



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104394888 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 04

(21) 申请号 201380027694. 1 *C08K 3/32*(2006. 01)
(22) 申请日 2013. 05. 30 *C08K 5/1545*(2006. 01)
(30) 优先权数据 *C08L 5/08*(2006. 01)
61/653, 101 2012. 05. 30 US *C09K 11/02*(2006. 01)
61/777, 894 2013. 03. 12 US *C09K 11/06*(2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2014. 11. 26
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2013/000532 2013. 05. 30
(87) PCT国际申请的公布数据
W02013/177686 EN 2013. 12. 05
(71) 申请人 克洛克斯科技公司
地址 加拿大魁北克省
(72) 发明人 N·卢皮斯 R·皮耶尔加利尼
(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002
代理人 张晓威
(51) Int. Cl.
A61K 41/00(2006. 01)
A61P 19/08(2006. 01)

权利要求书4页 说明书20页 附图5页

(54) 发明名称

用于生物光子骨重建的组合物和方法

(57) 摘要

本公开内容提供了适合于骨重建的组合物和方法。本公开内容的组合物可用于例如修复、增加或再生在骨腔或缺损部位处的骨。

1. 一种组合物,所述组合物包含:
可吸收并发出光的光活化剂;
磷酸钙矿物质;和
透明质酸。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述光活化剂以按所述组合物总重量的重量计至少约0.2%的量存在。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述光活化剂以按所述组合物总重量的重量计约0.2-1%的量存在。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中所述光活化剂是咕吨染料或荧光素衍生物。
5. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述荧光素衍生物是曙红Y。
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质采取微粒形式。
7. 根据权利要求6所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质颗粒具有小于约500nm的平均粒径。
8. 根据权利要求1-7中任一项所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质包含羟磷灰石。
9. 根据权利要求8所述的组合物,其中所述羟磷灰石包含羟磷灰石三碱式磷酸钙。
10. 根据权利要求1-9中任一项所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质为按所述组合物总重量的重量计约10-95%。
11. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质为按所述组合物总重量的重量计约10-30%。
12. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质为按所述组合物总重量的重量计约60-70%。
13. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质为按所述组合物总重量的重量计约80-95%。
14. 根据权利要求1-13中任一项所述的组合物,其中所述透明质酸是交联透明质酸。
15. 根据权利要求1-13中任一项所述的组合物,其中所述透明质酸是非交联透明质酸。
16. 根据权利要求15所述的组合物,其中所述透明质酸具有约1百万道尔顿至2百万道尔顿、约1.2百万至约1.8百万道尔顿、或约1.7百万道尔顿的分子量。
17. 根据权利要求1-16中任一项所述的组合物,其中所述透明质酸为按所述组合物总重量的重量计约5-90%。
18. 根据权利要求17所述的组合物,其中所述透明质酸为按所述组合物总重量的重量计约70-90%。
19. 根据权利要求17所述的组合物,其中所述透明质酸为按所述组合物总重量的重量计约30-40%。
20. 根据权利要求17所述的组合物,其中所述透明质酸为按所述组合物总重量的重量计约5-20%。
21. 根据权利要求1-20中任一项所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质与透明质酸的比率为约1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5或3:7。

22. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质与透明质酸的比率为约 6:4、6.5:3.5 或 7:3。

23. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质与透明质酸的比率为约 8:2、8.5:1.5、9:1 或 9.5:0.5。

24. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的组合物,所述组合物还包含葡糖胺。

25. 根据权利要求 24 所述的组合物,其中所述透明质酸和所述葡糖胺为按所述组合物总重量的重量计约 10-90%,或按所述组合物总重量的重量计约 10-70%。

26. 根据权利要求 25 所述的组合物,其中所述透明质酸和所述葡糖胺为按所述组合物总重量的重量计约 70-90%。

27. 根据权利要求 25 所述的组合物,其中所述透明质酸和所述葡糖胺为按所述组合物总重量的重量计约 30-40%。

28. 根据权利要求 24-27 中任一项所述的组合物,其中所述透明质酸与葡糖胺的比率为约 1:1、3:2、7:3、4:1 ;或 9:1。

29. 根据权利要求 24-28 中任一项所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质与透明质酸和葡糖胺的比率为约 1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5 或 3:7。

30. 根据权利要求 24-27 中任一项所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质与透明质酸和葡糖胺的比率为约 6:4、6.5:3.5 或 7:3。

31. 根据权利要求 24-27 中任一项所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质与透明质酸和葡糖胺的比率为约 8:2、8.5:1.5、9:1 或 9.5:0.5。

32. 根据权利要求 1-31 中任一项所述的组合物,其中所述组合物不包含氧释放剂。

33. 根据权利要求 1-32 中任一项所述的组合物,其中所述组合物不包含过氧化氢、过氧化脲和过氧化苯甲酰。

34. 根据权利要求 1-33 中任一项所述的组合物,其中所述组合物不包含三乙醇胺 (TEA)、N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮 (NVP) 或 N- 乙烯基己内酰胺 (NVC) 中的一种或多种。

35. 根据权利要求 1-34 中任一项所述的组合物,其中所述组合物不包含三乙醇胺 (TEA)、N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮 (NVP) 或 N- 乙烯基己内酰胺 (NVC) 中的任一种。

36. 根据权利要求 1-35 中任一项所述的组合物,其中所述组合物不包含与所述磷酸钙矿物质不可逆结合的 15 氨基酸残基肽。

37. 根据权利要求 36 所述的组合物,其中所述磷酸钙矿物质包含羟磷灰石。

38. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的组合物,其中所述组合物是油灰状的。

39. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的组合物,其中所述组合物是可流动的。

40. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的组合物,其中所述组合物是刚性的。

41. 根据权利要求 1-40 中任一项所述的组合物,其中所述组合物是无菌组合物。

42. 根据权利要求 1-41 中任一项所述的组合物,其中在所述组合物置于治疗部位中后约 3 个月内,所述组合物促进所述治疗部位中可检测的骨生长。

43. 一种药物包,所述药物包包含:

包含根据权利要求 1-42 中任一项所述的组合物的容器 ;和
用于使用所述组合物的说明书。

44. 根据权利要求 43 所述的包,所述包还包含光源和用于施加所述组合物的装置中的

一种或两种。

45. 一种用于增加、修复或再生骨的方法,所述方法包括:

- a) 提供根据权利要求 1-42 中任一项所述的组合物;
- b) 将一层所述组合物施加于骨组织部位;
- c) 用光活化照射所述组合物;和
- d) 将步骤 (b) 和 (c) 重复至少一次。

46. 根据权利要求 45 所述的方法,其中步骤 (b) 的每层具有约 0.5-4mm 的厚度。

47. 根据权利要求 45 或权利要求 46 所述的方法,其中将所述组合物照射小于约 5 分钟,优选约 30 秒至 60 秒。

48. 根据权利要求 45-47 中任一项所述的方法,其中所述组合物用具有在约 400-700nm 范围内的波长的光进行照射。

49. 根据权利要求 45-48 中任一项所述的方法,其中所述组合物在约 3 个月内促进所述骨组织部位中可检测的骨生长。

50. 根据权利要求 45-49 中任一项所述的方法,其中用于第一层的所述组合物具有不同于用于第二层的所述组合物的磷酸钙矿物质与透明质酸和 / 或葡糖胺的比率。

51. 包含光活化剂、磷酸钙矿物质和透明质酸的组合物再生、修复或增加骨的用途。

52. 根据权利要求 51 所述的用途,其中所述光活化剂以按所述组合物总重量的重量计至少约 0.2% 的量存在。

53. 根据权利要求 51 或权利要求 52 所述的用途,其中所述光活化剂以按所述组合物总重量的重量计约 0.2-1% 的量存在。

54. 根据权利要求 51-53 中任一项所述的用途,其中所述光活化剂是咕吨染料或荧光素衍生物。

55. 根据权利要求 54 所述的用途,其中所述荧光素衍生物是曙红 Y。

56. 根据权利要求 51-55 中任一项所述的用途,其中所述磷酸钙矿物质采取微粒形式。

57. 根据权利要求 56 所述的用途,其中所述磷酸钙颗粒具有小于约 500nm 的平均粒径。

58. 根据权利要求 51-57 中任一项所述的用途,其中所述磷酸钙矿物质包含羟磷灰石。

59. 根据权利要求 58 所述的用途,其中所述羟磷灰石包含羟磷灰石三碱式磷酸钙。

60. 根据权利要求 51-59 中任一项所述的用途,其中所述透明质酸是交联透明质酸。

61. 根据权利要求 51-59 中任一项所述的用途,其中所述透明质酸是非交联透明质酸。

62. 根据权利要求 61 所述的用途,其中所述透明质酸具有约 1 百万道尔顿至 2 百万道尔顿、约 1.2 百万至约 1.8 百万道尔顿、或约 1.7 百万道尔顿的分子量。

63. 根据权利要求 51-62 中任一项所述的用途,所述用途还包含葡糖胺。

64. 根据权利要求 51-63 中任一项所述的用途,其中所述组合物不包含氧释放剂。

65. 根据权利要求 51-64 中任一项所述的用途,其中所述组合物不包含过氧化氢、过氧化脲和过氧化苯甲酰。

66. 根据权利要求 51-65 中任一项所述的用途,其中所述组合物不包含三乙醇胺 (TEA)、N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮 (NVP) 或 N- 乙烯基己内酰胺 (NVC) 中的一种或多种。

67. 根据权利要求 51-66 中任一项所述的用途,其中所述组合物不包含与所述磷酸钙矿物质不可逆结合的 15 氨基酸残基肽。

68. 根据权利要求 67 所述的用途,其中所述磷酸钙矿物质包含羟磷灰石。
69. 根据权利要求 51-68 中任一项所述的用途,其中所述组合物是油灰状的。
70. 根据权利要求 51-68 中任一项所述的用途,其中所述组合物是可流动的。
71. 根据权利要求 51-68 中任一项所述的用途,其中所述组合物是刚性的。
72. 根据权利要求 51-71 中任一项所述的用途,其中所述组合物是无菌组合物。
73. 根据权利要求 51-72 中任一项所述的用途,其中在所述组合物置于治疗部位中后约 3 个月内,所述组合物促进所述治疗部位中可检测的骨生长。

用于生物光子骨重建的组合物和方法

技术领域

[0001] 本公开内容涉及用于骨增加、修复和 / 或再生的组合物和方法。

背景技术

[0002] 通过损伤、疾病、伤口、骨折、手术等引起的骨缺损的快速和有效修复长久以来已是整形外科医学的目标。为此,许多组合物已用于骨重建或已提出用于骨重建。组合物的生物学、物理和机械特性是影响其在各种整形外科应用中的适合性和性能的主要因素。

发明内容

[0003] 本公开内容提供了可用于骨重建的组合物。不受理论束缚,该组合物可通过例如促进在特定部位处的骨组织生长、修复和 / 或维持中的一种或多种来促进骨重建。本公开内容的一些实施方案可用于临床应用,例如脊柱手术、整形外科手术、颌面部手术和牙科手术中。此外,本公开内容提供了用于将此类组合物例如施加于骨腔或骨缺损例如骨丢失部位的方法。本公开内容的组合物是生物光子的,并促进在施加部位处例如在口部骨腔或其他类型的骨腔中的骨组织生长、招募和 / 或维持。根据广泛方面,提供了包含可吸收并发出光的光活化剂、磷酸钙矿物质和透明质酸的组合物。优选地,光活化剂可吸收并发出在约 400-700nm 范围内的可见光。

[0004] 在第一个方面,本公开内容提供了包含下述的组合物:按组合物总重量的重量计至少 0.2% 的曙红;磷酸钙矿物质;和交联透明质酸。

[0005] 在第二个方面,本公开内容提供了包含下述的组合物:曙红;具有小于 500 纳米的平均粒径的磷酸钙矿物质;和交联透明质酸。

[0006] 在第三个方面,本公开内容提供了包含下述的组合物:曙红;磷酸钙矿物质;和交联透明质酸,其中所述组合物在小于 3 个月或小于约 3.5 个月内促进骨腔中可检测的骨生长。

[0007] 在第四个方面,本公开内容提供了包含下述的组合物:按组合物总重量的重量计至少 0.2% 的光活化剂;磷酸钙矿物质;和交联透明质酸。在某些实施方案中,光活化剂是荧光素衍生物或咕吨染料。

[0008] 在第五个方面,本公开内容提供了包含下述的组合物:光活化剂;具有小于 500nm 的平均粒径的磷酸钙矿物质;和交联透明质酸。在某些实施方案中,光活化剂是荧光素衍生物或咕吨染料。

[0009] 在第六个方面,本公开内容提供了包含下述的组合物:按组合物总重量的重量计至少约 0.2% 的曙红;磷酸钙矿物质;透明质酸;和葡糖胺。

[0010] 在第七个方面,本公开内容提供了包含下述的组合物:曙红;具有小于约 500nm 的平均粒径的磷酸钙矿物质;透明质酸;和葡糖胺。

[0011] 在第八个方面,本公开内容提供了包含下述的组合物:曙红;磷酸钙矿物质;透明质酸和葡糖胺,其中在所述组合物置于治疗部位中后小于约 3 个月内,所述组合物促进治

疗部位中可检测的骨生长。

[0012] 在第九个方面,本公开内容提供了包含下述的组合物:按组合物总重量的重量计至少 0.2%的光活化剂;磷酸钙矿物质;透明质酸;和葡糖胺。

[0013] 在第十个方面,本公开内容提供了包含下述的组合物:光活化剂;具有小于约 500nm 的平均粒径的磷酸钙矿物质;透明质酸;和葡糖胺。

[0014] 本公开内容考虑了下文所述的实施方案中的任一个可彼此组合或者与上文所述或本文其他地方所述的方面或实施方案中的任一个组合。

[0015] 在上文或下文中任一个的某些实施方案中,该组合物不包含氧化剂。在某些实施方案中,该组合物不包含选自过氧化氢、过氧化脲和过氧化苯甲酰的氧化剂。在某些实施方案中,该组合物不包含过氧化物。在某些实施方案中,该组合物不包含可生成自由基的分子。在某些实施方案中,该组合物不包含光引发剂或单体或两者。

[0016] 在上文或下文中任一个的某些实施方案中,该组合物不包含三乙醇胺 (TEA)、N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮 (NVP) 或 N- 乙烯基己内酰胺 (NVC) 中的一种或多种 (例如 1、2 或 3 种)。在某些实施方案中,该组合物不包含三乙醇胺 (TEA)、N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮 (NVP) 或 N- 乙烯基己内酰胺 (NVC) 中的任一种。

[0017] 在上文或下文中任一个的某些实施方案中,该组合物不包含与磷酸钙矿物质不可逆结合的 15 氨基酸残基肽。在某些实施方案中,该组合物不包含 PepGen P-15。在某些实施方案中,该组合物不包含与羟磷灰石不可逆结合的 15 氨基酸残基肽。

[0018] 在上文或下文中任一个的某些实施方案中,磷酸钙矿物质包含羟磷灰石。在某些实施方案中,羟磷灰石是或包含羟磷灰石三碱式磷酸钙。

[0019] 在上文或下文中任一个的某些实施方案中,该组合物是无菌组合物。在某些实施方案中,该组合物可通过热和 / 或压力例如使用高压灭菌器进行灭菌。在某些实施方案中,该组合物可通过 γ 照射进行灭菌。在某些实施方案中,灭菌可引起含水量的变化,所述含水量可影响被灭菌组合物的稠度。在这些情况下,组合物中的含水量或其他成分的其他含量可在灭菌前适当地调整,以补偿这些变化。

[0020] 在上文或下文中任一个的某些实施方案中,磷酸钙矿物质具有小于 500nm 的平均粒径。在某些实施方案中,磷酸钙矿物质具有小于 450、小于 400、小于 350、小于 300、小于 250nm 或小于 200nm 的平均粒径。在某些实施方案中,磷酸钙矿物质具有约 200nm 的平均粒径。在某些实施方案中,磷酸钙矿物质具有 150-250nm、175-275nm、200-250nm、200-400nm、200-300nm、250-500nm、250-450nm 或 300-400nm 的平均粒径。例如,在某些实施方案中,具有任何此类平均粒径的磷酸钙矿物质包含羟磷灰石。在某些实施方案中,羟磷灰石是或包含羟磷灰石三碱式磷酸钙。

[0021] 在上文或下文中任一个的某些实施方案中,光活化剂例如曙红是未结合的。

[0022] 在上文或下文中任一个的某些实施方案中,曙红以按组合物总重量的重量计至少 0.2% 的量存在。在某些实施方案中,曙红以按组合物总重量的重量计 0.2-1% 或 0.2-2% 的量存在。在某些实施方案中,曙红以 0.2-0.4%、0.3-0.5%、0.4-0.6%、0.5-0.7%、0.6-0.8%、0.7-0.9% 或 0.8-1% 的量存在。在其他实施方案中,曙红以小于 0.2% (例如小于 0.2% 或小于 0.1%) 的量存在。

[0023] 在某些实施方案中,磷酸钙矿物质以按组合物总重量的重量计 10-95% 的量存

在。在某些实施方案中，磷酸钙矿物质以按组合物总重量的重量计 10-30%、60-70% 或 80-95% 的量存在。在某些实施方案中，磷酸钙矿物质为按组合物总重量的重量计 50-70%。在其他实施方案中，磷酸钙矿物质为按组合物总重量的重量计 50-55%、50-60%、55-60%、55-65%、60-65% 或 65-70%。在某些实施方案中，磷酸钙矿物质为按组合物总重量的重量计 62-65%。在某些实施方案中，磷酸钙矿物质包含羟磷灰石。在某些实施方案中，羟磷灰石是或包含羟磷灰石三碱式磷酸钙。

[0024] 在某些实施方案中，透明质酸或交联透明质酸以按组合物总重量的重量计 5-90% 的量存在。在某些实施方案中，透明质酸或交联透明质酸以按组合物总重量的重量计 70-90%、30-40% 或 5-20% 的量存在。在某些实施方案中，透明质酸或交联透明质酸为按组合物总重量的重量计 10-50%。在其他实施方案中，透明质酸或交联透明质酸为按组合物总重量的重量计 10-20%、15-20%、20-25%、20-30%、25-30%、30-35%、30-40%、40-45%、45-50% 或 40-50%。在某些实施方案中，该组合物包含以按组合物总重量的重量计 34-38% 的交联透明质酸。在其中透明质酸是交联的某些实施方案中，透明质酸与聚（二甲基二烯丙基氯化铵）（PDDA）或 1,4-丁二醇二缩水甘油醚（BDDE）结合提供。

[0025] 在某些实施方案中，透明质酸不是交联的，并且具有约 1 百万道尔顿至 2 百万道尔顿、约 1.2 百万至约 1.8 百万道尔顿、或约 1.7 百万道尔顿的分子量。

[0026] 该组合物的稠度可改变。在上文或下文中任一个的某些实施方案中，该组合物配制为柔性糊剂或油灰。换言之，不是采取液体或刚性固体的形式，该组合物是柔性糊剂或油灰。在某些实施方案中，柔性糊剂或油灰具有柔软干燥的建模粘土的稠度。

[0027] 该组合物的稠度可通过该组合物组分的相对比例加以控制。例如，减少透明质酸相对于羟磷灰石的量将促使该组合物更粘稠，即更不可流动。随着该组合物变得更粘稠，它可以是更油灰状，或甚至更块状。类似地，随着该组合物变得更不粘稠，它可描述为可流动的材料。然而，如本领域普通技术人员将认识到的，“可流动”或“油灰状”或“块状”的状态可沿连续介质存在。

[0028] 在一些实施方案中，该组合物的稠度通过修改羟磷灰石与透明质酸的比率加以控制。例如，约 1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5、3:7、3.5:6.5、4:6 或 4.5:5 的羟磷灰石与透明质酸的比率导致更可流动的组合物。约 5.5:4.5、6:4、6.5:3.5 或 7:3 的羟磷灰石与透明质酸的比率导致更油灰状的组合物。7.5:2.5、8:2、8.5:1.5、9:1 或 9.5:0.5 的羟磷灰石与透明质酸的比率导致更块状的组合物。在上文或下文方面或实施方案中任一个的某些实施方案中，本公开内容提供了组合物，其中羟磷灰石与透明质酸的比率为约 (i) 1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5、3:7、3.5:6.5、4:6 或 4.5:5 或 (ii) 5.5:4.5、6:4、6.5:3.5 或 7:3 或 (iii) 7.5:2.5、8:2、8.5:1.5、9:1 或 9.5:0.5。

[0029] 在某些实施方案中，该组合物的稠度通过修改磷酸钙矿物质（固体组分）与透明质酸和葡糖胺（液体组分）的相对量或比率加以控制。例如，透明质酸和葡糖胺一起可以是按组合物总重量的重量计约 10-90%，或者按组合物总重量的重量计约 10-70%、约 30-40% 或约 70-90%。固体组分与液体组分的比率可以是约 1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5、3:7、6:4、6.5:3.5、7:3、8:2、8.5:1.5、9:1 或 9.5:0.5。

[0030] 该组合物的稠度还可通过修改透明质酸和葡糖胺的相对量或比率加以控制。例如，透明质酸与葡糖胺的比率可以是约 1:1、3:2、7:3、4:1；或 9:1。

[0031] 在第十一个方面,本公开内容提供了包含包含本公开内容的组合物的容器;和用于使用组合物的说明书的药物包。

[0032] 在第十二个方面,本公开内容提供了包含一个或多个容器的药物包或试剂盒,所述一个或多个容器包含下述成分:光活化剂例如曙红;具有小于 500nm 的平均粒径的磷酸钙矿物质;和交联透明质酸或葡糖胺和非交联透明质酸。该包/试剂盒还可包含用于配制包含成分的组合物的说明书;和用于使用配制的组合物的说明书。该包/试剂盒还可包含用于混合和/或施加该组合物的装置,例如混合工具或刮刀。该包/试剂盒还可包含用于注射该组合物的注射器和/或光源。

[0033] 在第十三个方面,本公开内容提供了骨增加、修复或再生的方法。该方法包括:提供本公开内容的组合物并将一层该组合物施加于骨腔。已施加的该组合物随后用光化光进行照射。施加一层组合物并随后用光化光照射的步骤重复至少一次,以用该组合物填充骨腔(或其中需要或期望另外的骨的一些其他区域)。在某些实施方案中,施加一层组合物并随后用光化光照射的步骤重复至少 2、3、4 或至少 5 次。该组合物可使用适当仪器例如水泥填塞器进行施加,或它可进行注射。在将该组合物施加于骨腔内和光照射后,该方法还包括将缝线置于填充的腔上。作为另外一种选择,该组合物可在单层中施加。

[0034] 在第十四个方面,该方法包括制备用于牙科植入物的骨部位的方法。这可包括使骨部位消毒。该方法还可包括施加一层或多层该组合物和后续照射。该方法还可包括在足够的置换骨在骨部位中形成充分的时间段后,例如在约 1、2、3、4、5 或 6 个月后,将植入物置于骨部位内。在上文或下文中任一个的某些实施方案中,每层组合物以 0.5-4 毫米的厚度施加。在某些实施方案中,每层组合物以 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5 或 4 毫米的厚度施加。当施加多层组合物时,每层可以是相同的或不同的厚度。换言之,在某些实施方案中,每层的厚度独立地加以选择。

[0035] 在上文或下文中任一个的某些实施方案中,当照射层时,将它照射 1 秒至 5 分钟的时间段。在某些实施方案中,将该组合物照射 1-30 秒、15-45 秒、30-60 秒、0.75-1.5 分钟、1-2 分钟、1.5-2.5 分钟、2-3 分钟、2.5-3.5 分钟、3-4 分钟、3.5-4.5 分钟或 4-5 分钟的时间段。在某些实施方案中,将该组合物照射 15 秒至五分钟的时间段。在某些实施方案中,将该组合物照射直至出现该组合物的量光漂白。在某些实施方案中,在照射期间未观察到该组合物的光漂白。当施加多层组合物时,每层可照射相同时间段或不同时间段。换言之,在某些实施方案中,照射时间对于每层独立地加以选择。

[0036] 在上文或下文中任一个的某些实施方案中,组合物(施加的每层组合物)用具有在 400-800nm 范围内的波长的光化光进行照射。在其他实施方案中,组合物用具有 400-700、400-600、400-500、450-550、425-525、500-600 或 450-550nm 波长的光化光进行照射。当施加多层组合物并进行照射时,每层可用具有相同或不同波长的光进行照射。换言之,在某些实施方案中,光的波长对于被照射的每层独立地加以选择。

[0037] 在上文中任一个的某些实施方案中,在组合物施加和照射后,该组合物在小于约 3 个月内促进骨腔中可检测的骨生长。在某些实施方案中,该组合物促进骨腔中可检测的骨生长,而不促进软组织的检测生长。

[0038] 在某些实施方案中,该组合物可以是预先制备并贮存的。

[0039] 本公开内容考虑了前述方面和实施方案中任一个的所有组合,以及与详述和实施

例中所述的实施方案中任一个的组合。此外,当提及“前述方面或实施方案中任一个”时,它还应理解为包括“前述或下述方面或实施方案中的任一个”。如本文使用的,术语“本公开内容的组合物”应理解为是指并适用于本文描述的生物光子组合物和药物组合物中的任一种。本公开内容的示例性组合物包含荧光染料例如曙红、磷酸钙矿物质、透明质酸和任选的葡糖胺。

附图说明

[0040] 图 1 示出了斯托克斯位移。

[0041] 图 2 示出了供体生色团和受体生色团的吸收光谱和发射光谱。还显示了在受体生色团的吸收光谱和供体生色团的发射光谱之间的光谱重叠。

[0042] 图 3 是示出了涉及供体发射和受体吸收之间的耦合跃迁的雅布隆斯基图示意图。

[0043] 图 4A 和 4B 分别是在取自患者 2 和 4 的骨腔部位的样品中的具有 OSF-2 标记物的成骨细胞的免疫染色 (x500),所述患者 2 和 4 植入有根据本公开内容的实施方案的组合物并描述于实施例 1 至 5 中。‘B’ 指示骨,并且 ‘HA’ 指示根据本公开内容的实施方案的组合物。

[0044] 图 5A 和 5B 分别是在取自患者 2 和 4 的骨腔部位的样品中的具有 TRAP 标记物的破骨细胞的免疫染色 (x500),所述患者 2 和 4 植入有根据本公开内容的实施方案的组合物并描述于实施例 1 至 5 中。‘B’ 指示骨,并且 ‘HA’ 指示根据本公开内容的实施方案的组合物。

[0045] 图 6A 和 6B 分别是在取自患者 2 和 4 的骨腔部位的样品中的哥德纳三色染色 (x500),所述患者 2 和 4 植入有根据本公开内容的实施方案的组合物并描述于实施例 1 至 5 中。‘B’ 指示骨,并且 ‘HA’ 指示根据本公开内容的实施方案的组合物。

[0046] 图 7A 是取自患者 6 的骨腔部位的样品的哥德纳三色染色 (x100),所述患者 6 植入有根据本公开内容的实施方案的组合物并在实施例 6 中描述。

[0047] 图 7B 是图 7A 的样品的中央区 (通过正方形标记) 并通过哥德纳三色染色的高倍放大视图 (x500)。B’ 指示骨,‘CT’ 指示结缔组织,并且 ‘HA’ 指示根据本公开内容的实施方案的组合物。

[0048] 图 7C 是图 7A 的样品的中央区 (通过正方形标记) 并通过苏木精与曙红染色的高倍放大视图 (x500)。B’ 指示骨,‘CT’ 指示结缔组织,并且 ‘HA’ 指示根据本公开内容的实施方案的组合物。

具体实施方式

[0049] (i) 概述

[0050] 骨处于重塑的恒定状态中。这使得骨成为特别合适的用于发展下述方法的靶:在所述方法中,骨的重塑潜力用于促进有此需要的患者中的骨重建,所述患者例如具有损伤、疾病、骨折、创伤或其中在部位处存在的骨组织的量不足够的其他病症的患者。

[0051] 存在其中在特定部位处存在的骨组织的增加、修复或生长是有用的众多例子。这些例子中的几个在牙科舞台 (dental arena) 中并且涉及在颌的各部分中的骨组织重建。一个此类例子是制备用于放置牙科植入物的部位的目的。

[0052] 本公开内容提供了可用于促进骨重建的生物光子组合物。不受理论束缚,此类骨重建可通过在特定部位处的骨组织生长、招募和维持中的任何一种或多种来介导。这些组合物可用于临床应用,例如脊柱手术、整形外科手术、颌面部手术和牙科手术中。这些组合物还可例如用于在放置牙科植入物之前增加在部位处的可用骨。

[0053] (ii) 定义

[0054] 必须指出如本说明书和所附权利要求中使用的,单数形式的“一个”、“一种”和“该/所述”包括复数指示物,除非上下文另有明确说明。

[0055] 如本文使用的,在给定值或范围背景下的术语“约”指在给定值或范围 20% 内、优选在 10% 内并更优选在 5% 内的值或范围。

[0056] 当在本文中使用时,术语“和 / 或”应视为两个指定特征或组分各自含或不含另一者的具体公开内容。例如,“A 和 / 或 B”应视为 (i)A、(ii)B 以及 (iii)A 和 B 各自的具体公开内容,正如各自在本文中个别阐述一样。

[0057] 术语“光化光”意指由特定光源(灯、LED 或激光器)发出并且能够被物质(例如下文定义的光活化剂)吸收的光能。在优选实施方案中,光化光是具有约 400 至约 700nm 的波长的可见光。

[0058] 术语“光活化剂”、“生色团”或“染料”意指能够吸收光化光的化学化合物。光活化剂或生色团容易经历光致激发,并且随后可将其能量转移至其他分子或将吸收的能量作为光发出。

[0059] 术语“骨缺损”或“骨腔”指需要修复的骨结构破坏。缺损还可限定骨软骨缺损,包括骨和覆盖软骨两者的结构破坏。缺损可采取“空隙”的构型,所述空隙应理解为意指骨或关节的结构完整性中的三维缺损,例如间隙、腔、洞或其他大量破坏。缺损可以是事故、疾病、囊肿或肿胀摘除、拔牙、手术操作和 / 或假体失败的结果。在某些实施方案中,可能需要例如在窦底提升后增加现有骨。在某些实施方案中,缺损是具有不能内源或自发修复的体积的空隙。在某些实施方案中,缺损可以是骨折。

[0060] 术语“骨重建”指在特定部位例如骨缺损处的骨组织更新、修复、维持和 / 或增加中的任何一种或多种。术语“骨重建”在本文中可与“骨再生”互换使用。

[0061] 术语“氧化剂”或“氧释放剂”意指容易转移氧原子并氧化其他化合物的试剂,或在氧化还原化学反应中获得电子的物质。

[0062] 术语“油灰”或“油灰状”指本公开内容的组合物具有类似于柔韧的建模粘土的生面团状或粘土状稠度。具有此类稠度的组合物是可塑型和可变形的,使得它们可塑型成接近在手术期间的骨腔或植入物部位的形状。

[0063] 术语“可流动的”指本公开内容的组合物具有凝胶状或糊剂状稠度,例如类似于凝胶牙膏的稠度。在某些实施方案中,可流动的组合物可以是可注射的。在某些实施方案中,本公开内容的可注射的组合物可例如引入元件之间或引入体内的局限空间内(例如尤其是骨片之间或假体装置和骨之间的界面内)。

[0064] 术语“块状”指本公开内容的组合物具有刚性稠度。本公开内容的块状组合物可以是脆性的并容易由压力破坏成片。块状组合物可采取成形形式。块状组合物可用于对需要物理支持的治疗部位例如结缔组织瓣的施加,以防止它们在大骨腔的情况下坍塌。

[0065] 本文的主题的特征和优点根据所选实施方案的下述详述将变得更明显,如附图中

示出的。如应认识到的，所公开和请求保护的主体能够在各个方面修饰，所述所有方面均不背离权利要求的范围。相应地，附图和说明书应视为在性质中是举例说明性的，而不是权利要求中所述的主体限制和完全范围。

[0066] (iii) 本公开内容的组合物

[0067] 本公开内容提供了包含某些活性成分的组合物。本公开内容的这些组合物可基于构成组合物的组分进行描述。另外或可替代地，本公开内容的组合物具有功能和结构特性，并且这些特性还可用于限定并描述组合物。本公开内容的组合物的个别活性组分在下文详述。

[0068] (a) 光活化剂

[0069] 本公开内容的组合物包含光活化剂。当光活化剂吸收某一波长的光子时，它变得被激发。这是不稳定状态，并且分子尝试回到基态，从而送出多余能量。对于一些生色团，当回复到基态时，将多余能量作为光发出是有利的。该过程被称为发荧光。由于在该过程期间的能量丧失，与吸收波长相比较，发出的荧光的峰波长朝向更长波长转变。这被称为斯托克斯位移并在图 1 中示出。在适当环境中（例如在本公开内容的组合物中），此能量中的许多被转移至组合物的其他组分或直接转移至治疗部位。合适的光活化剂可以是荧光染料（或染料），尽管还可使用其他染料组或染料（生物和组织学染料、食物着色剂、类胡萝卜素）。

[0070] 不受理论束缚，认为由于其可由生物细胞和组织识别的飞秒、皮秒或纳秒发射特性，通过光活化的生色团发出的荧光可具有治疗特性，从而导致有利的生物调节。此外，发出的荧光具有比活化光更长的波长，并且因此更深穿透到组织内。用此类广泛范围的波长（在一些实施方案中，包括经过组合物的活化光）照射组织可对细胞和组织具有不同和互补的治疗效应。

[0071] 活化的生色团还可将其能量中的至少一些转移至氧释放剂（氧化剂），所述氧释放剂依次可产生例如单线态氧，所述单线态氧也可具有有益的治疗效应。氧释放剂可在组合物的施加部位处固有地发现，或可与本公开内容的组合物结合加入部位中。

[0072] 合适的生色团可以是荧光染料（或染料），尽管还可使用其他染料组或染料（生物和组织学染料、食物着色剂、天然存在的染料、类胡萝卜素）。组合生色团可增加通过组合的染料分子的光吸收，并且增强吸收和光生物调节选择性。这产生生成新的光敏和 / 或选择性生色团混合物的多重可能性。因此，在某些实施方案中，本公开内容的组合物包含超过一种光活化剂。

[0073] 在某些实施方案中，本公开内容的生物光子局部用组合物包含第一生色团，所述第一生色团可在光施加后经历光漂白。在一些实施方案中，第一生色团在可见光谱范围内的波长处吸收，例如在约 400-700nm、约 380-800nm、380-700 或 380-600nm 的波长处吸收。在其他实施方案中，第一生色团在约 200-800nm、200-700nm、200-600nm 或 200-500nm 的波长处吸收。在一个实施方案中，第一生色团在约 200-600nm 的波长处吸收。在一些实施方案中，第一生色团在约 200-300nm、250-350nm、300-400nm、350-450nm、400-500nm、450-650nm、600-700nm、650-750nm 或 700-800nm 的波长处吸收光。

[0074] 本文公开的生物光子组合物可包含至少一种另外的生色团。当用光照射此类多重生色团组合物时，能量转移可在生色团之间发生。该过程称为共振能量转移，是通过其激发

的‘供体’生色团（在本文中也称为第一生色团）将其激发能转移至‘受体’生色团（在本文中也称为第二生色团）的非常普遍的光物理过程。共振能量转移的效率和导向取决于供体生色团和受体生色团的光谱特征。特别地，在生色团之间的能流取决于反映吸收光谱和发射光谱的相对定位和形状的光谱重叠。更具体而言，为了能量转移发生，供体生色团的发射光谱必须与受体生色团的吸收光谱重叠（图 2）。

[0075] 能量转移通过供体发射的降低或猝灭和同时伴随受体发射强度增加的激发态寿命减少表现自己。图 3 是示出了涉及供体发射和受体吸收之间的耦合跃迁的雅布隆斯基图。

[0076] 为了增强能量转移效率，供体生色团应具有吸收光子并发射光子的良好能力。此外，在供体生色团的发射光谱和受体生色团的吸收光谱之间存在的重叠越多，供体生色团可越好地将能量转移至受体生色团。

[0077] 在某些实施方案中，本公开内容的生物光子局部用组合物还包含第二生色团。在一些实施方案中，第一生色团具有与第二生色团的吸收光谱重叠至少约 80%、50%、40%、30%、20%、10% 的发射光谱。在一个实施方案中，第一生色团具有与第二生色团的吸收光谱重叠至少约 20% 的发射光谱。在一些实施方案中，第一生色团具有与第二生色团的吸收光谱重叠至少 1-10%、5-15%、10-20%、15-25%、20-30%、25-35%、30-40%、35-45%、50-60%、55-65% 或 60-70% 的发射光谱。

[0078] 如本文使用的，光谱重叠%意指在光谱四分之一峰全宽 (FWQM) 处测量的，供体生色团的发射波长范围与受体生色团的吸收波长范围的重叠%。例如，图 3 显示了供体生色团和受体生色团的标准化的吸收光谱和发射光谱。受体生色团的吸收光谱的光谱 FWQM 来自约 60nm (515nm 至约 575nm)。供体生色团的光谱与受体生色团的吸收光谱的重叠为约 40nm (从 515nm 到约 555nm)。因此，重叠%可计算为 $40\text{nm}/60\text{nm} \times 100 = 66.6\%$ 。

[0079] 在一些实施方案中，第二生色团在可见光谱范围内的波长处吸收。在某些实施方案中，第二生色团具有在约 50-250、25-150 或 10-100nm 范围内的相对长于第一生色团的吸收波长。

[0080] 第一生色团可以超过约 0.2% / 总组合物重量的量存在。在某些实施方案中，第一生色团以约 0.2-1%、约 0.2-0.9%、约 0.2-0.8%、约 0.2-0.7%、约 0.2-0.6%、约 0.2-0.5%、约 0.2-0.4% 或约 0.2-0.3% 的量存在。在某些实施方案中，第一生色团以约 0.05-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5% 或 35-40% / 组合物重量的量存在。在某些实施方案中，第一生色团以至少约 0.2% / 组合物重量的量存在。

[0081] 任选地，当生物光子局部用组合物包含第一生色团和第二生色团时，第一生色团以约 0.05-40% / 组合物重量的量存在，并且第二生色团以约 0.05-40% / 组合物重量的量存在。在某些实施方案中，总重量 / 生色团或生色团组合的重量可以为约 0.05-40.05% / 组合物重量的量。在某些实施方案中，第一生色团以约 0.05-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5% 或 35-40% / 组合物重量的量存在。在某些实施方案中，第一生色团以至少约 0.2% / 组合物重量的量存

在。在某些实施方案中,第二生色团以约 0.05-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或 35-40% / 组合物重量的量存在。在某些实施方案中,第二生色团以至少约 0.2% / 组合物重量的量存在。在某些实施方案中,总重量 / 生色团或生色团组合的重量可以为约 0.05-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或 35-40.05% / 组合物重量的量。

[0082] 可用于本公开内容的生物光子局部用组合物中的合适生色团包括但不限于下述:

[0083] 叶绿素染料

[0084] 示例性叶绿素染料包括但不限于叶绿素 a;叶绿素 b;油溶性叶绿素;细菌叶绿素 a;细菌叶绿素 b;细菌叶绿素 c;细菌叶绿素 d;原叶绿素;原叶绿素 a;两亲性叶绿素衍生物 1;两亲性叶绿素衍生物 2 和藻胆蛋白。

[0085] 咕吨衍生物

[0086] 示例性咕吨染料包括但不限于曙红 B(4', 5'-二溴, 2', 7'-二硝基-荧光素, 双阴离子);曙红 Y;曙红 Y(2', 4', 5', 7'-四溴-荧光素, 双阴离子);曙红(2', 4', 5', 7'-四溴-荧光素, 双阴离子);曙红(2', 4', 5', 7'-四溴-荧光素, 双阴离子)甲酯;曙红(2', 4', 5', 7'-四溴-荧光素, 单阴离子)对异丙基苄酯;曙红衍生物(2', 7'-二溴-荧光素, 双阴离子);曙红衍生物(4', 5'-二溴-荧光素, 双阴离子);曙红衍生物(2', 7'-二氯-荧光素, 双阴离子);曙红衍生物(4', 5'-二氯-荧光素, 双阴离子);曙红衍生物(2', 7'-二碘-荧光素, 双阴离子);曙红衍生物(4', 5'-二碘-荧光素, 双阴离子);曙红衍生物(三溴-荧光素, 双阴离子);曙红衍生物(2', 4', 5', 7'-四氯-荧光素, 双阴离子);曙红;曙红二吡啶氯铵离子对;赤藓红 B(2', 4', 5', 7'-四碘-荧光素, 双阴离子);赤藓红;赤藓红双阴离子;赤藓红 B;荧光素;荧光素双阴离子;荧光桃红 B(2', 4', 5', 7'-四溴-3, 4, 5, 6-四氯-荧光素, 双阴离子);荧光桃红 B(四氯-四溴-荧光素);荧光桃红 B;玫瑰红(3, 4, 5, 6-四氯-2', 4', 5', 7'-四碘荧光素, 双阴离子);焦宁 G, 焦宁 J, 焦宁 Y;罗丹明染料例如罗丹明包括 4, 5-二溴-罗丹明甲酯;4, 5-二溴-罗丹明正丁酯;罗丹明 101 甲酯;罗丹明 123;罗丹明 6G;罗丹明 6G 己酯;四溴-罗丹明 123;和四甲基-罗丹明乙酯。

[0087] 亚甲蓝染料

[0088] 示例性亚甲蓝衍生物包括但不限于 1-甲基亚甲蓝;1, 9-二甲基亚甲蓝;亚甲蓝;亚甲紫;溴亚甲紫;4-碘亚甲紫;1, 9-二甲基-3-二甲基-氨基-7-二乙基-氨基-吩噻嗪;和 1, 9-二甲基-3-二乙基氨基-7-二丁基-氨基-吩噻嗪。

[0089] 偶氮染料

[0090] 示例性偶氮(或二偶氮)染料包括但不限于甲基紫、中性红、对位红(颜料红 1)、苋菜红(偶氮玉红 S)、淡红(Carmoisine)(偶氮玉红、食品红 3、酸性红 14)、诱惑红 AC(FD&C 40)、酒石黄(FD&C Yellow 5)、橘黄 G(酸性橙 10)、丽春红 4R(食品红 7)、甲基红(酸性红 2)和紫脲酸铵-红紫酸铵。

[0091] 在本公开内容的一些方面,本文公开的生物光子组合物的一种或多种生色团可独立地选自下述中的任一种:酸性黑 1、酸性蓝 22、酸性蓝 93、酸性品红、酸性绿、酸性绿 1、酸

性绿 5、酸性洋红 (Acid magenta)、酸性橙 10、酸性红 26、酸性红 29、酸性红 44、酸性红 51、酸性红 66、酸性红 87、酸性红 91、酸性红 92、酸性红 94、酸性红 101、酸性红 103、酸性品红 (Acid roseine)、酸性复红 (Acid rubin)、酸性紫 19、酸性黄 1、酸性黄 9、酸性黄 23、酸性黄 24、酸性黄 36、酸性黄 73、酸性黄 S、吡啶橙、吡啶黄、阿辛蓝、阿辛黄、醇溶性曙红、茜素、茜素蓝 2RC、茜素卡红、茜素花青绿 BBS、茜酚花青绿 R、茜素红 S、茜素红紫素、别藻蓝蛋白 (APC)、铝试剂、氨基黑 10B、Amidoschwarz、苯胺蓝 WS、蒽蓝 SWR、金胺 O、偶氮卡红 B、偶氮胭脂红 G、偶氮重氮 5、偶氮重氮 48、天蓝 A、天蓝 B、天蓝 C、碱性蓝 8、碱性蓝 9、碱性蓝 12、碱性蓝 15、碱性蓝 17、碱性蓝 20、碱性蓝 26、碱性棕 1、碱性品红、碱性绿 4、碱性橙 14、碱性红 2、碱性红 5、碱性红 9、碱性紫 2、碱性紫 3、碱性紫 4、碱性紫 10、碱性紫 14、碱性黄 1、碱性黄 2、比布里希猩红、比布里希棕 Y、亮结晶猩红 6R、钙红、卡红、卡红酸、天青石蓝 B、中国蓝、胭脂红、天青石 (Coelestine) 蓝、铬紫 CG、铬变素 2R、铬花青 R、刚果科林斯红、刚果红、棉蓝、棉红、藏红猩红、藏花素、结晶丽春红 6R、结晶紫、大丽花、孔雀石绿 B、直接蓝 14、直接蓝 58、直接红、直接红 10、直接红 28、直接红 80、直接黄 7、曙红 B、曙红浅蓝、曙红、曙红 Y、曙红淡黄、Eosinol、伊利石榴红 B、羊毛铬花青 R、赤藓红 B、乙基曙红、乙基绿、乙基紫、伊文思蓝、坚牢蓝 B、坚牢绿 FCF、坚牢红 B、坚牢黄、荧光素、食品绿 3、茜素紫 (Gallein)、梣胺 (Gallamine) 蓝、梣花青、龙胆紫、氧化苏木精、苏木紫、苏木精 (Haematoxylin)、氦核坚牢红 (Helio fast rubin) BBL、甲蓝 (Helvetia blue)、苏木因、苏木精、苏木素、霍夫曼紫、帝皇红、吡啶菁绿 (Indocyanin green)、阿利新蓝、阿利新蓝 1、阿利新黄 1、INT、Kermes、胭脂酮酸 (Kermesic acid)、核固红、Lac、紫胶色酸、劳氏紫、浅绿、丽丝胺绿 SF、勒克司坚牢蓝、洋红 O、洋红 I、洋红 II、洋红 III、孔雀绿、曼彻斯特棕、马休黄、汞溴红、红汞、间胺黄、亚甲天蓝 A、亚甲天蓝 B、亚甲天蓝 C、亚甲蓝、甲基蓝、甲基绿、甲基紫、甲基紫 2B、甲基紫 10B、媒染蓝 3、媒染蓝 10、媒染蓝 14、媒染蓝 23、媒染蓝 32、媒染蓝 45、媒染红 3、媒染红 11、媒染紫 25、媒染紫 39、萘酚蓝黑、萘酚绿 B、萘酚黄 S、自然黑 1、自然红、自然红 3、自然红 4、自然红 8、自然红 16、自然红 25、自然红 28、自然黄 6、NBT、中性红、新品红、尼亚加拉蓝 3B、夜蓝、尼罗蓝、尼罗蓝 A、尼罗蓝噁嗪酮、尼罗蓝硫酸盐、尼罗红、硝基 BT、硝基蓝四唑、核坚牢红、油红 O、橙黄 G、地衣红、副玫瑰苯胺 (Pararosanilin)、荧光桃红 B、苦味酸、丽春红 2R、丽春红 6R、丽春红 B、二甲苯胺丽春红 (Ponceau de Xylidine)、丽春红 S、报春花、红紫素、藻蓝蛋白、藻红蛋白、藻红蓝蛋白 (PEC)、酞菁、焦宁 B、焦宁 G、焦宁 Y、罗丹明 B、玫瑰苯胺 (Rosanilin)、玫瑰红、藏红花、番红 O、猩红 R、猩红 (Scarlet red)、查拉红 R、紫胶、天狼星红 F3B、单铬花青 R、可溶性蓝、溶剂黑 3、溶剂蓝 38、溶剂红 23、溶剂红 24、溶剂红 27、溶剂红 45、溶剂黄 94、醇溶性曙红、苏丹 III、苏丹 IV、苏丹黑 B、硫黄 S、瑞士蓝、柠檬黄、硫黄素 S、硫黄素 T、硫堇、甲苯胺蓝、Toluyline 红、金莲橙 G、锥虫黄、台盼蓝、荧光素钠、维多利亚蓝 4R、维多利亚蓝 B、维多利亚绿 B、水蓝 I、水溶性曙红、二甲苯胺丽春红或带黄曙红。

[0092] 在某些实施方案中，本公开内容的组合物包含上文列出的生色团中的任何一种或多种或其组合，以便在施加部位处提供生物光子影响。换言之，生色团在本公开内容的组合物中例如通过骨增加、新骨形成或骨修复用于促进骨再生。

[0093] 这是这些试剂的独特应用，并且不同于生色团作为简单染剂或作为光致聚合的光引发剂的用途。生色团（染料）已与至少一种单体和至少一种实体（其可生成自由基）组合用于自由基光致聚合中。在已知自由基系统中，生色团与下述组合使用：三嗪

部分、O- 酰基肼、硫醇、酮、胺、镧盐、溴化合物、三嗪衍生物或二茂铁鎓 (ferrocenium) (参见例如“Dyes as photoinitiators or photosensitizers of polymerization reactions”Fouassier, JP 等人, Materials 2010, 3, 5130-5142)。单体的存在也是需要的。在本组合物中,光致聚合不发生且不能发生,因为本组合物不包含光致聚合所需的所有组分。例如,本组合物不包含单体或自由基生成剂中的至少一种或多种。在照射时未观察到本组合物的硬化或变硬。

[0094] 在一些实施方案中,生色团的组合可以是协同的。在一些实施方案中,两种或更多种生色团均为咕吨染料,例如曙红 Y 作为第一生色团,并且玫瑰红、赤藓红、荧光桃红 B、荧光素中的任何一种或多种作为第二生色团。认为这些组合具有协同效应,因为当活化时,这些生色团可将能量转移至彼此。该转移的能量随后作为荧光发出或通过活性氧产生而发出。借助于组合物中的生色团组合的协同效应,通常不能通过活化光(例如来自 LED 的蓝光)活化的生色团可通过来自通过活化光活化的生色团的能量转移而被活化。以这种方式,可根据所需美容或医学治疗利用和修改光活化生色团的不同特性。

[0095] (b) 磷酸钙矿物质

[0096] 本公开内容的组合物的另一种组分是磷酸钙矿物质。在某些实施方案中,磷酸钙矿物质包含羟磷灰石。在某些实施方案中,羟磷灰石是或包含羟磷灰石三碱式磷酸钙(Hap)。一种此类磷酸钙矿物质的来源是 Sigma Aldrich(例如目录号 677418-10G ;Cas 12167-74-7)。

[0097] 羟磷灰石是具有式 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ (也写成 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, 以指示晶体晶胞包含两个实体)的天然存在的钙磷灰石的矿物质形式。羟磷灰石是复杂的磷灰石基团的羟基末端成员。 OH^- 离子可替换为氟化物、氯化物或碳酸盐,从而产生氟磷灰石或氯磷灰石。纯的羟磷灰石粉末是白色的。

[0098] 与使用的特定磷酸钙矿物质无关,在某些实施方案中,该组合物包含具有小于 500nm 的平均粒径(例如纳米颗粒)的磷酸钙矿物质。例如,磷酸钙矿物质例如 HA 可具有小于 500、450、400、350、300、250、200 或甚至小于 150 纳米的平均粒径。在某些特征中,该组合物中的磷酸钙矿物质具有 200nm 或小于 200nm 的平均粒径。

[0099] 磷酸钙矿物质的纳米颗粒在该组合物中的使用是略微令人惊讶的。在众多其他背景下,微粒特别选择为改善材料的多孔性。然而,在本公开内容的背景下,当选择纳米颗粒时,纳米颗粒传输光并可增强该组合物的所需生物光子效应。在某些实施方案中,观察到颗粒形成波导网络,使得观察到在该组合物的一个表面上入射的光经过该组合物并从该组合物的另一个表面发出。此外,纳米颗粒可阻碍软结缔组织生长。这还促进骨重建,因为软结缔组织的渗入可对骨重建具有抑制作用。纳米颗粒还对该组合物赋予可延展的稠度,由此该组合物可形成任何适当形状以填充骨缺损,或甚至可成形为替换部分或完整的骨,例如头骨的一部分、腕的桡骨等。

[0100] 在某些特征中,磷酸钙矿物质例如包含羟磷灰石的磷酸钙矿物质为按组合物总重量的重量计 10-95%。例如,磷酸钙矿物质可以是按组合物总重量的重量计 10-30%、60-70% 或 80-95%。

[0101] 在某些特征中,磷酸钙矿物质例如羟磷灰石为按组合物总重量的重量计 50-70%。在其他实施方案中,磷酸钙矿物质为按组合物总重量的重量计 50-55%、50-60%、55-60%、

55-65%、60-65%或65-70%。在某些实施方案中,磷酸钙矿物质为按组合物总重量的重量计62-65%。

[0102] 磷酸钙矿物质还可以是Bioglass®或其他含钙和磷酸盐的玻璃。

[0103] (c) 透明质酸

[0104] 透明质酸(玻尿酸、透明质酸盐)是非硫酸化的糖胺聚糖,在结缔组织、上皮组织和神经组织各处广泛分布。它是细胞外基质的主要组分之一,并显著促成细胞增殖和迁移。玻尿酸是皮肤的主要组分,它在皮肤中涉及组织修复。它在细胞外基质中是丰富的,同时促成组织流体力学、细胞运动和增殖以及参与大量的细胞表面受体相互作用,特别是包括初级受体CD44的相互作用。透明质酸酶类的酶降解玻尿酸。人体中存在至少七类透明质酸酶样酶,其中几种是肿瘤抑制剂。透明质酸的降解产物,寡糖和极低分子量的透明质酸,显示出促血管生成特性。透明质酸非常适合于生物学应用并且是高度生物相容性的。

[0105] 本公开内容的组合物包含透明质酸。该组合物中的透明质酸可以是交联透明质酸。适用的示例性交联透明质酸可在例如0.6ml的预填充注射器(来自Regenyal laboratories,意大利)中获得。注射器可含有25mg在水例如无菌水中的交联透明质酸。透明质酸可以是交联双相玻尿酸。任选地,交联透明质酸可与PDDA例如5% PDDA组合。其他商购可得的交联透明质酸衍生物包括Hylaform®(来自Biomatrix,美国)、Restylane®(来自Medicis Aesthetics,美国)或Juvéderm®(来自Allergan,美国)也适用于本公开内容的组合物中。

[0106] 透明质酸可以是非交联透明质酸,例如具有至少约1百万道尔顿、约1百万至2百万Da、或约 1.7×10^6 Da的分子量的透明质酸钠。该透明质酸可与葡糖胺组合。

[0107] 不受理论束缚,透明质酸帮助赋予该组合物的总体弹性并促进该组合物在施加时的粘附。该组合物的这些弹性和粘附特性帮助防止在施加后的排斥,并且由于该组合物的延展性,还促进用该组合物填充缺损部位。

[0108] 透明质酸还提供了在骨重塑期间在骨缺损部位内的结构或支持,所述结构或支持可防止骨缺损部位的坍塌。透明质酸是生物可再吸收的材料,并且将由机体分解。交联透明质酸具有比非交联透明质酸更缓慢的降解率。具有更高分子量的透明质酸具有比低分子量的透明质酸更缓慢的降解率。

[0109] 在某些特征中,交联透明质酸为按组合物总重量的重量计5-90%。例如,交联透明质酸为按组合物总重量的重量计70-90%、30-40%或5-20%。

[0110] 在某些特征中,透明质酸或交联透明质酸为按组合物总重量的重量计10-50%。在其他实施方案中,透明质酸或交联透明质酸为按组合物总重量的重量计10-20%、15-20%、20-25%、20-30%、25-30%、30-35%、30-40%、40-45%、45-50%或40-50%。在某些实施方案中,该组合物包含以按组合物总重量的重量计34-38%的交联透明质酸。

[0111] (d) 葡糖胺

[0112] 葡糖胺是人组织中最丰富的单糖之一以及是糖基化蛋白质和脂质的生物合成中的前体。它通常用于骨关节炎的治疗中。使用的常见葡糖胺形式为其硫酸盐。葡糖胺显示许多效应包括抗炎活性,刺激蛋白聚糖合成和蛋白水解酶合成。

[0113] 葡糖胺在本公开内容的实施方案中可与透明质酸组合,以提供用于骨缺损的源自

天然生物相容性和生物再吸收的填充材料。本发明人已发现 (1) 具有约 1-2 百万 Da 分子量的非交联透明质酸和 (2) 葡糖胺的组合, 可提供与单独的交联透明质酸可比较的生物再吸收特性。此外, 改变葡糖胺与该组合物的其他组分的比率可提供该组合物的最终质地和粘度的精细控制。例如, 增加葡糖胺的含量可增加该组合物的粘性, 这可改善其当置于骨缺损中时与骨缺损壁的粘附。

[0114] (e) 该组合物的其他组分

[0115] 本公开内容的某些合适组合物还可基于来自该组合物的某些组分的不存在进行描述。本文提供的例子可组合, 使得合适的组合物可特别排除这些成分之一, 此处阐述的成分中的两种、三种、四种、五种或任何数目。例如, 在某些实施方案中, 该组合物不包含氧化剂 (氧释放剂) 例如过氧化氢、过氧化脲和过氧化苯甲酰。某些组合物不包含过氧化物。作为进一步例子, 在某些实施方案中, 该组合物不包含光引发剂例如三乙醇胺 (TEA)、N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮 (NVP) 或 N- 乙烯基己内酰胺 (NVC) 中的一种或多种。作为另外一种选择, 在某些特征中, 该组合物不包含三乙醇胺 (TEA)、N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮 (NVP) 或 N- 乙烯基己内酰胺 (NVC) 中的任一种。在某些实施方案中, 该组合物不包含单体。在某些实施方案中, 该组合物不包含光致聚合发生所需的所有试剂。

[0116] 在某些实施方案中, 该组合物不包含与磷酸钙矿物质不可逆结合的 15 氨基酸残基肽。例如, 该组合物不包含与羟磷灰石不可逆结合的 15 氨基酸残基肽, 例如在称为 Pep Gen P-15 的羟磷灰石产物中观察到的。换言之, 磷酸钙材料是未结合的羟磷灰石。

[0117] (f) 该组合物的稠度

[0118] 该组合物的稠度可改变。在某些实施方案中, 使该组合物的稠度适于靶组织可以是有利的。在其中开放性手术允许靶区域的广泛暴露的情况下, 更粘稠的组合物例如油灰可以是有用的, 并且可毫无困难地压缩或塑型到部位内。例如, 通过开放性暴露修复的骨折对于油灰稠度将是理想的。然而, 如果靶是由狭窄针经皮接近的狭窄凹部, 则较不粘稠或较不可流动的组合物是优选的。例如, 当预期用途是将该组合物注射到椎骨内时, 可优选使用更大号的针 (例如 8 号针), 并且因此该组合物可以是相对粘稠的, 尽管比具有油灰样稠度的组合物稀得多。作为另外一种选择, 预期用途可涉及该组合物注射到脊柱的后关节内, 这是需要更小的例如 25 号针来实现接近的狭窄凹部。对于此类操作, 相对更稀的、更不粘稠的组合物是优选的, 以便实现足够的流动。如容易理解的, 对该组合物的总体稠度的调整将根据其预期目的 (例如靶组织部位) 进行。

[0119] 该组合物的稠度可通过该组合物组分的相对比例加以控制。例如, 减少透明质酸相对于羟磷灰石的量将促使该组合物更粘稠, 即更不可流动。随着该组合物变得更粘稠, 它可以是更油灰状, 或甚至更刚性 (例如块状)。类似地, 随着该组合物变得更不粘稠, 它可描述为可流动的材料。例如, 可流动的组合物可具有如同凝胶牙膏的稠度。然而, 如本领域普通技术人员将认识到的, “可流动” 或 “油灰状” 或 “块状” 的状态可沿连续介质存在。

[0120] 在一些实施方案中, 该组合物的稠度通过修改磷酸钙矿物质与透明质酸的比率加以控制。例如, 在某些实施方案中, 该组合物的稠度通过修改羟磷灰石与透明质酸的比率加以控制。例如, 约 1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5、3:7、3.5:6.5、4:6 或 4.5:5 的羟磷灰石与透明质酸的比率导致更可流动的组合物。约 5.5:4.5、6:4、6.5:3.5 或 7:3 的羟磷灰石与透明质酸的比率导致更油灰状的组合物。7.5:2.5、8:2、8.5:1.5、9:1 或 9.5:0.5 的羟磷灰石与

透明质酸的比率导致更刚性（例如块状）的组合物。

[0121] 在一些实施方案中，该组合物的稠度通过修改磷酸钙矿物质、透明质酸和葡糖胺的比率加以控制。例如，在某些实施方案中，该组合物的稠度通过修改该组合物的固体组分（磷酸钙颗粒）与液体组分（溶解于水中的透明质酸和葡糖胺粉末）的比率加以控制。例如，透明质酸和葡糖胺组分为按组合物总重量的重量计约 10-90%、10-70%、70-90% 或 30-40%。固体组分与液体组分的比率可以为 1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5、3:7、6:4、6.5:3.5、7:3、8:2、8.5:1.5、9:1 或 9.5:0.5。在某些实施方案中，透明质酸与葡糖胺的比率还可改变以控制稠度。例如，透明质酸与葡糖胺的比率可以为约 1:1、3:2、7:3、4:1 或 9:1。

[0122] (iv) 使用方法

[0123] 本公开内容的组合物（包括药物组合物和作为药物包的一部分提供的组合物）具有众多用途。本公开内容的组合物是生物光子的并可用于骨重建。不受理论束缚，本公开内容的组合物可帮助促进在特定部位处的骨组织生长、招募和存活。该组合物是生物可降解的。因此，经过短时间段，当该组合物降解时，骨组织替换该组合物。结果是在本公开内容的生物光子组合物的施加部位处的骨组织的增加。

[0124] 考虑到其生物相容性、生物光子和骨生长特性，本公开内容的组合物具有在人和动物患者中的众多用途。例如，本公开内容的组合物可用于在放置牙科植入物之前增加、修复或促进腔中的骨生长。作为进一步例子，本公开内容的组合物可用于帮助促进在损伤或疾病后颌骨组织的重建。作为进一步例子，本公开内容的组合物可用于帮助促进复杂性骨折的重建，所述复杂性骨折仍未愈合或具有完全愈合的低可能性。在另外一个例子中，本公开内容的组合物可用于帮助促进骨的重建，所述骨已被疾病例如癌症损害或破坏，或在癌症诊断后骨组织的切除后。

[0125] 在使用中，将该组合物植入在其处需要骨生长的部位处，例如以治疗疾病、缺损或创伤位置，和 / 或促进人工关节融合术。可用本公开内容的组合物治疗的骨修复部位包括但不限于起因于损伤的部位、在手术、感染、恶性肿瘤或发育畸形过程期间造成的缺损。该组合物可用于广泛多样的整形外科、牙周、神经外科以及口腔和颌面部手术操作中，包括但不限于：简单和复合骨折以及不愈合的修复；外固定和内固定；关节重建例如关节融合术；一般的关节成形术；髋关节杯状关节成形术；股骨和肱头置换术；股骨头表面置换术和全关节置换术；脊柱修复包括脊柱融合术和内固定；肿瘤手术例如填充物减少 (deficit filling)；椎间盘切除术；椎板切除术；脊髓肿瘤切除；前路颈和胸手术；脊髓损伤修复；脊柱侧凸、脊柱前凸和脊柱后凸处理；额骨骨折颌间固定；颏成形术 (mentoplasty)；颏下颌关节置换术；牙槽嵴增高术和重建；镶嵌骨植入 (inlay osteoimplant)；植入物放置和修正；窦底提升；美容增强；等。

[0126] 对于这些潜在应用中的任一种，本公开内容的组合物均可直接施加于其中需要骨重建的部位。在一些情况下，接近该部位可能需要手术干预以暴露该部位。然而，在一些情况下，该部位已暴露或可无需手术干预而接近。

[0127] 本公开内容的组合物和方法的某些应用是在牙科学中，在其中它们可单独或在放置牙科植入物的准备中用于增加受损或不足的颌骨。在任一情况下，该方法的起点是已丢失（例如在拔牙后）一颗或多颗牙的患者。牙缺失可以是由于各种情况中的任一种，包括蛀蚀、疾病或损伤。此外，可影响在口的一个或多个象限中的单颗牙、几颗牙或基本上所有

牙齿。在该背景下,术语“牙骨腔”在本文中用于指在牙缺失或拔牙后留下的口和颌中的暴露部位。

[0128] 典型的牙科植入物包括类似牙根的螺钉例如钛螺钉。在标准操作中,将牙科植入物嵌入颌中。以其最基本形式,植入物的放置需要使用手骨凿或精确钻头进入骨内的准备,所述精确钻头具有高度调节的速度,以防止骨的烧伤或压迫性坏死。在允许骨生长到植入物表面上的可变的时间量后,一个或多个牙冠可置于植入物上。放置植入物所需的时间量将根据从业者的经验、骨的质与量以及个别情况的困难而改变。

[0129] 为了将牙科植入物放置于无牙颌(无牙)颌部位处,在接纳骨内钻入导向孔。这承担一些风险,因为必须小心以避免损害颌内的重要神经结构。如果在该部位处的骨的质与量是亚最佳的,则该操作是特别危险的。然而,这是由本公开内容解决的目前护理标准的一个缺陷。钻入颌骨内通常在几个分开步骤中发生。导向孔通过使用逐渐变宽的钻头扩大(通常在三个和七个相继钻孔步骤之间,取决于植入物宽度和长度)。小心避免过热损害成骨细胞或骨细胞。喷冷却盐水或水使骨的温度保持在 47°C(大约 117 华氏度)以下。将植入物螺钉拧入到精确转矩的位置内,以便不使周围骨超负荷(超负荷的骨可死亡,称为骨坏死的病症,这可导致植入物与颌骨完全整合或结合的失败)。尽管在牙科植入物方面的工艺水平,存在可导致失败的众多情况。一种特定的失败来源是在该部位处不足够的骨组织(这使钻入颌内的过程复杂)以及牙科植入物骨性结合的能力。本公开内容的一个特征是公开的组合物可用于促进在部位例如牙骨腔处的骨重建。通过在放置牙科植入物之前促进骨重建,本公开内容的方法和组合物显著改善植入物的长期成功。另外,这些方法和组合物帮助减少在放置后植入物支抗所需的时间量,由此允许恢复装置(例如牙冠、牙桥)的后续放置,伴随在植入物放置后的较少延迟。最后,本公开内容的组合物和方法扩大适合于具有牙科植入物的患者群体,并使得该操作成为用于患者的明确治疗选项,所述患者否则具有不足够的骨用于装置的适当放置。

[0130] 另外,在另外详细地描述该方法之前,应当指出本公开内容的组合物还可用于牙科植入物准备外的其他背景下。例如,可能需要颌中的骨重建以帮助保存或甚至重建在损伤或疾病后的面部结构和特征。本公开内容的组合物可类似地用于这些背景下。

[0131] 在某些方面和实施方案中,本公开内容提供了将组合物施加于牙骨腔或颌骨一部分的方法。将一层本公开内容的组合物施加于其中需要骨重建的部位,例如牙骨腔中。层的厚度可根据重建部位和类型而改变。例如,层可以是约 0.5-4 毫米。在层施加后,施加的组合物用光化光进行照射。示例性可用于该目的的光是具有 400-800nm 波长的可见光。施加一层组合物和随后用光化光照射的步骤可重复至少 2、3、4 或至少 5 次,取决于特定应用和患者需要。分层的组合物可以是油灰状的,并且不被口腔中的流体洗掉。作为另外一种选择,分层的组合物可被松散覆盖或缝合以帮助使其保持在原位。当施加超过一层时,每层可包含不同的羟磷灰石与透明质酸比率,并且相应地每层可具有不同的稠度。例如,第一层可具有第一稠度,第二层可具有第二稠度,并且第三层可具有第三稠度。例如,第一层可以是可流动的,并且第二层可以是油灰状的,并且第三层可以是刚性的。经过一段时间(此时间段取决于在该部位引入的组合物量),本公开内容的分层组合物生物降解并由骨替换。在将组合物施加于骨腔之前,骨腔可使用任何合适的处理例如施加具有抗微生物特性的组合物就可能感染进行处理。骨腔壁的清创术还可在施加组合物之前进行。

[0132] 随着时间过去,骨组织替换该组合物。当这发生时,该组合物自身生物降解。因此,骨重建在该部位处发生。当足够的骨重建已发生时,牙科植入物可任选安装在颌中-在该部位处其中骨组织的量已得到增加。

[0133] 本公开内容的组合物还可用于非牙科临床应用,例如脊柱手术和整形外科手术中。

[0134] 该组合物通常施用于临床背景下的患者。在某些实施方案中,该组合物在手术操作期间施用。可通过将组合物塑型、放置、注射或挤出到治疗部位内,将该组合物置于治疗部位例如植入物部位处。

[0135] 任何骨疾病或障碍均可使用本公开内容的组合物进行治疗,包括遗传疾病、先天性畸形、骨折、医源性缺陷、骨癌、骨转移灶、炎性疾病(例如类风湿性关节炎)、自身免疫疾病、代谢疾病和变性骨疾病(例如骨关节炎)。在某些实施方案中,该组合物配制用于简单骨折、复合骨折或不愈合的修复;作为外固定装置或内固定装置;用于关节重建、关节融合术、关节形成术或髋关节杯状关节成形术;用于股骨或肱头置换术;用于股骨头表面置换术或全关节置换术;用于脊柱修复、脊柱融合术或椎骨内固定;用于肿瘤手术;用于填充物减少;用于椎间盘切除术;用于椎板切除术;用于脊髓肿瘤切除;用于前路颈或胸手术;用于脊髓损伤修复;用于脊柱侧凸、脊柱前凸或脊柱后凸处理;用于额骨骨折颌间固定;用于颏成形术;用于颞下颌关节置换术;用于牙槽嵴增高术和重建;作为镶嵌骨植入物;用于植入物放置和修正;用于窦底提升;用于美容操作;用于修正手术;用于全关节成形术的修正手术;以及用于筛骨、额骨、鼻骨、枕骨、颅顶骨、颞骨、下颌骨、上颌骨、颧骨、颈椎骨、胸椎骨、腰椎骨、骶骨、肋骨、胸骨、锁骨、肩胛骨、肱骨、桡骨、尺骨、腕骨、掌骨、指骨、髌骨、坐骨、耻骨、股骨、胫骨、腓骨、髌骨、跟骨、跗骨或跖骨的修复或置换。

[0136] 该组合物可在它施用于受试者之前制备为可流动的。这允许该组合物配合不规则形状的部位。在某些实施方案中,将该组合物注射或挤出到组织部位(例如骨缺损或骨腔)内。例如,该组合物可使用针和注射器进行注射。注射器可通过手或机械驱动。在一些实施方案中,混合物经皮注射。骨注射部位可与皮肤处于一定距离,因此需要更长的针。在其他实施方案中,注射部位可例如在手术期间暴露。在这些情况下,极短的插管可足以递送混合物,并且更宽的孔插管可能是适当的。

[0137] 如说明书自始至终详述的,本公开内容的组合物包含光活化剂(例如荧光染料例如曙红 Y);磷酸钙矿物质;透明质酸(例如交联或非交联透明质酸)和任选的葡糖胺。本公开内容的组合物中的任一种均可用于本文描述的方法的任一种中。

[0138] 例如,在膝关节置换操作中,将股骨和胫骨组分分别插入股骨远端和手术制备的胫骨端部内。本公开内容的组合物可层压、填充或注射到假体的股骨和/或胫骨组分以及股骨和胫骨的各自部分之间。以这种方式,随着在假体和骨之间诱导骨形成,假体变得锚定。

[0139] 在进一步的例子中,本公开内容的组合物用于治疗骨折、创伤骨质缺损或手术产生的骨质缺损。当用于此类治疗时,该组合物可以是块状、油灰状或可流动的,并且层压、填充或注射到骨折或缺损内。以这种方式,随着骨形成被诱导,骨折或缺损被治疗。

[0140] 在进一步的例子中,本公开内容的组合物用于治疗骨质疏松症。当用于此类治疗时,该组合物通常采取更可流动的形式,并且注射到现有骨中以补偿其中骨密度丧失的骨

质疏松症的效应。

[0141] 如上所述,该组合物可以一系列层施加。对于大多数应用,每层通常以约 0.5-4 毫米的厚度施加。在某些实施方案中,每层组合物以约 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5 或 4 毫米的厚度施加。当施加多层组合物时,每层可以是相同的或不同的厚度。

[0142] 当用光化光照射层时,将它照射 1 秒至 5 分钟的时间段。照射时间取决于光源发出的功率密度。作为另外一种选择,将层照射直至该组合物大量光漂白。为了测定光漂白,外科医生可使用适当滤波器,其允许显现在暴露于光化光后从层发出的荧光。外科医生可将适当滤波器置于治疗部位上方,以实时显现层的荧光。当无法观察到进一步荧光时,光漂白可视为基本上完全的。

[0143] 当施加多层组合物时,每层可照射相同时间段或不同时间段。换言之,在某些实施方案中,照射时间对于每层独立地加以选择。应当指出一个示例性的光化光源是牙科灯。例如,用于照射每层的光化光具有在 400-800nm(例如 400-500、450-550、425-525、500-600、550-650、600-700、650-750 或 700-800nm) 范围内的波长。当施加多层组合物并进行照射时,每层可用具有相同或不同波长的光进行照射。换言之,在某些实施方案中,光的波长对于被照射的每层独立地加以选择。应当指出根据本公开内容的某些实施方案,非交联透明质酸的交联认为是使用可见光不可能的。

[0144] 可使用任何光化光源。任何类型的卤素、LED 或等离子弧光灯或激光器均可以是合适的。合适的光化光源的主要特征将是它们发出在适合于活化组合物中存在的一种或多种光活化剂的波长(或多个波长)的光。在一个实施方案中,使用氩激光器。在另一个实施方案中,使用磷酸钛氧钾(KTP)激光器(例如 GreenLight™ 激光器)。在另外一个实施方案中,LED 光固化设备是光化光源。在另外一个实施方案中,光化光源是具有在 400 至 700nm 之间的波长的可见光源。光可以是紫光、蓝光、绿光、黄光、橙光或红光,或这些颜色的组合。此外,光化光源应具有合适的功率密度。合适的功率密度在约 0.1-500mW/cm²、约 0.1-200mW/cm²、约 1-200mW/cm²、约 1-150mW/cm²、约 1-100mW/cm²、约 30-150mW/cm² 的范围内。

[0145] 除前述牙科及其他临床用途之外,本公开内容的组合物可用于研究目的。在研究背景下,当测试并开发改良的牙科植入物和/或用于重建干预的技术时,可使用该组合物。此外,考虑到本公开内容的组合物有效促进骨组织的生长、招募和/或维持,此类组合物可用于研究骨和组织生长、招募和/或维持。

[0146] 实施例

[0147] 给出下文实施例以便示出本发明的实践。它们不预期限制或限定本发明的整个范围。

[0148] 实施例 1:牙科糊剂的制备

[0149] 将 1.88g 交联透明质酸(Regenyal Idea)(总组合物的约 36%)、11.6mg 曙红 Y(总组合物的约 0.22%) 和 3.3g 羟磷灰石颗粒(总组合物的约 64%) 置于烧杯中并用刮刀混合。将 0.8-0.9g 混合物置于小玻璃瓶(长圆形形状)内。将小瓶用橡胶盖紧密关闭。具有针的 10ml 注射器用于去除来自小瓶的空气。小瓶随后用硬塑料盖密封并在 120°C、15psi 下高压灭菌 15 分钟。所得的组合物具有柔性粘土的稠度,并且在高压灭菌后,是无菌的。该组合物是具有油灰状稠度的组合物的例子。

[0150] 实施例 2 :牙科糊剂对牙骨腔的施加

[0151] 实施例 1 中制备的牙科糊剂以具有 2 至 4mm 厚度的一系列 2-3 层施加于 4 个患者的牙骨腔。在施加之间,每层用光化蓝光照射 30 秒至五分钟,优选约 30-60 秒。牙科糊剂在光照射期间发出荧光(当通过橙色滤波器察看时,所述荧光是肉眼可见的)。这重复直至牙骨腔充满牙科糊剂。将牙龈松散缝合以使牙科糊剂保留在腔中。

[0152] 实施例 3 :来自被填充牙骨腔的样品的加工

[0153] 在植入后 3.5 个月(患者 1)、4.5 个月(患者 2)、5 个月(患者 3)和 6 个月(患者 4)后,约 2-4mm 的样品取自每个患者的被填充牙骨腔的部位。将收集的样品在福尔马林或乙醇中固定,并且随后使用脱钙溶液(来自 Sigma 的 Solution-Lite#D0818)脱钙 16 小时。在完全脱钙后,将样品在石蜡中包埋并使用切片机(Leica,型号 RM 2255)切成 4 μ m 切片。

[0154] 实施例 4 :组织学和免疫组织学染色

[0155] 使用苏木精与曙红(H+E)、哥德纳三色、OSF-2 和 TRAP 染色经加工的样品。哥德纳三色是允许鲜明区分染成绿色的成熟骨基质、染成红色的未成熟的新骨基质和染成很淡的绿色的钙化软骨的组织学染剂。OSF-2 是由肌细胞、成纤维细胞和成骨细胞产生的蛋白质。在骨中,OSF-2 被认为参与成骨细胞招募、粘附和铺展。抗人 OSF-2 抗体可用于检测在制备的骨移植样品中 OSF-2 的存在。OSF-2 的存在指示成骨细胞的存在。TRAP 是由巨噬细胞、破骨细胞、脾和肝产生的蛋白质。抗人 TRAP 抗体可用于检测制备的骨移植样品中 TRAP 的存在。TRAP 的存在指示破骨细胞的存在。

[0156] H+E 染色显示在腔隙内的骨细胞、破骨细胞、骨衬细胞(未成熟的成骨细胞)和成骨细胞的存在。当样品通过钻孔获得时,一些细胞质和核在一些样品中看起来是破坏的。

[0157] OSF-2 阳性结构在来自所有四个患者的样品中检测到,指示在样品中成骨细胞的存在。图 4 示出在患者 2 和 4 中的此类 OSF-2 阳性结构(箭头指向骨细胞)。类似组织学在患者 1 和 3 中观察到(未示出)。

[0158] TRAP 阳性结构也在取自所有四个患者的样品中检测到,指示在样品中破骨细胞的存在。图 5 示出在患者 2 和 4 中的此类 TRAP 阳性结构(箭头指向骨细胞)。类似组织学在患者 1 和 3 中观察到(未示出)。

[0159] 哥德纳三色染色揭示新骨形成存在于所有四个患者的骨腔中,所述骨腔充满根据本发明的实施方案的组合物,如通过绿色染色的存在证明的。图 6 示出来自患者 2 和 4 的哥德纳三色染色样品的例子(箭头指向骨细胞)。类似组织学在患者 1 和 3 中观察到(未示出)。通过不同层观察到在层状结构中的矿化水平,显示从淡紫色到绿色的阴影。其他非骨结构可归于残余牙科糊剂(酒红色)。腔隙在骨结构中明确可见。

[0160] 这些结果指示在置于骨腔中后至少 3.5 个月并且可能更早,本公开内容的牙科糊剂允许在骨腔中的骨形成。成骨细胞和破骨细胞存在于植入物部位处,如通过外植块样品中的 OST-2 和 TRAP 免疫染色的存在证明的。哥德纳三色染色证实具有层状结构的骨的存在。在所有四个患者中,骨缺损部位维持其结构并且不坍塌。

[0161] 实施例 5 :图像分析和新骨形成的百分比

[0162] 获得实施例 4 的样品的显微照片,并且使用 Image-Pro Plus 4.1(Media Cybernetics, Maryland, 美国)分析图像(以 x250 的放大率),以便计算新骨形成的百分

比。结果呈现于表 1 中。

[0163] 表 1- 在充满根据本公开内容的实施方案的牙科糊剂的 4 个患者的骨缺损中形成的新骨百分比概括。n 是来自分析的每个患者的相同样品的不同部分的数目。

[0164]

患者编号	植入时间 / 月	%新骨 (平均值)
1	3.5	40 (n = 6)
2	4.5	41 (n = 4)
3	5	51 (n = 5)
4	6	52 (n = 5)

[0165] 实施例 6 : 牙科糊剂的制备

[0166] 制备具有类似于实施例 1 的组成的牙科糊剂,除了使用具有小于 500nm 粒径的非交联透明质酸以及葡糖胺之外。牙科糊剂根据实施例 1 进行灭菌。以与上文实施例 2 中所述相同的方式,将牙科糊剂施加于两个患者 (患者 5 和 6) 的牙骨腔。来自患者 5 的填充骨腔部位的样品在 7 个月通过后如前钻孔取出。对于患者 6,使用具有圆柱形钻孔的环锯牙钻 (trephine burr),在 3 个月取出来自填充骨腔部位的样品,以获得完整的圆柱形样品。样品如上文实施例 4 和 5 中所述进行加工用于组织学染色和新骨形成分析。

[0167] 如对于上文患者 1-4,在患者 5 和 6 的填充骨腔部位中观察到成骨细胞、破骨细胞和新骨形成。结果呈现于下表 2 中。

[0168] 表 2- 在充满根据本公开内容的实施方案的牙科糊剂的患者的骨缺损中形成的新骨百分比概括。n 是来自分析的相同患者的相同样品的不同部分的数目。

[0169]

患者编号	植入时间 / 月	%新骨 (平均值)
5	7	47 (n = 7)
6	3	34 (n = 10)

[0170] 对于患者 6,获得的外植块材料具有约 $6 \times 10^6 \mu m^2$ 的横截面表面积 (图 7A)。图 7A 的左侧为圆柱形样品的骨 (颌) 端部,并且图 7B 的右侧为样品的牙龈端部。在样品的骨端部处,观察到比在牙龈端部处更高的新骨含量和更多的牙科糊剂材料碎片。

[0171] 尽管上文实施例使用曙红 Y 作为光活化剂,但认为由于发出的光的有益效应,可吸收并发出光 (例如可发荧光) 的任何其他光活化剂也可用作本组合物的光活化剂。可使用具有可活化光活化剂的波长的任何合适的光活化光。

[0172] 援引加入

[0173] 本文提及的所有出版物和专利均在此全文援引加入,如同每个个别出版物或专利特别并个别指出援引加入。本文参考文献的引用或讨论不应解释为此类参考文献是本发明的现有技术的承认。

[0174] 虽然本发明的具体实施方案已得到讨论,但上文说明书是举例说明性而不是限制性的。在回顾该说明书和下文权利要求后,本发明的许多变化对于本领域技术人员将变得显而易见。本发明的完全范围应通过参考权利要求连同其等价物的完全范围以及说明书连同此类变化来决定。

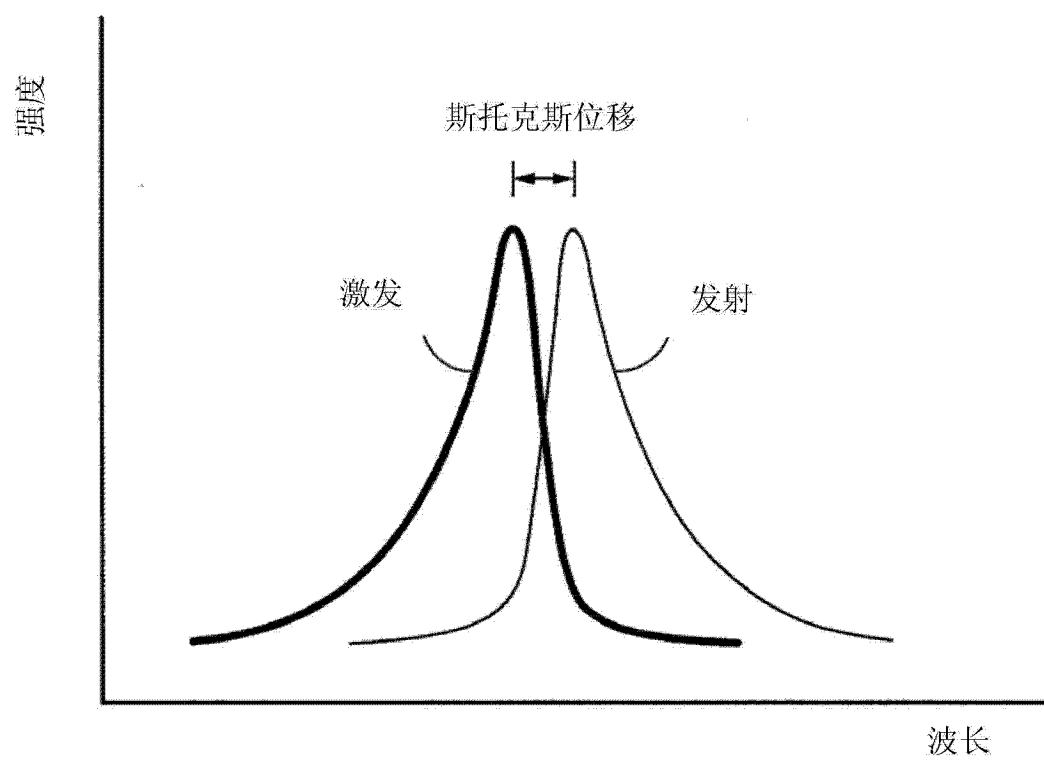


图 1

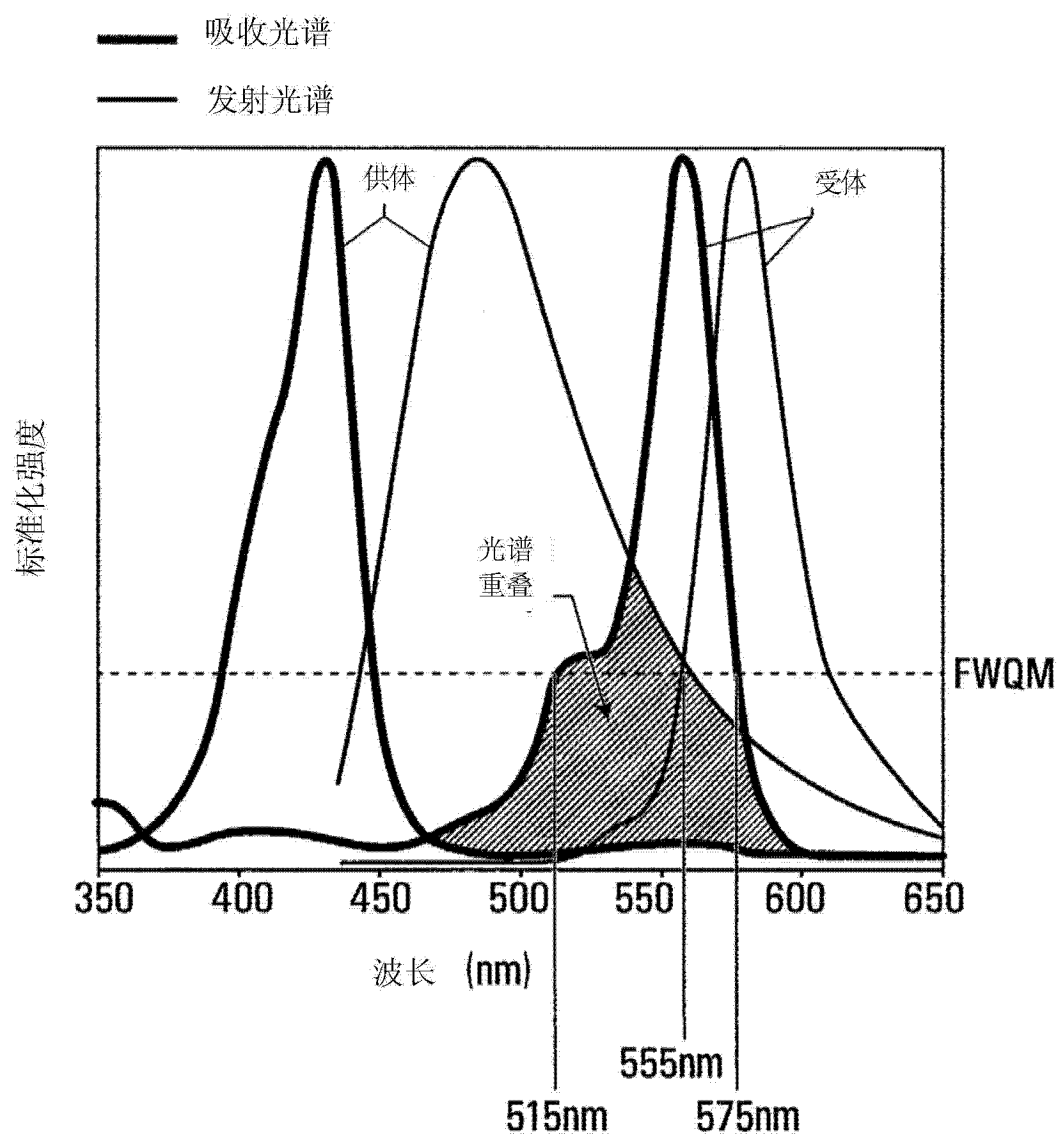


图 2

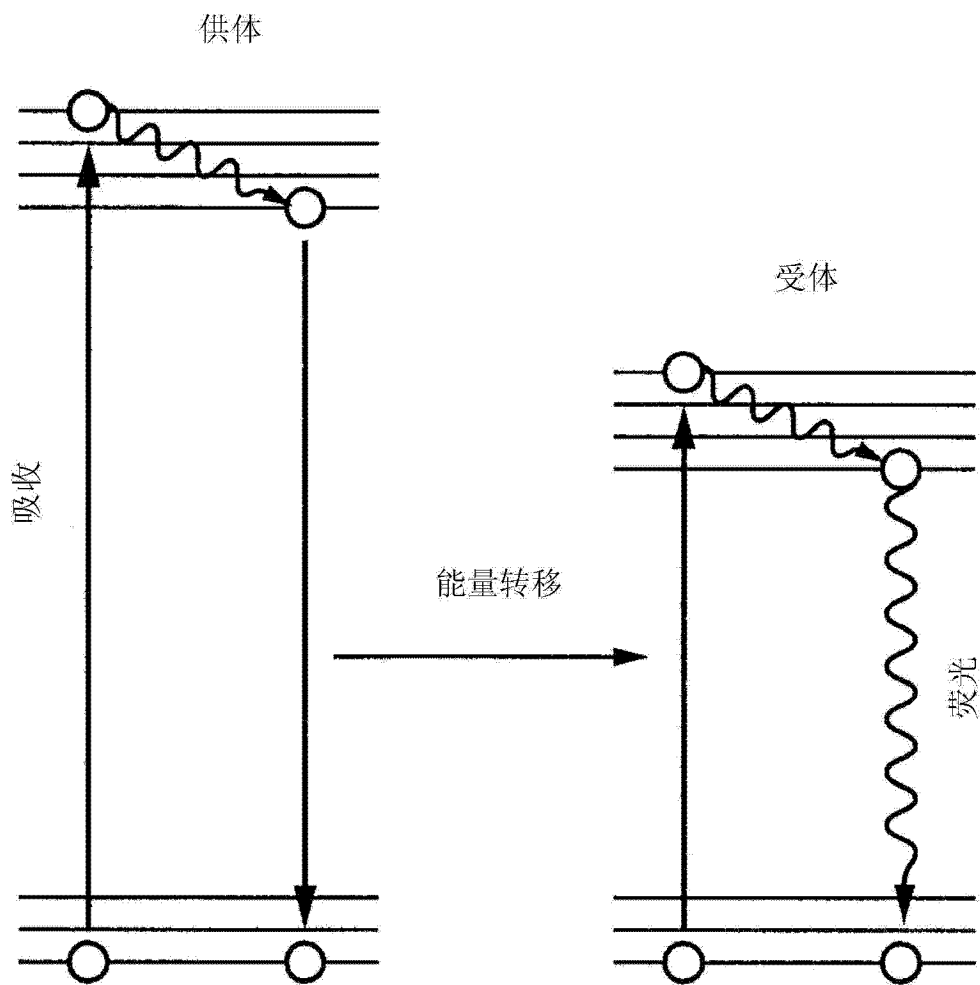


图 3

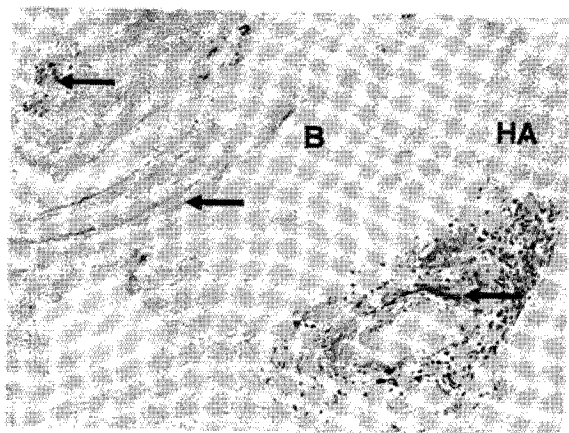


图 4A

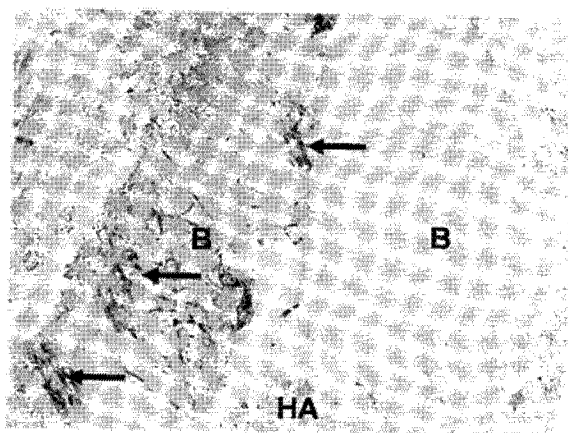


图 4B

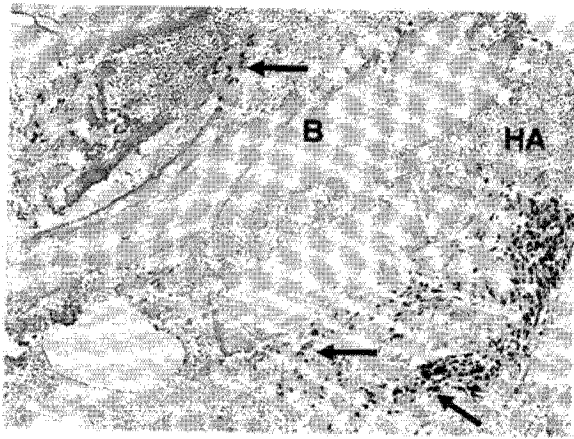


图 5A

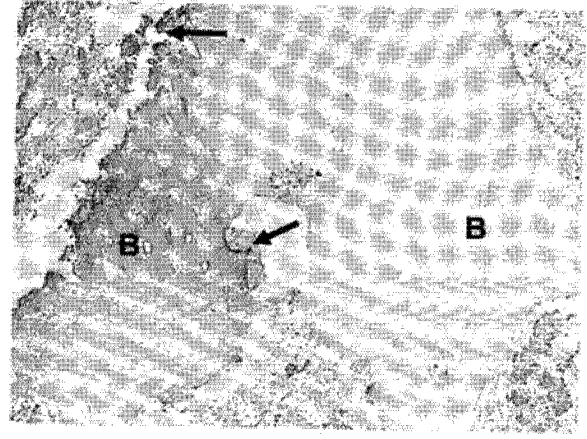


图 5B

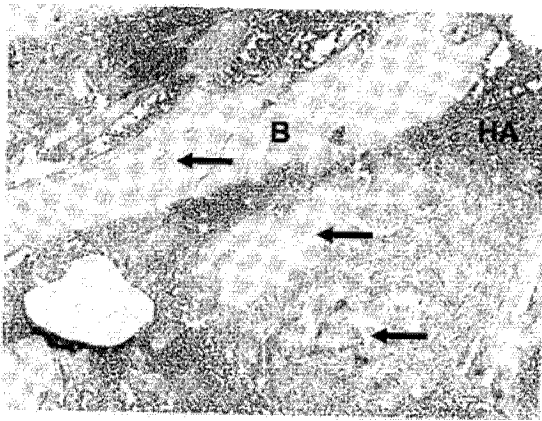


图 6A

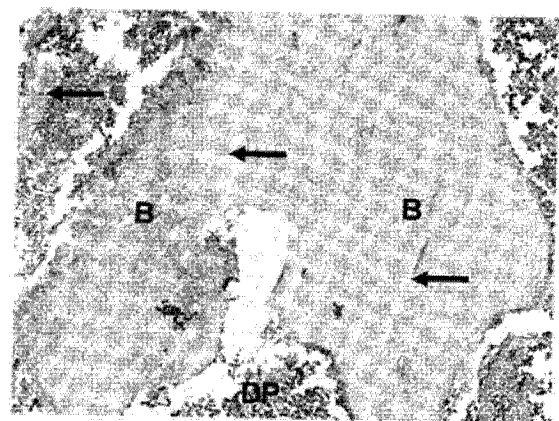


图 6B



图 7A

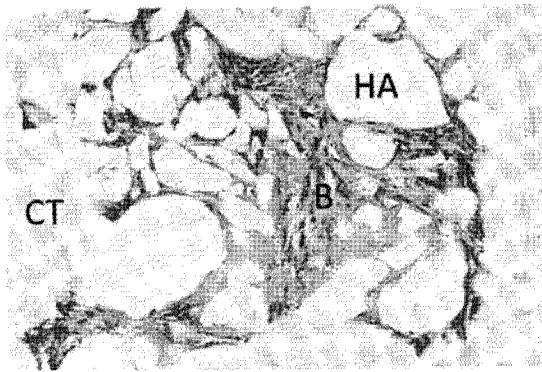


图 7B

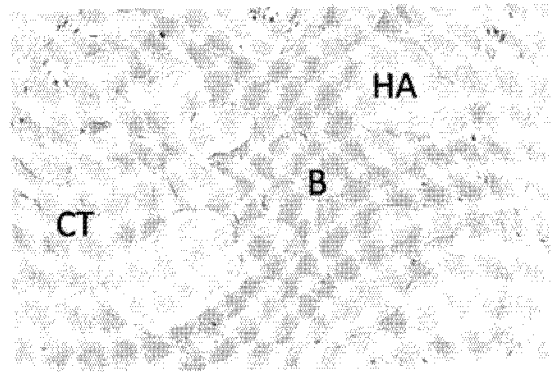


图 7C