



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101528158 B

(45) 授权公告日 2011. 10. 05

(21) 申请号 200780039213. 3

(22) 申请日 2007. 08. 20

(30) 优先权数据

224785/2006 2006. 08. 21 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 04. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2007/000885 2007. 08. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02008/023462 JA 2008. 02. 28

(73) 专利权人 21 世纪国际新技术株式会社

地址 日本东京都

专利权人 国立大学法人东京大学

(72) 发明人 高户毅 西条英人 郑雄一

铃木茂树 清水康太郎

和佐田真也

(74) 专利代理机构 北京华夏正合知识产权代理

事务所(普通合伙) 11017

代理人 韩登营

(51) Int. Cl.

A61F 2/28(2006. 01)

A61L 27/00(2006. 01)

(56) 对比文件

JP 平 9-10234 A, 1997. 01. 14,

CN 1404802 A, 2003. 03. 26,

WO 2005/011536 A1, 2005. 02. 10,

WO 2004/050131 A1, 2004. 06. 17,

CN 1561927 A, 2005. 01. 12,

CN 1350667 A, 2002. 05. 22,

审查员 王金晶

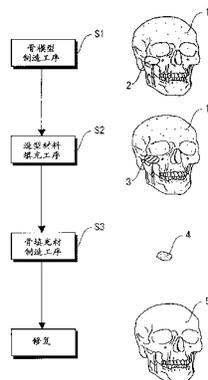
权利要求书 2 页 说明书 37 页 附图 8 页

(54) 发明名称

骨模型、骨填充材以及骨填充材的制造方法

(57) 摘要

本发明的目的在于提供一种骨填充材的制造方法,采用该方法,能以更高的精度来制造用于填充骨缺损部分的骨填充材。本发明的骨填充材的制造方法大致包括如下工序。骨模型制造工序(步骤 1):制造骨模型;造型材料填充工序(步骤 2):对在所述骨模型制造工序中获得的骨模型的骨缺损部分填充造型材料;骨填充材制造工序(步骤 3):根据所述造型材料填充工序中在骨模型的骨缺损部分上填充的造型材料,制造用于填充骨缺损部分的骨填充材。



CN 101528158 B

1. 一种骨填充材的制造方法,包括如下工序:  
制造骨模型的骨模型制造工序;  
造型材料填充工序:将造型材料填充在所述骨模型制造工序中获得的骨模型的骨缺损部分上;  
造型材料数字信息获得工序:对在所述造型材料填充工序中填充有造型材料的骨模型拍照,获得造型材料的数字信息;  
骨填充材制造工序:根据在所述造型材料数字信息获得工序中获得的造型材料的数字信息,制造骨填充材。
2. 如权利要求 1 所述的骨填充材的制造方法,其特征在于,  
所述骨模型制造工序是通过快速原型法制造骨模型的工序。
3. 如权利要求 1 所述的骨填充材的制造方法,其特征在于,  
在所述骨模型制造工序中制造的所述骨模型是描绘有等高线或网格图案的骨模型。
4. 如权利要求 1 所述的骨填充材的制造方法,其特征在于,  
所述造型材料填充工序中所采用的造型材料是 X 射线透过率、红外线透过率或紫外线透过率与所述骨模型不同的造型材料。
5. 如权利要求 1 所述的骨填充材的制造方法,其特征在于,  
所述造型材料填充工序中所采用的造型材料含有总重量的 2 重量%以上且 5 重量%以下的金红石型氧化钛。
6. 如权利要求 1 所述的骨填充材的制造方法,其特征在于,  
所述骨模型制造工序中制造的骨模型以石膏为主要成分,  
所述造型材料填充工序中所采用的造型材料含有总重量的 90 重量%以上的蜡,还含有总重量的 2 重量%以上且 5 重量%以下的金红石型氧化钛。
7. 如权利要求 1 所述的骨填充材的制造方法,其特征在于,  
所述骨填充材制造工序是通过快速原型法制造填充材的工序。
8. 如权利要求 1 所述的骨填充材的制造方法,其特征在于,  
所述骨填充材制造工序具有如下工序:  
混炼工序:对具有钙类物质的原材料和具有粘结剂的材料进行混炼的工序;  
成型工序:采用具有模具的注塑成型机,通过注塑成型法将在所述混炼工序中获得的混炼物形成具有规定形状的成型体;  
粘结剂去除工序:用于去除所述成型工序中获得的成型体中所含的粘结剂,获得脱脂体;  
烧结工序:对所述粘结剂去除工序中获得的脱脂体加热并烧结,以获得烧结体。
9. 如权利要求 1 所述的骨填充材的制造方法,其特征在于,  
具有将如下药剂浸渍在所述骨填充材制造工序中获得的骨填充材中或涂敷在其上的工序,所述药剂为骨或软骨形成促进剂、关节疾病治疗剂、骨或软骨疾病预防剂、骨或软骨疾病治疗剂、骨再生剂、骨吸收抑制剂、血管新生促进剂、抗菌剂、抗生素或抗癌剂。
10. 一种骨填充材的制造方法,包括如下工序:  
制造骨模型的骨模型制造工序;  
造型材料设置工序:对所述骨模型制造工序中获得的骨模型设置造型材料;

造型材料数字信息获得工序：对在所述造型材料设置工序中设置有造型材料的骨模型拍照，获得造型材料的数字信息；

骨填充材制造工序：根据在所述造型材料数字信息获得工序中获得的造型材料的数字信息，制造骨填充材。

11. 如权利要求 10 所述的骨填充材的制造方法，其特征在于，

所述骨模型制造工序中获得的所述骨模型是描绘有等高线或网格图案的骨模型。

12. 如权利要求 10 所述的骨填充材的制造方法，其特征在于，

所述造型材料设置工序中所采用的造型材料是 X 射线透过率、红外线透过率或紫外线透过率与所述骨模型不同的造型材料。

13. 如权利要求 10 所述的骨填充材的制造方法，其特征在于，

所述骨模型是骨缺损患者、骨变形患者或美容整形患者的骨模型。

## 骨模型、骨填充材以及骨填充材的制造方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种骨模型、定制的骨填充材以及定制的骨填充材的制造方法。具体而言,本发明涉及一种可通过其上的等高线、网格图形(位置图)等使模型的高低起伏或非对称性等一目了然的骨模型。本发明还涉及一种骨填充材的制造方法,该方法是指,先通过CT或MRI等将患者的骨的形状数字化,并根据该数字化信息制造骨模型,接下来外科医生将造型材料填充在该模型内,从而形成骨填充材造型,然后,再次将形成的骨填充材造型也数字化,并根据该数字信息来制造骨填充材。采用该方法,可制造高精度的骨填充材。

### 背景技术

[0002] 为了治疗因交通事故等造成骨缺损的患者(骨缺损患者),需要在整形外科等领域进行手术,将人工骨填充在该缺损部分上。在外科治疗中,有时会将患骨肿瘤等的病变部分切除。为了修复该切除的病变部分,需要将骨填充材填补在骨缺损部分上而进行治疗。在进行该治疗时也希望能获得与骨缺损部分的形状一致的骨填充材。

[0003] 例如,日本发明专利公开公报特开平7-284501号(下述专利文献1)中公开了一种技术:利用X射线CT或MRI的断层影像(断层图像),获得人工颅骨等的内固定部件的插入部位(例如缺损部分)的三维数据,再通过该三维数据来表示该插入部位的三维图像,同时将内固定部件的图像移动到该三维图像上,从而可在术前模拟内固定部件与插入部位的一致性。

[0004] 日本发明专利公报特公平6-2137号(下述专利文献2)中公开了一种装置:利用X射线CT或MRI的断层影像,获得人工颅骨等的内固定部件的插入部位的三维数据,并将该三维数据输入切削装置,以此来制造插入部位的复制品(模型)。

[0005] 日本发明专利公开公报特开2003-126124号(下述专利文献3)中公开了如下技术内容:“一种骨填补材料加工系统,连接三维测量装置和三维加工机,其特征在于,根据所述三维测量装置获得的骨缺损部分的三维形状数据,通过所述三维加工机加工骨填补材料”(权利要求1)。

[0006] 日本发明专利公开公报特开2001-92950号(下述专利文献4)中公开了如下技术内容:“一种填补用人工骨设计系统,其根据人体断层图像设计用于填补骨缺损部分的填补用人工骨,其特征在于,该填补用人工骨设计系统包括:骨部候补区域抽出机构,该机构在互不相同的多个断层位置拍摄的各断层图像中将预设密度级的像素区域抽出,并以此作为骨部候补区域;区域选择机构,其在该骨部候补区域中选择最终用作骨部区域的区域(下面,称为确定骨部区域);骨部外轮廓线信息生成机构,其根据该确定骨部区域生成骨部外轮廓线信息,该信息是最终应被确定为骨部区域的外轮廓线信息;三维形状数据生成机构,其根据各断层位置的骨部外轮廓线信息生成所述骨部的缺损部分的三维形状数据”(权利要求1)。

[0007] 日本发明专利公报特开2930420号(下述专利文献5)中公开了如下技术内容:“一种医用设备制造方法,包括用固体自由成型技术来形成聚合物材料连续层的聚合物基

质形成工序”(权利要求 1)。

[0008] 此外,国际公开 2005-011536 号小册子(专下述利文献 6)中,公开了一种通过粉末层压法来制造人工骨的方法,该粉末层压法采用了 RP 装置。

[0009] 如上所述,下面这种确定骨填充材形状的方法已为人们所知:即,先以某种形式来获得骨缺损部位的形状信息,并通过计算机模拟来假定骨缺损部位的形状,然后根据该假定的骨缺损部位的形状确定骨填充材的形状。但这种方法只是一种根据计算机的推测来确定骨填充材形状的方法。因此,虽然按这种方法制造的骨填充材的形状大多数与实际的骨缺损部位的形状相一致,但却难以反映医生等手术实施人员的专业技术。此外,手术实施人员也是在没有亲身体会的情况下就确定骨填充材的形状,所以难以想象到实际的手术实施情形等。

[0010] 另一方面,日本发明专利公开公报特开平 9-154865 号(专利文献 7)中公开了如下技术内容。“一种骨缺损部分填补材料的形状确定用夹具,该夹具是用于确定骨缺损部分填补材料的形状并模仿骨体形状的夹具,其特征在于,该夹具由透明材料或半透明材料制成,并形成沿该骨体部的表面的形状”(权利要求 1);“一种骨缺损部分填补材料的形状确定方法,其特征在于,将形状确定用夹具放在骨体部的缺损部分上,通过该透明的形状确定用夹具来观察与该缺损部分或具有该缺损部分的周边形状适合的状态,并选择最适合的形状确定用夹具,确定对应的骨缺损部分填补材料的形状”(权利要求 7);或者“一种骨缺损部分填补材料的形状确定方法,其特征在于,将按照所述骨缺损部分填补材料的形状确定方法选择出的形状确定用夹具,设置在覆盖所述缺损部分的适当位置上,然后沿着所述缺损部分的轮廓在该形状确定用夹具的表面上画线,并根据该形状确定用夹具上的画线来切割对应的骨缺损部分填补材料,形成填补所述缺损部分的骨缺损部分填补材料”(权利要求 8)。

[0011] 上述专利文献 7 所公开的发明的要点是,将透明或半透明的骨缺损部分填补材料的形状确定用夹具放置在缺损部分上,并从多个样式的夹具中选择最适合的夹具,然后根据最适合的透明夹具推定缺损部分的形状,并在该夹具的表面上画线(【0013】自然段),然后切割夹具,由此获得与缺损部分的形状适合的骨填充材板【0014】段。

[0012] 通过采用该方法,能将外科医生的技术能力反映在骨填充材上的可能性较高。但该方法只是一种将透明夹具放置在缺损部分上来推测缺损部分形状的方法。因此,骨填充材的形状是否适合缺损部分,大多数情况下是根据外科医生的经验来决定的,从而,并非总是能获得形状适合的骨填充材。

[0013] 此外,上述现有技术还存在骨变形患者等其特定部位的骨形状变形,骨对称性较差的问题。因此,为了修复其对称性,需要在凹陷部位设置骨填充材。因此,难以制造形状适合的骨填充材。

[0014] 在现有技术的形成外科或美容整形领域,是通过削骨获得想要的骨结构,并将硅、脂肪团(セルライト)等插入特定部位来实施对面部整形等。但是,当植入硅等非自身物质时,不仅需要很多免疫抑制剂,并且,因为植入的物质对身体来说总是非自身物质,所以还需要定期检查。此外,还可能因身体不适应植入的硅等物质而引发炎症。

[0015] 通常情况下,骨填充材的强度较弱,所以当来自外部的撞击或较强的力作用到其上时,该骨填充材则会损坏。此外,因骨填充材并不是患者的骨,所以即使将骨填充材植入

骨缺损部分,在外力作用到其上时,该骨填充材也可能会脱落。

[0016] 虽然骨变形症等患者通过目视就能确定骨变形情况,但却难以获知骨出现了何种程度变形的客观信息。尤其是在骨变形症的治疗、整形外科或整容外科等方面,不能客观地了解手术前后外观(例如,面部表面的起伏等)出现了何种程度变化。

[0017] 专利文献 1:特开平 7-284501 号公报

[0018] 专利文献 2:特公平 6-2137 号公报

[0019] 专利文献 3:特开 2003-126124 号公报

[0020] 专利文献 4:特开 2001-92950 号公报

[0021] 专利文献 5:特许第 2930420 号公报

[0022] 专利文献 6:国际公开 2005-011536 号小册子

[0023] 专利文献 7:特开平 9-154865 号公报

### 发明内容

[0024] 因此,本发明的目的在于提供一种可确定患者等的骨变形情况的骨模型。

[0025] 本发明的另一目的在于提供一种骨填充材的制造方法,采用该方法可制造用于填充骨缺损部分的高精度骨填充材。

[0026] 本发明的另一目的在于提供一种骨填充材的制造方法,采用该方法可有效地修正骨变形(骨对称性较差等)。

[0027] 本发明的另一目的在于提供一种既能防止骨填充材受外部撞击又能体现骨填充材形状的石膏制造方法。

[0028] 本发明的另一目的在于提供一种外观模型,该外观模型能客观地表示患骨变形疾病等患者其特定部位的外观出现了何种程度的变形。本发明还提供一种外观模型及其制造方法,其能在外科等手术中表现出外观在手术前后出现了何种程度的变化。

[0029] 现有技术中,赝复体是根据生产者的经验来制造的,所以制得的赝复体会根据生产者的熟练程度的不同而出现较大差异。也有可能制得的赝复体左右不对称而出现外观不合适的问题。例如在制造面部上某部位的赝复体时,会将印模材料设置在患者的该部位上来获取该部位的模型,因此对患者来说是比较痛苦的。有鉴于此,本发明的目的在于提供一种对称性好且对患者来说痛苦较少的赝复体制造方法,或赝复体制造用铸模的制造方法。

[0030] 若完全根据模拟信息来制造骨填充材,则与根据外科医生的经验来制造骨填充材的方法没有什么不同,制得的骨填充材的精度会根据外科医生的熟练程度的不同而出现较大变化。此外,若完全只根据数字信息来制造骨填充材,则难以将基于外科医生经验的专业技术反映在获得的骨填充材中。因此,本发明基于如下观点而作出:在优选采用数字信息来进行处理的工序中,采用数字信息来进行处理,并且,将环境设计成易于反映外科医生专业技术的环境,从而模拟地反应出外科医生的专业技术,这样,可制造出精度极高的骨填充材。

[0031] 本发明尤其是基于如下观点而作出:在患者的骨模型上描绘等高线或网格图案,这样可确定患者的骨变形情况或非对称性。本发明还基于如下观点而作出:设置用于填补该被确定的变形的造型材料,并根据该造型材料获得适当形状的骨填充材,由此可获得具有适当形状的骨填充材。

[0032] 本发明涉及一种能制造高精度度骨填充材的骨填充材制造方法,该方法大致为:先制造患者定制的骨模型,外科医生采用该模型将造型材料填充在缺损部分上,以形成骨填充材造型,然后利用该形成的骨填充材造型来制造骨填充材。

[0033] 本发明还基于下述观点而作出:通过 CT 等将患者的骨形状数字化,根据该数字化信息制造例如描绘有等高线或网格图案的骨模型,外科医生根据该模型上描绘的线来确定患者的骨的变形,并填充用于修补变形的造型材料,从而形成骨填充材造型,然后将该形成的骨填充材造型也数字化,并根据该数字信息来制造骨填充材,这样可获得具有适当形状的骨填充材。

[0034] 本发明技术方案 1 涉及一种骨填充材的制造方法,包括如下工序:骨数字信息获得工序:对患者的特定部位拍照,获得所述患者特定部位的骨的数字信息,该信息中包括多个骨的剖视图;骨模型制造工序:根据在所述骨数字信息获得工序中获得的包括多个骨的剖视图的数字信息,制造所述患者特定部位的骨模型;造型材料设置工序:对骨模型制造工序中所制造的骨模型设置造型材料;造型材料数字信息获得工序:对在造型材料设置工序中设置有造型材料的骨模型拍照,获得造型材料的数字信息;骨填充材制造工序:根据在所述造型材料数字信息获得工序中获得的造型材料的数字信息,制造骨填充材。即,优选以数字式进行的模型形成工序、像成形后制造骨填充材的工序等工序是根据数字信息而进行的。另一方面,本发明是在设计了一种易于反映出外科医生专业技术的环境后,如在骨模型上描绘等高线,通过外科医生在骨模型上设置造型材料,来模拟性地反映外科医生的专业技术,这样,可制造出精确度较高的骨填充材。

[0035] 对于上述骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,对所述患者的特定部位进行拍照的工序是通过 CT 扫描或 MRI 来获得骨数字信息的工序,该信息中包括所述患者特定部位的多个骨的剖视图;所述造型材料数字信息获得工序是通过 CT 扫描或 MRI 来获得造型材料的数字信息的工序。即,通过采用 CT 扫描或 MRI,能比较容易地获得多个包括骨或造型材料的造型的剖视图。通过采用该 CT 拍摄到的图像或 MRI 图像,能通过计算机等容易地获得骨或造型材料的三维数字信息。对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述患者特定部位是指患者的颅骨、下颚部分、上颚部分、四肢或骨盆中之一的部位。这些部位均为左右对称的结构,所以能够比较容易地确定出变形情况。

[0036] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,在所述骨模型制造工序中制造的骨模型是描绘有等高线或网格图案的骨模型。通过在骨模型上描绘等高线或网格图案,外科医生可根据获得的骨模型,在设置造型材料时,极其容易地确定出骨的变形、凹陷等情况,因此,可获得精确度较高的骨填充材。

[0037] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,在所述骨模型制造工序中制造的骨模型是含有石膏的骨模型。对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述骨模型制造工序是通过快速原型法、注塑成型法、由切割产生的层压成型法或采用具有加工中心(带有刀具库和自动换刀装置的数控机床)的加工装置的成型法来制造骨模型的工序。如果骨模型是以石膏作为主要成分,就能通过下述任意一种成型法比较容易地制造出骨模型:快速原型法;注塑成型法,根据 CT 扫描或 MRI 等拍摄的骨数字信息设计模具,并利用该模具来制造骨模型;根据获得的骨的数字信息,采用具有加工中心的加工装置的成型法;根据获得的骨的数字信息,利用具有多轴钻床并可进行 NC 控制的成

型法。

[0038] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,在所述骨模型制造工序中制造的骨模型是如下一种骨模型:含有钙类物质和聚乙烯醇树脂,当所述钙类物质和所述聚乙烯醇树脂的总重量为100重量份时,所述聚乙烯醇树脂的重量份为2重量份~8重量份。通过所述各种成型法尤其是注塑成型法,能够非常快地获得高精度的骨模型,所以,采用这种骨模型能制造出高精度的骨填充材。对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,在所述骨模型制造工序中制造的骨模型是如下一种骨模型:以含有 $\alpha$ 型半水石膏和聚乙烯醇树脂的组合物为原料,当所述钙类物质和所述聚乙烯醇树脂的总重量为100重量份时,所述聚乙烯醇树脂的重量份为2重量份~8重量份。

[0039] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述骨模型以石膏为主要成分,所述造型材料含有总重量的90重量%以上的蜡或塑料。对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述骨模型以石膏为主要成分,所述造型材料含有总重量的90重量%以上的蜡。对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述骨模型以石膏为主要成分,所述造型材料含有总重量的90重量%以上的蜡,还含有总重量的2重量%以上且5重量%以下的金红石型氧化钛。即,通过CT扫描或MRI等拍摄具有这种成分的骨模型和造型材料,可精确地分析出骨模型部分和造型材料部分,所以能制造高精度的骨填充材。

[0040] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述骨填充材制造工序是通过快速原型法制造骨填充材的工序。通过采用快速原型法,可快速、精确地制造定制的骨填充材。

[0041] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,在所述骨填充材制造工序中获得的骨填充材是采用羟基磷灰石、碳酸磷灰石、氟磷灰石、氯磷灰石、 $\beta$ -TCP、 $\alpha$ -TCP、偏磷酸钙、磷酸四钙、磷酸八钙、磷酸氢钙、磷酸二氢钙、焦磷酸钙、它们的盐或溶剂化物中任意一种或任意两种以上制成。当通过如注塑成型法利用上述原制造骨填充材时,会在成型时出现相变,变成具有更好特长的骨填充材。

[0042] 本发明还涉及一种描绘有等高线或网格图案的骨模型。由于骨模型上描绘有等高线或网格图形(格状线),所以能够比较容易地确定骨模型的变形情况。

[0043] 对于上述骨模型,其优选实施方式为,所述骨模型是再现有患者特定部位的骨形状模型。对于上述骨模型,其优选实施方式为,所述骨模型是再现有患者颅骨的骨形状模型。即,当骨模型是患者定制的骨模型时,可正确地确定该患者的骨变形情况。因此,这种骨模型在恰当地确定骨填充材的形状方面也是非常有效的,采用该骨模型能获得形状更适宜的骨填充材。

[0044] 本发明还涉及一种骨填充材的制造方法,其大致包括如下工序。骨模型制造工序:制造骨模型;造型材料填充工序:将造型材料填充在所述骨模型制造工序中获得的骨模型的骨缺损部分上;骨填充材制造工序:根据所述造型材料填充工序中填充在骨模型的骨缺损部分上的造型材料,制造用于填充骨缺损部分的骨填充材。

[0045] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述骨模型制造工序是通过快速原型法制造骨模型的工序。通过采用快速原型法,可快速、精确地制造例如部分骨缺损的患者的骨模型。对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,骨

模型制造工序中制造的所述骨模型是描绘有等高线或网格图案的骨模型。即,采用这种骨模型,可准确确定患者的骨变形,所以可制造适于患者的骨填充材。

[0046] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述造型材料填充工序中所采用的造型材料是 X 射线透过率、红外线透过率或紫外线透过率与所述骨模型不同的造型材料。由于造型材料的 X 射线透过率、红外线透过率或紫外线透过率与所述骨模型不同,所以能在骨模型上固定有造型材料的状态下分析造型材料的形状。由此,能防止骨缺损部分的形状因如下原因而不能准确地确定:即,在从骨模型取出造型材料时,造型材料的形状改变或造型材料的一部分残留在骨模型上。

[0047] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述造型材料填充工序中所采用的造型材料含有总重量的 2 重量%以上且 5 重量%以下的金红石型氧化钛。通过含有金红石型氧化钛,可利用 X 射线 CT 等区分出造型材料和骨模型。

[0048] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述骨模型制造工序中制造的骨模型以石膏为主要成分,所述造型材料填充工序中所采用的造型材料含有总重量的 90 重量%以上的蜡,还含有总重量的 2 重量%以上且 5 重量%以下的金红石型氧化钛。通过含有金红石型氧化钛,可利用 X 射线 CT 等区分出造型材料和骨模型。

[0049] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述骨填充材制造工序是通过快速原型法制造骨填充材的工序。即,通过 X 射线 CT 等获得骨缺损部分的形状信息,所以可通过快速原型法填充材迅速、精确地制造骨填充材。

[0050] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述骨填充材制造工序具有如下工序。混炼工序:对具有钙类物质的原材料和具有粘结剂的材料进行混炼的工序;成型工序:采用具有模具的注塑成型机,通过注塑成型法将在所述混炼工序中获得的混炼物形成具有规定形状的成型体;粘结剂去除(脱脂)工序:用于去除所述成型工序中获得的成型体中所含的粘结剂,获得脱脂体;烧结工序:对所述粘结剂去除工序中获得的脱脂体加热并烧结,以获得烧结体。通过采用 X 射线 CT 等获得骨缺损部分的形状信息,可利用该形状信息制得模具,并制造具有准确形状的骨填充材。

[0051] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,具有将如下药剂浸渍在所述骨填充材制造工序中获得的骨填充材中或涂敷在其上的工序,即,骨或软骨形成促进剂、关节疾病治疗剂、骨或软骨疾病预防剂、骨或软骨疾病治疗剂、骨再生剂、骨吸收抑制剂、血管新生促进剂、抗菌剂、抗生素或抗癌剂。由于将规定药剂浸渍在骨填充材中或涂敷在其上,所以可提供具有多种药效的骨填充材。

[0052] 本发明还涉及另一种骨填充材的制造方法,该方法包括如下工序。制造骨模型的骨模型制造工序;造型材料设置工序:对所述骨模型制造工序中获得的骨模型设置造型材料;骨填充材制造工序:根据所述造型材料设置工序中设置在骨模型上的造型材料,制造骨填充材。造型材料设置工序优选对所述骨模型制造工序中获得的骨模型设置造型材料,以修正骨模型的非对称性。这样,可获得能修正骨变形的骨填充材。

[0053] 对于该骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述骨模型制造工序中获得的骨模型是描绘有等高线或网格图案的骨模型。

[0054] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述造型材料设置工序中所采用的造型材料是 X 射线透过率、红外线透过率或紫外线透过率与所述骨模型不

同的造型材料。对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,骨模型是骨缺损患者、骨变形患者或美容整形患者的骨模型。

[0055] 本发明还涉及一种骨填充材和石膏托的制造方法,该方法包括如下工序。即,骨数字信息获得工序:对患者的特定部位拍照,获得所述患者特定部位的骨的数字信息,该信息中包括多个骨的剖视图;骨模型制造工序:根据在所述骨数字信息获得工序中获得的具有多个骨的剖视图的数字信息,制造所述患者特定部位的骨模型;造型材料设置工序:对所述骨模型制造工序中制造的骨模型设置骨填充用的造型材料和石膏托形成用的造型材料,该石膏托形成用的造型材料的材料与所述骨填充用的造型材料的材料不同;造型材料数字信息获得工序:对在所述造型材料设置工序中设置有造型材料的骨模型拍照,获得造型材料的数字信息;骨填充材和石膏托制造工序:根据在所述造型材料数字信息获得工序中获得的造型材料的数字信息,制造骨填充材和石膏托。

[0056] 通过采用上述骨填充材和石膏托的制造方法,可获得适于患者的骨填充材,还可设计能适当支承该骨填充材的石膏托。由于石膏托形成用的造型材料中含有与所述骨填充材用的造型形成材料不同的材料,所以在通过CT扫描或MRI等拍照时,可区分出二者的形状。

[0057] 本发明还涉及一种石膏托的制造方法,该方法包括如下工序。即,骨和软组织的数字信息获得工序:对患者的特定部位拍照,获得所述患者特定部位的骨的数字信息,该信息中具有多个骨的剖视图,还获得所述骨周围的软组织的相关数字信息;石膏托制造工序:根据在所述骨和软组织的数字信息获得工序中获得的具有多个骨和软组织的剖视图的数字信息,制造所述患者特定部位的石膏托。由于是根据所述软组织的数字信息来制造石膏托,所以可制造形状适于患者的定制石膏托。就本发明的骨填充材和石膏托的制造方法和石膏托的制造方法而言,可采用前述的骨填充材制造方法的优选实施方式和组成。

[0058] 本发明还涉及一种描绘有等高线或网格图案的身体某特定部位的外观模型。由于外观模型上描绘有等高线或网格图案,所以可客观地确定特定部位的变形。尤其是在比较手术前后的外观模型后,可客观地确定手术进行了何种程度的变化。

[0059] 上述外观模型的优选实施方式为,所述外观模型是再现了患者特定部位表面的外观模型。患者特定部位可包括前述的部位等,具体而言,如面部、头、四肢、胸、下腹部或腰等。

[0060] 对于上述任意一种外观模型,其优选包括如下工序。即,剖面数字信息获得工序:对患者的特定部位拍照,获得所述特定部位的剖视图的数字信息,该信息中具有所述患者特定部位的多个骨及软组织的剖视图;描绘信息获得工序:根据所述剖视图信息获得工序中获得的具有多个骨及软组织的剖视图的数字信息,计算所述特定部位的表面各部位距基准面的高度,或所述特定部位的表面各部位和基准点在平面上的错位量;外观模型制造工序:通过快速原型法制造所述患者特定部位的外观模型,并根据所述描绘信息获得工序中获得的高度或平面上的错位量,描绘等高线或网格图案。通过这种制造方法,可恰当地制造外观模型。此外,由于既可获得手术前的外观模型,又可获得手术后的外观模型,所以可显示出外科手术等手术前后外观发生了何种程度的变化。

[0061] 本发明还涉及一种赝复体的制造方法,该方法包括如下工序。即,剖视图数字信息获得工序:对患者的特定部位拍照,获得所述特定部位的剖视图的数字信息,该信息中包括

所述患者特定部位的多个骨和软组织的剖视图；三维数字图像获得工序：根据在所述剖视图数字信息获得工序中获得的具有多个骨和软组织的剖视图的数字信息，获得所述特定部位的三维数字图像；赈复体图像数据获得工序：根据在所述三维数字图像获得工序中获得的所述特定部位的三维数字图像，获得赈复体图像数据；赈复体制造工序：根据所述赈复体图像数据获得工序中获得赈复体图像数据，通过快速原型法来制造赈复体。

**[0062]** 本发明还涉及一种赈复体制造用铸模的制造方法，该方法包括如下工序。即，剖视图数字信息获得工序：对患者的特定部位拍照，获得所述特定部位的剖视图的数字信息，该信息中包括所述患者特定部位的多个骨和软组织的剖视图；三维数字图像获得工序：根据在所述剖视图数字信息获得工序中获得的具有多个骨和软组织的剖视图的数字信息，获得所述特定部位的三维数字图像；外观模型制造工序：根据在所述三维数字图像获得工序中获得的所述特定部位的三维数字图像，制造所述特定部位的外观模型；造型材料设置工序：对所述外观模型制造工序中获得的外观模型设置造型材料；造型材料数字信息获得工序：对在所述造型材料设置工序中设置有造型材料的外观模型拍照，获得造型材料的数字信息；铸模信息获得工序：根据在所述造型材料数字信息获得工序中获得的造型材料的数字信息，获得用于制造赈复体的铸模的数字数据；铸模制造工序：根据所述铸模信息获得工序中获得的信息制造铸模。本发明中，例如，在左右对称部位的一部分缺损等情况下，根据剩下的部位来推定缺损部位的形状，由此可知，本发明可提供一种对称性好的赈复体制造方法或赈复体用铸模的制造方法。此外，本发明是通过 CT 扫描等获得特定部位的形状信息，再根据该形状信息用计算机来设计赈复体，从而患者不需要直接与印模材料等接触，由此可知，本发明可提供一种微创的赈复体制造方法或赈复体制造用铸模的制造方法。

**[0063] 【发明效果】**

**[0064]** 本发明是在骨模型上描绘等高线或网格图案，所以可提供一种能确定患者等的骨变形的骨模型。

**[0065]** 本发明是利用患者的骨模型设计骨填充材，所以可提供一种能制造高精度骨填充材的骨填充材制造方法，所述骨填充材用于填充骨缺损部分。尤其是在患者的骨模型上描绘有等高线或网格图案的情况下，可准确地确定患者的骨缺损部分或变形，从而可制造用于填充骨缺损部分的高精度骨填充材。

**[0066]** 本发明是利用患者的骨模型设计骨填充材，所以可提供一种能有效地修复骨变形（对称性较差等）的骨填充材制造方法。尤其是在患者的骨模型上描绘有等高线或网格图案的情况下，可准确地确定患者的骨变形，从而可制造用于填充骨缺损部分的高精度骨填充材。

**[0067]** 本发明可提供一种既能防止骨填充材受外部撞击又能体现骨填充材形状的形状适当的石膏托制造方法。

**[0068]** 本发明可提供一种外观模型，该外观模型能客观地表示骨变形症等患者其特定部位的外观出现了何种程度的变形。本发明还提供一种外观模型及其制造方法，其能在外科手术中表现出外观在手术前后出现了何种程度的变化。

**[0069]** 本发明中，例如在左右对称部位的一部分缺损等情况下，可根据剩下的部位来推定缺损部位的形状，因此本发明可提供一种对称性好的赈复体制造方法或赈复体用铸模的制造方法。此外，本发明是通过 CT 扫描等获得特定部位的形状信息，再根据该形状信息用

计算机来设计赈复体,从而患者不需要直接与印模材料等接触,因此本发明可提供一种微创的赈复体制造方法或赈复体制造用铸模的制造方法。

### 附图说明

[0070] 图 1 是例示本发明骨填充材制造方法的基本工序的流程图。

[0071] 图 2 是本实施例中各步骤的示意图。

[0072] 图 3 是通过 CT 拍摄到的 CT 图像,以此替代附图。图 3(a) 是脸颊部分的 CT 图像,图 3(b) 是下颚部分的 CT 图像。

[0073] 图 4 是实施例中获得的骨模型的照片和立体图,以此替代附图。图 4(a) 表示获得的石膏模型(骨模型),图 4(b) 表示骨模型的侧视图,图 4(c) 表示描绘有等高线的骨模型的设计图。

[0074] 图 5 是设置有造型材料的骨模型的照片,以此替代附图。图 5(a) 是主视图,图 5(b) 是侧视图,图 5(c) 是仰视图。

[0075] 图 6 是设置有造型材料的骨模型的 CT 图像,以此替代附图。图 6(a) 是脸颊部分的 CT 图像,图 6(b) 是下颚部分的 CT 图像。

[0076] 图 7 是本实施例中获得的骨填充材的照片,以此替代附图。图 7(a) 是植入脸颊部分的骨填充材的图,图 7(b) 是表示图 7(a) 中所述骨填充材的内表面的图。图 7(c) 是表示植入下颚部分的骨填充材的图,图 7(d) 是表示图 7(c) 中所述骨填充材的内表面的图。

[0077] 图 8 是描绘有等高线的石膏像(外观模型)的照片,以此替代附图,该等高线表示患者面部的高低起伏,该患者是用实施例中获得的骨填充材来实施手术的患者。图 8(a) 是手术前的图,图 8(b) 是手术后的图。

[0078] (附图标记说明)

[0079] 1:骨模型、2:骨缺损部分、3:造型材料、4:骨填充材。

### 具体实施方式

[0080] 1. 骨填充材的制造方法

[0081] 本发明涉及一种骨填充材的制造方法,该方法包括如下工序。骨数字信息获得工序:对患者的特定部位拍照,获得所述患者特定部位的骨的数字信息,该信息中包括多个骨的剖视图;骨模型制造工序:根据在所述骨数字信息获得工序中获得的包括多个骨的剖视图的数字信息,制造所述患者特定部位的骨模型;造型材料设置(填充)工序:对在所述骨模型制造工序中制造的骨模型设置造型材料;造型材料数字信息获得工序:对在所述造型材料设置工序中设置有造型材料的骨模型拍照,获得造型材料的数字信息;骨填充材制造工序:根据在所述造型材料数字信息获得工序中获得的造型材料的数字信息,制造骨填充材。即,对于模型形成工序以及像成形后制造骨填充材的工序等优选以数字式进行的工序,是根据数字信息而进行的。此外,如后所述,本发明是在设计一种易于反映外科医生专业技术的环境后,如在骨模型上描绘等高线,由外科医生在骨模型上设置造型材料,模拟性地反映出外科医生的专业技术,这样,可制造出精确度较高的骨填充材。

[0082] 对于上述骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,对所述患者的特定部位进行拍照的工序是通过 CT 扫描或 MRI 获得所述患者特定部位的骨的数字信息的工序,该信息中

包括多个骨的剖视图；所述造型材料数字信息获得工序是通过 CT 扫描或 MRI 获得造型材料的数字信息的工序。即，通过 CT 扫描或 MRI，能比较容易地获得多个包括骨或造型材料的造型的剖视图。通过该 CT 图像或 MRI 图像，能用计算机等容易地获得骨或造型材料的三维数字信息。对于上述任意一种骨填充材的制造方法，其优选实施方式为，所述患者特定部位是指患者的颅骨、下颚部分、上颚部分、四肢、骨盆中之一的部位。这些部位均为左右对称的结构，所以能够容易地确定出骨变形情况。用于 CT 扫描或 MRI 的 CT 摄影装置可采用公知的影像装置。CT 摄影装置优选与计算机相连接。计算机优选具有：用于与 CT 装置或监视器相连的输入输出装置；用于存储 CT 或 MRI 图像数据的存储部；进行各种运算的控制部（运算部）；内部存储有如下程序的主存储器，即，根据多个 CT 图像数据或 MRI 图像数据获得所拍部位（对象部位）的三维数字数据的程序；以及连接各装置的总线。

[0083] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法，其优选实施方式为，在所述骨模型制造工序中制造的骨模型是描绘有等高线或网格图案的骨模型。通过在骨模型上描绘等高线或网格图案，在设置造型材料时，外科医生可根据获得的骨模型极其容易地确定骨的变形或凹陷等情况，因此，可获得高精度的骨填充材。

[0084] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法，其优选实施方式为，在所述骨模型制造工序所制造的骨模型是含有石膏的骨模型。对于上述任意一种骨填充材的制造方法，其优选实施方式为，所述骨模型制造工序是通过快速原型法、注塑成型法、由切割产生的层压成型法或采用具有加工中心的加工装置的成型法来制造骨模型的工序。若骨模型以石膏作为主要成分，就能通过下述任意一种成型法容易地制造骨模型：快速原型法；注塑成型法，根据以 CT 扫描或 MRI 等方式拍摄的骨数字信息设计模具，并利用该模具来制造骨模型；根据获得的骨的数字信息，采用具有加工中心的加工装置的成型法；根据获得的骨的数字信息，利用具有多轴钻床并可进行 NC 控制的切削装置的成型法。对于由切割产生的层压成型法，例如可按照日本发明专利公开公报特开平 8-290347 号所公开的技术内容来实施。该方法是：“一种层压成型法，是将三维形状分成多层并顺次层压形成的各层来制造三维形状物体的方法，其特征在于，按照由三维数值数据形成各层的三维加工程序，用切削工具或磨削工具等工具将板材加工成三维曲面状，然后，将未经加工的板材层压在加工后的板材上，并反复执行如下工序，即，通过所述工具将未经加工的板材加工成三维形状的工序，由此形成三维形状物体”。所述层压成型法也可以是日本发明专利公开公报特开平 3-244510 号和特开平 5-313584 号公报所公开的层压成型法。即，根据成型对象各层的二维形状数据将该成型对象切割片状材料，再顺次层压各片状材料，由此将三维形状物体层压成二维半形状。所述层压成型法还可以是日本发明专利公开公报特开昭 62-35966 号和特开平 4-103339 号所公开的层压成型法。即，先用光束照射液态光固化树脂，形成规定形状的固化层（工序 1）；然后，供给未固化的液态光固化树脂到该固化层上，并用光束照射使之形成新的固化层（工序 2）；接下来反复执行工序 2，层压新的固化层到原来的固化层上，由此将三维形状物体层压成二维半形状。所述加工中心可采用公知技术，如日本发明专利公开公报特开 2004-074376 号、特开 2003-94264 号或特开 2001-150262 号所公开的技术。所述多轴钻床（如五轴钻床）可采用日本发明专利公开公报特开 2006-5257 号、特开 2001-230223 号或特开 2000-176715 号所公开的技术。

[0085] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法，其优选实施方式为，在所述骨模型制造

工序中制造的骨模型是如下一种骨模型：含有钙类物质和聚乙烯醇树脂，当所述钙类物质和所述聚乙烯醇树脂的总重量为 100 重量份时，所述聚乙烯醇树脂的重量份为 2 重量份～8 重量份。采用这种骨模型，可按照所述各种成型法尤其是注塑成型法，极其迅速地获得高精度的骨模型，所以能制造出高精度的骨填充材。对于上述任意一种骨填充材的制造方法，其优选实施方式为，在所述骨模型制造工序中制造的骨模型是如下一种骨模型：以含有  $\alpha$  型半水石膏和聚乙烯醇树脂的组合物为原料，当所述钙类物质和所述聚乙烯醇树脂的总重量为 100 重量份时，所述聚乙烯醇树脂的重量份为 2 重量份～8 重量份。

[0086] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法，其优选实施方式为，所述骨模型以石膏为主要成分，所述造型材料含有总重量的 90 重量%以上的蜡或塑料。对于上述任意一种骨填充材的制造方法，其优选实施方式为，所述骨模型以石膏为主要成分，所述造型材料含有总重量的 90 重量%以上的蜡。对于上述任意一种骨填充材的制造方法，其优选实施方式为，所述骨模型以石膏为主要成分，所述造型材料含有总重量的 90 重量%以上的蜡，还含有总重量的 2 重量%以上且 5 重量%以下的金红石型氧化钛。即，通过采用这种组成的骨模型和造型材料，在以 CT 扫描或 MRI 等方式拍摄时，可精确地分析出骨模型部分和造型材料部分，所以能制造高精度的骨填充材。

[0087] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法，其优选实施方式为，所述骨填充材制造工序是通过快速原型法制造骨填充材的工序。通过采用快速原型法，可快速、精确地制造定制的骨填充材。

[0088] 对于上述任意一种骨填充材的制造方法，其优选实施方式为，在所述骨填充材制造工序中获得的骨填充材是由如下物质中任意一种或任意两种以上制成，即，羟基磷灰石、碳酸磷灰石、氟磷灰石、氯磷灰石、 $\beta$ -TCP、 $\alpha$ -TCP、偏磷酸钙、磷酸四钙、磷酸八钙、磷酸氢钙、磷酸二氢钙、焦磷酸钙、它们的盐或溶剂化物。若按照如注塑成型法用上述原料制造骨填充材，则会在成型时出现相变，变成特性更好的骨填充材。

[0089] 2. 骨模型

[0090] 本发明还涉及一种描绘有等高线或网格图案的骨模型。由于骨模型上描绘有等高线或网格图形（格状线），所以能容易地确定骨模型的变形情况。等高线可以以骨模型上的某一点为高度计算基准点（高度最低的点），例如以 0.1mm～1cm 的高度间隔来设置，优选以 0.5mm～5mm 的高度间隔来设置，更优选以 0.5mm～2mm 的高度间隔来设置。例如，当骨模型是颅骨的模型时，可以以后头部作为基准点来描绘等高线。等高线可以描绘在整个骨模型上，也可以只描绘在骨模型的一部分上。颅骨的模型可以是整个颅骨的模型，也可以是颅骨上所需部分的模型。该所需部分可以是颅骨的前半部分（面部）。为了制造用于口腔内部的骨填充材，该所需部分可以是仅仅下颚部分、仅仅上颚部分或下颚部分和上颚部分等。描绘在骨模型上的网格图形不限于格子状，可在骨模型上只描绘网格点。网格图形可以按 0.1mm～3cm 的间隔来设置，优选按 0.5mm～1cm 的间隔来设置，更优选按 1mm～5mm 的间隔来设置。网格图形可描绘在整个骨模型上，也可只描绘在骨模型的一部分上。这种骨模型可采用公知方法来制造，如后述的快速原型法。具体而言，例如按照快速原型法制造骨模型时，是根据多张数字图像获得骨模型的三维信息，然后根据该三维信息获得与骨模型的表面部位相关的高度信息，再根据所获得的高度信息，获得关于等高线描绘位置的描绘信息，接下来，将墨等喷在计算机所设定的位置，在按照如上述的快速原型法来制造

骨模型时,可根据所述获得的描绘信息来描绘等高线。此外,在描绘网格图形时,例如,在按照快速原型法制造骨模型时,是根据多张数字图像来获得骨模型的三维信息,然后根据该三维信息获得与骨模型的表面部位相关的二维位置信息,再根据所获得的二维位置信息,获得关于网格图形描绘位置的描绘信息,接下来,将墨等喷在计算机所设定的位置,在按照如上述的快速原型法来制造骨模型时,可根据所述获得的描绘信息来描绘网格图形。

[0091] 对于上述骨模型,其优选实施方式为,所述骨模型是再现有患者特定部位的骨形状的模式。对于上述骨模型,其另一优选实施方式为,所述骨模型是再现有患者颅骨的骨形状的模式。即,当骨模型是患者定制的骨模型时,可准确地确定该患者的骨凹陷情况。因此,这种骨模型对于恰当地确定骨填充材的形状也是非常有效的,从而能获得形状更合适的骨填充材。骨模型的材质可以是后述的石膏、热固化树脂、热可塑性树脂、光固化树脂。

### [0092] 3. 骨填充材的制造方法

[0093] 下面,根据附图说明骨填充材的制造方法。图 1 例示了本发明骨填充材制造方法的基本工序的流程图。该图中的“S”表示“步骤”。如图 1 所示,本发明的骨填充材的制造方法大致包括如下工序。骨模型制造工序(步骤 1):制造骨模型(1);造型材料填充工序(步骤 2):将造型材料(3)填充在所述骨模型制造工序中获得的骨模型(1)的骨缺损部分(2)上;骨填充材制造工序(步骤 3):根据所述造型材料填充工序中填充在骨模型的骨缺损部分上的造型材料,制造用于填充骨缺损部分的骨填充材(4)。通过填充该骨填充材在骨缺损部分而进行治疗等,可修复缺损部分,治疗骨缺损问题。图 1 中,附图标记“5”表示修复后的骨。此外,为了说明各工序中骨缺陷模型等的状态,还在图 1 中各工序的右边增加了示意图。

#### [0094] 3-1. 骨模型制造工序(步骤 1)

[0095] 骨模型制造工序是用于制造骨模型的工序。总体而言,对骨模型的制造方法并无特别限定,只要可制造患者的骨模型即可,可选择采用公知方法来制造骨模型。骨模型的制造方法包括如下两种方法,即,先通过骨的 X 射线等图像制造模具,再将模型原料灌注在该模具中,由此制造骨模型的方法;以及采用快速原型法制造骨模型的方法。其中,优选采用快速原型法制造骨模型,因为骨模型是根据数字数据来制造。

[0096] 近年来,用于简易制造三维结构的快速原型装置(如,特表 2001-524897 号公报、特表 2003-531220 号公报、特表 2004-538191 号公报、特表 2005-503939 号公报、美国专利 5204055 号说明书、美国专利 5340656 号说明书、美国专利 5387380 号说明书、美国专利 6007318 号说明书、美国专利 6375874 号说明书、美国专利 5902441 号说明书以及 6416850 号说明书,以此引入本说明书作为参考)和快速原型法迅速得到普及。装置的原型零件(试制品)等立体造型的三维物体用于检查它们的性能。已公知的快速原型法有,根据剖面形状数据形成薄层,然后层压该薄层来形成三维形状的方法,包括光造型法、粉末烧结法、粉末粘合法和固态基础熟化法等。光造型法是指,按照计算机中存储的照射图案,将激光照射在若照射规定的光则会固化的液态树脂材料(光固化树脂)上,这样,逐步再现造型对象的形状。即,本说明书中的骨模型等可通过光固化树脂等树脂形成。对于光固化树脂和使光固化树脂固化的光源,可采用日本发明专利公开公报特开 2004-49877 号所记载的光固化树脂和光源等。粉末烧结法是指,将粉末材料铺成较薄的层状,按照计算机中所存储的描绘图案,喷出粘结剂,使所述粉末材料粘结在一起,并反复执行形成粉末材料层和喷出粘结剂的

动作,这样,形成粉末材料结合体这样的三维造型物体。即,本说明书中的骨模型等可通过热塑性树脂或热固性树脂等高分子(聚合物)形成。可通过用高温烧结形成的粉末粘合剂来获得骨模型等。此时,优选热固性树脂作为原料。粉末可采用金属粉末,从而本说明书中的骨模型等可以是钛、铁、铝、铜、银、金、镍、铅、锡等中任何一种或任意两种以上的组合。此外,因白金或钯等的合金受激光等照射时会硬化,所以可按照计算机中存储的照射图案,将激光照射它们的金属粉末薄层上来逐步再现造型对象的形状。

[0097] 本发明中,为了制造骨模型,优选采用对 RP 法作了适当修改的方法。具体而言,在所述骨填充材的制造方法中,所述骨模型制造工序包括如下工序。剖面形状获得工序:根据患者的骨的三维形状信息,获得所述三维形状在分成多层后得到的各层的剖面形状信息;第一剖面(断层)造型形成工序:根据在所述剖面形状获得工序中获得的所述剖面形状信息,读取第一层的剖面形状信息,再根据读取的信息,利用造型用组合物形成其上再现有所述剖面形状的第一剖面造型;第二剖面(断层)造型形成工序:根据在所述剖面形状获得工序中获得的所述剖面形状信息,读取位于第一剖面造型上层的第二层的剖面形状信息,再根据读取的信息,利用造型用组合物形成第二剖面造型,该第二剖面造型上再现有所述剖面形状,并重叠在所述第一剖面造型上;立体造型获得工序:其用于获得再现有物体形状的立体造型,该工序与所述第二剖面造型形成工序相同,反复执行如下工序,即,根据在所述剖面形状获得工序中获得的所述剖面形状信息,读取所述欲形成层的剖面形状信息,再根据读取的信息,利用造型用组合物形成所述层的剖面造型,该造型上再现有所述剖面形状,并重叠在前一工序中所获得的剖面造型上。其中,所述剖面造型形成工序中至少一个以上的工序包括如下两工序。造型用组合物层获得工序:使造型用组合物的粉末为层状,形成造型用组合物层;水分添加工序:根据该层的剖面形状信息,将水分添加在所述造型用组合物层获得工序中所形成的造型用组合物层上,这样,使所述造型用组合物层的规定位置润湿。

[0098] 造型用组合物可采用公知的物质,但优选含有钙类物质和聚乙烯醇树脂的造型用组合物。例如,在所述钙类物质和所述聚乙烯醇树脂的总重量为 100 重量份时,所述聚乙烯醇树脂的重量份为 2 重量份~8 重量份的造型用组合物。

[0099] 造型用组合物优选含有钙类物质、聚乙烯醇树脂和固化促进剂的造型用组合物。所述固化促进剂为从二水石膏、碱金属硫酸盐、碱土类金属硫酸盐、碱金属氯化物盐、碱土类金属氯化物盐、无机酸的铵盐以及明矾类所构成的群组中选择出的一种或两种以上的固化促进剂。在所述钙类物质和所述聚乙烯醇树脂的总重量为 100 重量份时,所述聚乙烯醇树脂为 2 重量份~8 重量份,所述固化促进剂为 0.1 重量份~5 重量份。此外,该实施方式中的造型用组合物优选只由钙类物质、聚乙烯醇树脂以及固化促进剂组成。

[0100] 除结晶水之外,这些造型用组合物优选基本上不含水分,还优选为粉末状。在造型用组合物用于建筑材料时,由于会让石膏粉末与水等混合并充分搅拌,使其迅速溶解,所以不会因原料即石膏粉末的粒度带来什么大问题。本发明的造型用组合物也并非必须成为泥浆状,所以优选钙类物质粉末的粒度大致相同。从这一点来看,本发明的钙类物质可以是:在根据 JISR1619(用液体沉积摄影法对细陶瓷颗粒的粒度分布进行测试的方法)进行粒度分布测试的情况下,在基于最大值分布  $\pm 10\%$  的粒度分布范围内,含有 50 重量%以上的钙类物质分子;优选含有 70 重量%以上的钙类物质分子;更优选 85 重量%以上的钙类物质

分子;还优选 95 重量%以上的钙类物质分子。可通过反复进行筛选原料粉末的作业来获得这种分布。

[0101] 本发明中,造型用组合物中的钙类物质优选为石膏。石膏可以是  $\alpha$  型半水石膏、 $\beta$  型半水石膏或者该二者的混合物,优选  $\alpha$  型半水石膏。因为  $\alpha$  型半水石膏比  $\beta$  型半水石膏的水分少,可与更少的水形成混炼状态,从而能促进固化。此外,优选采用安息角较小的半水石膏,从而可在成型时使粉末均匀扩散,所述安息角是指粉末能形成斜面的最大倾角。从这一点来看,半水石膏(或造型用组合物)的安息角可以为  $30^\circ \sim 45^\circ$ ,优选  $35^\circ \sim 40^\circ$ 。

[0102] 此外,对于本发明的聚乙烯醇树脂没有特别限制,也可以按需要采用公知的聚乙烯醇树脂(聚乙烯醇  $[-C(OH)HCH_2]_n-$ )或适当具有官能团的聚乙烯醇树脂)。聚乙烯醇树脂可以采用皂化物或其衍生物,通常情况下,该皂化物是通过碱或酸等皂化催化剂皂化聚醋酸乙烯酯的低级醇溶液而形成的。聚乙烯醇树脂也可以采用具有能与醋酸乙烯酯共聚的单体和与醋酸乙烯酯形成共聚物的皂化物等。作为这种能与醋酸乙烯酯共聚的单体,可以是乙烯、丙烯、异丁烯、 $\alpha$ -辛烯、 $\alpha$ -十二烯、 $\alpha$ -十八烯等烯烃类;丙烯酸、甲基丙烯酸、丁烯酸、马来酸、马来酸酐、衣康酸等不饱和酸类或他们的盐或单烷基酯或二烷基酯等;丙烯腈、甲基丙烯腈等腈类;丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺等酰胺类;乙烯基磺酸、烯丙基磺酸、甲基烯丙基磺酸等烯烃磺酸类或它们的盐;烷基乙烯醚类;N-丙烯酰胺甲基三甲基氯化铵;三甲基烯丙基氯化铵;二甲基二烯丙基氯化铵;二甲基烯丙基乙烯基酮;N-乙烯基吡咯烷酮;氯乙烯;偏二氯乙烯;聚氧乙烯(甲基)烯丙醚;聚氧丙烯(甲基)烯丙醚等的聚氧化烯(甲基)烯丙醚;聚氧乙烯(甲基)丙烯酸酯;聚氧丙烯(甲基)丙烯酸酯等的聚氧化烯(甲基)丙烯酸酯;聚氧乙烯(甲基)丙烯酰胺;聚氧丙烯(甲基)丙烯酰胺等的聚氧亚烷基(甲基)丙烯酰胺;聚氧乙烯(1-(甲基)丙烯酰胺-1,1-二甲基丙基)酯;聚氧乙烯乙烯醚;聚氧丙烯乙烯醚;聚氧乙烯烯丙基胺;聚氧丙烯烯丙基胺;聚氧乙烯乙烯基胺;聚氧丙烯乙烯基胺等。其中,优选采用醋酸乙烯的均聚物的皂化物;醋酸乙烯和乙烯、不饱和酸或它们的盐、烷基酯、烯烃磺酸或它们的盐的共聚物皂化物。

[0103] 与建筑材料等不同的是,在本发明中,不需要将造型用组合物放到模具中,此外也不需要混炼,所以未对聚乙烯醇树脂的皂化度和平均聚合度作特别限定。另一方面,因为皂化度不足 70 摩尔%时就不能提高立体造型的机械硬度,所以皂化度优选为 70 摩尔%以上,更优选为 80 摩尔%~99.5 摩尔%。对于聚乙烯醇树脂的平均聚合度,由于不足  $2 \times 10^2$  时泥状物的粘度较低,而超过  $3 \times 10^3$  时泥状物的粘度又过高,难以溶于水,所以聚合度例如为  $2 \times 10^2 \sim 3 \times 10^3$ ,也可以为  $5 \times 10^2 \sim 2.5 \times 10^3$ 。如上所述,本发明中不需将造型用组合物放到模具中,也不需要混炼,所以聚乙烯醇树脂的聚合度还可以为  $3 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$ 。若聚合度太小,则会在向造型用组合物加水使之成泥浆状时产生石膏沉淀,但因本发明的造型用组合物不需要形成泥浆状,所以优选粘度较低且易溶于少量水的聚乙烯醇树脂,其聚合度可以为  $5 \times 10 \sim 1.9 \times 10^2$ ,也可以为  $1 \times 10^2 \sim 1.5 \times 10^2$ 。可按照公知方法通过调整反应时间或反应条件来控制聚合度或分子量。

[0104] 聚乙烯醇树脂完全皂化时的皂化度可以为 90 摩尔%以上且 99.5 摩尔%以下,更优选为 98.5 摩尔%以上且 99.5 摩尔%以下。聚乙烯醇树脂的粘度优选为  $1 \times 10 \sim 2 \times 10 \text{mPa} \cdot \text{s}$ 。可以按照 JIS 等规格(如 JISK7367)来测试粘度。

[0105] 聚乙烯醇树脂可以是聚乙烯醇树脂自身,也可以是引入了官能团的聚乙烯醇衍生物树脂。此外,也可以是部分引入了官能团的聚乙烯醇衍生物树脂、还可以是多种聚乙烯醇树脂的混合物。所述官能团可以是乙酰乙酰基、甲硅烷基、季铵盐基、羧酸基、羧酸的无机盐基、磺酸基、磺酸的无机盐基、酮基、巯基、氨基;也可以是它们中的一种或两种以上。其中,优选乙酰乙酰基或甲硅烷基,最优选的是具有乙酰乙酰基官能团。官能团的比例为:可以用官能团置换所有的羟基(-OH),也可以用官能团置换5%~95%的羟基,还可以用官能团置换10%~20%、70%~90%或30%~70%的羟基。尤其是分子内具有乙酰乙酰基的聚乙烯醇树脂,其可通过分子内具有的乙酰乙酰基,与固化促进剂等含有的金属离子形成螯合物,从而用少量的水分就能迅速使造型用组合物达到规定的硬度。根据具体情况,可按照有机合成中的常规方法将上面所述的官能团引入聚乙烯醇树脂,也可按照有机合成中的常规方法控制引入的官能团的种类和比例。

[0106] 当所述钙类物质和所述聚乙烯醇树脂的总重量为100重量份时,所述聚乙烯醇树脂的重量份为2重量份~8重量份。如后面的实施例所述,聚乙烯醇树脂优选为3重量份~7重量份,也可以是3重量份~6重量份或4重量份~7重量份,还可以是4重量份~6重量份、4.5重量份~5.5重量份。若聚乙烯醇树脂太少,则不能获得适当的硬度。

[0107] 本发明的造型用组合物可以是分别含有所述聚乙烯醇树脂和钙类物质的组合物,也可以是钙类物质和聚乙烯醇树脂的混合物。不管采用何种造型用组合物,都优选为粉末状,粉末的大小优选与上述范围相同。

[0108] 本发明的固化促进剂是从二水石膏、碱金属硫酸盐、碱土类金属硫酸盐、碱金属氯化物盐、碱土类金属氯化物盐、无机酸的铵盐、明矾类构成的群组中选择出的一种或两种以上的固化促进剂。碱金属硫酸盐可以是硫酸钠、硫酸钾。碱土类金属硫酸盐可以是硫酸镁、硫酸钙和硫酸钡。碱金属氯化物盐可以是氯化锂、氯化钠和氯化钾。碱土类金属氯化物盐可以是氯化镁和氯化钙。无机酸的铵盐可以是盐酸铵(ammonium hydrochloride),明矾类可以是十二水硫酸铝钾(十二水硫酸钾铝) $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 等钾明矾; $\text{AlNa}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 等钠明矾; $\text{NH}_4\text{Al}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 等铵明矾。其中,优选是从硫酸镁、氯化钠、硫酸钠、硫酸钙构成的群组中选择出的一种或两种以上。此外,优选采用二水石膏和除二水石膏以外的其他成分,即,硫酸镁、氯化钠、硫酸钠以及硫酸钙所构成的群组中选择出的一种或两种以上。固化促进剂优选含有金属盐,因为这种固化促进剂在具有规定的官能团的聚乙烯醇之间形成螯合结构,可提高立体造型或骨模型的硬度。

[0109] 在添加固化促进剂的情况下,若钙类物质和聚乙烯醇树脂的总重量为100重量份,固化促进剂可以为0.1重量份~5重量份。当以二水石膏作为固化促进剂时,二水石膏的含量可以为0.5重量份~5重量份。当固化促进剂中不含二水石膏时,若石膏和聚乙烯醇树脂的总重量为100重量份,固化促进剂的含量可以为0.1重量份~5重量份,优选为0.1重量份~3重量份,更优选为0.3重量份~2重量份,还优选为0.4重量份~1.5重量份。

[0110] 可采用造型成形用组合物中的公知方法,将固化促进剂加在造型成形用组合物中。在可保持本发明造型成形用组合物的功能的范围内,本发明的造型成形用组合物也可采用上述之外的公知成分。

[0111] 当按照快速原型法(RP法)制造立体造型时,在用于形成骨模型的立体造型的制造方法中,通常是采用上述任意一种粉末状造型用组合物。由于采用了这种造型用组合物,

所以即使重叠多个添加有少量水分（水、交联剂水溶液、RP 装置中所采用的公知的粘结剂水溶液等）的层，也可迅速形成具有足够硬度而保持该中间产品形状不变的立体造型。此外，优选少量的水粘结上下相邻并具有一定硬度的各层来形成一体式立体造型。如果只是采用现有技术的造型用组合物，则不能获得具有上述特性的立体造型，但采用本发明的造型用组合物，则可实现本发明的立体造型制造方法。

[0112] 具体而言，用于形成骨模型的立体造型的制造方法是一种再现物体形状的立体造型制造方法，该方法包括如下工序。剖面形状获得工序（步骤 A1）：根据物体的三维形状信息，获得所述三维形状在分成多层后得到的各层的剖面形状信息；第一剖面（断层）塑像工序（步骤 A2-1）：根据在所述剖面形状获得工序中获得的所述剖面形状信息，读取第一层的剖面形状信息，再根据读取的信息，利用造型用组合物形成其上再现有所述剖面形状的第一剖面造型；第二剖面（断层）塑像工序（步骤 A2-2）：根据在所述剖面形状获得工序中获得的所述剖面形状信息，读取位于所述第一剖面造型上层的第二层的剖面形状信息，再根据读取的信息，利用造型用组合物形成第二剖面造型，该第二剖面造型上再现有所述剖面形状并重叠在所述第一剖面造型上；立体造型获得工序（步骤 A2-n）：其用于获得再现有物体形状的立体造型，该工序与所述第二剖面塑像工序相同，反复执行如下工序，即，根据在所述剖面形状获得工序中获得的所述剖面形状信息，读取所述欲形成层的剖面形状信息，再根据读取的信息，利用造型用组合物形成所述层的剖面造型，该造型上再现有所述剖面形状，并重叠在上一工序中所获得的剖面造型上。其中，所述剖面造型形成工序中至少一个以上的工序包括如下两工序。造型用组合物层获得工序：使上述任何一个工序中所述的造型用组合物的粉末为层状，形成造型用组合物层；水分添加工序：根据该层的剖面形状信息，将水分添加在所述造型用组合物层获得工序中所形成的造型用组合物层上，这样，使所述造型用组合物层的规定位置润湿。下面，具体说明各工序。

[0113] 剖面形状获得工序（步骤 A1）是指，用于根据物体的三维形状信息，获得所述三维形状在分成多层后得到的各层的剖面形状信息的工序。对于上述立体造型的制造方法，用于形成骨模型的立体造型的制造方法的优选实施方式为，所述各层的剖面形状信息中包括各层的颜色识别信息，在所述水分添加工序中按照所述颜色识别信息添加含有着色成分的水分。

[0114] 可通过所谓的快速原型法中采用的公知装置使工序等程序化，容易地实施所述用于形成骨模型的立体造型的制造方法。具体而言，可通过安装有快速原型法用程序的计算机等容易地实施该方法。该计算机具有输入输出部、CPU 等控制部、运算部以及存储器，通过接口等输入输出部与用于制造立体造型的立体造型制造部相连接。立体造型制造部包括：活动式工作台，其可根据所述计算机输出的指令而上下移动，以形成立体造型；造型用组合物层形成部，为了在所述活动式工作台上形成造型用组合物层，其根据所述计算机输出的指令，从造型用组合物的粉末储存部取出造型用组合物的粉末，形成造型用组合物层；印刷部，其根据计算机输出的指令，将水或规定水溶液添加到所述造型用组合物层上。

[0115] 在剖面形状获得工序中，可先根据多张 X 射线照片等获得对象物的三维形状信息，再获得该三维形状的在分成由多层构成的剖面形状后的图像。植入物或人工骨的三维形状例如可按如下方式来获得。首先，为了获得用于填充缺损部分的植入物或人工骨，可通过计算机模拟与对象部位对称的骨的形状，从而获得对象物的三维形状信息，这是因为，通

常情况下缺损部分具有原本大致呈左右对称形状的部分（如，右脚的骨骼与左脚的骨骼）。然后，例如在制造牙齿用植入物等情况下，患处自身形状可能不适宜再现，此时，可以以周围的牙齿或骨骼的形状作为参考，用 3DCG（三维计算机图形技术）等描绘对象物的形状，并将其输入计算机，由此获得三维形状信息，此时，计算机也可根据该三维形状获得各剖面形状信息。具体而言，当来自指针设备的输入信号输入 CPU 时，CPU 则根据输入的信号读取 CD-ROM 或硬盘等存储部中存储的控制程序。然后，CPU 根据控制程序的指令，扫描存储部中存储的 X 射线照片图像等，集中多个扫描的二维图像，由此获得三维形状的图像。此时，因 X 射线照片等中骨骼等部位和软组织等部位的颜色深浅不同，所以在扫描 X 射线照片而获得图像时，除了可通过颜色深浅大为不同的部位获得轮廓之外，还可通过判断该轮廓所包围部位的颜色深浅是否为规定值范围，或通过比较轮廓所包围部位之间的颜色深浅，来获得骨骼等部位和软组织等部位的图案信息，并将该信息存储起来。在获得三维形状的图像后，例如，按照 z 轴（从地面到空中的方向）等某一方向将该三维形状切成薄片，从而获得多层中各层的剖面形状。

[0116] 当在骨模型上描绘等高线时，可根据获得的物体形状（制造的骨模型的形状）按照公知方法来分析高度，然后按照各高度间隔描绘等高线。具体而言，快速原型法是通过重叠多层来制造立体造型的方法，因此，在形成各层时，可用颜色来划分各层的最下部或最上部。例如，可在每隔 2 层～100 层时就对一层着色。这样，则可获得描绘有各适当高度的等高线的骨模型。具体而言，各层的规定部分上均用着色剂或墨着色，或者，按照程序在规定的各层上形成添加有着色剂等的层，并按照该程序来制造模型。

[0117] 当在骨模型上描绘等高线时，例如可执行如下程序：设置获得的骨模型的方向（正面方向），使得其三维数据可显示在二维监视器中，并将网格应用在该二维数据上，然后在模型上描绘该网格。

[0118] 可根据来自指针设备等的输入信息适当调整各层的厚度，也可按照预先设定的值来控制各层的厚度。若各层的厚度太厚，则不能获得精致的固化体，也不能通过印刷机构等将水滴添加到各层上来获得能保持形状的硬度。若各层的厚度太薄，则需要获得很多剖面造型，从而只会增加计算机硬件资源的负担，在形成造型时也需要花费较多的时间。从这一点来看，各层的厚度可以是  $1 \times 10 \mu\text{m} \sim 5\text{mm}$ ，也可以是  $1 \times 10^2 \mu\text{m} \sim 1\text{mm}$ 。各层的厚度优选均匀，也可以不均匀。

[0119] 第一剖面塑像工序（步骤 A2-1）是指，根据在所述剖面形状获得工序中获得的所述剖面形状信息，读取第一层的剖面形状信息，再根据读取的信息，利用造型用组合物形成其上再现有所述剖面形状的第一剖面造型。

[0120] 第二剖面塑像工序（步骤 A2-2）是指，根据在所述剖面形状获得工序中获得的所述剖面形状信息，读取位于所述第一剖面塑像上层的第二层的剖面形状信息，再根据读取的信息，利用造型用组合物形成第二剖面造型，该第二剖面造型上再现有所述剖面形状，并重叠在所述第一剖面造型上。

[0121] 接下来，与所述第二剖面造型形成工序相同，反复执行如下工序：根据在所述剖面形状获得工序中获得的所述剖面形状信息，读取所述欲形成层的剖面形状信息，再根据读取的信息，利用造型用组合物形成所述层的剖面造型，该造型上再现有所述剖面形状，并重叠在前一工序中所获得的剖面造型上。

[0122] 在再现物体形状的立体造型的制造方法中,所述剖面塑像工序中至少一个以上的工序包括如下两工序。造型用组合物层获得工序:使上述任何一项所述造型用组合物的粉末为层状,形成造型用组合物层;水分添加工序:根据该层的剖面形状信息,将水分添加在所述造型用组合物层获得工序中所形成的造型用组合物层上,这样,使所述造型用组合物层的规定位置润湿。

[0123] 下面,说明剖面造型形成工序的实施例。各剖面造型形成工序中,CPU 接收控制程序的指令,读取造型用组合物层的厚度信息,并从输入输出装置输出该信息。接收到该厚度信息的立体造型制造部根据所述计算机的指令,使活动式工作台向下移动。此时,向下移动的距离与造型用组合物层的厚度相对应。该上下移动的距离信息也从计算机中输出,工作台根据该移动距离信息进行移动。当各层的厚度相同时,立体造型制造部的存储部则存储该信息,并可在形成各层时使用相同的信息。

[0124] 接下来,CPU 接收控制程序的指令,例如,读取造型用组合物层的厚度信息,并运算适于形成造型用组合物层所需的造型用组合物的量,然后从输入输出部输出。该量可以是固定的,当其被传输到立体造型制造部后,立体造型制造部的存储部则将该信息存储起来,从而在形成各层时可使用相同的信息。立体造型制造部在接收到该造型用组合物层的信息后,根据所述计算机输出的指令,通过造型用组合物形成部将造型用组合物的粉末从造型用组合物的粉末储存部中取出,并将该粉末放在工作台上。立体造型制造部可通过使涂刷器或抹刀适当移动来控制造型用组合物层,使其均匀。这样,可在活动式工作台上(已经形成有层时,则是在先形成的造型用组合物层上)形成造型用组合物层。

[0125] 接下来,CPU 接收控制程序的指令,读取各层的剖面形状或图案信息,然后从输入输出部输出。立体造型制造部根据计算机输出的指令使印刷部工作,将水或规定水溶液(水、交联剂水溶液、快速原型法所采用的粘结剂水溶液等)添加到所述造型用组合物层上。采用公知的印刷机控制机构就可容易地实现这种结构。此外,此时所添加的水或水溶液的组成、浓度、量等各条件都可适当调整。例如,从指针设备等输入上述各条件的信息,并将输入的信息存储在计算机的存储部中,根据所述各条件的信息,CPU 读取需要的信息并通过运算部进行运算,控制印刷部的运转。此外,也可采用普通的印刷技术,在印刷部中添加水滴等来替代墨。所述造型用组合物层中所添加的液体粘结材料既可以是有机物又可以是无机物。代表性的有机粘结材料是聚合树脂或聚碳硅氮烷这样的陶瓷前体。无机粘结剂用在粘结剂与最终物配合使用的情况下,通常采用硅石。

[0126] 通常情况下,会在形成各层的阶段反复执行如下动作:加入与促进水合反应所需水分相同或更多的水分,并使其干燥。但本发明的立体造型制造方法(本发明的固化物制造方法)中,不需要在上述阶段充分进行石膏的水合反应。因此,在各剖面塑像工序中,例如,当造型用组合物充分水合所需要的水分为 100 重量份时,所添加的水分量例如可以是 1 重量份~50 重量份,也可以是 1 重量份~20 重量份、2 重量份~10 重量份或 3 重量份~5 重量份。这样少量的水分不会让石膏的水合反应充分进行。但可以通过它迅速获得其硬度足够维持最低限度硬度的层。此外,因水分量较少,所以可防止水向不希望的部分扩散,从而可获得具有所需剖面结构的层。尤其是在获得具有两种以上图案的剖面结构等情况下,不让两种以上的水或水溶液混合是非常重要的,通过添加少量的水分,则可有效地防止两种以上的水或水溶液混合。

[0127] 在反复执行剖面塑像工序之后,优选进行干燥,直到获得的层压体具有一定程度的硬度。干燥可在低温高湿的环境(例如,湿度0%~10%,温度50℃~2×10<sup>2</sup>℃)下进行,也可在常温常压的环境下进行。常温常压下的干燥时间可根据获得的立体造型的大小、水分含量、各层的厚度等适当调整,如1分钟~1小时、5分钟~3×10分钟或5分钟~2×10分钟。即,本发明在采用快速原型法时,采用了含有较多聚乙烯醇树脂的造型用组合物,所以可迅速获得硬度较高的立体造型。在这一阶段,造型用组合物不需要含有足够的水分,因而可大大缩短干燥时间。干燥后则可获得再现有物体形状的立体造型。干燥优选在排气工序中进行,例如,通过减压来排气等,由此能极其迅速地进行干燥。

[0128] 按照上述方式获得的立体造型很有可能未进行石膏的水合反应。因此,与充分进行了水合反应而获得的立体造型相比,前者的硬度可能较低。但是,通过在水分较少的状态下来形成图案,可防止水分扩散到不希望的部分上而导致该部分固化。因此,可以说该立体造型的制造方法对于迅速制造具有精致外形的立体造型是非常有用的。此外,因为水化反应未充分进行,所以尽管按照上述方式所获得的立体造型具有精巧的外形,但可以预见立体造型的硬度较低。因此,若想获得足够的硬度,可按照后述的固化物制造方法进行水合反应。

[0129] 如上所述,骨模型制造方法总体上是按照如下方式来获得固化物:即,将上述各工序中获得的立体造型浸渍在水或水溶液中,从而通过水分来促进石膏的水合反应,然后对造型进行干燥,由此获得具有足够硬度的固化物。

[0130] 即,骨模型制造方法大致包括如下工序。石膏粉末除去工序(步骤B1):用于从按照上述任意一种立体造型制造方法获得的立体造型上,除去未固化的造型用组合物的粉末;水分添加工序(步骤B2):用于将水分添加到所述石膏粉末除去工序中已除去粉末的立体造型上;干燥工序(步骤B3):用于干燥在所述水分添加工序中添加有水分的立体造型。下面说明各工序。

[0131] 石膏粉末除去工序(步骤B1)是指,从立体造型上除去未固化的造型用组合物的粉末。该工序中,例如可通过喷枪朝立体造型喷气,吹掉未固化的石膏粉末。风量或喷枪的形状等可通过公知技术适当调整。石膏粉末除去工序所需的时间也可适当调整,例如5分钟~1小时,优选10分钟~30分钟。

[0132] 水分添加工序(步骤B2)是指:将水分添加到所述石膏粉末除去工序中已除去粉末的立体造型上。该水分添加工序中,优选加入足够石膏进行水合反应的水分到立体造型上。该水分添加工序中,可以将立体造型浸渍在水或规定水溶液中。此时,由于粉末已经在前面的石膏粉末除去工序中除去,所以可防止与立体造型的外形无关的造型用组合物的粉末附着到立体造型上。

[0133] 对于本发明的骨模型制造方法,其优选实施方式为,所述水分添加工序(步骤B2)包括:喷雾工序(步骤B2-1),通过朝所述石膏粉末除去工序中已除去粉末的立体造型上喷射雾状水分,或者,使立体造型暴露在高湿环境下,使水分附着在立体造型的表面上;浸渍工序(步骤B2-2),在所述喷雾工序之后将立体造型浸渍在水中。

[0134] 当将获得的立体造型立即浸渍在水中时,立体图可能会出现变形(溃形)。因此,鉴于该情况,本实施方式的骨模型制造方法经过了如下工序:首先,将水分添加在获得的立体造型表面(优选整个表面)上,从而通过石膏的水合反应加速至少表面上的固化反应

(优选干燥),从而可防止立体造型变形,然后,将立体造型浸渍到水中,由此可充分加速固化反应。喷雾工序中,例如采用公知的喷雾将水或规定水溶液(优选水、交联剂水溶液或粘结剂水溶液)喷射到立体造型的表面上。或者使立体造型暴露在高湿环境下,这样将水等附着到立体造型的表面上。本发明中,也可在喷射水分之后对立体造型进行干燥,然后将其浸渍到水中。干燥可在低温高湿的环境(例如,湿度 $0\% \sim 10\%$ ,温度 $50^{\circ}\text{C} \sim 2 \times 10^2^{\circ}\text{C}$ )下进行,也可在常温常压的环境下进行。常温常压下的干燥时间可根据获得的立体造型的大小、水分含量、各层的厚度等适当调整,如 $1 \times 10$ 分钟 $\sim 2$ 小时、15分钟 $\sim 1$ 小时或 $2 \times 10$ 分钟 $\sim 4 \times 10$ 分钟。浸渍工序中,将立体造型浸渍在充足的水或水溶液中。浸渍时间也可根据立体造型的大小适当调整,如 $1 \times 10$ 分钟 $\sim 2$ 小时、15分钟 $\sim 1$ 小时或 $2 \times 10$ 分钟 $\sim 4 \times 10$ 分钟。

[0135] 对于上述骨模型的制造方法,其优选实施方式为,所述水分添加工序(步骤B2)包括(1)~(3)中任意一种工序。(1)喷雾工序和浸渍工序。所述喷雾工序是指,在所述石膏粉末除去工序中已除去粉末的立体造型上喷射雾状水分,或者使立体造型暴露在高湿环境下,由此将水分附着到立体造型的表面上;所述浸渍工序是指,在所述喷雾工序之后,将立体造型浸渍在交联剂水溶液中;(2)喷雾工序和浸渍工序。所述喷雾工序是指,在所述石膏粉末除去工序中已除去粉末的立体造型上喷射雾状交联剂水溶液,或者使立体造型暴露在高湿环境下,由此将交联剂水溶液附着到立体造型的表面上;所述浸渍工序是指,在所述喷雾工序之后,将立体造型浸渍在交联剂水溶液中;(3)喷雾工序和浸渍工序。所述喷雾工序是指,在所述石膏粉末除去工序中已除去粉末的立体造型上喷射雾状水分,或者使立体造型暴露在高湿环境下,由此将水分附着到立体造型的表面上;所述浸渍工序是指,在所述喷雾工序之后,将立体造型浸渍在水中,再将立体造型浸渍在交联剂水溶液中。其中,当采用具有乙酰乙酰基的变性聚乙烯醇树脂时,优选工序(1)或工序(3)。其原因在于,从立体造型的硬度或骨模型的均一性来看,优选在利用水促进形成整合结构之后用交联剂促进交联反应。

[0136] 由此,通过添加交联剂水溶液等交联剂,可促进立体造型中的交联反应,并可获得具有足够硬度的骨模型。此外,也可按上述方式来实施喷雾工序和浸渍工序。交联剂水溶液的浓度可根据所采用的聚乙烯醇树脂的种类或想获得的固化物的硬度等而适当调整。具体而言,交联剂水溶液的浓度可以为 $1 \times 10^{-2}$ 容积% $\sim 2 \times 10$ 容积%,优选为 $1 \times 10^{-1}$ 容积% $\sim 1.5 \times 10$ 容积%。作为交联剂,可代替乙二胺或二乙醇胺等胺类交联剂,或者与它们一起适当使用如下物质:甲醛或乙二醛等的醛类化合物;三聚氰胺-甲醛缩合物或尿素-甲醛缩合物等羟甲基类化合物;硼酸或硼砂等含硼化合物;2,4-甲苯二异氰酸酯、2,6-甲苯二异氰酸酯、间-亚苯基二异氰酸酯、对-亚苯基二异氰酸酯或4,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯等异氰酸酯类化合物;或硅烷偶联剂等。其中,交联剂优选采用乙二胺或二乙醇胺等的胺类交联剂,具体原因可通过后述实施例予以证明,交联剂更优选采用乙二胺、二乙醇胺或该二者。

[0137] 干燥工序是使在所述水分添加工序中添加有水分的立体造型干燥的工序(步骤B3)。干燥可在低温高湿的环境(例如,湿度 $0\% \sim 10\%$ ,温度 $50^{\circ}\text{C} \sim 2 \times 10^2^{\circ}\text{C}$ )下进行,也可在常温常压的环境下进行。常温常压下的干燥时间可根据立体造型的大小、水分含量、各层的厚度等适当调整,如1小时 $\sim 4$ 天、4小时 $\sim 3$ 天或6小时 $\sim$ 两天。

[0138] 本发明优选比较迅速地制造骨模型,所以干燥时间优选为1小时 $\sim 4$ 小时。

[0139] 3-2. 造型材料填充工序（步骤 2）

[0140] 造型材料填充工序是对在所述骨模型制造工序中获得的骨模型的骨缺损部分填充造型材料的工序。通过填充造型材料,可获得骨填充材造型。

[0141] 对于造型材料并没有特别限定,只要能获得骨填充材造型即可,例如可采用公知的造型材料。但造型材料优选是能与骨模型相区别的材料。具体而言,优选 X 射线透过率、红外线透过率或紫外线透过率与所述骨模型不同的造型材料;例如,当造型材料固化成填充材造型时,其 X 射线透过率、红外线透过率或紫外线透过率可分别为骨模型的 X 射线透过率、红外线透过率或紫外线透过率的 90% 以下或 110% 以上。若造型材料具有这样的 X 射线透过率、红外线透过率或紫外线透过率,则能容易地将填充有造型材料的骨填充材造型与骨模型区分开。这种造型材料可以是与骨模型的原料相同,并具有着色剂、金属粉末或金属氧化物粉末等的材料。

[0142] 造型材料例如可以以蜡成分(例如,牙科用蜡)作为主要成分。蜡不仅可以是固体石蜡,还可以是蜂蜡、微晶蜡、达马树脂、松香、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、褐煤蜡之一或它们的混合物,其中,优选以固体石蜡作为主要成分。以固体石蜡作为主要成分的造型材料可以是:通过蜂蜡或微晶蜡来增加柔软性和粘合性的造型材料;添加有达马树脂或松香来改善硬度和强度同时增加粘合性的造型材料;添加有高熔点的巴西棕榈蜡来增强蜡的表面光泽度的造型材料。作为烃类树脂和乙烯-醋酸乙烯共聚物树脂混合后的合成树脂,优选在固体石蜡中加入 1~5 重量%的乙烯-醋酸乙烯共聚物树脂。牙科用蜡可以是固体石蜡、条形滚蜡(ローリングワックス)、铸造用条形蜡(プロラインワックス)、牙床边缘形成用条形蜡(コルベンワックス)、万能齿科蜡(プロユースイリテーターワックス)、蜡堤(バイトリムステイツク)或雕刻蜡(カービングワックス)等。通过凝胶渗透色谱(GPC)测定的蜡的数量平均分子量(Mn)可以为 400~5000,优选为 800~5000,更优选为 1000~3000,还优选为 1500~2500。通过 GPC 测定的蜡的重量平均分子量与数量平均分子量之比(Mw/Mn)可以为 4.0 以下,优选为 3.5 以下,更优选为 3.0 以下。重量平均分子量(Mw)和数量平均分子量(Mn)是通过凝胶渗透色谱(GPC)测得的聚苯乙烯换算值。本实施方式中的 GPC 测定是在温度为 140℃、溶剂为邻二氯苯的条件下进行的。

[0143] 蜡的颜色可以是牙科常用的红色,除此之外,也可以是白色、黄色或黑色等。白色蜡是通过将白色颜料氧化钛混合在固体石蜡等蜡中制成。黄色蜡例如是通过将黄色颜料钛黄混合在固体石蜡等蜡中制成,钛黄是氧化钛的一种。黑色蜡例如是通过将黑色颜料苯胺黑混合在固体石蜡等蜡中制成。

[0144] 造型材料优选含有无机粉末、有机粉末、高级脂肪酸的金属盐粉末、颜料、着色剂、金属粉末、金属氧化物粉末等,从而可使固定有造型材料的骨填充材造型能在 X 射线透过率、红外线透过率或紫外线透过率方面与骨模型区分开。

[0145] 无机粉末可以是氧化钛、氧化锆、氧化锌、氧化铈、氧化镁、硫酸钡、硫酸钙、硫酸镁、碳酸钙、碳酸镁、滑石、云母、高岭土、绢云母、白云母、合成云母、金云母、红云母、黑云母、锂云母、硅酸、无水硅酸、硅酸铝、硅酸镁、硅酸镁铝、硅酸钙、硅酸钡、硅酸锶、钨酸金属盐、羟磷灰石、蛭石、氢氧化铝制品(商品名:ハイジライト)、斑脱土、蒙脱土、锂蒙脱石、沸石、陶瓷粉末、二代磷酸钙、氧化铝、氢氧化铝、氮化硼、硅石等。

[0146] 有机粉末可以是聚酰胺粉末、聚酯粉末、聚乙烯粉末、聚丙烯粉末、聚苯乙烯粉末、

聚氨酯、苯代三聚氰胺粉末、聚甲基苯代三聚氰胺粉末、四氟乙烯粉末、聚甲基丙烯酸甲酯粉末、纤维素、丝粉、尼龙粉、尼龙 12、尼龙 6、具有二甲基硅酮交联结构的交联硅细粉、聚甲基倍半硅氧烷的细粉、苯乙烯-丙烯酸共聚物、二乙烯基苯-苯乙烯共聚物、乙烯树脂、脲醛树脂、酚树脂、氟树脂、硅酮树脂、丙烯酸树脂、三聚氰胺甲醛树脂、环氧树脂、聚碳树脂、微晶纤维素粉末、淀粉粉末、月桂酰赖氨酸等。此外,也可采用大部分由  $-\text{Si}-\text{O}-$  结构构成的有机粉末。此时,分子的一部分可具有  $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_m-\text{Si}-$  结构。

[0147] 高级脂肪酸的金属盐粉末(金属皂)可以是硬脂酸锌、硬脂酸铝、硬脂酸钙、硬脂酸镁、豆蔻酸锌、豆蔻酸镁、鲸蜡醇磷酸酯锌、鲸蜡醇磷酸酯钙、鲸蜡醇磷酸酯钠。

[0148] 有色颜料可以是氧化铁、氢氧化铁、钛酸铁的无机红色颜料; $\gamma$ -氧化铁等无机褐色颜料;黄氧化铁、黄土等无机黄色颜料;黑氧化铁、炭黑等的无机黑色颜料;锰紫、钴紫等无机紫色颜料;氢氧化铬、氧化铬、氧化钴、钛酸钴等无机绿色颜料;铁蓝、群青等无机蓝色颜料;沥青类色淀颜料;天然色淀颜料以及其复合在一起的合成树脂粉末等。

[0149] 珠光颜料可以是具有氧化钛涂层的云母、氯化铋、具有氧化钛涂层的氯化铋、具有氧化钛涂层的滑石、鱼鳞箔(fish scaleguanine)、具有氧化钛涂层的彩色云母等。

[0150] 金属粉末颜料可以是铝粉末、铜粉末、不锈钢粉末等。

[0151] 天然色素可以是选自胭脂红酸、紫胶色酸、红花素、巴西木素、藏红花素等的粉末。在不影响本发明效果的范围内,这些粉末可以是粉末的组合,也可以是用普通的油、硅油、氟化合物或表面活性剂等处理过的粉末,例如,可以是具有反应性的含氢聚硅氧烷;具有水解烷氧基硅烷基团的有机聚硅氧烷;具有水解甲硅烷基的丙烯硅类共聚物;根据需要,也可采用其中一种或二种以上的组合物。具体情况下,色素可以是所述的氧化钛等。金属粉末或金属氧化物粉末也没有特别限定,可根据情况采用公知的物质。金属粉末或金属氧化物粉末优选氧化钛,更优选锐钛型或金红石型氧化钛。金属粉末或金属氧化物粉末的粒度(根据 JISR1619 分析的粒度)可以是  $1 \times 10^2 \text{nm}$  以上且  $5 \times 10^3 \text{nm}$  以下,优选为  $5 \times 10^2 \text{nm}$  以上且  $3 \times 10^3 \text{nm}$  以下。如后面实施例所述,造型材料可以是含有总重量的 90% 以上(优选为 95% 以上)的蜡,并含有总重量的 2% 以上 5% 以下的金属粉末或金属氧化物粉末,优选含有总重量的 3% 以上 4% 以下的金属粉末或金属氧化物粉末。

[0152] 由于骨模型是根据 RP 法等制成的反映患者骨状态的模型,所以医生等可将造型材料填充在该骨模型的骨缺损部分上。这样,由于是外科医生自己直接在精确的骨模型上形成填充材造型,所以可获得外科医生用起来比较趁手的骨填充材。由于造型材料的主要成分 是如固体石蜡等,所以可通过热水等来增强造型材料的柔软性,因此优选在该状态下装入可填充骨缺损部分的造型材料。此外,在对骨模型的骨缺陷部分填充造型材料时,造型材料可被自动填充在骨模型的骨缺陷部分上。

[0153] 由于填充在骨模型的骨缺陷部分上的造型材料是以例如固体石蜡作为主要成分,所以可通过静置使其固化,变成骨填充材造型。该骨填充材造型是用于对患者进行治疗等的骨填充材,并与骨缺损部分在形状上的高精度度一致。

[0154] 3-3. 骨填充材制造工序(步骤 3)

[0155] 骨填充材制造工序是指,根据造型材料填充工序中填充在骨模型的骨缺损部分上的造型材料(或骨填充材造型),制造用于填充骨缺损部分的骨填充材。造型材料填充工序中,造型材料是填充在骨模型的骨缺损部分上。造型材料固化成的骨填充材造型在某些方

面能与骨模型相区别。因此,优选采用这种骨填充材造型等来制造骨填充材。此外,可根据获得的骨填充材造型的形状制造模具,再通过粉末注射成型法或对其修改后的方法来制造骨填充材。

[0156] 具体而言,可按照如下方式来制造骨填充材:即,由于骨填充材造型与骨模型具有不同的 X 射线透过率或反射率,所以可通过 X 射线 CT 对各包含有骨填充材造型的骨模型进行摄影,然后将获得的 X 射线透过率或反射率发送到 PC 等控制装置,控制装置根据 X 射线透过率或反射率的差异来确定骨填充材造型的形状,并将骨填充材的形状信息发送给骨填充材制造装置,骨填充材制造装置根据所述形状信息输出用于制造骨填充材的指令。该制造装置例如是基于 RP 法的骨填充材的制造装置,骨填充材可以按照 RP 法或前述方法来制造。在按照 RP 法来制造骨填充材的情况下,原料粉末可采用以下说明的磷酸钙类物质等化合物粉末。

[0157] 下面,按照粉末注塑成型法来说明骨填充材的制造方法。骨填充材的制造方法大致具有如下工序。混炼工序:对具有钙类物质的原材料和具有粘结剂的材料进行混炼的工序;成型工序:采用具有模具的注塑成型机,通过注塑成型法将在所述混炼工序中获得的混炼物形成具有规定形状的成型体;粘结剂去除(脱脂)工序:用于去除所述成型工序中获得的成型体所含的粘结剂,获得脱脂体;烧结工序:对所述粘结剂去除工序中获得的脱脂体加热并烧结,获得烧结体。此外,该方法也可包括对成型体进行后处理的后处理工序等公知工序。

[0158] 由于按照骨填充材的制造方法获得的各骨填充材大小均匀,所以即使骨填充材中含有药剂时,也可加入适量的药剂。此外,由于骨填充材的密度均匀且大小可控,所以在加入多个骨填充材的情况下,可在维持各骨填充材的强度的情况下获得适当的空隙率。下面,对骨填充材的制造方法的各工序进行说明。

[0159] 混炼工序:对含有钙类物质的原材料和具有粘结剂的材料进行混炼的工序。该工序中,优选采用粉末状原料。混炼工序中,混合原料粉末和粘结剂等辅助材料,使他们形成适于注塑成型的形状。

[0160] 粉末状原料可以是钙类物质。所述钙类物质可以是磷酸钙类物质、碳酸钙类物质、乳酸钙以及葡萄糖酸钙,其中,优选磷酸钙类物质或碳酸钙类物质。具体而言,原料粉末即磷酸钙类物质可以是如下物质中任意一种或任意两种以上,即,羟基磷灰石、碳酸磷灰石、氟磷灰石、氯磷灰石、 $\beta$ -TCP、 $\alpha$ -TCP、偏磷酸钙、磷酸四钙、磷酸氢钙、磷酸二氢钙、焦磷酸钙、磷酸八钙、它们的盐或溶剂和二水合物。其中,优选  $\beta$ -TCP 或羟基磷灰石。碳酸钙类物质可以是碳酸钙和碳酸氢钙,其中,优选碳酸钙。本实施方式中,原料粉末不限于上述物质,可根据情况采用作为骨填充材原料使用的公知物质。

[0161] 若原料粉末太小,则需要很多粘结剂,从而会破坏获得的骨填充材的物理特性。若原料粉末太大,则有可能进入成型机的螺杆和料筒之间的间隙内而卡住,或者可能不能顺利进行烧结。本发明中,基本上是采用粉末注塑成型,但粉末注塑成型中所使用的原料粉末并非总是金属粉末。根据实验结果,原料粉末的大小例如可以为  $0.01\ \mu\text{m} \sim 100\ \mu\text{m}$ (即,  $0.01\ \mu\text{m}$  以上,  $100\ \mu\text{m}$  以下。下面对范围的限定方式也与此相同)。优选为  $0.1\ \mu\text{m} \sim 20\ \mu\text{m}$ 。在粉末冶金学中,例如采用大小约为  $100\ \mu\text{m}$  的粉末。如日本发明专利公开公报特开 2004-97259 号(所述专利文献 1)中所记载,采用粒度为  $150\ \mu\text{m}$  以下的羟基磷灰石(该

公报的【0025】段)。但本发明优选采用粒度较小的粉末,以提高由原料粉末和粘结剂混炼而成的混炼物的流动性,并提高烧结后的密度。此外,虽然本发明所制造的骨填充材要求一定程度的强度,但当其填充在生物体内时,是假定被破骨细胞等侵蚀。从这一点上来,粉末的大小可以是  $0.1\ \mu\text{m} \sim 50\ \mu\text{m}$ , 优选  $0.5\ \mu\text{m} \sim 10\ \mu\text{m}$ 。

[0162] 混炼工序中,将粘结剂等除原材料以外的材料(一种或多种化合物)混合在原材料中。该粘结剂可以是(甲基)丙烯酸类树脂、蜡润滑剂、(优选除(甲基)丙烯酸类树脂以外的热塑性树脂)、以及具有润滑剂的物质。甲基丙烯酸类树脂或丙烯酸类树脂可以是甲基丙烯酸树脂或丙烯酸树脂。具体而言,可以是甲基丙烯酸正丁酯聚合物、甲基丙烯酸甲酯聚合物或甲基丙烯酸正丁酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物。甲基丙烯酸类树脂或丙烯酸类树脂的分子量没有特别限定,但优选对其适当调整,以便不破坏获得的骨填充材的物理特性,例如,其重量平均分子量可以是  $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^5$ 。粘结剂中的甲基丙烯酸类树脂或丙烯酸类树脂的含量没有特别限定,但优选对其适当调整,以便不破坏获得的骨填充材的物理特性,如 1 重量%~50 重量%。

[0163] 蜡润滑剂的熔点可以是  $40^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ , 优选为  $40^\circ\text{C} \sim 70^\circ\text{C}$ 。这种熔点的蜡例如可以是公知的固体石蜡。通过采用这种熔点的蜡,在注塑成型时成型体能容易地从模具脱开。本发明中,更优选采用熔点为  $60^\circ\text{C} \sim 65^\circ\text{C}$  的蜡润滑剂,此时,即使不长时间地冷却模具,也可将成型体从模具中取出。

[0164] 蜡润滑剂可以是如下物质中的一种或两种以上。即,液态石蜡、鲨烯、角鲨烷等烃油;油酸、妥尔油、异硬脂酸等高脂肪酸;月桂醇、油醇、异硬脂醇、辛基月桂醇等高级醇;甲基聚硅氧烷、苯甲基聚硅氧烷、甲基氢聚硅氧烷、十甲基聚硅氧烷等硅油;肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、月桂酸己酯、油酸油酯、油酸癸酯、辛基十二醇肉豆蔻酸酯、二甲基辛酸十六烷基酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯等酯;鳄梨油、山茶油,海龟油,澳大利亚坚果油,玉米油,香油、桃仁油,麦胚油、油茶油,蓖麻油,亚麻子油,红花油,棉籽油,紫苏子油,大豆油、花生油、茶籽油、榧子油、米糠油、西蒙得木油、杏仁油、橄榄油、胡萝卜油、葡萄籽油、菜籽油、山茶油、卵黄油、羊毛脂油、貂油等动植物油类;甘油、双甘油、三甘油、三辛酸甘油、三异棕榈酸甘油等甘油。蜡润滑剂的熔点可根据这些原料的分子量或组分比而适当调整。

[0165] 蜡润滑剂的分子量没有特别限定,但优选对其适当调整,以便不破坏获得的骨填充材的物理特性,例如,其重量平均分子量可以是  $1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^6$ 。粘结剂中的蜡润滑剂的含量没有特别限定,但优选对其适当调整,以便不破坏获得的骨填充材的物理特性,如 1 重量%~50 重量%。

[0166] 热塑性树脂可以是缩醛树脂、(甲基)丙烯酸树脂、聚烯烃树脂、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇缩丁醛中的一种或两种以上。本发明中的热塑性树脂优选采用除(甲基)丙烯酸树脂和(甲基)丙烯酸类树脂以外的树脂。其中,优选采用乙烯-醋酸乙烯酯共聚物。

[0167] 热塑性树脂的分子量没有特别限定,但优选对其适当调整,以便不破坏获得的骨填充材的物理特性,例如,其重量平均分子量可以是  $1 \times 10^3 \sim 11 \times 10^5$ 。粘结剂中的蜡润滑剂的含量没有特别限定,但优选对其适当调整,以便不破坏获得的骨填充材的物理特性,如 1 重量%~50 重量%。

[0168] 润滑剂(除蜡润滑剂以外的润滑剂)可以是:硬脂酸、硬脂酸盐、硬脂酸水合物、硬脂酸盐水合物、 $C_1-C_5$  烷基硬脂酸( $C_1-C_5$  烷基表示具有 1~5 个碳原子的烷基。下面与此相同。)中的一种或二种以上;或者它们之一与聚乙二醇;或者它们之一与聚甘油。润滑剂的含量没有特别限定,但优选对其适当调整,以便不破坏获得的骨填充材的物理特性,如 0.5 重量%~15 重量%。通过采用这些润滑剂,可容易地将成型体从模具中取出。此外,润滑剂也可起到分散剂的作用。

[0169] 邻苯二甲酸酯类是另一种构成粘结剂的化合物。据报道,邻苯二甲酸酯类对生物体有害,因此,优选实施方式中让粘结剂大致完全热分解,从而也可让粘结剂中含有邻苯二甲酸酯类这种生物亲和性较差的化合物。这种邻苯二甲酸酯类可以是邻苯二甲酸二丁酯等的  $C_1-C_5$  烷基邻苯二甲酸盐。通过采用这种邻苯二甲酸酯类,可获得物理特性更好的骨填充材。

[0170] 邻苯二甲酸酯类的分子量没有特别限定,但优选对其适当调整,以便不破坏获得的骨填充材的物理特性,例如,其重量平均分子量可以是  $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^7$ 。邻苯二甲酸酯类优选是不易挥发的物质。邻苯二甲酸酯类的含量没有特别限定,但优选对其适当调整,以便不破坏获得的骨填充材的物理特性,例如,0 重量%~20 重量%,优选为 0.5 重量%~15 重量%。

[0171] 粘结剂可在后面的粘结剂去除工序等中通过热分解等去除。即,具有粘结剂的部分基本上变成空隙。因此,通过控制加在原材料中的粘结剂的量,可调整获得的骨填充材的空隙率和强度。但通常情况下,需要在原材料的粒子之间填充足够量粘结剂。其原因在于,如果粘结剂的添加量太少,则不能获得适当的流动性,从而会引起缺料或空缝等成型缺陷以及获得的成型体的形状或密度不均匀的缺陷。因此,在原材料的重量为 100 重量份的情况下,粘结剂的添加量可以是 10 重量份~100 重量份,也可以是 20 重量份~50 重量份。原材料与粘结剂的配比可以是 25 容积%~70 容积%,优选为 30 容积%~55 容积%,更优选为 35 容积%~45 容积%。

[0172] 对于骨填充材的制造方法,其优选实施例为,在“具有钙类物质的原材料和具有粘结剂的材料”中含有玻璃成分。玻璃成分可以是:以二氧化硅为主要成分的石英玻璃;含有 5 重量%~20 重量%的  $B_2O_3$  的硼硅酸盐玻璃;含有 5 重量%~40 重量%的铅的铅玻璃;含有 5 重量%~30 重量%的钾的钾玻璃;具有氟化钠、氟化铝、氟化锶的氟铝硅酸盐玻璃;或这些玻璃中之一与硼酸、氧化镧、氧化钪、氧化铈、氧化锆或钡中一种或两种以上的混合物。通过加入玻璃成分,可降低烧结体的烧结性,在烧结体上形成微小的裂缝和孔,从而可获得适于培养细胞的优选骨填充材。此外,因玻璃成分可提高骨填充材的强度,所以即使产生裂缝和孔,也可获得具有希望强度的骨填充材。玻璃成分可以采用钛、钛合金、钴铬合金、不锈钢、氧化铝、氧化锆或适量这些物质的混合物。也可采用磷灰石( $Ca_{10}(PO_4)_6O$ )等的磷酸钙类结晶或  $CaO-SiO_2-MgO-P_2O_5$  类结晶玻璃等的磷酸钙类结晶玻璃。

[0173] 优选根据所需的骨填充材物理特性来适当调整玻璃成分的添加量,例如,在原材料的重量为 100 重量份的情况下,玻璃成分的添加量可以是 1 重量份~20 重量份,也可以是 2 重量份~10 重量份。混炼材料中玻璃成分的配比可以是 1 容积%~20 容积%,优选为 2 容积%~10 容积%,更优选为 3 容积%~10 容积%。

[0174] 对于骨填充材的制造方法,其优选实施例为,在“具有钙类物质的原材料和具有粘

结剂的材料”中含有盐分或糖分（优选为盐分）。若含有盐分或糖分，则可降低烧结体的烧结性，在烧结体上形成微小的裂缝和孔，从而可获得适于培养细胞的优选骨填充材。在获得骨填充材后，通过将其浸渍到水等中可除去盐分或糖分，获得多孔质的骨填充材，从而可获得适于培养细胞的优选骨填充材。作为盐分或糖分，可根据情况采用公知的盐分或糖分。盐分是可在水等中溶解但不在粘结剂的热分解温度下热分解的盐分，尤其优选无机盐，具体而言，可以是氯化钠、氯化钾、氯化钙或碳酸钙。作为糖分，可根据情况采用蔗糖、葡萄糖、果糖等公知的糖分。本发明的优选实施例是，在含有盐分或糖分或者不含有盐分或糖分这两种情况下加入热分解成分。热分解成分是指，在混合工序中不热分解但在成型工序和烧结工序中热分解或在比成型工序和烧结工序中的加热温度高的温度下热分解的成分。由于这种热分解成分在成型中、烧结中、烧结后的任何一个阶段都可热分解，所以可获得具有适当空隙的骨填充材。

[0175] 优选根据所需的骨填充材物理特性来适当调整盐分或糖分的添加量。例如，在原材料的重量为 100 重量份的情况下，盐分或糖分的添加量可以是 1 重量份～20 重量份，也可以是 2 重量份～10 重量份。混炼材料中盐分或糖分的配比可以是 1 容积%～30 容积%，优选为 2 容积%～20 容积%，更优选为 3 容积%～10 容积%。此外，在添加有热分解成分的情况下，优选添加等量的盐分或糖分。

[0176] 混炼工序中，对所述原料粉末和粘结剂等进行混合，由此获得用于注塑成型的化合物。若原料粉末未均匀混合，则会出现成型体的外形尺寸不佳等问题。尤其是，从药物加入量为定量的角度来看，由于优选所述骨填充材的形状是固定的，所以尽量让原料均匀混合。

[0177] 优选根据粘结剂的种类等适当调整混炼工序中的温度。若该温度太低，则粉末状原料和粘结剂不易混合，若该温度太高，则粘结剂容易热分解，所以该温度可以是 110℃～240℃，优选为 130℃～190℃，更优选为 140℃～160℃。

[0178] 为了让原料均匀混炼，混炼工序中需要很长的时间。但是，如果该时间太长，粘结剂则会在混炼过程中热分解。因此，优选根据粘结剂的种类等适当调整混炼工序的时间，该时间可以为 30 分钟～5 小时，也可以是 45 分钟～1.5 小时。

[0179] 混炼工序中采用的混炼机例如可以是加压式混炼机、单轴或双轴挤出式混炼机。由于本发明所获得的骨填充材是准备用于移植的医疗器械，所以最好避免因混炼机的叶片磨损而使得骨填充材中混入杂质的情况。从这一点来看，混炼机的叶片最好由硬度高的材料制成，优选采用进行了表面处理而具有锡涂层等表面保护层的叶片。

[0180] 混炼工序例如可按如下方式进行。先将混炼机加热到预先设定的温度，然后将熔点高的粘结剂投入混炼机。在粘结剂的熔融进行到一定程度之后，投入原料粉末。然后，将熔点低的粘结剂与原料粉末一起投入混炼机，在投入 1/2 容积量～4/5 容积量的原料后，投入 DBP（邻苯二甲酸二丁酯）等低挥发性成分，然后投入剩余的原材料。这样，通过在混炼工序开始时就混炼高熔点的粘结剂（高粘性）和原料粉末，可使粉末的集合体分散。

[0181] 具体而言，向混炼机投入（甲基）丙烯酸类树脂和所述乙烯-醋酸乙烯酯共聚物，在混炼二者的同时，向混炼机中投入所述原材料、所述固体石蜡和所述硬脂酸，在混炼这些物质的同时，再向混炼机中投入所述邻苯二甲酸二丁酯。通过按这种方式来进行混炼，可获得注塑成型所用的混合物。

[0182] 但因本发明中所获得的骨填充材今后可取代骨,所以可通过在成型品上设置较小的裂缝来促进对骨的取代。从这一点来看,混炼时间例如可以是 15 分钟~ 30 分钟,也可以是 80°C~ 100°C。

[0183] 成型工序是用于通过注塑成型获得规定形状成型体的工序。骨填充材优选具有从正四面体的中心向各顶点延伸的 4 个突起部的形状,下面对于制造这种骨填充材的模具的例子进行说明。所述模具可包括固定侧模具和活动侧模具,其中,固定侧模具上设置有用于注入材料的注入口(门);活动侧模具在注入材料时与所述固定侧模具接触但在成型后与所述固定侧分开。

[0184] 成型工序中优选采用注塑成型机来进行注塑成型。注塑成型机没有特别限定,根据情况可采用公知的注塑成型机。注塑成型机可以是立式或卧式;高压式、中压式或低压式;柱塞式或螺杆式等。其中,优选采用卧式螺杆式(优选采用高压式)注塑成型机,以使用所述磷酸钙类物质来制造微小的骨填充材。但是,当螺杆或料筒的磨损等产生的杂质混入成型体时,虽然对于普通的成型体不会有什么大问题,但若将骨填充材放在生物体内就有问题。因此,优选在螺杆的表面上设置氮化钛涂层等磨损保护层。

[0185] 粘结剂去除工序是指,用于去除所述成型工序中获得的成型体所含的粘结剂以获得脱脂体的工序。粘结剂去除工序也可称为脱脂工序。若该粘结剂去除工序中没有彻底去除粘结剂,则会在后序的烧结工序中出现成型体皴裂或膨胀的情况。人们希望的是,脱脂工序中在不出现变形或裂开等缺陷的情况下完成对粘结剂的去除。去除粘结剂的方法有升华法、自然干燥法、溶剂抽出法以及加热脱脂法等多种方法,其中,优选加热脱脂法。加热脱脂法又包括在大气环境下、减压环境下、加压环境下以及保护气体环境下进行等多种方法,其中,优选在大气环境下进行加热脱脂。在将成型体投入脱脂炉时,优选将该成型体放置在陶瓷定位机上(多孔致密质)。当成型体比较大时(壁较厚),优选采用氧化铝等的多孔质定位机。此外,最好注意定位机上的污垢和定位机加热后其上掉下的部分,以避免它们成为杂质混在成型体内。

[0186] 粘结剂去除工序中,例如相应于粘结剂所含树脂的热分解温度,具有多级升温时间和维持时间。尤其可通过使热分解温度较低的树脂有效地热分解来提高烧结性。本发明中,由于使温度上升,所以可使热分解温度较低的树脂有效地热分解。在优选实施方式中,不管骨填充材是否填充在生物体内,粘结剂中都可含有生物体亲和性不佳的化合物。多数情况下,这种化合物是熔点特别低的粘结剂。因此,为了在升温工序中使熔点较低的粘结剂完全蒸发,优选使温度较缓慢地上升。具体而言,在温度达到 110°C~ 300°C 的第一维持期间之前(优选在达到 230°C~ 250°C 的期间内),按照 1°C / 小时~ 3×10<sup>2</sup>°C / 小时的方式来升温,优选按照 1×10°C / 小时~ 2×10<sup>2</sup>°C / 小时的方式来升温,更优选按照 2×10°C / 小时~ 5×10°C / 小时的方式来升温,或按照 3×10°C / 小时~ 4×10°C / 小时的方式来升温。维持工序例如可以为 2×10 分钟~ 5 小时,优选为 3×10 分钟~ 2 小时。

[0187] 烧结工序是用于对粘结剂去除工序中获得的成型体进行加热的工序。如日本发明专利公开公报特开 2004-97259 号(所述专利文献 1)所记载,在 125°C 下烧结 1 小时(该公报的【0025】段)。但本发明的优选实施方式是,将成型体从大气环境加热到最高温度为 9×10<sup>2</sup>°C~ 1.1×10<sup>3</sup>°C 的状态。这是为了在例如采用 α-TCP 等原材料的情况下,有效地将其转换成 β-TCP。高温维持时间例如可以为 5×10<sup>-1</sup> 小时~ 3 小时。烧结工序中,在升温

工序（及维持工序）之后通常是冷却工序。冷却工序可采用公知的冷却方法。包括冷却时间在内的烧结时间例如可以为 6 小时～ $5 \times 10$  小时，优选为  $1 \times 10$  小时～ $3 \times 10$  小时。成型温度可以为  $1 \times 10^2$  °C～ $1.5 \times 10^2$  °C。模具温度可以为  $1 \times 10$  °C～ $3 \times 10$  °C。

[0188] 后处理工序是用于对烧结后的成型体进行后处理的可选性工序。具体而言，如消除推杆痕迹和清洗成型体。

[0189] 除了原料粉末以外，优选添加其他公知的药剂。这样，由于本发明所制造的骨填充材的体积大致相同，所以骨填充材可起到药剂载体的作用。该添加的药剂优选为高温下也不会破坏其活性的药剂。

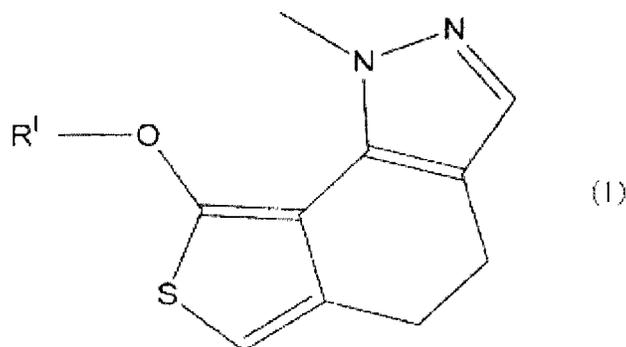
[0190] 骨填充材也可称作为骨填补剂，其被填充在骨缺损部位。骨填充材可以以其自身的状态保持在生物体内，但优选替代生物体内的骨组织。骨填充材的组分可采用公知的组分，如具有钙类物质的组分。钙类物质可以是磷酸钙类物质、碳酸钙类物质或二者，具体而言，可以是羟基磷灰石、碳酸磷灰石、氟磷灰石、氯磷灰石、 $\beta$ -TCP、 $\alpha$ -TCP、偏磷酸钙、磷酸四钙、磷酸八钙、磷酸氢钙、磷酸二氢钙、焦磷酸钙、它们的盐或溶剂化物中任何一种或任意两种以上。

[0191] 本发明中，优选骨填充材内含有适当药剂。具体而言，在制造骨填充材的工序中，优选在磷酸钙类物质等骨填充材的主要成分中添加适当药剂。

[0192] 本发明中，还优选在制造的骨填充材上浸渍或涂敷适当药剂。药剂的涂敷方法包括浸渍涂敷法、喷射涂敷法和旋转涂敷法。即，先让药剂溶解在公知的药剂学所允许的稀释剂（溶剂）中，获得医药组合物，再利用该医药组合物来进行所述浸渍涂敷、喷射涂敷或旋转涂敷。其中，优选浸渍涂敷。当将药剂浸渍涂敷在骨填充材上时，药剂则浸渍在骨填充材的表面或内部。即，本发明可提供一种浸渍或涂敷有规定药剂的骨填充材。下述药剂可混合在通过 RP 法等制造骨填充材时所用的原料内。

[0193] 本发明骨填充材的优选实施方式是，所述药剂包括骨或软骨形成促进剂（具有软骨形成促进因子）、关节疾病治疗剂、骨或软骨疾病预防剂、骨或软骨疾病治疗剂、骨再生剂、骨吸收抑制剂、血管新生促进剂、抗菌剂、抗生素或抗癌剂。本发明骨填充材的优选实施方式是，所述药剂包括下述分子结构（1）所表示的噻吩并吡唑啉衍生物（thienoindazole derivative）。该分子结构（1）所表示的噻吩并吡唑啉衍生物（4,5-二氢-1-甲基-1H-噻吩[3,4-g]吡唑啉衍生物）例如可按照日本发明专利公开公报特开 2002-356419 号所记载的方法来制造。优选本发明的骨填充材中含有有效量的药剂，以获得规定的效果。即，因本发明中可采用公知的药剂，所以可根据情况调整该药剂的含量，以便在骨填充材中加入所需量（有效量）的药剂，从而可在其特定用途上有效地发挥作用。

[0194]



[0195] (分子结构(1)中,  $R^I$  可以是羧酰胺基 ( $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CO}_2\text{H})$ ),  $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{SO}_3\text{H})$ ,  $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{SO}_2\text{NHR}^{II})$ ,  $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{PO}(\text{NH}_2)\text{OH})$  以及  $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{PO}(\text{OR}^{II})\text{OH})$  (其中, 分子结构中的  $R^{II}$  表示碳原子为 1~5 的直链烷基)。  $R^I$  优选是羧酰胺基。)

[0196] 骨或软骨形成促进剂是可促进骨或软骨形成的药剂, 其可采用公知的药剂, 具体而言, 软骨形成促进剂可以是国际公开 2002-087620 号小册子所公开的如下物质, 即, 2-[1-(2,2-二乙氧基-乙基)-3-(3-对甲苯基-脲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-3-基]-N-对甲苯基-乙酰胺 (2-[1-(2,2-Diethoxy-ethyl)-3-(3-p-tolyl-ureido)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N-p-tolyl-acetamide)。软骨形成促进剂可以是骨形成促进因子。骨形成促进因子通常被称作为 BMP (Bonemorphogenetic protein; 骨形成蛋白), 该 BMP 是一种骨诱导物质或软骨诱导物质, 其从细胞外作用在未分化的间充质细胞上, 使其遗传性状分化为软骨细胞和造骨细胞。骨形成促进因子可以是 BMP1~13。本发明中, 若采用 BMP 药剂时, 该 BMP 既可以是基因重组的 BMP, 又可以是从小鼠骨肉瘤中分离并纯化得到的 BMP (Takaoka, k., Biomedical Research, 2(5) 466-471 (1981)), 其可通过公知的制造方法获得。

[0197] 关节疾病治疗剂包括: p38MAP 激酶抑制剂 (W000/64894 等中公开的噻唑类化合物等); 基质金属蛋白酶抑制剂 (MMPi); 脱氢皮质醇、氢化可的松、甲基强的松龙、糖皮质激素类倍他米松以及倍他米松等抗炎症甾体制剂; 吡唑美辛、双氯芬酸、氯索洛芬、布洛芬、吡罗昔康、舒林酸等非甾体类消炎止痛剂。

[0198] 骨或软骨疾病预防剂或者骨或软骨疾病治疗剂例如包括如下非肽类骨形成促进物质和难溶性肽类骨形成促进物质中任意一种或两种以上的混合物, 该非肽类骨形成促进物质例如是前列腺素 A1 衍生物、维生素 D 衍生物、维生素  $K_2$  衍生物、二十碳五烯酸衍生物、苄基磷酸、双膦酸衍生物、性激素衍生物、酚磺酞衍生物、苯并噻喃或苯并虑平 (benzothiepine) 的衍生物、噻吩并吡啶衍生物、四烯甲萘醌衍生物、赛菊芋黄素衍生物。这些物质中任何一种都可通过公知的方法获得。骨或软骨疾病预防剂中既可含有预防骨或软骨疾病发生病变的药剂, 又可含有防止预防骨或软骨疾病发展的药剂, 还可同时具有这两种药剂。

[0199] 骨再生剂包括如下物质中任意一种或两种以上的混合物, 即, 钙调蛋白、放射菌素 D、环孢菌素 A、硫酸葡萄糖胺、盐酸葡萄糖胺、骨髓提取物、磷酸钙、乳酸/羟乙酸/ $\epsilon$ -己内酯共聚物、富含血小板血浆、人骨髓间充质细胞。这些物质均可通过公知的方法获得。

[0200] 骨吸收抑制物质包括雌激素剂、降血钙素以及二碳磷酸盐化合物中的任意一种或两种以上的混合物。这些物质均可通过公知的方法获得。

[0201] 血管新生促进剂包括如下物质中任意一种或两种以上的混合物, 即, 靛蓝胭脂红;

4-[N-甲基-N-(2-苯基乙基)氨基]-1-(3,5-二甲基-4-丙氨基苯甲酰基)哌啶;4-(5H-7,8,9,10-四氢-5,7,7,10,10-五甲基苯并[e]萘并[2,3-b][1,4]二氮杂草-13-基)苯甲酸;激活蛋白C;尾加压素II样多肽化合物;成纤维细胞生长因子(FGF)(包括碱性FGF和酸性FGF);血管内皮细胞生长因子(VEGF)(优选血小板衍生因子);肝细胞生长因子(HGF);血管生成素(包括血管生成素-1和血管生成素-2.);血小板衍生生长因子(PDGF);胰岛素样生长因子(IGF)或平滑肌胚胎型肌球蛋白重链(SMem)。其中,优选成纤维细胞生长因子(Hockel, M. et al., Arch. Surg., No. 128, p. 423, 1993)。成纤维细胞生长因子优选为碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),具体而言,如曲弗明(重组基因)。即,本发明骨填充材的一优选实施方式为,在所述骨填充材中,所述药剂具有曲弗明、其盐、其溶剂化物或其药物前体。“其盐”是指曲弗明的盐,具体的盐与前面所述的盐相同。“其溶剂化物”是指曲弗明的溶剂化物,具体的溶剂化物与前面所述的溶剂化物相同。“其药物前体”是指曲弗明的药物前体,在其药物前体进入生物体内等后,会转变成曲弗明、其电离物(离子)或其盐等。具体而言,其药物前体具有氨基等保护基,该保护基在生物体内时会脱落,从而可与曲弗明起到相同的作用。

[0202] 抗菌剂或抗生素可采用公知的抗菌剂或抗生素。具体而言,抗菌剂或抗生素可以是如下物质中任意一种或两种以上的混合物。即,磺胺醋酰(sulfacetamide)、磺胺甲二唑(sulfamethizol)、磺胺二甲嘧啶(sulfadimidine)、磺胺甲基嘧啶等磺胺剂(sulfadiazine);氯霉素(chloramphenicol:CP)、甲砒霉素(tiamphenicol)等氯霉素类抗菌剂;氧氟沙星(Ofloxacin:OFLX)、环丙沙星(ciprofloxacin:CPFX)、恩氟沙星(enrofloxacin)、洛米沙星(lomefloxacin:LFLX)、芦氟沙星(rufloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin:LVFX)、氟罗沙星(fleroxacin:FLRX)、那氟沙星(nadifloxacin:NDFX)、诺氟沙星(norfloxacin:NFLX)、施帕沙星(sparfloxacin:SPFX)等喹啉酮类抗菌剂;梭链孢酸(fusidic acid:FA);镰孢真菌素(fusafungine);磷霉素(fosfomycin:FOM);莫匹罗星(mupirocin:MUP);溴莫普林(brodimoprim);地红霉素(dirithromycin);苄青霉素(benzylpenicillin:PCG)、普鲁卡因青霉素G(普鲁卡因青霉素G的盐,penicillin G procaine)、苄星青霉素(苄星青霉素的盐,benzathine penicillin)、苯氧甲基青霉素(phenoxymethylpenicillin;Penicillin V)、甲氧苄青霉素(methicillin)、氨苄青霉素(ampicillin:ABPC)、氯唑西林(cloxacillin:MCIPC)、羧苄青霉素(carbenicillin)、匹氨青霉素(pivampicillin:PVPC)、羟氨苄青霉素(AMPC)、酞氨西林(talampicillin:TAPC)、巴氨西林(bacampicillin:BAPC)、替卡西林(ticarcillin:TIPC)、阿洛西林(azlocillin)、美洛西林(mezlocillin)、匹美西林(pivmecillinam:PMPC)、哌拉西林(piperacillin:PIPC)、阿莫西林-克拉维酸(amoxicillin:AMPC/clavulanic-acid:CVA;co-amoxiclav)、阿帕西林(apalcillin)、替莫西林(temocillin)、替卡西林-克拉维酸(ticarcillin/clavulanic acid:CVA)、氨卞西林-舒巴坦(ampicillin:ABPC/sulbactam:SBT)、舒他西林(sultamicillin:SBTPC)、哌拉西林-他佐巴坦(piperacillin:PIPC/tazobactam:TAZ)等青霉素类抗生素;链霉素(streptomycin:SM)等链霉素类抗生素;氯四环素(chlortetracycline)、金霉素(aureomycin)、氯霉素(chloramphenicol:CP)、土霉素(oxytetracycline:OTC)、去甲氯四环素(demethylchlortetracycline)、去甲基金霉素、去甲基金霉素:注册商标、赖甲环素(lymecycline)、强力霉素(doxycycline:DOXY)、

二甲胺四环素 (minocycline :MINO) 等四环素类抗生素 ;新霉素 (neomycin)、奇放线菌素 (spectinomycin :SPCM)、庆大霉素 (gentamycin :GM)、托普霉素 (tobramycin :TOB)、阿米卡星 (amikacin :AMK)、小诺米星 (micronomicin :MCR)、异帕米星 (isepamicin :ISP)、阿贝卡星 (arbekacin :ABK) 等氨基糖苷类抗生素 ;红霉素 (erythromycin :EM)、螺旋霉素 (spiramycin :SPM)、罗红霉素 (roxithromycin :RXM)、阿齐红霉素 (azithromycin :AZM)、麦迪霉素 (midecamycin :MDM)、克拉仙霉素 (clarithromycin :CAM) 等大环内酯类抗生素 ;万古霉素 (vancomycin :VCM)、替考拉宁 (teicoplanin :TEIC) 等糖肽类抗生素 ;黏菌素 (colistin :CL) 等多肽类抗生素 ;维及霉素 (virginiamycin)、普那霉素 (pristinamycin) 等链阳性菌素类抗生素 ;氯林可霉素 (clindamycin :CLDM) 等林可霉素类抗生素 ;头孢氨苄 (cephalexin :CEX)、头孢唑啉 (cefazolin :CEZ)、头孢拉定 (cefradine :CED)、头孢羟氨苄 (cefadroxil :CDX)、头孢孟多 (cefamandole :CMD)、头孢呋辛 (cefuroxime :CXM)、头孢克洛 (cefaclor :CCL)、头孢噻肟 (cefotaxime :CTX)、头孢磺啉 (cefsulodin :CFS)、头孢哌酮 (cefperazone)、头孢替安 (cefotiam :CTM)、头孢曲松 (ceftriaxone :CTRX)、头孢甲肟 (cefmenoxime :CMX)、头孢他定, (ceftazidime :CAZ)、头孢唑肟 (ceftiroxime)、头孢羟苄磺啉 (cefonicid)、头孢匹胺 (cefpiramide :CPM)、头孢哌酮 - 舒巴坦 (cefoperazone :CPZ/sulbactam :SBT)、头孢泊肟 (cefpodoxime :CPDX)、头孢地嗪 (cefodizime)、头孢地尼 (cefdinir :CFDN)、头孢他美 (cefetamet :CEMT)、头孢匹罗 (cefpirome :CPR)、头孢丙烯 (cefprozil)、头孢丁烯 (セフエティブフェン) (ceftibufen)、头孢吡肟 (cefepime :CFPM) 等先锋霉素类抗生素 ;头孢西丁 (cefoxitin :CFX)、头孢美唑 (cefmetazole :CMZ)、头孢替坦 (cefotetan :CTT) 等头霉素类抗生素 ;拉氧头孢 (latamoxef :LMOX)、氟氧头孢 (flomoxef :FMOX) 等氧头孢烯类抗生素 ;亚胺培南 - 西司他丁 (imipenem :IPM/cilastatin :CS ;泰能 :注册商标) 等碳青霉烯类抗生素 ;氨曲南 (aztreonam :AZT) 等单环内酰胺类抗生素 ;氯拉卡比 (loracarbef :LCBF) 等碳头孢烯类抗生素 ;帕尼培南 - 倍他米隆 (panipenem :PAPM/betamipron :BP) 等碳青霉烯类抗生素 ;泰利霉素 (telithromycin :TEL) 等酮内酯类抗生素。

[0203] 抗癌剂是用于治疗或预防癌症的药品。其可采用公知的抗癌剂。具体而言,包括 OK-432 (商品名为溶链菌) 等抗癌溶链菌制剂 ;云芝多糖 K、蘑菇多糖、裂殖菌多糖、西索菲兰等抗癌多糖体 ;丝裂霉素 C (商品名为丝裂霉素等)、放射菌素 D (商品名为可美净)、盐酸博莱霉素 (商品名为博莱霉素)、硫酸博莱霉素 (商品名为博莱霉素-S)、盐酸道诺霉素 (商品名为道诺霉素)、盐酸亚德里亚霉素 (商品名为阿霉素)、新制癌菌素 (商品名为新制癌菌素)、盐酸阿柔比星 (商品名为阿克拉霉素)、盐酸表柔比星 (商品名为表柔比星) 等抗癌抗生素 ;长春碱这样的有丝分裂抑制剂 ;顺二氯二氨铂、碳铂、环磷酰胺这样的烷化剂 ;如 5- 氟尿嘧啶、阿糖胞苷和羟基脲 (hydroxyurea)、N- {5- [N- (3, 4- 二氢 -2- 甲基 -4- 氧代唑啉 -6- 基甲基) -N- 甲基] -2- 噻吩甲酰} -L- 谷氨酸这样的抗代谢剂 ;亚德里亚霉素和博来霉素这样的抗癌抗生素 ;如天门冬酰胺酶这样的酶 ;依托泊苷这样的拓扑异构酶抑制剂 ;干扰素这样的生物反应修饰剂 ;“NOLVADEX” (三苯氧胺) 这样的抗雌激素 ;“CASODEX” 这样的抗雌激素物质 ;氟尿嘧啶、喃氟啉、替加氟 - 尿嘧啶和甲氨蝶呤这样的抗代谢剂 ;长春新碱这样的植物碱基 ;丝裂霉素 C、放射菌素 D、盐酸博莱霉素、硫酸博莱霉素、盐酸道诺霉素、盐酸亚德里亚霉素、新制癌菌素、盐酸阿柔比星、阿克拉霉素、盐酸表柔比星这样的

抗癌抗生素；环三磷嗪-铂络合物复合体 (cyclotriposphazene-platinum complex)、顺铂-铂络合物复合体等铂络合物。

[0204] 由于人们希望本发明的骨填充材能促进其在生物体内对骨的替代，所以可将具有特定的多肽或基因的药剂浸渍在骨填充材中或涂敷在其表面上。这种多肽或基因包括碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)；血小板衍生生长因子 (PDGF)；胰岛素、胰岛素样生长因子 (IGF)；肝细胞生长因子 (HGF)；胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF)；神经营养因子 (NF)；激素；细胞因子；骨形成因子 (BMP)；转化生长因子 (TGF)；血管内皮细胞生长因子 (VEGF)。其中，优选促进血管新生和 / 或骨形成的生长因子。这种生长因子例如包括骨形成因子 (BMP)、骨生长因子 (BGF)、血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 和转化生长因子 (TGF)。具体而言，如日本发明专利公报特许 3713290 号所公开的钙结合蛋白基因。骨填充材中可含有有效量的用于基因治疗的基因。基因可在其自身的状态下（裸露状态）以胶束状包含在骨填充材中，或者以转换成病毒载体等公知载体的基因重组载体形式包含在骨填充材中。药剂也可以是公知的基因抗体。

[0205] 可按照常规方法根据公知的碱基顺序来调整基因。例如，按照如下方法来调整靶向基因的 cDNA：即，先从造骨细胞中提取 RNA，并根据公知的碱基顺序合成引物（引子），然后用 PCR 法进行克隆，这样，则可调整靶向基因的 cDNA。此外，也可采用市售的基因。

[0206] 对于本发明的骨填充材，其优选实施方式为，所述骨填充材中含有稳定剂。作为稳定剂，可采用聚合物等中所用的公知稳定剂，也可此药理学中所允许的的稳定剂。本发明的骨填充材大部分能在生物体内长时间保持其强度。但由于生物体存在蛋白酶等酶，所以假定骨填充材会在早期被分解。因此，本发明的优选实施方式是，稳定剂中含有蛋白酶抑制剂等抑制剂。这种抑制剂可采用公知的酶抑制剂。具体而言，蛋白酶抑制剂可以是如下物质中的任意一种或两种以上。即，4-(2-氨基乙基)苯磺酰氟；抑肽酶 (Aprotinin)；贝他茵 (Bestain)；钙蛋白酶抑制剂 I；钙蛋白酶抑制剂 II；胰凝乳蛋白酶抑制剂 (Chymostain)；3,4-二氯异香豆素 (3,4-Dichloroisocoumarin)；E-64；EDTA；EGTA；乳胞素 (Lactacystin)；亮肽素 (Leupeptin)；MG-115，MG-132；胃蛋白酶抑制剂 (PepstainA)；苯基甲磺酰氟；蛋白酶体抑制剂 I；对甲苯磺酰-L-赖氨酸氯甲基酮；对甲苯磺酰-L-苯丙氨酸氯甲基酮；或酪氨酸酶抑制剂。这些蛋白酶抑制剂是市售抑制剂，其抑制浓度也是公知的。对于由本发明的骨填充材所形成的化合物，其优选实施方式为，该化合物在生物体内长时间保持其强度，且使药剂具缓释性。因此，本发明的骨填充材，优选为所述蛋白酶抑制剂的含量为其 1 次给药量的 2 倍~100 倍，更优选为 1 次给药量的 2 倍~50 倍。蛋白酶抑制剂的具体含量可根据所用蛋白酶抑制剂的种类的不同而不同，但优选含有能有效发挥作用的量（有效量），通常情况下，每 1g 骨填充材中含有 0.1  $\mu$ g ~ 0.5mg 的蛋白酶抑制剂；也可含有 1  $\mu$ g ~ 0.1mg 的蛋白酶抑制剂；还可含有 10  $\mu$ g ~ 0.1mg 的蛋白酶抑制剂；蛋白酶抑制剂具体的加入量大致与所加骨填充材的位置的容积成比例地变化。

[0207] 本发明中，还优选将粘合性给予剂浸渍在骨填充材（或烧结工序中获得的烧结体）内，或将其涂敷在制造的骨填充材（或烧结工序中获得的烧结体）上。在粘合性给予剂是耐热性的粘合性给予剂情况下，也可让粘合性给予剂与原料粉末混合，从而获得原料粉末中混合有粘合性给予剂的骨填充材（此时，不仅骨填充材的表面上具有粘合性给予剂，而且表面被骨置换而新出现的表面上也具有粘合性给予剂，所以可保持粘结性）。此外，粘

合性给予剂也可以粉末状态散布在成型体或烧结体的表面上。通过混合很多骨填充材和粉末状粘合性给予剂并适当搅拌来混合粉末, 可让粘合性给予剂附着在骨填充材的表面上。可让粘合性给予剂与所述药剂一起浸渍在骨填充材(或烧结工序中获得的烧结体)内, 或涂敷在骨填充材(或烧结工序中获得的烧结体)上。也可只让粘合性给予剂浸渍在骨填充材(或烧结工序中获得的烧结体)内, 或涂敷在骨填充材(或烧结工序中获得的烧结体)上。粘合性给予剂是用于提高骨填充材之间粘合凝聚性的作用剂, 其优选是这样一种物质, 即, 其在粘合性给予剂独立存在时不具有较强的粘合性, 但当在生物体内与体内细胞等接触时粘合凝聚性则会变强。具体而言, 粘合性给予剂可以是凝血酶。凝血酶是容易使血液凝固的酶中的一种。凝血酶在生物体内的作用是生成纤维蛋白, 纤维蛋白是使血液凝固的血液凝固物质。通过凝血酶所生成的纤维蛋白, 容易使血液凝固。从而, 若以凝血酶作为粘合性给予剂时, 则可增强骨填充材表面的粘合凝聚性。这样, 可将骨填充材彼此固定, 提高骨填充材整体的强度。可以按照与上述药剂相同的方式将与上述药剂等量的凝血酶浸渍在骨填充材(或烧结工序中获得的烧结体)内, 或将其涂敷在骨填充材(或烧结工序中获得的烧结体)上。

[0208] “其盐”是指上述化合物的盐, 尤其是指药学中所允许的所述化合物的盐。本说明书中的“药学中所允许的”的意思是指不会对接受者有害。本发明中的多磷酸可通过常规的方法制成多磷酸盐。该盐例如可以是: 钠盐、钾盐、锂盐等碱金属盐; 钙盐、镁盐等碱土类金属盐; 铝盐、铁盐、锌盐、铜盐、镍盐、钴盐等金属盐; 铵盐等无机盐; 叔辛基胺盐(t-octylamine salt)、二苄基胺盐、吗啉盐、葡萄糖胺盐、苯基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲基葡萄糖胺盐、胍盐、二乙胺盐、三乙胺盐、二环己基胺盐、N, N'-二苄乙二胺盐、氯普鲁卡因盐、普鲁卡因盐、二乙醇胺盐、N-苄基-N-苯乙胺盐、哌嗪盐、四甲基铵盐、三(羟甲基)氨基甲烷盐等有机盐等的胺盐。其中, 多磷酸盐优选碱金属盐, 更优选钠盐。本说明书中, “其盐”不仅包括无水盐, 还包括含水盐。所述盐通过在如生物体等内电离而与上述化合物起到相同的作用。

[0209] “其溶剂化物”是指所述化合物的溶剂化物。溶剂化物包括水合物。当将本发明中的药剂放置在大气中或使其再结晶时, 该药剂则会吸收水分而带上附着水或变成水合物。以这种方式形成的溶剂化物也包括在“其溶剂化物”中。这些溶剂化物通过在生物体等内电离而与上述化合物起到相同的作用。

[0210] 3-4. 骨填充材的使用方法

[0211] 按照如上方式所制得的骨填充材例如用于外科或整形外科在治疗时填充骨缺损部分。如图1所示, 对于骨缺损部分上填充有本发明的骨填充材的患者, 由于本发明的骨填充材与骨缺损部分的形状一致, 所以当填充骨填充材填充在骨缺损部分上时, 可保持填充部分的强度。此外, 因骨填充材可迅速替代骨组织, 所以骨组织能尽快再生。即, 本发明还可提供一种采用如上制得的骨填充材来治疗骨缺损患者的治疗方法。

[0212] 4. 骨填充材的制造方法

[0213] 本发明还涉及一种骨填充材的制造方法, 该方法包括如下工序。即, 制造骨模型的骨模型制造工序; 造型材料设置工序: 对所述骨模型制造工序中获得的骨模型设置造型材料; 骨填充材制造工序: 根据所述造型材料设置工序中设置在骨模型上的造型材料, 制造骨填充材。造型材料设置工序优选对所述骨模型制造工序中获得的骨模型设置造型材料,

以修正骨模型的非对称性。这样,可获得能修正骨变形的骨填充材。对于该骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述骨模型制造工序中获得的骨模型是描绘有等高线或网格图案的骨模型。对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,所述造型材料设置工序中所采用的造型材料是 X 射线透过率、红外线透过率或紫外线透过率与所述骨模型不同的造型材料。对于上述任意一种骨填充材的制造方法,其优选实施方式为,骨模型是骨缺损患者、骨变形患者或美容整形患者的骨模型。按照本发明的骨填充材的制造方法所获得骨填充材可修正骨变形或美化骨骼,所以可有效地应用在对骨变形的治疗或美容整形等方面。

#### [0214] 5. 石膏托的制造方法

[0215] 本发明还涉及一种骨填充材和石膏托的制造方法,该方法包括如下工序。即,骨数字信息获得工序:对患者的特定部位拍照,获得所述患者特定部位的骨的数字信息,该信息中包括多个骨的剖视图;骨模型制造工序:根据在所述骨数字信息获得工序中获得的具有多个骨的剖视图的数字信息,制造所述患者特定部位的骨模型;造型材料设置工序:对所述骨模型制造工序中制造的骨模型设置骨填充用的造型材料和石膏托形成用的造型材料,该石膏形成用的造型材料的材料与所述骨填充用的造型材料的材料不同;造型材料数字信息获得工序:对在所述造型材料设置工序中设置有造型材料的骨模型拍照,获得造型材料的数字信息;骨填充材和石膏托制造工序:根据在所述造型材料数字信息获得工序中获得的造型材料的数字信息,制造骨填充材和石膏托。

[0216] 通过采用上述骨填充材和石膏托的制造方法,可获得适于患者的骨填充材,还可设计能适当支承该骨填充材的石膏托。由于石膏托形成用的造型材料中含有与所述骨填充材用的造型形成材料不同的材料,所以在通过 CT 扫描或 MRI 等拍照时,可区分出二者的形状。具体而言,也采用与所述骨填充材的制造方法相同的方法来制造石膏托。此外,石膏托的材料可以是用于石膏托的公知材料,也可以是与骨填充材相同的材料。

[0217] 本发明还涉及一种石膏托的制造方法,该方法包括如下工序。即,骨和软组织的数字信息获得工序:对患者的特定部位拍照,获得所述患者特定部位的骨的数字信息,该信息中包括多个骨的剖视图,还获得所述骨周围的软组织的相关数字信息;石膏托制造工序:根据在所述骨和软组织的数字信息获得工序中获得的具有多个骨和软组织的剖视图的数字信息,制造所述患者特定部位的石膏托。由于是根据所述软组织的数字信息来制造石膏托,所以可制造形状适于患者的定制石膏托。本说明书中的软组织是指生物体内除骨之外的较软的部位,具体而言,是指内脏、肉和皮肤等。就本发明的骨填充材和石膏托的制造方法以及石膏托的制造方法而言,可采用前述的骨填充材制造方法的优选实施方式和。具体而言,可按如下方式来设计石膏托,例如,以左右对称的某些部位(如颅骨、下颚部分、上颚部分、四肢或骨盆等)作为对象部位,选择比对应的部位低规定阈值(如 5mm)以上的部分,并模拟该部分上设置有骨填充材时的形状,然后,将石膏托设计成对设置有骨填充材的部分进行覆盖的形状。这种设计可通过编制一种使计算机按上述方式动作的程序而轻易地实现。即,由具有软组织信息和对象部位即骨的信息的计算机读取存储器所存储的程序,并执行规定的运算,由此获得石膏托的设计数据。此外,也可将石膏托设计成仅仅是让软组织部分高出规定值(如 1cm)的形状。

#### [0218] 6. 外观模型和其制造方法

[0219] 本发明还涉及一种描绘有等高线或网格图案的身体某部位的外观模型。由于外观模型上描绘有等高线或网格图案,所以可客观地确定特定部位的变形。尤其是在比较手术前后的外观模型后,可客观地确定手术进行了何种程度的变化。

[0220] 上述外观模型的优选实施方式为,所述外观模型是再现了患者特定部位的外表的模型。患者特定部位可包括前面所述的部位等,具体而言,如面部、头、四肢、胸、下腹部或腰等。

[0221] 对于上述外观模型,其优选实施方式为包括如下工序。即,剖视图数字信息获得工序:对患者的特定部位拍照,获得所述特定部位的剖视图的数字信息,该信息中包括所述患者特定部位的多个骨和软组织的剖视图;描绘信息获得工序:根据所述剖视图信息获得工序中获得的具有多个骨和软组织的剖视图的数字信息,计算所述特定部位的表面各部位距基准面的高度,或所述特定部位的表面各部位和基准点在平面上的错位量;外观模型制造工序:通过快速原型法制造所述患者特定部位的外观模型,并根据所述描绘信息获得工序中获得的高度或平面上的错位量,描绘等高线或网格图案。通过这种制造方法,可恰当地制造外观模型。患者特定部位是填充骨填充材的部位,如因事故等而缺损的部位、因骨变形疾病等而发生骨骼变形的部位等。本发明中,由于既可获得手术前的外观模型,又可获得手术后的外观模型,所以可显示出外科手术等手术前后外观发生了何种程度的变化。外观模型可采用与前述骨模型相同的材料和相同的方式制得。即,本说明书中,可采用前述的制造骨模型的装置和方法来制造外观模型。可根据上述记载进行适当变更后加以运用,以避免重复。

[0222] 7. 赝复体(epithesis)的制造方法或赝复体制造用铸模的制造方法

[0223] 本发明还涉及一种赝复体的制造方法,该方法包括如下工序。即,剖视图数字信息获得工序:对患者的特定部位拍照,获得所述特定部位的剖视图的数字信息,该信息中包括所述患者特定部位的多个骨和软组织的剖视图;三维数字图像获得工序:根据在所述剖视图数字信息获得工序中获得的具有多个骨和软组织的剖视图的数字信息,获得所述特定部位的三维数字图像;赝复体图像数据获得工序:根据在所述三维数字图像获得工序中获得的所述特定部位的三维数字图像,获得赝复体图像数据;赝复体制造工序:根据所述赝复体图像数据获得工序中获得的赝复体图像数据,通过快速原型法来制造赝复体。该赝复体的制造方法可适当采用前述各制造方法中所说明的技术。赝复体是指假体或假体装置,主要是指安装在身体表面上的人造物。本发明中,为了根据特定部位的三维数字图像获得赝复体图像数据,采用了如下方式:例如,先获得面部、颞部、眼睛、四肢、骨盆及其周围的软组织等特定部位的左右对称部位的数字图像,并对获得的左右对称部位的信息进行仿射变换,使其左右对称,然后,让该数字信息与安装有赝复体的对象部位的数字信息重叠,求得差异部分,由此获得赝复体图像。该方法可用在本说明书中的其他方法中。此外,也可由外科医生根据患者特定部位的数字信息,通过指针设备等输入赝复体图像,由此来获得赝复体图像数据。此外,可按照前述的快速原型法等计算机辅助图像形成方法,用获得的赝复体图像数据制造赝复体造型。尤其是,可采用如下方式来获得具有颜色信息的赝复体。即,先通过MRI等获得对象部位的外表部位信息和颜色信息,在通过快速原型法制造赝复体造型时,关联存储外表部位信息和该部位的颜色信息,当制造该外表部位时,根据与外表部位信息关联存储的颜色信息,涂敷墨等着色剂,由此可制造反映出颜色信息的赝复体。此外,也

可根据患者特定部位的外表颜色被均匀后的信息等,设定按照快速原型法制造的赈复体图像的基本颜色,由此来获得反映出颜色信息的赈复体。

[0224] 本发明还涉及一种赈复体制造用铸模的制造方法,该方法包括如下工序。即,剖视图数字信息获得工序:对患者的特定部位拍照,获得所述特定部位的剖视图的数字信息,该数字信息包括所述患者特定部位的多个骨和软组织的剖视图;三维数字图像获得工序:根据在所述剖视图数字信息获得工序中获得的具有多个骨和软组织的剖视图的数字信息,获得所述特定部位的三维数字图像;外观模型制造工序:根据在所述三维数字图像获得工序中获得的所述特定部位的三维数字图像,制造所述特定部位的外观模型;造型材料设置工序:对所述外观模型制造工序中获得的外观模型设置造型材料;造型材料数字信息获得工序:对在所述造型材料设置工序中设置有造型材料的外观模型拍照,获得造型材料的数字信息;铸模信息获得工序:根据在所述造型材料数字信息获得工序中获得的造型材料的数字信息,获得用于制造赈复体的铸模的数字数据;铸模制造工序:根据所述铸模信息获得工序中获得的信息制造铸模。本发明中,例如,在左右对称部位的一部分缺损等情况下,根据剩下的部位来推定缺损部位的形状,从而本发明可提供一种对称性好的赈复体制造方法或赈复体用铸模的制造方法。此外,本发明是通过CT扫描等获得特定部位的形状信息,再根据该形状信息用计算机来设计赈复体,从而患者不需要直接与印模材料等接触,从而本发明可提供一种微创的赈复体制造方法或赈复体制造用铸模的制造方法。对于按上述方式获得的赈复体制造用铸模,优选按如下方式获得:例如,在铸模中放入硅酮蜡而制造赈复体基材,外科医生对该赈复体基材进行雕刻等细小的调整,优选对其上色。在按上述方式获得赈复体后,可通过矫形外科等中所用的公知手术方法安装赈复体。

#### [0225] 实施例 1

[0226] 下面用实施例具体说明本发明。本发明不限于下述实施例,可对本说明书中所公开的内容进行适当调整而进行实施。图2是本实施例各步骤的示意图。即,本实施例中,通过制造用于修正骨变形患者的骨变形的骨填充材,并将该骨填充材植入骨变形患者体内,来矫正骨变形。如图2所示,本实施例中的骨填充材的制造方法是用CT拍摄患者的颅骨(前半部分)而将其数字化的方法。图3是表示通过CT拍摄到的CT图像的图,以此替代附图。图3(a)是脸颊部分的CT图像,图3(b)是下颚部分的CT图像。如图3(a)和图3(b)所示,拍摄CT图像的患者的骨骼并不左右对称,而出现了变形。根据该CT图像,通过计算机来获得患者颅骨的三维数字图像,并按照快速原型法来制造骨模型(1)。图4(a)表示获得的石膏模型(骨模型),图4(b)表示骨模型的侧视图,图4(c)表示描绘有等高线的骨模型的设计图。本实施例采用的是未描绘等高线(或网格图案)的骨模型,但优选采用图4(c)所示的描绘有等高线的骨模型,因为采用该模型能容易地确定骨变形或易形成骨的部位。

[0227] 接下来,将造型材料设置在骨模型上。即,设置造型材料来修正变形。具体而言,将骨填充材设置在图3(a)、图3(b)以及图4(a)所表示的骨填充区域(凹陷部位)。图5(a)是主视图,图5(b)是侧视图,图5(c)是仰视图。本实施例中的造型材料是粉色,所以能清晰地识别出上蜡部分(设置有造型材料)。

[0228] 接下来,通过CT扫描将设置有造型材料的骨模型图像化。图6是设置有造型材料的骨模型的CT图像,以此替代附图。图6(a)是表示脸颊部分的CT图像的图,图6(b)是表示下颚部分的CT图像的图。如图6(a)和图6(b)所示,通过CT扫描可清晰地分辨出骨模

型部分和造型形成部分。根据获得的图像形成部分的三维数字图像,并按照快速原型法来制造骨填充材。在获得的骨填充材上分别设置有三个直径为 0.5mm ~ 1.5mm 的孔。这些孔用于植入骨填充材时让固定用线等穿过。图 7 是本实施例中获得的骨填充材的照片,以此替代附图。图 7(a) 是植入脸颊部分的骨填充材的图,图 7(b) 是表示图 7(a) 中所述骨填充材的内表面的图。图 7(c) 是表示植入下颚部分的骨填充材的图,图 7(d) 是表示图 7(c) 中所述骨填充材的内表面的图。

[0229] 接下来,实施手术,将获得的骨填充材植入患者体内。手术结果显示在图 8 中。图 8 是表示其上描绘有等高线的石膏像(外观模型)的照片,以此替代附图,所述等高线表示了用实施例中获得的骨填充材实施手术后的患者面部的高低起伏。图 8(a) 是手术前的图,图 8(b) 是手术后的图。通过比较图 8(a) 和图 8(b) 可知,术后的骨变形程度小于术前的骨变形程度。

[0230] 工业实用性

[0231] 本发明的骨模型或外观模型可适用于医疗用器械产业等领域,采用这些模型,医生等可容易、准确地确定患者的骨变形。

[0232] 本发明的骨填充材的制造方法可适用于医疗用器械产业等领域,采用该方法可有效地修复或矫正骨缺损或骨变形等。

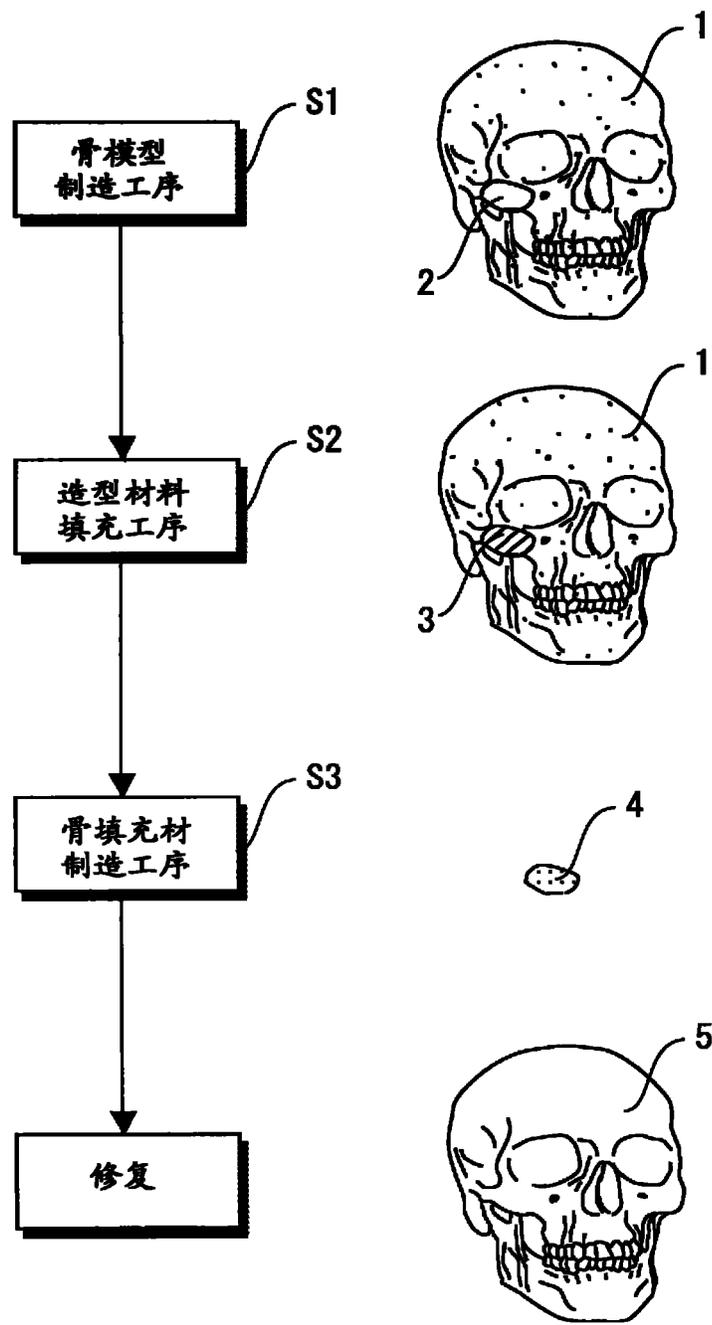


图 1

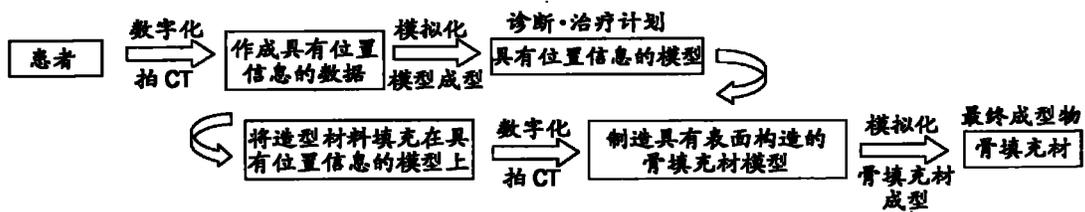


图 2



图 3(a)

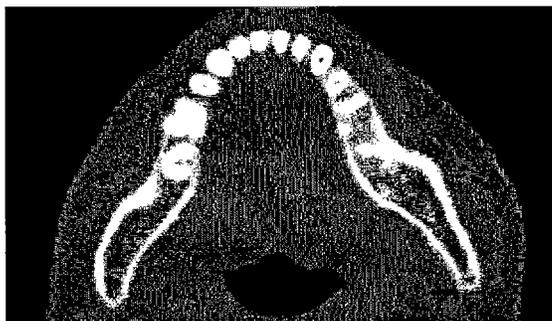


图 3(b)



图 4 (a)

图 4 (b)

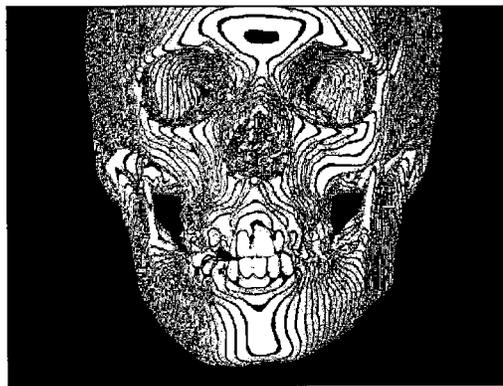


图 4 (c)



图 5(a)



图 5(b)

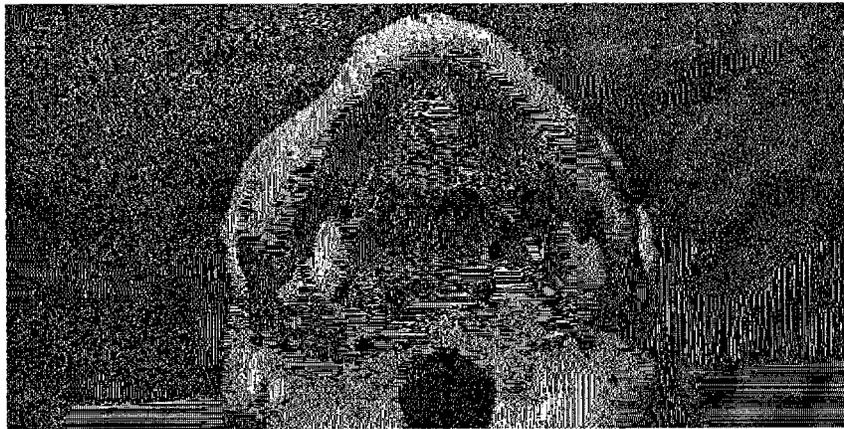


图 5(c)

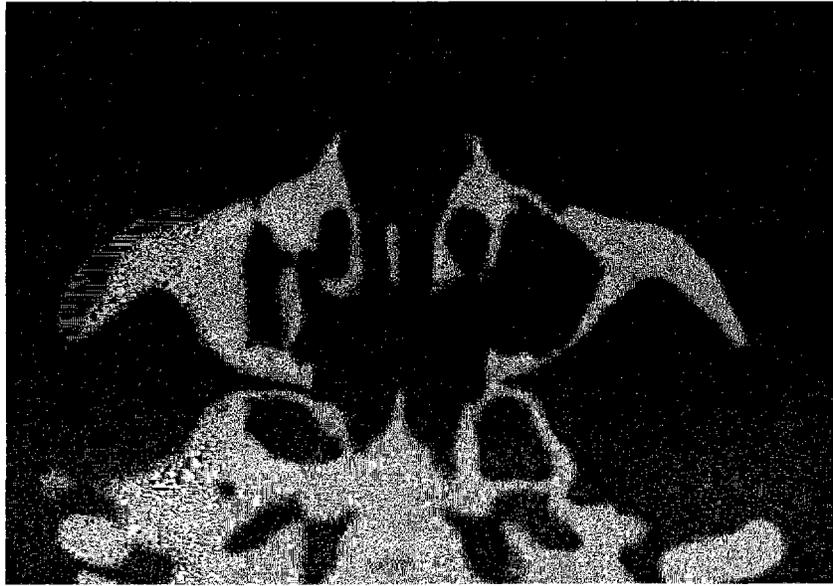


图 6(a)

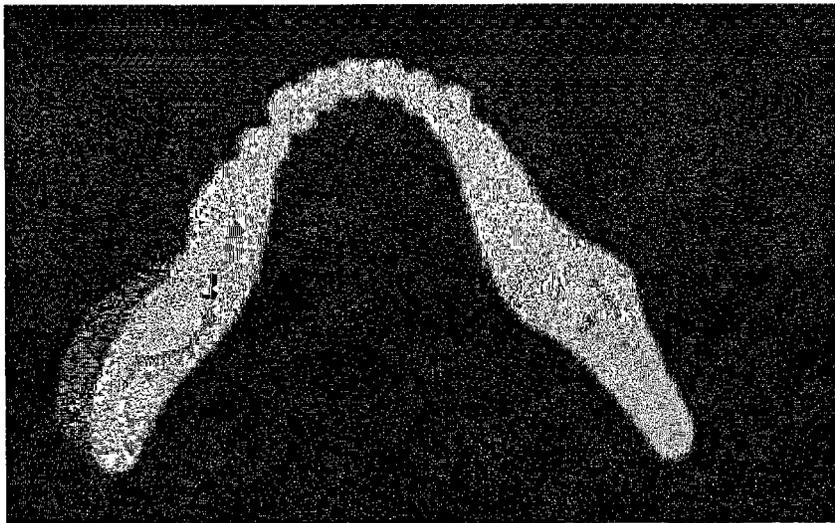


图 6(b)

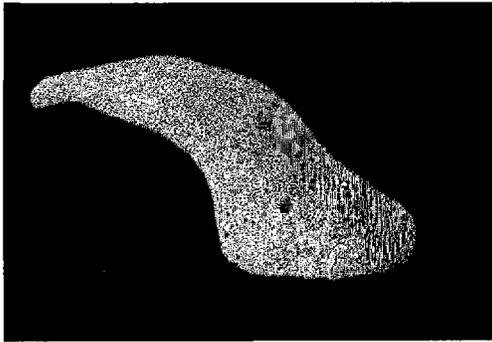


图 7(a)

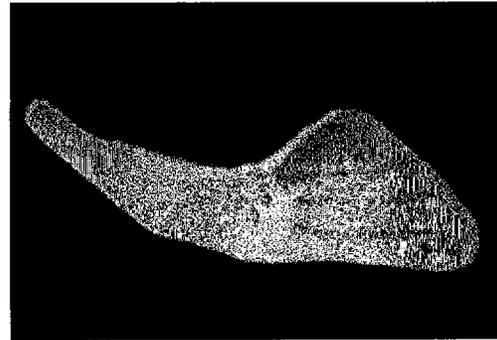


图 7(b)

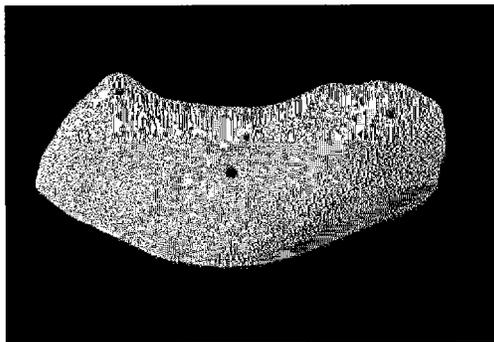


图 7(c)

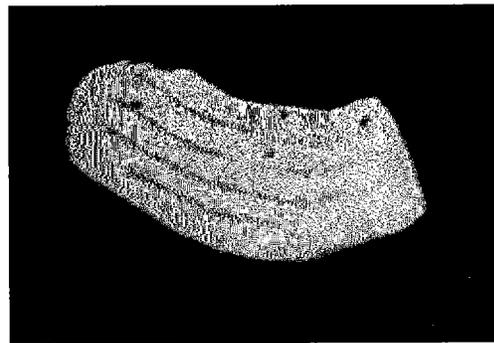


图 7(d)

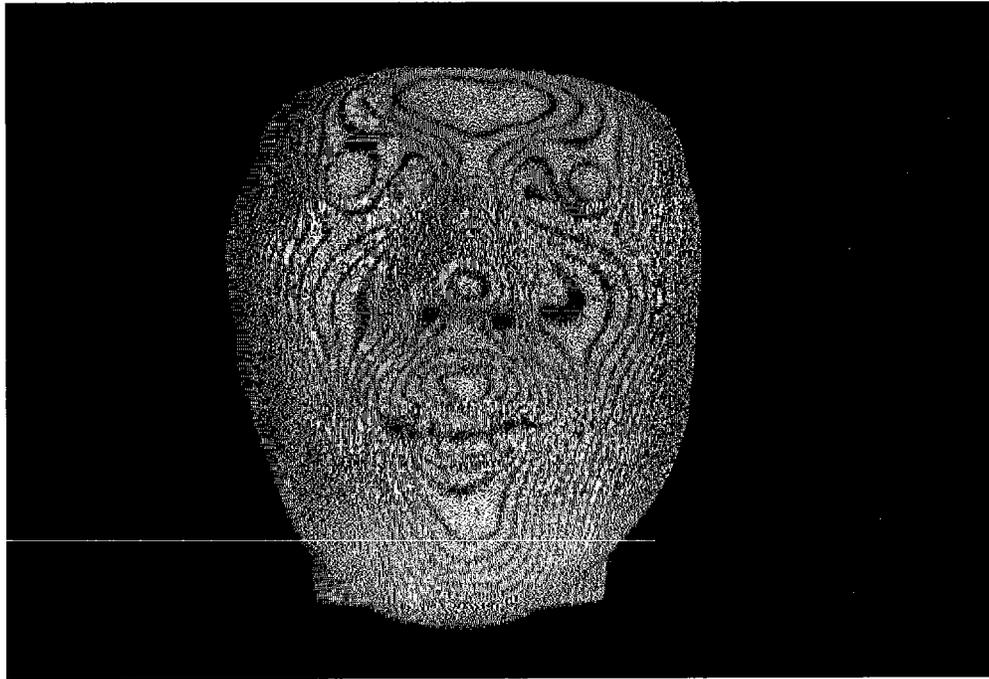


图 8(a)

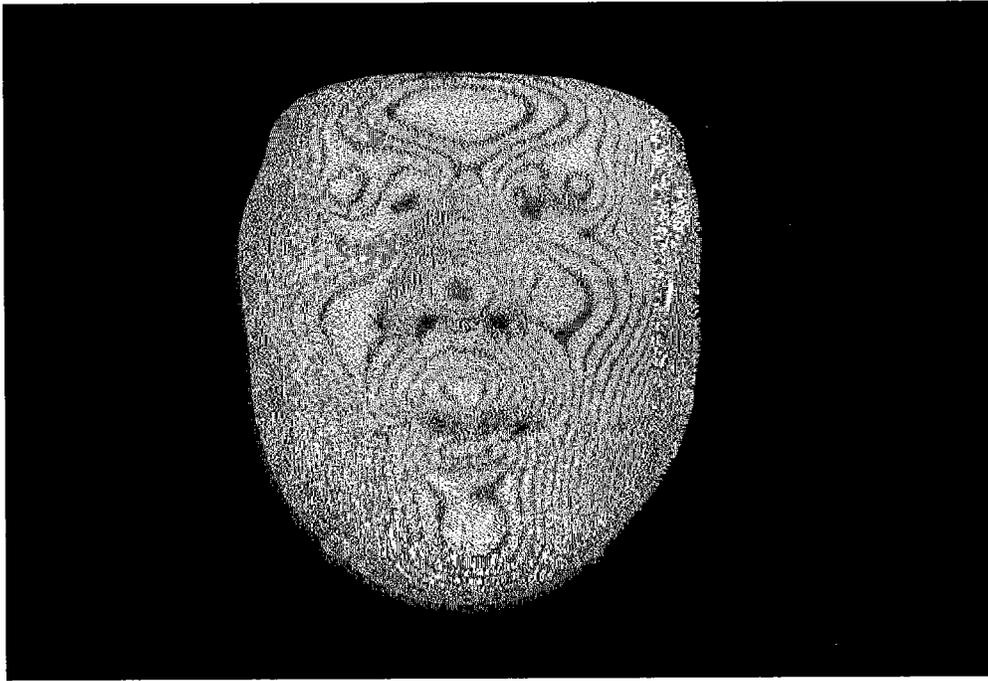


图 8(b)