

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5061116号  
(P5061116)

(45) 発行日 平成24年10月31日(2012.10.31)

(24) 登録日 平成24年8月10日(2012.8.10)

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

請求項の数 28 (全 10 頁)

|               |                               |           |                        |
|---------------|-------------------------------|-----------|------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2008-540419 (P2008-540419)  | (73) 特許権者 | 508145388              |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年11月15日 (2005.11.15)      |           | ドクトール ハーツェー ローベルト マ    |
| (65) 公表番号     | 特表2009-515611 (P2009-515611A) |           | ティス シュティフツング           |
| (43) 公表日      | 平成21年4月16日 (2009.4.16)        |           | DR. H. C. ROBERT MATHY |
| (86) 国際出願番号   | PCT/CH2005/000673             |           | S S T I F T U N G      |
| (87) 国際公開番号   | W02007/056872                 |           | スイス国、ツェーハー—2544 ベトラ    |
| (87) 国際公開日    | 平成19年5月24日 (2007.5.24)        |           | ッハ、ビシュマツトシュトラーセ 12     |
| 審査請求日         | 平成20年10月28日 (2008.10.28)      | (73) 特許権者 | 507215725              |
|               |                               |           | シンセス ゲゼルシャフト ミット ベシ    |
|               |                               |           | ユレンクテル ハフツング           |
|               |                               |           | SYNTHE S G M B H       |
|               |                               |           | スイス国、ツェーハー—4436 オーベ    |
|               |                               | (74) 代理人  | 100064012              |
|               |                               |           | 弁理士 浜田 治雄              |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨修復材

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

骨修復材であって、

- A) リン酸カルシウム、ピロリン酸カルシウムまたは硫酸カルシウム二水塩のグループから選択され、直径が20 μmより大きい第一粒子状成分と、
- B) カルシウム欠乏ヒドロキシアパタイト、ヒドロキシアパタイト又はフルオロアパタイトのグループから選択され、1 μmより小さい粒径を有する第二成分と、
- C) 水または水溶液からなる第三成分と、で構成され、
- D) 第二成分および第三成分の体積比が少なくとも骨修復素材全体の35 volume-%に相当し、
- E) 第三成分の第一成分に対する体積比率が2.7 - 3.8の範囲内である骨修復材。

【請求項 2】

第一成分が - リン酸三カルシウム、 - リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、リン酸テトラカルシウム、DCPD [第二リン酸カルシウム二水和物 (CaHPO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O)]、DCP [第二リン酸カルシウム (CaHPO<sub>4</sub>)]、OCP [オクトリン酸カルシウム (Ca<sub>8</sub>H<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub> · 5H<sub>2</sub>O)]、 - CPP [ - カルシウムピロリン酸 (Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)]、 - CPP [ - カルシウムピロリン酸 (Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)]、およびCSD [硫酸カルシウム二水塩 (CaSO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O)]などのグループから選択される請求項1に記載の骨修復材。

## 【請求項 3】

前記第一粒子状成分の直径が 50 ミクロンより大きい請求項 1 または 2 に記載の骨修復材。

## 【請求項 4】

前記第一粒子状成分の直径が 1000 ミクロンより小さい請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 5】

第二成分と第三成分とを合わせた体積の骨修復材全般の体積に対する比率が 77 から 83 volume-% の範囲内である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 6】

前記第二成分が 100 nm より小さい粒径を有する請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 7】

隣接する二つの粒群の比率が 1.4 より大きい請求項 6 に記載の骨修復材。

## 【請求項 8】

第一成分の粒子がマクロ多孔性である請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 9】

第一成分の粒子が 90% 未満の気孔率を有する請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 10】

前記第一成分の前記粒子が 80% より小さい見かけ体積を有する請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 11】

第一成分の粉末が球状である請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 12】

第一成分の粉末が非球状である請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 13】

アパタイト粉末が脱凝集粉末粒子から構成される請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 14】

ミリリットルで表示される第三の成分と、グラムで表示される第一および第二成分の合計との比率が 0.05 から 1.0 mL/g の範囲内である請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 15】

第三成分の第一成分に対する体積比率が 3.0 - 3.4 の範囲内である請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 16】

前記第三成分が高いイオン強度を有する請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 17】

前記第三成分が、0.1 - 1.0 w% の含有量のヒドロゲルを含む請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 18】

骨修復材があらかじめ混合したパテ材料の形状である請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 19】

前記第一および第二成分が乾燥した混合物の状態であり、使用する前に第三成分が加えられる請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の骨修復材。

## 【請求項 20】

10

20

30

40

50

第三成分が血、骨髓、血漿、多血小板血漿又は濃縮骨髓細胞を含む請求項 19 に記載の骨修復材。

【請求項 21】

第二及び第三成分がナノ結晶のペースト状であり、使用する前に第一成分が混合される請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の骨修復材。

【請求項 22】

前記第三成分が、患者から抽出され、非処理または追加処理された流体を一部または全部含む請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の骨修復材。

【請求項 23】

前記第三成分が骨を形成する細胞を含み、使用前に栽培および/または分化される請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の骨修復材。

10

【請求項 24】

前記細胞が胚幹細胞、幹細胞、骨髓細胞又は骨芽細胞である請求項 23 に記載の骨修復材。

【請求項 25】

放射線不透過性物質を含有する請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の骨修復材。

【請求項 26】

骨粗しょう症又は骨腫瘍の治療用薬剤の調合としての請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の骨修復材の使用。

【請求項 27】

骨修復材の混合物が手術室で準備される請求項 26 に基づく使用。

20

【請求項 28】

血液、骨髓、血漿、多血小板血漿又は濃縮骨髓細胞が第三成分として前記第一及び第二成分の混合物に混合される請求項 26 または 27 に基づく使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、請求項 1 の前文に記載の骨修復材に関するものである。

【0002】

このような製剤は骨の欠陥修復、特に血液などの体液で満ちている欠陥を修復する場合に役に立つ。

30

【背景技術】

【0003】

先行技術文献国際公開第 03 / 082365 号パンフレットにより、ヒドロゲルに懸濁され、直径の範囲が 0.1 mm から 5.6 mm のセラミック粒子からなり、こねることが可能で、成形可能な置換マスが開示された。人体用のヒドロゲルの価格が非常に高いことがこのマスの欠点である。ガンマ線照射による殺菌がポリマー鎖を破壊し、さらに平均分子量を削減し、ポリマー粘着性も減少させるところが、このヒドロゲルの別の欠点である。

【0004】

40

先行技術文献国際公開第 99 / 20237 号パンフレットにより、ヒドロキシアパタイトナノ粒子を基本とし、異なる研磨材料 (0 から 25%) をさらに含む気孔構成が開示された。この研磨材料は無水第二リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム二水和物及び炭酸カルシウムから構成される。しかし、前記の先行技術文献において、研磨材料の好ましいサイズの範囲が提示されていない。また、リン酸三カルシウムの使用に対しても何も言及されていない。さらに、前記従来技術のセメントは骨の修復ではなく、口腔病学の分野だけに提案されている。前記周知材料の主な欠点は、周囲の骨細胞を繁殖又は固着させないところにある。

【0005】

“寛骨臼の骨固着移植における再吸収可能なナノヒドロキシアパタイトペーストの使用

50

” 生体材料、近刊；

“ 少量化網目状骨とリン酸三カルシウムヒドロキシアパタイト顆粒を含む骨移植混合置換品による寛骨臼の骨移植後におけるレバーテストの間のカップ固着の安定性 ” Proc Inst Mech Eng [H] 2005, 219: 257-67 に公開；

J J C Arts およびその他の上記の二つ論文から、ナノ結晶ペースト ( 40 weight-% 水 ) が、二相性リン酸カルシウム粒子 ( 80% - TCP, 20% HA ) と結合可能であることは周知である。後者は固着移植に粒子状ペーストを使うために、非常に大きな粒子直径、すなわち 1.5 - 2.0 mm、4 - 6 mm および、非常に小さなナノ結晶の含有量 ( 最大 33 volume-% ) と結合する直径 4 - 8 mm の粒子を使っていた。しかし、結果によれば 33 volume-% のペーストの含有量は、適切な初期カップ安定性を提供するのにもあまり大きすぎて、そのため、著者はナノ結晶のペーストとして 10% 以下の範囲内の含有量の使用を推薦している。このような理由で著者は、ナノ結晶のペーストの高い含有量 ( 33 volume-% 以上 ) の使用に対しては考えていなかった。

10

【 0 0 0 6 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 03 / 082365 号パンフレット

【 特許文献 2 】 国際公開第 99 / 20237 号パンフレット

【 非特許文献 1 】 J J C Arts およびその他 “ 寛骨臼の骨固着移植における再吸収可能なナノヒドロキシアパタイトペーストの使用 ” 生体材料、近刊

【 非特許文献 2 】 J J C Arts およびその他 “ 少量化網目状骨とリン酸三カルシウムヒドロキシアパタイト顆粒を含む骨移植混合置換品による寛骨臼の骨移植後におけるレバーテストの間のカップ固着の安定性 ” Proc Inst Mech Eng [H] 2005, 219: 257-67

20

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

従って、本発明の重要な目的は、ヒドロゲルを基本としなくて上記欠点を克服可能な骨修復材を提供することにある。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

本発明は上記目的を達成するために、請求項 1 の特徴を提供する 骨修復材に関する。

30

【 0 0 0 9 】

材料分野の現状に比較すると本発明に記載される骨修復材の利点は以下の通りである。

- ヒドロゲル系パテ ( hydrogel-based putties ) に比べて、人間用の高価なヒドロゲルを使用する必要がないため、非常に安価になる。
- 純粋なナノ粒子液体混合物に比べて、比較的により大きい粒子が、固着、繁殖可能な骨格を提供する。
- 通常のリソリン酸カルシウムセメント ( ペースト / パテは溶液と粉末を混合した後に短い時間内に固まる ) に比べて、本発明に関する骨修復材は使いやすく ( 時間の依存性質がない ) 、成形しやすい ( 比較的により活性的ではない ) 。
- 骨修復材 ( ヒドロゲルが付いていない ) はガンマ照射による殺菌においても問題はない。

40

【 0 0 1 0 】

第一成分は - リン酸三カルシウム、 - リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、リン酸テトラカルシウム、DCPD [ 第二リン酸カルシウム二水和物 (  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ) ]、DCP [ 第二リン酸カルシウム (  $\text{CaHPO}_4$  ) ]、OCP [ オクトリン酸カルシウム (  $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  ) ]、 - CPP [ - カルシウムピロリン酸 (  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  ) ]、 - CPP [ - カルシウムピロリン酸 (  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  ) ]、 - CPP [ - カルシウムピロリン酸 (  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  ) ]、CSD [ 硫酸カルシウム二水塩 (  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ) ] などのグループから選択可能である。このよ

50

うな異なる化合物について、特定の化合物を選択する利点は臨床の指示に基づき、ペーストの吸収率を変調可能なところにある。例えば、CSDはボディから急にクリアされるが一方、焼結されたヒドロキシアパタイト粒子は数十年間も吸収されないまま残留する。

【0011】

第一粒状成分の直径は一般的に50ミクロンより大きく、好ましくは100ミクロンより大きく、基本的に1000ミクロンにより小さく、好ましくは200ミクロンにより小さい。

【0012】

特別の実施例において、第二成分と第三成分とを合わせた体積の骨修復材全般の体積に対する比率は77から83 volume-%の範囲内である。より低い比率(77%未満)が使用される場合、セメント混合液が脆弱な状態になる。より高い比率(83%に近く)の場合は、セメント混合液が弾性的で、成型可能で、注射可能な物質になる。

10

【0013】

アパタイト粉末はカルシウム欠乏ヒドロキシアパタイト、ヒドロキシアパタイト又はフルオロアパタイトから選択される。

【0014】

第一成分は、様々なサイズの混合粒子から構成されるのが好ましく、単分散粒子が様々な比例で構成れるのがさらに好ましい。隣接している二つの粒群の比率は1.4より大きく、好ましくは1.5より大きい。

【0015】

別の実施例において、第一成分の粒子はマクロ多孔性であり、孔径が0.05mmより大きいのが好ましい。粒子の機械的及び生物学的な特性の最適化に利点がある。

20

【0016】

さらに別の実施例において、第一成分の粒子は、90%未満の気孔率を有する。より高い気孔率は取り扱いの間に望ましくない粒子の破壊をもたらす。

【0017】

基本的に、第一成分の粒子は80%より小さい見かけ体積を有し、30%より小さいのが好ましい。80%とは、欠陥ボリューム“dv”に存在する材料の体積“mv”が、“dv”の80%未満に相当するという意味である。材料の量“mv”は、材料の理論的な密度で材料の重量を割って計算された。基本的に見かけ体積は25%相当である。

30

【0018】

特定な実施例において、第一成分の粉末が球状である。別の実施例で、第一成分の粉末は非球状、好ましくは凹状である。後者の利点は細胞が凸面より凹面において繁殖しやすいところにある。

【0019】

さらに別の実施例において、アパタイト粉末は脱凝集粉末粒子から構成される。通常、アパタイト粉末は沈殿により獲得する。従って、脱凝集粒子を獲得できる沈殿方法が重要である。ナノまたはマイクロ回分反応器(ナノまたはマイクロ体積に沈殿)の使用は重要である。

【0020】

別の実施例で、ミリリットルで表示される第三の成分と、グラムで表示される第一と第二の成分の合計との比率は0.05から1.0mL/gの範囲内、好ましくは0.1から0.7mL/gの範囲内である。第三成分と第一成分の体積比率は2.7-3.8の範囲内、好ましくは3.0-3.4の範囲内である。

40

【0021】

骨修復材は製剤における粒子の表面電荷を増加させる添加物をさらに含むことが可能である。このような添加物はカルボキシル化された成分を含み、好ましくは、ポリアクリル酸などのクエン酸イオン又はポリ(カルボキシル化された)イオンを含有する。

【0022】

さらに別の実施例において、第三成分は高いイオン強度を有するが、通常は0.15M

50

又はより高いイオン強度を有する。これは、粒子表面の電気二重層の厚さを小さくし、さらに粒子の間の反発相互作用を減少させ、得られたペーストの粘性を増加させる目的である。

【0023】

別の実施例で、第三成分は、0.1 - 1.0 w%の含有量のヒドロゲル、好ましくはヒアルロン酸ナトリウムを含む。

【0024】

骨修復材は、骨欠損又は骨疾患の治療に有用な一種又はいくつかの薬剤を含み、特に製剤補助剤又は生理活性物質を含有する。特定の例において、抗菌性物質、抗炎症薬、骨粗しょう症に対する薬、抗癌薬、ペプチド、たんぱく質、栄養因子、骨成長を促進する物質、特に、増殖因子と骨形成たんぱく質などが含まれる。

10

【0025】

骨修復材は、アパタイトの溶解と成長のために無機抑制剤を含み、特にマグネシウム又はピロリン酸イオン形状の無機抑制剤を含む。この利点は製剤の安定化によって材料の寿命を延長できるところにある。

【0026】

骨修復材はアパタイトの溶解と成長のために有機抑制剤を含み、特にクエン酸イオン、アミノ酸、ペプチド、たんぱく質形状のアパタイト溶解などの有機抑制剤を含む。

【0027】

骨修復材はあらかじめ混合したパテ材料の形状に形成可能である。

20

【0028】

別の実施例で、第一と第二成分は乾燥した混合物の状態であり、使用する前に第三成分が加えられる。

【0029】

第三成分は血、骨髄、血漿、多血小板血漿又は濃縮骨髄細胞を含む。

【0030】

さらに別の実施例において、第二と第三成分はナノ結晶のペースト状であり、使用する前に第一成分が混合される。

【0031】

別の実施例で、第三の成分は患者から抽出され、非処理または追加処理される流体、好ましくは血、骨髄、血漿、多血小板血漿、又は濃縮骨髄細胞などを一部または全部含む。

30

【0032】

第三成分は骨を形成する細胞を含み、使用前に栽培および/または分化される。このような細胞は胚幹細胞、幹細胞、骨髄細胞又は骨芽細胞である。

【0033】

骨修復材は放射線不透過性物質を含有する。これは液体又は固体である。粉末の例としては、硫酸バリウム、炭酸ストロンチウム、酸化ジルコニウム、酸化ビスマス及び、タンタル、タングステン、金、白金、チタンなどの金属粉末である。液体の例としては、ロパミドール (lopamidol)、ロジキサロナム (lodixalonum)、ロペントール (lopentol)、ロプラミダム (lopramidum) およびロトラロナム (lotralonum) などのアイオドベース (iodine-based) の有機化合物の液体である。

40

【0034】

本発明に記載される骨修復材は、骨粗しょう症又は骨腫瘍の治療における薬剤の製剤として使用される。

【0035】

骨修復材の混合物は直接に手術室で準備されることも可能である。

【0036】

本発明に記載される骨修復材において血液、骨髄、血漿、多血小板血漿、又は濃縮骨髄細胞の更なる用途は第三の成分として前記第一、第二成分の混合物に混合される。この使

50

用の主な目的は、骨の欠陥を補充できる骨修復材として使用されるパテが作れるところにある。

【0037】

液体量は粉末と粒子の中における欠陥を完全に補充可能な量で選択される。例えば、高密度の - T C P 粉末の混合物と高濃度粒子の見掛け密度が  $0.8 \text{ g/cc}$  である場合、液体量は、粉末/粒子混合物につき  $(3.1 - 0.8) / 3.1 = 0.74 \text{ mL}$  近くに選択する ( $3.1 \text{ g/cc}$  は - T C P の絶対密度である)。液体量が前記最適適量により低い場合、混合物は非常に壊れやすい。液体量が前記最適適量より少し高い場合、混合物は弾性的になり、成型、注射、粘着できるようになる。

【0038】

有用な粉末量は必要とするペーストの特性によって決められる。通常、粉末/粒子比の増加はペーストの弾性、成型性、注射可能性を増加させる(前述の推薦の液体量のために混合物における必要な水溶液を保持する)。そのため、良い生物的特性(細胞の固定、増殖をサポートする十分な粒子)と良いペースト特性(成型性、弾力性、注射可能性)の間でバランスが取れるのが好ましい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0039】

更なる目的及び本願発明の利点は以下の特別の実施例により明らかになる。

【実施例1】

【0040】

ペースト特性における様々な成分の用量の影響を詳しく調査するために、幾つかのペーストが生産される。ペーストは - T C P 粒子を有するリン酸三カルシウム粉末と脱塩水を混ぜ合わせることによって生成される。リン酸三カルシウム粉には、粉末の1グラムにつき、水  $1.01 \text{ mL}$  の塑性限界がある。 - T C P 粒子の直径範囲は  $0.180 - 0.5 \text{ mm}$  であり ( $0.18$  から  $0.25 \text{ mm}$  の間が  $50\%$ 、 $0.355$  から  $0.5 \text{ mm}$  の間が  $50\%$ )、見掛け密度は  $0.68 - 0.79 \text{ g/cc}$  である(粒子サイズにより、与えられる粒子の量はメスシリンダーに入れられる - 粒子の重さを見掛け密度に割ることによって見掛け体積が測定される)。ここでテストされた様々な組成が表1に示される。

【0041】

ペーストは幾つかの手段、即ち、粘着性(表面に粘着できる)、成型性(形ができる)、注射可能性(注射器を通して注射できる)により特徴付けられる。さらに、ペーストは数人によって質的にテストされる。全6種ペーストは類似な粘着性と成型性を持っている。しかし、より多くの粉末を有するペーストが注射可能であるに反して、より少ない粉末を有するペーストは注射不可能である。手により多量の粒子を有するペーストは粒状として感じられたが、他のペーストはより滑らかである。

【0042】

10

20

30

## 【表 1】

表 1：リン酸三カルシウム粉末、 $\beta$ -TCP 粒子、脱塩水により取得されるペーストの配合。括弧中は体積比（重量と各成分の理論的密度に基づく）である。

| ペースト # | 粉末 [g]          | 顆粒 [g]          | 液体 [mL]         |
|--------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1-1    | 2.00<br>(20.0%) | 2.15<br>(20.6%) | 2.00<br>(59.4%) |
| 1-2    | 2.00<br>(18.6%) | 2.35<br>(20.9%) | 2.20<br>(60.5%) |
| 1-3    | 2.00<br>(17.3%) | 2.55<br>(21.1%) | 2.40<br>(61.6%) |
| 1-4    | 2.00<br>(20.5%) | 1.92<br>(18.8%) | 2.00<br>(60.7%) |
| 1-5    | 2.00<br>(19.0%) | 2.09<br>(19.0%) | 2.20<br>(62.0%) |
| 1-6    | 2.00<br>(17.8%) | 2.27<br>(19.2%) | 2.40<br>(63.0%) |

10

20

## 【実施例 2】

## 【0043】

この実施例で使用される粉末と粒子は実施例 1 で使用されたものと同じである。2 g のリン酸三カルシウム粉末と、2.4 mL の人間血液を有する 2.27 g  $\beta$ -TCP 粒子とを無菌混合させてペーストを生成する。三つ成分は 1 分間ヘラによってボウルの中で混ぜられた。処理後のペーストを手で成型され、モデル欠陥に移植される。

## 【実施例 3】

## 【0044】

幾つかのペーストが、ペースト特性における様々な成分含有量の影響を詳しく調査するために生成される。ペーストは、 $\beta$ -TCP 粒子を備えるリン酸三カルシウム粉末と、塩化マグネシウム水溶液とを混合させて生成する。リン酸三カルシウム粉末には、粉末 1 グラムにつき、水 1.01 mL の塑性限界を有する。 $\beta$ -TCP 球形粒子の直径は 0.25 - 0.35 mm で、1.7 - 1.9 g/cc の見掛け密度を有する。すべての混合物は成型性が良く、粘着性が低く、注射可能性が良い。指で、すべての混合物は粒状として感じられる。

## 【0045】

30



【表 2】

表 2：リン酸三カルシウム、 $\beta$ -TCP 球形粒子、脱塩水で得られるペーストの配合。括弧中は体積比（重量と各成分の理論的密度に基づく）である。

| ペースト # | 粉末 [g]         | 顆粒 [g]          | 液体 [mL]        |
|--------|----------------|-----------------|----------------|
| 2-1    | 2.0<br>(10.2%) | 12.5<br>(60.0%) | 2.0<br>(29.8%) |
| 2-2    | 2.0<br>(9.4%)  | 13.4<br>(60.0%) | 2.2<br>(30.6%) |
| 2-3    | 2.0<br>(8.8%)  | 14.3<br>(60.0%) | 2.4<br>(31.2%) |
| 2-4    | 2.0<br>(11.1%) | 10.6<br>(56.1%) | 2.0<br>(32.8%) |
| 2-5    | 2.0<br>(10.3%) | 11.4<br>(56.1%) | 2.2<br>(33.6%) |
| 2-6    | 2.0<br>(9.7%)  | 12.2<br>(56.1%) | 2.4<br>(34.2%) |

10

20

## 【 0 0 4 6 】

試験室の実施例において、成分を混合させるためにヘラとピーカーが使用される。生成目的によって既知の混合機械が使用される。製品と血液との混合に適切な混合装置が外科医に提供される。

## フロントページの続き

- (72)発明者 ボーナー, マルク  
スイス国、ツェーハー - 2 5 4 4 グレンヒェン、モーラーベーク 7
- (72)発明者 モンタリ, アンドレア  
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 3 バーゼル、シラーシュトラッセ 9
- (72)発明者 ブルーダラー, イヴォンヌ  
スイス国、ツェーハー - 4 8 0 0 ゴフィンゲン、アム ナグラバッハ 1

審査官 佐々木 大輔

- (56)参考文献 特表2005-537821(JP, A)  
特表2002-536076(JP, A)  
米国特許第06013591(US, A)  
特表2005-530525(JP, A)  
特表2002-501786(JP, A)  
米国特許出願公開第2002/0095213(US, A1)  
国際公開第2005/115488(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61L 15/00-33/00