

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4529005号  
(P4529005)

(45) 発行日 平成22年8月25日(2010.8.25)

(24) 登録日 平成22年6月18日(2010.6.18)

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 L 27/00 (2006.01)** A 6 1 L 27/00 F

請求項の数 7 (全 8 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平11-230348                  (22) 出願日 平成11年8月17日(1999.8.17)                  (65) 公開番号 特開2001-54564(P2001-54564A)                  (43) 公開日 平成13年2月27日(2001.2.27)                  審査請求日 平成17年11月15日(2005.11.15)</p> <p>前置審査</p>	<p>(73) 特許権者 301023238                  独立行政法人物質・材料研究機構                  茨城県つくば市千現一丁目2番地1                  (73) 特許権者 000200035                  川澄化学工業株式会社                  東京都品川区南大井3丁目28番15号                  (73) 特許権者 000203656                  多木化学株式会社                  兵庫県加古川市別府町緑町2番地                  (74) 代理人 100103816                  弁理士 風早 信昭                  (72) 発明者 田中 順三                  茨城県つくば市鹿島台3丁目6番地</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
--	--

(54) 【発明の名称】 生体材料

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

りん酸カルシウムと乳酸ノグリコール酸ノε-カプロラクトン共重合体とを含有してなる生体材料であって、前記共重合体の数平均分子量が30,000~200,000であること、及び生体材料が、りん酸カルシウムと前記共重合体とを50~250で溶融混合させて得られるものであることを特徴とする生体材料。

【請求項2】

りん酸カルシウムと共重合体の割合が重量比で1:0.1~2.0である請求項1記載の生体材料。

【請求項3】

共重合体のε-カプロラクトン含量が1~45モル%である請求項1または2に記載の生体材料。

【請求項4】

りん酸カルシウムが、りん酸三カルシウムである請求項1~3のいずれか1項に記載の生体材料。

【請求項5】

りん酸三カルシウムが0.1~200μmの粒径である請求項4記載の生体材料。

【請求項6】

りん酸三カルシウムが650~1500で焼結したものである請求項4または5に記載の生体材料。

## 【請求項7】

生体材料が骨組織再建用生体材料である請求項1～6のいずれか1項に記載の生体材料。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、りん酸カルシウムと乳酸ノグリコール酸ノ - カプロラクトン共重合体とを含有してなる生体材料に関し、特に生体内に於いて硬組織及び軟組織の再建に適用され、しかも組織形成に伴って、漸次分解吸収される優れた生体用材料に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

骨組織、軟骨組織のような硬組織及び上皮組織、結合組織、神経組織のような軟組織の外傷、炎症、腫瘍、摘出あるいは再建美容術などにより生じた生体内の欠損部は、従来より種々の方法により補綴され機能回復が行われており、それらに用いられる材料も数多く研究されてきた。

## 【0003】

生体内の骨欠損部を補綴する場合、従来より同種骨移植、異種骨移植よりも、移植床への生着性が良くウイルス、プリオン等の感染あるいは免疫上の問題の少ない自家骨移植が行われてきた。しかし、自家骨移植では採取可能な量に限界があり、しかも移植骨獲得のための新たな手術創形成による感染への危険性、患者の苦病の長期化等の問題があった。

## 【0004】

自家骨移植に代わる方法として、ステンレス、チタン合金等の金属材料を人工生体材料として用いる方法があり、生体材料の目覚ましい発展と材料入手の容易さからこれらが使用されてきた。

しかし、これらの人工生体材料は、生体組織より物理的、機械的強度が大きくなり過ぎることと、腐食による含有金属の生体に対する毒性があり、また生体親和性も劣っていた。そこで生体親和性を改良する方法として、金属材料表面にヒドロキシアパタイト等の生体親和性材料による表面処理を施し、周囲組織との親和性を改良する方法も行われているが未だ十分なものではない。

## 【0005】

一方、生体親和性材料として、生体内分解性脂肪族ポリエステルである乳酸、グリコール酸、トリメチレンカーボネートあるいは - カプロラクトン等のラクトン類のポリマー及びその共重合体も修復材料として検討され、また、特開平9 - 132638号記載のようなポリ乳酸とポリ - カプロラクトンとポリグリコール酸とのブロック共重合体も検討されている。しかし、これらの材料は、生体内に於ける分解時に機械的強度が低下して疲労劣化を生じたり、骨伝導は阻害しないものの骨誘導性に関しての作用は殆ど示さない。

## 【0006】

一方、アルミナ、バイオガラス、A - W結晶化ガラス、ヒドロキシアパタイト等のバイオセラミックスは生体親和性が高く、人工骨、歯科用インプラントなどの材料として利用され、生体内に於いて表面に新生骨の形成が認められ、補填機能と骨組織との接着性に優れている。

しかし、これらの材料は生体内において非吸収性の材料であるため、形成された骨組織内に残存し新生骨の成長に影響を与え、骨の強度が低下するという問題がある。りん酸三カルシウムは生体内吸収性材料であり、骨欠損部に使用すると材料表面から吸収、また崩壊して新生骨に置換するが、骨と比較して機械的強度が小さく、体重等の負荷のかかる部位への使用は制限される。

また、りん酸三カルシウムは顆粒状であるため骨移植材の形態付与性及びその維持安定性に乏しく、複雑で広範囲な欠損に対しては充填操作が困難となったり、顆粒の流出に伴う治癒の遅延等の問題が残る。

## 【0007】

10

20

30

40

50

これらの問題を解決する方法として、バイオセラミックスとポリマーとを複合化した材料も数多く研究されている。米国特許第4347234号には、バイオセラミックスとコラーゲンとの複合体が提案されている。しかし、このようなコラーゲンを用いると、コラーゲンが天然由来の材料であるため、その分子量、アミノ酸組成、量、保水量等が一定せず、また、抗原性を有するテロペプチド部分の完全な除去が困難であることから、生体内に於いて異物反応を起こし、異物巨細胞や他の食細胞等が活性化されるため骨誘導は発現されない。

#### 【0008】

コラーゲンに代えて、免疫学的に問題のないポリ乳酸等の脂肪族ポリエステルとヒドロキシアパタイト等とを複合化した材料も数多く提案されている。特開平10-324641号公報には重合触媒を失活処理したジオールとジカルボン酸を構成単位に有する乳酸系ポリエステルとリン酸カルシウムからなる吸収性遮断膜が開示されている。また、米国特許第4595713号には、 $\epsilon$ -カプロラクトンが主要量を占める乳酸- $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体と、リン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト等の骨形成物質からなる複合体が開示されている。前者は、生体内吸収性であり骨誘導性を有するが、乳酸セグメントとその他の成分がブロック化しているため、リン酸カルシウムの性状が現れ形態の付与と維持安定性が小さい。後者に関しては、適用する組織に対する機械的強度は低く、材料の分解速度が遅いため骨形成が抑制される。何れの材料も、リン酸カルシウムの有する生体内での骨形成量が少ないという問題が解決されていない。

#### 【0009】

また、特開平6-298639号には乳酸-グリコール酸共重合体と抗生物質との複合体に、リン酸三カルシウムが分散する徐放性材料が開示されている。同様に、血管、末梢神経等の軟組織の再建に関する多くの研究はあるものの、十分な材料は得られておらず、従って生体適合性に優れ、組織が再生するまでの期間、強度を維持し、移植後から分解吸収される、組織の代謝に近い材料が求められている。

#### 【0010】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは前記問題点を解決すべく、生体内分解性を有し、生体内に於いて異物反応を生じない、適正な強度及び分解性を有する組織再生に有効な生体材料について鋭意研究を重ねた。その結果以下に詳記する本発明を完成したものである。

#### 【0011】

##### 【課題を解決するための手段】

即ち本発明は、リン酸カルシウムと乳酸/グリコール酸/ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体とを含有してなる生体材料に関する。

#### 【0012】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明の生体材料は、リン酸カルシウムが乳酸/グリコール酸/ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体のカルボニル基により配位した構造となっているため、リン酸カルシウムの生体内分解性と生体組織誘導能とが調節され、その生体組織誘導能は著しく促進される。一般的に、再建される生体組織の形状は複雑であるが、乳酸/グリコール酸/ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体の組成および分子量を調節することにより、可撓性から高強度にいたる各種の材料が成形されるため、本発明生体材料は、組織の圧迫により変形することなく組織に密着した固定が可能となる。また、適用部位の損傷に適合した分解速度に調節できるため生体組織の再生を阻害することなく、速やかな組織修復を可能とする。

#### 【0013】

即ち、本発明生体材料を生体内で硬組織および軟組織の再建材料として使用した場合、速やかに組織と直接結合し、組織が再生するまでの期間、強度を維持し、新たな生体組織の形成に伴って徐々に生体内に吸収されるため、広範囲に適用可能な生体適合性材料となる。

10

20

30

40

50

本発明に使用する乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体は、一般的な方法により製造するものであれば何れの方法によるものであってもよい。その一例を挙げれば、ラクチド、グリコリド、 $\epsilon$ -カプロラクトンをオクタン酸スズ、塩化スズ、ジラウリン酸ジブチルスズ、アルミニウムイソプロポキシド、チタニウムテトライソプロポキシド、トリエチル亜鉛等の触媒存在下で加熱して、100～250で開環重合を行うことによって製造することができる。重合に使用する乳酸およびラクチドのモノマーは、D体、L体、DL体のいずれであってもよいし、これらを混合して使用してもよい。また、得られた共重合体中にモノマー、オリゴマーが存在すると、組織反応及び分解速度が異常に促進され、マクロファージの吸収分解能以上に分解切片が生成するため、組織為害性を生ずる原因となる。従って、再沈殿化法等の方法で精製して使用するのが好ましい。

10

## 【0014】

乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体は組成および分子量により機械的強度、柔軟性、加水分解速度が異なるため、本発明に使用する共重合体としては、 $\epsilon$ -カプロラクトン含量が1～45モル%であることが好ましい。 $\epsilon$ -カプロラクトン含量が1モル%未満では剛性が高く脆いため、生体組織との密着性が低下することと分解速度が遅くなることで適用できない。

一方、45モル%を越えると必要な強度が得られず、また生体分解吸収性が遅くなるため好ましくない。

## 【0015】

共重合体中の乳酸含量およびグリコール酸含量は任意に変更することができるが、グリコール酸含量が5モル%未満の場合、必要な分解速度が達成されず、組織再生を阻害するという問題が生じ、70モル%を超えると前述した分解切片による組織為害性を生ずることもあるので好ましくない。

20

## 【0016】

このようにして得られる乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体の数平均分子量は30,000～200,000であることが好ましい。共重合体の分子量がこの範囲を逸脱し、30,000を下廻ると乳酸、グリコール酸等のモノマー、オリゴマーを多含するため、生体組織への刺激性が強くなり問題となるばかりでなく、加水分解を促進し強度低下の原因となるため適当でない。また逆に、分子量が200,000を越えると、加水分解速度が低下して組織再生を阻害する可能性があることに加えて、後述のりん酸カルシウムとの混合操作が困難となり、共重合体中におけるりん酸カルシウムの分散性が不均一となる。

30

## 【0017】

なお、本発明の目的を損なわない範囲であれば、少量の他の共重合成分を含有していても良い。かかる共重合成分としては、 $\epsilon$ -ヒドロキシ酪酸、 $\epsilon$ -ブチロラクトン、 $\epsilon$ -バレロラクトン等ヒドロキシカルボン酸を構成する環状モノマーが好例として挙げられる。

## 【0018】

本発明で使用されるりん酸カルシウムとしては、りん酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、第二りん酸カルシウム等が例示される。本発明共重合体との関係に於いて、最も望ましいりん酸カルシウムは、共重合体との親和性が良く、生体内で吸収崩壊して新組織と置換され組織再生を促進するりん酸三カルシウムである。

40

平均粒径としては、0.1～200 $\mu$ mのりん酸三カルシウムを用いる。

平均粒径0.1 $\mu$ m未満では、溶解速度が速く十分な組織再建能を示さない。

また、平均粒径200 $\mu$ mを越えると、溶解速度が遅くなり組織再建を阻害する。

さらに、本発明の好ましいりん酸三カルシウムは650～1500で焼結されたりん酸三カルシウムである。りん酸三カルシウムは焼成することにより構造が安定化し高密度化する。

焼結温度が、650未満では、りん酸三カルシウム中に水和水が存在する不安定な構造となるため複合化に際しポリマーの分解を促進する。

1500を越えると、りん酸三カルシウムが分解し始め生体組織再建を阻害する成分が

50

生成する。

【0019】

本発明において、適正な強度および分解性を有し組織再生に有効な生体材料を得るためには、りん酸カルシウムと乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体との複合体を製造する必要がある。

複合体は例えば、以下の方法により製造される。りん酸カルシウムと乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体を軟化点以上で加熱混練することにより製造される。加熱混練の条件は使用する乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体の組成、分子量およびりん酸カルシウムの種類、物性等によって異なるため特定できないが、好ましくは、50 ~ 250 で、真空中、空气中あるいは窒素雰囲気下で行う。混合時間は5 ~ 60分程度必要である。

加熱混練法以外の生体材料の製造方法としては、例えば乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体とりん酸カルシウムを溶媒中で混合した後溶媒を除去する方法、固体混合後加圧プレスあるいは加熱プレスする方法等が挙げられる。

【0020】

りん酸カルシウムと乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体はいかなる割合でも混合可能であり、得られる複合体は混合割合により引っ張り強度、分解速度等の物性が異なるが、一般的には、りん酸カルシウムと乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体の混合割合が重量比で1 : 0.1 ~ 2.0であることが好ましい。乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体含有量が0.1未満では複合体は脆くなり形態付与性および維持安定性が低下する。また、乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体含有量が2.0を越えると必要な強度が得られず、組織の誘導再生能が減少する。

また、本発明で得られる成形材料の特徴を損なわない範囲であれば、抗腫瘍剤、抗癌剤、抗炎症剤あるいは活性型ビタミンD等のビタミン類、甲状腺刺激ホルモン等のポリペプチドのような生理活性物質等の薬剤を複合体に添加し、徐放化機能をもたせ組織再生を促進させることもできる。更にまた、本発明生体材料は癒着防止膜、人工血管としても使用することができる。

このようにして製造された複合体は、キャスト、射出成形、押出成形、ホットプレス法等公知の方法により成形加工することができ、繊維、フィルム、ブロック、チューブ、スクリュー等任意の形態で使用に供することができる。また、溶液からの凍結乾燥等により多孔質化することもできる。

【0021】

本発明による生体材料は、温水に浸漬する等の方法により加熱することで簡単に変形させることができ、複雑な患部への充填を容易に行うことができるという特徴を有する。

生体への埋入・充填後、組織が再生するまでの期間、複合体は体温付近でその形態、強度を保持しており、体重等の負荷がかかる部位への利用にも極めて有効である。

【0022】

【実施例】

以下実施例を挙げて更に本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。尚、特に断らない限り%は全て重量%を示す。

【0023】

(実施例1)

L-ラクチド220gとグリコリド35gと $\epsilon$ -カプロラクトン45gとをオクタン酸スズ0.01gの存在下で、10-3mmHgの減圧下150で24時間重合反応を行った。反応後、クロロホルムに溶解しメタノール中で析出させることにより精製処理を行い、185gの乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体を得た。

このようにして得られた共重合体の数平均分子量はGPCにより120,000であり、その組成はH-NMRからモル比で乳酸：グリコール酸： $\epsilon$ -カプロラクトン = 80 : 15 : 5であった。

【0024】

10

20

30

40

50

上記乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体と800で焼成した平均粒径1 $\mu$ mの $\beta$ -りん酸三カルシウムとを30／70重量比で、200で10分間加熱混練した。強度試験の結果、組成は均一で骨強度に近く、曲げ強度は70MPa、ヤング率は25GPaを持つ複合体が得られた。細胞培養実験の結果、複合体に使用した $\beta$ -りん酸三カルシウム、乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体とも複合化前の生体に対する特性を保持していた。

【0025】

(実施例2～9)

表1～2に示す組成の異なる乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体を合成し、それを表1～2に示す割合で異なる物性の $\beta$ -りん酸三カルシウムと混合して複合化し、生体材料を製造した。その結果を表1～2に示す。なお、数平均分子量は略90,000～120,000である。

【0026】

【表1】

表 1

実施例	共重合体組成 (モル比)			$\beta$ -りん酸 三カルシウム		複合体組成 (重量比)		生体材料特性	
	LA	GA	CL	平均 粒径 ( $\mu$ m)	焼成 温度 ( $^{\circ}$ C)	$\beta$ -り ん酸三 カルシウム	共重合 体	曲げ強度 (MPa)	ヤング率 (GPa)
2	68	18	14	1	800	70	30	55	20
3	70	25	5	1	800	50	50	40	3
4	75	20	5	1	1200	70	30	60	18
5	75	20	5	100	800	70	30	65	20
6	60	10	30	1	800	70	30	40	2

注) LA・・・L-乳酸

GA・・・グリコール酸

CL・・・ $\epsilon$ -カプロラクトン

【0027】

【表2】

表 2

実施例	共重合体組成 (モル比)			りん酸カルシウム種 (焼成温度800℃、 平均粒径1 $\mu$ m)	複合体組成 (重量比)		生体材料特性	
	LA	GA	CL		りん酸 カルシウム	共重 合体	曲げ強度 (MPa)	ヤング率 (GPa)
7	80	15	5	$\alpha$ -りん酸三カルシウム	70	30	40	15
8	75	20	5	ヒドロキシアパタイト	50	50	70	15
9	75	20	5	ヒドロキシアパタイト	70	30	100	20

10

## 【0028】

&lt;生体組織誘導能評価&gt;

実施例2～9で製造した生体材料をホットプレスにより厚さ約200 $\mu$ mのフィルムに成形し、エチレンオキサイド滅菌後、犬の下顎骨の人工欠損に移植した。その結果、約4週間で複合体フィルムが消失し、約12週間で欠損部分が再建された。

## 【0029】

(比較例1)

実施例1と同様の方法で、乳酸：グリコール酸 = 80：20の数平均分子量100,000の二元共重合体を合成した。これを800 $^{\circ}$ Cで焼成した平均粒径1 $\mu$ mの $\alpha$ -りん酸三カルシウムと70/30重量比で200 $^{\circ}$ C、10分間加熱混練して複合体を合成した。得られた複合体は剛性が高く脆いため、成形が困難、即ち、形態が維持できなかった。

20

## 【0030】

(比較例2)

比較例1と同様にして乳酸： $\epsilon$ -カプロラク톤 = 70：30の数平均分子量110,000の二元共重合体を合成し、比較例1と同様の方法で複合体を合成した。この複合体をホットプレスにより厚さ約200 $\mu$ mのフィルムに成形し、エチレンオキサイド滅菌後、犬の下顎骨の人工欠損に移植した。約12週間後観察した結果、複合体の分解速度が遅く組織再生が阻害されていた。

30

## 【0031】

【発明の効果】

本発明で得られるりん酸カルシウムと乳酸/グリコール酸/ $\epsilon$ -カプロラク톤共重合体を含有してなる生体材料は、生体適合性に優れ、適正な強度および分解速度を有する組織再生に有効な材料である。この生体材料を硬組織または軟組織の再建材料として使用すると、組織が再生するまでの期間、強度を維持し、組織の再生にともなって生体内に吸収されるため組織再生を阻害することがない。また残留物による異物反応を示すこともない。

40

---

フロントページの続き

- (72)発明者 菊池 正紀  
茨城県つくば市竹園3 - 15 - 109 - 202
- (72)発明者 宮本 公博  
大分県佐伯市大字長良1610番地
- (72)発明者 諏訪 修司  
神奈川県横浜市瀬谷区宮沢町869 - 38
- (72)発明者 市川 俊二  
大分県大野郡三重町菅生1 - 128
- (72)発明者 横山 悦郎  
千葉県船橋市本中山5 - 1 - 14 - 406
- (72)発明者 昭野 聡一  
兵庫県明石市上の丸三丁目7 - 15
- (72)発明者 岡田 隆雄  
兵庫県加古川市平岡町新在家2081 - 5
- (72)発明者 今村 由賀里  
兵庫県姫路市東今宿4 - 2 - 22

審査官 大宅 郁治

- (56)参考文献 国際公開第97/038676 (WO, A1)  
特開平8 - 215299 (JP, A)  
特開平11 - 192299 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L

A61K

C08L