

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2015年4月2日 (02.04.2015)



(10) 国际公布号  
WO 2015/043496 A1

- (51) 国际专利分类号:  
A61L 31/04 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/087498
- (22) 国际申请日: 2014年9月26日 (26.09.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201310446620.3 2013年9月26日 (26.09.2013) CN
- (71) 申请人: 上海微创医疗器械(集团)有限公司 (SHANGHAI MICROPORIT MEDICAL (GROUP) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区牛顿路501号, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 姜洪焱 (JIANG, Hongyan); 中国上海市浦东新区张江高科技园区牛顿路501号, Shanghai 201203 (CN)。 康亚红 (KANG, Yahong); 中国上海市浦东新区张江高科技园区牛顿路501号, Shanghai 201203 (CN)。 侯娟 (HOU, Juan); 中国上海市浦东新区张江高科技园区牛顿路501号, Shanghai 201203 (CN)。 汪璟 (WANG, Jing); 中国上海市浦东新区张江高科技园区牛顿路501号, Shanghai 201203 (CN)。 罗七一 (LUO, Qiyi); 中国上海市浦东新区

张江高科技园区牛顿路501号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 中原信达知识产权代理有限责任公司 (CHINA SINDA INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市西城区金融街19号富凯大厦B座11层, Beijing 100033 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

[ 见续页 ]

(54) Title: BONE INJURY REPAIR AND FIXATION INSTRUMENT AND METHOD OF MANUFACTURING SAME

(54) 发明名称: 一种骨损伤修复固定器械及其制备方法

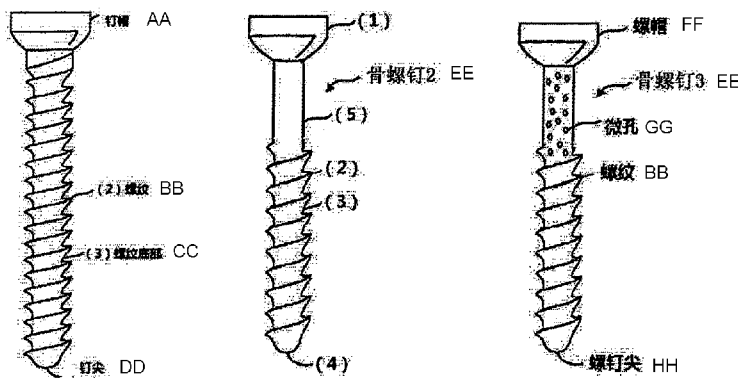


FIG. 1

- AA NAIL CAP
- BB THREAD
- CC THREAD BOTTOM
- DD NAIL TIP
- EE BONE SCREW
- FF SCREW CAP
- GG PORE
- HH SCREW TIP

(57) Abstract: A bone injury repair fixation instrument and a method of manufacturing same. A crosslinked biodegradable polymer material is adopted for the instrument. The polymer material is a homopolymer of monomers, a copolymer of multiple monomers or a blend of 2 or 3 kinds of the homopolymer and copolymer, and has a three-dimensional crosslinked network structure. The instrument comprises a bone nail, a bone screw, a bone plate or a fixing support, and has great mechanical performance, structural stability, controllable degradation speed, and excellent biocompatibility.

(57) 摘要: 一种骨损伤修复固定器械及其制备方法, 其中所述器械采用交联型生物可降解高分子材料, 所述高分子材料为一种单体的均聚物、多种单体的共聚物或2-3种所述均聚物、共聚物的共混物, 具有三维交联网络结构。所述器械包括骨钉, 骨螺钉, 骨板或固定架, 具有高的力学性能, 结构稳定性, 降解速度可控, 拥有优越的生物相容性。



WO 2015/043496 A1

RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, **本国际公布:**  
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, — 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。  
TG)。

## 一种骨损伤修复固定器械及其制备方法

### 技术领域

5 本发明涉及医疗器械领域。更具体而言，本发明涉及一种骨损伤修复固定器械及其制备方法。

### 背景技术

10 骨创伤是外科临床常见的疾病。随着人口结构的老龄化、交通和制造业的发展、环境污染的日益严重，由于骨创伤需要使用骨修复的患者数量在不断攀升。骨组织的病变和损伤直接影响着人们的生活质量，故骨组织的修复一直以来都是人们非常关注的医学研究课题。采用人工材料植入体内修复或替代病变及损伤骨组织是临床上主要的治疗方法。

15 在修复骨折、骨断裂或其他类型的骨修复过程中，通常是使用骨钉、钉状物、骨螺钉、骨板等将损坏的骨组织接合在一起，促使骨组织重新生长和康复。这些骨钉、钉状物、骨螺钉和骨板一般是由金属材料，比如不锈钢、镍钛合金、陶瓷或者高分子材料制备的。可吸收的高分子材料在近年来获得了广泛的关注，例如聚乳酸、聚乙交酯及其共聚物在骨折固定系统中获得成功的应用。这些骨科固定器件有不同的形状和大小，以便提供特殊的功能。骨螺钉固定件通常是插入事先在被修复骨里钻造的螺丝孔里面。骨钉或钉状物区别于骨螺钉在于没有螺纹和螺帽，通常被用在提高骨的坚硬性而不是提供压缩功能。

20 骨板的作用是将骨或骨的其他部分紧密地结合在一起。骨板通常是使用骨螺钉固定的。固定架(anchor)被用作缝合的附件使用。

25 金属、陶瓷和高分子材料骨固定装置不是没有问题的。医用金属材料主要有不锈钢、钴、铬、镍基合金、钛合金，以及贵金属金、铂等。其最大的优点：强度高，工艺成熟，成本较低，方便改变形状以

30

适应骨的外形轮廓，而且易于保存。但其也存在显著的缺陷：金属材料与骨组织的机械相容性和组织相容性差，机械性能的不匹配将导致应力分布不均匀，会使植入体与骨产生相对运动引起松动和脱位，易造成骨质疏松、骨吸收或骨萎缩且又易出现二次骨折；组织相容性差，缺乏足够的机械应力刺激易导致初期骨愈合延迟。金属内固定物比如金属钉和骨螺钉通常在使用后需经二次手术取出，再次给病人造成巨大的痛苦。对病人造成二次创伤同时也使得被修复骨支撑力减弱。

无机非金属材料主要是一系列磷酸钙基生物陶瓷(包括  $\alpha$ -磷酸三钙、 $\beta$ -磷酸三钙、磷酸氧四钙等)、羟基磷灰石(HA)、生物玻璃和硅灰石等。生物医用的无机非金属材料具有优异的生物活性，但存在脆性大和耐磨性差的缺陷。

医用高分子材料又分为天然高分子材料和合成高分子材料两种，其中天然高分子材料主要有多糖类和蛋白质两大类，常用的有：壳聚糖和胶原蛋白；合成高分子材料按主链结构特征分为聚酯类、聚酸酐类、聚酰胺类、聚磷酯类等，常用的有聚乙交酯(聚羟基乙酸，polyglycolic acid, PGA)、聚丙交酯(聚乳酸，polylactic acid, PLA)、聚- $\beta$ -羟丁酸(poly- $\beta$ -hydroxybutyrate, PHB)及它们的共聚物和复合物等，一般都为线性聚合物。高分子材料有着金属材料 and 无机非金属材料不可比拟的柔韧性。自 1965 年始，人们已经尝试用可降解高分子材料代替传统的金属材料作骨折内固定装置。随着可降解内固定物应用于骨折治疗，临床已显示出明显的优越性，其特点主要表现在：操作简单，具有植骨及诱导成骨作用，当材料降解失去强度的同时，应力逐渐转移至愈合的骨组织，避免了应力遮挡。无金属的腐蚀反应，不干扰放射影像。内固定材料可降解物被组织吸收，无需第二次手术，减少患者痛苦，总体费用低；无明显排异反应及感染，愈合相对较快。但在应用过程中，也出现了一些缺点，比如固定件的机械强度低，生物活性差，易磨损，储存困难，降解速率不可控，完全吸收时间过长，且存在断裂问题，术后需要牢靠有效的外固定，如石膏外固定，时间也

相对较长。对某些部位不适合，如张力较大的部位，其治疗骨折适应症有限，主要包括关节内骨折，松质骨骨折，管状骨骨折，截骨术，关节融合术等。

5           美国专利 No. 4,539,981 涉及一种可吸收内骨固定装置。该装置由特性粘度 4.5 以上、分子量非常高的 L-丙交酯聚合物制成。该聚合物含有低于 2%未反应的单体，并在选择的单体与催化剂比和温度条件下聚合。该装置可被人体吸收，并在骨愈合后无需取出。

10           欧洲专利申请 No. 0,266,146 A2 涉及一种可吸收抗断裂骨板，该骨板有助于内固定，并由可被人体吸收的材料(例如，如美国专利 4,539,981 中公开的聚丙交酯聚合物)制成。

15           美国专利 No.4,655,777 涉及一种制备生物可降解假体的方法，及其在骨板和整形外科装置中的应用，其中该假体由以可吸收纤维加强的生物可降解聚合物的复合体制成，所述纤维包括陶瓷粉末， $\beta$ -TCP，CaAl，生物可降解玻璃，CMP，尤其是磷酸钙纤维。该发明旨在组合陶瓷材料和聚合物材料两者的优点，同时消除两者的缺陷(脆性和强度)。

20           美国专利 No.5,108,755 公开生物可降解复合体，适于用作可植入医疗器械的构建材料。该复合体由生物可降解基材(例如聚原酸酯)和生物可降解加强材料(例如偏磷酸钙钠(CSM)纤维)制成。该发明旨在平衡复合体的强度和生物降解性。

25           美国专利 No.7378144 B2 涉及一种取向的聚合物可植入装置及其制备方法，所述装置包括可植入组织或骨固定装置。由于聚合物取向程度与物理性质(例如强度，弹性等)相关，通过提供较高程度的聚合物取向，该发明实现较高的强度。

30

上述专利或申请都是以线型可降解高分子材料尤其是聚乳酸或其共聚物为材料或将这些材料进一步加工，比如取向以增强材料的力学性能，来制备可降解骨钉，骨螺钉，骨板等固定件。主要问题是以这些材料制备的骨钉骨板等强度不够，容易断裂，降解时间过长等。

5

为了弥补上述骨损伤固定系统的不足，开发具有优异生物相容性，高机械强度，和降解可控的骨损伤固定系统势在必行。

### 发明内容

10 本发明的目的是设计一套用于固定修复骨折和骨损伤的可降解医疗器械，包括骨钉，骨螺钉，骨板，固定架，以及其制作方法。其中用于制备骨修复系统的材料是交联型可降解高分子(聚合物)材料，其具有三维交联网络结构，故其具有比线性高分子材料(比如，聚乳酸)更高的机械强度和韧性，容易储存，且可避免断裂，保证骨创伤部位在愈合初期的稳定性。此外，由于聚合物的单体组分和比例可调，使得材料具有可控的降解速率，可与骨组织修复的速率相匹配，避免愈合后期应力遮挡导致延迟性骨折，利于骨组织的修复与重建，加快其临床愈合，并且能够根据不同部位、不同产品的需求来控制调节骨科产品的降解速率。

20

本发明的骨折和骨损伤固定件可以设计成目前标准的金属或者高分子材料制作的骨科固定件，在此基础上设计出不同的结构，而且本发明制备这些固定件的材料是交联型可降解高分子材料。

25 具体而言，本发明涉及一种骨损伤修复固定器械，其特征在于所述器械采用交联型生物可降解高分子材料，所述高分子材料为一种单体的均聚物，多种单体的共聚物，或 2~3 种所述均聚物、共聚物的混合物，具有三维交联网络结构。

30 根据本发明，制备所述交联型可降解高分子材料的单体为左旋乳

酸、右旋乳酸、丙交酯、 $\epsilon$ -己内酯、水杨酸、碳酸酯、氨基酸及其衍生物。

根据本发明，所述共聚单体的比例在 95:5-50:50 之间。

5

本发明还涉及一种骨钉，其具有上述骨损伤修复固定器械的特征。

本发明还涉及一种骨螺钉，包括钉帽、螺杆、螺纹和顶尖，其具有上述骨损伤修复固定器械的特征。

10

本发明还涉及一种骨板或固定架，包括本体及在本体上设置的固定孔，其具有上述骨损伤修复固定器械的特征。

15

本发明还涉及一种上述骨损伤修复固定器械的制备方法，包括在成型加工前、成型加工中或成型加工后，进行交联处理。

根据本发明，所述成型加工采用注塑成型、注塑-激光切割成型、热压-激光切割成型、挤出成型或挤出-激光切割成型。

20

根据本发明，所述交联处理采用紫外交联、热反应交联、化学反应交联和/或物理交联。

根据本发明，通过在所述高分子材料末端基引入可交联基团，利用紫外交联或热反应交联的方式，形成三维网状交联共聚物。

25

根据本发明，所述可交联基团为含有双键的甲基丙烯酸、含有双键的丙烯酸、蒽（anthracene）、肉桂酸或香豆素(coumarin)。

30

根据本发明，所述高分子材料中加入交联剂，交联剂与所述高分子材料末端基发生化学反应，经过加热，形成三维网状交联共聚物。

根据本发明，所述交联剂是多手臂的，例如，由 2 臂线型、3 臂或 4 臂星形预聚体，优选 3 臂或 4 臂星形预聚体，经交联处理而成，末端基含有活性基团，例如异氰酸酯、环氧基团等。

5

根据本发明，所述交联剂是多手臂的，末端基含有不饱和烯烃的可交联基团，自身能发生交联反应形成三维网状结构，通过加热或紫外灯照射，与所述高分子材料形成半互穿网络结构。

10

根据本发明，将可降解高分子材料形成的所述固定器械进行辐射交联，而辐射交联选自电子束交联和伽马射线交联。

根据本发明，所述可降解高分子材料中加入少量，例如，0.5-5.0% 的三烯丙基异氰脲酸酯或者三甲基烯丙基异氰脲酸酯（TMAIC）以促进交联反应。

15

根据本发明，在所述成型加工时，对聚合物熔体施加取向力，使所述高分子材料分子取向，使得交联型聚合物拥有更高的力学性能。

20

根据本发明，在所述加工成型后对所述固定器械加温拉伸使所述高分子材料分子取向，所加温度在聚合物的玻璃化转变温度和熔点之间。

25

根据本发明，所述可降解高分子材料包括左旋聚乳酸、消旋聚乳酸、聚羟基乙酸、聚  $\epsilon$ -己内酯、聚三亚甲基碳酸酯、聚对二氧环己酮、聚氨基酸衍生碳酸酯、聚原酸酯可降解高分子材料中的一种，上述任何两种或三种可降解高分子材料的共混物，上述可降解高分子材料的合成单体与少量第二单体的共聚物。所述可降解材料之间的共聚方式包括但不限于接枝共聚、嵌段共聚和无规共聚等。三种共聚方式的单体都包括但不仅限于左旋乳酸、右旋乳酸、羟基乙酸(乙醇酸)、 $\epsilon$ -己内

30



酯、水杨酸、碳酸酯、氨基酸及其衍生物等中的两种或两种以上。所述高分子材料的分子量在 5,000 到 120 万之间，特性粘度在 0.1 到 9.0 dl/g 之间。

5           根据本发明，在合成线型或星形可降解聚合物时，通常会加入引发剂和催化剂。由含有两个羟基的引发剂合成线型预聚体，而由含有三个或四个羟基的引发剂合成星形预聚体。所述引发剂包括但不限于含有两个羟基的引发剂，如乙二醇，1,4-丁二醇，正十烷二醇，三丙二醇，三乙二醇，三乙二醇二甲基丙烯酸酯，三乙二醇二甲醚，三乙二醇单-11-巯基十一烷基醚，三乙二醇单丁醚，三乙二醇甲基醚甲基丙烯酸酯，分子量为 100-10,000 的聚乙二醇(PEG)，分子量为 100-10,000 的聚四氢呋喃二醇(pTHF)，分子量为 100-10,000 的聚己内酯二醇(PCL)等；含有三个羟基的引发剂，如聚己内酯三醇(分子量 300, 900)，三羟基聚氧化丙烯醚，1,2,3-庚三醇，1,2,6-己三醇，三羟甲基丙烷，3-甲基-1,3,5-戊三醇；含有四个羟基的引发剂，如季戊四醇，1,2,7,8-辛烷四醇，丙氧化季戊四醇，双季戊四醇。所述催化剂包括但不限于辛酸亚锡和二月桂酸二丁基锡。催化剂的含量在万分之一到千分之五之间，最好在万分之一到千分之一之间。

10

15

20           在可降解高分子材料末端基引入可交联基团的情况下，通过引发剂和第二单体的相对含量可控制星形(聚乳酸共聚物)预聚体的数均分子量，并将数均分子量控制在 5,000 到 10 万之间，最好在 5,000 和 5 万之间，然后引入可交联活性基团。

25           合成的可降解高分子材料的降解速率由第一单体和第二单体的相对比率决定，第二单体在 5-50%之间。

30           可降解高分子材料的合成方法包括但不限于开环聚合法、直接缩聚法等。开环聚合是环状单体在引发剂或催化剂作用下开环后聚合；缩聚法是指双官能团或多官能团单体之间通过重复的缩合反应生成高

分子的反应，包括熔融缩聚、溶液缩聚、界面缩聚、固相缩聚等。

有关交联型聚合物和交联剂的制备，可参见 2013 年 2 月 28 日提交的专利申请号 201310064472.9、发明名称“改性聚乳酸可降解支架及其制备方法”，2012 年 10 月 9 日提交的专利申请号 201210380863.7、发明名称“生物可降解的交联型聚合物及其制备方法”，以及 2012 年 10 月 9 日提交的专利申请号 201210380316.9、发明名称“可降解的血管支架及其制备方法”。上述这些申请在此引作参考，其发明内容全部并入本申请。

如图 1 所示，用于骨折和骨损伤修复固定作用的骨螺钉由钉帽，螺杆，螺纹和钉尖组成。骨螺钉的形状和大小可以参照 AISF 关于骨螺钉的标准或者做适度的更改。

表 1. 骨螺钉的尺寸

螺纹直径(mm)	螺帽直径(mm)	钉杆直径(mm)	螺纹部最小直径(mm)	螺距(mm)
1.5 全螺纹	3.0		1.0	1.25
2.0 全螺纹	4.0		1.5	1.25
2.7 全螺纹	5.0	2.5	1.9	1.25
3.5 全螺纹	6.0	2.5	2.4	1.25
4.0 部分螺纹	6.0	2.5	1.9	1.75
4.0 全螺纹	6.0	2.5	1.9	1.75
4.5 部分螺纹	8.0	3.0	3.0	1.75
4.5 全螺纹	8.0	3.0	3.0	1.75
6.5 全螺纹	8.0	3.0	3.0	1.75

钉杆的直径在 2-6 mm 之间，螺纹部最小直径在 1-6 mm 之间，螺距选择在 1-3 mm 之间，最好选择 1.25 mm 或者 1.75 mm，如图 2 所示。钉杆部分可以设计成部分螺纹结构，如图 1(中)所示。螺纹的长度占整个钉杆的比例在 40-80%之间，其中钉杆或螺纹部分可以选择带微孔结

构，这样有利于骨细胞生长并和可降解骨螺钉很好的结合成为一体。

螺帽的尺寸在 1-12 毫米之间最好在 3-8 毫米之间。螺帽可以选择图 3 中的各种形式。螺帽上端可以带十字凹槽结构，凹槽中间可带孔，便于和缝合线结合。

本发明还包括骨钉，表面可以是光滑的，也可以是带倒刺的结构，以防止位移发生(如图 4 所示)。骨钉的直径在 2-8 mm 之间，最好在 2-5 mm 之间。

本发明还包括骨板，骨板的形状具有多样性，如图 5 所示，骨板上面有配合骨钉、骨螺钉使用相对应的孔。

总之，本发明提供了一种骨损伤修复固定器械及其制备方法。所述器械包括骨钉，骨螺钉，骨板或固定架，与目前骨科产品所用的线性高分子材料相比，所述交联型聚合物材料具有更高的机械强度，容易储存，不易断裂，从而保证了骨创伤部位在愈合初期的稳定性；而且由于单体组分和比例可调，使得材料具有可控的降解速率，与骨组织修复的速率相匹配，解决了愈合后期应力遮挡导致的延迟性骨折；由于其聚合物材料具有良好的可降解性和生物相容性，避免了二次手术，减少了病人的痛苦和炎症的发生，加快了其临床愈合。

#### 附图说明

为了更清楚地描述本发明的技术方案，下面将结合附图作简要介绍。显而易见，这些附图仅是本申请记载的骨损伤修复固定器械的一些具体实施方式，但并不意图对其进行限定。

图 1 示出骨固定骨螺钉，螺杆全螺纹、螺杆部分螺纹、螺杆有微孔；

图 2 为螺纹尺寸；

图 3 示出骨螺钉钉帽的形状；

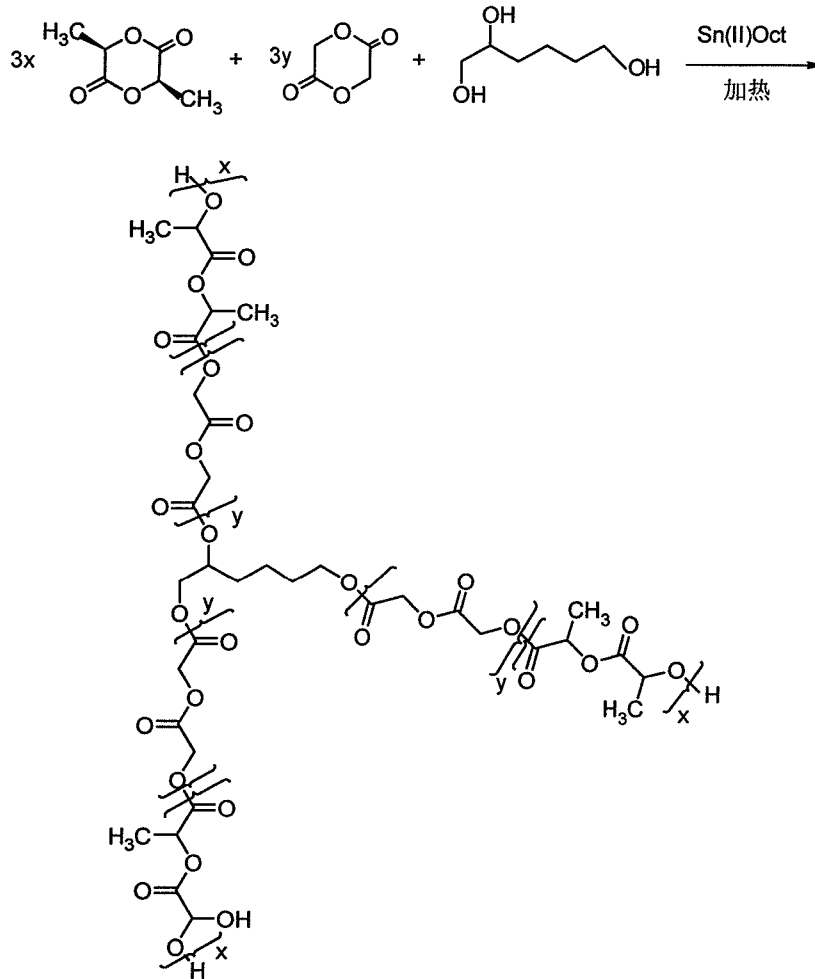
图 4 为带倒刺的骨钉和不带倒刺的骨钉；  
图 5 示出各种骨板的设计和形状；以及  
图 6 为可降解交联剂的合成示意图。

## 5 具体实施方式

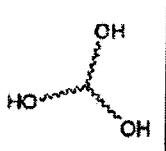
为了进一步理解本发明，下面将结合实施例对本发明的优选方案进行描述。这些描述只是举例说明本发明的特征和优点，而非限制本发明的保护范围。

### 10 实施例 1: 3 手臂星形聚乳酸共聚物预聚体的合成以及预聚体的官能化

合成：聚合前将 3 升的玻璃反应釜在 80°C 下真空干燥 1 个小时，在氮气保护下将 2000 g 左旋丙交酯(L-lactide)，100 g 乙交酯(glycolide)和 14 g 1,2,6-己三醇加入到反应器中，在 60°C 条件下真空干燥 1 小时。  
15 然后加入 2 g 辛酸亚锡，将温度提高到 140°C，并保持在 140°C 下反应 3 小时，得到数均分子量为 20,000 的星形聚乳酸预聚体(参见反应式 1)。星形聚乳酸共聚物预聚体的分子量通过引发剂和单体的相对含量控制，数均分子量控制在 5,000 到 50,000 之间。当星形聚乳酸共聚物预聚体的分子量达到实验设计要求的时候，直接滴加 48 g (0.32 mol) 甲  
20 基丙烯酸酐和 0.6 g (300ppm)的自由基抑制剂对羟基苯甲醚，在 150°C 下反应 2 个小时形成可交联的星形聚合物(参见反应式 2)，反应结束后降温到 60°C，往反应器中加入 5 L 乙酸乙酯，使预聚体溶解，然后缓慢倒入正己烷和乙醇的混合液中，沉淀、干燥得到预聚体产物。



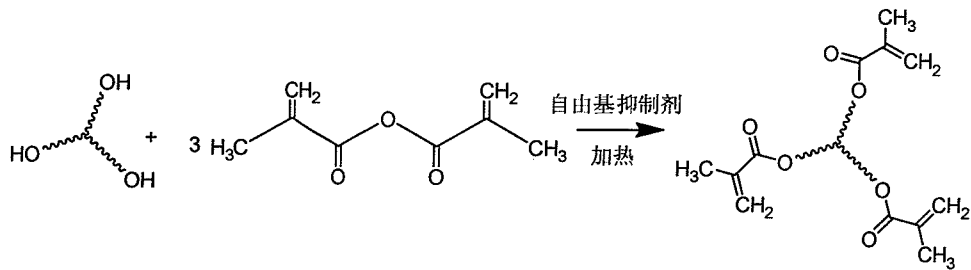
为清楚起见, 上述结构简化为:



5

即, 带有三个羟基( $n=3$ )的可降解聚合物。

反应式 1: 形成带 3 手臂星形聚合物预聚体



10

反应式 2: 形成带可交联反应活性基团的 3 手臂的星形可交联预聚体

预聚体的交联与成型:

5 (a) 将得到的带有活性基团的可交联预聚体加工成上面所描述的骨折和骨损伤固定系统如骨钉、骨板、骨块、骨棒等, 在 200-400 nm 波段的紫外灯下辐照, 将温度控制在 35-65°C 之间, 持续 5-30 min 进行交联反应, 得到产品;

10 (b) 或者将得到的带有活性基团的可交联预聚体和线型可降解高分子材料按一定比例混合, 加工成上面所描述的骨折和骨损伤固定系统如骨钉、骨板、骨块、骨棒等, 在 200-400 nm 波段的紫外灯下辐照, 将温度控制在 35-65°C 之间, 持续 5-30 min 进行交联反应, 得到产品;

15 (c) 或者将得到的带有活性基团的可交联预聚体先交联, 然后在平板硫化机上于 130-190°C, 10-20 MPa 下加压 10-30 min, 得到用于骨钉、骨板、骨块的材料, 将此压制成型材料经切割得到骨钉、骨板、骨块、骨棒等。

实施例 2: 交联剂合成

20 如图 6 所示, 首先利用开环聚合的方法将环状单体或环状共聚单体, 比如左旋丙交酯和  $\epsilon$ -己内酯(L-LA/ $\epsilon$ -CL 摩尔比为 95/5)合成星形可降解高分子共聚物作为预聚体(包括 2, 3 或 4 个手臂的线型或星形高分子, 最好是有 3 个或 4 个手臂的星形高分子以利于交联反应), 比如四羟基聚合物。所述四羟基聚合物的数均分子量控制在 500 到 10 万之间。接着通过缩聚, 在四羟基聚合物的末端引入异氰酸酯, 剩余的异  
25 氰酸酯通过聚合物沉淀洗涤的方法去除以保证没有异氰酸酯残留物的存在, 从而合成得到交联剂。

30 将线型或多手臂的可降解聚合物(数均分子量在 5 万和 120 万之间, 手臂数是 2, 3, 4)和上述带有异氰酸酯末端基的可降解交联剂按一定比例混合。交联剂在混合物中的比例在 10%-80%, 可以加入适量

的(例如, 0.1mol%)催化剂, 例如二月桂酸二丁基锡, 然后通过注射挤出或注射成型的方法制备得到骨钉, 骨螺钉, 骨板等。所制备的装置可以经过适当的热处理, 以便交联反应的完成, 从而得到具有三维交联网络结构的高分子制品。

5

### 实施例 3: 性能测试

将上述实施例 1 的预聚体或者预聚体和共混物充分混合, 加热熔融在 2 个玻璃之间, 在玻璃之间放入聚四氟乙烯切割的边框薄膜来控制板材的厚度, 利用加热或 UV 光照射交联聚合制成标准板材, 聚合物的机械性能和热性能如下表 1 所示。降解速率实验在恒温振荡降解器中进行, 一定尺寸和重量的样品放在 pH 7 的缓冲溶液中, 水浴温度控制在 37°C。每隔一定期间取出样品干燥后称重, 这样测出样品的失重率 (weight loss wt%)。

15

表 1: 交联型可降解聚合物的力学和热行为

交联聚合物	机械性能				热性能, Tg/°C	降解速率: 52 周时重量损失 wt%
	室温 23 °C		体温 37 °C			
	弹性模量 / GPa	断裂伸长率 / %	弹性模量 / GPa	断裂伸长率 / %		
PLGA(95/5)	4.3	3	3.3	40	58	20%
PLGA(90/10)	4.0	3	3.2	75	58	35%
PLGA(85/15)	3.0	76	1.7	45	55	60%
PLGA(85/15)-pTHF250	3.6	18	3.0	134	50	70%
PLGA(85/15)-PCL500	3.4	3	1.8	140	44	60%
P(L-LA70-DL-LA30)-TERA	3.1	125	0.9	146	42	15%
PLGA(85/15)-tetra-20K-PLA32	3.5	75	ND	ND	ND	ND
PLGA(85/15)-PEG600	0.7	150			29	80%
PLGA(85/15)-PEG1000	0.31	220			20	92%
PLGA(85/15)-PCL540	0.12	200			24	53%
PLGA(85/15)-PCL triol900	0.96	160			36	ND
P(DL-LA/ε-CL 90/10)-PCL540	2.2	145			35	ND
PLGA(85/15)-PC500	3.4	3	1.8	140	44	55%

注：

PLGA：左旋丙交酯与乙交酯共聚物，PLGA(95/5)表示其中聚合的左旋乳酸与乙交酯之比为 95:5，其他以此类推；

PLLA：聚左旋乳酸；

5 PDLLA：聚消旋乳酸；

P(L-LA70-DL-LA30)-TERA 表示其中聚合的左旋丙交酯 L-LA 与消旋丙交酯 DL-LA 之比为 70:30，引发剂是季戊四醇；

pTHF250：分子量为 250 的聚四氢呋喃二醇；

10 PCL：聚己内酯二醇，PCL500 和 PCL540 分别表示分子量为 500 和 540 的聚己内酯二醇；

PLGA(85/15)-tetra-20K-PLA32：其中 PLGA(85/15)-tetra-15K 表示带 4 个手臂的异氰酸酯的交联剂的分子量为 20k，与其共混发生交联反应的聚合物是 PLA 聚乳酸，特性粘度是 3.2 dL/g.

PEG600 和 PEG1000 表示分子量分别为 600 和 1000 的聚乙二醇；

15 PLGA(85/15)-PCL triol900：表示其中聚合的左旋丙交酯与乙交酯之比为 85:15，引发剂为聚己内酯三醇，分子量为 900；

P(DL-LA/ $\epsilon$ -CL 90/10)-PCL 540：表示其中聚合的消旋丙交酯 DL-LA 与己内酯  $\epsilon$ -CL 之比为 90:10，引发剂为聚己内酯三醇，分子量为 540；

20 PLGA(85/15)-PC500：表示其中聚合的左旋丙交酯与乙交酯之比为 85:15，引发剂为聚碳酸酯二醇，分子量为 500；

ND：未测。

25 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的核心思想。应当指出，对于本领域的普通技术人员而言，在不脱离本发明原理的前提下，还可以对本发明进行若干改进和修饰，但这些改进和修饰也落入本发明权利要求请求保护的范围内。



## 权利要求书

- 5 1. 一种骨损伤修复固定器械，其特征在于所述器械采用交联型生物可降解高分子材料，所述高分子材料为一种单体的均聚物、多种单体的共聚物、或 2~3 种所述均聚物、共聚物的共混物，具有三维交联网络结构。
- 10 2. 如权利要求 1 所述的固定器械，其特征在于制备所述交联型可降解高分子材料的单体材料为左旋乳酸、右旋乳酸、丙交酯、 $\epsilon$ -己内酯、水杨酸、碳酸酯、氨基酸及其衍生物。
- 15 3. 如权利要求 1 所述的固定器械，其特征在于所述共聚单体的比例在 95:5-50:50 之间。
- 20 4. 一种骨钉，其特征在于具有如权利要求 1~3 任一项所述的特征。
- 25 5. 一种骨螺钉，包括钉帽、螺杆、螺纹和顶尖，其特征在于还具有如权利要求 1~3 任一项所述的特征。
- 30 6. 一种骨板或固定架，包括本体及在本体上设置的固定孔，其特征在于还具有如权利要求 1~3 任一项所述的特征。
7. 一种如权利要求 1 所述的骨损伤修复固定器械的制备方法，其特征在于在成型加工前、成型加工中或成型加工后，进行交联处理。
8. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于所述成型加工采用注塑成型、注塑-激光切割成型、热压-激光切割成型、挤出成型或挤出-激光切割成型。
9. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于所述交联处理采用

紫外交联、热反应交联、化学反应交联和/或物理交联。

5 10. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于通过在所述高分子材料末端基引入可交联基团，利用紫外交联或热反应交联的方式，形成三维网状交联共聚物。

11. 如权利要求 10 所述的制备方法，其特征在于所述可交联基团为含有双键的甲基丙烯酸，含有双键的丙烯酸，葱，肉桂酸或香豆素。

10 12. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于在所述高分子材料中加入交联剂，交联剂与所述高分子材料末端基发生化学反应，经过加热，形成三维网状交联共聚物。

15 13. 如权利要求 12 所述的制备方法，其特征在于所述交联剂是多手臂的，末端基含有活性基团。

20 14. 如权利要求 12 所述的制备方法，其特征在于所述交联剂是多手臂的，末端基含有不饱和烯烃的可交联基团，自身能发生交联反应形成三维网状结构，通过加热或紫外灯照射，与所述高分子材料形成半互穿网络结构。

25 15. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于将可降解高分子材料形成的所述固定器械进行辐射交联，辐射交联选自电子束交联和伽马射线交联。

16. 如权利要求 15 所述的制备方法，其特征在于在所述可降解高分子材料中加入三烯丙基异氰脲酸酯或者三甲基烯丙基异氰脲酸酯以促进交联反应。

30 17. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于所述共聚单体的

比例在 95:5-50:50 之间。

18. 如权利要求 7~16 任一项所述的制备方法，其特征在于在所述成型加工时，对聚合物熔体施加取向力，使所述高分子材料分子取向。

5

19. 如权利要求 7~16 任一项所述的制备方法，其特征在于在所述加工成型后对所述固定器械加温拉伸使所述高分子材料分子取向，所加温度在聚合物的玻璃化转变温度和熔点之间。

10

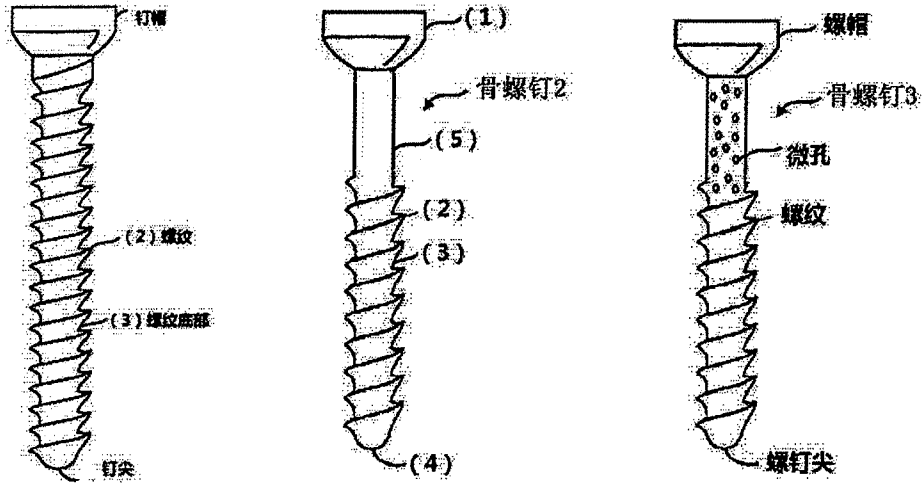


FIG. 1

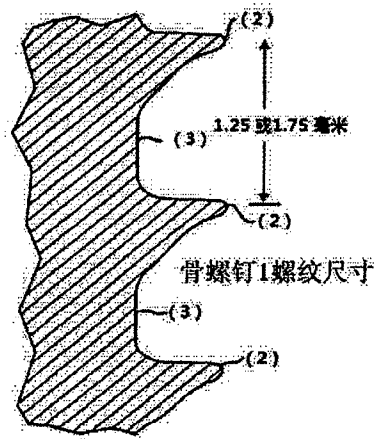


FIG. 2

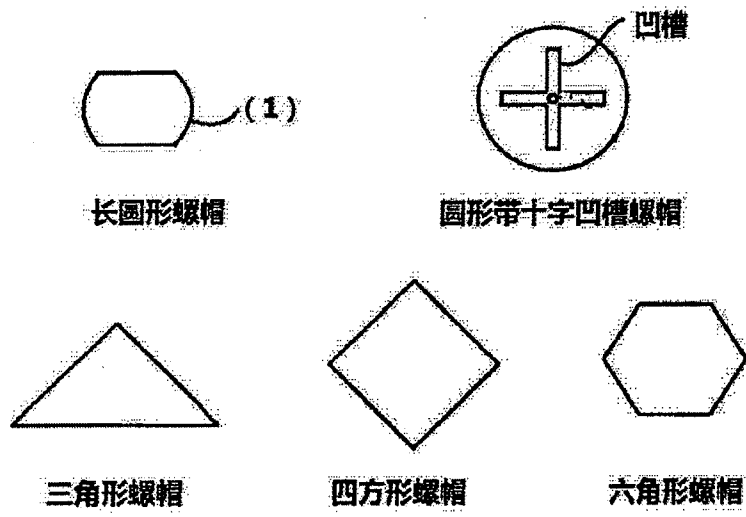


FIG. 3

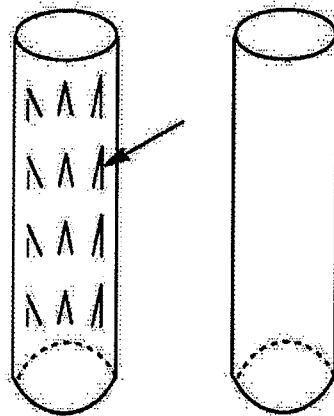


FIG. 4

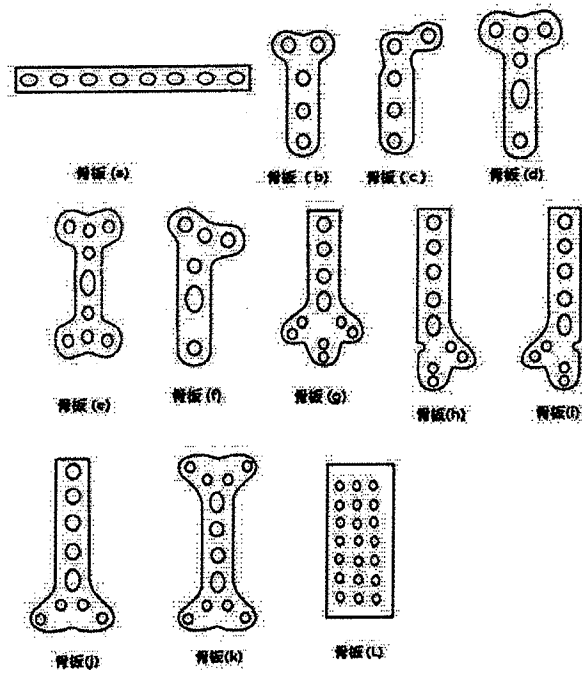


FIG. 5

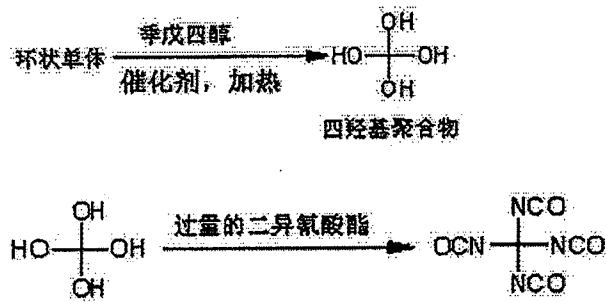


FIG. 6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2014/087498

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 31/04 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, WPI, EPODOC: bone, crosslink+, injection, heat press+, hot compressing, hot press+, squeeze out, extru+

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102430156 A (UNIV TAISHAN MEDICAL) 02 May 2012 (02.05.2012) description, paragraph [0001], and example 1	1-19
X	EP 2075272 A1 (MNEMOSCIENCE GMBH) 01 July 2009 (01.07.2009) claims 1-19	1-19
X	JP 2008120787 A (DOKURITSU GYOSEI HOJIN BUSSHITSU ZAIRYO) 29 May 2008 (29.05.2008) claims 1-7	1-19

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  
12 December 2014

Date of mailing of the international search report  
15 January 2015

Name and mailing address of the ISA  
State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
Haidian District, Beijing 100088, China  
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer  
  
ZHAO, Jie  
Telephone No. (86-10) 62084695

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2014/087498

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102430156 A	02 May 2012	None	
EP 2075272 A1	01 July 2009	None	
JP 2008120787 A	29 May 2008	JP 5339323 B2	13 November 2013



国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/087498

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61L 31/04(2006.01) i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61L</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNKI, WPI, EPODOC: 骨, 交联, 注塑, 热压, 挤出, bone, crosslink+, injection, heat press+, hot compressing, hot press+, squeeze out, extru+</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 102430156 A (泰山医学院) 2012年 5月 02日 (2012 - 05 - 02) 说明书第1段, 实施例1</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP 2075272 A1 (MNEMOSCIENCE GMBH) 2009年 7月 01日 (2009 - 07 - 01) 权利要求1-19</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2008120787 A (DOKURITSU GYOSEI HOJIN BUSSHITSU ZAIRYO) 2008年 5月 29日 (2008 - 05 - 29) 权利要求1-7</td> <td>1-19</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 102430156 A (泰山医学院) 2012年 5月 02日 (2012 - 05 - 02) 说明书第1段, 实施例1	1-19	X	EP 2075272 A1 (MNEMOSCIENCE GMBH) 2009年 7月 01日 (2009 - 07 - 01) 权利要求1-19	1-19	X	JP 2008120787 A (DOKURITSU GYOSEI HOJIN BUSSHITSU ZAIRYO) 2008年 5月 29日 (2008 - 05 - 29) 权利要求1-7	1-19
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	CN 102430156 A (泰山医学院) 2012年 5月 02日 (2012 - 05 - 02) 说明书第1段, 实施例1	1-19												
X	EP 2075272 A1 (MNEMOSCIENCE GMBH) 2009年 7月 01日 (2009 - 07 - 01) 权利要求1-19	1-19												
X	JP 2008120787 A (DOKURITSU GYOSEI HOJIN BUSSHITSU ZAIRYO) 2008年 5月 29日 (2008 - 05 - 29) 权利要求1-7	1-19												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2014年 12月 12日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 1月 15日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>赵洁</p> <p>电话号码 (86-10)62084695</p>												

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/087498

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102430156	A	2012年 5月 02日	无			
EP	2075272	A1	2009年 7月 01日	无			
JP	2008120787	A	2008年 5月 29日	JP	5339323	B2	2013年 11月 13日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)