

【書類名】特許請求の範囲**【請求項1】**

リン酸カルシウムおよび／または酸化チタンと無機基材とが化学結合してなることを特徴とする複合体。

【請求項2】

イソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシ基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基を有する無機基材と、リン酸カルシウムおよび／または酸化チタンとが化学結合してなることを特徴とする請求項1記載の複合体。

【請求項3】

上記化学結合が、共有結合またはイオンの相互作用による結合であることを特徴とする請求項1記載の複合体。

【請求項4】

上記無機基材は、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナであることを特徴とする請求項1記載の複合体。

【請求項5】

上記金属は、Au、Ag、Cu、Ni、Ti、Zr、Al、Fe、Cr、Coまたはこれらの金属元素を含む合金もしくはこれらの金属元素を含む金属複合材料であることを特徴とする請求項4記載の複合体。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか1項に記載の複合体を用いてなることを特徴とする医療用材料。

【請求項7】

リン酸カルシウムおよび／または酸化チタンと無機基材とが化学結合してなる複合体の製造方法であって、

イソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシ基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基を有する無機基材と、リン酸カルシウムおよび／または酸化チタンとを反応させる反応工程を含むことを特徴とする複合体の製造方法。

【請求項8】

上記反応工程の前に、無機基材に上記官能基を導入する官能基導入工程を含むことを特徴とする請求項7記載の複合体の製造方法。

【請求項9】

上記官能基導入工程では、反応性官能基とイソシアネート基およびアルコキシシリル基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基を含む化合物を用いて、上記反応性官能基と無機基材とを反応させることを特徴とする請求項8記載の複合体の製造方法。

【請求項10】

さらに、官能基導入工程の前に、無機基材に活性基を導入する活性基導入工程を含み、官能基導入工程では、反応性官能基とイソシアネート基およびアルコキシシリル基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基を含む化合物を用いて、該反応性官能基と上記活性基とを反応させることを特徴とする請求項8記載の複合体の製造方法。

【請求項11】

上記化合物がシランカップリング剤であることを特徴とする請求項10記載の複合体の製造方法。

【請求項12】

上記化合物がシランカップリング剤であり、

上記官能基導入工程は、アルコキシシリル基と反応性官能基とを含む上記化合物を界面活性剤にて保護する保護工程と、

上記保護工程により保護された保護化合物の反応性官能基と、当該反応性官能基と反応可能な無機基材とを、水系溶媒中で反応させることにより無機基材にアルコキシシリル基

を導入することを特徴とする請求項10記載の複合体の製造方法。

【請求項13】

上記無機基材が金であり、
上記活性基導入工程では、金-チオール反応によって金に活性基を導入することを特徴とする請求項10記載の複合体の製造方法。

【請求項14】

上記無機基材が銅であり、
上記活性基導入工程では、シランカップリング反応によって銅に活性基を導入することを特徴とする請求項10記載の複合体の製造方法。

【請求項15】

上記反応工程の前に、無機基材にカルボキシル基および/または4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基である官能基を導入する官能基導入工程と、
上記官能基をイオン化させるイオン化工程を含むことを特徴とする請求項7記載の複合体の製造方法。

【請求項16】

リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと無機基材とが化学結合してなる複合体の製造方法であって、

反応性官能基を有するリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと、反応性官能基と反応可能な活性基を有する無機基材とを用い、

上記活性基と反応性官能基とを反応させることを特徴とする複合体の製造方法。

【請求項17】

反応性官能基とイソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基とを含む化合物と、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンとを反応させることにより、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンに反応性官能基を導入することを特徴とする請求項16記載の複合体の製造方法。

【請求項18】

リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと無機基材とが化学結合してなる複合体の製造方法であって、

無機基材と反応可能な反応基を有するリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンの当該反応基と上記無機基材とを反応させることを特徴とする複合体の製造方法。

【請求項19】

上記無機基材は、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナであることを特徴とする請求項7～18のいずれか1項に記載の複合体の製造方法。

【請求項20】

無機基材にイソシアネート基、アルコキシシリル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基が導入されてなることを特徴とする官能基導入無機基材。

【請求項21】

上記無機基材は、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナであることを特徴とする請求項20記載の官能基導入無機基材。

【請求項22】

イソシアネート基、アルコキシシリル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基と、無機基材と反応可能な反応性官能基とを有する化合物を用いて、

上記反応性官能基と無機基材とを反応させることを特徴とする官能基導入無機基材の製造方法。

【請求項23】

上記無機基材に反応性官能基と反応可能な活性基を導入する活性基導入工程を含み、上記反応性官能基と上記活性基とを反応させることを特徴とする請求項22記載の官能基導

入無機基材の製造方法。

【請求項 2 4】

上記無機基材は、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナであることを特徴とする請求項 2 2 記載の官能基導入無機基材の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】官能基導入無機化合物およびその製造方法、複合体およびその製造方法、医療用材料

【技術分野】

【0001】

本発明は、酸化チタンおよび/またはリン酸カルシウムと無機基材とが化学結合してなる複合体およびその製造方法、官能基導入無機化合物、医療用材料に関するものである。

【背景技術】

【0002】

シリコーンゴムや、ポリウレタン等の高分子基材は、生体不活性、長期安定性、強度および柔軟性等の特性を有しており、例えば経皮カテーテルのような医療用材料として広く用いられている。しかし、上記例示の高分子基材は、生体不活性であるために、経皮部において生体組織との接着が起こらず、皮膚のダウングロス（上皮組織がカテーテル表面に沿って内部へ陥入していく現象）、および、陥入部位における細菌感染の危険性が常に問題となっている。

【0003】

また、ステンレス鋼、Ni-Ti合金、Co-Cr合金およびチタン系合金などの金属基材等も上記高分子基材と同様に生体不活性、長期安定性を有しており、また、強度の面でも非常に優れた性質を有しているため、ステント、人工骨、歯科材料等の医療用インプラント材料として広く用いられている。しかし、上記金属基材もまた生体不活性であるため、生体組織との接着は起こらず、これら金属基材を生体内に埋植すると、この金属基材と生体組織との間でずれが生じる結果となり、本来の機能を十分に発揮できなくなるような問題が発生する。

【0004】

ところで、ハイドロキシアパタイト等のリン酸カルシウム（以下、CPと称する）は、生体活性材料として、単独または無機材料や有機材料と複合化させて、医療分野において広く用いられている。上記CPは、例えば、経皮カテーテル等の部材として使用されている。しかし、上記CPは、もろく、成形性が悪く、そして金属基材との結合性がない。したがって、例えば、上記CPを単に上記金属基材と組み合わせて経皮カテーテルとして用いた場合には、金属基材とこのCP端子との間隙から細菌感染が起こる可能性がある等の問題がある。

【0005】

そこで、上記基材表面にハイドロキシアパタイト等のCPを修飾したCP複合体が提案されている。具体的には、例えば、CPにて基材表面を修飾する方法としては、ガラスとの複合化（特許文献1）、生体模倣反応（特許文献2）、交互浸漬法（特許文献3）を用いたものがある。これらの特許文献に開示の構成では、CPの結晶構造がアモスファス（非晶質）のものしか使用できない。アモルファスのCPは、生体内で溶解しやすく生体活性の持続が十分でない。また、上記特許文献に開示の修飾法の場合、基材表面にCPを物理的に接着または堆積させている。つまり、CPと基材との間の結合力が弱く、基材からCPが剥離する恐れがある。

【0006】

一方、高結晶性CPセラミックスを用いる高分子表面修飾法では接着剤もしくは高分子基材を熔融することにより複合化する製造方法（特許文献4）やスパッタリングイオンビーム法（特許文献5）、プラズマ処理法（特許文献6、特許文献7）、レーザーアブレーション法（特許文献5）などがあるが、これは高分子基材の物性を損なう恐れがあり、スパッタリングイオンビーム法、プラズマ処理法、レーザーアブレーション法で行われたものはCP粒子が均一でなくまた吸着しているのみであるため基材と粒子との間の結合力は十分でなく、基材からCP粒子が剥離する恐れがある。

【0007】

つまり、上記特許文献に開示の方法では、CPと基材とは、物理的な力によって接合（

接着、蒸着、堆積等) されているのみであり、その接合力は弱く、基材からCPが剥離する恐れがある。

【0008】

一方、酸化チタン(以下、 TiO_2 と称する)は、白色顔料としての特性を利用して塗料、合成樹脂、インキ、製紙、化学繊維、等に混合・複合化されている。また、 TiO_2 は、光触媒として脱臭剤、防汚材、抗菌・抗ウイルス・防カビ材、水処理材、抗がん剤(材)等に用いられている。また、上記 TiO_2 は、化学的に極めて安定で毒性がない物質として知られている。具体的には、例えば、16ヶ月間飼育資料に TiO_2 を添加して与えた動物試験、皮下注射、粉末注入を行った動物試験においても中毒症状が認められないことが報告されている。さらに、経口投与しても発癌性がないことが報告されている(非特許文献1)。

【0009】

このような TiO_2 を医療用材料として使用したものとしては、高い隠ぺい力による歯科用レジンコンポジット充填剤(非特許文献2)や、光触媒効果による抗癌剤(非特許文献3)、液体含有物非付着性カテーテルなどが提案されている。

【0010】

そして、医療用材料として好適な、これら TiO_2 と上記基材とを複合化させた TiO_2 複合体が提案されている。

【0011】

上記 TiO_2 複合体の製造方法としては、具体的には、例えば、すき込み、または溶融による混合がある。また、高分子基材の表面に TiO_2 をコーティングする方法としては、例えば、ディップ法、スピコート法、スクリーン印刷法等がある。

【0012】

しかしながら、上記製造方法によって製造された TiO_2 複合体では、高分子基材および酸化チタンが本来有する性質が変化する、または、 TiO_2 が高分子基材から剥離するという問題点がある。

【0013】

具体的には、すき込み、または、溶融によって製造された TiO_2 複合体の場合には、製造過程において、本来 TiO_2 または本来高分子基材が有する物性を損なう、または、物性が変化してしまう。

【0014】

また、例えば高分子基材の表面に、 TiO_2 を上記コーティングする方法によって製造された TiO_2 複合体は、高分子基材表面に TiO_2 を塗布しただけである。つまり TiO_2 を物理的に接着または吸着させている。したがって TiO_2 が高分子基材の表面から簡単に剥離することとなる。このように高分子基材から TiO_2 が簡単に剥離してしまうと、 TiO_2 複合体としての機能を発揮することができない。

【0015】

このように、上記従来のCPまたは TiO_2 を基材と複合化させた複合体は、CPまたは TiO_2 と基材とを物理的に接合(接着、蒸着、吸着、被覆等)しているのみであり、基材からCPまたは TiO_2 が剥離するという問題がある。

【0016】

そこで、本願発明者等は、上記問題点を解決するために、CPまたは TiO_2 と有機物質からなる高分子基材とを化学結合を介して結合してなる複合体を提案している(特許文献8、特許文献9、特許文献10)。

【特許文献1】特開昭63-270061号公報(公開日;1988年11月8日)

【特許文献2】特開平7-306201号公報(公開日;1995年11月21日)

【特許文献3】特開2000-342676公報(公開日;2000年12月12日)

【特許文献4】特開平10-15061号公報(公開日;1998年1月10日)

【特許文献5】特開2003-52805号公報(公開日;2003年2月25日)

【特許文献6】特開平8-56963号公報(公開日;1996年3月5日)
【特許文献7】特開2001-190653号公報(公開日;2001年7月17日)
【特許文献8】特開2001-172511号公報(公開日;2001年6月26日)
【特許文献9】特開特開2004-051952号公報(公開日;2004年2月19日)

【特許文献10】特開特開2004-143417号公報(公開日;2004年5月20日)

【非特許文献1】『酸化チタン—物性と応用技術』p80、著者:清野学、出版社:p技術堂出版株式会社

【非特許文献2】K. Yoshida, et al., J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater., 58, 525, (2001)

【非特許文献3】R. Cai, et al., Cancer. Res., 52, 2346, (1992)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

しかしながら、上記従来の構成では、CPまたはTiO₂と有機化合物からなる高分子基材とを化学結合させた複合体を得ることはできても、例えば、金属単体のような無機基材とCPまたはTiO₂とを化学結合によって複合化させた複合体を得ることはできなかった。

【0018】

金属単体、特に、金および銀等、ガラスおよび水晶等の無機材料は、CPまたはTiO₂と化学的に結合するための反応基を有していないため、これらを複合化することはできない。

【0019】

本発明は、上記の問題点に鑑みてなされたものであり、その目的は、例えば、Au、Ag、Cu、Ni、Ti、Zr、Al、Fe、Cr、Coまたはこれらの金属元素を含む合金もしくはこれらの金属元素を含む金属複合材料等の金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナ等の無機基材とCPまたはTiO₂とを化学結合によって結合させた複合体およびその製造方法、そして、CPまたはTiO₂を化学結合させるための官能基を有する官能基導入無機基材およびその製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0020】

本発明に係る複合体は、上記課題を解決するために、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと無機基材とが化学結合してなることを特徴としている。

【0021】

上記の構成によれば、無機材料とリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンとが化学結合を介して結合している。これにより、従来のように、例えば、接着剤や蒸着等によって無機基材表面に無機材料とリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンを物理的に接合した構成と比べて、強固に結合した複合体を提供することができる。

【0022】

本発明に係る複合体は、イソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基を有する無機基材と、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンとが化学結合してなる構成がより好ましい。

【0023】

上記イソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基は、リン酸カルシウムまたは酸化チタンと化学結合することができる。従って、無機基材が上記官能基を有する場合には、当該無機基材と酸化チタンおよび/またはリン酸カルシウムとを化学結合させることができる。これにより、無機基材の表面に強固に酸

化チタンまたはリン酸カルシウムが結合した複合体を提供することができる。また、酸化チタンまたはリン酸カルシウムと無機基材との間は化学結合によって結合されているので、例えば、従来のように無機基材と酸化チタンまたはリン酸カルシウムとを物理的に接着（蒸着）している構成と比べて、酸化チタンまたはリン酸カルシウムが無機基材から剥離することを防止することができる。

【0024】

本発明に係る複合体は、上記化学結合が、イオンの相互作用による結合である構成がより好ましい。

【0025】

本発明に係る複合体は、上記無機基材が、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナである構成がより好ましく、さらに、金属が、Au、Ag、Cu、Ni、Ti、Zr、Al、Fe、Cr、Coまたはこれらの金属元素を含む合金もしくはこれらの金属元素を含む金属複合材料である構成がより好ましい。

【0026】

上記の構成によれば、無機基材として、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナを用いることが可能であり、従来、酸化チタンまたはリン酸カルシウムを物理的に接着（蒸着）させることしかできなかった基材を用いて、複合体を得ることができる。

【0027】

本発明に係る医療用材料は、上記複合体を用いてなることを特徴としている。

【0028】

上記の構成によれば、リン酸カルシウムおよび／または酸化チタンと無機基材とが化学結合によって結合しているので、例えば、接着剤等を用いて構成されている複合体と比べて、上記接着剤等が溶出するおそれがない。従って、医療用材料として好適に用いることができる。

【0029】

本発明に係る官能基導入無機基材は、上記の課題を解決するために、無機基材にイソシアネート基、アルコキシシリル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基が導入されてなることを特徴としている。

【0030】

これにより、リン酸カルシウムおよび／または酸化チタンと直接化学結合することができる官能基導入無機基材を得ることができる。

【0031】

本発明に係る官能基導入無機基材は、上記無機基材が、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナであることを特徴とする請求項1記載の官能基導入無機基材。

【0032】

本発明に係る官能基導入無機基材は、上記金属が、Au、Ag、Cu、Ni、Ti、Zr、Al、Fe、Cr、Coまたはこれらの金属元素を含む合金もしくはこれらの金属元素を含む金属複合材料であることがより好ましい。

【0033】

上記の構成によれば、Au、Ag、Cu、Ni、Ti、Zr、Al、Fe、Cr、Coまたはこれらの金属元素を含む合金もしくはこれらの金属元素を含む金属複合材料に上記官能基が導入された官能基導入無機基材を提供することができる。

【0034】

本発明に係る複合体の製造方法は、上記の課題を解決するために、イソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシ基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基を有する無機基材と、リン酸カルシウムおよび／または酸化チタンとを反応させる反応工程を含むことを特

徴としている。

【0035】

上記官能基は、酸化チタンおよびリン酸カルシウムと化学結合することができる。従って、上記官能基を有する無機基材の官能基をリン酸カルシウムまたは酸化チタンと反応させることにより、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと無機基材とが化学結合を介して結合された複合体を提供することができる。

【0036】

また、上記の構成によれば、上記官能基は、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと直接化学結合することが可能であるので、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンに上記官能基と反応することができる活性基を導入する必要がない。つまり、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンに化学的前処理を行う必要がない。従って、より簡単に複合体を製造することができる。

【0037】

また、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンに、化学的前処理を行う必要がないので、この化学的前処理のためにリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンの生体活性が損なわれたり、変性したりする恐れがない。

【0038】

本発明に係る複合体の製造方法は、上記反応工程の前に、無機基材に上記官能基を導入する官能基導入工程を含む構成がより好ましい。

【0039】

上記の構成によれば、無機基材に上記官能基を導入しているのに、上記官能基を有していない無機基材であっても、複合体を製造することができる。

【0040】

本発明に係る複合体の製造方法は、上記官能基導入工程では、反応性官能基とイソシアネート基およびアルコキシシリル基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基とを含む化合物を用いて、上記反応性官能基と無機基材とを反応させる構成がより好ましい。

【0041】

本発明に係る複合体の製造方法は、さらに、官能基導入工程の前に、無機基材に活性基を導入する活性基導入工程を含み、官能基導入工程では、反応性官能基とイソシアネート基およびアルコキシシリル基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基とを含む化合物を用いて、該反応性官能基と上記活性基とを反応させる構成がより好ましい。

【0042】

上記の構成によれば、無機基材に上記反応性官能基と反応することができる活性基を導入するので、多種の反応性官能基を選択することができる。これにより、上記官能基をより簡単に導入することができる。

【0043】

本発明に係る複合体の製造方法は、上記化合物がシランカップリング剤であり、上記官能基導入工程は、アルコキシシリル基と反応性官能基とを含む上記化合物を界面活性剤にて保護する保護工程と、上記保護工程により保護された保護化合物の反応性官能基と、当該反応性官能基と反応可能な無機基材とを、水系溶媒中で反応させることにより無機基材にアルコキシシリル基を導入する構成がより好ましい。

【0044】

アルコキシシリル基は、水系溶媒中では水と反応して加水分解が起こるために、そのままでは、アルコキシシリル基を無機基材に導入することはできない。そこで、界面活性剤を用いて、上記アルコキシシリル基を保護することにより、水系溶媒中であっても、良好にアルコキシシリル基を無機基材に導入することができる。

【0045】

本発明に係る複合体の製造方法は、上記無機基材が金であり、上記活性基導入工程では、金-チオール反応によって金に活性基を導入する構成がより好ましい。

【0046】

上記の構成によれば、金-チオール反応によって金に活性基を導入するので、化学的に非常に安定な金を用いて複合体を製造することができる。

【0047】

本発明に係る複合体の製造方法は、上記無機基材が銅であり、上記活性基導入工程では、シランカップリング反応によって銅に活性基を導入する構成がより好ましい。

【0048】

上記の構成によれば、シランカップリング反応によって銅に活性基を導入するので、銅に簡単に活性基を導入することができる。また、シランカップリング反応を行うには、シランカップリング剤を用いればよいので、銅に簡単に活性基を導入することができる。

【0049】

本発明に係る複合体の製造方法は、上記化合物がシランカップリング剤である構成がより好ましい。

【0050】

シランカップリング剤は、アルコキシシリル基と反応性官能基とを有しているので、簡単に、無機基材にアルコキシシリル基を導入することができる。

【0051】

本発明に係る複合体の製造方法は、上記反応工程の前に、無機基材にカルボキシル基および/または4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基である官能基を導入する官能基導入工程と、上記官能基をイオン化させるイオン化工程を含む構成がより好ましい。

【0052】

本発明に係る複合体の製造方法は、反応性官能基を有するリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと、活性基を有する無機基材とを用い、上記活性基と反応性官能基とを反応させる構成がより好ましい。

【0053】

本発明に係る複合体の製造方法は、無機基材と反応可能な反応基を有するリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンの当該反応基と上記無機基材とを反応させる構成がより好ましい。

【0054】

上記の構成によれば、無機基材の化学的前処理等を行うことなく、直接反応させることができるので、無機基材の物性が変化することを防止できる。

【0055】

本発明に係る複合体の製造方法は、上記無機基材が、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナである構成がより好ましい。

【0056】

本発明に係る官能基導入無機基材の製造方法は、イソシアネート基、アルコキシシリル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基と、無機基材と反応可能な反応性官能基とを有する化合物を用いて、上記反応性官能基と無機基材とを反応させることを特徴としている。

【0057】

本発明に係る官能基導入無機基材の製造方法は、上記無機基材に反応性官能基と反応可能な活性基を導入する活性基導入工程を含み、上記反応性官能基と上記活性基とを反応させる構成がより好ましい。

【0058】

本発明に係る官能基導入無機基材の製造方法は、上記無機基材は、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナである構成がより好ましい。

【発明の効果】**【0059】**

本発明に係る複合体は、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと無機基材とが化学結合してなる構成である。

【0060】

それゆえ、従来のように、例えば、接着剤や蒸着等によって無機基材表面に無機材料とリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンを物理的に接合した構成と比べて、強固に結合した複合体を提供することができるという効果を奏する。

【0061】

本発明に係る複合体の製造方法は、イソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基を有する無機基材と、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンとを反応させる反応工程を含む構成である。

【0062】

それゆえ、上記官能基を有する無機基材の官能基をリン酸カルシウムまたは酸化チタンと反応させることにより、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと無機基材とが化学結合を介して結合された複合体を提供することができるという効果を奏する。

【0063】

また、上記官能基は、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと直接化学結合することが可能であるので、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンに上記官能基と反応することができる活性基を導入する必要がなく、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンに化学的前処理を行う必要がないため、より簡単に複合体を製造することができるという効果を奏する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0064】

本発明の一実施形態について説明すると以下の通りである。すなわち、本実施の形態にかかる複合体は、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナ等の無機基材と、酸化チタンまたはリン酸カルシウムとが化学結合を介して結合されている構成である。より詳細には、上記複合体は、イソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基とリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンとが化学結合（共有結合およびイオンの相互作用による結合）している構成である。

【0065】

(酸化チタン)

本実施の形態にかかる酸化チタンは、例えば、化学式; TiO_2 等で表される化合物であるとともに、この化合物の表面に水酸基を有するものである。すなわち、本実施の形態にかかる酸化チタンとは、表面に水酸基を有している酸化チタンを示す。

【0066】

具体的に説明すると、上記 TiO_2 の場合、酸化チタンの表面を最も多く占めている結晶面、すなわち、アナターゼ型の(001)面とルチル型の(110)面とには、2種類の水酸基が存在している。その1つは、 Ti^{4+} と結合しているターミナルOH基であり、もう1つは、2個の Ti^{4+} と結合しているブリッジOH基である(清野学著、酸化チタン物性と応用、技法堂出版、2000参照)。

【0067】

そして、本実施の形態にかかる酸化チタンは、生体組織との親和性および生体環境における安定性が優れているために、医療用材料として好適である。

【0068】

上記酸化チタンは、粒子状であることがより好ましい。粒子状である場合、酸化チタン粒子の形状および粒子径としては、上記酸化チタンと後述する無機基材とが化学結合することにより、無機基材の表面に固定できる程度の粒子の形状および粒子径であればよい。具体的には、上記粒子径の下限値としては、 $0.001\mu m$ 以上がより好ましく、 $0.01\mu m$ 以上がさらに好ましい。一方、上記粒子径の上限値としては、 $1000\mu m$ 以下であることがより好ましく、 $100\mu m$ 以下であることがさらに好ましい。上記粒子径が1

000 μm よりも大きいと、または、0.001 μm よりも小さいと、酸化チタンと後述する無機基材との結合が相対的に弱くなり、生体に埋入した場合に、複合体が破損する場合がある。

【0069】

(リン酸カルシウム)

上記リン酸カルシウムは、生体活性が高い。上記リン酸カルシウムとしては、具体的には、例えば、ハイドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)、トリリン酸カルシウム (β (α) -トリリン酸カルシウム ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$))、メタリン酸カルシウム ($\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$)、オクタリン酸カルシウム (OCP)、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ 、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ 等が挙げられる。なお、上記リン酸カルシウムは、湿式法や、乾式法、加水分解法、水熱法等の公知の製造方法によって、人工的に製造されたものであってもよく、また、骨、歯等から得られる天然由来のものであってもよい。また、上記リン酸カルシウムには、水酸イオンおよび/またはリン酸イオンの一部がストロンチウムイオン、バリウムイオン、ナトリウムイオン、重炭酸イオン、炭酸イオン、塩化物イオン、フッ化物イオン等で置換された化合物等が含まれていてもよい。上記例示のうち、ハイドロキシアパタイトが好適である。

【0070】

そして、上記リン酸カルシウムとして、リン酸カルシウムを焼結させたリン酸カルシウム焼結体 (リン酸カルシウムセラミックスとも呼ばれる) を使用することも可能である。リン酸カルシウム焼結体は、非晶質のリン酸カルシウムと比べて、結晶性が高く、生体において溶解性が低い。上記リン酸カルシウム焼結体は、アモルファス (非晶質) のリン酸カルシウムを焼結させることにより得られる。具体的には、例えば、アモルファスのリン酸カルシウムを800 $^{\circ}\text{C}$ ~1300 $^{\circ}\text{C}$ の温度範囲内で所定時間、焼結させることにより、リン酸カルシウム焼結体を得ることができる。上記リン酸カルシウムを焼結させることによって、結晶性を高めることができ、例えば、生体内 (象牙細管内および象牙細管の露出面) に導入した場合における溶解性を小さくすることができる。このリン酸カルシウムの結晶性の度合いは、X線回折法 (XRD) により、測定することができる。具体的には、各結晶面を示すピークの半値幅が狭ければ狭いほど結晶性が高い。

【0071】

そして、本実施の形態にかかるリン酸カルシウムの表面には、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ が存在していることがより好ましい。この $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ は、リン酸カルシウムの表面に存在していればよく、リン酸カルシウム全量に対して、0.1重量%程度含まれていればよいが、50重量%以上含まれていることがより好ましく、90重量%以上含まれていることがさらに好ましい。また、上記リン酸カルシウムには、リン酸カルシウムの水酸イオンおよび/またはリン酸イオンの一部が炭酸イオン、塩化物イオン、フッ化物イオン等で置換された化合物が含まれていてもよい。さらに、上記リン酸カルシウムには、アモルファスのハイドロキシアパタイトを焼結する際に生じる、リン酸三カルシウム等が含まれていてもよい。

【0072】

また、上記リン酸カルシウム焼結体は、生体組織との親和性および生体環境における安定性が優れているために、医療用材料、特に歯科用材料として好適である。また、上記リン酸カルシウム焼結体は、生体内で溶解し難い。従って、生体内で長期間、生体活性を維持することができる。

【0073】

ここで、上記リン酸カルシウム焼結体の製造方法について説明する。本実施の形態にかかるリン酸カルシウムは、アモルファスのリン酸カルシウムを焼結させることにより得ることができる。上記リン酸カルシウムは、湿式法や、乾式法、加水分解法、水熱法等の公知の製造方法によって、人工的に製造されたものであってもよく、また、骨、歯等から得られる天然由来のものであってもよい。

【0074】

また、例えば、リン酸カルシウム焼結体を製造する場合、上記アモルファスのリン酸カルシウムを焼結させる焼結温度の下限值としては、 800°C 以上がより好ましく、 900°C 以上がさらに好ましく、 1000°C 以上が特に好ましい。焼結温度が 800°C よりも低いと、焼結が十分でない場合がある。一方、焼結温度の上限値としては、 1300°C 以下がより好ましく、 1250°C 以下がさらに好ましく、 1200°C 以下が特に好ましい。焼結温度が 1300°C よりも高いと、リン酸カルシウムが分解する場合がある。従って、焼結温度を、上記範囲内とすることにより、生体内で溶解し難い(結晶性が高い)リン酸カルシウム焼結体を製造することができる。また、焼結時間としては、特に限定されるものではなく、適宜設定すればよい。

【0075】

上記リン酸カルシウム(またはリン酸カルシウム焼結体)は、粒子状であることがより好ましい。より詳細には、上記粒子径の下限値としては、 $0.001\mu\text{m}$ 以上がより好ましく、 $0.01\mu\text{m}$ 以上がさらに好ましい。上記粒子径が $0.001\mu\text{m}$ よりも小さいと、上記リン酸カルシウムが溶出する恐れがある。一方、上記粒子径の上限値としては、 $1000\mu\text{m}$ 以下であることがより好ましく、 $100\mu\text{m}$ 以下であることがさらに好ましい。上記粒子径が $1000\mu\text{m}$ よりも大きいと、リン酸カルシウム焼結体と後述する無機基材との結合が相対的に弱くなり、上記複合体が破損する恐れがある。

【0076】

また、上記リン酸カルシウムの焼結温度およびリン酸カルシウム焼結体の粒子径を制御することにより、例えば、得られたリン酸カルシウム複合体を生体内に埋入させたとき、リン酸カルシウム焼結体の溶出速度を制御することができる。つまり、上記焼結温度および上記粒子径を制御することにより、用途に応じた、リン酸カルシウム複合体の物性を設計することができる。

【0077】

また、例えば、リン酸カルシウム焼結体を構成する材料として、ハイドロキシアパタイト焼結体または β -トリリン酸カルシウムを用いる場合、該ハイドロキシアパタイト焼結体または β -トリリン酸カルシウムは、生体組織との親和性および生体環境における安定性が優れているために、医療用材料として好適である。また、ハイドロキシアパタイト焼結体は、生体内で溶解し難い。従って、例えば、上記ハイドロキシアパタイト焼結体を用いてリン酸カルシウム複合体を製造した場合には、生体内で長期間、生体活性を維持することができる。

(無機基材)

上記無機基材は、無機化合物から構成されている。上記無機基材を構成する材料としては、具体的には、例えば、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナ等が挙げられる。また、上記金属としては、具体的には、アルカンチオールと反応可能な金属、および、アルコキシシリル基と反応可能な金属等が挙げられ、詳細には、アルカンチオールと反応可能な金(Au)、銀(Ag)、および、アルコキシシリル基と反応可能な銅(Cu)、ニッケル(Ni)等が挙げられる。また、上記金属としては、他にTi、Zr、Al、Fe、Cr、Co等を用いても良い。また、上記アルカンチオールとしては、炭素数が1~10程度のものであればよい。

【0078】

また、上記無機基材の形状としては、例えば、シート状、繊維状、チューブ状、網目状、棒状または、多孔体でもよく、用途に応じて適宜選択すればよい。

【0079】

また、例えば無機基材を異なる材料等に接合したものをを用いても良い。具体的には例えば、金を鉄等の金属上に蒸着したものをを用いても良い。この場合、上記金が無機基材となる。

【0080】

また、上記無機基材の表面には、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと化学結合可能な官能基が導入されていてもよい。上記官能基としては、例えば、イソシアネート

基、アルコキシシリル基、カルボキシル基、および4-メタクリロキシエチルトリメリテートアンハイドライド基等が挙げられる。このように、上記無機基材の表面に上記官能基が存在する場合には、上記官能基とリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンとを反応させることにより複合体を得ることができる。

【0081】

また、上記無機基材の表面には、リン酸カルシウム自体とイオンの相互作用によって化学結合可能な官能基を有していてもよい。なお、上記「イオンの相互作用」については、後述する。

(複合体)

上記複合体は、上記リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと、上記無機基材とが化学結合で結合されている。換言すると、上記複合体は、上記無機基材の表面にリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンが化学結合している。

【0082】

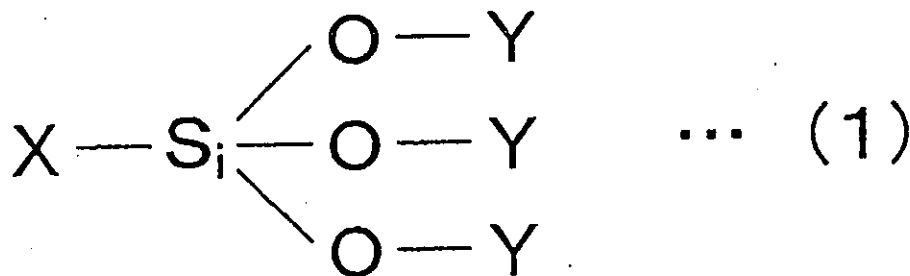
より詳細に説明すると、上記複合体は、活性基を有する無機基材と、該活性基と反応可能な反応性官能基を有するリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンとからなる複合体であって、上記(1)活性基と反応性官能基とが化学結合してなる構成であってもよく、また、(2)リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンが、当該リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと化学結合可能なイソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシル基、および4-メタクリロキシエチルトリメリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基を有する無機基材に化学結合してなる複合体であって、上記リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと、上記官能基とが、直接、化学結合してなる構成であってもよい。

【0083】

また、上記複合体が例えば、リン酸カルシウムのうちのヒドロキシアパタイト焼結体とイソシアネート基(—NCO)またはアルコキシシリル基を有する無機基材とを結合させた複合体である場合、無機基材の表面には、ヒドロキシアパタイト焼結体が化学結合されている。具体的には、ヒドロキシアパタイト焼結体に存在する水酸基(—OH)と、上記無機基材の表面に存在するイソシアネート基(—NCO)またはアルコキシシリル基とが、直接、化学結合している。上記無機基材のアルコキシシリル基が—Si≡(OR)₃である場合、ヒドロキシアパタイト焼結体と無機基材との間には、化学式(1)に示すような結合が存在することとなる。

【0084】

【化1】



【0085】

(ただし、上記Xは無機基材を示し、Yはヒドロキシアパタイト焼結体を示す)

上記の場合、無機基材が備えている1つの(—Si≡(OR)₃)に対して、ヒドロキシアパタイト焼結体の3個の水酸基が反応していることとなる。従って、例えば、アルコキシシリル基の数が少ない無機基材であっても、ヒドロキシアパタイト焼結体を多く結合させることができる。従って、無機基材にアルコキシシリル基を導入する場合には、この導入するアルコキシシリル基の数を、従来と比べて、減らすことができる。なお、上記化学式(1)のケイ素原子(Si)は、無機基材が有するアルコキシシリル基の一部で

ある。具体的には、上記ケイ素原子は、表面修飾したグラフト鎖の一部でもよく、高分子鎖が有するアルコキシシリル基の一部でもよい。また、上記化学式(1)の酸素原子(O)は、無機基材が有するアルコキシシリル基の一部、または、ハイドロキシアパタイト焼結体が有する水酸基の一部である。また、上記化学式(1)のXとSiとの間は、高分子鎖で結合されていてもよく、低分子鎖で結合されていてもよく、直接結合していてもよい。

【0086】

また、上記官能基がイソシアネート基の場合には、ハイドロキシアパタイト焼結体と無機基材とは、ウレタン結合で化学結合されている。

【0087】

また、上記複合体は、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと無機基材とが、例えば、イオン結合のようなイオンの相互作用による化学結合を介して結合していてもよい。これについては後述する。

(複合体の製造方法)

ここで、本実施の形態にかかる複合体の製造方法について説明する。上記複合体の製造方法は、大別すると3つの方法が挙げられる。具体的には、(1)酸化チタンまたはリン酸カルシウムと反応可能な官能基を有するまたは上記官能基が導入された無機基材と、酸化チタンまたはリン酸カルシウムとを反応させる、(2)無機基材と反応可能な反応基を有するまたは上記反応基が導入された酸化チタンおよび/またはリン酸カルシウムと、無機基材とを反応させる、(3)反応性官能基を有するまたは当該反応性官能基が導入されたリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと、上記反応性官能基と反応する活性基を有するまたは当該活性基が導入された無機基材とを反応させる、の3つの方法が挙げられる。

【0088】

上記(1)の方法は、酸化チタンまたはリン酸カルシウムの表面を修飾する(化学的前処理を行う)必要がないので、上記酸化チタンまたはリン酸カルシウムの物性が損なわれることを防止できる。また、上記(2)の方法は、無機基材の表面を修飾する(化学的前処理を行う)必要がないので、上記無機基材の物性が損なわれることを防止できる。上記(3)の方法は、酸化チタンまたはリン酸カルシウムと無機基材との間で形成される化学結合の種類を容易に選択することができる。

【0089】

以下に、上記(1)の方法である、酸化チタンまたはリン酸カルシウムと反応可能な官能基を有するまたは上記官能基が導入された無機基材と、酸化チタンまたはリン酸カルシウムとを反応させる方法について説明する。より具体的には、イソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基を有する無機基材と、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンとを反応させる反応工程を含む方法である。なお、以下の説明では、無機基材として金を用いて、金に上記官能基を導入するために、まず、金に活性基を導入する活性基導入工程を行い、次に、上記活性基と反応可能な反応性官能基と上記官能基とを含む化合物(シランカップリング剤)を用いて、上記金に官能基を導入する官能基導入工程を含む方法について説明する。

(活性基導入工程)

活性基導入工程では、活性基を有するアルカンチオール(チオール化合物)を用いて金に活性基を導入する。上記アルカンチオールは、チオール基(-SH)を有しており、上記チオール基が金と反応(金-チオール反応(金-イオウ結合))し、金に活性基が導入される。

【0090】

上記活性基を有するアルカンチオールとしては、具体的には、例えば、活性基として水酸基を有する2-メルカプトエタノール、3-メルカプト-2-ペンタノン、3-メルカプト-1-ヘキサノール、3-メルカプトフェノール、3-メルカプト-1, 2-プロピ

オンジオール、(3-メルカプトプロピル)トリメトキシシラン、3-メルカプトプロピルトリエトキシシラン、3-メルカプトプロピルメチルジメトキシシラン等が挙げられる。つまり、例えば、活性基としてアミノ基を選択する場合には、アミノ基を有するアルカンチオールを使用すればよく、活性基としてビニル基を選択する場合には、ビニル基を有するアルカンチオールを選択すればよい。

【0091】

上記金に対する活性基の導入率(重量%)の下限値としては、0.1重量%以上がより好ましく、1.0重量%以上がさらに好ましく、2.0重量%以上が特に好ましい。導入率が0.1重量%よりも少ないと、金に導入されるアルコキシシリル基の数が少なくなり、複合体を製造することができなくなる恐れがある。一方、導入率の上限値としては、30重量%以下がより好ましく、25重量%以下がさらに好ましく、20重量%以下が特に好ましい。上記導入率が30重量%よりも多いと、金に導入された活性基の数が多くなり、この活性基同士が反応する場合がある。

(官能基導入工程)

官能基導入工程では、金に官能基を導入する。具体的には、上記金に導入された活性基と反応可能な反応性官能基と上記イソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシ基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基とを有する化合物を用いて、金に上記官能基を導入する。

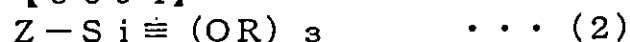
【0092】

ここで、金にアルコキシシリル基を導入する方法の1つとして、シランカップリング剤(化合物)を用いて導入する方法について説明する。なお、金にアルコキシシリル基を導入する方法は、この方法に限定されるものではなく、種々の方法を採用することができる。

【0093】

シランカップリング剤は、化学式(2)に示すような化学構造をしている。

【0094】



上記Zは、活性基と化学結合することができる反応性官能基であればよく、具体的には、例えば、ビニル基、エポキシ基、アミノ基、(メタ)アクリロキシ基、メルカプト基等が挙げられる。また、上記ORは、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと化学結合することができるものであればよく、具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基等が挙げられる。また、上記化学式(2)中の反応性官能基であるZとSiとは、高分子鎖で結合されていてもよく、低分子鎖で結合されていてもよく、直接結合されていてもよい。

【0095】

すなわち、上記シランカップリング剤としては、具体的には、例えば、ビニルトリクロシラン、ビニルトリメトキシシラン、ビニルトリエトキシシラン等のビニル系シランカップリング剤； β -(3,4-エポキシシクロヘキシル)エチルトリメトキシシラン、 γ -グリシドキシプロピルトリメトキシシラン、 γ -グリシドキシプロピルメチルジエトキシシラン、 γ -グリシドキシプロピルトリエトキシシラン等のエポキシ系シランカップリング剤；p-スチリルトリメトキシシラン等のスチリル系シランカップリング剤； γ -メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン、 γ -メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン、 γ -メタクリロキシプロピルメチルジエトキシシラン、 γ -メタクリロキシプロピルトリエトキシシラン等のメタクリロキシ系シランカップリング剤； γ -アクリロキシプロピルトリメトキシシラン等のアクリロキシ系シランカップリング剤；N- β (アミノエチル) γ -アミノプロピルトリメトキシシラン、N- β (アミノエチル) γ -アミノプロピルメチルジメトキシメトキシシラン、N- β (アミノエチル) γ -アミノプロピルトリエトキシシラン、 γ -アミノプロピルトリメトキシシラン、 γ -アミノプロピルトリエトキシシラン、 γ -トリエトキシ-N-(1,3-ジメチル-ブチリデン)プロピルアミ

ン、N-フェニル- γ -アミノプロピルトリメトキシシラン、N-(ビニルベンジル)- β -アミノエチル- γ -アミノプロピルトリメトキシシランの塩酸塩、特殊アミノシラン等のアミノ系シランカップリング剤； γ -ウレイドプロピルトリエトキシシラン等のウレイド系シランカップリング剤； γ -クロプロピルトリメトキシシラン等のクロプロピル系シランカップリング剤； γ -メルカプトプロピルトリメトキシシラン、 γ -メルカプトプロピルメチルジメトキシシラン等のメルカプト系シランカップリング剤；ビス(トリエトキシプロピル)テトラスルフィド等のスルフィド系シランカップリング剤； γ -イソシアネートプロピルトリエトキシシラン等のイソシアネート系シランカップリング剤等が挙げられる。上記例示のシランカップリング剤のうち、重合性モノマーであるという点で、 γ -メタクリロキシプロピルトリメトキシシランがより好ましい。上記シランカップリング剤は、無機基材の種類、および、無機基材表面に導入された活性基の種類等によって適宜選択すればよい。

【0096】

次に、金に導入された活性基と、末端に反応性官能基を有するシランカップリング剤とを重合することにより、金に上記官能基であるアルコキシシリル基を導入する。

【0097】

上記シランカップリング剤としては、末端の反応性官能基が、金に導入された活性基と重合することができるものであればよく、特に限定されるものではないが、活性基としてビニル基を導入した場合には、上記メタクリロキシ系シランカップリング剤である例えば、 γ -メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン等を好適に使用することができる。

【0098】

そして、上記シランカップリング剤と活性基が導入された金とを、重合開始剤、溶媒の存在下で重合させることにより、金にアルコキシシリル基を導入することができる。

【0099】

上記溶媒としては、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の無極性の有機溶媒が好適に使用される。

【0100】

また、重合開始剤としては、例えば、アゾビスイソブチロニトリル、過酸化ベンゾイル等を用いればよい。

【0101】

上記シランカップリング剤の使用量(添加量)の下限値としては、上記活性基が導入された金に対して、10重量%以上がより好ましく、50重量%以上がさらに好ましく、100重量%以上が特に好ましい。上記使用量が10重量%よりも少ないと、十分なリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと反応するだけのアルコキシシリル基を導入することができない場合がある。一方、上記使用量の上限値としては、500重量%以下がより好ましく、400重量%以下がさらに好ましく、300重量%以下が特に好ましい。上記使用量が500重量%よりも多いと、経済的でない。

【0102】

また、重合は、窒素雰囲気下で行うことがより好ましい。重合温度の下限値としては、40℃以上がより好ましく、45℃以上がさらに好ましく、50℃以上が特に好ましい。重合温度が40℃よりも低いと、重合が十分に起こらず、無機基材に官能基が導入されない場合がある。一方、重合温度の上限値としては、80℃以下がより好ましく、75℃以下がさらに好ましく、70℃以下が特に好ましい。重合温度が80℃よりも高いと、重合量をコントロールできなくなる。また、経済的でもない。なお、重合時間としては、所望の導入率(金に官能基が導入される割合)となるように適宜設定すればよい。

【0103】

また、金に対する上記官能基の導入率(重量%)の下限値としては、0.1重量%以上がより好ましく、1重量%以上がさらに好ましい。ここで、導入率とは、金の単位重量あたりに導入されたシランカップリング剤カップリング剤の重量の割合である。上記導入率が0.1重量%以上であれば、上記金に、十分な酸化チタンおよび/またはリン酸カルシ

ウムを結合させることができる。一方、上記導入率の上限値としては、特に限定されるものではないが、上記導入率が100重量%よりも高いと、金に結合する酸化チタンおよび/またはリン酸カルシウムの量が多くなりすぎ、経済的でない場合がある。なお、上記官能基の導入率については、最終的に得られる複合体の使用目的に合わせて適宜設定すればよい。

【0104】

次に、上記官能基がイソシアネート基である場合について説明する。イソシアネート基を末端に有するモノマーと活性基が導入された金と重合させて、金にイソシアネート基を導入する場合には、イソシアネート基が反応溶媒中の活性水素と反応して失活する恐れがあるために、脱水ジメチルスルフォキシド、脱水ジメチルホルムアミド等の脱水溶媒中で反応させることが好ましい。

【0105】

また、活性水素を有する、水またはアルコール中で、末端にイソシアネート基を有するモノマーを上記活性基と反応させる場合には、上記イソシアネート基が上記活性水素と反応するため、イソシアネート基を保護する必要がある。具体的には、例えば、上記イソシアネート基を、フェノール、イミダゾール、オキシム、N-ヒドロキシイミド、アルコール、ラクタム、活性メチレン複合体等のブロック剤を用いて、保護することにより重合を行うことができる。イソシアネート基を保護している上記ブロック剤は、加熱することにより脱離させることができる。従って、イソシアネート基を有するモノマーをブロック剤で保護して、金に導入された活性基と重合させた後に、加熱することにより、金にイソシアネート基を導入することができる。

【0106】

上記ブロック剤として、例えば、フェノールを用いた場合、110~120℃の範囲内で加熱することにより、イソシアネート基を保護しているブロック剤を脱離させることができる。また、ブロック剤として、例えば、イミダゾールを用いた場合には110~130℃の範囲内、オキシムを用いた場合には130~150℃の範囲内で加熱することにより、上記ブロック剤を脱離させることができる。上記ブロック剤としては、具体的には、例えば、メチルサリチレート、メチルー-p-ヒドロキシベンゾエート等のフェノール含有化合物；イミダゾール；メチルエチルケトキシム、アセトンオキシム等のオキシム含有化合物等が挙げられる。また、金に導入された活性基の種類によっては、例えば、N-ヒドロキシフタルイミド、N-ヒドロキシスクシンイミド等のN-ヒドロキシイミド含有化合物；メトキシプロパノール、エチルヘキサノール、ペンツール、エチルラクテート等のアルコール含有化合物；カプロラクタム、ピロリジノン等のラクタム含有化合物；エチルアセトアセテート等の活性メチレン化合物等を使用してもよい。

【0107】

なお、金に、アルコキシシリル基またはイソシアネート基を導入する方法としては、上記説明の方法に限定されるものではなく、種々の方法を用いることができる。また、上記反応条件については、金、アルカンチオールおよびシランカップリング剤の種類等によって、適宜設定されるものであり、特に限定されるものではない。このようにして、金の表面に官能基を導入することができる。

【0108】

なお、上記反応性官能基と上記活性基との他の組み合わせとしては、後述する実施の形態3に示す。

【0109】

また、無機基材にアルコキシシリル基を導入するためにシランカップリング剤が有する反応性官能基（アルコキシシリル基ではない）と、無機基材の活性基とを水系溶媒中で反応させる場合には、シランカップリング剤のアルコキシシリル基を、界面活性剤を用いて保護することにより、水系溶媒中であっても、無機基材にアルコキシシリル基を導入することができる。これについては、後述する。

【0110】

(反応工程)

反応工程では、上記官能基導入工程により、金（無機基材）に導入されたアルコキシシリル基またはイソシアネート基と、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンとを反応させる。具体的には、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンを分散させた分散液に、上記アルコキシシリル基が導入された金（以下、導入物と称する）を浸漬することにより、導入物の表面にリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンを吸着させる。そして、上記表面に吸着したリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと、アルコキシシリル基またはイソシアネート基とを反応させる。なお、以下の説明では、導入物として、アルコキシシリル基が導入された金であり、リン酸カルシウムが hidroキシアパタイト焼結体である例について説明する。なお、hidroキシアパタイト焼結体とは、アモルファスの hidroキシアパタイトを焼結させたものである。

【0111】

上記 hidroキシアパタイト焼結体を分散させる分散媒としては、具体的には、例えば、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；等の有機溶媒が挙げられる。上記例示の溶媒のうち、hidroキシアパタイト焼結体を良好に分散させたり、アルコキシシリル基を保護している界面活性剤を脱離させたりするという点で、アルコール類が好適に使用される。これら分散媒としては、1種類のみを用いてもよく、また、複数の分散媒を併用して使用してもよい。また、例えば、ヘキサンやトルエン等の炭化水素系溶媒を用いる場合、hidroキシアパタイト焼結体を良好に分散させるためには、例えば、(1) スターラー等の攪拌装置で強力に攪拌する、(2) 超音波装置を用いて分散させる、(3) 上記攪拌装置および超音波装置を併用する、等の方法を用いればよい。

【0112】

上記分散液の調整において、hidroキシアパタイト焼結体の添加量の下限值としては、上記分散媒に対して、0.01重量%以上がより好ましく、0.02重量%以上がさらに好ましく、0.05重量%以上が特に好ましい。上記 hidroキシアパタイト焼結体の添加量が0.01重量%よりも少ないと、上記導入物の表面に均一に hidroキシアパタイト焼結体が吸着せず、均一な被覆表面を形成できなくなる場合がある。一方、上記 hidroキシアパタイト焼結体の添加量の上限值としては、上記分散媒に対して、5.0重量%以下がより好ましく、4.0重量%以下がさらに好ましく、3.0重量%以下が特に好ましい。上記添加量が5.0重量%よりも多い場合には、上記導入物の表面に吸着する hidroキシアパタイト焼結体の量よりも、分散液に残存する hidroキシアパタイト焼結体の量が著しく多くなり、経済的でない。

【0113】

上記導入物の表面に吸着した hidroキシアパタイト焼結体の水酸基と導入物に導入されている上記アルコキシシリル基とを反応させる反応温度の下限值としては、25℃以上がより好ましく、50℃以上がさらに好ましく、80℃以上が特に好ましい。上記反応温度が25℃よりも低いと、hidroキシアパタイト焼結体と上記アルコキシシリル基とが反応しない場合がある。一方、上記反応温度の上限值としては、200℃以下がより好ましく、175℃以下がさらに好ましく、150℃以下が特に好ましい。上記反応温度が200℃よりも高い場合には、導入物が分解する場合がある。

【0114】

なお、上記分散液に導入物を浸漬した後、反応させる前に、上記分散媒と同じ溶媒で、導入物を洗浄することがより好ましい。上記分散液に浸漬した後の導入物の表面には、hidroキシアパタイト焼結体が積層されており、洗浄しないで反応させると、hidroキシアパタイト焼結体が積層されるため、導入物の物性を損なわせる場合がある。

【0115】

また、必要に応じて、真空条件下で反応させてもよい。真空条件下で hidroキシアパタイト焼結体とアルコキシシリル基とを反応させることにより、より早く hidroキシア

パタイト複合体を製造することができる。なお、真空条件下で反応させる場合、反応を行う圧力としては、0.01mmHg (1.33kPa) ~ 10mmHg (13.3kPa) の範囲内が好ましい。圧力を上記範囲内とすることにより、ハイドロキシアパタイト焼結体の水酸基とアルコキシシリル基とを反応させる際に発生するメタノール (エタノール) を除去することができる。

【0116】

なお、用いる無機基材の種類、および、官能基の種類によって、上記反応工程の反応条件や溶媒の種類等は適宜変更すればよい。

【0117】

また、少なくとも分子中に2個のアルコキシシリル基を有する化合物を用い、無機基材として銅、ニッケル、ガラスまたは水晶を用いる場合には、アルコキシシリル基は、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと無機基材と反応することが可能であるため、この化合物を無機基材と反応した後で、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンを反応することができる。また、その逆、すなわち、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと上記化合物を反応させた後で、無機基材を反応させることができる。

【0118】

以上のように、本実施の形態にかかる複合体は、上記課題を解決するために、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと無機基材とが化学結合してなる構成である。

【0119】

上記の構成によれば、無機材料とリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンとが化学結合を介して結合している。これにより、従来のように、例えば、接着剤や蒸着等によって無機基材表面に無機材料とリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンを物理的に接合した構成と比べて、強固に結合した複合体を提供することができる。

【0120】

本実施の形態にかかる複合体は、イソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基を有する無機基材と、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンとが化学結合してなる構成がより好ましい。

【0121】

上記イソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基は、リン酸カルシウムまたは酸化チタンと化学結合することができる。従って、無機基材が上記官能基を有する場合には、当該無機基材と酸化チタンおよび/またはリン酸カルシウムとを化学結合させることができる。これにより、無機基材の表面に強固に酸化チタンまたはリン酸カルシウムが結合した複合体を提供することができる。また、酸化チタンまたはリン酸カルシウムと無機基材との間は化学結合によって結合されているので、例えば、従来のように無機基材と酸化チタンまたはリン酸カルシウムとを物理的に接着 (蒸着) している構成と比べて、酸化チタンまたはリン酸カルシウムが無機基材から剥離することを防止することができる。

【0122】

本実施の形態にかかる複合体は、上記化学結合が、イオンの相互作用による結合である構成がより好ましい。

【0123】

本実施の形態にかかる複合体は、上記無機基材が、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナである構成がより好ましく、さらに、金属が、Au、Ag、Cu、Ni、Ti、Zr、Al、Fe、Cr、Coまたはこれらの金属元素を含む合金もしくはこれらの金属元素を含む金属複合材料である構成がより好ましい。

【0124】

上記の構成によれば、無機基材として、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナを用いることが可能であり、従来、酸化チタンまたはリン酸カル

シウムを物理的に接着(蒸着)させることしかできなかった基材を用いて、複合体を得ることができる。

【0125】

本実施の形態にかかる医療用材料は、上記複合体を用いてなることを特徴としている。

【0126】

上記の構成によれば、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと無機基材とが化学結合によって結合しているため、例えば、接着剤等を用いて構成されている複合体と比べて、上記接着剤等が溶出するおそれがない。従って、医療用材料として好適に用いることができる。

【0127】

本実施の形態にかかる官能基導入無機基材は、無機基材にイソシアネート基、アルコキシシリル基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基が導入されてなる構成である。これにより、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと直接化学結合することができる官能基導入無機基材を得ることができる。

【0128】

本実施の形態にかかる官能基導入無機基材は、上記無機基材が、金属、ガラス、水晶、雲母、セリサイト、カオリン、タルク、アルミナであることを特徴とする請求項1記載の官能基導入無機基材。

【0129】

本実施の形態にかかる官能基導入無機基材は、上記金属が、Au、Ag、Cu、Ni、Ti、Zr、Al、Fe、Cr、Coまたはこれらの金属元素を含む合金もしくはこれらの金属元素を含む金属複合材料であることがより好ましい。上記の構成によれば、Au、Ag、Cu、Ni、Ti、Zr、Al、Fe、Cr、Coまたはこれらの金属元素を含む合金もしくはこれらの金属元素を含む金属複合材料に上記官能基が導入された官能基導入無機基材を提供することができる。

【0130】

本実施の形態にかかる複合体の製造方法は、イソシアネート基、アルコキシシリル基、カルボキシ基、および4-メタクリロキシエチルトリメルリテートアンハイドライド基からなる群より選ばれる少なくとも1つの官能基を有する無機基材と、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンとを反応させる反応工程を含む構成である。

【0131】

上記官能基は、酸化チタンおよびリン酸カルシウムと化学結合することができる。従って、上記官能基を有する無機基材の官能基をリン酸カルシウムまたは酸化チタンと反応させることにより、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと無機基材とが化学結合を介して結合された複合体を提供することができる。

【0132】

また、上記の構成によれば、上記官能基は、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンと直接化学結合することが可能であるため、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンに上記官能基と反応することができる活性基を導入する必要がない。つまり、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンに化学的前処理を行う必要がない。従って、より簡単に複合体を製造することができる。

【0133】

また、リン酸カルシウムおよび/または酸化チタンに、化学的前処理を行う必要がないため、この化学的前処理のためにリン酸カルシウムおよび/または酸化チタンの生体活性が損なわれたり、変性したりする恐れがない。

【0134】

本実施の形態にかかる複合体の製造方法は、上記反応工程の前に、無機基材に上記官能基を導入する官能基導入工程を含む構成がより好ましい。上記の構成によれば、無機基材に上記官能基を導入しているため、上記官能基を有していない無機基材であっても、複合体を製造することができる。