

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5393473号  
(P5393473)

(45) 発行日 平成26年1月22日 (2014. 1. 22)

(24) 登録日 平成25年10月25日 (2013. 10. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 8 J 7/06 (2006. 01)

C O 8 J 7/06 C F J Z

C O 8 J 7/12 (2006. 01)

C O 8 J 7/12 C

C O 8 J 7/16 (2006. 01)

C O 8 J 7/16

D O 6 M 11/34 (2006. 01)

D O 6 M 11/34

D O 6 M 11/71 (2006. 01)

D O 6 M 11/71

請求項の数 3 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-539028 (P2009-539028)  
 (86) (22) 出願日 平成20年10月23日 (2008. 10. 23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2008/069219  
 (87) 国際公開番号 W02009/057502  
 (87) 国際公開日 平成21年5月7日 (2009. 5. 7)  
 審査請求日 平成23年10月24日 (2011. 10. 24)  
 (31) 優先権主張番号 特願2007-285272 (P2007-285272)  
 (32) 優先日 平成19年11月1日 (2007. 11. 1)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000158312  
 岩谷産業株式会社  
 大阪府大阪市中央区本町3丁目6番4号  
 (73) 特許権者 510094724  
 独立行政法人国立循環器病研究センター  
 大阪府吹田市藤白台五丁目7番1号  
 (74) 代理人 110000338  
 特許業務法人原謙三国際特許事務所  
 (72) 発明者 小池 国彦  
 日本国滋賀県守山市勝部4丁目5番1号  
 岩谷産業株式会社滋賀技術センター内  
 (72) 発明者 中川 雅美  
 日本国滋賀県守山市勝部4丁目5番1号  
 岩谷産業株式会社滋賀技術センター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リン酸カルシウム複合体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

基材の表面にリン酸カルシウムが結合してなるリン酸カルシウム複合体の製造方法であって、

上記基材を表面処理する表面処理工程と、

上記表面処理工程後の上記基材の表面に上記リン酸カルシウムを結合させる結合工程と、  
 を含み、

上記表面処理工程が、上記基材の表面とオゾン水とを接触させる工程であり、上記基材としてシルクを用い、上記オゾン水の濃度が 2 7 p p mであることを特徴とする製造方法

。

【請求項 2】

上記基材の表面と上記オゾン水とを接触させる時間が、5分以上30分以下であることを特徴とする請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

上記基材の表面と上記オゾン水との接触を、20℃以上60℃以下で行なうことを特徴とする請求項 1 又は 2 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、リン酸カルシウム複合体の製造方法に関するものである。より詳しくは、オ

ゾン水処理を行なうことにより、強い接着強度及び高い被覆率で基材にリン酸カルシウムを結合させたリン酸カルシウム複合体の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

ハイドロキシアパタイト等のリン酸カルシウムは、生体親和性材料として医療分野において広く用いられている。

【0003】

特に、基材の表面をリン酸カルシウムで被覆した複合材料は細胞接着性が高いことから、カテーテル等の経皮デバイスとしての応用が期待されている。例えば、シルクフィブロイン等の柔軟な高分子基材の表面に、リン酸カルシウムの微粒子を結合させて、経皮デバイスに用いる技術が提案されている（例えば特許文献1及び2）。 10

【0004】

特許文献1及び2では、基材の表面をリン酸カルシウムで被覆する方法として、基材の表面に官能基を付与して、リン酸カルシウムの粒子を結合させる方法が開示されている。具体的には、まず、過酸化水素水、過硫酸アンモニウム（APS）等のラジカル開始剤を用いてシルクフィブロインの表面を処理した上で、シランカップリング剤を基材表面にグラフト重合させる。これにより、基材上に官能基が導入される。そして、当該官能基とリン酸カルシウムとを結合させることで、基材をリン酸カルシウムで被覆している。

【0005】

また、特許文献3では、基材をコロナ放電処理、プラズマ処理により表面処理した上で、基材をカルシウム溶液に浸漬させることで、当該基材の表面にハイドロキシアパタイトを固定させる方法が開示されている。 20

【0006】

ところで、リン酸カルシウムを結合させる目的ではないが、基材の表面を処理する方法として、オゾン処理、紫外線照射処理等が知られている（例えば特許文献4～6）。

【特許文献1】日本国公開特許公報「特開2004-51952号公報（公開日：2004年4月19日）」

【特許文献2】日本国公開特許公報「特開2000-327314号公報（公開日：2000年11月28日）」

【特許文献3】日本国公開特許公報「特開2005-146120号公報（公開日：2005年6月9日）」 30

【特許文献4】日本国公開特許公報「特開2000-290405号公報（公開日：2000年10月17日）」

【特許文献5】日本国公開特許公報「特開2005-93989号公報（公開日：2005年4月7日）」

【特許文献6】日本国公開特許公報「特開平8-109228号公報（公開日：1996年4月30日）」

【発明の開示】

【0007】

上述したように、基材をリン酸カルシウムで被覆した複合材料は、医療分野においてその有用性が強く期待されている。 40

【0008】

このような事情を鑑みると、特許文献1～3に開示されている技術と比べて、より簡便に、強い接着強度及び高い被覆率で、基材とリン酸カルシウムとを結合する技術が必要である。

【0009】

そこで、本発明の目的は、強い接着強度及び高い被覆率でリン酸カルシウムと基材とを結合させることが可能であり、かつ簡便なリン酸カルシウム複合体の製造方法を提供することにある。

【0010】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行なった。その結果、オゾン水を用いて基材の表面処理を行なえば、極めて強い接着強度で、かつ高い被覆率で、基材とリン酸カルシウムとを結合できることを見出した。また、オゾン水の使用は、簡便であり、複雑な形状の基材を用いる場合であっても効率よく表面処理できるため、上記課題を十分に解決できるものであった。本発明はかかる新たな知見に基づいて成されたものであり、以下の発明を包含する。

#### 【0011】

即ち、本発明に係る製造方法は、上記課題を解決するために、基材の表面にリン酸カルシウムが結合してなるリン酸カルシウム複合体の製造方法であって、上記基材を表面処理する表面処理工程と、上記表面処理工程後の上記基材の表面に上記リン酸カルシウムを結合させる結合工程と、を含み、上記表面処理工程が、上記基材の表面とオゾン水とを接触させる工程であることを特徴としている。

10

#### 【0012】

さらに、本発明に係る製造方法では、上記オゾン水の濃度が、1 ppm以上50 ppm以下であることがより好ましい。

#### 【0013】

さらに、本発明に係る製造方法では、上記基材の表面と上記オゾン水とを接触させる時間が、5分以上30分以下であることがより好ましい。

#### 【0014】

さらに、本発明に係る製造方法では、上記基材の表面と上記オゾン水との接触を、20℃以上60℃以下で行なうことがより好ましい。

20

#### 【0015】

さらに、本発明に係る製造方法では、上記基材としてポリエステル、シルク、シリコン、ポリスチレン、ポリウレタン、又はポリメタクリル酸メチルを用いてもよい。

#### 【0016】

本発明の他の目的、特徴、及び優れた点は、以下に示す記載によって十分分かるであろう。また、本発明の利点は、添付図面を参照した次の説明で明白になるであろう。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0017】

【図1】実施例1で得られたHap複合体を走査型電子顕微鏡により観察した結果を示す図であり、図1の(a)は3,000倍、図1の(b)は20,000倍の倍率で観察した結果を示す。

30

【図2】実施例2においてHapの接着強度を比較した結果を示す図であり、図2の(a)及び図2の(a')は実施例1のカットPETの表面を観察した結果を示し、図2の(b)及び図2の(b')は比較例1のカットPETの表面を観察した結果を示し、図2の(c)及び図2の(c')は比較例2のカットPETの表面を観察した結果を示す。

【図3】実施例3で得られた4種類のハイドロキシアパタイト複合体の表面を走査型電子顕微鏡で観察した結果を示す図であり、図3の(a)はオゾン水の濃度及びオゾン水処理時間を40 ppm、20分間とした場合の結果を示し、図3の(b)は2 ppm、20分間、図3の(c)は40 ppm、5分間、図3の(d)は2 ppm、5分間とした場合の結果を示す。

40

【図4】実施例4及び5におけるオゾン水処理直後のカットシルクを走査型電子顕微鏡により観察した結果を示す図であり、図4の(a)は実施例4のカットシルクを観察した結果を示し、図4の(b)は実施例5のカットシルクを観察した結果を示す。

【図5】実施例4においてカットシルクにHapを結合させる前後の状態を走査型電子顕微鏡で観察した結果を示す図であり、図5の(a)はグラフト重合処理直後のカットシルクを観察した結果を示し、図5の(b)は当該カットシルクにHapを結合させて得られた、Hap複合体を観察した結果を示す。

【図6】実施例4のカットシルクを、FT-IRにより分析した結果を示す図である。

【図7】比較例3においてオゾン水処理の代わりにオゾンガスを用いてHapを被覆させ

50

たPETの表面を観察した結果を示す図であり、図7の(a)はプローブ超音波処理前の基材の表面を観察した結果を示し、図7の(b)はプローブ超音波処理後の基材の表面を観察した結果を示す。

【図8】実施例9においてプローブ超音波処理前後のHap複合体を観察した結果を示す図であり、図8の(a)及び図8の(b)はプローブ超音波処理前のHap複合体を観察した結果を示し、図8の(a')及び図8の(b')はプローブ超音波処理後のHap複合体を観察した結果を示す。

【図9】実施例9においてグラフト重合をさせた後の基材(高濃度及び低濃度)表面を観察した結果を示す。

【図10】実施例10において得られたハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す図であり、図10の(a)及び図10の(b)はプローブ超音波処理前のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示し、図10の(a')及び図10の(b')はプローブ超音波処理後のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す。

10

【図11】実施例11においてプローブ超音波処理前後における、本実施例で得られたハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す図であり、図11の(a)、図11の(b)及び図11の(c)はプローブ超音波処理前のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示し、図11の(a')、図11の(b')及び図11の(c')はプローブ超音波処理後のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す。

20

【図12】プローブ超音波処理前後における、実施例12で得られたハイドロキシアパタイト複合体と比較の表面を観察した結果を示す図であり、図12の(a)、図12の(b)及び図12の(c)はプローブ超音波処理前のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示し、図12の(a')、図12の(b')及び図12の(c')はプローブ超音波処理後のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す。

【図13】プローブ超音波処理前後における、実施例13で得られたHap複合体と比較例9の表面を観察した結果を示す図であり、図13の(a)及び図13の(b)はプローブ超音波処理前のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示し、図13の(a')及び図13の(b')はプローブ超音波処理後のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す。

30

【図14】プローブ超音波処理前後における、実施例14で得られたHap複合体と比較例10の表面を観察した結果を示す図であり、図14の(a)及び図14の(b)はプローブ超音波処理前のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示し、図14の(a')及び図14の(b')はプローブ超音波処理後のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

本発明の一実施形態について説明すると以下の通りである。

【0019】

本発明に係るリン酸カルシウム複合体の製造方法(以下、単に「本発明に係る製造方法」という)は、上記基材を表面処理する表面処理工程と、上記表面処理工程後の上記基材の表面に上記リン酸カルシウムを結合させる結合工程と、を含み、上記表面処理工程が、上記基材の表面とオゾン水とを接触させる工程であればよい。

40

【0020】

本明細書において「リン酸カルシウム複合体」とは、基材の表面にリン酸カルシウムが結合してなる構造物を意味する。

【0021】

また、本明細書において「オゾン水」とは、オゾンが溶解された水を意味する。

【0022】

また、本明細書において「表面処理」とは、基材の表面を改質する処理を意味する。例

50

えば、基材の表面をオゾン水と接触させて、基材の表面にラジカルを発生させる処理が挙げられる。

#### 【0023】

##### 〔基材〕

本発明に係る製造方法で用いる基材としては、種々のものを選択できる。例えば、高分子材料を含んで構成される高分子基材、及び無機材料からなる無機基材が挙げられる。高分子基材の具体例としては、例えば、ポリエチレンテレフタレート（以下、「PET」という）等のポリエステル、シリコーンポリマー（シリコーンゴムであってもよい）、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリアミド、ポリウレタン、ポリスルホン、ポリエーテル、ポリエーテルケトン、ポリアミン、ポリウレア、ポリイミド、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリメタクリル酸メチル、ポリアクリロニトリル、ポリスチレン、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル等の合成高分子；セルロース、アミロース、アミロペクチン、キチン、キトサン等の多糖類、コラーゲン等のポリペプチド、ヒアルロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸等のムコ多糖類等、シルクフィブロイン等の天然高分子等が挙げられるが、これに限定されるものではない。ここに例示した基材の中でも、医療材料として好適であるという観点から、ポリエステル、シルクフィブロイン、シリコーンポリマー、ポリ乳酸、ポリウレタン、特に、PET、シルクフィブロインが好ましい。また、無機基材の具体例としては、例えば、チタン、酸化チタン、ステンレス等が挙げられる。このように、様々な基材を選択できる点は、本発明に係る製造方法の優れた効果の一つである。従来の方法では選択できる基材は限られていたが、本発明ではオゾン水処理を行なうことにより、様々な基材に対してリン酸カルシウムを結合させることが可能となった。

#### 【0024】

本発明に係る製造方法に適用可能な基材の形状は、特に限定されない。製造するリン酸カルシウム複合体の用途に応じて、様々な形状の基材を適宜選択することができる。例えば、繊維状、シート状、チューブ状、多孔体であってもよく、より複雑な形状であってもよい。

#### 【0025】

このように、基材の形状に制約されず、複雑な形状の基材を用いても、簡便にHap複合体を製造できる点は、本発明の顕著な効果の一つである。従来のコロナ放電、プラズマ処理を用いる方法では、複雑な形状の基材を用いるとき、様々な角度からコロナ放電を行なう等の工夫が必要であったが、本発明に係る製造方法によれば、後述のように基材をオゾン水に接触させればよいので、複雑な形状の基材に対しても簡便に表面処理することができる。このように本発明に係る製造方法は、様々な形状の基材に対して簡便に、強い接着強度及び高い被覆率で基材とリン酸カルシウムとを結合させることができる。

#### 【0026】

##### 〔リン酸カルシウム〕

本発明に係る製造方法で用いるリン酸カルシウムとしては、特に限定されないが、ハイドロキシアパタイト（ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ）が好ましく、ハイドロキシアパタイト焼結体（ハイドロキシアパタイトセラミックスとも呼ばれる）がより好ましい。ハイドロキシアパタイトは、特にハイドロキシアパタイト焼結体は、生体内において長期間安定に存在し、かつ安全性が高いため、医療用に用いるリン酸カルシウム複合体の原料として優れている。また、ハイドロキシアパタイトは皮膚等の細胞との接着性が高いため、経皮デバイスの材料として特に優れている。

#### 【0027】

なお、ハイドロキシアパタイト焼結体を製造する方法としては特に限定されず、従来公知の方法で製造すればよい。ハイドロキシアパタイト焼結体の製造方法、製造したハイドロキシアパタイト焼結体の結晶性の測定等に関して、上記特許文献1及び2を参照するとよい。

## 【0028】

## 〔表面処理工程〕

本発明に係る製造方法に含まれる表面処理工程は、上記基材を表面処理する工程であって、上記基材の表面とオゾン水とを接触させる工程であればよい。

## 【0029】

本発明者らは、オゾン水を用いて基材を表面処理することでリン酸カルシウムと基材との結合を極めて簡便に行なうことができることを見出した。例えば、基材が複雑な形状を有していても、当該基材をオゾン水に浸潤させたり、当該基材にオゾン水をかけたりするだけで、容易に、基材の表面に満遍なくオゾン水を接触させることができる。よって、簡便かつ高効率に作業を行なうことができる。

10

## 【0030】

また、本発明者らは、オゾン水を用いて表面処理することで、強い接着強度及び高い被覆率でリン酸カルシウムと基材とを結合させることができることを見出した。従来、リン酸カルシウムで被覆した基材を超音波洗浄すると、リン酸カルシウムが剥がれる場合があった。これは、リン酸カルシウムと基材との接着強度が弱いことに起因する。しかし、オゾン水で表面処理した基材にリン酸カルシウム結合させると、超音波洗浄した際にリン酸カルシウムが剥がれることを抑制することができた。また、リン酸カルシウム複合体を、医療用に用いる場合、基材表面のリン酸カルシウムによる被覆率が約60%であることが好ましいとされる。しかし、従来、医療用の基材として好適に用いられるPETを被覆率60%でリン酸カルシウムにより被覆することはできなかった。しかし、本発明では、

20

## 【0031】

このように優れた接着強度及び被覆率は、オゾン水がどのような基材に対してもラジカルを導入できるために実現したと考えられる。例えばPETのように表面が酸素基で終端している基材であっても、シルクフィブロインのように表面にヒドロキシル基を有している基材であっても、良好にラジカルを導入することができる。

## 【0032】

従来、表面が酸素基で終端している基材を効率よくラジカル導入することは困難であったが、本発明者らはオゾン水を用いれば酸素基にも効率よくラジカル導入できることを見出した。

30

## 【0033】

つまり、従来の技術では、ラジカル導入できる基材が限られており、そのため、リン酸カルシウム複合体の基材と成り得る材料の選択の幅が限られていた。しかし、本発明によれば、基材として様々な材料を選択できる。この材料の選択性の広さは、従来技術に比べて極めて優れた点であるといえる。

## 【0034】

このように、本発明は、本発明者らが見出した全く新たな知見に基づいて成されたものである。

40

## 【0035】

また、本発明は、APS等のラジカル開始剤を用いる方法に比べて次の点で優れている。即ち、後述のシランカップリング剤を用いる場合、ラジカル開始剤を用いると当該シランカップリング剤同士が重合したホモポリマーが夾雑物となる虞があるが、オゾン水を用いればこのような虞がない。よって、リン酸カルシウム結合後の洗浄工程及び廃水処理を簡略化することができる点で優れている。また、ラジカル開始剤の中には爆発の危険性が指摘されている物質があり、扱いが煩雑になる場合がある。しかし、オゾン水は爆発の危険性が無いため扱いが容易であり安全性が高い。よって、本発明は簡便性、安全性の観点で優れている。

50

## 【0036】

表面処理工程で用いるオゾン水としては、オゾンを溶解した水である限り限定されるものではなく、従来公知の方法、装置を用いて製造すればよい。例えば水中にオゾンを曝気させる方法で製造してもよい。また、オゾンを水に溶解させるための装置としては、従来公知の攪拌器、気泡筒、圧力式インジェクター、ベンチェリー式インジェクター、スタティックミキサー等を用いればよい。オゾン水の製造方法としては、特定非営利活動法人日本オゾン協会編、オゾンハンドブック、杉光英俊著、光琳出版、オゾンの基礎と応用が好適に参考にできる。

## 【0037】

本発明に係る製造方法で用いるオゾン水におけるオゾンの濃度としては、特に限定されないが、1 ppm以上50 ppm以下が好ましく、10 ppm以上35 ppm以下がより好ましい。オゾン水の濃度を1 ppm以上50 ppm以下とすることで、極めて強い接着強度及び高い被覆率でリン酸カルシウムを基材の表面に結合させることができる。また、10 ppm以上35 ppm以下とすることでより強い接着強度及び被覆率でリン酸カルシウムを基材の表面に結合させることができる。

10

## 【0038】

オゾン水の温度としては、特に限定されないが、20℃以上60℃以下が好ましく、20℃以上40℃以下がより好ましく、室温（例えば25℃）がさらに好ましい。この範囲であれば極めて強い接着強度及び高い被覆率でリン酸カルシウムを基材の表面に結合させることができる。

20

## 【0039】

基材の表面とオゾン水とを接触させる時間としては、特に限定されないが、5分以上30分以下が好ましく、5分以上20分以下がより好ましい。この範囲であれば極めて強い接着強度及び高い被覆率でリン酸カルシウムを基材の表面に結合させることができる。

## 【0040】

また、基材の表面とオゾン水とを接触させる方法としては、特に限定されないが、例えば、オゾン水中に基材を浸漬してもよい。また、浸漬の間、当該オゾン水を攪拌してもよい。

## 【0041】

## 〔結合工程〕

本発明に係る製造方法に含まれる結合工程は、上記表面処理工程後の上記基材の表面に上記リン酸カルシウムを結合させる工程であればよい。

30

## 【0042】

表面処理工程後の基材の表面にリン酸カルシウムを結合させる方法としては、特に限定されず従来公知の方法を用いてもよい。

## 【0043】

例えば、当該基材の表面にリン酸カルシウムの結合を容易とする官能基を導入する官能基導入工程を行ない、官能基導入後の基材とリン酸カルシウムとを結合させてもよい。以下に、この方法について説明するがこれに限定されるものではない。また、以下に説明する方法については、上記特許文献1及び2を参照するとよい。

40

## 【0044】

このような官能基としては、アルコキシシリル基、イソシアネート基を好ましく例示できるが、これに限定されるものではない。

## 【0045】

基材の表面にアルコキシシリル基及び／又はイソシアネート基を導入する方法としては特に限定されないが、シランカップリング剤を用いることが好ましい。シランカップリング剤は、無機物に反応性を有する部分と有機物に反応性・溶解性に富む部分とを一分子内に合わせ持つ化合物であり、例えば、無機物と有機物との界面の架橋剤として利用されている。表面処理工程の後にシランカップリング剤を用いた官能基導入工程を行なうと、基材の表面にシランカップリング剤がグラフト重合される。そしてシランカップリング剤の

50

有するアルコキシシリル基等が基材の表面に存在することとなるので、リン酸カルシウムの接着強度が向上する。このことから、オゾン水で表面処理した基材とシランカップリング剤との結合強度が良好であるといえる。換言すれば、オゾン水による基材の表面処理は、基材に対するシランカップリング剤の結合強度を向上させる点において優れている。なお、シランカップリング剤を用いる方法は特許文献1及び2にも開示されているが、本発明ではオゾン水を用いることでシランカップリング剤のグラフト重合を高効率で行なうことができるので、シランカップリング剤の使用量を特許文献1及び2に開示の技術に比べて低減することができる。

#### 【0046】

本発明に係る製造方法において使用可能なシランカップリング剤としては、特に限定されず、従来公知のシランカップリング剤を用いればよいが、例えば、ビニルトリクロルシラン、ビニルトリメトキシシラン、ビニルトリエトキシシラン等のビニル系シランカップリング剤； $\beta$ -（3，4エポキシシクロヘキシル）エチルトリメトキシシラン、 $\gamma$ -グリシドキシプロピルトリメトキシシラン、 $\gamma$ -グリシドキシプロピルメチルジエトキシシラン、 $\gamma$ -グリシドキシプロピルトリエトキシシラン等のエポキシ系シランカップリング剤；p-スチリルトリメトキシシラン等のスチリル系シランカップリング剤； $\gamma$ -メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン、 $\gamma$ -メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン、 $\gamma$ -メタクリロキシプロピルメチルジエトキシシラン、 $\gamma$ -メタクリロキシプロピルトリエトキシシラン等のメタクリロキシ系シランカップリング剤； $\gamma$ -アクリロキシプロピルトリメトキシシラン等のアクリロキシ系シランカップリング剤；N- $\beta$ （アミノエチル） $\gamma$ -アミノプロピルトリメトキシシラン、N- $\beta$ （アミノエチル） $\gamma$ -アミノプロピルメチルジメトキシメトキシシラン、N- $\beta$ （アミノエチル） $\gamma$ -アミノプロピルトリエトキシシラン、 $\gamma$ -アミノプロピルトリメトキシシラン、 $\gamma$ -アミノプロピルトリエトキシシラン、 $\gamma$ -トリエトキシ-N-（1，3-ジメチル-ブチリデン）プロピルアミン、N-フェニル- $\gamma$ -アミノプロピルトリメトキシシラン、N-（ビニルベンジル）- $\beta$ -アミノエチル- $\gamma$ -アミノプロピルトリメトキシシランの塩酸塩、特殊アミノシラン等のアミノ系シランカップリング剤； $\gamma$ -ウレイドプロピルトリエトキシシラン等のウレイド系シランカップリング剤； $\gamma$ -クロロプロピルトリメトキシシラン等のクロロプロピル系シランカップリング剤； $\gamma$ -メルカプトプロピルトリメトキシシラン、 $\gamma$ -メルカプトプロピルメチルジメトキシシラン等のメルカプト系シランカップリング剤；ビス（トリエトキシプロピル）テトラスルフィド等のスルフィド系シランカップリング剤； $\gamma$ -イソシアネートプロピルトリエトキシシラン等のイソシアネート系シランカップリング剤等が挙げられる。中でも $\gamma$ -メタクリロキシプロピルトリエトキシシランがより好ましい。

#### 【0047】

シランカップリング剤を用いて基材にアルコキシシリル基及び／又はイソシアネート基を導入する方法としては特に限定されない。例えば、シランカップリング剤を溶媒に溶解した溶液に基材を浸漬してもよい。この操作は窒素雰囲気下で行なうことがより好ましい。また、当該溶液の温度（反応温度）としては、特に限定されないが30℃以上100℃以下が好ましく、40℃以上60℃以下がより好ましい。また、当該溶媒としては特に限定されるものではないが、例えば、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の無極性有機溶媒が好適に使用される。

#### 【0048】

シランカップリング剤の使用量としては、特に限定されないが、基材の重量に対して10重量%以上500重量%以下であることが好ましく、50重量%以上400重量%以下がさらに好ましく、100重量%以上300重量%以下がより好ましい。

#### 【0049】

また、シランカップリング剤を用いる場合、界面活性剤により当該シランカップリング剤のアルコキシシリル基を保護することがより好ましい。界面活性剤によりシランカップリング剤を保護する方法としては、特に限定されないが、これらを混合してもよい。界面活性剤の量としては、シランカップリング剤に対して1.0重量%以上50重量%以下の

範囲が好ましく、10重量%以上25重量%以下がさらに好ましい。

#### 【0050】

シランカップリング剤を重合させた基材とリン酸カルシウムとを結合させる方法としては特に限定されない。例えば、リン酸カルシウムを懸濁させた液体に基材を浸漬させてもよい。また、浸漬の間、当該液体を攪拌してもよい。また、浸漬後に、当該基材を減圧条件下、好ましくは真空条件下に静置させてもよく、減圧条件下又は真空条件下においてさらに加熱してもよい。加熱する温度としては50℃以上200℃以下が好ましく、80℃以上150℃以下がより好ましい。

#### 【0051】

〔洗浄工程〕

本発明に係る製造方法では、結合工程によって得られたリン酸カルシウム複合体を洗浄する洗浄工程を行なってもよい。洗浄工程は、リン酸カルシウム複合体の使用用途に応じて行なえばよい。

#### 【0052】

具体的な洗浄方法としては、目的とする洗浄の程度に応じて適宜選択すればよい。例えば超音波洗浄を行なってもよい。本発明に係る製造方法により得られるリン酸カルシウム複合体は、基材とリン酸カルシウムとの接着強度が極めて強いので、超音波洗浄されてもリン酸カルシウムの剥離を良好に抑制できる。超音波洗浄については、従来公知の方法で行なえばよい。

#### 【0053】

以上に説明したリン酸カルシウム複合体の製造方法は、様々な用途で利用できる。例えば、カテーテル等の経皮デバイスの製造に適用すると有益である。カテーテルとしては特に限定されず、中心静脈栄養カテーテル、原発性肺高血圧症治療用カテーテル、長期埋植型体外循環システムに用いるカテーテル、永久外シャント、在宅腹膜透析用カテーテル、経腸栄養デバイス等が例示される。このような経皮デバイスは従来、皮膚との接着性が悪く、皮膚と当該経皮デバイスとの隙間から雑菌が体内に侵入するなどのリスクがあった。しかし、カテーテルと皮膚との隙間に対応する部材をリン酸カルシウム複合体で作製すると、リン酸カルシウムと皮膚とが密着するため、雑菌の侵入、感染を防ぎ、衛生的に極めて優れたカテーテルを提供できるのである。

#### 【0054】

以下に実施例を示し、本発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、本発明は以下の実施例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることはいうまでもない。さらに、本発明は上述した実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、それぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。また、本明細書中に記載された文献の全てが参考として援用される。

#### 【実施例】

#### 【0055】

＜実施例1：ハイドロキシアパタイト複合体の製造＞

本実施例では、繊維状のPET（以下、「カットPET」という）を基材として用いた。

#### 【0056】

また、リン酸カルシウムとしてハイドロキシアパタイト焼結体（以下、「Hap」とい、基材とHapとの複合体を「ハイドロキシアパタイト複合体」又は「Hap複合体」という）を用いた。なお、Hapについては、特許文献1に記載の方法に従い製造した。

#### 【0057】

〔オゾン水処理〕

まず、ガス溶解モジュール（ジャパングアテック社製、型式：GT-01T）を用いてオゾン水を製造した。具体的には、ガス溶解モジュール内で水道水（流量600mL/min、圧力0.05MPa）とオゾンガス（流量500mL/min、圧力0.03～0

10

20

30

40

50

． 0.5 MPa) とを接触させてオゾン水を製造した。

【0058】

次に、カットPET 600 mg をシリンダーに入れて、該シリンダーにオゾン水を循環させた。つまり、シリンダー内でカットPET がオゾン水に浸漬する状態を保ちつつ、オゾン水の流し込み及び引き抜きを行なった。

【0059】

本実施例では、オゾン水の濃度を 17 ppm とし、温度を 25℃ とした。また、カットPET がオゾン水中に浸漬する時間を 20 分間とした。なお、以下、基材をオゾン水中に浸漬する時間を「オゾン水処理時間」という。

【0060】

次に、オゾン水を全て引き抜いた後、吸引ろ過によりカットPET を回収した。

【0061】

〔グラフト重合前処理〕

カットPET をドクター試験管に入れた。次に、ドクター試験管に重合混合液（シランカップリング剤として  $\gamma$ -メタクリロキシプロピルトリエトキシシラン（信越化学工業社製、以下、「KBE503」という）500  $\mu$ L、界面活性剤としてペンタエチレングリコールデシルエーテル（以下、「PGDE」という）73  $\mu$ L、純水 18 mL の混合液）を入れた。

【0062】

次に、ドクター試験管を液体窒素に浸し、中の液体を凍結させた後、減圧下（真空引き）で 5 分間静置した。次に、減圧状態を維持したまま、ドクター試験管を水に浸して中身を融解した。次に、ドクター試験管に窒素を封入した。この窒素の封入までの操作をさらに 1 回繰り返した後、さらに、融解までの操作を再度行なった（3 回目の融解である）。

【0063】

〔グラフト重合〕

3 回目に融解した後、減圧状態のままグラフト重合反応を開始させた。具体的には、ドクター試験管を恒温槽に浸し、50℃、60 分間静置した。

【0064】

〔グラフト重合後の洗浄処理〕

グラフト重合後のドクター試験管を大気圧下に置き、吸引ろ過でカットPET を回収した。次に、カットPET をエタノール 200 mL 中に浸漬してプローブ超音波処理によりホモポリマーを除去した。プローブ超音波処理には、BRANSON SONIC POWER COMPANY 社製、型式：SONIFIER 450 の装置を用いた。

【0065】

次に、エタノール中にカットPET を浸漬した状態で、スターラー攪拌を 60 分間行なった。吸引ろ過にてカットPET を回収した後、デシケーターに入れて減圧乾燥（真空引き、60 分間）した。

【0066】

〔Hap の吸着〕

Hap の分散液（濃度 1 mg/mL、溶媒：エタノール）20 mL に、カットPET 200 mg を入れた。次に、超音波装置（カイジョー社製、型式：CA-24800）を用いて 50 W の出力で超音波処理した。次に、吸引ろ過にてカットPET を回収した。

【0067】

〔Hap のアニーリング〕

カットPET を真空乾燥機（プログラムコントロール高温真空乾燥機、清水理化学機器製作所社製、型式：VOPC4-3H）の中で加熱減圧下に静置した（1 kPa（絶対圧力）、80℃、120 分間）。これにより、カットPET 上に Hap が結合され、Hap で被覆されたカットPET を得た。

【0068】

〔H a p 被覆後の洗浄処理〕

H a p により被覆されたカット P E T を水 2 0 0 m L 中に入れて、プローブ超音波処理を 1 分間行なった。このプローブ超音波処理は、グラフト重合後に行なったプローブ超音波処理と同じ装置を用い、同じ方法で行なった。これにより、カット P E T 上に、単に吸着されただけであり結合していなかった H a p を除去した。

【0069】

次に、カット P E T を水に入れたままでスターラー攪拌を 6 0 分間行なった。その後、吸引ろ過にてカット P E T を回収して、デシケーター中で減圧乾燥した（真空引き、6 0 分間）。

【0070】

10

〔走査型電子顕微鏡を用いた観察〕

本実施例で得られた H a p 複合体を走査型電子顕微鏡（日本電子社製、型式：J S M - 5 5 1 0）を用いて観察した。結果を図 1 に示す。図 1 は、本実施例で得られた H a p 複合体を走査型電子顕微鏡により観察した結果を示す図であり、（a）は 3, 0 0 0 倍、（b）は 2 0, 0 0 0 倍の倍率で観察した結果を示す。

【0071】

図 1 に示すように、カット P E T の表面は、均一かつ高い被覆率で H a p に覆われていた。このことから、オゾン水を用いて基材の表面処理をすることで、基材を H a p により均一かつ高い被覆率で被覆できることが示された。

【0072】

20

＜比較例 1：ハイドロキシアパタイト複合体の製造＞

本比較例では、オゾン水処理の代わりに、A P S 開始剤（ナカライテスク社製）を使用した基材の表面処理を行なうことで、H a p 複合体を製造した。

【0073】

具体的には、以下の条件を変更した以外は、実施例 1 と同じ方法で H a p 複合体を製造した。即ち、本比較例では、オゾン水処理を行なわなかった。また、グラフト重合前処理時に調製した重合混合液として、K B E 5 0 3 を 5 0 0  $\mu$  L、P G D E 3 6. 5  $\mu$  L、A P S 開始剤 8 2 m g、純水 1 8 m L の混合液の混合液を用いた。

【0074】

＜比較例 2：ハイドロキシアパタイト複合体の製造＞

30

重合混合液として、K B E 5 0 3 を 1 0 8 8  $\mu$  L、P G D E 2 9 2  $\mu$  L、A P S 開始剤 8 2 m g、純水 1 8 m L の混合液の混合液を用いた以外は比較例 1 と同じ方法で H a p 複合体を得た。

【0075】

＜実施例 2：接着強度の比較＞

実施例 1、比較例 1 及び 2 において、H a p 被覆後の洗浄処理（プローブ超音波処理）の前後におけるカット P E T の表面を走査型顕微鏡により観察することで、H a p の接着強度を比較した。結果を図 2 に示す。図 2 は H a p の接着強度を比較した結果を示す図であり、図 2 の（a）及び（a'）は実施例 1 のカット P E T の表面を観察した結果を示し、図 2 の（b）及び（b'）は比較例 1 のカット P E T の表面を観察した結果を示し、図 2 の（c）及び（c'）は比較例 2 のカット P E T の表面を観察した結果を示す。また、図 2 の（a）、（b）、（c）はプローブ超音波処理前のカット P E T の表面を観察した結果であり、図 2 の（a'）、（b'）、（c'）はプローブ超音波処理後のカット P E T の表面を観察した結果である。

40

【0076】

図 2 に示されるように、プローブ超音波処理前後のいずれの場合でも実施例 1 のカット P E T は、比較例 1 及び 2 のカット P E T に比べて高い被覆率で均一に、H a p により被覆されていた。

【0077】

また、図 2 の（a）及び（a'）に示すように、実施例 1 のカット P E T は、プローブ

50

超音波処理後においても均一かつ高い被覆率でH a pに覆われていた。一方、図2の(b)、(b')、(c)及び(c')に示すように、A P Sを用いた表面処理を行なったカットP E Tでは、プローブ超音波処理後に多くのH a pが剥がれ落ちていた。比較例1では、K B E 5 0 3、P G D Eの量が実施例1と同じであったが、プローブ超音波処理後にH a pがほとんど全て剥がれ落ちていた。また、比較例2では、実施例1に比べて大量のK B E 5 0 3及びP G D Eを用いたにも関わらず、多くのH a pが剥がれ落ちた。

【0078】

この結果から、オゾン水を用いた基材の表面処理を行なうことで、極めて強い接着強度で基材の表面にH a pを結合させることができることが示された。

【0079】

＜実施例3：ハイドロキシアパタイト複合体の製造＞

オゾン水の濃度及びオゾン水処理時間を次の4通りとした以外は、実施例1と同じ方法でハイドロキシアパタイト複合体を得た。即ち、オゾン水の濃度及びオゾン水処理時間を、(a) 40 p p m、20分間、(b) 2 p p m、20分間、(c) 40 p p m、5分間、(d) 2 p p m、5分間とした。

【0080】

それぞれのハイドロキシアパタイト複合体の表面を走査型電子顕微鏡で観察した結果を図3に示す。図3は本実施例で得られた4種類のハイドロキシアパタイト複合体の表面を走査型電子顕微鏡で観察した結果を示す図であり、図3の(a)はオゾン水の濃度及びオゾン水処理時間を40 p p m、20分間とした場合の結果を示し、図3の(b)は2 p p m、20分間、図3の(c)は40 p p m、5分間、図3の(d)は2 p p m、5分間とした場合の結果を示す。

【0081】

図3に示すように、いずれの条件においてもカットP E Tの表面には好適にH a pが吸着した。特に図3の(b)及び(c)のときに極めて高い被覆率及び接着強度でH a pが吸着したハイドロキシアパタイト複合体が得られた。このように、オゾン水濃度が高いときオゾン水処理時間は短い方が好適であり、オゾン水濃度が低いときオゾン水処理時間は長い方が好適であることが示された。

【0082】

＜実施例4：ハイドロキシアパタイト複合体の製造＞

本実施例では、基材としてシルクフィブロインの繊維（藤村製糸社製、以下、「カットシルク」という）を用い、また、以下の条件を変更した以外は、実施例1と同じ方法でH a p複合体を製造した。

【0083】

オゾン水濃度を27 p p mとした。

【0084】

重合混合液として、K B E 5 0 3を323  $\mu$  L、P G D E 36.5  $\mu$  L、純水18 m Lの混合液を用いた。

【0085】

重合処理においてドクター試験管を恒温槽に浸すときの条件を40℃で30分間とした。

【0086】

H a p吸着を行なうときの超音波処理時間を5分間とした。

【0087】

H a pのアニーリングを行なうときの加熱減圧の条件を、120℃で120分間とした。

【0088】

H a p被覆後洗浄処理において、水の代わりにエタノール及び水を体積比3：1で混合したエタノール溶液を用いた。

【0089】

10

20

30

40

50

＜実施例 5：ハイドロキシアパタイト複合体の製造＞

オゾン水濃度を 35 ppm とした以外は実施例 4 と同じ方法により H a p 複合体を製造した。

【0090】

＜実施例 6：オゾン水濃度によるシルク表面に与える影響の比較＞

本実施例ではオゾン水処理で用いるオゾン水がカットシルクに与える影響を検討した。具体的には、オゾン水処理直後のカットシルク表面を、走査型電子顕微鏡を用いて観察した。結果を図 4 に示す。図 4 は実施例 4 及び 5 におけるオゾン水処理直後のカットシルクを走査型電子顕微鏡により観察した結果を示す図であり、図 4 の (a) は実施例 4 のカットシルクを観察した結果を示し、図 4 の (b) は実施例 5 のカットシルクを観察した結果を示す。

10

【0091】

図 4 に示すように、オゾン水濃度が 27 ppm のときカットシルクの表面が損傷しなかったことが示された。

【0092】

＜実施例 7：ハイドロキシアパタイト複合体の評価＞

実施例 4 で得た H a p 複合体の評価を行なった。具体的には走査型電子顕微鏡による観察、及び F T - I R による分析を行なった。結果を図 5 及び図 6 に示す。図 5 は実施例 4 においてカットシルクに H a p を結合させる前後の状態を走査型電子顕微鏡で観察した結果を示す図であり、図 5 の (a) はグラフト重合処理直後のカットシルクを観察した結果を示し、図 5 の (b) は得られた H a p 複合体を観察した結果を示す。また、図 6 は実施例 4 におけるカットシルクを F T - I R により分析した結果を示す図であり、横軸は波長 (cm<sup>-1</sup>) を示し、縦軸は透過率 (%) を示す。また、図 6 中の直線で示したスペクトルはグラフト重合させる前のスペクトルを示し、破線で示したスペクトルは、グラフト重合後のカットシルクのスペクトルを示す。

20

【0093】

図 5 に示すように、オゾン水を用いてカットシルクの表面処理を行なうことで、高い被覆率で均一にカットシルクを H a p で被覆することができた。また、図 6 に示すように、オゾン水を用いてカットシルクの表面処理を行なうことで、カットシルクと K B E 5 0 3 とが良好にグラフト重合することが示された。

30

【0094】

＜実施例 8：残渣量の比較＞

本実施例では、グラフト重合、及びグラフト重合後の洗浄において発生した残渣の量を比較した。

【0095】

比較に用いたハイドロキシアパタイト複合体については、それぞれ次のようにして得た。本発明の実施例として、重合反応液の組成を後述の表 1 に示す組成にした以外は実施例 4 と同じ方法でハイドロキシアパタイト複合体を製造した（以下、得られたハイドロキシアパタイト複合体を「実施例 8'」と表記する。）。

【0096】

比較の対象として、基材としてカットシルクを用い、重合反応液の組成を後述の表 1 に示した 2 種類とした以外は、実施例 8' と同様の方法で得たリン酸カルシウム複合体を用いた。この 2 種類のハイドロキシアパタイト複合体を、それぞれ「比較例 3」、「比較例 4」と表記する。

40

【0097】

また、本実施例では、グラフト重合後に発生した廃液、及び当該洗浄後に発生した廃液に含まれる残渣の量に基づいて、グラフト重合に供されたシランカップリング剤の量等を算出した。なお、残渣量については、廃液をろ過した後、真空乾燥機を用いて水及びエタノールを蒸散させた後に残った物質の重量を測定することにより算出した。結果を表 1 に示す。

50

【0098】

【表1】

|                                                       |        | 実施例 8'  | 比較例 3   | 比較例 4   |
|-------------------------------------------------------|--------|---------|---------|---------|
| 重合反応液の組成                                              | KBE503 | 0.329g  | 0.329g  | 1.113g  |
|                                                       | APS    | -       | 0.082g  | 0.082g  |
|                                                       | PGDE   | 0.0916g | 0.0916g | 0.3145g |
| グラフト重合直後の廃液中の残渣量(a)                                   |        | 0.1681g | 0.2886g | 0.7869g |
| グラフト重合後の洗浄後の廃液中の残渣量(b)                                |        | 0.0021g | 0.0148g | 0.0124g |
| 残渣総重量 (a+b)                                           |        | 0.1702g | 0.3034g | 0.7993g |
| 残渣総重量から、当該残渣中に含まれる PGDE 及び APS の重量を減じた値(c)            |        | 0.0786g | 0.1298g | 0.4028g |
| グラフト重合に供された KBE503 の重量<br>(使用した KBE503 の重量から c を減じた値) |        | 0.2504g | 0.1301g | 0.7102g |

10

【0099】

ここで、比較例 4 は従来法であり、比較例 3 は、比較例 4 における重合反応液の組成のうち、KBE503 及び PGDE の量を実施例 8' と同じにした方法である。

20

【0100】

比較例 3 において、KBE503 の使用量は、比較例 4 の 29.6% であるのに対し、残渣重量 (値 c) は、比較例 4 の 32.2% である点は、誤差の範囲であると考えられる。また、比較例 4 では、APS の量がモノマーに対して過剰量のため、シルクフィブロインとは関係無く、溶液中でモノマーの重合が進んだ結果、ホモポリマーが若干量多く生成したためであるとも考えられる。

【0101】

表 1 に示すように、実施例 8' の残渣総重量は比較例 3 及び 4 に比べて少なかった。また、実施例 8' 及び比較例 3 は同じ量の KBE503 を用いたにもかかわらず、実施例 8' の方が比較例 3 に比べてグラフト重合に供された KBE503 の量が多かった。この結果から、オゾン水を用いた表面処理を行えば、残渣の発生量、特に残留するシランカップリング剤の量を低減することができることが示された。なお、KBE503 は親水基を有しているため、残渣中の水分を完全に除去することは困難である。よって、表 1 に示す残渣量には水分の重量も含まれている。また、水が残渣に含有されていることを考慮したとしても、残渣のほとんどは界面活性剤である。界面活性剤はシランカップリング剤と反応すると水等のほとんどの溶媒に対して不溶化する。また、界面活性剤及びシランカップリング剤の混合物から界面活性剤を分離することは容易である。そのため、本発明によれば界面活性剤を再利用することが可能であるといえる。しかし、従来法では APS を使用するため無機塩が混入する。この無機塩は多くの場合スルホン酸塩である。そして、当該無機塩が混入すると界面活性剤も水、水溶性溶媒に可溶となるため、界面活性剤の分離が困難である。

30

40

【0102】

なお、表 1 に示した「グラフト重合に供された KBE503 の重量」は、あくまで目安であり、グラフト重合に消費されたモノマーの理論的な上限量を意味する。例えば、残渣として回収可能な物質は媒体中に溶解又は懸濁する程度のモノマー又はオリゴマーであるため、重合により不溶化したホモポリマーはリン酸カルシウム複合体から取り除くことは容易ではない。そのため、シランカップリング剤が効率的にグラフト重合に供される本発明は、このようなホモポリマーの生成が少ない点においても有利である。

【0103】

50

<比較例 3：オゾンガスによる表面処理>

オゾン水処理の代わりにオゾンガスを用いて基材（P E T）の表面処理を行なった。具体的には、オゾン水処理の代わりに、オゾンガスを P E T に接触させた以外は、実施例 1 と同じ操作を行なった。結果を図 7 に示す。図 7 は、オゾンガス処理（オゾンガス：7 0 重量%、2 0 分間）によって H a p を被覆させた P E T の表面を観察した結果を示す図であり、図 7 の（a）はプローブ超音波処理前の基材の表面を観察した結果を示し、図 7 の（b）はプローブ超音波処理後の基材の表面を観察した結果を示す。

【0104】

図 7 に示すように、プローブ超音波処理後の基材表面では、H a p 粒子が大量に脱落していた。つまり、オゾンガスによる基材の表面処理では、ラジカル導入が効率的に行なわれず、H a p 複合体の製造には至らなかった。これは、オゾンガスと基材との接触効率がオゾン水を用いる場合に比べて極めて悪く、H a p 粒子は物理的に吸着していただけであるということ、またオゾンガスでは O ラジカルの供給が不十分であるという理由が考えられる。

10

【0105】

この結果から、H a p 複合体の製造において、オゾン水を用いて基材の表面処理を行うことは、オゾンガスを用いる場合に比べて極めて優れた手段であることが確認できた。

【0106】

<実施例 9：オゾン水濃度の比較>

本実施例では、オゾン水の濃度を実施例 1 及び 3 よりも高濃度とした以外は、実施例 1 と同じ方法でハイドロキシアパタイト複合体を得た。即ち、オゾン水の濃度を、8 0 p p m とした。結果を図 8 に示す。

20

【0107】

図 8 は、プローブ超音波処理前後における、本比較例で得られたハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す図であり、図 8 の（a）及び（b）はプローブ超音波処理前のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示し、図 8 の（a'）及び（b'）はプローブ超音波処理後のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す。なお、図 8 の（a）及び（a'）は、それぞれ 5, 0 0 0 倍の倍率で観察した結果を示し、図 8 の（b）及び（b'）は、それぞれ 1, 0 0 0 倍の倍率で観察した結果を示す。

30

【0108】

また、グラフト重合後の基材表面を観察した結果を図 9 に示す。図 9 は、グラフト重合後の基材表面を観察した結果を示し、左の円はオゾン水の濃度を高濃度（8 0 p p m）とした基材表面を観察した結果を示し、右の円はオゾン水の濃度を低濃度（0. 8 p p m）とした基材表面を観察した結果を示したものである。

【0109】

図 8 の（a'）及び（b'）に示す結果から、本実施例においてオゾン水の濃度を高濃度とした場合においても、基材表面に H a p が被覆することが分かった。しかしながら、図 8 の（a'）及び（b'）に示す基材表面と、図 9 に示すグラフト重合後の基材表面（オゾン水の濃度を高濃度とした方）を比較すると、プローブ超音波処理後の基材表面はより白濁しており、さらに基材表面にひび割れが生じることを確認した。

40

【0110】

<実施例 10：オゾン水濃度の比較>

本実施例では、オゾン水の濃度を実施例 1 及び 3 よりも低濃度とした以外は、実施例 1 と同じ方法でハイドロキシアパタイト複合体を得た。即ち、オゾン水の濃度を、0. 8 p p m とした。結果を図 9 に示す。

【0111】

図 10 は、プローブ超音波処理前後における、本実施例で得られたハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す図であり、図 10 の（a）及び（b）はプローブ超音波処理前のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示し、図 10 の（

50

a')及び(b')はプローブ超音波処理後のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す。なお、図10の(a)及び(a')は、それぞれ5,000倍の倍率で観察した結果を示し、図10の(b)及び(b')は、それぞれ1,000倍の倍率で観察した結果を示す。

#### 【0112】

図10の(a')及び(b')に示す結果から、本実施例においてオゾン水濃度を低濃度とした場合においても、基材表面にHapが被覆することが分かった。しかしながら、本実施例のHapを被覆させた基材表面では、Hap粒子の被覆にばらつきが見られた。

#### 【0113】

このように、実施例9及び10におけるハイドロキシアパタイト複合体では、オゾン水濃度を0.8ppm又は80ppmとしても基材表面にHap粒子が被覆することが分かったが、基材表面にひび割れが生じることもあり、Hap粒子の被覆にばらつきが生じることも分かった。

#### 【0114】

＜実施例11：ハイドロキシアパタイト複合体の製造＞

本実施例では、ポリウレタンを基材として用いて、種々の条件を変更した以外は実施例1と同じ方法でハイドロキシアパタイト複合体を得た。具体的には、実施例11では、直径15mmの板状の基材を5枚使用し、オゾン水処理条件において、オゾン水の濃度を15ppmとし、グラフト重合条件において、PGDEを36.5μLとした。また、Hap吸着時において、分散液20mLに対し、グラフト重合後の基材（直径15mmの板）を2枚処理した。

#### 【0115】

比較の対象として、基材としてポリウレタンを用い、オゾン水処理及びグラフト重合をさせずに直接Hapを被覆して得たHap複合体（「比較例5」と表記する）、及びAPS開始剤（ラジカル開始剤）を用いて基材の表面を処理した上で、グラフト重合させてHapを被覆して得たHap複合体（「比較例6」と表記する）を用いた。結果を図11に示す。

#### 【0116】

図11は、プローブ超音波処理前後における、本実施例で得られたハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す図であり、図11の(a)、(b)及び(c)はプローブ超音波処理前のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示し、図11の(a')、(b')及び(c')はプローブ超音波処理後のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す。なお、図11の(a)及び(a')は比較例5、図11の(b)及び(b')は実施例11、図11の(c)及び(c')は比較例6の結果をそれぞれ示したものである。

#### 【0117】

図11に示されるように、オゾン水処理及びグラフト重合をさせずにHapを被覆すると、これらの処理を行なった場合に比べて基材表面へのHapの接着強度が弱かった。また、オゾン水処理を行なった場合、APS開始剤を使用した場合よりもHapの被覆は良好であった。

#### 【0118】

＜実施例12：ハイドロキシアパタイト複合体の製造＞

本実施例では、ポリメタクリル酸メチルを基材として用いた以外は、実施例11と同じ方法でハイドロキシアパタイト複合体を得た。

#### 【0119】

比較の対象として、基材としてポリメタクリル酸メチルを用い、オゾン水処理及びグラフト重合をさせずに直接Hapを被覆して得たHap複合体（「比較例7」と表記する）、及びAPS開始剤（ラジカル開始剤）を用いて基材の表面を処理した上で、グラフト重合させてHapを被覆して得たHap複合体（「比較例8」と表記する）を用いた。結果を図12に示す。

## 【0120】

図12は、プローブ超音波処理前後における、本実施例で得られたハイドロキシアパタイト複合体と比較の表面を観察した結果を示す図であり、図12の(a)、(b)及び(c)はプローブ超音波処理前のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示し、図12の(a')、(b')及び(c')はプローブ超音波処理後のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す。なお、図12の(a)及び(a')は比較例7、図12の(b)及び(b')は実施例12、図12の(c)及び(c')は比較例8の結果をそれぞれ示したものである。

## 【0121】

図12に示されるように、オゾン水処理及びグラフト重合をさせずにHapを被覆すると、これらの処理を行なった場合に比べて基材表面へのHapの接着強度が弱かった。なお、オゾン水処理を行なった場合のHapの被覆状態は、APS開始剤を使用した場合と同等であった。

10

## 【0122】

＜実施例13：ハイドロキシアパタイト複合体の製造＞

本実施例では、シリコーンを基材として使用し、種々の条件の変更以外は実施例1と同じ方法で得られたハイドロキシアパタイト複合体の接着強度を比較した。

即ち、本実施例では、オゾン水の濃度を15ppmとし、グラフト重合剤としてシランカップリング剤(KBE)の代わりに10重量%アクリル酸18mlを使用し、10分間重合反応を行なった。なお、グラフト重合剤としてアクリル酸を使用した理由としては、シリコーンに酸素原子が多量に含まれるため、KBEを使用すると重合反応が阻害されるためである。

20

## 【0123】

比較の対象として、グラフト重合させずに直接Hapを被覆した以外は、実施例1と同様の方法で得たハイドロキシアパタイト複合体を用いた。このHap複合体を「比較例9」と表記する。結果を図13に示す。

## 【0124】

図13は、プローブ超音波処理前後における、本実施例で得られたHap複合体と比較例9の表面を観察した結果を示す図であり、図13の(a)及び(b)はプローブ超音波処理前のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示し、図13の(a')及び(b')はプローブ超音波処理後のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す。なお、図13の(a)及び(a')は、それぞれ本実施例で得られたHap複合体を示し、図13の(b)及び(b')は、それぞれ比較例9を示す。

30

## 【0125】

図13に示すように、プローブ超音波処理前において、実施例13のHap複合体ではHapの被覆が良好であったのに対し、比較例9のHap被覆量は少ないことが分かった。また、プローブ超音波処理後において、比較例9ではHap粒子の脱落が見られるが、実施例13のHap複合体では見られなかった。

## 【0126】

このことから、シリコーンを基材として用いた場合、直接Hapを被覆させるよりも、アクリル酸によって処理した方がHapの被覆が良好となることが分かった。また、当該処理によって、物理的ではなく化学的にHapが接着するので、プローブ超音波処理を行なってもHap粒子の脱落を防ぐことができることが分かった。

40

## 【0127】

＜実施例14：ハイドロキシアパタイト複合体の製造＞

本実施例では、ポリスチレンを基材として使用した以外は、実施例13と同じ方法で得られたハイドロキシアパタイト複合体の接着強度を比較した。なお、グラフト重合剤としてアクリル酸を使用した理由としては、ポリスチレンはKBEに可溶性を示すためである。

## 【0128】

50

比較の対象として、グラフト重合させずに直接H a pを被覆した以外は、実施例13と同様の方法で得たハイドロキシアパタイト複合体を用いた。このH a p複合体を「比較例10」と表記する。結果を図14に示す。

【0129】

図14は、プローブ超音波処理前後における、本実施例で得られたH a p複合体と比較例10の表面を観察した結果を示す図であり、図14の(a)及び(b)はプローブ超音波処理前のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示し、図14の(a')及び(b')はプローブ超音波処理後のハイドロキシアパタイト複合体の表面を観察した結果を示す。なお、図14の(a)及び(a')は、それぞれ本実施例で得られたH a p複合体を示し、図14の(b)及び(b')は、それぞれ比較例11を示す。

10

【0130】

図14に示すように、プローブ超音波処理前において、実施例14のH a p複合体ではH a pの被覆が良好であったのに対し、比較例10のH a p被覆量は少ないことが分かった。また、プローブ超音波処理後において、比較例10ではH a p粒子の脱落が見られるが、実施例14のH a p複合体では見られなかった。

【0131】

このことから、ポリスチレンを基材として用いた場合、実施例13と同様に、直接H a pを被覆させるよりも、アクリル酸によって処理した方がH a pの被覆が良好となることが分かった。また、当該処理によって、物理的ではなく化学的にH a pが接着するので、プローブ超音波処理を行ってもH a p粒子の脱落を防ぐことができることが分かった。

20

【0132】

本発明に係る製造方法は、以上のように、基材の表面にリン酸カルシウムが結合してなるリン酸カルシウム複合体の製造方法であって、上記基材を表面処理する表面処理工程と、上記表面処理工程後の上記基材の表面に上記リン酸カルシウムを結合させる結合工程と、を含み、上記表面処理工程が、上記基材の表面とオゾン水とを接触させる工程であるので、強い接着強度及び高い被覆率でリン酸カルシウムと基材とを結合させることが可能であり、かつ簡便なリン酸カルシウム複合体の製造方法を提供できるという効果を奏する。

【0133】

発明の詳細な説明の項においてなされた具体的な実施形態または実施例は、あくまでも、本発明の技術内容を明らかにするものであって、そのような具体例にのみ限定して狭義に解釈されるべきものではなく、本発明の精神と次に記載する請求の範囲内で、いろいろと変更して実施することができるものである。

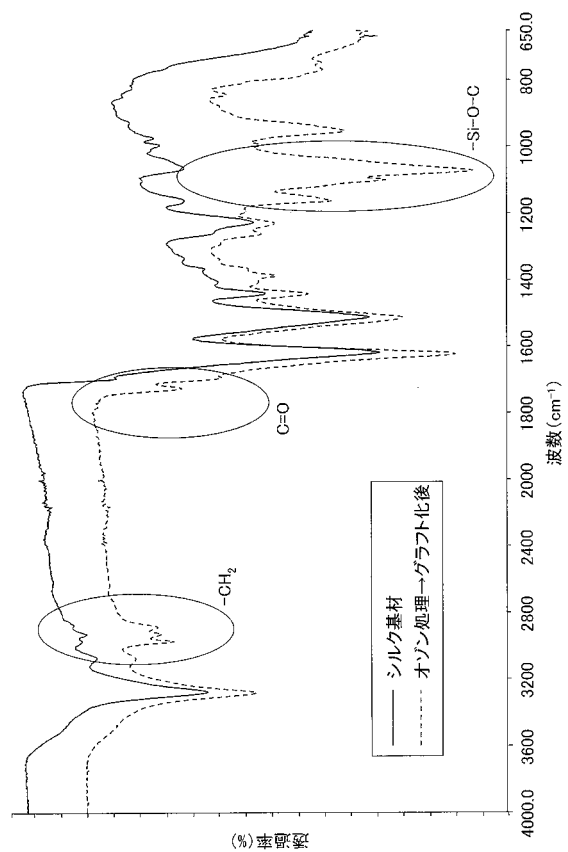
30

【産業上の利用可能性】

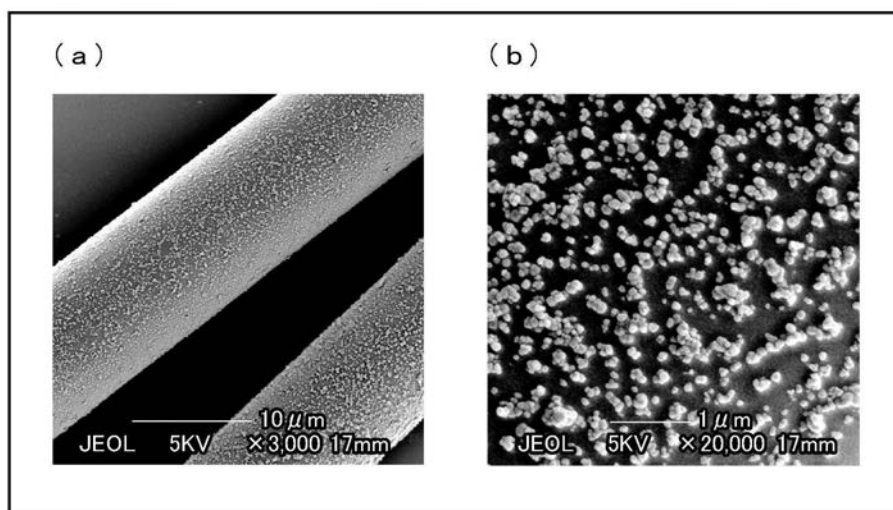
【0134】

本発明に係るリン酸カルシウム複合体の製造方法によれば、強い接着強度かつ高い被覆率で基材とリン酸カルシウムとを結合させたリン酸カルシウム複合体を、簡便に製造できるので、カテーテル等の経皮デバイスの製造に好適に適用できる。よって、医療機器産業において好適に利用可能である。

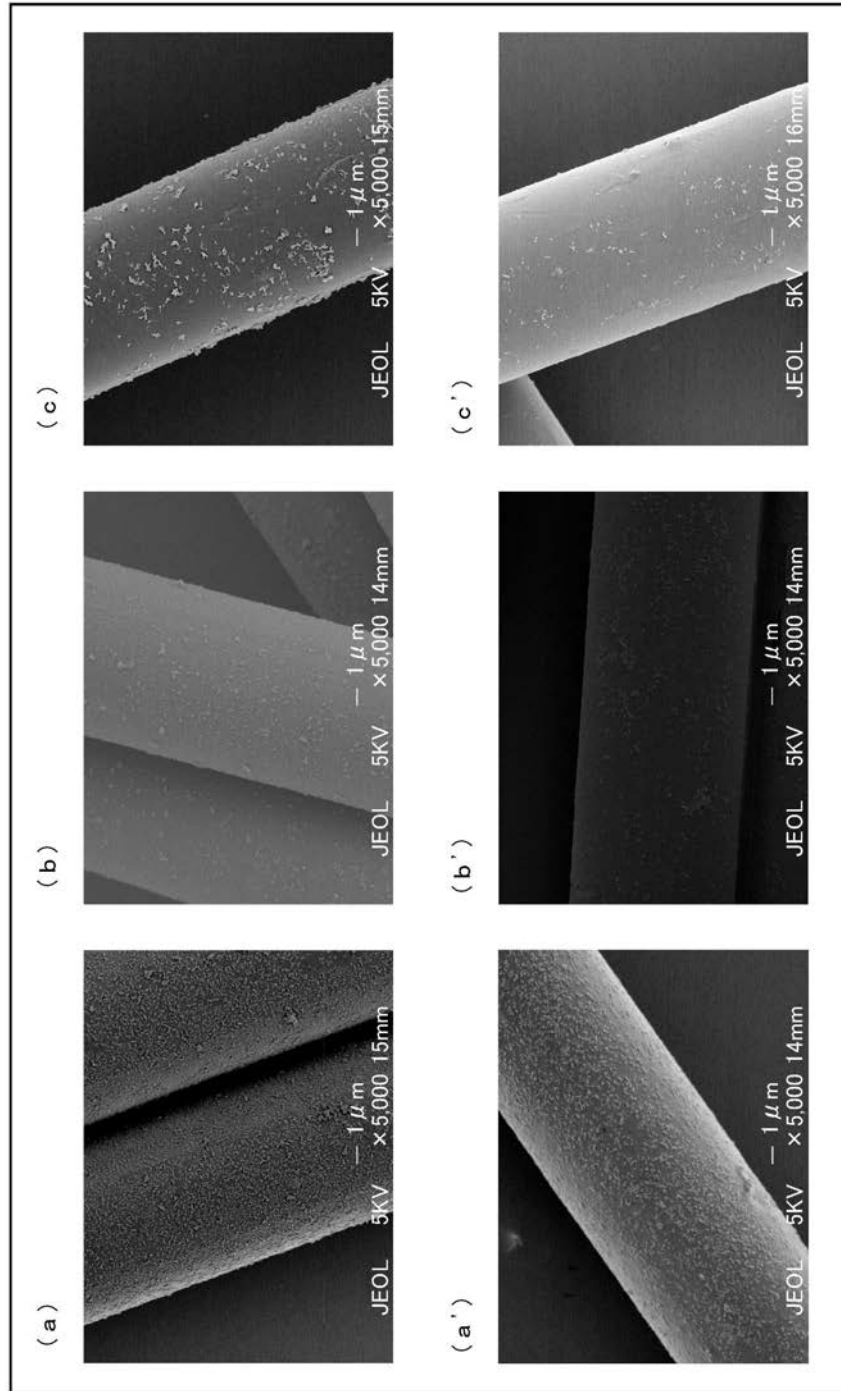
【図 6】



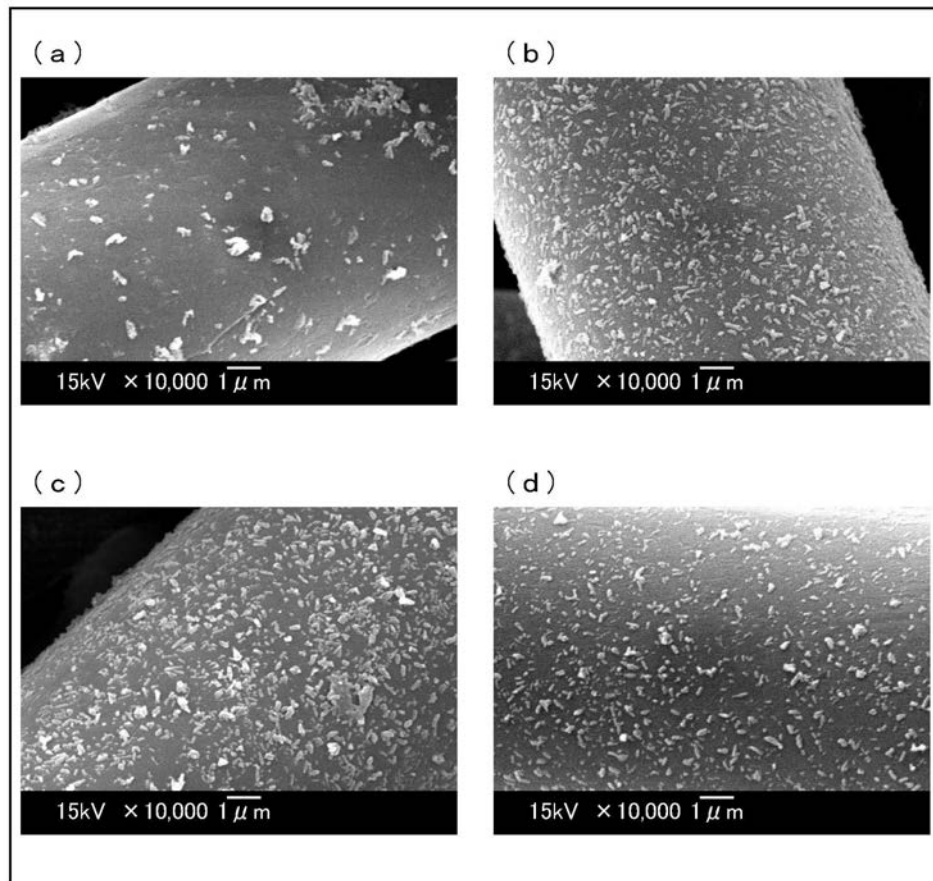
【図 1】



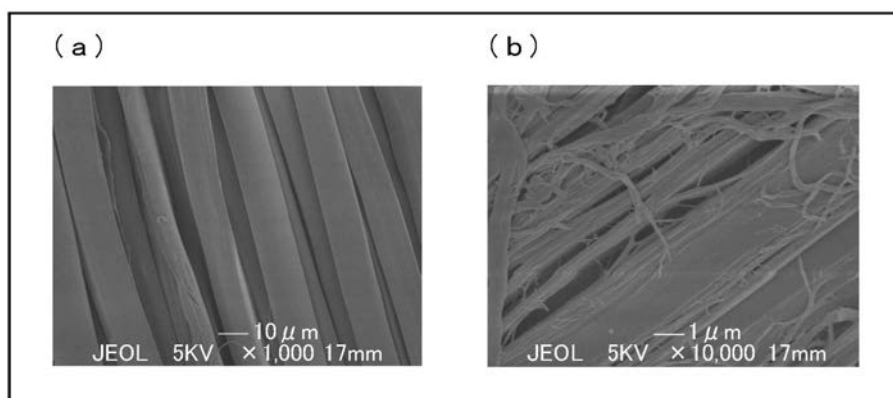
【図 2】



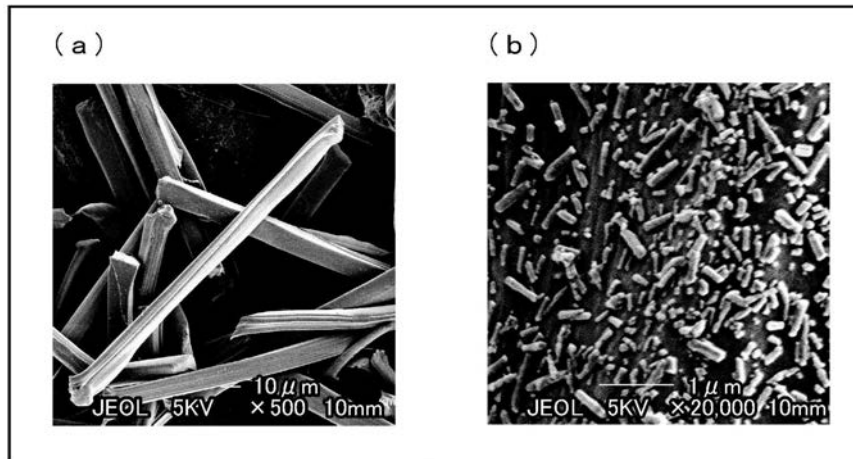
【図 3】



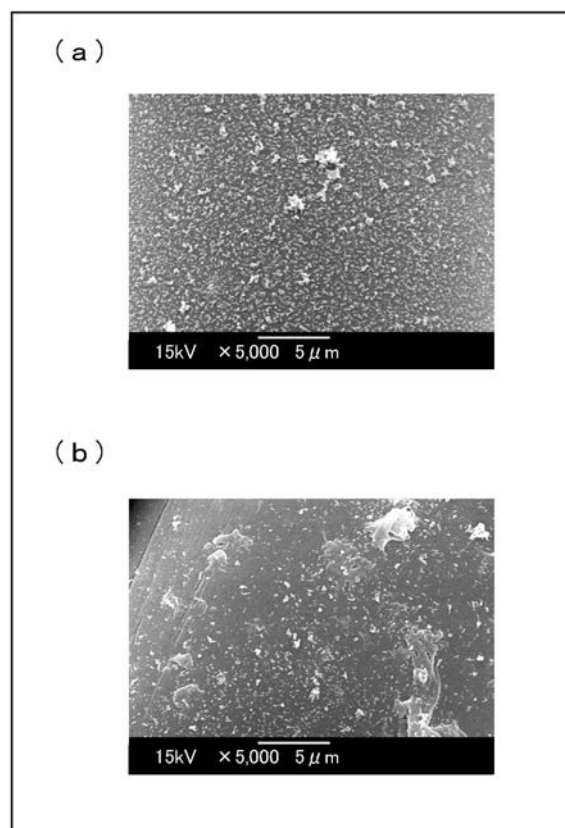
【図 4】



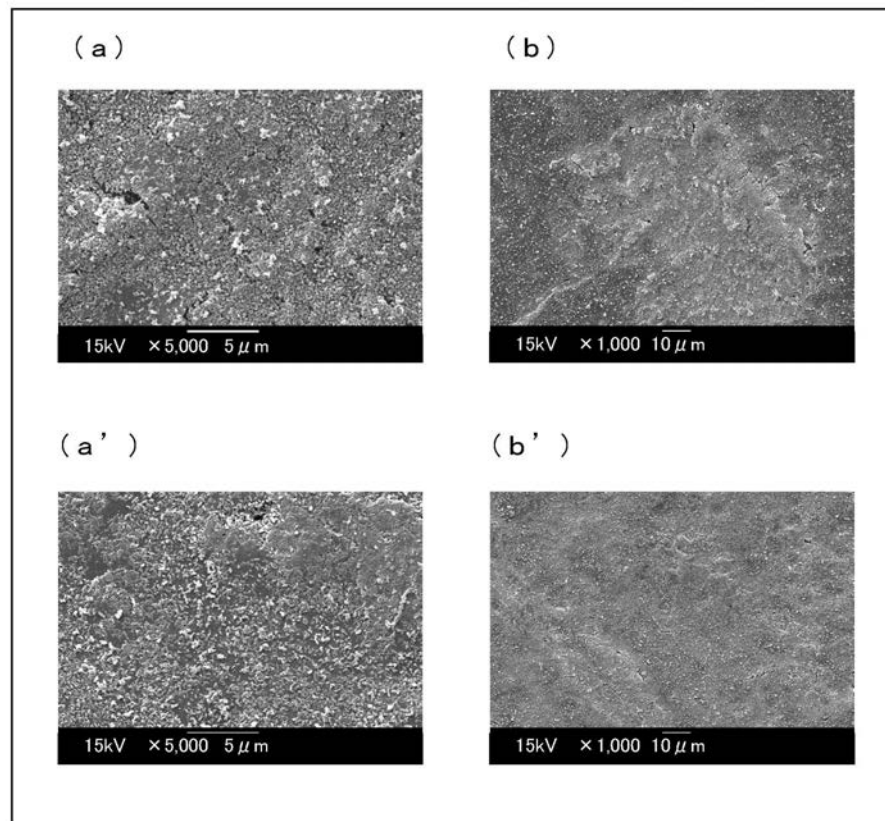
【図 5】



【図 7】

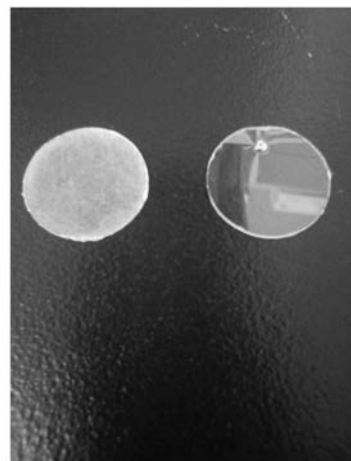


【図 8】

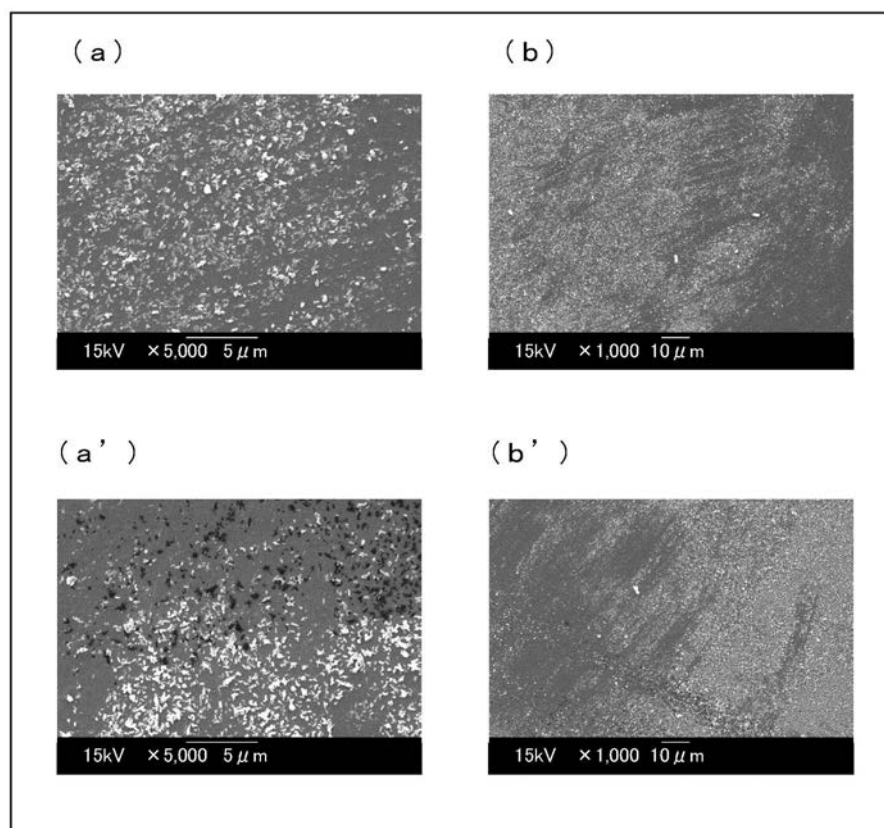


【図 9】

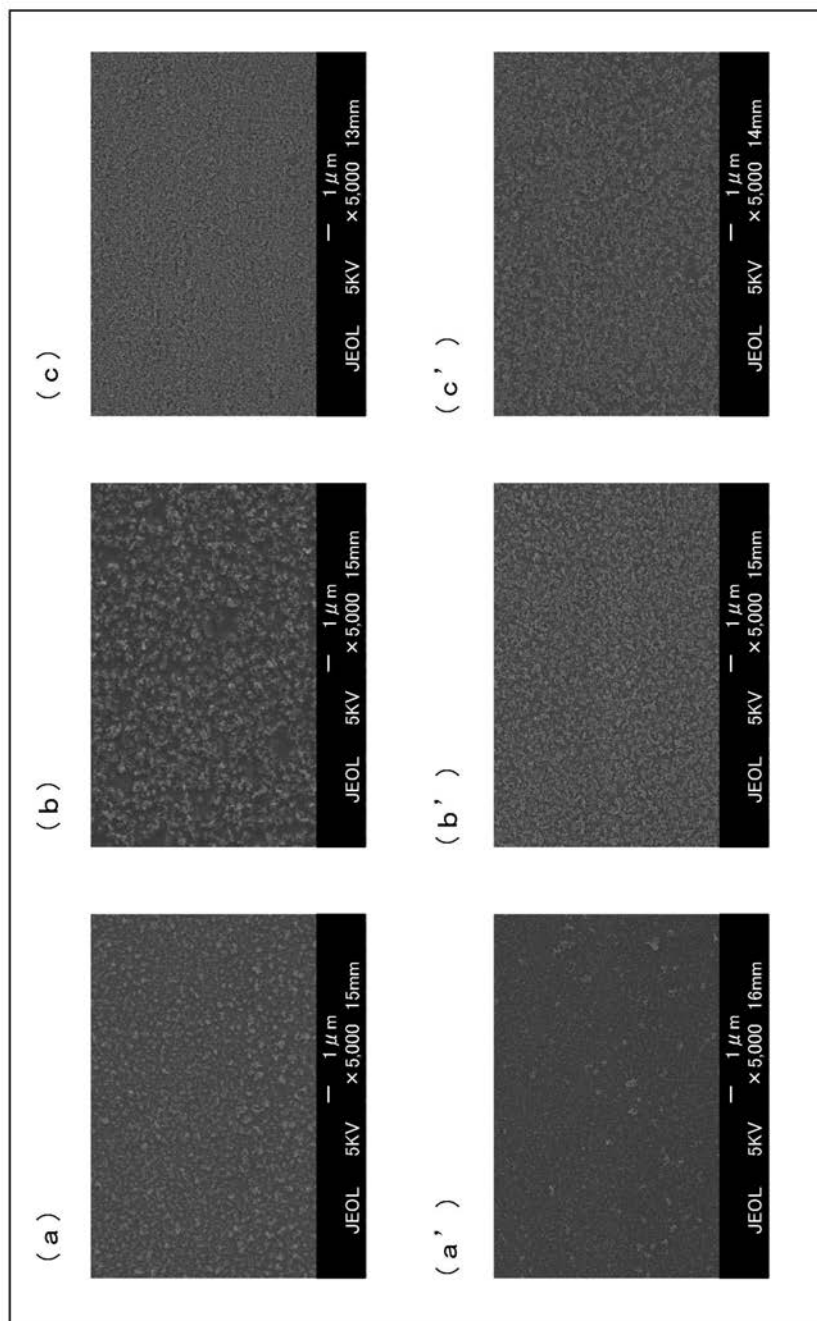
グラフト重合後

高濃度  
白色変化低濃度  
変化なし  
(無色透明)

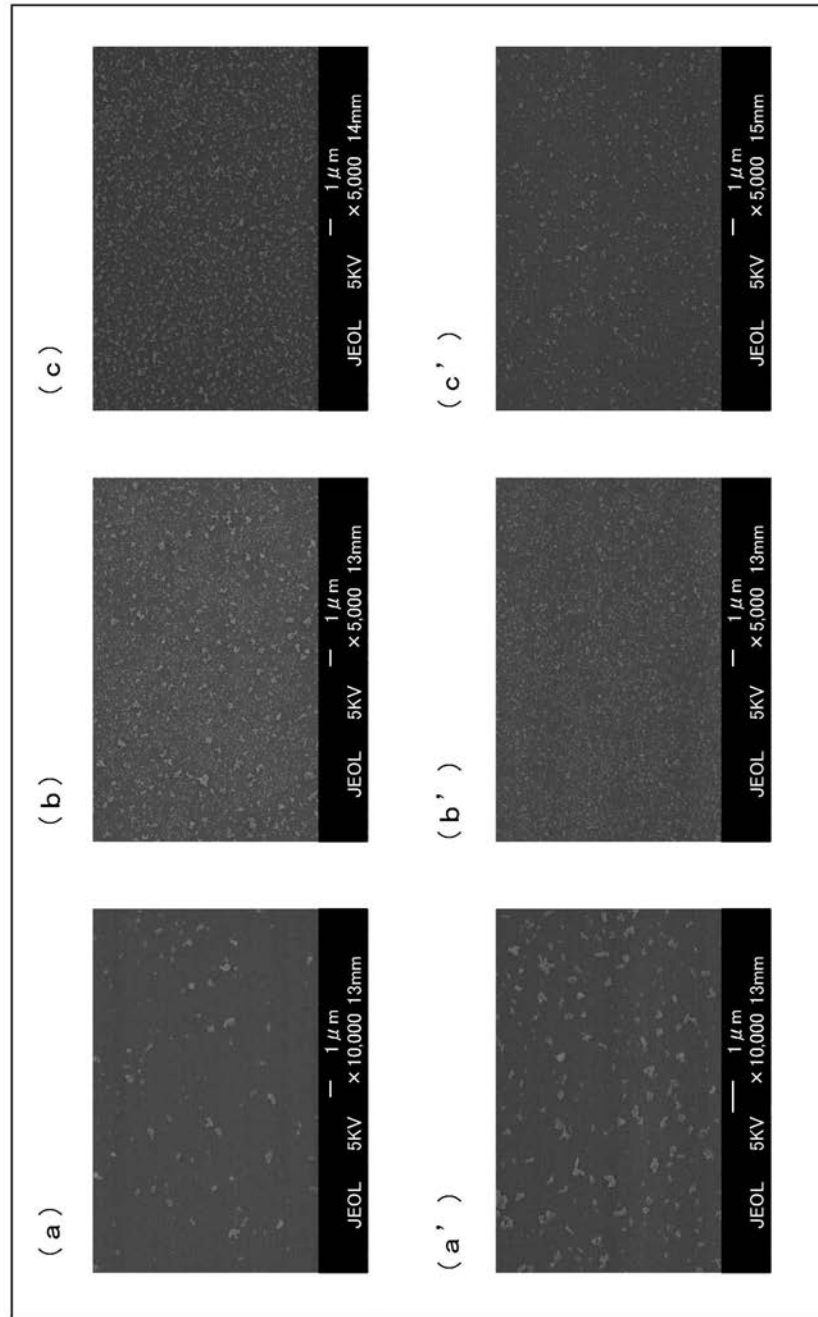
【図 10】



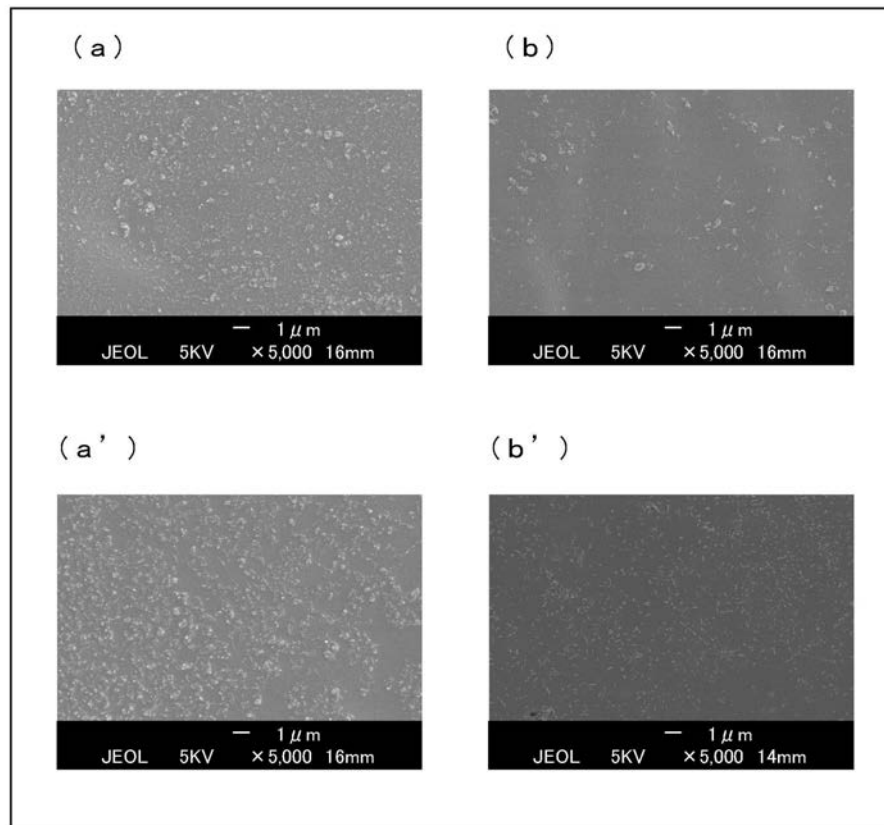
【図 11】



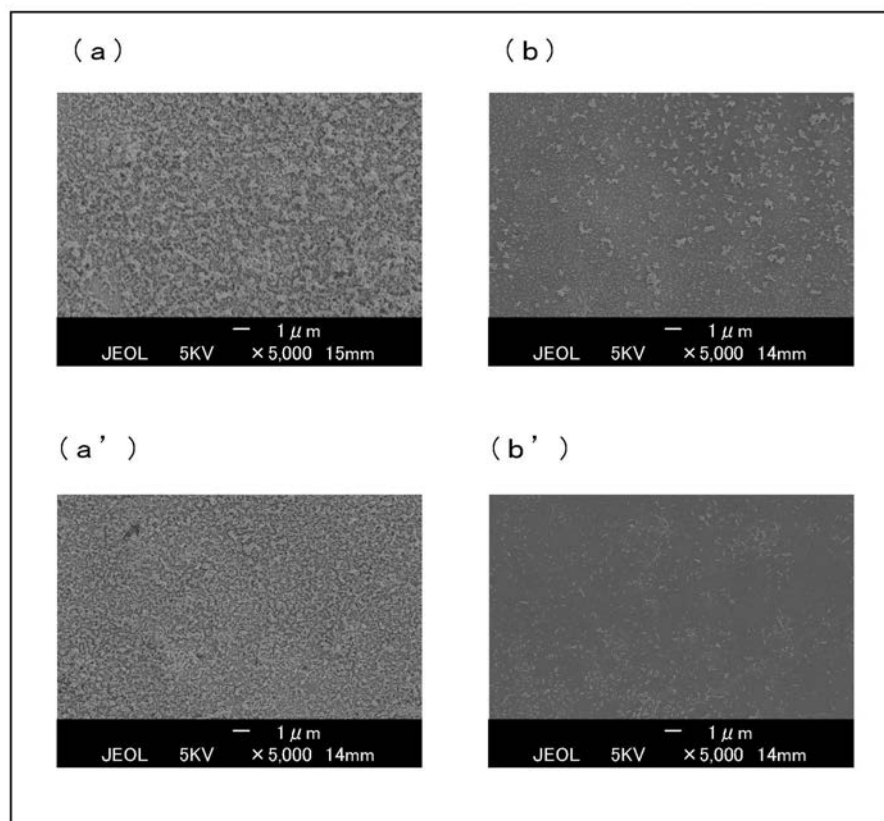
【図 12】



【図 13】



【図 14】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
D 0 6 M 101/12 (2006.01) D 0 6 M 101:12

(72)発明者 古蘭 勉  
日本国大阪府箕面市小野原東5丁目5番

審査官 芦原 ゆりか

(56)参考文献 特開2004-051952 (JP, A)  
特開2004-017410 (JP, A)  
特開2001-348445 (JP, A)  
特開2005-146120 (JP, A)  
特開2000-290405 (JP, A)  
特開2000-327314 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 8 J 7/00-18  
D 0 6 M 11/00-84  
D 0 6 M 14/00-36