

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-531292

(P2004-531292A)

(43) 公表日 平成16年10月14日(2004.10.14)

(51) Int. Cl.⁷

A61L 27/00
 A61F 2/44
 C08L 3/18
 C08L 33/12
 C08L 67/02

F I

A61L 27/00
 A61F 2/44
 C08L 3/18
 C08L 33/12
 C08L 67/02

テーマコード (参考)

4C081
 4C097
 4J002

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-554056 (P2002-554056)
 (86) (22) 出願日 平成14年1月2日 (2002.1.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年6月30日 (2003.6.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/000051
 (87) 国際公開番号 W02002/053105
 (87) 国際公開日 平成14年7月11日 (2002.7.11)
 (31) 優先権主張番号 60/259,348
 (32) 優先日 平成13年1月2日 (2001.1.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/337,577
 (32) 優先日 平成13年11月5日 (2001.11.5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

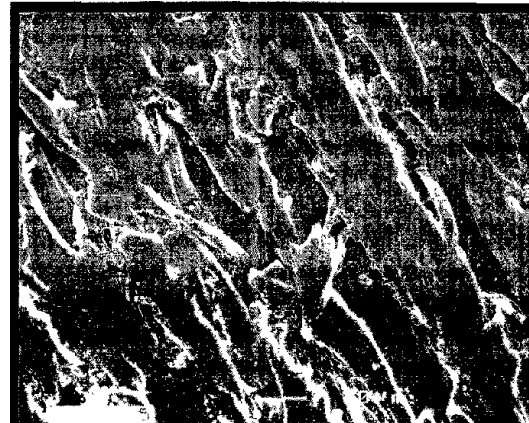
(71) 出願人 502265976
 アドヴァンスト セラミックス リサーチ
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 アリゾナ州 85706
 -5013 ツーソン イースト ヘミス
 フィア ループ 3292
 (74) 代理人 100083806
 弁理士 三好 秀和
 (74) 代理人 100068342
 弁理士 三好 保男
 (72) 発明者 ヴァイドヤナサン、 ケイ.、 ランジ
 アメリカ合衆国 アリゾナ州 85715
 ツーソン エヌ. サーフ ドライブ
 2301

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物医学的に適用される組成物及び方法

(57) 【要約】

本発明は骨補充適用及び骨代替適用のための生物医学的インプラントに関する。本発明のインプラントは、強固で多孔性のポリマー組成物または熱可塑性組成物と、成長促進組成物とを含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

外科的に埋め込まれる生体適合性インプラントであって、

(a) 再吸収可能な熱可塑性素材 - セラミック組成物を含み、組成物付近の骨成長の促進に効果的な細孔サイズ及び多孔度を有する素材、

(b) 該インプラント内部では、天然の骨構造を素材付近に成長させるための所定の期間にわたり、天然の骨構造のための機構的支持が提供される、
を包含するインプラント。

【請求項 2】

天然の骨構造が、所定の時間の後に実質的にインプラントから置き換わる、請求項 1 に記載のインプラント。 10

【請求項 3】

素材が、ポリメチルメタクリレート、ポリブチレンテレフタレート及びポリエチルエーテルケトンと、及びそれらの組合せからなる群から選択されるポリマー素材を含む、請求項 1 に記載のインプラント。

【請求項 4】

埋め込み部位における新しい組織の成長を刺激するための成長促進組成物をも含む、請求項 3 に記載のインプラント。

【請求項 5】

その内部で、再吸収可能な素材は埋め込み部で、負荷に耐える支持を所定の期間の間提供する第 1 の速度で分解し、そして成長促進組成物は埋め込み部で、該インプラント表面における新しい組織の成長を刺激する、第 1 の速度よりも早い第 2 の速度で分解する、請求項 4 に記載のインプラント。 20

【請求項 6】

成長促進組成物が生体適合性のポリマー - セラミック組成物と、カルシウム源とを含む、請求項 4 に記載のインプラント。

【請求項 7】

成長促進組成物が 1 またはそれ以上のトランスフォーミング成長因子をさらに含む、請求項 6 に記載のインプラント。

【請求項 8】

該ポリマー - セラミック組成物が、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸とポリグリコール酸との共重合体、直鎖状脂肪族ポリエステル、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 6 に記載のインプラント。 30

【請求項 9】

該成長促進組成物が、身体の再吸収可能な物質と混合されている、請求項 4 に記載のインプラント。

【請求項 10】

該カルシウム源が繊維状形態の硫酸カルシウムであり、かつ該カルシウム源が再吸収可能な物質に混合されている、請求項 6 に記載のインプラント。

【請求項 11】

(a) 熱可塑性素材から形成された、約 25 容量% ~ 約 70 容量% の間の多孔度、及び約 100 ~ 約 2400 μm の間の細孔サイズを有する多孔性構造体、および

(b) 該構造体の少なくとも一部分を覆うか、または前記構造体の細孔の少なくとも一部分を満たす、骨成長の速度を促進するためのセラミック組成物を含む、生物医学的インプラント。 40

【請求項 12】

該熱可塑性素材が、所定の期間の間負荷に耐える支持を提供するための第 1 の速度で分解し、再吸収可能な素材であり、そしてセラミック組成物が、インプラント表面における初期の組織成長を刺激するための、第 1 の速度よりも早い第 2 の速度で分解する、請求項 11 に記載のインプラント。 50

【請求項 13】

該構造体が、約 50 容量% ~ 約 60 容量% の多孔度及び約 150 ~ 約 400 μm の間の細孔サイズを有する、請求項 11 に記載の生物医学的インプラント。

【請求項 14】

該多孔性構造体が、ポリメチルメタクリレート (PMMA)、ポリブチレンテレフタレート (PBT)、ポリエチルエーテルケトン (PEEK)、ポリエチレンテレフタレート (PET)、ヒドロゲル充填性の高分子量ポリエチレン、及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 11 に記載の生物医学的インプラント。

【請求項 15】

該セラミック組成物がポリマー及びカルシウム源を含む、請求項 11 に記載の生物医学的インプラント。 10

【請求項 16】

(a) ポリメチルメタクリレート、ポリブチレンテレフタレート及びポリエチルエーテルケトンからなる群から選択されるポリマー組成物から、原料ロッドを形成する工程、
 (b) 該原料ロッドの第 1 の量を分配ヘッドを通して送り、作業表面上に所定のパターンでポリマー組成物の第 1 の層を該表面上に形成させる工程、
 (c) 該原料ロッドの第 2 の量を分配ヘッドを通して送り、前に形成された第 1 の層の上に所定のパターンで所定の多孔度を有する多層物を形成させる工程、及び
 (d) 骨成長の促進に効果的な量で生体適合性組成物を多層物に適用し、多孔性インプラント物を得る工程 20

を含む、生物医学的インプラントを製造する方法。

【請求項 17】

該多孔性インプラント物が、多孔性インプラント物をアニーリング処理するのに効果的な時間及び温度で加熱される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

薄く柔軟な素材が該多孔性インプラント物に巻き付けられ、そして多層物上に生体適合性組成物を保持するための外側の被覆を提供するために真空が加えられる、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

該多層物が、約 25 容量% ~ 約 70 容量% の間の多孔度、及び約 100 ~ 約 2400 μm の間の細孔サイズを有する、請求項 16 に記載の方法。 30

【請求項 20】

該生体適合性組成物が、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸 - ポリグリコール酸共重合体、ポリカプロラクトン、及びそれらの組合せからなる群から選択されるセラミック組成物を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

該生体適合性組成物が、カルシウム源をさらに含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

該セラミック組成物及び該カルシウム源が約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 の間の比率で混合される、請求項 21 に記載の方法。 40

【請求項 23】

該ポリマー組成物の粘度が、約 80 ~ 約 100 の間の温度で約 100 ~ 約 500 センチポアズの間である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 24】

請求項 16 に記載される方法により形成されたインプラント。

【請求項 25】

(a) ポリメチルメタクリレート、ポリブチレンテレフタレート及びポリエチルエーテルケトンからなる群から選択されるポリマー組成物と、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸 - ポリグリコール酸共重合体、ポリカプロラクトン、及びそれらの組合せからなる群から選択されるセラミック組成物を含む成長促進組成物とを含む、骨及び組織の新しい成 50

長を促進するのに効果的な多孔度を有する生体適合性基質を、形成させる工程、及び
(b) 新しい骨及び組織の成長のための基礎を提供するため、所望する修復部位の体内に
生体適合性基質を外科的に埋め込む工程
を含む、組織を修復または補充する方法。

【請求項 26】

該生体適合性基質が、所定の期間の間負荷に耐える支持を提供するために、第1の速度で
分解する再吸収可能な素材であり、そして該成長促進組成物が、基質表面における初期の
組織成長を刺激するために、第1の速度よりも早い第2の速度で分解する、請求項25に
記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、海軍研究局小規模技術移転研究(STTR)プログラムにより与えられたST
TR補助金第N00014-99-262号及び同第N00014-00-C-0329
号による米国政府支援を受けてなされた。従って、米国政府は、本明細書中において記載
及び特許請求される発明において一定の権利を有しうる。

【0002】

(関連出願に対する相互参照)

本出願は、同時係属中の米国仮特許出願第60/259,348号(2001年1月2日
出願、発明の名称:耐負荷性の組織工学適用のための生体適合性かつ骨誘導性の生物医学
的インプラント)及び同時係属中の米国仮特許出願第60/337,577号(2001
年11月5日出願、発明の名称:二段階生分解性多孔性人工骨の自由形式成形)に基づい
ており、それらの利益を主張する。

20

【0003】

(発明の分野)

本発明は、特に脊髄インプラントなどの耐負荷性の適用を有する、骨補充療法及び骨代替
療法のための生物医学的インプラントとして使用される生体適合性のポリマー-セラミッ
ク組成物及びポリマー-セラミック構造体に関する。

【背景技術】

【0004】

30

(発明の背景)

ヒトの平均寿命が伸びるに従い、体内の骨構造の修復及び代替が必要になっている。チタ
ン合金などの金属から製造されたインプラントが知られている。そのようなインプラント
は強固であるが、その使用には多くの問題が示される。典型的には、そのようなインプラ
ントは周囲の骨に固定しなければならない。金属の摩擦特性は人骨の摩擦特性とは異なる
ので、骨は最終的に金属インプラントとの接触点において摩滅し、これにより骨溶解と呼
ばれる弱化状態が生じる。さらに、身体はインプラントを拒絶することがある。これらの
事情及び他の事情の結果として、整形外科的補充の約80%のみが10年後も使用可能な
状態にあり、残る20%のインプラントは10年またはそれ以前に除去しなければならない。
インプラントを補充するために追加の手術を必要とすることは、明らかに望ましくなく、
ヒトの健康及び安寧に対し大きな影響を与えうる。

40

【0005】

整形外科的及びその他の再建外科的適用のための再吸収可能な骨補充製品には、十分な強
度および長期耐久性がない。これらの整形外科補綴物は、再吸収されて最終的には多くの
場合に新しい骨成長により補充されうるが、低い伸張性または圧縮力を有しており、時間
とともに分解する傾向がある。しかしほとんどの再吸収可能素材は、かなりの量の骨が成
長して侵食された補綴物を補充する前に、負荷を支えられないほど脆弱になる。

【0006】

例えば、リン酸カルシウム及びセメントからなる組成物が、「再吸収可能」であるとして
記載され、代替の骨修復素材として注目を集めている。一般にこれらは、リン酸三カルシ

50

ウムまたはリン酸四カルシウムまたはヒドロキシアパタイトを、含むかあるいはこれらに由来する化合物であり、例えば米国特許第5,997,624号及び再発行特許第33,221号などに開示される化合物である。これらの素材は、せいぜい弱い再吸収性にすぎないと見なされうる。そのような組成物は、非常に長い、そして幾分予測不能な再吸収特性を有し、一般に再吸収のために1年以上を要することが知られている。さらに該組成物は、脆く、インプラントデバイスへの成形が困難で、かつ所望よりも長く体内に残留する傾向がある。

【0007】

ポリ - ヒドロキシ酸は合成脂肪族ポリエステルの一類であり、その主要なポリマーはポリラクタイド（あるいはポリ乳酸と呼ばれる）及びポリグリコライド（あるいはポリグリコール酸と呼ばれる）である。これらの素材は、非常に良好な生体適合性を示しやすく、かつ体内では生分解性であるので、医学及び歯学における軟組織修復及び骨性修復用の様々なインプラント系における使用のために研究されている。

10

【0008】

米国特許第5,492,697号には、骨移植素材の代替物としての生分解性インプラントが開示される。好ましい実施形態において、このインプラントは、ゲル一体成形技術を用い、続いて溶媒抽出して、インプラントをマイクロ多孔性固体として沈殿させることにより、ポリ乳酸 - ポリグリコール酸共重合体などの生分解性ポリマーから形成される。

【0009】

米国特許第6,255,359号には、ポリマー組成物で、組成物から製造される製造物の一部の領域または断面において所望する程度の透過性及び/または多孔度を有するポリマー組成物、あるいは製造物の一部の領域または断面における透過性及び/または多孔度に所望の変化を有するポリマー組成物が開示される。この組成物はポリ乳酸及びポリグリコール酸を含む。

20

【0010】

従って、長期間にわたって周囲の骨に十分な強度の支持構造物を提供する骨補充物及び/または骨補充物として使用される、骨伝導性及び/または骨誘導性な、効果的かつ低コストな生体適合性組成物には、依然として要求がある。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

30

【0011】

（発明の概要）

本発明は、骨再建療法及び骨補充療法における医療用インプラントとしての使用に好適な構造体を、作成するための組成物および方法を提供する。重要な実施形態において、本発明の組成物及び構造体は、所望かつ適正な長さの時間に渡り周辺骨組織の機能的な支持を提供するのに十分な、強度及び耐久性を有する生体適合性のポリマー素材またはポリマー混合物を含む。しかし構造体は多孔性で非永続的であり、制御された速度で分解し、これにより、構造体が天然の骨及び組織により実質的に補充されるまで、骨細胞を構造体の中に成長させることができる。本発明の組成物及び構造体は、インプラント部位における骨成長及び血管新生を刺激及び強化するためのコーティング組成物または細胞成長促進組成物を含むことができる。成長促進組成物は、好ましくは、インプラントの部位における骨及び組織の成長を最初に刺激する栄養成分及び他の成分を提供するよう、インプラント構造体よりも早い速度で分解する。

40

【0012】

本発明の組成物及び構造体は、骨折した骨及び関節の治療において、そして連続漸進性関節損傷または膝蓋軟骨軟化症（これは膝蓋骨の変性疾患の1つの型である）といった変性疾患治療において使用できる。本発明の組成物及び構造体に対する他の可能な適用には、脊髄円盤腔をより堅くし、融合を生じさせかつ関連した痛みを和らげることを助けるために、手術による移植片が脊髄円盤腔に置かれる椎間板性疾患の治療、短いまたは長いセグメント融合が大きな腫瘍の除去後に手術により行われる転移腫瘍の治療、及び、短いまた

50

は長いセグメント融合が手術により行われ、合成された移植片が融合を支援し、かつ感染の広がりを制限するように使用される感染治療が含まれる。

【0013】

本発明の代表的な実施形態において、組成物は、ポリマー及び/またはセラミックの複合素材、熱可塑性素材、共重合体及びそれらの組合せを含む。より詳細には、そのような素材には、ポリメチルメタクリレート（P M M A）、ポリブチレンテレフタレート（P B T）及びポリエチルエーテルケトン（P E E K）、ポリエチレンテレフタレート（P E T）、ヒドロゲル充填性の高分子量ポリエチレン、及びそれらの組合せが含まれる。生体適合性のポリマー組成物は、ポリカプロラクトン及びポリ乳酸 - ポリグリコール酸などのポリマーと、リン酸カルシウムまたは硫酸カルシウムなどのカルシウム源とを含む。成長促進組成物はまた、トランスフォーミング成長因子（T G F）を含む成長因子などの添加物を含むことができる。好ましくは、生体適合性ポリマーはポリカプロラクトンであり、カルシウム源はリン酸三カルシウムである。

10

【0014】

本発明はまた、インプラントの作成方法を提供する。本発明の組成物は、リボンまたはフィラメント沈着、またはラピッド・プロトタイピングを使用して、インプラント構造体へと形成される。焼流し鑄造及び機械加工といった従来の補綴物製造法と比較して、ラピッド・プロトタイピング処理により、複雑な形状を有し多孔性構築体を含むインプラントを、迅速かつ比較的容易に、注文に応じ作成することができる。この方法では、インプラントを現場で調製することができ、そして患者の傷害部に適合するように作成することができる。そのような方法はまた、患者自身の骨芽細胞及び骨形態形成タンパク質をインプラント内に取り込ませることもでき、従って、損傷域と容易に結合するインプラントの能力を促進することができる。インプラントは、所望する本体部分が形成されるまで別個の未加工素材層を互いに連続して積み重ねることにより、層状方式に作成することができる。それぞれの層は、所望するインプラントの断面に対応する幾何形状を有する。

20

【0015】

従って、生体適合性で、かつ天然の骨及び組織の再成長を刺激することができ、そしてまた天然の骨及び組織により生物再吸収可能かつ代替可能であるという、組成物及び素材の提供が本発明の一目的である。

【0016】

本発明のさらなる目的は、天然の骨及び組織が耐負荷性の支持を提供することができるような時間まで、天然の骨及び組織の再成長を刺激し、かつ埋め込み部位において負荷に耐える支持を提供する、生物医学的インプラントデバイスを提供することである。

30

【0017】

本発明のさらに別の目的は、上記に示された特徴を具体化する組成物及び素材の作成及び使用の方法を提供することである。

【0018】

これらの目的及び利点及び特徴ならびに他の目的及び利点及び特徴が下記の詳細な説明において示される。

【発明を実施するための最良の形態】

40

【0019】

（発明の詳細な説明）

本発明は、骨伝導性及び/または骨誘導性の特性を有し、それにより整形外科的及び他の再建的な外科的適用における骨補充及び骨代替のための生物医学的インプラントとしての使用を可能にする、組成物及びそのような組成物から形成される構造体に関する。本発明の生体適合性インプラントは、負荷に耐える条件下でさえも、体内において強固な支持体構造を広範な期間にわたり提供することができる、ポリマー、セラミックまたは熱可塑性素材、及びそれらの組合せを含む。周囲の骨構造に対する機構的支持を提供することに加え、本発明のインプラントはまた、天然の骨及び組織が埋め込み部位において成長を始めするため、天然の成長中の骨を保護する。インプラント構造体は、インプラントの外側に、

50

そして同様にインプラントの細孔空間の内部において、天然の骨成長を促進するために効果的な所定の細孔サイズ及び多孔度を有する。

【0020】

好ましくは、本発明のインプラント構造体は非永続的であるが、手術による埋め込み部位において、負荷に耐える強い支持構造体を、周囲の骨を該部位において成長させかつ耐負荷性にするために十分な時間にわたり提供する。従ってインプラント構造体は、一定の期間にわたって、再吸収または分解または侵食またはそうでなければ溶解されて、サイズが減少し、その結果、インプラント構造体は天然の骨構造及び組織により最終的には少なくとも実質的に置き換えられる。構造体のサイズが減少するに従い、ヒトの天然の骨が新しく成長することにより、構造体は徐々に置き換えられ、そしてインプラント構造体の耐負荷機能を引き継がれる。インプラント構造体の分解は、所望の制御された速度で生じる。好ましくは、分解速度は一般には遅く、その結果インプラントは約1年またはそれ以上にわたって埋め込み部位において構造的に存続し続ける。

10

【0021】

本明細書中で使用される用語「骨誘導性」は、栄養源の供給、及びTGFなどの成長促進因子の添加を通じた骨または組織の成長速度及び成長度の促進といったことにより、骨成長及び/または血管新生を刺激することを意味する。

【0022】

本明細書中で使用される用語「骨伝導性」は、骨成長及び/または血管新生のための基質として作用すること、またはそうでない場合には、骨成長及び/または血管新生に対して伝導性であることを意味する。例えば、十分な細孔空間を有し、かつ天然の骨がその表面で成長することができる基質として作用する多孔性体は、充実体と比較して、「骨伝導性」である。骨成長速度は一般に、骨誘導性素材の方が骨伝導性素材と比較して大きいことが理解される。

20

【0023】

インプラント構造体を形成するために使用される組成物は、力学的及び生物学的に、埋め込み部位の特性及び機能と適合するように選択される。インプラント構造体を形成するために使用される組成物はまた、好ましくは、天然の骨が成長して、インプラント構造を時間とともに置き換えられるよう生物再吸収性であり、骨成長及び血管新生を促進するよう骨誘導性及び/または骨伝導性であり、そしてインプラント部位に存在する組織及び骨構造と生体適合性である。インプラント構造体は、好ましくは細胞の接着、増殖、及び分化のために好適な表面親和性を有し、そして細胞成長を促進するため相互に連結された細孔構造により、十分に多孔性である。インプラント構造体の機構的特性は、摩擦による摩擦を制限するために、インプラントの部位における組織の機構的特性と類似または匹敵する。

30

【0024】

本発明のインプラント構造体のための組成物は、熱可塑性素材、例えば、ポリマー及び/またはセラミックの複合素材を含む。好ましくは、そのような素材には、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリブチレンテレフタレート(PBT)及びポリエチルエーテルケトン(PEEK)、ポリエチレンテレフタレート(PET)、ヒドロゲル充填性の高分子量ポリエチレン、及びそれらの組合せが含まれる。ポリグリコール酸-ポリ乳酸共重合体及びリン酸三カルシウムもまた、骨成長促進のための多孔性の足場素材として使用しうるが、それらは単独では一般に、負荷に耐える骨の足場または基質のために必要な機構的特性を有していない。

40

【0025】

これらの適用のための生体材料の選択は、組織工学製造物開発の設計及び開発において重要な役割を果たしている。安全かつ安定なバイオインプラントに対する古典的な選択基準は、受動的に「不活性」素材を選ぶことを規定していたが、現在では、そのような素材はいずれも一般には必ずしも望ましくない細胞応答を誘発することが理解されている。従って現在では、代替物として作用するよりも、組織を修復しやすくするよう作用する生体材

50

料の選択が、製造物設計では重要であると考えられている。よって、組織の修復及び置き換えにおいて使用される生体材料またはその組合せは、生体適合性でなければならないだけでなく、その上望ましい細胞応答も誘発しなければならない。このため、生体材料との細胞相互作用を制御及び操作することが、特に組織工学適用のための重要な目標である。

【0026】

インプラント組成物はまた、加工助剤、例えば、界面活性剤、相溶化剤及び充填剤、または他の所望する添加剤などを含むことができる。界面活性剤及び相溶化剤の例としては、ポリエチレングリコール (P E G) またはメトキシポリエチレングリコール (M P E G) などが含まれる。これらの添加剤は、ポリマー表面のコーティングを助けることができ、かつ、インプラント構造体の成形加工中にインプラント組成物の押出成形のために必要な負荷を低減することができる。充填剤の例には、押出方向に自身を整列させることにより強度をさらに改善するために使用される硫酸カルシウム (F r a n k l i n 繊維) などが含まれる。使用される別の充填剤は、水溶性ポリマーであるポリ - 2 - エチル - 2 - オキサゾリン (P E O x) である。インプラント構造体を製造した後に P E O x を溶解することにより、さらなるレベルの多孔度がインプラント素材またはインプラント構造物に提供されて、血管新生を助けることができる。

10

【0027】

生分解性かつ生体適合性のポリマー組成物は、骨成長及び血管新生の速度及び程度をさらに促進するために、インプラント構造体内に取り込みことができ、またはインプラント構造体の表面に適用することができる。好ましくは、成長促進組成物がインプラント構造体の表面またはその付近に適用され、インプラント構造体の全表面領域が成長促進組成物により実質的にコーティングされ、また構造体の細孔空間が充填される。インプラント構造体の手術による埋め込みの後、成長促進組成物は分解をはじめ、それによりカルシウム及びリン酸などの無機溶質を、骨成長を促進するよう制御された速度で放出する。天然の骨がインプラント内及びインプラントの回りで成長するにつれ、骨は成長促進組成物により放出される無機物及び栄養補充物をさらなる成長のために利用する。

20

【0028】

成長促進組成物は埋め込みの後、溶解または分解または侵食を始め、骨がその部位において成長を始める。成長促進組成物は初期の骨成長を刺激する。骨は最終的に、インプラント構造体の細孔空間内及びその表面において、組成物と置き換わる。好ましくは成長促進組成物は、長くともせいぜい約3ヶ月程度の期間インプラント構造体上に残存する。比較すると、インプラント組成物 (例えば P M M A 、 P E E K 、 P B T など) は、成長促進組成物よりも遅い速度で分解し、一般に骨成長の初期相の間は、周囲の骨構造への耐負荷性支持と新しい骨及び組織に対する保護を提供するよう、その一体性を維持する。インプラント組成物及びインプラント構造体は、その後、骨がインプラント部位において成長及び骨構造の形成を始める初期期間の後、成長する骨によって置き換わるだけである。従って、インプラント組成物が徐々に再吸収されることにより、二次的な骨形成を確立させ、そして骨の再構築を、内部に成長した組織への負荷伝達により安定した形で開始させる。

30

【0029】

細孔空間を詰めるために使用されるセラミックの成長促進組成物は、ポリカプロラクトン、またはポリ乳酸とポリグリコール酸との共重合体、またはポリ乳酸及びポリグリコール酸などの直鎖状脂肪族ポリエステルなどのポリマーを含む。この組成物はまた、リン酸カルシウムまたは硫酸カルシウムなどのカルシウム源を含む。好ましくは、ポリマーはポリカプロラクトンであり、カルシウム源はリン酸三カルシウムである。ポリマー及びカルシウム源は、混合物の粘度が約80~100において約100~500センチポアズ (C P S) の間であることを確保するために、約1:1~約1:5の間の比率で、好ましくは約1:1.5~約1:2.5の間の比率で、より好ましくは約1:2の比率で一緒に混合される。ポリカプロラクトンを含む組成物に関する利点は、混合物の粘度が約80~100の温度で約100~400 C P S 程度に低いということにある。

40

【0030】

50

組成物はまた、骨及び組織の再成長促進、及び宿主身体とのインプラント構造体の生体適合性を改善するといった目的のための、添加物を含むことができる。組成物はまた、抗生物質、鎮痛剤、抗炎症剤、ホルモン、免疫抑制剤、その他といった医薬品添加物を含むことができる。好適な生物活性添加物には、骨形態形成タンパク質（BMP）、トランスフォーミング成長因子（ α ，TGF、及び β ，TGF）及び血小板由来成長因子と、骨由来成長因子、アクチビン、インシュリン様成長因子、塩基性繊維芽細胞成長因子、などといった骨形成性成長因子のような、様々な成長因子及びそれらの組合せなどが含まれる。組織の再成長を促進するTGFのような添加物が特に好ましい。組成物はまた、ヒドロキシアパタイトのようなセラミック素材を含むことができる。

【0031】

成長促進組成物は、好ましくは構造体が形成された後、インプラント構造体の外側表面に適用されるが、構造体が形成される沈着処理の間にポリマー基質内に混合することもできる。成長促進組成物は、好ましくは、均一にコーティングできるように、適用中の組成物の流動性を促進するために加熱される。好ましくは、組成物は約80～約100まで加熱される。組成物は、インプラントの表面がコーティングされ、かつ細孔空間が実質的に充填されるように構造体に適用される。マイラー（Mylar）または類似のシート様素材をインプラント表面に置き、そして成長促進組成物を構造体の表面及び多孔性内部の内部の一般に均一なコーティングとして維持するために、マイラーを多孔性構造物の回りで崩壊するよう、真空を加えることができる。冷却時に組成物は固化し、構造体の表面及び細孔内に残留する。

【0032】

別の実施形態では、成長を強化するコーティング物が水系懸濁物として適用される。組成物のポリマー及びリン酸カルシウムが、界面活性剤をも含む水系のラテックス溶液中で混合される。ラテックス溶液は加熱により稠密化する。構造体表面上及び細孔空間内におけるコーティングを形成するために、成長促進組成物がその後構造体に適用される。

【0033】

構造体は、特定のインプラント適用のために好適な任意の構造、形態及びサイズで形成することができる。例えば、平らなプレートまたはディスクが特定の適用のために所望されることがあり、一方では、様々な幾何構造の三次元形状、例えば円錐形、円錐台形、腎臓形、球形及び管状などが、他の適用のために所望されることがある。一般に構造体は、好ましくは細胞の組織化及び組織の再生を容易にする基礎を提供して、埋め込み部位における組織及び骨の再成長を促進するために、所望する多孔度及び細孔サイズを有するように形成される。多孔性の構造体は細胞の接着及び成長のために好都合な表面を提供し、それにより、組織の修復またはインプラントの固定のための生物分解可能な足場として機能するインプラントの能力を促進する。形成時に、組成物のリボンまたはフィラメントは加工物表面上または支持体表面上に層状に押出される。この場合、リボンまたはフィラメントは、一般に、加工物または支持体の表面に対して平行して次々に沈着させられる。リボンの個々の層は、任意の所望する配置で沈着させることができ、隣接した層同士は、隣接層に対して様々な角度で配置されたリボンを有する。例えば、図1～図4に例示されるように、偏差（図1）、各層のフィラメントが隣接層内のフィラメントに対して90°の角度で配置される足場（図2）、そして各層のフィラメントが隣接層内のフィラメントに対して90°未満の角度で配置される格子（図3）などの構造がある。好ましい構造は足場構造（図2）である。多孔度及び細孔サイズを含む所望する特徴、及び、成長中の骨を保護と周囲の骨構造に対する機構的支持の提供を含む所望する機能さえ達成すれば、他の形状及び構造も検討される。好ましくは構造体の縁は、インプラントにおける骨成長を促進及び刺激するために丸められる。

【0034】

インプラント構造体は、三次元体を形成させるための押出フリーフォーム（EFF）法などの改変されたりボン沈着法またはフィラメント沈着法を使用して作製することができる。本発明の構造体を作製する際に使用される改変されうる様々なEFF法が知られており

10

20

30

40

50

、例えば米国特許第5,340,433号、同第5,121,329号、同第5,932,290号、同第6,070,107号に記載の方法が知られている(これらは参考として本明細書中に組み込まれる)。EFF法は、本発明の組成物から機能的な構成成分を迅速な製造を可能にするよう構成されることができる。この方法により、本発明の組成物の複数層を連続して沈着させて、複雑な形状の構造体を所望するように形成させることが可能になる。好ましくはEFF法の設備は、本発明の高粘度ポリマー系の押出を可能にする高圧押出ヘッドを備える製造成形機を含む。一般に、予備形成された原料ロッドが組成物から調製され、EFF装置に通される。あるいは、ポリマー素材及び添加物を含む組成物の各成分を、連続プロセス用の装置に直接通することができる。原料ロッドは、装置の押出ヘッドが押出された組成物を加工物または支持体の表面に沈着させる、押出装置に通される。押出成形物のリボンまたはフィラメントは、一般には、所望する形状及びサイズの、所望する多孔性特性を有する物体を形成させるために、所定のパターンで加工物表面または支持体表面に次々と沈着させられる。好ましくは押出成形物は、押出成形物の長手方向の軸が、一般には加工物表面と平行するように沈着させられる。

10

【0035】

組成物は、所望する細孔サイズ及び多孔度を有する、幾何学的に複雑な物体を含む様々な形状及びサイズの構造体に成形することができる。機能的に段階的および階層的な複合物を、EFF法を使用して同時に沈着させることができる。従って、改変されたEFF法を使用し、強化された機能的特性を有する高強度の熱可塑性及び熱硬化性のポリマー複合構造体を、外科用インプラント適用において使用される本発明の構造体に押出成形することができる。さらにそのような方法は、他の従来フリーフォーム製造技術と比較して、はるかに高粘度の原料の押出を可能にする。

20

【0036】

改変されたEFF法または他の好適な技術を使用して、本発明の組成物は、例えば天然の骨構造などに近づけるために、ポリマー充填剤成分を含有する微小チャネルを有する構造体にすることができる。インプラント構造体の多孔度パラメーター(例えば、細孔のサイズ、構造及び分布)は、インプラント内への天然の骨及び組織の成長を最適化するように選択することができる。さらにインプラントは、例えばインプラント内への異なる細胞の内方成長が異なる速度で生じさせることができるように、それぞれが1つまたはそれ以上の異なる機能を示す2つ以上の部分を含むことができる。本発明の構造体は、約100~約2400 μm の細孔サイズ及び約25~約70%の間の多孔度レベルを伴う連絡した細孔構造を有する。これより大きい及びより小さい細孔を、インプラント組成物のリボンの設置を変化させることにより構造体内に形成させることができる。構造体の有する細孔サイズ分布が、単峰性、二峰性、または多峰性であることも、本発明の範囲となることが意図される。好ましくは、構造体の有する細孔サイズは約150~約400 μm の間、及び多孔度レベルは約50~約60容量%の間である。細孔サイズが低下するに従い、成長促進組成物を適用する容易さ及び有効性が減少する。インプラント構造体の多孔度の初期の大きさは、インプラント構造体が時間とともに分解し始めるときであっても、インプラント構造体が所望する期間、その構造的な一体性を実質的に維持可能にするべきである。

30

【0037】

一旦成形されると、完成品のインプラント構造体を提供するという所望通りに、インプラント構造体はさらに加工することができる。組成物を適用した後、構造体をアニーリング処理し構造体製造時に生じた残留応力を低下させるため、十分な温度と時間で、構造体を加熱することができる。アニーリング処理により、アニーリング処理されていない構造体と比較して、増強された曲げ強度及びより大きい曲げ弾性率を有する構造物が得られる。構造体はまた、適度に良好な表面平坦度を達成するためにみがくことができる。さらに、インプラント構造体は、最終的な所望するインプラント形状をうるために型押しまたはそうでない場合には形状化することができる。

40

【0038】

本発明は、本明細書中に記載される組成物及び素材を使用し、インプラント構造体を製造

50

する方法、そして組織部位を修復する方法を提供する。そのような方法に従って、図4に一般的に例示されるように、インプラント組成物の素材が加工及び混合される(100)。組成物は、上記に記載された押出フリーフォーム製造法などの自動化された技術を使用して、所望するサイズ及び形状及び多孔度を有するインプラント構造体102へと成形される。インプラント構造体が形成されると、成長促進組成物が構造体104へ適用される。組成物は乾燥させることができ、または上記に記載されるようにインプラント構造体に接着することができる。コーティングされたインプラント構造体は、その後、最終加工106のために準備される。そのような加工として、アニーリング処理、研磨及び型押しを挙げることができる。その後、インプラント構造体は、インプラント部位において体内に手術により埋め込まれ(108)、そしてインプラントが宿主身体により受け入れられていること、ならびに所望する速度及び程度の骨及び組織の再成長が達成されていることを確保するためにモニターされる(110)。

【0039】

(実施例)

下記の実施例は、本発明を図解するためのものであり、従って、本発明の範囲を制限または限定するものとして決して解釈すべきではない。

【実施例1】

【0040】

実験を、インプラント構造体を形成させるために、ポリマー組成物の配合に関して行った。ポリ-2-エチル-2-オキサゾリン(PEO_x)がPBT及びリン酸カルシウムと混合された。混合は215で行われた。典型的なフリーフォーム可能なPEO_x/PBT混合物の組合せが表1に示される。実験は、PBTの融点が250であったとしても、混合を215で行うことができることを示している。混合物の原料ロッドを、押出フリーフォーム製造(「EFF」)法を用いて作製し、押出成形した。しかし、混合温度はPBT素材の融点よりもはるかに低かったので、PBTの小さい亀裂が混合物内に残った。そのため、この素材はフリーフォーム製造時に効果的に押出成形されなかった。その結果、より高い温度で混合することにより、PBTとPEO_xとの完全な混合がもたらされると考えられる。何らかの酸含有基をPEO_xに加えることにより、混合物がBrabenderミキサーの熱域に留まっている場合には特に、混合物がPEO_xの分解により分解しやすくなることが認められた。PBT混合物がたとえ少量の酸基を含有する場合でさえ、PEO_xは個々のモノマーに分解されることがあり、これは混合中のトルクの増大をもたらす。

【表1】

成分	濃度(容量%)
ポリ-2-エチル-2-オキサゾリン	36
PBT	46
リン酸カルシウム	10
相溶化剤/可塑剤	8

【実施例2】

【0041】

実験を、EFF操作パラメーターを最適化するために行った。重要な変数は、開始遅延、主フロー、ロールバック、速度及びロード幅(例えば、冷却時の押出されたりボン素材の最終幅)であった。表2には、0.0016"サイズのノズルチップを使用するEFF法について得られた最適化値が示される。これらの値は、他のノズルチップサイズではわずかに変化する。それぞれの場合の押出温度は、押出されている素材に依存する。

【0042】

PMMA及びPBTの多孔性の試験サンプルを、3つのプロセス条件を使用して製造した。一連の直径1"のPMMA試験サンプルを、1.09mm(0.0429")から2.

10

20

30

40

50

5.4 mm (0.1")まで変化するラスターロード幅を用いて製造した。以前の試験では、0.41 mm (0.016")チップについて得られた名目的ラスターロード幅が0.64 mm ~ 0.76 mmであることが観測されていた。すなわち、素材は実質的に円形の断面のリボンで押出されるが、沈着させたとき、素材は幾分か沈下して、例えば、最初のリボンの直径よりも広く、しかし短い大きさの一般には楕円形の断面形状を有するリボンを形成する。従って、多孔性のサンプルを作製するためには、より大きいラスターロード幅が、運動アーキテクチャープログラムを作り出す市販のソフトウェアにおいて設定された。例えば、通常的には30%の多孔度のサンプルについては、ラスターロード幅を、密なサンプルについて得られるロード幅であると考えられる0.76 mmから比例的に増大させた。従って、1.09 mm (0.0429")のラスターロード幅は、名目的ロード幅と、市販のソフトウェアで設定されたロード幅との比率に基づいて、70%が詰まったサンプル、すなわち、多孔度が30%であるサンプルをもたらす。押出は155 ~ 160の間で意図的に変化させた。

10

20

30

40

50

【表2】

パラメーター	最適化されたEFF処理値
開始遅延	0.82秒
プレフロー	79
開始フロー	89
開始距離	0.06"
主フロー	260%
遮断距離	0.073"
ロールバック	229
速度	0.293"/秒
加速	5

【0043】

多孔度レベルを、サンプルの大きさ及び重量、そしてPMMAの密度に基づいて、それぞれのサンプルについて計算した。平均細孔サイズを、光学顕微鏡を使用して50倍の倍率でそれぞれの試料について測定した。ロード幅と、%多孔度と、平均細孔サイズとの関係が表3に示され、図5にプロットされる。試験片の%多孔度及び平均細孔サイズはともに、ロード幅の増大とともに増大した。多孔度レベルは、押出温度を変更することにより操作することができる。しかし、ロード幅の影響は、平均細孔サイズに対する押出温度の影響よりも大きい。

【表3】

ロード幅 (mm)	%多孔度	平均細孔サイズ (μm)
1.09	33 \pm 5	838 \pm 99
1.27	37 \pm 4	1067 \pm 37
1.52	46 \pm 3	1278 \pm 177
1.91	55 \pm 2	1453 \pm 262
2.54	65 \pm 5	2053 \pm 227

【0044】

最初、様々な問題が、層間剥離のために、PBT試料の製造に関して生じた。しかし、EFF組立外被の内部の外被温度をPBTのガラス転移温度よりも低い55まで上げることにより、層間剥離の問題は克服された。試験により、どの素材の多孔性試験試料の多孔度割合及び平均細孔サイズも押出フリーフォーム成形中に正確に制御できることが示された。従って、特定の細孔サイズ及び多孔度割合を必要とするサンプルを、効果的な浸透のために必要とされる最適な細孔サイズに基づいて得ることができる。典型的には、少なくとも約150 ~ 400 μm の平均細孔サイズ及び約50容量%の多孔度レベルが効果的な浸透のために必要とされる。

【0045】

押出チップのサイズを、小さい細孔サイズ及び大きい多孔度レベルをうるために0.0012"に変化させた。約150~250 μ mの平均細孔サイズ及び約50~60%の多孔度レベルが、0.0012"の押出チップを用いて得られた。15mmの直径を有するサンプルが、0.0012"の押出チップを使用して作製された。0.0016"の押出チップサイズを用いて他の場合には可能であるよりもはるかに精密な細孔サイズ分布をうることができる。

【実施例3】

【0046】

試験を、多孔性試料を骨誘導性のポリマー/セラミック混合物を浸透することの有効性を明らかにするために行った。例えば、一連の貫通孔を有するポリカーボネート試料が試験された。試料は、ポリカプロラクトン(Union Carbide社から得られるTone-polyol0260)、及び3リン酸カルシウムと混合されたポリカプロラクトンからなる混合物を浸透させた。ポリカーボネートは生体適合性の液体である。しかし、他の生体適合性の液体、例えば、50:50のポリ乳酸-ポリグリコール酸の共重合体などもまた使用することができる。

10

【0047】

混合物を、容易な流動を可能にするために約80~100℃まで加熱した。試料を加熱された混合物を浸透させて、マイラーの薄いシートで覆った。真空を試料に加えて、マイラーシートがポリカーボネートシートの回りにつぶれて、浸透された混合物が所定位置に保たれるようにした。冷却時に混合物は固化して、細孔の内部に留まった。

20

【0048】

上記の技術を使用して、多孔度がより大きい数個の試験試料をポリマー/セラミック混合物を浸透させた。すべてのサンプルをサンドペーパーで研磨し、アセトンで清浄化し、そしてポリマー-リン酸カルシウムの混合物で取り囲み、マイラーフィルムで覆い、そして約80~100℃のオーブンの中に入れた。ポリカプロラクトンと3リン酸カルシウムとの比率は約1:1であった。浸透後、サンプルを適度に良好な表面平坦度を達成するように研磨した。

【0049】

浸透させた状態におけるこれらの素材の分解特性を、中性及び酸性の模擬体液において調べた。その場合、サンプルは、pH7、pH4及びpH3の緩衝液溶液に曝露した。サンプル重量を約5週間の期間にわたって時間の関数としてモニターした。感知できるほどの重量減少は、緩衝液溶液への曝露後、ポリマー素材のどれについても認められなかった。表4~表6には、それぞれ、レキサン(ポリカーボネートの一形態)及びPBT及びPMMMAから作製されたサンプルについて、pH4の溶液への曝露時間に対する重量変化が示される。これらのサンプルは約1:1のポリカプロラクトン:リン酸カルシウムのポリマー-セラミック混合物を浸透させた。重量減少速度は時間の一次関数として表すことができる。このデータはまた図6にも示され、図6は、5週間の曝露後の重量減少がポリマーのそれぞれについて最小限であったことを示している。類似する結果が、pH=3の緩衝液溶液への曝露後に得られた。

30

40

【表4】

曝露時間 (分)	総重量 (g)	残存ポリマー (g)	残存率%
0.00E+00	2.49	0.15	100.00
8.87E+02	2.493	0.153	102.00
1.45E+03	2.492	0.152	101.33
2.65E+03	2.492	0.152	101.33
4.18E+03	2.492	0.152	101.33
5.52E+03	2.491	0.151	100.67
8.17E+03	2.49	0.15	100.00
1.26E+04	2.49	0.15	100.00
1.70E+04	2.49	0.15	100.00
1.82E+04	2.489	0.149	99.33
2.04E+04	2.486	0.146	97.33
2.55E+04	2.484	0.144	96.00
3.14E+04	2.483	0.143	95.33
3.43E+04	2.482	0.132	88.00
3.43E+04	2.482	0.132	88.00
4.01E+04	2.481	0.141	94.00
4.32E+04	2.48	0.14	93.33
4.64E+04	2.48	0.14	93.33
4.93E+04	2.478	0.138	92.00

10

【表 5】

20

曝露時間 (分)	総重量 (g)	残存ポリマー (g)	残存率%
0.00E+00	2.05	1.007	100.00
8.87E+02	2.053	1.01	100.30
1.45E+03	2.05	1.007	100.00
2.65E+03	2.047	1.004	99.70
4.18E+03	2.045	1.002	99.50
5.52E+03	2.042	0.999	99.21
8.17E+03	2.041	0.998	99.11
1.26E+04	2.032	0.989	98.21
1.70E+04	2.031	0.988	98.11
1.82E+04	2.032	0.989	98.21
2.04E+04	2.031	0.988	98.11
2.55E+04	2.026	0.983	97.62
3.14E+04	2.024	0.981	97.42
3.43E+04	1.992	0.949	94.24
3.43E+04	1.992	0.949	94.24
4.01E+04	2	0.957	95.03
4.32E+04	2.005	0.962	95.53
4.64E+04	2.006	0.963	95.63
4.93E+04	2.001	0.958	95.13

30

【表 6】

曝露時間 (分)	総重量 (g)	残存ポリマー (g)	残存率%
0.00E+00	0.384	0.028	100.00
1.20E+03	0.386	0.03	107.14
2.73E+03	0.384	0.028	100.00
4.07E+03	0.386	0.03	107.14
6.72E+03	0.384	0.028	100.00
1.11E+04	0.384	0.028	100.00
1.56E+04	0.386	0.03	107.14
1.67E+04	0.386	0.03	107.14
1.89E+04	0.383	0.027	96.43
2.32E+04	0.386	0.03	107.14
2.91E+04	0.383	0.027	96.43
3.63E+03	0.385	0.029	103.57
3.75E+04	0.385	0.029	103.57
4.32E+04	0.384	0.028	100.00
4.64E+04	0.386	0.03	107.14
5.11E+04	0.384	0.028	100.00
5.39E+04	0.383	0.027	96.43

10

【0050】

緩衝液溶液の酸性度またはバイオポリマー混合物におけるリン酸カルシウム比を増大させることにより、ポリマー分解速度を増大させることができる（表7及び表8）。

20

【0051】

浸透させたPBTサンプルが、pH4の緩衝液溶液への2週間の曝露後に観察された。浸透させたPMAサンプルが、pH4の溶液への2週間の曝露後に観察された。これらの緩衝液溶液にさらされた後における強度の認められる喪失またはこれらのサンプルに対する損傷は示されなかった。さらに、初期の細胞成長研究により、これらの素材は加水分解的な表面浸食により分解することが示唆された。しかし、表面浸食速度はリン酸カルシウムの割合、緩衝液溶液の酸性度レベル、ならびに試料の細孔サイズ及び多孔度に非常に依存している。

【表7】

30

曝露時間 (分)	総重量 (g)	残存ポリマー (g)	残存率%
0.00E+00	2.662	0.136	100.00
4.46E+03	2.668	0.142	104.41
5.63E+03	2.666	0.14	102.94
7.79E+03	2.663	0.137	100.74
1.30E+04	2.66	0.134	98.53
1.89E+04	2.656	0.13	95.59
3.47E+04	2.658	0.132	97.06
4.05E+04	2.656	0.13	95.59
4.36E+04	2.655	0.129	94.85
4.68E+04	2.655	0.129	94.85
4.97E+04	2.654	0.128	94.12

40

【表8】

曝露時間 (分)	総重量 (g)	残存ポリマー (g)	残存率%
0.00E+00	0.855	0.422	100.00
3.20E+03	0.853	0.42	99.53
6.06E+03	0.848	0.415	98.34

50

【0052】

PBTサンプル及びPMMASAMPLEの機構的強度が3点曲げで測定された。PBTサンプルの場合、強度及び曲げ弾性率は、それぞれ、 $81 \pm 6 \text{ MPa}$ 及び 4320 MPa であった。これは、 50 MPa 及び 3000 MPa の強度及び弾性率を有する、従来の素材である50:50のPLA:PGAよりも大きい。ラピッド・プロトタイピングによるPBT素材に対する典型的な負荷-変位曲線が図7に示される。ラピッド・プロトタイピングによるPBT素材の強度及び弾性率は $44 \pm 1 \text{ MPa}$ 及び $1730 \pm 49 \text{ MPa}$ であり、これはPBTの場合よりも著しく低い。ラピッド・プロトタイピングによるPMMASAMPLEに対する典型的な負荷-変位曲線が図8に示される。

【実施例4】

【0053】

インビトロでのカルシウム溶解研究を、一定の重量及び面積(15mmの直径)を有する浸透させた予備形成体について行った。サンプルを、1:1の比率でのポリカプロラクトン-リン酸カルシウムの化合物混合物を浸透させた。溶解媒体は、0.1%のアジ化ナトリウムを含有する無菌ろ過された0.05MのTRIS(pH7.4)及び0.05MのMES(pH5.5)であった。

【0054】

サンプルを20mlの緩衝液溶液において37でインキュベーションした。溶液を1日おきに交換し、pH及びCaポテンシャルの両方を記録した。形態学的変化は、カルシウム放出のために測定された試料では認められなかった。

【0055】

別の研究において、サンプルは、カルシウム放出及び骨細胞挙動の研究に先立ってエチレンオキシドで滅菌された。1:1のPCL:TCPで1週間浸透させた第1組の試料からのカルシウム放出速度は、ポリ乳酸について報告された速度と比較して低かった。同様な研究を、1:2及び1:3のPCL:TCP組成物を浸透させた試料を用いて行った。浸透組成物におけるTCP含有量が大きくなると、カルシウム放出速度がかなり改善されることが認められた。これは図9に示される。カルシウム放出速度は最初の2日間において最大であったことが理解されうる。しかし、カルシウム放出速度は、1:3のPCL:TCP混合物ではかなり小さくなっていった。カルシウム放出速度及び細胞成長は、高粘度の1:3のPCL:TCP混合物の浸透を助けるために使用された溶媒が微量存在するため、これらのサンプルについては低くなっていた。カルシウム放出速度の結果はまた、細胞成長研究の結果とともに確認された。カルシウム放出速度は、ポリ乳酸を使用することにより、または混合物におけるポリカプロラクトン含有量を減少させることにより、そのいずれでも改善することができる。

【実施例5】

【0056】

骨細胞の挙動に対するインビトロ試験を、図2の構造体に形態が類似する平らな円形インプラント(15mmの直径)について行った。ラットの出生直後の頭蓋冠を単離し、切開して、細胞をコラーゲナーゼ溶液で消化した。細胞を標準的な無菌条件下での完全DMEMにおいてコンフルエンスまで成長させ、2代目の継代の後に使用した。骨細胞を単離し、インプラント内で培養した。試験期間中、約100,000個の細胞を各タイプのインプラント及び組織培養プラスチックに加えた。2日後に培地を交換し、3日目に、細胞成長を測定するMTTアッセイを行った。これらの結果が表9に示される。

【表9】

10

20

30

40

タイプ	細胞数
細胞培養プレート	525,000 (n = 6 の平均)
100-125 μ m P B T 15mm ディスク	149,400 (n = 1)
150-200 μ m P B T 15mm ディスク	198,200 (n = 1)

【0057】

細胞は死亡せず、また濃度も減少せず、むしろ3日後には濃度が増大していた。細胞濃度は150～200 μ mのインプラントサンプルの方が大きかった。100～125 μ mのサンプルは、インプラントサンプルが培養プレートから取り出されたとき、より多くの破壊片を有していた。この研究は、P B Tインプラントが生体適合性であることを示している。

【実施例6】

【0058】

図2の構造体の形態に類似する円形のP B T試料(15mmの直径及び4mmの厚さ)を、成長促進組成物を評価するために試験した。試料は、平均多孔度サイズが150～200 μ mであり、ポリカプロラクトン(P C L)結合剤におけるリン酸三カルシウム(T C P)の連続層でコーティングされた。試験された試料は、(i)無処理物(U)、(ii)T C P - P C L混合物による真空浸透処理物(V i)、及び(iii)T C P - P C L混合物によるラテックスコーティング処理物(L c)であった。ラテックスコーティングは、T C Pと、熱処理により稠密化されたP C Lラテックスとの水系懸濁物であった。このラテックス法は無溶媒であり、足場の内部構造を均一にコーティングすることができる。ラットの出生直後の頭蓋冠を単離し、切開して、細胞をコラーゲナーゼ溶液で消化した。細胞を標準的な無菌条件下での完全D M E Mにおいてコンフルエンスまで成長させ、2代目の継代の後に使用した。エチレンオキッドで滅菌された平らな円形インプラントに対して、 5×10^5 個の頭蓋冠細胞が24ウェル組織培養プレートにおいて播種された。インプラントのそれぞれ及び組織培養プレート表面(T P)を、アルカリホスファターゼ活性(A P A)及び細胞成長について、2日間、7日間及び14日間、三連でアッセイした。A P Aは、インプラント及びウェルから細胞をトリプシンで除いた後、p - ニトロフェノールリン酸を用いた比色アッセイにより測定された。細胞成長はM T T比色アッセイによりアッセイされた(S i g m aキット# C G D - 1)。播種後のインプラント及び非播種インプラントをS E Mで調べた。平均値及び標準誤差を計算し、そして有意性を、A N O V A検定及び事後多重範囲検定により $p < 0.05$ で決定した。

【0059】

ラテックスコーティングされた足場の走査電子顕微鏡観察(S E M)により、均一なコーティングが示された。細胞が播種された足場のS E Mにより、細胞の内方成長が明らかにされた。細胞の形態学により、ラテックスコーティングされた足場に対する親和性が強化されていることが明らかにされた。インビトロにおいて7日目及び14日目に、L c足場は、V i足場と比較した場合、細胞成長の程度がより大きいことを示し(図10)、そして14日目にU足場の細胞成長に対する値に達した。1:2のP C L:T C P混合物を浸透させたV i足場における細胞成長のS E M像が図11に示される。細胞のA P Aは、V i足場において、L c足場及び足場よりも大きくなっていった(図12)。

【0060】

数多くの改変及び変化を、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本明細書中に記載及び例示された技術及び構造体において行うことができる。従って、本発明の実施における様々な改変及び変化が、本発明の前記の詳細な説明を考慮したとき、当業者には明らかになる。好ましい実施形態が上記に記載され、そして添付された図面において例示されているが、本発明の範囲をこれらの特定の実施形態または他の特定の実施形態に制限する意図はない。従って、任意のそのような改変及び変化は、下記の請求項の範囲に含まれる

ものとする。

【図面の簡単な説明】

【0061】

【図1】本発明による構造体の断面末端図の概略図である。

【図2】本発明による第二の構造体の、一部分の概略図である。

【図3】本発明による第三の構造体の、一部分の概略図である。

【図4】本発明による、組織を修復及び代替するための組成物及び素材の、製造及び使用における各段階を図解する構成図である。

【図5】本発明の構造体の作成における、多孔度とロード幅との関係を図解するグラフである。

【図6】本発明によるコーティング組成物の分解を図解するグラフである。

【図7】本発明による構造体に対する負荷対変位を図解するグラフである。

【図8】本発明による別の構造体に対する負荷対変位を図解するグラフである。

【図9】本発明によるコーティング組成物からのカルシウム放出を図解するグラフである。

【図10】本発明による構造体上での細胞成長を図解するグラフである。

【図11】本発明による構造体上での細胞成長を示す顕微鏡写真である。

【図12】本発明による構造体に対するアルカリホスファターゼ活性を図解するグラフである。

【図4】

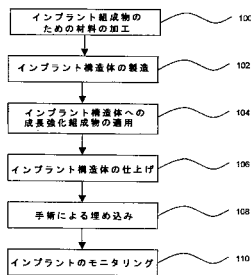


FIG. 4

【図6】

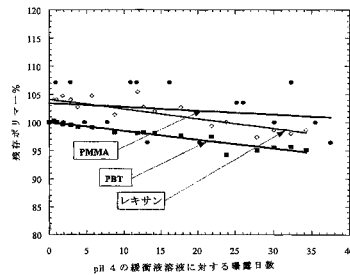


FIG. 6

【図5】

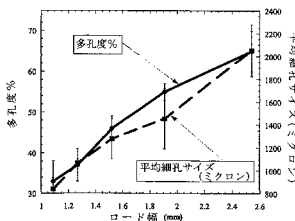


FIG. 5

【図7】

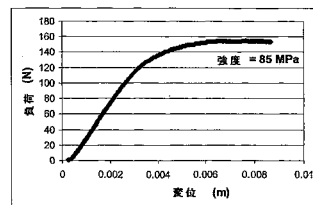


FIG. 7

【 図 8 】

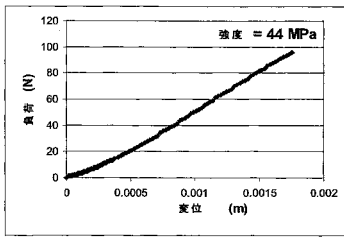


FIG. 8

【 図 10 】

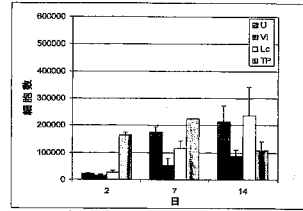


FIG. 10

【 図 9 】

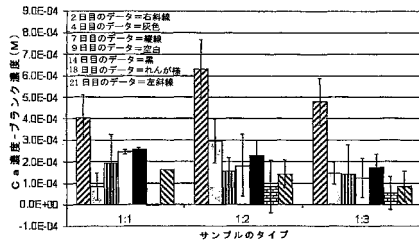


FIG. 9

【 図 12 】

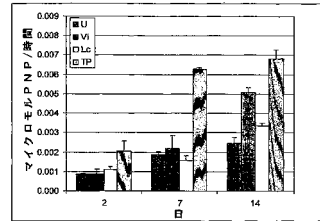


FIG. 12

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 July 2002 (11.07.2002)

PCT

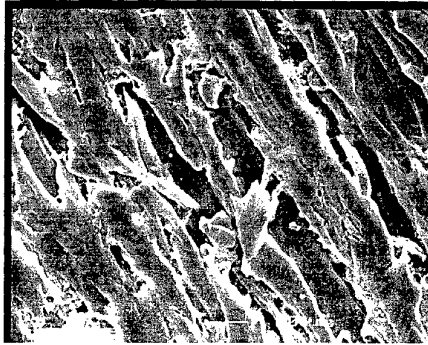
(10) International Publication Number
WO 02/053105 A2

- (51) International Patent Classification: A61K
- (74) Agents: ROKOS, Rebecca, P. et al.; Banner & Witcoff, Ltd., Suite 3000, 10 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606-7407 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/00051
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 2 January 2002 (02.01.2002)
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 2 January 2001 (02.01.2001) US 60/259,348; 5 November 2001 (05.11.2001) US 60/537,577
- (71) Applicant: ADVANCED CERAMICS RESEARCH, INC. [US/US]; 3292 East Hemisphere Loop, Tucson, AZ 85706-5013 (US).
- (72) Inventors: VALDIYANATHAN, K., Ranjit; 2301 N. Samoff Drive, Tucson, AZ 85715 (US); WALISH, Joseph; 8 Sotol Loop, Miami, FL 85539 (US); CALVERT, Paul, D.; 1141 E. Deer Canyon Road, Tucson, AZ 85718 (US).

Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS



WO 02/053105 A2

(57) Abstract: The present invention relates to biomedical implants for bone substitution and replacement applications. The implant includes a strong, porous polymeric or thermoplastic compositions and growth-enhancing compositions.

WO 02/053105 A2



For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/053105

PCT/US02/00051

1

COMPOSITIONS AND METHODS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

The present invention was made with U.S. Government support under STTR grant numbers N00014-99-0262 and N00014-00-C-0329 awarded by the Office of Naval Research Small Technology Transfer Research (STTR) program. Accordingly, the Government may have certain rights in the invention described and claimed herein.

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application is based on, and claims the benefit of, co-pending United States Provisional Application Serial No. 60/259,348, filed on January 2, 2001, and entitled "Biocompatible and Osteoinductive Biomedical Implants for Load Bearing Tissue Engineering Applications" and co-pending United States Provisional Application Serial No. 60/337,577 filed on November 5, 2001, and entitled "Freeform Fabrication of Two-Step Biodegradable Porous Bone Prostheses."

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to biocompatible polymer-ceramic compositions and structures for use as biomedical implants for bone replacement and bone substitution treatment, particularly with load-bearing applications such as spinal implants.

BACKGROUND OF INVENTION

As the life expectancy of human beings has increased, so has the need for repair and replacement of bone structures within a body. Implants made from metals, such as titanium alloys, are known. Although such implants are strong, their use presents many problems. Typically, such implants must be fixed into the surrounding bone. Because the frictional properties of the metal differ from those of human bone, the bone will eventually wear away at points of contact with the metal implant, causing a debilitating condition called osteolysis. Additionally, the body may reject the implant. As a result of these and other circumstances, only about 80% of orthopedic replacements remain viable after ten years, and the remaining 20% of implants must be removed within ten years or less. The need for additional surgery to

replace an implant is obviously undesirable and may have significant impact on the health and well being of the person.

Resorbable bone substitute products for orthopedic and other reconstructive surgical applications are not sufficiently strong or long lasting. These orthopedic prostheses have low tensile or compressive strength and tend to degrade over time, although they may be resorbed and ultimately replaced in many instances by new bone growth. However, most resorbable materials become too weak to carry any load before significant amounts of bone have grown to replace the eroded prosthesis.

For example, compositions of calcium phosphate and cements have been described as "resorbable" and have attracted attention as alternative bone repair materials. Generally, these are compounds comprising or derived from tricalcium phosphate, tetracalcium phosphate or hydroxyapatite, such as disclosed in U.S. Patent No. 5,997,624 and Re. 33,221. At best these materials may be considered only weakly resorbable. Such compositions are known to have lengthy and somewhat unpredictable resorption profiles, generally requiring in excess of one year for resorption. Furthermore, the compositions tend to be brittle, difficult to form into implant devices and remain in the body host longer than desired.

The poly alpha-hydroxy acids are a class of synthetic aliphatic polyesters, the main polymers of which are polylactide (alternatively referred to as polylactic acid) and polyglycolide (alternatively referred to as polyglycolic acid). These materials have been investigated for use in a variety of implant systems for soft tissue and osseous repair in medicine and dentistry, since they tend to exhibit very good biocompatibility and are biodegradable in vivo.

U.S. Patent No. 5,492,697 discloses a biodegradable implant as a substitute for bone graft material. In a preferred embodiment the implant is formed from a biodegradable polymer such as a polylactic acid-polyglycolic acid copolymer by a gel casting technique followed by solvent extraction to precipitate the implant as a microporous solid.

U.S. Patent No. 6,255,359 discloses polymer compositions having a desired degree of permeability and/or porosity across a region or cross-section of an article made from the compositions or a desired variation in permeability and/or porosity across a region or cross-section of the article. The compositions include polylactic acid and polyglycolic acid.

There thus remains a need for effective, low-cost biocompatible compositions, which are osteoconductive and/or osteoinductive, for use as bone substitutes and/or replacements that will provide a support framework of sufficient strength for the surrounding bone for an extended period of time.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compositions and methods for making structures that are suitable for use as medical implants in bone reconstruction and replacement treatment. In important embodiments, the compositions and structures include a bio-compatible, polymeric material or blend of sufficient strength and durability to provide mechanical support of surrounding bone structure for a desired and adequate length of time. The structures are, however, porous, non-permanent and degrade at a controlled rate, allowing bone cells to grow into them until they are substantially replaced by natural bone and tissue. The compositions and structures may include a coating or cells of growth-enhancing composition for stimulating and enhancing bone growth and vascularization at the implant site. The growth-enhancing composition preferably degrades at a faster rate than the implant structure so as to provide nutritional and other components that will initially stimulate growth of bone and tissue at the site of the implant.

The compositions and structures can be used in the treatment of fractured bones and joints and in the treatment of degenerative diseases, such as continuous gradual joint damage or Chondromalacia Patella, which is a type of degenerative disease of the kneecap. Other possible applications for the compositions and structures of the present invention include treatment of discogenic disease where a surgical graft is placed in spinal disc space to make it stiffer and help cause fusion and relieve associated pain, metastatic tumor treatment where a short or long segment fusion is surgically performed after removing a large tumor, and infection treatment where a long or short segment fusion is surgically performed and a synthetic graft is used to support the fusion and limit the spread of infection.

In representative embodiments of the invention, the compositions include polymer and/or ceramic composite materials, thermoplastic materials, co-polymers and combinations thereof. More particularly, such materials include polymethylmethacrylate (PMMA), polybutylene-terephthalate (PBT), and polyethyleneetherketone (PEEK), polyethyleneterephthalate (PET), high molecular weight polyethylene with hydrogel filling and combinations thereof. The biocompatible polymer compositions include polymers, such as polycaprolactone and poly(lactic-polyglycolic acid), and a calcium source, such as calcium phosphate or calcium sulfate. The growth enhancing compositions also can include additives, such as growth factors, including transforming growth factor β (TGF β). Preferably, the biocompatible polymer is polycaprolactone and the calcium source is tricalcium phosphate.

WO 02/053105

PCT/US02/00051

4

The invention also provides methods of making the implants. The compositions are formed into the implant structures using ribbon or filament deposition, or a rapid prototyping process. In comparison to conventional prosthesis manufacturing methods, such as investment casting and machining, rapid prototyping processes allow implants of complex shape, including a porous construction, to be custom-made quickly and relatively easily. The processes allow the implants to be prepared on site and custom fitted to the patient's injury. Such processes also can allow the patient's own osteoblasts and bone morphogenic proteins to be incorporated into the implants, thus enhancing the ability of the implant to readily bond with the trauma zone. The implants can be made in a layer-wise fashion by the sequential stacking of discrete raw material layers upon each other until the desired body part is formed. Each layer has a geometry corresponding to a cross section of the desired implant.

Thus, it is an object of the present invention to provide compositions and materials that are biocompatible and capable of stimulating regrowth of natural bone and tissue, as well as bioresorbable and replaceable by natural bone and tissue.

A further object of the invention is to provide a biomedical implant device that will stimulate the regrowth of natural bone and tissue and provide load-bearing support at the site of implantation until such time as the natural bone and tissue is capable of providing such support.

Yet another object of the invention is to provide methods of making and using the compositions and materials embodying the characteristics set forth above.

These and other objects, advantages, and features of the invention are set forth in the detailed description that follows.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 is a schematic of a cross-sectional end view of a structure in accordance with the present invention;

FIG. 2 is a schematic of a portion of a second structure in accordance with the present invention;

FIG. 3 is a schematic of a portion of a third structure in accordance with the present invention;

FIG. 4 is a block diagram illustrating the steps in the manufacture and use of compositions and materials for repair and replacement of tissue in accordance with the present invention;

WO 02/053105

PCT/US02/00051

5

FIG. 5 is a graph illustrating the relationship between porosity and road width in making the structures of the present invention;

FIG. 6 is a graph illustrating the degradation of a coating composition in accordance with the present invention;

5 FIG. 7 is a graph illustrating load versus displacement for a structure in accordance with the present invention;

FIG. 8 is a graph illustrating load versus displacement for another structure in accordance with the present invention;

10 FIG. 9 is a graph illustrating calcium release from a coating composition in accordance with the present invention;

FIG. 10 is a graph illustrating cell growth on a structure in accordance with the present invention;

FIG. 11 is a photomicrograph showing cell growth on a structure in accordance with the present invention; and

15 FIG. 12 is a graph illustrating alkaline phosphatase activity for a structure in accordance with the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

20 The present invention relates to compositions and structures formed from such compositions having osteoconductive and/or osteoinductive characteristics thereby enabling use as biomedical implants for bone substitution and replacement in orthopedic and other reconstructive surgical applications. The biocompatible implants include polymer, ceramic or thermoplastic materials and combinations thereof capable of providing a strong support
25 framework within the body, even under load-bearing conditions, for an extended period of time. In addition to providing mechanical support for the surrounding bone structure, the implants also protect natural growing bone as the natural bone and tissue begins to grow at the site of implantation. The implant structures have a predetermined pore size and porosity effective for promoting natural bone growth around the exterior of the implants, as well as within the pore
30 space of the implant.

Preferably, the implant structures of the present invention are non-permanent but provide a strong load-bearing support structure at the site of surgical implantation for a time sufficient to allow the surrounding bone to grow at the site and become load bearing. Thus, the implant

WO 02/053105

6

PCT/US02/00051

structures are resorbed, degraded, eroded or otherwise dissolved and diminished in size over a period of time so that they eventually will be at least substantially replaced by natural bone structure and tissue. As the size of the structures decreases, new growth of the person's natural bone gradually replaces the structures and takes over the load-bearing functions of the implant structures. Degradation of the implant structures occurs at a desired, controlled rate. Preferably, the rate of degradation is generally slow, so that the implant will remain structurally viable at the site of implantation for about one year or more.

As used herein, the term "osteoinductive" means stimulating bone growth and/or vascularization, such as by providing a source of nutrition and enhancing the rate and degree of growth for bone or tissue through the addition of growth enhancing factors such as TGF β .

As used herein, the term "osteoconductive" means acting as a substrate for bone growth and/or vascularization, or otherwise being conducive to bone growth and/or vascularization. For example, a porous body having sufficient pore space and acting as a substrate on which natural bone can grow, as compared to a solid body, is "osteoconductive." It is understood that the rate of bone growth generally is higher for an osteoinductive material compared to an osteoconductive material.

The composition used to form an implant structure is selected to be mechanically and biologically compatible with the characteristics and functions of the site of implantation. The composition used to form an implant structure preferably is also bioresorbable to allow natural bone to grow and replace the implant structure over time, is osteoinductive and/or osteoconductive to promote bone growth and vascularization, and is biocompatible with tissues and bone structures present at the implant site. The implant structure preferably has suitable surface chemistry for cell attachment, proliferation and differentiation and is sufficiently porous with an interconnected pore network to promote cell growth. The mechanical properties of the implant structure are similar to or compatible with those of tissues at the site of the implant to limit frictional wear.

The compositions for the implant structures of the present invention include thermoplastic materials, such as polymer and/or ceramic composite materials. Preferably, such materials include polymethylmethacrylate (PMMA), polybutylene-terephthalate (PBT), and polyethyleneetherketone (PEEK), polyethyleneterephthalate (PET), high molecular weight polyethylene with hydrogel filling and combinations thereof. Polyglycolic acid-polylactic acid copolymers and tricalcium phosphate also may be used as porous scaffold materials for

WO 02/053105

7

PCT/US02/00051

enhancing bone growth, however, they alone generally do not possess the mechanical properties needed for a load-bearing bone scaffold or substrate.

The selection of biomaterials for these applications plays a key role in the design and development of tissue engineering product development. While the classical selection criterion for a safe, stable bioimplant dictated choosing a passive, "inert" material, it is now understood that any such material will generally elicit a cellular response that is not necessarily desirable. Therefore, it is now considered important in product design to choose a biomaterial that acts to predispose tissue to repair rather than act as a replacement. Thus, biomaterials or combinations thereof used in tissue repair and replacement must not only be biocompatible but must elicit a desirable cellular response, as well. Consequently, controlling and manipulating the cellular interactions with biomaterials is a significant goal, especially for tissue engineering applications.

The implant compositions also can include processing aids, such as surfactants, compatibilizers and fillers, or other desired additives. Examples of surfactants and compatibilizers include polyethylene glycol (PEG) or methoxy polyethylene glycol (MPEG) and the like. These additives can assist in coating the polymer surfaces and can reduce the loads required to extrude them during implant structure fabrication. Examples of fillers include calcium sulfate (Franklin Fiber) and the like which are used to improve strength further by aligning themselves in the direction of extrusion. Another filler that can be used is poly-2-ethyl-2-oxazoline (PEOx), a water-soluble polymer. By dissolving the PEOx after fabrication of implant structures, an additional level of porosity may be provided to the implant materials or structure to assist in vascularization.

A biodegradable, biocompatible polymeric composition can be incorporated into or applied onto the surface of the implant structures to further enhance the rate and degree of bone growth and vascularization. Preferably, the growth-enhancing composition is applied at or near the surface of the implant structure and coats substantially the entire surface area of the implant structure, as well as fills the pore space of the structure. The growth-enhancing composition begins to degrade after the implant structure is surgically implanted, thereby releasing inorganic solutes, such as calcium and phosphate, at a controlled rate to enhance bone growth. As the natural bone grows in and around the implant, the bone utilizes the minerals and nutritional supplements released by the growth-enhancing composition for further growth.

The growth-enhancing composition begins to dissolve, degrade or erode after implantation, and the bone begins to grow at the site. The growth-enhancing composition stimulates initial bone growth. The bone eventually replaces the composition within the pore

space and on the surface of the implant structure. Preferably, the growth-enhancing composition will remain on the implant structure for up to no more than about three months. In comparison, the implant composition (e.g., PMMA, PEEK, PBT, etc.) degrades at a slower rate than the growth-enhancing composition so as to generally maintain its integrity during the initial phase of bone growth to provide load-bearing support for the surrounding bone structure and protection for the new bone and tissue. The implant composition and structure is only subsequently replaced by growing bone after the initial period when the bone begins to grow and form a bone framework at the implant site. Thus, the gradual resorption of the implant composition allows secondary bone formations to be established and bone remodeling to take place in a stable fashion by load transfer to the ingrown tissue.

The ceramic, growth-enhancing composition used to impregnate the pore space includes polymers, such as polycaprolactone or copolymers of poly(lactic acid) and poly(glycolic acid), or linear aliphatic polyesters such as poly(lactic acid) and poly(glycolic acid). The composition also includes a calcium source, such as calcium phosphate or calcium sulfate. Preferably, the polymer is polycaprolactone and the calcium source is tricalcium phosphate. The polymers and calcium source are blended together at ratios of between about 1:1 to about 1:5, preferably between about 1:1.5 to about 1:2.5, and more preferably about 1:2, to ensure that the viscosity of the blend is between about 100-500 centipoise (CPS) at about 80-100°C. An advantage with compositions containing polycaprolactone is that the viscosity of the blend is as low as about 100-400 CPS at temperatures between about 80-100°C.

The composition also can include additives, such as those for enhancing bone and tissue regrowth and for improving the biocompatibility of the implant structure with the host body. The composition also can include pharmaceutical additives, such as antibiotics, analgesics, anti-inflammatories, hormones, immunosuppressants, and the like. Suitable bioactive additives include growth factors such as bone morphogenic protein (BMP), transforming growth factor (α , TGF α , and β , TGF β), and platelet derived growth factor, osteogenic growth factors such as bone-derived growth factor, activin, insulin-like growth factor, basic fibroblast growth factor and combinations thereof. An additive that enhances tissue regrowth such as TGF β is particularly preferred. The composition also can include ceramic materials such as hydroxy apatite and the like.

The growth-enhancing composition is applied to the outer surface of the implant structure, preferably after the structure is formed, although it may also be blended into the polymer substrate during the deposition process when the structures are formed. The growth-

enhancing composition preferably is heated to enhance flowability of the composition during application to allow uniform coating. Preferably, the composition is heated to about 80°C to about 100°C. The composition is applied to the structure so that it coats the surface of the implant and substantially fills the pore space. Mylar or similar sheet-like material can be placed on the implant and a vacuum applied so that the mylar collapses around the porous structure to maintain the growth-enhancing composition as a generally uniform coating on the surface of the structure and within the porous interior. Upon cooling, the composition solidifies and remains on the surface of the structure and within the pores.

In another embodiment, the growth-enhancing coating is applied as a water-based suspension. The polymer and calcium phosphate of the composition are blended in a water-based latex solution that also includes a surfactant. The latex solution is densified by heating. The growth-enhancing composition is then applied to the structure to form a coating on the surface and within the pore space of the structure.

The structures can be formed in any configuration, shape and size suitable for the particular implant application. For example, flat plates or discs may be desired for a particular application, while three-dimensional shapes of various geometries such as conical, frustoconical, kidney, spherical and tubular shapes may be desired for others. Generally, the structure is formed to have a desired porosity and pore size, preferably to provide a foundation that facilitates cellular organization and tissue regeneration to promote regrowth of tissue and bone at the site of implantation. A porous structure presents a favorable surface for cell attachment and growth, thereby enhancing the implant's ability to serve as a biodegradable scaffold for tissue repair or implant fixation. During formation, ribbons or filaments of the composition are extruded in layers onto a work or support surface with the ribbons or filaments generally being deposited layer upon layer parallel to the work or support surface. The individual layers of ribbon can be deposited in any desired arrangement, with adjacent layers having the ribbons arranged at various angles to the adjacent layers. For example, as illustrated in FIGS. 1-4, configurations such as off-set (FIG. 1), scaffold, where filaments of each layer are arranged at 90° angles relative to filaments in adjacent layers, (FIG. 2), and lattice, where the filaments of each layer are arranged at angles of less than 90° relative to filaments in adjacent layers, (FIG. 3). A preferred configuration is a scaffold configuration (FIG. 2). Other shapes and configurations also are contemplated so long as the desired characteristics, including porosity and pore size, and the desired functions, including protecting growing bone and providing

mechanical support to the surrounding bone structure, are achieved. Preferably, the edges of the structure are rounded to promote and stimulate bone growth at the implant.

The implant structures can be made using modified ribbon or filament deposition process, such as an extrusion freeform (EFF) process for forming three-dimensional bodies. EFF processes that may be modified for use in making the structures of the present invention are known, for example those described in U.S. Patent Nos. 5,340,433; 5,121,329; 5,932,290; 6,070,107, which are incorporated herein by reference. An EFF process can be adapted to allow for rapid fabrication of functional components from the compositions of the present invention. The process allows for the sequential deposition of multiple layers of the compositions to form complex-shaped structures as desired. Preferably, the EFF process equipment includes a fabrication modeler fitted with a high-pressure extrusion head to allow for extrusion of the highly viscous polymer systems of the present invention. Generally, a pre-formed feedrod is prepared from the composition and passed to EFF apparatus. Alternatively, the components of the composition, including polymer materials and additives, can be passed directly to the apparatus for a continuous process. The feedrod is passed through an extrusion apparatus where an extrusion head of the apparatus deposits the extruded composition onto a work or support surface. The ribbons or filaments of extruded material generally are deposited layer upon layer onto the work or support surface in a predetermined pattern to form an object of the desired shape and size and having the desired porosity characteristics. Preferably, the extruded material is deposited so that the longitudinal axis of the extruded material is generally parallel to the work surface.

The compositions can be formed into structures of various shapes and sizes, including geometrically complex objects, having the desired pore size and porosity. Functionally graded and hierarchical composites can be co-deposited using an EFF process. Thus, using a modified EFF process, high-strength thermoplastic and thermoset polymer composite structures having enhanced mechanical properties can be extruded into the structures of the present invention for use in surgical implant applications. In addition, such a process allows for the extrusion of much higher viscosity feedstock compared to other traditional freeform fabrication techniques.

Using a modified EFF process or other suitable technique, the compositions of the present invention are formed into structures having microchannels containing polymer filler components to approximate, for example, natural bone structures. Porosity parameters (e.g., pore size, structure and distribution) of the implant structures can be selected to optimize growth of natural bone and tissue into the implant. Additionally, the implant can include more than one

portion, each exhibiting one or more different parameters, for example to permit different cell ingrowth into the implant to occur at different rates. The structures have connected pore structures with pore sizes between about 100 to about 2400 μm and a porosity level of between about 25 to about 70%. Larger and smaller pores can be formed in the structure by varying the placement of the ribbon of implant composition. It is also contemplated that structures having pore size distributions that are mono-modal, bi-modal or polymodal are within the scope of the invention. Preferably, the structures have pore sizes between about 150 to about 400 μm and a porosity level of between about 50 to about 60% by volume. As the pore size decreases, the ease and effectiveness of application of the growth-enhancing composition is reduced. The initial degree of porosity of the implant structures should be such that the implant structure is capable of substantially maintaining its structural integrity for a desired period of time, even as the implant structure begins to degrade over time.

Once formed, the implant structures can be further processed as desired to provide a finished implant structure. After application of the composition, the structures can be heated to a temperature and for a time sufficient to anneal the structures to reduce the residual stresses created during fabrication of the structure. Annealing provides structures having enhanced flexural strength and higher flexural modulus as compared to structures that are not annealed. The structures also can be cleaned to achieve a reasonably good surface smoothness. Additionally, the implant structures can be tooled or otherwise shaped to obtain the final desired implant shape.

The invention provides methods of making implant structures and of repairing a tissue site using the compositions and materials described herein. According to such methods, as generally illustrated in FIG. 4, the materials of the implant compositions are processed and blended 100. The composition is formed into an implant structure 102 of desired size, shape and porosity using an automated technique, such as the extrusion freeform fabrication process described above. Once the implant structure is formed, a growth-enhancing composition is applied to the structure 104. The composition can be dried or adhered to the implant structure as described above. The coated implant structure then is ready for final processing 106. Such processing can include annealing, cleaning and tooling. The implant structure then is surgically implanted *in vivo* at the implant site 108 and monitored 110 to ensure that the implant is accepted by the body host and that a desired rate and degree of bone and tissue regrowth is achieved.

EXAMPLES

The following examples are intended to illustrate the present invention and should not be construed as in any way limiting or restricting the scope of the present invention.

Example 1

Experiments were conducted regarding the formulation of the polymer compositions for forming the implant structures. Poly-2-ethyl-2-oxazoline (PEOx) was mixed with PBT and calcium phosphate. The blending was performed at 215°C. Typical free-formable PEOx/PBT blend combinations are given in Table 1. Experiments indicated blending could be performed at 215°C even though the melting point of PBT was 250°C. Feedrods of the blend were made and extruded with the extrusion freeform fabrication ("EFF") process. However, since the blending temperature was much lower than the melting point of the PBT material, small chunks of PBT remained in the blend. Therefore, the material did not extrude effectively during freeform fabrication. Consequently, it is believed that blending at a higher temperature will provide complete blending of the PBT with the PEOx. It was noted that the addition of any acid containing groups to PEOx tended to degrade the blends by breaking down the PEOx, especially if the blends remained in the hot zone of the Brabender mixer. If the PBT blends contain even small amounts of acid groups, the PEOx may be broken down into individual monomers which leads to an increase in the torque during mixing.

Table 1

Component	Concentration (Vol%)
Poly-2-ethyl-2-oxazoline	36
PBT	46
Calcium phosphate	10
Compatibilizer/plasticizer	8

WO 02/053105

13

PCT/US02/00051

Example 2

Experiments were conducted to optimize the EFF operating parameters. Critical variables were: start delay, main flow, roll back, speed and road width (e.g., final width of the extruded ribbon of material upon cooling). Table 2 shows the optimized values obtained for the EFF process using a 0.0016" size nozzle tip. These values will vary slightly with other nozzle tip sizes. The extrusion temperature in each case will depend on the material being extruded.

Porous test samples of PMMA and PBT were fabricated using these process conditions. A series of 1" diameter PMMA test samples were fabricated with raster road widths varying from 1.09 mm (0.0429") to 2.54 mm (0.1"). In previous experiments, it was observed that the nominal raster road width obtained for a 0.41 mm (0.016") tip was 0.64 to 0.76 mm. That is, although the material is extruded in a ribbon of substantially circular cross-section, upon deposition the material will settle somewhat to form a ribbon having, for example, a generally oval cross-sectional shape of dimensions that are wider but shorter than the diameter of the initial ribbon. Therefore, to create a porous sample, a larger raster road width was set in the commercially available software that created the motion architecture program. For example, for a nominally 30% porosity sample, the raster road width was proportionally increased from 0.76 mm, which would be the road width obtained for a dense sample. Thus, a raster road width of 1.09 mm (0.0429") would provide a 70% dense or 30% porous sample, based on the ratio of nominal road width and the road width set in the commercially available software. Extrusion was intentionally varied between 155 and 160°C.

Table 2

Parameter	Optimized EFF process value
Start delay	0.82 sec
Preflow	79
Start flow	89
Start distance	0.66"
Main flow	260%
Shut off distance	0.073"
Rollback	229
Speed	0.293"/sec
Acceleration	5

WO 02/053105

14

PCT/US02/00051

Porosity levels were calculated for each sample, based on the sample's dimensions and weight, and the density of PMMA. The average pore sizes were measured for each specimen at 50x magnification using an optical microscope. The relationship between the road width, % porosity, and the average pore size is shown in Table 3 and plotted in FIG. 5. Both the % porosity and the average pore sizes of the test pieces increased with increasing road width. Porosity levels can be manipulated by modifying the extrusion temperature. However, the effect of road width is greater than the effect of extrusion temperature on the average porosity levels.

Table 3

Road width (mm)	% Porosity	Average pore size (μm)
1.09	33 \pm 5	838 \pm 99
1.27	37 \pm 4	1067 \pm 37
1.52	46 \pm 3	1278 \pm 177
1.91	55 \pm 2	1453 \pm 262
2.54	65 \pm 5	2053 \pm 227

Initially, problems occurred with the fabrication of PBT specimens due to delamination. However, increasing the envelope temperature inside the EFF build envelope to 55°C, which is below the glass transition temperature of PBT, overcame the delamination problem. Testing indicated that porosity percentage and average pore size of porous test specimens of any material can be accurately controlled during extrusion freeforming. Therefore, a sample requiring a specific pore size and porosity percentage can be obtained based on the optimum pore size required for effective impregnation. Typically, average pore sizes of at least about 150-400 μm and porosity levels of about 50% by volume are needed for effective impregnation.

The extrusion tip size was changed to 0.0012" to obtain small pore sizes and high porosity levels. Average pore sizes of about 150-250 μm and porosity levels of about 50-60% were obtained with 0.0012" extrusion tip. Samples having 15 mm diameters were created using the 0.0012" extrusion tip. A much finer distribution of pore sizes can be obtained than otherwise possible with a 0.0016" extrusion tip size.

Example 3

Tests were performed to determine the effectiveness of impregnating a porous specimen with an osteoinductive polymer/ceramic blend. For example, polycarbonate specimens having a series of through holes were tested. The specimens were impregnated with blend consisting of polycaprolactone (Tone-polyol 0260 from Union Carbide) and polycaprolactone mixed with 3 β calcium phosphate. Polycaprolactone is a biocompatible liquid, however, other biocompatible liquids, such as copolymers of 50:50 poly(lactic-polyglycolic acid) may also be used.

The blends were heated to about 80-100°C to enable an easy flow. The specimens were impregnated with the heated blends and covered with a thin sheet of mylar. A vacuum was applied on the specimens so that the mylar sheet collapsed around the polycarbonate sheet and held the impregnated blend in place. On cooling, the blend solidified and stayed inside the pores.

Using the above technique, several more porous test specimens were impregnated with polymer/ceramic blends. All samples were polished with sand paper, cleaned in acetone, surrounded with the polymer-calcium phosphate mixtures, covered in mylar film, and placed inside an oven at about 80-100°C. The ratio of polycaprolactone and 3 β calcium phosphate was about 1:1. After impregnation, the samples were cleaned to achieve a reasonably good surface smoothness.

The degradation properties of these materials in the impregnated condition were studied in neutral and acidic simulated body fluids. Samples were then exposed to buffer solutions of pH 7, pH 4 and pH 3. The sample weights were monitored as a function of time over a period of approximately five weeks. No appreciable weight loss was observed on any of the polymer materials after exposure to the buffer solutions. Tables 4-6 show the weight change versus time of exposure to a pH 4 solution for samples made from lexan (a form of polycarbonate), PBT and PMMA respectively. These samples were impregnated with about 1:1 polycaprolactone:calcium phosphate polymer-ceramic mixture. The rate of weight loss can be expressed as a linear function of time. This data is also shown in FIG. 6 which shows that the weight loss after five weeks of exposure was minimal for each of the polymers. Similar results were obtained after exposure to a buffer solution with pH = 3.

WO 02/053105

16

PCT/US02/00051

Table 4

Time of exposure (mins)	Total Weight (g)	Remaining Polymer (g)	% remaining
0.00E+00	2.49	0.15	100.00
8.87E+02	2.493	0.153	102.00
1.45E+03	2.492	0.152	101.33
2.65E+03	2.492	0.152	101.33
4.18E+03	2.492	0.152	101.33
5.52E+03	2.491	0.151	100.67
8.17E+03	2.49	0.15	100.00
1.26E+04	2.49	0.15	100.00
1.70E+04	2.49	0.15	100.00
1.82E+04	2.489	0.149	99.33
2.04E+04	2.486	0.146	97.33
2.55E+04	2.484	0.144	96.00
3.14E+04	2.483	0.143	95.33
3.43E+04	2.472	0.132	88.00
3.43E+04	2.472	0.132	88.00
4.01E+04	2.481	0.141	94.00
4.32E+04	2.48	0.14	93.33
4.64E+04	2.48	0.14	93.33
4.93E+04	2.478	0.138	92.00

Table 5

Time of exposure (mins)	Total Weight (g)	Remaining Polymer (g)	% remaining
0.00E+00	2.05	1.007	100.00
8.87E+02	2.053	1.01	100.30
1.45E+03	2.05	1.007	100.00
2.65E+03	2.047	1.004	99.70
4.18E+03	2.045	1.002	99.50
5.52E+03	2.042	0.999	99.21
8.17E+03	2.041	0.998	99.11
1.26E+04	2.032	0.989	98.21
1.70E+04	2.031	0.988	98.11
1.82E+04	2.032	0.989	98.21
2.04E+04	2.031	0.988	98.11
2.55E+04	2.026	0.983	97.62
3.14E+04	2.024	0.981	97.42
3.43E+04	1.992	0.949	94.24
3.43E+04	1.992	0.949	94.24
4.01E+04	2	0.957	95.03
4.32E+04	2.005	0.962	95.53
4.64E+04	2.006	0.963	95.63
4.93E+04	2.001	0.958	95.13

WO 02/053105

17

PCT/US02/00051

Table 6

Time of exposure (mins)	Total Weight (g)	Remaining Polymer (g)	% remaining
0.00E+00	0.384	0.028	100.00
1.20E+03	0.386	0.03	107.14
2.73E+03	0.384	0.028	100.00
4.07E+03	0.386	0.03	107.14
6.72E+03	0.384	0.028	100.00
1.11E+04	0.384	0.028	100.00
1.56E+04	0.386	0.03	107.14
1.67E+04	0.386	0.03	107.14
1.89E+04	0.383	0.027	96.43
2.32E+04	0.386	0.03	107.14
2.91E+04	0.383	0.027	96.43
3.63E+04	0.385	0.029	103.57
3.75E+04	0.385	0.029	103.57
4.32E+04	0.384	0.028	100.00
4.64E+04	0.386	0.03	107.14
5.11E+04	0.384	0.028	100.00
5.39E+04	0.383	0.027	96.43

By increasing the acidity of the buffer solution or the calcium phosphate ratio in the biopolymer mixture, the rate of polymer degradation can be increased (Table 7 and Table 8).

An impregnated PBT sample was observed after exposure to a pH 4 buffer solution for two weeks. An impregnated PMMA sample was observed after exposure to a pH 4 solution for two weeks. No visual loss of strength or damage to these samples after exposure to the buffer solutions was indicated. Additionally, initial cell growth studies suggested that these materials degrade by hydrolytic surface erosion. However, the rate of surface erosion is highly dependent on the percentage of calcium phosphate, the acidity level of the buffer solution as well as the pore size and porosity of the specimens.

Table 7

Time of exposure (mins)	Total Weight (g)	Remaining Polymer (g)	% remaining
0.00E+00	2.862	0.136	100.00
4.46E+03	2.868	0.142	104.41
5.63E+03	2.866	0.14	102.94
7.79E+03	2.863	0.137	100.74
1.30E+04	2.86	0.134	98.53
1.89E+04	2.856	0.13	95.59
3.47E+04	2.858	0.132	97.06
4.05E+04	2.856	0.13	95.59
4.36E+04	2.855	0.129	94.85
4.68E+04	2.855	0.129	94.85
4.97E+04	2.854	0.128	94.12

Table 8

Time of exposure (mins)	Total Weight (g)	Remaining Polymer (g)	% remaining
0.00E+00	0.865	0.422	100.00
3.20E+03	0.853	0.42	99.53
6.08E+03	0.848	0.415	98.34

The mechanical strength of PBT and PMMA samples was measured in 3-pt flexure. For PBT samples, the strength and flexural modulus were 81 ± 6 MPa and 4320 MPa respectively. This is higher than a 50:50 PLA:PGA, which is a conventional material, that has a strength and modulus of 50 MPa and 3000 MPa. A typical load-displacement curve for the rapid-prototyped PBT material is shown in FIG. 7. The strength and modulus of the rapid-prototyped PMMA material were 44 ± 1 MPa and 1730 ± 49 Mpa, which is significantly lower than for PBT. A typical load-displacement curve for the rapid-prototyped PMMA material is shown in FIG. 8.

Example 4

In vitro calcium dissolution studies were performed on impregnated pre-forms having constant weight and area (15 mm diameter). The samples were impregnated with the polycaprolactone-calcium phosphate composite mixtures in a 1:1 ratio. The dissolution media was sterile filtered 0.05M TRIS (pH 7.4) and 0.05M MES (pH 5.5) containing 0.1% sodium azide.

The samples were incubated at 37°C in 20 ml of the buffer solutions. The solutions were changed every other day and both the pH and the Ca potentials were recorded. There were no morphological changes observed in the specimens measured for calcium release.

In a second study, samples were sterilized using ethylene oxide prior to the calcium release and bone cell behavior studies. The calcium release rates from the first set of specimens that were impregnated with the 1:1 PCL:TCP during 1 week were low compared to rates reported for polylactic acid. Similar studies were conducted with specimens that were impregnated with 1:2 and 1:3 PCL:TCP compositions. With higher TCP contents in the impregnation compositions, it was observed that calcium release rates were improved considerably. This is shown in FIG. 9. It can be seen that the calcium release rates were highest in the first two days. However, the calcium release rates were considerably lower with the 1:3 PCL:TCP mixtures. The calcium release rates and the cell growth were lower for these samples because of the presence of traces of the solvent used to assist the impregnation of the highly

WO 02/053105

19

PCT/US02/00051

viscous 1:3 PCL:TCP mixtures. The calcium release rate results was also confirmed with the cell growth study results. Calcium release rates can be improved by using either polylactic acid or by reducing the polycaprolactone content in the mixture.

5 **Example 5**

In vitro tests for bone cell behavior were performed on flat circular implants (15 mm diameter) similar in configuration to the structure of FIG. 2. Rat post-natal calvaria was isolated, dissected and cells digested in a collagenase solution. Cells were grown to confluence in complete DMEM under standard sterile conditions, and used after the second passage. The bone cells were isolated and cultured in the implants. During testing, about 100,000 cells were added to each type of implant and tissue culture plastic. After two days, the media was changed and on the third day, an MTT assay was performed, which determines the cell growth. These results are shown in Table 9.

15

Table 9

Type	Number of cells
Cell culture plates	525, 000 (avg. of n=6)
100-125 μ m PBT 15 mm discs	149, 400 (n = 1)
150-200 μ m PBT 15 mm discs	198, 200 (n = 1)

20

The cells did not die or decrease in concentration, but rather, increased in concentration in three days. The cell concentration was more on the 150-200 μ m implant sample. The 100-125 μ m sample had more debris when the implant sample was taken off the culture plates. This study indicates that PBT implants are biocompatible.

25

Example 6

Circular PBT specimens (15mm in diameter and 4mm thick) similar in configuration to the structure of FIG. 2 were tested to evaluate the growth-enhancing compositions. The specimens had an average porosity size of 150-200 μ m and were coated with a continuous layer of tricalcium phosphate (TCP) in a polycaprolactone (PCL) binder. The specimens tested were (i) virgin (U), (ii) vacuum impregnated with TCP-PCL mixture (Vi), and (iii) latex coated with TCP-PCL mixture (Lc). The latex coating was a water-based suspension of TCP and PCL latex

30

WO 02/053105

20

PCT/US02/00051

densified by heat treatment. This latex method is solvent-free and allows the internal structure of the scaffold to be uniformly coated. Rat post-natal calvaria was isolated, dissected and cells digested in a collagenase solution. Cells were grown to confluence in complete DMEM under standard sterile conditions, and used after the second passage. Flat ethylene oxide sterilized circular implants were seeded with 5×10^5 calvarial cells in 24 well tissue culture plates. Each of the implants and tissue culture plate surfaces (TP) were assayed in triplicate for 2, 7, and 14 days for alkaline phosphatase activity (APA) and cell growth. APA was determined by a colorimetric assay following trypsin removal of cells from the implants and wells with p-nitrophenolphosphate. Cell growth was assayed by an MTT colorimetric assay (Sigma Kit # CGD-1). Seeded and unseeded implants were viewed by SEM. The mean and standard errors were calculated and significances determined at $p < 0.05$ by ANOVA and post-hoc multiple range tests.

Scanning electron microscopy (SEM) of the latex coated scaffolds showed a uniform coating. SEMs of cell-seeded scaffolds demonstrated cellular in-growth. Cell morphology demonstrated enhanced affinity to the latex coated scaffolds. At 7 and 14 days *in vitro*, Lc scaffolds exhibited a higher degree of cell growth compared to the Vi scaffolds (FIG. 10), and reached values for cell growth of U scaffolds at 14 days. The SEM image of the cell growth on a Vi scaffold impregnated with a 1:2 PCL:TCP mixture is shown in Fig. 11. Cell APA was greater on Vi than Lc and U scaffolds (FIG. 12).

Numerous modifications and variations may be made in the techniques and structures described and illustrated herein without departing from the spirit and scope of the present invention. Thus, modifications and variations in the practice of the invention will be apparent to those skilled in the art upon consideration of the foregoing detailed description of the invention. Although preferred embodiments have been described above and illustrated in the accompanying drawings, there is no intent to limit the scope of the invention to these or other particular embodiments. Consequently, any such modifications and variations are intended to be included within the scope of the following claims.

WO 02/053105

21

PCT/US02/00051

CLAIMS

What is claimed is:

- 5 1. A biocompatible implant for surgical implantation comprising:
- (a) a matrix comprising a resorbable thermoplastic-ceramic composition, the matrix
 having a pore size and porosity effective for enhancing bone growth adjacent the composition,
 (b) wherein the implant provides mechanical support for natural bone structure for a
10 predetermined period of time to allow the natural bone structure to grow adjacent the material.
2. The implant of Claim 1 wherein the natural bone structure substantially replaces
 the implant after a predetermined time.
- 15 3. The implant of Claim 1 wherein the matrix includes a polymeric material selected
 from the group consisting of polymethylmethacrylate, polybutyleneterephthalate, and
 polyethyletherketone and combinations thereof.
4. The implant of Claim 3 wherein the implant also includes a growth-enhancing
20 composition for stimulating new tissue growth at the site of implantation.
5. The implant of Claim 4 wherein the resorbable material degrades upon
 implantation at a first rate to provide load-bearing support for a predetermined period of time
 and the growth-enhancing composition degrades upon implantation at a second rate faster than
25 the first rate to stimulate new tissue growth on the implant.
6. The implant of Claim 4 wherein the growth-enhancing composition includes a
 biocompatible polymer-ceramic composition and a calcium source.
- 30 7. The implant of Claim 6, wherein the growth-enhancing composition further
 comprises one or more transforming growth factors.

WO 02/053105

22

PCT/US02/00051

8. The implant of Claim 6 wherein the polymer-ceramic composition is selected from the group consisting of polycaprolactone, copolymers of polylactic acid and-polyglycolic acid, linear aliphatic polyesters, and blends thereof.

9. The implant of Claim 4 wherein the growth-enhancing composition is blended with the resorbable material of the body.

10. The implant of Claim 6 wherein the calcium source is calcium sulfate in fibrous form and wherein the calcium source is blended into the resorbable material.

11. A biomedical implant comprising:

(a) a porous structure formed from a thermoplastic material and having a porosity between about 25% to about 70% by volume and a pore size between about 100 to about 2400 μm ; and

(b) a ceramic composition for enhancing the rate of bone growth, wherein the composition coats at least a portion of the structure or fills at least a portion of the pores of the structure.

12. The implant of Claim 11 wherein the thermoplastic material is a resorbable material that degrades at a first rate to provide load-bearing support for a predetermined period of time and the ceramic composition degrades at a second rate faster than the first rate to stimulate initial tissue growth on the implant.

13. The biomedical implant of Claim 11 wherein the structure has a porosity between about 50% to 60% by volume and a pore size between about 150 to about 400 μm .

14. The biomedical implant of Claim 11 wherein the porous structure is selected from the group consisting of polymethylmethacrylate (PMMA), polybutylene-terephthalate (PBT), polyethyletherketone (PEEK), polyethyleneterephthalate (PET), high molecular weight polyethylene with hydrogel filling and combinations thereof

WO 02/053105

23

PCT/US02/00051

15. The biomedical implant of Claim 11 wherein the ceramic composition includes a polymer and a calcium source.

16. A method of fabricating a biomedical implant comprising the steps of:

5 (a) forming a feedrod from a polymer composition selected from the group consisting of polymethylmethacrylate, polybutyleneterephthalate, and polyethyletherketone;

10 (b) passing a first amount of the feedrod through a dispensing head and onto a working surface in a predetermined pattern to form a first layer of the polymer composition on the surface;

(c) passing a second amount of the feedrod through the dispensing head and onto the previously-formed first layer in a predetermined pattern to form a multilayer object having a predetermined porosity; and

15 (d) applying onto the multilayer object a biocompatible composition in an amount effective for enhancing bone growth to provide a porous implant object.

17. The method of Claim 16 wherein the porous implant object is heated for a time and at a temperature effective for annealing the object.

20 18. The method of Claim 16 wherein a thin, flexible material is wrapped around the porous implant object and a vacuum applied to provide an outer covering for holding the biocompatible composition on the multiple layer object.

25 19. The method of Claim 16 wherein the multilayer object has a porosity of between about 25% to about 70% by volume and a pore size between about 100 to about 2400 μm .

30 20. The method of Claim 16 wherein the biocompatible composition includes a ceramic composition selected from the group consisting of polylactic acid, polyglycolic acid, polylactic acid-polyglycolic acid copolymer, polycaprolactone, and combinations thereof.

21. The method of Claim 20 wherein the biocompatible composition further comprises a calcium source.

WO 02/053105

28

PCT/US02/00051

22. The method of Claim 21 wherein the ceramic composition and the calcium source are blended at ratios of between about 1:1 to about 1:5.

23. The method of Claim 16 wherein the viscosity of the polymer composition is between about 100 to about 500 centipoise at temperatures between about 80° to about 100°C.

24. An implant formed by the method of Claim 16.

25. A method of repairing or replacing tissue comprising the steps of:

(a) forming a biocompatible substrate including a polymer composite selected from the group consisting of polymethylmethacrylate, polybutyleneterephthalate, and polyethyletherketone and a growth-enhancing composition including a ceramic composition selected from the group consisting of polylactic acid, polyglycolic acid, polylactic acid-polyglycolic acid copolymer, polycaprolactone, and combinations thereof, wherein the biocompatible substrate has a porosity effective for enhancing new growth of bone and tissue; and

(b) surgically implanting the biocompatible substrate in vivo at a desired site of repair to provide a foundation for new bone and tissue growth.

26. The method of Claim 25 wherein the biocompatible substrate is a resorbable material that degrades at a first rate to provide load-bearing support for a predetermined period of time and the growth-enhancing composition degrades at a second rate faster than the first rate to stimulate initial tissue growth on the substrate.

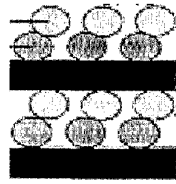


FIG. 1

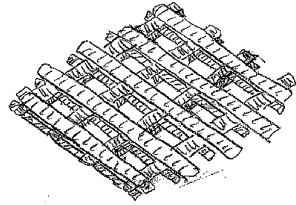


FIG. 2

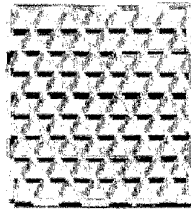


FIG. 3

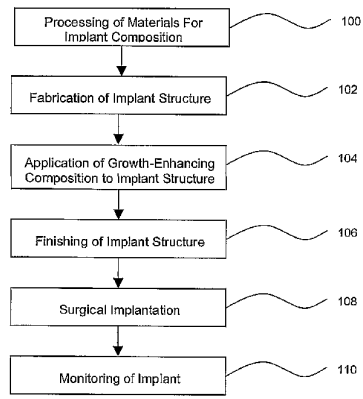


FIG. 4

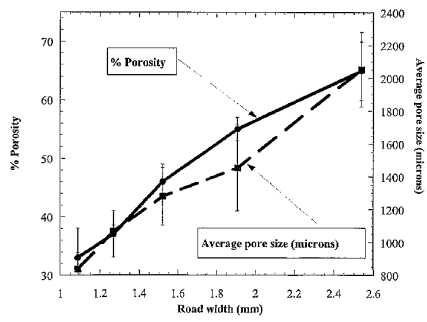


FIG. 5

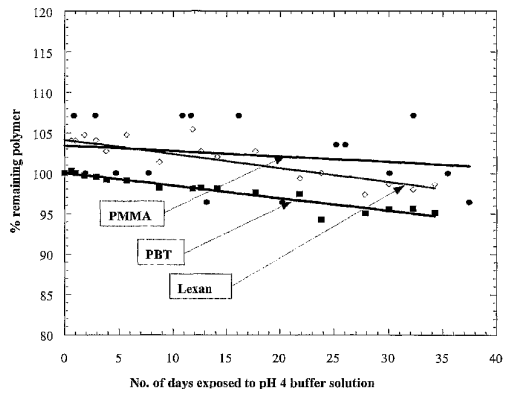


FIG. 6

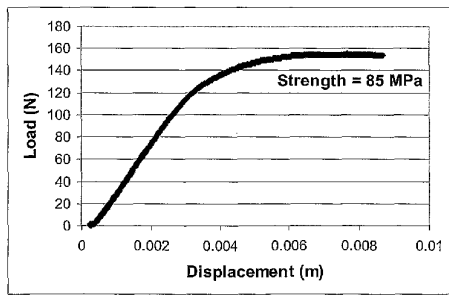


FIG. 7

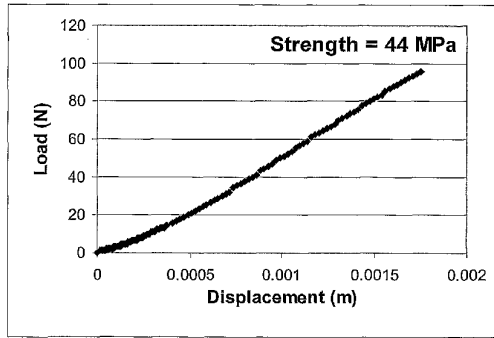


FIG. 8

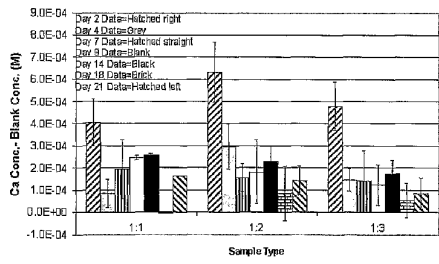


FIG. 9

WO 02/053105

PCT/US02/00051

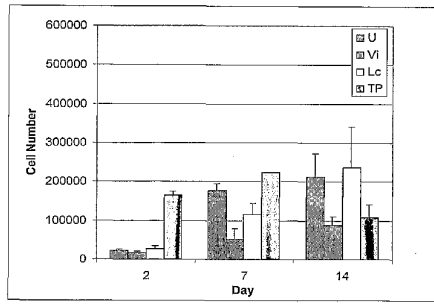


FIG. 10

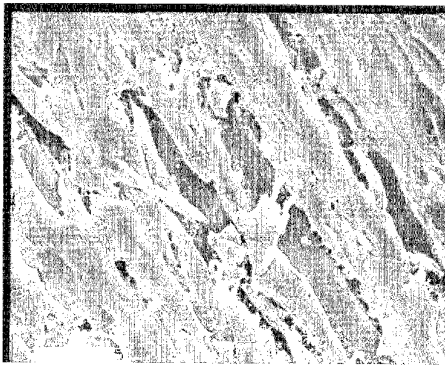


FIG. 11

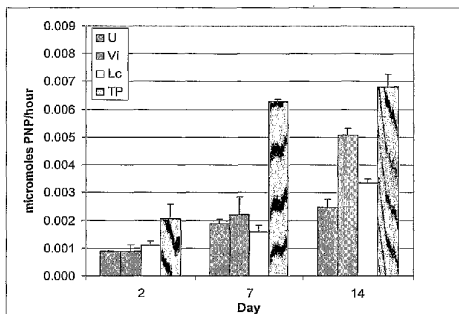


FIG. 12

【 国際公開パンフレット (コレクション) 】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 July 2002 (11.07.2002)

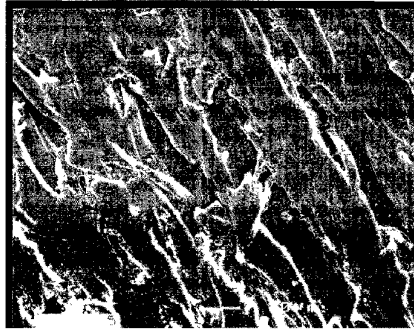
PCT

(10) International Publication Number
WO 02/053105 A3

- (51) International Patent Classification: A61F 2/36 (74) Agents: ROKOS, Rebecca, P. et al., Bünner & Witcoff, Ltd., Suite 3000, 10 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606-7407 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/00051
- (22) International Filing Date: 2 January 2002 (02.01.2002) (81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Filing Language: English (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/259,348 2 January 2001 (02.01.2001) US
60/337,577 5 November 2001 (05.11.2001) US
- (71) Applicant: ADVANCED CERAMICS RESEARCH, INC. [US/US]; 3292 East Hemisphere Loop, Tucson, AZ 85706-5013 (US).
- (72) Inventors: VAIDYANATHAN, K., Ranjit; 2301 N. Sarnoll Drive, Tucson, AZ 85715 (US); WALISH, Joseph; 8 Sotol Loop, Miami, FL 85539 (US); CALVERT, Paul, D.; 1141 E. Deer Canyon Road, Tucson, AZ 85718 (US).
- Published: — with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS




WO 02/053105 A3

(57) Abstract: The present invention relates to biomedical implants for bone substitution and replacement applications. The implant includes a strong, porous polymeric or thermoplastic compositions and growth-enhancing compositions.

WO 02/053105 A3 

(88) Date of publication of the international search report: *For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*
13 March 2003

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/00051
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(T) : A61P 2/36 US CL : 623/23.51 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) U.S. : 623/23.51 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,027,742 A (LEE et al) 22 February 2000 (02.09.2000) col. 1, lines 22-28, col.9, lines 50-51, col.12 lines 36 and 59-67	1-4, 6, 8-10, 25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" Inter documents 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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search: 13 June 2002 (13.06.2002)	Date of mailing of the international search report 14 DEC 2002	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorizing officer:  Eorraine McDermod Telephone No. 703 308 0850	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
 C O 8 L 71/12 C O 8 L 71/12

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 フリッシュ、 ヨゼフ

アメリカ合衆国 フロリダ州 8 5 5 3 9 マイアミ ソトル ループ 8

(72)発明者 カルバート、 ポール ディ.

アメリカ合衆国 アリゾナ州 8 5 7 1 8 ツーソン イー . ディア キャニオン ロード 1
 1 4 1

Fターム(参考) 4C081 AB02 BA12 BA13 BA16 CA021 CA081 CA151 CA161 CA171 CA181
 CB011 CC01 CE02 CF21 DB03 DB06
 4C097 AA10 BB01 DD02 DD07 DD08 EE02 EE03 EE07 FF03 MM03
 MM04
 4J002 BG061 CF071 CF182 CF192 CH091 DG056 GB01