



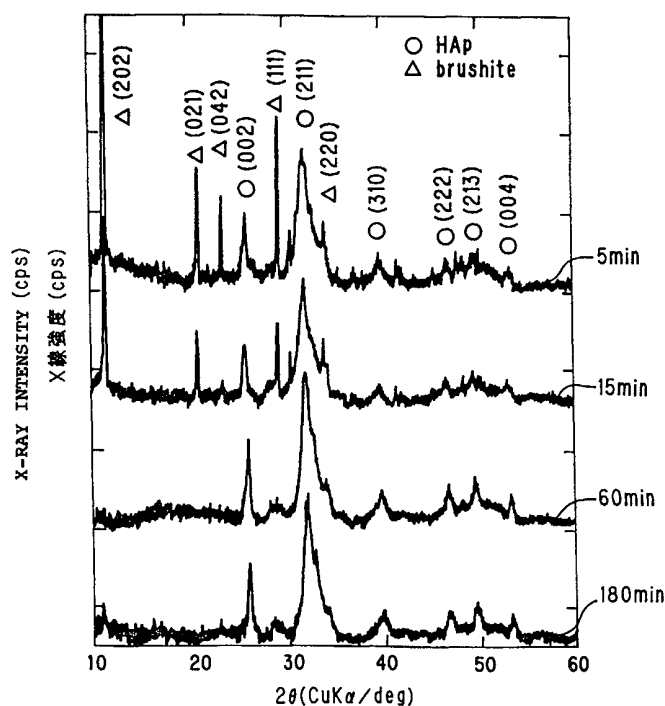
(51) 国際特許分類6 C01B 25/32	A1	(11) 国際公開番号 WO00/58209 (43) 国際公開日 2000年10月5日(05.10.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01544 (22) 国際出願日 1999年3月26日(26.03.99) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 奈良機械製作所 (NARA MACHINERY CO., LTD.)(JP/JP) 〒143-0002 東京都大田区城南島2丁目5番7号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 仙名 保(SENNA, Mamoru)(JP/JP) 〒182-0035 東京都調布市上石原3-45-4 Tokyo, (JP) 磯部徹彦(ISOBE, Tetsuhiko)(JP/JP) 〒223-0062 神奈川県横浜市港北区日吉本町2-62-5-107 Kanagawa, (JP) 金山 学(KANAYAMA, Manabu)(JP/JP) 〒247-0061 神奈川県鎌倉市台5-4-1 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 波多野久, 外(HATANO, Hisashi et al.) 〒105-0003 東京都港区西新橋一丁目17番16号 宮田ビル2階 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 JP, SG, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書

(54)Title: **METHOD FOR SYNTHESIS OF HYDROXYAPATITE, AND HYDROXYAPATITE COMPLEX AND METHOD FOR PREPARING THE SAME**

(54)発明の名称 ハイドロキシアパタイトの合成方法、ハイドロキシアパタイト複合体およびその製造方法

(57) Abstract

A method for synthesizing a hydroxyapatite (HAp), characterized in that it comprises dispersing a calcium hydroxide (H_3PO_4) powder in a aqueous solution of phosphoric acid ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) to thereby prepare a raw material mixture slurry, and applying a shearing force and a compression force resulting from the centrifugal force of a mechanically rotating body to the resulting slurry for performing a mechanochemical grinding treatment of the raw material mixture and effecting a reaction between the above-mentioned phosphoric acid and calcium hydroxide components at ordinary temperature and under atmospheric pressure, to thereby obtain a microcrystal powder of hydroxyapatite. The present method can be used for producing a microcrystal powder of hydroxyapatite having a fine and uniform diameter directly, in a single process, with ease, with a short production time, at ordinary temperature and under atmospheric pressure.



(57)要約

リン酸 (H_3PO_4) 水溶液に水酸化カルシウム ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) 粉末を分散させて原料混合スラリーを調製し、機械的回転体の遠心力に基づく剪断力および圧縮力を上記原料混合スラリーに付与することによりメカノケミカル摩砕処理を実施し、上記リン酸成分および水酸化カルシウム成分を常温・常圧で反応させることによりハイドロキシアパタイト (HAp) 微結晶粉末を得ることを特徴とするハイドロキシアパタイトの合成方法である。上記構成によれば、常温・常圧下で、また簡単かつ短時間で、微細かつ粒径が均一なハイドロキシアパタイト微結晶粉体を単一の工程で直接合成することが可能なハイドロキシアパタイトの合成方法を提供することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルギナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサウ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ヴェトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

5 ハイドロキシアパタイトの合成方法, ハイドロキシアパタイト複合体
およびその製造方法

技術分野

10 本発明はハイドロキシアパタイトの合成方法, ハイドロキシアパタイト複合体およびその製造方法に係り、特に均一性が高く微細で、分散性が良好なハイドロキシアパタイトおよびその複合体を簡単な処理工程により短時間で製造することが可能なハイドロキシアパタイトの合成方法, ハイドロキシアパタイト複合体およびその製造方法に関する。

15

背景技術

20 ハイドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (以下、「HAp」という。) は組成および構造が生体無機成分である骨や歯に極めて近いことから生体親和性が高く、生体用材料として骨や歯等の人工臓器材料や医療用材料として利用されているほか、蛋白質、アミノ酸、糖類、DNA等の吸着分離材、触媒、無機イオン交換体、抗菌剤等への広い応用が期待されている。

25 従来、上記HApは、以下のような乾式法、湿式法および水熱法などによって製造されている。すなわち乾式法は、 β -TCPと炭酸カルシウムとの組合せやピロリン酸カルシウムと炭酸カルシウムとの組合せで示されるように、カルシウム源とリン酸源となる出発物質を混合して高

温度に加熱し、乾式の固相反応によりH A pを合成する方法である。

また、湿式法は、例えば水酸化カルシウム懸濁液とリン酸水溶液との組合せで示されるように、液相中でカルシウム源とリン酸源となる出発物質を混合反応させた後に、高温で熟成を行ってH A pを合成する方法である。

さらに、水熱法はC a H P O₄などを原料として、オートクレーブ中で数百気圧に加圧した状態で温度200℃以上に加熱することにより、径が大きな単結晶状のH A pを合成する方法である。

上記のように合成されたH A pは、生体親和性に優れており、生体材料としての応用も試行されている。しかしながら、原料を高温で処理して合成されたH A pは生体骨と比較して機械的強度が非常に高いため、代替骨として生体内に組み込んだ場合に周囲の生体骨を損傷したり、破壊してしまう問題点もある。また、無機化合物であるH A pは塑性変形能が小さいため、代替骨としての利用が困難になっている。

そこで、塑性変形能を与えるコラーゲンなどの有機化合物をH A pと複合化したH A p複合体の開発も進められている。上記骨代替物質の合成を目的としたH A pと有機化合物との複合体の製造方法としては、下記のような方法が試行されている。すなわち、水酸化カルシウムを溶解した懸濁液中に、コラーゲンを溶解したリン酸水溶液を滴下する方法、予め合成したH A p前駆体をコラーゲンサスペンション中に投入した後に凍結乾燥する方法、および上記コラーゲンに代えて、アニオン性またはカチオン性ポリマーを溶解した水溶液中でH A p-コラーゲン複合体を合成する方法などがある。

上記のようにH A pの合成方法およびH A pと有機化合物とから成るH A p複合体の製造方法は多岐に亘っている。

しかしながら、H A pの合成方法としての前記乾式法は、化学量論的

な組成を有するH A pを合成する方法として湿式法より優れている反面、微細なH A p粉体を得るためには、熱処理後の粉碎操作を長時間継続する必要があり、製造性に難点があるとともに、結晶が均一にならず、特性が安定しない問題点があった。

5 また、湿式法によれば比較的に微細で比表面積が大きなH A p粉体を得ることが可能になる反面、化学量論的組成を確保するためには、厳密なp H調整や温度調整が必要となり、製造設備の運転管理が煩雑となる。また合成反応に長時間を必要とし、さらに高温での熟成工程も長時間になるなど製造効率が極めて低くなる問題点があった。

10 一方、水熱法によれば、結晶性が高い板状結晶や結晶軸がC軸方向に伸長した非常に大きなH A pホイスカーが得られる反面、合成装置として高圧耐熱装置が必要であり、設備費が高騰するとともに、合成反応に長時間を要するため、H A pの製造効率が低くなる問題点があった。

 上記問題点は、H A pと有機化合物とから成るH A p複合体について
15 も共通しており、いずれの製造方法についても製造工程および設備の運転操作管理が煩雑であり、また長い製造時間を必要とする上に、得られるH A p製品が粗大で不均一になる問題点があった。

 本発明は、上記問題点を解決するためになされたものであり、従来方法のように高温高圧で処理したり、前駆体を形成することなく、常温・
20 常圧下で、また簡単かつ短時間で、微細かつ粒径が均一なH A p微結晶粉体を単一の工程で直接合成することが可能なH A pの合成方法を提供することを目的とする。

 また、上記合成方法を利用して、骨代替物質として利用できるH A p複合体およびその複合体を簡単な単一工程で合成することが可能な製造
25 方法を提供することを目的とする。

 本発明者は上記目的を達成するため、種々の原料粉末、反応合成方法、

粉砕装置を使用してH A p 粉末を調製し、それらの製造条件等の相違が製品としてのH A p 粉末や複合体の特性や製造コストに及ぼす影響を実験により比較検討した。その結果、原料としての水酸化カルシウム粉末および必要により有機化合物粒子をリン酸水溶液中に分散した原料混合スラリーに対して機械的回転体の遠心力に基づく剪断力および圧縮力を付与することにより混合摩砕を行うメカノケミカル摩砕処理を行うことにより、微細で特性が均一なハイドロキシアパタイト粉末およびその複合体を常温常圧下でかつ短時間で効率的に製造できるという知見を得た。

特に原料混合スラリーの混合摩砕を行ってメカノケミカル反応を進行させる混合摩砕装置として、多数のリング状の粉砕媒体を備えたマルチリング媒体型超微粉砕機を使用することにより、原料混合スラリーの反応活性度が高まり、上記メカノケミカル反応を迅速に進行させることが可能となり、H A p 粉末およびその複合体の製造効率を大幅に高めることができるという知見も得られた。

さらに、従来の各種合成方法においては、原料混合スラリーの固形分濃度または粘度を低く抑制し長時間にわたり混合粉砕を実施する必要があったが、上記超微粉砕機を使用することにより、固形分濃度が高い高粘度スラリーの混合粉砕も可能となり、H A p 粉末およびその複合体の製造効率を大幅に高められるという知見も得た。

本発明は上記知見に基づいて完成されたものである。すなわち、本発明に係るH A p の合成方法は、リン酸 (H_3PO_4) 水溶液に水酸化カルシウム ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) 粉末を分散させて原料混合スラリーを調製し、機械的回転体の遠心力に基づく剪断力および圧縮力を上記原料混合スラリーに付与することによりメカノケミカル摩砕処理を実施し、上記リン酸成分および水酸化カルシウム成分を常温・常圧で反応させることによりH A p 微結晶粉末を得ることを特徴とする。

また、上記合成方法において、メカノケミカル摩砕処理における遠心力によって付与される遠心効果 Z が 1.5 以上であることが望ましい。ここで遠心効果 Z は、原料混合スラリーに与える粉砕力の大きさを示す定量的な指標であり、衝撃媒体の遠心力 F_c を重力 F_g で除した値であり、
5 回転半径を r 、角速度を ω 、重力加速度を g とした場合に次の式で表わされる。

$$Z = \frac{F_c}{F_g} = \frac{r \omega^2}{g} \quad (-)$$

10

さらに、原料混合スラリーの Ca/P モル比が 1.2～1.8 の範囲であることが好ましい。また、原料混合スラリーの固形分濃度が 5～40 重量% の範囲であることを特徴とする。

15

また本発明に係る HAp 複合体は、有機化合物粒子の存在下でリン酸 (H_3PO_4) と水酸化カルシウム ($Ca(OH)_2$) とを反応させて生成した HAp 粒子を、上記有機化合物粒子の表面に一体に形成、複合化したことを特徴とする。

20

さらに、上記複合体において、 Ca/P モル比が 1.2～1.8 の範囲であることが好ましい。また、有機化合物が絹フィブロイン (SF) およびコラーゲンの少なくとも一方から成る繊維蛋白質であることを特徴する。さらに、複合体に対する繊維蛋白質の割合が 10～90 重量% であることが好ましい。また、生体骨における繊維蛋白質の割合は 20 重量% 前後であるので、より生体組織の組成に近似させるために、上記割合は 10～40 重量% の範囲とすることが、さらに好ましい。

25

また、本発明に係る HAp 複合体の製造方法は、リン酸 (H_3PO_4) 水溶液に水酸化カルシウム ($Ca(OH)_2$) 粉末および有機化合物粒

子を分散させて原料混合スラリーを調製し、機械的回転体の遠心力に基づく剪断力および圧縮力を上記原料混合スラリーに付与することによりメカノケミカル摩砕処理を実施し、上記リン酸成分および水酸化カルシウム成分を常温・常圧で反応させることにより、上記有機化合物粒子表面にH A p 微結晶粉末を析出生成させると同時に、H A p 粉末と上記有機化合物粒子とを複合化させることを特徴とする。

さらに上記製造方法において、予めリン酸水溶液中で有機化合物粒子をメカノケミカル摩砕処理することにより、有機化合物粒子表面にリン酸イオンが親和するように付着させるとよい。また、メカノケミカル摩砕処理における遠心力によって付与される遠心効果Zが1.5以上であることが好ましい。さらに、原料混合スラリーのC a / P モル比が1.2～1.8の範囲であることが望ましい。さらに、原料混合スラリーの固形分濃度が5～40重量%の範囲であることが好ましい。また、有機化合物が絹フィブロイン（以下、「S F」という。）およびコラーゲンの少なくとも一方から成る繊維蛋白質で構成するとよい。さらに、複合体に対する繊維蛋白質の割合が10～90重量%であることが好ましい。なお、10～40重量%がさらに好ましい。特に、原料混合スラリーのメカノケミカル摩砕処理は多数のリング状の粉碎媒体を備えたマルチリング媒体型超微粉碎機を用いて実施することを特徴とする。

本発明は、リン酸源としてのリン酸 (H_3PO_4) 水溶液とカルシウム源としての水酸化カルシウム ($Ca(OH)_2$) との原料混合スラリーに対して遠心力に基づく所定の剪断力および圧縮力を作用させて、原料粒子表面の酸塩基点の相互反応、すなわちソフトメカノケミカル反応によって常温・常圧条件下においてH A p の微結晶粉末を短時間で合成する手法を採用している。

具体的には、リン酸水溶液と水酸化カルシウムとを、カルシウムとり

ンとのモル比 (C a / P) が 1. 2 ~ 1. 8 となるように各原料を秤量して原料混合スラリーを調製する工程と、このスラリーを粉碎設備の容器内に投入し所定の粉碎条件で混合摩砕する工程とによる簡単な工程で H A p 粉末を合成する方法である。

- 5 また、原料混合スラリー中に予め有機化合物粒子を添加しておき同様に混合摩砕処理することにより、有機化合物粒子表面に H A p 粒子を一体に形成した H A p 複合体を効率的に製造することができる。

上記有機化合物粒子としては、生体親和性が高い S F やコラーゲン等の繊維蛋白質から成る粒子が使用できる。これらの繊維蛋白質は H A p
10 複合体に塑性変形能を付与する機能を有し、この複合体を使用して生体材料とした場合に、周囲の生体組織を損傷したり破壊したりするおそれもなく、また生体組織とのなじみ性を大幅に高めることができる。

上記複合体に対する繊維蛋白質の割合は 1 0 ~ 9 0 重量%の範囲が好ましい。この割合が 1 0 重量%未満の場合には複合体の塑性変形能が不
15 十分となる一方、9 0 重量%を超える場合には生体適合物質としての H A p の割合が相対的に低下するため、生体材料として不適になる。特に生体組織に近似させるためには、上記蛋白質の割合は 1 0 ~ 4 0 重量%の範囲がより好ましい。

また、予めリン酸水溶液中で、有機化合物粒子をメカノケミカル摩砕
20 処理することにより、有機化合物粒子表面にリン酸イオンが親和するようにつ着させることにより、グリシンやアラニンなどの疎水性アミノ酸で構成される S F などの有機化合物粒子表面において、液相に溶解したカルシウムイオンによって H A p をはじめとするリン酸カルシウム塩の核生成が誘起される。また、有機化合物自体の粒径が低下することによ
25 って、核生成サイトを増加できる効果もある。そのため、有機化合物粒子表面における H A p の合成反応を促進することができ、また有機化合

物粒子とH A p 粒子との結合強度が高まり、より特性が安定したH A p 複合体が得られる。

さらに、原料混合スラリーにおけるC a /P モル比およびH A p 複合体におけるC a /P モル比は、1. 2～1. 8 の範囲とすることによって、所定の化学量論組成を有するH A p が形成でき、さらに副生物や不純物の含有量が小さいH A p 粉末およびその複合体が得られる。

また、水酸化カルシウム ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) の一部を炭酸カルシウム (CaCO_3) で置換することにより、ハイドロキシアパタイト (H A p) 中の OH^- 基の一部に CO_3^{2-} 基を導入することもできる。上記 CO_3^{2-} 基を導入することによって、より生体組織に近似したH A p 材料を形成することが可能になる。

本発明に係る合成方法および製造方法において、原料混合スラリーの固形分濃度は5～40重量%の範囲とされる。

上記固形分濃度が5%未満と過小な場合には、より高い衝撃度を与える摩砕処理を実施しても反応が迅速に進行せず、H A p の製造効率が低下してしまう。すなわち、反応成分としての固形分の濃度がある程度高くないと、投与する衝撃エネルギーが無駄になり易くエネルギー効率も低くなる。一方、固形分濃度が40重量%を超えるように過大になると、均一な摩砕処理が困難になり、製品特性が不均一になってしまう。したがって、固形分濃度は5～40重量%の範囲とされるが、10～35重量%の範囲がより好ましい。

本発明に係る合成方法および製造方法によれば、原料混合スラリーを摩砕処理する過程においてメカノケミカル反応が進行してH A p 粉末またはその複合体が形成される。

上記原料混合スラリーを混合粉碎してメカノケミカル反応を促進するための摩砕装置としては、電動乳鉢、各種ボールミルなどを採用するこ

とが考えられる。しかしながら、これらの摩砕装置では、遠心効果が比較的小さく機械的応力、衝撃力が不十分であるために、例えば1時間程度の短時間の処理によって原料混合体に十分な反応活性を付与し、メカノケミカル反応を迅速に進行させることが困難であり、通常は10～50時間以上処理することによって、初めて原料混合スラリーに反応活性を付与することができる。したがって、製造工程を簡素化するためには有効とは言えない。

そのため、本発明の合成方法または製造方法においては、原料混合体に短時間で繰り返して衝撃力を付与することができる各種衝撃粉碎機や粉体の表面改質装置を採用することが望ましい。

上記メカノケミカル反応を進行させるための混合摩砕処理において原料混合スラリーに付与する遠心効果Zは少なくとも1.5であることが必要である。遠心効果Zが1.5未満の場合においては、原料混合スラリーに与える衝撃力が不十分であり、短時間で原料粒子表面の結晶構造に歪みを生成させて反応活性を高めることが困難となる。従って原料混合スラリーの反応活性を短時間で高めるとともに、均一な原料混合スラリーを調製するためには遠心効果Zが1.5以上、好ましくは7.0以上、さらに好ましくは15.0以上となるような衝撃力を与える摩砕装置を使用することが必要である。

そこで本願発明方法においては、メカノケミカル反応を迅速に進行させる摩砕装置として、第1図および第2図に示すような、多数のリング状の粉碎媒体を備えた超微粉碎機（マルチリング型ミル）を使用している。この超微粉碎機は、反応活性を高められる衝撃力および摩擦を粉体粒子に与え、短時間で効率良く混合粉碎・摩砕を行うことが可能な装置であり、円筒状の容器（ケーシング）1と、その容器内で回転する主軸（メインシャフト）4と、主軸4の回転と連動して公転する複数本の副

軸（サブシャフト）6とから構成され、各副軸6にはそれぞれ多数のリング状部材9が粉碎媒体として装着されている。この粉碎媒体としてのリング状部材9の大きさは、処理装置の型式（大きさ）によって異なるが、外径が25～45mmで厚さが数mm程度であり、また、その材質

5 は処理対象物の物性により異なるが、ステンレス鋼、アルミナやジルコニアなどのセラミックス材、WCなどの超硬材などから形成されている。

上記容器1は縦方向に中心軸を有する内周面2を有し、処理室となる容器1内には回転機構3が装備されている。この回転機構3は、容器1と中心軸を同一にする主軸4と、この主軸4の長手方向に一定の間隔を

10 おいて固定された一对の押え板5、5'と、主軸4と平行かつ等距離に位置するように各押え板5、5'に固定された副軸6とから成る。

上記押え板5、5'は、副軸6の本数と同数の腕を放射状に突出させた形状としている。この押え板5、5'の形状を単なる円盤状ではなく、各腕と腕との間に隙間を有する形状とすることにより、容器1内に投入

15 された被処理物の対流（混合）度合が向上するとともに、上部の押え板5上にデッドストックとして堆積する被処理物量を極力低減することが可能となる。

上記副軸6は、長尺ボルト状の部材であり、両押え板5、5'の腕状部先端に設けられた貫通孔に各端部が挿通され、ナット7によって締着

20 固定されている。また主軸4の上端部は、図示しないモーター等の駆動源に直接連結されたり、またはプーリーを付設しVベルトを介して駆動源の回転力を主軸4に伝達するように構成される。

第2図に示すように、各副軸6には、わずかの間隙をおいて円筒状のカラー8が嵌合されており、さらに各カラー8に複数個のリング状部材

25 9が回転自在に装着されている。第2図に示すように各リング状部材9の内径はカラー8の外径よりも充分に大きく、リング状部材9は、その

外周面が容器1の内周面2に当接したときに、リング状部材9の内周面とカラー8の外周面との間に十分な間隙を有する構造である。

またリング状部材9は両押え板5, 5'間に隙間なく密に積層するのではなく、リング状部材9の積層上端面と押え板5の下面との間に、
5 リング状部材9の2～3枚相当の厚さの間隙を形成するように積層される。この積層構造により、各リング状部材9は、それぞれカラー8の周りを自在に回転することができる。

上記リング状部材9は、平行な上下面を有する円筒状に形成され、上下面および外周面が平滑な、いわゆるワッシャー形状に形成される。また
10 た必要に応じて粉体材料への食い込み現象を促進するために、外周面を曲面状に形成してもよい。

また下側の押え板5'の下部および上側の押え板5の上部に位置する主軸4には、容器1内に投入された被処理物を攪拌するための攪拌羽根10, 10'がそれぞれ放射状に配設される。

15 容器1上端のフランジ部13には、貫通孔を有する上蓋11がパッキン12を介装した状態でボルトナット等の締着部材によって固定されている。上蓋11の貫通孔には主軸4が挿通されており、主軸4の軸封を行うためのオイルシール14と、このオイルシール14を内設するためのオイルシールホルダー15とが貫通孔に付設されている。また摩砕粉
20 砕処理を実施した場合における被処理物の温度上昇を防止するために、容器1の側面をジャケット構造16とし、このジャケット16に冷媒の供給口17および排出口18を設け、このジャケット16内に各種冷媒を連続的に供給することにより、容器1内に投入された被処理物を冷却できるように構成されている。

25 上記構成の摩砕装置（超微粉碎機）においては、副軸6の外径とリング状部材9の内径との間に数mmのギャップが形成されており、リング

状部材 9 は個々に独立して自由に回転できるように構成されている。この粉碎媒体としての働きを有するリング状部材 9 は、主軸 4 の回転に伴って発生する遠心力によって上記ギャップ相当分だけ半径方向に移動し、容器内周面 2 に押圧されながら容器 1 内を周回する。このとき図 2 に示すように、内周面 2 との摩擦等により、リング状部材 9 自身も副軸 6 を中心にして回転する。すなわちリング状部材 9 は公転と自転とを繰り返しながら容器 1 内を運動する。

そして容器 1 内に、粉碎部有効容積の 10～80% に相当する原料混合スラリーを充填し、主軸 4 を回転させて混合粉碎処理を実施すると、原料混合スラリーは、回転するリング状部材 9 と内周面 2 との間に挟まれ、リング状部材 9 によってもたらされる遠心効果に相当する衝撃力（圧縮力）とリング状部材 9 自身の回転による摩砕作用を受け、粉碎および分散が実行されると同時に、スラリー中の粒子表面部の結晶構造に歪みが付与され、原料混合スラリー中の粒子表面部の反応活性が高められ、メカノケミカル反応が迅速に進行して、HAp やその複合体が形成される。なお原料混合スラリーに作用させる遠心効果 Z は、主軸 4 の回転数を増減して調整される。

本発明者らの知見によれば、上記原料混合スラリーを混合粉碎して進行させるメカノケミカル反応は、混合粉碎時に原料混合スラリーに作用する機械的応力の種類、その大きさ等の摩砕装置の粉碎機構や処理雰囲気などの運転条件によって大きな影響を受けることが確認されている。従来の摩砕装置である電動乳鉢、各種ボールミルとは別に、特に前記のように多数のリング状の粉碎媒体を備えたマルチリング媒体型超微粉碎機のように特殊な粉碎機構を有する粉碎装置を使用することにより、短時間の混合粉碎処理によって原料混合体の反応活性度を迅速に高めることができ、上記メカノケミカル反応の所要時間を大幅に短縮することが

可能になる。

上記本発明方法で利用するメカノケカミル反応の反応機構は、例えば特公平3-69844号公報で示されるような湿式粉碎により固体原料の溶解を促進し溶液中のイオンの相互反応によって複合化反応を進行させる液相反応を主体とする従来のメカノケミカル反応とは反応機構が全く異なる。すなわち、本発明方法では、機械的な回転体による機械的応力すなわち機械的エネルギーを利用して固体原料粒子の表面に酸塩基点を生成させると同時に相互反応を起こさせる方法である。この点において、熱エネルギーを用いて異なる原料粒子間の相互反応を進展させてHApを形成するという従来の固相法すなわち高温固相反応法とも、反応機構が全く異なっている。

特に原料粉末中に含有される水酸基および結合水（結晶水）などの非自由水は、従来の原料粉末の分散媒として添加される自由水とは全く異なり、原料混合体の混合粉碎時に進行するメカノケミカル複合反応を促進する架橋結合の形成に直接寄与する。従って、本願発明のように、非自由水すなわち水酸基を有する水酸化カルシウム粉体を出発原料として使用することにより、混合粉碎工程において、メカノケミカル反応を迅速に進行させることができ、HApを効率的に生成させることができる。

上記メカノケミカル摩砕処理を実施することにより得られたHAp粉末を含むスラリーを脱水し、常温で乾燥することにより、1次粒子径が50nm程度の微細な球状のHAp微結晶粉末またはその複合体が得られる。

また、脱水乾燥したHApまたはその複合体粒子を常温下で一軸加圧法や二軸加圧法によって加圧したり、または冷間静水圧等方加圧（CIP）することにより、任意形状の緻密な生体骨代替材を形成することができる。

また、メカノケミカル摩砕処理を実施して得たH A p スラリーは極めて分散性が良好な微結晶スラリーとして得られるので、このスラリーを鑄込み法等により形成することにより、任意形状の緻密な生体材料を形成することができる。

- 5 本願発明では、通常の混合攪拌装置では容易に生起しないメカノケミカル反応を、特に激しい機械的な衝撃作用を与える摩砕装置を使用することにより促進させている。この方法によれば、従来の湿式法で必須であった煩雑なp H調整や乾式法で必須であった長時間の粉碎処理等を全く必要とせず、化学的組成や粒径が均一で微細なH A p 粉末およびその複合体を製造することができる。

本発明方法によれば、常温常圧下で従来方法よりも簡単かつ短時間で比較的粒径が均一で微細なH A p 粉末およびその複合体が得られる。そのため、特に高温耐性のない各種有機物材料と複合化して、より多様な生体材料を形成できる可能性も広がる。

- 15 例えば、可撓性を有する有機物基板上にH A p 膜を一体に形成することにより、塑性変形能（柔軟性）を有する生体材料を形成することもできる。具体的には、ナイロン、イカの皮、キトサンなどから成る有機物基板を、前記のようなメカノケミカル摩砕処理を実施して得たH A p スラリー中に3 0秒程度浸漬した後に、1 mm／s e c程度の引上げ速度
20 で引き上げ、しかる後に付着したスラリーを温度5 0℃程度で乾燥することにより、有機物基板表面に緻密なH A p 層を一体に形成した生体材料（H A p 複合体）が得られる。

- また、上記有機物基板に代えて各種金属、セラミックス、高分子材料などの材料表面に上記と同様なコーティング法によってH A p 膜を一体
25 に形成して生体材料に形成することもできる。上記H A p 膜は極めて緻密であり、本体材料とも高い接合強度で接合されるため、亀裂の発生が

少ない。したがって、耐久性および信頼性に優れた生体材料を提供することができる。

本発明に係るH A pの合成方法、H A p複合体およびその製造方法によれば、機械的回転体の遠心力に基づく剪断力および圧縮力を原料混合
5 スラリーに付与してメカノケミカル摩砕処理を実施してH A p粉体を形成しているため、常温常圧条件下においても均一で微細なH A p微結晶粉末またはその複合体を簡単な工程で短時間に製造することができる。

また、原料混合スラリー中に有機化合物粒子を含有させ、有機化合物の存在下でH A pを合成することにより、H A pと有機化合物とから成
10 るH A p複合体を常温常圧条件下の一工程で容易に製造することができる。

特にH A p粉末またはその複合体の粒径はいずれも50nm程度と微細であり、分散状態も良好であるため、生体材料を形成した場合に緻密で亀裂の発生が少ないものとなり、耐久性および信頼性が高い生体材料
15 を提供することができる。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明方法で使用する摩砕装置の構成を示す断面図。

20 第2図は第1図におけるI I - I I矢視断面図。

第3図はH A p粉末のX線回折(XRD)プロファイルを示すグラフ。

第4図はH A p粉末の赤外線吸収(F T - I R)スペクトルを示すグラフ。

第5図はS F粒子のX線回折(XRD)プロファイルを示すグラフ。

25 第6図はS F粒子のF T - I Rスペクトルを示すグラフ。

第7図はリン酸水溶液中でS Fの前処理を実施していないH A p/S

F複合体のX線回折（XRD）プロファイルを示すグラフ。

第8図はリン酸水溶液中でSFの前処理を実施したHA_p/SF複合体のX線回折（XRD）プロファイルを示すグラフ。

5 第9図はリン酸水溶液中でSFの前処理を実施していないHA_p/SF複合体のFT-IRスペクトルを示すグラフ。

第10図はリン酸水溶液中でSFの前処理を実施したHA_p/SF複合体のFT-IRスペクトルを示すグラフ。

第11図は比較例2に係るHA_p/SF複合体のXRDプロファイルを示すグラフ。

10 第12図は比較例2に係るHA_p/SF複合体のFT-IRスペクトルを示すグラフ。

第13図は比較例2に係るHA_p/SF複合体のFT-IRスペクトルを示すグラフ。

15 第14図は比較例3に係るHA_p/SF複合体のXRDプロファイルを示すグラフ。

発明を実施するための最良の形態

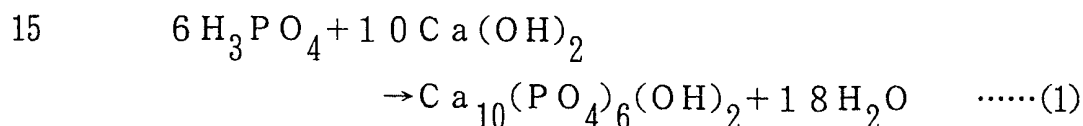
20 次に、本発明の実施形態について、以下の実施例および比較例に基づいて具体的に説明する。

実施例1

含有率85%のリン酸（H₃PO₄）水溶液（大成化学株式会社製）21.2cm³に、イオン交換水を加えて200cm³に希釈し、これらCa/Pモル比が1.67となるように、水酸化カルシウム（Ca
25 （OH）₂）粉末（和光純薬工業株式会社製）36.96gを加えることにより原料混合スラリーを調製した。

この原料混合スラリーを第1図および第2図に示すようなマルチリング媒体型微粉碎機（MICROS-O型：株式会社奈良機械製作所製、ジルコニア製リング仕様）のケーシング1内に投入した。このケーシング1の外周部に設けたジャケット16に15℃の冷却水を循環させてケーシング1を一定温度に保持した状態で、主軸4の回転数を850rpmとして、それぞれ5分、15分、60分、180分間メカノケミカル摩砕処理することにより、機械的回転体としてのリング状部材9の遠心力に基づく剪断力および圧縮力を各原料混合スラリーに付与するメカノケミカル摩砕処理を実施した。上記混合粉碎時における遠心効果は35であった。

上記メカノケミカル摩砕処理により、リン酸成分および水酸カルシウム成分は下記反応式（1）に従って反応し、HApを含むスラリーがそれぞれ得られた。



次に得られた各スラリーについて吸引濾過を行い、生成物を濾別した後、これを、50℃に調整した恒温乾燥器中で24時間乾燥することにより、実施例1に係るHAp微結晶粉末をそれぞれ調製した。

比較例1

実施例1において使用したマルチリング媒体型超微粉碎機（MICROS）に代えて、汎用のマグネツタースターを用いて原料混合スラリーを12時間攪拌処理した点以外は実施例1と同様に処理することにより、比較例1に係るHAp粉末を調製した。

上記のように得られた実施例1および比較例1に係るHAp粉末につ

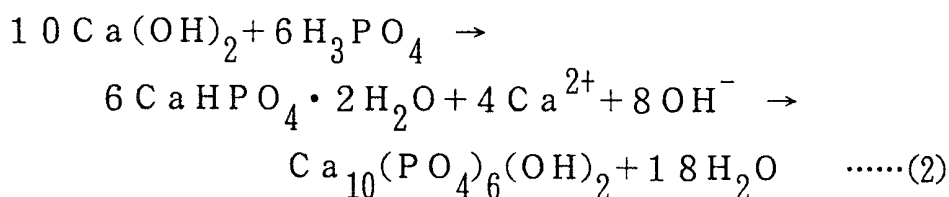
いて、走査型電子顕微鏡（SEM：日本電子株式会社製，JEOL，JSM-30S）と透過型電子顕微鏡（TEM：日本電子株式会社製，JEM-2000FXII）とを用いて粒子形状，粒径，分散状態を観察したところ、実施例1に係る各HAp粉末はいずれも粒径が30～50
5 nm程度と微細であり、分散状態も極めて良好であり、均一で微細なHAp結晶が短時間で合成できることが判明した。また、180分間摩砕処理した試料では、全体が0.5 μm程度の粒径であり、異方性がない球状の凝集粒子へと変化していた。

一方、比較例1においては、12時間と長時間に亘って攪拌処理を継続したにも拘らず、得られたHAp粉末はいずれも粒径が10 μmを超
10 える粗大な結晶から成り、またはHApの収率は60～70％程度と低く、合成反応が迅速に進行しないことが判明した。

また、各HAp粉末について、蛍光X線測定装置（XPF：理学電機工業株式会社製，3080E2）を用いてCa/Pモル比を測定した結果、180分間の摩砕処理を実施して得られたHAp試料の化学量論比
15 は、原料中のCa/Pモル比である1.67を下回り、Ca欠損型のHApが生成していた。これは、非晶質な状態で存在するCa(OH)₂が液相へと溶出したことと、液相中に残存するリン酸イオンがカルシウム塩を形成し、固体として存在することになるためと考えられる。

さらに各HAp粉末について、粉末X線回折装置（XRD：理学電機工業株式会社製，Rint2000）を用いて結晶構造の解析を行った。その結果を第3図に示す。すなわち、メカノケミカル摩砕処理を5分間
20 実施した試料では、中間生成物であるブラッシャイト（CaHPO₄・H₂O：brushite，以下「BS」という。）の回折ピークが強く現れた。また、HApに由来する回折ピーク強度はやや強まり、（002）面，
25 （211）面以外の結晶面による回折ピークも観察された。

また、15分間摩砕処理した試料については、BSの回折ピークは残存している。60分間処理した試料については、BSの回折ピークは完全に消失し、HAp単相になった。このように、摩砕処理時間に応じて、BSを中間生成物として、下記反応式(2)のように合成反応が短時間に進行する。



10

上記BSの結晶構造はHApと類似しており、BSの(010)面と(110)面におけるCaの配置が、HApの各面での配置とほぼ一致する。そのため生体中での骨形成の際に中間生成物として生成するリン酸カルシウムであると考えられる。

15 また、各HAp粉末の各リン酸イオン(HPO_4^{2-} , $\text{H}_2\text{PO}_4^{3-}$), 水酸基の結合状態などの化学状態の変化を、赤外線吸収(FT-IR)スペクトル測定装置(日本バイオ・ラッドラボラトリーズ株式会社製, BIO-RAD, FTS-65)を使用して測定した。測定結果を第4図に示す。

20 第4図に示す結果から明らかなように、波数 875 cm^{-1} 付近におけるP-OH伸縮振動の吸収ピーク強度は、摩砕時間の増加とともに徐々に弱まったが、180分間摩砕処理した場合でも僅かに残存する。これは、BSが非晶質相として残存することの他、HApの PO_4^{3-} イオンサイトに HPO_4^{2-} イオンが存在してCa欠損型アパタイトが形成されたことを示している。

25

また、 PO_3^{4-} イオンに由来する各吸収ピーク(565, 602, 9

65, 1034 cm^{-1}) は、5分間摩砕処理をした試料では非常にブロードであったが、摩砕時間の増加とともに、シャープに変化した。これはXRD測定において、HApの(211)面での回折ピーク強度が増大するという結果を考慮すると、HAp生成量の増加とともに、その結晶性が高まることを示している。

次にHApと有機化合物との複合体を湿式摩砕によって製造する具体例を実施例2として説明する。

実施例2

有機化合物として平均粒径 $7\text{ }\mu\text{m}$ の絹フィブロイン（出光石油化学株式会社製，SF）を選択した。SFは天然の絹糸の主成分であり、コラーゲンと同様に硬質の繊維蛋白質に分類される。本発明者らの知見によれば、SFは、特に生体親和性が高く、また、摩砕応力に対して比較的に耐性がある材料であることが確認されたため、本発明方法で処理することにより、種々の複合体が実現できる。

まず、上記SFを単独に分散させたリン酸希釈水溶液を摩砕処理することによりSFの状態変化を調査した。すなわち、含有率85.0%のリン酸(H_3PO_4)水溶液（大成化学株式会社製） 13.3 cm^3 にイオン交換水を加えて 200 cm^3 に希釈した水溶液中に上記SF微粒子を 13.5 g 分散させてスラリーとした。このスラリーを第1図および第2図に示すマルチリング媒体型超微粉碎機（MICROS-O型：株式会社奈良機械製作所製）のケーシング1内に投入し、主軸の回転数を 850 rpm として60分間摩砕処理した。

上記摩砕処理により、平均粒径が $7\text{ }\mu\text{m}$ の球状粒子であったSFの平均粒径が $0.5\text{ }\mu\text{m}$ へと微細化され、また比表面積が増加するとともに粒子の表面粗さも増大し、SFの反応活性が増加することが確認できた。

また摩砕処理前後の試料について粉末X線回折分析を実施した結果を

第5図に示す。摩砕処理した試料については、摩砕処理しない試料と比較して各回折ピークの強度が大幅に低下し、一部については消失しており結晶性が低下した。

さらに摩砕処理前後の試料について、赤外線吸収（F T - I R）スペクトル分析を実施した結果を第6図に示す。摩砕処理した試料については、 1630 cm^{-1} 付近のC=O伸縮振動を主体としたアミド結合（Amide I）および 1530 cm^{-1} 付近のN-H変角振動を主体とした（Amide II）の吸収ピークがシャープになることが確認できた。またSF末端基の-COOHがイオン化した-COOによる吸収ピークの位置および強度に大きな差がなく、摩砕処理後においてもSFのアミド結合の切断は殆どないことが確認できた。

上記のようにSFをリン酸水溶液中で摩砕処理した後に、下記のようにCa(OH)₂粉末を添加し、再度摩砕処理を実施することにより、HAp/SF複合体を製造した。すなわちSFのリン酸中での前処理を実施して得られたサスペンション中にCa/Pモル比が1.67となるように水酸化カルシウム（Ca(OH)₂）粉末（純度96.9%，和光純薬工業製）23.3gを秤量して投入した。そして実施例1と同様に各サスペンションを第1図および第2図に示すマルチリング媒体型超微粉碎機（MICROS-O型，株式会社奈良機械製作所製）のケーシング1内に投入し、常温下で主軸4の回転数を850rpmとして、それぞれ5分，15分，60分，180分間メカノケミカル摩砕処理を実施した。そして摩砕した各サスペンションについて吸引濾過を行い、生成物を濾別し、さらに生成物を50℃に調整した恒温乾燥器中で24時間乾燥することにより、実施例2に係るHAp/SF複合体をそれぞれ調製した。

上記実施例2に係る各HAp/SF複合体についてSEM観察を行っ

たところ、5分間の摩砕処理を実施した試料については、長さが約200 nmで幅が30 nmの針状微結晶として存在していることが確認された。これらの微結晶はSFをマトリックスとして存在している。

上記の針状微結晶は摩砕時間の増加とともに徐々に減少し、180分間の摩砕処理を実施した試料については全体が粒径0.5 μ m程度で異方性のない球状の凝集粒子へと変化することが確認できた。

また各HA p / SF複合体試料について、粉末X線回折(XRD)分析を行ったところ、第7図～第8図に示す結果を得た。但し、第7図はリン酸水溶液中でSFの前処理を実施しない場合のHA p / SF複合体のXRDプロファイルであり、第8図は上記前処理を実施した場合を示す。

いずれの場合も5分間の湿式摩砕処理を行った場合は、HA p と中間生成物としてのBSとが共存している。また、リン酸中での前処理を実施していないSFを用いた場合の方が、BSの回折ピーク強度が高く、HA p の合成反応の進行度がより低いことが判明する。

また、摩砕時間の増加とともにBSの回折ピークは消失し、HA p のピークのみが観察されるようになる。この変化は、リン酸中での前処理を行ったSFを用いた方が、より早いことがわかる。前処理を実施したSFを使用した場合(第8図)には、BSの回折ピークは15分間の摩砕処理で消失する一方、前処理を実施しない場合(第7図)では60分間で消失する。これはリン酸溶液によるSFの前処理によって蛋白質の溶解度が高まり、溶出した蛋白質がHA p 生成反応を促進したためと考えられる。

また各HA p / SF複合体試料について、赤外線吸収(FT-IR)スペクトル分析を行ったところ、第9図～第10図に示す結果を得た。但し、第9図はリン酸水溶液中でSFの前処理を実施しない場合のHA

p/SF複合体のFT-IRスペクトルであり、第10図は上記前処理を実施した場合を示す。

いずれの場合においても、摩砕時間の増加に伴って波数 875 cm^{-1} 付近におけるP-OH伸縮振動の吸収ピーク強度が減少し、 PO_4^{3-} イオンの吸収ピークがシャープになる傾向は、XRDプロファイルと同一である。また180分間摩砕処理を実施した場合においても、P-OHの吸収ピークが残存しており、BSが非晶質の状態で存在している。またHAp構造の PO_4^{3-} イオンサイトに HPO_4^{2-} イオンが置換したCa欠損型HApが形成されていることがわかる。さらにSFに由来する COO^- イオンの吸収ピークの形状に変化が認められ、SFをリン酸水溶液中で前処理することによって Ca^{2+} イオンとの相互作用が生じ、HApの生成反応がより促進されることがわかる。

次にメカノケミカル摩砕処理に代えて従来の攪拌処理によってHAp/SF複合体を同時に合成した例を下記比較例2によって説明する。

15 比較例2

実施例2で使用したマルチリング媒体型超微粉碎機に代えて、従来のマグネットスターラを用いて、SFの前処理前後のスラリーを12時間攪拌処理した点以外は、実施例2と同様に処理して比較例2に係るHAp/SF複合体をそれぞれ調製した。

20 上記比較例2に係るHAp/SF複合体をSEM観察したところ、いずれも長さが $10\text{ }\mu\text{m}$ を超えるように粗大に成長したロッド状またはブレード状のBSの結晶が観察され、実施例2のような微細な粒子ではなかった。また、SFや $\text{Ca}(\text{OH})_2$ と思われる凝集粒子の存在が確認されたが両者の判別は困難であった。さらに、SF粒子の表面に核生長
25 サイトとしてのリン酸カルシウムが析出している状態は観察されず、長時間の攪拌操作にも拘らず、HApの合成反応は進行しにくいことが判

明した。なお、S F 粒子のリン酸水溶液中における前処理の有無については、有意差は認められず、両者とも不均一な混合状態を呈していた。

また、比較例 2 に係る各 H A p / S F 複合体について粉末 X 線回折 (X R D) 分析を行った結果を、第 1 1 図に示す。S F のリン酸水溶液中での前処理の有無に関係なく、いずれの場合にも中間生成物としての B S ($\text{Ca H P O}_4 \cdot 2 \text{H}_2 \text{O}$) と H A p との回折ピークが観察された。また、B S の回折ピーク強度は非常に強い一方、H A p については (0 0 2), (2 1 1) 面における微弱な回折ピークが見られるだけで、H A p の生成量は少ない。

さらに、比較例 2 に係る各 H A p / S F 複合体について赤外線吸収 (F T - I R) 分析を行って、第 1 2 図および第 1 3 図に示す結果を得た。第 1 2 図に示すように、波数 875 cm^{-1} 付近における P - O H 伸縮振動の回折ピークが観察され、上記 X R D 測定と同様に B S の生長が裏付けられる。

また第 1 3 図に示すように、波長 3643 cm^{-1} に $\text{Ca}(\text{OH})_2$ の O H 基によるピークが見られる。なお、X R D 測定では $\text{Ca}(\text{OH})_2$ の存在は確認されなかったが、攪拌中に非晶質化して複合体中に残存することが判明した。このことから、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ が液相中のリン酸イオンと反応して B S を形成する反応が非常に緩かに起きていることが判明した。

上記比較例 2 で示すように、従来の攪拌処理によって B S を形成する反応は進行しているが、H A p への転化反応は起きていない。したがって、従来の攪拌処理では、たとえ長時間攪拌処理し場合においても均一な H A p / S F 複合体を製造する方法としては不適であることが再確認できた。

次に予め合成した H A p と S F とを乾式粉碎処理によって複合化して

H A p / S F 複合体を製造する方法について下記比較例 3 に基づき説明する。

比較例 3

H A p 前駆体としての $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (純度 90.0%,
5 和光純薬工業株式会社製) と、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (純度 96.0%, 和光純薬工業株式会社製) とを Ca/P 比が 1.67 となるように混合し、得られた混合体 50 g を第 1 図および第 2 図に示す超微粉碎機に投入し、大気中で回転数 1250 rpm で 180 分間乾式で摩砕処理することにより H A p を合成した。

10 得られた H A p と実施例 2 において使用した S F とを重量比 (H A p / S F) が 9 / 1 となるように混合し、得られた混合体 50 g を第 1 図および第 2 図に示す超微粉碎機 (M I C R O S - O 型) に投入し、回転数 850 rpm で 0, 30, 180 分間摩砕処理した点以外は実施例 2 と同様に処理して比較例 3 に係る H A p / S F 混合体を乾式でそれぞれ製
15 造した。

180 分間処理して得られた H A p / S F 混合体を T E M 観察したところ、粒径が約 $2 \mu\text{m}$ の H A p 粒子の周囲に粒径が $0.1 \mu\text{m}$ 程度に微細化された S F 微粒子が存在することが確認された。

また、摩砕処理に伴う複合体の結晶状態の変化を X 線回折 (X R D) により観察し、第 14 図に示す結果を得た。すなわち、摩砕時間の増加に伴ってアパタイト由来の回折ピークが高角度側へシフトした。このシフトは、 $\text{H}_2\text{PO}_4^- \rightarrow \text{HPO}_4^{2-} \rightarrow \text{PO}_4^{3-}$ との変化で示すように、残存する水素の脱離が進行したことに伴う A p 格子の収縮によって発生するものと考えられる。なお S F に帰属する F T - I R スペクトルは摩砕時
20 間に伴って変化せず、H A p と S F との間の化学的な相互作用は起っていない。
25

このように、H A p と S F との乾式摩砕処理によってH A p / S F 複合体を製造する比較例3の方法においては、H A p と S F との状態に大きな変化は見られず、両成分の単純な混合状態が得られるだけである。これに対して実施例2のように、H A p の合成とS F の複合化を湿式で同時に進行させる方法においては、上記S F のF T - I R スペクトルの摩砕による変化も大きく、S F 間およびS F とH A p との間での水素結合状態が大きく変化する。さらに、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ と H_3PO_4 とS F とを湿式摩砕処理した場合には、リン酸イオンとS F との反応が優先的に起こる兆候も認められ、より反応性が高い合成複合化反応が進行する。

したがって、湿式でメカノケミカル摩砕処理を行う実施例2の方法がより有効性が高いと言える。

本発明の各実施例において、脱水乾燥したH A p またはその複合体を常温下で一軸加圧法や二軸加圧法によって加圧したり、または冷間静水圧等方加圧(C I P)することにより、任意形状の緻密な生体骨代替材を形成することができる。

また、メカノケミカル摩砕処理を実施して得たH A p スラリー(H A p 複合体スラリー)は極めて分散性が良好な微結晶スラリーとして得られるので、このスラリーを鋳込み法等により形成することにより、任意形状の緻密な生体材料を形成することができる。また上記スラリーを各種基板上にコーティングすることにより、製膜することも極めて容易である。

例えば金属やセラミックスから成る基板またはキトサン、イカの皮、ナイロンなど可撓性を有する有機物から成る基板を上記スラリー中に浸漬し、引き上げた後に室温で乾燥することにより、H A p 膜またはH A p 複合体膜と一体化した生体材料を容易に形成することができる。特に基板材料が水酸基などの親水性の官能基を有している場合にはH A p ス

ラリーとの親和性が高くなり、亀裂の発生が少なく、緻密で均一な膜を形成することができる。

5 産業上の利用可能性

以上説明の通り本発明に係るハイドロキシアパタイトの合成方法、ハイドロキシアパタイト複合体およびその製造方法によれば、機械的回転体の遠心力に基づく剪断力および圧縮力を原料混合スラリーに付与してメカノケミカル摩砕処理を実施してH A p 粉末を形成しているため、常
10 温常圧条件下においても均一で微細なH A p 微結晶粉末またはその複合体を簡単な工程で短時間に製造することができる。

また、原料混合スラリー中に有機化合物粒子を含有させ、有機化合物の存在下でH A p を合成することにより、H A p と有機化合物から成るH A p 複合体が常温常圧条件下の一工程で製造できる。

15 特にH A p 粉末またはその複合体の粒径はいずれも50nm程度と微細であり、分散状態も良好であるため、生体材料を形成した場合に緻密で亀裂の発生が少ないものとなり、耐久性および信頼性が高い生体材料を提供することができる。

20

25

請求の範囲

1. リン酸 (H_3PO_4) 水溶液に水酸化カルシウム ($\text{Ca}(\text{OH})_2$)
5 粉末を分散させて原料混合スラリーを調製し、機械的回転体の遠心力
に基づく剪断力および圧縮力を上記原料混合スラリーに付与すること
によりメカノケミカル摩砕処理を実施し、上記リン酸成分および水酸
化カルシウム成分を常温・常圧で反応させることによりハイドロキ
シアパタイト (HAp) 微結晶粉末を得ることを特徴とするハイドロキ
10 シアパタイトの合成方法。
2. メカノケミカル摩砕処理における遠心力によって付与される遠心効
果が15以上であることを特徴とする請求の範囲第1項記載のハイド
ロキシアパタイトの合成方法。
15
3. 原料混合スラリーのCa/Pモル比が1.2~1.8の範囲である
ことを特徴とする請求の範囲第1項記載のハイドロキシアパタイトの
合成方法。
- 20 4. 水酸化カルシウム ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) の一部を炭酸カルシウム
(CaCO_3) で置換することにより、ハイドロキシアパタイト (H
Ap) 中の OH^- 基の一部に CO_3^{2-} 基を導入することを特徴とする請
求の範囲第1項記載のハイドロキシアパタイトの合成方法。
- 25 5. 原料混合スラリーの固形分濃度が5~40重量%の範囲であること
を特徴とする請求の範囲第1項記載のハイドロキシアパタイトの合成

方法。

6. 有機化合物粒子の存在下でリン酸 (H_3PO_4) と水酸化カルシウム ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) とを反応させて生成したハイドロキシアパタイト粒子を、上記有機化合物粒子の表面に一体に形成したことを特徴とするハイドロキシアパタイト複合体。
7. Ca/P モル比が 1.2 ～ 1.8 の範囲であることを特徴とする請求の範囲第 6 項記載のハイドロキシアパタイト複合体。
8. 有機化合物が絹フィブロイン (SF) およびコラーゲンの少なくとも一方から成る繊維蛋白質であることを特徴する請求の範囲第 6 項記載のハイドロキシアパタイト複合体。
9. 複合体に対する繊維蛋白質の割合が 10 ～ 90 重量%であることを特徴とする請求の範囲第 6 項記載のハイドロキシアパタイト複合体。
10. 可撓性を有する有機物基板上にハイドロキシアパタイト (HAp) 膜を一体に形成したことを特徴とするハイドロキシアパタイト複合体。
11. 可撓性を有する有機物基板がナイロン、イカの皮およびキトサンの少なくとも 1 種から成ることを特徴とする請求の範囲第 10 項記載のハイドロキシアパタイト複合体。
12. リン酸 (H_3PO_4) 水溶液に水酸化カルシウム ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) 粉末を分散させて原料混合スラリーを調製し、機械的回転体の遠心力

に基づく剪断力および圧縮力を上記原料混合スラリーに付与することによりメカノケミカル摩砕処理を実施し、得られたスラリーを、可撓性を有する有機物基板表面に付着せしめ、乾燥することにより、ハイドロキシアパタイト（H A p）膜を有機物基板表面に一体に形成することを特徴とするハイドロキシアパタイト複合体の製造方法。

13. リン酸（ H_3PO_4 ）水溶液に水酸化カルシウム（ $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ）粉末および有機化合物粒子を分散させて原料混合スラリーを調製し、機械的回転体の遠心力に基づく剪断力および圧縮力を上記原料混合スラリーに付与することによりメカノケミカル摩砕処理を実施し、上記リン酸成分および水酸化カルシウム成分を常温・常圧で反応させることにより、上記有機化合物粒子表面にハイドロキシアパタイト（H A p）微結晶粉末を析出生成させると同時に、ハイドロキシアパタイト粉末と上記有機化合物粒子とを複合化させることを特徴とするハイドロキシアパタイト複合体の製造方法。

14. 予めリン酸水溶液中で有機化合物粒子をメカノケミカル摩砕処理することにより、有機化合物粒子表面にリン酸イオンが親和するように付着させることを特徴とする請求の範囲第13項記載のハイドロキシアパタイト複合体の製造方法。

15. メカノケミカル摩砕処理における遠心力によって付与される遠心効果が15以上であることを特徴とする請求の範囲第13項記載のハイドロキシアパタイト複合体の製造方法。

16. 原料混合スラリーのCa/Pモル比が1.2～1.8の範囲であ

ることを特徴とする請求の範囲第13項記載のハイドロキシアパタイト複合体の製造方法。

17. 原料混合スラリーの固形分濃度が5～40重量%の範囲であることを特徴とする請求の範囲第13項記載のハイドロキシアパタイト複合体の製造方法。

18. 有機化合物が絹フィブロイン(SF)およびコラーゲンの少なくとも一方から成る繊維蛋白質であることを特徴する請求の範囲第13項記載のハイドロキシアパタイト複合体の製造方法。

19. 複合体に対する繊維蛋白質の割合が10～90重量%であることを特徴とする請求の範囲第13項記載のハイドロキシアパタイト複合体の製造方法。

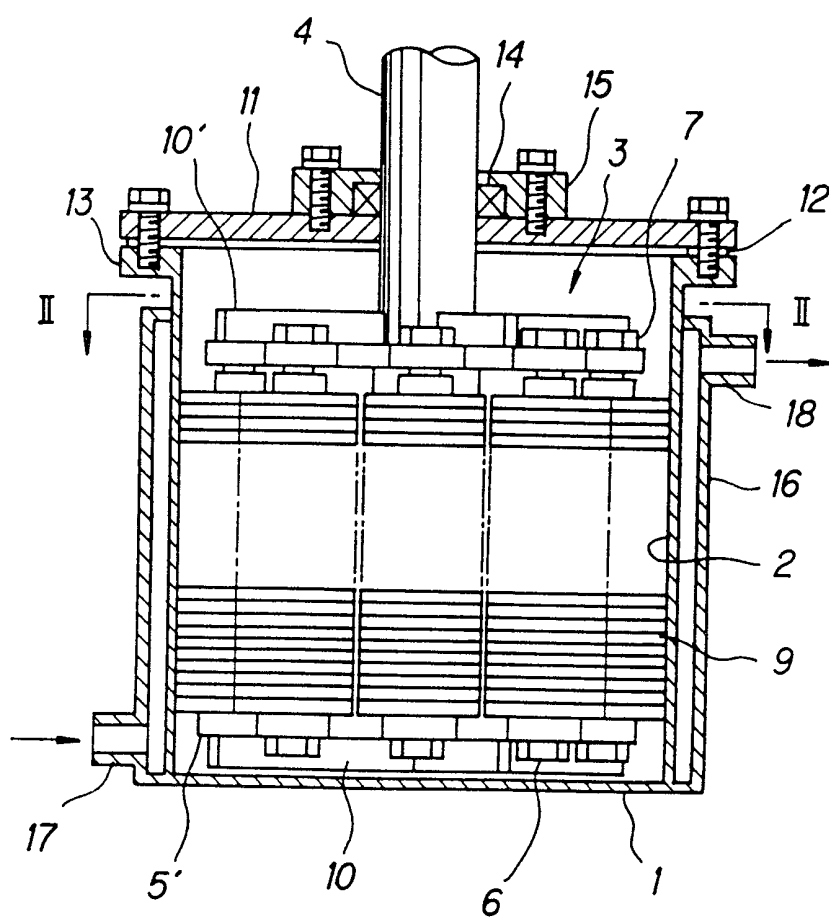
15

20. 原料混合スラリーのメカノケミカル摩砕処理は多数のリング状の粉碎媒体を備えたマルチリング媒体型超微粉碎機を用いて実施することを特徴とする請求の範囲第13項記載のハイドロキシアパタイト複合体の製造方法。

20

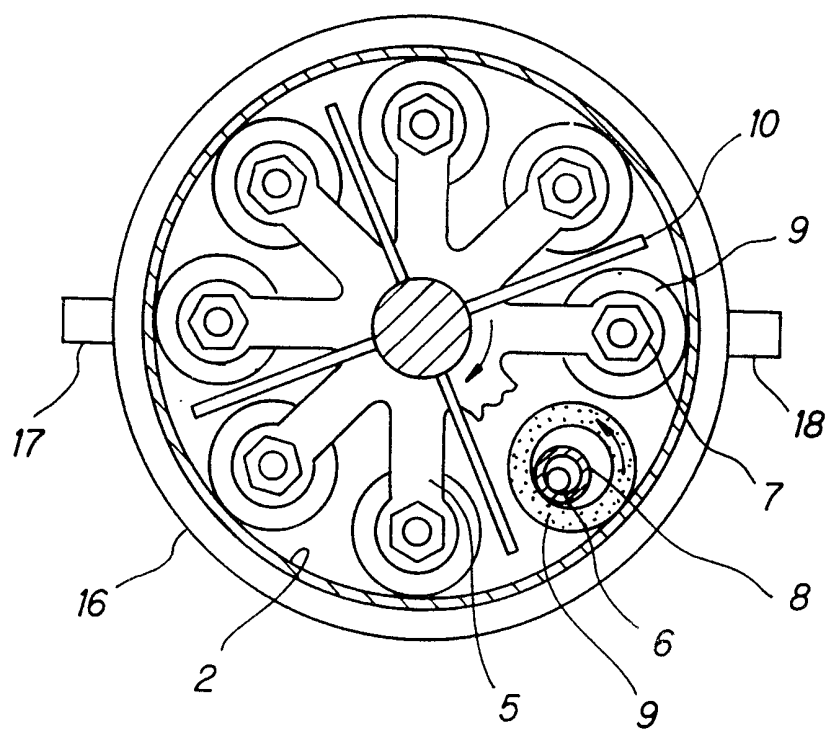
25

1/14



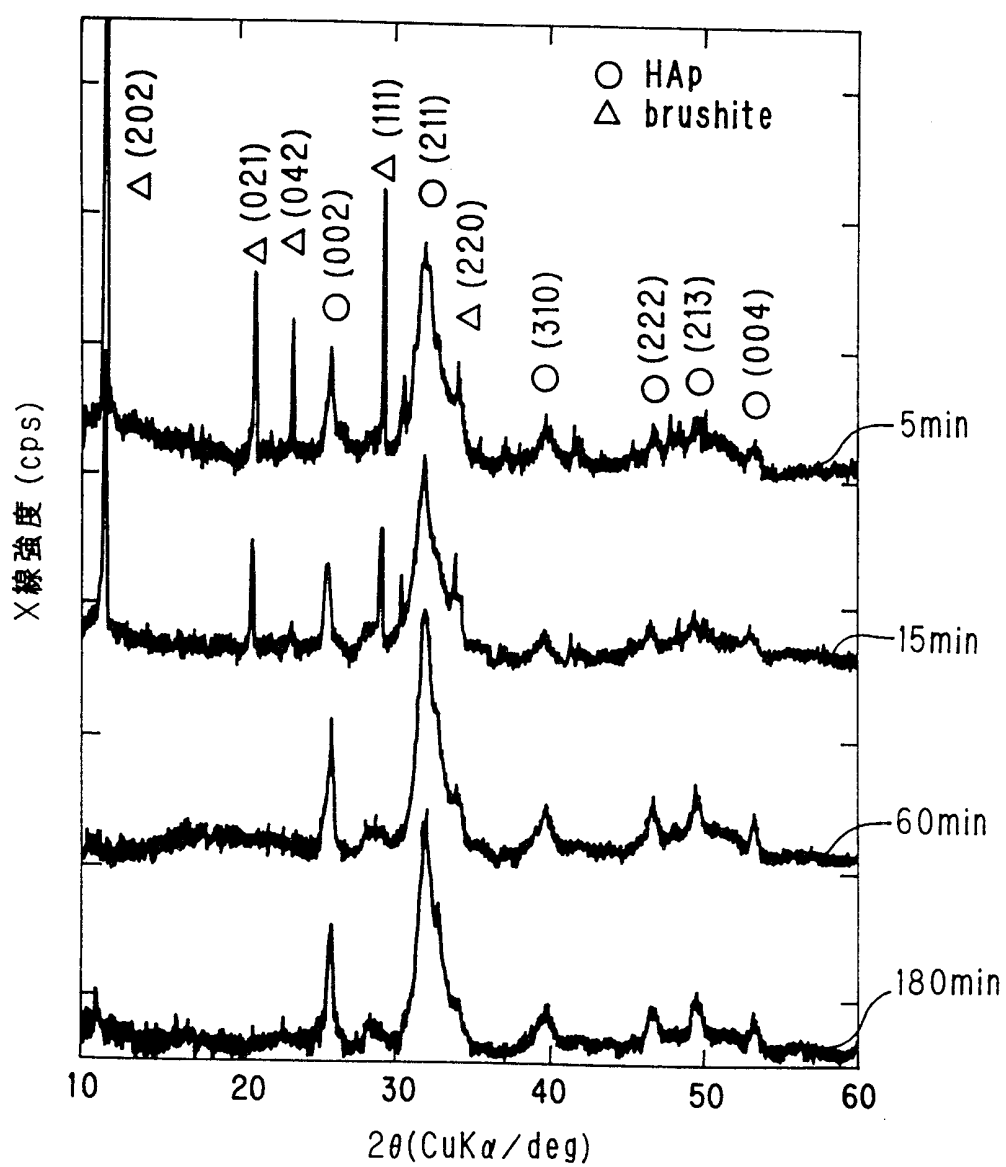
第 1 図

2/14



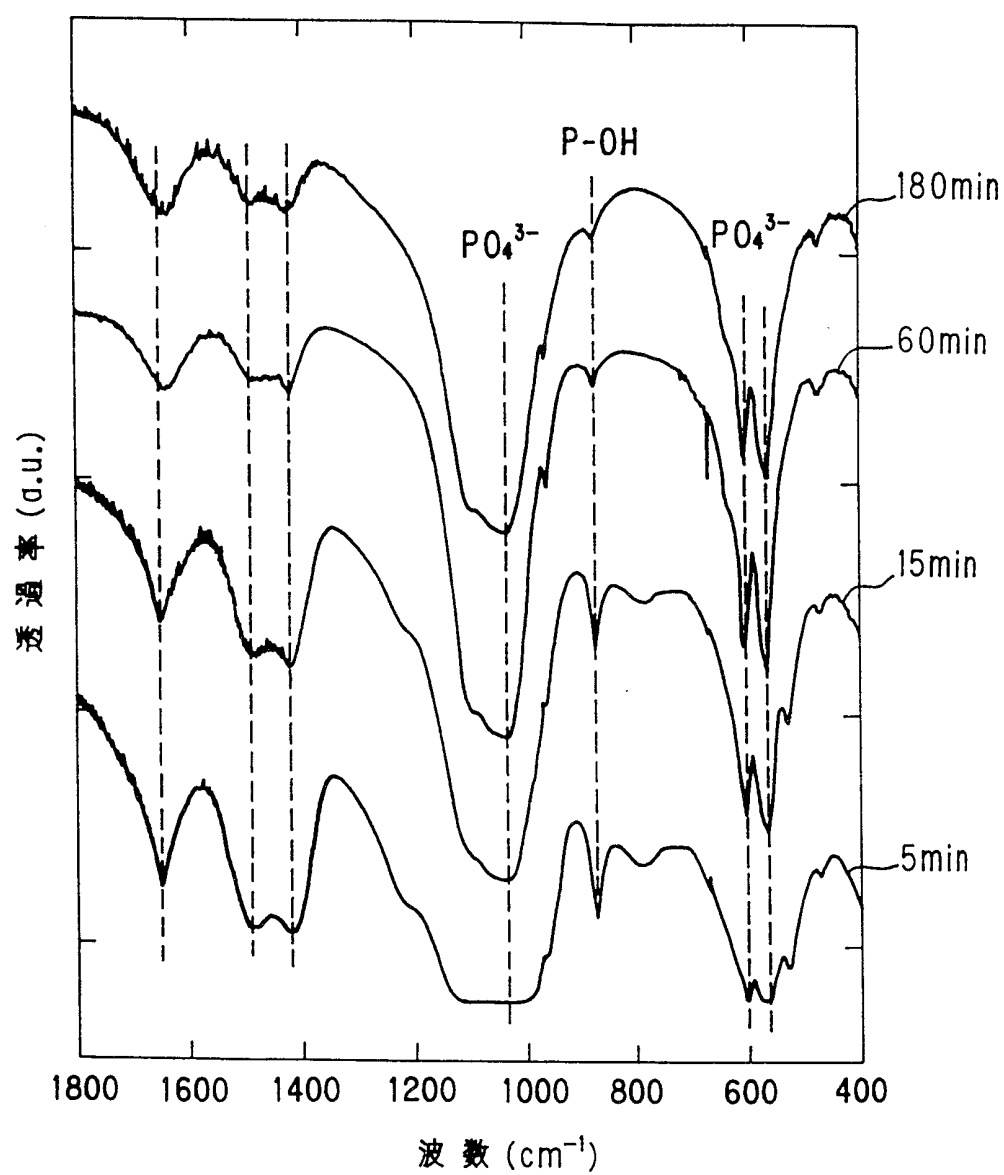
第 2 図

3/14



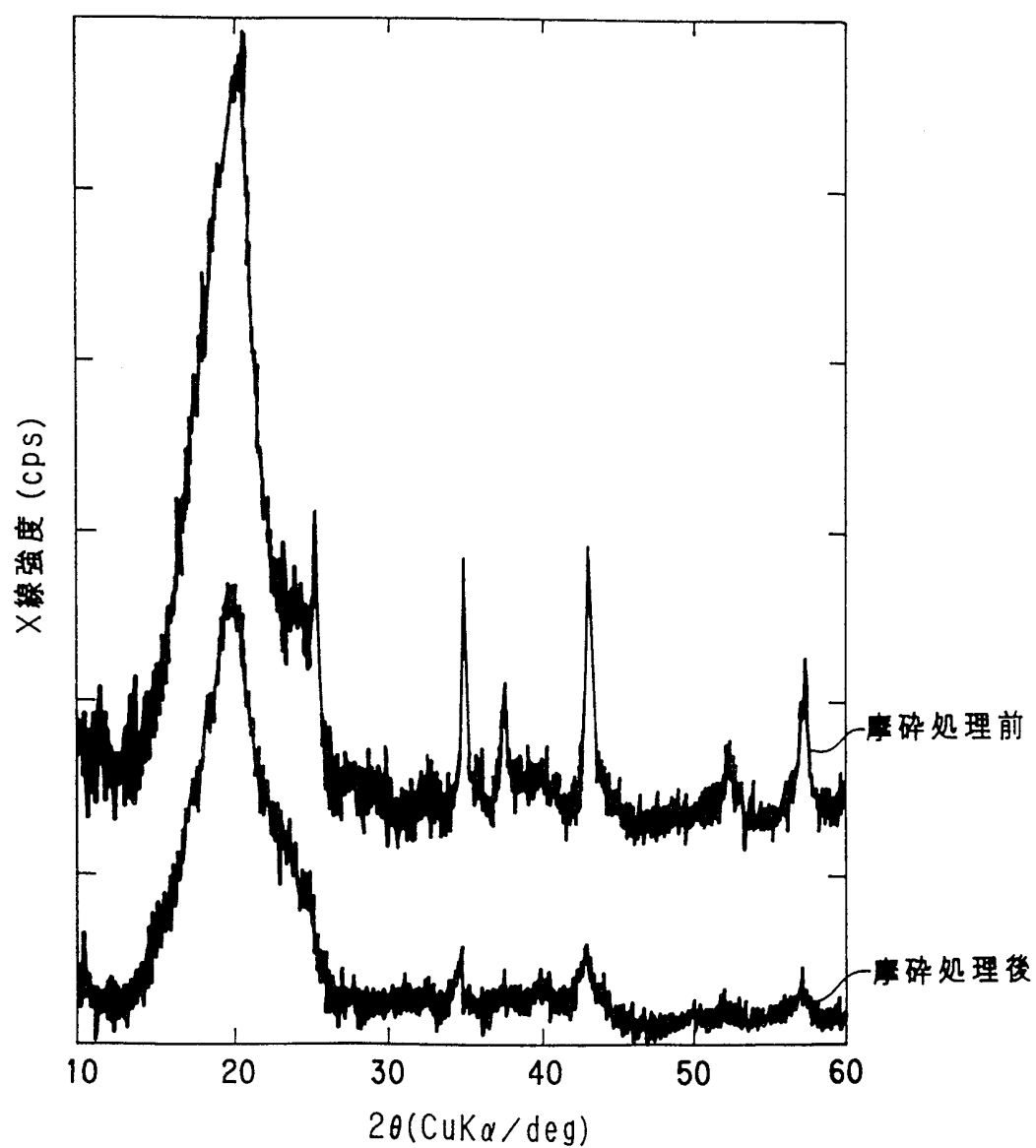
第 3 図

4/14



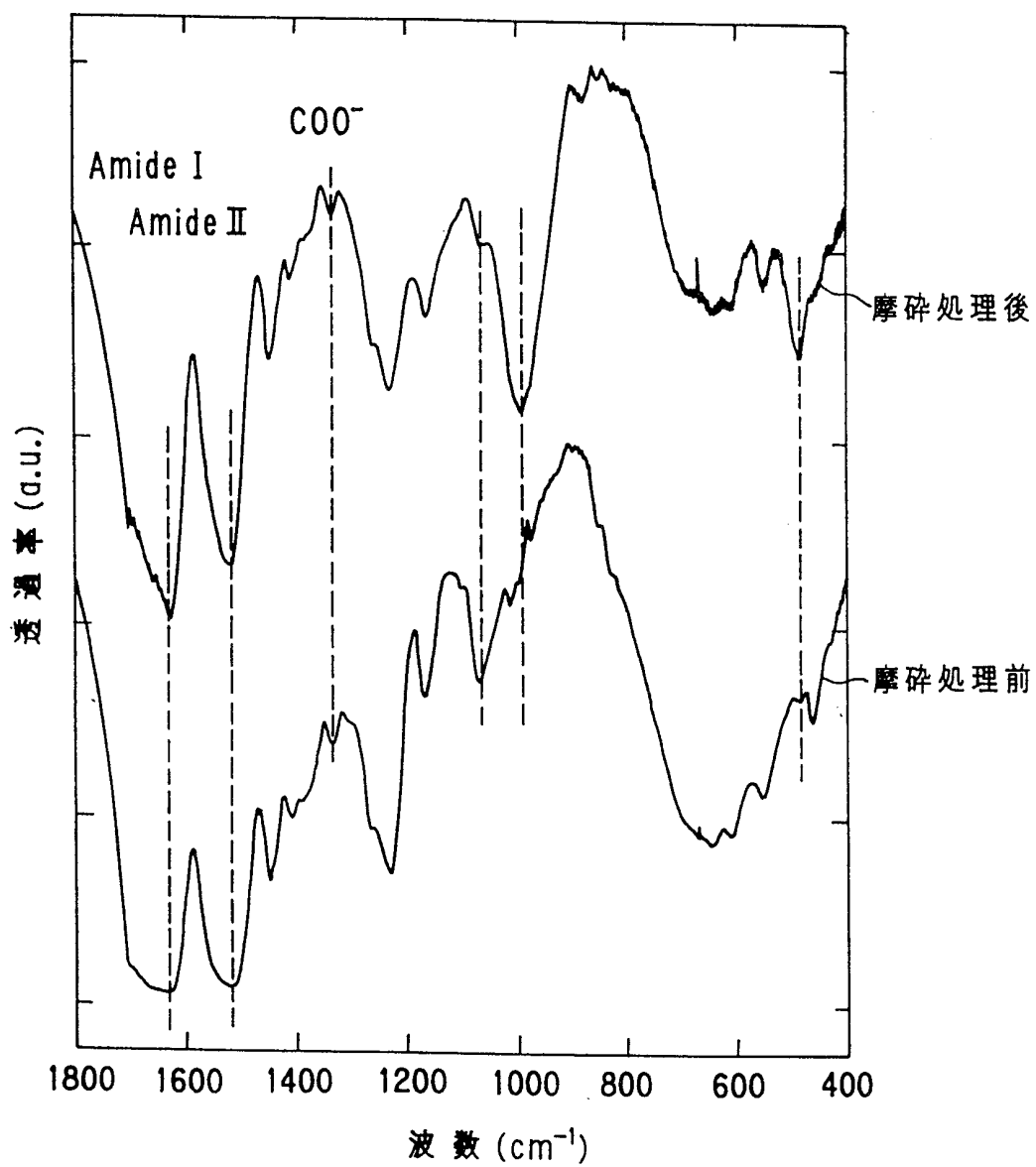
第 4 図

5/14



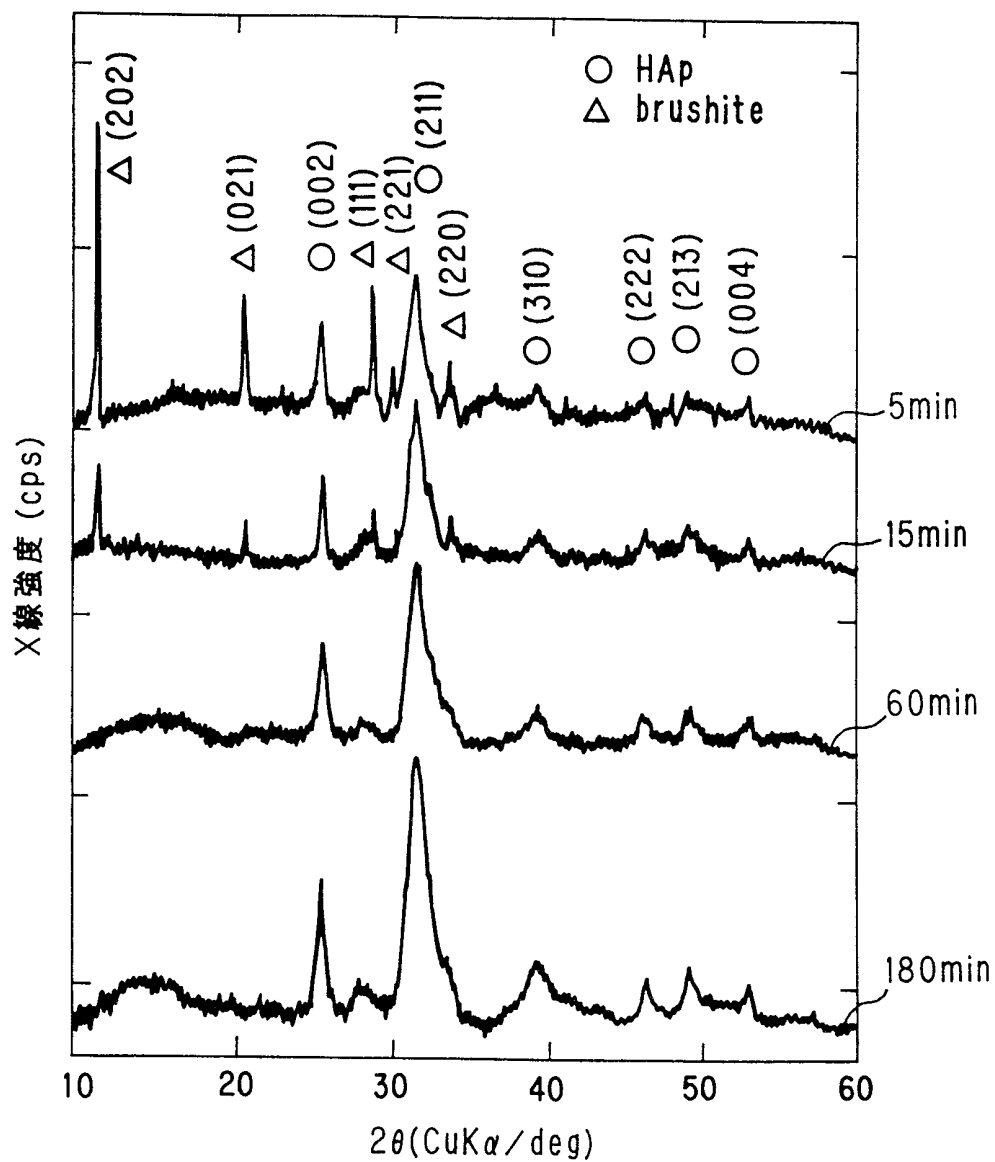
第 5 図

6/14



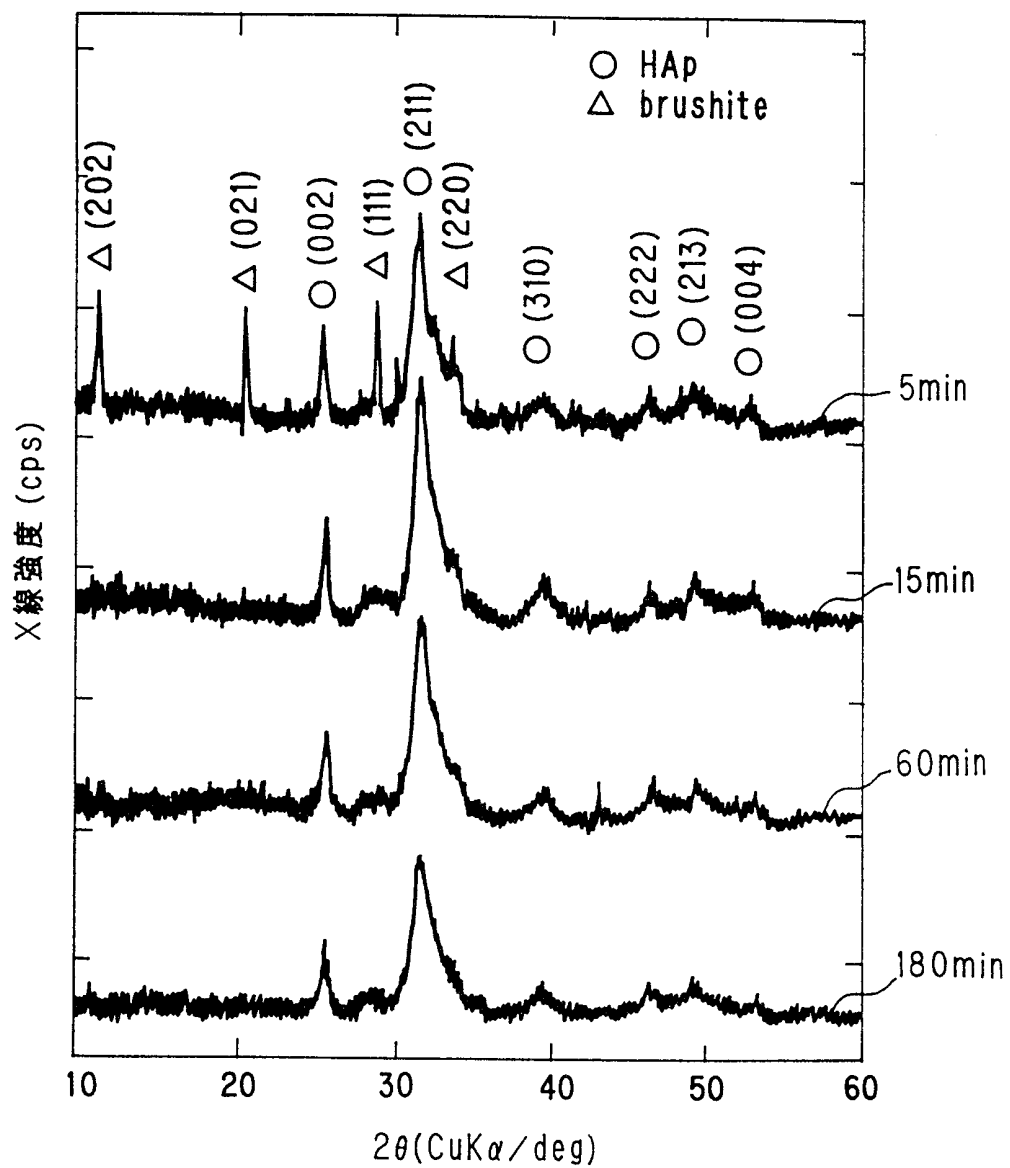
第 6 图

7/14



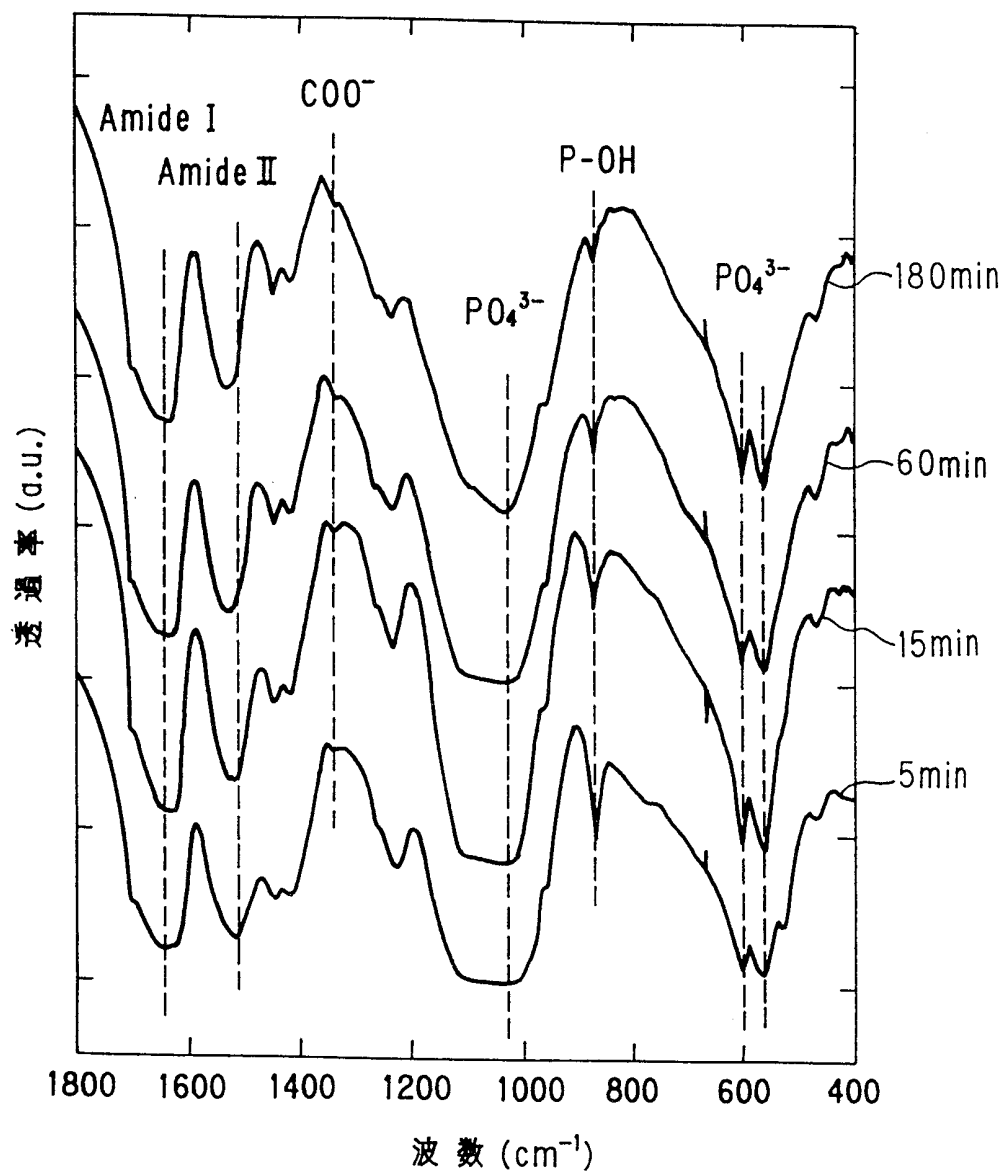
第 7 図

8/14



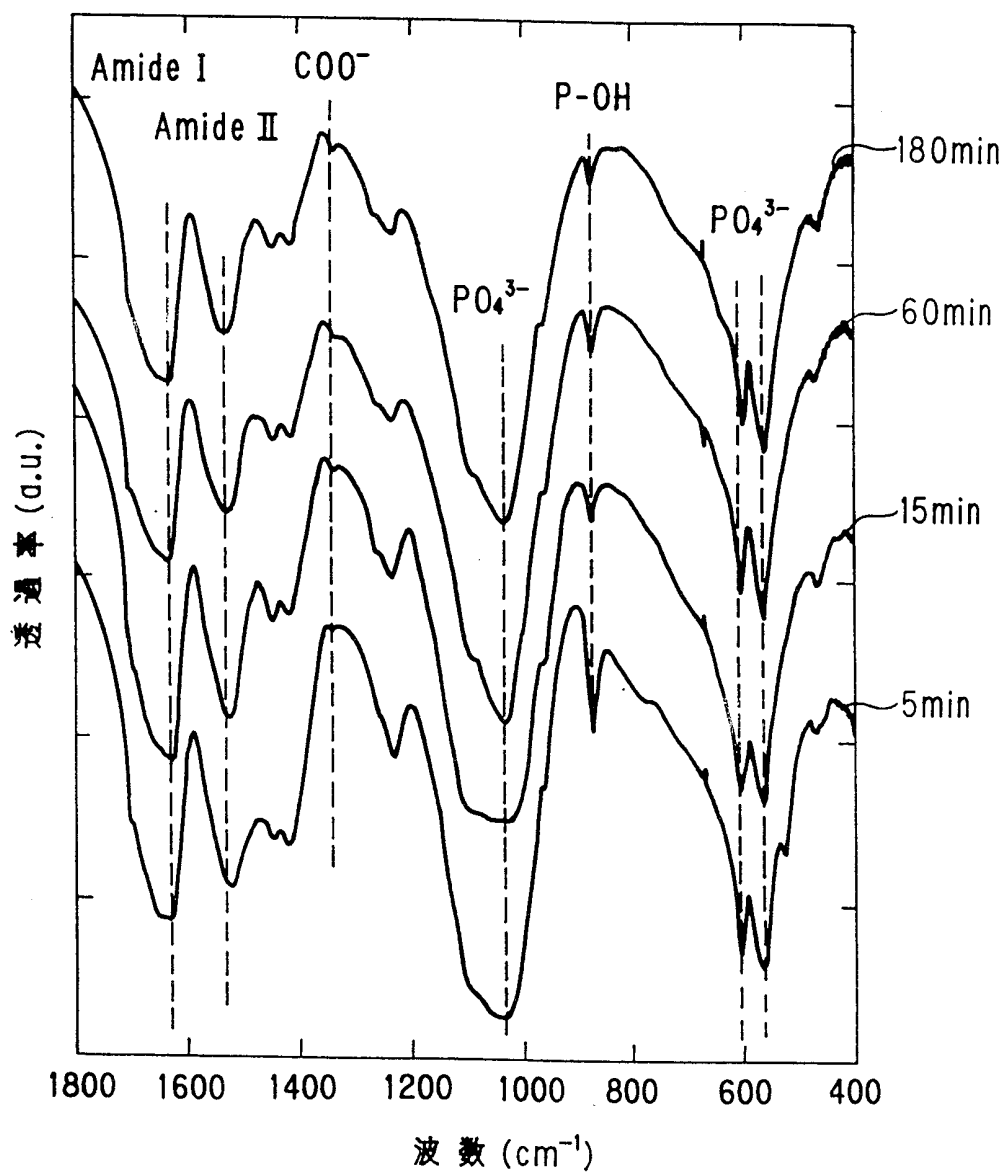
第 8 図

9/14



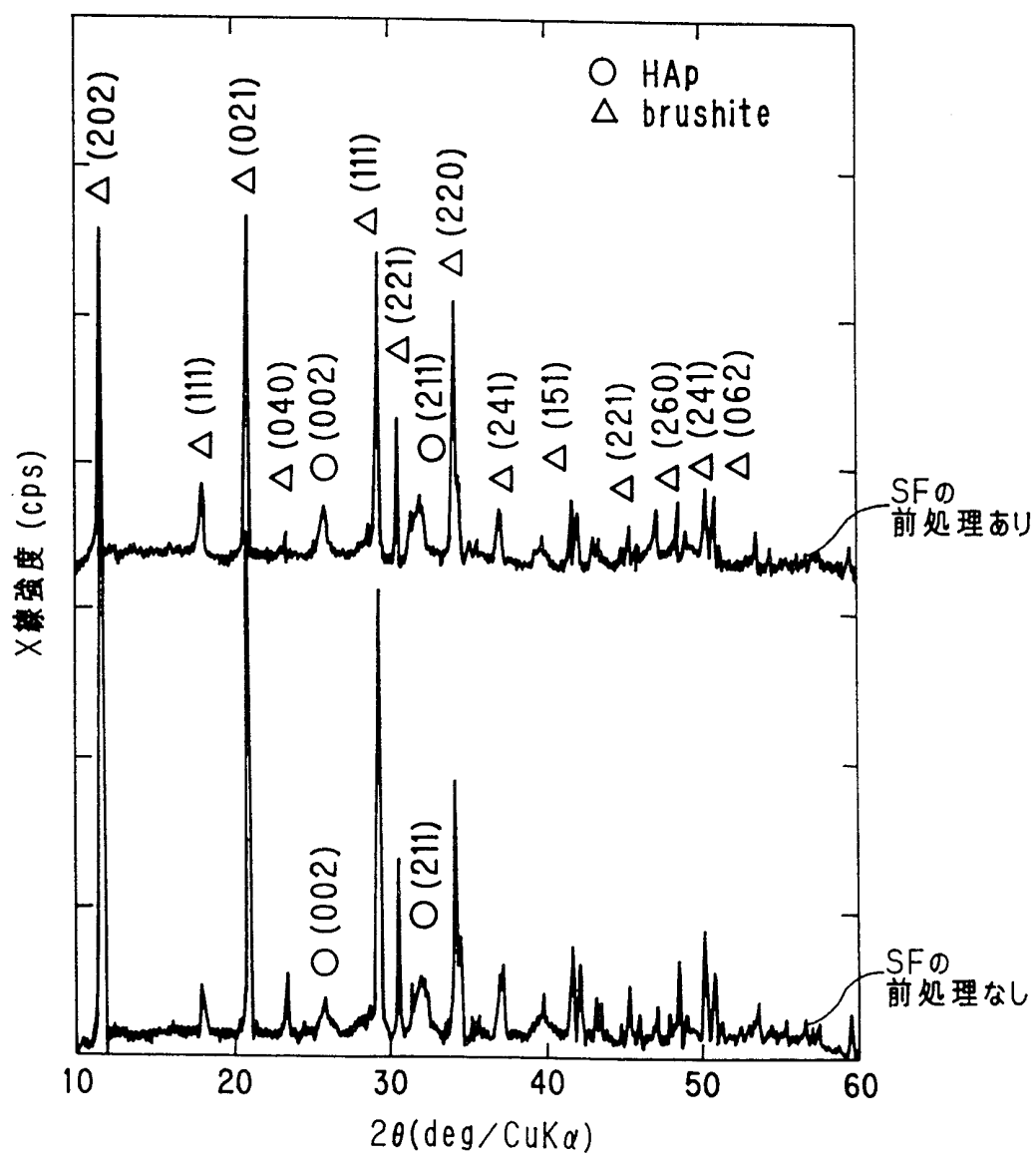
第 9 图

10/14



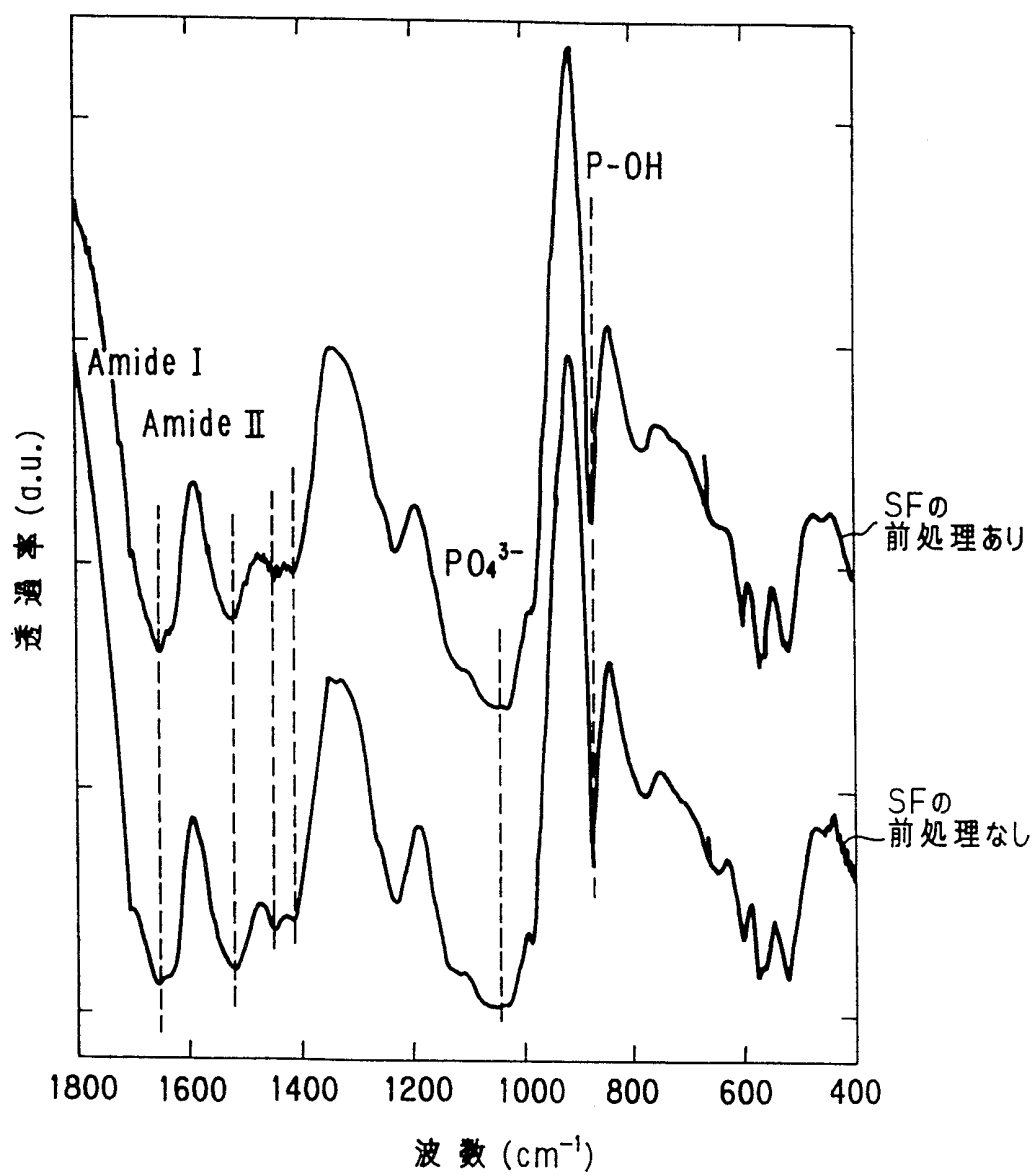
第 10 図

11/14



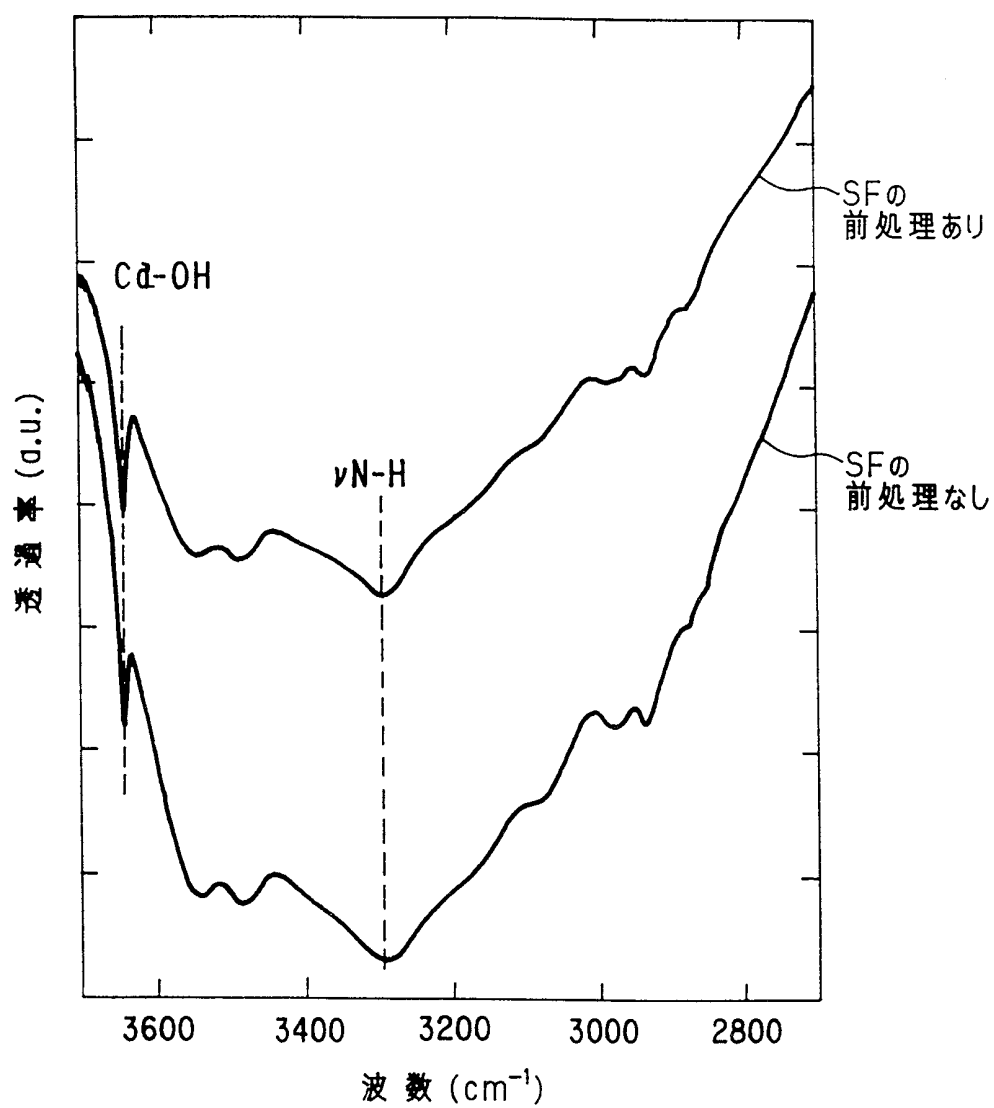
第 11 図

12/14



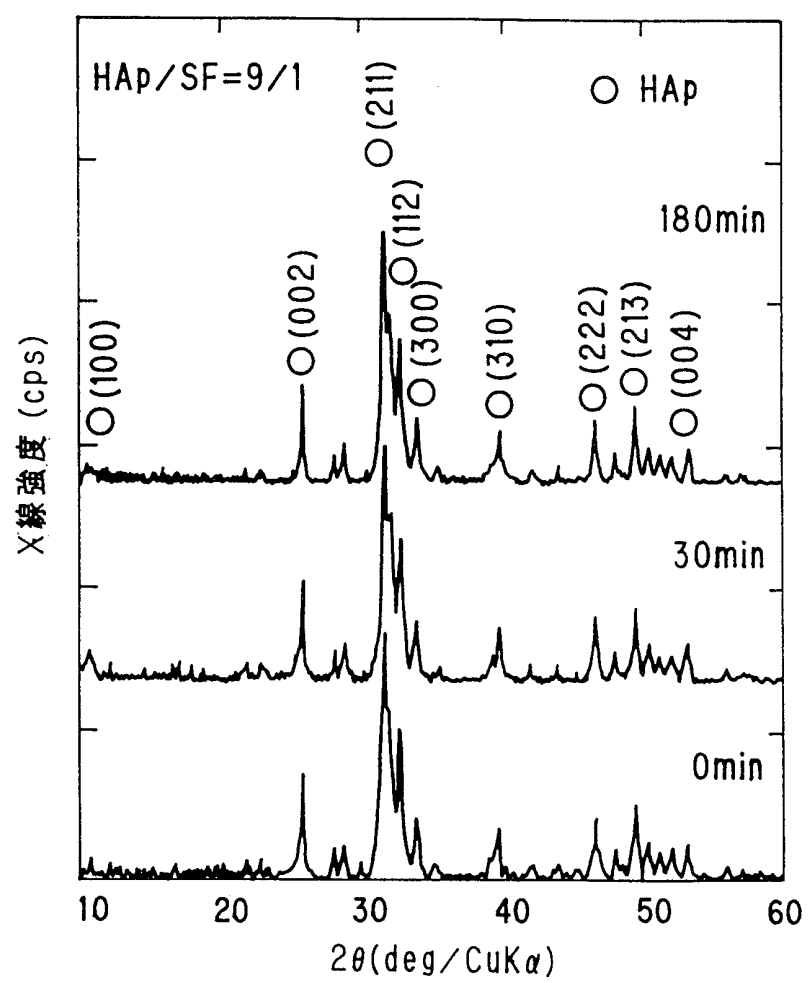
第 12 図

13/14



第 13 図

14/14



第 14 図

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C01B25/32

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)

Int.Cl⁶ C01B25/32, A61L27/00, A61K7/02, G01N30/48, C08J7/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1999

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1999 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-1999

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	JP, 59-021509, A (Shiraishi Chuo Kenkyusho K.K.), 3 February, 1984 (03. 02. 84), Claims ; page 2, upper right column, line 7 to lower left column, line 15 ; Examples (Family: none)	1-5
X	JP, 06-293505, A (Nippon Sherwood K.K.), 21 October, 1994 (21. 10. 94), Claims ; Par. No. [0029] ; Examples (Family: none)	10-12
X	JP, 05-032524, A (Sekisui Plastics Co., Ltd.), 9 February, 1993 (09. 02. 93), Claims ; Par. Nos. [0012] to [0016] ; Examples (Family: none)	6-7
X	JP, 08-117323, A (Baiomatsupu K.K.), 14 May, 1996 (14. 05. 96), Claims ; Par. No. [0016] ; Examples (Family: none)	6-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
7 June, 1999 (07. 06. 99)Date of mailing of the international search report
15 June, 1999 (15. 06. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01544

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 10-101823, A (Director General, Agency of Industrial Science and Technology), 21 April, 1998 (21. 04. 98), Claims ; Examples (Family: none)	10-11
A	JP, 63-159207, A (TDK Corp.), 2 July, 1988 (02. 07. 88), Claims (Family: none)	1-20

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁸ C01B25/32

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁸ C01B25/32, A61L27/00, A61K7/02, G01N30/48, C08J7/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-1999年
日本国登録実用新案公報 1994-1999年
日本国実用新案登録公報 1996-1999年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 59-021509, A (株式会社白石中央研究所) 3. 2月. 1984 (03. 02. 84) 特許請求の範囲, 第2頁右上欄第7行-右下欄15行, 実施例 (ファミリーなし)	1-5
X	JP, 06-293505, A (日本シャーウッド株式会社) 21. 10月. 1994 (21. 10. 94) 特許請求の範囲, 【0029】, 実施例 (ファミリーなし)	10-12
X	JP, 05-032524, A (積水化成品工業株式会社) 9. 2月. 1993 (09. 02. 93) 特許請求の範囲, 【0012】 - 【0016】, 実施例 (ファミリーなし)	6-7
X	JP, 08-117323, A (バイオマップ有限会社) 14. 5月. 1996 (14. 05. 96) 特許請求の範囲, 【0016】, 実施例 (ファミリーなし)	6-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 06. 99

国際調査報告の発送日

15.06.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大工原 大二

印

4 G

9343

電話番号 03-3581-1101 内線 3416

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 10-101823, A(工業技術院長) 21. 4月. 1998(21. 04. 98)特許請求の 範囲, 実施例(ファミリーなし)	10-11
A	JP, 63-159207, A(ティーディーケイ株式会社) 2. 7月. 1988(02. 07. 8 8)特許請求の範囲(ファミリーなし)	1-20