

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5535647号
(P5535647)

(45) 発行日 平成26年7月2日(2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日(2014.5.9)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 F 2/36 (2006.01)

A 6 1 F 2/36

A 6 1 C 8/00 (2006.01)

A 6 1 C 8/00

Z

A 6 1 F 2/28 (2006.01)

A 6 1 F 2/28

A 6 1 F 2/30 (2006.01)

A 6 1 F 2/30

請求項の数 12 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2009-545241 (P2009-545241)
 (86) (22) 出願日 平成20年1月15日(2008.1.15)
 (65) 公表番号 特表2010-515513 (P2010-515513A)
 (43) 公表日 平成22年5月13日(2010.5.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2008/050028
 (87) 国際公開番号 W02008/087448
 (87) 国際公開日 平成20年7月24日(2008.7.24)
 審査請求日 平成23年1月13日(2011.1.13)
 (31) 優先権主張番号 0700713.1
 (32) 優先日 平成19年1月15日(2007.1.15)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0702040.7
 (32) 優先日 平成19年2月5日(2007.2.5)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 508365229
 アクセンタス ビーエルシー
 イギリス国 ダブリュシー2エヌ 5エイ
 チアール ロンドン, 11 ストランド,
 サード フロアー
 (74) 代理人 110000659
 特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
 (72) 発明者 プレンティス, トーマス, キャンベル
 イギリス国 エスピー10 5ジェイエル
 ハンプシャー州 アンドーヴァー, アグ
 リコラ ウォーク, 5

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 金属インプラント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

金属構造物を備えたインプラントであって、該インプラントの表面の少なくとも一部には生体適合金属からなる粉末をプラズマ溶射によって溶着させた生体適合金属コーティングの粗い表面が提供され、前記コーティングの該表面には殺菌性金属の陽イオンが吸収されて組み込まれており、該生体適合金属のコーティングは陽極酸化処理された表面を有していないことを特徴とするインプラント。

【請求項 2】

前記殺菌性金属の陽イオンが銀イオンである請求項 1 記載のインプラント。

【請求項 3】

前記コーティングに導入された前記銀イオンの量が $1 \sim 100 \mu\text{g} / \text{cm}^2$ である請求項 2 記載のインプラント。

【請求項 4】

前記コーティングに導入された前記銀イオンの量が $2 \sim 20 \mu\text{g} / \text{cm}^2$ である請求項 3 記載のインプラント。

【請求項 5】

プラズマ溶射により形成された構造物に、リン酸処理がなされている、請求項 1 から 4 のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 6】

前記殺菌性金属を含むプラズマ溶射により形成された構造物がヒドロキシアパタイトで

コーティングされている、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 7】

前記粉末は 30 ~ 200 μm の範囲の粒径である、請求項 1 から 6 のいずれかに記載のインプラント。

【請求項 8】

前記粉末は、チタンと、ニオブウムと、タンタルと、チタン、ニオブウムおよびタンタルから選択された金属を含む合金とで成る群から選択された金属を含む、請求項 7 記載のインプラント。

【請求項 9】

金属構造物を備えたインプラントの製造方法であって、生体適合金属コーティングの粗い表面を形成するように、前記金属構造物の表面の少なくとも一部に生体適合金属の粉末をプラズマ溶射し、前記生体適合金属は陽極酸化処理されず、殺菌性金属の陽イオンが前記コーティングの表面に吸収されて組み込まれるように前記殺菌性金属を含む溶液を前記コーティングに接触させるステップを備えている方法。

10

【請求項 10】

前記コーティングを、殺菌性金属を含む溶液と接触させる前に、最初にリン酸と接触させる請求項 6 記載の方法。

【請求項 11】

殺菌性金属を含むプラズマ溶射によって形成された前記構造物はヒドロキシアパタイトで被覆され、ヒドロキシアパタイトコーティングがされた構造物が、前記ヒドロキシアパタイトコーティングに前記殺菌性金属の陽イオンの少なくとも一部を導入するために前記殺菌性金属の陽イオンを含む溶液で処理される、請求項 9 または 10 に記載の方法。

20

【請求項 12】

前記殺菌性金属が銀である請求項 9 から 11 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インプラントが少なくとも部分的に骨に接触する外科手術処置で使用される金属インプラントに関し、特に、感染を抑制又は制御するためにそのようなインプラントに殺菌材料を導入することと、そのようなインプラントの製造方法とに関する。

30

【0002】

様々な外科手術処置でインプラントの使用が必要である。比較的良好に見られるこのタイプの外科手術処置は人工股関節置換手術であり、摩耗や疾患による欠陥を治療するために大腿骨頭が部分的に又は完全に置き換えられる。別の処置では、金属インプラントに置換するために、補綴手術において、癌にかかった骨が除去される。このようなインプラントには例えばチタニウム合金からなるものがあり、これは大変頑丈で比較的軽量である。インプラントの一部を人体部分に隣接して動かす場合には、その部分の表面を研磨して滑らかにすることが知られている。そして、インプラントの一部を骨内に埋め込む場合には、インプラント上への骨の成長を促進するために粗面とすることが知られている。適した粗面は、インプラント上で骨の成長を促進する水酸化アパタイトを含む熱溶射コーティングによって、そして/又は、表面に金属粉末プラズマ溶射コーティングをすることによって形成することができる。

40

【0003】

このようなインプラントに関する潜在的な問題は、感染の危険性である。国際公開第 2005/087982 号に記載されているように、チタニウムの金属インプラントは、金属基材と一体であり殺菌材料を組み込んだ表面層を形成するように処理することが可能である。この方法は、インプラントを少なくとも 30 分間、50 V を超える電圧で、リン酸内で陽極酸化して表面層を生成し、次いで、殺菌性金属のイオンをこの表面層に組み込むようにイオン交換することを含む。インプラントが骨の成長を必要としない部位に配置される場合には（例えば、運動筋肉と接触状態又はその近辺）、表面は陽極酸化処理の前に

50

研磨されることが好ましい。特定の電解質液及び特定の電流密度での陽極酸化は、一般的に約 $0.14 \mu\text{m}$ の厚みを有したチタニアの硬質表面コーティングを生成するが、この硬質表面コーティングには、酸化チタン（又はリン酸チタン）で満たされる直径約 $5 \mu\text{m}$ 、深さ約 $0.4 \mu\text{m}$ までの穴が存在する。必要な殺菌作用をもたらすために、主にこれらの穴内の材料に銀イオンを組み込むことが可能である。陽極酸化処理を不要としながらこのような銀イオンを導入する方法は有利である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第2005/087982号

10

【0005】

本発明によると、金属構造物を含んだインプラントであって、表面の少なくとも一部は生体適合金属の粉末をプラズマ溶射することによって被覆される生体適合金属コーティングを有し、生体適合金属コーティングは殺菌性の金属陽イオンを含有しているインプラントが提供される。

【0006】

本発明はまた、金属構造物を含んだインプラントを製作する方法であって、生体適合金属コーティングを形成するように、金属構造物の表面の少なくとも一部に生体適合金属の粉末をプラズマ溶射するステップと、さらに殺菌性金属の陽イオンが生体適合金属コーティングに組み込まれるように殺菌性金属を含む溶液をコーティング接触させるステップとを含む。

20

【0007】

殺菌性陽イオンはイオン交換処理によって組み込み可能であろう。

【0008】

プラズマ溶射により被覆される金属表面がイオン交換特性を有するということは驚くべきことである。イオン交換特性は、被覆を施す前に粉末の個別粒子の表面にもともと存在する酸化物に起因するということが仮説となっている。十分な量の殺菌性イオンが、長期間にわたって、例えば移植後少なくとも6週間、より好ましくは少なくとも6ヶ月間、体細胞に有毒作用を与えないように低い速度で放出されて吸収され、必要な殺菌効果を提供する。

30

【0009】

金属構造物の材料にもよるが、プラズマ被覆構造物は、殺菌性金属を含む溶液に接触させる前に陽極酸化処理される。陽極酸化処理で被覆された構造物では、通常、少量の殺菌性金属が組み込まれることが分かっている。

【0010】

この改良された方法においては、最初に被覆構造物をリン酸に接触させる（少なくとも一部の表面酸化物をリン酸塩に変換する）。次いで、その表面は、殺菌性金属を含む溶液に接触させる前に洗浄される。この洗浄工程では、置換リン酸イオンが除去される。リン酸処理された表面では、通常、少量の殺菌性金属が組み込まれる。

【0011】

原則として、殺菌性材料には様々な材料を使用することができる。金、白金及びパラジウムは高価ではあるが潜在的に適している。銀は、塩化物イオンが存在し、塩化銀の低溶解度性である体液中に溶けにくいいため好適である。

40

【0012】

完成したインプラントのコーティング中に含まれる銀イオンの量は、 $1 \sim 100 \mu/\text{cm}^2$ の範囲内であり、例えば $2 \sim 20 \mu/\text{cm}^2$ の範囲内である。

【0013】

銅、スズ、アンチモン、鉛、ビスマス及び亜鉛といったその他の成分は、表面層に組み込まれるイオンとして使用されてもよい。この場合、放出速度は、主として層内の金属イオンの結合力の強さによって制御される。

50

【 0 0 1 4 】

置換インプラントのような金属構造物は、通常、ステンレス鋼、チタン合金、コバルト / クロム合金や、ニオブウム、タンタル又はジルコニウムをベースとする合金又は金属から形成される。置換インプラントに適した標準的な合金は、チタン 9 0 % にアルミニウム 6 % とバナジウム 4 % を含むもの (B S 規格 7 2 5 2) や、クロム 2 6 . 5 ~ 3 0 % とモリブデン 4 . 5 ~ 7 % とにコバルトを含んで 1 0 0 % としたもの (B S 規格 7 2 5 2 パート 4) がある。コーティングはチタン合金からなるものであってもよいし、チタン、ニオブウム又はタンタルのような純金属やこれらの金属の合金であってもよい。

【 0 0 1 5 】

生体適合金属の粉末は、プラズマ溶射コーティングの酸素含有量を増加させるために、プラズマ溶射ステップの前に酸化の前処理をするとよい。プラズマ溶射コーティングの酸素含有量の増大は、コーティング表面に導入される殺菌性金属の量を増加させることが発見されている。酸化の前処理は熱処理 (例えば、管理条件の下、空气中又は少量の O_2 / N_2 混合気体中で加熱すること) や、溶液中の酸化剤に曝露するといった化学的方法によって行ってもよい。

【 0 0 1 6 】

本発明について以下により詳しく説明するが、これは単に実施形態を例示するものに過ぎない。

【 0 0 1 7 】

脛骨補綴として用いられるインプラントは、コバルト / クロム合金から構成される。インプラント構造物は、特定患者に使用されるための特別な寸法を有する。インプラントが移植されたとき、インプラントの少なくとも一部は骨と接触して、骨がその部分の表面に結合することが望ましい。この骨の結合過程は、例えばチタン粉末のプラズマ溶射によって表面を粗面とすることによって促進される。

【 0 0 1 8 】

このプラズマ溶射は従来の方法で行われる。この方法には通常 3 0 ~ 2 0 0 μm の粒径のチタン粉末が使用される。粉末の著しい酸化 (高温時に高い反応性を示す) を防止するために、プラズマ溶射には通常アルゴン / 2 % 水素プラズマが使用され、粉末は表面で衝突するようにプラズマを介して高速度で溶射される。溶射プロセスは真空チャンバー内で行ってもよいが、一般的には空気を含むチャンバー内で実施される。被覆金属と反応する偶発的な酸素は少量ではあるが、プラズマガスはチャンバー内の空気と高温金属粉末との間の著しい (大きな、相当程度の) 接触を防止する。

【 0 0 1 9 】

インプラントの金属構造物がチタン、ニオブウム、タンタル、ジルコニウム又はこれらの金属の適した合金である場合、プラズマ溶射されたインプラントはプラズマ溶射ステップの後、公知の手段で陽極酸化処理してもよい。陽極酸化処理されたプラズマ溶射インプラントは殺菌性金属の量を増加させるということが発見された。

【 0 0 2 0 】

プラズマ溶射インプラントは、希リン酸と接触させて表面チタニウム酸化物の少なくとも一部をリン酸塩と変換させてもよい。その後にリン酸イオンの余剰分を除去するために洗浄を行うことが好ましい。

【 0 0 2 1 】

その後にコーティングされたインプラントを、銀の陽イオンが酸化物 / リン酸塩の表面に吸収されるように、銀の陽イオンを含む溶液と接触させる。好ましくは、コーティングされたインプラントの湿性を促進するために、銀塩溶液を用いた適した手段を取り入れるとよい。例えば、表面の凹凸に閉じこめられた気泡を除くために、コーティングされたインプラントを接触させるときに真空状態にし、及び / 又は非イオン系界面活性剤を銀塩溶液に添加若しくは含有させてもよい。この銀塩溶液は、プラズマ溶射されたインプラントの表面における銀の陽イオンの取り込み状態の均一化を促進するために攪拌してもよい。一例として、20重量%のリン酸に2時間浸漬し、さらに0.01Mの硝酸銀に2時間浸

10

20

30

40

50

漬した後は、銀の取り込み量は $2.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。

【0022】

少々それよりも簡単な処理工程においては、被膜コーティングを銀塩溶液に接触させた状態でリン酸による前処理は行われない。また、この簡単なプロセスでは、十分な量の銀を効果的に取り込むことができる。0.01 Mの硝酸銀に2時間浸漬したとき、結果として、銀の取り込み量は $3.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ となり、同様にして0.05 Mの硝酸銀に浸漬したときには、銀の取り込み量は $13.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ となった。

【0023】

インプラントが患者に埋め込まれた後、インプラントの周囲にいるバクテリアを死滅させるべく、銀イオンは徐々にその周囲の体液中に放出される。従って、インプラントを原因とする感染は抑制されることとなる。

10

【0024】

チタンのプラズマ溶射によりコーティングされた表面は、様々な方法で前処理することが好ましいことは理解されるであろう。例えば、全面的を洗浄してもよいし、強い結合力を与えるために粗面が形成されるようショットブラストを行ってもよい。

【0025】

別な実施形態においては、処理されたチタンコーティング（例えば、銀イオンのような殺菌性金属を含むもの）は、ヒドロキシアパタイトでコーティングされてもよく、このヒドロキシアパタイトに銀イオンのような追加的な殺菌性金属イオンを導入又は取り込むために、殺菌性金属（例えば、銀塩溶液で処理されたもの）を含む溶液でさらに処理されてもよい。

20

【0026】

上記のように、チタンコーティングはコバルト/クロム合金に被覆できるが、同様に、チタン合金を含む他の金属からなる構造物に対しても被膜することができる。さらに、コーティング自体も他の金属、例えばコバルト/クロム合金から形成してもよい。

フロントページの続き

- (72)発明者 デイビッド, リチャード, ルイス
イギリス国 オーエックス14 1エックスエー オックスフォードシャー州 アビンドン, ア
レクサンダー クローズ, 26
- (72)発明者 ピックフォード, マーティン, エドワード, リー
イギリス国 エスオー31 6ダブリュビー ハンプシャー州 サウサンプトン, ロックス ヒー
ス, ダウンランド クローズ, 37
- (72)発明者 ターナー, アンドリュー, デリック
イギリス国 オーエックス14 1エックスアール オックスフォードシャー州 アビンドン, ロ
イド クローズ, 17

審査官 川島 徹

- (56)参考文献 特開平08-173523(JP, A)
特表2005-523079(JP, A)
特表2006-501867(JP, A)
特開2007-000635(JP, A)
国際公開第01/012246(WO, A1)
M. Shirkhanzadeh, M. Azadegan, G.Q. Liu, Bioactive delivery systems for the slow release of antibiotics: incorporation of Ag⁺ ions into micro-porous hydroxyapatite coatings, Materials Letters, 1995年 6月, Vol. 24, No.1-3, p.7-12
D. Martini, et al., Detachment of titanium and fluorohydroxyapatite particles in unloaded endosseous implants, Biomaterials, 2003年 3月, Vol. 24 No. 7, p.1309-1316

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/36
A61C 8/00
A61F 2/28
A61F 2/30