



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95117265.4

[51]Int.Cl⁶

B29D 31/00

[43]公开日 1996年7月31日

[22]申请日 95.10.5

[30]优先权

[32]94.10.6 [33]DE[31]P4435680.3

[71]申请人 默克专利股份有限公司

地址 联邦德国达姆施塔特

[72]发明人 B·尼斯 S·略思特

R·思博西特

[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

代理人 徐汝巽

A61L 27/00 // B29K35:00

权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 多孔型骨替代材料

[57]摘要

本发明涉及制备多孔型骨替代材料的方法，该材料具有孔隙率为 5—60% 的部分或完全互连的多孔体系。该骨替代材料由丙烯酸酯 / 甲基丙烯酸酯类固体组分及液体组分及最大粒径为 0.5—10mm 的生物相容性材料粗颗粒组成。

权 利 要 求 书

1. 制备多孔型骨替代材料的方法, 该材料具有孔隙率(体积)为 5—60% 的部分或完全互连的多孔体系, 其特征在于:

(a) 0—48wt% 的固体组分, 包含丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯聚合物细料, 如果合适, 还有添加剂, 如聚合催化剂、X 射线造影剂、填料及染料,

(b) 2—50wt% 的液体组分, 包含丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯单体, 如果合适, 还有添加剂, 如聚合促进剂和稳定剂;

(c) 50—98wt% 的生物相容性材料的粗颗粒, 颗粒最大粒径为 0.5—10mm,

这三种组份混合在一起, 再将该混合物制成一定的形状, 如果合适, 然后固化。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于其中粗颗粒的最大粒径为 1—5mm, 优选约 3mm。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于粗颗粒为球形、近似球形或圆柱形。

4. 根据权利要求 1 至 3 的方法, 其特征在于其中粗颗粒为固化的混合物, 该混合物是约 5—90wt% 的固体组分及约 95—10wt% 的液体组分的混合物, 其中固体组分含丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯聚合物细料, 如果合适, 还含添加剂, 如聚合催化剂、X 射线造影剂、填料及染料; 其中液体组分含丙烯酸和/或甲基丙烯

酸酯单体，如果合适，还含添加剂，如聚合促进剂和稳定剂。

5. 根据权利要求 1 至 4 的方法，其特征在于其中粗颗粒含有聚烯烃塑性材料，丙烯酸酯与苯乙烯和/或丁二烯的共聚物及环氧树脂。

6. 根据权利要求 1 至 5 的方法，其特征在于其中粗颗粒是烧结的磷酸钙陶瓷材料。

7. 根据权利要求 1 至 6 的方法，其特征在于其中固体组分和/或粗颗粒含骨诱导和/或骨传导填料。

8. 根据权利要求 1 至 7 的方法，其特征在于其中固体组分和/或粗颗粒含药物活性化合物，尤其是细胞生长抑制剂、抗生素、灭菌剂或骨生长促进剂。

9. 制备多孔骨替代材料的装置，该材料具有孔隙率(体积)为 5—60% 的互连多孔体系，该装置由几个分隔单元组成：

(a) 固体组分，其含聚丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯细料，如果合适，还含添加剂，如聚合催化剂、X 射线造影剂、填料和染料，其比例约占骨替代材料重量的 0—48% (重量)，

(b) 液体组分，其含丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯单体，如果合适，还含添加剂，如聚合促进剂和稳定剂，其比例约占骨替代材料重量的 2—50%，

(c) 生物相容性聚合物材料粗颗粒，其最大颗粒直径为 0.5—10mm，其比例约占骨替代材料重量的 50—98% (重量)。

10. 根据权利要求 9 的装置，其特征在于组分(a)和(c)为在一个单元中的混合物。

11. 根据权利要求 9 或 10 的装置，其特征在于粗颗粒的最大

粒径为 1—5mm, 优选约 3mm。

12. 根据权利要求 9 至 11 的装置, 其特征在于粗颗粒为球形、近似球形或圆柱形。

13. 根据权利要求 9 至 12 的装置, 其特征在于粗颗粒是约 5—90wt% 的固体组分与约 95—10wt% 的液体组分的固化混合物, 其中固体组分含丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯聚合物细料, 如果合适, 还含添加剂, 如聚合催化剂、X 射线造影剂、填料和染料; 其中液体组分含丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯单体, 如果合适, 还含添加剂, 如聚合促进剂和稳定剂。

14. 根据权利要求 9 至 13 的装置, 其特征在于粗颗粒为烧结磷酸钙陶瓷材料。

15. 根据权利要求 9 至 14 的装置, 其特征在于固体组分和/或粗颗粒含骨诱导和/或骨传导填料。

16. 根据权利要求 9 至 15 的装置, 其特征在于固体组分和/或粗颗粒含药物活性化合物, 尤其是细胞生长抑制剂、抗生素、灭菌剂或骨生长促进剂。

说 明 书

多孔型骨替代材料

本发明涉及多孔型骨替代材料,尤其涉及其制备方法。

用丙烯酸酯塑料制成骨粘接剂及由此制备骨替代材料已有很长的历史。已证明丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯聚合物材料适用于这种场合,因为它们具有生物相容性且强度很高,并适于释放包埋的具有药物活性的化合物,最后但同样重要的是其适于实际应用的成型性能。

一般的骨粘接剂由一固体组分和一液体组分构成,其中固体组分含有丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯聚合物细料以及添加剂,如聚合催化剂,如果需要,还含 X 射线造影剂(*X-ray contrast media*)、填料和着色剂;而液体组分含有丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯单体以及添加剂,如聚合促进剂和稳定剂。使用时,将固体组分与液体组分混合在一起得到一种半固态的膏状物,再将其制成所需的形状,如果需要,也可在修补手术中将其注入到修补处起粘接作用。各组分混合后,通过诱发的聚合反应而使组合物得到完全固化。使用下面这种方式可以方便地提供所需的骨头粘接剂,即将匹配好的两组分分别置于一组分隔的容器内。一般而言,固体组分约占 50—75wt%,液体组分约占 50—25wt%。

通常,在每个分隔的容器内的骨粘接剂含两小袋每袋重 40g 的聚合物粉末及两小瓶每瓶 20ml 的单体液体。粉末是甲基丙烯酸甲

酯和丙烯酸甲酯共聚生成的细小颗粒。加入大约 0.5% 的过氧化二苯甲酰于该粉末中做催化剂。为了便于鉴别这种物质也引入少量叶绿素参加该共聚合反应。该粉末另外还含有常用的 X 射线造影剂，如二氧化锆。同时使用的液体组分包含甲基丙烯酸甲酯单体，其中还加入了约 0.7% 的二甲基对甲苯胺做聚合促进剂及少量的氢醌做稳定剂。通常该液体组分还用少量的叶绿素着色以便于鉴别。装入聚乙烯小袋中的粉末用环氧乙烷灭菌，液体组分经过无菌过滤后分装到小玻璃瓶中。

2 重量份的粉末与 1 重量份的液体混合在一起后，由于过氧化二苯甲酰与二甲基对甲苯胺在液体中反应，从而引发了自由基聚合反应。混合物中各组分匹配，使得该混合物仅在一分钟后呈面团状膏体。该膏状体几分钟内仍是可塑的，然后开始固化并释放热量。约 5 至 10 分钟后，聚合反应基本终止。在聚合期间，只要膏体仍可塑，它就能被塑成所需的各种形状，也就是说，比如能直接引入到体内填补骨头上的空腔或在修补手术中起粘结作用，或用于生产一定形状的制品，该制品在体外固化后用在体内所需的部位。

尽管使用这种骨粘接剂进行内修补的临床结果很不错，但是由于一般修补物仅被一薄层均匀的粘接剂所包覆，该包覆层提供修补物与骨头基体之间的结合力，如果此时由于修补条件或使用部位的原因需要在厚层中使用大量的粘接剂则通常导致一些问题的产生，甚至是临床失败。例如，当修补体发生了变化或骨头被切除肿瘤后如果存在较大的骨缺损而必须用大量骨粘接剂进行填补就属这种情况。产生问题的原因之一是骨粘接剂的固化过程中的放热聚合反应。在厚度超过 4mm 的粘接层内出现温度的显著升高，因为在这种

厚度下生成的反应热不能及时充分地被分散或带走。例如,固化时骨粘接剂直径约 3cm 的圆柱形制品中的温度很容易达到接近 100℃。结果就是骨头基体及修补处周围的组织受热坏死。

产生问题的另一原因是丙烯酸酯型的骨粘接剂产生的收缩作用,粘接层越厚收缩越严重。这会损害待修补的基体,从而导致过早的松动以至修补物脱落。

内修补物的植入及本文的骨合成方法制造可移植的一定形状的骨替代物的目标都是要达到与原骨头或其碎块的最强结合。实际上只有紧密的啮合及在植入材料中实现再生骨质理想的完全生长,才能达到这种程度。然而,该设想的前提是骨替代材料具有足够的孔隙率,理想的是具有互连的多孔体系。

具有多孔,如果合适,和互连的多孔结构,同时机械稳定性高的骨替代材料已被人们所了解。但是,这些材料基本上是陶瓷型制品,它们是通过烧结,比如烧结磷酸钙材料,如羟基磷灰石或磷酸三钙,或通过高温降解或烧结天然骨头而制得。当然,这些材料仅可用来填补骨缺陷。

EP 0519293A1 中公开了用磷酸钙陶瓷颗粒和可生物吸收的聚合物制成的具有互连多孔结构的移植材料。这类材料也仅适合于填补骨缺陷,因为其机械强度低,不适合于替代承受高载荷的骨结构。尽管这类材料一定程度上是可塑性变形的,但并不适合做骨粘接剂来固定内修补物。

为了达到所需的修补物—骨粘接剂—骨基体间结合的机械强度,传统的骨粘接剂的目标是达到最低可能的孔隙率。因此,优选骨粘接剂组分在真空状态下混合,随后进行压缩,以便排除空气,尽

可能地避免孔隙的形成。为了提高对骨基体的长久粘接力,向骨粘接剂中添加骨质传导添加剂(*osteoconductive additives*)是有利的。这类添加剂可能主要是细颗粒的磷酸钙材料,如羟基磷灰石和磷酸三钙,它们多少具有一点生物可吸收性。EP0016906 和 EP0148253 中公开了这类骨粘接剂,它含不超过 35wt. % 粒度不超过 300 μm 的这种磷酸钙。但是,绝大部分这种颗粒被包埋在骨粘接剂的聚合物材料中并被其所包围。因此能使骨质在其中生长的一定的孔隙率仅在被粘接的修补物的愈合过程中形成,或仅在骨粘接剂植入到骨粘接剂和骨基体接触的表面时,通过磷酸钙颗粒在表面的吸附作用而形成。

本发明的目的是发明一种骨替代材料,该材料同样适合做骨粘接剂来固定内修补物或生产一定形状的植入物,并且该材料具有尽可能多的互连孔的多孔体系结构,同时具备足够的机械强度。

现在发现,如果按以下条件就可以获得这类骨替代材料:

(a) 0—48wt% 的固体组分,其中含有丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯聚合物细料,如果合适,还含添加剂,如聚合催化剂、X 射线造影剂、填料和染料,

(b) 2—50wt% 的液体组分,其中含有丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯单体,如果合适,还含添加剂,如聚合促进剂和稳定剂,和

(c) 50—85wt% 的生物相容性材料的粗颗粒,其最大颗粒为 0.5—10mm,

这三种组分相互混合,并将所得混合物制成所需的形状,如果合适,然后使之固化。通过这一工序可以制得替代材料,该材料具有孔隙率为 5—60% 的部分或完全互连的多孔体系结构。

因此，本发明涉及具有以上特征的制备多孔骨替代材料的方法，该材料具有孔隙率为5—60%的部分或完全互连的多孔体系结构。

根据本发明，所有用丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯制得的常见骨粘接剂和制备这些材料的起始原料都可在本方法中使用。这种类型的骨粘接剂有市售。该领域内的专家对它们的组成及其加工性能都很熟悉。

根据本发明，最大粒径为0.5—10mm的生物相容性材料粗颗粒占多孔骨替代材料总量的相当大部分，即占总量的50—98wt%。颗粒的最大粒径优选1—5mm，尤其优选约3mm。对于非球形或无定形的颗粒，“最大粒径”应理解为在颗粒上所能定出的最长轴线。颗粒形状与尺寸的分布大体上可以根据需要选择。除了形状基本无规的颗粒外，优选球形、近似球形和，尤其圆柱形的颗粒。优选粒径分布窄或粒径基本一致。颗粒形状与尺寸的选择根据骨替代材料所要求的孔隙率及孔隙结构特性来定。因此，比如使用球形颗粒将导致材料的整体密度更大并且孔的几何特性更均匀，而使用近似圆柱形或形状完全无规的颗粒将产生孔结构更无规的多孔材料。另外，粗颗粒产生更大的孔径，而细颗粒反过来产生孔径较小的多孔体系。

粗颗粒可能的起始材料原则上是所有生物相容性的塑料和生物相容性的无机固体。优选使用那些常用的以及在内修补手术中已被证实为可行的材料。那些与骨粘接剂组分，尤其是固化的单体，形成紧密而牢固的结合的材料尤其适用。优选的材料相应地从聚丙烯酸酯和/或聚甲基丙烯酸酯中制得。可以获得具有所需粒径范围的这类聚合物颗粒。通过加工很容易地获得相应的颗粒，如通过挤出和

粉碎。如果使用的骨粘接起始原料本身是颗粒材料则十分合适。这种颗粒相应地由固化的混合物构成，其中包含约 5—90wt% 的固体组分，其中含聚丙烯酸酯和/或聚甲基丙烯酸酯细料，如果合适，还含添加剂，如聚合催化剂、X 射线造影剂、填料和染料；以及约 95—10wt% 的液体组分，其中含有丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯单体，如果合适，还含添加剂，如聚合促进剂和稳定剂。固化后，这种骨粘接混合物可以通过机械粉碎达到所需的粒径，通常，该工序可制得形状无规的颗粒。刚混好的骨粘接剂也可以在液态或塑性阶段成型为颗粒，例如通过挤出，通常该方法产生的是圆柱形颗粒。制备球形骨粘接剂颗粒的精巧方法是，比如将刚混好的低粘度骨粘接剂滴加到搅拌中的温度控制在反应温度的藻酸钠水溶液中，通过这种方法可以生产直径约 0.5—3mm 的聚合物小珠，其直径取决于滴嘴尺寸、骨粘接剂的粘度以及藻酸盐溶液的搅拌速度。

除了丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯材料，还可使用其它的塑性材料来造粒，如聚烯烃、丙烯酸酯与苯乙烯和/或丁二烯的共聚物和环氧树脂。

在无机材料中，优选钙化合物，尤其是磷酸钙。该材料尤其优选烧结磷酸钙陶瓷的形式使用。使用迄今为止已知的方法造粒的原料可以是羟基磷灰石、磷酸三钙或烧结成陶瓷材料的高温降解了的骨质。

骨粘接剂中的固体组分通常是粒径为 5—250 μm 的甲基丙烯酸甲酯/丙烯酸甲酯的珠状共聚物，其中包含聚合催化剂，如过氧化二苯甲酰。它还可含有 X 射线造影剂，如二氧化锆；以及为了鉴别所加的染料，如叶绿素；以及填料，如果合适，还含其它添加剂。液态单体

组分甲基丙烯酸甲酯通常包含有通常用量的聚合促进剂，如二甲基对甲苯胺，和作为稳定剂的氢醌。所用的液体组分也可以是上述单体的丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯的齐聚物和/或聚合物的溶液或悬浮液。另外，其中还可存在有染料及其它适宜的添加剂。固体组分以及粗颗粒可能含有的添加剂尤其是指骨诱导和/或骨传导填料(*Osteoinductive and/or Osteoconductive fillers*)，如羟基磷灰石和磷酸三钙。这种添加剂的比例可以在大范围内变动并且取决于骨粘接剂或相应的再生用产物所要求的特定外形。通常，它很少超过固体组分和粗颗粒重量的 30%。

根据本发明，骨粘接剂或其组分中还可加入具有药物活性的化合物，这些化合物，一方面从功能上来看适于存在于骨粘接剂、骨替代材料及可植入的药物贮存材料，另一方面它在骨粘接剂的其它组分存在下及固化反应产生的温度下能足够稳定。可能的活性化合物优选细胞生长抑制剂，如氨甲蝶呤，二氯二氯络铂，环磷酰胺、氟脲嘧啶，阿霉素等，和抗生素，如艮他霉素、氟林肯霉素、万古霉素、*teicoplanin* 等，以及防腐剂 and 骨生长促进剂。通常，使用相当于骨粘接剂总重量的 0.1—5% 的药物活性化合物是足够的；个别情况下，尤其是制备可植入的药物贮存材料时，该活性化合物的比例也可提高。

制备多孔骨替代材料时，其三种主要组分适于放在一组分隔容器内。组份(a)为固体组分，其中含有聚丙烯酸和/或聚甲基丙烯酸酯细料，如果合适，还含添加剂，如聚合催化剂、X 射线造影剂、填料和染料，该固体组分的比例约为骨粘接剂重量的 0—48%。组分(b)为液体组分，其中含有丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯单体，如果合适，还含添加剂，如聚合促进剂和稳定剂，该液体组分的比例约为骨替代材

料重量的2—50%。组分(c)由颗粒为0.5—10mm的生物相容性材料的粗颗粒构成,其比例约为骨替代材料总量的50—98%。

组分的使用量优选为相互匹配,使得三种组分全部能相互结合。数量的匹配是根据所需用途及所需的混合物是低粘度、中间粘度或高粘度来定。如果必要,固体组分和颗粒通过辐射或使用环氧乙烷进行最后的灭菌,液态单体组分也通过灭菌,并且每个组分在无菌条件下进行适当包装。如果合适,固体组分(a)和粗颗粒(c)也可以混合在一起包装。

使用进行混合和/或应用骨粘接剂的设备来完成这套工序较为方便。适用的设备都是已知的和常见的。优选的适宜设备可以使骨粘接剂在真空下混合并且具有应用该粘接剂时所需的注射管。

制得的待用多孔骨粘接剂或骨替代材料再进行与现在的骨粘接剂体系完全类似的处理。将三种主要组分放在一起并混合好。各组分经过紧密而彻底的混合后,其中所含催化剂引发聚合反应;该混合物在几分钟内仍为液体至形状可变的塑性体;然后开始固化生成产物。

这样可以制得从细孔到粗孔的材料,孔的大小取决于三种主要组分的用量以及所用颗粒的形状和尺寸,可能的孔隙率(体积)为5—60%。

这样可以来区别部分到完全互连的多孔体系的形成。令人惊奇的是,现在发现即使在大量混合物的固化过程中也只观测到温度稍有升高。因此在活的有机体上应用时,可以排除热坏死产生的可能。处于固化后状态的多孔骨替代材料具有杰出的机械稳定性,尤其是高的抗压强度。

处于液态或塑性态阶段的多孔骨替代材料可以用做骨粘接剂，按通常的方式用于骨修补手术中。外科医生也可以将混合物加工成任何形状和尺寸的制品，在其固化后将其植入到待处理的身体部位，修补其中的骨缺陷或用作局部的活性化合物贮存材料。这类可植入的一定形状的制品或药物贮存材料也可以采用已知的容易完成的形式来提供。

实施例 1:

含 31g 聚甲基丙烯酸甲酯/聚丙烯酸甲酯(94/6)共聚物、6g 羟基磷灰石粉末和 3g 二氧化锆的低粘度骨粘接剂与 30ml 的甲基丙烯酸甲酯单体按通常方式混合。这些组分中包含有过氧化二苯甲酰/二甲基对甲苯胺引发剂体系。将 100g 纯的圆柱形聚甲基丙烯酸甲酯颗粒(直径 2mm, 长度 3mm)加入到所得膏状体中并为之进行彻底混合。将所得混合物引入到聚丙烯模具中(直径 30mm, 高 10mm), 再固化 15 分钟, 得到了具有互连孔且孔隙率为 20% 的坯体。固化过程中所测得的最高温度为 37℃, 该坯体的抗压强度达 60MPa。

实施例 2:

依照实施例 1, 但使用共聚物混合物做骨粘接剂, 该混合物含 80% 的聚甲基丙烯酸甲酯/聚丙烯酸甲酯(94/6)共聚物和 20% 聚甲基丙烯酸甲酯/聚丙烯酸甲酯(52/48)共聚物。通过如上方式的混合作用, 可以获得能产生易成型的骨替代材料的标准粘度的骨粘接剂。聚合时间约为 9 分钟, 该时间段尤其适用于塑性混合物植入骨头及其原位固化。

实施例 3:

将 70ml 甲基丙烯酸甲酯加入到 95g 聚甲基丙烯酸甲酯的珠状聚合物(直径 30—80 μ m)、5g 聚甲基丙烯酸甲酯/聚甲基丙烯酸酯(52/48)共聚物、25g 羟基磷灰石粉(2—5 μ m)及 10g 二氧化锆粉的混合物中,可以制得一种粘性悬浮液。加入通常引发剂体系,2%藻酸钠溶液在一 2 升的玻璃烧杯中进行均匀搅拌并且加热至 50 $^{\circ}$ C。该悬浮液滴加到藻酸钠溶液中,同时继续搅拌,使得产生的珠状物尽可能一致。在上述条件下,珠状物进行 5 分钟的聚合生成固体颗粒,该固体颗粒在停搅拌后沉底。颗粒被分离、清洗、干燥和分类。

与实施例 1 接近的小批量的 1—2mm 的颗粒进行胶结。该批的孔隙率为 20%,其抗压强度为 65MPa。

实施例 4:

10g 聚甲基丙烯酸甲酯/聚甲基丙烯酸酯共聚物(52/48)与 90g 聚甲基丙烯酸甲酯颗粒 N8(粒径约 1mm)及 0.5g 过氧化苯甲酰在一颗粒碾磨机中进行紧密混合。50g 这种混合物与 10ml 含 60wt% 甲基丙烯酸甲酯、20wt% 甲基丙烯酸异冰片酯和 20wt% 甲基丙烯酸癸酯(含 N,N—二甲基对甲苯胺)的混合物搅拌在一起。约 1 分钟后很快形成了可捏合的粘膏体。捏合几分钟后,该材料可准备植入。固化后,获得了高抗压强度的多孔材料。