



F1000101129B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 101129 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 30.04.98

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

A 61L 27/00, 31/00, A 61K 9/22
C 03C 3/076, 3/097, A 61C 8/00
A 61F 2/28

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 950147

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 13.01.95

(24) Alkupaivä - Löpdag 13.01.95

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 14.07.96

(73+72) Haltijat ja keksijät - Innehavare och uppfinnare

1. Brink, Maria, Stampvägen 4 E 133, 20540 Åbo, (FI)
2. Karlsson, Kaj, Dragonvägen 48, 20720 Åbo, (FI)
3. Yli-Urpo, Antti, St. Karins, Värttinägatan 17, 20660 Littoinen, (FI)

(74) Asiamies - Ombud: Åbo Patentbyrå Ab, PB 99, 20521 Åbo

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Nya bioaktiva glas och deras användning
Uusia bioaktiivisia laseja ja niiden käyttö

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB A 1477899 (C 03C 14/00), JP 61-141660 (A 61C 13/08)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Uppfinningen avser ett bioaktivt glas med ett arbetsområde som lämpar sig för glasbearbetning. Nämda bioaktiva glas består av oxider av kisel, fosfor, alkalier, jordalkalier och eventuellt också av andra element så som bor. Enligt uppfinningen innehåller glaset oxider i följande mängder: SiO₂ 53 - 60 vikt-%; Na₂O + K₂O 16 - 35 vikt-%; K₂O + MgO 5 - 20 vikt-%; MgO 0 - 5 vikt-%; P₂O₅ 0.5 - 6 vikt-%; MgO + CaO 10 - 25 vikt-% och B₂O₃ 0 - 4 vikt-%.

Keksinnön kohteena on bioaktiivinen lasi, jonka työalue soveltuu lasin työstämiseen. Mainittu bioaktiivinen lasi käsittää pii-, fosfori-, alkali- ja maa-alkalioksidgeja ja mahdollisesti muidenkin alkuaineiden kuten boorin oksidgeja. Keksinnön mukaan lasiin sisältyy oksidgeja seuraavien määrien mukaisesti: SiO₂ 53 - 60 paino-%; Na₂O + K₂O 16 - 35 paino-%; K₂O + MgO 5 - 20 paino-%; MgO 0 - 5 paino-%; P₂O₅ 0.5 - 6 paino-%; MgO + CaO 10 - 25 paino-% ja B₂O₃ 0 - 4 paino-%.

NYA BIOAKTIVA GLAS OCH DERAS ANVÄNDNING - UUSIA
BIOAKTIIVISIA LASEJA JA NIIDEN KÄYTTÖ

Föreliggande uppfinning gäller nya bioaktiva glas med ett brett arbetsområde och kontrollerad durabilitet.

Uppfinningen avser även användningen av nämnda bioaktiva glas för bindning till vävnad inom det medicinska och
5 odontologiska området, för biologisk användning inom bioteknologin, för kontrollerad dosering av ämnen och för användning som substrat för vävnadstillväxt.

Publikationer och annat material, som använts här för att belysa bakgrunden till uppfinningen, och i synnerhet olika
10 exempel för att ge ytterligare detaljer angående användningen i praktiken, är införlivade i denna beskrivning via referenser.

Under de senaste åren har många studier av konstgjorda material, s.k. biomaterial, utförts. Dessa material är
15 ämnade att insättas i kroppen för att reparera defekter. Den kroppsliga miljön erbjuder en mycket krävande omgivning för de här materialen. Kombinationen av en ökad temperatur, saltlösningar, förstörande enzymer, organiska syror som är i stånd att bilda olika komplex, proteiner och löst syre i
20 kroppen står för en mycket korrosiv miljö. Kroppen är också extremt känslig för främmande material och visar lätt tecken på förgiftning, utstötning och allergiska reaktioner.

Endast ett mycket begränsat antal material accepteras i
25 mjuk eller hård vävnad som ett substrat. De här materialen kan t.ex. användas som artificiella implantat för kronor och fasta bryggor inom odontologin, och för bibehållande och förstärkning av alveolbågarna (1). De kan också användas som fyllnadsmaterial i bendifekter och i
30 tandköttsfickor, som endodontiskt beklädnadsmaterial, och inom ortopedisk, plastisk, öron-, näs- och halskirurgin (2). Materialen kan också användas som granulat och

bulkmaterial för att fylla benkaviteter och defekter, och som ytbeläggningsmaterial och bulkmaterial för artificiella leder. De orala implantaten är i ständig kontakt med både hård- och mjukvävnad, och implanteringsmaterialet måste
5 därför utveckla en intim kontakt med både hård- och mjukvävnad.

Biomaterial definieras som icke-levande material som används i människokroppen, och som är avsett att växelverka med olika biologiska system. De här materialen kan vara
10 antingen inerta, resorberbara eller bioaktiva (1).

Inerta biomaterial, t.ex. kol, vissa keramer, metaller, legeringar och vissa polymerer, förorsakar inga mätbara förändringar i kroppen. Kolmaterialen inkluderar t.ex. pyrolytiskt kol, glasaktigt kol, kolfibrer och kompositer,
15 och de används som stenter för hjärtklaffar och inom den ortopediska kirurgin (1). Exempel på inerta keramer är Al_2O_3 och ZrO_2 . Metaller och legeringar, som används som biomaterial, är t.ex. rostfritt stål, titan, legeringar av kobolt-krom-molybden, och tantal. De här metallerna är inte
20 ytaktiva, d.v.s. ingen kemisk bindning uppstår mellan materialet och kroppsvävnaden. Durabiliteten är svårkontrollerad i kroppen, och de används därför mest inom ortopedisk och käkbenskirurgi (1).

Typiska resorberbara biomaterial är organiska polymerer,
25 t.ex. PGA (glykolsyra) och PLA (mjölksyra). De här materialen sönderfaller i kroppen och försvinner (1).

Bioaktiva material är ytaktiva, och förmår kemiskt binda till kroppsvävnad. Den här gruppen innefattar bioaktiva glas, glaskeramer och keramer. Bioaktiva glas är amorfa
30 material. Bioaktiva glaskeramer är material med inbäddade kristallina partiklar i den amorfa glasfasen. Bioaktiva keramer har en kristallin struktur. Då bindningen mellan det bioaktiva materialet och kroppsvävnaden har lyckats,

kan ett skikt av kiselrik gel upptäckas på glasytan. Benbindningen inträffar då benliknande apatit uppbyggs på den här kiselgelen (5, 7, 8, 9). De här bioaktiva materialen används som bulkmaterial, granulat och

5 ytbeläggingsmaterial.

- Keramer som bioaktiva material kan vara antingen inerta, resorberbara eller bioaktiva (1). Bioaktiva keramer är t.ex. kalciumfosfater och aluminium-kalciumfosfater, och de används inom ortopedisk kirurgi och som dentala implantat.
- 10 Det vanligaste problemet med de här materialen är relaterade till kristallisationen. Den kristallina strukturen gör dem svåra att bearbeta, och det är svårt att kontrollera kristallisationen. Nötnings- och sönderfallsmekanismerna hos keramerna är inte så väl kända.
- 15 Bioaktiva glaskeramer är kompositer som består av kristaller som är inbäddade i en amorf glasfas. Glaskeramer innehåller olika kristallina faser i kontrollerade mängder. De här faserna kontrolleras i huvudsak med värmebehandling. Ceravital® är ett varumärke för en glaskeram utvecklad i
- 20 Tyskland, och den innehåller en glas- och en apatitfas. Cerabone® A-W är ett varumärke för glaskeram utvecklad i Japan. Det här materialet innehåller faser av apatit, wollastonit och glas (9).

- Bioaktiva glas har använts i ungefär 20 år som
- 25 benfyllnadsmaterial och som proteser inom odontologin, ortopedin och oftalmologin. Några av de existerande bioaktiva glasen kan binda till både hård- och mjukvävnad (4, 5, 8, 9). Användningen av de bioaktiva glasen är emellertid begränsad eftersom de är spröda material. För
- 30 att komma över den här nackdelen som är relaterad till sprödheten kan glasen förstärkas genom att göra glaskeramer. En annan möjlighet är den att använda glaset som ytbeläggingsmaterial på metallsubstrat. På det här sättet kan både de mekaniska egenskaperna hos metallen och

de speciella benbindande egenskaperna hos glaset erhållas. I proteser som är tillverkade på det här sättet kan metallen uppta den mekaniska belastningen medan glaset ser till att protesen förankras till den omgivande vävnaden.

- 5 Längdutvidgningskoefficienten hos glaset måste emellertid passa ihop med längdutvidgningskoefficienten hos metallen, och lösligheten hos glaset måste vara tillräckligt låg för att tillgodose en bindning för flera år (3). De existerande bioaktiva glasen har inte ett acceptabelt viskositet-
10 temperaturförhållande, och därför är bioaktiva glas som hittills beskrivits olämpliga som t.ex. ytbeläggningsmaterial.

- De bioaktiva glasen kunde få en betydligt större användning om glasfibervävar, sfäriska granulat och ytbelagda
15 metallproteser kunde tillverkas. Inom odontologin kunde sådana glasfibervävar användas som förstärkningsmaterial i käkbenet, och ytbelagda metallproteser kunde användas av ortopederna för att erhålla en god passning vid t.ex. höftledsoperationer.

- 20 Kända bioaktiva glas har fått en viss klinisk användning som benfyllnadsmaterial. De har dock en tendens att devitrifiera (kristallisera) och deras arbetsområde är snävt. De kan därför inte användas med tillfredsställande resultat som t.ex. ytbeläggningsmaterial på metallproteser
25 eller som glasfiberprodukter. De kan inte tillverkas med konventionella metoder, eftersom kurvan som beskriver deras viskositet-temperaturberoende är för brant för de flesta glastillverkningsmaskinerna. Huvudnackdelarna med de
:
: existerande bioaktiva glasen uppkommer i och med att de
30 tenderar att kristallisera. Fastän glasen är vitrösa kristalliserar vissa av dem vid låga temperaturer (ca 600 °C). Det här gör dem svåra att t.ex. sintra till en produkt eller att använda vid tillverkningen av sfäriska granulat. De är ofta också fasseparerade på grund av deras låga
35 kiselhalt, och glassammansättningen är därför olika från en

sats till en annan. De har ett snävt arbetsområde. Figur 1 visar $\log \eta$ som funktion av temperaturen (η är angiven i dPa·s) för ett bioaktivt glas av typ 2-92 (nummer 39 i tabell 1 nedan), som representerar ett glas med ett snävt arbetsområde. Glaset kristalliserar, vilket indikeras av den branta delen av viskositetskurvan över 1000 °C. Det snäva arbetsområdet gör det omöjligt eller extremt svårt att tillverka glasfibrer eller andra fiberprodukter, samt att gjuta i olika former. Reaktionen i vävnaden är snabb, och det kan i vissa fall förorsaka en alltför häftig reaktion i kroppen. Den enda återstående produkten som kan tillverkas utgående från de här glasen är således granulat.

Avsikten med den här uppfinningen är att åstadkomma bioaktiva glas som kemiskt binds till hård- och mjukvävnad. Ytterligare kriterier är att de nämnda bioaktiva glasen tillgodoser en snabb läkningsprocess, att de är kapabla att kvarhålla benstrukturen, och att de har en kontrollerad kort- och långtidsdurabilitet. De bioaktiva glasen måste dessutom ha de krävda mekaniska egenskaperna och vara resorberbara om så önskas. Dessutom måste de nämnda bioaktiva glasen vara lätta att tillverka och forma, och de måste därför ha ett brett arbetsområde. Glasen får inte devitrifiera, och steriliseringen av dem får inte ge upphov till problem.

Det har nu överraskande nog upptäckts att bioaktiva glas som uppfyller de ovan nämnda kraven erhålls genom att tillsätta kalium och magnesium till den glasbildande sammansättningen. Genom den här tillsatsen uppnås ett lämpligt viskositets-temperaturberoende, och glaset devitrifierar inte. Däremot så bibehålls bioaktiviteten.

Uppfinningen berör sålunda nya bioaktiva glas som har ett arbetsområde som lämpar sig för glastillverkning. De nämnda glasen innehåller oxider av kisel, fosfor, alkalier och jordalkalier, och eventuellt också andra ämnen som t.ex. boroxid, där nämnda oxider ingår i följande halter:

	SiO ₂	53 - 60 vikt-%
	Na ₂ O	0 - 34 vikt-%
	K ₂ O	1 - 20 vikt-%
	MgO	0 - 5 vikt-%
5	CaO	5 - 25 vikt-%
	B ₂ O ₃	0 - 4 vikt-%
	P ₂ O ₅	0.5 - 6 vikt-%, dock så att
	Na ₂ O + K ₂ O = 16 - 35 vikt-%,	
	K ₂ O + MgO = 5 - 20 vikt-%, och	
10	MgO + CaO = 10 - 25 vikt-%.	

Företrädesvis varierar mängderna av komponenterna inom följande gränser:

	SiO ₂	53 - 56 vikt-%
	Na ₂ O + K ₂ O	18 - 30 vikt-%
15	K ₂ O + MgO	7 - 20 vikt-%
	MgO + CaO	12 - 25 vikt-%

varvid de resterande komponenterna är de samma som ovan.

Ett speciellt brett arbetsområde fås om glassammansättningen innehåller P₂O₅ 1-4 vikt-% och B₂O₃ 1-4 vikt-%.

- 20 Bioaktiva glas med ett brett arbetsområde har en speciellt hög durabilitet inom följande sammansättningsområde:

	SiO ₂	53 - 60 vikt-%
	Na ₂ O + K ₂ O	16 - 20 vikt-%
	K ₂ O + MgO	5 - 20 vikt-%
25	MgO	3 - 5 vikt-%
	P ₂ O ₅	0.5 - 6 vikt-%
	MgO + CaO	10 - 25 vikt-%
	B ₂ O ₃	0 - 4 vikt-%

Speciellt bra resultat fås med SiO₂ 54-56 vikt-%.

Bioaktiva glas med ett brett arbetsintervall och med en speciellt låg durabilitet fås inom följande sammansättningsområde:

	SiO ₂	53 - 56 vikt-%
5	Na ₂ O + K ₂ O	25 - 35 vikt-%
	K ₂ O + MgO	5 - 20 vikt-%
	MgO	0 - 3 vikt-%
	P ₂ O ₅	2 - 6 vikt-%
	MgO + CaO	10 - 25 vikt-%
10	B ₂ O ₃	0 - 2 vikt-%

Ett speciellt bra bioaktivt glas karakteriseras av följande sammansättning: SiO₂ 54 vikt-%, Na₂O 12 vikt-%, K₂O 15 vikt-%, MgO 5 vikt-%, P₂O₅ 2 vikt-%, CaO 11 vikt-% och B₂O₃ 1 vikt-%.

- 15 Ett annat speciellt bra bioaktivt glas karakteriseras av följande sammansättning: SiO₂ 53 vikt-%, Na₂O 6 vikt-%, K₂O 12 vikt-%, MgO 5 vikt-%, P₂O₅ 4 vikt-% och CaO 20 vikt-%.

Uppfinningen omfattar dessutom användningen av de nya bioaktiva glasen, med ett brett arbetsområde och

- 20 kontrollerad durabilitet, inom medicin och odontologi som bulkmaterial (kompakt eller poröst), som ytbeläggingsmaterial, som krossade eller sfäriska granulat, som glasull och andra fiberprodukter (enstaka fibrer, vävar, band, mattor), eller som kombinationer av sådana produkter.
- 25 Uppfinningen berör också kompositer av de nämnda nya bioaktiva glasen och legeringar, metaller, polymerer, hydroxylapatit och andra glas.

Uppfinningen berör också användningen av de nämnda bioaktiva glasen inom bioteknologiska processer som

- 30 absorbent eller absorbent av fosfor och/eller kalcium från omgivande medium.

Figur 1 visar sambandet mellan viskositet och temperatur för ett bioaktivt glas (typ 2-92, nummer 39 i tabell 1) som har ett så snävt arbetsområde att det kristalliserar vid tillverkningen av en produkt.

- 5 Figur 2 visar sambandet mellan viskositet och temperatur för ett bioaktivt glas (typ 17-93, nummer 23 i tabell 1) som har ett brett arbetsområde.

- Figurerna 3, 4 och 5 illustrerar kontakten mellan ben (B) och glas (G) efter åtta veckor i kanin tibia. Figur 3 visar
10 glas av typ 17-93 (nummer 23 i tabell 1), figur 4 visar glas av typ 5-92 (nummer 21 i tabell 1) och figur 5 visar glas typ 1-92 (nummer 18 i tabell 1).

- Figur 6 visar sfäriska granulat som är tillverkade av det bioaktiva glaset 13-93 (nummer 27 i tabell 1). Förstoring
15 250 x.

Figur 7A och 7B visar ytbeläggningsmaterial på ett substrat med en slät (figur 7A) och en grov (figur 7B) yta.

Figur 8 visar tillverkningen av en matris med sfäriska granulat, som lämpar sig som bärare för önskade ämnen.

- 20 Figur 9 visar en matris av olika bioaktiva glasgranulat (öppna ringar), som är dopad med olika ämnen (A - C).

- De bioaktiva glasen i enlighet med den här uppfinningen har ett brett arbetsområde och en kontrollerad durabilitet. Den kontrollerade durabiliteten tillåter produktionen av
25 bioaktiva glas med en långsam initialreaktion i hård- och mjukvävnad, och den här långsamma reaktionen förorsakar en minimal irritationsreaktion då glaset implanterats. Fastän glasen är bioaktiva kan deras upplösningshastighet förutsägas och kontrolleras. Några av de här glasen
30 resorberas mycket långsamt, men de är fortfarande

bioaktiva. De här egenskaperna tillåter en användning i yngre patienter, och också en implantering av stora mängder av materialet i känsliga vävnader och i blod. En hög durabilitet kombinerat med bioaktivitet möjliggör en användning i form av tunna ytbeläggningar, och tunna glasfibrer och fibervävar. Tunna skivor liksom små runda granulat och agglomerat av granulat kan också användas.

Fördelar med glas med ett brett arbetsområde

Bioaktiva glas med ett brett arbetsområde leder till att gjutningen sker på ett enkelt sätt, och det är också möjligt att tillverka fibrer och olika fiberprodukter. Tillverkningen av sfäriska granulat är också möjlig eftersom de här glasen inte är fasseparerade, och de här granulaten kan sedan sintras utan att de kristalliserar. Figur 2 visar sambandet mellan viskositet och temperatur för ett bioaktivt glas med ett brett arbetsområde, d.v.s. glas av typ 17-93 (nummer 23 i tabell 1 nedan). η är given i dPa·s. Den flata formen hos kurvan indikerar att nämnda glas har ett brett arbetsområde. Ett brett arbetsområde tillåter att glaset blåses till olika former, och ytbeläggningsmaterial på olika material är möjlig. Glaset kan bearbetas utanför smältugnen utan risk för kristallisation. Icke-bioaktiva glas med ett brett arbetsområde är kända, men bioaktiva glas med ett brett arbetsområde har inte tidigare presenterats.

Fördelar med glas med kontrollerad durabilitet

Durabiliteten hos glasen är möjlig att kontrollera genom formförändringar, förändringar i sammansättningen (som beskrivits ovan) och genom olika behandlingsmetoder av materialet, t.ex. genom värme- och ytbehandling. Ett exempel är tillverkningen av sfäriska granulat med en yta som är mera durabel än de inre delarna. Durabiliteten kan påverkas genom värmebehandling, t.ex. genom att sintra individuella partiklar för att få agglomerat som har en

specifik ytarea som är mindre än summan av de enskilda partiklarnas. Ett annat exempel på hur durabiliteten kan påverkas genom värmebehandling är valet av lämplig avspänningstemperatur och -hastighet. Durabiliteten kan
5 också påverkas genom ytbehandling, t.ex. genom etsning, kemisk eller fysikalisk ytmodifiering, jonbyte o.s.v. På de här sätten kan reaktiviteten under bearbetning, tillverkning, sterilisering och förvaring kontrolleras både i vävnader och *in vitro*.

10 Experiment

Undersökningar av 40 olika glas i systemet $\text{Na}_2\text{O}-\text{K}_2\text{O}-\text{MgO}-\text{CaO}-\text{B}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$ har gjorts. Glassammansättningar presenterade i tabell 1. Vissa glassammansättningar utvaldes för fortsatta studier både *in vitro* och *in vivo*.
15 Mängden av de olika glaskomponenterna i de glas som valdes för fortsatta studier varierade enligt de gränser som beskrivs i tabell 2. Undersökningen av viskositeten, durabiliteten och korrosionsbeteendet *in vitro* gjordes enligt kända metoder (6). Undersökningarna *in vivo* utfördes
20 i hård vävnad i kanin, och i mjukvävnad i råtta.

Tabell 1 Sammansättningarna hos de undersökta glasen i sju-komponentsystemet som består av oxider av Na, K, Mg, Ca, B, P och Si, givna i vikt-%.

No.	Glas	Na ₂ O	K ₂ O	MgO	CaO	B ₂ O ₃	P ₂ O ₅	SiO ₂
1	7-92	10	5	0	15	0	0	70
2	18-92	15	0	2	15	0	0	68
3	13-92	0	15	5	10	0	3	67
4	4-92	10	5	2	10	0	6	67
5	10-92	10	5	0	15	3	3	64
6	8-92	15	0	5	10	0	6	64
7	16-92	5	10	2	20	0	0	63
8	23-93	3	12	5	14	1	2	63
9	11-93	6	9	0	17	2	6	60
10	25-93	12	3	2	17	3	4	59
11	B7-94	21	6	0	10	0	4	59
12	19-92	5	10	2	15	3	6	59
13	6-92	10	5	5	15	3	3	59
14	15-93	9	9	2	20	2	0	58
15	B6-94	19	7	1	11	0	4	58
16	24-93	9	6	2	17	3	6	57
17	B5-94	19	6	1	13	0	4	57
18	1-92	15	0	5	20	3	0	57
19	B4-94	17	7	2	13	1	4	56
20	22-93	21	9	2	8	1	4	55
21	5-92	20	10	5	10	0	0	55
22	B3-94	17	6	2	15	1	4	55
23	17-93	18	9	0	14	1	4	54
24	B2-94	15	7	3	15	2	4	54
25	12-93	12	3	5	20	0	6	54
26	9-93	12	15	5	11	1	2	54
27	13-93	6	12	5	20	0	4	53
28	B1-94	15	6	3	17	2	4	53
29	14-93	18	6	2	17	2	2	53
30	18-93	18	6	2	20	1	0	53
31	19-93	15	12	2	11	3	4	53
32	21-93	15	15	0	14	1	2	53
33	17-92	20	10	2	10	3	3	52
34	12-92	20	10	5	10	3	0	52
35	3-92	25	5	2	10	3	3	52
36	20-92	15	15	2	15	3	0	50
37	14-92	20	10	5	20	0	3	42
38	11-92	25	5	2	20	0	6	42
39	2-92	20	10	5	20	0	6	39
40	15-92	15	15	2	20	3	6	39

Glasen tillverkades genom att smälta råvarorna vid 1300 - 1600 °C. För experimenten smältes glasen av råmaterialen (pro analysis) Na_2CO_3 , K_2CO_3 , MgO , CaCO_3 , H_3BO_3 , $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ och SiO_2 . Kommersiella råvaror kan också användas. Glasen kan användas som härdade och återsmälta för att förbättra homogeniteten i glaset. Då ett glas är ämnat att användas för medicinska ändamål kan det smältas i en Pt/Au degel för att undvika kontamineringar. Kalium och eventuellt magnesium används för att påverka de fysikaliska egenskaperna, t.ex. för att få glas med ett brett arbetsområde.

Ytbeläggningen och tillverkningen av olika fiberprodukter sker med kända metoder. Tillverkningen av sfäriska granulat kan ske med flamspraying. Några av de undersökta glasen är inte fassseparerade (eller benägna att devitrifiera), och detta möjliggör en upprepade värmebehandling, om det behövs.

Speciellt bra bioaktiva glas med ett brett arbetsområde och kontrollerad durabilitet konstaterades då SiO_2 -halten var ca 53-54 vikt-%. Området inom vilket attraktiva glas förväntas existera är ungefär 53-60 vikt-% SiO_2 .

Testmetoder och resultat

Totalt 36 glas inom sammansättningsområdet i tabell 2 testades.

Tabell 2. Sammansättningsområdet för de undersökta glasen.

	Komponent	Sammansättningsområde
	$\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O}$	15 - 30 vikt-%
	K_2O	0 - 15 vikt-%
5	$\text{MgO} + \text{CaO}$	10 - 25 vikt-%
	MgO	0 - 5 vikt-%
	B_2O_3	0 - 3 vikt-%
	P_2O_5	0 - 6 vikt-%
	SiO_2	39 - 70 vikt-%

- 10 Durabiliteten testades enligt en standardmetod, och sambandet mellan viskositet och temperatur bestämdes med ett upphettningssmikroskop. Reaktionerna i hård vävnad bestämdes, och tre glas implanterades i mjukvävnad. Resultaten jämfördes med de resultat som erhållits då
- 15 glaset korroderats i en simulerad kroppsvätska (SBF) (7).

Durabilitet

- Durabiliteten hos 36 glas bestämdes enligt den svenska standardmetoden SS 13 63 21. Enligt den metoden kokas två gram glas (partikeldiametern 300-500 μm) 60 minuter i 50 ml
- 20 vatten vid 98 ± 0.5 °C. Tjugofem milliliter av vattnet neutraliseras därefter, och resultatet uttrycks i milliliter 0.01 M HCl som konsumeras av ett gram glas (P_{98}). Resultaten presenteras i tabell 3.

Tabell 3. Durabiliteten (P_{98}) hos glas given i milliliter 0.01 M HCl som konsumeras per gram glas. Glasnumreringen motsvarar den som angivits i tabell 1.

No.	P_{98}	No.	P_{98}	No.	P_{98}	No.	P_{98}
1	1.08	10	1.41	20	15.99	32	9.05
2	1.48	12	0.92	21	9.95	33	8.35
3	0.78	13	1.17	23	4.82	34	6.59
4	0.72	14	1.79	25	1.30	35	9.24
5	1.25	15	6.16	26	3.04	36	5.04
6	1.00	16	1.22	27	1.42	37	5.27
7	1.49	17	3.70	29	2.22	38	6.89
8	1.12	18	2.02	30	2.34	39	5.93
9	0.98	19	2.92	31	3.90	40	4.31

Vid regressionsanalys erhöjls följande samband mellan P_{98} -
5 värdet och glassammansättningen given i vikt-%:

$$P_{98} = -1.16 + 5.60 \cdot \frac{\text{Na}_2\text{O}}{\text{SiO}_2} + 10.79 \cdot \frac{\text{CaO}}{\text{SiO}_2} - 3.92 \cdot \frac{\text{P}_2\text{O}_5}{\text{SiO}_2} + 19.20 \cdot \left(\frac{\text{K}_2\text{O}}{\text{SiO}_2} \right)^2 - 18.36 \cdot \left(\frac{\text{CaO}}{\text{SiO}_2} \right)^2$$

(testad signifikansnivå = 95 %, regressionskoefficient =
0.957 och estimerad residualstandardavvikelse = 0.12 ml)

Modellen baserar sig på glas som konsumerar mindre än 3.5
10 ml 0.01 M HCl per gram glas, och gränserna för modellen är
därför inte exakt de som beskrivits i tabell 2. Gränserna
för de olika ämnena i modellen är SiO_2 53-70 vikt-%, Na_2O 0-
18 vikt-%, $\text{Na}_2\text{O}+\text{K}_2\text{O}$ 15-27 vikt-%, CaO 10-20 vikt-% och
15 $\text{MgO}+\text{CaO}$ 16-25 vikt-%. För de olika tillämpningarna som
beskrivs nedan är alla glas, som konsumerar mer än 1.4 ml
0.01 M HCl per gram glas, av intresse.

Korrosion i en simulerad kroppsvätska (*in vitro* test för att undersöka bioaktiviteten)

Tjugosex glas testades genom korrosion i en simulerad kroppsvätska (SBF) (7). Sammansättningen hos lösningen är given i tabell 4. Test där alla glas korroderades för 72 timmar utfördes, och några glas korroderades dessutom 7, 14, 28, 90 och 180 dagar vid 36.5 °C i SBF med förhållandet specifik area/lösningensvolym = 0.1 - 0.4 cm⁻¹.

10 Tabell 4. Jonkoncentrationerna (i mM) i den simulerade kroppsvätskan (SBF, referens 7). Lösningen buffras vid pH = 7.25 med 50 mM Tris-buffert ((CH₂OH)₃CNH₂) och 45 mM HCl.

Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	HPO ₄ ²⁻	SO ₄ ²⁻
142.0	5.0	2.5	1.5	147.8	4.2	1.0	0.5

Proven undersöktes med ett svepelektronmikroskop (SEM) med energidispersiv röntgenanalysator (EDXA). Ytreaktionerna efter korrosion för 72 timmar i SBF är presenterade i tabell 5. Glasens ytreaktioner indelades i fyra grupper beroende av beteendet i SBF. Grupperna benämndes A (inerta glas), B (kiselgel), C (sporadiskt apatit) och D (kiselgel och apatit). Låg kisel- och hög alkalihalt i glasen verkade gynna bildningen av kiselgel och en utfällning av apatit på glasytan. Varje enskilt resultat i tabell 5 är ett medeltal av tre experiment.

Tabell 5. Observerade ytreaktioner efter 72 timmar i en simulerad kroppsvätska (SBF). A = inga förändringar på ytan (inert), B = kiselgel har bildats, C = sporadisk uppkomst av Ca,P, och D = kiselgel och Ca,P har bildats. Glasnumren 5 är de samma som i tabell 1.

No.	Reaktion	No.	Reaktion	No.	Reaktion	No.	Reaktion
1	A	12	A	26	C	35	D
2	A	13	A	27	D	36	B
3	A	14	B	29	D	37	D
4	A	18	C	30	C	38	D
5	A	21	D	31	D	39	D
6	A	23	D	33	D	40	D
7	A			34	B		

Viskositet

Sambandet mellan viskositet och temperatur för 29 glas bestämdes med ett Leitz upphettningmikroskop (10). I mikroskopet kan deformationen hos en glascylinder observeras under upphettning, och deformationen kan relateras till viskositeten hos glassmältan. Sambandet mellan viskositet och temperatur bestämdes enligt en metod som beskrivits i litteraturen (10). Sintringspunkten (SP, $\log \eta = 10.0$, η uttryckt i dPa·s), minimum baslinjepunkten (MBL, $\log \eta = 6.1$), halvkägelpunkten (HKP, $\log \eta = 4.55$) och flytpunkten (FP, $\log \eta = 4.2$) användes som referenspunkter. Resultaten presenteras i tabell 6. Reproducerbarheten hos temperaturavläsningarna är ± 10 °C. Ugnsuppvärmningen var max. 12 °C per minut. Glas som visade ett icke-Newtonskt beteende liksom tecken på kristallisation uteslöts från modelleringen av resultaten.

Över ett stort temperaturintervall följer viskositeten hos

ett kiselglas rätt exakt ekvationen

$$\log \eta = A + B/T$$

där η är viskositeten i dPa·s, A och B är konstanter, och T
 5 temperaturen i Kelvin. Viskositeten bestämdes nu över ett
 stort temperaturområde, och halten av olika komponenter i
 glaset varierade med upp till 30 vikt-%. I ekvationen ovan
 är $\log \eta$ en linjär funktion av $1/T$, och sambandet mellan
 glassammansättningen och konstanterna A och B kan estimeras
 10 med hjälp av linjär regressionsanalys. För ekvationen

$$\log \eta = -6.231 + \left[\frac{15851 - 6164.09 \cdot \left(\frac{Na_2O}{SiO_2} \right) - 4281.73 \cdot \left(\frac{K_2O}{SiO_2} \right) - 15424.5 \cdot \left(\frac{B_2O_3}{SiO_2} \right)}{T} \right]$$

med glaskomponenterna i vikt-% och temperaturen given i
 Kelvin, är regressionskoefficienten 92.22 %, den testade
 signifikansnivån var 95 %, och den estimerade
 residualstandardavvikelsen 0.66 dPa·s. Gränserna för de
 15 olika komponenterna i ekvationen ovan är de som givits i
 tabell 2. Halten av SiO_2 måste däremot vara 54-64 vikt-%,
 för att modellen skall gälla. Modellen testades på glas med
 en kiselhalt från något över den högre gränsen till något
 lägre än den lägre gränsen. Kaliumoxid och eventuellt också
 20 boroxid används för att utöka arbetsområdet för bioaktiva
 glas och minska tendensen för devitrifiering.

Tabell 6. Medeltemperaturer (givna i °C) av två körningar i upphettningmikroskopet för SP (sintringspunkten), MBL (minimum baslinjepunkten), HKP (halvkägelpunkten) och FP (flytpunkten) för olika glas. Glasnumren är de samma som i tabell 1.

No.	SP	MBL	HCP	FP	No.	SP	MBL	HCP	FP
1*	690	885	1090	1155	26	545	700	865	980
2*	650	870	1070	1100	27	540	825	1065	1090
3*	790	1000	1170	1235	29	540	830	925	955
4*	570	855	1050	1175	30	555	1025	1110	1110
5	615	805	940	1050	31	535	705	850	950
6	640	870	995	1105	32*	500	720	870	940
7	645	865	1120	1155	33	510	775	915	945
9*	680	880	1010	1100	34	495	750	935	985
12	620	895	1040	1175	35	510	730	900	925
13	580	770	860	990	36*°	515	900	1015	1050
14	615	760	1055	1080	37*°	530	1020	1045	1060
18	595	745	1050	1070	38*°	510	1100	1120	1135
21	530	840	930	985	39*°	530	1015	1030	1050
23	520	730	900	955	40*°	510	960	1020	1040
25*	610	720	1050	1070					

* uppmätt endast en gång ° kristalliserad

Reaktioner i benvävnad

Koner av längden 4-6 mm och diametern 4-5 mm av 26 glas utvaldes ur systemet i tabell 1, och implanterades i vuxna New Zealand kaniner för åtta veckor. Koniska hål borrades i båda skenbenen med hjälp av en tandläkarborr som kylades med steril saltlösning. Operationerna skedde under anestesi och standard aseptiska förhållanden. Efter det att kaninerna avlivats studerades vävnadsreaktionerna med ljusmikroskop. Kontakten mellan ben och implantat mättes

histomorfometriskt. Den återstående delen av vävnaden studerades med svepelektronmikroskop med energidispersiv röntgenanalysator för att undersöka reaktionerna i gränsskiktet mellan glas och ben.

- 5 Resultaten presenteras i tabell 7, och i figurerna 3 till 5. I figurerna står "B" för ben och "G" för glas. Uppkomsten av ett kiselrikt skikt och apatit i reaktionsskiktet mellan glas och ben togs som ett tecken på bioaktivitet. Reaktiviteten indelades i fyra grupper (A till D) med samma kriterier som för resultaten från *in vitro* testen. Värdena för bioaktivitet i tabell 7 är ett medelresultat för 4 till 5 koner av samma glas. Figurerna 3 till 5 visar kontakten mellan glas och ben efter åtta veckor i kanin tibia. Figur 3 (linjen = 70 μm) presenterar glas 17-93 (nr 23 i tabell 1 och 7). Skikt av kiselgel (Si) och apatit (Ca,P) har byggts upp mellan glaset (G) och benet (B). Figur 3 visar att glas 17-93 är bioaktivt. Figur 4 (linjen = 65 μm) presenterar glas 5-92 (nr 21 i tabell 1 och 7). Alternnerande skikt av kiselgel (mörka ränder) och Ca,P (ljusa ränder) kan iakttas mellan glaset (G) och benet (B). Figur 4 visar att glas 5-92 har en viss bioaktivitet. Figur 5 (linjen = 300 μm) presenterar glas 1-92 (nr 18 i tabell 1 och 7). Figur 5 visar att det här glaset är inert. Inga skikt av kiselgel eller Ca,P har bildats mellan glaset och benet. Det här glaset innehåller inte P_2O_5 .

- 5 Tabell 7. Observerade reaktioner i gränsskiktet mellan glas och ben efter åtta veckor i kanin tibia. A = ingen reaktion (inert), B = bildning av kiselgel, C = alternerande struktur av kiselgel och Ca,P och D = kiselgel och Ca,P (bioaktivt). Glasnumren är de samma som i tabell 1.

No.	Reaktion	No.	Reaktion	No.	Reaktion	No.	Reaktion
1	A	12	A	26	C,D	35	D
2	A	13	A	27	D	36	C
3	A	14	A	29	C,D	37	D
4	A	18	A	30	B	38	D
5	A	21	B,C	31	C,D	39	D
6	A	23	D	33	D	40	D
7	A			34	C		

- 10 Glas som betecknats bioaktiva i *in vivo* testen, grupp D, förorsakade ingen eller en mild mononukleär inflammationsreaktion i benmärgen. Inflammation i de andra bioaktivitetsgrupperna varierade från mild till måttlig. Små bildningar av jätteceller observerades i samband med ett fåtal glas i alla bioaktivitetsgrupper. I grupp D omslöt en fin fibrös kapsel glaskonens spets, och den här kapseln verkade vara tjockare runt glaskoner av glas med
- 15 lägre *in vivo* ytreaktioner.

- 20 Vissa glas utvecklade kiselgel och Ca,P *in vivo* som alternerande skikt i reaktionsskiktet mellan glas och ben. Det här fenomenet kan ses i figur 4, och förekom för vissa glas med 50-55 vikt-% SiO₂ och 0-2 vikt-% P₂O₅. Den motsvarande reaktionen *in vitro* visade en sporadisk uppkomst av Ca,P på kiselgelen.

Sambandet mellan glassammansättningen och beteendet *in vivo* kan beskrivas med formeln

$$\text{Vävnadsaktivitet} = -3.90 + 0.18 \cdot \text{Na}_2\text{O} + 0.20 \cdot \text{K}_2\text{O} + 0.11 \cdot \text{CaO} + 0.48 \cdot \text{P}_2\text{O}_5 - 3.20 \cdot \frac{(\text{P}_2\text{O}_5)^2}{\text{SiO}_2}$$

där glaskomponenterna ges i vikt-%. Modellen testades med en signifikansnivå på 95 %. Regressionskoefficienten är 88.50 % och den estimerade residualstandardavvikelsen 0.51. För den här modellen har bioaktiviteten uttryckts numeriskt
5 så att A i tabell 7 motsvaras av en vävnadsaktivitet på 1, B av 2, C av 3 och D av 4. Gränserna för komponenterna i ekvationen är givna i tabell 2.

I det här experimentet påträffades bioaktiva glas då kiselhalten var lägre än 55 vikt-%. Sannolikheten att
10 lyckas åstadkomma bioaktiva glas beror också på halten av alkalier, jordalkalier och P_2O_5 , vilket framgår av ekvationen ovan. Glas, som är av ett speciellt intresse för de applikationer som nämns nedan, är de som har en kiselhalt på mindre än 60 vikt-%.

15 Reaktioner i mjukvävnad

Tre bioaktiva glas med ett stort arbetsområde och med varierande durabilitet implanterades subkutant i rått. Glasen 9-93, 13-93 och 17-93 användes. Glas 89-9 (4, 5) användes som referens. Preliminära undersökningar av
20 kontakten mellan glas och mjukvävnad visar att alla glas utom 17-93 binds till mjukvävnad. Reaktionen beror också på homogeniteten hos glaset, i synnerhet för glas 13-93.

Användning av de bioaktiva glasen enligt uppfinningen

De bioaktiva glas som beskrivs i den här uppfinningen kan
25 användas som krossade eller runda granulat, kompakta eller porösa bulkmaterial, ytbeläggningsmaterial, glasfiberprodukter, kompositer och som kombinationer av de här produkterna. Användningen av de olika materialen beskrivs nedan.

30 Krossade eller runda granulat

Krossade granulat, runda granulat, sintrade runda granulat

- och sintrade granulat som agglomerat kan användas som fyllnadsmaterial i bedefekter och i mjukvävnad, och speciellt som fyllning i periodontala benfickor, och som rotfyllningar och vid avlägsnande av pulpa. Sintrade
- 5 granulat kan vara lämpliga för långsam dosering av olika ämnen, och kan dopas med ämnen och kemikalier. Granulaten kan också ha en yta som är mera durabel än de inre delarna, och materialet kan som sintrat formas under operationer. Granulaten kan också implanteras genom injektion.
- 10 Ytreaktiviteten kan förändras med olika metoder, t.ex. genom etsning och ytbeläggning.

Figur 6 presenterar ett fotografi av runda granulat som gjorts av det bioaktiva glaset 13-93 (nr 27 i tabell 1). Förstoring 250x. Granulatstorleken är 74 - 125 µm.

15 Kompakta bulkmaterial

- Kompakta bulkmaterial kan användas som krossade eller runda granulat vilket beskrivits ovan, d.v.s. som fyllnadsmaterial i bedefekter och i mjukvävnad, för långsam dosering av ämnen och för ledning av
- 20 vävnadstillväxt. Materialet kan användas som gjutet, pressat och blåst.

Porösa bulkmaterial

- Porösa bulkmaterial kan användas som krossade och runda granulat, och som kompakta bulkmaterial, vilka beskrivits
- 25 ovan. De här produkterna har en definierad porositet.

Ytbeläggningsmaterial

- Glasen kan användas som coatingar på t.ex. legeringar, metaller, glas och keramer. Ytbeläggningarna kan vara av olika tjocklek, och lagren kan bestå av mono- eller
- 30 multiskikt. Sådana ytbelagda material är lämpliga att använda som medicinska och dentala implantat (t.ex. för

höftleder, benförankringar, utrustning, samt för fixeringspinnar och -skruvar), och som bioteknologiska, dentala och medicinska anordningar. Ytbeläggningarna kan vara antingen kompakta eller porösa.

5 Glasfiberprodukter

Glasfibrer och glasull i form av enstaka fibrer, vävar, filter, ringar, band, pressade tabletter och piller kan användas för samma ändamål som krossade eller runda granulat, kompakta bulkmaterial, porösa bulkmaterial och
10 ytbeläggningmaterial, som beskrivits ovan.

Kombinationer av materialen

Kombinationer av de ovan beskrivna materialen kan användas för samma ändamål som de enskilda materialen. Ett exempel är runda granulat eller fibrer som används som sintrade på
15 ytbeläggningar, bulkmaterial eller på granulat för att kontrollera durabiliteten.

Kompositer

Kompositer som består av ett eller flera av de material som beskrivits ovan och metaller, legeringar, polymerer och
20 andra glas kan tillverkas. Kompositer av hydroxylapatit i olika former tillsammans med de här materialen kan användas som agglomerat, piller, porösa bulkmaterial, granulat eller ytbeläggningmaterial.

Figurerna 7a till 9 visar några användningsmöjligheter av
25 bioaktiva glas, som beskrivs i den här uppfinningen. Figurerna 7a och 7b illustrerar ett exempel på ytbeläggningmaterial på substrat med en slät (figur 7a) och en grov (figur 7b) yta. Det första lagret A i figurerna 7a och 7b kan vara durabelt och ha en
30 längdutvidgningskoefficient som motsvarar substratets. Det här lagret förhindrar t.ex. diffusion av joner från

substratet till de omgivande vävnaderna. Ett eventuellt andra lager B kan också vara rätt så durabelt, men ändå binda till mjukvävnad, medan det tredje lagret C kan reagera med ben. Substrat med ett eller flera lager kan
5 också användas för implantering, och om så önskas kan ett lager av runda bioaktiva glasgranulat fästas som ett yttersta lager. Figur 8 illustrerar användningen av bioaktiva glasgranulat vid tillverkningen av runda granulat. Ett glasagglomerat gjort av krossat glas
10 upphettas tills en halvrund form erhålls. En fortsatt upphettning resulterar i ett agglomerat av runda granulat som kan dopas med önskade ämnen, t.ex. terapeutiskt aktiva ämnen. Figur 9 visar en matris av olika bioaktiva glasgranulat (öppna ringar) dopad med olika ämnen A, B och
15 C. Den här matrisen lämpar sig speciellt för användning i ihåliga eller porösa implantat som är designade för t.ex. vävnadsledning. De olika glasgranulaten kan göras av bioaktiva glas med olika durabilitet.

Föreliggande uppfinning kan utövas på mångahanda sätt av
20 vilka endast ett fåtal är nämnda här. Det är uppenbart för en expert inom området att det finns andra tillämpningar som ingår inom ramen för denna uppfinningen. De här nämnda tillämpningarna bör därför ses som illustrerande och bör inte uppfattas som restriktiva.

Litteraturhänvisningar

1. S. A. Barenberg: "Abridged report of the committee to survey the needs and opportunities for the biomaterials industry", J. Biomed. Mater. Res. 22 (1988) 1267-1291.
- 5 2. A. Yli-Urpo in "The interface between living tissue and biomaterials", ed. A. Scheinin, Foundation for New Technology, Åbo (1992).
3. K. H. Karlsson and Ö. Andersson in "The interface between living tissue and biomaterials", ed. A. Scheinin,
10 Foundation for New Technology, Åbo (1992).
4. Ö. Andersson: "The bioactivity of silicate glass", Thesis, Åbo Akademi University, Åbo, Finland (1990).
5. Ö. H. Andersson, G. Liu, K. H. Karlsson, L. Niemi, J. Miettinen and J. Juhanoja: "In vivo behaviour of glasses in
15 the $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ system", J. Mater. Sci. Mater. Med. 1 (1990) 219-227.
6. M. Karlman: "Bioaktivitet och viskositet hos glas i systemet $\text{Na}_2\text{O-K}_2\text{O-MgO-CaO-B}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ ", M.Sc. thesis (in Swedish), Åbo Akademi University, Åbo (1992).
- 20 7. T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro: "Solutions able to reproduce *in vivo* surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W", J. Biomed. Mater. Res. 24 (1990) 721-734.
8. L. L. Hench in "Handbook of bioactive ceramics", eds. T. Yamamuro, L. L. Hench and J. Wilson, CRC Press, USA (1990).
- 25 9. T. Kokubo in "Bone-bonding biomaterials", eds. P.

Ducheyne, T. Kokubo and C. A. Blitterswijk, Reed Healthcare Communications, Leiden University, The Netherlands (1992).

10. H. Scholze: "Der Einfluß von Viskosität und
Oberflächenspannung auf erhitzungsmikroskopische Messungen
5 an Gläsern", Ber. Dtsch. Keram. Ges. 39 (1962) 63-68.

11. L. L. Hench: "Bioceramics: From concept to clinic", J.
Am. Ceram. Soc., 74 (1991) 1487-1510.

PATENTKRAV

1. Ett bioaktivt glas som har ett lämpligt arbetsområde för glastillverkning, varvid nämnda bioaktiva glas består av oxider av kisel, fosfor, alkalier, jordalkalier, och eventuellt också av andra ämnen som bor, kännetecknat
- 5 därav, att nämnda oxider är närvarande i följande halter:

	SiO ₂	53 - 60 vikt-%
	Na ₂ O	0 - 34 vikt-%
	K ₂ O	1 - 20 vikt-%
	MgO	0 - 5 vikt-%
10	CaO	5 - 25 vikt-%
	B ₂ O ₃	0 - 4 vikt-%
	P ₂ O ₅	0.5 - 6 vikt-%,

dock så att

- Na₂O + K₂O = 16 - 35 vikt-%,
- 15 K₂O + MgO = 5 - 20 vikt-%, och
- MgO + CaO = 10 - 25 vikt-%.

2. Bioaktivt glas enligt patentkravet 1 kännetecknat av följande sammansättning:

	SiO ₂	53 - 56 vikt-%
20	Na ₂ O	10 - 28 vikt-%
	K ₂ O	2 - 20 vikt-%
	MgO	0 - 5 vikt-%
	CaO	7 - 25 vikt-%
	B ₂ O ₃	0 - 4 vikt-%
25	P ₂ O ₅	0.5 - 6 vikt-%,

dock så att

- Na₂O + K₂O = 18 - 30 vikt-%,
- K₂O + MgO = 7 - 20 vikt-%, och
- MgO + CaO = 12 - 25 vikt-%.

3. Bioaktivt glas enligt patentkravet 1 eller 2

kännetecknat av att P_2O_5 är 1-4 vikt-% och B_2O_3 1-4 vikt-%.

4. Bioaktivt glas enligt patentkravet 1, varvid glaset har en hög durabilitet kännetecknat av följande sammansättning:

5	SiO_2	53 - 60 vikt-%
	Na_2O	0 - 19 vikt-%
	K_2O	1 - 17 vikt-%
	MgO	3 - 5 vikt-%
	CaO	5 - 22 vikt-%
10	B_2O_3	0 - 4 vikt-%
	P_2O_5	0.5 - 6 vikt-%,

dock så att

$Na_2O + K_2O = 16 - 20$ vikt-%,

$K_2O + MgO = 5 - 20$ vikt-%, och

15 $MgO + CaO = 10 - 25$ vikt-%.

5. Bioaktivt glas enligt patentkravet 4 kännetecknat av att SiO_2 är 54-56 vikt-%.

6. Bioaktivt glas enligt patentkraven 1, varvid glaset har en låg durabilitet kännetecknat av följande sammansättning:

20	SiO_2	53 - 56 vikt-%
	Na_2O	5 - 33 vikt-%
	K_2O	2 - 20 vikt-%
	MgO	0 - 3 vikt-%
	CaO	7 - 25 vikt-%
25	B_2O_3	0 - 2 vikt-%
	P_2O_5	2 - 6 vikt-%,

dock så att

$Na_2O + K_2O = 25 - 35$ vikt-%,

$K_2O + MgO = 5 - 20$ vikt-%, och

30 $MgO + CaO = 10 - 25$ vikt-%.

7. Bioaktivt glas enligt patentkravet 1 kännetecknat av följande sammansättning:

	SiO ₂	54 vikt-%
	Na ₂ O	12 vikt-%
5	K ₂ O	15 vikt-%
	MgO	5 vikt-%
	P ₂ O ₅	2 vikt-%
	CaO	11 vikt-%
	B ₂ O ₃	1 vikt-%

10 8. Bioaktivt glas enligt patentkravet 1 kännetecknat av följande sammansättning:

	SiO ₂	53 vikt-%
	Na ₂ O	6 vikt-%
	K ₂ O	12 vikt-%
15	MgO	5 vikt-%
	P ₂ O ₅	4 vikt-%
	CaO	20 vikt-%

9. Användning av ett bioaktivt glas enligt något av patentkraven 1 - 8 för tillverkning av krossade eller runda
20 granulat avsedda att användas som fyllnadsmaterial i bedefekter, i mjukvävnad, som dentala rotfyllningar, vid avlägsnande av pulpa eller för långsam dosering av ämnen.

10. Användning av ett bioaktivt glas enligt något av patentkraven 1 - 8 för tillverkning av kompakta eller
25 porösa bulkmaterial avsedda att användas som fyllnadsmaterial i bedefekter, i mjukvävnad, som dentala rotfyllningar, vid avlägsnande av pulpa eller för långsam dosering av ämnen eller för vävnadsledning.

11. Användning av ett bioaktivt glas enligt något av
30 patentkraven 1 - 8 som ytbeläggningssmaterial på legeringar, metaller, glas, keramer o. dyl. för användning som

medicinska eller dentala implantat.

12. Användning av ett bioaktivt glas enligt något av
patentkraven 1 - 8 som glasfibrer eller glasull i formen av
enstaka fibrer, vävar, filter, ringar, band, pressade
5 tabletter eller piller o. dyl. för användning som
fyllnadsmaterial i bendefekter, i mjukvävnad, som dentala
rotfyllningar, vid avlägsning av pulpa eller för långsam
dosering av ämnen eller för vävnadsledning.

13. Användning av ett bioaktivt glas enligt något av
10 patentkraven 1 - 8 inom bioteknologiska processer som
adsorbent eller absorbent av fosfor och/eller kalcium från
omgivande medium.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Bioaktiivinen lasi, jonka työalue soveltuu lasin
työstämiseen, jolloin mainittu bioaktiivinen lasi käsittää
pii-, fosfori-, alkali- ja maa-alkalioksiedeja ja mahdolli-
5 sesti muidenkin alkuaineiden, kuten boorin oksiedeja,
tunnettu siitä, että siihen sisältyvät mainitut oksidit
seuraavien määrien mukaisesti:

	SiO ₂	53 - 60 paino-%
	Na ₂ O	0 - 34 paino-%
10	K ₂ O	1 - 20 paino-%
	MgO	0 - 5 paino-%
	CaO	5 - 25 paino-%
	B ₂ O ₃	0 - 4 paino-%
	P ₂ O ₅	0.5 - 6 paino-%,

- 15 kuitenkin niin, että

$$\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} = 16 - 35 \text{ paino-\%},$$

$$\text{K}_2\text{O} + \text{MgO} = 5 - 20 \text{ paino-\%}, \text{ ja}$$

$$\text{MgO} + \text{CaO} = 10 - 25 \text{ paino-\%}.$$

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen bioaktiivinen lasi,
20 tunnettu seuraavasta koostumuksesta:

	SiO ₂	53 - 56 paino-%
	Na ₂ O	10 - 28 paino-%
	K ₂ O	2 - 20 paino-%
	MgO	0 - 5 paino-%
25	CaO	7 - 25 paino-%
	B ₂ O ₃	0 - 4 paino-%
	P ₂ O ₅	0.5 - 6 paino-%,

- kuitenkin niin, että

$$\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} = 18 - 30 \text{ paino-\%},$$

- 30 $\text{K}_2\text{O} + \text{MgO} = 7 - 20 \text{ paino-\%}, \text{ ja}$

$$\text{MgO} + \text{CaO} = 12 - 25 \text{ paino-\%}.$$

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen bioaktiivinen lasi, tunnettu siitä, että P_2O_5 on 1-4 paino-% ja B_2O_3 1-4 paino-%.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen bioaktiivinen lasi, jolla on korkea kestävyys, tunnettu seuraavasta koostumuksesta:

5	SiO_2	53 - 60 paino-%
	Na_2O	0 - 19 paino-%
	K_2O	1 - 17 paino-%
	MgO	3 - 5 paino-%
	CaO	5 - 22 paino-%
10	B_2O_3	0 - 4 paino-%
	P_2O_5	0.5 - 6 paino-%,

kuitenkin niin, että

$$Na_2O + K_2O = 16 - 20 \text{ paino-\%,}$$

$$K_2O + MgO = 5 - 20 \text{ paino-\%, ja}$$

$$15 \quad MgO + CaO = 10 - 25 \text{ paino-\%}.$$

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen bioaktiivinen lasi, tunnettu siitä, että SiO_2 on 54-56 paino-%.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen bioaktiivinen lasi, jolla on alhainen kestävyys, tunnettu seuraavasta koostumuksesta:

20	SiO_2	53 - 56 paino-%
	Na_2O	5 - 33 paino-%
	K_2O	2 - 20 paino-%
	MgO	0 - 3 paino-%
	CaO	7 - 25 paino-%
25	B_2O_3	0 - 2 paino-%
	P_2O_5	2 - 6 paino-%,

kuitenkin niin, että

$$Na_2O + K_2O = 25 - 35 \text{ paino-\%,}$$

$$K_2O + MgO = 5 - 20 \text{ paino-\%, ja}$$

$$30 \quad MgO + CaO = 10 - 25 \text{ paino-\%}.$$

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen bioaktiivinen lasi,
tunnettu seuraavasta koostumuksesta:

	SiO ₂	54 paino-%
	Na ₂ O	12 paino-%
5	K ₂ O	15 paino-%
	MgO	5 paino-%
	P ₂ O ₅	2 paino-%
	CaO	11 paino-%
	B ₂ O ₃	1 paino-%

10 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen bioaktiivinen lasi,
tunnettu seuraavasta koostumuksesta:

	SiO ₂	53 paino-%
	Na ₂ O	6 paino-%
	K ₂ O	12 paino-%
15	MgO	5 paino-%
	P ₂ O ₅	4 paino-%
	CaO	20 paino-%

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukaisen
bioaktiivisen lasin käyttö murskattujen tai pyöreiden
20 granulaattien valmistukseen, jolloin mainitut granulaatit
on tarkoitettu käytettäväksi täytemateriaaleina
luuonteloissa tai pehmytkudoksessa, dentaalisina
juuritäyttöaineina, pulpan poistossa tai aineiden hitaassa
annostuksessa.

25 10. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukaisen
bioaktiivisen lasin käyttö tiiviiden tai huokoisten
bulkkimateriaalien valmistukseen, jolloin mainitut
materiaalit on tarkoitettu käytettäväksi täytemateriaaleina
luuonteloissa tai pehmytkudoksessa, dentaalisina
30 juuritäyttöaineina, pulpan poistossa tai aineiden hitaassa
annostuksessa.

11. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukaisen
bioaktiivisen lasin käyttö lääketieteellisinä tai
hammaslääketieteellisinä implantteina käytettäväksi
tarkoitettujen lejeerinkien, metallien, lasien, keraamien
5 yms. pinnoitteina.

12. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukaisen
bioaktiivisen lasin käyttö lasikuituina tai lasivillana
yksittäisten kuitujen, kudosten, mattojen, renkaiden,
puristettujen tablettien, pillereiden tai vastaavien
10 muodossa, jolloin ne on tarkoitettu käytettäväksi
täytemateriaaleina luuonteloissa tai pehmytkudoksessa,
dentaalisina juuritäyttöaineina, pulpan poistossa tai
aineiden hitaassa annostuksessa.

15 13. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukaisen
bioaktiivisen lasin käyttö bioteknisissä prosesseissa
fosforin ja/tai kalsiumin adsorboimiseksi tai
absorboimiseksi ympäröivästä väliaineesta.

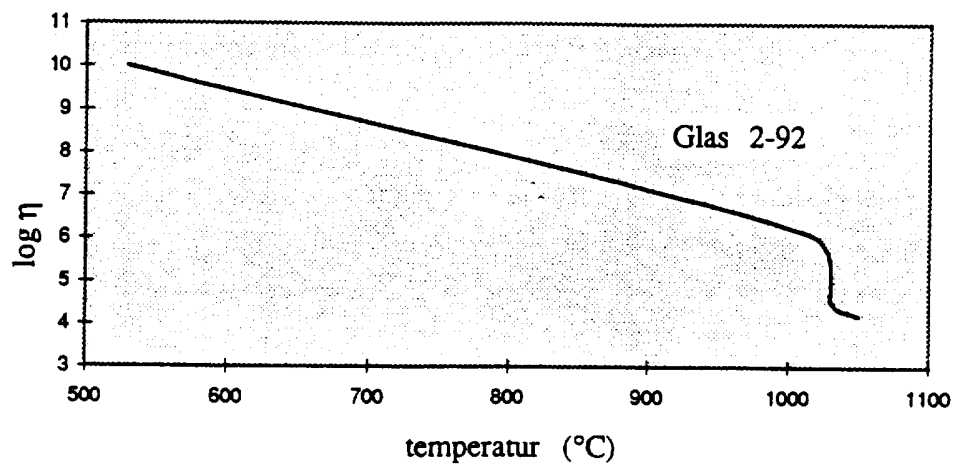


FIG. 1

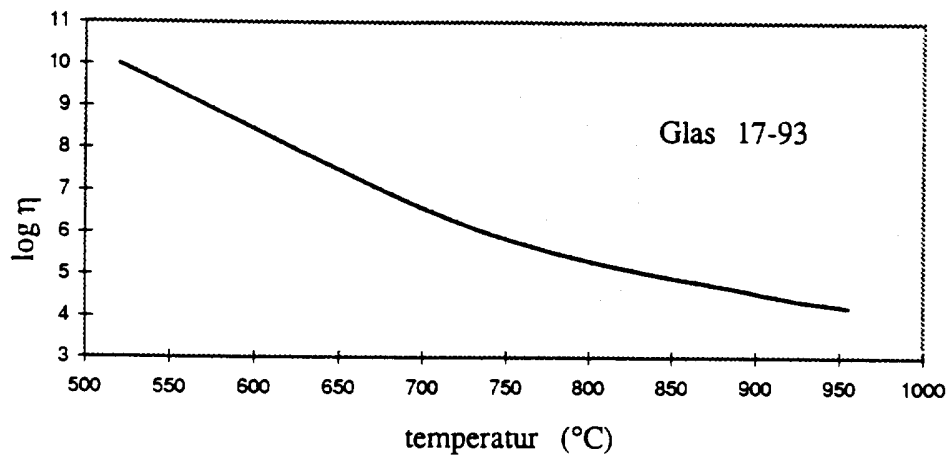


FIG. 2

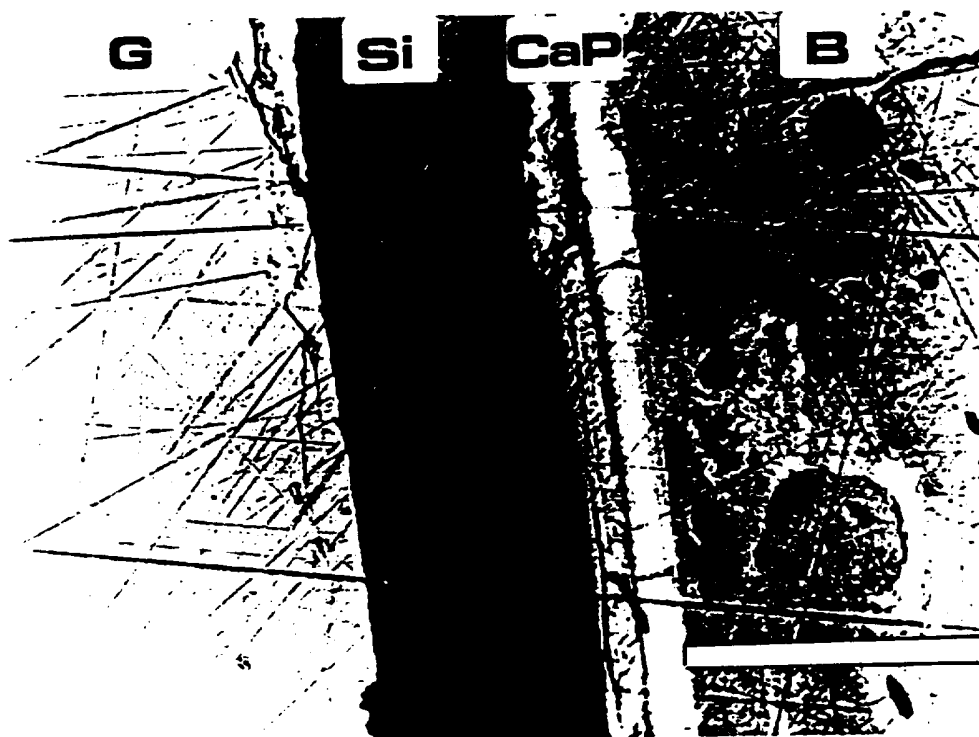


FIG. 3



FIG. 4

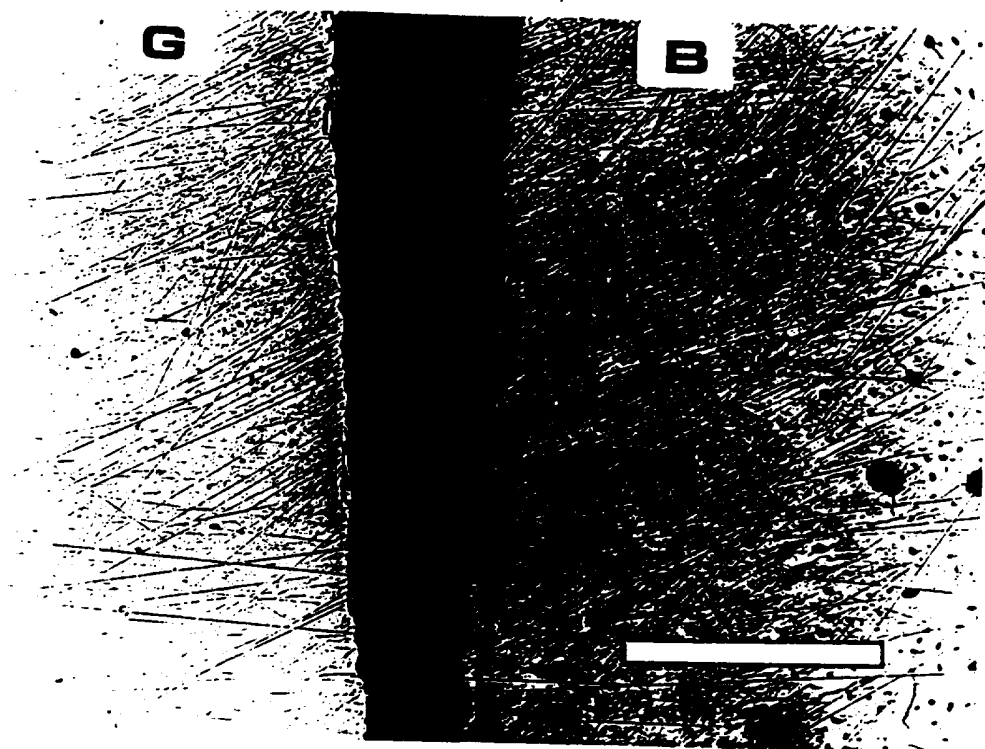


FIG. 5

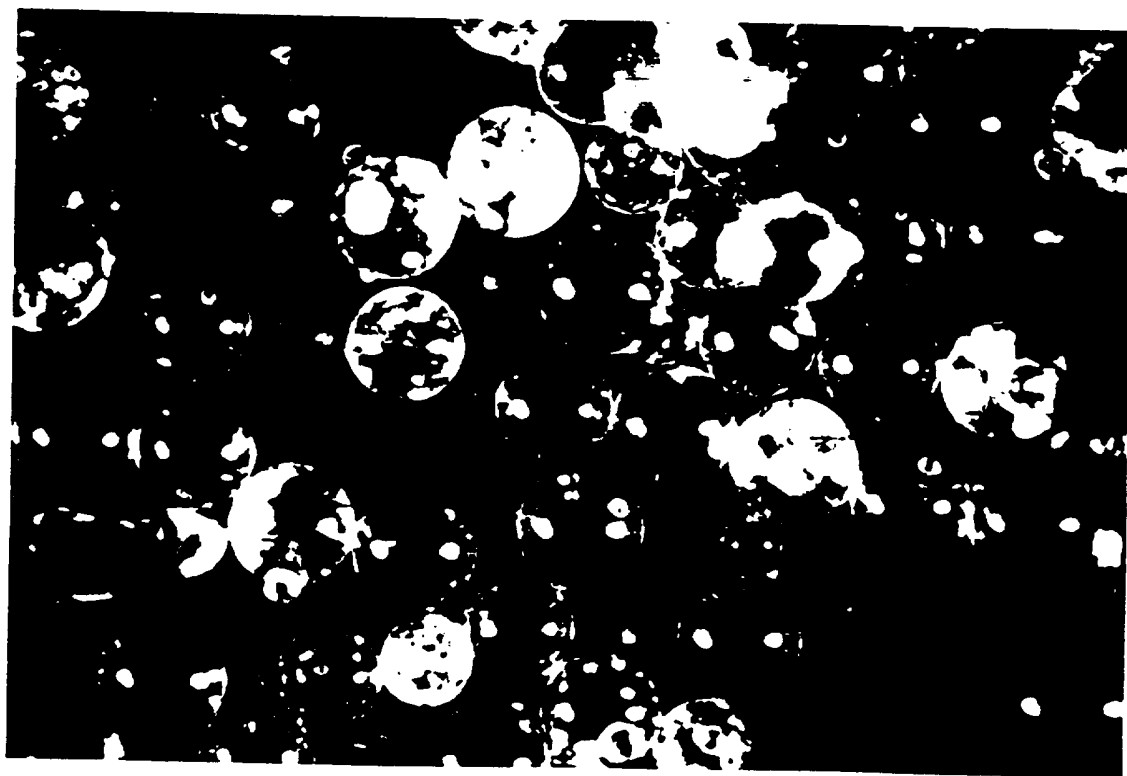
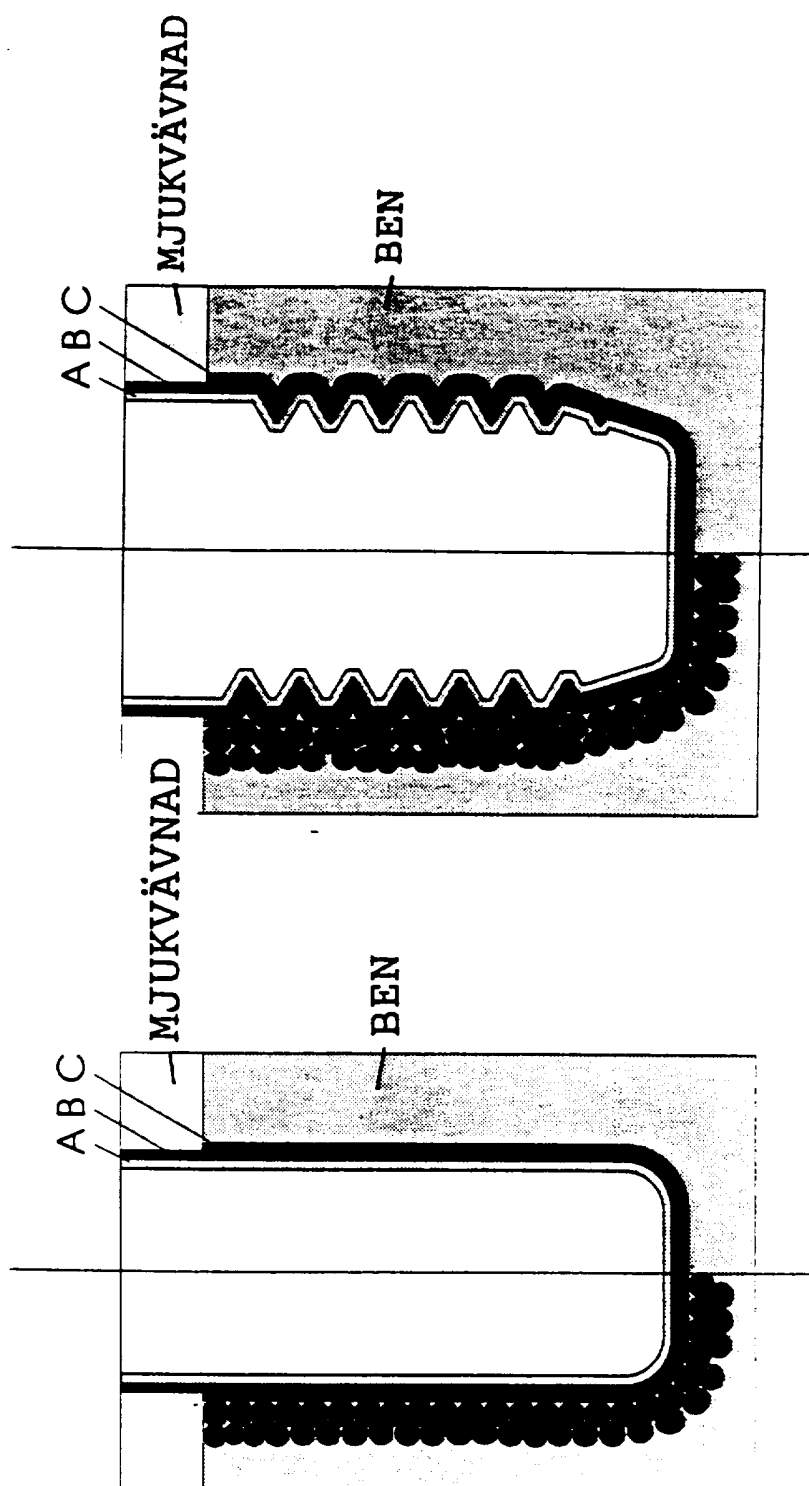


FIG. 6



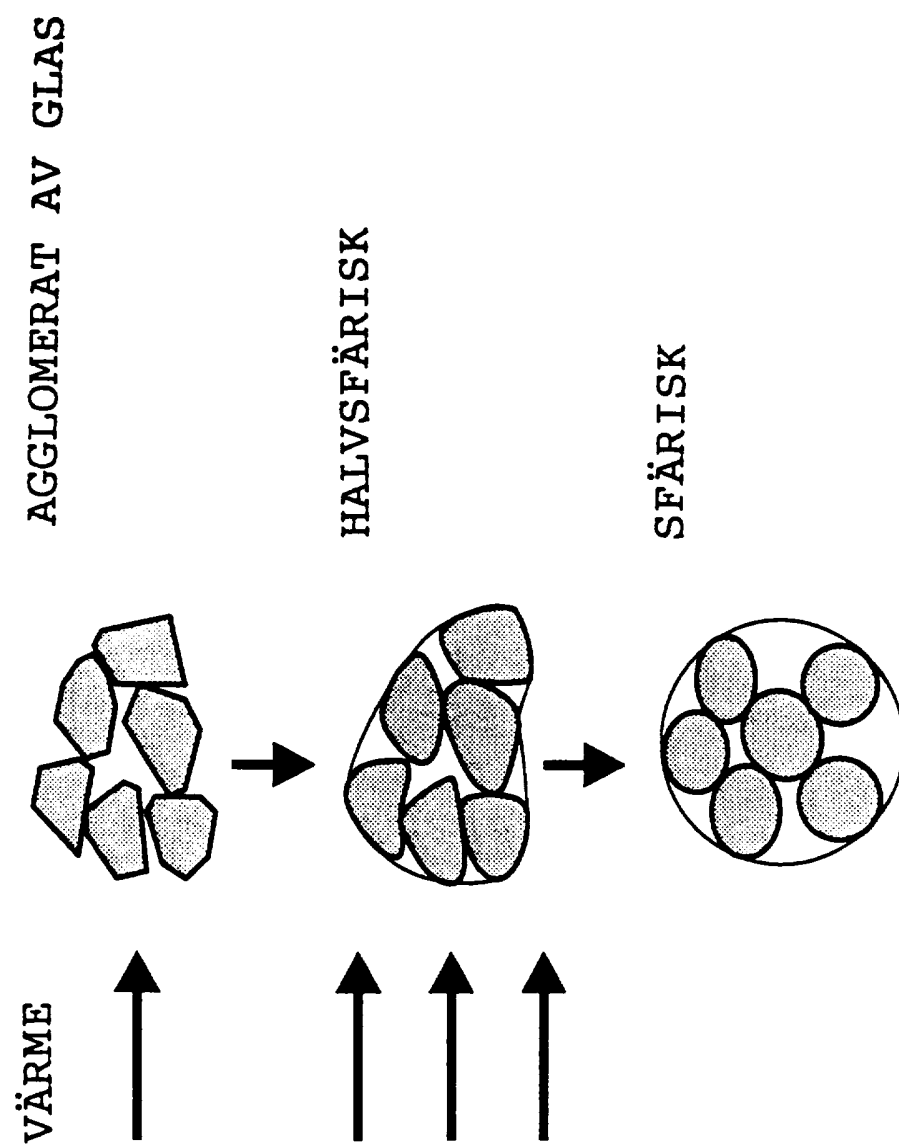


FIG. 8

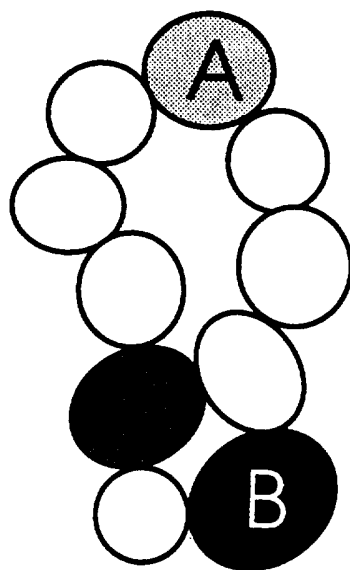


FIG. 9