



Espacenet

Bibliographic data: JP2005066354 (A) — 2005-03-17

COMPOSITE OSTEOSYNTHESIS MATERIAL

Inventor(s): SHIKINAMI YASUO; OKUNO MASAKI ± (SHIKINAMI YASUO, ; OKUNO MASAKI)

Applicant(s): TAKIRON CO ± (TAKIRON CO LTD)

Classification: - **international:** **A61F2/28; A61F2/30; A61L27/00; C08K3/32; C08L67/04;** (IPC1-7): A61F2/28; A61F2/30; A61L27/00; C08K3/32; C08L67/04
- **cooperative:**

Application number: JP20040290055 20041001 [Global Dossier](#)

Priority number(s): JP20040290055 20041001

Abstract of JP2005066354 (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 µm 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



Notice

This translation is machine-generated. It cannot be guaranteed that it is intelligible, accurate, complete, reliable or fit for specific purposes. Critical decisions, such as commercially relevant or financial decisions, should not be based on machine-translation output.

DESCRIPTION JP2005066354

SOLUTION: (1) 10 to 60% by weight of bioceramics powder having a bioabsorbency in the range of 0.2 to 50 μm is homogeneously dispersed in a biodegradable and absorbable crystalline thermoplastic polymer matrix, and crystals Composite implant material comprising an oriented compact of high density having a degree of conversion of 10 to 70%. (2) The composite material according to (1), wherein the matrix polymer is crystallized and oriented by application of pressure and is made of a high-strength pressure-oriented molded body having a degree of crystallinity of 10 to 70%. **[Effect]** It has mechanical strength equal to or higher than that of cortical bone, it has rigidity and toughness, it is hard to cause fracture at the beginning, and it is possible to combine with bio-bone by bio-ceramics, bone conduction, bone induction and in vivo decomposition. It is an ideal biomaterial that absorbs naturally by taking advantage of the nature of absorption, maintaining strength for a period of time until hard tissue is healed, but then gradually decomposing and absorbing it. (FIG.

Composite bone jointing material

[0001]

TECHNICAL FIELD The present invention relates to an extremely high-strength implant made of a novel particle and matrix polymer reinforced composite material of a biologically active bio-absorbable bio-ceramics and a crystalline thermoplastic polymer that is biodegradable and absorbable Material and manufacturing method thereof. More specifically, the present invention relates to a novel and useful artificial bone having biological activity, which is biodegradable and absorbable, can be substituted for a living body, and at the same time has binding to a living body and tissue inductivity, a synthetic artificial joint, An artificial dental root, a bone filling material, a bone joining material, a bone prosthesis, and the like.

[0002]

It is safe without toxicity, it is temporarily in the living body, the period until healing is mechanically and physiologically achieved its function and purpose, after that it is gradually decomposed / disintegrated and absorbed by the living body, Made from materials excreted through the metabolic circuit of the living body and ultimately the site in which it is implanted is replaced with a living body and the implant whose state of the original living body is reconstructed is an ideal biomaterial It can be said to be one.

[0003]

In recent years, artificial bones, artificial joints, artificial dental roots, bone filling materials, bone prosthetic materials for the purpose of replacing living bones and cartilage which are hard tissues, osteosynthesis for bone fixation of cartilage or bone at each site Materials are made using various metals, ceramics, and polymers.

Among them, the metal bone joining material has a much higher mechanical strength and elastic modulus than the living

bone, so there is a problem such as a phenomenon of reducing the strength of the surrounding bone due to stress protection after treatment. Although the bone joining material made of ceramics is excellent in hardness and rigidity, it has a fatal defect that it is easy to break because of its brittleness. In addition, since polymers are usually lower in strength than bone, efforts are made to increase the strength. On the other hand, biologically active bio-ceramics capable of direct bonding with bone have many opportunities to be implanted or brought into direct contact with the human body for the purpose of restoring or enhancing biological functions.

[0004]

Further, further research is continued because bioceramics strongly binding directly to a living body and being gradually replaced by a living body has an unknown possibility. However, since bio-ceramics generally have a rigidity and hardness, they have a brittle property that they are easily broken or broken by an impact force which is an instantaneous force as compared with metals, so there is a limit to the use as an implant, Development of materials having toughness without brittleness is desired.

[0005]

On the other hand, polymers used for implants around hard tissues of living bodies are currently silicone resins used for cartilage replacement, curable acrylic resins as dental cements, polyester for ligaments Some examples such as braid of polypropylene fiber are known. However, ultrahigh molecular weight polyethylene, polypropylene, polytetrafluoroethylene and the like, which are inert and have high strength, which are used in place of the hard tissues of living bodies, are considerably deficient in strength to replace living bones by themselves. Therefore, if they are used alone for screws, pins and plates for the purpose of joining alternative bones and bones, they are easily broken, broken or twisted and damaged.

[0006]

Therefore, attempts have been made to make a high-strength implant using a plastic composite technique. For example, carbon fiber reinforced plastics is one such example. This is because peeling occurs between the fibers and the matrix plastic when buried in the living body for a long period of time, or when the peeled carbon fiber breaks, It irritates and causes inflammation, so it is not worthy of practical use. In recent years, polyorthoesters (butylene terephthalate-polyethylene glycol copolymers) which are said to bond with bones are getting noticed, but the strength of this polymer itself is lower than that of living bone, and after bonding with bone There remains the question of whether the physical behavior in the living body can be synchronized with the living bone. Unlike the above polymer that is nonabsorbable in vivo, polylactic acid, polyglycolic acid, lactic acid-glycolic acid copolymer, polydioxanone, which are biodegradable and absorptive, have long been used as absorbable sutures It is clinically practically used. If each polymer used in this suture can be used as a bone cement material, re-operation after healing is unnecessary, and the biological tissue is reconstructed after the polymer is absorbed and disappeared, the excellent property The idea that a bone joining material having a high melting point could be obtained was long before. In view of such circumstances, researches using the aforementioned biodegradable and absorbable polymer as a bone joining material have been extensively conducted.

[0007]

For example, a self-reinforcing osteosynthesis device having fibers of polyglycolic acid fused thereto has been proposed (U.S. Pat. No. 4,968,317) and was used clinically, but it is rapidly disintegrated and fusion It was pointed out that peeling between the fibers and collapsed fibrous strips rarely but irritate the surrounding living organisms causing inflammation. In addition, Japanese Patent Laid-Open No. 59-97654 discloses a method for synthesizing a polylactic acid, lactic acid-glycolic acid copolymer which can be used as a biodegradable and absorbable osteosynthesis tool, but in this case What is cited as a bone joining material is the polymerization product itself, nothing is described about the molding process of this material, and no attempt has been made to increase its strength to the level of human bone.

[0008]

Therefore, in order to increase the strength, a biodegradable and absorbable polymer material such as polylactic acid containing a small amount of hydroxyapatite (hereinafter abbreviated simply as HA) is molded, then stretched under heating in the long axis direction A method for producing oriented osteosynthesis pins (Japanese Patent Application Laid-Open No. 63-68155), moldings of high molecular weight polylactic acid, lactic acid-glycolic acid copolymer having a viscosity average molecular weight of 200,000 or more after melt molding (Japanese Patent Laid-Open No. Hei 1-198553) was proposed. Since the crystal axis (molecular axis) of the polymer material is uniaxially oriented in the major axis direction inherently in the bone joining material or pin obtained by these manufacturing methods, the bending strength and the tensile strength in the major axis direction are improved. In particular, in the case of a bone joining material having a viscosity average molecular weight of 200,000 or more after melt molding as in the latter case, it is practical because it has high strength even at low magnification stretching not to fibrillate.

[0009]

However, since the bone joining material essentially obtained by stretching only in the long axis direction is oriented only in the long axis direction, in which the molecule (crystal) is the molecular chain axis (crystal axis), this length The anisotropy of orientation with the lateral direction which is a direction perpendicular to the axial direction is large and the strength in the lateral direction becomes relatively weak. According to the above-mentioned Japanese Patent Application Laid-open No. 63-68155, a maximum bending strength of 162 MPa is gradually obtained by stretching a mixture containing 5% by weight of HA. However, if it contains 20% by weight of HA, The strength is lowered to 74 MPa which is slightly higher than 63 MPa which is the value when the strength is unstretched.

[0010]

However, this maximum intensity value does not go well beyond that of the cortical bone, and since the voids generated by the stretching are a porous heterogeneous body in which many voids are present at the interface between the filler and the matrix polymer, And it can not be used at all for implants which require high strength such as bone joining material. In addition, the publication also describes a method of manufacturing a plate obtained by press molding a polymer material powder which is biodegradable and absorptive such as polylactic acid containing a small amount of HA, but the obtained plate is a plate obtained by mixing HA and poly It is merely a melt pressed mixture of lactic acid, and there is no concept aiming at increasing the strength considering orientation.

[0011]

An object of the present invention is to provide an implant material capable of solving these problems at once.

[0012]

As a result of various investigations of the above problems, the present inventors have found that (1) the aggregate mass of primary particles or primary particles has a size in a polylactic acid (hereinafter simply referred to as polymer) matrix which is biodegradable and absorptive Characterized in that 10 to 60% by weight of unbaked hydroxyapatite powder which is a bioceramics having a bioabsorbability of 0.2 to 10 μm is substantially homogeneously dispersed and the degree of crystallinity is 10 to 70% (2) unbaked hydroxyapatite powder which is bioabsorbable bio-ceramics which is a high-density pressure-oriented molded body in which the matrix polymer is crystallized and oriented by pressurization and We have found that this object can be overcome by making a novel composite material reinforced with a matrix polymer and using this material as an implant material, The has been completed.

[0013]

That is, the present invention relates to: (1) a bio-ceramics having a bioabsorbability having a size of aggregates of primary particles or primary particles of 0.2 to 10 μm in a polylactic acid matrix which is biodegradable and absorptive A composite bone joining material having a crystallinity of 10 to 70% in which 10 to 60% by weight of calcined hydroxyapatite powder is substantially homogeneously dispersed is provided.

Also, (2) unbaked hydroxyapatite powder which is bioabsorbable bioceramics having a size of aggregate mass of primary particles or primary particles of 0.2 to 10 μm in a polylactic acid matrix which is biodegradable and absorptive A substantially bone-dispersed bone 20 to 50% by weight of the body, a degree of crystallinity of 10 to 70% and a density of 1.4 to 1.8.

Also, (3) the bone bonding material has a bending strength of 150 to 320 MPa and a flexural modulus of 6 to 15 GPa. Also, (4) the bone joining material has a tensile strength of 80 to 180 MPa, a shear strength of 100 to 150 MPa, and a compressive strength of 100 to 150 MPa. Also, (5) the bone joining material is characterized by having no void. Also, (6) it has a feature also in that the residual monomer amount of the bone joining material is 0.5% by weight or less.

[0014]

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION Hereinafter, the present invention will be described in detail. Before that, it is clarified that the present invention is a novel reinforcing composite material from the viewpoint of a composite material. <Characteristics of the composite material of the present invention> 1) In the case of dispersing a lot of microscopic material in it for the purpose of improving the properties of a certain material, the former is referred to as a base material (matrix), and the latter is referred to as a dispersing material. Composite materials are those which have been created to have superior properties that can not be seen as a single substance by mixing these two kinds of substances with macros instead of micronic mixtures at the molecular level.

[0015]

As described above, a method of composing a different material to produce a material having better properties (higher strength) can be classified as follows depending on the form of the dispersing material (reinforcing material) placed in the matrix. (1) Dispersion-strengthened composite materials, (2) Particle-reinforced composite materials, (3) Fiber-reinforced composite materials. The implant material of the present invention belongs to the composite material of (2). The polymer as a matrix is polylactic acid or a copolymer thereof which is a thermoplastic and crystalline biodegradable and absorptive polymer, and the dispersant is the above-mentioned bioceramics of fine powder.

[0016]

2) By the way, from the viewpoint of material engineering, the implant, which is a composite material made from the combination (3), was considered to be powerful, and many such studies were tried for a while at a time. However, for example, in the method of reinforcing short fibers of bioceramics as a dispersing material, good results are not obtained because the fiber pieces stimulate the living body and cause inflammation. In addition, the above self-reinforced method in which fibers of polylactic acid or polyglycolic acid having the same form as those fiber-reinforced are surface fused was conceived, but the fusion interface between fibrils is microscopically poor Since it is homogeneous and peeling between fibers easily occurs, there is a disadvantage that the decomposed strips rarely cause irritation to the living body. Biological materials are disqualified from this point as biological materials must be safe and biocompatible, without toxicity (harmfulness) to the living body.

[0017]

3) Even with the filler-filled composite material of (2), if the powder of the bio-ceramics and the matrix polymer are merely mixed according to a conventional method, a high-strength composite material of the present invention Can not be easily obtained. In general, the properties of the filler-filling composite material are determined by the shape of the filler [shape (powder (spherical shape, plate shape, etc.)) and the particle size, surface area] and the functionality (in this case, The ability to induce hard tissue such as induction, osteoconductivity and in vivo absorption), and the nature of the polymer. The mechanical properties are greatly influenced by factors such as the content, form, orientation, interface force, etc. of the matrix and polymer and filler. Since many of these factors are intertwined with each other complicatedly, in order to develop desired structural and functional properties, it is necessary to grasp the influence of a certain factor on the overall

characteristics.

[0018]

4) I will describe this in a bit. In a composite material filled with a filler, the characteristic that the effect is remarkably exhibited is elastic modulus, tensile strength, elongation property, toughness, hardness and the like. In the case of the filler-filled composite material in the case of the present invention, particles having extremely small L / D (length / particle size) of the bioabsorbable bioceramics are selected, so that the high rigidity of the bio- The modulus of the reflecting composite material can be increased more effectively than the matrix polymer itself by increasing the filler loading. However, tensile strength, elongation, toughness and the like tend to decrease as the filling amount increases. Therefore, it is a problem to raise the elastic modulus, and how to set the other properties to be equal to or higher than the strength of the original matrix polymer. That is, it can be said that complexing is a technique of how to synergistically withdraw the superior characteristics of the dispersing material and matrix and how to offset the defects. While the elastic modulus is a value in a region with a small degree of deformation, mechanical properties such as tensile strength, bending strength, torsional strength, elongation, toughness, etc. are expressed in a region where the degree of deformation is relatively large. Therefore, the modulus of elasticity is basically less influenced by the interfacial adhesive force between the particles and the matrix, and the latter physical properties are greatly affected. Therefore, if you increase the interfacial adhesion, you will notice that good latter physical properties are obtained.

[0019]

5) An aggressive way to increase interfacial adhesion is to couple a polymer, which is a matrix, and bioceramics, which is a dispersing agent, with a coupling agent. Several coupling agents represented by silicone type and titanium type are used for composite materials for industrial purpose. Therefore, these may be used. However, at the present time, it is hard to say that the safety of this type of compound to living organisms has been deeply studied. Although these coupling agents are used for non-absorbable dental bone cement which is a highly filled material, since they do not know an example actually applied to biodegradable and absorbable medical materials, safety is high Currently unknown, it should be avoided for use in the present invention. That is, in the method of chemically bonding the matrix polymer and the bioceramics fine particles to increase the interfacial force, in the hard tissue implant such as the present invention where the tissues are degraded and absorbed in the living body and subjected to tissue replacement, non-absorbable Since the coupling agent is gradually exposed in the decomposition process, unlike implants, safety issues are unsolved and it is better not to adopt it at the present time. In addition, the surface activity of the bioceramics is impaired, which is undesirable.

[0020]

6) By the way, in a system in which fine particles of the same concentration are mixed in a thermoplastic crystalline polymer, it is generally known that when the dispersion degree of fine particles is improved, the impact strength, tensile strength and elongation at break are relatively improved Has been done. Similarly, the size of the fine particles greatly influences the physical properties of the composite material, and as the size decreases at the same concentration, impact strength, tensile strength, compressive strength, elastic modulus and the like are generally relatively increased. Since the surface area increases relatively when the size is reduced, the surface energy relatively increases, the contact area with the polymer also increases, and because it effectively functions as a nucleating agent for crystallization of the polymer , So that the physical bonding between the dispersant and the matrix is strengthened. Considering the above facts, it is only necessary to mix the ceramic fine powder as small as possible within a certain concentration range in a state where dispersion is as good as possible.

[0021]

7) However, as in the present invention, bioabsorbable bioceramics are mixed with a thermoplastic and crystalline bioerodible absorptive polymer to give extremely high strength equal to or higher than that of

cortical bone, In the case of seeking a composite material having a complicated function that enables early healing and replacement of living bones by induction and conduction of bones, it is possible to solve these problems simply by simple mixing as described above Absent.

[0022]

8) Specific measures for solving the problem of the present invention will be described below.

As the particle size of the inorganic fine powder decreases, the surface area of the particle increases accordingly, and the particles readily secondary aggregate, even by the generation of small electric charges on the surface, much larger than the diameter of the single particle It is usual to form agglomerates. Therefore, in a particle-reinforced composite material having a relatively high filler concentration, it is technically not easy to obtain a homogeneous dispersion system in which agglomerated masses of large fine particles do not exist. The ease of formation of secondary aggregates differs depending on the chemical structure of the microparticles. However, the bioabsorbable bioceramics fine particles used in the present invention form clusters relatively easily in a well dried state . It is commonly found that particles having an average particle diameter of several μm agglomerate with a diameter of 100 μm or more.

[0023]

9) By the way, although not depending on the size of the aggregate mass, the strength when not deforming large deformation like Notch Charpy - impact is known to depend on the maximum diameter of individual particles. Also, when subjected to forces such as bending, tension, twisting, etc., which are greatly deformed and ultimately destroying, the composite material itself is deformed rather than deformed at the time of deformation It is normal to destroy. These phenomena are caused by the fact that relatively large particles and aggregate clusters heterogeneous to the polymer present in the matrix behave physically differently from the matrix due to deformation. That is, the interface between the matrix and the particles is a discontinuous portion where external deformation energy that has propagated through the matrix can not be transferred as it is, destruction occurs with the interface between the matrix and the particle as a base point.

[0024]

10) However, in the case where the particles are finely and uniformly dispersed, unlike the case where large particles and aggregate clusters are present, the barrier for this energy propagation is small, so the deformation energy is low in resistance The matrix polymer of the composite material breaks at the deformation amount which is closer to the point at which the polymer deforms and breaks in that case. In other words, the filler-based composite material in the state of poor dispersion such that large particles exist (even if they are uniformly dispersed) or small particles form large aggregates are large It can be said that the strength at the time of destruction due to deformation is rather smaller than the strength at the time of breaking only the matrix polymer not containing dispersed particles.

[0025]

11) Therefore, it is important to make a homogeneous dispersion system consisting solely of particles of small grain size which does not significantly influence the deformation amount and strength at the time of deformation failure, and does not form large agglomerates, It is absolutely necessary when determining the intensity. That is, particles of bioabsorbable bioceramics (unfired hydroxyapatite which is used in the present invention) having a particle size of 0.2 to 10 μm , more preferably 1 to several μm are selected, and the aggregate mass thereof is also 50 μm It is necessary to use a system which is uniformly dispersed so as to have the following diameter. Typically, non-baking wet HA (wet HA) is used as the bioabsorbable bioceramics. In the case of the non-fired wet HA, there is no need to bake and crush, and crystal particles in this range obtained by precipitation at the time of synthesis can be used as they are. The size of this particle is not only necessary to satisfy the above-mentioned physical strength, but it also has an important relationship with the reactivity of the surrounding osteoblasts as

described later. In the system satisfying such conditions, the impact strength, surface hardness, elastic modulus, etc., which are the strength at the time of small deformation are improved, and bending and tensile , The strength such as twisting maintains the matrix polymer itself, and it is a composite material that has increased rigidity.

[0026]

12) For the same purpose as in the present invention, a surface bioactive bioceramics can also be used, but this bioceramics does not disappear by being absorbed into the living body, so bioceramics that are bioabsorbable are preferably used . As this surface bioactive bioceramics, fine particles of the bioceramics are heated at an appropriate temperature [hydroxyapatite (HA) is 600 to 1250 ° C., apatite wollastonite glass ceramics (AW) is 1500 ° C., tricalcium phosphate (TCP) Is fired at 1150 ° C, 1400 ° C], then mechanically pulverized and divided into nodules, each having a particle size of about 0.2 to 50 μm, more preferably 1 to 10 μm, are selected, and the set A system in which clusters are evenly dispersed so as to have a diameter of 50 μm or less is used.

[0027]

13) Here, the weight ratio of the bioceramics / polymer can be mixed from a low ratio of 10% or less to a high ratio exceeding 60%. When the addition amount of the bioceramics is less than 10%, the volume ratio occupied by the bioceramics is small, so direct bonding with the bone and bone conduction properties expected of the bioceramics are difficult to be expressed and replacement with the living bone is also slow . On the other hand, if it exceeds 60%, molding becomes difficult because the fluidity at the time of thermoforming of the mixed system becomes insufficient. Since the amount of the polymer in the molded product is insufficient and the binder effect is insufficient, the filler and the polymer tend to be separated, so that it becomes brittle in terms of strength. Accordingly, the preferable mixing ratio is 20 to 50% by weight, and most preferably 30 to 40% by weight. Within this range, desirable properties of both the dispersing agent and the polymer matrix as the composite material have structures and functions And is remarkably expressed on both sides. One effective strategy for mixing bioceramics that aggregate relatively easily like HA without secondary aggregation in the matrix is to add the bioceramics to a polymer dissolved in a solvent and disperse well, It is to precipitate this dispersion system with non-solvent.

[0028]

From the viewpoint of obtaining a mixed system of bioceramics and polymer for the conditions, objective and method for obtaining uniform dispersion, it was described. 14) However, even if the composite material of polymer and filler uniformly dispersed in this way is processed by a usual thermoforming method, it exceeds the strength of high-strength plastics, and in addition the strength of cortical bone (bending strength 150 - Biomaterial exceeding 200 MPa) can not be obtained. Generally, a polymer containing a large amount of filler has difficulty in thermoforming because its fluidity is not good. In addition, in consideration of the safety to living organisms as in the present invention, thermoforming in the case where a titanium-based coupling agent which is extremely effective in improving fluidity can not be used is more difficult. When this thermoforming is carried out by extrusion molding which is a molding method in which a shear force is applied when kneading a composite of a poor fluidity polymer and a ceramic powder, the polymer itself deforms and flows with its original flow characteristics, Since the filled inorganic filler has no property of plasticizing and flowing due to heat, a cleavage occurs at the interface due to flow deformation at the interface between the polymer and the filler particles, and as a result of interposing cavities (voids), the density of the inorganic filler A molded product is obtained. Porous molded articles containing a lot of voids have low strength. Therefore, in order to form a polymer filled with such a large amount of filler, a pressurizing method such as injection molding or press molding is generally used for the purpose of preventing formation of voids.

[0029]

15) However, according to such a usual molding method, the polylactic acid and its copolymer of the present invention easily deteriorate thermally by shearing force or are significantly hydrolyzed and deteriorated by a small amount of contained water. High-strength molded articles are not at all obtainable. Nevertheless, if strictly adjusting the heating conditions, drying conditions, and molding conditions of press molding, it may be possible to form plastics with a somewhat less deterioration of the polymer, but the polymer itself may have a molecular structure or higher order. Since it is not reinforced at the level of the structure, strength that crosses the cortical bone can not be obtained either.

[0030]

16) One way to increase the strength of a crystalline, thermoplastic polymer such as poly L-lactic acid and its copolymer is stretching. This means that at a certain temperature (temperature T_m or lower at which the polymer melts and flows), pulling both ends of a rod or the like, which is a primary molded product, or the other end fixed at one end, outward from the molding, Uniaxially stretching in the direction of the major axis to orient the molecular chains and the resulting crystalline phases in the tensile direction (MD) to obtain secondary moldings of higher strength.

[0031]

A method of mixing a small amount of HA of 1 to 15% and uniaxially stretching the primary molded body in the major axis direction is different from the present invention in the above-mentioned Japanese Examined Patent Publication No. Hei 3-63901 ing. However, when stretching the filler-filled polymer in this way, as described above, the polymer itself moves in the machine direction as the polymer undergoes plastic deformation, but the filler particles themselves are subjected to plastic deformation of the polymer. Since it does not move perfectly synchronously, it is impossible to avoid the occurrence of voids at the interface between the particles and the polymer during stretching due to generation of voids. In particular, in the free width uniaxial stretching which is a method in which no external force is applied from the direction perpendicular to the stretching direction in the stretching process, the movement per unit volume is shifted due to the force acting by stretching. And, as the stretching ratio increases, the polymer changes from microfibrils to fibrillated state, but in this state microcontinuous space occurs between the fibrils, so the density of the material is further decreased.

[0032]

17) Based on this fact, in a stretched molded product of a composite material in which a large amount of filler is dispersed, the larger the filling amount of the filler, the more voids are, and the larger the deformation amount by stretching, the stretching. As the magnification increases, it will have a large void. Even more, the size of the particle size of the filler is not adjusted, the dispersion is poor, and in a system containing large agglomerates the number and size of the voids are still nonuniform. In fact, since such a voided composite material is easily cut during stretching, a desired stretched product can not be obtained. Thus, with a drawn composite material containing voids, high strength molded articles sought by the present invention can not be obtained at all.

[0033]

18) Therefore, the present inventors have earnestly achieved the object by the following molding method. This is because the billet of the polymer containing a large amount of homogeneously dispersed bio-ceramics which has been homogeneously dispersed as described above is melt-molded by a method such as extrusion or compression molding as much as possible while suppressing thermal deterioration, Is pressed, for example, compression-molded or forged, to crystallize and orient the matrix polymer, thereby forming a high-density pressure-oriented body. According to this method, since the external force at the time of orientation forming acts inward

toward the material body opposite to the stretching, the material becomes dense. For this reason, the interface between the particles and the matrix changes to a more closely adhered state, and even micro voids containing the air present at the interface during the mixing process are eliminated, so that high density can be obtained. In other words, they are further integrated.

[0034]

In addition, since the molecular chains axis and the crystal phase are aligned in the polymer of the matrix, the obtained composite material exhibits remarkably high strength. In this case, the orientation of the crystal obtained by pressurizing and filling the billet, which is a primary molded product, into a cavity of a mold having a cross-sectional area smaller than the cross-sectional area of the billet, in particular, partially or wholly, is good. Since force is applied by "shear" from the mold surface, it is thought that the morphology has a strong tendency to be plane-aligned parallel to a certain reference axis, unlike uniaxial orientation by simply stretching in the long axis direction. Therefore, the anisotropy due to orientation is small, and features such as being strong against deformation such as twisting are developed. However, the degree of orientation is essentially controlled to the extent that the molecular chain lamellae are oriented, and it is not high enough to generate voids due to microfibrils and fibril structures found when the draw ratio is high.

[0035]

19) Although the reinforcing method of the composite material of the present invention has been described above, when compared with that of the conventional composite material, as shown in FIG. 6, the difference in form is apparent. That is, the conventional particle-reinforced type (a) and the fiber-reinforced type (b) each have the physical strength of the filled particles and the fibers themselves expressed as high as possible in the packing ratios thereof. It is a method aimed at intrinsically increasing the strength depending on the chemical / physical bonding force with the matrix polymer. In the fiber reinforced type (b), the intertwining among the fibers effectively acts to improve the strength. In this case, if a matrix polymer having a relatively high strength is used, a higher strength can be obtained accordingly.

[0036]

20) However, as in the present invention, examples in which the matrix of this system is reinforced by treatment of secondary processing (for example, pressure orientation) for crystal (molecular chain) orientation has not been found in the past. In the present invention, in addition to the reinforcing method of particle-reinforced type (a), orientation of crystals (molecular chain) is performed by pressurizing and orienting the matrix polymer as described above, and the interface between the particles and the matrix polymer is more tightly adhered. By strengthening by making a more precise system [particle reinforcement + matrix reinforced type] is a reinforcement method of (c). That is, the present invention relates to a novel system for strengthening a matrix polymer which has not been conventionally practiced by physically cold secondary molding (for example, pressurized orientation) and a composite system obtained thereby. The difference is clear.

[0037]

(A) High Strength Implant Material The high strength implant material of the present invention basically comprises (i) a large aggregate mass of primary particles or primary particles in a crystalline thermoplastic polymer matrix that is biodegradable and absorptive. A bioabsorbable bio-ceramics having a size of 0.2 to 10 μm , 10 to 60% by weight of unfired hydroxyapatite powder dispersed substantially uniformly, a high density having a degree of crystallinity of 10

to 70% And is characterized in that it is a composite high strength implant material composed of an oriented shaped body of the present invention. (ii) Further, a bio-ceramics powder having a bioabsorbability having a size of agglomerates of primary particles or primary particles of 0.2 to 10 μm is dispersed in a crystalline thermoplastic polymer matrix which is biodegradable and absorptive A composite material comprising a molded article substantially uniformly dispersed, characterized in that the matrix polymer is crystallized by pressure and oriented, and the degree of crystallinity thereof is 10 to 70% Characterized in that it is a composite high strength implant material composed of a body. Here, "pressure-oriented molded body" means an oriented compact of high density oriented by crystallizing a matrix polymer (in a billet) by pressurizing as is clear from its wording, for example, the following "High-density oriented shaped body obtained by compression molding or forging formed by press-fitting and filling into a closing mold" described in detail in the section "(B) Production of Implant".

[0038]

The details will be described below. (a) Bioceramics 1) The bioceramics used in the present invention is bioabsorbable bioceramics. As the bioceramics, mention may be made of any one or a mixture of two or more of unbaked hydroxyapatite (uncalcined HA), dicalcium phosphate, tricalcium phosphate, tetracalcium phosphate, octacalcium phosphate, calcite and the like You can do. Specific examples of bio-ceramics with bioabsorbability include unbaked HA (uncalcined HA), dicalcium phosphate, α -tricalcium phosphate (α -TCP), β -tricalcium phosphate (B-TCP), tetracalcium phosphate (TeCP), octacalcium phosphate (OCP), dicalcium phosphate \cdot hydrate octacalcium phosphate (DCPD \cdot OCP) , Dicalcium phosphate \cdot anhydride \cdot tetracalcium phosphate (DCPA \cdot TeCP), calcite and the like can be mentioned. In particular, unsintered hydroxyapatite is preferred.

[0039]

2) About Other Bioceramics The bioceramics used in the present invention is limited to the bioabsorbable bio-ceramics, but of course other bio-ceramics such as bioactive surface bio-ceramics can be similarly used , The bioabsorbable bioceramics used in the present invention is preferable in that it is absorbed in a living body and disappears. Examples of surface bioactive bioceramics include sintered hydroxyapatite, bioglass-based or crystallized glass-based biological glass, and the like, or a mixture of two or more thereof. Specific examples include biobellitin-1, biobelit-1, crystalline glass-based biobellitin-1, implant-1, crystalline glass-based AW glass ceramics such as baked hydroxyapatite (HA), bioglass-based bioglass, cerabitar, β -crystallized glass, diopside and the like alone, or a mixture of two or more kinds.

[0040]

3) Since the bio-ceramics of 1) and 2) above differ in degree of bioactivity, they differ in the rate and form of new bone formation, so that they can be used alone or in combination of two or more It is blended and used appropriately. Therefore, when referring to "bioabsorbable bioceramics" here, it is preferable to use bioabsorbable bioceramics alone, or bioceramics absorptive in the living body, and it is possible to combine with a small amount of surface bioactive bioceramics Mixtures are also included. Among them, unbaked HA which is a bioabsorbable bioceramics according to the present invention (1) according to the present invention is very similar to HA in living body, unlike calcined HA of 2), and it is completely , Has high activity, is safe and has actual results of practical use, so it is one of the most effective bioabsorbable active powders as the system of the present invention.

[0041]

(b) Particle Diameter of Bioceramics Powder Here, the bioabsorbable bioceramics powder collectively refers to primary particles of bioabsorbable bioceramics or secondary particles which are agglomerates thereof. 1) The particle size of the bioceramics powder absorbed in the living body can be controlled by adjusting the particle size of primary particles or secondary aggregate (agglomerate) masses of 0.2 to 10 μm in order to obtain a high strength composite material based on the above-are used. From the viewpoint of homogeneously dispersing with the crystalline thermoplastic polymer which is biodegradable and absorptive, it is preferable that it has the above-mentioned particle diameter. In the case where the particle size of the bioabsorbable bioceramics powder is the upper limit close to 50 μm , it is preferable that the aggregate mass is the size of the aggregate when the primary particles of about 10 μm are secondary aggregated. When the independent primary particles have a size close to 50 μm , the composite material breaks (breaks) at the time of yielding, which is undesirable. Finally, the molded body and the oriented molded body are finished into implant materials having various precise shapes by a method such as cutting. If the particle size is large, fine and precise shapes are chipped or cracked at the interface of the powder, making processing difficult. Therefore, it can be said that the particle diameter of 50 μm is the upper limit for determining the refinement of the shape of the implant material.

[0042]

2) Further, the lower limit of the particle size of 0.2 μm corresponds to the size of primary particles of unbaked HA, for example. Usually, these fine particles aggregate to form secondary aggregated particles of several μm to 10 μm . When a system in which bioabsorbable bioceramics particles or agglomerates in which the apparent average particle size falls within such a range are uniformly dispersed in a polymer matrix, high strength is obtained, and due to absorption thereof Both properties of immediate replacement of the implant into the living bone are simultaneously satisfied. And an implant composite material having a fine shape can be obtained.

[0043]

3) When such an implant material containing bioabsorbable bioceramics is embedded in the living body, the bioceramics powder manifested on the surface is directly transferred to the surrounding living bone and directly to the surrounding living bone without interposing a fibrous connective tissue Or indirectly via HA deposited on the surface, so that an initial fixation between them can be obtained at an early stage. This property is preferable for implant materials such as pins and screws for joining and fixing fractures. In addition, it can be applied because it has a bond with the bone also for a plate, a bone substitute or an osteosynthesis material of an irregular shape which could not be used mainly due to insufficient strength.

[0044]

4) The implant material used as a fracture fixation material in bone maintains the strength required for fixation for at least 2 to 4 months required for bone fusion, and then gradually adds from the surface in contact with the body fluid The degradation progresses and deteriorates. In this process, the bioabsorbable bioceramics powder contained inside is gradually exposed to body fluids. Thereafter, the body fluid further penetrates into the interior of the implant along the interface between the bioceramics powder and the polymer. As a result, hydrolysis of the polymer and absorption of the degradation product into the living body become faster than in the case of a polymer alone system not containing bioabsorbable bioceramics. Also, in this process, the

exposed bioabsorbable bioceramics powder promotes invasion of new bone and occasionally forms the trabeculae as the core of bone formation. And, it is absorbed by osteoclasts themselves. In this way, invasion and replacement of the living bone into the bone hole where the implant material has disappeared is effectively performed.

[0045]

5) The process and form in which the bone hole is replaced with living bone by the implant material of the present invention varies considerably depending on the type of bioabsorbable bioceramics contained therein and the shape, size or content of granules. Compared to the implant material made of a single intracorporeal absorbent polymer alone, the amount of polymer in the implant material of the present invention is small by the proportion filled with bioabsorbable bioceramics powder, so that it occurs during the decomposition process. It is possible to avoid the possibility of occurrence of an inflammatory reaction due to a foreign substance reaction caused by temporary multiple occurrence of the polymer-strip to be brought. It is particularly effective in the case of fully absorbable bioactive particles such as unbaked HA which is the bioabsorbable bioceramics of the present invention. The speed of restoration of the bone hole can also be arbitrarily adjusted by selecting the type, size and amount of bioceramics absorbed in the living body.

[0046]

(c) Polymer Composition The polymer is not particularly limited as long as it is a crystalline thermoplastic polymer which is biodegradable and absorptive, but among them, biological safety and biocompatibility are confirmed, and poly Lactic acid and various polylactic acid copolymers (for example, lactic acid-glycolic acid copolymer) are preferably used. As the polylactic acid, a homopolymer of L-lactic acid or D-lactic acid is suitable, and as a lactic acid-glycolic acid copolymer, those having a molar ratio within the range of 99: 1 to 75: 25 are used as the glycol. Hydrolysis resistance is better than a homopolymer of acid and is suitable. It is also possible to use amorphous D, L-polylactic acid or its lactic acid-glycolic acid copolymer, lactic acid-caprolactone copolymer, or other biodegradable and absorptive polymer compatible with the homopolymer, copolymer. A small amount may be mixed to facilitate plastically deforming or to give toughness to an oriented formed body obtained by pressurized orientation. Of course, considering the reaction with the living body or the rate of decomposition, unreacted monomers and catalyst residues are removed and purified, resulting in a low polymer.

[0047]

(d) Molecular Weight of Raw Material Polymer and Preform 1) The above polymer needs physical properties such as strength of at least a certain value or more as a bone joining material, but when the molecular weight of the polymer is melted in a preform such as billet. When it is a polylactic acid or a lactic acid-glycolic acid copolymer, it is necessary to use an initial viscosity average molecular weight of 150,000 to 700,000, preferably 250,000 to 550,000 is important. When a polymer having a molecular weight in this range is used, it can be melt-molded under heating to finally obtain a preform having a viscosity average molecular weight of 100,000 to 600,000.

[0048]

2) The polymer can be made into a composite material for high strength implant materials by cold plastic deformation for orientation of molecular chains (crystals) by subsequent pressurized orientation, but this plastic deformation If conditions are properly set and operated in the process, reduction in molecular weight can be suppressed as much as possible. The range of the viscosity average molecular weight of the polymer constituting the implant material containing the bioabsorbable bioceramics is different from the range in the case of the implant obtained by molding only the polymer in the same manner. This is because there is a difference in the apparent melt viscosity and the degree of deterioration during the process because it contains a large amount of bioceramics powder absorbed in the body. When the polymer according to the present invention has a molecular weight within this range and a molded body in which molecular chains (crystals) are oriented by pressing operation is actually used as a bone joining material in vivo, for example, bone adhesion For at least 2 to 4 months, which is the average period necessary for bone, maintains the same or higher strength as the living bone, and thereafter the strip formed by decomposition of the bone joining material maintains a strong foreign body reaction with surrounding tissue cells Gradually decompose at a rate that does not exhibit an inflammatory response. In this process, bioactive properties of bioabsorbable bioceramics are developed, so that initial binding with bone is obtained, and thereafter the bioceramics are absorbed in the living body, and substitution with the living bone proceeds moderately .

[0049]

3) When the initial viscosity average molecular weight of the polymer is less than 150,000, although the melt viscosity is low, molding is easy, but high initial strength can not be obtained. Also, since the decrease in strength in the living body is fast, the maintenance period of strength is shorter than the period necessary for bone union. Since there is a possibility that a small amount of low molecular weight fragments may be generated in a short term within 1.5 to 2 years after implantation in a living body, there is a risk of inflammation due to foreign body reaction. In addition, if the initial viscosity average molecular weight of the polymer exceeds 700,000 and is too high, the polymer hardly flows when heated, and high temperature and high pressure are required for forming the preform by melt molding, so that processing Due to the heat generated by the high shear stress and frictional forces, the molecular weight is greatly reduced, and the molecular weight of the finally obtained implant material is lower than that of the case where the implant material having a weight of 700,000 or less is rather used, Is smaller than the expected value.

[0050]

With a polymer having an initial viscosity average molecular weight of 150,000 to 200,000, it is possible to fill a relatively large amount of bio-ceramics powder having a bioabsorbability of 30 to 60% by weight, but after the melt molding, the molecular weight is higher If it is low, it tends to rupture (yield breakage) when it is yielded by external force such as bending deformation, so it is better to suppress to a low filling amount of 10 to 30% by weight, and the degree of deformation R described later is also kept comparatively small Good. Meanwhile, since it is relatively difficult to melt-mold a high polymer having a viscosity average molecular weight of 550,000 to 700,000, it is preferable to melt-mold by filling a large amount of bioceramics powder having a bioabsorbability of 40 to 60% by weight Is even more difficult. Therefore, the bioabsorbable bioceramics powder should be suppressed to 20% by weight or

less, and the degree of deformation R should necessarily be kept small. In short, if the initial viscosity average molecular weight is about 200,000 to 500,000, the filling amount in a relatively wide range and the deformation degree R can be selected. In addition, the period of strength maintenance in vivo is appropriate, and the rate of decomposition / absorption is also good enough.

[0051]

4) When the filling amount of the filler is large, the fluidity of the mixture is poor, and therefore, in order to lower the melt viscosity and make it easier to mold, it is preferable to use a low molecular weight polyethylene having a viscosity average molecular weight of 100,000 or less, in some cases 10,000 or less. The polymer may be added as a lubricant in a small amount so as not to affect the physical properties of the final implant. When the amount of residual monomer in the polymer to be used is large, the molecular weight decreases during processing and the decomposition in the living body becomes fast, so the amount is preferably controlled to about 0.5% by weight or less.

[0052]

When the filler is highly filled with 40% by weight or more, a soft bioabsorbable polymer or a complex composed of optical isomers of polylactic acid D and L is used as a filler. May be subjected to a surface treatment and used. By manipulating the molecular (crystal) orientation by press-fitting into the mold afterwards, a high strength pressure-oriented compact, that is, a material for the implant is obtained without substantially lowering the molecular weight. Subsequently, a bone joining material having a desired shape such as a screw shape, a pin shape, a rod shape, a disk shape, a button shape, a tubular shape or the like of high strength can be manufactured by secondary processing such as cutting, milling, punching, .

[0053]

(e) Crystallinity In consideration of the balance between the two requirements that the pressurized oriented shaped article of the present invention has high mechanical strength and has a higher rate of hydrolysis, the range of crystallinity is 10 - 70%, preferably from 20 to 50%. When the degree of crystallinity exceeds 70%, apparent rigidity is high, but it is brittle due to lack of toughness, and breaks easily when stress is applied in the body. In addition, the decomposition is delayed more than necessary, which is undesirable because absorption and disappearance in vivo is long-lasting. Conversely, when the degree of crystallinity is as low as less than 10%, it is not expected to improve the strength due to crystal orientation. Considering the mechanical strength, speed of disappearance due to decomposition and absorption, or less irritation to the living body, the appropriate degree of crystallinity is 10 to 70%, preferably 20 to 50%. Even with a low crystallinity degree of 10 to 20%, the strength is improved by the effect of filler than in the case of non-filling. Even at a high degree of crystallinity of 50 to 70%, microcrystals are formed in the process of plastic deformation due to pressurization, and it is rare that it adversely affects in vivo degradation and absorption.

[0054]

(f) Density The implant material of the present invention (i) is not secondary molded and non-oriented, has higher density and higher mechanical properties than the conventional stretch oriented molded article (see (Refer to NO 3 'in Table 1 of Reference Example 1), or (ii) three-dimensionally pressurized and oriented molded body, so that the density is higher than that of a conventional stretch-oriented molded article. Although it depends on the degree of deformation, the molded body obtained by mixing the bioabsorbable bio-ceramics of the present invention at the 20% range is 1.4 to 1.5 g / cm³, the molded body mixed at the 30% level is 1.5 To 1.6 g / cm³, the molded product mixed at the 40% level is 1.6 to 1.7 g / cm³, and the molded product mixed at the 50% level is 1.7 to 1.8 g / cm³. Therefore, the density of the molded body mixed with 20 to 50% by weight of the bioceramics is 1.4 to 1.8. This high density is also an index indicating the compactness of the material, which is one of the important factors to support high strength.

[0055]

(G) Crystal Morphology Since the implant material of the present invention was made by pressurized orientation, crystals (molecular chains) of the molded article are oriented. In particular, in the case of press-fitting such as compression molding or forging, essentially it is oriented parallel to a plurality of reference axes. In general, as the reference axis increases, the strength anisotropy of the molded body decreases, so that it is less likely that the material breaks with a relatively weak force from a certain direction like a directional material. In particular, in the case of press-fit filling, the fact that the crystal of the molded article in the implant material of the present invention is essentially oriented in parallel to a plurality of reference axes will be explained with reference to FIGS. 1 and 2, and the contents thereof will be clarified . That is, FIGS. 1 (a) and 1 (b) are a longitudinal cross-sectional view and a plan view showing the state of the crystal in the case where the round rod is pressure-oriented by the press-fit filling method as a representative example of the pressurized orientation, respectively.

[0056]

As shown in FIG. 1 (a) and FIG. 1 (b), the crystal form of the pressurized and oriented molded body by press-fitting is basically the same as the shape of the axis (simply referred to as central axis) L , That is, from the upper side to the lower side in FIG. 1 (a) along a large number of reference axes N inclined obliquely from the outer peripheral surface toward the axis L of the continuous center of the mechanical point where the external force concentrated at the time of molding And are oriented in parallel and continuously. In other words, a large number of reference axes N that take a radial and oblique orientation around the center axis L continuously form a substantially conical shape in the circumferential direction as shown in FIG. 1 (b) As shown in FIG. 3B, is continuous in the vertical direction and oriented parallel to the reference axis N to constitute a continuous phase of a substantially conical face. That is, it can also be regarded as an orientation structure in which the conical crystal face is continuous in the vertical direction of the center axis L and the crystal face oriented from the outer periphery to the

center is oriented in the direction of the central axis.

[0057]

Such a crystalline state is obtained by press-fitting, for example, billet 1 undergoes large shearing due to friction during the press-fitting, for example, compression molding, and at the same time as crystallization advances, it is oriented obliquely from the outer circumferential face toward the central axis L. In FIGS. 1 (a) and (b), a cylinder like a round rod has been described. However, a pressurized and oriented molded body such as a flat plate instead of a circular cylinder, as shown in FIGS. 2 (a) and 2 (b) , The axis which becomes a dynamic core due to the large shearing force from both side faces thereof does not become the center line and is not parallel to both opposite side faces of the plate and is equidistant (in the middle) Thereby forming a certain surface M. Therefore, the crystals of the plate-like pressurized and oriented molded body by press-fit filling are oriented parallel to the oblique reference axis N directed from the opposed side faces of the plate toward the face M. In addition, since the surface L including the axis L or the axis L, which is the mechanical core of the molded body, is the point where the force is concentrated from the outside, at the time of pressure orientation by press-fitting filling, the force from the surrounding or both side surfaces is adjusted , The point where the force from the outside is concentrated shifts from the center or the center and the crystal is in a state of crystals oriented towards the axis L deviated from the center or the axis L deviated to the left or the right from the center .

[0058]

(B) Production of Implant Material Production of the implant material of the present invention is basically carried out by (i) mixing a crystalline thermoplastic polymer which is biodegradable and absorbable in advance and a bioceramics powder absorbed in vivo in substance The mixture is melt-molded to prepare a preform, and the preform is secondarily formed and plastically deformed to obtain an oriented molded body. Then, (1) the secondary molding is characterized in that the preformed body is plastically deformed by being cold pressed into the cavity of the closing mold to obtain an oriented molded body. (2) The mixture of the polymer and bioabsorbable bioceramics powder substantially uniformly mixes and disperses the bioceramics powder in a solvent solution of the polymer, and this is mixed with a nonsolvent And is characterized in that it is made by precipitating with water. (3) The pressurized and oriented molded body is further characterized by cutting and the like.

[0059]

(a) Preparation of mixture of polymer and bioabsorbable bioceramics powder 1) Mix and disperse substantially bioabsorbable bioceramics powder which aggregates relatively easily in matrix polymer , A bioabsorbable bioceramics powder dissolved in a solvent such as dichloromethane, chloroform and the like is added and dispersed well, and this dispersion system is precipitated by

adding a non-solvent such as ethanol, methanol or the like, it is preferable to adopt a method of forming a mixture. In this case, the dissolved concentration of the polymer and the ratio of the solvent and the non-solvent may be adjusted according to the type and polymerization degree of the polymer.

[0060]

2) The mixing ratio of bioabsorbable bioceramics powder / matrix polymer is 10 to 60% by weight, preferably 20 to 50% by weight, more preferably 30 to 40% by weight. When the mixing ratio is less than 10% by weight, since the volume ratio occupied by the bioabsorbable bioceramics powder is small, direct bonding with bone, bone conduction and osteoinductivity expected for bioabsorbable bioceramics powder. It is difficult to express the property of living bone, and replacement with living bone is also relatively slow, much like the case of polymer alone. On the other hand, when the content exceeds 60% by weight, the fluidity of the mixed system is insufficient at the time of thermoforming, so that molding becomes difficult, and since the amount of polymer in the molded product is insufficient and the binder effect is insufficient, - and polymer are easy to separate, so that it becomes brittle in terms of strength. In addition, since bioabsorbable bioceramics powder in the living body is rapidly exposed from the surface of the bone joining material in the process of decomposition in the living body, there is a possibility that harmfulness to the living body may develop. With the mixing ratio within this range, desirable characteristics of both bioabsorbable bioceramics powder and polymer matrix can be remarkably expressed in both structure and function of the composite material.

[0061]

(b) Melt molding 1) The composite material of the present invention belongs to a particle reinforced composite material, but as in the implant material of the present invention, a polymer system containing a large amount of bioabsorbable bioceramics powder is generally It is difficult to thermoform because flowability is not good. In addition, it is necessary to pay attention to the safety in the living body for the implant, and it is more difficult to mold under the present circumstances in which the titanium-based coupling agent which is extremely effective in improving the fluidity can not be used. When thermoforming this composite material having poor fluidity by kneading and general shear force applying melt during melting, the polymer itself deforms and flows with its original flow characteristics, but the filled bioresorbable biofilm. Since ceramics powder does not have the property of being plasticized and flowing due to heat, a cleavage occurs at the interface due to flow deformation accompanying molding at the interface between polymer and bioabsorbable bioceramics particles, and as a result of voids intervening, density A rough molded body is formed, and the tendency that the strength of the molded product is lowered is inevitable.

[0062]

2) In order to primarily form (melt-mold and form a preform) a polymer system containing a filler such as a bioabsorbable bioceramics powder in a large amount as in the present invention, a ram) Melt extrusion molding method is advantageous, but it is also possible to use a molding method of a pressurizing method such as special injection molding, compression molding or the like considering the above problem so that voids are hardly formed. In short, melt molding to obtain billets may be performed under a temperature condition equal to or higher than the melting point of the polymer, but if the temperature is too high, the molecular weight decreases remarkably, so devised to prevent thermal deterioration at a temperature slightly higher than the melting point , It is desirable to perform melt molding so as not to interpose voids.

[0063]

For example, when the polylactic acid having an initial viscosity average molecular weight of about 150,000 to 700,000 is used as the polymer, a temperature condition of not less than the melting point thereof and not more than 200 ° C., preferably about 190 ° C., is selected and the temperature of the polymer If dehydration and drying are sufficiently carried out, the viscosity average molecular weight after melt molding can be maintained at 100,000 to 600,000. Similarly, regarding the pressure condition, in order to suppress the decrease in molecular weight due to heat generation due to friction, adopt the minimum pressure capable of melt molding, for example, 300 kg / cm² or less, preferably 150 to 250 kg / cm² is desirable. However, since there are considerable differences in the composition, size (thickness, diameter, length) etc. of the preform (billet), this may be changed according to circumstances.

[0064]

3) It is desirable that the billet is melt-molded so as to have a cross-sectional shape similar to the cross-sectional shape of the mold cavity for pressurizing and orienting, and when the cavity has a circular cross-sectional shape, a larger circular cross section The billet is melt-molded so as to form a columnar body having a shape. When the cross-sectional shape of the billet is similar to the cross-sectional shape of the cavity in this manner, the billet can be plastically deformed while being equally compressed from the surroundings and press-fitted into the cavity, so that a homogeneous pressurized and oriented molded body can be obtained You can do.

[0065]

4) At that time, it is desirable that the billet is melt-molded so

that its cross-sectional area is 1.5 to 5.0 times the cross-sectional area of the cavity. After undergoing the secondary process by pressure orientation as described above, a desired shape is cut out by tertiary processing such as cutting. 5) It should be noted that the billet which is a preform may be formed into a desired shape suitable for secondary molding by pressurized orientation, for example, forging orientation or compression orientation, which is the next process (in the case of particularly complicated cross-sectional shape) It may be cut out.

[0066]

(c) Press molding to a closed mold (i) A molded body oriented in multiple axes can be obtained by pressure molding a billet as a primary molded product in a closed mold for secondary molding. That is, for example, using a technique of a ram extrusion method or a compression molding method, the billet is molded into a closed mold having a cross-sectional area of $\frac{2}{3}$ to $\frac{1}{5}$ of the cross-sectional area thereof (however, If you have any single value of $\frac{1}{5}$ over the entire type, if you have a cross-sectional area of any value in this range in several parts of the mold, (Including the mold in the case where the remaining part of the two parts has the same cross-sectional area as the billet), cold [the glass transition point (T_g) and the melting temperature (T_m)], continuously or intermittently pressurizing the cavity Plastic deformation at an appropriate temperature (T_c) at which crystals are generated] and press-fitting into the cavity and orienting it.

[0067]

(1) Compression molding FIGS. 3 and 4 are longitudinal sectional views schematically showing a molding model by compression molding as an example of pressure molding, and FIG. 3 is a longitudinal cross-sectional view schematically showing a molding model before press-fitting a billet into a cavity of a molding die FIG. 4 shows a state after press-fitting. Such a forming die 2 is composed of a thick cylindrical accommodating cylinder portion 2a for accommodating the billet 1 and a thin cylindrical molding cavity 2c into which the billet 1 is press-fitted and filled by the pressurizing means 2b, And is coaxially connected upwardly and downwardly via a reduced diameter portion 20a having a taper. A pressurizing means 2 b is provided on the upper portion of the containing cylinder portion 2 a, and the billet 1 is continuously or intermittently pressurized by a pressurizing means 2 b such as a piston (ram). In the bottom of the cavity 2 c, extremely minute air vent holes and gaps (not shown) are formed.

[0068]

As shown in FIG. 3, the billet 1 is accommodated in the accommodating cylindrical portion 2 a by using such a forming die 2, and the billet 1 is continuously or intermittently pressed by the pressurizing means 2 b, and the billet 1 is placed in the cavity 2 c. When filled into the state shown in FIG. 4 by cold plastic deformation, a large shearing due to friction occurs between the inner surface of the reduced diameter portion 20a and the inner surface of the cavity 2c upon press fitting, which causes the polymer to be oriented. And acts as an external force (vector force) in the horizontal or diagonal direction. For this reason, the polymer is essentially oriented along the inner surface of the reduced diameter portion 20 a and crystallization proceeds. At the same time, since the press-fitting speed into the center portion of the molding cavity 2 c is faster than the surroundings, the crystal axis of the compressed and oriented formed body 10 molded according to the shape of the cavity 2 c is, as shown in FIG. 1, L, and the crystal is oriented parallel to many reference axes extending from the circumference to the central axis L. That is, the compressed and oriented molded body 10 oriented concentrically along the inner peripheral surface of the cavity 2 c is obtained. At the same time, since the polymer is compressed in the longitudinal direction (machine direction), orientation is also shown in this direction. Then, a compact and oriented shaped body 10 of fine columnar shape which is qualitatively dense can be obtained.

[0069]

In such press-fit filling molding, by changing the shape of the containing cylinder portion 2a of the forming die 2 and the shape of the cavity 2c having a small cross section similar to this, compressed oriented molded bodies of various shapes can be obtained. For example, as shown in FIG. 2, in order to obtain a plate-like compressed and oriented molded body such as a bone joining plate, it is preferable that the accommodating cylindrical portion having a rectangular cross section and the cavity are formed into a reduced diameter portion (tapered only on two sides in the long side direction. Or a shape formed by tapering four sides), the pressure-applied orientation may be similarly carried out using a molding die coaxially connected in the vertical direction. Further, by changing the inclination angle θ of the reduced diameter portion 20 a of the forming die 2 over the entire circumference or partly, the axis L or the surface M which is the mechanical core of the molded body deviates from the center or the center, It is possible to obtain a compressed and oriented molded body having a crystal state oriented obliquely towards

the deviated axis L or the surface M.

[0070]

(2) Forging Molding FIG. 5 is a longitudinal cross-sectional view schematically showing a forming model by forging as another example of pressure molding. The molding die 2 shown in FIG. 5 is a hollow disk-shaped or hollow (polygonal) plate having an area of a projection plane larger than the cross-sectional area of the cylindrical portion or the (poly) square tube-shaped containing cylindrical portion 2 a is provided at the central portion of the cylindrical cavity 2c and a pressurizing means such as a piston (ram) is provided on the upper portion of the accommodating cylinder portion 2a. Using such a molding die, the billet 1 made of the above-mentioned polymer system is accommodated in the accommodating cylinder portion 2 a and pressurized continuously or intermittently by the pressurizing means 2 b, whereby the billet 1 is coldly projected on the projection plane Pressed and filled while spreading from the central portion to the peripheral portion of the large-area cavity 2 c to obtain a forged oriented molded body in the form of a cylinder or (poly) square tube.

[0071]

Unlike the above-mentioned compressed and oriented green body, the forged and oriented green body obtained in this embodiment has many molecular axes and crystals oriented in a radial pattern with many axes from the central portion toward the peripheral portion of the molding cavity 2 c And oriented in parallel to the reference axis of the forged article, which is a molded article having a different orientation form from a simple uniaxially drawn object. The method of such an embodiment is particularly effective when manufacturing a bone joining material having a hole inside, such as a cylindrical shape, a polygonal tubular shape, a button shape, or an attachment material thereof. In the case of forging, the pressing action of cold pressing and filling the billet into the cavity of the forming die is basically by stretching, but the mechanism of orientation is basically the same as in the above compression molding .

[0072]

(ii) According to the pressurizing and orienting method such as (1) and (2), since the external

force at the time of orientation molding acts inward toward the material body opposite to the drawing, the material becomes dense. For this reason, the interface between the bioabsorbable bioceramics powder and the matrix polymer changes to a more intimate state, even micro voids containing air present at the interface during the mixing process are also diminished, so that a high degree of compactness can get. In other words, the two are further integrated. In addition, since the molecular chains axis and the crystal phase are aligned in the polymer of the matrix, the obtained composite material exhibits remarkably high strength. Its shape is shown in the above-mentioned [particle reinforced + matrix reinforced type] (c) of FIG. 6 described above, and the difference from the reinforcing method by complexing the conventional material is obvious. In the case of pressurized orientation molding, particularly compression orientation molding, as shown in FIG. 1, since vector force is added by "shear" from the mold surface (molding die surface), a single axis due to mere extension in the long axis direction. Unlike orientation, it is strongly oriented to be oriented parallel to a certain reference axis. Therefore, the anisotropy due to orientation is small, and features such as being strong against deformation such as twisting are developed.

[0073]

(iii) Secondary compacts such as block, plate, pin, rod, disk, etc. in which molecular chains or crystal phases are selectively oriented essentially by pressure molding according to the present invention obtain. Thereafter, if necessary, further milling, cutting, threading, drilling and the like are performed to form an implant of a desired shape such as a screw shape, a pin shape, a rod shape, a disk shape, a button shape, a cylindrical shape, etc. . However, the method of obtaining an oriented molded article by pressurized orientation such as compression molding or forging molding as referred to here typically means a method in which a billet, which is a melt-molded article, has a diameter, a thickness, or a width. Means a molding method in which pressurization is forcibly pressurized continuously or intermittently into a narrow space of a mold which is partly or wholly small. Therefore, the orientation molding by stretching to stretch the

material is essentially different from the method and the molded product obtained.

[0074]

(iv) deformation degree degree of deformation $R = S_0 / S$ (where S_0 is the cross-sectional area of the billet and S is the cross-sectional area of the pressed and oriented compact) is in the range of 3/2 to 5/1, You should do. If the degree of deformation is less than 3/2, the degree of pressure orientation is low and high strength can not be obtained, whereas if it is larger than 5/1, deformation is not easy, cracks occur during molding or fibrillation occurs It is undesirable because it also increases the directionality. The range of R that can be formed most stably is 2/1 to 4/1.

[0075]

(v) Plastic Deformation Temperature Plastic deformation temperature is a cold state, that is, [an appropriate temperature (T_c) at which a crystal having a glass transition temperature (T_g) or higher and a melting temperature (T_m) or lower is generated]]. In the case of polylactic acid, A temperature (T_c) suitable for crystallization between T_g (60 to 65 ° C) and T_m (175 to 185 ° C) may be selected. Empirically, since molecular slippage occurs at a high temperature of 120 ° C. or more, it is difficult to obtain a satisfactory pressurized orientation state, and at 80 ° C. or less, since the ratio of amorphous phase becomes considerably large, cortical bone degree It is difficult to obtain an oriented molded article having high strength. Therefore, the preferred temperature range is from 80 to 120 ° C., more preferably from 90 to 110 ° C. The T_g of the lactic acid-glycol copolymer having the monomer ratio in the above range is 50 to 55 ° C., but the temperature of preferable plastic deformation is almost the same as that of the single polymer.

[0076]

(Vi) Plastic deformation pressure etc. Pressure applied during plastic deformation is calculated from the

deformation degree R , the time required for pressurized orientation (deformation speed and heating time), and from the cavity of the mold having the S_0 section for housing the preform, And the throttle angle (θ) (which can be arbitrarily selected within the range of 10° to 60°) of the route when compressing into the cavity of a mold having a cross sectional area of S smaller than S_0 , $10,000 \text{ kg / cm}^2$, preferably 500 to 5000 kg / cm^2 . Considering the crystallization and its growth rate, the heating time is 1 to 5 minutes.

[0077]

(Vii) Action of Pressurizing Orientation
When plastically deforming under such conditions, for example, in the case of forging, when pressurizing and filling a mold having a narrow cavity having a smaller diameter, thickness or width than the billet, A large shearing due to friction occurs, which acts as an external force (vector force) in the lateral direction in which the polymer is oriented, so that the crystal is selectively oriented. Then, the compact is compressed in the direction of the orientation axis, and the interface between the polymer and the bioceramics powder becomes more closely adhered, so that it becomes qualitatively dense and high strength can be obtained. However, in the method in which the polymer system is simply oriented in the machine direction by extrusion, drawing, drawing, the lateral direction (side surface) is free (free width), the thickness becomes thin in the drawing process, and from the side surface No external forces are applied. Therefore, it becomes a uniaxially oriented molded body in which molecular chains and crystals are oriented only in the uniaxial (major axis) direction. Since the molded product is stretched in the direction of the orientation axis, this is qualitatively a material (a void is also formed) that is dilute than before the stretching, so it is mechanically weak, and the molding of the present invention The anisotropy is

larger than the body, the mechanical strength is also small. When billet is pressurized and oriented, crystallization proceeds during orientation during molding. The degree of crystallinity varies depending on the molding time and temperature, but in the case of a composite material containing a large amount of bioabsorbable bioceramics powder which is a filler as in the present invention, the crystal growth of the matrix polymer is inhibited by bioabsorbable bioceramics and the crystals tend to be broken finely by the pressure at the time of plastic deformation so that the degree of crystallinity is slightly lower than when molding for the same orientation for matrix polymer alone. It becomes smaller. This is a preferable phenomenon from the viewpoint of the rate of decomposition in the living body and the tissue reaction.

[0078]

(C) Characteristics such as Physical Properties of Implant Material (i) The pressurized and oriented molded body of the present invention is compacted by compression at the time of molding, but in some cases, there are many reference axes in which the crystal is oriented. The intensity anisotropy is also reduced as much as the one. On the other hand, when the reference axis is uniaxial, the crystals (molecular chains) are uniformly arranged in parallel in the direction of the reference axis. Therefore, since the pressure-oriented molded article of the present invention has many reference axes, the mechanical properties such as bending strength, flexural modulus, tensile strength, tear strength, shear strength, torsional strength, surface hardness and the like are improved in a well- Destruction hardly occurs.

[0079]

(ii) Properties Physical properties of the implant material of the present invention, particularly those comprising an oriented molded body, those having a flexural strength of 150 to 320 MPa and a flexural modulus of 6 to 15 GPa are used as filling amounts, deformed bioceramics. Depending on the degree and molecular weight, it is obtained. Other physical strength ranges are those with tensile strength of 80 to 180 MPa, shear strength of 100 to 150 MPa, compressive strength of 100 to 150 MPa, which are totally similar to human cortical bone strength. It can be said that it is close to the ideal as an implant.

[0080]

For example, when uniformly mixing and dispersing 30% by weight of HA having an average particle diameter of 5 μm into a homopolymer of L-lactic acid having the above-mentioned initial viscosity average molecular weight range, billets were used, and the degree of deformation $R = S_0 / S$ was 1.5. Or more, the pressure-oriented molded body obtained by cold pressurizing and orientation molding has a flexural strength of at least 250 MPa and sufficiently exceeds the bending strength of cortical bone. When the degree of deformation R for changing the degree of orientation is increased, the mechanical strength of the composite material in the machine direction is improved. At the same time, when the filling amount of the bioceramics powder absorbed in the body is large, it is possible to obtain a high modulus of elasticity. Then, one having a bending strength exceeding 300 MPa and one

having a modulus of elasticity close to 15 GPa of cortical bone are obtained. Although this range of elastic modulus in the range of 6 to 15 GPa seems to have no big difference on the numerical value, when compared with less than about 10 GPa, in terms of actual use, it is difficult to bend at the time of insertion, deflection difficulty, Because there is a big difference in difficulty of deformation or rigidity, a difference of more than a numerical value is recognized in physical usefulness when used as a bone joining material or the like. (iii) The pressure-oriented, high-strength, compacted rod-like shaped body of the present invention can be further cut into a final molded article by a method such as cutting to obtain a medical implant.

[0081]

(iv) Characteristics of Implant Material The implant material of the present invention comprises: (1) 10 to 60% by weight of aggregate clusters (clusters) of primary particles or primary particles having a size of 0.2 to 10 μm in a large amount and densely As a result of scraping the surface by machining or the like, many unbaked hydroxyapatite particles which are bioabsorbable bioceramics are present on the surface and many biocompatibility is observed at the initial point after implantation Well, since bioceramics directly binds to living bone, it increases initial fixation. (2) Since a polymer matrix in which

molecular chains or crystals of a polymer having an appropriate molecular weight and its molecular weight distribution are oriented at a crystallinity of 10 to 70% is made by a novel composite strengthening method reinforced by orientation, It can be designed so that the initial high strength is imparted and the strength close to it is maintained for at least 2 to 4 months required for bone union and then gradually degraded at a rate that does not cause tissue reaction. (3) Unbaked hydroxyapatite powders which are bioabsorbable bioceramics are present continuously to the inside of the composite material, so they gradually decompose and bond to the living bone by exposing to the surface. In addition, unbaked hydroxyapatite powders, which are bioabsorbable bioceramics, promote bone guidance and bone conduction, and finally fill cavities in which the polymer disappeared, so that replacement of living bones can be efficiently performed. (4) Since the composite material contains a large amount of unbaked hydroxyapatite fine particles which are bioabsorbable bioceramics in the composite material, it can be copied well to a simple X-ray photograph and it is impossible in case of polymer alone

The condition of treatment, which can be effectively examined in the course of treatment. In addition, matrix polymer and unbaked hydroxyapatite which is bioabsorbable bioceramics in the bioceramics have been practically used in clinical practice in the past, are safe for living bodies and are also excellent in biocompatibility. Therefore, this composite material for implants can be said to be one of the ideal biomaterials.

[0082]

As is clear from the above description, the composite high strength implant material of the present invention has mechanical strength equal to or higher than that of cortical bone, has rigidity and toughness, is hard to break initially, By utilizing the properties of absorptive bioceramics to living bone, bone conduction, osteoinduction and in vivo degradation / absorption, substitution with living bone is efficiently performed, and the period until hard tissue is healed Although it maintains strength, it is gradually decomposed and

absorbed at a rate that does not express harmfulness to the surrounding bone gradually, it is absorbed, the disappearing trace is promptly reconstructed by the living body, and a simple X-ray photograph It is also an ideal biomaterial that can be projected by. In addition, the method of the present invention makes it possible to easily manufacture the above-mentioned implant material without adopting special equipment or severe conditions.

[0083]

EXAMPLES

Hereinafter, the present invention will be specifically described with reference to Examples, but these examples do not limit the scope of the present invention. Measurement methods for various physical property values will be described below. (1) Compression flexural strength, compression flexural modulus: Measured according to JIS-K-7203 (1982).

(2) Tensile
Strength:
Measured
according to
JIS-K-7113

(1981). (3)

Shear

Strength: The
method of R.
SURURENEN
et al. [R.
SURURONEN,
T. POH
JONEN et al,
J. Mater. Med,
(1992) 426].

(4) Density:
Measured
according to
JIS-K-7112

(1980). (5)

Crystallinity:
Calculated
from enthalpy
of melting
peak by
differential
scanning
calorimeter
(DSC)
measurement.

[0084]

(Reference
Example 1)
<Compression
molding
Example 1> In
a solution
prepared by
dissolving 4%
by weight of
poly L-lactic
acid (PLLA)
having a
viscosity
average
molecular
weight of
400,000 in
dichloromethane,
a maximum
particle
diameter of

31.0 μm , a minimum particle diameter of 0 , An ethyl alcohol suspension of hydroxyapatite (HA) (calcined at 900 ° C.) having an average particle size of 1.84 μm was added and stirred to homogeneously disperse HA without secondary aggregation. Further, ethyl alcohol was added while stirring to coprecipitate PLLA and HA. Next, this was filtered and completely dried to obtain granules of PLLA in which HA having the above-mentioned particle size was uniformly dispersed in the ratio of 20, 30, 40, 50 and

60%
by
weight,
respectively
It was.
This
was
melt-
extruded
at 185
° C. by
an
extruder
to
obtain
a
columnar
billet
having
a
diameter
of 13.0
mm, a
length
of 40
mm,
and a
viscosity
average
molecular
weight
of
250,000.

[0085]

Next,
as
shown
in
FIGS.
3 and
4, this
billet
was
heated
to 110
° C. in
the
accommodating
cylinder
portion
of the
hole
having

a
diameter
of
13.0
mm,
and
the
diameter
of
the
billet
connected
to
the
accommodating
tube
portion
via
the
reduced
diameter
portion
Pressed
into
a
cavity
having
a
hole
having
a
diameter
of
7.8
mm
and
a
length
of
90
mm
to
form
a
compressed
and
oriented
molded
body
in
which
HA
is
uniformly
dispersed

in
 the
 same
 shape
 as
 the
 hole
 in
 the
 cavity
 and
 HA
 is
 compounded
 Was
 obtained.
 However,
 θ
 =
 15
 $^{\circ}$.
 If
 the
 sectional
 area
 of
 the
 molded
 body
 obtained
 here
 is
 S
 and
 the
 sectional
 area
 of
 the
 billet
 before
 plastic
 deformation
 is
 So,
 the
 degree
 of
 deformation
 R
 =
 $\frac{S_o}{S}$
 =

2.8.
Table
1
shows
the
compaction
oriented
formed
bodies
of
the
obtained
composite
HA
/
PLLA
(Sample
Nos.
2,
3,
4,
5,
6;
Reference
Example)
and
PLLA
compression
orientation
consisting
only
of
PLLA
and
having
a
deformation
degree
of
2.8
Physical
properties
of
molded
articles
(Sample
No.
1:
Comparative
Example
1)
and
unoriented
molded
articles

(Sample
No.
3
;
Comparative
Example)
containing
30%
by
weight
of
HA
particles
but
not
being
compressed
and
oriented
were
compared.

[0086]

[0087]

As
shown
in
Table
1,
the
mechanical
physical
properties
of
the
compressed
and
oriented
molded
article
of
PLLA
containing
the
surface
bioactive
bioceramics
HA
and
being
compounded
remarkably
improved.

As
another
control
example,
a
force
for
orientation
is
applied
in
a
direction
away
from
the
material
opposite
to
the
compressed
orientation
of
the
present
invention,
and
the
orientation
is
oriented
by
a
conventional
general
uniaxial
stretching
method
having
a
different
orientation
form
Physical
properties
of
the
molded
product
(Sample
No.
7;
Control
Example
2)

are
shown
in
Table
1.
The
stretching
was
carried
out
after
heating
in
liquid
paraffin
at
110
°

C.
Mechanical
physical
properties
of
the
non-
oriented
molded
article
(sample
No.
3
)
of
PLLA
containing
and
containing
HA
described
above
were
measured
in
the
same
manner
as
in
the
case
of
the
compressed
orientation
molded

article
(Sample
Nos.
1
to
6)
containing
or
not
containing
HA
Although
it
is
inferior
in
comparison,
it
was
found
that
it
is
superior
to
that
of
the
above
oriented
oriented
shaped
body
(sample
No.
7).
In
addition,
it
was
confirmed
that
a
non-
oriented
molded
article
of
PLLA
in
which
unbaked
HA
was
oriented

and
composited
in
place
of
the
above
HA
had
mechanical
properties
equal
to
or
higher
than
those
in
the
above
case.

[0088]

In
this
sample
No.
In
the
molded
product
of
7,
when
the
material
is
deformed
due
to
the
interface
between
the
filler
and
the
polymer
at
the
time
of
deformation
due

to
stretching,
the
surface
of
the
material
becomes
fibrous
and
breaks,
and
the
interior
is
innumerable
large
and
small
It
was
a
poor
substance
forming
voids.
Therefore,
reproducible
physical
property
values
were
not
obtained,
and
their
values
were
low.
No.
1
in
Table
1.
7
showed
the
best
value
among
them.
In
addition,
since
numerous

voids
are
formed,
the
density
is
a
dilute
substance
as
low
as
0.924,
it
seems
that
entrance
of
biological
fluid
from
the
outside
is
easy
and
hydrolysis
rate
is
fast.
From
this,
it
was
demonstrated
that
it
is
impossible
to
obtain
a
bone
joining
material
having
the
objective
physical
properties
of
the
present
invention
by

uniaxial stretching.
In addition, it was not strong enough to be used as a bone joining material.

[0089]

(Reference Comparative Example 1)
<Compression Molding>
Using PLLA having a viscosity average molecular weight of 400,000 and HA (calcined at 900 °C.) having a maximum particle size of 100 µm and an average particle

size
of
60
 μm ,
the
same
method
and
conditions
as
in
Reference
Example
1
To
obtain
PLLA
granules
in
which
30%
by
weight
of
HA
was
uniformly
dispersed.
Then,
this
was
melt
extruded
in
an
extruder
in
the
same
manner
as
in
Reference
Example
1
to
obtain
a
columnar
billet
having
a
diameter
of
13.0

mm,
a
length
of
40
mm,
and
a
viscosity
average
molecular
weight
of
250,000.
Next,
this
billet
was
pressed
into
the
pores
of
the
mold
under
the
same
method
and
under
the
same
conditions
as
in
Reference
Example
1,
whereby
the
compressed
orientation
of
composite
HA
/
PLLA
with
R
=
2.8
in
which
HA

was
uniformly
dispersed
To
obtain
a
molded
body.
In
Table
2,
physical
properties
of
the
molded
product
obtained
and
the
molded
product
(Sample
No.
3)
containing
30%
by
weight
of
HA
in
Reference
Example
1
were
compared.

[0090]

[0091]

In
Reference
Comparative
Example
1
in
which
the
average
particle
diameter
of
HA

was
60
 μm ,
the
strength
was
lower
than
that
of
Reference
Example
1
(Sample
No.
3)
having
an
average
particle
size
of
1.84
 μm .

Further,
in
the
bending
strength
test,
the
reference
comparative
example
1
reached
the
yield
point
and
broke
at
the
time
when
the
maximum
load
was
indicated,
but
the
reference
example
1

(sample
No.
3)
did
not
break.
This
is
because,
although
PLLA
is
highly
oriented,
a
large
number
of
large
aggregates
of
particles
of
HA
or
brittle
HA
are
distributed,
so
that
the
matrix
of
orientation
of
PLLA
is
interrupted
by
HA
and
its
strength
is
not
utilized
It
is
thought
that.
On
the
other
hand,

in
the
case
of
Reference
Example
1
(sample
No.
3)
containing
HA
which
is
an
aggregate
mass
of
31.0
 μm
even
at
its
maximum
particle
size,
it
did
not
break
even
at
the
time
of
showing
the
maximum
load.
Likewise,
in
the
case
of
the
compressed
and
oriented
molded
body
which
is
a
composite
material

with
particles
having
a
maximum
particle
diameter
of
45
 μm
in
Example
2
described
later
or
with
unbaked
hydroxyapatite
containing
the
agglomerated
mass,
it
did
not
break.

[0092]

(Reference
Example
2)
<Compression
molding
Example
2>
Using
PLLA
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
220,000
and
180,000
and
HA
same
as
in
Reference

Example
1,
in
the
same
manner
and
under
the
same
conditions
as
in
Reference
Example
1,
30
PLLA
granules
in
which
the
percentage
by
weight
of
HA
was
uniformly
dispersed
was
obtained
and
extruded
with
an
extruder
to
obtain
a
columnar
billet
having
a
diameter
of
13.0
mm,
a
length
of
40
mm
and
a

viscosity
average
molecular
weight
of
150,000
to
100,000
It
was.
Next,
this
billet
was
pressed
into
the
same
mold
as
in
Reference
Example
1
by
the
same
method,
whereby
a
HA
/
PLLA
compounded
compact
oriented
molded
body
with
R
=
2.8
in
which
HA
was
uniformly
dispersed
Was
obtained.
Table
3
compares
the
physical

properties
of
the
compressed
oriented
molded
body
obtained
and
the
compressed
oriented
molded
body
having
the
same
molecular
weight
as
each
of
only
composed
of
PLLA
as
a
control
example.

[0093]

Compared
to
the
reference
example
1,
the
molded
body
from
the
billet
having
the
viscosity
average
molecular
weight
of
150,000
has
a

somewhat
lower
strength,
but
the
bending
strength
can
sufficiently
withstand
use
as
a
bone
joining
material.
In
addition,
the
strength
and
modulus
of
elasticity
increased
more
than
the
comparative
oriented
molded
body
of
only
PLLA.
On
the
other
hand,
the
molded
body
from
the
billet
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
100,000
had
a

higher bending strength than that of only the PLLA, but broke at the yield point. However, when the filling amount of the bioceramics particles is 10% by weight, those which do not break when descending is obtained depending on the conditions. Generally, as the molecular weight decreases, the specific strength of the polymer decreases. A

molded
product
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
100,000
is
considered
to
have
broken
because
toughness
as
a
composite
material
was
lowered
due
to
contamination
of
a
large
amount
of
HA.
Therefore,
even
if
HA
is
mixed,
it
is
judged
that
the
lower
limit
of
the
viscosity
average
molecular
weight
of
the
billet
necessary

to
have
sufficient
strength
(rigidity)
and
toughness
is
100,000.

[0094]

(Reference
Example
3)
<Compression
molding>
Example
3>
Using
PLLA
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
400,000
and
HA
as
in
Reference
Example
1,
in
the
same
manner
and
under
the
same
conditions
as
in
Reference
Example
1,
15
wt%
HA
Were
uniformly

dispersed,
and
the
mixture
was
extruded
with
an
extruder
to
obtain
a
columnar
billet
having
a
diameter
of
13.0
mm,
a
length
of
40
mm,
and
a
viscosity
average
molecular
weight
of
250,000.
Next,
as
shown
in
FIG.
3,
this
billet
was
extruded
into
a
mold
having
a
13.0
mm
diameter
containing
cylindrical
portion,
a

mold
having
a
diameter
of
7.0
mm
and
a
length
of
113
mm,
or
a
holding
mold
portion
having
a
diameter
of
14.5
mm
and
a
diameter
11.8
mm,
length
57
mm
are
connected
to
each
other,
and
in
the
same
manner
and
under
the
same
conditions
as
in
Example
1,
HA
is
uniformly
dispersed,

R
=
3.5
and
R
=
1.5
Thereby
obtaining
a
compressed
oriented
molded
body
in
which
HA
/
PLLA
was
compounded.
However,
 θ
=
15
 $^{\circ}$.
Table
4
compares
the
physical
properties
of
the
molded
article
obtained
and
the
compressed
and
oriented
article
only
of
PLLA
with
R
=
3.5
and
R
=
1.5
consisting

only
of
PLLA
as
a
control
example.

[0095]

From
these
results,
the
molded
body
with
R
=
3.5
had
high
strength
(rigidity)
and
high
toughness
which
further
exceeded
the
bending
strength
of
the
compact
oriented
molded
body
composed
only
of
PLLA
highly
oriented
to
the
same
degree
.
Since
the
degree
of
crystallinity

is
lower
than
that
of
PLLA
alone,
it
is
a
material
with
low
irritation
and
inflammation
to
the
surrounding
tissues
in
vivo.
This
is
probably
because
HA
particles
inhibited
the
growth
of
PLLA
crystals
and
acted
on
microcrystallization.
The
bending
strength
of
the
molded
body
with
R
=
1.5
was
slightly
larger
than
that
of

the
molded
body
only
with
PLLA,
but
depending
on
the
application,
it
is
a
sufficiently
usable
implant
material.

[0096]

(Reference
Example
4)
<Compression
molding
Example
4>
Using
PLLA
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
400,000
and
apatite
wollastonite
glass
ceramics
(AW-
GC)
having
an
average
particle
size
of
2.7
 μm ,
PLLA
granules

in
which
35%
by
weight
of
AW-
GC
was
uniformly
dispersed
in
the
same
manner
and
under
the
same
conditions
were
obtained
and
melt
extruded
in
an
extruder
to
obtain
a
PLLA
granule
having
a
diameter
of
14.5
mm,
a
length
of
45
mm,
a
viscosity
average
molecular
weight
of
220,000
A
columnar
billet
was

obtained.
Next,
as
shown
in
FIG.
3,
the
billet
was
placed
in
a
mold
having
a
diameter
of
14.5
mm
and
a
cavity
having
a
diameter
of
9.6
mm
and
a
length
of
83
mm,
and
the
same
method
and
conditions
as
those
in
Reference
Example
1
,
And
a
compressed
and
oriented
molded
body

in
which
AW
-
GC
/
PLLA
of
R
=
2.3
in
which
AW
-
GC
was
uniformly
dispersed
was
obtained.
However,
 θ
=
20
 $^{\circ}$.
Table
5
compares
the
physical
properties
of
the
obtained
compressed
oriented
molded
body
and
the
PLLA
compressed
and
oriented
molded
body
of
R
=
2.3
consisting
only
of
PLLA

as
a
control
example.

[0097]

The
obtained
molded
article
has
improved
bending
strength
as
compared
with
a
molded
article
made
only
of
PLLA.
When
AW
-
GC
is
exposed
on
the
surface
by
cutting
this
material,
the
AW
-
GC
vigorously
forms
the
HA
layer
on
the
surface
several
weeks
after
osteoiduction,
so

it
is
extremely
effective
for
osteointegration,
bone
union
and
bone
substitution
.

[0098]

Example
1
<Compression
molding
Example
5>
PLLA
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
400,000,
alpha-
type
tricalcium
phosphate
(α -
TCP)
having
a
maximum
particle
size
of
22.0
 μm ,
an
average
particle
diameter
of
7.7
 μm ,
,
PLLA
granules
in

which
25
wt%
of
 α -TCP
was
homogeneously
dispersed
were
obtained
in
the
same
manner
and
under
the
same
conditions
as
in
Reference
Example
1,
melt
extruded
in
an
extruder
to
obtain
a
PLLA
granule
having
a
diameter
of
13.0
mm,
a
length
A
columnar
billet
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
250,000
was
obtained.

Next,
as
shown
in
FIG.
3,
this
billet
was
subjected
to
the
same
method
as
in
Reference
Example
1
and
in
the
same
manner
as
in
Reference
Example
1,
in
a
molding
die
in
which
a
holding
cylinder
portion
having
a
diameter
of
13.0
mm
and
a
cavity
having
a
diameter
of
7.5
mm
and

a
 length
 of
 96
 mm
 were
 connected
 ,
 And
 compression-
 oriented
 molded
 body
 in
 which
 α -TCP
 /
 PLLA
 composite
 with
 R
 =
 3.0
 in
 which
 α -TCP
 was
 uniformly
 dispersed
 was
 obtained.
 However,
 θ
 =
 15
 °
 C.
 Table
 6
 compares
 the
 physical
 properties
 of
 the
 obtained
 compact
 oriented
 molded
 body
 and
 the
 molded
 body
 of

R
=
3.0
consisting
only
of
PLLA
as
a
control
example.

[0099]

Like
the
HA
composite
molded
body,
etc.,
the
obtained
molded
article
has
high
strength,
and
its
flexural
strength
and
modulus
of
elasticity
are
higher
than
that
of
PLLA
molded
article
alone.
Since
 α -TCP
is
bioabsorbable
and
has
higher
bioactivity
than
sintered

HA,
it
can
be
a
high-
strength
implant
effective
for
bone
substitution.

[0100]

Example
2
<Compression
molding
Example
6>
Using
PLLA
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
360,000
and
unbaked
hydroxyapatite
(wet-
HA)
having
a
maximum
particle
size
of
45
 μm
and
an
average
particle
size
of
3.39
 μm ,
in
Reference
Example

PLLA
granules
in
which
40%
by
weight
of
HA
was
uniformly
dispersed
in
the
same
manner
and
under
the
same
conditions
as
in
1
were
melt
extruded
in
an
extruder
to
obtain
a
PLLA
granule
having
a
diameter
of
10.0
mm,
a
length
of
40
mm,
a
viscosity
average
molecular
weight
of
200,000
To
obtain

a
cylindrical
billet.

[0101]

<Measurement
of
Activity>
In
order
to
investigate
whether
or
not
the
activity
was
higher,
two
billets
each
containing
40%
by
weight
of
calcined
HA
and
unbaked
HA
were
prepared
in
the
PLLA
used
in
Example
2,
and
from
each
billet
A
small
piece
(10
x
10
x
2
mm)

was
prepared
and
both
of
these
were
immersed
in
a
simulated
body
fluid,
and
the
amount
of
calcium
phosphate
component
deposited
on
the
surface
was
observed.

As
a
result,
the
uncalcined
HA
/
PLLA
covered
the
whole
surface
of
the
crystal
layer
after
6
days
from
the
start
of
deposition
of
a
large
amount
of

crystals
after
3
days,
whereas
the
crystal
of
the
calcined
HA
/
PLLA
did
not
cover
the
whole
surface
even
after
6
days
It
was.
It
has
also
been
confirmed
that
calcined
HA
powder
is
absorbed
by
bone
cells
and
does
not
disappear,
and
in
some
cases
cells
are
confirmed
to
be
discharged
again
after

being
eaten
and
also
the
risk
that
powder
causes
tissue
reaction
is
pointed
out.
However,
unbaked
HA
has
complete
absorbability
that
it
is
absorbed
and
disappears
in
the
living
body,
and
it
is
chemically
the
same
substance
as
the
living
body
HA,
so
there
is
no
such
problem.
Until
now,
no
high-
strength
implant
of

unbaked
HA
/
PLLA
has
been
developed
at
all,
and
this
example
forms
the
basis
of
the
novelty,
significance
and
inventiveness
of
the
present
invention.
Next,
as
shown
in
FIG.
3,
the
billet
was
placed
in
a
mold
having
a
10.0
mm
diameter
containing
cylindrical
portion,
a
cavity
of
7.0
mm
in
diameter
and
a

cavity
of
76
mm
in
length,
in
the
same
manner
and
conditions
as
in
Example
1
,
And
a
compressed
and
oriented
molded
body
with
R
=
2.0,
in
which
unbaked
HA
was
uniformly
dispersed,
was
obtained.
However,
 θ
=
30
°.
Table
7
compares
the
physical
properties
of
the
obtained
compact
oriented
molded
body

and
the
molded
body
of
R
=
2.0
consisting
only
of
PLLA
as
a
control
example.

[0102]

[0103]

The
bending
strength
of
the
uncombined
HA
/
PLLA
compounded
compact
oriented
molded
body
is
higher
than
the
strength
of
the
molded
body
made
only
of
PLLA,
as
in
the
case
of
the
fired

HA
composite
compressed
and
oriented
molded
body
of
Reference
Example
1
Value.

Since
the
baked
HA
is
much
higher
in
bioactivity
than
the
calcined
HA,
a
high
bioactive
complexed
high
strength
implant
material
was
obtained.
Unbaked
HA
is
not
sintered,
so
it
is
itself
an
inorganic
chemical
substance,
it
is
not
a
powder
with
high

strength
like
ceramics,
but
since
it
is
not
chemically
denatured
by
sintering,
it
is
closer
to
living
hydroxyapatite
It
is
a
substance.
In
the
present
invention,
since
the
matrix
polymer
was
strengthened,
the
unfired
HA
could
also
be
made
into
a
composite
material
having
the
same
strength
as
in
the
case
of
calcined
HA.

[0104]

Example
3
<Compression
molding
Example
7>
PLLA
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
400,000
and
a
beta
type
tricalcium
phosphate
(β -
TCP)
having
a
maximum
particle
diameter
of
45
 μm
and
an
average
particle
size
of
2.91
 μm
were
mixed
with
By
using
the
same
method
and
under
the
same
conditions
as
in

Reference
Example
1,
PLLA
granules
in
which
 β -TCP
of
30%
by
weight
were
uniformly
dispersed
was
obtained,
melt
extruded
in
an
extruder
to
obtain
a
PLLA
granule
having
a
diameter
of
13.0
mm,
a
length
A
columnar
billet
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
40,000
mm
and
a
viscosity
average
molecular
weight
of
250,000

was
obtained.
Next,
as
shown
in
FIG.
3,
the
billet
was
placed
in
a
mold
having
a
diameter
of
13.0
mm
and
a
cavity
having
a
diameter
of
8.6
mm,
a
length
of
74
mm,
a
diameter
of
7.8
mm,
and
a
length
of
90
mm
connected
to
each
other
In
the
same
manner
and

under
 the
 same
 conditions
 as
 in
 Reference
 Example
 1
 to
 obtain
 a
 compression-
 oriented
 composite
 material
 in
 which
 β -TCP
 is
 homogeneously
 dispersed
 and
 R
 is
 2.3
 and
 2.8,
 respectively,
 β -TCP
 /
 PLLA
 is
 compounded
 To
 obtain
 a
 molded
 body.
 However,
 θ
 =
 15
 $^{\circ}$.
 Table
 8
 shows
 the
 compression
 oriented
 molded
 body
 obtained
 and
 the

compressed
orientation
molding
of
composite
HA
/
PLLA
with
R
=
2.8
in
which
30%
by
weight
of
HA
(calcined
at
900
°
C)
of
Reference
Example
1
is
dispersed
The
physical
properties
of
the
body
were
compared.

[0105]

The
obtained
molded
article
is
larger
than
the
bending
strength
of
the
molded
article

only
with
PLLA
having
R
shown
in
Table
5
and
Table
1
of
2.3
and
2.8,
respectively.
In
addition,
since
R
=
2.8
has
the
same
degree
of
bending
strength
as
that
of
the
same
R
compressed
and
oriented
molded
body,
by
combining
 β -TCP,
a
high-
intensity
compact
oriented
molded
body
can
be
obtained
It

became
clear
that
it
is
possible.

[0106]

Example
4
<Compression
molding
Example
8>
Using
PLLA
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
400,000
and
tetracalcium
phosphate
(TeCP)
having
a
maximum
particle
size
of
30.0
 μm
and
an
average
particle
diameter
of
10.0
 μm ,
a
reference
PLLA
granules
having
15
wt%
and
25
wt%

TeCP
uniformly
dispersed
in
the
same
manner
and
under
the
same
conditions
as
in
Example
1
were
melted
by
a
compression
molding
machine
to
obtain
PLLA
granules
having
a
diameter
of
13.0
mm,
a
length
of
40
mm,
A
columnar
billet
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
250,000
was
obtained.
Next,
as
shown
in

FIG.
3,
this
billet
containing
15%
by
weight
of
TeCP
was
incorporated
in
the
same
mold
as
in
Reference
Example
3,
and
when
containing
TeCP
at
25%
by
weight,
the
same
mold
as
in
Example
5
In
the
same
manner
and
under
the
same
conditions
as
in
Reference
Example
1
to
obtain
a
compressed
and

oriented
 molded
 article
 of
 TeCP
 /
 PLLA
 in
 which
 TeCP
 was
 uniformly
 dispersed
 and
 R
 of
 3.5
 and
 3.0,
 respectively.
 However,
 θ
 =
 15
 $^{\circ}$.
 Table
 9
 shows
 the
 results
 of
 comparison
 between
 the
 compressed
 oriented
 molded
 body
 obtained
 by
 combining
 TeCP
 /
 PLLA
 obtained
 and
 the
 HA
 /
 B
 ratio
 of
 R
 =
 3.5

in
which
15%
by
weight
of
HA
(calcined
at
900
°
C.)
of
Reference
Example
3
is
dispersed,
Physical
properties
of
the
compressed
oriented
shaped
body
in
which
PLLA
was
compounded
and
the
compressed
oriented
shaped
body
with
R
=
3.0
in
which
 α -TCP
of
Example
5
was
dispersed
by
25
wt%
were
compared.

[0107]

In
the
obtained
molded
body,
the
type
of
the
contained
bioceramics
is
different
from
those
of
Reference
Example
3
and
Example
1,
but
the
content
ratio
and
R
are
the
same.
However,
each
molded
body
had
almost
the
same
strength.
When
R
is
3.5,
it
exceeds
300
Mpa
and
it
shows
extremely
high
bending

strength.

[0108]

Example

5

<Compression
molding

Example

9>

PLLA

having

a

viscosity

average

molecular

weight

of

600,000,

anhydrous

dibasic

calcium

phosphate

(anhydrous

calcium

hydrogen

phosphate:

DCPA)

having

a

maximum

particle

size

of

40.0

μm,

an

average

particle

diameter

of

5.60

μm,

,

PLLA

granules

in

which

45%

by

weight

of

DCPA

was

uniformly

dispersed
were
obtained
under
the
same
conditions
and
under
the
same
conditions
as
in
Reference
Example
1
and
melted
by
a
compression
molding
machine
to
obtain
PLLA
granules
having
a
diameter
of
8.0
mm
and
a
length
of
40
mm
,
And
a
columnar
billet
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
460,000
was
obtained.

Next,
as
shown
in
FIG.
3,
this
billet
was
placed
in
a
mold
having
a
diameter
of
8.0
mm
and
a
cavity
having
a
diameter
of
5.7
mm
and
a
length
of
76
mm,
and
the
same
method
and
conditions
as
those
in
Reference
Example
1
,
And
a
compressed
and
oriented
molded
body
in

which
DCPA
/
PLLA
of
R
=
2.0
in
which
DCPA
was
evenly
dispersed
was
obtained.
However,
 θ
=
45
°.
Table
10
shows
the
physical
properties
of
the
obtained
compact
oriented
molded
article.

[0109]

Although
this
molded
product
had
a
high
viscosity
average
molecular
weight,
it
was
a
molded
product
having
high

bending
strength
and
elastic
modulus,
high
strength
and
toughness,
capable
of
plastic
deformation
by
press
fitting.

[0110]

Example
6
<Compression
molding
Example
10>
Using
PLLA
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
400,000
and
octacalcium
phosphate
(OCP)
having
a
maximum
particle
diameter
of
22.0
 μm
and
an
average
particle
size
of
8.35
 μm ,

a
reference
PLLA
granules
in
which
10%
by
weight
and
20%
by
weight
of
OCP
were
uniformly
dispersed
were
obtained
in
the
same
manner
as
in
Example
1
and
melted
by
a
compression
molding
machine
to
obtain
PLLA
granules
having
a
diameter
of
13.0
mm,
a
length
of
40
mm,
a
viscosity
average
molecular
weight

Got
250,000
columnar
billets.

Subsequently,

a
billet
containing
10%
by
weight
of
OCP
was
placed
in

a
mold
having
a
diameter
of
13.0
mm
and

a
cavity
having
a
diameter
of
6.1
mm,
and

a
billet
containing
20%
by
weight
of
OCP
was
placed
in

a
holding
cylindrical
portion
having
a
diameter
of
13.0
mm

And
a
cavity
having
a
diameter
of
6.5
mm
were
press-
fitted
and
filled
under
the
same
conditions
and
conditions
as
in
Reference
Example
1,
respectively,
and
the
OCP
was
uniformly
dispersed,
and
OCPs
with
R
of
4.5
and
4.0
/
PLLA
composite
oriented
compact
was
obtained.
However,
 θ
=
15
°.
Table
11
shows

the
physical
properties
of
the
obtained
compact
oriented
molded
article.

[0111]

Both
molded
bodies
were
high-
strength
molded
bodies
having
a
bending
strength
of
300
MPa
or
more.
The
molded
product
having
20%
by
weight
of
OCP
had
lower
R
than
the
molded
product
of
10%
by
weight
OCP,
but
both
the
strength

and
the
elastic
modulus
exceeded.
However,
since
the
pressure
R
at
the
time
of
press
fitting
was
large,
a
pressure
of
about
10000
kg
/
cm²
was
required.
As
a
control
example,
a
billet
of
10%
by
weight
OCP,
which
is
comparatively
easy
in
press-
fitting
process,
was
press-
fitted
into
a
forming
die

so
that
R
=
5.5.
However,
the
pressure
at
the
time
of
press-
fitting
required
a
pressure
higher
than
10000
kg
/
cm
2,
and
a
number
of
cracks
occurred
in
the
obtained
molded
body.
From
this,
it
can
be
said
that
the
degree
of
deformation
R
for
compressed
orientation
of
PLLA
including
bioabsorbable
bioceramics

is
desirably
5
or
less.

[0112]

(Reference
Example
5)
<Compression
molding
Example
12>
A
copolymer
of
lactic
acid-
glycolic
acid
[P
(LA-
GA)]
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
380,000
(molar
ratio
90:10)
and
a
maximum
particle
diameter
30%
by
weight
of
HA
was
uniformly
dispersed
in
the
same
manner
and
under

the
 same
 conditions
 as
 in
 Reference
 Example
 1,
 using
 HA
 (calcined
 at
 900
 °
 C.)
 having
 an
 average
 particle
 size
 of
 31.0
 µm
 and
 R
 =
 2.8
 Of
 HA
 /
 P
 (LA-
 GA)
 was
 obtained.
 However,
 θ
 =
 15
 °.
 Table
 12
 compares
 the
 physical
 properties
 of
 the
 obtained
 compact
 with
 the
 compact
 oriented
 compact

of
only
P
(LA-
GA)
as
a
comparative
example.

[0113]

The
obtained
molded
body
was
somewhat
lower
in
strength
than
the
case
of
PLLA
shown
in
Reference
Example
1.
However,
it
is
sufficiently
useful
as
an
implant
material.

[0114]

(Reference
Example
6)
<Forging
Molding>
In
a
solution
of
4%
by
weight

of
poly
L-lactic
acid
(PLLA)
having
a
viscosity
average
molecular
weight
of
400,000
dissolved
in
dichloromethane,
a
maximum
particle
diameter
of
31.0
 μm ,
a
minimum
particle
diameter
of
0.2
 μm ,
An
ethyl
alcohol
suspension
of
hydroxyapatite
(HA)
(calcined
at
900
 $^{\circ}$
C.)
having
an
average
particle
size
of
1.84
 μm
was
added
and
stirred
to

homogeneously
disperse
HA
without
secondary
aggregation.
Further,
ethyl
alcohol
was
added
while
stirring
to
coprecipitate
PLLA
and
HA.
Next,
this
was
filtered
and
completely
dried
to
obtain
granules
of
PLLA
in
which
HA
having
the
above-
mentioned
particle
size
was
uniformly
dispersed
at
a
ratio
of
30
and
40%
by
weight
in
the
inside
thereof.

This
was
melt-
extruded
at
185
°
C.
by
an
extruder
to
obtain
a
columnar
billet
having
a
diameter
of
13.0
mm,
a
length
of
40
mm,
and
a
viscosity
average
molecular
weight
of
250,000.
Next,
as
shown
in
FIG.
5,
this
billet
was
placed
in
a
cylindrical
housing
part
of
a
disk-
shaped
mold

having
a
diameter
of
100
mm
and
a
thickness
of
10
mm,
a
cylinder
having
a
diameter
of
50
mm
protruded
to
its
center,
heated
to
100
°
C.,
And
intermittently
forged
from
the
above
at
a
pressure
of
3,000
kg
/
cm
2
to
obtain
a
molded
article
obtained
by
forging
compressed
oriented
HA

/
PLLA
composite
having
the
same
size
as
the
disc
shaped
part
of
this
mold.
A
test
piece
was
cut
out
from
this
molded
body
in
the
radial
direction
excluding
the
cylindrical
portion
and
its
physical
properties
were
measured.
As
a
result,
the
bending
strength
was
220
MPa,
the
flexural
modulus
was
7.4
GPa,
the

density
was
1.505
g
/
cm³,
and
the
crystallinity
was
43.0%.
Unlike
the
above
embodiment,
the
molded
body
by
this
forged
orientation
is
considered
to
be
an
oriented
body
in
which
the
orientation
axis
is
oriented
in
a
multiaxial
direction
from
the
disk-
shaped
central
portion
to
the
outer
peripheral
direction.

[0115]

(Reference
Example
7)
Example
of
Cutting
Process:
Surface
Observation
and
Changing
with
Time
>>
Each
of
the
compressed
and
oriented
shaped
bodies
obtained
by
combining
HA
/
PLLA
obtained
in
Referential
Example
1
was
cut
on
a
plate,
A
screw
having
a
diameter
of
5
mm,
a
root
diameter
of
3.2
mm,
and
a
length

of
50
mm,
and
a
pin
having
a
diameter
of
3.2
mm
and
a
length
of
40
mm.
Further,
using
PLLA
granules
in
which
30%
by
weight
of
HA
in
Reference
Example
1
is
dispersed,
a
billet
extruded
in
a
plate
form
by
an
extruder
was
obtained,
and
a
cylindrical
tube
section
having
a
rectangular

cross
section
(plate
shape)
and
The
mold
was
connected
with
a
cavity
having
a
rectangular
cross-
section
with
a
smaller
cross-
sectional
area
than
this,
and
press-
fitted
in
the
same
manner
and
condition
as
in
Reference
Example
1
to
obtain
a
plate-
like
molded
body
with
R
=
2.8.
This
molded
body
was
cut

with
a
slicing
machine
to
obtain
a
plate
having
a
thickness
of
2.0
mm,
a
length
of
20
mm,
and
a
width
of
5
mm.

[0116]

The
surfaces
of
the
screw,
pin,
and
plate
were
observed
with
a
scanning
electron
microscope.
In
any
of
the
cut
processed
workpieces,
the
fine
particles
were
exposed

in
a
uniformly
dispersed
state
without
secondary
aggregation
of
HA
on
the
surface
to
form
a
large
aggregate
mass.
In
addition,
it
was
observed
that
the
inside
was
uniformly
dispersed
as
well.
And
as
these
contents
of
HA
increased,
more
HA
appeared
on
the
surface.
It
was
also
confirmed
that
such
an
implant
is
dense

and
void-
free,
and
that
the
bioceramics
and
the
polymer
physically
adhere
well
to
each
other.
This
is
because
the
material
of
the
present
invention
has
high
mechanical
strength,
the
living
bone
is
brought
into
direct
contact
with
the
bioceramics,
and
then
it
is
bonded
to
the
bone,
it
is
maintained
for
the
period
necessary

for
bone
fusion,
and
bone
conduction
or
bone
substitution
is
effective
It
shows
the
rationale
to
be
done.
Further,
the
pressure-
oriented
molded
body
obtained
by
combining
the
high-
strength
polymer
/
bioceramics
obtained
in
the
working
example
or
the
reference
example
exhibits
strength
of
2
to
4
months
in
a
simulated
body
fluid
at

37
.
C.
It
was
confirmed
that
it
was
almost
maintained.
Subsequently,
although
the
behavior
of
decomposition
varied
depending
on
the
composition
and
structure
of
the
material,
it
could
be
confirmed
in
vivo
that
bone
replacement
occurs
more
rapidly
after
bone
fusion
than
in
the
case
of
polymer
alone.

[0117]

BRIEF
DESCRIPTION
OF

THE
DRAWINGS
FIG.
1
is
a
schematic
view
showing
a
crystalline
state
of
a
columnar
implant
material
of
the
present
invention.
FIG.
1
(a)
shows
a
longitudinal
sectional
view
and
FIG.
1
(b)
shows
a
plan
view.
FIG.
2
is
a
schematic
view
showing
the
crystalline
state
of
the
plate-
like
implant
material
of
the

present
invention.
2
(a)
shows
a
longitudinal
sectional
view
and
FIG.
2
(b)
shows
a
plan
view.
FIG.
2
is
a
longitudinal
cross-
sectional
view
schematically
showing
a
molding
model
based
on
compression
orientation
which
is
an
example
of
pressure
molding,
and
shows
a
state
before
a
billet
is
press-
fitted
and
filled.
FIG.
2

is
a
longitudinal
sectional
view
schematically
showing
a
molding
model
by
compression
orientation
molding
which
is
an
example
of
pressure
molding,
and
shows
a
state
after
press-
fitting
a
billet.
FIG.
5
is
a
vertical
cross-
sectional
view
schematically
showing
a
forming
model
by
forging
orientation
molding
which
is
another
example
of
pressure
molding.
FIG.

3
is
a
schematic
view
showing
an
internal
structure
of
a
composite
material
of
the
present
invention
and
a
conventional
composite
material,
in
comparison
with
a
reinforcing
method
of
a
composite
material.
Explanation
of
sign

[0118]

1
billet
2
mold
2
a
containing
tube
2
b
pressurizing
means
2
c
cavity
20
a

reduced
diameter
part
3
implant
material



Notice

This translation is machine-generated. It cannot be guaranteed that it is intelligible, accurate, complete, reliable or fit for specific purposes. Critical decisions, such as commercially relevant or financial decisions, should not be based on machine-translation output.

CLAIMS JP2005066354

1.

10 to 60 parts by weight of unsintered hydroxyapatite powder which is bioabsorbable bioceramics having a size of agglomerates of primary particles or primary particles of 0.2 to 10 μm in a polylactic acid matrix which is biodegradable and absorptive %, Substantially uniformly dispersed, and having a degree of crystallinity of 10 to 70%.

2.

20 to 50 parts by weight of unsintered hydroxyapatite powder which is bioabsorbable bioceramics having a size of agglomerates of primary particles or primary particles of 0.2 to 10 μm in a polylactic acid matrix which is biodegradable and absorptive %, Substantially uniformly dispersed therein, having a degree of crystallinity of 10 to 70% and a density of 1.4 to 1.8.

3.

3. The composite bone joining material according to claim 1 or 2, wherein the bone bonding material has a flexural strength of 150 to 320 MPa and a flexural modulus of 6 to 15 GPa.

4.

3. The composite bone joining material according to claim 1 or 2, wherein the bone joining material has a tensile strength of 80 to 180 MPa, a shear strength of 100 to 150 MPa, and a compressive strength of 100 to 150 MPa .

5.

5. The composite bone joining material according to any one of claims 1 to 4, wherein the bone joining material does not have voids.

6.

6. The composite bone joining material according to any one of claims 1 to 5, wherein the residual monomer amount of the bone joining material is 0.5% by weight or less.

(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 1

テーマコード (参考)

A 6 1 L 27/00

A 6 1 L 27/00

J

4 C 0 8 1

C 0 8 K 3/32

A 6 1 L 27/00

F

4 C 0 9 7

C 0 8 L 67/04

C 0 8 K 3/32

4 J 0 0 2

// A 6 1 F 2/28

C 0 8 L 67/04

A 6 1 F 2/30

A 6 1 F 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)

(22) 出願日 平成16年10月1日 (2004.10.1)

(62) 分割の表示 特願2002-129488 (P2002-129488) の分割

原出願日 平成8年7月31日 (1996.7.31)

(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

(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

(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

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

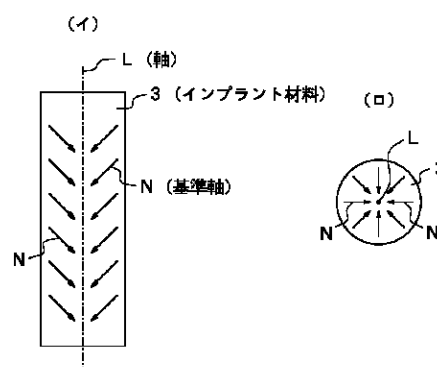
(57) 【要約】

【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、0.2～50 μ m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、ポ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え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ー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、乳酸ー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、乳酸ー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、溶融成

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ポ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が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ないので、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は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いえない。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もなって大きくなり、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、変形にともな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こと、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 の粒子のものを選り、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・粉砕する必要がなく、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、機械的に粉碎して篩分けした、およそ0.2~50 μ m、より好ましくは1~10数 μ mの粒径のものを選び、その集合塊もまた50 μ m以下の径となるようにして均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ミ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ミ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、配向の度合い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末を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末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、セラビタール、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ペリットー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わる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、見掛け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) 二次成型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て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が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、次いで該混合物を熔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型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澱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、ビ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、予備成形体であるビレットは、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) 一次成形物であるビ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、該ビレットを、その断面積の $2/3 \sim 1/5$ の断面積を有する閉鎖成型型（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ビ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はビレットを成型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。

このような成型型2は、ビレット1を収容する太い円筒状の収容筒部2aと、加圧手段2bによってビレット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、ビレット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】

このような成型型2を用いて、図3に示すように、ビレット1を収容筒部2aに収容し、加圧手段2bでビレット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、成型型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辺のみにテーバーを付した形状、或いは4辺にテーバーを付した形状）を介して上下方向に同軸上に連結した成型型を用いて、同様に加圧配向すれば良い。

また、成型型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に示す成型型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。このような成型型を用い、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、ビレットを成型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ミ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（成型型面）からの「ずり」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、振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、溶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 $R = S_o / S$ (但し、 S_o 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、成形途中に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) 以上溶融温度 (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_o 断面をもつ成型型のキャビティから、 S_o 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 (ボイドも形成される) 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 μ mのHA30重量%を均一に混合・分散した場合、ビレットを用い、変形度 $R = S_o / S$ 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 μ m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、剛性と靱性があっ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℃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℃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℃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PLLA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 S_0 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/PLLAの圧縮配向成形体（試料No. 2, 3, 4, 5, 6；参考実施例）と、PLLAのみから成る変形度2.8のPLLA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	PLLA HA 0wt % 圧縮配向	PLLA HA 20wt % 圧縮配向	PLLA HA 30wt % 圧縮配向	PLLA HA 30wt % 無配向	PLLA HA 40wt % 圧縮配向	PLLA HA 50wt % 圧縮配向	PLLA HA 60wt % 圧縮配向	PLLA HA 30wt % 一軸延伸
曲げ強度 (MPa)	260	273	289	148	284	230	175	145
曲げ弾性率 (GPa)	6.5	7.1	7.8	4.9	9.5	12.5	14.3	3.3
引張強度 (MPa)	157	168	175	92	172	195	160	65
剪断強度 (MPa)	66	104	113	98	117	129	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)	1.285	1.415	1.505	1.505	1.609	1.723	1.857	0.924
PLLAの割合 (%)	100	89.5	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)：PLLAのみの成形体の重量を100として同形状の含有HA圧縮配向成形体に含まれるPLLA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PLLA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があり、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℃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PLLA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PLLA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ボ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、無数のボ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PLLAと、最大粒径100 μ m、平均粒径60 μ mのHA（900℃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PLLA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、このビレットを参考実施例1と同様の方法と条件で成型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、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、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	1.594
PLLA 100% R=2.3	255	6.2	48.3	1.285

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、 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	1.265

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ものである。

【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45 μ m、平均粒径3.39 μ m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、押出機にて熔融押出しして、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、この両者を擬似体液に浸漬して、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

活性な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型体を得た。但し、 $\theta=15^\circ$ である。

表8に、得られた圧縮配向成型体と、参考実施例1のHA(900℃焼成)が30重量%分散しているR=2.8の複合化されたHA/PLLAの圧縮配向成型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	1.536
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

得られた成型体は、表5および表1に示したRがそれぞれ2.3と2.8のPLLAのみの成型体の曲げ強度よりも大きい。また、R=2.8のものは、同じRの圧縮配向成型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型体を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の圧縮配向成型体を得た。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型体と、参考実施例3のHA(900℃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6.1mm

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	55.6
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℃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	6.5	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℃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℃で熔融押出して、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の円板状の成形型の収容筒部に入れ、100℃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、この成形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形型中に、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ポイドがなく、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℃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。

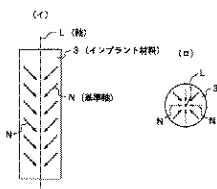
【図6】複合材料の強化方式について、本発明の複合材料と従来の複合材料を比較した内部組織を示す模式図である。

【符号の説明】

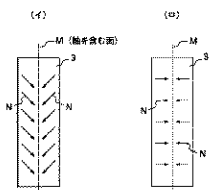
【0118】

- 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

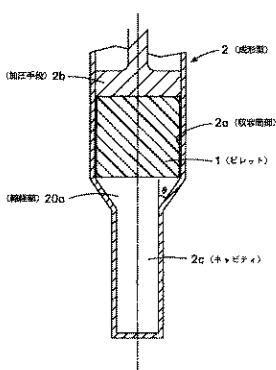
【図1】



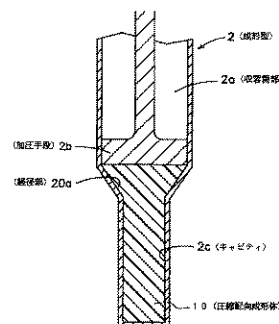
【図2】



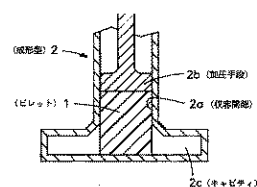
【図3】



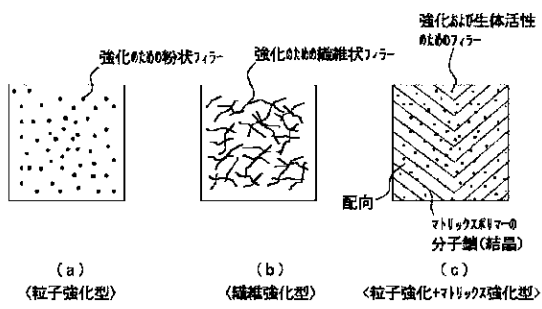
【図4】



【図5】



【図6】



(51)Int.Cl.⁷

F I
A 6 1 F 2/30

テーマコード (参考)