



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201735871 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：105111555

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 13 日

(51)Int. Cl.：

A61B17/68 (2006.01)

A61L27/04 (2006.01)

A61L27/14 (2006.01)

(71)申請人：醫盟生技股份有限公司 (中華民國) (TW)

臺北市北投區泉源路 36 之 17 號 3 樓

(72)發明人：黃豪銘 (TW)；曾知雋 (TW)；余季賢 (TW)；許育銘 (TW)

(74)代理人：葉大慧

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：7 共 21 頁

(54)名稱

可於 x-光下顯影之生物可吸收性骨釘及其製作方法

(57)摘要

一種可於 x-光下顯影之生物可吸收性骨釘之製作方法，係包含下列步驟：提供一射出成型機、一模具、一聚乳酸及一奈米級四氧化三鐵，該模具具有一骨釘模型，該射出成型機與該模具相連接，混煉該聚乳酸及該奈米級四氧化三鐵，以形成一母原料，接著對該母原料進行造粒，以形成一原料粒，再提供該原料粒至該射出成型機中，該射出成型機將該原料粒加熱加壓至一預定狀態，並提供該預定狀態的該原料粒至該模具中，使該模具中的該原料粒以該骨釘模型形狀形成該骨釘模型。其中該可於 x-光下顯影之生物可吸收性骨釘，係包含一螺旋部，以及一帽型。該螺旋部具圓柱狀外型，而該帽型設置於該螺旋部一端，且自該螺旋部向外延伸。該帽型及該螺旋部為一體成型製作，且該帽型及該螺旋部以一聚乳酸及一奈米級四氧化三鐵所製作。

指定代表圖：

符號簡單說明：
S1-S8 . . . 步驟

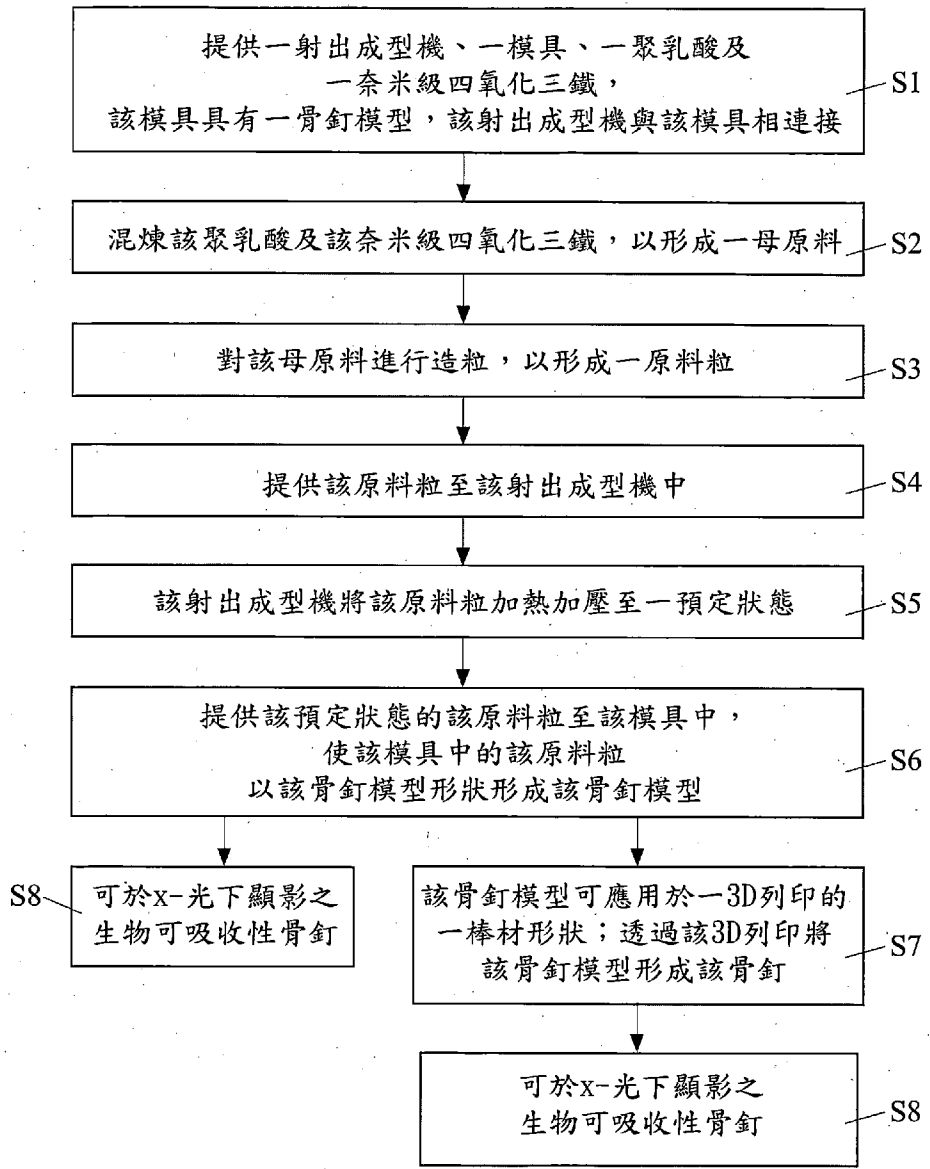


圖1



申請日: 105.4.13

201735871

【發明摘要】

IPC分類: A61B 17/68(2006.01)

A61L 27/04(2006.01)

A61L 27/14(2006.01)

【中文發明名稱】可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘及其製作方法

【中文】

一種可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘之製作方法，係包含下列步驟：提供一射出成型機、一模具、一聚乳酸及一奈米級四氧化三鐵，該模具具有一骨釘模型，該射出成型機與該模具相連接，混煉該聚乳酸及該奈米級四氧化三鐵，以形成一母原料，接著對該母原料進行造粒，以形成一原料粒，再提供該原料粒至該射出成型機中，該射出成型機將該原料粒加熱加壓至一預定狀態，並提供該預定狀態的該原料粒至該模具中，使該模具中的該原料粒以該骨釘模型形狀形成該骨釘模型。其中該可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘，係包含一螺旋部，以及一帽型。該螺旋部具圓柱狀外型，而該帽型設置於該螺旋部一端，且自該螺旋部向外延伸。該帽型及該螺旋部為一體成型製作，且該帽型及該螺旋部以一聚乳酸及一奈米級四氧化三鐵所製作。

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

S1-S8步驟

【發明說明書】

【中文發明名稱】可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘及其製作方法

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘及其製作方法，更詳細地說，該骨釘可於x-光下顯影成像，並與一動物細胞相容，該動物細胞可降解該骨釘，而該骨釘可以射出成型或3D列印技術所製作。

【先前技術】

【0002】 聚乳酸（Polylactic acid，PLA）屬於一種熱塑性聚酯類材料。聚乳酸可在人體內進行降解，並形成二氧化碳和水並被身體自然排出。在醫療上，聚乳酸已被製作成骨釘、骨板、血管支架、手術縫合線、手術導引板、藥物釋放材料、人造皮膚敷料等醫材來應用於醫療用途；此類骨釘可以直接植入人體中，作為治療病骨之用，並可於人體內自然降解，可免除需進行二次手術取出骨釘的麻煩。

【0003】 四氧化三鐵的微米以上粒子屬於亞鐵磁性材料，但是當四氧化三鐵微粒小於50奈米時，會變成具超順磁特性的材料。此獨特的性質讓奈米級的四氧化三鐵粒子在生物醫學以及生物工程領域有很好的應用，包含細胞的磁珠分離技術、癌症熱療法、藥物輸送系統、磁共振造影顯影劑等。奈米級的四氧化三鐵粒子也有骨誘導增生的效果。

【0004】 以聚乳酸製作骨釘，已為習知之技術，其做法為將聚乳酸加熱至180至198度，並擠入骨釘模具中加以成形。但純聚乳酸骨釘因為質量密度與電子密度太低，無法在X-光下顯影，因此無法進行手術定位和術後的降解評估。為了改善這個缺點，有以碘、硫酸鋇(barium sulfate)、溴化鉍(bismuth

bromide)等加入聚合物中來改善高分子聚合物的低X光顯影性。然而這些添加物生物相容性不佳，其在高分子聚合物降解後釋出，可能有危害人體健康的副作用。

【0005】 結合高分子聚乳酸與奈米四氧化三鐵粒子的實例可參見中國大陸實用新型公告號CN103360607 A，CN103360607B所揭示之「一種磁回應性星型嵌段共聚物奈米膠束的製備方法」包括：用 γ -縮水甘油醚氧丙基三甲氧基矽烷(KH-560)修飾過的磁性奈米粒子四氧化三鐵($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-OH}$)為成核起始物，利用磁性奈米粒子表面羥基引發丙交酯(LA)進行活性開環聚合，得到具有磁性的星型聚合物作為核，該星型聚合物與經羧基化的聚乙二醇單甲醚(CMPEG)進行酯化反應，合成一種星型嵌段磁回應性納米膠束。其主要目的為製備一具磁性的高分子聚合物材料。也有如中國大陸實用新型公告號CN103745793 A所揭示之「一種超順磁性脂-pla靶向奈米顆粒及製備方法」包括：PLA-磷脂-PEG奈米顆粒由聚乳酸包裹 Fe_3O_4 處於中心作為PLA內核，並以磷脂以單層環繞於該PLA內核表面，且以二硬脂醯磷脂醯乙醇胺-聚乙二醇-羧酸穿插于上述單層磷脂中作為靶向外殼形成，其目的為發展一磁鐵吸附材料，用以分離腫瘤細胞。但此類製作方式並無法應用於製備具有x-光下顯影性之生物可吸收性聚乳酸骨釘。

【0006】 因此，希望可提供一可應用於可於x-光下顯影性及具生物可吸收性的骨釘，以改善目前骨釘無法顯影之問題，且在具有可顯影成像的技術下仍可於人體內自然降解，免除需二次手術取出骨釘之問題。

【發明內容】

【0007】 本發明為解決上述習知問題，因此提出一種可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘，係包含：一螺旋部，具圓柱狀外型；以及一帽型，該帽型

設置於該螺旋部一端，且自該螺旋部向外延伸；其中，該帽型及該螺旋部為一體成型製作，且該帽型及該螺旋部以一聚乳酸（Polylactic acid，PLA）及一奈米級四氧化三鐵所製作。

【0008】 在本發明之一較佳實施例中，其中該螺旋部及該帽型中該奈米級四氧化三鐵之含量為百分之5至百分之40。

【0009】 在本發明之一較佳實施例中，其中該帽型及該螺旋部係經由一射出成型方法或一3D列印技術所製成。

【0010】 在本發明之一較佳實施例中，其中該骨釘之軸向延伸方向長度為11至20毫米，該骨釘之直徑為2.5至3.6毫米。

【0011】 在本發明之一較佳實施例中，其中該骨釘更包含一生物可吸收材料，該生物可吸收材料為氫氧基磷灰石（hydroxyapatite，HAP）、 β -磷酸三鈣（ β -tricalcium phosphate， β -TCP）、或聚磷酸鈣（calcium polyphosphate，CPP）。

【0012】 在本發明之一較佳實施例中，其中該骨釘經x-光照射後可顯影成像。

【0013】 在本發明之一較佳實施例中，其中該骨釘與一動物細胞相容，該動物細胞可降解該骨釘。

【0014】 以及提出一種可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘之製作方法，係包含下列步驟：提供一射出成型機、一模具、一聚乳酸及一奈米級四氧化三鐵，該模具具有一骨釘模型，該射出成型機與該模具相連接；混煉該聚乳酸及該奈米級四氧化三鐵，以形成一母原料；對該母原料進行造粒，以形成一原料粒；提供該原料粒至該射出成型機中；該射出成型機將該原料粒加熱加壓至一預定狀態；以及提供該預定狀態的該原料粒至該模具中，使該模具中的該

原料粒以該骨釘模型形狀形成該骨釘模型。

【0015】 在本發明之一較佳實施例中，其中該骨釘模型形狀結構為該骨釘。

【0016】 在本發明之一較佳實施例中，其中更包括下列步驟：該骨釘模型可應用於一3D列印的一棒材形狀；透過該3D列印將該骨釘模型形成該骨釘。

【圖式簡單說明】

【0017】

圖1為一流程圖，說明可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘之製造方法。

圖2為可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘之立體圖。

圖3為一照片，說明以射出成型製作出之可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘。

圖4為一照片，說明以3D列印製作出之可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘。

圖5為一顯微照片，說明本創作之可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘，於植入兔子骨中被降解之情形。

圖6A為一照片，說明以聚乳酸製作的骨釘無法在x-光下顯示其在骨頭中的位置。

圖6B為一照片，說明本發明之該骨釘在x-光下可明顯的在骨頭中予以分辨。

圖7為一結果圖，以微電腦斷層定量分析顯示，植入該可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘後，其周圍骨頭有較多的新生骨生成。

【實施方式】

【0018】 請參閱圖2，說明一種可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘1，係包含一螺旋部12，以及一帽型11。該螺旋部12具圓柱狀外型，而該帽型11設

置於該螺旋部12一端，且自該螺旋部12向外延伸。其中該帽型11及該螺旋部12為一體成型製作，且該帽型11及該螺旋部12以一聚乳酸（Polylactic acid，PLA）及一奈米級四氧化三鐵所製作。

【0019】 而該骨釘1之製作請參閱圖1之流程圖，根據步驟S1- S8，說明一種可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘之製作方法，係包含下列步驟：提供一射出成型機、一模具、一聚乳酸及一奈米級四氧化三鐵，該模具具有一骨釘模型，該射出成型機與該模具相連接。首先，混煉該聚乳酸及該奈米級四氧化三鐵，以形成一母原料。並對該母原料進行造粒，以形成一原料粒，再提供該原料粒至該射出成型機中。以該射出成型機將該原料粒加熱加壓至一預定狀態。接著提供該預定狀態的該原料粒至該模具中，使該模具中的該原料粒以該骨釘模型形狀形成該骨釘模型。為讓本發明上述及/或其他目的、功效、特徵更明顯易懂，下文特舉較佳實施方式，作詳細說明：

【0020】 製備例一

【0021】 採用公知的塑膠加工法，以射出成型方法製作該骨釘，使用純聚乳酸原料粒與奈米級四氧化三鐵粒子進行混煉，以形成該母原料並以該母原料造粒，獲得含有20wt%四氧化三鐵奈米粒子的聚乳酸原料粒，以此作為該原料粒。以該射出成型機施加高壓與高溫該原料粒至一預定狀態，於該預定狀態熔融的該原料粒使其快速充填進入該模具中，並持續保壓與等待冷卻。冷卻後脫模，使該模具中的該原料粒以該骨釘模型形狀形成該骨釘模型，藉由此方法即可製造出該骨釘模型，而該骨釘模型為特定形式的骨釘，該骨釘模型可以射出成形製作出該骨釘之軸向延伸方向長度為11至20毫米，該骨釘之直徑為2.5至3.6毫米之骨釘。而本實施例以射出成形製作出軸向延伸方向長度為16mm、直徑

3.1mm的骨釘（如圖3所示），但不限於此。此外，為適應不同治療部位與骨病的不同類型，聚乳酸可選擇地添加有其他可吸收生物材料，如氫氧基磷灰石（hydroxyapatite，HAP）、 β -磷酸三鈣（ β -tricalcium phosphate， β -TCP）、聚磷酸鈣（calcium polyphosphate，CPP）。且聚乳酸可用以下材料替代：聚羥基乙酸(PGA)、聚己內酯(PCL)、聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）、聚己內酯（polycaprolactone，PCL）、乳酸-乙二醇共聚物、聚二氧六環酮（polydioxanone，PDO）、或甲殼素（chitin）。而奈米級四氧化三鐵粒子可以為其他奈米級之鐵、鈷、鎳之氧化物，比如 Fe_3O_4 、 Fe_2O_3 、 Fe_2CoO_4 、 CrO_2 等。

【0022】 製備例二

【0023】 除了射出成型方法，該骨釘模型可應用於一3D列印的一棒材形狀，並透過該3D列印將該骨釘模型形成該骨釘。同上，以純聚乳酸原料粒與奈米級四氧化三鐵粒子進行混煉，以形成該母原料並以該母原料造粒，獲得含有20wt%四氧化三鐵奈米粒子的聚乳酸原料粒，以此作為該原料粒。以該射出成型機施加高壓與高溫該原料粒至一預定狀態，於該預定狀態熔融的該原料粒使其快速充填進入該模具中，並持續保壓與等待冷卻。冷卻後脫模，使該模具中的該原料粒以該骨釘模型形狀形成該骨釘模型製作出軸向延伸方向長度為20cm、直徑1.65mm的該該骨釘模型，以該骨釘模型應用於3D列印的棒材形狀，可供積層製造機列印使用。再透過一3D列印技術將該棒材製作出軸向延伸方向長度為長16mm、直徑3.1mm的骨釘（圖4）。此外，為適應不同治療部位與骨病的不同類型，聚乳酸可選擇地添加有其他可吸收生物材料，如氫氧基磷灰石（hydroxyapatite，HAP）、 β -磷酸三鈣（ β -tricalcium phosphate， β -TCP）、聚磷酸鈣（calcium polyphosphate，CPP）。且聚乳酸可用以下材料替代：聚羥基乙

酸(PGA)、聚己內酯(PCL)、聚乙二醇 (polyethylene glycol , PEG)、聚己內酯 (polycaprolactone , PCL) 、 乳 酸 - 乙 二 醇 共 聚 物 、 聚 二 氧 六 環 酮 (polydioxanone , PDO)、或甲殼素 (chitin)。而奈米級四氧化三鐵粒子可以為其他奈米級之鐵、鈷、鎳之氧化物，比如 Fe_3O_4 、 Fe_2O_3 、 Fe_2CoO_4 、 CrO_2 等。

【0024】 製備例三

【0025】 為測試在該帽型11及該螺旋部12中，該奈米級四氧化三鐵之含量在百分之5至百分之40為可被製造且可於x-光下顯影的，將奈米級四氧化三鐵粉與聚乳酸基材依重量比例分成0 %、20 %、30 %、40 %等分別混練製造不同成分比例的 Fe_3O_4 / PLA樣品，根據ASTM D638-V以射出成型技術製作拉力試驗所需I型試片。此拉伸試片規格如下：寬為2.6 mm、厚為4.2 mm、平行長度為20 mm。測試時將射出成型後的 Fe_3O_4 / PLA拉伸試片，放置在拉伸試驗機的夾具上，施力速率設定為2 mm/min，測量試片降伏強度並紀錄之，結果如表一所示。

表一

nano-Fe3O4 含量	0%	20%	30%	40%
降伏強度(MPa)	51.1	49.2	42.7	41.5

【0026】 實施例一

【0027】 生物相容性檢測

【0028】 首先將骨釘浸於滅菌水中，以超音波振盪機振盪10分鐘接著浸泡於75%酒精作為清潔步驟。以 γ -射線 (γ -ray) 滅菌，完成動物實驗的術前準備。對紐西蘭大白兔給予頸部皮下注射麻醉後，將紐西蘭大白兔後小腿前方植

入區之體毛剃除，在手術欲下刀處以局部麻醉劑Lidocaine，持15號刀片沿股骨長軸之前側，以上下關節中心點為標記劃開，皮下層、肌肉層等，最後掀開骨膜直至股骨裸露，並於股骨幹近心前緣距關節窩為預備植入部位。以鑽孔機（drill）對欲植入部之骨組織鑽孔，以大量生理食鹽水灌流抽取，鑽孔完成後便將骨釘植入，再以5-0可吸收手術縫線縫合骨膜及肌肉層，最後用手術縫線縫合表皮。

【0029】 實驗動物於復原四週時犧牲，將股骨連同其內的該骨釘一併取下，浸泡於10%福馬林內固定，樣本先經過一系列脫水程序，並以石蠟包埋製成石蠟切片。再以蘇木紫－伊紅染色法（Hematoxylin-Eosin Stain）染色，最後以組織封片膠封片。完成後以切片掃描機進行掃描，得到影像檔案後進行組織切片觀察。

【0030】 如圖5所示，本發明之該骨釘在體內降解之後，其黑色部分為釋出物，並不會在體內引起發炎反應，此釋出物可被組織包覆，骨細胞可在其上生長。可說明本發明之骨釘具有生物相容性。

【0031】 實施例二

【0032】 X-光顯影性之檢測

【0033】 首先將該骨釘浸於滅菌水中，以超音波振盪機振盪10分鐘接著浸泡於75%酒精作為清潔步驟。以 γ -射線（ γ -ray）滅菌，完成動物實驗的術前準備。對紐西蘭大白兔給予頸部皮下注射麻醉後，將紐西蘭大白兔後小腿前方植入區之體毛剃除，在手術欲下刀處以局部麻醉劑Lidocaine，持15號刀片沿股骨長軸之前側，以上下關節中心點為標記劃開，皮下層、肌肉層等，最後掀開骨膜直至股骨裸露，並於股骨幹近心前緣距關節窩為預備植入部位。以鑽孔機

(drill)將欲植入部之骨組織鑽孔，以大量生理食鹽水灌流抽取，鑽孔完成後便將該骨釘植入，再以5-0可吸收手術縫線縫合骨膜及肌肉層，最後用手術縫線縫合表皮。

【0034】 實驗動物於復原四週時犧牲，將股骨連同其內的該骨釘一併取下，浸泡於10%福馬林內固定，以微電腦斷層造影掃描(Micro-CT)後，進行觀察。以內建的指令工具圈選欲觀察統計的骨釘部位及其週遭骨組織範圍。計算新生骨體積。

【0035】 如圖6所示，純聚乳酸製作的骨釘(圖6A)無法在x-光檢查下顯示其在骨頭中的位置。圖6B顯示本創作之骨釘在x-光照射下可明顯的在骨中予以分辨。可說明本創作之骨釘具有x-光的顯影性下。如圖7所示，微電腦斷層定量分析顯示，植入製備例中之生物可吸收性聚乳酸/奈米四氧化三鐵骨釘，其周圍骨頭有較多的新生骨生成。

【0036】 根據上述檢測結果，本發明之生物可吸收性聚乳酸/奈米四氧化三鐵骨釘具有x-光的顯影之用途，可應用於骨科，神經外科，整形外科手術中改善骨釘植入定位之目的，並可達到加速骨癒合的效果，但不限於此。

【0037】 惟以上所述者，僅為本發明之較佳實施例，但不能以此限定本發明實施之範圍；故，凡依本發明申請專利範圍及發明說明書內容所作之簡單的等效改變與修飾，皆仍屬本發明專利涵蓋之範圍內。

【符號說明】

【0038】

S1-S8步驟

1 可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘

11帽型

12螺旋部

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘，係包含：

一螺旋部，具圓柱狀外型；以及

一帽型，該帽型設置於該螺旋部一端，且自該螺旋部向外延伸；

其中，該帽型及該螺旋部為一體成型製作，且該帽型及該螺旋部以一聚乳酸（Polylactic acid，PLA）及一奈米級四氧化三鐵所製作。

【第2項】如請求項第1項所述之可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘，其中該螺旋部及該帽型中該奈米級四氧化三鐵之含量為百分之5至百分之40。

【第3項】如請求項第1項所述之可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘，其中該帽型及該螺旋部係經由一射出成型方法或一3D列印技術所製成。

【第4項】如請求項第1項所述之可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘，其中該骨釘之軸向延伸方向長度為11至20毫米，該骨釘之直徑為2.5至3.6毫米。

【第5項】如請求項第1項所述之可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘，其中該骨釘更包含一生物可吸收材料，該生物可吸收材料為氫氧基磷灰石（hydroxyapatite，HAP）、 β -磷酸三鈣（ β -tricalcium phosphate， β -TCP）、或聚磷酸鈣（calcium polyphosphate，CPP）。

【第6項】如請求項第1項所述之可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘，其中該骨釘經x-光照射後可顯影成像。

【第7項】如請求項第1項所述之可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘，其中該骨釘與一動物細胞相容，該動物細胞可降解該骨釘。

【第8項】一種可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘之製作方法，係包含下列步驟：

提供一射出成型機、一模具、一聚乳酸及一奈米級四氧化三鐵，該模具具有一骨釘模型，該射出成型機與該模具相連接；
混煉該聚乳酸及該奈米級四氧化三鐵，以形成一母原料；
對該母原料進行造粒，以形成一原料粒；
提供該原料粒至該射出成型機中；
該射出成型機將該原料粒加熱加壓至一預定狀態；以及
提供該預定狀態的該原料粒至該模具中，使該模具中的該原料粒以該骨釘模型形狀形成該骨釘模型。

【第9項】如請求項第8項所述之可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘之製造方法，其中該骨釘模型形狀結構為該骨釘。

【第10項】如請求項第8項所述之可於x-光下顯影之生物可吸收性骨釘之製造方法，其中更包括下列步驟：

該骨釘模型可應用於一3D列印的一棒材形狀；透過該3D列印將該骨釘模型形成該骨釘。

【發明圖式】

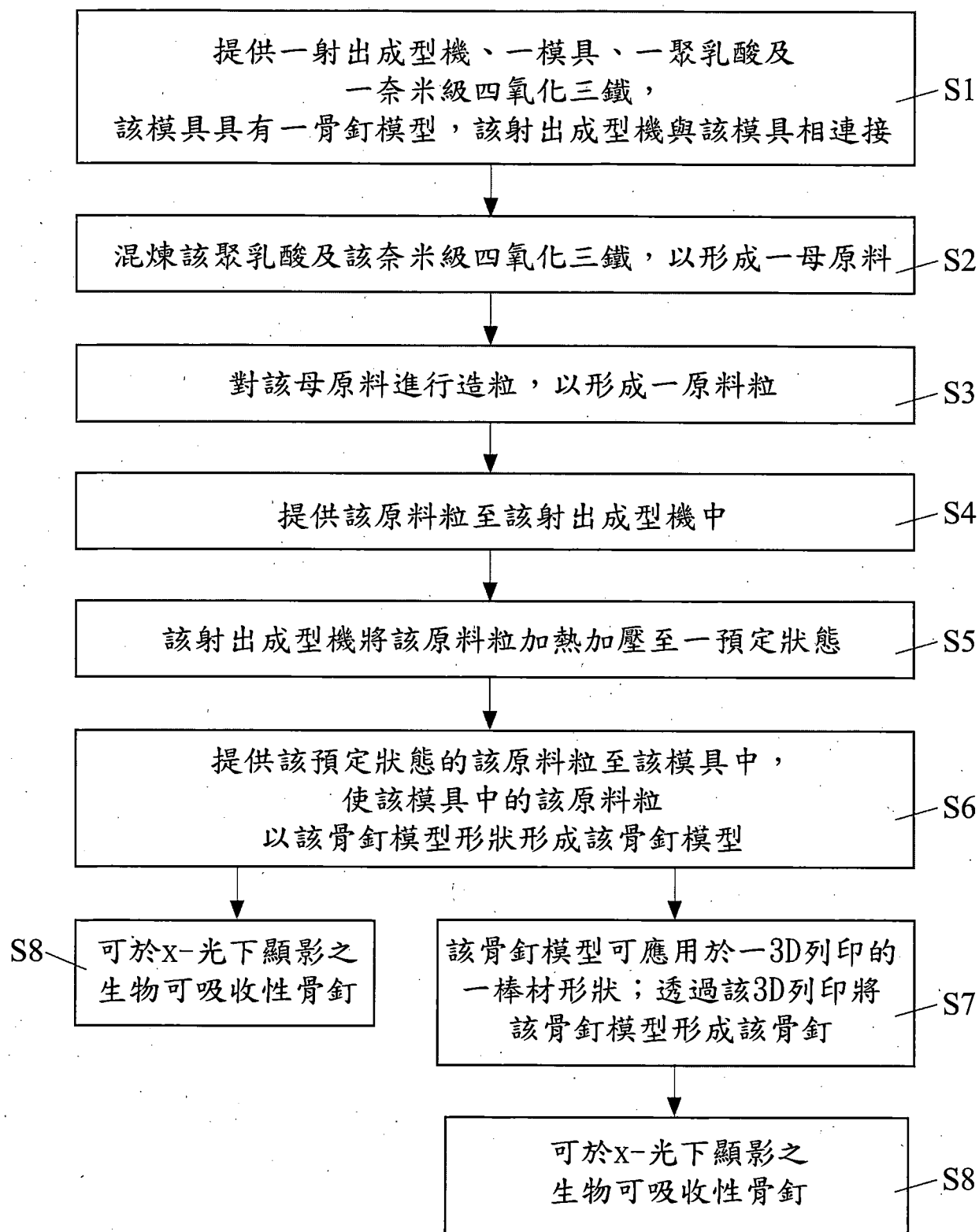


圖1

1
↓

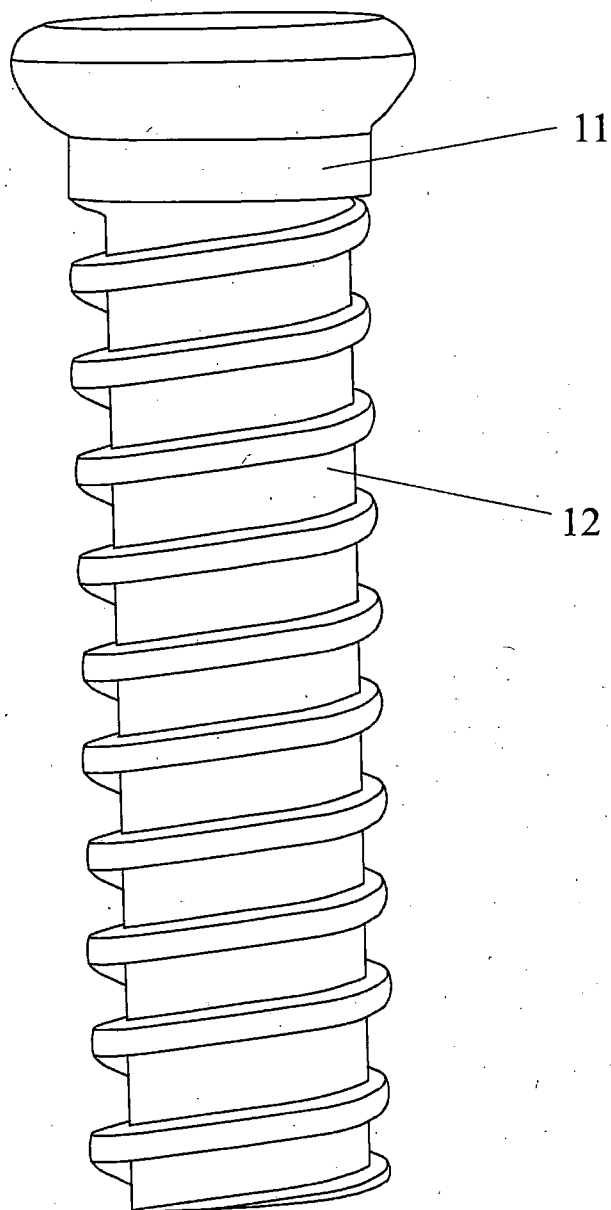


圖2