



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102256633 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 23

(21) 申请号 200980150725. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 12. 15

A61L 27/34 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61L 27/36 (2006. 01)

01997/08 2008. 12. 19 CH

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 06. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2009/007759 2009. 12. 15

(87) PCT申请的公布数据

W02010/070416 EN 2010. 06. 24

(71) 申请人 生物医药产业因苏布里股份有限公司

地址 瑞士梅佐维克

(72) 发明人 G · 珀蒂斯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 杨勇

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 3 页

(54) 发明名称

骨植入物基质及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及骨植入物基质,其包含已用或将用包含至少一种聚合物的增强混合物处理的基础基质。所述骨植入物基质总体上特别适合用于骨重建外科领域中、整形外科中,特别是口腔外科中、上颌面和牙齿植入中。此外,记载了骨植入物基质的制备方法。

1. 骨植入物基质,包含:

a) 基础基质,其已使用或者将使用 b) 进行处理

b) 含有至少一种聚合物的增强混合物。

2. 根据权利要求 1 的骨植入物基质,其中该基础基质是合成的,其选自聚合物、金属、陶瓷、生物陶瓷和生物玻璃,或者是天然的,其选自脱矿质骨基质、未脱矿质骨基质、非细胞化骨基质、天然聚合物基质、矿物基质。

3. 根据权利要求 1 的骨植入物基质,其中基础基质和 / 或增强混合物的聚合物为生物可整合的。

4. 根据权利要求 2 的骨植入物基质,其中该基础基质是衍生自牛或人体的骨脱矿质或未脱矿质或者骨非细胞化基质。

5. 根据权利要求 2 的骨植入物基质,其中该基础基质是生物相容性聚合物。

6. 根据权利要求 1 的骨植入物基质,其中增强混合物的聚合物选自可生物降解聚合物、不可生物降解聚合物、可生物降解聚合物的共聚物、不可生物降解聚合物的共聚物、可生物降解聚合物和不可生物降解聚合物的共聚物。

7. 根据权利要求 6 的骨植入物基质,其中可生物降解聚合物选自聚(芳基化物)、聚(丙烯酸酯)、聚(酸酐)、聚(羟基酸)、聚酯、聚(原酸酯)、聚碳酸酯、聚(富马酸亚丙基酯)、聚(酰胺酯)、聚(酰胺碳酸酯)、聚酰胺、聚氨基酸、聚缩醛、聚丙交酯、聚乙交酯、聚(二氧杂环己酮)、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚乙烯基吡咯烷酮、聚氰基丙烯酸酯、聚氨酯、聚氧化烯、聚氨基碳酸酯、聚酯酰胺、聚酯酰亚胺、聚芳基化物氨基酸、聚碳酸酯氨基酸、多糖、聚乙二醇以及包含聚芳基化物、聚丙烯酸酯和聚碳酸酯的酪氨酸基聚合物。

8. 根据权利要求 7 的骨植入物基质,其中可生物降解聚酯选自聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚己内酯(PCL)及其共聚物,包含聚己内酯-聚乳酸(PLA/PCL)共聚物、聚(L-丙交酯-共聚-ε-己内酯)共聚物。

9. 根据权利要求 6 的骨植入物基质,其中不可生物降解聚合物选自聚吡咯、聚苯胺、聚噻吩及其衍生物、聚苯乙烯、聚氨酯、聚脲、聚(乙烯醋酸乙烯酯)、聚丙烯、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯、聚(环氧乙烷)。

10. 根据权利要求 6 的骨植入物基质,其中该聚合物选自淀粉、聚(己内酯)、聚(L-丙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共聚-乙交酯)、聚(L-丙交酯-共聚-D,L-丙交酯)、它们的对映体、它们的共聚物及其混合物。

11. 根据权利要求 1 的骨植入物基质,其中该增强混合物包含添加剂,该添加剂选自细胞营养物、细胞生长促进剂、细胞粘附促进剂、骨诱导剂、骨整合剂、“对细胞友好剂”。

12. 根据权利要求 11 的骨植入物基质,其中“对细胞友好剂”选自明胶、水解明胶;氨基多糖;多糖、琼脂糖、葡聚糖、壳聚糖;纤维素蛋白、纤维蛋白原及其衍生物;任何种类的胶原及其衍生物;透明质酸及其衍生物;维生素,包含维生素 D;包含吉尼斯旦的大豆异黄酮;降低骨破坏并刺激骨重建的药物,包含雷尼酸锶。

13. 根据权利要求 1 的骨植入物基质,其中增强混合物包含至少一种可生物降解的聚酯和至少一种“对细胞友好剂”。

14. 根据权利要求 1 的骨植入物基质,其包含:

用包含可生物降解的聚酯基共聚物和水解的明胶的增强混合物处理的牛脱矿质骨基

质

或者

用包含可生物降解的聚酯基共聚物和水解的明胶的增强混合物处理的非细胞化骨基质。

15. 根据权利要求 14 的骨植入物基质,其中可生物降解的聚酯基共聚物是聚己内酯-聚乳酸共聚物 (PLA/PCL)。

16. 根据权利要求 14 的骨植入物基质,其中可生物降解的聚酯基共聚物是聚(L-丙交酯-共聚-ε-己内酯)共聚物。

17. 根据权利要求 1 的骨植入物基质,其用于骨重建外科中。

18. 根据权利要求 17 的骨植入物基质,其用于上颌面骨重建外科中。

19. 根据权利要求 1 的骨植入物基质,其用于口腔外科中。

20. 根据权利要求 1 的骨植入物基质,其用于人类或兽医用途。

21. 根据权利要求 1 的骨植入物基质在骨重建外科中的用途。

22. 根据权利要求 21 的骨植入物基质的用途,用于上颌面骨重建外科中。

23. 根据权利要求 1 的骨植入物基质的用途,用于口腔外科中。

24. 骨植入物基质的制备方法,其包含下列步骤:

a) 制备含有至少一种聚合物的增强混合物的溶液,

b) 将基础基质浸入所述增强混合物溶液中,

c) 将基质干燥并任选地脱气,以除去可能的溶剂残余物,

d) 任选地,将经过干燥并任选地脱气的基质再次浸入所述增强溶液中。

25. 根据权利要求 24 的骨植入物基质的制备方法,进一步包含选自加热、在惰性气氛中调节、真空脱气的后处理步骤。

26. 根据权利要求 24 的骨植入物基质的制备方法,进一步包含以下步骤:

d) 在无菌的惰性气氛中包装,

e) 消毒。

骨植入物基质及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及通常用于骨重建外科领域中、整形外科中特别是口腔外科中、牙齿和上颌面植入中的植入物基质。

背景技术

[0002] 骨结构的薄弱是整形外科领域中、特别是上颌面、口腔和牙齿领域中的所有外科医生公知的疾病。原因是多种多样的,但是为人所熟知和了解。关于可得到的改善并增强骨的手段,可以说已提出了很多种解决方案。实际上,目前在现有技术中存在很多技术,它们可以简单地地区分为以下类型:a)向目标中注入骨或齿骨质或其它混合物;b)用除了骨以外将要加入的人造支持体进行增强,所述支持体为金属的或聚合物的或陶瓷的;c)使用自身的(自体移植)来源于人的,人体或动物体(通常为牛)的异源的,经过脱矿质处理(也称为脱矿质骨基质, DBM)或者经过非细胞化处理(也称为移植骨(Bone Graft),例如由瑞士 Geistlich SA 和美国 RTIBiologics 等生产的那些);d)组织工程,在该途径中使用由骨传导(osteoconductive)和骨诱导(osteoinductive)材料制成的嫁接体,例如某些生物玻璃(bioglass);f)再生药物,其中使用人造或半人造基质以容纳并递送活细胞至目标区域,并从而增强新的抗性骨的形成。

[0003] 新的植入物材料的引入在近几十年来已实现了在骨修复和重建外科中的显著发展。

[0004] 植入物材料的选择基于其材料的骨生成、骨诱导和骨传导性能。

[0005] 在目前可得到的这些方案中,最有效的方案是使用自身的骨作为植入物材料,然而这意味着一些缺点和风险。

[0006] 可得到的制备植入物的材料的量是有限的,此外患者必须经受双重介入,首先是去除自身的骨,第二是随后的植入。

[0007] 根据目前可得到的技术,一种代表性的替代方式是使用同源组织,即使用脱矿质骨基质(DBM)。

[0008] DBM 可通过活供体、通过供体尸体或者动物而获得。然而,来自人体皮层的 DBM 具有与自身的骨相同的缺点,即可得到的材料的量似乎会减少。此外,存在与可能的感染(特别是病毒)相关的以及与潜在的相容性问题相关的风险,因为将植入的材料是异源性的。此外,接受者的心理方面,尤其是当该材料来自尸体时,是一个不可忽略的关键因素。

[0009] 如现有技术中已知,作为替代,DBM 可以为动物来源的,特别是牛。然而,在后一种情况下,显微检验可以表明,牛 DBM 的空隙率高于来源于皮层的人 DBM,导致小的相容性和降低的细胞生根(cell rooting)倾向以及新的整合功能组织的生长。

[0010] 本申请人已观察到,牛 DBM 的更高的空隙率和化学结构导致较低的机械抗性,因而得到其较高的薄弱性。这样薄弱性在预植入步骤以及在植入物原位定位步骤中均是特别不利的,前者是因为根据将容纳基质本身的骨腔的形状以期望的精度塑造该基质是不容易的,后者是因为基质本身的差的韧性,其在紧固步骤过程中经常发生脆性断裂。

[0011] 此外,正是由于材料的薄弱性,紧固元件(例如螺钉)在这样的基质中的定位和插入是困难的,并且不够精确,并且如上所述它经常导致基质损坏。

[0012] 此外,在目前在现有技术中可得到的基质(例如脱矿质骨基质(DBM)、非细胞化(移植骨)、生物玻璃、生物陶瓷等)的塑造步骤过程中,不利的是,形成不期望的粉末。例如,在牙科学中,塑造步骤正好发生在植入之前,并且得到的粉末也在待植入的基质上蠕升(creep up)。

[0013] 提出的另一种解决方案是记载于US2008/0063684中的复合骨植入物。这样的骨植入物包括聚合物和衍生自骨的颗粒。该复合物被适应和构建以便在植入过程中或者正好在植入之前可成型并且以便在最终的外科放置之后固化。

[0014] US 7,270,813 记载了用于制备衍生自骨的复合物的方法,其中将骨的矿物部分用偶联剂处理,然后纳入生物相容性聚合物基质中。得到的复合物可就此使用或者进一步处理以形成骨植入物。

[0015] 因此,在可再生骨外科领域中需要找到新的骨植入物基质,其具有令人满意的机械抗性和对三维加工的延展性特征。

发明内容

[0016] 本发明的目标是用于骨植入物的基质,其包含用含有至少一种聚合物的混合物处理过或者将要用该混合物处理的基础基质(base matrix)。

[0017] 骨植入物基质(bone implant matrix)的优选实施方案定义于权利要求2至16中。

[0018] 作为本发明目标的骨植入物基质总体上适合用于骨重建外科领域中,用于整形外科中,特别是口腔外科中、上腭面和牙齿植入中。

[0019] 本发明的另一个目标是根据权利要求17的骨植入物基质的用途,以及根据权利要求18-23的其具体实施方案。

[0020] 本发明的另一个目标是根据权利要求24的骨植入物基质的制备方法,以及根据权利要求25和26的其优选实施方案。

附图说明

[0021] 下面在本文中以示例性而非限制性的方式参照附图详细说明本发明的具体实施方案,其中:

[0022] - 图1是人骨的皮层的光学显微图像,

[0023] - 图2是衍生自牛的纯化的骨的光学显微图像,

[0024] - 图3是根据本发明的一种优选实施方案增强的衍生自牛的骨的光学显微图像,

[0025] - 图4是根据本发明的一种优选实施方案制备的骨植入物基质的截面的扫描电子显微(SEM)图像,其随后通过微接种技术用软骨细胞型细胞进行细胞接种。图像在接种之后第三天获得;

[0026] - 图5显示了衍生自牛的非细胞化基质(未处理)和根据本发明的一个实例处理的类似基质的单轴机械抗碎强度的图。

具体实施方式

[0027] 根据本发明的一种实施方案的骨植入物基质包含：

[0028] a) 基础基质,其已使用或者将使用 b) 进行处理

[0029] b) 含有至少一种聚合物的增强混合物。

[0030] 术语“基础基质”指的是基本上固体的三维物体,通常为多孔的,它将在本文中以下所述的处理后植入骨腔中。

[0031] 基础基质可以是合成的或者天然的。合成的基础基质可以为例如聚合物、金属、陶瓷、生物陶瓷、生物玻璃基质。而天然基础基质可以选自例如脱矿质骨,未脱矿质骨,非细胞化骨,天然聚合物、矿物基质。已知的是,非细胞化骨基质是完全(或基本上)不含供体的细胞材料的未脱矿质基质。

[0032] 在可用于实施本发明的天然基础基质中,衍生自人体的骨基质是优选的,并且衍生自动物的脱矿质、未脱矿质、非细胞化骨基质是特别优选的,特别优选牛。

[0033] 此外,聚合物类型的合成基础基质是优选的,特别是生物相容性聚合物。

[0034] 骨植入物基质可以具有不同的形状和尺寸,例如根据所述基质可植入的骨腔的形状和尺寸进行适应。

[0035] 例如,这样的骨基质可以为平行六面体形的,特别是立方体形的。

[0036] 骨植入物基质的尺寸例如可以从几毫米变化到几分米的最大长度。

[0037] 基础基质通常是多孔的。

[0038] 基础基质和增强混合物的聚合物有利地为生物相容性的。

[0039] 此外,基础基质和/或增强混合物的聚合物优选为生物可整合的(bio-integrable),以便更好地帮助与周围组织整合的新骨的生长。

[0040] 此外,术语“增强混合物”指的是包含至少一种聚合物的混合物,即它包含仅一种聚合物或者作为替代它可以是多种聚合物的,即可以同时包含多于一种聚合物。

[0041] 特别是,术语“增强混合物”指的是这样的混合物:其中合成的或者天然的并且有利地为生物相容性的一种或多种聚合物被精细地分散。

[0042] 特别优选的是从两种溶液出发获得的增强混合物,这两种溶液各自分别由可溶聚合物以及促进细胞移入、生长和增殖和组织整合的试剂制得,彼此不混溶,但是通过向其各自中加入醇或另一种合适的溶剂而变得部分混溶;以便获得组分的精细且均匀的分子分散,它在溶剂蒸发步骤过程中形成均匀的涂层,精细地分散于多孔骨基质的整个表面上,即也在内腔中将其涂布,但是不将所述内腔封闭。

[0043] 增强混合物的聚合物可以选自例如可生物降解聚合物、不可生物降解聚合物、可生物降解聚合物的共聚物、不可生物降解聚合物的共聚物、可生物降解聚合物和不可生物降解聚合物的共聚物。

[0044] 特别是,可生物降解聚合物选自聚(芳基化物)、聚(丙烯酸酯)、聚(酸酐)、聚(羟基酸)、聚酯、聚(原酸酯)、聚碳酸酯、聚(富马酸亚丙基酯)、聚(酰胺酯)、聚(酰胺碳酸酯)、聚酰胺、聚氨基酸、聚缩醛、聚丙交酯、聚乙交酯、聚(二氧杂环己酮)、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚乙烯基吡咯烷酮、聚氰基丙烯酸酯、聚氨酯、聚氧化烯、聚氨基碳酸酯、聚酯酰胺、聚酯酰亚胺、氨基酸聚芳基化物、氨基酸聚碳酸酯、多糖、聚乙二醇以及酪氨酸基聚合物,包含聚芳基化物、聚丙烯酸酯和聚碳酸酯。

[0045] 在可生物降解聚合物中, 聚酯是优选的, 特别是聚乳酸 (PLA)、聚乙醇酸 (PGA)、聚己内酯 (PCL) 及其共聚物, 例如聚己内酯 - 聚乳酸 (PLA/PCL) 共聚物、聚 (L- 丙交酯 - 共聚 - ϵ - 己内酯) 共聚物。

[0046] 关于不可生物降解聚合物, 它们可以选自聚吡咯、聚苯胺、聚噻吩及其衍生物、聚苯乙烯、聚氨酯、聚脲、聚 (乙烯醋酸乙烯酯)、聚丙烯、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯、聚 (环氧乙烷)。此外, 该聚合物可选自淀粉、聚 (己内酯)、聚 (L- 丙交酯)、聚 (D, L- 丙交酯 - 共聚 - 乙交酯)、聚 (L- 丙交酯 - 共聚 -D, L- 丙交酯)、它们的对映体、它们的共聚物及其混合物。

[0047] 根据本发明的另一种实施方案, 该增强混合物除了一种或多种聚合物以外还可以包含至少一种附加的组分, 其选自细胞营养物、细胞生长促进剂、细胞粘附促进剂、骨诱导剂、骨整合剂、“对细胞友好剂”。

[0048] 术语“对细胞友好剂”指的是一种物质, 它能够通过刺激细胞增殖和组织整合而促进细胞生根和细胞生长。

[0049] 根据本发明的一种优选实施方案, “对细胞友好剂”可以选自氨基多糖; 包含琼脂糖、葡聚糖、壳聚糖的多糖; 纤维素蛋白、纤维蛋白原及其衍生物; 任何种类的胶原及其衍生物; 透明质酸及其衍生物; 维生素, 例如维生素 D; 包含吉尼斯旦 (genestein) 的大豆异黄酮; 降低骨破坏并刺激骨重建的药物, 例如用于治疗骨质疏松的包含雷尼酸锶的药物, 并且明胶 (特别是水解的明胶) 用作“对细胞友好剂”是特别优选的。至少一种“对细胞友好剂”的存在有助于细胞生根和生长, 因为细胞增殖和组织整合得到促进, 并且这是相对于现有技术的重要优点。

[0050] 用于制备增强混合物的溶剂是现有技术中公知的, 并且可以例如为二氯甲烷、四氢呋喃、异丙醇等, 并且它们的具体使用根据公知的化学定律来自于使用的聚合物的种类。

[0051] 骨植入物基质的一种特别优选的实施方案包含基础基质, 它是用增强混合物处理的牛脱矿质骨基质, 所述增强混合物包含可生物降解聚酯基共聚物, 例如聚己内酯 - 聚丙交酯共聚物 (PLA/PCL), 并且优选水解的明胶。

[0052] 根据另一种特别优选的实施方案, 骨植入物基质包含基础基质, 它是用增强混合物处理的牛未脱矿质非细胞化骨基质, 所述增强混合物包含可生物降解聚酯基共聚物, 例如聚 (L- 丙交酯 - 共聚 - ϵ - 己内酯), 并且优选水解的明胶。

[0053] 在另一种优选的实施方案中, 增强混合物包含至少一种可生物降解的聚酯和至少一种“对细胞友好剂”。

[0054] 根据一种具体实施方案, 还可以实现一种试剂盒, 其包含处于合适的独立容器中的增强混合物和待处理的基础基质。

[0055] 以上所述的骨植入物基质可以用于整形外科、口腔外科、骨重建外科和植入。

[0056] 所述骨植入物基质特别适合用于口腔外科、上腭面和牙齿骨重建外科中, 特别是在进行牙齿植入物的插入之前重建和加强骨结构。

[0057] 根据一种优选的用途, 所述骨植入物基质特别适合于在骨质酥松影响的患者骨质 (bone mass) 中的疾病之后的骨重建外科。

[0058] 此外, 所述骨植入物基质也可以用于口腔和牙齿应用、牙科学中, 作为骨“片”, 作为用于容纳细胞的支持基质, 以及用于细胞治疗中。

[0059] 骨植入物基质可以用于人类和兽医用途两者。

[0060] 下面将在本文中说明骨植入物基质的制备方法,其包含下列步骤:

[0061] a) 制备含有至少一种聚合物的增强混合物的溶液,

[0062] b) 将基础基质浸入根据步骤 a) 制备的增强混合物中,

[0063] c) 将根据步骤 b) 制备的基质干燥并脱气,优选在 37℃ (±2℃) 的真空炉中进行 24 小时,以除去可能的溶剂残余物(例如在空气中或者优选地在真空炉中)。

[0064] 骨植入物基质的干燥和脱气通常同时进行。

[0065] 这样的方法可以任选地跟随着一个后处理步骤,其包含例如在惰性气氛中将骨植入物基质加热、调节并脱气,以完全除去在制备方法中使用的溶剂的可能的残余物。

[0066] 此外,骨植入物基质制备方法可以跟随着一个包装方法,其包含以下步骤:

[0067] d) 在无菌的惰性气氛中包装,

[0068] e) 消毒(优选通过 γ 射线或 β 射线照射)。

[0069] 现有技术中已知的和整形外科中常用的基质具有差的机械抗性、差的固定抗性(fixing resistance)、脆性和低的延展性特征。

[0070] 本申请人已令人惊讶地发现,通过如上所述用含有至少一种聚合物的增强混合物处理基础基质,可以获得如下所述的骨植入物基质:它具有的延展性特征使得更容易在预植入步骤中以相对于骨腔的期望的精度塑造该骨植入物基质,所述骨腔将容纳该基质本身。此外,根据所述实施方案可获得的骨植入物基质的机械抗性确定了基质自身的脆性断裂的降低趋势,这在这样的基质的植入物原位定位步骤和紧固元件(例如螺钉)的定位和插入中均是特别有利的。

[0071] 图 5 描绘了单轴机械抗碎强度的两个图线:曲线“未处理”指的是衍生自牛的非细胞化基质,曲线“已处理”指的是用如上公开的含有至少一种聚合物的增强混合物处理的类似的非细胞化基质。清楚的对比表明了以上公开的处理如何使得基质更具刚性(提高的弹性模量或杨氏模量)并具有更高的负荷抗性(load resistance)(最大力,MPa)。

[0072] 在预植入步骤过程中,骨植入物基质可以经历可能的细胞接种过程。

[0073] 可以使用现有技术中已知的接种技术进行细胞接种,优选在使基质达到 37℃ 的温度后(优选在恒温箱中)使用微接种技术。然后根据使用的细胞类型通常所要求的技术将经接种的骨植入物基质用合适的培养基覆盖并保持在恒温箱中。

[0074] 对于每厘米的骨植入物基质,细胞最佳装载量为约 300000-500000 细胞/cm³。

[0075] 图 4 显示了根据本发明一种实施方案的骨植入物基质如何由于尺寸和可用空间两方面的空隙率特征而实现细胞生根。

[0076] 实际上,指出了通过基质的孔隙空间中的软骨细胞形成的网格的存在。

[0077] 以下非限制性实施例说明本发明的实施方案。

[0078] 实施例 1 骨植入物基质的制备方法

[0079] 将 1g 聚合物溶解于 20ml 二氯甲烷中。

[0080] 制备水解的猪明胶的 1.5% 溶液 20ml。

[0081] 向以上制备的聚合物溶液中加入 10ml 异丙醇。

[0082] 将获得的聚合物溶液保持搅拌 15 分钟。

[0083] 向聚合物溶液中加入以上制备的猪明胶。

- [0084] 将如此获得的聚合物溶液保持良好的搅拌至少 5 分钟。
- [0085] 将基础基质浸入该聚合物溶液中,并保持浸入至少 30 分钟。
- [0086] 在结束时,将产物在空气中干燥至少 24 小时。
- [0087] 任选地,随后在炉中进行处理,以从骨植入物基质中除去剩余的溶剂 ($T < 40^{\circ}\text{C}$)。
- [0088] 实施例 2A 骨植入物基质的制备方法
- [0089] 将 1g PLA/PCL 共聚物溶解于 20ml 二氯甲烷中。在磁力搅拌器的搅拌下在室温下在约 100rpm 的搅拌下保持至少 45 分钟。
- [0090] 制备水解的猪明胶的 1.5% 溶液 20ml。倒入水,优选通过注射,并轻柔地搅拌,加入水解的猪明胶。在 $37^{\circ}\text{C} (\pm 2^{\circ}\text{C})$ 下在约 100rpm 的搅拌下保持搅拌至少 1 小时。
- [0091] 向以上制备的二氯甲烷中的 PLA/PCL 共聚物溶液中加入 10ml 异丙醇。
- [0092] 将如此获得的聚合物溶液保持搅拌 20 分钟。
- [0093] 将以上制备的明胶溶液加入共聚物溶液中。
- [0094] 将如此获得的聚合物溶液在室温下在约 180rpm 的搅拌下保持良好的搅拌 10 分钟。
- [0095] 将脱矿质骨基质浸入该聚合物溶液中,并在搅拌下 (约 200rpm) 保持浸入至少 30 分钟。
- [0096] 在结束时,将产物在 $37^{\circ}\text{C} (\pm 2^{\circ}\text{C})$ 下置于真空炉中至少 24 小时。
- [0097] 实施例 2B 骨植入物基质的制备方法
- [0098] 将 1g PLA/PCL 共聚物溶解于 20ml 二氯甲烷中。在室温下保持搅拌至少 45 分钟以获得具有非常均匀的分散的溶液。
- [0099] 制备水解的猪明胶的 1.5% 溶液 20ml。倒入水,优选通过注射,并轻柔地搅拌,加入水解的猪明胶。在 $37^{\circ}\text{C} (\pm 2^{\circ}\text{C})$ 下保持搅拌至少 1 小时,以获得以非常均匀的分散为特征的溶液。
- [0100] 向以上制备的二氯甲烷中的 PLA/PCL 共聚物溶液中加入 10ml 异丙醇。
- [0101] 将如此获得的共聚物溶液保持搅拌 20 分钟。
- [0102] 将以上制备的明胶溶液加入共聚物溶液中。
- [0103] 将如此获得的聚合物溶液在室温下保持良好的搅拌 10 分钟,以获得使用的全部化合物的稳定的、很均匀的且纳米分散的溶液。
- [0104] 将牛未脱矿质非细胞化骨基质浸入该聚合物溶液中,并在搅拌下保持浸入至少 30 分钟。
- [0105] 在结束时,将产物在 $37^{\circ}\text{C} (\pm 2^{\circ}\text{C})$ 下置于真空炉中 24 小时以除去溶剂。
- [0106] 实施例 2C 骨植入物基质的制备方法
- [0107] 将 1g P(L, DL)LA 共聚物溶解于 20ml 二氯甲烷中。在室温下保持搅拌至少 45 分钟以获得具有非常均匀的分散的溶液。
- [0108] 将牛骨基质浸入该聚合物溶液中,并在搅拌下保持浸入至少 30 分钟。
- [0109] 将产物在 $37^{\circ}\text{C} (\pm 2^{\circ}\text{C})$ 下置于真空炉中 24 小时以除去溶剂。
- [0110] 再次将以上处理的基质浸入聚合物溶液中,并在搅拌下保持浸入至少 30 分钟。
- [0111] 将产物在 $37^{\circ}\text{C} (\pm 2^{\circ}\text{C})$ 下置于真空炉中 24 小时以除去溶剂。
- [0112] 制备水解的猪明胶的 1.5% 溶液 20ml。倒入水,优选通过注射,并轻柔地搅拌,加

入水解的猪明胶。在 37℃ (±2℃) 下保持搅拌至少 1 小时,以获得以非常均匀的分散为特征的溶液。

[0113] 向以上制备的二氯甲烷中的 P(L, DL)LA 共聚物溶液中加入 10ml 异丙醇。

[0114] 将如此获得的共聚物溶液保持搅拌 20 分钟。

[0115] 将以上制备的明胶溶液加入共聚物溶液中。

[0116] 将如此获得的聚合物溶液在室温下保持良好的搅拌 10 分钟,以获得使用的全部化合物的稳定的、很均匀的且纳米分散的溶液。

[0117] 将已处理过两次的牛未脱矿质非细胞化骨基质浸入最后的聚合物溶液中,并在搅拌下保持浸入至少 30 分钟。

[0118] 在结束时,将产物在 37℃ (±2℃) 下置于真空炉中 24 小时以除去溶剂。

[0119] 实施例 3 实验测试

[0120] 使用 Zeiss-Cambridge Instruments(德国)的 ESEM 系统 Evo 50 EP 实施多种基材的光学显微镜扫描。

[0121] 所有图像以相同的放大率获得:30X。

[0122] 此外,所有的图像以相同的比例归一化。

[0123] 图 1 显示了通过光学显微镜获得的人骨皮层的图像,其具有期望的孔隙率和机械抗性特征。

[0124] 图 2 显示了通过光学显微镜获得的牛脱矿质骨基质的图像。在该显微结构中,可以突出相对于人骨皮层(图 1)的显著不同,特别是关于孔隙率。后者看上去高得多并且与细胞生根的相容性差。

[0125] 图 2 中的牛脱矿质骨基质代表根据本发明一种实施方案的“基础基质”,它经历了用含有至少一种聚合物,特别是含有聚己内酯-聚乳酸共聚物(PLA/PCL)和水解的明胶的增强混合物的处理。

[0126] 通过光学显微镜获得的增强的牛脱矿质骨基质的图像显示在图 3 中。

[0127] 通过比较图 1 和图 3 可以看出,根据本发明的实施方案获得的图 3 中的骨植入物基质的显微结构表现出与人骨皮层的强烈相似性。特别是,关于孔隙率,就尺寸和对于细胞生根可得到的空间两方面而言看上去完全相当。

[0128] 初步的机械(图 5)和预植入测试已确认图 3 中所示的基质在用于人的植入中的适合性,如果与人骨皮层的表现相比,这样的基质的表现是特别令人满意的。



图 1

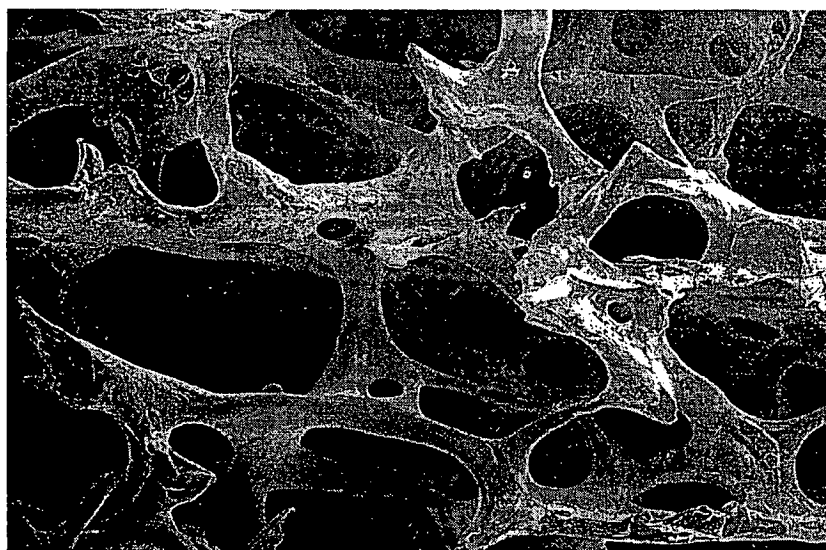


图 2

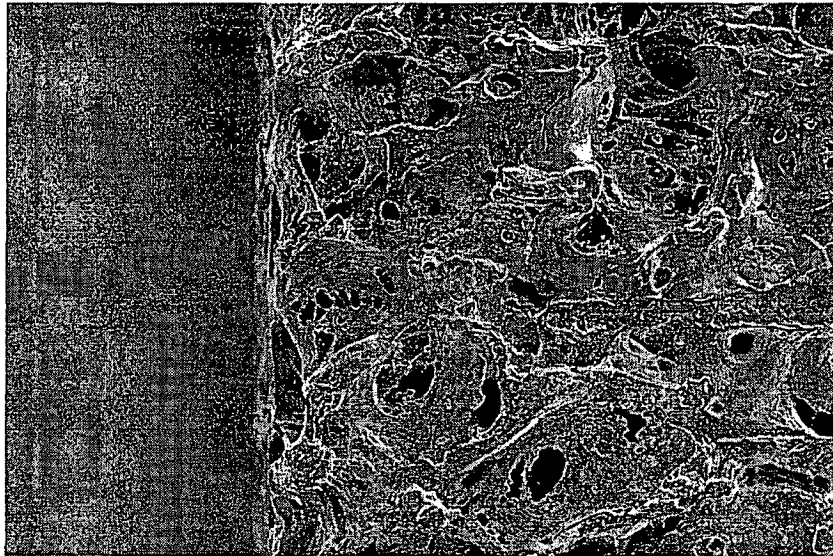


图 3

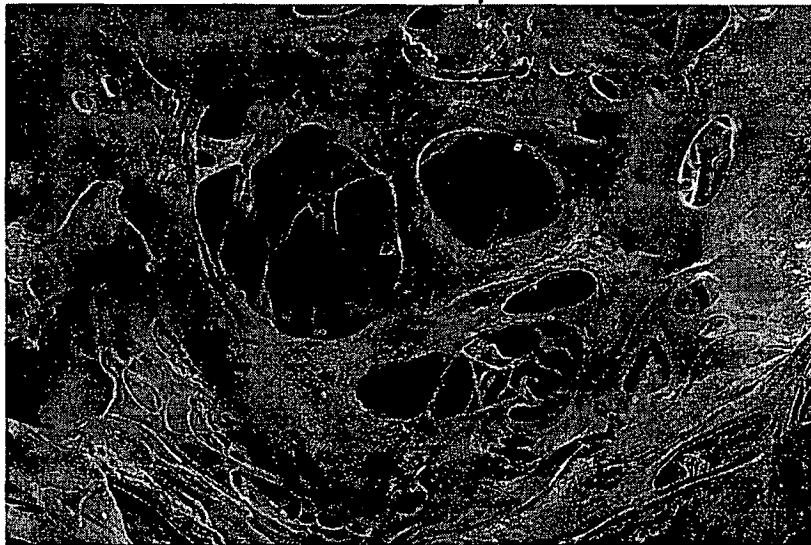


图 4

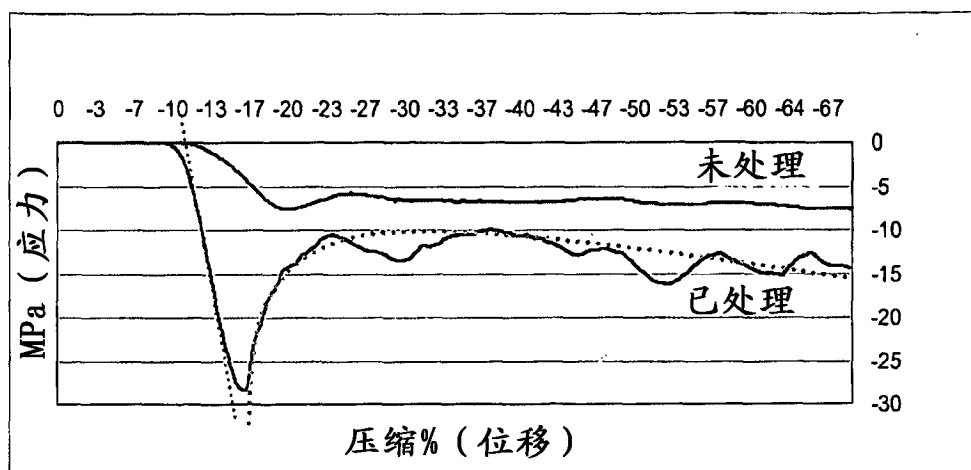


图 5