

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5019346号  
(P5019346)

(45) 発行日 平成24年9月5日(2012.9.5)

(24) 登録日 平成24年6月22日(2012.6.22)

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 L 27/00 (2006.01)** A 6 1 L 27/00 L  
**A 6 1 F 2/30 (2006.01)** A 6 1 F 2/30

請求項の数 10 (全 13 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2005-357213 (P2005-357213)                  (22) 出願日 平成17年12月12日(2005.12.12)                  (65) 公開番号 特開2007-159685 (P2007-159685A)                  (43) 公開日 平成19年6月28日(2007.6.28)                  審査請求日 平成20年11月14日(2008.11.14)</p>	<p>(73) 特許権者 504147243                  国立大学法人 岡山大学                  岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号                  (73) 特許権者 000110435                  ナカシマプロペラ株式会社                  岡山県岡山市上道北方688-1                  (74) 代理人 100113181                  弁理士 中務 茂樹                  (74) 代理人 100114535                  弁理士 森 寿夫                  (74) 代理人 100075960                  弁理士 森 廣三郎                  (74) 代理人 100126697                  弁理士 松浦 瑞枝</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨親和性インプラント及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

骨組織との接合部位においてチタン金属又はチタン合金からなる基材の表面に溝が形成された骨親和性インプラントであって；

前記溝の幅（W）が0.25～0.8mmであり、前記溝の深さ（D）が0.25～1mmであり、溝の幅（W）に対する溝の深さ（D）の比（D/W）が0.1～2であり、かつ

該溝の内表面に、酸素含有雰囲気中で加熱形成された厚さが0.01～1μmの酸化物皮膜を有することを特徴とする骨親和性インプラント。

【請求項 2】

前記溝の断面形状が矩形、台形、U字状又はV字状である請求項1記載の骨親和性インプラント。

【請求項 3】

前記基材が、アルミニウム又はバナジウムを実質的に含有しない請求項1又は2記載の骨親和性インプラント。

【請求項 4】

前記基材が、チタンを50重量%以上含有し、かつジルコニウム、タンタル、ニオブ及びパラジウムから選択される少なくとも1種の金属を合計で0.1～50重量%含有するチタン合金からなる請求項1～3のいずれか記載の骨親和性インプラント。

【請求項 5】

チタン金属又はチタン合金を所望の形状に成形してから、骨組織との接合部位においてその表面に溝を形成し、引き続き酸素含有雰囲気中で加熱することによって酸化物皮膜を形成することを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の骨親和性インプラントの製造方法。

【請求項 6】

前記溝を、機械的切削加工、ワイヤー放電加工、レーザー加工、ウォータージェット加工、プレス加工、超音波加工、エッチング加工からなる群から選択される少なくとも一種の加工方法によって形成する請求項 5 記載の骨親和性インプラントの製造方法。

【請求項 7】

前記溝を形成してから研磨処理する請求項 5 又は 6 記載の骨親和性インプラントの製造方法。

10

【請求項 8】

前記酸化物皮膜を形成する際の加熱温度が 300 ~ 700 である請求項 5 ~ 7 のいずれか記載の骨親和性インプラントの製造方法。

【請求項 9】

前記酸化物皮膜を形成した後に、80 ~ 300 の水又は水蒸気で処理する請求項 5 ~ 8 のいずれか記載の骨親和性インプラントの製造方法。

【請求項 10】

前記酸化物皮膜を形成した後に、カルシウムイオン及びリン酸イオンを含有する水溶液に浸漬する請求項 5 ~ 8 のいずれか記載の骨親和性インプラントの製造方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、チタン金属又はチタン合金からなる、骨親和性に優れたインプラントに関する。また、そのようなインプラントの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、金属製のインプラントが、人工骨や人工歯根など、整形外科や歯科の領域において広く使用されるようになってきている。例えば、変形性関節症や関節リウマチにより関節の機能を失った場合に、人工関節への置換によりその機能を再獲得する治療が一般的となっている。

30

【0003】

人工関節の骨への固定方法としては、現在主に二種類の方法が用いられている。一つは、骨セメントと呼ばれる接着剤を骨と人工関節の隙間に充填し、固定する手法である。骨セメントは術中に硬化するために、術後早期からのリハビリの開始が可能になる。しかしながら、骨セメントの充填時に骨髄内へ過度の圧迫を生じたためにショック症状や血圧低下を来す危険性が報告されているために、その利用は年々減少傾向を示している。もう一つの方法は、セメントレス固定と呼ばれている骨セメントを用いない固定方法であり、例えば人工関節の表面に作られた多孔質部への周辺骨の侵入による機械的なアンカー効果で固定するような方法である。この方法は、骨セメントを用いることによる危険性を回避できることから症例が急増している。しかしながら、人工関節が骨に固定されるのに要する時間は、患者の骨の成長速度に依存するために、患者に長期間の安静が求められる。

40

【0004】

上記セメントレス固定を採用した際の安静期間を短縮するために、人工関節に骨伝導性を付与する方法がこれまでにいくつか検討されている。その一つは、骨類似成分であるハイドロキシアパタイトを高温で溶射し、人工関節の表面に骨伝導性を付与する手法であり、既に実用化されている。しかしながら、この方法には、溶射のための大がかりな設備が必要なこと、溶射されるアパタイトが高温にさらされるために変性するおそれがあること、形成されたアパタイト層が剥離するおそれがある等の問題点があるとされている。

【0005】

50

特許文献1には、チタン又はチタン合金製の基材表面である生体組織との結合面に、特定の寸法の凹凸が形成されるとともに、アルカリチタン酸塩層が形成された骨代替材料が記載されている。当該骨代替材料は、基材表面にアルカリチタン酸塩層を有することによってアパタイト形成能が向上し、凹凸に基づくアンカー効果によって生体骨に対する強力な固着力が得られるとされている。上記凹凸の形成方法としては、サンドブラスト処理や、粉粒体を溶射する方法などが例示されている。また、上記アルカリチタン酸塩層は、基材を水酸化ナトリウム水溶液に浸漬してチタン酸ナトリウムの水和ゲル層を形成し、次いで焼成することによって形成される。この方法で形成される表面層はチタンとナトリウムを含有する金属酸化物層からなると考えられるが、このような新規な材料について、生体に対する安全性を完全に確認するのは容易ではない。

10

#### 【0006】

特許文献2には、チタンを含有する金属基材と、該金属基材の表面に設けられた金属酸化物層とを備え、該金属酸化物層の少なくとも表面にTiOHからなる化学種を有する骨伝導性生体材料が記載されている。このような化学種を表面に有する骨伝導性生体材料は、チタンを含有する金属基材を1000以下の温度で加熱処理して得られたチタン酸化物層を温度100以上、圧力0.1MPa以上の条件で水熱処理することで形成される。このとき、加熱処理によって形成される金属酸化物層の好適な厚さは3~10μm程度である。そして、このような構成とすることによって骨伝導性の良好な生体材料が提供される。例えば、特許文献2の実施例1においては、Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr合金に対して、800で1時間熱処理をして約5μmの厚さの金属酸化物層を形成し、それをリン酸緩衝液に浸漬して120、0.2MPaの条件で水熱処理した試料が、疑似体液中でアパタイト結晶を形成したことが記載されている。これに対し、上記水熱処理を行わずに金属酸化物層を形成しただけではアパタイト結晶が形成されないことが、特許文献2の比較例2に記載されている。また、特許文献2には、金属基材の表面の形状に関しては特に記載されていない。

20

#### 【0007】

非特許文献1には、空气中で400、1時間熱処理することによって表面に酸化物層が形成されたチタン金属の平板試料を疑似体液に浸漬してアパタイトの形成状態を観察した結果が示されている。このとき、疑似体液を入れた容器はその底面が上に凸の曲面を有するポリスチレン製の容器であり、その上に試料の平板が載置される形で平板試料が浸漬された。すると、試料の上面にはアパタイトが形成せず、下面(容器の底に接触する側)にのみアパタイトの形成が認められた。試料の下面は容器の曲面に接しているためその隙間は場所によって異なるが、概ね100μm程度の隙間を有するところにおいてアパタイトの形成が容易であった。しかしながら、このような位置にアパタイトが形成される理由は明らかにされていない。そして、非特許文献1には、金属基材の表面形状に関しては特に記載されていない。

30

#### 【0008】

【特許文献1】特開2000-210313号公報

【特許文献2】特開2003-235954号公報

【非特許文献1】Xiao-Xiang Wang、外3名、「A comparative study of in vitro apatite deposition on heat-, H2O2-, and NaOH-treated titanium」、ジャーナル・オブ・バイオメディカル・マテリアルズ・リサーチ(Journal of Biomedical Materials Research)、John Wiley & Sons, Inc., Periodicals, Inc., 2001年、54巻、p. 172-178

40

#### 【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

本発明は、上記課題を解決するためになされたものであり、特殊な材料を使用することなく、骨親和性及び安全性に優れたインプラントを提供することを目的とするものである。また、そのようなインプラントの好適な製造方法を提供することを目的とするものであ

50

る。

【課題を解決するための手段】

【0010】

上記課題は、骨組織との接合部位においてチタン金属又はチタン合金からなる基材の表面に溝が形成された骨親和性インプラントであって、前記溝の幅(W)が0.25~0.8mmであり、前記溝の深さ(D)が0.25~1mmであり、溝の幅(W)に対する溝の深さ(D)の比(D/W)が0.1~2であり、かつ該溝の内表面に、酸素含有雰囲気中で加熱形成された厚さが0.01~1μmの酸化皮膜を有することを特徴とする骨親和性インプラントを提供することによって解決される。本発明者が、チタン金属又はチタン合金からなる基材の表面に溝を形成し、その後、表面全体に酸化皮膜を形成して疑似体液に浸漬したところ、驚くべきことに、溝の内部に対してのみ選択的にアパタイトが形成されることを見出した。適当な寸法の凹部の内表面において、アパタイトが形成されやすいようである。したがって、このような凹部を積極的にインプラント表面に形成することによって、骨親和性に優れたインプラントを提供することができる。

10

【0011】

このとき、前記溝の断面形状が矩形、台形、U字状又はV字状であることが好ましい。前記基材が、アルミニウム又はバナジウムを実質的に含有しないことが好ましい。また、前記基材が、チタンを50重量%以上含有し、かつジルコニウム、タンタル、ニオブ及びパラジウムから選択される少なくとも1種の金属を合計で0.1~50重量%含有するチタン合金からなることも好ましい。

20

【0012】

また、上記課題は、チタン金属又はチタン合金を所望の形状に成形してから、骨組織との接合部位においてその表面に溝を形成し、引き続き酸素含有雰囲気中で加熱することによって酸化皮膜を形成することを特徴とする前記骨親和性インプラントの製造方法を提供することによっても解決される。このとき、前記溝を、機械的切削加工、ワイヤー放電加工、レーザー加工、ウォータージェット加工、プレス加工、超音波加工、エッチング加工からなる群から選択される少なくとも一種の加工方法によって形成することが好適である。前記溝を形成してから研磨処理することも好適である。前記酸化皮膜を形成する際の加熱温度が300~700であることも好適である。前記酸化皮膜を形成した後に、80~300の水又は水蒸気で処理することも好適である。また、前記酸化皮膜を形成した後に、カルシウムイオン及びリン酸イオンを含有する水溶液に浸漬することも好適である。

30

【発明の効果】

【0013】

本発明のインプラントは、その表面にアパタイトを形成しやすく骨親和性に優れるので、骨セメントを使用しなくても比較的短時間で骨に接着させることができると考えられる。また、特別な材料によるコーティングを施さないので、生体に対する安全性が高い。しかも、通常の生産設備を用いて比較的容易に製造することが可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明のインプラントの基材は、チタン金属(純チタン)又はチタン合金からなるものである。チタン金属を基材として用いる場合には、得られるインプラントがアパタイト形成能に優れるけれども強度的には不十分な場合があるので、大きな荷重のかからない部位、例えば、人工歯根などに好適に用いられる。一方、チタン以外の金属を含有するチタン合金はアパタイト形成能が低下する場合があるけれども、高強度のインプラントを得ることができるので、人工関節、内固定材、髄内釘など、大きな荷重がかかって強度が要求される部位に好適に使用される。

40

【0015】

本発明で使用されるチタン合金は、チタンを含有するものであればよく、特に限定されないが、チタン含有量が20重量%であることが好ましく、50重量%以上であることが

50

より好ましい。チタン含有量が50重量%以上のものが好適に使用される。チタン合金に配合されるチタン以外の金属としては、アルミニウム、バナジウム、ジルコニウム、タンタル、ニオブ、パラジウム、モリブデンなどが例示される。現在、医療用に使用されるチタン合金の中で最も一般的なものはTi-6Al-4V(アルミニウム6重量%とバナジウム4重量%を含有し残余がチタンであるチタン合金)であるが、後の実施例でも示されるように、これを基材として用いたインプラントはアパタイト形成能が不十分であった。このことから合金中のアルミニウム又はバナジウムがアパタイト形成を阻害する方向に働いていると推定される。したがって、アパタイト形成能の面から、本発明で用いる基材がアルミニウム又はバナジウムを実質的に含有しないことが好ましい。特に、アルミニウム及びバナジウムは、溶出による細胞への毒性や金属アレルギーの発現が懸念されるので、実質的に含有しないことが好ましい。

10

#### 【0016】

強度に優れたインプラントを得るためには、純チタンではなくチタン合金を使用することが好ましい。具体的には、チタンを50重量%以上含有し、かつジルコニウム、タンタル、ニオブ及びパラジウムから選択される少なくとも1種の金属を合計で0.1~50重量%含有するチタン合金が好適に使用される。後の実施例でも示されるように、ジルコニウム15重量%、タンタル4重量%、ニオブ4重量%及びパラジウム0.2重量%を含有し残余がチタンであるチタン合金(Ti-15Zr-4Ta-4Nb-0.2Pd)を基材として用いたインプラントについては、上記Ti-6Al-4Vを用いた場合よりもアパタイト形成能に優れており、ジルコニウム、タンタル、ニオブ及びパラジウムを含有しても、アパタイトの形成を大きく阻害しないことがわかる。しかも、これらの金属は生体に対する悪影響が一般的に小さいとされているものである。ジルコニウム、タンタル、ニオブ及びパラジウムから選択される少なくとも1種の金属の含有量が0.1重量%未満である場合、用途によっては強度が不十分になるおそれがあり、より好適には1重量%以上(このとき、チタンの含有量は99重量%以下)であり、さらに好適には5重量%以上(チタンの含有量は95重量%以下)であり、特に好適には10重量%以上(チタンの含有量は90重量%以下)である。一方、ジルコニウム、タンタル、ニオブ及びパラジウムから選択される少なくとも1種の金属の含有量が50重量%を超える場合、アパタイト形成能が低下するおそれがあり、より好適には40重量%以下(チタンの含有量は60重量%以上)であり、さらに好適には30重量%以下(チタンの含有量は70重量%以上)である。

20

30

#### 【0017】

本発明のインプラントは、骨組織との接合部位において基材の表面に溝又は穴が形成されている。当該溝又は穴を形成する方法は特に限定されず、そのような形状の表面を有する鋳型を用いて一体的に成形してもよいし、予め成形したものの表面に溝や穴を形成してもよい。インプラントは、様々な寸法や形状のものが求められる場合が多いので、チタン金属又はチタン合金を予め所望の形状に成形してから、骨組織との接合部位においてその表面に溝又は穴を形成する方法が好適である。成形方法は特に限定されず、鋳造、鍛造、削り出しなどによって成形することができる。例えば、人工関節であれば骨に挿入される部分に対して溝又は穴が形成される。

40

#### 【0018】

骨組織との接合部位において基材の表面に溝又は穴を形成する方法は、所望の寸法の凹部を形成できる方法であればよく、特に限定されない。機械的切削加工、ワイヤー放電加工、レーザー加工、ウォータージェット加工、プレス加工、超音波加工、エッチング加工などの方法によって、成形品の表面に対して溝又は穴を形成することができる。

#### 【0019】

こうして得られた溝又は穴の形状及び寸法は、その内部にアパタイト形成が可能なものであれば特に限定されない。溝又は穴の断面形状は、矩形、台形、U字状、V字状などとすることができ、溝又は穴を形成する加工方法に応じて好適な断面形状が採用される。なかでも、溝又は穴の内部空間を広く確保するためには、矩形、台形又はU字状とすること

50

が好ましい。また、応力集中する脆弱部を有さないためにはU字状であることが好ましい。溝は、所定の間隔を空けて相互に概ね並行に形成することもできるし、互いに交差するように形成することもできる。互いに交差するように溝を形成した場合には、溝以外の部分が島状に残る形になる。また、穴は基材の表面に適当な間隔を空けて多数形成される。

#### 【0020】

形成される溝又は穴の幅(W)が0.01~3mmであることが好ましい。幅(W)が0.01mm未満である場合には、内部空間が小さくなりすぎてアパタイト形成が不十分になるおそれがあるとともに、加工も困難になる。リソグラフィーを用いた化学エッチングなどの特殊な手法を採用せずに、機械的切削加工、ワイヤー放電加工、レーザー加工、ウォータージェット加工、プレス加工、超音波加工、エッチング加工などの方法によって効率良く形成するのであれば、幅(W)が0.1mm以上であることが現実的である。加工性、アパタイト形成性の両面からみて、幅(W)が0.25mm以上であることがより好適である。一方、幅(W)が3mmを超える場合には、内部空間が大きくなりすぎてアパタイト形成が不十分になるおそれがある。幅(W)は、より好適には1.5mm以下であり、さらに好適には0.8mm以上である。ここで、幅(W)とは、製品であるインプラントにおいて基材表面が削られている部分の幅のことをいう。

10

#### 【0021】

形成される溝又は穴の深さ(D)が0.01~1mmであることが好ましい。深さ(D)が0.01mm未満である場合には、内部空間が小さくなりすぎてアパタイト形成が不十分になるおそれがある。深さ(D)は、より好適には0.1mm以上であり、さらに好適には0.25mm以上である。一方、深さ(D)が1mmを超える場合には、内部空間が大きくなりすぎてアパタイト形成が不十分になるおそれがあるとともに、インプラントの力学的強度が低下するおそれがある。深さ(D)は、より好適には0.8mm以下であり、さらに好適には0.6mm以下である。ここで、深さ(D)とは、製品であるインプラントにおける、基材表面から溝又は穴の最深部までの深さのことを言う。

20

#### 【0022】

前記溝又は穴の幅(W)に対する前記溝又は穴の深さ(D)の比(D/W)が0.1~2であることが好ましい。比(D/W)が0.1未満である場合には、骨に装着されたときに、溝又は穴の底部と骨組織との間の距離がばらつきやすくなり、アパタイト形成可能な空間が確保できないところが部分的に発生するおそれがある。骨の表面は必ずしもインプラント表面の形状に厳密に沿うわけではないので、この点は重要である。比(D/W)は、より好適には0.2以上であり、さらに好適には0.3以上である。一方、比(D/W)が2を超える場合には、インプラントの力学的強度が低下するおそれがあるのみならず溝又は穴を形成するための加工操作も困難になるおそれがある。比(D/W)は、より好適には1.5以下であり、さらに好適には1.2以下である。

30

#### 【0023】

溝又は穴を形成する操作によってエッジやバリが発生することがあるので、予め溝又は穴を形成してから研磨処理を施すことが好ましい。これによって、骨組織に直接接触する部分に発生したエッジやバリを除去することができ、溝又は穴が形成されていない部分の表面を平滑にして、当該部分の表面と骨組織とを接触させやすくできるとともに、安全に装着できるようになる。この研磨操作において、溝又は穴の内部は同時に研磨されてもされなくても構わない。従来、インプラントの表面を荒らす手法は多数提案されているが、溝又は穴を形成するとともに、溝又は穴が形成されていない部分の表面は研磨して平滑にするという手法はほとんど採用されていなかった。従来は機械的なアンカー効果を得ることを目的としてインプラント表面に凹凸を設けていたのに対し、本発明ではアパタイト形成の可能な空間に確保することを目的としてインプラント表面に凹部を設けるためである。なお、予め酸化物皮膜を形成してから、溝又は穴以外の部分だけを研磨することも可能であるが、通常は研磨後に酸化物皮膜を形成することが好ましい。

40

#### 【0024】

こうして溝又は穴が形成され、必要に応じて研磨が施された後で、基材の表面に酸化物

50

皮膜が形成される。溝又は穴の内表面に酸化物皮膜を形成することによって、溝又は穴の内部にアパタイトが形成されやすくなる。酸化物皮膜の形成方法は特に限定されず、酸化可能な雰囲気中で加熱しても良いし、陽極酸化処理を施しても良いし、酸化剤を含有する液体中に浸漬しても良い。これらのうちでも、酸化可能な雰囲気中で加熱することが好ましく、具体的には、大気中など、酸素を含有する雰囲気中で加熱することが好ましい。このような方法による酸化物皮膜の形成操作はきわめて容易であるし、形成される皮膜も基材に含まれる金属原子が酸化されただけのものなので、通常、安全性も高い。

**【 0 0 2 5 】**

前記酸化物皮膜を形成する際の加熱温度が 300 ~ 700 であることが好ましい。加熱温度が 300 未満である場合には、酸化物皮膜の形成が不十分になり、アパタイト形成能が低下するおそれがある。加熱温度は、より好適には 350 以上である。チタン合金を使用する場合には、アパタイト形成の可能な酸化物皮膜を形成するために要する温度が、純チタンに比べて高いので、加熱温度が 400 以上であることが好ましい。一方、加熱温度が 700 を超える場合には、基材のチタン金属又はチタン合金の結晶構造が変化してインプラントの機械的強度が低下するおそれがある。加熱温度は、より好適には 600 以下でありさらに好適には 550 以下である。加熱時間は、加熱温度との関係で適当に設定されるが、通常 5 分 ~ 24 時間程度である。

10

**【 0 0 2 6 】**

こうして形成される酸化物皮膜の厚さは、0.01 ~ 1  $\mu\text{m}$  であることが好ましい。酸化物皮膜の厚さが 0.01  $\mu\text{m}$  未満である場合、アパタイト形成能が低下するおそれがある。酸化物皮膜の厚さは、より好適には 0.05  $\mu\text{m}$  以上であり、さらに好適には 0.1  $\mu\text{m}$  以上である。一方、酸化物皮膜の厚さが 1  $\mu\text{m}$  を超える場合には当該皮膜の剥離が懸念される。酸化物皮膜の厚さは、より好適には 0.7  $\mu\text{m}$  以下であり、さらに好適には 0.5  $\mu\text{m}$  以下である。

20

**【 0 0 2 7 】**

前記酸化物皮膜を形成した後に、80 ~ 300 の水又は水蒸気で処理することも好ましい。このような処理を施すことによって、単に空気中の加熱によって酸化物皮膜を形成しただけよりもアパタイト形成能が向上する。80 ~ 100 の水を用いて常圧下で処理することも可能であるが、十分な効果を得るためには 100 以上、より好ましくは 120 以上の水又は水蒸気を用いて加圧条件下で処理するほうが好ましい。一方、300 を超える水又は水蒸気で処理する場合には、処理装置が大掛かりになってしまう。より好適には 200 以下である。水又は水蒸気で処理する時間は、通常 5 分 ~ 24 時間程度である。

30

**【 0 0 2 8 】**

また、前記酸化物皮膜を形成した後に、カルシウムイオン及びリン酸イオンを含有する水溶液に浸漬してから、骨に対して装着することも好ましい。こうすることによって、前記溝又は穴の内表面に予めアパタイト粒子又はその前駆体を析出させてから、骨に対して装着することができ、さらに迅速に骨に対して接着させることができる。このとき、前記溝又は穴の内表面に形成されるのは、アパタイト粒子であることが好ましいが、その前駆体であっても効果が期待できる。ここで用いられるカルシウムイオン及びリン酸イオンを含有する水溶液は、アパタイト粒子又はその前駆体の析出が可能な水溶液であればよく、その他の成分を含有していてもよい。例えば体液成分に含まれるナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、塩素イオン、炭酸イオン、硫酸イオンなどを含んでも良く、擬似体液を用いることが特に好ましい。また、前記酸化物皮膜を形成した後に、上述のように水又は水蒸気で処理してから、カルシウムイオン及びリン酸イオンを含有する水溶液に浸漬してもよい。

40

**【 0 0 2 9 】**

以上のようにして製造された本発明のインプラントは、特殊な材料を使用することなく、骨親和性及び安全性に優れているので、整形外科用途あるいは歯科用途などにおいて広く使用することができる。例えば、人工関節、人工歯根、内固定材、髄内釘などの用途に

50

好適に使用される。そして骨セメントを使用しなくても比較的短期間で骨に接着できることが期待される。

【実施例】

【0030】

以下、実施例を使用して本発明をさらに詳細に説明する。

【0031】

実施例1（溝の寸法の影響）

医療用グレードのチタン金属（純チタン）からなる、 $12\text{ mm} \times 12\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ の板状体の片面に、エンドミルを用いて、断面形状が長方形の溝を、板状態の端から端まで形成した。1枚の試料に、深さ（D）を $200\text{ }\mu\text{ m}$ に固定して、幅（W）を $200\text{ }\mu\text{ m}$ 、 $500\text{ }\mu\text{ m}$ 、 $800\text{ }\mu\text{ m}$ 及び $1000\text{ }\mu\text{ m}$ に変更した溝を、それぞれ形成した。また、深さ（D）を $500\text{ }\mu\text{ m}$ 、 $800\text{ }\mu\text{ m}$ 及び $1000\text{ }\mu\text{ m}$ に固定して、上記同様に幅（W）を4通りに変更した溝が形成された3枚の試料も作成した。その後、マuffle炉内で空気中、 $400\text{ }^\circ\text{ C}$ で1時間の熱処理を施した。熱処理後の試料はいずれもブロンズ色を呈しており、この色調から、 $0.12\text{ }\sim\text{ }0.2\text{ }\mu\text{ m}$ 程度の酸化チタンの皮膜が形成されていることがわかった。

10

【0032】

ヒトの体液とほぼ等しい無機イオン濃度を有する擬似体液を調製した。そのイオン濃度は、 $\text{Na}^+$ が $142.0\text{ mM}$ （ミリモル/リットル）、 $\text{K}^+$ が $5.0\text{ mM}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ が $1.5\text{ mM}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ が $2.5\text{ mM}$ 、 $\text{Cl}^-$ が $147.8\text{ mM}$ 、 $\text{HCO}_3^-$ が $4.2\text{ mM}$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}$ が $1.0\text{ mM}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ が $0.5\text{ mM}$ であり、 $36.5\text{ }^\circ\text{ C}$ におけるpHは7.4である。この擬似体液を、直径が $58\text{ mm}$ で、高さが $21\text{ mm}$ で、底面が平坦である円筒形のポリスチレン製容器に $30\text{ mL}$ 入れた。そして、前記溝を形成してから加熱して得られた試料を、アセトンで脱脂してから、1枚ずつ溝を形成した面が下になるようにして、擬似体液中に浸漬し、 $36.5\text{ }^\circ\text{ C}$ の恒温槽内で1週間静置した。

20

【0033】

1週間後に擬似体液から取り出して試料表面を走査型電子顕微鏡で観察した。その結果、溝の内表面に $3\text{ }\sim\text{ }5\text{ }\mu\text{ m}$ 程度の球状のアパタイト粒子が析出している状況が観察された。溝の外側の試料表面においては、全ての試料においてアパタイト粒子の析出は観察されなかった。溝の内表面へのアパタイトの形成は選択的である。その形成状況について表1にまとめて示す。このとき、アパタイトの形成状況については、溝の内表面への析出量が多いものから少ないものへ、A、B、Cの三段階で評価し、全く形成されなかった試料についてはD評価とした。また、代表的な例として、幅（W）が $500\text{ }\mu\text{ m}$ で深さ（D）が $500\text{ }\mu\text{ m}$ であるときのアパタイト粒子の析出状況を示した写真を図1に示す。析出物について元素分析したところ、リン元素とカルシウム元素を含んでおり、析出物の形態も考慮すれば、他の生体活性材料表面に析出するのと同種の骨類似アパタイトであると考えられる。

30

【0034】



【表 1】

幅(W) ( $\mu\text{m}$ )	深さ(D) ( $\mu\text{m}$ )	(W/D)	アパタイト 形成状況 *1)
200	200	1	B
	500	2.5	B
	800	4	A
	1000	5	A
500	200	0.4	B
	500	1	A
	800	1.6	A
	1000	2	A
800	200	0.25	B
	500	0.625	A
	800	1	A
	1000	1.25	A
1000	200	0.2	C
	500	0.5	C
	800	0.8	D
	1000	1	D

\*1) A: 形成量多 B: 形成量中  
C: 形成量少 D: 形成されず

## 【 0 0 3 5 】

表 1 からわかるように、幅 (W) が 1 0 0 0  $\mu\text{m}$  の溝においては、その深さ (D) が 8 0 0  $\mu\text{m}$  以上ではアパタイトが形成されず、深さ (D) が 5 0 0  $\mu\text{m}$  以下であってもその形成量はわずかであった。このことから幅 (W) が広すぎ、しかも溝の断面積が大きくなりすぎると、アパタイトの形成が抑制される傾向にあることがわかった。一方、幅 (W) が 8 0 0  $\mu\text{m}$  以下の溝においては、その深さ (D) が 2 0 0  $\mu\text{m}$  の場合にはアパタイトの形成量が多くなく、特に溝の開口部に近い部分での形成密度が低くなっていた。また、幅 (W) が 2 0 0  $\mu\text{m}$  の溝においては、その深さ (D) が 5 0 0  $\mu\text{m}$  であってもアパタイトの形成量が多くなかった。これらのことから、溝が浅すぎたり、溝の断面積が小さすぎたりした場合には、アパタイトの形成が抑制される傾向にあることがわかった。すなわち、特定範囲の寸法の凹部を形成することによってアパタイトの形成が促進されることがわかった。

## 【 0 0 3 6 】

比較例 1 (加熱処理なし)

実施例 1 と同様の方法によって、チタン金属 (純チタン) の板状体の片面に幅 (W) が 5 0 0  $\mu\text{m}$  で、深さ (D) が 5 0 0  $\mu\text{m}$  の溝を形成した。その後、熱処理を施すことなく実施例 1 と同様に擬似体液に浸漬する試験を行った。その結果、溝の内表面へのアパタイト形成は全く認められなかった。溝の外側の試料表面においてもアパタイト形成は全く認められなかった。

## 【 0 0 3 7 】

実施例 2 (熱水処理の影響)

実施例 1 と同様の方法によって、チタン金属 (純チタン) の板状体の片面に幅 (W) が 5 0 0  $\mu\text{m}$  で、深さ (D) が 5 0 0  $\mu\text{m}$  の溝を形成した。その後、実施例 1 と同様にマッフル炉内で空气中、4 0 0 で 1 時間の熱処理を施した。熱処理を施した試料を、蒸留水

を入れた耐圧容器に投入し、150 で24時間加熱した。こうして得られた試料を、実施例1と同様に擬似体液に浸漬する試験を行った。その結果、溝の内表面に0.5~1 μm程度の球状のアパタイト粒子が析出している状況が観察された。このとき、溝の外側の試料表面においても同程度の寸法の球状のアパタイト粒子が少し析出していた。溝の内部でのアパタイト粒子の析出量は、溝の外側よりも多く、深い位置ではほとんど隙間なくアパタイト粒子が内表面を覆っていた。すなわち、熱水で処理することによって、溝の内表面に粒径の小さいアパタイトを高密度に析出させられることがわかった。

【0038】

実施例3(チタン合金の使用)

実施例1において、チタン金属(純チタン)の板状体の代わりに、Ti-6Al-4V及びTi-15Zr-4Ta-4Nb-0.2Pdの2種類のチタン合金の板状体(寸法は実施例1と同じ)を用いて、その片面に幅(W)が500 μmで、深さ(D)が500 μmの溝を形成した。溝が形成された各合金試料をそれぞれ2つずつ作成し、400 で1時間加熱処理した試料と、500 で1時間加熱処理した試料とを作成した。これら合計4種類の試料について、実施例1と同様に擬似体液に浸漬する試験を行った。その結果、400 で加熱した試料では両合金ともにアパタイトが形成されなかった。そして、Ti-6Al-4Vについては、500 で加熱した試料でもアパタイトが形成されなかったが、Ti-15Zr-4Ta-4Nb-0.2Pdについては、500 で加熱した試料において、溝の内表面に3~5 μm程度のアパタイト粒子が析出していることが確認された。このとき、溝の外側の試料表面においても同程度の寸法の球状のアパタイト粒子が析出していたが、溝の内表面に比べるとごく僅かであった。このことから、チタン合金は酸化物皮膜の形成が純チタンよりも困難であって、それを形成するのに高い温度を要するようである。そして、アルミニウム及びバナジウムを含有する合金の場合にはアパタイト形成が困難であったのに対し、ジルコニウム、タンタル、ニオブ及びパラジウムを含有する合金の場合にはアパタイトの形成が認められ、本発明のインプラントの基材として適していることがわかった。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】実施例1で幅(W)500 μm、深さ(D)500 μmの溝の内表面に形成されたアパタイト粒子の状況を観察した電子顕微鏡写真である。

【図2】実施例2で熱水処理した溝の内表面に形成されたアパタイト粒子の状況を観察した電子顕微鏡写真である。

【図3】実施例3で500 に加熱したTi-15Zr-4Ta-4Nb-0.2Pd合金試料の溝の内表面に形成されたアパタイト粒子の状況を観察した電子顕微鏡写真である。

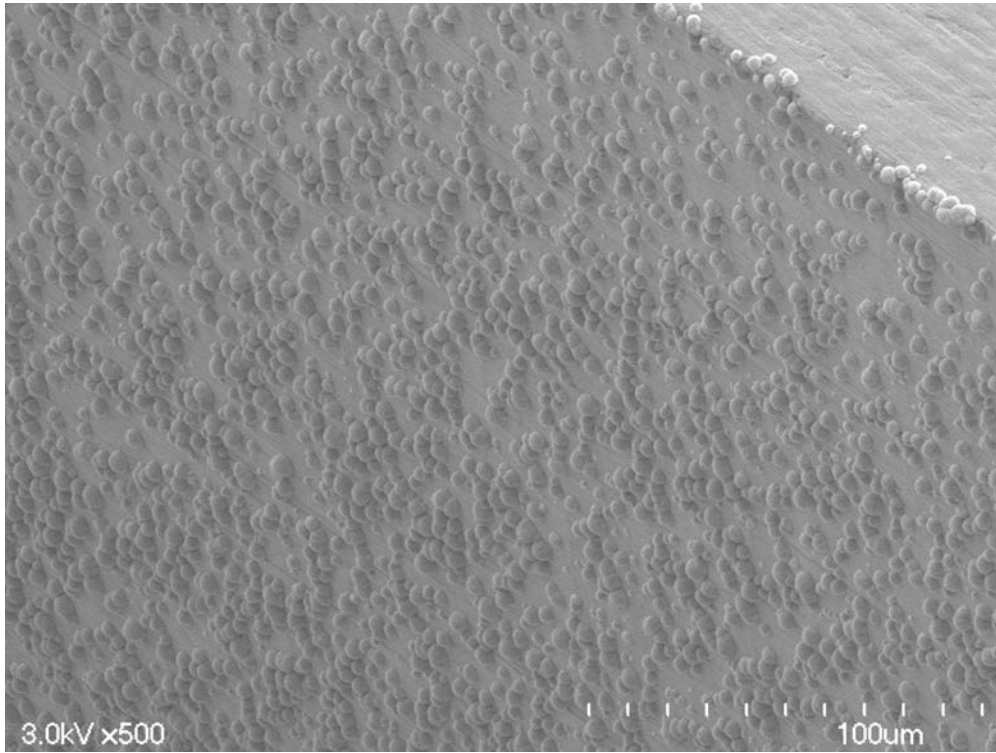
。

10

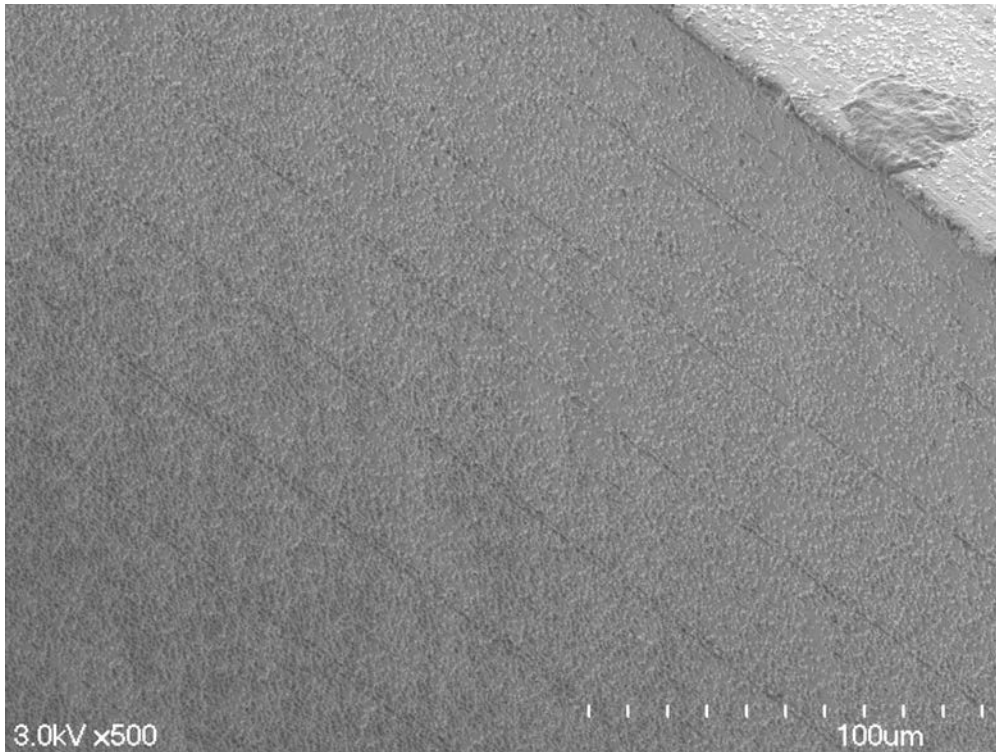
20

30

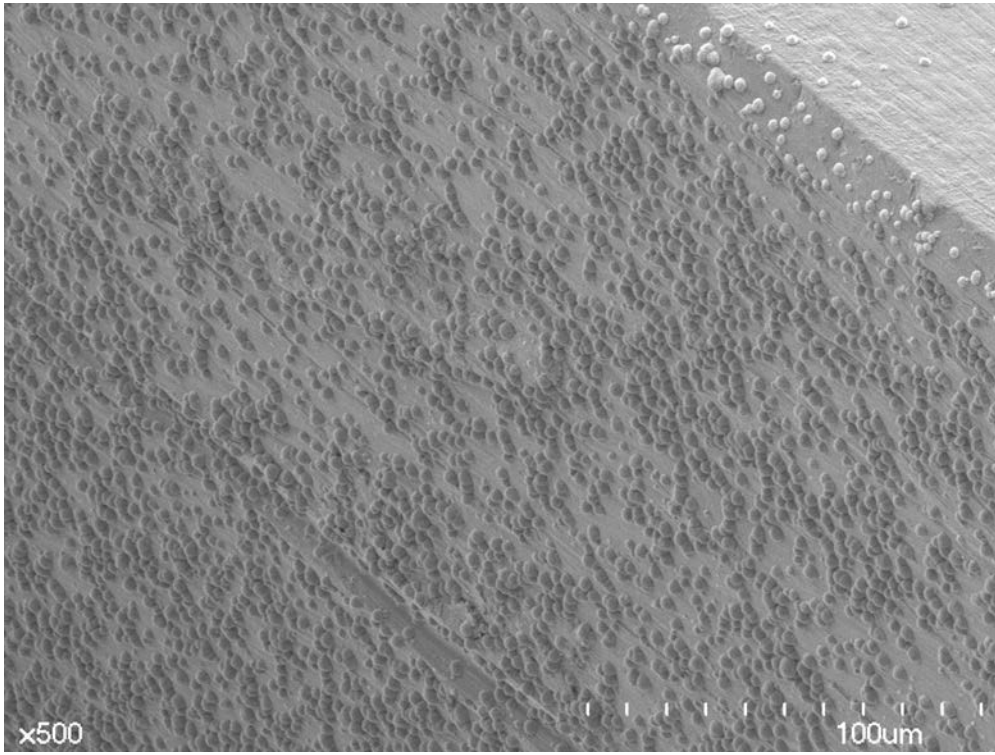
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



## フロントページの続き

- (72)発明者 都留 寛治  
岡山県岡山市津島中三丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科内
- (72)発明者 早川 聡  
岡山県岡山市津島中三丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科内
- (72)発明者 尾坂 明義  
岡山県岡山市津島中三丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科内
- (72)発明者 杉野 篤史  
岡山県岡山市上道北方688番地の1 ナカシマプロペラ株式会社内
- (72)発明者 土居 憲司  
岡山県岡山市上道北方688番地の1 ナカシマプロペラ株式会社内
- (72)発明者 藏本 孝一  
岡山県岡山市上道北方688番地の1 ナカシマプロペラ株式会社内

審査官 安居 拓哉

- (56)参考文献 特開平06-125978(JP,A)  
特開平07-047115(JP,A)  
国際公開第2004/062705(WO,A1)  
特開平04-054966(JP,A)  
特開2000-210313(JP,A)  
特開平06-154257(JP,A)  
特開平04-002341(JP,A)  
特開平03-218769(JP,A)  
特開2005-533552(JP,A)  
特開2003-235954(JP,A)  
国際公開第2003/049781(WO,A1)  
特開平09-051940(JP,A)  
特開2002-248163(JP,A)  
特開平11-043799(JP,A)  
LARSSON, C. et al., Biomaterials, 1996年, Vol.17, pp.605-616

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 27/00

A61F 2/30

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)