



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202000243 A

(43) 公開日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 01 日

(21) 申請案號：108115787

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 05 月 07 日

(51) Int. Cl. :

*A61L27/04 (2006.01)**A61F2/30 (2006.01)**A61L27/06 (2006.01)**A61L27/14 (2006.01)**A61L27/10 (2006.01)**A61L27/34 (2006.01)**A61L27/54 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/06/11

德國

10 2018 113 809.1

(71) 申請人：卡爾 克里斯多福 (瑞士) KARL, CHRISTOPH (CH)

瑞士

(72) 發明人：卡爾 克里斯多福 KARL, CHRISTOPH (CH)；梅斯內爾 畢爾馬 METHNER,

VILMA (DE)

(74) 代理人：蔡清福；蔡駁理

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：13 共 39 頁

(54) 名稱

關節新組織形成之關節植入物

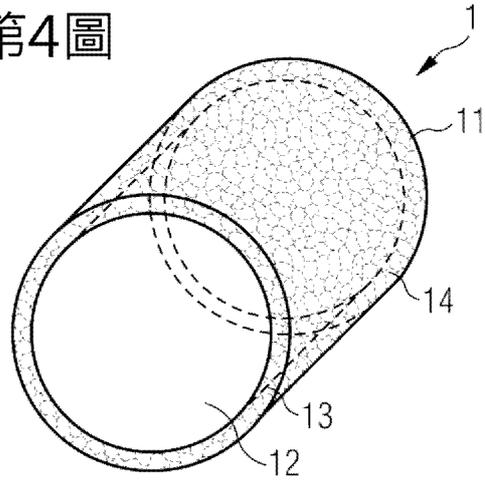
(57) 摘要

本發明關於一種用於關節處新組織形成的關節植入物，其中該關節植入物 (1) 包括桿狀本體，該桿狀本體具有基部區域 (11)、覆蓋區域 (12)、以及套管區域 (13)，其中至少該關節植入物 (1) 的該覆蓋區域 (12)，特別是整個桿狀本體，具有疏水性表面，用於促進間葉系幹細胞的軟骨細胞分化，以及螺紋結構 (15) 至少部分地形成在該關節植入物 (1) 的該套管區域 (13) 上。

The invention relates to a joint implant for new tissue formation at a joint, wherein the joint implant (1) comprises a rod-shaped body with a base area (11), a cover area (12) and a sleeve area (13), wherein at least the cover area (12), in particular the entire rod-shaped body, of the joint implant (1) has a hydrophobic surface for facilitating chondrocyte differentiation of mesenchymal stem cells, and a thread structure (15) is at least partially formed on the sleeve area (13) of the joint implant (1).

指定代表圖：

第4圖



符號簡單說明：

- 1 . . . 關節植入物
- 11 . . . 基部區域
- 12 . . . 覆蓋區域
- 13 . . . 套管區域
- 14 . . . 人造小樑結構

【發明說明書】

【中文發明名稱】 關節新組織形成之關節植入物

【英文發明名稱】 Joint Implant for New Tissue Formation at the Joint

【技術領域】

【0001】本發明與用於在關節形成新組織的關節植入物有關，更特別地與用於在膝蓋、髖部、肩膀、腳踝、蹠趾或手關節形成新軟骨的關節植入物有關。

【先前技術】

【0002】關節疾病（關節病）是全世界十種最常見的疾病類型之一。關節病是痛苦的，在沒有治療的情況下，它會導致受影響關節的不可移動性，甚至導致全關節置換。受影響關節的完全置換是非常昂貴的並且通常給患者帶來心理負擔。關節置換的調整牽涉到進一步的花費、對於病人的壓力、以及常有的併發症。因此對於關節疾病（關節病）的治療、且尤其是對於膝蓋以及髖部關節病的治療已發展出各種方式，以避免關節置換。

【0003】哺乳動物無法輕易單獨修復軟骨和骨缺損或損失。然而，組織缺陷可以由特化細胞或發育成這種特化細胞的幹細胞填充。此外，軟骨無法取用血液和骨髓。軟骨是經由來自周圍組織的擴散而被供應。然而，當該周圍組織本身受損時，對能夠再生的組織和細胞的取用是不夠的。

【0004】目前可用於治療關節疾病的方法解釋如下。

【0005】藥物治療選擇：藥物治療選擇限於抗發炎藥和止痛劑的症狀使用，有時限於使用玻尿酸、硫酸軟骨素、介白素-1受體拮抗劑以及葡萄糖胺硫

酸鹽進行的關節內或系統性治療。儘管這種治療在減輕疼痛方面已顯示出良好的效果，但它在預防關節病的進展上尚未成功。

【0006】 手術治療：關節保留和關節置換手術之間存在差異。使用金屬以及陶瓷的部分和全部假體的關節置換導致關節損失，這是由於使用了這種假體所致。假體固定在骨頭上，且根據患者的年齡，必須每10至15年置換一次。在這種置換期間，通常深入骨幹並移除更多組織。

【0007】 下面描述的關節保存手術（joint-preserving operations）提供了多種再生可能性。

【0008】 例如局部骨或軟骨移植、或自體軟骨細胞移植或植入（使用ACT或ACI作為同義字）的外科治療還沒有建立起來，因為此類治療需要兩次手術（移除和再植入），這意味著在康復期間，關節不能負重或不可移動。此外，在移除部位處仍然健康的軟骨也受損。

【0009】 因此，最普遍的療法是例如所謂的Pridie鑽孔術、順行/逆行鑽孔術以及微骨折手術的外科療法。在這些外科療法中，不替換局部軟骨；取而代之地，例如，進行穿過軟骨下邊緣板的多次穿孔。在Pridie鑽孔術和作為其進一步發展的微骨折手術（microfracturing）中，在缺損區域中血液滲入軟骨缺陷可以被實現，這允許來自海棉狀空間的間葉系幹細胞、纖維母細胞以及軟骨細胞流到軟骨缺陷中。這些與生長因子結合形成血塊（「超級凝塊」）並分化成關節軟骨。臨床研究已顯示疼痛的減輕以及良好的關節可動性。然而，在這種情況下長期的重量移除或關節固定也是一個問題，一般來說會導致劣質纖維軟骨的形成。由於其結構，該軟骨通常不足以支撐特別是置於膝關節上的高機械負荷，並且該軟骨快速退化，這可能需要進一步的手術干預。

【0010】由於這個原因，碳桿已被開發為關節植入物，用於在關節處形成新組織，碳桿被置於鑽孔中並且被設計成快速過度生長。

【0011】EP 1450875 A1揭露了這樣一種關節新組織形成之關節植入物，其中所使用的桿是由具有預定孔隙度的緻密碳所組成。使用這種常規碳桿還可以讓纖維母細胞以及間葉系幹細胞從海棉狀空間被帶至軟骨缺損中，形成「超級凝塊」並分化成關節軟骨。

【0012】然而，由於兩個顯著的缺點，此系統尚未建立起來。一方面，由於存在微磨損的風險，骨科外科醫生不接受碳作為用於軟骨的活性成分。另一方面，表面不是設計用於幹細胞的定植，這也表現為劣質再生纖維軟骨的發育。

【0013】由於這些限制，上述療法至今沒有一個能夠被建立成醫療常規。

【發明內容】

【0014】因此，本發明的目的是提供一種在關節處用於新組織形成之關節植入物，該關節植入物在新組織形成以及處理提供了改進的特性。

【0015】根據本發明，藉由申請專利範圍第 1 項的特徵達成了此目的。

【0016】特別地，因為使用桿狀本體，其中至少關節植入物的覆蓋區域包括疏水性表面，以用於軟骨細胞分化的目的，並因此促進間葉系幹細胞的軟骨形成，並且螺紋結構至少部分地形成在該關節植入物的套管區域上，而可以實現在關節處新組織形成及特別是新軟骨形成的改善、以及更高品質的負重軟骨的形成。根據本發明的植入物的使用得以實現軟骨再生，該軟骨再生是持久的並且由於間葉系幹細胞在關節空間的方向上的連續運輸而可持續的，並且此軟骨再生可以使對關節的進一步手術得以延遲或者除去進行這種手術的需求。特別地，螺紋結構有利於桿狀本體的設置和移除，

並且該桿狀本體的擴大表面能改善細胞從骨組織到組織表面（軟骨）的運輸。另外，利用根據本發明的關節植入物，可以實現所謂的支架（載體材料）和組織（例如肌腱和韌帶）至骨骼的可靠固定。

【0017】較佳地，該桿狀本體、以及特別是該覆蓋區域以及該螺紋結構是經由人造小樑結構透過 3D 列印程序生產的，該 3D 列印程序允許以高度精確的方式定義桿狀本體的結構和尺寸，並進一步改善間葉系幹細胞的運輸或提升功能。

【0018】較佳地，該桿狀本體是中空本體，藉由該中空本體可以進一步改善間葉系幹細胞的提升功能。

【0019】例如，該桿狀本體的材料可以包括非生物可吸收的聚合物（特別是 PA、PEK、PEKK、PEEK、或 UHMWPE）、或生物可吸收的聚合物（例如，PCL）、金屬（特別是 Ti，特別是純鈦 1 級、不銹鋼、或金屬合金，特別是 Ti6Al4V（也稱為 Ti64），特別是 CoCr）、或是非生物可吸收的陶瓷（特別是 Al_2O_3 或 ZrO_2 ）、或是生物可吸收的陶瓷（特別是 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ）、或這些材料的組合，因此可能實現具有改善的新組織形成特性的高機械強度的關節植入物。較佳地，該桿狀本體的材料可以包括 Si_3N_4 。

【0020】較佳地，該疏水性表面可以配置為在親水性多孔基質上的疏水性化學塗層，從而允許軟骨細胞分化是以特別簡單和有效的方式進行。

【0021】例如，至少關節植入物的覆蓋區域可以包括用於施加扭矩的凹部，從而使得可能完成在骨中特別精確地設置。

【0022】較佳地，該凹部具有槽或十字槽的形式，因此不需要用於設置或移除植入物的專用工具。或者，該凹部也可以具有內多邊形或 Torx 的形式。

【0023】較佳地，該關節植入物的該螺紋結構可具有 0.5 mm 至 1 mm 的螺距，由此能結合優異的機械性能而可以實現間葉系幹細胞的特別有利的運輸特性。

【0024】例如，該關節植入物的該基部區域可以具有一個點，並且該螺紋結構可以具有自成形、自攻或自切構型，因此進一步簡化了植入物的設置，且特別是避免了鑽骨頭的需求。

【0025】例如，該疏水性表面可以由疏水性化學塗層而形成，特別是鏈段聚合物，特別是聚氨酯或高分子電解質、疏水性官能化的幾丁聚糖、或疏水性官能化的幾丁聚糖衍生物。以這種方式，進一步改善了用於運輸間葉系幹細胞的提升功能。

【0026】可選地或額外地，該疏水性表面可以藉由基質的疏水性奈米結構化實現，其進一步促進軟骨細胞分化和幹細胞的運輸。

【0027】較佳地，該桿狀本體、特別是該覆蓋區域中還可以包括具有生長因子的塗層，從而進一步改善軟骨的分化和組織的生長，特別是關節植入物上和缺損部位處的軟骨材料的軟骨分化和組織生長。

【0028】此外，該桿狀本體，特別是在其基部區域，可以包括親水性表面，用於促進間葉系幹細胞的成骨細胞分化，從而改善骨形成並因此固定在骨中。

【0029】在進一步的申請專利範圍附屬項中描述了本發明進一步的有利實施方式的特徵。

【圖式簡單說明】

【0030】下面參照圖式利用實例更詳細地描述了本發明。

該圖式顯示如下：

- 第 1 圖是根據本發明具有關節植入物的股骨的簡化截面圖；
- 第 2A 圖以及第 2B 圖是天然小樑結構的簡化透視圖；
- 第 3A 圖至第 3F 圖是根據本發明實例的人造小樑結構的簡化透視圖；
- 第 4 圖是根據本發明第一實例的關節植入物的基部結構的簡化透視圖；
- 第 5 圖是根據本發明另一實例的關節植入物的基部結構的簡化透視圖；
- 第 6 圖是根據本發明另一實例的關節植入物的基部結構的簡化透視圖；
- 第 7 圖是根據本發明的較佳實例的關節植入物的簡化側視圖；
- 第 8 圖是根據第 7 圖的關節植入物的簡化局部視圖；
- 第 9 圖是根據第 7 圖的關節植入物的簡化俯視圖；
- 第 10 圖是根據第 7 圖的關節植入物的覆蓋區域的簡化局部側視圖；
- 第 11 圖是根據 Aubin 1998 的間葉系幹細胞的各種分化階段的示意圖；
- 第 12A 圖以及第 12B 圖說明了使用鏈段聚氨酯的實例的疏水性化學塗層的製備；
- 第 13A 圖以及第 13B 圖是以鏈段 PU 塗覆的 Ti 基質的放大圖，以說明相應的接觸角。

【實施方式】

【0031】第 1 圖示出作為實例的股骨的上部的簡化截面圖，示出根據本發明的關節植入物用於在股骨/髕關節處形成新組織的用途。在第 1 圖中，元件符號 1 表示根據本發明的關節植入物，其可以被插入股骨關節區域中。在此過程中，例如在受損的軟骨區域 2 中，可以在骨中鑽出、刻出或以其他方式形成一個或多個壓痕，之後可以將相應的關節植入物 1 插入個別形成的壓痕中。個別的壓痕的尺寸較佳為使得所使用的關節植入物 1 或其覆蓋區域不在骨或軟骨 2 的表面處突出，而是與骨或軟骨 2 的表面齊平，或

第 6 頁，共 24 頁(發明說明書)

者該關節植入物 1 的該覆蓋區域較佳地在骨或軟骨 2 的表面下方。替代地，根據本發明的關節植入物也可以被旋緊而不直接在損傷區域中形成壓痕。由於關節疾病（關節病）而受損的關節軟骨 2 可以藉由根據本發明 1 的關節植入物至少部分地再生，這是因為組織及特別是關節軟骨的新形成在插入的關節植入物 1 的末端或者覆蓋區域中發生。

【0032】根據第 1 圖，骨包括覆蓋骨的骨膜 4，其中在骨的末端區域 3 處存在被稱為所謂的海綿質的天然小樑結構。此外，在其中間區域中，骨包括相對堅固的骨皮質 5 以及在骨皮質 5 內部的骨髓腔 6。

【0033】經由至少在該關節植入物 1 的一個表面上使用人造小樑結構，可以實現在關節處的新組織形成的改進性質，這將在下面詳細解釋。

【0034】第 2A 圖以及第 2B 圖示出例如存在於在人類股骨的疏鬆骨區域 3 中的那種天然小樑結構的簡化透視圖。如第 2A 圖所示，年輕、健康人的疏鬆骨區域 3 充滿了高度細密且密集的天然小樑結構，然而如第 2B 圖所示，老年人（特別是罹患例如骨質疏鬆症的老年人）常常表現出一種在疏鬆骨區域 3 中只有一些非常薄的小樑的大幅改變的天然小樑結構。

【0035】例如，關節植入物 1 可包括桿狀本體，該桿狀本體至少在其表面上或者整體具有人造小樑結構。該關節植入物 1 的人造小樑結構（其至少部分對流體開放或可滲透流體）允許軟骨形成細胞（例如軟骨細胞）於例如小樑表面且特別是桿狀本體的覆蓋區域的快速定植，其導致顯著加速並且同時長期過度生長，並進一步允許高質量的再生軟骨的形成。

【0036】較佳地，藉由合適的 3D 列印法，具有其人造小樑結構的關節植入物 1 可被建構並且相對於生物醫學應用而被宏觀和微觀結構化，使得指定的內部和外部結構以及粗糙度導致在疏鬆骨區域 3 中在壓痕（鑽孔、壓印

等)中最佳地錨固到天然小樑結構。以這種方式，可以排除在壓痕中該關節植入物 1 的垂直、橫向、以及隨意旋轉的移動性的可能性。

【0037】第 3A 圖至第 3F 圖示出根據本發明的實例的人造小樑結構的簡化透視圖。人造小樑結構包括多個桿狀或板狀元件(小樑)，當它們彼此連接時產生三維微架構。

【0038】較佳地藉由 3D 列印技術和仿生產生的人造小樑可能不顯示低於或高於某些參數的值。

【0039】在下文中，更詳細地定義了根據本發明的人造小樑結構的基本參數。

【0040】所謂的平均小樑厚度(Tb.Th)定義了相應小樑或桿狀元件的平均小樑厚度。例如，由於根據第 3A 圖的各個小樑可以具有不同的形式，Tb.Th 構成所有人造小樑的局部厚度的平均值。局部厚度在例如矩形小樑中是衍生自小樑對角線，以及在圓形小樑中是衍生自小樑直徑。第 3B 圖顯示平均小樑厚度 Tb.Th 的增加對人造微結構的影響的示意圖。較佳地，人造小樑結構的平均小樑厚度 Tb.Th 在 100 至 500 μm 的範圍內，特別是在 150 至 400 μm 的範圍內。

【0041】所謂的平均小樑間隔(Tb.Sp)類似於平均小樑厚度 Tb.Th 般地定義了平均小樑間隔。Tb.Sp 的減少可以由各種其他參數的變化引起，例如，Tb.Th 的增加(第 3B 圖)、Tb.N 的減少(第 3C 圖)、或結構模型指數(SMI)的增加(第 3D 圖)。平均小樑間隔 Tb.Sp 的單位是 μm ，並且對於本發明的人造小樑結構而言較佳在 100 μm 至 900 μm 的範圍內，且特別是在 200 μm 至 600 μm 的範圍內。

【0042】所謂的小樑數量(Tb.N)定義為板及/或桿的軸之間的平均距離的反函數，並且表示每毫米的小樑的數量。第 3C 圖顯示例如與第 3A 圖相比

Tb.N 的增加。較佳地，人造小樑結構的小樑數量 Tb.N 在每毫米 1 至 6 的範圍內，特別是在每毫米 1.6 至 5.2 的範圍內。

【0043】所謂的「結構模型指數」(SMI)是人造小樑結構的進一步描述性參數，其可為，例如，由板狀和桿狀元件構成的網路。然而，實際上，小樑網路不是一種形式或另一種形式；取而代之地，它們之間存在著流動的過渡時期。例如，隨著年齡的增長，較似板狀的網路被轉換為較似桿狀的網路。基於此領悟，引入了所謂的結構模型指數(SMI)，這使得可以相對於板和桿的數量來量化結構。對於理想的板模式，SMI 具有 0 的值(即，純的板結構)，以及對於理想的桿模式，該值為 3。因此，SMI 描述了板和桿的人造小樑結構的相對組成。第 3D 圖示意性地示出 SMI 的減少。SMI 是無量綱的，並且對於本發明為例如 0.2 至 2.0，並且較佳為 0.25 至 1.8。

【0044】所謂的連接密度(Conn.D)是小樑網路的連接度的衡量標準。連接度是網路中例如藉由微骨折手術可被中斷的最大連接數，而不將整個網路分成兩個不再相互連接的部分。第 3E 圖是連接密度 Conn.D 的增加的示意圖。較佳地，本發明的人造小樑結構的連接密度 Conn.D 在 $1/\text{mm}^3$ 至 $60/\text{mm}^3$ 的範圍內，特別是在 $1.5/\text{mm}^3$ 至 $45/\text{mm}^3$ 的範圍內。

【0045】幾何異向性度(DA)是用於量化空間不對稱性的參數。DA 越高，人造小樑結構在指定方向上的取向越大。第 3F 圖示出 DA 減少的示意圖。類似於參數 SMI，DA 也是無量綱的。DA 為 0 表示完全等向性(isotropic)結構，DA 為 1 表示完全異向性(anisotropic)結構。另外，異向性程度也由所謂的 tDA(替代 DA)表示，值的範圍從完全等向性的 1 到完全異向性的無限大。然而，這裡不使用 tDA 來描述根據本發明的結構。較佳地，本發明的人造小樑結構的幾何異向度 DA 在 0.1 至 1.0、特別是 0.2 至 0.8、及更佳地 0.2 至 0.6 的範圍內。

【0046】所謂的骨體積/組織體積分率 (BV/TV) 是所考慮的小樑結構的每總單位體積的單位小樑體積。小樑小樑 BV/TV 的增加可以由各種其他參數的變化引起，例如，Tb.Th 的增加 (第 3B 圖)、Tb.N 的增加 (第 3C 圖)、或 SMI 的減少 (第 3D 圖)。較佳地，根據本發明的小樑結構的 BV/TV 在 6% 至 70% 且更佳地 20% 至 50% 的範圍內。

【0047】最後，所謂的骨髓星體積 (MSV) 定義了人造小樑結構的各個小樑孔隙度。更確切地說，MSV 確定人造小樑結構中的空腔的大小。根據本發明的算術平均 mMSV 較佳在 0.05 mm³ 至 110 mm³ 的範圍內，特別是在 0.05 mm³ 至 9 mm³ 的範圍內，更佳是在 0.05 mm³ 至 5 mm³ 的範圍內。

【0048】第 4 圖示出根據本發明第一實例的關節植入物 1 的基部結構的簡化透視圖。該關節植入物 1 包括呈實心 (流體密封) 圓柱體形式的桿狀本體，其包括基部區域 11、套管區域 13 以及覆蓋區域 12。關節植入物 1 可以其在軟骨 2 區域中的覆蓋區域 12 較佳地設置成略凹入骨中的方式而用於根據第 1 圖的骨中。這允許該關節植入物 1 的覆蓋區域 12 充當要被新形成的組織或關節軟骨的生長區域。關節植入物的該基部區域 11 和下部較佳為部分地或完全地位於疏鬆骨區域 3 中。

【0049】如第 4 圖所示，上述人造小樑結構 14 至少可以在套管區域 13 中形成。此外，無論如何，尤其覆蓋區域 12 也可以包括該人造小樑結構 14。例如，對於體液是開通的及可滲透的關節植入物 1 的小樑結構允許細胞 (例如軟骨細胞) 在小樑表面的快速定植，這導致顯著加速過度生長。此外，取決於其結構和塗層，根據本發明的關節植入物允許再生纖維軟骨或甚至高品質透明再生軟骨特別是在覆蓋區域 12 上的生長。

【0050】第 5 圖示出根據本發明的另一實例的關節植入物 1 的桿狀本體的基部結構的簡化透視圖，其中相同的元件符號表示相同或相應的元件，並

且因此下面將省略其重複描述。根據第 4 圖，關節植入物 1 的桿狀本體可包括實心圓柱體，其中根據本發明的小樑結構 14 至少形成在其套筒表面 13 上，而根據第 5 圖，該關節植入物 1 的桿狀本體也可以完全由人造小樑結構 14 組成。以這種方式，可以進一步改善來自疏松骨區域 3 的間葉系幹細胞、纖維母細胞、以及軟骨細胞至軟骨缺損中的流入、增殖以及遷移。

【0051】 第 6 圖示出根據本發明的另一實例的關節植入物 1 的桿狀本體的基部結構的簡化透視圖，其中相同的元件符號表示相同或相應的元件，並且因此下面將省略其重複描述。根據第 6 圖，關節植入物 1 的桿狀本體較佳地包括中空本體，例如中空圓柱體，其中人造小樑結構 14 至少形成在該中空圓柱體的套管區域 13 中。例如，該中空本體包括至少一個連續的中空空洞或多個不連續的中空空洞。然而，替代地，該中空圓柱體也可以完全由人造小樑結構 14 構成（未示出）。藉由此擴大的相互作用表面，可以進一步改善來自疏松骨區域 3 的間葉系幹細胞、纖維母細胞、以及軟骨細胞流入、增殖以及遷移至軟骨缺損中。

【0052】 第 7 圖示出根據本發明的較佳實例的關節植入物的簡化側視圖，其中相同的元件符號表示相同或相應的元件，並且因此下面將省略其重複描述。根據第 7 圖，螺紋結構 15 至少部分地形成在桿狀本體的套管區域 13 上。該螺紋結構 15 從基部區域 11 連續延伸到覆蓋區域 12、或具有中斷。該螺紋結構 15 也可以被配置為僅從該基部區域 11 到在套管區域 13 上的桿狀本體的大約中間、或替代地僅從該桿狀本體的大約中間到該套管區域 13 的覆蓋區域。該桿狀本體的其餘部分則保持無螺紋。

【0053】 該螺紋結構 15 可例如由上述人造小樑結構形成，但它也可以由固體材料形成。

【0054】根據第 7 圖，較佳的宏觀結構化可以例如藉由 3D 列印法實現，其中螺紋結構 15 的螺紋直徑 GD 較佳為 3 mm。該螺紋結構 15 的螺紋深度 GT 較佳為 0.5 mm，該螺紋結構 15 的螺距 GS 較佳在 0.5 mm 至 1 mm 的範圍內。該桿狀本體的外徑 AD 例如是 2 mm。

【0055】此外，用於施加扭矩的凹部 16 可以至少被配置在關節植入物 1 的覆蓋區域 12 中。該凹部 16 是藉由宏觀結構化而被配置，再次較佳地是使用 3D 列印法。例如，作為凹部 16，形成用於容納螺絲起子或鑽頭的槽，該螺絲起子或鑽頭可用於將關節植入物旋入骨中。因此，不需要特殊的應用系統，因為可以使用可用的醫用螺絲起子。這大幅降低了成本。

【0056】較佳地，對於膝蓋骨和極小的關節（例如手或踝關節）的應用，關節植入物 1 的桿狀本體具有至少 0.6 cm 且至多 1.2 cm 的長度 L，而分別地對於膝關節和髖關節中的近端和遠端脛骨和股骨的應用，關節植入物 1 的桿狀本體具有的長度 L 為至少 0.8 cm 和至多 2.2 cm、特別是 1.0 cm 至 1.6 cm、更佳地為 1.25 cm。這允許間葉系幹細胞的最佳可接近性和生長。關節植入物 1 的桿狀本體還可具有至少 2 mm 且至多 6 mm、較佳為 3 mm 的螺紋直徑 GD，從而使得可能實現面向滑液的最佳側表面，以用於置換軟骨組織的形成。人造小樑結構 14（例如套管區域 13 的人造小樑結構 14）的厚度較佳為 0.5 至 2.0 mm、更佳為 0.5 至 1.5 mm。

【0057】此外，根據第 7 圖的關節植入物 1 可在基部區域 11 中具有尖端或錐形，並且螺紋結構 15 可具有自成形、自攻或自切構型。在這種情況下，可以省去壓痕的形成或鑽入骨中，因為關節植入物 1 自動地挖入骨中。

【0058】藉由模仿天然小樑結構的人造小樑結構的限定和重複的網狀結構，具有相應適配形狀的關節植入物 1 的通道結構、或網狀結構以及通道結構的組合，可以實現內生組織至關節植入物 1 和壓痕或鑽孔通道之間的邊界

體積中的最佳生長，特別是至關節植入物 1 的套管區域 13 的內部體積以及面向滑液（關節空間）的關節植入物 1 的端部中的最佳生長。

【0059】 藉由該螺紋結構 15，關節植入物 1 可以非常精確地定位在骨中並且相對於其高度被調節。此外，該螺紋結構 15 在骨中提供改進的機械錨固。另外，關節植入物 1 可被移除而沒有必要大面積地被磨掉。然而，該螺紋結構 15 以特別有利的方式擴大了關節植入物 1 的表面，因此進一步改善了細胞的運輸（提升功能）。因此，該螺紋結構 15 的特殊形狀讓來自骨組織的更多細胞到達組織表面，這導致進一步改善的軟骨形成及因此再生。

【0060】 第 8 圖示出根據第 7 圖的關節植入物的簡化局部視圖，其中相同的元件符號表示相同或相應的元件，並且因此下面將省略其重複描述。根據第 8 圖，中空圓柱體可較佳地用作桿狀本體，其進一步改善細胞從骨組織到組織表面的運輸（提升功能）。桿狀本體的內徑 ID 較佳為 1 mm，套管區域 13 的厚度 d 較佳為 0.5 mm。例如，該螺紋結構 15 以及該套管區域 13 兩者都可以完全由人造小樑結構組成，從而進一步改善細胞提升功能。

【0061】 第 9 圖以及第 10 圖示出根據第 7 圖的關節植入物的簡化俯視圖以及簡化局部側視圖，其中相同的元件符號表示相同或相應的元件，並且因此下面將省略其重複描述。根據第 9 圖以及第 10 圖，特別地，十字槽可在關節植入物 1 的覆蓋區域 12 中被配置為用於施加扭矩的凹部 16。凹部 16 的槽寬 b 為例如 0.5 mm 至 1 mm。槽可以被配置在中空圓柱體壁的整個區域上且可選地在螺紋結構 15 上。

【0062】 作為上述實施方式（槽以及十字槽）的替代，凹部 16 也可以以其他形式（未示出）配置。特別地，該凹部 16 可具有內多邊形（正方形、六邊形等）或 Torx 的形式。在這樣的實施方式中，該凹部 16 不僅可被局部地配置在覆蓋區域 12 中，而且可以作為在桿狀本體的中空空間中從基部區

域 11 到覆蓋區域 12 的連續凹部，從而進一步擴大該桿狀本體的表面，以及進一步改善用於細胞運輸的提升功能。為了以受控的方式插入螺旋形關節植入物 1，它們可以例如使用預先插入的克氏針（Kirschner wire）旋入。

【0063】較佳地，關節植入物 1 被配置為基於醫學上認可的、生物惰性的、以及生物相容的 3D 可列印材料的微結構化桿，該 3D 可列印材料例如非生物可吸收聚合物或例如生物可吸收聚合物，該非生物可吸收聚合物特別是聚醯胺（PA）、聚醚酮（特別是 PEK [聚醚酮]、PEKK [聚（醚酮酮）]、PEEK [聚醚醚酮]）、聚乙烯（PE）（特別是 UHMWPE [超高分子量聚乙烯]），該生物可吸收聚合物特別是 PCL [聚- ϵ -己內酯]）。

【0064】替代地，也可以使用金屬以及金屬合金（較佳為適用於 3D 列印的那些，特別是鈦（純鈦 1 級）（特別是 Ti64（Ti6Al4V）、Ti64 ELI 以及 TiCP）、不銹鋼（特別是 316L）、以及鈷-鉻合金（特別是 CoCr））作為關節植入物 1 的材料，特別是作為關節植入物 1 的人造小樑結構的材料。

【0065】此外，也可以使用非生物可吸收的陶瓷、較佳為適用於 3D 列印的陶瓷（特別是氧化鋁[Al₂O₃]以及二氧化鋯[ZrO₂]陶瓷）、或生物可吸收的陶瓷（特別是磷酸鈣[Ca₃(PO₄)₂]陶瓷）作為關節植入物 1 的材料。

【0066】較佳地，Si₃N₄ 可以用作關節植入物 1 的材料。

【0067】一般而言，進一步醫學上認可的、生物惰性的、以及生物相容性的材料（特別是適用於 3D 列印者）也可以用於關節植入物 1，特別是用於根據第 3A 圖至第 3F 圖的人造小樑結構 14。

【0068】第 11 圖顯示了根據 Aubin 1998 的間葉系幹細胞的各種分化階段的示意圖。根據本發明，期望間葉系幹細胞（MSC）至少在關節植入物 1 的桿狀本體的覆蓋區域 12 中分化成軟骨細胞，以實現在該區域中所需的新軟骨形成。另一方面，間葉系幹細胞（MSC）向骨細胞的分化在關節植入物

第 14 頁，共 24 頁(發明說明書)

1 的桿狀本體的下部或基部區域 11 中可以有利的，以便促進骨形成、並因此促進關節植入物 1 至疏鬆骨區域 3 的最佳生長。

【0069】 令人驚訝的是，發現藉由產生相應的基質已經可以促進間葉系幹細胞的這種分化。更具體地，發現基質的疏水性表面促進間葉系幹細胞的軟骨細胞分化、以及因此促進軟骨形成，而基質或基部的親水性表面促進間葉系幹細胞的成骨細胞分化並因此促進骨形成。

【0070】 術語「疏水性」或「疏水性表面」和「親水性」或「親水性表面」在下面基於所謂的表面上的水滴的接觸角來定義。於此，疏水性表面顯示出大於或等於 90° 的接觸角，其中大於 160° 的接觸角是超級疏水性表面的特徵。這些超級疏水性表面的最廣為人知的代表是所謂「蓮植物」，由於其特別的微觀結構以及奈米結構，其具有高達 170° 的接觸角。另一方面，親水性表面的特徵是小於 90° 的接觸角。

【0071】 根據本發明，取決於表面的疏水性或親水性的幹細胞的這種分化特性被利用於使關節植入物 1 的桿狀本體具有相應的疏水性表面，其促進間葉系幹細胞的軟骨細胞分化並因此促進軟骨形成。

【0072】 這裡，整個桿狀本體可以具有疏水性表面，但是也可能僅有一部分本體具有疏水性表面。例如，至少覆蓋區域 12 具有疏水性表面，以促進該位置的軟骨生長。另一方面，該桿狀本體在其覆蓋區域 12 中、上套管區域 13、以及上螺紋區域 15 中也可以具有疏水性表面，而基部區域 11、套管區域 13 的下部、以及螺紋區域 15 的下部具有親水性表面。以這種方式，可以在該關節植入物 1 的上部區域（從骨突出的區域）中促進軟骨生長，並且可以在關節植入物的下部區域（位於骨中的區域）促進骨生長。

【0073】 依照本發明，可以各種方式實現疏水性的並因此促進軟骨細胞分化的表面。一方面，化學塗層可以應用於桿狀本體，特別是其小樑結構，

第 15 頁，共 24 頁(發明說明書)

其改善疏水（防水）特性。另一方面，桿狀本體且特別是其小樑結構的表面的適當的微觀及/或奈米結構化也可以產生所需的疏水特性。此外，這種疏水性化學塗層與物理形貌結構化（微觀及/或奈米結構化）的組合也可用於實現具有疏水特性的這種「蓮花效應」表面，以促進軟骨細胞分化並因此促進軟骨生長。

【0074】第 12A 圖以及第 12B 圖說明了使用鏈段聚氨酯的實例(例如可以應用於根據本發明的關節植入物的那些)製備這種疏水性塗層。

【0075】根據第 12A 圖，首先說明 NCO 結尾的預聚合物的製備，其中存在化學計量超量的-NCO。根據第 12B 圖，接著使用十二烷二醇作為非極性「擴鏈劑」，將 NCO 結尾的預聚合物轉化為所需的鏈段聚氨酯(鏈段 PU)。

【0076】第 13A 圖示出了塗覆有這種鏈段 PU 的 Ti 基質的放大視圖。雖然未塗覆的 Ti 基質（未示出）具有 0° 的接觸角，但塗覆有鏈段 PU（於甲苯中的 10%PU）的 Ti 表面具有近似 112° 至 116° 的接觸角。

【0077】第 13B 圖示出了塗覆有鏈段 PU 的 Ti 基質的放大圖，其中鏈段 PU 於甲苯中的濃度為 2%。以這種鏈段 PU 塗覆的 Ti 表面現在具有近似 109° 至 111° 的接觸角。

【0078】以下成分被用於上述的疏水性 PU 塗層：

- a) 脂肪族二異氰酸酯：異佛爾酮二異氰酸酯（IPDI）、六亞甲基二異氰酸酯（HDI）以及二環己基甲烷二異氰酸酯（氫化 MDI，HMDI）
- b) 多元醇：聚碳酸酯二醇（水解抗性），例如 Desmophen C2200、Desmophen XP2586、以及基於天然橡膠以及氫化天然橡膠的烴二醇
- c) 擴鏈劑：脂肪族二醇，例如己二醇、癸二醇以及由於其疏水性而可能較長的二醇。

【0079】此外，基於 PU 的高分子電解質錯合物也可以用作疏水性化學塗層。於此，使用了與上述相同的成分，其中磺酸化二醇或含有銨基的二醇額外用作擴鏈劑，以引進用於形成電解質錯合物的離子基團。

【0080】然後在塗覆（較佳為浸塗）之後藉由浸入具有界面活性劑（陽離子或陰離子，取決於存在於聚合物中的離子基團）的稀釋溶液中進行錯合物形成。高分子電解質和界面活性劑之間的離子交互作用導致穩固的結合，特別是當該界面活性劑是疏水性的並因此已經不具有溶解在水性環境中的傾向時。

【0081】此外，基於丙烯酸酯的高分子電解質錯合物也可以用作疏水性化學塗層，其中第一層的高分子電解質（例如聚丙烯酸、或含丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物，隨選地還含有其自身的磷酸基團（乙基磷酸作為共聚單體））被塗覆到表面上以用於黏合，之後如上所述塗覆第二層（與高分子電解質的離子基團配位的界面活性溶液的塗層）。

【0082】較佳地，使用下述三個類型的疏水性塗覆材料：

交聯的聚氨酯、

未交聯的聚氨酯、以及

高分子電解質錯合物，

其具有下述特徵：

交聯的聚氨酯：

聚氨酯與大多數其他聚合物和塑料的不同之處在於它們是由許多不同成分（二異氰酸酯、聚異氰酸酯、多元醇、擴鏈劑、軟鏈段等）的「模系統」組成。其實際構造（聚合物分子的化學合成）通常僅在加工期間發生，使得基於聚氨酯的成分的使用者或製造者可以以針對其要求定制的方式組合最終特性。相比之下，幾乎所有其他塑料都由原料製造商（化學工業）生

第 17 頁，共 24 頁(發明說明書)

產並提供固定的特性輪廓，因此成分的使用者或生產者對其特性輪廓的影響相對較小。由於這個原因，聚氨酯對於特殊開發（例如根據本發明 1 的植人物本體的塗層）構成了非常有利的起點。

【0083】 聚氨酯長期以來被用作生物相容性活性化合物，例如用作心臟起搏器的惰性、不可降解塗層，或者也用作組織工程或再生醫學的生物相容性、可降解載體材料（支架）。在這種用途中，藉由組合所需的成分來調整其特性（例如疏水性/親水性、降解性/長期穩定性、強度、剛性、孔隙度等）。

【0084】 交聯的聚氨酯是在待塗覆基質的存在下在稀釋溶液中產生。在此方法中，可以以這樣的方式選擇成分，即在交聯過程中同時進行至待塗覆基質的表面的化學鍵結。這些材料通常顯示出優異的黏合性，特別是對於親水性表面，而不需要助黏劑或類似的中間層。可以選擇聚氨酯的成分，使得產生的層本身是疏水的。

【0085】 對於生物相容性合適的成分是脂肪族的二異氰酸酯以及聚異氰酸酯，對於長期穩定性合適的成分是軟鏈段以及基於聚碳酸酯、聚矽氧或聚丁二烯的多元醇，以及對於疏水性增鏈劑合適的成分是長鏈二醇、可能還有基於聚矽氧或聚丁二烯的長鏈二醇。

【0086】 主要缺點是在塗覆期間層厚度的有問題的控制。濃度是唯一可以改變以影響層厚度的獨立參數。儘管組成物以及反應時間影響該層厚度，但是組成物也影響所有其他特性，並且反應時間不能設定為任何期望的持續時間，因為異氰酸酯基團的完全反應對於生物相容性是必需的，因此塗覆時間不能減少到任何期望的持續時間。

【0087】 未交聯的聚氨酯：

未交聯的聚氨酯與塗覆程序分開製備，然後從稀釋溶液轉移到浸泡程序。特性的設定提供了與交聯的聚氨酯的情況相同的可能性，因為在兩種情況下幾乎所有成分都可以使用。

【0088】 未交聯的聚氨酯的優點是合成和塗層彼此分開進行，因此對於控制層厚度有更佳的可能性。濃度、浸泡過程中的暴露時間、以及以上所有的浸泡次數（在它們之間具有相應的乾燥步驟）決定了經塗覆層的厚度。

【0089】 它的缺點是基質層的化學鍵結需要助黏劑層或聚氨酯中可與表面反應的特殊成分。因此，在某些情況下，這些層的黏著性不太持久，或者塗覆程序更昂貴，因為在進行實際塗覆之前必須加入助黏劑層。然而，由於這可能也可以作為簡單的浸泡塗覆，因此額外的費用是有限的。

【0090】 高分子電解質錯合物：

高分子電解質錯合物利用帶正電荷和負電荷的離子和表面之間的靜電交互作用。每種材料在水中具有特定的表面電荷（其界達電位（zeta potential）），取決於化學結構該表面電荷是正的或是負的。中性粒子或表面也具有這種表面電荷。高分子電解質（其沿著聚合物鏈具有與該表面電荷相反的電荷）非常強烈地黏附在表面上。通常，它們不能再被除去，因為每個聚合物鏈（取決於其鏈長度）同時黏附了數十個或數百個基團，因此即使這些基團中的一些由於外部影響而溶解也保持在適當位置。作為一種可能性，然後可以在這些高分子電解質上沉積帶相反電荷的高分子電解質，從而可能經由交替沉積（逐層技術）在分子基礎上精確地設定層厚度。或者，低分子量離子（例如，界面活性劑或肥皂）被沉積，其一端帶有與高分子電解質相反的電荷以確保黏著性，且其另一端是疏水的。在理想的情況下，可以以這種方式製備層，其顯示朝外的例如甲基的厚層，因此可能實現與含氟聚合物（PTFE，Teflon）幾乎相同的表面張力。

【0091】這些材料的優點在於它們在水性或非水性系統中的通常優異的黏著性、層厚度的精確可控性、以及它們相對易於控制、高度顯著的疏水性。

【0092】缺點是幾乎單分子層中的沉積在較大層厚度的情況下需要在交替的高分子電解質浴中的多次浸泡。然而，由於在這些浸泡之間不需要乾燥步驟，因此費用是可接受的。

【0093】此外，作為關節植入物 1 的桿狀本體的起始材料，可以使用就其本身而言已經顯示疏水性表面的 3D-可列印材料（例如，沒有額外的微觀結構化及/或奈米結構化及/或化學塗層）。例如，二氧化鋯陶瓷基質的未處理表面已具有疏水特性。

【0094】作為上述疏水化學塗層或材料選擇的替代或補充，可以在關節植入物 1 的桿狀本體上產生另外的微觀以及奈米結構的表面，例如在術語蓮花效應®(Lotus effect®)下也稱為自清潔表面的那些表面。這種微觀以及奈米結構的表面是例如從文獻 WO 96/04123 A 中已知的。

【0095】再者，人造小樑結構 14 可包含額外的生長塗層或生長因子，以改善軟骨分化以及軟骨材料的生長。較佳地，人造小樑結構 14 可以塗覆有特定的人類和人類同源生長因子 FGF [纖維母細胞生長因子]，特別是 FGF-1、FGF-2 以及 FGF-10 到 FGF-22，以及特別是 FGF-18。替代地，人造小樑結構 14 可以塗覆有特定的人類和人類同源生長因子 SDF [基質細胞衍生因子]，特別是 SDF-1。此外，特異性人類和人類同源生長因子 IGF-1 [類胰島素生長因子 1]、人類 PDGF [血小板衍生生長因子]、特定的人類和人類同源生長因子 TGF- β 1 以及 TGF- β 3 [轉變生長因子 β 1 以及 β 3]、或者特定的人類和人類同源 BMP-2 以及 BMP-7 [骨形態發生蛋白-2 以及骨形態發生蛋白-7] 可應用於人造小樑結構 14。塗層的其他可能性包括特定的人類和人類同源

OP-1 [成骨蛋白-1]、人類 PRP [富含血小板的血漿]、以及特別適用於塗層的生物惰性聚醯胺。當然，上述塗層的組合也是可能的。較佳地，生長因子可以塗覆作為最後一層。

【0096】根據本發明，藉由相應地選擇合適的生物惰性和生物相容性材料，以理想地適應幾何和化學/生物化學表面結構（人造小樑結構），可以選擇性地控制間葉系幹細胞分化成軟骨細胞或成骨細胞。這允許藉由上述疏水性表面結構和塗層以及刺激軟骨形成的生長因子來改善關節植入物 1 的特別是面向滑液的那側（覆蓋區域 12）的軟骨結構。再者，在關節植入物的遠離滑液的那側（基部區域 11），可以藉由親水性表面結構和塗層改善疏鬆骨區域中的骨形成和骨結構。以這種方式，人們實現了幾乎生理適應性，因為關節解剖結構和天然骨穩定性不受影響或僅受到最小程度的影響，例如，在內置假體（endoprosthesis）的植入的情況下。因此，藉由上述關節植入物顯著改善了治愈性治療的相容性和功效。以這種方式，可以實現幾乎生理適應性，因為關節解剖學和天然骨穩定性不受影響或僅受到最小程度的影響，例如，在植入內置假體的情況下。因此，藉由上述關節植入物顯著改善了根除性治療的相容性和功效。

【0097】由於根據本發明的關節植入物具有外螺紋的圓柱外形及其疏水性表面，該關節植入物允許並促進來自骨髓的細胞沿著桿上升的能力，以便到達位於桿周圍和上方的組織。桿本體可以是中空的或實心的。關節植入物被擰入骨中並供應骨和覆蓋骨的軟骨組織。特別地，即使沒有結締組織存在，關節植入物也允許細胞的運輸。這允許要產生的新組織酯（例如，在長期的關節病或發炎骨的情況下，例如在水腫的情況下）可以經由細胞通路治愈骨組織。

【0098】由於關節植入物保留在放置的骨或組織中，細胞運輸可以連續發生。因此，這允許幾乎根治性治療。

【0099】根據本發明的關節植入物允許細胞從骨組織運輸到組織表面（所謂的提升功能）。藉由各種結構因素，桿的表面可以顯著擴大，這讓更多的細胞到達表面（覆蓋區域）。結構因素包括例如宏觀結構化（例如在植入物本體內部的通道形成、或例如螺紋結構的基本形式）、以及微觀至奈米結構化（例如小樑微結構化，但也有其他類型，例如在桿狀本體的外部 and 任選的內部的通道狀微結構化）。宏觀結構化以及微觀至奈米結構化較佳是藉由合適的 3D 印刷程序和表面的隨選後續化學處理來進行。這大幅擴大了桿的表面，允許更多的細胞到達該表面。較佳地，桿應與骨的組織表面齊平而終止。或者，桿可以略低於或略高於該表面而終止。這允許組織表面/邊界處來自骨和骨髓的細胞形成新組織。

【0100】此外，根據本發明的關節植入物還可用於將支撐結構（所謂的支架）以及組織（例如肌腱和韌帶）固定到骨頭上。它也可以用於整形手術，然而，其中作為細胞的載體以及組織的黏合劑或組織以及醫藥產品以及材料，它也可以用於例如在面部手術中膠原支持組織的形成（癒傷組織形成）。

【0101】此外，根據本發明的關節植入物還可以將（例如，在骨折中）分離的骨組織層結合在一起。在這種情況下，藉由表面的適當的宏觀結構化、微觀結構化以及奈米結構化及/或適當的化學後處理及/或塗層，即使在桿內交替的基礎上，也可以設定（調整）疏水性，使其在每種情況下實現骨或軟骨細胞的最佳定植。

【0102】此外，關節植入物不限制抗再吸收劑的投藥，例如抗 RANKL 抗體（denosumab）、或組織蛋白酶 K 抑制劑或抗體（odanacatib）、或雙膦

酸鹽類，特別是雙磷酸鹽，且特別是非腸胃道雙磷酸鹽（例如伊班膦酸、唑來膦酸、以及帕米膦酸）以及骨強化（骨合成代謝）藥物。除了與抗再吸收劑及/或骨合成代謝劑（例如，副甲狀腺素（Forsteo®、PTH 1-84（Preotact®）、或阿巴洛肽（Tymlos））、或抗硬化蛋白抗體（romosozumab，AMG 785））合併，它亦可以與例如玻尿酸合併，但也可以與其他阻尼液體或凝膠合併作為滑液置換。

【0103】上述生物相容性、生物惰性、3D-可列印材料、特別適合的生物醫學幾何形狀（曲率、奈米結構、微觀結構以及宏觀結構）以及生長促進塗層的結合提供了一種新穎的關節植入物，該關節植入物可進一步最佳化數量和品質，從而最佳化置換軟骨組織的承載能力和耐久性，並為關節疾病（關節病）的根治治療作出重大貢獻。

【0104】上面藉由較佳實例描述了本發明。然而，它不限於此，並且特別地還包括上述實例的各個組合。特別地，碳也可以用作關節植入物的材料，特別是用於人造小樑結構的材料。特別地，代替所描述的圓柱外形，約略圓錐形的外形也可用於關節植入物的桿狀本體。特別是，疏水性表面也可以促進間葉系幹細胞的軟骨細胞分化的初步階段，即間葉系幹細胞的軟骨母細胞（chondroblast）分化。

【0105】雖然上面已經在人類腕關節和膝關節的用途的上下文中描述了本發明，但是本發明不限於該應用，並且特別地還包括小的和極小的人類關節（例如，足部以及手指關節）和動物關節。

【符號說明】

【0106】

1 關節植入物

2	關節軟骨
3	疏鬆骨區域
4	骨膜
5	骨皮質
6	骨髓腔
7、8	小樑
11	基部區域
12	覆蓋區域
13	套管區域
14	人造小樑結構
15	螺紋結構
16	凹部
GD	螺紋直徑
GS	螺距
AD	外徑
ID	內徑
L	關節植入物的長度
d	套管區域的厚度
b	凹部的寬度



202000243

【發明摘要】**【中文發明名稱】** 關節新組織形成之關節植入物**【英文發明名稱】** Joint Implant for New Tissue Formation at the Joint**【中文】**

本發明關於一種用於關節處新組織形成的關節植入物，其中該關節植入物（1）包括桿狀本體，該桿狀本體具有基部區域（11）、覆蓋區域（12）、以及套管區域（13），其中至少該關節植入物（1）的該覆蓋區域（12），特別是整個桿狀本體，具有疏水性表面，用於促進間葉系幹細胞的軟骨細胞分化，以及螺紋結構（15）至少部分地形成在該關節植入物（1）的該套管區域（13）上。

【英文】

The invention relates to a joint implant for new tissue formation at a joint, wherein the joint implant (1) comprises a rod-shaped body with a base area (11), a cover area (12) and a sleeve area (13), wherein at least the cover area (12), in particular the entire rod-shaped body, of the joint implant (1) has a hydrophobic surface for facilitating chondrocyte differentiation of mesenchymal stem cells, and a thread structure (15) is at least partially formed on the sleeve area (13) of the joint implant (1).

【指定代表圖】 第4圖**【代表圖之符號簡單說明】**

- 1 關節植入物
- 11 基部區域
- 12 覆蓋區域

13 套管區域

14 人造小樑結構

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種在一關節處用於新組織形成的關節植入物，其中該關節植入物包括一桿狀本體，該桿狀本體具有一基部區域、一覆蓋區域以及一套管區域，其特徵在於

至少該關節植入物的該覆蓋區域，特別是整個桿狀本體，具有一疏水性表面，用於促進間葉系幹細胞的軟骨細胞分化；以及

一螺紋結構至少部分地形成在該關節植入物的該套管區域上。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述的關節植入物，其特徵在於至少該關節植入物的該覆蓋區域以及該螺紋結構，特別是整個桿狀本體，具有以 3D 列印程序產生的一人造小樑結構。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的關節植入物，其特徵在於該關節植入物的該桿狀本體是具有至少一個或多個中空空間的一中空本體。

【第4項】 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項的其中一項所述的關節植入物，其特徵在於該關節植入物的該桿狀本體具有一圓柱外形或一圓錐外形。

【第5項】 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項的其中一項所述的關節植入物，其特徵在於該桿狀本體的材料包括

一聚合物，特別是PA、PEK、PEKK、PEEK、UHMWPE、或PCL，

一金屬，特別是Ti、不銹鋼、或一金屬合金，特別是Ti64、或CoCr，

一陶瓷，特別是Al₂O₃、ZrO₂、或Ca₃(PO₄)₂、Si₃N₄，或

這些材料的組合。

【第6項】 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項的其中一項所述的關節植入物，其特徵在於至少該關節植入物的該覆蓋區域包括用於施加扭矩的一凹部。

【第7項】 如申請專利範圍第 5 項所述的關節植入物，其特徵在於該凹部具有一槽、十字槽、內多邊形或 Torx 的形式。

【第8項】 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項的其中一項所述的關節植入物，其特徵在於該關節植入物的該螺紋結構具有 0.5 mm 至 1 mm 的一螺距。

【第9項】 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項的其中一項所述的關節植入物，其特徵在於該關節植入物的該基部區域具有一點，並且該螺紋結構具有一自成形結構、一自攻結構或一自切構型。

【第10項】 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項的其中一項所述的關節植入物，其特徵在於該疏水性表面是藉由一疏水性化學塗層而實現的。

【第11項】 如申請專利範圍第 10 項所述的關節植入物，其特徵在於該疏水性化學塗層包括一鏈段聚氨酯、一鏈段高分子電解質、一疏水性官能化的幾丁聚糖、或一疏水性官能化的幾丁聚糖衍生物。

【第12項】 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項的其中一項所述的關節植入物，其特徵在於該疏水性表面是藉由一基質的一疏水性奈米結構化實現。

【第13項】 如申請專利範圍第 1 項至第 12 項的其中一項所述的關節植入物，其特徵在於該關節植入物的該桿狀本體具有 0.6 cm 至 2.2 cm、特別是 1.25 cm 的一長度。

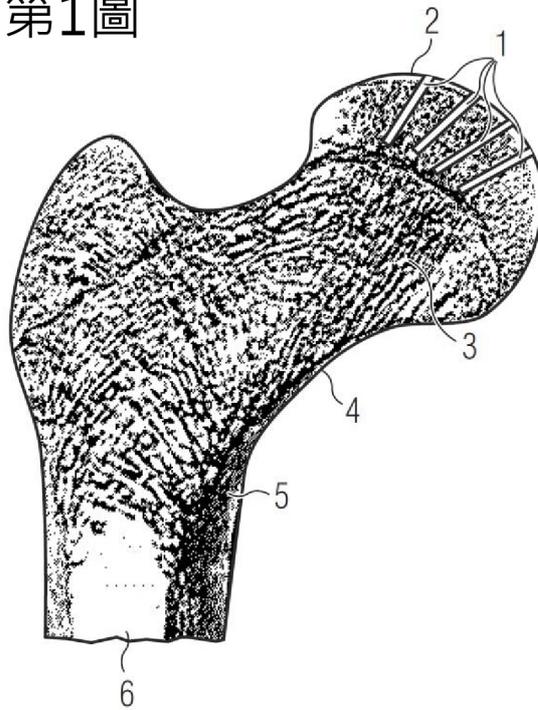
【第14項】 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項的其中一項所述的關節植入物，其特徵在於該關節植入物的該桿狀本體具有 2 mm 至 6 mm、特別是 3 mm 的一螺紋直徑。

【第15項】 如申請專利範圍第 1 項至第 14 項的其中一項所述的關節植入物，其特徵在於至少該關節植入物的該覆蓋區域、特別是該整個桿狀本體包括用於促進間葉系幹細胞的軟骨細胞分化的一生長因子、BMP-2 以及 BMP-7、OP-1、PRP、或生物惰性聚醯胺，該生長因子特別是 FGF-1、FGF-2、FGF-10 至 FGF-22、SDF-1、IGF-1、PDGF、TGF- β 1 以及 TGF- β 3。

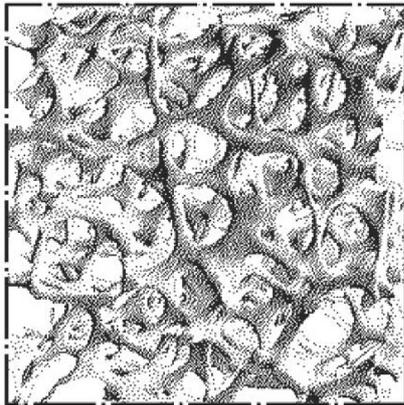
【第16項】如申請專利範圍第 1 項至第 15 項的其中一項所述的關節植入物，其特徵在於至少該關節植入物的該基部區域具有用於促進間葉系幹細胞的成骨細胞分化的一親水性表面。

【發明圖式】

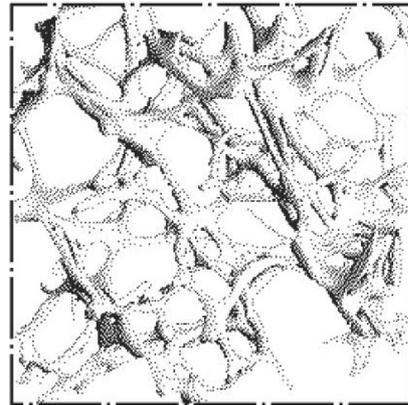
第1圖



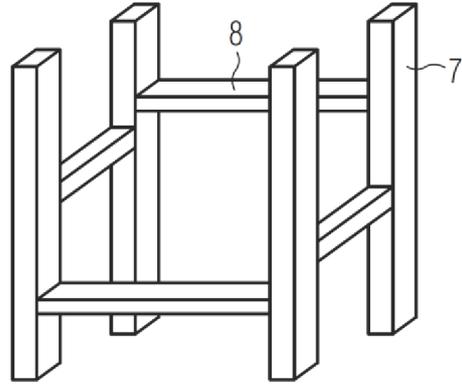
第2A圖



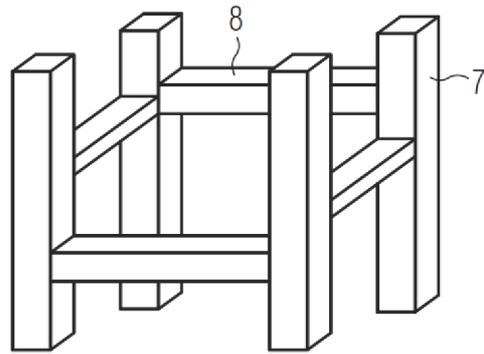
第2B圖



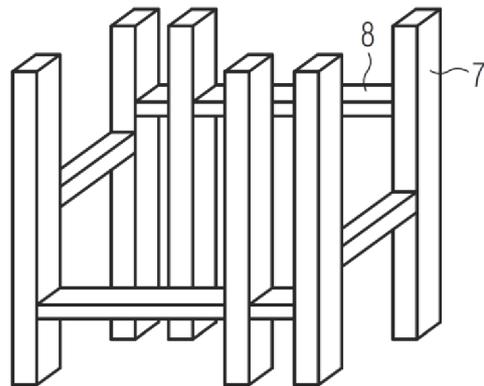
第3A圖



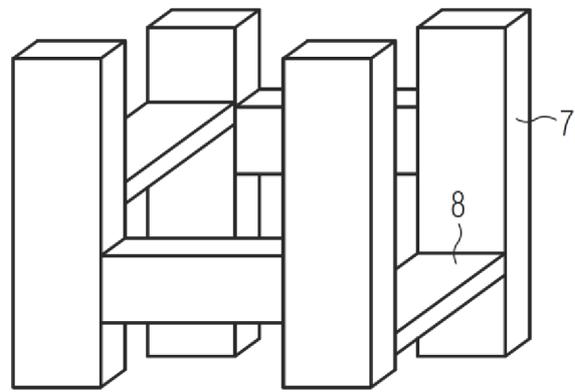
第3B圖



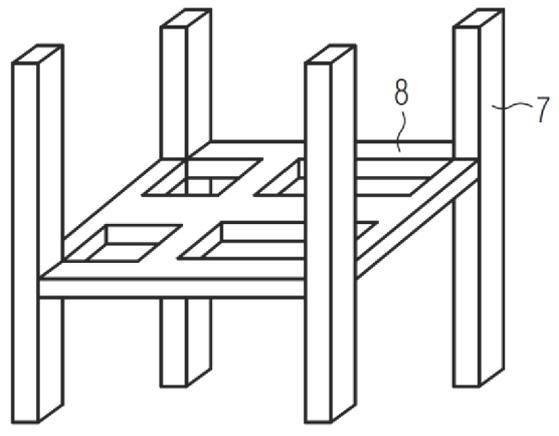
第3C圖



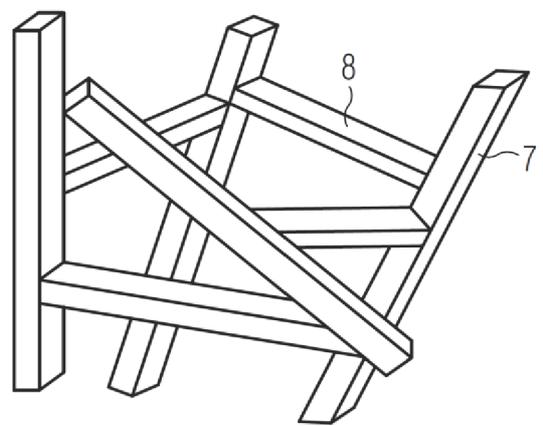
第3D圖



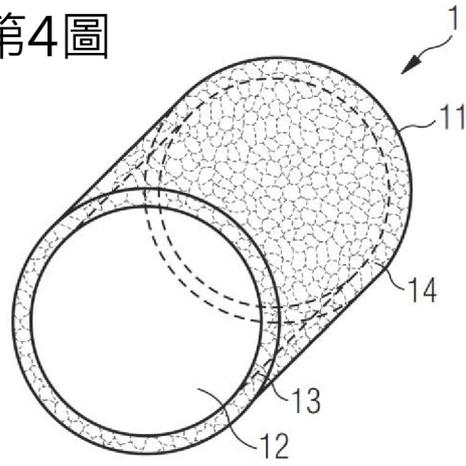
第3E圖



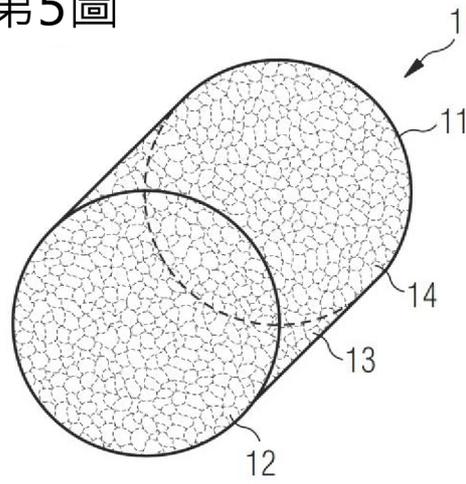
第3F圖



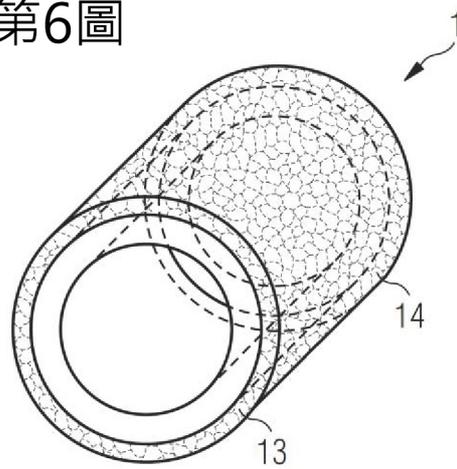
第4圖



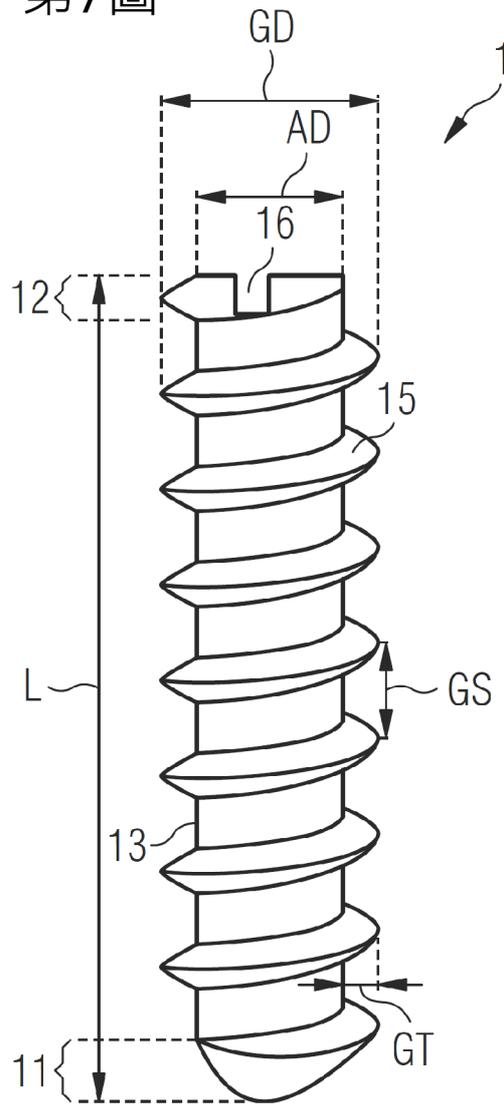
第5圖



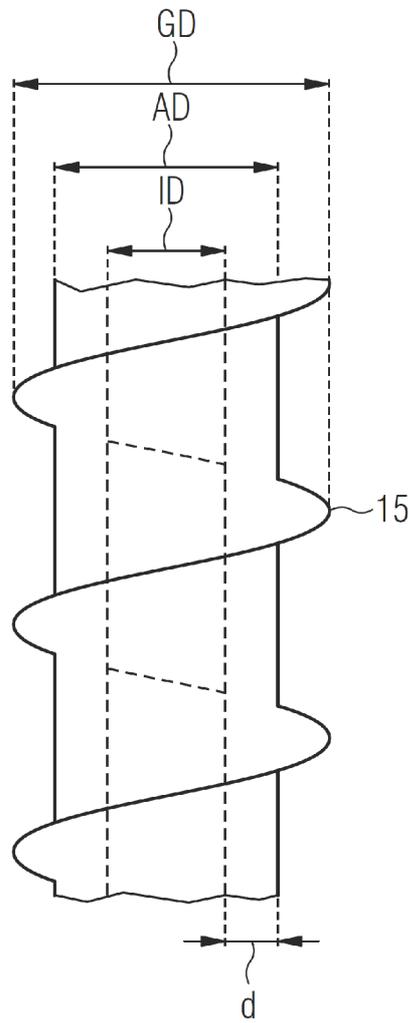
第6圖



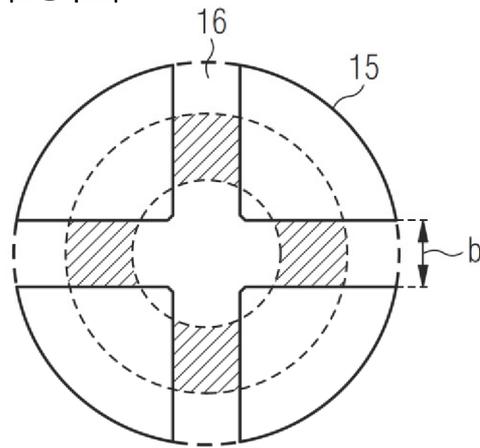
第7圖



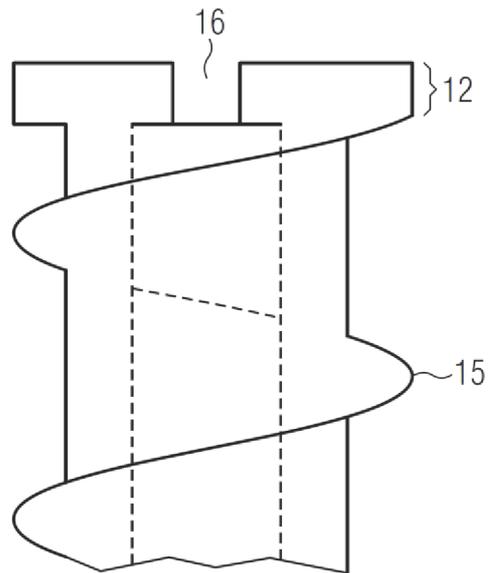
第8圖



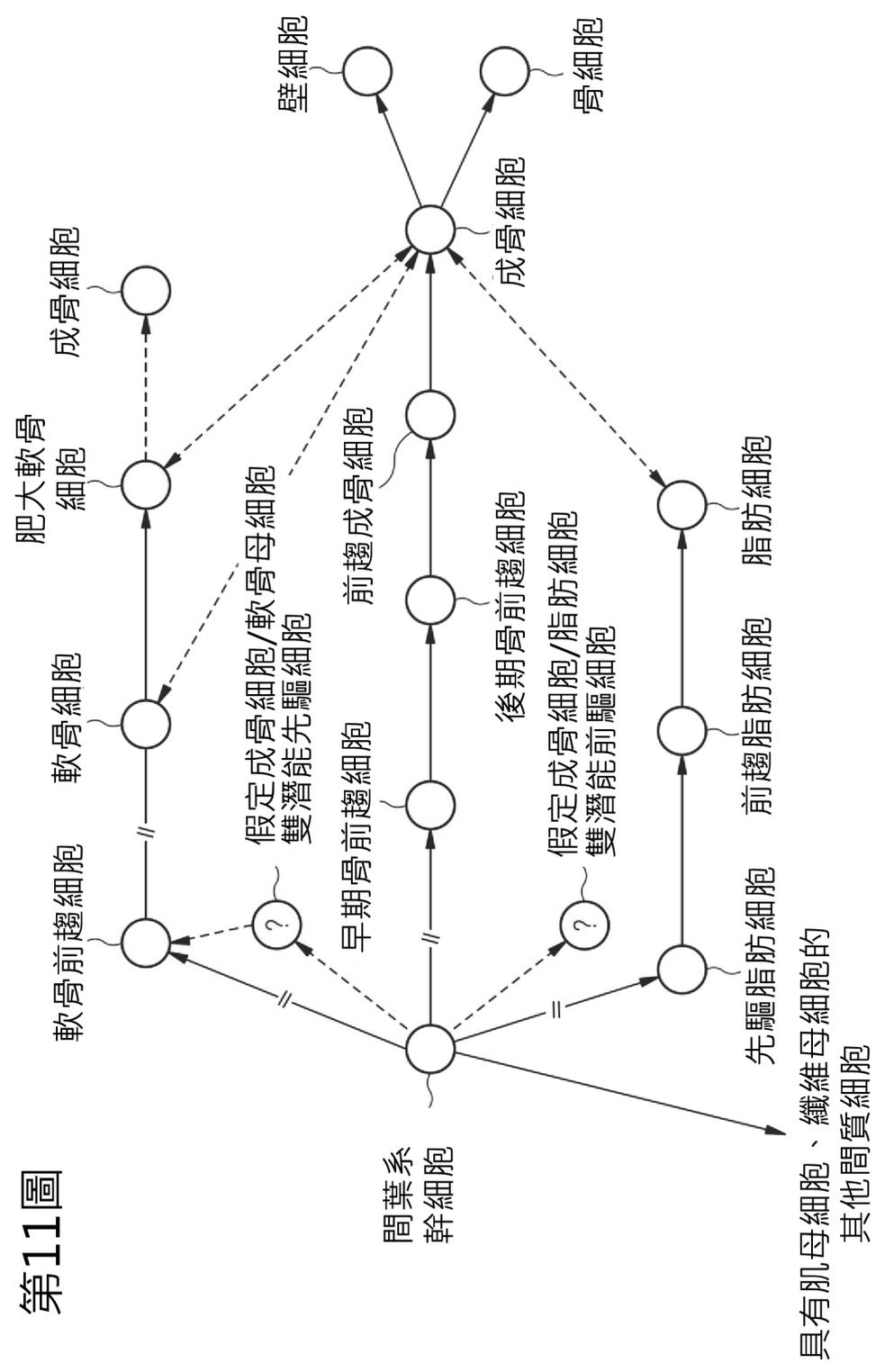
第9圖



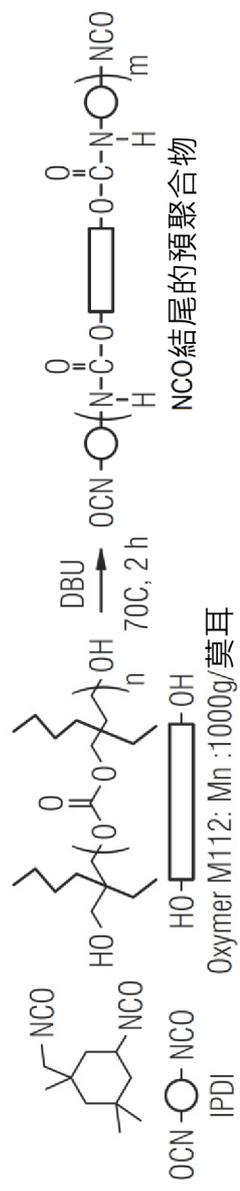
第10圖



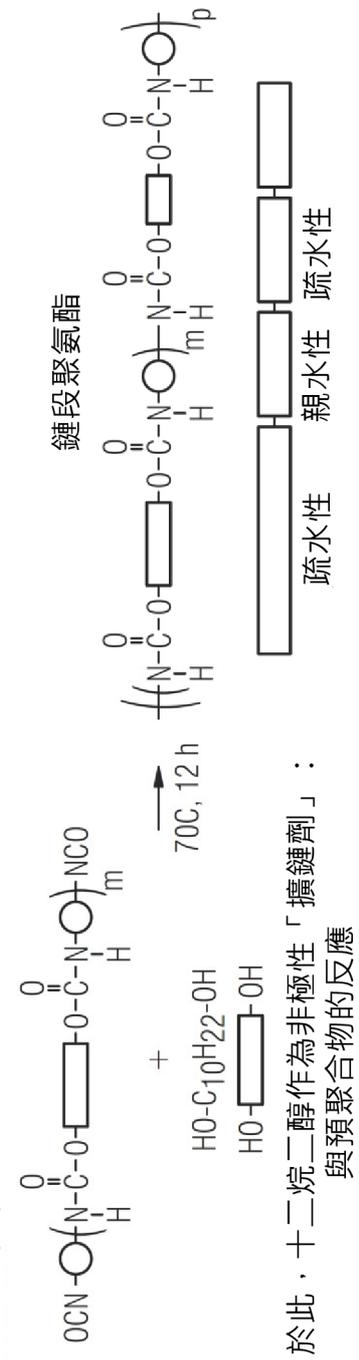
第11圖



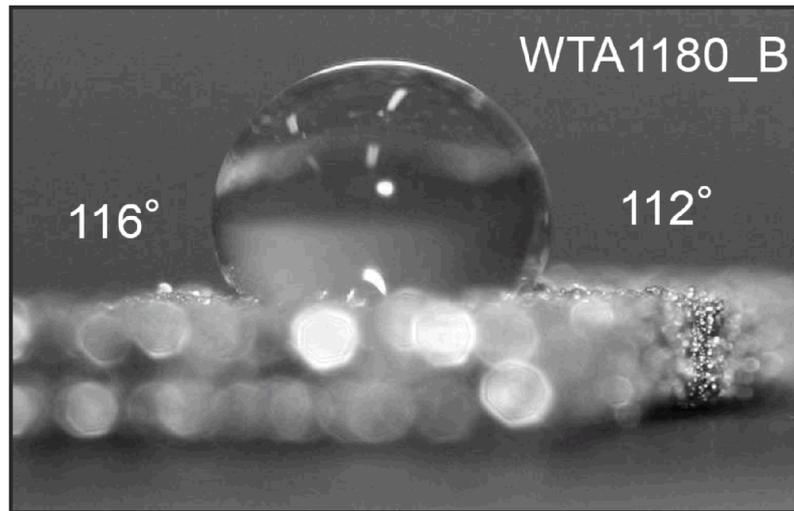
第12A圖



第12B圖



第13A圖



第13B圖

