

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5285273号
(P5285273)

(45) 発行日 平成25年9月11日(2013.9.11)

(24) 登録日 平成25年6月7日(2013.6.7)

(51) Int.Cl.

F I

C O 1 B 25/32 (2006.01)
A 6 1 L 27/00 (2006.01)C O 1 B 25/32 V
A 6 1 L 27/00 Z

請求項の数 17 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2007-516431 (P2007-516431)
 (86) (22) 出願日 平成17年6月14日(2005.6.14)
 (65) 公表番号 特表2008-502570 (P2008-502570A)
 (43) 公表日 平成20年1月31日(2008.1.31)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2005/000896
 (87) 国際公開番号 W02005/123579
 (87) 国際公開日 平成17年12月29日(2005.12.29)
 審査請求日 平成20年5月20日(2008.5.20)
 (31) 優先権主張番号 0401524-4
 (32) 優先日 平成16年6月15日(2004.6.15)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

(73) 特許権者 506417463
 プロミック・アクチボラゲット
 PROMIMIC AB
 スウェーデン、エスー412 92イエー
 テボリ、ステナ・センター1ペー番
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100103115
 弁理士 北原 康廣
 (72) 発明者 ペール・チェリン
 スウェーデン、エスー412 59イエー
 テボリ、エルネーフヴッツガータン3番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウム及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

比表面積が $80\text{ m}^2/\text{g} \sim 300\text{ m}^2/\text{g}$ であり、表面上の被膜の形状を有し、その被膜の厚さが 150 nm 以下である合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウム。

【請求項2】

比表面積が $50\text{ m}^2/\text{g} \sim 300\text{ m}^2/\text{g}$ であり、生体インプラント表面上の被膜の形状を有し、その被膜の厚さが 150 nm 以下である合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウム。

【請求項3】

リン酸カルシウムがヒドロキシアパタイトである請求項1または2に記載の合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウム。

【請求項4】

比表面積が、 $180\text{ m}^2/\text{g}$ 、 $220\text{ m}^2/\text{g}$ 、そして $280\text{ m}^2/\text{g}$ から選択される請求項1から3のいずれか一つに記載の合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウム。

【請求項5】

上記表面が金属表面である請求項1から4のいずれか一つに記載の合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウム。

【請求項6】

上記金属表面がチタン表面である請求項5に記載の合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウム。

10

20

【請求項 7】

被膜の厚さが 100 nm 以下である請求項 1 から 6 のいずれか一つに記載の合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウム。

【請求項 8】

C a / P 比が 1 . 6 7 である請求項 1 から 7 のいずれか一つに記載の合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウム。

【請求項 9】

a) 水と、当量の溶解したリン前駆体及びカルシウム塩前駆体とを含む溶液を準備し、
b) 非イオン性界面活性剤と、必要に応じ疎水性有機溶媒を a) の溶液に添加して、液晶相を形成し、

10

c) 液晶相を平衡状態にし、そして、
d) 平衡状態の液晶相をアンモニア雰囲気において、p H を高くしてリン酸カルシウムのナノサイズの結晶を液晶相の水領域に形成させ、

ここで、工程 a) から d) は室温で行い、続いて、

e 1) 工程 d) のアンモニア処理した液晶相から溶媒を用いて非イオン性界面活性剤を除去し、そして、

f 1) ナノサイズのリン酸カルシウム結晶を濾別、洗浄、そして乾燥して粉末を得る、あるいは、

e 2) 工程 d) のアンモニア処理した液晶相を疎水性有機溶媒で希釈して、水中にナノサイズのリン酸カルシウムのマイクロエマルジョンを生成させ、

20

f 2) 工程 e 2) のマイクロエマルジョンの中に酸化物層で被覆された物品の表面を浸漬して、その表面にマイクロエマルジョンを堆積させ、

g 2) 工程 f 2) の表面から有機溶媒を蒸発させて、ナノサイズの結晶性リン酸カルシウムの被膜を得、そして、

h 2) 非イオン性界面活性剤を除去するため、不活性雰囲気下で加熱する、あるいは、工程 d) を省略し、

e 3) 工程 c) の液晶相を疎水性有機溶媒で希釈してマイクロエマルジョンを生成させ、

f 3) 工程 e 3) のマイクロエマルジョンの中に酸化物層で被覆された物品の表面を浸漬して、その表面にマイクロエマルジョンを堆積させ、

30

g 3) 工程 f 3) の表面から有機溶媒を蒸発させて液晶相を形成させ、そして、

h 3) 工程 g 3) の表面をアンモニア雰囲気において、p H を高くしてナノサイズのリン酸カルシウム結晶を液晶相の水領域に生成させ、表面に堆積させ、次いで、

i 2) 非イオン性界面活性剤を除去するために不活性雰囲気下で加熱する、のいずれかの工程を含む、ナノサイズ結晶性リン酸カルシウムの粉末又は被膜の製造方法。

【請求項 10】

工程 f 2) 又は f 3) の酸化物層で被覆された表面が金属表面である請求項 9 記載の製造方法。

【請求項 11】

金属表面がチタン表面である請求項 10 記載の製造方法。

40

【請求項 12】

工程 f 2) 又は f 3) の物品が生体インプラントである請求項 9 記載の製造方法。

【請求項 13】

生体インプラントが歯科用インプラントである請求項 12 記載の製造方法。

【請求項 14】

リン酸カルシウムがヒドロキシアパタイトである請求項 9 から 13 のいずれか一つに記載の製造方法。

【請求項 15】

リン前駆体がリン酸である請求項 9 から 14 のいずれか一つに記載の製造方法。

【請求項 16】

50

カルシウム塩前駆体が硝酸カルシウムである請求項 9 から 15 のいずれか一つに記載の製造方法。

【請求項 17】

Ca/P 比が 1.67 である請求項 9 から 16 のいずれか一つに記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、合成結晶性リン酸カルシウムに関し、さらに詳しくは、比表面積が $150 \text{ m}^2/\text{g} \sim 300 \text{ m}^2/\text{g}$ であるヒドロキシアパタイトと、ナノサイズの結晶性リン酸カルシウム、特にヒドロキシアパタイトの粉末又は被膜の製造方法とに関する。

10

【背景技術】

【0002】

生体内にインプラント可能な種々の生体材料の膨大なフローラ (flora) が存在している。これらは、それらの生体内での活性が、生体不活性、再吸収性又は生体活性であるかにより分類することができる。生体不活性な材料は、それらが生体組織に接触する際にある意味で異物とみなされる。身体は物品を組織で包み込み、それにより身体の中に物品を機械的に固定している。典型的な生体不活性材料は、酸化アルミニウムや二酸化ジルコニウム等のセラミックスや、種々の生体内非分解性ポリマーである。リン酸トリカルシウムや硫酸カルシウム等の生体内における再吸収性材料や生体分解性ポリマーが、損傷した組織に代えて用いられている。これら材料は徐々に溶解し、生体組織が置き換わる。生体活性材料には、例えば、ヒドロキシアパタイトやいくつかのガラス、そしてガラスセラミックスが含まれ、生体組織に化学的及び生物学的に結合するに至る生物学的反応を開始できる能力により特徴づけることができる。

20

【0003】

骨との一体化は、生体内にあり生体組織を囲む硬い組織、すなわち骨を修復又は置換するためのインプラントとの一体化を意味し、インプラント処置を成功させるために非常に重要な問題である。骨との一体化が不十分であると、インプラントが剥離する。良好な骨との一体化を達成するためにはいくつかの方法があり、例えば、a) 歯科用インプラントのネジにおけるネジ山の間隔等のインプラントデザイン ("13 の市販の口部インプラントシステムのデザイン及び表面特性", Wennerberg, A., et al., International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, vol.8, No.6, pp.622-623(1993)、"25 ミクロン及び 75 ミクロンの A1203 粒子でブラストしたチタンネジの組織学的評価", Wennerberg A, Albrektsson T, Lausmaa J. Torque), J Biomed Mater Res 1996;30:251-260)、そして Branemark らの米国特許第 4,330,891 号)、b) インプラントの表面形態のチューニング (Larsson らの "インプラントエレメント", 米国特許第 6,689,170 号)、c) 適切な表面化学特性の選択 (Ellingsen らの "金属製手術用インプラントの処理プロセス", 米国特許第 5,571,188 号)、(R.G.T. Geesink, Clin.Orthop.261(1990)39-58); J.A.Jansen et al., Mater.Res.,25(1991)973-989; T.W.Bauer et al., Bone Join Surg.,73A(1991)1439-1452; Rashmir-Raven AM, Richardson DC, Aberman HM, DeYoung DJ らの "ヒドロキシアパタイトで被覆した及び未被覆のチタンロッドに対する海綿骨様及び皮質骨様応答", J Appl Biomater 1995;6:237-242)、生体不活性、再吸収性又は生体活性のいずれかであり、そして d) a) ~ c) の内の 2 つ又はすべての組み合わせである。骨との一体化及びそのメカニズムについての研究に対する推進力は、インプラント手術を受ける患者には長い治療期間が必要であるという問題である。例えば、歯科用のチタンインプラントは、患者と口の中の位置によるが、外部荷重の適用が可能となるまでに、3 から 6 ヶ月の治療期間が必要である。

30

40

【0004】

ヒドロキシアパタイト (HA)、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ は、動物及び人間の身体にとっての主要なミネラル成分の一つであり、骨と歯に対して硬さ及び強度を与える。身体の中では、HA は針状構造を有する小さな結晶として存在している (Lowenstam, H

50

. A., Weiner, Sの"生体ミネラル化 (On biomineralization)", オックスフォード・ユニバーシティ・プレス、ニューヨーク、1989)。針は、概ね厚さが1~2 nm、幅が2~4 nm、長さが20~40 nmである。HAは、例えば、経皮デバイス、歯周処理、歯槽堤増加 (alveolar ridge augmentation)、整形外科、顎顔面手術、耳咽喉科学、そして脊髄手術等に使用され (Hench(1991)J.Am.Cer.Soc.74:1487)、特に整形外科と歯科用インプラントに非常に多く使用されている。

【0005】

しかしながら、強度についての信頼性が低いため、特に湿潤環境において、それ自身だけでは重い負荷のかかる用途には使用することができない("ナノ-HA/PA66複合材の合成及び特性"、Mie Huang, Jianqing Feng, Jianxin Wang, Xingdong Zhang, Yubao Li, Yonggang Yan, Journal of Materials Science:Materials in Medicine 14(2003)655-660)。身体内で、HAは、別の軟化 (softer) 組織に取り込まれ、複合材を形成する。例えば、人間の歯は、コラーゲンとHAの混合物から構成されており、それによりひび割れに対し強い耐性を有している。現在、最も広く使用されている合成ヒドロキシアパタイトは、チタンインプラントの被膜である。この被膜は、インプラントと周囲の組織との間の結合を促進させ、可能な限りの良好かつ迅速な結合 (骨との一体化) を可能とするものである。この用途においては、生体適合性ヒドロキシアパタイトと一体化したチタンの強度を利用する。研究によれば、たとえHAが生体活性であっても、HAの適用については多くの問題があった。問題の多くは、HA膜の酸化チタン表面に対する付着力である。付着力が弱いと、膜はインプラントから剥離し、手術の完全な失敗をもたらす。また、HAの結晶性についても問題もあり、生体組織に接触すると膜が溶解するという問題もあった (Wolke J.G.C, Groot K, Jansenらの"種々の高周波スパッタリングCa-P被膜の生体内での溶解挙動"、J.Biomed.Mater.Res.39(4):524-530 Mar 15 1998)。

【0006】

最近、研究の成果により、生体活性物質としてのHAと、インプラントに対する被膜としての利用そして他の用途に対する関心が高まっている。HAから成るより信頼性の高い製品を作るために、新しい方法又は従来の方法の改良について多くの努力がなされている。一つの非常に期待できる方法は、ナノ粒子形状のヒドロキシアパタイトを製造することである。これは、ナノ粒子が低温で焼結可能なこと、そして大きな比表面積を有するため、焼結することにより、最終的に強度の大きな製品を作ることができるからである。

【0007】

ナノスケールのHA及び類似材料を製造するいくつかの方法が存在する。これには、低濃度の塩溶液を用いる制御された化学的沈殿法や、気相堆積法 (化学的及び物理的方法を含む) や、気相からの凝縮法や、生物学的及び合成物を含む種々のテンプレート技術がある。合成方法の中で、界面活性剤の自己集合体、特にマイクロエマルションは、その中で界面活性剤が微小な水滴を形成し、それをHAの微粒子形成のためのマイクロリアクターとして用いることができ、成果が得られている (Susmita Bose et al., Chem. Mater.2003(15)4464-4469; Koumoulidis GC, Katsoulidis AP, Ladavos AK, Pomonis PJ, Trapalis CC, Sdoukos AT, Vaimakis TC, Journal of Colloid and Interface Science 259(2):254-260 Mar 15, 2003; Lim Gk, Wang J, Ng SC, Gan LM Journal of Materials Chemistry, 9(7):1635-1639 Jul 1999)。しかし、収率が低いという問題だけでなく、粒径及び形態の制御にも問題がある。そのため、形態学的に均一な合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウム、特にヒドロキシアパタイト、の製造のための信頼性の高い技術に対するニーズが存在している。

【0008】

インプラント物品上にHA膜を適用するための多くの技術が存在している。例えば、a) 熱プラズマ噴霧法である。プラズマ噴霧プロセスでは、混合ガスのストリームの中に電気アークを通過させることによりプラズマを生成させる。これにより、HAの供給原料は一部が溶融し、かなりの高速で飛ばされ、被覆される物品の外表面に衝突する。この処理により局部的に高温になる結果、一部アモルファスのHAだけでなく、他の多形を与える

ことによりH Aの結晶性に影響を与える。このアモルファスH Aは、身体の中で溶解する傾向を有しており、それにより骨との結合が弱くなる。さらに、H A層はかなり厚く（少なくとも $10\text{ }\mu\text{m}$ ）、インプラントに対する接着性に関して問題を与える（Cheang, P.; Khor, K. A. *Biomaterials* 1996,17,537; Groot, K. d.; Geesink, R.; Klein, C.; Serebian, P. L. *Biomedical Mater. Res.* 1987,21,1375; Story, B.; Burgess, A.らの"ヒドロキシアパタイトで被覆された補綴インプラント及びヒドロキシアパタイトでプラズマ噴霧された補綴インプラントの処理方法"; S. Calcitek: USA, 1998; Zyman, Z; Weng, J.; Liu, X.; Zhang, X.; Ma, Z. *Biomaterials* 1993,14,225）。b) スパッタリング法、この方法は高コストで、その効果も十分でなく実用的ではない（Massaro C, Baker MA, Cosentino F, Ramires PA, Klose S, Milella E. *Journal of Biomedical Materials Research*, 58(6):651-657 Dec 5, 2001、"異なる方法でチタン上に堆積させたヒドロキシアパタイト系被膜の表面及び生物学的評価"）。c) 電気化学により基体上に結晶を成長させる電気化学的方法。この方法は、ガスを発生させるという問題があり、それにより、被膜にひび割れや破断を生じさせる。文献には他にもいくつかの方法が記載されているが、現在実用化されているのはプラズマ噴霧法だけである。これらの上記の方法及びそれら以外の方法を用いる場合の問題は多くあるが、特に厚膜（例えば数 μm ）にしか適用できないため、基体に対する付着力が弱いことや複雑な形状を持った物品に適用しにくいという問題がある。使用又は研究された方法のいくつかは、局部的に高温を生成させるため、目的の結晶性アパタイトの代わりに非晶質のH Aを生成させる。そのため、表面上にH Aを堆積させる新しい被膜形成方法が必要とされている。期待される方法の一つは、いわゆるディップコーティング法であり、粒子ディスパージョンを含む溶液に基体を浸漬する。この方法を用いることについていくつかの研究があるが、適切なゾルを調製しないと、凝集性のない膜ができるだけでなく、基体に対する付着力も弱い。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、高結晶性のナノサイズアパタイト、特に粉末又は表面上の被膜の形状を有するヒドロキシアパタイトを提供する。薄く、純粋で高結晶性のアパタイト、すなわちリン酸カルシウム、例えばヒドロキシアパタイトの被膜は、以下に示す本発明の方法を用いて、インプラント等の物品の上に適用することができる。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、微粒子を用いることで利点が出せるいくつかの製品を作製するのに用いることができる。さらに、本発明は金属又は非金属の基体の表面上に容易に堆積させることのできる溶液を提供する。その溶液中のナノ粒子を基体に静電的に付着させ、基体に酸化物層を形成させて、表面に対する付着力を最大にする。これにより、結晶性アパタイトの非常に薄い層（例えば 150 nm 以下）からなる表面を形成することができ、これは基体の形状に関係なく適用することができる。また、本発明は、基体の表面粗さに対応可能なアパタイト層を与えるもので、それにより、骨との一体化に非常に重要な、表面構造とアパタイト被膜との結合を可能とする。

【0011】

材料科学によれば、焼結により材料の強度は増加し、粒径は減少する（参照：A. A. Griffith, Phil. Trans. Roy. Soc. London, Ser. A. 221[4]163-198(1920-1921)、"固体における破断及び流動現象"）。そのため、従来のH Aから調製した材料と比べ、ナノサイズのリン酸カルシウム粉末を焼結した材料は高強度を与える。これにより、完全にH Aからなり、高強度のインプラントを調製することができる。また、小さな結晶サイズは、固体基体上に非常に薄いH A層を形成することを可能とする。また、表面の被膜中のナノ結晶ヒドロキシアパタイトは、生体不活性な表面を与えるだけでなく、金属又は非金属から成るインプラントの比表面積を増加させることができる。これにより、迅速でより制御された骨との一体化が可能となる。

【 0 0 1 2 】

本発明のヒドロキシアパタイトの合成ナノサイズ結晶は、我々の知る限り、最も大きな表面積を有している。それらは生体内に存在するH A粒子と類似しているので、生体インプラントを作製するため、生体組織を生体模倣するのに非常に適している。本発明のH Aは、インプラントの表面に堆積させるのに適しており、非常に生体活性な表面を与え、最初の治療プロセスにおいて骨の成長を促進させる。例えば、タンパク質ポリマー・コラーゲンのマトリックス、これは機械的強度と安定性を付与する、に埋め込まれたH Aのナノ粒子から、人間の歯が作製される。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 3 】

10

本発明の第1の態様は、B E T法(S. Brunauer, P. H. Emmet, E. Teller, J. Am. Chem. Soc. 1938, 60, 309-319)により測定される比表面積が $150\text{ m}^2/\text{g}$ から $300\text{ m}^2/\text{g}$ 、例えば $180\text{ m}^2/\text{g}$ から $280\text{ m}^2/\text{g}$ である、合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウムである。

【 0 0 1 4 】

結晶の平均粒径は、図1のT E M写真から推定される直径が $1\sim 10\text{ nm}$ 、例えば $2\sim 10\text{ nm}$ 、好ましくは $1\sim 5\text{ nm}$ 、そして長さが $20\sim 40\text{ nm}$ である。

【 0 0 1 5 】

本発明の合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウムの好ましい形態は、リン酸カルシウムがヒドロキシアパタイトである。

20

【 0 0 1 6 】

本発明の別の合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウムの好ましい形態は、比表面積が $180\text{ m}^2/\text{g}$ 、 $220\text{ m}^2/\text{g}$ 、そして $280\text{ m}^2/\text{g}$ から選択される。

【 0 0 1 7 】

本発明の合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウムの形状は粉末、又は表面上、例えばチタン表面等の金属表面上の被膜である。

【 0 0 1 8 】

金属上の被膜形状の場合の合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウムの一形態は、被膜の厚さが 150 nm 以下、例えば 100 nm 以下である。

【 0 0 1 9 】

30

本発明のさらに別の合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウムの形態は、C a / P比が1.67である。

【 0 0 2 0 】

本発明の第2の態様は、ナノサイズ結晶性リン酸カルシウムの粉末又は被膜の製造方法であって、

a) 水と、溶解した当量のリン前駆体及びカルシウム塩前駆体とを含む溶液を準備し、
b) 界面活性剤と、必要に応じ疎水性有機溶媒をa)の溶液に添加して、液晶相を形成し、

c) 液晶相を平衡状態にし、

d) 平衡状態の液晶相をアンモニア雰囲気において、p Hを高くしてリン酸カルシウムのナノサイズの結晶を液晶相の水領域に形成させ、

40

ここで、工程a)からd)は室温で行い、続いて、

e 1) 工程d)のアンモニア処理した液晶相から溶媒を用いて界面活性剤を除去し、そして、

f 1) ナノサイズのリン酸カルシウム結晶を濾別、洗浄、そして乾燥して粉末を得る、あるいは、

e 2) 工程d)のアンモニア処理した液晶相を疎水性有機溶媒で希釈して、水中にナノサイズのリン酸カルシウムのマイクロエマルジョンを生成させ、

f 2) 工程e 2)のマイクロエマルジョンの中に酸化物質により被覆された物品の表面を浸漬して、その表面にマイクロエマルジョンを堆積させ、

50

g 2) 工程 f 2) の表面から有機溶媒を蒸発させて、ナノサイズの結晶性リン酸カルシウムの塗膜を得、そして、

h 2) 界面活性剤を除去するため、不活性雰囲気下で加熱する、

あるいは、工程 d) を省略し、

e 3) 工程 c) の液晶相を疎水性有機溶媒で希釈してマイクロエマルションを生成させ

、
f 3) 工程 e 3) のマイクロエマルションの中に酸化物層により被覆された物品の表面を浸漬して、その表面にマイクロエマルションを堆積させ、

g 3) 工程 f 3) の表面から有機溶媒を蒸発させて液晶相を形成させ、そして、

h 3) 工程 g 3) の表面をアンモニア雰囲気において、pH を高くしてナノサイズのリン酸カルシウム結晶を液晶相の水領域に生成させ、表面に堆積させ、次いで、

i 2) 界面活性剤を除去するために不活性雰囲気下で加熱する、製造方法である。

【0021】

一実施形態において、a) における当量の溶解量は水への溶解量であるが、他のいくつかの実施形態では、リン前駆体は、例えばトリエチルホスフィット又はカルシウムプロピオネートは水溶性ではなく、それぞれ界面活性剤溶解性又は油溶性である。

【0022】

好ましい形態において、b) の界面活性剤は非イオン性界面活性剤である。

【0023】

本発明の方法によれば、比表面積 $50 \text{ m}^2 / \text{g}$ から $300 \text{ m}^2 / \text{g}$ のナノサイズ結晶性リン酸カルシウムを製造することができ、好ましい範囲は $150 \text{ m}^2 / \text{g}$ から $300 \text{ m}^2 / \text{g}$ である。

【0024】

本発明の方法の一形態においては、f 2) 又は f 3) の酸化物層で被覆された表面は、チタン表面等の金属表面である。

【0025】

さらに別の形態では、f 2) 又は f 3) の物品は、生体インプラント、例えば歯科用インプラントである。

【0026】

本発明の第1の態様の場合と同様に、本発明の第2の態様の方法においても、リン酸カルシウムはヒドロキシアパタイトを含み、リン前駆体はリン酸を含み、カルシウム塩前駆体は硝酸カルシウムを含み、そしてCa/P比1.67を含む。

【0027】

生体内で概ね1.67である重要なCa/P比も保持される。Ca/P比1.67は、天然のヒドロキシアパタイトの比率である。しかしながら、カルシウム前駆体及びリン酸前駆体の比率を変えることにより、本発明においても他のリン酸カルシウム化合物、例えば、リン酸ジ-、トリ-又はテトラ-カルシウムを製造することができる。

【0028】

リン前駆体には、リン酸に加え、亜リン酸、次亜リン酸、トリエチルホスフィットのような亜リン酸エステルが含まれる。

【0029】

カルシウム塩前駆体には、硝酸カルシウムに加え、例えば、塩化カルシウム、酢酸カルシウム、カルシウムエトキサイド等のカルシウムアルコキサイドが含まれる。

【0030】

合成ナノサイズ結晶性リン酸カルシウム、特にヒドロキシアパタイトは、酸化物層を有するものであれば、金属、ポリマー及び他の有機材料、セラミックス及び他の無機材料等のあらゆる表面に堆積させることができる。物品又はインプラントの形状は平面状、球状、同心状等あらゆる複雑なものも可能であり、その表面は平坦又は多孔性でも良い。生体インプラントに使用される金属、例えばチタン（表面に酸化チタン層を常に有する）、ステンレス鋼、モリブデン、ジルコニウム等は、本発明に記載した被覆処理により生体活性

10

20

30

40

50

とすることができる。

【 0 0 3 1 】

基体に対する良好な付着性を得るためには、基体表面を適切に洗浄することが必要である。これにより、結合に影響を及ぼす汚染物を除去することができる。この目的のため、ブラスティングや研磨等の機械的方法や、有機溶剤や水で洗浄する等の化学的方法を含む、いくつかの方法を用いることができる。

【 0 0 3 2 】

所望の結晶構造、すなわちアパタイト構造を得るだけでなく結晶サイズを制御するために、本発明の方法では、界面活性剤の自己集合体を用いることができる。界面活性剤は1以上の親水部と1以上の疎水部を有する両親媒性分子である。親水部とは、水に対して親液性があること、すなわち親水的であり、また頭部が多少水溶性であることも意味する。疎水部は、水に対し親液性を有さず、すなわち親水的でなく、尾部が水に不溶又は親水部よりも水に溶けにくいことも意味する。これらの異なる部分を組み合わせると、水溶性部分と水に不溶又はあまり溶解しない部分とを有する分子が得られる。これらの部分の間には組成の違いが存在し、1以上の疎水性尾部を有する又はその逆のダブルヘッド型や、1以上の頭部を有するダブルテール型分子等の界面活性剤が存在する。また、界面活性剤は頭部の種類によって異なるグループ、すなわち、イオン性又は非イオン性、カチオン性、アニオン性、双極性又は両性に分けることができる。双極性型界面活性剤は、正電荷と負電荷の両方を有している。正電荷は常にアンモニウムであり、負電荷は変わるが、通常カルボキシレートである。正電荷と負電荷の両方がpHに依存する場合、それらは両性界面活性剤と呼ばれ、特定のpH域では双極性である。界面活性剤の最も重要な特徴は界面、例えば、気液界面、気固界面、そして液固界面に吸着する性質である。界面活性剤が、集合状態にないという意味で自由な状態は、モノマー又はユニマーと呼ばれる。ユニマー濃度を増加させると、それらは集合して、いわゆるミセルと呼ばれる微小集合体を形成する。この濃度は臨界ミセル濃度と呼ばれ、CMCで示される。このミセル形成は界面への吸着に対する代替手段と考えることができ、これにより熱力学の法則に従い自由エネルギーを減少させている。水をミセル化の溶媒として用いた場合、CMCは非常に小さいミセル濃度となる。1 mM以下の値となることは珍しいことではない。CMCを超えて界面活性剤の濃度を増加させると、ミセルは大きく成長を始める。高い界面活性剤濃度で、ミセルは互いに接近して充填する段階に達し、新しく、より粘性の大きい構造、すなわち液晶層を形成する。これらの集合体は、水又は有機溶媒又は水と有機溶媒との混合物の中で形成される。

【 0 0 3 3 】

液晶構造をとる界面活性剤自己集合体は、種々の外形を有する。これらの外形の例としては、ラメラ、六方晶、逆六方晶、そして立方晶がある。これらのすべての外形は本発明においても可能である。存在する他の界面活性剤層は、いわゆる等方性液相であり、これらの例としては、希薄及び濃厚ミセル濃度、逆ミセル溶液、マイクロエマルション、そしてベシクル溶液がある。より高濃度の系、すなわち液晶相は、近距離では秩序がないが、遠距離ではいくらかの秩序を有している。これに対し、無機結晶等の通常の結晶は近距離及び遠距離のいずれにおいても秩序を有している。これらの特性により液晶は剛直な構造を有するが、通常の結晶に比べより液体に近い。これら構造物の典型的な大きさは、メソ領域、すなわち2 ~ 50 nmである。

【 0 0 3 4 】

液晶相及びそれらに富む相の挙動を利用する方法は、多孔質材料（メソポーラス）を製作する有望な方法であり、損傷した骨の代替用途としての可能性がある。高濃度の液晶相を用いて作製した材料は、比表面積が $50 \text{ m}^2 / \text{g}$ 以上、例えば $100 \text{ m}^2 / \text{g}$ 以上、好ましくは $150 \text{ m}^2 / \text{g}$ 以上、例えば $200 \text{ m}^2 / \text{g}$ 以上、最も好ましくは $280 \text{ m}^2 / \text{g}$ 以上であり、我々の知る限り、合成HAについて従来の窒素吸着法を用いて測定された値の中で最も大きな値である（Rudiらは（WO 02/02461）、 $920 \text{ m}^2 / \text{g}$ の比表面積を有するHAを作製したと報告している。しかし、これらの値は、標準的な窒素吸着法を用

いて得られた値とは比較することができない。)。

【0035】

本発明において、HA等の結晶性アパタイトの粒子形成のための構造誘導剤として用いる界面活性剤は、コロイド状サスペンションの安定化のための分散剤としても働き、物品上に粒子を分散させる場合の湿潤剤としても必要である。ナノサイズのリン酸カルシウムを作製するに適した界面活性剤は、ブロック・ポリ(エチレングリコール)・ブロック・ポリ(プロピレングリコール)・ブロック・ポリ(エチレングリコール)型の非イオン性界面活性剤である。前述のように、複数の異なる親液性の液晶構造又は相が存在する。得られる相の型は、界面活性剤、疎水相(存在する場合)、印加圧力、温度、pH及び濃度に依存し、これらの中の1以上のパラメータを変えることにより、相を変化させることが可能である。この特徴により、一の特定の界面活性剤相から開始させ、特定の取り囲まれた環境の中で所望の反応を進行させ、そして1以上のパラメータを変化させて別の相に転換させることができる。この別の相は、製造工程に必要な別の特性を有しており、別のさらなる工程に用いることができる。温度や界面活性剤濃度等のパラメータを変化させることにより、所望の相、そして本発明のナノ粒子を製造し、安定相としてより望ましい別の相に変化させることも可能である。また、公知の条件の下でこれら界面活性剤システムを熱力学的に作製することにより、システムが完成し保持される。これは、長時間放置した場合でも相が各成分に決して相分離しないことを意味する。製品や製造の再現性等の実用上の問題にとって、このことは望ましい特性である。

【0036】

使用可能な有機溶媒は非常に多くの種々の溶媒の中から選択することができ、例えば、その溶媒には、酢酸ブチルとp-キシレンが含まれる。

【0037】

本発明を実施例と図面を用いて説明するが、本発明の範囲は以下の開示内容に限定されるものでないことは理解されるべきである。

【実施例】

【0038】

実施例1.

ヒドロキシアパタイト粉末の製造

粉末は液晶相を用いて製造した。その相は、界面活性剤、水、そして必要により有機溶媒である疎水相とから構成されている。我々の用いた界面活性剤は、いわゆるブロック共重合体であり、PEG-PPG-PEG(ブロック・ポリ(エチレングリコール)・ブロック・ポリ(プロピレングリコール)・ブロック・ポリ(エチレングリコール)の構造を有する。BA5Fは、プルロニック(Pluronic)の名前でこのポリマー類を製造しているが、化学会社アルドリッチも、ほとんど同じブロックポリマーを販売している。我々は、重量%で示される4つの異なるレシピでヒドロキシアパタイトを製造することができる。

【0039】

1) 逆六方晶相

15%水溶液: 水、リン酸 H_3PO_4 、そして硝酸カルシウム $Ca(NO_3)_2$

35%酢酸ブチル

50%プルロニックP123

【0040】

2) 逆六方晶相

15%水溶液: 水、リン酸 H_3PO_4 、そして硝酸カルシウム $Ca(NO_3)_2$

35%p-キシレン

50%プルロニックL64

【0041】

3) 立方晶相

50%水溶液: 水、リン酸 H_3PO_4 、そして硝酸カルシウム $Ca(NO_3)_2$

50%プルロニックF127

【 0 0 4 2 】

4) 六方晶相

30%水溶液：水、リン酸 H_3PO_4 、そして硝酸カルシウム $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$

70%プルロニックF127

【 0 0 4 3 】

液晶相は、アンモニア雰囲気中で処理する前に、平衡にするため数時間放置する。アンモニアは水領域のpHを高くすることにより、ヒドロキシアパタイトを沈殿させる。4日で反応は終了し、そして界面活性剤を溶媒（例えばエタノール又はトルエン）で除去する。ヒドロキシアパタイトを濾別し、洗浄して風乾する。結晶化は、液晶相（直径5～10nm）に存在する微小な水領域で起きるので、非常に微細な粉末が得られる。

10

【 0 0 4 4 】

レシピに示す通り、リン酸と硝酸カルシウムの可溶量が水相に添加される。硝酸カルシウムとリン酸は、常にCa/P比が1.67となるように添加される。添加する硝酸カルシウムとリン酸の濃度を変化させることにより、得られるヒドロキシアパタイト結晶の大きさを制御することができる。我々は、硝酸カルシウムとリン酸の濃度を変え（Ca/P比は1.67に維持しながら）、以下の比表面積を測定した。

$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2/4\text{H}_2\text{O}$	比表面積 m^2/g
20 wt %	80
10 wt %	180
5 wt %	220
2.5 wt %	280

20

【 0 0 4 5 】

本明細書に記載されたすべての比表面積は、窒素吸着法により測定されたものであり、さらに詳しくはマイクロメトリックス・インスツルメントのASAP2010を用いた。

【 0 0 4 6 】

実施例2.

30

表面上への被膜の作製 - 方法1

アンモニアで処理した液晶相を、水に不溶の有機溶媒で希釈することにより被膜を得る。実施例1のように、界面活性剤を除去し、粉末を濾別する代わりに、水に不溶な成分をより多く液晶相に添加する。この方法により、いわゆる油中水型マイクロエマルジョンが得られ、ヒドロキシアパタイトの結晶は、溶液中の微小水滴、直径約10nmの大きさ、の中に存在する。マイクロエマルジョンを維持するには、添加する溶媒の量が重要である。溶媒を加えすぎると、ヒドロキシアパタイトは沈殿し堆積する。p-キシレンとL64を用いるレシピでは、以下の組成のマイクロエマルジョンを得るため、我々は液晶相の重量の2倍量のp-キシレンを添加した。

15g 水溶液

40

215g p-キシレン

70g プルロニックL64

【 0 0 4 7 】

チタン等の金属を溶液中に浸漬すると、ヒドロキシアパタイトは、界面活性剤や有機溶媒とともに金属に付着する。浸漬後、試料を30分間乾燥し、有機溶媒を蒸発させる。続いて界面活性剤を550℃で5分間の条件で焼失させると、純粋なヒドロキシアパタイトのみが残る。ヒドロキシアパタイトは完全に結晶性であり、さらに高比表面積を有する。プラズマスパッタリング等の他の方法では、部分的に非晶質なヒドロキシアパタイトの厚膜が得られ、その比表面積も小さい。我々の熱処理は、いわゆる筒型電気炉を用い、窒素ガスを試料に流しながら行い、それによりチタン表面のさらなる酸化を防いでいる。

50

【 0 0 4 8 】

H A 被膜の上記の製造方法は、以下のように要約することができる。

- 1 . 液晶相を作製し、そして、
- 2 . それをアンモニア雰囲気中に 4 日間放置する。
- 3 . 相を溶媒で希釈し、塗液を調製する。
- 4 . 被覆する表面を、塗液の中に浸漬し、次いで乾燥させ、液晶相を表面で再生させる。
- 5 . 表面を窒素雰囲気中の炉の中に 5 分間置いて、界面活性剤を除去する。

【 0 0 4 9 】

実施例 3 .

表面上への被膜の作製 - 方法 2

アンモニア雰囲気中で処理していない液晶相を水に不溶な有機溶媒で希釈することにより被膜を得る。油中水型マイクロエマルジョンが得られるが、液晶相はアンモニアに暴露されていないので、マイクロエマルジョンの水滴の中にはヒドロキシアパタイトの結晶は存在しない。その代わり、これらの水滴は、カルシウムとリンの前駆体を含んでいる。マイクロエマルジョンの組成は実施例 2 のそれと同じであり、

- 1 5 g 水溶液
- 2 1 5 g p - キシレン
- 7 0 g プルロニック L 6 4、である。

【 0 0 5 0 】

H A 被膜の上記の製造方法は、以下のように要約することができる。

- 1 . 液晶相を作製し、そして、
- 2 . その相を溶媒で希釈し、塗液を調製する。
- 3 . 被覆する表面を、塗液の中に浸漬し、次いで乾燥させ、液晶相を表面で再生させ、そして、
- 4 . アンモニア雰囲気中に 2 0 分間置く。
- 5 . 表面を窒素雰囲気中の炉の中に 5 分間置いて、界面活性剤を除去する。

【 0 0 5 1 】

2 つの選択可能な、表面へのナノ結晶被膜の作製方法の大きな違いは、後者の方法では、液晶相を 4 日間アンモニアに暴露しない点にある。代わりに、浸漬後、表面をアンモニアに暴露させ、p H を高くして、H A を表面に堆積させる。いずれの方法でも、最終段階で炉の中で界面活性剤を除去する点は同じである。いずれの方法も同じ結果を与えるが、後者の方法は短時間で行うことができる。

【 0 0 5 2 】

表面上に酸化物質が存在し（そうでなければ、マイクロエマルジョン中のヒドロキシアパタイトは基体に満足できる程度には付着することができない。）、材料が熱処理に耐えることができるのであれば、金属表面以外の別の表面を被覆することも可能である。H A による被覆の可能な材料の例としては、ステンレス鋼、チタン、そして酸化ジルコニウムや通常のガラス等のセラミックスが含まれる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 5 3 】

【 図 1 】本発明のヒドロキシアパタイト結晶の透過型電子顕微鏡（T E M）写真の一例である。スケールバーは 1 0 0 n m である。

【 図 2 】本発明のヒドロキシアパタイトで被覆された金属表面の走査型電子顕微鏡（S E M）写真の一例である。写真からわかるように、本発明のヒドロキシアパタイト層は金属表面の形状に対応している。スケールバーは 1 0 μ m である。

【 図 3 】ガラス表面上の本発明のヒドロキシアパタイト層の S E M 写真の一例である。スケールバーは 1 μ m である。

【 図 4 】比表面積 2 2 0 m² / g の H A 粉末の X 線回折図の一例である。

10

20

30

40

【図 1】

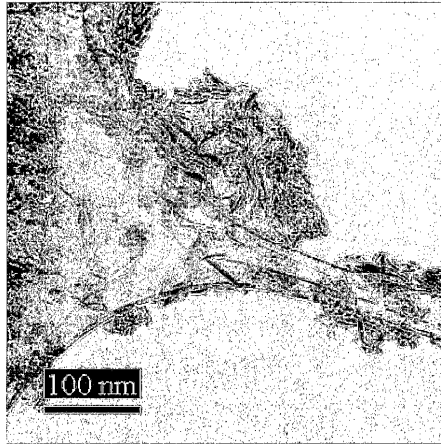


Fig. 1

【図 2】

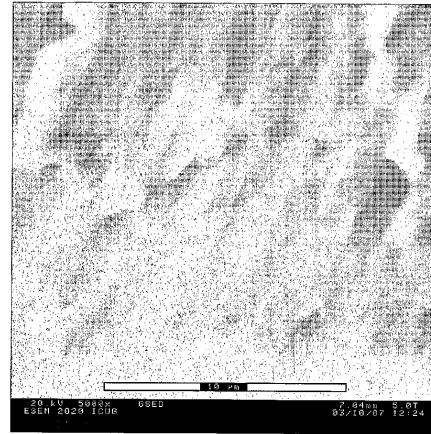


Fig. 2

【図 3】

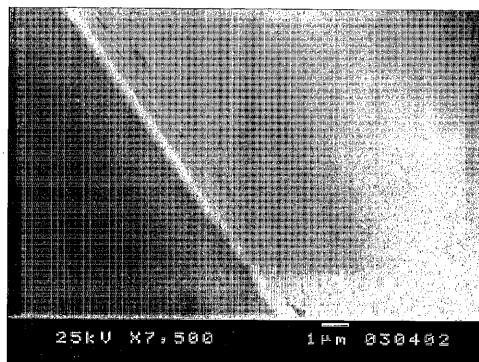
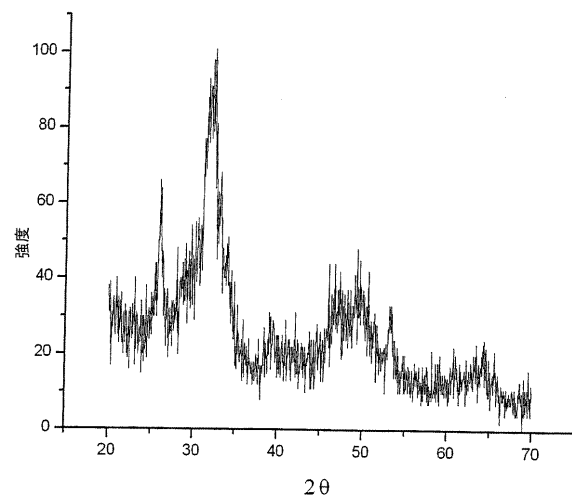


Fig. 3

【図 4】



フロントページの続き

(72)発明者 マーティン・アンデション

スウェーデン、エス - 4 2 1 3 7 ヴェストラ・フレルンダ、ディスタンスガータン 9 番

審査官 佐藤 哲

(56)参考文献 特開平 1 1 - 0 6 1 1 9 7 (J P , A)

米国特許第 0 6 0 1 3 5 9 1 (U S , A)

特開平 1 1 - 0 9 2 6 3 7 (J P , A)

G.C.Koumoulidis et al. , Preparation of hydroxyapatite via microemulsion route , Journal of Colloid and Interface Science , 2 0 0 3 年 3 月 1 5 日 , Vol.259 No.2 , Pages254-260

S.Bose et al. , Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite Nanopowders by Emulsion Technique , Chem.Mater. , 2 0 0 3 年 1 1 月 1 8 日 , Vol.15 No.23 , Pages4464-4469

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 1 B 2 5 / 0 0 - 2 5 / 4 6

A 6 1 L 2 7 / 0 0

J S T P l u s (J D r e a m I I)

J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I)