

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011年7月21日(21.07.2011)

PCT

(10) 国際公開番号

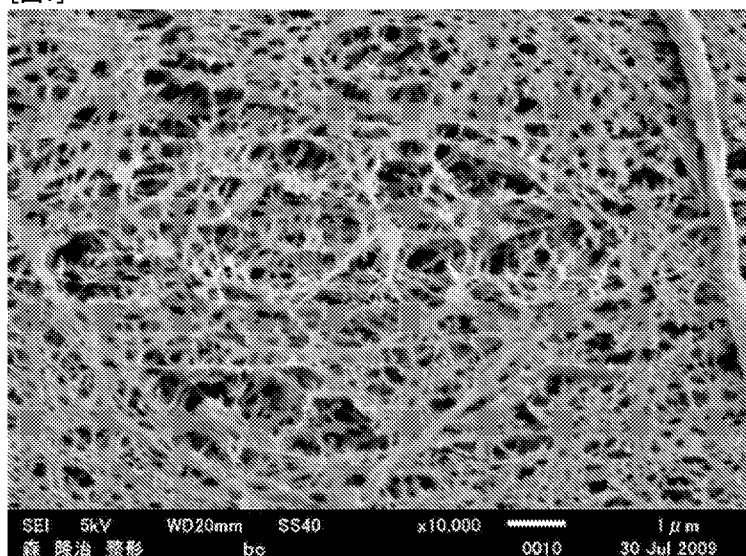
WO 2011/086788 A1

- (51) 国際特許分類:
A61L 27/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/071843
- (22) 国際出願日: 2010年12月6日(06.12.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-006468 2010年1月15日(15.01.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人島根大学(National University Corporation Shimane University) [JP/JP]; 〒6908504 島根県松江市西川津町1060 Shimane (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森 隆治 (MORI Ryuji) [JP/JP]; 〒6908504 島根県松江市西川津町1060 国立大学法人島根大学内 Shimane (JP). 中井 毅尚 (NAKAI Takahisa) [JP/JP]; 〒6908504 島根県松江市西川津町1060 国立大学法人島根大学内 Shimane (JP). 吉野 勝美 (YOSHINO Katsumi) [JP/JP]; 〒6908504 島根県松江市西川津町1060 国立大学法人島根大学内 Shimane (JP).
- (74) 代理人: 田邊 義博 (TANABE Yoshihiro); 〒6900886 島根県松江市母衣町180-25 米井ビル 田辺特許商標事務所 Shimane (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

- (54) Title: BONE CEMENT
- (54) 発明の名称: 骨セメント

[図1]



(57) Abstract: Disclosed is a bone cement characterized by being produced by mixing a bacteria cellulose powder having a medicinal agent such as an antibiotic supported thereon. It is preferred that the powder have a particle diameter of 0.2 to 0.7 mm and that the weight of the bacterial cellulose powder having the medicinal agent supported thereon relative to the weight of the powder polymer of the bone cement be 11 to 14%. An example of the bacteria cellulose is a product produced by culturing a bacterium Nata. Fibers may additionally be contained in the bone cement. The bone cement enables the release of a medicinal agent over a long period and has the same level of strength as those of conventional bone cements.

(57) 要約: 抗生物質などの薬剤を担持させたバクテリアセルロースの粉末を混合したことを特徴とする骨セメントである。粉末の粒径を0.2mm~0.7mmとし、薬剤を担持させたバクテリアセルロースの粉末の、骨セメントの粉末ポリマーに対する重量を11%~14%とするのが好ましい。

~14%とすることが好ましい。バクテリアセルロースとして、ナタ菌を培養することにより得られる生成物を挙げることができる。さらに繊維を混和することもできる。本発明により、薬剤が長期間にわたり放出され、従来の骨セメントと同等の強度を有する骨セメントを提供することができる。

WO 2011/086788 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：骨セメント

技術分野

[0001] 本発明は、骨セメントに関し、特に、薬剤が長期間にわたり放出される骨セメントに関する。

背景技術

[0002] 国内で年間1万例ほどある人工関節手術後に生じる感染症や、年間5千例ほどある骨折等に伴う感染症は、骨髄炎等の難治性の細菌感染症であり、この治療には手術による感染源の除去と4週間以上の抗生物質投与が必要となる。

[0003] しかしながら、経口や点滴による抗生剤投与は、血行の乏しい骨内残存感染巣には届きにくく、また、長期投与に伴い腎毒性などの副作用があるため、手術中に感染巣へ抗生物質含有骨セメントを留置する方法が標準的な治療方法となっている。この方法は、必要な部位のみに高濃度の抗生物質を供給できるため、副作用が少なく耐性菌にも効果がある。

[0004] しかし、従来の骨セメントの留置には2つの問題点がある。

まず、抗生物質の放出が5日程の短期間で終了してしまう点である。これは、骨セメントはポリメチルメタクリレートからなる樹脂のため疎水性であり、表面に露出している抗生物質しか放出されないためである。よって、必要とされる4週間の抗生剤治療を完結するには、副作用の多い抗生剤の全身投与を併用しなければならず患者の負担が依然として大きいという問題点があった。

[0005] 次に、治療に有効とされる量の抗生物質を混ぜると、骨セメントの強度が低下してしまうという点である。これは、ポリメチルメタクリレートに対し抗生物質が5wt%以上添加されると、樹脂の重合が阻害されるためである。場合によっては、体内で骨セメントが破損したり、粉々になって除去できなくなったりするという問題点もあった。

[0006] すなわち、従来の骨セメントは、長期間の薬効が期待できず、強度を保つためには薬剤添加量も低減しなければならないという問題点があった。

[0007] 特許文献1には、骨セメントではなく、セルロース繊維含有セメント組成物に関する発明が開示されている。これは、アスベスト含有セメントの代替物であって、補強セメントすなわち、添加により強度を向上する土木建築用のセメント技術に関する技術開示である（0003段落、0004段落、表1）。

[0008] 特許文献2には、骨セメントではなく、セルロールにポリペプチド系抗生物質の除去用材料あるいは解毒用材料を結合させる技術が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：特開平7-309655号公報

特許文献2：特開平10-85329号公報

特許文献3：WO2007/146946号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は上記に鑑みてなされたものであって、薬剤が長期間にわたり放出され、従来の骨セメントと同等の強度を有する骨セメント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

[0011] 請求項1に記載の骨セメントは、薬剤を担持させたバクテリアセルロースの粉末を混合したことを特徴とする。薬剤を担持させたとは、薬剤を含有したと言い換えることもできる。

[0012] 請求項2に記載の骨セメントは、請求項1に記載の骨セメントにおいて、粉末の粒径を0.2mm~0.7mmとしたことを特徴とする。

[0013] 請求項3に記載の骨セメントは、請求項1に記載の骨セメントにおいて、薬剤を担持させたバクテリアセルロースの粉末の、骨セメントの粉末ポリマ

一に対する重量を11%~14%としたことを特徴とする。骨セメントの粉末ポリマー、とは、骨セメント原料である粉末ポリマー、と言い換えることもできる。

[0014] 請求項4に記載の骨セメントは、請求項1に記載の骨セメントにおいて、バクテリアセルロースの乾燥重量と薬剤の乾燥重量との重量比を1:8~1:12としたことを特徴とする。

[0015] 請求項5に記載の骨セメントは、請求項1に記載の骨セメントにおいて、さらに繊維を混和したことを特徴とする。

[0016] 請求項6に記載した複合骨固定具は、金属製骨固定具を請求項1~5のいずれか一つに記載の骨セメントで被覆したことを特徴とする。

発明の効果

[0017] 本発明によれば、薬剤が長期間にわたり放出され、従来の骨セメントと同等の強度を有する骨セメントを提供することができる。

図面の簡単な説明

[0018] [図1] ナタ菌から得られたバクテリアセルロースのグレースケール写真である。

[図2] 図1に示した写真を白黒二値で表した写真である。

[図3] 薬剤を担持させ、ミルで粉砕した後のバクテリアセルロースの粉末のグレースケール写真である。

[図4] 図3に示した写真を白黒二値で表した写真である。

[図5] 引張強度の測定試験方法を説明する図である。

[図6] ステンレス繊維を添加した骨セメントの切断面を示したグレースケール写真である。

[図7] 図6に示した写真を白黒二値で表した写真である。

発明を実施するための形態

[0019] 以下、本発明の実施の形態を図面を参照しながら詳細に説明する。

本発明は、例えば、次の方法により製造および使用できる。

1) 酢酸菌（例えばナタ菌）を培養液中で培養し、バクテリアセルロースを

生成させる。

2) バクテリアセルロースに所定濃度（例えば、2 w t % ~ 5 w t %）の薬剤水溶液（例えばバンコマイシン水溶液）を吸収させた後、乾燥する。

3) 乾燥物をミルで粉砕し、篩にかけて所定の粒径（例えば、0. 2 mm ~ 0. 7 mm）のものを選別する。

4) この、薬剤を担持したセルロース粉末を、粉末のポリメチルメタクリレートに混ぜ、液体モノマーを添加して骨セメントを得る。重合時間は2分から6分程度である。このとき、必要に応じて、繊維を混和する（たとえば、直径0. 05 mm、長さ1 mmのステンレス繊維をポリメチルメタクリレートに対して50 w t %混和する）。

5) 骨セメントを定法に従い使用する。または、金属製骨固定具（適宜ねじ穴が形成されていても良い）を骨セメントで被覆し複合骨固定具を製造する。

なお、ナタ菌から得られたバクテリアセルロースの写真を図1および図2に、薬剤を担持させ、ミルで粉砕した後のバクテリアセルロースの粉末の写真を図3および図4に示した。

[0020] <実験例1>

まず、骨セメントの薬剤溶出評価試験をおこなった。骨セメントが適用される部位は、その疾患部位の特異性から薬効は4週間以上の比較的長期間にわたるものであることが望ましく、また、薬剤の有効放出量は100 ng / h · cm²以上であることが好ましい (Ensing GT, Horn JR, Mei HC, Busscher HJ, Neut D. "Copal bone cement is more effective in preventing biofilm formation than Palacos R-G." Clin Orthop Relat Res. 2008;466:1492-1498.)。ここでは、まず、粒径の相違による薬効持続期間と、薬剤の含有量の相違による薬効持続期間について検討した。

[0021] 実験は、薬剤を担持させたバクテリアセルロースの粉末の添加量を変えて添加混合した、直径4. 3 mm、長さ7. 4 mmの円柱の骨セメント固化体

(体積 107 mm^3 , 表面積 100 mm^2) を、0.9%生理的食塩水 10 ml に浸し、薬剤溶出量を測定することによりおこなった。

[0022] なお、上記粉末は、バクテリアセルロースの重量比の10倍量のバンコマイシンを担持させて得た乾燥物をさまざまな大きさの粒子に選別したものとし、骨セメント固化体は、この粉末をポリメチルメタクリレートに対して添加量（混合比）を変えて作製した。

[0023] 薬剤の溶出量の経時変化（1週間経過時、2週間経過時、3週間経過時、4週間経過時）を測定した結果を、表1に示す。なお、ここでいう溶出量とは、例えば、1週間経過時とは、0日から7日までの総放出量を単位時間（24時間×7）で割った値、4週間経過時とは、22日から28日までの放出量を単位時間で割った値、すなわち、それぞれ1週目と4週目の平均放出速度を意味する（表2、3、5についても同様である）。

[表1]

粒子径 (mm)	混合比 (wt%)	薬剤溶出量 (ng/h·cm ²)			
		第1週	第2週	第3週	第4週
0.1-0.2	13	3560	350	189	93
0.2-0.3	13	3650	430	325	164
0.4-0.5	13	3750	554	363	238
0.6-0.7	13	3650	605	386	245
0.7-0.8	13	3780	589	402	242
0.4-0.5	10	2980	405	289	81
0.4-0.5	11	3200	498	322	178
0.4-0.5	12	3750	554	363	238
0.4-0.5	14	3890	622	398	264
0.4-0.5	15	4120	654	405	285

[0024] 表から明らかなように、4週目であっても、指標である $100\text{ ng/h}\cdot\text{cm}^2$ の薬剤放出量を得るためには、粒子径が 0.2 mm 以上、混合比 $11\text{ wt}\%$ 以上であることが確認できた。

[0025] <実験例 2 >

次に、薬剤をバクテリアセルロースに担持させた場合（本発明の骨セメント）と、そのまま添加した場合（従来の骨セメント）とについて、円柱固化体による溶出実験をおこなった。また比較例として、湿潤セルロース（引用文献 2）を用いた溶出実験もおこなった。具体的には次の試験体とした。

[0026] ・試験体 1（薬剤含有セルロース添加骨セメント）：

直径 0.4 mm～0.5 mm の薬剤含有セルロース粒子をポリメチルメタクリレートに対して 13 wt % 添加した円柱試験体（円柱の大きさは実験例 1 と同様。以下同じ）。バンコマイシン添加量 20 mg。

・試験体 2（薬剤添加骨セメント）：

バンコマイシン 20 mg をポリメチルメタクリレート 160 mg に直接混和した円柱試験体。

・試験体 3（薬剤含有セルロース）：

バンコマイシン 20 mg を含んだ湿潤セルロース（特許文献 2 に開示される方法：ゲル状のナタデココを円柱に切り出し、これに 20 mg のバンコマイシンを含ませたのち乾燥させた状態としたもの）

[0027] 薬剤の溶出量の経時変化（1 週間経過時、2 週間経過時、3 週間経過時、4 週間経過時）を測定した結果を、表 2 に示す。

[表 2]

	薬剤溶出量 (ng/h・cm ²)			
	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週
試験体 1（本発明）	3750	554	363	238
試験体 2（従来例）	3452	238	161	59
試験体 3（比較例）	15560	455	53	21

[0028] 表から明らかなように、4 週目であっても、指標である 100 ng/h・cm² の薬剤放出量のあったのは、本発明のみであった。また、比較例から明らかなようにセルロースに薬剤を含まただけでは、初期に一気に薬剤が放出されてしまい、本発明に想到できる技術でないことが確認できた。

[0029] <実験例 3 >

実験例 2 の薬剤溶出効果がバンコマイシン以外の薬剤でも観測されるかを検討した。具体的には次の試験体を比較した。

[0030] ・試験体 4 (薬剤含有セルロース添加骨セメント) :

直径 0.4 mm ~ 0.5 mm の薬剤含有セルロース粒子をポリメチルメタクリレートに対して 13 wt % 添加した円柱試験体 (円柱の大きさは実験例 1 と同様。以下同じ)。ゲンタマイシン添加量 20 mg。

・試験体 5 (薬剤添加骨セメント) :

ゲンタマイシン 20 mg をポリメチルメタクリレート 160 mg に直接混和した円柱試験体。

・試験体 6 (薬剤含有セルロース) :

ゲンタマイシン 20 mg を含んだ湿潤セルロース (特許文献 2 に開示される方法 : ゲル状のナタデココを円柱に切り出し、これに 20 mg のゲンタマイシンを含ませたのち乾燥させた状態としたもの)。

[0031] 薬剤の溶出量の経時変化 (1 週間経過時、2 週間経過時、3 週間経過時、4 週間経過時) を測定した結果を、表 3 に示す。

[表3]

	薬剤溶出量 (ng/h·cm ²)			
	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週
試験体 4 (本発明)	2010	398	374	241
試験体 5 (従来例)	1987	203	168	62
試験体 6 (比較例)	14980	515	48	23

[0032] 表から明らかなように、ゲンタマイシンを用いた場合も、実験例 2 と同様に、4 週目であっても、指標となる 100 ng/h·cm² の薬剤放出量があった。従来例も比較例も、実験例 2 と同様の結果であった。また、実験例 2 と実験例 3 とから、分子構造が異なるバンコマイシンとゲンタマイシンの双方で同様の結果が得られたため、本技術は多くの薬剤において有効であると考えられた。

[0033] <実験例 4 >

次に、骨セメントの強度評価試験をおこなった。骨セメントに薬剤を添加すると強度不足を招来する。よって、薬剤を添加しない純粋骨セメントの強度（引張強度）と同レベルの強度を発揮できるものであれば好適であるため、これを指標とした。ここでは、薬剤をバクテリアセルロースに担持させて添加混合した場合（本発明の骨セメント）、薬剤をそのまま添加した場合（従来の骨セメント）、なにも添加しない純粋の骨セメントの評価をおこなった。更に、薬剤をバクテリアセルロースに担持させず、薬剤とバクテリアセルロースとを単に添加して固化した場合の評価もおこなった（これは、特許文献 1 にいう繊維強化セメントの評価といえる）。具体的には次の試験体とした。

[0034] ・試験体 1（薬剤含有セルロース添加骨セメント）：

バクテリアセルロース 2 mg にバンコマイシン 20 mg を含浸させ、乾燥後直径 0.5 mm の粒子にし、これを骨セメント 160 mg に混和した円柱試験体。

・試験体 2（薬剤添加骨セメント）：

バンコマイシン 20 mg を骨セメント 160 mg に直接混和した円柱試験体。

・試験体 3（バクテリアセルロース & 薬剤添加骨セメント）

バンコマイシン 20 mg を骨セメント 160 mg に直接混和し、更に粒径 0.5 mm のバクテリアセルロースを添加して固化した円柱試験体。

・試験体 4（純粋骨セメント）

[0035] 実験は、上記組成にて、直径 4.3 mm、長さ 10 mm の円柱試験体を作製し、これを図 5 に示したように 5.5 mm 隔てた支持台に載置して、下部の中央に深さ 0.2 mm の切れ込みを入れ、中央上から荷重をかけることによりおこなった。

[0036] 引張強度試験による破断荷重は、次の通りであった。

・試験体 1：121 N

- ・試験体 2 : 92 N
- ・試験体 3 : 95 N
- ・試験体 4 : 125 N

以上の結果から、本発明のみが純粋骨セメントと同等の引張強度を発揮し、また、試験体 2 と試験体 3 の結果から明らかなように、薬剤とバクテリアセルロースとを単に添加しただけでは効果的な強度向上は得られないことが確認できた。

[0037] 次に、粒径による引張強度、および、薬剤の含有量による引張強度の変化を検討した。実験では、バクテリアセルロースの重量比の 10 倍量のバンコマイシンを担持させて得た乾燥物をさまざまな大きさの粒子に選別し、これをポリメチルメタクリレートに対して添加量を変えて円柱固化体を作製した。固化体の大きさは実験例 4 と同様とした。

[0038] 引張強度の測定結果を、表 4 に示す。

[表4]

粒子径 (mm)	混合比率 (wt%)	引張強度 (N)
0.1-0.2	13	124
0.2-0.3	13	123
0.4-0.5	13	121
0.6-0.7	13	116
0.7-0.8	13	105
0.4-0.5	10	125
0.4-0.5	11	123
0.4-0.5	12	121
0.4-0.5	14	115
0.4-0.5	15	102

表から明らかなように、強度を維持するには、粒子径は 0.7 mm 以下、好ましくは 0.5 mm 以下、混合比率は 14 wt % 以下、好ましくは 13 wt % 以下、更に好ましくは 12 wt % 以下であることが分かった。

[0039] 以上の実験から、バクテリアセルロースに薬剤を担持させると重合を阻害せず、薬剤放出期間の観点からも強度の観点からも好適な骨セメントを得られることを確認できた。粉末粒径は0.2mm~0.7mmが好ましく、粉末ポリマーに対する、バクテリアセルロース粉末の重量は11%~14%が好ましい。

[0040] なお、一般的な混和例としては、

セメント（粉末ポリマー）	40重量部
バクテリアセルロース乾燥質量	0.3~0.8重量部
薬剤乾燥質量	4~6重量部
液体モノマー	18~25重量部

とすることができる。

[0041] なお、酢酸菌によるバクテリアセルロースは、太さが数十ナノメートルの3次元のメッシュ構造を有するセルロース繊維であり、湿潤した状態で液体薬剤を含浸させると、乾燥重量比で、バクテリアセルロース：薬剤=1：8~1：12となる。

[0042] 次に、更に繊維を混和した骨セメントの薬剤溶出評価試験とその強度評価試験をおこなった。繊維は、ステンレス繊維またはポリエチレン繊維を用いた。

[0043] <実験例5>

まず、薬剤溶出評価試験をおこなった。具体的には、次の試験体を比較した。

・試験体1（薬剤含有セルロース添加骨セメント（繊維無添加））：

直径0.4mm~0.5mmの薬剤含有セルロース粒子をポリメチルメタクリレートに対して13wt%添加した円柱試験体（円柱の大きさは実験例1と同様。以下同じ）。バンコマイシン添加量20mg。

[0044] ・試験体2（ステンレス繊維10%）：

ポリメチルメタクリレートに対するステンレス繊維量を10wt%（16

mg) として、上記試験体 1 の組成に追加混和して得た円柱試験体。なお、ステンレス繊維は、直径 0.05 mm、長さ 1 mm のものを用いた（以下ステンレス繊維について同じ）。

・試験体 3（ステンレス繊維 50%）：

ステンレス繊維量を 50 wt%（80 mg）として、上記試験体 1 の組成に追加混和して得た円柱試験体。

・試験体 4（ステンレス繊維 80%）：

ステンレス繊維量を 80 wt%（128 mg）として、上記試験体 1 の組成に追加混和して得た円柱試験体。

[0045] ・試験体 5（ポリエチレン繊維 0.3%）：

ポリメチルメタクリレートに対するポリエチレン繊維量を 0.3 wt%（0.48 mg）として、上記試験体 1 の組成に追加混和して得た円柱試験体。なお、ポリエチレン繊維は、直径 0.03 mm、長さ 20 mm のものを用いた（以下ポリエチレン繊維について同じ）。

・試験体 6（ポリエチレン繊維 1%）：

ポリエチレン繊維量を 1 wt%（1.6 mg）として、上記試験体 1 の組成に追加混和して得た円柱試験体。

・試験体 7（ポリエチレン繊維 3%）：

ポリエチレン繊維量を 3 wt%（4.8 mg）として、上記試験体 1 の組成に追加混和して得た円柱試験体。

[0046] ・試験体 8（薬剤添加セメント（繊維無添加））：

ポリメチルメタクリレート 160 mg にゲンタマイシン 20 mg を直接混和した円柱試験体。

・試験体 9（ステンレス繊維 40%）：

ポリメチルメタクリレート 160 mg に、ゲンタマイシン 20 mg とステンレス繊維 64 mg（ポリメチルメタクリレート粉末に対して 40 wt%）とを添加して得た円柱試験体。

・試験体 10（ポリエチレン繊維 1%）：

ポリメチルメタクリレート160mgに、ゲンタマイシン20mgとポリエチレン繊維1.6mg（ポリメチルメタクリレート粉末に対して1wt%）とを添加して得た円柱試験体。

[0047] 薬剤の溶出量の経時変化（1週間経過時、2週間経過時、3週間経過時、4週間経過時）を測定した結果を、表5に示す。

[表5]

	薬剤溶出量(ng/h·cm ²)			
	第1週	第2週	第3週	第4週
試験体1（薬剤含有セルロース添加）	3750	554	363	238
試験体2（+ステンレス10%）	3890	690	420	295
試験体3（+ステンレス50%）	3850	850	692	495
試験体4（+ステンレス80%）	3960	865	730	520
試験体5（+ポリエチレン0.3%）	3950	510	389	250
試験体6（+ポリエチレン1%）	3890	815	705	504
試験体7（+ポリエチレン3%）	4250	859	741	545
試験体8（薬剤のみ添加）	3452	238	161	59
試験体9（+ステンレス40%）	3550	270	158	65
試験体10（+ポリエチレン1%）	3420	228	184	69

[0048] 表から明らかなように、薬剤含有セルロース（試験体1）に、ステンレス繊維またはポリエチレン繊維を追加混和した場合には、薬剤放出量がさらに増加することが分かった。すなわち、より長期間の薬剤放出効果が確認できた。この増加割合は、時間とともに顕著となり、第4週の放出量はステンレス50wt%混和やポリエチレン3wt%混和で約2倍にもなった。また、ステンレス繊維やポリエチレン繊維の混和量が多いほど薬剤放出量が増加することがわかった。一方、バクテリアセルロースを含まない場合（試験体8）には、ステンレス繊維やポリエチレン繊維を混和しても薬剤放出量はほとんど増加しなかった。

[0049] この結果から、ステンレス繊維やポリエチレン繊維の混和は、本発明のバクテリアセルロースを用いた場合に効果があるのであって、独立した効果は有さないことが確認できた。なお、従来の骨セメントに用いられる薬剤の粒子径は、0.1mm以下であることから（G Lewis, S Janna. Estimation of

the optimum loading of an antibiotic powder in an acrylic bone cement. Acta Orthopaedica 2006; 77: 622-627 .) 、薬剤含有セルロース粒子の径は、0. 2 mm程度以上が望ましいと考えられる。

[0050] <実験例 6 >

次に、繊維を添加した場合の骨セメントの強度評価試験をおこなった。試験体の組成は実験例 5 と同一とし、同一組成のものは、同一の試験体番号とした。試験は、実験例 4 と同様にしておこなった。

[0051] 引張強度試験による破断荷重は、次の通りであった。

- ・試験体 1 : 1 2 1 N
- ・試験体 2 : 1 2 6 N
- ・試験体 3 : 1 4 1 N
- ・試験体 4 : 8 1 N
- ・試験体 5 : 1 1 9 N
- ・試験体 6 : 1 2 4 N
- ・試験体 7 : 9 4 N
- ・試験体 8 : 9 2 N
- ・試験体 9 : 1 1 2 N
- ・試験体 1 0 : 8 9 N

[0052] 以上の結果から、薬剤含有セルロースとステンレス繊維とを混和すると、条件により強度が上昇することが確認できた。また、ポリエチレン繊維の場合は、強度維持が可能であることが確認できた。すなわち、繊維を適正量混和した場合には、薬剤の長期放散効果を高めつつ、強度を維持ないし向上する骨セメントが得られることが確認できた。

[0053] なお、実際の使用に当たっては、金属繊維の場合は、骨に十分に適合するため、すなわち、不定形の骨の隙間に入り込ませるため、直径0. 1 mmより小さく、長さが2 mmよりも小さな繊維を用いることが好ましい。図 6 および図 7 に実験例 5 の試験体 3 (ステンレス繊維を添加した骨セメント) の

写真を示した。黒い円状の部分が薬剤含有セルロースであり（径0.4～0.5mm）、白い部分がステンレス繊維（径0.05mm）である。

[0054] なお、柔軟なポリエチレン繊維の場合は、長さに関しては20mm程度のものでも実用に適しているといえる。

[0055] なお、骨セメントは、生体内で使用することを想定していることから、素材としては、ナイロン繊維や絹糸繊維やコラーゲン繊維、チタン繊維も採用可能である。

産業上の利用可能性

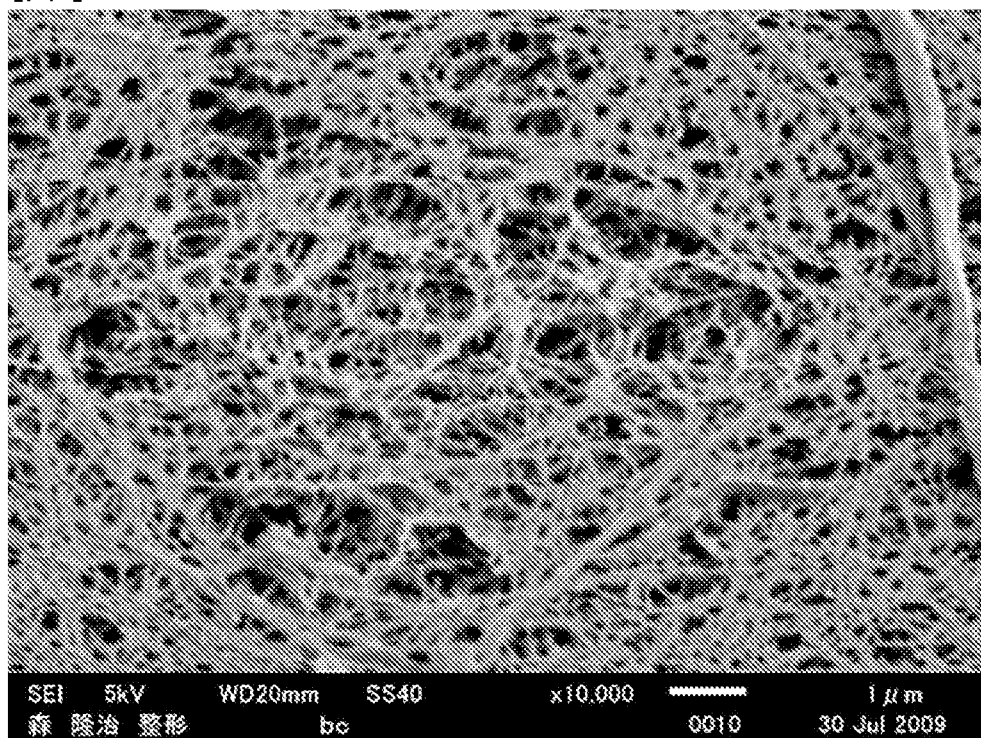
[0056] 本発明の骨セメントを用いて、感染した金属インプラント治療に役立てることができる。まず、感染した金属インプラントを抜き取り、代替インプラントとして抗菌剤担持バクテリアセルロース骨セメントを一時的に挿入する。これにより、感染症を制圧するとともに、空間を保つことが可能となる。その後、再度金属インプラントを挿入すればよい。

[0057] また、感染した骨折の治療にも役立てることができる。金属製骨固定具の周囲を本発明の骨セメントで被覆し、複合骨固定具を作製する。これを骨折した骨に埋め込み固定すればよい。これにより、感染症を制圧でき、そのまま骨を固定可能となる。なお、セメント髓内釘の回旋を防止する横止めスクリューを本発明の骨セメントで作製してもよい。

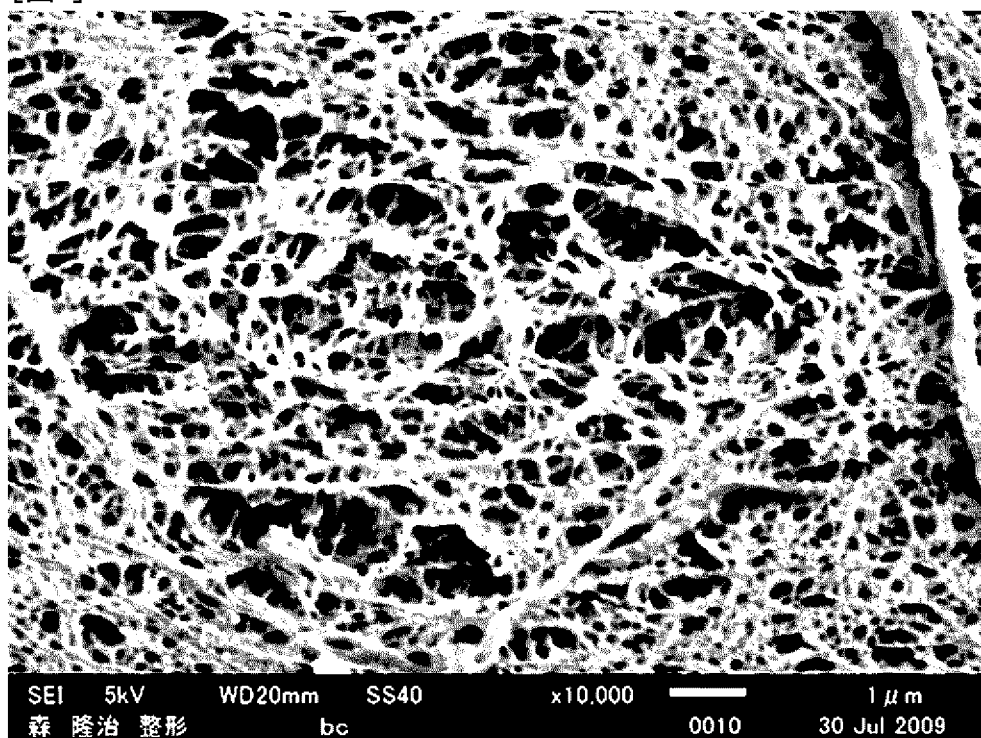
請求の範囲

- [請求項1] 薬剤を担持させたバクテリアセルロースの粉末を混合したことを特徴とする骨セメント。
- [請求項2] 粉末の粒径を0.2mm～0.7mmとしたことを特徴とする請求項1に記載の骨セメント。
- [請求項3] 薬剤を担持させたバクテリアセルロースの粉末の、骨セメントの粉末ポリマーに対する重量を11%～14%としたことを特徴とする請求項1に記載の骨セメント。
- [請求項4] バクテリアセルロースの乾燥重量と薬剤の乾燥重量との重量比を1:8～1:12としたことを特徴とする請求項1に記載の骨セメント。
- [請求項5] さらに繊維を混和したことを特徴とする請求項1に記載の骨セメント。
- [請求項6] 金属製骨固定具を請求項1～5のいずれか一つに記載の骨セメントで被覆したことを特徴とする複合骨固定具。

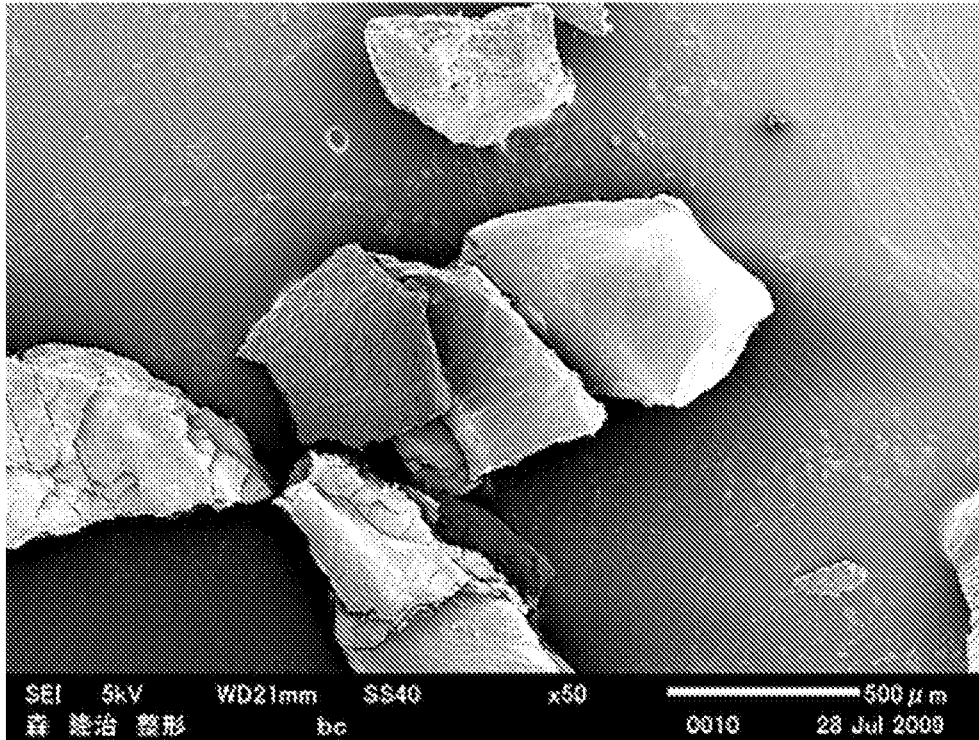
[图1]



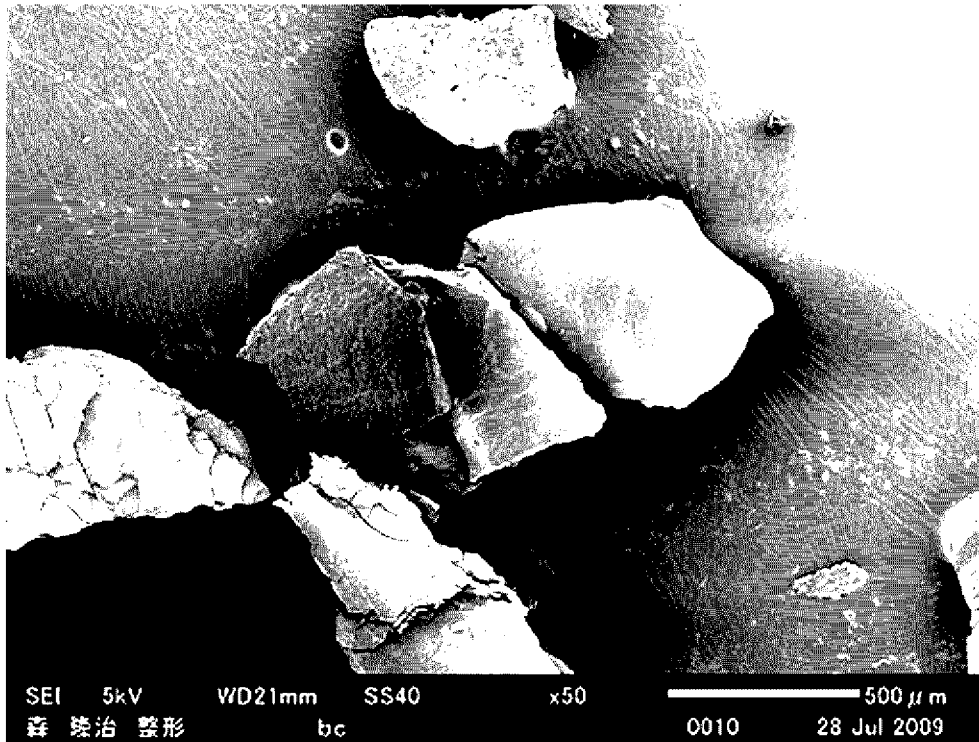
[图2]



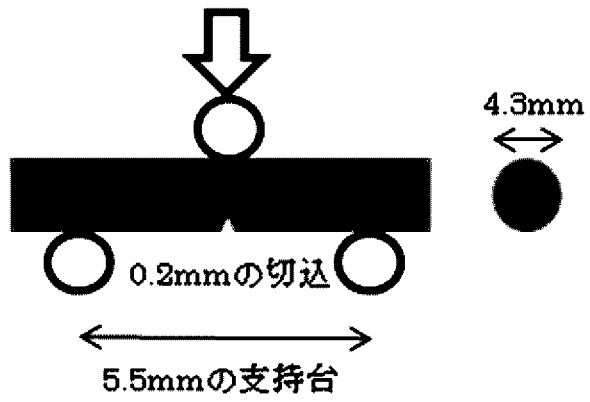
[図3]



[図4]



[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/071843

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L27/00 (2006.01) i

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)

A61L27/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII), CAPlus (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2008-501455 A (Scil Technology GmbH), 24 January 2008 (24.01.2008), claims; paragraph [0143]; examples & US 2009/48145 A1 & EP 1604693 A1	1-6
Y	WO 2008/041774 A1 (Independent Administrative Institution National Institute for Materials Science), 10 April 2008 (10.04.2008), claims; page 18, lines 5 to 18 (Family: none)	1-6
Y	JP 2007-151680 A (Hi-Lex Corp.), 21 June 2007 (21.06.2007), paragraph [0013] (Family: none)	1-6

 Further documents are listed in the continuation of Box C. 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
21 January, 2011 (21.01.11)Date of mailing of the international search report
01 February, 2011 (01.02.11)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/071843

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/026596 A1 (Nagoya University), 06 March 2008 (06.03.2008), paragraph [0006] & EP 2062604 A1	5, 6
Y	JP 2008-539916 A (InnoTERE GmbH), 20 November 2008 (20.11.2008), page 4, lines 15 to 19 & US 2008/194729 A1	5, 6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61L27/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61L27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2011年
日本国実用新案登録公報	1996-2011年
日本国登録実用新案公報	1994-2011年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), CPlus(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2008-501455 A (シル テクノロジー ゲーエムベーパー) 2008.01.24, 特許請求の範囲、段落【0143】、実施例 & US 2009/48145 A1 & EP 1604693 A1	1-6
Y	WO 2008/041774 A1 (独立行政法人物質・材料研究機構) 2008.04.10, 請求の範囲、第18頁第5-18行 (ファミリーなし)	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.01.2011

国際調査報告の発送日

01.02.2011

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

馬場 亮人

4C

4043

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2007-151680 A (株式会社ハイレックスコーポレーション) 2007.06.21, 段落【0013】 (ファミリーなし)	1-6
Y	WO 2008/026596 A1 (国立大学法人名古屋大学) 2008.03.06, 段落 [0006] & EP 2062604 A1	5, 6
Y	JP 2008-539916 A (インノテレー・ゲゼルシャフト・ミト・ベシユ レンクテル・ハフツング) 2008.11.20, 第4頁第15-19行 & US 2008/194729 A1	5, 6