

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6642135号
(P6642135)

(45) 発行日 令和2年2月5日(2020.2.5)

(24) 登録日 令和2年1月8日(2020.1.8)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 L 27/14	(2006.01)	A 6 1 L 27/14
A 6 1 L 27/56	(2006.01)	A 6 1 L 27/56
B 2 9 C 67/00	(2017.01)	B 2 9 C 67/00
B 3 3 Y 80/00	(2015.01)	B 3 3 Y 80/00
B 3 3 Y 10/00	(2015.01)	B 3 3 Y 10/00

請求項の数 9 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-46115 (P2016-46115)
 (22) 出願日 平成28年3月9日(2016.3.9)
 (65) 公開番号 特開2017-158799 (P2017-158799A)
 (43) 公開日 平成29年9月14日(2017.9.14)
 審査請求日 平成31年1月22日(2019.1.22)

(73) 特許権者 000006747
 株式会社リコー
 東京都大田区中馬込1丁目3番6号
 (74) 代理人 100107515
 弁理士 廣田 浩一
 (72) 発明者 渡邊 政樹
 東京都大田区中馬込1丁目3番6号 株式
 会社リコー内
 (72) 発明者 櫻井 陽一
 東京都大田区中馬込1丁目3番6号 株式
 会社リコー内
 (72) 発明者 斉藤 拓也
 東京都大田区中馬込1丁目3番6号 株式
 会社リコー内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 歯科用補綴物、歯科用補綴物の製造方法、及び歯科用補綴物の製造装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

多孔質部分と、緻密部分と、を有し、
 前記多孔質部分の表面の算術平均粗さが、 $2.0\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下であり、
 前記緻密部分の表面の算術平均粗さが、 $2.0\ \mu\text{m}$ 未満であることを特徴とする歯科用補綴物。

【請求項2】

前記多孔質部分が、細胞及び成長因子の少なくともいずれかを含む請求項1に記載の歯科用補綴物。

【請求項3】

積層造形物である請求項1から2のいずれかに記載の歯科用補綴物。

【請求項4】

前記積層造形物が、セラミックスである請求項3に記載の歯科用補綴物。

【請求項5】

前記セラミックスが、ジルコニア、アルミナ、及びニケイ酸リチウムから選択される少なくとも1種を含む請求項4に記載の歯科用補綴物。

【請求項6】

体積平均粒径が $1\ \mu\text{m}$ 未満であるセラミックス粒子、及び有機化合物Aを含む液体を用いて液体層を形成する層形成工程と、

前記液体層の所定領域に、前記有機化合物Aと架橋反応を示す有機化合物Bを含む硬化

液を付与する硬化液付与工程と、を複数回繰り返し、

請求項 1 から 5 のいずれかに記載の歯科用補綴物を製造することを特徴とする歯科用補綴物の製造方法。

【請求項 7】

細胞及び成長因子の少なくともいずれかをインクジェット用ノズルから吐出し、所定領域に付与する工程をさらに含む請求項 6 に記載の歯科用補綴物の製造方法。

【請求項 8】

体積平均粒径が 1 μm 未満であるセラミックス粒子、及び有機化合物 A を含む液体を用いて液体層を形成する層形成手段と、

前記液体層の所定領域に、前記有機化合物 A と架橋反応を示す有機化合物 B を含む硬化液を付与する硬化液付与手段と、を有し、

請求項 1 から 5 のいずれかに記載の歯科用補綴物を製造することを特徴とする歯科用補綴物の製造装置。

【請求項 9】

細胞及び成長因子の少なくともいずれかをインクジェット用ノズルから吐出し、所定領域に付与する付与手段をさらに有する請求項 8 に記載の歯科用補綴物の製造装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医療用デバイス、医療用デバイスの製造方法、及び医療用デバイスの製造装置に関する。

【背景技術】

【0002】

従来より、整形外科や口腔外科等で使われる欠損部を補う骨プレートや歯科用補綴物等の医療用デバイスの材料には、チタン、チタン合金、コバルトクロム合金等の金属材料、アルミナ、ジルコニア、リン酸カルシウム等のセラミックスなどが使われている。

【0003】

前記医療用デバイスは、力学的強度や変色等の点から、緻密体であることが多い。しかし、前記緻密体には、特に、高侵襲性を有する場合に、前記緻密体と軟組織との接着に莫大な時間を要するという問題がある。

【0004】

この問題を解決するために、前記医療用デバイスの作製では、緻密体である医療用デバイスの表面を粗くし、前記表面に軟組織の接着を促進することや、前記医療用デバイスの表面のみを多孔質にし、前記多孔質の孔部に軟組織が入り込みやすくなることによって接着を促進することなどが行われている。しかし、前記医療用デバイスの表面を意図的に粗くするには、まず所望形状に加工後、エッチング等の表面処理する必要があり、また、前記表面を多孔質にするには、複雑な作業が必要になり、工数の増加により生産が遅れるという問題がある。前記問題は、患者の硬組織欠損状態を長引かせることにも繋がる。

前記硬組織欠損状態の長期化には、軟組織が欠損部に侵入することを助長し、場合によっては再手術が必要になるリスクもあり、患者の体力的負担も大きくなる。そのため、前記医療用デバイスの作製には、できれば一つの工程のみによって、表面性状を含めた所望形状への加工ができ、素早く患者の元へ届けられることが望まれる。

【0005】

そこで、近年では、3Dプリンターの発展により、たくさんの種類の造形プロセスが生まれており、粉末積層造形法により表面が粗い造形物を作製する方法が提案されている（例えば、特許文献 1 及び 2 参照）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

10

20

30

40

50

本発明は、簡便かつ効率よく製造することができ、寸法精度が良好であり、軟組織との接着性に優れる医療用デバイスを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

前記課題を解決するための手段としての本発明の医療用デバイスは、多孔質部分と、緻密部分と、を有し、前記多孔質部分の表面の算術平均粗さが、 $2.0\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下であり、前記緻密部分の表面の算術平均粗さが、 $2.0\ \mu\text{m}$ 未満である。

【発明の効果】

【0008】

本発明によると、簡便かつ効率よく製造することができ、寸法精度が良好であり、軟組織との接着性に優れる医療用デバイスを提供することができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】図1は、本発明の医療用デバイスの製造装置の一例を示す概略図である。

【図2】図2は、本発明の医療用デバイスの製造装置の他の一例を示す概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

(医療用デバイス)

本発明の医療用デバイスは、多孔質部分と、緻密部分と、を有し、前記多孔質部分の表面の算術平均粗さが、 $2.0\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下であり、前記緻密部分の表面の算術平均粗さが、 $2.0\ \mu\text{m}$ 未満であり、更に必要に応じてその他の部分を有する。

20

本発明の医療用デバイスは、従来の粉末積層造形法により作製される造形物では、前記造形物の表面は粗くできるものの、非制御に表面粗さを上げて良好な軟組織の接着は起こりにくく、ある程度所望の表面粗さに制御する必要があるという問題に基づくものである。

なお、前記軟組織とは、腱、靭帯、筋膜、皮膚、歯肉、脂肪組織等の結合組織(骨組織を除く)、血管、横紋筋、平滑筋、末梢神経組織(神経節及び神経線維)、軟骨を意味する。

【0011】

また、本発明者らは、以下のことを知見した。

30

前記医療用デバイスの材料が金属粒子やセラミックス粒子である場合、その粒子の特性から粉末積層造形方式が採用されることが多い。前記粉末積層造形方式の場合、前記粒子は、ある程度の粒径を有していないと、粒子間相互作用等の影響により粉体の流動性が損なわれ、粉体搬送ができなくなることがある。また、ある程度の粒径を有しているため、その粒径以下での制御が不可能となる。一方、細胞が接着しやすいとされるサブミクロンオーダーの表面粗さ(R_a)となる医療用デバイスを作製するためには、積層する粒子の粒径が小さくしなければならぬため、粒径と流動性とのトレードオフの関係を解決できるプロセスの構築が好ましいということを知見した。

【0012】

<多孔質部分>

40

前記多孔質部分は、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、医療用デバイスの一部分であっても、大部分であってもよい。これらの中でも、前記軟組織と接する表面部分が好ましい。なお、前記多孔質部分とは、空隙率が5%以上である部分を意味する。前記空隙率は、下記式により求めることができる。

$$\text{空隙率}(\%) = [(\text{真密度} - \text{タップ密度}) / \text{真密度}] \times 100$$

前記式中の前記真密度、及びタップ密度は、例えば、粉体特性評価装置(装置名:パウダテスタ(登録商標)PT-X、ホソカワミクロン株式会社製)を用いて測定することができる。

【0013】

前記多孔質部分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜、空隙率、空隙部の直径

50

等を選択することができる。

前記多孔質部分の空隙率としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、5%以上80%以下が好ましく、10%以上50%以下がより好ましい。

前記多孔質部分の空隙部の直径としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、5 μm以上1,000 μm以下が好ましく、10 μm以上100 μm以下がより好ましい。

【0014】

前記多孔質部分の表面の算術平均粗さ(Ra)としては、2 μm以上20 μm以下であり、2 μm以上10 μm以下が好ましい。前記算術平均粗さ(Ra)が、2 μm以上20 μm以下であると、細胞が十分に接着し、また、軟組織との絡み合いが起きやすくなる。なお、算術平均粗さ(Ra)は、JIS B 0601:2013に基づいて測定することができる。

10

【0015】

前記多孔質部分としては、細胞及び成長因子の少なくともいずれかを含むことが好ましい。

【0016】

<<細胞及び成長因子>>

前記細胞及び前記成長因子は、前記医療用デバイスと前記軟組織との接着を促進させる。

一般的に、前記細胞は、接着因子の存在により、接着が促進されることがあり、例えば、フィブロネクチン等の細胞接着因子上に細胞が付与されると、細胞はその場で接着し留まりやすくなる。また、前記細胞は、例えば、骨形成因子を付与すれば骨芽細胞や破骨細胞が活性化し、骨形成が促進されることがある。つまり、これらの細胞と成長因子とを特定の場所へ付与することにより、人工物である医療用デバイス表面が軟組織とより素早く接着することができるかと推測される。

20

また、歯科用インプラントを埋植するほどの厚みを有した顎堤が無い患者においては、例えば、顎堤挙上を目的に籠型のデバイスを装着することなどが考えられる。この場合、造形物全体を3D造形時の制御により粗くし、かつ、別途インクジェット用ノズルを使って骨形成因子BMPと骨芽細胞等を特定部位に吐出付与し、移植することにより、より早く顎骨形成が進み、インプラント埋植までの時間を短縮化できると推測される。

30

さらに、差し歯においては、例えば、表に露出している部分は緻密にし、歯肉と接触する部位のみ表面を粗くし、かつ、粗い部分に歯肉繊維芽細胞と細胞接着因子とを付与すれば、早期に歯周ポケットが埋まり、感染症にかかりにくくなると推測される。

【0017】

前記細胞としては、前記医療用デバイスを埋植する箇所に適していれば特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記医療用デバイスを差し歯として使用する場合は、例えば、歯肉繊維芽細胞、歯肉上皮前駆細胞などが挙げられ、骨プレートとして使用する場合は、例えば、骨芽細胞、破骨細胞などが挙げられる。

【0018】

前記成長因子としては、前記医療用デバイスを埋植する箇所に適していれば特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、顎堤挙上を目的とする造形物である場合は、例えば、骨形成因子(BMP)などが挙げられ、細胞との接着を促進させることを目的とする造形物である場合は、カドヘリン、フィブロネクチン、ラミニン、ビトロネクチン等の細胞接着因子などが挙げられる。

40

【0019】

前記細胞及び成長因子の少なくともいずれかは、細胞を分散させた細胞分散液及び成長因子を含有する成長因子含有液の少なくともいずれかをインクジェット用ヘッドから吐出して、医療用デバイス表面に含有させることが好ましい。

前記細胞及び成長因子の含有部位としては、前記医療用デバイスの多孔質部分が好ましい。

50

【 0 0 2 0 】

< 緻密部分 >

前記緻密部分は、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、医療用デバイスの一部分であっても、大部分であってもよい。これらの中でも、前記軟組織と接しない部分が好ましい。なお、前記緻密部分とは、空隙率が5%未満である部分を意味する。前記空隙率は、下記式により求めることができる。

$$\text{空隙率}(\%) = [(\text{真密度} - \text{タップ密度}) / \text{真密度}] \times 100$$

前記式中の前記真密度、及びタップ密度は、粉体特性評価装置（装置名：パウダテスタ（登録商標）PT-X、ホソカワミクロン株式会社製）を用いて測定することができる。

【 0 0 2 1 】

前記緻密部分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜空隙率等を選択することができる。

前記緻密部分の空隙率としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、5%未満が好ましく、3%以下がより好ましい。

【 0 0 2 2 】

前記緻密部分の表面の算術平均粗さ（Ra）が、2 μm未満であり、1 μm未満が好ましい。前記算術平均粗さ（Ra）が、2 μm未満であると、前記細胞の接着が起こりにくく、バイオフィーム形成を抑制でき、前記軟組織との絡み合いが起きにくくなる。また、人工歯の露出部として用いる場合、変色することを防止できる。なお、算術平均粗さ（Ra）は、JIS B 0601：2013に基づいて測定することができる。

【 0 0 2 3 】

前記医療用デバイスとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、積層造形物が好ましい。

前記積層造形物としては、後述する本発明の医療用デバイスの製造方法、本発明の医療用デバイスの製造装置などを用いて製造することができる。

前記積層造形物としては、積層造形されれば特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、セラミックスなどが挙げられる。

【 0 0 2 4 】

前記セラミックスとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、ジルコニア、アルミナ、二ケイ酸リチウムから選択される少なくとも1種を含むことが好ましい。

【 0 0 2 5 】

前記医療用デバイスとは、硬組織欠損部を補う人工物全般を意味する。

前記医療用デバイスとしては、医療用に用いられるものであれば特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、歯科用補綴物、骨プレート、人工骨、人工関節などが挙げられる。

前記歯科用補綴物としては、う蝕、外傷、歯周病等により失った天然歯の代わりに、その機能を回復するために作られた人工歯であって、例えば、インプラント、有床義歯、差し歯などが挙げられる。

【 0 0 2 6 】

（医療用デバイスの製造方法、及び医療用デバイスの製造装置）

本発明の医療用デバイスの製造方法は、層形成工程と、硬化液付与工程と、を含み、更に必要に応じて、除去工程、焼結工程、細胞及び成長因子の少なくともいずれかを付与する工程、その他の工程を含む。

本発明の医療用デバイスの製造装置は、層形成手段と、硬化液付与手段と、を有し、更に必要に応じて、除去手段、焼結手段、細胞及び成長因子の少なくともいずれかを付与する手段、その他の手段を有する。

【 0 0 2 7 】

前記医療用デバイスは、1 μm未満であるセラミックス粒子、及び有機化合物Aを含む液体（以下、「スラリー」とも称することがある）と、前記有機化合物Aと架橋反応を示

10

20

30

40

50

す有機化合物 B を含む硬化液から作られる。前記多孔質部分と前記緻密部分としては、例えば、多孔質部分はヘッドからの吐出チャンネル数を減らすことにより硬化し、緻密質部分は全チャンネルからの吐出により硬化するプロセス条件等により制御することができる。レーザーや電子線を用いた従来の造形方法においては粉末の搬送をしなければならず、ジルコニア粒子のような焼結を必要とするセラミックス粒子においては、焼結性を担保させるために小粒径化した場合に、セラミックス粒子の流動性が著しく悪化してしまい、搬送できなくなることがある。また、レーザーや電子線を用いた従来の方法では、熱の拡散により周囲の粒子も熔融してしまい、精度が悪化してしまうことがある。しかし、インクジェット方式を用いた造形方法では、ピコリットルオーダーでの精密吐出が可能であり、より繊細な造形が可能となる。したがって、吐出条件といったプロセス条件を最適化することにより、多孔質部分と緻密部分との双方を造り分けることが可能である。

10

【 0 0 2 8 】

< 層形成工程、層形成手段 >

前記層形成工程は、体積平均粒径が $1 \mu\text{m}$ 未満であるセラミックス粒子、及び有機化合物 A を含む液体を用いて液体層を形成する工程である。

前記層形成手段は、体積平均粒径が $1 \mu\text{m}$ 未満であるセラミックス粒子、及び有機化合物 A を含む液体を用いて液体層を形成する手段である。

前記層形成工程は、前記層形成手段により好適に実施することができる。

【 0 0 2 9 】

- 液体 -

前記液体は、セラミックス粒子、及び有機化合物 A を含み、更に必要に応じてその他の成分を含有してなる。

20

【 0 0 3 0 】

- - セラミックス粒子 - -

前記セラミックス粒子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、ジルコニア粒子、アルミナ粒子、シリカ粒子、ニケイ酸リチウム粒子などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。これらの中でも、ジルコニア粒子が好ましい。前記セラミックス粒子としてジルコニア粒子を用いる場合は、安定化剤としてのイットリアやセリア等を含有してもよい。

【 0 0 3 1 】

前記セラミックス粒子の体積平均粒径としては、前記液体中において、 $1 \mu\text{m}$ 未満である。前記体積平均粒径が $1 \mu\text{m}$ 未満であると、グリーンシート又はグリーン体の密度が低くなることを防止し、良好に焼結することができ、力学的強度を向上できる。前記セラミックス粒子の体積平均粒径は、特に制限はなく、目的に応じて適宜公知の粒径測定装置を選択することができる。例えば、マルチサイザー E E I (コールターカウンター社製) や F P I A - 3 0 0 0 (シスメックス株式会社製) などを用いて、公知の方法に従って測定することができる。なお、前記グリーンシート又はグリーン体は、スラリーとバインダーの混練物であるコンパウンドを射出成型したシート又は成型体である。

30

【 0 0 3 2 】

前記ジルコニア粒子は、極めて高い融点を持つことから、体積平均粒径を小さくしないと焼結できないことがある。理想とする体積平均粒径は数十 nm オーダーであり、 $1 \mu\text{m}$ 以上になると粒子間隙が多く残存するため、焼結することが困難となることがある。通常の積層造形を行う上では、ジルコニア粒子を含む材料を供給槽から印字槽へ搬送することが好ましいが、前記材料を構成する粒子のサイズが小さいと、粒子間力が強く働き、流動性が著しく悪化してしまう傾向にある。したがって、焼結性を保持しつつ流動性を向上させるためには、体積平均粒径を数百 nm オーダー以下で維持しながらスラリー化し、ハンドリングできるようにすることが好ましい。

40

【 0 0 3 3 】

前記セラミックス粒子の含有量としては、前記液体 (スラリー) 100 質量部に対して、20 質量部以上 70 質量部以下が好ましい。前記含有量が、20 質量部以上であると、

50

揮発する溶媒量が相対的に少なくでき、グリーンシート又はグリーン体の密度を高くすることができ、70質量部以下であると、スラリーとしての流動性を向上でき、ドクターブレード等によるスラリー搬送を良好に行うことができる。

【0034】

- - 有機化合物 A - -

前記有機化合物 A としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、水溶性樹脂などが挙げられる。前記水溶性樹脂における水溶性とは、室温(25)において、水に対して10質量%以上溶解することを意味する。

【0035】

前記有機化合物 A としては、塩基性官能基と反応性を有する酸性官能基を有することが好ましい。

10

前記酸性官能基としては、例えば、カルボキシル基、ヒドロキシル基などが挙げられる。

【0036】

前記酸性官能基を有する有機化合物 A としては、例えば、変性ポリビニルアルコール(PVA)、ポリアクリル酸(PAA)などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。これらの中でも、塩基性官能基との反応性が高い点から、ポリアクリル酸(PAA)が好ましい。

【0037】

前記有機化合物 A の重量平均分子量(Mw)としては、400,000以上が好ましく、400,000以上1,000,000以下がより好ましく、600,000以上800,000以下が特に好ましい。前記重量平均分子量(Mw)が、400,000以上であると、前記硬化液中の有機化合物 B との架橋構造の構築が容易であり、医療用デバイスの硬化時間が適切となる。一方、前記重量平均分子量(Mw)が、1,000,000以下であると、スラリーの粘度が適切であり、得られるスラリー中でのセラミックス粒子のバラツキが生じないため好ましい。なお、前記重量平均分子量(Mw)は、例えば、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)法によって、単離した有機化合物 A の分子量分布を求めて、これを基に重量平均分子量を算出することができる。

20

【0038】

前記有機化合物 A の含有量としては、セラミックス粒子100質量部に対して、5質量部以上30質量部以下が好ましい。前記含有量が、5質量部以上であると、結着効果を十分に得ることができ、スラリー中でのセラミックス粒子の分散状態が良好になり、分散安定性を向上できる。一方、前記含有量が、30質量部以下であると、スラリーの粘度を低くでき、ドクターブレード等によるスラリーの搬送を良好に行うことができる。前記有機化合物 A の含有量は、特に制限はなく、目的に応じて適宜公知の熱分析装置を選択することができ、例えば、DSC-200(セイコーインスツル株式会社製)などを用いて、公知の方法に従って測定することができる。

30

【0039】

- - その他の成分 - -

前記その他の成分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、溶媒、分散剤、可塑剤、焼結助剤などが挙げられる。

40

【0040】

- - - 溶媒 - - -

前記溶媒としては、前記有機化合物 A を溶解することができれば特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、水、メタノール、エタノール、トルエン(沸点:110.6)等の極性溶媒などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。これらの中でも、グリーンシート又はグリーン体造形の生産性を向上の点から、沸点が低い有機溶剤が好ましく、沸点が80以下である有機溶剤がより好ましい。

前記沸点が80以下である有機溶剤としては、例えば、エタノール(沸点:78.3

50

7)、メタノール(沸点：64.7)、酢酸エチル(沸点：77.1)、アセトン(沸点：56)、塩化メチレン(沸点：39.6)などが挙げられる。

【0041】

前記液体が、前記分散剤を含むと、前記セラミックス粒子の分散性を改善し、静止時の沈降を抑制することができる点から好ましく、グリーンシート又はグリーン体を造形する際に無機粒子が連続して存在しやすくなる。また、前記可塑剤を含むと、前記液体からなるグリーンシート又はグリーン体前駆体が乾燥した際に亀裂が入りにくくなる点から好ましい。前記焼結助剤を含むと、得られた積層造形物につき焼結処理を行う場合において、より低温での焼結が可能となる点から好ましい。

前記可塑剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フタル酸ベンジルブチルなどが挙げられる。

10

【0042】

[液体層の形成]

前記液体を前記支持体上に配置させる方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、液体(スラリー材料)を薄層に配置させる方法としては、特許第3607300号公報に記載の選択的レーザー焼結方法に用いられる、公知のカウンター回転機構(カウンターローラ)などを用いる方法、前記スラリー材料をブラシ、ローラ、ブレード等の部材を用いて薄層に拡げる方法、前記スラリー材料層の表面を押圧部材を用いて押圧して薄層に拡げる方法、公知の粉末積層造形装置を用いる方法などが好適に挙げられる。

20

【0043】

前記カウンター回転機構(カウンターローラ)、前記ブラシ乃至ブレード、前記押圧部材などを用いて、前記支持体上に前記スラリー材料を載置させるには、例えば、以下のように行うことができる。即ち、例えば、外枠(「型」、「中空シリンダー」、「筒状構造体」などと称されることもある)内に、前記外枠の内壁に摺動しながら昇降可能に配置された前記支持体上に前記スラリー材料を、前記カウンター回転機構(カウンターローラ)、前記ブラシ、ローラ又はブレード、前記押圧部材などを用いて載置させる。このとき、前記支持体として、前記外枠内を昇降可能なものを用いる場合には、前記支持体を前記外枠の上端開口部よりも少しだけ下方の位置に配し、即ち、前記液体層(スラリー材料層)の厚み分だけ下方に位置させておき、前記支持体上に前記スラリー材料を載置させる。

30

【0044】

なお、このようにして薄層に載置させた前記スラリー材料に対し、硬化液を作用させると硬化が生ずる。ここで得られた薄層の硬化物上に、上記と同様にして、前記スラリー材料を薄層に載置させ、この薄層に載置された前記スラリー材料(層)に対し、硬化液を作用させると硬化が生ずる。このときの硬化は、前記薄層に載置された前記スラリー材料(層)においてのみならず、その下に存在する、先に硬化して得られた前記薄層の硬化物との間でも生ずる。その結果、前記薄層に載置された前記スラリー材料(層)の約2層分の厚みを有する硬化物(医療用デバイス)が得られる。

【0045】

40

また、前記液体を前記支持体上に薄層に載置させるには、前記公知の粉末積層造形装置を用いて自動的にかつ簡便に行うこともできる。前記粉末積層造形装置は、一般に、前記スラリー材料を積層するためのリコーターと、前記スラリー材料を前記支持体上に供給するための可動式供給槽と、前記スラリー材料を薄層に載置し、積層するための可動式成形槽とを備える。前記粉末積層造形装置においては、前記供給槽を上昇させるか、前記成形槽を下降させるか、又はその両方によって、常に前記供給槽の表面は前記成形槽の表面よりもわずかに上昇させることができ、前記供給槽側から前記リコーターを用いて前記スラリー材料を薄層に配置させることができ、前記リコーターを繰り返し移動させることにより、薄層の前記スラリー材料を積層させることができる。この粉末積層造形装置をそのままスラリー積層用に置き換えてもよいし、リコーター部分をシート成形用のドクターブレ

50

ードに変えてもよい。

【0046】

前記液体層の平均厚みとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、一層当たりの平均厚みで、 $3\ \mu\text{m}$ 以上 $200\ \mu\text{m}$ 以下が好ましく、 $10\ \mu\text{m}$ 以上 $100\ \mu\text{m}$ 以下がより好ましい。前記平均厚みが、 $3\ \mu\text{m}$ 以上であると、医療用デバイスが得られるまでの時間が適正であり、焼結等の処理乃至取扱い時に型崩れ等の問題が生じることがない。一方、前記平均厚みが、 $200\ \mu\text{m}$ 以下であると、医療用デバイスの寸法精度が十分に得られる。なお、前記平均厚みは、公知の方法に従って測定することができる。

【0047】

- 支持体 -

前記支持体（液体材料層保持手段）としては、前記液体を載置することができれば特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、前記液体の載置面を有する台、特開 $2000-328106$ 号公報の図1に記載の装置におけるベースプレートなどが挙げられる。前記支持体の表面、即ち、前記液体を載置する載置面としては、例えば、平滑面であってもよいし、粗面であってもよく、また、平面であってもよいし、曲面であってもよい。

【0048】

< 硬化液付与工程、及び硬化液付与手段 >

前記硬化液付与工程は、前記液体層の所定領域に、前記有機化合物Aと架橋反応を示す有機化合物Bを含む硬化液を付与する工程である。

前記硬化液付与手段は、前記液体層の所定領域に、前記有機化合物Aと架橋反応を示す有機化合物Bを含む硬化液を付与する手段である。

前記硬化液付与工程は、前記硬化液付与手段により好適に実施することができる。

【0049】

- 硬化液 -

前記硬化液は、前記有機化合物Aに対して反応性を示す有機化合物Bを含み、更に必要に応じてその他の成分を含有してなる。

【0050】

- - 有機化合物B - -

前記有機化合物Bとしては、前記有機化合物Aと架橋反応を示せば特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、水溶性樹脂などが挙げられる。前記水溶性樹脂における水溶性とは、室温（ 25 ）において、水に対して 10 質量%以上溶解することを意味する。

【0051】

前記有機化合物Bとしては、酸性官能基と反応性を有する塩基性官能基を有することが好ましい。

前記塩基性官能基としては、例えば、アミノ基などが挙げられる。

前記アミノ基を有する有機化合物Bとしては、例えば、ポリエチレンイミン、ポリピロリドンなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。これらの中でも、酸性官能基との反応性の点から、カチオン密度が高いポリエチレンイミンが好ましい。

【0052】

前記有機化合物Bの重量平均分子量（ M_w ）としては、 $1,800$ 以上が好ましく、 $1,800$ 以上 $70,000$ 以下がより好ましく、 $3,000$ 以上 $20,000$ 以下が特に好ましい。前記重量平均分子量（ M_w ）が、 $1,800$ 以上であると、酸性官能基を持つ前記液体中の有機化合物Aとの架橋構造の構築が容易であり、医療用デバイスの硬化時間が適切となる。一方、前記重量平均分子量（ M_w ）が、 $70,000$ 以下であると、硬化液の粘度が適切であり、安定した吐出が実現できるため好ましい。なお、前記重量平均分子量（ M_w ）は、例えば、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）法によ

10

20

30

40

50

て測定することができる。

【 0 0 5 3 】

前記有機化合物 B の含有量としては、前記硬化液 1 0 0 質量部に対して、3 質量部以上 2 0 質量部以下が好ましい。前記含有量が、3 質量部以上であると、前記液体中の有機化合物 A との架橋構造を十分に構築でき、得られるグリーンシート又はグリーン体の強度を向上できる。一方、前記含有量が、2 0 質量部以下であると、硬化液の粘度を低くでき、吐出安定性を向上できる。

前記有機化合物 B の含有量は、特に制限はなく、目的に応じて適宜公知の熱分析装置を選択することができる。例えば、D S C - 2 0 0 (セイコーインスツル株式会社製)などを用いて、公知の方法に従って測定することができる。

10

【 0 0 5 4 】

前記硬化液は、各種の医療用デバイスの簡便かつ効率的な製造に好適に用いることができる。

【 0 0 5 5 】

- - その他の成分 - -

前記その他の成分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、水性媒体、界面活性剤、保存剤、防腐剤、安定化剤、p H 調整剤などが挙げられる。

【 0 0 5 6 】

- - - 水性媒体 - - -

前記水性媒体としては、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール、エーテル、ケトンなどが挙げられる。これらは、1 種単独で使用してもよいし、2 種以上を併用してもよい。これらの中でも、水が好ましい。なお、前記水性媒体は、前記水が前記アルコール等の水以外の成分を若干量含有するものであってもよい。

20

前記水としては、例えば、イオン交換水、限外濾過水、逆浸透水、蒸留水等の純水、超純水などが挙げられる。

【 0 0 5 7 】

前記硬化液の前記液体層への付与の方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、ディスペンサ方式、スプレー方式、インクジェット方式などで用いられている液体吐出手段などが挙げられる。本発明においては、複雑な立体形状を精度良くかつ効率よく形成し得る点から、前記インクジェット方式で用いられる液体吐出手段(圧電アクチュエーター等の振動素子を用い、複数ノズルから液滴を吐出するもの)が好ましい。

30

【 0 0 5 8 】

< 除去工程及び除去手段 >

前記除去工程は、前記層形成工程と前記硬化液付与工程とを順次繰り返して形成した医療用デバイスを溶媒に浸漬して未反応のスラリー材料を除去する工程である。

前記除去手段は、前記層形成手段と前記硬化液付与手段とを順次繰り返して形成した医療用デバイスを溶媒に浸漬して未反応のスラリー材料を除去する手段である。

前記溶媒としては、例えば、水酸化ナトリウム水溶液などが挙げられる。

40

【 0 0 5 9 】

< 焼結工程及び焼結手段 >

前記焼結工程は、前記層形成工程と前記硬化液付与工程とを順次繰り返して形成した医療用デバイス(積層造形物)を焼結する工程であり、焼結手段により行われる。前記焼結工程を行うことにより、前記硬化物を一体化された成形体(焼結体)とすることができる。

前記焼結手段としては、例えば、公知の焼結炉などが挙げられる。

【 0 0 6 0 】

< 細胞及び成長因子の少なくともいずれかを付与する付与工程、及び付与する付与手段 >

前記細胞及び前記成長因子の少なくともいずれかを付与する工程は、細胞及び成長因子

50

の少なくともいずれかをインクジェット用ノズルから吐出し、所定領域に付与する付与工程である。

前記細胞及び前記成長因子の少なくともいずれかを付与する手段は、細胞及び成長因子の少なくともいずれかをインクジェット用ノズルから吐出し、所定領域に付与する付与手段である。

前記細胞及び前記成長因子の少なくともいずれかを付与する工程は、前記細胞及び前記成長因子の少なくともいずれかを付与する手段により好適に実施することができる。

前記付与工程を行うことにより、前記焼結体と細胞又は成長因子が一体化した医療用デバイスを製造することができる。

ここで、前記所定領域とは、前記成形体（焼結体）における所定領域を意味する。

前記成形体（焼結体）における所定領域としては、医療用デバイスの多孔質部分が好ましい。

【0061】

- 細胞及び成長因子 -

前記細胞としては、本発明の医療用デバイスにおける細胞と同様のものを用いることができる。

【0062】

前記細胞としては、水性媒体に分散させた細胞分散液として付与することができる。

前記細胞分散液としては、前記細胞、前記水性媒体を含み、更に必要に応じてその他の成分を含有してなる。前記細胞分散液は、前記医療用デバイスの表面に付与されることにより好適に機能を付与することができる。

【0063】

- 水性媒体 -

前記水性媒体としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、擬似体液、TE緩衝液、培地などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

【0064】

- その他の成分 -

前記その他の成分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、界面活性剤、分散剤、抗生物質、キレート剤、pH調整剤などが挙げられる。

【0065】

前記成長因子としては、本発明の医療用デバイスにおける成長因子と同様のものを用いることができる。

【0066】

前記成長因子としては、水性媒体に含有させた成長因子含有液として付与することができる。

前記成長因子含有液としては、前記細胞、前記水性媒体を含み、更に必要に応じてその他の成分を含有してなる。

【0067】

- 水性媒体 -

前記水性媒体としては、細胞分散液における水性媒体と同様のものを用いることができる

【0068】

- その他の成分 -

前記その他の成分としては、細胞分散液におけるその他の成分と同様のものを用いることができる

【0069】

< その他の工程及びその他の手段 >

前記その他の工程としては、例えば、表面保護工程、塗装工程などが挙げられる。前記その他の手段としては、例えば、表面保護手段、塗装手段などが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0070】

- 表面保護工程及び表面保護手段 -

前記表面保護工程は、前記硬化液付与工程、又は前記焼結工程において形成した医療用デバイスに保護層を形成する工程である。前記表面保護工程を行うことにより、前記医療用デバイスを、例えば、そのまま使用等することができる耐久性等を前記医療用デバイスの表面に与えることができる。

前記保護層としては、例えば、耐水性層、耐候性層、耐光性層、断熱性層、光沢層などが挙げられる。

前記表面保護手段としては、公知の表面保護処理装置、例えば、スプレー装置、コーティング装置などが挙げられる。

10

【0071】

- 塗装工程及び塗装手段 -

前記塗装工程は、前記医療用デバイスに塗装を行う工程である。この塗装工程を行うことにより、前記医療用デバイスに所望の色に着色させることができる。前記塗装手段としては、公知の塗装装置、例えば、スプレー、ローラ、刷毛等による塗装装置などが挙げられる。

【0072】

ここで、図1に本発明で用いられる医療用デバイスの製造装置の一例を示す。この図1の医療用デバイスの製造装置は、造形側スラリー貯留槽1と供給側スラリー貯留槽2とを有し、これらのスラリー貯留槽は、それぞれ上下に移動可能なステージ3を有し、該ステージ上にスラリー材料からなる層を形成する。

20

造形側スラリー貯留槽1の上には、該スラリー貯留槽内の液体（スラリー材料）に向けて硬化液4を吐出するインクジェットヘッド5を有し、更に、供給側スラリー貯留槽2から造形側スラリー貯留槽1にスラリー材料を供給すると共に、造形側スラリー貯留槽1のスラリー材料層表面を均す、均し機構6（以下、リコーターということがある）を有する。

【0073】

造形側スラリー貯留槽1のスラリー材料上にインクジェットヘッド5から硬化液4を滴下する。このとき、硬化液4を滴下する位置は、最終的に造形したい立体形状を複数の平面層にスライスした二次元画像データ（スライスデータ）により決定される。

30

一層分の描画が終了した後、供給側スラリー貯留槽2のステージ3を上げ、造形側スラリー貯留槽1のステージ3を下げる。その差分のスラリー材料を、均し機構6によって、造形側スラリー貯留槽1へと移動させる。

【0074】

このようにして、先に描画したスラリー材料層面上に、新たなスラリー材料層が一層形成される。このときのスラリー材料層一層の厚みは、数十 μm 以上100 μm 以下程度である。前記新たに形成されたスラリー材料層上に、更に二層目のスライスデータに基づく描画を行い、この一連のプロセスを繰り返して医療用デバイスを得、図示しない加熱手段で加熱乾燥させることで造形物が得られる。

【0075】

40

図2に、本発明で用いられるスラリー積層造形装置の他の一例を示す。図2の医療用デバイスの製造方法は、原理的には図1と同じものであるが、液体（スラリー材料）の供給機構が異なる。即ち、供給側スラリー貯留槽2は、造形側スラリー貯留槽1の上方に配されている。一層目の描画が終了すると、造形側スラリー貯留槽1のステージ3が所定量降下し、供給側スラリー貯留槽2が移動しながら、所定量のスラリー材料を造形側スラリー貯留槽1に落下させ、新たなスラリー材料層を形成する。その後、均し機構6で、液体（スラリー材料）層を圧縮し、かさ密度を上げると共に、スラリー材料層の高さを均一に均す。

図2に示す構成の医療用デバイスの製造装置によれば、2つのスラリー貯留槽を平面的に並べる図1の構成に比べて、装置をコンパクトにできる。

50

【0076】

本発明の医療用デバイスの製造方法及び本発明の医療用デバイスの製造装置によれば、複雑な立体形状の医療用デバイスを、本発明の前記液体および硬化液等を用いて、簡便かつ効率良く製造することができる。こうして得られた医療用デバイスは、生体（軟）組織との接着性が良好であるのみならず、所望の表面性状を有し、寸法精度に優れ、微細な凹凸、曲面なども再現できるので、美的外観にも優れ、高品質であり、各種用途に好適に使用される。

【0077】

前記医療用デバイスの細胞毒性としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜公知の *in vitro* 検定を選択することができ、例えば、(i) テトラゾリウム塩 3 - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2, 5 - ジフェニルテトラゾリウムプロミドを用いたミトコンドリア還元酵素の活性を測定する、比色活性である、MTT 検定；(ii) XTT 及び WST 検定のような他のテトラゾリウム塩及びホルマゼン色素を用いる同様な検定；(iii) トリパンプルー (TB) 検定；(iv) スルホローダミン B (SRB) 検定；及び (v) クローン原性検定などが挙げられる。

更に、細胞のネクロシス及びアポトーシスのレベルを測定するための、当業者に既知の方法を、カチオン性脂質又は薬剤が細胞毒性活性を持つかどうか決定するために用いることができる。

なお、前記アポトーシスを測定するためのこのような方法としては、例えば、TUNEL 検定、カスパーゼ活性の測定、DNA 断片化、ポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ (PARP) 活性化、ミトコンドリアチトクローム C 流出、アポトーシス誘発性因子 (AIF) 移行、及び Annexin - V 染色が含まれるが、これらに制限されない。

【実施例】

【0078】

以下、本発明の実施例について説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

以下の実施例及び比較例では、立体造形（積層造形）を用い、型を用いずに積層造形物を製造した例を示したが、これらに制限されるものではない。

なお、医療用デバイスの空隙率は、下記式を用いて求めた。

$$\text{空隙率 (\%)} = [(\text{真密度} - \text{タップ密度}) / \text{真密度}] \times 100$$

前記式中の前記真密度、及びタップ密度は、粉体特性評価装置（装置名：パウダテスタ（登録商標）PT - X、ホソカワミクロン株式会社製）を用いて測定した。

【0079】

（液体（スラリー材料）の調製例 1）

<セラミックス粒子 1 の合成>

20 質量%のオキシ塩化ジルコニウム水溶液に、イットリア及びジルコニアの換算モル比（イットリア：ジルコニア）が 2.8 : 97.2 となるように、18 質量%の塩化イットリウム水溶液を混合した。これに、塩化ナトリウムをオキシ塩化ジルコニウム全量に対して、0.5 質量%添加して溶解した。

次いで、得られた水溶液に塩化アルミニウムをジルコニア全量に対して、アルミナとして 0.4 質量%となるように添加し溶解した。この水溶液を 200 の温度の空気内で噴霧乾燥し、乾燥粉末を得た。得られた乾燥粉末を、空気中で 1,000 の温度で焼成し、仮焼粉末を合成した。得られた仮焼粉末の単斜晶相率は 8.2%であった。この仮焼粉末を、湿式アトライターで粉碎して 30 質量%スラリーを得た。次に、得られたスラリーを、目開き 0.5 μm のメンブレンフィルターにて希釈及びろ過濃縮を繰り返し、ろ過水の電気伝導度が 20 μS 以下になるまで繰り返し洗浄して、セラミックス粒子 1（ジルコニア粒子）を合成した。

【0080】

<液体（スラリー材料）1 の調製>

セラミックス粒子 1（ジルコニア粒子）130.0 質量部、ポリアクリル酸（PAA、

株式会社日本触媒製、A S - 5 8) 5 . 0 質量部、可塑剤としてのフタル酸ベンジルブチル (和光純薬工業株式会社製) 1 0 . 0 質量部、セラミックス分散剤 (マリアリム、日油株式会社製、A K M - 0 5 3 1) 1 . 5 質量部、及びエタノール 6 0 質量部を混合し、直径 3 m m のジルコニアビーズにて 3 時間ビーズミル分散することで液体 (スラリー材料) 1 を得た。

【 0 0 8 1 】

得られた液体 (スラリー材料) 1 中のセラミックス粒子の体積平均粒径について、以下のように測定した。

- セラミックス粒子の体積平均粒径 -

前記液体 (スラリー材料) 1 中における前記セラミックス粒子の体積平均粒径は、装置名 : L A - 9 2 0 (株式会社堀場製作所製) を用いて測定した。L A - 9 2 0 の測定の際に L A - 9 2 0 専用アプリケーション (V e r . 3 . 3 2) (株式会社堀場製作所製) を用いて解析を行った。具体的にはクロロホルムで光軸調整した後、バックグラウンドを測定した。その後、循環を開始し前記液体 (スラリー材料) を滴下した。透過率が安定したことを確認した後超音波を下記条件で照射した。照射した後に透過率の値が 7 0 % 以上 9 5 % 以下の範囲となる条件で体積平均粒径を測定した。体積平均粒径の測定再現性の点から、前記 L A - 9 2 0 の透過率の値が 7 0 % 以上 9 5 % 以下となる条件で測定した。また、超音波照射後に透過率が前記値から外れた場合は再度測定を行った。前記透過率の値を得るために前記液体 (スラリー材料) の滴下量を調節した。なお、測定及び解析条件は、以下のように設定した。

[測定及び解析条件]

- ・データ取り込み回数 : 1 5 回
- ・相対屈折率 : 1 . 2 0
- ・循環 : 5
- ・超音波強度 : 7

【 0 0 8 2 】

(液体 (スラリー材料) の調製例 2 ~ 5)

< 液体 (スラリー材料) 2 ~ 5 の調製 >

液体 (スラリー材料) の調製例 1 において、下記表 1 の組成に変更した以外は、液体 (スラリー材料) の調製例 1 と同様にして、液体 (スラリー材料) 2 ~ 5 を得た。また、前記セラミックス粒子の体積平均粒径を、液体 (スラリー材料) の調製例 1 と同様にして測定した。

【 0 0 8 3 】

前記液体 (スラリー材料) 1 ~ 5 の組成、及びセラミックス粒子の体積平均粒径を下記表 1 に示す。

【 0 0 8 4 】

10

20

30

【表 1】

		液体				
		1	2	3	4	5
セラミックス粒子	ジルコニア粒子	130.0	130.0	—	—	—
	ニケイ酸リチウム粒子	—	—	130.0	—	130.0
	アルミナ粒子	—	—	—	130.0	—
有機化合物A	ポリアクリル酸	5.0	—	5.0	5.0	5.0
	変性ポリビニルアルコール	—	5.0	—	—	—
可塑剤	フタル酸ベンジルブチル	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
分散剤	セラミックス分散剤	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
溶剤	エタノール	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
セラミックス粒子の体積平均粒径 (μm)		0.2	0.2	0.2	0.2	1.0

【 0 0 8 5 】

なお、前記表 1 において、成分の商品名、及び製造会社名については下記の通りである。

- ・ニケイ酸リチウム粒子：合成品
- ・アルミナ粒子：日本軽金属株式会社製、商品名：MM - 2 2
- ・ポリアクリル酸：株式会社日本触媒製、商品名：AS - 5 8
- ・変性ポリビニルアルコール：日本酢ビ・ポパール株式会社製、商品名：AHF - 1 7
- ・フタル酸ベンジルブチル：和光純薬工業株式会社製
- ・セラミックス分散剤：日油株式会社製、商品名：マリアリム（登録商標）AKM - 0 5 3 1)

【 0 0 8 6 】

（硬化液の調製例 1）

< 硬化液 1 の調製 >

水 8 8 . 0 質量部と、ポリエチレンイミン（PEI、株式会社日本触媒製、SP - 2 0 0）1 2 . 0 質量部と、界面活性剤として Tween 2 0（東京化成工業株式会社製）0 . 5 質量部とを、ホモミキサーを用いて 3 0 分間分散させて、硬化液 1 を調製した。

【 0 0 8 7 】

（硬化液の調製例 2）

< 硬化液 2 の調製 >

硬化液の調製例 1 において、下記表 2 の組成に変更した以外は、硬化液の調製例 1 と同様に、硬化液 2 を得た。

【 0 0 8 8 】

前記硬化液 1 ~ 2 の組成を下記表 2 に示す。

【 0 0 8 9 】

【表 2】

		硬化液	
		1	2
有機化合物B	ポリエチレンイミン	12.0	—
	ポリビニルピロリドン	—	12.0
界面活性剤	Tween20	0.5	0.5
水		88.0	88.0

10

【0090】

なお、前記表 2 において、成分の商品名、及び製造会社名については下記の通りである。

- ・ポリエチレンイミン（PEI）：株式会社日本触媒製、商品名：SP-200、重量平均分子量（Mw）：10,000
- ・ポリビニルピロリドン（PVP）：株式会社日本触媒製、商品名：K-30、重量平均分子量（Mw）：10,000
- ・Tween20：東京化成工業株式会社製

【0091】

20

（実施例 1）

得られた液体（スラリー材料）1 と、前記硬化液 1 とを用いて、サイズ（長さ 70 mm × 巾 12 mm）の形状印刷パターンにより、医療用デバイス（積層造形物）1 を以下（1）～（3）のようにして作製した。

【0092】

（1）まず、図 1 に示したような医療用デバイスの製造装置を用いて、供給側粉末貯留槽から造形側粉末貯留槽に前記スラリー材料 1 を移送させ、前記支持体上に平均厚みが 100 μm のスラリー材料 1 からなる薄層を形成した。

【0093】

（2）次に、形成したスラリー材料 1 からなる薄層の表面に、前記硬化液 1 を、インクジェットプリンター（株式会社リコー製、SG7100）を用いてノズルから付与（吐出）し、前記スラリー材料 1 を硬化させた。このとき、多孔質部分はヘッドからの吐出チャンネル数を減らすことにより硬化し、緻密質部分は全チャンネルからの吐出により硬化するプロセス条件により制御して、前記硬化液 1 の付与量を調節した。

30

【0094】

（3）次に、前記（1）及び前記（2）の操作を所定の 3 mm の総平均厚みになるまで繰返し、硬化した前記スラリー材料 1 からなる薄層を順次積層して硬化物を得た。得られた硬化物を常温放置にて乾燥し、溶媒を揮発させて、医療用デバイスを製造した。得られた医療用デバイスに対し、医療用デバイスを水中に浸漬することにより、硬化していないスラリー材料成分を除去したところ、型崩れを生ずることはなかった。また、前記医療用デバイスの表面は、多孔質部分はヘッドからの吐出チャンネル数を減らすことにより硬化し、緻密質部分は全チャンネルからの吐出により硬化するプロセス条件により制御することにより、多孔質部分（空隙率：5%以上）と、緻密部分（空隙率：5%未満）を有していた。

40

【0095】

（実施例 2～12、及び比較例 1～3）

実施例 1 において、下記表 3 に示すように液体と硬化液とを組み合わせた以外は、実施例 1 と同様にして、医療用デバイスを作製した。作製した医療用デバイスの表面は、前記プロセス条件により制御することにより、多孔質部分（空隙率：5%以上）と、緻密部分（空隙率：5%未満）を有していた。

50

【 0 0 9 6 】

< 寸法精度 >

次に、得られた医療用デバイスについて、目視にて観察し、下記評価基準に基づいて、寸法精度を評価した。結果を下記表 3 に示した。

[評価基準]

：得られた医療用デバイスの表面が滑らかで美麗であり、反りも生じていない状態

：得られた医療用デバイスの表面に若干の歪みと僅かに反りが生じている状態

×：得られた医療用デバイスの表面に歪みが生じており、激しく反りが生じている状態

【 0 0 9 7 】

前記(3)で得られた医療用デバイスについて、前記寸法精度を評価した後、以下(4)のようにして焼結処理を行い、焼結後の医療用デバイスの焼結体を作製した。

(4)セラミックス粒子としてジルコニア粒子を用いた医療用デバイスは、焼結炉内で空気環境下、1,500 での焼結処理を行った。

セラミックス粒子としてニケイ酸リチウム粒子を用いた医療用デバイスは、空気環境下、900 での焼結処理を行った。

セラミックス粒子としてアルミナ粒子を用いた医療用デバイスは、空気環境下、1,200 での焼結処理を行った。

これらの医療用デバイスの焼結体は完全に一体化された構造体であり、硬質の床に叩きつけても破損等が生じなかった。

【 0 0 9 8 】

前記(4)の焼結後の医療用デバイスの表面の算術平均粗さ(Ra)は、JIS B 0601:2013に基づいて測定した。

【 0 0 9 9 】

< 細胞分散液の調製 >

マウス頭蓋冠由来細胞MC3T3-E1細胞株 凍結細胞(DSファーマバイオメディカル株式会社製、細胞濃度： 1.0×10^5 個/mL)10mL、Alpha・MEM+FBSS10質量%水性媒体(DSファーマバイオメディカル株式会社製)10mLを混合して、細胞分散液を得た。

【 0 1 0 0 】

< 成長因子含有液の調製 >

成長因子であるフィブロネクチン(細胞接着因子、商品名：フィブロネクチン溶液、ヒト血漿由来、和光純薬工業株式会社製)10mLを20mmol/LのTris-HCl+450mmol/LのNaCl+12質量%グリセロール水溶液で10倍希釈して、成長因子含有液を得た。

【 0 1 0 1 】

次に、前記(4)で得られた焼結後の医療用デバイスの表面に、下記表3に示すように前記細胞分散液、又は成長因子含有液を、インクジェットプリンター(株式会社リコー製、SG7100)を用いてノズルから付着量 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ となるように付与(吐出)し、前記医療用デバイス表面に細胞又は成長因子を固定化させた。

【 0 1 0 2 】

< 医療用デバイスの細胞接着性 >

ウェルに収容した細胞の培養液(5質量%牛胎仔血清添加MEM培地)に約 3×10^4 個のV79細胞(チャイニーズハムスター肺由来繊維芽細胞)を播種して、37にて4時間静置したのち、医療用デバイス1をウェルに入れた。その状態にて隔日にて培地交換し2週間培養した後、医療用デバイスにおける多孔質部分上及び緻密部分上の細胞数を自動セルカウンター(商品名：Countess Automated Cell Counter、invitrogen社製)を用いて測定した。その後、得られた細胞数から、下記式により細胞増殖率(%)を算出した。得られた細胞増殖率(%)の値から、下記評価基準に基づいて、細胞の「接着性」を評価した。

細胞増殖率(%) = (2週間培養後の医療用デバイス上の細胞数) / (培養前の医療用デバイス上の細胞数) × 100

[多孔質部分の評価基準]

：細胞増殖率が300%以上

：細胞増殖率が100%以上300%未満

×：細胞増殖率が100%未満

[緻密部分の評価基準]

：細胞増殖率が100%未満

：細胞増殖率が100%以上300%未満

×：細胞増殖率が300%以上

10

【0103】

<多孔質部分の組織接着性>

医療用デバイスの多孔質部分のみを12週齢ICR雄性マウス(三協ラボサービス株式会社から購入)の歯肉組織に埋め込み、目視にて状態を確認し、下記評価基準に基づいて、「組織接着性」を評価した。

[評価基準]

：医療用デバイスの多孔質部分が30日以下にて周辺組織と接着し、かつ、歯肉と多孔質部分との間の隙間において炎症が起こっていない状態

：医療用デバイスの多孔質部分が30日超90日以下にて周辺組織と接着し、かつ、歯肉と多孔質部分との間の隙間において炎症が起こっていない状態

20

×：医療用デバイスの多孔質部分が90日超でも周辺組織と接着せず、歯肉と多孔質部分との間の隙間において炎症が起きている状態

【0104】

<緻密部分の組織接着性>

医療用デバイスの緻密部分のみを12週齢ICR雄性マウス(三協ラボサービス株式会社から購入)の背中を切開して皮下に埋め込み、その後、切開部を縫合した。下記評価基準に基づいて、「組織接着性」を評価した。

[評価基準]

：得られた医療用デバイスが90日経っても周辺組織とほとんど接着せず、再切開して容易に取り除ける状態

30

：得られた医療用デバイスが90日で周辺組織と接着したが、30日では周辺組織と殆ど接着せず、再切開して容易に取り除ける状態

×：得られた医療用デバイス30日で周辺組織と強固に接着し、周辺組織をメスで切除しないと取り除けない状態

【0105】

【表 3】

		液体	硬化液	細胞	成長因子	算術平均粗さ (Ra) (μm)		評価結果						
						多孔質部分	緻密部分	細胞接着性		組織接着性		寸法精度		
								多孔質部分	緻密部分	多孔質部分	緻密部分			
実施例	1	1	1	—	—	4.9	1.1	○	○	△	○	○	10	
	2	2	1	—	—	5.2	1.3	○	○	△	○	○		
	3	3	1	—	—	4.8	1.2	○	○	△	○	○		
	4	4	1	—	—	5.1	1.1	○	○	△	○	○		
	5	5	1	—	—	11.4	1.6	○	○	△	○	○		
	6	1	2	—	—	5.6	1.3	○	○	△	○	○		
	7	1	1	MC3T3-E1	—	—	4.9	1.1	○	○	○	○	○	20
	8	1	1	—	フィブロネクチン	4.9	1.1	○	○	○	○	○		
	9	1	1	MC3T3-E1	—	—	4.9	1.1	○	○	○	○	○	
	10	1	1	—	—	20.0	1.4	△	○	△	○	△		
	11	1	1	—	—	2.0	0.8	△	○	△	○	○		
	12	1	1	—	—	7.9	1.9	○	○	△	△	○		
比較例	1	1	1	—	—	21.0	1.4	×	○	○	○	×	30	
	2	1	1	—	—	1.9	1.2	×	○	×	○	○		
	3	1	1	—	—	4.8	2.0	○	△	○	×	○		

【0106】

本発明の態様としては、例えば、以下のとおりである。

- < 1 > 多孔質部分と、緻密部分と、を有し、
前記多孔質部分の表面の算術平均粗さが、 $2.0\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下であり、
前記緻密部分の表面の算術平均粗さが、 $2.0\ \mu\text{m}$ 未満であることを特徴とする医療用デバイスである。
- < 2 > 前記多孔質部分の表面の算術平均粗さが、 $2\ \mu\text{m}$ 以上 $10\ \mu\text{m}$ 以下である前記< 1 >に記載の医療用デバイスである。
- < 3 > 前記緻密部分の表面の算術平均粗さが、 $1.0\ \mu\text{m}$ 未満である前記< 1 >から< 2 >のいずれかに記載の医療用デバイスである。
- < 4 > 積層造形物である前記< 1 >から< 3 >のいずれかに記載の医療用デバイスである。
- < 5 > 前記積層造形物が、セラミックスである前記< 4 >に記載の医療用デバイスである。
- < 6 > 前記セラミックスが、ジルコニア、アルミナ、及びニケイ酸リチウムから選択される少なくとも1種を含む前記< 5 >に記載の医療用デバイスである。
- < 7 > 前記多孔質部分が、細胞及び成長因子の少なくともいずれかを含む前記< 1 >から< 6 >のいずれかに記載の医療用デバイスである。
- < 8 > 前記細胞が、歯肉繊維芽細胞、歯肉上皮前駆細胞、骨芽細胞、及び破骨細胞から選択される少なくとも1種である前記< 7 >に記載の医療用デバイスである。

10

20

30

40

50

< 9 > 前記成長因子が、骨形成因子、及び細胞接着因子の少なくともいずれかである前記< 7 >から< 8 >のいずれかに記載の医療用デバイスである。

< 10 > 歯科用補綴物である前記< 1 >から< 9 >のいずれかに記載の医療用デバイスである。

< 11 > 前記歯科用補綴物が、人工歯である前記< 10 >に記載の医療用デバイスである。

< 12 > 前記人工歯が、インプラント、有床義歯、及び差し歯から選択される少なくとも1種である前記< 11 >に記載の医療用デバイスである。

< 13 > 体積平均粒径が1 μm未満であるセラミックス粒子、及び有機化合物Aを含む液体を用いて液体層を形成する層形成工程と、

前記液体層の所定領域に、前記有機化合物Aと架橋反応を示す有機化合物Bを含む硬化液を付与する硬化液付与工程と、を複数回繰り返し、

前記< 1 >から< 12 >のいずれかに記載の医療用デバイスを製造することを特徴とする医療用デバイスの製造方法である。

< 14 > 細胞及び成長因子の少なくともいずれかをインクジェット用ノズルから吐出し、所定領域に付与する工程をさらに含む前記< 13 >に記載の医療用デバイスの製造方法である。

< 15 > 前記有機化合物Aが、変性ポリビニルアルコール、及びポリアクリル酸の少なくともいずれかである前記< 13 >から< 14 >のいずれかに記載の医療用デバイスの製造方法である。

< 16 > 前記有機化合物Bが、ポリエチレンジミン、及びポリビニルピロリドンの少なくともいずれかである前記< 13 >から< 15 >のいずれかに記載の医療用デバイスの製造方法である。

< 17 > 体積平均粒径が1 μm未満であるセラミックス粒子、及び有機化合物Aを含む液体を用いて液体層を形成する層形成手段と、

前記液体層の所定領域に、前記有機化合物Aと架橋反応を示す有機化合物Bを含む硬化液を付与する硬化液付与手段と、を有し、

前記< 1 >から< 12 >のいずれかに記載の医療用デバイスを製造することを特徴とする医療用デバイスの製造装置である。

< 18 > 細胞及び成長因子の少なくともいずれかをインクジェット用ノズルから吐出し、所定領域に付与する付与手段をさらに有する前記< 17 >に記載の医療用デバイスの製造装置である。

< 19 > 前記有機化合物Aが、変性ポリビニルアルコール、及びポリアクリル酸の少なくともいずれかである前記< 17 >から< 18 >のいずれかに記載の医療用デバイスの製造方法である。

< 20 > 前記有機化合物Bが、ポリエチレンジミン、及びポリビニルピロリドンの少なくともいずれかである前記< 17 >から< 19 >のいずれかに記載の医療用デバイスの製造方法である。

【0107】

前記< 1 >から< 12 >のいずれかに記載の医療用デバイス、前記< 13 >から< 16 >のいずれかに記載の医療用デバイスの製造方法、及び前記< 17 >から< 20 >のいずれかに記載の医療用デバイスの製造装置は、従来における前記諸問題を解決し、前記本発明の目的を達成することができる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0108】

【特許文献1】特表2003-531034号公報

【特許文献2】特開2011-21218号公報

【符号の説明】

【0109】

10

20

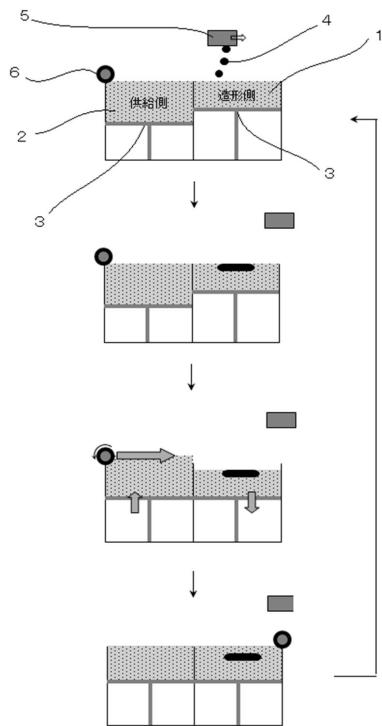
30

40

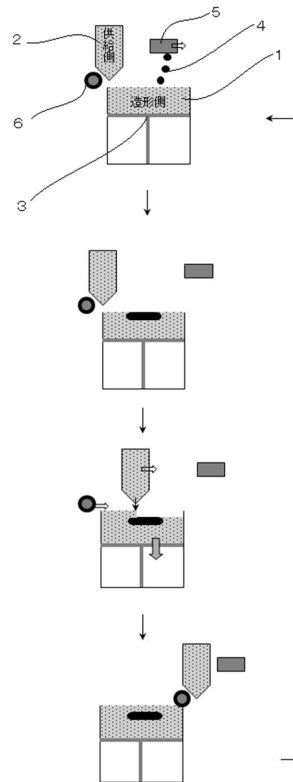
50

4 硬化液

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
B 3 3 Y	30/00	(2015.01)	B 3 3 Y	30/00	
A 6 1 C	13/00	(2006.01)	A 6 1 C	13/00	Z
A 6 1 K	6/882	(2020.01)	A 6 1 K	6/06	A
A 6 1 K	6/887	(2020.01)	A 6 1 K	6/083	5 0 0

(72)発明者 新美 達也
東京都大田区中馬込1丁目3番6号 株式会社リコー内

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 特開2013-248052(JP,A)
特開2012-024395(JP,A)
特表2016-505525(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 L 2 7 / 1 4
A 6 1 C 1 3 / 0 0
A 6 1 K 6 / 0 6
A 6 1 K 6 / 0 8 3
A 6 1 L 2 7 / 5 6
B 2 9 C 6 7 / 0 0
B 3 3 Y 1 0 / 0 0
B 3 3 Y 3 0 / 0 0
B 3 3 Y 8 0 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)