



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102123743 A

(43) 申请公布日 2011. 07. 13

(21) 申请号 200980120371. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 06. 01

A61L 27/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61F 2/28 (2006. 01)

2008-145794 2008. 06. 03 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 12. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2009/002426 2009. 06. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02009/147819 JA 2009. 12. 10

(71) 申请人 佐川印刷株式会社

地址 日本京都府

(72) 发明人 小久保正 木付贵司 山口诚二

松下富春

(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 李帆

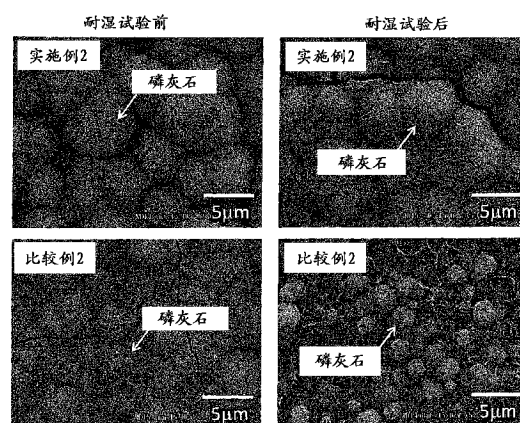
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 4 页

(54) 发明名称

骨修复材料及其制造方法

(57) 摘要

本发明提供一种磷灰石形成能力及保存性优良、具有高抗划伤性的骨修复材料。其特征在于，具备以下工序：将由钛或钛合金制成的基材浸渍于不含钙离子而含有钠离子及钾离子中的 1 种以上阳离子的碱性第一水溶液中的工序，和浸渍于不含磷酸离子而含有钙离子的第二水溶液中的工序，在干燥气氛中加热的工序，用 60℃ 以上的温水或水蒸气处理的工序。



1. 一种骨修复材料的制造方法,其特征在于,具备以下工序:

将由钛或钛合金制成的基材浸渍于不含钙离子而含有钠离子及钾离子中的 1 种以上阳离子的碱性第一水溶液中的工序,

浸渍于不含磷酸离子而含有钙离子的第二水溶液中的工序,

在干燥气氛中加热的工序,和

用 60℃ 以上的温水或水蒸气处理的工序。

2. 权利要求 1 所述的制造方法,其中,第一水溶液的碱离子浓度在 0.1 ~ 20M 的范围,浸渍温度在 5 ~ 99℃ 的范围,浸渍时间在 0.5 ~ 48 小时的范围。

3. 权利要求 1 所述的制造方法,其中,第二水溶液中含有的阴离子选自氯化物离子、醋酸离子、硝酸离子及氢氧化物离子中的一种以上。

4. 权利要求 1 所述的制造方法,其中,第二水溶液的钙离子浓度在 0.1 ~ 1,000mM 的范围,浸渍温度在 5 ~ 99℃ 的范围,浸渍时间在 0.5 ~ 48 小时的范围。

5. 权利要求 1 所述的制造方法,其中,所述加热的温度为 400 ~ 800℃,其时间为 0.5 ~ 24 小时。

6. 权利要求 1 所述的制造方法,其中,所述温水处理或者水蒸气处理的时间为 0.1 ~ 48 小时。

7. 一种骨修复材料,其具备由钛或钛合金制成的基材和在基材上形成的含有钙且其浓度随着从表面向内部而减少的钛酸盐层,

所述钛酸盐层在对弹簧常数 200g/mm 的触针赋予 100 μ m 的振幅,并一边施加 100mN/min 的负荷,一边使触针以 10mm/sec 的速度移动时,显示 20mN 以上的抗划伤性,且具有在生物体内或者模拟体液中于 3 日以内在整个面上形成磷灰石的能力。

骨修复材料及其制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种骨修复材料及其制造方法。该骨修复材料可以适用于大腿骨、股关节、脊椎、牙根等这样的施加大负荷的部分的骨修复。

背景技术

[0002] 在表面形成有磷灰石层的钛或其合金具有大的破坏韧性,且在生物体内介由磷灰石和生物体的骨头结合,因此被期待用作施加大负荷的部分的骨修复材料。因此,对在由钛或其合金构成的基材的表面上形成磷灰石层的方法进行了各种探讨。其中,将经碱处理过的基材浸渍于磷灰石的饱和浓度以上的水溶液中使磷灰石析出而获得的制品,干燥时在磷灰石上容易产生裂缝。另外,对基材等离子喷镀磷灰石而获得的制品,由于冷却时和基材之间的热膨胀差,磷灰石容易裂开。因此,为了在体内形成磷灰石并使其和生物体的骨头结合,提出了各种制造在表面形成具有磷灰石形成能力的钛酸盐层的钛或其合金的骨修复材料的方法(专利文献 1-8、非专利文献 1-5)。

[0003] 专利文献 1:W095/13100 号公报

[0004] 专利文献 2:特开平 8-299429 号公报

[0005] 专利文献 3:特开 2004-183017 号公报

[0006] 专利文献 4:特开平 10-179717 号公报

[0007] 专利文献 5:特开平 10-179718 号公报

[0008] 专利文献 6:特开 2000-93498 号公报

[0009] 专利文献 7:特开 2006-102212 号公报

[0010] 专利文献 8:特开 2000-102601 号公报

[0011] 非专利文献 1:Kim 等, J. Biomed. Mater. Res., vol. 32, p409 ~ 417 (1996)

[0012] 非专利文献 2:Nakagawa 等, J. Mat. Sci.:Mat. Med., vol. 16, p985 ~ 991 (2005)

[0013] 非专利文献 3:Wang 等, Biomaterials, vol. 23, p1353 ~ 1357 (2002)

[0014] 非专利文献 4:Park 等, Biomaterials, vol. 28, p3306 ~ 3313 (2007)

[0015] 非专利文献 5:Armitage 等, Appl. Surf. Sci., vol. 253, p4085 ~ 4093 (2007)

发明内容

[0016] 发明所要解决的课题

[0017] 但是,通过专利文献 1 及非专利文献 1 所述方法获得的材料如果以假设长期保存的加速试验长时间暴露于高温高湿下时,则丧失磷灰石形成能力。因此,不能在库保存以备修复手术使用。另外,通过专利文献 2-4、6-7 及非专利文献 2-3 所述的方法获得的材料的抗划伤性低,在埋入体内时钛酸盐层容易剥离。通过专利文献 5、8 及非专利文献 5 所述的方法获得的材料的磷灰石形成能力差,要想在整个表面形成磷灰石则需要 10 日。在生物体内需要这么长的时间时,结果在形成磷灰石之前有机成分附着在表面,不和生物体的骨头结合。通过专利文献 6 所述的方法获得的材料的抗划伤性也低,若加热则磷灰石形成能力

降低。非专利文献 4 所述的方法需要高温高压,成本显著提高。

[0018] 因此,本发明的课题在于提供一种磷灰石形成能力及保存性优良、具有高抗划伤性的骨修复材料。

[0019] 解决课题的手段

[0020] 根据本发明的一个观点,骨修复材料的特征在于,具备由钛或钛合金制成的基材和在基材上形成的含有钙且其浓度从表面向内部减少的钛酸盐层,所述钛酸盐层在对弹簧常数 200g/mm 的触针赋予 100 μ m 的振幅,并一边施加 100mN/min 的负荷,一边使触针以 10mm/sec 的速度移动时,显示 20mN 以上的抗划伤性,且具有在生物体内或者模拟体液中于 3 日以内在整个面上形成磷灰石的能力。

[0021] 根据该骨修复材料,钛酸盐层中的钙浓度伴随向内部深入而减少。因此,相反地,钛浓度伴随向内部深入而增加,钛酸盐层与基材牢固地结合,表现出上述的高抗划伤性。另外,靠近表面的部分由于钙丰富而被活化,因此,具有优良的磷灰石形成能力。

[0022] 制造本发明的骨修复材料的适当的方法的特征在于,具备以下工序:

[0023] 将由钛或钛合金制成的基材浸渍于不含钙离子而含有钠离子及钾离子中的 1 种以上阳离子的碱性第一水溶液中的工序,

[0024] 浸渍于不含磷酸离子而含有钙离子的第二水溶液中的工序,

[0025] 在干燥气氛中加热的工序,和

[0026] 用 60℃ 以上的温水或水蒸气处理的工序。

[0027] 通过浸渍于第一水溶液中,基材和水溶液发生反应,容易在基材表面上形成钛酸氢钠或者钛酸氢钾的层。已知该表面层具有钠浓度或者钾浓度从表面向内部减少的梯度结构 (Kim 等, J. Biomed. Mater. Res., vol. 45, p100-109, (1999))。接着,浸渍于第二水溶液中时,表面层中的钠离子或者钾离子和水溶液中的钙离子交换。通过这样将基材阶段性地浸渍于两种不同种类的水溶液中,在基材上形成具有以高浓度含有钙的梯度组成的所述钛酸盐层。通过将其在干燥气氛中加热,并进行脱水,形成机械及化学稳定的无水的钛酸盐层,抗划伤性显著提高。之后,通过用 60℃ 以上的温水或水蒸气进行处理,表面活化至发挥规定的磷灰石形成能力的程度。该形成能力是只需 3 日即可在整个表面上形成磷灰石的较高的能力,而且长期保存后也可维持该能力。

[0028] 发明效果

[0029] 如以上所述,通过本发明的制造方法获得的骨修复材料的磷灰石形成能力优良,具有高的抗划伤性,因此在埋入生物体内的施加大负荷的部分中时,能够迅速和生物体的骨头结合并修复骨缺损部。另外,由于保存性优良,在手术时能够利用库存。

附图说明

[0030] 图 1 是表示实施例以及比较例的试样表面的划伤强度的图表;

[0031] 图 2 是耐湿试验前后的模拟体液浸渍 72 小时后的试样表面的 SEM 像;

[0032] 图 3 是表示实施了钙处理的钛金属的表面附近的离子分布的俄歇 (Auger) 分光分析结果的图表;

[0033] 图 4 是表示实施了各种处理的钛金属表面的薄膜 X 射线衍射图案的图表。

具体实施方式

[0034] 上述钛酸盐层优选在距表面至少 $1\mu\text{m}$ 的深度的范围内具有 $0.1 \sim 20$ 原子%的钙浓度。在钙浓度不足 0.1 原子%的情况下,表面极度缺乏形成磷灰石的核的钙成分,因此难以形成磷灰石。若超过 20 原子%,则因表面层形成稳定的化合物而难以形成磷灰石。

[0035] 上述钛酸盐层优选具有 $0.1 \sim 10\mu\text{m}$ 的厚度。在厚度不足 $0.1\mu\text{m}$ 的情况下,表面极度缺乏形成磷灰石的核的钙成分,因此难以形成磷灰石。若超过 $10\mu\text{m}$,则钛酸盐层容易从基材剥离。

[0036] 第一水溶液的优选的碱浓度为 $0.1 \sim 20\text{M}$ 、第二水溶液的优选的钙离子浓度为 $0.1 \sim 1,000\text{mM}$,任何一种情况下优选的浸渍温度及时间都为 $5 \sim 99^\circ\text{C}$ 、 $0.5 \sim 48$ 小时。原因在于,任一项不足下限时,均难以形成具有上述优选厚度或梯度组成的钛酸盐层,超过上限时,钛酸盐层变得过厚而易于从基材剥离。

[0037] 第二水溶液优选通过使选自氯化钙、硝酸钙、醋酸钙及氢氧化钙中的一种以上的盐溶解在水中来制备。

[0038] 水溶液处理后的加热温度优选为 $400 \sim 800^\circ\text{C}$ 。在温度不足 400°C 的情况下,钛酸盐层的机械强度及化学稳定性也难以提高。

[0039] 温水处理或者水蒸气处理的优选温度分别为 $60 \sim 99^\circ\text{C}$ 或 $100 \sim 180^\circ\text{C}$,其优选的处理时间为 $0.1 \sim 48$ 小时。

[0040] 实施例

[0041] [制造条件]

[0042] - 实施例 1-

[0043] 使用 #400 的金刚石垫研磨 $10\text{mm} \times 10\text{mm} \times 1\text{mm}$ 大小的纯钛金属板,以丙酮、2-丙醇、超纯水的顺序分别进行 30 分钟超声波清洗后,在 60°C 下于 5M 的氢氧化钠水溶液 5ml 中浸渍 24 小时(以下称为“碱处理”),用超纯水清洗 30 秒。将该钛金属板在 40°C 下浸渍于 100mM 的氯化钙水溶液 10ml 中 24 小时(以下称为“钙处理”。),用超纯水清洗 30 秒。接着,将钛金属板在电炉中以 $5^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速度从常温升温至 600°C ,在 600°C 下保持 1 小时,在炉内放置冷却(以下称为“加热处理”。)。之后,将钛金属板在 60°C 下浸渍于 10ml 的超纯水中 24 小时(以下称为“温水处理”),用超纯水清洗 30 秒,由此制造试样。

[0044] - 实施例 2-

[0045] 在实施例 1 中,除将温水处理中的温水的温度设为 80°C 之外,在和实施例 1 相同的条件下制造试样。

[0046] - 实施例 3-

[0047] 在实施例 1 中,除将温水处理中的温水的温度设为 95°C 之外,在和实施例 1 相同的条件下制造试样。

[0048] - 实施例 4-

[0049] 在实施例 1 中,除代替温水处理将钛金属板在高压釜中用 121°C 的水蒸气进行 20 分钟处理之外,在和实施例 1 相同的条件下制造试样。

[0050] - 实施例 5-

[0051] 在实施例 1 中,除代替氯化钙水溶液使用硝酸钙水溶液、将温水处理中的温水的温度设为 80°C 之外,在和实施例 1 相同的条件下制造试样。

[0052] - 实施例 6-

[0053] 在实施例 1 中,除代替氯化钙水溶液使用醋酸钙水溶液、将温水处理中的温水的温度设为 80℃之外,在和实施例 1 相同的条件下制造试样。

[0054] - 实施例 7-

[0055] 在实施例 1 中,除将电炉中的保持温度设为 800℃、将温水处理中的温水的温度设为 80℃之外,在和实施例 1 相同的条件下制造试样。

[0056] - 实施例 8-

[0057] 在实施例 1 中,除代替钛金属板使用 Ti-6Al-4V 合金板、将温水处理中的温水的温度设为 80℃之外,在和实施例 1 相同的条件下制造试样。

[0058] - 实施例 9-

[0059] 在实施例 1 中,除代替钛金属板使用 Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金板、将温水处理中的温水的温度设为 80℃之外,在和实施例 1 相同的条件下制造试样。

[0060] - 实施例 10-

[0061] 在实施例 1 中,除代替钛金属板使用 Ti-6Al-2Nb-1Ta 合金板、将温水处理中的温水的温度设为 80℃之外,在和实施例 1 相同的条件下制造试样。

[0062] - 实施例 11-

[0063] 在实施例 1 中,除代替钛金属板使用 Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金板、将温水处理中的温水的温度设为 80℃之外,在和实施例 1 相同的条件下制造试样。

[0064] - 实施例 12-

[0065] 在实施例 1 中,除代替钛金属板使用 Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr 合金板、代替 5M 的氢氧化钠水溶液使用 1M 的氢氧化钠水溶液、将电炉的保持温度从 600℃变为 700℃、将温水处理中的温水的温度从 60℃变为 80℃之外,在和实施例 1 相同的条件下制造试样。

[0066] - 实施例 13-

[0067] 在实施例 1 中,除代替钛金属板使用 Ti-36Nb-2Ta-3Zr-0.30 合金板、代替 5M 的氢氧化钠水溶液使用 1M 的氢氧化钠水溶液、将电炉的保持温度从 600℃变为 700℃、将温水处理中的温水的温度从 60℃变为 80℃之外,在和实施例 1 相同的条件下制造试样。

[0068] - 比较例 1-

[0069] 使用 #400 的金刚石垫研磨 10mm×10mm×1mm 大小的纯钛金属板,以丙酮、2-丙醇、超纯水分别进行 30 分钟超声波清洗后,在和实施例 1 相同的条件下进行碱处理,用超纯水清洗 30 秒钟,由此制造试样。

[0070] - 比较例 2-

[0071] 将在比较例 1 中获得的比较用基板在和实施例 1 相同的条件下进行加热处理。

[0072] - 比较例 3-

[0073] 将在比较例 1 中获得的比较用基板在和实施例 1 相同的条件下进行钙处理。

[0074] - 比较例 4-

[0075] 将在比较例 1 中获得的比较用基板在和实施例 1 相同的条件下进行钙处理,进而进行加热处理。

[0076] - 比较例 5-

[0077] 将在比较例 1 中获得的比较用基板在和实施例 1 相同的条件下进行加热处理后,

在和实施例 1 相同的条件下进行钙处理。

[0078] [磷灰石形成能力评价]

[0079] 将实施例以及比较例的试样浸渍于保持在 36.5℃ 的 ISO 规格 23317 的模拟体液 (SBF) 中之后,如表 1 所示,在除去比较例 4 之外的所有试样中,在模拟体液中浸渍 72 小时以内形成了磷灰石。而且可确认,所有的实施例以及比较例 2 的试样,在试样的整个表面形成磷灰石,这些试样在生物体内显示出高的磷灰石形成能力。

[0080] [表 1]

[0081]

试样	材料	处理	磷灰石形成量* ¹
实施例1	Ti金属	NaOH-CaCl ₂ -加热 600℃-温水60℃	+++
实施例2	Ti金属	NaOH-CaCl ₂ -加热 600℃-温水80℃	+++
实施例3	Ti金属	NaOH-CaCl ₂ -加热 600℃-温水95℃	+++
实施例4	Ti金属	NaOH-CaCl ₂ -加热 600℃-高压釜	+++
实施例5	Ti金属	NaOH-Ca(NO ₃) ₂ -加热 600℃-温水80℃	+++
实施例6	Ti金属	NaOH-Ca(CH ₃ COO) ₂ -加热 600℃-温水80℃	+++
实施例7	Ti金属	NaOH-CaCl ₂ -加热 800℃-温水80℃	+++
实施例8	Ti-6Al-4V合金	NaOH-CaCl ₂ -加热 600℃-温水80℃	+++
实施例9	Ti-15Mo-5Zr-3Al合金	NaOH-CaCl ₂ -加热 600℃-温水80℃	+++
实施例10	Ti-6Al-2Nb-1Ta合金	NaOH-CaCl ₂ -加热 600℃-温水80℃	+++
实施例11	Ti-15Nb-4Ta-4Zr合金	NaOH-CaCl ₂ -加热 600℃-温水80℃	+++
实施例12	Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr合金	NaOH-CaCl ₂ -加热 700℃-温水80℃	+++
实施例13	Ti-36Nb-2Ta-3Zr-0.3O合金	NaOH-CaCl ₂ -加热 700℃-温水80℃	+++
比较例1	Ti金属	NaOH	+
比较例2	Ti金属	NaOH-加热 600℃	+++
比较例3	Ti金属	NaOH-CaCl ₂	++
比较例4	Ti金属	NaOH-CaCl ₂ -加热 600℃	-
比较例5	Ti金属	NaOH-加热 600℃-CaCl ₂	+

[0082] *¹ 对试样的磷灰石被覆率

[0083] -:0%,+:10~50%,++:50~90%,+++:100%

[0084] [抗划伤性测定]

[0085] 使用株式会社 RHESCA 制的划痕试验机 CSR-2000,在试样上,对弹簧常数 200g/mm 的触针赋予 100 μm 的振幅,一边施加 100mN/min 的负荷,一边使触针以 10mm/sec 的速度移动。测定此时的临界划伤强度。其结果,如图 1 所示,该强度在加热处理前(比较例 1、比较例 3)为 5mN 以下,但在 600℃ 的加热处理后(比较例 2、比较例 4)迅速上升至约 50mN。另外,即使实施温水处理或水蒸气处理该强度也不会降低(实施例 2、实施例 4)。另一方面,在实施 800℃ 的加热处理的情况(实施例 7)下,与在 600℃ 下进行加热处理的情况相比,表面层的划伤强度降至一半左右。

[0086] [保存性评价]

[0087] 对实施例 2 及比较例 2 的试样进行在温度 80℃、相对湿度 95% 的气氛下暴露一周的耐湿试验后,浸渍于模拟体液中。其结果可确认,如图 2 所示,实施例 2 的试样和耐湿试

验前同样,在模拟体液浸渍 72 小时以内,整个表面被磷灰石覆盖,即使将同一试样长时间放置在高温高湿下也不会丧失高的磷灰石形成能力。另一方面,判明比较例 2 的试样只在试样表面的一部分形成磷灰石,并且,在高温高湿下放置时,磷灰石形成能力显著降低。

[0088] [组成分析]

[0089] 以加速电压 9kV 通过能量分散 X 射线分析法对试样表面的组成进行分析时,如表 2 所示,碱处理后的试样(比较例 1)中检测出 5.2 原子%的钠。之后,在钙处理过的试样(比较例 3)中钠消失,取而代之,新检测出约 4 原子%的钙。即使再对它们进行加热处理(比较例 4)以及温水处理(实施例 2),其值也几乎不发生变化。

[0090] [表 2]

试样	元素 / 原子%				
	Ti	O	C	Na	Ca
实施例 2	24.8	64.9	6.8	0.0	3.5
实施例 4	26.4	64.3	6.8	0.0	2.6
实施例 5	24.3	65.4	6.4	0.0	3.9
实施例 6	26.0	69.2	1.8	0.0	3.1
实施例 7	25.6	65.4	5.0	0.0	4.1
比较例 1	26.9	63.1	4.8	5.2	-
比较例 2	26.3	65.1	3.0	5.5	-
比较例 3	26.2	63.8	6.1	0.0	3.9
比较例 4	25.6	63.8	6.7	0.0	3.8
比较例 5	27.4	66.0	3.5	1.9	0.6

[0092] 根据俄歇分光分析可知,在碱处理后进行钙处理并进行加热处理(比较例 4)时,如图 3 所示,钙离子进入距表面 1 μm 的深度,其浓度随深度加深成梯度地降低。即使对其进行温水处理(实施例 2),其梯度结构也不发生大的变化。

[0093] 通过薄膜 X 射线衍射法对试样表面的晶体结构进行调查时,如图 4 所示,可知在碱处理后(比较例 1)在钛金属表面形成钛酸氢钠,在钙处理后(比较例 3)形成钛酸氢钙,在加热处理后(比较例 4)形成钛酸钙。即使对其进行温水处理(实施例 2)其结构也不发生大的变化。

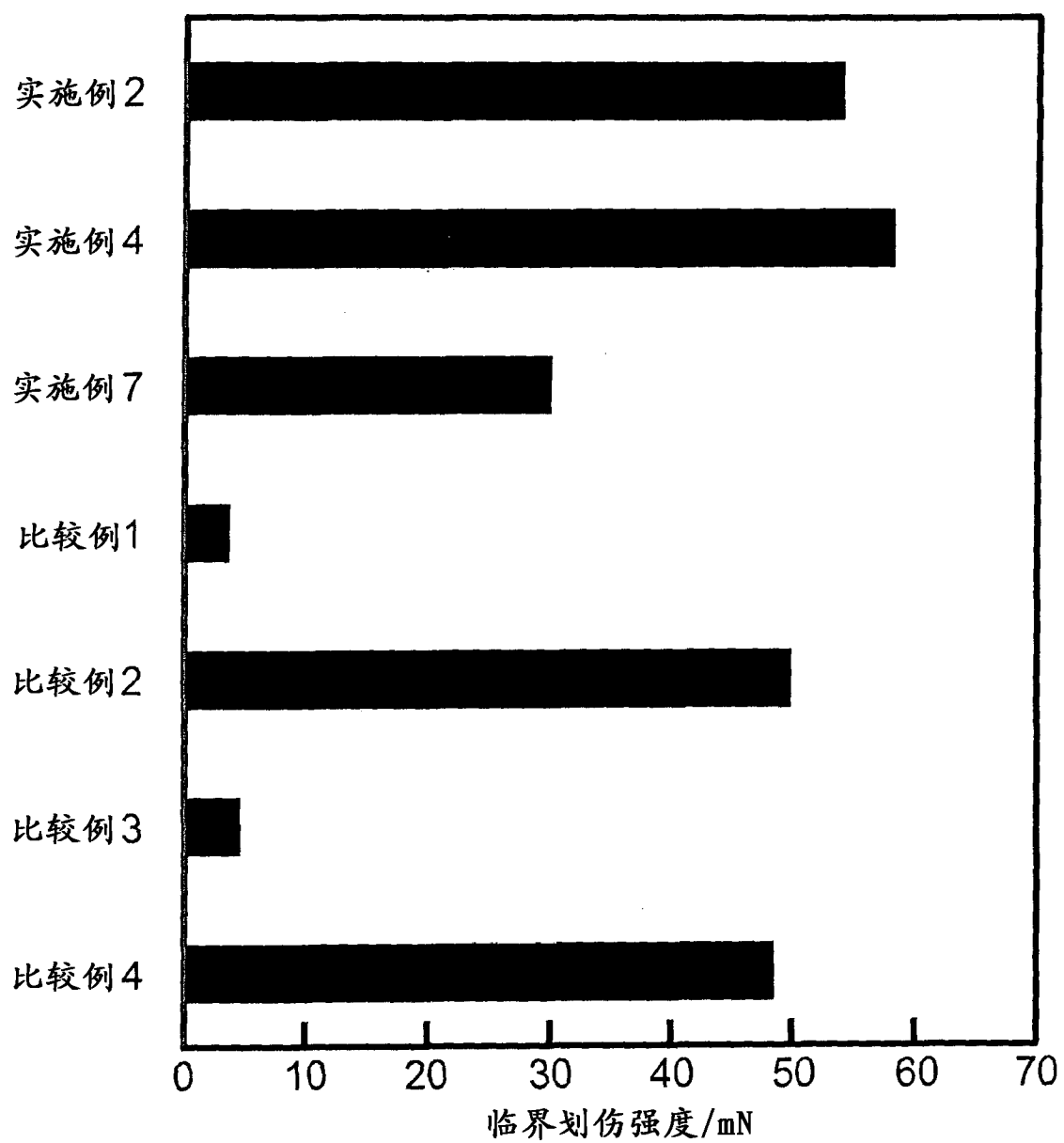


图 1

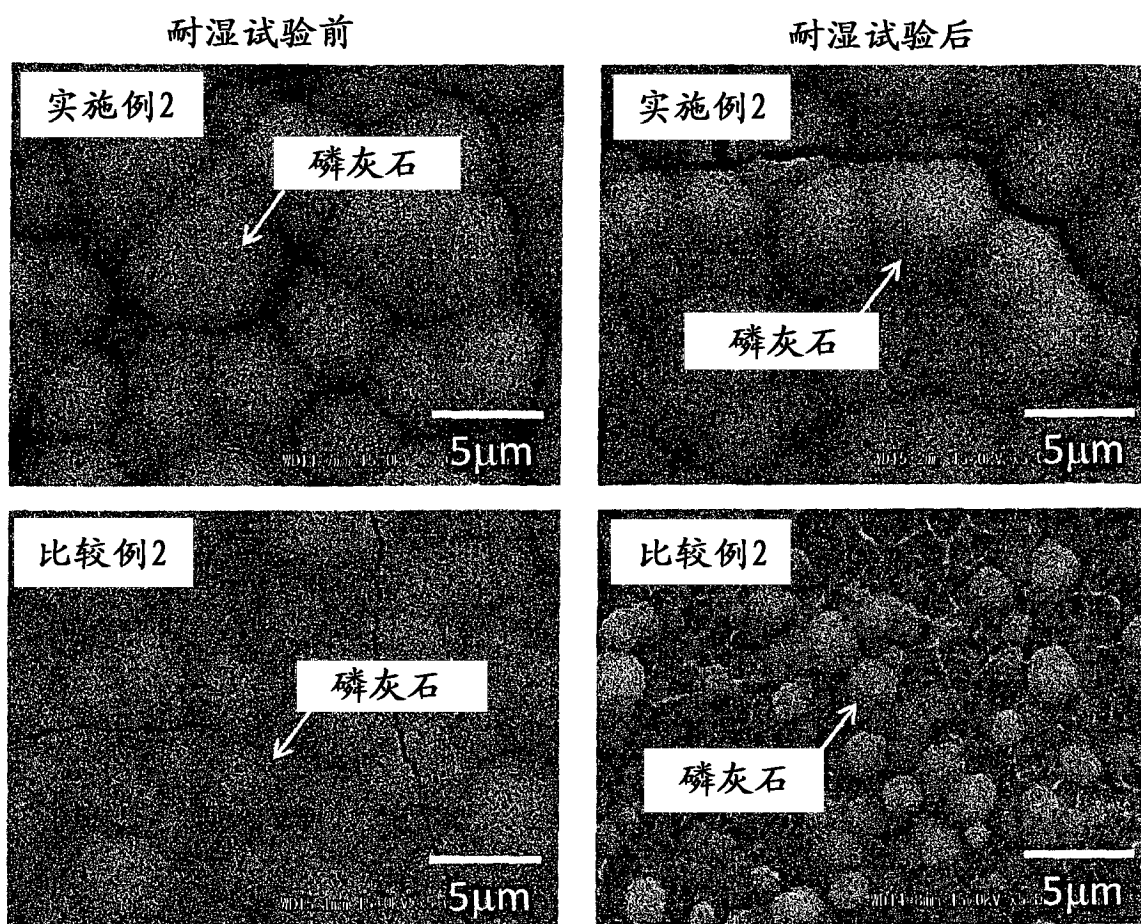


图 2

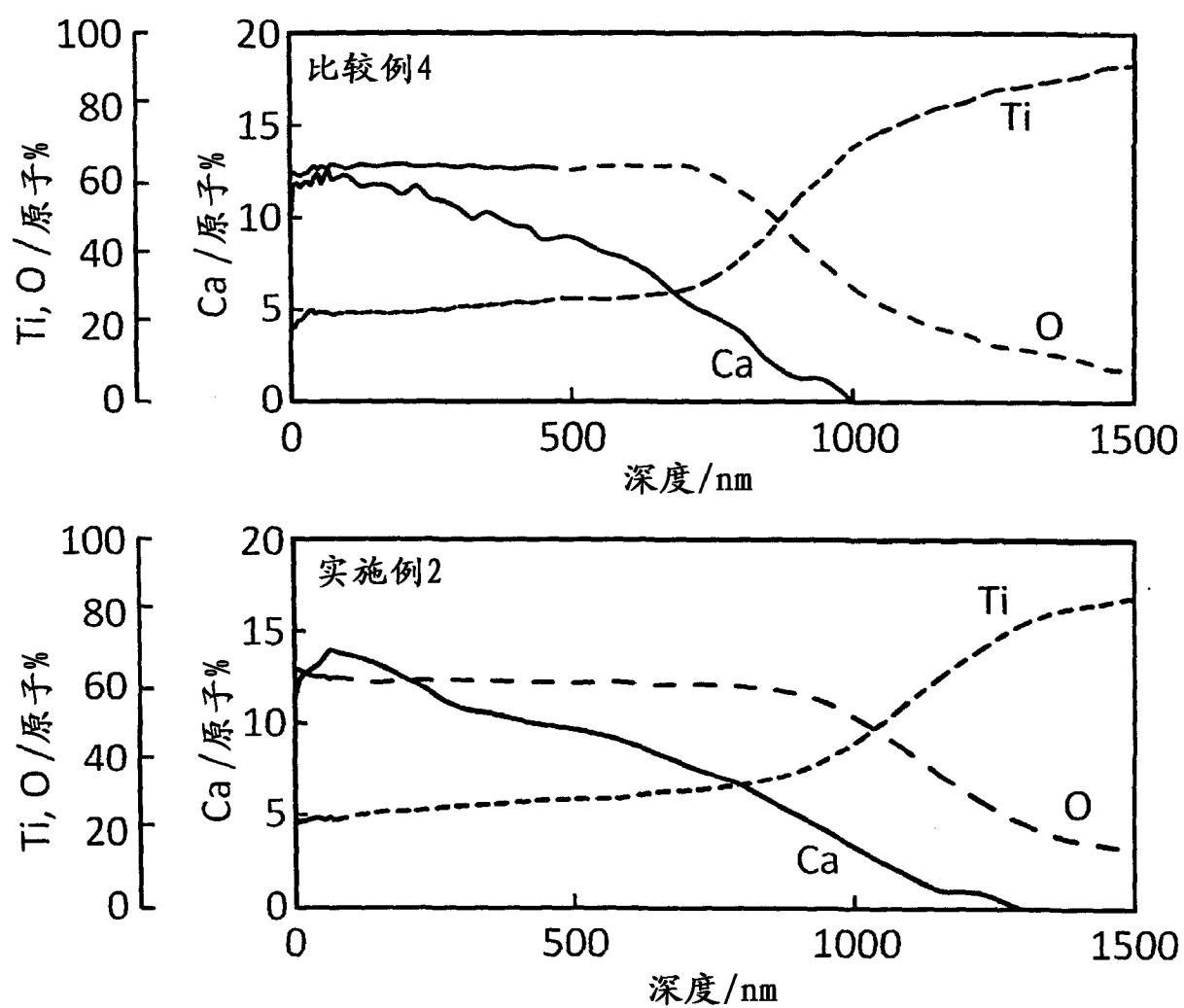


图 3

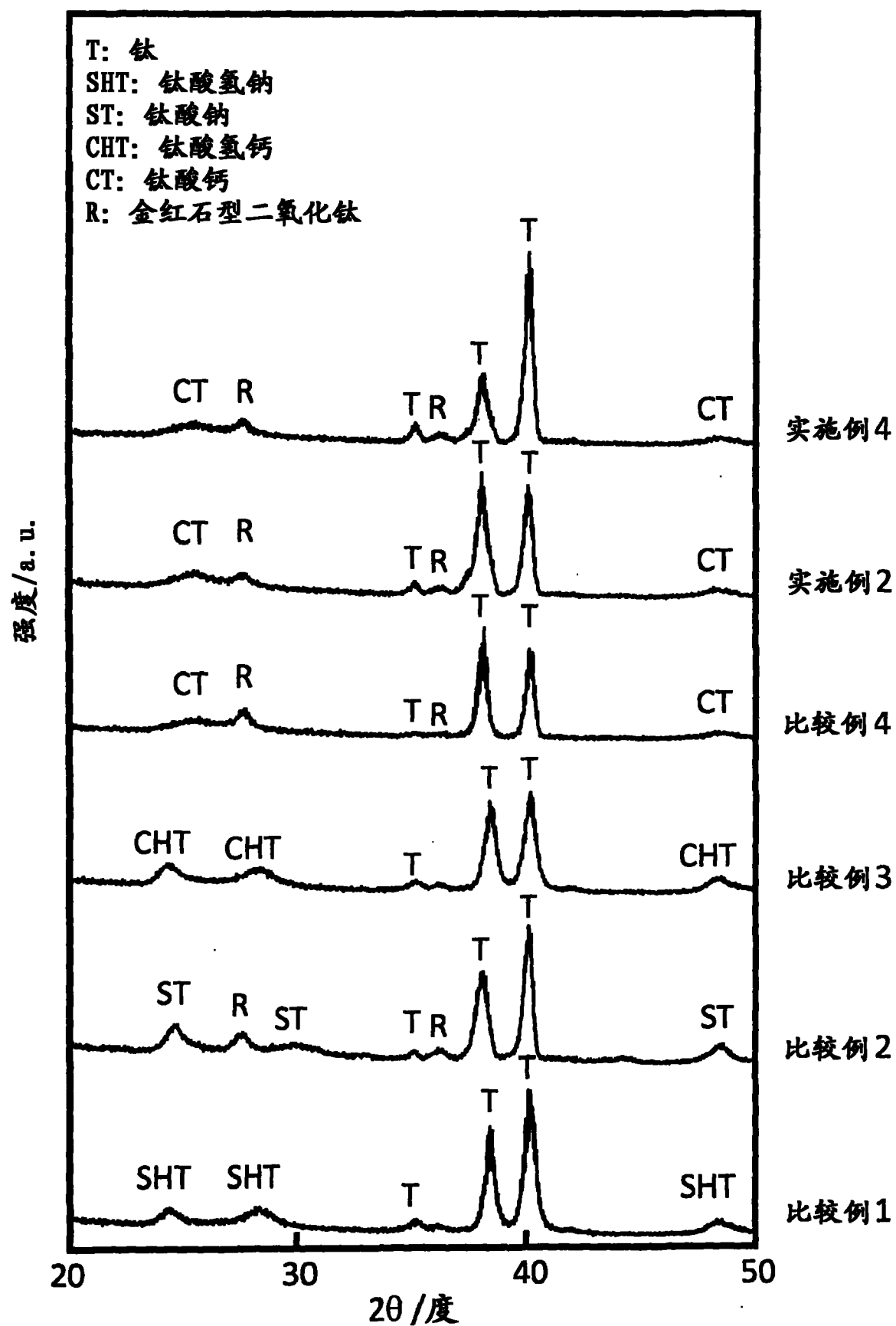


图4