



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103841980 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 04

(21) 申请号 201280035031. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 06. 01

A61K 33/24 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 33/30 (2006. 01)

2011902160 2011. 06. 01 AU

A61L 31/02 (2006. 01)

2011903923 2011. 09. 23 AU

C04B 35/624 (2006. 01)

C04B 35/645 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C03C 3/085 (2006. 01)

2014. 01. 14

C03C 8/22 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C03C 10/08 (2006. 01)

PCT/AU2012/000625 2012. 06. 01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/162753 EN 2012. 12. 06

(71) 申请人 悉尼大学

地址 澳大利亚新南威尔士

(72) 发明人 哈拉·扎里伊卡特

赛义德-伊曼·鲁哈尼-伊斯法哈尼

科林·邓斯坦 李佼佼

(74) 专利代理机构 武汉开元知识产权代理有限

公司 42104

代理人 樊戎

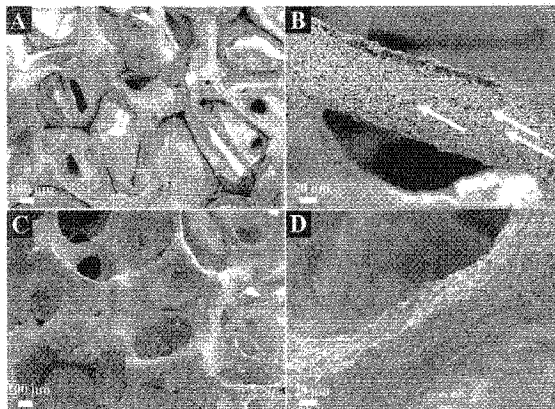
权利要求书3页 说明书16页 附图24页

(54) 发明名称

生物相容的材料及其用途

(57) 摘要

本发明涉及一种生物相容的材料,尤其涉及一种两相或生物相容的复合陶瓷材料,其中,第一相为掺杂的硅酸钙锌,第二相为金属氧化物。在一个实施例中,本发明被开发以用于组织(包括骨组织)再生。在另一实施例中,本发明被开发以用作一种提高现有植入式医疗装置的长期稳定性的涂层。



1. 一种生物相容的复合陶瓷材料,包括第一相和第二相,其特征在于,所述第一相为有掺杂物的锌黄长石 ($\text{Ca}_2\text{ZnSi}_2\text{O}_7$),所述第二相为属于尖晶石族矿物的金属氧化物。

2. 根据权利要求 1 所述的材料,其特征在于,所述第一相和所述第二相之间具有协同的生物相容性。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的材料,其特征在于,所述锌黄长石掺杂有锶、钡和 / 或镁中的至少一种。

4. 根据前述权利要求任一项所述的材料,其特征在于,所述第一相的分子式为 $[(\text{Sr}_a\text{Ba}_b\text{Mg}_c)\text{Ca}_{[20-\Sigma(a,b,c)]}\text{ZnSi}_2\text{O}_7]$,其中, $\Sigma(a,b,c)$ 为 0.05-0.9;所述第二相的分子式为 $[(\text{Mg}_x\text{Zn}_y\text{Fe}_z)\text{Al}_2\text{O}_4]$,其中, $\Sigma(x,y,z) = 1$ 。

5. 根据前述权利要求任一项所述的材料,其特征在于,所述第一相为分子式为 $\text{Sr}_{0.1}\text{Ca}_{1.9}\text{ZnSi}_2\text{O}_7$ 的硅酸锶钙锌。

6. 根据前述权利要求任一项所述的材料,其特征在于,所述金属氧化物为锌类晶石 (ZnAl_2O_4)、镁属尖晶石 (MgAl_2O_4)、铁尖晶石 (FeAl_2O_4),或者它们的结合。

7. 根据前述权利要求任一项所述的材料,其特征在于,所述第一相的重量百分比为约 70%~99%。

8. 根据权利要求 7 所述的材料,其特征在于,所述第二相的相应的重量百分比为约 30%~1%。

9. 根据前述权利要求任一项所述的材料,其特征在于,所述材料为植入级或者医疗级材料。

10. 根据前述权利要求任一项所述的材料,其特征在于,所述材料在接触体液后形成羟磷灰石层,从而增强在哺乳动物体内的生物相容性。

11. 根据前述权利要求任一项所述的材料,其特征在于,所述材料适用于骨和其他组织的再生、或者适用于重建关节炎的关节以促进关节软组织的生长,或者适用于促进骨和内皮细胞的迁移、增生和分化的 3D 支架的研制,或者适用于骨科和颌面手术,或者适用于承重部件,或者适用于支持骨组织再生 / 形成和血管成形,或者适用于用于骨软骨缺损的支架,或者用作目前使用的骨科和牙科植入物上的用于提高植入物的长期稳定性的涂层,或者适用于美容目的,例如鼻子和下巴的整形以及腿部延长。

12. 根据前述权利要求任一项所述的材料,其特征在于,所述材料的孔隙率为约 20%~80%。

13. 根据前述权利要求任一项所述的材料,其特征在于,所述材料的平均孔径大小为约 20~500 微米。

14. 根据前述权利要求任一项所述的材料,其特征在于,所述材料的耐压强度为约 2~15MPa。

15. 根据前述权利要求任一项所述的材料,其特征在于,所述材料包括至少一可吸收的聚合物材料涂层,所述聚合物材料选自以下材料:聚乙交酯、聚对二氧环己酮、聚羟基烷基酸酯、聚乳酸、藻酸盐、胶原蛋白、壳聚糖、聚亚烃草酸酯、聚酸酐、聚(乙交酯-共-碳酸亚丙基酯)、聚酰胺酯和 / 或聚酯肽。

16. 一种生物相容的复合陶瓷材料,包括第一相和第二相,其特征在于,所述第一相包括采用选自以下掺杂物的元素掺杂的硅酸钙锌,所述掺杂物包括 Sr、Mg、Ba 或者它们的结

合；所述第二相包括金属氧化铝，所述金属为 Mg、Zn、Fe 或者它们的结合。

17. 根据权利要求 16 所述的材料，其特征在于，所述第一相的分子式为 $\text{Sr}_x\text{Ca}_{(2-x)}\text{ZnSi}_2\text{O}_7$ ，其中，x 的取值范围为 0.05-0.9。

18. 根据权利要求 16 或 17 所述的材料，其特征在于，所述第一相的分子式为 $\text{Sr}_{0.1}\text{Ca}_{1.9}\text{ZnSi}_2\text{O}_7$ 。

19. 根据权利要求 16-18 任一项所述的材料，其特征在于，所述第二相为锌类晶石 (ZnAl_2O_4)。

20. 根据权利要求 16-19 任一项所述的材料，其特征在于，所述钙至少部分被 Mg 替代。

21. 一种生物相容的复合陶瓷材料，包括硅酸锶钙锌和锌类晶石 (ZnAl_2O_4)。

22. 根据权利要求 21 所述的材料，其特征在于，所述材料包括分子式为 $\text{Sr}_{0.1}\text{Ca}_{1.9}\text{ZnSi}_2\text{O}_7$ 的硅酸锶钙锌和锌类晶石。

23. 一种生物相容的复合陶瓷材料的制备方法，所述方法包括以下步骤：

提供用于产生元素掺杂某种元素的硅酸钙的前驱体材料的溶胶，并将该溶胶至少部分胶化成为第一溶胶，所述元素选自 Sr、Mg、Ba 或者它们的结合；

提供用于产生锌类晶石的前驱体材料的溶胶，并将该溶胶至少部分胶化成为第二溶胶；

混合所述第一溶胶和所述第二溶胶；以及

干燥和烧结混合后的溶胶，从而形成所述生物相容的复合陶瓷材料。

24. 一种生物相容的复合陶瓷材料的制备方法，所述方法包括以下步骤：

采用溶胶凝胶法制备掺杂锶的硅酸钙锌粉末；

通过旋转球磨机混合和机械活化所述掺杂锶的硅酸钙锌粉末和氧化铝粉末；

干燥并烧结获得的粉末，以形成所述生物相容的复合陶瓷材料。

25. 一种采用如权利要求 23 或 24 所述的方法制备的生物相容的复合陶瓷材料。

26. 一种用于制备生物相容的复合陶瓷材料的合成物，所述合成物包括氧化铝和掺杂锶的硅酸钙锌，该掺杂锶的硅酸钙锌为掺杂锶的锌黄长石 $\text{Sr}_x\text{Ca}_{(2-x)}\text{ZnSi}_2\text{O}_7$ ，其中，x 为约 0.05-约 0.9。

27. 一种可植入的医疗装置，包括如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料。

28. 一种骨植入物、牙齿填充物或生物粘结剂，包括如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料。

29. 一种用于制备可植入的医疗装置的方法，所述方法包括：将如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料转移或涂覆到一基质上，从而形成所述可植入的医疗装置。

30. 一种可植入的给药装置，包括如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料。

31. 一种用于提高可植入医疗装置的长期稳定性的方法，所述方法包括：采用如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料涂覆所述装置。

32. 如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料，用于再生或重建组织的用途，所述用途包括将一定量的所述材料与所述组织接触一段充足的时间，

从而至少部分影响所述再生或重建。

33. 一种再生或重建组织的方法,所述方法包括:将一定量如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料,与所述组织接触一段充足的时间,从而以至少部分影响所述再生或重建。

34. 如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料,用于将所述材料在预定期间内接触骨科损伤时,在骨损伤处形成骨组织的用途。

35. 一种在骨损伤处形成骨组织的方法,所述方法包括:如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料与所述损伤在预定期间内接触。

36. 如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料,用于将有效再生量的所述材料,与需要治疗的患者的相关区域接触,以治疗骨科疾病的用途。

37. 一种治疗骨科疾病的方法,所述方法包括:将有效再生量的生物相容的合成物与需要这种治疗的患者的相关区域接触,所述生物相容的合成物包括如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料。

38. 一种用于再生或重建组织的试剂盒,所述试剂盒包括:如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料;刺激和加速组织再生的治疗剂;以及顺序或同时施用所述材料和所述治疗剂的说明书。

39. 如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料在用于再生或重建组织的液体注射配方中的用途。

40. 一种再生或重建组织的方法,所述方法包括:为需要这种治疗的病人施用液体注射配方,该液体注射配方包括有效量的如权利要求 1-22 任一项或权利要求 25 所述的生物相容的复合陶瓷材料。

41. 一种生物相容的复合陶瓷材料,包括第一相和第二相,所述材料基本上如文中结合显示在附图和 / 或例子中的本发明的任一实施例所述。

生物相容的材料及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求申请号为 2011902160(2011 年 6 月 1 日) 和 2011903923(2011 年 6 月 23 日) 的澳大利亚临时专利申请的优先权。这两个申请通过引用在此结合。

技术领域

[0003] 本发明涉及一种生物相容的材料, 尤其涉及一种两相或生物相容的复合陶瓷材料, 其中, 第一相为掺杂的硅酸钙锌 (doped calcium zinc silicate), 第二相为金属氧化物。在一个实施例中, 本发明被开发以用于组织 (包括骨组织) 再生。在另一实施例中, 本发明被开发以用作一种提高现有植入式医疗装置的长期稳定性的涂层。在另一实施例中, 本发明被开发以用于给药或骨组织再生。在又一实施例中, 本发明被开发以用于以注射形式给药。然而, 可以理解的是, 本发明并不局限于这些特定领域的使用。

背景技术

[0004] 下面关于现有技术的论述用于为本发明提供合适的技术环境, 使得本发明的优点能够被更完全地理解。然而, 需要知道的是, 说明书中对现有技术的任何论述不应到被理解为, 表示或暗示承认这种现有技术是众所周知的或者形成本领域的公知常识的一部分。

[0005] 骨头作为活体组织, 具有自愈的能力, 然而, 在一些情况下, 无论任何原因导致的骨头的损坏过于严重, 使得自然愈合无法进行, 此时就需要骨植入物来刺激再生。骨植入物主要有三种类型: 自体植入物、同种异体植入物和人工植入物。由于人工植入物能够改善自体植入物和同种异体植入物存在的许多问题, 例如供应有限、供骨部位疼痛以及免疫原性组织等, 所以在作为骨代替物的人工植入物领域进行着大量的重要研究。

[0006] 对于晚期的退行性骨病而言, 关节置换术仍然是缓解疼痛和痛苦的唯一疗法。然而, 骨科领域的这种技术并不令人满意。例如, 澳大利亚人每年需要有超过 6 万例髋关节和膝关节置换手术, 并且据估计将以每年 10% 的速率增长, 令人吃惊的是, 其中的 25% 是失败的植入物的翻修 [Graves, S. E. 等人, 澳大利亚骨科学会国家关节置换登记, 医学杂志 (Med. J) 2004 年 8 月; 180 卷 (增刊 5): p. S31-4]。在骨块 (bone stock) 损坏或者原始植入物的稳定性有问题的情形下 (例如老年患者、创伤后的受伤或者在翻修手术中), 会产生进一步的并发症, 这些病例的短期或长期临床效果是非常差的。平均寿命的增加和需要植入物的年轻患者数量的增加强烈需求植入物的寿命更长, 并且驱动了用于研发新型的微工程表面的生物医学研究, 通过骨整合, 该新型的微工程表面可以将非骨水泥假体直接固定到活骨上, 从而尝试提供强壮到足以支持终生功能负荷的稳定接口。很明显, 目前的骨科装置的寿命存在严重问题; 预计只随着需要这种治疗的老年人口的需求的增加而增多也是一个问题。任何可以增加这些骨科装置的性能的改进都受到骨科业界和病患自身的欢迎。

[0007] 促进骨和内皮细胞的迁移、增生和分化的 3D 支架在骨科和颌面外科手术中越来越重要。理想的骨替代材料应当支持骨成形和血管成形; 显示极少的纤维化反应并充当用于骨再造的临时生物材料。它们必须以一种受控的方式降解为无毒产物, 身体可以通过普

通生理机制将其新陈代谢或排泄 (Yaszemski 等人, 生物材料, 1996 年, 17 卷, 175-185 页)。为了防止应力遮挡并保持合适的韧性以避免循环负荷下的疲劳断裂, 需要支架的机械强度高并且具有与骨头的弹性模量相当的弹性模量。目前还没有成功的方法可以实现骨组织再生和重建带有软骨的关节炎关节。软骨修复响应不足导致对促进组织再生的新方式的需求越来越大。

[0008] 上个世纪, 为了促进或者刺激骨生长的目的研究了作为支架的各种陶瓷。例如, 在 1880 年, 硫化钙 (熟石膏) 被使用。然而, 硫化钙显示了较低的生物活性和较高的降解速率 (Tay 等人, Orthop. Clin. North Am, 1999 年, 30 :615-23)。在 1950 年, 羟磷灰石被使用, 但是其降解率较低并且机械性能较差 (Wiltfang J. 等人, J. Biomed. Mater. Res. 2002 ; 63 :115-21)。在 1970 年, 生物玻璃被研制出来。然而, 由于其固有的脆性以及较低的弯曲强度, 使得这种材料较难处理 (Gordiolig., Clin. Oral Implants Res. 2001, 13 :655-65)。1990 年, 硅酸钙陶瓷开始被用来刺激骨生长。它们被认为是有潜力的生物活性材料并且它们的降解产物不会引起炎症反应。但是, 这些材料存在一些降低其物理和生物特性的缺点, 包括他们的 a) 不能将需要的机械性能和开孔率结合 ;b) 机械强度差使得它们不适用于承重应用 (load-bearing applications) ;以及 c) 化学不稳定性差 (高降解速率) 导致周围环境的高碱性条件, 这对于细胞活性是有害的, 并且限制了它们的长期生物应用。

[0009] 同时, 其他更近期的陶瓷, 例如羟基磷灰石 (HAp)、Bioverit 玻璃陶瓷、Ceraverit 和其他硅酸钙, 被发现可以粘接活体骨并满足广泛的临床应用, 即好的生物活性, 但是由于这些材料的相对脆性, 它们不能被用在高负荷区域, 如, 例如腿部发现的皮层质骨。因此, 这些材料具有良好的生物活性, 但是在移植之后缺乏完全地生物降解能力, 并且它们的机械强度一般 [Hench L. L., J Am Ceram. Soc. 199881 :1705-28]。它们是非常易碎的并且经常破裂。至少因为这个原因, 这种材料通常限制于用作金属植入物上的涂层。

[0010] 另一种已知材料是掺杂的铯黄长石, 如国际专利申请 W02010/003191 中所述。掺杂的铯黄长石是一种生物相容的陶瓷材料, 该材料包括 Sr、Mg 或者 Ba 掺杂的铯黄长石 ($\text{Ca}_2\text{ZnSi}_2\text{O}_7$)。

[0011] 本发明的一个目的是克服或改进上述现有技术的至少一个缺点, 或者提供一种有用的替代。

[0012] 本发明的一个特别优选的实施例的目的是提供一种生物相容的复合陶瓷材料, 该材料可用于提高例如包括这种材料的可植入式医疗装置和 / 或可植入式给药装置的长期稳定性。

[0013] 除非文中清楚规定有所不同, 否则说明书和权利要求书中的包括及类似词均以非封闭的意义解释, 而不是以排他的或者穷举的意义解释。也就是说, 应被解释为“包括但不限于”。

[0014] 虽然本发明将参照具体的例子来进行说明, 但是可以理解地, 本领域技术人员可以采用许多其他形式实现本发明。

[0015] 本领域技术人员可以理解的是, “生物相容性”一词定义了一种双向响应, 即身体对材料的响应和材料对身体的响应。医疗装置的生物相容性是指装置实现其预期功能的能力, 在受移植者体内达到期望的结合程度, 而不在受移植者体内引起任何明显的或者长期的不被期望的局部或全身作用。

发明内容

[0016] 第一方面,本发明提供了一种生物相容的复合陶瓷材料,所述材料包括第一相和第二相,所述第一相为有掺杂物的锌黄长石 ($\text{Ca}_2\text{ZnSi}_2\text{O}_7$),所述第二相为属于尖晶石族矿物的金属氧化物。

[0017] 所述第一相为掺杂的锌黄长石 ($\text{Ca}_2\text{ZnSi}_2\text{O}_7$),其在国际专利申请 W02010/003191 中公开。锌黄长石掺杂有锶、钡和 / 或镁中的至少一种。第二相为属于尖晶石族矿物的金属氧化物。所述尖晶石可以是在立方 / 等轴晶系中结晶的通式为 $\text{A}^{2+}\text{B}_2^{3+}\text{O}_4^{2-}$ 的矿物中的任一种,氧化物阴离子分布在立方形的密集晶格中,阳离子 A 和 B 占据所述晶格中的一些或所有八面体或四面体位置。A 和 B 可以是二价阳离子、三价阳离子或四价阳离子,包括镁、锌、铁、锰、铝、铬、钛和硅。在一个优选实施例中,所述金属氧化物为锌类晶石 (ZnAl_2O_4);该金属氧化物有时被称为“锌尖晶石”。但是,在另一实施例中,所述金属氧化物是镁属尖晶石 (generically-named “spinel”) (MgAl_2O_4) 或铁尖晶石 (FeAl_2O_4),或者它们的结合。

[0018] 本发明第一方面限定的材料体现了所述第一相和第二相之间的协同 (synergistic) 的生物相容性,该协同的生物相容性大于所述第一相和所述第二相各自的生物相容性。

[0019] 在一个优选实施例中,所述第一相的分子式为 $[(\text{Sr}_a\text{Ba}_b\text{Mg}_c)\text{Ca}_{[2.0-\Sigma(a,b,c)]}\text{ZnSi}_2\text{O}_7]$, 其中, $\Sigma(a, b, c)$ 为 0.05-0.9;所述第二相的分子式为 $[(\text{Mg}_x\text{Zn}_y\text{Fe}_z)\text{Al}_2\text{O}_4]$, 其中, $\Sigma(x, y, z) = 1$ 。

[0020] 在另一优选实施例中,所述第一相为分子式为 $\text{Sr}_{0.1}\text{Ca}_{1.9}\text{ZnSi}_2\text{O}_7$ 的硅酸锶钙锌。在一个实施例中,所述第一相的重量百分比为约 70%~99%;所述第二相的相应的重量百分比为约 30%~1%。

[0021] 在一个优选实施例中,所述材料为植入级或者医疗级材料。所述材料优选在接触体液后形成羟磷灰石层,进而加强哺乳动物体内的生物相容性。

[0022] 在其他优选实施例中,所述材料的孔隙率 (porosity) 为约 20%~80%,平均孔径大小为约 20~500 微米和 / 或耐压强度为约 2~15MPa。

[0023] 为了方便起见,在以下讨论中,所述第一相被称为“A相”或“Sr-HT”,所述第二相被称为“B相”或“氧化矿 (mineral oxide)”。然而,可以理解地,本发明的陶瓷材料可以具有或者不具有实际分离的离散相,并且所述材料可以是这些“相”的均相混合物 (homogenous mixture),或者可以是包括各个“相”的分离的可辨认的成份的非均相体系。本发明的所述材料为包括掺杂的锌黄长石和金属氧化物的复合材料。

[0024] 在A相和B相的混合物中,A相的重量百分比可以为70%~99%,进而使得各自的B相的重量百分比为30%~1%。特别地,A相的量可以为70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99wt%,而B相的量(非各自的)可以为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30wt%。

[0025] 最终材料中的氧化矿(B相)的百分比取决于添加到掺杂的锌黄长石(A相)中的氧化铝的百分比。以锌类晶石为例来进行说明,氧化铝在高温下会与锶掺杂的锌黄长石强反应,发生部分熔融。锌类晶石相在熔融中形成。现已发现,由于大规模熔融会使得支架容

易坍塌 (collapse), 所以添加的氧化铝不能超过一定量。这实际上意味着最大氧化铝添加量为约 15wt%, 这样在最终材料中能形成约 20% 的锌类晶石。然而, 可以想到的是, 该系统可以用于获得高达约 30% 的锌类晶石。

[0026] 在国际专利申请 W02010/003191 中, 通过用 Sr 部分替代锌黄长石中的 Ca 离子而将 Zn 和 Sr 离子结合到 Ca-Si 体系中, 从而获得了一种新型材料, 即硅酸锶钙锌 ($\text{Sr}_{0.1}\text{Ca}_{1.9}\text{ZnSi}_2\text{O}_7$)。该优选材料通过溶胶凝胶 (sol-gel) 法制备。该新型材料显示的生物学特性有令人惊奇的进步, 其生物学特性出乎意料地比现有材料的生物学特性好。在本发明中, Sr-HT 与锌类晶石结合, 通过该结合产生了惊人的协同效应。换句话说, 新的复合陶瓷材料展现了比其单独成分的特性总和更好的特性。在本发明中, 优选包括重量百分比的比值为 80/20 的 Sr-HT 和锌类晶石的混合物的这种新复合陶瓷材料, 不仅具有生物相容性, 并且是比市售材料或者单独的 Sr-HT 优质的材料。这种新的复合陶瓷材料 (Sr-HT/ 锌类晶石 (80/20wt%)) 的成分和晶体结构不同于 Sr-HT, 并且其至少以下一种或多种参数优于 Sr-HT: 成分、晶体结构、稳定性、机械强度 (比市售材料强 100 倍) 和弹性模量、亲水性、断裂抗力、生物学表现 (例如, 黏附、扩散和对人体成骨细胞分化的诱导 (induction of human osteoblast differentiation), 其中, 成骨细胞即骨形成细胞)。

[0027] 出乎意料地, 已发现 Sr-HT 和锌类晶石复合陶瓷材料的生物相容性和生物活性均有所提高, 如其引导成骨 (osteoconductive) 和诱导成骨 (osteoinductive) 特性所表明的。此外, Sr-HT 和锌类晶石复合陶瓷材料特别适合骨和其它组织的再生。在一个实施例中, 本发明的生物相容的复合陶瓷材料特别适用于在关节炎关节的重建 (resurfacing), 以促进关节软组织的生长。在其他实施例中, 本发明的生物相容的复合陶瓷材料, 对于在例如在骨科和颌面手术中促进骨和内皮细胞的迁移、增生和分化并为承重部件提供充足的机械特性的 3D 支架的开发十分有用。本发明的生物相容的陶瓷材料支持骨组织再生 / 形成和血管成形, 并且产生极少的纤维化反应。在一种实现方式中, 本发明提供了用于骨软骨缺损的复合陶瓷支架。在其他实现方式中, 本发明提供了一种可以涂覆在目前使用的骨科和牙科植入物上以提高植入物的长期稳定性的材料。本发明的生物相容的复合陶瓷材料还可以用于作用于关节组织再生的涂层。本发明还发现, 除了重建和修复目的用途以外, 本发明还可以用于美容, 例如将该材料用于鼻子和下巴的整形以及腿部延长。另一方面, 本发明发现了用于骨科金属植入物和牙科应用的涂层和用于颌面重建应用的涂层之间的特殊关联。

[0028] 在一个优选实施例中, 所述材料上涂覆有至少一种可吸收的聚合物材料, 该聚合物材料选自以下材料: 聚乙交酯 (polyglycolides)、聚对二氧环己酮 (polydioxanones)、聚羟基烷基酸酯 (polyhydroxyalkanoate)、聚乳酸 (polylactide)、藻酸盐、胶原蛋白、壳聚糖、聚亚烃草酸酯 (polyalkylene oxalate)、聚酸酐、聚 (乙交酯 - 共 - 碳酸亚丙基酯)、聚酰胺酯和 / 或聚酯肽 (polydepsipeptides)。

[0029] 本领域技术人员可以知道, 由于在烧结过程中, 氧化铝和 HT 之间会发生化学反应, 从而在支架的微观结构中形成锌类晶石相, 所以 Sr-HT/ 锌类晶石的成分不能简单描述或预计为前驱体 (precursor) (Sr-HT 和氧化铝) 的混合物。同样地, 由于该化学反应, 其化学特性和生物活性也不能基于所用的前驱体来预测。另外, 已知氧化铝具有生物惰性 (即非生物活性), 因此其用作生物活性陶瓷的前驱体是反直觉的。令人惊奇的是, 锌类晶石可以在原位形成, 从而生成一体的生物相容的陶瓷材料, 而 Sr-HT 和锌类晶石的简单混合只

能生成较不均匀的材料。

[0030] 不希望受到理论束缚,我们认为将较小比例的锌类晶石添加到 Sr-HT 材料中提高了其化学特性,这是因为以下两个主要因素: Sr-HT 颗粒之间的部分熔融和玻璃相的形成;所述玻璃相中亚微米的锌类晶石相的存在以及所述 Sr-HT 颗粒周围的表现强烈限制的强玻璃-陶瓷相的建立。

[0031] 第二方面,本发明提供了一种生物相容的复合陶瓷材料,所述材料包括第一相和第二相,所述第一相包括采用选自以下掺杂某种元素的硅酸钙锌,所述掺杂物包括 Sr、Mg、Ba 或者它们的结合;所述第二相包括金属氧化铝,所述金属为 Mg、Zn、Fe 或者它们的结合。

[0032] 关于第一相,所述掺杂物,即 Sr、Mg、Ba 或者它们的结合优选至少部分替代所述硅酸钙锌中的钙。在其他优选实施例中,所述掺杂物为 Sr,所述 Sr-硅酸钙锌的分子式为 $Sr_xCa_{(2-x)}ZnSi_2O_7$,其中, x 的取值范围为 0.05-0.9。优选地, x 等于 0.1,即所述第一相包括分子式 $Sr_{0.1}Ca_{1.9}ZnSi_2O_7$ 。在一个优选实施例中,钙至少部分被 Mg 替代,或者可以完全被 Mg 替代。

[0033] 在一个优选实施例中,所述第二相为锌类晶石 ($ZnAl_2O_4$)。本发明的另一实现方式包括分子式为 $Sr_{0.1}Ca_{1.9}ZnSi_2O_7$ 的硅酸锶钙锌和锌类晶石。

[0034] 较佳地,硅酸锶钙锌材料的透射 X 射线衍射图 (transmission X-ray diffraction pattern) 在下面的衍射角 $2-\theta$ 处具有三个特征峰:“高”强度线:31.44 度;“中等”强度线:29.225 度;以及第三高强度线:36.565 度。优选地,本发明的一个实施例的硅酸锶钙锌材料包括如国际专利申请 W02010/003191 中的图 1A 中的 X 射线衍射图。

[0035] 优选地,本发明的生物相容的复合陶瓷材料在生理体液中是生物相容的。优选地,本发明的生物相容的材料在接触体液后形成羟磷灰石层。如本领域技术人员所知,羟磷灰石的形成是得到了广泛认可的证明身体接受了该材料的独特的有力证据,并且是植入物与活骨化学粘接的需要。

[0036] 关于相 A, Sr:Ca 的比率优选为约 0.025-0.85。例如, Sr:Ca 的比率的取值可以为 0.025、0.05、0.075、0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825 或 0.85。当然,该比率的取值也可以在这些例子之间。

[0037] Sr-硅酸钙锌的分子式优选为 $Sr_xCa_{(2-x)}ZnSi_2O_7$,其中, x 的取值范围为 0.05-0.9。优选地, x 等于 0.1。可选地, x 可以为 0.05、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9 或者这些引用的数字之间的值。可以理解地,掺杂物 Sr 也可以是 Mg 或 Ba。掺杂物还可以是 Sr、Mg 或 Ba 的混合物。在一些实施例中, Sr 基本上可以采用变体替代,该变体可以选自 Mg 和 Ba。

[0038] 如前所述,用于骨组织再生的包含氧化钙和二氧化硅的生物玻璃、玻璃陶瓷和生物陶瓷的发展在过去三十年中受到了密切关注。从材料中释放的含 Ca⁻ 和 Si⁻ 的离子型产物对成骨细胞的增殖、分化和相关基因表达以及矿化作用的刺激效应也有良好的文档记录(参见,例如,生物化学与生物物理学研究通讯 2000 (Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000); 276:461-465 中, Xynos I. D. 等人的生物活性玻璃溶解的离子型产物增加人体成骨细胞的增殖并诱发胰岛素样生长因子 II (insulin-like growth factor) mRNA 表达和蛋白质合成)。由于硅酸钙基材料具有生物活性,所以被认为是用于骨组织再生和植入物涂层的有

潜力的生物活性材料。然而,硅酸钙陶瓷的一个主要缺点是它们的溶出度 (dissolution rate) 较高,导致周围环境高碱性 pH 值 (a high alkaline pH value) (参见,例如, J. Eur. Ceram. Soc. 2002 ;22 :511-520 中, Siriphannon P. 等人的模拟体液中硅酸钙粉末上羟磷灰石的形成)。事实上,由于硅酸钙涂层的溶出速率相对较快,所以硅酸钙涂层在钛基底的粘接会随着在模拟体液 (SBF) 中的浸泡时间的增加而降低,这限制了其进一步的生物学应用。本发明的发明人出乎意料地发现,本发明的生物相容的复合陶瓷材料与现有的硅酸钙和现有的生物陶瓷材料相比,性能有了显著提高。特别地,在一些实施例中,本发明的生物相容的复合陶瓷材料具有硅酸钙材料的许多优点,并改善了它的一些已知的缺点。本发明的生物相容的复合陶瓷材料展现了较低的溶出度,与硅酸钙材料相比,这可以相对减小 pH 值。此外,本发明的生物相容的复合陶瓷材料还促进了硅酸钙的致密化并保持了磷灰石的形成能力。本发明还有可能促进人体骨源细胞 (Human Bone Derived Cell) 增殖。

[0039] 进一步地,在一些实施例中,本发明的生物相容的复合陶瓷材料展现了优秀的化学特性,如弯曲强度和断裂韧性。它还可以允许骨细胞黏附 (attachment) 和增殖。特别地,在一些实施例中,本发明的生物相容的复合陶瓷材料可以形成与骨的化学粘接,并能够形成磷灰石层。此外,本发明的生物相容的与硅酸钙相比,腐蚀相对较少。

[0040] 第三方面,本发明提供了一种生物相容的复合陶瓷材料的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0041] 提供用于产生元素掺杂的硅酸钙的前驱体材料的溶胶,并将该溶胶至少部分胶化成为第一溶胶,所述元素选自 Sr、Mg、Ba 或者它们的结合;

[0042] 提供用于产生锌类晶石的前驱体材料的溶胶,并将该溶胶至少部分胶化成为第二溶胶;

[0043] 混合所述第一溶胶和所述第二溶胶;以及

[0044] 干燥和烧结混合后的溶胶,从而形成所述生物相容的复合陶瓷材料。

[0045] 第四方面,本发明提供了一种生物相容的复合陶瓷材料的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0046] 采用溶胶凝胶法形成掺杂锆的硅酸钙锌粉末;

[0047] 通过旋转球磨机混合和机械活化所述掺杂锆的硅酸钙锌粉末和氧化铝粉末;

[0048] 干燥并烧结获得的粉末,以形成所述生物相容的复合陶瓷材料。

[0049] 优选地,所述混合和机械活化采用旋转球磨机进行一周。

[0050] 在旋转球磨机中研磨原材料的颗粒,促进了氧化铝和 Sr-HT 颗粒之间的扩散和反应。在研磨过程中,颗粒碎成更小的块,它们的表面积增大,从而加强了高温下的扩散。此外,氧化铝粉末在 Sr-HT 粉末中的分布将更均匀和匀质。在用于从氧化铝和 Sr-HT 中形成锌类晶石相的机制不清楚时,发明人在不希望受理论束缚的情况下,假设氧化铝可以与 Sr-HT 反应,使得一些颗粒在 Sr-HT 表面熔融。然而,在冷却阶段,一些锌类晶石 ($ZnAl_2O_4$) 晶体可以从包含 Al、O、Zn、Ca 和 Si 元素的熔融物中结晶,而未反应的元素形成玻璃相。

[0051] 第三方面和第四方面的生物相容的复合陶瓷材料是溶胶-凝胶法制备的。但是,可以理解地,在其他实施例中,本发明的生物相容的复合陶瓷材料的任何合成生产方法均属于本发明的范围内。例如,在另一实施例中,原材料熔融、冷却后,将得到的材料粉碎。然后,如现有技术已知的,产生的粉末被成形和热压。

[0052] 第五方面,本发明提供了一种采用按照本发明的第三方面或第四方面的方法制备的生物相容的复合陶瓷材料。

[0053] 第六方面,本发明提供了一种用于制备生物相容的复合陶瓷材料的合成物,所述合成物包括氧化铝和掺杂锶的硅酸钙锌,该掺杂锶的硅酸钙锌为掺杂锶的锌黄长石 $Sr_xCa_{(2-x)}ZnSi_2O_7$ 的形式,其中, x 为约 0.05-约 0.9。

[0054] 第七方面,本发明提供了一种可植入的医疗装置,所述装置包括本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料。

[0055] 所述医疗装置优选选自以下装置:3D 可植入支架、用于重建手术的骨科植入物、牙科植入物/假肢、脊柱植入物、用于颅面重建和牙槽嵴增高的植入物、用于软骨重建的骨软骨缺损植入物、外科紧固件(例如夹钳、夹子、护套(sheath)或者订书钉)、手术织物、人工心瓣(例如护套、法兰(flange)、薄片或转轴(hinge))、支柱、支架或覆膜支架、用于骨软骨损伤的两相支架(biphasic scaffold)、用于骨组织再生和颌面重建的促进血管成形和骨组织向内生长的支架、目前使用的骨科和牙科植入物上的涂层(从而提高长期植入物和给药装置的稳定性)。但是,可以理解地,许多其他装置也属于本发明的范围。在其他实施例中,本发明的生物相容的复合陶瓷材料可以形成为手术装置的组成部分或者作为手术装置的涂层。同样属于本发明保护范围的还包括,例如包括本发明限定的生物相容的复合陶瓷材料的骨植入物、牙齿填充物、或生物粘结剂。

[0056] 在一个实施例中,所述医疗装置是永久植入的。但是,在其他实施例中,该医疗装置也可以是暂时性植入的。在一些方面,该医疗装置基本上是可生物降解的或者可吸收的。

[0057] 在一个实施例中,包括本发明的生物相容的复合陶瓷材料的医疗装置的孔隙率为约 20~80%。然而,可以理解的是,可以根据目的用途或所需用途按配方制造或生产具有更低或更高孔隙率的所述装置,任何孔隙率范围均在本发明的保护范围内。例如,孔隙率可以为 50、55、60、65、70、75、80、85、90 或 95%,或者可以为这些示例性数字之间的值。

[0058] 在一个实施例中,所述装置的孔径大小为约 20~约 500 μm (微米)。然而,可以理解地,可以根据目的用途或所需用途按配方制造或生产具有更小或更大孔径的装置,不管孔径大小为多少都属于本发明的范围。例如,孔径大小可以为 20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、或 500 微米,或者为引用的这些示例性数字之间的任何孔径大小。

[0059] 本发明的可植入装置具有许多使其适于用作植入物的特性,包括高化学强度、耐疲劳性、耐腐蚀性和生物相容性。该植入物可以植入动物体内包括但不限于爬行动物、鸟类和哺乳动物,特别优选是人。优选地,所述可植入装置的抗压强度为 2-15MPa。

[0060] 本发明的装置可以通过不同的方式植入体内,包括但不限于皮下移植、皮肤表面移植、口腔内移植和其他手术移植方法。

[0061] 在一个实施例中,本发明的生物相容性复合陶瓷材料可以涂覆有至少一种可吸收的聚合物材料,该聚合物材料包括但不限于:聚乙交酯(polyglycolides)、聚对二氧环己酮(polydioxanones)、聚羟基烷基酸酯(polyhydroxyalkanoate)、聚乳酸(polylactide)、藻酸盐、胶原蛋白、壳聚糖、聚亚炔草酸酯(polyalkylene oxalate)、聚酸酐、聚(乙交酯-共-碳酸亚丙基酯)、聚酰胺酯和/或聚酯肽(polydepsipeptides)。

[0062] 可选地,该涂层材料可以包括愈合促进剂,例如血栓形成抑制剂、纤维蛋白溶解剂、血管扩张剂、抗炎剂、细胞增殖抑制剂、以及基质细化或表达抑制剂,这些物质的例子在 Solutia Inc. 的 US6162537 中公开。本发明还想到将聚合物涂层(例如可吸收聚合物)与愈合促进剂一起涂覆在所述可植入医疗装置上。

[0063] 所述可植入医疗装置可以是可吸收的或对于生物降解是完全惰性的。当该装置是可吸收的时,体内降解将留下强化受伤的组织支架。

[0064] 第八方面,本发明提供了一种包括本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料的骨植入物、牙齿填充物或生物粘结剂。

[0065] 第九方面,本发明提供了一种用于生产可植入医疗装置的方法,所述方法包括以下步骤:将本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料转移或涂覆到一基底上,从而形成所述可植入的医疗装置。

[0066] 可以理解地,将生物相容的材料涂覆到支撑表面或基底上的方法有多种,采用任何方法都属于本发明的保护范围。例如,在一个实施例中,该材料是等离子喷涂而成的。如本领域所知,该方法基本上包括:将熔化的或热软化的材料喷涂到一表面上,以形成所述涂层。粉末形式的材料被添加到高温等离子火焰中,在其中它被快速加热并加速至一个较高的速度。热的材料撞击基底表面并迅速冷却,从而形成涂层。该涂层具有致密结构,厚度约 50 μm (微米),并且粘结强度比羟磷灰石涂层强。

[0067] 第十方面,本发明提供了一种可植入的给药装置,所述装置包括本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料。可以理解的是,该给药装置可以用来传递任何药物或者药物的结合,并且其形状可以根据特定的应用而成形。

[0068] 第十一方面,本发明提供了一种用于提高可植入医疗装置的长期稳定性的方法,所述方法包括:采用本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料涂覆所述装置。

[0069] 优选地,所述涂层进一步包括生物相容的聚合物,在一个实施例中,该生物相容的聚合物为聚乳酸-羟基乙酸(poly lactid glycolic acid, PLGA)。在一种实现方式中,该可植入医疗装置为用于骨软骨损伤的两相支架。

[0070] 第十二方面,本发明提供了一种本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料的用于组织再生或重建的用途,所述用途包括将一定量的所述材料与所述组织接触一段充足的时间,从而至少部分影响所述再生或重建。

[0071] 在一个实施例中,本发明的生物相容的复合陶瓷材料接触的组织包括 S100A8 或 S100A9 多肽、或编码可操作的与启动子连接的 S100A8 或 S100A9 的多核苷酸(如国际专利申请 W02006/047820 所公开的)、或者在骨和软骨再生中显得重要的任何其他蛋白质。

[0072] 第十三方面,本发明提供了一种组织再生或重建的方法,所述方法包括:将所述组织与一些本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料,与所述组织接触一段充足的时间,从而至少部分影响所述再生或重建。

[0073] 在一个实施例中,本发明的生物相容的复合陶瓷材料接触的组织包括 S100A8 或 S100A9 多肽、或编码可操作的与启动子连接的 S100A8 或 S100A9 的多核苷酸(如国际专利申请 W02006/047820 所公开的)、或者在骨和软骨再生中显得重要的任何其他蛋白质。

[0074] 第十四方面,本发明提供了一种本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的

生物相容的复合陶瓷材料的用途,用于在将所述材料在预定期间内接触骨科损伤时,在骨科缺损上形成骨组织。

[0075] 第十五方面,本发明提供了一种在骨科损伤上形成骨组织的方法,所述方法包括:将所述损伤与本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料在预定期间内接触。

[0076] 第十六方面,本发明提供了一种本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料的用途,用于通过将患者需要这种治疗的相关区域与有效再生量的所述材料接触以治疗骨科疾病。

[0077] 第十七方面,本发明提供了一种治疗骨科疾病的方法,所述方法包括:将患者需要这种治疗的相关区域与有效再生量的生物相容的合成物接触,所述生物相容的合成物包括本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料。

[0078] 第十八方面,本发明提供了一种用于组织再生或重建的试剂盒,所述试剂盒包括:本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料;刺激和加速组织再生的治疗剂;以及顺序或同时施用所述材料和所述治疗剂的说明书。

[0079] 第十九方面,本发明提供了本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料在用于组织再生或重建的液体注射配方中的用途。本发明的材料优选分散、悬浮或溶解在合适的载体中。然后,可注射的悬漂液(dispersion)/悬浮液/溶液被注射到或接近病患体内的靶位点。合适的载体和注射技术是本领域技术人员熟知的知识和能力。

[0080] 第二十方面,本发明提供了一种再生或重建组织的方法,所述方法包括:为需要这种治疗的病人施用液体注射配方,该液体注射配方包括有效量的本发明第一方面、第二方面或者第五方面限定的生物相容的复合陶瓷材料。

[0081] 本发明的生物相容的复合陶瓷材料可以作为完全地人造骨移植物替代物使用。由于它的空相互连通,该材料可以作为理想的骨传导支架并支持新主骨的形成。本发明的一个或多个实施例提供了以下一个或多个优点:优化了孔隙率、增强了机械强度和弹性、增强了骨向内生长和血管成形、避免了接枝方法中常见的问题、可以形成为任意形状以适合其应用、易于使用、与自体骨髓或自体血结合、和/或加快并增强了骨整合。

[0082] 本发明的用途是多样的。在一个或多个实施例中,它可以用于:在需要松质骨而不是皮质骨的区域进行骨空隙填充或增长;在空载或承重指示下填充外伤、重建或矫正后的骨损伤;创伤和骨科;填充由囊肿或截骨术形成的空隙、填充嵌入骨折带来的损伤、再填充松质骨收获部位;关节固定术和骨不连;脊柱手术:后外侧融合、椎间融合(作为支架填充材料)、椎骨切除术(作为脊椎植入物的填充材料)、骨移植物收获部位的再填充、或颅颌面手术:下颌骨缺损的重建和颧窦增高术。

附图说明

[0083] 下面将结合附图,通过举例的方式对本发明的优选实施例进行说明,其中:

[0084] 图 1A-D 为显示了 Sr-HT (A、B) 和 Sr-HT-20% 锌类晶石 (C、D) 支架的宏观结构和微观结构的显微照片,表明了与有裂纹(箭头)的 Sr-HT 支架相比, Sr-HT-20% 锌类晶石支架的无裂纹且无损伤的结构;

[0085] 图 2 显示了 Sr-HT (A) 和 Sr-HT-20% 锌类晶石 (B) 支架的断裂面, 表明了它们断裂机制不同 (Sr-HT 支架的断裂通过微孔传播并造成了灾难性的破坏, 而 Sr-HT-20% 锌类晶石支架的断裂通过颗粒传播, 该过程需要很高的能量);

[0086] 图 3 的 A 部分显示了 Sr-HT-20% 锌类晶石支架的典型微观结构的元素映射, Sr-HT-20% 锌类晶石支架包括三种成分: (i) 颗粒; (ii) 玻璃相和 (iii) 晶形沉淀;

[0087] 图 3 的 B 部分显示了 Sr-HT-20% 锌类晶石支架的 X 射线衍射图;

[0088] 图 3 的 C 部分显示了元素通过支架表面的指定路径穿过三种成分的线映射;

[0089] 图 4A 显示了 Sr-HT-20% 锌类晶石支架的机械特性, 与所有现有的人造支架 (不管是不是合成物) 相比, 其具有超过 75% 的孔隙率;

[0090] 图 4B 显示了具有不同的孔隙率 (95% 和 85%) 的 Sr-HT-20% 锌类晶石支架和商用 HA/TCP 支架的抗压强度和弹性模量的对比情况, 注意, 在相同的孔隙率下, 新研发的支架的强度比 HA/TCP 大约强 100 倍;

[0091] 图 4C 显示了 Sr-HT-20% 锌类晶石支架在模拟体液中浸泡各个时长之后的机械特性, 表明其机械性能在接触生物流体后没有损失;

[0092] 图 5 显示了随着浸泡时间的增加从 Sr-HT-20% 锌类晶石支架中释放的离子 (Ca、Si、Zn、Sr 和 Al) 的浓度和模拟体液的相关 pH 值, 注意, 可以看出, 溶解是平缓的, pH 没有显著变化, 重量减小和离子的释放极小, 这反应了新研制的支架的稳定度;

[0093] 图 6 显示了 (从左到右, 分别) Sr-HT、HA/TCP 和 Sr-HT/ 锌类晶石 (20%) 支架采用甲苯胺蓝墨水进行扩散研究的图片, 注意, Sr-HT/ 锌类晶石 (20%) 支架比 Sr-HT 和 HA/TCP 引起更多的墨水渗透骨架, 这反应了将这些支架应用在在需要多孔基体中存在大量液体和细胞的生物学应用中的优异性和有效性;

[0094] 图 7 显示了主要的人体骨源细胞 (human bone derived cells, HOB) 在播种 1 小时和 24 小时后黏附 (箭头) 在 HA/TCP、Sr-HT 和 Sr-HT/ 锌类晶石 (20%) 支架上;

[0095] 图 8 和图 9 分别显示了通过接种在不同类型的支架上的 HOB 中的 Runx-2 和骨钙蛋白的 mRNA 表达 (其中, *p 小于 0.05);

[0096] 图 10A 显示了扫描电子显微镜检查获得的 Sr-HT 支架表面, 图 10B 显示了 Sr-HT/20% 锌类晶石支架的背向散射图像, 其证实了 HT (用 + 标记的箭头) 和 Zn Al₂O₄ 晶体 (用 * 标记的箭头) 两个结晶相的存在;

[0097] 图 11 显示了 Sr-HT/20% 锌类晶石在模拟体液 (SBF) 中浸泡 7 天 (A、A')、14 天 (B、B') 和 28 天 (C、C') 后的表面变化, 其中, 标记 A'、B' 和 C' 的图是对应的图 A、B 和 C 中方框区域在高倍镜下的显示;

[0098] 图 12 显示了将优选的支架浸泡在模拟体液中后, 模拟体液的 pH 随时间的变化, 其证实了 Sr-HT/20% 锌类晶石在保持生物 pH 水平 (pH7.4) 的良好性能;

[0099] 图 13 显示了植入兔桡骨承重临界骨缺损的支架; 图 13A 显示了兔桡骨中形成的骨缺损的尺寸; 图 13B 显示了缺损中的支架的放置 (小图显示了插入前的支架); 图 13C (箭头) 显示了兔前臂上缺损的解剖位置;

[0100] 图 14 用 X 光照片显示了 Sr-HT/20% 锌类晶石 (图中被称为 Sr-HT- 锌类晶石支架, 下方的图) 与临床使用的 TCP/HA (上方的图) 相比, 在 12 周后完全桥接了缺损;

[0101] 图 15 显示了 Sr-HT/20% 锌类晶石 (图中被称为 Sr-HT- 锌类晶石) 基支架与 TCP/

HA 相比的缺损桥接的 X 光照片得分；

[0102] 图 16 显示了不脱钙组织骨切片,证明了 Sr-HT/20% 锌类晶石 (图 16B 和 16D) 与 TCP/HA (图 16A 和 16C) 相比,更好地引起了新骨的形成;和

[0103] 图 17 为组织形态学测量值,证明了对于 Sr-HT-20% 锌类晶石 (在图中表示为 Sr-HT- 锌类晶石) 在桡骨缺损的中点良好形成了新骨,这表明了骨缺损的有效桥接。

[0104] 定义

[0105] 在描述本发明和要求本发明的权利时,下列术语将按照下文的定义使用。可以理解的是,文中所用的术语仅仅是为了描述本发明的特定实施例,而并不是为了对本发明进行限制。除非另行定义,文中使用的技术术语和科学术语的含义与本发明所属技术领域的技术人员公知的含义相同。

[0106] 使用端点的数值范围包括该范围内包括的所有数字 (即,“1-5”包括例如 1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、4.1685、5 等)。

[0107] “优选”和“优选地”是指本发明在一定的条件下可以提供一定的益处。但是,在相同或者其他条件下,其他实施例也可以是优选的。此外,一个或多个优选实施例的描述并不是暗示其他实施例是没用的,也并不是为了将其他实施例排除在本发明的范围之外。

[0108] 这里使用的“植入物”是指整个或部分置于动物体内的物品或装置,例如通过外科手术。动物可以是人、马、牛、猪、羊等。

[0109] 除了在实际操作的例子中,除非另有注明,文中使用的表示成分的量或反应条件的所有数字在所有实例中都应当被理解为用“约”一词修饰。这些例子并不是用来限制本发明的范围。在下文中,除非另有注明,“%”表示重量百分比,“比”表示“重量比”,而“份额”表示重量份额。但是,可以理解地,仅用百分比表示的特征,如孔隙率,将不受此限制。

[0110] 虽然阐明本发明的较宽的范围的数值范围和参数为近似值,但是在具体例子中采用的数值是尽可能准确的。但是,任何数值固有包括了由各自的测试方法中发现的标准偏差造成的一定误差。

[0111] 这里使用的“HT”是指硅酸钙锌 ($\text{Ca}_2\text{ZnSi}_2\text{O}_7$),而“Sr-HT”是指锶掺杂的硅酸钙锌支架,例如, $\text{Sr}_{0.1}\text{Ca}_{1.9}\text{ZnSi}_2\text{O}_7$ 。“TCP”是指磷酸三钙。“HA”是指羟磷灰石。

具体实施方式

[0112] 下面将描述本发明的优选实施例。

[0113] 一种新的陶瓷材料被研制出来,该陶瓷材料可以被制成用于例如骨再生的多孔支架。该材料包括两个相:一个是锶掺杂的硅酸钙锌 ($\text{Sr-Ca}_2\text{O}_7\text{Si}_2\text{Zn}$),另一个是锌类晶石 (ZnAl_2O_4)。锌类晶石相的重量百分比为约 20%,而 Sr- 硅酸钙锌的重量百分比为约 80%。所述陶瓷粉末优选由溶胶凝胶法和机械活化法结合制得,如优先权文件 AU2011902160 中所公开的。

[0114] 孔隙率为 ~ 85%,而孔贯通性为 ~ 100% 的支架形式的复合陶瓷材料被制备出来 (从而可以仿制松质骨结构),其特征如下:

[0115] 第一、Sr-HT 粉末通过溶胶凝胶法制得。然后,氧化铝粉末和 Sr-HT 粉末通过旋转球磨机混合并活化四天。通过混合获得的粉末和聚乙烯醇溶液制备陶瓷浆料。将聚合物泡沫板浸入该陶瓷料浆中,然后在烤箱中于 37°C 温度下干燥过夜,从而涂覆该聚合物泡沫板。

在电炉中将覆盖在泡沫板上的干燥后的粉末在 1250°C 的温度下烧结 3h, 这可以去除聚合物板并使粉末密度增加。

[0116] 下面转到附图。图 1 显示了通过场发射扫描电子显微镜得到的支柱和空隙形态的微观结构分析。图 1 清楚显示了与 Sr-HT 支架内包含的弱的较高水平的裂纹相比, Sr-HT : 锌类晶石生物相容的材料 (20wt% 锌类晶石) 无裂纹且无缺损的结构。箭头显示了由支架制备方法特有的支架的烧结性能差造成的许多裂纹和孔。但是, 在 Sr-HT/20% 锌类晶石中通过部分熔融消除了这些缺损。

[0117] 图 2 显示了通过 FE-SEM 得到的 Sr-HT : 锌类晶石生物相容的材料 (20wt% 锌类晶石) 的断裂面的断口形貌, 显示了与纯 Sr-HT 支架不同的断裂机制。为了进一步解释, 对于 Sr-HT 支架来说, 裂纹通过微孔传播并且带来了灾难性的破坏。相比之下, Sr-HT : 锌类晶石生物相容的材料 (20wt% 锌类晶石) 中, 裂纹通过使颗粒裂开传播, 这需要非常大的塑形变形能量。

[0118] 图 3A 显示了通过元素映射得到的微观结构相分析。Sr-HT/20% 锌类晶石的 X 射线图如图 3B 所示, 其显示了 Sr-HT 和锌类晶石两个相的存在。FE-SEM 显示了 Sr-HT : 锌类晶石生物相容的材料 (20wt% 锌类晶石) 包括三种成分: (i) 颗粒; (ii) 玻璃相和 (iii) 晶形沉淀。颗粒属于 Sr-HT 相, 亚微米晶体是锌类晶石 ($ZnAl_2O_4$), 这通过元素分析中 Al 和 Zn 的高浓度得到了证实。颗粒边界和围绕 Sr-HT 颗粒的玻璃相的特征是氧、铝和锶浓度高。

[0119] 图 4 显示了 Sr-HT : 锌类晶石生物相容的材料 (20wt% 锌类晶石) 在湿润和干燥环境下达到 28 天时的机械性能 (抗压强度和弹性模量)。制得的支架的干燥抗压强度和弹性模量分别为 $\sim 4\text{MPa}$ 和 $\sim 170\text{MPa}$ 。这些强度与松质骨的机械强度相似, 并且比所有的具有超过 75% 的孔隙率的骨架 (不管它们的成分) 的强度高。

[0120] Sr-HT : 锌类晶石生物相容的支架 (20wt% 锌类晶石) 的抗压强度分别超过 HA/TCP 和 Sr-HT 支架 40 倍和 20 倍。Sr-HT : 锌类晶石生物相容的支架 (20wt% 锌类晶石) 的弹性模量分别超过 HA/TCP 和 Sr-HT 支架 17 倍和 10 倍。

[0121] 可以看出, 孔隙率为 95% 的 Sr-HT : 锌类晶石生物相容的支架 (20wt% 锌类晶石) 比孔隙率为 85% 的市售的 HA/TCP 支架抗压强度高 (~ 10 倍), 这表明本发明的复合陶瓷材料适合承重应用。此外, 本发明的支架在浸泡在模拟体液溶液中 28 天后机械性能仍保持不变。

[0122] 图 5 显示了在模拟体液中培养后的 Al、Zn、Si、Ca 和 Sr 离子的释放曲线。结果显示, 随着时间的推移, Sr-HT : 锌类晶石生物相容的 (20wt% 锌类晶石) 支架出现了非常轻微的降解行为, 且离子释放缓慢, 这表明这些离子可能能够促进原位骨生长, 并且表明这些材料是可以逐渐吸收的;

[0123] 墨水扩散研究 (见图 6) 显示, 锌类晶石生物相容的 (20wt% 锌类晶石) 支架为墨水全方位 (in all three directions) 渗透到支架的内部区域提供了更好的环境。由于墨水扩散和被支架表面摄取而形成的蓝色着色突出了在需要多孔基体中存在大量液体和细胞的生物学应用中使用这些支架的效力。

[0124] 生物数据

[0125] 制备不同支架组用于生物学实验;

[0126] 1-HA/TCP

[0127] 2-Sr-HT

[0128] 3-Sr-HT-5% 锌类晶石

[0129] 4-Sr-HT-11% 锌类晶石支架

[0130] 5-Sr-HT-14% 锌类晶石支架

[0131] 6-Sr-HT 锌类晶石 (20%) 支架

[0132] 材料和方法

[0133] 主要人体骨源细胞 HOBs 的分离与培养

[0134] 如前所述, HOBs 从普通人松质骨中分离出来 (Roohani-Esfahani S. I., Nouri-Khorasani S. Lu Z., Appleyard R., Zreiqat H., “羟磷灰石纳米粒形状和大小对涂覆有羟磷灰石-PCL 合成物生物材料的双相磷酸钙支架的影响”, 2010 年 7 月; 31(21): 5498-509)。将骨切分成 1mm^3 的分片, 在盐酸盐缓冲液 (PBS) 中冲洗若干次, 并在 PBS 中用 0.02% (w/v) 胰岛素在 37°C 吸收 90 分钟。吸收后的细胞在含有 α -最小必须培养基 (α -MEM) 的完全培养基中培养, 补充 10% (v/v) 热灭活的牛犊血清 (FCS)、2mM 1-谷氨酸盐、25mM HEPES 缓冲液, 2mM 丙酮酸钠、30mg/mL 盘尼西林、100mg/mL 链霉素和 1mM 1-抗坏血酸磷酸酯镁盐 (ascorbic acid phosphate magnesium salt)。细胞在 37°C 下采用 5% 的 CO_2 培养, 培养基每三天更新一次, 直到通过的细胞开始聚集。

[0135] 细胞黏附和形态观察

[0136] 当细胞达到 80-90% 聚集之后, 将它们采用稳定型胰蛋白酶替代酶 (TrypLE™ Express) 进行胰酶消化, 然后离心分离并在完全培养基中悬浮, 以形成密度为每 $\text{mL} 11 \times 10^4$ 个细胞的细胞悬液。然后, 将 $100 \mu\text{L}$ 细胞悬液添加到位于 24 孔细胞培养板中的各个支架。在 37°C 的培养箱中培养 1 小时后, 将 1mL 细胞培养基加入各个孔中。为了进行扫描电子显微镜观察, 细胞在 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 小时, 在 1% PBS 中的四氧化锇中后固定 1 小时, 然后在渐变的一系列乙醇溶液 (30、50、70、90、95 和 100%) 脱水, 最后在六甲基二硅胺烷中干燥 3 分钟。在进行扫描电子显微镜 (SEM) 观察之前, 采用标准流程对干燥后的涂层样本进行喷金。

[0137] 定量实时聚合酶链反应 (qRT-PCR)

[0138] 按照制造商说明书, 采用 Trizol 试剂 (西格玛) 和 Qiagen 公司提供的 RNeasy Mini 试剂盒将全部的 RNA 从支架上培养的 HOBs 中分离。按照制造商说明书, 采用 Omniscript RT 试剂盒从 $0.7 \mu\text{g}$ 总 RNA 中合成第一链 cDNA。分析 cDNA 的成骨细胞相关基因 Runx-2 和骨钙蛋白。它们的相关基因表达水平通过正常化为持家基因甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 获得。采用定量实时聚合酶链反应 (qRT-PCR) 分析 Runx-2、骨钙蛋白和 GAPDH 的 mRNA 表达水平。

[0139] 结果 - 细胞黏附

[0140] 图 6 显示了在 Sr-HT/ 锌类晶石 (20wt%) 上与在 Sr-HT 和市售的羟磷灰石 / 磷酸三钙 (HA/TCP) 支架上的培养的 HOBs 的典型形态对比。虽然只在仅 1 个小时之后, 我们观察到 HOB 细胞在 Sr-HT/ 锌类晶石 (20wt%) 表面很好地变平了 (图 7 箭头所示), 生长出许多延伸的突起覆盖了支架的大部分表面。相比之下, 1 小时时, Sr-HT 和 HA/TCP 显示了保留收缩的较少的细胞。到了 24 小时时, Sr-HT-20% 锌类晶石上的扩散保持高水平并且比其他材料保留的扩散量大。其他材料上的扩散基本上都比新研制的 Sr-HT/ 锌类晶石

(20%) 小。这些结果证实了研制的支架的生物相容性,并证明了其能极好地促进成骨细胞黏附。细胞的数量和变平的程度表明本发明明显优于 Sr-HT 和商用 HA/TCP。

[0141] 细胞分化

[0142] 为了证明本发明的材料的生物相容性,准备了 Sr-HT- 锌类晶石 (5%)、Sr-HT- 锌类晶石 (11%)、Sr-HT- 锌类晶石 (14%) 和 Sr-HT- 锌类晶石 (20%), 将本发明的 1 小时和 24 小时的细胞分化结果与接种在 Sr-HT 和 HA/TCP 支架上的细胞的结果相比较,并将本发明的主要成骨细胞分化标记物 (Runx-2 和骨钙蛋白) 的表达与临床用 HA/TCP 支架和 Sr-HT 支架相比较。Runx-2 是成骨细胞分化早期主要的转录因子,而骨钙蛋白是成骨细胞分化的后期标记物。结果显示,接种在 Sr-HT- 锌类晶石 (14%) 和 Sr-HT- 锌类晶石 (20%) 上的 HOBs 中对于 Runx-2 和骨钙蛋白的成骨基因表达 (见图 7) 在第 1 天时明显比 HA/TCP 和 Sr-HT 支架要高。这些结果表明, Sr-HT- 锌类晶石 (20%) 积极支持成骨细胞分化,并表明对体内骨传导有很高的潜能。

[0143] 材料表征

[0144] 通过扫描电子显微镜检查进一步获得 Sr-HT/20% 锌类晶石的材料属性特征,证明了该材料中存在两个相。

[0145] 图 10A 显示了扫描电子显微镜检查获得的 Sr-HT 支架表面,图 10B 显示了 Sr-HT/20% 锌类晶石支架的背向散射成像。Sr-HT/20% 锌类晶石支架的背向散射成像证实了 Sr-HT 和锌类晶石 ($ZnAl_2O_4$) 晶体两个结晶相的存在。除了两个结晶相以外,晶体相或颗粒之间还存在一个非晶的玻璃成分 (有时被称为“玻璃相”),这在背向散射图像中显示为暗物质。

[0146] Sr-HT/20% 锌类晶石支架在模拟体液中浸泡后对磷灰石晶体形成的影响

[0147] 浸泡在模拟体液中的陶瓷材料表面上的磷灰石晶体的形成是体内生物活性的预测 (Kokubo T. 和 Takadama H, “SBF 在预测体内骨生物活性时多有用?”, 生物材料, (2006) 27, 2907-2915)。已对将 Sr-HT/20% 锌类晶石支架浸泡在模拟体液中的影响进行了研究,研究证实,磷灰石晶体在陶瓷表面渐进形成,为本发明的材料的生物活性和临床应用提供了进一步的证据。

[0148] 图 11 显示了 Sr-HT/20% 锌类晶石在模拟体液 (SBF) 中浸泡 7 天 (A、A')、14 天 (B、B') 和 28 天 (C、C') 后的表面变化,其中,标记 11A'、B' 和 C' 的图是与图 11A、B 和 C 对应区域在高倍镜下的显示。在 Sr-HT/20% 锌类晶石在模拟体液 (SBF) 中浸泡 7 天后,支架在颗粒边界处开始降解。14 天后,可以在该区域检测到磷灰石晶体的成核现象。到 28 天时,纳米级的磷灰石晶体声场并覆盖了支架的表面,特别是颗粒边界处。在这一点上,表面的玻璃相和 $ZnAl_2O_4$ 晶体完全降解并转化为磷灰石晶体。

[0149] 硅酸钙基陶瓷的一个缺点是在水性溶液 (例如模拟体液) 中会产生碱性降解产物。这可能导致植入物周围的 pH 值增大,进而导致组织损伤和死亡。Sr-HT/20% 锌类晶石陶瓷不会引起 pH 值增大,而恰恰相反,水性溶液接触这些材料会维持 7.4 的生理 pH 值,这表明 Sr-HT/20% 锌类晶石陶瓷的生物相容性好 (见图 12)。

[0150] Sr-HT-20% 锌类晶石的体内评估

[0151] 本发明制备的多孔和高连通性的支架包括 Sr-HT/20% 锌类晶石或临床用材料磷酸三钙 / 羟磷灰石 (TCP/HA), 采用全网状的聚氨酯泡沫作为牺牲模板,以产生支架结构,如

前所述 (Roohani-Esfahani S. I. 等人, 生物材料, 2010 年七月 ;31 (21)5498-509, 2010)。

[0152] 术前准备

[0153] 通过将多孔支架植入兔桡骨临界骨缺损来评估 Sr-HT/20% 锌类晶石与 TCP/HA 相比的体内效力。尺骨在该模型中提供了重要的机械支撑, 另一方面, 部分承重传递到支架上。

[0154] 从背内侧位置在肘和腕之间的前臂中部开一个 2.5cm 的切口。用无菌尺在接近该初始切口处测量 1.5cm, 缩回软组织, 并将骨膜分离器掌侧放置, 在桡骨上开第二切口。在将植入物插入 1.5cm 骨缺损之前先进行止血。TCP/HA (n = 6) 和 6Sr-HT/20% 锌类晶石 (n = 6) 被植入, 每个兔子植入一个植入物 (见图 13)。在植入物植入之后, 关闭创口。接着, 让兔子在足以进行锻炼的宽敞空间中恢复 12 周。

[0155] 12 周后, 用 X 光检查进行过手术的臂的结果, 并采用不脱钙技术 (undecalcified techniques) 对其进行组织形态学评估。

[0156] 图 13 显示了植入兔桡骨承重临界骨缺损的支架。图 13A 显示了兔桡骨中形成的骨缺损的尺寸。图 13B 显示了缺损中的支架的放置 (小图显示了插入前的支架)。图 13C 显示了兔前臂上缺损的解剖位置。

[0157] 从移植 12 周后的 X 光照片中可以看出, Sr-HT/20% 锌类晶石支架引起大量的新骨形成, 完全桥接了缺损, 而临床用材料 TCP/HA 没有桥接 (见图 14)。采用标准打分系统 (见表 1) 对修复的缺损的 X 光照片专家盲评估证实了, 采用 Sr-HT/20% 锌类晶石支架桥接缺损的效果统计上显著地比 TCP 有所提高 (见图 15)

[0158] 表 1: 本研究中采用的影像学评分方法

[0159]

标准	分数
骨再生不明显	0
骨再生小于 50%	1
骨再生大于 50%	2
基本上融合	3
非全厚度融合	4
全厚度融合	5

[0160] 图 14 显示了 Sr-HT/20% 锌类晶石与临床使用的 TCP/HA 对比的 X 光照片分析 (图中被称为 Sr-HT- 锌类晶石支架), 其显示了 12 周后缺损已完全桥接。在这些有代表性的 X 光照片中, 可以看见采用 TCP/HA 的情况下, 缺损 (箭头) 是半透明的, 这表明缺损没有桥接。相比之下, 可以看见 Sr-HT/20% 锌类晶石的骨缺损包含了桥接整个缺损的新骨。

[0161] 图 15 显示了 Sr-HT/20% 锌类晶石 (图中被称为 Sr-HT- 锌类晶石) 基支架的缺损桥接的 X 光照片得分比 TCP/HA 高。X 光照片的得分由对标准打分系统中使用的陶瓷不清楚的两个独立的兽医专家给出。Sr-HT/20% 锌类晶石基支架对于缺损桥接的得分明显比

TCP/HA 高。

[0162] 缺损桥接和组织形成的组织学评估

[0163] 不脱钙组织学评估法被用来评估包含 TCP/HA 或 Sr-HT/20% 锌类晶石的桥接桡骨缺损的骨头的存在。在靠近缺损的边缘和缺损的中点取切片。通过用标准技术的组织形态测定术在各个边和重点对骨形成进行定性评估。可以观察到 Sr-HT/20% 锌类晶石的缺损边缘和重点都有大量新骨形成, 这表明缺损完全桥接。相比之下, TCP/HA 只有少量新骨形成 (见图 16)。另外, Sr-HT/20% 锌类晶石的支架结构可以更好的保存, 这与其优秀的化学性质相符。Sr-HT/20% 锌类晶石支架内的骨髓隙 (如箭头所示) 的外观表明发生了骨重构, 普通的皮层结构也已再生。缺损中点的组织形态学评估证实, 采用 Sr-HT/20% 锌类晶石治疗缺损的骨形成水平比采用 TCP/HA 显著提高 (见图 17)。

[0164] 图 16 显示了有代表性的不脱钙组织学骨切片, 这些切片证明 Sr-HT/20% 锌类晶石 (图 16B 和图 16D) 很好地引起了新骨形成。产生缺损的区域在每个显微照片中都用圆圈勾画出来。每幅图右边剩下的骨头是没有缺损的原始尺骨。与采用 TCP/HA 治疗兔桡骨缺损 (图 16A 和图 16C) 相比, 在采用 Sr-HT/20% 锌类晶石治疗兔桡骨缺损 (图 16B 和图 16D) 的中点和边缘的切片可以观察到贯穿支架生长的大量新骨 (图中的黑色物质) (A 和 B 是从缺损的重点获取的切片, 而 C 和 D 是从缺损边缘获取的切片)。Sr-HT/20% 锌类晶石的支架结构保留了下来, 这与其优秀的化学性质相符, 而 TCP/HA 已经可以看出支架压缩。Sr-HT/20% 锌类晶石支架内的骨髓隙 (如箭头所示) 的外观 (图 16B 和图 16D) 表明骨重构也发生, 普通的皮层结构也已再生。

[0165] 图 17 为组织形态学测量值, 证明了对于 Sr-HT-20% 锌类晶石 (在图中表示为 Sr-HT- 锌类晶石) 在桡骨缺损的中点良好形成了新骨, 这表明了骨缺损的有效桥接。缺损中点的不脱钙切片被甲苯胺蓝染色, 以突出新骨。采用 Image J 软件 (NIH, USA) 界定缺损区域并测量缺损区域中的新骨。可以观察到, 与 TCP/HA 的新骨区域相比, Sr-HT-20% 锌类晶石的新骨区域显著增大, 这表明 Sr-HT-20% 锌类晶石能够更有效地桥接缺损。

[0166] 综上所述, 本发明的复合陶瓷材料展示了令人喜爱的生物陶瓷特性, 其弯曲强度和断裂任性均有所提高。其还显示了改进的生物学特性。

[0167] 虽然本发明是结合特定的实施例进行描述, 但是本领域技术人员可以理解的是, 本发明可以以许多其他形式实现。特别地, 不同实施例中的任一个的特征可以与其他实施例相结合。

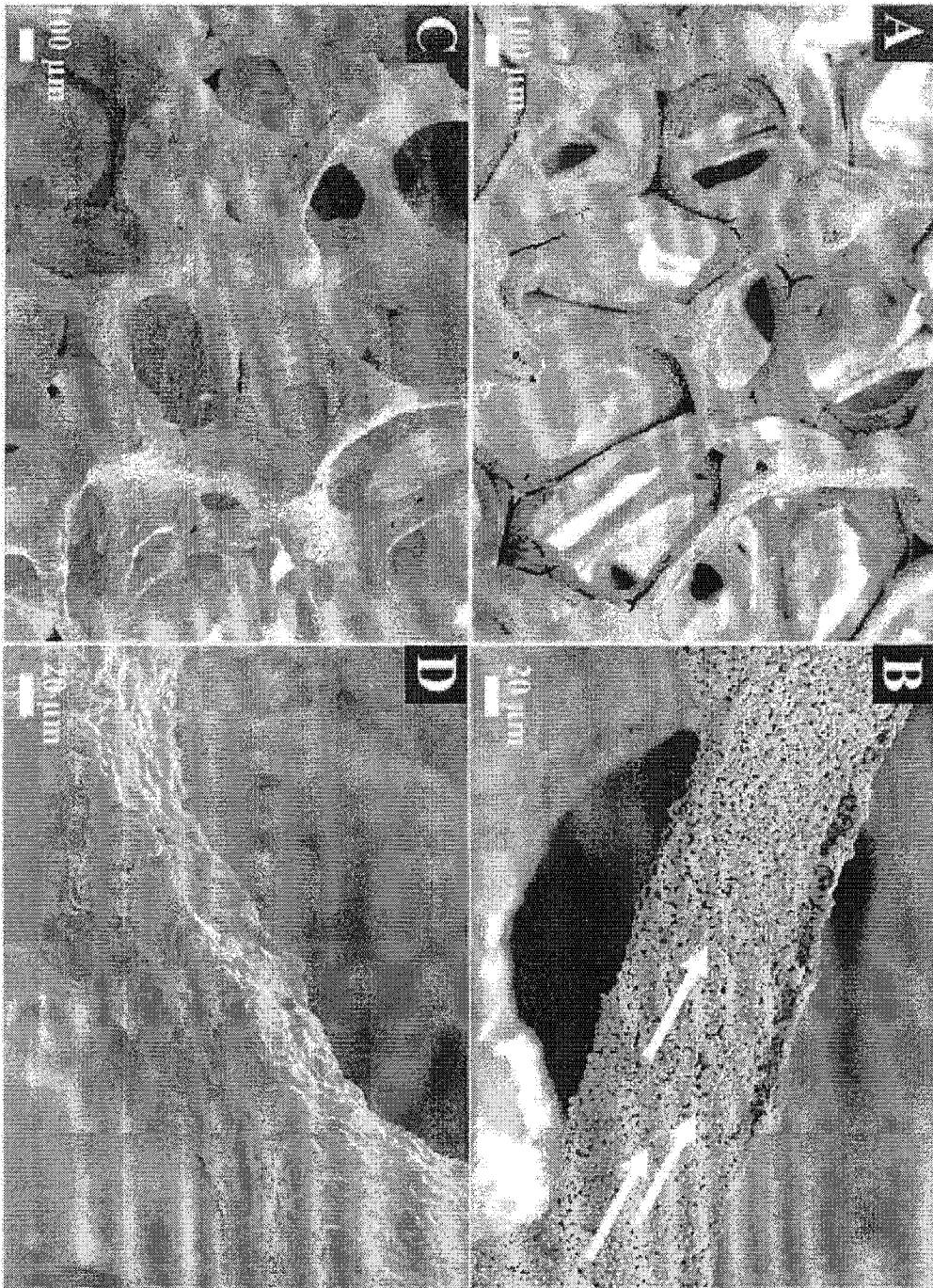


图 1

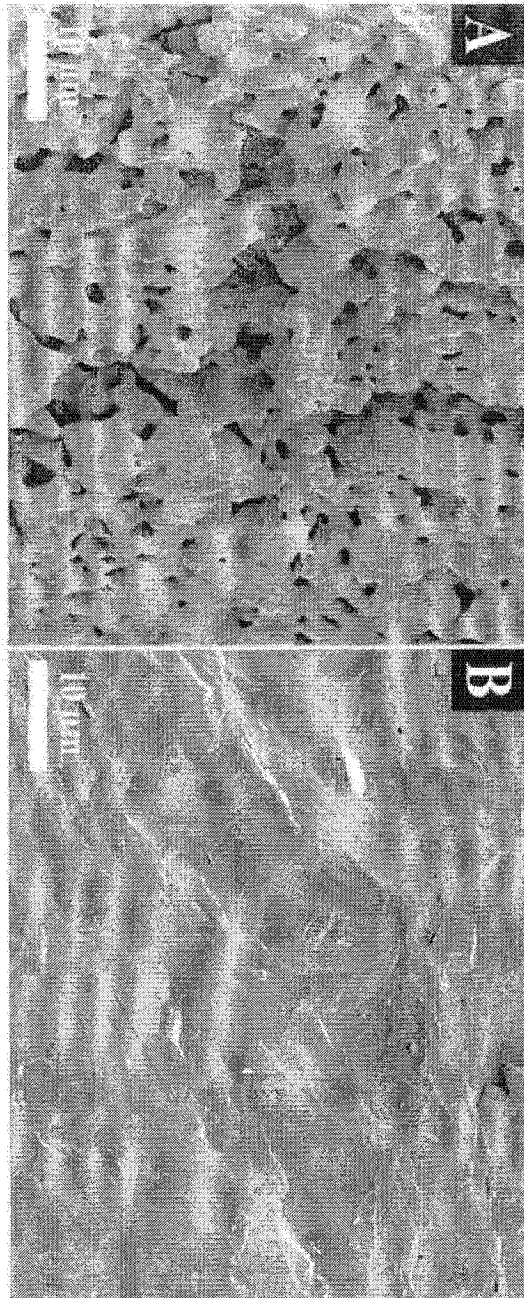


图 2

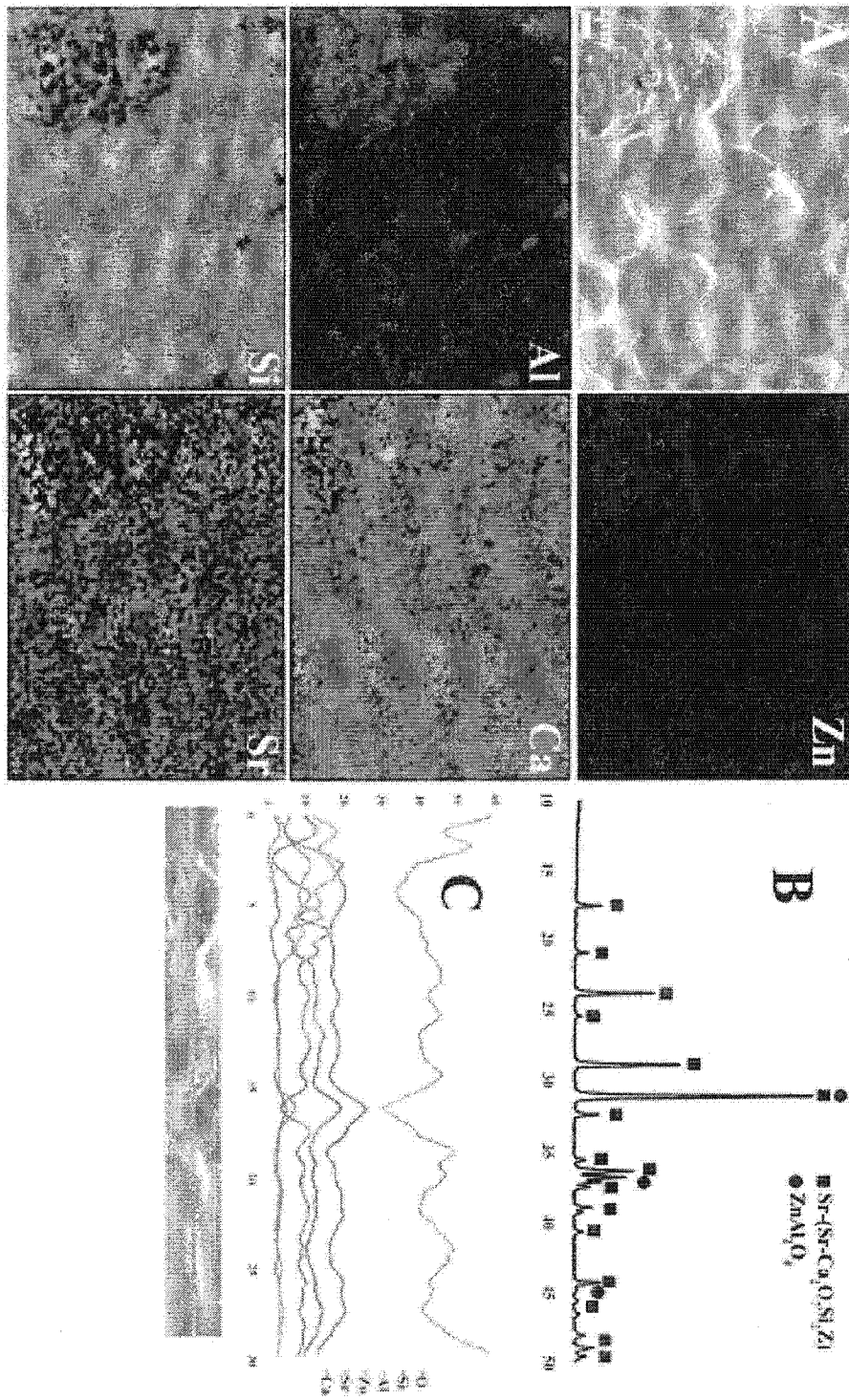


图 3

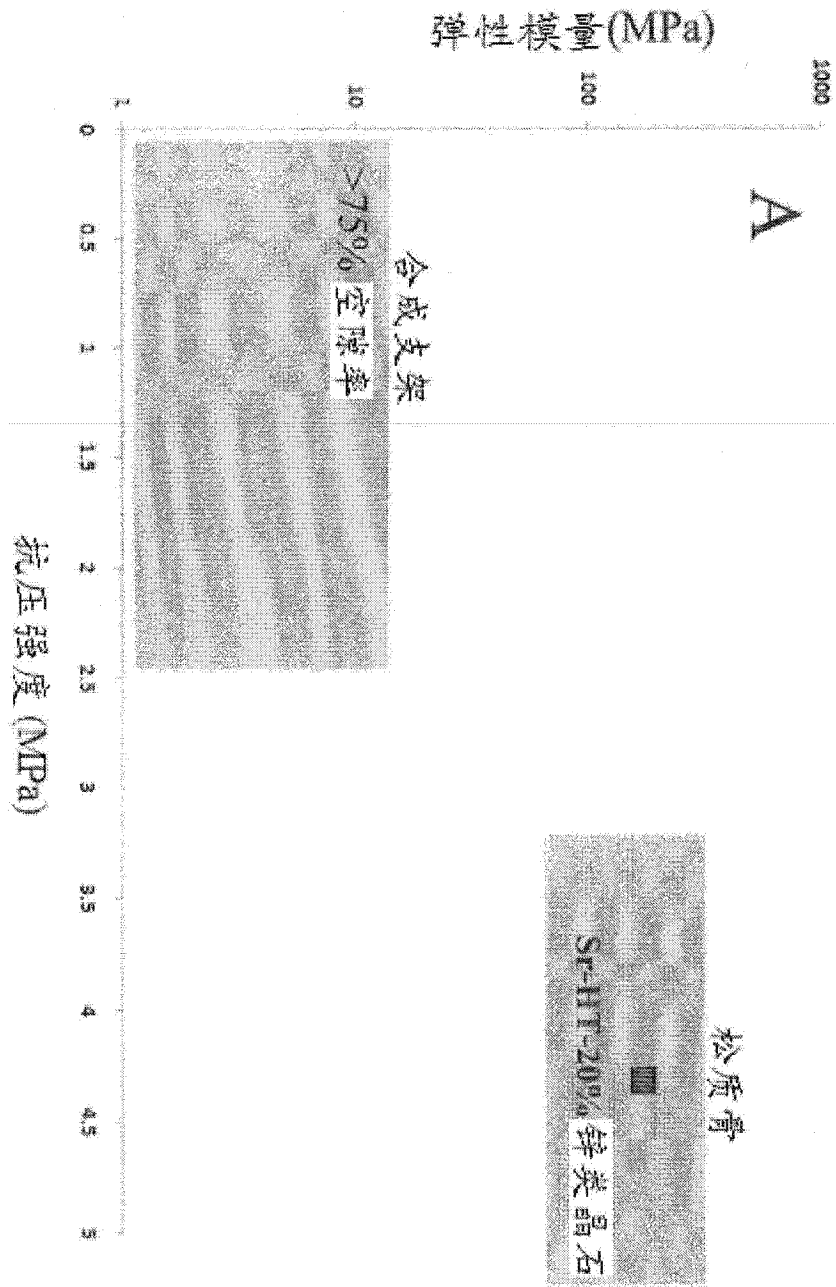


图 4A

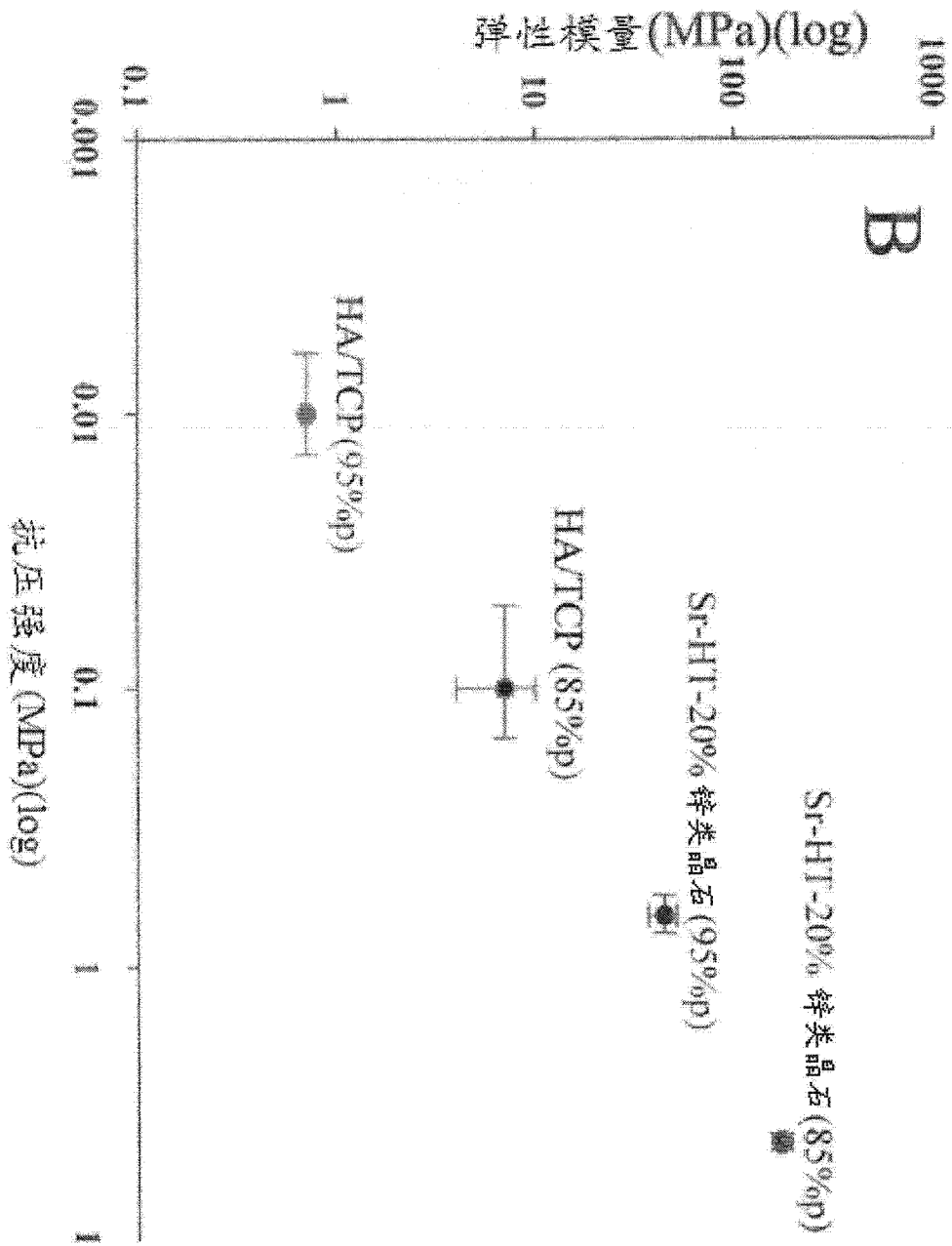


图 4B

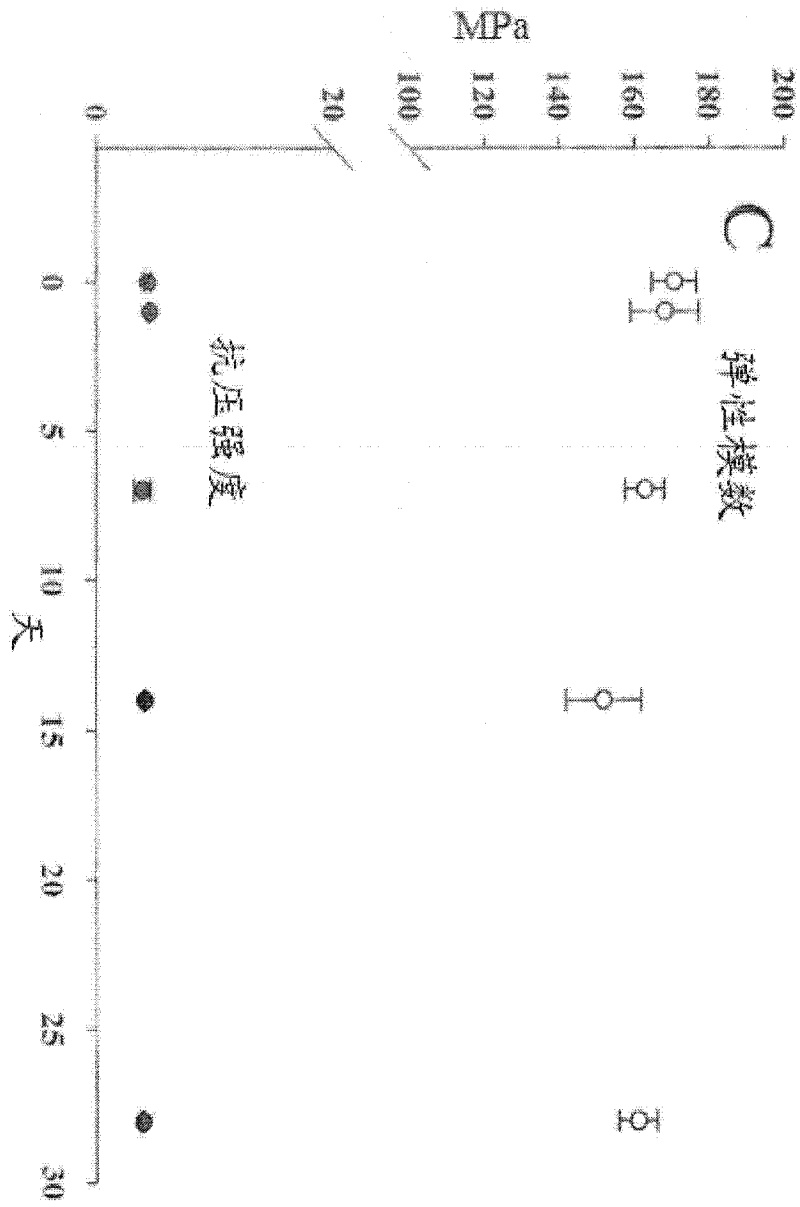


图 4C

天	离子	离子浓度 (ppm)	pH	重量减少 (%)
1	Ca	4.9	7.43	1.1
	Si	0.1		
	Zn	0.01		
	Sr	0.05		
7	Al	0	7.41	1.00
	Ca	5.6		
	Si	0.1		
	Zn	0.01		
14	Sr	0.03	7.40	1.4
	Al	0		
	Ca	6.4		
	Si	0.2		
28	Zn	0.005	7.33	2.1
	Sr	0.12		
	Al	0		
	Ca	9.1		
	Si	0.2		
	Zn	0.002		
	Sr	0.13		
	Al	0		

图 5

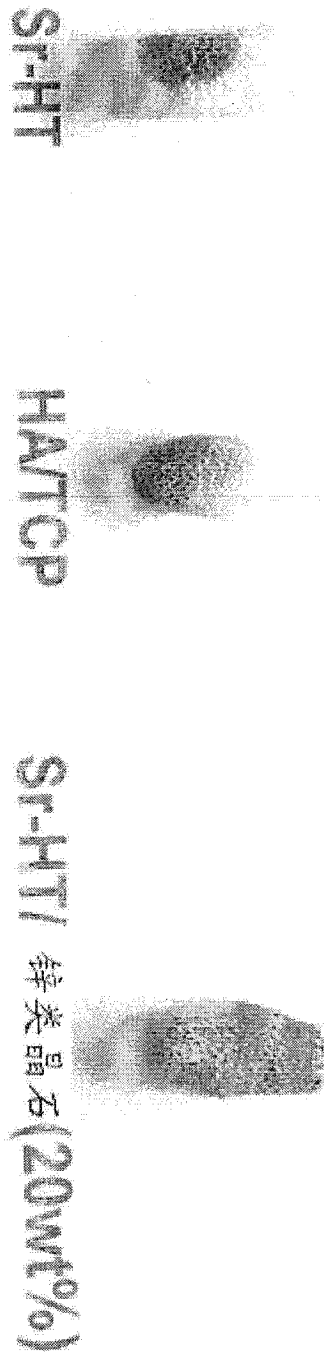


图 6

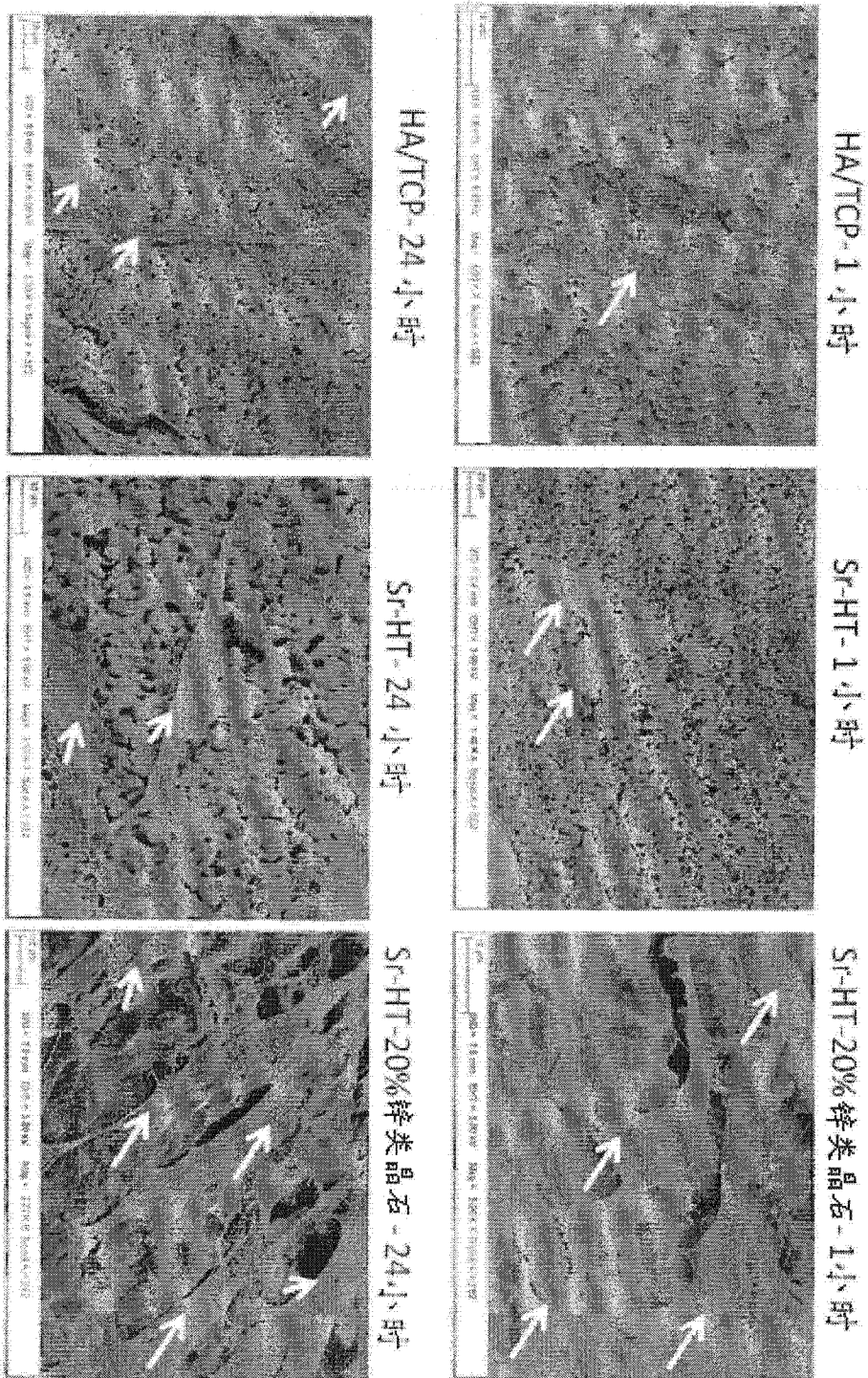


图 7

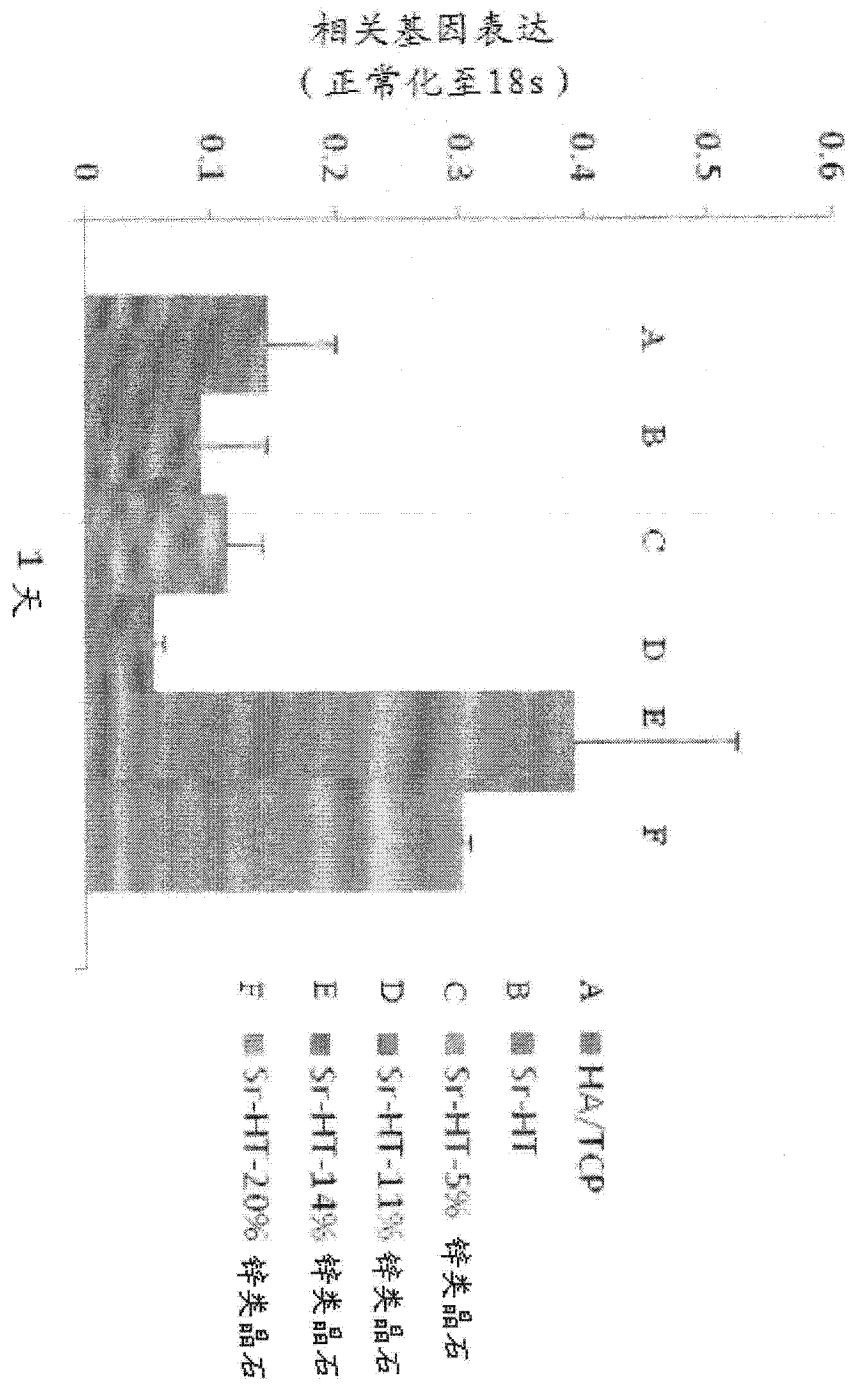


图 8

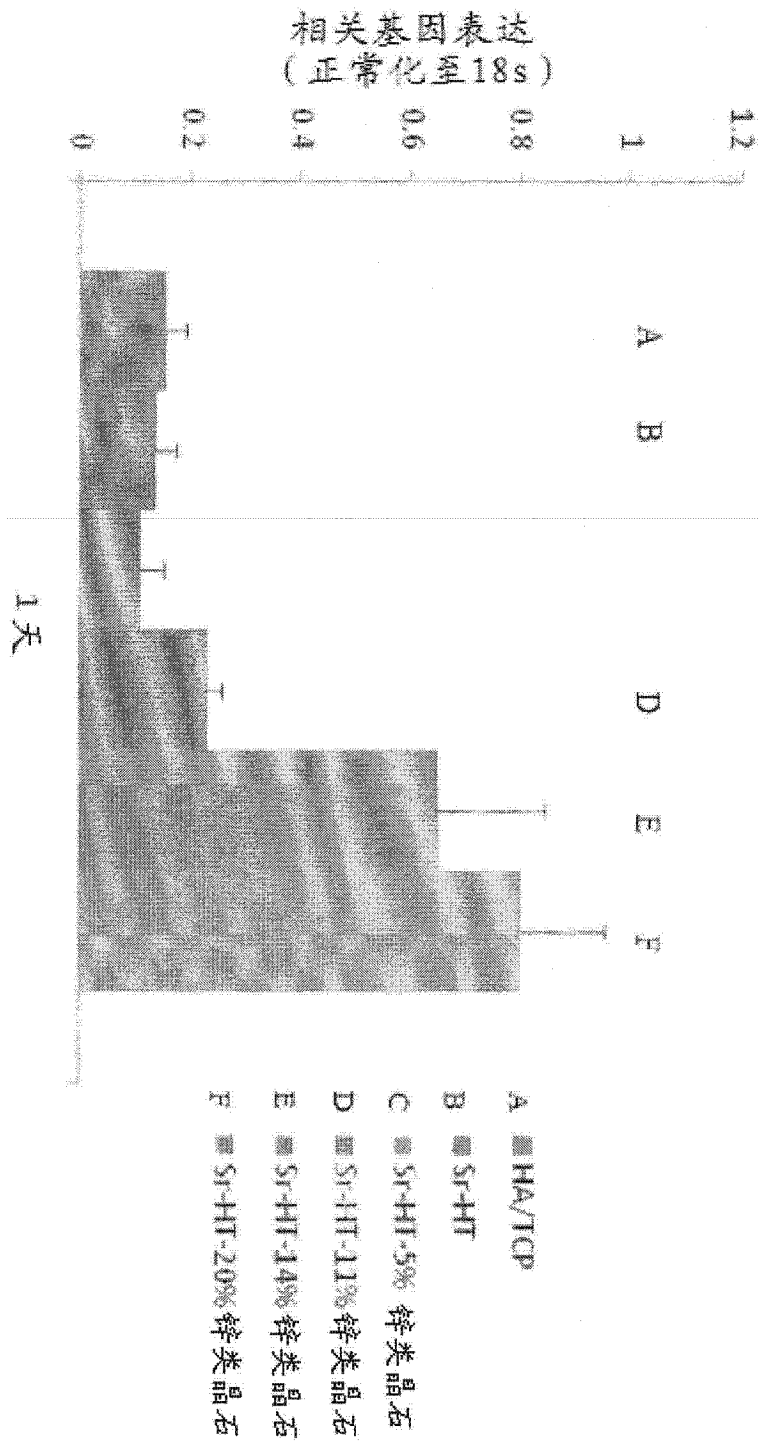


图 9

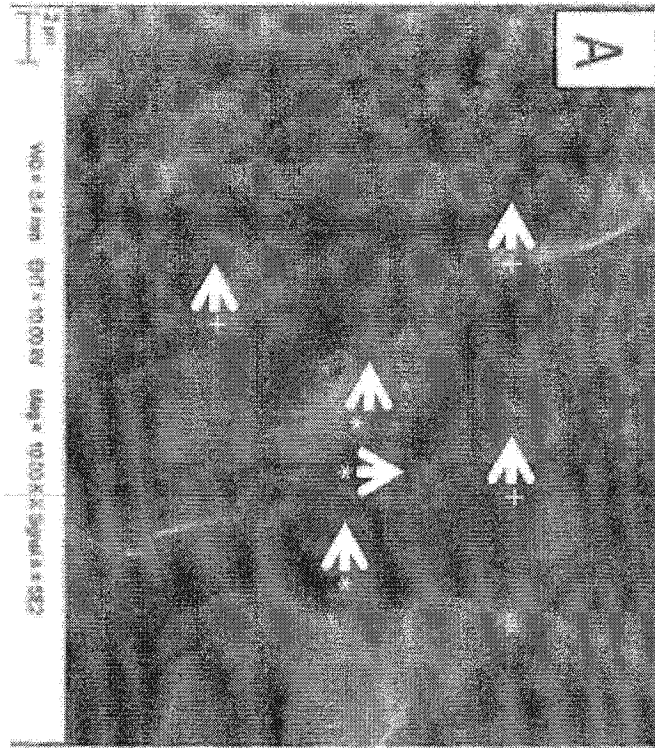


图 10A

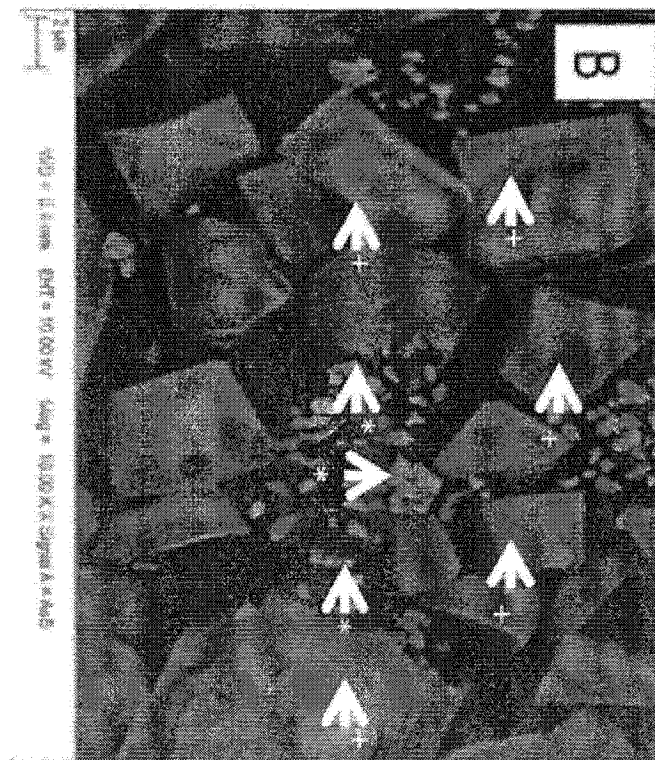


图 10B

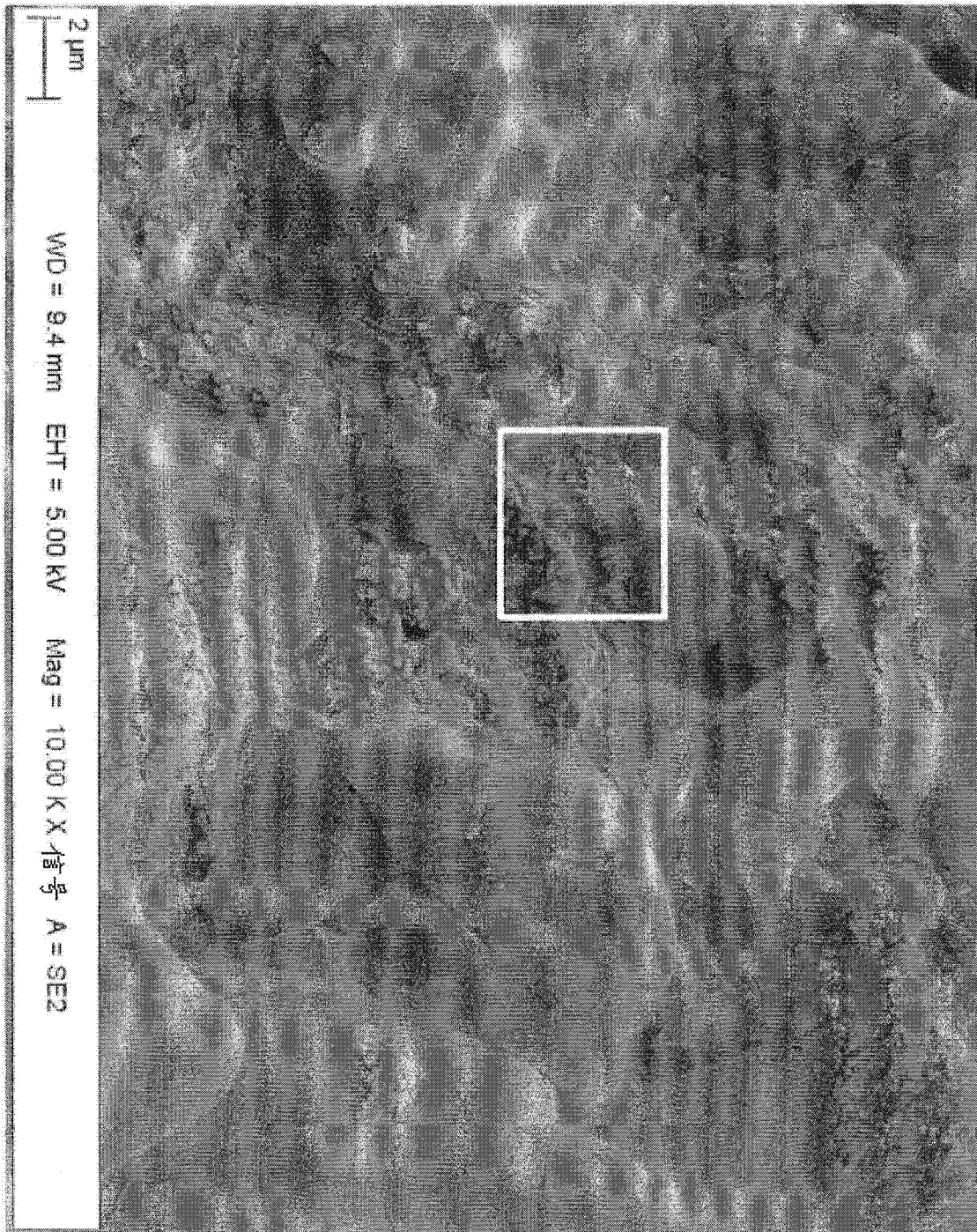


图 11A



图 11A'

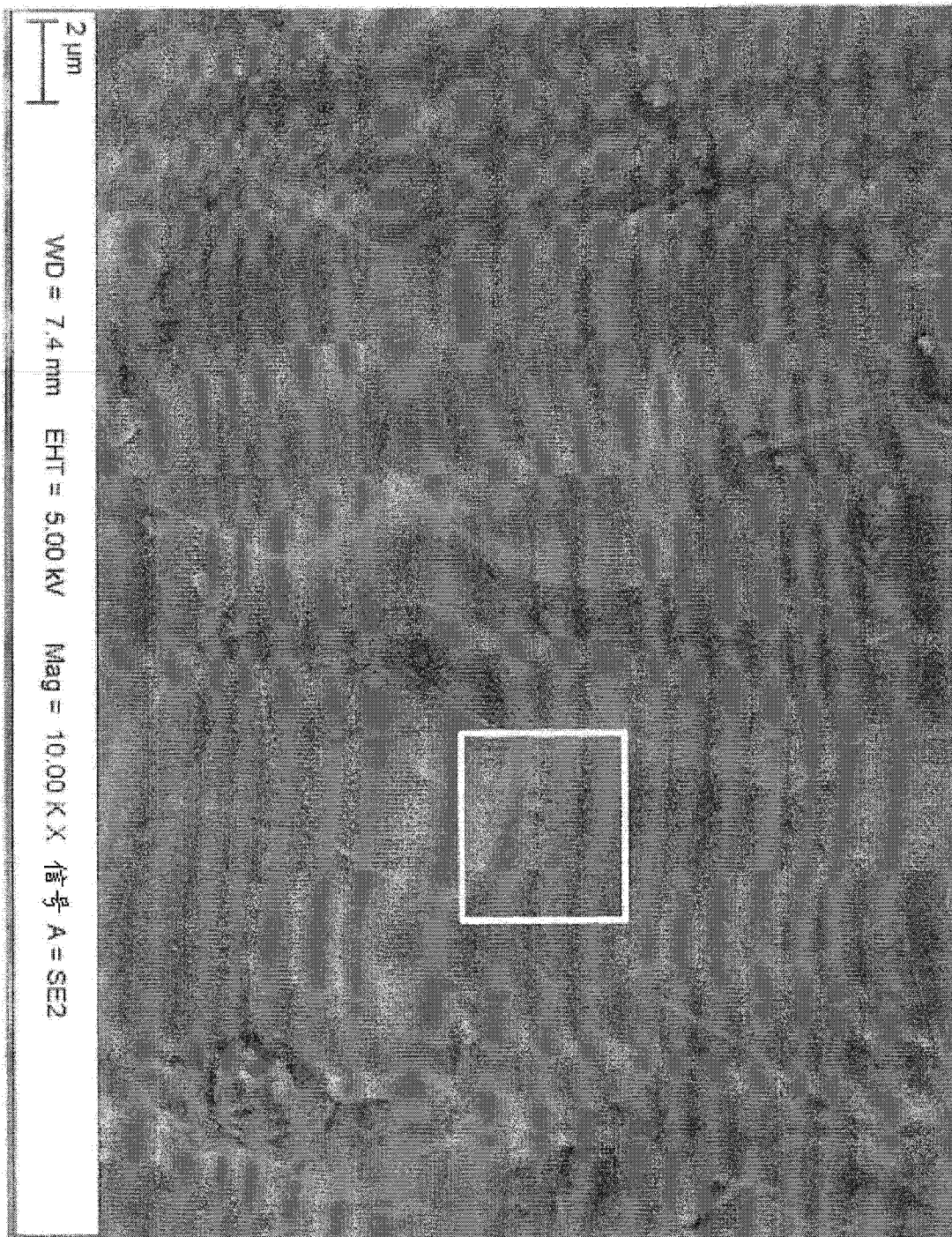


图 11B

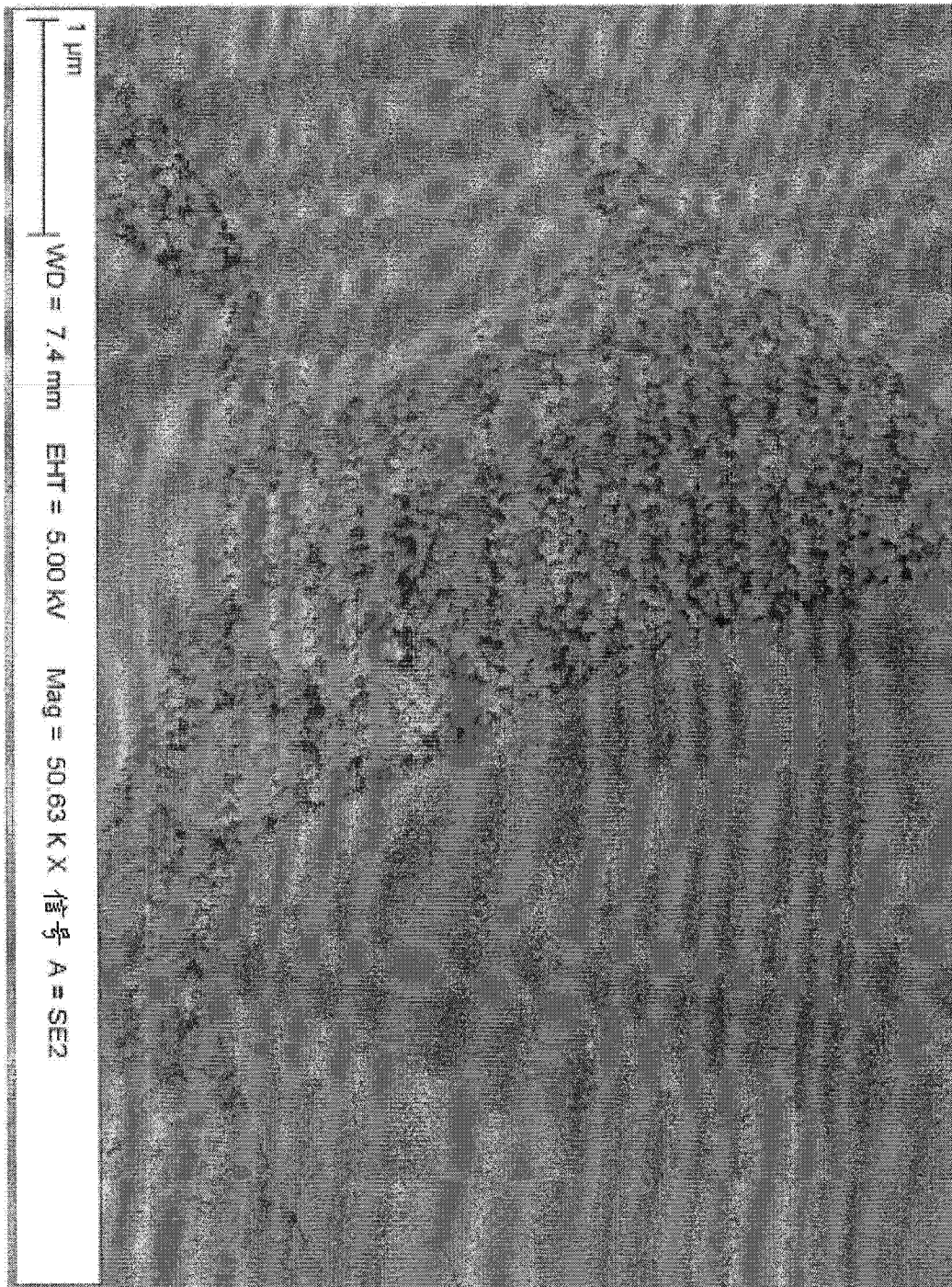


图 11B'

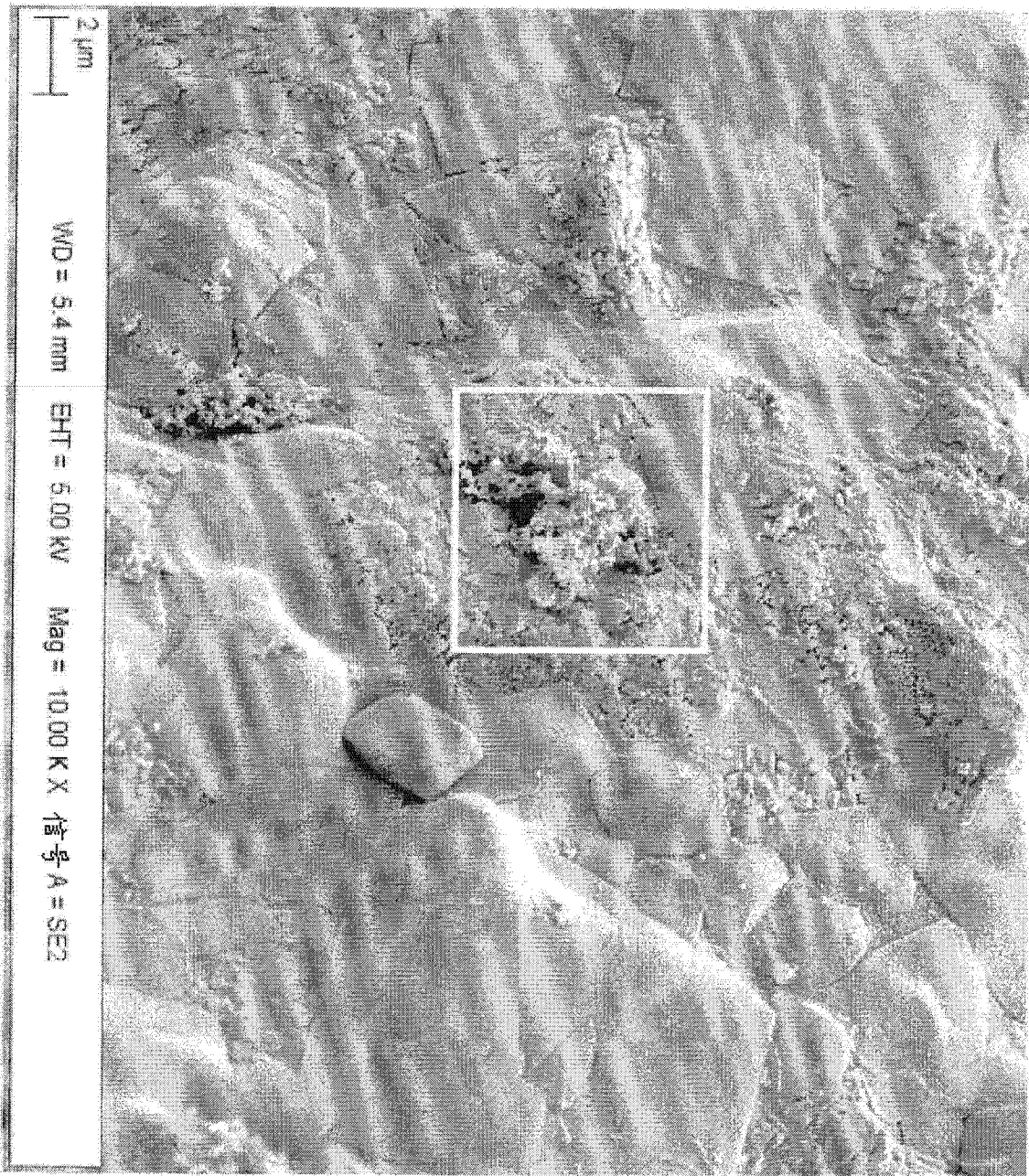


图 11C

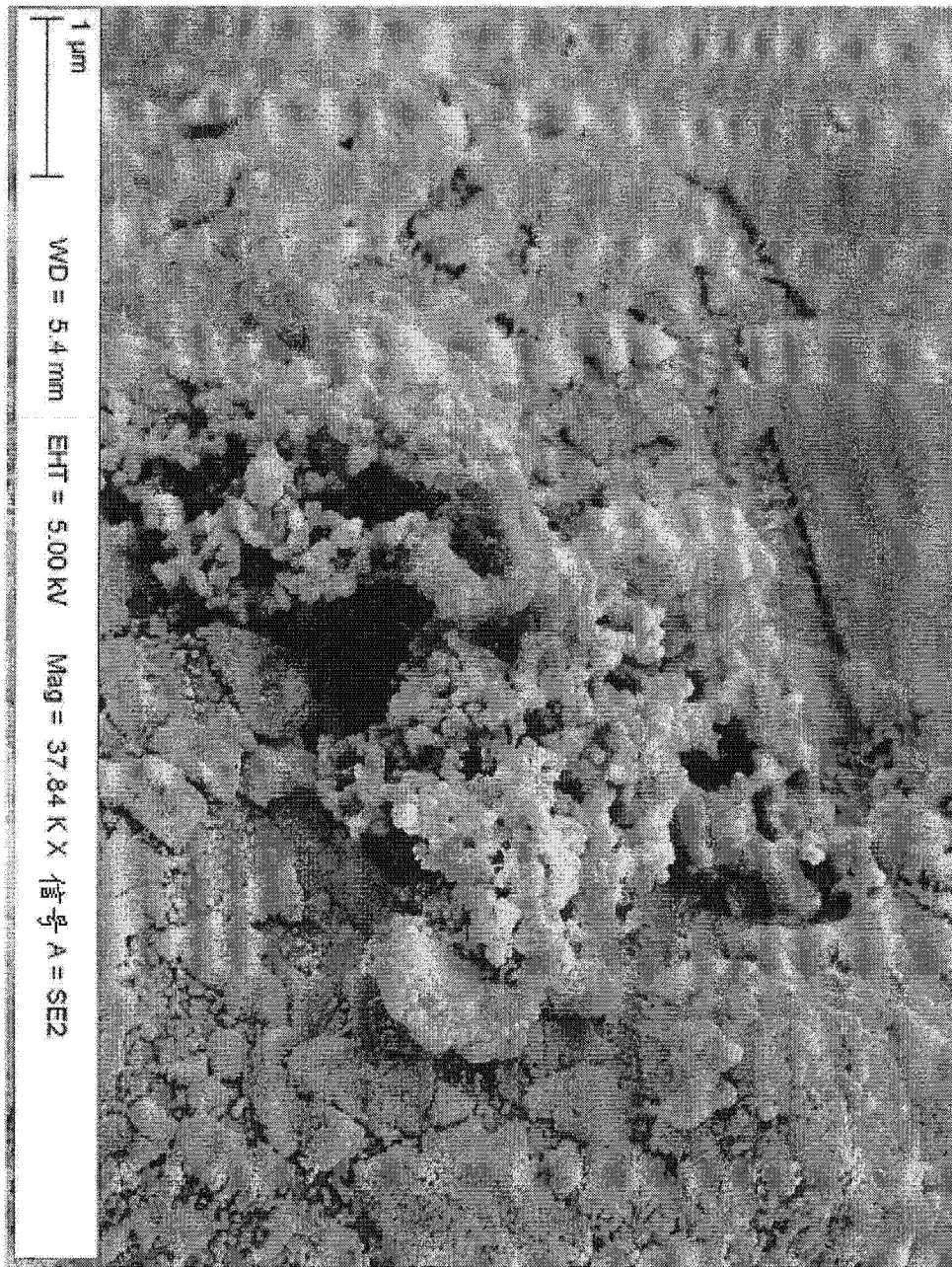


图 11C'

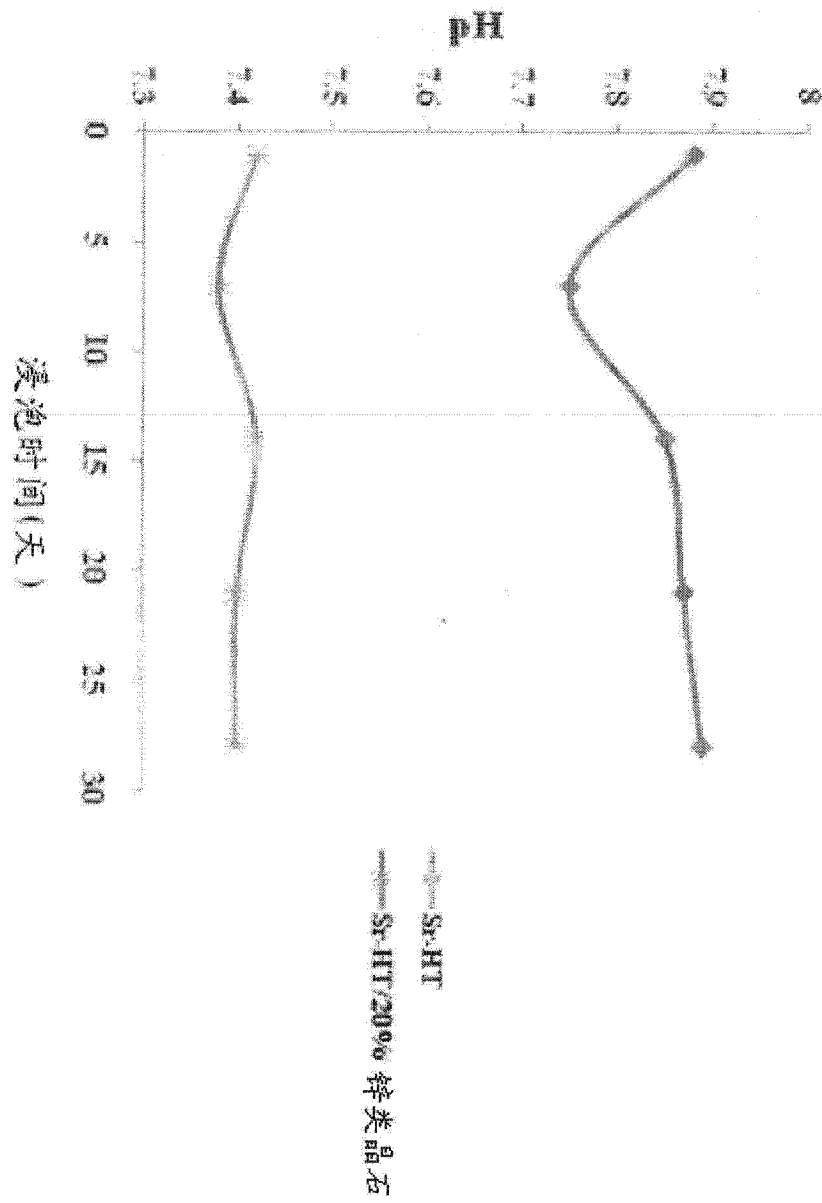


图 12

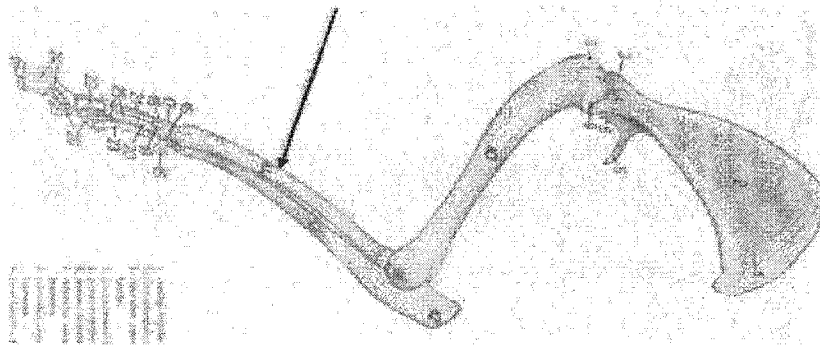
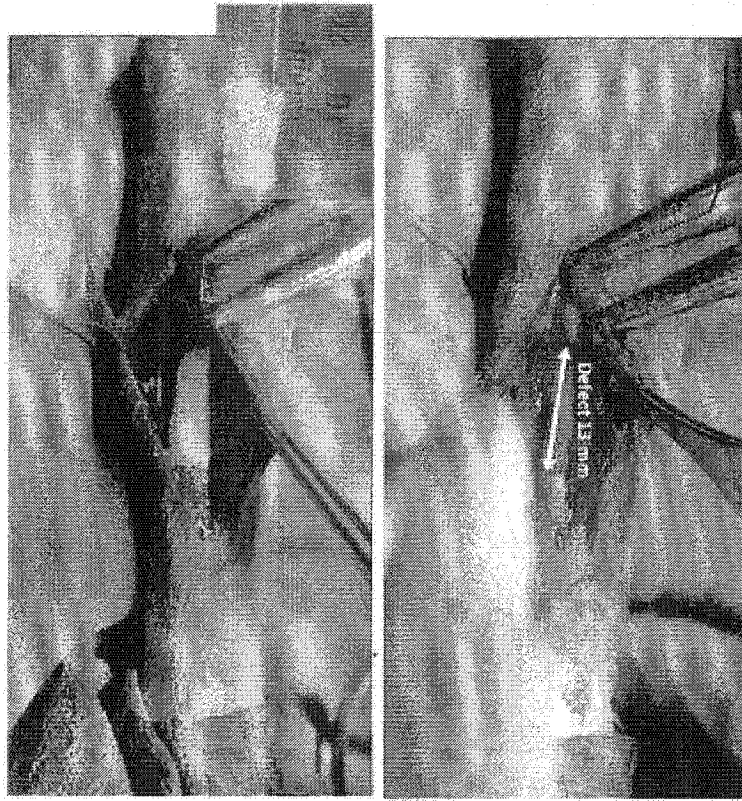


图 13

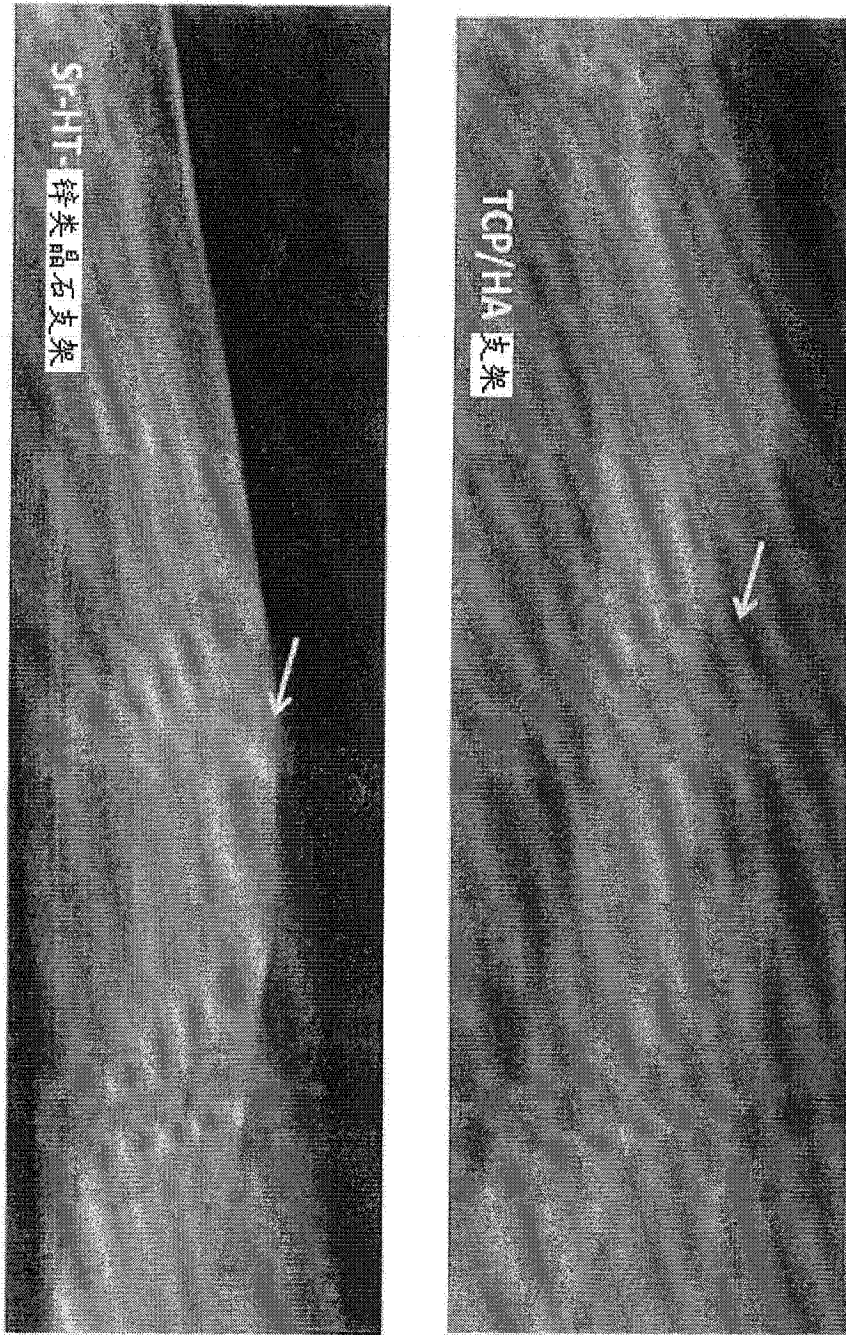


图 14

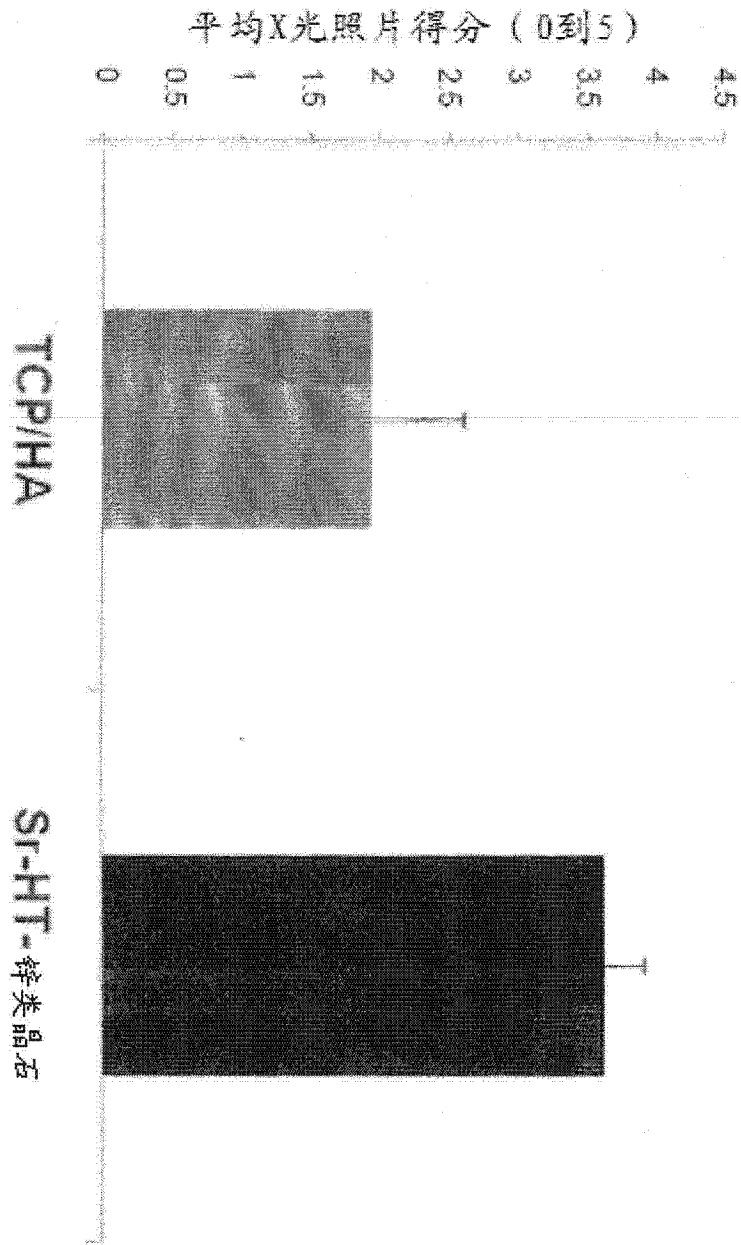


图 15

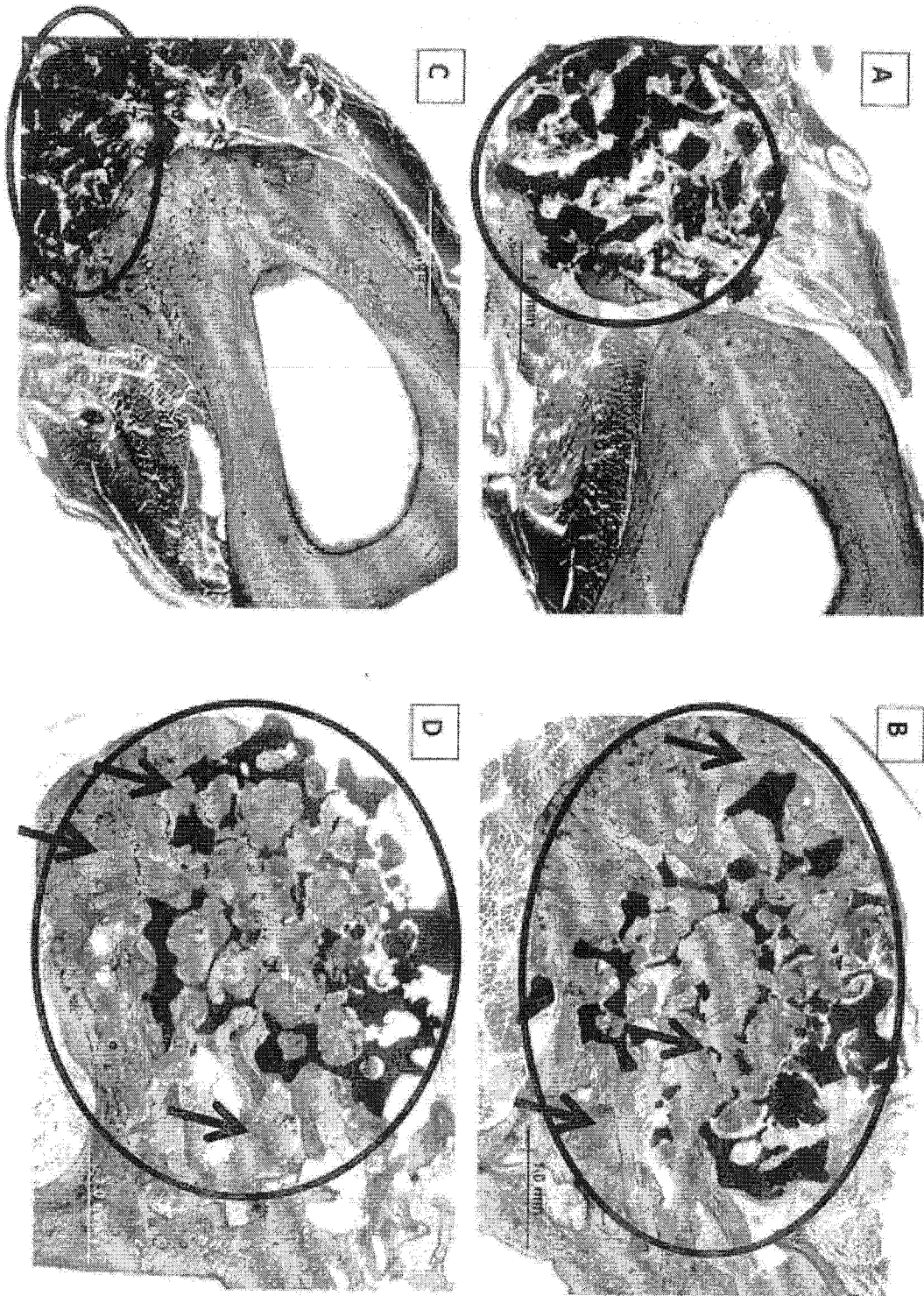


图 16

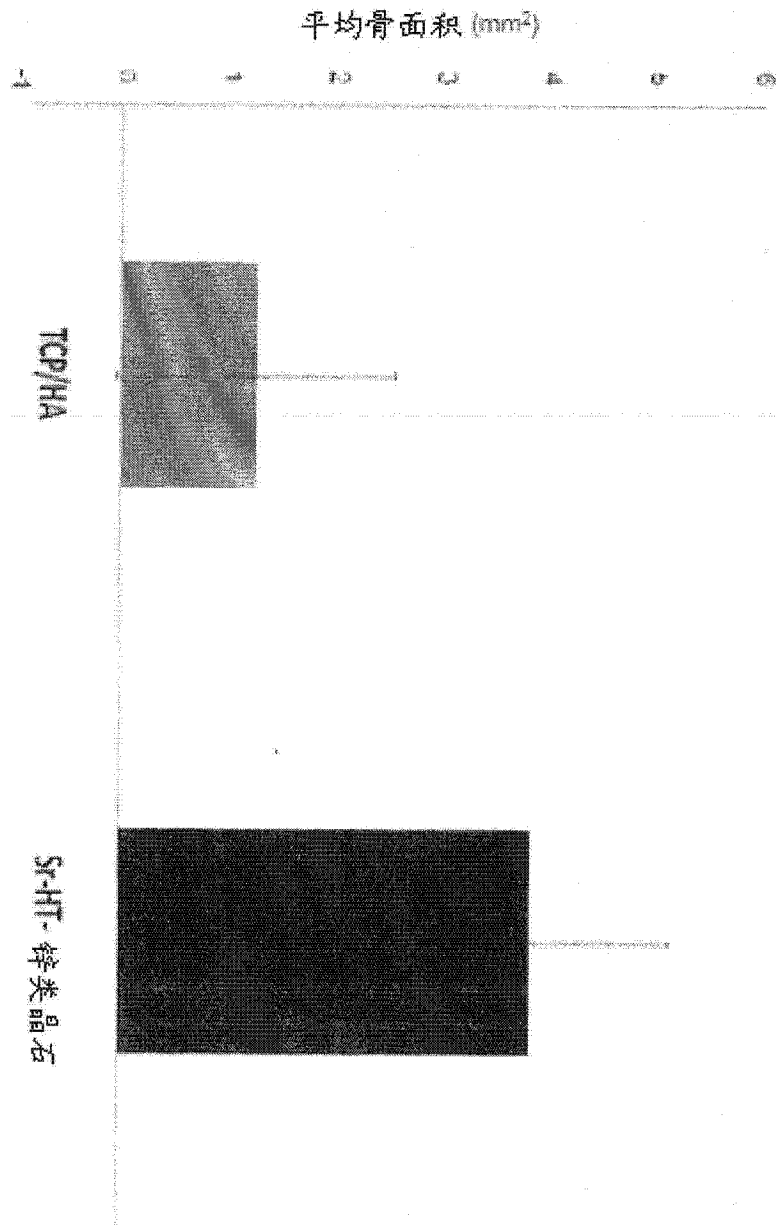


图 17