[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
A61F 2/02
A61F 2/28

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97196844.6

[43]公开日 1999年8月18日

[11]公开号 CN 1226149A

[22]申请日 97.5.29 [21]申请号 97196844.6
[30]优先权
[32]96.5.30 [33]US [31]08/657,713
[86]国际申请 PCT/US97/08655 97.5.29
[87]国际公布 WO97/45070 英 97.12.4
[85]进入国家阶段日期 99.1.28
[71]申请人 佛罗里达大学研究基金会有限公司
地址 美国佛罗里达州
[72]发明人 L·L·亨奇 J·K·维斯特
G·拉托雷 J·维尔森
W·托雷基三世
C·巴蒂奇

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 卢新华 周慧敏

权利要求书1页 说明书7页 附图页数0页

[54]发明名称 在葡聚糖悬浮液中的可注射生物活性玻璃

[57]摘要

本发明涉及一种新的生物活性玻璃和葡聚糖的可注射的含水悬浮液,以用于修复哺乳动物特别是人类的软组织或硬组织。

ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

1. 一种药学上可容许的流体组合物，它特别适合于修复、替换、再构、再建或扩张所选择的软组织和/或硬组织（骨骼）的组织结构，它能够通过外科手术针注射到动物体内，该组合物包含在平均分子量约为10000 - 2×10^6道尔顿的葡聚糖或葡聚糖衍生物的水溶液中的粒度为约250 - 90微米的生物活性的和生物可相容的玻璃颗粒组合物的均匀悬浮液，还可包含一种或多种防腐剂、着色剂、增流剂或悬浮增强剂。

2. 如权利要求1所述的药用流体组合物，其中所述的生物活性玻璃包含如下的成分:

成分	摩尔百分数
SiO_2	40-86
CaO	15-46
Na_2O	0-35
P_2O_5	1-8
CaF_2	0-25
B_2O_3	0-10

3. 一种用于在病人需要时修复、替换、重构、重建或扩张所选择的软组织和/或硬组织（骨骼）的组织结构的方法，它包含向所述病人的所述软组织和/或硬组织（骨骼）中注入在平均分子量约10000到2×10^6道尔顿的葡聚糖或葡聚糖衍生物的水溶液中含粒度为250 - 90微米的生物活性的和生物可相容的玻璃颗粒组合物的均匀悬浮液，该悬浮液还可含防腐剂，着色剂、增流剂或悬浮增强剂。

说　明　书

在葡聚糖悬浮液中的可注射生物活性玻璃

发明背景

多年以来在整形、耳鼻喉科和其它外科中的常用的做法是在组织内部注入或置入各种人工物质来修复或重构组织结构。例如将特氟隆（聚四氟乙烯）颗粒导入到声带上，最近以来则利用混合的产物导入到输尿管和尿道的组织中。与这种手术相关的一些缺点包含长时间的逐渐形成的异物反应和与很小的颗粒相关的迁移和隐约的栓塞。已经进行大量的研究以发现替代特氟隆和其它常用人工材料的代替物。

已经将具有生物活性的玻璃用作在各种重建外科技术中的骨骼替代材料。这些玻璃已经表明能与硬组织形成强状骨骼，这是由于在移植表面和体液之间的一系列离子交换反应，导致在移植组织界面处形成生物活性的磷酸钙。见 J.Biomed. Mater. Res（生物医学材料研究）,第 5 卷第 117 ~ 141 页(1971) 上的 Hench 等人的论文和 J. Biomed. Mater. Res 第 7 卷第 25 - 42 页（ 1973 ）上的 Hench 等人的论文。已经表明具有生物活性的玻璃能与软组织形成坚固的骨骼。见 J. Biomed. Mater. Res. 第 15 卷第 805 ~ 817 页（ 1981)上 Wilson 等人的论文: J. Biomed. Mater. Res: Applied Biomaterials（应用生物材料）第 22 卷 No A2 第 159 - 177 页（ 1988 ）上 Wilson 和 Merwin 的论文; Pizzoferrato 等人编辑的由 Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam(1987) 出版的 Biomaterials and Clinical Applications（生物材料和临床应用）上的 Wilson Low 等人的论文。

在 4159358 、 4234972 、 4103002 、 4189325 、 4171544 、 4775646、4857046 和 5074916 号美国专利中所介绍的某些生物活性和生物可相容性的玻璃和玻璃陶瓷（这里引用以供参考）已经表明能与硬组织（骨骼）形成独特的强固着的化学骨骼，这是由于通过在玻璃或玻璃陶瓷表面和体液之间的离子交换反应就地产生的生物活性的磷酸钙薄膜形成的羟磷灰石的效应。这种效应导致玻璃或玻璃陶瓷对于骨骼表面的强力固着。虽然如上面指出的，各种这类玻璃已表明能结合到各种软组织上，但已经发现，这些玻璃中的几种导致形成的结构特别薄（即不大

于约 1 - 3 纤维厚）的但能将玻璃很强固着到软组织上的粘附性的胶原薄膜，而不伴生有害的副作用。

无法观察某些玻璃在软组织上的粘合由不适当的材料制备和不适当地选择组织位置例如肌肉所产生的后果。当在实验过程中移植的玻璃成功地固定在适当的软组织中时和当生成正常的组织结构时，在某些玻璃上的软组织的固着可以被证实和估计。还已经发现这些特定的玻璃组合物在移植之后由于薄的胶原层（即不大于约 3 纤维厚）而有助于成为包封状。

本发明的目的是提供一种新的可注入的组合物和用于修复、扩张、重构或替换硬组织（骨骼）或软组织结构的方法，这些结构不存在与目前采用的材料相关的缺点。

发明概述

本发明的第一方面关于一种药学上可容许的流体组合物，其能够经过手术针注入到动物体内，该组合物包含在平均分子量约为 10000 - 2 × 10^6 道尔顿葡聚糖或葡聚糖衍生物的水溶液中的生物活性的和生物可相容性的玻璃颗粒组合物的均匀悬浮液，颗粒大小约由 250 到 90 微米，还可以包含一种或多种防腐剂、着色剂、增流剂或悬浮增强剂，本发明特别适合于修复、替换、重构、重建或扩张所选择的软组织和/或硬组织（骨骼）结构。悬浮液中颗粒状玻璃与水溶液的比率要使在注射期间和注入后所迁到的压力下，该流体组合物仍保持均匀状态。葡聚糖随时间被吸收，而颗粒状玻璃却保留在所选组织结构和骨骼处，随组织结构处的软组织和/或硬组织（骨骼）在其上形成均匀的颗粒状表面以提供组织构造的完整性。

本发明的第二方面是病人需要时进行所选软组织和/或硬组织（骨骼）结构的重构、重建或扩张，它包含向病人的软组织和/或硬组织（骨骼）注入第一方面所述的流体悬浮液。

发明详述

术语“流体”这里使用是指可流动的和可注射的液体组合物，包含有时称为“糊体”的高粘度组合物。

这里使用的术语“动物”是指包含人类的哺乳动物。除非另外特指的术语“病人”是指生病的人。

这里使用的术语“药学上可容许的”是与本技术领域所定义的相一致，意指与药物组合物中其它成分是可相容的，对其接受者是无害的。

术语“手术针”是指适合于将本发明的流体组合物输送到所选组织结构中的注射针。

术语“组织结构”是指在动物体内由硬组织（骨骼）和/或软组织所构成的部位或地点。

术语“组织构造完整性”是指在与本发明的组合物中的颗粒状玻璃相结合之后的特定组织结构所需的尺寸、形状或结构。

术语“均匀”意在包含所有的组合物(1)当注入到动物体内时，没有一种或多种成分优先挤出，以及(2)当长时间放置时，该混合物中的一种或多种成分不发生分离。

根据本发明的方法可治疗处理的组织结构包含但不局限于：声带、输尿管组织、尿道组织、上颌骨、下颌骨、颞下颌关节、颏、颧弓、鼻、耳、齿根槽、齿髓套、牙齿修复、骨骼缺陷、脊椎间隙、活动关节、尿道以及皮下的和皮内的软组织。

正如在讨论本发明的背景时上面指出的，生物活性的和生物可相容性的材料，特别是陶瓷和玻璃材料在医疗技术领域是公知的，常用于骨骼和软组织的修复。这种技术在World Scientific(世界科学)London(1993)出版的由Hench和J. Wilson编辑的“in troduction to Bioceramics”（生物陶瓷概论）特别是第一章中进行了广泛的讨论。在本发明中使用的生物活性的玻璃材料是根据如下列选择的：

(a) 形成强的粘合，包含在注入到动物体内时，在玻璃/软组织界面处形成的胶原单层；

(b) 形成强的粘合包含不大于约1～3纤维厚的胶原层；

(c) 在注入到动物体内后变成包封状，并具有以化学和机械粘合到生物活性玻璃上的附着的胶原层；

(d) 在注入到动物体内后，不会促使形成过多的结疤组织、巨细胞或急剧的炎性细胞；以及不会引起长时间的异体反应。

概括地说，已经发现当具有如下百分重量组成的生物活性的和生物可相容性玻璃用作本发明的颗粒状玻璃成分时能得到满意的结果。

成分	摩尔百分值
SiO_2	40 - 86
CaO	15 - 46
Na_2O	0 - 35
P_2O_5	1 - 8
CaF_2	0 - 25
B_2O_3	0 - 10

在本发明中使用的生物活性的颗粒玻璃可根据现有技术，例如在4159358、4234972、4103002、4189325、4171544、4775646、4857046和5074916号美国专利中介绍的方法制备。例如，将原料（例如SiO_2、CaO、Na_2O和P_2O_5）在球磨机上的Nalgene（商标）塑料容器中混合4小时。然后将该混合物在1350℃下在白金坩锅中熔化和均匀化24小时。将熔化的玻璃倒入去离子的蒸馏水中以便产生玻璃烧结料。将该玻璃烧结料在一研钵中用研杵研磨，并通过ASTM筛以便产生所需大小的颗粒。

大于45筛号ASTM标准（355微米）的颗粒不能通过16号的针注射，同时不会不适当地使在糊状体中的玻璃粉末的体积明显的降低。由于目的是每次注射尽可能大量的颗粒，故颗粒大小的实际上限约为355微米。

小于90微米的颗粒在体内会受到巨噬细胞的侵袭。由于目的是每次注射时在组织中保留最大数量的颗粒，这就决定了颗粒大小的下限为约90微米。

已经发现由商标“Bioglass”(批准使用的US Biomaterials. One Progress Boulevard, #23, Alachua, Florida, 32615)公知的生物活性玻璃的如下成分能产生特别好的效果，因此是优选的。

表1

Bioglass(商标)生物活性玻璃成分（按%(摩尔)计）。

组合物	SiO_2	Na_2O	CaO	P_2O_5
45S5	46.1	24.4	26.9	2.6
52S4.6	52.1	21.5	23.8	2.6
55S4.3	55.1	20.1	22.2	2.6
60S3.8	60.1	17.7	19.6	2.6

葡聚糖是D－葡萄糖的高聚糖，是由Leuconostoc mesenteroides和L－dextranicum bacteria生产销售的。葡聚糖已广泛用作血浆替代物和血液补充剂，并被认为是完全生物可相容性的和可代谢的。平均分子量为4000－40000000道尔顿的葡聚糖都是可利用的，并且根据分子量不同在体内有2－12天的再吸收速率。与生物活性玻璃一起使用的葡聚糖衍生物例如葡聚糖磷酸盐和硫酸盐也都处在本发明的范围内。

在本发明中使用的葡聚糖和葡聚糖衍生物的分子量范围约为10000－2×10^6道尔顿，优选约为35000－150000，最优选约为74000。

除了生物活性玻璃、葡聚糖或葡聚糖衍生物以及无菌去离子水以外，本发明的组合物还可包含在现有药物技术领域使用的赋形剂，以改进其性能和延长其贮存期。赋形剂包含但不局限于防腐剂、着色剂、增流剂和悬浮增强剂。

本发明的流体组合物可以便利地通过将葡聚糖溶解在水中（最好是无菌和去离子的水）来制取，以便形成适合于注射的粘性溶液。葡聚糖对水的比率将根据葡聚糖的分子量而变化，但处在约50～150克葡聚糖对100毫升水的范围内。将粘性的葡聚糖水溶液与生物活性玻璃颗粒相混合，比率为按重量计玻璃对葡聚糖为35：65－65：35%，以便形成可注射的流体。

由于粘性以及因此形成的可注射性是玻璃对葡聚糖的比率的函数，这种比率随医务人员的操作和优选而变化。通过在约120℃～135℃下持续最少约30－60分钟对流体组合物消毒，在无菌条件下冷却，然后在无菌条件下贮存。所制取的流体组合物可以按几种粘度销售。此外可以根据医务人员的操作和优选用无菌水稀释。

本发明的流体组合物可以利用一般的医用注射器和针（一般16到22号针）在病人的皮下注射到需要修复或扩张的软组织或骨骼区。根据治疗病人的医务人员的专业判断注射适当数量的组合物。在注射后，葡聚糖或葡聚糖衍生物开始降解，并利用吞噬作用由该部位去除。根据葡聚糖的分子量不同，这种降解和消除约在2－12天内基本完成。即较低分子量的葡聚糖降解得比较高分子量葡聚糖要快。生物活性玻璃颗粒结合到软组织部位，并使该组织长时间持续的扩张。在硬组织部位，玻璃颗粒状发生反应并粘合到已有的骨骼上，导致形成渗入该部位的新的骨骼。

为了说明本发明提供如下实例，这些实例并不是为对本发明限制构成的。

实例 1

将3.5克的平均分子量约74000 - 35000道尔顿的葡聚糖搅拌加入到50毫升注射用去离子水中，以便形成粘性溶液。然后将这种葡聚糖溶液（5.0毫升)与5.0立方厘米的粒度约为125μm - 106μm的Bioglass（商标）组合物45S5相混合，以便形成均匀稠度的60：40（葡聚糖：生物活性玻璃）悬浮液。在125℃下加热30分钟以消毒该悬浮液，然后冷却并储存在无病菌的环境中。将无菌的悬浮液装入有35毫米的18号的针的3立方厘米无菌注射器中（保持无菌状态）并注入鼠的皮下软组织中。

实例 2

按例 1 制备可注射悬浮液，不同的是加苄醇作为防腐剂其加入量按无菌状态存储之前的重量计为0.05%。

实例 3

按例 1 制备可注射悬浮液，不同的是生物活性玻璃组混合物是52S4.6。

实例 4

通过注射一系列的具有不同分子量的葡聚糖（由 Sigma Scientific, St. Louis, Mo.提供的74000、150000和2000 000道尔顿的产品）和去离子水(D1)以得到所需的粘度，以此对作为可注射媒液的葡聚糖的评定。然后将这种溶液与Bioglass（商标）45S5颗粒相混合，利用1立方厘米的结核菌素注射器通过18号针 注入到一10倍显微镜玻璃载片上。

下表概括了对可注射体系的葡聚糖的评定结果。

表 2

MW 葡聚糖	按重量计葡聚糖/按体积计 D1 H_2O	按体积计葡聚糖/按体积计玻璃	1立方厘米的可注射性(%)
74000	5.0克/5.0立方厘米	5.0立方厘米/5.0立方厘米	难于注射100 %
74000	4.0克/5.0立方厘米	5.0立方厘米/5.0立方厘米	更易于注射100 %
74000	3.5克/5.0立方厘米	5.0立方厘米/5.0立方厘米	易于注射100 %
150 000	4.0克/5.0立方厘米	5.0立方厘米/5.0立方厘米	不能很好注射<5%
150 000	3.5克/5.0立方厘米	5.0立方厘米/5.0立方厘米	难于注射<80 %

结果表明，加入 50 %（体积）玻璃颗粒的 74000 道尔顿的葡聚糖（在 5.0 立方厘米去离子水中含 3.5 克）可以通过 18 号针注射。这种含同样 50 %（体积）玻璃颗粒的同样的混合物不能可靠地通过 19 号针注射。利用先前提出的丙三醇和 hylan 两者的相似混合物可以通过 19 号针注射。