



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I572376 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102106964

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61L27/00 (2006.01) A61L27/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/29 日本 2012-043418

2012/08/21 日本 2012-182252

(71)申請人：石原產業股份有限公司 (日本) ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD. (JP)

日本

國立大學法人京都大學 (日本) KYOTO UNIVERSITY (JP)

日本

(72)發明人：上田泰行 UEDA, YOSHIMICHI (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

JP 2004-201869A

US 5795922

WO 2010/098305A1

審查人員：蔡宇婷

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：9 共 56 頁

(54)名稱

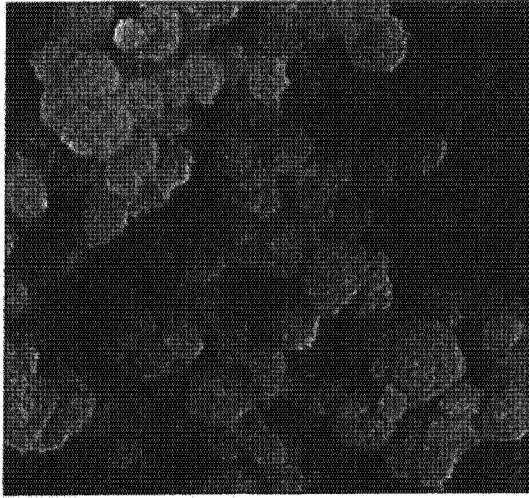
骨水泥組成物、使用其之骨水泥組成物套件、骨水泥組成物之製造方法及骨水泥組成物硬化物

(57)摘要

本發明係以提供一種可維持硬化物之強度、且具有企求的活體活性能力及企求的 X 光造影性之骨水泥組成物為目的。在具有 X 光造影性之粒子中形成有氧化鈦被覆的複合粒子，且包含於骨水泥組成物中。該骨水泥組成物適合填充於骨欠缺部位、固定人工關節、使用於椎體形成術。具有 X 光造影性之粒子的形狀以粒狀較佳，氧化鈦以金紅石型較佳。

指定代表圖：

第 1 圖



公告本

發明摘要

※申請案號：102106964

※申請日：102 年 02 月 27 日

※IPC 分類：
A61L 27/00 (2006.01)
A61L 27/06 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

骨水泥組成物、使用其之骨水泥組成物套件、骨水泥組成物之製造
方法及骨水泥組成物硬化物

【中文】

本發明係以提供一種可維持硬化物之強度、且具有企求的活體活性能力及企求的 X 光造影性之骨水泥組成物為目的。在具有 X 光造影性之粒子中形成有氧化鈦被覆的複合粒子，且包含於骨水泥組成物中。該骨水泥組成物適合填充於骨欠缺部位、固定人工關節、使用於椎體形成術。具有 X 光造影性之粒子的形狀以粒狀較佳，氧化鈦以金紅石型較佳。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：
無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

骨水泥組成物、使用其之骨水泥組成物套件、骨水泥組成物之製造方法及骨水泥組成物硬化物

【技術領域】

本發明係有關一種骨水泥組成物。更詳言之，骨水泥組成物、骨水泥組成物套件、骨水泥組成物之製造方法及骨水泥組成物硬化物。

【先前技術】

聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 系骨水泥組成物，廣泛地使用作為骨欠缺部位之填補劑、或固定人工關節等之金屬製人工關節與周圍的骨之黏接劑等。然而，含有硫酸鋇或氧化鋯等造影劑之已知的 PMMA 系水泥組成物，由於不具活體活性能力、即骨結合性能力者，經過長時間使用後在骨水泥與骨之間會產生鬆弛的問題。為解決該問題時，提案以賦予活體活性能力為目的之添加氧化鈦粒子之骨水泥組成物（日本特開 2007-54619 號公報）。

而且，近年來使用經皮性椎體形成術作為具有緩和因惡性腫瘤轉移至椎體或骨質疏鬆症之壓迫性骨折的疼痛時之即效性的治療法。該方法係將骨水泥注入於椎體之損傷部位以補強椎體的方法，惟由於流動性骨水泥直接插入椎

體內，骨水泥會有自損傷部位外漏至椎體外部的可能性。因此，必須在骨水泥中以指定量添加具有 X 光造影性之硫酸鋇粒子或氧化鋯粒子等之無機化合物，可藉由 X 光透過裝置觀察影像且不會外漏的實施技術（日本特表 2011-514818 號公報）。

[習知技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1] 日本特開 2007-546619 號公報

[專利文獻 2] 日本特表 2011-514818 號公報

【發明內容】

如上所述，為賦予骨水泥組成物具有活體活性能力時，已知含有指定量的氧化鈦粒子，而且，為賦予骨水泥組成物具有 X 光造影性時，亦已知含有指定量的硫酸鋇粒子或氧化鋯粒子等之無機化合物。

然而，為賦予企求的活體活性能力時添加指定量的氧化鈦粒子，且進一步為賦予企求的 X 光造影性時添加指定量的硫酸鋇粒子或氧化鋯粒子時（以下組合為此等目的時所添加的粒子時，簡稱為填充物），骨水泥組成物中之填充物的含有率變高，當然會導致所得的硬化物之強度降低。

此外，僅單純添加、混合此等填充物使用時，會有填充物容易凝聚，而該點係硬化物強度降低的原因。

本發明人等為解決上述課題，再三深入研究檢討的結果，發現藉由在具有 X 光造影性之粒子上形成氧化鈦被覆且作為複合粒子含於骨水泥組成物中，可維持硬化物之強度，並可得企求的活體活性能力及企求的 X 光造影性，遂而完成本發明。

換言之，本發明係有關一種骨水泥組成物，其係含有（a）具有 X 光造影性之粒子與具有被覆前述粒子之氧化鈦被覆的複合粒子、及（b）含有甲基丙烯酸酯系聚合物之基材形成成分。

較佳的具有 X 光造影性之粒子的形狀為粒狀，複合粒子之中介直徑為 $0.2 \sim 7 \mu\text{m}$ ，BET 比表面積為 $1 \sim 30 \text{m}^2/\text{g}$ ，氧化鈦被覆之氧化鈦為金紅石型，複合粒子進一步具有二氧化矽之被覆，且具有 X 光造影性之粒子為硫酸鋇或氧化鋇。

另外，本發明係有關一種骨水泥組成物套件，其係具備含聚合起始劑之第一成分與含甲基丙烯酸酯系單體之第二成分的骨水泥組成物套件，第一成分及／或第二成分係含有前述之複合粒子。可藉由使套件之甲基丙烯酸酯系單體聚合，製得骨水泥組成物，藉由硬化而得硬化物。

[發明效果]

使用在具有 X 光造影性之粒子上形成氧化鈦被覆之複合粒子的本發明之骨水泥組成物，適合填充於骨欠缺部位、固定人工關節、使用於經皮性椎體形成術，藉由本發

明之骨水泥組成物，可維持硬化物之強度、且可發揮企求的活體活性能力及企求的 X 光造影性。

【圖式簡單說明】

[第 1 圖]係藉由同時中和法之複合粒子的掃描型電子顯微鏡照片（SEM）。

[第 2 圖]係藉由噴霧塗布法之複合粒子的掃描型電子顯微鏡照片（SEM）。

[第 3 圖]係藉由同時中和法所得的複合粒子之拉曼分光光譜圖。

[第 4 圖]係表示實施例 1～3 及比較例 1 之硬化物浸漬於模擬體液後之表面的掃描型電子顯微鏡照片（SEM）。

[第 5 圖]係表示實施例 9～11 及比較例 24～29 之硬化物的 X 光造影性之 X 光圖。

[第 6 圖]係藉由機械乾式處理法之複合粒子 C 的掃描型電子顯微鏡照片（SEM）。

[第 7 圖]係藉由機械乾式處理法之複合粒子 D 的掃描型電子顯微鏡照片（SEM）。

[第 8 圖]係表示實施例 12 及 13 之硬化物浸漬於模擬體液後之表面的掃描型電子顯微鏡照片（SEM）。

[第 9 圖]係表示實施例 17～19 之硬化物的 X 光造影像之 X 光圖。

【實施方式】

[為實施發明之形態]

本發明之骨水泥組成物，其特徵為含有（a）具有 X 光造影性之粒子與具有被覆前述粒子之氧化鈦被覆的複合粒子、及（b）含有甲基丙烯酸酯系聚合物之基材形成成分。

● （具有 X 光造影性之粒子）

具有 X 光造影性之粒子（以下簡稱為粒子），例如硫酸鋇或氧化鋇。

粒子之形狀，只要是以一般的工業製法所得的形狀即可，除不規則形狀外，亦可使用粒狀、球狀、板狀、薄片狀、針狀、棒狀、纖維狀及柱狀等習知的各種形狀。就所得的骨水泥組成物硬化物之物理強度而言，以粒狀較佳，更佳者為球狀。長短徑比（平均長徑除以平均短徑之值）為 1~1.6 之形狀稱為粒狀，長短徑比為 1~1.3 之形狀特別稱為球狀。

粒子係以藉由雷射繞射/散射式粒度分布計所測定的中介直徑（以下皆相同）為 0.2~7 μ m 較佳，更佳者為 1.5~7 μ m，特佳者為 2~5 μ m，最佳者為 2~4 μ m。雷射繞射/散射式粒度分布計，例如可使用粒度分布測定裝置「LA-950」（堀場製作所（股）製）。

粒子之中介直徑過小時，所得的骨水泥組成物硬化物之物理強度（例如彎曲強度）容易變小。另外，粒子之中

介直徑過大時，所得的骨水泥組成物硬化物之物理強度（例如彎曲強度）變得過大，起因於硬化物與使用該硬化物之部位的骨之物理強度差變大，成為容易產生骨折等之缺點。

此外，粒子以藉由氮吸附法所測定的 BET 比表面積（以下皆相同）為 $1 \sim 30 \text{ m}^2/\text{g}$ 較佳，更佳者為 $1 \sim 10 \text{ m}^2/\text{g}$ ，最佳者為 $1 \sim 5 \text{ m}^2/\text{g}$ 。藉由氮吸附法測定 BET 比表面積時，例如可使用 BET 比表面積測定裝置「MONOSORB」（Quantachrome Instruments 公司製）。

粒子之 BET 比表面積過小時，中介直徑變大，結果所得的骨水泥組成物硬化物之物理強度（例如彎曲強度）變得過大，導致該硬化物與使用硬化物之部位的骨之物理強度差變大，而容易產生骨折等之缺點。另外，粒子之 BET 比表面積過大時，中介直徑變得過小而形成多孔質狀態，恐會使所得的骨水泥組成物硬化物無法得到實用上必要的物理強度（例如彎曲強度）。

此外，藉由粒子之 BET 比表面積為 $1 \sim 30 \text{ m}^2/\text{g}$ ，由於該粒子形成具有企求的中介直徑（適合使用於骨水泥組成物之中介直徑）之緻密體粒子，可使所得的骨水泥組成物硬化物具有實質上必要的物理強度（例如彎曲強度）。

於粒子中，在藉由氧化鈦被覆前，亦可被覆或吸附無機化合物或有機化合物。無機化合物係除與被覆的氧化物之結晶形不同的 TiO_2 外，例如 SiO_2 、 Al_2O_3 、 ZrO_2 、 SnO_2 、 Fe_2O_3 、 Fe_3O_4 、磷酸鈣等，有機化合物例如聚羧酸

系、聚丙烯酸系、磺酸系、磷酸系或非離子性界面活性劑、矽烷偶合劑、聚矽氧烷等。

（氧化鈦被覆）

本發明之複合粒子係具有被覆前述粒子之氧化鈦被覆。被覆粒子之氧化鈦被覆，係指部分或全部粒子表面上直接或經由其他層被覆的氧化鈦被覆。

氧化鈦之結晶形可為金紅石型，亦可為銳鈦礦型，亦可為銳鈦礦型與金紅石型之混相，就所得的骨水泥組成物硬化物之物理強度而言，以磷灰石形成能力優異的金紅石型較佳。

而且，為發揮良好的活體活性能力時，以氧化鈦被覆沒有偏存於粒子上的方式存在較佳。

氧化鈦被覆係存在於全部或部分粒子表面，且為發揮良好的活體活性能力時，其被覆率以 50～100% 較佳。此處，被覆率係指複合粒子表面全體之氧化鈦被覆的存在率，使用掃描型電子顯微鏡觀察的複合粒子表面之影像，例如使用畫層處理軟體 WinROOF（三谷商事股份有限公司製），藉由計算沒有存在複合粒子表面之氧化鈦被覆的部分之面積求得。

氧化鈦之被覆量、或被覆厚度，為發揮良好的活體活性能力時，相對於複合粒子而言為 1～30 重量%，被覆厚度以 1～2000nm 較佳。氧化鈦之被覆率、被覆量及厚度，藉由對粒子而言鈦之添加比例，可實驗性適當予以調

整。於氧化鈦被覆時，視其所需亦可在其結晶格子中摻雜、含有除鈦以外之異種元素。

（複合粒子）

複合粒子之形狀，與具有 X 光造影性之粒子的形狀有關，以粒狀的形狀較佳，更佳者為球狀。另外，尺寸亦與具有 X 光造影性之粒子的尺寸有關，中介直徑以 $0.2 \sim 7\mu\text{m}$ 較佳，更佳者為 $1.5 \sim 7\mu\text{m}$ ，特佳者為 $2 \sim 5\mu\text{m}$ ，最佳者為 $2 \sim 4\mu\text{m}$ ，BET 比表面積以 $1 \sim 30 \text{ m}^2/\text{g}$ 較佳，更佳者為 $1 \sim 10\text{m}^2$ ，最佳者為 $1 \sim 5/\text{g m}^2/\text{g}$ 。

在複合粒子表面上，視其所需亦可被覆選自碳或氧化鋁或二氧化矽等之無機化合物、界面活性劑、偶合劑等之有機化合物中之至少 1 種。使用 2 種以上時，可各層合 1 層，或層合 1 層 2 種以上之混合物或複合物。層合的方法沒有特別的限制，可使用習知的方法。為更有效地發揮活體活性能力時，以露出氧化鈦被覆較佳。

（複合粒子之製造方法）

複合粒子可藉由同時中和法、噴霧塗布法、機械式乾式處理法之方法製造。

同時中和法係包含在 α -羥基羧酸存在下，pH 值維持於 $1 \sim 3$ ，且在具有 X 光造影性之粒子表面上堆積氧化鈦的步驟之方法。藉由該方法，可以在粒狀或球狀之粒子上沒有偏存氧化鈦被覆的方式形成。

具體而言，在作為核之如粒狀硫酸鋇漿料中加入 α -羥基羧酸與水，於 $50\sim 100^{\circ}\text{C}$ 下加熱，將 pH 值調整為 $1\sim 3$ 。在該漿料中使含有溶解有鈦化合物之水、與含有鹼金屬之氫氧化物、鹼金屬之碳酸鹽或鉍之水溶液的 pH 值維持於 $1\sim 3$ 且慢慢地滴入，製得在硫酸鋇表面上析出氧化鈦之複合粒子。使所得的複合粒子分離且乾燥，視其所需在 $400\sim 1000^{\circ}\text{C}$ 之溫度下進行燒成。氧化鈦於其析出時，無法以沒有在粒子表面上偏存的方式被析出，惟藉由該方法可以在粒子表面上沒有偏存氧化鈦的方式被析出。

而且，硫酸鋇相對於氧化鈦而言，會有銳鈦礦型結晶被析出的指向性，惟藉由該方法可析出金紅石型氧化鈦。

α -羥基羧酸例如乙二醇酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、水楊酸、苯甲酸、苦杏仁酸、羥基琥珀酸、草酸及此等之鹽。 α -羥基羧酸之使用量，以鈦為基準、以莫耳比為 $0.1\sim 0.9$ 之範圍，為可析出金紅石型氧化鈦之範圍。 α -羥基羧酸之使用量過剩時，會析出銳鈦礦型氧化鈦。

鈦化合物只要是藉由化學反應生成氧化鈦者即可，沒有特別的限制，例如四氯化鈦、氯氧化鈦、硫酸鈦、硝酸鈦、烷氧化鈦等。

鹼金屬之氫氧化物例如氫氧化鈉、氫氧化鉀等，鹼金屬之碳酸鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等。

硫酸鋇漿料之濃度、中和時之反應溫度與反應時間、燒成時之燒成溫度或燒成時間等，可實驗性適當予以設定。

另外，噴霧塗布法例如使用一般流動層造粒機（轉動流動層造粒機、瓦斯塔（音譯）型流動層造粒機等）作為被覆時之裝置，以附有整粒解碎機構（篩網・動葉輪方式或刀片・定子方式）之複合型流動層造粒機強制循環裝置（MP-01SFP POWREX 公司製）較佳，可使用此等裝置，在具有 X 光造影性之粒子上噴霧具有企求的結晶形之氧化鈦漿料，製造複合粒子。

藉由機械性乾式處理法之製造方法，其特徵為藉由混合具有 X 光造影性之粒子與被覆的氧化鈦，施加機械性能量，予以機械化學式複合化，製造複合粒子。機械性乾式處理例如可使用高速衝擊式乾式粉體複合化裝置（Hybridization System 奈良機械製作所製）、壓縮切變式乾式粉體複合化裝置（Cedar・Composer 壽德工作所製、Mechanomics 奈良機械製作所製、Mechanofusion System Hosokawa Micron 製、Nobiruta Hosokawa Micron 製）等。

藉由機械性乾式處理法製造複合粒子時，可藉由使用此等裝置機械式混合具有 X 光造影性之粒子與具有企求結晶形之氧化鈦粒子予以進行。而且，亦可以任意的比例調整具有 X 光造影性之粒子與氧化鈦粒子之混合比例，投入乾式複合化裝置，且在沒有負荷壓縮切變能量下預備混合一定時間後，負荷能量，被覆氧化鈦。另外，亦可例如以手動混合機等之混合機，於事前混合具有 X 光造影性之粒子與氧化鈦粒子後，投入乾式複合化裝置，且被覆氧化

鈦。被覆條件沒有特別的限制，除使用裝置之方法或設定外，可視具有 X 光造影性之粒子及氧化鈦粒子之混合比例、處理時間、處理溫度等適當選擇。此外，為固定被被覆的氧化鈦時亦可適當地進行燒成，或可於燒成後進行粉碎處理。

於藉由機械性乾式處理法製造複合粒子時，由於必須在具有 X 光造影性之粒子表面上被覆氧化鈦且予以保持，具有 X 光造影性之粒子的粒子直徑相對於被覆的氧化鈦粒子之粒子直徑而言以 10 倍～2000 倍之範圍較佳，更佳者為 50 倍～1000 倍之範圍。

具有 X 光造影性之粒子的具體粒子直徑，與前述相同，惟必須在具有 X 光造影性之粒子表面上被覆氧化鈦粒子，故必須具有至少較前述具有 X 光造影性之粒子更小的粒徑。氧化鈦粒子之具體粒子直徑，以 1nm～100nm 之範圍較佳，更佳者為 10nm～100nm 之範圍，最佳者為 10nm～50nm 之範圍。未達 1nm 時，粒子彼此間變得容易凝聚，而超過 100nm 時，變得不易被覆於具有 X 光造影性之粒子表面上。

氧化鈦之被覆量，相對於複合粒子而言以 1～30 重量 % 之範圍較佳，更佳者為 2～20 重量 % 之範圍，最佳者為 2～10 重量 % 之範圍。

氧化鈦粒子之被覆量不充分時，活體活性能力降低且與骨之結合性變弱。另外，氧化鈦粒子之被覆量過多時，氧化鈦粒子自前述具有 X 光造影性之粒子表面脫離的可能

性變高。

（複合粒子之含有比例）

複合粒子之含有比例，相對於骨水泥組成物全體而言，通常就活體活性能力及 X 光造影性而言以 5 重量％較佳，更佳者為 10～30 重量％。而且，就所得的骨水泥組成物硬化物之物理強度而言，以 40 重量％以下較佳，視使用填充於骨欠缺部位、與人工關節周圍之骨的結合、椎體形成術等之用途而定，適當地設定含有比例。

（基材形成成分：甲基丙烯酸酯系聚合物）

構成骨水泥組成物之基材形成成分的甲基丙烯酸酯系聚合物，係由作為聚合性單體之甲基丙烯酸酯系單體聚合而成者，其具體例如（A）甲基丙烯酸甲酯（MMA）、甲基丙烯酸乙酯（EMA）、甲基丙烯酸丁酯等之甲基丙烯酸烷酯單體之聚合物的聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）、聚甲基丙烯酸乙酯（PEMA）、聚甲基丙烯酸丁酯（PBMA）等之聚甲基丙烯酸烷酯、（B）使甲基丙烯酸甲酯、與選自苯乙烯、甲基丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸酯中至少一種共聚合而成的共聚物，（C）雙酚 A 二甲基丙烯酸二環氧丙酯（Bis-GMA）、2,2-[4-（3-甲基丙烯醯氧基-2-羥基丙氧基）苯基]丙烷、2,2-雙（4-甲基丙烯醯氧基乙氧基苯基）丙烷（Bis-MEPP）、三乙二醇二甲基丙烯酸酯（TEGDMA）、二乙二醇二甲基丙烯酸酯（DEGDMA）、二

甲基丙烯酸乙二醇酯（EGDMA）等之二甲基丙烯酸酯系單體之聚合物等。

甲基丙烯酸酯系聚合物之重量平均分子量，較佳者為 100,000 以上，更佳者為 100,000～400,000，最佳者為 130,000～180,000。

甲基丙烯酸酯系聚合物之含有比例，相對於骨水泥組成物全體而言以 32.4～67.5 重量％較佳。

上述基材形成成分之甲基丙烯酸酯系聚合物，可如下述混合、混練基材形成用成分之甲基丙烯酸酯系單體與基材形成用成分之聚合起始劑，使基材形成用成分之甲基丙烯酸酯系單體聚合而得。

（基材形成用成分：甲基丙烯酸酯系單體）

甲基丙烯酸酯系單體之具體例，如聚合構成甲基丙烯酸酯系單體所例示的甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯等。

（基材形成用成分：聚合起始劑）

聚合起始劑例如過氧化苯甲醯基、過氧化第 3-丁基、過氧化月桂醯基、偶氮雙異丁腈等。於此等之中，以過氧化苯甲醯基較佳，藉由使用該過氧化苯甲醯基作為聚合起始劑，可得快速地開始聚合反應且容易持續反應的優點。

（作為基材形成用成分之任意成分：聚合促進劑）

於基材形成用成分中，亦可含有其他的任意成分。

例如就進一步更為快速地進行甲基丙烯酸酯系單體之聚合反應為目的時，以同時添加聚合起始劑與聚合促進劑較佳。聚合促進劑例如可使用 N,N-二甲基-p-甲苯胺、三-二甲基胺基甲基苯酚等。

於此等之中，就可快速地進行甲基丙烯酸酯系單體之聚合反應而言，以使用 N,N-二甲基-p-甲苯胺較佳。

（基材形成用成分之任意成分：甲基丙烯酸酯系聚合物）

此外，為促進聚合反應時，以含有甲基丙烯酸酯系聚合物較佳。

甲基丙烯酸酯系聚合物，例如構成基材形成成分之甲基丙烯酸酯系聚合物所例示者，可使用一種或二種以上。

另外，甲基丙烯酸酯系聚合物亦可混合不同粒子直徑者使用。

（作為骨水泥組成物之任意成分：各種添加劑）

此外，視其所需亦可含有各種無機添加材料、有機添加材料等之任意成分。

無機添加材料例如磷酸鈣（羥基銳鈦礦、磷酸三鈣）、氧化矽（二氧化矽）、氧化鋁（氧化鋁）等。

另外，例如亦可含有色素、抗生物質、抗癌劑、骨成長因子、其他藥學上可容許的成分。

此等各種添加劑之含有比例，在不會損及可維持硬化物之強度、可得企求的活體活性能力及企求的 X 光造影性之本發明目的的範圍內適當地予以設定。

（骨水泥組成物之製造）

藉由使甲基丙烯酸酯系單體、聚合起始劑及其他作為基材形成用成分之任意成分接觸，進行甲基丙烯酸酯系單體之聚合反應，慢慢地增高黏度，可得對填充於骨欠缺部位、人工關節周圍之骨的結合、使用於椎體形成術的有效黏度之漿料狀組成物，即本發明之骨水泥組成物。

此處，藉由使甲基丙烯酸酯系單體與聚合起始劑接觸之聚合反應，可在活體外進行，或在活體內之必要人工骨的部位導入上述各種材料成分，於該處進行聚合。於活體外進行時，可預先製造本發明之骨水泥組成物後，於硬化前插入具有企求形狀之脫模性佳的容器內，予以固化成形。

（骨水泥組成物套件）

本發明之骨水泥組成物，就製造之簡便性等而言，可預先將為製得骨水泥組成物時之各種材料成分收納於個別的收納構件中，作為套件予以保管，視其所需藉由混合套件成分予以調製。

收納構件只要是可保管及搬運套件成分者即可，可適當選擇使用例如由玻璃、金屬及塑膠而成的容器，例如由

紙或塑膠而成的包裝構件等。

本發明之骨水泥組成物套件，係可簡便地製得本發明之骨水泥組成物、最終的該骨水泥組成物之硬化物的本發明之骨水泥組成物硬化物者。

本發明之骨水泥組成物套件，係含有複合粒子、甲基丙烯酸酯系單體及聚合起始劑中之甲基丙烯酸酯系單體與聚合起始劑個別的套件成分、即由至少含有聚合起始劑之第一成分、與至少含有甲基丙烯酸酯系單體之第二成分的 2 個套件成分而成，複合粒子係由含有第一成分及／或第二成分而成。

於本發明之骨水泥組成物套件中，第一成分中所含的聚合起始劑通常為固狀物，第二成分中所含的甲基丙烯酸酯系單體通常為液狀物。

複合粒子為固狀物，由於不具與聚合起始劑之反應性者，以於第一成分中含有複合粒子較佳。

另外，本發明之骨水泥組成物套件，於含有上述的任意成分時，亦可以任意成分作為個別的套件成分，就搬運時之便宜性及聚合反應操作之簡便性而言，以含於任一此等 2 個套件成分中較佳。含於任一套件成分時，依照是否具與第一成分及第二成分中所含的材料成分之反應性及其性質為基準適當地選擇。

例如，第一成分中含有任意成分中之固狀物、具有與甲基丙烯酸酯系單體之反應性者、通常為固體狀之微粒子甲基丙烯酸酯系聚合物，第二成分中通常添加液狀聚合促

進劑、與任意成分中液狀物之甲基丙烯酸酯系單體不具反應性者。

（骨水泥組成物之製造方法）

本發明之骨水泥組成物之製造方法，藉由使用前述本發明之骨水泥組成物套件，製得骨水泥組成物。

換言之，具有混合構成本發明骨水泥組成物套件之第一成分與第二成分，在複合粒子存在下使甲基丙烯酸酯系單體聚合的步驟。於該步驟中，藉由混合第一成分與第二成分，例如在常壓下混練 30 秒後，進一步在脫氣氣體環境中混練 1 分鐘，使甲基丙烯酸酯系單體與聚合起始劑接觸，且進行甲基丙烯酸酯系單體之聚合反應，製得本發明之骨水泥組成物。

（骨水泥組成物硬化物）

該本發明之骨水泥組成物，藉由熟成一定時間，形成含有由甲基丙烯酸酯系聚合物而成的基材與複合粒子之骨水泥組成物硬化物。骨水泥組成物硬化物，在活體內可藉由氧化鈦之骨傳導能力與骨結合。

（模擬體液）

而且，通常活體活性能力可藉由在模擬體液中浸漬骨水泥組成物硬化物予以評估。模擬體液為具有幾乎與人體血漿同等的無機離子濃度之水溶液，具有下述表 1 表示的

組成者。該模擬體液例如「T. Kokubo、H. Kushitani、S. Sakka、T. Kitsugi and T. Yamamuro、J. Biomed. Mater. Res. 24、721-734 (1990)」記載的模擬體液 (SBF; Simulated Body Fluid) 等。

[表1]

離子	模擬體液 (濃度/mM)	血液 (濃度/mM)
Na^+	142	142
K^+	5.0	5.0
Mg^{2+}	1.5	1.5
Ca^{2+}	2.5	2.5
Cl^-	148	103
HCO_3^-	4.2	27.0
HPO_4^{2-}	1.0	1.0
SO_4^{2-}	0.5	0.5

本發明之骨水泥組成物，由於含有具有 X 光造影性之粒子及具有被覆前述粒子之氧化鈦被覆的複合粒子作為填充物，可各得來自具有 X 光造影性之粒子及氧化鈦被覆之機能，且所得的硬化物具有充分的物理強度。

此外，藉由本發明之骨水泥組成物，氧化鈦之被覆不是僅存在粒子表面上且以極為少量，呈現與使用具有與複合粒子同等的中介直徑之氧化鈦粒子的骨水泥組成物同等優異的活體活性能力。

本發明之骨水泥組成物套件，藉由單純混合至少含有第一成分與第二成分之套件成分，由於在複合粒子存在下使甲基丙烯酸酯系單體聚合，可容易地製造骨水泥組成物，且由於使甲基丙烯酸酯系單體與聚合起始劑為個別的

套件成分，於使用前的保管狀態或搬運狀態等中，可防止甲基丙烯酸酯系單體聚合。

另外，本發明之骨水泥組成物套件僅由第一成分及第二成分之 2 個套件成分而成時，由於套件成分之總數少，骨水泥組成物套件於搬運的便宜性及聚合反應操作更為優異。

本發明之骨水泥組成物之製造方法，由於使用本發明之骨水泥組成物套件，如前所述藉由混合套件成分，可容易地形成本發明之骨水泥組成物。

藉由本發明之骨水泥組成物硬化物，可同時得到活體活性能力與適合使用的物理強度。

[實施例]

於下述中，說明有關本發明之具體實施例，惟本發明不受此等所限制。

此外，於下述之實施例及比較例中進行的中介直徑之測定方法及 BET 比表面積之測定方法，如下所述。

（中介直徑之測定方法）

中介直徑係藉由雷射繞射/散射式粒度分布計所測定者，使用粒度分布測定裝置「LA-950」（堀場製作所製股份有限公司）作為雷射繞射/散射式粒度分布計進行。

換言之，將測定中介直徑之粉體粒子添加於由濃度 0.2 重量%之六甲基磷酸鈉水溶液而成的分散劑 50ml 中，

進行攪拌・混合，調製懸浮液，將該懸浮液對粒度分布測定裝置「LA-950」（堀場製作所製股份有限公司）而言，自試料投入口投入，且進行超音波處理 3 分鐘後開始測定。

（BET 比表面積之測定方法）

BET 比表面積係藉由氮氣吸附法所測定者，使用 BET 比表面積測定裝置「MONOSORB」（Quantachrome Instruments 公司製）進行。

該 BET 比表面積測定裝置，係藉由 BET 一點法進行測定者。

（複合粒子之製造例 1：藉由同時中和法調製複合粒子 A）

（1）硫酸鋇之調製

於坩堝中加入硫酸鋇（中介直徑 $0.3\mu\text{m}$ 、伏見製藥工業（股）製、OC0413）150g，使用電爐（SK-3035F、Motoyama 股份有限公司製、以下皆相同），在 550°C 下燒成 3 小時後，進行乾式粉碎，製得經粒子成長的硫酸鋇。

燒成後之硫酸鋇的中介直徑為 $1.5\mu\text{m}$ ，BET 比表面積為 $1.2\text{m}^2/\text{g}$ ，長短徑比為 $1\sim 1.6$ 。長短徑比係藉由掃描型電子顯微鏡照片（SEM）引出任意的直線，各測定在直線上至少存在 6 個粒子之粒子直徑，求得平均長徑及平均短徑而求得者。

(2) 藉由同時中和法製造複合粒子 A

在反應容器中混合以上述(1)所得的硫酸鋇 20g 與蒸餾水 1000ml，且以攪拌機攪拌及加熱至 80℃ 為止。然後，添加 1.1g 之 70% 乙二醇酸溶液（和光純藥工業（股）製），再加入 7% 鹽酸（關東化學（股）製），將 pH 值調整為 2 且進行攪拌 15 分鐘。

然後，使 35% 鹽酸（和光純藥工業（股）製）與四氯化鈦溶液 26.2g（乙二醇酸/Ti 莫耳比 0.2）以純水稀釋成全量為 1000ml 之溶液，以 7.5% 氫氧化鈉溶液（和光純藥工業（股）製）使 pH 值維持於 2，且在 12 小時內滴入上述之硫酸鋇漿料中，再進行熟成 6 小時。其次，過濾洗淨該生成物後，在 100℃ 下乾燥且進行乾式粉碎後，在 850℃ 下燒成 3 小時，製得複合粒子 A。

複合粒子 A 之中介直徑為 2.0 μm ，BET 比表面積為 2.4m²/g。藉由掃描型電子顯微鏡（S-3200N、日立製作所（股）、以下皆相同）觀察，確認硫酸鋇之表面以沒有偏存的方式被氧化鈦被覆。掃描型電子顯微鏡照片如第 1 圖所示。

而且，藉由拉曼分光裝置（JRS-SYSTEM2000 RENISHAW 公司製、以下皆相同）之測定，氧化鈦呈現以金紅石存在（第 3 圖所示），且藉由螢光 X 光裝置（XRF-1700、島津製作所製、以下皆相同）之分析，複合粒子含有 10 重量%之氧化鈦。

（複合粒子之製造例 2：藉由噴霧塗布法調製複合粒子 B）

將硫酸鋇粒子（中介直徑： $2.5\mu\text{m}$ ）1000g 在附有強制循環裝置之瓦斯塔型流動層造粒機（MP-01SPC、Powrex 股份有限公司製）之裝置內予以對流後，噴霧乳酸鈦錯合物水溶液（ TiO_2 ：2.9 重量%）960g。然後，再噴霧金紅石型微粒子氧化鈦漿料（ TiO_2 ：10 重量%、石原產業（股）製）300g。噴霧時給氣溫度保持為約 $80\sim 90^\circ\text{C}$ ，排氣溫度保持為約 $40\sim 50^\circ\text{C}$ ，以瓶式噴霧之噴霧液流量為 $4.0\sim 6.0\text{g}/\text{分鐘}$ 、給氣風量為 $1.0\sim 1.2\text{m}^3/\text{分鐘}$ 進行製造，製得複合粒子 B。中介直徑為 $2.9\mu\text{m}$ ，以掃描型電子顯微鏡觀察時，確認硫酸鋇之表面被氧化鈦被覆。掃描型電子顯微鏡照片如第 2 圖所示。而且，藉由拉曼分光裝置測定，呈現氧化鈦以金紅石型存在，且藉由螢光 X 光裝置（XRF-1700、島津製作所製）之分析，複合粒子含有 6 重量%之氧化鈦。

（複合粒子之製造例 3：藉由機械性乾式處理法調製複合粒子 C）

將硫酸鋇粒子（中介直徑： $2.1\mu\text{m}$ ）550g 與金紅石型氧化鈦（TTO-55N、石原產業（股）製、中介直徑： $0.03\mu\text{m}$ ）11.5g 加入手動式混合機（井元製作所製（股））中，以 1000rpm 混合 5 分鐘。稱取經混合的粉體 510g，且投入壓縮切變式乾式粉體複合化裝置「Norubita」（Hosokawa Micron 公司製·NOB-130）中，

以負荷動力 3kw 進行處理 30 分鐘，製得複合粒子 C。

然後，為固定被被覆的氧化鈦時，在 600℃下燒成 3 小時。所得的燒成粒子以鹽酸洗淨處理後，藉由純水予以過濾洗淨，使用恆溫乾燥機，在溫度 110℃下進行乾燥處理。然後，藉由以固定有篩網直徑 2mm 之篩網的離心粉碎機「ZM-1」（日本精機製作所股份有限公司製）進行乾式粉碎處理，製得複合粒子 D。

● 複合粒子 C 之中介直徑為 2.1 μ m，BET 比表面積為 3.3m²/g。複合粒子 D 之中介直徑為 2.1 μ m，BET 比表面積為 3.2m²/g。以掃描型電子顯微鏡（S-3200N、日立製作所股份有限公司製、以下皆相同）觀察時，確認硫酸鋇之表面以沒有偏存的方式被氧化鈦被覆。複合粒子 C 及 D 之掃描型電子顯微鏡照片如第 6 圖及第 7 圖表示。

● 而且，藉由拉曼分光裝置之測定，呈現氧化鈦以金紅石型存在，且藉由螢光 X 光裝置（XRF-1700、島津製作所製）之分析，複合粒子 C 含有 2 重量%之氧化鈦，複合粒子 D 含有 2 重量%氧化鈦。

（實施例 1）

藉由將複合粒子 A 2.10g、聚甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物粉體（平均粒徑：40 μ m、平均分子量：150,000、粒子形狀：球狀、積水化成品工業（股）製）11.17g、與微粒子聚甲基丙烯酸甲酯（平均粒子直徑：0.5 μ m、平均分子量：300,000、粒子形狀：球狀、積水化成品工業

(股) 製) 1.89g 及過氧化苯甲醯基 (SIGMA-ALDRICH 製) 0.315g 使用渦輪震動混合機 (Shinmaru Enterprises 股份有限公司製) , 經過 10 分鐘予以混合 , 製得混合粉末成分。

另外 , 在甲基丙烯酸甲酯 (SIGMA-ALDRICH 製) 51.7g 中添加 N,N-二甲基-p-甲苯胺 (東京化成工業 (股) 製) 0.597g , 且使用起動機混合 5 分鐘 , 製得混合液體成分。

然後 , 該所得的混合粉末成分及混合液體成分 , 製作由該混合粉末成分 14.81g 而成的第一成分 , 與由該混合液體成分 5.64g 而成的第二成分所構成的骨水泥組成物套件。

其次 , 藉由在聚四氟乙烯製之混練容器中加入骨水泥組成物套件中之第一成分 (混合粉末成分 14.81g) 後 , 投入該骨水泥組成物套件之第二成分 (混合液體成分 5.64g) , 且在常壓下混練 30 秒後 , 再於脫氣氣體環境中混練 1 分鐘 , 製得混練物 (以下亦稱為「骨水泥組成物」) 。

藉由將骨水泥組成物加入聚四氟乙烯製活體活性用試驗片製作工具中且蓋上蓋子 , 於溫度 23℃ 之環境中靜置 40 小時以上予以熟成 , 製得直徑 15mm、厚度 5mm 之圓盤狀骨水泥組成物硬化物。

將該骨水泥組成物套件之第一成分與第二成分混合、混練 , 直至最終製得骨水泥組成物之硬化物為止的過程

中，藉由使甲基丙烯酸甲酯進行聚合反應，形成由構成硬化物之甲基丙烯酸酯系聚合物而成的基材。

（實施例 2～4 及比較例 1～10）

如下述表 2 變化第一成分（混合粉末成分），進行實施例 2～4 及比較例 1～10，製得實施例 2～4 及比較例 1～10 之硬化物。除變化第一成分外，依照實施例 1 之方法進行。

表中，複合粒子 A 係複合粒子之製造例 1 表示的藉由同時中和法之複合粒子 A，複合粒子 B 係複合粒子之製造例 2 表示的藉由噴霧塗布法之複合粒子 B。

此外， BaSO_4 （中介直徑 $2.5\mu\text{m}$ ）係使用噴霧塗布法使用的粒子， TiO_2 （中介直徑 $4.0\mu\text{m}$ ）係使用石原產業（股）製者。

[表2]

	複合粒子		BaSO ₄	TiO ₂	聚甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物	微粒子聚甲基丙烯酸甲酯	過氧化苯甲醯基
	A	B					
實施例 1	2.10				11.17	1.89	0.315
實施例 2	4.20				9.38	1.59	0.315
實施例 3	6.30				7.58	1.29	0.315
實施例 4		4.20			9.38	1.59	0.315
比較例 1			6.30		7.58	1.29	0.315
比較例 2				2.10	11.17	1.89	0.315
比較例 3				4.20	9.38	1.59	0.315
比較例 4				6.30	7.58	1.29	0.315
比較例 5			2.10	2.10	9.38	1.59	0.315
比較例 6			3.15	4.20	6.68	1.13	0.315
比較例 7			4.20	6.30	3.99	0.68	0.315
比較例 8			1.24	2.10	10.11	1.72	0.315
比較例 9			2.48	4.20	7.26	1.23	0.315
比較例 10			3.72	6.30	4.40	0.75	0.315

(單位為g)

(藉由電子顯微鏡觀察 (活體活性能力之觀察))

在溫度 36.5℃之條件下，將所製作的硬化物浸漬於模擬體液 (SBF: Simulated Body Fluid) 14 日後，以掃描型電子顯微鏡 (SEM) 觀察其表面。

結果如下述表 3 所示。表 3 係有關複合粒子、硫酸鋇及氧化鈦，其含有比例亦一併記載。有關實施例 1~3 及比較例 1，掃描型電子顯微鏡照片 (SEM) 如第 4 圖所示。

[表3]

	複合粒子		BaSO ₄	TiO ₂	活體活性能力
	A	B			
實施例 1	10				++
實施例 2	20				++
實施例 3	30				++
實施例 4		20			+
比較例 1			30		-
比較例 2				10	++
比較例 3				20	+++
比較例 4				30	+++
比較例 5			10	10	++
比較例 6			15	20	++
比較例 7			20	30	++
比較例 8			5.9	10	++
比較例 9			11.8	20	++
比較例 10			17.7	30	++

(單位為重量%)

表 3 中，活體活性能力之評估基準如下所述。

[表 4]

	HAp(羟基銳鈦礦)形成狀況	基板上之 HAp 的面積
-	沒有 HAp 形成	0
(±)	僅有部分 HAp 形成	10%以下
±	相當稀疏的 HAp 形成	~50%
+	在基板一面上形成 HAp，到處仍可見基板	~80%
++	在基板一面上形成 HAp，幾乎看不到基板	~100%
+++	在基板一面上形成 HAp，形成一層	100%

由該藉由電子顯微鏡觀察的結果，可知實施例 1～實施例 4 之硬化物形成良好銳鈦礦。特別是實施例 1～3 之硬化物，確認可得高的活體活性能力。

(實施例 5)

藉由將複合粒子 A 5.40g、聚甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物粉末 (平均粒子直徑 : $40\mu\text{m}$ 、平均分子量 : 150,000、粒子形狀 : 球狀、積水化成品工業 (股) 製) 28.73g 使用手動混合機 (井元製作所股份有限公司製) , 以回轉數 1,000rpm 之條件進行混合 5 分鐘。然後, 加入微粒子聚甲基丙烯酸甲酯 (平均粒子直徑 : $0.5\mu\text{m}$ 、平均分子量 : 300,000、粒子形狀 : 球狀、積水化成品工業 (股) 製)) 4.87g 及過氧化苯甲醯基 (SIGMA-ALDRICH 製) 0.810g, 使用手動混合機 (井元製作所股份有限公司製) , 以回轉數 1,000rpm 之條件進行混合 5 分鐘, 製得混合粉末成分。

另外, 在甲基丙烯酸甲酯 (SIGMA-ALDRICH 製) 14.413g 中添加 N,N-二甲基-p-甲苯胺 (東京化成工業 (股) 製) 0.156g, 且使用起動機混合 5 分鐘, 製得混合液體成分。

然後, 該所得的混合粉末成分及混合液體成分, 製作由該混合粉末成分 39.81g 而成的第一成分, 與由該混合液體成分 14.57g 而成的第二成分所構成的骨水泥組成物套件。

其次, 藉由在聚四氟乙烯製之混練容器中加入骨水泥組成物套件中之第一成分 (混合粉末成分 39.81g) 後, 投入該骨水泥組成物套件之第二成分 (混合液體成分 14.57g) , 且在常壓下混練 30 秒後, 再於脫氣氣體環境

中混練 1 分鐘，製得混練物（以下亦稱為「骨水泥組成物」）。

藉由將骨水泥組成物加入聚四氟乙烯製之四點彎曲強度用試驗片製作工具中且蓋上蓋子，於溫度 23℃ 之環境中靜置 40 小時以上予以熟成，製得寬度及長度 90mm、厚度 4mm 之板狀硬化物。切斷該物，製成寬度 10mm、長度 75mm、厚度 3.3mm 之骨水泥組成物硬化物（以下稱為「硬化物」）。

將該骨水泥組成物套件之第一成分與第二成分混合、混練，直至最終製得骨水泥組成物之硬化物為止的過程中，藉由使甲基丙烯酸甲酯進行聚合反應，形成由構成硬化物之聚甲基丙烯酸酯系聚合物而成的基材。

如下述表 5 所示變化第一成分及第二成分，進行實施例 6～8 及比較例 11～23，製得實施例 6～8 及比較例 11～23 之硬化物。除變化第一成分及第二成分外，依照實施例 5 之手法進行。

表中，複合粒子 A 係複合粒子之製造例 1 所示的藉由同時中和法之複合粒子 A。

而且， BaSO_4 （中介直徑 2.5 μm ）係使用以噴霧塗布法使用的粒子， TiO_2 （中介直徑 4.0 μm ）係使用石原產業（股）製者。

[表5]

	第一成分						第二成分	
	複合粒子 A	BaSO ₄	TiO ₂	聚甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物	微粒子 聚甲基丙烯酸甲酯	過氧化 苯甲醯基	甲基丙烯酸甲酯	N,N-二甲 基-p-甲苯 胺
實施例 5	5.40			28.73	4.87	0.810	14.413	0.156
實施例 6	10.80			24.11	4.09	0.810	14.413	0.156
實施例 7	17.10			20.58	3.49	0.855	15.344	0.165
實施例 8	24.20			16.67	2.83	0.908	16.273	0.176
比較例 11		5.40		28.73	4.87	0.810	14.413	0.156
比較例 12		10.80		24.11	4.09	0.810	14.413	0.156
比較例 13		17.10		20.58	3.49	0.855	15.344	0.165
比較例 14		24.20		16.67	2.83	0.908	16.273	0.176
比較例 15			5.40	28.73	4.87	0.810	14.413	0.156
比較例 16			10.80	24.11	4.09	0.810	14.413	0.156
比較例 17			17.10	20.58	3.49	0.855	15.344	0.165
比較例 18			24.20	16.67	2.83	0.908	16.273	0.176
比較例 19		5.40	5.40	24.11	4.09	0.810	14.41	0.156
比較例 20		8.55	11.40	18.14	3.08	0.855	15.344	0.165
比較例 21		3.19	5.40	26.01	4.41	0.810	14.413	0.156
比較例 22		6.73	11.40	19.70	3.34	0.855	15.344	0.165
比較例 23		10.71	18.15	12.69	2.15	0.908	16.273	0.176

(單位為g)

(四點彎曲強度之測定)

將實施例 5～實施例 8 之硬化物及比較例 11～23 之硬化物固定於強度試驗機，測定四點彎曲強度。

結果如下述表 6 所示。表 6 係有關複合粒子、硫酸鋇及氧化鈦，併記其含有比例。

[表6]

	複合粒子 A (wt%)	BaSO ₄ (wt%)	TiO ₂ (wt%)	四點彎曲強度 (MPa)
實施例 5	10			82.6
實施例 6	20			83.0
實施例 7	30			77.8
實施例 8	40			49.0
比較例11		10		76.0
比較例12		20		64.0
比較例13		30		55.1
比較例14		40		43.0
比較例15			10	83.5
比較例16			20	77.7
比較例17			30	61.0
比較例18			40	50.0
比較例19		10	10	74.9
比較例20		15	20	66.0
比較例21		5.9	10	77.5
比較例22		11.8	20	67.3
比較例23		17.7	30	55.0

實施例 5～8 之硬化物，與含有相同程度的填充物之比較例 11～23 之硬化物相比時，呈現優異或同等的四點彎曲強度。

(實施例 9)

藉由將複合粒子 A 2.10g、聚甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物粉末（平均粒子直徑：40 μ m、平均分子量：150,000、粒子形狀：球狀、積水化成品工業（股）製）11.17g、微粒子聚甲基丙烯酸甲酯（平均粒子直徑：0.5 μ m、平均分子量：300,000、粒子形狀：球狀、積水化成品工業（股）製）1.89g 及過氧化苯甲醯基（SIGMA-

ALDRICH 製) 0.315g 使用渦輪震動混合機 (Shinmaru Enterprises 股份有限公司製) 進行混合 10 分鐘, 製得混合粉末成分。

另外, 在甲基丙烯酸甲酯 (SIGMA-ALDRICH 製) 51.7g 中添加 N,N-二甲基-p-甲苯胺 (東京化成工業 (股) 製) 0.597g, 且使用起動機混合 5 分鐘, 製得混合液體成分。

然後, 該所得的混合粉末成分及混合液體成分, 製作由該混合粉末成分 14.81g 而成的第一成分, 與由該混合液體成分 5.64g 而成的第二成分所構成的骨水泥組成物套件。

其次, 藉由在聚四氟乙烯製之混練容器中加入骨水泥組成物套件中之第一成分 (混合粉末成分 14.81g) 後, 投入該骨水泥組成物套件之第二成分 (混合液體成分 5.64g), 且在常壓下混練 30 秒後, 再於脫氣氣體環境中混練 1 分鐘, 製得混練物 (以下亦稱為「骨水泥組成物」)。

藉由將骨水泥組成物加入聚四氟乙烯製之活體活性用試驗片製作工具中且蓋上蓋子, 於溫度 23℃之環境中靜置 40 小時以上予以熟成, 製得直徑 15mm、厚度 5mm 之圓盤狀骨水泥組成物硬化物。

將該骨水泥組成物套件之第一成分與第二成分混合、混練, 直至最終製得骨水泥組成物之硬化物為止的過程中, 藉由使甲基丙烯酸甲酯進行聚合反應, 形成由構成硬

化物之甲基丙烯酸酯系聚合物而成的基材。

(實施例 10～11 及比較例 24～29)

如下述表 7 記載變化第一成分 (混合粉末成分) ，進行實施例 10～11 及比較例 24～29 ，製得實施例 10～11 及比較例 24～29 之硬化物。除變化第一成分外，依照實施例 9 之手法進行。

表中，複合粒子 A 係複合粒子之製造粒 1 所示的藉由同時中和法之複合粒子 A，BaSO₄ (中介直徑 2.5μm) 係使用以噴霧塗布法使用的粒子，TiO₂ (中介直徑 4.0μm) 係使用石原產業 (股) 製者。

[表7]

	複合粒子 A	BaSO ₄	TiO ₂	聚甲基丙烯酸 甲酯/苯乙烯共 聚物	微粒子聚甲基 丙烯酸甲酯	過氧化苯甲醯基
實施例 9	2.10			11.17	1.89	0.315
實施例10	4.20			9.38	1.59	0.315
實施例11	6.30			7.58	1.29	0.315
比較例24		2.10		11.17	1.89	0.315
比較例25		4.20		9.38	1.59	0.315
比較例26		6.30		7.58	1.29	0.315
比較例27			2.10	11.17	1.89	0.315
比較例28			4.20	9.38	1.59	0.315
比較例29			6.30	7.58	1.29	0.315

(X 光造影性之觀察)

將所作成的硬化物 (直徑 15mm、厚度 5mm 之試驗片) 使用小動物專用 X 光攝影裝置 VPX-40B (東芝醫療

用品（股）製），以管電壓 42kV 攝影電流時間積 1.60mAs 之條件進行攝影。所攝影的 Medical Film SRD（Konica Minolta（股）製），係使用自動顯影機 AP500（Daito（股）製）顯影。結果，可觀察到僅使用硫酸鋇之試驗片與具有氧化鈦被覆的硫酸鋇試驗片幾乎具有同等的造影性。

X 光造影圖如第 5 圖所示。第 5 圖中之（1）～（9）如下述表 8 所示。表 8 係有關複合粒子、硫酸鋇及氧化鈦，併記其含有比例。

[表 8]

	複合粒子 A (wt%)	BaSO ₄ (wt%)	TiO ₂ (wt%)	第 5 圖
實施例 9	10			(1)
實施例 10	20			(2)
實施例 11	30			(3)
比較例 24		10		(4)
比較例 25		20		(5)
比較例 26		30		(6)
比較例 27			10	(7)
比較例 28			20	(8)
比較例 29			30	(9)

含有本發明之實施例 9～11 之複合粒子（以氧化鈦被覆的硫酸鋇）的本發明試驗片，以氧化鈦被覆者，與硫酸鋇量較氧化鈦之被覆較少無關，比較例 24～比較例 26 之含有硫酸鋇的試驗片幾乎具有同等的造影性。

由表 3、表 6 及表 8 之結果可知，藉由本發明含有

(a) 具有 X 光造影性之粒子、與被覆前述粒子之氧化鈦被覆的複合粒子，及 (b) 含聚甲基丙烯酸酯系聚合物之基材形成成分的骨水泥組成物，有關活體活性能力、四點彎曲強度及造影性皆可得優異的結果。

(實施例 12)

藉由將複合粒子 C 2.10g、聚甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物粉末（平均粒徑：40 μ m、平均分子量：150,000、粒子形狀：球狀、積水化成品工業（股）製）11.17g、微粒子聚甲基丙烯酸甲酯（平均粒子直徑：0.5 μ m、平均分子量：300,000、粒子形狀：球狀、積水化成品工業（股）製）1.89g 及過氧化苯甲醯基（Nacalai tesque 股份有限公司製）0.32g 使用渦輪震動混合機（Shinmaru Enterprises 股份有限公司製）進行混合 10 分鐘，製得混合粉末成分。

另外，稱取甲基丙烯酸甲酯（三菱氣體化學股份有限公司製）及 N,N-二甲基-p-甲苯胺（東京化成工業（股）製）98.93 重量%：1.07 重量%，且使用起動機混合 5 分鐘，製得混合液體成分。

然後，該所得的混合粉末成分及混合液體成分，製作由該混合粉末成分 14.81g 而成的第一成分，與由該混合液體成分 5.64g 而成的第二成分所構成的骨水泥組成物套件。

其次，藉由在聚四氟乙烯製之混練容器中加入骨水泥

組成物套件中之第一成分（混合粉末成分 14.81g）後，投入該骨水泥組成物套件之第二成分（混合液體成分 5.64g），且在常壓下混練 30 秒後，再於脫氣氣體環境中混練 1 分鐘，製得混練物（以下亦稱為「骨水泥組成物」）。

藉由將骨水泥組成物加入聚四氟乙烯製之活體活性能力用試驗片製作工具中且蓋上蓋子，於溫度 23℃ 之環境中靜置 40 小時以上予以熟成，製得直徑 15mm、厚度 5mm 之圓盤狀骨水泥組成物硬化物。

將該骨水泥組成物套件之第一成分與第二成分混合、混練，直至最終製得骨水泥組成物之硬化物為止的過程中，藉由使甲基丙烯酸甲酯進行聚合反應，形成由構成硬化物之甲基丙烯酸酯系聚合物而成的基材。

（實施例 13）

如下述表 9 所示變化第一成分（混合粉末成分），進行實施例 13，製得實施例 13 之硬化物。除變化第一成分外，依照實施例 12 之手法進行。

表中，複合粒子 C 係複合粒子之製造例 3 所示的藉由機械性乾式處理法之複合粒子 C。

[表 9]

	複合粒子 C	聚甲基丙烯酸甲酯/ 苯乙烯共聚物	微粒子聚甲基丙烯酸甲酯	過氧化苯甲醯基
實施例 12	2.10	11.17	1.89	0.32
實施例 13	4.20	9.38	1.59	0.32

(單位為 g)

(藉由電子顯微鏡觀察 (活體活性能力之觀察))

於溫度 36.5℃之條件下，將所製作的硬化物浸漬於模擬體液 (SBF: Simulated Body Fluid) 14 日後，藉由掃描型電子顯微鏡 (SEM) 觀察其表面。

結果如下述表 10 所示。表 10 中亦併記複合粒子 C 之含有比例。表 10 中之活體活性能力之評估基準如表 4 所示。實施例 12 及 13 之掃描型電子顯微鏡照片 (SEM) 如第 6 圖所示。

[表 10]

	複合粒子 C 含有量 (wt%)	活體活性能力
實施例 12	10	++
實施例 13	20	++

藉由該電子顯微鏡觀察的結果，可知實施例 12 及 13 之硬化物可良好地形成銳鈦礦，確認可得高的活體活性能力。

(實施例 14)

藉由將複合粒子 C 14.20g 及聚甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物粉末（平均粒徑：40 μ m、平均分子量：150,000、粒子形狀：球狀、積水化成品工業（股）製）75.55g 使用手動混合機（井元製作所股份有限公司製），以 1,000rpm 之回轉數進行混合 5 分鐘。然後，加入微粒子聚甲基丙烯酸甲酯（平均粒子直徑：0.5 μ m、平均分子量：300,000、粒子形狀：球狀、積水化成品工業（股）製）12.81g 及過氧化苯甲醯基（SIGMA-ALDRICH 製）2.13g，使用手動混合機（井元製作所股份有限公司製），以 1,000rpm 之回轉數進行混合 5 分鐘，製得混合粉末成分。

另外，在甲基丙烯酸甲酯（SIGMA-ALDRICH 製）39.43g 中添加 N,N-二甲基-p-甲苯胺（東京化成工業（股）製）0.426g，且使用起動機混合 5 分鐘，製得混合液體成分。

然後，該所得的混合粉末成分及混合液體成分，製作由該混合粉末成分 41.97g 而成的第一成分，與由該混合液體成分 15.98g 而成的第二成分所構成的骨水泥組成物套件。

其次，藉由在聚四氟乙烯製之混練容器中加入骨水泥組成物套件中之第一成分（混合粉末成分 41.97g）後，投入該骨水泥組成物套件之第二成分（混合液體成分 15.98g），且在常壓下混練 30 秒後，再於脫氣氣體環境

中混練 1 分鐘，製得混練物（以下亦稱為「骨水泥組成物」）。

藉由將骨水泥組成物加入聚四氟乙烯製之四點彎曲強度用試驗片製作工具中且蓋上蓋子，於溫度 23℃ 之環境中靜置 40 小時以上予以熟成，製得寬度及長度 90mm、厚度 4mm 之板狀硬化物。切斷該板狀硬化物，製得寬度 10mm、長度 75mm、厚度 3.3mm 之骨水泥組成物硬化物（以下稱為「硬化物」）。

將該骨水泥組成物套件之第一成分與第二成分混合、混練，直至最終製得骨水泥組成物之硬化物為止的過程中，藉由使甲基丙烯酸甲酯進行聚合反應，形成由構成硬化物（1）之甲基丙烯酸酯系聚合物而成的基材。

（實施例 15 及 16）

如下述表 11 所示變化第一成分及第二成分，進行實施例 15 及 16，製得實施例 15 及 16 之硬化物。除變化第一成分及第二成分外，依照實施例 14 之手法進行。表中，複合粒子 C 係複合粒子之製造例 3 所示的藉由機械性乾式處理法之複合粒子 C。

（四點彎曲強度之測定）

將實施例 14～16 之硬化物固定於強度試驗機，測定四點彎曲強度。結果如下述表 11 所示。表 11 係有關複合粒子 C 之含有比例。

[表11]

	複合粒子C 含量 (wt%)	第一成分				第二成分		四點彎曲 強度 (MPa)
		複合粒子C	聚甲基丙烯酸 酯甲酯/苯 乙烯共聚物	微粒子 聚甲基丙 烯酸甲酯	過氧化 苯甲醯基	甲基丙 烯酸甲 酯	N,N-二甲基 -p-甲苯胺	
實施例 14	10	14.20	75.55	12.81	2.13	39.43	0.426	79.1
實施例 15	20	28.40	63.41	10.75	2.13	39.43	0.426	68.7
實施例 16	30	43.80	52.72	8.94	2.19	40.54	0.438	56.0

實施例 14～16 之硬化物與含有相同程度的填充物之比較例 11～23 之硬化物相比時，呈現優異或同等的四點彎曲強度。

(實施例 17)

藉由將複合粒子 C 2.10g、聚甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物粉末（平均粒徑：40 μ m、平均分子量：150,000、粒子形狀：球狀、積水化成品工業（股）製）11.17g、微粒子聚甲基丙烯酸甲酯（平均粒子直徑：0.5 μ m、平均分子量：300,000、粒子形狀：球狀、積水化成品工業（股）製）1.89g 及過氧化苯甲醯基（SIGMA-ALDRICH 製）0.315g 使用渦輪震動混合機（Shinmaru Enterprises 股份有限公司製）進行混合 10 分鐘，製得混合粉末成分。

另外，稱取甲基丙烯酸甲酯（SIGMA-ALDRICH 製）及 N,N-二甲基-p-甲苯胺（東京化成工業（股）製）98.93

重量%：1.07 重量%，且使用起動機混合 5 分鐘，製得混合液體成分。

然後，該所得的混合粉末成分及混合液體成分，製作由該混合粉末成分 14.81g 而成的第一成分，與由該混合液體成分 5.64g 而成的第二成分所構成的骨水泥組成物套件。

其次，藉由在聚四氟乙烯製之混練容器中加入骨水泥組成物套件中之第一成分（混合粉末成分 14.81g）後，投入該骨水泥組成物套件之第二成分（混合液體成分 5.64g），且在常壓下混練 30 秒後，再於脫氣氣體環境中混練 1 分鐘，製得混練物（以下亦稱為「骨水泥組成物」）。

藉由將骨水泥組成物加入聚四氟乙烯製之活體活性用試驗片製作工具中且蓋上蓋子，於溫度 23℃ 之環境中靜置 40 小時以上予以熟成，製得直徑 15mm、厚度 5mm 之圓盤狀骨水泥組成物硬化物。

將該骨水泥組成物套件之第一成分與第二成分混合、混練，直至最終製得骨水泥組成物之硬化物為止的過程中，藉由使甲基丙烯酸甲酯進行聚合反應，形成由構成硬化物之甲基丙烯酸酯系聚合物而成的基材。

（實施例 18 及 19）

如下述表 12 記載變化第一成分（混合粉末成分），進行實施例 18 及 19，製得實施例 18 及 19 之硬化物。除

變化第一成分外，依照實施例 17 之手法進行。表中，複合粒子 C 係複合粒子之製造例 3 所示的藉由機械性乾式處理法之複合粒子 C。

(X 光造影性之觀察)

將所作成的硬化物（直徑 15mm、厚度 5mm 之試驗片）使用小動物專用 X 光攝影裝置 VPX-40B（東芝醫療用品（股）製），以管電壓 42kV 攝影電流時間積 1.60mAs 之條件進行攝影。經攝影的 Medical Film SRD（Konica Minolta（股）製），係使用自動顯影機 AP500（Daito（股）製）顯影。結果，可觀察到僅使用硫酸鋇之試驗片與具有氧化鈦被覆的硫酸鋇試驗片幾乎具有同等的造影性。

X 光造影圖如第 9 圖所示。圖 9 中之（1）～（3）如下述表 12 所示。表 12 中亦併記複合粒子 C 之含有比例。

[表12]

	複合粒子 C 含有量 (wt%)	第一成分				第9圖
		複合粒子C	聚甲基丙烯酸甲酯/苯乙 烯共聚物	微粒子 聚甲基丙 烯酸甲酯	過氧化 苯甲醯基	
實施例 17	10	2.10	11.17	1.89	0.32	(1)
實施例 18	20	4.20	9.38	1.59	0.32	(2)
實施例 19	30	6.30	7.58	1.29	0.32	(3)

含有本發明之實施例 17～19 之複合粒子（以氧化鈦被覆的硫酸鋇）的本發明試驗片，以氧化鈦被覆，與硫酸鋇量較氧化鈦之被覆較少無關，比較例 24～比較例 26 之

含有硫酸鋇的試驗片（第 5 圖（4）～（6））幾乎具有同等的造影性。

（實施例 20）

藉由將複合粒子 C 5.5g、聚甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物粉體（平均粒徑：40 μ m、平均分子量：150,000、粒子形狀：球狀、積水化成品工業（股）製）8.88g、微粒子聚甲基丙烯酸甲酯（平均粒子直徑：0.5 μ m、平均分子量：300,000、粒子形狀：球狀、積水化成品工業（股）製）1.51g 及過氧化苯甲醯基（SIGMA-ALDRICH 製）0.33g 使用渦輪震動混合機（Shinmaru Enterprises 股份有限公司製）進行混合 10 分鐘，製得混合粉末成分。

另外，在甲基丙烯酸甲酯（SIGMA-ALDRICH 製）19.0g 中添加 N,N-二甲基-p-甲苯胺（東京化成工業（股）製）0.206g，且使用起動機混合 5 分鐘，製得混合液體成分。

然後，該所得的混合粉末成分及混合液體成分，製作由該混合粉末成分 4.94g 而成的第一成分，與由該混合液體成分 1.88g 而成的第二成分所構成的骨水泥組成物套件。

其次，藉由在聚四氟乙烯製之混練容器中加入骨水泥組成物套件中之第一成分（混合粉末成分 4.94g）後，投入該骨水泥組成物套件之第二成分（混合液體成分

1.88g)，且在常壓下混練 1 分鐘 30 秒後，製得混練物（以下亦稱為「骨水泥組成物」）。

對藉由戊巴比妥鈉（Somunopentyl、共立製藥股份有限公司）之腹腔內投予全身性麻醉老鼠（Slc：Wistar 系統、8 周大、雄、日本 EsterC（股））進行下述的手術。將兩膝關節周圍的毛剃掉，仰臥固定於手術台上，且以乙醇消毒手術部位。在內側脛骨處將皮膚切開約 5mm。骨膜亦同樣地予以切開，使用鑽子在骨隨腔內製作長達 5mm 之骨溝。以生理食鹽水充分洗淨後，使經混練的上述骨水泥組成物自骨溝埋入骨隨腔內。確認沒有來自骨隨腔之出血情形後，縫合皮下組織及皮膚。

（實施例 21）

如下述表 13 所示變化第一成分（混合粉末成分）及第二成分（混合液體成分），進行實施例 21。除變化第一成分外，依照實施例 20 之手法進行。

（比較例 30）

除使用前述比較例 3 作為第一成分（混合粉末成分）及第二成分（混合液體成分）外，依照實施例 20 之手法進行比較例 30。

[表13]

	複合粒子C 含有量 (wt%)	第一成分				第二成分	
		複合粒子C	聚甲基丙烯酸甲酯/苯乙烯共聚物	微粒子聚甲基丙烯酸甲酯	過氧化苯甲醯基	甲基丙烯酸甲酯	N,N-二甲基-p-甲苯胺
實施例 20	25	5.5	8.88	1.51	0.33	19.0	0.206
實施例 21	30	6.6	7.94	1.35	0.33	19.0	0.206

(單位為g)

(骨結合能力之評估)

自手術 6 周後，予以安樂死，取出脛骨。使用微聚焦 X 光 CT 裝置 (SMX-100CT、島津製作所 (股)) 進行斷層攝影。將所得的影像進行影像解析，求得 Affinity index。Affinity index 係表示以骨與骨水泥直接結合的長度除以骨水泥周圍的長度所得之值 %。結果如表 14 所示。

[表 14]

	Affinity index (%)
實施例 20	65.1±13.5
實施例 21	80.8±6.43
比較例 30	66.3±11.3

由骨結合能力之評估結果可知，實施例 20 與比較例 30 具有幾乎同等的能力，實施例 21 較比較例 30 可得更佳的骨結合能力。

[產業上之利用價值]

使用在具有 X 光造影性之粒子上形成氧化鈦被覆的複合粒子之本發明骨水泥組成物，適合使用於填充於骨欠缺部位、與人工關節周圍之骨的結合、使用於經皮性椎體形成術，藉由本發明之骨水泥組成物，可維持硬化物之強度，且發揮企求的活體活性能力及企求的 X 光造影性。

申請專利範圍

1. 一種骨水泥組成物，其係含有
 - (a) 具有 X 光造影性之粒子與具有被覆前述粒子之氧化鈦被覆的複合粒子、及
 - (b) 含有甲基丙烯酸酯系聚合物之基材形成成分。
2. 如請求項 1 之骨水泥組成物，其中具有 X 光造影性之粒子的形狀為粒狀。
3. 如請求項 1 之骨水泥組成物，其中複合粒子之中介直徑為 $0.2 \sim 7\mu\text{m}$ 。
4. 如請求項 1 之骨水泥組成物，其中複合粒子之 BET 比表面積為 $1 \sim 30\text{m}^2/\text{g}$ 。
5. 如請求項 1 之骨水泥組成物，其中氧化鈦被覆之氧化鈦為金紅石型。
6. 如請求項 1 之骨水泥組成物，其中複合粒子進一步具有二氧化矽之被覆。
7. 如請求項 1 之骨水泥組成物，其中具有 X 光造影性之粒子為硫酸鋇或氧化鋇。
8. 如請求項 1 之骨水泥組成物，其中氧化鈦之被覆量相對於複合粒子而言為 $1 \sim 30$ 重量%。
9. 如請求項 1 之骨水泥組成物，其中氧化鈦之被覆量相對於複合粒子而言為 $2 \sim 20$ 重量%。
10. 一種骨水泥組成物套件，其係具備含聚合起始劑之第一成分與含甲基丙烯酸酯系單體之第二成分之骨水泥組成物套件，第一成分及／或第二成分含有具 X 光造影

性之粒子與具被覆前述粒子之氧化鈦被覆之複合粒子。

11. 一種骨水泥組成物之製造方法，其係於如請求項 10 之骨水泥組成物套件中使甲基丙烯酸酯系單體聚合。

12. 一種骨水泥組成物硬化物，其係將如請求項 1 或 11 之骨水泥組成物硬化而得。