



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105797214 A

(43)申请公布日 2016.07.27

(21)申请号	201610094871.3	A61L 27/12(2006.01)
(22)申请日	2010.04.20	A61L 27/58(2006.01)
(30)优先权数据		A61L 31/02(2006.01)
	09158608.1 2009.04.23 EP	A61L 31/12(2006.01)
		A61L 31/14(2006.01)
(62)分案原申请数据		C03C 3/097(2006.01)
	201080017887.5 2010.04.20	C03C 4/00(2006.01)
(71)申请人	普拉克生化公司	
地址	荷兰霍林赫姆	
(72)发明人	蒂莫·莱托恩 尤卡·图奥米宁 弗雷德里克·奥利拉	
(74)专利代理机构	隆天知识产权代理有限公司 72003	
代理人	张福根 吴小瑛	
(51)Int. Cl.	A61L 27/46(2006.01)	

权利要求书2页 说明书13页 附图1页

(54)发明名称

可再吸收的和生物相容性的玻璃纤维组合物及其用途

(57)摘要

本发明涉及生物相容性的和可再吸收的熔体衍生的玻璃组合物,其包含:SiO₂ 60-70重量%、Na₂O 5-20重量%、CaO 5-25重量%、MgO 0-10重量%、P₂O₅ 0.5-3.0重量%、B₂O₃ 0-15重量%、Al₂O₃ 0-5重量%,并且包含小于0.05重量%的钾。本发明还涉及由本发明的玻璃组合物制造的生物相容性的和可再吸收的玻璃纤维。本发明还涉及包含本发明的纤维的医疗装置。本发明还进一步涉及本发明的组合物用于制造玻璃纤维的用途和本发明的纤维用于制造医疗装置的用途。

1. 一种植入物,其包含生物相容性的和可再吸收的玻璃纤维,所述纤维包埋在连续的聚合物基质中,且所述纤维由生物相容性的和可再吸收的熔体衍生的玻璃组合物制造,所述组合物包含:

SiO ₂	60-70 重量%、
Na ₂ O	5-20 重量%、
CaO	5-25 重量%、
MgO	0-10 重量%、
P ₂ O ₅	0.5-3.0 重量%、
B ₂ O ₃	0-15 重量%、
Al ₂ O ₃	0-5 重量%, 并且

包含小于0.05重量%的钾。

2. 根据权利要求1所述的植入物,其中所述组合物包含小于0.03重量%、优选小于0.01重量%、最优选小于0.005重量%的钾。

3. 根据权利要求1或2所述的植入物,其中所述组合物包含:

SiO ₂	62-68 重量%、
Na ₂ O	10-15 重量%、
CaO	8-20 重量%、
MgO	0-10 重量%、
P ₂ O ₅	0.5-3 重量%、
B ₂ O ₃	0-4 重量%和
Al ₂ O ₃	0-2.5 重量%。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的植入物,其中所述组合物包含:

SiO ₂	64-66 重量%、
Na ₂ O	5-10 重量%、
CaO	10-15 重量%、
MgO	2-6 重量%、
P ₂ O ₅	0.5-3 重量%、
B ₂ O ₃	0-3 重量%和
Al ₂ O ₃	0-1.0 重量%。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的植入物,其中所述生物相容性的和可再吸收的玻璃纤维在体外的模拟体液(SBF)中被完全再吸收的时间为1至100个月,优选为2至45个月,更优选为3至15个月,甚至更优选为4至70个月,还更优选为5至30个月并且最优选为6至15个月,所述时间是使用再吸收曲线的线性部分通过在+37℃浸没中溶解而测定的再吸收速

度来计算的。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的植入物,其中所述生物相容性的和可再吸收的玻璃纤维的厚度为 $<300\mu\text{m}$,优选为1至 $75\mu\text{m}$,更优选为5至 $30\mu\text{m}$,甚至更优选为10至 $25\mu\text{m}$,还更优选为10至 $20\mu\text{m}$ 并且最优选为约 $15\mu\text{m}$ 。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的植入物,其中所述生物相容性的和可再吸收的玻璃纤维的抗拉强度为0.7至3GPa,优选为0.9至2.5GPa,更优选为1.0至2.0GPa并且最优选为1.5至2.0GPa。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的植入物,其中所述植入物完全基于或包含:短切和/或连续的所述生物相容性的和可再吸收的玻璃纤维;和/或包含所述生物相容性的和可再吸收的玻璃纤维的任何种类的纺织物、织造物或非织造物。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的植入物,其中所述植入物选自:关节植入物、内部/外部固定装置、支架、销钉、型钉、螺钉、长钉、平头钉、板、和用于支撑组织或骨愈合和/或再生的装置。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的植入物,其中所述生物相容性的和可再吸收的玻璃纤维的量为所述植入物的纤维的总体积的 >10 体积%,优选为 >40 体积%,更优选为 >60 体积%,最优选为 >90 体积%。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的植入物,其中所述聚合物基质包含选自以下的至少一种聚合物:聚乙醇酸交酯(PGA);乙交酯的共聚物,例如乙交酯/L-丙交酯共聚物(PGA/PLLA)、乙交酯/三亚甲基碳酸酯共聚物(PGA/TMC);聚丙交酯(PLA);PLA的立体共聚物,例如聚-L-丙交酯(PLLA)、聚-DL-丙交酯(PDLLA)、L-丙交酯/DL-丙交酯共聚物;PLA的其它共聚物,例如丙交酯/四甲基乙交酯共聚物、丙交酯/三亚甲基碳酸酯共聚物、丙交酯/d-戊内酯共聚物、丙交酯/ ϵ -己内酯共聚物;PLA的三聚物,例如丙交酯/乙交酯/三亚甲基碳酸酯三聚物、丙交酯/乙交酯/ ϵ -己内酯三聚物,PLA/聚氧乙烯共聚物;聚缩酚酸肽;非对称的3,6-取代的聚-1,4-二噁烷-2,5-二酮;聚羟基烷羧酸酯,例如聚羟基丁酸酯(PHB);PHB/b-羟基戊酸酯共聚物(PHB/PHV);聚-b-羟基丙酸酯(PHPA);聚对二噁烷酮(PDS);聚-d-戊内酯;聚- ϵ -己内酯;甲基丙烯酸甲酯-N-乙烯基吡咯烷酮共聚物;聚酯酰胺;草酸的聚酯;聚二氢吡喃;聚烷基-2-氰基丙烯酸酯;聚氨酯(PU);聚乙烯醇(PVA);多肽;聚-b-苹果酸(PMLA);聚-b-烷酸;聚碳酸酯;聚原酸酯;聚磷酸酯;聚(酯酸酐)和它们的混合物或热固性材料;并且优选选自:聚(ϵ -己内酯)、聚(ϵ -己内酯-1-丙交酯)共聚物、聚丙交酯-共-乙交酯和聚丙交酯。

可再吸收的和生物相容性的玻璃纤维组合物及其用途

[0001] 本申请是申请号为201080017887.5、申请日为2010年4月20日、发明名称为“可再吸收的和生物相容性的玻璃纤维组合物及其用途”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及无钾熔体衍生的可再吸收的和生物相容性的玻璃组合物,该组合物的玻璃纤维及其用于制造医疗装置的用途,以及包含该可再吸收的纤维的医疗装置。

背景技术

[0003] 多种生物活性的玻璃组合物在本领域中是已知的。它们能够与骨骼和软组织结合,并且可以用于刺激哺乳动物体内的组织或骨骼生长。生物活性玻璃通常也引导新组织的形成,该新组织在所述玻璃内生长。当生物活性玻璃与生理环境接触时,在玻璃表面上形成一层硅胶。在此反应之后,磷酸钙沉积到这一层并且最终结晶成羟基碳酸磷灰石(hydroxyl-carbonate apatite)。由于这一羟基碳酸磷灰石层,当生物活性玻璃被插入到哺乳动物体内时,生物活性玻璃的再吸收放慢。

[0004] 其它类型的可再吸收的玻璃组合物在本领域也是已知的。可再吸收的玻璃不必是生物活性的,即,它们不在玻璃表面上形成羟基碳酸磷灰石层。可再吸收的玻璃组合物被用于玻璃纤维工业中以解决在玻璃纤维绝缘物安装期间玻璃纤维在例如肺中结束的问题。优选该纤维相对较快地消失,从而不对身体造成不利影响。EP 0 412 878中公开了一种可再吸收的玻璃组合物。该纤维在32天内降解。然而,此降解速度对大部分医疗应用来说太快,例如对用于修复骨缺损或骨折的螺钉或销钉来说。

[0005] EP 0 915 812B1和EP 1 484 292 A1公开了用于改善职业健康和安全的生物可溶性玻璃组合物。WO 03/018496 A1公开了抗炎的、愈合创伤的玻璃粉组合物。US 6,482,444 B1公开了可在植入材料中使用的含银的生物活性溶胶衍生的玻璃组合物,用于制备在体外和体内细胞培养中使用的装置。

[0006] EP0802890B1公开了具有大工作范围的生物活性玻璃组合物。通过向玻璃添加钾和任选地添加镁,防止了透明消失的问题。

[0007] 发明目的和内容

[0008] 本发明的目的是提供生物相容性的和可再吸收的熔体衍生的玻璃组合物。

[0009] 本发明的另一目的是提供生物相容性的和可再吸收的玻璃纤维。

[0010] 本发明的又一目的是提供医疗装置。

[0011] 本发明的再一目的是提供可再吸收的熔体衍生的玻璃组合物和纤维的用途。

[0012] 因此,本发明提供生物相容性的和可再吸收的熔体衍生的玻璃组合物,其包含:

	SiO ₂	60-70 重量%、
	Na ₂ O	5-20 重量%、
	CaO	5-25 重量%、
[0013]	MgO	0-10 重量%、
	P ₂ O ₅	0.5-3.0 重量%、
	B ₂ O ₃	0-15 重量%、
	Al ₂ O ₃	0-5 重量%和
	Li ₂ O	0-1 重量%； 并且

[0014] 包含小于0.05重量%的钾。

[0015] 本发明还提供由本发明的生物相容性的和可再吸收的熔体衍生的玻璃组合物制造的生物相容性的和可再吸收的玻璃纤维。

[0016] 本发明进一步提供包含本发明的纤维的医疗装置。

[0017] 本发明还进一步提供本发明的生物相容性的和可再吸收的熔体衍生的玻璃组合物用于制造玻璃纤维的用途和本发明的纤维用于制造医疗装置的用途。

附图说明

[0018] 图1示出在SBF溶解试验中,pH随着包括根据本发明的组合物的不同纤维组合物的纤维溶解时间的变化。

[0019] 图2示出在SBF溶解试验中,抗拉强度随着本发明的不同纤维组合物的溶解时间的变化。

[0020] 发明详述

[0021] 定义

[0022] 如果未另外定义,则用于本申请的术语是1987年和1992年在生物材料的共识会议上所达成共识的那些术语,参见Williams,DF(ed.):Definitions in biomaterials: Proceedings of a consensus conference of the European Society for Biomaterials Chester,England.March 3-5,1986,Elsevier,Amsterdam 1987;以及Williams DF,Black J,Doherty PJ.Second consensus conference on definitions in biomaterials.In:Doherty PJ,Williams RL,Williams DF,Lee AJ(eds).Biomaterial-Tissue Interfaces,Amsterdam:Elsevier,1992。

[0023] 在本申请中,“生物活性材料”意思是被设计成引发或调节生物活性的材料。生物活性材料往往是能够与哺乳动物组织化学结合的表面活性材料。

[0024] 术语“可再吸收的”在文中意思是当材料被插入哺乳动物体内时和当其与生理环境接触时,其在长期植入后解体,即分解。特别地,术语“可再吸收的玻璃”意思指当与生理环境接触时不会在其表面上形成羟基碳酸磷灰石层的富含二氧化硅的玻璃。可再吸收的玻璃通过再吸收从身体中消失,并且在其分解过程中不会显著地激活细胞或细胞生长。

[0025] “生物材料”意思是旨在与生物系统进行面接触以评价、处理、增强或替换身体任何组织、器官或功能的材料。“生物相容性”意思是材料被用于医疗装置中以通过在特定定位

置引起恰当的宿主反应来安全且充分地操作的能力。“再吸收”意思是生物材料因简单溶解而分解。“复合物”意思是包含至少两种不同组份(例如有机聚合物和陶瓷材料)的材料,如玻璃。

[0026] “熔体衍生的玻璃纤维”意思是指通过以下方式制造的玻璃纤维:使玻璃在坩埚中于700至1500℃下熔融并通过坩埚的孔拉制熔融的玻璃的玻璃纤维,从而形成直径为5至300 μm (微米)的纤维。

[0027] 在本文中,术语“医疗装置”涉及体内使用的任何种类的植入物,以及用于支撑组织或骨愈合或再生的装置。根据本文的植入物包含用于外科肌肉骨骼应用的任何种类的植入物,例如:用于骨折固定和/或截骨术以便为了愈合而固定骨折片的螺钉、板、销钉、平头钉或型钉;用于软组织到骨、软组织到骨内和软组织到软组织的固定的缝合锚钉、平头钉、螺钉、螺栓、型钉、夹具、支架和其它装置;以及用于支撑组织或骨愈合或再生的装置;或者用于后侧脊椎融合、椎体间融合和其它脊髓外科手术的颈椎楔和腰椎笼(lumbar cages)和板和螺钉。取决于医疗装置材料的应用和目的,该医疗装置被期望和设计为生物相容性的,并且在哺乳动物体内显示受控的再吸收。最佳的再吸收速度与所需植入位置处组织的更新速度成正比。在骨组织的情况下,在组织中,取决于应用,相当大比例的植入物优选在6到14个星期内被再吸收/分解。在期望对愈合组织有物理支撑的情况下,再吸收速度可以为数月乃至数年。此外,本发明可用于医疗装置,例如套管、导管和支架。本发明可用于组织工程的纤维加强支撑架。

[0028] 在此说明书中,除非文中另外要求,否则措词“包含(comprise)”、“包含(comprises)”、“包含(comprising)”意思是“包括(include)”、“包括(includes)”、“包括(including)”。也就是说,当本发明被描述或定义为包含特定特征时,相同发明的多种实施方式还可包括附加的特征。

[0029] 本发明的优选实施方式

[0030] 本发明提供适用于医疗装置的可缓慢再吸收和生物相容性的玻璃纤维组合物。可降解玻璃的再吸收随着组合物和表面与体积比而变化,即生理环境引起的表面溶蚀。归因于纤维的高表面与体积比,碱金属离子和碱土金属离子向生理环境的释放可能会不期望地快。因此,重要的是知道和能够控制玻璃的再吸收速度以及碱金属离子和碱土金属离子向生理环境的释放。在与水溶液接触时,生物活性玻璃纤维立即通过碱交换反应(即玻璃中的钠和钾离子被溶液中的氢离子替代)而开始反应。迅速和高度的溶解会局部地使周围间质液的pH增加到不期望的高值,即使其具有缓冲能力。另外,体液含有相对高含量的钠离子,但含有低含量的钾离子。因此,相对于钠离子浸提,钾离子从玻璃的迅速浸提可能对局部体液组合物具有高得多的相对影响,即碱金属离子造成高的局部有害pH增加并且在某些情况下钾可能通过神经毒性和细胞毒性效应导致生理问题。

[0031] 现在,意外地发现,从熔体衍生的玻璃纤维组合物中省去钾会增加生物相容性并消除神经毒性和细胞毒性效应。钾在肌肉收缩和神经传导中起重要作用。肌肉和神经细胞具有用于将钾移入和移出细胞的专用通道。本领域公知的是,当增加量的钾处于组织中的细胞外基质内时,细胞(如肌肉和神经细胞)可能被损害,即可能对人的组织是有毒的。

[0032] 此外,通过改变本发明中存在的玻璃组合物中的二氧化硅和其它成分(即 Na_2O 、 CaO 、 MgO 、 P_2O_5 、 B_2O_3 、和 Al_2O_3)的量,玻璃纤维的再吸收速度可以很容易地控制并且定制用于

不同的最终应用。

[0033] 根据本发明的一个方面, SiO_2 和 Na_2O 的量是重要的特征并且应当分别保持在优选为60重量%至70重量%之间与5重量%至20重量%之间的量,以维持玻璃纤维的可再吸收性,而不引起高量的释放的碱金属,从而防止生理环境中有害的或毒物学的局部pH峰值。另外,为了保持长期的生物活性(即玻璃的CaP形成),需要足够量的纤维氧化磷和氧化钙。此外,可使用铝和氧化硼来降低溶解度,并且可添加氧化镁以增加弹性并增强从熔体形成纤维。

[0034] 适用于本发明的典型的无钾(即包含至多仅微量的钾)可再吸收的熔体衍生的玻璃组合物包含:

	SiO_2	60-70 重量%、
	Na_2O	5-20 重量%、
[0035]	CaO	5-25 重量%、
	MgO	0-10 重量%、
	P_2O_5	0.5-3.0 重量%、
	B_2O_3	0-15 重量%、
[0036]	Al_2O_3	0-5 重量%和
	Li_2O	0-1 重量%。

[0037] 虽然玻璃组合物是无钾的,但其可包括钾,例如作为来自原料的杂质,但不超过0.05重量%,优选不超过0.03重量%,更优选不超过0.01重量%并且最优选不超过0.005重量%。优选将钾排除,即便作为杂质也应该避免。

[0038] 本发明的许多优选组合物包含:

	SiO_2	62-68 重量%、
	Na_2O	10-15 重量%、
	CaO	8-20 重量%、
[0039]	MgO	0-10 重量%、
	P_2O_5	0.5-3 重量%、
	B_2O_3	0-4 重量%和
	Al_2O_3	0-2.5 重量%。

[0040] 本发明的许多其它优选组合物包含:

- SiO₂ 62-68 重量%、
Na₂O 10-15 重量%、
CaO 10-20 重量%、
[0041] MgO 0-10 重量%、
P₂O₅ 0.5-3 重量%、
B₂O₃ 1.3-4 重量%和
Al₂O₃ 0-2.5 重量%。
[0042] 本发明的一些优选组合物包含：
SiO₂ 62-68 重量%、
[0043] Na₂O 10-15 重量%、
CaO 8-20 重量%、
MgO 0-6 重量%、
P₂O₅ 0.5-3 重量%、
[0044] B₂O₃ 0-4 重量%和
Al₂O₃ 0-2.5 重量%。
[0045] 本发明的一些其它优选组合物包含：
SiO₂ 64-66 重量%、
Na₂O 5-10 重量%、
CaO 11-18 重量%、
[0046] MgO 2-8 重量%、
P₂O₅ 0.5-3 重量%、
B₂O₃ 0-5 重量%和
Al₂O₃ 0-1.0 重量%。
[0047] 本发明的一些另外的优选组合物包含：
SiO₂ 64-66 重量%、
Na₂O 5-10 重量%、
CaO 12-18 重量%、
[0048] MgO 2-6 重量%、
P₂O₅ 0.5-3 重量%、
B₂O₃ 0-3 重量%和
Al₂O₃ 0-1.0 重量%。

[0049] 本发明的可再吸收的和生物相容性的熔体衍生的玻璃纤维是由根据本发明的可再吸收的玻璃组合物制造的。根据本发明的优选纤维是由本发明的优选组合物制造的。

[0050] 本发明的典型纤维在体外的模拟体液(SBF)中被完全再吸收的时间为1至100个月,优选为2至45个月,更优选为3至15个月,甚至更优选为4至70个月,还更优选为5至30个月并且最优选为6至15个月,所述时间是使用再吸收曲线的线性部分通过在+37°C浸没中溶解而测定的再吸收速度来计算的。

[0051] 本发明的典型纤维的厚度为<300 μm ,优选为1至75 μm ,更优选为5至30 μm ,甚至更优选为10至25 μm ,还更优选为10至20 μm 并且最优选为约15 μm 。

[0052] 本发明的典型纤维的抗拉强度为0.7至3GPa,优选为0.9至2.5GPa,更优选为1.0至2.0GPa并且最优选为1.5至2.0GPa。本发明的其它典型纤维的抗拉强度为0.6至2GPa,优选为0.9至1.8GPa,更优选为1.0至1.6GPa并且最优选为1.1至1.6GPa。

[0053] 根据本发明的医疗装置包含本发明的纤维。根据本发明的优选医疗装置包含本发明的优选纤维。

[0054] 根据本发明的许多优选装置完全基于或包含:短切和/或连续的本发明的纤维;和/或包含根据本发明的纤维的任何种类的纺织物、织造物或非织造物。

[0055] 本发明的典型医疗装置是体内使用的任何种类的植入物,优选选自:关节植入物、内部/外部固定装置、支架、销钉、型钉、螺钉、长钉、平头钉、板、以及用于支撑组织或骨愈合和/或再生的装置。

[0056] 在本发明的医疗装置的某些优选实施方案中,根据本发明的纤维的量是所述医疗装置的纤维总体积的>10体积%、优选>40体积%、更优选>60体积%、最优选>90体积%。

[0057] 在本发明的一些优选实施方式中,纤维被包埋在连续的聚合物基质中。优选地,聚合物基质包含选自以下的至少一种聚合物:聚乙醇酸交酯(PGA);乙交酯的共聚物,例如乙交酯/L-丙交酯共聚物(PGA/PLLA)、乙交酯/三亚甲基碳酸酯共聚物(PGA/TMC);聚丙交酯(PLA);PLA的立体共聚物,例如聚-L-丙交酯(PLLA)、聚-DL-丙交酯(PDLLA)、L-丙交酯/DL-丙交酯共聚物;PLA的其它共聚物,例如丙交酯/四甲基乙交酯共聚物、丙交酯/三亚甲基碳酸酯共聚物、丙交酯/d-戊内酯共聚物、丙交酯/ ϵ -己内酯共聚物;PLA的三聚物,例如丙交酯/乙交酯/三亚甲基碳酸酯三聚物、丙交酯/乙交酯/ ϵ -己内酯三聚物、PLA/聚氧乙烯共聚物;聚缩酚酸肽(polydepsipeptides);非对称的3,6-取代的聚-1,4-二噁烷-2,5-二酮;聚羟基烷羧酸酯,例如聚羟基丁酸酯(PHB);PHB/b-羟基戊酸酯共聚物(PHB/PHV);聚-b-羟基丙酸酯(PHPA);聚对二噁烷酮(PDS);聚-d-戊内酯;聚- ϵ -己内酯;甲基丙烯酸甲酯-N-乙烯基吡咯烷酮共聚物;聚酯酰胺;草酸的聚酯;聚二氢吡喃;聚烷基-2-氰基丙烯酸酯;聚氨酯(PU);聚乙烯醇(PVA);多肽;聚-b-苹果酸(PMLA);聚-b-烷酸;聚碳酸酯;聚原酸酯;聚磷酸酯;聚(酯酸酐)和它们的混合物或热固性材料;并且优选选自聚(ϵ -己内酯)、聚(ϵ -己内酯-1-丙交酯)共聚物、聚丙交酯-共-乙交酯共聚物以及聚丙交酯。

[0058] 当暴露于生理环境时,如上所述的纤维或包含在医疗装置中的纤维是可再吸收的和生物相容性的。

[0059] 除了玻璃纤维制造工艺中所包括的某种限制以外,上述玻璃组合物是根据本领域已知的标准熔融工艺制造的。需要特别关注原料纯度,粒度分布,由熔融、压碎和再融化工序顺序所衍生的同质性。然后,根据专利申请EP1958925A1中描述的工艺,将通过熔融工艺

制造的同质玻璃预制件拉伸成纤维。因为在加热玻璃时可再吸收的和生物活性的玻璃具有从无定形玻璃态转变成晶态的很强倾向,所以优选使用专有技术(例如专利申请EP1958925A1中公开的技术)来生产纤维,该技术使得能够制造大范围的可再吸收的和生物活性的玻璃,而防止纤维生产期间与结晶相关的问题。

[0060] 本领域的技术人员已知的是,由于结晶性质、熔体粘度性质和熔体强度,大多数可生物降解的玻璃组合物不适用于熔体衍生的纤维拉伸。已在本发明中意外地发现,即便组合物缺乏纤维拉伸促进(和细胞毒性)成分 K_2O ,上述组合物也可以以工业规模通过专利申请EP1958925A1中所述的方法用于纤维拉伸。当与例如具有相同直径的聚合物纤维比较时,该纤维显示提高的强度性质。根据本发明的一个实施方式,合适的玻璃纤维通常显示的抗拉强度为700MPa至3GPa,更典型为900MPa至2.5GPa,优选为1.0至2.0GPa,更优选为1.5至2.0GPa。可比较的聚合物纤维通常具有300至600MPa的抗拉强度。玻璃纤维的模量通常为50至100GPa,更典型地为60至80GPa,优选为65至75GPa。

[0061] 根据本发明的医疗装置的优点在于,它们通过降解从体内消失,而不会通过钾释放和/或高的局部pH而引起毒性效应。

[0062] 根据本发明的医疗装置的另一个优点是其强度和制造可行性。根据本发明的医疗装置可以通过以下方式制造:设置具有聚合物基质(优选具有可再吸收的聚合物基质)的纤维,并且使用任何类型的聚合物加工设备,例如开放或封闭的分批混合器或捏合机、连续搅拌槽式反应器或混合器、挤出机、注射模塑机、RIM、管式反应器或本领域已知的其它标准熔体加工或熔体混合设备,将所设置的具有聚合物基质的纤维生产和/或成形为植入物,该植入物具有所需定向的连续纤维和/或短切/切割的纤维和/或织造、非织造的垫子/纺织物。本发明的一个优点在于,基质材料的熔融温度为约30至300°C,并且纤维的玻璃化转变温度为约450至650°C。因此,玻璃纤维不被熔融基质材料的温度所损害,并且当使基质固化时,获得强的纤维加强的医疗装置。根据本发明的植入物还可以通过使用任何类型的聚合物加工设备来制造,例如开放或封闭的分批混合器或捏合机、连续搅拌槽式反应器或混合器、挤出机、注射制模机、RIM、管式反应器或本领域已知的其它标准熔体加工或熔体混合设备。

[0063] 根据本发明的玻璃组合物除了可被再吸收之外,还是生物相容性的。因此,该植入物可以被植入哺乳动物例如人中,并且其不会以不期望的方式反应、导致任何副作用或排斥周围组织。

[0064] 根据本发明的可再吸收的玻璃组合物的再吸收速度通常为1至100个月、3至30个月、4至80个月、5至45个月、6至20个月、有时为8至16个月,这些再吸收速度对于医疗应用来说是足够的。例如,前十字韧带螺钉的典型再吸收速度为3至24个月,因而组合物的二氧化硅含量为约60重量%至65重量%。当该组合物用于适于内部固定装置的医疗装置时,典型的再吸收速度为12至24个月,因而组合物的二氧化硅含量为约66重量%到70重量%。

[0065] 再吸收速度或降解可以通过测量水溶液中在特定浸泡时间时溶解的二氧化硅离子浓度来测量。适于测量再吸收速度(即玻璃纤维解体)的方法公开于例如J. Korventausta et al., Biomaterials, Vol. 24, Issue 28, December 2003, pp. 5173-5182中。测量降解的另一方式为监测水溶液中的重量损失、pH改变和机械强度损失。

[0066] 本发明还涉及由上文所定义的可再吸收的和生物相容性的玻璃组合物制造的可再吸收的和生物相容性的玻璃纤维。上文结合合适的可再吸收的和生物相容性的玻璃组合

物所列出的所有特征和实施方式经必要的变更可应用于合适的纤维和根据本发明的医疗装置。

[0067] 根据本发明的一个实施方式,适于本发明的纤维的厚度为 $<300\mu\text{m}$,典型地为1至75 μm ,更典型地为5至30 μm ,优选为10至25 μm ,更优选为10至20 μm ,通常为约15 μm 。该纤维可以作为长单纤维、纱线、编织物、粗纱和带材来使用或者作为通过使用纺织技术方法制备的不同类型的织物来使用。该纤维还可以作为短切纤维以及由短切纤维制造的垫子或纺织物来使用。例如,根据本发明的一个实施方式,直径 $<300\mu\text{m}$ (典型地为1至75 μm 、更典型地为5至30 μm 、优选为10至25 μm 、更优选为10至20 μm 、通常为约15 μm)的纤维可以用作短切纤维。短切纤维还可以用于制备类非织造纺织物材料。这些非织造纺织物可以与可再吸收的塑料组合并且可以用于例如制造热模塑植入物。短切纤维还可以用于加强通过注射模塑或聚合物加工领域已知的其它加工技术制造的植入物。

[0068] 根据本发明的一个实施方式,短切纤维的长度为 $<20\text{mm}$,典型地为0.5至10mm,更典型地为1至5mm,优选为3至5mm,通常为约5mm。根据本发明的另一实施方式,连续纤维的长度为 $>20\text{mm}$,优选为 $>30\text{mm}$,通常为大于40mm,或最优选为例如拉挤的完全连续纤维。

[0069] 适用于本发明的可再吸收的玻璃组合物可以用于制造各种医疗装置。此类装置可用于在愈合期间支撑和加强缺损部位,并且一旦缺陷愈合,则可形成组织的一部分。由于上述组合物中的某些具有长期生物活性,所以该组织可在可再吸收材料内生长并且充当组织再生支撑架。

[0070] 根据本发明的医疗装置包含聚合物基质,优选连续的聚合物基质,但并不排除不连续的聚合物基质,该聚合物基质是天然生物相容性的。所述生物相容性的聚合物基质可以是并且优选是可再吸收的,但也不排除生物稳定的生物相容性聚合物。

[0071] 可再吸收的玻璃纤维优选被包埋在连续的聚合物基质中,这意味着纤维表面被所述聚合物覆盖。优选地,纤维表面的至少80%被聚合物基质覆盖,更优选纤维表面的至少90%、并且最优选纤维表面的至少95%被聚合物基质覆盖。还优选医疗装置表面的纤维的至少99%被聚合物基质覆盖。

[0072] 根据本发明,该纤维可以用作组织工程医疗装置中包埋在可降解基质内的承载成分,该装置具有或不具有较高的生物活性和再吸收速度,含有可降解玻璃,该可降解玻璃可以呈颗粒、球体、块体和纤维的形式。

[0073] 根据本发明,该纤维可以用作多孔的组织工程支撑架中包埋在可降解基质内的生物活性成分。优选地,支撑架的孔隙度为60%,更优选为至少80%,并且最优选为至少90%。

[0074] 根据本发明的医疗装置的聚合物基质材料可以选自:生物相容性的聚合物,例如,甲基丙烯酸、丙烯酸和乙烯基吡咯烷酮的聚合物;聚烯烃;聚亚烷基氧化物;聚乙烯醇;聚内酯;聚碳酸酯;聚酸酐;脂族聚酯;聚酰胺;聚酰亚胺;液晶聚合物;聚原酸酯;上述这些的共聚物和上述聚合物的热固性材料;基于源自羟基酸的单元的聚合物和共聚物以及天然聚合物,例如糖、淀粉、纤维素和纤维素衍生物、多糖、胶原、壳聚糖、纤维蛋白、透明质酸、多肽以及蛋白质。

[0075] 因此,聚合物基质材料可以是生物稳定的或者可再吸收的材料。该材料可以是多孔的,或者其可以在使用期间和/或在与组织接触时变得多孔。生物稳定的聚合物在与体液或组织接触时不溶解或反应。一些合适的生物稳定的聚合物为丙烯酸或甲基丙烯酸的衍生

物,例如甲基丙烯酸甲酯。一些合适的可砸吸收的聚合物为内酯和丙交酯和聚碳酸酯的均聚物和共聚物。聚合物可以是可生物降解的和/或生物可再吸收的聚合物和/或生物聚合物,优选源自羟基酸单元,优选的聚合材料为聚(ϵ -己内酯-1-丙交酯)共聚物或聚(ϵ -己内酯)或聚(d1-丙交酯)或聚(1-丙交酯)或聚(1-丙交酯-共-乙交酯)。也可使用任何上述聚合物与其各种形式的混合物。对于一些实施方式,还可以使用古塔胶(gutta-percha)。

[0076] 根据本发明的一个实施方式,以下可再吸收的聚合物、共聚物和三聚物也可以用作基质材料:聚乙醇酸交酯(PGA);乙交酯的共聚物、乙交酯/三亚甲基碳酸酯共聚物(PGA/TMC);PLA的其它共聚物,例如丙交酯/四甲基乙交酯共聚物、丙交酯/三亚甲基碳酸酯共聚物、丙交酯/d-戊内酯共聚物、丙交酯/ ϵ -己内酯共聚物;PLA的三聚物,例如丙交酯/乙交酯/三亚甲基碳酸酯三聚物、丙交酯/乙交酯/ ϵ -己内酯三聚物,PLA/聚氧乙烯共聚物;聚缩酚酸肽;非对称的3,6-取代的聚-1,4-二噁烷-2,5-二酮;聚羟基烷羧酸酯,例如聚羟基丁酸酯(PHB);PHB/b-羟基戊酸酯共聚物(PHB/PHV);聚-b-羟基丙酸酯(PHPA);聚对二噁烷酮(PDS);聚-d-戊内酯-聚- ϵ -己内酯;甲基丙烯酸甲酯-N-乙基吡咯烷酮共聚物;聚酯酰胺;草酸的聚酯;聚二氢吡喃;聚烷基-2-氰基丙烯酸酯;聚氨酯(PU);聚乙烯醇(PVA);多肽;聚-b-苹果酸(PMLA);聚-b-烷酸;聚碳酸酯;聚原酸酯;聚磷酸酯;聚(酯酸酐);和它们的混合物;以及上述聚合物的热固性材料。

[0077] 根据本发明的医疗装置还可包含生物活性玻璃纤维,例如由EP 080 2890和EP 1405 647中公开的组合物制备的纤维。该医疗装置还可包含聚合物纤维,例如上文结合聚合物基质所描述的任何聚合物的纤维。然而,可再吸收的玻璃纤维的量通常是该医疗装置的纤维的总体积的>10体积%,优选为>40体积%,更优选为>60体积%,最优选为>90体积%。

[0078] 根据本发明的另一实施方式,该医疗装置可包含两种或更多种类型的可再吸收的纤维,每种类型具有不同的组成。该医疗装置还可包含具有不同中径的两组或更多组纤维。还可能的是,医疗装置的所有纤维不具有相同直径,但直径可以根据需要改变。

[0079] 用于根据本发明的医疗装置的所有纤维可以呈各种形式,例如连续纤维或短切纤维。根据它们所用于的医疗装置以及预期的用途,它们的定向也可以自由地选择。

实施例

[0080] 现在在以下实施例中更详细地描述本发明的实施方式。这些实施例是说明性的,而非限制本发明的组合物、方法和应用,这对本领域的技术人员是显而易见的。

[0081] 可生物降解的玻璃预制件的通用制造根据以下操作来进行:原材料的干拌混合,在熔炉的pt坩埚中熔融,退火,压碎,再熔融和退火;采用以下原材料源:SiO₂、Al₂O₃、Na₂CO₃、(CaHPO₄)(H₂O)、CaCO₃、H₃BO₃和MgO。根据专利申请EP1958925A1中的方法进行纤维拉伸。

[0082] 实施例1

[0083] 为pH研究制造的玻璃纤维组合物

[0084] 根据通用操作,将以下组合物用于预制件和纤维制造以进行pH研究:

[0085]

玻璃编号	Na ₂ O	K ₂ O	MgO	CaO	B ₂ O ₃	P ₂ O ₅	SiO ₂	再吸收速度
FL107	10	0	6	16	2	2	64	缓慢

FL207	5	5	6	16	2	2	64	缓慢
FL307	5	10	3	22	2	2	56	快速
FL407	10	5	3	22	2	2	56	快速
S59	25.5	0	0	11	1.3	2.5	59.7	中速
13-93	6	12	5	20	0	4	53	快速
1-98	6	11	5	22	1	2	53	快速

[0086] 根据纤维截面的SEM图像,平均纤维直径被推断为35 μm 。将切割的(16mg)纤维浸泡于16ml模拟体液中(SBF,Kokubo et al.J.Biomed.Mater.Res.24(1990),p.72),即处于浸没状态下。这些值给出SBF的表面积与体积的比为0.4 cm^{-1} 。所用浸泡时间间隔为4至72小时。将样品保持在37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中。在从SBF中分离样品后,测量溶液的最终pH并且将最初72小时的pH改变示于图1中。

[0087] 对于缓慢反应的玻璃纤维FL107、FL207和中速的S59,pH增加在最初四个小时内最小。从结果不能推断明显的pH增加。相反,其它玻璃的pH在此时间间隔内已有增加。对于缓慢的玻璃,在最初72小时内,pH线性增加,而快速玻璃的pH在最初24小时内增加更迅速,此后pH的增加速度放慢。这表明,对于快速玻璃,磷酸钙的反应层在24小时之后已开始形成,从而在溶液和玻璃之间形成扩散屏障。对于缓慢玻璃,pH继续线性地增加直到一个星期,此后速度减小。速度减小表明CaP层已经开始形成,并且因此充当针对浸提的保护层。

[0088] 实施例2

[0089] 用于干细胞进行的含有再吸收速度较快的钾的玻璃纤维组合物1-98的体外试验

[0090] 用人脂肪干细胞在体外测试了含有可快速再吸收的钾的玻璃纤维组合物1-98(实施例1中所示),这些干细胞在37 $^{\circ}\text{C}$ 下增湿的5% CO_2 气氛中培养在补充有10%胎牛血清(FBS)、1%抗生素/抗霉素和1%L-谷氨酰胺的DMEM-F12中。在将玻璃纤维1-98和细胞组合之前,首先将玻璃纤维用细胞生长培养基洗涤三次,然后用细胞生长培养基孵育48小时。使用非定量的死/活着染色法,测试细胞生存能力。

[0091] 细胞生存能力试验的结果如下:

[0092] -细胞生长培养基pH显著和迅速增加

[0093] -当在1-98玻璃纤维上培养三天时,几乎所有细胞死亡

[0094] -绿色细胞质着色表明,在纤维表面上生长的少数存活细胞具有异常形态

[0095] 实施例3

[0096] 具有铝和低磷含量的可缓慢再吸收的和生物相容性的玻璃纤维

[0097] 根据通用操作,将以下组合物用于预制件和纤维制造:

	SiO ₂	64.0 重量%、
	Na ₂ O	11.0 重量%、
	CaO	18.0 重量%、
[0098]	B ₂ O ₃	2.0 重量%、
	MgO	2.0 重量%、
	P ₂ O ₅	0.5 重量%、
	Al ₂ O ₃	2.5 重量%、

[0099] 在拉伸之后,将纤维在保护气体下保存在箔袋中并且保存用于进一步的分析和使用。分别用XRF和XRD确认了组成和无定形性质。平均纤维直径为约35 μ m。

[0100] 实施例4

[0101] 具有高硅含量的可缓慢再吸收的和生物相容性的玻璃纤维

[0102] 根据通用操作,将以下组合物用于预制件和纤维制造:

[0103]	SiO ₂	65.5 重量%、
	Na ₂ O	12.0 重量%、
	CaO	18.0 重量%、
[0104]	P ₂ O ₅	1.5 重量%、
	B ₂ O ₃	2.0 重量%、
	MgO	1.0 重量%。

[0105] 在拉伸之后,在保护气体下将纤维保存在箔袋中并且保存用于进一步的分析和使用。分别用XRF和XRD确认了组成和无定形性质。平均纤维直径为约35 μ m。

[0106] 实施例5

[0107] 具有高钠和镁含量的可缓慢再吸收的和生物相容性的玻璃纤维

[0108] 根据通用操作,将以下组合物用于预制件和纤维制造:

[0109]	SiO ₂	64.0 重量%、
	Na ₂ O	16.0 重量%、
	CaO	14.0 重量%、
	P ₂ O ₅	1.0 重量%、
	B ₂ O ₃	1.5 重量%、
	MgO	3.5 重量%。

[0110] 在拉伸之后,在保护气体下将纤维保存在箔袋中并且保存用于进一步的分析和使用。分别用XRF和XRD确认了组成和无定形性质。平均纤维直径为约35 μ m。

[0111] 实施例6

[0112] 具有低钠含量和高钙含量的可缓慢再吸收的和生物相容性的玻璃纤维

[0113] 根据通用操作,将以下组合物用于预制件和纤维制造:

SiO₂ 61.0 重量%、

Na₂O 10.0 重量%、

[0114]

CaO 22.0 重量%、

P₂O₅ 3.0 重量%、

B₂O₃ 1.0 重量%、

[0115]

MgO 3.0 重量%。

[0116] 在拉伸之后,在保护气体下将纤维保存在箔袋中并且保存用于进一步的分析和使用。分别用XRF和XRD确认了组成和无定形性质。平均纤维直径为约35μm。

[0117] 实施例7

[0118] 具有低钙含量和高硅含量的可缓慢再吸收和生物相容性的玻璃纤维组合物

[0119] 根据通用操作,制造以下组合物用于预制件和纤维制造:

[0120]

玻璃编号	Na ₂ O	K ₂ O	MgO	CaO	B ₂ O ₃	P ₂ O ₅	SiO ₂	Al ₂ O ₃
NX-3	11.8	0	6.0	8.0	2.7	1.5	70.0	0
NX-4	12.0	0	3.1	12.0	1.1	1.5	69.8	0.5
NX-8	14.0	0	5.4	9.0	2.3	1.5	67.8	0
NX-12	17.5	0	2.0	10.0	0	0.5	70.0	0

[0121] 实施例8

[0122] 选择的可再吸收的和生物相容性的无钾玻璃纤维组合物的玻璃熔体的物理性质

[0123] 用高温旋转粘度计测量了选择的可再吸收的和生物相容性的无钾玻璃纤维组合物的物理性质(即熔体粘度):

玻璃编号	Na ₂ O	K ₂ O	MgO	CaO	B ₂ O ₃	P ₂ O ₅	SiO ₂	Al ₂ O ₃
NC-02	11.0	0	2.0	18.0	2.0	0.5	64.0	2.5
NC-021	11.0	0	2.0	18.0	2.0	0	64.5	2.5

[0124]

粘度(dPas)	1.5	2	2.5	3	3.5
NC-02 温度(°C)	1470	1323	1207	1113	1035
NC-021 温度(°C)	1443	1320	1203	1112	1037

[0125] 实施例9

[0126] 比较所选择的可再吸收的和生物相容性的无钾玻璃纤维与商用E玻璃的拉伸性质

[0127] 根据DIN EN ISO5079和DIN 53835-2,使用配备有1N负载单元的Favigraph半自动

纤维拉伸试验器,比较单一玻璃纤维的拉伸行为。以50mm的标距长度和0.2mm/min的十字头速度进行拉伸试验。在可再吸收的和生物相容性的无钾玻璃纤维与用相同方法制造的商用E玻璃纤维之间进行比较,结果显示为50个平行样品的平均值。

[0128]

玻璃编号	Na ₂ O	K ₂ O	MgO	CaO	B ₂ O ₃	P ₂ O ₅	SiO ₂	Al ₂ O ₃
NC-02	11.0	0	2.0	18.0	2.0	0.5	64.0	2.5
NC-021	11.0	0	2.0	18.0	2.0	0	64.5	2.5

[0129]

玻璃编号	直径[μ]	拉伸试验[MPa]	杨氏模数(GPa)	应变(%)
NC-02	13.9	2064	79.39	2.8
NC-021	14.5	990	74.34	1.4
E 玻璃	15.6	1069	72.43	1.5

[0130] 实施例10

[0131] 通过溶解于模拟体液(SBF)中,玻璃纤维的再吸收随着机械强度的变化

[0132] 根据通用操作,将以下组合物用于预制件和纤维制造:

玻璃编号	Na ₂ O	K ₂ O	MgO	CaO	B ₂ O ₃	P ₂ O ₅	SiO ₂	Al ₂ O ₃
[0133] S59	25.5	0	0	11.0	1.3	2.5	59.7	0
NC-02	11.0	0	2.0	18.0	2.0	0.5	64.0	2.5

[0134] NC-06	12.0	0	1.0	18.0	2.0	1.5	65.5	0
NC-07	16.0	0	3.5	14.0	1.5	1.0	64.0	0
NC-09	10.0	0	3.0	22.0	1.0	3.0	61.0	0
NC-10	10.0	0	6.0	16.0	1.0	3.0	64.0	0

[0135] 通过SBF溶解时的机械强度损失来测量玻璃纤维的再吸收。通过将纤维浸泡于SBF中并且在0天、7天和14天之后取出样品并分析来进行溶解研究。根据ASTM C 1557-03标准来进行纤维的拉伸试验。由峰值力与纤维横截面面积之比来计算抗拉强度。

[0136] 将抗拉强度结果随着溶解时间的变化示于图2中。结果表明,与根据本发明的玻璃纤维组合物相比,可快速降解的玻璃纤维组合物S59在SBF中浸泡7天时间之后其强度迅速损失。

[0137] 其它优选实施方案

[0138] 应理解,本发明的组合物、纤维、医疗装置和用途可以以各种实施方式的形式并入,本文仅公开了其中一小部分。对本领域的技术人员显而易见的是,存在其它实施方式并且未偏离本发明的精神。因此,所描述的实施方式为说明性的,并且不应被解释为限制性的。

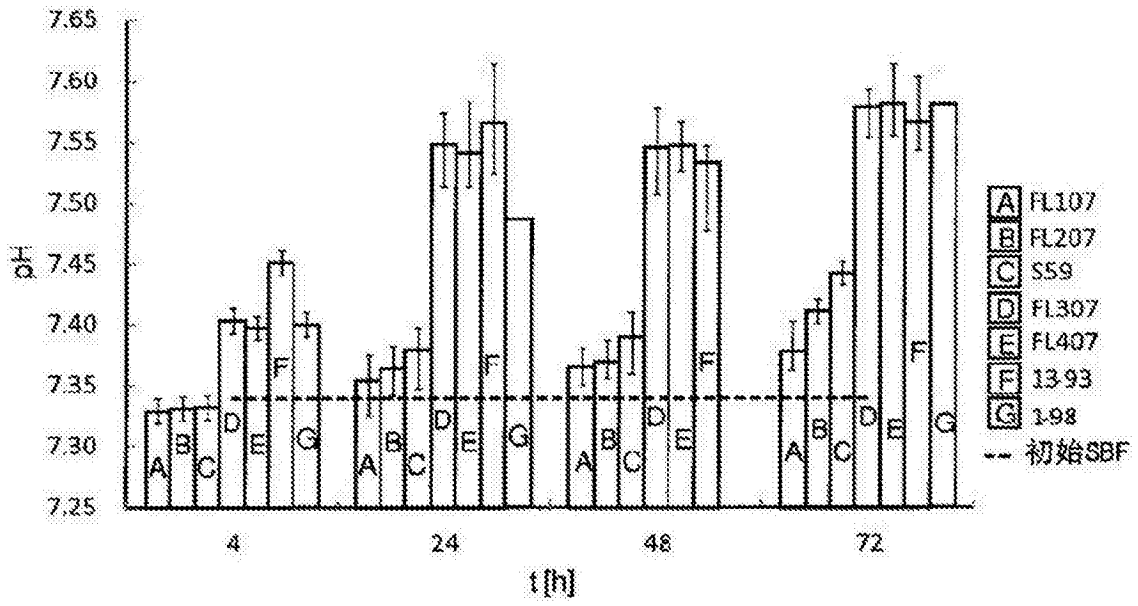


图1

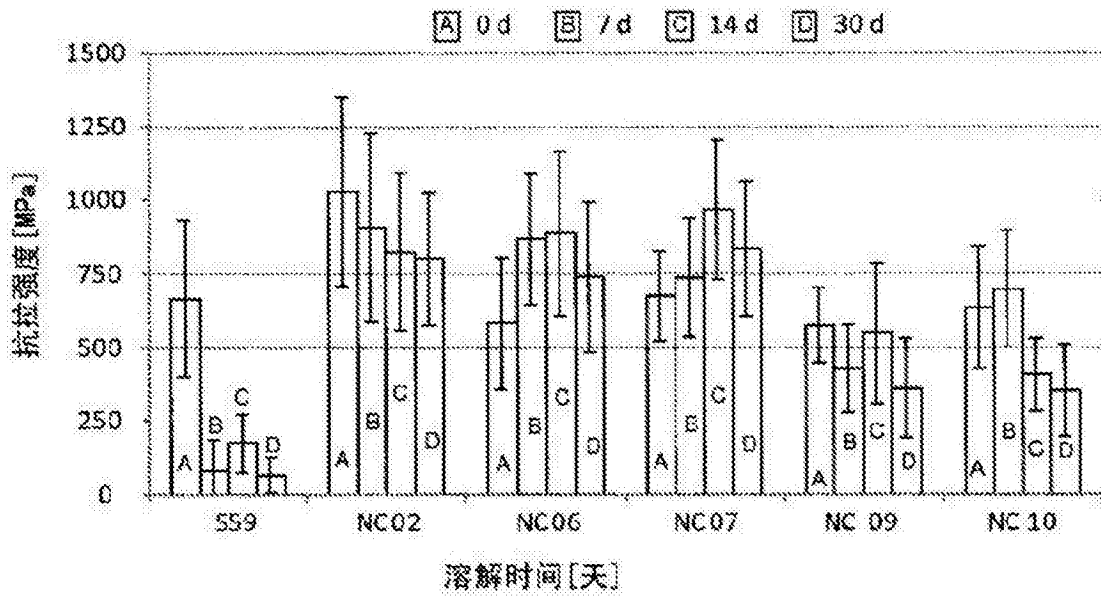


图2