

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-517843

(P2023-517843A)

(43)公表日 令和5年4月27日(2023.4.27)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/18 (2006.01)	A 6 1 L 27/18	4 C 0 8 1
A 6 1 L 27/54 (2006.01)	A 6 1 L 27/54	4 C 0 8 4
A 6 1 L 27/58 (2006.01)	A 6 1 L 27/58	
A 6 1 L 27/56 (2006.01)	A 6 1 L 27/56	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全77頁)

(21)出願番号	特願2022-550753(P2022-550753)	(71)出願人	512112703
(86)(22)出願日	令和3年2月23日(2021.2.23)		プロシディアン・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和4年10月11日(2022.10.11)		PROSIDYAN, INC.
(86)国際出願番号	PCT/US2021/019249		アメリカ合衆国、07974 ニュージ
(87)国際公開番号	WO2021/173558		ャージー州、ニュー・プロビデンス、ス
(87)国際公開日	令和3年9月2日(2021.9.2)		プリング・ストリート 41、スイート
(31)優先権主張番号	62/980,805		・107
(32)優先日	令和2年2月24日(2020.2.24)	(74)代理人	100088605
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 加藤 公延
	米国(US)	(74)代理人	100130384
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 大島 孝文
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(72)発明者	バグガ・チャランブリート・エス
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		アメリカ合衆国、07920 ニュージ
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		ャージー州、バスキング・リッジ、ロー
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		ズモント・コート 3
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生物活性の埋め込み可能な装置、並びに複合生体材料及びその製造方法

(57)【要約】

埋め込み可能な医療装置、そのような装置を形成するための複合体生物活性ポリマー生体材料、並びにこれらの生体材料及び装置を製造するための方法が提供される。埋め込み可能な医療装置は、少なくとも部分的に、ポリマー成分及びその中に組み込まれた生物活性成分を含む複合体材料から操作されて、改善された骨の治療又は他の目的のために、ポリマー成分に生物活性を提供する。埋め込み可能な装置は、ポリマーフレームワークで形成された本体と、剛性ポリマーフレームワークに組み込まれた生物活性ガラス添加剤と、を備え得る。埋め込み可能な装置はまた、本体と、ポリアリアルエーテルケトン(PAEK)ポリマー成分、及び生物活性添加剤成分を含む生物活性成分と、を備え得る。生物活性添加剤成分は、ポリマー成分全体に実質的に組み込まれて、骨の癒合及び／又は再生を促進するために細胞活性を更に増強する。

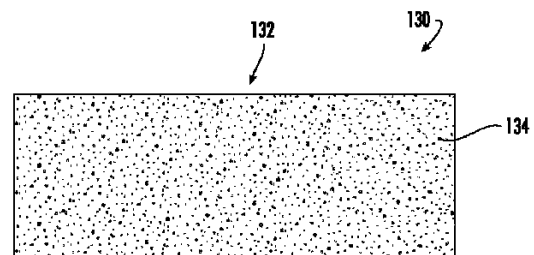


FIG. 4

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

埋め込み可能な装置であって、

ポリマーフレームワーク、及び前記ポリマーフレームワークに組み込まれた生物活性材料添加剤で形成された本体を備え、

前記装置が、骨の癒合又は再生を増強するように構成された形状及びジオメトリーを有する、埋め込み可能な装置。

【請求項 2】

前記装置が、骨の癒合を容易にするために隣接する骨セグメント間に挿入されるように構成された形状及びジオメトリーを有する、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 3】

前記ポリマーフレームワークが、ポリエーテルエーテルケトン又はポリエーテルケトンケトンを含む、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 4】

前記生物活性材料添加剤が、シリカ系生物活性ガラス、ホウ素系生物活性材料、ストロンチウム系生物活性材料、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 5】

前記ホウ素系生物活性材料が、ホウ酸塩粒子を含む、請求項 4 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 6】

前記シリカ系ガラス添加剤が、45S5 生物活性材料又はコンベイトを含む、請求項 4 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 7】

前記生物活性材料添加剤が、繊維の形態である、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 8】

前記ポリマーフレームワークが、樹脂から形成され、前記生物活性ガラス材料が、前記樹脂で押出成形されている、請求項 7 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 9】

前記生物活性材料添加剤が、顆粒の形態である、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 10】

前記生物活性材料添加剤が、ペレットの形態である、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 11】

前記生物活性材料添加剤が、ミクロスフェア又は粉末の形態である、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 12】

前記ポリマーフレームワークが、樹脂から形成され、前記生物活性ガラス添加剤が、前記樹脂中にカプセル化されている、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 13】

前記生物活性材料添加剤の平均直径が、約 0.1 ～ 約 400 マイクロメートルである、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 14】

前記生物活性材料添加剤の平均直径が、約 50 ～ 約 200 マイクロメートルである、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 15】

前記生物活性材料添加剤が、前記本体の約 20 重量% ～ 約 40 重量% を構成する、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

10

20

30

40

50

- 【請求項 16】
前記隣接する骨セグメントが、椎体である、請求項 2 に記載の埋め込み可能な装置。
- 【請求項 17】
前記装置が、多孔質である、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。
- 【請求項 18】
前記装置が、生体吸収型である、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。
- 【請求項 19】
生物学的薬剤を更に含む、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。
- 【請求項 20】
前記生物学的薬剤が、成長因子、合成因子、組換え因子、同種因子、幹細胞、脱灰骨基質（DBM）、又は細胞シグナル伝達剤からなる群から選択され得る、請求項 19 に記載の埋め込み可能な装置。 10
- 【請求項 21】
積層造形技術によって更に形成されている、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。
- 【請求項 22】
前記積層造形技術が、ステレオリソグラフィ（SLA）、選択的層溶融（SLM）、選択的レーザー焼結（SLS）、E ビーム、3D 印刷、又は熱溶解積層法（FDM）を含む、請求項 21 に記載の埋め込み可能な装置。
- 【請求項 23】
前記ポリマーフレームワークが、ポリマーフィラメントから形成され、前記生物活性ガラス添加剤が、繊維の形態である、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。 20
- 【請求項 24】
前記繊維が、一層ずつの積層プロセスで前記ポリマーフィラメントに添加されて、前記本体を形成する、請求項 23 に記載の埋め込み可能な装置。
- 【請求項 25】
前記ポリマーフレームワークが、外面を備え、前記生物活性ガラス添加剤が、前記外面上又は前記外面の周囲に配置されている、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。
- 【請求項 26】
前記ポリマーフレームワークが、1 つ又は 2 つ以上の内部空間を備え、前記生物活性ガラス添加剤が、前記内部空間に隣接して、又は前記内部空間内に配置されている、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。 30
- 【請求項 27】
前記ポリマーフレームワークが、1 つ又は 2 つ以上の内面を備え、前記生物活性ガラス添加剤が、前記内面上に、又は前記内面に隣接して配置されている、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。
- 【請求項 28】
前記生物活性材料添加剤が、前記ポリマーフレームワーク内に、又は前記ポリマーフレームワーク上に配置された 1 つ又は 2 つ以上の粒子の束を含む、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。
- 【請求項 29】
前記生物活性材料添加剤が、前記ポリマーフレームワーク全体に組み込まれている、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。 40
- 【請求項 30】
前記ポリマーフレームワーク及び前記生物活性材料添加剤が、一緒に混合された粒子から実質的に均質な複合体に形成されている、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。
- 【請求項 31】
前記ポリマーフレームワークが、外面及び内部を備え、前記外面が、前記内部よりも高い濃度の生物活性材料添加剤を含む、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。
- 【請求項 32】
前記外面が、約 40 ～ 約 100 パーセントの生物活性材料添加剤及び約 0 ～ 約 60 パー 50

セントのポリマーを含み、前記内部が、約 5 ～ 約 40 パーセントの生物活性材料添加剤及び約 60 ～ 約 95 パーセントのポリマーを含む、請求項 31 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 33】

前記外面が、約 75 ～ 約 100 パーセントの生物活性材料添加剤及び約 0 ～ 約 25 パーセントのポリマーを含み、前記内部が、約 5 ～ 約 25 パーセントの生物活性材料添加剤及び約 75 ～ 約 95 パーセントのポリマーを含む、請求項 31 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 34】

前記ポリマーフレームワークが、格子構造から形成されている、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 35】

ポリマー及び生物活性添加剤材料を含む 1 つ又は 2 つ以上の生物活性要素を更に備え、前記生物活性要素が、前記ポリマーフレームワークの少なくとも一部を通して延在する、請求項 1 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 36】

前記生物活性要素が、実質的に円筒形の形状を備え、前記ポリマーフレームワークの一方の端部から前記ポリマーフレームワークの反対側の端部まで延在する、請求項 34 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 37】

前記生物活性要素が、互いに実質的に平行な方向に延在する、請求項 35 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 38】

埋め込み可能な装置であって、
本体と、

ポリアリールエーテルケトン（PAEK）ポリマー成分、及び実質的に前記ポリマー成分全体に組み込まれた生物活性添加剤成分を含む、生物活性成分と、を含む、埋め込み可能な装置。

【請求項 39】

前記生物活性添加剤成分が、シリカ系生物活性ガラス、ホウ素系生物活性材料、ストロンチウム系生物活性材料、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 40】

前記ホウ素系生物活性材料が、ホウ酸塩粒子を含む、請求項 39 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 41】

前記シリカ系ガラス添加剤が、45S5 生物活性材料又はコンベイトを含む、請求項 39 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 42】

前記本体が、フレームワークから形成され、前記生物活性成分が、前記フレームワークの少なくとも一部上に、又は前記フレームワークの前記少なくとも一部に組み込まれている、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 43】

前記本体が、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）又はポリエーテルケトンケトン（PEKK）を含む、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 44】

前記本体が、ポリマー、金属又はセラミック材料を含む、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 45】

前記本体が、外面を備え、前記外面上、又は前記外面の周囲に配置された第 2 の生物活

10

20

30

40

50

性成分を更に含む、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 46】

前記本体が、1つ又は2つ以上の内部空間を備え、前記生物活性成分が、前記内部空間に隣接して、又は前記内部空間内に配置されている、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 47】

前記本体が、1つ又は2つ以上の内面を備え、前記生物活性成分が、前記内面上に、又は前記内面に隣接して配置されている、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 48】

前記生物活性成分が、前記本体内に、又は前記本体上に配置された1つ又は2つ以上の粒子の束を含む、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

10

【請求項 49】

前記生物活性成分が、前記本体全体に組み込まれている、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 50】

前記本体及び前記生物活性添加剤成分が、一緒に混合された粒子から実質的に均質な複合体に形成されている、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 51】

更に多孔質である、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 52】

更に非多孔質である、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

20

【請求項 53】

前記本体が、格子構造から形成されている、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 54】

ポリマー及び生物活性添加剤材料を含む1つ又は2つ以上の生物活性要素を更に備え、前記生物活性要素が、前記本体の少なくとも一部を通して延在する、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 55】

前記生物活性要素が、実質的に円筒形の形状を備え、前記本体の一方の端部から前記本体の反対側の端部まで延在する、請求項 54 に記載の埋め込み可能な装置。

30

【請求項 56】

前記生物活性要素が、互いに実質的に平行な方向に延在する、請求項 55 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 57】

前記生物活性成分が、繊維を含み、前記本体が、細孔を備える、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 58】

前記細孔が、前記繊維に実質的に平行な方向に延在する、請求項 57 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 59】

前記細孔が、前記繊維の長さに沿って延在する、請求項 57 に記載の埋め込み可能な装置。

40

【請求項 60】

前記本体が、第1の表面及び前記第1の表面の反対側の第2の表面を有し、前記細孔が、前記第1の表面から前記第2の表面まで延在する、請求項 57 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 61】

前記繊維が、前記第1の表面から前記第2の表面に延在する1つ又は2つ以上のロッドを形成する、請求項 57 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 62】

50

前記繊維が、前記繊維間の液体の循環を促進するように構成された材料を含み、前記繊維が、整列された繊維間の毛細管作用を促進して、そこを通して流体を引き寄せるように構成されている、請求項 57 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 63】

更に整形外科インプラント、脊椎固定インプラント、歯科インプラント、全体若しくは部分的な関節置換若しくは修復装置、外傷修復装置、骨折修復装置、再構築外科用装置、歯槽堤再構成装置、又は獣医学的インプラントである、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 64】

前記生物活性成分が、外面及び内部を備え、前記外面が、前記内部よりも高い濃度の生物活性材料添加剤を含む、請求項 38 に記載の埋め込み可能な装置。

10

【請求項 65】

前記外面が、約 40 ～約 100 パーセントの生物活性材料添加剤及び約 0 ～約 60 パーセントのポリマーを含み、前記内部が、約 5 ～約 40 パーセントの生物活性材料添加剤及び約 60 ～約 95 パーセントのポリマーを含む、請求項 64 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 66】

前記外面が、約 75 ～約 100 パーセントの生物活性材料添加剤及び約 0 ～約 25 パーセントのポリマーを含み、前記内部が、約 5 ～約 25 パーセントの生物活性材料添加剤及び約 75 ～約 95 パーセントのポリマーを含む、請求項 64 に記載の埋め込み可能な装置。

20

【請求項 67】

耐荷重性の埋め込み可能な装置であって、
ポリアリールエーテルケトン（PAEK）ポリマーで形成された本体と、
生物活性複合体を形成するために前記本体に組み込まれた生物活性添加剤と、を備える、耐荷重性の埋め込み可能な装置。

【請求項 68】

前記生物活性添加剤が、シリカ系生物活性ガラス、ホウ素系生物活性材料、ストロンチウム系生物活性材料、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 67 に記載の埋め込み可能な装置。

30

【請求項 69】

前記ホウ素系生物活性材料が、ホウ酸塩を含む、請求項 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 70】

前記シリカ系生物活性ガラスが、45S5 生物活性材料を含む、請求項 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 71】

前記シリカ系生物活性ガラスが、コンベイトを含む、請求項 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 72】

前記 PAEK ポリマーが、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）、ポリエーテルケトンケトン（PEKK）又はそれらの混合物を含む、請求項 68 に記載の埋め込み可能な装置。

40

【請求項 73】

前記生物活性添加剤が、約 0.1 ～約 400 マイクロメートルの平均直径を有する粒子の形態である、請求項 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 74】

前記生物活性添加剤が、約 50 ～約 200 マイクロメートルの平均直径を有する粒子の形態である、請求項 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 75】

50

前記 P A E K ポリマーが、約 0.5 ～ 約 4,000 マイクロメートルの平均直径を有する粒子の形態である、請求項 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 76】

前記 P A E K ポリマーが、400 マイクロメートル超及び 1,000 マイクロメートル未満の平均直径を有する粒子の形態である、請求項 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 77】

生物学的薬剤を更に含む、請求項 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 78】

前記生物学的薬剤が、成長因子、合成因子、組換え因子、同種因子、幹細胞、脱灰骨基質 (DBM)、又は細胞シグナル伝達剤からなる群から選択され得る、請求項 77 に記載の埋め込み可能な装置。

10

【請求項 79】

前記 P A E K ポリマーと前記生物活性添加剤とを溶媒を使用せずに一緒に混合することによって、更に形成されている、請求項 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 80】

前記本体が、外面及び内部を備え、前記外面が、前記内部よりも高い濃度の生物活性添加剤を含む、請求項 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 81】

前記外面が、約 40 ～ 約 80 パーセントの生物活性添加剤及び約 20 ～ 約 60 パーセントの P A E K ポリマーを含み、前記内部が、約 20 ～ 約 60 パーセントの生物活性添加剤を含み、前記内部が、約 40 ～ 約 80 パーセントの P A E K ポリマーを含む、請求項 80 に記載の埋め込み可能な装置。

20

【請求項 82】

前記外面が、約 50 ～ 約 75 パーセントの生物活性添加剤及び約 25 ～ 約 50 パーセントの P A E K ポリマーを含み、前記内部が、約 25 ～ 約 50 パーセントの生物活性添加剤を含み、前記内部が、約 50 ～ 約 75 パーセントの P A E K ポリマーを含む、請求項 80 に記載の埋め込み可能な装置。

【請求項 83】

埋め込み可能な装置を形成するためのプロセスであって、

ポリアリールエーテルケトン (P A E K) ポリマー及び生物活性添加剤の粒子を混合して、均質な混合物を形成することと、

30

前記均質な混合物を圧縮することと、

前記圧縮中に、前記均質な混合物を前記均質な混合物の少なくとも熔融温度に加熱して、前記埋め込み可能な装置の形状で生物活性複合体を形成することと、を含む、プロセス。

【請求項 84】

前記 P A E K ポリマー及び生物活性添加剤の粒子が、粉末の形態である、請求項 83 に記載のプロセス。

【請求項 85】

前記生物活性添加剤が、生物活性ガラス及びホウ素系生物活性材料を含む、請求項 83 に記載のプロセス。

40

【請求項 86】

前記ホウ素系生物活性材料が、ホウ酸塩を含む、請求項 85 に記載のプロセス。

【請求項 87】

前記生物活性ガラスが、45 ± 5 生物活性材料を含む、請求項 85 に記載のプロセス。

【請求項 88】

前記 P A E K ポリマー粒子が、約 10 ～ 約 4,000 マイクロメートルの平均直径を有する、請求項 83 に記載のプロセス。

【請求項 89】

前記平均直径が、100 マイクロメートル未満である、請求項 88 に記載のプロセス。

50

【請求項 90】

前記平均直径が、約 45 マイクロメートル～約 65 マイクロメートルである、請求項 8 に記載のプロセス。

【請求項 91】

前記ハウ酸塩粒子及び前記 45 S 5 材料が、約 0.1 マイクロメートル～約 400 マイクロメートルの平均直径を有する、請求項 83 に記載のプロセス。

【請求項 92】

前記平均直径が、約 90 マイクロメートル～約 355 マイクロメートルである、請求項 91 に記載のプロセス。

【請求項 93】

前記生物活性複合体が、溶媒を使用せずに形成される、請求項 83 に記載のプロセス。

【請求項 94】

前記生物活性複合体の外面の少なくとも 1 つの部分を機械加工して、前記外面の前記部分の表面積を増加させることを更に含む、請求項 83 に記載のプロセス。

【請求項 95】

前記機械加工が、前記外面の前記部分を研磨することを含む、請求項 94 に記載のプロセス。

【請求項 96】

請求項 83 のプロセスにより形成されている、製品。

【請求項 97】

更に耐荷重性の埋め込み可能な装置である、請求項 96 に記載の製品。

【請求項 98】

更に多孔質である、請求項 96 に記載の製品。

【請求項 99】

埋め込み可能な装置を形成するためのプロセスであって、

ポリアリールエーテルケトン（PAEK）ポリマー及び生物活性添加剤の粒子をスクリーユー押出機に混合することと、

前記スクリーユー押出機を回転させ、前記 PAEK ポリマー及び前記生物活性添加剤の前記粒子を前記粒子の少なくとも溶融温度に加熱して、前記埋め込み可能な装置の形状で均質な複合体を形成することと、を含む、プロセス。

【請求項 100】

前記 PAEK ポリマーが、ペレットの形態である、請求項 99 に記載のプロセス。

【請求項 101】

前記 PAEK ポリマーが、粉末の形態である、請求項 99 に記載のプロセス。

【請求項 102】

前記生物活性添加剤が、粉末の形態の生物活性ガラスを含む、請求項 99 に記載のプロセス。

【請求項 103】

前記生物活性添加剤が、繊維を含む、請求項 99 に記載のプロセス。

【請求項 104】

前記生物活性ガラスが、45 S 5 生物活性材料を含む、請求項 102 に記載のプロセス。

【請求項 105】

前記生物活性添加剤が、粉末の形態のホウ素含有粒子を含む、請求項 99 に記載のプロセス。

【請求項 106】

前記 PAEK ポリマー及び前記生物活性添加剤の前記粒子を混合して、均質な混合物を形成して、前記均質な混合物を前記スクリーユー押出機内に配置することを更に含む、請求項 99 に記載のプロセス。

【請求項 107】

10

20

30

40

50

前記 P A E K ポリマーの前記ペレットを、前記スクリュウ押出機内に配置することと、
前記ペレットを回転させて加熱することと、
前記生物活性添加剤の前記粒子を前記スクリュウ押出機に混合することと、
前記生物活性添加剤及び前記 P A E K ポリマーの前記粒子を回転させて加熱して、均質な生成物を形成することと、
を更に含む、請求項 100 に記載のプロセス。

【請求項 108】

前記均質な複合体の外面の少なくとも 1 つの部分を機械加工して、前記外面の前記部分の表面積を増加させることを更に含む、請求項 99 に記載のプロセス。

【請求項 109】

前記機械加工が、前記外面の前記部分を研磨することを含む、請求項 108 に記載のプロセス。

【請求項 110】

請求項 99 のプロセスにより形成されている、製品。

【請求項 111】

更に耐荷重性の埋め込み可能な装置である、請求項 110 に記載の製品。

【請求項 112】

更に多孔質である、請求項 110 に記載の製品。

【請求項 113】

埋め込み可能な装置を形成するためのプロセスであって、
ポリアリールエーテルケトン (P A E K) ポリマー及び生物活性添加剤の粒子をスクリュウ押出機に混合することと、
前記スクリュウ押出機を回転させて均質な複合体ペレットを形成することと、
前記均質な複合体ペレットを圧縮して、前記ペレットの少なくとも熔融温度に加熱して、前記耐荷重性の埋め込み可能な装置の形状で生物活性複合体を形成することと、を含む、プロセス。

【請求項 114】

前記均質な複合体ペレットを、前記耐荷重性の埋め込み可能な装置の形状を有する金型に充填して、前記金型を圧縮成形機内に配置することを更に含む、請求項 113 に記載のプロセス。

【請求項 115】

前記生物活性添加剤が、生物活性ガラス及びホウ素系生物活性材料を含む、請求項 113 に記載のプロセス。

【請求項 116】

前記生物活性複合体の外面の少なくとも 1 つの部分を機械加工して、前記外面の前記部分の表面積を増加させることを更に含む、請求項 113 に記載のプロセス。

【請求項 117】

前記機械加工が、前記外面の前記部分を研磨することを含む、請求項 116 に記載のプロセス。

【請求項 118】

請求項 113 のプロセスにより形成されている、製品。

【請求項 119】

更に耐荷重性の埋め込み可能な装置である、請求項 118 に記載の製品。

【請求項 120】

更に多孔質である、請求項 118 に記載の製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、埋め込み可能な医療装置、そのような装置を形成するための生体材料、並びにそのような生体材料及び装置を製造するための方法に関する。より具体的には、本開示

10

20

30

40

50

は、ポリマー成分及びその中に組み込まれた生物活性成分を含む複合生体材料から形成されて、改善された骨の治療又は他の目的のためにポリマー成分に生物活性を提供する、埋め込み可能な医療装置に関する。

【背景技術】

【0002】

生体適合性金属及びポリマーなどの生体材料は、外傷、骨折修復、再建設的手術、損傷した骨及び歯槽堤再構成の修復又は置換における使用を含む、脊椎、整形外科、及び歯学の分野におけるインプラントとして一世紀にわたり使用されている。金属インプラントが耐荷重性用途に選択される主なインプラントであるが、追加のセラミック及び非再吸収性ポリマー材料が、それらの生体適合性及び物理的特性のためにここ25年の間使用されている。

10

【0003】

例えば、ポリアリールエーテルケトン (polyaryletherketone、PAEK) ポリマーは、医療用インプラントを作製するために多くの場合使用される。ポリエーテルエーテルケトン (polyetheretherketone、PEEK) 及びポリエーテルケトンケトン (polyetherketoneketone、PEKK) を含むこれらのPAEKポリマーは、望ましい耐荷重性特性を有する事前選択された形状に成形することができる。PEEKは、約3.6 GPaのヤング率及び約100 MPaの引張強度を含む、優れた機械的特性を有する熱可塑性物質である。PEEKは、半結晶性であり、約340℃で溶融し、熱分解に耐性があるため、埋め込み可能な医療装置に望ましい材料となっている。しかしながら、そのような熱可塑性材料は、生物活性、骨生産性、又は骨伝導性ではない。

20

【0004】

今日利用可能な多くの埋め込み可能な装置は、リン酸カルシウムを含有する組成物などの、天然骨と同様の特性を有する材料を含む。例示的なリン酸カルシウム組成物は、タイプBの炭酸ヒドロキシアパタイト ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3 \times (\text{CO}_3)_x(\text{OH})$) を含有する。リン酸カルシウムセラミックは、成形体及びセメントを含むがこれらに限定されない様々な形態で製作され、哺乳動物に埋め込まれている。ヒドロキシアパタイト (hydroxyapatite、HA)、リン酸三カルシウム (tricalcium phosphate、TCP)、リン酸四カルシウム (tetracalcium phosphate、TTCP)、及び他のリン酸カルシウム (calcium phosphate、CaP) 塩及びミネラルなどの異なる化学量論的組成物は、全て、天然骨の適合性、生体適合性、構造、及び強度に匹敵させるための試みにおいて用いられている。リン酸カルシウム系材料は広く受け入れられているが、幅広い臨床用途に使用するのに必要な液体キャリア／貯蔵媒体として機能する取り扱い、柔軟性、及び能力を欠いている。リン酸カルシウム材料は本質的に剛性であり、取り扱いを容易にするために、一般に、キャリア材料との混合物の一部として提供される。そのような混合物は、典型的には、約50:50の活性リン酸カルシウム原料対キャリア比を有し、10:90ほど低い場合がある。

30

【0005】

患者の身体内の損傷した骨を修復又は置き換えるための一般的な外科的治療は、骨の再成長を促進することができる損傷の位置に癒合装置を埋め込むことである。例えば、脊椎に特有の修復方法の1つは、損傷した椎骨を（全体又は部分的に）、及び／又は損傷したディスク（全体又は部分的に）を除去し、それをインプラント又はプロテーゼに置き換えることである。場合によっては、損傷の更なる進行を回避し、かつ／又は損傷若しくは損傷によって引き起こされる疼痛を軽減若しくは緩和するために、領域内の移動性を低減又は抑制することによって、弱化又は損傷した脊椎領域を安定化することが必要である。他の場合には、損傷した椎骨と一緒に接合し、かつ／又は椎骨の治癒を誘発することが望ましい。したがって、インプラント又はプロテーゼは、2つの隣接する椎骨間の固定を容易にするように構成され得る。インプラント又はプロテーゼは、隣接する構造体部分（例えば、隣接する椎体）間の位置に、付着手段なしで配置され得るか、又は固定され得る。

40

【0006】

50

ほとんどの骨癒合インプラントは、主に、治療される領域で新しい骨成長を支持するために剛性構造フレームワークを提供するように構成される。しかしながら、これらのインプラントは、必ずしもそれ自体で新しい骨成長を促進しない。むしろ、これらのインプラントは、損傷した領域を固定化及び／又は安定化して、更なる損傷を低減する。インプラントは、骨の再成長及び／又は修復プロセスを助けるために、追加の骨成長増強成分と併せて機能しなければならない。例えば、インプラントは、骨成長を促進する生物学的薬剤でコーティングされ得る。非常に多くの場合、これらのインプラントはケージとして機能し、骨移植材料を保持して癒合を容易にする区画を含む。

【0007】

骨の治療を助けるための臨床用途における骨移植材料の役割は、長年にわたって十分に文書化されている。しかしながら、現在利用可能な骨移植材料のほとんどは、これらの材料を手術における日常的な治療用途に作製するために必要な予想される結果を出すことができなかった。したがって、信頼性が高く一貫した結果を生成することができる骨組織インプラントを形成するための改善された骨移植材料が依然として必要とされ、所望されている。

【0008】

近年、理想的な骨移植インプラントを作製するために必要な重要な特徴を特定することを期待して、骨移植材料に対して集中研究が行われており、骨組織の成長の成功をもたらす作用機序の理論を提供する。少なくとも1つの最近の研究は、骨組織の足場を成功させるには、治療対象の骨の物理化学的特性、形態、及び分解動態を考慮すべきであることを示唆している。（「Bone tissue engineering: from bench to bedside」、Woodruff et al., Materials Today, 15 (10): 430-435 (2012)）。研究によれば、多孔性は、血管新生を可能にするために必要であり、所望の足場は、細胞付着、移動、増殖、及び分化のために最適化された表面特性を有する多孔質相互接続細孔ネットワークを有すべきである。同時に、足場は生体適合性であり、栄養素及び代謝廃棄物の流動輸送を可能にするべきである。同様に重要なように、細胞及び／又は組織の成長及び成熟を相補するために、制御可能な速度の生物分解を提供する足場の能力がある。最後に、足場の外部サイズ及び形状をモデル化及び／又はカスタマイズする能力は、個々の患者のカスタマイズされた適合を可能にすることであり、同様に重要である。

【0009】

Woodruffらは、足場の分解速度が骨組織形成、リモデリング、及び成熟の速度と適合しなければならないことも示唆した。最近の研究は、初期骨組織の内部成長が組織の成熟及びリモデリングに等しくないことを実証している。研究によれば、現在利用可能な骨移植材料のほとんどは、新しい組織が出現するとすぐに分解するように製剤化され、新しい骨組織よりも速い速度で成熟することができ、望ましい臨床転帰とはいえない。

【0010】

他の研究者は、理想的な骨移植材料のコア特徴とは異なる態様を強調している。例えば、多くは、新たな細胞活性に対する十分な構造的サポート又は機械的一体性を提供する材料の能力が、臨床的成功を達成する主要な要因であると考えているが、他方は、重要な特徴としての多孔性の役割を強調する。骨の血管再生、治療、及びリモデリングの促進における多孔性、細孔径、及び細孔径分布の役割は、骨移植化インプラントの成功に重要な寄与因子として長く認識されている。多くの研究は、骨移植の成功を達成するために、多孔性及び細孔径分布の理想的な範囲を示唆している。しかしながら、臨床結果が示すように、新しい骨成長に対する正しい構造及び機械的完全性を有する、又は必要な多孔性及び細孔径分布のみを有する生体適合性骨移植片は、良好な臨床転帰を保証しない。この集合的な研究の本質から明らかなのは、理想的な骨移植材料が、相乗効果に作用する構造的及び機能的特徴の組み合わせを有するべきであり、骨移植材料が生物学的活性を支持することを可能にし、時間が進行するにつれて効果的な作用機序を有するべきである。

【0011】

現在利用可能な骨移植材料は、これらの要件を満たすには不十分である。すなわち、多くの骨移植材料は、前述の問題のうちの1つ又は2つ以上に悩まされる傾向があり、他のものは、異なる、負に関連する合併症又は欠点を有し得る。一例は、自家移植インプラントである。自己移植インプラントは、許容可能な物理的及び生物学的特性を有し、骨成長のための適切な機械的構造及び完全性を示す。しかしながら、自己骨の使用には、患者が複数回又は拡張手術を受ける必要があり、結果として患者が麻酔下にある時間が増加し、かつかなりの疼痛、感染症及びその他の合併症のリスク、及びドナー部位の罹患率の増加につながる。

【0012】

骨の血管再生、治癒、及びリモデリングの促進における多孔性、細孔径、及び細孔径分布の役割は、埋め込み可能な装置の成功に重要な寄与因子として認識されている。しかしながら、現在利用可能な材料は、理想的な埋め込み可能な装置に必要な化学的及び物理的特性を依然として欠いている。例えば、現在利用可能な材料は、急速に再吸収する傾向があり、一方で、材料の化学組成及び構造により、再吸収するには長くなる。例えば、ヒドロキシアパタイトから作製された特定の材料は、再吸収するのに長くなる傾向があるが、硫酸カルシウム又はB-TCPから作製された材料は、急速に再吸収する傾向がある。更に、材料の多孔性が高すぎる（例えば、約90%）場合、骨伝導を支持するために吸収された後に残っている十分な基材が存在しない場合がある。逆に、材料の多孔性が低すぎる（例えば、30%）場合、多くの材料が吸収されなければならない、より長い吸収率をもたらす。加えて、過剰な材料は、細胞浸潤のために残留材料に残った十分な余地が存在しない場合があることを意味する。他の時には、材料が軟質すぎて、臨床使用中に任意の種類の物理的圧力がそれらに加えられると、それらに変形するか又は移動して、それらに保持される流体を失う場合がある。

【0013】

合成骨移植片代替物に由来する場合、最も急速に膨張するカテゴリーは、硫酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、及びリン酸三カルシウムに基づく生成物からなる。注射可能なセメント、ブロック又は一片の形態であるかどうかにかかわらず、これらの材料は、選択された臨床用途のための有効で安全な骨移植片代替物の証明済みトラック記録を有する。最近、生物活性ガラス（「bioactive glass、BAG」）などの新しい材料は、ポリマー系耐荷重性インプラントに対するますます実行可能な代替物又は補足となっている。自家移植片インプラントと比較して、これらの新しい合成インプラントは、痛みを回避し、患者に対する本質的に危険な自己移植片採取手段を回避するという利点を有する。また、これらの合成の非骨由来の材料の使用は、疾患の伝達リスクを低減することができる。自家移植片及び同種移植片インプラントと同様に、これらの新しい人工インプラントは、骨再生を促進する骨伝導性足場として機能することができる。好ましくは、インプラントは再吸収性であり、最終的に新しい骨組織に置き換えられる。

【0014】

生物活性ガラス及びポリマーを含有するものなどの生物活性複合体を製造するための現在の方法は、多くの欠点を抱えている。例えば、生物活性ガラスなどの生物活性材料のポリマーとの高い反応性は、従来の加工技術に課題を提示する。特に、生物活性材料の表面アルカリは、加工中にポリマーと反応し、複合体装置を形成するために使用され得る特定の加工機械の適切な機能を抑制する材料を形成する。更に、この反応は、生体材料の機能性及び反応性を低下させ、かつ／又は得られる埋め込み可能な装置の構造的及び機械的特性の分解を引き起こす可能性がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

したがって、骨の修復及び／又は置換のためのより良好な臨床的解決策を提供するために、改善された生物活性材料、埋め込み可能な装置、及びこれらの装置を製造するための方法が必要である。したがって、従来の金属、セラミック、又はPAEKのような熱可塑

性ポリマーなどのポリマーの利点を組み合わせることができるが、生物活性の利点を有し、細胞活性を開始し、骨再生の成功を促進する埋め込み可能な装置を提供することが望ましいであろう。更に、このような生物活性複合体を調製して、脊椎、整形外科、歯科、及び他のインプラントに必要な力に耐えるために適切な機械的特性を有する生物活性インプラントを作り出すためのより効果的な方法が当該技術分野において必要とされている。本開示の実施形態は、これら及び他の要請に応えるものである。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本開示は、少なくとも部分的に、ポリマー成分及びその中に組み込まれた生物活性成分を含む複合材料から操作されて、改善された骨の治療又は他の目的のためにポリマー成分に生物活性を提供する、埋め込み可能な医療装置を提供する。これらの装置は、骨の癒合及び／又は再生を促進するために増強された細胞活性を提供するように操作される。ポリマー成分及びその中に組み込まれた生物活性成分を含む複合生体材料、そのような生体材料を作製するための方法、並びにそのような複合生体材料から埋め込み可能な装置を作製するための方法もまた、本開示において提供される。

【0017】

一態様によれば、整形外科インプラント、脊椎固定インプラント、歯科インプラント、全体若しくは部分的な関節置換若しくは修復装置、外傷修復装置、骨折修復装置、再構築外科用装置、歯槽堤再構成装置、又は獣医学的インプラントなどの埋め込み可能な装置が提供される。埋め込み可能な装置は、ポリマーフレームワークと、ポリマーフレームワークに組み込まれた生物活性材料添加剤と、を含む本体を有し得る。いくつかの実施形態では、生物活性材料添加剤は、実質的にポリマーフレームワーク全体に組み込まれている。生物活性材料添加剤を実質的にポリマーフレームワーク全体に組み込むことは、その表面上ではなく、埋め込み可能な装置の内部にわたって細胞活性を提供し、それによって、骨成長及び誘導を更に増強し、促進する。

【0018】

更に、本開示の特定の独特の製造技術（以下に考察される）では、埋め込み可能な装置は、複合材料の複数の組み合わせを含み得る。例えば、埋め込み可能な装置は、段階的再吸収、機械的強度の増加、及び／又は装置の特定の領域における生物活性を高めるために、異なるパーセンテージの生物活性材料及びポリマー材料を有する特定の部分を含み得る。

【0019】

ポリマーは、ポリアルカノエート、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリエーテルスルホン (polyether sulfone、PES)、ポリフェニレンスルフィド (polyphenylene sulfide、PPS)、又はポリアリールエーテルケトン (PAEK)、例えばポリエーテルエーテルケトン (PEEK) 又はポリエーテルケトンケトン (PEKK) を含むがこれらに限定されない、埋め込み可能な装置で使用するための任意の好適なポリマーを含み得る。他の実施形態では、ポリマーは、ポリグリコール酸 (polyglycolic acid、PGA)、ポリ-L-乳酸 (poly-L-lactic acid、PLLA)、ポリ-D-乳酸、ポリシアノアクリレート、ポリ無水物、ポリプロピレンフマレートなどの生体吸収性材料を含み得る。生体吸収性材料は、ポリマー成分の全部又は一部のみを含み得、例えば、非再吸収性ポリマーと混合されるか又は組み合わせられ得る。

【0020】

本開示の生物活性材料添加剤は、フリット、繊維、ペレット、粉末、ミクロスフェア、顆粒、又はポリマーのフリット、繊維、ペレット、粉末、顆粒、ミクロスフェア、又は他の粒子と混合されて生物活性複合体を形成する、フリット、繊維、ペレット、粉末、ミクロスフェア、顆粒、又は他の粒子の形態であり得る。便宜上、「粒子」という用語は、本明細書ではフリット、繊維、粉末、顆粒、ペレット、ミクロスフェアなどとして定義されるべきである。生物活性材料は、細胞活性に利用可能なより大きな表面積を典型的に有する非常に多孔質の粒状球状粒子である、ポロگرانなどの溶融粒子、一片、又は多孔質顆

10

20

30

40

50

粒を含み得る。生物活性複合体は、インプラントに必要な力に耐えるために適切な特性を有する成形された埋め込み可能な装置に、本体と更に処理及び／又は組み合わされ得る。

【0021】

生物活性材料添加剤は、シリカ系材料、ホウ素系材料、及び／又はストロンチウム系材料、又はそれらの任意の組み合わせを含み得る。生物活性材料は、部分的に非晶質で部分的に結晶化された、又はそれらの組み合わせである、ガラス系、セラミック系、ハイブリッドガラスセラミック材料であり得る。例えば、生物活性材料添加剤は、ゾルゲル由来生物活性ガラス、溶融由来生物活性ガラス、シリカ系生物活性ガラス、リン酸塩系生物活性ガラスなどのシリカ不含生物活性ガラス、結晶化生物活性ガラス（部分的又は全体的）、並びに銅、亜鉛、ストロンチウム、マグネシウム、亜鉛、フッ化物、鉱物学的カルシウム源、ストロンチウムなどの微量元素若しくは金属を含む生物活性ガラス、及び／又はホウ酸塩などのホウ素系生物活性材料のうちの1つ又は2つ以上を含み得る。特定の実施形態では、生物活性ガラスは、45S5生物活性ガラス、コンベイト及び／若しくはホウ素系生物活性材料、又はそれらの混合物を含む。

10

【0022】

特定の実施形態では、生物活性材料は、特定の材料でコーティングされ得る。生物活性材料は、その表面が有機官能性アルキシラン分子で実質的に覆われるように、シラン化（silanated）又はシラン化（silanized）され得る。好適な有機官能性アルキシラン分子には、アミノシラン、グリシドキシシラン、メルカプトシランなどが含まれるが、これらに限定されない。生物活性材料のシラン化は、その疎水性を増加させ、機械的強度を増加させる化学結合を生じ得る。加えて、生物活性材料のシリカ化は、材料の全pHを増加させ、それによって分解を遅らせ、吸収率を制御する可能性がある。

20

【0023】

生物活性材料の平均直径は、約0.1～約2,000マイクロメートルであり得る。例示的な実施形態では、生物活性材料の平均直径は、約0.1～約400マイクロメートル、又は約50～約200マイクロメートルであり得る。

【0024】

別の態様では、埋め込み可能な装置は、主要本体と、ポリアリーレンエーテルケトン（PAEK）ポリマー成分、及び実質的にポリマー成分全体に組み込まれた生物活性添加剤成分を含む生物活性成分と、を含み得る。いくつかの実施形態では、本体は、ポリマー、金属、セラミック、生物活性複合体、又はそれらの任意の組み合わせを含み得る。

30

【0025】

ポリマー成分は、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）、ポリエーテルケトンケトン（PEKK）、又はそれらの混合物を含み得る。これらの材料は、特に耐荷重性インプラントのための優れた機械的特性を含むが、それらは生物活性又は骨伝導性ではない。したがって、実質的にポリマー成分全体に完全に統合された生物活性添加剤を含む装置を提供することは、多くの異なる利点を提供する。特に、これらの装置は、骨の癒合及び／又は再生を更に促進する、実質的に埋め込み可能な装置全体を通して細胞活性の強化を提供する。

【0026】

PAEKポリマーの平均直径は、約0.5マイクロメートル～約4,000マイクロメートルであり得る。平均直径は、1,000マイクロメートル未満であり得る。他の実施形態では、PAEKポリマーの平均直径は、400マイクロメートル超であり得る。特定の実施形態では、PAEKポリマーの平均直径は、400～1,000マイクロメートルであり得る。この粒径は、0.1～200マイクロメートルの粒子、ペレット、又は繊維サイズを有する生物活性及びホウ素系ガラスの配合に好適である。

40

【0027】

埋め込み可能な装置の本体は、滑らかではない粗くした面を有する外面を含み得る。この粗くした面は、生物活性複合体を二次加工技術に供することによって達成されて、装置の表面積を増加させることができる。これらの二次加工技術は、例えば、それが形成され

50

た後、本体の外表面を研磨するか、又はそうでなければ粗くすることを含み得る。特定の実施形態では、二次加工は、埋め込み可能な装置の表面の全て又は一部を含むグリットブラストを含み得る。本開示の生物活性材料は、装置の表面をグリットブラストするための媒体として使用され得る。

【0028】

出願人は、生物活性複合体装置の形成後に表面を研磨（又は他の方法で機械加工）すると、機械加工された実質的に全体の表面で、有意な生物活性をもたらすことを発見した。表面を研磨又は他の方法で機械加工して、外面の下にある材料内の粒子又は微細孔を露出させて、骨組織が本体に成長することを可能にし、かつ／又は生物活性材料を装置の表面に引き込むことができる。加えて、表面を研磨することは、骨組織と相互作用するより多くの表面積を有するより粗い面を作製することによって、複合体装置の全体的な表面積を増加させる。

10

【0029】

本体は、剛性フレームワークとして形成されてもよく、生物活性成分は、剛性フレームワークの少なくとも一部に、又は剛性フレームワークの少なくとも一部上に組み込まれ得る。特定の実施形態では、本体は外面を備え、生物活性成分は、この外面の少なくとも一部上、又はこの外面の少なくとも一部の周囲に配置され得る。生物活性成分は、本体の実質的に外面全体に配置され得る。生物活性成分は、本体の1つ若しくは2つ以上の層に隣接して、又はその間に配置された1つ又は2つ以上の層を形成し得る。

20

【0030】

他の実施形態では、本体は、1つ若しくは2つ以上のチャンバ、細孔又は他の内部空間を含んでよく、生物活性成分は、これらの内部空間に隣接して、又はこれらの内部空間の中に配置され得る。特定の実施形態では、生物活性成分は、本体内に、又は本体上に配置された1つ又は2つ以上の粒子の束を含み得る。

【0031】

生物活性成分は、本体全体を通して組み込まれるか、又は別様に埋め込まれ得る。本体及び生物活性成分は、全体的に埋め込み可能な装置全体が実質的に同じ特性を有するように、一緒に混合された粒子から実質的に均質な複合体に形成され得る。あるいは、生物活性成分及び本体は、生物活性成分が本体全体に散在するように、不均質であり得る。

【0032】

30

特定の実施形態では、本体及び生物活性成分は、両方とも、P A E Kなどの熱可塑性ポリマー及び生物活性粒子から作製される。生物活性粒子は、ポリマー粒子と混合されて、例えば、圧縮成形又は押出によって加工されて埋め込み可能な装置を形成する実質的に均質な複合体を成形することができる。

【0033】

埋め込み可能な装置は、各々が異なる吸収能力を有する異なる生物活性材料を含み得る。いくつかの実施形態では、生物活性粒子の重量比及び／又は粒径比は、体内の生物活性粒子の段階的吸収を可能にするように選択される。繊維の吸収率は、その材料組成及びその直径によって決定又は制御される。材料組成物は、遅い反応生成物対速い反応生成物をもたらす得る。例えば、生物活性粒子の特定の組成物は、他のものよりも迅速に吸収され得る（例えば、ホウ素系粒子は、典型的には、シリカ系生物活性ガラス粒子よりも迅速に再吸収される）。ホウ素系粒子及び生物活性ガラス粒子の重量比、結晶化度、及び／又は粒径比は、両方の粒子の段階的吸収を可能にするように選択され、それによって、インプラントが、骨の成長並びに／又は骨及び組織のインプラント内の癒合／相互作用を促進するときに、インプラントが体内で負荷に耐えることを確実にするように選択される。

40

【0034】

特定の実施形態では、装置内の様々な生物活性材料の重量比は、体内のこれらの粒子の段階的吸収を提供するように選択される。他の実施形態では、生物活性ガラスの粒径とホウ素含有生物活性粒子の粒径との比は、体内に段階的な再吸収を提供するように選択される。

50

【0035】

埋め込み可能な装置は、個々の患者の特定の解剖学的構造のために設計されたカスタム装置であり得る。埋め込み可能な装置のサイズ及び形状は、例えば、患者のCTスキャン、MRI、又は患者の解剖学的構造の他の画像に基づいてもよく、特定の実施形態では、これらの画像を使用して、ステレオリソグラフィ（stereolithography、SLA）、選択的層溶融（selective layer melting、SLM）、選択的レーザー焼結（selective laser sintering、SLS）、Eビーム、又は金属合金若しくはポリマーの3D印刷などの積層造形技術並びに熱溶解積層法（fused deposition modeling、FDM）を用いて、カスタマイズされた装置を形成してもよい。他の実施形態では、画像を使用して、カスタマイズされた装置を形成するための金型を形成することができる。

10

【0036】

埋め込み可能な装置は、多孔質又は非多孔質であり得る。細孔径は、埋め込み可能な装置全体を通して均一又は可変であり得る。

【0037】

埋め込み可能な装置は、格子構造を含み得る。格子構造は、生物活性成分を有する金属、ポリマー、又はセラミックから形成されたフレームワークを含み得る。本開示の格子構造は、幾何学的構造の繰り返し単位を含み得るか、又は格子全体を通してランダムな幾何学的構造で形成され得る。これらの多孔質格子構造は、細胞のオン成長及び細孔空間への成長を促進するために足場を提供することによって、骨結合の余地を提供する。格子内の空の空間は、流体及び栄養素がインプラントに入ることを可能にし、それによって骨組織の骨結合を可能にする。

20

【0038】

格子構造自体は、骨組織に溶解又は類似するいずれかの生物活性材料又は再吸収性材料で生体内で作製され得る。特定の実施形態では、格子構造インプラントは、インビボで2つの別個の相を組み込むように操作され得る。第1の段階では、流体及び栄養素を格子の空の空間に通過させて、骨結合を提供する。第2の段階では、実際の格子フレームワークは、（上記に考察されるように）再吸収性材料から完全に又は部分的に形成され得、その結果、構造体全体、又は構造体の少なくとも一部が溶解することによって、骨組織のみが残る。

【0039】

装置は、多孔質及び／又は生体吸収性であってもよく、耐荷重性であるように構成され得る。装置は、非多孔質であり得る。加えて、装置は、生物学的薬剤を含み得る。生物学的薬剤は、グリコサミノグリカン、成長因子、合成因子、組換え因子、同種因子、幹細胞、脱灰骨基質（demineralized bone matrix、DBM）、又は細胞シグナル伝達剤からなる群から選択されてもよく、それに限定されない。

30

【0040】

特定の実施形態では、生物活性成分は、繊維又は他の粒子を含み、本体は、細孔を備える。細孔は、繊維又は粒子に実質的に平行な方向に延在し得る。細孔は、繊維又は粒子の長さに沿って延在し得る。本体は、第1の表面と、第1の表面と対向する第2の表面とを有する。細孔は、好ましくは、第1の表面から第2の表面まで延在する。特定の実施形態では、繊維及び／又は細孔は、第1の表面から第2の表面に延在する1つ又は2つ以上のチューブを形成し得る。

40

【0041】

生物活性繊維又は他の粒子は、一方向に互いに整列されて、本体を通して第1の表面から第2の表面まで組織の成長を増強し、最終的には周囲組織のインプラント間の機械的結合を改善することができる。方向性繊維集合体に存在する細孔は、繊維間の空間内の硬組織及び軟部組織の移動を促進するであろう。生物活性粒子は、マルチ方向性を提供するようランダムに整列され得る。

【0042】

一実施形態では、繊維又は他の粒子は、繊維間の液体の循環を促進するように構成され

50

た材料を含む。粒子は、整列された繊維間の毛細管作用を促進して、そこを通して流体を引き寄せるように構成され得る。流体のこの一定の動きは、酸素及び栄養素がインプラントにもたらされ、代謝廃棄産物が除去されるときに組織成長を増強するであろう。この毛細管作用は、繊維が新しい組織で充填され、体液と細孔容積との間の力が排除されるまで無期限に継続するであろう。

【0043】

整列された多孔性はまた、移植前の耐荷重性インプラントにおける治癒を促進するためにしばしば添加される骨髄吸引物などの材料の分散又は吸収を増強することができる。整列された繊維の毛細管作用は、集合体を通して骨髄内に存在する細胞及び体液を引き寄せ、治癒プロセスを開始する。

【0044】

別の態様では、複数の圧縮生物活性ガラス繊維を含む埋め込み可能な装置が提供される。いくつかの実施形態では、装置は、複数の生物活性ガラス微粒子を更に含み得る。生物活性ガラス繊維は、ランダムに配向され得るか、又は互いに対して整列され得る。耐荷重性装置を提供するために、繊維を一緒に焼結することができる。装置は、本体内に圧縮生物活性ガラス繊維の複数の束を含み得る。圧縮生物活性ガラス繊維の複数の束は、本体内で互いに等距離に離間していてもよい。装置は、円柱として成形され得る。装置は、多孔質、又は生体吸収性であり得る。

【0045】

繊維束は、複合埋め込み可能な装置に組み込まれ得る。そのような設計では、繊維束は、完全にではないにしても、少なくとも部分的に、埋め込み可能な装置の本体内に收容され、装置を使って細胞成長の方向性を提供するように装置に対して選択的に整列され得る。繊維束は、互いに均一に整列され得るか、又はそれらは互いに対して異なる方向に整列され得る。例えば、繊維束は、埋め込み可能な装置の1つ又は2つ以上の軸に沿って延在して、それらの軸に沿って細胞成長を提供することができる。別の例では、繊維束は、互いに対してランダムに配向され得るが、埋め込み可能な装置に対して選択的に整列され得る。これらの実施例の全てにおいて、埋め込み可能な装置の本体は、本明細書に開示される実施形態のいずれかによる、ポリマー全体に組み込まれた生物活性材料を有するポリマーを含み得る。

【0046】

別の態様では、埋め込み可能な装置は、特定の方向又は寸法における骨成長を可能にするように操作され得る。装置は、異なる平面に伸縮能力を有する固着ポイントで設計され得る。これにより、装置は、例えば、子供又は若年成人で依然として成長する骨と適合することができる。

【0047】

本発明の別の態様では、埋め込み可能な装置は、ポリマー成分と、ポリマー成分全体に組み込まれた生物活性ガラス添加剤成分とを含む生物活性複合材料から形成された剛性体を備える。ポリマー成分及び添加剤成分の各々は、粒子の形態である。ポリマー成分及び添加剤成分の平均粒径は、一致する、すなわち実質的に同じであり得る。他の実施形態では、ポリマー成分の平均粒径は、添加剤成分の平均粒径とは異なり、機械的強度又は加工目的のために選択される。粒径はまた、患者の体内の生物活性ガラス成分の段階的吸収を可能にするように選択され得る。

【0048】

ポリマーは、ポリアルカノエート、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリエーテルスルホン (PES)、ポリフェニレンスルフィド (PPS)、若しくはポリアリールエーテルケトン (PAEK) のようなポリエーテルエーテルケトン (PEEK) 又はポリエーテルケトンケトン (PEKK) 又はそれらの混合物を含み得る。特定の実施形態では、ポリマーは、ポリエーテルエーテルケトン (PEEK) 又はポリエーテルケトンケトン (PEKK) を含む。特定の実施形態では、ポリマーは、ポリグリコール酸 (PGA)、ポリ-L-乳酸 (PLLA)、ポリ-D-乳酸、ポリシアノアクリレート、ポリ無水物、ポリプロ

10

20

30

40

50

ピレンフマレートなどの生体吸収性材料を含み得る。生体吸収性材料は、ポリマー成分の全部又は一部のみを含み得、例えば、非再吸収性ポリマーと混合されるか又は組み合わせられ得る。

【0049】

生物活性添加剤は、フリット、繊維、粉末、顆粒、ペレット、ミクロスフェア、又はポリマーの他の粒子と混合されたミクロスフェア又は他の粒子の形態であって、インプラントに必要な力に耐える適切な特性を有する成形された埋め込み可能な装置に更に加工される実質的に均質な生物活性複合体を形成することができる。ポリマー粒子及び生物活性粒子を、溶媒を使用せずに一緒に混合して、分散液を形成するか、又は生物活性材料のアルカリ度を除去／低減する。生物活性粒子はまた、加工前に不活性ポリマーを予熱する必要なしに、ポリマー粒子、繊維、又はペレットと混合され得る。

10

【0050】

生物活性材料添加剤は、シリカ系材料、ホウ素系材料、及び／又はストロンチウム系材料、又はそれらの任意の組み合わせを含み得る。生物活性材料は、部分的に非晶質で部分的に結晶化された、又はそれらの組み合わせである、ガラス系、セラミック系、ハイブリッドガラスセラミック材料であり得る。例えば、生物活性材料添加剤は、ゾルゲル由来生物活性ガラス、溶融由来生物活性ガラス、シリカ系生物活性ガラス、リン酸塩系生物活性ガラスなどのシリカ不含生物活性ガラス、結晶化生物活性ガラス（部分的又は全体的）、並びに銅、亜鉛、ストロンチウム、マグネシウム、亜鉛、フッ化物、鉱物学的カルシウム源、ストロンチウムなどの微量元素若しくは金属を含む生物活性ガラス、及び／又はホウ酸塩などのホウ素系生物活性材料のうちの1つ又は2つ以上を含み得る。特定の実施形態では、生物活性ガラスは、45S5生物活性ガラス、コンベイト及び／若しくはホウ素系生物活性材料、又はそれらの混合物を含む。

20

【0051】

いくつかの実施形態では、生物活性ガラス及び／又はホウ素系材料の平均直径は、約0.1～約2,000マイクロメートルである。例示的な実施形態では、生物活性ガラス及び／又はホウ素系材料の平均直径は、約0.1～約400マイクロメートル、又は約50～約200マイクロメートルである。

【0052】

埋め込み可能な装置は、整形外科インプラント、脊椎固定インプラント、歯科インプラント、全体若しくは部分的な関節置換若しくは修復装置、外傷修復装置、骨折修復装置、再構築外科用装置、歯槽堤再構成装置、又は獣医学的インプラントであり得る。特定の実施形態では、装置は、骨の癒合を容易にするために椎体などの隣接する骨セグメント間に挿入されるように構成された形状及びジオメトリーを有する。

30

【0053】

本開示の別の態様では、生物活性複合体ポリマー材料から埋め込み可能な装置を形成するための様々なプロセスが提供される。

【0054】

特定の態様では、埋め込み可能な装置は、材料の層が形成され、次いで互いに堆積されて最終装置を作成する積層造形技術によって形成され得る。これらの積層造形技術は、ステレオリソグラフィ（SLA）、選択的層溶融（SLM）、選択的レーザー焼結（SLS）、金属、金属合金若しくはポリマー、熱溶解積層法（FDM）又は組み合わせのEビーム又は3D印刷を含み得る。

40

【0055】

これらの実施形態では、互いに堆積される材料の層は各々、異なる濃度の生物活性ガラスを有し得る。これは、得られる埋め込み可能な装置の異なる部分内の異なるレベルの生物活性及び／又は再吸収を提供する。特定の実施形態では、ポリマーの外層は、外層が内層よりも迅速に骨組織と反応するように、内層よりも大きな濃度の生物活性添加剤を有し得る。この設計は、外層上で比較的急速な生物活性を生じ、装置の内部全体を通してより長くより遅い生物活性を作り出す。

50

【0056】

特定の実施形態では、例えば、ポリマー成分の外層のうちの1つ又は2つ以上は、約0～100パーセントの生物活性添加剤及び0～100パーセントのポリマーの濃度を有してもよく、内層は、約0～100パーセントの生物活性添加剤及び約0～100パーセントのポリマーの濃度を有し得る。1つのそのような例では、外層は、約40%～100%の生物活性ガラス及び約0%～約60%のポリマーを含み、内部は、約5%～約40%の生物活性材料添加剤及び約60%～約95%のポリマーを含む。別の例では、外面は、約75%～約100%の生物活性材料添加剤及び約0%～約25%のポリマーを含んでよく、内側部分は、約5%～約25%の生物活性材料添加剤及び約75%～約95%のポリマーを含む。

10

【0057】

他の態様では、プロセスは、ポリアリールエーテルケトン（PAEK）ポリマー及び生物活性添加剤の粒子、繊維、又はペレットを混合して、実質的に均質な混合物を形成することを含む。本開示による実質的に均質になるとは、全体を通して実質的に同じ特性で混合物が実質的に均一であることを意味する。次いで、混合物を圧縮し、個々のポリマーの少なくとも溶解温度に加熱して、耐荷重性の埋め込み可能な装置の形状で生物活性複合体を形成する。

【0058】

本明細書に開示される方法は、ポリマー及び生物活性材料が、重量で容易に計量された粉末、繊維、ペレット、又は他の粒子の形態で金型に挿入され得るように、射出及び／又は圧縮成形技術を利用する。複合ペレットは、圧縮成形技術の入力として使用され得る。この例の目的のために、複合ペレットは、生物活性材料及び一緒に混合されたポリマー材料を含有するペレットを意味する。これは、生物活性材料がポリマーと混合されて、実質的に均質な生物活性複合体を生成するという利点を有する。ポリマー粒子、繊維、又はペレット及び生物活性粒子又は繊維は、好ましくは、溶媒を使用せずに一緒に混合されて、生物活性材料のアルカリ度を除去する。生物活性粒子又は繊維はまた、加工前に不活性ポリマーを予熱する必要なしに、ポリマー粒子、繊維、又はペレットと混合され得る。

20

【0059】

特定の実施形態では、生物活性複合体装置は、装置の表面積を増加させるために、二次加工技術に供され得る。出願人は、生物活性複合体装置の形成後に表面を研磨（又は他の方法で機械加工）すると、装置の実質的に全体の表面で、有意な生物活性をもたらすことを発見した。表面を研磨又は別様に機械加工することは、生物活性材料を装置の表面に引き出す。加えて、表面を研磨することは、骨組織と相互作用するより多くの表面積を有するより粗い面を作製することによって、複合体装置の全体的な表面積を増加させる。

30

【0060】

特定の実施形態では、PAEKポリマー及び生物活性添加剤の粒子は、粉末の形態である。生物活性添加剤は、生物活性ガラス及び／又はホウ素系生物活性材料を含み得る。ホウ素系生物活性材料は、ホウ酸塩を含み得る。生物活性ガラスは、コンベイト、45S5生物活性ガラス、又はそれらの組み合わせなどの任意の好適な生物活性ガラスを含み得る。

40

【0061】

PAEKポリマー粒子、ペレット又は繊維は、約0.5～約4,000マイクロメートルの平均直径を有し得る。平均直径は、約400～約1,000マイクロメートルであり得る。いくつかの実施形態では、平均直径は、約45マイクロメートル～約65マイクロメートルである。ホウ酸塩粒子及び生物活性ガラスは、約0.1～約2,000マイクロメートル、又は約0.1～約400マイクロメートル、又は約50～約200マイクロメートルの平均直径を有し得る。いくつかの実施形態では、平均直径は、約90マイクロメートル～約355マイクロメートルである。

【0062】

本発明の別の態様では、耐荷重性の埋め込み可能な装置は、上記のプロセスを通して形

50

成される。耐荷重性の埋め込み可能な装置は、多孔質であり得る。

【0063】

本発明の別の態様では、耐荷重性の埋め込み可能な装置を形成するためのプロセスは、ポリアリールエーテルケトン（PAEK）ポリマー及び生物活性添加剤の粒子、ペレット、又は繊維を、スクリュウ押出機に混合し、スクリュウ押出機を回転させ、PAEKポリマー及び生物活性添加剤の粒子を少なくとも粒子の熔融温度に加熱して、実質的に均質な複合体を粒子の形状に形成することを含む。

【0064】

使用することができる押出装置は、例えば、単軸及び二軸機械、共回転若しくは逆回転、密接な噛み合い二軸化合物などを含む。一実施形態では、スクリュウ押出機は、プラスチック材料を可塑化及び押出成形するために一般的に使用される2つの噛み合いスクリュウを備えた二軸スクリュウ押出機であり得る。

10

【0065】

特定の実施形態では、PAEKポリマー及び生物活性添加剤は、粉末の形態である。生物活性添加剤は、45S5又はコンベイトなどの生物活性ガラス及び／又はホウ酸塩などのホウ素系材料を含み得る。このプロセスは、PAEKポリマーと生物活性添加剤との粉末と一緒に混合して、実質的に均質な混合物を形成し、次いで均質な混合物をスクリュウ押出機内に配置することを含む。

【0066】

別の実施形態では、PAEKポリマーはペレットの形態であり、生物活性添加剤は粉末の形態である。PAEKペレットをまずスクリュウ押出機に挿入し、ペレットが熔融プラスチックを形成するまで回転させ、加熱する。次いで、生物活性粉末をPAEK材料で押出機に混合して均質な生成物を形成する。次いで、この均質な生成物を更に回転させ、加熱して、耐荷重性インプラントに成形することができる生物活性複合体を形成する。

20

【0067】

本発明の別の態様では、耐荷重性の埋め込み可能な装置は、上記のプロセスを通して形成される。

【0068】

本発明の更に別の態様では、耐荷重性の埋め込み可能な装置を形成するための方法は、ポリアリールエーテルケトン（PAEK）ポリマー及び生物活性添加剤の粒子をスクリュウ押出機に混合し、スクリュウ押出機を回転させて均質な複合体ペレットを形成することを含む。次いで、ペレットを圧縮し、ペレットの少なくとも熔融温度に加熱して、耐荷重性の埋め込み可能な装置の形状で生物活性複合体を形成する。

30

【0069】

この実施形態では、所望の形状に再加工及び圧縮成形又は射出成形することができる均質なペレットが形成される。

【0070】

本発明の別の態様では、耐荷重性の埋め込み可能な装置は、上記のプロセスを通して形成される。

【0071】

本発明の更に別の態様では、埋め込み可能な装置を形成するための方法は、ポリマー及び生物活性材料粉末、ペレット、又は他の粒子を圧縮成形機及び／又はスクリュウ押出機（単一、ツインなど）内に配置して、複合ペレット又は他の形状を生成することを含む。次いで、これらの複合ペレット／形状は、所望の形状に射出成形される。得られた生成物は、生物活性ガラスの表面曝露を増加させるために、研磨又は他の機械加工を含む二次加工に供され得る。

40

【0072】

本発明の更に別の態様では、ポリマー及び生物活性材料は、スクリュウ押出機（単一、ツインなど）によって、複合体生物活性ポリマー材料のフィラメントに押出成形され得る。次いで、これらの複合生物活性ポリマーフィラメントは、最終的な成形された埋め込み

50

可能な装置に更に加工され得る。例えば、フィラメントは、最終生成物を提供するために3D印刷に供給され得る。1つのそのような技術は、熱溶解積層法（FDM）を使用して複合フィラメントを3D印刷して、所望の生成物を形成することを含むであろう。

【0073】

上記の一般的な説明及び以下の詳細な説明は、どちらも具体例であって、例示だけを目的としており、本発明の範囲を限定するものではないことを理解されたい。本開示の追加の特徴は、後に続く説明に一部が記載されることになるか、又は本開示の実践を通じて知ることができる。

【0074】

本開示の前述及び他の特徴は、本開示が例示的な実施形態の以下の説明を考慮すると、本開示が関連する当業者に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0075】

添付の図面及び写真は、本明細書に組み入れられ、その一部を構成するものであり、本開示のいくつかの実施形態を説明とともに例示し、本開示の原理を説明する役割を果たす。

【図1】本開示の特定の実施形態による、その外面に生物活性成分を有する本体を有する埋め込み可能な装置の例を示す。

【図2】本体の特定の表面上に生物活性成分を有する本体を有する埋め込み可能な装置の例を示す。

【図3】本開示による多孔質埋め込み可能な装置の例を示す。

【図4】生物活性成分が内部に組み込まれた本体を有する埋め込み可能な装置の例を示す。

【図5】本開示による本体の1つ又は2つ以上の層内に生物活性成分層を有する埋め込み可能な装置の例を示す。

【図6】ケージ成分及びその中に含まれた生物活性成分を含む埋め込み可能な装置の例を示す。

【図7】一方向に整列した生物活性成分で形成された埋め込み可能な装置の例を示す。

【図8A】均一に整列した生物活性成分の複数の束を含む埋め込み可能な装置を示す。

【図8B】ランダムに整列した生物活性成分の複数の束を含む埋め込み可能な装置を示す。

【図9】ケージ成分及び骨移植片成分を含む複合埋め込み可能な装置を示す。

【図10】多部分ケージ屈折率及び骨移植片成分を含む複合埋め込み可能な装置を示す。

【図11】ケージ成分及びそれに関連する異なる骨移植片成分を含む複合埋め込み可能な装置の断面図を示す。

【図12】ケージ成分及びその中に含まれる骨移植片成分を含む別の複合埋め込み可能な装置を示す。

【図13A】一方向に整列した生物活性成分を組み込んだ埋め込み可能な装置の例を示す。

【図13B】一方向に整列した生物活性成分を組み込んだ埋め込み可能な装置の例を示す。

【図14A】一方向に整列した生物活性成分で形成された埋め込み可能な装置の写真画像である。

【図14B】一方向に整列した生物活性成分で形成された埋め込み可能な装置の写真画像である。

【図15】その外面に追加の生物活性コーティングを有する埋め込み可能な装置の拡大写真画像である。

【図16】生物活性成分への細胞付着のための細孔を示す、埋め込み可能な装置の拡大写真画像である。

【図17A】本開示による、その中に組み込まれた生物活性成分を有する本体フレームワ

10

20

30

40

50

ークを含む格子構造の例を示す。

【図 1 7 B】本開示による、その中に組み込まれた生物活性成分を有する本体フレームワークを含む格子構造の例を示す。

【図 1 7 C】本開示による、その中に組み込まれた生物活性成分を有する本体フレームワークを含む格子構造の例を示す。

【図 1 8 A】本開示によるインプラントの格子構造を形成する個々のユニットの形状の様々な例を示す。

【図 1 8 B】本開示によるインプラントの格子構造を形成する個々のユニットの形状の様々な例を示す。

【図 1 8 C】本開示によるインプラントの格子構造を形成する個々のユニットの形状の様々な例を示す。 10

【図 1 8 D】本開示によるインプラントの格子構造を形成する個々のユニットの形状の様々な例を示す。

【図 1 8 E】本開示によるインプラントの格子構造を形成する個々のユニットの形状の様々な例を示す。

【図 1 9】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ埋め込み可能な頸部固定インプラントの例を示す。

【図 2 0】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ埋め込み可能な頸部固定インプラントの例を示す。

【図 2 1】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ埋め込み可能な椎体間固定インプラントの例を示す。 20

【図 2 2】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ埋め込み可能な椎体間固定インプラントの例を示す。

【図 2 3】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ頸部プレートの例を示す。

【図 2 4】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ人工ディスクの例を示す。

【図 2 5】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ人工ディスクの例を示す。

【図 2 6】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ人工股関節インプラントの例を示す。 30

【図 2 7】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ人工膝インプラントの例を示す。

【図 2 8】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ手首用の骨折プレートの例を示す。

【図 2 9】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ骨ダボの例を示す。

【図 3 0 A】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ骨アンカーの様々な例を示す。

【図 3 0 B】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ骨アンカーの様々な例を示す。 40

【図 3 0 C】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ骨アンカーの様々な例を示す。

【図 3 1】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ、顎顔面インプラントの例を示す。

【図 3 2】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ、顎顔面インプラントの例を示す。

【図 3 3】ポリマーを含み、本開示による生物活性成分をその中に組み込んだ頭蓋インプラントの例を示す。

【図 3 4】本開示のプロセスに従って形成された例示的な耐荷重性の埋め込み可能な装置 50

の写真画像である。

【図 3 5 A】装置を研磨することなく、20 重量%の 45 S 5 生物活性ガラスを有する埋め込み可能な装置の 7 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

【図 3 5 B】装置を研磨することなく、20 重量%の 45 S 5 生物活性ガラスを有する埋め込み可能な装置の 7 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

【図 3 6 A】装置を研磨した後、20 重量%の 45 S 5 の生物活性ガラスを有する埋め込み可能な装置の 7 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

10

【図 3 6 B】装置を研磨した後、20 重量%の 45 S 5 の生物活性ガラスを有する埋め込み可能な装置の 7 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

【図 3 7 A】装置を研磨することなく、20 重量%の 45 S 5 生物活性ガラスを有する埋め込み可能な装置の 3 4 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

【図 3 7 B】装置を研磨することなく、20 重量%の 45 S 5 生物活性ガラスを有する埋め込み可能な装置の 3 4 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

【図 3 8 A】装置を研磨した後、20 重量%の 45 S 5 生物活性ガラスを有する埋め込み可能な装置の 3 4 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

20

【図 3 8 B】装置を研磨した後、20 重量%の 45 S 5 生物活性ガラスを有する埋め込み可能な装置の 3 4 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

【図 3 9 A】装置を研磨することなく、20 重量%のホウ素系粒子を有する埋め込み可能な装置の 7 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

【図 3 9 B】装置を研磨することなく、20 重量%のホウ素系粒子を有する埋め込み可能な装置の 7 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

30

【図 4 0 A】装置を研磨した後、20 重量%のホウ素系粒子を有する埋め込み可能な装置の 7 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

【図 4 0 B】装置を研磨した後、20 重量%のホウ素系粒子を有する埋め込み可能な装置の 7 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

【図 4 1 A】装置を研磨することなく、20 重量%のホウ素系粒子を有する埋め込み可能な装置の 3 4 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

40

【図 4 1 B】装置を研磨することなく、20 重量%のホウ素系粒子を有する埋め込み可能な装置の 3 4 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

【図 4 2 A】装置を研磨した後、20 重量%のホウ素系粒子を有する埋め込み可能な装置の 3 4 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

【図 4 2 B】装置を研磨した後、20 重量%のホウ素系粒子を有する埋め込み可能な装置の 3 4 日後の生物活性を示す異なる倍率（それぞれ 20 倍、40 倍）で撮影された写真画像である。

【図 4 3】それぞれがポリマー内に組み込まれた異なるパーセンテージの生物活性材料を

50

有する、外側部分によって囲まれた内部コアを有する複合材料又は埋め込み可能な装置の例を示す。

【図 4 4 A】平行プレートレオメーターにおけるポリマー及び生物活性材料の特定の混合物についての経時的な粘度を示すグラフである。

【図 4 4 B】平行プレートレオメーターにおけるポリマー及び生物活性材料の特定の混合物についての経時的な粘度を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0076】

整形外科用生体材料に関していえば、金属及びセラミックなどの硬質材料が主に思い浮かぶ。これは、特に耐荷重性の整形外科用途の場合である。しかしながら、ポリマー科学及び技術における最近の進歩により、特定のポリマー及び複合材料は、生存可能であるだけでなく、より伝統的な金属及びセラミック生体材料の代替物であるとして実行可能であるだけでなく、より好ましいものになってきている。ベアリング及び摩耗用途では、ポリマーは、金属と比較してより軽く、より低い摩擦特性を有することによって、金属よりも利点を提供する。これらのポリマー材料は、高負荷用途のための繰り返し摩擦及び摩耗に耐えることができるが、まだ金属の強度と一致し得る。

10

【0077】

更に、ポリマーは、生体適合性であり、それらの金属対応物よりも化学物質に対してより耐性があり、これらの技術の多くが、金属材料に悪影響を及ぼす過酷な及び／又は腐食性の化学物質に関与するため、特定の高精度製造プロセス中に利点である。ポリマーはまた、衝撃損傷に耐性があり、金属のようにへこみやひび割れを起こしにくい。

20

【0078】

ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）及びポリエーテルケトンケトン（PEKK）を含むポリマーエーテルケトン（PAEK）の特定の群は、ヒト骨組織と同様の機械的特性、インビボでの電気化学的活性の欠如、優れた耐食性及び生体適合性、かなりの疲労強度、耐摩耗性、引張強度、圧縮強度、及び延性を有するための生体材料として、非常に有望である。好ましい弾性率では、チタン及びチタン合金で観察された欠点が多いことが多い応力遮蔽が回避される。PEEK及びPEKKが有するこれらの優れた特性の全ては、それに生物活性を与えるために他の添加剤と組み合わせることによって、更に強化することができる。

30

【0079】

したがって、本開示は、骨の改善された治療のために、熱可塑性ポリマーなどのポリマーと生物活性添加剤を含む複合体装置として操作される、様々な生物活性複合体及び埋め込み可能な装置を提供する。本開示はまた、生物活性複合体を製造する方法及びそのような生物活性複合体から形成された装置を提供する。これらの装置は、骨組織の癒合又は再生を支持するのに十分な構造的完全性を提供しながら、骨の癒合又は再生を促進するために増強された細胞活性を提供するように操作される。

【0080】

特定の態様では、埋め込み可能な装置は、改善された骨の治療又は他の目的のために、ポリマー成分、及び生物活性成分で少なくとも部分的に操作され得る。これらの装置は、埋め込み可能な装置内又はその周囲への骨の癒合及び／又は再成長を促進するために、強化された細胞活性を提供するように操作される。埋め込み可能な装置は、整形外科インプラント、脊椎固定インプラント、歯科インプラント、全体若しくは部分的な関節置換若しくは修復装置、外傷修復装置、骨折修復装置、再構築外科用装置、歯槽堤再構成装置、又は獣医学的インプラントなどであり得る。

40

【0081】

特定の態様では、埋め込み可能な装置は、埋め込み可能な固定装置であり得る。バイオ活性を有する装置を提供するために追加の骨移植片成分を必要とする従来の埋め込み可能な固定装置とは異なり、操作された複合固定装置は、装置自体に組み込まれた生物活性添加剤を有する。別個の骨移植片成分及び別個の金属又はポリマー固定ケージ成分の必要性

50

はなく、両方の成分を複合埋め込み可能な固定装置に組み込むことができる。

【0082】

ポリマー成分は、ポリアルカノエート、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリエーテルスルホン（PES）、ポリフェニレンスルフィド（PPS）、又はポリアリールエーテルケトン（PAEK）、例えばポリエーテルエーテルケトン（PEEK）若しくはポリエーテルケトンケトン（PEKK）又はそれらの混合物を含むがこれらに限定されない、負荷又は非耐荷重性の埋め込み可能な装置に使用するための任意の好適なポリマー材料を含み得る。特定の実施形態では、ポリマーは、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）又はポリエーテルケトンケトン（PEKK）を含む。他の実施形態では、ポリマーは、ポリグリコール酸（PGA）、ポリ-L-乳酸（PLLA）、ポリ-D-乳酸、ポリシアノアクリレート、ポリ無水物、ポリプロピレンフマレートなどの生体吸収性材料を含み得る。生体吸収性材料は、ポリマー成分の全部又は一部のみを含み得、例えば、非再吸収性ポリマーと混合されるか又は組み合わせられ得る。

10

【0083】

本開示はまた、その中に組み込まれた生物活性添加剤を有するポリマーフレームワークを含む埋め込み可能な装置を製造するための方法を提供する。製造技術、特に、ステレオリソグラフィ（SLA）、選択層溶融（SLM）、選択的レーザー焼結（SLS）、金属、金属合金若しくはポリマーのEビーム若しくは3D印刷及び熱溶解積層法（FDM）などの積層造形技術及びラピッドプロトタイピング技術における最近の進歩により、医療装置分野に、これまで不可能だった複雑な微細構造を持つ金属構造体を作る新しい機会を与えている。更に、材料の組み合わせを、製造中に一緒に統合して、固有の複合体装置を形成することができる。本開示の操作された複合固定装置は、これらの新たに開発された製造技術を利用する。

20

【0084】

ステレオリソグラフィ又はSLAは、その最も一般的な形態では、紫外線（ultraviolet、UV）レーザーをフォトポリマー樹脂のバット上に集束させることによって機能する積層造形プロセスである。コンピュータ支援製造又はコンピュータ支援設計（computer aided manufacturing、CAM/computer-aided design、CAD）ソフトウェアの助けを借りて、UVレーザーを使用して、フォトポリマーバットの表面に予めプログラムされた設計又は形状を引き出す。フォトポリマーは紫外線に敏感であるため、樹脂は光化学的に固化し、所望の3D物体の単一層を形成する。次いで、構築プラットフォームは、1つの層を低下させ、ブレードは、タンクの上部を樹脂で重ね塗りする。このプロセスは、3D物体が完了するまで、設計の各層について繰り返される。完了した部品を溶媒で洗浄して、湿潤樹脂をそれらの表面から洗浄する必要がある。

30

【0085】

本開示はまた、PAEKなどのポリマー及び生物活性成分を含む埋め込み可能な装置を製造するための方法を提供する。本開示の方法は、ポリマー及び生物活性材料の粒子を実質的に均質な複合体に混合する。粒子は、フリット、ペレット、顆粒、粉末、繊維、ミクロスフェアなどであり得る。本開示の方法は、PAEK及び生物活性成分の粒子が、それらを混合して均質な複合体を形成する前に、異なる又は不一致の粒径を有することを可能にし得る。加えて、複合体装置は、生物活性材料のアルカリ度を除去するために溶媒を使用せずに調製され得る。

40

【0086】

本開示の方法はまた、加工前にポリマーを予熱することなく生物活性複合体の調製を可能にする。加えて、生物活性複合体は、脊椎、整形外科、歯科、又は他のインプラントに必要な力に耐えるために適切な機械的特性を有する成形されたインプラントを作製するために更に加工され得る大きなバッチで調製され得る。

【0087】

本開示の埋め込み可能な装置は、一般に、本体及び生物活性成分を含む自己含有又は独立型の埋め込み可能な装置のいずれかとして分類され得る。本体は、PEAK、金属、セ

50

ラミック、これらの材料のいずれかの組み合わせ、又は埋め込み可能な装置の所望の機能に応じて別の好適な材料などのポリマーを含み得る。生物活性成分は、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）、ポリエーテルケトンケトン（PEKK）、又はそれらの混合物などのポリマー成分を他のポリマー及び添加剤とともに含み得る。生物活性添加剤成分は、少なくとも生物活性ガラス及び／又はホウ素含有生物活性材料を更に含む。

【0088】

埋め込み可能な装置の本体は、滑らかではない粗くした面を有する外面を含み得る。この粗くした面は、生物活性複合体を二次加工技術に供することによって達成されて、装置の表面積を増加させることができる。これらの二次加工技術は、例えば、それが形成された後、本体の外面を研磨するか、又はそうでなければ粗くすることを含み得る。特定の実施形態では、二次加工は、埋め込み可能な装置の表面の全て又は一部を含むグリットブラストを含み得る。本開示の生物活性材料は、装置の表面をグリットブラストするための媒体として使用され得る。

10

【0089】

出願人は、生物活性複合体装置の形成後に表面を研磨（又は他の方法で機械加工）すると、機械加工された実質的に全体の表面で、有意な生物活性をもたらすことを発見した。表面を研磨又は他の方法で機械加工して、外面の下にある材料内の粒子又は微細孔を露出させて、骨組織が本体に成長することを可能にし、かつ／又は生物活性材料を装置の表面に引き込むことができる。加えて、表面を研磨することは、骨組織と相互作用するより多くの表面積を有するより粗い面を作製することによって、複合体装置の全体的な表面積を増加させる。

20

【0090】

埋め込み可能な装置は、熱処理プロセスなどの他の二次プロセスに対応し得る。1つのそのようなプロセスでは、装置はアニールされて、材料の物理的及び／又は化学的特性を変化させて、その硬度を低下させて、より加工可能とする。このプロセスは、その再結晶温度を超える材料を加熱し、安定した温度を適切な時間維持し、次いで冷却することを含む。原子は結晶格子内に移動し、転位の数は一減少し、延性及び硬度の変化につながる。材料が冷却すると、それは再結晶化する。

【0091】

出願人は、本開示の複合材料をアニーリングすることは、装置の結晶化度を変更して、材料を均質化し、不規則性を除去し、内部応力を削減し、延性を増加させ、硬度及び脆性を向上させ、材料構造を改善し、磁気特性を改善し、磁気特性を改善することができることを発見した。

30

【0092】

天然組織を合成材料で治療するための標準的な方法は、所望の最終生成物の微細構造及びマクロ構造を有する装置を提供することである。所望の最終生成物が海綿状骨である場合、従来の骨移植片は、海綿状骨の構築を模倣するように操作されている。これは骨移植片の現在の標準であるが、骨が生体組織であるという事実を考慮に入れることはない。各骨性柵状組織は、負荷、応力、及び／又は損傷に応答して、常に能動的な生物学的リモデリングを受ける。更に、海綿状及び皮質性の骨は、脈管構造の膨大なネットワークを支持することができる。このネットワークは、骨周囲の生きた環境を維持するために栄養素を送達するだけでなく、基本的な生物学的機能に必要な赤血球及び骨髓も支持する。したがって、非生物学的である同じ構築を有する合成材料を単に提供するだけでは、最適な骨治療及び骨の健康に不十分である。代わりに、必要とされるものは、骨の生きた構造を再現することができる作用機序である。

40

【0093】

従来の合成物は、通常、骨組織のための鋳物、又は鋳型として機能し、組織化及び形成する。これらの合成物は天然に生じないため、最終的に鋳造又は鋳型を再吸収して、正常な骨を再生する必要がある。これらの構築された合成物が再吸収されない場合、適切な骨の治療を可能にしない場合、それらは単に障害物であるだけでなく、骨の治療に有害であ

50

る可能性がある。この現象は、ゆっくりとした再吸収又は非再吸収合成を伴う多くの研究で観察されている。これらの合成物は、単なる不活性である非生物学的構造であるため、骨にのみ類似しているため、それらは、通常の骨の治癒及び発達に対する機械的ブロックとして挙動する。

【0094】

骨が生体の生物学的組織であり、その不活性構造が骨治癒を妨げるのみであろうことを理解することにより、異なる生理学のアプローチが、本開示で提示される。治癒は、いくつかの初期反応から始まる相動性プロセスである。各相は、前段階で発生した反応上に成り立つ。相のカスケードの後にのみ、最終生成物の発生が生じる－骨。従来の方法は、不活性最終生成物を触媒として治癒プロセスに配置することによって、治癒を置き換えるか、又は何らかの方法で刺激するものである。この未熟な作用は、確かに骨の発達及び治癒の生理学のプロセスを考慮しない。

10

【0095】

骨治癒の生理学のプロセスは、次の3つの段階に分けられる：(a)炎症、(b)骨形成、及び(c)リモデリング。炎症は、治癒プロセスを開始する走化性因子を提供することによる損傷及び天然触媒に対する最初の反応である。骨形成は、骨芽細胞が応答し、骨の基本的な材料を作製することを開始する次の相である。リモデリングは、破骨細胞及び骨細胞が骨の三次元構築を再現する最終相である。

【0096】

埋め込み可能な固定装置の生物活性材料は、フィブリン凝塊の繊維状構造を提示することによって、正常な生理学の治癒プロセスを再現することを試みる。生物活性粒子は、骨伝導性及び骨貫通性の両方であるため、複合埋め込み可能な固定装置内の繊維状ネットワークは、骨の誘導を更に増強し、加速する。更に、生物活性マトリックス又は足場の自由流動性は、現在の移植材料とともに最終形成を妨げ得る剛性鑄型を配置するのではなく、骨形成の自然開始及び刺激を可能にする。埋め込み可能な装置の生物活性添加剤はまた、骨芽細胞の増殖又は他の細胞表現型を選択的に刺激することが知られている化学反応を提供するように操作され得る。

20

【0097】

生物活性材料は、比較的小さい直径、特に約500ナノメートル～約2,000マイクロメートル、又は約0.1～50マイクロメートルの範囲の直径、又は約0.1～約100マイクロメートルの範囲の直径を有する。一実施形態では、直径は、約10ナノメートル未満であってもよく、別の実施形態では、直径は、約5ナノメートルであり得る。いくつかの実施形態では、直径は、ほぼ約0.5～約30マイクロメートルの範囲にあり得る。他の実施形態では、直径は、約2～約10マイクロメートルの範囲内にあり得る。更に別の実施形態では、直径は、約3～約4マイクロメートルの範囲内にあり得る。

30

【0098】

いくつかの実施形態では、更なる添加剤は、前述のものなどの生物活性粒子全体にランダムに分散されてもよく、生物活性粒子、抗菌繊維、微粒子状薬剤、微量元素、又は銅などの金属を含み、これは、血管新生作用の高い金属である、ストロンチウム、マグネシウム、亜鉛などの鉱物学的カルシウム源などである。更に、生物活性材料はまた、有機酸（ギ酸、ヒアルロン酸など）、鉱物学的カルシウム源（リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、硫酸カルシウムなど）、抗菌剤、抗ウイルス剤、ビタミン、X線乳白剤、又は他のそのような材料でコーティングされ得る。

40

【0099】

正常な組織修復プロセスでは、初期段階で、フィブリン凝塊が作製され、細胞が接着するための繊維構築を提供する。これは、全ての結合組織の治癒の土台である。この繊維構築は、細胞の直接付着や細胞間の結合を可能にしている。最終的に、目標は、早期の治癒段階で細胞の増殖及び骨形成を刺激し、次いで生理学のリモデリングを行うことである。所望の最終生成物は、生体組織であり、不活性な足場ではないため、開始及び骨形成に関与する天然繊維ネットワークを増強することによって、可能な限り生きている骨を刺激す

50

ることを主要な目的としている。

【0100】

本開示の材料は、骨誘導性及び骨貫通性の両方であってもよく、骨誘導を更に増強し、加速することができる。更に、本開示の生物活性成分の動的性質は、現在の移植材料と同様に最終形成を妨げ得る非生物学的鑄型を配置するのではなく、骨形成の自然開始及び刺激を可能にする。本明細書に開示される材料はまた、骨芽細胞の増殖又は他の細胞表現型を選択的に刺激することが知られている化学反応を提供するように操作され得る。

【0101】

本開示は、これらの材料から形成された生物活性材料及びインプラントを提供する。これらの生物活性材料は、組織部位での最適な治療のための必要な生体適合性、構造、及び臨床的取り扱いを提供する。加えて、これらの生物活性材料は、新しい組織形成を、単に鑄型化するのではなく生理学的プロセスを通して達成することを可能にすることによって、骨再成長のための改善された作用機序を提供する。更に、これらの人工生物活性材料は、ナノ、マイクロ、メソ、及びマクロ多孔性などの様々なレベルの多孔性を有するために必要に応じて製造することができる。生物活性材料は、特異な外科的及び解剖学的用途に対して必要に応じて臨床的に関連する形状に容易に成形又は成形される一方で、差次的又は段階的な再吸収能力を有するように選択的に構成され、構造化され得る。更に、これらの生物活性材料は、可変度の多孔性、特異な生体吸収性、圧縮抵抗及び放射線不透過性を有し得る。これらの生物活性材料はまた、抗菌特性、並びに薬物送達を可能にする。材料は、臨床設定で容易に取り扱うこともできる。

【0102】

埋め込み可能な装置は、耐荷重性又は非耐荷重性装置であり得る。装置は、部分的又は完全に再吸収可能であり得る。装置は、例えば、限定するものではないが、脊椎、肩、手首、股関節、膝、足首、又は胸骨、並びに指及びトウ関節のような他の関節など、身体の全ての領域における使用に適用可能であり得る。この技術を利用することができる他の解剖学的領域には、顎又は頬、並びに頭蓋骨領域などの歯科領域及び顎顔面領域が含まれる。装置は、それが適用されている特定の解剖学的領域を収容するように成形され、かつサイズ決定され得る。

【0103】

いくつかの実施形態では、本開示の複合埋め込み可能な装置は、第1の椎体間固定ケージ成分と、固定ケージ成分に組み込まれた第2の生物活性成分と、を含む。2つの成分は、同期して作用して、全体的な改善された骨癒合装置を作製する。脊椎固定装置は、PLIF、TLIF、CIF、ALIF、LLIF、又はOLIFケージ、又は椎骨置換装置のうちの1つであり得る。装置はまた、ウェッジ形状であり得る。脊椎固定装置は、ディスク高さを脊柱に復元するために患者の椎間板腔に挿入され得る。

【0104】

本開示の埋め込み可能な装置は、スペーサ、リング、骨ダボなどの皮質性椎骨腔又は椎体間装置の特定の成分に使用され得る。

【0105】

本開示の埋め込み可能な装置は、患者の脊椎の頸部又は腰椎領域での埋め込みのために好適な装置に組み込まれ得る。これらの装置は、椎間板置換用に設計された人工ディスクを含んでよく、椎体間ケージは、主に2つの椎骨、椎骨プレートなどの間の空間ホルダーとして機能する。

【0106】

他の実施形態では、本開示の埋め込み可能な装置は、骨修復及び再建を伴う様々な整形外科手術で使用され得る。例えば、埋め込み可能な装置は、関節、ロッド、ピン、縫合糸締結具、アンカー、修復装置、リベット、ステープル、タック、整形外科スクリュー、干渉スクリュー、骨スリーブ、及び当技術分野で知られている他の多くの形状に形成され得る。例えば、本開示の生物活性複合体は、皮質性骨スリーブに組み込まれてもよく、又はスクリュー、ピンなどとして破損骨に挿入されてもよい。

【0107】

本開示の埋め込み可能な装置はまた、シート、骨プレート、及び骨めっきシステム、骨足場、骨移植片代替物、骨ダボ、及び外傷又は外科手術によって損傷した骨を固定するのに有用な他の装置を含む他の整形外科装置に成形され得る。

【0108】

本開示の埋め込み可能な装置は、股関節形成術、骨折固定又は全膝関節形成術に使用される様々なインプラントに成形され得る。例えば、本開示の材料は、股関節インプラントのステム、球形頭、大腿股関節ダボ、及び／又はカップ集合体に使用され得る。あるいは、装置は、ボールジョイントインプラント又はプロテーゼを収容するための受容可能スリーブとして使用され得る。

10

【0109】

本開示の装置は、皮質－海綿状欠陥充填剤、骨移植片代替物などの骨又は腫瘍学的欠陥のある特定の欠陥のバルク再建又は修復に使用され得る。

【0110】

他の実施形態では、本開示の装置は、歯科インプラント、頭蓋上顎インプラント、顎インプラント、チューゴマチック再構成などに使用され得る。例えば、歯科インプラントを上顎又は下顎内に配置して、生きている骨間の構造的及び機能的接続を形成することができる。

【0111】

本開示の埋め込み可能な装置は、骨の成長を指示する接続経路を提供するように構成され得る。例えば、剛性構造フレームワークと生物活性成分添加剤との間の通信を可能にするためにチャンネル又は多孔質ネットワークを提供して、真の相互接続性を可能にし、固定プロセス中に同期させることができる。これは、生物活性材料が再吸収され、剛性構造フレームワーク内の多孔質開口部の後ろに残る場合、少なくとも部分的に多孔質である剛性構造フレームワーク、又は移植後に多孔質であり得るものを提供することによって達成することができる。

20

【0112】

インプラントの本体への添加剤である生物活性成分は、埋め込み可能な装置が細胞増殖及び新しい組織成長を経時的に支持することを可能にするために、本体と相乗的に作用するものであるべきである。生物活性添加剤は、適切な血管新生、最適化された細胞付着、移動、増殖、及び分化を可能にするために、必要な多孔性及び細孔径分布を提供するべきである。一実施形態では、生物活性成分は、生物活性ガラスを含む。

30

【0113】

本開示の生物活性材料添加剤は、フリット、繊維、ペレット、粉末、ミクロスフェア、顆粒、又はポリマーのフリット、繊維、ペレット、粉末、顆粒、ミクロスフェア、又は他の粒子と混合されて生物活性複合体を形成する、フリット、繊維、ペレット、粉末、ミクロスフェア、顆粒、又は他の粒子の形態であり得る。顆粒という用語は、丸い、球形、球状、又は不規則なものなどの、非ロッド形状の形態を有する材料の少なくとも1つ又は複数の断片を意味する。生物活性添加剤は、実質的に純粋な形態で提供され得る。生物活性材料は、細胞活性に利用可能なより大きな表面積を典型的に有する非常に多孔質の粒状球状粒子である、ポログランなどの溶融粒子、一片、又は多孔質顆粒を含み得る。生物活性複合体は、インプラントに必要な力に耐えるために適切な特性を有する成形された埋め込み可能な装置に、本体と更に処理及び／又は組み合わせられ得る。

40

【0114】

生物活性材料添加剤は、シリカ系材料、ホウ素系材料、及び／又はストロンチウム系材料、又はそれらの任意の組み合わせを含み得る。生物活性材料は、部分的に非晶質で部分的に結晶化された、又はそれらの任意の組み合わせである、ガラス系、セラミック系、ハイブリッドガラスセラミック材料であり得る。例えば、生物活性材料添加剤は、ゾルゲル由来生物活性ガラス、溶融由来生物活性ガラス、シリカ系生物活性ガラス、リン酸塩系生物活性ガラスなどのシリカ不含生物活性ガラス、結晶化生物活性ガラス（部分的又は全体

50

的)、並びに銅、亜鉛、ストロンチウム、マグネシウム、亜鉛、フッ化物、鉱物学的カルシウム源などの微量元素若しくは金属を含む生物活性ガラスのうちの1つ又は2つ以上を含み得る。ゾルゲル由来生物活性ガラスの例としては、70mol%のSiO₂、30mol%のCaOの一般インプラントを特徴とするS70C30が挙げられる。溶融由来生物活性ガラスの例としては、46.1mol%のSiO₂、26.9mol%のCaO、24.4mol%のNa₂O及び2.5mol%のP₂O₅の一般インプラントによって特徴付けられる45S5、S53P4、並びに60mol%のSiO₂、36mol%のCaO、及び4mol%のP₂O₅によって特徴付けられる58Sが挙げられる。別の好適な生物活性ガラスはまた、13~93個の生物活性ガラスであり得る。

【0115】

生物活性ガラスはまた、少なくとも1つのアルカリ金属、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、又はそれらの組み合わせを含み得る。そのような実施形態では、生物活性ガラスは、コンベイトクリスタライト形態の領域を含む。そのような生物活性ガラスは、本明細書では「コンベイトガラスセラミック」と呼ばれる。

【0116】

ホウ素含有生物活性材料は、ホウ酸塩又は他のホウ素含有材料、例えば、ホウ素とストロンチウムとの組み合わせを含み得る。

【0117】

特定の実施形態では、生物活性材料は、特定の材料でコーティングされ得る。生物活性材料は、その表面が有機官能性アルキシラン分子で実質的に覆われるように、シラン化(silanated)又はシラン化(silanized)され得る。好適な有機官能性アルキシラン分子には、アミノシラン、グリシドキシシラン、メルカプトシランなどが含まれるが、これらに限定されない。生物活性材料のシラン化は、その疎水性を増加させ、機械的強度を増加させる化学結合を生じ得る。加えて、生物活性材料のシリカ化は、材料の全Phを増加させ、それによって分解を遅らせ、吸収率を制御する可能性がある。

【0118】

更に、生物活性材料は、様々な直径及び／又は断面形状を有するように形成されてもよく、中空チューブとして引き出され得る。更に、繊維は、メッシュ状、織られていてもよく、絡み合っているように、多種多様な形状へ提供し得る。

【0119】

生物活性添加剤は、変化する吸収率を有する繊維を用いて操作され得る。繊維の吸収率は、その材料組成及びその直径によって決定又は制御される。材料組成物は、遅い反応生成物対速い反応生成物をもたらす。同様に、より小さい直径の繊維は、同じインプラントのより大きな直径の繊維よりも速く再吸収することができる。また、材料の全体的な多孔性は、吸収率に影響を及ぼし得る。より高い多孔性平均を有する材料は、細胞を除去するための材料が少ないことを意味する。逆に、より低い多孔性平均を有する材料は、細胞がより多くの作業を行う必要があり、吸収はより遅い。所望の結果を達成するために、異なる繊維の組み合わせを成分に含めることができる。

【0120】

特定の実施形態では、埋め込み可能な装置の異なる領域は、異なる濃度の生物活性ガラスを有し得る。これは、埋め込み可能な装置全体にわたる異なるレベルの生物活性及び／又は再吸収を提供する。特定の実施形態では、ポリマーの外表面又は外部は、外面が内部よりも迅速に骨組織と反応するように、内部よりも高い濃度の生物活性添加剤を有し得る。

【0121】

特定の実施形態では、例えば、ポリマー成分の外層のうちの1つ又は2つ以上は、約0~100パーセントの生物活性添加剤及び0~100パーセントのポリマーの濃度を有してもよく、内層は、約0~100パーセントの生物活性添加剤及び約0~100パーセントのポリマーの濃度を有し得る。1つのそのような例では、外層は、約40%~100%の生物活性ガラス及び約0%~約60%のポリマーを含み、内部は、約5%~約40%の

10

20

30

40

50

生物活性材料添加剤及び約 60%～約 95%のポリマーを含む。別の例では、外面は、約 75%～約 100%の生物活性材料添加剤及び約 0%～約 25%のポリマーを含んでよく、内側部分は、約 5%～約 25%の生物活性材料添加剤及び約 75%～約 95%のポリマーを含む。

【0122】

特定の実施形態では、装置内の生物活性ガラス粒子のホウ素含有生物活性粒子に対する重量比は、体内のこれらの粒子の段階的吸収を提供するように選択される。いくつかの実施形態において、重量比は約 0 : 1 である。別の実施形態では、生物活性ガラスの粒径とホウ素含有生物活性粒子の粒径との比は、体内に段階的な再吸収を提供するように選択される。例示的な実施形態では、粒径の比は、約 1 : 0 である。他の実施形態では、重量比及び粒径の比の両方が、体内で段階的な吸収を提供するために組み合わせて選択される。

10

【0123】

生物活性繊維と同様に、生物活性顆粒を含めることは、粗くした面、非常に大きな表面積などを含むように広範囲のサイズ又は構成を有する微粒子を使用して達成することができる。例えば、顆粒は、顆粒の内部の表面の露出を可能にするために穿孔を有する内部管腔を含むように調整され得る。そのような顆粒は、より迅速に吸収され、特異な再吸着性を特徴とする調整されたインプラントを可能にする。有孔又は多孔質の顆粒は、例えば、均一な直径又は均一な孔あけサイズによって特徴付けることができる。顆粒によって提供される多孔性は、装置に与えられる多孔性の二次範囲とみなすことができる。生物活性ガラス繊維及び顆粒のサイズ、横方向の直径、表面テクスチャ、及び構成を変化させることにより、製造業者は、患者に移植される前及び後にインプラントの機能に大きく影響を及ぼし得る選択的可変特性を有する生物活性ガラス添加剤を提供する能力を有する。ナノ及びマイクロサイズの細孔は、生物活性、したがって修復プロセスを向上させる超流体浸漬及び保持能力を提供する。

20

【0124】

上記に考察されるように、理想的な埋め込み可能な装置は、生物活性剤が組織成長の生物学的活性及び作用機序を経時的に支持することを可能にするように作用する特徴の組み合わせを有しなければならない。多孔性及び細孔径分布は、埋め込み可能な固定装置の臨床的成功において重要な役割を果たすことが知られている。より具体的には、装置は、最適化された細胞付着、移行、増殖、及び分化を提供し、栄養素及び代謝廃棄物の流動輸送を可能にするための適切な細孔径分布を含む必要がある。更に、多孔質構造において、細孔径勾配を集合的に形成する細孔の量及びサイズは、材料の機械的完全性と、その吸収率に影響を与えることになる。層状多孔性勾配を有することにより、装置のより複雑な吸収プロファイルが提供され、適切な細孔径勾配を有する装置を操作することは、速すぎるか又は遅すぎる吸収率を回避するであろう。

30

【0125】

望ましくは、細孔径分布は、マクロ、メソ、マイクロ、及びナノ細孔を含む多孔性の範囲を含む。ナノポアは、約 1 マイクロメートル未満及び 100 ナノメートル以下の小さい直径を有する細孔を表すことを意図し、マイクロ細孔は、約 1～10 マイクロメートルの直径を有する細孔を表すことを意図し、メソ細孔は、約 10～100 マイクロメートルの直径を有する細孔を表すことを意図し、マクロ細孔は、約 100 マイクロメートルを超え、かつ 1 mm 又は更に大きい直径を有する細孔を表すことを意図している。したがって、生物活性ガラス添加剤は、可変度多孔性で提供されてもよく、好ましくは超細孔性である。一実施形態では、材料は、マクロ、メソ、マイクロ、及びナノ細孔を含む多孔性の範囲を有し得る。得られた操作された埋め込み可能な装置はまた、同じ範囲の多孔質を含んでよく、これは、剛性構造フレームワーク内のマトリックスの多孔質ネットワークとして提供され得る。したがって、多孔性は、実際の生物活性ガラス材料自体、又は剛性構造フレームワークの多孔度によって本質的に提供され得る。

40

【0126】

生物活性ガラス及び／又はホウ素含有材料は、実質的に純粋な形態で提供され得る。更

50

に、生物活性ガラスは、樹脂、パテ又は発泡体材料を作製するためなど、より良好な臨床的取り扱いのためにキャリアと混合され得る。樹脂又はパテの形態の柔軟な材料は、生物活性ガラスを流動性又は粘性のあるキャリアと混合することによって提供され得る。発泡体材料は、生物活性ガラスをコラーゲン（ヒト又は動物由来のいずれか）又は多孔質ポリマーマトリックスなどの多孔質マトリックスに埋め込むことによって提供され得る。発泡体材料の利点の1つは、多孔質キャリアが細胞及び成長因子を付着させる部位としても作用することができ、より良好な管理された治癒をもたらし得ることである。

【0127】

特定の実施形態では、埋め込み可能な装置は、その中に樹脂、パテ又は発泡体材料を含む生物活性複合体ケーシングを含み得る。

【0128】

キャリア材料は多孔質であってもよく、治癒に寄与するのに役立ち得る。例えば、キャリア材料は、細胞及び／又は栄養素を埋め込み部位にもたらし、毛細管効果を作り出すための適切な多孔性を有し得る。キャリア材料はまた、化学物質を有して、浸透圧又は膨潤圧を生じさせて、栄養素を部位にもたらし、プロセスで急速に再吸収することができる。例えば、キャリア材料は、水に対して高い親和性を有するポリエチレングリコール（PEG）であり得る。

【0129】

場合によっては、生物活性ガラス及び／又はホウ素含有顆粒及びミクロスフェアの乾燥マトリックスを、コラーゲン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、ポリ乳酸グリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリプロピレンーポリアルキレンオキシドコポリマーなどのポリマーと；カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの多糖類と、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、キトサン、N-アセチル-D-グルコサミン、又はアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸塩を有するグリコサミノグリカンと、混合することができる。水和及び混合されると、乾燥マトリックスは、混合して使用することができるパテを形成する、又は生成物をねじ付きプランジャを有するシリンジに充填し、経皮的に送達することができる。あるいは、生成物をシリンジ内で混合し、経皮的に送達して、インサイツで埋め込み可能な装置を形成することができる。

【0130】

材料組成及び直径と同様に重要なのは、開放多孔性の細孔径分布、特に開放多孔性の表面積である。本骨移植片成分は、他の骨移植材料よりも改善された細孔径分布を提供するだけでなく、開放細孔の表面積をより大きくする。本インプラントの開放多孔性のより大きな表面積は、体液によるより速い吸収を駆動し、流体が細孔により良好にアクセスすることを可能にする。

【0131】

生物活性ガラス繊維と同様に、生物活性ガラス顆粒を含めることは、粗くした面、非常に大きな表面積などを含むように広範囲のサイズ又は構成を有する微粒子を使用して達成することができる。例えば、顆粒は、顆粒の内部の表面の露出を可能にするために穿孔を有する内部管腔を含むように調整され得る。そのような顆粒は、より迅速に吸収され、特異な再吸着性を特徴とする調整されたインプラントを可能にする。有孔又は多孔質の顆粒は、例えば、均一な直径又は均一な孔あけサイズによって特徴付けることができる。顆粒によって提供される多孔性は、装置に与えられる多孔性の二次範囲とみなすことができる。生物活性ガラス繊維及び顆粒のサイズ、横方向の直径、表面テクスチャ、及び構成を変化させることにより、製造業者は、患者に移植される前及び後にインプラントの機能に大きく影響を及ぼし得る選択的可変特性を有する生物活性ガラス骨移植材料を提供する能力を有する。ナノ及びマイクロサイズの細孔は、生物活性、したがって修復プロセスを向上させる超流体浸漬及び保持能力を提供する。

【0132】

この繊維状移植材料の柔軟性により、これらの同じ生物活性ガラス繊維は、相対的な容易さで繊維クラスターに形成又は成形され得る。これらのクラスターは、生物活性ガラス繊維

10

20

30

40

50

材料の少しの機械的攪拌で達成することができる。得られた繊維クラスタは非常に多孔質であり、流体又は他の栄養素を容易に吸い上げることができる。したがって、多孔質の繊維クラスタの形態で生物活性ガラス材料を提供することによって、更により大きな臨床結果及びより良好な取り扱いを達成することができる。

【0133】

クラスタ形態で超多孔質生物活性ガラス材料を提供する利点の1つは、材料の取り扱いを改善することができることである。材料のクラスタを取り扱う1つの方法では、クラスタは、キャリアを有するシリンジに包装され、固定ケージ内に、又は容易に骨欠損に直接注入され得る。別の利点は、繊維の複数のクラスタと一緒に密接に包装し、材料の全体的な足場に追加のマクロ構造を形成する追加の構造的効果である。ふるいと同様に、個々のクラスタ間の開口部は、インプラント位置で特定の所望の栄養素を濃縮するために、血液又は骨髓中の様々な栄養素に対してフィルタが所望される場合などに有益であり得る。

10

【0134】

当然のことながら、クラスタという用語は、材料の形状を説明するために使用されるが、そのような用語は、本発明を球形の形状に限定することを意図するものではないことが理解される。実際、形成されたクラスタ形状は、ロッド形状ではない限り、任意の丸い又は不規則な形状を含み得る。本開示において、繊維クラスタという用語は、サイズ及び長さの範囲のランダムに配向された繊維のマトリックスを表す。追加の顆粒又は材料の微粒子を、このマトリックス内にランダムに配置して、追加の利点を提供することができる。様々な材料及び構造を任意選択的に用いて、吸収、骨刺激、骨形成、圧縮抵抗、放射線不透過性、抗菌活性、薬物溶出速度、及び特定の用途のための最適な臨床的取り扱いを提供することができる。

20

【0135】

溶融又は硬化繊維クラスタの使用は、いくつかの例では、溶融によりクラスタに相対的な硬度を提供し、それによって硬化したクラスタを機械的に強くするため、有利であり得る。ガラス顆粒とのそれらの組み合わせは、インプラントの構造的完全性、機械的強度、及び耐久性を更に向上させる。より大きなサイズの顆粒又はクラスタは、より長い吸収時間を有する傾向があるため、以前の場合、ユーザは、速度の強度を犠牲にする必要があった。しかしながら、吸収のスピードを著しく犠牲にすることなく、機械的強度を達成するように大きなサイズの顆粒又はクラスタを提供することが可能である。この目的のために、繊維ベース及びガラスベースのクラスタについてのみ説明したように、超多孔質クラスタを利用することができる。本開示は、固体球体又はクラスタを使用するのではなく、全体的に大きなサイズのクラスタが、再吸収における速度を可能にする多孔性とともに、全体的に大きなサイズのクラスタが提供する完全性を有する超多孔質クラスタを提供する。これらの超多孔質クラスタは、より多くの栄養素を吸収する傾向があり、より迅速に再吸収され、欠陥のより速い治癒及びリモデリングをもたらす。

30

【0136】

いくつかの実施形態では、繊維クラスタは、ハードクラスタを提供するために部分的又は完全に溶融又は硬化され得る。当然のことながら、溶融繊維クラスタ（ハードクラスタ）及び非溶融又はルース繊維クラスタ（ソフトクラスタ）の両方の組み合わせが、1つの用途で同時に使用され得ることが企図される。同様に、繊維移植材料のパテ、フォーム、クラスタ、及び他の配合物の組み合わせを単一の用途で使用して、更により洗練された多孔性勾配を作り出し、最終的により良好な治癒応答を提供することができる。場合によっては、生物活性ガラス材料の固体多孔質顆粒もインプラントに組み込まれ得る。

40

【0137】

本開示の操作された埋め込み可能な装置の別の特徴は、新しい組織成長を支持するために機械的完全性を提供する能力である。骨移植片成分が適切な生体適合性及び吸収率を提供するだけでなく、表面積は、細胞増殖を完全に支持するために最大化されるべきである。操作された成分は、特異な外科的及び解剖学的用途に対して必要に応じて臨床的に関連する形状に容易に成形又は成形される一方で、差次的又は段階的な再吸収能力を有するよ

50

うに選択的に構成され、構造化され得る。更に、これらの操作された成分は、特異な生体吸収性、圧縮抵抗、及び放射線不透過性を有してもよく、例えば、コラーゲンなどのキャリア材料に対して活性成分の含有量を最大化することができる。

【0138】

これらの材料から形成された埋め込み可能な装置は、治療プロセス全体を通して組織成長を維持することができる。現在利用可能な埋め込み可能な装置の欠点の1つは、経時的に細胞増殖を支持しながら適切な機械的足場を提供する能力の欠如である。本開示の操作された材料及びインプラントは、とりわけ、組織成長の理想的な足場として機能する多孔質生物活性ガラスインフラストラクチャ内の多孔度（すなわち、細孔径分布）及び高表面積の適切な組み合わせを提供することによって、この問題を克服する。より重要なことに、多孔質の範囲は、多孔質生物活性ガラスインフラストラクチャ全体に分布し、これは、治療プロセス全体を通して継続的な細胞増殖を支持することができる。

10

【0139】

生物活性粒子は、比較的小さい直径、特に約0.1～約2,000マイクロメートルの範囲の直径を有し得る。例示的な実施形態では、生物活性ガラス及び／又はホウ素系材料の平均直径は、約0.1～約400マイクロメートル、又は約50～約200マイクロメートルである。

【0140】

PAEKポリマーの平均直径は、約0.5～約4,000マイクロメートルである。平均直径は、1,000マイクロメートル未満であり得る。他の実施形態では、PAEKポリマーの平均直径は、400マイクロメートル超である。特定の実施形態では、PAEKポリマーの平均直径は、400～1,000マイクロメートルである。この粒径は、0.1～200マイクロメートルの粒子、ペレット、又は繊維サイズを有する生物活性及びホウ素系ガラスの配合に理想的である。

20

【0141】

いくつかの実施形態では、更なる添加剤は、前述のものなどの繊維全体にランダムに分散されてもよく、生物活性ガラス顆粒、抗菌繊維、微粒子状薬剤、微量元素、又は銅などの金属を含み、これは、血管新生作用の高い金属である、ストロンチウム、マグネシウム、亜鉛などの鉱物学的カルシウム源などである。更に、生物活性ガラス繊維はまた、有機酸（ギ酸、ヒアルロン酸など）、鉱物学的カルシウム源（リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、硫酸カルシウムなど）、抗菌剤、抗ウイルス剤、ビタミン、X線乳白剤、又は他のそのような材料でコーティングされ得る。

30

【0142】

複合体装置は、変化する吸収率を有する繊維を用いて操作され得る。繊維の吸収率は、とりわけ、その材料組成及びその直径によって決定又は制御される。材料組成物は、遅い反応生成物対速い反応生成物をもたらし得る。同様に、より小さい直径の繊維は、より大きい直径の繊維よりも速く再吸収することができる。また、材料の全体的な多孔性は、吸収率に影響を及ぼし得る。より高い多孔性平均を有する材料は、細胞を除去するための材料が少ないことを意味する。逆に、より低い多孔性平均を有する材料は、細胞がより多くの作業を行う必要があり、吸収はより遅い。したがって、複合体装置は、適切な材料組成物を有する繊維、並びに最適な性能のための直径を含み得る。所望の結果を達成するために、異なる繊維の組み合わせを構築物に含めることができる。例えば、インプラントは、異なる材料の2つ又は3つ以上の繊維の複合体を含んでよく、材料の各々の繊維の平均直径は、同じであっても異なってもよい。

40

【0143】

本開示の生物活性添加剤を更に増強する別の方法は、その個々の繊維形態の材料上にポリマーの追加の層又はコーティングを提供することである。例えば、ポリカプロラクトン（PCL）、ポリグリコール酸（PGA）、ポリ-L-乳酸（PLLA）、ポリスルホン、ポリオレフィン、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリアルコノイクス、ポリアクリル酸（PAA）、PEG、PLGA、ポリエステルなどの生体適合性、生体吸収性ポリ

50

マー又はフィルム形成剤は、繊維生物活性ガラス添加剤をコーティング又は結合するための好適な材料である。得られた生成物は、強く、切り分け可能、圧縮可能であり、依然として血液を吸収し得る。他の好適な材料にはまた、ポリ（無水物）、ポリ（ヒドロキシ酸）、ポリエステル、ポリ（オルトエステル）、ポリカーボネート、ポリ（プロピレンフマレート）、ポリ（カプロラクトン）、ポリアミド、ポリアミノ酸、ポリアセタール、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリスルホン、ポリ（ジオキサノン）、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバリレート、ポリ（ビニルピロリドン）、生分解性ポリシアノアクリレート、生分解性ポリウレタン、多糖類、チロシンベースのポリマー、ポリ（メチルビニルエーテル）、ポリ（無水マレイン酸）、ポリ（グリコネート）、ポリホスファジン、ポリ（エステルアミド）、ポリケタール、ポリ（オルトカーボネート）、ポリ（マレイン酸）、ポリ（シュウ酸アルキレン）、ポリ（アルキレンサクシネート）、ポリ（ピロール）、ポリ（アニリン）、ポリ（チオフェン）、ポリスチレン、非生分解性ポリウレタン、ポリウレア、ポリ（エチレンビニルアセテート）、ポリプロピレン、ポリメタクリレート、ポリエチレン、ポリ（エチレンオキシド）、並びにそれらのコポリマー、付加物、及び混合物が含まれる。材料は、部分的又は完全に水溶性であり得る。

10

20

30

40

50

【0144】

生物活性ガラスは、エレクトロスピニングによって、又は均一性のためのレーザー回転によって製造され得る。例えば、材料が繊維状形態で所望される場合、レーザー回転は均一な直径の繊維を生成するであろう。更に、生物活性ガラス繊維は、様々な直径及び／又は断面形状を有するように形成されてもよく、中空チューブとして引き出され得る。更に、繊維は、メッシュ状、織られていてもよく、絡み合っているようにもよく、多種多様な形状へ提供し得る。

【0145】

本開示の生物活性材料は、エレクトロスピニング技術を使用して調製することができる。エレクトロスピニングは、電荷を使用して、液体又はスラリーから非常に微細な（典型的にはマイクロ又はナノスケール）繊維を引き出す。十分に高い電圧が液滴に印加されると、液体の本体が帯電する。液滴内の静電反発力は、表面張力に対抗し、液滴は延伸される。反発力が表面張力を超えると、表面から液体の流れが流れる。この噴出点は、Taylorコーンとして知られている。液体の分子凝集性が十分に高い場合、流れは破壊されず、荷電液体ジェットが形成される。ジェットが飛行中に乾燥すると、電荷が繊維の表面に移動するにつれて、電流の流れのモードはオーミックから対流に変化する。次いで、ジェットは、それが最終的に接地コレクタ上に堆積されるまで、繊維の小さな屈曲で開始された静電反発によって引き起こされるホイッピングプロセスによって細長くなる。この曲げ不安定性から生じる繊維の伸び及び薄化は、ナノメートルスケールの直径を有する均一な繊維の形成をもたらす。

【0146】

電圧は通常、通常のエレクトロスピニングプロセスで溶液又はスラリーに適用されるが、本開示の実施形態によれば、電圧は、ポリマー溶液（又はスラリー）ではなくコレクタに印加され、したがってポリマー溶液は接地される。このように電圧を印加しながらポリマー溶液又はスラリーを繊維に噴霧し、繊維を絡み合せて三次元構造を形成する。

【0147】

生体適合性ポリマーコーティングは、下地繊維生物活性ガラス添加剤の周りで熱ラップされるか、又は熱収縮され得る。更に、ポリマー成分は、ポリマーと他の成分との混合物であり得る。例えば、ポリマー成分は、例えばPLAなどの特定のポリマーの100%を含み得ることが企図される。しかしながら、50%PLA及び50%PEGの混合物も利用され得る。同様に、ポリマー成分は、ポリマー-BAG組成物で形成され得る。この場合、ポリマー成分は、例えば、BAG顆粒又は繊維を含む残りの50%を有する50%ポリマーを含み得る。当然のことながら、個々の成分のパーセンテージは、必要に応じて変化してもよく、本明細書で提供されるパーセンテージは、概念を運ぶ目的のために単なる例示であることが理解される。

【0148】

しかしながら、本開示の実施形態は、繊維のみに限定されない。他の実施形態では、添加剤は、生物活性顆粒又は粉末であり得る。これらの顆粒は、直径が均一であるか、又は不均一であってもよく、異なるサイズの顆粒の直径の混合物を含み得る。更に、顆粒は、同じ種類の生物活性ガラス材料、又は前述の好適な材料の群から選択される異なる材料の混合物で形成され得る。顆粒は、固体又は多孔質であってもよく、いくつかの場合では、固体顆粒及び多孔質顆粒の両方の混合物が使用され得る。とにかく、粒状基礎を備える操作されたインプラントは、マクロ、メソ、マイクロ、及びナノ細孔を含む多孔性の範囲を含む所望の細孔径分布を依然として提供するべきである。

【0149】

繊維と同様に、生物活性複合体の表面の少なくとも一部は、ポリマーコーティングでコーティングされ得る。コーティングは、固体又は多孔質であり得る。他の実施形態では、コーティングは、コラーゲン又はヒドロキシアパタイト（HA）を含み得る。例えば、コーティングは、固体コラーゲン又は有孔コラーゲンであり得る。繊維、顆粒、微粒子などを含む添加された表面特徴をコーティングに含めて、細胞活性を引き付け、インサイツでインプラントの接着を改善するために生物活性固着点を有する外部を提供することができる。

【0150】

いくつかの実施形態では、操作された複合埋め込み可能な装置の少なくとも一部又は全部が、ガラス、ガラスセラミック、又はセラミックコーティングでコーティングされ得る。コーティングは、固体又は多孔質であり得る。一実施形態では、コーティングは、45S5又はS53P4などの生物活性ガラスであり得る。なお更なる実施形態では、インプラントは、様々な材料又は交互の材料の多層複合体を含み得る。例えば、一例では、生物活性ガラス繊維又は顆粒は、上記のようにポリマーに入れられ、次いで生物活性ガラスに更に入れられ得る。この追加の生物活性ガラス層は、下地生物活性ガラスと同じか、又は異なり得る。したがって、得られた構築物は、材料の異なる層によって決定される変化する吸収率を有するであろう。

【0151】

更に、グリコサミノグリカン及び／又は成長因子などの生物学的薬剤の組み込みも、細胞シグナルを提供し得る。これらの因子は、合成、組換え、又は同種異系であってもよく、例えば、幹細胞、脱灰骨基質（DBM）、並びに他の既知の細胞シグナル伝達剤を含み得る。

【0152】

いくつかの実施形態では、操作された複合埋め込み可能な装置は、骨伝導性及び／又は骨刺激性でもあり得る。実施形態で使用される成分の直径及び化学組成を変化させることにより、操作されたインプラントは、一例として、抗生物質としてのそのような薬物の薬物送達のような高度な機能を容易にし得る、特異な活性化（すなわち、再吸着性）を有し得る。骨貫通性特性を提供する1つの方法は、骨髄を生物活性ガラス繊維添加剤に組み込むことである。骨髄の組み込みは、細胞増殖を促進する骨貫通性埋め込み可能な装置を生成するであろう。

【0153】

他の実施形態では、操作された複合埋め込み可能な装置はまた、銅、亜鉛、ストロンチウム、マグネシウム、亜鉛、フッ化物、鋳物学的カルシウム源などの微量元素又は金属を含み得る。これらの微量元素は、本開示の操作された構造的及び機能的インプラントに選択的利益を提供する。例えば、ストロンチウムのようなこれらの微量元素の添加は、X線不透明性を高めることができ、銅の添加は、インプラントに特に効果的な血管新生特性を提供する。材料はまた、有機酸（ギ酸、ヒアルロン酸など）、鋳物学的カルシウム源（リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなど）、抗菌剤、抗ウイルス剤、ビタミン、X線乳白剤、又は他のそのような材料でコーティングされ得る。これらの生物活性ガラス添加剤はまた、抗菌特性を有し、か

10

20

30

40

50

つ薬物送達を可能にし得る。例えば、ナトリウム又は銀を添加して、抗菌特徴を提供することができる。一実施形態では、インプラントの広範な表面積にわたって即時の抗菌効果を提供するために、埋め込み可能な装置の周りに銀の層又はコーティングが提供され得る。添加され得る他の好適な金属としては、金、白金、インジウム、ロジウム、及びパラジウムが挙げられる。これらの金属は、経時的に再吸収可能なナノ粒子の形態であり得る。

【0154】

更に、生物学的薬剤を埋め込み可能な装置に添加してもよい。これらの生物学的薬剤は、いくつかの例を挙げると、骨形成タンパク質（BMP）、ペプチド、血小板由来成長因子（PDGF）、血管内皮成長因子（VEGF）、インスリン由来成長因子（IGF）、ケラチノサイト由来成長因子（KGF）、又は線維芽細胞由来成長因子（FGF）、幹細胞、骨髄、及び血小板由来成長因子（PRP）などの骨成長因子を含み得る。他の薬剤は、粒状又は繊維形態などで、装置にも組み込まれ得る。場合によっては、生物活性ガラス添加剤は、例えば、BMP又は薬物などの生物学的薬剤のキャリアとして機能することができる。

【0155】

埋め込み可能な装置は、個々の患者の特定の解剖学的構造のために設計されたカスタム装置であり得る。埋め込み可能な装置のサイズ及び形状は、例えば、患者のCTスキャン、MRI、又は患者の解剖学的構造の他の画像に基づいてもよく、特定の実施形態では、これらの画像を使用して、選択的層溶融（SLM）、選択的レーザー焼結（SLS）、Eビーム、又は金属合金若しくはポリマーの3D印刷などの積層造形技術並びに熱溶解積層法（FDM）を用いて、カスタマイズされた装置を形成してもよい。他の実施形態では、画像を使用して、カスタマイズされた装置を形成するための金型を形成することができる。

【0156】

図1は、本開示によるコーティングされた埋め込み可能な装置100の一実施形態を示す。示されるように、装置100は、上記の生物活性材料のいずれかを含み得る生物活性成分104によって実質的に囲まれた本体102を含む。この実施形態では、生物活性成分104は、本体102の外面全体を実質的に覆い、細胞活性を高め、骨の癒合及び／又はこの表面の周りの再成長を促進する。これは、組織をPEEKのような比較的non-reactiveの材料に化学的及び生理学的に結合する可能性を最大化し、ヒドロキシアパタイト又はチタン噴霧表面が提供する純粋な機械的結合を改善するだろう。図15は、チタン合金の表面に適用された生物活性ガラスの例を示す。表面は、生物活性ガラスで完全に覆われ、組織接着に理想的であり、組織インプラント界面を増強する多孔質表面微細構造を提供する。

【0157】

本体102は、ポリマー、金属、セラミック、又は上記の組み合わせなどの任意の好適な材料を含み得る。生物活性成分104は、好ましくは、生物活性添加剤と組み合わせたPAEKなどのポリマーを含む。生物活性添加剤は、本明細書に記載の生物活性材料のうちのいずれかを含み得る。

【0158】

図16は、インビボで化学的に反応して、骨及び軟組織が付着できる強力なリン酸カルシウム表面を形成することが知られている材料と直接接触しているが、実際に統合され、最終的に機能的組織インターフェースに形成する細胞付着のための細孔を示す。このインターフェースは、組織の治癒を促進するだけでなく、耐荷重性インプラントと接触し得る細菌及び真菌に対抗するのに有用な抗感染特性を有するために、生物活性ガラスが数十年の間知られている。このコーティングは、細菌のコロニー形成によって引き起こされるバイオフィルムに対する保護層を添加し、インプラント部位での感染の可能性を低減することによって医療用インプラントの寿命を増強することが予想される。

【0159】

図2は、本開示によるコーティングされた埋め込み可能な装置110の一実施形態を示

す。装置 110 は、本体 112 と、本体 112 の外面の少なくとも一部に存在する生物活性成分 114 と、を含む。この実施形態では、生物活性成分 114 は、これらの末端の細胞活性を高めるために、本体 112 のいずれかの端部に優先的に配置される。当然ながら、他の構成が可能であることが認識されるであろう。例えば、生物活性成分 114 は、本体 112 の唯一の端部に配置されてもよく、及び／又は本体 112 の底部表面及び上面のうちの 1 つ又は 2 つ以上に配置されてもよい。あるいは、生物活性成分 114 は、本体 111 の外面の周りの別個の位置、例えば、線状又は非線形のストリップ、ランダムな、又は表面の周りの非ランダムな位置などに配置され得る。

【0160】

図 3 は、本体 122 と、本体 122 全体に散在するいくつかの細孔 124 とを有する多孔質埋め込み可能な装置 120 を示す。生物活性成分（図示せず）は、細孔 124 内又はその周りの本体 122 に組み込まれている。生物活性成分は、上記に考察されるように、細胞組織と相互作用し、骨の細孔 124 への再成長を可能にする。この実施形態は、生物活性材料を使用して、細孔及びチャネルのネットワークを残して、浸潤組織が耐荷重性インプラントを通して本質的に成長することによって使用される。インプラント全体のこの組織浸潤は、応力遮蔽に対抗することが不可欠である生きている組織にいくつかの割合の負荷を付与するであろう。また、インプラント材料の容積も減少させ、経時的に再生組織のためのより多くの余地を可能にするであろう。いくつかの実施形態は、機械的結合のより多くを促進するための表面特徴のみを有するが、他の実施形態は、組織がインプラントを完全に貫通するように促進するように努力する。

【0161】

図 4 は、本体 132 と、本体 132 全体に散在された生物活性成分 134 とを有する埋め込み可能な装置 130 の更に別の例を示す。この実施形態では、本体 132 は、ポリマー成分（例えば、PAEK 材料）を含み得る。あるいは、本体 132 は、異なるポリマー、セラミック若しくは金属、及び生物活性成分 134 が、本明細書に考察される PAEK 材料及び生物活性材料の両方を含む、異なる材料を含み得る。生物活性成分 134 は、粒子形態の本体 132 と混合され、次いで、以下に考察される方法のうちの 1 つで処理され得る。

【0162】

全体的な埋め込み可能な装置 130 は、実質的に均質であってもよく、すなわち、生物活性成分 134 及び本体 130 は一緒に混合されて、全体的なインプラント 130 が全体を通して実質的に同じ特性を有するようにする。あるいは、生物活性成分 134 及び本体 130 は、生物活性成分 134 が本体 130 を通して散在するように、不均質であり得る。

【0163】

図 5 は、1 つ又は 2 つ以上の層を含む埋め込み可能な装置 140 の実施形態を示す。示される例では、生物活性層 144 は、金属、セラミック、及び／又はポリマー材料などの非生物活性材料の 2 つの他の層 142、146 の間に挟まれている。当然ながら、他の構成も可能である。例えば、非生物活性材料の層は、生物活性材料の層の間に挟まれ得る。加えて、装置 140 は、2 層、又は 4 層以上の生物活性物質及び非生物活性材料を装置全体に交互に含むことができる。

【0164】

図 6 は、例えば、固定手順で 2 つの隣接する椎体間に使用され得る埋め込み可能な装置のケージ成分 150 を示す。示されるように、ケージ成分 150 は、上述のような生物活性材料 154、156 で部分的又は完全に充填され得る開放空洞を含み得る本体 152 を含む。所望であれば、同種移植材料が含まれ得る。充填金属ケージ及び骨移植材料構築物は、結合剤を添加してコーラゲンマトリックス又はスラリーに入れて、多組成物装置を製作することができる。

【0165】

複合埋め込み可能な装置の生物活性成分は、本質的に繊維状であってもよく、生物活性

10

20

30

40

50

ガラス繊維を含み得る。これらの繊維は、方向性のために特異的に整列され得る。一例では、図 7 に示すように、複合埋め込み可能な装置 160 は、個々の繊維 164 の束 162 を含んでよく、繊維 164 は、特定の束 162 内で一方向である。コーティング 166 は、任意選択的に、束 162 の周りに提供され得る。束 162 は、図示されるように、円柱内などの特定のパターンで配置され得る。

【0166】

一方向に整列された生物活性成分は、生物活性成分が一方の末端から他方に液体を引き寄せるときに、他のタイプの装置に固有の接続性を追加する。この接続性は、組織の成長を増強及び方向付け、最終的に、インプラントと周囲組織との間の機械的結合を改善するだろう。本開示の方向性繊維集合体に存在する細孔は、繊維間の空間内の硬組織及び軟部組織の移動を促進するであろう。更に、繊維は、繊維間で発生する毛細管作用を通して液体の循環を促進するように構成され得る。流体のこの一定の動きは、酸素及び栄養素がインプラントにもたらされ、代謝廃棄産物が除去されるときに組織成長を増強するであろう。この毛細管作用は、繊維が新しい組織で充填され、体液と細孔容積との間の力が排除されるまで無期限に継続するであろう。

【0167】

他の例示的な実施形態では、個々の束は、意図的な方向性の全体的な効果を提供するように、選択的に整列され得る。例えば、図 8 A は、個々の繊維 174 の複数の束 172 が均一に整列され、かつ任意選択で束 172 を取り囲むコーティング 176 を含み得る複合埋め込み可能な装置 170 を示す。図 8 B は、個々の繊維 174 ' の複数の束 172 ' がランダムに整列して多方向性を提供する複合埋め込み可能な装置 170 ' を示す。各束 172、172 ' 内の複数の繊維 174、174 ' は、強力な細胞成長を可能にしながら、成長の方向性も制御することができる。任意のコーティング 176、176 ' を、各装置 170、170 ' に提供することができる。

【0168】

図 7、図 8 A、及び図 8 B に示される繊維束は、複合埋め込み可能な装置に組み込まれ得る。そのような設計では、繊維束は、完全にではないにしても、少なくとも部分的に、埋め込み可能な装置の本体に収容され、装置を使って細胞成長の方向性を提供するように装置に対して選択的に整列され得る。繊維束は、互いに均一に整列され得るか、又はそれらは互いに対して異なる方向に整列され得る。例えば、繊維束は、埋め込み可能な装置の 1 つ又は 2 つ以上の軸に沿って延在して、それらの軸に沿って細胞成長を提供することができる。別の例では、繊維束は、互いに対してランダムに配向され得るが、埋め込み可能な装置に対して選択的に整列され得る。これらの実施例の全てにおいて、埋め込み可能な装置の本体は、本明細書に開示される実施形態のいずれかによる、ポリマー全体に組み込まれた生物活性材料を有するポリマーを含み得る。繊維束を組み込んだ埋め込み可能な装置の追加の例は、2018 年 10 月 4 日に出願された一般に譲渡された同時係属中の米国特許出願第 16 / 151,774 号に見出すことができ、その完全な開示は、本明細書にコピー及び貼付された場合の全ての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0169】

図 9 に示される更に別の実施形態では、複合埋め込み可能な装置 180 は、複数の連結成分を含み得る。例えば、ポリマー成分及び生物活性材料成分は、ねじ山、フィン、ダブテール、舌部、及び溝、シャークの歯、及び個々の成分が互いに連結することを可能にする他の同様の構造的特徴を含み得る。更に、生物活性材料成分は、配向繊維、一片、又は両方の組み合わせを含み得る。示されるように、生物活性成分本体 182 は、キャップ 184、186 がこれらの連結接合部 188 でロックすることを可能にする連結端を有し得る。

【0170】

図 10 に示される別の例示的な実施形態では、複合埋め込み可能な装置 400 のケージ成分 410 は、PEEK（ポリエーテルエーテルケトン）ケージであってもよく、PEE

10

20

30

40

50

Kは、感温材料である。その最も単純な形態では、ケージ410は、骨移植片成分430を受容するための骨移植片封じ込めチャンバ420を有し得る。図示されるように、一実施形態では、封じ込めチャンバ420は、生物活性ガラスで形成されたプラグ430で充填され得る。プラグ430は、繊維、一片、又はそれらの任意の組み合わせを含み得る。前述のように、繊維は、整列されてもよく、又は整列されなくてもよい。他の実施形態では、この封じ込めチャンバ420は、その中の充填材料の容易さを可能にするように先細にされ得る。ケージは、その挿入を容易にするためのくさび形状を有し得る。ケージは、骨移植片成分で事前に充填され、カプセル化され得る。例えば、ケージ及び移植片成分全体は、上記のような材料のスキン440でコーティング又は覆われ得る。コーティング又はスキンは、多孔質であっても、又は多孔質でなくともよい。更に、表面特徴は、コーティング又はスキン上に提供され得る。

10

【0171】

好適な充填剤材料としては、例えば、BAG繊維、BAG一片、薬物又は他の活性剤を含有するミクロスフェア、又はコラーゲンスラリーを挙げることができる。所望であれば、同種移植材料が含まれ得る。同種移植材料は、骨チップ、幹細胞保存骨チップ、又はヒト由来コラーゲンを含み得る。これらのパッケージ材料はまた、水、生理食塩水、血液、骨髓吸引物、又は他の好適な流体などの溶液などで前処理又は湿潤され得る。骨セメントもまた使用することができる。

【0172】

ここで図11を参照すると、複合埋め込み可能な装置500の内部空洞は、移植片プラグ又は成分を受け入れるために、曲げを可能にするための可撓性特徴を含み得るが、移植片プラグを所定の位置に保つためにその元の形状に撓み得る。例えば、BAG繊維は、繊維がライナー又はガasketとして作用するようにケージ成分で予め充填されていてもよく、BAGプラグが所定の位置に完全にロックされるまで、ある程度の可撓性でPEEKケージ成分に固定されることを可能にする。

20

【0173】

図示されるように、複合埋め込み可能な装置500は、図10に示されるものと同様に、生物活性ガラス成分又はプラグ530を備える本体を有する。プラグ530の端部は、例えば、PEEKで形成され得るエンドキャップ510a、510bと協働するための連結接合部550を有し得る。連結接合部550は、一例としてねじ山を含み得る。ねじ山を囲むことは、示されるように、BAG繊維520であり得る。

30

【0174】

上述のように、複合埋め込み可能な装置のケージ成分は、耐熱性又は非温度感受性であり得る。そのようなケージ成分は、例えば、金属で形成され得る。図12に示されるように、別の例示的な実施形態では、複合埋め込み可能な装置600の金属ケージ630は、骨移植材料620で部分的又は完全に充填され得る開放空洞620を含み得る。骨移植材料620は、上記のように、繊維又はモルセルの形態の生物活性ガラスであり得る。所望であれば、同種移植材料が含まれ得る。充填金属ケージ及び骨移植材料構築物600は、結合剤を添加してコラーゲンマトリックス又はスラリーに入れて、多組成物装置を作製することができる。

40

【0175】

図13A及び図13Bは、インプラントの片側を別の側と接続する方向に整列した生物活性ガラス繊維の集合体を含む埋め込み可能な装置の別の実施形態を示す。一方向に整列された多孔性は、細孔が一方の端部から他方に液体を引き寄せるという点で、他の種類の多孔性にはない独自の接続性を追加する。この接続性は、組織の成長を増強及び方向付け、最終的に、インプラントと周囲組織との間の機械的結合を改善するだろう。

【0176】

図13Aは、本体192及び1つ又は2つ以上の方向に整列した生物活性成分194を含む埋め込み可能な装置190の1つのそのような実施形態を示す。この実施形態では、生物活性成分194は、本体192の底面から上面まで延在し、実質的にこの方向に整列

50

して、インプラントの片側を他方と接続する。

【0177】

図13Bは、一方向に整列した生物活性成分を有する埋め込み可能な装置196の別の例を示す。示されるように、装置196は、中央チャンネル199を有する本体197と、装置196の上面から底面まで延在し、中央チャンネル199の周りに配列された細長いチューブを形成する1つ又は2つ以上の生物活性成分198を含む。装置196は、中央チャンネル199内に1つ又は2つ以上の生物活性成分198を更に含み得る。

【0178】

本開示の方向性繊維集合体に存在する細孔は、繊維間の空間内の硬組織及び軟部組織の移動を促進するであろう。更に、繊維は、繊維間で発生する毛細管作用を通して液体の循環を促進するように構成され得る。流体のこの一定の動きは、酸素及び栄養素がインプラントにもたらされ、代謝廃棄産物が除去されるときに組織成長を増強するであろう。この毛細管作用は、繊維が新しい組織で充填され、体液と細孔容積との間の力が排除されるまで無期限に継続するであろう。

【0179】

発泡体又はより球形の形状における多孔性は、液体を細孔に引き寄せるが、それを再循環流体に沿って移動させるための駆動力はない。耐荷重性インプラントを介したこの整列された細孔ネットワークの組み込みは、大きな空隙を有する従来のインプラントと比較して、治癒及び組織の成長を非明確に増強する。整列された多孔性を、組織が充填するために空隙であるだけでなく、細孔を配向させて動的に流動する流体機能性を追加するための使用は、臨床診療における最新技術に対する独特の改善である。

【0180】

整列された多孔性はまた、移植前の耐荷重性インプラントにおける治癒を促進するためにしばしば添加される骨髓吸引物などの材料の分散を増強することができる。整列された繊維の毛細管作用は、集合体を通して骨髓内に存在する細胞及び体液を引き寄せ、治癒プロセスを開始する。図14A及び14Bは、MLOA-5骨細胞の細胞懸濁液で浸潤された方向性繊維集合体を示す。図14Bは、拡大図であり、暗い箇所は、それらをより良好に識別するために染色された骨細胞である。これらの細胞は、集合体の他端から引き寄せられて、整列された繊維の利点を示した。

【0181】

図15は、耐荷重性インプラント全体を覆う追加の生物活性ガラスコーティングを有する生物活性荷重支持インプラントの拡大図を示す。これは、組織をPEEKのような比較的非反応性の材料に化学的及び生理学的に結合する可能性を最大化し、ヒドロキシアパタイト又はチタン噴霧表面が提供する純粋な機械的結合を改善するだろう。表面は、生物活性ガラスで完全に覆われ、組織接着に理想的であり、組織インプラント界面を増強する多孔質表面微細構造を提供する。

【0182】

図17A～図17Cは、格子構造700A、700B、700Cから形成された埋め込み可能な装置の例を示す。格子は、例えば整形外科インプラントにおける多孔質格子の作製を可能にする規則的な三次元繰り返し構造である。図17A、図17B、及び図17Cに示されるように、これらの多孔質格子構造700A、700B、及び700Cは、細孔空間への細胞のオン成長及びイン成長を促進するために足場を提供することによって、骨結合の余地を提供する。格子内の空の空間は、流体及び栄養素がインプラントに入ることを可能にし、それによって骨組織の骨組織化を可能にする。足場は、金属、セラミック、又はポリマー材料から形成されてもよく、上記のような生物活性成分も含み得る。あるいは、格子構造自体は、骨組織に溶解又は類似するいずれかの生物活性材料又は再吸収性材料で生体内で作製され得る。

【0183】

特定の実施形態では、本開示の格子構造インプラントは、インビボで2つの別個の相を組み込むように設計され得る。第1の段階では、流体及び栄養素を格子の空の空間に通過

させて、骨結合を提供する。第2の段階では、実際の格子フレームワークは、（上記に考察されるように）再吸収性材料から完全に又は部分的に形成され得、その結果、構造体全体、又は構造体の少なくとも一部が溶解することによって、骨組織のみが残る。

【0184】

本開示の格子構造は、幾何学的構造の繰り返し単位を含み得るか、又は格子全体を通してランダムな幾何学的構造で形成され得る。図18A～図18Eは、本開示による格子型インプラント内に形成され得る幾何学的構造800A、800B、800C、800D、800Eの繰り返しの例を示す。当然ながら、ダイヤモンド形状、正方形、台形、三角形、球形、円筒形などの他の繰り返し構造を使用することができる。

【0185】

本開示の生物活性材料は、患者の脊椎の頸部又は腰椎領域での埋め込みのために好適な装置に組み込まれ得る。これらの装置は、椎間板置換用に設計された人工ディスクを含んでよく、椎体間ケージは、主に2つの椎骨、椎骨プレートなどの間の空間ホルダーとして機能する。図19は、本開示の頸部インプラント200の一実施形態の様々な態様を示す。頸部インプラント200は、本開示の複合生物活性ポリマー材料から形成され得る。インプラント200は、患者の解剖学的構造の違いに対応するようにサイズが変化し得る。インプラント200は、前側と、一対の対向する側壁と、を備える。インプラント200は、前側から後側に延在する内壁202を含み得る。内壁202は、その中に移植材料を配置するための2つの開放空間204、206を作り出す。移植材料は、同種移植材料、自己移植材料、又は合成材料を含み得る。合成移植材料は、患者の脊椎内の固体固定カラムの形成を容易にするために、生体適合性の骨伝導性、骨誘導性、又は骨形成性材料を含み得る。

【0186】

図20は、本開示の頸部インプラント220の別の実施形態を示す。頸部インプラント220は、その中に移植材料を配置するための単一の開放空間229を囲む外側骨格222を含むことを除いて、図15に示されるインプラント200と同様である。頸部インプラント220は、本開示の複合生物活性ポリマー材料から形成され得る。

【0187】

本開示の生物活性材料はまた、PLIF、TLIF、ALIF、LLIF又はOLIFケージ、又は椎骨置換装置などの腰椎手順に適したインプラントに形成され得る。これらのケージは、本開示の複合生物活性ポリマー材料から形成され得る。図21は、PLIF手順に適したインプラント230の例を示す。PLIFインプラントは、患者の解剖学的構造又は脊椎の場所の違いに対応するための様々な異なるサイズであり得る。示されるように、インプラント230は、前側、後側、側面、及び内側を含む。インプラント230はまた、本体内に形成された主凹部を含み、上面及び底面と連通する長手方向貫通孔を形成する。これらの貫通孔の収束は、移植材料が配置され得るインプラント内に空洞を形成する。

【0188】

図22は、TLIF手順に適したインプラント240の例を示す。TLIFインプラントは、患者の解剖学的構造又は脊椎の場所の違いに対応するための様々な異なるサイズであり得る。

【0189】

図23は、首の安定性を高めるために、上記の頸部インプラントのうちの1つと併せて使用され得る頸部プレート250及び締結具252の実施形態を示す。頸部椎骨を固定化、安定化、又は整列させるために、頸部プレート250を様々な条件に使用することができる。頸部プレート250は、2つの隣接する椎骨間の距離に及ぶ細長い長方形のプレート252を含む。締結具254は、スクリュー、釘、ピンなどを含み得る。それらは、隣接する椎体に係合するために、プレート250内の開口部を通して挿入される。本開示による、プレート254及び／又は締結具252の全部又は一部は、上記に考察される生物活性材料と組み合わせた金属、セラミック、又はポリマーの複合材料から形成され得る。

10

20

30

40

50

【0190】

本開示の生物活性材料は、解除された椎間板を置き換えるために脊柱の腰部又は頸部領域に挿入される人工ディスクインプラントに組み込まれ得る。図24は、本開示による人工ディスクインプラント260の一実施形態を示している。示されるように、ディスク260は、上部及び下部エンドプレート262、264、及びその中に可動コア266を含む。エンドプレート262、264は各々、隣接する椎体にエンドプレートを固定するためのアンカー268を含む。本開示による、エンドプレート262、264及び／又はアンカー268の特定の部分は、隣接する椎骨との固定を強化するために金属又はセラミック本体に組み込まれた生物活性成分を含み得る。

【0191】

図25は、上部及び下部エンドプレート272、274及びその中に可動コア276も含む人工ディスク270の別の実施形態を示す。この実施形態では、各エンドプレートは、エンドプレートを椎体に固定するために、エンドプレートから横方向に延在する1つ又は2つ以上のキール278を含む。前の実施形態と同様に、エンドプレート272、274及び／又はキール278の特定の部分は、隣接する椎骨との固定を増強するためにその中に組み込まれた生物活性成分を含み得る。例えば、ディスクインプラントの全部又は一部は、本開示の複合生物活性ポリマー材料から形成され得る。

【0192】

本発明のいくつかの態様では、複合体本体は、股関節又は膝関節形成術などの整形外科的処置に使用され得る。全股関節又は膝関節は、股関節又は膝関節が人工的に置き換えられている外科手術である。そのような関節置換手術は、一般に、関節炎の疼痛を緩和するか、又は重度の関節損傷を固定するために行われる場合。図26は、本開示の生物活性材料を含む股関節インプラント280の一実施形態を示す。図27は、本開示の生物活性材料を含む膝インプラント290の一実施形態を示す。インプラントは、インプラント全体にわたって、又はインプラントの一部にわたって生物活性材料を含み得る。例えば、インプラントの本体は、本開示の複合生物活性ポリマー材料から形成され得る。

【0193】

本発明の他の態様では、複合生物活性フレームワークは、異なる骨折及び骨切除術の治療を助けるために使用されるものなどの骨プレートに使用され得る。典型的には、骨プレートは、患者の特定の解剖学的位置のために具体的に設計される。図28は、例えば、橈骨遠位端骨折又は尺骨骨折などの腕及び手首における骨折の減少及び圧縮のための成形及び寸法であり得る手首プレート300の一実施形態を示す。示されるように、骨プレート300は、上面302を有するプレート本体、下部、骨接触面304、及び上面302及び下面304を接続する内側面及び外側面を有する。骨プレート300は、好ましくは、プレートを患者の骨に固定するための複数のスクリュー（図示せず）を受容するように構成された1つ又は2つ以上の骨スクリュー穴306を含む。本開示の生物活性成分は、骨スクリュー又は骨プレートに組み込まれ得る。例えば、骨プレート又はスクリューは、本開示の複合生物活性ポリマー材料から形成され得る。

【0194】

本開示の他の実施形態では、複合体形状の本体は、皮質性椎骨腔又は椎体間装置の特定の成分、例えば、スペーサ、リング、骨ダボなどに使用され得る。図29は、例えば、再建を必要とする大腿骨に挿入される大腿股関節ダボとして使用され得る骨ダボ310の一実施形態を示す。骨ダボ310は、インプラント全体にわたって、又はインプラントの一部を通して生物活性材料を含み得る。例えば、骨ダボ310は、本開示の複合生物活性ポリマー材料から形成され得る。

【0195】

図30A～図30Cは、本開示の生物活性材料を組み込むことができる骨アンカー320A、320B、320Cの様々な実施形態を示す。例えば、骨アンカー320A、320B、320Cは、本開示の複合生物活性ポリマー材料から形成され得る。骨アンカー320は、スクリューロッド、ピン、又はその中に組み込まれた生物活性材料を有する金属

10

20

30

40

50

又は他の材料を含む他の固定装置を備え得る。

【0196】

本開示の生物活性複合体はまた、頭蓋乳頭顔面インプラント又は歯科インプラントの形状に形成され得る。これらのインプラントは、例えば、生きている骨間の構造的及び機能的接続を形成するために、上顎又は下顎内に配置され得る。図31及び図32は、本開示の生物活性材料を含み得る顎インプラント330、340の2つの異なる実施形態を示す。顎インプラント330、340はまた、本開示の複合生物活性ポリマー材料から形成され得る。図33は、頭蓋インプラント350の例示的な一実施形態を示す。頭蓋インプラント350は、生物活性材料を含み得るか、又は本開示の複合生物活性ポリマー材料から形成され得る。

10

【0197】

本開示はまた、PAEKなどのポリマー、並びに生物活性ガラス及びホウ素含有材料などの生物活性成分を含む、埋め込み可能な装置を製造するための方法を提供する。

【0198】

特定の態様では、埋め込み可能な装置は、材料の層が形成され、次いで互いに堆積されて最終装置を作成する積層造形技術によって形成され得る。これらの積層造形技術は、選択的層溶融(SLM)、選択的レーザー焼結(SLS)、金属、金属合金又はポリマーの電子ビーム又は3D印刷、熱溶解積層法(FDM)、又はそれらの組み合わせを含み得る。

【0199】

これらの実施形態では、互いに堆積される材料の層は各々、異なる濃度の生物活性ガラスを有し得る。これは、得られる埋め込み可能な装置の異なる部分内の異なるレベルの生物活性及び／又は再吸収を提供する。特定の実施形態では、ポリマーの外層は、外層が内層よりも迅速に骨組織と反応するように、内層よりも大きな濃度の生物活性添加剤を有し得る。この設計は、外層上で比較的急速な生物活性を生じ、装置の内部全体を通してより長くより遅い生物活性を作り出す。

20

【0200】

特定の実施形態では、例えば、ポリマー成分の外層のうちの1つ又は2つ以上は、約40～80パーセントの生物活性添加剤及び20～60パーセントのポリマーの濃度を有してもよく、内層は、約20～60パーセントの生物活性添加剤及び約40～80パーセントのポリマーの濃度を有し得る。相対濃度は、1つ又は2つ以上外層において、約50～75パーセントの生物活性添加剤及び25～50パーセントのポリマーであり得、内層において、約25～50パーセントの生物活性添加剤及び50～75パーセントのポリマーであり得る。

30

【0201】

他の態様では、本開示の方法は、ポリマー及び生物活性材料の粒子を実質的に均質な複合体に混合する。粒子は、ペレット、顆粒、粉末、繊維などであり得る。本開示の方法は、PAEK及び生物活性成分の粒子が、それらを混合して均質な複合体を形成する前に、異なる又は不一致の粒径を有することを可能にする。加えて、複合体装置は、生物活性材料のアルカリ度を除去するために溶媒を使用せずに調製される。

40

【0202】

本開示の方法はまた、加工前にポリマーを予熱することなく生物活性複合体の調製を可能にする。加えて、生物活性複合体は、脊椎、整形外科、歯科、又は他のインプラントに必要な力に耐えるために適切な機械的特性を有する成形されたインプラントを作製するために更に加工され得る大きなバッチで調製され得る。

【0203】

特定の実施形態では、結果として生じる生成物は、例えば、それが形成された後に、本体の外面を研磨又はそうでなければ粗面化することを含み得る二次加工に供され得る。出願人は、生物活性複合体装置の形成直後にその表面を研磨、グリットブラスト(又はそうでなければ機械加工)して、機械加工された実質的に全体の表面で、有意な生物活性をも

50

たらしことを発見した。表面を研磨又は他の方法で機械加工して、外面の下にある材料内の粒子又は微細孔を露出させて、骨組織が本体に成長することを可能にし、かつ／又は生物活性材料を装置の表面に引き込むことができる。加えて、表面を研磨することは、骨組織と相互作用するより多くの表面積を有するより粗い面を作製することによって、複合体装置の全体的な表面積を増加させる。

【0204】

一実施形態では、プロセスは、ポリアリールエーテルケトン（PAEK）ポリマー、及び上記のような生物活性添加剤の粒子を混合して、実質的に均質な混合物を形成することを含む。次いで、実質的に均質な混合物を圧縮し、混合物内の粒子の少なくとも溶解温度に加熱して、耐荷重性の埋め込み可能な装置の形状で生物活性複合体を形成する。

10

【0205】

ポリマー及び生物活性添加剤粒子は、熱及び圧力を加えて材料を金型キャビティの形状に適合させるように設計された任意の好適な圧縮成形機で圧縮成形され得る。本開示とともに使用するための好適な圧縮成形機には、バルク成形化合物（bulk molding compound、BMC）、シート成形化合物（sheet molding compound、SMC）などが含まれる。

【0206】

本開示の方法は、ポリマー及び生物活性材料が、容易に重量で計測された形態又は粉末又はペレットで金型に挿入され得るような圧縮成形技術を利用する。これは、生物活性材料がポリマーと混合されて、実質的に均質な生物活性複合体を生成するという利点を有する。ポリマー粒子及び生物活性粒子は、好ましくは、溶媒を使用せずに一緒に混合されて、生物活性材料のアルカリ度を除去する。

20

【0207】

特定の実施形態では、PAEKポリマー及び生物活性添加剤の粒子は、粉末の形態である。生物活性添加剤は、生物活性ガラス及びホウ素系生物活性材料を含み得る。ホウ素系生物活性材料は、ホウ酸塩を含み得る。生物活性ガラスは、コンベイト、45s5の生物活性ガラス又はそれらの組み合わせを含み得る。

【0208】

PAEKポリマー粒子は、100マイクロメートル未満の平均直径を有する。いくつかの実施形態では、平均直径は、約45マイクロメートル～約65マイクロメートルである。ホウ酸塩粒子及び45s5材料は、約50マイクロメートル～約400マイクロメートルの平均直径を有する。いくつかの実施形態では、平均直径は、約90マイクロメートル～約355マイクロメートルである。

30

【0209】

1つのそのような方法では、混合物が実質的に均質になるように見えるまで、PEEK及び生物活性ガラス粉末と一緒に混合する。粉末は、当該技術分野において既知の任意の好適な方法、すなわち、手、ボールミルなどと混合され得る。次いで、好適な金型をアルミニウム箔の中心に配置し、これを金属シート上に配置する。金型キャビティは、粉末混合物で充填され、金属シート及び金型は、圧縮成形機内に配置する。混合物は、粉末が金型キャビティ内で一緒に溶解するように、粉末が少なくともそれらの溶解温度に達するまで加熱及び圧縮される。

40

【0210】

加熱及び圧縮後、金型キャビティを冷却し、固化させる。典型的には、冷却された試料は収縮し、それによって、金型キャビティ内に空の空間を残す。したがって、このプロセスは、冷却された試験片が金型キャビティを完全に満たすまで数回繰り返され得る。

【0211】

別の実施形態では、耐荷重性の埋め込み可能な装置を形成するためのプロセスは、ポリアリールエーテルケトン（PAEK）ポリマー及び生物活性添加剤の粒子を、スクリュウ押出機に混合し、スクリュウ押出機を回転させ、PAEKポリマー及び生物活性添加剤の粒子を少なくとも粒子の溶解温度に加熱して、均質な複合体を粒子の形状に形成すること

50

を含む。粉末は、当該技術分野において既知の任意の好適な方法、すなわち、手、ボールミルなどと混合され得る。使用することができる押出装置は、例えば、単軸及び二軸機械、共回転若しくは逆回転、密接な噛み合い二軸化合物などを含む。一実施形態では、スクリュウ押出機は、プラスチック材料を可塑化及び押出成形するために一般的に使用される2つの噛み合いスクリュウを備えた二軸スクリュウ押出機であり得る。

【0212】

特定の実施形態では、P A E K ポリマー及び生物活性添加剤は、粉末の形態である。生物活性添加剤は、45S5又はコンベイトなどの生物活性ガラス及び／又はホウ酸塩などのホウ素系材料を含み得る。このプロセスは、P A E K ポリマーと生物活性添加剤との粉末と一緒に混合して、均質な混合物を形成し、次いで均質な混合物をスクリュウ押出機内に配置することを含む。

10

【0213】

別の実施形態では、P A E K ポリマーはペレットの形態であり、生物活性添加剤は粉末の形態である。P A E K ペレットをまずスクリュウ押出機に挿入し、ペレットが粉末を形成するまで回転させ、加熱する。次いで、生物活性粉末をP A E K 粉末で押出機に混合して均質な生成物を形成する。次いで、この均質な生成物を更に回転させ、加熱して、耐荷重性インプラントに成形することができる生物活性複合体を形成する。

【0214】

更に別の実施形態では、耐荷重性の埋め込み可能な装置を形成するための方法は、ポリアリールエーテルケトン（P A E K）ポリマー及び生物活性添加剤の粒子をスクリュウ押出機に混合し、スクリュウ押出機を回転させて均質な複合体ペレットを形成することを含む。次いで、ペレットを圧縮成形機内で圧縮し、例えば、ペレットの少なくとも熔融温度（例えば、華氏約700度）に加熱して、耐荷重性の埋め込み可能な装置の形状で生物活性複合体を形成する。

20

【0215】

この実施形態では、所望の形状に再加工及び圧縮成形することができる均質なペレットが形成される。これは、均質性の変動、生物活性ガラス分布の変動性、構造的欠陥の可能性が高く、収率が低く、最終形状が小さい従来の圧縮成形プロセスに対する多くの利点を提供する。

【0216】

当然ながら、本開示による、上記の方法の他の組み合わせを使用することができる。例えば、P A E K 及び生物活性複合体の粒子は、実質的に均質な複合体に圧縮成形され得る。次いで、この複合体は、例えば、二軸スクリュウ押出機を通して押出成形されて、最終インプラント装置を形成することができる。あるいは、生物活性成分は、ポリマーの表面に圧縮加熱され得る。

30

【実施例】

【0217】

以下は、本開示に記載の複合生物活性材料から形成された複合材料又は操作された埋め込み可能な装置の例である。

【0218】

40

実施例1：B A G 粉末添加剤

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、ポリマー複合体に組み込まれた生物活性材料を有するポリエーテルエーテルケトン（P E E K）又はポリエーテルケトンケトン（P E K K）の複合体から操作され得る。装置は、椎体間固定装置の形態であり得る。生物活性材料は、ミクロスフェア又は粉末の形態をとってもよく、複合材料の約23%を構成し得る。生物活性材料は、P E K K 又は P E E K 樹脂にカプセル化され得る。

【0219】

埋め込み可能な装置は、そのような選択的レーザー焼結（S L S）などの積層造形技術を使用して形成され得る。生物活性材料は、粉末の形態であってもよく、80マイクロメ

50

ートルの平均粒径を有し、粒径が45～115マイクロメートルである。

【0220】

実施例2：BAG繊維添加剤

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、ポリマー複合体に組み込まれた生物活性材料を有するポリエーテルエーテルケトン（PEEK）又はポリエーテルケトンケトン（PEKK）の複合体から操作され得る。装置は、椎体間固定装置の形態であり得る。生物活性材料は、繊維の形態をとり得る。生物活性繊維は、PEKK又はPEEK樹脂で押出成形され得る。

【0221】

埋め込み可能な装置は、熱溶解積層法（FDM）などの積層造形技術を使用して形成され得る。生物活性ガラス添加剤は、装置を構築するために一層ずつの積層プロセスでPEKK又はPEEKの押出ポリマーフィラメントに添加される繊維の形態であり得る。繊維の直径は、50マイクロメートル以下、約50～200マイクロメートルの直径の範囲であり得る。より大きなサイズの直径繊維は、相互接続多孔質ネットワーク又はチャンネルを作製するのに特に好適であってもよく、それらは、装置内に再吸収されて空の空間を作製する。

【0222】

実施例3

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）又はポリエーテルケトンケトン（PEKK）の生物活性材料との複合体から操作され得る。これらの実施例では、生物活性材料は、MoSc i ホウ酸塩ガラス粉末及び／又はMoSc i 45S5ガラス粉末を含むが、装置は、本明細書に記載の生物活性材料のうちのいずれかから形成され得ることが認識されるであろう。生物活性添加剤は、100%ホウ酸塩、100%45S5、又は両方の混合物（すなわち、50/50又はいくつかの他のパーセンテージ）を含み得る。装置の全体的な組成は、約80%のPEEK、及び20%の生物活性添加剤（すなわち、ホウ酸塩及び／又はガラス粉末）である。

【0223】

図34は、Evonik Vestakeep 2000 FP K15 PEEK材料を約55マイクロメートルの粒径で操作したこのような装置を示す。生物活性添加剤は、MoSc i ホウ酸塩ガラス粉末及び／又はMoSc i 45S5ガラス粉末を含み、各々が約90～約355マイクロメートル又は約75～約125マイクロメートルの粒径を有する。

【0224】

この装置は、PEEK粒子及び生物活性材料と一緒に圧縮成形することによって製造された。生成物はまた、生物活性ガラスの表面曝露を増加させるために、研磨又は他の機械加工などの二次加工に供され得る。

【0225】

図34の装置は、装置の表面でより多くのホウ酸塩及び45S5の材料を露出させる試みで研磨された。図35A及び図35Bは、7日後に20%45S5の生物活性ガラス及び80%のPEEKを含む装置の表面の2つの拡大図を示す。これらの試料は、研磨されなかった。図35Aは、20.00K Xで拡大され、図35Bは、40.00K Xで拡大されている。図36A及び図36Bは、研磨された7日後に20%の45S5の生物活性ガラス及び80%のPEEKを含む装置を示し、装置の表面での生物活性を示す。

【0226】

図37A及び図37Bは、図35A及び図35Bの同じ装置（すなわち、研磨していない）の34日後の生物活性を示す。図38A及び図38Bは、図36A及び図36Bの同じ装置（すなわち、研磨した）の34日後の生物活性を示す。示されるように、研磨された装置の外表面の実質的に全ては、ヒドロキシアパタイト、骨組織の主な無機構成成分であるアパタイトグループの鉱物を含む。これは、研磨された装置のほぼ全体の表面が有意な

生物活性を受けていることを明確に示している。

【0227】

出願人は、生物活性複合体装置の形成後に表面を研磨（又は他の方法で機械加工）の後、装置の実質的に全体の表面で、有意な生物活性をもたらすことを発見した。表面を研磨又は別様に機械加工することは、生物活性材料を装置の表面に引き出す。加えて、表面を研磨することは、骨組織と相互作用するより多くの表面積を有するより粗い面を作製することによって、複合体装置の全体的な表面積を増加させる。

【0228】

図39～図42は、20%ホウ酸塩及び80%PEEKで製造された装置の表面における7日後の生物活性を示す。図39A及び図39Bは、7日後の研磨されていない装置を示し、図40A及び図40Bは、7日後の研磨された装置を示している。図41A及び図41Bは、34日後の研磨されていない装置を示し、図42A及び図42Bは、34日後の研磨された装置を示している。

【0229】

これらの図は、ホウ酸塩又は45S5生物活性材料のPEEKとの20%の充填量が、生物活性試験の7日及び34日後に、複合体の表面上でヒドロキシアパタイト形成を誘導するのに十分であることを確認する。特に、それらは、研磨又は他の方法で、外面を機械加工するなどの装置の二次加工が、34日以内に装置の実質的に表面全体の周りでヒドロキシアパタイト形成を誘発することを確認する。

【0230】

実施例4

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、ポリアルカノエート、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリエーテルスルホン（PES）、ポリフェニレンスルフィド（PPS）、又はポリアリールエーテルケトン（PAEK）、例えばポリエーテルエーテルケトン（PEEK）又はポリエーテルケトンケトン（PEKK）を含むがこれらに限定されない、埋め込み可能な装置で使用するための任意の好適なポリマーから操作され得る。他の実施形態では、ポリマーは、ポリグリコール酸（PGA）、ポリ-L-乳酸（PLLA）、ポリ-D-乳酸、ポリシアノアクリレート、ポリ無水物、ポリプロピレンフマレートなどの生体吸収性材料を含み得る。生体吸収性材料は、ポリマー成分の全部又は一部のみを含み得、例えば、非再吸収性ポリマーと混合されるか又は組み合わされ得る。

【0231】

例示的な実施形態では、ポリマーは、約0.5～約4,000マイクロメートルの粒径を有するポリエーテルエーテルケトン（PEEK）又はポリエーテルケトンケトン（PEKK）の複合体を含む。平均直径は、1,000マイクロメートル未満であり得る。他の実施形態では、PAEKポリマーの平均直径は、400マイクロメートル超である。特定の実施形態では、PAEKポリマーの平均直径は、400～1,000マイクロメートルである。

【0232】

生物活性添加剤は、各々が約0.1～約2,000マイクロメートルの粒径を有する、Rolla、MissouriのMo-Sci Corporationからのホウ酸塩ガラス粉末及び／又は45S5ガラス粉末などの、上記に考察される任意の好適な生物活性材料を含み得る。生物活性ガラス及び／又はホウ素系材料の平均直径は、約0.1～約400マイクロメートル、又は約50～約200マイクロメートルである。例示的な実施形態では、粒径は、約90～約355マイクロメートル又は約75～約125マイクロメートルであり得る。生物活性添加剤は、100%ホウ酸塩、100%44S5、又は両方の混合物（すなわち、50/50又はいくつかの他のパーセンテージ）を含み得る。装置の全体的な組成は、約80%のPEEK、及び20%の生物活性添加剤（すなわち、ホウ酸塩及び／又はガラス粉末）である。

【0233】

この実施例の装置は、複合ペレット又はP E E K粒子の他の形状及び生物活性材料を製造することによって製造される。次いで、これらの複合ペレット／形状は、所望の形状に圧縮成形される。得られた生成物はまた、生物活性ガラスの表面曝露を増加させるために、研磨又は他の機械加工からなる二次加工に供され得る。

【0234】

実施例5

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、上記の材料のいずれかから操作される。この例では、ポリマー及び生物活性材料は、複合ペレット又は他の形状を生成するために、（上記に考察されるように）圧縮成形される粉末を含む。次いで、これらの複合ペレット／形状は、所望の形状に射出成形される。得られた生成物は、生物活性ガラスの表面曝露を増加させるために、研磨又は他の機械加工からなる二次加工に供され得る。

10

【0235】

実施例6

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、上記の材料のいずれかから操作される。この例では、P E E K粉末又はペレット及び生物活性ガラス、成分をスクリュウ押出機（単一、ツインなど）に充填して、均質な複合体ペレットを生成する。次いで、これらの均質な複合体ペレットは、所望の形状に圧縮成形される。得られた生成物は、生物活性ガラスの表面曝露を増加させるために、研磨又は他の機械加工からなる二次加工に供され得る。

20

【0236】

実施例7

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、上記の材料のいずれかから操作される。この例では、P E E K粉末又はペレット及び生物活性ガラス、成分をスクリュウ押出機（単一、ツインなど）に充填して、均質な複合体ペレットを生成する。次いで、これらの均質な複合体ペレットを所望の形状に射出成形する。得られた生成物は、生物活性ガラスの表面曝露を増加させるために、研磨又は他の機械加工からなる二次加工に供され得る。

【0237】

実施例8

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、上記の材料のいずれかから操作される。この例では、P E E K粉末又はペレット及び生物活性材料成分は、スクリュウ押出機（単一、ツインなど）を使用して配合されて、均質な複合体3D印刷可能フィラメント（例えば、約1.75mm、2.85mm、又は3.00mm直径）を生成する。

30

【0238】

押出機の主要部分は、その遠端に向かってヒータ（又はヒートチャンバ又は熱要素）に接続されたスクリュウ（「オーガ」又は「ドリル」と呼ばれることもある）を含むバレルである。一方、スクリュウは、機械的作用を介して、樹脂ペレットをバレルを通して加熱器に向かって輸送する電気モータに接続されている。ペレットは、ホッパー又は同様の供給漏斗から連続的に重力供給される。モータがオーガを連続的に駆動すると、樹脂ペレットはヒータに押し込まれる。熱可塑性ペレットは、熱のために軟化して溶融するであろう、次いでダイを通して機械的に押し出される。ダイを通して軟質熱可塑性樹脂を押し出すと、連続フィラメント鎖を形成するであろう。

40

【0239】

次いで、この均質な複合フィラメントは、熱溶解積層法（FDM）を使用して所望の生成物に3D印刷される。この方法では、所望の装置の3Dモデルは、Solidworks、Autodesk、PTC Creoなどの3Dモデリングソフトウェアを使用して作製される。次いで、3DモデルをSTLに変換する（標準的なモザイク言語）。STLファイルは、色、テクスチャ、又は他の一般的なCADモデル属性の表現なしに、三次元

50

物体の表面ジオメトリーのみを説明する。次いで、STLファイルを、Cura、Simplify 3Dなどのスライスソフトウェアを使用して、.gcodeファイルにスライスする。Gコードは、一般的に使用されるコンピュータ数値制御プログラミング言語である。Gコードは、主に、製造機器を自動的に制御するためにコンピュータ支援積層造形において使用される。3D印刷では、gコードは、プリンタ内の部品を移動させるコマンドを含む。次いで、.gcodeファイルを、製造のために3Dプリンタに送信する。

【0240】

FDM 3Dプリンタは、複数のプリントヘッドを含み得る。各プリントヘッドには、異なるパーセンテージの生物活性材料を含み得る独自の材料が充填される。一例では、FDM 3Dプリンタは、2つのプリントヘッドを含み、1つのプリントヘッドは、40重量%の生物活性ガラス充填フィラメント及び20重量%の生物活性ガラス積載フィラメントを含む他のプリントヘッドを含む。これらの2つのフィラメントは、複合体生成物を製造するために一緒に印刷される。当然ながら、他の構成が可能であることが認識されるであろう。例えば、3Dプリンタは、3つのプリントヘッド、4つのプリントヘッド、又はそれ以上を有し得る。プリントヘッドの各々は、その中の異なる濃度の生物活性材料の同じものを有し得る。

【0241】

図43は、これらの原理に従って製造された複合材料又は埋め込み可能な装置600の例を示す。示されるように、装置600は、20%の生物活性材料及び80%のポリマーを含む材料の内部コア602を含む。コア604を取り囲むことは、約40%の生物活性材料及び60%のポリマーを含む材料である。内部コア602は、40%の生物活性材料及び60%のポリマーを含有する外側部分604である。外側部分604は、装置全体が円筒形であるように、実質的に環状であり得る。この装置600は、生物活性材料の粉末又はペレットをスクリュウ押出機（単一、ツインなど）を通して押出成形して均質な複合体3d印刷フィラメントを生成することによって製造した。次いで、フィラメントを2つの別個の印刷ヘッドで3D印刷して、内部コア602が20%の生物活性材料を含み、外側部分604が40%の生物活性材料を含有するようにした。

【0242】

得られた生成物は、生物活性ガラスの表面曝露を増加させるためにアニーリング、研磨、又は機械加工などの二次加工に供され得る。

【0243】

実施例9

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、上記の材料のいずれかから操作される。この例では、ポリマー及び生物活性材料の粉末を圧縮成形して、複合ペレット又は他の形状を生成する。次いで、これらの複合ペレットをスクリュウ押出機（単一、ツインなど）を使用して配合して、均質な複合体ペレットを生成する。次いで、これらの均質な複合体ペレットは、所望の形状に圧縮成形される。得られた生成物は、生物活性ガラスの表面曝露を増加させるために、研磨又は他の機械加工からなる二次加工に供され得る。

【0244】

実施例10

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、上記の材料のいずれかから操作される。この例では、ポリマー及び生物活性材料の粉末を圧縮成形して、複合ペレット又は他の形状を作製する。次いで、これらの複合ペレットをスクリュウ押出機（単一、ツインなど）を使用して配合して、均質な複合体ペレットを生成する。次いで、これらの均質な複合体ペレットを所望の形状に射出成形する。得られた生成物は、生物活性ガラスの表面曝露を増加させるために、研磨又は他の機械加工からなる二次加工に供され得る。

【0245】

実施例 1 1

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、上記の材料のいずれかから操作される。この例では、ポリマー及び生物活性材料の粉末を圧縮成形して、複合ペレット又は他の形状を作製する。次いで、これらの複合ペレットをスクリュウ押出機（単一、ツインなど）を使用して配合して、均質な複合体 3 d 印刷フィラメント（例えば、約 1.75 mm 及び 2.85 mm の直径）を生成する。次いで、この均質な複合フィラメントは、熱溶解積層法（FDM）を使用して所望の生成物に 3 D 印刷される。得られた生成物は、生物活性ガラスの表面曝露を増加させるために、研磨又は他の機械加工からなる二次加工に供され得る。

【0246】

10

実施例 1 2

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、上記の材料のいずれかから操作される。この例では、ポリマー及び生物活性ガラス粉末を予備混合する。次いで、混合粉末を、構築チャンバの内側のプラットフォームの上の薄層に分散させる。プリンタは、粉末を原料の融点のすぐ下の温度に予熱する。これにより、レーザービームが、モデルをトレースする際に粉末床の特定の領域の温度を上昇させて部品を固化させることが容易になる。レーザーは 3 D モデルの断面をスキャンし、材料の融点のすぐ下又は右に粉末を加熱する。これで、粒子と一緒に機械的に溶融させて、1 つの固体部分を作製する。未溶融粉末は、印刷中に部品を支持し、専用の支持構造の必要性を排除する。

【0247】

20

構築プラットフォームは、1 つの層によって、典型的には 50 ~ 200 マイクロメートルの構築チャンバに低下し、リコータは、上部に粉末材料の新しい層を適用する。次いで、レーザーは、構築物の次の断面をスキャンする。このプロセスは、部品が完了するまで各層について繰り返され、完成した部品は、プリンタ内で徐々に冷却するように放置される。一旦部品が冷却されると、オペレータは、プリンタから構築チャンバを取り外し、それを洗浄ステーションに移し、印刷された部品を分離し、過剰な粉末の浄化を行う。

【0248】

実施例 1 3

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、上記の材料のいずれかから操作される。この例では、ポリマー及び生物活性材料の粒子は、2 つの異なる押出機に充填される。粒子とともに押出成形して、複合材料を形成する。

【0249】

30

実施例 1 4

複合材料、又は複合材料から作製された埋め込み可能な装置は、上記の材料のいずれかから操作される。この例では、PEEK 及びホウ酸塩生物活性ガラスの粒子を、二軸スクリュウ押出機を使用して配合した。2 つの別個の実施例では、ホウ酸塩生物活性ガラスは、それぞれ 25 重量% 及び 30 重量% に含まれた。押出機は、125 RPM で動作し、ホウ酸塩及び PEEK を含む複合フィラメントを出力した。システムの温度は、プロセス中に摂氏約 260 度 ~ 摂氏約 400 度の範囲であった。押出機に加えて、二軸押出プロセスに 2 つの側面スクリュウを使用した。側面スクリュウは、0 ~ 200 RPM で操作された。

【0250】

40

実施例 1 5

本開示による他のプロセスでは、複数の材料の混合物（例えば、x、y、z など）を含む生物活性複合体の様々な配合物が、レオロジー試験を通して混合物の粘度プロファイルをマッピングすることによって、後で加工するために検証される。レオメーターは、加えられた力に応答して液体、懸濁液、又はスラリーが流れる方法を測定するために使用される実験室装置である。単一の粘度値では定義できない流体に対して使用されるため、粘度計の場合よりも多くのパラメータを設定して測定することが必要である。それは、流体のレオロジーを測定する。

50

【0251】

1つの組成物の粘度が他の粘度とどのように比較されるかを理解するために、様々な PEEK 及び生物活性材料組成物に対してレオロジー試験を行った。組成物の粘度を理解した後、上記に考察されるように、粉末圧縮成形を使用して、選択された組成物を円柱／ペレットに製造した。次いで、生成されたペレットに対して生物活性試験を行う。生物活性試験が合格する場合、組成物を二軸スクリュウ押出（上記に考察される）に移す。生物活性が不足する場合、組成物を再加工し、レオロジー試験を新しい組成物で再度行う。このループは、組成物が生物活性を合格するまで繰り返される。

【0252】

Vestakeep 2000 FP K15（ポリエーテルエーテルケトン微粉末）などのポリマーが、生物活性材料と混合された後に二軸スクリュウ押出機で加工可能であることを確認するために、直径 25 mm の TA AR 2000 ex 平行プレートレオメーターを使用して、純粋な PEEK 粉末のレオロジー性能及び PEEK 粉末と生物活性粉末との混合物を特徴付けた。試験片は、直径 1.5 インチ及び厚さ 0.14 インチの圧縮成形されたディスクを含んでいた。参照については、Victrex 381G（3D印刷可能グレードの PEEK）及び Vestakeep 2000 FP K15 を対照として試験した。使用した生物活性粉末は、MoSci ホウ酸塩粉末及び／又は MoSci 45S5 ガラス粉末であった。ホウ酸塩及び 45S5 の各々は、2つの異なるバージョンを有し、直径が約 90～約 355 マイクロメートル、直径が約 75～約 125 マイクロメートルのより小さい直径の粉末を有する。

【0253】

【表 1】

表 1 は、試験した各混合物の組成を示す。

	Victrex 381G	Vestakeep 2000 FP K15	大45S5粉末	大ホウ酸塩粉末	小45S5粉末	小ホウ酸塩粉末
対照	100%	0%	0%	0%	0%	0%
純粋なPEEK	0%	100%	0%	0%	0%	0%
混合物1	0%	80%	20%	0%	0%	0%
混合物2	0%	75%	25%	0%	0%	0%
混合物3	0%	70%	30%	0%	0%	0%
混合物4	0%	80%	0%	20%	0%	0%
混合物5	0%	75%	0%	25%	0%	0%
混合物6	0%	70%	0%	30%	0%	0%
混合物7	0%	75%	0%	0%	25%	0%
混合物8	0%	70%	0%	0%	30%	0%
混合物9	0%	75%	0%	0%	0%	35%
混合物10	0%	70%	0%	0%	0%	30%

【0254】

図 44A は、対照として Victrex 381G PEEK 及び Vestakeep 2000 FP K15 PEEK を有するより大きな粉末混合物の経時的な粘度を示す。純粋な Vestakeep 2000 FP K15 は、最低粘度を有する。生物活性材料のより大きな粉末を添加すると、混合物の粘度が増加する。同じ充填レベルで、より大きな粉末 45S5 及び PEEK との混合物と、PEEK 及びより大きな粉末ホウ酸塩との混合物は、実質的に同じ粘度を有する。より大きなガラス粉末の 3つの異なる充填レベル（20重量%、25重量%、及び30重量%の生物活性材料）を有する混合物は全て、Victrex 381G よりも高い粘度を有する。重量による 20% 生物活性材料の混合物は、Victrex 381G よりもわずかに高い粘度を有するが、375℃で二軸スクリュウ押出機で依然として加工可能である。25重量%及び30重量%の生物活性材料

を含む混合物は、375℃で二軸スクリー押出機で容易に加工可能でない可能性のある粘度を有する。したがって、より大きなガラス粉末の充填レベルが20重量%超である生物活性材料を、例えば、25重量%又は30重量%である場合、Vestakeep 1000などのより低い粘度PEEK材料を使用するべきであることが見出された。

【0255】

図44Bは、対照としてのより小さい直径の粉末混合物及びVictrex 381G PEEK及びVestakeep 2000 FPK15 PEEKの経時的な粘度を示す。示されるように、25重量%の45S5ガラス粉末を有する混合物は、Victrex 381Gと同様の粘度を有する。30重量%の45S5ガラス粉末を有する混合物は、Victrex 381Gよりもわずかに高い粘度を有する。25重量%及び30重量%のホウ酸塩粉末を含む混合物は、Victrex 381Gと実質的に同じか又は低い粘度を有する。したがって、試験された小さなガラス粉末の混合物の全ては、375℃で二軸スクリー押出機でVictrex 381G PEEKで加工可能であることが見出された。

10

【0256】

本発明の他の実施形態は、本明細書に開示される発明の明細書又は実施を考慮すれば当業者には自明であろう。本明細書及び実施例はあくまで例示的なものとしてみなされるべきものであり、発明の真の範囲及び趣旨は以下の特許請求の範囲によって示されるものである。

【0257】

20

〔実施の態様〕

(1) 埋め込み可能な装置であって、

ポリマーフレームワーク、及び前記ポリマーフレームワークに組み込まれた生物活性材料添加剤で形成された本体を備え、

前記装置が、骨の癒合又は再生を増強するように構成された形状及びジオメトリーを有する、埋め込み可能な装置。

(2) 前記装置が、骨の癒合を容易にするために隣接する骨セグメント間に挿入されるように構成された形状及びジオメトリーを有する、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(3) 前記ポリマーフレームワークが、ポリエーテルエーテルケトン又はポリエーテルケトンケトンを含む、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

30

(4) 前記生物活性材料添加剤が、シリカ系生物活性ガラス、ホウ素系生物活性材料、ストロンチウム系生物活性材料、又はそれらの組み合わせを含む、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(5) 前記ホウ素系生物活性材料が、ホウ酸塩粒子を含む、実施態様4に記載の埋め込み可能な装置。

【0258】

(6) 前記シリカ系ガラス添加剤が、45S5生物活性材料又はコンベイト(Combeite)を含む、実施態様4に記載の埋め込み可能な装置。

(7) 前記生物活性材料添加剤が、繊維の形態である、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

40

(8) 前記ポリマーフレームワークが、樹脂から形成され、前記生物活性ガラス材料が、前記樹脂で押出成形されている、実施態様7に記載の埋め込み可能な装置。

(9) 前記生物活性材料添加剤が、顆粒の形態である、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(10) 前記生物活性材料添加剤が、ペレットの形態である、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

【0259】

(11) 前記生物活性材料添加剤が、ミクロスフェア又は粉末の形態である、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

50

(12) 前記ポリマーフレームワークが、樹脂から形成され、前記生物活性ガラス添加剤が、前記樹脂中にカプセル化されている、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(13) 前記生物活性材料添加剤の平均直径が、約0.1～約400マイクロメートルである、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(14) 前記生物活性材料添加剤の平均直径が、約50～約200マイクロメートルである、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(15) 前記生物活性材料添加剤が、前記本体の約20重量%～約40重量%を構成する、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

【0260】

(16) 前記隣接する骨セグメントが、椎体である、実施態様2に記載の埋め込み可能な装置。

(17) 前記装置が、多孔質である、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(18) 前記装置が、生体吸収型である、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(19) 生物学的薬剤を更に含む、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(20) 前記生物学的薬剤が、成長因子、合成因子、組換え因子、同種因子、幹細胞、脱灰骨基質(DBM)、又は細胞シグナル伝達剤からなる群から選択され得る、実施態様19に記載の埋め込み可能な装置。

【0261】

(21) 積層造形技術によって更に形成されている、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(22) 前記積層造形技術が、ステレオリソグラフィ(SLA)、選択的層溶融(SLM)、選択的レーザー焼結(SLS)、Eビーム、3D印刷、又は熱溶解積層法(FDM)を含む、実施態様21に記載の埋め込み可能な装置。

(23) 前記ポリマーフレームワークが、ポリマーフィラメントから形成され、前記生物活性ガラス添加剤が、繊維の形態である、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(24) 前記繊維が、一層ずつの積層プロセスで前記ポリマーフィラメントに添加されて、前記本体を形成する、実施態様23に記載の埋め込み可能な装置。

(25) 前記ポリマーフレームワークが、外面を備え、前記生物活性ガラス添加剤が、前記外面上又は前記外面の周囲に配置されている、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

【0262】

(26) 前記ポリマーフレームワークが、1つ又は2つ以上の内部空間を備え、前記生物活性ガラス添加剤が、前記内部空間に隣接して、又は前記内部空間内に配置されている、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(27) 前記ポリマーフレームワークが、1つ又は2つ以上の内面を備え、前記生物活性ガラス添加剤が、前記内面上に、又は前記内面に隣接して配置されている、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(28) 前記生物活性材料添加剤が、前記ポリマーフレームワーク内に、又は前記ポリマーフレームワーク上に配置された1つ又は2つ以上の粒子の束を含む、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(29) 前記生物活性材料添加剤が、前記ポリマーフレームワーク全体に組み込まれている、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(30) 前記ポリマーフレームワーク及び前記生物活性材料添加剤が、一緒に混合された粒子から実質的に均質な複合体に形成されている、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

【0263】

(31) 前記ポリマーフレームワークが、外面及び内部を備え、前記外面が、前記内部よりも高い濃度の生物活性材料添加剤を含む、実施態様1に記載の埋め込み可能な装置。

(32) 前記外面が、約40～約100パーセントの生物活性材料添加剤及び約0～約60パーセントのポリマーを含み、前記内部が、約5～約40パーセントの生物活性材料

10

20

30

40

50

添加剤及び約 60～約 95 パーセントのポリマーを含む、実施態様 31 に記載の埋め込み可能な装置。

(33) 前記外面が、約 75～約 100 パーセントの生物活性材料添加剤及び約 0～約 25 パーセントのポリマーを含み、前記内部が、約 5～約 25 パーセントの生物活性材料添加剤及び約 75～約 95 パーセントのポリマーを含む、実施態様 31 に記載の埋め込み可能な装置。

(34) 前記ポリマーフレームワークが、格子構造から形成されている、実施態様 1 に記載の埋め込み可能な装置。

(35) ポリマー及び生物活性添加剤材料を含む 1 つ又は 2 つ以上の生物活性要素を更に備え、前記生物活性要素が、前記ポリマーフレームワークの少なくとも一部を通して延在する、実施態様 1 に記載の埋め込み可能な装置。

10

【0264】

(36) 前記生物活性要素が、実質的に円筒形の形状を備え、前記ポリマーフレームワークの一方の端部から前記ポリマーフレームワークの反対側の端部まで延在する、実施態様 34 に記載の埋め込み可能な装置。

(37) 前記生物活性要素が、互いに実質的に平行な方向に延在する、実施態様 35 に記載の埋め込み可能な装置。

(38) 埋め込み可能な装置であって、
本体と、

ポリアリールエーテルケトン (PAEK) ポリマー成分、及び実質的に前記ポリマー成分全体に組み込まれた生物活性添加剤成分を含む、生物活性成分と、を含む、埋め込み可能な装置。

20

(39) 前記生物活性添加剤成分が、シリカ系生物活性ガラス、ホウ素系生物活性材料、ストロンチウム系生物活性材料、又はそれらの組み合わせを含む、実施態様 38 に記載の埋め込み可能な装置。

(40) 前記ホウ素系生物活性材料が、ホウ酸塩粒子を含む、実施態様 39 に記載の埋め込み可能な装置。

【0265】

(41) 前記シリカ系ガラス添加剤が、45S5 生物活性材料又はコンベイトを含む、実施態様 39 に記載の埋め込み可能な装置。

30

(42) 前記本体が、フレームワークから形成され、前記生物活性成分が、前記フレームワークの少なくとも一部上に、又は前記フレームワークの前記少なくとも一部に組み込まれている、実施態様 38 に記載の埋め込み可能な装置。

(43) 前記本体が、ポリエーテルエーテルケトン (PEEK) 又はポリエーテルケトン (PEKK) を含む、実施態様 38 に記載の埋め込み可能な装置。

(44) 前記本体が、ポリマー、金属又はセラミック材料を含む、実施態様 38 に記載の埋め込み可能な装置。

(45) 前記本体が、外面を備え、前記外面上、又は前記外面の周囲に配置された第 2 の生物活性成分を更に含む、実施態様 38 に記載の埋め込み可能な装置。

【0266】

40

(46) 前記本体が、1 つ又は 2 つ以上の内部空間を備え、前記生物活性成分が、前記内部空間に隣接して、又は前記内部空間内に配置されている、実施態様 38 に記載の埋め込み可能な装置。

(47) 前記本体が、1 つ又は 2 つ以上の内面を備え、前記生物活性成分が、前記内面上に、又は前記内面に隣接して配置されている、実施態様 38 に記載の埋め込み可能な装置。

(48) 前記生物活性成分が、前記本体内に、又は前記本体上に配置された 1 つ又は 2 つ以上の粒子の束を含む、実施態様 38 に記載の埋め込み可能な装置。

(49) 前記生物活性成分が、前記本体全体に組み込まれている、実施態様 38 に記載の埋め込み可能な装置。

50

(50) 前記本体及び前記生物活性添加剤成分が、一緒に混合された粒子から実質的に均質な複合体に形成されている、実施態様38に記載の埋め込み可能な装置。

【0267】

(51) 更に多孔質である、実施態様38に記載の埋め込み可能な装置。

(52) 更に非多孔質である、実施態様38に記載の埋め込み可能な装置。

(53) 前記本体が、格子構造から形成されている、実施態様38に記載の埋め込み可能な装置。

(54) ポリマー及び生物活性添加剤材料を含む1つ又は2つ以上の生物活性要素を更に備え、前記生物活性要素が、前記本体の少なくとも一部を通して延在する、実施態様38に記載の埋め込み可能な装置。

10

(55) 前記生物活性要素が、実質的に円筒形の形状を備え、前記本体の一方の端部から前記本体の反対側の端部まで延在する、実施態様54に記載の埋め込み可能な装置。

【0268】

(56) 前記生物活性要素が、互いに実質的に平行な方向に延在する、実施態様55に記載の埋め込み可能な装置。

(57) 前記生物活性成分が、繊維を含み、前記本体が、細孔を備える、実施態様38に記載の埋め込み可能な装置。

(58) 前記細孔が、前記繊維に実質的に平行な方向に延在する、実施態様57に記載の埋め込み可能な装置。

(59) 前記細孔が、前記繊維の長さに沿って延在する、実施態様57に記載の埋め込み可能な装置。

20

(60) 前記本体が、第1の表面及び前記第1の表面の反対側の第2の表面を有し、前記細孔が、前記第1の表面から前記第2の表面まで延在する、実施態様57に記載の埋め込み可能な装置。

【0269】

(61) 前記繊維が、前記第1の表面から前記第2の表面に延在する1つ又は2つ以上のロッドを形成する、実施態様57に記載の埋め込み可能な装置。

(62) 前記繊維が、前記繊維間の液体の循環を促進するように構成された材料を含み、前記繊維が、整列された繊維間の毛細管作用を促進して、そこを通して流体を引き寄せるように構成されている、実施態様57に記載の埋め込み可能な装置。

30

(63) 更に整形外科インプラント、脊椎固定インプラント、歯科インプラント、全体若しくは部分的な関節置換若しくは修復装置、外傷修復装置、骨折修復装置、再構築外科用装置、歯槽堤再構成装置、又は獣医学的インプラントである、実施態様38に記載の埋め込み可能な装置。

(64) 前記生物活性成分が、外面及び内部を備え、前記外面が、前記内部よりも高い濃度の生物活性材料添加剤を含む、実施態様38に記載の埋め込み可能な装置。

(65) 前記外面が、約40～約100パーセントの生物活性材料添加剤及び約0～約60パーセントのポリマーを含み、前記内部が、約5～約40パーセントの生物活性材料添加剤及び約60～約95パーセントのポリマーを含む、実施態様64に記載の埋め込み可能な装置。

40

【0270】

(66) 前記外面が、約75～約100パーセントの生物活性材料添加剤及び約0～約25パーセントのポリマーを含み、前記内部が、約5～約25パーセントの生物活性材料添加剤及び約75～約95パーセントのポリマーを含む、実施態様64に記載の埋め込み可能な装置。

(67) 耐荷重性の埋め込み可能な装置であって、

ポリアリールエーテルケトン(PAEK)ポリマーで形成された本体と、

生物活性複合体を形成するために前記本体に組み込まれた生物活性添加剤と、を備える、耐荷重性の埋め込み可能な装置。

(68) 前記生物活性添加剤が、シリカ系生物活性ガラス、ホウ素系生物活性材料、ス

50

トロンチウム系生物活性材料、又はそれらの組み合わせを含む、実施態様 67 に記載の埋め込み可能な装置。

(69) 前記ホウ素系生物活性材料が、ホウ酸塩を含む、実施態様 68 に記載の埋め込み可能な装置。

(70) 前記シリカ系生物活性ガラスが、45S5 生物活性材料を含む、実施態様 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【0271】

(71) 前記シリカ系生物活性ガラスが、コンベイトを含む、実施態様 68 に記載の埋め込み可能な装置。

(72) 前記 PAEK ポリマーが、ポリエーテルエーテルケトン (PEEK)、ポリエーテルケトン (PEK) 又はそれらの混合物を含む、実施態様 68 に記載の埋め込み可能な装置。

(73) 前記生物活性添加剤が、約 0.1 ~ 約 400 マイクロメートルの平均直径を有する粒子の形態である、実施態様 68 に記載の埋め込み可能な装置。

(74) 前記生物活性添加剤が、約 50 ~ 約 200 マイクロメートルの平均直径を有する粒子の形態である、実施態様 68 に記載の埋め込み可能な装置。

(75) 前記 PAEK ポリマーが、約 0.5 ~ 約 4,000 マイクロメートルの平均直径を有する粒子の形態である、実施態様 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【0272】

(76) 前記 PAEK ポリマーが、400 マイクロメートル超及び 1,000 マイクロメートル未満の平均直径を有する粒子の形態である、実施態様 68 に記載の埋め込み可能な装置。

(77) 生物学的薬剤を更に含む、実施態様 68 に記載の埋め込み可能な装置。

(78) 前記生物学的薬剤が、成長因子、合成因子、組換え因子、同種因子、幹細胞、脱灰骨基質 (DBM)、又は細胞シグナル伝達剤からなる群から選択され得る、実施態様 77 に記載の埋め込み可能な装置。

(79) 前記 PAEK ポリマーと前記生物活性添加剤とを溶媒を使用せずに一緒に混合することによって、更に形成されている、実施態様 68 に記載の埋め込み可能な装置。

(80) 前記本体が、外面及び内部を備え、前記外面が、前記内部よりも高い濃度の生物活性添加剤を含む、実施態様 68 に記載の埋め込み可能な装置。

【0273】

(81) 前記外面が、約 40 ~ 約 80 パーセントの生物活性添加剤及び約 20 ~ 約 60 パーセントの PAEK ポリマーを含み、前記内部が、約 20 ~ 約 60 パーセントの生物活性添加剤を含み、前記内部が、約 40 ~ 約 80 パーセントの PAEK ポリマーを含む、実施態様 80 に記載の埋め込み可能な装置。

(82) 前記外面が、約 50 ~ 約 75 パーセントの生物活性添加剤及び約 25 ~ 約 50 パーセントの PAEK ポリマーを含み、前記内部が、約 25 ~ 約 50 パーセントの生物活性添加剤を含み、前記内部が、約 50 ~ 約 75 パーセントの PAEK ポリマーを含む、実施態様 80 に記載の埋め込み可能な装置。

(83) 埋め込み可能な装置を形成するためのプロセスであって、

ポリアリールエーテルケトン (PAEK) ポリマー及び生物活性添加剤の粒子を混合して、均質な混合物を形成することと、

前記均質な混合物を圧縮することと、

前記圧縮中に、前記均質な混合物を前記均質な混合物の少なくとも熔融温度に加熱して、前記埋め込み可能な装置の形状で生物活性複合体を形成することと、を含む、プロセス。

(84) 前記 PAEK ポリマー及び生物活性添加剤の粒子が、粉末の形態である、実施態様 83 に記載のプロセス。

(85) 前記生物活性添加剤が、生物活性ガラス及びホウ素系生物活性材料を含む、実施態様 83 に記載のプロセス。

10

20

30

40

50

【0274】

(86) 前記ホウ素系生物活性材料が、ホウ酸塩を含む、実施態様85に記載のプロセス。

(87) 前記生物活性ガラスが、45s5生物活性材料を含む、実施態様85に記載のプロセス。

(88) 前記PAEKポリマー粒子が、約10～約4,000マイクロメートルの平均直径を有する、実施態様83に記載のプロセス。

(89) 前記平均直径が、100マイクロメートル未満である、実施態様88に記載のプロセス。

(90) 前記平均直径が、約45マイクロメートル～約65マイクロメートルである、実施態様88に記載のプロセス。

【0275】

(91) 前記ホウ酸塩粒子及び前記45S5材料が、約0.1マイクロメートル～約400マイクロメートルの平均直径を有する、実施態様83に記載のプロセス。

(92) 前記平均直径が、約90マイクロメートル～約355マイクロメートルである、実施態様91に記載のプロセス。

(93) 前記生物活性複合体が、溶媒を使用せずに形成される、実施態様83に記載のプロセス。

(94) 前記生物活性複合体の外表面の少なくとも1つの部分を機械加工して、前記外面の前記部分の表面積を増加させることを更に含む、実施態様83に記載のプロセス。

(95) 前記機械加工が、前記外面の前記部分を研磨することを含む、実施態様94に記載のプロセス。

【0276】

(96) 実施態様83のプロセスにより形成されている、製品。

(97) 更に耐荷重性の埋め込み可能な装置である、実施態様96に記載の製品。

(98) 更に多孔質である、実施態様96に記載の製品。

(99) 埋め込み可能な装置を形成するためのプロセスであって、

ポリアリールエーテルケトン(PAEK)ポリマー及び生物活性添加剤の粒子をスクリュウ押出機に混合することと、

前記スクリュウ押出機を回転させ、前記PAEKポリマー及び前記生物活性添加剤の前記粒子を前記粒子の少なくとも熔融温度に加熱して、前記埋め込み可能な装置の形状で均質な複合体を形成することと、を含む、プロセス。

(100) 前記PAEKポリマーが、ペレットの形態である、実施態様99に記載のプロセス。

【0277】

(101) 前記PAEKポリマーが、粉末の形態である、実施態様99に記載のプロセス。

(102) 前記生物活性添加剤が、粉末の形態の生物活性ガラスを含む、実施態様99に記載のプロセス。

(103) 前記生物活性添加剤が、繊維を含む、実施態様99に記載のプロセス。

(104) 前記生物活性ガラスが、45S5生物活性材料を含む、実施態様102に記載のプロセス。

(105) 前記生物活性添加剤が、粉末の形態のホウ素含有粒子を含む、実施態様99に記載のプロセス。

【0278】

(106) 前記PAEKポリマー及び前記生物活性添加剤の前記粒子を混合して、均質な混合物を形成して、前記均質な混合物を前記スクリュウ押出機内に配置することを更に含む、実施態様99に記載のプロセス。

(107) 前記PAEKポリマーの前記ペレットを、前記スクリュウ押出機内に配置することと、

10

20

30

40

50

前記ペレットを回転させて加熱することと、
 前記生物活性添加剤の前記粒子を前記スクリュウ押出機に混合することと、
 前記生物活性添加剤及び前記 P A E K ポリマーの前記粒子を回転させて加熱して、均質な生成物を形成することと、
 を更に含む、実施態様 100 に記載のプロセス。

(108) 前記均質な複合体の外面の少なくとも 1 つの部分を機械加工して、前記外面の前記部分の表面積を増加させることを更に含む、実施態様 99 に記載のプロセス。

(109) 前記機械加工が、前記外面の前記部分を研磨することを含む、実施態様 108 に記載のプロセス。

(110) 実施態様 99 のプロセスにより形成されている、製品。

【0279】

(111) 更に耐荷重性の埋め込み可能な装置である、実施態様 110 に記載の製品。

(112) 更に多孔質である、実施態様 110 に記載の製品。

(113) 埋め込み可能な装置を形成するためのプロセスであって、

ポリアリアルエーテルケトン (P A E K) ポリマー及び生物活性添加剤の粒子をスクリュウ押出機に混合することと、

前記スクリュウ押出機を回転させて均質な複合体ペレットを形成することと、

前記均質な複合体ペレットを圧縮して、前記ペレットの少なくとも熔融温度に加熱して、前記耐荷重性の埋め込み可能な装置の形状で生物活性複合体を形成することと、を含む、プロセス。

(114) 前記均質な複合体ペレットを、前記耐荷重性の埋め込み可能な装置の形状を有する金型に充填して、前記金型を圧縮成形機内に配置することを更に含む、実施態様 113 に記載のプロセス。

(115) 前記生物活性添加剤が、生物活性ガラス及びホウ素系生物活性材料を含む、実施態様 113 に記載のプロセス。

【0280】

(116) 前記生物活性複合体の外面の少なくとも 1 つの部分を機械加工して、前記外面の前記部分の表面積を増加させることを更に含む、実施態様 113 に記載のプロセス。

(117) 前記機械加工が、前記外面の前記部分を研磨することを含む、実施態様 116 に記載のプロセス。

(118) 実施態様 113 のプロセスにより形成されている、製品。

(119) 更に耐荷重性の埋め込み可能な装置である、実施態様 118 に記載の製品。

(120) 更に多孔質である、実施態様 118 に記載の製品。

【図面】

【図 1】

【図 2】

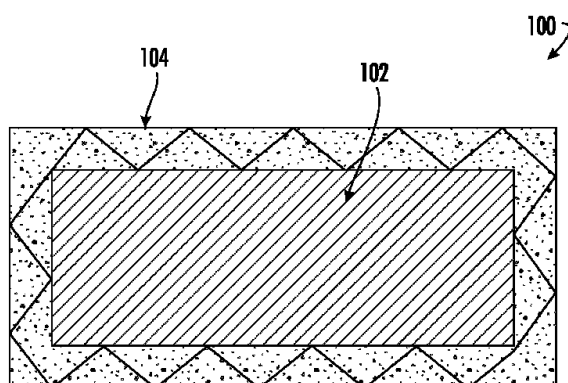


FIG. 1

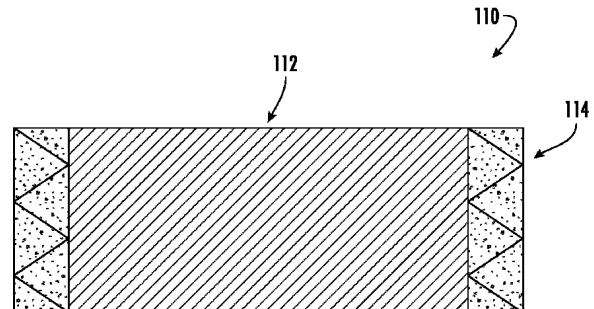


FIG. 2

10

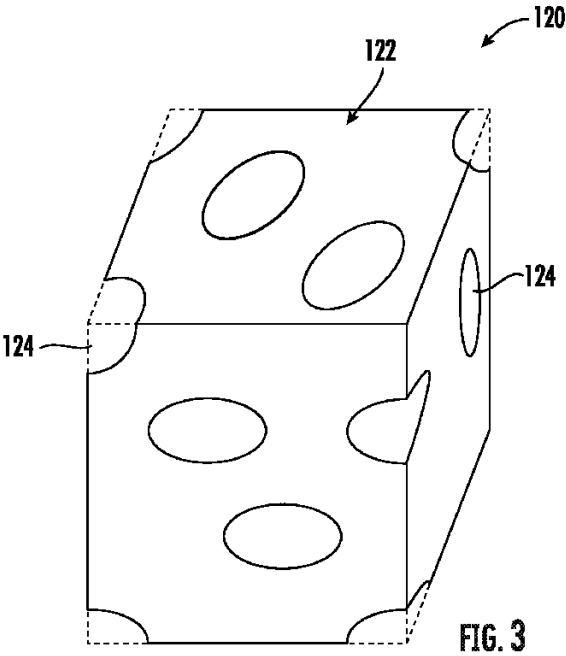
20

30

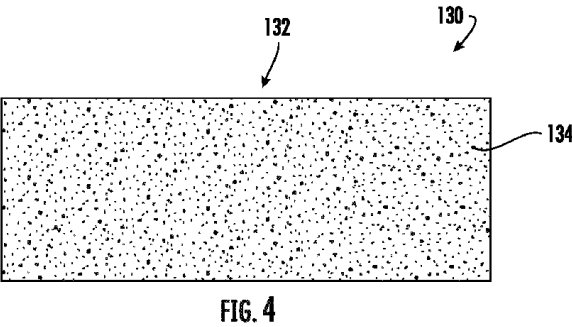
40

50

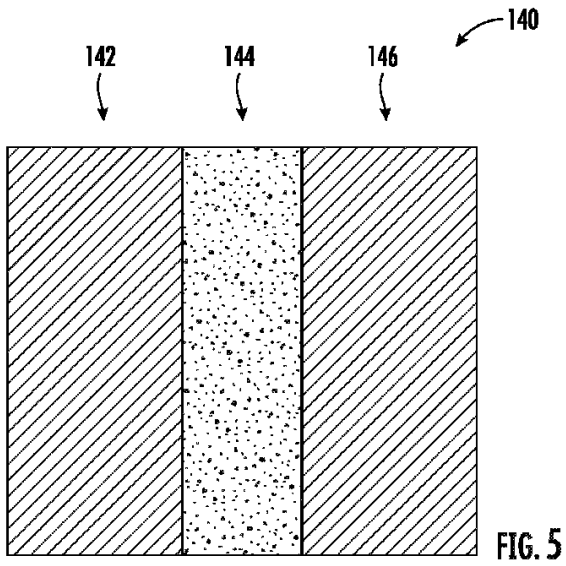
【 図 3 】



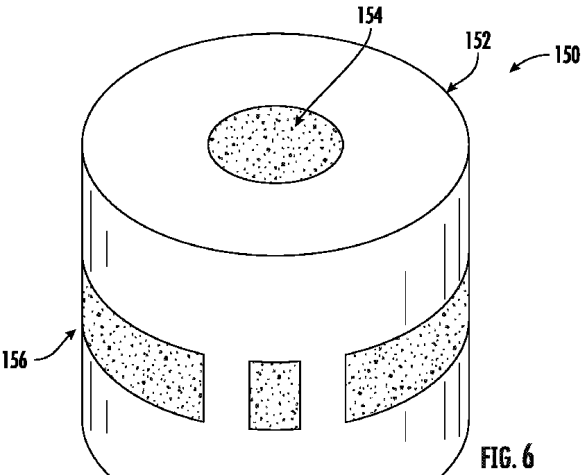
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



10

20

30

40

50

【 図 7 】

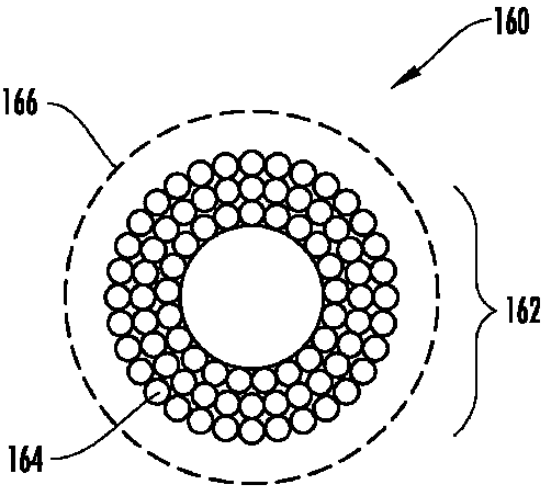


FIG. 7

【 図 8 A 】

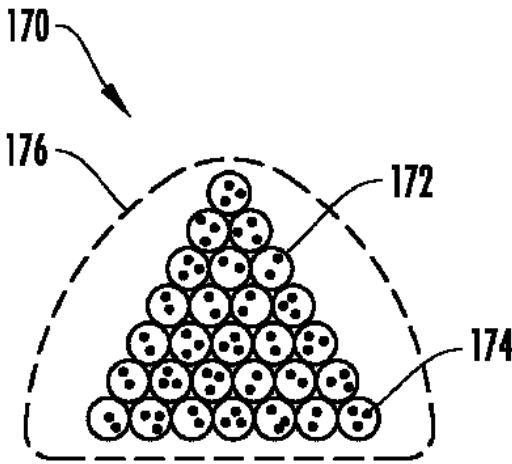


FIG. 8A

【 図 8 B 】

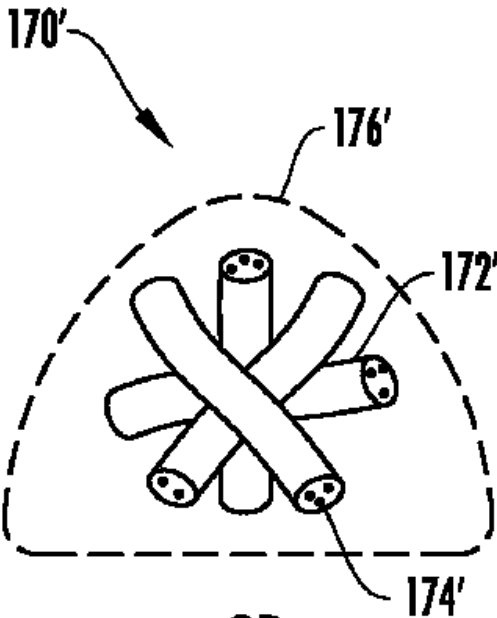


FIG. 8B

【 図 9 】

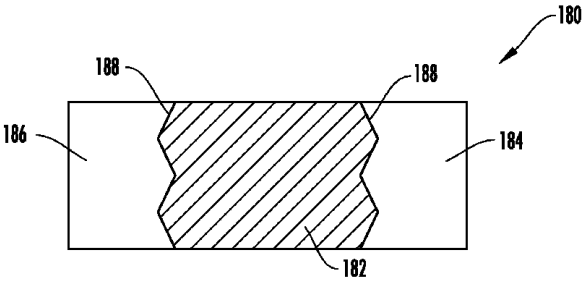


FIG. 9

10

20

30

40

50

【図 10】

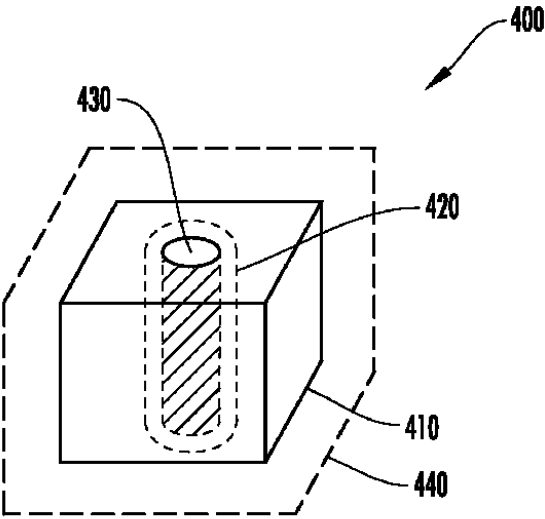


FIG. 10

【図 11】

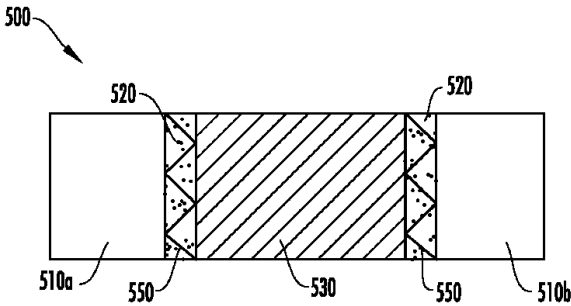


FIG. 11

【図 12】

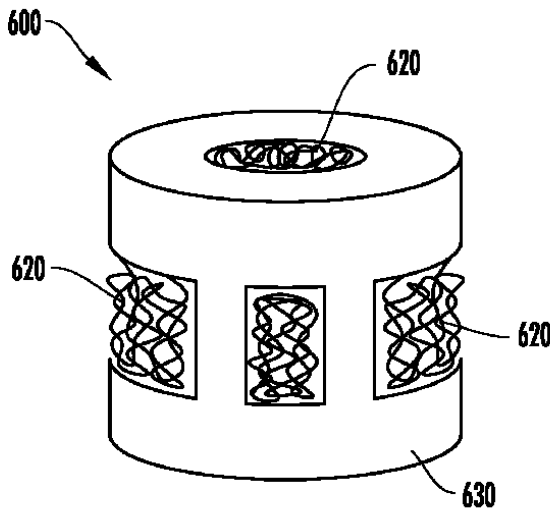


FIG. 12

【図 13 A】

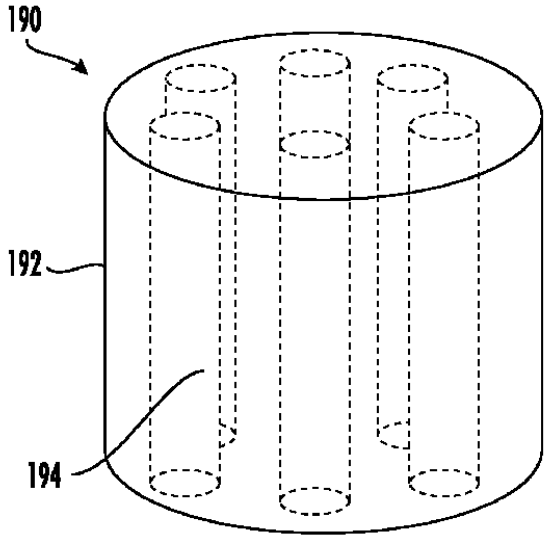


FIG. 13A

10

20

30

40

50

【図 1 3 B】

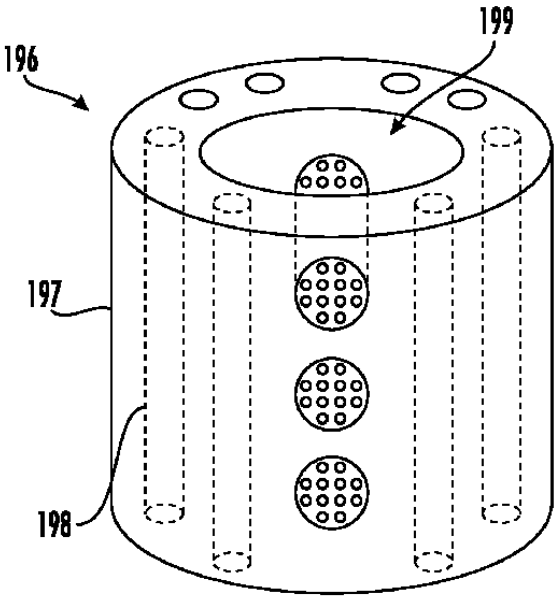


FIG. 13B

【図 1 4 A】

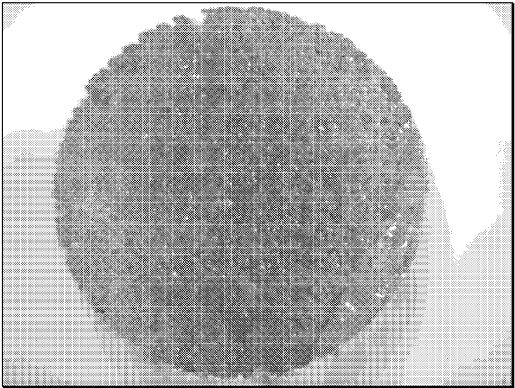


FIG. 14A

【図 1 4 B】

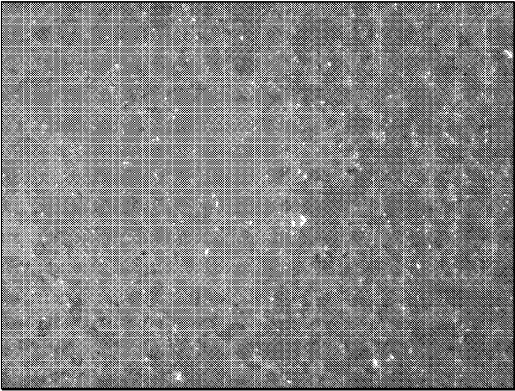


FIG. 14B

【図 1 5】

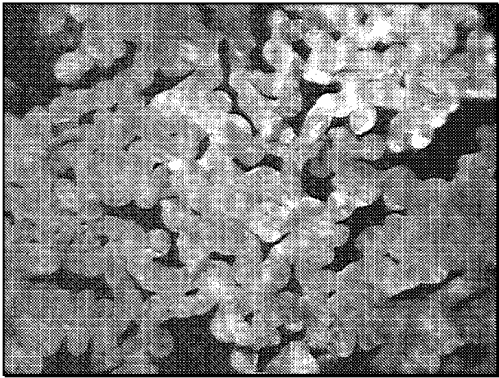


FIG. 15

10

20

30

40

50

【図 1 6】

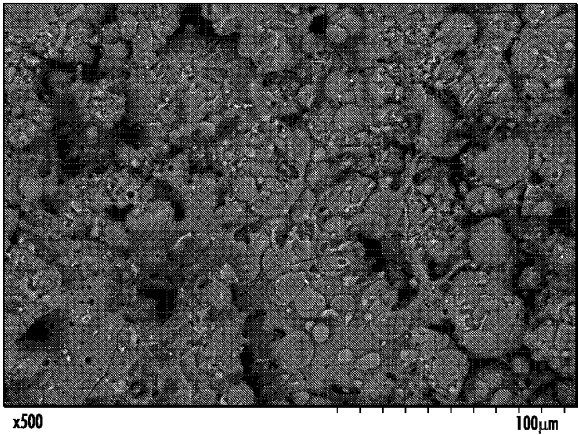


FIG. 16

【図 1 7 A】

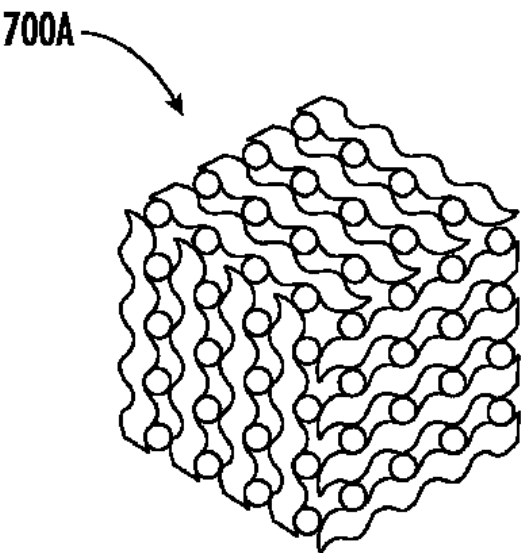


FIG. 17A

【図 1 7 B】

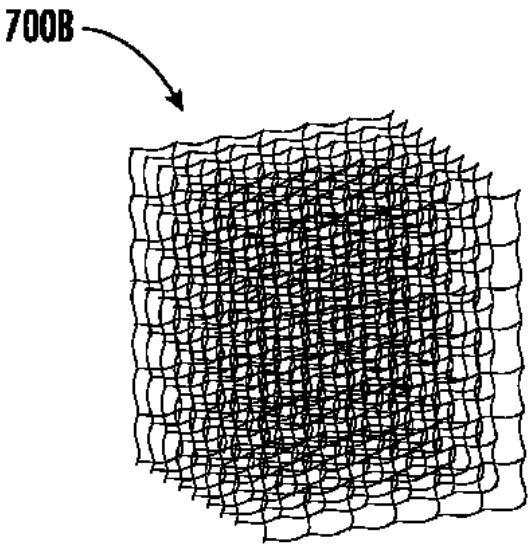


FIG. 17B

【図 1 7 C】

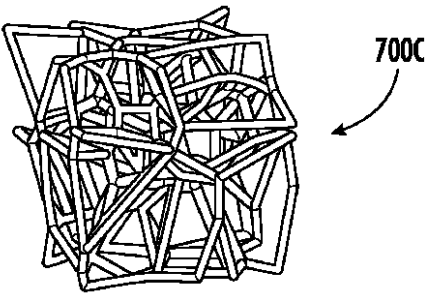


FIG. 17C

10

20

30

40

50

【図 18 A】

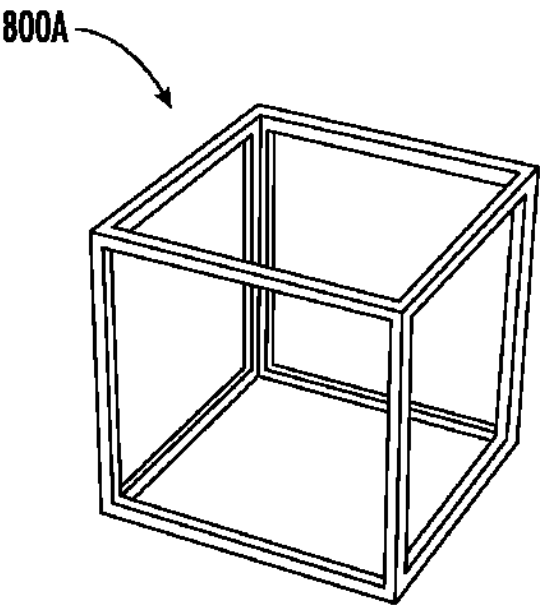


FIG. 18A

【図 18 B】

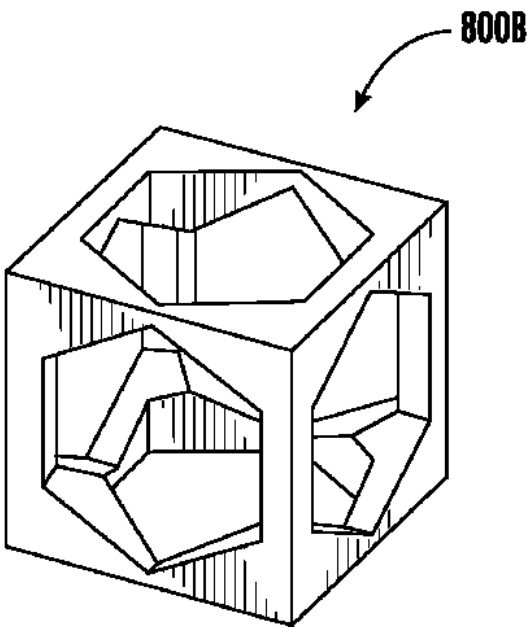


FIG. 18B

【図 18 C】

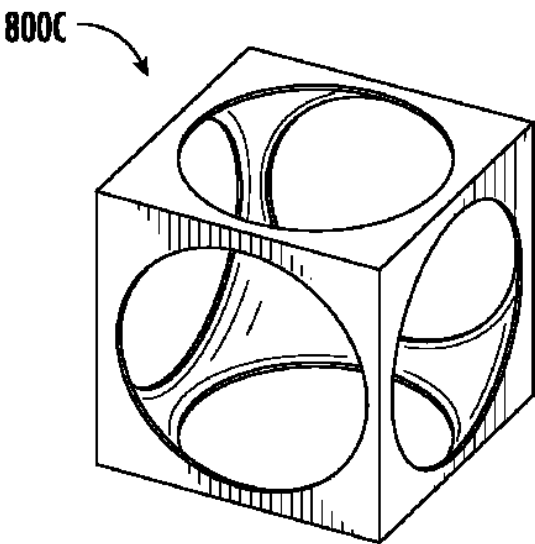


FIG. 18C

【図 18 D】

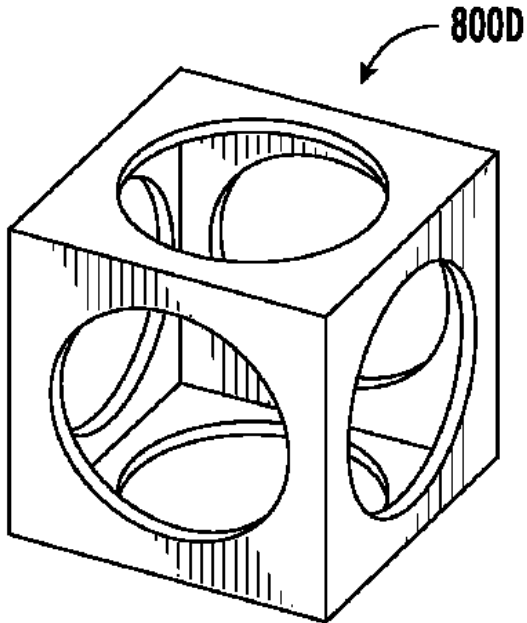


FIG. 18D

10

20

30

40

50

【図 18 E】

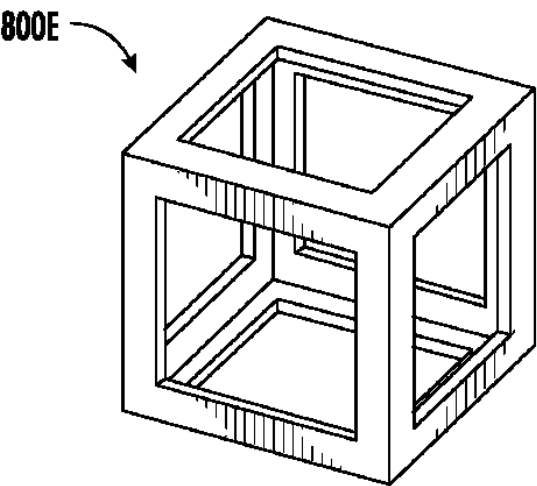


FIG. 18E

【図 19】

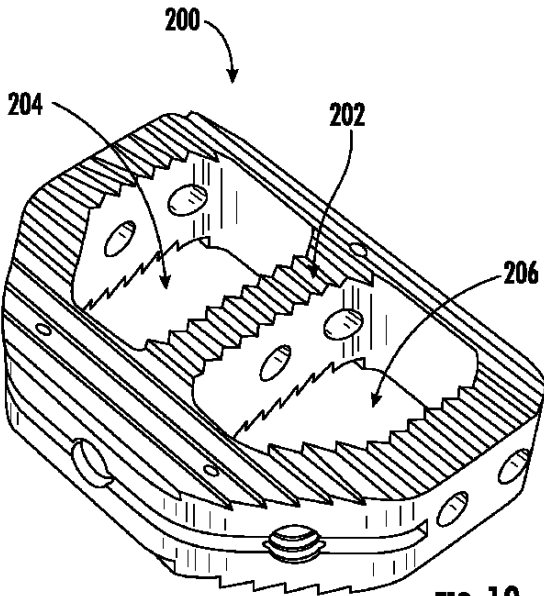


FIG. 19

【図 20】

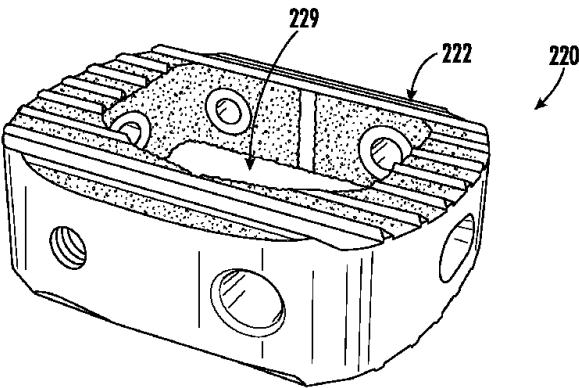


FIG. 20

【図 21】

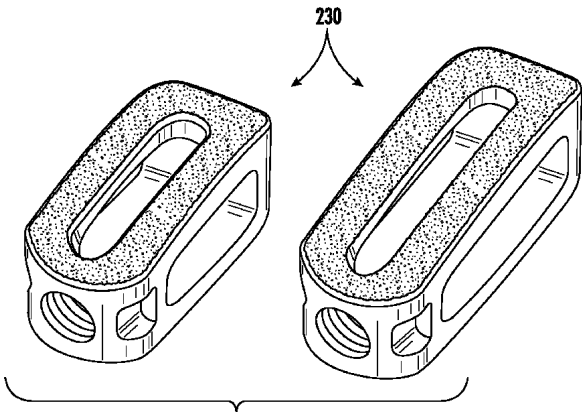


FIG. 21

10

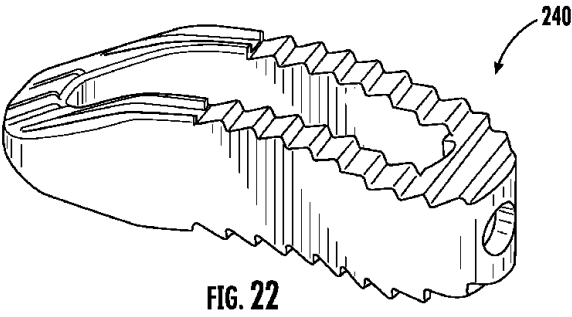
20

30

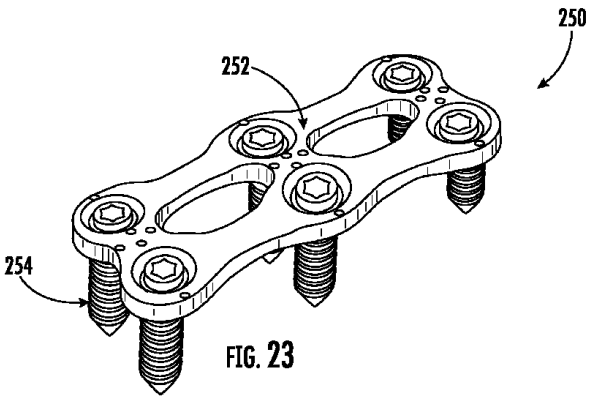
40

50

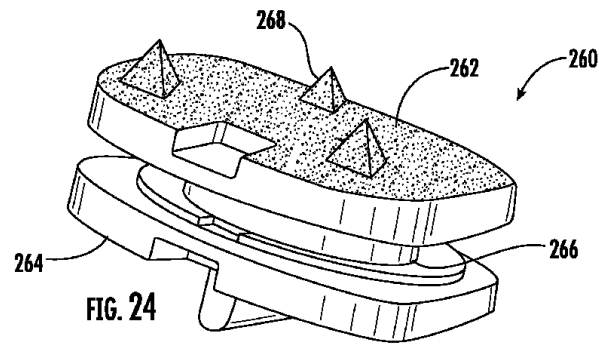
【図 2 2】



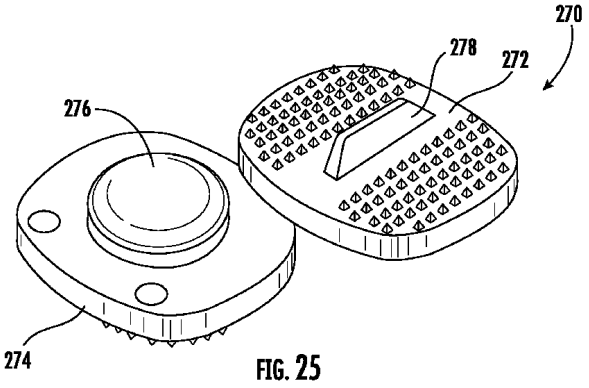
【図 2 3】



【図 2 4】



【図 2 5】



10

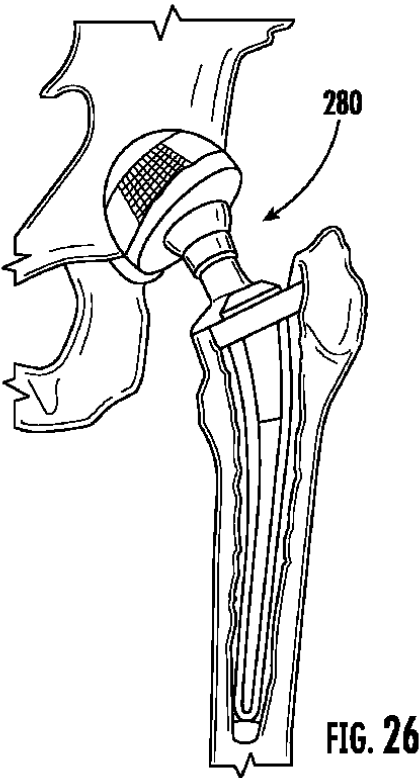
20

30

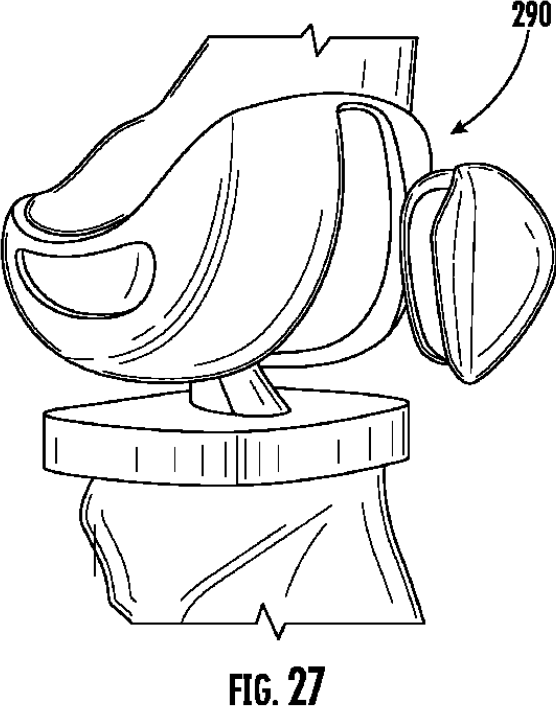
40

50

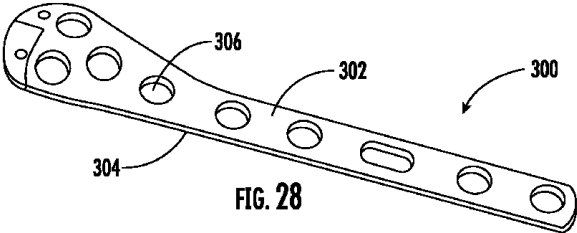
【図 2 6】



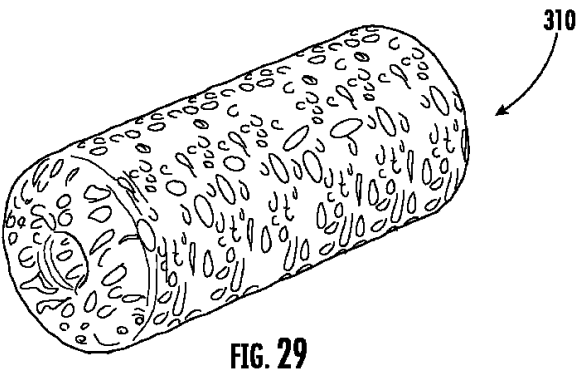
【図 2 7】



【図 2 8】



【図 2 9】



10

20

30

40

50

【図 3 0 A】

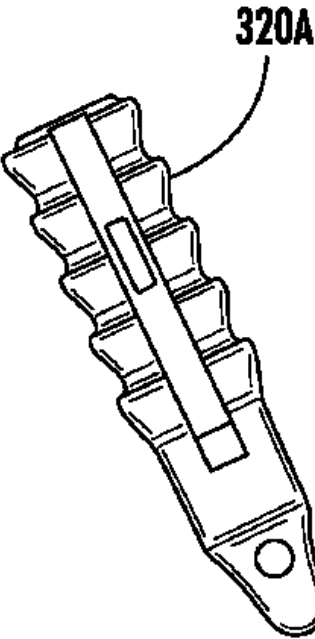


FIG. 30A

【図 3 0 B】

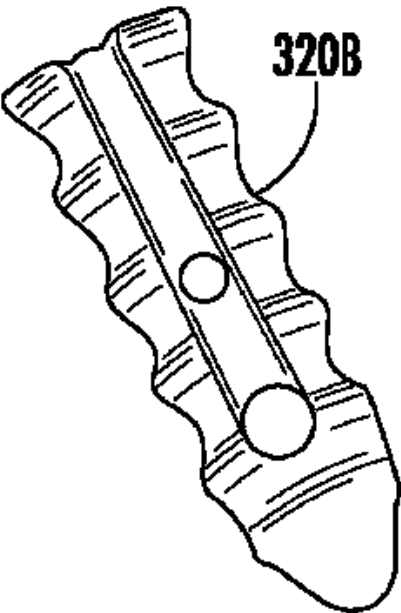


FIG. 30B

【図 3 0 C】

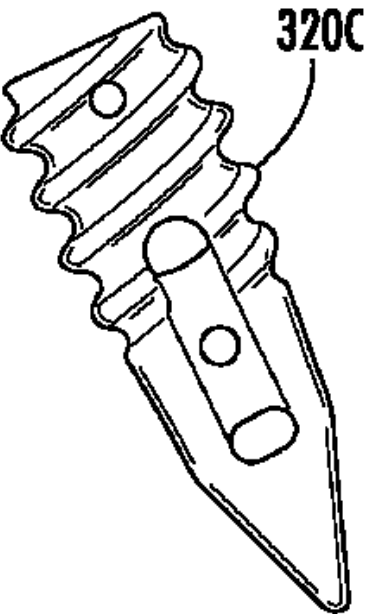


FIG. 30C

【図 3 1】

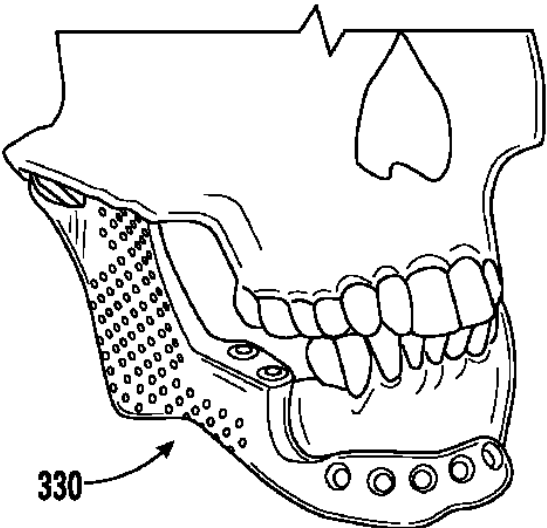


FIG. 31

10

20

30

40

50

【図 3 2】

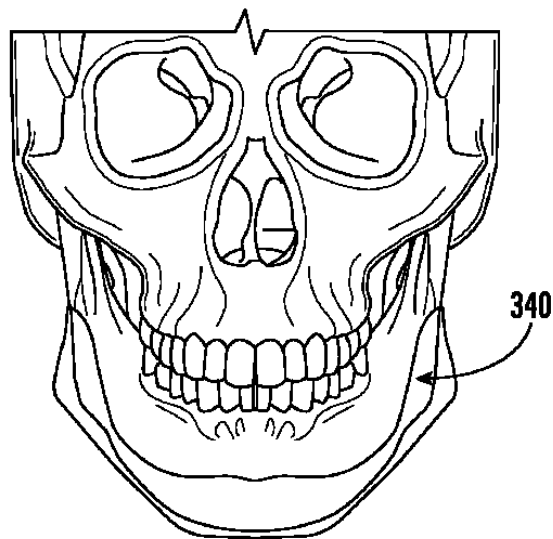


FIG. 32

【図 3 3】

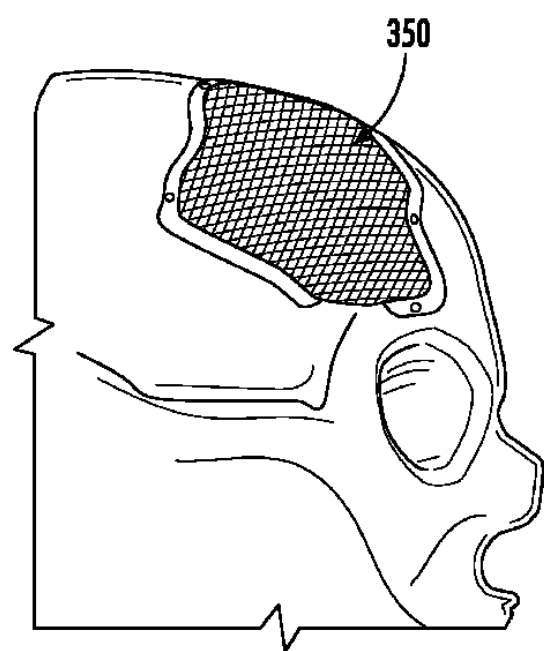


FIG. 33

【図 3 4】

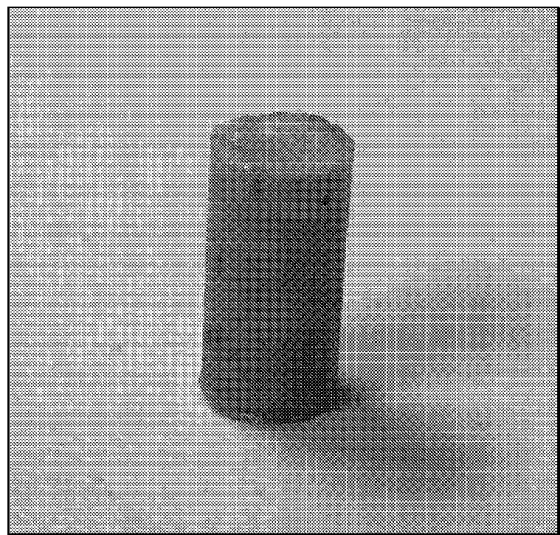
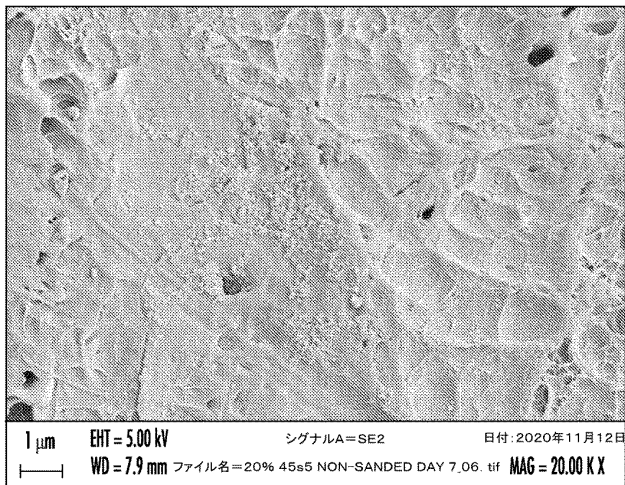


FIG. 34

【図 3 5 A】



10

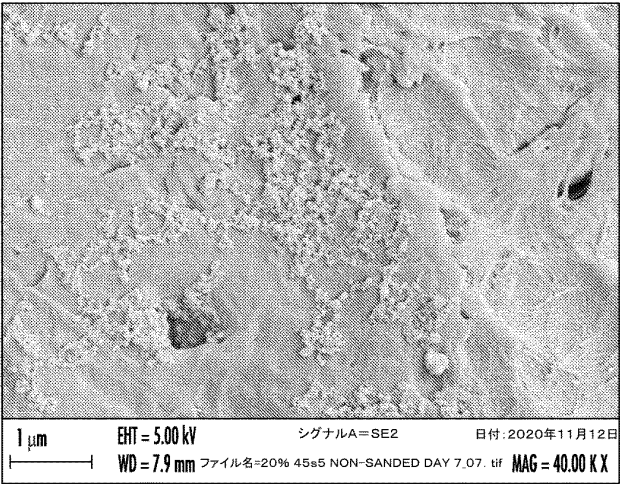
20

30

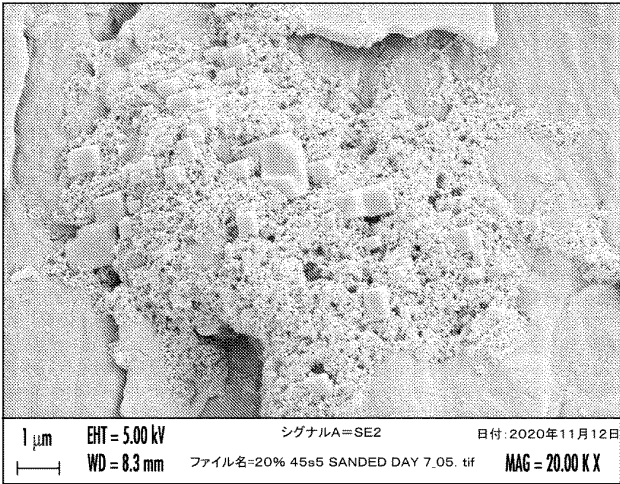
40

50

【図 3 5 B】

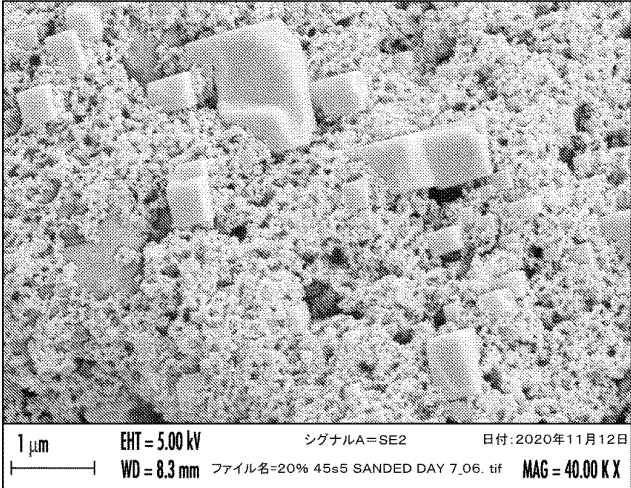


【図 3 6 A】

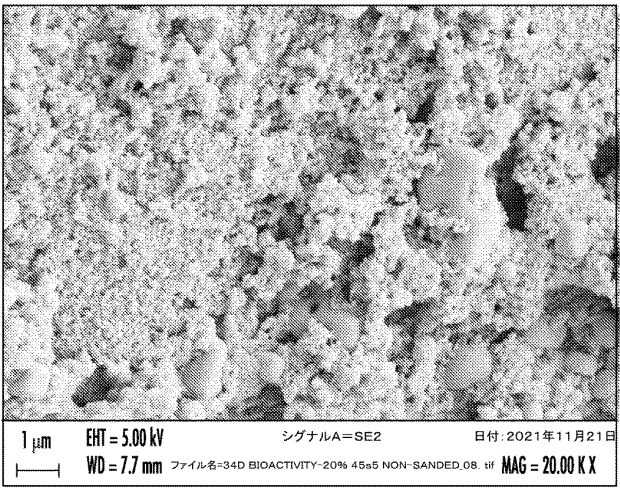


10

【図 3 6 B】



【図 3 7 A】



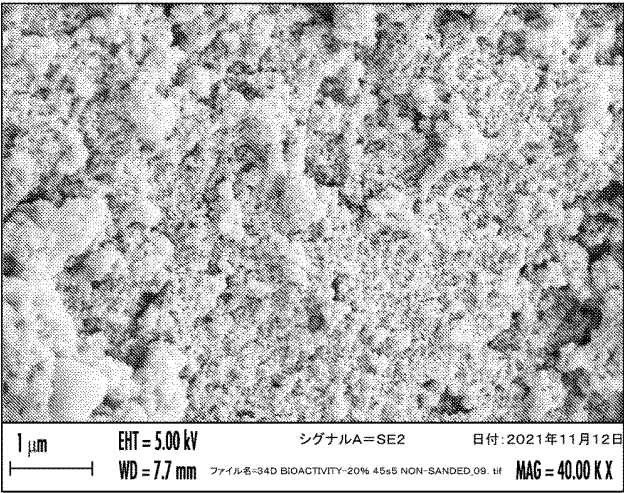
20

30

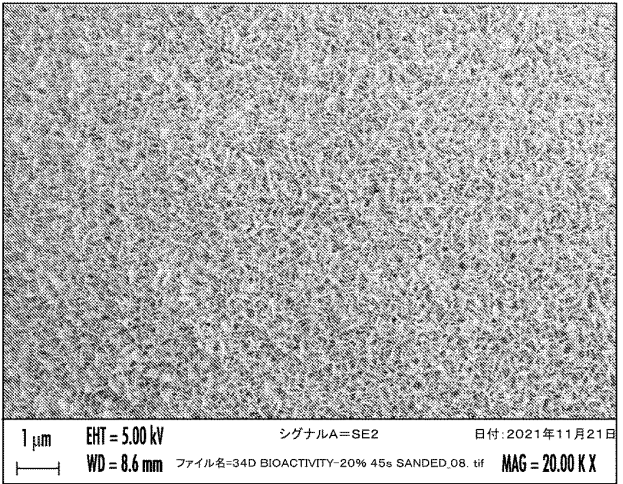
40

50

【図 3 7 B】

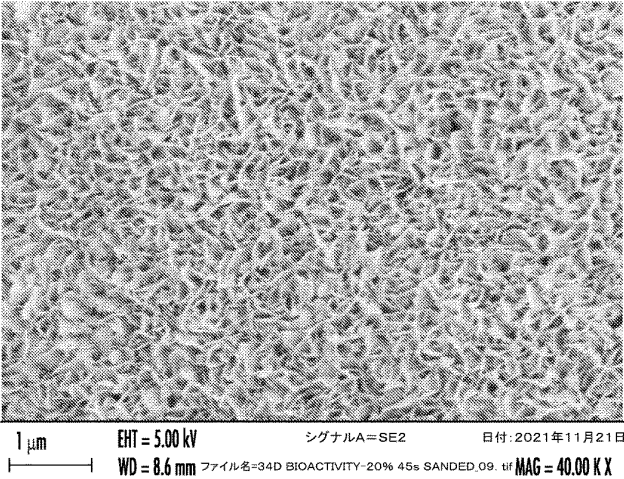


【図 3 8 A】

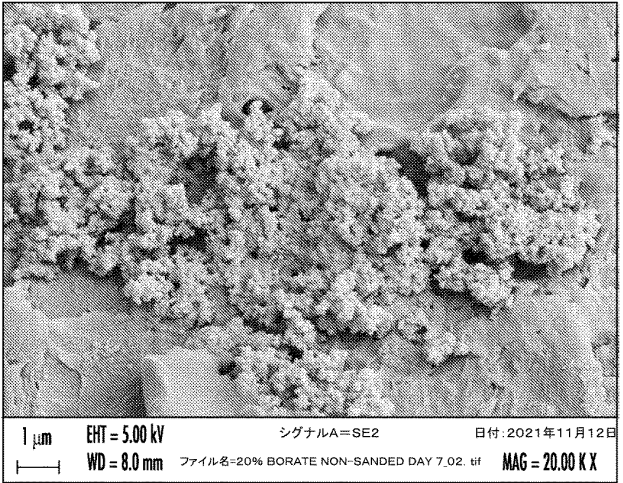


10

【図 3 8 B】



【図 3 9 A】



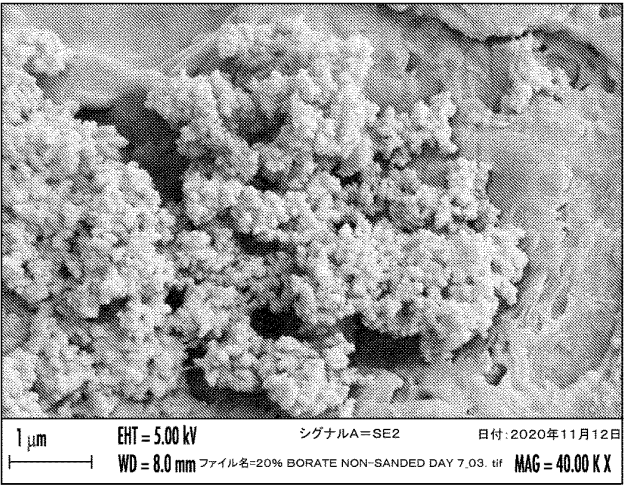
20

30

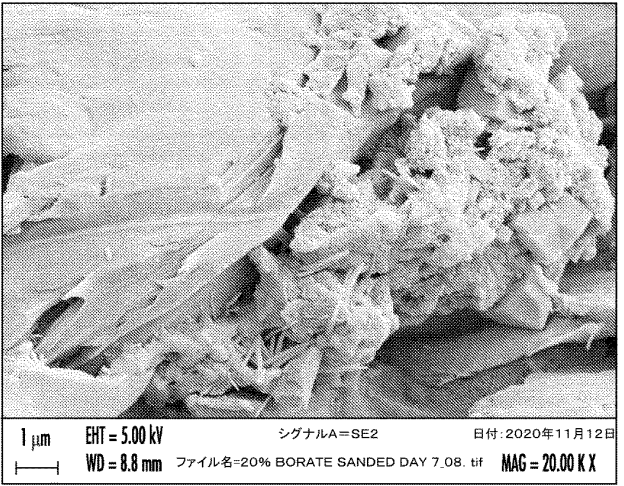
40

50

【図 3 9 B】

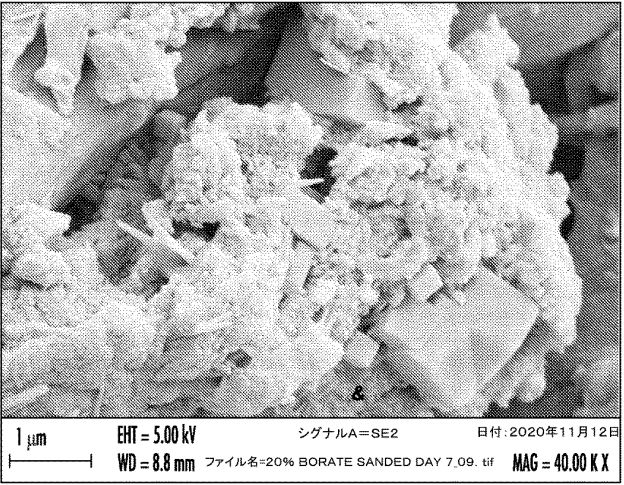


【図 4 0 A】

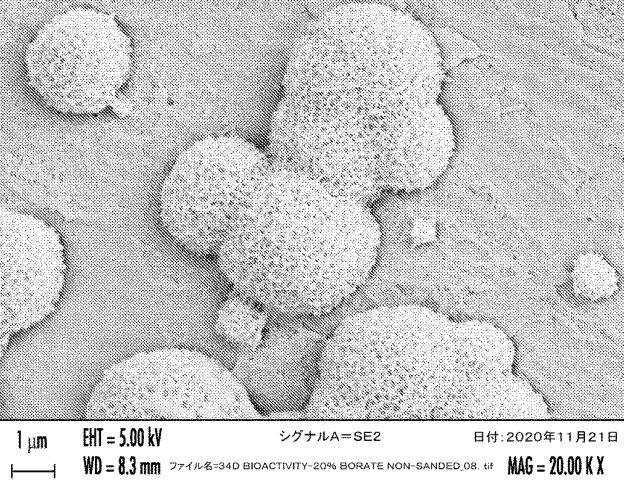


10

【図 4 0 B】



【図 4 1 A】



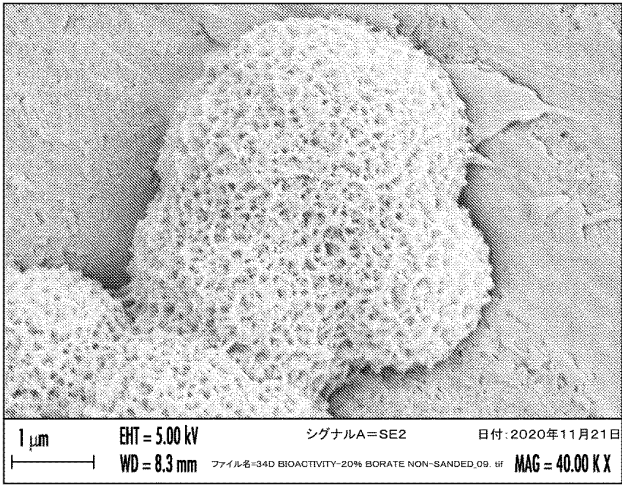
20

30

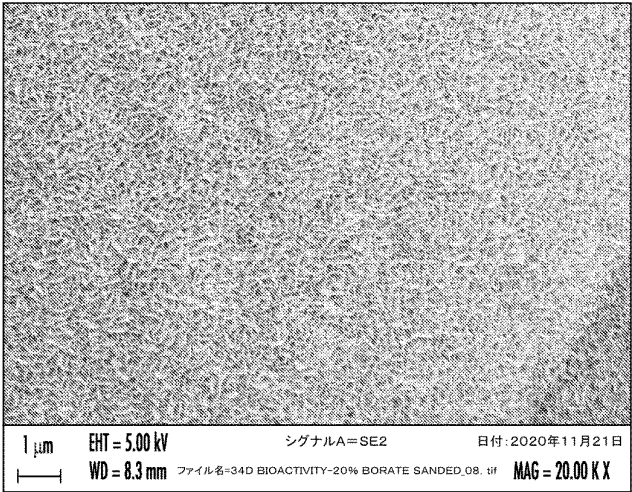
40

50

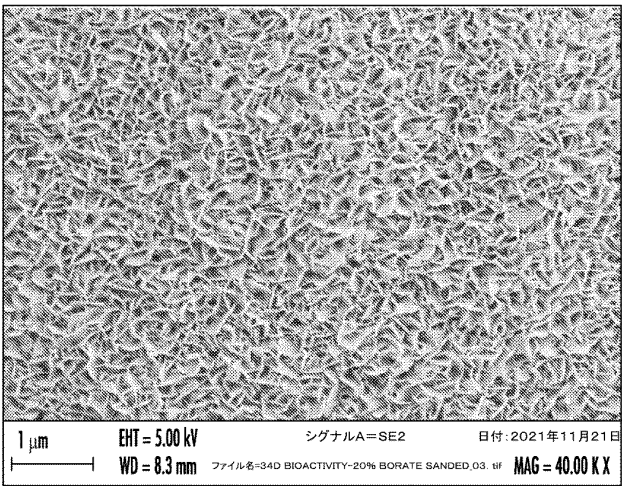
【図 4 1 B】



【図 4 2 A】



【図 4 2 B】



【図 4 3】

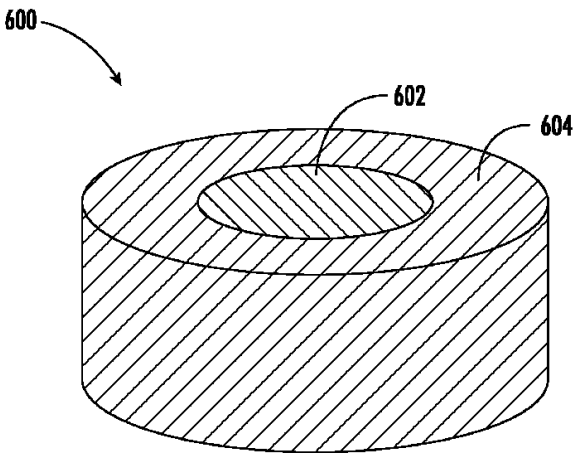
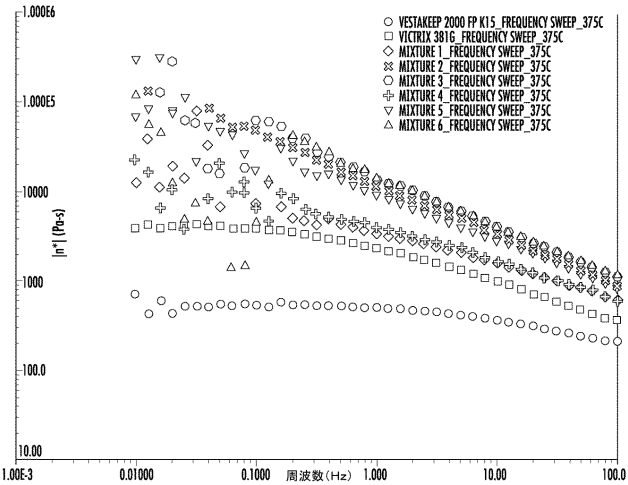
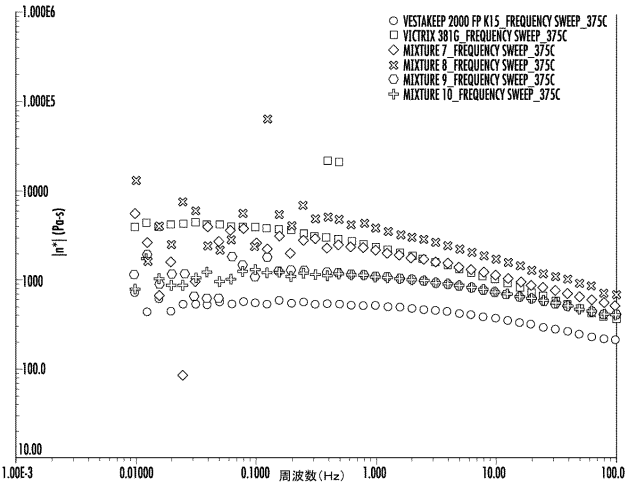


FIG. 43

【図 4 4 A】



【図 4 4 B】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2021/019249
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61L 27/56; A61F 2/28; A61L 27/00; A61L 27/58 (2021.01) CPC - A61L 27/56; A61L 27/46; A61L 27/54; A61L 27/58 (2021.02)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) see Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched see Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) see Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 10,537,666 B2 (STRYKER EUROPEAN HOLDINGS I LLC) 21 January 2020 (21.01.2020) entire document	1-3, 7, 9-11, 15-38, 42-67, 83, 84, 93, 96-98
Y		4-6, 8, 12-14, 39-41, 68-82, 85-92
Y	US 8,673,016 B2 (LIU) 18 March 2014 (18.03.2014) entire document	4-6, 8, 12-14, 39-41, 68-82, 85-92
A	US 8,702,808 B2 (TEOH et al) 22 April 2014 (22.04.2014) entire document	1-120
A	US 8,889,178 B2 (PROSIDYAN INC) 18 November 2014 (18.11.2014) entire document	1-120
A	US 8,449,904 B1 (JUNG) 28 May 2013 (28.05.2013) entire document	1-120
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 April 2021		Date of mailing of the international search report MAY 12 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

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

(72)発明者 ウォレン・ロバート・ティー

アメリカ合衆国、 0 8 8 0 7 ニュージャージー州、ブリッジウォーター、ニュー・ヒル・ロード
2 1 5

(72)発明者 ベ・ヒュン・ダブリュ

アメリカ合衆国、 9 0 0 4 9 カリフォルニア州、ロサンゼルス、エス・バーリンゲーム・アベニ
ュー 7 4 3

F ターム (参考) 4C081 AB04 AB05 AB06 BA16 CA181 CE02 CF132 CF21 CF24 CF25

DA01 DB03

4C084 AA17 MA34 MA67 NA10 ZB211 ZC021