



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102333552 B

(45) 授权公告日 2016.02.17

(21) 申请号 201080009448.X

(22) 申请日 2010.02.23

(30) 优先权数据

2009-041976 2009.02.25 JP

2009-142130 2009.06.15 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.08.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2010/052702 2010.02.23

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2010/098304 JA 2010.09.02

(73) 专利权人 国立大学法人京都大学

地址 日本京都府

专利权人 石原产业株式会社

(72) 发明人 中村孝志 后藤公志 涩谷武宏

上田泰行 吹田德雄 西井启晃

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51) Int. Cl.

A61L 27/00(2006.01)

(56) 对比文件

JP 2007054619 A,2007.03.08,

JP 2000086419 A,2000.03.28,

审查员 周静

权利要求书2页 说明书23页 附图1页

(54) 发明名称

骨水泥组合物及其制造方法和用于制造其的试剂盒

(57) 摘要

本发明的目的是提供能够形成具有生物活性且具有实用上所需的高物理强度的固化体的骨水泥组合物和用于得到骨水泥组合物的骨水泥组合物试剂盒, 以及提供具有生物活性且具有实用上所需的高物理强度的骨水泥成型体及其制造方法。本发明的骨水泥组合物的特征在于, 其含有二氧化钛颗粒和基材形成用成分, 其中, 所述二氧化钛颗粒的通过激光衍射/散射式粒度分布计测定的中值粒径为 0.5 ~ 7.0 μm、通过氮吸附法测定的BET比表面积为 0.5 ~ 7.0m²/g, 所述基材形成用成分由(甲基)丙烯酸酯系聚合物和(甲基)丙烯酸酯系单体构成, 所述二氧化钛颗粒的含有比率相对于全部组合物为 5 ~ 50 质量%。

1. 一种骨水泥组合物,其特征在于,其含有二氧化钛颗粒和基材形成用成分,其中,所述二氧化钛颗粒的通过激光衍射 / 散射式粒度分布计测定的中值粒径为 $2 \sim 6.5 \mu\text{m}$ 、通过氮吸附法测定的 BET 比表面积为 $0.5 \sim 4.0\text{m}^2/\text{g}$,所述基材形成用成分由(甲基)丙烯酸酯系聚合物和(甲基)丙烯酸酯系单体构成,

所述二氧化钛颗粒的含有比率相对于全部组合物为 $5 \sim 20$ 质量 %。

2. 根据权利要求 1 所述的骨水泥组合物,其特征在于,所述二氧化钛颗粒为金红石型二氧化钛颗粒。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的骨水泥组合物,其特征在于,所述二氧化钛颗粒为球状。

4. 根据权利要求 1 ~ 3 中的任一项所述的骨水泥组合物,其特征在于,所述二氧化钛颗粒是经酸洗处理而成的。

5. 根据权利要求 1 ~ 4 中的任一项所述的骨水泥组合物,其特征在于,所述二氧化钛颗粒是如下制造而成的:通过对钛酸的浆料进行喷雾干燥处理而得到干燥颗粒体,经过对该干燥颗粒体进行煅烧处理的工序,从而制造。

6. 根据权利要求 1 ~ 5 中的任一项所述的骨水泥组合物,其特征在于,其含有聚合引发剂。

7. 根据权利要求 1 ~ 6 中的任一项所述的骨水泥组合物,其特征在于,其在生物体内通过(甲基)丙烯酸酯系单体聚合而固化。

8. 一种骨水泥组合物试剂盒,其特征在于,该试剂盒用于得到权利要求 6 或 7 所述的骨水泥组合物,其包括:至少含有二氧化钛颗粒、(甲基)丙烯酸酯系聚合物、(甲基)丙烯酸酯系单体和聚合引发剂中的(甲基)丙烯酸酯系单体的含单体试剂盒成分;以及至少含有聚合引发剂的含聚合引发剂试剂盒成分。

9. 根据权利要求 8 所述的骨水泥组合物试剂盒,其特征在于,所述含聚合引发剂试剂盒成分含有聚合引发剂且含有二氧化钛颗粒和(甲基)丙烯酸酯系聚合物。

10. 一种骨水泥成型体,其特征在于,其含有二氧化钛颗粒和由(甲基)丙烯酸酯系聚合物构成的基材成分,其中,所述二氧化钛颗粒的通过激光衍射 / 散射式粒度分布计测定的中值粒径为 $2 \sim 6.5 \mu\text{m}$ 、通过氮吸附法测定的 BET 比表面积为 $0.5 \sim 4.0\text{m}^2/\text{g}$,

所述二氧化钛颗粒的含有比率为 $5 \sim 20$ 质量 %。

11. 根据权利要求 10 所述的骨水泥成型体,其特征在于,所述二氧化钛颗粒为金红石型二氧化钛颗粒。

12. 根据权利要求 10 或 11 所述的骨水泥成型体,其特征在于,所述二氧化钛颗粒为球状。

13. 根据权利要求 10 ~ 12 中的任一项所述的骨水泥成型体,其特征在于,所述二氧化钛颗粒是经酸洗处理而成的。

14. 根据权利要求 10 ~ 13 中的任一项所述的骨水泥成型体,其特征在于,所述二氧化钛颗粒是如下制造而成的:通过对钛酸的浆料进行喷雾干燥处理而得到干燥颗粒体,经过对该干燥颗粒体进行煅烧处理的工序,从而制造。

15. 根据权利要求 10 ~ 14 中的任一项所述的骨水泥成型体,其特征在于,其通过基于 ISO 标准的测定方法 ISO5833 测定的弯曲强度为 70MPa 以上。

16. 根据权利要求 10 ~ 15 中的任一项所述的骨水泥成型体,其特征在于,其作为人工

骨使用。

17. 一种骨水泥成型体的制造方法,其特征在于,经过在二氧化钛颗粒和(甲基)丙烯酸酯系聚合物的存在下、通过聚合引发剂使(甲基)丙烯酸酯系单体聚合的聚合工序而得到骨水泥成型体,

其中,所述二氧化钛颗粒的通过激光衍射 / 散射式粒度分布计测定的中值粒径为 $2 \sim 6.5 \mu\text{m}$ 、通过氮吸附法测定的 BET 比表面积为 $0.5 \sim 4.0\text{m}^2/\text{g}$,所述骨水泥成型体含有所述二氧化钛颗粒和由(甲基)丙烯酸酯系聚合物构成的基材成分、且该二氧化钛颗粒的含有比率相对于全部成型体为 $5 \sim 20$ 质量 %。

18. 根据权利要求 17 所述的骨水泥成型体的制造方法,其特征在于,所述聚合引发剂是过氧化苯甲酰。

19. 根据权利要求 17 或 18 所述的骨水泥成型体的制造方法,其特征在于,在聚合工序中使用聚合加速剂。

20. 根据权利要求 17 ~ 19 中的任一项所述的骨水泥成型体的制造方法,其特征在于,供给聚合工序的(甲基)丙烯酸酯系聚合物的用量相对于该(甲基)丙烯酸酯系聚合物的用量与供给该聚合工序的(甲基)丙烯酸酯系单体的用量的总量为 $30 \sim 80$ 质量 %。

21. 根据权利要求 17 ~ 20 中的任一项所述的骨水泥成型体的制造方法,其特征在于,在聚合工序中形成成型体。

骨水泥组合物及其制造方法和用于制造其的试剂盒

技术领域

[0001] 本发明涉及骨水泥组合物和骨水泥组合物试剂盒、以及骨水泥成型体及其制造方法,更详细而言涉及在体液环境下具有磷灰石形成能力的生物活性骨水泥组合物和用于得到该骨水泥组合物的骨水泥组合物试剂盒、以及通过将该骨水泥组合物成型而得到的骨水泥成型体及其制造方法。

背景技术

[0002] 迄今,骨水泥组合物作为骨的缺损部的填补剂或者将人工股关节等金属制的人工关节与周围的骨进行固定的粘接剂等而在全世界广泛使用,作为这种骨水泥组合物,最常用聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)系骨水泥组合物。

[0003] 然而,迄今使用的PMMA系骨水泥组合物虽然具有生物亲和性,但不具有生物活性,即不具有与骨结合的骨结合性能,因此尤其在作为将人工关节与周围的骨进行固定的粘接剂使用时,存在以下问题:由于从应用起经过长时间,粘接剂与周围的骨隔离,由此引起人工关节与骨之间产生松弛。

[0004] 而且,作为PMMA系骨水泥组合物,从赋予生物活性的目的考虑,提出了添加二氧化钛颗粒而成的组合物(例如参照专利文献1)。

[0005] 然而,对于这种含有二氧化钛颗粒而成的PMMA系骨水泥组合物而言,虽然可获得生物活性,但存在以下问题:无法获得实用上所需的物理强度,具体而言无法获得根据基于ISO5833的测定方法测定的弯曲强度为60MPa以上的强度。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:日本特开2007-54619号公报

发明内容

[0009] 发明要解决的问题

[0010] 本发明是基于以上情况而做出的,其目的在于提供能够形成具有生物活性且具有实用上所需的高物理强度的固化体的骨水泥组合物和用于得到骨水泥组合物的骨水泥组合物试剂盒。

[0011] 本发明的目的还在于提供具有生物活性且具有实用上所需的高物理强度的骨水泥成型体及其制造方法。

[0012] 用于解决问题的方案

[0013] 本发明的骨水泥组合物的特征在于,其含有二氧化钛颗粒和基材形成用成分,其中,所述二氧化钛颗粒的通过激光衍射/散射式粒度分布计测定的中值粒径为 $0.5 \sim 7.0 \mu\text{m}$ 、通过氮吸附法测定的BET比表面积为 $0.5 \sim 7.0 \text{m}^2/\text{g}$,所述基材形成用成分由(甲基)丙烯酸酯系聚合物和(甲基)丙烯酸酯系单体构成,

[0014] 所述二氧化钛颗粒的含有比率相对于全部组合物为 $5 \sim 50$ 质量%。

[0015] 在该本发明的骨水泥组合物中,优选的是,所述二氧化钛颗粒的中值粒径为 $1.5 \sim 7.0 \mu\text{m}$ 、BET 比表面积为 $0.5 \sim 5.0\text{m}^2/\text{g}$ 。

[0016] 另外,在本发明的骨水泥组合物中,优选的是,所述二氧化钛颗粒具有以下特征:

[0017] (1) 为金红石型二氧化钛颗粒。

[0018] (2) 为球状。

[0019] (3) 是经酸洗处理而成的二氧化钛颗粒。

[0020] (4) 是如下制造而成的:通过对钛酸的浆料进行喷雾干燥处理而得到干燥颗粒体,经过对该干燥造进行粒体煅烧处理的工序,从而制造。

[0021] 在本发明的骨水泥组合物中,优选的是,构成所述基材形成用成分的(甲基)丙烯酸酯系聚合物的含有比率相对于全部基材形成用成分为 $30 \sim 80$ 质量%。

[0022] 在本发明的骨水泥组合物中,优选的是,其含有聚合引发剂。

[0023] 本发明的骨水泥组合物优选的是,在生物体内通过(甲基)丙烯酸酯系单体聚合而固化。

[0024] 本发明的骨水泥组合物试剂盒的特征在于,其包括:至少含有二氧化钛颗粒、(甲基)丙烯酸系聚合物、(甲基)丙烯酸酯系单体和聚合引发剂中的(甲基)丙烯酸酯系单体的含单体试剂盒成分;以及至少含有聚合引发剂的含聚合引发剂试剂盒成分。

[0025] 在本发明的骨水泥组合物试剂盒中,优选的是,所述含聚合引发剂试剂盒成分含有聚合引发剂且含有二氧化钛颗粒和(甲基)丙烯酸酯系聚合物。

[0026] 本发明的骨水泥成型体的特征在于,其含有二氧化钛颗粒和由(甲基)丙烯酸酯系聚合物构成的基材成分,其中,所述二氧化钛颗粒的通过激光衍射/散射式粒度分布计测定的中值粒径为 $0.5 \sim 7.0 \mu\text{m}$ 、通过氮吸附法测定的 BET 比表面积为 $0.5 \sim 7.0\text{m}^2/\text{g}$,

[0027] 所述二氧化钛颗粒的含有比率为 $5 \sim 50$ 质量%。

[0028] 在该本发明的骨水泥成型体中,优选的是,二氧化钛颗粒的中值粒径为 $1.5 \sim 7.0 \mu\text{m}$ 、BET 比表面积为 $0.5 \sim 5.0\text{m}^2/\text{g}$ 。

[0029] 另外,在本发明的骨水泥成型体中,优选的是,所述二氧化钛颗粒具有以下特征:

[0030] (1) 为金红石型二氧化钛颗粒。

[0031] (2) 为球状。

[0032] (3) 是经酸洗处理而成的二氧化钛颗粒。

[0033] (4) 是如下制造而成的:通过对钛酸的浆料进行喷雾干燥处理而得到干燥颗粒体,经过对该干燥颗粒体进行煅烧处理的工序,从而制造。

[0034] 在本发明的骨水泥成型体中,优选的是,其通过基于 ISO 标准的测定方法 ISO5833 测定的弯曲强度为 70MPa 以上。

[0035] 本发明的骨水泥成型体可以作为人工骨使用。

[0036] 本发明的骨水泥成型体的制造方法的特征在于,经过在二氧化钛颗粒和(甲基)丙烯酸酯系聚合物的存在下、通过聚合引发剂使(甲基)丙烯酸酯系单体聚合的聚合工序而得到骨水泥成型体,

[0037] 其中,所述二氧化钛颗粒的通过激光衍射/散射式粒度分布计测定的中值粒径为 $0.5 \sim 7.0 \mu\text{m}$ 、通过氮吸附法测定的 BET 比表面积为 $0.5 \sim 7.0\text{m}^2/\text{g}$,所述骨水泥成型体含有所述二氧化钛颗粒和由(甲基)丙烯酸酯系聚合物构成的基材成分、且该二氧化钛颗粒

的含有比率相对于全部成型体为 5 ~ 50 质量%。

[0038] 在本发明的骨水泥成型体的制造方法中,优选的是,所述聚合引发剂是过氧化苯甲酰。

[0039] 在本发明的骨水泥成型体的制造方法中,优选的是,在聚合工序中使用聚合加速剂。

[0040] 在本发明的骨水泥成型体的制造方法中,优选的是,供给聚合工序的(甲基)丙烯酸酯系聚合物的用量相对于该(甲基)丙烯酸酯系聚合物的用量与供给该聚合工序的(甲基)丙烯酸酯系单体的用量的总量为 30 ~ 80 质量%。

[0041] 在本发明的骨水泥成型体的制造方法中,优选的是,在聚合工序中形成成型体。

[0042] 发明的效果

[0043] 根据本发明的骨水泥组合物,由于含有二氧化钛颗粒,因此可表现出二氧化钛颗粒自身所具有的在体液环境下的磷灰石形成能力,并且在二氧化钛颗粒的大小、形态及其含有比率的方面,可发挥与使用用途相适合的良好弯曲强度,因此,对于通过(甲基)丙烯酸酯系单体聚合、固化而形成的固化体而言,能够获得生物活性且获得实用上所需的高物理强度。

[0044] 根据本发明的骨水泥组合物试剂盒,通过仅对试剂盒成分进行混合处理即能够得到骨水泥组合物,因此可以容易地制造骨水泥组合物的固化体、成型体,而且,由于(甲基)丙烯酸酯系单体和聚合引发剂被制成单独的试剂盒成分,因此能够在应用前的保管状态或搬运状态等下防止(甲基)丙烯酸酯系单体聚合。

[0045] 根据本发明的骨水泥成型体,由于含有二氧化钛颗粒,因此可表现出二氧化钛颗粒自身所具有的在体液环境下的磷灰石形成能力,并且在二氧化钛颗粒的大小、形态及其比率的方面,可发挥与使用用途相应良好弯曲强度,因此,能够获得生物活性且获得实用上所需的高物理强度。

[0046] 根据本发明的骨水泥成型体的制造方法,通过在(甲基)丙烯酸酯系聚合物和特定的二氧化钛颗粒的存在下进行用于形成所要形成的骨水泥成型体中的基材成分的(甲基)丙烯酸酯系单体的聚合反应,使得由所得固化体构成的成型体以特定的含有比率含有特定的二氧化钛颗粒,因此能够容易地得到具有生物活性且具有高物理强度的骨水泥成型体。

附图说明

[0047] 图 1 为示出实施例 12 和比较例 4 的结果的图表。

具体实施方式

[0048] 以下详细说明本发明。

[0049] <骨水泥组合物>

[0050] 本发明的骨水泥组合物含有二氧化钛颗粒和基材形成用成分作为必要成分,其中,所述二氧化钛颗粒的通过激光衍射/散射式粒度分布计测定的中值粒径为 0.5 ~ 7.0 μm 、通过氮吸附法测定的 BET 比表面积为 0.5 ~ 7.0 m^2/g ,所述基材形成用成分由(甲基)丙烯酸酯系聚合物和(甲基)丙烯酸酯系单体构成,该二氧化钛颗粒的含有比率相对

于全部组合物为 5 ~ 50 质量%，更优选为 5 ~ 30 质量%。

[0051] 该本发明的骨水泥组合物通过作为基材形成用成分中的聚合性单体的（甲基）丙烯酸酯系单体聚合而粘度慢慢增高形成浆料状，最终固化，形成固化体。

[0052] （二氧化钛颗粒）

[0053] 作为本发明的骨水泥组合物的必要成分的二氧化钛颗粒具有特定的中值粒径和 BET 比表面积，用电子显微镜观察的表面不具有多孔结构 (porous structure)，因此是具有 BET 比表面积较小的致密结构的颗粒。该二氧化钛颗粒构成填料。

[0054] 构成本发明的骨水泥组合物的二氧化钛颗粒的通过激光衍射 / 散射式粒度分布计测定的中值粒径需要为 0.5 μm 以上且 7.0 μm 以下，优选为 1.5 ~ 7.0 μm，更优选为 2.0 ~ 7.0 μm，特别优选为 2.0 ~ 6.5 μm。

[0055] 在这里，作为“激光衍射 / 散射式粒度分布计”，具体而言，可以使用例如粒度分布测定装置“LA-950”（株式会社堀场制作所制造）。

[0056] 二氧化钛颗粒的中值粒径过小时，通过（甲基）丙烯酸酯系单体聚合而形成的固化体无法得到实用上所需的充分的物理强度（例如弯曲强度）。

[0057] 另一方面，二氧化钛颗粒的中值粒径过大时，通过（甲基）丙烯酸酯系单体聚合而形成的固化体的物理强度（例如弯曲强度）变得过大，因此会产生由于该固化体与组合物的应用部位的骨的物理强度之差增大而变得容易发生骨折等弊病。

[0058] 另外，前述二氧化钛颗粒通过氮吸附法测定的 BET 比表面积需要为 0.5m²/g 以上且 7.0m²/g 以下，优选为 0.5 ~ 5.0m²/g，更优选为 0.5 ~ 4.0m²/g，特别优选为 0.5 ~ 3.0m²/g。

[0059] 在这里，基于氮吸附法的 BET 比表面积的测定例如可以使用 BET 比表面积测定装置“MONOSORB”（Yuasa Ionics Co., Ltd. 制造）。

[0060] 二氧化钛颗粒的 BET 比表面积过小时，中值粒径增大，结果，通过（甲基）丙烯酸酯系单体聚合而形成的固化体的物理强度（例如弯曲强度）变得过大，因此会产生由于该固化体与组合物的应用部位的骨的物理强度之差增大而容易发生骨折等弊病。

[0061] 另一方面，二氧化钛颗粒的 BET 比表面积过大时，中值粒径变得过小、或者二氧化钛颗粒形成聚集的状态或多孔状态，因此通过（甲基）丙烯酸酯系单体聚合而形成的固化体无法获得实用上所需的物理强度（例如弯曲强度）。

[0062] 作为构成本发明的骨水泥组合物的二氧化钛颗粒，优选为中值粒径为 1.5 ~ 7.0 μm、BET 比表面积为 0.5 ~ 5.0m²/g 的颗粒，另外，进一步优选为中值粒径为 1.5 ~ 7.0 μm、BET 比表面积为 0.5 ~ 4.0m²/g 的颗粒，更进一步优选为中值粒径为 2.0 ~ 7.0 μm、BET 比表面积为 0.5 ~ 4.0m²/g 的颗粒，特别优选为中值粒径为 2.0 ~ 6.5 μm、BET 比表面积为 0.5 ~ 3.0m²/g 的颗粒。

[0063] 在这里，在本发明的骨水泥组合物中，二氧化钛颗粒的中值粒径为 1.5 ~ 7.0 μm、BET 比表面积为 0.5 ~ 5.0m²/g 时，可以更可靠地使通过（甲基）丙烯酸酯系单体聚合而形成的固化体获得实用上所需的充分的物理强度（例如弯曲强度），具体而言为通过基于 IS 05833 的测定方法测定的弯曲强度达到 60MPa 以上的这种强度。另外，尤其，二氧化钛颗粒是中值粒径为 2.0 ~ 6.5 μm、BET 比表面积为 0.5 ~ 3.0m²/g 的颗粒时，可以使通过（甲基）丙烯酸酯系单体聚合而形成的固化体获得更加高的物理强度（例如弯曲强度），具体而言

为通过基于 ISO5833 的测定方法测定的弯曲强度达到 70MPa 以上的这种强度。

[0064] 作为构成本发明的骨水泥组合物的二氧化钛颗粒,除了其颗粒形状为用通常的工业制法得到的粒状或不定形状的颗粒以外,还可以使用为片状、薄片状、针状、棒状、纤维状和柱状等公知的各种形状的颗粒,优选为具有粒状的颗粒形状的颗粒,作为粒状形状的优选的具体例子,可列举出真球状、大致球状等球状。

[0065] 通过使二氧化钛颗粒的形状为球状,可获得高流动性,随之可获得在组合物中的均匀分散性和良好的填充性,结果,在由该组合物形成的固化体中和成型体中以高均匀性的状态分散,因此可期待抑制二氧化钛颗粒从该固化体和成型体脱离的效果。

[0066] 另外,在本发明的骨水泥组合物中,优选的是,构成该组合物的二氧化钛颗粒全部具有同等的形状。

[0067] 另外,构成本发明的骨水泥组合物的二氧化钛颗粒可以是具有金红石型、锐钛矿型和板钛矿型中的任意一种晶体结构的颗粒,另外,也可以是非晶质(无定形)的颗粒,由于可获得更高的磷灰石形成能力(生物活性),金红石型二氧化钛颗粒是优选的。

[0068] 另外,对于二氧化钛颗粒,由于可获得更加高的磷灰石形成能力(生物活性),在不伴有对与(甲基)丙烯酸酯系聚合物的亲和性的恶劣影响的范围内,其颗粒表面具有亲水性的颗粒是优选的。

[0069] 作为用于赋予二氧化钛颗粒的颗粒表面以更加高的亲水性的方法,例如可列举出后述的酸洗处理。

[0070] 此外,从在所应用的生物体内的安全性和防止对人工关节产生不良影响的观点考虑,二氧化钛颗粒优选杂质少,具体而言,优选二氧化钛的纯度为 99 质量%以上,进一步优选为 99.5 质量%以上,另一方面,从与(甲基)丙烯酸酯系聚合物的亲和性的观点考虑,在不伴有对组合物的生物活性和物理强度的恶劣影响的范围内,可以使用少量的硅烷偶联剂等有机物、或硅石、矾土等无机物被覆处理而成的二氧化钛颗粒。

[0071] 具有这种构成的二氧化钛颗粒可以通过通常的方法来制造,最适合通过下述方法来制造。

[0072] 作为用于制造本发明的骨水泥组合物中使用的二氧化钛颗粒的最适合的方法的具体例子,例如可列举出如下方法:使用钛酸作为原料,根据需要对作为原料的钛酸的浆料进行湿式粉碎处理,然后进行喷雾干燥处理而得到干燥颗粒体,经过对该干燥颗粒体进行煅烧处理的工序,从而得到。

[0073] 根据该方法,可以简便地将所得二氧化钛颗粒的中值粒径和 BET 比表面积调整至期望的范围。

[0074] 对于作为二氧化钛颗粒的原料的钛酸,具体而言可以使用原钛酸和偏钛酸。

[0075] 在这里,原钛酸是指如下化合物:通过将四氯化钛或硫酸钛等钛化合物的水溶液根据需要在晶种的存在下进行碱中和而得到,也称为“氢氧化钛”,通过“ $\text{Ti}(\text{OH})_4$ ”或“ $\text{TiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ”的示构式表示。由于该原钛酸是无定形的物质,因此,在煅烧处理中,即使用低的加热温度(煅烧温度),所得二氧化钛颗粒也会发生晶体转变而成为具有金红石型的晶体结构的颗粒,因此可优选地作为原料使用。

[0076] 偏钛酸是指如下化合物:通过在水溶液中将硫酸氧钛等钛化合物根据需要在晶种的存在下热水解而得到,通过“ $\text{TiO}(\text{OH})_2$ ”或“ $\text{TiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ”的示构式表示,具有锐钛矿型的晶

体结构。

[0077] 通过将该作为原料的钛酸悬浮于例如水等溶剂中来制备浆料。

[0078] 接着,对于所得钛酸浆料所供给的湿式粉碎处理、喷雾干燥处理和煅烧处理,以下详细说明。

[0079] (1) 湿式粉碎处理

[0080] 在该湿式粉碎处理中,通过对作为原料的钛酸的浆料进行粉碎处理而将该浆料中的钛酸粉碎,得到该粉碎了的钛酸在溶剂中分散的状态的粉碎钛酸分散液。

[0081] 该湿式粉碎处理通过使浆料中的钛酸分散,可以进行调整以使经由后续工序的喷雾干燥处理和煅烧处理而得到的二氧化钛颗粒的中值粒径变小,因此是优选进行的处理。

[0082] 作为该湿式粉碎处理的粉碎方式,可以使用如下方式:通过例如胶体磨等,使浆料在旋转的圆形砂轮的间隙流通而对其施加摩擦力、剪切力来进行粉碎的方式;或者通过例如球磨机、戴诺磨(DYNO-MILL)、砂磨机等,将浆料与刚性珠(例如硬质玻璃、陶瓷等)的球状介质一起填充到插入了搅拌机的圆筒中混合,通过基于高速搅拌、振动的物理冲击、剪切、摩擦等来进行粉碎的方式等。另外,还可以使用利用加压乳化机类型的装置、高速搅拌装置等的其他粉碎方式。

[0083] 在钛酸浆料、通过湿式粉碎处理得到的粉碎钛酸分散液中,优选混合有金红石转变促进晶种。

[0084] 如此混合有金红石转变促进晶种时,在煅烧处理中,容易发生用于使所得二氧化钛颗粒具有金红石型晶体结构的晶体转变。

[0085] 在这里,“金红石转变促进晶种”是指具有金红石晶体结构的微小核晶,其促进钛酸的金红石转变。

[0086] 作为金红石转变促进晶种,具体而言,例如可以使用在通过现有公知的硫酸法来制造金红石型二氧化钛白色颜料的方法中、在将作为原料的硫酸氧钛水解时添加的晶种等。

[0087] 另外,金红石转变促进晶种的混合量可以适当设定,由于能够使金红石转变充分发生,优选为与存在于钛酸浆料、粉碎钛酸分散液中的二氧化钛的质量比(钛酸中的二氧化钛质量/金红石转变促进晶种中的二氧化钛质量)为90/10~99/1的范围的量。

[0088] 另外,作为混合金红石转变促进晶种的方法,例如可以使用搅拌混合机、混合机等通常的混合装置,另外,该金红石转变促进晶种的混合可以在湿式粉碎处理的前后进行,或者在进行湿式粉碎处理时进行、即与湿式粉碎处理同时进行。

[0089] (2) 喷雾干燥处理

[0090] 在该喷雾干燥处理中,使用喷雾干燥装置,将钛酸浆料、或在根据需要而进行的湿式粉碎处理中得到的粉碎钛酸分散液从喷雾干燥装置的喷嘴喷射成微细的雾状液滴而喷出到热风中干燥,从而得到其颗粒形状为球状的干燥颗粒体。

[0091] 作为喷雾干燥装置,可以使用通常的喷雾干燥器等通常的喷雾干燥机,另外,其喷雾方式可以根据钛酸浆料、粉碎钛酸分散液的性状、喷雾干燥机的处理能力等而适当选择例如圆盘(disc)式、压力喷嘴式、双流体喷嘴式、四流体喷嘴式等。

[0092] 另外,雾状液滴的干燥条件(喷雾干燥温度)优选为进气温度150~250℃、排气温度60~120℃。

[0093] 在这种喷雾干燥处理中,例如调整钛酸浆料、粉碎钛酸分散液中的二氧化钛浓度;在选择圆盘式作为喷雾干燥机的喷雾方式时调整圆盘的转速;另外,在选择压力喷嘴式、双流体喷嘴式和四流体喷嘴式作为喷雾干燥机的喷雾方式时调整喷雾压力;等等,由此控制喷雾的液滴的大小,从而可以控制所得干燥颗粒体的中值粒径和 BET 比表面积。

[0094] 另外,通过喷雾干燥处理,可以将所得干燥颗粒体制成具有同等的球状的颗粒形状的物质。

[0095] (3) 煅烧处理

[0096] 在该煅烧处理中,通过比该喷雾干燥处理的喷雾干燥温度更高的温度条件(具体而言 250℃ 以上)对喷雾干燥处理中得到的干燥颗粒体进行煅烧处理,从而得到由二氧化钛构成的煅烧颗粒。

[0097] 通过该煅烧处理,可以调整所得煅烧颗粒的中值粒径和 BET 比表面积且调整该煅烧颗粒的晶体结构、硬度等。

[0098] 煅烧处理的煅烧条件为:煅烧温度优选为 500 ~ 1200℃,进一步优选为 700 ~ 1000℃,特别优选为 800 ~ 950℃。

[0099] 煅烧温度低于 500℃ 时,有为了使所得二氧化钛颗粒具有金红石型晶体结构而进行的晶体转变变得难以进行之虞。另一方面,煅烧温度超过 1200℃ 时,所得二氧化钛颗粒的硬度增高,因此,在组合物的应用部位处,有骨、人工关节因二氧化钛颗粒而产生磨损之虞。

[0100] 另外,煅烧时间可以适当设定,具体而言,通过设定为 30 分钟 ~ 10 小时,可以使所形成的煅烧颗粒获得基于煅烧的充分效果,具体而言,可以获得促进向金红石体的相转变效果。

[0101] 另外,对煅烧气氛没有特别限定,从经济性角度来看,优选为大气等存在氧气的气氛。

[0102] 此外,为了均匀地施以煅烧负荷,煅烧处理可以如下进行,通过 500 ~ 800℃ 的煅烧温度进行第一煅烧处理,然后进一步通过 800 ~ 1200℃ 的煅烧温度进行第二煅烧处理。

[0103] 如此,经过湿式粉碎处理、喷雾干燥处理和煅烧处理而形成的煅烧颗粒可以在该状态下直接用作本发明的骨水泥组合物的构成材料、即构成本发明骨水泥的二氧化钛颗粒,根据需要,以获得更加高的磷灰石形成能力(生物活性)为目的,优选为了赋予其颗粒表面更加高的亲水性而对煅烧处理中得到的煅烧颗粒进行酸洗处理。

[0104] (4) 酸洗处理

[0105] 酸洗处理例如可以通过制备煅烧颗粒的浆料、将该浆料与酸混合、在室温或加热下搅拌来进行,在该酸洗处理之后,经过固液分离处理、洗涤处理和干燥处理、根据需要而进行的破碎处理,从而可以得到二氧化钛颗粒。

[0106] 作为酸,例如可以使用盐酸、硫酸、硝酸、氢氟酸等无机酸,醋酸、柠檬酸、草酸等有机酸,另外,浆料与酸的混合液中的酸浓度例如为 0.1 ~ 10mol/L。

[0107] 在加热下进行酸洗处理时,优选在浆料与酸的混合液的温度达到 30 ~ 105℃ 的条件下进行加热。

[0108] 该酸洗处理是根据需要为了赋予二氧化钛颗粒的表面以更加高的亲水性而进行的处理,除了前述煅烧颗粒以外,还可以适用于通过除此之外的其他方法制造的二氧化钛颗粒。

[0109] 另外,在二氧化钛颗粒的制造过程中,除了这种酸洗处理以外,根据需要还可以经过下述的其他工序:以将煅烧处理中得到的煅烧颗粒中含有的聚集体破碎为目的,使用例如离心粉碎机等干式粉碎处理,或使用例如球磨机、戴诺磨、砂磨机等湿式粉碎处理;以选出具有期望的中值粒径的颗粒为目的,通过例如静置法等进行湿式分级处理;或者,混合中值粒径和/或 BET 比表面积不同的二氧化钛颗粒;等等。

[0110] 构成本发明的骨水泥组合物的二氧化钛颗粒的含有比率相对于全部组合物需要为 5 质量%以上且 50 质量%以下,优选为 5 ~ 40 质量%,更优选为 5 ~ 30 质量%,进一步优选为 10 ~ 30 质量%,再进一步优选为 10 ~ 25 质量%,特别优选为 15 ~ 20 质量%。

[0111] 二氧化钛颗粒的含有比率过小时,无法获得充分的生物活性。

[0112] 另一方面,二氧化钛颗粒的比率过大时,通过(甲基)丙烯酸酯系单体聚合而形成的固化体无法获得实用上所需的物理强度(例如弯曲强度)。

[0113] 在这里,与(甲基)丙烯酸酯系聚合物的关系中的二氧化钛颗粒的含有比率、即二氧化钛颗粒相对于二氧化钛颗粒与(甲基)丙烯酸酯系聚合物的总配混量(总量)的含有比率优选为 6 ~ 77 质量%,更优选为 6 ~ 46 质量%,进一步优选为 13 ~ 46 质量%,再进一步优选为 13 ~ 38 质量%,特别优选为 20 ~ 29 质量%。

[0114] ((甲基)丙烯酸酯系聚合物)

[0115] 作为本发明的骨水泥组合物的必要成分的(甲基)丙烯酸酯系聚合物是与后述的(甲基)丙烯酸酯系单体一起构成基材形成用成分的物质。

[0116] (甲基)丙烯酸酯系聚合物是由作为聚合性单体的(甲基)丙烯酸酯系单体聚合而成的,作为其具体例子,例如可列举出(A)作为甲基丙烯酸甲酯(MMA)、甲基丙烯酸乙酯(EMA)、甲基丙烯酸丁酯(BMA)等甲基丙烯酸烷基酯的聚合物的、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚甲基丙烯酸乙酯(PEMA)、聚甲基丙烯酸丁酯(PBMA)等聚甲基丙烯酸烷基酯;(B)甲基丙烯酸甲酯与选自自由苯乙烯、甲基丙烯酸乙酯和丙烯酸甲酯组成的组中的至少一种物质共聚而成的共聚物;(C)双酚 A 二缩水甘油基二甲基丙烯酸酯(Bis-GMA)、2,2-双[4-(3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)苯基]丙烷、2,2-双(4-甲基丙烯酰氧基乙氧基苯基)丙烷(Bis-MEPP)、三乙二醇二甲基丙烯酸酯(TEGDMA)、二乙二醇二甲基丙烯酸酯(DEGDMA)、乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)等二甲基丙烯酸酯系单体的聚合物等。

[0117] 作为构成本发明的骨水泥组合物的基材形成用成分的(甲基)丙烯酸酯系聚合物,优选为由与构成基材形成用成分的(甲基)丙烯酸酯系单体性质相同的聚合性单体聚合而成的聚合物,具体而言,从与构成基材形成用成分的(甲基)丙烯酸酯系单体的关系考虑,优选为使用甲基丙烯酸甲酯作为聚合性单体而成的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)或共聚物,特别优选为聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)或甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物。

[0118] 作为(甲基)丙烯酸酯系聚合物,优选使用重均分子量优选为 100000 以上、进一步优选为 130000 ~ 170000 的粉末状的聚合物。

[0119] 在粉末状的(甲基)丙烯酸酯系聚合物中,其粒径(平均粒径)优选为 10 ~ 60 μm ,更优选为 20 ~ 60 μm ,进一步优选为 30 ~ 50 μm ,特别优选为 35 ~ 45 μm 。

[0120] 在这里,(甲基)丙烯酸酯系聚合物的平均粒径是通过激光衍射/散射式粒度分布计测定的中值粒径。作为激光衍射/散射式粒度分布计,具体可以使用例如粒度分布测定装置“Microtrac”(日机装株式会社制造)。

[0121] 另外,粉末状的(甲基)丙烯酸酯系聚合物优选具有球状的颗粒形状。

[0122] 通过使(甲基)丙烯酸酯系聚合物的形状为球状,可获得高流动性,随之可获得在组合物中的均匀分散性。

[0123] (甲基)丙烯酸酯系聚合物的含有比率相对于全部基材形成用成分优选为 30 ~ 80 质量%,更优选为 50 ~ 75 质量%,进一步优选为 53 ~ 72 质量%,特别优选为 59 ~ 72 质量%。

[0124] (甲基)丙烯酸酯系聚合物的含有比率过小时,构成基材形成用成分的(甲基)丙烯酸酯系单体的含有比率增大,因此有为了得到通过(甲基)丙烯酸酯系单体聚合而形成的固化体而需要长时间之虞。

[0125] 另一方面,(甲基)丙烯酸酯系聚合物的含有比率过大时,有无法以期望的含有比率含有其他必要成分、或者无法含有所需量的任选成分之虞。

[0126] ((甲基)丙烯酸酯系单体)

[0127] 作为本发明的骨水泥组合物的必要成分的(甲基)丙烯酸酯系单体与前述(甲基)丙烯酸酯系聚合物一起构成基材形成用成分,通过作为该聚合性单体的(甲基)丙烯酸酯系单体聚合,使得该骨水泥组合物固化,结果,可得到固化体。

[0128] 作为(甲基)丙烯酸酯系单体的具体例子,例如可列举出甲基丙烯酸烷基酯单体、二甲基丙烯酸酯系单体等作为用于得到构成基材形成用成分的(甲基)丙烯酸酯系聚合物的聚合性单体所例示了的物质。

[0129] 作为(甲基)丙烯酸酯系单体的优选的具体例子,可列举出甲基丙烯酸甲酯(MMA)。

[0130] (甲基)丙烯酸酯系单体的含有比率相对于全部组合物优选为 19 ~ 35 质量%,进一步优选为 25 ~ 35 质量%。

[0131] 另外,在本发明的骨水泥组合物中,除了作为必要成分的二氧化钛颗粒以及由(甲基)丙烯酸酯系单体和(甲基)丙烯酸酯系聚合物构成的基材形成用成分以外,为了更迅速地引发和进行该(甲基)丙烯酸酯系单体的聚合反应,优选还含有聚合引发剂,另外,为了使(甲基)丙烯酸酯系单体的聚合反应更加迅速地进行,优选还与聚合引发剂一起含有聚合加速剂。

[0132] 作为聚合引发剂,例如可以使用过氧化苯甲酰、过氧化叔丁基、过氧化月桂酰、偶氮二异丁腈等。

[0133] 在这些当中,由于能够迅速地引发(甲基)丙烯酸酯系单体的聚合反应、而且容易使该反应持续而优选使用过氧化苯甲酰。

[0134] 聚合引发剂的含有比例为相对于 100 质量份(甲基)丙烯酸酯系单体优选 1.0 ~ 10 质量份,更优选 3 ~ 8 质量份。

[0135] 聚合引发剂的含有比例过小时,有(甲基)丙烯酸酯系单体的聚合反应变得难以进行之虞。另一方面,聚合引发剂的含有比例过大时,变得容易在通过(甲基)丙烯酸酯系单体聚合而形成的骨水泥组合物的固化体中残留聚合引发剂。

[0136] 作为聚合加速剂,例如可以使用 N,N-二甲基对甲苯胺、2,4,6-三(二甲基氨基甲基)苯酚等。

[0137] 在这些当中,由于能够使(甲基)丙烯酸酯系单体的聚合反应迅速地进行,优选使

用 N, N- 二甲基对甲苯胺。

[0138] 聚合加速剂的含有比例为相对于 100 质量份 (甲基) 丙烯酸酯系单体优选 0.1 ~ 5 质量份, 进一步优选 0.3 ~ 3 质量份。

[0139] 聚合加速剂的含有比例过小时, 有 (甲基) 丙烯酸酯系单体的聚合反应变得难以进行之虞。另一方面, 聚合加速剂的含有比例过大时, 变得容易在通过 (甲基) 丙烯酸酯系单体聚合而形成的骨水泥组合物的固化体中残留聚合加速剂。

[0140] 另外, 在本发明的骨水泥组合物中, 作为填料, 可以与作为该骨水泥组合物的必要成分的、具有特定的中值粒径和 BET 比表面积的二氧化钛颗粒一起使用例如由磷酸钙 (羟基磷灰石、磷酸三钙)、硫酸钡、氧化硅 (硅石)、氧化铝 (矾土)、氧化锆 (锆石) 等除二氧化钛以外的无机物构成的物质。即, 在本发明的骨水泥组合物中, 作为填料, 可以单独使用前述二氧化钛颗粒, 或者将前述二氧化钛颗粒与由适当选择的一种以上的除二氧化钛以外的无机物构成的物质组合使用。

[0141] 此外, 在本发明的骨水泥组合物中, 除了含有聚合引发剂、聚合加速剂和填料以外, 还可以含有例如色素、抗生素、骨生长因子、其他药学上可接受的任选成分。

[0142] 为如上构成的本发明的骨水泥组合物由于以特定的含有比率含有由 (甲基) 丙烯酸酯系聚合物和 (甲基) 丙烯酸酯系单体构成的基材形成用成分且含有具有特定的中值粒径和 BET 比表面积的二氧化钛颗粒, 因此可表现二氧化钛颗粒自身所具有的在体液环境下的磷灰石形成能力, 并且在该二氧化钛颗粒的大小、形态及其含有比率方面, 可发挥与使用用途相应良好弯曲强度, 因此, 对于通过 (甲基) 丙烯酸酯系单体聚合和固化而成的固化体而言, 可以获得生物活性且获得实用上所需的高物理强度, 具体而言, 为通过基于 ISO5833 的测定方法测定的弯曲强度为 60MPa 以上的这种强度。

[0143] 因此, 本发明的骨水泥组合物可以不伴有恶劣影响地长期使用。

[0144] 本发明的骨水泥组合物由于具有生物活性且可获得高物理强度, 因此可以适宜地作为骨的缺损部的填补剂或者将人工股关节等金属制人工关节与周围的骨进行固定的粘接剂、人工关节的固定剂使用, 此外, 还可以作为用于形成人工骨的人工骨形成材料等使用。

[0145] 另外, 本发明的骨水泥组合物可以在生物体内应用, 即, 可以在生物体内通过将 (甲基) 丙烯酸酯系单体聚合而使之固化。具体而言, 通过适当的方法将本发明的骨水泥组合物的混炼物引入到生物体内, 在例如骨的缺损部、人工关节与骨的粘接部或人工关节的固定部等所需要的应用部位涂布, 从而可以作为填补剂、粘接剂或固定剂等使用。

[0146] 在这里, 作为在生物体外应用本发明的骨水泥组合物的情况的具体例子, 例如可列举出将在生物体外固化并成型的例如人工骨、人工头骨等埋入到生物体内等的作为人工骨形成材料的应用。

[0147] 这种本发明的骨水泥组合物可以通过将作为必要成分的二氧化钛颗粒以及由 (甲基) 丙烯酸酯系聚合物和 (甲基) 丙烯酸酯系单体构成的基材形成用成分、其他根据需要而定的成分混合来制造, 从制造的简便性等观点考虑, 例如还可以预先将各构成成分容纳在单独的容纳部件中作为试剂盒保管, 根据需要来制备。

[0148] < 骨水泥组合物试剂盒 >

[0149] 本发明的骨水泥组合物试剂盒是本发明的骨水泥组合物且含有聚合引发剂, 并且

是用于简便地得到本发明的骨水泥组合物的固化体和成型体的骨水泥组合物试剂盒。

[0150] 该本发明的骨水泥组合物试剂盒包括：至少含有二氧化钛颗粒、(甲基)丙烯酸酯系聚合物、(甲基)丙烯酸酯系单体和聚合引发剂中的(甲基)丙烯酸酯系单体的含单体试剂盒成分；以及至少含有聚合引发剂的含聚合引发剂试剂盒成分。

[0151] 从防止应用前(甲基)丙烯酸酯系单体进行聚合反应的观点来看，这种本发明的骨水泥组合物试剂盒将(甲基)丙烯酸酯系单体和聚合引发剂制成单独的试剂盒成分即可，例如也可以将各构成成分分别制成单独的试剂盒成分，但从骨水泥组合物试剂盒的搬运的方便性和聚合反应操作的简便性的观点来看，优选由含单体试剂盒成分和含聚合引发剂试剂盒成分这两种试剂盒成分构成。

[0152] 在由含单体试剂盒成分和含聚合引发剂试剂盒成分这两种试剂盒成分构成的骨水泥组合物试剂盒中，必要构成成分中的二氧化钛颗粒、(甲基)丙烯酸酯系聚合物和聚合引发剂通常为固体状，另外，(甲基)丙烯酸酯系单体通常为液体状，因此，优选的是，含单体试剂盒成分中仅含有(甲基)丙烯酸酯系单体，含聚合引发剂试剂盒成分中含有聚合引发剂且含有(甲基)丙烯酸酯系聚合物和二氧化钛颗粒。

[0153] 另外，在本发明的骨水泥组合物试剂盒中，在含有二氧化钛颗粒、(甲基)丙烯酸酯系聚合物、(甲基)丙烯酸酯系单体和聚合引发剂且含有聚合加速剂和/或作为填料的除前述二氧化钛颗粒以外的物质、具体而言为由除二氧化钛以外的无机物构成的物质(以下也称为“填料构成无机物”)时，这些聚合加速剂和/或填料构成无机物也可以分别制成与含单体试剂盒成分和含聚合引发剂试剂盒成分不同的单独的试剂盒成分，但从搬运的方便性和聚合反应操作的简便性的观点来看，优选含有在这两种试剂盒成分中的任意一种中。

[0154] 具体而言，由于聚合加速剂通常为液体状态，对(甲基)丙烯酸酯系单体不具有反应性，因此优选含有在两种试剂盒成分中的含单体试剂盒成分中，另一方面，由于填料构成无机物通常为固体状态，因此优选含有在两种试剂盒成分中的含聚合引发剂试剂盒成分中。

[0155] 作为用于容纳骨水泥组合物试剂盒的试剂盒成分的容纳部件，只要能够保管和搬运试剂盒成分即可，可以适当选择使用例如由玻璃、金属和塑料构成的容器、例如由纸、塑料构成的包装部件等。

[0156] 根据这种本发明的骨水泥组合物试剂盒，由于通过仅对试剂盒成分进行混合处理即能够得到骨水泥组合物，因此可以容易地制造骨水泥组合物的固化体、成型体，而且由于将(甲基)丙烯酸酯系单体和聚合引发剂制成单独的试剂盒成分，因此在应用前的保管状态或搬运状态等下可以防止(甲基)丙烯酸酯系单体聚合。

[0157] 另外，本发明的骨水泥组合物试剂盒由含单体试剂盒成分和含聚合引发剂试剂盒成分这两种试剂盒成分构成时，试剂盒成分的总数少，因此骨水泥组合物试剂盒的搬运的方便性和聚合反应操作变得更加优异。

[0158] <骨水泥成型体>

[0159] 本发明的骨水泥成型体含有具有特定的中值粒径和特定的 BET 比表面积的二氧化钛颗粒以及由(甲基)丙烯酸酯系聚合物构成的基材成分作为必要成分，该二氧化钛颗粒的含有比率相对于全部成型体为 5~50 质量%，更优选为 5~30 质量%，所述成型体由本发明的骨水泥组合物的固化体构成。

[0160] 即,本发明的骨水泥成型体以本发明的骨水泥组合物为原料,由通过使构成该骨水泥组合物的基材形成用成分的(甲基)丙烯酸酯系单体聚合而形成的固化体构成,该骨水泥成型体的基材成分由属于作为原料的本发明的骨水泥组合物的基材形成用成分的(甲基)丙烯酸酯系聚合物和通过同样属于基材形成用成分的(甲基)丙烯酸酯系单体聚合而形成的聚合物构成。

[0161] 在该本发明的骨水泥成型体中,二氧化钛颗粒的含有比率与作为原料的本发明的骨水泥组合物同样,相对于全部成型体需要为5质量%以上且50质量%以下,优选为5~40质量%,更优选为5~30质量%,进一步优选为10~30质量%,再进一步优选为10~25质量%,特别优选为15~20质量%。

[0162] 二氧化钛颗粒的含有比率过小时,无法获得充分的生物活性。

[0163] 另一方面,二氧化钛颗粒的含有比率过大时,无法获得实用上所需的物理强度(例如弯曲强度)。

[0164] 在本发明的骨水泥成型体中,通过基于ISO标准、具体而言为ISO5833的测定方法测定的弯曲强度为60MPa以上,进一步优选为65MPa以上,再进一步优选为70MPa以上,特别优选为75MPa以上。

[0165] 另外,在本发明的骨水泥成型体中,通过基于ISO5833的测定方法测定的弯曲模量为1800MPa以上,通过该方法测定的平均抗压强度为70MPa以上。

[0166] 根据这种本发明的骨水泥成型体,含有由(甲基)丙烯酸酯系聚合物构成的基材成分且以特定的比率含有特定的二氧化钛颗粒,因此可表现二氧化钛颗粒自身所具有的在体液环境下的磷灰石形成能力,并且在该二氧化钛颗粒的大小、形态及其含有比率的方面,可发挥与使用用途相适合的良好弯曲强度,因而可以获得生物活性且获得实用上所需的高物理强度。

[0167] 本发明的骨水泥成型体由于具有生物活性且具有高物理强度,因此可以适宜地作为人工骨使用,此外,例如还可以作为用于埋设在骨缺损部的人工骨材料等使用。

[0168] <骨水泥成型体的制造方法>

[0169] 本发明的骨水泥成型体的制造方法的特征在于,经过在具有特定的中值粒径和特定的BET比表面积的二氧化钛颗粒和(甲基)丙烯酸酯系聚合物的存在下、通过聚合引发剂使(甲基)丙烯酸酯系单体聚合的聚合工序而得到含有二氧化钛颗粒和由(甲基)丙烯酸酯系聚合物构成的基材成分的骨水泥成型体。

[0170] 即,本发明的骨水泥成型体的制造方法如下:以本发明的骨水泥组合物为原料,将通过使构成该骨水泥组合物的基材形成用成分的(甲基)丙烯酸酯系单体聚合而形成的固化体成型,得到本发明的骨水泥成型体。

[0171] 具体而言,在该本发明的骨水泥成型体的制造方法的聚合工序中,在投加有二氧化钛颗粒、(甲基)丙烯酸酯系聚合物和聚合引发剂的容器内添加(甲基)丙烯酸酯系单体并混炼,从而使(甲基)丙烯酸酯系单体与聚合引发剂接触,由此,进行(甲基)丙烯酸酯系单体的聚合反应,通过该(甲基)丙烯酸酯系单体固化而形成将被制成骨水泥成型体的固化体。

[0172] 而且,在该聚合工序中,优选的是,将二氧化钛颗粒、(甲基)丙烯酸酯系聚合物、(甲基)丙烯酸酯系单体和聚合引发剂的混炼物装入具有期望的形状且具有脱模性的容器

内,在该状态下使之固化,从而成型,由此,形成具有与该容器的形状相适应的形状的成型体。

[0173] 具体而言,例如,使用能够进行真空脱气的密闭容器等,对二氧化钛颗粒、(甲基)丙烯酸酯系聚合物、(甲基)丙烯酸酯系单体和聚合引发剂的混合物进行混炼,在固化以前,将该混炼物装入具有与所要形成的骨水泥成型体的形状相适应的形状且具有脱模性的容器内,在该状态下静置使之固化,从而成型,由此,形成具有期望的形状的成型体、即骨水泥成型体。

[0174] 在该聚合工序中,成型体的成型条件根据二氧化钛颗粒、(甲基)丙烯酸酯系聚合物、(甲基)丙烯酸酯系单体和聚合引发剂各自的种类、用量、所要形成的成型体的形状等不同,作为混炼条件,例如为:在脱气气氛下、混炼时间为1分钟,另外,作为静置条件,例如为:在温度30℃的环境下、静置时间为24小时以上。

[0175] 根据这种本发明的骨水泥成型体的制造方法,通过在(甲基)丙烯酸酯系聚合物和特定的二氧化钛颗粒的存在下进行用于形成所要形成的骨水泥成型体的基材成分的(甲基)丙烯酸酯系单体的聚合反应,使得由所得固化体构成的成型体以特定的含有比率含有特定的二氧化钛颗粒,因此可以容易地得到具有生物活性且具有高物理强度的骨水泥成型体。

[0176] 实施例

[0177] 以下说明本发明的具体的实施例,但本发明并不限于这些实施例。

[0178] 另外,在以下实施例和比较例中进行的二氧化钛颗粒的中值粒径的测定方法和BET比面积的测定方法、二氧化钛浓度的测定方法以及(甲基)丙烯酸酯系聚合物的平均粒径的测定方法如下。

[0179] (二氧化钛颗粒的中值粒径的测定方法)

[0180] 中值粒径通过激光衍射/散射式粒度分布计测定,使用粒度分布测定装置“LA-950”(株式会社堀场制作所制造)作为激光衍射/散射式粒度分布计来进行。

[0181] 即,将要测定中值粒径的粉末颗粒添加到由浓度0.2质量%的六偏磷酸钠水溶液构成的50mL分散介质中并搅拌和混合,从而制备悬浮液,将该悬浮液从试料投入口投入到粒度分布测定装置“LA-950”(株式会社堀场制作所制造)中,进行3分钟的超声波处理,然后开始测定。

[0182] (二氧化钛颗粒的BET比面积的测定方法)

[0183] BET比表面积通过氮吸附法测定,使用BET比表面积测定装置“MONOSORB”(Yuasa Ionics Co., Ltd. 制造)进行。

[0184] 该BET比表面积测定装置(Yuasa Ionics Co., Ltd. 制造)通过BET一点法进行测定。

[0185] (二氧化钛浓度的测定方法)

[0186] 二氧化钛浓度、具体而言是原钛酸浆料和金红石转变促进晶种浆料中的二氧化钛浓度如下测定:将浆料分取到坩埚中干燥,然后在温度750℃的条件下进行煅烧处理,从而测定。

[0187] ((甲基)丙烯酸酯系聚合物的平均粒径的测定方法)

[0188] 作为平均粒径,测定用激光衍射/散射式粒度分布计测定的中值粒径,作为激光

衍射 / 散射式粒度分布计,使用粒度分布测定装置“Microtrac”(日机装株式会社制造)。

[0189] 即,将要测定平均粒径的粉末颗粒添加到由浓度 0.2 质量%的 Tween 20(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯)构成的 50mL 分散介质中并搅拌和混合,此后,进行 1 分钟的超声波处理,从而制备悬浮液,将该悬浮液从试料投入口投入到粒度分布测定装置“Microtrac”(日机装株式会社制造)中,进行 3 分钟的超声波处理,然后开始测定。

[0190] [二氧化钛颗粒的制造例 1]

[0191] (钛酸浆料的制备)

[0192] 通过氨水中和四氯化钛水溶液,然后过滤水洗,从而得到湿饼状态的原钛酸。此后,将所得湿饼状态的原钛酸和纯水投加到混合机中,充分搅拌混合,从而得到原钛酸浆料。测定构成该原钛酸浆料的原钛酸颗粒的中值粒径,结果为 6.8 μm 。

[0193] (湿式粉碎过程)

[0194] 使用戴诺磨“DYNOMILL”(SHINMARU ENTERPRISES CORPORATION 制造),向该戴诺磨主体的容积约 600mL 的内部填充 480mL 平均粒径 0.6mm 的二氧化钛珠(Toyama Ceramic K. K. 制造),并且以流量 160mL/分钟的条件送入所得原钛酸浆料,转动设置在该主体内部的旋转叶片,由此进行戴诺研磨处理,从而得到原钛酸浆料(以下也称为“粉碎处理完的钛酸浆料(a)”)。

[0195] 该粉碎处理完的钛酸浆料(a)中的二氧化钛浓度为 9.15 质量%,测定构成该粉碎处理完的钛酸浆料(a)的原钛酸颗粒的中值粒径,结果为 1.7 μm 。

[0196] (喷雾干燥过程)

[0197] 首先,在湿式粉碎过程中得到的粉碎处理完的钛酸浆料(a)中混合二氧化钛浓度 16.08 质量%的金红石转变促进晶种浆料,以使与存在于粉碎处理完的钛酸浆料(a)中的二氧化钛的质量比(钛酸中的二氧化钛质量/金红石转变促进晶种中的二氧化钛质量)为 95/5 的比例,在该混合物中添加纯水,从而将二氧化钛浓度调整成 1.5 质量%来制备混合浆料。使用家庭用混合机将所得混合浆料搅拌混合,然后通过 400 目的筛除去粗颗粒,从而得到喷雾干燥处理用浆料(以下也称为“喷雾干燥处理用浆料(a)”)。

[0198] 接着,使用喷雾干燥机“MDL-050C”(藤崎电机株式会社制造),通过滚柱泵向该喷雾干燥机送入喷雾干燥处理用浆料(a),按照滚柱泵的流量 30mL/分钟(送入纯水时的设定流量)、进气温度 200 $^{\circ}\text{C}$ 、排气温度 65~85 $^{\circ}\text{C}$ 、空气量 80L/分钟的条件进行喷雾干燥处理。对于通过该喷雾干燥处理而得到的干燥颗粒体,在设置在喷雾干燥机中的由玻璃容器和袋滤器构成的粉末回收部分,将中值粒径大的物质回收到玻璃容器内,将中值粒径小的物质回收到袋滤器内。

[0199] 在这里,在喷雾干燥机中,将回收到玻璃容器内的物质称为“旋流器产品”,另一方面,将回收到袋滤器内的物质称为“袋产品”。

[0200] (煅烧过程)

[0201] 首先,将喷雾干燥过程中得到的干燥颗粒体中作为旋流器产品回收的中值粒径 1.9 μm 的物质投入到煅烧坩埚中,使用电炉“SK-3035F”(MOTOYAMA Co., Ltd. 制造),按照煅烧温度 650 $^{\circ}\text{C}$ (升温速度 10 $^{\circ}\text{C}$ /分钟)、煅烧时间 3 小时的煅烧条件进行第一煅烧处理,然后进行自然冷却。此后,使用设有筛径 2mm 的筛网的离心粉碎机“ZM1”(株式会社日本精机制作所制造)按照转速 12000rpm 的条件对自然冷却了的干燥颗粒体的煅烧物(中间煅

烧体)进行干式粉碎处理。

[0202] 接着,将干式粉碎处理过的煅烧中间体投入到煅烧坩埚中,使用电炉“SK-3035F”(MOTOYAMA Co.,Ltd. 制造),按照煅烧温度 950℃(升温速度 10℃/分钟)、煅烧时间 3 小时的煅烧条件进行第二煅烧处理,然后进行自然冷却。此后,使用设有筛径 2mm 的筛网的离心粉碎机“ZM1”(株式会社日本精机制作所制造),按照转速 12000rpm 的条件对自然冷却了的作为中间煅烧体的煅烧物的煅烧颗粒进行干式粉碎处理,从而得到煅烧颗粒。

[0203] (酸洗过程)

[0204] 将煅烧过程中得到的煅烧颗粒添加到 1 当量浓度的盐酸中,在室温下使用搅拌马达搅拌一夜,从而进行酸洗处理。此后,通过倾析除去上清液,使用布氏漏斗利用纯水将残渣过滤洗涤,确认到滤液的电阻率为 10kΩ·m 以上之后,使用恒温干燥机在温度 110℃的条件下进行干燥处理,使用设有筛径 2mm 的筛网的离心粉碎机“ZM1”(株式会社日本精机制作所制造)按照转速 12000rpm 的条件进行干式粉碎处理,从而得到二氧化钛颗粒(以下也称为“二氧化钛颗粒(A)”)。

[0205] 对于所得二氧化钛颗粒(A),测定中值粒径,结果为 2.3 μm,另外测定 BET 比表面积,结果为 2.02m²/g。

[0206] 进而,二氧化钛颗粒(A)由使用粉末 X 射线衍射计“RINT1200”(Rigaku Corporation 制造)的粉末 X 射线衍射的结果确认到其为金红石型二氧化钛颗粒,另外,由电子显微镜观察的结果确认到其形状为球状。

[0207] [二氧化钛颗粒的制造例 2]

[0208] 在二氧化钛颗粒的制造例 1 中,在钛酸浆料的制备和湿式粉碎过程中,得到原钛酸中的二氧化钛浓度为 8.03 质量%的原钛酸浆料(粉碎处理完的钛酸浆料);在喷雾干燥过程中,制备前述粉碎处理完的钛酸浆料与金红石转变促进晶种浆料的混合浆料,使得二氧化钛的浓度为 4.0 质量%而得到喷雾干燥处理用浆料,使用该喷雾干燥用浆料,单独地作为旋流器产品得到中值粒径为 3.4 μm 的干燥颗粒体和中值粒径为 3.6 μm 的干燥颗粒体;在煅烧过程中,分别单独地对中值粒径为 3.4 μm 的干燥颗粒体和中值粒径为 3.6 μm 的干燥颗粒体进行煅烧处理,进行干式粉碎处理,从而得到两种煅烧颗粒;接着,将所得两种煅烧颗粒混合并添加到纯水中而得到悬浮液,使用目径 10 μm 的筛过滤该悬浮液,然后将通过自然沉淀法回收的沉淀物供给酸洗过程,除此之外,与该二氧化钛颗粒的制造例 1 同样进行,得到二氧化钛颗粒(以下也称为“二氧化钛颗粒(B)”)。

[0209] 对于所得二氧化钛颗粒(B),测定中值粒径,结果为 2.9 μm,另外测定 BET 比表面积,结果为 1.90m²/g。

[0210] 进而,二氧化钛颗粒(B)由使用粉末 X 射线衍射计“RINT1200”(Rigaku Corporation 制造)的粉末 X 射线衍射的结果确认到其为金红石型二氧化钛颗粒,另外,由电子显微镜观察的结果确认到其形状为球状。

[0211] [二氧化钛颗粒的制造例 3]

[0212] 在二氧化钛颗粒的制造例 1 中,在钛酸浆料的制备中,得到原钛酸中的二氧化钛浓度为 9.22 质量%的原钛酸浆料;未经过湿式粉碎过程;在喷雾干燥过程中,制备前述原钛酸浆料与金红石转变促进晶种浆料的混合浆料,使得二氧化钛浓度为 7.0 质量%而得到

喷雾干燥处理用浆料；并且作为旋流器产品得到中值粒径为 $6.0\ \mu\text{m}$ 的干燥颗粒体，除此之外，与该二氧化钛颗粒的制造例 1 同样进行，得到二氧化钛颗粒（以下也称为“二氧化钛颗粒 (C)”）。

[0213] 对于所得二氧化钛颗粒 (C)，测定中值粒径，结果为 $5.1\ \mu\text{m}$ ，另外测定 BET 比表面积，结果为 $0.85\text{m}^2/\text{g}$ 。

[0214] 进而，二氧化钛颗粒 (C) 由使用粉末 X 射线衍射计“RINT1200” (Rigaku Corporation 制造) 的粉末 X 射线衍射的结果确认到其为金红石型二氧化钛颗粒，另外，由电子显微镜观察的结果确认到其形状为球状。

[0215] [二氧化钛颗粒的制造例 4]

[0216] 在二氧化钛颗粒的制造例 3 中，在喷雾干燥过程中，使利用喷雾干燥机的喷雾干燥处理的条件中的空气量为 $40\text{L}/\text{分钟}$ ；并且作为旋流器产品得到中值粒径为 $7.4\ \mu\text{m}$ 的干燥颗粒体，除此之外，与该二氧化钛颗粒的制造例 3 同样进行，得到二氧化钛颗粒（以下也称为“二氧化钛颗粒 (D)”）。

[0217] 对于所得二氧化钛颗粒 (D)，测定中值粒径，结果为 $6.4\ \mu\text{m}$ ，另外测定 BET 比表面积，结果为 $0.59\text{m}^2/\text{g}$ 。

[0218] 进而，二氧化钛颗粒 (D) 由使用粉末 X 射线衍射计“RINT1200” (Rigaku Corporation 制造) 的粉末 X 射线衍射的结果确认到其为金红石型二氧化钛颗粒，另外，由电子显微镜观察的结果确认到其形状为球状。

[0219] [二氧化钛颗粒的制造例 5]

[0220] 在二氧化钛颗粒的制造例 1 中，在钛酸浆料的制备和湿式粉碎过程中，得到原钛酸中的二氧化钛浓度为 $9.44\ \text{质量}\%$ 的原钛酸浆料（粉碎处理完的钛酸浆料）；在喷雾干燥过程中，制备前述粉碎处理完的钛酸浆料与二氧化钛浓度 $24.43\ \text{质量}\%$ 的金红石转变促进晶种浆料的混合浆料，使得二氧化钛浓度为 $4.0\ \text{质量}\%$ 而得到喷雾干燥处理用浆料；在煅烧过程中，使用所得袋产品；使用罐磨机对煅烧过程中得到的煅烧颗粒进行 $24\ \text{小时}$ 的湿式处理，然后供给酸洗过程，除此之外，与该二氧化钛颗粒的制造例 1 同样进行，得到二氧化钛颗粒（以下也称为“二氧化钛颗粒 (E)”）。

[0221] 对于所得二氧化钛颗粒 (E)，测定中值粒径，结果为 $1.2\ \mu\text{m}$ ，另外测定 BET 比表面积，结果为 $3.40\text{m}^2/\text{g}$ 。

[0222] 进而，二氧化钛颗粒 (E) 由使用粉末 X 射线衍射计“RINT1200” (Rigaku Corporation 制造) 的粉末 X 射线衍射的结果确认到其为金红石型二氧化钛颗粒，另外，由电子显微镜观察的结果确认到其形状为球状。

[0223] [二氧化钛颗粒的制造例 6]

[0224] 在该二氧化钛颗粒的制造例 6 中，单独地制作中值粒径不同的两种颗粒，最终，将所制作的两种颗粒混合，从而制造用于供给骨水泥组合物的成型体的制造例的二氧化钛颗粒。

[0225] （制造例 6-1：第 1 二氧化钛颗粒的制造例）

[0226] 在二氧化钛颗粒的制造例 1 中，在钛酸浆料的制备和湿式粉碎过程中，得到原钛酸中的二氧化钛浓度为 $8.10\ \text{质量}\%$ 的原钛酸浆料（粉碎处理完的钛酸浆料）；在喷雾干燥过程中，制备前述粉碎处理完的钛酸浆料与二氧化钛浓度 $17.20\ \text{质量}\%$ 的金红石转变促进

晶种浆料的混合浆料,使得二氧化钛浓度为 4.0 质量%而得到喷雾干燥处理用浆料,使喷雾干燥处理中的滚柱泵的流量条件为 25mL/ 分钟,进而作为袋产品得到中值粒径为 1.2 μm 的干燥颗粒体;在煅烧过程中,使用所得袋产品;使用罐磨机对煅烧过程中得到的煅烧颗粒进行 40 小时的湿式处理,然后供给酸洗过程;并且在酸洗过程中,使用设有筛径 1.5mm 的筛网的离心粉碎机“ZM100”(株式会社日本精机制作所制造)按照转速 14000rpm 的条件进行干式粉碎处理,除此之外,与该二氧化钛颗粒的制造例 1 同样进行,得到中值粒径 1.1 μm 的二氧化钛颗粒(以下也称为“二氧化钛颗粒(F-1)”)。

[0227] (制造例 6-2;第 2 二氧化钛颗粒的制造例)

[0228] 在二氧化钛颗粒的制造例 1 中,在钛酸浆料的制备和湿式粉碎过程中,得到原钛酸中的二氧化钛浓度为 8.10 质量%的原钛酸浆料(粉碎处理完的钛酸浆料);在喷雾干燥过程中,使用目径 5 μm 的筛将以使二氧化钛浓度为 1.0 质量%的方式制备的前述粉碎处理完的钛酸浆料与二氧化钛浓度 17.20 质量%的金红石转变促进晶种浆料的混合浆料过滤而得到喷雾干燥处理用浆料,使喷雾干燥处理中的滚柱泵的流量条件为 20mL/ 分钟,进而作为袋产品得到中值粒径为 1.0 μm 的干燥颗粒体;在煅烧过程中,使用所得袋产品,使第二煅烧处理的煅烧温度为 850 $^{\circ}\text{C}$;使用罐磨机对煅烧过程中得到的煅烧颗粒进行 17 小时的湿式处理,然后供给酸洗过程;在酸洗过程中,使用孔径 0.45 μm 的膜滤器进行利用纯水的过滤洗涤,并且使用设有筛径 1.5mm 的筛网的离心粉碎机“ZM100”(株式会社日本精机制作所制造)按照转速 14000rpm 的条件进行干式粉碎处理,除此之外,与该二氧化钛颗粒的制造例 1 同样进行,得到中值粒径 0.3 μm 的二氧化钛颗粒(以下也称为“二氧化钛颗粒(F-2)”)。

[0229] 通过将 30g 制造例 6-1 中得到的二氧化钛颗粒(F-1)与 19g 制造例 6-2 中得到的二氧化钛颗粒(F-2)混合,得到二氧化钛颗粒(以下也称为“二氧化钛颗粒(F)”)。

[0230] 对于所得二氧化钛颗粒(F),测定中值粒径,结果为 0.7 μm ,另外测定 BET 比表面积,结果为 6.73 m^2/g 。

[0231] 进而,二氧化钛颗粒(F)由使用粉末 X 射线衍射计“RINT1200”(Rigaku Corporation 制造)的粉末 X 射线衍射的结果确认到其为金红石型二氧化钛颗粒,另外,由电子显微镜观察的结果确认到其形状为球状。

[0232] [比较用二氧化钛颗粒的制造例 1]

[0233] (喷雾干燥过程)

[0234] 首先,通过金红石转变促进晶种和纯水制备金红石转变促进晶种的浓度为 2.0 质量%的浆料,使用家用混合机将该浆料搅拌混合,然后通过 200 目的筛除去粗颗粒,从而得到喷雾干燥处理用浆料。

[0235] 接着,使用喷雾干燥机“MDL-050C”(藤崎电机株式会社制造),通过滚柱泵向该喷雾干燥机送入前述喷雾干燥处理用浆料,按照滚柱泵的流量 30mL/ 分钟、进气温度 200 $^{\circ}\text{C}$ 、排气温度 70 ~ 90 $^{\circ}\text{C}$ 、空气量 110L/ 分钟的条件进行喷雾干燥处理。对于通过该喷雾干燥处理而得到的干燥颗粒体,在设置在喷雾干燥机中的由玻璃容器和袋滤器构成的粉末回收部分,将中值粒径 2.7 的干燥颗粒体作为旋流器产品回收至玻璃容器内。

[0236] (煅烧过程)

[0237] 将喷雾干燥过程中得到的干燥颗粒体的旋流器产品(中值粒径为 2.7 μm 的物

质)投入到煅烧坩埚中,使用电炉“SS-2030PKP”(MOTOYAMA Co., Ltd. 制造),按照煅烧温度 650℃(升温速度 10℃/分钟)、煅烧时间 3 小时的煅烧条件进行第一煅烧处理,然后进行自然冷却。此后,搅拌自然冷却了的干燥颗粒体的煅烧物(中间煅烧体),再次使用电炉“SS-2030PKP”(MOTOYAMA Co., Ltd. 制造),按照煅烧温度 650℃(升温速度 10℃/分钟)、煅烧时间 3 小时的煅烧条件进行第二煅烧处理,然后进行自然冷却。此后,使用离心粉碎机“ZM100”(株式会社日本精机制作所制造)按照转速 14000rpm 的条件对自然冷却了的作为煅烧中间煅烧体的煅烧物的煅烧颗粒进行干式粉碎处理,从而得到煅烧颗粒。

[0238] (酸洗过程)

[0239] 通过家庭用混合机搅拌煅烧过程中得到的煅烧颗粒,然后添加到盐酸中而得到悬浮液,将其 pH 调整至 8.5,通过目径 10 μm 的筛除去粗颗粒,进一步使用自然沉淀法重复两次抽吸除去上清液的操作,从而除去微粒,然后将沉淀物添加到纯水中而得到悬浮液,在该悬浮液中添加硫酸以使其浓度达到 1mol/L,静置一夜,由此进行酸洗处理。此后,除去上清液,使用布氏漏斗利用纯水过滤洗涤残渣,然后使用恒温干燥机进行干燥处理,使用离心粉碎机“ZM100”(株式会社日本精机制作所制造)按照转速 14000rpm 的条件进行干式粉碎处理,从而得到二氧化钛颗粒(以下也称为“比较用二氧化钛颗粒(G)”)。

[0240] 对于所得二氧化钛颗粒(G),测定中值粒径,结果为 3.4 μm,另外测定 BET 比表面积,结果为 30.6m²/g。

[0241] [比较用二氧化钛颗粒的制造例 2]

[0242] (钛酸浆料的制备)

[0243] 通过氨水中和四氯化钛水溶液,然后过滤水洗,从而得到原钛酸。此后,将所得原钛酸和纯水投加到混合机中,充分搅拌混合,从而得到原钛酸浆料。测定构成该原钛酸浆料的原钛酸颗粒的中值粒径,结果为 6.9 μm。

[0244] (湿式粉碎过程)

[0245] 使用戴诺磨“DYNO-MILL”(SHINMARU ENTERPRISES CORPORATION 制造),向该戴诺磨主体的容积约 600mL 的内部填充 480mL 平均粒径 0.6mm 的二氧化钛珠(Toyama Ceramic K. K. 制造),并且以流量 160mL/分钟的条件送入所得原钛酸浆料,转动设置在该主体内部的旋转叶片,由此进行戴诺研磨处理,从而得到原钛酸浆料(以下也称为“粉碎处理完的钛酸浆料(h)”)。

[0246] 该粉碎处理完的钛酸浆料(h)中的二氧化钛浓度为 8.22 质量%,测定构成该粉碎处理完的钛酸浆料(h)的原钛酸颗粒的中值粒径,结果为 1.7 μm。

[0247] (喷雾干燥过程)

[0248] 首先,在湿式粉碎过程中得到的粉碎处理完的钛酸浆料(h)中混合金红石转变促进晶种浆料(二氧化钛浓度 24.40 质量%),以使与存在于粉碎处理完的钛酸浆料(h)中的二氧化钛的质量比(钛酸中的二氧化钛质量/金红石转变促进晶种中的二氧化钛质量)为 5/95 的比例,在该混合物中添加纯水,从而将二氧化钛浓度调整成 20 质量%来制备混合浆料。使用家庭用混合机将所得混合浆料搅拌混合,然后通过 200 目的筛除去粗颗粒,从而得到喷雾干燥处理用浆料(以下也称为“喷雾干燥处理用浆料(h)”)。

[0249] 接着,使用喷雾干燥机“MDL-050C”(藤崎电机株式会社制造),通过滚柱泵向该喷雾干燥机送入喷雾干燥处理用浆料(h),按照滚柱泵的流量 40mL/分钟、进气温度 210 ~

220℃、排气温度 65 ~ 85℃、空气量 60L/ 分钟的条件进行喷雾干燥处理。对于通过该喷雾干燥处理而得到的干燥颗粒体,在设置在喷雾干燥机中的由玻璃容器和袋滤器构成的粉末回收部分,将中值粒径 7.0 μm 的干燥颗粒体作为旋流器产品回收至玻璃容器内。

[0250] (煅烧过程)

[0251] 将喷雾干燥过程中得到的干燥颗粒体中的旋流器产品 (具体而言是中值粒径为 7.0 μm 的物质) 投入到煅烧坩埚中,使用电炉“SK-3035F” (MOTOYAMA Co., Ltd. 制造),按照煅烧温度 650℃ (升温速度 10℃ / 分钟)、煅烧时间 6 小时的煅烧条件进行煅烧处理,然后进行自然冷却。此后,使用设有筛径 1.5mm 的筛网的离心粉碎机“ZM100”(株式会社日本精机制作所制造) 按照转速 14000rpm 的条件对自然冷却了的作为干燥颗粒体的煅烧物的煅烧颗粒进行干式粉碎处理,从而得到二氧化钛颗粒 (以下也称为“比较用二氧化钛颗粒 (H)”)。

[0252] 对于所得二氧化钛颗粒 (H),测定中值粒径,结果为 6.6 μm,另外测定 BET 比表面积,结果为 24.1m²/g。

[0253] [实施例 1]

[0254] (骨水泥组合物的成型体的制造例)

[0255] 使用亨舍尔混合机“IMC-1857”(株式会社井元制作所制造),以转速 1000rpm 的条件将 8.82g 二氧化钛颗粒 (A)、32.34g 聚甲基丙烯酸甲酯粉末 (平均粒径 :35 μm, 平均分子量 :150000, 颗粒形状 :球状 ;积水化成工业株式会社制造) 和 0.882g 过氧化苯甲酰 (川口药品株式会社制造) 混合 3 分钟,使用真空泵对所得混合物进行 1 小时的脱气处理,得到混合粉末成分。

[0256] 另一方面,将 0.2058g N, N- 二甲基对甲苯胺 (三星化学研究所制造) 添加到 17.64g 甲基丙烯酸甲酯 (MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC. 制造) 中,使用搅拌器混合 5 分钟,从而得到混合液体成分。

[0257] 接着,将所得混合粉末成分和混合液体成分分别容纳在单独的容器内,从而制作由含聚合引发剂试剂盒成分和含单体试剂盒成分构成的骨水泥组合物试剂盒 (以下也称为“骨水泥组合物试剂盒 (1)”),其中,所述含聚合引发剂试剂盒成分由该混合粉末成分构成,所述含单体试剂盒成分由该混合液体成分构成。

[0258] 在该骨水泥组合物试剂盒 (1) 中,二氧化钛颗粒 (A) 的含有比率为 15 质量% (与 (甲基) 丙烯酸酯系聚合物的关系中的含有比率为 21.4 质量%),由聚甲基丙烯酸甲酯粉末构成的 (甲基) 丙烯酸酯系聚合物相对于全部基材形成用成分的含有比率为 64.7 质量%。另外,由甲基丙烯酸甲酯构成的 (甲基) 丙烯酸酯系单体的含有比率相对于全部组合物为 29.5 质量%。另外,由过氧化苯甲酰构成的聚合引发剂相对于 (甲基) 丙烯酸酯系单体的比率为 5.0 质量%,由 N, N- 二甲基对甲苯胺构成的聚合加速剂相对于 (甲基) 丙烯酸酯系单体的比率为 1.17 质量%。

[0259] 接着,向聚四氟乙烯制的混炼容器中投入骨水泥组合物试剂盒 (1) 中的含聚合引发剂试剂盒成分,然后投入该骨水泥组合物试剂盒 (1) 的含单体试剂盒成分,从而得到骨水泥组合物,在通过在常压下抽吸 30 秒钟而形成的脱气气氛下将该骨水泥组合物混炼 1 分钟,使其混炼物流入到聚四氟乙烯制的弯曲强度测定用试验片制作夹具中,确认达到了流动性小的状态之后,盖上盖,在温度 30℃ 的环境下静置 24 小时以上,从而得到由骨水泥组

合物的固化体构成的成型体（以下也称为“骨水泥成型体（1）”）。

[0260] 在这里，所得骨水泥成型体（1）中的二氧化钛颗粒的含有比率为 15 质量%。

[0261] （弯曲强度的测定）

[0262] 使用 #400 的砂纸对所得骨水泥成型体（1）进行湿式研磨处理，准备成 75mm×10mm×3.3mm 的大小，依照基于 ISO5833 的测定方法进行弯曲强度的测定。结果示于下述表 1。

[0263] [实施例 2 ~ 实施例 6]

[0264] 在实施例 1 中，除了在骨水泥组合物的成型体的制造例中分别使用二氧化钛颗粒（B）~二氧化钛颗粒（F）代替二氧化钛颗粒（A）以外，与该实施例 1 同样地得到骨水泥组合物试剂盒，使用该骨水泥试剂盒得到由骨水泥组合物的固化体构成的成型体（以下也分别称为“骨水泥成型体（2）”~“骨水泥成型体（6）”）。

[0265] 接着，通过与实施例 1 同样的方法分别测定所得骨水泥成型体（2）~骨水泥成型体（6）的弯曲强度。结果示于下述表 1。

[0266] [比较例 1]

[0267] 在实施例 1 中，除了在骨水泥组合物的成型体的制造例中使用金红石型二氧化钛“CR-EL”（石原产业株式会社制造）代替二氧化钛颗粒（A）以外，与该实施例 1 同样地得到骨水泥组合物试剂盒，使用该骨水泥组合物试剂盒得到由骨水泥组合物的固化体构成的成型体（以下也称为“比较用骨水泥成型体（1）”）。

[0268] 接着，通过与实施例 1 同样的方法测定所得比较用骨水泥成型体（1）的弯曲强度。结果示于下述表 1。

[0269] 在这里，对于金红石型二氧化钛“CR-EL”（石原产业株式会社制造），测定中值粒径，结果为 1.0 μm，另外测定 BET 比表面积，结果为 7.35m²/g。

[0270] [比较例 2 和比较例 3]

[0271] 在实施例 1 中，除了在骨水泥组合物的成型体的制造例中分别使用比较用二氧化钛颗粒（G）和比较用二氧化钛颗粒（H）代替二氧化钛颗粒（A）以外，与该实施例 1 同样地得到骨水泥组合物试剂盒，使用该骨水泥组合物试剂盒得到由骨水泥组合物的固化体构成的成型体（以下也称为“比较用骨水泥成型体（2）和比较用骨水泥成型体（3）”）。

[0272] 接着，通过与实施例 1 同样的方法测定所得比较用骨水泥成型体（2）和比较用骨水泥成型体（3）的弯曲强度。结果示于下述表 1。

[0273] 表 1

[0274]

		二氧化钛颗粒			弯曲强度 (MPa)
		种类	中值粒径 (μm)	BET比表面积 (m^2/g)	
实施例1	骨水泥成型体(1)	二氧化钛颗粒(A)	2.3	2.02	81.3
实施例2	骨水泥成型体(2)	二氧化钛颗粒(B)	2.9	1.90	85.4
实施例3	骨水泥成型体(3)	二氧化钛颗粒(C)	5.1	0.85	86.0
实施例4	骨水泥成型体(4)	二氧化钛颗粒(D)	6.4	0.59	90.0
实施例5	骨水泥成型体(5)	二氧化钛颗粒(E)	1.2	3.40	61.6
实施例6	骨水泥成型体(6)	二氧化钛颗粒(F)	0.7	6.73	61.9
比较例1	比较用骨水泥成型体(1)	金红石型二氧化钛“CR-EL”	1.0	7.35	56.7
比较例2	比较用骨水泥成型体(2)	比较用二氧化钛颗粒(G)	3.4	30.6	54.5
比较例3	比较用骨水泥成型体(3)	比较用二氧化钛颗粒(H)	6.6	24.1	58.3

[0275] 由表 1 的结果确认到,实施例 1 ~ 实施例 6 的骨水泥成型体 (1) ~ 骨水泥成型体 (6) 的弯曲强度均为 60MPa 以上,获得了实用上所需的高物理强度。

[0276] 另外确认到,特别是实施例 1 ~ 实施例 4 的骨水泥成型体 (1) ~ 骨水泥成型体 (4) 的弯曲强度均为 80MPa 以上,获得了极高的物理强度。

[0277] 另一方面确认到,比较例 1 ~ 比较例 3 的比较用骨水泥成型体 (1) ~ 比较用骨水泥成型体 (3) 均由于所含有的二氧化钛颗粒的 BET 比表面积过大而未能获得实用上所需的充分物理强度。

[0278] [二氧化钛颗粒的制造例 7]

[0279] 在二氧化钛颗粒的制造例 1 中,在喷雾干燥过程中,制备粉碎处理完的钛酸浆料与金红石转变促进晶种浆料的混合浆料,使得二氧化钛浓度为 4.0 质量%而得到喷雾干燥处理用浆料;并且作为旋流器产品得到中值粒径为 3.4 μm 的干燥颗粒体,除此之外,与该二氧化钛颗粒的制造例 1 同样进行,得到二氧化钛颗粒(以下也称为“二氧化钛颗粒(I)”)。

[0280] 对于所得二氧化钛颗粒(I),测定中值粒径,结果为 3.4 μm ,另外测定 BET 比表面积,结果为 1.24 m^2/g 。

[0281] 进而,二氧化钛颗粒(I)由使用粉末 X 射线衍射计“RINT1200”(Rigaku Corporation 制造)的粉末 X 射线衍射的结果确认到其为金红石型二氧化钛颗粒,另外,由电子显微镜观察的结果确认到其形状为球状。

[0282] [实施例 7 ~ 实施例 10]

[0283] 在实施例 2 中,在骨水泥组合物的成型体的制造例中,使用二氧化钛颗粒(I)代替二氧化钛颗粒(B),使该二氧化钛颗粒(I)和聚甲基丙烯酸甲酯粉末(平均粒径:35 μm ,平均分子量:150000,颗粒形状:球状;积水化成工业株式会社制造)的用量为下述表 2 中所示的量,除此之外,与该实施例 2 同样进行,得到骨水泥组合物试剂盒,使用该骨水泥试剂盒得到由骨水泥组合物的固化体构成的成型体(以下也分别称为“骨水泥成型体(7)”~

“骨水泥成型体(10)”)。此外,在用于得到骨水泥成型体(7)~骨水泥成型体(10)的骨水泥组合物试剂盒的制造中,各自使用 17.64g(29.5 质量%) 甲基丙烯酸甲酯、0.882g(相对于(甲基)丙烯酸酯系单体的比率:5.0 质量%) 过氧化苯甲酰、0.2058g(相对于(甲基)丙烯酸酯系单体的比率:1.17 质量%)N,N-二甲基对甲苯胺。

[0284] 接着,通过与实施例 1 同样的方法分别测定所得骨水泥成型体(7)~骨水泥成型体(10)的弯曲强度。结果示于下述表 2。

[0285] [二氧化钛颗粒的制造例 8]

[0286] 在二氧化钛颗粒的制造例 2 中,在钛酸浆料的制备和湿式粉碎过程中,得到原钛酸中的二氧化钛浓度为 8.34 质量%的原钛酸浆料(粉碎处理完的钛酸浆料);在喷雾干燥过程中,制备前述粉碎处理完的钛酸浆料与金红石转变促进晶种浆料的混合浆料,使得二氧化钛浓度为 3.0 质量%而得到喷雾干燥处理用浆料;并且使喷雾干燥处理的空气量条件为 90L/分钟,除此之外,与该二氧化钛颗粒的制造例 2 同样进行,得到二氧化钛颗粒(以下也称为“二氧化钛颗粒(J)”)。

[0287] 对于所得二氧化钛颗粒(J),测定中值粒径,结果为 2.6 μm ,另外测定 BET 比表面积,结果为 2.83 m^2/g 。

[0288] 进而,二氧化钛颗粒(J)由使用粉末 X 射线衍射计“RINT1200”(Rigaku Corporation 制造)的粉末 X 射线衍射的结果确认到其为金红石型二氧化钛颗粒,另外,由电子显微镜观察的结果确认到其形状为球状。

[0289] [实施例 11]

[0290] 在实施例 1 中,在骨水泥组合物的成型体的制造例中,使用二氧化钛颗粒(J)代替二氧化钛颗粒(A),使其用量为 17.64g;并且使聚甲基丙烯酸甲酯粉末的用量为 23.520g,除此之外,与该实施例 1 同样地得到骨水泥组合物试剂盒,使用该骨水泥组合物试剂盒得到由骨水泥组合物的固化体形成的成型体(以下也称为“骨水泥成型体(11)”)。此外,在用于得到骨水泥成型体(11)的骨水泥组合物试剂盒的制造中,使用 17.64g(29.5 质量%) 甲基丙烯酸甲酯、0.882g(相对于(甲基)丙烯酸酯系单体的比率:5.0 质量%) 过氧化苯甲酰、0.2058g(相对于(甲基)丙烯酸酯系单体的比率:1.17 质量%)N,N-二甲基对甲苯胺。

[0291] 在这些骨水泥成型体(11)的骨水泥组合物试剂盒中,由聚甲基丙烯酸甲酯粉末构成的(甲基)丙烯酸酯系聚合物相对于全部基材形成用成分的含有比率为 57.1 质量%。

[0292] 接着,通过与实施例 1 同样的方法测定所得骨水泥成型体(11)的弯曲强度。结果示于下述表 2。

[0293] 表 2

[0294]

		骨水泥组合物试剂盒					弯曲强度 (MPa)
		二氧化钛颗粒			PMMA		
		种类	用量 (g)	相对于全 部组合物 的比率 (质量%)	用量 (g)	基材形成 用成分中 的比率 (质量%)	
实施例7	骨水泥成型体(7)	二氧化钛颗粒(I)	2.94	5	38.220	68.4	76.4
实施例8	骨水泥成型体(8)	二氧化钛颗粒(I)	5.88	10	35.328	66.7	77.6
实施例9	骨水泥成型体(9)	二氧化钛颗粒(I)	8.82	15	32.340	64.7	87.4
实施例10	骨水泥成型体(10)	二氧化钛颗粒(I)	11.75	20	29.410	62.5	72.2
实施例11	骨水泥成型体(11)	二氧化钛颗粒(J)	17.64	30	23.520	57.1	60.2

[0295] 由表 2 的结果确认到,二氧化钛颗粒的含有比率为 5 ~ 30 质量%时,获得了实用上所需的充分物理强度。

[0296] [实施例 12]

[0297] 使用由 15 质量%二氧化钛颗粒 (J)、55 质量% (在基材形成用成分中的比率,即相对于聚甲基丙烯酸甲酯粉末与甲基丙烯酸甲酯的总量的比率为 64.7 质量%) 聚甲基丙烯酸甲酯粉末 (平均粒径 :33.9 μm , 平均分子量 (Mw) :141000, 颗粒形状 :球状)、30 质量% 甲基丙烯酸甲酯、1.5 质量%过氧化苯甲酰和 0.35 质量% N, N- 二甲基对甲苯胺构成的骨水泥组合物制作固化体,将该固化体刺入形成在日本白色种的雄兔 (体重 3.0 ~ 3.5kg; KITAYAMA LABES CO., LTD. 生产) 的大腿骨上的直径 2.5mm 的孔中。接着,在 6 周后和 12 周后剖检,测定粘接强度。结果示于图 1。

[0298] 粘接强度的测定如下:使用“骨强度试验系统 CTR-Win”(MARUTO INSTRUMENT CO., LTD. 制造) 作为测定仪器,在十字头 (crosshead) 速度 1mm/min 的条件下通过推出 (push out) 法,基于固化体与骨 (大腿骨) 之间断裂时的负荷 (试验力) 算出粘接强度。

[0299] [比较例 4]

[0300] 在实施例 12 中,除了使用市售的骨水泥组合物“Surgical Simplex P”作为骨水泥组合物以外,与该实施例 12 同样地制作固化体,进行粘接强度试验。结果示于图 1。

[0301] 在这里,骨水泥组合物“Surgical Simplex P”含有 6.8 质量%硫酸钡、10.2 质量%聚甲基丙烯酸甲酯、51.0 质量%聚甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物、31.2 质量%甲基丙烯酸甲酯、0.8 质量% N,N- 二甲基对甲苯胺。该骨水泥组合物中的由聚甲基丙烯酸甲酯粉末和聚甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物构成的 (甲基) 丙烯酸酯系聚合物相对于全部基材形成用成分的含有比率为 66.3 质量%,另外,由 N,N- 二甲基对甲苯胺构成的聚合加速剂相对于 (甲基) 丙烯酸酯系单体的比率为 2.49 质量%。

[0302] 由图 1 的结果可以看出,实施例 12 的固化体在 6 周后和 12 周后均获得了比比较例 4 的固化体更优异的粘接强度,因此确认到其具有比市售的骨水泥组合物更优异的生物活性。

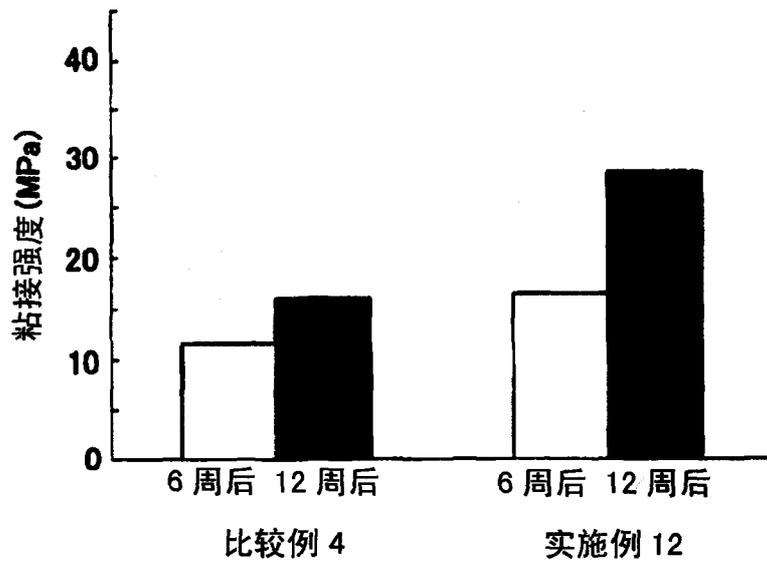


图 1