

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5982730号
(P5982730)

(45) 発行日 平成28年8月31日(2016.8.31)

(24) 登録日 平成28年8月12日(2016.8.12)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 L 27/00 (2006.01) A 6 1 L 27/00 H

請求項の数 19 (全 11 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2015-511483 (P2015-511483) (86) (22) 出願日 平成25年4月12日 (2013.4.12) (65) 公表番号 特表2015-520636 (P2015-520636A) (43) 公表日 平成27年7月23日 (2015.7.23) (86) 国際出願番号 PCT/US2013/036418 (87) 国際公開番号 W02014/168631 (87) 国際公開日 平成26年10月16日 (2014.10.16) 審査請求日 平成26年10月28日 (2014.10.28)</p>	<p>(73) 特許権者 513247189 エムオー エスシーイー コーポレイショ ン アメリカ合衆国、ミズーリ州 65401 、ローラ、ハイポイント ノース 404 0 (74) 代理人 100071054 弁理士 木村 高久 (72) 発明者 エング、スティーブン アメリカ合衆国、ミズーリ州 65401 、ローラ、ウエスト サーティーンズ ス トリート 900 審査官 近藤 政克</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体活性ガラススカフォールド、及び製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体活性ガラス繊維と生体活性ガラスビーズとを含むシールドされたガラススカフォールドであって、

前記繊維及びビーズのいくつかが互いに融合された凝集物を有し、

前記凝集物が、融合ガラスのシールドによって包み込まれ、

前記シールドがその中に孔を有している、シールドされたガラススカフォールド。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のシールドされたガラススカフォールドにおいて、前記孔が、10 μm ~ 200 μm の寸法であることを特徴とする、シールドされたガラススカフォールド。

10

【請求項 3】

請求項 1 に記載のシールドされたガラススカフォールドにおいて、ばら繊維及びビーズを更に含むことを特徴とする、シールドされたガラススカフォールド。

【請求項 4】

請求項 1 に記載のシールドされたガラススカフォールドにおいて、前記繊維及びビーズが、45 S 5 生体活性ガラスを含むことを特徴とする、シールドされたガラススカフォールド。

【請求項 5】

請求項 1 に記載のシールドされたガラススカフォールドにおいて、前記繊維が、20 μm ~ 3 mm の長さで 300 nm ~ 30 μm の直径であることを特徴とする、シールドされ

20

たガラススカフォールド。

【請求項 6】

請求項 1 に記載のシールドされたガラススカフォールドにおいて、前記ビーズの 90% が、30 ~ 425 μm の直径であることを特徴とする、シールドされたガラススカフォールド。

【請求項 7】

請求項 1 に記載のシールドされたガラススカフォールドにおいて、10 ~ 50% の繊維と 40 ~ 90% のビーズが存在することを特徴とする、シールドされたガラススカフォールド。

【請求項 8】

請求項 1 に記載のシールドされたガラススカフォールドにおいて、25% の繊維と 75% のビーズが存在することを特徴とする、シールドされたガラススカフォールド。

10

【請求項 9】

シールドされたガラススカフォールドを調製する方法であって、
 1) 生体活性ガラスビーズを生体活性ガラス繊維と混合し、凝集物を形成する工程と、
 2) 前記凝集物を焼結する工程と、
 3) 前記焼結凝集物を、3600 °F (1982 °C) ~ 5100 °F (2815 °C) の温度を有する火炎を通して落下させて、ガラス状の外表面を形成する工程と、
 4) 前記生じたシールドされたガラススカフォールドを冷却し回収する工程と、を含むことを特徴とする、方法。

20

【請求項 10】

請求項 1 に記載のシールドされたガラススカフォールドにおいて、前記凝集物が、骨ラップと、
 複合材料と、
 骨又は軟組織パテと、
 止血装置と、
 整形外科又は脊椎関連インプラントと、
 外部包帯と、
 骨セメント又は骨にかわとからなる群から選択されるスカフォールドであることを特徴とする、シールドされたガラススカフォールド。

30

【請求項 11】

シールドされたガラススカフォールドを調製する方法であって、
 1) 生体活性ガラスビーズと繊維から、生体活性ガラス凝集物を形成する工程と、
 2) 坩堝内に配置し、900 °C ~ 1100 °C に 10 分 ~ 20 分の時間にわたって加熱し、次いで冷却して、焼結凝集物を形成する工程と、
 3) 前記焼結凝集物を、火炎を通して落下させる工程と、
 4) 冷却してシールドされたガラススカフォールドを形成する工程と、を含むことを特徴とする、方法。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の方法において、中央の円筒状軸方向開口部が、坩堝内に形成されることを特徴とする、方法。

40

【請求項 13】

請求項 11 に記載の方法において、前記ガラス粉末が、90% が 53 μm 未満の 25 μm の平均粒径に破碎されることを特徴とする、方法。

【請求項 14】

シールドされたガラススカフォールドを調製する方法であって、
 1) 生体活性ガラスビーズと繊維から、生体活性ガラス繊維および粒子凝集物を形成する工程と、
 2) 坩堝内に配置し、前記ガラス転移温度よりも高い温度かつ前記ガラス融解温度よりも低い温度に加熱し、次いで冷却して、焼結凝集物を形成する工程と、

50

3) 前記焼結凝集物を、3600°F(1982°C)~5600°F(2815°C)の温度を有する火炎を通して落下させる工程と、

4) 前記生じたシールドされたガラススカフォールドを冷却し回収する工程と、を含むことを特徴とする、方法。

【請求項15】

請求項14に記載の方法において、前記シールドされたガラススカフォールドが、結晶化するために更なる加熱処理を受けることを特徴とする、方法。

【請求項16】

請求項14に記載の方法において、前記焼結凝集物が、骨ラップと、
複合材料と、
骨又は軟組織パテと、
止血装置と、
整形外科又は脊椎関連インプラントと、
外部包帯と、
骨セメント又は骨にかわとからなる群から選択されるスカフォールドを形成するよう利用されることを特徴とする、方法。

10

【請求項17】

請求項14に記載の方法において、前記ガラス繊維及び粒子が、90%が53µm未満の25µmの平均粒径に破碎されることを特徴とする、方法。

20

【請求項18】

請求項14に記載の方法において、中央の円筒状軸方向開口部が、坩堝内に形成されることを特徴とする、方法。

【請求項19】

ガラススカフォールドを調製する方法であって、
1) 2つ以上の異なるガラス組成物から生体活性ガラス凝集物を形成する工程と、
2) 前記生体活性ガラス凝集物を前記ガラス転移温度よりも高い温度かつ前記ガラス融解温度よりも低い温度に加熱し、次いで冷却して、焼結凝集物を形成する工程と、を含むことを特徴とする方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、組織修復及び組織再生を容易にするための哺乳類への埋め込み用の生体適合性スカフォールドに関する。

【背景技術】

【0002】

多孔質生体活性ガラススカフォールドは、しばらく前から生体材料設計の関心の対象となってきた。治癒プロセスを刺激し、組織増殖を促進することができるミクロ構造は、最終的に分解する材料からつくられ、魅力的である。ただ残念なことに、高多孔質材料は、主な損失の原因であり得る低い強度を本質的に有する。克服されるべき別の主な障害は、多孔質スカフォールドの不良な取り扱い性であり、これらが取り扱われる場合容易に壊れ、一緒にもつれ合ってしまう易く、結局意図された目的に効力がなくなる可能性があるためである。大多数の整形外科関連工業は、それらの装置において死体の骨の高密度粒子、リン酸カルシウム系セラミックス、又は生体活性ガラスを使用し、なぜなら、これらが必要とされる強度及び手術中に要求される取り扱い性を有するからである。

40

【0003】

45S5及びS53P4などのケイ酸塩系生体活性ガラスの使用は、整形外科インプラントなどの埋め込み可能な装置の使用のために、米国食品医薬品局及び他の世界安全性機関によって承認された製品において現在使用され、三次元多孔質スカフォールドを作り出すことができることが既知である。45S5及びS53P4と同様な組成を有するガラス

50

は、ガラスのそれぞれのガラス転移温度 (T_g) よりも高い温度で加熱される場合、急激に結晶化し、従来の加熱処理による粘着性焼結を結晶化なしでは困難にする。従って、現在のところ、ケイ酸塩ガラスから構成される非晶質、強靱かつ多孔質のスcaffoldsで商業的に利用可能なものはない。追加的シリカと組み合わせられた複数のアルカリ元素及びアルカリ土類元素を含むより広範な使用範囲を有するガラスが、この要求を満たすために開発されてきたが、これらガラスは、45S5及びS53P4よりもゆっくとヒドロキシアパタイト (HA) に変換し、従って、これら scaffolds のいずれも、現時点で何れかの臨床的市場のために米国食品医薬品局 (FDA) によって承認された使用可能な製品ではない。

【0004】

500 μm を超えるケイ酸塩ガラス粒子は、体液と完全に反応し、ヒドロキシアパタイト (HA) として既知である骨の無機成分に変換されるのに数年を要し得、なぜなら、ガラスの大きな粒子 ($> 500 \mu\text{m}$) が、自然組織に再構築するのに数年を要するポイドを治癒組織内に残し、大きな粒子は比較的小さな表面積質量比を有し、これが骨又は血管による組織貫通を可能にしないためである。

【0005】

組織貫通を可能にする多孔質 scaffolds では、体液との反応に使用可能な表面積は比較的大きく、scaffolds 全体を通して貫通するので、このことが HA 及び最終的再構築への変換時間を著しく低減する。ケイ酸塩ガラス 45S5 の HA への変換動態は、一旦シリカゲル層が拡散バリアになるために十分に大きい厚さを達成すると、収縮体積モデルから拡散モデルにまで遅くなることが示されている。これは、45S5 から構成される多孔質 scaffolds が、数年を要し得る匹敵する寸法の固形ガラス 45S5 ビーズとは対照的に、数週間のうちに HA に変換する理由である。

【0006】

ガラスを処理し、多孔質 scaffolds を製造する場合、粒子状ガラスの結晶化特性及びガラス転移特性は重要である。比較的低濃度のガラス形成酸化物並びに比較的高濃度のアルカリ及びアルカリ土類酸化物から構成されるガラス組成物は、ガラス転移温度よりも高く加熱される場合、急激に結晶化する傾向があり、これが粘性流による結合を困難にする。従って、従来の熱的処理によってこれらガラスから多孔質材料又は scaffolds を強靱にするための能力は、不可能であった。

【0007】

典型的には、ガラスはガラス転移温度以上で加熱し、粘性流に適切な粘度にすることによって結合される。このプロセスを可能にするための時間量及び必要とされる流量に依存して、処理に使用される粘度は、用途によって異なる可能性がある。かかる用途に使用されるガラスは、イオンの移動性が高いために、処理温度での結晶化に抵抗するよう設計される。ガラスがより流動性であれば、典型的にはガラスが結晶化することがより容易であり得るが、これはガラス組成が結晶相にどれほど近いのか、又はガラスが結晶化することを可能にするための活性化エネルギーがどれほど大きいかによって依存する。

【0008】

結合のこの方法から利益を被ると思われるガラスは、原子が再配列し結晶を形成し始めることを可能にするために比較的低いエネルギー入力を必要とする。結晶の形成、特に粒子表面での形成は、これら粒子の粘性流を阻害することである。ガラスから結晶化する結晶相は、典型的には、結晶化に必要とされる温度よりも非常に高い温度で融解し、従って、結晶は焼結プロセスにおいて補助する粘性流を形成することはない。これに加えて、ガラス成分の体積に対する表面積比が増加すると同時に、結晶化に向かう傾向性が増加し、それ故、成分が小さくなればなるほど、表面結晶化に向かう傾向性が大きくなり、結合が阻害される。

【0009】

scaffolds、特に移植骨としての使用に設計されるものは、高多孔性 ($> 50\%$) であるべきで、ガラス粒子並びに他の有機及び無機成分から構成されるスラリーを、焼結

10

20

30

40

50

前にゆっくりと焼き尽くされねばならない予備成形物（発泡体又はスポンジ若しくは他の多孔質ポリマー）に注入することによって成形される場合が多い。予備成形物の所望のミクロ構造を維持するために、加熱速度は、典型的には、焼結温度まで数 / 分で低く維持され、次いでガラス / セラミックスカフォールドの熱衝撃を排除するように、焼結された部分がゆっくりと冷却される。急激に結晶化するガラス（45S5及びS53P4）については、これら方法は、強靱なガラススカフォールドを製造する上で有効ではない。

【0010】

図1に示すグラフは、以下の発明の可能な熱処理に関する使用可能な関心領域を記載する。生体活性ガラスの焼結は、時間 - 温度結晶化依存的プロセスであり、1つの構成要素も無視することができない。

10

【0011】

典型的には、文献で検討されたスカフォールドは粗く鋭利であり、これはベンチスケール試験では問題ではないが、手袋に穴をあけることなくインプラント材料を圧縮したい整形外科医などの臨床医には非常に問題であり得る。穴があけられた手袋は、臨床医及び患者を可能な疾患感染に曝し、インプラント材料が臨床医の皮膚を貫通する場合、臨床医がこれによって負傷する可能性がある。従って、ケイ酸塩系45S5又はS53P4生体活性ガラスから構成される完全な非晶質スカフォールドは、現在のところ、臨床的使用のためにFDAによって承認されているものはない。

【0012】

スカフォールドの表面粗さは、取扱いの観点からは確かに不都合であるが、骨パテなどの製品又はばら顆粒などの単相インプラント材料であっても、粗いエッジは、それぞれのスカフォールドを互いに絡ませ粒子の流動性を低減させる。この流動性における低減は、パテそれ自体が取扱い性を改善するための潤滑剤として作用するために、パテが取り込むことができる全体的なスカフォールド装填量を低減する。破壊されたエッジからの破片もまた、マクロファージが小粒子を除去し / 飲み込もうとするために、全体の免疫応答を増加することができる。

20

【0013】

従って、結晶化への高い親和性を有するケイ酸塩系生体活性ガラスの結合の方法への要求が存在する。

【発明の概要】

30

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の1つの概念は、非晶質シールドによって包囲された内部多孔質ミクロ構造スカフォールドを有し、揮発性成分、若しくは結合剤及び空孔形成剤なしに調製されるガラス、ガラス - セラミック、又はセラミックピースである。このシールドは、多孔質ミクロ構造の全体強度を増大すると同時に内部多孔質ミクロ構造を保護するよう作用し、ピースそれ自体によって、又は骨又は軟組織の増強又は再生で使用される生物学的に分解可能なパテなどの装置内の何れかによってピースの流動性を改善するよう作用する。ピースの内部に存在する開放多孔性は、固体粒子又は球と比較するとき、インビボでの増強された分解性を可能にし、全てのタイプの骨、軟組織、血管、及び神経を含む組織の増殖も促進する。内部ミクロ構造のいくつかの例は、方向性配向された又はランダムに配向された繊維網、ガラスピースと混合されたランダムに配向された繊維網であり、又はガラス粒子の部分的融合によって形成された相互接続された孔から構成され得るものである。シールドされたスカフォールドは、少し例を挙げれば、分解、生物学的刺激、又は抗菌特性を制御する目的で、1つ以上のガラス組成物を含んでもよい。

40

【0015】

本発明は、多孔質スカフォールドをパッケージし、埋め込み前にスカフォールド強度及び潤滑性を増大させ、独立型移植材料又はパテの成分として使用される場合の取り扱い性を改善する封入されたシェル内のスカフォールドの所望の分解性及び多孔質ミクロ構造を保持する方法に関与する。従って、生体活性ガラススカフォールドミクロ構造を保護する

50

ことは、埋め込み前及び埋め込み中に行うことができ、整形外科、脊椎、及び軟組織損傷治癒などの市場において利用可能なミクロ構造を強化するであろう。

【0016】

本発明の実施においては、生体活性ガラスの粉末が粉碎され湿潤される。湿潤された粉末は混合され、一緒に湿潤粒子スティックを作成し、凝集物を形成し、これが次いで焼結され又はパテとして使用される。別の実施形態は、同様な方法（即ち、ガラス繊維とガラスビーズを混合し、振動することによって繊維ボールが作成され、これが今度は、加熱処理のためにセラミック坩堝内に配置される絡み合う構造を形成する）によって作成された焼結繊維顆粒から構成される。生じた多孔質で強靱な顆粒は、焼結繊維及びビーズからなる。別の実施形態は、前述された絡み合う繊維及びビーズを使用し、絡み合う構造を、火炎を通して落下させることによって顆粒を火炎焼結し、これが未結合又はばらの（緩んだ状態の）繊維又はビーズのコアを包囲する比較的滑らかな多孔性シールドを形成させる。別の実施形態は、まず初めに粒状物又は繊維状のスcaffoldsを坩堝内で焼結させること、次いで火炎内で加熱して、表面層シールドを形成すること、並びに一旦これが火炎を通過したら、これを使用できる状態で回収することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】ガラス転移曲線の図である。

【図2】焼結ガラス繊維/ビーズscaffolds粒子の写真である。

【図3】図2のscaffolds粒子の表面の拡大図である。

【図4】本発明の方法で使用される装置の概略図である。

【図5】中央の空洞で凝集物を保持する坩堝の図である。

【図6】焼結され融合された繊維/ビーズ顆粒の写真である。

【図7】半分に切断された図6の繊維/ビーズ顆粒の写真である。

【図8】多数の未焼結粒子scaffoldsボールの写真である。

【図9】焼結ビーズscaffolds粒子の写真である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

組織工学のためのscaffoldsは、生体活性ガラスから形成され得る。生体活性ガラスは、ケイ酸塩生体活性ガラス、ホウ酸塩生体活性ガラス又はリン酸塩生体活性ガラスであることができる。全てのこれらガラスが本発明で使用され得るが、45S5及びS53P4などのケイ酸塩生体活性ガラスが好ましい。ケイ酸塩生体活性ガラスは、一般的に、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、五酸化リン及びシリカの組成を有し、かかるガラス組成は、約45～60モル%のシリカとリン酸塩に対するカルシウムの2～10モル比を有する。この組成又は同様な組成を有するガラス材料は、ガラス材料を骨に容易に結合する、水性環境において材料表面上にシリカリッチ層及びリン酸カルシウム膜の形成を示す。界面層における45～60モル%のシリカ含量が、scaffolds、自然骨及び軟組織材料の間の結合の形成を促進するためのリン酸カルシウム膜を伴うシリカリッチ層の形成に好都合であることが一般的に知られているが、マグネシア、酸化カリウム、酸化ホウ素、及び他の化合物などの組成物の添加を通して、組成変動がなされ得る。

【0019】

ガラス化合物は、材料が非晶質である間に、材料が融解され繊維に引き抜かれ得る場合、より容易に繊維に形成される。繊維引き抜きプロセス中に脱ガラス化作用なく繊維形態に作成され得る生体活性及び生体吸収性材料は、高いシリカ含量と、繊維に引き抜かれる場合、非晶質構造を維持するために有効な混合されたアルカリをもたらすために酸化ナトリウムと酸化カリウムの双方を必要とする。繊維に容易に引き抜かれ得る混合されたアルカリと高シリカ含量ガラスの種々の化合物は、生体活性及び生体吸収性の双方を示した。

【0020】

ガラスを結晶化させることでの第1のステップは、ガラス内での核の形成である。核は、表面上などのガラス内の不完全性によって、又は熱的処理によって形成され得る。核形

10

20

30

40

50

成及びガラスセラミックの成長に関する多数の研究があり、特に $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Si}_3\text{O}_9$ ガラスは興味深く、なぜなら、結晶化される場合、これが相 4 5 S 5 形態であるためである。ガラスは、核形成及び結晶成長を抑制するように、核形成温度範囲を通して急激に加熱され（最低でも 300 ~ 400 / 分から 200, 000 / 秒を超えるまでの加熱速度）、これによって、短時間（< 1 秒 ~ 10 分又は 20 分）で粒子の間に粘性流が発生することを可能にし、次いで 1000 ~ 2500 / 分から 200, 000 / 秒の速度で再び冷却する。この高速加熱及び冷却の方法は、高い結晶化親和性を有するガラスの結晶化作用を低減し、多孔質スカフォールドの形成を可能にする。

【0021】

繊維/ビーズ未焼結スカフォールドの各成分（繊維及びビーズ）はそれ自体が、個々の繊維又はビーズからつくられた流動可能な材料である。この2つを合わせ、約 25 μm のサイズに破碎し、軽く振蕩する場合、繊維及びビーズは互いに絡み合い、図 8 に示すような、約 0.5 ~ 4 mm の直径であり、感触が柔らかな、更に圧縮可能なボールを形成する。この圧縮性は、個々のガラス成分から起こり、これは個々の成分を軽く焼結するか、又は当該技術分野で既知の他の生体活性スカフォールドなどのポリマー相と一緒に結合される場合よりもはるかに強い。個々のガラス成分は、移動しかつ再構成することができ、これは、従来のスカフォールド材料を超えて著しく有利である。

【0022】

ガラス粒子のみを使用することも可能であり、これは約 25 μm まで破碎され、ボールを形成するよう使用される。次いで、これら粒子は、繊維/ビーズボールと同様な熱処理を受ける。

【0023】

繊維及びビーズの絡み合いは、湿潤される場合、顆粒が分離しないように維持し、血液及び他の液体を十分に吸収する。顆粒内部の毛管作用は、1つの顆粒から次の顆粒までの液体の移動を補助する。この顆粒は、限定されないが、水系溶液又は混合物、アルコール溶液又は混合物、及び石油系液体又はゲルが挙げられるガラスを同様に湿潤させる任意の液体を吸着するよう予想されねばならない。臨床的観点から、これら顆粒は、骨移植/歯科スカフォールドとして、軟組織スカフォールドとして、又は限定されないが例示的用途として骨ラップ又は創傷用包帯などの複合スカフォールドの成分として、血失制御（止血）、骨髄穿刺液の吸収、手術部位への薬剤の送達に有益である。臨床的用途では、未焼結繊維/ビーズボールはまた、硬組織及び軟組織創傷を処置するために使用されてもよい。

【0024】

出発材料が 4 5 S 5 生体活性ガラスである場合、繊維の 90% が、長さ 20 μm ~ 3 mm、直径 300 nm ~ 30 μm の範囲であり、ビーズの 90% が直径 30 ~ 425 μm であり、10 ~ 50% の繊維と 40 ~ 90% のビーズを伴うか、好ましくは 25% の繊維及び 75% のビーズを伴う。繊維とビーズが穏やかに混合され、図 8 に示すような繊維/ビーズ凝集物を形成する。繊維/ビーズ凝集物は、この時点で骨/組織修復、又はそれらの成分に、若しくはパテ、セメント又は組織ラップの成分として使用されてもよい。パテ又はセメントとして使用される場合、可撓性である凝集物は、体腔内の適所に単純に押し込まれ、ここでは、時間と共に、これが成長時に組織及び/又は骨内殖を支持し、損傷した及び/又は患部の組織/骨の修復のための回復可能な組織/骨スカフォールドとして作用する。

【0025】

繊維/ビーズのボールを焼結する場合、このように形成される凝集物は、セラミック坩堝 25 内に配置され、ガラス転移温度よりも高いがガラス融解温度 (T_m) よりも低い温度で、典型的には、900 °C ~ 1100 °C での窯又は電気炉内で短時間加熱処理され、顆粒を形成することができる（図 2 及び 3）。この温度での時間は、温度に応じて異なる。例えば、900 °C では、約 10 分で十分であろうが、一方より高温ではより少なく時間が必要とされる。粒子だけがボールを形成するよう使用される場合、結果は図 9 に示される。顆粒が坩堝から取り出され、銅板などの熱伝導性材料上で急激に冷却される。円

10

20

30

40

50

筒27の形状での空洞は、坩堝の中央の左下にある。これは、繊維が絶縁体として作用せず、熱が坩堝の中央における材料に到達することをブロックするためにこのように配置されている。更に、顆粒が一旦結合されると、これらが顆粒を損傷することなく移動することが難しい。空洞は、熱が均等に顆粒を貫通しすることを可能にし、コアは材料が取り出し時に流れることを可能にし、Tg以下で冷却される前に、顆粒が損傷することを排除する。坩堝内の凝集物装填の概略図を図5に示す。

【0026】

次いで焼結凝集物はプロパン/酸素火炎を通過し、急激に冷却され、これによってシールドされたガラススカフォールド、即ち、繊維/顆粒の内表面の周囲に融合ガラス外表面を有するボールを形成する。火炎中の時間の量に応じて、融合外周部は、より厚くなるか又はより薄くなることができる。

【実施例】

【0027】

約100gの破碎混合物を、8インチのステンレス鋼パン内に配置し、水で噴霧し、粉末の表面を十分に湿らせる。次いで噴霧した混合物を穏やかに混合し、湿潤粒子と一緒に粘着させる。粉末の凝集物を少なくとも1cmに作るが、1~6mmのサイズが最適である。凝集物を回収し、セラミック坩堝内に配置し、ここでこれらがガラス転移温度よりも高いが、ガラス熔融温度よりも低い温度(4555については約900°C)に約10分間加熱され、次いで急激に冷却され、図2及び3の焼結繊維/ビーズ粒子をもたらす。一実施形態では、繊維/ビーズの絡み合い構造を、初期焼結なしに、火炎中で直接加熱される。別の実施形態では、焼結粒子が火炎中で直接加熱される。図8の繊維/ビーズ絡み合い構造(焼結なし)を、図4に示すホッパー11内に配置し、振動式フィーダ12をバーナー15の火炎13(混合され燃焼された酸素及びプロパンを含む火炎)に向ける。火炎設定は、ガラス組成及びバーナーの寸法で異なるが、酸素及びプロパンは双方とも必要である。火炎中で生じた温度は、従って3600°F(1982°C)~5100°F(2815°C)である。各凝集物は、わずかな間に融合された外表面を有し、一方火炎中では、中央部でばら繊維及びビーズが離れる。次いでこれが回収チューブ17に吹き込まれ、ガラス結晶化及びガラス転移温度(Tg)よりも低い温度に冷却される。

【0028】

焼結繊維/ビーズ絡み合い構造を利用する実施形態もまた、火炎中を通過され、上記のような融合外表面の様々な厚さを有するが、中央部はばらの状態ではない融合凝集物をもたらす。

【0029】

回収チューブ17は、15度と45度との間の角度で設定され、振動装置19に固定され、融合顆粒がチューブから出て回収パン21に入ることを可能にし、ここで顆粒が室温まで冷却する。凝集物の火炎の深さ及び落下距離に応じて、各凝集物が火炎中にある時間は、1/100秒~1/4秒である。生じたシールドされた顆粒の画像は図6に示されている。円形のガラス状表面は明白であるが、図6及び7に示すように、中央部に繊維状コアが存在し、これは組織を内殖させ、固形ガラス粒子又はビーズに比べて増強された変換を可能にする。図6は、走査型電子顕微鏡(scanning electron microscope: SEM)の画像であり、直径約1.1~2.0mmのシールドされた繊維/ビーズ顆粒の表面を示す。顆粒の表面は、組織内殖及び液体貫通を可能にする窓又は孔で覆われている。孔のおおよそのサイズ範囲は、~10µmから~200µmであり、これは組織浸潤に十分である。内部多孔質ミクロ構造の増大した表面積のために、多孔質顆粒の反応の速度は、固形ガラス球よりはきわめて高い。図7は、非焼結凝集物から形成された多孔質繊維/ビーズ顆粒で、それを2つに割ったものを示し、ミクロ構造の外表面及び内表面を見ることができる。図7には、シールドは顆粒の外部の融合外周部である。図7の下部には、顆粒を破碎することに由来するばら繊維が存在する。破碎された顆粒の中央部は、緩んだ状態の繊維及びビーズを含有する。コアをより長い又は追加的熱処理を通して結合させることによって、繊維及びビーズの結合の量は制御され得る。更に、十

10

20

30

40

50

分な時間の長さにわたる追加的加熱処理は、顆粒全体を結晶化するであろう。

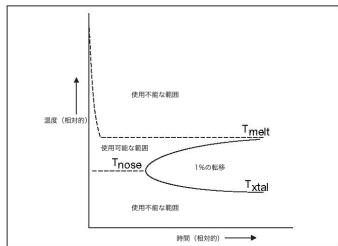
【0030】

図7の破壊されたスカフォールドは、いくらか緩んだ状態の内部繊維網を覆う多孔質のガラス状のシェルを示す。ガラス顆粒が融解し、ガス（空気）を閉じ込めて泡を作ったために、スカフォールドの表面は、高温で形成された表面を覆う薄い窓を有する。このガラスの窓は、体液又は血液と接触する場合、急激に水和し、材料特性及び臨床医のための取り扱い能力を改善すると同時に、液体がスカフォールドを貫通することを可能にし、並びに新しい組織の増殖を可能にする。

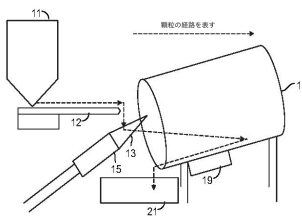
【0031】

上述の説明は、本発明の例示的实施形態の説明であること、並びに本発明は、本明細書に示され又は記載される特定の形態に限定されるものではないことを理解されたい。様々な修正が、添付の特許請求の範囲で表されたような本発明の範囲から逸脱することなく本明細書で開示された要素の設計、配置、及びタイプ、並びに本発明を製造しかつ使用するステップにおいてなされてもよい。

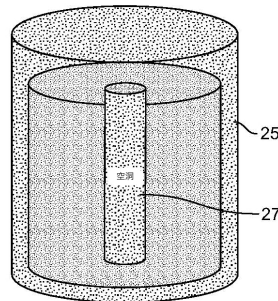
【図1】



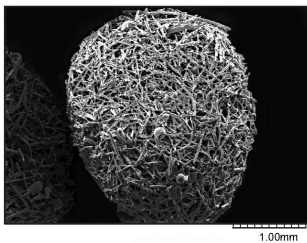
【図4】



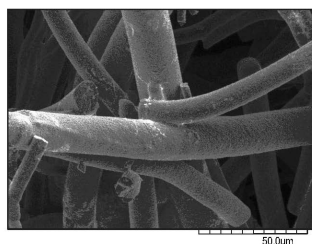
【図5】



【図2】



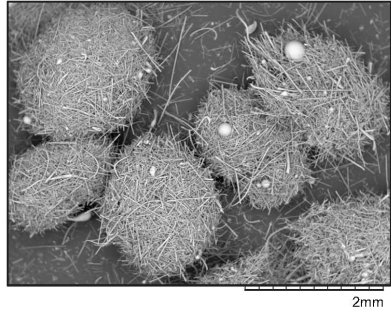
【図3】



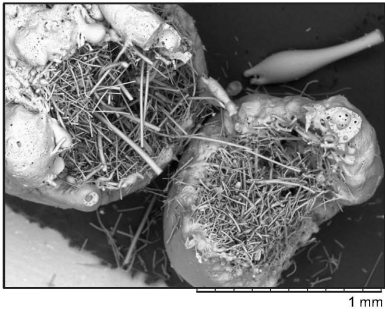
【 図 6 】



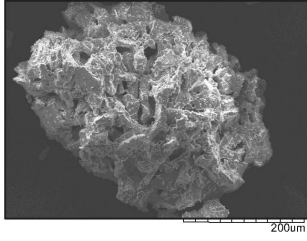
【 図 8 】



【 図 7 】



【 図 9 】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開2008-195595(JP,A)

米国特許出願公開第2002/0139147(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 27/00

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)