

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61L 24/00

C01B 25/32 C08G 63/195



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00818053.9

[43] 公开日 2003 年 4 月 30 日

[11] 公开号 CN 1414868A

[22] 申请日 2000.12.8 [21] 申请号 00818053.9
 [30] 优先权
 [32] 2000. 1. 3 [33] US [31] 60/174,204
 [32] 2000.11. 9 [33] US [31] 09/710,536
 [86] 国际申请 PCT/IB00/02012 2000.12.8
 [87] 国际公布 WO01/49327 英 2001.7.12
 [85] 进入国家阶段日期 2002.7.1
 [71] 申请人 港大恒德骨生物科技有限公司
 地址 中国香港中环德辅道中 4 号渣打银行
 中心 26 字楼
 [72] 发明人 李亦文 维加·威廉·吕
 文智·肯尼思·张
 骥·凯·基思·陆 智仁·约翰·梁

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
 代理人 徐 迅

权利要求书 4 页 说明书 13 页 附图 7 页

[54] 发明名称 生物活性和骨质疏松的骨粘固剂

[57] 摘要

一种用作生物活性骨粘固剂的组合物，它具有
 一粉末组份，该粉末组份包括含锶羟基磷灰石，它
 与一液体组份混合时能形成可凝固的液体物质。所
 述液体组份包括双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸
 酯树脂，当它与粉末组份混合时能形成生物活性骨
 粘固剂。此生物活性骨粘固剂也可以是两糊状组份
 系统的形式，其中第一糊状组份包括含锶羟基磷灰
 石、双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯树脂及聚
 合引发剂，该第一糊状组份与第二糊状组份混合时
 能形成可凝固的糊状物质。所述第二糊状组份包
 括含锶羟基磷灰石、双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙
 烯酸酯树脂及聚合加速剂，此第二糊状组份与第一
 糊状组份混合时能形成生物活性骨粘固剂。

ISSN 1008-4274

1. 一种生物活性骨粘固剂组合物，其特征在于，包括：
一粉末组份，其中包括含锶羟基磷灰石；
- 5 一液体组份，其中包括双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯树脂；
所述粉末和液体组份混合在一起时，配制成一可凝固的液体物质。
2. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，所述粉末组份的 Sr/(Sr+Ca)
摩尔比在 10—100%摩尔之间。
3. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，所述粉末组份的粒径在约 200
10 目或小于 200 目。
4. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，所述液体组份与所述粉末
组份之比约在 30%:70%到 80%:20%重量比的范围之内。
5. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，所述粉末组份的制备过程
是：在一温度下，煅烧所述含锶羟基磷灰石，此温度既能保持所述含锶羟基
15 磷灰石的生物活性，又能较好地保持其结晶的可能性。
6. 如权利要求 5 所述的组合物，其特征在于，所述煅烧步骤在约 800°C
的温度下进行。
7. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，还包括 N,N-二羟基丙基-p-
甲苯胺，其量足以起聚合加速剂作用以使所述骨粘固剂硬化。
- 20 8. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，还包括过氧化苯甲酰，其
量足以起聚合引发剂的作用，以催化所述骨粘固剂的硬化反应。
9. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，还包括聚甲基丙烯酸乙二
醇酯，其量足以调制所述骨粘固剂的刚性。
10. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，还包括能溶于生理液体的
25 化学剂，其量足以控制和调制所述骨粘固剂内形成的孔隙率及孔隙的大小。
11. 如权利要求 10 所述的组合物，其特征在于，所述化学剂是盐。
12. 如权利要求 11 所述的组合物，其特征在于，所述盐是氯化钠。
13. 如权利要求 10 所述的组合物，其特征在于，所述化学剂是聚(N-乙烯
基吡咯烷)。

14. 如权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于, 还包括一治疗化合物, 该治疗化合物选自骨形成蛋白, 肽及生长因子。

15. 如权利要求 14 所述的组合物, 其特征在于, 所述肽是与骨代谢有关的肽。

5 16. 如权利要求 14 所述的组合物, 其特征在于, 所述肽选自人降钙素类似物, 成骨生长肽及成骨生长肽—人降钙素杂合物。

17. 如权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于, 包括的所述粉末和所述液体组份的量足以使所述生物活性骨粘固剂是 X 射线所不能透过的。

10 18. 如权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于, 所述粉末组份还包括作为偶合剂的六甲基二硅氮烷或其衍生物。

19. 如权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于, 还包括一聚合引发剂, 当它与所述粉末及液体组份混合后, 形成一糊状物。

20. 如权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于, 还包括一聚合加速剂, 当它与所述粉末及液体组份混合后, 形成一糊状物。

15 21. 一种生物活性骨粘固剂, 其特征在于, 包括:

第一糊状组份, 该组份包括含锶羟基磷灰石、双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸树脂及一聚合引发剂, 以及

第二糊状组份, 该组份包括含锶羟基磷灰石, 双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸树脂及聚合加速剂;

20 当所述第一和第二糊状组份混合在一起时, 配制成可凝固的糊状物质。

22. 如权利要求 21 所述的组合物, 其特征在于, 所述第一糊状组份的 Sr/(Sr+Ca) 摩尔比在约 10—100% 摩尔的范围内。

23. 如权利要求 21 所述的组合物, 其特征在于, 所述第二糊状组份的 Sr/(Sr+Ca) 摩尔比在约 10—100% 摩尔范围内。

25 24. 如权利要求 21 所述的组合物, 其特征在于, 所述含锶羟基磷灰石的直径约 200 目或 200 目以下。

25. 如权利要求 21 所述的组合物, 其特征在于, 所述双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯树脂与所述含锶羟基磷灰石的重量比在约 30:70 到 80:20 的范围内。

26. 如权利要求 21 所述的组合物，其特征在于，所述含锶羟基磷灰石在一温度下煅烧，此温度既能保持含锶羟基磷灰石的生物活性，又能较好地保持结晶的可能性。

27. 如权利要求 26 所述的组合物，其特征在于，所述煅烧步骤是在约 800°C 5 的温度下进行的。

28. 如权利要求 21 所述的组合物，其特征在于，还包括 N,N-二羟基丙基-p-甲苯胺，其量足以起聚合加速剂作用以使骨粘固剂硬化。

29. 如权利要求 21 所述的组合物，其特征在于，还包括过氧化苯甲酰，其量足以起聚合引发剂作用以催化所述骨粘固剂的硬化反应。

10 30. 如权利要求 21 所述的组合物，其特征在于，还包括聚甲基丙烯酸乙二醇酯，其量足以调制所述骨粘固剂的刚性。

31. 如权利要求 21 所述的组合物，其特征在于，还包括能溶于生理液体内的化学剂，所述化学剂的量足以控制和调剂在骨粘固剂内形成的孔隙率及孔隙的大小。

15 32. 如权利要求 31 所述的组合物，其特征在于，所述化学剂是盐。

33. 如权利要求 32 所述的组合物，其特征在于，所述盐是氯化钠。

34. 如权利要求 31 所述的组合物，其特征在于，所述化学剂是聚(N-乙烯基吡咯烷)。

20 35. 如权利要求 21 所述的组合物，其特征在于，还包括一治疗化合物，该治疗化合物选自骨形成蛋白，肽及生长素。

36. 如权利要求 35 所述的组合物，其特征在于，所述肽是与骨代谢有关的肽。

37. 如权利要求 35 所述的组合物，其特征在于，所述肽选自人降钙素类似物、成骨生长肽及成骨生长肽和人降钙素类似物的杂合物。

25 38. 如权利要求 21 所述的组合物，其特征在于，所述粉末、所述含锶羟基磷灰石及所述双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯树脂的量足以使 X 射线不能透过所述生物活性骨粘固剂。

39. 如权利要求 21 所述的组合物，其特征在于，所述粉末组份还包括用作偶合剂的六甲基二硅氮烷或其衍生物。

40. 如权利要求 21 所述的组合物, 其特征在于, 所述骨粘固剂组合物用作骨诱导药物的载体。

41. 如权利要求 21 所述的组合物, 其特征在于, 所述骨粘固剂组合物与抗生素混合以形成抗生素骨粘固剂。

生物活性和骨质疏松的骨粘固剂

5 发明领域

本发明涉及骨粘固剂组合物，用于粘合或固定植入材料及用于增强受损的自然骨。本发明还涉及具有生物活性的骨粘固剂组合物。

发明背景

10 骨粘固剂组合物在粘合或固定植入材料及增强受损的自然骨上是非常有用的。这种应用在整形外科、牙科及相关医疗学科领域是特别有用的。整形外科领域治疗由于骨折、骨肿瘤及骨的其他疾病所产生的骨缺损。治疗时可能需要切除全部或部分骨头。在牙科应用中，往往会由于牙齿的拔除、癌症或其他疾病而使牙床骨受损。植入材料在修复或重建切除这种骨损伤后的余
15 骨时是有用的。这种过程中所用的植入材料往往由金属，陶瓷及聚合物组成。

如果植入材料能够很快适应以植入或固定于修复部位那将是很有利的。为此，植入材料必须加以研磨或加工成适合于修复部位的形状。但是，这种工作是很难完成的，因为精度要求很高。由于植入材料的限制，骨粘固剂常常与植入材料一起使用，以将植入材料粘合或固定于余留下的活的骨头上。例
20 如聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 在整形外科手术中以硬件器械操作法广泛地得到应用。

虽然传统的 PMMA 骨粘固剂在整形外科手术中使用了 40 多年，但它远远是不够理想的，这是因为：1) 它对骨向内生长不起作用；2) 它比骨皮层弱；3) 它具有高度放热和单体毒性。集中于生物活性骨粘固剂的研究一直在设法改
25 变或取代传统的 PMMA 骨粘固剂以消除或降低这些局限性。

Sogal 等人通过加进羟基磷灰石 (HA) 粉末而改进 PMMA。也有人把骨微粒和生长激素加到 PMMA 里。日本专利出版物 No. 42384/1979 揭示了一种生物粘固剂，该生物粘固剂由 PMMA 和 $k_2O-Na_2-CaO-MgO-SiO_2-P_2O_5$ 结晶玻璃粉组成。

虽然对传统的 PMMA 作了某些改进，但是甲基丙烯酸甲酯 (MMA)/PMMA 系统

的基本问题仍没有解决。Broown 等人在 19 世纪 80 年代研制了一种新型的用于牙科的生物活性磷酸钙粘固剂。此粘固剂对骨有良好的生物活性，但是它的机械性能弱，使它不适用于修复承重的骨。此外由于这种粘固剂的凝固时间很长，所以有许多应用场合无法使用。

- 5 最近，探索了一些基础 MMA/PMMA 系统的替代物，例如有生物活性的填料-Bis-GMA 系统。日本专利预出版物 No. 503148/1987 号及美国专利 5,527,386 号中就揭示了这种生物活性粘固剂，它是由 2,2-双[4(3-甲基丙烯酰氧基-2-羟基丙氧基)苯基]丙烷(Bis-GMA)基单体及磷灰石粉组合而成，其中还可以加入生物玻璃(bioglass)粉作为可选用的组份。另一个开发的生物活性粘固剂
- 10 系统的例子是用英国羟基磷灰石(British HA)增强的聚(甲基丙烯酸乙酯)/甲基丙烯酸正丁酯(PEMA-nBMA)。然而这些类型的生物活性骨粘固剂在与活性骨的粘合、粘合强度、机械强度及硬结的粘固剂芯的化学稳定性方面仍然是不能令人满意的。Bis-GMA 粘固剂的一个特别的不足之处是其加工性能差以及因其高模数(模量)而在体内可能产生应力的增加。然而 Bis-GMA 确实有相当好
- 15 的生物活性。PEMA-nBMA 的特别不足之处是在没有加入填料时它的抗蠕变性能低得令人无法接受。

人们推测侵袭性最低的骨粘固剂注入对于治疗脊椎体骨折或稳定骨质疏松具有明显的临床应用潜力。生物活性粘固剂及其他粘固剂可在粘固剂凝固后从外到内逐渐形成微小的空洞。传统的 PMMA 骨粘固剂及有关的衍生物用途

20 是有限的，因为这些粘固剂不适于在脊椎手术中应用。

发明概要

本发明的生物活性骨粘固剂组合物包括粉末组份和液体组份。粉末组份包括含锶的羟基磷灰石，液体组份包括双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯树脂。这两种组份混合在一起后可形成一可凝固的液体物质。

25

本发明的生物活性粘固剂也可以是两种糊状组份的系统，其中第一糊状组份是由含锶的羟基磷灰石、双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯树脂及聚合引发剂组成的，而第二糊状组份是由含锶羟基磷灰石、双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯树脂及聚合加速剂组成。这两种糊状组份混合在一起则形成

一种可凝固的糊状物质。

附图简述

图 1 是含锶羟基磷灰石 (Sr-HA) 粉末的傅里叶变换红外光谱图。

5 图 2 是含锶羟基磷灰石 (Sr-HA) 粉末的 X 光衍射图形。

图 3 显示未受损伤的脊柱的平均脊柱刚度。

图 4 显示骨折脊柱的平均脊柱刚度。

图 5 显示经过粘固剂注射后一骨裂脊柱的平均脊柱刚度。

图 6A 是未受损伤的脊柱试样的 X 线片。

10 图 6B 是骨裂脊柱试样的 X 线片。

图 7A 是充填于 SrHA 生物活性骨粘固剂的脊椎体在疲劳负荷后的横截面视图照片。

图 7B 是充填了 SrHA 生物活性骨粘固剂的脊椎体在疲劳负荷后的纵剖面视图照片。

15

本发明的详细描述

本发明是一种生物活性骨粘固剂，它可以很快硬化(凝结)并且是化学粘固，以将一人工生物材料(例如植入材料)加以固定。此粘固剂在体内具有生物活性，保持机械强度，具有适度的刚度及模量(模数)(与别的生物活性粘固剂相比)并且能通过物理和化学效应改善骨的质量。

20

本发明的生物活性骨粘固剂包括粉末和液体组份。粉末组份是一种无机填料，此无机填料由含锶的羟基磷灰石 (Sr-HA) 组成，液体组份包括双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯 (D-GMA) 树脂。骨粘固剂中液体组份与粉末组份之重量比在约 30:70 至约 80:20 的范围内。

25 在一个实施例中，生物活性骨粘固剂是粉末-液体相的形式，其中包括粉末相材料和液体相材料。在第二个实施例中，生物活性骨粘固剂是糊状相-糊状相的形式，其中包括两种糊状材料。

本发明的骨粘固剂是以如下方式制成的。Sr-HA 粉末用沉淀法(湿法)制成。此湿法工艺适于大批量生产小的结晶或非晶性 HA 粉末。Sr-HA 中的 (Ca+Sr)/P

的理论值是 1.67。Sr/(Sr+Ca)的初始混合比约 10—100%摩尔。制成的 Sr-HA 的 Sr/(Sr+Ca)的摩尔比是约 10—100%摩尔。然后在 20°C 搅拌下将 H₃PO₄ 滴加到含有 Ca(OH)₂ 和 Sr(OH)₂ 的悬浮液中。将反应混合物搅拌几天并通过对淤浆 pH 值的测试而加以控制。将淤浆过滤并加以干燥。然后用氧化铝球磨机将颗粒状产物研磨成细的粉末。研磨后的产物过 200 目筛，然后在高温隔焰炉中进行煅烧。材料的设计着重生物活性而不是结晶度。一般预计，如果本发明 Sr-HA 的结晶度较高，生物活性将有所降低。为了既维持 Sr-HA 的生物活性，又保持结晶度，Sr-HA 在 800°C 的温度下煅烧而不是在 1200°C 的温度下煅烧（这是既保持活性又保持结晶度的最佳温度）。通常，植入材料的生物活性是与植入表面的元素溶解和交换（互换）相关联的。终产物可用 FTIR（傅里叶变换红外频谱）及 X 射线衍射图形进行检验。

为了促进粉末与树脂之间的混合，采取如下步骤：较佳用偶合剂对 Sr-HA 粉末进行处理，偶合剂例如可以是 3-甲基丙烯酰氧丙基三甲氧基硅烷、3-氨基乙基氨基丙基三甲氧基硅烷或 3-环氧丙氧基丙基三甲氧基硅烷。六甲基二硅氨烷及其衍生物也可以用作偶合剂在回流装置中处理 Sr-HA。这是一种常规处理方法，通常采用 1%酒精溶液作为偶合剂。以每单位重量处理过的粉末的约 0.01~1.50%的比率加入过氧化苯甲酰(BPO)作为聚合引发剂。在另一实施例中，可不用过氧化苯甲酰，而可用提高温度的方法来促进所产生的生物活性粘固剂中的聚合反应。例如将充填并包装的模子浸入水中，并提高水的温度。相对于粉末组份总量加入约 1~20%经表面处理的热解法二氧化硅以后，粉末组份即告制成。

用作生物活性骨粘固剂的液体组份的双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯(D-GMA)树脂是用接近相等重量的 D-GMA 和三甘醇二甲基丙烯酸酯(TEGDMA)制成的。骨粘固剂中常用的单体及添加剂，例如二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA)或甲基丙烯酸甲酯(MMA)可用于调制骨粘固剂的模数及液体组份的稳定性。具体地说，可以加入聚甲基丙烯酸乙二醇酯(PEGMA)或类似的低聚物以调制骨粘固剂的模数及刚度，加入的量在 1~10 重量%的范围。通常用的聚合加速剂例如 N,N-二甲基-p-甲苯胺(DMPT)等可以使用，加入的量相对于液体组份量的约 0.05~1.5%重量%。最好用 N,N-二羟基丙基-p-甲苯胺(DHPPT)作为聚合加速剂

来代替 N,N-二甲基-p-甲苯胺(DMPT), 并且可以溶解在上述混合物中。N,N-二羟基丙基-p-甲苯胺是作为聚合加速剂或促进剂与聚合引发剂或起始剂反应以硬化粘固剂的。

在粘结剂凝固时, 活性骨粘固剂和其他粘固剂可以从外到内逐渐形成微小的孔隙。粘固剂的孔隙率和孔隙大小可以由盐粉末的大小和种类来控制 and 调节。中性氯化钠(粉末状 NaCl)可以加进粉末组份以赋予熟化的粘固剂孔隙率。或者可以加入 FDA 批准的可以溶于生理体液的医用剂[例如聚(N-乙烷基-吡咯烷)(PNVP)与粘固剂的粉末组份一起混合或加进粘固剂糊状中]以赋予熟化的粘固剂可能的孔隙率。此生物活性骨粘固剂还可以与生物物质例如骨形态形成蛋白(BMP)、肽及生物因子一起混合以供医疗之用。

本发明的生物活性粘固剂可以粉末-液相(包括一液相和一粉末相)或两糊状相(包括两糊相材料)的形式提供。在以粉末-液相提供时, 粉末相材料包括表面处理过的 Sr-HA 粉末和热解法二氧化硅, 及聚合引发剂, 而液相则包括树脂及聚合加速剂。在以两糊状相提供时, 一糊状相包括粉末、树脂及聚合引发剂, 而另一糊状相则包括粉末、树脂及聚合加速剂。在使用时, 用户或者将粉末相材料和液体相材料加以混合, 或者将两糊状材料混合在一起。当粉末组份的量很大时, 一般以采用两糊状相为好, 因为随着粉末组份量的增加, 把液体组份揉入粉末组份中会变得比较困难。

所制成的生物活性粘固剂可以常规方式使用, 也可以通过注射器注射。本发明的生物活性粘固剂特别适合用注射器注射在脊椎外科手术中使用。使用注射器和大内孔针头进行注射是一种侵袭性最小的输送方式。它还使粘固剂精确地与定位区域吻合。本发明的生物活性骨粘固剂还特别适于用作骨的粘固剂, 因为它能快速凝固并具有足够的刚性。这些特性可以导致立刻达到承受负荷的强度和刚度, 比金属或纯陶瓷更接近天然骨的性质。生物活性骨粘固剂的生物诱导性和生物传导性使得它可以与骨头在交界面处整合, 从而可以增强骨的强度。此外, 此生物活性骨粘固剂还可以用作骨诱导药物的载体。它还有改善骨质疏松的化学效果。本发明的生物活性骨粘固剂与骨代谢有关的肽, 例如与人降钙素类似物(mhCT)或成骨生长肽(OGP)-mhCT 杂交物一起使用, 骨质疏松的骨的强度可以得到增强。此外, 本发明的骨粘固剂凝固温度

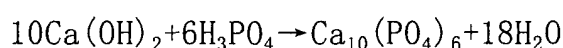
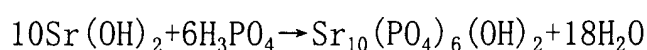
较低，因此在将粘固剂放到医疗位置上时可以减少对周围组织的热损伤的危险因而具有安全性。本发明的生物活性骨粘固剂还有射线透不过的特性，因此在手术时便于 X 线成像而有助于较精确地控制粘固剂的位置和深度。不需要在粘固剂中添加别的 X 射线遮光剂。Sr-HA 骨粘固剂的凝固时间可以控制在 5 5~20 分钟，最高熟化温度为 50°C 以下。一系列体内脊柱注射试验表明，本发明的新的可注射生物活性骨粘固剂的疲劳刚度接近于天然骨的刚度。

此外，本发明的生物活性骨粘固剂可以通过渗透进并与松质骨的结合使得处于骨折危险的骨质疏松脊椎体达到预防性稳定的物理效果，以及由于在植入界面和局部区域中有一定数量的锶存在而对改善骨质疏松起到化学效果。10 此生物活性骨粘固剂还可以较稠的形式注射和成形，在凝固的粘固剂中从外到内逐渐形成微孔腔，此孔腔有利于周围的骨组织或成骨细胞容易地长进凝固剂体内。

本发明的生物活性粘固剂可以注入脊椎体中以治疗脊椎骨折，注入长骨或扁骨的裂缝中以增加裂缝的修复或稳定折断的片断或者注入未受损的骨质疏松骨以加强该骨的强度。它也可用于增强骨—螺钉，骨—植入物的界面。它15 作为载体传送药物也是有用的，包括传送抗生素、骨诱导剂、细胞毒剂，及作为载体把细胞送入骨内(例如用于基因治疗的细胞及通常存在于骨髓中的细胞)。此外，在可能产生骨缺损的骨骼区域，可以用作骨的填充剂。可能存在20 这类骨缺损的例子包括外伤后骨段的缺失、骨肿瘤术后被切除的骨，以及总关节成形术后。它还可以作为粘固剂用于病人在进行关节成形术时固定病人的人工关节部件，在切除手术后用作支柱以稳定脊柱前柱以及在脊柱融合时用作骨移植替代物。

实施例 1: Sr-HA 粉末

25 Sr-HA 粉末是用沉淀法(湿法)制备的，湿法工艺特别适宜于批量生产小晶形或非晶形 HA 粉末。不限于理论，此工艺的化学式是：



Sr-HA 中，(Ca+Sr)/P 的理论值是 1.67。Sr/(Sr+Ca)的初始混合比是 10%

摩尔。于 20°C 搅拌下将 0.3 摩尔的 H_3PO_4 滴加到基础悬浮液中。此悬浮液为 1000ml 复馏水中含有 0.45 摩尔 $Ca(OH)_2$ 和 0.05 摩尔 $Sr(OH)_2$ 。将反应混合物搅拌三天并通过淤浆 pH 值的测量而控制其 pH 值。在本研究中, pH 值保持 9.5 三天, 然后停止加入 H_3PO_4 。淤泥通过 2000 目的筛子过滤, 并将所得产品于 110°C 5 温度下干燥。然后用氧化铝球磨机将颗粒状产物粉碎成细粉末。然后将小于 200 目的产物在高温隔焰炉内以 800°C 的温度煅烧 3 小时。

用傅里叶变换红外频谱 (FTIR) 及 X 射线衍射图形检验 Sr-HA 粉末的组成及结构。FTIR 的结果示于图 1。与标准的 HA 红外频谱相比, 显示 Sr-HA 是典型地通过湿法制得的。Sr-HA 粉末的频谱与标准的 HA 频谱十分相似。三个峰 10 (1097, 1030, 959 cm^{-1}) 表明是磷酸盐 3 及 1 频带, 磷酸盐 4 频带则是两个峰 (604 及 564 cm^{-1})。碳酸盐 3 的频带表现为峰 1458 及 1418 cm^{-1} , 碳酸盐 2 的频带表现为一个单峰 (874 cm^{-1})。Sr-HA 粉末的 X 射线衍射图示于图 2。HA 的两个强的特征峰也出现在本发明的 Sr-HA 粉末中。Sr-HA 的衍射图形与 HA 的衍射图形非常相似, 没有可检测出的第二相 (例如磷酸三钙 (TCP) 或氧化钙 (CaO))。本 15 发明中锶的存在并不影响 HA 的衍射图形。

实施例 2: Sr-HA 粉末的表面处理

将约 200 目粒度的 Sr-HA 干粉通过在回流装置中用六甲基二硅氮烷搅拌进行处理, 然后加以干燥使任何留下来的处理剂被 100°C 以上的温度所蒸发。

20

实施例 3: 树脂的制备

D-GMA 树脂用接近相等重量的 DGMA 和三甘醇二甲基丙烯酸酯 (TEGDMA) 制备。将 PEGMA 溶解在混合物中, 其量相对于液体组份量的约 0~10 重量%。为了使组份的均匀性提高, 将所得的树脂用磁搅拌器搅拌 5 小时。混合在室温 (20 25 $\pm 2^\circ C$) 并在一暗盖下进行。

实施例 4: 粉末-树脂营养补药 (传统用途)

用以下各成分制成树脂混合物:

成分	重量份
双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯 (D-GMA)	50
三甘醇二甲基丙烯酸酯 (TEGDMA)	45
聚甲基丙烯酸乙二醇酯	4.5
N, N-二羟基丙基-p-甲苯胺	0.5

用以下成分制备填料混合物:

成分	重量份
含锶羟基磷灰石	95
热解法二氧化硅	4.5
过氧化苯甲酰	0.5

将树脂混合物与填料混合物以 40:60 的重量百分比混合。当混合在一起
5 时, 得到的复合材料在室温下 (约 25°C) 有约 5 到 8 分钟的工作时间。

实施例 5: 粉末-树脂营养补药 (供注射用)

用下列成分制备树脂混合物:

成分	重量份
双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯 (D-GMA)	50
三甘醇二甲基丙烯酸酯 (TEGDMA)	47
聚甲基丙烯酸乙二醇酯	2.75
N, N-二羟基丙基-p-甲苯胺	0.25

10 用下列成分制备填料混合物:

成分	重量份
含锶羟基磷灰石	95
热解法二氧化硅	4.5
过氧化苯甲酰 (BPO)	0.5

含锶羟基磷灰石粘固剂 (SrHAC) 试样是通过如下方式制备的: 将 45 重量%

表面处理过的 Sr-HA 粉末和 55 重量%的二氧化硅混合，搅拌 2—3 分钟，然后注入一抽出活塞的 10ml 一次性注射器内。此后，将活塞重新插入注射器并将混合物注入一圆筒形 Teflon 模子(30mm 内孔，30mm 深)，将一针式温度计插入模子的中心，每一分钟测量一次温度。凝固时间规定为从混合开始到温度达到室温(20°C)至峰值温度中点温度之间的一段时间。

用 10 只猪脊样本(T10-L1)以试验本发明粘固剂的生物化学稳定性。猪死的时候的猪龄是 10 个月。取样后清洗去软组织，冷冻并存储在-30°C 以下。猪试样的“质量”通过肉眼及放射显影检查，其中具有过多异常解剖学结构的试样排除在外没有使用。在使用之前，将它们先融化至室温，清除过多的软组织，完全保留骨结构、关节囊及韧带。

采用 MTS 系统公司(Eden Prairie, 明尼苏达州)的 MTS858 Bionix 伺服液压测试机记录了完整试样的机械性能。最理想的是应该在每一试样上(通过弯曲压缩载荷)形成一天然骨裂伤痕。然而，为了在每一试样上形成均一的伤痕模型，在每一试样上形成了预加的伤痕。用一 2mm 的钻头在脊椎体的中段形成伤痕。然后将试样装在该测试机上，并用脊椎固定装置控制脊椎的弯曲。施加与用于未受损伤试样相似的机械负荷。10 次弯曲后，施加压缩负荷直至脊椎体中形成一骨裂。然后记录下受损试样的机械数据。接着将生物活性粘固剂注入骨裂的位置，在一小时后，每一试样受到同样的机械试验。然后以 1Hz 进行 100—1000 牛顿(N)的疲劳循环负载，直至 3000 次循环。在疲劳循环负载后，在未损伤试验的同样加载条件下，再为每一试样记录机械数据。在疲劳试验后对试样加负载直至骨裂开(失效)并记录其强度。

使用最小二乘方线性回归方法以确定范围内的斜率，所有收集到的数据存储起来以供统计分析之用，其中统计显著性定义为 $P < 0.05$ ，在这一研究中，使用了协方差(ANOVA)分析方法。

对所有试样在骨裂及粘固剂注射和疲劳试验后均进行放射显影。对填充 SrHAC 粘固剂的脊椎体的部位和程度进行了定性记录。然后对重新构造的脊椎体进行横向及径向剖面切断以对骨裂的修复程度进行定性评估。

对未受损、裂开和用粘固剂粘固后的脊椎体的平均脊椎刚度进行了测量，结果列于表 1。在发生了骨裂以后，脊椎的强度明显下降(等于未受损时的

53.3%；图 3 及图 4)。在进行骨粘固剂注射后，刚度等于起始刚度(未受损状况)的 112%(图 5)。在经过疲劳试验后，骨的刚度略有下降(95%)，表明骨粘固剂稳定了受损(裂开)的脊椎。在加疲劳负载后脊椎平均失效强度为 5056N。

形态学分析包括对开裂的脊椎体使用粘固剂前和使用粘固剂后所得到的放射显影进行检查。放射显影表明脊椎体的各方面尺寸几乎完全得到了修复(图 6A, 6B, 6C)。从图 6C 中可以看到骨开裂处的间隙已完全填充好。没有迹象表明生物活性骨粘固剂后退到(retropulsion)任一试样的孔中。对截面进行的观察(图 7A 及图 7B)表明，在所有的试样中，都有粘固剂穿插入脊椎体的开裂部位及穿插入松质骨之中。

10

表 1

在种种情况下的平均脊椎刚度及强度

状况(情况)	未受损 (N/mm)	开裂 (N/mm)	用粘固剂粘固 的骨头 (N/mm)	在加疲 劳载荷 后	失效强度(N)
刚度(平均值 ±标准差)	1304.3 ±145.8	694.6 ±90.2	1462.4±154	1247.3 ±130.6	5055.8±682
未受损骨的%	100	53.3	112.1	95.6	n/a(未得到)

实施例 6：糊状—糊状相营养补药(用于注射)

用下列成分制成第一树脂制剂：

成分	重量份
双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯(D-DMA)	50
三甘醇二甲基丙烯酸酯(TEGDMA)	47
聚甲基丙烯酸乙二醇酯	2.75
N, N-二羟基丙基-p-甲苯胺	0.25

15

用下列成分制成无机填料混合物：

成分	重量份
含锶羟基磷灰石	95
热解法二氧化硅	5

用 45%上述无机填料混合物和 55%上述树脂制剂制成第一糊状组份：

由下列成分制成第二树脂组合物：

成分	重量份
双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯 (D-DMA)	50
三甘醇二甲基丙烯酸酯、(TEGDMA)	47
聚甲基丙烯酸乙二醇酯	3
过氧化苯甲酰 (BPO)	0.25

第二树脂组合物与此实施例中的无机填料混合剂混合，混合的重量比为 5 45:55。所得组合物形成能催化硬化反应的第二糊状物。当两种糊状物混合在一起时，所得混合物具有约 15—18 分钟的工作时间(室温下)。

实施例 7：通过粘固剂的初步凝固用作植入材料(冷熟化型)

由下列成分制成树脂混合物：

10

成分	重量份
双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯 (D-DMA)	50
三甘醇二甲基丙烯酸酯 (TEGDMA)	45
聚甲基丙烯酸乙二醇酯	4.5
N, N-二羟基丙基-p-甲苯胺	0.5

由下列成分制成填料：

成分	重量份
含锶羟基磷灰石	95
热解法二氧化硅	5

按照已知的牙科实验室技术，制备具有一定形状的蜡模。然后把该蜡模放进在牙科烧瓶内的未凝固的石膏中。在石膏凝固后，将蜡熔化并用沸水从打 15 开的模子中洗出。制备前两种组份(树脂组份和填料组份，重量比为 40:60)的混合物并填入石膏模的模槽中。在生物活性骨粘固剂凝固后，把石膏模打碎，

获得所需形状的固体粘固剂。这种情况下，如果所需生物材料制品的形状有助于牙科技术，则可以制成金属模具并直接用粘固剂混合物填入。

实施例 8：通过粘固剂的初步凝固用作植入材料(热熟化型)

5 由下列成分制成树脂混合物：

成分	重量份
双酚 A 二环氧甘油醚二甲基丙烯酸酯 (D-DMA)	50
三甘醇二甲基丙烯酸酯 (TEGDMA)	45
聚甲基丙烯酸乙二醇酯	5

由下列成分制成填料混合物：

成分	重量份
含锶羟基磷灰石	95
热解法二氧化硅	5

10 按照已知的牙科实验室技术，先制成一个具有所需形成的蜡模。然后将蜡模置于牙科烧瓶中的未凝固石膏中。等石膏凝固后，将蜡熔化并从打开的模子中用沸水洗去。前述两种组份(液体组份：粉末组份，重量比为 40:60)混合并填入石膏模子模槽中。

15 将包装的牙科瓶浸入水中并提高温度以激发聚合反应。在生物活性粘固剂凝固后，打破石膏模子，而获得固体粘固剂的所需形状。这种情况下，如果植入物不是太复杂的话，可以做成金属模子并直接填入粘固剂混合物。然后用任何形式的炉子对其进行加热。

对实施例 5 又进行了如下的试验：用微分扫描热量技术(DSC)测量聚合放热，20 克试样只升温至 50°C，对没有列出在上表中的其他的组合物也进行了测量，放热量相似，基本上在 44°C 到 58°C 的范围内。

20 按照 ISO10993 及 FDA 的规定对实施例 7 的混合物进行了毒性试验。

试验表明该混合物是无细胞毒性(MTT 试验、细胞相对生长试验及 FCM 试验)和无毒性的(急性全身毒性)，无刺激(皮内反应性)，非致敏(Kligman 及豚

鼠)及非热原性。

以上虽然示出并叙述了本发明的种种实施例，但应理解的是，本技术领域的人员在本发明的精神实质和范围内，完全可以对它们作出种种变化及替代以及对前面的实施例作出种种重新安排和组合。

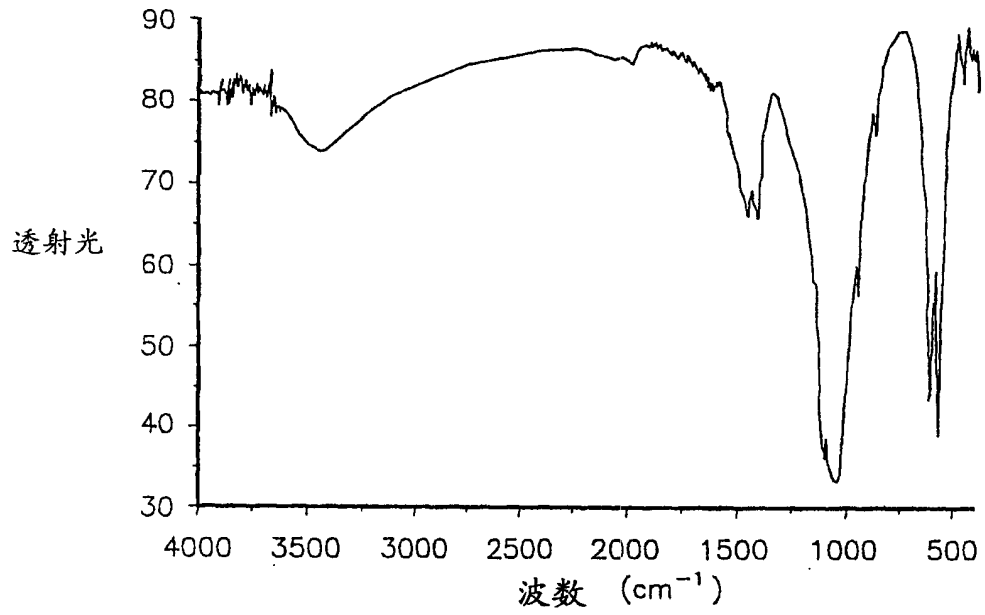


图 1

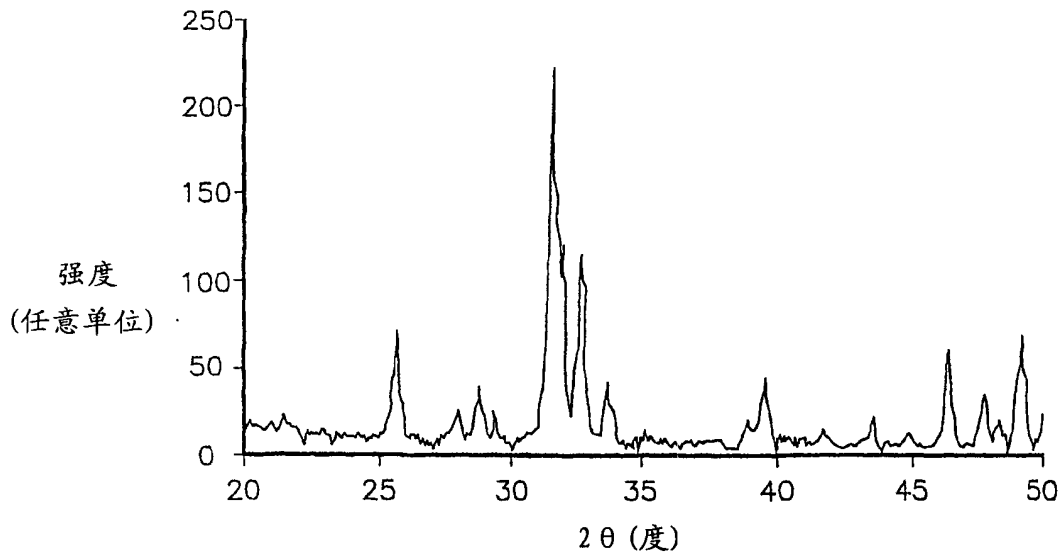


图 2

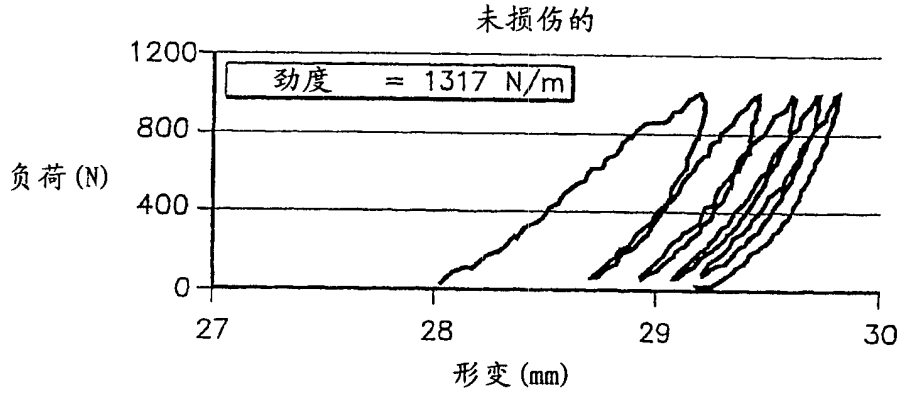


图 3

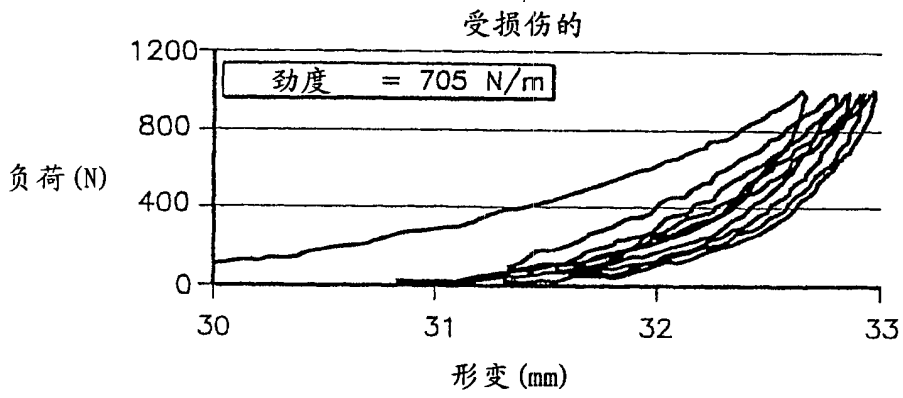


图 4

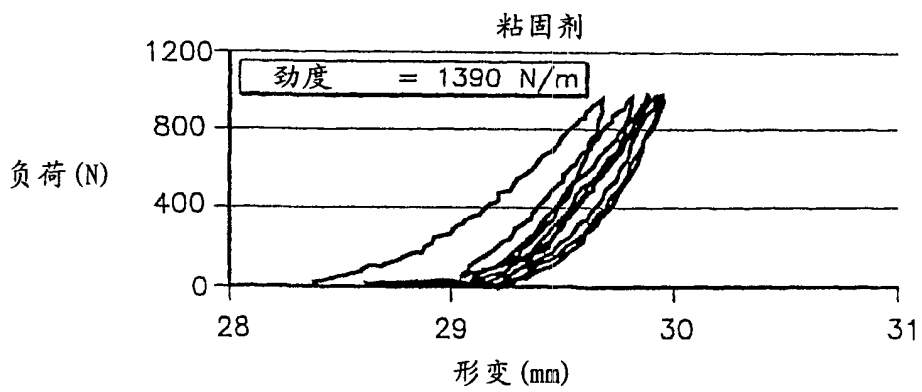


图 5

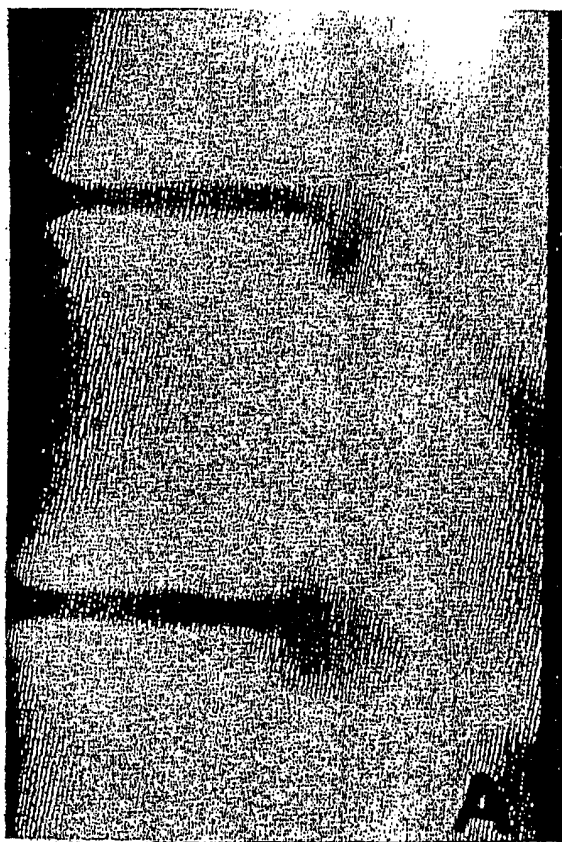


图 6A

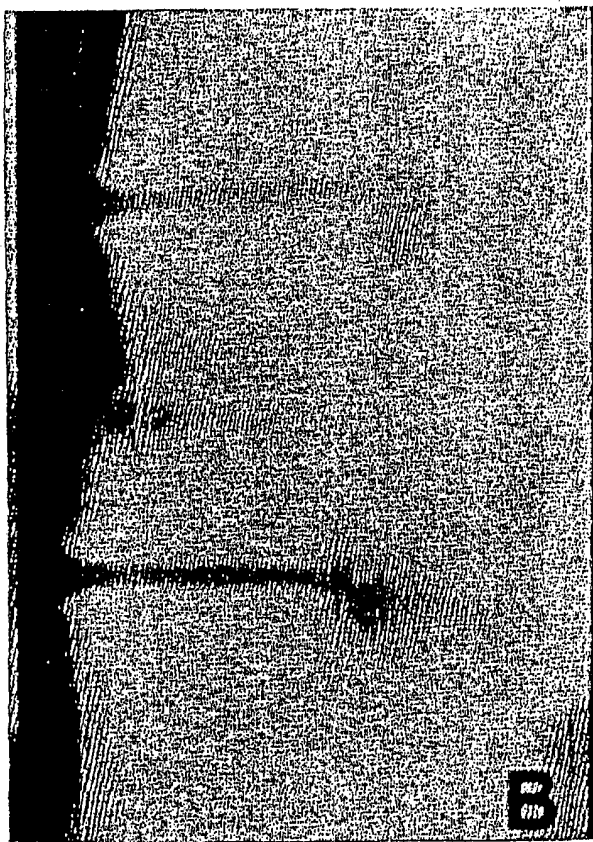


图 6B

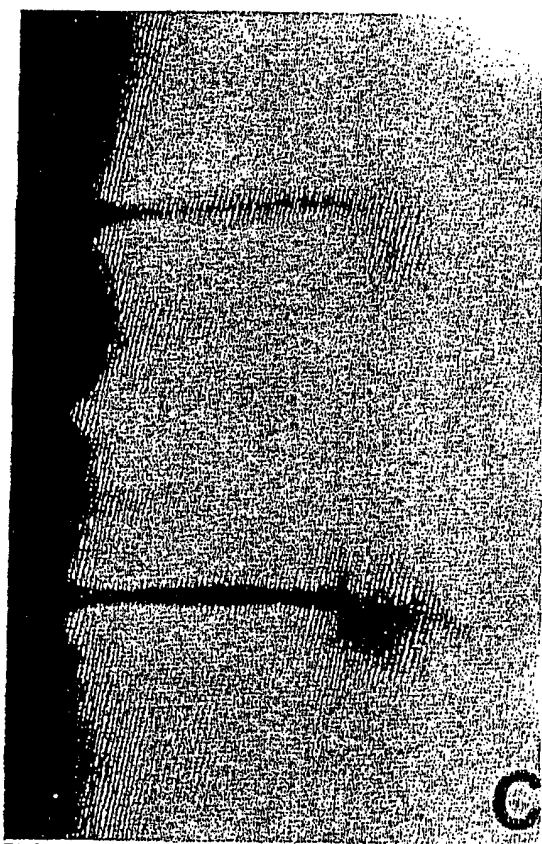


图 6C



图 7A

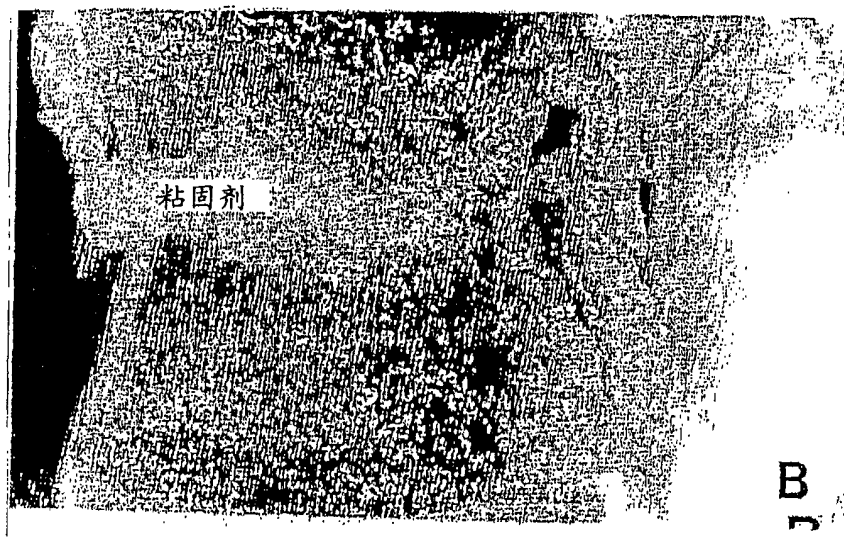


图 7B