

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5042410号
(P5042410)

(45) 発行日 平成24年10月3日(2012.10.3)

(24) 登録日 平成24年7月20日(2012.7.20)

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

請求項の数 1 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2000-613493 (P2000-613493)	(73) 特許権者	506184912
(86) (22) 出願日	平成12年4月28日 (2000.4.28)		ティグラン、テクノロジーズ、アクチボラ
(65) 公表番号	特表2002-541984 (P2002-541984A)		グ (パブリック)
(43) 公表日	平成14年12月10日 (2002.12.10)		Tigran Technologies
(86) 国際出願番号	PCT/SE2000/000802		AB (Publ)
(87) 国際公開番号	W02000/064504		スウェーデン国205 12 マルメ、ミデ
(87) 国際公開日	平成12年11月2日 (2000.11.2)		イオン サイエンス パーク
審査請求日	平成18年12月25日 (2006.12.25)	(74) 代理人	100117787
(31) 優先権主張番号	9901523-2		弁理士 勝沼 宏仁
(32) 優先日	平成11年4月28日 (1999.4.28)	(74) 代理人	100091487
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		弁理士 中村 行孝
前置審査		(74) 代理人	100107342
			弁理士 横田 修孝
		(74) 代理人	100111730
			弁理士 伊藤 武泰

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨組織および／または結合組織の内成長および成長をもたらすためのボディ並びにこのようなボディを作る方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

骨組織および／または結合組織の内成長および成長をもたらすための不規則形状の金属または金属合金粒体の製造方法であって、

該粒体は、該粒体の中を通して連続的である多数の孔を含んでなり、該多数の孔の開口部、および該多数の孔の少なくとも一部をつなげる導管または通路の開口部は50 μmより大きい幅を有しており、

上記方法は、

金属または金属合金の溶融物にガスを吹き込んで多数の粒体を作り、多数の孔開口部を有する粒体を分離することを特徴とし、

ここで、上記の孔開口部は50 μmより大きい幅を有し、該多数の孔の少なくとも一部をつなげる導管または通路は50 μmより大きい幅を有している、方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

SEB 462, 638は、空洞を有する生体組織へ大腿骨人工器官のステムのような細長い人工器官を固定するための手段について開示しており、1本の人工器官がその空洞の境界部へ隙間をあけて入れられる。本質的に、その隙間全体が、ゆったりしているがいはじめに詰め込んだ生体適合性物質の粒体で満たされ、その粒体は相互につながれている。粒体質の例としてチタンが挙げられ、その粒体は不規則で、本質的に非弾性であり、好ましくは多孔質であると述べられており、後者の性質が骨性壁から成長した骨組織の増殖

部分を結合していると言われている。多孔性は粒体物質の溶融物にガスを吹き込んで得られた。

【0002】

US A 5, 217, 496は、生体骨組織で使用に適し、多孔質外表面を有するチタンの支持体と、粉碎された生体骨組織およびチタン粉末からなる混合物の付着層とから構成される、インプラントについて開示している。その混合物には栄養素が補充されるが、これは粉碎された骨組織を成長させて、粉碎された生体骨組織およびチタン粉末を互いにおよび支持体と結びつける組織を形成させる。

【0003】

US A 5, 676, 700は骨組織の修復、強化および置換のための生体適合性構造材料について開示しており、その材料は骨組織空洞で骨接続性および骨誘導性マトリックスを形成するように適用される。その材料物質はチタンでもよく、材料は自然骨の内成長のために微孔質であることが有利と言われている。

10

【0004】

上記すべての文献では、生体適合性物質として、チタンに加えて、特にヒドロキシルアパタイト、バイオセラミックス、バイオガラスを挙げている。

上記文献では、生体適合性物質の多孔性が骨組織の結合にとり好ましいものを生じさせていると指摘している。

【0005】

本発明によると、生体適合性物質の多孔性の既定尺度が骨組織の成長速度に関する実際上の決定的要因であることが意外にもわかった。

20

生体適合性物質の粒体のようなボディが連続的な多孔質であり、

ボディの多孔性が最低限界値を有しているならば、

表面多孔性が確かに骨組織を結合させながら、骨組織の有意に高い成長速度および多量の骨、ひいては生体適合性物質で骨組織の有意に改善されたアンカーリング(anchoring)および強度が得られることがわかった。

本発明の追加利点は多孔質顆粒の強度により得られ、その強度は骨組織を内成長させた方が骨を内成長させない場合よりも大きい。骨の内成長のおかげで、強度が主に骨組織により得られるようになり、これはバイオメカニカルな観点からは好ましい。

【0006】

30

“連続的な多孔質”とは、生体適合性物質の粒体のような多孔質ボディ中に骨組織を成長させるような多孔性を意味している。本発明によると、このような多孔性は導管、通路で相互につながれた空洞をボディにもたすため、そのボディの外表面の一部への骨組織の成長は、ボディ内を通して、ボディの外表面の他部分から外部へと成長を続けさせる。空洞とは、任意形状の切れ込み、くぼみ、ポケットを意味し、これらの空洞をつなげる導管、通路は任意形態を有して、空洞の一部を構成することができる。このような構造の例は、サンゴまたは鍾乳洞で自然にみられる。

【0007】

最低限界値とは、>約50 μ mの幅を有した切れ込み、くぼみ、ポケットおよび導管の開口部をここでは意味する。栄養素の供給が抑制されて、含有された材料で骨の正常な構造に発育させることが妨げられることから、それより小さな開口部寸法では骨組織の成長を制限または抑制してしまう。事実、ボディの多孔性に上限はない。上限はむしろボディの強度により決められる。

40

本発明によると、互いに隣同士に位置して開いた表面孔を有するボディで表面孔から空洞を形成させることができ、その結果あるボディの表面孔が他のボディの表面孔と一緒に空腔または導管/通路を形成する。

【0008】

本発明によると、ヒドロキシルアパタイトのような脆い生体適合性物質は、このような物質が自然骨の修復、強化および置換に用いられたとき、本発明の目的にとり最適ではないこともわかった。このような物質は、必然的に生じる負荷に曝されたとき、例えば粒体の

50

ような生体適合性ボディが存在する人体または人体の一部が例えば四肢を動かしたときに負荷に曝されたとき、容易に分解してしまう。生体適合性物質のボディの分解部分は、骨の形成を妨げて骨吸収を多々もたらすという、好ましくない炎症反応を生じる。

【 0 0 0 9 】

本発明によると、金属物質または非脆弱複合材が選択され、そこではヒドロキシルアパタイト、バイオセラミックスなどのような天然物質を多孔質ボディの物質中の成分として含有させてもよく、プラスチックのような他成分も可塑性を保证する。本発明によるボディ物質は事実上可塑性または非本質的に弾性にすべきである。過度な弾性は骨組織に圧力をかけて、後でそれを壊してしまう。

【 0 0 1 0 】

チタン（二酸化チタン）が金属物質として有利に選択される。チタンボディの多孔性はチタンの溶融物にガスを吹き込んで有利に得られる。こうして、S E B 4 6 2 , 6 3 8 で記載されているように、チタン粒体を生産することができる。

しかしながら、上記のような多孔性に関する要件は、金属の溶融物にガスを吹き込むことだけで、自動的に満たされるわけではない。本発明によると、こうして得られたボディ/粒体の多孔性をチェックして、それが要件を満たすかどうかを確認する。チェックは、例えば、適切な波長での蛍光透視法、およびTV受像機、および上記要件を満たさない粒体の自動分離（例えば、コンベヤーベルトから）により行うことができる。

【 0 0 1 1 】

> 約 5 0 μ m の上記限界値は骨組織に関する。結合組織の内成長が骨組織の代わりにまたはそれを犠牲にして望まれるならば、限界値は > 約 5 0 ~ 1 0 μ m となる。

本発明による粒体のような多孔質ボディは、インビボで骨組織の成長後に代替物として骨空洞、失われた足（リウマチ、骨粗鬆症）を満たすため、またはS E B 4 6 2 , 6 3 8 に従い人工器官を固定するために、人体のような生体ボディに埋め込むことができる。本発明による多孔質ボディは、インビトロで骨組織の前培養向けのベースとして機能することもあり、または後で生体組織へ埋め込むためにインビトロで特に成長因子を含有した栄養溶液で満たしてもよい。骨空洞を満たす場合には、ボディは粒状および不規則的で、< 1 0 mm の大きさを有していることが好ましく、こうすると複数/多数の粒体で骨空洞を最適に満たせる。

【 0 0 1 2 】

多孔質ボディは、例えば、天然物質のいわゆるマトリックスの分解性物質で満たしてもよい。このような天然マトリックスの例は、コラーゲン、フィブリン、デンプンおよびヒアルロン酸のゲルである。本発明によると、このマトリックスは分解して内成長骨組織に置き換わる。骨組織の内成長は、成長刺激物質、特にT G F （トランスフォーミング成長因子）またはB G F （骨成長因子）のような成長因子が分解性物質へ加えられたならば、更に刺激される。本発明によるボディの孔は、例えば吸引により、ゲル物質と共に動かしてから、その物質をゲル化してもよい。

【 0 0 1 3 】

本発明による粒体で、小さなボディは、インプラントを生産するために、フレキシブルなまたは堅いケーシングに封入してもよい。例えば、本発明による粒体は、スリーブ（例えばU S A 5 , 0 1 5 , 2 4 7 のスリーブ参照）と一緒にして、背骨インプラントを形成するために、堅いスリーブに封入してもよい。ケーシングに封入する他の可能性はS E 9 8 0 3 0 7 8 6 で開示されている。ケーシングは、生物細胞物質の内成長および成長を、その粒体へおよびそこからそのケーシングへと行わせるための開口部を有している。本発明による粒体は、分解した生物組織と混合してもよい。

【 0 0 1 4 】

本発明の態様は電子顕微鏡画像である添付図面で説明されており、図1は本発明による多孔質構造を示し、図2はチタン粒体の外表面の本発明による別な多孔質構造を示している。図3は本発明による多孔性を有したチタン粒体の薄片の画像である。すべての画像は、S E B 4 6 2 , 6 3 8 で更に詳細に記載された振動技術を用いて埋め込んだ後に人体

10

20

30

40

50

の大腿骨から除去された、不規則な粒体または顆粒から作成されている。

【0015】

図1は石の山の形態をした構造を示し、図2はサンゴ構造を示している。その構造は、チタンの溶融物にガスを吹き込み、上記の品質チェックを行うことにより得られた。双方の画像は骨組織の前段階として生体物質の淡灰色皮膜を示しており、それは粒体の外表面を覆って、チタン粒体の孔における空洞および隙間中へ浸透していた。図1は構造中の空洞/隙間を橋かけする骨細胞増殖も示している。

図3は、本発明による粒体と交わってそこに浸透した骨組織を示している。

【0016】

臨床分析では、図1～3による粒体中の骨組織が95～98%骨、2%骨髄および0～3%結合組織の組成を有しており、その粒体外でそれらの近くに存在する骨の組成と本質的に一致することを証明した。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明による多孔質構造を示す電子顕微鏡画像である。

【図2】 チタン粒体の外表面の本発明による別な多孔質構造を示している電子顕微鏡画像である。

【図3】 本発明による多孔性を有したチタン粒体の薄片の電子顕微鏡画像である。

【図1】

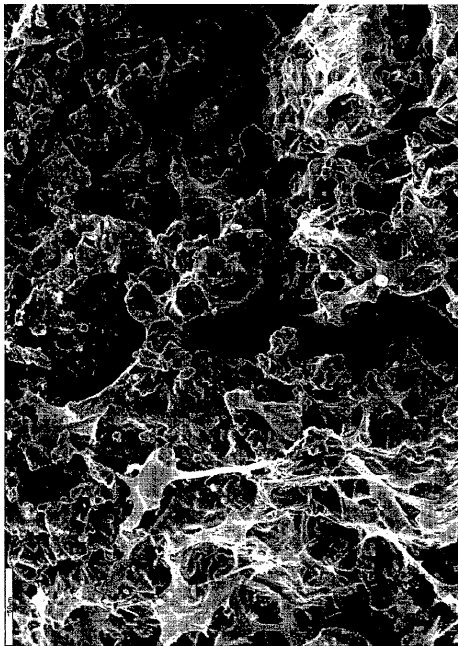


Fig.1

【図2】

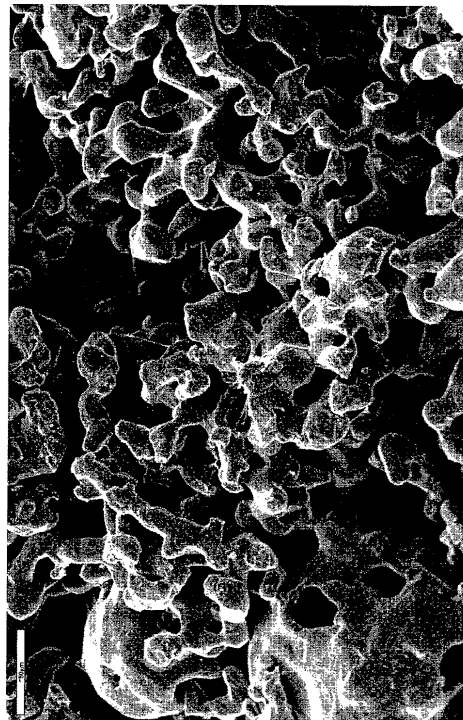


Fig.2

【 図 3 】



Fig. 3

フロントページの続き

- (72)発明者 イングリッド、ブルース
スエーデン国ビケン、ストランドリッケベーゲン、35
(72)発明者 ラルス、ブルース
スエーデン国ビケン、ストランドリッケベーゲン、35

審査官 馬場 亮人

- (56)参考文献 特表平01-502642(JP,A)
特開平02-149269(JP,A)
特開昭61-033660(JP,A)
特許第2561337(JP,B2)
特開平05-146503(JP,A)
特開平11-000341(JP,A)
国際公開第99/016478(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61L 27/00