

84年3月21日修正
補充

附件：- 第 82110654

號專利申請案中文說明書修正頁

民國 84 年 3 月修正

申請日期	82 年 12 月 15 日
案 號	82110654
類 別	A61L 25/00, 27/00

公告本

A4
C4

318792

318792

(以上各欄由本局填註)

Int. Cl⁶

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含有可增進骨骼生長之填料的中空人造內部補骨物
	英 文	Hollow endoprotheses with filling which promotes bone growth
二、發明 創作人	姓 名	(1) 伯梭德·尼斯 Nies, Berthold
	國 籍	(1) 德國
	住、居所	(1) 德國達木士塔D六一〇〇法蘭克福特路二五〇號 Frankfurter Str. 250, D-6100 Darmstadt, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 麥克專利有限公司 Merck Patent GmbH
	國 籍	(1) 德國
	住、居所 (事務所)	(1) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號 Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 朱根·霍曼 Heumann, Jurgen 瑞赫德·史卡特勒 Schuttler, Reinhard

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明是有關一種用於骨骼替換之中空人造內部補骨物，其中含有可促進骨骼生長之填料。

骨植入物是補充骨骼缺陷所需的，如於骨折及骨腫瘤手術後閉合裂縫，用於囊腫或充作關節彌補物，如特別是用於髖關節替補之用。一般而言，補骨物係由金屬物質所製成，其與骨是可相容的且必須與欲替補之原先的骨或骨部份在外形及功能上相當。髖部之人造內部補骨物有一個柄，由此於關節頭及骨海綿質被移去後可嵌入股骨之近端部份。髖部之人造內部補骨物本質上係曝露在高靜止及動力壓力之下。因此於設計補骨物時，除了在解剖學適當外形上要注意外，特別也要針對補骨物之穩定性予以考慮，此依據其需求而行，且要注意與股骨牢固及持久之關聯性。補骨物強度、彈性及剛性不適當之配合可導致提前破損或變鬆、拆散及跑出移植床。

在移植時很重要的一點是在彌補物柄部及骨床之間有一個非明確之聯繫，以達適當的根本力量。依據彌補物設計，為發生此可經由彌補物確實的向內粘合，或者是經由不能粘合之移植技術其中必須確保有非確實性。由彌補物適當設計所提供之彌補物及骨骼經由整合及向內癒合所致之緊密聯繫先決條件在第二例中特別需要，如此可確保彌補物所需之長期穩定性。

目前在彌補物設計的發展上漸漸朝向中空彌補物（見 Z. Orthop. 129, 453 (1991)）。於髖部彌補物之例子中，有愈多的趨勢是遠離先前習知之固態設計，且彌補物柄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

設計成有開口之中空柄。將彌補物柄做成中空體之設計，除了節省材料及重量之外，在一方面的優點是關於強度、彈性及扭轉勁度之局部先決條件上可更完全配合。另一方面，經由開口骨骼可生長且生長至柄之內部，以達到持久的輔助力量之目的。

然而構築新穎的內源性骨質物質是一個漫長的過程。若無可促進骨骼生長之額外的人工輔助，則小梁經由中空人造內部補骨物腔室之生長將無法在可接受的時間內達成。迄今刺激骨骼進入彌補物的最佳可能性是將自體或同質之海棉狀骨質充填至彌補物腔中。自體骨海綿質，即衍自相同個體之物質，通常可呈適當型式應用但量較有限。其無法在移植位置處直接得到，必須經由額外的外科介入方式自他處移出，如此整個手術更複雜，造成額外的痛楚且在移出部位需進一步的癒合過程。類似的陳述亦可應用至同質的骨質，其直接取自其他個體或自骨骼庫中取得，於同質骨質例中，由於免疫反應也有相容性之問題，以及無法完全排除的為病毒感染之危險性，如特別是指肝炎及H I V病毒。再者，將捐出之物質貯於骨骼庫中也十分昂貴，且於最終分析中可能僅是有限時間之貯存而已。

此外，將此型式物質投予至中空彌補物僅是在手術前立即或之中是可能的。彌補物事先有相當長期修整之準備，加上貯存事實上是不可能的。

在中空的人造內部補骨物中裝填與身體有關之物質是可能的且也是可行的，其本質上是合成或部份合成的且呈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

現骨誘導及骨傳導效應。被認為適當的生物活性物質有鈣化合物，特別是磷酸鈣如羥磷灰石，及磷酸三鈣，但也有碳酸鈣，各自可以顆粒型式差別地使用。羥磷灰石係得自天然骨骼且於適當時可燒結至陶瓷上，此於該目的下也是適合的。然而，所有此型式之物質在促進骨骼生長方面，決無法顯現出如自體及同質性骨質般之作用。

因此本發明以製成可充填至中空人造內部補骨物之物質為目的，此物質在促進骨骼生長作用方面儘可能接近內源性骨質。此型式之骨替補物質，以任何欲求用量及適當型式充填至中空補骨物中被視為是可能的，且彌補物經過事先長期之修整且於充填時無貯存上之難處，應也視為可能的。此外物質應明確且具有再生性及可標準化之品質。

目前頃發現一種骨替補物質以顯著方式符合這些先決條件，其由可形成多孔基質之物質所組成，其中基質內含有一種以上之肽生長因子。適當的物質述於吾等先前已述但未發表之文案中 - P 4 1 2 1 0 4 3 。

因此本發明是有關一種人造內部補骨物，其具有至少一個中空結構可移植入骨中，且有開口，此中空結構含有可促進骨骼生長之填料，且其由可形成多孔基質之物質所組成，並含一種以上之肽生長因子。

本發明特別是有關此型式之人造內部補骨物，其中促進骨質生長之填料基本上由鈣化合物所組成，較好是經燒結之磷酸鈣陶瓷，其可形成多孔基質且含有一種以上具纖維母細胞生長因子生物效應之多肽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

依據本發明充作填料應用之骨替補物質，可促進中空人造內部補骨物中骨之生長，具有共同特色即有多孔基質中含有一種以上之肽生長因子。

可存在之適當的基質物質，原則上均是已知且傳統的植入物，只要其代表或者是具有可接受生長因子之多孔基質。適當的植入物可區分成礦物類，特別是陶瓷，生理學上可接受之聚合物質及由二種以上此型式物質組成之組集物。這些物質整個可形成多孔基質，如呈多孔型物件、粉末或顆粒型式，或僅物質之特殊部份可呈多孔物質。若組集物質含有一種多孔組份，則此方式下後者將可達成。

關於物質，依據本發明充作補骨物填料之較佳物質為本質上是礦物，且特別是陶瓷類。

在此關聯下較佳之礦物質為內在是具生物活性者。此點原則上可應用至以鈣化合物為準之物質，特別如碳酸鈣、磷酸鈣及衍生自這些化合物之系統。在磷酸鈣群中可提及之較佳者為羶磷灰石、磷酸三鈣及磷酸四鈣。在與天然骨骼礦物相之化學相互關係基礎上，此型式之鈣化合物被視為具生物活性。天然骨骼礦物相之主要組份是羶磷灰石，為分子式 $Ca_5(PO_4)_3OH$ 之磷酸鈣。因此合成的或有機來源的（如來自天然骨骼）羶磷灰石，是產製用於骨替補之植入物質時常採用之原料。羶磷灰石陶瓷基本上無法為體內再吸收，或僅可在長時間下為體內極緩慢地分解。此外在物質長期下仍保持實質上未變化，且整合至體內基本上係經由骨之接合，此骨是存在的且是新形成的，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

並生長至周圍組織中。磷酸三鈣在某些狀況下可為體內再吸收。為體內再吸收之磷酸鈣可用於重新構築內源性骨質。基本上磷酸四鈣無法進行生物再吸收。

多孔的磷酸鈣陶瓷顯示特別有益之向內生長行為。在此關聯上特別佳之物質為以天然骨骼為準之物質，其經由各種處理可礦物化，且經由燒結至陶瓷系統中而轉化，本發明儘可能保有骨骼之結構。這些處理的共同特色是移去骨骼之有機組份，且接下來經由在適當溫度下之燒結可強化至陶瓷上。移去有機部份可經由化學溶解過程或經由熱解方法來進行。關於骨陶瓷類及產製彼等之特別有益方法，可詳見如專利案 D E 3 7 2 7 6 0 6，D E 3 9 0 3 6 9 5，D E 4 1 0 0 8 9 7 及 D E 4 0 2 8 6 8 3 等。

類似的陳述也可應用至得自無機物質之多孔物質，其基本上由磷酸鈣所組成，形成海洋生命型式骨架，特別如珊瑚。此型式之物質可如此地應用，或經過化學轉化成磷酸鈣後應用，且適宜時可燒結至陶瓷充作骨替補物。此型式之物質述於如美國專利案 4, 8 6 1, 7 3 3。

由於在骨陶瓷物質及天然骨骼之多孔系統間有極佳之配合，因此在向內生長行為及體內之癒合方面，前者明示出相當的生物益處。經燒結的骨海棉質骨陶瓷因為具高度孔隙性之三度空間、開孔式網路結構，因此特別佳。

經由詳細之檢視顯示，在由磷酸鈣陶瓷製成之植入物中，其曝出之礦物接觸表面可差別地刺激新的礦物化骨基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

質之形成，而造成植入物更強之接合。於多孔植入物例中此過程也進一步促進，此係由於有更大的表面積及新骨組織促進生長，此中有特別顯著的相互串套元件，且因此是機械上穩定之接合。於主要由聚合物質或生物惰性物質所組成之植入物例子中，最初是在結締組織之接觸區域中形成，而造成僅中度強度之接合。

多孔基質物質較好呈粉末或顆粒型式，但也可以是適合彌補物腔室幾何學之成型要件。細碎之基質合宜的是具有1 - 5毫米之粒子大小，較好是2 - 4毫米。以球形粒子為較佳，且使彌補物腔可更容易地被充填且有更佳之密度。

適合且較佳之組集物質為其中至少一組份呈多孔基質型式之物質，便可接受生長因子。合宜的物質為其中多孔礦物質基質是呈粉末或顆粒型式，且與生理上可接受之聚合物質形成組集物。此型式之組集物可見於相關的專門文獻，如專利文件W O 9 0 - 0 1 3 4 2及W O 9 0 - 0 1 9 5 5，其中分別描述以磷酸鈣及骨陶瓷粒子為準之植入物質，及有生物可吸收之聚合物。這些型式之典型組集物質，如由骨海綿質陶瓷及膠原蛋白或丙交酯或乙交酯聚合物組成。依據本質及組成物，這些物質可呈顆粒型式，或多或少的塑質塊。

可存在於本發明骨生長促進填料中之生長因子是已知的，且有各樣變化。其為內源性肽，且於某些例子中，在生長及癒合過程中為廣效性。其可得自生物物質，或以遺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

傳工程方法得到。一個範圍廣泛之總覽可見於 'Peptide Growth Factors and their Receptors I' (編輯者: M. B. Sporn and A.B. Roberts) Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1990。

可用於本發明目的之特佳者為纖維母細胞生長因子 (F G F) , 其屬於內源性肽生長因子一類。其最初是在腦及腦下垂體中被偵測為物質, 且由此中分離, 並可在纖維母細胞上呈現生長促進之活性。F G F s 已知是一種有效的血管原性因子, 其尤其負責傷口癒合中新血管之生成。關於 F G F 更詳細方面, 包括其處理修飾、其分離及製備, 其結構, 其生物活性及其機制, 以及適當的醫學用途, 可見於專門文獻中, 其目前已廣泛地歸列。關於彼等目前已知之範圍廣泛代表可見 'Fibroblast Growth Factors' A. Baird, 及 P. Böhlen。

依據本發明被視為適合的生長因子, 不僅是 '典型的' F G F, 如酸性纖維母細胞生長因子 (a F G F) 及鹼性纖維母細胞生長因子 (b F G F) , 也包括可顯示 F G F 生物作用的所有的肽生長因子。

F G F 更限定的一類包括天然的 F G F s , 尤其是源自牛及人類, 以及以重組方式製備之 F G F s 。以利用重組方式製備之人類 a F G F 及 b F G F 為特佳。關於以重組方式製備之牛及人類 a F G F 及 b F G F , 其詳情可見於以下文件中: E P 2 2 8 4 4 9 ,
E P 2 4 8 8 1 9 , E P 2 5 9 9 5 3 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

EP 275 204。更廣泛的FGF類也包括在胺基酸數目及／或序列上與aFGF或bFGF有某程度差異之變異性，而缺少此點和作用之基本變化有關。FGF更廣泛的類型最後也涵蓋相關之肽，在某些例子中此類具有顯著不同的胺基酸序列，但具有FGF作用且具有可加強FGF作用之活性。可提及之參考文獻計有：如

EP 148 922，EP 226 181，
EP 281 822，EP 288，307，
EP 319 052，EP 326 907及
WO 89-12645。

就本發明目的而言，FGFs進一步包括以穩定及／或活性加強劑得到之肽之衍生物。這些特別是aFGF及bFGF型式，可穩定地拮抗酸，且其中含有充作穩定劑之如：聚葡萄糖胺，如肝素、肝素片段、硫酸肝素及硫酸皮膚素、或硫酸聚葡萄糖、如硫酸葡聚糖及硫酸環糊精。此型式之FGF衍生物述於如：EP 251 806，
EP 267 015，EP 312 208，
EP 345 600，EP 406 856，
EP 408 146，WO 89-12464，
WO 90-01941及WO 90-03797。

依據本發明可充作內部補骨物之骨生長促進性填料，特佳者為人類bFGF型式，其係以重組方式製備且述於EP 248819中。

依據本發明可存在於填料中之生長因子，其濃度為1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

毫微克 / 公分³ - 1 毫克 / 公分³。在該範圍內濃度之選擇依本質及型式、及應用於個別例子生長因子之活性而定，以及依據個別例子中多孔物質之本質而定，且其生物活性以固有存在的為適合。FGF之濃度較好在1微克 / 公分³至100微克 / 公分³範圍內。

依據本發明填料物質之產製係將肽生長因子充填至特殊多孔基質中，特別是指具有FGF作用之多肽，此點是本質上率直的。合宜的是先由生長因子適合的液體製劑開始、如呈經緩衝之水溶液型式，且在欲求之劑量內可令其完全吸收至骨替補物之多孔基質內。填料之後即可使用，或經過可能必要的乾燥後即可使用，或是在小心測度下可貯存，對於醫用物質此點是必要的。在此方式下，也可以生長因子充填至多孔成型元件、粉末及顆粒、較好是由骨陶瓷以及多孔微粒組份組成之組集物質。

也可類似地以各種生長因子之組合充填，其互相在作用範圍上可互補或可協同地影響活性。如以FGFs及BMPs（骨促成發育蛋白質）之組合是合宜的。

依據本發明用於中空人造內部補骨物之骨生長促進物質、除了生長因子外也可充填以可促進骨形成或抑制骨破壞之其他活性物質。適當的活性物質有具適合活性之維生素，如D群、及激素如降血鈣素。

再者也可同時將其他藥學活性物質充填至多孔基質中，在此方式下以減少感染之危險性。適合的實例有抗生素如健大霉素及氟林可霉素，及其組合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

以可促進骨生長之填充料所欲充填之彌補物，原則上是可用來取代或再構築骨結構者，其至少部份移植至原先存在之骨結構中，且經由接合及生長至其中而可開始與內源性骨質有持久性之聯繫。依據本發明爲了可以可促進骨生長之填充料充填至內部補骨物，此補骨物必須至少具有一個中空結構，其可移植至骨床中且有開口，其中則可安置填充料。

可替補各種骨結構之內部補骨物，且其具有適合充填之中空結構、或可針對此目的而設計，其本身是已知的。就醫學需要而言，特別適合且適別佳的爲髖關節之內部補骨物。通常其具有一個延長的柄，其可支持確實的關節頭，其柱體可移植至股骨且可設計成有開口之管式及／或中空結構。依據本發明加有骨生長促進填充料之中空人造內部補骨物，且可用於髖關節替補之用者，爲本發明特佳之具體實例。

可類似地設計且充填以本發明填充料之進一步的人工內部補骨物有膝關節彌補物，肘彌補物，及用於替補脊椎動物之彌補物。

依據本發明之內部補骨物可以填充修整，其可以各種方式促進骨骼生長且若必要時也可依序進行。

以呈粉末或顆粒型式之填充料充填彌補物腔是率直的。然而，於此例子中可以蓋子關閉彌補物腔之開口，以避免貯存中及操作中填充料之掉落。通常的加蓋物質爲薄的網狀物，其有一個瓦狀或織紋結構，且較好可由生物可吸收物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(11)

質所製成，如膠原蛋白、明膠、幾丁質或其衍生物，或以丙交酯及／或乙交酯為基礎之聚酯類。可單純地套在彌補物上之針織品特別實際。

基於相同目的也可使用生物聚合物之溶液，以鍵結或浸漬填料。此一方法適當時可額外地達成含於填料中之生長因子之穩定作用或可控制性釋出，且可能尚有其他活性物質。

多孔基質之成型元件，可合宜地依彌補腔而成型，而此腔是其所欲嵌入之處。

組集物質，特別是可設計由骨海綿質陶瓷顆粒及丙交酯或乙交酯聚合物組成之物質，如此可在室溫或略高溫下進行塑變形。此型式之塑塊，經由單純地壓至相當的腔室中，可充作中空人造內部補骨物耐用的填料。

彌補物或可充填以已知有生長因子之基質，或者多孔基質之充填僅在彌補物充填之後進行。

於一個可能的具體實例中，依據本發明之內部補骨物可完全且即可移植以含有生長因子之填料。其優點為操作簡易且迅速，且操作時間相當短。

於一個較佳具體實例中，依據本發明之內部補骨物係呈移植套組型式，其即可使用且由二個以上分開的組份所組成，其中一組份為彌補物成型之元件其中含有多孔基質，且另一組份含有多肽之液態製劑。此型式實例特別合宜，可以有力地面對本發明已經修整之內部補骨物經過長期貯存後可能發生之穩定性問題。因此於專門文獻中已有報

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

告指出，鈣離子（畢竟是此中所存在的較佳者）在 F G F 上具有破壞穩定之作用。依據本發明之內部補骨物，其呈移植套組此型式之使用模式，係在手術介入移植之中或之前不久，以前述方式將其中含有生長因子之溶液加料至彌補物填料之多孔基質中。在此相互關係中，將含有生長因子之液體製劑之體積，儘可能正確地配合多孔基質之吸收能力是合宜的，以確保有完全且均勻之裝填。

應該考慮的進一步包括於移植套組型式中，彌補物體、多孔充填物質及含有生長因子及／或其他活性物質之液體製劑個別之包裝。於此例中也要考慮彌補物腔之體積，填料之量及吸收能力及液體組份之體積應互相配合。

依據本發明之中空內部補骨物，加上可促進骨生長之填料，具有許多優點代表可貴之改善。

已顯現出，多孔充填物質由於裝填生長因子，因此基本上不論物質之本質，於移植至接觸區之後可刺激新穎的礦物化骨基質有相當的形成，且依據在孔隙性及／或吸收作用基礎上經彼之生長是否可行，則也可在其內部作用。此點在每一例中均較相當的未裝填之彌補物填料更為顯著。在此例中可觀察到多孔的彌補物填料有顯著之協同作用，此填料裝填以 F G F 且以鈣化合物為準，特別是磷酸鈣陶瓷。因此，在豬隻中進行的潛伏期模式試驗顯示，將裝填有 F G F 之骨陶瓷彌補物填料移植後 1 2 週，由於有新形成的，且主要是礦物化之骨基質生長至內及經過，因此其可完全納入骨中。僅有以自體骨海綿質之彌補物填料才

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(13)

可達到比得上之結果，然而，以未裝填之骨陶瓷僅可在與既存骨骼接觸之區域中可能發現由於新的骨基質形成所致之接合。推想在此中，F G F 在促進骨生長作用及含鈣基質，特別以骨陶瓷為例，之生物活性間有相互之加強作用，因此可造成彌補物更快速之安置及納入。

此經改善之向內生長行為，造成經改善的輔助力量，因此移植入之彌補物可有更長之壽命。本發明相當進步，尤其是對於欲採不能粘合之移植技術之彌補物而言。

由於彌補物填料可促進骨之生長，因此勿需如自體骨海綿質般，僅在移植前不久或之中才得到，因此無量方面之問題。整體而言手術介入被簡化，作用期較短且有較少之埋怨並使病人更可忍受。

使用同質的骨物質為彌補物填料可能造成之問題，如感染及免疫反應，在本發明中均可排除。

依據本發明之彌補物，其可促進骨之生長，可利用有可標準化品質及可控制之生物性之明確的且可再生性物質。

實例 1

經充填之髓關節彌補物

一種由鈦合金製成，且具有管狀中空柄並加上開口之已預製成且商品化之髓關節彌補物，以羶磷灰石／骨海綿質陶瓷（如 D E 4 0 2 8 6 8 3 中所述地製備）之顆粒（粒子大小 2 - 4 毫米）完全充填。注射器可將人類

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

b F G F 經緩衝之溶液 (以重組方式製成的) 引入多孔填料中達飽和，如此此彌補物填料裝填有 5 0 微克 b F G F / 公分³。

彌補物在無菌條件下冷凍乾燥，並無菌包裝。之後即可用於移植。

實例 2

移植套組

將如實例 1 般充填有經磷灰石 / 骨海綿質陶瓷，但無 b F G F 之髓關節彌補物滅菌並無菌包裝。

於檸檬酸鹽緩衝溶液中之 b F G F 溶液 (1 0 m M ; p H 5 . 0) 於加入蔗糖溶液 (9 %) 後予以冷凍乾燥再分裝至安瓿內。調整安瓿之內容物及體積，如此彌補物填料接下來裝填有 5 0 微克 b F G F / 公分³。

彌補物小包及 b F G F 安瓿型小包單位為移植套組。

手術台上之調配

b F G F 溶液重組於檸檬酸鹽緩衝溶液中 (p H 5 . 0) ，再吸至無菌注射器中。

一旦打開包裝，將 b F G F 溶液引入多孔之彌補物填料。注射之體積是使填料可為 b F G F 溶液所完全飽和。經約 1 分鐘後再吸出過量的 b F G F 溶液。為彌補物填料所保留之溶液量約相當於其孔隙體積。

現在，此經裝填之彌補物可進行移植。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
補充
848792

A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：含有可增進骨骼生長之填料的中空人造內部補骨物)

本發明是有關人造內部補骨物，其具有至少一個中空結構可移植至骨床中且具有一個開口，其中中空結構含有填料可促進骨骼生長，且其由形成多孔基質之物質所組成並含有一種以上的肽生長因子。此型式之彌補物顯示改善的向內一癒合行爲且有更長的壽命。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

英文發明摘要(發明之名稱：Hollow endoprotheses with filling which promotes bone growth)

Abstract

The invention relates to an endoprosthesis which has at least one hollow structure which can be implanted in a bone bed and is provided with openings, where the hollow structure contains a filling which promotes bone growth and which consists of a material which forms a porous matrix and which contains one or more peptide growth factors. A prosthesis of this type shows improved healing-in behaviour and has a longer useful life.

附註：本案已向 德國 國(地區)申請專利、申請日期： 1992.12.18 案號： P 42 42 889.4

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

附件一 A：第 82110654 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

86年7月2日修正
補充

公告本

民國 86 年 7 月 修正

1. 一種人工內部補骨物，其具有至少一個中空結構而可移植至骨床中且有開口，其特徵在於該中空結構中含有可促進骨生長之填料，該填料由形成多孔基質之 99% 經磷灰石所組成，並含有 $1 \text{ ng} / \text{cm}^3$ 至 $1 \text{ mg} / \text{cm}^3$ 之纖維母細胞生長因子。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之人工內部補骨物，其係一種髖關節彌補物，其中可移植至股骨內之彌補物柄設計成管式及 / 或加有開口之中空結構。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之人工內部補骨物，其係一種膝關節彌補物。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之人工內部補骨物，其係一種肘關節彌補物。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之人工內部補骨物，其是一種用於脊椎動物替補之用之彌補物。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之人工內部補骨物，其中該多孔基質經磷灰石係得自天然的骨骼。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之人工內部補骨物，其中該多孔基質由經燒結之骨海綿質骨陶瓷所組成。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之人工內部補骨物，其中該多孔基質係呈粉末或顆粒型式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

9 . 根據申請專利範圍第 1 項之人工內部補骨物，其含有鹼性纖維母細胞生長因子。

10 . 根據申請專利範圍第 9 項之人工內部補骨物，其含有以重組方式製備之纖維母細胞生長因子。

11 . 根據申請專利範圍第 1 項之人工內部補骨物，其多孔基質中含有 1 至 100 微克 / 公分³ 之纖維母細胞生長因子。

12 . 根據申請專利範圍第 1 項之人工內部補骨物，其額外含有一種以上具抗生素作用之藥學活性物質。

13 . 根據申請專利範圍第 1 項之人工內部補骨物，其係呈移植套組型式，其即可使用且由二種以上分別的組份所組成，其中一組份是彌補物成型之元件，其含有形成多孔基質之 99% 經磷灰石，且另一組份含纖維母細胞生長因子之液體製劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正
補充

附件二A:

第 82110654 號專利申請案中文補充實施例

民國 84 年 7 月呈

將骨移植物（自體移植及異體移植）與多孔經磷灰石筒（H A 陶瓷）植入迷你豬之股骨髁。手術後，由下示特定日施行持續性螢光染色

6 - 1 2 日	四環素
1 3 - 1 9 日	Alizarin Komplexon
2 0 - 2 6 日	Calcein 藍
2 7 - 3 3 日	Calcein 綠

這些螢光物可標記新形成的骨且可藉螢光顯微鏡予以偵測。

3 5 或 8 5 日後，犧牲這些豬。

圖 1 顯示 6 週及 3 個月後的移植物（H A 陶瓷）的位置。

結果：

3 5 日後，新骨形成作用顯示已達自體移植物（來自相同動物的移植物）的中心。介於周圍骨及移植物之間的界限消失了。移植物近處及移植物外層可見黃色標記（四環素，第 6 - 1 2 日）。綠色標記見於移植物中心，顯示 3 3 日後有骨合併現象（見圖 2）。異體移植物（來自其它動物的移植物）中，介於周圍骨與移植物之間的差距清楚可見。四環素標記不在移植物內，其只在外圍之宿主骨

中。移植物中所見的第一個標記為紅色標記（第 13 - 19 日），向中心處依序為藍色及綠色標記。移植物主體未見任何標記，表示沒有骨形成作用（見圖 3）。85 日後，標記之異體移植物與外圍骨清楚區分，然而，螢光標記可見於移植物中心，其表示當時骨的向內生長達到生長達到移植物的中心處了（見圖 4）。

HA 陶瓷植入物類似異體植物一般，顯示有骨邊緣的內生長。移植物外層顯示有極少的紅色標記，接著為藍色及綠色標記。HA 筒中心沒有螢光標記，表示中心處不發生骨的向內生長（見圖 5）。

如同異體移植物一般，85 日後骨的向內生長完全且達到移植物的中心（見圖 6）。

置入 bFGF 的 HA 陶瓷可見植入物中有全部 4 種標記，其表示骨的向內生長由第 6 - 12 日開始（四環素，黃色），且於第 27 - 33 日後完全（calcein 綠），其時植入物被完全併入了（見圖 7）。

結論

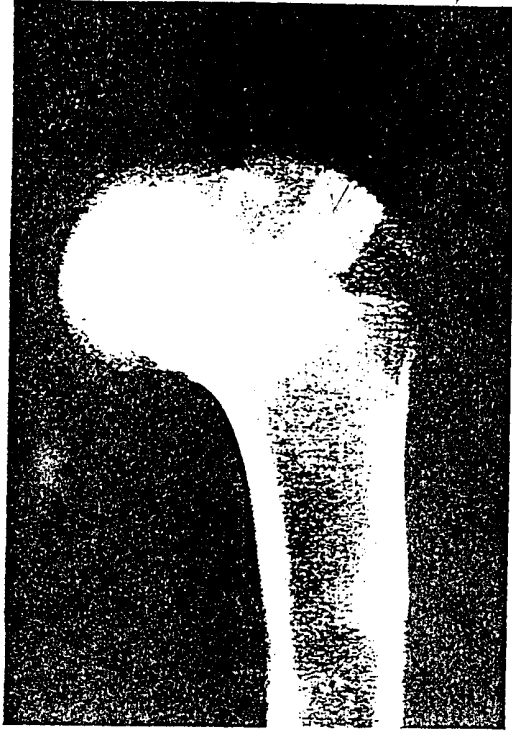
35 日後，置入 bFGF 的 HA 陶瓷顯示有完全的骨向內生長，而異體移植物只達“金色標準 (GOLDEN STANDARD)”。HA 陶瓷需要更長時間始可發生完全的骨向內生長。35 日後，只見骨邊緣的向內生長。完全的 HA 結果可與異體移植物區別，因其可見 35 日後亦有骨邊緣的向內生長。

318792

X光照射後之H A陶瓷

圖 1

6 週後 植入物



12 週後 植入物

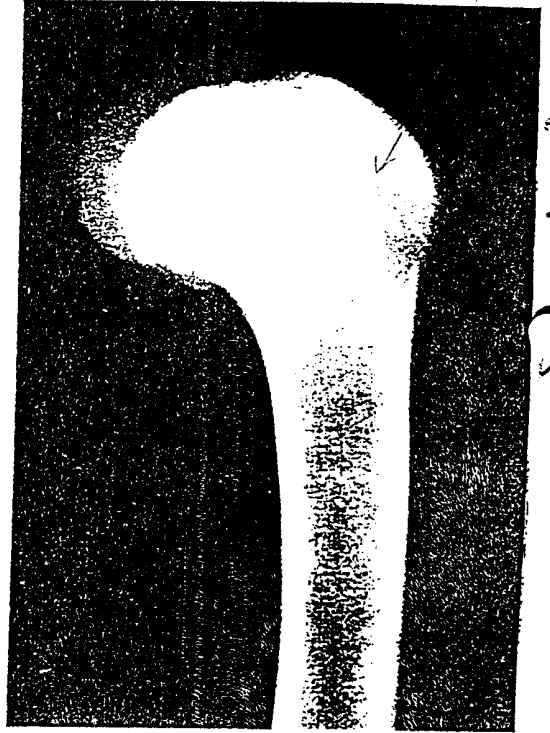
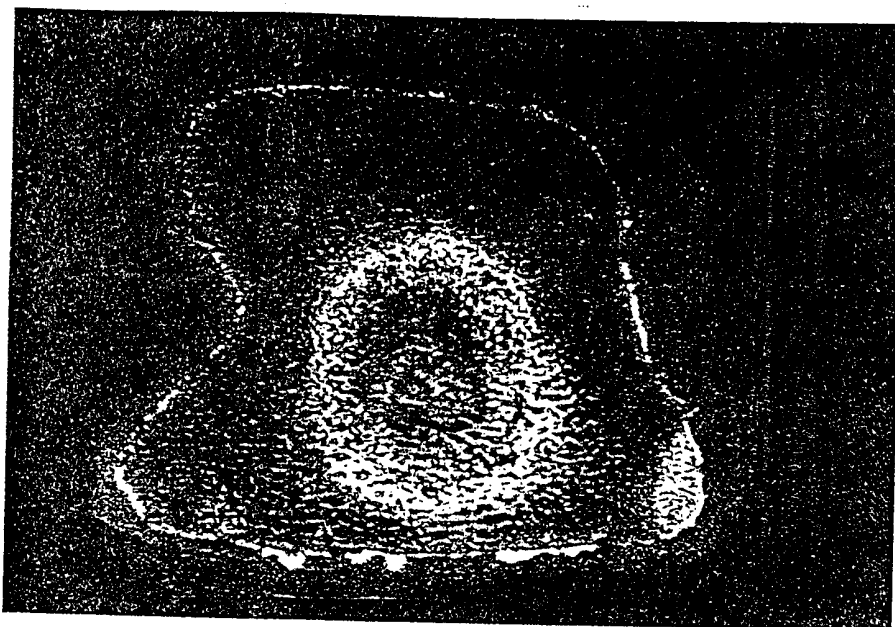
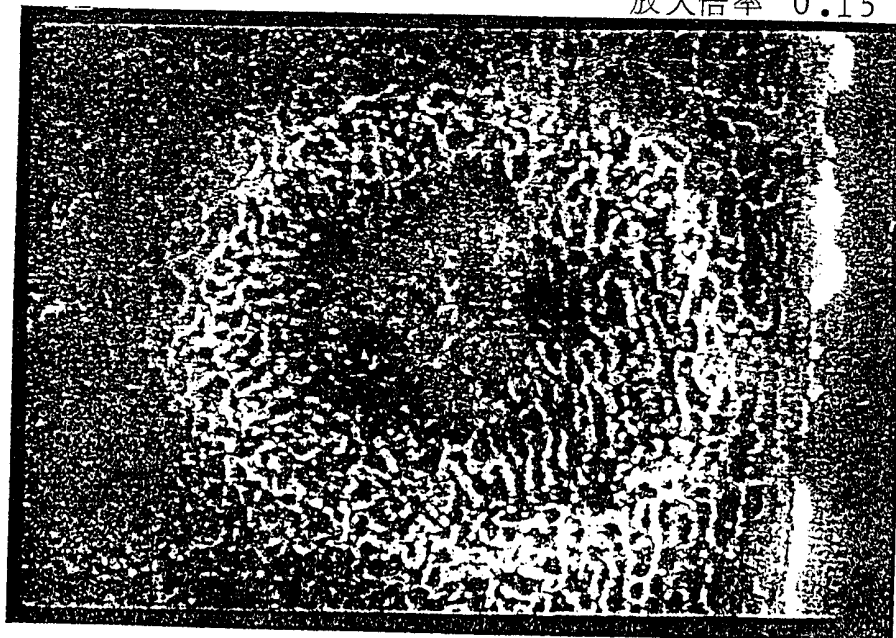


圖 2 : 35 日後的自體移植

放大倍率 0.25



放大倍率 0.15

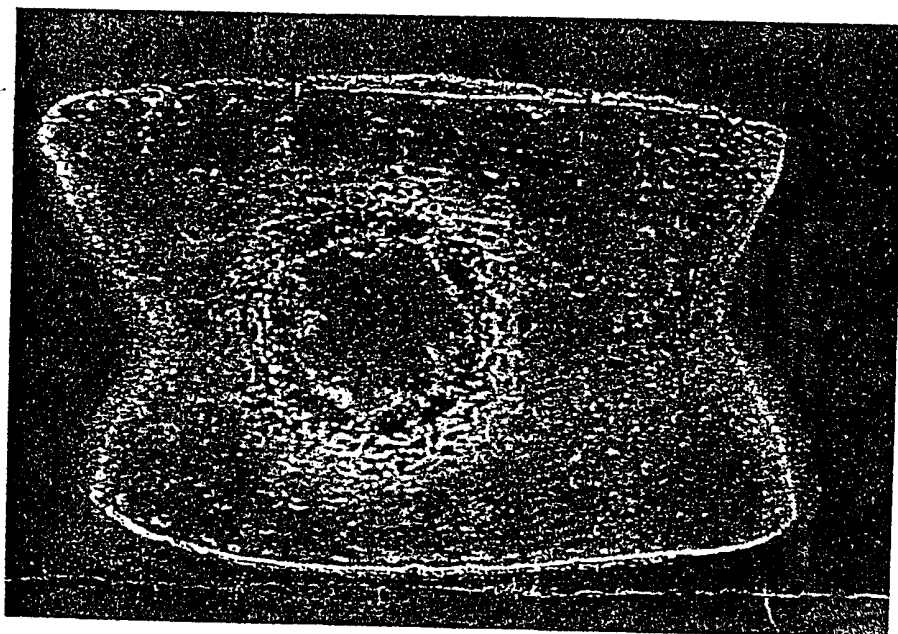


未除去石灰質之切片，500 微米厚度

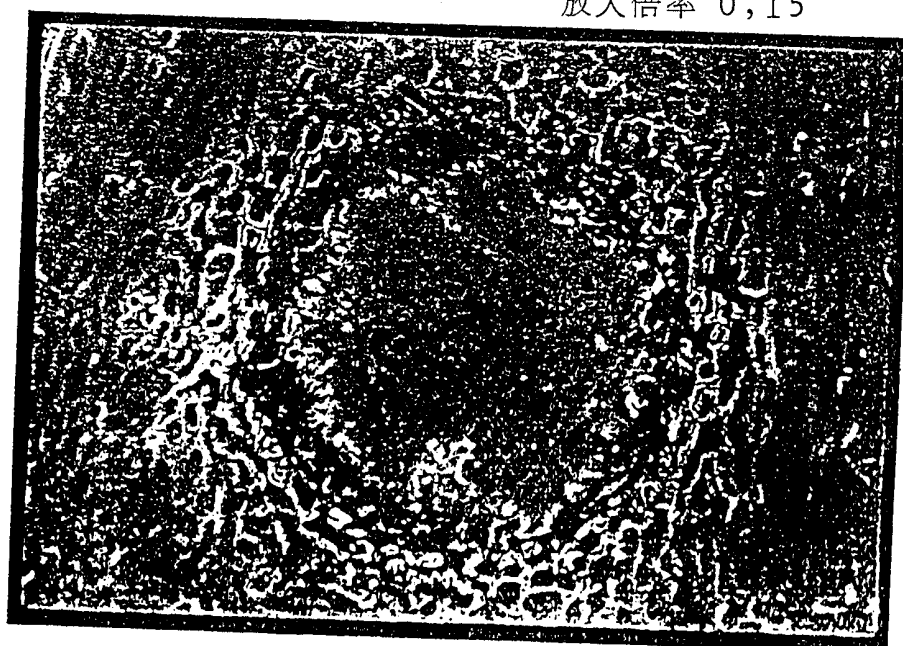
(高強度顯示之螢光)

圖 3 35 日後的異體移植

放大倍率 0,25



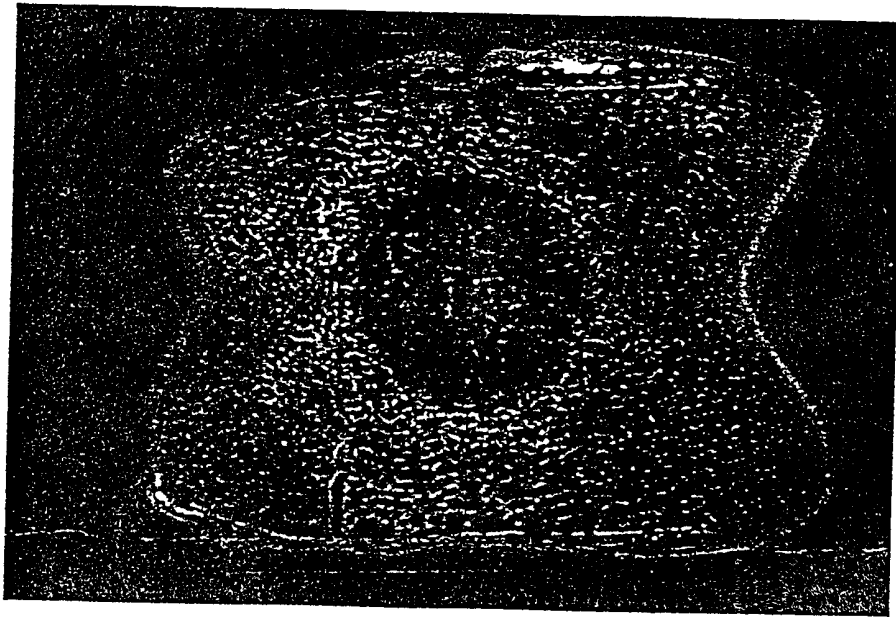
放大倍率 0,15



318792

圖4 85日後的異體移植

放大倍率 0, 25



放大倍率 0, 15

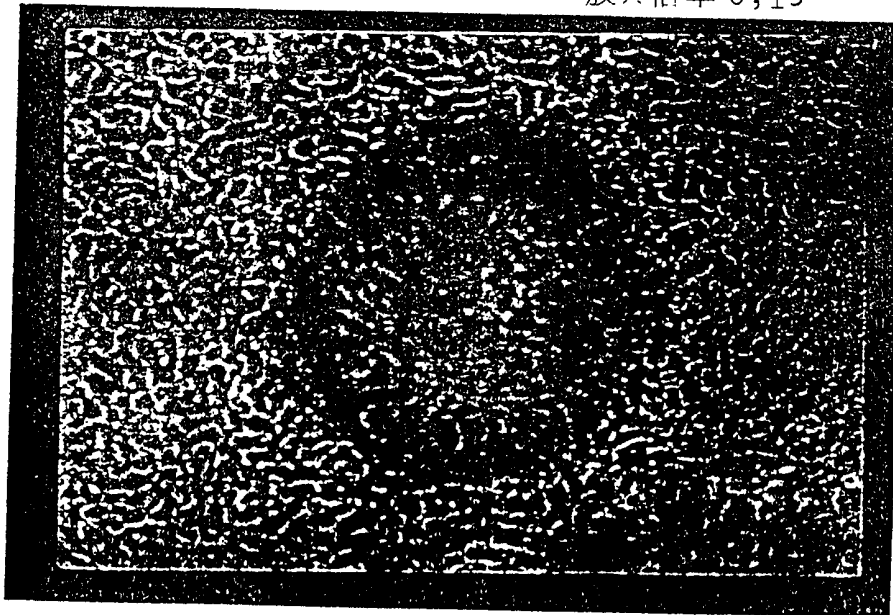
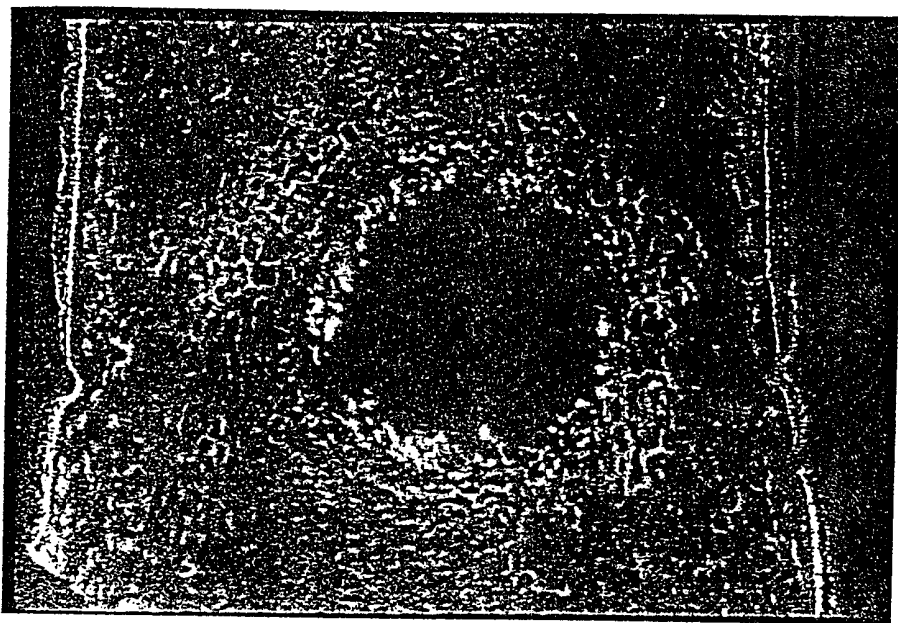
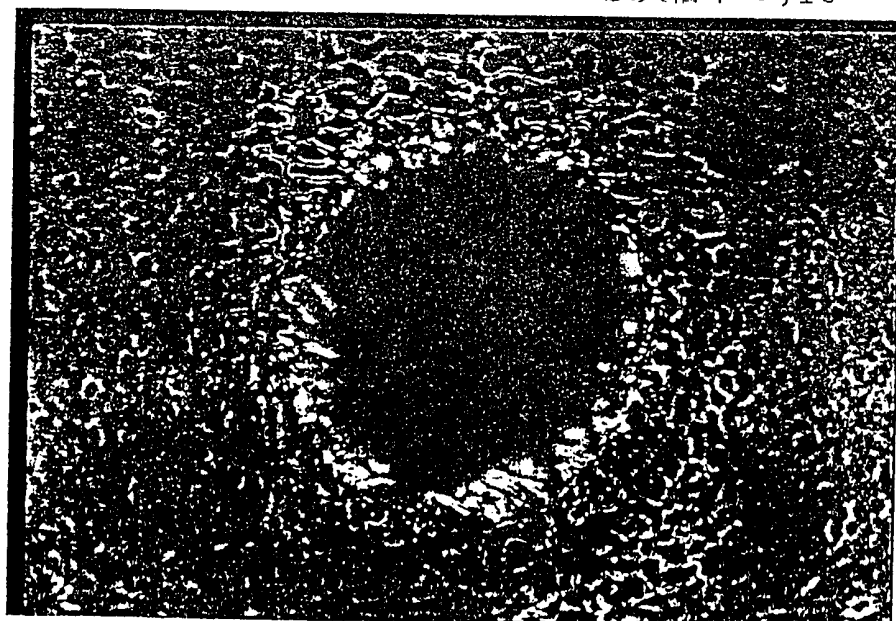


圖 5 35日後的H A陶瓷植入物

放大倍率 0,25



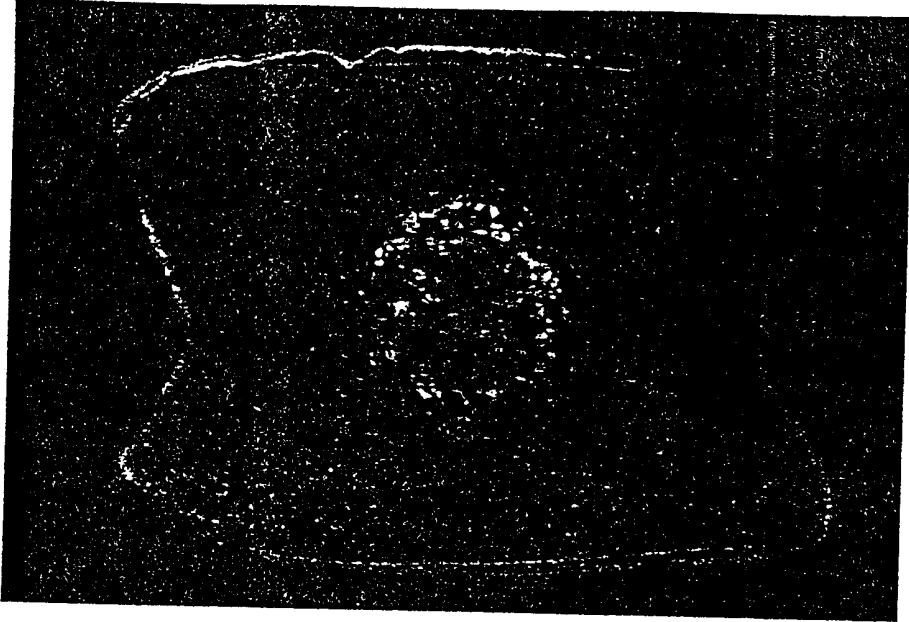
放大倍率 0,18



318792

圖 6 85日後的H A陶瓷植入物

放大倍率 0,25

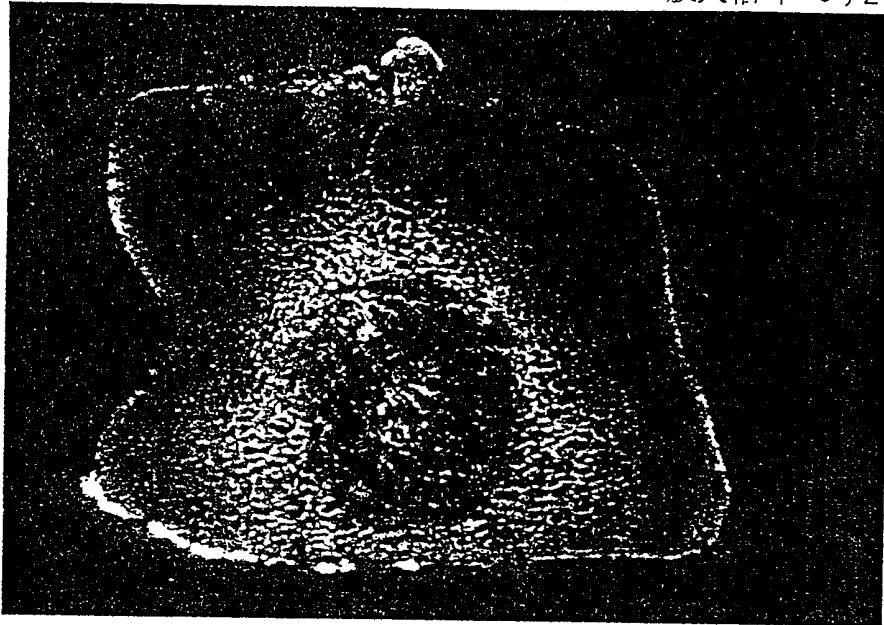


放大倍率 0,15



圖 7 35 日後置有bFGF的HA陶瓷植入物

放大倍率 0,25



放大倍率 0,15

