

(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2004-26648

(P2004-26648A)

(43) 公開日 平成16年1月29日(2004.1.29)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C 01 B 25/32

// A 61 L 27/00

F I

C 01 B 25/32

A 61 L 27/00

M

J

テーマコード(参考)

4 C 0 8 1

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2003-174564 (P2003-174564)

(22) 出願日 平成15年6月19日(2003.6.19)

(31) 優先権主張番号 02013697.4

(32) 優先日 平成14年6月20日(2002.6.20)

(33) 優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(71) 出願人 591032596

メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ

ト ベシュレンクテル ハフトング

Merck Patent Gesell

schaft mit beschræ

nkter Haftung

ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ

ルムシュタット フランクフルター シュ

トラーセ 250

Frankfurter Str. 25

0, D-64293 Darmstadt

, Federal Republic o

f Germany

(74) 代理人 100123788

弁理士 宮崎 昭夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\alpha$ -および  $\beta$ -リン酸三カルシウム粉末の製造方法

(57) 【要約】

【課題】サブミクロンの粒径を有する - および - TCP 粉末の製造方法を提供する。

【解決手段】サブミクロンの粒径を有する - リン酸三カルシウム粉末の製造方法であつて、a) リン酸水素二アンモニウムの水溶液に、硝酸カルシウム四水和物の粉末または水溶液を添加する工程、b) 濃アンモニア水を添加してリン灰石リン酸三カルシウムの形成を確保する工程、c) 沈殿物を濾過し、洗浄し、乾燥する工程、および d) 粉末を 800 で焼成し、続いて冷却して単相 - リン酸三カルシウム粉末を得る工程を有することを特徴とするサブミクロンの粒径を有する - リン酸三カルシウム粉末の製造方法。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

サブミクロンの粒径を有する - リン酸三カルシウム粉末の製造方法であって、  
 a) リン酸水素二アンモニウムの水溶液に、硝酸カルシウム四水和物の粉末または水溶液を添加する工程、  
 b) 濃アンモニア水を添加してリン灰石リン酸三カルシウムの形成を確保する工程、  
 c) 沈殿物を濾過し、洗浄し、乾燥する工程、および  
 d) 粉末を 800 で焼成し、続いて冷却して単相 - リン酸三カルシウム粉末を得る工程、  
 を有することを特徴とするサブミクロンの粒径を有する - リン酸三カルシウム粉末の製造方法。 10

## 【請求項 2】

サブミクロンの粒径を有する - リン酸三カルシウム粉末の製造方法であって、  
 a) リン酸水素二アンモニウムの水溶液に、硝酸カルシウム四水和物の粉末または水溶液を添加する工程、  
 b) 濃アンモニア水を添加してリン灰石リン酸三カルシウムの形成を確保する工程、  
 c) 沈殿物を濾過し、洗浄し、乾燥する工程、および  
 d) 粉末を 1200 で焼成し、続いて冷却して単相 - リン酸三カルシウム粉末を得る工程、  
 を有することを特徴とするサブミクロンの粒径を有する - リン酸三カルシウム粉末の製造方法。 20

## 【請求項 3】

工程 a) において、Ca/P モル比が 1.50 である請求項 1 または 2 に記載のサブミクロンの粒径を有する - または - リン酸三カルシウム粉末の製造方法。

## 【請求項 4】

工程 b) において、濃アンモニア水が、20 ~ 30 体積% の濃度を有するものである請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載のサブミクロンの粒径を有する - または - リン酸三カルシウム粉末の製造方法。

## 【請求項 5】

工程 a) において、リン酸水素二アンモニウムの水溶液が、0.20 ~ 0.25 M の濃度を有するものである請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載のサブミクロンの粒径を有する - または - リン酸三カルシウム粉末の製造方法。 30

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、サブミクロンの粒径を有する - および - リン酸三カルシウム粉末の製造方法に関する。これらの粉末は、人工骨、人工関節、人工歯根およびリン酸カルシウム系の自己固化性、自己硬化性セメントのようなバイオセラミックスの原料として使用することができる。

## 【0002】

## 【従来の技術】

- リン酸三カルシウム ( - TCP と表すことがある ) は、重要なバイオセラミックス原料であるリン酸三カルシウム ( TCP と表すことがある ) の高温多形体であり、 - リン酸三カルシウム ( - TCP と表すことがある ) は低温多形体である。加熱による - TCP の - TCP への多形転移は、1180 前後の温度で観察される。1180 より高温の温度域で形成される - TCP は、ゆっくり室温まで冷却すると、この多形体に保持することができず、急冷すなわちクエンチすることによってしか室温で得ることができない。

## 【0003】

- TCP は、 - TCP と比べて、生体中で比較的高い溶解性 ( 再吸収性 ) を有する。 50

他方、 $\beta$ -TCP粉末は、適量の好適な凝固/硬化溶液と混合した場合に独特の自己硬化性能（圧縮強度  $> 10 \text{ MPa}$ ）を有し、この型のTCPは、非常に好ましく多くの市販のリン酸カルシウムセメント製剤に用いられる。両方の型のTCPバイオセラミックスが生物活性であることが示され、（生体内線維組織の形成を示すことなく）細胞再形成によりその周囲に新しい骨を形成することができる。インプラント材料の（移植後6～8ヶ月での）迅速かつ完全な再吸収のためには、 $\beta$ -TCPが選択される材料である。

#### 【0004】

種々の形態の多孔質または非多孔質TCPを調製するには、品質の優れた粉末、すなわち、完全に粉体全体にわたって物理的（粒径および形状分布に関して）かつ化学的（Ca/Pモル比の一貫性および元素分布/純度に関して）均一性を有するこれらの多形体の粉末から始める必要がある。

10

#### 【0005】

TCPの両多形体を生成する手段として、乾式法（すなわち、各成分の夫々がカルシウムおよびリン酸源として作用する、例えば、炭酸カルシウム（ $\text{CaCO}_3$ ）+リン酸一水素カルシウム（ $\text{CaHPO}_4$ ）または $\text{CaCO}_3$ +リン酸二水素アンモニウム（ $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$ ）のような、2種以上の成分の「固相反応性焼成（solid-state reactive firing）」を利用することができる。乾式法TCP合成の主要な工程として次のような工程を挙げることができる。

1) 均一反応体を構成するために、加熱サイクルの開始に先立って2種（場合によっては、それ以上）の成分を物理的に親密に「混合」する工程

20

2) 反応体の個々の小さな粒の間の拡散距離を小さくするために、出発原料を（加圧または造粒方法により）締め固めて、ペレット、錠剤または顆粒にする工程

3) 「焼成または焼結」の十分に高い温度（ $1300 \sim 1400$ ）で反応体2相混合物を完全に転化して単相TCPにする工程

4) 約 $1 \mu\text{m}$ の平均粒径を有するように焼結生成物を「破碎および粉碎」する工程

#### 【0006】

これらの混合、締め固め、焼結および粉碎の全ての工程は、費用がかかり、労力を要し、時間を消費し、冗長である。多くの場合、所望の相純度を達成するためには、繰り返し焼結+粉碎工程（すなわち、工程3および4）を、プロセスフローチャートに組み込む必要がある。

30

#### 【0007】

幾つかの湿式法TCP合成も知られている。TCP前駆体粉末の合成の最も好ましい経路は、水酸化カルシウム（ $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ）または $\text{CaCO}_3$ を燐酸（ $\text{H}_3\text{PO}_4$ ）と共に混合してスラリーを形成し、続いて、そのスラリーを、 $60 \sim 90$ の温度で比較的長時間熟成すること（中和反応が完了するのに必要）であった（典型的には、オートクレーブの使用を必要とする）（例えば、特許文献1参照。）。この方法によって形成された前駆体の粉末を、その後、 $800$ より高い温度で焼成して、それらを単相に転化する。この方法の主な欠点は、形成されるTCP粒子のコア中に、なお未反応の $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 粒子を収蔵することであり、これは、結局、最終生成物の粉末のCa/Pモル比の不均一性につながる。

40

#### 【0008】

##### 【特許文献1】

米国特許第5,011,495号明細書

#### 【0009】

TCPの湿式合成法の他の例として、ゾル-ゲル合成法を挙げることができる（例えば、非特許文献1参照。）。この方法においては、典型的には、塩化カルシウム（ $\text{CaCl}_2$ ）（または硝酸カルシウム四水和物（ $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ））とリン酸トリエチルを反応させてコロイド状ゾルを形成し、これを次に、加水分解、重縮合およびゲル化の工程に付し、続いて、得られたゲルを高温で焼成する。この方法の主な不利益は、(i)リン酸トリエチルの使用に関わる高いコストおよび、(ii)均一ゾル形成のために、注

50

意深く設計された化学反応装置（未だ、産業的規模で実用的であると示されていない）を用いる必要があることである。

【0010】

【非特許文献1】

J. Livage、P. Barboux、M. T. Vandenbergre、C. SchmutzおよびF. Taulelle著、"Sol-Gel Synthesis of Phosphates"、J. Non-Cryst. Solids、1992年、第147/148巻、p.18~23)

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、従来技術の前記不利益を回避した、サブミクロンの粒径を有する - および - TCP粉末を製造する簡単な方法を提供することにある。本明細書をさらに検討することにより、本発明のさらなる目的および利点が明らかとなるであろう。

10

【0012】

【課題を解決するための手段】

これらの目的を達成することのできる本発明は、サブミクロンの粒径を有する - リン酸三カルシウム粉末の製造方法であって、

a) リン酸水素二アンモニウム ( $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ) の水溶液に、硝酸カルシウム四水和物 ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) の粉末または水溶液を添加する工程、  
 b) 濃アンモニア水 ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) を添加してリン灰石リン酸三カルシウム ( $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ ) の形成を確保する工程、  
 c) 沈殿物を濾過し、洗浄し、乾燥する工程、および  
 d) 粉末を800 で焼成し、続いて冷却して単相 - リン酸三カルシウム粉末を得る工程、

20

を有することを特徴とするサブミクロンの粒径を有する - リン酸三カルシウム粉末の製造方法である。

【0013】

また、上記目的を達成することのできる本発明は、サブミクロンの粒径を有する - リン酸三カルシウム粉末の製造方法であって、

a) リン酸水素二アンモニウムの水溶液に、硝酸カルシウム四水和物の粉末または水溶液を添加する工程、  
 b) 濃アンモニア水を添加してリン灰石リン酸三カルシウムの形成を確保する工程、  
 c) 沈殿物を濾過し、洗浄し、乾燥する工程、および  
 d) 粉末を1200 で焼成し、続いて冷却して単相 - リン酸三カルシウム粉末を得る工程、

30

を有することを特徴とするサブミクロンの粒径を有する - リン酸三カルシウム粉末の製造方法である。

【0014】

さらに、上記本発明は、工程a)において、Ca/Pモル比が1.50であるのが好ましい。

40

さらに、上記本発明は、工程b)において、濃アンモニア水が、20~30体積%の濃度を有するものであるのが好ましい。

さらに、上記本発明は、工程a)において、リン酸水素二アンモニウムの水溶液が、0.20~0.25Mの濃度を有するものであるのが好ましい。

【0015】

【発明の実施の形態】

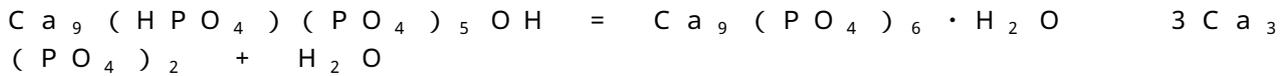
リン酸カルシウムの相系（すなわち、 $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{H}_2\text{O}$ 三元系）における水溶液の化学的性質によれば、水溶液相からの単一工程の化学的沈殿方法によってTCP ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )粉末を形成することは理論的に不可能である。従って、好ましいのは、Caのモル数とPのモル数との比（Ca/Pモル比と表すことがある）が1.50である

50

「リン灰石リン酸三カルシウム (apatitic tricalcium phosphate)」とも呼ばれる  $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$  のサブミクロンの粒径を有する粒子を形成し、次に、これを、比較的低温で焼成し TCP (緩い粉末として、すなわち、粉末を締め固める必要がない) に転移する方法である。

【0016】

低温での焼成は、化学的組成を破壊せず、この焼成により、以下に示す仮説の反応により 1 単位のリン灰石リン酸三カルシウムから 1 分子の  $\text{H}_2\text{O}$  の蒸発のみを引き起こす。



この反応は、沈殿物の結晶構造に僅かな変化を引き起こす。従って、反応を完了させるには、この温度において十分な時間を与える必要がある。 10

【0017】

本発明の利点は、

- (i) リン灰石リン酸三カルシウム ( $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ )、
- (ii) - TCP、および
- (iii) - TCP

の化学的に均一な、単相の、サブミクロンの粒径を有する粉末を低コストで商業的に製造することのできる簡単な方法を提供することができることである。

【0018】

リン灰石リン酸三カルシウムおよび - TCP の微粉末は、骨欠損の治癒および骨の再形成の方法において有効な、異なる形態の多孔質または非多孔質の迅速再吸収性 (生体内) バイオセラミックインプラント材料を製造するのに適している。 - TCP 微粉末は、リン酸カルシウム系の自己固化性 / 自己硬化性セメントの調製において用いることができる。 20

【0019】

具体的には、本発明は、硝酸カルシウム四水和物 ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) とリン酸水素二アンモニウムの混合水溶液からスタートし、上記微粉末を製造する湿式の化学的方法に関する。選択される焼成温度および、回収されたリン灰石リン酸三カルシウムの沈殿物のさらなる加工において採用される冷却速度は、得られるべき TCP 粉末の多形 (または ) を支配する。 30

【0020】

得られる - または - TCP 粉末 (以下に示す実施例による) は、高エネルギーの破碎 / 粉碎を必要とせず、焼成後であっても、それらは、既に、サブミクロンの粒径を有する粒子のふんわりした凝集塊からなる。「サブミクロンの粒径を有する粒子」は、 $0.3 \sim 0.4 \mu$  の粒径を有する粒子を意味する。

【0021】

本発明のサブミクロンの粒径を有する - または - リン酸三カルシウム粉末の製造方法においては、まず、リン酸水素二アンモニウム ( $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ) の水溶液 (好ましくは、 $0.20 \sim 0.25 \text{ M}$  の濃度) がこの無機塩粉末を蒸留水に溶解することにより調製される。透明な溶液が形成される。 40

反応温度は、得られる粉末の物理的および化学的特性にとってあまり重要でなく、好ましくは、室温 ( $18 \sim 22$  ) から  $37$  (生理学的体温) の間で調節することができる。

【0022】

次に、硝酸カルシウム四水和物 ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) の適量 (溶液中の  $\text{Ca} / \text{P}$  モル比を正確に  $1.50$  に等しくする量) を、前記溶液に添加する。硝酸カルシウム四水和物 ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) を添加する方法は特に限定されない。例えば、硝酸カルシウム四水和物 ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) 粉末を直接前記溶液に添加してもよいし、予め蒸留水に溶解して水溶液としてから添加してもよい。さらに、硝酸カルシウム四水和物粉末または水溶液を加えるときに前記水溶液を攪拌しながら加えてもよい。また、逆に、硝酸カルシウム四水和物 ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) 粉末を蒸留水に溶解 50

して硝酸カルシウムの水溶液を調製し、これにリン酸水素二アンモニウム ( $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ) 粉末または水溶液を加えてもよい。

【0023】

リン酸水素二アンモニウムと硝酸カルシウムが混合すると、溶液は直ちに不透明となり、沈殿物を形成する。この段階で形成された沈殿物の化学的性質は、溶液のpH値により支配される。リン酸水素二アンモニウムと硝酸カルシウムとの反応を開始させた後、特定量の濃アンモニア水 ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) (好ましくは20~30体積%、より好ましくは25体積%の濃度を有する) を、この混合物溶液に添加して、特定時間攪拌を続けながらリン灰石リン酸三カルシウム ( $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ ) の形成を確保する。濃アンモニア水の添加方法は特に限定されないが、溶液を攪拌しながらゆっくりと連続的に添加するのが好ましい。また、断続的に添加してもよい。濃アンモニア水の添加を行わないと、得られるリン灰石リン酸三カルシウムの沈殿物は、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  および  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  のような相で汚染される。

10

【0024】

120~140分間攪拌してから、母液をデカンテーションし、または、沈殿物を濾過等して、回収する。次に、回収された沈殿物を、適切な温度で、例えば60で、乾燥し、続いて、-または-TCP粉末を形成するために、大気雰囲気中で焼成する。焼成温度は、-TCPを製造するときは、-TCPを生成することのできる焼成温度に、-TCPを製造するときは、-TCPを生成することのできる焼成温度にすればよい。具体的には、例えば、-TCPを製造する場合、約1180より高温の温度域の-TCPの生成に適した温度を、-TCPを製造するときは、約1180より低温の温度域の-TCPの生成に適した温度を選択するのが好ましい。

20

【0025】

【実施例】

本発明を、以下の実施例により詳細に説明する。

前述したおよび以下に記載する本実施例において、全ての温度は補正せずに摂氏で示し、特記しない限り、全ての部および%は質量基準である。

【0026】

[製造例1]

( $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ ) (「リン灰石リン酸三カルシウム」) 微粉末の製造

30

容積10Lのガラス容器内において( $\text{NH}_4$ )<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>粉末257.65gを蒸留水8250mLに溶解し、続いて、これをホットプレート上で、連続的に攪拌しながら約37に加熱した。次に、Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>・4H<sub>2</sub>O粉末691.10gを前記溶液に添加した。Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>・4H<sub>2</sub>O粉末の添加に続いて、25体積%の濃度を有する濃アンモニア水( $\text{NH}_4\text{OH}$ )160mLを数分間で前記不透明溶液に加えた。引き続き前記溶液を、一定温度で120~140分間混合した。沈殿物を、濾紙を用いて濾過して分離し、60で18~24時間乾燥し、 $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ の微粉末を得た。

【0027】

40

[実施例1]

-TCP( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )粉末の製造

製造例1で得た $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ の微粉末を、酸化アルミニウムトレー中に置き(緩い粉末として広げ)、電気加熱チャンバー炉内で800まで昇温し(5~6/分の昇温速度)、800で12時間加熱した。サンプルを、前記炉内において3/分の冷却速度で室温まで冷却した。得られた全くふんわりしたサブミクロンの粒径を有する粉末は、0.3~0.4μmの粒径を有する単相の-TCPであった(フィトロックイト(Whitlockite))。

【0028】

[実施例2]

50

- TCP (  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  ) 粉末の製造

製造例 1 で得た  $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$  の微粉末を、酸化アルミニウムトレー中に置き ( 緩い粉末として広げ )、電気加熱チャンバー炉内で 1200 まで昇温し ( 5 ~ 6 / 分の昇温速度 )、1200 で 3 ~ 4 時間加熱した。次に、サンプルを、前記炉内において ( 炉のドアを僅かに開けることにより ) 10 分間で 1000 まで急冷し、続いて、1 時間未満で 500 まで冷却した。得られた粉末は、0.3 ~ 0.4  $\mu$  の粒径を有する単相の TCP であった。

【 0029 】

【 発明の効果 】

本発明によれば、化学的に均一な、単相の、サブミクロンの粒径を有する、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  およびリン酸三カルシウム ( TCP ) 粉末を低コストで商業的に製造する簡単な方法を提供することができる。

---

フロントページの続き

(74)代理人 100088328

弁理士 金田 暢之

(74)代理人 100106297

弁理士 伊藤 克博

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(72)発明者 アーメット タス

ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 3 ダルムシュタット フィクトリアシュトラッセ 6 0

Fターム(参考) 4C081 AB03 AB05 AB06 CF021 DB02 EA02 EA04 EA12