

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4636770号
(P4636770)

(45) 発行日 平成23年2月23日 (2011.2.23)

(24) 登録日 平成22年12月3日 (2010.12.3)

(51) Int. Cl.	F I	
B 2 9 C 67/00 (2006.01)	B 2 9 C 67/00	
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00	V
C 1 2 M 1/40 (2006.01)	C 1 2 M 1/40	A

請求項の数 28 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2001-576253 (P2001-576253)	(73) 特許権者	504090282
(86) (22) 出願日	平成12年12月1日 (2000.12.1)		エンビジョンテク・ゲゼルシャフト・ミッ
(65) 公表番号	特表2003-533367 (P2003-533367A)		ト・ベシュレンクテル・ハフツング
(43) 公表日	平成15年11月11日 (2003.11.11)		ENVISIONTEC GMBH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2000/012102		ドイツ、45968 グラードベック、ブ
(87) 国際公開番号	W02001/078968		リュッセラー・シュトラッセ、51
(87) 国際公開日	平成13年10月25日 (2001.10.25)	(74) 代理人	100064746
審査請求日	平成19年11月29日 (2007.11.29)		弁理士 深見 久郎
(31) 優先権主張番号	100 18 987.3	(74) 代理人	100085132
(32) 優先日	平成12年4月17日 (2000.4.17)		弁理士 森田 俊雄
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100083703
			弁理士 仲村 義平
		(74) 代理人	100096781
			弁理士 堀井 豊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3次元物体を作製するための装置および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

3次元物体を作製するための方法であって、
容器(1)中に非ガス媒体(2)を与えるステップと、
媒体(2)の中に3次元に可動なディスペンサ(4)の出口開口(5)を位置決めするステップと、

1つ以上の成分からなる材料(3)をディスペンサ(4)を通して媒体(2)の中に放出するステップとを含み、材料(3)は媒体(2)の中への放出の後で前記媒体(2)と接触して固体構造の形成をもたらす、さらに

3次元物体に対応する点にディスペンサ(4)を動かして固体3次元構造を形成するステップを含み、

前記放出するステップを繰り返して前記対応する点において前記固体構造の形成を行ない、前記材料(3)は前記媒体(2)と接触することで光照射の付加的補助なしに固体構造を形成する、方法。

【請求項2】

前記媒体(2)は、前記容器(1)中に予め定められた充填高さを与えられ、ディスペンサの出口開口(5)は、前記容器(1)中の前記媒体(2)の充填高さの下に位置決めされる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記媒体(2)の密度は、前記材料(3)の密度とほぼ同じであり、それよりもわずか

に大きいかまたは小さくなるように選択される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

マイクロドットは、ギャップを備えて、一致させてもしくは渦巻状に材料(3)から形成されまたは、1つ以上のマイクロストランドが形成され、マイクロストランドまたは複数のマイクロストランドは、個別にまたはまとめて、連続してまたは部分ごとに、渦巻に巻かれてまたは線形に、連続したまたは不連続な材料の流れで、計量しながら供給される、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

前記材料(3)の液体またはペースト状成分が用いられ、前記材料(3)はマイクロドロップまたはマイクロジェットとして計量しながら供給される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 6】

前記材料(3)は、ストランドとして計量しながら供給される、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

前記媒体(2)および前記材料(3)の少なくともいずれかの制御された沈殿が3次元物体の形成のために実行され、または

前記媒体(2)は前記材料(3)を沈殿するための1つ以上の沈殿剤を含み、前記材料(3)が沈殿される、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

前記材料(3)が互いに反応する共反応成分を含むこと、および、前記媒体(2)は前記材料(3)の1つ以上の成分と反応する共反応成分を含むことの、少なくともいずれかを満たす、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 9】

前記媒体(2)と前記材料(3)との間の反応で、界面重合、重縮合または高分子電解質錯生成が実行される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

未反応の材料(3)を除去することまたは、界面重合を実行して、界面重合の間に反応しなかった材料(3)を除去することにより、微小空洞または微小管が形成される、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 11】

前記媒体(2)は、前記材料(3)によってもしくはそれを用いて、材料(3)を計量しながら供給することによって溶解、結合、融解、硬化もしくは接着されまたは、前記材料(3)は、前記媒体(2)によってもしくはそれを用いて、前記媒体(2)の中へ計量しながら供給することにより、溶解、結合、融解、硬化もしくは接着される、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

前記媒体(2)として、液体、ゲル状、揺変性、ペースト状、粉状、顆粒状もしくは固体の材料を用いること、および、前記材料(3)として、液体、ゲル状、ペースト状の材料を用いることの、少なくともいずれかを満たす、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 13】

前記媒体(2)は、水、ゼラチン、ポリアミン水溶液およびその混合物を含む群から選択され、

前記材料(3)は、室温では液体であるオリゴマーおよびポリマー、オリゴマーおよびポリマーの融解物、反応オリゴマーおよびポリマー、単量体、ゲル、ペースト、プラスチック、溶液、共反応成分を有する2成分系、分散物ならびにその混合物を含む群から選択される、請求項 1 から 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

1つ以上の1成分もしくは2成分シリコーンゴムをゲルとして前記材料(3)に用い、

50

1つ以上の有機および無機充填剤で充填した1つ以上のオリゴマーおよびポリマーをペーストとして用い、1つ以上のイソシアネート/ポリアミド系を共反応成分を有する2成分系として用い、または、1つ以上のオリゴウレタンを前記材料(3)として用いる、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

無機および有機充填剤は前記媒体(2)または前記材料(3)中に存在する、請求項1から14のいずれかに記載の方法。

【請求項16】

1つ以上の単量体を媒体(2)として用い、繊維構造および互いに平行な足場組状の構造の少なくともいずれかを単量体または複数の単量体のマトリックスに組み入れ、次に単量体または複数の単量体を重合する、請求項1から15のいずれかに記載の方法。

10

【請求項17】

媒体(2)および材料(3)のレオロジ特性は有機および無機ナノ充填剤を用いることによって調節される、請求項1から16のいずれかに記載の方法。

【請求項18】

生体に適合可能な物質が前記媒体(2)および前記材料(3)の少なくともいずれかの中に存在する、請求項1から17のいずれかに記載の方法。

【請求項19】

空間的に正確に規定された点で異なる機能を備えた1つ以上の細胞を放出して、正確に調節可能な3次元構造を形成する、請求項18に記載の方法。

20

【請求項20】

栄養の供給および代謝産物の除去のための細孔が3次元構造中に設けられる、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記媒体(2)またはその成分のうち1つと前記材料(3)またはその成分のうち1つとの間の反応を遅延させる物質(10)を前記媒体(2)および前記材料(3)からなる系に加えることを特徴とする、請求項1から20のいずれかに記載の方法。

【請求項22】

前記物質(10)を前記材料(3)に加えることを特徴とする、請求項21に記載の方法。

30

【請求項23】

前記物質(10)を加えることにより、前記媒体(2)またはその成分のうち1つと前記材料(3)またはその成分のうち1つとの間の反応時間(t)は、前記材料(3)が前記媒体(2)の中に放出された後、硬化するかまたは固体構造の形成をもたらす前に、既に硬化された前記材料(3)に接着する分だけ遅延されることを特徴とする、請求項21または22に記載の方法。

【請求項24】

請求項1から23のいずれかに記載の方法を実行するための装置であって、
媒体(2)用の容器(1)と、
材料(3)を媒体(2)の中へ放出するための3次元に可動なディスペンサ(4)とを含み、
前記ディスペンサ(4)は、前記容器(1)中の前記材料(2)の充填高さの下に位置決め可能な出口開口(5)を有し、
前記材料(3)は前記媒体(2)と接触することで光照射の付加的補助なしに固体構造を形成する、装置。

40

【請求項25】

出口開口(5)は、1次元ノズルとしてまたは、単一で作動可能で個々に加熱可能なおよび/またはバルブ制御されるノズルを備えた2次元ノズルパネルとして設計され、
前記ディスペンサ(4)は、前記材料(3)の成分用の1つ以上の容器を有する、請求項24に記載の装置。

50

【請求項 26】

前記媒体(2)および前記材料(3)の少なくともいずれかが規定された距離に保持され、または、前記材料(3)の成分用の容器、前記媒体(2)用の前記容器(1)、および前記ノズルのうちの少なくともいずれかを加熱もしくは冷却することにより、前記ディスプレイ(4)から前記材料(3)を放出する間に熱誘導反応が引き起こされるように設計される、請求項 25 に記載の装置。

【請求項 27】

生物学的もしくは生物学的に活性な 3 次元物体を作製するために、生物学的もしくは薬剂的に活性な物質を用いる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 28】

生物学的または薬剂的に活性な物質として、タンパク質、成長因子および生体細胞を用い、添加剤またはマトリックス材として、ヒアルロン酸、ゼラチン、コラーゲン、アルギン酸およびその塩、キトサンおよびその塩を用いる、請求項 27 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

この発明は、3次元物体を作製するための装置および方法に関する。

【0002】

物体のCADモデルから始めて1層ずつ3次元物体を作製することは公知である。公知のステレオリソグラフィ法では、レーザ放射により、光開始剤(photoinitiator)が存在する中で単量体を重合する。しかしながら、材料としては、限られた数の単量体タイプしか好適でない。3D印刷技術では、インクジェット技術を用いて、物体の断面に対応する点の特定の層中の粉粒子を接着剤を用いて結合する。しかしながら、この技術は、ステレオリソグラフィと同様に、生じる空白の後処理が必要である。

【0003】

さらに、3次元物体の歪みまたは壊れを防止するためには、突出部、隆起部および低くなった窪みを有する3次元物体を形成するのに支持構造が必要である。

【0004】

3次元モデルを生成するための別の技術は選択的レーザ焼結である。これにより粉状の材料が層の中に与えられ、モデルの断面に対応する点でレーザビームを用いて、いちばん上の特定の粉末層を照射する。レーザのエネルギー入力により、粉末はそこで融解するかまたは焼結する。しかし、材料の熱応力が高いため、敏感なポリマーは壊れてしまう。たとえば細胞またはタンパク質などの生物成分を組入れることは不可能である。ヒドロゲルの生成も不可能である。

【0005】

フランス特許 2583334 から、3次元モデルを形成するための方法が公知である。ここでは、単量体液に光開始剤を加え、照射によって単量体を硬化する。これに代えて、熱開始剤と反応する単量体を中性の液体に加える。しかしながら、3次元物体の形成の精度および使用可能な材料の数は限られる。溶融沈殿モデリング(Fused Deposition Modelling)(FDM)の技術では、熱可塑性ポリマーを融解する。液体融解物はストランドとしてノズルを離れ、空気中での冷却により3次元物体を構成する。この方法は高い融解粘度を有する熱可塑性ポリマーに限定される。これまでにここでうまく用いられた材料の範囲は、アクリルニトリルブタジエンスチレン共重合体およびポリカプロラクトンに限定される。このように加工温度は100を超え、このために、作製される3D物体に、熱に弱い添加剤を組入れることができなくなる。

【0006】

この発明の目的は、3次元物体を作製するための改良された装置または改良された方法を提供することである。

【0007】

この目的は、請求項 1 に従う方法、請求項 24 に従う装置または請求項 27 に従う使用によって達成される。

10

20

30

40

50

【0008】

この発明のさらなる発展例は従属請求項に示される。

この発明の方法では、3次元に可動なディスペンサの出口開口は、第1の材料(2)、すなわちプロット媒体と、1つ以上の成分からなる第2の材料(3)との中に位置決めされる。第2の材料は、第1の材料(2)と接触して固体構造の形成をもたらす、第1の材料(2)の中に放出されて3次元物体を形成する。第1(2)および第2(3)の材料をよりよく区別できるようにするため、以下、第1の材料2は媒体またはプロット媒体2として示され、第2の材料3は材料3として示される。

【0009】

媒体(2)の作用は、まず浮力の補償と、計量しながら供給される、依然として液体の材料(3)の動きの減衰とにある。2つの効果は図2および図3にはっきりと示される。図2で、浮力補償が不足すると、沈澱物(Datensatzes/data record)の3次元格子構造が混ざってしまう。一方、図3では、格子構造は十分に形成され、層間の空洞構造は全く無傷のままである。詳細に後述される、対応のレオロジ特性を有する媒体(2)中の材料(3)のこの技術的な変化、すなわち“プロットング”(分散)は、使用可能な材料の範囲を大幅に拡大する。まず、複雑な3次元物体を形成するように、粘度の低い材料(3)を構成できるようになる。第2に、反応形態の媒体(2)を材料(3)の硬化プロセスに含み得る。したがって、化学反応が進み得るが、沈殿および錯生成反応も進み得る。材料2の極性は、材料(3)の極性に依存して、親水性(たとえば水)から完全に非極性(たとえばシリコン油)に変化して、互いに対する層の粘着特性を制御する。3次元物体を構成するために本明細書中で説明される方法において、ほとんど常に支持構造が提供され得る。この発明の非常に重要な詳細は、プロセスの温度多様性に基いている。可能な多数の媒体(2)/材料(3)の組合せに関連して、室温でプロセス条件を実現することもできる。

【0010】

したがって、薬剤または生体ヒト細胞を3D構造に組入れ得る。

方法のさらなる発展例では、媒体(2)としてゼラチン溶液または水を用い、材料(3)としてシリコンゴムを用いる。

【0011】

方法のさらなる発展例では、媒体(2)として水を用い、材料(3)としてアセトキシシラン基を有する湿式硬化可能(wet-curable)なシリコンを用いる。

【0012】

方法のさらなる発展例では、媒体(2)としてポリオールまたは多官能価アミンの溶液を用い、材料(3)として、イソシアネート基を有するポリウレタン(プレポリマー)を用いる。

【0013】

方法のさらなる発展例では、媒体(2)としてカルシウムイオンおよびトロンビンの水溶液を用い、材料(3)としてフィブリノゲンの水溶液を用いる。

【0014】

方法のさらなる発展例では、媒体(2)としてカルシウムイオンおよびトロンビンの水溶液を用い、材料(3)として生体ヒト細胞(たとえば繊維芽細胞)を含むフィブリノゲンの水溶液を用いる。

【0015】

方法のさらなる発展例では、媒体(2)として高分子電解質溶液を用い、材料(3)として、多価カチオン、多価アニオンまたは高分子電解質の溶液を用いる。

【0016】

方法のさらなる発展例では、媒体(2)としてカルシウムイオンおよび/またはプロトン化キトサンおよび/またはトロンビンの溶液を用い、材料(3)としてNaアルギナートおよび/またはフィブリノゲンおよび生体ヒトもしくは哺乳類細胞の溶液を用いる。

【0017】

10

20

30

40

50

方法のさらなる発展例では、媒体(2)としてタンパク質水溶液を用い、材料(3)として塩溶液を用いる。

【0018】

方法のさらなる発展例では、材料および/または媒体に反応遅延物質を加える。これにより、加えた材料が以前に硬化したまたは凝固した材料に接着することが保証される。

【0019】

さらなる特徴および利点は、添付の図面を用いて実施例の以下の説明から理解される。

【0020】

【詳細な説明】

この発明の原則は以下に示される。

10

【0021】

図1に示される装置は、容器1、ディスペンサ4およびディスペンサ4のコントロール6を有する。この装置は、以下に3Dプロッタとしても示される。

【0022】

3次元物体または複数の物体が形成される1つ以上のプラットフォーム8が容器1の中に設けられる。プロット媒体としても示される媒体2を、予め定められた充填高さまで容器1に加えてもよい。

【0023】

ディスペンサ4は、図1には示されないスタンドに装着され、コンピュータ制御されたフライス盤のミリングヘッドのように、少なくとも3つの軸x、y、z方向に移動可能である。ミリングヘッドをディスペンサで置換える、少なくとも3軸のコンピュータNC制御ミリング工具をディスペンサ4として例示的に用いる。ディスペンサ4は、材料の入口および出口開口5を有するノズル要素からなる。1つ以上の材料成分(3)用の1つ以上の交換可能カートリッジを材料入口開口に接続し、材料成分3を媒体2に加えて3次元物体を形成する。ノズル要素が制御して媒体2に材料成分3が入るようにするため、計量しながら供給される材料3に依存して、圧縮空気またはさらなる好適な乾燥不活性ガス(窒素、アルゴン)を、パイプ7を介して調整されるカートリッジに導入してもよい。ディスペンサ4は容器1の上下に3方向に可動であるので、ノズル要素を、その出口開口5が媒体2の充填高さよりも下になるように容器1内に位置決めすることができる。

20

【0024】

出口開口5は単一のノズルまたはノズルパネルとして設計される。出口開口5の最小内径は、圧縮空気動作ディスペンサシステム用の市販のノズルでは、約150μmである。

30

【0025】

圧縮空気または不活性ガスを用いずに材料3を計量しながら供給するための異なる可能性は、カートリッジとノズル要素との間の接続としてのポンプによってもたらされ得る。材料自体は、カートリッジからノズル要素までポンプによって運搬される。この可能性の1つの変形は、メカトロニクスソリューションにより、ノズル要素において機能ポンプ/バルブ/ノズルを統合することを企図する。

【0026】

コントロール6は、ディスペンサ4の3次元の動きとディスペンサからの材料成分3の放出とを制御するように設計される。これはコンピュータNCコントロールであり、これを、CAD/CAMおよび/または画像処理システムにさらに結合してもよい。

40

【0027】

プロット媒体である媒体2は、液体、揺変性(thixotropic)、ゲル状、ペースト状、固体、顆粒として存在する粉状材料である。たとえば、アニオンもしくはカチオン高分子電解質、高分子電解質塩混合物または共反応官能基を有する物質などの、材料成分3と反応する共反応媒体をプロット媒体として用いてもよい。これに代えて、材料成分3の沈殿剤がプロット媒体中に存在する。

【0028】

ディスペンサからプロット媒体2の中に放出される材料成分3は、液体、ゲル状、ペース

50

ト状材料である。材料成分3の例は、室温では液体であるオリゴマーおよびポリマー、オリゴマーおよびポリマーの融解物（ホットメルト）、反応オリゴマーおよびポリマー、単量体、たとえば1成分または2成分のシリコーンゴムなどのゲル、たとえば、有機および無機充填剤で充填されたオリゴマーおよびポリマーなどのペースト、可塑剤中に分散されるポリマー粉末であるプラスチックゾル、溶液、たとえばイソシアネート/アルコールなどの共反応成分を有する2成分系および分散物である。

【0029】

媒体2および材料成分3は、媒体2の中へ材料成分3を計量しながら供給することによって、材料成分3によりまたはそれを用いて、媒体を、溶解、結合、融解、硬化または接着するように選択され得る。これに対して、材料成分3を、媒体2によってまたはそれを用いて、溶解、結合、融解、硬化または接着してもよい。

10

【0030】

形成すべき構造の突出部分の場合、構造の曲がりを補償するために、材料成分3と密度が同じかまたはほぼ同じかまたは幾分密度が小さい/大きい媒体2を選択してもよい。これに代えて、媒体2の揺変性、ゲル状、ペースト状または粉状のコンシステンシ（consistency）により、媒体2そのものによって、形成すべき構造の曲がりおよび位置の変化をプロット媒体中で防止し得る。

【0031】

各々の場合、材料成分3を媒体2の中に加えることが3次元固体構造の形成を直接にもたらし。たとえば照射などの付加的な補助は必要ない。

20

【0032】

[第1の実施例]

この発明の第1の実施例の説明は以下のとおりである。

【0033】

上述の原則の空気圧動作ディスペンサ4にカートリッジを設け、ディスペンサは約250 μmの内径を有する針を出口開口5として有する。計量供給バルブはホースを介してパイプ7に接続されてカートリッジ内の圧力を調整する。これは、材料(3)に依存して、導入される圧縮空気を7パールから必要なカートリッジ圧まで減じる。さらに、計量供給プロセスを開始または中断するために、コントロール6によって径違いバルブ（reducing valve）を完全に閉止してもよい。動作において、容器1は水で満たされる。水を用いて硬化可能なシリコーン樹脂をディスペンサ4のカートリッジの中に置く。水が存在する中での加水分解の間に酸触媒シラノール重縮合を行なうアセトキシシランがシリコーン中に存在する。

30

【0034】

針の自由端は、形成すべき3次元物体の予め定められた寸法内に、プラットホーム8上の開始位置に位置決めされる。寸法は、コントロール6により物体のコンピュータモデルによって予め設定される。次に、シリコーンがプラットホーム8に塗布され、約0.8パールの動作圧力および室温で、予め定められた寸法に対応する3次元物体の第1の層を形成する。ディスペンサの針は、XY方向へ約11から12m/hの移動速度が設定されるように、コントロール6によりプラットホームと平行に動かされる。したがって、シリコーンは、水への添加のすぐ後に硬化する。

40

【0035】

プラットホーム8の上、媒体2の中への材料3の添加は、個々の点で一部分ずつ行なわれてマイクロドット（マイクロドロップ）を形成するかまたは、連続して行なわれてゲル状もしくはペースト状材料3のマイクロストランドを形成しおよび液体材料3についてはマイクロジェットを形成する。

【0036】

3次元物体の第1の層を完成した後、ディスペンサの針は、ディスペンサ4の位置を変えることにより、第1の層の上、図1に示されるZ方向に位置決めされる。3次元物体の第2の層は、ディスペンサヘッドの制御された動きおよびシリコーンの制御された添加によ

50

って形成される。これらのステップは、連続的な層形成によって3次元物体を作製するように繰返される。マイクロストランドを計量しながら供給する際は、必ずしも個々の層の間でストランドを分離する必要はない。これにより、単一のマイクロストランドから3D物体を構成することが容易になる。

【0037】

たとえば、第1の層内に第1の方向に互いと平行に走るストランドを形成することによって、バックボーン状または足場組み3次元物体をこの態様で作製し得る。このように、1つの平面のストランド間にギャップが存在し得る。次に、第2の層の形成の間に第2の方向に互いと平行なストランドを形成する。これらのステップを繰返すことによって、ストランド層のバックボーンが構成される。

10

【0038】

マイクロドットは、互いの隣に、互いの上にもまたはギャップを備えて形成され得る。マイクロドットまたはマイクロストランドの渦巻状の堆積がチューブの形成をもたらす。チューブのサイズはミリメートルからセンチメートルの範囲にあり、少なくとも約100 μ mの内径を有する。

【0039】

大きな突出部または切込部を有する3次元物体を形成する場合、重力により水中で物体の歪みが起こり得る。この問題を回避するため、たとえば、攪拌、振り混ぜもしくは振動による、作製プロセスの間のシリコーンの液化によってまたは有機および無機ナノ充填剤を用いたシリコーン揺変性の制御によって、シリコーンの揺変性を適合する。これに代えて、水の代わりに、シリコーンと同じかまたは同様の、すなわちシリコーンよりも幾分小さい/大きい密度を有する媒体を用いる。この結果、重力によって3次元物体の突出部に作用する力は浮力によって補償される。3次元物体の歪みを防止するためのさらなる可能性は、たとえば工業用ゼラチンなどの、水に代わる揺変性または熱可逆ゲルを用いることであり、このとき、計量しながら供給される材料の流れは無視できるほどのものである。

20

【0040】

上述の方法の変形例では、たとえばカートリッジの交換により、プロットィングの間に他の樹脂でシリコーンを置換える。これは、3次元物体内の材料特性および色を変える可能性を与える。たとえば、この態様で材料からバックボーンを形成してもよく、そこに、異なる材料のより密度の高い層を組入れる。

30

【0041】

[第2の実施例]

第2の実施例では、出口開口5として加熱可能な針を有するディスペンサ4を用いる。1つ以上の可塑剤中に分散されたポリマー粉末であるプラスチゾルがディスペンサ4のカートリッジ中の材料として与えられる。容器1に水が与えられる。プラスチゾルは、水中への放出のすぐ前に、加熱された針の中でゲル状になる。プラスチゾルは水中で冷却され、したがって凝固する。さらに、3次元物体の構造特性を改良するため、後にオープン中でプラスチゾルをゲル化してもよい。イソシアネートおよびヒドロキシル基を有するPUプレポリマーがさらなる例である。それらは室温でカートリッジ4中に置かれるかまたは僅かに冷却されて、出口開口5の加熱された針の中で加熱によってゲル化される。ここでは、凝固/ゲル化をもたらしかつ短い熱衝撃によって開始可能な他の化学反応も考えられる。

40

【0042】

[第3の実施例]

第3の実施例では、いくつかの材料を含む共反応系を用いる。ディスペンサ4には、カートリッジと出口開口5の針とが設けられる。官能イソシアネート基を有するポリウレタンがまずカートリッジの中に置かれる。容器1は水またはアミン水溶液で満たされる。ポリウレタンを加える間に、水またはアミン水溶液との反応と、共反応系の硬化とが起こる。

【0043】

この実施例の変形例では、ディスペンサ4に2つのカートリッジを設ける。一方のカート

50

リッジ中に反応樹脂が存在し、他方のカートリッジ中に反応樹脂を硬化するための成分が存在する。ミキシングノズルを用いると、カートリッジ中に置かれた物質はまず、たとえば水などのプロット媒体に加える前または間に空気を排出して混合される。反応樹脂および硬化のための成分は互いに反応して、固体の3次元構造を形成する。

【0044】

これに代えて、境界重縮合反応または高分子電解質錯生成により固体3次元構造の形成をもたらす共反応系を、上に示された態様で用いてもよい。

【0045】

[第4の実施例]

さらなる実施例では、未反応材料成分3を除去した後、ストランド中央に微小管または微小空洞を形成するように材料3と反応する媒体2が容器1の中に置かれる。これらの空洞が次に3D構造を構成し得る。境界重縮合(材料3として二酸塩化物(diacid chlorides)、媒体2としてジアミン)がこの例である。さらなる変形例は、高分子電解質錯体(たとえば、材料3としてNaアルギナート溶液、媒体2としてプロトン化キトサン溶液)である。計量しながら供給されたストランドの平行な整列により、微小管のバンドルを作製することができる。

10

【0046】

[第5の実施例]

1つの実施例では、多相ポリマーおよび複合材料からなる3次元物体を作製するのに用いる材料中に、有機および無機充填剤が存在する。たとえば、充填された熱交換可能プラスチックまたはナノ複合材料のホットメルトを、加熱された針によってディスペンサ4から、プロット媒体としての水に加えてもよい。

20

【0047】

より高い分解能、より良好な公差およびより高速な形成プロセスを達成するため、これに代えて、別個に作動可能な複数のノズルを備えたマイクロディスペンサも用いてもよい。

【0048】

[第6の実施例]

第1の実施例のさらなる発展例では、ディスペンサ4が放出する(たとえばフィブロネクチンまたは成長因子などの)薬剤的に活性の材料が材料3中に存在する。プロセスの間に必ずしも高温が必要ではないため、プロセスはたとえば室温で起こり得る。次に、薬剤的に活性の材料は分解されたりまたは不活性化されず、それらの活性した形態で3次元物体中に存在する。したがって、体内のインプラントのまわりの細胞の成長を促進するように、物体をたとえばインプラントとして用いてもよい。ここでは、生体ヒト細胞の懸濁液の直接的なプロセス加工も可能である。第1の実施例に記載のような格子構造は、栄養媒体(インビトロ)または血液(インビトロ)を有する細胞のその後の供給をこうして保証する。この目的のために、図1に示された構成を滅菌してもよい(UV光、エチレンオキシド、プロセスを清潔な部屋で行なうこと)。このように、生体細胞のための賦形剤材料3として、ゼラチン溶液、コラーゲン溶液、Naアルギナート溶液、卵白溶液が好適である。

30

【0049】

[第7の実施例]

第7の実施例では、ディスペンサの出口開口5は、各々の場合に単一で作動可能で個々に加熱可能なノズルを有する2次元ノズルパネルとして設計される。これは、一連のノズルを用いて層を形成する際にy方向ではなくx方向のみにディスペンサを動かすことで、3次元物体の層ごとの形成を単純化する。さらに、ノズルパネルを用いることで、z方向のみディスペンサを動かすことによって物体を形成することが容易になる。

40

【0050】

[第8の実施例]

媒体2および/もしくは材料3を規定された距離に保つためまたは特にプロットングプロセスの間に熱誘導反応を引起すため、浴/構造空間(Bauraum/building)チャンバの、

50

材料3用のカートリッジおよびパイプの加熱または冷却を、プロット媒体2またはノズルを用いて別個にまたは組合せて実行し得る。

【0051】

好ましくは、この発明の方法では、材料としてオリゴウレタン(oligourethanes)を用いる。なぜなら、たとえばゴムのようにまたは非常に硬く形成され得る、結果的にできる3次元物体の機械的特性を制御するために、結果的に生じるポリウレタンの微細構造および組成を単純な態様で変化し得るからである。第3の実施例に記載のような共反応系としてまたは第2の実施例と類似のホットメルトとして、オリゴウレタンを用いてもよい。

【0052】

この発明は、異なる材料の組合せを用いて複数の3次元構造の形成を容易にする。プロット媒体として1つ以上の単量体を用いることにより、たとえば、さらなる材料の繊維構造および/またはバックボーン構造を単量体または複数の単量体のマトリックスに組み入れてもよく、次に、単量体または複数の単量体を重合する。

【0053】

上述の実施例では、約100から200 μm の市販のディスペンサを用いてマイクロドットまたはマイクロストランドの堆積の最大分解能が現在達成され得かつ、ノズルの内径、動作圧、ノズルの移動速度および特に、用いられる材料のレオロジ特性によってこれが定められ得る。

【0054】

マイクロドット計量供給は、ギャップを有して、一致させてまたは渦巻状に起こり得る。マイクロストランドは、連続した材料の流れを用いて渦巻状に巻かれたり、個別のストランドとして、連続したストランドとしてまたは、自由な形態に適合されて計量しながら供給され得る。さらに、液体材料成分をマイクロジェットとしてプロット媒体に加えてもよい。計量供給のさらなる可能性は、いわゆる共有押出形成、すなわちコアおよびシェル(コア/シェルストランド)を有するストランドを計量しながら供給することに存在する。

【0055】

十分な材料の流れおよび好ましくは高い揺変性、すなわちずり速度の減少にともなう粘度の急速な増大が達成されれば、レオロジ特性(流れ特性)に影響を与え得る。3D構造の崩壊または歪みを引起さずに滑らかな表面を得るためには、材料を加えた後の制御された流れが必要である。たとえば、レオロジを制御するのに自己調節またはセグメント化されたオリゴマーを用いてもよい。より大きな3次元物体の場合は、滑らかな表面を得るために、より大きな平らなノズルまたは多数のノズルを用いてもよく、たとえばプロット媒体の適切な選択により、添加の後に流れを補償してもよい。揺変性を制御するため、自己調整ナノ充填剤の使用により、せん断力に反発するネットワーク構造の形成が容易になる。

【0056】

この発明の方法は、形成される3次元物体の熱的または化学的後処理を必要としない。適切な材料を選択する際、プロセスの間に高温を設定する必要もない。これは、たとえば、タンパク質、成長因子および生体細胞などの添加剤としてならびに、たとえば、ヒアルロン酸、ゼラチン、コラーゲン、アルギン酸およびその塩、キトサンおよびその塩などのマトリックス材としての、温度に敏感な生物学的または薬剂的に活性な材料の使用を容易にする。したがって、規定され、自由に選択可能な形態を有しかつ熱および毒物に極めて敏感な材料または構造を含む生体適合および生物分解賦形剤を初めて1ステップで製造し得る。このタイプの賦形剤は、組織(tissue)工学の分野で高い重要性を有する。特に、栄養の供給および代謝産物の除去のための細孔も許す、正確に調節可能な3次元構造中の空間的に正確に規定された点に(いくつかの容器4およびいくつかのノズル5を用いた)1つ以上の細胞タイプをプロットする新たな可能性が重要である。哺乳類の器官は、(たとえばコラーゲンなどの)支持組織と、(たとえば肝細胞などの)非常に異なる機能を検出する大きく異なるタイプの細胞とからなる。異なる細胞タイプの同時のインビトロ培養は、異なる成長速度および成長条件のためかなりの困難を生じる。器官を形成するためのそれらの同時の構成は、これまで単一の器官(たとえば皮膚)についてしか成功していな

10

20

30

40

50

い。一方、ここに提示される発明を用いてそのような複雑な構造を実現し得る。(粘度を増大する)カルシウムイオン、トロンピンおよびゼラチンの水溶液はここでは媒体2の例として働き得る。このとき、材料3は、ヒトのフィブリノゲン、アルギン酸ナトリウムおよび生体細胞の水溶液である。ここで2つのメカニズムがゲル化をもたらす。すなわち、a)不溶アルギン酸カルシウムを形成するアルギナートの錯形成と、b)フィブリンを形成するフィブリノゲンのゲル化とである。ここでも、材料3のプロセス可能性の両者を調節してもよく、また、無機または有機充填剤を加えることによって、完成した3次元物体の機械的特性の改良を達成してもよい。ここでは、粉状ヒドロキシルアパタイト(哺乳類の骨の主要なミネラル)の添加が例として働き得る。したがって、骨の傷を取除く働きをし得る3次元物体を生体骨細胞と関連して作製し得る。同様に、この発明のさらなる用途は活性成分の放出の分野に存在し得る。この発明は、たとえば、正確に患者に適合される活性成分賦形剤の生産を容易にする。これは、たとえば、活性成分のゆっくりとした放出に役立ち得る。大脳皮質に適合される3次元物体を置くことにより、活性成分は、脳において表面上ではなく材料3自体の中にこうして位置付けられ、活性成分は脳の中で直接に放出され、血脳関門を克服する必要はない。これは、脳腫瘍の患者の術後処置には重要である。

10

【0057】

この発明は、医学的用途と、産業および科学分野での原型の生産との両者のために個々に3次元物体を作製できるという利点ももたらす。

【0058】

さらに、達成される構造的分解能は150 dpi (170 μm)の範囲にありかつ、用いられるノズルの内径、添加の間の動作圧、材料3の添加速度、ノズルの移動速度、プロット媒体のレオロジならびに材料および残余の材料の特性の関数として、単純な態様で変更可能であるため、最小の構造を形成し得る。さらに、パネルまたはマトリックスとして配置される多数のノズルを用いると、600 dpi以上の分解能を達成し得る。したがって、多数のノズルをマイクロメカニクスシステムとして構成し、個々のノズルはバルブで制御され(ノズルまたは出口開口は共通のノズルプレート上のパネルまたはマトリックス状に配置される)かつ、各々の場合に、その規定されたパネルまたはマトリックス位置で共通のノズルチャンバへの出口開口を表わす。なお、チャンバには、ディーゼル注入技術の“コモンレール”原則に相当する、調整された圧力下で材料3が供給される。

20

30

【0059】

液体媒体の中に3次元物体を形成することは、支持構造を動作させずに3次元物体を形成する際に、突出部、アンダーカットおよび/または空洞を有することを可能にする。液体媒体の密度は、加えられる材料の密度と同じであるかまたは同様、すなわちそれよりも幾分小さく/大きく、したがって、材料3の浮力補償または揺変性もしくはゲル状媒体への添加の働きをして、媒体2中の計量しながら供給された材料3の材料の流れを最小限に低減する。

【0060】

この発明の方法のさらなる利点は、複数の反応および非反応材料を使用可能なことに存在する。たとえば、共反応系と、従来のポリマー融解物と比較してより低い粘度を有するホットメルトとを用いてもよい。

40

【0061】

この発明の装置およびこの発明の方法は、生物医学的用途だけでなく、事務用または高速原型作製に好適な、3次元物体の“デスクトップ”構成にも好適である。

【0062】

図4に示されるように、この発明のさらなる好ましい実施例では、媒体(2)と材料(3)またはそれらの反応成分との間の反応を遅らせる物質(10)を媒体(2)または好ましくは材料(3)のいずれかに加える。この物質10は、たとえばその前のプロット平面に存在する材料3の既に硬化された構造30にディスペンサ4を介して加えられる材料の良好な接着を達成するのを確実にする。反応遅延物質10は、既に硬化された材料30と

50

添加された材料 3 との間の境界でまず主に起こる、反応パートナー 2 と 3 またはそれらの反応成分との間の反応が、添加された材料 3 が媒体 2 と反応しないうちに、既に硬化したまたは凝固した構造 3 0 に接着するのに十分なタイムスパン t (遅延時間) だけ遅延されるように選択される。図 4 に示される例示的な実施例では、遅延時間 t は、材料 3 が、既に凝固した構造の 1 つのセクション 3 0₁ からセクション 3 0₂ へ流れるのに必要とする時間までに予め設定される。遅延時間は、用いられる材料および計量供給速度に依存して、約 1 / 1 0 0 から約数秒の間にある。媒体 2 および用いられる材料 3 の共反応系に依存して、反応遅延物質として、異なる物質が好適である。反応遅延物質 1 0 は、材料 3 もしくは媒体 2 のいずれかの反応分子、特に材料 3 を加える間にそれに浸透する媒体 2 の分子の不活性化を行なう。しばらく後に、反応遅延物質 1 0 自体の分子が不活性になるため、それらの作用は、材料 3 と媒体 2 との間の反応を妨げるほど十分なものではもはやなくなる。

10

【 0 0 6 3 】

反応遅延物質の例は以下のとおりである。材料 3 中の反応成分としての、たとえばアルギン酸などのアニオン高分子電解質および、媒体 2 の反応成分としての、たとえばカルシウムなどの多価カチオンを有する物質については、好適な反応遅延物質は、たとえば、E D T A、多価カチオンがマスクされるアセチルサリチル酸もしくはヘパリンまたは、多価カチオンが沈殿される硫酸イオンである。材料 3 中の反応成分としての、たとえばキトサンなどのカチオン高分子電解質および、媒体 2 の反応成分としての、多価アニオンを有する物質については、好適な反応遅延物質は、たとえば、多価アニオンが沈殿される C a、B a もしくは S r イオンまたは、多価アニオンがマスクされる短鎖カチオン高分子電解質である。

20

【 0 0 6 4 】

材料 3 の反応成分としてのフィブリノゲンならびに媒体 2 の反応成分としてのトロンピンおよび / またはカルシウムについては、カルシウムイオンが不活性化されおよび / またはトロンピンが抑制される、たとえばヘパリンなどの抗凝血剤が反応遅延物質 1 0 として好適である。

【 0 0 6 5 】

材料 3 の反応成分としての、たとえば B P O などのフリーラジカル開始剤と、媒体 2 の反応成分としての、たとえばアミンなどの共開始剤 (coinitiator) とを有する単量体については、結果的に生じるフリーラジカルを壊す立体障害フェノールなどのフリーラジカルアブソーバが反応遅延物質 1 0 として好適である。

30

【 0 0 6 6 】

上記リストは単に例示の目的のためのみのものであり、材料 3 および媒体 2 の特別な共反応系に対して規定された反応遅延時間をもたらす各々の反応遅延物質を用いてもよいことを理解されたい。記載された実施例は、すべての前述の実施例と関連して使用可能である。

【 0 0 6 7 】

さらなる好ましい実施例では、材料 3 または媒体 2 中の反応成分を不所望な反応から保護するまたはそのような反応を妨げる物質として反応遅延物質を加える。たとえば、熱可塑性プロセス可能で計量供給可能なポリマーを材料 3 として用いてそれを酸化から保護する場合については、反応遅延物質または抑制剤としてビタミン E (トコフェロール) を用いてもよい。

40

【 0 0 6 8 】

すべての上述の実施例に従って記載された方法は、材料 3 または媒体 2 として純粋な材料を用いることに制限されるものではない。材料の混合物も用いてもよい。たとえば、材料 3 の混合物として、高分子電解質、フィブリノゲン、フィブリンおよび述べられた他の材料の混合物が可能である。

【 0 0 6 9 】

さらなる実施例では、材料 3 として、溶解特性の変化により媒体 2 への転送の間に沈殿し

50

かつ固体構造を形成する、その中に溶解された材料を含む材料を用いることが可能である。この実施例は、たとえば、硬化を遅延させるためのポリメチルメタクリレートおよびリン酸カルシウムに基づく骨セメントプロットングに使用可能である。充填剤として、たとえばヒドロキシルアパタイトなどのリン酸塩とのポリメチルメタクリレートの重合に基づく骨セメントが公知である。固体ポリメチルメタクリレートは、単量体であるメチルメタクリレート中に溶解される。次に、結果的にできる高粘度溶液を鉱質リン酸成分と混合する。3Dプロットングの間に、開始剤および共開始剤の2成分系を用いる。PMMA/MMA/アパタイトペーストがプロット材料3を形成する。開始剤を後者に加える。重合はまだ後者(開始剤)によって始まっていない。共開始剤をプロット媒体2に加える。重合は、共開始剤を含むプロット媒体とPMMA/MMA/アパタイトペーストとが接触することによって始まる。したがって、硬化時間はできるだけ短くなるように選択される。たとえば、開始剤として過酸化ベンゼン(benzene peroxide)を用い、共開始剤としてアミンを用いる。

10

【図面の簡単な説明】

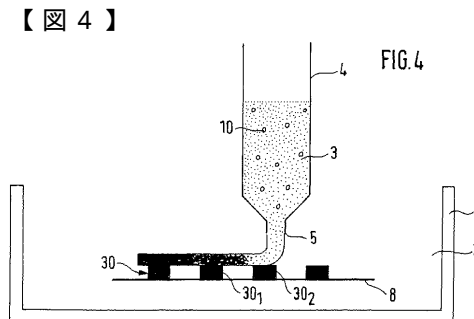
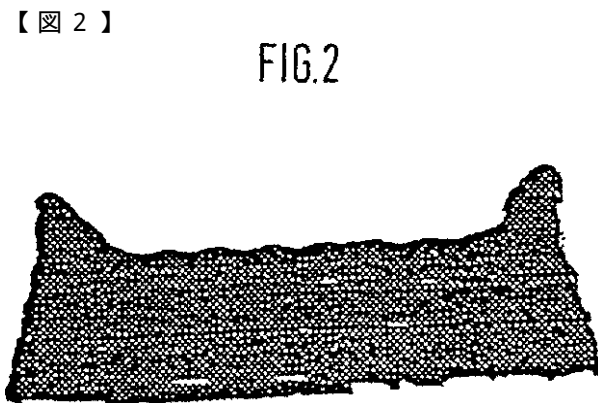
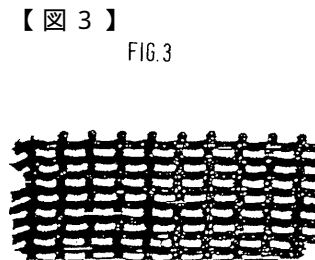
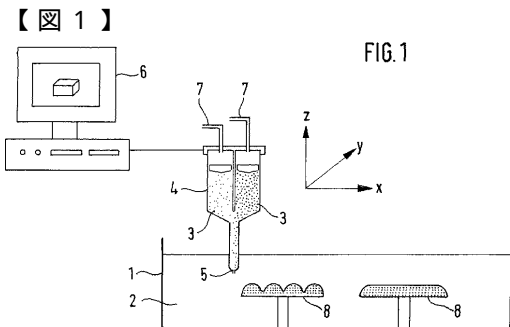
【図1】 この発明の1つの実施例の装置の概略図である。

【図2】 プロット媒体(2) = 空気、材料(3) = PUプレポリマーである、プロットされた3D物体の断面図である。

【図3】 プロット媒体(2) = 水、材料(3) = PUプレポリマーである、プロットされた3D物体の断面図である。

【図4】 この発明のさらなる実施例の概略断面図である。

20



フロントページの続き

(74)代理人 100098316

弁理士 野田 久登

(74)代理人 100109162

弁理士 酒井 将行

(72)発明者 ミュールハウプト, ロルフ

ドイツ、79117 フライブルク、フェルディナント・コップフ・シュトラッセ、9

(72)発明者 ランデルス, リューディガー

ドイツ、79104 フライブルク、モーツァルトシュトラッセ、3

(72)発明者 ヨーン, ヘンドリック

ドイツ、46569 ヒュンクセ、シュテンダーホーフ、9

審査官 鏡 宣宏

(56)参考文献 仏国特許出願公開第2583334 (FR, A1)

特開平6-39927 (JP, A)

特開平1-280456 (JP, A)

特開平4-93228 (JP, A)

特開平1-176545 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B29C 67/00-67/08

A61L 15/00-33/18

A61F 2/00- 4/00

A61M 1/00- 1/36