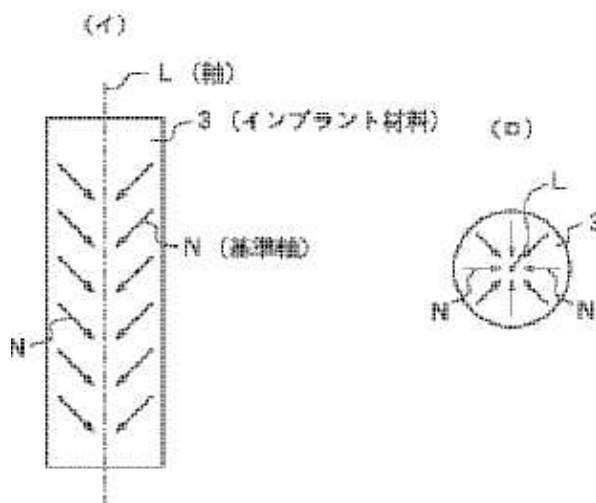


JP2005066354 - COMPOSITE OSTEOSYNTHESIS MATERIAL

Publication number: JP2005066354 (A)
Publication date: 2005-03-17
Inventor(s): SHIKINAMI YASUO; OKUNO MASAKI
Applicant(s): TAKIRON CO
Classification:
- international: A61L27/00; A61F2/28; A61F2/30; C08K3/32; C08L67/04; A61F2/28; A61F2/30; A61L27/00; A61F2/28; A61F2/30; C08K3/00; C08L67/00; A61F2/28; A61F2/30; (IPC1-7): A61F2/28; A61F2/30; A61L27/00; C08K3/32; C08L67/04
- European:
Application number: JP20040290055 20041001
Priority number(s): JP20040290055 20041001

Abstract of JP 2005066354 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a more ideal biomaterial which has decomposition absorbability in the living body, can be replaced by the living body, and is concurrently useful for application such as an artificial bone, an artificial joint, an artificial dental root, a bone filling material, an osteosynthesis material, and a bone prosthetic material which are equipped with association with the living body and the inductivity of tissue, and are bioactive, new and useful. ;
SOLUTION: (1) A bioresorbable bio-ceramic powder of 10-60 wt.% of 0.2-50 [μ]m diameter is dispersed evenly in a biodegradable absorbable crystalline thermoplastic polymer matrix. A composite implant material consists of a high-density oriented shaped article which has a degree of crystallinity of 10-70%. (2) A compound material described in (1) is oriented by the crystallized matrix polymer under pressure and consists of the high-strength pressurized oriented shaped article which has a degree of crystallinity of 10-70%. ;
COPYRIGHT: (C)2005,JPO&NCIPI



(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-66354

(P2005-66354A)

(43) 公開日 平成17年3月17日(2005.3.17)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A61L 27/00	A61L 27/00	J 4C081
C08K 3/32	A61L 27/00	F 4C097
C08L 67/04	C08K 3/32	4J002
// A61F 2/28	C08L 67/04	
A61F 2/30	A61F 2/28	
審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-290055 (P2004-290055)	(71) 出願人	000108719 タキロン株式会社 大阪府大阪市中央区安土町2丁目3番13号
(22) 出願日	平成16年10月1日 (2004.10.1)	(72) 発明者	敷波 保夫 大阪市中央区安土町2丁目3番13号 タキロン株式会社内
(62) 分割の表示	特願2002-129488 (P2002-129488)の分割	(72) 発明者	奥野 政樹 大阪市中央区安土町2丁目3番13号 タキロン株式会社内
原出願日	平成8年7月31日 (1996.7.31)	Fターム(参考)	4C081 AB04 AC03 BA13 CA171 CF032 DA01 DC13 4C097 AA01 AA03 BB01 DD05 DD07 EE12 FF09 MM04 4J002 CF181 DH046 FD016 GB01

(54) 【発明の名称】 複合化された骨接合材

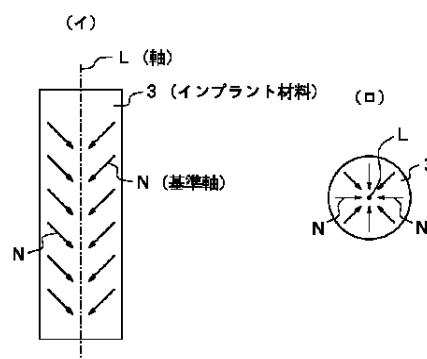
(57) 【要約】

【解決手段】 (1) 生体内分解吸収性の結晶性熱可塑性ポリマーマトリックス中に、0.2～50μm径の生体内吸収性のバイオセラミックス粉体10～60重量%を均一に分散させ、結晶化度が10～70%である高密度の配向成形体からなる複合化されたインプラント材料。(2)

(1) 記載の複合材料であって、該マトリックスポリマーが加圧により結晶化して配向し、その結晶化度が10～70%である高強度の加圧配向成形体からなること。

【効果】 皮質骨と同等以上の機械的強度を有し、剛性と靱性がある初期に破壊が起き難く、バイオセラミックスによる生体骨との結合、骨伝導、骨誘導および生体内での分解・吸収の性質が生かされて、硬組織が治癒するまでの期間は強度を維持するが、その後は徐々に分解して吸収される理想的な生体材料である。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項1】**

生体内分解吸収性であるポリ乳酸マトリックス中に、一次粒子又は一次粒子の集合塊の大きさが0.2～10 μ mの生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成ハイドロキシアパタイト粉体10～60重量%を実質的に均一に分散させ、結晶化度が10～70%であることを特徴とする、複合化された骨接合材。

【請求項2】

生体内分解吸収性であるポリ乳酸マトリックス中に、一次粒子または一次粒子の集合塊の大きさが0.2～10 μ mの生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成ハイドロキシアパタイト粉体20～50重量%を実質的に均一に分散させ、結晶化度が10～70%であり、且つ密度が1.4～1.8であることを特徴とする、複合化された骨接合材。

【請求項3】

上記骨接合材の曲げ強度が150～320MPa、曲げ弾性率が6～15GPaであることを特徴とする、請求項1又は請求項2に記載の複合化された骨接合材。

【請求項4】

上記骨接合材の引張強度が80～180MPa、せん断強度が100～150MPa、圧縮強度が100～150MPaであることを特徴とする、請求項1又は請求項2に記載の複合化された骨接合材。

【請求項5】

上記骨接合材が、ボイドを有していないことを特徴とする、請求項1～4のいずれかに記載の複合化された骨接合材。

【請求項6】

上記骨接合材の残存モノマー量が0.5重量%以下であることを特徴とする、請求項1～5のいずれかに記載の複合化された骨接合材。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、生体活性を持つ生体内吸収性のバイオセラミックスと生体内分解吸収性である結晶性の熱可塑性ポリマーとの新規なる粒子及びマトリックスポリマー強化複合材料からなる、極めて強度の高いインプラント材料及びその製造方法に関する。

更に詳しくは、本発明は生体内分解吸収性であり、生体と置換可能であって、同時に生体との結合や組織の誘導性を備えて生体活性のある新規で且つ有用な人工骨、人工関節、人工歯根、骨充填材、骨接合材、骨補綴材などの用途に有用な、より理想的な生体材料に関する。

【背景技術】**【0002】**

毒性がなく安全であり、一時は生体中に在って、治癒までの期間は力学的、生理的にその機能、目的を達成し、その後は徐々に自らが分解・崩壊して生体に吸収され、生体の代謝回路を経て体外に排泄される材料から作られていて、究極的にはそれを埋入した部位が生体に入れ替わり、元の生体の状態が再建されるインプラントは理想的な生体材料の一つと言える。

【0003】

近年、硬組織である生体骨や軟骨の代替を目的とした人工骨、人工関節、人工歯根、骨充填材、骨補綴材が、或いは各部位の軟骨又は硬骨の骨折固定を目的とした骨接合材が、種々の金属、セラミックス、及びポリマーを用いて作られている。

このうちで、金属製の骨接合材は、機械的強度及び弾性率が生体骨よりも遙かに高いため、治療後にストレス保護により周囲骨の強度を低下させる現象を招く等の問題がある。また、セラミックス製の骨接合材は硬さと剛性は優れているが、脆さがあるので容易に割れるという致命的欠陥がある。また、ポリマーは普通には骨よりも強度が低いので強度を上げる努力がなされている。

一方、骨と直接結合のできる生体活性なバイオセラミックスは、生体機能の回復や増強を目的として、人体に直接埋入または接触させて使用される機会が多くなっている。

【0004】

また、生体と直接に強く結合し、しかも、生体によって徐々に置換されていくバイオセラミックスは未知なる可能性を有するので、更なる研究が続けられている。

しかし、バイオセラミックスは一般に剛性と硬度は大きいけれども、金属に比べると瞬間的な力である衝撃力により容易に欠けたり、割れたりするという脆い性質があるので、インプラントとしての用途に限界があるから、脆さのない靱性を備えた材料の開発が望まれている。

【0005】

他方、生体の硬組織周囲へのインプラントに用いられているポリマーは、現在のところ、軟骨の代替に用いられるシリコン系レジン、歯科用セメントとしての硬化性アクリル系レジン、靱帯用のポリエステルあるいはポリプロピレン繊維の組紐などのいくつかの例が知られている。

しかし、生体の硬組織の代替に用いられる不活性で強度が大きい超高分子量ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレンなどは、そのみで生体骨を代替するには強度がかなり不足している。そのため、これらを単体で代替骨や骨を接合する目的のスクリュー、ピン、プレートに用いれば、容易に折れたり、割れたり、振り切れたりして破損する。

【0006】

そこで、プラスチックの複合化技術を用いて強度の高いインプラントを作る試みがなされている。

例えば、カーボン繊維強化プラスチックがその1例であるが、これは生体中に長期に埋入された場合に、繊維とマトリックスプラスチック間で剥離が生じたり、剥離したカーボン繊維が折れて生体を刺激し、炎症を起こす原因となるので実用に値しない。

近年、骨と結合すると言われているポリオルソエステル（ブチレンテレフタレート-ポリエチレングリコール共重合体）が注目され始めているが、このポリマー自体の強度は生体骨と比べて低く、骨と結合した後の生体中での物理的挙動が生体骨と同調できるかどうかの問題が残されている。

生体内で非吸収性である上記ポリマーと異なり、生体内分解吸収性であるポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリジオキサノン、かなり以前より吸収性縫合糸として臨床的に実用されている。

この縫合糸に用いられている各ポリマーを骨接合材として利用できれば、治癒後の再手術が必要でなく、ポリマーが吸収されて消失した後は生体組織の再建が行われる、という優れた性質を有する骨接合材が得られるという考えはかなり以前よりあった。

このような事情から、上記の生体内分解吸収性ポリマーを骨接合材としてを用いる研究が盛んに行われている。

【0007】

例えば、ポリグリコール酸の繊維を融着した自己強化型の骨接合器具が提案されて（米国特許第4,968,317号明細書）、臨床に使用されたが、分解が早く、また融着した繊維間での剥離とその崩壊した繊維状の細片が周囲の生体をまれにではあるが刺激して炎症を惹起するという欠点が指摘された。また、特開昭59-97654号公報には、生体内分解吸収性の骨接合用具として使用できるポリ乳酸、乳酸-グリコール酸共重合体の合成法が開示されているが、この場合に骨接合材として挙げられているのは重合生成物自身であり、この材料の成形加工については何も説明されておらず、その強度を人の骨程度に上げる試みは示されていない。

【0008】

そこで、強度を上げるために、ハイドロキシアパタイト（以下、単にHAと略称する）の少量を含むポリ乳酸等の生体内分解吸収性の高分子材料を成形し、次いで長軸方向に加熱下に延伸・配向した骨接合ピンの製造方法（特開昭63-68155号公報）や、熔融成

形後の粘度平均分子量が20万以上の高分子量のポリ乳酸、乳酸-グリコール酸共重合体の成形体を延伸した骨接合材(特開平1-198553号公報)が提案された。

これらの製造方法によって得られる骨接合材又はピンは、本質的に高分子材料の結晶軸(分子軸)が長軸方向に一軸配向しているため、曲げ強度や長軸方向の引張強度が向上する。特に、後者のように熔融成形後の粘度平均分子量が20万以上である骨接合材の場合は、フィブリル化しない程度の低倍率の延伸においても強度が高いので実用的である。

【0009】

しかし、本質的に長軸方向にのみ延伸して得られる骨接合材は、基本的に分子(結晶)が分子鎖軸(結晶軸)である長軸方向にのみ配向しているので、この長軸方向に対して直角の方向である横方向との配向の異方性が大きく、横方向の強度が相対的に弱くなる。

また、上記特開昭63-68155号公報によれば、HAを5重量%含む混合物を延伸することで漸く162MPaの最大曲げ強度を得ているが、20重量%のHAを含むと、却って曲げ強度が未延伸のときの値である63MPaよりもやや高い74MPaに低下するようになる。

【0010】

しかし、この最大強度値もやはり皮質骨のそれを十分に越えるものでなく、延伸によって生じたボイドがフィラーとマトリックスポリマーの界面に多数存在する多孔質の不均質体となるので、生体骨の代替や骨接合材のように高い強度を要するインプラントには到底使用できるものではない。

また、該公報には、HAの少量を含むポリ乳酸等の生体内分解吸収性の高分子材料粉体をプレス成形したプレートの製造方法も記載されているが、得られたプレートはHAとポリ乳酸の混合物を単に熔融プレスしたにすぎず、配向を考慮して強度を上げることを目的とした概念は見受けられない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、これらの課題を一挙に解決し得るインプラント材料を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者らは上記課題を種々検討した結果、(1)生体内分解吸収性であるポリ乳酸(以下、単にポリマーと略称する)マトリックス中に、一次粒子又は一次粒子の集合塊の大きさが0.2~10 μ mの生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成ハイドロキシアパタイト粉体10~60重量%を実質的に均一に分散させ、結晶化度が10~70%であることを特徴とする骨接合材、更に、(2)該マトリックスポリマーが加圧により結晶化して配向している高密度の加圧配向成形体である、生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成ハイドロキシアパタイト粉体及びマトリックスポリマー強化による新規複合材料となし、これを使用したインプラント材料とすることにより、上記課題を解消することができることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0013】

即ち、本発明は：

(1)生体内分解吸収性であるポリ乳酸マトリックス中に、一次粒子又は一次粒子の集合塊の大きさが0.2~10 μ mの生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成ハイドロキシアパタイト粉体10~60重量%を実質的に均一に分散させた、結晶化度が10~70%である、複合化された骨接合材を提供する。また、

(2)生体内分解吸収性であるポリ乳酸マトリックス中に、一次粒子又は一次粒子の集合塊の大きさが0.2~10 μ mの生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成ハイドロキシアパタイト粉体20~50重量%を実質的に均一に分散させ、結晶化度が10~70%であり、且つ密度が1.4~1.8である、複合化された骨接合材を提供する。また、

(3) 上記骨接合材の曲げ強度が150～320MPa、曲げ弾性率が6～15GPaである点にも特徴を有する。また、

(4) 上記骨接合材の引張強度が80～180MPa、せん断強度が100～150MPa、圧縮強度が100～150MPaである点にも特徴を有する。また、

(5) 上記骨接合材がボイドを有していない点にも特徴を有する。また、

(6) 上記骨接合材の残存モノマー量が0.5重量%以下である点にも特徴を有する。

【0014】

以下、本発明を詳細に説明するが、その前に複合材料の面から本発明が新規な強化方式による複合材料であることを明らかにする。

<本発明の複合材料の特徴>

1) ある素材の特性を改良する目的で、その中に微小形の素材を多く分散させた場合、前者を母材(マトリックス)、後者を分散材という。この二種類の物質を分子レベルのミクロな混合ではなく、マクロに相混合することによって、単独の物質には見れなかった優れた性質を持つように作り出されたものが複合材料である。

【0015】

このように異種材料を複合化して、より優れた性質(より高い強度)をもつ材料を作る方式は、マトリックスに入れる分散材(強化材)の形態によって、以下のように分類できる。

(1) 分散強化複合材料(Dispersion-strengthened composite materials)、

(2) 粒子強化複合材料(Particle-reinforced composite materials)、

(3) 繊維強化複合材料(Fiber-reinforced composite materials)。

本発明のインプラント材料は(2)の複合材料に属する。マトリックスとしてのポリマーは、熱可塑性で結晶性の生体内分解吸収性ポリマーであるポリ乳酸又はその共重合体であり、分散材は微粒子状粉体の先記のバイオセラミックスである。

【0016】

2)とところで、従来は材料工学の立場から、(3)の組合せからできた複合材料であるインプラントが有力視され、一時期はそのような研究も多く試された。しかし、例えばバイオセラミックスの短繊維を分散材として充填して強化する方法は、繊維片が生体を刺激して、炎症の原因となるので良い結果が得られなかった。また、繊維強化されたものと同じ形態をもつポリ乳酸やポリグリコール酸の繊維を表面融着した先記の自己強化型の方法も考えられたが、フィブリル間の融着界面がミクロ的に不均質であり、容易に繊維間の剥離が生ずるので、その分解細片がまれに生体に刺激を与える原因となるという欠点があった。生体材料は生体に毒性(為害性)がなく、安全で、生体親和性のあるものでなければならぬので、この点からすれば失格である。

【0017】

3)さて、(2)のフィラー充填系複合材料であっても、単に常法に従ってバイオセラミックスの粉体とマトリックスポリマーを混合すれば、本発明が目的とする程度の高強度の複合材料が簡単に得られるというものではない。

一般に、フィラー充填系複合材料の性質は、フィラーの形態[形状(粉末、球状、板状など)と粒子のサイズ、表面積]と、機能性(この場合は、骨との結合性、骨誘導性、骨伝導性などの硬組織誘導能力および生体内吸収性)、およびポリマーの性質に本質的に依存する。力学的特性は、マトリックスであるポリマーとフィラーの含有量、形態、配向、界面力などの要因に大きく左右される。これらの多くの因子は複雑に互いに絡み合っているため、目的とする構造特性と機能特性を発現させるためには、ある一つの因子が全体の特性に与える影響を良く把握する必要がある。

【0018】

4)この点について少し詳しく記述する。

フィラーを充填した複合材料において、顕著に効果が発現される特性は弾性率、引張強度、伸び特性、靱性、硬度などである。本発明の場合のフィラー充填系複合材料の場合、生体内吸収性のバイオセラミックスのL/D(長さ/粒径)が極めて小さい粒子を選択しているため、該バイオセラミックスの高い剛性を反映する複合材料の弾性率は、フィラーの充填量を増すことによってマトリックスポリマー自体の強度よりも効果的に増大させることができる。

しかし、充填量の増加につれて引張り強度、伸び、靱性などは低下する傾向を示す。従って、弾性率を上げ、他の特性もまた如何に元のマトリックスポリマーの強度以上にすることが課題となる。

即ち、複合化は分散材とマトリックスの優れた特性を如何に相乗的に引出し、欠点を如何に相殺するかの技術であると言える。弾性率は、変形度合の小さい領域での値であるのに対して、引張強度、曲げ強度、捩り強度、伸び、靱性などの力学的特性は、相対的に変形度合の大きい領域で発現する。

従って、基本的に弾性率は粒子とマトリックス間の界面接着力の影響が小さく、後者の諸物性はその影響が大きく発現される。そこで、界面接着力を上げれば良好な後者の物性が得られることに気が付くであろう。

【0019】

5) 界面接着力を上げる積極的な方法は、マトリックスであるポリマーと、分散材であるバイオセラミックスを、カップリング剤で結合することである。カップリング剤は、シリコン系とチタン系に代表されるいくつかのものが、工業用を目的にした複合材料に使われている。そこで、これらを用いれば良い。

しかし、現在のところ、この種の化合物の生体への安全性は深く検討されているとは言い難い。高充填材料である非吸収性の歯科用の骨セメントにこれらのカップリング剤は用いられているが、実際に生体内分解吸収性の医用材料に適用された例を知らないため、安全性が未知である現在のところは、本発明に用いるのは避けるべきである。

すなわち、マトリックスポリマーとバイオセラミックス微粒子を化学的に結合して界面力を上げる方法は、本発明のように生体内で分解吸収されて組織置換するような硬組織用インプラントでは、非吸収性のインプラントの場合とは異なって、分解過程でカップリング剤が徐々に露呈されるので、安全性の問題が未解決である現時点では採用しないほうがよい。また、バイオセラミックスの表面活性が損なわれるので望ましくない。

【0020】

6) ところで、熱可塑性の結晶性ポリマーに同一濃度の微粒子を混合した系では、一般に微粒子の分散度が向上すると、衝撃強度、引張強度、破断時の伸びが相対的に向上することが知られている。

同様に、微粒子のサイズは複合材料の物性を大きく左右するものであり、同一濃度においてサイズが小さくなると、一般に衝撃強度、引張強度、圧縮強度、弾性率などが相対的に増大する。

それは、サイズを小さくすると相対的に表面積が増大するので相対的に表面エネルギーが増大し、また、ポリマーとの接触面積も大きくなること、及びポリマーの結晶化の核剤として有効に機能するからであり、その結果、分散剤とマトリックス間の物理的結合が強化されるのである。

以上の事実を勘案すれば、できるだけ小さいセラミックス微粉体を、ある濃度の範囲内で、できるだけ分散の良い状態で混合すれば良いことになる。

【0021】

7) しかしながら、本発明のように生体内吸収性のバイオセラミックスを熱可塑性で結晶性の生体内分解吸収性のポリマーに混合して、皮質骨と同等以上の極めて高い強度をもたせ、且つ、骨の誘導と伝導によって生体骨の早期治癒と置換ができるという複雑な機能をもつ複合材料を求める場合は、上記のような単純な混合のみによって、簡単にこれらの課題の解決がなされるものではない。

【0022】

8) 以下に、本発明の課題を解決するための具体的方策について記す。

無機質の微粉体の粒子サイズが小さくなると、粒子の表面積はそれにとまって大きくなり、表面の小さな電荷の発生によってさえも粒子は容易に二次凝集して、単一粒子の径よりもはるかに大きい集合塊を形成するのが常である。

そのため、比較的フィラーの濃度が高い粒子強化複合材料において、大きな微粒子の集合塊が存在しない均一分散系を得ることは技術的に容易でない。二次集合塊の生成のし易さは微粒子の化学構造によって異なるものであるが、本発明に用いる生体内吸収性のバイオセラミックスの微粒子は、良く乾燥した状態で比較的容易に集合塊を形成する。平均粒径が数 μm の粒子は100 μm 以上の径をなして凝集することは普通に見られる。

【0023】

9) ところで、ノッチシャルピー衝撃のような大きな変形をともしないときの強度は、集合塊の大きさに依存しないけれども、個々の粒子の最大径に依存することが知られている。

また、大きく変形して、遂には破壊に到らしめるような曲げ、引張り、振りなどの力を受けると、複合材料はマトリックスであるポリマー自体が変形して破壊するよりも小さな変形の時点で破壊するのが常である。

これらの現象は、マトリックス中に存在するポリマーとは異質の比較的大きな粒子や集合塊が、変形にとまってマトリックスとは異なった物理的挙動をすることに原因する。

即ち、マトリックスと粒子の界面は、マトリックス中を伝播してきた外部の変形エネルギーをそのまま移動することのできない不連続な部分であるために、この両者の界面を基点として破壊が生ずるためである。

【0024】

10) ところが、粒子が細かく均一に分散されている場合は、大きな粒子や集合塊が存在する場合とは違って、このエネルギー伝播のための障壁が小さいので、変形エネルギーは抵抗が少なく系の全体に伝播されるから、複合材料のマトリックスポリマーはそれのみの場合にポリマーが変形破壊する時点により接近した変形量のところで破壊する。

換言すれば、大きな粒子が存在する（たとえ、それが均一に分散していても）か、小さな粒子が大きな集合塊を形成しているような分散不良の状態のフィラー充填系複合材料が大きな変形を受けて破壊するときの強度は、むしろ分散粒子を含まないマトリックスポリマーのみの破壊時点の強度よりも小さくなると言える。

【0025】

11) そのため、変形破壊時の変形量と強度にあまり影響しない程度の小さな粒径の粒子のみからなり、且つ、大きな集合塊を形成していないような均一な分散系をつくるのが、高い機械的強度を求めるときには絶対に必要である。

即ち、本発明に用いる生体内吸収性のバイオセラミックス（である未焼成ハイドロキシアパタイト）の粒子は、0.2～10 μm 、より好ましくは1～数 μm の粒子のものを選び、その集合塊も50 μm 以下の径となるようにして均一分散した系を用いる必要がある。上記生体内吸収性のバイオセラミックスとしては、代表的には非焼成の湿式HA（wet HA）である。

該非焼成の湿式HAの場合は焼成・粉碎する必要がなく、合成時に沈殿して得たこの範囲の結晶粒子をそのまま用いることができる。この粒子の大きさは上述の物理的強度を満たすために必要であるばかりでなく、後述するように、周囲の骨芽細胞が示す反応性と重要な関係にある。斯かる条件を満たした系は小さな変形を受けた時の強さである衝撃強度、表面硬さ、弾性率などが向上しており、また大きな変形を受けた時の強さである曲げ、引張り、振りなどの強度がマトリックスポリマーのそれ自体を維持しており、より剛性を増した複合材料である。

【0026】

12) なお、本発明と同様の目的で、表面生体活性なバイオセラミックスも使用できるが、このバイオセラミックスは生体内に吸収されて消失することがないので、生体内吸収性のバイオセラミックスが好ましく用いられる。

この表面生体活性なバイオセラミックスとしては、該バイオセラミックスの微粒子を適温〔ハイドロキシアパタイト(HA)は600~1250℃、アパタイトウオラストナイトガラスセラミックス(AW)は1500℃、トリカルシウムフォスフェート(TCP)は1150℃、1400℃〕で焼成した後に、機械的に粉碎して節分けした、およそ0.2~50 μm 、より好ましくは1~10数 μm の粒径のものを選び、その集合塊もまた50 μm 以下の径となるようにして均一分散した系が用いられる。

【0027】

13) ここで、バイオセラミックス/ポリマーの重量比率は10%以下の低比率から60%を越える高比率まで混合可能である。

バイオセラミックスの添加量が、10%未満ではバイオセラミックスの占める体積比率が小さいので、バイオセラミックスに期待される骨との直接の結合、骨伝導の性質が発現され難く、生体骨との置換も遅い。

また、60%を越えると、混合系の熱成形時の流動性が不足するので成形が困難になる。そして、成形物中のポリマーの量が不足してバインダー効果が及ばないため、フィラーとポリマーが分離し易いので強度的に脆くなる。

従って、好ましい混合比率は20~50重量%であるが、最も好ましくは30~40重量%である、この範囲内であれば複合材料として分散材とポリマーマトリックスの両方の望ましい特性が構造と機能の両面で顕著に発現される。

HAのように比較的容易に凝集するバイオセラミックスをマトリックス中に二次凝集することなく混合するための一つの有効な方策は、溶剤に溶解したポリマーに該バイオセラミックスを加えてよく分散し、この分散系を非溶剤にて沈殿することである。

【0028】

以上、均一分散を得る条件、目的および方法についてバイオセラミックスとポリマーの混合系を得る観点から記述した。

14) しかし、このように均一分散されたポリマーとフィラーの複合材料を通常の熱成形法によって加工しても高強度のプラスチックの強さを越え、そのうえ皮質骨の強度(曲げ強度150~200MPa)をも越えた生体材料が得られるわけではない。

一般に、フィラーを多量に含んだポリマーは、流動性が良くないので熱成形が困難である。まして、本発明のように生体への安全性を配慮するために、流動性の改良に極めて効果のあるチタン系カップリング剤が使用できない場合の熱成形は更に困難である。

この流動性の乏しいポリマーとセラミックス粉体の複合体を混練、熔融時に剪断力が加わるような成形法である押出成形で熱成形すると、ポリマー自身は本来の流動特性をもって変形流動するけれども、充填された無機フィラーは熱により可塑化して流動する性質がないので、ポリマーとフィラー粒子の界面で流動変形による移動時に劈界が生じて空洞(ボイド)を介在する結果、密度の粗なる成形物ができる。

ボイドを多く含んだ多孔な成形物の強度は低い。そこで、このような多量にフィラーを充填したポリマーの成形には、ボイドが形成されるのを防ぐ目的で、一般に射出成形、プレス成形などの加圧方式の成形法が用いられる。

【0029】

15) しかしながら、通常のこのような成形法では、本発明のポリ乳酸やその共重合体は剪断力によって容易に熱劣化したり、含有している少量の水により著しく加水分解して劣化するので、高い強度の成形物は到底得られるものではない。

それでも、プレス成形の加熱条件、乾燥条件、成形条件を厳しく調整すれば、ポリマーの劣化が幾分か少ないプレートなどは成形できるかもしれないが、ポリマー自体が分子構造や高次構造のレベルで補強されたものではないので、皮質骨を越えるような強度はやはり得られない。

【0030】

16) ポリL乳酸とその共重合体のように結晶性であり、熱可塑性であるポリマーの強度を上げる一つの方法に延伸がある。これは、ある特定の温度(ポリマーが熔融して流動する温度 T_m 以下)で、一次成形物であるロッドなどの両端を、あるいは一端を固定した他

端を、成形物から外向きに引張ることによって長軸方向に一軸延伸して、分子鎖やそのとき生ずる結晶相を引張方向（MD）に配向させてより強度の高い二次成形物を得る塑性加工である。

【0031】

本発明とは目的も方法も異なるが、1～15%の少量のHAを混合してその一次成形体を長軸方向に一軸延伸する方法が、先述の特公平3-63901号公報に示されている。しかし、フィラーを充填したポリマーをこのように延伸すると、先述したようにポリマーの塑性変形に伴ってポリマー自体は機械方向に移動するが、フィラー粒子自体はポリマーの塑性変形に完全に同調して移動することはないので、延伸中に粒子とポリマーの界面に劈界が生じ、そこにボイドが発生することは回避できない。殊に、延伸過程で延伸方向に対して垂直方向から外力の加わらない方法である上記自由幅一軸延伸においては、延伸によって働く力によって単位体積当たりの材料が稀薄になる移動が起きている。

そして、延伸倍率が高くなると、ポリマーはマイクロフィブリルからフィブリル化した状態に変わるが、この状態ではフィブリル間にマイクロな不連続空間が生ずるので、材料の密度はより低下する。

【0032】

17) この事実からすると、フィラーを多量に分散した複合材料の延伸成形物は、フィラーの充填量が多ければ多いほど、多数のボイドをもち、延伸による変形量が大きければ大きいほど（延伸倍率が大きいほど）、大きなボイドを持つことになる。

ましてや、フィラーの粒径の大きさが調整されておらず、分散が不良であり、大きな凝集塊を含む系にあっては、ボイドの数と大きさは尚更不均一である。

事実、このようなボイドのある複合材料は延伸途中で容易に切断するので、目的とする延伸物は得られるものでない。

斯くして、ボイドを包含した延伸された複合材料では、本発明が求めている高い強度の成形物は到底得られない。

【0033】

18) そこで、本発明者は鋭意考え以下の成形法により目的を達成するに至った。それは、先述したような均一分散した多量の生体内吸収性のバイオセラミックスを含む該ポリマーのビレットを、押出あるいは圧縮成形などの方法で熱劣化を極力抑えた条件で熔融成形し、更にこのビレット中のマトリックスポリマーを加圧、例えば圧縮成形または鍛造成形により結晶化して配向させ、高密度の加圧配向体とする方法である。

この方法に依れば、配向成形時の外力は延伸とは逆の材料本体に向かった内向きに作用するので、材料は緻密な状態になる。そのために、粒子とマトリックスの界面はより密着した状態に変わり、混合過程で界面に存在していた空気を介在したマイクロなボイドさえも消滅するので高い緻密度が得られる。つまり、両者はより一層一体化する。

【0034】

加えて、マトリックスのポリマーは分子鎖軸と結晶相が配向するので、得られた複合材料は著しく高い強度を示す。

この場合、一次成形物であるビレットを、特に該ビレットの断面積よりも小さい断面積を一部又は全体に亘って有する型のキャビティ内に加圧充填することで得られる結晶の配向は、金型面からの「ずり」により力が加わるために、単なる長軸方向への延伸による一軸配向とは異なり、ある基準軸に平行に面配向している傾向の強い形態をしていることが考えられる。

そのため、配向による異方性が少なく、捩りなどの変形にも強いという特徴が発現される。但し、配向の割合は本質的に分子鎖ラメラが配向する程度に抑えたものであり、延伸倍率の高いときに見られるマイクロフィブリル、フィブリル構造によってボイドが発生する程度の高いものではない。

【0035】

19) 以上、本発明の複合材料の強化方式について記述したが、これを従来の複合材料のそれと比較すると図6に示されるように、形態の違いが明らかである。

即ち、従来の粒子強化型(a)と繊維強化型(b)は各々充填した粒子と繊維自体の物理的強度を、充填率を出来るだけ高くしてそれらの系の中で発現させると同時に、マトリックスポリマーとの化学的・物理的な結合力に依存して本質的に強度を上げることを目的とした方式である。

繊維強化型(b)は繊維同志の絡み合いが強度向上に実に有効に作用する。

この場合、マトリックスポリマーに比較的高い強度のものを用いれば、それだけ高い強度は得られる。

【0036】

20)しかし、本発明のように、この系のマトリックスを結晶(分子鎖)配向のための二次加工(例えば加圧配向)の処理を行って強化した例は、従来に見られない。

本発明は粒子強化型(a)の強化方式に加えて、マトリックスポリマーを上述のように加圧配向することにより結晶(分子鎖)を配向させ、また、粒子とマトリックスポリマーの界面をより密着させることで、より緻密な系を作ることにより強化する〔粒子強化+マトリックス強化型〕(c)

の強化方式である。

即ち、従来行われていなかったマトリックスポリマーを物理的に冷間で二次成形加工(例えば加圧配向)して強化する新規な方式と、それによって得た複合系に関するものであり、従来方式との違いが明らかである。

【0037】

(A)

高強度インプラント材料

本発明の高強度インプラント材料は、基本的に、(i)生体内分解吸収性である結晶性の熱可塑性ポリマーマトリックス中に、一次粒子又は一次粒子の集合塊の大きさが0.2~10 μ mの生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成ハイドロキシアパタイト粉体を10~60重量%実質的に均一に分散させた、結晶化度が10~70%である高密度の配向成形体からなる複合化された高強度インプラント材料であることを特徴とする。

(ii)また、生体内分解吸収性である結晶性の熱可塑性ポリマーマトリックス中に、一次粒子又は一次粒子の集合塊の大きさが0.2~10 μ mの生体内吸収性のバイオセラミックス粉体を実質的に均一に分散させた成形体からなる複合材料であって、該マトリックスポリマーが加圧により結晶化して配向し、且つその結晶化度が10~70%である高密度の加圧配向成形体からなる複合化された高強度インプラント材料であることを特徴とする。ここで、「加圧配向成形体」とは、その文言から明らかなように、(ビレット中の)マトリックスポリマーを加圧により結晶化して配向させた高密度の配向成形体を指し、例えば下記「(B)インプラントの製造」の項で詳述する「閉鎖成形型内に圧入充填して配向した圧縮成形又は鍛造成形により得られた高密度の配向成形体」が含まれる。

【0038】

以下、その内容を詳細に説明する。

(a)

バイオセラミックス

1)本発明に用いるバイオセラミックスは、生体内吸収性のバイオセラミックスである。該バイオセラミックスとしては、未焼成ハイドロキシアパタイト(未焼成HA)、ジカルシウムホスフェート、トリカルシウムホスフェート、テトラカルシウムホスフェート、オクタカルシウムホスフェート、カルサイトなどいずれか単独又は2種以上の混合物を挙げることができる。

具体的な生体内吸収性のバイオセラミックスとしては、未焼成のHA(未焼成HA)、ジカルシウムホスフェート、 α -トリカルシウムホスフェート(α -TCP)、 β -トリカルシウムホスフェート(β -TCP)、テトラカルシウムホスフェート(TeCP)、オクタカルシウムホスフェート(OCP)、ジカルシウムホスフェート・ハイドレート・オクタカルシウムホスフェート(DCPD・OCP)、ジカルシウムホスフェート・アンハイドライド・テトラカルシウムホスフェート(DCPA・TeCP)、カルサイトなどを

挙げることができる。

特に、未焼成ハイドロキシアパタイトが好適である。

【0039】

2) 他のバイオセラミックスについて

本発明に用いるバイオセラミックスとしては、上記生体内吸収性のバイオセラミックスに限定したが、勿論、表面生体活性なバイオセラミックスのような他のバイオセラミックスも同様に使用できるが、生体内に吸収されて消失する点で、本発明に用いた生体内吸収性のバイオセラミックスが好ましい。

表面生体活性なバイオセラミックスとしては、焼結ハイドロキシアパタイト、バイオガラス系もしくは結晶化ガラス系の生体用ガラスなどのいずれか単独又は2種以上の混合物を挙げることができる。

具体的には、焼成したハイドロキシアパタイト(HA)、バイオガラス系のバイオグラス、セラビタル、結晶化ガラス系のA-Wガラスセラミックスなどや結晶化ガラス系のバイオベリットー1、インプラントー1、 β -結晶化ガラス、ディオプサイドなどのいずれか単独、又は2種以上の混合物を挙げることができる。

【0040】

3) 以上の1)、2)のバイオセラミックスは生体活性の度合いが異なっていて、新生骨の形成の速さと形態に差異をもたらすので、必要とする生体活性を有するように単独或いは2種以上配合して適宜用いる。

従って、ここで「生体内吸収性のバイオセラミックス」と言う場合は、生体内吸収性のバイオセラミックス単独、或いは該生体内吸収性のバイオセラミックスを主体とし、表面生体活性なバイオセラミックスの少量との混合物も含まれる。

そして、このうち本発明に係る1)の生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成のHAは、2)の焼成HAとは異なり、生体中のHAに極めて似ており、生体内にて完全に吸収消失し、活性度も高く、安全性もあり、実使用の実績もあるので、本発明の系として最も有効な生体吸収性の活性な粉体の一つである。

【0041】

(b) バイオセラミックス粉体の粒径

ここで、生体内吸収性のバイオセラミックス粉体とは、生体内吸収性のバイオセラミックスの一次粒子又はその集合(凝集)塊である二次粒子を総称して指す。

1) 生体内吸収性のバイオセラミックス粉体の粒径は、上記の理由に基いて高強度の複合材料を得るために0.2~10 μ mの一次粒子又は二次集合(凝集)塊の粒径のものが用いられる。生体内分解吸収性である結晶性の熱可塑性ポリマーと均一に分散させる上からも上記粒径のものが良い。

生体内吸収性のバイオセラミックス粉体の粒径が50 μ mに近い上限の場合、およそ10 μ mの一次粒子が二次凝集したときの集合塊の大きさであることが望ましい。

独立した一次粒子が50 μ mに近い大きさである時は、複合材料が降伏時に折損(破断)するので望ましくない。

成形体及び配向成形体は、最終的には切削加工などの方法により種々の精緻な形状をもったインプラント材料に仕上げられる。

粒径が大きいと微細で精緻な形状物は粉体の界面で欠けたり、割れたりするので加工し難くなる。そこで、粒径50 μ mはインプラント材料の形状の精緻さを決定する上限と言える。

【0042】

2) また、下限の粒径0.2 μ mは、例えば未焼成のHAの一次粒子の大きさに相当する。

通常、この微粒子は集合して数 μ m~10数 μ mの二次凝集粒子を形成する。見かけの平均粒径が斯かる範囲内にある生体内吸収性のバイオセラミックスの粒子又は集合塊をポリマーマトリックス中に均一分散させた系を得ると、高強度が得られ、また、その吸収により生体骨に早急にインプラントが置換されるという両方の性質が同時に満足される。そし

て精緻な形状をもつインプラント複合材料が得られる。

【0043】

3) かかる生体内吸収性のバイオセラミックスを含有したインプラント材料が生体内に埋入されると、表面に顕在するバイオセラミックス粉体は、周囲の生体骨と線維性の結合組織を介さずに直接的に、或いは表面に沈積したHAを介して間接的に結合するので、早期に両者間の初期固定が得られる。この特性は骨折の接合、固定を目的とするピンやスクリュー等のインプラント材料にとって好ましい。

また、従来、強度不足が主なる原因で使用できなかったプレートや異形状の骨代替物や骨接合材にも骨との結合性があるために、適用できる。

【0044】

4) 骨中にて骨折固定材として使われるインプラント材料は、骨癒合に要する短くても2～4ヶ月間は固定に必要な強度を維持し、その後は体液と接している表面から徐々に加水分解が進行して劣化する過程をとる。

この過程で内部に含まれている生体内吸収性のバイオセラミックス粉体が徐々に体液に露呈される。その後更に該バイオセラミックス粉体とポリマーの界面を伝って体液がインプラントのより内部に侵入する。その結果ポリマーの加水分解と分解物の生体内への吸収が、生体内吸収性のバイオセラミックスを含まないポリマー単独の系の場合よりも早くなる。

また、この過程で、露呈された生体内吸収性のバイオセラミックス粉体は新生骨の侵入を促し、時には骨形成の核となって骨梁を形成する。そして、自らは破骨細胞によって吸収される。このようにして、インプラント材料の消失した骨孔への生体骨の侵入・置換が有効になされる。

【0045】

5) 本発明のインプラント材料によって骨孔が生体骨で置換される過程と形態は、それが含む生体内吸収性のバイオセラミックスの種類と顆粒の形状、大きさ或いは含有量によってかなり異なるが、生体内吸収性ポリマー単独でできたインプラント材料と比較すると、生体内吸収性のバイオセラミックス粉体が充填された比率の分だけ本発明のインプラント材料はポリマーの量が少ないので、分解過程で発生するポリマー細片の一時的多発に起因する異物反応による炎症反応の発現の恐れを回避できる。

それは、本発明の生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成HAのような完全吸収性のバイオアクティブ粒子の場合に特に効果的である。

また、骨孔の修復の速さも生体内吸収性のバイオセラミックスの種類、大きさ、量を選択することで任意に調整することができる。

【0046】

(c) ポリマーの組成

ポリマーとしては、生体内分解吸収性である結晶性の熱可塑性ポリマーであれば特に制限されないが、そのうちでも生体安全性、生体適合性が確認され、既に実用されているポリ乳酸や、各種のポリ乳酸共重合体（例えば乳酸-グリコール酸共重合体）が好ましく使用される。

ポリ乳酸としては、L-乳酸又はD-乳酸のホモポリマーが好適であり、また、乳酸-グリコール酸共重合体としては、モル比が99：1～75：25の範囲内のものが、グリコール酸のホモポリマーよりは耐加水分解性が良くて好適である。

また、非晶性のD、L-ポリ乳酸又はその乳酸-グリコール酸共重合体、乳酸-カプロラクトン共重合体、或いは該ホモポリマー、コポリマーと相溶性のある生体内分解吸収性の他のポリマーの少量を、塑性変形しやすくするために、或いは得られる加圧配向による配向成形体に靱性を持たせるために混合しても良い。

もちろん、生体との反応、或いは分解速度を配慮すると、未反応のモノマーや触媒残渣が除去・精製されて少ないポリマーが良い。

【0047】

(d) 原料ポリマー及び予備成形体の分子量

1) 上記ポリマーは、骨接合材として少なくとも或る値以上の強度等の物性が必要であるが、該ポリマーの分子量がビレット等の予備成形体に熔融成形する段階でどうしても低下するので、該ポリマーがポリ乳酸又は乳酸-グリコール酸共重合体の場合、初期の粘度平均分子量が15万~70万、好ましく25万~55万のものを使用することが重要である。

この範囲の分子量を有するポリマーを使用すると、加熱下に熔融成形加工して最終的に10万~60万の粘度平均分子量を有する予備成形体を得ることができる。

【0048】

2) 該ポリマーを、その後の加圧配向による分子鎖(結晶)の配向のための冷間での塑性変形によって、高強度のインプラント材料用の複合材料とすることができるが、この塑性変形の過程でうまく条件を設定して操作すれば、分子量の低下を極力抑えることができる。

この生体内吸収性のバイオセラミックスを含むインプラント材料を構成するポリマーの粘度平均分子量の範囲は、ポリマーのみを同様の方法で成形して得たインプラントの場合の範囲と相違がある。それは、生体内吸収性のバイオセラミックス粉体を多量に含むために、見掛上の熔融粘度や工程中の劣化の程度に差異があるためである。

本発明に係るポリマーがこの範囲内の分子量をもち、分子鎖(結晶)が加圧操作により配向された成形体が、生体内で、例えば骨接合材として実際に使用されると、骨癒合に必要な平均的な期間である少なくとも2~4ヶ月間は生体骨と同程度以上の強度を維持し、その後は骨接合材が分解してできる細片が周囲の組織細胞と強い異物反応を示して炎症反応を呈することのない速度で徐々に分解する。この過程で生体内吸収性のバイオセラミックスの生体活性な性質が発現するので、骨との初期結合が得られ、その後、該バイオセラミックスが生体内に吸収され、生体骨との置換がほどよく進行する。

【0049】

3) ポリマーの初期粘度平均分子量が15万未満では、熔融粘度が低いので成形が容易である利点はあるが、高い初期強度は得られない。また、生体中での強度の低下が速いために強度の維持期間が骨癒合に必要な期間よりも短くなる。そして、生体に埋入後の1.5~2年以内の短期に低分子量の細片が多量に発生する可能性があるため、その異物反応による炎症の発生の恐れがある。

また、ポリマーの初期粘度平均分子量が70万を越えて高くなり過ぎると、ポリマーが加熱時に流動し難くなり、熔融成形で予備成形体を造る際に高温、高圧が必要となるため、加工時の高い剪断応力や摩擦力によって発生する熱のために大幅な分子量の低下を招き、最終的に得られるインプラント材料の分子量は却って70万以下のものを使用した場合よりも低くなるので、強度が期待される値より小さいものとなる。

【0050】

初期粘度平均分子量が低い15万~20万のポリマーでは、比較的少量の30~60重量%の生体内吸収性のバイオセラミックス粉体を充填することが可能であるが、熔融成形後に分子量がより低くなると、曲げ変形などの外力を受けて降伏したときに破断(降伏破壊)し易いので、10~30重量%の低充填量に抑えるのが良く、また後記する変形度Rも比較的小さく抑えるのが良い。

一方、粘度平均分子量が55万~70万の高いポリマーを、熔融成形することは比較的難しいので40~60重量%の少量の生体内吸収性のバイオセラミックス粉体を充填して熔融成形することはより一層困難である。そこで、生体内吸収性のバイオセラミックス粉体を20重量%以下に、また変形度Rも必然的に小さく抑えるべきである。

要するに、初期粘度平均分子量が20万~55万程度であれば、比較的広範囲の充填量と変形度Rが選択できる。また、生体内での強度維持期間が適当であり、分解・吸収の速度もまたほど良い程度である。

【0051】

4) フィラーの充填量が多い場合には混合物の流動性が乏しいので、熔融粘度を下げて成形し易くするために、粘度平均分子量が10万以下、場合によっては1万以下の低分子量

のポリマーを滑剤として最終のインプラントの物性に影響しない程度に少量添加してもよい。

使用するポリマー中に残存モノマーの量が多いと加工の過程で分子量の低下を招き、生体内での分解も速くなるので、その量は約0.5重量%以下に抑えることが望ましい。

【0052】

フィラーが40重量%以上の高充填の場合に、両者の界面結合力を上げる目的で、軟質の生体内吸収性のポリマーや、ポリ乳酸のD体とL体の光学異性体からなるコンプレックスをフィラーに表面処理して用いても良い。

その後の成型への圧入充填による分子（結晶）配向の操作によって分子量を実質的に低下させることなく高強度の加圧配向成形体、即ちインプラントのための材料が得られる。次いで、切削加工、フライス加工、打ち抜き加工、孔開け等の二次加工により高強度のスクリュー状、ピン状、ロッド状、円盤状、ボタン状、筒状その他の所望の形状の骨接合材を製造する。

【0053】

(e) 結晶化度

本発明の加圧配向成形体は、高い機械的強度を持ち、ほど良い加水分解の速度をもつという2つの要求因子のバランスを考えて、結晶化度の範囲を10~70%、好ましくは20~50%に選択する必要がある。

結晶化度が70%を越えると、見掛けの剛性は高いが、靱性に欠けるので脆くなり、体中でストレスが加わると容易に折れる。また、分解は必要以上に遅くなり、生体内での吸収、消失に長期を要するので望ましくない。

逆に、結晶化度が10%未満と低い場合には、結晶配向による強度の向上は望めない。

このように機械的強度と分解、吸収による消滅の速さ、或いは生体への刺激が少ないことを勘案すると、適切な結晶化度は10~70%、好ましくは20~50%である。

10~20%の低結晶化度であっても、フィラーの効果によって強度は非充填の場合よりも向上する。

また、50~70%の高結晶化度であっても、加圧による塑性変形の過程で微結晶が生じて、生体内での分解、吸収に不利に作用することは少ない。

【0054】

(f) 密度

本発明のインプラント材料は、(i) 二次成形されておらず且つ無配向でも、従来の延伸配向の成形体に比して密度が高く高い機械的特性を有する（後記の参考実施例1の表1のNO3'参照）、或いは(ii) 三次元的に加圧配向された成形体であるので、従来の延伸配向の成形体に比較して、密度が高くなる。それは変形度にも左右されるが、本発明の生体内吸収性のバイオセラミックスを20%台混合した成形体は1.4~1.5 g/cm³、30%台混合した成形体は1.5~1.6 g/cm³、40%台混合した成形体は1.6~1.7 g/cm³、50%台混合した成形体は1.7~1.8 g/cm³となる。従って、バイオセラミックスを20~50重量%混合した成形体の密度は1.4~1.8である。この高密度は材料の緻密さを示す指数でもあり、高強度を裏付ける重要な要因の一つである。

【0055】

(g) 結晶形態

本発明のインプラント材料は、加圧配向によって作られたために、成形体の結晶（分子鎖）が配向している。

特に、圧縮成形又は鍛造成形のような圧入充填による場合、本質的に複数の基準軸に平行に配向している。

一般に、基準軸が多くなるほど成形体の強度的な異方性が少なくなるので、方向性のある材料のように、或る方向からの比較的弱い力で破壊するようなことは少なくなる。

特に、圧入充填による場合、本発明のインプラント材料における、成形体の結晶が本質的に複数の基準軸に平行に配向している事実の裏付けを図1、2により説明してその内容を

明らかにする。

即ち、図1 (イ)、図1 (ロ)は、夫々加圧配向の代表例として丸ロッドを圧入充填法により加圧配向した場合の結晶の状態を示す縦断面図と平面図である。

【0056】

圧入充填による加圧配向成形体の結晶の形態は、基本的に図1 (イ)、図1 (ロ)に示すように、成形体の力学的な芯となる軸(単に中心軸という) L、即ち成形時に外部からの力が集中した力学的な点の連続した中心の軸Lに向かって外周面から斜めに傾斜した多数の基準軸Nに沿って図1

(イ)の上方から下方に連続して平行に配向している。

換言すれば、中心軸Lの周りに放射状の斜め配向状態をとる多数の基準軸Nが図1 (ロ)のように円周方向に連続して略円錐状を作り、これが図1 (イ)のように上下方向に連続して、基準軸Nに平行に配向して略円錐状の面の連続相を構成している。

すなわち、該円錐状の結晶面が中心軸Lの上下方向に連続し、且つ外周から中心に向かう結晶面が中心軸の方向に配向した状態をなしている配向構造と見なすこともできる。

【0057】

このような結晶状態は、圧入充填、例えば圧縮成形する際にピレット1が摩擦による大きな剪断を受け、結晶化が進むと同時に中心軸Lに向かって外周面から斜めに配向することによりなされる。

図1 (イ)、(ロ)においては、丸ロッドのような円柱について説明したが、円柱ではなくて平板のような圧入充填による加圧配向成形体は、図2 (イ)、

(ロ)に示すように、その両側面から大きな剪断力を受けて力学的な芯となる軸は中心線とはならず、この軸を含み且つ板の対向する両側面に平行で等距離(真中)にある面Mを形成する。

従って、圧入充填による板状の加圧配向成形体の結晶は、板の対向する両側面から該面Mに向かう斜めの基準軸Nに平行に配向する。

また、成形体の力学的な芯となる軸L又は軸Lを含む面Mは、外部からの力の集中する点であるから、圧入充填による加圧配向時に周囲又は両側面からの力を加減することにより、外部からの力の集中する点を中心又は真中をはずれ、結晶は中心を外れた軸L又は真中から左右のいずれかに偏位した面Mに向かって配向した結晶の状態となる。

【0058】

(B) インプラント材料の製造

本発明のインプラント材料の製造は、基本的に、(i) 予め生体内分解吸収性である結晶性の熱可塑性ポリマーと生体内吸収性のバイオセラミックス粉体とが実質的に均一に分散した混合物を作り、次いで該混合物を溶融成形して予備成形体を造り、該予備成形体を二次成形して塑性変形させて配向成形体とすることを特徴とする。

そして、(1) 該二次成形が、該予備成形体を閉鎖成形型のキャビティ内に、冷間で加圧して塑性変形させて配向成形体とする点にも特徴とする。

(2) 上記ポリマーと生体内吸収性のバイオセラミックス粉体との混合物が、上記ポリマーの溶媒溶液中に該バイオセラミックス粉体を実質的に均一に混合・分散し、これを該ポリマーの非溶媒で沈殿することにより作成される点にも特徴とする。

(3) 上記加圧配向成形体を更に切削加工等する点にも特徴とする。

【0059】

(a) ポリマーと生体内吸収性のバイオセラミックス粉体との混合物の作成

1) 比較的容易に凝集する生体内吸収性のバイオセラミックス粉体をマトリックスポリマー中に実質的に均一に混合・分散させるには、例えばジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解したマトリックスポリマーに生体内吸収性のバイオセラミックス粉体を加えてよく分散し、この分散系をエタノール、メタノール等の非溶媒を加えて沈殿させて、混合物とする方法の採用が望ましい。この場合のポリマーの溶解濃度と溶媒と非溶媒との比率はポリマーの種類と重合度に見合って調製すればよい。

【0060】

2) 生体内吸収性のバイオセラミックス粉体/マトリックスポリマーの混合比は10~60重量%、好ましくは20~50重量%、より好ましくは30~40重量%である。混合比が10重量%未満では生体内吸収性のバイオセラミックス粉体の占める体積比率が小さいので、生体内吸収性のバイオセラミックス粉体に期待される骨との直接の結合、骨伝導、骨誘導の性質が発現され難く、生体骨との置換もポリマー単独の場合とよく似て比較的遅い。

また、60重量%を越えると、混合系の熱成形時の流動性が不足するので成形が困難になるし、成形物中のポリマーの量が不足してバインダー効果が及ばないため、フィラーとポリマーが分離し易いので強度的に脆くなる。

また、生体中の分解過程で生体内吸収性のバイオセラミックス粉体の骨接合材表面からの露呈が速いので、生体への為害性の発現の危惧が考えられる。

この範囲内の混合比であると、生体内吸収性のバイオセラミックス粉体とポリマーマトリックスの両方の望ましい特性が複合材料の構造と機能の両面で顕著に発現できる。

【0061】

(b) 熔融成形

1) 本発明の複合材料は粒子強化複合材料に属するが、本発明のインプラント材料のように、生体内吸収性のバイオセラミックス粉体を多量に含んだポリマー系は、一般に流動性が良くないので熱成形が困難である。

まして、インプラントに対しては生体中の安全性を配慮しなければならず、流動性の改良に極めて効果のあるチタン系カップリング剤が使用できない現状での成形は更に困難である。

この流動性の乏しい複合材料を混練、熔融時に剪断力が加わる一般的な押出成形等で熱成形すると、ポリマー自身は本来の流動特性をもって変形流動するけれども、充填された生体内吸収性のバイオセラミックス粉体は熱により可塑化して流動する性質がないので、ポリマーと生体内吸収性のバイオセラミックス粒子の界面で成形に伴う流動変形による移動時に劈界が生じてボイドを介在する結果、密度の粗なる成形体ができ、その成形体の強度は低くなる傾向は不可避である。

【0062】

2) 本発明のように多量に生体内吸収性のバイオセラミックス粉体のようなフィラーを含んだポリマー系を一次成形(熔融成形して予備成形体をつくる)するには、ラム(プランジャ)方式の熔融押出成形法が有利であるが、ボイドが形成され難いように、上記の問題を配慮した特殊な射出成形、圧縮成形などの加圧方式の成形法を用いるのも良い。

要するに、ビレットを得るための熔融成形は、ポリマーの融点以上の温度条件で行えばよいが、温度が高すぎると分子量の低下が著しいので、融点より少し高い温度で熱劣化を防ぐように工夫し、ボイドを介在しないように熔融成形することが望ましい。

【0063】

例えば、ポリマーとして初期粘度平均分子量が15万~70万程度の前記ポリ乳酸を用いる場合は、その融点以上、200℃以下、好ましくは約190℃の温度条件を選択し、予めポリマーの脱水、乾燥を十分に行えば、その熔融成形後の粘度平均分子量を10万~60万に維持することができる。

同様に、圧力条件についても、摩擦による発熱のために分子量が低下するのを抑えるために、熔融成形が可能な最小の圧力、例えば300kg/cm²以下、好ましくは150~250kg/cm²を採用することが望ましい。しかし、これは予備成形体(ビレット)の組成、大きさ(厚さ、径、長さ)などでかなり差異があるので状況によって変えればよい。

【0064】

3) ビレットは加圧配向成形のための型のキャビティの断面形状に相似した断面形状となるように熔融成形することが望ましく、キャビティが円形の断面形状を有する場合は、それより大きい円形の断面形状を有する円柱体となるようにビレットを熔融成形する。

このようにビレットの断面形状がキャビティの断面形状に相似していると、ビレットを周

囲から均等に圧縮しながら塑性変形させてキャビティ内へ圧入充填できるため、均質な加圧配向成形体を得ることができる。

【0065】

4) その際、ピレットはその断面積がキャビティの断面積の1.5～5.0倍となるように熔融成形することが望ましい。このように加圧配向による二次工程を経た後に、切削加工等の三次加工により所望の形状を切り出す。

5) なお、予備成形体であるピレットは、場合によっては（特に複雑な断面形状の場合）、次工程である加圧配向、例えば鍛造配向或いは圧縮配向による二次成形に適した所望の形状に切り出し加工してもよい。

【0066】

(c) 閉鎖型への加圧成形

(i) 一次成形物であるピレットを二次成形用の閉鎖型にて加圧成形することにより多軸に配向した成形体を得られる。

すなわち、例えば基本的にラム押出法や圧縮成形法の技術を利用して、該ピレットを、その断面積の $2/3 \sim 1/5$ の断面積を有する閉鎖成形型（但し、 $2/3 \sim 1/5$ のいずれか単一の値を型の全体に亘って有する場合、部分的にこの範囲のいずれか複数の値の断面積を型の複数の部位に有している場合、あるいはこれら前二者の残りの部分がピレットと同じ断面積である場合の型を含む）のキャビティ内に、連続的あるいは断続的に加圧しながら冷間〔ガラス転移点（ T_g ）と熔融温度（ T_m ）の間の結晶が生ずる適当な温度（ T_c ）〕で塑性変形させてキャビティ内に圧入充填して配向すればよい。

【0067】

(1) 圧縮成形

図3、図4は、加圧成形の1例として圧縮成形による成形モデルを模式的に示した縦断面図であり、図3はピレットを成形型のキャビティに圧入充填する前を、図4は圧入充填後の状態を示す。

このような成形型2は、ピレット1を収容する太い円筒状の収容筒部2aと、加圧手段2bによってピレット1が圧入充填される細い円筒状の成形キャビティ2cからなり、それらは下窄まりのテーパを付した縮径部20aを介して上下に同軸上に連結されている。収容筒部2aの上部には、加圧手段2bが設けられ、ピレット1はピストン（ラム）等の加圧手段2bにより連続的又は断続的に加圧される。そして、キャビティ2cの底部には、極く微小な空気抜き孔や隙間（不図示）が形成されている。

【0068】

このような成形型2を用いて、図3に示すように、ピレット1を収容筒部2aに収容し、加圧手段2bでピレット1を連続的又は断続的に加圧して、キャビティ2c内に冷間で塑性変形させながら圧入充填して図4の状態にすると、圧入時に縮径部20aの内面との間及びキャビティ2cの内面との間に摩擦による大きな剪断が生じ、これがポリマーを配向させる横又は斜め方向の外力（ベクトル力）として作用する。

そのために、縮径部20aの内面に沿って本質的にポリマーが配向して結晶化が進行する。同時に成形キャビティ2cの中心部への圧入速度が周囲より早いため、キャビティ2cの形状通りに成形された圧縮配向成形体10の結晶軸は、図1に示すように、その縦方向の中心軸Lに対して斜めに配向し、結晶は円周から中心軸Lに向かう多くの基準軸に平行に配向する。つまりキャビティ2cの内周面に沿った同心円状に配向する圧縮配向成形体10が得られる。

それと同時に縦方向（機械方向）にポリマーは圧縮されるので、この方向にも配向を示す。そして質的に緻密な細い円柱状の圧縮配向成形体10が得られるのである。

【0069】

このような圧入充填成形において、成形型2の収容筒部2aと、これに相似する小さな断面を有するキャビティ2cの形状を変えることにより、種々の形状の圧縮配向成形体を得ることができる。

例えば、図2に示すように骨接合プレートのような板状の圧縮配向成形体を得るには、断

面長方形の収容筒部とキャビティとを縮径部（長辺方向の2辺のみにテーパーを付した形状、或いは4辺にテーパーを付した形状）を介して上下方向に同軸上に連結した成形型を用いて、同様に加圧配向すれば良い。

また、成形型2の縮径部20aの傾斜角 θ を全周に亘って、或いは部分的に変化させることにより、成形体の力学的な芯となる軸L又は面Mが中心又は真中を外れ、偏位した軸L又は面Mに向かって斜めに配向した結晶状態を有する圧縮配向成形体を得ることができる。

【0070】

(2) 鍛造成形

図5は、加圧成形の他の例として鍛造成形による成形モデルを模式的に示した縦断面図である。

図5に示す成形型2は、円筒状又は（多）角筒状の収容筒部2aを、該筒部2aの断面積より大きい投影平面の面積を有する中空円板状又は中空（多）角筒状キャビティ2cの中央部に設け、収容筒部2aの上部にピストン（ラム）等の加圧手段を設けたものである。このような成形型を用い、上記ポリマー系からなるビレット1を、収容筒部2aに収容して加圧手段2bで連続的又は断続的に加圧することにより、ビレット1を冷間で投影平面の面積の大きいキャビティ2cの中央部から周辺部へ押し広げながら圧入充填して、円筒状又は（多）角筒状の鍛造配向成形体を得るようにしている。

【0071】

この実施の形態で得られる鍛造配向成形体は、前記圧縮配向成形体とは異なり、分子軸や結晶が成形キャビティ2cの中央部から周辺部に向かって多くの軸をもって放射状に配向している多くの基準軸に平行に配向した鍛造配向成形体であり、単なる一軸延伸物とは配向形態の異なる成形体である。

このような実施形態の方法は、円筒状、（多）角筒状、ボタン状などの内部に孔を有する骨接合材或いはその付属材を製造する場合に特に有効である。

鍛造成形の場合、ビレットを成形型のキャビティ内に冷間に圧入充填する加圧作用は基本的に打延によるものであるが、配向のメカニズムは基本的に上記圧縮成形の場合と同じである。

【0072】

(ii) (1)、(2)のような加圧配向方法によると、配向成形時の外力は延伸とは逆の材料本体に向かった内向きに作用するので、材料は緻密な状態になる。

そのために、生体内吸収性のバイオセラミックス粉体とマトリックスポリマーの界面はより密着した状態に変わり、混合過程で界面に存在していた空気を介在したマイクロなボイドさえも消滅するので高い緻密度が得られる。つまり、両者はより一層一体化するのである。

加えて、マトリックスのポリマーは分子鎖軸と結晶相が配向するので、得られた複合材料は著しく高い強度を示す。

その形態は前述した図6の「粒子強化+マトリックス強化型」(c)図のように示されるものであり、従来の材料の複合化による強化方式との違いが明らかである。

加圧配向成形、特に圧縮配向成形の場合、図1に示されるように、金型面（成形型面）からの「ざり」によりベクトル力が加わるために、単なる長軸方向への延伸による一軸配向とは異なり、ある基準軸に平行に配向している傾向の強い形態をしている。

そのため、配向による異方性が少なく、捩りなどの変形にも強いという特徴が発現される。

【0073】

(iii) 本発明にかかわる加圧成形により、本質的に分子鎖軸あるいは結晶相が選択的に配向したブロック状、プレート状、ピン状、ロッド状、円盤状等の二次成形体を得る。

その後、必要に応じて更にフライス加工、切削加工、ネジ切り加工、孔開け加工等を施して、スクリュー状、ピン状、ロッド状、円盤状、ボタン状、筒状等の所望形状のインプラントに仕上げられる。

但し、ここで言う圧縮成形あるいは鍛造成形のような加圧配向によって配向成形体を得る方法とは、典型的には、熔融成形物であるビレットをそれ自体よりも径、厚み、あるいは幅のいずれかが部分的あるいは全体的に小さい成型型の狭い空間に、連続的あるいは断続的に強制的に加圧して押し込む成形法のことを意味する。

従って、材料を引き延ばす延伸による配向成形とは、方法および得られた成形物が本質的に異なるものである。

【0074】

(iv) 変形度

変形度 $R = S_0 / S$ (但し、 S_0 はビレットの断面積、 S は加圧配向された成形体の断面積) は $3/2 \sim 5/1$ の範囲で加圧配向成形すれば良い。

変形度が $3/2$ 未満では加圧配向の度合いが低くて高い強度が得られず、 $5/1$ より大きいと変形が容易でなく、成形途中で割れ目が発生したり、フィブリル化が生じて異方性も大きくなるので望ましくない。最も安定して成形できる R の範囲は $2/1 \sim 4/1$ である。

【0075】

(v) 塑性変形温度

塑性変形させる温度は冷間、要するに [ガラス転移点 (T_g) 以上溶解温度 (T_m) 以下の結晶が生ずる適当な温度 (T_c)] であるが、例えばポリ乳酸の場合、 T_g ($60 \sim 65^\circ\text{C}$)

から T_m ($175 \sim 185^\circ\text{C}$) の間の結晶化に適した温度 (T_c) を選ばばよい。

経験的には、 120°C 以上の高温では分子のすべりが生ずるので、良好な加圧配向状態は得られ難く、また、 80°C 以下では非晶相の比率がかなり大きくなるので皮質骨程度の強度の高い配向成形体を得難い。

従って、好ましい温度の範囲は $80 \sim 120^\circ\text{C}$ であり、更に好ましくは $90 \sim 110^\circ\text{C}$ である。また、モノマー比率が前記の範囲である乳酸-グリコール共重合体の T_g は $50 \sim 55^\circ\text{C}$ であるが、好ましい塑性変形の温度は単一重合体のそれと殆ど変わらない。

【0076】

(vi) 塑性変形圧力等

塑性変形時に加える圧力は変形度 R 、加圧配向に要する時間 (変形速度と加熱している時間)、および予備成形体を収容する S_0 断面をもつ成型型のキャビティから、 S_0 よりも小さな S の断面積をもつ成型型のキャビティに圧縮するときの経路の絞り角度 (θ) ($10^\circ \sim 60^\circ$ の範囲で任意に選択できる) との関係で決まるが、 $300 \sim 10,000 \text{ kg/cm}^2$ 、好ましくは $500 \sim 5000 \text{ kg/cm}^2$ である。

加熱時間は結晶化とその成長速度を配慮すると、 $1 \sim 5$ 分である。

【0077】

(vii) 加圧配向の作用

かかる条件で塑性変形すると、例えば鍛造成形の場合、ビレットよりもより小さな径、厚みあるいは幅をもつ狭いキャビティを有する成型型に加圧充填するときに、型壁との間に摩擦による大きな剪断が生じ、これがポリマーが配向するための横、斜め方向の外力 (ベクトル力) として作用して結晶が選択的に配向される。そして、配向軸の方向に成形体が圧縮され、ポリマーとバイオセラミックス粉体の界面がより密着した状態になるので質的に緻密になり、高い強度が得られるわけである。

しかしながら、該ポリマー系を単純に、押出し、引抜き、延伸により機械方向に配向させる方法では、横方向 (側面) はフリー (自由幅) であり、延伸過程で太さが細くなり、側面からは外力がかからない。そのため、一軸 (長軸) 方向にのみ分子鎖と結晶が配向した一軸配向成形体となる。そして、これは配向軸方向に成形体が延伸されているために質的には延伸以前よりも稀薄な材料 (ポイドも形成される) となるので、力学的に弱く、また、本発明の成形体よりも異方性が大きく、機械強度もまた小さい。

ビレットを加圧配向成形すると、成形途中の配向時に結晶化が進行する。結晶化度は成形時間と温度により変わるが、本発明のようにフィラーである生体内吸収性のバイオセラミックス粉体を多量に含んでいる複合材料の場合、マトリックスポリマーの結晶の成長は生

体内吸収性のバイオセラミックスによって阻害され、また塑性変形時の圧力で結晶が細かく破壊される傾向があるので、結晶化度はマトリックスポリマー単独で同様な配向のための成形をした場合よりもやや小さくなる。これは生体中での分解の速さと組織反応の観点からすれば好ましい現象である。

【0078】

(C) インプラント材料の物性等の特徴

(i) 本発明の加圧配向成形体は、成形時の圧力で圧縮されて緻密になっているが、場合により、その結晶の配向する基準軸が多いものほど強度的な異方性も減少している。

一方、基準軸が一軸の場合、結晶(分子鎖)は基準軸方向に一樣に平行に配列している。そのため、本発明の加圧配向成形体は、基準軸が多いので、曲げ強度、曲げ弾性率、引張強度、引裂き強度、剪断強度、捩り強度、表面硬度などの力学的性質がバランスよく向上し、破壊が生じ難い。

【0079】

(ii) 物性

本発明のインプラント材料、特に配向成形体からなるものは、曲げ強度が150~320 MPa、曲げ弾性率が6~15 GPaであるものが、生体内吸収性のバイオセラミックスの充填量、変形度及び分子量の大きさに依存して得られる。また、他の物理的強度の範囲は引張強度80~180 MPa、剪断強度100~150 MPa、圧縮強度100~150 MPaであるものが得られ、これらは総体的にヒトの皮質骨の強さに似ているのでインプラントとして理想に近いと言える。

【0080】

例えば、前述の初期粘度平均分子量範囲を有するL-乳酸のホモポリマーに平均粒径5 μmのHA30重量%を均一に混合・分散した場合、ピレットを用い、変形度 $R = S_0 / S$ が1.5以上となるように冷間で加圧配向成形して得られる加圧配向成形体は、曲げ強度が250 MPa以上に達するものが得られ、皮質骨の曲げ強度を十分越えている。

配向の度合を変える変形度Rを大きくすると、複合材料の機械方向の機械強度は向上する。また、同時に生体内吸収性のバイオセラミックス粉体の充填量が多いと、弾性率の高いものが得られる。

そして、曲げ強度で300 MPaを越えるもの、弾性率が皮質骨の15 GPaに近いものが得られる。

この弾性率6~15 GPaの範囲は数値の上では大差がないように思われるが、約10 GPa以上ではそれ以下と比べると、実際の使用上、挿入時の曲がり難さ、たわみ難さ、プレートの変形し難さ或いは剛性に大きな違いがあるので、骨接合材などとして使う際の物理的有用性に数値以上の差異が認められる。

(iii) 本発明の加圧配向した高強度の複合化されたロッド状などの成形体を、更に切削などの方法で最終成形物に切り出し、医療用インプラントを得ることができる。

【0081】

(iv) インプラント材料の特徴

本発明のインプラント材料は：

(1) 大きさが0.2~10 μmの一次粒子または一次粒子の集合塊(クラスター)を10~60重量%の多量且つ緻密に含んでいるので、その表面を切削加工などで削ったものは、生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成ハイドロキシアパタイト粒子が表面に多数顕在しており、埋入後の初期時点で、生体適合性が良く、バイオセラミックスが直接生体骨と結合するので初期固定性を増す。

(2) 適当な分子量とその分子量分布をもつポリマーの分子鎖あるいは結晶が結晶化度10~70%に配向しているポリマーマトリックスが、配向により強化された新規複合強化方法によって作られているので、初期高強度が付与され、かつ、それに近い強度が骨癒合に必要な少なくとも2~4ヶ月間は維持され、その後は組織反応を起こさない速さで徐々に分解されるように設計できる。

(3) 生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成ハイドロキシアパタイト粉体は

複合材料の内部まで連続して存在しているので、徐々に分解して表面に露呈することにより生体骨と結合することに寄与する。また、生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成ハイドロキシアパタイト粉体は骨誘導、骨伝導を促進して、最終的にポリマーの消滅した空洞を速やかに充填するので、生体骨の置換が効率良く行われる。

(4) 複合材料中には、生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成ハイドロキシアパタイト微粒子が多量に含まれているので、単純X線写真に程良く写し出すことができ、ポリマーのみの場合不可能であった治療の具合、治療の過程のレントゲン観察が効果的にできる。さらに、マトリックスポリマーと生体内吸収性のバイオセラミックスである未焼成ハイドロキシアパタイトは過去に臨床に実用された実績があり、しかも生体に安全であり、生体適合性にも優れている。従って、このインプラント用の複合材料は理想的な生体材料の一つといえる。

【発明の効果】

【0082】

以上の説明から明らかなように、本発明の複合化された高強度インプラント材料は、皮質骨と同等以上の機械的強度を有し、剛性と靱性があつて初期に破壊が起き難く、生体内吸収性のバイオセラミックスによる生体骨との結合、骨伝導、骨誘導および生体内での分解・吸収の性質が生かされて、生体骨による置換が効率良く行われ、硬組織が治癒するまでの期間は強度を維持するが、その後は周囲骨に為害性を発現しない程度の速さで徐々に分解して吸収され、その消失した跡がすみやかに生体によって再建されると共に、手術後に単純X線写真によって写し出すこともできる、理想的な生体材料である。

また、本発明の方法は、特別な装置や過酷な条件を採用することなく簡単に上記のインプラント材料を製造することができるものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0083】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を制限しない。種々の物性値についての測定法を以下に説明する。

(1) 圧縮曲げ強度、圧縮曲げ弾性率：JIS-K-7203(1982)に準じて測定した。

(2) 引張強度：JIS-K-7113(1981)に準じて測定した。

(3) 剪断強度：R.SUURONENらの方法〔R.SUURONEN ,T.POHJONEN et al ,J.Mater.Med, (1992)426〕により測定した。

(4) 密度：JIS-K-7112(1980)に準じて測定した。

(5) 結晶化度：示差走査型熱量計(DSC)測定による融解ピークのエンタルピーより算出した。

【実施例】

【0084】

(参考実施例1) <圧縮成形；その例1>

粘度平均分子量40万のポリ-L-乳酸(PLLA)をジクロロメタンに4重量%溶かした溶液中に、最大粒径31.0 μ m、最小粒径0.2 μ m、平均粒径1.84 μ mのハイドロキシアパタイト(HA)(900 $^{\circ}$ C焼成)のエチルアルコール懸濁液を加えて攪拌し、HAを二次凝集させることなく均一に分散させた。更に、攪拌しながらエチルアルコールを加えてPLLAとHAを共沈させた。次いで、これを濾過し、完全に乾燥して、その内部に上記の粒径をもつHAがそれぞれ20、30、40、50、60重量%の割合で均一に分散しているPLLAの顆粒を得た。

これを押出機で185 $^{\circ}$ Cで溶融押出して、直径13.0mm、長さ40mm、粘度平均分子量が25万の円柱状のビレットを得た。

【0085】

次いで、図3、図4に示されるように、このビレットを直径13.0mmの孔の収容筒部中にて110 $^{\circ}$ Cに加熱し、この収容筒部と縮径部を介して連結した直径7.8mm、長さ90mmの孔を有するキャビティに圧入して成形することにより、このキャビティの孔と

同形状で、HAが均一に分散しているPLL AとHAが複合化された圧縮配向成形体を得た。但し、 $\theta = 15^\circ$ である。

ここで得られた成形体の断面積をS、塑性変形以前のビレットの断面積をS₀とすると、変形度 $R = S_0 / S = 2.8$ である。

表1に、得られた複合化HA/PLL Aの圧縮配向成形体(試料No. 2, 3, 4, 5, 6; 参考実施例)と、PLL Aのみから成る変形度2.8のPLL A圧縮配向成形体(試料No. 1; 対照例1)、およびHA粒子を30重量%含むが圧縮配向成形していない無配向の成形体(試料No. 3'; 比較実施例)の物性を比較した。

【0086】

【表1】

	1	2	3	3'	4	5	6	7
組成	PLL A HA 0wt % 圧縮配向	PLL A HA 20wt % 圧縮配向	PLL A HA 30wt % 圧縮配向	PLL A HA 30wt % 無配向	PLL A HA 40wt % 圧縮配向	PLL A HA 50wt % 圧縮配向	PLL A HA 60wt % 圧縮配向	PLL A HA 30wt % 一軸延伸
曲げ強度 (MPa)	260	273	280	148	284	230	175	145
曲げ弾性率 (GPa)	6.5	7.1	7.8	4.9	9.5	12.5	14.8	3.3
引張強度 (MPa)	157	168	175	92	172	165	160	65
剪断強度 (MPa)	56	104	113	38	117	120	125	61
結晶化度 (%)	49	44.2	42.5	2.3	43.6	43.8	44.0	43.5
密度 ¹⁾ (g/cm ³)	1.265	1.415	1.505	1.505	1.806	1.723	1.857	0.924
PLL Aの割合 ²⁾ (%)	100	69.5	83.3	83.3	76.2	68.1	58.7	—

注1) : 密度はバイオセラミックスの真比重から換算した理論値であり、以下の実施例も同様。
注2) : PLL Aのみの成形体の重量を100として同形状のHA含有圧縮配向成形体に含まれるPLL Aの重量を示す。

【0087】

表1に示すように、表面生体活性なバイオセラミックスであるHAを含有して複合化したPLL Aの圧縮配向成形体の機械的物性は著しく向上している。また、もう一つの対照例として、本発明の圧縮配向とは逆向きの材料から離れる方向に配向のための力加わり、また配向の形態も異なる従来の一般的な一軸延伸方法により延伸配向された成形物(試料No. 7; 対照例2)の物性を表1に示した。延伸は110°Cの流動パラフィン中で加熱後延伸するようにした。

上記HAを含有して複合化したPLL Aの無配向の成形体(試料No. 3')の機械的物性は、上記HAを含有又は不含の圧縮配向成形体(試料No. 1~6)に比較すると劣るものの、上記延伸配向成形体(試料No. 7)のそれよりも優れていることが分かった。なお、上記HAに変えて未焼成のHAを配向して複合化したPLL Aの無配向の成形体は、上記の場合と同等以上の機械的物性を有することを確認した。

【0088】

この試料No. 7の成形物は延伸による変形時にフィラーとポリマーの界面を契機として材料が互いに移動のずれを生ずるので、材料の表面は繊維状となってちぎれ、内部は両者の界面を契機として無数の大小のポイドを形成している劣悪な物質であった。そのため、再現性のある物性値は得られず、その値は低かった。表1のNo. 7は、その中で最も良い値を示した。

また、無数のポイドを形成しているために、密度は0.924と低い希薄な物質であり、外部からの生体液の浸入が容易であり、加水分解速度も速いものと思われる。

このことから、一軸延伸では、本発明の目的とする物性を有する骨接合材を得ることは不可能であることが実証された。また、骨接合材として使用できない強度であった。

【0089】

(参考比較例1) <圧縮成形>

粘度平均分子量40万のPLL Aと、最大粒径100 μ m、平均粒径60 μ mのHA(900°C焼成)を用いて、参考実施例1と同様の方法と条件で30重量%のHAが均一に分散しているPLL A顆粒を得た。

そして、これを参考実施例1と同様に押出機にて熔融押し出して、直径13.0mm、長さ40mm、粘度平均分子量が25万の円柱状のビレットを得た。

次いで、このビレットを参考実施例1と同様の方法と条件で成形型の孔に圧入することに

より、HAが均一に分散しているR=2.8の複合化されたHA/PLLAの圧縮配向成形体を得た。

表2に、得られた成形体と参考実施例1のHA30重量%含有した成形体(試料No.3)の物性を比較した。

【0090】

【表2】

HAの平均粒径 (μm)	曲げ強度 (MPa)	曲げ弾性率 (GPa)
60	250	7.0
1.84	280	7.8

【0091】

HAの平均粒径が60 μm である参考比較例1は、平均粒径が1.84 μm である参考実施例1(試料No.3)と比較して強度が低かった。さらに曲げ強度試験では、参考比較例1は降伏点に到達して、最大荷重を示した時点で折損したが、参考実施例1(試料No.3)は折損しなかった。

これは、PLLAは高度に配向しているにもかかわらず、大きなHAの粒子あるいは脆いHAの大きな集合塊が多数分布するために、PLLAの配向のマトリックスがHAによって途切れ、その強度が生かされなくなったためと考えられる。

これに対して、最大粒径でさえも31.0 μm の集合塊であるHAを含む参考実施例1(試料No.3)の場合は、最大荷重を示した時点でも折損することはなかった。

同様に、後記する実施例2の最大粒径45 μm の粒子あるいは、その集合塊を含む未焼成ハイドロキシアパタイトとの複合材料である圧縮配向成形体の場合も折損することがなかった。

【0092】

(参考実施例2) <圧縮成形; その例2>

粘度平均分子量が22万および18万のPLLAと、参考実施例1と同じHAを用いて、参考実施例1と同様の方法と条件で30重量%のHAが均一に分散しているPLLA顆粒を得て、押出機にて押出して、直径13.0mm、長さ40mm、粘度平均分子量がそれぞれ15万と10万の円柱状のピレットを得た。

次いで、このピレットを参考実施例1と同じ成型型中に同様の方法で圧入することにより、HAが均一に分散しているR=2.8のHA/PLLAの複合化された圧縮配向成形体を得た。

表3に、得られた圧縮配向成形体と、対照例としてPLLAのみから成る各々と同じ分子量の圧縮配向成形体の物性を比較した。

【0093】

【表3】

試料	曲げ強度 (MPa)	曲げ弾性率 (GPa)	結晶化度 (%)
PLLA・HA30wt% M _v =15万,R=2.8	245	7.0	44.6
PLLA 100% M _v =15万,R=2.8	210	7.8	50.0
PLLA・HA30wt% M _v =10万,R=2.8	199 ¹⁾	7.3	46.0
PLLA 100% M _v =10万,R=2.8	190	4.5	52.0

(注1) 降伏点で折損

粘度平均分子量が15万のビレットからの成形体は参考実施例1と比較すると、強度はやや低いが、曲げ強度は骨接合材としての使用に十分耐えられるものである。また、PLLAのみの比較配向成形体よりも強度と弾性率が増大した。

これに対して、粘度平均分子量が10万のビレットからの成形体は、PLLAのみのものよりも曲げ強度は増大したが、降伏点において折損した。

但し、バイオセラミックス粒子の充填量が10重量%のときには、条件によって降伏時に折損しないものが得られる。ポリマーは一般に分子量が低下すると、それ特有の強度も低下する。粘度平均分子量が10万の成形体は、多量のHAの混入によって複合材料としての靱性が低下したので破断したと考えられる。

従って、HAを混入しても、なお十分な強度（剛性）と靱性を合わせ持つために必要なビレットの粘度平均分子量の下限は10万であると判断される。

【0094】

(参考実施例3) <圧縮成形；その例3>

粘度平均分子量40万のPLLAと、参考実施例1と同じHAを用いて、参考実施例1と同様の方法と条件で15重量%のHAが均一に分散しているPLLA顆粒を得て、押出機にて押出しして、直径13.0mm、長さ40mm、粘度平均分子量が25万の円柱状のビレットを得た。

次いで、図3に示されるように、このビレットを直径13.0mmの収容筒部と直径7.0mm、長さ113mmのキャビティを連結した成形型、または、直径14.5mmの収容筒部と直径11.8mm、長さ57mmのキャビティを連結した成形型で、参考実施例1と同様の方法と条件で、HAが均一に分散している各々、R=3.5およびR=1.5のHA/PLLAの複合化された圧縮配向成形体を得た。但し、 $\theta=15^\circ$ である。

表4に、得られた成形体と、対照例としてPLLAのみから成るR=3.5およびR=1.5のPLLAのみの圧縮配向成形体の物性を比較した。

【0095】

【表4】

試料	曲げ強度 (MPa)	曲げ弾性率 (GPa)	結晶化度 (%)
PLLA・HA15wt% R=3.5	307	8.0	50.7
PLLA 100% R=3.5	275	7.2	54.5
PLLA・HA15wt% R=1.5	172	6.3	40.1
PLLA 100% R=1.5	165	4.8	44.6

この結果から、R=3.5の成形体は、同じ程度に高度に配向したPLLAのみから成る

圧縮配向成形体の曲げ強度をさらに上回る、高い強度（剛性）と高い靱性を有するものであった。結晶化度はPLLAのみの成形体のそれよりも低いので、生体内での周囲の組織に対する刺激、炎症性の低い材料である。これは、HA粒子がPLLAの結晶の成長を阻害し、微結晶化に作用したためと考えられる。

R=1.5の成形体は、曲げ強度はPLLAのみの成形体よりもわずかに大きい程度であったが、用途によっては充分使用可能なインプラント材料である。

【0096】

（参考実施例4）＜圧縮成形；その例4＞

粘度平均分子量40万のPLLAと、平均粒径2.7 μ mのアパタイトウォラストナイトガラスセラミックス（AW-GC）を用いて、参考実施例1と同様の方法と条件で35重量%のAW-GCが均一に分散しているPLLA顆粒を得て、押出機にて熔融押出して、直径14.5mm、長さ45mm、粘度平均分子量が22万の円柱状のビレットを得た。次いで、図3に示されるように、このビレットを直径14.5mmの収容筒部と直径9.6mm、長さ83mmのキャビティを連結した成形型中に、参考実施例1と同様の方法と条件で圧入充填し、AW-GCが均一に分散しているR=2.3のAW-GC/PLLAの複合化された圧縮配向成形体を得た。但し、 $\theta=20^\circ$ である。

表5に、得られた圧縮配向成形体、および対照例としてPLLAのみから成るR=2.3のPLLA圧縮配向成形体の物性を比較した。

【0097】

【表5】

試料	曲げ強度 (MPa)	曲げ弾性率 (GPa)	結晶化度 (%)	密度 (g/cm ³)
PLLA・AW-GC35 wt% R=2.3	267	7.9	40.3	1.534
PLLA 100% R=2.3	255	6.2	48.3	1.265

得られた成形体は、PLLAのみの成形体と比較して曲げ強度が向上している。本材料を切削して表面にAW-GCを露呈すると、AW-GCは骨誘導して数週後にHA層を表面に旺盛に形成するので、骨結合、骨癒合及び骨置換に極めて有効なインプラントとなり得るものである。

【0098】

（実施例1）＜圧縮成形；その例5＞

粘度平均分子量40万のPLLAと、最大粒径22.0 μ m、平均粒径7.7 μ mのアルファー型トリカルシウムホスフェート（ α -TCP）を用いて、参考実施例1と同様の方法と条件で25重量%の α -TCPが均一に分散しているPLLA顆粒を得て、押出機にて熔融押出して、直径13.0mm、長さ40mm、粘度平均分子量が25万の円柱状のビレットを得た。

次いで、図3に示されるように、このビレットを直径13.0mmの収容筒部と、直径7.5mm、長さ96mmのキャビティを連結した成形型中に、参考実施例1と同様の方法と条件で圧入充填し、 α -TCPが均一に分散しているR=3.0の α -TCP/PLLAの複合化された圧縮配向成形体を得た。但し、 $\theta=15^\circ$ である。

表6に、得られた圧縮配向成形体と、対照例としてPLLAのみから成るR=3.0の成形体の物性を比較した。

【0099】

【表6】

試料	曲げ強度 (MPa)	曲げ弾性率 (GPa)	結晶化度 (%)	密度 (g/cm ³)
PLLA・ α-TCP 25wt% R=3.0	287	8.4	46.5	1.471
PLLA 100% R=3.0	265	6.9	51.3	1.285

得られた成形体は、HA複合の成形体などと同様、高強度を有するものであり、その曲げ強度、弾性率はPLLAのみの成形体を上回っている。α-TCPは生体内吸収性で且つ焼結HAよりも生体活性度が高いので、骨置換に有効な高強度インプラントとなり得るのである。

【0100】

(実施例2) <圧縮成形; その例6>

粘度平均分子量36万のPLLAと、最大粒径45μm、平均粒径3.39μmの未焼成ハイドロキシアパタイト(wet-HA)を用いて、参考実施例1と同様の方法と条件で40重量%のHAが均一に分散しているPLLA顆粒を得て、押出機にて熔融押し出して、直径10.0mm、長さ40mm、粘度平均分子量が20万の円柱状のビレットを得た。

【0101】

<活性度の測定>

より活性度が高いか否かを調べるために、上記実施例2で用いたPLLAにそれぞれ焼成HAと未焼成HAを40重量%含むビレット2個を作成し、各ビレットから小片(10×10×2mm)を作成し、この両者を疑似体液に浸漬して、その表面に沈積するリン酸カルシウム成分の多少を観察した。その結果、未焼成HA/PLLAは3日後から多量の結晶が沈積しはじめ6日後に結晶の層が全面を覆ったのに対して、焼成HA/PLLAのそれは6日後でも結晶は全面を覆わなかった。

焼成HA粉体は骨細胞により吸収されて消失せず、場合によっては細胞が貧食後、再び吐き出すことも確認されており、また粉体が組織反応を惹起する危険性も指摘されている。しかし、未焼成のHAは、生体に吸収され消失するという完全吸収性をもち、生体のHAと化学的に同物質であるので、かかる問題はない。現在までに未焼成HA/PLLAの高強度インプラントは全く開発されておらず、本実施例は本発明の新規性、有意義性、発明性の根幹をなす。

次いで、図3に示されるように、このビレットを直径10.0mmの収容筒部と直径7.0mm、長さ76mmのキャビティを連結した成型型中に、参考実施例1と同様の方法と条件で圧入充填し、未焼成HAが均一に分散しているR=2.0の圧縮配向成形体を得た。但し、 $\theta=30^\circ$ である。

表7に、得られた圧縮配向成形体と、対照例としてPLLAのみから成るR=2.0の成形体の物性を比較した。

【0102】

【表7】

試料	曲げ強度 (MPa)	曲げ弾性率 (GPa)	結晶化度 (%)	密度 (g/cm ³)
PLLA・ wet-HA 25wt% R=2.0	250	8.0	40.3	1.606
PLLA 100% R=2.0	210	5.5	46.7	1.265

【0103】

未焼成HA/PLLAの複合化された圧縮配向成形体の曲げ強度は、参考実施例1の焼成したHA複合の圧縮配向成形体の場合と同様に、PLLAのみからなる成形体の強度よりも高い値を示した。未焼成HAは生体活性度が焼成HAよりもかなり高いので、高い生体

活性化複合化された高強度インプラント材料が得られた。

未焼成HAは焼結されていないので、それ自体は無機化学物質であり、セラミックスのように強度の高い粉体ではないが、焼結による化学的変性はないので、より生体のハイドロキシアパタイトに近い物質である。本発明においては、マトリックスポリマーが強化されたので、未焼成HAもまた焼成HAの場合と同様の強度をもつ複合材料にすることができた。

【0104】

(実施例3) <圧縮成形; その例7>

粘度平均分子量40万のPLLAと、最大粒径45 μ m、平均粒径2.91 μ mのベータ型トリカルシウムホスフェート(β -TCP)を用いて、参考実施例1と同様の方法と条件で30重量%の β -TCPが均一に分散しているPLLA顆粒を得て、押出機にて熔融押出して、直径13.0mm、長さ40mm、粘度平均分子量が25万の円柱状のビレットを得た。

次いで、図3に示されるように、このビレットを、直径13.0mmの収容筒部と直径8.6mm、長さ74mm、または、直径7.8mm、長さ90mmのキャビティを連結した成型型中に、参考実施例1と同様の方法と条件で圧入充填し、 β -TCPが均一に分散しているRがそれぞれ2.3と2.8の β -TCP/PLLAの複合化された圧縮配向成形体を得た。但し、 $\theta=15^\circ$ である。

表8に、得られた圧縮配向成形体と、参考実施例1のHA(900 $^\circ$ C焼成)が30重量%分散しているR=2.8の複合化されたHA/PLLAの圧縮配向成形体の物性を比較した。

【0105】

【表8】

試料	曲げ強度 (MPa)	曲げ弾性率 (GPa)	結晶化度 (%)	密度 (g/cm ³)
PLLA・ β -TCP 30wt% R=2.3	260	7.4	40.7	1.535
PLLA・ β -TCP 30wt% R=2.8	276	7.7	42.3	1.536
PLLA HA 30wt% R=2.8	280	7.8	42.5	1.505

得られた成形体は、表5および表1に示したRがそれぞれ2.3と2.8のPLLAのみの成形体の曲げ強度よりも大きい。また、R=2.8のものは、同じRの圧縮配向成形体と同程度の曲げ強度を有していることから、 β -TCPを複合させることによっても高強度の圧縮配向成形体が得られることが明らかとなった。

【0106】

(実施例4) <圧縮成形; その例8>

粘度平均分子量40万のPLLAと、最大粒径30.0 μ m、平均粒径10.0 μ mのテトラカルシウムホスフェート(TeCP)を用いて、参考実施例1と同様の方法と条件で15重量%と25重量%のTeCPが均一に分散しているPLLA顆粒を得て、圧縮成形機にて熔融させて、直径13.0mm、長さ40mm、粘度平均分子量が25万の円柱状のビレットを得た。

次いで、図3に示されるように、このビレットをTeCPが15重量%含有のものは参考実施例3と同じ成型型中に、またTeCPが25重量%含有のものは実施例5と同じ成型型中に、参考実施例1と同様の方法と条件で圧入することにより、TeCPが均一に分散しているRがそれぞれ3.5と3.0のTeCP/PLLAの圧縮配向成形体を得た。但し、 $\theta=15^\circ$ である。

表9には、得られたTeCP/PLLAの複合化された圧縮配向成形体と、参考実施例3のHA(900 $^\circ$ C焼成)が15重量%分散しているR=3.5のHA/PLLAの複合化

された圧縮配向成形体、および実施例5の α -TCPが25重量%分散しているR=3.0の圧縮配向成形体の物性を比較した。

【0107】

【表9】

試料	曲げ強度 (MPa)	曲げ弾性率 (GPa)	結晶化度 (%)
PLLA・ TeCP 15wt% R=3.5	300	8.0	51.3
PLLA・ HA 15wt% R=3.5	307	8.5	50.7
PLLA・ TeCP 25wt% R=3.0	291	8.2	47.7
PLLA・ α -TCP 25wt% R=3.0	287	8.4	46.5

得られた成形体は、含有するバイオセラミックスが参考実施例3、実施例1のものと種類は異なるが、含有率とRが同じである。しかし、それぞれの成形体はほぼ同程度の強度を有していた。Rが3.5の場合は300MPaを越えており、極めて高い曲げ強度を示した。

【0108】

(実施例5) <圧縮成形; その例9>

粘度平均分子量60万のPLLAと、最大粒径40.0 μ m、平均粒径5.60 μ mの無水第二リン酸カルシウム(無水リン酸-水素カルシウム:DCPA)を用いて、参考実施例1と同様の方法と条件で45重量%のDCPAが均一に分散しているPLLA顆粒を得て、圧縮成形機にて溶融させて、直径8.0mm、長さ40mm、粘度平均分子量が46万の円柱状のビレットを得た。

次いで、図3に示されるように、このビレットを直径8.0mmの収容筒部と直径5.7mm、長さ76mmのキャビティを連結した成形型中に、参考実施例1と同様の方法と条件で圧入充填し、DCPAが均一に分散しているR=2.0のDCPA/PLLAの複合化された圧縮配向成形体を得た。但し、 $\theta=45^\circ$ である。

表10に、得られた圧縮配向成形体の物性を示した。

【0109】

【表10】

試料	曲げ強度 (MPa)	曲げ弾性率 (GPa)	結晶化度 (%)	密度 (g/cm ³)
PLLA・ DCPA 45wt% R=2.0	251	9.1	40.0	1.679

この成形体の粘度平均分子量は高いが、圧入による塑性変形は可能であり、曲げ強度、弾性率ともに高く、高強度および靱性を有している成形体であった。

【0110】

(実施例6) <圧縮成形; その例10>

粘度平均分子量40万のPLLAと、最大粒径22.0 μ m、平均粒径8.35 μ mのオクタカルシウムホスフェート(OCF)を用いて、参考実施例1と同様の方法で10重量%と20重量%のOCFが均一に分散しているPLLA顆粒を得て、圧縮成形機により溶融させて、直径13.0mm、長さ40mm、粘度平均分子量が25万の円柱状のビレットを得た。

次いで、OCFを10重量%含むビレットを直径13.0mmの収容筒部と直径6.1m

mのキャビティを連結した成型型中に、またOCPを20重量%含むビレットを直径13.0mmの収容筒部と直径6.5mmのキャビティを連結した成型型に、それぞれ参考実施例1と同様の方法と条件で圧入充填し、OCPが均一に分散しているRがそれぞれ4.5と4.0のOCP/PLLAの複合された圧縮配向成形体を得た。但し、 $\theta = 15^\circ$ である。

表11に、得られた圧縮配向成形体の物性を示した。

【0111】

【表11】

試料	曲げ強度 (MPa)	曲げ弾性率 (GPa)	結晶化度 (%)
PLLA・ OCP 10wt% R=4.5	300	7.7	55.8
PLLA・ OCP 20wt% R=4.0	310	8.1	52.0

いずれの成形体も、曲げ強度が300MPa以上の高強度の成形体であった。OCP20重量%の成形体は、OCP10重量%の成形体よりもRが低いけれども、強度、弾性率はともに上回った。しかし、圧入時の圧力は、Rが大きいため約10000kg/cm²の圧力を必要とした。

対照例として、圧入加工が比較的容易であるOCP10重量%のビレットをR=5.5となるような成型型に圧入した。しかし、圧入時の圧力は10000kg/cm²よりも高い圧力を必要とし、また、得られた成形体は多数のクラックが発生していた。このことから、生体内吸収性のバイオセラミックスを含むPLLAの圧縮配向のための変形度Rは5以下が望ましいと言える。

【0112】

(参考実施例5) <圧縮成形; その例12>

粘度平均分子量38万の乳酸-グリコール酸の共重合体[P(LA-GA)](モル比90:10)と、最大粒径31.0 μ m、平均粒径1.84 μ mのHA(900 $^\circ$ C焼成)を用いて、参考実施例1と同様の方法と条件で30重量%のHAが均一に分散しているR=2.8のHA/P(LA-GA)の複合化された圧縮配向成形体を得た。但し、 $\theta = 15^\circ$ である。

表12に、得られた成形体と、比較例としてP(LA-GA)のみの圧縮配向成形体の物性を比較した。

【0113】

【表12】

試料	曲げ強度 (MPa)	曲げ弾性率 (GPa)	結晶化度 (%)
P(LA-GA)・ HA 30 wt% R=2.8	235	8.5	35.2
P(LA-GA) 100wt% R=2.8	200	5.0	39.5

得られた成形体は、参考実施例1に示したPLLAの場合と比較して、やや強度が低かった。しかし、インプラント材料として十分に有用である。

【0114】

(参考実施例6) <鍛造成形; >

粘度平均分子量40万のポリ-L-乳酸(PLLA)をジクロロメタンに4重量%溶かした溶液中に、最大粒径31.0 μ m、最小粒径0.2 μ m、平均粒径1.84 μ mのハイド

ロキシアパタイト (HA) (900°C焼成) のエチルアルコール懸濁液を加えて攪拌し、HAを二次凝集させることなく均一に分散させた。更に、攪拌しながらエチルアルコールを加えてPLLAとHAを共沈させた。次いで、これを濾過し、完全に乾燥して、その内部に上記の粒径をもつHAが30、40重量%の割合で均一に分散しているPLLAの顆粒を得た。

これを押出機で185°Cで溶融押出して、直径13.0mm、長さ40mm、粘度平均分子量が25万の円柱状のビレットを得た。

次いで、図5に示すように、このビレットを直径50mmの円筒がその中心部に突き出た直径が100mm、厚み10mmの円板状の成型型の収容筒部に入れ、100°Cに加熱後、上から圧力3,000kg/cm²で断続的に鍛造成形することにより、この成型型の円板状の部分と同じサイズのHA/PLLAの複合化された鍛造加圧配向による成形体を得た。

この成形体から円筒部を除いた半径方向に試験片を切り取り、物性を測定した。その結果、曲げ強度は220MPa、曲げ弾性率は7.4GPa、密度は1.505g/cm³、結晶化度は43.0%であった。

この鍛造配向による成形体は結晶面が上記の実施例と異なり、配向軸が円板状の中心部から外周方向に向かって多軸に配向している配向体と考えられる。

【0115】

(参考実施例7) <切削加工の例：表面観察と経時変化>

参考実施例1で得られたHA/PLLAの複合化された各圧縮配向成形体を施盤にて切削し、外径4.5mm、谷径3.2mm、長さ50mmのスクリュー、および直径3.2mm、長さ40mmのピンに加工した。

また、参考実施例1の30重量%のHAが分散しているPLLA顆粒を用いて、押出機にてプレート状に押出したビレットを得て、断面長方形(プレート状)の収容筒部とこれより断面積の小さい断面長方形のキャビティを連結した成型型中に、参考実施例1と同様の方法と条件で圧入し、R=2.8のプレート状成形体を得た。この成形体をスライス盤にて表面を切削加工し、厚さ2.0mm、長さ20mm、幅5mmのプレートを得た。

【0116】

このスクリュー、ピン、およびプレートの表面を、走査型電子顕微鏡で観察した。切削加工されたいずれの加工品も、表面にHAが二次凝集して大きな集合塊を形成することもなく微粒子が均一に分散した状態で露呈していた。また、内部も同様に均一に分散しているのが観察された。そして、これらはHAの含有率が高くなるほど、より多くのHAが表面に現れていた。

このようなインプラントは緻密質でボイドがなく、バイオセラミックスとポリマーは互いに物理的に良く密着していることも確認された。これは、本発明の材料が高い力学的強度をもち、生体骨がバイオセラミックスと直接接触することによって骨と結合し、それを骨癒合に必要な期間維持し、骨伝導或いは骨置換が有効に行われる根拠を示している。

また、実施例或いは参考実施例で得られた高強度のポリマー・バイオセラミックスが複合化された加圧配向成形体は、37°Cの擬似体液中で2~4ヶ月にわたり、その強度をほぼ維持していることが確認できた。その後、材料の組成や構造によって分解の挙動が異なるものの、骨癒合後はポリマーのみの場合よりも早く分解吸収され、骨置換されることが *in*

*vivo*において確認できた。

【図面の簡単な説明】

【0117】

【図1】本発明の円柱状インプラント材料の結晶状態を示す模式図である。図1(イ)は縦断面図を示し、図1(ロ)は平面図を示す。

【図2】本発明の板状インプラント材料の結晶状態を示す模式図である。図2(イ)は縦断面図を示し、図2(ロ)は平面図を示す。

【図3】加圧成形の1例である圧縮配向による成形モデルを模式的に示した縦断面図であ

り、ビレットを圧入充填する前の状態を示す。

【図4】加圧成形の1例である圧縮配向成形による成形モデルを模式的に示した縦断面図であり、ビレットを圧入充填した後の状態を示す。

【図5】加圧成形の他の例である鍛造配向成形による成形モデルを模式的に示した縦断面図である。

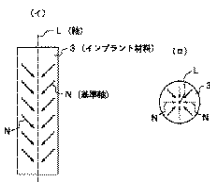
【図6】複合材料の強化方式について、本発明の複合材料と従来の複合材料を比較した内部組織を示す模式図である。

【符号の説明】

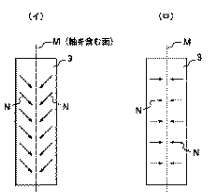
【0118】

- 1 ビレット
- 2 成形型
- 2a 収容筒部
- 2b 加圧手段
- 2c キャビティ
- 20a 縮径部
- 3 インプラント材料

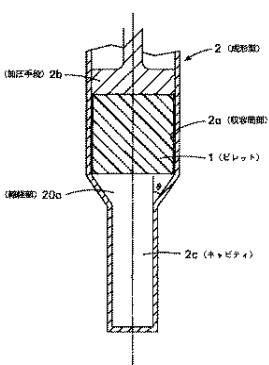
【図1】



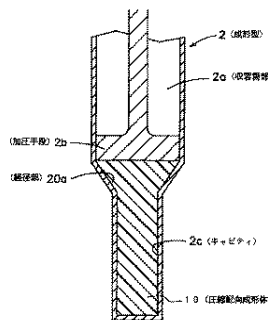
【図2】



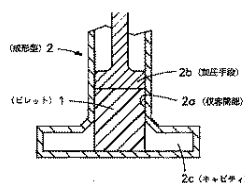
【図3】



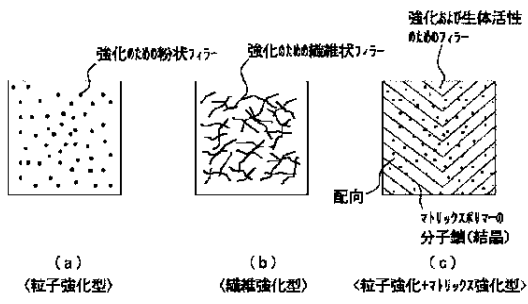
【図4】



【図5】



【図6】



(51)Int. Cl.⁷

F I
A 6 1 F 2/30

テーマコード (参考)