

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4101458号
(P4101458)

(45) 発行日 平成20年6月18日(2008.6.18)

(24) 登録日 平成20年3月28日(2008.3.28)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 F 2/28 (2006.01)

A 6 1 F 2/28

A 6 1 L 27/00 (2006.01)

A 6 1 L 27/00

J

請求項の数 29 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2000-513611 (P2000-513611)
 (86) (22) 出願日 平成10年9月30日(1998.9.30)
 (65) 公表番号 特表2001-518322 (P2001-518322A)
 (43) 公表日 平成13年10月16日(2001.10.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1998/020549
 (87) 国際公開番号 WO1999/016479
 (87) 国際公開日 平成11年4月8日(1999.4.8)
 審査請求日 平成17年9月27日(2005.9.27)
 (31) 優先権主張番号 08/942,557
 (32) 優先日 平成9年10月1日(1997.10.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 504154126
 ライト メディカル テクノロジー イン
 コーポレイテッド
 Wright Medical Tech
 nology, Inc.
 アメリカ合衆国 テネシー州 38002
 アーリントン エアライン ロード 5
 677
 (74) 代理人 100075812
 弁理士 吉武 賢次
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100094640
 弁理士 紺野 昭男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 代用骨材料

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

代用骨材料として有用であり、嵩容量を有する形状を規定する外部表面を有する強固で多孔質な物品であって、上記物品は、上記嵩容量全体に伸びる複数の連続空隙を規定する支柱を有する連続的で強固な、焼結された耐力支持骨組と、前記支持骨組によって支持される多孔質骨伝導性組成物とからなり、そして上記物品は、上記容量全体に伸び且つ上記表面を通して開口している連続開口部を有し、上記骨伝導性組成物は上記連続開口部に対して露出していることを特徴とする物品。

【請求項 2】

上記骨伝導性組成物が上記嵩容量全体に伸びている、請求項 1 に記載の物品。

10

【請求項 3】

上記支持骨組の連続空隙が上記外部表面内で終結しており、そして上記骨伝導性組成物は上記形状の外部表面から内側に向かって伸びているが上記形状の嵩容量全体には伸びていない、請求項 1 に記載の物品。

【請求項 4】

上記骨伝導性組成物が、上記支柱上で連続した被膜として支持されている、請求項 1 に記載の物品。

【請求項 5】

上記骨伝導性組成物が上記支持骨組の空隙と通じているが、この空隙の範囲内にはない孔を有する、請求項 1 に記載の物品。

20

【請求項 6】

上記支持骨組が上記物品の嵩容量の少なくとも50%である空隙容量を有する、請求項 1 に記載の物品。

【請求項 7】

上記支持骨組が上記支柱内部に導入された上記骨伝導性組成物を有する、請求項 1 に記載の物品。

【請求項 8】

上記開口部内にリン酸カルシウム骨接合剤を含む、請求項 1 に記載の物品。

【請求項 9】

上記嵩容量の表面に付され、10%以下の多孔率を有する比較的密度の高い構成成分を含む、請求項 1～6のいずれかに記載の物品。 10

【請求項 10】

上記構成成分が長骨の髄内管内に収容可能なステムとして有用なロッドを含む、請求項 9 に記載の物品。

【請求項 11】

上記構成成分が膝関節人工器官の脛骨板として有用な板を含む、請求項 9 に記載の物品。

【請求項 12】

上記支持骨組がセラミックである、請求項 1～8のいずれかに記載の物品。

【請求項 13】

上記連続的で強固な、焼結された耐力支持骨組によって支持され、上記開口部に対して露出している骨伝導性材料を含む、請求項 1～8のいずれかに記載の物品。 20

【請求項 14】

代用骨材料として有用であり、嵩容量を有する形状を規定する外部表面を有する強固で多孔質な物品であって、上記物品は、ジルコニアからなる連続的で強固な焼結された耐力支持骨組であって、上記骨組は上記嵩容量全体に伸びる複数の連続空隙を規定する支柱を有することを特徴とする支持骨組と、前記支持骨組によって支持される多孔質骨伝導性組成物とからなり、そして上記物品は、上記容量全体に伸び伸び且つ上記表面を通して開口している連続開口部を有し、上記骨伝導性組成物は上記連続開口部に対して露出していることを特徴とする物品。 30

【請求項 15】

上記支持骨組が、上記支柱に沿った複数の異なる点において支持され、上記連続開口部に対して露出しているセラミック骨伝導性組成物を含む、請求項 14 に記載の物品。

【請求項 16】

上記骨伝導性組成物が上記支柱上に形成された実質的に連続した被膜として支持され、そして上記支持骨組と上記骨伝導性組成物とが3-3接続性を有する、請求項 14 に記載の物品。

【請求項 17】

上記セラミック骨伝導性組成物がリン酸カルシウム化合物からなる、請求項 15 または 16 に記載の物品。 40

【請求項 18】

代用骨材料として有用であり、嵩容量を有する形状を規定する外部表面を有し、上記容量全体に伸びて且つ上記表面を通して開口している開放連続開口部を有するセラミック物品を製造する方法であって、上記方法は、有機開孔構造体を準備し、上記構造体の気孔の表面をセラミックスリップで被覆し、上記有機構造体を熱分解して複数の連続空隙を規定する支柱を有するセラミック構造体を残し、上記空隙内部に上記連続開口部に対して露出した多孔質骨伝導性組成物を供給することを含んでなる方法。

【請求項 19】

上記セラミック構造体を焼結する工程を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

上記焼結工程が、上記骨伝導性組成物が上記連続開口部に供給される前に実施される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

上記焼結工程が、上記骨伝導性組成物が上記連続開口部に供給された後に実施される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

上記有機開孔構造体が、その気孔に上記セラミックスリップが塗布される前に、所定の形状に作られる工程を含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

上記有機開孔構造体が、その気孔に上記セラミックスリップが塗布された後に、所定の形状に作られる工程を含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 24】

代用骨材料として有用であり、嵩容量を有する形状を規定する外部表面を有し、上記容量全体に伸び且つ上記表面を通して開口している開放連続開口部を有するセラミック物品を製造する方法であって、上記方法は、有機開孔構造体を準備し、上記構造体の気孔の表面を強固な支持セラミック材料と他の骨伝導性材料とからなるセラミックスリップで被覆し、上記有機構造体を熱分解して複数の連続空隙を規定する支柱を有するセラミック構造体を残し、上記セラミック構造体を焼結することを含んでなり、上記骨伝導性材料は上記連続開口部に対して露出していることを特徴とする方法。

【請求項 25】

リン酸カルシウム骨接合剤を上記開口部に挿入する工程を含む。請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

代用骨材料として有用であり、嵩容量を有する形状を規定する外部表面を有し、上記容量全体に伸び且つ上記表面を通して開口している連続開口部を有する強固で多孔質な物品であって、上記物品は、上記嵩容量を通過する複数の連続空隙を規定する支柱を有する連続的で強固な焼結された耐力支持骨組と、上記支持骨組によって支持される第一多孔質骨伝導性組成物と、上記第一多孔質骨伝導性組成物によって支持され且つ上記連続開口部に対して露出している第二多孔質骨伝導性組成物とを含んでなる物品。

【請求項 27】

上記第一および第二多孔質骨伝導性組成物はそれぞれ骨伝導性材料を含み、上記第二組成物中の骨伝導性材料の濃度は上記第一組成物のそれよりも大きい、請求項 26 に記載の物品。

【請求項 28】

代用骨材料として有用であり、嵩容量を有する形状を規定する外部表面を有し、また上記容量全体に伸び且つ上記表面を通して開口している連続開口部を有する強固で多孔質な物品であって、上記物品は、ジルコニアからなり且つ上記嵩容量全体に伸びる複数の連続空隙を規定する支柱含む連続的で強固な焼結された耐力支持骨組と、上記支持骨組によって支持される水酸化リン灰石を含む第一多孔質骨伝導性組成物と、上記第一多孔質骨伝導性組成物によって支持され且つ上記連続開口部に対して露出している第二多孔質骨伝導性組成物とを含んでなり、前記第二組成物は上記第一組成物よりも高い濃度で水酸化リン灰石を含むことを特徴とする物品。

【請求項 29】

上記第一および第二多孔質骨伝導性組成物がジルコニアを含む、請求項 28 に記載の物品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は概して骨代替品に関し、特にその気孔中への骨の内殖を支持または促進することのできる多孔質材料に関するものである。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 2 】

発明の背景

骨折または他の骨の外傷の場合、適切な骨の治癒およびそれに続く骨の順調な再造型は、骨のかげらの間の安定性の維持と、脱灰骨の場合には生理学的ひずみのレベルの維持に非常に依存している。外部構造支持体は、外部装具、ギプス包帯などを用いて得ることができる。内部構造支持体は、骨板、ねじ釘、骨髄内幹などの内部固定装置により供給され、その中には後に手術により取り除く必要があるものもあり、その全てが患者にとって煩わしく深く傷つくものである。

したがって、骨接合材料であり構造支持も提供する骨代替品である物品が必要である。下肢の長骨の代わりまたは修復の場合と脊椎融着術に使用する場合は特にそうである。外傷、骨粗鬆症、重度の関節炎または慢性関節リウマチ、関節置換術および骨癌は、構造骨代替材料の使用を含む治療を必要とすることがある。

10

【 0 0 0 3 】

成功する骨接合は、骨の内殖のための足場を提供する骨伝達(osectoconductive)マトリックス、骨の再生および修復を促す化学剤を提供する骨誘導(osteoinductive)ファクター、造骨細胞および破骨細胞に分化するその能力により骨の再生のための基礎形成ブロックを提供する骨形成原細胞および接合によりもたらされる負荷に適した接合部位に提供される構造的完全性を必要とする。

【 0 0 0 4 】

最近の骨接合材料には、自己移植片(患者の骨の使用)、同種移植片(死体骨の使用)およびさまざまな人工または合成骨代替材料がある。自己移植片の移植片は、海綿骨および/または皮質骨から構成されている。海綿骨移植片は、実質的に構造的完全性を提供しない。骨強度は、移植片が結合し新しい骨が出来始めるときに増加する。皮質骨については、初期には移植片がいくらかの構造強度を提供する。しかし、移植片が母骨と一体化するにつれ、無生育性骨は再吸収により取り除かれて、移植片の強度が低下する。自己移植骨の使用は、採取部位において患者にひどい痛みを与えることがあり、患者から採取できるそのような骨の量にも制限がある。同種移植片は、海綿骨および/または皮質骨から構成されているという点で自己移植片に似ているが、より大量で大きなサイズが利用可能である。同種移植片の滅菌技術は、移植片の構造的および生化学的性質を損なう可能性がある。同種移植骨の使用は、病気が移る危険性を少なくともいくらかは伴い、移植片が良好に一体化しないという危険性も伴う。

20

30

【 0 0 0 5 】

構造骨修復材料が好都合に使用されるためには、それらは修復部位の輪郭に合うように設計される複雑な形状に形成できなくてはならない。正確に輪郭をとった移植片は、自然骨の一体化を促進し、より高い負荷保持能力を提供する。骨の再造型および母骨と移植片との一体化につながる再生を促進するために、負荷を保持する密接な接触が自然骨および骨代替材料の間で必要とされることが多い。

【 0 0 0 6 】

整形外科的に移植可能な材料の総括は、Damien, Christopher J., and Parsons, Russell J., "Bone Graft and Bone Graft Substitutes: A Review of Current Technology and Applications", Journal of Applied Biomaterials, Vol. 2, pp. 187-208 (1991)にある。

40

【 0 0 0 7 】

膝周辺の欠損を埋めるのに適した成形多孔質金属物質および一方で股関節代替物から他方で成形セラミック材料に至るまでさまざまな材料が骨代替材料として使用するために提案されてきた。セラミック材料は概して、ジルコニアなどのセラミック材料の粉体が型の中で所望の形状に圧縮され、次いで焼結温度まで加熱される焼結法により形成されてきた。結果として得られた材料の多孔度は、普通極めて低い。リン酸カルシウムを用いる材料(例えば、フルオロアパタイト、ハイドロキシアパタイトおよびリン酸三カルシウム)も、この方法で焼結することができ、前記リン酸カルシウムは骨成長のための代替品として作

50

用する能力を有する（骨伝達）。

【 0 0 0 8 】

ジルコニア、ハイドロキシアパタイトおよびフルオロアパタイトなどのセラミックパウダーを尖晶石と混合し、次いで型の中で混合物を圧縮し、焼結または熱間静水圧圧縮成形のどちらかを行い、気孔が少なくとも部分的にハイドロキシアパタイトで埋められた幾分多孔質のジルコニアのセラミックを製造することが提案されてきた。Tamariらの米国特許第4,957,509号明細書および Aksaci, D 他 の Porous Fluorapatite/spinel Osteoceramic for Bone Bridges, Ceramic Transactions, Vol, 48, p. 283 (1995) が参照される。高い多孔度および低い多孔度部分の両方を有するセラミックス物品の使用も提案されており、ここで Hakamatsuka らの米国特許第5,152,791号、Johansson の米国特許第5,464,440号 および Borom の米国特許第4,237,559号各明細書が参照される。Klawitter らの米国特許第4,000,525号明細書も参照のこと。後者の参考文献は、スポンジ状に発泡され焼結された Al_2O_3 スリップの使用を言及している。

10

【 0 0 0 9 】

概して、骨代替品用に提案されてきた金属またはセラミック材料は多孔度が低い。この技術は半多孔性表面がリン酸カルシウム系材料で充填または塗布された著しく稠密な金属またはセラミックスの例を含んでいる。結果とした得られた構造は、稠密な金属またはセラミックのコアおよびコア物質およびリン酸カルシウムの複合材である表面または基本的にリン酸カルシウムである表面を有する。この種類の骨代替材料は普通重くて稠密であり、骨より構造的に著しく剛直である。ここで米国特許第5,306,673号（Hermanssonら）、第4,599,085号（Riessら）、第4,626,392号（Kondoら）および第4,967,509号（Tamariら）各明細書が参照される。

20

【 0 0 1 0 】

発明の概要

本発明は、代用骨材料として有用であり、しかも骨の内殖に適応できるほどに多孔率が高く、低密度で、さらに骨の内殖を促進する物質を含む、強固な連続気泡物品を提供するものである。

【 0 0 1 1 】

1つの実施態様において、本発明は、嵩容量を規定する外部表面と、前記容量の内部全体に伸張り、且つ前記表面を通して開口している連続開口部とを有する連続気泡物品または網状質に関する。上記物品は、上記嵩容量全体に伸びる複数の連続空隙を規定する支柱を有し、セラミックが好ましいとされる連続的で強固な支持骨組と、前記支持骨組によって支持され、上記連続開口部に対して露出している多孔質骨伝導性組成物とを含む。前記多孔質骨伝導性組成物は、上記骨組の構成成分として上記嵩容量の少なくとも一部を占める。本発明の物品は20～90%、好ましくは少なくとも50%の空隙率を有するのが望ましい。さらに、上記支持骨組構成成分の開口部の平均寸法は少なくとも50 μm であるのが望ましく、200～600 μm であるのが好ましい。

30

【 0 0 1 2 】

好ましい実施態様において、上記支持骨組と上記骨伝導性組成物はそれぞれ、3,3連結性を示し、しかも上記嵩容量の少なくとも一部、好ましくは全体を占める連続した三次元構造をとっており、各々の連続構造の連続開口部は互いの開口部と相互接続されている。上記骨伝導性組成物は、好ましくは上記支柱の表面上を連続相として上記支持骨組の開口部内で運ばれてもよく、そして上記骨伝導性組成物の孔は上記支持骨組の気孔と通じているが、前記空隙と同じ空間を占めていてもいなくてもよい。

40

【 0 0 1 3 】

さらに他の実施態様において、上記支柱は、上記支持材料と上記骨伝導性材料とを含む混合物または複合物から構成されるが、上記支持材料は上記物品に強度を与え、上記骨伝導性材料は上記空隙の表面上に少なくとも部分的に保持されることによって上記連続気孔に対して露出され、それによって骨の成長に都合の良い骨伝導性環境が提供される。

【 0 0 1 4 】

50

他の実施態様において、本発明は、第一材料の嵩容量の表面に付いている第二の実質的に高密度で連続した材料構成成分を含む、前述の任意の数種類の連続気泡物品からなるが、上記第二材料は、その嵩容量の10%以下の多孔率を有する。この実質的に高密度な相は、セラミック、ポリマー、金属、または複合材料のいずれでもよく、そして上記生産物は移植可能な人工器官である股関節莖部や脛骨盤として利用されてもよい。

【0015】

好ましい実施態様の詳細な説明

本発明の物品を作成する際に、大きさが約50 μm ～約1,000 μm 、好ましくは約200 μm ～約600 μm である空隙と、少なくとも約30%、好ましくは少なくとも約50%、最も好ましくは少なくとも約70%の空隙率とを有する硬くて強固な開放型骨組の形成することから始めるのが好ましい。上記骨組の材料は、セラミック材料、金属、およびジルコニア/水酸化リン灰石またはジルコニア強化アルミナの如き複合物、の如き任意の強固で硬く、生物学的適合性のある材料からなる。上記骨組の構成成分はセラミック材料、ジルコニアおよびアルミナであるのが好ましい。

10

【0016】

ある好ましい方法において、セラミック材料のスリップが、ジルコニアの如きセラミック粉末と有機バインダーと水とを混ぜ合わせて分散液を作ることによって作成される。ポリウレタン、ポリエステル、ポリエーテル、およびその他を原料とする商業的に入手可能な様々な発泡樹脂物品のうちの一つの如き有機網状発泡樹脂物品の支柱表面を上記セラミックスリップで湿らせて被覆する。上記網状材料を上記スリップ中に一旦浸漬し、取り出して余分なスリップを切ってもよい。所望であれば、上記材料を互いに近接した一組のローラーの間を通過させることを含む様々な方法のうちの任意の方法または空気の噴射によって、さらに余分なスリップを除去することができる。上記スリップの濃度、粘度、および表面張力を変化させることによって、気泡支柱表面上に保持されるスリップの量に対する制御が供給される。また、湿潤剤や粘度調整剤をこの用途に使用してもよい。天然および人工海綿材料、織物状および非織物状材料を含む幅広い種類の網状連続気泡材料が利用できるが、本実施態様において、上記連続気泡材料がセラミックスリップ材料を上記構造の開口部を実質的に完全に貫通させることができることだけが必要となる。

20

【0017】

上記網状支柱を一旦スリップで被覆してしまうと、前記スリップ溶媒は、軽度の加熱を伴うのが望ましいとされる乾燥によって除去され、その後上記構造の温度を焼結温度まで上昇させると、前記温度で上記セラミックの粒子が互いに少なくとも部分的に焼結して、上記網状支柱の構造によく似た硬質で軽い骨組構造が形成される。焼結温度に達するまでに、上記スリップ処理された海綿を有機材料が熱分解もしくは焼き払われる温度に維持すると完全に焼結していないセラミック骨組構造が残るので、その後前記セラミック骨組構造をあらためて適切な焼結温度まで加熱することが望ましい。

30

【0018】

大部分の有機体に対する熱分解または酸化温度は約200～約600の範囲にあり、本発明と関連性のある大部分のセラミックに対する焼結温度は約1,100～約1,600の範囲にある。ジルコニア、アルミナ、またはジルコニアとアルミナをベースとした複合物は、上記構造成分のための好ましいセラミック材料である。上記骨伝導性部分のためのセラミック材料の例には、リン酸カルシウム類（例えば、水酸化リン灰石、フッ素リン灰石、リン酸三カルシウム、およびこれらの混合物）、生物活性ガラス、骨伝導性接合剤、および硫酸カルシウムまたは炭酸カルシウムを含む組成物が含まれる。

40

【0019】

硬質で強固な連続骨組成分を形成するのに使用できる金属には、チタン、ステンレス鋼、コバルト/クロム合金、タンタル、ニチノール(Nitinol)および他の超弾性金属合金の如きチタン/ニッケル合金を含む。Itinらの"Mechanical Properties and Shape Memory of Porous Nitinol," Materials Characterization [32] pp.179-187 (1994); Bobynらの"Bone Ingrowth Kinetics and Interface Mechanics of a Porous Tantalum Implant

50

Material," Transactions of the 43rd Annual Meeting, Orthopaedic Research Society, p.758, February 9-13, 1997 San Francisco, CA; および Pederson らの "Finite Element Characterization of a Porous Tantalum Material for Treatment of Avascular Necrosis," Transactions of the 43rd Annual Meeting, Orthopaedic Research Society, p.598, February 9-13, 1997, San Francisco, CA が参照され、前記の全ての教示が参照により本明細書に組み込まれる。

【0020】

金属は様々な製造方法によって硬質で強固な支持骨組みに形成されることができ、上記製造方法には燃焼合成、「発泡」支持体上へのめっき、化学蒸着法（米国特許第5,282,861号参照）、ロストモールド(lost mold)技術（米国特許第3,616,841号参照）、発泡溶融金属（米国特許第5,281,251号、3,816,952号および3,790,365号参照）およびセラミック粉末について説明されたような金属粉末のスラリーを用いた網状高分子発泡樹脂物品の複製が含まれる。

10

【0021】

本発明における使用が適切である骨伝導性および骨誘導性材料は生物学的に許容できるものであり、コラーゲン、および水酸化リン灰石、リン酸三カルシウムおよびフッ素リン灰石を含む様々な形態のリン酸カルシウム類の如き骨伝導性材料や、骨形態形成タンパク質（例えば、rhBMP-2）、脱塩骨基質、形質転換発育因子（例えば、TGF- β ）、骨芽細胞、および骨の形成を誘導するとして知られている他の様々な有機種の如き骨誘導性材料を含む。

20

【0022】

BMPの如き骨誘導性材料は本発明の物品に適用されてもよく、その場合、前記適用はI型コラーゲンの希釈懸濁液中の上記物質の水溶液に上記物品を浸漬することによって行われる。TGF- β の如き骨誘導性材料は、有効濃度のTGF- β を含む塩水から本発明の物品に適用されてもよい。

【0023】

連続空隙または開口部を有する上記連続支持骨組は主要な耐荷重要素(primary load bearing element)と考えられてもよく、上記骨誘導性材料は上記支持骨組よりも通常耐久性に劣る。上記支持骨組は、前述のように、ジルコニアの如きセラミック材料から発泡成形されるのが好ましい。上記骨組の構造は、上記空隙または開口部自体が、平均して、隣接する空隙同士を隔てている支柱の厚みよりも幅が広くなるように形成される。上記耐力骨組は基本的に完全に連続しているだけでなく三次元的に自己相互接続されており、そして空隙部分も基本的に完全に連続しているだけでなく三次元的に自己相互接続されている。これらの二種類の三次元的に相互接続された部分が相互関連している。このことは3-3接続性に参照でき、前記接続性の最初の数字は上記支持骨組が接続される次元の数を示し、二番目の数字は上記空隙部分が接続される範囲の数を示している。接続性の概念は、Newham らの "Connectivity and Piezoelectric-Pyroelectric Composites," Materials Research Bulletin, Vol. 13, pp. 525-536 (1978)により詳細に説明されており、その教示が本明細書に参考として引用されている。本明細書で説明される支持骨組の場合、前記骨組自体は三次元で接続されるので3を与えられ、上記空隙部分も同じように扱われる。対照的に、粉末の部分的に焼結された塊は他のすべての気孔と接続されていない単離された気孔または空隙を常に含む。濃密基質中の気孔がすべて単離されている（すなわち末端である）材料は3-0接続性を有する。一次元において上記基質を完全に通過する気孔を有する材料は3-1接続性を生じ、そして二つの垂直な面を相互接続しているが三つ目の面は相互接続していない気孔を有する材料は3-2接続性を有する。

30

40

【0024】

上記支持骨組の開口部の大きさは少なくとも50 μ mであるのが好ましく、約200 μ m～約600 μ mであるのが好ましい。50 μ mよりも小さな気孔または空隙が実質的に存在しないのが好ましい。上記支持骨組中の開口部が無数の不規則な形状をとっていることは理解されるべきである。生物学的な内殖工程がその内部で起こり得る連続開口部または空隙は、そ

50

の内部で骨の内殖と血管の新生が起こり得る迷路を三次元的に規定する。つまり、上記開口部は他の開口部との接合部を数多く有することによって上記骨組内部に複数の蛇行経路を規定する。一般に、上記骨組開口部内部への骨の成長を適切に支持するには、上記開口部が、横方向の寸法が少なくとも約 $50\mu\text{m}$ である組織の通過に適応できなければならないと信じられている。概念的に、上記通過に適応できるような本発明の材料中の $50\mu\text{m}$ 開口部を、断面が丸く、横方向の直径が $50\mu\text{m}$ である「蠕虫」と考えると具合がよい。別の言い方をすれば、 $50\mu\text{m}$ 開口部は、その内部に直径が $50\mu\text{m}$ の球体を通過させることができるべきである。上記開口部の寸法を測定するための公知で完全に満足の行く方法は存在しないが、本発明の物品の断面の走査電子顕微鏡写真を調べ、前記写真を上記構造の平面投影図として考察し、上記写真全体に数本の線を引き、前記数本の線によって区切られた開口部を測定し、最後に平均化と標準偏差の技術を用いて上記開口部の寸法を算定する。

10

【0025】

本発明の物品の重要な特徴とは、上記物品の空隙が、上記骨伝導性および/または骨誘導性材料が存在していても少なくとも部分的には開口したままであるということである。この場合、「開口」とは上記空隙が塞がれてはならず、液体が上記物品内部を一端から他端まで完全に通過できることを意味する。

【0026】

ジルコニアと他のセラミックは、上記支持骨組の形成に用いられた場合、非常に堅く、骨よりもずっと硬質である。骨の弾性率により近い弾性率を有する材料を上記支持骨組として用いることは望ましいが、かなり開口した空隙を有する硬質材料を用いた本発明の代用骨材料も十分に機能する。治癒過程における骨と上記多孔質物品との最終的な癒着は、浸食してくる骨が上記物品の空隙に深く貫通して行くにつれて、大きな表面積と深度に亘って起こると信じられている。結果として生じる実質的な骨とセラミックの境界面は、上記セラミック骨組へ/からの力の容易な伝達を可能にし、表面と表面が接触する僅かな面積内で起こる骨とセラミックの癒着から得られる構造と比べて応力集中はかなり低く、骨は上記物品中に僅かに貫通するかあるいは全く貫通しない。

20

【0027】

使用される骨伝導性材料はセラミックであって、例えば水酸化リン灰石の如きリン酸カルシウムであり、そして上記支持骨組はジルコニアの如きセラミックであり、本発明の物品の製造にいくつかの方法を用いてもよい。支持ジルコニア骨組構造は、前述のように、ジルコニアのスリップでポリウレタン、ポリエステル、ポリエーテル等の発泡樹脂物品の如き網状有機材料の支柱の表面上を被覆した後に、上記被覆された発泡樹脂物品の温度を上げてスリップ溶媒を除去し、上記有機発泡樹脂物品材料を熱分解または焼き払い、そして最後に上記セラミックを加熱してその粒子を少なくとも部分的に焼結させることによって作成される。

30

【0028】

一旦上記セラミック構造が冷めてしまえば、その支柱をリン酸カルシウム（例えば水酸化リン灰石）を含有するスリップで被覆してもよいが、前記材料は上記骨組構造から除去した余分なスリップを用いて上記骨組材料上に塗膜を形成する。純粋なリン酸カルシウムは純粋なジルコニアと十分に接着しないため、両材料の一部を含む介在層を供給することが望ましい。得られた材料を再度加熱して上記スリップ溶媒を除去し、そして、所望であれば、上記水酸化リン灰石材料を焼結してその粒子を互いに少なくとも部分的に融合させてもよい。この構成において、得られた上記支持骨組の空隙は一方の表面からもう一方の表面へと開口しており、そして上記二番目の骨伝導性材料の空隙は互いに連結しており、しかも上記支持骨組構成成分の空隙と相互接続（および同じ空間を占有）している。

40

【0029】

上記物品を作成する際に、ジルコニア骨組構成成分を、上記スリップ溶媒が実質的にすべて除去されて部分焼結が始まる温度まで加熱されるのが望ましく、この条件は部分焼結工程と呼ばれる。この時点で水酸化リン灰石のスリップまたは複合ジルコニアおよび水酸化リン灰石スリップを塗布してもよく、前記スリップ溶媒は加熱して除去され、そして上記

50

ジルコニアおよび水酸化リン灰石を結晶温度まで加熱して同時に焼結させる。

【 0 0 3 0 】

前述の本実施態様を変更したものにおいて、水酸化リン灰石のスリップに粘度調整剤および過酸化水素の如き発泡剤、または圧縮ガスを添加してもよい。上記水酸化リン灰石のスリップが支持ジルコニア骨組構造へ導入された直後に、加熱によって上記スリップが発泡して、より小さな気孔が上記水酸化リン灰石基質内に多数形成されるが、上記水酸化リン灰石材料の気孔はそれでもなお実質的に相互接続され且つ連続したままであり、しかも上記ジルコニア骨組の気孔と相互接続されている。

【 0 0 3 1 】

別の実施態様において、上記高分子発泡樹脂物品を被覆するためだけでなく上記網状質を生成するためにも使用される上記スリップは、（ジルコニアの如き）上記支持骨組材料と（水酸化リン灰石の如き）上記骨伝導性材料の両方を含む。上記網状高分子基質はスリップで被覆され、その余分なスリップは流される。さらに余分なスリップは、上記物品を一組のスクイズローラーの間を通過させることによって、あるいは上記物品に圧縮ガスを吹き付けることによって取り除かれる。得られた材料を加熱して溶媒を除去し、上記有機成分を熱分解し、そして上記複合物の二つの成分を共焼結させる。上記ジルコニア - 水酸化リン灰石系において、上記骨伝導性材料は、全ジルコニア / 水酸化リン灰石容量に対して好ましくは約50容量%まで、より好ましくは約10~25容量%の範囲で含まれ、十分な骨伝導性材料が使用されて、成長過程にある骨に骨伝導性表面を供給する。適切な構造には、例えば、25容量%の水酸化リン灰石と75%のYSZ（イットリア安定化ジルコニア）が用いられていてもよい。得られた網状物品は、上記二種類の材料の密接混合物からなる複数の支柱を有する。上記水酸化リン灰石は上記ジルコニア支柱の表面上に複数の非常に小さな島々として現れてもよい。いずれにせよ、本実施態様においては、上記骨伝導性材料が上記物品の開口部に露出したままになっており、浸食してくる骨に対して骨伝導性効果を与える。

【 0 0 3 2 】

上記骨組成分が金属からなる場合、連続気孔を有する上記二成分系を上記骨組成分がセラミック材料からなる場合と同じ方法で形成できる。すなわち、上記骨伝導性材料を上記支柱中に導入したり上記金属支柱の壁に塗布してもよいし、または上記空隙内で発泡成形した後に焼結してもよい。

【 0 0 3 3 】

本発明の代用骨材料は、いくつかの方法によって骨の代用として使用するための適切な形状に成形される。ある好ましい方法においては、網状ポリウレタン発泡樹脂物品の如き開口空隙を有する有機材料を、所望の形状が得られるまで、ハサミ、メス、熱線カッター等の如き通常の切断器具を用いて単純に切断していく。このように構成された発泡樹脂物品材料を上記方法において用いることによって本発明の物品が製造される。別の方法においては、前述の如き有機発泡樹脂物品をジルコニアまたは他のセラミックスリップで被覆してから加熱して溶媒を除去することによって上記セラミックを「生」の状態に変換し、この時点で前記セラミックを所望の形状に成形することができる。さらに別の方法においては、十分に焼結した本発明の代用骨材料を、鋸引きや研削、水ジェットまたはレーザー切断等の如き通常の機械加工法によって成形することができる。

【 0 0 3 4 】

上記物品の支持骨組が金属からなる場合、それが骨伝導性または骨誘導性材料に導入される前に、それを適切な機械加工によって所望の形状に成形することができる。金属材料の気孔にまずワックスを詰めて、得られた構造を凍結させて前記ワックスに機械加工中の上記金属骨組を支持させ、その後上記ワックスをそのまま溶解させて流れ出させることが考えられる。この方法は、特に上記金属骨組成分が大きな空隙開口部を有する非常に薄い壁で囲まれた構造からなり、そのためその支柱を思いがけず容易に曲げることができる場合に実用的かもしれない。

【 0 0 3 5 】

10

20

30

40

50

さらに別の実施態様においては、本発明の物品は弾性材料が追加された支持骨組からなり、前記骨組自体は比較的大きな開口部と高い空隙容量とを有し、さらに上記骨組を構成する材料と同じまたは異なる材料のどちらからなってもよいが、上記骨組よりも開口部が小さく空隙容量も低い第二の、より密度の高い構成成分と焼結等によって接続されている。この密度のより高い部分が実質的に十分に密度が高いこと、すなわち、10%よりも低い空隙容量を有することが好ましい。上記密度のより高い部分は半管状板、股関節部または膝関節全体の置換用の長骨の髄内管内に収容可能な幹として有用な桿状体、または膝関節人工器官の脛骨板として有用な板の形態をとってもよい。上記後者の材料は、大腿股関節茎部人工器官や脛骨板人工器官に対して有用であるような桿状体または幹として形成されてもよいし、あるいは上記第二部分が骨の堅くて高密度な外層である骨皮質に似ているのに対して上記第一部分の方がいくぶん開口が広く、しかもより多孔質であるために海綿骨にもっと似ているという点で、得られる構造が自然骨に似るようになるために上記第一部分に対する薄い層として形成されてもよい。

10

【0036】

図4は全体がセラミックでできた大腿股関節茎部人工器官30を示し、上記人工器官30は濃密茎部32、咬合球36内部に終端を有する角状頸部32、および角状肩状部分38を有する。図4に示されるように、前記肩状部分には、上記人工器官のより密度の高い部分42によって支持される、比較的大きな開口部を有する骨組を有する本発明の物品の厚層40が含まれる。被膜38は、上記人工器官が患者の大腿骨に移植された際に骨の内殖を促進する。

20

【0037】

図4は、咬合上部表面54を有する超高分子量ポリエチレンからなる上部板52を有する脛骨盤50を示す。上記超高分子量ポリエチレン板は、本発明の濃密材料からなる板56によって支持されており、前記板56は下方向に伸びている茎部58と一体成形されている。本発明の開口骨組材料は板60の形で示されており、前記板60は、上記板56の底部内に形成された下方向に開口している陥凹62内部に収容され、上記骨組60は、比較的厚みのある層内の64で示されるように、上記茎部の上端のまわりを下方向に伸びており、この部分での骨の内殖を促進する。

【0038】

前述の構造体の高密度部分は、スリップ鑄込、テープ鑄込、あるいは高密度な層が形成されるまで「発泡樹脂物品」の表面上にスリップを幾層にも塗布し乾燥する等のあらゆる通常のセラミック形成技術を用いて作成してもよい。乾式プレス、射出成形および押出し技術も適切である。上記「生」高密度部分は、上記低密度部分の形成に使用されるスリップと実質的に同様な組成、あるいはスリップ鑄込された高密度部分の場合の前記高密度部分の形成に使用されるスリップと実質的に同様な組成を有するセラミックスリップを介して上記低密度部分に接合される。ここでいう「生」とは、形成後乾燥されて自己支持構造体になったが上記有機成分がまだ除去されていないセラミック物品の状態を指している。上記高密度部分は、上記列挙された材料に加えて吸収性高分子材料、吸収性セラミック材料、または吸収性複合材料からなってもよい。

30

【0039】

外科手術過程において、例えば、本発明の物品の開口部にリン酸カルシウム接合剤を充填して上記物品を骨に接着してもよい。上記リン酸カルシウム接合剤は上記空隙内で硬化し、上記物品との確実な接合を供給する。

40

【0040】

本発明は下記の非限定的な諸例を参照することによってさらに容易に理解されるであろう。

例1

ジルコニアスリップを、以下の原料を混ぜ合わせて、ジルコニア媒体を含むポリエチレン中でボールミルによって十分に混練することによって調整した。

150 gの部分的に安定化されたジルコニアパウダー (Zirconia Sales America)

2.25 gの分散剤 (Rohm and Haas、物品番号D-3021)

50

15 g のバインダー (Rohm and Haas、物品番号B-1000)
0.375 g の界面活性剤 / 湿潤剤 (Air Products SurfynolTMTG)
0.26 g の消泡剤 (Henkel NopcoTMNXZ)
36ml の脱イオン水

【 0 0 4 1 】

1 インチ当たり10 ~ 80個の気孔を有する網状ポリエステル - ポリウレタン発泡樹脂物品の欠片を上記スリップ中に浸漬し、繰返し圧縮して内部に閉じ込められた気泡を除去した。前記気泡を上記スリップから除去してから余分なスリップを流れ出させた。さらに余分なスリップを、上記発泡樹脂物品を一組のステンレス鋼製スクイズローラーの間を数回通過させることによって除去した。得られた欠片を室温で乾燥させた後に、100 までの温度で大気中で乾燥させた。上記欠片が乾燥されたと思われるときに、加熱して熱分解させ有機物 (バインダー、分散液、界面活性剤、消泡剤、および網状発泡樹脂物品) を除去し、その後約1,400 の温度で1時間焼結させる。上記にとって好ましい熱周期には、上記欠片の温度を毎分2 の速度で600 まで上昇させ、上記欠片の温度を600 に2時間維持し、その後上記温度を毎分5 の速度で1,400 まで上昇させ、上記欠片をこの温度で1時間保持することが含まれる。その後、使用されたかまを毎分約10 の速度で室温まで冷ました。

10

【 0 0 4 2 】

得られた生成物は、空隙容量が約76%である強固で軽量の多孔質ジルコニア骨組またはジルコニアの網状質であった。その後、上記骨組を、ジルコニアと水酸化リン灰石の両方を含むスリップで被覆した。上記スリップは、前述のように、以下の原料を混合してボールミルにかけることによって調整された。

20

75 g の部分安定化ジルコニア粉末 (Zirconia Sales America)
12.89 g の水酸化リン灰石 (Plasma Biotol)
1.5 g の分散剤D-3021
10 g のバインダーB-1000
0.25 g の界面活性剤 / 湿潤剤 (Air Products SurfynolTMTG)
0.24 g の消泡剤 (Henkel NopcoTMNXZ)
32ml の脱イオン水

【 0 0 4 3 】

上記水酸化リン灰石は、25容量%の水酸化リン灰石 / ジルコニア混合物を供給した。

30

【 0 0 4 4 】

上記ジルコニアの欠片を前述のように上記スリップ中に浸漬し、機械攪拌して気泡を取り除き、上記スリップが上記開口部を完全に貫通できるようにする。余分なスリップを流れ出させ、さらに余分なスリップを圧縮ガスを吹き付けて除去する。上記欠片を乾燥させ、その後毎分5 の速度で1,400 の焼結温度まで加熱し、そしてこの温度で1時間保持した。得られた生成物はジルコニアの強固なセラミック骨組からなり、前記骨組の支柱の表面層は75容量%のジルコニアと25容量%の水酸化リン灰石とからなる。この生成物の構造は図1に示され、上記支持ジルコニア支持骨組の開口性と、前記骨組みと前記水酸化リン灰石との3, 3 - 接続性が注目される。

40

【 0 0 4 5 】

所望であれば、上記構造体に層を一つ以上追加してもよい。例えば、ある実施態様では、上記構造体の試料を約50容量%のジルコニアと水酸化リン灰石を含むスリップに浸漬させ、上記構造体から上記スリップを流し出させ、上記構造体を乾燥させて、前述のように1,400 で焼結させた。

【 0 0 4 6 】

例 2

本例では、その支柱が水酸化リン灰石の塗膜を支持する、ジルコニア - 水酸化リン灰石複合支持骨組の作製を説明する。

二種類のセラミックスリップを調整した。第一のスリップは15容量%の水酸化リン灰石を

50

含有するジルコニアからなり、ZHA-15スリップと呼ばれ、以下の原料を用いて例 1 と同じ様にボールミルによって調整された。

273.99 g の部分安定化ジルコニア

26.01 g の水酸化リン灰石 (HiMed)

3 g のポリ (エチレンオキシド) バインダー (Acros)

6 g の分散液 (DarvanTMC.R.T Vanderbilt)

0.75 g の界面活性剤 / 湿潤剤 (SurfynolTMTG)

126m l の脱イオン水

【 0 0 4 7 】

第二のスリップは H A スリップと呼ばれ、以下の原料を用いてボールミルによって調整された。

50 g の水酸化リン灰石 (HiMed)

0.5 g のポリ (エチレンオキシド) バインダー (Acros)

0.125 g の界面活性剤 / 湿潤剤 (SurfynolTMTG)

126m l の脱イオン水

1 g の分散液 (DarvanTMC.R.T Vanderbilt)

76m l の脱イオン水

【 0 0 4 8 】

例 1 において参照される網状ポリエステル - ポリウレタン発泡樹脂物品の試料を、例の場合と同様に、上記 ZHA-15 スリップで被覆する。被覆された試料を乾燥させて [生] 状態にし、例 1 と同じ様に加熱処理して有機材料を取り除き、1,400 で焼結させた。

【 0 0 4 9 】

使用されたジルコニアと水酸化リン灰石の相対量に依存して、上記水酸化リン灰石は上記支柱の表面上に小さな「島々」として現れる可能性がある。これは図 3 に示されている。十分な水酸化リン灰石や他の骨伝導性材料を用いると、上記支柱の表面に骨伝導性が与えられる。

【 0 0 5 0 】

冷却後、上記試料を H A スリップで被覆し、乾燥させ、加熱して有機材料を除去し、そして 1,400 で焼結させた。得られた生成物の支柱は、15 容量 % の水酸化リン灰石を含む部分安定化ジルコニア複合物のコアと水酸化リン灰石の表面層とで構成されていた。

【 0 0 5 1 】

例 3

ある実施態様ではジルコニアからなり、別の実施態様では ZHA-15 からなる高密度支持「板」と前述のように接合した開孔構造体からなる「外骨格」構造を作製した。上記開孔構造体は海綿骨を模倣し、上記高密度構造体は皮質骨を模倣した。

【 0 0 5 2 】

ジルコニアの支持板と ZHA-15 の支持板を、例 1 のジルコニアスリップと例 2 の ZHA-15 スリップを用いたパリス表面の平面プラスター上にそれぞれスリップ鑄込した。例 2 で作製された ZHA-15 の生網状構造体を、スリップ鑄込の直後に各実施態様のウェットスリップ内に設置した。得られた試料を乾燥および加熱し、そして上記板部分が「皮の硬さ」の段階まで及んだ時点で上記板部分を切って形を整えた。空気中で乾燥を行った後に、オープン中で 100 までの温度で乾燥させた。上記試料をさらに加熱して有機材料を除去してから、上記試料の各々を一つの単位体として 1,400 で焼結させた。冷却後、海綿骨を模倣した各試料の多孔質部分を上記 ZHA-15 スリップで再度被覆した。余分なスリップを圧縮空気を取り除き、その後上記試料を再度乾燥させてから 1,400 で 1 時間焼結させた。得られた試料はどれも海綿骨を模倣した高多孔質部分を示し、前記高多孔質部分は皮質骨を模倣したより高密度な板部分にしっかりと接合されていた。これを図 4 に示す。

【 0 0 5 3 】

例 4

水酸化リン灰石含有懸濁液を以下の原料を混合することによって調整した。

20 g の水酸化リン灰石

18m l の、1 % の泡安定剤(LatticeTM NTC, FMC Corp.)を含む水溶液

18m l の3 % 過酸化水素溶液

【0054】

ジルコニアの試料を例と同様にして作成し、焼結させて内骨格骨組を形成し、そして前記骨格の開口部に上記水酸化リン灰石含有懸濁液を充填した。上記試料を毎時10 の速度で80 の温度まで加熱し、この温度で2時間保持した。上記懸濁液を加熱すると過酸化水素分解し、酸素ガスの泡を放出した。これらの泡によって上記懸濁液が発泡した。さらに加熱すると、上記水酸化リン灰石発泡成形構造体が安定化する。上記試料をさらに加熱して有機材料を取り除き、1,300 で1時間焼結させた。得られた構造体を図2に示す。前記構造体は、高多孔質（およそ50容量%の気孔空間）な水酸化リン灰石の泡で部分的にふさがれている開口部を有するジルコニア骨組からなる。上記ジルコニア骨組の空隙または開口部は、図示されるように、開口していて塞がれていないままであり、そして上記ジルコニア骨組の開口部は、発泡成形された水酸化リン灰石被膜の気孔と通じている。

本発明の好ましい実施態様を説明してきたが、本発明の意図および添付された請求の範囲を逸脱しない範囲での様々な変更、調節および修正が行われてもよいことは理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 上記支持体構造の連続開口性を示した本発明のセラミック系物品の概略図である。

【図2】 上記支持骨組支持体の気孔内で発泡された骨伝導性材料を示した本発明のセラミック系物品の概略図である。

【図3】 上記支柱が支持体と骨伝導性材料の両方を含む複合物である本発明のある実施態様を図示したものである。

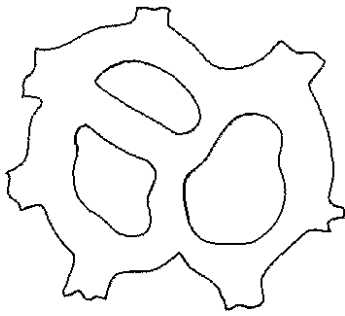
【図4】 本発明の実施態様を利用した大腿部の人工器官の分解図である。

【図5】 本発明の実施態様を利用した脛骨板の人工器官の分解図である。

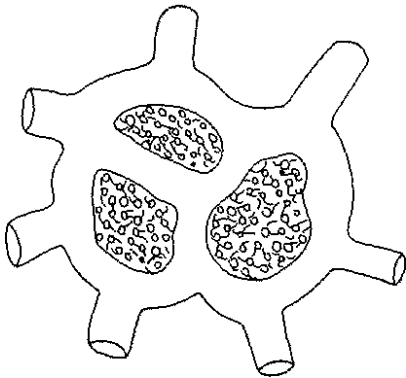
10

20

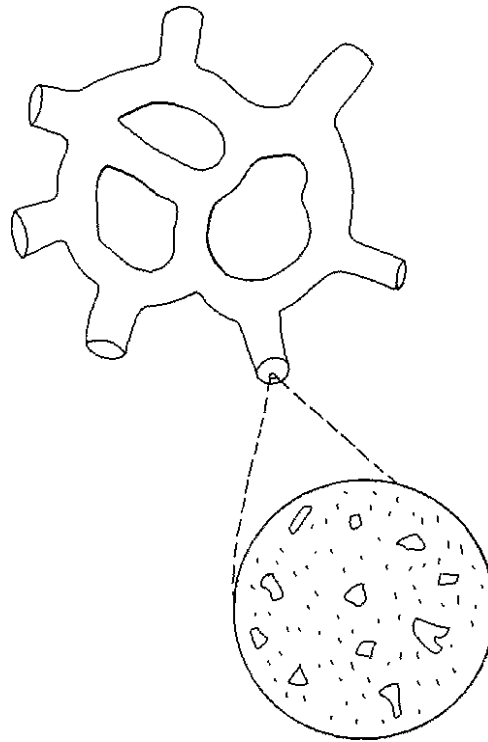
【図1】

Fig. 1

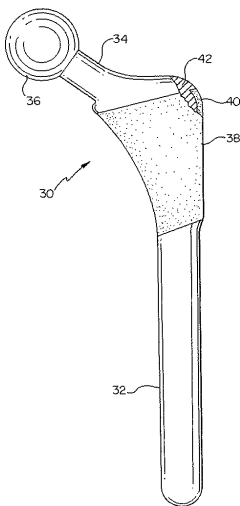
【図2】

Fig. 2

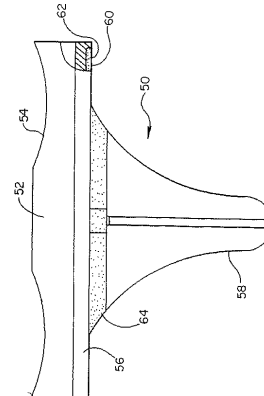
【図3】

Fig. 3

【図4】

Fig. 4

【図5】

Fig. 5

フロントページの続き

(74)代理人 100107342

弁理士 横田 修孝

(72)発明者 ウェズリー、ディー・ジョンソン

アメリカ合衆国ウィスコンシン州、メノモニー、ビッターズウィート、レイン、802

(72)発明者 ジェームズ、アール・ジョンソン

アメリカ合衆国フロリダ州、ボーカ、ラトゥン、タマリンド、ウェイ、1189

(72)発明者 ジェフリー、ジー・マークス

アメリカ合衆国ウィスコンシン州、メノモニー、ティンター、ストリート、1308

審査官 芦原 康裕

(56)参考文献 特開平07-024054(JP,A)

特開平04-015062(JP,A)

特開平02-052664(JP,A)

特開平03-186272(JP,A)

特開平01-203284(JP,A)

特開平01-131082(JP,A)

特開昭61-242978(JP,A)

特開昭56-166843(JP,A)

特開昭58-012649(JP,A)

米国特許第5783248(US,A)

米国特許第5522894(US,A)

米国特許第4626392(US,A)

欧州特許出願公開第0585978(EP,A1)

欧州特許出願公開第0299342(EP,A1)

国際公開第97/34546(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/28

A61L 27/00