



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105120908 B

(45)授权公告日 2018.04.27

(21)申请号 201480009462.8

(22)申请日 2014.02.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105120908 A

(43)申请公布日 2015.12.02

(30)优先权数据
13155895.9 2013.02.20 EP
61/766,820 2013.02.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.08.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/053330 2014.02.20

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/128217 EN 2014.08.28

(73)专利权人 骨支撑股份公司

地址 瑞典隆德

(72)发明人 克里斯蒂娜·卡洛琳·维多利亚·
艾林伯格
维罗妮卡·丽贝卡·桑德尔
伊娃·克里斯蒂娜·丽登

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

代理人 巩克栋 杨生平

(51)Int.Cl.
A61L 27/12(2006.01)
A61L 27/54(2006.01)

审查员 张凌

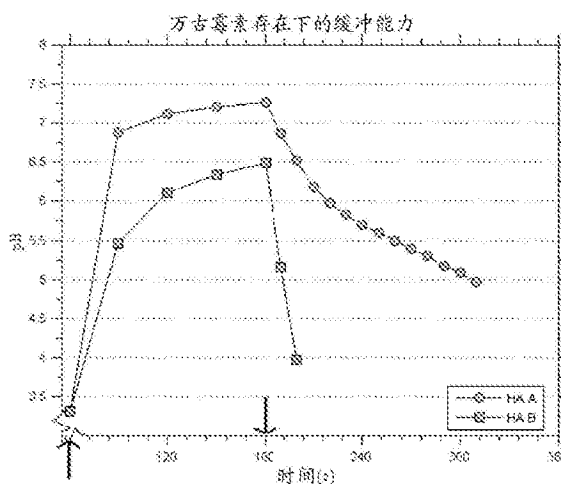
权利要求书3页 说明书24页 附图3页

(54)发明名称

可硬化的骨替代物的改进的凝固

(57)摘要

本发明涉及具有改进的凝固的可硬化的陶瓷骨替代物组合物、用于这样的组合物的粉末和它们的制造方法和在医疗中的应用。更具体地，本发明涉及具有改进的凝固性能的可硬化的骨替代物粉末和可硬化的骨替代物糊状物，其包含硫酸钙和热处理的羟磷灰石(钝化的HA)，这样的骨替代物适合于支持性组织疾病例如骨质流失、骨折、骨创伤、骨髓炎的治疗。



1. 一种用于制备钝化的烧结的结晶羟磷灰石粉末的方法,其包括步骤:
 - a) 提供具有化学式 $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$ 的烧结的结晶羟磷灰石)粉末,
 - b) 加热所述烧结的结晶羟磷灰石粉末至300-900℃的温度10min至10小时以得到钝化的烧结的结晶羟磷灰石粉末。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述烧结的结晶羟磷灰石粉末被加热至300-600℃的温度1-4h。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中所述烧结的结晶羟磷灰石粉末通过如下步骤制备:
 - 1) 在900℃以上的温度烧结羟磷灰石,和
 - 2) 微粉化所述烧结的羟磷灰石 (HA) 以得到粒度 $D(v, 0.99)$ 小于200 μm 且BET比表面积小于20 m^2/g 的所述烧结的结晶羟磷灰石粉末。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中在900-1350℃的温度下烧结羟磷灰石。
5. 用于制备含硫酸钙粉末作为凝固成分和结晶羟磷灰石粉末的随时可用型可硬化的骨替代物粉末的方法,其包括步骤:
 - a) 提供钝化的烧结的结晶羟磷灰石粉末,
 - b) 提供硫酸钙粉末,和
 - c) 以合适的比例混合这两种粉末;其中所述提供钝化的烧结的结晶羟磷灰石粉末通过如下步骤:
 - i) 提供烧结的结晶羟磷灰石粉末,和
 - ii) 在300-900℃的温度下加热所述烧结的结晶羟磷灰石粉末10min至10小时以得到钝化的烧结的结晶羟磷灰石粉末。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述烧结的结晶羟磷灰石粉末被加热至300-600℃的温度1-4h。
7. 根据权利要求5-6任一项所述的方法,其中所述硫酸钙粉末是半水合硫酸钙粉末。
8. 根据权利要求5-6任一项所述的方法,其中所述随时可用型可硬化的骨替代物粉末进一步包含用于硫酸钙凝固的加速剂。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述加速剂是二水合硫酸钙。
10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述加速剂是合适的盐。
11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述盐为无机盐。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述无机盐为氯化物或硫酸盐。
13. 根据权利要求11所述的方法,其中所述无机盐为氯化钠。
14. 根据权利要求5-13任一项所述的方法制备的含硫酸钙粉末作为凝固成分和钝化的结晶羟磷灰石粉末的随时可用型可硬化的骨替代物粉末。
15. 根据权利要求14所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,其包含所述粉末成分总重量的35-45wt%钝化的烧结的羟磷灰石粉末、55-65wt%半水合硫酸钙粉末,和任选的用于硫酸钙凝固的加速剂。
16. 根据权利要求15所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,其包含不多于所述粉末成分总重量的5wt%的加速剂。
17. 根据权利要求16所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,其中所述粉末包含不

多于所述粉末成分总重量的2wt%的二水合硫酸钙粉末。

18. 根据权利要求17所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,其中所述粉末包含少于所述粉末成分总重量的1wt%的二水合硫酸钙粉末。

19. 根据权利要求14-16任一项所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,其由以下物质组成:

- a) 35-45wt%钝化的烧结的羟磷灰石粉末;
- b) 55-65wt%半水合硫酸钙粉末;
- c) 0-5wt%二水合硫酸钙粉末;和
- d) 0-10wt%其他成分。

20. 根据权利要求14-18任一项所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,其包含选自由抗生素、化疗药物、维生素、激素、细胞抑制剂、双膦酸盐类、生长因子、骨愈合促进剂、蛋白质、多肽、骨髓穿刺液、富血小板血浆和脱矿骨组成的组的一种或多种生物活性剂。

21. 根据权利要求20所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,其中所述抗生素试剂属于氨基糖苷类抗生素组、盘尼西林组、头孢菌素组、抗真菌药物组、利福平或克林霉素。

22. 根据权利要求21所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,其中所述抗生素试剂选自庆大霉素、万古霉素、妥布霉素、头孢唑啉、利福平、克林霉素组成的组。

23. 根据权利要求21所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,其中所述抗真菌药物组包括含制霉菌素,灰黄霉素,两性霉素B、酮康唑和咪康唑的组。

24. 根据权利要求14-18任一项所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,其进一步包含生物可降解的X-射线造影剂颗粒。

25. 根据权利要求14-18任一项所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,其用于通过再生流失的骨组织和/或治疗骨感染而进行的人类或非人类受试者中支持性组织疾病的治疗。

26. 根据权利要求25所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,其中所述疾病选自包括骨质流失、骨折、骨创伤和骨髓炎的病况。

27. 含与水性液体混合的根据权利要求14-24任一项所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末的可硬化的骨替代物糊状物。

28. 根据权利要求27所述的可硬化的骨替代物糊状物,其中所述水性液体是水,任选地包含无机盐和/或水溶性非离子型X-射线造影剂。

29. 根据权利要求28所述的可硬化的骨替代物糊状物,其中所述水溶性非离子型X-射线造影剂选自碘海醇、碘克沙醇、碘佛醇、碘帕醇、碘曲伦(iotrolan)、metrizamid、碘西醇、碘葡醇、碘葡胺(ioglucamide)、碘葡苯胺、iogulamide、碘美普尔、碘喷托、碘普罗胺、碘沙考、碘西胺、iotusal、碘昔兰(ioxilane)、碘拉醇(iofrotal)和碘地醇。

30. 根据权利要求27-29任一项所述的可硬化的骨替代物糊状物,其中所述糊状物包含选自下列物质组成的组的一种或多种生物活性剂:抗生素、化疗药物、维生素、激素、细胞抑制剂、双膦酸盐类、生长因子、骨愈合促进剂、蛋白质、多肽、骨髓穿刺液、富血小板血浆和脱矿骨。

31. 根据权利要求30所述的可硬化的骨替代物糊状物,其中所述抗生素试剂属于氨基糖苷类抗生素组、盘尼西林组、头孢菌素组、抗真菌药物组、利福平或克林霉素。

32. 根据权利要求30或权利要求31所述的可硬化的骨替代物糊状物,其中所述抗生素试剂选自由下列物质组成的组:庆大霉素、万古霉素、妥布霉素、头孢唑啉、利福平、克林霉素、制霉菌素,灰黄霉素,两性霉素B、酮康唑和咪康唑。

33. 根据权利要求30或权利要求31所述的可硬化的骨替代物糊状物,其中所述一种或多种生物活性剂在糊状物形成过程中添加。

34. 根据权利要求27-29任一项所述的可硬化的骨替代物糊状物,其中液粉比(L/P)在0.2-0.6ml/g范围内。

35. 根据权利要求27-29任一项所述的可硬化的骨替代物糊状物,其中液粉比(L/P)在0.3-0.5ml/g范围内。

36. 根据权利要求27-29任一项所述的可硬化的骨替代物糊状物,其用于通过再生流失的骨组织和/或治疗骨感染而进行的人类或非人类受试者中支持性组织疾病的治疗。

37. 根据权利要求36所述的可硬化的骨替代物糊状物,其中所述疾病选自包括骨质流失、骨折、骨创伤、骨髓炎的病况。

38. 用于制备可注射的可硬化的骨替代物糊状物的成套工具,其包含根据权利要求14-24任一项所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末和任选的在单独容器中的合适的水性液体,所述液体任选地包含非离子型X-射线造影剂。

39. 根据权利要求38所述的成套工具,其进一步包含在一个或多个单独容器中的一种或多种生物活性剂。

40. 根据权利要求39所述的成套工具,其中所述生物活性剂为抗生素、化疗药物、维生素、激素、细胞抑制剂、双膦酸盐类、生长因子、骨愈合促进剂、蛋白质、多肽、骨髓穿刺液、富血小板血浆和/或脱矿骨。

41. 根据权利要求39所述的成套工具,其中所述生物活性剂为抗真菌药物。

42. 根据权利要求38-41任一项所述的成套工具,其进一步包含混合和注射联合装置。

43. 根据权利要求38-41任一项所述的成套工具,其进一步包含说明书。

44. 用于制备硬化的骨替代物的方法,其包含使根据权利要求27-35任一项所述的可硬化的骨替代物糊状物凝固合适的时间。

45. 根据权利要求44所述的方法,其中所述硬化的骨替代物,包括特制的形式,在模具中凝固或手工雕刻形成。

46. 根据权利要求45所述的方法,其中所述硬化的骨替代物为小珠或更大的形式。

47. 通过权利要求44-46任一项所述的方法可得到的硬化的骨替代物。

可硬化的骨替代物的改进的凝固

技术领域

[0001] 本发明涉及具有改进的凝固(setting)的可硬化的陶瓷骨替代物组合物,用于这样的组合物的粉末和他们的制备方法和在医疗中的应用。更具体地,本发明涉及具有改进的凝固性能、包含硫酸钙和热处理的羟磷灰石(钝化的HA)的可硬化的骨替代物粉末和可硬化的骨替代物糊状物,这样的骨替代物适用于支持性组织疾病例如骨质流失、骨折、骨创伤、骨髓炎等的治疗。

背景技术

[0002] 骨骼是在血液之后第二最常见的被移植的组织。修复骨缺损最可靠的方法是使用自生的骨骼,即,取自身体另一部位的骨骼,然而,在取移植物的第二手术位点处可能存在问题。为避免该额外的创伤,可使用同种异体移植物,即,相同物种个体间的骨移植。同种异体移植物比自体移植物具有更低的成骨能力且新骨形成的速率可能较低。它们也具有再吸收速率、更大的免疫源应答和接受者更低的血管重建。同种异体移植物也必须控制病毒,因为它们可以传播,例如,HIV和肝炎。同种异体移植物的使用是现在用于骨移植和修复骨缺损的最常见的方法。为解决供应、不可预知的感染强度和风险问题,合成骨替代物已成为一个现实选择。因此,合成骨替代物的需求和合成骨替代物的使用快速增加。

[0003] 陶瓷基合成骨替代物可被分为两个主要类型。一个类型是基于磷酸钙作为凝固成分且这些被称为磷酸钙骨水泥。另一个类型是基于硫酸钙作为凝固成分。具有硫酸钙的最重要的优点是它优异的生物相容性。具有纯硫酸钙骨替代物的缺点是快速再吸收和低的强度,这使它们在较大的或非包含的缺陷中和当骨折愈合超过4-6周时没那么有用。

[0004] Bone Support AB已研制出可硬化的和可注射的硫酸钙基骨替代物,其是粉末态并包含约40wt%的烧结的羟磷灰石(HA) ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 和约60wt%的硫酸钙半水合物,CSH, ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)。在这两种成分中,仅CSH将在凝固过程中凝固。HA粉末将保持不溶解。可注射糊状物的液相由水溶液组成,对于一些产品而言,所述水溶液包含碘苯六醇分子以增强材料的辐射不透性(WO2003/053488)。如果在骨替代物中仅有硫酸钙,那么将在约4-6周内具有完全的材料再吸收。然而,由于样品中也具有HA,将减缓硫酸钙的再吸收。此外。由于其高的结晶度和低的溶解度,样品中的HA将保持在移植位点较长的时间。

[0005] 从糊状物至硬化的骨替代物的凝固时间是测定它们作为骨替代物的适用性的重要参数。吉尔摩针(ASTM C266)常用于测量骨水泥的初始凝固时间(IST)和最终凝固时间(FST)。在临床情况下,IST和FST可被如此理解:所述骨水泥应该在到达IST之前被植入,在FST后伤口准备愈合。约5-25min的IST时间通常允许充足的时间用于水泥注入或成型,且约10-40min的FST时间对于临床应用通常是可接受的。优选具有约5-15min的IST时间,例如少于10min。不同的产物具有不同的规格,因为它们将用于不同的应用。测定可硬化的骨替代物的适用性的其它方法是本领域中已知的。

[0006] 对于各种应用,需要能够将不同的添加剂与骨替代物混合,其中硫酸钙是凝固成分。含添加剂例如抗生素的骨替代物将是需要具有的以能够治疗或预防不同的疾病,例如,

骨髓炎(骨感染)。然而,已发现一些生物活性剂例如抗生素的添加以使凝固时间超过临床可接受的值的方式延迟所述骨替代物的凝固。已发现不仅是添加剂,骨替代物的基本成分例如HA也可对凝固性能具有负效应。已惊奇地证明,在含HA的硫酸钙基骨替代物中硫酸钙凝固所必需的CSH水合作用速率高度依赖于HA的性能。

[0007] 发明简述

[0008] 本发明是考虑到结合上述现有技术观察到的问题而作出的,本发明的目的是提供问题的解决方案,该解决方案是提供HA,所述HA(无论是单独的或与不同添加剂例如抗生素一起)不赋予基于硫酸钙(CSH)和羟磷灰石的可硬化的骨替代物以临床上不良的和/或不可接受的凝固时间。

[0009] 当CSH与水混合时,它将根据下面的反应图式(1)水合成硫酸钙二水合物(CSD):

[0010] $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} + 1.5\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + \text{热量 (1)}$

[0011] CSH的水合反应可被总结为三个阶段(N.B.Singh and B.Middendorf, Calcium sulfate hemihydrate hydration leading to gypsum crystallization, Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials 53(2007) 57-77):

[0012] 1) CSH粉末与水混合后立刻开始诱导期。CSH溶解且溶液对于钙和硫酸根离子变为过饱和的。这引起难溶的硫酸钙二水合物(CSD)沉淀。为了使水合反应能够进行,初始形成的CSD核需要具有比“临界半径”(对于各具体体系有待测定的)更大的半径。诱导期对于水合反应是关键,且在该阶段对于CSH溶解度或CSD晶体生长的任何干扰将延迟进一步的水合反应,其延迟程度比相同的干扰发生在过程后期时更高。

[0013] 2) 当充足数量的CSD晶体已达到充当成核晶胚的临界尺寸时,开始加速或成长期。所形成的CSD核然后将生长并形成大的晶体。所述晶体最终将足够大以彼此相互连锁,且晶体之间的摩擦有助于所形成的固化材料的强度。

[0014] 3) 第三阶段相对缓慢且由图1中以显示水合硫酸钙的分数作为时间的函数的示意图的形式所示的CSH水合作用的完成构成。

[0015] 本发明的发明人已惊奇地发现,可通过将在可硬化的骨替代物中通常使用的烧结的和微粉化的HA粉末(“原料HA粉末”)暴露于例如500℃的热处理步骤两小时(其中温度和时间是负相关的)以得到“钝化的HA粉末”(pHA)而使HA实际上对CSH水合反应是惰性的来克服最经常引起临床上不可接受的凝固时间的含CSH和HA的可硬化的骨替代物(实施例1)的不可预知的凝固性能。当在使用前热处理烧结的和微粉化的原料HA(“原料HA粉末”)例如商购的羟磷灰石时,原料HA对可硬化的骨替代物中的硫酸钙凝固的负效应可显著降低。当HA粉末(原料或钝化的)单独与CSH混合时,但特别地当其与以添加剂形式的其它成分(例如抗生素)组合的CSH混合时,发现凝固时间延迟的下降。使烧结的和微粉化的原料HA为实际上惰性的热处理在整个该文件中表示为“钝化处理”,且已经历热处理烧结的和微粉化的HA将被描述为“钝化的HA”(pHA)。

[0016] 钝化HA的另一个优点是通过添加进一步的化学物质例如加速剂,可硬化的骨替代物的凝固将变得更为可靠并保持在控制之下,同时不改变骨替代物的组成。对于该发明,当添加添加剂,例如抗生素时,不需要对所述可硬化的骨替代物应用特定的程序。这可看做对先前由Bone Support AB作出的尝试的改进,其通过允许在向糊状物形式的骨替代物添加任何其它添加剂例如抗生素之前开始CSH的水合反应以阻止不期望的凝固时间的延长(WO

2011/098438)。

[0017] 钝化的HA也显示更耐随时间的储存和耐储存的可硬化的骨替代物产物的周围环境中温度和相对湿度的变化(参见实施例12)。此外,含不同批次(lot)的钝化的HA但具有相同的CSH/HA比例的可硬化的骨替代物的凝固时间比使用非钝化的原料HA变得更加均一,并因此更加可预知。凝固时间的最小化延伸也出人意料地独立于在钝化处理前由相同的原料HA批次诱导的延迟程度。

[0018] 羟磷灰石

[0019] 可以多种方式制备原料HA。合成HA最通常的方式是通过使用正磷酸和氢氧化钙作为原料的湿沉淀法,然后进行干燥和加热。

[0020] $10\text{Ca}(\text{OH})_2 + 6\text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 18\text{H}_2\text{O}$

[0021] 已发现在所述过程的各阶段,沉淀颗粒的形貌和尺寸发生变化。干燥后,纳米颗粒倾向于形成小的团聚体。

[0022] 也可通过固态反应制备HA,其中 Ca^{2+} 和 PO_4^{3-} 干混合然后被加热至高温。为混合 Ca^{2+} 和 PO_4^{3-} ,可混合多种盐的组合。通过使用不同的盐的组合,可实施许多不同的沉淀/固态反应。

[0023] 不管HA是如何制备的, Ca^{2+} 与 PO_4^{3-} 以1.67的比例混合。如果HA要被沉淀,那么将所述 Ca^{2+} 和 PO_4^{3-} 添加至水溶液中并在HA沉淀时控制pH和温度。

[0024] 如果使用沉淀反应,那么将液体移除,并且沉淀物可在其干燥之前进行过滤,最后在高温下例如900℃以上,优选在900-1350℃之间进行烧结。然后,烧结的羟磷灰石需要被粉碎和研磨(grinded)/碾磨(milled)且也可被筛滤以达到合适的粒度分布的原料HA粉末。图4说明了制备原料HA的一个方式中不同的步骤。

附图说明

[0025] 图1示出了水合CSH的分数(fraction)作为时间的函数。引自N.B.Singh and B.Middendorf, Calcium sulfate hemihydrate hydration leading to gypsum crystallization, Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials 53 (2007) 57-77。

[0026] 图2示出了在HA钝化处理后缓冲能力的变化。虚线(和未填充的符号)代表在钝化处理之前的HA批次(原料HA)的pH/缓冲结果。实线(和填充的符号)表示相同HA批次在钝化处理后的结果。

[0027] 图3显示了在万古霉素存在时的缓冲能力。HA A是钝化处理前(原料HA)且HA B是钝化处理后。向上箭头表示当添加HA时,向下箭头表示当开始添加HCl时。

[0028] 图4示出了用于通过湿沉淀法制备羟磷灰石的过程的示意图。

[0029] 发明详述

[0030] 在描述本发明的实施方案中,为了清楚的目的将使用特定的术语。然而,本发明不旨在限于所选择的特定术语,且应理解的是各特定术语包括所有以相似方式操作以完成相似目的的技术等价物。

[0031] 本发明者已发现非凝固的成分羟磷灰石(HA)明显地影响凝固时间至这里和下面实施例中描述的某一程度,所述非凝固的羟磷灰石不以与硫酸钙半水合物(CSH)相同的方

式经历再结晶,并因此可被合理地预期在硫酸钙的凝固过程中是惰性的。

[0032] 当基于CSH和HA粉末的可硬化的骨替代物按照现有技术中公开的方法制备时,相同的组合物(区别仅在于原料(烧结的)HA成分来自不同的分批(batch)/批次(lot))可给予完全不同的凝固时间,即使当原料HA具有相似的粒度分布和比表面积时。实施例1中示出了该结果的一个例子。由于凝固时间差异的结果,当在本发明之前将CSH和HA混合时,在选择和以较大量购买具有合适凝固性能的具体批次之前,必须实施来自供应商的所有可能的HA批次的预测试。

[0033] 在实践中,这意味着必须测试来自相同或不同制造者的很多可用HA批次中的小量在CSH/HA骨替代物组合物中的凝固性能,正如实施例1所述,且仅满足性能需求(可接受的凝固时间)的批次被以较大的量购买,以用于可靠的骨替代物产品中。这也意味着仅约3-4/10的被测试的原料HA批次可用于无添加剂的骨替代物组合物中,所述原料HA批次具有可接受的但仍然是波动的凝固时间。

[0034] 当其他物质添加至所述CSH/HA组合物中时,例如当添加抗生素时,该差别更为显著。通过引入添加剂,凝固时间大致相同的且无添加剂的两种组合物在引入添加剂后以非常不同的速率凝固,其中一个体系保持临床相关的凝固时间且另一个显示太慢不能被临床接受或甚至其中CSH完全水合被排除的凝固时间。实施例2示出了含抗生素、万古霉素盐酸盐的体系中,HA批次与凝固时间变化的关系。当这样的进一步的添加剂,例如抗生素,被混合在骨替代物中时,仅少量被测试的HA批次,即,仅十分之一或更少的所测试的批次可被使用并具有满意的凝固结果。已发现,在仅含硫酸钙和水性液体的体系中对CSH水合作用不具有减缓效应的添加剂,例如抗生素,当存在HA时在相同的体系中显示临床上不可接受的长的凝固时间。这在实施例3中得到说明。HA对于含硫酸钙的骨替代物的凝固时间的关键作用是出乎意料的,因为硫酸钙,而不是HA,是凝固成分。以前,HA被认为是“惰性的”并因此不涉及上述CSH水合反应的任何步骤。

[0035] 当比较基于CSH作为凝固成分,钝化的HA和未钝化的原料HA分别作为非凝固成分的可硬化的骨替代物时,发现(参见实施例4)当使用钝化的HA替代原料HA时,这样的可硬化的骨替代物的凝固时间显著下降。

[0036] 当CSH/HA组合物中存在添加剂例如抗生素时,在使用前钝化HA导致的凝固时间的下降更为明显。这在实施例9-11中显示。

[0037] 因此本发明涉及含作为两种主要成分的钝化的结晶的HA和CSH的可硬化的骨替代物,其中所述骨替代物在钝化结晶的HA之后显示更快的凝固时间。

[0038] 羟磷灰石的钝化处理

[0039] 本发明的粉末中存在的HA在体内具有慢的再吸收速率是需要的。为了使HA具有慢的再吸收速率,HA的溶解度应尽可能的低。溶解度主要取决于化学计量和晶体大小。当制备HA用于CSH基可硬化的骨替代物时,在900℃以上,例如900-1350℃的温度下烧结天然存在的或合成制备的羟磷灰石粉末。在该烧结过程中,HA的晶粒大小将增加,这将降低其溶解度。在烧结过程后,通常需要HA材料的机械处理(例如任何合适类型的微粉化)以得到具有正确粒度分布的HA粉末用于具有合适性能的糊状物中。所述烧结的HA粉末应包含>90%的结晶的HA,优选95%或更高,例如99%。本发明语境中使用的术语“结晶的羟磷灰石”因此指烧结的HA由>90%结晶的HA,优选95%或更高,例如99%结晶的HA组成。

[0040] 已出乎意料地发现,烧结HA的机械处理(以得到具有正确粒度分布的粉末状原料HA)导致CSH基骨替代物糊状物的凝固过程的减缓效应,其中CSH是在凝固中经历水合反应的凝固成分,且所述粉末状原料HA用作固态非凝固成分,在凝固过程中不经历水合反应。这在实施例5中显示。

[0041] 现在本发明人已惊奇地发现,通过加热一定时间(取决于所选择的温度)“钝化”所述烧结的和机械处理的结晶的HA(原料HA)废止了机械处理的效果,正如在实施例5中所示。

[0042] 因此,在本发明的一个方面,提供了一种用于制备钝化的烧结的结晶羟磷灰石(pHA)粉末的方法和可由该方法得到的产物,所述方法包括提供第一烧结的结晶原料HA粉末(例如可商购的HA粉末)和在高达约900℃的温度下加热所述粉末至少5min以得到所述钝化的HA粉末。优选地,所述温度为100–900℃加热10min至两周,300–900℃加热10min–10h,300–600℃加热1–4h。在一个特定的实施方案中,所述热处理为450–550℃,1¹/₂–2¹/₂h,例如500℃,2h。

[0043] 所述HA粉末,原料或钝化的,在烧结过程后具有>90%的结晶含量,优选>95%,例如>99%,这发生在900℃以上的温度下,例如900–1350℃。微粉化后,所述粉末具有D(v, 0.99)<1000μm的粒度,例如<200μm,优选<100μm和更优选<50μm,例如小于35μm。当根据BET(Brunauer, Emmett and Teller)方法测量时,所述粉末的比表面积应优选低于20m²/g,更优选低于10m²/g,所述BET方法是通过测定吸附在已知重量的粉末样品的表面上的气体(通常是N₂)的体积来测定用每样品质量的面积(m²/g)为单位表示的粉末总表面积的方法。可作为替代选择应用其他测定表面积的方法。

[0044] 钝化处理所需的加热步骤的温度和持续时间可受多种参数的影响,所述参数包含,但不限于,之前的烧结条件,机械处理的广泛程度,微粉化的类型和方法,在钝化加热过程中使用的坩埚,多少粉末被钝化和烘炉达到其钝化温度和冷却下来的快慢。例如,在一些情况下,如果机械处理不广泛,那么可降低所述持续时间和/或温度。

[0045] 通过常规实验测定加热步骤的温度和持续时间以使足以钝化根据本发明的机械处理的HA粉末是可能的。可应用至当用在CSH/HA骨替代物时显示临床不相关的凝固时间的HA的这样的常规实验的一个建议如下:在不同的温度下热处理该HA的多个分数以不同时间,开始于低温和/或短的热处理时间并走向较高的温度和/或较长的处理时间。通过测量各热处理后的凝固时间,容易判定何时较高的温度和/或较长的处理不再产生凝固时间的进一步下降或何时HA被足够钝化以产生适合应用的凝固时间。

[0046] 在钝化处理中的加热步骤的最短时间可通过实验确定,并取决于多种因素,例如钝化过程的温度,烧结过程的加热温度和机械处理的程度。在一些实施方案中,钝化热处理的持续时间是至少5min,例如至少10min,优选至少1h。优选地,加热时间是1–4h。

[0047] 温度越高钝化发生的越快。因此,在本发明的一个实施方案中,为了减少钝化时间,热处理步骤在100℃以上实施,例如在200℃以上,300℃以上,400℃以上,或500℃以上。

[0048] 已发现在约900–1000℃或更高的温度下延长原料HA的热处理可导致不期望的HA性能的变化,例如pH的增加,和/或产生在热处理之前未发现的钝化的HA在水性环境中的碱性缓冲效果。此外,这样的高温可导致晶体的团聚,引起需要重新进行微粉化和钝化处理步骤。因此,为保持HA的临界性质,例如在钝化后在水溶液中的pH,所述钝化热处理优选在低于900℃,例如低于800℃或低于700℃。为了避免钝化HA的任何不期望的性能,使用实际适

用的低温而不使用不期望的长的加热时间可能是有利的。实施例8示出了在钝化处理中加热温度的影响和太高的温度对pH/缓冲性能的风险。优选地,所述钝化温度为300–600℃。

[0049] 已发现HA粉末在钝化后比钝化前具有更小的缓冲。实施例6中显示了说明该结果的具有和不具有添加剂的两个实例。该效果可用于监测热处理的钝化处理效果。

[0050] 可基于本说明书设想涉及加热时间和温度的所有范围排列,和重复加热步骤多于一次,例如重复所述加热步骤1、2、3或4次或更多。

[0051] 实施例4、7和8中描述了加热步骤的具体实例。在本发明的一些实施方案中,所述加热步骤为例如100–900℃加热10min至2周,例如200–800℃加热10min至1周,例如300–700℃加热10min至1周,例如400–600℃加热10min至1周,例如450–550℃加热10min至1周。

[0052] 在一些实施方案中,所述加热步骤为例如100–900℃加热10min至1周,例如1–24h。在一些实施方案中,所述加热步骤为例如300–600℃加热1–4h,例如400–600℃加热1–4h,例如450–550℃加热 $1\frac{1}{2}$ – $2\frac{1}{2}$ h,例如500℃±10℃加热2h±15min。

[0053] 在一个特定的实施方案中,通过这样一种方法进一步表征钝化的HA,其中通过研究当每10秒向悬浮液中加入100μl 1M HCl时HA/水溶液的pH如何变化来研究pH/缓冲能力。

[0054] 正如前面解释的,已发现在约900–1000℃或更高的温度下延长的处理可引起在一些应用中不需要的碱性缓冲效果,因为已显示具有缓冲能力的碱性pH可引起溶血和/或蛋白质变性并因此是在临床应用中不期望的。参见实施例8。

[0055] 如上所述,不同批次的烧结的和微粉化的烧结的原料HA具有不同的性质,取决于原料HA的含量、起源和处理并因此在钝化处理过程中具有对温度/时间处理的不同需求。然而,出于实际原因,可引入标准的最小的处理。确定钝化处理是否已引起所需要的和改进的凝固即凝固时间减小的一个方法是比较两种可硬化的骨替代物的凝固时间,所述两种可硬化的骨替代物为含至少CSH、HA和水相的两种可硬化的骨替代物糊状物,其中仅有的差别是HA,其在一种可硬化的骨替代物中是第一原料HA,在另一种可硬化的骨替代物中是相同的原料HA但是是钝化后的,例如在500℃下钝化2小时后。应在相同的条件下实施所述比较。通过使用钝化的HA相比较于未钝化的原料HA应优选得到至少3min的凝固时间下降。测定凝固时间的一种方式可利用吉尔摩针,在其中测定初始凝固时间(IST)和最终凝固时间(FST)。少于3min的凝固时间的下降可为原料HA批次的不充分的钝化处理的结果或是由于在烧结和微粉化过程中原料HA批次实际保持惰性而未引入任何凝固延迟特性。根据原料HA批次的凝固延迟性能的程度和幅度,所述批次的钝化处理相比较于无钝化的原料HA批次可使凝固时间下降多于3min,例如5min或更多,或10min或更多。

[0056] 因此,在本发明的一个实施方案中,在相同的条件下,所述第一(原料)HA粉末的钝化处理引起由所述钝化的羟磷灰石(pHA)粉末、硫酸钙粉末和水性液体组成的可硬化的骨替代物糊状物的凝固时间(初始凝固时间(IST)和最终凝固时间(FST),用例如吉尔摩针测量)下降至少3min,例如5min或更多,例如10min或更多,相比较于相同的然而含所述第一原料HA粉末而不是所述钝化的HA粉末的糊状物的凝固时间。

[0057] 用于可硬化的骨替代物的粉末

[0058] 所述钝化的HA(pHA)可以粉末状用于可硬化的骨替代物,因此本发明的一个方面是提供随时可用于可硬化的骨替代物的粉末,包含作为两种主要成分的如本文描述的钝化的结晶的HA(pHA)和CSH。表述“随时可用”指所述粉末包含钝化的HA(与原料未钝化的HA形

成对比,并因此准备好使用,具有高的几率引起可接受的凝固时间)以使在用于临床治疗(例如支持性组织疾病治疗,通常涉及外科手术)之前仅需添加水性液体例如水。

[0059] 所述随时可用型粉末不包含水相,是干粉末。所述CSH可以 α -CSH和 β -CSH的形式存在。在一些实施方案中,所述CSH是 α -CSH,因为该晶体形式与水相混合时通常形成较强的超结构。在一个优选的实施方案中,CSH是存在于粉末中的、通过水合作用硬化的仅有的成分。

[0060] CSH和钝化的结晶的HA (pHA) 在随时可用型粉末中作为主要成分存在,这意味着当以重量百分数(wt%)测量时这些成分是最大量的两个成分。相应地,在一个实施方案中,所述钝化的结晶的HA (pHA) 以粉末成分总重量的20-80wt%的量存在,而CSH以粉末成分总重量的80-20wt%的量存在。

[0061] 在本发明的另一个实施方案中,一个或多个加速剂存在于所述随时可用型粉末中,例如,以多达粉末成分总重量的10wt%的量存在,该加速剂将通过它们的存在加速CSH的凝固反应并因此缩短凝固时间。一个这样的加速剂是硫酸钙二水合物(CSD)。其他例子是合适的盐类,例如无机盐,例如氯化物和硫酸盐,例如氯化钠。优选地,硫酸钙二水合物可组成多达粉末成分总重量的10wt%,例如多达5wt%、2wt%或1wt%。在一个特定的实施方案中,所述粉末成分由59.6wt% α -CSH、40.0wt%钝化的结晶的HA和0.4wt%硫酸钙二水合物组成。

[0062] 在本发明的另一个实施方案中,所述随时可用型粉末由所述粉末成分总重量的35-45wt%的钝化的HA、所述粉末成分总重量的55-65wt%的CSH和所述粉末成分总重量的0-5wt%,优选0-2wt%的硫酸钙二水合物和任选的多达10wt%的其他成分/添加剂组成。这样的其他成分/添加剂可包括,但不限于生物活性剂,有机和无机粘度调节剂,诸如淀粉,海藻酸盐,纤维素衍生物等和/或添加剂以加速/延缓硫酸钙的凝固。

[0063] 可硬化的骨替代物

[0064] 在本发明的另一方面,提供了用于使用根据本发明的钝化的结晶的HA制备可硬化的骨替代物的方法和根据本发明的钝化的结晶的HA在制备可硬化的骨替代物中的应用。

[0065] 根据本发明的钝化的结晶的HA和含所述钝化的HA的本发明的粉末可用在可硬化的骨替代物糊状物中,例如用于制备小珠(bead)或任何特制的形式以用于支持性组织疾病的治疗,或在使用中作为可注射的可硬化的骨替代物糊状物用于应用至人类或非人类患者的支持性组织疾病的治疗位置,例如在该位置处注射。

[0066] 相应地,本发明的另一个方面涉及可硬化的骨替代物糊状物,例如包含混合有水性液体的根据本发明的随时可用型粉末的可硬化的骨替代物糊状物。

[0067] 通过将水性液体,最简单的形式是水,与所述随时可用型粉末混合在一起以制备糊状物来形成根据本发明的糊状物。在一个实施方案中,通过在不同的阶段添加一种或多种添加剂,例如在混合粉末之前将添加剂溶解在液体中和/或通过如在W02011/098438(在此通过引用并入本文)中描述的延迟混合,来形成最终的糊状物。

[0068] 粉末和水相的混合比例称为液粉比(L/P)。在本发明的一些实施方案中,L/P在0.2-0.6ml/g范围内,例如0.3-0.5ml/g。在一个特定的实施方案中,L/P比例为0.43ml/g或0.5ml/g。可使用较低的L/P比例,例如0.2-0.4ml/g,以进一步减少IST和FST,然而较低的L/P比例也可降低糊状物的可注射能力,这对于多种临床应用是不利的。

[0069] 在本发明的一个实施方案中,所述水性液体是水,且在其他实施方案中所述水相包含一种或多种合适的盐,例如氯化物或硫酸盐,例如氯化钠,水溶性非离子型X-射线造影剂,和/或一种或多种生物活性剂。

[0070] 添加至水相中的氯化钠,例如0.9mg氯化钠/ml液体,作为硫酸钙水合作用的加速剂,从而有助于减少IST/FST。

[0071] 添加一种或多种水溶性非离子型X-射线造影剂是有利的,因为它在手术过程中或在手术刚结束时提供通过X-射线监测所述糊状物的可能性。合适的X-射线造影剂的实例是WO 03/05388中描述的碘苯六醇化合物。进一步合适的水溶性非离子型X-射线造影剂和它们的浓度在WO 03/05388中给出,该专利通过引用并入本文。X-射线造影剂以例如缓冲剂和/或螯合剂的形式单独或与合适的添加剂一起溶解在纯水中。在一个实施例中,所述液体除X-射线剂例如碘苯六醇外还包含Tris(三羟甲基氨基甲烷)、HCl和EDTA钙。其它相似的X-射线剂添加剂在本领域中是已知的。用于形成根据本发明的可硬化的骨替代物糊状物的成套工具(kit)除所述随时可用型粉末外还包含在单独容器中的液体溶液,例如含X-射线剂和合适的添加剂的水,或所述剂和任选的添加剂可在容器中用于在使用前溶解在液体中。

[0072] 合适的水溶性非离子型X-射线造影剂可选自碘海醇、碘克沙醇、碘佛醇、碘帕醇、碘曲伦(iotrolane)、泛影酰胺(metrizamid)、碘西醇、碘葡醇、碘葡胺(ioglucamide)、碘葡苯胺、iogulamide、碘美普尔、碘喷托、碘普罗胺、碘沙考、碘西胺、iotusal、碘昔兰(ioxilane)、碘拉醇(iofrotal)和碘地醇。

[0073] 作为水溶性非离子型X-射线造影剂的替代选择,可使用如在WO 2009/081169中公开的含生物相容的和生物可降解的X-射线造影剂的生物可降解颗粒以在本发明的骨替代物中提供辐射不透性。这些颗粒在添加液体之前被添加至陶瓷粉末中。

[0074] 生物可降解的X-射线造影剂颗粒可为生理耐受的有机碘X-射线造影剂的可裂解的,优选可酶促裂解的衍生物,或所述生物可降解的X-射线颗粒可由含生物相容的、有机碘X-射线化合物的生物可降解聚合物制备。裂解(例如通过身体的酯酶)释放生理耐受的有机碘化合物,在这种意义上,所述生物可降解的X-射线造影剂可被认为是对应的有机碘化合物的水不溶性衍生物。

[0075] 使用包含生物相容的且生物可降解的X-射线造影剂的生物可降解的颗粒的一个方面是这样的有机碘化合物的微粒性质和有限的水溶性。在骨替代材料凝固后的初始阶段,新的生物可降解X-射线造影剂将在骨水泥基质中保持为完整的颗粒。此后,造影剂颗粒降解至水溶性生物相容的有机碘化合物将有助于骨替代材料的有益的骨引导、骨诱导和可吸收的大孔结构。

[0076] 根据本发明使用的特别优选的生理耐受的有机碘化合物的衍生物包括已知的离子、非离子、单聚体或二聚体的有机碘X-射线造影剂的类似物,其中溶解的羧基被醇类酯化,羟基被酰化(例如乙酰化)或形成2,4-二氧杂环戊烷-1-基(2,4-dioxacyclopentan-1-yl)基团。

[0077] 生物可降解的X-射线颗粒可选自包含泛影酸、碘苄胍、碘苯扎酸、碘比醇(iobitriol)、碘卡酸、碘酸胺酸、碘达酸、碘肥胺、碘克沙醇、加碘油、碘阿芬酸、对碘苯胺(p-iodianiline)、邻碘苯甲酸、碘氯羟喹、邻碘马尿酸钠、邻碘苯酚、对碘苯酚、碘酞钠、视紫蓝质、碘吡啦啥(iodpyracet)、碘吡咯、双碘喹啉、碘甘卡酸、碘海醇、碘美拉酸、碘美普

尔、碘帕醇、碘番酸、碘喷托、碘苯酯、碘酚酸、碘普罗胺、碘普罗酸(iopronic acid)、碘吡醇、碘吡酮、碘酞酸、碘曲仑、碘佛醇、碘克沙酸(ioxiglimic acid)、碘克利酸(ioxalic acid)、碘昔兰和碘泊酸盐的可裂解的衍生物的组。

[0078] 用于包含X-射线剂的合适的可降解聚合物的实例为:聚乳酸(PLA)、聚 ϵ -己内酯(PCL),聚羟基乙酸(PGA),丙交酯-乙交酯共聚物(PLGA),聚对二氧环己酮,乙交酯-环丙烷碳酸酯共聚物,聚乙烯醇(PVA),聚乙烯基吡咯烷,聚羟基丁酸酯(poly(hydroxybutarates)),聚羟基戊酸酯,聚(癸二酸-co-十六烷二酸酐),聚三亚甲基碳酸酯,聚原酸酯,聚己内酰胺,聚丙烯酰胺,聚对苯二酸酯(poly(terphthalate)),聚醚嵌段酰胺(PEBA),聚氨酯,多糖如纤维素聚合物、甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素,天然聚合物例如海藻酸盐、壳聚糖、胶质等。聚合物共混物、合金、均聚物、无规共聚物、嵌段共聚物和接枝共聚物也可能是适合的。

[0079] 作为添加剂的生物活性剂

[0080] 将生物活性剂添加至粉末中或水相中将赋予可硬化的骨替代物进一步的有益性能。在本发明的一个实施方案中,一种或多种生物活性剂被添加至水相中,且在一些实施方案中,这些生物活性剂选自由如下物质组成的组:抗生素(包括抗真菌药物)、化疗药物、维生素、激素、细胞抑制剂、双膦酸盐类、生长因子、蛋白质、肽类、骨髓穿刺液、富血小板血浆和脱矿骨。可添加二氧化硅、锆、锆等以促进骨愈合。生物活性剂添加至可硬化的骨替代物将导致局部的储库制剂(depot formulation),其中生物活性将随着时间被释放。在本发明的另一个实施方案中,在与液体混合之前或混合时将一种或多种生物活性剂添加至所述随时可用型粉末中。不同的剂也可应用至不同的相和/或不同的时间。根据本发明的用于形成可硬化的骨替代物糊状物的成套工具除所述随时可用型粉末外还可包含一个或多个含将在使用前添加至液体溶液中或在使用过程中添加至糊状物中的生物添加剂的容器。

[0081] 当所述生物活性剂是抗生素时,所述可硬化的骨替代物可有效预防或治疗骨髓炎。具有巨大的兴趣将抗生素添加至骨替代物种以预防已治疗的患者中的骨感染。然而,正如上面所讨论的,实验室中的预先测试显示抗生素的添加显著影响糊状物的性能,主要通过延长凝固时间。为缩短这些糊状物的凝固时间,已证明使用根据本发明的钝化的结晶的HA是有效的。

[0082] 相应地,在本发明的一些实施方案中,属于下列组的抗生素试剂可有利地为根据本发明的可硬化的骨替代物的一部分:由氨基糖苷类抗生素组成的组,由盘尼西林组成的组,由头孢菌素、利福平、克林霉素组成的组,和由抗真菌药物组成的组。优选地,所述抗生素试剂选自由下列物质组成的清单:庆大霉素、万古霉素、妥布霉素、头孢唑啉、利福平、克林霉素、制霉菌素,灰黄霉素,两性霉素B、酮康唑和咪康唑。将抗生素加入根据本发明的可硬化的骨替代物糊状物中的一个优势是形成局部的储库制剂,比使用相同的抗生素通过全身治疗具有高得多的抗生素局部浓度。

[0083] 在本发明的一个特定的实施方案中,所述水相包含抗生素试剂硫酸庆大霉素、盐酸万古霉素和/或头孢唑啉。对于这些抗生素试剂,根据本发明的可硬化的骨替代物(即具有钝化的HA)相比较于在不含根据本发明的钝化的HA的可硬化的骨替代物中应用这些抗生素试剂已显示具有下降的IST和FST(参见实施例9、10和11)。

[0084] 在本发明的另一方面,在根据本发明的随时可用型可硬化的骨替代物粉末中包含

根据本发明的钝化的HA,该粉末在与液体混合后随时可用于临床治疗,例如,作为外科治疗的一部分,以通过再生流失的骨组织和/或治疗骨感染来治疗人类或非人类受试者中的支持性组织疾病。这样的疾病可为骨质流失、骨折、骨创伤和/或骨髓炎。

[0085] 用于制备可硬化的骨替代物的成套工具

[0086] 根据本发明的随时可用型骨替代物粉末和在制备骨替代物糊状物中使用的一种或多种水性液体可有利地被提供为成套工具,所述成套工具是可随时使用的并需要最小化的多种成分的处理以得到最优时间和黏度窗口用于将所述可硬化的骨替代物以可注射的糊状物的形式应用至患者和为了使环境中细菌的引入最小化。

[0087] 相应地,在本发明的另一方面,本发明提供了用于制备可硬化的骨替代物的成套工具,其包含放置在混合和注射联合装置中的根据本发明的随时可用型粉末。这样的混合和注射联合装置(CMI装置)在本领域中是已知的,例如来自WO 2005/122971。在一个实施方案中,所述成套工具额外地包含在一个或多个单独的容器中的,一种或多种任选地包含一种或多种加速剂和/或一种或多种生物活性剂和/或一种或多种非离子型X-射线造影剂的水溶液;和任选的所述混合和注射装置的使用说明书。所述加速剂、生物活性剂和/或非离子型X-射线造影剂或生物可降解的X-射线颗粒可在单独的容器中包括在所述成套工具中。所述成套工具也可包含混合和注射联合装置。

[0088] 当描述本发明的不同方面和实施方案时,没有明确描述这些实施方案的所有可能组合和排列。然而,在相互不同的从属权利要求或在不同的实施方案中描述某些措施的事实不意味着在本发明中不包含这些措施的任何其它组合。本发明包含所描述的实施方案的所有可能组合和排列。

实施例

[0089] 材料和方法

[0090] 根据标准的原材料说明

[0091] 粉末

[0092] 在实施例中使用的的所有HA样品通过沉淀反应制备且符合ASTM F 1185“用于外科植入物的羟磷灰石组合物的标准规范”和ISO 13779-1“外科植入物—羟磷灰石—第一部分:陶瓷羟磷灰石”。

[0093] 在实施例中使用的CSH和CSD的纯度符合在欧洲药典、专题“硫酸钙二水合物”0982中,和在美国药典/国家处方集“硫酸钙的官方专题”中陈述的试验要求。

[0094] 液相

[0095] 在实施例中,碘海醇溶液(不同浓度)或盐水用作液相。

[0096] 所使用的碘海醇溶液由注射用水(WFI)、碘海醇、缓冲剂缓血酸胺(Tris:三(羟甲基)氨基甲烷)、螯合剂乙二胺四乙酸钙二钠(EDTA钙)和盐酸(HCl)组成。所述碘海醇溶液符合美国药典中对于碘海醇注射剂陈述的要求。此外,碘海醇、缓血酸胺和乙二胺四乙酸钙钠的含量满足根据标准的各具体要求。

[0097] 所述盐水溶液由在注射用水(WFI)中的0.9wt%NaCl组成。该单位符合Ph EP 0193氯化钠中陈述的要求。

[0098] 具有作为液相的含碘海醇或相似的X-射线剂的溶液的原因是为了增加所述骨替

代物材料的辐射不透性(参见WO 03/053488)。

[0099] 可硬化的骨替代物的参照粉末

[0100] 在所呈现的实施例中所用的可硬化的骨替代物粉末由59.6wt% α -CSH、0.4wt% CSD和40.0wt% HA组成,但L/P比和用于混合样品的液体的类型不同。

[0101] 测量初始和最终的凝固时间

[0102] 根据基于ASTM C266的方法使用吉尔摩针测量凝固时间。在制备用于所述可硬化的骨替代物的糊状物后,它们中的一些被转移至三个圆形模具中($\varnothing = 10\text{ mm}$, $h = 5\text{ mm}$)并使其表面平整。吉尔摩针的两个针分别施加0.3和5MPa的压力,且0.3MPa的针定期(约每分钟一次)放置在样品上直至不再留下标记。当0.3MPa的针不在模具中的材料的表面上留下标记时的时间点标示为初始凝固时间,IST。此后用5MPa的针重复相同的过程且当所述针不留下标记时的时间点标示为最终凝固时间,FST。

[0103] pH测量和缓冲能力测试

[0104] 用于研究HA粉末的缓冲能力的方法是基于制备了在32g水中具有3.2g HA粉末的浆体。HA与水混合后,在连续的搅拌下每10秒添加100 μl 1M HCl。在整个过程中测量并记录pH且在HCl添加开始前的pH值标示为HA的pH。如果HCl添加至纯水中,那么可预期pH的快速降低,但HA粉末的存在将不同程度的延缓所述降低。

[0105] 实施例1-取决于HA批次与批次间差异的CSH/HA骨替代物的凝固行为的差异

[0106] 在该研究中,评估了来自相同的HA制造者的7个不同的HA批次。所有的批次都是通过 $1275 \pm 50^\circ\text{C}$ 下烧结4h然后微粉化制备。所述7个批次的粒度分布和比表面积相似(平均粒度: $\sim 5\mu\text{m}$ 且SSA: $\sim 1.5\text{--}2\text{ m}^2/\text{g}$)。使用这些不同的HA批次制备CSH/HA骨替代物材料。

[0107] 将59.6wt%的合成制备的CSH(粒度分布: $0.1\text{--}80\mu\text{m}$ 且平均粒度 $\sim 9\mu\text{m}$)、40.0wt%原料HA(来自相同制造者的不同批次,如上)和0.4wt%的加速剂CSD(合成物,粒度分布: $0.1\text{--}55\mu\text{m}$)的混合物与含碘海醇的液相(180mg I/mL)混合。将30g的陶瓷粉末混合物与15mL碘海醇溶液混合(即,0.5mL/g液粉比)。用专门设计的混合和注射装置(WO 2005/122971)实施所述混合30秒。使用吉尔摩针(ASTM C266)评估所得到的糊状物的凝固行为。

[0108] 表中的结果显示CSH/HA骨替代物的凝固性能可根据所使用的HA批次变化较大,即使通过普通的化学/物理分析不能观察到批次间的差异。正如可看到的,通过使用特定的HA批次,可显著延迟所述骨替代物的凝固时间,从9min的初始凝固时间(IST)直至56min,取决于所使用的HA批次。

[0109]

包含的HA批次	IST/min	FST/min
1	56 ± 0	107 ± 2
2	9 ± 0	23 ± 2
3	21 ± 0	41 ± 0
4	29 ± 0	65 ± 0
5	31 ± 0	65 ± 0
6	20 ± 0	52 ± 1
7	17 ± 0	43 ± 6

[0110] 实施例2-当抗生素存在时,CSH/HA骨替代物的扩大的凝固行为变化

[0111] 在该研究中,来自相同制造者的3个不同的原料HA批次(A-C)在实施例1中描述的初始预测试后被选择,因为所形成的CSH/HA骨替代物具有可接受的凝固结果。所有批次均是通过在 $1275 \pm 50^\circ\text{C}$ 下烧结4h然后微粉化制备。该3个HA批次的粒度分布和比表面积是相似的(平均粒度: $\sim 5\mu\text{m}$ 且SSA: $\sim 1.5\text{--}2\text{m}^2/\text{g}$)。

[0112] 该研究的目的是评估当抗生素万古霉素添加至该体系中时对含不同HA批次的CSH/HA骨替代物的凝固时间的影响。在与陶瓷粉末混合前,将500mg万古霉素(作为万古霉素盐酸盐)溶解在液相中。

[0113] 将59.6wt%的合成制备的CSH(粒度分布: $0.1\text{--}80\mu\text{m}$ 且平均粒度 $\sim 9\mu\text{m}$)、40.0wt%原料HA(来自相同制造者的不同批次,如上)和0.4wt%的加速剂CSD(合成物,粒度分布: $0.1\text{--}55\mu\text{m}$)的混合物与含碘海醇的液相(180mg I/mL)混合。将18.5g的陶瓷粉末混合物与8mL液体(纯碘海醇溶液或预先混合有万古霉素的碘海醇溶液,如上)混合,这给出了0.43mL/g的液粉比。用专门设计的混合和注射装置(WO 2005/122971)实施所述混合30秒。使用吉尔摩针ASTM C266评估所得到的糊状物的凝固行为。

[0114] 下表显示了添加和不添加万古霉素盐酸盐的三种CSH/HA组合物的凝固时间。

[0115]

包含的 HA 批次	不添加抗生素		1.7* wt% 万古霉素 HCl	
	IST/min	FST/min	IST/min	FST/min
A	10.5 ± 0.6	20.2 ± 1.5	12.0 ± 0	18.7 ± 1.2
B	14.2 ± 1.4	24.9 ± 1.5	> 60	> 60
C	10.9 ± 0.7	21.3 ± 2.4	> 60	> 60

[0116] *1.7wt%基于糊状物的重量。2.7wt%万古霉素HCl基于粉末的重量。

[0117] 可以看出,当添加万古霉素盐酸盐时,CSH/HA骨替代物的凝固时间具有较大差异,这取决于使用何种批次的原料HA。显示了当不添加抗生素时,该3种不同的体系(具有不同的原料HA批次)显示相似的凝固性能。所述3个批次的原料HA在根据实施例1中描述的初始预测试后被选择且当不添加抗生素时,这3个批次的原料HA均显示可接受的凝固性能。对于2个这样的体系,凝固被强烈延迟且初始凝固时间不在1h内。

[0118] 实施例3-在含抗生素体系中HA对CSH水合作用的影响

[0119] 为了评估烧结的结晶的原料HA对于CSH凝固性能的影响,制备了两种不同类型的骨替代物;一种有原料HA存在,另一种不具有HA。对添加和不添加抗生素(万古霉素或庆大霉素硫酸盐)的所述两种骨替代物实施试验。HA批次在根据实施例1中描述的初始预测试后被选择且当不添加抗生素时,所述HA批次为CSH/HA骨替代物提供可接受的凝固结果。

[0120] 将18.5g的陶瓷粉末与8mL碘浓度为180mg I/mL的碘海醇溶液(即,0.43mL/g的液粉比)混合。第一种类型的陶瓷骨替代物仅由99.3wt%合成制备的CSH(粒度分布:0.1-80 μ m且平均粒度 $\sim$ 7 μ m)和0.67wt%的加速剂CSD(合成物:粒度分布:0.1-55 μ m)组成。在第二种类型的骨替代物中,也存在原料HA(59.6wt% CSH、40wt% HA和0.4wt% CSD)。原料HA粉末是商业的且已在1275 $\pm$ 50 $^{\circ}$ C下烧结4h和其后被微粉化。粒度分布为0.1-40 μ m,平均粒度为 $\sim$ 7 μ m。

[0121] 所述液相仅包含碘海醇溶液或溶解有1g抗生素(万古霉素或庆大霉素硫酸盐)的碘海醇溶液。

[0122] 用专门设计的混合和注射装置(WO 2005/122971)实施混合陶瓷粉末(含或不含HA)和碘海醇溶液(含或不含抗生素)30秒。使用吉尔摩针评估所得到的糊状物的凝固行为。

[0123] 在下表中显示了具有或不具有两种不同类型抗生素的所述两种骨替代物的凝固时间。可以看出,仅在抗生素添加至含HA的组合物中的情况下取得了临床不相关的凝固时间。因此,所测试的添加剂单独并不延迟CSH的凝固时间,而是与原料HA粉末组合时才延迟CSH的凝固时间。结果显示,当抗生素添加至体系中时,所得到的延迟的凝固与结晶的羟磷灰石的存在有关。

[0124]	粉末相	不添加抗生素		3.4* wt% 万古霉		3.4* wt% 庆大霉	
[0125]				素 HCl		素硫酸盐	
		IST/min	FST/min	IST/min	FST/min	IST/min	FST/min
	CSH 和 CSD	4	10.3	3	7	3	7.2
	CSH, CSD 和 HA	8	16.5	> 60	> 60	> 60	> 60

[0126] *浓度基于所述糊状物。基于粉末,所述浓度为5.4wt%。

[0127] 实施例4-含钝化前和钝化后的HA的CSH/HA糊状物的凝固时间的差异

[0128] 在该研究中,使用来自相同制造者的3个不同的HA批次(D-F)。所有批次均是通过在1275 $\pm$ 50 $^{\circ}$ C下烧结4h然后微粉化制备。该3个HA批次的粒度分布和比表面积是相似的(平均粒度: $\sim$ 5 μ m且SSA: $\sim$ 1.5-2m²/g)。该3个原料HA批次在根据实施例1中描述的初始预测试

后被选择为赋予CSH/HA骨替代物不可接受的凝固结果,即使不添加抗生素。

[0129] 实施试验,其中HA粉末是原料HA或已在500℃下额外加热处理2h的原料HA (pHA)。

[0130] 所述陶瓷粉末混合物由59.6wt%合成制备的CSH(粒度分布:0.1–80μm且平均粒度~9μm)、40.0wt%HA(原料或钝化的)和0.4wt%的加速剂CSD(合成物,粒度分布:0.1–55μm)组成。将陶瓷粉末与含碘海醇的液相(180mg I/mL)混合。将18.5g的所述陶瓷粉末混合物与8mL碘海醇溶液混合(即,液粉比为0.43mL/g)。用专门设计的混合和注射装置(WO 2005/122971)实施所述混合30秒。使用吉尔摩针评估所得到的糊状物的凝固行为。

[0131] 在下表中,呈现了含钝化前和钝化后的不同的HA批次的骨替代物的凝固时间。可以看出,含所述三个批次的HA的CSH/HA糊状物的凝固时间在HA粉末未钝化时具有27–39min的初始凝固时间并因此超出临床相关的值。HA在500℃下钝化2h后,初始凝固时间下降至约10min,即,约1/3的初始值。这三个批次的HA均在钝化后赋予所述骨替代物糊状物相同的(临床相关的)性能。

[0132]

	钝化前		钝化后 (500 °C, 2h)	
包含的 HA 批次	IST/min	FST/min	IST/min	FST/min
D	27.1 ± 3.1	44.3 ± 4.6	9.8 ± 0.8	18.1 ± 1.1
E	39.0 ± 0.9	57.9 ± 5.4	8.9 ± 0.9	16.2 ± 1.0
F	34.4 ± 1.5	59.3 ± 5.2	10.2 ± 1.5	20.9 ± 1.2

[0133] 实施例5-微粉化对HA对CSH凝固的减缓效应的影响

[0134] 为了进一步理解什么引起羟磷灰石对硫酸钙半水合物凝固的减缓效应,使用未被烧结的商业化的羟磷灰石粉末(Riedel-de-Haën, 德国)实施研究,在BONESUPPORT在1250℃下烧结HA粉末3h。在烧结HA粉末后,用不同的方式对其进行处理:

[0135] • 小心粉碎(几毫米的粒度)

[0136] • 球磨(粒度<200μm?)

[0137] • 球磨和然后在360℃下加热处理10h(粒度<200μm)

[0138] • 在360℃下加热处理10h和最后球磨(粒度<200μm)

[0139] 所述陶瓷粉末混合物由59.6wt%合成制备的CSH(粒度分布:0.1–80μm且平均粒度~9μm)、40.0wt%HA(上述任何类型)和0.4wt%的加速剂CSD(合成物,粒度分布:0.1–55μm)

组成。所述陶瓷粉末与含碘海醇的液相 (300mg I/mL) 混合。3.0g的陶瓷粉末混合物与1.5mL 碘海醇溶液混合 (即, 液粉比为0.5mL/g)。使用匙在烧杯中实施这些小样品的混合60秒。使用吉尔摩针ASTM C266评估所得到的糊状物的凝固行为。

[0140] 在下表中可以看出, 在烧结后和在烧结和热处理步骤后被研磨的HA比未研磨的HA和在球磨后经历热处理的HA更大程度地延迟硫酸钙凝固。所述结果显示HA的球磨步骤引起其对CSH/HA骨替代物的减缓效应。这支持如下理论: 在研磨过程中应用至HA的机械力是硫酸钙迟延的原因。

[0141]	HA 的处理	IST	FST
	在 1250°C下烧结 3 h 并小心粉碎	11 min	22 min
	在 1250°C下烧结 3 h 并球磨	> 2 h	> 2 h
	在 1250°C下烧结 3 h, 球磨, 在 360°C下热处理 10 h	11 min	26 min
	在 1250°C下烧结 3 h, 在 360°C下热处理 10 h, 球磨	> 2 h	> 2 h

[0142] 实施例6-HA钝化后缓冲能力的变化

[0143] 研究了数个不同的分析方法以鉴定在钝化处理步骤中影响了原料HA的哪些性质。在钝化处理前和后测试了相同的HA批次的pH和缓冲能力。“pH和缓冲能力试验”方法显示了当在热处理前和后研究HA粉末时的不同。

[0144] 在该研究中, 在钝化处理 (即, 在500°C下热处理2h) 前和后分析了商业的、烧结的 (1275°C, 4h) 且微粉化的原料HA粉末 (粒度分布: 0.1-40μm, 平均粒度~7μm) 的pH/缓冲能力。

[0145] 从图2中可以看出, 当添加HCl时, 含钝化前HA的样品比含钝化后HA的样品具有更高的对pH变化的抗性。

[0146] 当存在某些添加剂例如抗生素时, 钝化前原料HA粉末对CSH凝固的减缓效应更为明显。因此, 在万古霉素盐酸盐 (13.5mg/ml) 存在下重复所述缓冲能力试验。结果如图3所示并显示, 钝化前原料HA粉末 (HA A) 比钝化后的HA粉末 (HA B) 具有更高的对由HCl添加引起

的pH变化的抗性的差异。

[0147] 在所述的两个测试中使用相同的HA批次,但在第一个中,HA粉末在500℃下钝化1h,在第二个中,HA粉末在500℃下钝化2h。

[0148] 实施例7-温度对钝化处理的影响

[0149] 商业的、烧结的(1275℃,4h)且微粉化的原料HA粉末(粒度分布:0.1-20μm,平均粒度~3μm)在不同的温度下(400-600℃)被热处理不同时间(1-3h)然后与陶瓷粉末混合物混合以评估对CSH基糊状物凝固的影响。

[0150] 陶瓷粉末混合物由59.6wt%合成制备的CSH(粒度分布:0.1-80μm且平均粒度~9μm)、40.0wt%HA(通过上述热处理钝化的)和0.4wt%的加速剂CSD(合成物,粒度分布:0.1-55μm)组成。18.5g的陶瓷粉末混合物与8mL碘海醇溶液(180mg I/mL)混合,即液粉比为0.43mL/g。使用专门设计的混合和注射装置(WO 2005/122971)实施所述混合30秒。使用吉尔摩针评估所得到的糊状物的凝固行为。

[0151] 下表中的结果显示,当使用相同批次但具有不同热处理的HA时,基于硫酸钙的骨替代物的凝固时间是如何变化的。当所述热处理的温度和持续时间增加时,HA粉末对CSH凝固时间的减缓效应下降。

[0152]

温度	时间	IST/min	FST/min
----	----	---------	---------

[0153]

钝化处理前		34.3 ± 1.0	61.3 ± 1.0
400℃	1h	17.1 ± 0.5	32.8 ± 1.0
400℃	2h	13.1 ± 0.3	24.4 ± 0.7
400℃	3h	10.2 ± 0.3	20.2 ± 0.3
500℃	1h	10.5 ± 0.8	21.0 ± 1.5
500℃	2h	10.1 ± 0.5	19.3 ± 0.6
600℃	3h	8.3 ± 0.4	17.0 ± 1.3

[0154] 实施例8-在钝化处理中所使用的温度可能对pH/缓冲性能产生的影响

[0155] 将商业的、烧结的 (1275 °C, 4h) 且微粉化的原料HA粉末 (粒度分布: 0.1–20 μm, 平均粒度 ~5 μm) 在不同的温度下热处理 (120–900 °C, 10h), 所述批次在根据实施例1的试验中被鉴定具有太长的凝固时间性能。

[0156] 热处理后, 在pH/缓冲试验中评估不同的pHA样品。不同的HA批次也混合入陶瓷粉末混合物以评估它们对半水合硫酸钙凝固的影响。

[0157] pH/缓冲试验显示, 高达360 °C的热处理不影响所测试批次的pH/缓冲性能, 但当温度增高至900 °C (10h) 时, 其对粉末具有影响。在900 °C下加热处理10h的HA粉末的pH增加并具有较高的缓冲能力 (必需加入更多的酸以降低pH)。

[0158] 将59.6wt%的合成制备的CSH (粒度分布: 0.1–80 μm且平均粒度 ~9 μm)、40.0wt% HA (上述制备的) 和0.4wt%的加速剂CSD (合成物, 粒度分布: 0.1–55 μm) 的混合物与含碘海醇的液相 (300mg I/mL) 混合。将3.0g的陶瓷粉末混合物与1.5mL碘海醇溶液混合 (即液粉比为0.5mL/g)。使用匙在烧杯中实施这些小样品的混合60秒。使用吉尔摩针评估所得到的糊状物的凝固行为。

[0159] 下表显示了相同HA批次从120 °C至900 °C的热处理如何影响pH和缓冲能力。此外, 表中也显示了具有在不同温度下处理的HA批次的CSH/HA骨替代物的凝固时间的变化。结果显示, 当原料HA热处理步骤中使用的温度增加时, 原料HA粉末对硫酸钙凝固时间的减缓效应下降。然而, 太高的温度 (和太长的时间) 可导致HA的关于其pH/缓冲性能的不期望的性能。

[0160]

钝化处理温度	钝化持续时间	pH	将 pH 降低至 7.5 所需的 1 M HCl 的量	IST/min	FST/min
钝化处理之前	-----	10.5	200 μl	71	>71
120	10 h	10.7	200 μl	39	70
180	10 h	10.7	200 μl	29	74
360	10 h	10.5	200 μl	11	23
900	10 h	11.6	300 μl	11	25

[0161] 实施例9-抗生素头孢唑啉添加至含钝化处理前和后的HA粉末的、基于CSH/HA的骨替代物中

[0162] 为了评估原料HA对CSH/HA骨替代物的凝固性能的影响,制备了两种不同类型的骨替代物。它们均包含相同类型的商业的、烧结的(1275℃,4h)且微粉化的原料HA粉末(粒度分布:0.1-40μm,平均粒度~7μm)。在实施例1中描述的初始预测试后选择HA批次,因为所形成的CSH/HA骨替代物具有可接受的凝固结果。使用未经处理的(原料HA)和在500℃下加热处理2h后(即,钝化)的HA粉末。该研究的目的是,调查如果原料HA在与头孢唑啉混合之前被钝化,那么抗生素头孢唑啉对CSH/HA材料的减缓效应是否可能下降。

[0163] 陶瓷粉末混合物由59.6wt%合成制备的CSH(粒度分布:0.1-80μm且平均粒度~9μm)、40.0wt%HA(原料或如上述钝化后的)和0.4wt%的加速剂硫酸钙二水合物(合成物,粒度分布:0.1-55μm)组成。陶瓷粉末与含碘海醇(180mg I/mL)和1g头孢唑林的液相混合(对应于5.4wt%的陶瓷粉末相)。18.5g陶瓷粉末混合物与8mL碘海醇/头孢唑林溶液混合(即液粉比为0.43mL/g)。使用专门设计的混合和注射装置(WO 2005/122971)实施所述混合30秒。使用吉尔摩针评估所得到的糊状物的凝固行为。

[0164] 下表显示了取决于HA是否被钝化的抗生素头孢唑林对相同骨替代物体系的影响。结果显示,当抗生素头孢唑林存在时,原料HA的钝化对凝固性能具有较大的影响。无钝化处理时,初始凝固时间接近1h,但当原料HA粉末在500℃下被钝化2h时,所述初始凝固时间下降至<10min。

[0165]

HA	IST/min	FST/min
钝化处理前	53	61
500℃下钝化1h	7	11

[0166] 实施例10-当将抗生素庆大霉素添加至CSH/HA骨替代物中时,原料HA的钝化处理对凝固行为具有大的影响。

[0167] 在该研究中,评估了来自相同制造者的9个不同的HA批次。所有批次均通过在1275±50℃下烧结4h然后微粉化来制备。所述9个原料HA批次的粒度分布和比表面积是相似的(平均粒度~5μm且SSA:~1.5-2m²/g)。所述HA粉末作为原料HA或在500℃下热处理2h(即钝化)后使用。该研究的目的是,研究如果在与庆大霉素混合前钝化处理HA,那么抗生素庆大霉素对CSH/HA材料的减缓效应是否可能下降。

[0168] 陶瓷粉末混合物由59.6wt%合成制备的CSH(粒度分布:0.1-40μm且平均粒度~5μm)、40.0wt%羟磷灰石(原料或如上述钝化处理的)和0.4wt%的加速剂CSD(合成物,粒度分布:0.1-55μm)组成。将陶瓷粉末与由溶解在盐水中的硫酸庆大霉素组成的液相混合。将6.3g的陶瓷粉末混合物与2.7mL盐水/庆大霉素溶液混合(即液粉比为0.43mL/g)。各样品中具有128mg硫酸庆大霉素(基于糊状物为1.4wt%,基于陶瓷粉末为2.0wt%)。

[0169] 使用匙在烧杯中实施所述小样品的混合30秒。使用吉尔摩针评估所得到的糊状物的凝固行为。

[0170] 下表中显示了含相同批次和比例的硫酸钙、液体和硫酸庆大霉素,但在500℃下钝化处理2h前和后的不同的HA批次的组合物的凝固时间。当使用未钝化处理的HA时,几乎所有的组合物具有临床不相关的凝固时间,但当使用钝化处理后的HA时,凝固时间下降至相

关的值,且无论是使用哪个批次的HA,均仅具有小的结果差异。该实施例显示,未进行钝化处理时,9个HA批次中仅一个批次赋予添加庆大霉素的该特定体系以可接受的凝固性能(初始凝固的接受标准 $\leq 15\text{min}$),而在钝化后,所有9个HA样品均可使用。所述结果显示,不使用钝化的HA的情况下,所述含庆大霉素的CSH/HA样品间的凝固性能相差较大,而如果使用钝化的HA,那么所述样品的结果几乎相同且均具有临床相关性。

[0171]	具有庆大霉素和 HA 批次的组合物	钝化处理前		钝化后 (500°C, 2 h)	
		IST [min]	FST [min]	IST [min]	FST [min]
	A	11.0 ± 0	15.0 ± 0	8.0 ± 0	11.0 ± 0
	B	29.0 ± 1.7	>60	8.0 ± 0	11.5 ± 0
	C	27.0 ± 0	>60	10.0 ± 2.6	19.0 ± 0
[0172]	D	16.0 ± 0	27.0 ± 0	11.0 ± 0	15.0 ± 0
	E	23.0 ± 3.5	>60	8.0 ± 0	10.3 ± 0.6
	F	37.0 ± 0	>60	9.0 ± 0	15.0 ± 0
	G	23.3 ± 2.3	49.0 ± 0	11.0 ± 0	15.0 ± 0
	H	33.0 ± 0	>60	8.3 ± 0.6	12.0 ± 0
	I	25.0 ± 1.7	>60	7.7 ± 0.6	12.0 ± 0

[0173] 实施例11-当抗生素庆大霉素添加至CSH/HA骨替代物中时,HA的钝化对凝固行为具有大的影响

[0174] 在该研究中,评估了来自相同HA制造者的3个不同的原料HA批次(A-C)。所有批次均是通过在 $1275 \pm 50^\circ\text{C}$ 下烧结4h然后微粉化制备。该3个原料HA批次的粒度分布和比表面积是相似的(平均粒度: $\sim 5\mu\text{m}$ 且SSA: $\sim 1.5\text{--}2\text{m}^2/\text{g}$),但如果使用万古霉素和碘海醇溶液,那么由于非常长的凝固时间($>1\text{h}$)没有一个原料HA批次可用在CSH/HA骨替代物中。在该研究中,研究了当存在万古霉素时在 500°C 热处理2h(即钝化)这三个不同的原料HA批次是否可增强所述陶瓷骨替代物的凝固过程。

[0175] 陶瓷粉末混合物由59.6wt%合成制备的CSH(粒度分布: $0.1\text{--}80\mu\text{m}$ 且平均粒度 $\sim 9\mu\text{m}$)、40.0wt%羟磷灰石(原料或上述钝化处理的)和0.4wt%的加速剂CSD(合成物,粒度分布: $0.1\text{--}55\mu\text{m}$)组成。将陶瓷粉末与由预溶解有抗生素万古霉素(500mg万古霉素,对应于所述粉末重量的2.7wt%)的碘海醇溶液(180mg I/mL)组成的液相混合。

[0176] 18.5g的陶瓷粉末混合物与8mL碘海醇/万古霉素溶液混合(即液粉比为0.43mL/g)。使用专门设计的混合和注射装置(WO 2005/122971)实施所述混合30秒。使用吉尔摩针评估所得到的糊状物的凝固行为。

[0177] 下表显示了含相同批次和比例的CSH、CSD、液体和万古霉素盐酸盐,但在500℃下钝化处理2h前和后的不同的HA批次的组合物的凝固时间。当使用未钝化处理的原料HA时,所有的组合物均具有临床不相关的凝固时间,但当使用钝化处理后的HA时,凝固时间下降至相关的值。所述结果显示,如果使用未热处理的HA(原料HA),则凝固被强烈延迟,然而,如果所述原料HA粉末被热处理,则CSH/HA糊状物的凝固显著缩短。

	具有万古霉素和 HA 批次的组合物	钝化处理前		钝化后 (500℃ 2h)	
		IST [min]	FST [min]	IST [min]	FST [min]
[0178]	A	>60	>60	18.0 ± 0	31.0 ± 0
	B	>60	>60	12.0 ± 0	23.3 ± 0.6
	C	>60	>60	11.0 ± 0	18.0 ± 0

[0179] 实施例12-“原料”和钝化的HA的不同的储存稳定性

[0180] 在该研究中研究了商业的、烧结的(1275℃,4h)且微粉化的原料HA粉末(粒度分布:0.1-40μm,平均粒度~7μm)。所述粉末作为原料HA或在附加的500℃下热处理2h后(即钝化)使用。所述原料HA批次在根据实施例1中描述的初始预测试后选择,因为所形成的CSH/HA骨替代物具有可接受的凝固结果。将两种HA粉末在室温下放置在潮湿环境(95-100%RH)中两周以研究耐水分稳定性。然后将它们用在CSH/HA骨替代物中并评估不同糊状物的凝固性能。

[0181] 陶瓷粉末混合物由59.6wt%合成制备的CSH(粒度分布:0.1-80μm且平均粒度~9μm)、40.0wt%羟磷灰石(原料或上述钝化处理的)和0.4wt%的加速剂CSD(合成物,粒度:0.1-55μm)组成。将陶瓷粉末与由碘海醇溶液组成的液相混合。11.6g的陶瓷粉末混合物与5mL碘海醇溶液(180mg I/mL)混合,即液粉比为0.43mL/g。使用专门设计的混合和注射装置(WO 2005/122971)实施所述混合30秒。使用吉尔摩针评估所得到的糊状物的凝固行为。

[0182] 下表显示了在HA放入潮湿环境之前和之后获得的所述可硬化的骨替代物的凝固时间。可以看出,当应用于所述可硬化的CSH/HA骨替代物时,原料HA在潮湿环境中的储存

相比较于当储存和使用钝化的HA时引起更为延长的凝固时间。如果HA未被钝化,则CSH/HA糊状物的凝固延迟。这些结果显示,钝化的HA更耐储存。

HA	储存前的凝固时间		储存后的凝固时间	
	IST/min	FST/min	IST/min	FST/min
[0183] “原料 HA”	8.5	19.5	26.0	41.3
钝化的 HA	6.5	12.0	9.0	16.0

[0184] 根据本发明的实施方案

[0185] 1、用于制备钝化的结晶的羟磷灰石粉末的方法,其包括如下步骤:

[0186] a) 提供第一羟磷灰石粉末(“原料HA”);

[0187] b) 在高达约900℃的温度下加热所述第一羟磷灰石粉末(“原料HA”)至少5min以得到钝化的羟磷灰石粉末(“钝化的HA”)。

[0188] 2、根据实施方案1所述的方法,其中步骤b)中的温度为100–900℃加热10min至两周,300–900℃加热10min–10h,300–600℃加热1–4h,优选为450–550℃加热 $1^{1/2}$ – $2^{1/2}$ h。

[0189] 3、根据实施方案1或实施方案2所述的方法,其中羟磷灰石(HA)的化学式为 $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$,它在水存在时不与水化合且所述第一羟磷灰石粉末(“原料HA”)通过如下步骤制备:

[0190] 1) 在900℃以上的温度,例如900–1350℃,烧结羟磷灰石,和

[0191] 2) 微粉化所述烧结的羟磷灰石以得到所述第一羟磷灰石粉末(“原料HA”)。

[0192] 4、根据实施方案1–3任一项所述的方法,其中所述钝化的羟磷灰石粉末的粒度 $D(v, 0.99) < 1000\mu\text{m}$,优选 $< 200\mu\text{m}$ 且更优选 $< 100\mu\text{m}$,例如 $< 50\mu\text{m}$,和/或用BET测量的比表面积 $< 20\text{m}^2/\text{g}$,优选 $< 10\text{m}^2/\text{g}$ 。

[0193] 5、根据实施方案1–4任一项所述的方法,其中所述钝化的羟磷灰石的结晶含量 $> 90\%$,优选 $> 95\%$,例如 $> 99\%$ 。

[0194] 6、根据实施方案1–5任一项所述的方法,其中所述第一羟磷灰石粉末(“原料HA”) 在500℃下进行2h的热处理使含所述钝化的羟磷灰石粉末、硫酸钙粉末和水性液体的第一可硬化的骨替代物糊状物的凝固时间下降3min或更多(用吉尔摩针测量的IST和FST),例如5min或更多,或10min或更多,相比较于相同条件下、含相同量的所述第一羟磷灰石粉末(“原料HA”)、所述硫酸钙粉末和所述水性液体的第二可硬化的骨替代物糊状物。

[0195] 7、根据实施方案6所述的方法,其中所述第一可硬化的骨替代物糊状物的凝固时间在用于临床包括外科手术、治疗的可接受的范围内。

[0196] 8、通过根据实施方案1–7任一项所述的方法可得到的钝化的羟磷灰石粉末。

[0197] 9、根据实施方案8所述的钝化的羟磷灰石粉末,其用于进一步含硫酸钙的可硬化的骨替代物组合物中。

[0198] 10、根据实施方案9所述的钝化的羟磷灰石粉末,其中所述硫酸钙是半水合硫酸

钙。

[0199] 11、根据实施方案9或实施方案10所述的钝化的羟磷灰石粉末,其用于进一步包含硫酸钙粉末例如半水合硫酸钙粉末和水性液体的可硬化的骨替代物糊状物中。

[0200] 12、根据实施方案8-11任一项所述的钝化的羟磷灰石粉末,其中所述羟磷灰石($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)不与水反应。

[0201] 13、通过实施方案1-7任一项所述的方法可得到的钝化的羟磷灰石粉末在含硫酸钙粉末例如半水合硫酸钙粉末的可硬化的骨替代物的组合物中的应用。

[0202] 14、通过实施方案1-7任一项所述的方法可得到的钝化的羟磷灰石粉末在含硫酸钙粉末例如半水合硫酸钙粉末和水性液体的可硬化的骨替代物糊状物中的应用。

[0203] 15、用于制备含羟磷灰石粉末和硫酸钙粉末的随时可用型可硬化的骨替代物粉末的方法,其包含以下步骤:

[0204] a) 提供钝化的羟磷灰石粉末,

[0205] b) 提供硫酸钙粉末,和

[0206] c) 以合适的比例混合这两种粉末。

[0207] 16、根据实施方案15所述的方法,其中所述钝化的羟磷灰石粉末是根据实施方案8-12任一项所述的粉末。

[0208] 17、根据实施方案15或实施方案16所述的方法,其中所述随时可用型可硬化的骨替代物粉末进一步包含加速剂,例如硫酸钙二水合物和/或合适的盐,例如无机盐例如氯化物或硫酸盐,例如氯化钠。

[0209] 18、根据实施方案15-17任一项所述的方法,其中含所述随时可用型可硬化的骨替代物粉末和水性液体的第一可硬化的骨替代物糊状物的凝固时间下降3min或更多(用吉尔摩针测量的IST和FST),例如5min或更多,例如10min或更多,相比较于除羟磷灰石粉末(相同批次的第一羟磷灰石粉末)未钝化(“原料HA”)外与所述第一可硬化的骨替代物糊状物相同的第二可硬化的骨替代物糊状物。

[0210] 19、根据实施方案18所述的方法,其中所述第一可硬化的骨替代物糊状物的凝固时间(IST和FST)在用于临床,包括外科手术、治疗,的相关范围内。

[0211] 20、含根据实施方案8-12任一项所述的钝化的羟磷灰石粉末和硫酸钙粉末的随时可用型可硬化的骨替代物粉末。

[0212] 21、根据实施方案20所述的粉末,其中所述硫酸钙粉末是半水合硫酸钙粉末。

[0213] 22、根据实施方案20或21所述的粉末,其中钝化的羟磷灰石粉末以所述粉末成分总重量的20-80wt%的量存在,且半水合硫酸钙以所述粉末成分总重量的80-20wt%的量存在。

[0214] 23、根据实施方案20-22任一项所述的粉末,其额外地包含合适量的加速剂,例如多达所述粉末成分总重量的10wt%,例如多达5wt%,多达2wt%,或多达1wt%的二水合硫酸钙粉末。

[0215] 24、根据实施方案23所述的粉末由如下物质组成:

[0216] a) 35-45wt%钝化的羟磷灰石,

[0217] b) 55-65wt%半水合硫酸钙,

[0218] c) 0-2wt%二水合硫酸钙,和

[0219] d) 0-10wt% 其他成分。

[0220] 25、含与水性液体混合的根据实施方案20-24任一项所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末的可硬化的骨替代物糊状物。

[0221] 26、根据实施方案25所述的可硬化的骨替代物糊状物,其中液粉比(L/P)在0.2-0.6ml/g范围内,例如在0.3-0.5ml/g范围内。

[0222] 27、根据实施方案25或26所述的骨替代物糊状物,其中所述水性液体是水。

[0223] 28、根据实施方案25-27任一项所述的骨替代物糊状物,其中所述水性液体包含合适的盐,例如无机盐例如氯化物或硫酸盐,例如氯化钠,优选0.9w/v%氯化钠。

[0224] 29、根据实施方案25-28任一项所述的骨替代物糊状物,其中所述水性液体包含水溶性非离子型X-射线造影剂。

[0225] 30、根据实施方案25-29任一项所述的骨替代物糊状物,其中所述糊状物包含选自由下列物质组成的组的一种或多种生物活性剂:抗生素(包括抗真菌药物)、化疗药物、维生素、激素、细胞抑制剂、双膦酸盐类、生长因子、骨愈合促进剂、蛋白质、多肽、骨髓穿刺液、富血小板血浆和脱矿骨。

[0226] 31、根据实施方案30所述的骨替代物糊状物,其中所述一种或多种抗生素试剂属于氨基糖苷类抗生素组、盘尼西林组、头孢菌素组、抗真菌药物组、利福平或克林霉素。

[0227] 32、根据实施方案31所述的骨替代物糊状物,其中所述抗生素试剂选自由下列物质组成的组:庆大霉素、万古霉素、妥布霉素、头孢唑啉、利福平、克林霉素、制霉菌素,灰黄霉素,两性霉素B、酮康唑和咪康唑。

[0228] 33、根据实施方案30-32任一项所述的骨替代物糊状物,其中在将所述随时可用型可硬化的骨替代物粉末与所述水性液体混合之前将所述生物活性剂与所述随时可用型骨替代物粉末或所述水性液体混合,或在将所述随时可用型可硬化的骨替代物粉末与所述水性液体混合之后向所述糊状物添加所述生物活性剂。

[0229] 34、根据实施方案25-33任一项所述的骨替代物糊状物,其中所述骨替代物糊状物是可注射的骨替代物糊状物。

[0230] 35、用于制备根据实施方案25-34任一项所述的可硬化的骨替代物糊状物的方法,其中所述随时可用型可硬化的骨替代物粉末在使用前与水性液体混合。

[0231] 36、根据实施方案20-24任一项所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末或根据实施方案25-34任一项所述的可硬化的骨替代物糊状物,其用做临床治疗例如外科治疗中的药物。

[0232] 37、根据实施方案20-24任一项所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末或根据实施方案25-34任一项所述的可硬化的骨替代物糊状物,其用于通过再生流失的骨组织和/或治疗骨感染而进行的人类或非人类受试者中支持性组织疾病的治疗。

[0233] 38、根据实施方案37所述的随时可用型骨替代物粉末或糊状物,其中所述疾病选自例如骨质流失、骨折、骨创伤、骨髓炎的病况。

[0234] 39、用于制备可注射的可硬化的骨替代物糊状物的成套工具,其包含根据实施方案20-24任一项所述的随时可用型可硬化的骨替代物粉末,混合和注射联合装置和任选的合适的水性液体。

[0235] 40、根据实施方案39的成套工具,其额外地包含选自由一种或多种非离子型X-射

线造影剂,一种或多种生物活性剂例如抗生素、抗真菌药物、化疗药物、维生素、激素、细胞抑制剂、双膦酸盐类、生长因子、骨愈合促进剂、蛋白质、多肽、骨髓穿刺液、富血小板血浆和脱钙骨,和任选的说明书组成的组的一种或多种物品,所述物品包含在一个或多个单独的容器中。

[0236] 41、根据实施方案40所述的成套工具,其中所述一种或多种抗生素试剂属于氨基糖苷类抗生素组、盘尼西林组或头孢菌素组或抗真菌药物组、利福平或克林霉素,优选地选自庆大霉素、万古霉素、妥布霉素、头孢唑啉、利福平、克林霉素、制霉菌素,灰黄霉素,两性霉素B、酮康唑和咪康唑组成的组。

[0237] 42、用于制备硬化的骨替代物的方法,其包含使根据实施方案25-35任一项所述的骨替代物糊状物凝固合适的时间。

[0238] 43、根据实施方案42所述的方法,其中所述硬化的骨替代物,例如小珠或更大的形式,包括特制的形式,在模具中凝固或手工雕刻形成。

[0239] 44、可通过实施方案42或实施方案43的方法得到的硬化的骨替代物。

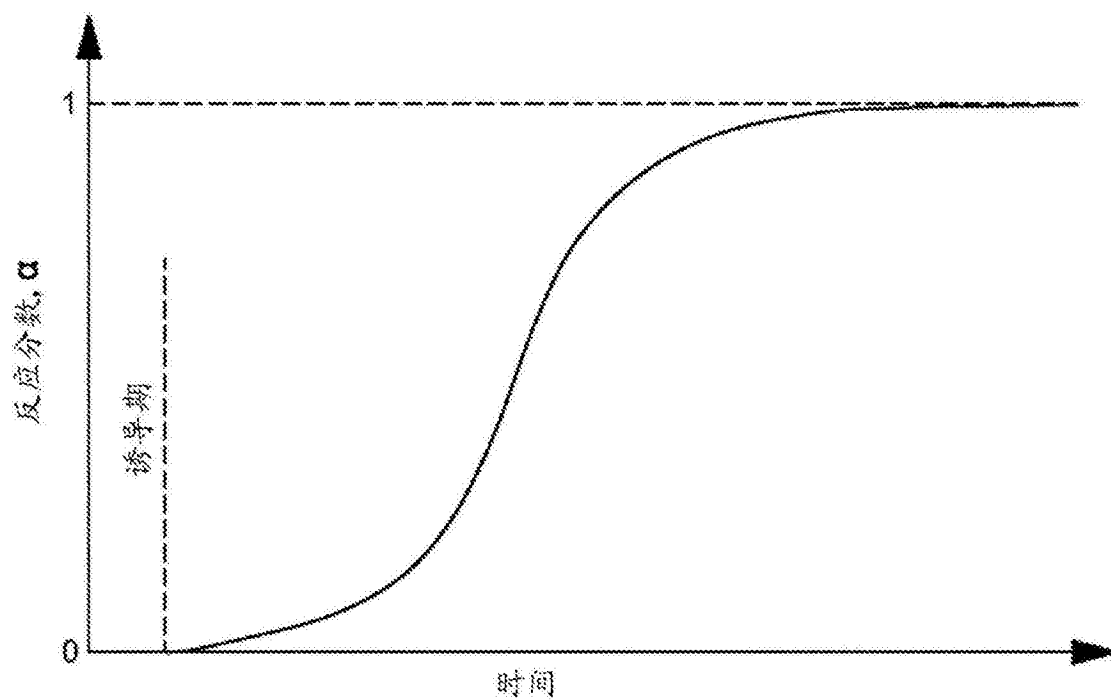


图1

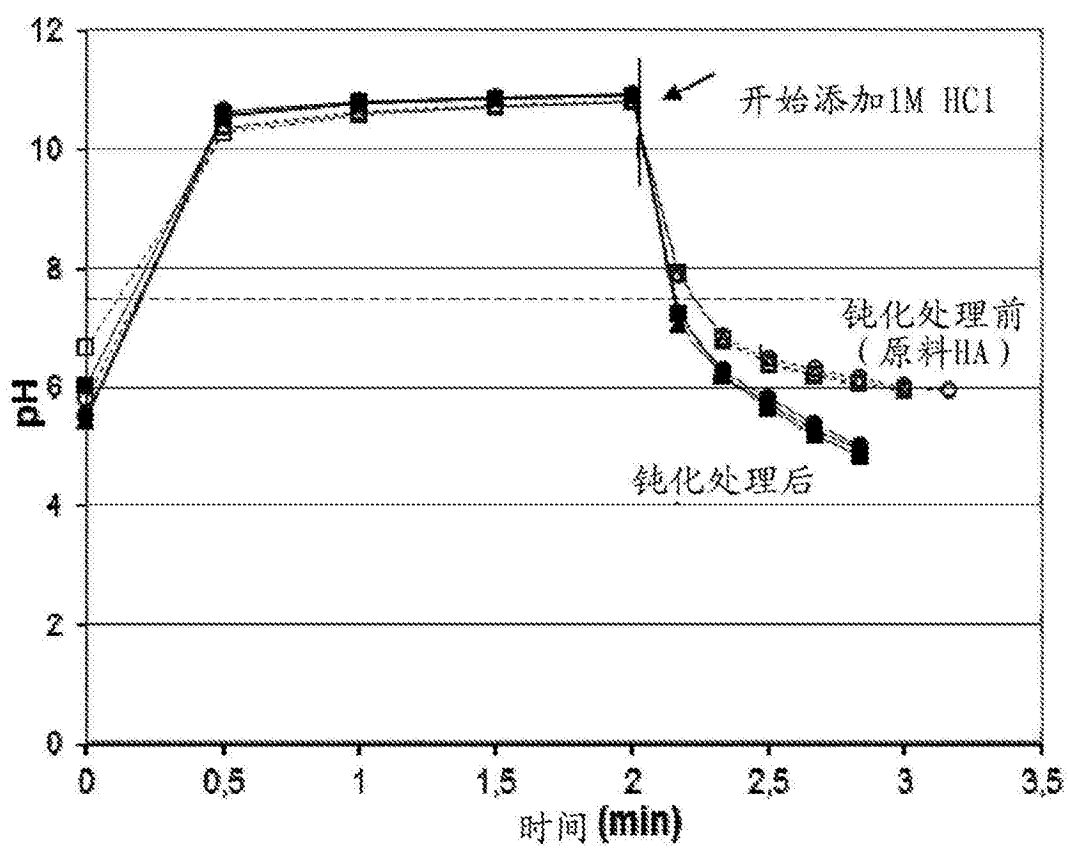


图2

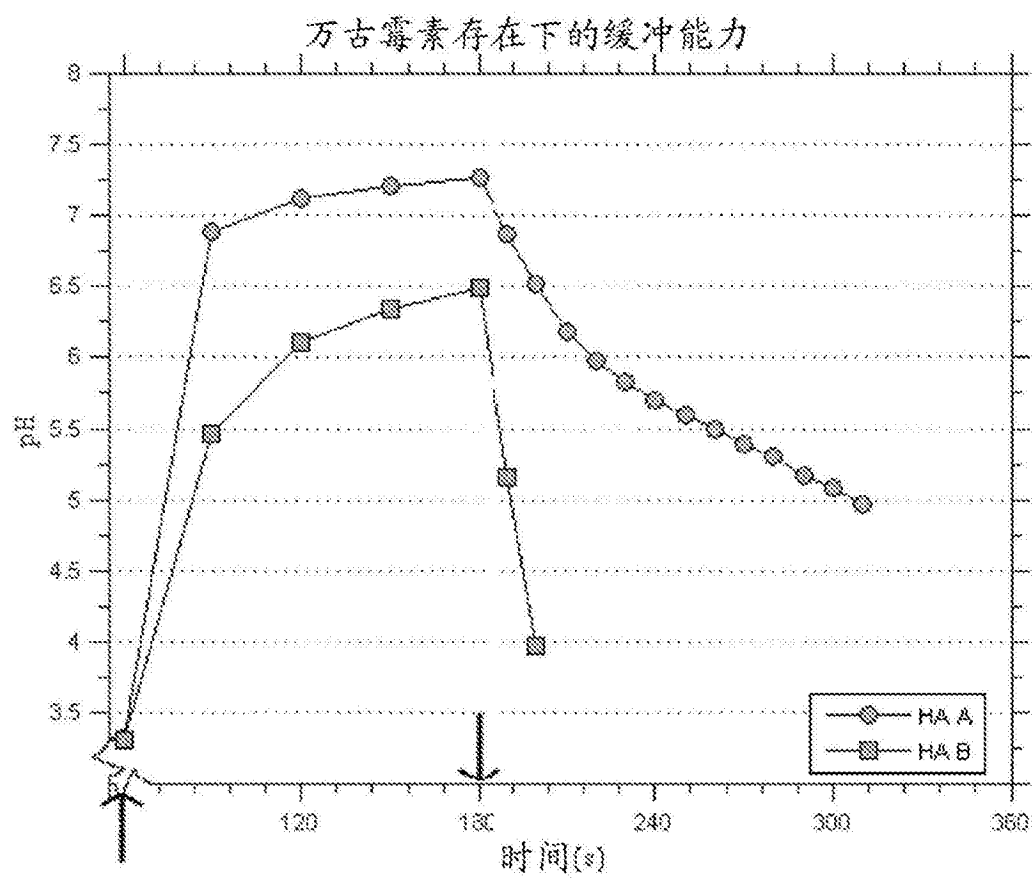


图3

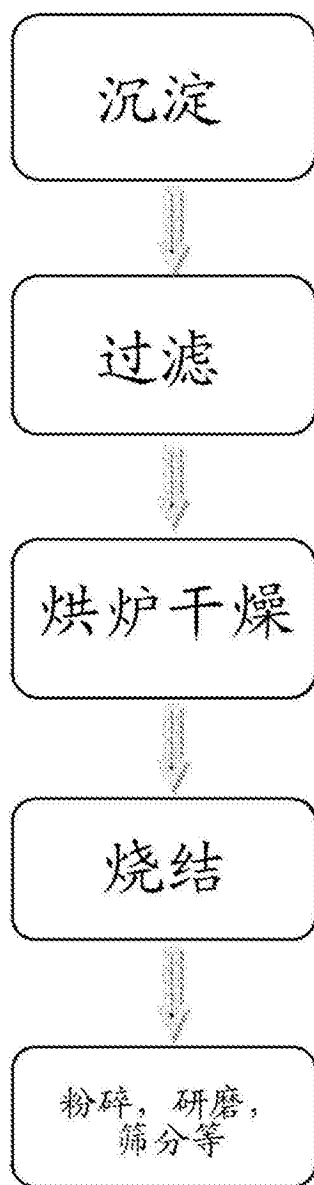


图4