(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2004 年11 月11 日 (11.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/096306 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61L 27/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005841

(22) 国際出願日: 2004 年4 月30 日 (30.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-127616 2003 年5 月2 日 (02.05.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人産業技術総合研究所 (NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒1008921 東京都千代田区霞が関一丁目３番１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): 寺岡 啓 (TERAOKA, Kay) [JP/JP]; 〒4638560 愛知県名古屋市守山区大字下志段味字穴ケ洞２２６６番地の９８ 独立行政法人産業技術総合研究所中部センター内 Aichi (JP). 石黒 直樹 (ISHIGURO, Naoki) [JP/JP]; 〒4668550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町６５ 名古屋大学大学院医学系研究科内 Aichi (JP). 松山 幸弘 (MATSUYAMA, Yukihiro) [JP/JP]; 〒4668550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町６５ 名古屋大学大学院医学系研究科内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 須藤 政彦 (SUDO, Masahiko); 〒1030022 東京都中央区日本橋室町１丁目６番１号 真洋ビル６階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

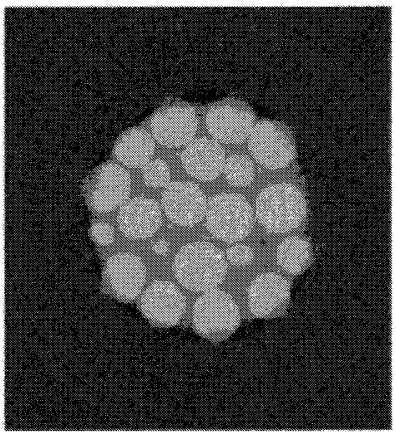
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AGGREGATE MADE OF BIOMATERIAL CEMENT COMPOSITE AND CEMENT HARDENED MATERIAL

(54) 発明の名称: 生体材料製骨材・セメント複合体及びセメント硬化体



(57) Abstract: An aggregate particles cement composite containing aggregate particles made of a biocompatible material, characterized in that (1) the above aggregate particles are made of a calcium phosphate based ceramic or a biodegradable plastic, (2) the aggregate particles have a particle diameter of 151 μm to 5 mm, (3) the content of the aggregate particles in the cement is 51 to 90 vol %, and (4) the cement is a self-hardening calcium phosphate cement; an injecting or packing agent for a living organism comprising the composite; a tube having therein the above agent; a device for ejecting the agent comprising the tube; a cement hardened material comprising the composite; and a method for controlling mechanical properties and the like of the hardened material.

(57) 要約: 生体材料製骨材・セメント複合体及びセメント硬化体等を提供する。 生体適合材料製骨材粒子を含有する骨材粒子・セメント複合体であって、（１）前記骨材粒子が、リン酸カルシウム系セラミックス製もしくは生分解性プラスチック製である、（２）骨材粒子径が、１５１μｍから５ｍｍである、（３）セメント中の骨材粒子含有量が、５１から９０ｖｏｌ％である、及び（４）セメントが、自己硬化型リン酸カルシウムセメントである、ことを特徴とする骨材粒子・セメント複合体、生体用注入・充填剤、チューブ充填物、注入充填材吐出装置、セメント硬化体、及びその機械的特性等の制御方法。

WO 2004/096306 A1

明 細 書

生体材料製骨材・セメント複合体及びセメント硬化体

技術分野

[0001] 本発明は、現在、国際的なスケールで研究開発が展開されている新しい骨再生治療技術の更なる発展を可能とする人工骨用新素材に関するものであり、更に詳しくは、生体適合性材料製骨材粒子を配合した新しいタイプのセメント複合体、より具体的には、自己硬化型リン酸カルシウムセメントに51vol%以上のリン酸カルシウム系セラミック製もしくは生分解性プラスチック製の骨材粒子を添加した複合体、これに水を混合して得られるReady-mixed concrete状複合体(未硬化コンクリート)、上記セメント部分を水和硬化することにより得られるコンクリート様のセメント硬化体及びその関連技術に関するものである。本発明は、骨再生治療技術の中でも、当該技術分野において、その実用化が最も期待されている骨再生及びインプラント保持床形成を目的とした骨欠損部・骨折部補修用、骨粗鬆症・骨延長部位に対する注入剤、金属製人工材料と骨母床間の間隙充填用の充填剤、薬剤担体や細胞培養担体として好適に利用し得る複合体を提供するものとして有用である。

[0002] 本発明は、人工的な骨形成技術の分野において、任意の方法で調製した特定の形態を有するリン酸カルシウム系セラミックもしくは生分解性プラスチック系生体適合性材料、及び自己硬化型リン酸カルシウムセメントから成る、新しい骨材及びその利用形態を提供するものであり、当該骨材は、セメントペーストの圧送性及びセメント硬化体の機械的強度を改善する機能を発揮する。また、本発明の骨材粒子・セメント複合体による骨再生治療においては、必要なリン酸カルシウムセメント量が少なくできるため、本発明は、ローコストな治療方法を提供するものとして、更に、本発明による骨材粒子・セメント複合体を適宜の方法で混合、硬化させることにより、任意形状のコンクリート様緻密体及び多孔体を簡便かつ確実に作製することができるものとして有用である。

背景技術

[0003] 一般に、事故や腫瘍掻爬後の骨欠損再建や、金属製人工材料と骨母床間の間隙

充填等に用いる骨充填材は、自家骨と結合・置換する材質であることが望ましい。従来、自家骨と結合・置換する生体材料としては、水酸アパタイトやβ－TCP等のリン酸カルシウム系セラミックスと、ポリ乳酸等の生分解性プラスチックが使用されている。近年、上記リン酸カルシウム系材料を用いた骨再生治療において、より低侵襲な注入療法が注目されている。ここで、注入療法とは、人工骨を注射器等により対象領域に非観血的に注入、留置する治療方法のことである。

[0004] 注入療法に使用される材料には、流動性のあるペースト状のものが望ましい。中でも硬化が期待できる組み合わせの2種類以上のリン酸カルシウム混合物を適宜選択された練和液と混合し、ペースト状にした自己硬化型リン酸カルシウムセメントの需要が高まりつつある(例えば、特許文献1ー2、非特許文献1参照)。しかしながら、今日の自己硬化型リン酸カルシウムセメントには、硬化後の強度が低いだけでなく、体液・血液存在下では硬化が良好ではなく、また、圧送性(Pumpability) が悪い、という問題があり、当該技術分野においては、それらの問題を解消して新しい骨再生治療技術を確立することを可能とする新しい骨材用新素材の開発が強く求められていた。

[0005] 特許文献1:米国特許第4, 518, 430号明細書

特許文献2:特開昭64−37445号公報

非特許文献1:P. D. Costantino et al., ArchOtolaryngol Head Neck Surg l17 (1991) 379-384.

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] このような状況の中で、本発明者らは、上記従来技術に鑑みて、骨再生治療技術の分野において、上記従来技術に見られる諸問題を抜本的に解消することが可能な新しい自己硬化型リン酸カルシウムセメント、その新しい利用形態、及びその投与方法等を、多角的な視点から検討、開発することを目標として鋭意研究を積み重ねた結果、特定の粒子径を有する生体材料製骨材粒子を自己硬化型リン酸カルシウムセメント中に51から90vol%混合して複合化することにより所期の目的を達成し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、骨再生治療に用いられる、生体材料製骨材粒子を含有する

自己硬化型リン酸カルシウムセメント(骨材粒子・セメント複合体)、すなわち、生体材料より成る人工骨用新素材(コンクリート)を提供することを目的とするものである。

[0007] また、本発明は、上記骨材粒子・セメント複合体と水等の液性成分を混合して得られる未硬化コンクリートペーストを提供することを目的とするものである。

また、本発明は、上記骨材粒子・セメント複合体のセメント部分を水和硬化して得られるセメント硬化体を提供することを目的とするものである。

また、本発明は、上記生体材料製骨材粒子を自己硬化型リン酸カルシウムセメント中に混合することにより、自己硬化型リン酸カルシウムセメント水和硬化体の圧縮強度を制御する方法を提供することを目的とするものである。

更に、本発明は、上記生体材料製骨材粒子を自己硬化型リン酸カルシウムセメントペースト中に混合することにより、自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストの圧送性を制御する方法、及び上記骨材粒子・セメント複合体を効率よく圧送する方法を提供することを目的とするものである。

課題を解決するための手段

[0008] 上記課題を解決するための本発明は、以下の技術的手段から構成される。

(1)生体適合材料製骨材粒子を含有する骨材粒子・セメント複合体であって、(a)前記骨材粒子が、リン酸カルシウム系セラミックス製もしくは生分解性プスチック製である、(b)骨材粒子径が、151μmから5mmである、(c)セメント中の骨材粒子含有量が、51から90vol%である、及び(d)セメントが、自己硬化型リン酸カルシウムセメントである、ことを特徴とする骨材粒子・セメント複合体。

(2)リン酸カルシウム系セラミックスが、水酸アパタイト、炭酸アパタイト、フッ素アパタイト、塩素アパタイト、第二リン酸カルシウム(DCP)、第二リン酸カルシウム二水和物(DCPD)、α型第三リン酸カルシウム(α−TCP)、β型第三リン酸カルシウム(β−TCP)、第四リン酸カルシウム(TeCP)、及びメタリン酸カルシウムの群から選択される1種、又は2種以上の混合物である前記(1)記載の骨材粒子・セメント複合体。

(3)生分解性プラスチックが、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリグリコール酸とポリ乳酸の共重合体、及びポリジオキサノンから選択される1種、又は2種以上の混合物である前記(1)記載の骨材粒子・セメント複合体。

(4)骨材粒子の形状が、球状、テトラポッド型、毬栗状、四面体、又は6面体である前記(1)記載の骨材粒子・セメント複合体。

(5)骨材粒子が、リン酸カルシウム単結晶の凝集体である前記(1)記載の骨材粒子・セメント複合体。

(6)リン酸カルシウム単結晶が、水酸アパタイト、モネタイト、又はブルッシャイトである前記(5)記載の骨材粒子・セメント複合体。

(7)骨材粒子の比重が、セメント比重の1／10から10倍に調整されている前記(1)記載の骨材粒子・セメント複合体。

(8)骨材粒子が、生分解性プラスチック製の単線、撚り線又はケージで拘束されている前記(1)記載の骨材粒子・セメント複合体。

(9)骨材粒子の他に、平均粒径150μmを下回る球状粒子を含有する前記(1)記載の骨材粒子・セメント複合体。

(10)前記(1)から(9)のいずれかに記載の骨材粒子・セメント複合体と水を混合したことを特徴とする未硬化コンクリートペースト。

(11)前記(1)から(9)のいずれかに記載の骨材粒子・セメント複合体、又は前記(10)記載の未硬化コンクリートペーストより成る生体用注入・充填剤。

(12)前記(11)記載の注入・充填剤を、一端、もしくは両端を塞いだチューブに充填したことを特徴とするチューブ充填物。

(13)チューブ充填物内に液性成分を注入し、ペースト状にしたことを特徴とする前記(12)記載のチューブ充填物。

(14)前記(12)記載のチューブ充填物の一部に、吐出口を設けたことを特徴とする注入充填材吐出装置。

(15)前記(12)記載のチューブ充填物をシリンジ内に装填したことを特徴とする注入充填材吐出装置。

(16)前記(1)から(9)のいずれかに記載の骨材粒子・セメント複合体、又は前記(10)記載の未硬化コンクリートペーストのセメント部分を水和硬化したことを特徴とするセメント硬化体。

(17)自己硬化型リン酸カルシウムセメントに生体材料製骨材粒子を51から90vol%

添加することを特徴とする自己硬化型リン酸カルシウムセメント水和硬化体の機械的特性の制御方法。

(18)自己硬化型リン酸カルシウムセメントに生体材料製骨材粒子を51から90vol%添加することを特徴とする自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストの圧送性の制御方法。

(19)前記(10)記載の未硬化コンクリートペーストを練り混ぜる過程において、1から60vol%の気泡を取り込み、多孔質硬化体としたことを特徴とするリン酸カルシウム多孔体。

(20)前記(10)記載の未硬化コンクリートペーストを、純チタン、チタン合金、又は生分解性プラスチック製の単線又は撚り線と共に硬化させたことを特徴とする繊維強化硬化体。

[0009] 次に、本発明について更に詳細に説明する。

本発明において、自己硬化型リン酸カルシウムセメントとしては、好適には、例えば、第一リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム(DCP)、第二リン酸カルシウム二水和物(DCPD)、α型第三リン酸カルシウム(α−TCP)、第四リン酸カルシウム(TeCP)が例示される。しかし、これらに制限されるものではなく、これらと実質的に同効のもの、あるいはこれらと類似の物であれば同様に使用することができる。本発明では、これらの中から選択される1種、又は2種類以上の水和による硬化が期待できる組み合わせの組成物が、自己硬化型リン酸カルシウムセメントとして使用されるが、好適には、TeCPとDCPDの組み合わせ、もしくはα−TCPとDCPDの組み合わせが望ましい。上記原料は、天然鉱物であってもよいが、自家骨との生着・置換性及び細胞毒性の点から、各種湿式法、乾式法で合成されたものであることが好ましい。この場合、必要に応じて、これらの原料に、薬学的に許容される任意の成分を適量混合することができる。これらの例として、例えば、マグネシウムを1wt%含有するα−TCPや、ナトリウムを0.5wt%含有するTeCPが例示される。また、上記原料は、BET値が1ー300m^2／g程度の粉体であることが望ましい。しかし、これらに制限されるものではない。

[0010] 本発明において、生体材料製骨材粒子の成分は、リン酸カルシウムもしくは生分解性プラスチックである。リン酸カルシウム原料としては、好適には、例えば、水酸アパタ

イト、炭酸アパタイト、フッ素アパタイト、塩素アパタイト、β－TCP、α－TCP、メタリン酸カルシウム、リン酸四カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム二水和物が例示される。また、生分解性プラスチック原料としては、好適には、例えば、ポリグリコール酸、ポリ乳酸（ポリD－乳酸、ポリL－乳酸、ポリD，L－乳酸、ポリDL乳酸）、ポリグリコール酸とポリ乳酸の共重合体、ポリジオキサノンが例示される。骨材粒子としては、好適には、例えば、リン酸カルシウム単結晶の凝集体、例えば、水酸アパタイト、モネタイト、ブルッシャイトの凝集体が例示される。しかし、これらに制限されるものではなく、これらと実質的に同効のもの、あるいはこれらと類似のものであれば同様に使用することができる。本発明では、これらの中から選択された1種、あるいは2種以上の混合物が使用される。

[0011] 骨材粒子は、好適には、上記骨材材料のシンメトリカルな定形粒状成形体である。骨材粒子の形状は、例えば、球状、テトラポッド型、毬栗状、四面体、又は6面体であるが、好適には、球状のものが用いられる。リン酸カルシウム原料を成形する場合、例えば、割型を用いて1－3000kg／cm^2 程度で一軸加圧成形することによって成形する方法、また、1000－10000kg／cm^2程度で冷間静水圧プレス（CIP）した圧粉体を摩滅することによって成形する方法、等が使用される。更に、所望のリン酸カルシウム粉をアルギン酸ナトリウムに懸濁させたものを、多価金属イオンを含有する凝固液に滴下して球状に成形する方法を用いてもよい。この場合、リン酸カルシウム粉及びアルギン酸ナトリウムの濃度は、それぞれ5－90wt％、1－50wt％であることが望ましい。生分解性プラスチック原料を成形する場合、例えば、所望の形状の割型に、加熱溶融した生分解性プラスチックを注入することによって成形する方法、また、所望の生分解性プラスチック粉をアルギン酸ナトリウムに懸濁させたものを、多価金属イオンを含有する凝固液に滴下して球状に成形する方法、等が使用される。

[0012] この場合、生分解性プラスチック粉及びアルギン酸ナトリウムの濃度は、それぞれ5－90wt％及び1－50wt％であることが望ましい。また、生分解性プラスチックの加熱溶融温度は、170－200℃が望ましい。生分解性プラスチックに、所望のリン酸カルシウム成分を添加する場合、所望のリン酸カルシウムを平均粒径300μm以下に造粒し、溶融状態の生分解性プラスチックに添加・混合することが好ましい。上記骨

材粒子の比重は、好適には、例えば、自己硬化型リン酸カルシウムセメントの比重の1／10から10倍に調整するが、上記のように骨材粒子比重を調整することによって、骨材粒子を自己硬化型リン酸カルシウム及びセメントペースト中に均一に分散させることができる。しかし、適宜の比重のものを用いることができる。また、成形後の骨材粒子は、切削等により、所望の大きさ、真球度に整えてもよいし、整えなくてもよい。骨材粒子のサイズは、好適には、対象とする骨欠損部の短軸長さの1／5以下であることが望ましいが、これにより制限されるものではなく、適宜の大きさの骨材粒子を用いることができる。

[0013] 骨材粒子・セメント複合体は、上記骨材粒子を51から90vol%の範囲で自己硬化型リン酸カルシウムセメントと混合し、自己硬化型リン酸カルシウムセメント水和硬化体の機械的特性を制御し、また、自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストの圧送性を制御することによって作製される。骨材粒子が51vol%より少ないと骨材粒子の偏析を招き所望の機械的特性をセメント硬化体に付与することができない場合があり、90vol%を超えると流動性を著しく失う場合がある。更に、上記のように調製した骨材粒子・セメント複合体を水と混合し、セメント部分をペースト状にすることにより、充填、注入可能な圧送性を持つ骨材粒子・セメント複合体が得られる。この場合、内径1cmを下回るノズルもしくは注射針を通して吐出、圧送可能な未硬化コンクリートとすることが好ましい。上記混合においては、骨材粒子は粉体の自己硬化型リン酸カルシウムセメントと混合してもよいし、水と混合してペースト状になった自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストと混合してもよい。また、自己硬化型リン酸カルシウムセメントをペースト状にする際に用いる水は、薬学的に許容される成分を含むことができる。例えば、コラーゲン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸ナトリウム、コハク酸二ナトリウム無水物、生理食塩水から選択される1種、あるいは2種以上の混合物の1から50wt%水溶液を用いて自己硬化型リン酸カルシウムセメントを練和し、ペースト状にしてもよい。

[0014] 上記骨材粒子・セメント複合体のセメント部分の水和硬化が完了するとセメント硬化体となる。この場合、未硬化コンクリートペーストを練り混ぜる過程において、1から60vol%の気泡を取り込むことで多孔質硬化体を作製することができる。また、未硬化コ

ンクリートペーストを、純チタン、チタン合金、又は生分解性プラスチック製の単線又は撚り線と共に硬化させることで繊維強化硬化体を作製することができる。本発明により得られるセメント硬化体は、コンクリート様構造を持ち、骨材の種類、サイズ、形状、含有量を適宜選択することにより、最大300MPaの圧縮強度を持ち得る。また、骨材のサイズ、形状、含有量を適宜選択することにより、骨材粒子・セメント複合を注射針等を通じて円滑に吐出することができる。更に、粒子径151μmから5mmの骨材粒子は適宜の押し棒等で容易に圧送することができるため、セメントペースト部分の流動性や粘性に制限されることなく、骨材粒子・セメント複合体を注射針等を通じて対象領域に圧送することができる。従って、低侵襲な注入によりセメント硬化体を対象領域に形成することが可能となる。粒子径がこれらの範囲外では骨材粒子が上記範囲上限を上回る粒径を持つ場合、注入のために大口径の注射針が必要となるため、例えば、人を対象とした注入療法に伴う侵襲が大きくなる。また、骨材粒子が上記範囲下限を下回る粒径を持つ場合、粒子を押し棒等で捉えることが困難になり、圧送性が著しく低下する。ただし、上記範囲下限を下回る粒径の骨材粒子においても、上記範囲内の粒径を持つ骨材粒子と適宜混合することにより、圧送可能な状態にすることができる。すなわち、上記骨材粒子・セメント複合体は、好適には、例えば、骨材を成型する行程、骨材をリン酸カルシウムセメントと混合する行程、これを水と混合する行程（ペーストにする場合）、骨材粒子・セメント複合体の水和硬化を完了させる行程（セメント硬化体を得る場合）、により作製される。しかし、本発明は、これらの方法に制限されるものではない。

[0015] 本発明により得られる骨材粒子・セメント複合体は、生体材料から成るReady-mixed concrete（レミコン、生コン）と成り得るものであり、その水和硬化体の圧縮強度は、骨材を含まない自己硬化型リン酸カルシウムセメントの硬化体の圧縮強度より高い。本発明において、粒子径151μm以上の骨材粒子は、適宜の押し棒等で容易に圧送することができるため、骨材粒子・セメント複合体は、セメント部分の流動性や粘性によらずに、注射針等から吐出することができる。つまり、骨材粒子・セメント複合体を骨欠損部に非観血的に注入することができる。従って、経皮的に骨材粒子・セメント複合体を骨欠損部に充填することができる。

[0016] 本発明の骨材粒子・セメント複合体のセメント硬化体の引っ張り強度は、例えば、生分解性プラスチック、チタン、チタン合金製の単線、撚り線、ケージを複合化することにより改善することができる。特に、上記単線もしくは撚り線を配向させた場合、配向方向に垂直な加重に対する強度が改善された繊維強化硬化体が得られる。しかし、これらに制限されるものではなく、適宜の方法が使用される。骨欠損部に充填された骨材粒子・セメント複合体は、水和硬化後に所定の強度を獲得し、当該骨欠損部における荷重保持機能を速やかに回復する。骨材及び水和硬化したセメントは、経時的に自家骨に置換される。骨材粒子・セメント複合体を所望形状の型に充填し、水和硬化させることにより、所望の形状のリン酸カルシウム成形体とすることができる。多孔質骨材を使用すること、もしくは骨材とセメント練和時にセメント中に空気を導入することにより、多孔質のリン酸カルシウム成形体を得ることできる。

[0017] 本発明の骨材粒子・セメント複合体は、骨材粒子とセメントを所望効果を発揮する割合で混合した状態で、もしくは骨材粒子とセメントをそれぞれ適量ずつ分けて滅菌梱包して製品化される。例えば、セメントに骨材粒子を80%になるように混合したものを適宜の袋やパッケージに封入し、これを滅菌、梱包して所定の製品とすることができる。また、骨材粒子を単独で製品化することもできる。この場合、骨材粒子は、市販の自己硬化型リン酸カルシウムセメントと適宜の割合で混合されて使用される。更に、本発明では、上記骨材粒子・セメント複合体、又は未硬化コンクリートペーストより成る生体用注入・充填剤を、一端、もしくは両端を塞いだチューブに充填し、チューブ充填物とすることができる。チューブとしては、例えば、ネジロを持つラミネートチューブ又はそれと同効のものが例示される。また、上記チューブ充填物内に液性成分(例えば、セメント練和液)を注入し、ペースト状にすることができる。また、上記チューブ充填物の一部に、吐出口を設けて注入充填材吐出装置とすること及び上記チューブ充填物をシリンジに装填し、注入充填材吐出装置(注入器)とすることができる。この場合、骨材粒子・セメント複合体の詰まったシリンジを滅菌する方法、上記注入・充填剤を滅菌後、シリンジに充填する方法等が採用されるが、これらに制限されるものではない。また、本発明では、上記骨材粒子・セメント複合体の骨材粒子及びセメントに任意の薬剤成分を担持させることができる。薬剤成分としては、例えば、抗ガン剤、

制ガン剤、抗炎症剤、BMPなどが例示される。しかし、これらに制限されるものではなく、適宜の薬剤成分を担持させることができる。

[0018] 本発明の骨材粒子・セメント複合体が水和硬化した場合、理想的には、骨材同士をセメントが接着した硬化体となる。すなわち、コンクリート様の構造を持つ硬化体が構築される。それにより、上記硬化体は、最大圧縮荷重に関して、セメントのみによる硬化体を上回る。本発明の骨材粒子・セメント複合体は、骨材粒子の配合比率、形状及び調製方法により様々な特性を発揮する。例えば、骨材粒子の高強度化や高配合比率添加により硬化体の圧縮強度を高めることができる。小径の骨材粒子を用いることにより注射針等からの円滑な吐出性・圧送性を実現することができる。多孔質な骨材粒子を使用した場合、骨材粒子に所望の薬剤を担持させることができる。切削性に優れた骨材粒子を使用した場合、硬化体も良好な切削性を持つため、骨欠損部もしくは補強を要する母床骨に充填後に硬化した骨材粒子・セメント複合体に、金属製インプラント埋植孔を形成したり、セルフタッピングの金属製インプラントを植立することができる。完全硬化までに時間を要する自己硬化型リン酸カルシウムセメントの使用量を減らすことができるため、早期に最高強度を実現することができる。特に、本発明による骨材粒子・セメント複合体を血液等で満たされた骨欠損に対する注入剤として用いた場合、セメントのみの注入療法に比べて骨欠損部の荷重保持機能を速やかに回復することができる。

発明の効果

[0019] 本発明により、(1)新しい骨再生治療を可能とする、生体材料製骨材粒子を含有する自己硬化型リン酸カルシウムセメント(骨材粒子・セメント複合体)、すなわち、生体材料より成る人工骨用新素材(コンクリート)を提供することができる、(2)上記骨材粒子・セメント複合体と適宜の水溶液と練和することにより得られる未硬化コンクリートペーストを提供することができる、(3)上記未硬化コンクリートペーストのセメント部分が水和硬化した結果得られるコンクリート様構造を持つセメント硬化体を提供することができる、(4)生体材料製骨材粒子を自己硬化型リン酸カルシウムセメント中に混合することにより、自己硬化型リン酸カルシウムセメント水和硬化体の圧縮強度を制御することができる、(5)生体材料製骨材粒子を自己硬化型リン酸カルシウムセメントペース

ト中に混合することにより、自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストに圧送性を賦与することができる、(6)上記水和硬化体は、骨材を適宜選択することにより、多孔体や切削性セラミックスとすることができる、(7)上記ペーストは、注射器を使用して生体内に注入・充填可能であるため、椎体圧迫骨折等に対する生体用注入・充填剤として有用である、(8)また、上記ペーストは、水和硬化後、金属製インプラント保持に十分な強度を発揮するため、金属製インプラント植立に十分な母床を形成することができる、(9)完全硬化までに時間を要する自己硬化型リン酸カルシウムセメントの使用量を減らすことができるため、骨欠損部の荷重保持機能を速やかに回復することができる、(10)高価な市販の自己硬化型リン酸カルシウムセメントの使用量を減らすことができ、骨再生治療の低コスト化が可能となる、という格別の効果が奏される。

発明を実施するための最良の形態

[0020] 次に、本発明を実施例に基づいて具体的に説明するが、本発明は、以下の実施例によって何ら限定されるものではない。

実施例 1

[0021] 1wt%のアルギン酸ナトリウム水溶液に、粒径50μm以下に調製した水酸アパタイト(HA)を10wt%になるように混合し、均一なスラリーとした。このスラリーを、1wt%の塩化カルシウム水溶液に4μlずつ滴下することにより、球状に成形した。上記のように成型した球状HAを60℃で12時間乾燥した後、1250℃で1時間焼結することにより、直径1±0.2の球状骨材粒子を得た(図1)。

[0022] 上記骨材粒子を市販の自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストに約65vol%になるように混合し、これをφ5×5の円柱形状に成型し、大気中、室温で24時間放置して、骨材粒子を含むセメント硬化体(ボーンコンクリート)を調製した(図2)。また、比較例として、市販の自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストのみをφ5×5の円柱形状に成型し、大気中、室温で24時間放置してセメントのみの硬化体とした。次いで、上記方法で作製したボーンコンクリート及びセメントのみの硬化体に対して圧縮試験を行った。その結果、ボーンコンクリートの圧縮強度は、セメントのみの硬化体の3ー4倍であった。

実施例 2

[0023] 1wt%のアルギン酸ナトリウム水溶液に、粒径50μm以下に調製した水酸アパタイト(HA)を10wt%になるように混合し、均一なスラリーとした。このスラリーを、1wt%の塩化カルシウム水溶液に3μlずつ滴下することにより、球状に成形した。上記のように成型した球状HAを60℃で12時間乾燥した後、1250℃で1時間焼結し、800番のダイヤモンド砥粒を内壁にコーティングした円形チャンバー内で移動・摩滅させることにより、直径0.5±0.1mmの球状骨材粒子を得た。一方、第四リン酸カルシウム(TeCP)と第二リン酸カルシウム(DCP)を等モルずつ混合したものを超純水で練和することにより自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストを調製した。

[0024] 次いで、容量50mlのシリンジ内において、上記セメントペーストに上記球状骨材粒子を80vol%になるように混合してシリンジ充填物とした。上記シリンジ充填物は、内筒径5の注射針から吐出させることができた。また、ある程度時間が経過してセメントペーストの流動性が悪くなった場合でも、直径5未満のポリエチレン棒によって、注射針内のセメントペースト・球状粒子混合物を圧送することができた。

実施例 3

[0025] 1wt%のアルギン酸ナトリウム水溶液に、粒径50μm以下に調製した水酸アパタイト(HA)を10wt%になるように混合し、均一なスラリーとした。このスラリーを、1wt%の塩化カルシウム水溶液に2μlずつ滴下することにより、球状に成形した。上記のように成型した球状HAを凍結乾燥した後、1250℃で1時間焼結し、直径1.0±0.2mmの球状骨材粒子を得た。一方、第四リン酸カルシウム(TeCP)と第二リン酸カルシウム(DCP)を等モルずつ混合したものを超純水で練和することにより自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストを調製した。

[0026] 次いで、上記セメントペーストに上記球状骨材粒子を60vol%になるように混合したものを、φ5×15の円柱形状に成型し、大気中、室温で24時間放置して、骨材粒子を含むセメント硬化体(ボーンコンクリート)とした。上記ボーンコンクリートは、電着ダイヤモンド工具等により破損することなく容易に加工可能であった。例えば、φ3の電着ダイヤモンドバーにより貫通孔を設けることができた。また、上記により作製したφ3の貫通孔にセルフタッピングネジを固定することができた。

実施例 4

[0027] 1wt%のアルギン酸ナトリウム水溶液に、スプレードライにより粒径50μm程度に調製した水酸アパタイト(HA)を10wt%になるように混合し、均一なスラリーとした。このスラリーを、1wt%の塩化カルシウム水溶液に3μlずつ滴下することにより、球状に成形した。上記のように成型した球状HAを60℃で12時間乾燥した後、1250℃で1時間焼結することにより、直径0.8±0.2の多孔質球状骨材粒子を得た。一方、第四リン酸カルシウム(TeCP)と第二リン酸カルシウム(DCP)を等モルずつ混合したものを超純水で練和することにより自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストを調製した。

[0028] 次いで、上記自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストに上記骨材粒子を80vol%になるように混合したものを、ペースト内に気泡を取り込むように練和し、骨欠損部のCTデータを基に作製された骨欠損部位形状の印象型に充填し、大気中、室温で24時間放置して、骨欠損部位形状のセメント硬化体とした。上記方法により骨欠損部位形状のリン酸カルシウム多孔体を得ることができた。このリン酸カルシウム多孔体内には100μm程度のマクロポアと数ミクロンのミクロポアが分布していた。また、上記マクロポアは、隣接する骨材粒子内のミクロポアにより結合しており、連通孔ネットワークを形成していた。

実施例 5

[0029] 実施例1で調製した骨材粒子を、市販の自己硬化型リン酸カルシウムセメント粉に約55vol%になるように混合し、ネジ口を持つラミネートチューブに充填し、ネジ口をシーリングした(図3a)。

セメント練和液を注射器を用いて、シーリング部分から上記ラミネートチューブ内に注入し、ラミネートチューブ内においてセメントをペースト状にし、チューブ充填物とした(図3b)。

上記のように調整したチューブ充填物のネジ口に16Gの注射針を装着し、注入器とした(図3c)。上記セメント注入器においては、チューブを圧迫することにより、内包する骨材複合セメントペーストを容易に吐出することができた。

また、チューブ充填物をシリンジ内に装填し、注入器とした(図3d)。上記セメント注入器においては、通常のシリンジと同様の方法で、内包する骨材複合セメントペース

トを吐出することができた。

産業上の利用可能性

[0030] 以上詳述したように、本発明は、人工的な骨形成技術の分野において、任意の方法で調製した特定の形態を有するリン酸カルシウム系セラミックもしくは生分解性プラスチック系生体適合性材料、及び自己硬化型リン酸カルシウムセメントから成る新しい骨材及びその新しい利用形態に係るものであり、本発明により、新しい骨再生治療を可能とする、生体材料製骨材粒子を含有する自己硬化型リン酸カルシウムセメント（骨材粒子・セメント複合体）、すなわち、生体材料より成る人工骨用新素材（コンクリート）を提供することができる。上記骨材粒子・セメント複合体と適宜の水溶液と練和することにより得られる未硬化コンクリートペーストを提供することができる。上記未硬化コンクリートペーストのセメント部分が水和硬化した結果得られるコンクリート様構造を持つセメント硬化体を提供することができる。生体材料製骨材粒子を自己硬化型リン酸カルシウムセメント中に混合することにより、自己硬化型リン酸カルシウムセメント水和硬化体の圧縮強度を制御することができる。生体材料製骨材粒子を自己硬化型リン酸カルシウムセメントペースト中に混合することにより、自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストに圧送性を賦与することができる。上記水和硬化体は、骨材を適宜選択することにより、多孔体や切削性セラミックスとすることができる。上記ペーストは、注射器を使用して生体内に注入・充填可能であるため、椎体圧迫骨折等に対する生体用注入・充填剤として有用である。また、上記ペーストは、水和硬化後、金属製インプラント保持に十分な強度を発揮するため、金属製インプラント植立に十分な母床を形成することができる。完全硬化までに時間を要する自己硬化型リン酸カルシウムセメントの使用量を減らすことができるため、骨欠損部の荷重保持機能を速やかに回復することができる。高価な市販の自己硬化型リン酸カルシウムセメントの使用量を減らすことができ、骨再生治療の低コスト化が可能となる。

図面の簡単な説明

[0031] [図1]直径1±0．2の球状骨材粒子の外観を示す。

[図2]マイクロX線CTで撮像したボーンコンクリートの断層画像である。

[図3]骨材粒子を混合した自己硬化型リン酸カルシウムセメント粉のチューブ充填物

の模式図(a)、チューブ内の骨材複合セメント分を、ペースト状にする行程の模式図(b)、チューブ充填物のネジ口に16Gの注射針を装着して注入器とした状態の模式図(c)、及びチューブ充填物をシリンジ内に装填して注入器とした状態の模式図(d)である。

請求の範囲

[1] 生体適合材料製骨材粒子を含有する骨材粒子・セメント複合体であって、(1)前記骨材粒子が、リン酸カルシウム系セラミックス製もしくは生分解性プラスチック製である、(2)骨材粒子径が、151μmから5mmである、(3)セメント中の骨材粒子含有量が、51から90vol%である、及び(4)セメントが、自己硬化型リン酸カルシウムセメントである、ことを特徴とする骨材粒子・セメント複合体。

[2] リン酸カルシウム系セラミックスが、水酸アパタイト、炭酸アパタイト、フッ素アパタイト、塩素アパタイト、第二リン酸カルシウム(DCP)、第二リン酸カルシウム二水和物(DCPD)、α型第三リン酸カルシウム(α−TCP)、β型第三リン酸カルシウム(β−TCP)、第四リン酸カルシウム(TeCP)、及びメタリン酸カルシウムの群から選択される1種、又は2種以上の混合物である請求項1記載の骨材粒子・セメント複合体。

[3] 生分解性プラスチックが、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリグリコール酸とポリ乳酸の共重合体、及びポリジオキサノンから選択される1種、又は2種以上の混合物である請求項1記載の骨材粒子・セメント複合体。

[4] 骨材粒子の形状が、球状、テトラポッド型、毬栗状、四面体、又は6面体である請求項1記載の骨材粒子・セメント複合体。

[5] 骨材粒子が、リン酸カルシウム単結晶の凝集体である請求項1記載の骨材粒子・セメント複合体。

[6] リン酸カルシウム単結晶が、水酸アパタイト、モネタイト、又はブルッシャイトである請求項5記載の骨材粒子・セメント複合体。

[7] 骨材粒子の比重が、セメント比重の1／10から10倍に調整されている請求項1記載の骨材粒子・セメント複合体。

[8] 骨材粒子が、生分解性プラスチック製の単線、撚り線又はケージで拘束されている請求項1記載の骨材粒子・セメント複合体。

[9] 骨材粒子の他に、平均粒径150μmを下回る球状粒子を含有する請求項1記載の骨材粒子・セメント複合体。

[10] 請求項1から9のいずれかに記載の骨材粒子・セメント複合体と水を混合したことを特徴とする未硬化コンクリートペースト。

[11] 請求項1から9のいずれかに記載の骨材粒子・セメント複合体、又は請求項10記載の未硬化コンクリートペーストより成る生体用注入・充填剤。

[12] 請求項11記載の注入・充填剤を、一端、もしくは両端を塞いだチューブに充填したことを特徴とするチューブ充填物。

[13] チューブ充填物内に液性成分を注入し、ペースト状にしたことを特徴とする請求項12記載のチューブ充填物。

[14] 請求項12記載のチューブ充填物の一部に、吐出口を設けたことを特徴とする注入充填材吐出装置。

[15] 請求項12記載のチューブ充填物をシリンジ内に装填したことを特徴とする注入充填材吐出装置。

[16] 請求項1から9のいずれかに記載の骨材粒子・セメント複合体、又は請求項10記載の未硬化コンクリートペーストのセメント部分を水和硬化したことを特徴とするセメント硬化体。

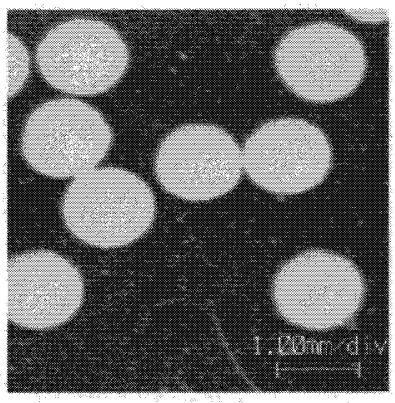
[17] 自己硬化型リン酸カルシウムセメントに生体材料製骨材粒子を51から90vol%添加することを特徴とする自己硬化型リン酸カルシウムセメント水和硬化体の機械的特性の制御方法。

[18] 自己硬化型リン酸カルシウムセメントに生体材料製骨材粒子を51から90vol%添加することを特徴とする自己硬化型リン酸カルシウムセメントペーストの圧送性の制御方法。

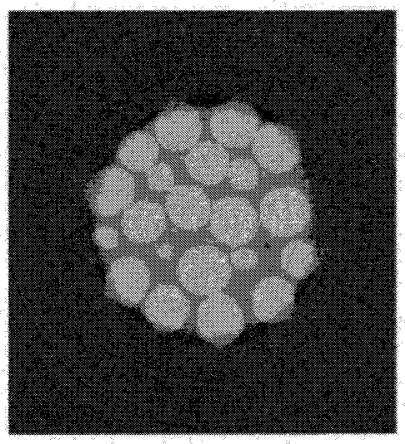
[19] 請求項10記載の未硬化コンクリートペーストを練り混ぜる過程において、1から60vol%の気泡を取り込み、多孔質硬化体としたことを特徴とするリン酸カルシウム多孔体。

[20] 請求項10記載の未硬化コンクリートペーストを、純チタン、チタン合金、又は生分解性プラスチック製の単線又は撚り線と共に硬化させたことを特徴とする繊維強化硬化体。

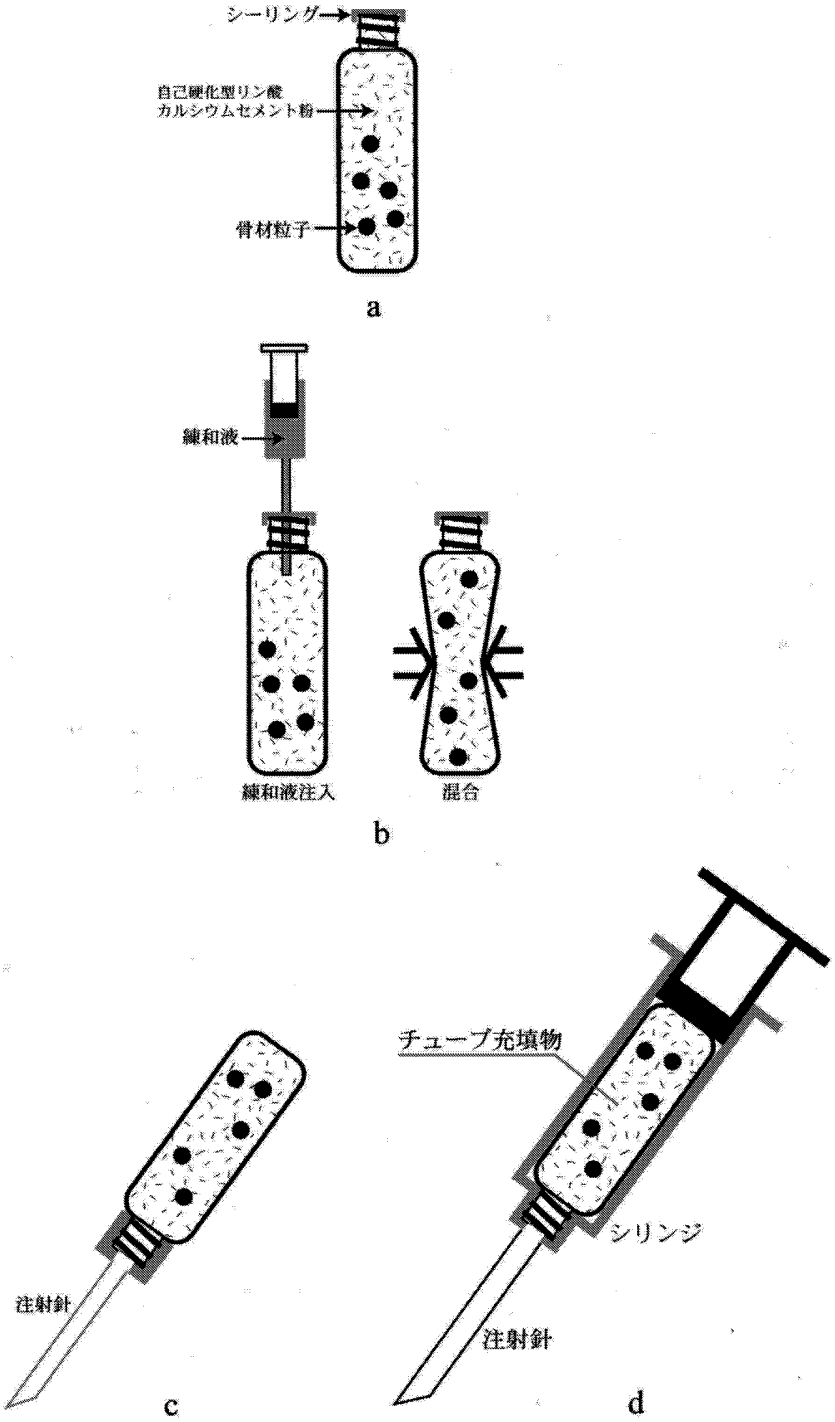
[図1]



[図2]



[図3]


シーリング
自己硬化型リン酸
カルシウムセメント粉
骨材粒子
a
練和液
練和液注入
混合
b
チューブ充填物
シリンジ
注射針
c
注射針
d

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/005841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61L27/00

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.Cl[7] A61L27/00

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	JP 2001-518359 A (DR. H. C. ROBERT MATHYS STIFTUNG), 16 October, 2001 (16.10.01), Full text & WO 99/17710 A & EP 1023032 B1 & US 6425949 B1	1-20
A	JP 08-276003 A (Terumo Corp.), 22 October, 1996 (22.10.96), Full text (Family: none)	1-20
A	Amir A. Mirtchi et al., Calcium phosphate cements: action of setting regulators on the properties of the β-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements, Biomaterials, Vol.10, No.9, 1989, pages 534 to 638	1-20

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 July, 2004 (28.07.04)	17 August, 2004 (17.08.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/005841

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 07-206489 A (Maria Gertruda Boltong), 08 August, 1995 (08.08.95), Full text & EP 543765 A	1-20

国際調査報告	国際出願番号　PCT／JP2004／005841

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int. Cl⁷　A61L27／00

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. Cl⁷　A61L27／00

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

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　2001－518359　A（ドクトル. ハー. ツェー. ロベルト　マシーズ　スティフツング）2001. 10. 16, 全文 &WO　99／17710　A　&EP　1023032　B1 &US　6425949　B1	1－20
A	JP　08－276003　A（テルモ株式会社）1996. 10. 22, 全文（ファミリーなし）	1－20

☒ 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	国際調査報告の発送日
28. 07. 2004	17. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	
日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号100－8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	八原　由美子	4C　9261
	電話番号　03－3581－1101　内線　3451	

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
A	Amir A. Mirtchi et al., Calcium phosphate cements: action of setting regulators on the properties of the β-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements, Biomaterials, Vol.10, No.9, 1989, p.534-638	１－２０
A	ＪＰ　０７－２０６４８９　Ａ（マリア　ゲルトルーダ　ボルトング）　１９９５．０８．０８，全文 ＆ＥＰ　５４３７６５　Ａ	１－２０