



# (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104105509 B

(45)授权公告日 2016.08.24

(21)申请号 201380006022.2

(22)申请日 2013.01.18

(30)优先权数据

1200868.6 2012.01.19 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.07.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2013/050107 2013.01.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/108035 EN 2013.07.25

(73)专利权人 德普伊国际有限公司

地址 英国约克郡

(72)发明人 S.A.M.阿利

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 林毅斌 李进

(51)Int.Cl.

A61L 27/12(2006.01)

A61L 27/54(2006.01)

A61L 24/00(2006.01)

A61L 24/02(2006.01)

(56)对比文件

WO 02/080933 A1, 2002.10.17, 说明书第4页第1-3行、第5页第32行至第6页第5行、第10页第19-26行、第11页第25-27行、第14页第26-32行,附图2.

审查员 赵莉

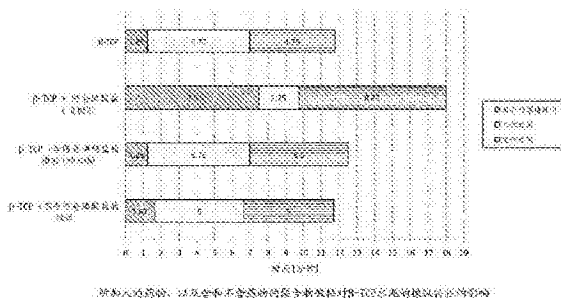
权利要求书1页 说明书13页 附图4页

(54)发明名称

骨填料组合物

(57)摘要

本发明公开了一种骨填料组合物,所述骨填料组合物包含可固化磷酸钙基骨填料与包含颗粒形式的双磷酸盐的制剂的混合物,所述可固化磷酸钙基骨填料由液体组分和磷酸钙基粉末组分形成。所述双磷酸盐的颗粒嵌入聚合物材料的颗粒中,所述聚合物材料在植入所述制剂时重吸收。



1. 一种骨填料组合物,包含可固化磷酸钙基骨填料与包含颗粒形式的双磷酸盐的制剂的混合物,所述可固化磷酸钙基骨填料由液体组分和磷酸钙基粉末组分形成,所述双磷酸盐的颗粒嵌入聚合物材料的颗粒中,所述聚合物材料在填料固化期间基本上不溶于水性介质,并且在植入所述制剂时重吸收。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述粉末组分包含表示为所述骨填料的粉末组分的总重量的百分比的至少50重量%的 $\beta$ -磷酸三钙。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述嵌有双磷酸盐的颗粒的聚合物材料的颗粒以表示为所述骨填料的粉末组分的总重量的百分比的不大于50重量%和至少1%重量的量存在。

4. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中90重量%的所述聚合物材料的颗粒具有不大于100 $\mu\text{m}$ 和至少50 $\mu\text{m}$ 的粒度。

5. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中表示为所述制剂的重量比例的所述双磷酸盐的重量比例不大于30%和至少0.5%。

6. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中嵌入所述聚合物材料的颗粒中的所述双磷酸盐的颗粒具有不大于50 $\mu\text{m}$ 的粒度。

7. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述聚合物材料为疏水性的。

8. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述聚合物材料包含具有疏水性质的单体和具有亲水性质的单体。

9. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述聚合物材料链被亲水物质封端。

10. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述聚合物材料为半结晶的。

11. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述聚合物材料为无定形的。

12. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述聚合物材料包括丙交酯聚合物。

13. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述聚合物材料为丙交酯乙交酯共聚物。

14. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述聚合物材料具有至少15kD和不超过200kD的分子量。

15. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述聚合物材料的颗粒为纤维形式。

16. 根据权利要求15所述的组合物,其中所述纤维是通过挤出形成的。

## 骨填料组合物

[0001] 本发明涉及一种用于与可固化磷酸钙基骨填料混合的双膦酸盐制剂并涉及一种包含双膦酸盐制剂的骨填料组合物。

[0002] 已知的是,双膦酸盐可用于治疗骨质疏松症。双膦酸盐通过结合到骨的表面起作用,导致骨重吸收速率下降。据信,双膦酸盐抑制破骨细胞前体细胞迁移到骨的表面,从而抑制活性重吸收性破骨细胞在骨表面上形成。也已表明,双膦酸盐可导致增加的成骨细胞形成(参见由Reinholz G G等人撰写的名称为“Bisphosphonates directly regulate cell proliferation,differentiation,and gene expression in human osteoblasts”(双膦酸盐直接调节人成骨细胞中的细胞增殖、分化和基因表达)的论文,该论文发表于Cancer Research,vol.60,6001-6007,2000(《癌症研究》,第60卷,第6001-6007页,2000年))

[0003] WO-A-02/062352公开了为了降低骨重吸收的速率而用来递送双膦酸盐的一种器械。所述双膦酸盐以缓释剂型被提供,所述缓释剂型可充当药物可从中释放到患者循环系统的可植入储库。或者,所述剂型可植入在靠近所需作用位点的位点处,使得所述药物在释放时可通过扩散到达所述作用位点。所述药物可悬浮于液体中,或者可结合在聚合物基体中。

[0004] 已提出,将磷酸钙基骨填料用于治疗骨质疏松患者。可将所述材料注射到椎体中,所述材料在所述椎体处硬化,使所述椎体得以加强。WO-A-02/062351涉及使用双膦酸盐治疗骨坏死;骨坏死可导致骨质疏松骨组织的形成。该文件公开了将骨移植替代品直接施加于骨表面,所述骨移植替代品可包含磷酸三钙与有效量的双膦酸盐及作为载体介质的重吸收性有机材料的组合。

[0005] 已发现,双膦酸盐颗粒掺入磷酸钙基骨填料中可影响骨填料的固化速率。

[0006] 本发明提供一种用于与可固化磷酸钙基骨填料混合的制剂,所述制剂包含颗粒形式的双膦酸盐,所述双膦酸盐的颗粒嵌入聚合物材料的颗粒中,所述聚合物材料在植入所述制剂时重吸收。

[0007] 本发明的制剂具有如下优点:其可将性质赋予磷酸钙基骨填料,这意味着填料可用于治疗骨质疏松症。此外,已发现,提供嵌入重吸收性聚合物材料颗粒中的双膦酸盐颗粒可有助于降低对磷酸钙骨填料在硬化反应中反应而固化时的速率的不良影响。这可意味着用于填料的骨填料组分与包封的双膦酸盐颗粒混合而达到可以注射的条件所用的时间不显著长于不含包封的双膦酸盐颗粒的填料达到相同条件所用的相应时间。这可意味着可以注射或以其他方式操作具有包封的双膦酸盐颗粒的填料的持续时间不显著短于不含包封的双膦酸盐颗粒的填料的相应时间。这些对于外科医生而言代表着显著的实用优点。

[0008] 本发明的制剂具有如下优点:与含有不嵌入聚合物中的双膦酸盐的磷酸钙基骨填料组合物的相应性质相比,含有嵌入聚合物中的双膦酸盐的磷酸钙基骨填料组合物的机械性质(例如其拉伸强度、压缩强度和韧度(抗断裂性)中的一者或多者)可得以改善。在一些情形中,可以预料的是,本发明的组合物的机械性质可至少与不含有双膦酸盐的磷酸钙基骨填料组合物的机械性质相当。

[0009] 药物的双膦酸盐类别基于焦磷酸盐(一种广泛分布的天然人代谢物,其对骨具有强亲和力)的磷酸-氧-磷酸键(P-O-P)。用碳原子替换氧(P-C-P)生成一组骨选择性药物,所述药物通过分解焦磷酸盐的正常酶不可被代谢(参见Gatti D和Adami S撰写的名称为“New bisphosphonates in the treatment of bone diseases”(治疗骨疾病的新双膦酸盐)的论文,该论文发表于*Drugs&Aging*, vol. 15, pages 285 to 296, 1999(《(药物与衰老)》,第15卷,第285至296页,1999年)。可用于本发明的双膦酸盐一般具有抗分解代谢特性。双膦酸盐化合物的实例公开于US-6090410、US-6008207、US-6008206、US-5994329、US-5958908、US-5854227、US-5849726、US-5804570、US-5681590、US-5583122、US-5574024、US-5431920、US-5358941、US-5356887、US-5344825、US-5270365、US-5237094、US-5227506、US-5183815、US-5070108、US-5041428、US-4980171、US-4963681、US-4942157、US-4927814、US-4922007、US-4876248、US-4711880、US-4621077、US-4267108和US-4054598中。

[0010] 可用于本发明制剂中的双膦酸盐化合物的具体例子包括阿仑膦酸盐(elendronate)(4-氨基-1-羟基亚丁基)双膦酸盐(金泰利公司(Gentili),默沙东公司(Merck Sharp&Dohme))、依替膦酸盐(1-羟基亚乙基)双膦酸盐(金泰利公司(Gentili);宝洁公司(Procter&Gamble))、氯膦酸盐(二氯亚甲基)双膦酸盐(阿斯特拉公司(Astra);宝灵曼公司(Boehringer Mannheim);金泰利公司(Gentili);利拉斯公司(Leiras);罗纳普朗克公司(Rhone-Poulenc Rorer))、替鲁膦酸盐[[4-氯苯基]硫代]-亚甲基]双膦酸盐(赛诺菲公司(Sanofi))、帕米膦酸盐(3-氨基-1-羟基丙烷-1,1-二基)双膦酸盐(汽巴嘉基公司(Ciba-Geigy);Gador)、奈立膦酸盐(6-氨基-1-羟基亚己基)双膦酸盐(金泰利公司(Gentili))、英卡膦酸盐[(环庚基氨基)-亚甲基]双膦酸盐(山之内公司(Yamanouchi))、EB-1053[1-羟基-3-(1-吡咯烷基)-亚丙基]双膦酸盐(利奥公司(Leo))、奥帕膦酸盐[3-(二甲基氨基)-1-羟基亚丙基]双膦酸盐(Gador)、伊班膦酸盐[1-羟基-3-(甲基戊基氨基)亚丙基]双膦酸盐(宝灵曼公司(Boehringer Mannheim))、利塞膦酸盐([1-羟基-2-(3-吡啶基)-亚乙基]双膦酸盐(宝洁公司(Procter&Gamble))、YH529[1-羟基-2-咪唑并-(1,2-a)-吡啶-3-基亚乙基]双膦酸盐(山之内株式会社(Yamanouchi))以及唑来膦酸盐[1-羟基-2-(1H-咪唑-1-基)-亚乙基]双膦酸盐(汽巴嘉基公司(Ciba-Geigy))。

[0011] 由于聚合物材料屏蔽双膦酸盐对固化时的磷酸钙材料的影响的能力,本发明制剂的优点受到影响。聚合物材料应在磷酸钙材料固化期间基本上不溶于水性介质。聚合物材料应能够在本发明制剂植入后的持续时间内重吸收,使得聚合物材料消失,而不论由于溶解或是由于另一种机制或是由于多种机制的组合。聚合物材料的重吸收可涉及溶解。聚合物材料的重吸收可涉及在植入制剂时和与之接触的材料之间的反应,例如涉及水解。此类水解可导致聚合物材料的链的裂解。

[0012] 可以优选的是,聚合物材料具有疏水性。此类材料的特征在于至少90°的水接触角。

[0013] 聚合物材料可包含具有疏水性质的单体和具有亲水性质的单体。此类材料的特征在于不大于90°的水接触角。

[0014] 聚合物材料可包含与构成聚合物链的重复单元不同的链封端基团。链封端基团可影响聚合物材料与制剂中其他组分之间的相互作用。链封端基团可影响聚合物材料与植入制剂时制剂与之接触的材料之间的相互作用。例如,当构成聚合物链的重复单元具有疏水

性时,链可包含更具有亲水性的封端基团。这可用于例如增强聚合物材料与嵌入聚合物材料中的双膦酸盐颗粒之间的相互作用。亲水性封端基团的例子是酸性基团。聚合物可被具有疏水性的基团封端。此种封端基团可为酯基。

[0015] 聚合物材料可包括丙交酯聚合物。聚合物可包含共聚物中的丙交酯基团,所述共聚物例如作为丙交酯/乙交酯共聚物或丙交酯与 $\epsilon$ -己内酯的共聚物或丙交酯与 $\delta$ -戊内酯的共聚物。丙交酯可为D-对映体。丙交酯可为L-对映体。丙交酯可包括D-对映体和L-对映体。

[0016] 聚合物材料可包括乙交酯聚合物。

[0017] 可用于本发明制剂中的聚合物材料的具体例子包括乙交酯/丙交酯共聚物(PGA/PLA)、聚-L-丙交酯(PLLA)、聚-D-丙交酯(PDLA)、聚-DL-丙交酯(PDLLA)、L-丙交酯/D-丙交酯共聚物、L-丙交酯/DL-丙交酯共聚物、丙交酯/ $\epsilon$ -己内酯共聚物以及丙交酯/ $\delta$ -戊内酯共聚物。

[0018] 基于丙交酯聚合物或丙交酯/乙交酯共聚物的聚合物材料可以被酸性基团封端。此类封端基团可具有亲水性。酸封端的聚合物可在亲核取代反应中与另一种物质反应。这可有助于增加聚合物对重吸收过程的抗性。例如,酸封端的聚合物可与醇反应以形成酯封端的聚合物。所得的封端基团可具有疏水性。聚合物对重吸收过程的敏感性可受到取代基团(例如,当聚合物终产物为酯封端的聚合物时的醇)的分子量影响。可以优选的是,用作取代基团的醇不大于 $C_5$ ,更优选地不大于 $C_4$ ,尤其不大于 $C_3$ ,例如乙醇。

[0019] 植入后聚合物材料重吸收的能力可取决于聚合物材料的结晶度。聚合物结晶度可使用差示扫描量热法测量。具有较高结晶度的聚合物被重吸收的速度比具有较低结晶度的聚合物慢。在本发明中可优选地使用具有低结晶度的聚合物材料,使得它们可在植入制剂后适当短时间内被重吸收。然而,具有较高结晶度的聚合物(例如包括至少一些聚(L-丙交酯))可用于预期在较长时间内释放双膦酸盐的应用中使用的可用制剂。

[0020] 植入后聚合物材料重吸收的能力可取决于聚合物材料的分子量。基于具有较高分子量的聚合物材料的制剂将在比使用具有较低分子量的聚合物材料时的相应时间长的时间内释放双膦酸盐。可以优选的是,聚合物材料具有至少约10kD,更优选地至少约15kD,尤其是至少约20kD的分子量。对于一些应用可适当的是针对一些应用具有至少约25kD的分子量。一般而言,聚合物材料将具有不大于约150kD,优选地不大于约140kD,尤其是不大于约130kD的分子量。本文件中所指的分子量值是重均分子量。

[0021] 可以优选的是,聚合物材料为丙交酯聚合物或丙交酯/乙交酯共聚物,例如(D,L)丙交酯/乙交酯共聚物或聚(D,L)丙交酯。羟基乙酸聚合物为部分无定形和部分结晶的(半结晶)。它们往往是亲水性的。丙交酯酸均聚物为半结晶和疏水性的。所述聚合物材料应优选地为疏水性的。所述材料应优选地为无定形或半结晶的。所述聚合物材料应优选地具有至少约15kD的分子量。所述聚合物材料应优选地具有不大于约200kD,更优选地不大于约175kD,尤其是不大于约150kD,例如不大于约140kD的分子量。许多优选的材料具有不大于约130kD的分子量。

[0022] 优选地,为丙交酯聚合物或丙交酯/乙交酯共聚物的聚合物材料的固有粘度中点为至少约 $0.10\text{dl}\cdot\text{g}^{-1}$ ,更优选地至少约 $0.15\text{dl}\cdot\text{g}^{-1}$ 。优选地,为丙交酯聚合物或丙交酯/乙交酯共聚物的聚合物材料的固有粘度中点不大于约 $6.0\text{dl}\cdot\text{g}^{-1}$ ,更优选地不大于约 $4.5\text{dl}\cdot\text{g}^{-1}$ ,例如不大于约 $3.0\text{dl}\cdot\text{g}^{-1}$ 、或不大于约 $1.50\text{dl}\cdot\text{g}^{-1}$ 、或不大于约 $1.0\text{dl}\cdot\text{g}^{-1}$ 、或不大于约

0.60dl.g<sup>-1</sup>。可在25°C下在毛细管粘度计中使用所述聚合物在CHCl<sub>3</sub>中的1.0g.dl<sup>-1</sup>溶液,测量这些聚合物的固有粘度。

[0023] 用于本发明制剂的合适聚合物材料为固有粘度中点为至少约0.20dl.g<sup>-1</sup>的酸封端的聚-DL-丙交酯。该材料的例子可以商标PURASORB PDL-02A购自CSM集团(CSM N V)的普拉克(Purac)分部。

[0024] 用于本发明制剂的合适聚合物材料为固有粘度中点为至少约0.50dl.g<sup>-1</sup>的酯封端的聚-DL-丙交酯。该材料的例子可以商标PURASORB PDL-05购自CSM集团(CSM N V)的普拉克(Purac)分部。

[0025] 用于本发明制剂的合适共聚物为丙交酯/乙交酯共聚物。优选地,(D,L)丙交酯与乙交酯在合适共聚物中的摩尔比值为至少约0.75,尤其是至少约0.9,例如至少约1.0。优选地,所述摩尔比值不大于约4.5,更优选地不大于约4.0,例如不大于约3.5。

[0026] 合适的酸封端的共聚物材料的例子可以商标PURASORB PDLG-5002A、PDLG-5004A和PDLG-7502A购自CSM集团(CSM N V)的普拉克(Purac)分部。这些材料的特性在下表中示出。

[0027]

	PDLG-5002A	PDLG-5004A	PDLG-7502A	PDL-02A
DL-丙交酯含量(mol %)	47-53	47-53	72-78	100
乙交酯含量(mol %)	53-47	53-47	28-22	0
固有粘度(dl.g <sup>-1</sup> )	0.16-0.24	0.32-0.48	0.16-0.24	0.16-0.24

[0028] 合适的酯封端的共聚物材料的例子可以商标PURASORB、PDLG-5004、PDLG-5010和PDLG-7507购自CSM集团(CSM N V)的普拉克(Purac)分部。这些材料的特性在下表中示出。

[0029]

	PDLG-5004	PDLG-5010	PDLG-7507	PDL-05
DL-丙交酯含量(mol %)	47-53	47-53	72-78	100
乙交酯含量(mol %)	53-47	53-47	28-22	0
固有粘度(dl.g <sup>-1</sup> )	0.32-0.48	0.84-1.24	0.61-0.91	0.4-0.6

[0030] 改变共聚物的丙交酯与乙交酯组分的比率可用于提供对植入后所述聚合物被重吸收的速率的控制。

[0031] 可以优选的是,表示为制剂的重量比例的双膦酸盐的重量比例不大于约30%,更优选地不大于约25%,尤其是不大于约20%,例如不大于约15%。可以优选的是,表示为制剂的重量比例的双膦酸盐的重量比例为至少约0.5%,更优选地至少约1.0%,尤其是至少约1.5%。

[0032] 其中嵌入有双膦酸盐颗粒的聚合物材料的颗粒可具有低纵横比。低纵横比颗粒在其最大和最小横向尺寸之间具有较小差值。通常,聚合物材料的颗粒将为近似球形的。球形

颗粒的纵横比为1。具有椭圆形状的聚合物材料的颗粒的纵横比大于1。本发明的颗粒的纵横比可不大于约3、或不大于约2、或不大于约1.5。此类颗粒可使用乳化技术形成。有关乳化技术的信息包括在Nafea等人撰写的Alendronate PLGA microspheres with high loading efficiency for dental applications(用于牙科应用的具有高负载效率的阿仑膦酸盐PLGA微球)论文中(Journal of Microencapsulation, 2007, Vol24(6), pp525-528(《微囊法杂志》, 2007年, 第24卷, 第6期, 第525-528页))。合适技术包括单一乳液技术(例如固-油-水技术)和双重乳液技术(例如水-油-油技术)。水-油-油技术涉及药物的内部水溶液在有机相 $O_1$ 中的乳化, 所述有机相由溶于二元溶剂体系的聚合物组成。将第一 $W/O_1$ 乳液在含有乳化剂的非水性处理介质 $O_2$ 中乳化, 以形成 $W-O_1-O_2$ 乳液。通过蒸发同时搅拌乳液过夜来除去溶剂。使用 $W-O_1-O_2$ 相的可变体积比率。所用的聚合物溶液浓度为6.25%w/v。当需要将水溶性药物包封在聚合物中时, 水-油-油技术的使用可具有优点, 因为其可增加药物截留于颗粒中的效率。

[0033] 本发明的制剂可使用熔融加工技术制备, 在该技术中当聚合物处于流体相中时将药物与聚合物混合。该方法可通过如下方式进行: 将聚合物颗粒与药物颗粒的混合物暴露于热中使聚合物熔融。该方法可通过如下方式进行: 在使聚合物熔融后, 将药物颗粒加入到聚合物中。然后使聚合物与药物颗粒的混合物硬化。该方法可包括使聚合物与药物颗粒的混合物成形的步骤。例如, 这可通过将聚合物与药物颗粒的混合物挤出来完成。该技术可用于形成细长的(例如纤维形式的)聚合物材料颗粒。通过挤出产生的纤维可通过随后的加工步骤(例如拉伸、纺丝, 优选地在纤维加热时进行)改性。细长颗粒可具有如下优点: 它们可有助于增强其中混合了本发明制剂的骨填料。可以优选的是, 细长颗粒的横向尺寸为至少约0.1mm, 更优选地至少约0.5mm, 例如至少约1.0mm。可以优选的是, 细长颗粒的横向尺寸不大于约5.0mm, 例如不大于约3.0mm。可以优选的是, 细长颗粒的长度为至少约1.0mm, 更优选地至少约2.0mm, 例如至少约3.0mm。可以优选的是, 细长颗粒的长度不大于约25mm, 更优选地不大于约15mm, 尤其不大于约10mm, 例如不大于约7mm。

[0034] 因此, 可以优选的是, 聚合物材料的颗粒为纤维形式。纤维沿着其长度具有大体恒定的横截面。纤维将通常具有平均横向尺寸(在其横截面为圆形时将为纤维的直径)的至少两倍的长度。对于一些应用可以优选的是, 纤维长度与其平均横向尺寸的比值为至少约1.5、或至少约2.0、或至少约2.5, 例如至少约3.0。

[0035] 影响聚合物颗粒尺寸的选择的因素包括药物从聚合物颗粒释放的速率以及对聚合物颗粒的物理性质的影响。药物可从聚合物颗粒释放的时间可通过使用较大颗粒增加, 因为药物不易进入体液。

[0036] 使用熔融加工技术形成颗粒具有如下优点: 药物从颗粒释放的速率可与由乳液制备的颗粒相比。这是因为孔隙度较低。

[0037] 可以优选的是, 嵌入聚合物材料颗粒中的90重量%的双膦酸盐颗粒的粒度(D90)不大于约50 $\mu\text{m}$ , 更优选地不大于约30 $\mu\text{m}$ , 尤其不大于约25 $\mu\text{m}$ 。双膦酸盐的小颗粒的使用可有利于聚合物材料包封药物颗粒。

[0038] 可以优选的是, 其中嵌入了双膦酸盐颗粒的90重量%的聚合物材料颗粒的粒度(D90)不大于约100 $\mu\text{m}$ , 更优选地不大于约85 $\mu\text{m}$ , 尤其不大于约70 $\mu\text{m}$ 。优选地, 90重量%的聚合物材料颗粒将通常具有至少约50 $\mu\text{m}$ 的粒度(D90)。

[0039] 可以优选的是,制剂与磷酸钙粉末一起使用,其中90重量%的磷酸钙粉末颗粒的粒度(D90)不大于约75 $\mu\text{m}$ ,优选地不大于约50 $\mu\text{m}$ ,更优选地不大于约30 $\mu\text{m}$ ,尤其不大于约25 $\mu\text{m}$ 。具有小粒度的磷酸钙粉末的使用可有助于提供具有所需机械性质的经固化的骨填料。

[0040] 可以优选的是,制剂与磷酸钙粉末一起使用,其中磷酸钙粉末的D90粒度与聚合物材料颗粒的D90粒度的比率为至少约0.1,优选地至少约0.2,更优选地至少约0.3,例如至少约0.4。可以优选的是,制剂与磷酸钙粉末一起使用,其中磷酸钙粉末的D90粒度与聚合物材料颗粒的D90粒度的比率不大于约1.5,优选地不大于约1.1。粒度类似于聚合物材料颗粒的粒度的磷酸钙粉末的使用可有助于提供具有所需机械性质的经固化的骨填料。

[0041] 优选的是双膦酸盐颗粒嵌入聚合物材料中,使得暴露而与磷酸钙接触的双膦酸盐颗粒的表面积小,并且双膦酸盐颗粒几乎或实际上完全包封在聚合物材料中。可以预料的是,在一些实施例中可能存在一些双膦酸盐,其在聚合物颗粒表面上暴露并且因此在聚合物/双膦酸盐颗粒与磷酸钙粉末混合时可能接触磷酸钙。

[0042] 优选的是,双膦酸盐颗粒嵌入聚合物材料中,使得双膦酸盐颗粒被聚合物材料至少部分地覆盖。可以设想的是,双膦酸盐颗粒可具有施加于其上的聚合物材料的涂层,使得它们被聚合物材料至少部分地覆盖。在这些实施例中,双膦酸盐颗粒的粒度可能仅比其中嵌入有双膦酸盐颗粒的聚合物材料颗粒略小。

[0043] 优选的是,双膦酸盐颗粒中的至少一些完全嵌入聚合物材料颗粒中,使得那些双膦酸盐颗粒完全被聚合物材料覆盖。

[0044] 双膦酸盐颗粒可嵌入聚合物材料中,其中每个聚合物材料颗粒中的多个双膦酸盐颗粒以及任何聚合物材料颗粒中的每个双膦酸盐颗粒被聚合物材料至少部分地覆盖,优选地被聚合物材料完全覆盖。当双膦酸盐颗粒的粒度显著小于聚合物材料颗粒的粒度时,例如当双膦酸盐颗粒被制备成使得90重量%具有不大于约25 $\mu\text{m}$ 的粒度并且聚合物颗粒的粒度为至少约50 $\mu\text{m}$ 时,这将通常是这种情况。应当理解,双膦酸盐颗粒的样品被制备成使得90重量%具有不大于约25 $\mu\text{m}$ 的粒度,所述样品将包括粒度显著小于30 $\mu\text{m}$ 的大比例的颗粒。例如,具有D90粒度不大于25 $\mu\text{m}$ 的双膦酸盐颗粒的样品

[0045] 可能具有下列粒度分布:

	最大粒度( $\mu\text{m}$ )	重量比例(%)
[0046]	0.39	10
	7.37	50
	24.56	90

[0047] 因此,聚合物颗粒可能包括被聚合物材料完全覆盖的一个或多个双膦酸盐颗粒,以及被聚合物材料部分覆盖的一个或多个双膦酸盐颗粒。

[0048] 磷酸钙基骨填料基于体系 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ ,其从液态或糊状转变为固态,其中反应的终产物为磷酸钙。该体系通常包括一种或多种磷酸钙粉末与水或一种或多种水溶液的浓缩混合物。

[0049] 在植入材料时,磷酸钙终产物应能够重吸收。合适的磷酸钙终产物为称为透钙磷石的二水磷酸二钙。这可在起始磷酸盐为 $\beta$ -磷酸三钙时形成。作为反应产物的透钙磷石的

形成可通过在反应过程中使用酸性条件来控制。

[0050] 透钙磷石由β-磷酸三钙起始物料形成的反应的例子为：

[0051]  $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{H}_3\text{PO}_4 + 6\text{H}_2\text{O} \rightarrow 3\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

[0052] 优选地,基于骨填料的粉末组分的总重量计,由其形成磷酸钙基骨填料的粉末组分含有至少约85重量%,更优选地至少约90%,尤其是至少约97.5%的量的β-磷酸三钙。粉末组分可包括其他材料,例如焦磷酸钠和羟基磷灰石( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )。

[0053] 优选地,经固化的骨填料中的透钙磷石含量为表示为骨填料(不包含负载双磷酸盐的聚合物颗粒)的总重量比例的至少约50重量%,更优选地至少约60%,尤其是至少约70%。

[0054] 在另一个方面,本发明包括一种骨填料组合物,所述骨填料组合物包含可固化磷酸钙基骨填料与以上所讨论的制剂的混合物,所述可固化磷酸钙基骨填料由液体组分和磷酸钙基粉末组分形成。

[0055] 可以优选的是,骨填料的粉末组分包含表示为骨填料的粉末组分的总重量的百分比的至少50重量%的β-磷酸三钙。

[0056] 可以优选的是,负载双磷酸盐的聚合物材料颗粒以表示为骨填料的粉末组分的总重量的百分比的不大于约60重量%,更优选地不大于约50重量%,例如不大于45%,或不大于40%的量存在。

[0057] 可以优选的是,负载双磷酸盐的聚合物材料颗粒以表示为骨填料的粉末组分的总重量的百分比的至少约10重量%的量存在。当颗粒由乳化技术制备时,组合物中至少约10%的负载双磷酸盐的聚合物材料的量可为尤其适当的。

[0058] 可以优选的是,骨填料组合物中负载双磷酸盐的聚合物材料颗粒以表示为骨填料的粉末组分的总重量的百分比的不大于约25重量%,更优选地不大于约20重量%,例如不大于15%的量存在。当颗粒由熔融加工技术制备时(此时负载双磷酸盐的聚合物材料颗粒中的双磷酸盐的量不受到双磷酸盐在溶剂中的溶解度限制),组合物中不大于25%(或不大于以上提及的下限)的负载双磷酸盐的聚合物材料的量可为尤其适当的。

[0059] 可以优选的是,负载双磷酸盐的聚合物材料颗粒以表示为骨填料的粉末组分的总重量的百分比的至少约1重量%,更优选地至少约3重量%,例如至少约5%的量存在于骨填料组合物中。

[0060] 可以优选的是,表示为组合物的重量比例的双磷酸盐的重量比例不大于约6%,更优选地不大于约5%,例如不大于约4%。可以优选的是,表示为制剂的重量比例的双磷酸盐的重量比例为至少约0.01%,更优选地至少约0.05%,尤其是至少约1.0%,例如至少约1.5%。当颗粒由乳化技术制备时,组合物中不大于6%(或不大于以上提及的下限)的双磷酸盐的量可为尤其适当的。

[0061] 实例1-固-油-水乳液方法

[0062] 颗粒的制备

[0063] 以下材料用于制造颗粒：

[0064] • 由普拉克公司(Purac)提供的酸封端的丙交酯/乙交酯共聚物Purasorb PDLG-5004A( $\text{IV}=0.41\text{dl}\cdot\text{g}^{-1}$ ;  $\text{Mw}=53\text{kD}$ )。

[0065] • 由普拉克公司(Purac)提供的酸封端的丙交酯/乙交酯共聚物Purasorb PDLG-

5002A(IV=0.21dl.g<sup>-1</sup>;Mw=20kD)。

[0066] • 由普拉克公司(Purac)提供的酸封端的丙交酯/乙交酯共聚物Purasorb PDLG-7502A(IV=0.18dl.g<sup>-1</sup>;Mw=17kD)。

[0067] • 由普拉克公司(Purac)提供的酸封端的聚-DL-丙交酯Purasorb PDL-02A(IV=0.21dl.g<sup>-1</sup>;Mw=22kD)。

[0068] • 由普拉克公司(Purac)提供的酯封端的丙交酯/乙交酯共聚物Purasorb PDLG-5004(IV=0.41dl.g<sup>-1</sup>;Mw=42kD)。

[0069] • 由普拉克公司(Purac)提供的酯封端的丙交酯/乙交酯共聚物Purasorb PDLG-5010(IV=1.04dl.g<sup>-1</sup>;Mw=128kD)。

[0070] • 由普拉克公司(Purac)提供的酯封端的丙交酯/乙交酯共聚物Purasorb PDLG-7507(IV=0.76dl.g<sup>-1</sup>;Mw=101kD)。

[0071] • 由普拉克公司(Purac)提供的酯封端的聚-DL-丙交酯Purasorb PDL-05(IV=0.50dl.g<sup>-1</sup>;Mw=62kD)。

[0072] • 阿仑膦酸钠,由普尔菲阿尔马公司(Polpharma S A)提供,研磨至小于25μm的D90粒度。

[0073] • 聚(乙烯醇),由西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich)提供,水解度87至89%,分子量为13至124kD(产品代码363170)。

[0074] • 二氯甲烷,HPLC等级,由BDH Prolabo VWR提供。

[0075] • 氯化钠,欧洲药典等级,由BDH Prolabo VWR提供。

[0076] • 去离子水,使用以商标ELGA Purelab Option Q DV25购自威立雅水务技术公司(Veolia Water Solutions&Technologies S A)的净化器纯化。

[0077] 这些材料用于按照如下步骤使用固-油-水乳液方法制备具有9%的靶向药物含量的阿仑膦酸盐包封的聚合物颗粒。

[0078] 将1.00g的聚合物溶于4ml的二氯甲烷(DCM)中。将100mg的阿仑膦酸钠加入到所述溶液中。使用旋涡混合器以最高速度均化悬浮液,直到聚合物溶解。

[0079] 将所得悬浮液从10ml的玻璃注射器缓慢注射到0.1%w/w的聚(乙烯醇)(PVA)和4%w/w的氯化钠的溶液中,同时用磁力搅拌器搅拌。

[0080] 然后使用IKA T25转子-定子式匀浆器以6400rpm将聚合物颗粒在水中的悬浮液均化,并进一步在DCM溶剂可蒸发的条件下用磁力搅拌器搅拌。

[0081] 通过离心和过滤将聚合物颗粒与液相分离,然后用去离子水洗涤。然后冻干聚合物颗粒。

[0082] 固-油-水方法的步骤在图1中以图表示出。

[0083] 按照如下评估聚合物颗粒的药物包封率和粒度:

[0084] 药物包封率的测量

[0085] HPLC

[0086] 在配备有Corona电雾式检测器(ESA)的Agilent1200HPLC系统(安捷伦公司(Agilent))上进行色谱分析,以测量包封到聚合物颗粒中的阿仑膦酸钠含量。所用的流动相是作为流动相A的去离子水(ELGA,Purelab Option Q DV25)中的5%乙腈(BDH Prolabo VWR),以及作为流动相B的含0.03%三氟乙酸(西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich))的去

离子水中的5%乙腈。梯度在5分钟内从30%B线性地增加至100%B,保持时间为2分钟。流速为 $0.5\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ,进样体积为 $10\mu\text{l}$ 。在如由Sielc技术公司(Sielc Technologies)以商标Primesep SB提供的尺寸为 $3.2\times 50\text{mm}$ 、厚度为 $5\mu\text{m}$ 的色谱柱上进行分离。柱温保持在 $40^\circ\text{C}$ 。以一式两份制备标准品,以在稀释剂(流动相A)中达到 $0.5\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ 阿仑膦酸钠(普尔菲阿尔马公司(Polpharma SA))的浓度。通过如下方式制备样品:对聚合物颗粒与二氯甲烷(BDH Prolabo VWR)进行超声处理以溶解聚合物。然后加入去离子水以溶解阿仑膦酸钠。阿仑膦酸钠不溶于DCM,并且水和DCM不可混溶,从而导致形成两个样品层,其中顶层含有水和阿仑膦酸钠。将来自顶层的样品以 $3500\text{rpm}$ 离心5分钟(克利夫顿(Clifton)),并将上清液过滤到HPLC样品瓶中进行分析。

[0087] 紫外/可见分光光度测定

[0088] 使用称量到 $100\text{ml}$ 的容量瓶中的 $162.5\text{mg}$ 的阿仑膦酸钠,制备阿仑膦酸钠溶液( $10625\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ )。容量瓶中装入大约半满的去离子水,并将溶液在设定为 $40^\circ\text{C}$ 的水浴中加热直到所有阿仑膦酸盐已溶解(大约5至10分钟)。用去离子水将溶液补足体积,并冷却至室温。冷却后,可视需要,用去离子水将溶液补足体积。

[0089] 使用 $0.8778\text{g}$ 的 $\text{CuSO}_4$ 和 $0.19\text{ml}$ 的70%硝酸制备衍生化试剂( $5.5\text{mM CuSO}_4$ ,  $3\text{mM HNO}_3$ ),使用去离子水在 $1000\text{ml}$ 的容量瓶中制成。

[0090] 通过将 $1.0$ 、 $3.0$ 、 $5.0$ 和 $10.0\text{ml}$ 等分试样的阿仑膦酸盐溶液转移到 $100\text{ml}$ 的容量瓶中来制备校准溶液。将 $50\text{ml}$ 的衍生化试剂加入到容量瓶中,并用去离子水将溶液补足体积。校准溶液的最终浓度将为 $0.01625$ 、 $0.04875$ 、 $0.08125$ 和 $0.1625\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ 。使用衍生化溶液和水,以同样的方式制备坯料校准溶液。

[0091] 将 $55\text{mg}$ 待测定的阿仑膦酸盐/聚合物颗粒样品与 $4.0\text{ml}$ 的二氯甲烷一起超声处理15分钟。在加入 $10\text{ml}$ 去离子水后再超声处理5分钟。吸出顶部水层的 $5.0\text{ml}$ 样品并转移到离心管,然后以 $3500\text{rpm}$ 离心5分钟。将 $2.0\text{ml}$ 上清液样品转移到样品瓶中,并与 $2.0\text{ml}$ 的衍生化试剂反应。

[0092] 通过测量 $235\text{nm}$ 处的吸光度,建立校准曲线。从所述校准曲线得出样品中的阿仑膦酸盐浓度。

[0093] 药物包封的颗粒的粒度测量

[0094] 使用HELOS&RODOS(新帕泰克公司(Sympatec GmbH))激光衍射粒度分析仪(PSA)测量粒度。将颗粒放置在VIBRI投料器(shoot)上,并用RODOS干分散法分析。每个测试重复三次。将投料器前方的材料以30%的进料速率和 $0.25\text{MPa}$ (2.5巴)的压力输送到分散漏斗中。在每次分析前,进行气流测量以作为参考。使用夫琅禾费方程通过粒度分析仪分析测量结果,计算粒度。

[0095] 所得结果在下表中给出。

聚合物	包封率(%)	粒度 D50 ( $\mu\text{m}$ )
PDLG-5004A	70	35
PDLG-5002A	57	64
PDLG-7502A	41	30
PDL-02A	69	42

[0097] 使用相同方法但省略阿仑膦酸钠,制备对照颗粒。

[0098] 磷酸钙骨水泥制备

[0099] 按照如下制备四种粉末共混物:

[0100] I:对照(不含药物且不含聚合物的磷酸钙骨水泥):使用粉末共混机将粒度D90小于 $25\mu\text{m}$ 的9.75g的 $\beta$ -磷酸三钙粉末(由Plasma Biototal公司(Plasma Biototal Ltd)提供)与0.25g的焦磷酸钠(由阿法埃莎公司(Alfa Aesar GmbH)提供)共混。以35与90rpm之间的共混速度操作粉末共混机10与90分钟之间的时间,直到粉末完全混合。混合条件取决于粉末混合物的总质量。

[0101] II:含药物的磷酸钙骨水泥:使用粉末共混机将粒度D90小于 $25\mu\text{m}$ 的9.7g的 $\beta$ -磷酸三钙粉末与0.25g的焦磷酸钠和0.05g的阿仑膦酸钠(由普尔菲阿尔马公司(Polpharma SA)提供)共混。

[0102] III:对照(含有无药物聚合物颗粒的磷酸钙骨水泥):使用粉末共混机将粒度D90小于 $25\mu\text{m}$ 的8.587g的 $\beta$ -磷酸三钙粉末与0.25g的焦磷酸钠和1.163g的坯料无药物聚合物颗粒共混。

[0103] IV:含药物包封的聚合物颗粒的磷酸钙骨水泥:使用粉末共混机将粒度D90小于 $25\mu\text{m}$ 的8.587g的 $\beta$ -磷酸三钙粉末与0.25g的焦磷酸钠和1.163g的阿仑膦酸盐包封颗粒共混。

[0104] 将粉末共混物与4M的正磷酸(西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))和0.1M的硫酸(西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))的水溶液混合。该方法的细节在US-6018095中有所公开。产物是一种重吸收性磷酸钙,二水磷酸二钙(透钙磷石)。液体与粉末之比的比率为 $0.5\text{ml}\cdot\text{g}^{-1}$ ,使用刮刀将共混物混合30至60秒,使混合物从乳状形式转变为糊状物。将糊状物的一部分放置于10ml的注射器中,并保留剩余部分以用于测量最终定形时间。

[0105] 使用吉摩针设备(Gillmore Needle Apparatus)(由Labquip Projects公司(Labquip Projects Ltd)提供)根据ASTM C66-99测量定形时间,确定初始和最终定形时间( $t_i$ 和 $t_f$ )。该设备由用于测定 $t_i$ 的轻针和用于测定 $t_f$ 的重针组成,轻针的质量为 $113.4 \pm 0.5\text{g}$ 并且针尖直径为 $2.12 \pm 0.05\text{mm}$ ,重针的质量为 $453.6 \pm 0.5\text{g}$ 并且针尖直径为 $1.06 \pm 0.05\text{mm}$ 。

[0106] 将10g的粉末批次与5ml的液体混合1分钟。最长4分钟可允许手动施加于处理高6mm和直径12mm的三个试样圆筒的PTFE模具中。将模具放置于 $37^\circ\text{C}$ 的烘箱中,以表示临床环境。每分钟通过将针放置到骨水泥表面上来测试骨水泥试样。将初始定形时间定义为骨水泥试样将承受较轻针的重量而无明显凹痕时的时间。最终定形时间是试样承受较重针的重量而无明显凹痕的时间。

[0107] 在15至45秒的设定时间间隔(取决于总操纵特性的当前阶段)中,将骨水泥从注射器挤出到玻璃块上。一旦骨水泥表现出牙膏状稠度,即记录工作时间的起点,并且该阶段之前的时间称为混合与等待时间。当材料的稠度为如下这样时骨水泥材料的工作时间段开始:当以约0.3至0.5ml的量挤出到玻璃表面时,材料不会自由流动并且很大程度上是自承的。当骨水泥的稠度为如下这样时达到工作时间的终点:不可再手动地将骨水泥通过直径为约2mm的插管从注射器挤出。这标志着定形时间段的开始,如图4所示。

[0108] 实例2-水-油-油乳液方法

[0109] 颗粒的制备

[0110] 以下材料用于制造颗粒:

[0111] • 由普拉克公司(Purac)提供的酯封端的丙交酯/乙交酯共聚物Purasorb PDLG-5004( $IV=0.41\text{dl}\cdot\text{g}^{-1}$ ;  $M_w=42\text{kD}$ )。

[0112] • 阿仑膦酸钠,由普尔菲阿尔马公司(Polpharma S A)提供,研磨至小于 $25\mu\text{m}$ 的D90粒度。

[0113] • 液体石蜡,由默克公司(Merck)提供。

[0114] • 脱水山梨糖醇三油酸酯表面活性剂,由西格玛奥德里奇公司(SigmaAldrich)以商标司盘85(Span85)提供。

[0115] • 正己烷,由飞世尔科技公司(Fisher Scientific)提供。

[0116] • 二氯甲烷,HPLC等级,由BDH Prolabo VWR提供。

[0117] • 乙腈,由Acros Organics提供。

[0118] 将50mg的阿仑膦酸钠称量到小玻璃瓶中。将一定量的去离子水(参见下表)加入到玻璃瓶中并轻轻搅动。将0.4%w/v的聚(乙烯醇)作为乳化剂加入到水相,以便形成第一乳液。将阿仑膦酸盐溶液加热至40至 $50^{\circ}\text{C}$ 以溶解阿仑膦酸盐。将250mg的PLGA共聚物(PDLG5004)称量到玻璃注射器(盖有盖子)中并溶于二氯甲烷与丙烯腈的1:1混合物中。轻轻搅动注射器以溶解聚合物。将阿仑膦酸盐水溶液加入到装有聚合物溶液的注射器中,并以1750g(14400rpm)均化1分钟,从而形成第一W-O<sub>1</sub>乳液。

[0119] 将第一乳液W-O<sub>1</sub>加入到石蜡与脱水山梨糖醇三油酸酯表面活性剂(96:4w/w)的混合物(所述混合物提供第二非水相(O<sub>2</sub>)),并均化两次,从而形成第二乳液(W-O<sub>1</sub>-O<sub>2</sub>)。30分钟后,在磁力搅拌器上搅拌所得乳液,使溶剂蒸发。搅拌后,离心乳液。将沉淀物每次用15ml的正己烷洗涤8次,并以指定速度进行离心以洗去石蜡。将所得沉淀物分散于2ml的正己烷中,并在空气中蒸发过夜,从而得到微粒。

[0120] 水-油-油方法的步骤在图2中以图表示出。

[0121] 工艺条件

[0122]

批次	第二乳液 第一均化	第二乳液 第二均化	蒸发时间	体积比 (W:O <sub>1</sub> :O <sub>2</sub> )	离心机洗涤
----	--------------	--------------	------	--	-------

[0123]

W001	10800rpm 2分钟	14000rpm 30分钟	24分钟	0.5:4:50	石蜡: 2400rpm 己烷: 2400rpm
W002	16000rpm 2分钟	15000rpm 30分钟	24分钟	0.7:4:50	石蜡: 5000rpm 己烷: 3500rpm
W003	10800rpm 2分钟	14000rpm 30分钟	27分钟	1:4:50	石蜡: 5000rpm 己烷 3500rpm

[0124] 颗粒性质

批次	包封率(%)	粒度(μm)
W001	72	x <sub>10</sub> -1.65 x <sub>50</sub> -18.35 x <sub>90</sub> -141.79
W002	57	x <sub>10</sub> -2.095 x <sub>50</sub> -60.245 x <sub>90</sub> -159.6
W003	89	x <sub>10</sub> -3.44 x <sub>50</sub> -29.335 x <sub>90</sub> -110.07

[0126] 实例3-熔融加工

[0127] 颗粒的制备

[0128] 以下材料用于制造颗粒:

[0129] • 由勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim)提供的酯封端的L-丙交酯/DL-丙交酯共聚物(70:30)Resomer LR706(IV=4.0dl.g<sup>-1</sup>(3.3至4.2dl.g<sup>-1</sup>))。

[0130] • 由勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim)提供的聚(ε-己内酯)Resomer C(IV=1.0dl.g<sup>-1</sup>)。

[0131] • 由普拉克公司(Purac)提供的酸封端的丙交酯/乙交酯共聚物Purasorb PDLG-5004A(IV=0.41dl.g<sup>-1</sup>;Mw=53kD)。

[0132] • 阿仑膦酸钠,由普尔菲阿尔马公司(Polpharma S A)提供,研磨至小于25μm的D90粒度。

[0133] 使用口模直径为3mm的双螺杆挤出机(Leistritz型ZSE18HP-40D)制造含药物纤维。螺杆的直径为18mm并且螺杆长度/直径比为40。以1:4的药物:聚合物的重量比例,将药物加入到聚合物中。由上述聚合物中的每一种制造样品。这三种聚合物的挤出温度分别为170至175°C、70至75°C以及100至110°C。

[0134] 将聚合物药物混合物在摇动器(RETSCH,AS200碱性)中均化并在40°C下的真空烘箱(<5毫巴)中干燥24小时。

[0135] 使用所需的口模直径或通过将挤出的纤维拉出口模来制备纤维。可使用溶体纺丝制备更细的纤维。

[0136] 熔融加工方法的步骤在图3中以图表示出。

[0137] 颗粒性质

[0138] 使用紫外-可见分光光度测定方法测定颗粒中的阿仑膦酸盐浓度,如下所示:

批次	包封率(%)
聚(L-DL)丙交酯	78
聚(己内酯)	69
PLGA	55

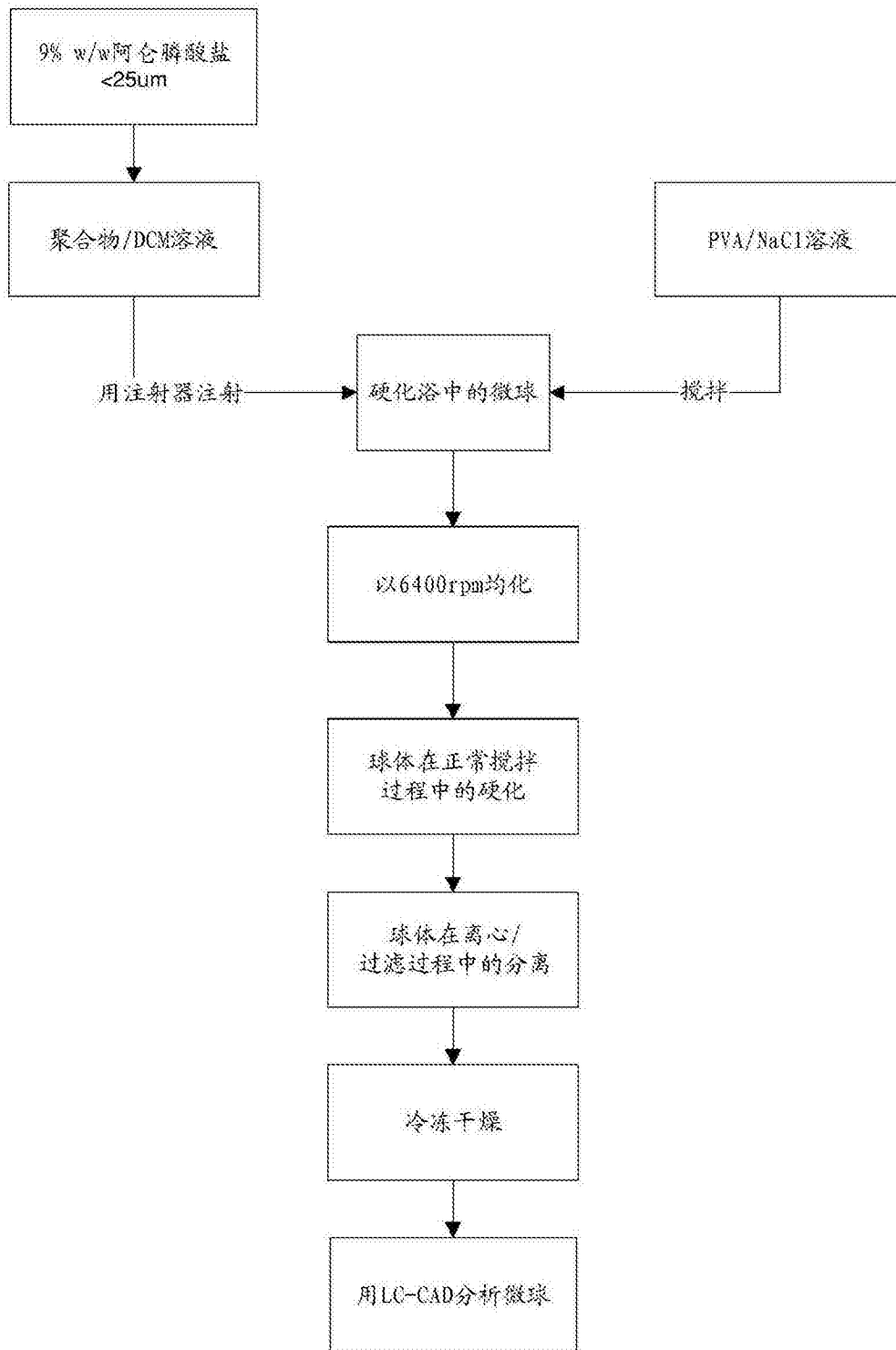


图1:使用SOW乳液方法制备药物洗脱微粒的流程图

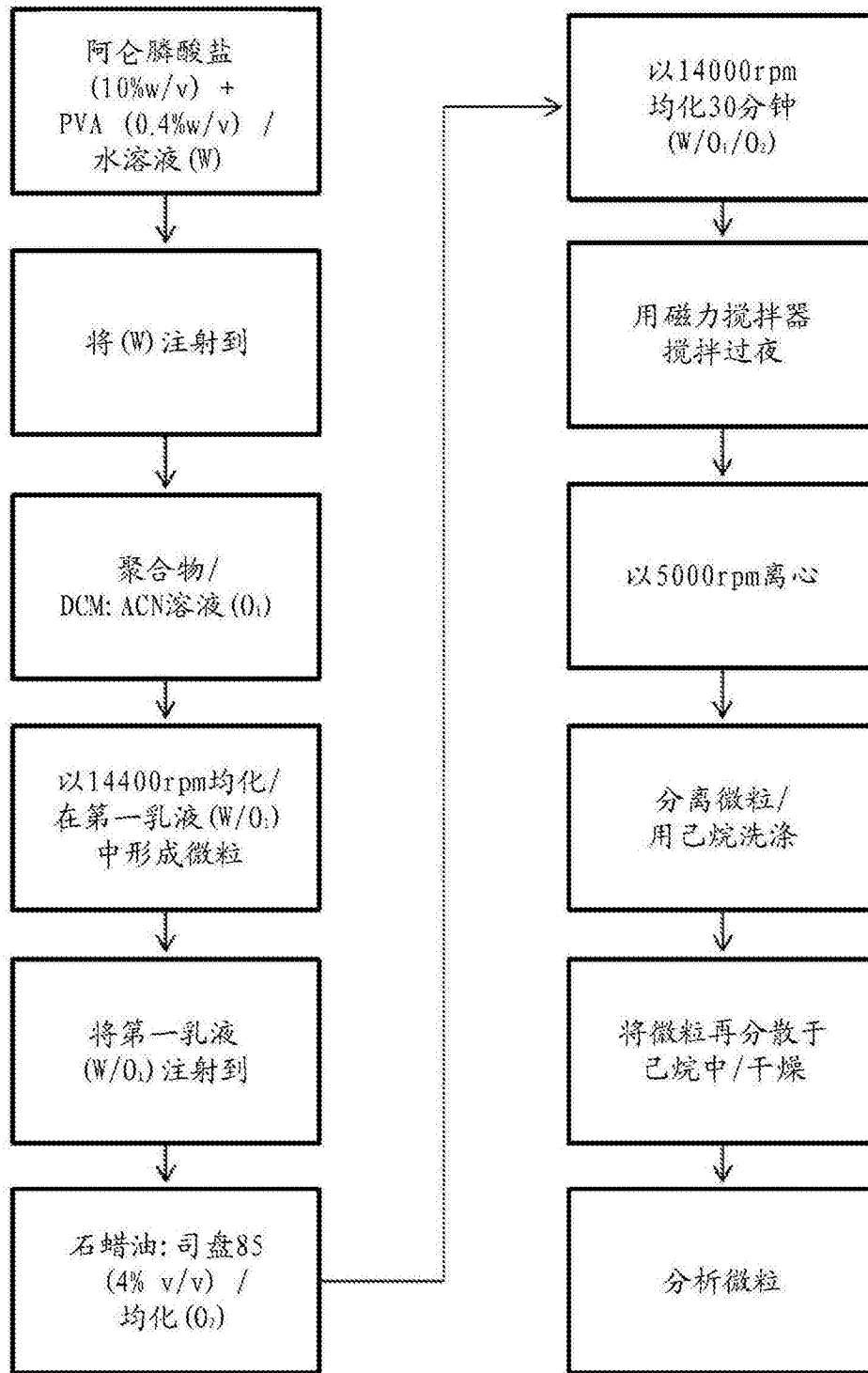


图2: 使用W-01-02乳液方法制备药物洗脱微粒的流程图

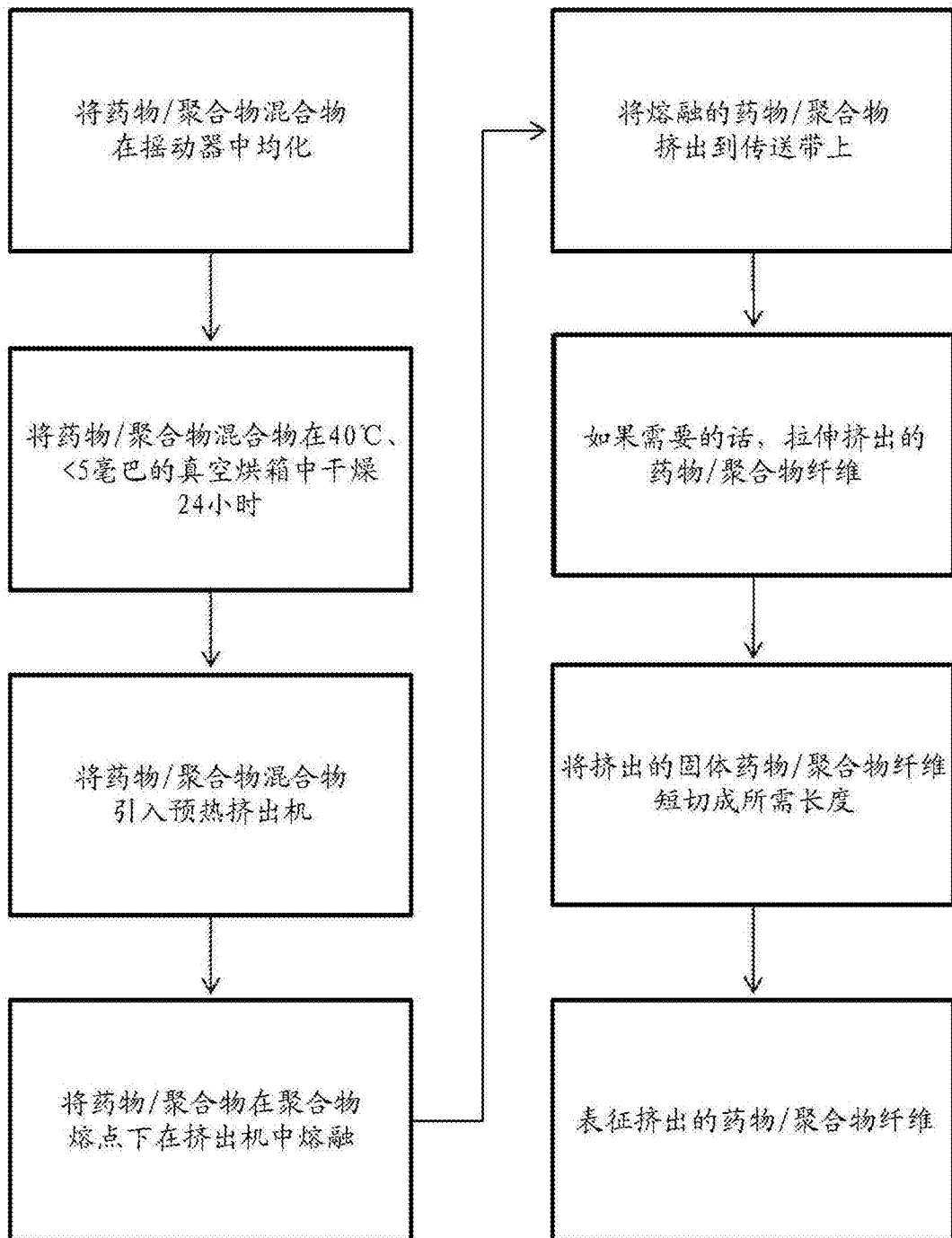


图3:通过挤出制备药物洗脱纤维的流程图

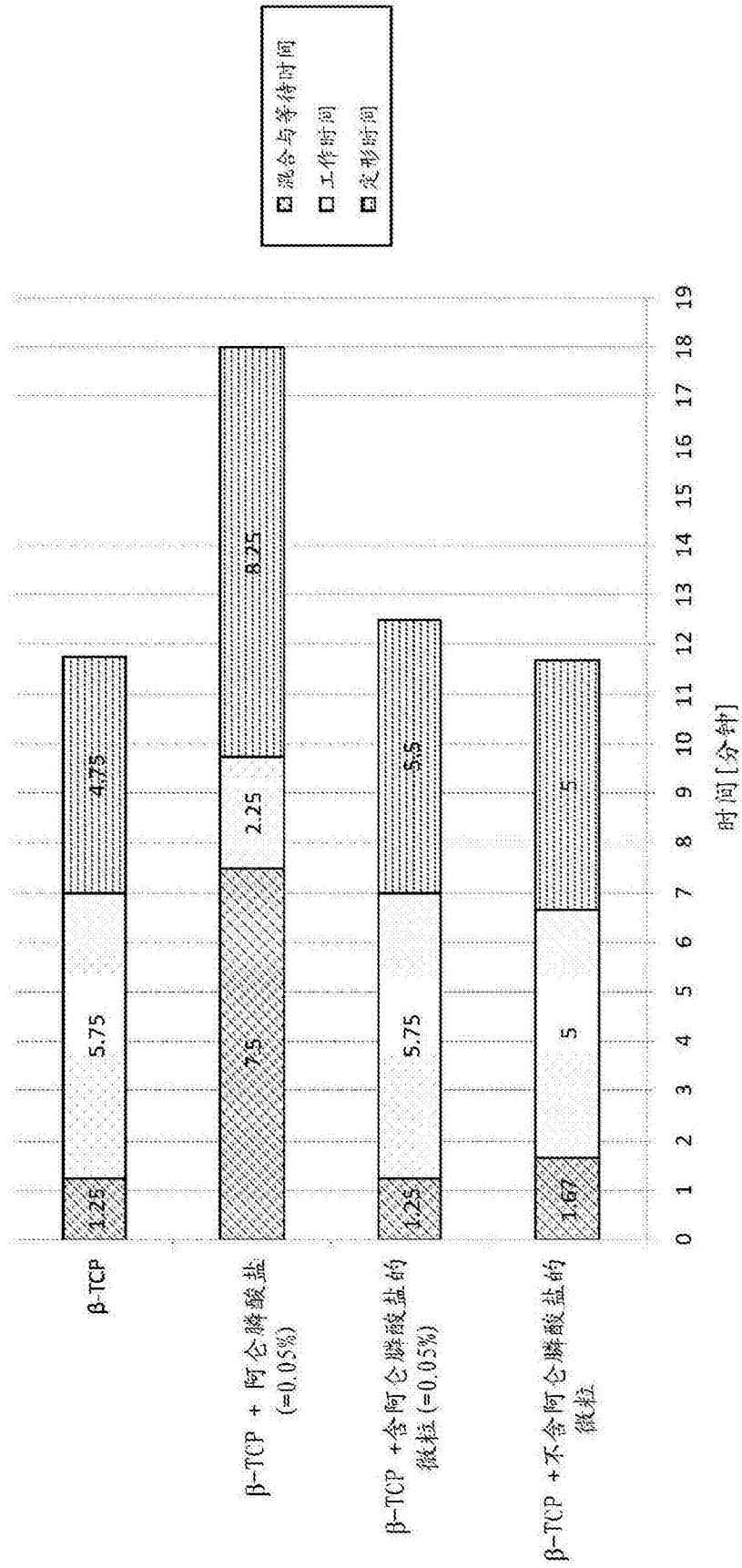


图4: 所加入的药物, 以及含和不含药物的聚合物微粒对 $\beta$ -TCP水泥的操纵特性的影响