器の各々をさらに下記に示す。

【0461】

1つの態様において、ツールは関節丘における移植手順に適する。幾つかの態様において、理解されたとおり、関節丘は曲率を有し、それにより、かかる曲率に特に適合される変形ツールを提供し、このような湾曲部位に適用される移植片のより良好な取り込みを促進する。

【0462】

1つの態様において、本発明は、特に、このような湾曲した位置合わせツールを提供する。1つの態様において、本発明は湾曲した関節丘に、湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベースを適用することを促進し、このことはさらに、それを安定化させる。幾つかの態様において、関節丘の曲率半径は相補的な曲率半径を有する湾曲した位置合わせ及び配置組織摘出ベース 11-10 の選択に関して合致している。

【0463】

図 11 は治具ベース（11-10）の幾つかの図を提供する。図 11 A は、ツールの湾曲した位置合わせ／配置の態様を強調して示す、治具ベースの側面図を示しており、これは、欠損部位と接触する領域に端部変形体（11-20）を含み、それに対する理想的な適合／配置が達成される。

【0464】

治具ベースはハンドル 11-70 の手段により適切な組織欠損部位に適用されることができ（図 11 I）、それは端部変形体（11-80, 11-90）を有することができ、治具ベース内のボイド又は空間 11-60 内にその変形部品 11-90 が挿入され、さらにストッパ 11-80 を含むことができ、ハンドルを治具ベース内の所望の深さにのみ前進させることを確保する。図 11 B は図 11 A の図の断面を示す。下方にある組織内への挿入のために 11-30 を通る固定化構造体の挿入が示されている。図 11 C 及び図 11 D は治具ベースの上面斜視図及び側面斜視図をそれぞれ示し、ハンドルの端部変形体 11-90 のインサート 11-60 のための領域を特定する。以下にさらに議論する要素 11-30 の位置決めも示されている。図 11 J はストッパ要素が明らかであるハンドルの端部変形体の底面図を示す。

【0465】

理解されたとおり、治具ベースは丸められることができる表面に適用されることができ、ベースの端部部品 11-20 はそれに最適適合するように丸められるであろう。幾つかの態様において、治具ベースを適用する組織表面のこのような丸み付けは対称的に丸み付けられ、図 11 E ~ 11 H を参照すると、幾つかの態様において、治具ベースが適用される表面が非対称的に丸み付けられるときに、治具ベースボトム 11-20 はそれに適応するように実質的に同様に丸み付けされうる。図 11 E 及び 11 G は側面図を示し、そこで、ベース 11-20 は、当業者に理解されたとおり、非対称的に丸み付けされ又は部分的に丸み付けされる曲率の角度を有する。

【0466】

治具ベースは、例えば、欠損部位の曲率半径に曲率半径 11-20 を適合させ、治具ベースを組織部位に固定化することにより、欠損部に安定的に適用しそして固定することができる。図 11 K は治具ベース内に挿入させるためのハンドルの使用を示しており、ここで、ハンドルは治具ベース内に安定的に挿入される。

【0467】

1つの態様において、治具ベースは側方変形体 11-30 を含み、その中に、例えば、組織スクリュー又は K-ワイヤ 11-100, 21-100 の固定化構造体を挿入することができ、それは治具ベースを通して挿入され、下方の組織に到達し、治具ベースを組織部位に固定する。

【0468】

図11Lは固定化構造体11-100の治具ベース11-10の側方変形体11-30への挿入を示す。固定化構造体はK-ワイヤなどの単純な尖った構造体であることができ、又は、幾つかの態様において、構造体は挿入される下方の組織に対してより良好に把握／取り付けるためにスクリュー状突起物又は側方延在突出部などの端部変形体を有することができることは理解されるであろう。

【0469】

幾つかの態様において、側方変形体は、固定化構造体が外側欠損領域マージンに対して内側の領域における下方組織内に挿入されるように、それにより、下方における任意の追加の「穴」又は挿入体が組織をリモデルする領域に入るように配向されうる。例えば、幾つかの実施形態において、固定化構造体は移植片が配置される領域において下方組織内に挿入され、そしてこの領域は欠損部位内に移植片の挿入の後に露出されない。幾つかの実施形態において、側方変形体は移植片を配置する下方組織領域内に特に挿入されるように、固定化構造体の特定の／挿入を促進するように傾斜され又は角度付けされていることができる。

【0470】

幾つかの態様において、特殊ビット11-110は下方組織内に固定化構造体を特に固定するために使用されうる（図11L）。幾つかの態様において、特殊ビットは組織内の挿入のための標準ドリル及び他のツールに適合する。

【0471】

図11M～11Oは特殊ビット11-110の様々な態様を示している。特殊ビット11-110は固定化構造体が挿入されるようにサイズ付けされた中央中空領域11-116を含む。特殊ビットは標準ドリルが固定されうる近位領域11-114、及び、その遠位にある、より広いベース領域11-112を有する。

【0472】

ここで、図12A及び12Bを参照すると、「ロッカー」デバイス12-120を使用することができ、それは、幾つかの態様において、固定化構造体12-100に適合し、それを治具ベース12-10にロックすることができる。図12C～12Fで見られるように、ロッカー12-120はロッカー12-120のシャフト12-122及びヘッドピース12-126にわたる中央中空12-116を含むであろう。1つの態様において、ロッカー12-120はシャフト12-122上の端部ロッキング延在部12-124を含み、それは相補締結構造体、例えば、治具ベース上に配置された相補スロットに係合し、それはロッカーを所定位置にロッキングし、治具ベース又はそれを通して挿入されたK-ワイヤの移動を防止するのを容易にする。幾つかの態様において、ロッカーヘッドピース12-126はその手動固定を容易にするためのリッジ又は他の突出構造体を含むことができる。

【0473】

図12G～12Lを参照すると、ロッカーの実施形態の他の態様を示している。ロッカーシャフトは嵌合結合領域12-132を有する端部ねじ領域12-130を含むことができ、それにより、ロッカーピース12-126がそれに嵌合されたときに、嵌合結合領域12-132の個々のセクションは中空領域12-116の直径を有効に狭めるように近づき、嵌合された固定化構造体の周囲でさらにしっかりとロックすることができる。この態様によると、ロッカーヘッドピース12-126はねじ領域12-128を含み、それは記載のとおりの中空領域の直径を狭めることを促進する。

【0474】

幾つかの態様において、位置合わせ安定化ベースは、ここで、実質的に固定化され、所望の移植片が挿入される領域は位置合わせ安定化ベースの境界の内側にある。

【0475】

幾つかの態様において、所望の移植片が挿入される組織の領域は下方の骨、軟骨又はその両方における欠損部位を含む。

10

20

30

40

50

【0476】

図13Aを参照すると、「垂直アライナ」(13-140)は位置合わせ安定化ベース13-10内に適合される。図13B及び13Dは垂直アライナ13-140の切り取り長手断面図を示し、垂直アライナ13-140を通して広がる中空13-116の存在をさらに示し、それを通して、K-ワイヤ又は改造K-ワイヤスクリューなどの固定化構造体は挿入されうる。垂直アライナ13-140は治具ベース内に特に挿入されるベース13-134を有し、また、治具ベース内で垂直アライナ13-140の抑制されない前進を防止するストッパ13-136を有する。1つ又は複数のシャフト13-138は垂直アライナベースと連結し、垂直アライナ13-140の上部ハンドル13-142は治具ベース内の挿入のための容易な把持表面を提供する。図面は2つのシャフトを提供し、2つの固定化構造体を挿入する垂直アライナを示すが、当業者は、任意の複数又は単数のアライナが考えられ、例えば、処置される欠損部位により、特定の使用に適応されうることを理解するであろう。

10

【0477】

図13Fは垂直アライナ13-140を通した2つの固定化構造体13-100のねじ、及び、下方組織内へのその挿入を示す。その後、垂直アライナを注意深く除去し、部位に固定化された治具ベースを残すことができ、移植手順の一部として欠損部位内に移植片を理想的に取り込むために、欠損部位の長手方向軸に垂直方向に配置された固定化構造体をさらに含む。

20

【0478】

図14A及び14Bは特殊ドリル保護シース14-150を示し、それは固定化構造体が挿入される1つ、2つ又は3つなどのバレル14-138を含み、そしてドリルビットは処置される欠損部位によって、適切に挿入されうる。図14Cは図14Bに示すドリル保護シースをとる長手方向断面図を示す。

【0479】

この態様において、2つのバレル14-138を含むドリル保護シース14-150は示されている。ドリル保護シースのベース14-134は治具ベース内に挿入するように変形又はサイズ決めされるであろう。ドリル保護シースはまた、治具ベース内でのドリル保護シースの抑制されない前進を防止するためのストッパ構造体14-136をさらに含む。ドリル保護シースは各トップ部分14-142、バレル14-138及びベース14-134を通して広がる中空14-152を含み、それにより、固定化構造体はそれを挿入されうる。ドリル保護シースのトップ14-142は、ドリルビットが挿入されるときに、トップがストッパ機構も提供し、ドリル保護シース14-150内でのドリル及びドリルビットの抑制されない前進を防止するように変形されうる。

30

【0480】

本発明のドリル保護シース14-150はそれを通るドリルビット14-160の挿入を促進するように設計される。図14D~14Hを参照すると、ドリルビットの幾つかの実施形態は、固定化構造体上に挿入することができるようにドリルビットを広がる中空14-116を含むビットを含む。幾つかの態様において、固定化構造体上に適合しているこのようなドリルビットは移植部位の理想的な調製のために最適化される特定の方向における穴開けを確保する。

40

【0481】

幾つかの態様において、ドリルビット14-160は、保護シースのトップ部分14-142上で捕らえるときに、保護シース内でのドリルビットの継続した前進を防止するストッパ14-156を含むであろう。ドリルビットはシャフト14-158、及び、下方組織中に穴開けするための特殊端部14-154をさらに含む。幾つかの態様において、ドリルビットは使用されているほとんどのドリルに標準適合するように特にサイズ決めされた端部を含む。

【0482】

穴開けを完了すると、ドリルビットを除去することができる。この態様によると、組織

50

整形器／リーマ１５－１７０は下方組織における移植部位における穴開け部位の縁を整形し／滑らかにし／輪郭付けするために使用されうる。１つの態様において、組織整形器／リーマ１５－１７０はドリルビットの変形体と同様に、保護シースのトップ部分１４－１４２上で捕らえるときに、保護シース内での組織整形器／リーマの継続した前進を防止するストッパ構造体１５－１７２を含む。

【０４８３】

図１５Ｃ及び１５Ｄを参照すると、上記の図７Ｂ及び７Ｃと同様に、整形器は特定の端部変形体を含むことができ、ここで、第一の整形領域１５－１０は実質的に滑らかであり、第二の整形領域１５－４０は一連の側方延在突出部１５－５０を含み、前記ツールの長手方向軸から２度の角度でテーパ側面を有する。側方延在突出部は所望ならば、さらに角度付けされていてよい（図１５Ｄ）。

【０４８４】

掴むのを容易にするハンドルを含む整形器は示されており、そして当業者はその様々な変形が考えられることを理解するであろう。

【０４８５】

図１５Ｄを通して記載している手順は下方組織において２つの実質的に滑らかにされた円形空隙を製造し、その中に移植片を挿入することができ、それは図１６Ｆに見ることができる。幾つかの実施形態において、移植片を挿入することができる１つの大きな空隙を形成するようにさらに変更することは興味深く、例えば、図１９Ｄに示している。この目的では、図１６Ｆに見られる２つの空隙を連結し、連結した空隙の外側境界をさらに滑らかにすることが興味深い。

【０４８６】

これまで移植部位のこのような拡大を達成する典型的な手段は、典型的には、外科用メス又は他の手段を用いた、外科医による「目」により行われているが、幾つかの態様において、本発明は規定された境界及び深さでそれを得ることができる制御された精密な手段を提供する。

【０４８７】

幾つかの態様において、ドリル保護シース１４－１５０を除去し、さらなる垂直アライナ１３－１８０を治具ベース内に挿入する（図１６Ａ）。この態様によると、アライナ１６－１８０はアライナの長さにわたる中央中空１６－１１６を有する。アライナはまた、治具ベース内に挿入するベース１６－１３４、及び、移植部位内のアライナの抑制されない前進を防止するストッパリム領域１６－１３６を有する。アライナはまた、アライナ１６－１８０のトップ１６－１４２にベースを連結するシャフト１６－１３８を有する。固定化構造体１６－１００はアライナ中の中央空隙１６－１１６を通して挿入され、図１３に記載されるように下方組織内に埋め込まれることができる。

【０４８８】

アライナの注意深い除去の後に、図１６Ｅ及び１６Ｆに見られるように、固定化構造体を下方組織内の２つの既に形成された空隙の中心に配置する。次いで、ロッカー１６－１２０を除去し、治具ベース１６－１０を除去することができ、それにより、固定化構造体のみが残る（図１６Ｆ）。

【０４８９】

幾つかの態様において、移植部位を拡大し、成形しそしてさらに滑らかにするために、図１７に示すとおりドリル保護シース１７－１９０を挿入する。ドリル保護シースは２つ以上の端部挿入アンカー１７－１８２を有する。ドリル保護シースは中央中空１７－１８８をドリル保護シースのシャフト１７－１８４内に有する。ドリル保護シース１７－１９０はまた、上部リム１７－１８６をさらに含むことができ、それはまた、本明細書中さらに記載されるように、ストッパとしても機能することができる。

【０４９０】

ドリル保護シース１７－１９０は、中央中空１７－１８８内に本質的に中央に配置されるように固定化構造体上に配置される。上記のとおり、図１７Ｅに示されるとおりのド

10

20

30

40

50

リルビット 17-160 は、次いで、固定化構造体 17-100 上で、ドリル保護シース中空 17-188 内に配置される。ドリルビットストップ 17-156 はまた、ドリル保護シースの上部リム 17-186 上で捕らえるときに、保護シース内でのビットの抑制されない前進を防止する。穴開けを完了したときに、ドリルビット及びドリル保護シースを除去し、固定化構造体 17-100 のみが移植部位 17-15 内に残る。この態様によると、理解されるように、3つの円のプロファイルは図 17G 中で移植部位 17-15 内に形成されたものと見ることができる。図 17G 中の調製された移植部位の形状／輪郭を図 19D の所望の移植部位輪郭と比較すると、図 19D に見られる所望の形状を形成するように、調製された部位の外側輪郭をさらに滑らかにする可能性があることが明らかである。
【0491】

10

図 18A は「切断治具」又は「輪郭カッター」18-200 の移植部位の輪郭内での配置を示している。理解されるように、輪郭カッターは中央中空 18-116 を含み、それを通して、固定化構造体 18-100 は挿入されうる。図 18B ~ 18E を参照すると、輪郭カッターは少なくとも 1つのブレード構造体 18-194 を含み、それは切断輪郭で挿入され、それにより、移植部位との最初の接触時に、ブレード構造体 18-194 は上げられている。この実施形態において、輪郭カッターは図示のとおり 2つのブレード構造体 18-194 を有する。ブレード構造体を、次いで、後述されるような特殊ツール／マレットを用いて下げることができる。

【0492】

輪郭カッターは輪郭カッター内に特殊構造体 18-192 を通して挿入されうる Kワイヤ 18-202 などの追加の固定化構造体の挿入により移植部位に固定されうる。輪郭カッターは調製された移植部位の丸められた境界内に挿入するために丸められた端部 18-198 を含む。

20

【0493】

ブレード構造体 18-194 を下げるために、中央中空を含むマレット 18-210 は固定化構造体上でねじ留めされ、マレットヘッド 18-212 の長手軸は輪郭カッターの長手軸に対して垂直に向いている。ブレード構造体が完全に係合されると、マレット 18-210 を注意深く除去する。

【0494】

幾つかの態様において、輪郭カッターを滑らかにかつ注意深く除去し、そしていかなる方法でも、ここに調製された移植部位を変化させるのを回避するために、スライドハンマー 19-220 を輪郭カッターに適合して固定する。図 19 を参照すると、スライドハンマー 19-220 は示されており、中央中空 19-116 を含み、それも、固定化構造体上に挿入される。スライドハンマーはシャフト 19-204 を有し、その上に、ハンマー 19-206 が摺動式に取り付けられ、そしてさらに、ストップ 19-208 を含む。

30

【0495】

スライドハンマー 19-220 は取り付けされた挿入先端部 19-205 をさらに含み、それは、輪郭カッターの除去を容易にするために輪郭カッターにおける凹部 18-203 内に嵌合式に挿入される。幾つかの態様において、圧入は輪郭カッターの取り出しを可能にするように十分に適合される。幾つかの態様において、凹部 18-203 は挿入先端部 19-205 と同様に、ねじ付きであり、輪郭カッター内のスライドハンマーに対する、より特定の適合を促進するような相補的様式である。

40

【0496】

輪郭カッターを除去すると、滑らかな大きな移植部位 19-225 は残り、そして所望の移植片はその中に手動で挿入されうる。

【0497】

幾つかの態様において、挿入された移植片はタンパー 20-230 の使用により移植部位内に理想的に適合されうる（図 20A）。このようなタンパーは理想的な移植に適した特殊端部変形体を有することができる。例えば、幾つかの態様において、移植片が湾曲されているときに、タンパーは曲面を有する端部変形体を有することができる。

50

【0498】

図20C～20Fを参照すると、タンパーはタンパーヘッド領域20-236にシャフト20-234を介して連結されるハンドル領域20-232を含む。

【0499】

移植部位内に移植片を挿入するのを促進するためにタンパーが移植片に係合するときに、タンパーヘッドは移植片に係合する表面のために非粘着性表面を含むことが望ましい。

【0500】

幾つかの態様において、タンパーヘッド領域は湾曲した非粘着性要素20-240に取り付けられた平坦な端部20-238を含むことができ、そして湾曲の角度は湾曲した非粘着性要素20-240に存在する湾曲によって決められる(図20C)。幾つかの態様において、タンパーヘッド領域は湾曲した端部20-238を含み、それに湾曲した非粘着性要素20-240が取り付けられており、湾曲の角度はヘッド領域の湾曲端部に存在する湾曲と、湾曲した非粘着性要素20-240に存在する湾曲の両方により決められる(図20D)。

【0501】

本発明は上記のとりのツールの任意の適切な配列を含むキットを想定することが理解されるであろう。

【0502】

ツールのキットの1つの実施形態は図21Aに記載されており、ここで、指示されたツールは指定の番号を備えて提供されている。

【0503】

図21B～Dはキットに取り込まれることができる本発明の方法での使用のための追加の固定化構造体21-100を示す。固定化構造体は任意の便利な長さであることができ、トップ部分21-260を含み、該部分は標準ドリル又はチャック内などに適合する標準幾何形状を有することができる。固定化構造体はシャフト21-240をさらに含み、挿入点21-250を含み、それは、幾つかの態様において、鋭い先端点であり、又は、他の実施形態において、スクリュー状構造体であり、又は、他の実施形態において、組織内の挿入のための任意の適切な形状及び向きである。

【0504】

固定化構造体は端部ストッパをさらに含むことができる。図21Bはストッパ21-270を含む固定化構造体の実施形態を示し、該ストッパは、固定化構造体が冶具ベース内に挿入されるときに、それを固定し、上記のとりのロッカーとして幾らかの能力で作用する。

【0505】

例5

関節丘内の最適化された固体基材の移植のための理想的な移植手順のためのカスタマイズされたツール及び移植片

基材、例えば、例2に記載のとりの最適化された基材を欠損部位に移植することができる、このような移植片を拡大縮小されることが理解されるであろう。幾つかの態様において、移植片の側面に対して2度の最適なテーパ角は導入されるであろう。幾つかの態様において、このような移植片は全体の寸法に対してさらに最適化され、また、欠損部位の曲率半径に近似する曲率半径であろう。

【0506】

欠損部位の複数の画像を得て、そして一緒にして、骨及び／又は軟骨領域を示す3次元画像を形成する。医療用画像は患者又は生物体の横断面、冠状面又は矢状面の画像であり、該平面は診断タスクによるものと理解されるべきである。医療用画像は患者又は生物体の骨領域をキャプチャーすることができる任意の画像であることができる。医療用画像は、さもないれば、医療用スキャン画像と呼ばれることもある。該画像はX-線画像、コンピュータ断層撮影画像、磁気共鳴画像又は他の任意の医療用画像であることができる。

【0507】

医療用画像は、次いで、コンピュータデバイスにおいて分析されることができ、例えば、グレースケードの強度を、バイナリ形式又は量子化形式で格納されうるグレーレベルの値により計算される。値は数学式によりベクトルデータに転換され、その数学式は、幾つかの態様において、線形方程式である。

【0508】

ベクトルデータは幾何学的及び数学的に関連している円弧や線の形をしていることができる。ベクトルデータは、例えばポリゴン（PLY）ファイルフォーマットのような一連のピクセル対として格納することができ、これは、保存及びロードが簡単であり、広範囲のコンピュータプログラムで容易に実行されることができるためである。

【0509】

幾つかの態様において、セグメント化された医療用画像を3Dデータに変換する工程は、マーチングキューブアルゴリズム、De launayの三角法アルゴリズム又はそれらの組み合わせを使用することによるものである。マーチングキューブアルゴリズム、De launayの三角法アルゴリズム又はそれらの組み合わせは、幾つかの態様において、ベクトルデータのピクセルを単一の方向に拡張する等方性の能力のために、使用されうる。医療用画像のピクセルは、一連のピクセル対の連結を形成するように内挿されうる。

【0510】

幾つかの態様において、カスタム化移植片は、最初に、少なくとも75%の比流体吸収能力値を有することを特徴とする本明細書中に規定されるとおりの固体基材を分離し、それを骨及び／又は軟骨領域の欠損領域に、特に移植片の表面の曲率半径に関して適合しそしてフィットする3Dカスタム化移植片を機械加工することにより調製されることができ、それは移植部位組織における湾曲領域を充填するように機能する。

【0511】

幾つかの態様において、ツール及び移植片製造のためのコンピュータ数値制御（CNC）ハイテク機械の使用は特に考えられる。

【0512】

幾つかの態様において、カスタム化移植片は修復又は再整形が必要とされる骨領域の欠損領域上に配置されることが意図される。欠損領域は欠損骨、亀裂又は単なる所望されない形状であることができる。製造されるカスタム化移植片は骨領域にシームレスで滑らかに適合されることが好ましい。

【0513】

さらに、本明細書中で考えるときに、一連のカスタム化可能なツールを調製することができ、このようなツール、特に、本明細書中に記載のと通りの治具ベース及びタンパーは上述したような3D付与態様により確立された特定の基準に基づいて、特定の患者で使用するためにカスタマイズされる曲率半径及び適切な寸法を含むように特定の製造されうる。

【0514】

このように完全にカスタム化された移植片及びツールは、幾つかの態様において、外科手順のために提供し、該外科手順は、幾つかの態様において、カスタム化移植片が患者の欠損領域に良好に適合されるときに短縮されることができ、外科的処置の間の変更はそれゆえ、必要ない。幾つかの態様において、このように完全にカスタム化された移植片及びツールは外科的危険性も低減する。

【0515】

幾つかの態様において、PCT国際出願公開番号WO 2014178706に記載の手順は本明細書中に記載のカスタム化手順に合うように適応されうる。

【0516】

添付の特許請求の範囲に記載された本発明の主旨及び範囲から逸脱することなく、形態及び詳細における様々な変更を行うことができることは当業者に理解されるであろう。当業者は、本明細書に記載された本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、又は、日常的な実験のみを用いて確認することができるであろう。そのような均等物

10

20

30

40

50

は特許請求の範囲に包含されることが意図される。

【0517】

本発明の1つの実施形態において、「約」は特定の要求を満足する手段に見合うことを意味し、例えば、サイズは大まかに特定されたものであるが、完全に特定されているわけではなく、軟骨修復の部位での軟骨修復の具体的要求に見合う。1つの実施形態において、「約」は近く又は近似するが、厳密ではないことを指す。小さな誤差マージンが存在する。この誤差のマージンは整数値のプラス又はマイナスを超えない。例えば、約0.1マイクロメートルは0以上0.2以下であることを意味する。幾つかの実施形態において、基準値に関する用語「約」は指示値の上又は下のいずれかで5%以下、10%以下又は20%以下の量の逸脱を包含する。

10

【0518】

特許請求の範囲において、「a」、「an」及び「the」などの冠詞は文脈から明らかに逆のこと又はそうでないことが示されない限り、1つ又は複数を意味する。ある群の構成要素間で「又は(or)」又は「及び／又は(and/or)」を含む特許請求の範囲又は記載は、もし、文脈から明らかに逆のこと又はそうでないことが示されない限り、群の1つ、1つを超える又はすべての構成要素が所与の製品又は方法に存在し、使用され、又はさもなければ関連するならば、満足するものと考えられる。本発明は、群のまさに1つの構成要素が所与の製品又は方法に存在し、使用され、又は、さもなければ関連する実施形態を包含する。本発明はまた、群の1つを超える又はすべての構成要素が所与の製品又は方法に存在し、使用され、又は、さもなければ関連している実施形態を包含する。さらに、本発明は、様々な実施形態において、別段の指示がない限り、又は当業者に矛盾又は非一貫性が生じることが明らかでない限り、列挙された1つ以上の請求項からの1つ以上の限定、要素、句、記述的用語などが、基本請求項に従属する別の請求項に導入されたすべての変形、組み合わせ及び置換を提供することが理解されるべきである。要素がリストとして提示される場合、例えば、マーカッシュ群形式などで提示される場合に、要素の各副次群も開示され、任意の要素をその群から削除することができることは理解されるべきである。一般に、本発明又は本発明の態様が特定の要素、特徴などを含むと言われる場合に、本発明の特定の実施形態又は本発明の態様がこのような要素、特徴などからなり、又は、から本質的になることが理解されるべきである。単純化の目的で、これらの実施形態は、すべての場合に本明細書中で具体的にこれらの用語で示されているわけではない。特定の特許請求の範囲は、便宜上、従属形式で表示されているが、出願人は、独立請求項及びかかる請求項が従属する任意のその他の請求項の要素又は限定を含むようにして独立請求項の形式で任意の従属請求項を書き換える権利を留保する。そのような書き換えられた請求項は独立形式で書き換えられる前に、いかなる形態においても（補正されたものであっても、補正されていないものであっても）、従属請求項とあらゆる点で同等であると考えられるべきである。

20

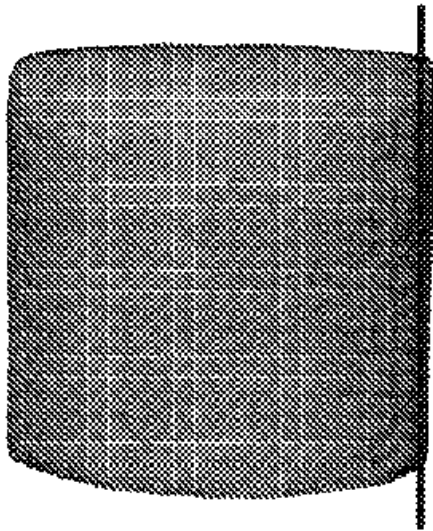
30

40

50

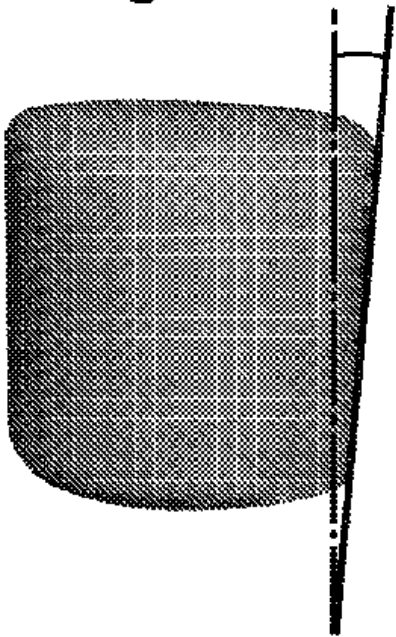
【図面】
【図 1 A】

Fig.1A



【図 1 B】

Fig.1B

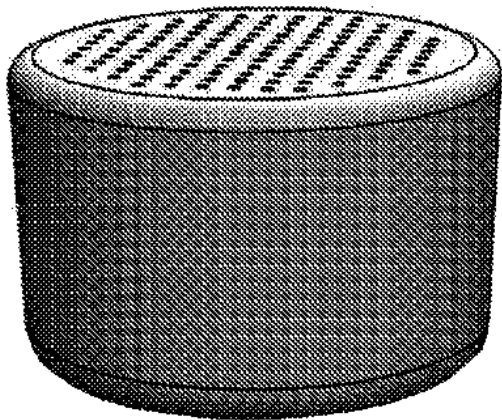


10

20

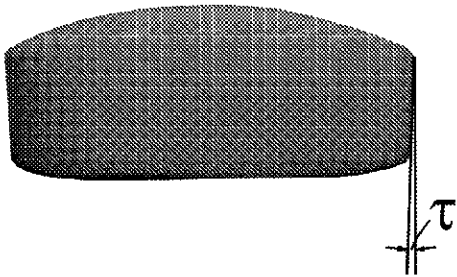
【図 1 C】

Fig.1C



【図 1 D】

Fig.1D



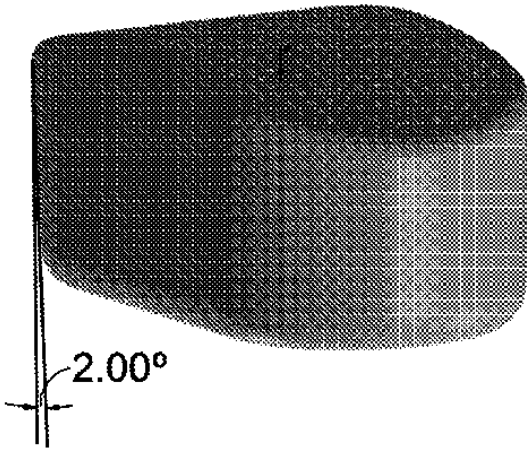
30

40

50

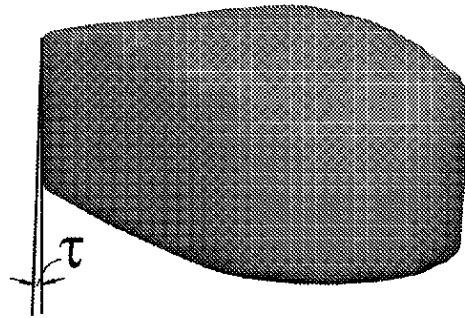
【図 1 E】

Fig.1E



【図 1 F】

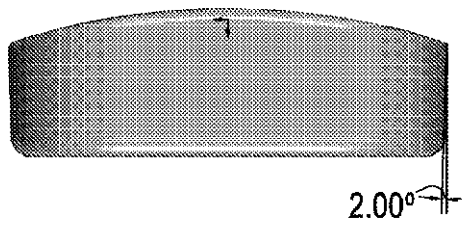
Fig.1F



10

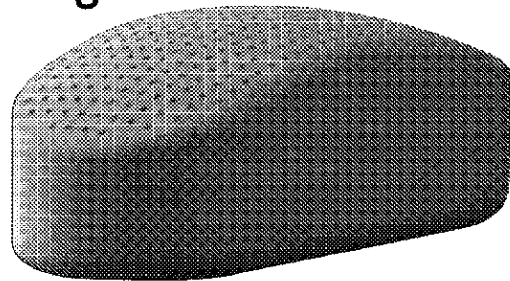
【図 1 G】

Fig.1G



【図 1 H】

Fig.1H



20

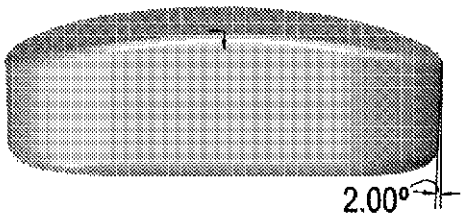
30

40

50

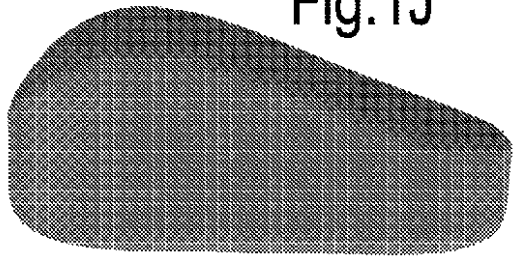
【図 1 I】

Fig.1I



【図 1 J】

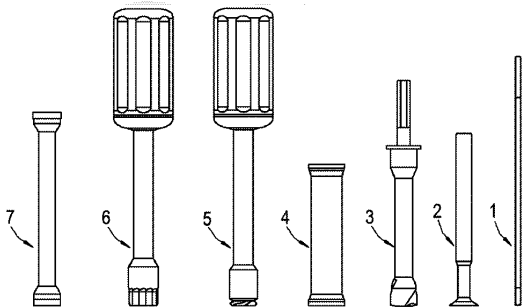
Fig.1J



10

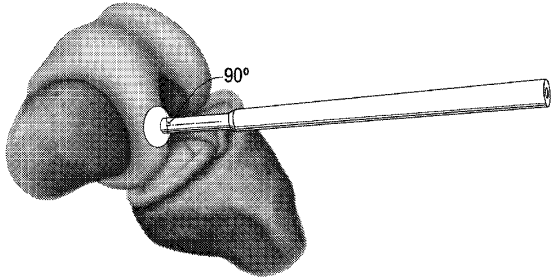
【図 2】

Fig.2



【図 3 A】

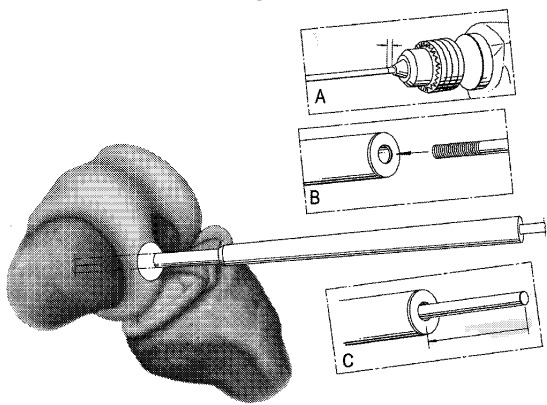
Fig.3A



20

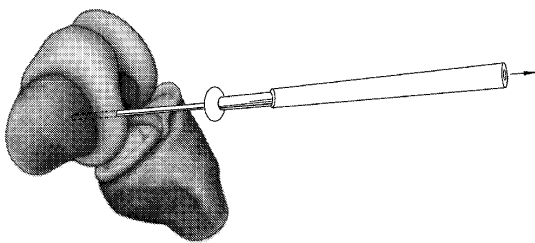
【図 3 B】

Fig.3B



【図 4 A】

Fig.4A



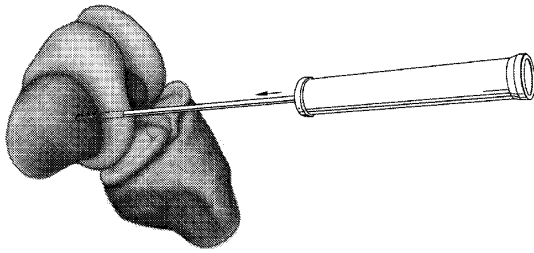
30

40

50

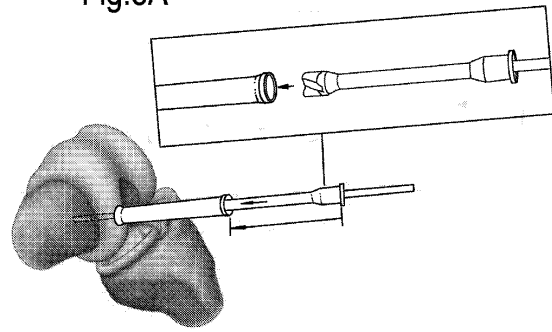
【図 4 B】

Fig.4B



【図 5 A】

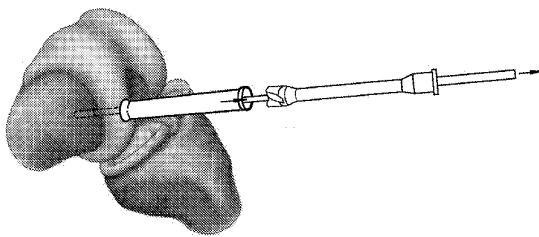
Fig.5A



10

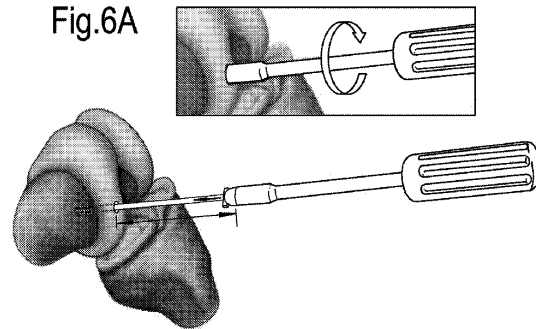
【図 5 B】

Fig.5B



【図 6 A】

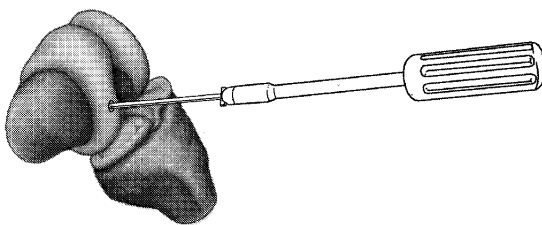
Fig.6A



20

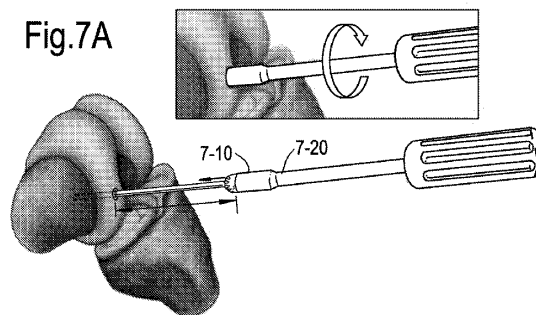
【図 6 B】

Fig.6B



【図 7 A】

Fig.7A



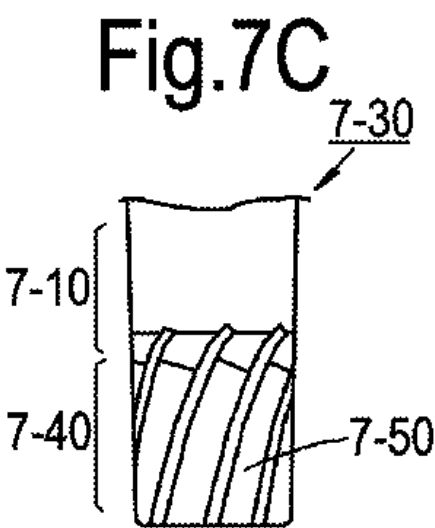
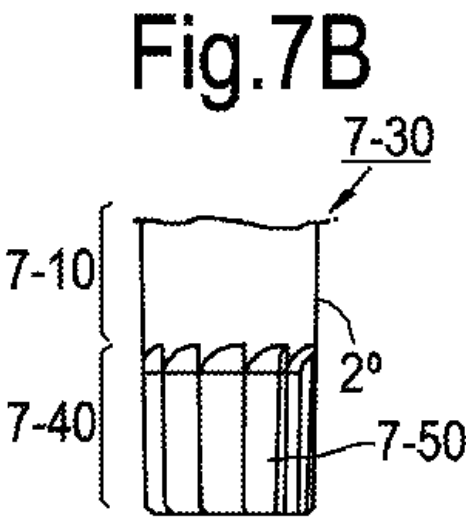
30

40

50

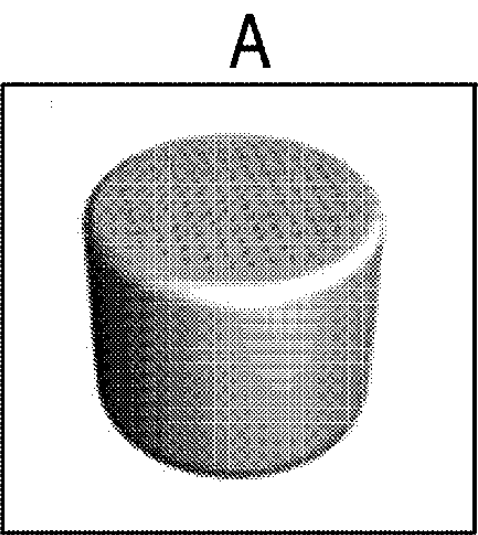
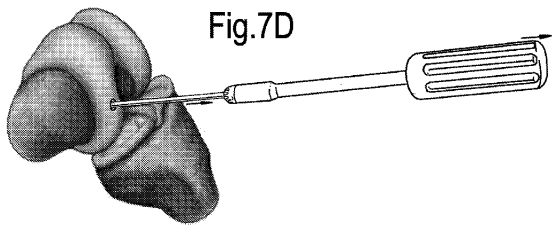
【図 7 B】

【図 7 C】



【図 7 D】

【図 8 A】



10

20

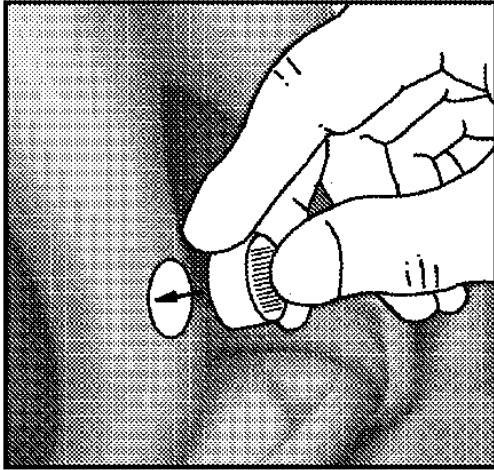
30

40

50

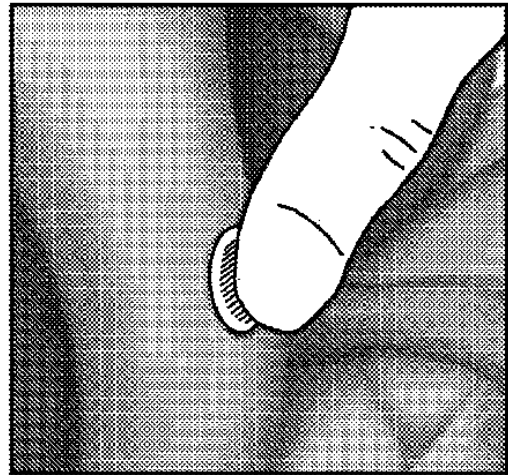
【図 8 B】

B



【図 8 C】

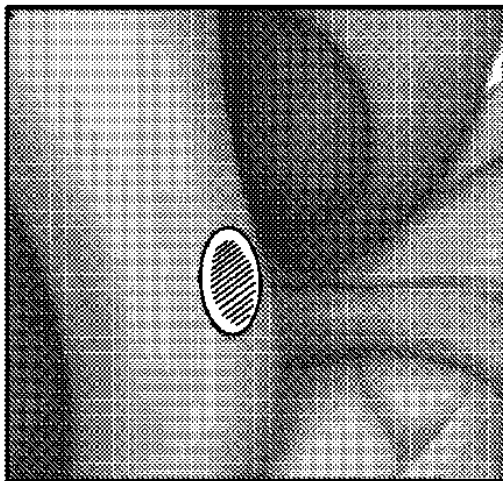
C



10

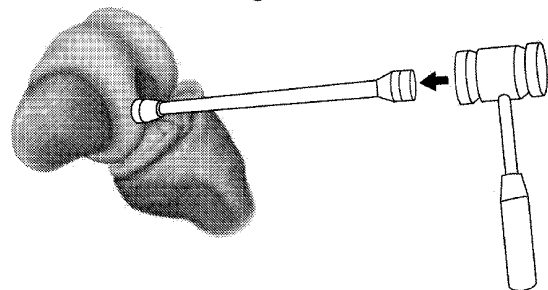
【図 8 D】

D



【図 9 A】

Fig.9A



20

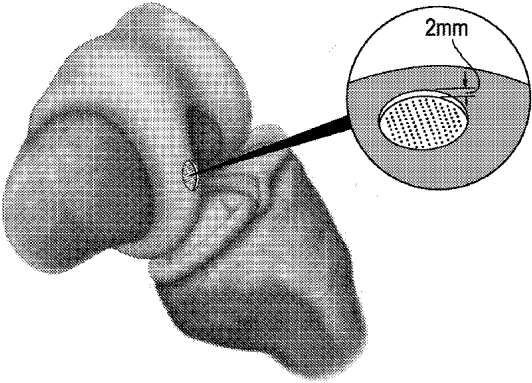
30

40

50

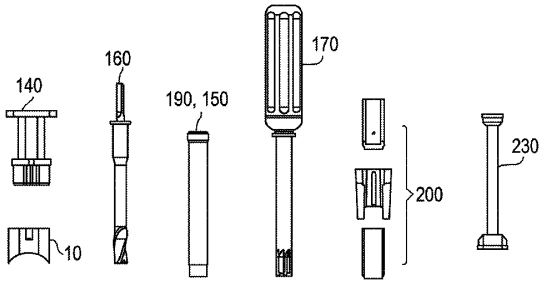
【図 9 B】

Fig.9B



【図 1 0】

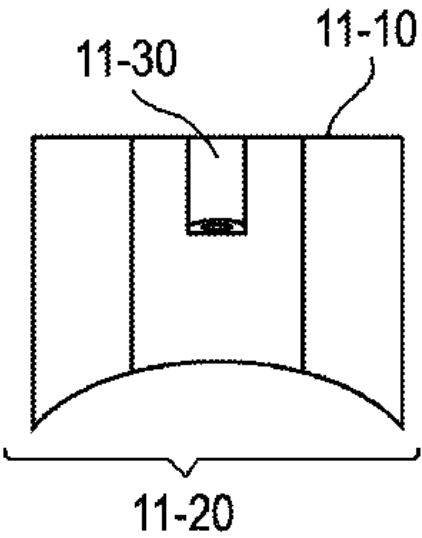
Fig.10



10

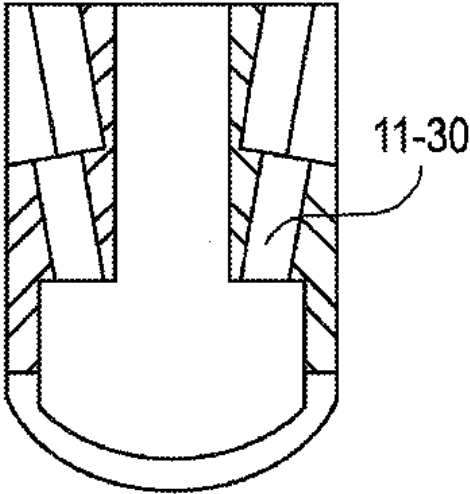
【図 1 1 a】

Fig.11a



【図 1 1 b】

Fig.11b



20

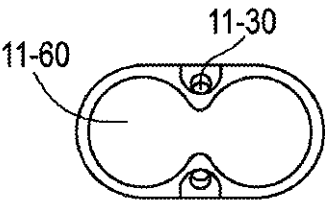
30

40

50

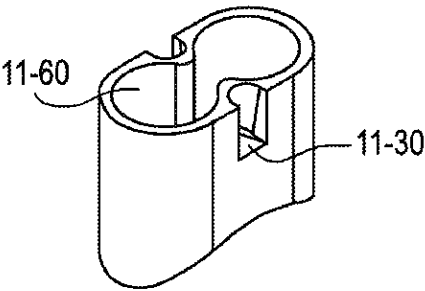
【図 1 1 c】

Fig.11c



【図 1 1 d】

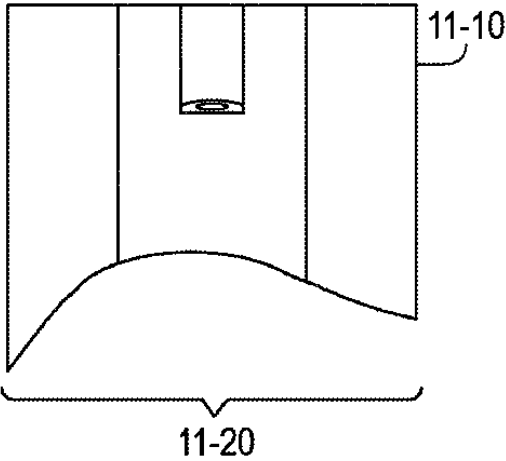
Fig.11d



10

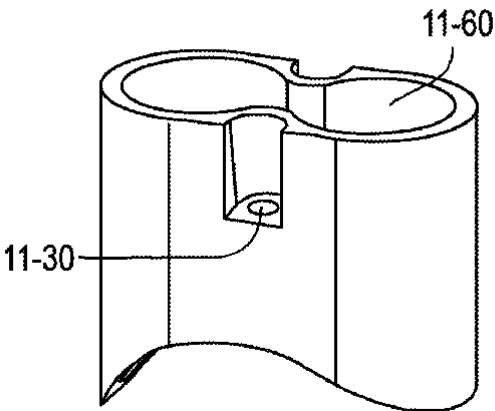
【図 1 1 e】

Fig.11e



【図 1 1 f】

Fig.11f



20

30

40

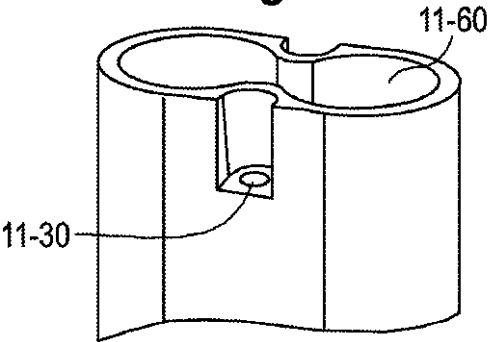
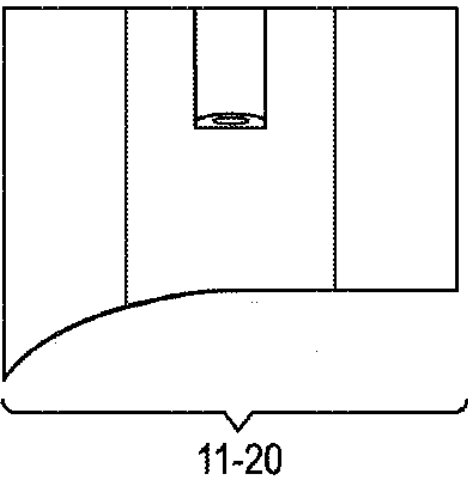
50

【図 1 1 g】

【図 1 1 h】

Fig.11g

Fig.11h



10

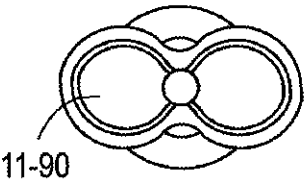
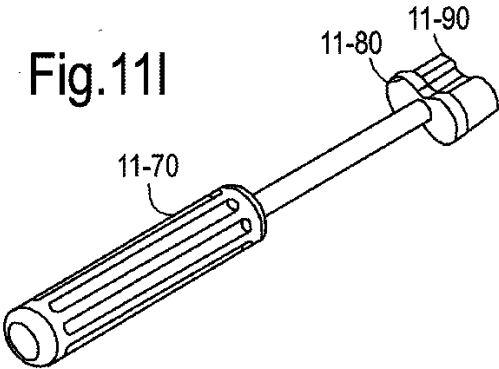
20

【図 1 1 i】

【図 1 1 j】

Fig.11i

Fig.11j



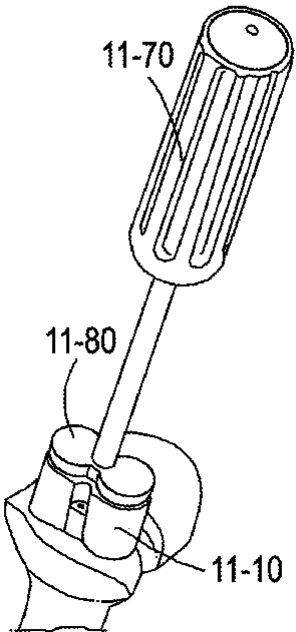
30

40

50

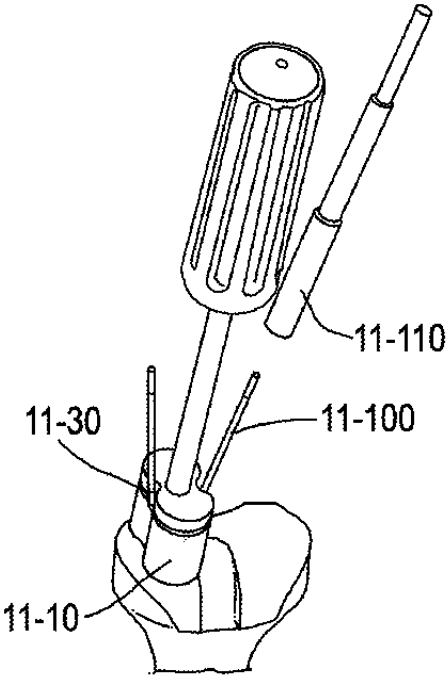
【図 1 1 K】

Fig.11K



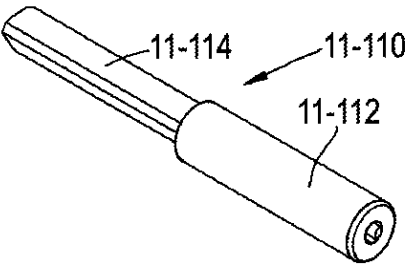
【図 1 1 L】

Fig.11L



【図 1 1 M】

Fig.11M



【図 1 1 N】

Fig.11N



10

20

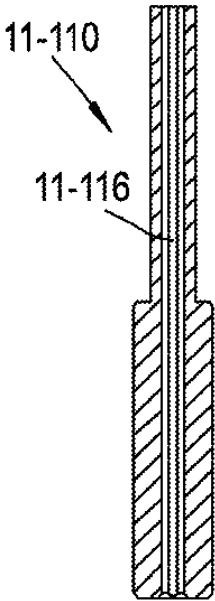
30

40

50

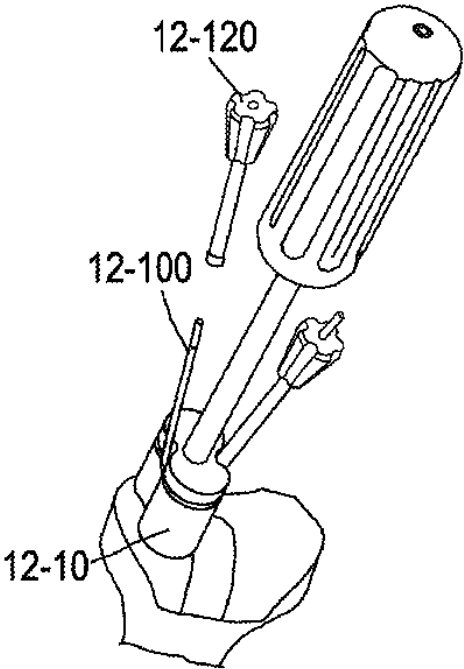
【図 1 1 O】

Fig.11O



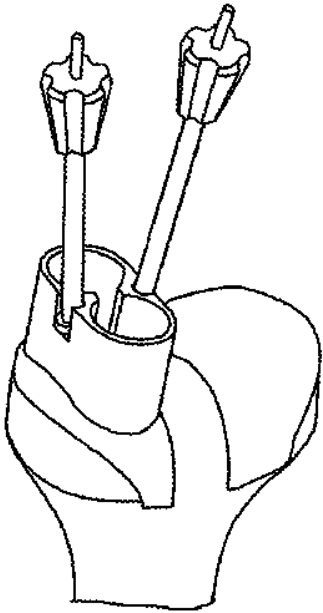
【図 1 2 A】

Fig.12A



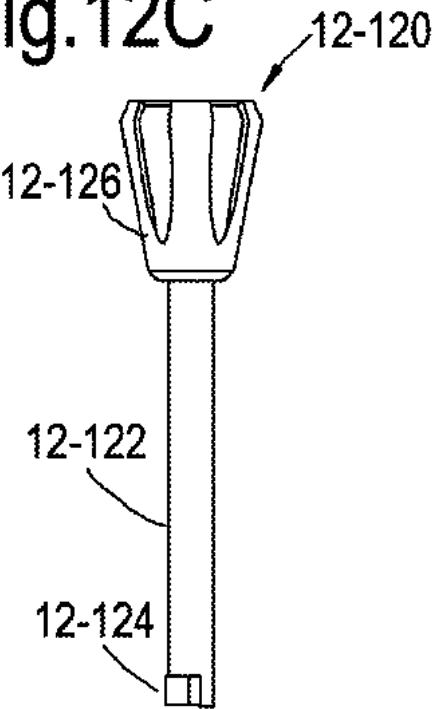
【図 1 2 B】

Fig.12B



【図 1 2 C】

Fig.12C



10

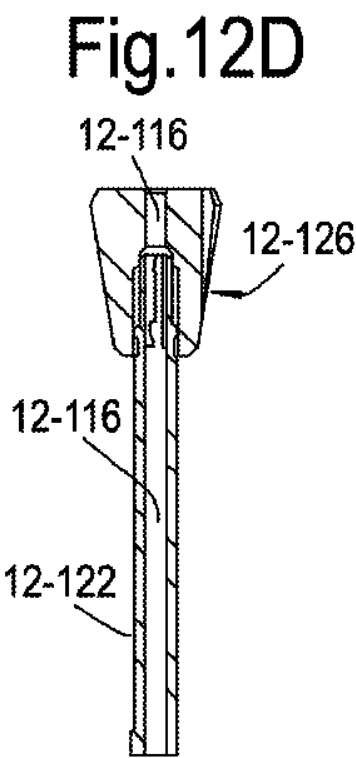
20

30

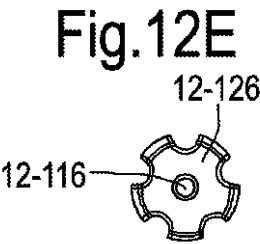
40

50

【図 1 2 D】



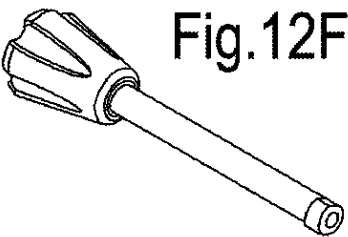
【図 1 2 E】



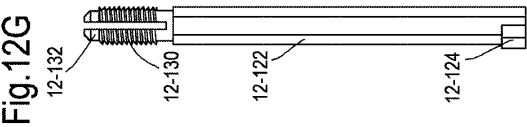
10

20

【図 1 2 F】



【図 1 2 G】

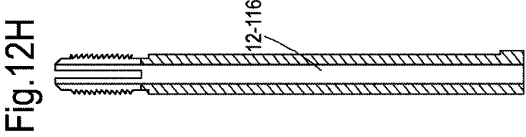


30

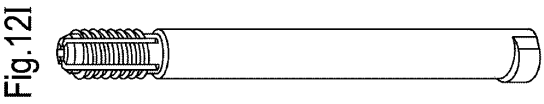
40

50

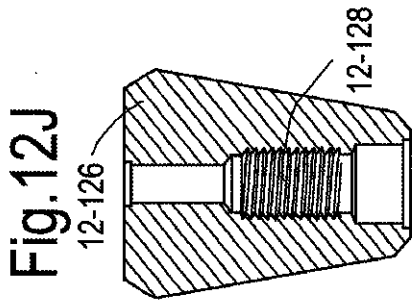
【図 1 2 H】



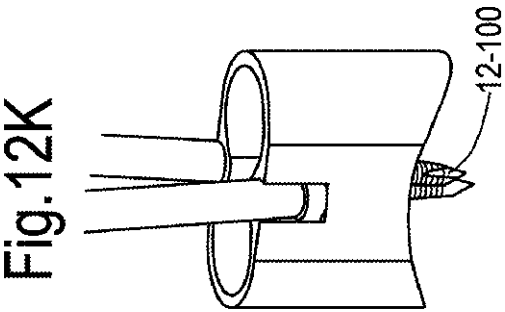
【図 1 2 I】



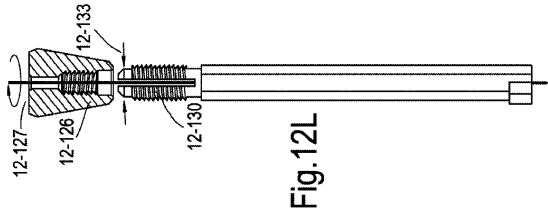
【図 1 2 J】



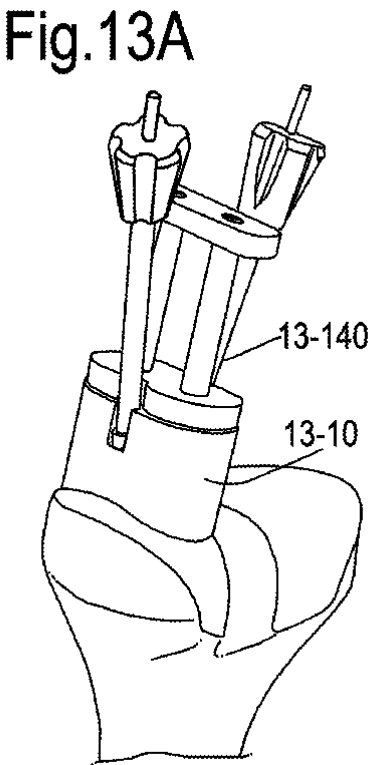
【図 1 2 K】



【図 1 2 L】



【図 1 3 A】



10

20

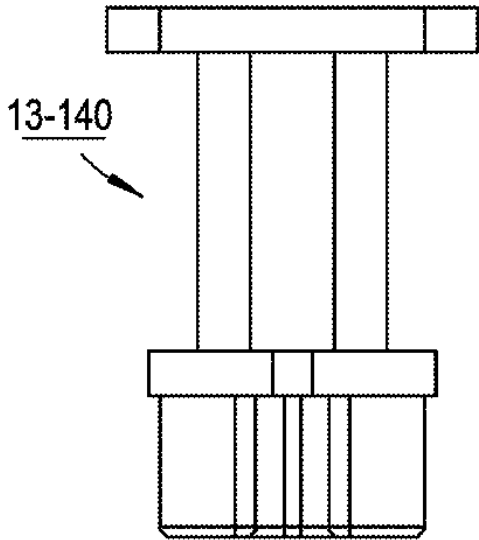
30

40

50

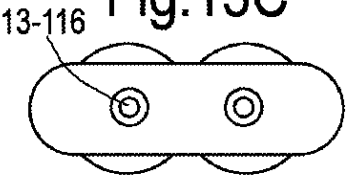
【図 1 3 B】

Fig.13B



【図 1 3 C】

Fig.13C

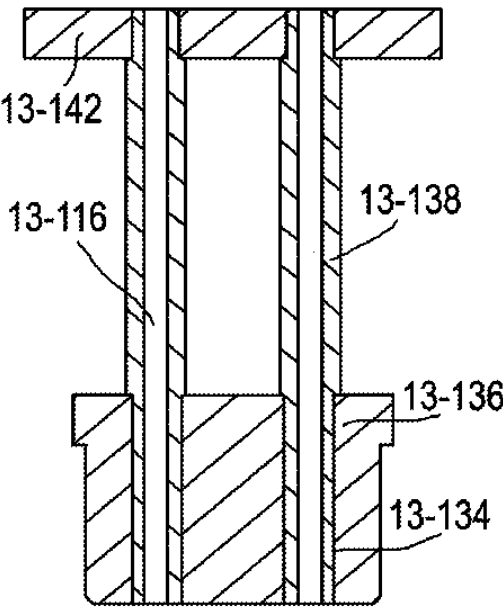


10

20

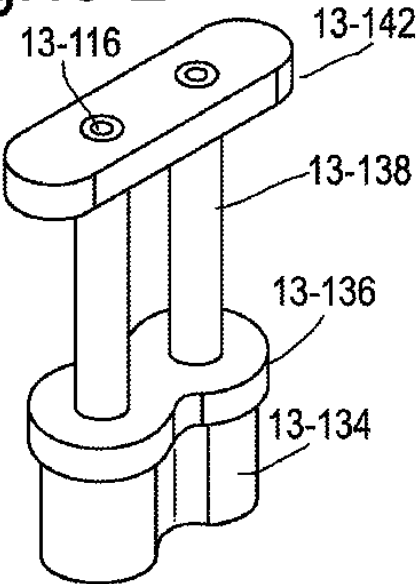
【図 1 3 D】

Fig.13D



【図 1 3 - E】

Fig.13-E



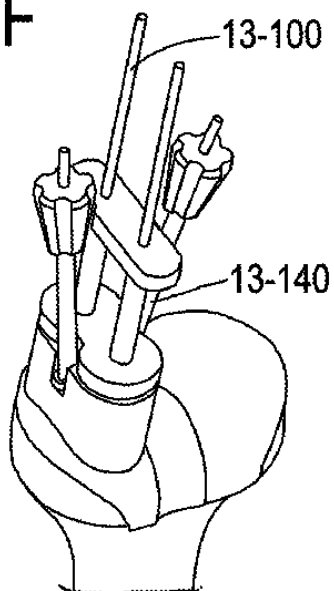
30

40

50

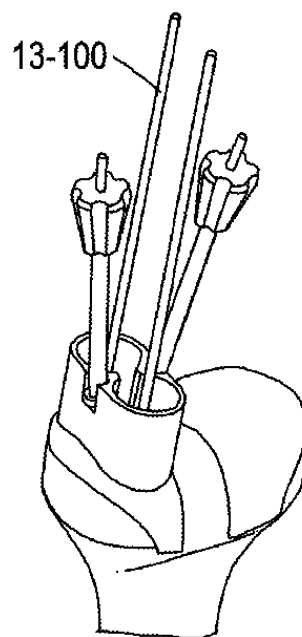
【図13F】

Fig.13F



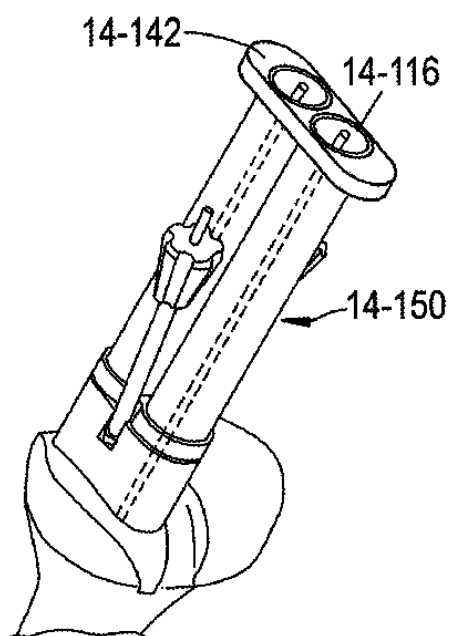
【図13G】

Fig.13G



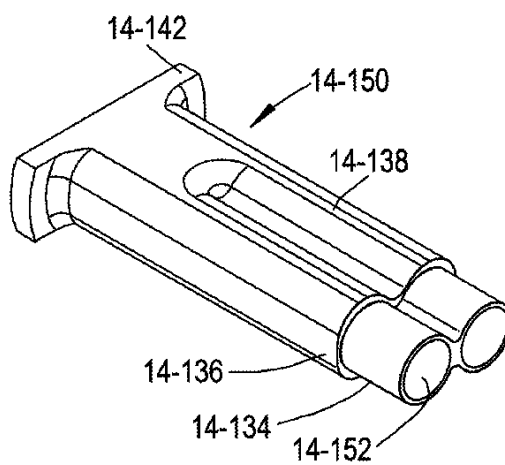
【図14A】

Fig.14A



【図14.B】

Fig.14.B



10

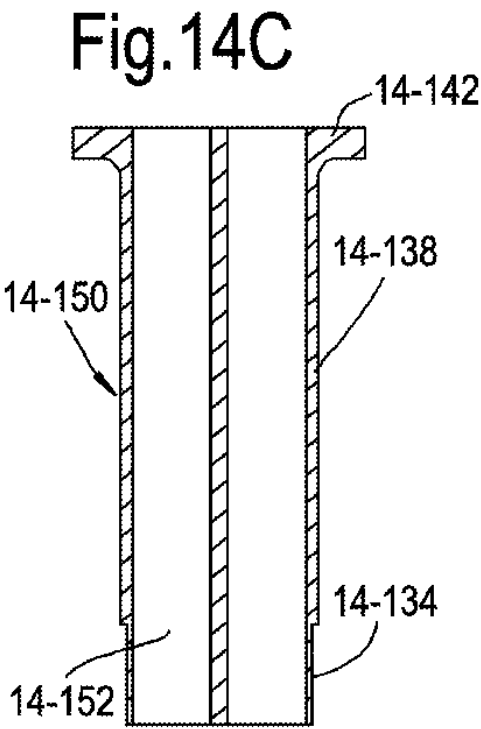
20

30

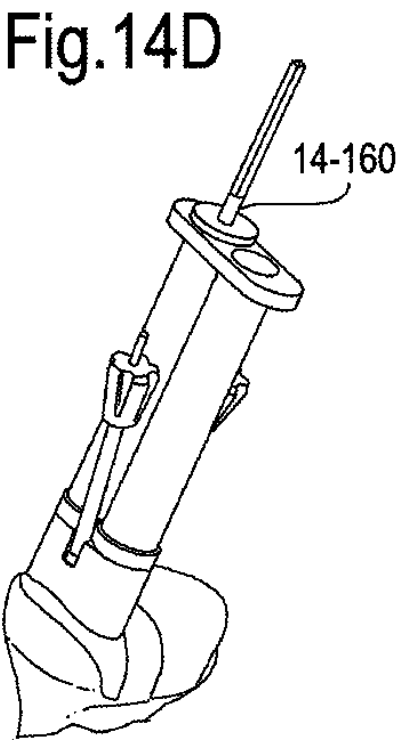
40

50

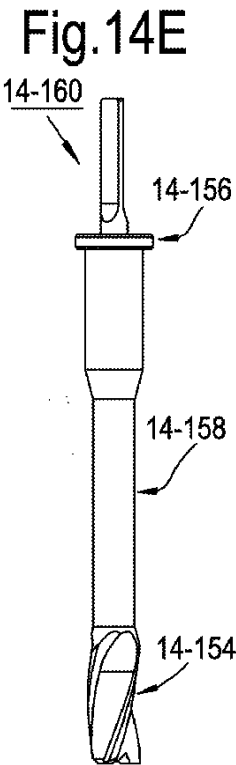
【図 1 4 C】



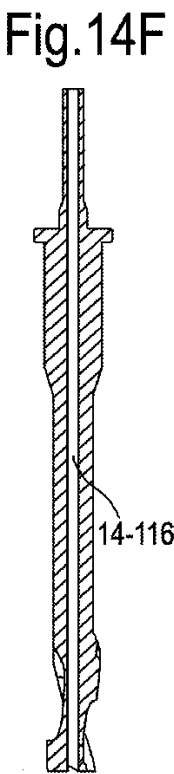
【図 1 4 D】



【図 1 4 E】



【図 1 4 F】



10

20

30

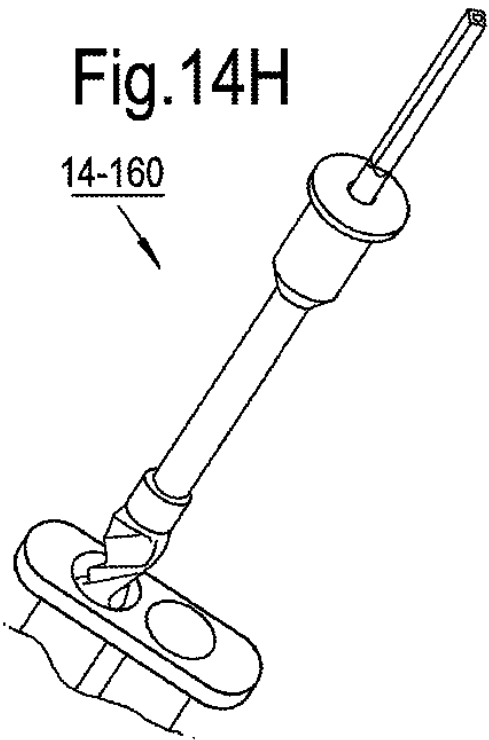
40

50

【図 1 4 G】



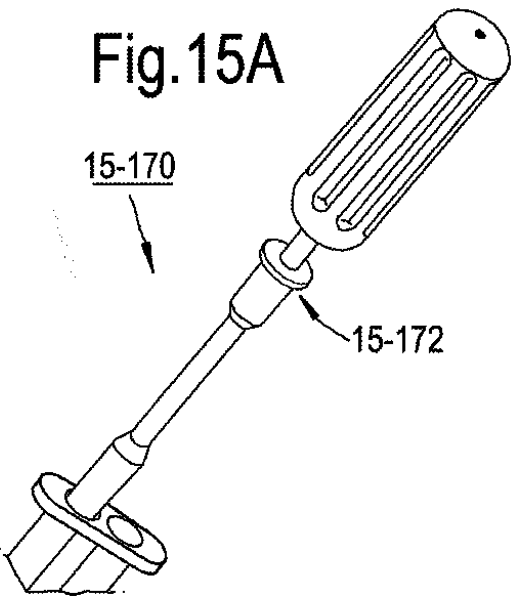
【図 1 4 H】



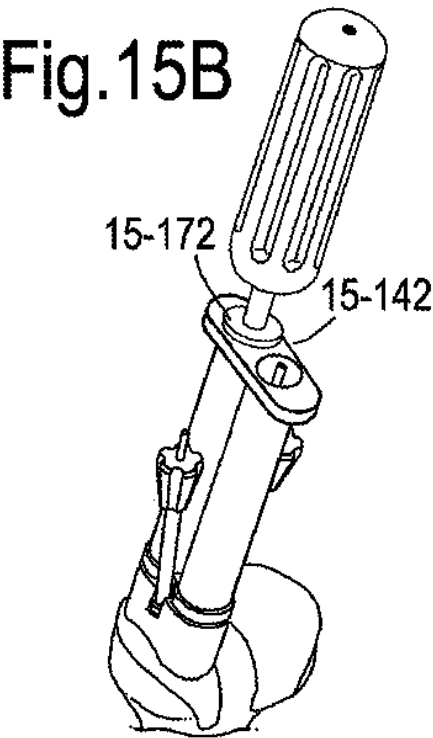
10

20

【図 1 5 A】



【図 1 5 B】

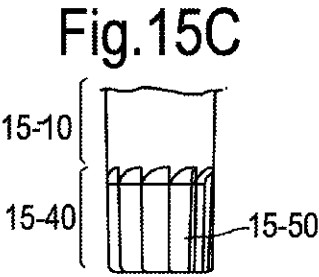


30

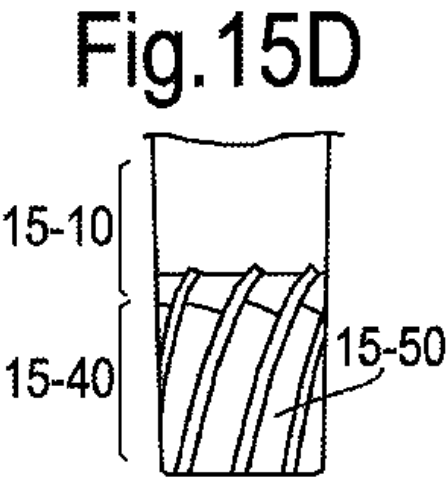
40

50

【図 1 5 C】



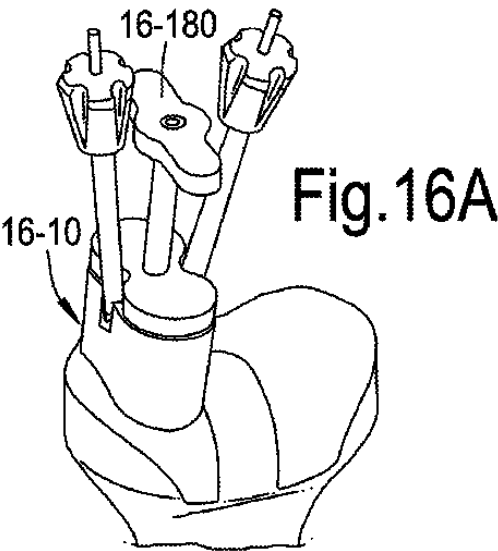
【図 1 5 D】



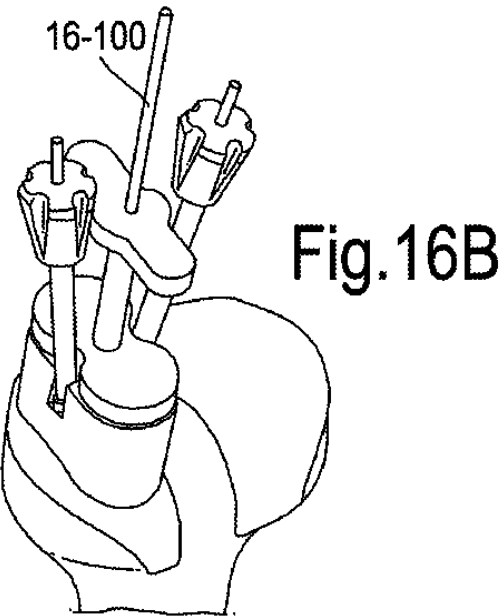
10

20

【図 1 6 A】



【図 1 6 B】

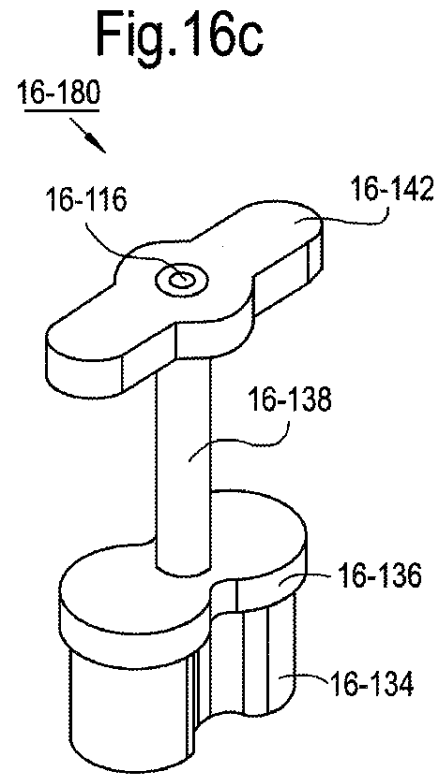


30

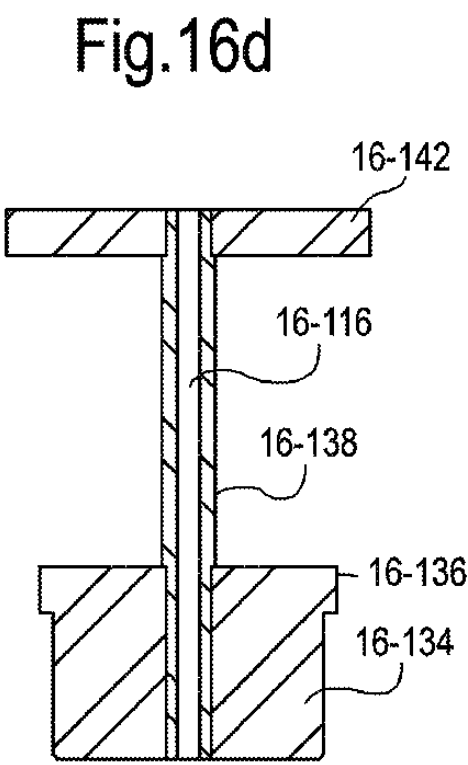
40

50

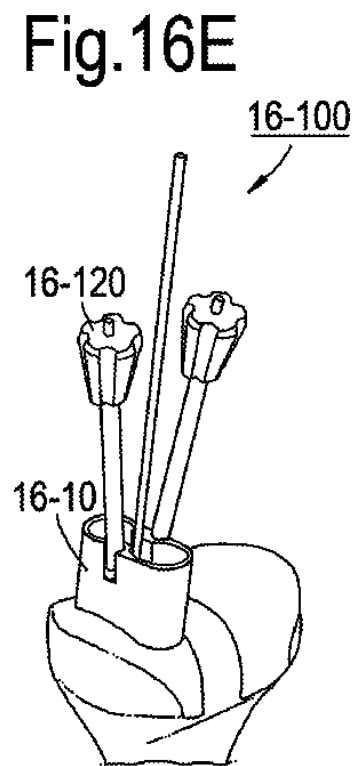
【図 1 6 c】



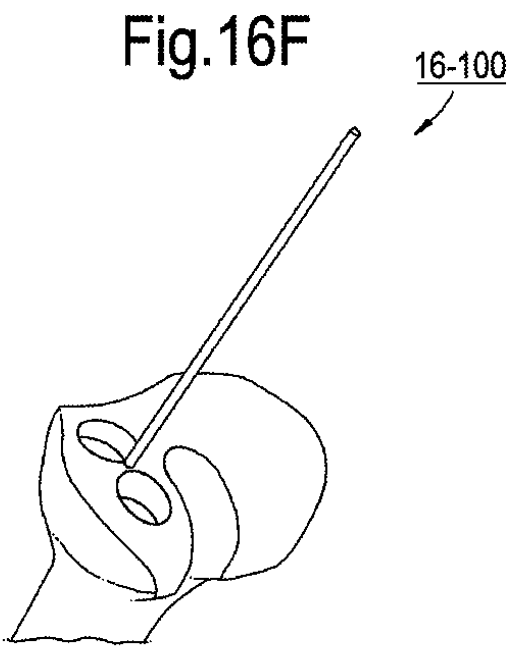
【図 1 6 d】



【図 1 6 E】



【図 1 6 F】



10

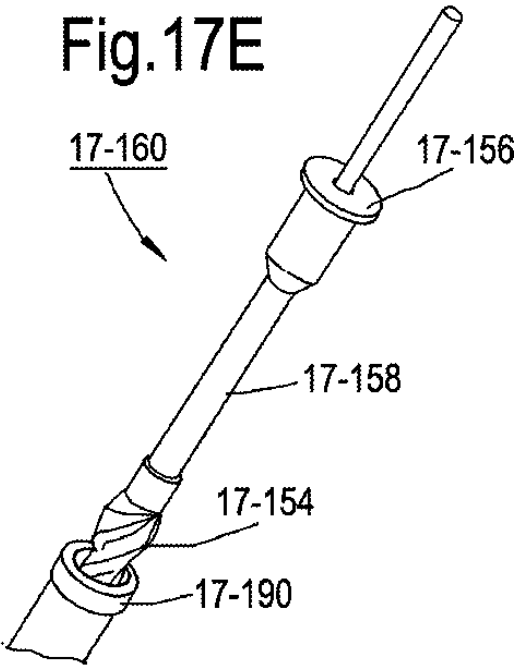
20

30

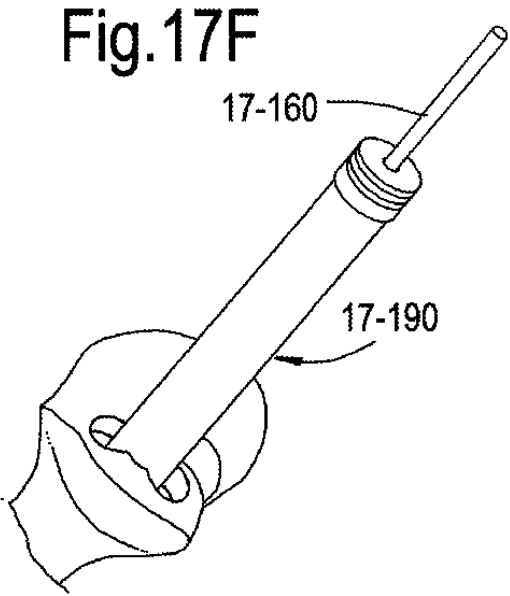
40

50

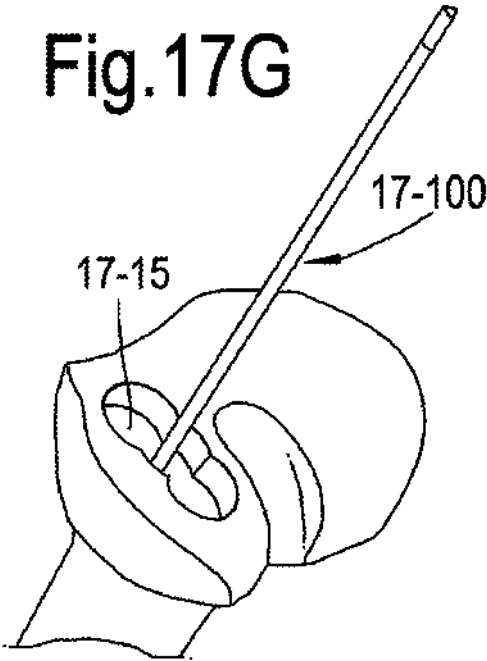
【図 17 E】



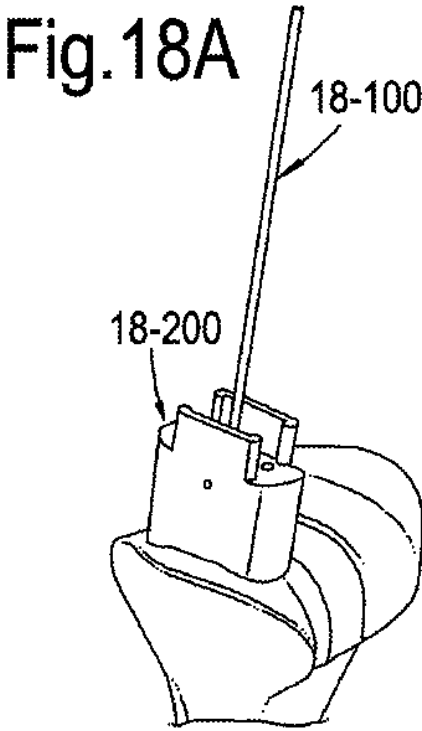
【図 17 F】



【図 17 G】



【図 18 A】



10

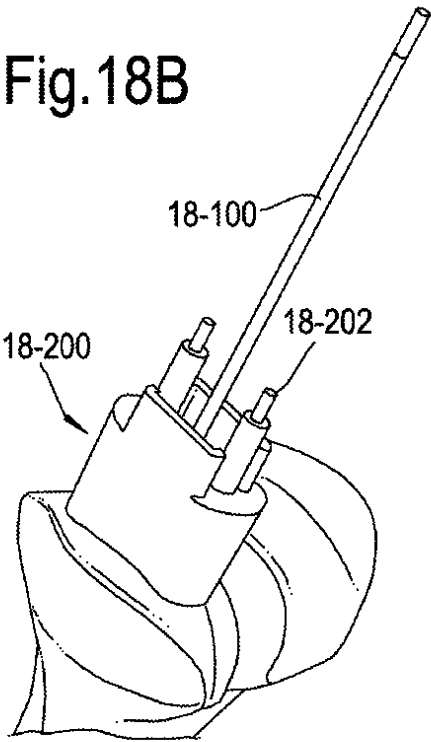
20

30

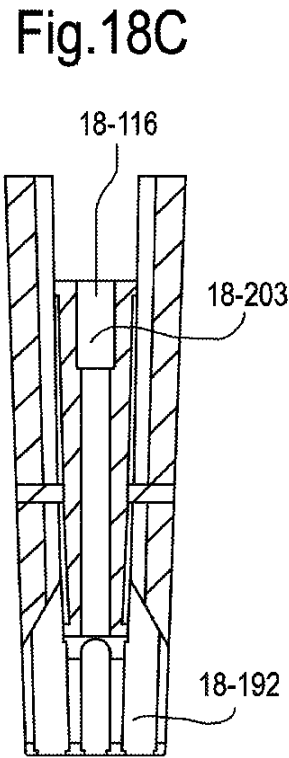
40

50

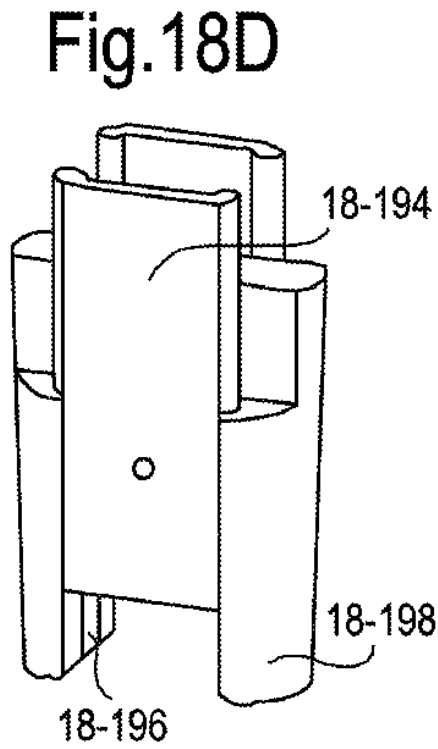
【図 18 B】



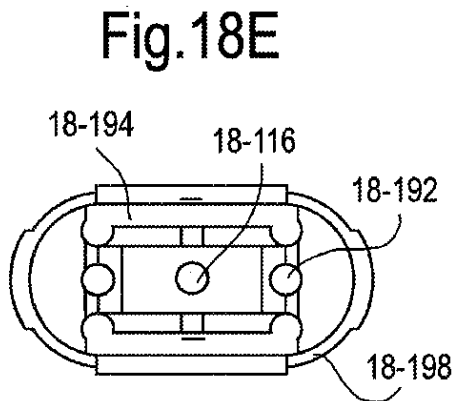
【図 18 C】



【図 18 D】



【図 18 E】



10

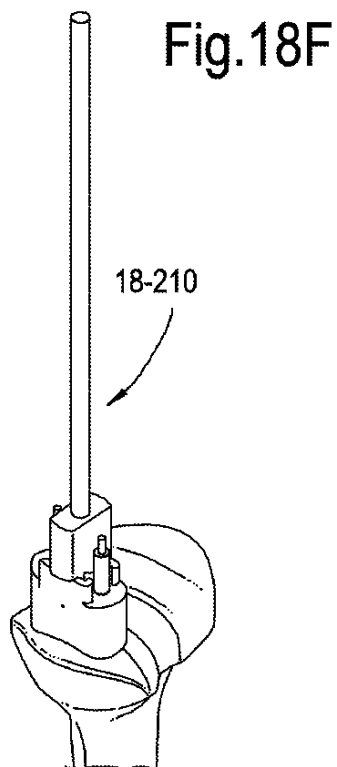
20

30

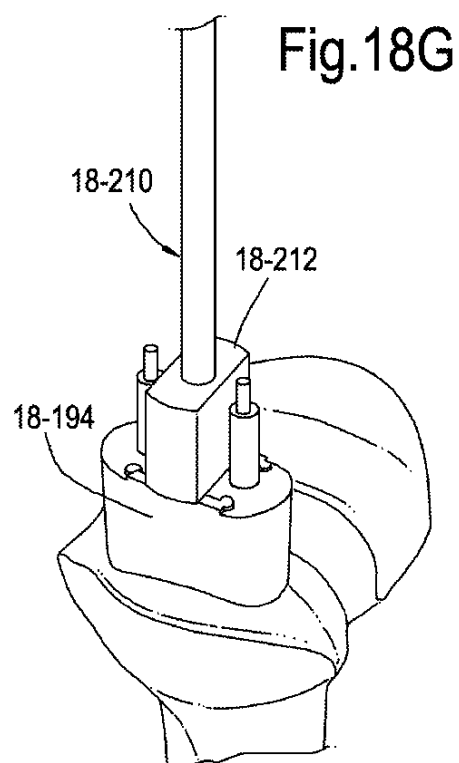
40

50

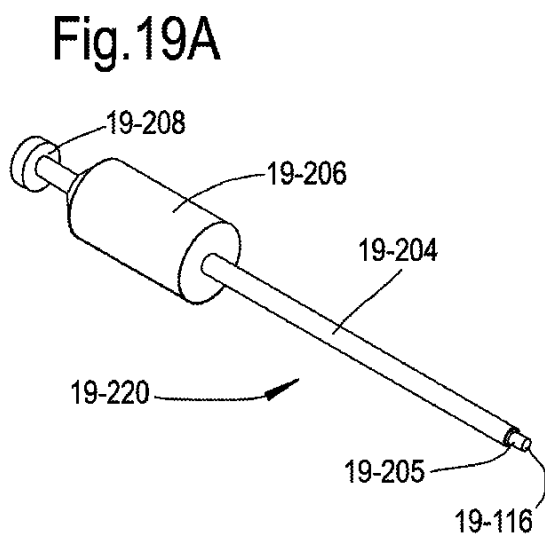
【図 18 F】



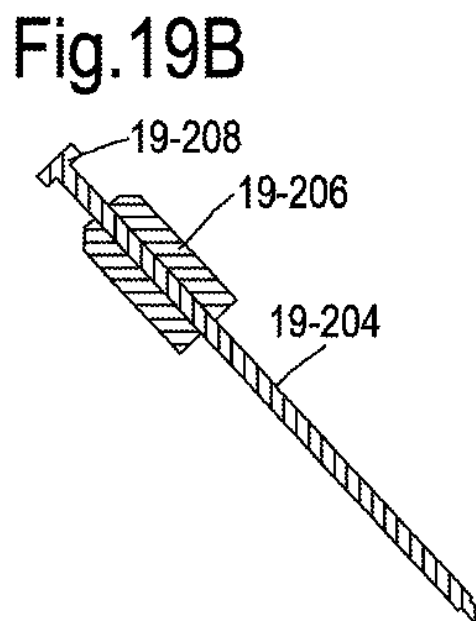
【図 18 G】



【図 19 A】



【図 19 B】



10

20

30

40

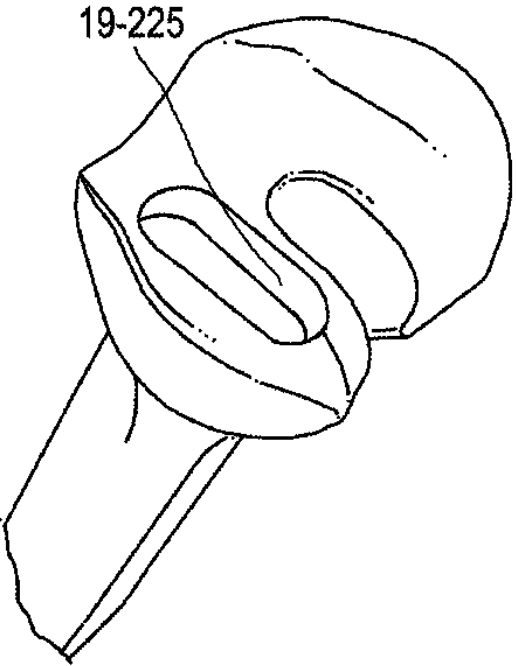
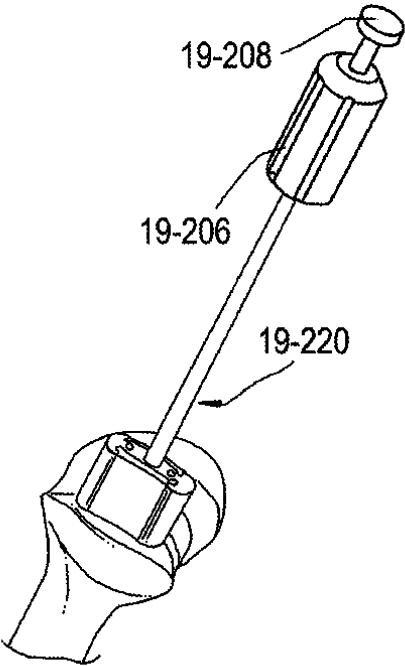
50

【図19.C】

【図19D】

Fig.19.C

Fig.19D



10

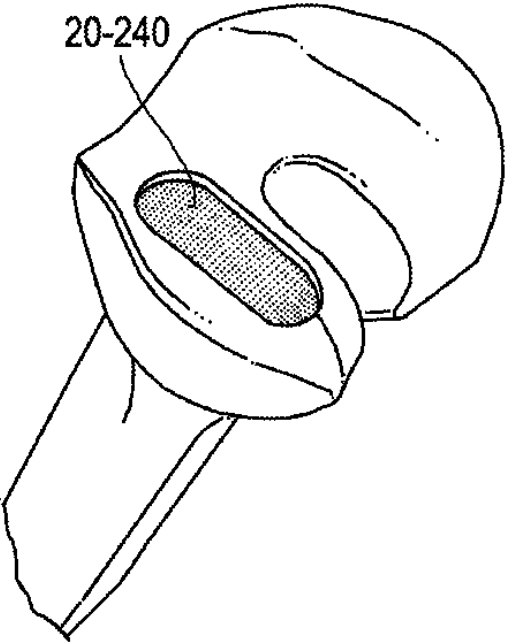
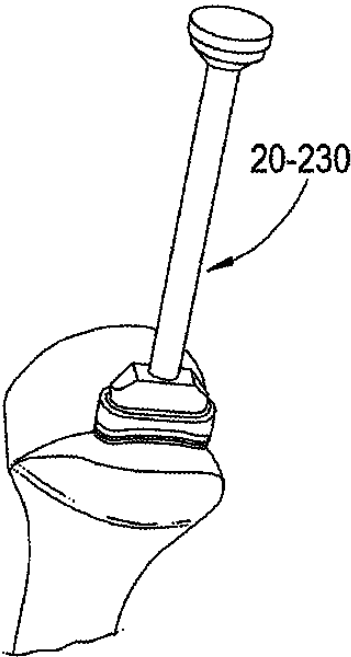
20

【図20A】

【図20B】

Fig.20A

Fig.20B

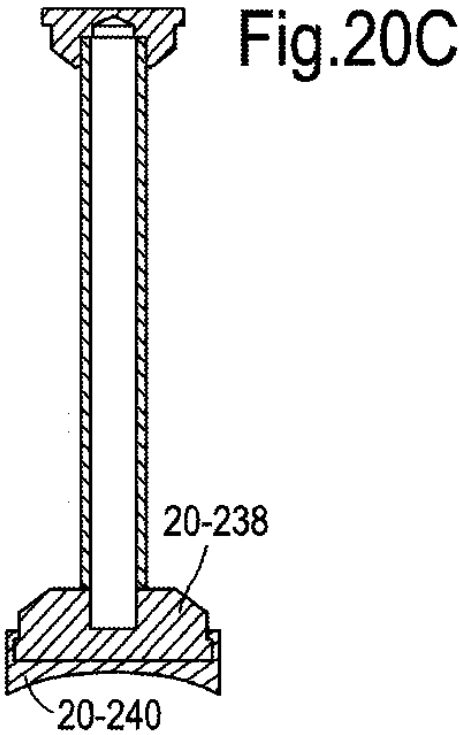


30

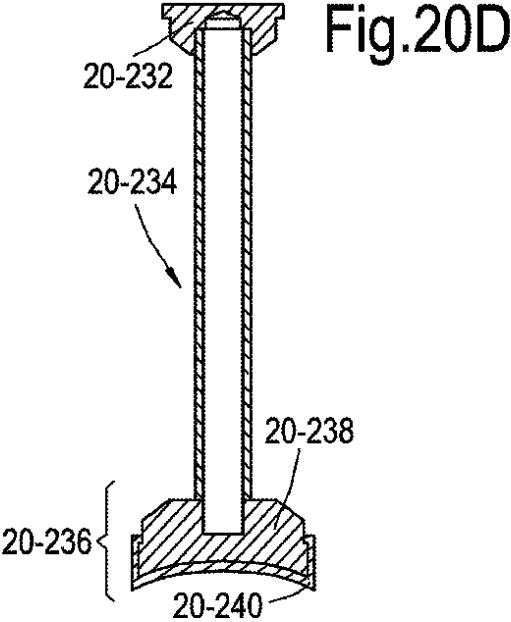
40

50

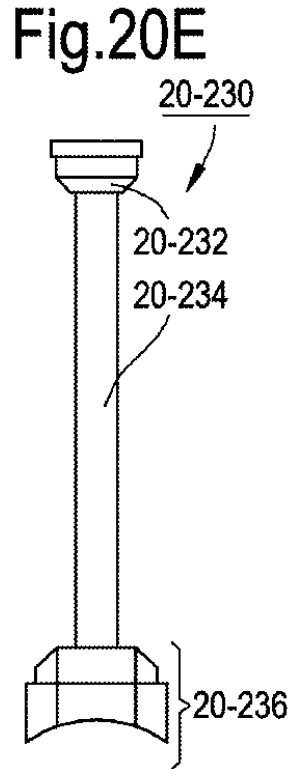
【図 20 C】



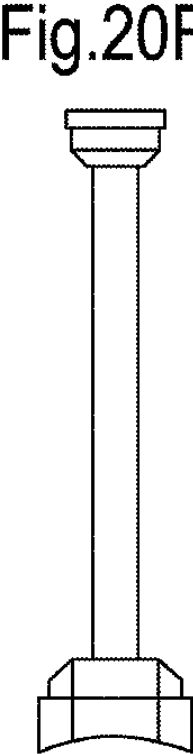
【図 20 D】



【図 20 E】



【図 20 F】



10

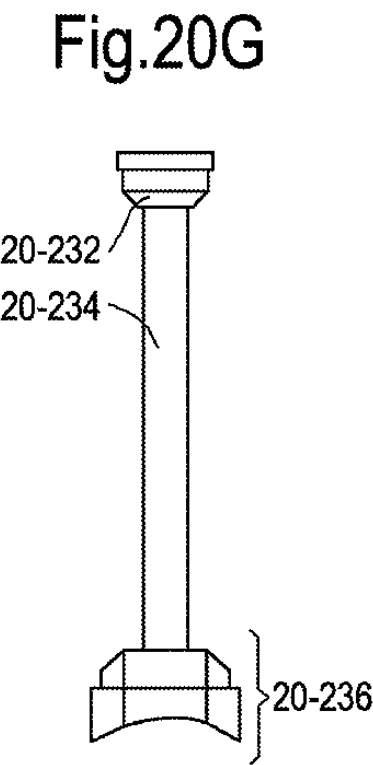
20

30

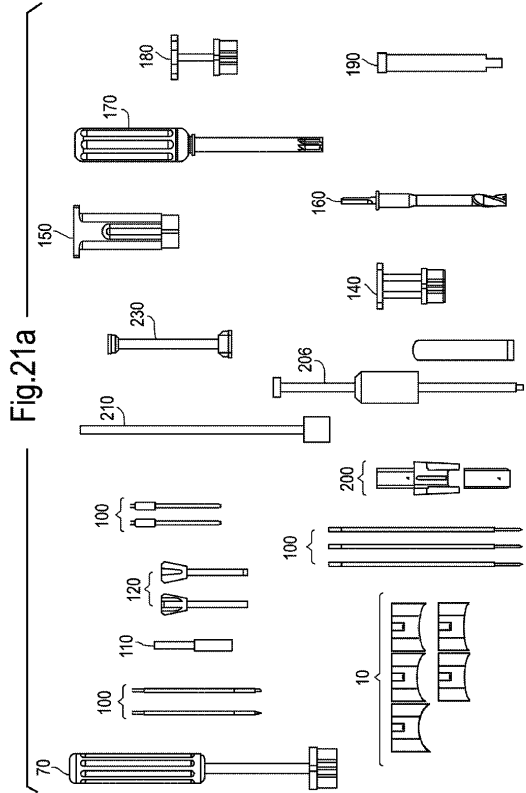
40

50

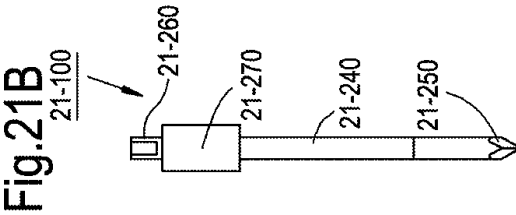
【図 2 0 G】



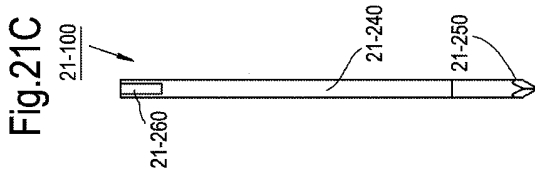
【図 2 1 a】



【図 2 1 B】



【図 2 1 C】



10

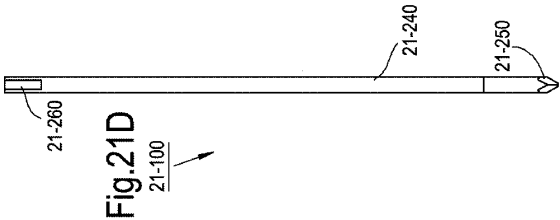
20

30

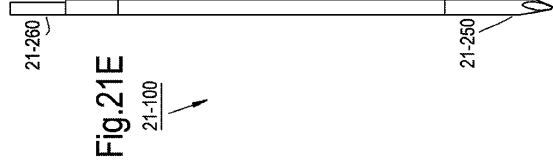
40

50

【図 2 1 D】



【図 2 1 E】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/331,471

(32)優先日 平成28年5月4日(2016.5.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100173107

弁理士 胡田 尚則

(72)発明者 ニール アルトシュラー

イスラエル国, 4 5 8 0 8 ツア イツクハク, ナハル ケーン 8, アpartment 2 4

(72)発明者 アミール ゴレン

イスラエル国, 5 6 4 7 8 イエフド, スデロット メナヘム ベギン 9

合議体

審判長 内藤 真徳

審判官 平瀬 知明

審判官 倉橋 紀夫

(56)参考文献 国際公開第2013/171736 (WO, A1)

特表2004-520855 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61F 2/28- 2/36

A61B 17/56

A61L 27/20

A61L 27/36-27/38

A61L 27/54-27/56