

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6710859号
(P6710859)

(45) 発行日 令和2年6月17日(2020.6.17)

(24) 登録日 令和2年6月1日(2020.6.1)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 L 27/06 (2006.01)	A 6 1 L 27/06
A 6 1 L 27/30 (2006.01)	A 6 1 L 27/30
A 6 1 L 27/34 (2006.01)	A 6 1 L 27/34
A 6 1 L 27/40 (2006.01)	A 6 1 L 27/40
A 6 1 L 27/54 (2006.01)	A 6 1 L 27/54

請求項の数 7 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-544353 (P2017-544353)
(86) (22) 出願日	平成28年12月9日 (2016.12.9)
(65) 公表番号	特表2019-502410 (P2019-502410A)
(43) 公表日	平成31年1月31日 (2019.1.31)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2016/109120
(87) 国際公開番号	W02018/032664
(87) 国際公開日	平成30年2月22日 (2018.2.22)
審査請求日	平成30年6月21日 (2018.6.21)
(31) 優先権主張番号	201610694731.X
(32) 優先日	平成28年8月19日 (2016.8.19)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)

(73) 特許権者	517287682 北京派尔特医療科技股▲ふん▼有限公司 中国 102200, 北京市昌平区科技园 区火炬街28号1号楼三層
(74) 代理人	100091683 弁理士 ▲吉▼川 俊雄
(74) 代理人	100179316 弁理士 市川 寛奈
(72) 発明者	劉青 中国 102200, 北京市昌平区科技园 区火炬街28号1号楼三層
(72) 発明者	蒲▲叢▼ 中国 102200, 北京市昌平区科技园 区火炬街28号1号楼三層

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物担持可能なチタン製スクリューの調製方法及び薬物担持チタン製スクリュー調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬物担持可能なチタン製スクリューの調製方法であって、前記薬物担持可能なチタン製スクリューがチタン製スクリュー本体と、チタン製スクリュー本体表面に設けられた薬物担持可能な細孔セラミックス層とを含み、前記薬物担持可能なチタン製スクリューの調製方法は、

加熱したアルカリ溶液で前記チタン製スクリュー本体の表面を処理し、繰り返し洗浄した後乾燥する前処理ステップ(1)と、

等重量のヒアルロン酸ナトリウム及びアルギン酸ナトリウムを計量し、真空高速ホモジナイザー内に入れ、順次に脱イオン水及び塩化カルシウム溶液を加え、強力攪拌下で真空均質化してからエタノールを加え、引き続き攪拌すると、ヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェア沈殿物が生成され、無水エタノールで洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水エタノール溶液中に懸濁させるヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアの調製ステップ(2)と、

オルトチタン酸テトラブチルをとってエタノール中に溶かし、絶え間なく攪拌下で順次にアルギン酸ナトリウム溶液及びアセチルアセトンを加え、引き続き攪拌すると、均一かつ安定なチタンゾル液が生成され、室温下でエージングするチタンゾル液の調製ステップ(3)と、

前記ステップ(2)で得られたヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアのエタノール懸濁液とステップ(3)で得られたチタンゾル液を攪拌混合し、前記チタン製スクリュー本

10

20

体表面にコーティングして乾燥すると、コーティングされたチタン製スクリューが得られ；そして前記コーティングされたチタン製スクリューを熱水中に入れて熱処理を行い、ヒアルロン酸及びアルギン酸が熱水中で溶解及び溶出するにつれて、前記コーティングされたチタン製スクリュー表面に細孔を有する二酸化チタン薄膜が形成されるコーティング及び造孔ステップ(4)と、

前記ステップ(4)で得られた二酸化チタン薄膜をコーティングしたチタン製スクリューを焼成炉によって焼成して細孔二酸化チタンセラミック層を有するチタン製スクリューを形成し、水洗、乾燥させると、薬物担持可能なチタン製スクリューが得られる焼成ステップ(5)と、

を含むことを特徴とする薬物担持可能なチタン製スクリューの調製方法。

10

【請求項2】

前記ステップ(2)は、具体的には、等重量のヒアルロン酸ナトリウム及びアルギン酸ナトリウム10~30gを計量し、いずれも真空高速ホモジナイザー内に入れ、脱イオン水を加えて溶解させてから1%~3%の塩化カルシウム溶液100~300mlを加え、強力攪拌下で真空均質化し、更に3倍の体積のエタノールを加え、引き続き攪拌するとヒアルロン酸-アルギン酸マイクロスフェア沈殿物が生成され、無水エタノールで3回洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水エタノール溶液中に懸濁させ；前記ヒアルロン酸ナトリウムの粘度平均分子量は80~150万ダルトンで、形成したヒアルロン酸-アルギン酸マイクロスフェアの直径は5~10 μ mとすることを特徴とする請求項1に記載の薬物担持可能なチタン製スクリューの調製方法。

20

【請求項3】

前記ステップ(3)は、具体的には、オルトチタン酸テトラブチル50~100mlを計量して無水エタノール1000ml中に溶かし、攪拌しながら1%のアルギン酸ナトリウム水溶液100~200mlをゆっくり加え、そしてアセチルアセトン3~6mlを加え、室温下で絶え間なく攪拌するとチタンゾル液が生成され、室温下で24時間エージングすることを特徴とする請求項1に記載の薬物担持可能なチタン製スクリューの調製方法。

【請求項4】

前記ステップ(4)は、具体的には、前記ステップ(2)で得られたヒアルロン酸-アルギン酸マイクロスフェアのエタノール懸濁液と前記ステップ(3)で得られたチタンゾル液を2~4.5:3の比率で混合攪拌し、また混合後の溶液を流涎法により前記チタン製スクリュー本体表面にコーティングし、コーティングの厚みは10~15 μ mで、90において乾燥させると、コーティングされたチタン製スクリューが得られ；そして前記コーティングされたチタン製スクリューを95~98の熱水中に入れて熱処理を行い、ヒアルロン酸及びアルギン酸が熱水中で溶解及び溶出するにつれて、前記コーティングされたチタン製スクリュー表面に細孔を有する二酸化チタン薄膜が形成されることを特徴とする請求項1に記載の薬物担持可能なチタン製スクリューの調製方法。

30

【請求項5】

前記ステップ(1)において加熱したアルカリ溶液は、温度70~90、濃度2~5mol/LのNaOH溶液で、且つ前記チタン製スクリュー本体を前記NaOH溶液中に24~48時間保温し；

40

前記ステップ(5)において焼成炉の焼成条件は、2/分の均一な昇温速度で300~500まで昇温を行った後3~5時間保温することであることを特徴とする請求項1に記載の薬物担持可能なチタン製スクリューの調製方法。

【請求項6】

請求項1~5のいずれか一項に記載の薬物担持可能なチタン製スクリューの調製方法を利用して薬物担持可能なチタン製スクリューを調製し、前記薬物担持可能なチタン製スクリューを真空装置内に入れ、真空条件下で揮発性有機溶媒に溶解した担持を必要とする薬物を導入してから取り出して別の真空装置内に入れて真空乾燥させるステップを含むことを特徴とする薬物担持チタン製スクリュー調製方法。

【請求項7】

50

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の薬物担持可能なチタン製スクリュウの調製方法を利用して薬物担持可能なチタン製スクリュウを調製し、前記薬物担持可能なチタン製スクリュウを真空装置内に入れ、真空条件下で担持を必要とする薬物溶液を導入してから取り出して真空凍結乾燥機内に入れて乾燥を行うステップを含むことを特徴とする薬物担持チタン製スクリュウ調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、細孔薬物担持技術分野に関し、特に、薬物担持可能なチタン製スクリュウの調製方法と薬物担持チタン製スクリュウ調製方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

純チタン製物（縫）合器は、現在消化管、呼吸器及び皮膚粘膜の術後縫合で常用される手術器械で、外科用インプラントの範疇に属する。理想的な生体材料は、例えば外科用インプラントが人体の組織、体液又は血液と直接接触或いは作用する時、人体に対して毒性や副作用がなく、非溶血、感染症を引き起こさず、若しくは間接的にも引き起こさず、人体細胞の変異、異常及び癌化を引き起こさず、免疫拒絶反応及びアレルギー反応も引き起こさないという特殊機能材料である。現在最も常用されているのは、医用金属材料、医用天然高分子材料、医用合成高分子材料、医用セラミックス等で、特に医用金属材料は人体との比較的大きな適合性、適応範囲が広いという利点を持ち、最も早く応用され、現在最も幅広く臨床応用されている。しかし、この種の医用インプラント材は一般的に不足し、すなわち、摩耗による摩耗粉が体内で毒性及び免疫応答、過敏性反応を引き起こし、更に局所で腫瘍等を形成する。一方、例えば消化管、呼吸器及び皮膚粘膜の物（縫）合器で創傷組織を接合する時、組織表面下の血管を貫通する可能性が高く、該部位の組織表面に常に各種病原性細菌及び非病原性細菌が寄生し、二次感染等を起こしやすい。上述の不足を改良するため、研究者は高分子化合物を粘着剤及び薬物担持層として用いる。ただし、これには別の問題があり、すなわち、高分子化合物で構成された粘着層、薬物担持層は、人体で代謝する必要な新物質を増加させることや、同時に薬物担持高分子層と金属インプラントの表面が程度の異なる剥離及び脱落を引き起こし、その破片が血管内に入ること、患者に急性、亜急性血栓症、感染及び拒絶反応等の不良反応が現れていた。

20

30

【0003】

そこで、本発明は、従来技術の欠陥に鑑み、薬物を充填する担持体とし、上記に述べた不足及び欠陥を克服する新型の薬物担持可能なチタン製スクリュウ及びその調製方法を提供することを目的とする。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明が解決しようとする技術的課題は、薬物担持可能なチタン製スクリュウの調製方法を提供し、調製で得られた薬物担持可能層が脱落物を発生せず、又徐放機能を持つことで、従来の物（縫）合器のチタン製スクリュウの不足を克服する。

40

【課題を解決するための手段】

【0005】

上記技術的課題を解決するため、本発明は、薬物担持可能なチタン製スクリュウの調製方法を提供し、前記薬物担持可能なチタン製スクリュウがチタン製スクリュウ本体と、チタン製スクリュウ本体表面に設けられた薬物担持可能な細孔セラミックス層とを含み、前記薬物担持可能なチタン製スクリュウの調製方法は、

加熱したアルカリ溶液で前記チタン製スクリュウ本体の表面を処理し、繰り返し洗浄した後乾燥する前処理ステップ(1)と、

等重量のヒアルロン酸ナトリウム及びアルギン酸ナトリウムを計量し、真空高速ホモジナイザー内に入れ、順次に脱イオン水及び塩化カルシウム溶液を加え、強力攪拌下で真空均

50

質化してからエタノールを加え、引き続き攪拌すると、ヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロ
スフェア沈殿物が生成され、無水エタノールで洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水
エタノール溶液中に懸濁させるヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアの調製ステップ
(2)と、

オルトチタン酸テトラブチルをとってエタノール中に溶かし、絶え間ない攪拌下で順次に
アルギン酸ナトリウム溶液及びアセチルアセトンを加え、引き続き攪拌すると、均一かつ
安定なチタンゾル液が生成され、室温下でエージングするチタンゾル液の調製ステップ(3)
と、

前記ステップ(2)で得られたヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアのエタノール懸
濁液とステップ(3)で得られたチタンゾル液を攪拌混合し、前記チタン製スクリュー本
体表面にコーティングして乾燥すると、コーティングされたチタン製スクリューが得られ
；そして前記コーティングされたチタン製スクリューを熱水中に入れて熱処理を行い、ヒ
アルロン酸及びアルギン酸が熱水中で溶解及び溶出するにつれて、前記コーティングされ
たチタン製スクリュー表面に細孔を有する二酸化チタン薄膜が形成されるコーティング及
び造孔ステップ(4)と、

前記ステップ(4)で得られた二酸化チタン薄膜をコーティングしたチタン製スクリュー
を焼成炉によって焼成して細孔二酸化チタンセラミック層を有するチタン製スクリュー
を形成し、水洗、乾燥させると、薬物担持可能なチタン製スクリューが得られる焼成ス
テップ(5)と、

を含む。

【0006】

好ましくは、前記ステップ(2)は、具体的には、等重量のヒアルロン酸ナトリウム及
びアルギン酸ナトリウム10~30gを計量し、いずれも真空高速ホモジナイザー内に入れ、
脱イオン水を加えて溶解させてから1%~3%の塩化カルシウム溶液100~300
mlを加え、強力攪拌下で真空均質化し、更に3倍の体積のエタノールを加え、引き続き
攪拌するとヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェア沈殿物が生成され、無水エタノール
で3回洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水エタノール溶液中に懸濁させ；前記ヒア
ルロン酸ナトリウムの粘度平均分子量は80~150万ダルトンで、形成したヒアルロン
酸 - アルギン酸マイクロスフェアの直径は5~10 μ mとする。

【0007】

好ましくは、前記ステップ(3)は、具体的には、オルトチタン酸テトラブチル50~1
00mlを計量して無水エタノール1000ml中に溶かし、攪拌しながら1%のアルギ
ン酸ナトリウム水溶液100~200mlをゆっくり加え、そしてアセチルアセトン3~
6mlを加え、室温下で絶え間なく攪拌することによりチタンゾル液が生成され、室温下
で24時間エージングする。

【0008】

好ましくは、前記ステップ(4)は、具体的には、前記ステップ(2)で得られたヒアル
ロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアのエタノール懸濁液と前記ステップ(3)で得られた
チタンゾル液を2~4.5:3の比率で混合攪拌し、また混合後の溶液を流涎法により前
記チタン製スクリュー本体表面にコーティングし、コーティングの厚みは10~15 μ m
で、90 $^{\circ}$ において乾燥させると、コーティングされたチタン製スクリューが得られ；そ
して前記コーティングされたチタン製スクリューを95~98 $^{\circ}$ の熱水中に入れて熱処理
を行い、ヒアルロン酸及びアルギン酸が熱水中で溶解及び溶出するにつれて、前記コー
ティングされたチタン製スクリュー表面に細孔を有する二酸化チタン薄膜が形成される。

【0009】

好ましくは、前記ステップ(1)において加熱したアルカリ溶液は、温度70~90 $^{\circ}$ 、
濃度2~5mol/LのNaOH溶液で、且つ前記チタン製スクリュー本体を前記NaO
H溶液中に24~48時間保温し；前記ステップ(5)において焼成炉の焼成条件は、2
/分の均一な昇温速度で300~500 $^{\circ}$ まで昇温を行った後3~5時間保温すること
である。

10

20

30

40

50

【0010】

本発明は、上記薬物担持可能なチタン製スクリューの調製方法により調製して得られた薬物担持可能なチタン製スクリューを更に提供し、前記二酸化チタンセラミックス層内の細孔分布は均一で、平均孔径が $0.5 \sim 6.5 \mu\text{m}$ で、且つ前記細孔の間を連通する。

【0011】

本発明は、上記薬物担持可能なチタン製スクリューを利用して薬物担持チタン製スクリューを調製する方法を更に提供する。前記方法は、前記薬物担持可能なチタン製スクリューを真空装置内に入れ、真空条件下で揮発性有機溶媒に溶解した担持を必要とする薬物を導入してから取り出し、別の真空装置内に入れて真空乾燥させるステップを含む。該方法は、有機溶媒に溶けやすい薬物向けの薬物担持チタン製スクリューの調製方法であり、調製して得られた薬物担持チタン製スクリューは、スルファジアジン又はスルファジアジン銀を担持する薬物担持チタン製スクリュー若しくは成長因子を担持する薬物担持チタン製スクリューである。

10

【0012】

また、本発明は、上記薬物担持可能なチタン製スクリューを利用して薬物担持チタン製スクリューを調製する方法を更に提供する。前記方法は、前記薬物担持可能なチタン製スクリューを真空装置内に入れ、真空条件下で担持を必要とする薬物を導入してから取り出して真空凍結乾燥機内に入れて乾燥を行うステップを含む。該方法は、有機溶媒に溶けない薬物向けの薬物担持チタン製スクリューの調製方法であり、調製して得られた薬物担持チタン製スクリューは、各種ヒト用の組織細胞生長促進因子を担持するチタン製スクリューである。

20

【発明の効果】

【0013】

上記に述べた技術的解決策を用いるため、本発明は少なくとも次の利点を持つ。本発明は、吻（縫）合器のチタン製スクリュー本体表面に細孔セラミックス層を製作し、セラミックスが耐食性、耐摩耗性を持つため、そのチタン製スクリュー表面の金属イオンが人体に侵入させにくく、同時に脱落物及び摩耗粉が発生せず、人体への「摩耗粉による炎症」及び異物反応の発生を避け、また例えば静菌薬及び癒合促進薬等の各種薬物を充填できることや、ターゲット定位ができ、且つ薬物を徐放し、良好な医療用途を有する。

【発明を実施するための形態】

30

【0014】

本発明は、従来技術の不足に対して、吻（縫）合器のチタン製スクリュー表面に薬物担持の細孔セラミックス層を有する薬物担持可能なチタン製スクリューを提供する。純チタン製吻（縫）合スクリュー表面に細孔セラミックス層を調製して薬物の担持体となり、薬物を徐放できることや、金属イオンの滲み出しを防止できることで、従来のチタン製スクリューの欠点及び不足を克服する。本発明に係る吻（縫）合器のチタン製スクリューの材料は、純チタンで、医療用のもので、また国家規格に適合する医用材料であり、消化管、呼吸器及び皮膚粘膜外科手術の各種タイプの吻（縫）合器を製造するために用いることができる。本発明に係る薬物担持可能なチタン製スクリューの具体的な構造及び調製方法は、下記の通りとする。

40

【0015】

本発明に係る薬物担持可能なチタン製スクリューは、チタン製スクリュー本体と、チタン製スクリュー本体表面に設けられた薬物担持可能な細孔セラミックス層とを含む。該薬物担持可能な細孔セラミックス層は、焼成炉によって焼成した細孔を有する二酸化チタンセラミックス層である。該二酸化チタンセラミックス層内の細孔分布が均一で、平均孔径は $0.5 \sim 6.5 \mu\text{m}$ とする。こうして多孔径の二酸化チタンセラミックス層は、吻（縫）合器のチタン製スクリューの表面積を増加でき、薬物を担持する時薬物の貯蔵場所を作ることができ、薬物を相対的に安定させて均一に吻（縫）合器のチタン製スクリュー表面細孔内に分布させることもできる。

【0016】

50

該薬物担持可能なチタン製スクリューは、真空条件下で担持を必要とする薬物を導入すると、薬物担持チタン製スクリューが得られる。該薬物担持チタン製スクリュー内に導入する薬物は、濃アンモニア溶液に溶けるスルファジアジン又はスルファジアジン銀、或いはエーテルに溶ける成長因子若しくは各種ヒト用の組織細胞生長促進因子等とすることができ、こうして薬物担持のチタン製スクリューが吻（縫）合器の作用下で、組織にターゲティングし、また組織中に薬物の徐放や指向型放出を行って静菌及び癒合促進等の役割を果たすことができる。

【 0 0 1 7 】

本発明に係る薬物担持可能なチタン製スクリューの調製方法は、次のステップを含み、前処理ステップ(1)：加熱したNaOH溶液でチタン製スクリュー本体表面を処理し、チタン製スクリュー本体表面の油汚れ等の不純物及び酸化膜を除去してから超音波内において脱イオン水で繰り返し洗浄して乾燥させる。例えばKOH溶液等のその他のアルカリ溶液により、前記チタン製スクリュー本体表面を処理してもよい。

ヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェアの調製ステップ(2)：等重量のヒアルロン酸ナトリウム及びアルギン酸ナトリウムを計量し、真空高速ホモジナイザー内に入れ、順次に脱イオン水及び塩化カルシウム溶液を加え、強力攪拌下で真空均質化してからエタノールを加え、引き続き攪拌すると、直径が5 ~ 10 μm程度のヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェア沈殿物が生成され、無水エタノールで洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水エタノール溶液中に懸濁させる。

チタンゾル液の調製ステップ(3)：室温条件下で、オルトチタン酸テトラブチルをとってエタノール中に溶かし、攪拌しながら順次アルギン酸ナトリウム溶液及びアセチルアセトンを加え、引き続き攪拌すると、均一かつ安定なチタンゾル液が生成され、室温下で24時間エージングする。

コーティング及び造孔ステップ(4)：前記ステップ(2)及びステップ(3)で得られたヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェアのエタノール懸濁液とチタンゾル液を攪拌混合し、チタン製スクリュー本体表面にコーティングして乾燥させてからコーティングされたチタン製スクリューを熱水中に入れて熱処理を行い、ヒアルロン酸及びアルギン酸が熱水中で溶解及び溶出するにつれて、該コーティングされたチタン製スクリュー表面に細孔を有する二酸化チタン薄膜が形成される。

焼成ステップ(5)：ステップ(4)で得られた二酸化チタン薄膜をコーティングしたチタン製スクリューを焼成炉によって焼成して細孔二酸化チタンセラミックス層を有するチタン製スクリューを形成し、その後水洗、乾燥させると、薬物担持可能なチタン製スクリューが得られる。

【 0 0 1 8 】

該薬物担持可能なチタン製スクリューの調製方法の基礎において、調製薬物担持チタン製スクリューの方法ステップは次の通りとする。

室温条件下で、表面に細孔セラミックス層を生成したチタン製スクリューを真空装置内に入れ、真空条件下で揮発性有機溶媒と担持を必要とする薬物で調製した有機溶液を導入し、また別の真空装置に移して真空乾燥させると該調製薬物担持チタン製スクリューは得られる。

【 0 0 1 9 】

担持を必要とする薬物は揮発性有機溶媒に溶けない時、表面に細孔セラミックス層を生成したチタン製スクリューを真空装置内に入れ、真空条件下で直接該薬物溶液を導入し、真空凍結乾燥機に移して乾燥させると該調製薬物担持チタン製スクリュー得られる。

【 0 0 2 0 】

本発明に係る薬物担持可能なチタン製スクリューの調製の原理：まずチタンゾル液の生成原理を把握し、チタン酸テトラブチルを媒体となるエタノール溶液中で加水分解すると、チタンゾル液 $Ti(OH)_4$ が生成され、その全反応式としては $Ti(OC_4H_9)_4 + 4H_2O \rightarrow Ti(OH)_4 + 4C_4H_9OH$ で、該チタンゾル液 $Ti(OH)_4$ をチタン製スクリュー本体表面にコーティングした後、96 を超えた水溶液中で細孔を有する

10

20

30

40

50

完全な二酸化チタン薄膜が生成されるが、これら微小孔の孔径は数十ナノメートルを超えないため、薬物を担持できない。ヒアルロン酸 - アルギン酸溶液に塩化カルシウムを添加した後で生成したゲルは、3倍の体積のエタノール中において強力攪拌下で直径が5 ~ 10 μm のマイクロスフェアを生成でき、それを上記チタンゾル溶液中に混入してコーティング造孔の型とすることができる。更にコーティング後のチタン製スクリューを95以上の熱水中に入れ、コーティングされたマイクロスフェア内の塩化カルシウムが先に分離し、そしてヒアルロン酸 - アルギン酸ゲルが解重合し、ヒアルロン酸及びアルギン酸が溶解、溶出し、コーティング上に分布が均一で、孔径が5 ~ 10 μm の細孔が形成される。アルギン酸は、造球造孔に関与するだけではなく、チタンゾル液の付着性を増加させ、またアセチルアセトンと一緒にチタン酸テトラブチルの激しい加水分解を遅らせる。

10

【0021】

且つ、研究においては、該チタン製スクリュー表面のチタンゾル薄膜は95 ~ 98の熱水作用下で、ヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアの溶解及び溶出により多孔質構造を形成することで、アナターゼ型二酸化チタンが薄膜中で均一に核生成して成長し、アナターゼ型二酸化チタンを有する薄膜を生成することが更に実証された。アナターゼ型二酸化チタンは、光触媒作用下で、薬物等の有機物に対して分解作用を有するため、高温焼成方法を用いて該チタン製スクリュー表面のアナターゼ型二酸化チタン薄膜を強力な付着力を持つ細孔のある堅牢なルチル型二酸化チタンセラミックス層に変化させる。該ルチル型二酸化チタンセラミックス層の光触媒作用は、アナターゼ型二酸化チタン薄膜より低く、一定の程度においてセラミックス層の細孔中に担持する薬物の分解を避けることができる。

20

【0022】

本発明に関連する研究は、ヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアの溶解及び溶出によって形成された多孔質構造が熱水及び焼成の過程において、一定程度の収縮があるため、最終的にチタン製スクリュー本体表面の二酸化チタンセラミックス層に生成した細孔の孔径が0.5 ~ 6.5 μm 程度となることを更に実証した。

【0023】

本発明の特徴は、チタン製スクリュー本体の基本的特性及び性能を変更せずに用いる試薬が、人体に対し均しく毒性や副作用がないことである。ヒアルロン酸分子量、ヒアルロン酸、アルギン酸及び塩化カルシウムの濃度、無水エタノール添加量、攪拌速度、反応時間等を厳格に制御することによって、チタン製スクリュー本体表面の二酸化チタンセラミックス層内の細孔の大きさ、数量を間接的に制御することができる。臨床で使用される抗生物質、生長促進因子等の分子量は、大半が数百ナノメートルの間にある。チタン製スクリュー本体表面の二酸化チタンセラミックス層内の細孔の孔径は、一定用量の薬物を担持できる。該チタン製スクリュー本体表面の二酸化チタンセラミックス層細孔の存在は、チタン製スクリュー本体の表面積及び薬物担持空間を増加し、一方では薬物を相対的にセラミックス層内にしっかりと付着させ、もう一方では細孔の分布が比較的均一であるため、薬物もチタン製スクリュー周囲の組織中において均一にターゲティングして放出させることができ；多くの細孔の間が連通するため、加えて徐放する役割も果たすことができる。

30

【0024】

本発明に係る薬物担持可能なチタン製スクリューの調製において、吻（縫）合器のチタン製スクリューの調製を例として、本発明の具体的実施例を次の通り記述する。

40

【実施例1】

【0025】

(1) 前処理

まず吻（縫）合器のチタン製スクリュー n 個を脱イオン水の中で超音波洗浄し、表面の付着物を除去して2 mol/LのNaOH溶液1000 ml 中に入れ、80で24時間保温し、表面の不純物及び自然酸化層を除去してから脱イオン水で繰り返し超音波洗浄を行い、乾燥させる。

(2) ヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアの調製

50

室温下で、各々粘度平均分子量が150万ダルトンのヒアルロン酸ナトリウム10g及びアルギン酸ナトリウム10gを計量し、真空高速ホモジナイザー内に脱イオン水1000mlを加えて溶解させてから1%の塩化カルシウム水溶液300mlを加え、強力攪拌下で真空均質化し、そして3倍の体積のエタノールを加え、引き続き攪拌すると、ヒアルロン酸-アルギン酸マイクロスフェア(すなわち、細孔を製造する型)沈殿物が生成され、無水エタノールで3回洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水エタノール溶液1000ml中に懸濁させ、該ヒアルロン酸-アルギン酸マイクロスフェアの直径は5~10 μ m程度とする。

(3) チタンゾル液の調製

室温下で、オルトチタン酸テトラブチル50mlを計量して無水エタノール1000mlの中に溶かし、攪拌しながら1%のアルギン酸ナトリウム水溶液100mlをゆっくり加え、そしてアセチルアセトン3mlを加え、室温下で絶え間なく攪拌すると、30分後均一かつ安定なチタンゾル液が生成され、室温下で24時間エージングする。

(4) コーティング及び造孔

室温下で、エージングしたチタンゾル液と2/3倍のヒアルロン酸-アルギン酸マイクロスフェアエタノール懸濁液を攪拌混合し、また流涎法により吻(縫)合器のチタン製スクリュー本体表面にコーティングし、膜の厚みを10~15 μ m程度に制御する。

薄膜をコーティングした吻(縫)合器のチタン製スクリューを90 $^{\circ}$ で乾燥させてから98 $^{\circ}$ の熱水中に入れて5時間熱処理を行い、ヒアルロン酸及びアルギン酸の熱水における完全溶解及び完全溶出に伴い、吻(縫)合器のチタン製スクリュー本体表面に細孔を有する二酸化チタン薄膜が形成され、孔径は5~10 μ m程度とする。

(5) 焼成

コーティングされた吻(縫)合器のチタン製スクリューを焼成炉内に入れて焼成し、2/分の均一な昇温速度で500 $^{\circ}$ まで昇温した後、3時間保温し、自然降溫後取り出すと、吻(縫)合器のチタン製スクリュー表面に細孔を有する堅牢な二酸化チタンセラミック層が生成され、水で洗浄して乾燥させ、セラミック層の厚みは5~10 μ m程度とし、細孔の分布が均一で、孔径は0.5~6.5 μ m程度とし、若干の細孔間が連通している。

【実施例2】

【0026】

(1) 前処理

まず吻(縫)合器のチタン製スクリューn個を脱イオン水の中で超音波洗浄し、表面の付着物を除去して5mol/LのNaOH溶液1000ml中に入れ、70 $^{\circ}$ で48時間保温し、表面の不純物及び自然酸化層を除去してから脱イオン水で繰り返し超音波洗浄を行い、乾燥させる。

(2) ヒアルロン酸-アルギン酸マイクロスフェアの調製

室温下で、各々粘度平均分子量が150万ダルトンのヒアルロン酸ナトリウム20g及びアルギン酸ナトリウム20gを計量し、真空高速ホモジナイザー内に脱イオン水1000mlを加えて溶解させてから2%の塩化カルシウム水溶液200mlを加え、強力攪拌下で真空均質化し、そして3倍の体積のエタノールを加え、引き続き攪拌すると、ヒアルロン酸-アルギン酸マイクロスフェア(すなわち、細孔を製造する型)沈殿物が生成され、無水エタノールで3回洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水エタノール溶液1000ml中に懸濁させ、該ヒアルロン酸-アルギン酸マイクロスフェアの直径は5~10 μ m程度とする。

(3) チタンゾル液の調製

室温下で、オルトチタン酸テトラブチル50mlを計量して無水エタノール1000mlの中に溶かし、攪拌しながら1%のアルギン酸ナトリウム水溶液100mlをゆっくり加え、そしてアセチルアセトン3mlを加え、室温下で絶え間なく攪拌すると、30分後均一かつ安定なチタンゾル液が生成され、室温下で24時間エージングする。

(4) コーティング及び造孔

室温下で、エージングしたチタンゾル液と等体積のヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアエタノール懸濁液を攪拌混合し、また流涎法により吻（縫）合器のチタン製スクリー本体表面にコーティングし、膜の厚みを10～15 μm程度に制御する。

薄膜をコーティングした吻（縫）合器のチタン製スクリーを90℃で乾燥させてから98℃の熱水中に入れて5時間熱処理を行い、ヒアルロン酸及びアルギン酸の熱水における完全溶解及び完全溶出に伴い、吻（縫）合器のチタン製スクリー本体表面に細孔を有する二酸化チタン薄膜が形成され、孔径は5～10 μm程度とする。

(5) 焼成

コーティングされた吻（縫）合器のチタン製スクリーを焼成炉内に入れて焼成し、2/minの均一な昇温速度で500℃まで昇温した後、3時間保温し、自然降温後取り出すと、吻（縫）合器のチタン製スクリー本体表面に細孔を有する堅牢な二酸化チタンセラミックス層が生成され、水で洗浄して乾燥させ、セラミックス層の厚みは5～10 μm程度とし、細孔の分布が均一で、孔径は0.5～6.5 μm程度とし、若干の細孔間が連通している。

【実施例3】

【0027】

(1) 前処理

まず吻（縫）合器のチタン製スクリーn個を脱イオン水の中で超音波洗浄し、表面の付着物を除去して5 mol/LのNaOH溶液1000 ml中に入れ、90℃で24時間保温し、表面の不純物及び自然酸化層を除去してから脱イオン水で繰り返し超音波洗浄を行い、乾燥させる。

(2) ヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアの調製

室温下で、各々粘度平均分子量が80万ダルトンのヒアルロン酸ナトリウム10 g及びアルギン酸ナトリウム10 gを計量し、真空高速ホモジナイザー内に脱イオン水1000 mlを加えて溶解させてから1%の塩化カルシウム水溶液300 mlを加え、強力攪拌下で真空均質化し、そして3倍の体積のエタノールを加え、引き続き攪拌すると、ヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェア（すなわち、細孔を製造する型）沈殿物が生成され、無水エタノールで3回洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水エタノール溶液1000 ml中に懸濁させ、該ヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアの直径は5～10 μm程度とする。

(3) チタンゾル液の調製

室温下で、オルトチタン酸テトラブチル50 mlを計量して無水エタノール1000 mlの中に溶かし、攪拌しながら1%のアルギン酸ナトリウム水溶液100 mlをゆっくり加え、そしてアセチルアセトン3 mlを加え、室温下で絶え間なく攪拌すると、30分後均一かつ安定なチタンゾル液が生成され、室温下で24時間エージングする。

(4) コーティング及び造孔

室温下で、エージングしたチタンゾル液と等体積のヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアエタノール懸濁液を攪拌混合し、また流涎法により吻（縫）合器のチタン製スクリー本体表面にコーティングし、膜の厚みを10～15 μm程度に制御する。

薄膜をコーティングした吻（縫）合器のチタン製スクリーを90℃で乾燥させてから98℃の熱水中に入れて5時間熱処理を行い、ヒアルロン酸及びアルギン酸の熱水における完全溶解及び完全溶出に伴い、吻（縫）合器のチタン製スクリー本体表面に細孔を有する二酸化チタン薄膜が形成され、孔径は5～10 μm程度とする。

(5) 焼成

コーティングされた吻（縫）合器のチタン製スクリーを焼成炉内に入れて焼成し、2/minの均一な昇温速度で500℃まで昇温した後、3時間保温し、自然降温後取り出すと、吻（縫）合器のチタン製スクリー本体表面に細孔を有する堅牢な二酸化チタンセラミックス層が生成され、水で洗浄して乾燥させ、セラミックス層の厚みは5～10 μm程度とし、細孔の分布が均一で、孔径は0.5～6.5 μm程度とし、若干の細孔間が連通している。

10

20

30

40

50

【実施例 4】

【0028】

(1) 前処理

まず吻（縫）合器のチタン製スクリー n 個を脱イオン水の中で超音波洗浄し、表面の付着物を除去して 3.5 mol/L の NaOH 溶液 1000 ml 中に入れ、80 で 24 時間保温し、表面の不純物及び自然酸化層を除去してから脱イオン水で繰り返し超音波洗浄を行い、乾燥させる。

(2) ヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェアの調製

室温下で、各々粘度平均分子量が 80 万ダルトンのヒアルロン酸ナトリウム 20 g 及びアルギン酸ナトリウム 20 g を計量し、真空高速ホモジナイザー内に脱イオン水 1000 ml を加えて溶解させてから 2% の塩化カルシウム水溶液 200 ml を加え、強力攪拌下で真空均質化し、そして 3 倍の体積のエタノールを加え、引き続き攪拌すると、ヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェア（すなわち、細孔を製造する型）沈殿物が生成され、無水エタノールで 3 回洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水エタノール溶液 1000 ml 中に懸濁させ、該ヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェアの直径は 5 ~ 10 μm 程度とする。

10

(3) チタンゾル液の調製

室温下で、オルトチタン酸テトラブチル 50 ml を計量して無水エタノール 1000 ml の中に溶かし、攪拌しながら 1% のアルギン酸ナトリウム水溶液 100 ml をゆっくり加え、そしてアセチルアセトン 3 ml を加え、室温下で絶え間なく攪拌すると、30 分後均一かつ安定なチタンゾル液が生成され、室温下で 24 時間エージングする。

20

(4) コーティング及び造孔

室温下で、エージングしたチタンゾル液と 1.5 倍の体積のヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェアエタノール懸濁液を攪拌混合し、また流涎法により吻（縫）合器のチタン製スクリー本体表面にコーティングし、膜の厚みを 10 ~ 15 μm 程度に制御する。

薄膜をコーティングした吻（縫）合器のチタン製スクリーを 90 で乾燥させてから 98 の熱水中に入れて 5 時間熱処理を行い、ヒアルロン酸及びアルギン酸の熱水における完全溶解及び完全溶出に伴い、吻（縫）合器のチタン製スクリー本体表面に細孔を有する二酸化チタン薄膜が形成され、孔径は 5 ~ 10 μm 程度とする。

30

(5) 焼成

コーティングされた吻（縫）合器のチタン製スクリーを焼成炉内に入れて焼成し、2 / 分の均一な昇温速度で 500 まで昇温した後、3 時間保温し、自然降温後取り出すと、吻（縫）合器のチタン製スクリー本体表面に細孔を有する堅牢な二酸化チタンセラミックス層が生成され、水で洗浄して乾燥させ、セラミックス層の厚みは 5 ~ 10 μm 程度とし、細孔の分布が均一で、孔径は 0.5 ~ 6.5 μm 程度とし、若干の細孔間が連通している。

【実施例 5】

【0029】

(1) 前処理

まず吻（縫）合器のチタン製スクリー n 個を脱イオン水の中で超音波洗浄し、表面の付着物を除去して 5 mol/L の NaOH 溶液 1000 ml 中に入れ、80 で 24 時間保温し、表面の不純物及び自然酸化層を除去してから脱イオン水で繰り返し超音波洗浄を行い、乾燥させる。

40

(2) ヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェアの調製

室温下で、各々粘度平均分子量が 80 万ダルトンのヒアルロン酸ナトリウム 30 g 及びアルギン酸ナトリウム 30 g を計量し、真空高速ホモジナイザー内に脱イオン水 1000 ml を加えて溶解させてから 3% の塩化カルシウム水溶液 100 ml を加え、強力攪拌下で真空均質化し、そして 3 倍の体積のエタノールを加え、引き続き攪拌すると、ヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェア（すなわち、細孔を製造する型）沈殿物が生成され、無水エタノールで 3 回洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水エタノール溶液 1000 ml

50

中に懸濁させ、該ヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアの直径は5 ~ 10 μm 程度とする。

(3) チタンゾル液の調製

室温下で、オルトチタン酸テトラブチル50 mlを計量して無水エタノール1000 mlの中に溶かし、攪拌しながら1%のアルギン酸ナトリウム水溶液100 mlをゆっくり加え、そしてアセチルアセトン3 mlを加え、室温下で絶え間なく攪拌すると、30分後均一かつ安定なチタンゾル液が生成され、室温下で24時間エージングする。

(4) コーティング及び造孔

室温下で、エージングしたチタンゾル液と等体積のヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアエタノール懸濁液を攪拌混合し、また流涎法により吻(縫)合器のチタン製スクリー

10

ー本体表面にコーティングし、膜の厚みを10 ~ 15 μm 程度に制御する。薄膜をコーティングした吻(縫)合器のチタン製スクリーを90 で乾燥させてから95 の熱水中に入れて5時間熱処理を行い、ヒアルロン酸及びアルギン酸の熱水における完全溶解及び完全溶出に伴い、吻(縫)合器のチタン製スクリー本体表面に細孔を有する二酸化チタン薄膜が形成され、孔径は5 ~ 10 μm 程度とする。

(5) 焼成

コーティングされた吻(縫)合器のチタン製スクリーを焼成炉内に入れて焼成し、2 /分の均一な昇温速度で500 まで昇温した後、3時間保温し、自然降温後取り出すと、吻(縫)合器のチタン製スクリー本体表面に細孔を有する堅牢な二酸化チタンセラミックス層が生成され、水で洗浄して乾燥させ、セラミックス層の厚みは5 ~ 10 μm 程度とし、細孔の分布が均一で、孔径は0.5 ~ 6.5 μm 程度とし、若干の細孔間が連通している。

20

【実施例6】

【0030】

(1) 前処理

まず吻(縫)合器のチタン製スクリー n個を脱イオン水の中で超音波洗浄し、表面の付着物を除去して3.5 mol/LのNaOH溶液1000 ml中に入れ、80 で24時間保温し、表面の不純物及び自然酸化層を除去してから脱イオン水で繰り返し超音波洗浄を行い、乾燥させる。

(2) ヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアの調製

30

室温下で、各々粘度平均分子量が150万ダルトンのヒアルロン酸ナトリウム10 g及びアルギン酸ナトリウム10 gを計量し、真空高速ホモジナイザー内に脱イオン水1000 mlを加えて溶解させてから1%の塩化カルシウム水溶液200 mlを加え、強力攪拌下で真空均質化し、そして3倍の体積のエタノールを加え、引き続き攪拌すると、ヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェア(すなわち、細孔を製造する型)沈殿物が生成され、無水エタノールで3回洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水エタノール溶液1000 ml中に懸濁させ、該ヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアの直径は5 ~ 10 μm 程度とする。

(3) チタンゾル液の調製

室温下で、オルトチタン酸テトラブチル100 mlを計量して無水エタノール1000 mlの中に溶かし、攪拌しながら1%のアルギン酸ナトリウム水溶液200 mlをゆっくり加え、そしてアセチルアセトン6 mlを加え、室温下で絶え間なく攪拌すると、30分後均一かつ安定なチタンゾル液が生成され、室温下で24時間エージングする。

40

(4) コーティング及び造孔

室温下で、エージングしたチタンゾル液と等体積のヒアルロン酸 - アルギン酸マイクロスフェアエタノール懸濁液を攪拌混合し、また流涎法により吻(縫)合器のチタン製スクリー

ー本体表面にコーティングし、膜の厚みを10 ~ 15 μm 程度に制御する。薄膜をコーティングした吻(縫)合器のチタン製スクリーを90 で乾燥させてから98 の熱水中に入れて5時間熱処理を行い、ヒアルロン酸及びアルギン酸の熱水における完全溶解及び完全溶出に伴い、吻(縫)合器のチタン製スクリー本体表面に細孔を有す

50

る二酸化チタン薄膜が形成され、孔径は5～10 μm 程度とする。

(5) 焼成

コーティングされた吻(縫)合器のチタン製スクリューを焼成炉内に入れて焼成し、2/分の均一な昇温速度で500まで昇温した後、3時間保温し、自然降温後取り出すと、吻(縫)合器のチタン製スクリュー本体表面に細孔を有する堅牢な二酸化チタンセラミックス層が生成され、水で洗浄して乾燥させ、セラミックス層の厚みは5～10 μm 程度とし、細孔の分布が均一で、孔径は0.5～6.5 μm 程度とし、若干の細孔間が連通している。

【実施例7】

【0031】

(1) 前処理

まず吻(縫)合器のチタン製スクリューn個を脱イオン水の中で超音波洗浄し、表面の付着物を除去して5mol/LのNaOH溶液1000ml中に入れ、80で24時間保温し、表面の不純物及び自然酸化層を除去してから脱イオン水で繰り返し超音波洗浄を行い、乾燥させる。

(2) ヒアルロン酸-アルギン酸ミクロスフェアの調製

室温下で、各々粘度平均分子量が150万ダルトンのヒアルロン酸ナトリウム10g及びアルギン酸ナトリウム10gを計量し、真空高速ホモジナイザー内に脱イオン水1000mlを加えて溶解させてから1%の塩化カルシウム水溶液200mlを加え、強力攪拌下で真空均質化し、そして3倍の体積のエタノールを加え、引き続き攪拌すると、ヒアルロン酸-アルギン酸ミクロスフェア(すなわち、細孔を製造する型)沈殿物が生成され、無水エタノールで3回洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水エタノール溶液1000ml中に懸濁させ、該ヒアルロン酸-アルギン酸ミクロスフェアの直径は5～10 μm 程度とする。

(3) チタンゾル液の調製

室温下で、オルトチタン酸テトラブチル50mlを計量して無水エタノール1000mlの中に溶かし、攪拌しながら1%のアルギン酸ナトリウム水溶液100mlをゆっくり加え、そしてアセチルアセトン3mlを加え、室温下で絶え間なく攪拌すると、30分後均一かつ安定なチタンゾル液が生成され、室温下で24時間エージングする。

(4) コーティング及び造孔

室温下で、エージングしたチタンゾル液と等体積のヒアルロン酸-アルギン酸ミクロスフェアエタノール懸濁液を攪拌混合し、また流涎法により吻(縫)合器のチタン製スクリュー本体表面にコーティングし、膜の厚みを10～15 μm 程度に制御する。

薄膜をコーティングした吻(縫)合器のチタン製スクリューを90で乾燥させてから95の熱水中に入れて5時間熱処理を行い、ヒアルロン酸及びアルギン酸の熱水における完全溶解及び完全溶出に伴い、吻(縫)合器のチタン製スクリュー本体表面に細孔を有する二酸化チタン薄膜が形成され、孔径は5～10 μm 程度とする。

(5) 焼成

コーティングされた吻(縫)合器のチタン製スクリューを焼成炉内に入れて焼成し、2/分の均一な昇温速度で500まで昇温した後、3時間保温し、自然降温後取り出すと、吻(縫)合器のチタン製スクリュー本体表面に細孔を有する堅牢な二酸化チタンセラミックス層が生成され、水で洗浄して乾燥させ、セラミックス層の厚みは5～10 μm 程度とし、細孔の分布が均一で、孔径は0.5～6.5 μm 程度とし、若干の細孔間が連通している。

【実施例8】

【0032】

(1) 前処理

まず吻(縫)合器のチタン製スクリューn個を脱イオン水の中で超音波洗浄し、表面の付着物を除去して5mol/LのNaOH溶液1000ml中に入れ、80で24時間保温し、表面の不純物及び自然酸化層を除去してから脱イオン水で繰り返し超音波洗浄を行

10

20

30

40

50

い、乾燥させる。

(2) ヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェアの調製

室温下で、各々粘度平均分子量が150万ダルトンのヒアルロン酸ナトリウム10g及びアルギン酸ナトリウム10gを計量し、真空高速ホモジナイザー内に脱イオン水1000mlを加えて溶解させてから1%の塩化カルシウム水溶液200mlを加え、強力攪拌下で真空均質化し、そして3倍の体積のエタノールを加え、引き続き攪拌すると、ヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェア(すなわち、細孔を製造する型)沈殿物が生成され、無水エタノールで3回洗浄し、真空凍結乾燥を行い、そして無水エタノール溶液1000ml中に懸濁させ、該ヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェアの直径は5~10 μ m程度とする。

10

(3) チタンゾル液の調製

室温下で、オルトチタン酸テトラブチル50mlを計量して無水エタノール1000mlの中に溶かし、攪拌しながら1%のアルギン酸ナトリウム水溶液100mlをゆっくり加え、そしてアセチルアセトン3mlを加え、室温下で絶え間なく攪拌すると、30分後均一かつ安定なチタンゾル液が生成され、室温下で24時間エージングする。

(4) コーティング及び造孔

室温下で、エージングしたチタンゾル液と等体積のヒアルロン酸 - アルギン酸ミクロスフェアエタノール懸濁液を攪拌混合し、また流涎法により吻(縫)合器のチタン製スクリュー本体表面にコーティングし、膜の厚みを10~15 μ m程度に制御する。

薄膜をコーティングした吻(縫)合器のチタン製スクリューを90 $^{\circ}$ で乾燥させてから98 $^{\circ}$ の熱水中に入れて5時間熱処理を行い、ヒアルロン酸及びアルギン酸の熱水における完全溶解及び完全溶出に伴い、吻(縫)合器のチタン製スクリュー本体表面に細孔を有する二酸化チタン薄膜が形成され、孔径は5~10 μ m程度とする。

20

(5) 焼成

コーティングされた吻(縫)合器のチタン製スクリューを焼成炉内に入れて焼成し、2/分の均一な昇温速度で300 $^{\circ}$ まで昇温した後、5時間保温し、自然降温後取り出すと、吻(縫)合器のチタン製スクリュー本体表面に細孔を有する堅牢な二酸化チタンセラミックス層が生成され、水で洗浄して乾燥させ、セラミックス層の厚みは5~10 μ m程度とし、細孔の分布が均一で、孔径は0.5~6.5 μ m程度とし、若干の細孔間が連通している。

30

【0033】

上記の得られた薬物担持可能なチタン製スクリューは、均しく薬物を担持するために用いられることができることで薬物担持チタン製スクリューを形成し、その実施例を次の通りとする。

(薬物担持の実施例1)

【0034】

室温条件下で、上記薬物担持可能な吻(縫)合器のチタン製スクリューを真空装置内に入れ、真空条件下で濃度が15%のスルファジアジン又はスルファジアジン銀の濃アンモニア溶液を導入してから取り出して、別の真空装置に移して真空乾燥させると、スルファジアジン又はスルファジアジン銀を担持する薬物担持吻(縫)合器のチタン製スクリューが得られる。

40

(薬物担持の実施例2)

【0035】

室温条件下で、上記薬物担持可能な吻(縫)合器のチタン製スクリューを真空装置内に入れ、真空条件下で濃度が15%の成長因子エーテル溶液を導入してから取り出して、別の真空装置に移して真空乾燥させると、成長因子を担持する薬物担持吻(縫)合器のチタン製スクリューが得られる。

(薬物担持の実施例3)

【0036】

室温条件下で、上記薬物担持可能な吻(縫)合器のチタン製スクリューを真空装置内に入

50

れ、真空条件下で濃度が65%の各種ヒト用の組織細胞生長促進因子のいずれか1つの表皮成長因子溶液を導入してから取り出し、真空凍結乾燥機に移して乾燥させると、各種ヒト用の組織細胞生長促進因子の表皮成長因子を担持する吻（縫）合器のチタン製スクリューが得られる。

【産業上の利用可能性】

【0037】

本発明は、純チタン、二酸化チタン、ヒアルロン酸及びアルギン酸の特性を利用して既存の吻（縫）合器のチタン製スクリューに対し表面処理を行い、純チタン、二酸化チタン及びヒアルロン酸 - アルギン酸を相互作用させ、吻（縫）合器のチタン製スクリュー表面に細孔を有する堅牢な二酸化チタンセラミック層を形成させ、細孔の分布が均一で、平均孔径は0.5～6.5 μmとし、吻（縫）合器のチタン製スクリュー表面積を増加し、薬物を担持した時、薬物の貯蔵場所とすることができ、薬物を相対的に安定かつ均一に吻（縫）合器チタン製スクリュー表面細孔内に分布させ、また組織中に薬物の徐放や指向型放出が可能で、静菌及び癒合促進等の役割を果たす。

10

【0038】

本発明に係る薬物担持可能なチタン製スクリューは、一方、静菌薬及び癒合促進薬の担持に便利で、かつ徐放機能を持ち、もう一方、耐食セラミック特性を持つため、その表面に脱落物が発生しにくいことで、従来の吻（縫）合器のチタン製スクリューを人体に埋め込んだ後チタンイオンで生じる副作用を克服できる。

【0039】

本発明に係る薬物担持可能なチタン製スクリュー及びその調製方法も、チタン製スクリューが必要とされる医療器械内に用いられることができ、また臨床のニーズに応じてその他の薬物を担持する薬物担持チタン製スクリューを調製できる。

20

【0040】

本発明では好ましい実施例を前述の通り開示したが、これらは決して本発明に限定するものではなく、当業者が上記に開示した技術内容に基づいて行われる様々な修正、均等な変化或いは潤色を加えることは、均しく本発明の保護範囲内に入る。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I
A 6 1 L	27/56	(2006.01)	A 6 1 L 27/56
A 6 1 B	17/04	(2006.01)	A 6 1 B 17/04
A 6 1 B	17/11	(2006.01)	A 6 1 B 17/11

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 特表2015-529526(JP,A)
中国特許出願公開第103705988(CN,A)
米国特許出願公開第2009/0029077(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 L 15/00 - 33/18
A 6 1 B 17/00 - 17/94
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)