

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-521351

(P2017-521351A)

(43) 公表日 平成29年8月3日(2017.8.3)

(51) Int.Cl. F I テーマコード (参考)
 C O 1 B 25/32 (2006.01) C O 1 B 25/32 V

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2017-519739 (P2017-519739)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成27年6月22日 (2015. 6. 22)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成29年2月22日 (2017. 2. 22)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/CH2015/000092</p> <p>(87) 国際公開番号 W02015/196309</p> <p>(87) 国際公開日 平成27年12月30日 (2015. 12. 30)</p> <p>(31) 優先権主張番号 PCT/CH2014/000085</p> <p>(32) 優先日 平成26年6月23日 (2014. 6. 23)</p> <p>(33) 優先権主張国 スイス (CH)</p>	<p>(71) 出願人 505127916 マティス アクチェンゲゼルシャフト ベ ットラッハ スイス国 2544 ベットラッハ, ロベ ルト・マティス・シュトラーセ 5</p> <p>(71) 出願人 516386018 バイオヴェンタス・エルエルシー アメリカ合衆国ノース・カロライナ州27 703, ダラム, エンペラー・ブールヴァ ード 4721, スイート 100</p> <p>(74) 代理人 100140109 弁理士 小野 新次郎</p> <p>(74) 代理人 100075270 弁理士 小林 泰</p>
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒を製造するための方法

(57) 【要約】

本方法は、多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒を製造するための方法であって、(a) 硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の顆粒を、10未満のpH値を有し PO_4^{3-} イオンを含有するアルカリ性水溶液中でのインキュベーションに供する工程であって、それにより、硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の顆粒は、3マイクロメートルの最小平均直径を有する相互連結した孔を含む、工程；(b) 工程(a)のインキュベーションの後に得られた該顆粒を水で洗浄する工程；(c) 得られたカルシウム欠損ヒドロキシアパタイトの多孔質顆粒を乾燥させる工程を含み、それにより、(d) 工程(a)のインキュベーション中に存在する PO_4^{3-} イオンの量が、工程(a)のために使用される該顆粒の SO_4^{2-} イオンの量と少なくとも同程度である、方法である。本発明により得られた多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒は、生物学的に活性な物質のための、特にタンパ

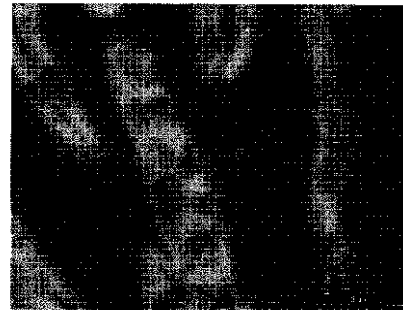


Fig. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒を製造するための方法であって、

(a) 硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の顆粒を、10未満のpH値を有し PO_4^{3-} イオンを含有するアルカリ性水溶液中でのインキュベーションに供する工程であって、それにより、硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の該顆粒は、3マイクロメートルの最小平均直径を有する相互連結した孔を含む、工程；

(b) 工程(a)のインキュベーションの後に得られた該顆粒を水で洗浄する工程；

(c) 得られたカルシウム欠損ヒドロキシアパタイトの多孔質顆粒を乾燥させる工程を含み、それにより、

(d) 工程(a)のインキュベーション中に存在する PO_4^{3-} イオンの量が、工程(a)のために使用される該顆粒の SO_4^{2-} イオンの量と少なくとも同程度である、上記方法。

10

【請求項 2】

工程(a)で得られた前記顆粒が、10より高いpH値を有し、任意選択で PO_4^{3-} イオンを含むアルカリ性水溶液中での第2のインキュベーションに供され、それによって好ましくは、第1および第2のインキュベーション中に存在する PO_4^{3-} イオンの量の合計が、工程(a)のために使用される前記顆粒の SO_4^{2-} イオンの量と少なくとも同程度であることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 3】

工程(a)で使用される硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の前記顆粒が、孔形成性物質と混合され、該孔形成性物質を分解させるための熱処理と焼結により多孔質になったCSD粒子から得られることを特徴とする、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

工程(a)のために使用される硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の前記顆粒を製造するのに使用される前記CSD粒子の大部分が、針状の形を有することを特徴とする、請求項3に記載の方法。

30

【請求項 5】

工程(a)のために使用される硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の前記顆粒を製造するのに使用される前記CSD粒子の大部分が、板状の形を有することを特徴とする、請求項3に記載の方法。

【請求項 6】

工程(a)のために使用される硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の前記顆粒を製造するのに使用される前記CSD粒子の大部分が、針状の形を有する粒子と板状の形を有する粒子との混合物であることを特徴とする、請求項3に記載の方法。

40

【請求項 7】

工程(a)のために使用される硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の前記顆粒を製造するのに使用される前記CSD粒子の大部分が、2.5から6.0の範囲の、好ましくは3から5の範囲の平均アスペクト比を有することを特徴とする、請求項3～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

工程(a)のために使用される硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の前記顆粒を製造するのに使用

50

される前記CSD粒子が、 $10\ \mu\text{m}$ より大きい平均長さを有することを特徴とする、請求項3～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

硫酸カルシウム無水物(CSA)の顆粒のみが、工程(a)で使用されることを特徴とする、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

工程(a)の前記アルカリ性水溶液が、 $(\text{NH}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)$ 、 $(\text{NH}_4)_2(\text{HPO}_4)$ 、または $(\text{NH}_4)_3(\text{PO}_4)$ のいずれかと、NaOHまたはKOHのいずれかを含むことを特徴とする、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

前記アルカリ性水溶液が、NaOHまたはKOHを含むことを特徴とする、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

工程(a)のインキュベーションにおける液体と粉末との比率が、最大で $15\ \text{ml/g}$ 、好ましくは最大で $10\ \text{ml/g}$ であることを特徴とする、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

第2のインキュベーションにおける液体と粉末との比率が、 $15\ \text{ml/g}$ より低いまたはそれに等しく、好ましくは $10\ \text{ml/g}$ より低いまたはそれに等しいことを特徴とする、請求項2～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

工程(a)のインキュベーションが、 60 から 100 、好ましくは 70 から 90 の間の温度で実行されることを特徴とする、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

第2のインキュベーションが、 60 から 100 、好ましくは 70 から 90 の間の温度で実行されることを特徴とする、請求項2～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記顆粒が、第2のインキュベーション後、水で洗浄されることを特徴とする、請求項2～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の前記多孔質顆粒が、噴霧乾燥プロセスによって得られることを特徴とする、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記噴霧乾燥プロセスが、 $425\ \mu\text{m}$ より小さい平均直径を有する球状の顆粒が製造されるように制御されることを特徴とする、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

CSA、CSH、またはCSDの前記多孔質顆粒が、第1に、CSA、CSH、またはCSDの粉末と水性または非水性溶液との混合物からなるスラリーを凝固させること、および第2に、結果得られたブロックを壊して顆粒化することによって得られることを特徴とする、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

凝固プロセスが、

(i) 好ましくは毛細管力による、乾燥；

(ii) 好ましくは接着特性を有する添加剤を使用することによる、接着；

(iii) 水溶液と共にCSHを使用する場合、セメント化反応；または

(iv) 好ましくは液体窒素中での、凍結、それに続く凍結乾燥

から選ばれることを特徴とする、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

10

20

30

40

50

前記凝固プロセスにおいて、結合剤が使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

C S A、C S D または C S H の多孔質顆粒が、高剪断ミキサーで成形され、か焼されることを特徴とする、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

C S A、C S D または C S H の多孔質顆粒が、好ましくは微結晶性セルロースを使用した、押出しとそれに続く造粒によって成形されることを特徴とする、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

請求項 19 に記載の顆粒化工程の前または後に、追加の焼結工程が、650 から 1100 の範囲で、好ましくは 680 から 800 の間で実行されることを特徴とする、請求項 19 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

工程 (a) において前記顆粒中に孔を得るために、孔形成剤が使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記孔形成剤が、1 マイクロメートルから 700 マイクロメートルの範囲の平均直径を有する粒子を含むことを特徴とする、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記孔形成剤が、3 マイクロメートルから 20 マイクロメートルの範囲の平均直径を有する粒子を含むことを特徴とする、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記孔形成剤が、100 マイクロメートルから 500 マイクロメートルの範囲の平均直径を有する粒子を含むことを特徴とする、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記孔形成剤が、十分な可燃性を有する材料で作製されることを特徴とする、請求項 25 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記孔形成剤が、溶解によって、好ましくは溶媒による脱バインダー方法によって除去されることを特徴とする、請求項 25 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記孔形成剤が、50 ppm 未満の重金属を含むことを特徴とする、請求項 25 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記孔形成剤が、多糖類であり、好ましくは、以下の材料の群：穀粉、糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、セルロースから選択されることを特徴とする、請求項 25 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記孔形成剤が、ポリオールであり、好ましくは、以下の材料の群：マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリ-(2-エチル-2-オキサゾリン)、ポリビニルアルコールから選択されることを特徴とする、請求項 25 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記孔形成剤が、前記硫酸カルシウムおよび前記孔形成剤を含む固体含量の少なくとも 0.5 重量%、好ましくは少なくとも 10 重量%の量で使用されることを特徴とする、請求項 25 ~ 33 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記孔形成剤が、前記硫酸カルシウムおよび前記孔形成剤を含む固体含量の最大で 60 重量%、好ましくは最大で 40 重量%、好ましくは少なくとも 10 重量%の量で使用されることを特徴とする、請求項 25 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 36】

工程 (a) において前記顆粒中に孔を得るために、発泡剤が使用されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 37】

工程 (a) において前記顆粒中に孔を得るために、過酸化水素が使用されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 38】

工程 (a) のインキュベーションが、前記溶液中に前記顆粒を攪拌することを含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

第 2 のインキュベーションが、前記溶液中に前記顆粒を攪拌することを含むことを特徴とする、請求項 2 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト (CDHA) への完全な変換の後に得られた顆粒を乾燥させることが、60 度より高い温度で、好ましくは 60 から 100 の間で加熱する工程を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

工程 (a) のインキュベーションの前に測定された前記顆粒の多孔率が、40% より大きく、好ましくは 50% より大きいことを特徴とする、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

工程 (a) のインキュベーション中に存在する PO_4^{3-} イオンの量が、前記顆粒中の SO_4^{2-} イオンの量より少なくとも 2 倍多いことを特徴とする、請求項 1 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

第 1 および第 2 のインキュベーション中に存在する PO_4^{3-} イオンの量の合計が、前記顆粒中の SO_4^{2-} イオンの量より少なくとも 2 倍多いことを特徴とする、請求項 2 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

工程 (a) で使用される硫酸カルシウム無水物 (CSA)、硫酸カルシウム二水和物 (CSD) または硫酸カルシウム半水化物 (CSH) の顆粒が、1 重量% 未満、好ましくは 0.2 重量% 未満の炭素残留物を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

a) 顆粒が、3 マイクロメートルの最小平均直径を有する複数の微小孔を含むこと；
b) 該微小孔が、1 マイクロメートルより大きい平均直径を有するチャネルによって相互連結されていること；および
c) 該微小孔が、20 マイクロメートルより小さい平均直径を有すること
を特徴とする、多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒。

【請求項 46】

前記顆粒が、 $30 \text{ m}^2 / \text{g}$ より高い、好ましくは $50 \text{ m}^2 / \text{g}$ より高い比表面積 (SSA) を有することを特徴とする、請求項 45 に記載の多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒。

【請求項 47】

前記顆粒が、 $120 \text{ m}^2 / \text{g}$ より低い比表面積 (SSA) を有することを特徴とする、請求項 45 または 46 に記載の多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒。

【請求項 48】

前記顆粒が、 $\text{Ca}_{(10-x)}(\text{PO}_4)_{(6-x)}(\text{HPO}_4)_x(\text{OH})_{(2-x)}$ [式中、 $0 < x \leq 2$ である] に相当する組成を有することを特徴とする、請求項 45 ~ 47 のいずれか一項に記載の多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒。

10

20

30

40

50

【請求項 49】

前記顆粒が、1.51から1.59の範囲のCa:P比を有することを特徴とする、請求項45～48のいずれか一項に記載の多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒。

【請求項 50】

酸性の残留物を含むことを特徴とする、請求項45～49のいずれか一項に記載の多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒。

【請求項 51】

前記多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒の大部分が、50マイクロメートルより大きい平均直径を有することを特徴とする、請求項45～50のいずれか一項に記載の多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒。

10

【請求項 52】

前記多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒の大部分が、3000マイクロメートルより小さい平均直径を有することを特徴とする、請求項45～51のいずれか一項に記載の多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒。

【請求項 53】

請求項45～52のいずれか一項に記載の多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒を600より高い温度で焼結して、カルシウム欠損ヒドロキシアパタイトを二相系リン酸カルシウムに変換することにより得られる多孔質顆粒。

【請求項 54】

請求項45～53のいずれか一項に記載の多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒を1000より低い温度で焼結して、カルシウム欠損ヒドロキシアパタイトを二相系リン酸カルシウムに変換することにより得られる多孔質顆粒。

20

【請求項 55】

生物学的に活性な物質のための、特にタンパク質のための担体としての、請求項45～54のいずれか一項に記載の多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 発明の分野

30

本発明は、請求項1の前文による多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒を製造するための方法、および請求項45の前文による多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒に関する。

【背景技術】

【0002】

2. 関連技術の説明

Liuらの米国特許第5,462,722号明細書によれば、硫酸カルシウムの粒子を変換するための方法であって、少なくとも10のpHを有するリン酸塩の予熱されたアルカリ性水溶液中での前記硫酸カルシウムの粒子の1回のインキュベーション工程を含む、上記方法が公知である。Liuらは、それらの1回のインキュベーションの前における硫酸カルシウム顆粒の孔の存在、したがってそれらの寸法についても一切言及していない。Liuらは、顆粒の微細構造に関するいかなる情報も開示していない。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】米国特許第5,462,722号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、生物学的に活性な物質のための担体としてそれらを特に有用にする予

50

め決定された微細構造を有する、多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒を製造するための方法を提供することである。本発明のさらなる目的は、3マイクロメートルの最小平均直径を有する複数の微小孔を含み、1マイクロメートルより大きい平均直径を有するチャンネルによって相互連結されている、多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、請求項1に記載の特徴を含む方法、および請求項45に記載の特徴を含む多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒によって、提唱された問題を解決するものである。

10

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】図1は、実施例2による顆粒の第2のインキュベーション後の構造を取り囲むフィブリル状の(fibrillar)層の形成を示す。

【図2a】図2aは、CSAの微細構造を示す。

【図2b】図2bは、針状物の形成とこの現象による孔径の減少を示すCDHAの微細構造を示す。

【図3】図3は、第2のインキュベーション後の顆粒の微細構造を示す。

【図4】図4は、0.1MのHClでの溶脱(leaching)による構造の開口部を示す。

【図5a】図5aは、1.5時間の第1のインキュベーション後のNaOHインキュベーション時間(1.5、6および48時間)の影響を示す。

20

【図5b】図5bは、120時間の第1のインキュベーション後のNaOHインキュベーション時間(1.5、6および48時間)の影響を示す。

【図6a】図6aは、各インキュベーション工程後のSSA値に対するインキュベーション温度の作用を示す。

【図6b】図6bは、各インキュベーション工程後のCDHA含量に対するインキュベーション温度の作用を示す。

【図7】図7は、顆粒の残留pH値とSSA値との関係を示す。

【図8】図8は、本発明に係る方法の工程(a)で使用される顆粒の製造に使用される原材料の1つを示す。この針/プレート状の形態を有する原材料は、実施例1で説明されるCS D粒子に相当する。

30

【発明を実施するための形態】

【0007】

定義：

CSH

これは、硫酸カルシウム半水化物($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)である。これは、アルファ-CSHであってもよいし、またはベータ-CSHであってもよい。アルファ-CSHは、熱水条件(例えばオートクレーブ)によってCS Dから得られ、ベータ-CSHは、CS Dを乾燥させること(例えば約120 °C)によって得られる。

40

【0008】

CSA

これは、硫酸カルシウム無水物(CaSO_4)である。これは、3つのタイプ：ガンマ-CSA(約150から300 °Cで得られる)、ベータ-CSA(300 °Cより高い温度で得られる)、アルファ-CSA(1180 °Cより高い温度で得られる)を有し得る。

【0009】

CS D

これは、硫酸カルシウム二水和物($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)である。

【0010】

CDHA

これは、一般式 $\text{Ca}_{(10-x)}(\text{PO}_4)_{(6-x)}(\text{HPO}_4)_x(\text{OH})_{(2-x)}$

50

x) [式中xは、0より大きい(最大2である)]を有するあらゆるヒドロキシアパタイトである。

【0011】

SSA

これは、比表面積である。

【0012】

アスペクト比

幾何学的形状のアスペクト比は、その異なる寸法のサイズの比率であり、コロンで分けられた2つの数値(x:y)として示される。xおよびy値は、幾何学的形状の実際の寸法を表さない。2つより多くの寸法を有する物体においても、アスペクト比は、最短の寸法に対する最長の寸法の比率と定義することができる。

10

【0013】

本発明に係る方法は、高い比表面積を有する多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒の製造を可能にする。本発明に係る顆粒が、生物学的に活性な物質のための、特にタンパク質のための担体として使用される場合、このパラメーターは重要である。

【0014】

本発明に係る方法の工程a)におけるインキュベーションは、硫酸カルシウムをリン酸カルシウムに変換することを目的とする。

【0015】

本発明のさらに有利な実施態様は、以下のように解説することができる：

20

さらなる実施態様において、工程a)で得られた顆粒が、10より高いpH値を有し、任意選択で PO_4^{3-} イオンを含むアルカリ性水溶液中での第2のインキュベーションに供される。この第2の任意選択のインキュベーションは、(i)顆粒から不要なイオン種(例えばアンモニウムイオン)を取り除く、(ii)顆粒の残留pHを増加させる、および(iii)場合により残ったCSA残留物を、反応式： $9\text{CaSO}_4 + 9(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 6\text{NaOH} \rightarrow \text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH} + 9(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 + 3\text{Na}_2\text{HPO}_4 + 5\text{H}_2\text{O}$ に従ってDDHAに変換するという目的を有する。

【0016】

さらなる実施態様において、工程a)で使用される硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の顆粒は、孔形成性物質と混合され、孔形成性物質を分解させるための熱処理と焼結により多孔質になったCSD粒子から得られる。

30

【0017】

工程a)のために使用される硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の顆粒を製造するのに使用されるCSD粒子の大部分は、針状の粒子を含んでいてもよい。

【0018】

工程a)のために使用される硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の顆粒を製造するのに使用されるCSD粒子の大部分は、板状の粒子を含んでいてもよい。

40

【0019】

好ましくは、工程a)のために使用される硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の顆粒を製造するのに使用されるCSD粒子の大部分は、針状および板状の粒子の混合物を含んでいてもよく、これは、針状の形を有する粒子および板状の形を有する粒子の混合物である。

【0020】

さらなる実施態様において、工程a)のために使用される硫酸カルシウム無水物(CSA)、硫酸カルシウム二水和物(CSD)または硫酸カルシウム半水化物(CSH)の顆粒を製造するのに使用されるCSD粒子の大部分は、2.5から6.0の範囲の、好ましくは3から5の範囲の平均アスペクト比を有する。

50

【0021】

工程 a) のために使用される硫酸カルシウム無水物 (CSA)、硫酸カルシウム二水和物 (CSD) または硫酸カルシウム半水化物 (CSH) の顆粒を製造するのに使用される CSD 粒子は、10 μm より大きい平均長さを有する。

【0022】

特別な実施態様において、硫酸カルシウム無水物 (CSA) の顆粒のみが、工程 (a) で使用される。

【0023】

さらに、工程 (a) のアルカリ性水溶液は、 $(\text{NH}_4)(\text{H}_2\text{PO}_4)$ 、 $(\text{NH}_4)_2(\text{HPO}_4)$ 、または $(\text{NH}_4)_3(\text{PO}_4)$ のいずれかと、NaOH または KOH のいずれかを含んでいてもよい。

10

【0024】

さらなる実施態様において、工程 (a) の第 1 のインキュベーションにおける液体と粉末との比率は、最大で 15 ml/g、好ましくは最大で 10 ml/g である。さらなる実施態様において、第 2 のインキュベーションにおける液体と粉末との比率は、15 ml/g より低いかまたはそれに等しく、好ましくは 10 ml/g より低いかまたはそれに等しい。

【0025】

さらなる実施態様において、工程 (a) のインキュベーションは、60 から 100、好ましくは 70 から 90 の間の温度で実行される。

20

【0026】

さらなる実施態様において、第 2 のインキュベーションは、60 から 100、好ましくは 70 から 90 の間の温度で実行される。さらに顆粒は、第 2 のインキュベーション後、水で洗浄されてもよい。

【0027】

さらなる実施態様において、硫酸カルシウム無水物 (CSA)、硫酸カルシウム二水和物 (CSD) または硫酸カルシウム半水化物 (CSH) の多孔質顆粒は、噴霧乾燥プロセスによって得られる。噴霧乾燥プロセスは、425 μm より小さい平均直径を有する球状の顆粒が製造されるように制御されてもよい。

【0028】

さらなる実施態様において、CSA、CSH、または CSD の多孔質顆粒は、第 1 に、CSA、CSH、または CSD の粉末と水性または非水性溶液との混合物からなるスラリーを凝固させること、および第 2 に、結果得られたブロックを壊して顆粒化することによって得られる。凝固プロセスは、

30

(i) 好ましくは毛細管力による、乾燥；

(ii) 好ましくは接着特性を有する添加剤を使用することによる、接着；

(iii) 水溶液と共に CSH を使用する場合、セメント化反応 (cementing reaction)；または

(iv) 好ましくは液体窒素中での、凍結、それに続く凍結乾燥から選ぶことができる。

40

【0029】

さらなる実施態様において、凝固プロセスにおいて、結合剤が使用される。

【0030】

CSA、CSD または CSH の多孔質顆粒は、高剪断ミキサーで成形され、か焼されてもよい。CSA、CSD または CSH の多孔質顆粒は、好ましくは微結晶性セルロースを使用した、押出しとそれに続く造粒によって成形されてもよい。

【0031】

さらなる実施態様において、請求項 19 に記載の顆粒化工程の前または後に、追加の焼結工程が、650 から 1100 の範囲で、好ましくは 680 から 800 の間で実行される。

50

【 0 0 3 2 】

さらなる実施態様において、工程 a) において顆粒中に孔を得るために、孔形成剤 (porogenic agent) が使用される。孔形成剤は、1 マイクロメートルから 700 マイクロメートルの範囲の平均直径を有する粒子を含んでいてもよい。これは、硫酸カルシウム無水物 (CSA)、硫酸カルシウム二水和物 (CSD) または硫酸カルシウム半水化物 (CSH) の顆粒中に相互連結した孔を得ること、加えて、CDHA 顆粒内に高密度の CDHA コアを形成するリスクを低減することを可能にする。

【 0 0 3 3 】

孔形成剤は、3 マイクロメートルから 20 マイクロメートルの範囲の平均直径を有する粒子を含んでいてもよい。あるいは、孔形成剤は、100 マイクロメートルから 500 マイクロメートルの範囲の平均直径を有する粒子を含んでいてもよい

10

【 0 0 3 4 】

孔形成剤は、十分な可燃性を有する材料で作製されていてもよい。

【 0 0 3 5 】

さらに、孔形成剤は、溶解によって、好ましくは溶媒による脱バインダー方法によって除去されてもよい。溶媒による脱バインダー方法に続き熱的工程を行うことによって、分解を完了させることもできるし、またはマトリックスを焼結させて、機械的強度を増加させることもできる。超臨界的な脱バインダー法も使用することができる。

【 0 0 3 6 】

孔形成剤は、好ましくは、50 ppm 未満の重金属を含むべきである。

20

【 0 0 3 7 】

孔形成剤は、多糖類であってもよく、好ましくは、以下の材料の群：穀粉 (flour)、糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、セルロースから選択されてもよい。

【 0 0 3 8 】

孔形成剤は、ポリオールであってもよく、好ましくは、以下の材料の群：マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリ - (2 - エチル - 2 - オキサゾリン)、ポリビニルアルコールから選択されてもよい。

【 0 0 3 9 】

孔形成剤は、硫酸カルシウムおよび孔形成剤を含む固体含量の少なくとも 0.5 重量%、好ましくは少なくとも 10 重量%の量で使用することができる。孔形成剤は、硫酸カルシウムおよび孔形成剤を含む固体含量の最大で 60 重量%、好ましくは最大で 40 重量%、好ましくは少なくとも 10 重量%の量で使用することができる。

30

【 0 0 4 0 】

さらなる実施態様において、工程 a) において顆粒中に孔を得るために、発泡剤が使用される。

【 0 0 4 1 】

さらなる実施態様において、工程 a) において顆粒中に孔を得るために、過酸化水素が使用される。

【 0 0 4 2 】

さらなる実施態様において、第 1 および / または第 2 のインキュベーションは、溶液中に顆粒を攪拌することを含む。

40

【 0 0 4 3 】

さらなる実施態様において、CDHA への完全な変換の後に得られた顆粒を乾燥させることは、60 より高い温度で、好ましくは 60 から 100 の間の温度で加熱する工程を含む。完全な変換は、顆粒の 95% より多くが、CDHA を含有し、残りが、CSA、DCPD (プルシャイト; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、および / または DCP (モネタイト; CaHPO_4) であることを意味する。

【 0 0 4 4 】

さらなる実施態様において、第 1 のインキュベーションの前に測定された顆粒の多孔率は、40% より大きく、好ましくは 50% より大きい。

50

【0045】

好ましくは、工程 a) のインキュベーション（および好ましくは第 2 のインキュベーションでも）に存在する PO_4^{3-} イオンの量の合計は、顆粒中の SO_4^{2-} イオンの量より少なくとも 2 倍多い。

【0046】

さらなる実施態様において、工程 (a) で使用される硫酸カルシウム無水物 (CSA)、硫酸カルシウム二水和物 (CSD) または硫酸カルシウム半水化物 (CSH) の顆粒は、1 重量%未満、好ましくは 0.2 重量%未満の炭素残留物を含む。

【0047】

本発明はまた、a) 顆粒が、3 マイクロメートルの最小平均直径を有する複数の微小孔を含むこと；および

b) 該微小孔が、1 マイクロメートルより大きい平均直径を有するチャネルによって相互連結されていること

を特徴とする、多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒にも言及する。

【0048】

特別な実施態様において、顆粒は、20 マイクロメートルより小さい平均直径を有する複数の微小孔を含む。好ましくは、顆粒は、 $30 \text{ m}^2 / \text{g}$ より高い、より好ましくは $50 \text{ m}^2 / \text{g}$ より高い SSA を有する。

【0049】

好ましくは、顆粒は、 $120 \text{ m}^2 / \text{g}$ より低い比表面積 (SSA) を有する。顆粒はタンパク質担体として使用されることを目的とするため、高い比表面積は、表面上のタンパク質の存在を増大させると予想される。SSA 値の減少を引き起こすであろう高温での熱処理を実行する必要がないため、ベータ-TCP と比較して高い値 ($30 \text{ m}^2 / \text{g}$ より高い) が得られる。

【0050】

さらなる実施態様において、顆粒は、 $\text{Ca}_{(10-x)}(\text{PO}_4)_{(6-x)}(\text{HPO}_4)_x(\text{OH})_{(2-x)}$ [式中 x は、 $0 < x \leq 2$ の範囲で変動し得る] に相当する組成を有する。

【0051】

好ましくは、顆粒は、1.51 から 1.59 の範囲の Ca : P 比を有する。

【0052】

さらなる実施態様において、多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒は、酸性の残留物を含む。

【0053】

さらなる実施態様において、CDHA 顆粒は、50 マイクロメートルより大きい直径を有する。好ましくは、CDHA 顆粒は、3000 マイクロメートルより小さい直径を有する。

【0054】

さらなる実施態様において、多孔質顆粒は、多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒を 600 より高い温度で焼結して、カルシウム欠損ヒドロキシアパタイトを二相系リン酸カルシウムに変換することによって得られる。二相系リン酸カルシウムは、リン酸三カルシウムとヒドロキシアパタイトとの混合物である。

【0055】

多孔質顆粒は、多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒を 1000 より低い温度で焼結して、カルシウム欠損ヒドロキシアパタイトを二相系リン酸カルシウムに変換することにより得てもよい。

【0056】

本発明により得られた多孔質カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト顆粒は、生物学的に活性な物質のための、特にタンパク質のための担体として意図的に使用され得る。

【0057】

10

20

30

40

50

本発明の数々の実施態様を、以下の実施例で添付の図面を参照しながら説明する。

【実施例】

【0058】

以下の実施例により、本発明をより一層詳細に明確化する。

【0059】

A) 本発明に係る方法の工程 a) で使用される抽出物の合成を目的とした実施例。

実施例 1

300 g の C S D ($d_{50} : 2.2 \pm 1.8 \mu\text{m}$) 粒子 (図 8 で示した通り) を、280 mL の脱塩水、120 g のコーンスターチ ($d_{50} : 1.2 \pm 4 \mu\text{m}$) および 8.4 g のデュラマックス (Duramax) B - 1000 と共に、好適な粘度のスラリーが得られるまで 5 分混合した。このスラリーを流し込んで長方形の形態にし、乾燥棚において 80 で 48 時間乾燥させた。次いで材料をハンマーとのみで約 $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}$ のサイズに予備的に粉碎し、その後、空气中で 750 で熱処理して、有機物を分解し、焼結した。次いで - C S A 相を得た。ジョークラッシャーを使用して、好適な顆粒サイズを得た。 - C S A 顆粒について、多孔率は $60 \pm 2\%$ に達した。

10

【0060】

本発明に係る方法の工程 a) のための硫酸カルシウム無水物 (C S A)、硫酸カルシウム二水和物 (C S D) または硫酸カルシウム半水化物 (C S H) の顆粒を製造するのに使用される C S D 粒子の大部分は、図 8 で示したような、およそ 16 マイクロメートルの平均長さ、およそ 6 マイクロメートルの標準偏差、および 4 から 100 マイクロメートルの間の幅の範囲を有する針 / プレート状の形態を有する。

20

【0061】

図 8 に示される 35 個の粒子の幅を測定したところ、結果として、5.1 の平均値 (2.8 の標準偏差)、1.12 マイクロメートルの最小寸法、および 15.5 マイクロメートルの最大寸法が達成された。結果として、平均アスペクト比である長さ / 幅は、およそ 3 であり得る。しかしながら、結晶の一部が板の形態を有し、さらに板は倒れやすいため、平均アスペクト比が 5 もの高さになる場合がある。これを確認するために、製造後のサンプルの画像を分析したところ、3 から 41 マイクロメートルの範囲の長さおよび 0.9 から 6.2 マイクロメートルの範囲の厚さでより高いアスペクト比 ($16.1 / 2.9 =$ およそ 5) が計算された。

30

【0062】

実施例 2

90 g の - C S A (C S D を 160 で 16 時間にわたり乾燥させることにより得られた) を、ターブラーミキサーで、5.6 g のステアリン酸および 100 g の孔形成剤 (50 g のポリエチレングリコール ($200 \sim 400 \mu\text{m}$ のサイズ) および 50 g のマンニトール ($5 \sim 30 \mu\text{m}$ のサイズ)) と共に混合した。粉末を流し込んである形態にし、最大 200 bar でプレスした。次いで結果得られた形態をハンマーとのみで約 $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}$ のサイズに予備的に粉碎し、800 で熱処理した。次いでジョークラッシャーを使用して、好適な - C S A 顆粒のサイズを得た。インキュベーション後、物質組織学 (materialography) 分野の画像分析によって決定したところ、 $50 \pm 7\%$ の多孔率および 2 から $350 \mu\text{m}$ の孔径が得られた。

40

【0063】

実施例 3

12 g の - C S H (C S D を 120 で 1 時間オートクレーブ処理することにより得られた) を、6 g のコーンスターチ ($d_{50} : 1.2 \pm 4 \mu\text{m}$) と共に手動で混合し、一方で 50 g のパラフィンおよび 4 滴のスパン (span) 85 をプロペラで混合した。次いで 8 mL の 0.01 M の CaSO_4 を粉末上に流し込み、プロペラで混合した。次いでパラフィン + スパン 85 の混合物を添加した。結果得られたペーストを、好適な液滴サイズが得られるまで 1000 RPM で攪拌した。液滴を 1 時間 30 分インキュベートして、C S H を C S D に変換させ、それに伴い液滴を硬化させた。次いで顆粒 (= 硬化された液滴) を

50

30 mLの石油スピリットで洗浄し、ろ過した。十分な顆粒の量が得られるまでこれらの工程を繰り返した。次いで顆粒を800 で熱処理し、 β -CSA相を得た。孔径および多孔率は、それぞれ5から30 μm の間および44から60%の間と決定された。

【0064】

実施例4

12 gの β -CSH (CSDを120 で1時間オートクレーブ処理することにより得られた)を、6 gのコーンスターチ ($d_{50} : 12 \pm 4 \mu\text{m}$)と共に手で混合し、一方で50 gのパラフィンおよび4滴のスパン85をプロペラで混合した。次いで8 mLの0.01 Mの CaSO_4 を粉末上に流し込み、プロペラで混合した。次いでパラフィン+スパン85の混合物を添加した。結果得られたペーストを、好適な液滴サイズが得られるまで1000 RPMで攪拌した。液滴を1時間30分インキュベートして、CSHをCSDに変換させ、それに伴い液滴を硬化させた。次いで顆粒 (= 硬化された液滴)を30 mLの石油スピリットで洗浄し、ろ過した。十分なCSD顆粒の量が得られるまでこれらの工程を繰り返した。

10

【0065】

実施例5

12 gの β -CSH (CSDを120 で1時間オートクレーブ処理することにより得られた)を、6 gのコーンスターチ ($d_{50} : 12 \pm 4 \mu\text{m}$)と共に手で混合し、一方で50 gのパラフィンおよび4滴のスパン85をプロペラで混合した。次いで8 mLの0.01 Mの CaSO_4 を粉末上に流し込み、プロペラで混合した。次いでパラフィン+スパン85の混合物を添加した。結果得られたペーストを、好適な液滴サイズが得られるまで1000 RPMで攪拌した。液滴を1時間30分インキュベートして、CSHをCSDに変換させ、それに伴い液滴を硬化させた。次いで顆粒 (= 硬化された液滴)を30 mLの石油スピリットで洗浄し、ろ過した。十分なCSD顆粒の量が得られるまでこれらの工程を繰り返した。

20

【0066】

得られたCSD顆粒を120 で3時間オートクレーブし (1 atmより高い圧力および100%の湿度)、純粋なCSH顆粒を得た。

【0067】

B) 顆粒 (実施例1から5で得られた)のCDHAへの変換を目的とした実施例

30

実施例6

50 gの β -CSA、188 mLの4.4 Mの $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ および9 mLの1 MのNaOHを500 mLの密閉容器中で調製して、変換した。硫酸イオンに対するリン酸イオンの比率は、約2.2であった。これらに限定されないが実施例1から3に提示された技術の1つによって、顆粒を製造した。

【0068】

溶液中で顆粒を80 で24時間にわたり1 rpmの回転でエージングして、凝集を回避して、数回の工程で合計およそ1 Lの水を用いて洗浄し、ろ過した。ろ過された顆粒をその後乾燥棚で80 で15時間乾燥させた。この方法により、95 wt.%より多くのCDHAで構成され、 $30 \text{ m}^2 / \text{g}$ より高い比表面積値を有する顆粒が製造された。

40

【0069】

実施例7

188 mLの4.4 Mの $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ と6 mLの1.5 MのNaOHとの混合物 (溶液のpH: 8.4)を、500 mLの密閉容器中で80 で予備加熱した。次いで、50 gの β -CSA顆粒を添加した。硫酸塩に対するリン酸塩のモル比は、約2.2であった。

【0070】

実施例1から5に提示された技術の1つによって、顆粒を製造したが、これらに限定されない。溶液中で顆粒を80 で24時間にわたり1 rpmの遅い回転速度でエージングして、顆粒の断片化および凝集を回避し、数回の工程で合計1 Lの水を用いて洗浄し、ろ

50

過し、その後、第2のインキュベーションを開始させた。250mlの0.5MのNaOH (pH13)を80℃で予備加熱し、その後、溶液に50gの予め変換させた顆粒を流し込み、それらを同じ温度で24時間にわたりエージングした。顆粒を、1Lの脱塩水で洗浄し、ろ過し、乾燥棚で一晩80℃で乾燥させた。この方法により、95wt.%より多くのCDHAで構成され、 $30\text{ m}^2/\text{g}$ より高い比表面積値を有する顆粒が製造された。

【0071】

0.71から1.4mmの間のサイズを有する実施例4の場合のようにインキュベートされた実施例2の顆粒の微細構造を、樹脂に顆粒を含浸させてそれらをポリッシュすることによって検証した。

10

【0072】

図1および図2に示したSEM画像は、硫酸カルシウムの変換が、最初の硫酸カルシウム構造の上部における厚さ1~2 μm の多孔質コーティングの形成をもたらすことを明らかにする。言い換えれば、硫酸カルシウムは、CDHA形成のための鋳型(template)として作用する。これはまた、硫酸カルシウム顆粒(=鋳型)の微小孔の相互連結が、CDHA形成中におけるそれらの閉鎖を防ぐために3 μm より大きくすべきであるということの理由の説明になる。

【0073】

第2のインキュベーション後、顆粒のコアは高密度のように見え(図3)、これは、硫酸カルシウムからCDHAへの変換が顆粒の中心で始まることを示唆している。

20

【0074】

顆粒を0.1MのHCl中で数分、好ましくは5分より長くインキュベートすることによって、高度に相互連結した微小孔構造を顆粒の表面上に形成することができる(図4)。

【0075】

実施例8

実施例7における変換の程度は、リン酸イオンと硫酸イオンとの比率に依存する。より高い比率の場合に、より速い変換速度が観察された。しかしながら、様々なインキュベーション時間および温度で、等価なCDHA含量を得ることができる。第1のインキュベーション溶液は、43mLの2Mの $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液と2mLの0.5MのNaOH溶液との混合物からなっていた。この溶液を使用して、500mLの密閉容器中で振盪しながら50gの顆粒をインキュベートした。これらの条件において、硫酸塩に対するリン酸塩のモル比はおよそ0.8であった。

30

【0076】

60℃または80℃のいずれかで5日にわたり顆粒をインキュベートした。次いで顆粒を、500mLの脱塩水で洗浄し、ろ過し、その後、第2のインキュベーションを開始させた。インキュベーション溶液は、140mlの2Mの $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ および6.5mlの0.5MのNaOHで構成されていた。硫酸イオンに対するリン酸イオンの比率は、約0.2であった。第2のインキュベーションを振盪しながら60℃または80℃で実行し、2日継続した。洗浄およびろ過工程を繰り返した。次いで250mLの0.5MのNaOHを第3のインキュベーション工程として使用して、最初の2工程中に放出されたリン酸を中和した。これを80℃で15時間にわたり実行した。洗浄およびろ過工程を繰り返し、顆粒を80℃で一晩そのまま乾燥させた。

40

【0077】

図5は、変換に対する時間の作用を示す。図5a)では、第1のインキュベーションを1.5時間にわたり実行し、一方で図5b)では、それを5日にわたり実行した。より長い第1のインキュベーション工程でより高いCDHA含量が観察されたが、より長い第2のインキュベーション工程でも観察された(図5b)。

【0078】

60および80℃でインキュベートされた顆粒について比表面積およびCDHA含量を

50

検証した。図6は、80でのインキュベーション後に、より高い比表面積が得られ、同時にCDHA変換もより速くなったことを示す。

【0079】

図7に示したように、相変換とSSA値(30から120 m^2/g の間)との関係および顆粒の残留pHとSSA値との関係を決定した。

【0080】

NaCl溶液中の顆粒残留物のpHを決定したところ、第1のインキュベーション後には5から7の間であり、NaOHインキュベーション後には7から11の間であった。

【0081】

本発明をそれらの具体的な実施態様と共に説明したが、多くの変更、改変およびバリエーションを当業者が認識していることは明白である。したがって、添付の特許請求の範囲内にあるこのような全ての変更、改変およびバリエーションを包含することが意図される。

10

【0082】

明確にするために別の実施態様の文脈で説明されている本発明の特定の特徴は、単一の実施態様で組み合わせて提供される場合もあることが理解される。それとは逆に、単一の実施態様の文脈で一般的に説明されている本発明の様々な特徴が、別々に、またはあらゆる好適な下位の組み合わせで、または他のいずれかの説明された本発明の実施態様において好適なものとして提供される場合もある。様々な実施態様の文脈で説明されている特定の特徴は、そのような要素がないとその実施態様が機能し得ない場合を除き、そのような実施態様の必須の特徴とみなされないものとする。

20

【図1】

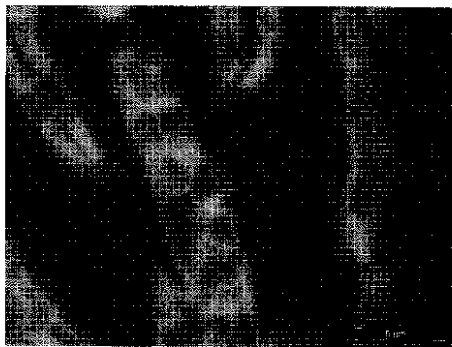


Fig. 1

【図2a】

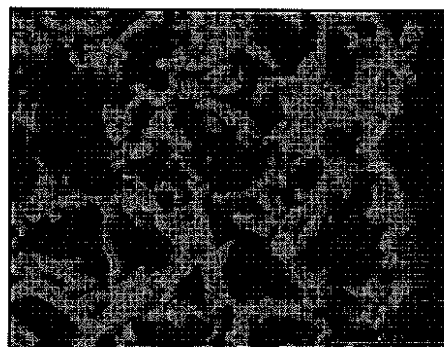


Fig. 2 a

【 図 2 b 】

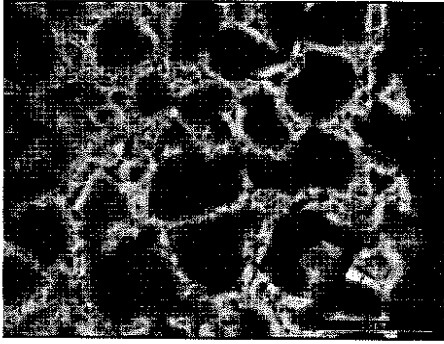


Fig. 2b

【 図 3 】



Fig. 3

【 図 4 】

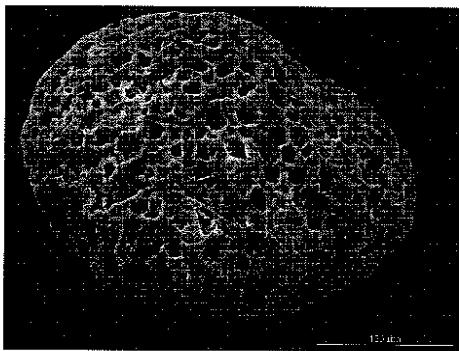
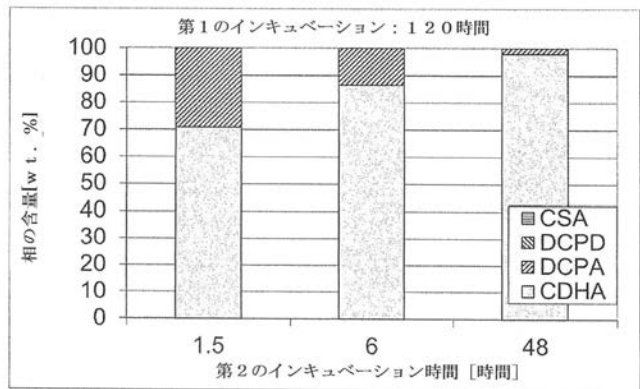
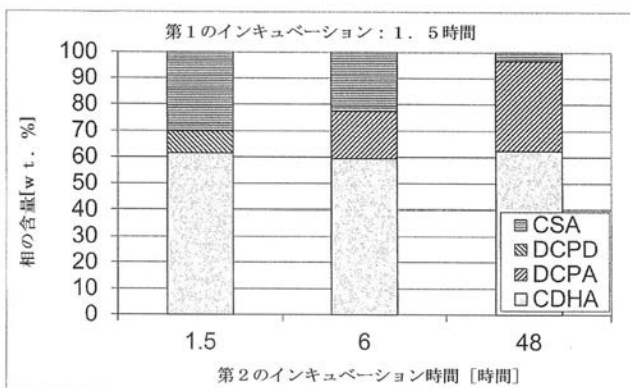


Fig. 4

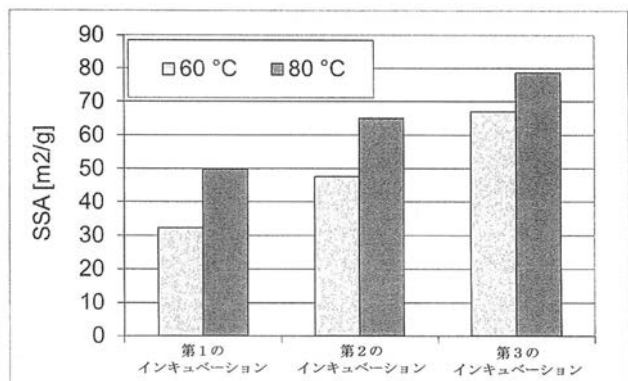
【 図 5 b 】



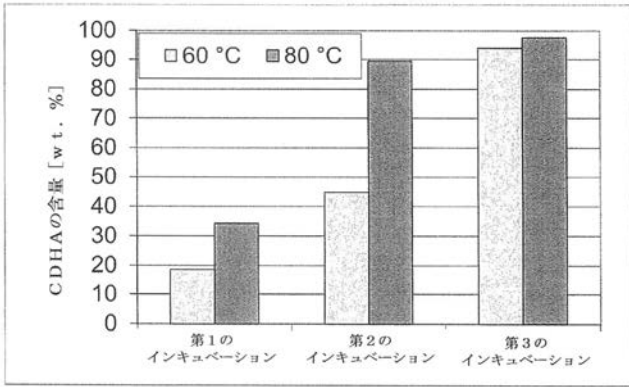
【 図 5 a 】



【 図 6 a 】



【 図 6 b 】



【 図 8 】



Fig. 8

【 図 7 】

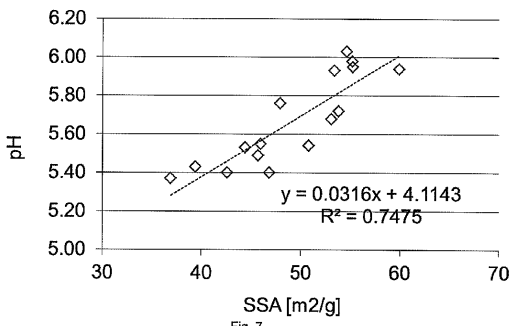


Fig. 7

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/CH2015/000092

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C01B25/32 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C01B A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LV 14 492 B (RIGAS TEHNISKA UNIVERSITATE [LV]) 20 July 2012 (2012-07-20) abstract	45-49, 51-55
X	----- KR 2012 0073647 A (NAT UNIV CHONBUK IND COOP FOUN [KR]) 5 July 2012 (2012-07-05) abstract	39-43, 47,49, 53,54
X	----- RU 2 395 476 C1 (UCHREZHDENIE ROSSIJSKOJ AKADEM [RU]) 27 July 2010 (2010-07-27) abstract	45-49, 51-55
A	----- US 5 462 722 A (LIU SUNG-TSUEN [US] ET AL) 31 October 1995 (1995-10-31) cited in the application the whole document ----- -/--	1-55
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 August 2015		Date of mailing of the international search report 02/09/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Mertins, Frédéric

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/CH2015/000092

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SUWANPRATEEB J ET AL: "Low temperature preparation of calcium phosphate structure via phosphorization of 3D-printed calcium sulfate hemihydrate based material", JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE: MATERIALS IN MEDICINE, vol. 21, no. 2, 26 September 2009 (2009-09-26), pages 419-429, XP019770737, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, BO ISSN: 1573-4838 the whole document</p> <p>-----</p>	1-55
A	<p>SACHIKO FURUTA ET AL: "Porous hydroxyapatite monoliths from gypsum waste", JOURNAL OF MATERIALS CHEMISTRY, vol. 8, no. 12, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 2803-2806, XP055174292, ISSN: 0959-9428, DOI: 10.1039/a806659k the whole document</p> <p>-----</p>	1-55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/CH2015/000092

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
LV 14492	B	20-07-2012	NONE	

KR 20120073647	A	05-07-2012	NONE	

RU 2395476	C1	27-07-2010		
US 5462722	A	31-10-1995	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100101373

弁理士 竹内 茂雄

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100112634

弁理士 松山 美奈子

(74)代理人 100205453

弁理士 柴田 朝彦

(72)発明者 ド・ガスバロ, アレックス

スイス国 2502 ビール, ボモントヴェーク 33アー

(72)発明者 ヴァン・ガーデレン, ノエミエ

スイス国 8600 デューベンドルフ, ユーバーラントシュトラッセ 241

(72)発明者 ボナー, マーク

スイス国 2540 グレンヘン, モラーヴェーク 7

(72)発明者 シーハーマン, ハワード

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02138, ケンブリッジ, トロウブリッジ・ストリート 4
6ビー

(72)発明者 ヴァンダーブレイグ, エリック

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02180, ストーンハム, ハンコック・ストリート 236

【要約の続き】

ク質のための担体として意図的に使用され得る。

【選択図】図1