

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6719447号
(P6719447)

(45) 発行日 令和2年7月8日(2020.7.8)

(24) 登録日 令和2年6月18日(2020.6.18)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 L	27/18	(2006.01)	A 6 1 L	27/18
A 6 1 F	2/28	(2006.01)	A 6 1 F	2/28
A 6 1 L	27/58	(2006.01)	A 6 1 L	27/58
A 6 1 L	27/54	(2006.01)	A 6 1 L	27/54
A 6 1 L	27/20	(2006.01)	A 6 1 L	27/20

請求項の数 13 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-504425 (P2017-504425)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月7日(2015.9.7)
 (65) 公表番号 特表2017-527341 (P2017-527341A)
 (43) 公表日 平成29年9月21日(2017.9.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/IL2015/050903
 (87) 国際公開番号 W02016/035088
 (87) 国際公開日 平成28年3月10日(2016.3.10)
 審査請求日 平成30年8月30日(2018.8.30)
 (31) 優先権主張番号 62/047,023
 (32) 優先日 平成26年9月7日(2014.9.7)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 517023828
 オッショ リミテッド
 イスラエル国, 3052640 ビニヤミ
 ナ, 42 ハタカーナ ストリート
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100121511
 弁理士 小田 直
 (74) 代理人 100202751
 弁理士 岩堀 明代
 (74) 代理人 100191086
 弁理士 高橋 香元
 (72) 発明者 プレイス・ブルーム, オラン
 イスラエル国, 30900 ジチロン ヤ
 アコブ, 4 ハシャローシャ ストリート
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 異方性バイオ複合材料、異方性バイオ複合材料を含む医療用インプラント、および係る医療用インプラントの治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

強度特性および剛性特性が異方性を示すことを特徴とする、再吸収性強化充填剤を含む吸収性構造材料を含む、整形外科インプラントであって、

前記吸収性構造材料は、さらに生分解性複合材料を含み、前記生分解性複合材料は、生分解性ポリマーを含み、

前記生分解性複合材料の平均密度は $1.1 \sim 3.0 \text{ g/cm}^3$ の範囲であり、

前記再吸収性強化充填剤は、複数の強化用繊維を含み、前記強化用繊維と前記生分解性ポリマーとの重量比は $1:1 \sim 3:1$ の範囲であり、

前記複数の強化用繊維は平行に配置され、繊維直径が $2 \sim 40 \mu\text{m}$ の範囲であり、

前記強化用繊維は、 Na_2O 、 CaO 、 MgO 、 B_2O_3 、 P_2O_3 、 SiO_2 からなる群から選択される少なくとも1種の酸化物を含有する酸化物組成を有し、

前記強化用繊維はポリマーマトリックス中に埋め込まれており、前記ポリマーマトリックスは、PLLA (ポリ-L-ラクチド)、PDLLA (ポリ-DL-ラクチド)、PLDLA、PGA (ポリ-グリコール酸)、PLGA (ポリ-ラクチド-グリコール酸)、PCL (ポリカプロラクトン)、PLLA-PCL、およびこれらの組み合わせからなる群より選択されたポリマーを含む、

整形外科用インプラント。

【請求項 2】

前記強化用繊維と前記生分解性ポリマーとの重量比は $1.5:1 \sim 2.5:1$ の範囲で

10

20

ある、請求項 1 に記載の整形外科用インプラント。

【請求項 3】

前記生分解性ポリマーはホモポリマーまたはコポリマーを含み、

前記コポリマーはランダムコポリマー、ブロックコポリマー、またはグラフトコポリマーを含み、

前記生分解性ポリマーは天然由来または合成由来の線状ポリマー、分岐ポリマー、またはデンドリマーを含み、

前記生分解性ポリマーは、ラクチド、グリコリド、カプロラクトン、バレロラクトン、カーボネート（例えばトリメチレンカーボネート、テトラメチレンカーボネート、など）、ジオキサノン（例えば 1, 4 - ジオキサノン）、 ϵ -バレロラクトン、1, ジオキセパノン（例えば 1, 4 - ジオキサン - 2 - オンおよび 1, 5 - ジオキサン - 2 - オン）、エチレングリコール、エチレン酸化物、エステルアミド、 ϵ -ヒドロキシバレレート、 ϵ -ヒドロキシプロピネート、 α -ヒドロキシ酸、ヒドロキシブテレート、ポリ（オルトエステル）、ヒドロキシアルカノエート、チロシンカーボネート、ポリイミドカーボネート、ポリ（ビスフェノール A - イミノカーボネート）およびポリ（ヒドロキノン - イミノカーボネートなどのポリイミノカーボネート、ポリウレタン、ポリ無水物、ポリマー薬剤（例えばポリジフニサル、ポリアスピリン、およびタンパク質治療薬など）、糖類、デンプン、セルロースならびにセルロース誘導体、多糖類、コラーゲン、キトサン、フィブリン、ヒアルロン酸、ポリペプチド、タンパク質、ポリ（アミノ酸）、ポリラクチド（PLA）、ポリ-L-ラクチド（PLLA）、ポリ-DL-ラクチド（PDLLA）、ポリグリコリド（PGA）、グリコリドのコポリマー、グリコリド/トリメチレンカーボネートコポリマー（PGA/TMC）、ラクチド/テトラメチルグリコリドコポリマー、ラクチド/トリメチレンカーボネートコポリマー、ラクチド/d-バレロラクトンコポリマー、ラクチド/ ϵ -カプロラクトンコポリマー、L-ラクチド/DL-ラクチドコポリマー、グリコリド/L-ラクチドコポリマー（PGA/PLLA）、ポリラクチド-コ-グリコリド、などの PLA の他のコポリマー、ラクチド/グリコリド/トリメチレンカーボネートターポリマー、ラクチド/グリコリド/ ϵ -カプロラクトンターポリマー、PLA/ポリエチレン酸化物コポリマー、などの PLA のターポリマー、ポリデブシペプチド、非対称 3, 6 - 置換型ポリ-1, 4 - ジオキサン - 2, 5 - ジオン、ポリヒドロキシブチレート（PHB）などのポリヒドロキシアルカノエート、PHB/b-ヒドロキシバレレートコポリマー（PHB/PHV）、ポリ-b-ヒドロキシプロピネート（PHPA）、ポリ-p-ジオキサノン（PDS）、ポリ-d-バレロラクトン-ポリ- ϵ -カプロラクトン、ポリ（ ϵ -カプロラクトン-DL-ラクチド）コポリマー、メチルメタクリレート-N-ビニルピロリドンコポリマー、ポリエステルアミド、シュウ酸類のポリエステル、ポリジヒドロピラン、ポリアルキル-2-シアノアクリレート、ポリウレタン（PU）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリペプチド、ポリ-b-リンゴ酸（PMLA）、ポリ-b-アルカン酸、ポリカーボネート、ポリオルトエステル、ポリフォスフェイト、ポリ（エステル無水物）、およびこれらの混合物、ならびに誘導体、コポリマー、およびこれらの混合物を含む、請求項 1 または 2 に記載の整形外科用インプラント。

【請求項 4】

前記繊維直径は、8 ~ 20 μm の範囲である、請求項 1 ~ 3 のうちのいずれか 1 項に記載の整形外科用インプラント。

【請求項 5】

前記繊維直径は、12 ~ 18 μm の範囲である、請求項 4 に記載の整形外科用インプラント。

【請求項 6】

3 日間にわたり 37% の擬似体液（SBF）にさらされた後、強度の少なくとも 45% が保持される、請求項 1 ~ 5 のうちのいずれか 1 項に記載の整形外科用インプラント。

【請求項 7】

3 日間にわたり 37% の擬似体液（SBF）にさらされた後、強度の少なくとも 60%

10

20

30

40

50

が保持される、請求項 6 に記載の整形外科用インプラント。

【請求項 8】

3 日間にわたり 3 7 の擬似体液 (S B F) にさらされた後、弾性係数の少なくとも 5 0 % が保持される、請求項 1 ~ 7 のうちのいずれか 1 項に記載の整形外科用インプラント。

【請求項 9】

3 日間にわたり 3 7 の擬似体液 (S B F) にさらされた後、弾性係数の少なくとも 7 0 % が保持される、請求項 8 に記載の整形外科用インプラント。

【請求項 10】

生体内の埋入の 3 ヶ月後に、前記屈曲係数は 1 5 G P a を超え、屈曲強度は 1 5 0 M P a を超える、請求項 1 ~ 9 のうちのいずれか 1 項に記載の整形外科用インプラント。

10

【請求項 11】

前記整形外科用インプラントは、骨固定プレートと、髄内釘と、関節 (股関節、膝関節、肘関節) インプラントと、脊椎インプラントと、

骨折固定、腱の再付着、脊椎固定、脊椎ケージなどの用途のための他のデバイスと、を含む群より選択される、請求項 1 ~ 10 のうちのいずれか 1 項に記載の整形外科用インプラント。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 請求項 11 のうちのいずれか 1 項に記載の整形外科用インプラント用のバイオ複合材料であって、前記バイオ複合材料は、生体適合性ポリマーと、複数の強化用繊維と、を含み、前記強化用繊維は平行に配置され、前記バイオ複合材料の平均密度は 1 . 1 ~ 3 . 0 g / c m ³ の範囲である、バイオ複合材料。

20

【請求項 13】

前記バイオ複合材料の平均密度は 1 . 2 ~ 2 . 0 g / c m ³ の範囲である、請求項 12 に記載のバイオ複合材料。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、異方性バイオ複合材料、異方性バイオ複合材料を含む医療用インプラント、および係る医療用インプラントの治療方法に関し、さらに詳細には、医療用途を有する係る材料、インプラント、および方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

非強化再吸収性ポリマーの機械的強度および係数 (およそ 3 ~ 5 G P a) は、およそ 1 5 ~ 2 0 G P a の範囲の弾性係数を有する骨折した皮質骨を支持するにあたっては不十分である。例えば、論文では、ヒトの脛骨の曲げ係数は、約 1 7 . 5 G P a であると測定されている (Snyder S M Schneider E , Journal of Orthopedic Research , Vol . 9 , 1991 , pp . 422 - 431) 。したがって再吸収性ポリマーから構築された既存の医療用インプラントの示度は限定され、係る医療用ポリマーの固定は、動きまたは顕著な負荷からの保護を必要とする。これらの装置は現在では、小児科患者の場合、または成人における内果骨折、靱帯結合の固定、顎顔面もしくは骨軟骨の骨折の場合などにおける、低ストレスエリア (すなわち、負荷が加わることがない) の固定が必要とされる場合にのみ考慮される。

40

【0003】

新しい種類の強化された複合バイオ材料 (バイオ複合材料) が最近では導入されている。係るバイオ複合材料では、生体吸収性および生体適合性を有するポリマーが生体吸収性および生体適合性を有するガラス繊維により強化される。これらの材料は、改善される機械的特性を達成することが可能である。これらの材料では、ポリマーを強化用繊維に結合させるために相溶化剤が用いられる。係る材料の例は、以下の 2 つの特許出願 (1 および 2) において記載されている。なおこれらの特許出願は、参照することにより本願に援用

50

される。

1. Biocompatible composite and its use (WO2010122098)

2. Resorbable and biocompatible fibre glass compositions and their uses (WO2010122019)

【0004】

これらの材料は、以下の1および2を含むこれらの特許に関連する出版物において、さらに記載され、その特徴について記述されている。

1. Lehtonen TJら Acta Biomaterialia 9 (2013) 4868 - 4877 10

2. Lehtonen TJら J Mech Behavior Biomed Materials. 20 (2013) 376 - 386

【0005】

背景技術で記載のこの種類の材料の開発は材料の組成、すなわち生体吸収性ポリマー、強化鉱物繊維、相溶化剤、およびこれらの組み合わせ、に注目したものである。これらの組成は、生体吸収性ポリマーのみを用いて従来達成された機械的特性よりも優れた機械的特性を達成する能力を有することが示されている。

【0006】

一方、材料組成は医療用インプラントの機械的特性に影響を及ぼす1つのパラメータではあるが、複合材料に関しては、材料組成は、それ自体では、インプラントがその所望の生体力学的機能を達成するにあたり十分な機械的特性を確保するものではない。事実、同等の組成および同等の幾何学的形状を有する強化複合医療用インプラントは大きく異なる機械的特性を有し得る。さらに、同一のインプラントを用いた場合でさえ、機械的特性は、異なる機械的軸の間で、および、異なる種類の機械的強度測定の間で、大きく異なり得る。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

背景技術は、1つまたは複数の所望の機械的特性を有するバイオ複合材料について教示または示唆するものではない。背景技術は、所望の生体力学的機能を達成することが可能である係る材料についても教示または示唆するものではない。

【0008】

「バイオ複合材料」とは、生体的に適合したもしくは好適な複合材料を、および/または、生体組織と接触させることが可能な複合材料を、および/または、生体物質に埋入することが可能な複合材料を、および/または、係る埋入の後、分解、再吸収、もしくは吸収する複合材料を、意味する。

【0009】

「生体適合性」とは、生体的に適合したもしくは好適な材料を、および/または、生体組織と接触させることが可能な材料を、および/または、生体物質に埋入することが可能な材料を、意味する。

【0010】

本発明は、少なくともいくつかの実施形態では、背景技術の欠点を克服する強化バイオ複合材料に関する。少なくともいくつかの実施形態によれば、係る強化生体吸収性材料からなる新規の構造、配列、配向、および形態を組み込む医療用インプラントが提供される。これらの医療用インプラントは比類のない機械的特性を有する。これらの医療用インプラントは、現在利用可能な生体吸収性ポリマーインプラントの機械的特性よりも大幅に優れた機械的特性をこれらのインプラントが有し得るという点で、大きい臨床上的利点を有する。本明細書で記載の「機械的特性」という用語は、任意選択により、弾性係数、引っ張り係数、圧縮係数、剪断係数、曲げモーメント、慣性モーメント、曲げ強度、ねじり強 50

度、剪断強度、衝撃強度、圧縮強度、および／または引っ張り強度のうちの１つまたは複数を含み得る。

【 0 0 1 1 】

少なくともいくつかの実施形態によればインプラントは同一のインプラント内において少なくとも１つの他の機械的軸または機械的パラメータと比較して、少なくとも１つの機械的軸または機械的パラメータにおいて改善される機械的特性を有する。したがってインプラントは異方性であるとみなされる。本明細書で定義される機械的軸は、インプラントを通して、任意選択によりインプラントの中心を通して引かれる任意の線である。本明細書で定義される機械的パラメータは、曲げ強度ならびに曲げ剛性（曲げ力に対する抵抗）、引っ張り強度ならびに引っ張り剛性（引っ張り力に対する抵抗）、圧縮強度ならびに圧縮剛性（圧縮力に対する抵抗）、剪断強度ならびに剪断剛性（剪断力に対する抵抗）、またはねじれ強度ならびにねじれ剛性（ねじり力に対する抵抗）を含み得る。

10

【 0 0 1 2 】

任意選択により、１つの軸またはパラメータにおける改善される機械的特性は他の軸またはパラメータと比較して少なくとも５０％だけ増加され、好適には少なくとも１００％だけ、さらに好適には少なくとも２００％、３００％、４００％、最も好適には少なくとも５００％、または、それらの間の任意の整数値だけ、増加される。

【 0 0 1 3 】

任意選択により、インプラントの１つの軸またはパラメータにおける改善される機械的特性は、代替的または追加的に、同等であるが非晶質の、すなわち整列されていない内部構造を有する組成のインプラントと比較して、少なくとも５０％だけ増加され、好適には少なくとも１００％だけ改善され、より好適には少なくとも２００％、３００％、４００％、および最も好適には少なくとも５００％、または任意の整数値だけ、改善される。

20

【 0 0 1 4 】

任意選択により、改善される機械的特性は強度であり、１つの軸またはパラメータにおける強度は、他の軸またはパラメータと比較して少なくとも５０ＭＰaだけ増加される。好適には強度は少なくとも１００ＭＰaだけ、より好適には少なくとも２００ＭＰa、３００ＭＰa、４００ＭＰaだけ、最も好適には少なくとも５００ＭＰaまたはその間の任意の整数値だけ、改善される。

【 0 0 1 5 】

任意選択により、改善される機械的特性は強度であり、インプラントの１つの軸またはパラメータにおける強度は代替的にまたは追加的に、同等の組成であるが非晶質の、すなわち整列されていない内部構造を有する組成のインプラントと比較して少なくとも５０ＭＰaだけ増加され、好適には少なくとも１００ＭＰaだけ、より好適には少なくとも２００ＭＰaだけ、３００ＭＰaだけ、４００ＭＰaだけ、最も好適には少なくとも５００ＭＰaまたはそれらの間の任意の整数値だけ、増加される。

30

【 0 0 1 6 】

任意選択により、改善される機械的特性は弾性係数であり、１つの軸またはパラメータにおける弾性係数は、他の軸またはパラメータと比較して少なくとも３ＧＰaだけ増加される。好適には弾性係数は少なくとも５ＧＰaだけ、より好適には少なくとも８ＧＰa、１２ＭＰa、１６ＧＰaだけ、最も好適には少なくとも２０ＧＰaまたはその間の任意の整数値だけ、改善される。

40

【 0 0 1 7 】

任意選択により、改善される機械的特性は弾性係数であり、インプラントの１つの軸またはパラメータにおける弾性係数は代替的にまたは追加的に、同等の組成であるが非晶質の、すなわち整列されていない内部構造を有する組成のインプラントと比較して、少なくとも３ＧＰaだけ増加される。好適には弾性係数は少なくとも５ＧＰaだけ、より好適には少なくとも８ＧＰa、１２ＭＰa、１６ＧＰaだけ、最も好適には少なくとも２０ＧＰaまたはその間の任意の整数値だけ、改善される。

【 0 0 1 8 】

50

少なくともいくつかの実施形態によれば、1つの機械的軸におけるインプラントの1つまたは複数の区域の異方性は、非晶質（整列されていない）材料と比較して、好適には10%よりも、50%よりも、100%よりも、200%よりも、300%よりも、500%よりも、またはこれらの間の任意の整数よりも、大きい。

【0019】

少なくともいくつかの実施形態によれば、1つの機械的軸におけるインプラントの1つまたは複数の区域の異方性は、他の軸と比較して、好適には10%よりも、50%よりも、100%よりも、200%よりも、500%よりも、1000%よりも、またはこれらの任意の整数値よりも、大きい。

【0020】

少なくともいくつかの実施形態によれば、他の機械的軸と比較して（例えば引っ張りと比較して曲げ）1つの機械的軸において、10%、50%、100%、200%、300%、またはこれらの間の任意の整数値の比較的高い強度が提供される。

【0021】

少なくともいくつかの実施形態によれば、他の機械的軸と比較して1つの機械的軸において測定された、10%、30%、50%、100%、200%、またはこれらの間の任意の整数値の比較的高い弾性係数が提供される。

【0022】

閉じられたリストまたは単一の仮説により限定されることを望むものではないが、本明細書に記載のバイオ複合材料インプラントは、これらのインプラントが、これらのインプラントを受け取る被験者の身体により吸収され、かくしてインプラントが埋入後に身体内で分解することが期待されるという点で、金属製または他の永久的なインプラント（吸収不可能なポリマーおよび強化ポリマーまたは複合インプラントを含む）に対して顕著な利点を表す。再び閉じられたリストまたは単一の仮説により限定されることを望むものではないが、係るインプラントは、係るインプラントが少なくとも1つの機械的軸において非強化吸収性ポリマーインプラントよりも強度および剛性がより高いという点で、先行技術に係る吸収性インプラントに対しても顕著な利点を表す。事実、これらの強化複合ポリマー材料は皮質骨の強度および剛性にさえも近づくことが可能であり、そのため係る強化複合ポリマー材料は、荷重支持整形外科インプラントの用途において使用されるための第1の吸収性材料となることが可能である。

【0023】

根底的なレベルにおいて、強化バイオ複合材料インプラントと、金属製、プラスチック製、または従来の医療用インプラント材料から作られた従来のインプラントと、の間には大きな差が存在する。従来の医療用インプラント材料は等方性を示し、その機械的特性は、すべての機械的軸において同等である。このことは、インプラント設計を簡素化する。なぜならインプラントの機械的強度が、単にインプラントの幾何学的形状と、材料本来の材料特性と、に基づいて決定されるためである。閉じられたリストまたは単一の仮説により限定されることを望むものではないが、強化バイオ複合材料インプラントに対して、バイオ複合材料（すなわち、非晶質すなわち整列されていない形態にあるバイオ複合材料）の本来の材料特性は、実際にはかなり低く、ポリマーのみの機械的特性に近いものとなり得る。そのため、これらのバイオ複合材料から構築されたインプラントに対するインプラント形状は、本来、機械的な強度または剛性を有するインプラントを決定しない。

【0024】

しかし、少なくともいくつかの実施形態における本発明に係る医療用インプラントは、1つまたは複数の機械的軸において、および1つまたは複数の機械的パラメータにおいて、従来のバイオ複合材料インプラントを含む従来の生体吸収性インプラントの機械的特性を越えることが可能である。好適には、これらのインプラントは、これらの特性が生体力学的に必要とされる軸において荷重支持強度および剛性をインプラントに提供するために、強化用繊維がインプラント内で整列されている構造をおよび形態を特徴とする。かくしてインプラント全体またはインプラントの一部の区域が異方性を有することとなる（すな

10

20

30

40

50

わち、異なる軸において異なる機械的特性を有する)。これらの異方性インプラントを用いた場合、インプラントの機械的設計は、各部品の幾何学形状のみに依存することはない。むしろ、インプラント内における強化用繊維の特定の整列と、その結果もたらされる異方性機械的プロファイルと、がインプラントの生体力学的機能を決定する上での主要パラメータである。

【0025】

異方性医療用インプラントに関連する機械的考慮は別にして、これらの複合材料から様々な部品を作製することに関連付けられた制限が存在するために、これらの強化されたバイオ複合材料を使用する医療用インプラントを既存のインプラント設計にしたがって設計することが不可能であるという点において、追加的な制限が存在する。

10

【0026】

例えば、金属インプラントまたは永久的ポリマーインプラントは機械加工により製作され得る。繊維強化された永久的ポリマーインプラントでさえも、機械的特性に悪影響を及ぼすことなく機械加工され得る。しかし、吸収性強化複合材料インプラントは、基盤となる材料に損傷を生じさせることなく機械加工することは不可能である。なぜなら機械加工により強化用繊維がポリマーから露出され、それにより、強化用繊維が埋入の後に直接的に体液に露出されると、ただちに強化用繊維の強度が劣化することとなるためである。

【0027】

スペクトルの他方の端部において、純粋なポリマーまたはきわめて短い(< 4 mm) 繊維強化されたポリマーインプラントは、簡単な射出成形処理を使用して製造され得る。しかし、これらの材料を射出成形することにより十分な強度を有するインプラントを製造することはできない。したがって、前述の強化生体吸収性複合材料の優れた機械的特性から恩恵を受けることが可能なインプラントを設計および製作するためには、特殊な設計および製作方法が必要となる。

20

【0028】

本明細書で使用する「生分解性」という用語は身体内で分解可能な、再吸収可能な、または吸収可能な材料も指す。

【0029】

「荷重支持」という用語は任意選択により部分的な荷重支持も含む。様々な実施形態によれば、装置(インプラント)の荷重支持性は任意選択により、200 MPaを超える、好適には300 MPaを超える、より好適には400 MPa、500 MPaを超える、最も好適には600 MPaまたはその間の任意の整数値を超える、屈曲強度を含み得る。

30

【0030】

別段の定義がない限り、本明細書において用いられる専門用語および科学用語の全部は、本発明が属する当該技術分野の当業者により一般に理解されるものと同一の意味を有する。本明細書において提供される材料、方法、および例は、例示的なものであるにすぎず、限定を意図するものではない。

【0031】

本明細書において本発明について、単に例として、添付の図面を参照して説明する。ここで図面を詳細に参照して、本明細書に示す特定事項は、例として、および、本発明の好適な実施形態の例示的説明のためにのみ、示されたものであり、本発明の原理および概念的側面に関する最も有用で容易に理解される説明であると考えられるものを提供するために提示されたものであることが強調される。この点に関して、本発明の基本的理解に要求される以上に本発明の構造的詳細を示すことはまったく企てられなかった。以下の図面と合わせて説明を読むことにより、当業者には、本発明のいくつかの形態をどのように実際に実施するかが明らかになるであろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】本発明の少なくともいくつかの実施形態に係るいくつかの代表的なプレートを示す図である。

50

【図 2】同等の組成を有するが大部分の層がインプラント試料の長手方向軸に対して 0°（平行）または 90°（直角）のいずれかに整列された試料（ $n = 4$ ）における機械的特性における大きい差異により示されるバイオ複合プレートの異方性特性を示す図である。

【図 3 A】大部分の層がインプラントの長手方向軸に対して直角である繊維方向を有する試料の代表的な例を示す図である。

【図 3 B】大部分の層がインプラントの長手方向軸に対して平行である繊維方向を有する試料の代表的な例を示す図である。

【図 4】同一の組成を有するが整列されていない層を有する（非晶質）の試料の、または同一の組成を有するがインプラント試料の長手方向軸に対して 0°（平行）または 90°（直角）のいずれかで整列された層を有する試料（ $n = 4$ ）の、機械的特性における大きい差異により示されるように、バイオ複合プレートの異方性特性が繊維方向により直接的に影響されることを示す図である。

【図 5 A】非晶質繊維方向試料の代表的な例を示す図である。

【図 5 B】大部分の層がインプラントの長手方向軸に対して直角である繊維方向を有する代表的な試料の例を示す図である。

【図 5 C】大部分の層がインプラントの長手方向軸に対して平行な繊維方向を有する代表的な試料の例を示す図である。

【図 6】代表的なバイオ複合材料試料が強制的な分解にさらされた後の弾性係数を示す図である。

【図 7】代表的なバイオ複合材料試料が強制的な分解にさらされた後の屈曲強度を示す図である。

【図 8 A】5 cm の長さ、2 mm の OD、1 mm の ID の代表的な中空ピンインプラントの、その長さに沿った写真である。

【図 8 B】5 cm の長さ、2 mm の OD、1 mm の ID の代表的な中空ピンインプラントの、断面図の写真である。

【図 9 A】5 cm の長さ、2 mm の OD の代表的なピンの、その長さに沿った写真である。

【図 9 B】5 cm の長さ、2 mm の OD の代表的なピンの、断面図の写真である。

【図 10】分解を強制する状況下での培養による機械的特性における減少を示す図である。

【図 11 A】図 11 B で示される 5 層から作られた、壁の厚さを有する中空円筒ピンインプラント上での力の分布を示すグラフィカルな有限要素シミュレーションを示す図である。

【図 11 B】グラフィカルな有限要素シミュレーションを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本発明の少なくともいくつかの実施形態に係る医療用インプラントは、荷重支持整形外科インプラント用途に対して好適であり、1 つまたは複数の生体吸収性材料を含む。ここでは、維持される機械的強度および剛性が適切なインプラント機能のために重要である。

【0034】

本発明の少なくともいくつかの実施形態によれば、強化生体吸収性複合材料から作られた、骨固定用などの整形外科インプラントが提供される。具体的には、少なくともいくつかの実施形態に係るインプラントは、強化生体吸収性複合材料を使用してのみ達成可能であるか、または、これらの種類の材料からなるインプラントに対して特に有利である、特質、特徴、もしくは特性を、または任意選択により単一のインプラントにおいてこれら両方の組み合わせである、特質、特徴、もしくは特性を、組み込む。

【0035】

閉じられたリストにより限定されることを望むものではないが、この材料から製造されたインプラントの以下の比類のない特性、すなわち、

1. 強度特性および剛性特性が異方性を示す吸収性構造インプラント。これらのインプラ

10

20

30

40

50

ントの曲げ抵抗および他の機械的特性は、部品の特定の設計に、および部品内における強化用繊維の整列の特定の設計に、大きく依存する。したがって、過剰量の材料を含むことなく（過剰量の材料が含まれた場合、残余の軸（例えば引っ張り剛性））において等しい支持が提供されることとなる）、必要な軸（例えば屈曲剛性）において十分な支持を提供する、係るインプラントを効率的に設計することが可能である。

2．最小プロファイル内で骨固定を達成するインプラントを作るために強化吸収性複合材料の強度特性および剛性特性を利用する吸収性インプラントに対する低プロファイル／最低侵襲性／材料効率的設計。「最小プロファイル」とは、係る複合材料から作られていない同等な現在利用可能なインプラントと比較して、少なくとも1つの寸法においてサイズが縮小化されたインプラントを意味する。

3．皮質骨の剛性に近づくことがない従来の吸収性インプラントとは異なる荷重支持吸収性骨インプラント。

4．機能性を発揮するよう十分な強度を有するために強化を必要とするアンカー、隆起、歯、その他などの小さい機能的特徴物。従来の吸収性材料は係る特徴物のための十分な強度を有さない場合もある。

5．圧縮成形、引抜成形、その他などの繊維強化複合材料特有の製造技術による製造可能性。

6．高い係数の（例えば金属製）インプラントの使用に起因し得る応力集中部または応力遮蔽の外傷と比較して、軟組織および骨組織の両方を含む隣接組織に対する損傷の低減化。

のうちの1つまたは複数により、材料に特定の設計上の利点が任意選択により提供される。

【0036】

かくして本発明は、少なくともいくつかの実施形態によれば、維持される機械的特性を示す、荷重支持目的のための構造固定として有用な医療用インプラントを提供する。

【0037】

本発明は、少なくともいくつかの実施形態によれば、先行技術に係る材料の短所が最小化され、さらには排除されることが可能である生分解性複合材料をさらに含む。すなわち複合材料は、例えば骨治療のために十分な時間的期間にわたって、その強度および係数を生体内で保持する。本明細書で使用される機械的強度は、曲げ強度、ねじり強度、衝撃強度、圧縮強度、および引っ張り強度を含むが、これらに限定されない。

【0038】

本明細書で請求される発明は、少なくともいくつかの実施形態では、生体適合性ポリマーと、平行方向に向けられた複数の強化繊維と、を含むバイオ複合材料に関する。

【0039】

バイオ複合材料は、非平行方向に向けられた強化用繊維を有する係る材料と比較して、増加された程度または度合いを特徴とする、1つまたは複数の機械的特性を有する。任意選択により係る非平行方向は、直角または非晶質（配向されない）配向である。弾性係数、引っ張り係数、圧縮係数、剪断係数、曲げモーメント、慣性モーメント、曲げ強度、ねじり強度、剪断強度、衝撃強度、圧縮強度、および／または引っ張り強度。増加される程度または度合いは任意選択により、少なくとも2倍多く、少なくとも5倍多く、少なくとも10倍多く、少なくとも20倍多く、少なくとも50倍多く、少なくとも100倍多く、またはこれらの間の任意の整数値であり得る。

【0040】

任意選択により機械的特性は、屈曲強度、弾性係数、および最大荷重、これらのうちの任意の対、またはこれらの全部を含み得る。任意選択により密度および／または体積は不変であるかまたは5%内で、10%内で、15%内で、20%内で同様の、これらの間の任意の整数値、または50%までの任意の整数値である。

【0041】

任意選択により本明細書で記載のバイオ複合材料インプラントは膨張可能であり、少な

10

20

30

40

50

くとも 0.5% の膨張可能性、少なくとも 1%、2% の膨張可能性、20% 未満の膨張可能性、好適には 10% 未満またはこれらの間の任意の整数値を有する。

【0042】

任意選択により、1つの機械的軸における膨張可能性は、第2の機械的軸における膨張可能性よりも大きい。好適には、軸間における膨張パーセンテージ(%)における差異は、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも100%、またはこれらの間の任意の整数値である。

【0043】

1時間、12時間、24時間、48時間、5日間、1週間、1ヶ月、2ヶ月、もしくは6ヶ月、またはこれらの間の任意の時間値にわたり、生物学的状態にさらされた後、バイオ複合材料インプラントは好適には屈曲強度、係数、および/または最大荷重、および/または体積の少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも75%、少なくとも85%、または100%まで、またはこれらの間の任意の整数値を保持する。「生物学的状態」とは、温度が30~40の範囲内であるが、好適には37であることを意味する。任意選択により流体状態は、「擬似体液」状態下でも、身体内でも、これらを再現する。

10

【0044】

インプラントの、またはインプラントの区域の、屈曲強度は、好適には少なくとも200MPa、少なくとも400MPa、少なくとも600MPa、少なくとも1000MPa、またはこれらの間の任意の整数値である。

20

【0045】

関連するインプラントは、骨固定プレートと、髄内釘と、関節(股関節、膝関節、肘関節)インプラントと、脊椎インプラントと、骨折固定、腱の再接着、脊椎固定、および脊椎ケージなどのための係る用途の他の装置と、を含み得る。

【0046】

少なくともいくつかの実施形態によれば、生分解性複合材料を含む、骨組織または軟組織の固定のための医療用インプラントが提供される。なお、前記生分解性複合材料は、任意選択により、および好適には、以下の特性、すなわち、

(i) 生分解性複合材料は、1つまたは複数の生分解性ポリマーと、再吸収性強化繊維と、を含む。

30

(ii) 医療用インプラントを含む1つまたは複数の区域は、6GPa~30GPaの範囲の最大屈曲係数と、100MPa~1000MPaの範囲の屈曲強度と、を有する。

(iii) 複合材料の平均密度は1.1~3.0g/cm³の範囲である。
を有する。

【0047】

好適には、複合材料の平均密度は1.2~2.0g/cm³の範囲である。

【0048】

さらに好適には、複合材料の平均密度は1.3~1.6g/cm³の範囲である。

【0049】

好適には、屈曲係数は10GPa~28GPaの範囲であり、さらに好適には15GPa~25GPaの範囲である。

40

【0050】

好適には、屈曲強度は200~800MPaの範囲であり、さらに好適には400~800MPaの範囲である。

【0051】

本発明の好適な実施形態では、弾性係数の少なくとも50%が、3日間にわたり50の擬似体液(SBF)にさらされた後、保持される。より好適には、少なくとも70%が保持され、さらに好適には少なくとも80%が保持される。

【0052】

本発明の好適な実施形態では、強度の少なくとも20%が、3日間にわたり50の擬

50

似体液（ＳＢＦ）にさらされた後、保持される。より好適には、少なくとも３０％が保持され、さらに好適には少なくとも４０％が保持される。

【００５３】

本発明の好適な実施形態では、弾性係数の少なくとも５０％が、３日間にわたり３７の擬似体液（ＳＢＦ）にさらされた後、保持される。より好適には、少なくとも７０％が保持され、さらに好適には少なくとも８５％が保持される。

【００５４】

本発明の好適な実施形態では、強度の少なくとも３０％が、３日間にわたり３７の擬似体液（ＳＢＦ）にさらされた後、保持される。より好適には、少なくとも４５％が保持され、さらに好適には少なくとも６０％が保持される。

10

【００５５】

具体的には、異方性を示し得る１つまたは複数の区域を含む本明細書で記載の医療用インプラントに関して、この異方性は、異方性構造によりもたらされるインプラントでは、インプラントが構成される材料により達成され得る最適な機械的特性よりも小さい機械的特性が１つまたは複数の軸において存在するという点で、医療用インプラントにおいて、特に整形外科用インプラントにおいて、受け入れられていたものからの顕著な相違を反映する。それとは対照的に、従来のインプラントは、インプラントが構成される材料の均一な機械的特性に依存するものであった。なぜなら、このことは、いかなる軸における妥協も要求しないためである。

【００５６】

20

異方性アプローチは、より大きいインプラント機械的特性が、他の軸とは異なり、特定の軸において要求されることを判定するための生体力学的解析の後にのみ、適用され得る。例えば、インプラントが、曲げ力については非常に大きい値を受けるが、引っ張り力については公称値のみしか受けない場合があり、その場合は、曲げ力に対してはるかに大きい強調が必要となる。医療用インプラントにおいて力の他の関連する軸は、引っ張り、圧縮、曲げ、ねじれ、剪断、（骨からの）引き抜き力、その他を含み得る。

【００５７】

インプラントの機械的特性に影響を及ぼすいくつかの要因が存在する。上述のように、材料組成のみでは、略均一なまたは等方性の構造がもたらされる。閉じられたリストまたは単一の仮説により限定されることを望むものではないが、繊維強化されたバイオ複合材料医療用インプラントでは、異方性構造は、以下の特徴、すなわち、

30

１．強化用繊維対バイオポリマーの重量比。好適にはこの比率は１：１～３：１の範囲であり、より好適には１．５：１～２．５：１の範囲である。

２．医療用インプラントの密度（この特徴は、ある程度まで、強化用繊維対ポリマーの比率によっても決定される）。

３．強化用繊維の直径。平均繊維直径は好適には５～５０μmの範囲であり、より好適には１０～３０μmの範囲である。

４．繊維（連続的な繊維、長い繊維、短い繊維）の長さ。インプラント全体にわたって延長する繊維を用いた連続的な繊維強化を有することが好適である。

５．繊維または繊維層の整列。好適には、インプラントの各区域において、大部分の繊維または繊維層が、最も高い曲げ力にさらされる軸に対して整列されるかまたは部分的に整列される。部分的に整列される場合には、好適には軸の角度４５°内で整列される。

40

６．任意の所与の方向に整列された繊維または繊維層の個数。好適には繊維層は厚さが０．１～１mmであり、より好適には０．１５～０．２５mmである。

７．繊維層の順序。

のうちの１つまたは複数からもたらされる。

【００５８】

本発明の一実施形態では、医療用インプラントはピン、ネジ、またはワイヤである。

【００５９】

好適には外径が２mmのピンまたはワイヤは２００Nより大きい剪断荷重担持能力を有

50

するであろう。さらに詳細には、2 mmピンの剪断荷重担持能力は400 Nより大きく、最も好適には600 Nを超えるであろう。

【0060】

生体吸収性ポリマー

本発明の好適な実施形態では、生分解性複合材料は生体吸収性ポリマーを含む。

【0061】

本明細書で記載の医療用インプラントは任意の生分解性ポリマーから作られ得る。生分解性ポリマーは、ホモポリマー、または、ランダムコポリマー、ブロックコポリマー、もしくはグラフトコポリマーを含むコポリマーであり得る。生分解性ポリマーは、線状ポリマー、分岐ポリマー、またはデンドリマーであり得る。生分解性ポリマーは天然由来または合成由来であり得る。好適な生分解性ポリマーの例は、ラクチド、グリコリド、カプロラクトン、バレロラクトン、カーボネート（例えばトリメチレンカーボネート、テトラメチレンカーボネート、など）、ジオキサノン（例えば1,4-ジオキサノン）、 ϵ -バレロラクトン、1,3-ジオキセパン（例えば、1,4-ジオキセパン-2-オン、および1,5-ジオキセパン-2-オン）、エチレングリコール、エチレン酸化物、エステルアミド、 ϵ -ヒドロキシバレレート、 ϵ -ヒドロキシプロピネート、 α -ヒドロキシ酸、ヒドロキシブテレート、ポリ（オルトエステル）、ヒドロキシアルカノエート、チロシンカーボネート、ポリイミドカーボネート、ポリ（ビスフェノール-A-イミノカーボネート）およびポリ（ヒドロキノン-イミノカーボネート）などのポリイミノカーボネート、ポリウレタン、ポリ無水物、ポリマー薬剤（例えばポリジフニサル、ポリアスピリンなど）ならびにタンパク質治療薬、およびこれらのコポリマーならびにその組み合わせ、から作られたものなどのポリマーを含むが、これらに限定されない。好適な天然生分解性ポリマーは、コラーゲン、キチン、キトサン、セルロース、ポリ（アミノ酸）、多糖類、ヒアルロン酸、消化管、これらのコポリマーならびに誘導体、および、その組み合わせ、から作られたものを含む。

【0062】

本発明によれば生分解性ポリマーは、コポリマーまたはターポリマー、例えばポリラクチド（PLA）、ポリ-L-ラクチド（PLLA）、ポリ-DL-ラクチド（PDLLA）、ポリグリコリド（PGA）、グリコリドのコポリマー、グリコリド/トリメチレンカーボネートコポリマー（PGA/TMC）、ラクチド/テトラメチルグリコリドコポリマー、ラクチド/トリメチレンカーボネートコポリマー、ラクチド/d-バレロラクトンコポリマー、ラクチド/ ϵ -カプロラクトンコポリマー、L-ラクチド/DL-ラクチドコポリマー、グリコリド/L-ラクチドコポリマー（PGA/PLLA）、ポリラクチド-コ-グリコリドなどのPLAの他のコポリマー、ラクチド/グリコリド/トリメチレンカーボネートターポリマー、ラクチド/グリコリド/ ϵ -カプロラクトンターポリマー、PLA/ポリエチレン酸化物コポリマーなどのPLAのターポリマー、ポリデブシペプチド、非対称3,6-置換型ポリ-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン、ポリヒドロキシブテレート（PHB）などのポリ水酸化アルカノエート、PHB/b-ヒドロキシバレレートコポリマー（PHB/PHV）、ポリ-b-ヒドロキシプロピネート（PHPA）、ポリ-p-ジオキサノン（PDS）、ポリ-d-バレロラクトン-ポリ- ϵ -カプラクトン、ポリ（ ϵ -カプロラクトン-DL-ラクチド）コポリマー、メチルメタクリレート-N-ビニルピロリドンコポリマー、ポリエステルアミド、シュウ酸類のポリエステル、ポリジヒドロピラン、ポリアルキル-2-シアノアクリレート、ポリウレタン（PU）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリペプチド、ポリ-b-リンゴ酸（PMLA）、ポリ-b-アルカン酸、ポリ-b-アルカン酸、ポリカーボネート、ポリオルトエステル、ポリフォスフェイト、ポリ（エステル無水物）、およびこれらの混合物、および、砂糖、デンプン、セルロースならびにセルロース誘導体、多糖類、コラーゲン、キトサン、フィブリン、ヒアルロン酸、およびタンパク質などの天然ポリマー、であり得る。上述のポリマーのうちのいずれかの混合物およびそれらの様々な形態も使用され得る。

【0063】

生分解性複合材料は好適には、上記のポリマーのうちのいずれかを任意選択により含み得るポリマーマトリックス内に埋め込まれる。任意選択により、および好適には、生分解性複合材料は、生体吸収性ポリエステル、PLLA（ポリ-L-ラクチド）、PDLLA（ポリ-DL-ラクチド）、PLDLA、PGA（ポリ-グリコール酸）、PLGA（ポリ-ラクチド-グリコール酸）、PCL（ポリカプロラクトン）、PLLA-PCL、およびこれらの組み合わせ、からなる群より選択されるポリマーを含み得る。PLLAが使用される場合、マトリックスは好適には少なくとも30% PLLAを、より好適には50%、最も好適には少なくとも70%のPLLAを含む。PDLLAが使用される場合、マトリックスは好適には少なくとも5%のPDLLAを、より好適には少なくとも10%、最も好適には少なくとも20%のPDLLAを含む。

10

【0064】

任意選択によりポリマーマトリックスの固有粘度（IV）は（強化繊維とは無関係に）、 $0.2 \sim 6 \text{ dl/g}$ の範囲であり、好適には $1.0 \sim 3.0 \text{ dl/g}$ であり、より好適には $1.5 \sim 2.4 \text{ dl/g}$ の範囲であり、最も好適には $1.6 \sim 2.0 \text{ dl/g}$ の範囲である。

【0065】

固有粘度（IV）は分子サイズを測定するための粘度測定方法である。IVは、細い毛細管を通る純粋な溶媒の流れ時間に対する毛細管を通るポリマー溶液の流れ時間に基づく。

【0066】

強化バイオ複合材料

本発明の少なくともいくつかの実施形態によれば、医療用インプラントは、強化バイオ複合材料（すなわち、前述のポリマーを含み、ポリマーの機械的強度を増加させるための強化用充填剤（一般的に繊維形態にある）も含む生体吸収性複合材料）を含む。疑義を回避するために、「充填剤」および「繊維」という用語は、強化材料構造を述べるために相互交換可能に使用される。

20

【0067】

本発明のより好適な実施形態では、強化生体吸収性ポリマーは、上述の生体吸収性ポリマーおよび強化用充填剤（好適には繊維形態にある）のうちの任意からなる強化ポリマー組成である。強化用充填剤は有機材料または無機材料（すなわち天然材料または合成材料）からなり得る。強化用充填剤は、生分解性のガラスまたはガラス様材料、セラミック、鉱物組成物（任意選択によりハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸カルシウムのうちの1つまたは複数の組成物を含む）、セルロース系物質、ナノダイヤモンド、または生体吸収性ポリマーの機械的特性を増加させるための当該技術分野で既知の任意の他の充填剤であり得る。充填剤は任意選択により、生体吸収性ポリマー自体の繊維であってもよい。好適には強化用繊維は、生体吸収性ガラス、セラミック、鉱物組成物からなる。

30

【0068】

好適には強化繊維は、強化繊維が生体再吸収性ガラス繊維（これもまたバイオガラス繊維複合材料と称され得る）を含むよう、シリカベースの鉱物化合物からなる。

40

【0069】

少なくともいくつかの実施形態によれば、生体再吸収性ガラス繊維は任意選択により、以下のモル%範囲（ガラス繊維組成に対するパーセント）、すなわち

Na_2O : $11.0 \sim 19.0$ モル%、

CaO : $9.0 \sim 14.0$ モル%、

MgO : $1.5 \sim 8.0$ モル%、

B_2O_3 : $0.5 \sim 3.0$ モル%、

Al_2O_3 : $0 \sim 0.8$ モル%、

P_2O_3 : $0.1 \sim 0.8$ モル%、

SiO_2 : $67 \sim 73$ モル%の、しかし好適には、

50

Na₂O : 12.0 ~ 13.0 モル%、
CaO : 9.0 ~ 10.0 モル%、
MgO : 7.0 ~ 8.0 モル%、
B₂O₃ : 1.4 ~ 2.0 モル%、
P₂O₃ : 0.5 ~ 0.8 モル%、
SiO₂ : 68 ~ 70 モル%の
酸化物組成を有し得る。

【0070】

追加的な任意選択による生体再吸収性ガラス成分は、以下の特許出願、すなわち Bio compatible composite and its use (WO2010122098)、および Resorbable and biocompatible fibre glass compositions and their uses (WO2010122019) に記載されている。これらの特許出願は、参照することにより、あたかもその全体が本明細書で説明されているかのように援用される。

【0071】

強化繊維の張力強度は好適には、1200 ~ 2800 MPa の範囲、より好適には 1600 ~ 2400 MPa の範囲、最も好適には 1800 ~ 2200 MPa の範囲である。

【0072】

強化繊維の弾性係数は好適には、30 ~ 100 GPa の範囲、より好適には 50 ~ 80 GPa の範囲、最も好適には 60 ~ 70 GPa の範囲である。

【0073】

強化用充填剤は好適には繊維形態でバイオ複合材料の生体吸収性ポリマーマトリックスに組み込まれる。好適には係る繊維は連続繊維である。

【0074】

好適には、連続的繊維は、繊維の両端がインプラントの表面で開放しないよう、インプラント内で整列される。

【0075】

好適には、繊維はインプラント内で均等に分布される。

【0076】

具体的には生体吸収性繊維強化複合材料内において、多くの医療用インプラント用途に対して要求される高い強度および剛性を達成することは、短繊維または長繊維による強化よりもむしろ連続繊維による強化の使用が要求され得る。これは、インプラントの構造、アーキテクチャ、設計、および短繊維または長繊維の繊維強化を含むポリマーまたは複合材料から生産された医療用インプラントに関して従来使用されてきた生産技術からの顕著な差異と、を作り出す。これらのインプラントは、最も一般的には射出成形生産技術を使用して（時には3Dプリンティングを使用して）生産される。これらのインプラントの生産は一般的にインプラント全体を通じて物質の均質性を伴うものであり、したがって完成したインプラントは優勢的に等方性の材料からなる。一方、連続繊維強化に関しては、各繊維または繊維束が複合材料内で経路に沿って延長し、それによりインプラント内で特定の軸に沿って強化が提供され、最も必要とされる箇所において応力抵抗性が提供されるよう、繊維は注意深く整列されなければならない。

【0077】

本発明は、少なくともいくつかの実施形態において、連続繊維強化生体吸収性複合材料から作られたインプラント組成を提供する。これは、このインプラント組成が維持可能に高い荷重支持強度および剛性を達成することが可能であるという点で、従来の生体吸収性インプラントからの顕著な前進ステップである。加えて本発明の多くの実施形態は、追加的に、低体積の効率的なインプラントを用いて、これらの高い強度レベルを支援する。なぜならインプラントの異方性により、インプラントは、高い機械的特性を、これらの特性（例えば曲げ抵抗）が必要とされる軸において、すべての他の軸において高い機械的特性を均一に提供する場合には必要となるであろう追加的な体積を必要とすることなく、達成

10

20

30

40

50

することが可能となるためである。

【0078】

少なくともいくつかの実施形態によれば、複数の複合材料層を含む医療用インプラントが提供される。前記複合材料層は、生分解性ポリマーと、複数の単一方向に整列された連続強化繊維と、を含む。任意選択により、および好適には、生分解性ポリマーは生分解性複合物内に埋め込まれる。また、任意選択により、および好適には、繊維は、1つまたは複数の生体吸収性ポリマーを含むポリマーマトリックス内に埋め込まれる。

【0079】

少なくともいくつかの実施形態によれば、複合材料層は、それぞれが、1つまたは複数の複合材料テープからなる。前記テープは、生分解性ポリマーと、複数の単一方向に整列された連続強化繊維と、を含む。任意選択により、および好適には、生分解性ポリマーは生分解性複合物内に埋め込まれる。また、任意選択により、および好適には、繊維は、1つまたは複数の生体吸収性ポリマーを含むポリマーマトリックス内に埋め込まれる。

10

【0080】

好適には、複合材料テープ層は、ポリマーで事前充填された強化繊維を含む。

【0081】

好適には、各複合材料層は0.05mm~0.5mmの厚さ、より好適には0.15~0.35mm、最も好適には0.1~0.25mmである。

【0082】

好適には、各複合材料テープは2~30mmの幅、より好適にはテープは4~16mmの幅、最も好適には6~12mmの幅である。

20

【0083】

好適には、複合材料テープ内の強化繊維内容物は複合材料テープ全体の材料に対して、20~70%の範囲、より好適には30~60%の範囲、より好適には40~50%の範囲、最も好適には45~50%である。

【0084】

任意選択により、および好適には、インプラント内の繊維強化生分解性複合材料は、10GPaを超える屈曲係数と、100MPaを超える屈曲強度と、を有する。

【0085】

任意選択により、インプラント内の繊維強化生分解性複合材料は、200~1000MPaの範囲の、好適には300~800MPaの、より好適には400~800MPaの範囲の、最も好適には500~800MPaの範囲の屈曲強度を有する。

30

【0086】

任意選択により、インプラント内の繊維強化生分解性複合材料は、10~30GPaの範囲の、好適には12~28GPaの、より好適には16~28GPaの範囲の、最も好適には20~26GPaの範囲の弾性係数を有する。

【0087】

任意選択により、繊維は、繊維の長さがインプラントの長さの100%よりも大きくなるよう、長手方向軸に対して、ある特定の角度で(すなわち、斜めに)整列され得る。任意選択により、および好適には、大部分の強化繊維は長手方向軸から、90°より小さい角度で、代替的には60°より小さい角度で、任意選択より45°よりも小さい角度で、整列される。

40

【0088】

好適には、インプラントは、好適には2~20層の、より好適には2~10層の、最も好適には2~6層の、複合材料テープ層を含む。なお、各層が異なる方向に整列されてもよく、層のうちの一部が他の層と同一方向に整列されてもよい。

【0089】

好適には、繊維間の最大角度は、層のうち少なくとも一部において、各層における繊維と長手方向軸との間の角度よりも大きい。例えば、強化繊維の1つの層が長手方向軸に対して右斜めに整列され、その一方で、他の層は長手方向軸に対して左斜めに整列され得

50

る。

【0090】

任意選択により、および好適には、複合材料組成は追加的に相溶化剤を含む。相溶化剤は、例えば、WO2010122098に記載の薬品である。なおWO2010122098は参照することにより、あたかも本明細書で完全に記載されているかのように、本明細書に援用される。

【0091】

強化用繊維直径は、好適には2～40μmの範囲、好適には8～20μmの範囲、最も好適には12～18μm(ミクロン)である。

【0092】

好適には、インプラントはただ1つのみの組成の強化用繊維を含む。

【0093】

好適には、繊維はインプラントの表面上で開放しない。

【0094】

強化ポリマー組成の多数の例が従来から開示されてきている。例えば、A biocompatible and resorbable melt derived glass composition where glass fibers can be embedded in a continuous polymer matrix (EP 2 243 749 A1)と、Biodegradable composite comprising a biodegradable polymer and 20-70 vol% glass fibers (WO2010128039 A1)と、Resorbable and biocompatible fiber glass that can be embedded in polymer matrix (US 2012/0040002 A1)と、Biocompatible composite and its use (US 2012/0040015 A1)と、Absorbable polymer containing poly[succinimide] as a filler (EPO 671 177 B1)が挙げられる。

【0095】

本発明のより好適な実施形態では、強化用充填剤は、強化効果が長期間にわたり維持されるよう、生体吸収性ポリマーに共有結合される。係るアプローチはUS2012/0040002 A1およびEP2243500 B1に記載されている。これらの特許は参照することにより、あたかも本明細書において完全に記載されているかのように、援用される。これらの特許は、生体適合性ガラス、生体適合性マトリックスポリマー、および共有結合を形成する能力を有する結合剤を含む複合材料について論じている。

【0096】

インプラントの製作

上述の生体吸収性ポリマーまたは強化生体吸収性ポリマーのいずれもが、本発明とともに使用するための任意の所望の物理的形状へと製作され得る。ポリマー基板は例えば、圧縮成形、鋳造、射出成形、引抜成形、押出成形、フィラメントワインディング、複合流動成形(CFM)、機械加工、または当業者に周知である任意の他の製作技法により、製作され得る。ポリマーは任意の形状、例えばプレート、ネジ、釘、線維、シート、棒状体、ステーブル、クリップ、針、チューブ、発泡製品、または医療装置に対して好適である任意の他の構成など、へと作られ得る。

【0097】

荷重支持機械的強度

本発明は特に、骨の剛性と比較して高い強度および剛性が要求される医療用途での使用が可能である生体吸収性複合材料に関する。これらの医療用途は、身体によりまたは身体へと印加される荷重の全部または一部を担持する医療用インプラントを要求し、したがって一般的に「荷重支持」用途と呼ばれる場合がある。これらは、骨固定、骨折固定、腱再

10

20

30

40

50

付着、関節置換、脊椎固定、および脊椎ケージを含む。

【0098】

荷重支持医療用インプラントにおける使用のための生体吸収性複合材料（例えば強化生体吸収性ポリマー）に対して好適な屈曲強度は少なくとも200 MPa、好適には400 MPaよりも大きく、より好適には600 MPaよりも大きく、さらに好適には800 MPaよりも大きい。本発明とともに使用するための生体吸収性複合材料の弾性係数（またはヤング率）は、好適には少なくとも10 GPa、より好適には15 GPaよりも大きく、さらに好適には20 GPaよりも大きい。100 GPaを超えることなく好適には60 GPaを超えない。

【0099】

維持される機械的強度

十分な骨治療が可能となるよう長期間にわたり機械的特性（高い強度および剛性）を維持するにあたっては、本発明の生体吸収性荷重支持医療用インプラントが必要とされる。強度および剛性は好適には、少なくとも生体内（すなわち生理学的環境）で少なくとも3ヶ月、好適には少なくとも6ヶ月、さらに好適には少なくとも9ヶ月の期間にわたり、皮質骨の強度および剛性より大きい値（それぞれおよそ150～250 MPaおよび15～25 GPa）に維持される。

【0100】

より好適には、屈曲強度は400 MPaより大きい値に維持され、さらに好適には600 MPaより大きい値に維持される。

【0101】

本発明は従来のアプローチの制限を克服し、骨再生およびリハビリテーションを完全に支持するにあたって十分に長い期間にわたりその高い機械的強度および剛性を維持する生分解性組成からなる医療用インプラントを提供する。

【0102】

本明細書で使用される「生分解性」は、生体内で分散とともに分解することにより破壊する物質（例えばポリマー）を含む全般的な用語である。身体内における生分解性材料の質量の減少は、宿主組織内の物理化学的状態（例えば湿度、pH値）により引き起こされる受動的プロセスの結果として生じるものであり得る。生分解性の好適な実施形態では、身体内における生分解性物質の質量における減少は、副生成物の簡単な濾過もしくは分解により、または物質の代謝（「生体再吸収」または「生体吸収」）の後に、天然の経路を通して排除され得る。いずれの場合にせよ、質量における減少は、初期異物の部分的または全体的な排除をもたらすであろう。好適な実施形態では、前記生分解性複合材料は水性環境における巨大分子の分解により鎖開裂を経験する生分解性ポリマーを含む。

【0103】

ポリマーは、害なく身体から代謝または排除されることが可能である小さく無毒性の部分に分解する能力を有する場合、本明細書に記載の「吸収性」である。一般に吸収性ポリマーは、身体組織にさらされたとき膨張、加水分解、および分解し、重量が顕著に減少する。加水分解反応はいくつかの場合では酵素により触媒され得る。好適には、完全な生体吸収は24ヶ月以内に起こり、最も好適には12ヶ月以内に起こるものであるが、完全な生体吸収、すなわち完全な重量損失は、何らかの時間を必要とし得る。

【0104】

「ポリマー分解」という用語は、それぞれのポリマーの分子の重量の減少を意味する。本発明の範囲内で好適に使用されるポリマーに関して、前記分解はエステル結合の分割のために自由水により引き起こされる。例えば、実施例に記載のバイオ材料で 사용되는ポリマーの分解はバルク腐食の原理に従う。それにより分子の重量における連続的な減少が、著しく高い質量損失に先行する。係る質量の損失の原因は分解産物の可溶性にある。分解産物の滴定、粘度測定、示差走査熱量測定（DSC）などの、水により引き起こされるポリマー分解を判定するための方法は当該技術分野で周知である。

【0105】

バルク分解とはある特定の分解プロセスを指すものであり、この分解プロセスでは、分解される物質を通して少なくとも何らかの流体の灌流が存在し、それにより（外部表面のみの分解とは対照的に）インプラントの物質の体積が潜在的に分解される。このプロセスは多くの効果を有する。閉じられたリストに限定されることを望むものではないが、係るバルク分解は、単にインプラントがより大きくより厚くなるだけでは、維持される強度が改善されることにはならないことを意味する。

【0106】

表面分解とは、外部表面が分解される分解プロセスを指す。しかし、分解される物質を通る灌流がほとんど存在しないかまたはまったく存在しない場合、表面上ではないインプラントの部分は、係る灌流が発生するかまたはより大規模に発生するインプラントよりも、改善される維持される強度を有することが期待される。

10

【0107】

臨床用途

本明細書で論じられる医療用インプラントは一般に、骨折の低減と、解剖学的関係を回復するための固定と、のために使用される。係る固定は任意選択により、および好適には、安定した固定、骨および周囲の軟組織に対する血液供給の保存、部分および患者の早期の活動的な可動化、のうちの1つまたは複数、およびより好適には全部を含む。

【0108】

以下のように、いくつかの代表的、例示的、非限定的な種類の骨固定インプラントが存在し、係るインプラントに対して、本発明の少なくともいくつかの実施形態にしたがって説明された材料および概念が関連し得る。

20

【0109】

ネジ

ネジは内部の骨固定のために使用され、骨折の種類、および、ネジがどのように使用されるかに基づいて、異なる設計が存在する。異なるサイズの骨に対して使用されるよう、異なるサイズのネジがある。ネジは骨折を保持するために単独で使用される場合もあり、プレート、棒状体、または釘とともに使用される場合もある。骨の治療後、ネジはその箇所に残される場合もあり、取り外される場合もある。

【0110】

ネジは螺刻され、螺刻は、部分的に施される場合もあり、全体的に施される場合もある。ネジは圧縮ネジ、止めネジ、および/または管状ネジを含み得る。ネジ外径はわずか0.5または1.0 mmであり得るが、しかし一般にはより小さい骨固定のために3.0 mmよりも小さい。より大きい皮質骨ネジは最大5.0 mmになり得、海綿ネジは7~8 mmにもなり得る。いくつかのネジはセルフタッピングネジであり、他のネジはネジの挿入に先立ち、穿孔が必要である。管状ネジに対しては、中心の中空区域は、ガイドワイヤを収容するために、一般に直径が1 mmより大きい。

30

【0111】

ワイヤ/ピン

ワイヤは骨を固定するためにしばしば使用される。ワイヤは、ネジで固定するには小さすぎる骨の断片をつなぎ止めるために、しばしば使用される。ワイヤは、手または足に見られる小さい骨の骨折を治療するために、他の形態の内固定と組み合わせての使用も可能であるが、単独での使用も可能である。ワイヤまたはピンは、骨に対する挿入または穿孔のために、一方または両方の側に鋭い先端部を有し得る。

40

【0112】

「K-ワイヤ」は一般に、ステンレス鋼、チタン、またはニチノールから作られ、直径0.5~2.0 mmの範囲の寸法、および2~25 cmの長さを有する。「シュタインマンピン」は一般に2.0~5.0 mmの範囲の直径、および2~25 cmの長さを有する。それでもなお、骨固定用のピンおよびワイヤという用語は本明細書では相互交換可能に使用される。

【0113】

50

アンカー

アンカー、および特に縫合アンカーは、腱および靱帯を骨に固定するための固定装置である。これらのアンカーは、骨に挿入されるアンカー機構と、アンカーにおける1つまたは複数の小穴、穴、またはループと、からなり、これらに縫合用糸が通される。これによりアンカーが縫合用糸にリンクされる。骨に挿入されるアンカーは、ネジ機構であってもよく、または締め込み機構であってもよい。アンカーは一般に直径1.0～6.5mmの範囲である。

【0114】

ケーブル、タイ、ワイヤタイ

ケーブル、タイ、ワイヤタイ（ワイヤタイの1例としてSynthes ZipFix（登録商標）が挙げられる）は、骨と一緒に締結または結合することにより固定を行うために使用され得る。係るインプラントは任意選択により、骨に損傷があるためまたはインプラントシャフトが骨内に存在するために貫通ネジまたはワイヤ/ピンを使用しての固定が不可能である骨と一緒に保持し得る。一般に、係るケーブルまたはタイのインプラントの直径は任意選択により1.0mm～2.0mmの範囲であり、好適には1.25～1.75mmの範囲である。ワイヤタイの幅は任意選択により1～10mmの範囲である。

【0115】

釘または棒状体

長骨のいくつかの骨折では、骨の断片と一緒に保持するための医療上の最良の実践は、棒状体または釘を、通常はいくらかの量の骨髓が含まれている骨の中空の中心部を通して挿入することによりなされる。棒状体の両端部におけるネジは、骨折の短縮または回転を防ぐために使用され、または骨折の治療が終了するまで棒状体を定位置に保持するためにも、使用される。棒状体およびネジは治療が完了した後に骨内に残され得る。骨固定用の釘または棒状体は、一般的に20～50cmの長さを有し、5～20mm（好適には9～16mm）の直径を有する。釘または棒状体の中央部における中空区域は、ガイドワイヤを収容するために、一般的に1mmよりも大きい直径を有する。

【0116】

骨固定インプラントの他の非限定的な具体例は任意選択によりプレートと、プレート・ネジ・システムと、外部固定器と、を含み得る。

【0117】

上述の骨固定インプラントのいずれもが任意選択により、粉碎骨折、分節骨折、癒合不全骨折、骨の損失を伴う骨折、近位端または遠位端骨折、骨幹骨折、截骨部位、その他を含むがこれらに限定されない、様々な骨折の種類を固定するために使用され得る。

【0118】

曲げ抵抗

骨固定に使用されるワイヤまたはピンに対する主要な機械上の課題は、曲げ/屈曲応力下で機械的支持（すなわち曲げ抵抗）を提供し、それにより良好な骨治療の妨げとなり得る骨折における骨表面間の間隙が応力により作られることのないようにすることである。吸収性骨固定インプラントに関しては、インプラントが曲げ抵抗を提供し、それにより曲げ応力にさらされたときにインプラントが、インプラントが固定する骨よりも同様の量だけ、またはより少ない量だけ、湾曲することが望ましい。時間の経過に伴う分解産物の量を最小化するために、およびインプラントのコストを低減化するためにも、インプラントが最小プロファイル（すなわち最小量の材料）を用いてこの曲げ抵抗を提供することは、さらに望ましい。

【0119】

ワイヤまたはピンに関しては、屈曲応力にさらされたときにワイヤまたはピンが受ける湾曲の量は、(i)インプラントが作られた材料の屈曲係数と、(ii)曲げ応力が印加される軸回りのワイヤまたはピンの断面の2次慣性モーメントと、に直接的に関連する。

【0120】

2次慣性モーメントは、曲げおよび湾曲に抵抗する能力に直接的に相互に関連する形状

10

20

30

40

50

の特性を指す。２次慣性モーメントは代替的に、断面２次モーメント、断面の慣性モーメント、断面慣性モーメント、断面二次極モーメント、または２次断面モーメントとも呼ばれ得る。

【０１２１】

本発明の好適な実施形態では、インプラントまたはインプラントの１つの区域の、屈曲／曲げ試験で測定される弾性係数は、インプラントまたはインプラントの１つの区域の、引っ張り試験で測定される弾性係数よりも大きい。好適には、その差異は５％よりも大きく、より好適には差異は１０％よりも大きく、さらに好適には２０％、３０％、４０％、５０％よりも大きい。

【０１２２】

本発明の好適な実施形態では、インプラントの屈曲／曲げ強度は、インプラントの引っ張り強度または圧縮強度よりも大きい。より好適な実施形態では、この差異は５％よりも大きい。さらに好適には、引っ張り強度または圧縮強度と比較してより高い屈曲／曲げ強度は、少なくとも１０％、３０％、５０％、７０％だけ、および、最も好適には１００％だけ大きい。

【０１２３】

任意選択による実施形態では、本発明の少なくともいくつかの実施形態によれば医療用インプラントの異方性は、引っ張り軸または圧縮軸における機械的特性よりも優れている、曲げ軸における機械的特性をもたらす。この差異は、少なくとも部分的に、上記でより詳細に説明したように、生体吸収性ポリマーマトリックスを有する強化用繊維の整列、方向、または構造により決定され得る。

【０１２４】

中空管の幾何学的形状において、その屈曲／曲げ剛性は、その引っ張り剛性よりも比較的大きい。屈曲剛性は、曲げ軸周りの２次慣性モーメントに関連する。例えば正方形のピン／梁の中線軸周りの２次慣性モーメントは $I_x = b h^3 / 12$ であり、中空円形のピン／梁に対しては、 $I_x = (d_o^4 - d_i^4) / 64$ である。逆に、引っ張り剛性は断面積に関連し、正方形のピン／梁に対しては $A = b h$ であり、中空円形のピン／梁に対しては $A = (d_o^2 - d_i^2) / 4$ である。

【０１２５】

本発明の好適な実施形態では、１つまたは複数の空隙がインプラント内に存在し、かくして係るインプラントの中線軸周りのワイヤまたはピンの断面の２次慣性モーメントは、同一または同様の外径を有するが空隙を有さない断面積を有する係る部分（すなわち完全または中実である）に対する２次慣性モーメントよりも小さい。好適には２次慣性モーメントの減少は中実部品に対するよりも、３０％だけ、より好適には２０％だけ、最も好適には１０％だけ小さい。

【０１２６】

代替的にワイヤまたはピンは、ワイヤまたはピンがアスタリスク型の断面を形成し、それにより同様に引っ張り剛性よりもより大きい相対的な屈曲剛性が提供されるよう、ワイヤまたはピンの異なる支柱、リブ、アーム部、その他の間に開放空間を含み得る。

【０１２７】

好適には、ワイヤまたはピンの平均断面積は、前述のように同様の寸法を有する中実部分と比較して、その断面の平均２次慣性モーメントよりも、より大きいパーセンテージで小さくなる。より好適には断面積は２０％よりも大きいパーセンテージで小さくなり、その一方、２次慣性モーメントは２０％よりも小さいパーセンテージで小さくなる。さらに好適には断面積は２０％よりも大きいパーセンテージで小さくなり、その一方、２次慣性モーメントは１０％より小さいパーセンテージで小さくなる。

【０１２８】

寸法

整形外科インプラントに関しては、軟組織の損傷が最小化された状態での埋入が可能となるよう、インプラントが最小プロファイルを有することが望ましい。さらに、必要な機

10

20

30

40

50

械的強度を提供しつつも余分な材料が含まれないよう、十分な堅牢性を有するインプラントを生産することが好適である。

【0129】

本発明の好適な実施形態ではワイヤまたはピンの外径は15mmよりも小さく、より好適には10mmよりも小さく、さらに好適には5mmよりも小さく、最も好適には3mmよりも小さい。

【0130】

本発明の好適な実施形態ではワイヤまたはピンの肉厚は5mmよりも小さく、さらに好適には3mmよりも小さく、さらに好適には1mmよりも小さく、最も好適には0.7mmよりも小さい。

10

【0131】

インプラント内の空隙

上述のように、最も効果的な量の物質を用いて曲げ抵抗を提供するために中空であるワイヤまたはピンを有することが望ましい場合がある。それにもかかわらず中空インプラントを骨内に埋入することに関しては潜在的な問題が存在する。なぜなら線維芽細胞などの非骨組織細胞が中空空隙に貫入し、それにより当該エリアにおける骨の再生が阻害または低速化され得るためである。

【0132】

本発明の好適な実施形態では、ワイヤまたはピンは中空区域または空隙を内部に含むが、係る空隙が覆われているためにインプラント材料が分解する前に細胞は空隙に侵入することができない。

20

【0133】

本発明の他の実施形態では中空区域は、係る侵入を防ぐために、抗生物質、成長因子、または骨充填剤などの有効成分で満たされ得る。

【0134】

他の実施形態では中空区域は、中空ワイヤまたはピンの壁部における穴を介して骨折領域に有効成分を導入するために使用され得る。

【0135】

実施例 # 1

以下の実施例は、本明細書で記載の強化バイオ複合材料インプラントの異方性がインプラントの機械的特性にどの程度の影響を及ぼすかについて説明する。機械的特性パラメータに応じて医療用インプラントまたは医療用インプラント部品における異方性の程度の差異は5倍以上になり得る。単一の仮説に限定されることを望むものではないが、これらの差異はインプラント内における強化用繊維の整列間における差異に起因するものであり得る。

30

【0136】

材料および方法

長方形試験試料(寸法: 50.8mm×12.7mm×1mm)、小さい骨固定のために使用されるシミュレーティングプレートが強化複合材料を用いて生産された。材料合成は40重量%~50重量%の連続鈹物繊維で強化されたPLDLA70/30ポリマーからなるものであった。鈹物繊維は、Lehtonen TJら Acta Biomaterialia 9(2013) 4868-4877において「NX-8」組成に関して説明されたものであった。鈹物組成は特に、W/WでおよそNA2O14%、MgO5.4%、CaO9%、B2O3 2.3%、P2O5 1.5%、およびSiO2 67.8%であった。すべての試験試料は、各層が、埋め込まれた単一方向に整列された連続繊維を有するPLDLAポリマーからなる5層の複合材料を圧縮成形することにより製造された1つのプレートからであった。各層は0.18mmの厚さであった。

40

【0137】

4つの試料において、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は、0°(インプラントの長手方向軸に対して平行)、45°、0°、-45°、0°であった。4つの他の

50

試料において、長手方向軸に対する層の方向は、 90° （インプラントの長手方向軸に対して直角）、 -45° 、 90° 、 45° 、 90° であった。

【0138】

インプラント試料は、ASTM D790-10にしたがって500Nロードセルおよび3点曲げ治具（220Q1125-95, Test Resources, MN, USA）を用いて屈曲強度、弾性係数、および最大荷重に関して試験された。荷重スパンは25.4mm、クロスヘッド速度は1.092mm/分に設定された。試料の寸法、重量、および密度が測定された。2つの治療間の統計的比較がt-検査を用いて実施された。p = 0.05の信頼水準が使用された。

【0139】

結果

図2では、同等の組成を有するが大部分の層がインプラント試料の長手方向軸に対して 0° （平行）または 90° （直角）のいずれかに整列された試料（ $n = 4$ ）における機械的特性における大きい差異により示されるバイオ複合プレートの異方性特性が示されている。数値結果は表1にまとめられている。

【表1】

表1：異方性インプラントの統計的に有意な機械的特性の平均値および標準偏差（ $n = 4$ ）
異なる試料の密度および体積は同等である。

	E [MPa]	屈曲強度 [MPa]	最大荷重 [N]	密度 [gr / ml]	体積 [mm ³]
直角	1524.4 ±281	45.9 ± 1.6	12.4 ± 1.4	1.48 ± 0.01	662.1 ± 32.3
平行	9795.4	235.4 ±	81.4 ±	1.49 ±	694.0 ±
	±610	25.4	7.7	0.03	19.3
異方性 [%] [平行 / 直角 × 100]	642.6	512.8	656.3		

【0140】

図3では試料の代表的な例が示されている。図3Aでは、大部分の層がインプラントの長手方向軸に対して直角である繊維方向を有する試料が示されている。図3Bでは、大部分の層がインプラントの長手方向軸に対して平行である繊維方向を有する試料が示されている。試料Bの機械的特性は試料Aの機械的特性よりも優れたものであった。この例における機械的特性の異方性は500%より大きい値であった。異方性は、直交（横断）する繊維整列を有する試料に対して測定された機械的パラメータ値のうちの各パラメータ値を、平行な繊維整列を有する試料に対して測定された対応する値で除算することにより、パーセンテージとして計算された。

【0141】

実施例 # 2

以下の実施例は、本明細書で記載の強化バイオ複合材料インプラントの異方性がインプラントの機械的特性にどの程度の影響を及ぼすかについて説明する。この実施例では、ランダムに分布された（すなわち非晶質の）組成を有する強化バイオ複合材料からなるインプラントが、所望の軸（この場合、曲げ力）における機械的特性を最大化する強化用繊維の整列を有する本明細書で記載の異方性医療用インプラントよりも劣った機械的特性を有するであろうことが、追加的に示される。

【0142】

この実施例では、屈曲試験により測定されたとき、屈曲試験の方向性に基づいて、係数が同一部品の引っ張り係数よりもより高くなるかまたはより低くなるという点でも、異方性が示される。

【0143】

材料および方法

長方形試験試料（寸法：50．8mm×12．7mm×0．7mm）、小さい骨固定のために使用されるシミュレーティングプレートが強化複合材料を用いて生産された。材料の合成は実施例1で説明したものと同一である。

【0144】

16の試験試料が、4層の複合材料を圧縮成形することにより、生産、製造された。各層は0．18mmの厚さであった。4つの試料において、試料はそれぞれ、埋め込まれた単一方向に整列された連続繊維を有するPLDLAポリマーからなるものであった。ここでは、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は0°（インプラント長手方向軸に対して平行）、0°、0°、0°であった。4つの他の試料において、長手方向軸に対する層の方向は、90°（インプラントの長手方向軸に対して直角）、90°、90°、90°であった。4つの他の試料において、連続繊維が埋め込まれた層は単一方向には整列されず、むしろこれらの層はおよそ3mmの断片に裁断された後、全体として正方形プレートとなるよう一緒に成形された。換言すると、これらの少なくとも4つの試料の組成は、連続繊維群の組成と同等であったが、材料はランダムな整列（これ以降、「非晶質」形態と呼ぶ）で使用された。

10

【0145】

12のインプラント試料は、ASTM D790 - 10にしたがって500Nロードセルおよび3点曲げ治具（220Q1125 - 95, Test Resources, MN, USA）を用いて屈曲強度、弾性係数、および最大荷重に関して試験された。荷重スパンは25．4mm、クロスヘッド速度は1．47mm/分に設定された（より薄い寸法のために、非晶質プレートに対しては1．71mm/分）。試料の寸法、重量、および密度が測定された。

20

【0146】

4つのインプラント試料（n = 4）は、5KNロードセルおよび適切な治具（220Q1125 - 95, Test Resources, MN, USA）を用いて、修正されたASTM D3039Mにしたがって、引っ張り強度、引っ張り係数、および最大荷重に関して試験された。試料スパンは試験の開始時において30mmであり、クロスヘッド速度は2mm/分に設定された。試料の寸法、重量、および密度が記録された。

30

【0147】

結果

図4では、同一の組成を有するが整列されていない層を有する（非晶質）の試料の、または同一の組成を有するがインプラント試料の長手方向軸に対して0°（平行）または90°（直角）のいずれかで整列された層を有する試料（n = 4）の、機械的特性における大きい差異により示されるように、バイオ複合プレートの異方性特性が繊維方向により直接的に影響されることが示されている。表2で、機械的特性の数値結果をまとめられている。

【表 2】

表 2：異方性インプラントの統計的に有意な機械的特性の平均値および標準偏差 (n = 4)。

	E [MP a]	屈曲強度 [MP a]	最大荷重 [N]	密度 [g r / m l]	体積 [mm ³]
非晶質	3 1 8 3 . 1 5 ± 3 9 6 . 7	5 6 . 5 6 ± 6 . 2	6 . 1 0 ± 0 . 7 3	1 . 4 6 ± 0 . 0 5	4 0 5 . 5 0 ± 4 9
平行	1 0 5 7 2 . 5 ± 8 7 8 . 2	3 3 3 . 1 ± 3 2 . 8	4 1 . 7 4 ± 6 . 1 7	1 . 3 4 ± 0 . 0 6 6	4 4 7 . 6 7 ± 2 1
直角	4 8 3 . 4 7 ± 8 4 . 4	1 4 . 2 2 ± 0 . 7 6	2 . 1 3 ± 0 . 1 3	1 . 3 3 ± 0 . 0 2 1	4 8 7 . 2 6 ± 1 8 . 3
平行対非晶質 の異方性 (%)	3 3 2 %	5 8 9 %	6 8 4 %		
平行対直角 の異方性 (%)	2 1 8 9 %	2 3 4 2 %	1 9 6 0 %		
非晶質対直角 の異方性 (%)	6 5 9 %	3 9 8 %	2 8 6 %		

10

20

【表 3】

表 3：インプラントの引っ張り機械的特性の平均値および標準偏差 (n = 4)

	E [MP a]	引っ張り 強度 [MP a]	最高引っ 張り応力 [m m / m m]	引っ張り 最大荷重 [N]	密度 [g r / m l]	体積 [mm ³]
引っ張り プレート [平行]	7 7 0 0 . 3 5 ± 5 9 4 . 7	8 9 . 6 5 ± 6 . 7 1	0 . 0 7 5 ± 0 . 0 1	7 5 2 . 5 ± 9 4 . 8	1 . 4 7 ± 0 . 0 3	4 2 8 . 6 6 ± 4 8 . 9
引っ張り 軸で試験 された機 械的 特 性	1 3 7 %	3 7 2 %				
と比較し た屈曲軸 で試験さ れた機械 的特性に おける改 善(引っ張 り値によ り除算さ れた屈曲 値のパー センテー ジ)						

30

40

【 0 1 4 8 】

図 5 では試料の代表的な例が示されている。図 5 A では、非晶質繊維方向の試料が示さ

50

れ、図 5 B では、大部分の層がインプラント長手方向軸に対して直角である繊維方向を有する試料が示されている。図 5 C では、大部分の層がインプラントの長手方向軸に対して平行である繊維方向を有する試料が示されている。試料 C の機械的特性は試料 A および試料 B の機械的特性よりも優れたものであった。しかし試料 A は、推定するならば少なくともいくつかの平行な繊維が存在することにより、試料 B よりも優れた特性を有した。

【 0 1 4 9 】

実施例 # 3

実施例 3 は、同一の材料合成が正方形プレートインプラントを生産するために使用されたが、異なる生産方法が使用され、そのために密度がより低くなったという点で、実施例 1 および実施例 2 とは異なる。この実施例では、実施例 1 および実施例 2 で記載の別様に同様の高い密度を有する試料と比較して、係る試料がはるかに低い機械的特性を有することが示されている。密度変化は生産方法に起因するものである。単一の仮説に限定されることを望むものではないが、密度は、生産の過程でインプラントに組み込まれた空気または水の量に依存する。

【 0 1 5 0 】

材料および方法

長方形試験試料（寸法：50 . 8 mm × 12 . 7 mm × 1 . 1 mm）、小さい骨固定のために使用されるシミュレーティングプレートが強化複合材料を用いて生産された。材料の合成は実施例 1 で説明したものと同一である。

【 0 1 5 1 】

4 つの試験試料が 2 つのステッププロセス、すなわち 1) 2 つの完全な層の複合材料を 40 mm 直径の管に巻き付け、熱風送風機を使用して、これらの層を互いに接着させ、1 本の 2 層パイオ複合材料管を形成し、2) 複合材料管を 2 枚のシートに切断し、加熱されたスチールボックスを使用してこれらのシートを互いに圧迫すること、により生産、製造された。各層は 0 . 18 mm の厚さであった。結果的に生産された試料はそれぞれが、埋め込まれた単一方向に整列された連続繊維を有する PLDLA ポリマーからなるものであった。ここでは、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は 8 °、- 8 °、8 °、- 8 ° であった。この特定の整列は、0 ° を近似するように設計されたものであり、他のパラメータがすべて等しいならば実施例 2 に記載の 0 °（平行）試料の機械的特性を近似することが期待されるであろう。

【 0 1 5 2 】

インプラント試料は、ASTM D790 - 10 にしたがって 500 N ロードセルおよび 3 点曲げ治具（220Q1125 - 95, Test Resources, MN, USA）を用いて屈曲強度、弾性係数、および最大荷重に関して試験された。荷重スパンは 25 . 4 mm、クロスヘッド速度は 0 . 942 mm / 分に設定され、これらの試料の寸法、重量、および密度が測定された。2 つの治療間の統計的比較が t - 検査を用いて実施された。p = 0 . 05 の信頼水準が使用された。

【 0 1 5 3 】

結果

表 4 では、強化複合材料間の構造上の差異の重要性が示されている。ここで記載の 8 ° の繊維偏差を有する整列が実施例 1 で記載の平行な繊維整列と略同等であることが期待されるが、強度および係数は劇的に低い値となっている。単一の仮説に限定されることを望むものではないが、この実施例（実施例 3）で見られるはるかに低い密度がその原因であり、または少なくとも顕著に寄与する要因であるものと、考えられる。

【表 4】

表 4：異方性インプラントの機械的特性の平均値および標準偏差（n = 4）。

	E [MPa]	屈曲強度 [MPa]	最大荷重 [N]	密度 [g / cm ³]	体積 [mm ³]
4層、8度	2052.4 7 ± 96.5 5	49.24 ± 2	18.52 ± 0.43	0.935 ± 0.01	775.49 ± 17.11

【0154】

実施例 # 4

以下の実施例では、いかに異方性バイオ複合材料インプラントが激しく加速された分解状態にさらされた後に顕著な機械的特性（係数および強度）を保持するかが説明される。

【0155】

材料および方法

長方形試験試料（寸法：50.8 mm × 12.7 mm × 1.1 mm）、小さい骨固定のために使用されるシミュレーティングプレートが強化複合材料を用いて生産された。材料の合成は実施例 1 で説明したものと同一である。

【0156】

8つの試験試料が、4層または5層の複合材料を圧縮成形することにより、生産、製造された。各層は0.18 mmの厚さであった。4つの試料において、これらの5層試料はそれぞれ、埋め込まれた単一方向に整列された連続繊維を有するPLDLAポリマーからなるものであった。ここでは、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は0°（インプラント長手方向軸に対して平行）、45°、0°、-45°、0°であった。4つの他の試料において、これらの4層試料はそれぞれ、埋め込まれた単一方向に整列された連続繊維を有するPLDLAポリマーからなるものであった。ここでは、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は0°（インプラント長手方向軸に対して平行）、45°、-45°、0°であった。

【0157】

インプラント試料は、ASTM D790 - 10にしたがって500 Nロードセルおよび3点曲げ治具（220Q1125 - 95, Test Resources, MN, USA）を用いて屈曲強度、弾性係数、および最大荷重に関して試験された。荷重スパンは25.4 mm、クロスヘッド速度は1.536 mm / 分に設定された。インプラントは、時間 = 0の時点で、または擬似体液（SBF）における培養の後のいずれかで試験された。SBFは142 Na⁺、5 K⁺、1.5 Mg²⁺、2.5 Ca²⁺、147.8 Cl⁻、4.2 HCO₃⁻、1 HPO₄³⁻、0.5 SO₄²⁻ - モル / m³からなるものであった。試料は、3 ~ 4日にわたり30 rpmで振盪培養器（Wis - 30振盪培養器、Witeg, Germany）内で60または50のいずれかで培養された。

【0158】

結果

図6および図7：3日間にわたり50の加速された分解状態にさらされた後、両グループの試料は両グループの弾性係数の> 80%と、両グループの屈曲強度の> 30%と、を保持した。バイオ複合材料のTgが~ 56であるため、50は、加速された分解のための培養状態に対する最高表示温度である。図6では、代表的なバイオ複合材料試料が強制的な分解にさらされた後の弾性係数が示され、その一方では、図7は加速された分解にさらされた後の屈曲強度が示される。

【0159】

実施例 # 5

以下の実施例では、強化バイオ複合材料を用いた中空ピンインプラントの生産について説明される。プレートの場合と同様に、異方性特性のアライメントを有する中空ピンは、所望の曲げ力パラメータにおけるより高い機械的特性をもたらす。

【 0 1 6 0 】

材料および方法

小さい骨固定に対して適切な寸法（2 mmのOD、1 mmのID、5 cm）の中空ピンインプラントが実施例 1 に記載の組成の複合材料から作られた。ピンインプラントは2つのステップで製造され、2種類のピンインプラント、すなわち平行整列および非晶質整列、が生産された。

【 0 1 6 1 】

平行整列の試料（ $n = 7$ ）に対しては、0.5 ~ 0.6 mmのプレートが、0.18 mmの厚さの層のバイオ複合材料を圧縮成形することにより生産された。プレートはそれぞれ、埋め込まれた単一方向に整列された連続繊維を有するPLDLAポリマーからなるものであった。ここでは、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は0°（インプラント長手方向軸に対して平行）、0°、0°であった。2つの5 cm長さの区域のプレートが、平行な繊維方向がピンの長手方向に対しても平行となるよう、チューブモールドに挿入された。プレート区域はチューブ形状に成形され、それにより管が形成された。なおこの管においては、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は0°（インプラント長手方向軸に対して平行）、0°、0°であった。

10

【 0 1 6 2 】

非晶質整列の試料（ $n = 3$ ）に対しては、0.5 ~ 0.6 mmのプレートが、3つの0.18 mmの厚さの層のバイオ複合材料を圧縮成形することにより生産された。プレートはそれぞれが、埋め込まれた連続繊維を有するPLDLAポリマーからなるものであった。なお、これらの連続繊維は単一方向に整列されたものではなく、むしろこれらの層は、およそ3 mmの断片に裁断された後、全体として長方形プレートとなるよう一緒に成形されたものである。2つの5 cm長さの区域のプレートがチューブモールドに挿入された。プレート区域はチューブ形状に成形され、それにより非晶質整列を有する管が形成された。

20

【 0 1 6 3 】

インプラントピン試料は、修正されたASTM D790 - 10にしたがって500 Nロードセルおよび3点曲げ治具（220Q1125 - 95, Test Resources, MN, USA）を用いて屈曲強度、弾性係数、および最大荷重に関して試験された。荷重スパンは25.4 mm、クロスヘッド速度は2 mm / 分に設定された。

30

【 0 1 6 4 】

屈曲係数は、以下の式にしたがって計算された。

【 数 1 】

$$(1) \sigma_{max} = \frac{8F_{max}Ld_0}{\pi(d_0^4 - d_i^4)}$$

式中、 d_0 は管の外径であり、 d_i は管の内径あり、 L は支持スパンである。

【 0 1 6 5 】

屈曲弾性係数は以下の式にしたがって計算された。

【 数 2 】

$$(2) E = \frac{4mL^3}{3\pi(d_0^4 - d_i^4)}$$

40

【 0 1 6 6 】

結果

表 5 では、試験の後に上述のように計算された、平行に整列された材料に対するピンに関する様々な機械的パラメータの数値的なまとめが示されている。表 6 では、非晶質（整列されていない）ピンに対する、対応する結果が示されている。体積および密度は除いて、平行に整列された材料から作られたピンは、非晶質材料から作られたピンのほぼ4倍の

50

機械的特性を有した。

【表 5】

表 5：非晶質（整列されていない）ピンと比較した、平行に整列されたピンに対する機械的特性の平均値および標準偏差。

試料	E [MPa]	屈曲強度 [MPa]	密度 [g/cm ³]	最大荷重 [N]	体積 [mm ³]
平行管 (n = 7)	8890.7 4 ± 120 9.5	158.62 ± 19.3	1.471 ± 0.02	19.82 ± 3.2	121.88 ± 7.06
非晶質管 (n = 3)	2907.1 3 ± 730. 9	40.15 ± 7.8	1.35 ± 0.04	4.82 ± 0.68	138.52 ± 2.96
平行対非晶 質の異方性 (%)	306%	395%			

【0167】

図 8 は、5 cm の長さ、2 mm の OD、1 mm の ID を有する代表的な中空ピンインプラントの写真である。図 8 A はその長さに沿ったピンの写真であり、図 8 B はピンの断面の写真である。

【0168】

実施例 # 6

以下の実施例では、中空ではない強化バイオ複合材料ピンインプラントの生産について説明される。

【0169】

材料および方法

小さい骨固定に対して適切な寸法（2 mm の OD、5 cm）のピンインプラントが実施例 1 に記載の組成の複合材料から作られた。ピンインプラントは 2 つのステップで製造された。0.5 ~ 0.6 mm のプレートが、3 つの 0.18 mm の厚さの層のバイオ複合材料を圧縮成形することにより生産された。プレートはそれぞれ、埋め込まれた単一方向に整列された連続繊維を有する PLDLA ポリマーからなるものであった。ここでは、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は 0°（インプラント長手方向軸に対して平行）、0°、0°であった。4 つの 5 cm 長さの区域のプレートが、平行な繊維方向がピンの長手方向に対しても平行となるよう、円筒モールドに挿入された。プレート区域は円筒形状に成形され、それにより円筒が形成された。なおこの円筒においては、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は 0°（インプラント長手方向軸に対して平行）、0°、0°であった。

【0170】

インプラントピンは、修正された ASTM D790 - 10 にしたがって 500 N ロードセルおよび 3 点曲げ治具（220Q1125 - 95, Test Resources, MN, USA）を用いて屈曲強度、弾性係数、および最大荷重に関して試験された。荷重スパンは 25.4 mm、クロスヘッド速度は 2 mm / 分に設定された。

【0171】

屈曲係数は、以下の式にしたがって計算された。

【数 3】

$$(1) \sigma_{max} = \frac{8F_{max}L}{\pi d_0^3}$$

式中、 d_0 は円筒の外径であり、 L は支持スパンである。

【 0 1 7 2 】

屈曲弾性係数は以下の式にしたがって計算された。

【 数 4 】

$$(2) E = \frac{4mL^3}{3\pi d_0^4}$$

【 0 1 7 3 】

結果

10

【 表 6 】

表 7 : 機械的特性の平均値および標準偏差である (n = 3)。

	E [MPa]	屈曲強度 [MPa]	密度 [gr / ml]	最大荷重 [N]	体積 [mm ³]
完全円筒	9536.5 3 ± 134 8.7	202.82 ± 90.7	1.403 ± 0.003	24.79 ± 10.12	169.58 ± 6.6

【 0 1 7 4 】

図 9 は 5 cm の長さ、2 mm の OD を有する代表的なピンの写真である。図 9 A はその長さに沿ったピンの写真であり、図 9 B はピンの断面の写真である。

20

【 0 1 7 5 】

実施例 # 7

以下の実施例では、いかに異方性バイオ複合材料インプラントが分解状態にさらされた後に高い値の機械的特性 (係数および強度) を保持するかが説明される。

【 0 1 7 6 】

材料および方法

長方形試験試料 (寸法: 50.8 mm × 12.7 mm × 0.75 mm)、小さい骨固定のために使用されるシミュレーティングプレートが強化複合材料を用いて生産された。材料の合成は実施例 1 で説明したものと同一である。

【 0 1 7 7 】

30

試験試料は 5 層の複合材料を圧縮成形することにより生産された。各層は 0.18 mm の厚さであった。これらの 5 層試料はそれぞれ、埋め込まれた単一方向に整列された連続繊維を有する PLDLA ポリマーからなるものであった。ここでは、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は 0° (インプラント長手方向軸に対して平行)、45°、0°、-45°、0° であった。

【 0 1 7 8 】

インプラント試料は、ASTM D790 - 10 にしたがって 500 N ロードセルおよび 3 点曲げ治具 (220Q1125 - 95, Test Resources, MN, USA) を用いて屈曲強度、弾性係数、および最大荷重に関して試験された。荷重スパンは 25.4 mm、クロスヘッド速度は 1.536 mm / 分に設定された。インプラントは、時間 = 0 の時点で、または擬似体液 (SBF) における培養の後に試験された。SBF は 142 Na⁺、5 K⁺、1.5 Mg²⁺、2.5 Ca²⁺、147.8 Cl⁻、4.2 HCO₃⁻、1 HPO₄³⁻、0.5 SO₄²⁻ モル / m³ からなるものであった。試料は、5 日にわたり 30 rpm で振盪培養器 (Wis - 30 振盪培養器, Witeg, Germany) 内で 37 °C で SBF において培養された。

40

【 0 1 7 9 】

結果

【表 7】

表 8 : t_0 ($n=2$) における、および 37°C ($n=3$) で 5 日後における、インプラントの機械的特性の平均値および標準偏差が示されており、この経過時間後における分解が示されている。

	E [MPa]	屈曲強度 [MPa]	最大荷重 [N]	密度 [g/cm ³]	体積 [mm ³]
T_0	10859. 44 ± 16 3.6	281.59 ± 2.97	43.37 ± 0.91	1.47 ± 0.002	479.33 ± 12.29
5 日、 37°C	9694.5 9 ± 132 2.5	188.24 ± 39.85	37.84 ± 1.69	1.47 ± 0.03	550.05 ± 85.07

10

【0180】

図 10 では、分解を強制する状況下での培養による機械的特性における減少が示されている。これらの結果では、シミュレーションによる強度分解の 5 日間の後、インプラントが屈曲強度の $> 60\%$ 、および係数ならびに最大荷重の $> 85\%$ を保持したことが示されている。

【0181】

加えてインプラントの膨張は、5 日間にわたる 37°C における培養の後、測定された。インプラントの厚さが 1.9% だけ、全体体積が 2.8% だけ増加した。

20

【0182】

実施例 # 8

以下の実施例では、いかに異方性バイオ複合材料インプラントが分解状態にさらされた後に高い値の機械的特性（係数および強度）を保持するかが説明される。

【0183】

材料および方法

長方形試験試料（寸法： $50.8\text{ mm} \times 12.7\text{ mm} \times 0.75\text{ mm}$ ）、小さい骨固定のために使用されるシミュレーティングプレートが強化複合材料を用いて生産された。材料の合成は実施例 1 で説明したものと同一である。

30

【0184】

試料は 5 層の複合材料を圧縮成形することにより生産された。各層は 0.18 mm の厚さであった。これらの 5 層試料はそれぞれ、埋め込まれた単一方向に整列された連続繊維を有する PLDLA ポリマーからなるものであった。ここでは、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は 0° （インプラント長手方向軸に対して平行）、 45° 、 0° 、 -45° 、 0° であった。

【0185】

インプラント試料は、ASTM D790 - 10 にしたがって 500 N ロードセルおよび 3 点曲げ治具（220Q1125 - 95, Test Resources, MN, USA）を用いて屈曲強度、弾性係数、および最大荷重に関して試験された。荷重スパンは 25.4 mm 、クロスヘッド速度は 1.536 mm/分 に設定された。インプラントは、時間 = 0 の時点で、または擬似体液（SBF）における培養の後に試験された。SBF は 142 Na^+ 、 5 K^+ 、 1.5 Mg^{2+} 、 2.5 Ca^{2+} 、 147.8 Cl^- 、 4.2 HCO_3^- 、 1 HPO_4^{3-} 、 0.5 SO_4^{2-} モル/ m^3 からなるものであった。試料は、1 日にあたり 30 rpm で振盪培養器（Wis-30 振盪培養器、Witeg, Germany）内で 37°C の SBF において培養された。

40

【0186】

結果

【表 8】

表 9：24 時間にわたる S B F における 37℃での培養の前および後における、インプラントの機械的特性の平均値および標準偏差が示されている（n = 4）。

	E [MPa]	屈曲強度 [MPa]	最大荷重 [N]	密度 [g / cm ³]	体積 [mm ³]
T 0	11416. 92 ± 40 3.7	289.67 ± 20.9	88.45 ± 7.5	1.45 ± 0.05	668.49 ± 23.5
24 時間、37℃	11698. 2 ± 502. 5	260.05 ± 14.2	74.04 ± 5.25	1.50 ± 0.03	638.58 ± 55.2

10

【0187】

24 時間の培養の後、弾性係数には変化がなく、屈曲強度の > 85 %、および、最大荷重の > 20 % が保持された。

【0188】

実施例 # 9

以下の実施例では、強化バイオ複合材料を用いた中空ピンインプラントの生産について説明される。プレートの場合と同様に、異方性特性のアライメントを有する中空ピンは、所望の曲げ力パラメータにおけるより高い機械的特性をもたらす。

20

【0189】

材料および方法

小さい骨固定に対して適切な寸法（2 mm の OD、1 mm の ID、5 cm の長さ）の中空ピンインプラントが実施例 1 に記載の組成の複合材料から作られた。ピンインプラントは 2 つのステップで製造され、2 種類のピンインプラント、すなわち中空円筒形ピンおよび完全円筒形ピン、が生産された。

【0190】

中空ピン（n = 3）に対しては、0.5 ~ 0.6 mm のプレートが、3 つの 0.18 mm の厚さの層のバイオ複合材料を圧縮成形することにより生産された。プレートはそれぞれ、埋め込まれた単一方向に整列された連続繊維を有する PLDLA ポリマーからなるものであった。ここでは、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は 0°（インプラント長手方向軸に対して平行）、0°、0°であった。1 つの 5 cm 長さの区域のプレートが、平行な繊維方向がピンの長手方向に対しても平行となるよう、チューブモールドのそれぞれの側部に挿入された（合計 2 つの区域）。プレート区域はチューブ形状に成形され、それにより管が形成された。なおこの管においては、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は 0°（インプラント長手方向軸に対して平行）、0°、0°であった。

30

【0191】

完全円筒形ピン（n = 3）に対しては、0.5 ~ 0.6 mm のプレートが、3 つの 0.18 mm の厚さの層のバイオ複合材料を圧縮成形することにより生産された。プレートはそれぞれ、埋め込まれた単一方向に整列された連続繊維を有する PLDLA ポリマーからなるものであった。ここでは、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は 0°（インプラント長手方向軸に対して平行）、0°、0°であった。4 つの 5 cm 長さの区域のプレートが、平行な繊維方向がピンの長手方向に対しても平行となるよう、円筒形モールドに挿入された。プレート区域は円筒形状に成形され、それにより円筒が形成された。なおこの円筒においては、インプラントの長手方向軸に対する層の方向は 0°（インプラント長手方向軸に対して平行）、0°、0°であった。

40

【0192】

インプラント試料は、5 kN ロードセルおよび適切な治具（220Q1125 - 95, Test Resources, MN, USA）を用いて、修正された ASTM D3039 M にしたがって、引っ張り強度、引っ張り係数、および最大荷重に関して試験された。

50

試料スパンは試験の開始時において 30 mm であり、クロスヘッド速度は 2 mm / 分に設定された。試料の寸法、重量、および密度が記録された。

【0193】

結果

おそらく驚くべきことではないが、機械的強度（弾性係数、引っ張り強度、および最大荷重を含む）の測定値は、表 10 および表 11 で示されるように、中空ピンと比較して、すべて完全（非中空）ピンに対して顕著により高い値であった。

【表 9】

表 10：中空ピンインプラント（n = 3）と完全ピンインプラント（n = 3）の機械的特性の平均値および標準偏差。

	E [MPa]	引っ張り 強度 [MPa]	最高引っ 張り応力 [mm/mm]	最大荷重 [N]	密度 [gr/ml]	体積 [mm ³]
中空ピン 引っ張り	8244. 3 ± 13 79.8	78.01 ± 32.6	0.026 ± 0.00 8	261.8 5 ± 11 3.3	1.41 ± 0.06	2.548 ± 0.17
完全ピン 引っ張り	1072 4.7 ± 9 69.7	132.9 ± 23.0 9	0.029 ± 0.00 2	431.7 7 ± 75. 9	1.43 ± 0.03	3.25 ± 0.18

【0194】

注目すべきことに、中空ピンと完全ピンとの間で引っ張り試験において試験された係数の比率は 0.77 であり、引っ張り強度は 0.59 であった。同様のピンに対して、実施例 5 および実施例 6 で記載したように、中空ピンと完全ピンとの間の屈曲試験で試験された係数の比率は 0.93 であり、屈曲強度の比率は 0.78 であった。これらの結果は、完全と中空の円筒形幾何学的形状の間の体積における同じく 25% の損失が、機械的試験（引っ張りまたは屈曲）の軸に応じて、係数および強度に対して異なる効果をもたらしたことを示唆する。より大きい強度および係数が、中空幾何学的形状における伸び抵抗（引っ張り軸）に対して保持されるよりも、曲げ抵抗（屈曲軸）に対して保持される。

【0195】

実施例 # 10

複合材料技術は、個々の成分により達成不可能である性能をもたらすことが可能であり、1つの材料により満足され得ない多様な性能要求を達成する。比類のない組み合わせの強度、剛性、密度、および分解速度が、インプラント内における構造組成および繊維の方向性に基づいて達成される。

【0196】

上述の整列された強化バイオ複合材料を使用して繊維方向および構造組成の機械的シミュレーションが実施された。このシミュレーションは、曲げ力荷重状態に最良適合する繊維方向および構造組成が整形外科骨固定の多くの用途に関連することを示唆した。臨床用途用のインプラント生体力学的設計は、インプラントサイズと、埋入される異物の量と、を減少させることにより、医療上の利点を最大化することを可能にし、その結果、要求される強度と、所望のインプラント吸収速度と、の両方が達成される。

【0197】

図 11 は、グラフィカルな有限要素シミュレーションを示す。図 11 A は、図 11 B で示される 5 層から作られた肉厚を有する中空円筒ピンインプラント上の力の分布を示す。

【0198】

中空骨固定ピンに対する有限要素モデリングが、期待される生体力学的負荷を支持し得る可能な層の設定を評価するために、実施された（図 1）。層あたりの正確な繊維方向がインプラントの性能に対して大きい影響を及ぼす。表 12 では、いかにして単一方向におけるインプラントの座屈荷重に対する 10 [N] の増加が理論的に異なる層構造を使用し

て達成されるかが示されている。

【表 10】

表 12：異なる層構成に対する 2 mm ピンインプラントに関する有限要素シミュレーションの結果である。方向は：内側（左）から外側（右）として提示される。このシミュレーションでは、層構成を最適化したときにより高い座屈荷重が達成可能であることが確認されている。この実施例では、最適化により座屈荷重が 23 [N] から 32 [N] へと増加することが可能となった。

構成	曲げ剛性 [N/mm]	座屈荷重 [N]
0 / 0 / 0 / 45 / -45	0.554	22.7
45 / 0 / 0 / 0 / -45	0.589	24.0
0 / 45 / 0 / -45 / 0	0.591	24.2
45 / -45 / 0 / 0 / 0	0.626	25.7
20 / -20 / 20 / -20 / 20	0.610	24.8
15 / -15 / 15 / -15 / 15	0.629	29.1
10 / -10 / 10 / -10 / 10	0.788	32.5

10

【0199】

明瞭さのために別個の実施形態の文脈で説明された本発明の様々な特徴が、単一の実施形態内の組み合わせにおいて提供され得ることが理解されるであろう。逆に、簡略さのために単独の実施形態の文脈で説明された本発明の様々な特徴も、別個に、または任意の好適な下位の組み合わせにおいて、提供され得る。本発明が本明細書において上記で図示および説明された特定の形態に制限されないことも、当業者には理解されるであろう。

20

【0200】

本明細書で引用または記載されたすべての参考文献は、本発明の説明を、および / または添付の請求項を、支持するにあたり必要な程度まであたかも本明細書で説明されているように、参照することにより援用される。

【0201】

本発明について本発明の特定のな実施形態との関連で説明してきたが、多数の代替物、変更例、および変化例が当業者には明らかであることは明白であろう。したがって本発明は、添付の請求項の趣旨および広い範囲に含まれるすべての係る代替物、変更例、および変化例を追加的に含むことを意図するものである。

30

【図 1】

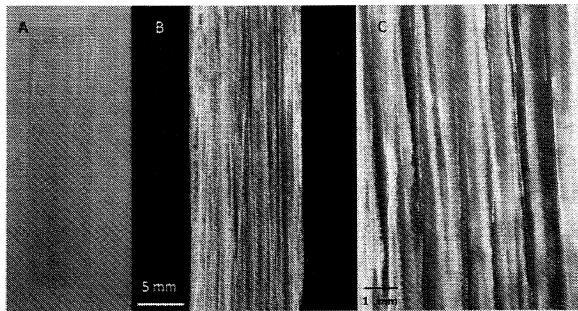
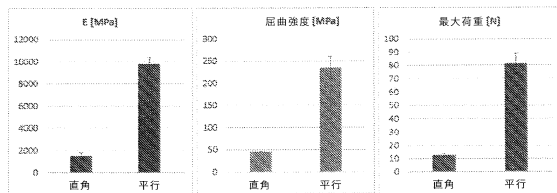


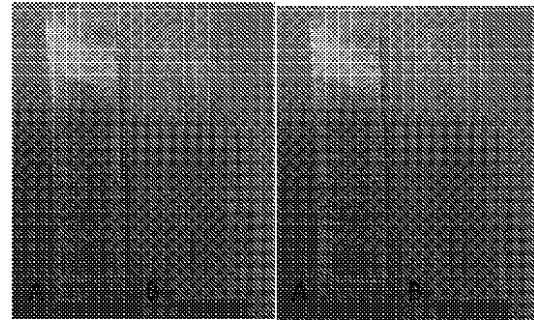
図 1：単一方向プレート-長手方向軸の繊維方向。プレートを異なるズームで示し、それにより繊維の方向性が強調されている。

【図 2】

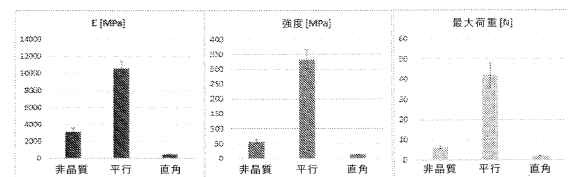


【図 3】

Figure 3

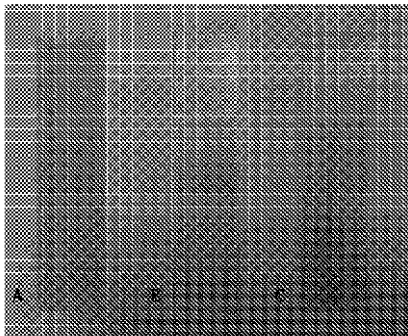


【図 4】

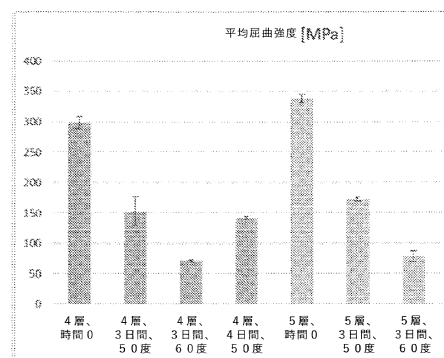


【図 5】

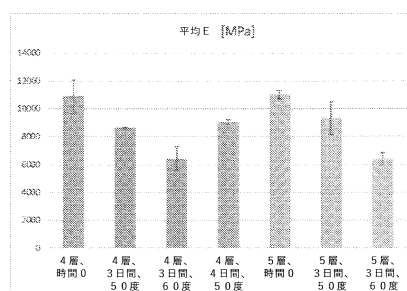
Figure 5



【図 7】

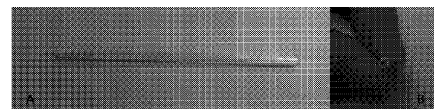


【図 6】



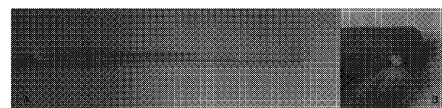
【図 8】

Figure 8

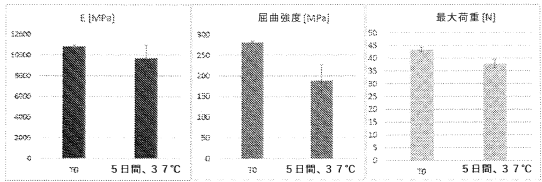


【図 9】

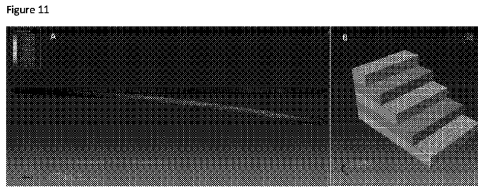
Figure 9



【図 10】



【図 11】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 6 1 L	27/24	(2006.01)	A 6 1 L	27/24
A 6 1 L	27/22	(2006.01)	A 6 1 L	27/22
A 6 1 L	27/16	(2006.01)	A 6 1 L	27/16
A 6 1 L	27/44	(2006.01)	A 6 1 L	27/44
A 6 1 L	27/10	(2006.01)	A 6 1 L	27/10
A 6 1 L	27/08	(2006.01)	A 6 1 L	27/08
A 6 1 L	27/12	(2006.01)	A 6 1 L	27/12

(72)発明者 リンドナー, テイラー ピニーナ
 イスラエル国, 5 6 9 0 5 サブヨン, 3 9 ハザイト ストリート, ピーオー ボックス 6 3
 7 1

審査官 横田 倫子

(56)参考文献 特開2008-200510(JP, A)
 特表2009-541568(JP, A)
 特表2002-501418(JP, A)
 特開2004-160157(JP, A)
 米国特許出願公開第2005/0226904(US, A1)
 Advances in Materials Science and Engineering, 2014, Vol.2014 Page.273891
 Materials Science & Engineering. B. Advanced Functional Solid-State Materials, 2011, V
 ol.176 No.20 Page.1789-1796
 Composi Sci Tech., 2011, Vol.71, page.1791-1803

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 L 1 3 / 0 0 - 3 3 / 1 8
 A 6 1 F 2 / 0 0
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)