

---

【54】名稱：關節軟骨組織修補用複合式支架及其製備方法  
COMPOSITE SCAFFOLD FOR REMEDYING ARTICULAR CARTILAGE TISSUE AND  
PREPARATION THEREOF

【21】申請案號：094139017

【22】申請日：中華民國94(2005)年11月7日

【72】發明人：黃大仁 HUANG, TA JEN

【71】申請人：國立清華大學 NATIONAL TSING HUA UNIVERSITY  
新竹市光復路2段101號

【74】代理人：陳展俊

1

2

[57]申請專利範圍：

1. 一種關節軟骨組織修補用複合式支架，包含：  
一仿關節的硬骨區的下多孔性陶瓷層；  
一仿關節的軟骨區底層的上多孔性陶瓷層；及  
一介於該下及上多孔性陶瓷層之間且連結兩者之緻密性陶瓷分隔層；及  
選擇性的一仿關節的軟骨區中間層
5. 的多孔性生物高分子支架層，其接著於該上多孔性陶瓷層。
2. 如申請專利範圍第1項的複合式支架，其中該分隔層為硬化或燒結的磷酸鈣骨水泥、硫酸鈣骨水泥或者生物玻璃(bioglass)，其孔徑小於5微米( $\mu\text{m}$ )。
3. 如申請專利範圍第2項的複合式支架，其中該分隔層為硬化或燒結的磷酸鈣骨水泥。
- 10.

4. 如申請專利範圍第 3 項的複合式支架，其中該磷酸鈣骨水泥包含磷酸三鈣鹽(tricalcium phosphate)粉末。
5. 如申請專利範圍第 2 項的複合式支架，其中該分隔層具有小於 1 毫米(mm)的厚度。
6. 如申請專利範圍第 1 項的複合式支架，其包含該多孔性生物高分子支架層。
7. 如申請專利範圍第 6 項的複合式支架，其中該多孔性生物高分子支架層為明膠或膠原蛋白。
8. 如申請專利範圍第 7 項的複合式支架，其中該明膠或膠原蛋白為經過交聯劑處理之交聯的明膠或膠原蛋白。
9. 如申請專利範圍第 6 項的複合式支架，其中該多孔性生物高分子支架層具有 90-95 體積%的孔隙度及 200-500 微米( $\mu\text{m}$ )的孔徑。
10. 如申請專利範圍第 6 項的複合式支架，其中該多孔性生物高分子支架層具有 1-3 毫米(mm)的厚度。
11. 如申請專利範圍第 1 項的複合式支架，其中該下多孔性陶瓷層為硬化或燒結的磷酸鈣骨水泥、硫酸鈣骨水泥或者生物玻璃，其具有 20-30 體積%的孔隙度及 100-200 微米( $\mu\text{m}$ )的孔徑。
12. 如申請專利範圍第 11 項的複合式支架，其中該下多孔性陶瓷層為燒結的磷酸鈣骨水泥。
13. 如申請專利範圍第 12 項的複合式支架，其中該磷酸鈣骨水泥包含聚合磷酸鈣鹽(calcium polyphosphate)粉末。
14. 如申請專利範圍第 11 項的複合式支架，其中該下多孔性陶瓷層具有 2-5 毫米(mm)的厚度。
15. 如申請專利範圍第 1 項的複合式支

5. 架，其中該上多孔性陶瓷層為硬化或燒結的磷酸鈣骨水泥、硫酸鈣骨水泥或者生物玻璃，其具有 10-50 體積%的孔隙度及 50-300 微米( $\mu\text{m}$ )的孔徑。
16. 如申請專利範圍第 15 項的複合式支架，其中該上多孔性陶瓷層為燒結的磷酸鈣骨水泥。
17. 如申請專利範圍第 16 項的複合式支架，其中該磷酸鈣骨水泥包含聚合磷酸鈣鹽(calcium polyphosphate)粉末。
18. 如申請專利範圍第 15 項的複合式支架，其中該上多孔性陶瓷層具有 0.2-2 毫米(mm)的厚度。
19. 如申請專利範圍第 1 項的複合式支架，其為一圓柱體，直徑介於 5-20 毫米(mm)。
20. 如申請專利範圍第 6 項的複合式支架，其進一步包含貼附、生長於該多孔性生物高分子支架層的軟骨細胞與組織。
21. 一種製備關節軟骨組織修補用複合支架的方法，包含下列步驟：
  - a) 壓製一第一多孔性陶瓷前驅物粉末以形成一下多孔性陶瓷層生胚；
  - b) 於該下多孔性陶瓷層生胚的一表面上放置一緻密性陶瓷分隔層，或於該表面上塗佈一層由緻密性陶瓷前驅物粉末與一水溶液混合所形成的糊，硬化該糊而於該表面上形成一緻密性陶瓷分隔層；
  - c) 將一中空柱狀模具置於該分隔層上，及將一第二多孔性陶瓷前驅物粉末注入於該模具內，於是該第二多孔性陶瓷前驅物粉末被堆疊於該分隔層上；或者壓製一第二多孔性陶瓷前驅物粉末以形成一上多孔性陶瓷層生胚，再將其放置於該分隔層上；及

d)燒結步驟c)所獲得的疊置結構，於是形成一具有上多孔性陶瓷層、分隔層及下多孔性陶瓷層的三明治結構。

22.如申請專利範圍第21項的方法，其進一步包含：

e)準備一生物高分子溶液；

f)將一中空柱狀模具置於該三明治結構的上多孔性陶瓷層上，及將該生物高分子溶液注入於該模具內，形成該生物高分子溶液的一貯池，再冷卻該貯池成膠狀物後取掉模具；

g)將該膠狀物與一含有交聯劑的水溶液接觸，而形成交聯的高分子柱狀物；及

h)清洗該交聯的高分子柱狀物，再經冷凍乾燥後形成一附著於該上多孔性陶瓷層的多孔性生物高分子支架層。

23.如申請專利範圍第21項的方法，其進一步包含：

e)準備一含有生物高分子及交聯劑的水溶液；

f)將一中空柱狀模具置於該三明治結構的上多孔性陶瓷層上，及將該水溶液注入於該模具內，形成該生物高分子溶液的一貯池，再冷卻該貯池成膠狀物後取掉模具；

g)靜置形成交聯的高分子柱狀物；

及

h)清洗該交聯的高分子柱狀物，再經冷凍乾燥後形成一附著於該上多孔性陶瓷層的多孔性生物高分子支架層。

24.如申請專利範圍第22或23項的方法，其進一步包含：

i)浸潤該多孔性生物高分子支架層，再經冷凍乾燥以形成一更新結構的多孔性生物高分子支架層。

圖式簡單說明：

5. 圖1為本發明的一較佳具體實施例的關節軟骨組織修補用複合式支架的剖視示意圖。

10. 圖2A為使用5重量%的明膠水溶液冷卻成膠後，經0.5重量%的戊二醛(glutaraldehyde，簡稱GA)水溶液交聯，再經一次冷凍乾燥後所得的多孔性明膠支架的SEM照片。

15. 圖2B為使用5重量%的明膠水溶液冷卻成膠後，經0.5重量%的茜草(genipin，簡稱GP)水溶液交聯，再經一次冷凍乾燥後所得的多孔性明膠支架的SEM照片。

20. 圖2C為使用5重量%的明膠水溶液冷卻成膠後，經0.5重量%的GA水溶液交聯，再經二次冷凍乾燥後所得的多孔性明膠支架的SEM照片。

25. 圖2D為使用5重量%的明膠水溶液冷卻成膠後，經0.5重量%的GP水溶液交聯，再經過二次冷凍乾燥後所得的多孔性明膠支架的SEM照片。

30. 圖3A為經GP交聯再經過二次冷凍乾燥後所得的多孔性明膠支架植入 $5 \times 10^6$ 細胞，培養三十天後，將多孔性明膠支架作石蠟包埋，再作組織切片及H&E染色的光學顯微鏡放大照片。

35. 圖3B為經GP交聯再經過二次冷凍乾燥後所得的多孔性明膠支架植入 $5 \times 10^6$ 細胞，培養三十天後，將多孔性明膠支架作石蠟包埋，再作組織切片及H&E染色的光學顯微鏡放大照片。

(4)

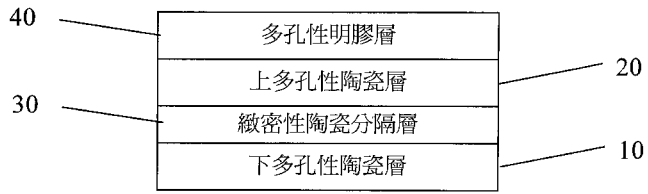


圖 1

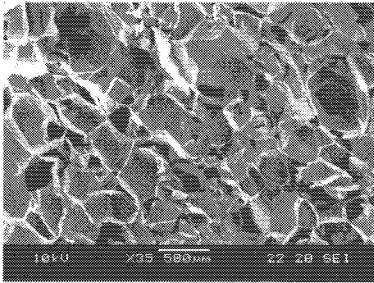


圖 2A

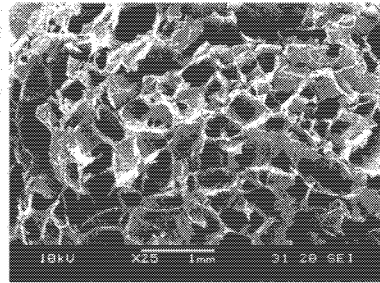


圖 2B

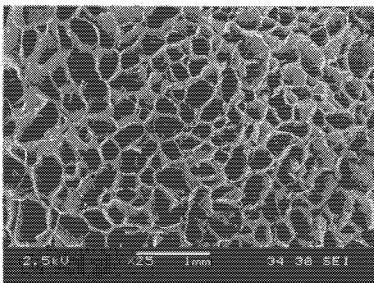


圖 2C

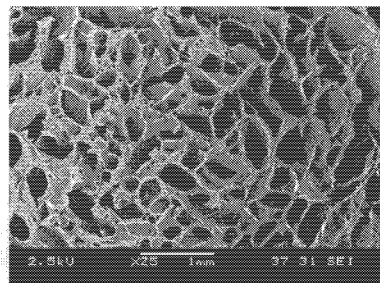


圖 2D

(5)

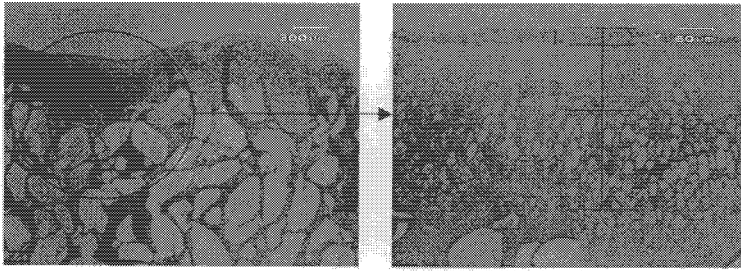


圖 3A

圖 3B

