



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103796688 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 14

(21) 申请号 201080070342. 0

A61L 27/16(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 12. 14

A61L 27/46(2006. 01)

A61L 27/56(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2013. 05. 24

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2010/055815 2010. 12. 14

(87) PCT国际申请的公布数据
W02012/080782 EN 2012. 06. 21

(71) 申请人 泰克里斯公司
地址 意大利维罗纳

(72) 发明人 乔瓦尼·法乔利 伦佐·索菲亚蒂

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 彭鲲鹏 顾晋伟

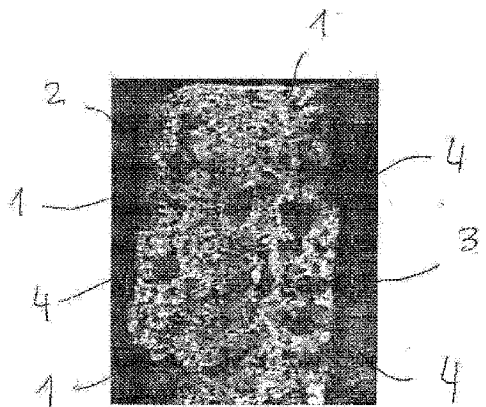
(51) Int. Cl.
A61L 24/00(2006. 01)
A61L 24/06(2006. 01)

权利要求书2页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称
生物材料及其实现方法

(57) 摘要

多孔生物相容性复合生物材料,其可用作药物递送系统或隔离物或骨替代物(例如用于填充骨腔隙或用于替代骨组织的损伤部分,或用于固定多种类型的假体,或用于使被例如骨质疏松等疾病削弱的骨增厚),所述生物材料包含适于形成多孔结构基质的组分和可溶性组分,其中所述可溶性组分是粉末和颗粒或其他类似团块的形式,从而在被所述生物材料所占据的整个体积内具有机械支持特性和骨诱导及骨引导特性;用于获得所述生物材料的方法。



1. 多孔复合生物材料,其是生物相容的,可用作药物递送系统或隔离物或骨替代物,例如用于填充骨腔隙或用于替代骨组织的损伤部分,或用于固定多种类型的假体,或用于使被例如骨质疏松等疾病削弱的骨增厚,所述生物材料包含适于形成多孔结构基质的组分和可溶性组分,所述生物材料的特征在于,所述可溶性组分是粉末和颗粒或其他类似团块的形式,从而在被所述生物材料所占据的整个体积内具有机械支持特性和骨诱导及骨引导特性。

2. 根据权利要求1所述的生物材料,其中所述适于形成结构基质的组分包含选自包含以下之组的一种或更多种组分:聚合物组分、和/或纯金属组分和/或由合金制成和/或陶瓷组分。

3. 根据权利要求1或2所述的生物材料,其中所述可溶性组分包含钙生物陶瓷无机材料,例如磷酸三钙和/或硫酸钙(CS)和/或碳酸钙(CC),和/或其中所述可溶性组分包含其他具有溶解性和生物相容性的无机盐,例如氯化钠、氯化钾或镁盐和铝盐,和/或其中所述可溶性组分包含可溶性有机物质,例如多糖如乳糖,和/或例如碳水化合物如酰胺。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的生物材料,其中所述粉末形式的可溶性组分具有小于100微米的尺寸。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的生物材料,其中所述颗粒或其他类似团块形式的可溶性组分具有大于100微米的尺寸。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的生物材料,其中所述颗粒或其他类似团块形式的可溶性组分具有200至500微米的尺寸。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的生物材料,其中所述可溶性材料当与生物液体和/或水接触后溶解,这决定了构成孔隙之空的空间的形成。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的生物材料,其中所述粉末形式的可溶性材料的溶解决定了构成孔隙之空的空间的形成,所述孔隙由尺寸小于100微米的微腔形成。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的生物材料,其中所述颗粒或其他类似团块形式的可溶性材料的溶解决定了构成孔隙之空的空间的形成,所述孔隙由尺寸大于100微米和/或基本上为球形的宏腔形成。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的生物材料,其中所述生物材料包含不透射线的材料,例如硫酸钡和/或其他已知的不透射线的材料。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的生物材料,其中所述适于形成多孔结构基质的组分是流体或固体形式。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的生物材料,其中所述包含流体形式的所述适于形成多孔结构基质的组分的生物材料是可注射的。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的生物材料,其中所述包含固体形式的所述适于形成多孔结构基质的组分的生物材料是容易通过普通矫形设备调整大小的预成型体。

14. 用于获得根据前述权利要求所述的生物相容性复合材料的方法,所述材料可用作药物递送系统或隔离物或骨替代物,例如用于填充骨腔隙或用于替代骨组织的损伤部分,或用于固定多种类型的假体,或用于使被例如骨质疏松等疾病削弱的骨增厚,所述方法包括以下步骤:

提供适于形成多孔结构基质的组分,

提供粉末和颗粒或其他类似团块形式的可溶性组分。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述提供所述适于形成多孔结构基质的组分的步骤通过提供一种或更多种选自包含以下之组的组分来实现:聚合物组分、和 / 或纯金属组分和 / 或由合金制成、和 / 或陶瓷组分。

16. 根据权利要求 14 或 15 所述的方法,其中所述提供所述粉末和颗粒或其他类似团块形式的可溶性组分的步骤通过提供以下来实现:钙生物陶瓷无机材料,例如磷酸三钙和 / 或硫酸钙 (CS) 和 / 或碳酸钙 (CC),和 / 或其中所述可溶性组分包含其他具有溶解性和生物相容性的无机盐例如氯化钠、氯化钾或镁盐和铝盐,和 / 或其中所述可溶性组分包含可溶性有机物质,例如多糖如乳糖,和 / 或例如碳水化合物如酰胺。

17. 根据权利要求 14 或 16 所述的方法,其中所述提供所述可溶性组分的步骤通过提供以下来实现:尺寸小于 100 微米的粉末形式和尺寸大于 100 微米并且优选尺寸为 200 至 500 微米的颗粒或其他类似团块形式的材料。

18. 根据权利要求 14 至 17 中任一项所述的方法,其包括将所述适于形成多孔结构基质的组分与所述可溶性组分混合的步骤。

19. 根据权利要求 14 至 18 中任一项所述的方法,其包括所述生物材料的热聚合或固化或热烧结的步骤。

20. 根据权利要求 14 至 19 中任一项所述的方法,其包括以下步骤:

将所述生物材料置于与生物液体和 / 或水接触

使所述可溶性组分溶解和 / 或增溶,

除去所述溶解的可溶性组分,由此提供空的空间,其形成由微腔和宏腔构成的孔隙。

21. 根据权利要求 14 至 20 中任一项所述的方法,其包括将不透射线的材料例如硫酸钡和 / 或其他已知的不透射线的材料添加至所述生物材料的步骤。

22. 根据权利要求 14 至 21 中任一项所述的方法,其包括将可具有药物功能的化学活性成分添加至所述生物材料的步骤。

23. 根据权利要求 22 所述的方法,其中所述添加步骤包括以固体粉末的形式引入所述活性成分。

24. 根据权利要求 22 所述的方法,其中所述添加步骤包括以水溶液状态引入所述活性成分。

生物材料及其实现方法

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于医学领域的生物材料,其具有与生物系统(其中所述生物系统与所述生物材料交界(interface))的高整合特性、生物诱导(bioinductivity)及生物引导(bioconductivity)特性。

[0002] 本发明还涉及用于获得具有与生物系统(其中所述生物系统与所述生物材料交界)高整合特性、生物诱导及生物引导特性之生物材料的方法。

[0003] 现有技术

[0004] 基本上用于固定假体(prosthesis)或用作骨替代物的陶瓷和/或聚合物生物材料目前在生物材料领域中(特别是可用在矫形和外科手术领域中)最为常用,用于填充多种来源和类型的腔(cavity)或腔隙(lacuna)。

[0005] 这样的聚合物生物材料包括例如可由聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA)和甲基丙烯酸甲酯(methylmethacrylate, MMA)构成的丙烯酸骨粘固剂(acrylic bone cement),以及可吸收性粘固剂,后者用于需要它们进行的支持功能随时间而受限的情况下。

[0006] 陶瓷生物材料通常是由通过强键连接在一起的一系列有序的单元(element)构成的多晶聚集体(polycrystalline aggregate)。这样的陶瓷生物材料可以是生物活性的,即在生物组织中当发生化学和物理过程后诱导对生物材料/生物组织界面的响应。

[0007] 活性的陶瓷生物材料包含例如磷酸钙盐(calcium phosphate salt, CPC),其中最常用的是具有高生物相容性和理想生物引导性的羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)、 α -磷酸三钙(alpha-tricalcium phosphate, α -TCP)和 β -磷酸三钙(beta-tricalcium phosphate, β -TCP)。

[0008] 然而,这样的材料显示了一些缺点。

[0009] 丙烯酸粘固剂具有最佳的机械性能,其能确保功能性植入物甚至持续二十年。然而,它不能与骨组织产生化学键,并且其机械抗性(mechanical resistance)主要基于与假体和骨之交界面上的摩擦;另外,它不能被吸收。

[0010] 虽然是生物相容的并且可至少部分地被吸收,磷酸钙粘固剂却显示了差的机械抗性。

[0011] 用于生产具有预先设计和确定的预定孔隙(porosity)的生物相容性聚合物/陶瓷复合材料的方法也是已知的。

[0012] 这样的方法包括:第一步,准备陶瓷生物材料在水中的悬浮液;第二步,从该悬浮液中获得包含期望量水的陶瓷生物材料的压紧物(compact);以及第三步,将该压紧物与聚合物材料和/或液体单体混合。

[0013] 通过上述专利申请所述的方法中获得的复合材料,以及可以在制备阶段之后的阶段中溶解的基于聚合物基质和颗粒的其他生物材料(例如,磷酸钙)将(例如磷酸钙的)生物相容性和可吸收性的特性与聚合物粘固剂的机械抗性相组合。

[0014] 然而,用于获得此类材料的方法极其复杂和困难,并且目前还没有产生任何商业

产品；另外，虽然具有潜在的骨诱导性和骨引导性，聚合物 / 陶瓷材料仅允许在其最外部和表面区域的骨定植 (colonization)，并且它们不能获得完全的深入的骨定植。

[0015] 已知当被置于有活力的骨组织中时，只有在所述生物材料中的腔具有大于 100 微米的尺寸时，合适孔隙的生物材料才被所述组织侵入。

[0016] 相反，当非多孔的生物材料被置于骨组织中时，在生物材料和骨组织之间的界面产生纤维组织覆盖 (fibrous tissue cover) (被称为纤维鞘 (fibrous sheath))。

[0017] 所述纤维鞘的形成使生物材料与骨隔离，阻止其整合及再生，因此是有害的，这还归因于这样的事实：以这样方式所述鞘构成了粘固剂与骨之间的中断 (interruption) 或间断 (discontinuity)，并阻碍了承受高机械负荷的可能性。

[0018] 为了对抗所述纤维鞘的出现，最标准的方法是使用这样的生物材料，其具有适于接纳新形成之骨组织的表面腔。新形成的骨植入到这样的孔隙中从而改善生物材料与骨组织之间的附着。

[0019] 然而，如图 1 所示，由于伸展的孔隙不具有大于 100 微米的腔，目前使用的和上文所述的解决方案未获得期望的组织再生和植入。

[0020] 例如，由于由尺寸为 200 和 500 微米的大互通腔 (large intercommunicating cavity) 所赋予的很大程度上伸展的孔隙，一些材料 (例如陶瓷材料) 能够获得材料内 (但不利于机械抗性) 的组织再生。因此，此类生物材料的使用限于不经受直接负荷的骨填充物。事实上，此类材料被用作颅假体，然而如果遭受冲击或负荷，则可能破碎，即便在这样的人体部位也无法确保所需的合适的抗性特征。

[0021] 先前描述的生物材料不满足适于支持以及可加快此类组织生长的所有要求。

[0022] 因此，出现了提供这样的生物材料的需求：其用于矫形领域、牙科等，能够允许与其交界的组织再生，同时具有良好的机械抗性。所述组织特别是骨组织。

[0023] 事实上，组织再生需要生物材料所赋予的合适的支持，如先前所述，所述生物材料需要具有针对再生组织的引导及诱导特性。

[0024] 发明目的

[0025] 因此，本发明的目的在于改进现有技术。

[0026] 在这样的技术任务之内，本发明的目的在于提供不会在组织中或在全身水平上产生不良反应的适于与有生命的组织 (organic tissue) 交界的生物材料。

[0027] 本发明的另一个目的是提供具有生物诱导及生物引导 (特别是骨诱导及骨引导) 特性的生物材料。

[0028] 本发明的另一个目的是提供这样的生物材料，其适于允许与其接触的有生命的组织定植其中，同时确保良好的机械抗性特性。

[0029] 这些和另一些目的均通过根据所附权利要求 1 至 13 中一项或更多项所述的生物材料来实现。

[0030] 在这样的技术领域内，提供用于获得适于与有生命的组织交界而不在所述组织中或在全身水平上产生不良反应的生物材料的方法构成本发明的一个目的。

[0031] 本发明的另一个目的是提供用于获得具有生物诱导及生物引导 (特别是骨诱导及骨引导) 特性的生物材料的方法。

[0032] 本发明的另一个目的是提供用于获得这样的生物材料的方法，所述生物材料适于

允许与其接触的有生命的组织定植其中,同时确保良好的机械抗性特性。

[0033] 本发明的另一个目的是提供使用目前可市购材料的可被临床医师和技术人员容易地获得的方法。

[0034] 本发明的另一个目的是提供廉价的方法。

[0035] 这些和另一些目的通过根据所附权利要求 14 至 24 中一项或更多项所述的用于获得生物材料的方法来实现。

[0036] 通过根据本发明的生物材料实现的一个重要优点是具有以至少两种形式存在的可能性:固体形式,根据现有技术可通过普通的矫形设备预成型和调整大小,或者糊状流体形式,其可通过已知的注射器、刀具 (blade means) 等注射或施用到预定的位置 (seat) 上。

[0037] 另一个优点在于可通过现有技术以及经培训使用该技术的临床医师公知的技术施用根据本发明的生物材料,因此不需要再培训人员来使用和施用这样的生物材料。

[0038] 另一个优点在于可始于常用材料并且使用对于本领域技术人员来说通常能够获得的仪器和辅助设备来获得根据下述发明的生物材料。

[0039] 通过用于获得根据本发明的生物材料的方法实现的另一个优点是可适用于本领域技术人员可获得的且已知的材料。

[0040] 用于获得根据本发明的生物材料的方法的另一个优点是即便使用本领域通常很少使用的、低成本的材料,也可赋予获得组织再生所需的特性。

[0041] 附图简述

[0042] 通过以非限制性实例方式提供的以下描述和附图中,这些和另一些优点对于本领域技术人员来说将更清楚,其中:

[0043] 图 1 展示了一段骨组织和其中仅在外部的多孔部分生长有新形成骨组织的现有技术中的聚合物-陶瓷生物材料;

[0044] 图 2 展示了一段骨组织和其中在所述生物材料的整个自由体积 (free volume) 中生长有新形成骨组织的根据本发明的生物材料;

[0045] 图 3 展示了根据本发明的生物材料的放大的细节。

具体实施方式

[0046] 在本公开内容中,术语生物材料用于表示能够与旨在提高、治疗或取代任何器官组织或身体功能的生物系统交界的任何类型或来源的材料;术语生物诱导性用于表示生物材料引起所述生物材料与其交界组织之新形成的能力;术语生物引导性用于表示生物材料产生合适的支持的能力,所述支持适于允许与所述材料交界的组织之祖细胞的定植并且能够确保其存活和增殖。

[0047] 根据本发明的生物材料是生物相容的复合材料,其包含适于形成多孔结构基质的组分。

[0048] 这样的适于形成多孔结构基质的组分可包括聚合物组分、纯金属组分或由合金制成和/或陶瓷组分,只要它们是生物相容的即可。

[0049] 构成根据本发明的生物材料的适于形成多孔结构基质的组分决定了所述生物材料的结构支持并且赋予其强于陶瓷材料并可与经典的丙烯酸粘固剂相媲美的美好机械特性,从而允许如在用这样的生物材料填充椎体的情况下(例如在被称为椎体成形术的已知

外科手术技术中)甚至直接加载施用。因此这种生物材料不是易碎的。

[0050] 根据本发明的生物材料还包含可溶性组分。

[0051] 这样的可溶性组分可由钙生物陶瓷无机材料(例如磷酸三钙(tricalcium phosphate, TCP)、硫酸钙(calcium sulfate, CS)和碳酸钙(calcium carbonate, CC))构成。

[0052] 这样的可溶性组分还可由其他具有溶解性和生物相容性的无机盐(例如氯化钠、氯化钾或镁盐和铝盐)构成。还可以使用可溶性有机物质,例如多糖(如乳糖)和碳水化合物(carbohydrate)(如酰胺(amide))。这样的可溶性组分是粉末和颗粒或其他类似团块(agglomerate)的形式。

[0053] 粉末形式的可溶性组分具有基本上小于100微米的尺寸,而颗粒或其他类似团块形式的可溶性组分具有基本上大于100微米(并且优选200至500微米)的尺寸。

[0054] 形成根据本发明的生物材料的可溶性组分具有在与水和/或多种类型的液体和/或生物液体接触后溶解和/或增溶的能力;其因此被从所述生物材料中除去,留下相应的空的空间(empty space)以形成彼此相互连接的开放的微腔(microcavity)和宏腔(macrocavity)形式的孔隙,这使得生物材料中存在的所有腔相互连通。

[0055] 源于粉末形式可溶性组分之溶解的微腔被归为已存在于结构基质中的尺寸也小于100微米的“小管(canaliculi)”,其汇聚或者与所述微腔一起与所述宏腔相连接(connected)或相接合(joined)。

[0056] 由于其尺寸小,所述微腔和小管使得所述生物材料的机械磨损(mechanical deterioration)尽可能小,并且允许存在于骨组织周围的生物流体的毛细血管侵入以及促进骨生长所需之生长因子或成骨因子的相应迁移。这样的因子达到源于尺寸大于100微米的颗粒或其他类似团块形式的宏腔。

[0057] 所述宏腔可以是基本上球形的。这样的宏腔优选地具有200至500微米的尺寸。

[0058] 所述宏腔和微腔获自可溶性组分,并且它们基本上具有所述可溶性组分的形状。

[0059] 由于其多孔性和通过毛细作用吸收液体的能力,根据本发明的生物材料可有利地用作旨在包含和施用活性成分甚至在放置的地方充当药物的药物递送系统。

[0060] 可溶性组分在生物材料内均匀分布;类似地,微腔和宏腔形式的孔隙在整个生物材料中均匀地存在。

[0061] 根据本发明的生物材料可以水或水溶液的形式包含百分比水平可变的水分。这样的湿度用于确定前述结构基质中“小管”的形成。

[0062] 所述“小管”可部分地容纳可溶性组分。

[0063] 根据本发明的生物材料可以安置在骨腔隙或位置中,旨在对其进行填充以便恢复其结构连续性。这样的结构连续性由生物材料内新的骨组织的增殖而实现。

[0064] 事实上,根据本发明的生物材料允许合成材料(如所述生物材料)与生物组织不间断地接合。实际上,这样的生物材料与骨组织“融合(merge)”成为其连续的和不可分离的部分,消除了类似产品的典型的不连续性。

[0065] 申请人进行的实验测试表明可根据需要促进或阻止固体生物材料内的骨生长。特别地,为了促进骨再生,生物材料应当满足至少三个条件:1)生物材料应被彼此相互连接的开放的微腔覆盖,这使得所述生物材料中存在的所有腔相互连通;所述微腔的平均尺寸

通常小于 100 微米,应小到足以允许通过毛细作用力填充液体;2) 生物材料还应当包含尺寸大于 100 微米且基本上为球形的宏腔;3) 生物材料应被活的骨组织包围。相反,只要没有满足前述要求中的一个就足以阻止多孔生物材料内的骨生长。

[0066] 根据本发明的生物材料满足这样的要求:事实上,它具有大小合适的孔隙,除了便利且引起其中的骨再生,还能够通过毛细作用吸收多种类型的液体、气体物质和/或水或其他生物液体和/或药物及药用物质。这样的生物材料随后能够再次向外部递送这样的物质并可从其中获得所述物质。此外,在颗粒或其他类似团块中的可溶性组分(和随后的宏腔)与粉末形式的可溶性组分(随后的微腔)交替的事实允许满足生物材料的所需机械特性,所述生物材料因此可被直接加载。

[0067] 在目前已知的材料中,宏腔仅存在于材料的外周区。而内部却只包含微腔。如可在图 1 中观察到的,这决定了仅在所用材料外周部分的骨 2 的组织渗透物 1 无法被新组织定植其中。

[0068] 相反,由于粉末和颗粒或相似团块形式的可溶性组分的上述均匀分布,根据本发明的生物材料 3 决定了在所述生物材料的表面和内部均存在彼此相关联并且与微腔相关联的宏腔 4。因此,如可在图 2 中观察到的,新形成的骨 1 的定植发生在生物材料所有的自由区域 (free zone),直到生物材料最中心部分的骨 2 完全整合。

[0069] 图 3 示出放大的生物材料 3,其中观察到了在其内部存在一部分可溶性组分 6 的“小管”5。

[0070] 科学试验表明,骨组织细胞定植根据本发明的生物材料,最初的骨组织祖细胞或成骨细胞随着时间的推移而被转换为骨细胞,即真正的固体的且矿化的骨组织。因此,骨组织在生物材料内生长并成熟,因此允许细胞的正确生长和营养,由此深入定植所述生物材料。

[0071] 此外,与之前的看法相反,已经证明,如果存在更多的引起其增殖的内部宏腔,即便腔尺寸小于 100 微米骨组织也生长。

[0072] 因此,根据本发明的生物材料是具有骨诱导及骨引导特性的生物相容性生物材料,其允许被所述生物材料所占据的整个自由体积的骨再生。因此,宏腔充当骨样骨组织 (osteoid bone tissue) 的“召回 (recall)”,所述骨样骨组织通过微腔迁移到达宏腔。微腔也填充有新形成的骨样组织 (osteoid tissue),但仅在宏腔存在的情况下:如果不存在这样的宏腔,骨样组织不进入微腔。因此,微腔与互通宏腔一起存在是获得具有骨诱导及骨引导特性的根据本发明的生物材料的基本要求。

[0073] 此外,存在这种类型的微腔和宏腔也为先前的惰性材料赋予了前述生物活性特征。

[0074] 这样的生物材料可用于人和/或动物,用于在断裂的骨或在疾病(例如骨质疏松)后被削弱的骨中的插入物,或者用于放置在通过局部治疗性手术切除骨组织(例如由于肿瘤)产生的骨腔隙中,旨在使它们增强,预防或降低进一步削弱组织。事实上,根据本发明的生物材料刺激骨生成,因此在附近区域中产生新生骨。这样的新形成持续到生物材料被完全侵入。因此,这样的生物材料仍然牢固地固定至预先存在的骨,因此成为其能够承受与器官相关之机械应力的结构部分。在另一个实施方案中,前述生物材料可添加有不透射线的材料,例如硫酸钡和/或其他已知的不透射线的材料。

[0075] 根据本发明的生物材料具有可以如下形式使用的双重可能性：预成型的固体形式或者可通过目前用于已知材料的标准方法注射的流体糊状物 (fluid paste)。

[0076] 生物材料可以这两种形式存在的事实是由适于构成流体或预先固化形式多孔结构基质之组分的能力赋予的。

[0077] 适于形成液体形式结构基质的组分具有在一段预定的时间之内固化的能力。

[0078] 流体糊状物形式的此类生物材料因此可被插入到挤出注射器或类似的挤出装置中，并且例如通过经皮方式放置在椎骨内。

[0079] 例如可来自之前固化的流体形式或来自将其烧结的预成型的固体形式，例如 20×20×20mm 的平行六面体 (parallelepiped) 或任何其他大小或形状的块状物 (block) 的形式，所述生物材料可容易地通过普通矫形设备来调整大小。所得的片段可有益地排列在骨腔隙中。所述生物材料将在很短的一段时间内被新形成的骨组织定植。

[0080] 因此，根据本发明的生物材料获得了数种治疗应用。

[0081] 表 1 描述了根据本发明的生物材料的一个实施方案并描述了所比较的多种材料的机械特性。

[0082]

材料	玻璃化转变温度	对弯曲的抗性	弹性模量	对牵引的抗性	对压缩的抗性
皮质骨	-	49-148	11-19	-	131-205
海绵状骨	-	-	9-32	-	2
多孔陶瓷	-	1-2	8	-	10-15
具有 TCP 颗粒的多孔 PMMA	110	17	1,17	-	36
PMMA	110	70	3	50	100
316 钢	-	280	200	515	-

[0083] 用于获得根据本发明的生物相容性复合材料的方法，所述材料可用作骨替代物例如用于填充骨腔隙或用于替代骨组织的损伤部分、或用于固定多种类型的假体、或用于使被疾病（例如骨质疏松等）削弱的骨增厚，所述方法包括获得适于形成多孔结构基质的组分和提供粉末和颗粒或其他类似团块形式的可溶性组分的步骤。

[0084] 获得适于形成多孔结构基质的组分的步骤通过提供选自包含以下之组的一种或更多种组分来实现：聚合物组分、和 / 或纯金属组分和 / 或合金、和 / 或陶瓷组分。

[0085] 上述获得可溶性组分的步骤通过提供以下形式的材料来实现：尺寸小于 100 微米的粉末形式和尺寸大于 100 微米（并且优选尺寸为 200 至 500 微米）的颗粒或其他类似团块形式。

[0086] 根据本发明的方法包括将适于形成多孔结构基质的组分与可溶性组分混合的步

骤。

[0087] 根据本发明的方法包括生物材料的热聚合或固化或热烧结的步骤。

[0088] 在一个实施方案中,获得适于形成预成型的结构基质的步骤通过提供聚合物和 / 或金属和 / 或陶瓷组分以及将所述组分热烧结的步骤来实现。

[0089] 在一个实例中,这样的实施方案提供了提供具有合适颗粒尺寸的粉末形式的、聚合物和 / 或陶瓷和 / 或金属形式的适于形成结构基质的组分,添加所述适于形成结构基质的组分和可溶盐形式的可溶性组分(例如粉末和颗粒形式的可溶性陶瓷),以及可能的充当膨胀剂(例如膨胀材料)的辅助物质。

[0090] 这样的方法还包括将整个组合体(assembly)转移到加热室中的步骤,关闭加热室并对其加压;使所述适于形成结构基质的组分材料的颗粒由于高温和高压而至少在交界面熔融,使膨胀材料膨胀,在所述适于形成结构基质的组分中产生细互通小管的纬纱(weft)/网状物(mesh)。

[0091] 这样的方法还包括在适于形成结构基质的组分中包埋粉末和颗粒形式的水溶性陶瓷之个体颗粒及其通过借助由膨胀材料膨胀产生之小管的纬线和 / 或网状物而相互连接的步骤。

[0092] 在另一个实施方案中,流体形式的生物材料应当在患者临用前由临床医师制备。

[0093] 在一个实例中,这样的实施方案提供了将粉末形式的固体组分与独立且密封保存的液体组分组合的步骤。

[0094] 粉末形式的组分(例如 100g)包含:适于形成多孔结构基质的组分(例如浓度为 100% w/w 的丙烯酸聚合物)和粉末和颗粒形式的可溶性组分(例如浓度为 1 ~ 50% w/w 的 β TCP)。

[0095] 这样的粉末形式的组分应当在含水量为 1 至 50% w/w 的条件下保存。

[0096] 所述液体组分(例如 50g)包含丙烯酸单体(例如浓度为 97 ~ 99% w/w 的甲基丙烯酸甲酯)和促进剂(例如浓度在 1 ~ 3% w/w 的 N-N 二甲基对甲苯胺)。

[0097] 粉末和液体形式的两种组分均匀混合并且所得的流体糊状物应当在手术过程中施用。几分钟之后,所述糊状物变成固体。

[0098] 在这种情况下,可溶性组分当与其在手术过程中接触的生物流体接触后溶解。

[0099] 根据本发明的方法还包括以下步骤:提供根据提供可溶性组分的步骤获得的孔隙,在与生物液体和 / 或水接触后放置所述生物材料,使所述可溶性组分溶解和 / 或增溶,除去溶解的可溶性组分,从而提供形成微腔和宏腔的空的空间。

[0100] 可溶性组分的溶解取决于水或多种类型的液体或取决于生物流体。

[0101] 在另一种方式中,所述方法包括将不透射线的材料(例如硫酸钡和 / 或其他已知的不透射线的材料)添加至根据本发明的生物材料的步骤。

[0102] 在一个实施方案的一种方式中,所述方法包括向所述生物材料添加可具有药物功能的化学活性成分的步骤。

[0103] 在一个实施方案的步骤中,该添加步骤包括在与液体组分混合之前将待添加的固体粉末形式的活性成分引入粉末形式的组分以提供流体形式的生物材料的步骤。

[0104] 在另一个实施方案步骤中,该添加步骤包括引入待与预成型的生物材料(由于多孔性及其通过毛细作用吸收液体的能力)混合的水溶液状态的活性成分的步骤。

[0105] 用于获得根据本发明的生物材料的方法的一个实施方案中,包括通过已知类型的挤出装置(例如注射器)挤出生物材料以及随后使所述生物材料固化(这样所述生物材料呈现出具有期望支持能力的结构基质特性)的步骤。

[0106] 在一个替选的实施方案中,根据本发明的方法包括通过使所述生物材料热凝固或热烧结获得预成型体(preform)从而获得具有预成型形状的紧密的生物相容性复合材料的步骤。

[0107] 这样预成型形状可以是立方形(cube)、板状(plate)或任何其他能用于置换受损骨组织或用于引入到骨腔隙中的形状。

[0108] 这样的方法还可包括通过矫形学中使用的普通仪器来调整预成型形状之生物材料的大小的步骤。

[0109] 这样的步骤也可以与上述不同的顺序存在,并且对于上述多种实施方案,它们可以临时地、全部地或部分地存在。

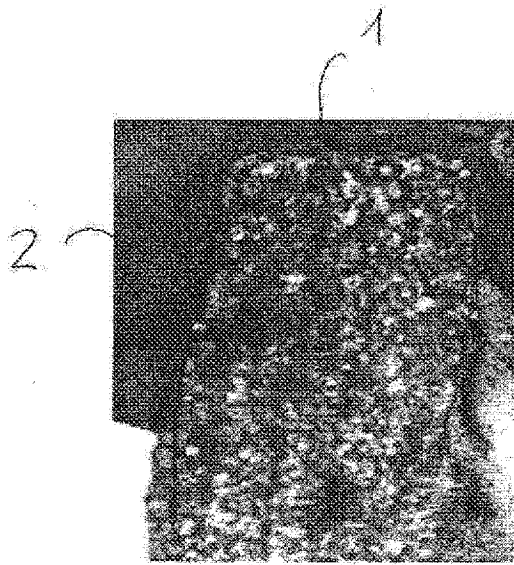


图1 现有技术

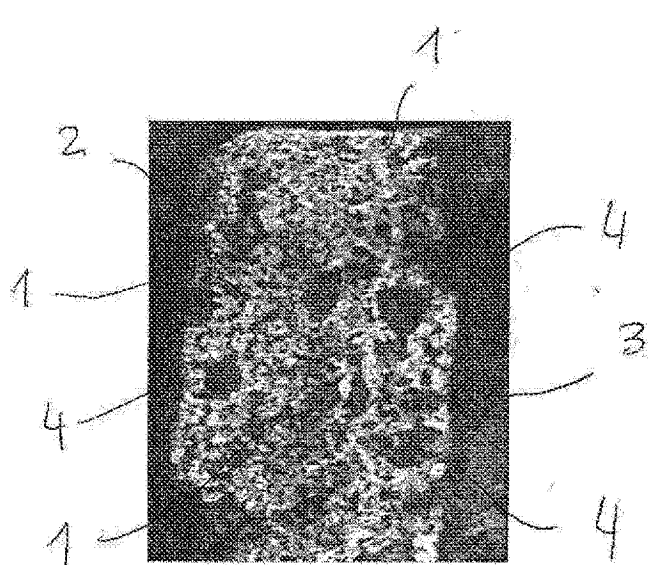


图2

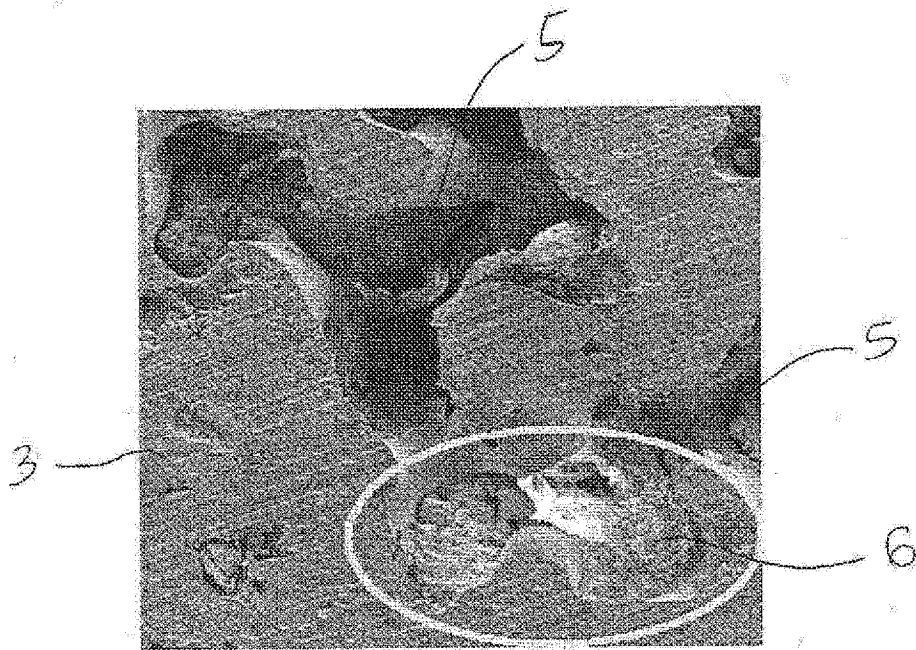


图3