



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104768585 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 08

(21) 申请号 201380058081. 4

代理人 孔青 彭昶

(22) 申请日 2013. 08. 22

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/697356 2012. 09. 06 US

61/781638 2013. 03. 14 US

A61L 27/10(2006. 01)

A61L 27/12(2006. 01)

A61L 27/58(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 05. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/056164 2013. 08. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/039269 EN 2014. 03. 13

(71) 申请人 新特斯有限责任公司

地址 瑞士奥伯多夫

(72) 发明人 X. 刘 M. 富梅 P. 朝特 K. 乔耶

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

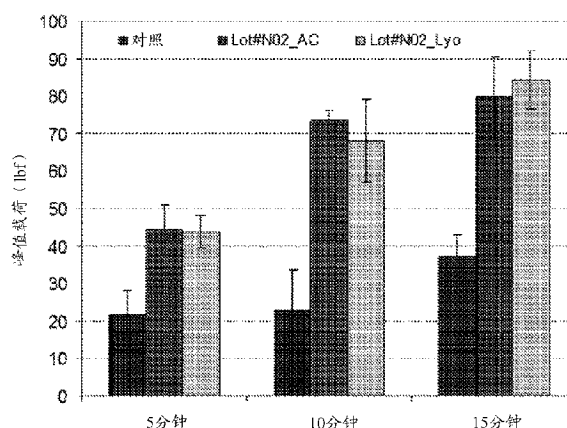
权利要求书2页 说明书16页 附图1页

(54) 发明名称

用于形成三维支架的生物可吸收性陶瓷组合物

(57) 摘要

本公开涉及具有多个生物相容性陶瓷颗粒的生物可吸收性陶瓷组合物,所述颗粒中的每个具有多个含钙粒子的涂层,其中粒子的至少一部分被结合到颗粒中每个的外表面的至少一部分,并且进一步地,其中组合物在干燥状态下是可流动的。本公开另外涉及用于骨修复的包括生物可吸收性组合物的三维支架,其在植入到修复位点时在组合物的带涂层的颗粒的外壁之间限定互连的孔隙网络。最后,本公开涉及形成生物可吸收性陶瓷组合物和三维陶瓷支架两者的方法。



1. 一种生物可吸收性陶瓷组合物, 包含:
多个生物相容性陶瓷颗粒, 所述颗粒中的每个具有包含多个含钙粒子的涂层, 所述粒子的至少一部分被结合到所述颗粒中每个的外表面的至少一部分;
其中所述生物可吸收性陶瓷组合物在干燥状态下是能够流动的。
2. 根据权利要求 1 所述的生物可吸收性陶瓷组合物, 其中所述含钙粒子是硫酸钙、磷酸钙或两者的共混物或组合物。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的生物可吸收性陶瓷组合物, 其中所述陶瓷颗粒是磷酸钙颗粒。
4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的生物可吸收性陶瓷组合物, 其中所述涂层是单层含钙粒子涂层。
5. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的生物可吸收性陶瓷组合物, 其中所述涂层包括至少两层含钙粒子涂层。
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的生物可吸收性陶瓷组合物, 其中所述含钙粒子是 α -TCP、MCPM 和方解石的混合物。
7. 一种用于修复骨缺陷的三维生物可吸收性陶瓷支架, 包含:
多个生物相容性陶瓷颗粒, 所述颗粒中的每个具有包含多个含钙粒子的涂层, 所述粒子的至少一部分被结合到所述颗粒中每个的外表面的至少一部分;
其中所述多个颗粒将三维支架限定在植入位点处; 并且
其中在植入时, 所述支架在相邻颗粒的外壁之间限定互连的孔隙网络。
8. 根据权利要求 7 所述的支架, 还包括递送流体。
9. 根据权利要求 7 或 8 所述的支架, 还包括接合剂。
10. 根据权利要求 9 所述的支架, 其中所述接合剂是粘结粉末。
11. 根据权利要求 9 所述的支架, 其中所述接合剂是水凝胶。
12. 一种用于制造生物相容性陶瓷组合物的方法, 包括:
混合多个含钙粒子和多个生物相容性陶瓷颗粒;
使所述多个粒子和所述多个颗粒与含水介质反应;
在所述多个颗粒中每个的外表面的至少一部分上形成所述粒子的涂层, 所述涂层被结合到所述外表面以便形成多个带涂层颗粒; 以及
使所述带涂层颗粒脱水。
13. 根据权利要求 12 所述的方法, 其中脱水的所述步骤使所述带涂层颗粒至少部分地脱水以除去多余的非结合水。
14. 根据权利要求 12 所述的方法, 其中脱水的所述步骤包括控制所述涂层的至少一部分的反应性, 使得反应性部分对于后续的液压式反应是反应性的。
15. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中所述反应性部分是半水硫酸钙、 α -TCP 或两者。
16. 根据权利要求 12 至 15 中任一项所述的方法, 还包括:
在带涂层颗粒上形成至少一个附加涂层。
17. 根据权利要求 16 所述的方法, 其中形成至少一个附加涂层的所述步骤是在所述带涂层颗粒上形成至少一个附加的两层涂层。
18. 根据权利要求 16 或 17 所述的方法, 其中形成所述附加涂层的所述步骤是在脱水的

所述步骤之前。

19. 根据权利要求 16 或 17 所述的方法, 其中形成所述附加涂层的所述步骤是在脱水的所述步骤之后。

20. 一种形成用于骨修复的三维生物可吸收性陶瓷支架的方法, 包括:

将根据权利要求 1 所述的生物可吸收性陶瓷组合物植入到位点;

使所述组合物与接合剂接触; 以及

形成在所述组合物的相邻颗粒的外壁之间具有互连的孔隙网络的三维支架。

21. 根据权利要求 20 所述的方法, 其中植入的所述步骤包括通过递送装置将所述组合物注入到所述位点。

22. 根据权利要求 22 所述的方法, 其中植入的所述步骤包括将所述组合物手动植入到所述位点。

23. 根据权利要求 21 或 22 中任一项所述的方法, 其中所述组合物还包括递送流体。

用于形成三维支架的生物可吸收性陶瓷组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求 2012 年 9 月 6 日提交的美国临时申请序列 61/697, 356 和 2013 年 3 月 14 日提交的美国临时申请序列 61/781, 638 的优先权, 上述专利的全文公开在此以引用方式并入。

技术领域

[0003] 本公开涉及形成用于骨扩增的三维支架的生物可吸收性陶瓷组合物。

背景技术

[0004] 合成陶瓷组合物已被熟知用于骨修复和骨间隙填充手术。陶瓷颗粒已被广泛用于此类手术。使用陶瓷颗粒诸如磷酸钙颗粒的一个有益效果是, 一旦它们被包装放置在骨间隙中, 便在颗粒与新的骨细胞之间建立孔隙的互连网络从而允许液体渗透, 并且新的骨细胞可附接于颗粒的表面并且开始重塑和重吸收。使用陶瓷颗粒的一个缺点是与粒状混合物的非粘性性质相关联的迁移问题。

[0005] 合成陶瓷粘固剂已被广泛用于骨修复和骨间隙填充手术。通常, 陶瓷粘固剂由基于硫酸钙和 / 或磷酸钙的粉末构成, 该粉末可被混合到糊剂中并且被注入以在原位设定成或者可另选地预制成期望的形状并且然后放置在体内。使用陶瓷粘固剂的一个优点是陶瓷材料的相对高的体积可被置于骨间隙空间中。另外, 一旦已被设定, 粘固剂便具有从植入位点迁移的非常低的发生率。使用陶瓷粘固剂的一个缺点是, 在植入时几乎无孔隙率, 这避免了流体和新的骨细胞渗入到粘固剂构建体中, 并且另外陶瓷粘固剂不为骨重塑提供最佳的骨传导支架。

[0006] 例如, 美国专利申请公开 2010/0249794 描述了包含半水硫酸钙 (CSH)、磷酸一钙一水合物 (MCPM) 粉末和 β -磷酸三钙 (β -TCP) 粉末的粘固剂系统, 其在水性溶液混合时形成可注射的骨移植替代粘固剂。然而, 由于细粉的高百分比, 当该系统被设置为体内粘固剂时, 所述粘固剂不同时提供三维多孔结构。多孔结构仅仅在硫酸钙二水合物 (CSD) 重吸收时来发展。

[0007] 已经尝试将陶瓷颗粒和陶瓷粘固剂两者组合为骨间隙填料。例如, 美国专利 No 7, 754, 246 描述了陶瓷粘固剂和磷酸钙颗粒的整体混合物, 其在水性溶液混合时可设定为具有颗粒的无孔整体结构用作“网状框架”。该混合物可完成为期望的体外形状并且随后植入, 或混合成糊剂并且注入 / 植入使得混合物可体内设置。在任一种情况下, 在植入时没有多孔网络, 直到硫酸钙开始重吸收。另外, 相对于被植入其中的总体骨间隙空间, 粘固剂对颗粒的相对高的百分比导致磷酸钙颗粒的低百分比。这呈现了用于新骨生长和重塑的骨传导支架搭建的欠佳条件。

发明内容

[0008] 本公开描述了包括多个生物相容性陶瓷颗粒的生物可吸收性陶瓷组合物, 颗粒中

的每个具有多个含钙粒子的涂层,粒子的至少一部分被结合到颗粒中每个的外表面的至少一部分,其中生物可吸收性陶瓷组合物在干燥状态下是可流动的。根据一个实施例,含钙粒子是硫酸钙粒子,在另一个实施例中,它们是磷酸钙粒子,并且在某些实施例中,粒子可以是两者的共混物或组合物。本公开的生物相容性陶瓷颗粒可包括磷酸钙颗粒、硫酸钙颗粒、生物玻璃颗粒和其他基于硅酸盐的生物相容性陶瓷颗粒,以及它们的共混物和混合物。粒子、颗粒或两者还可包括另外的元素诸如硅、镁、锶、锌以及它们的混合物和衍生物,其可通过化学取代或加成或结合金属氧化物或包含该元素的盐或两者而与颗粒、粒子或两者混合。在一个实施例中,本公开的涂层可包括单个涂层,或者另选地可包括多个涂层例如至少两个涂层,并且在某些实施例中,包括三个或更多个涂层,例如多至约 5 个涂层。

[0009] 本公开还描述了制造生物相容性陶瓷组合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0010] 混合多个含钙粒子和多个生物相容性陶瓷颗粒;

[0011] 使含钙粒子和生物相容性陶瓷颗粒与含水介质反应;

[0012] 在多个颗粒中每个的外表面的至少一部分上形成钙粒子涂层,以便形成包含多个带涂层颗粒的组合物,所述涂层被结合到外表面;以及

[0013] 使带涂层颗粒脱水。

[0014] 根据一个实施例,脱水的过程是部分脱水。根据另一个实施例,脱水的步骤是冻干步骤。根据另一个实施例,脱水步骤是包括高压消毒和冻干的多步方法。根据另一个实施例,脱水的步骤能够控制涂层的反应性程度,使得涂层的至少一部分对于后续的液压式粘固剂反应是反应性的。根据一个实施例,反应性的涂层部分是 α -磷酸三钙 (α -TCP)。根据另一个实施例,反应性的涂层部分是半水硫酸钙。

[0015] 在实施例中,在含钙粒子包括硫酸钙粒子的情况下,通常该粒子以半水化合物形式如半水硫酸钙 (CHS) 引入到混合步骤中。在含水介质存在下,半水化合物将反应以形成二水合物如二水硫酸钙 (CSD),使得所得的涂层将主要包含 CSD。在脱水步骤期间,从 CSD 回到反应性 CSH 的转换可与排水一起发生。该转换可根据需要通过脱水步骤来控制,以允许涂层的至少一部分具有期望水平的 CHS 转换。这可允许涂层以 CSH 的形式对于后续的液压式粘结性反应具有反应性属性。

[0016] 在含钙粒子包括硫酸钙粒子的实施例中,某些磷酸钙组合物可被包括,其将以多步反应性过程进行反应,得到形成涂层的固化的最终稳定的磷灰石组合物。在脱水步骤期间,脱水可被控制,其中磷酸钙组合物的至少一部分未完全固化成稳定的磷灰石组合物,使得磷酸钙组合物对于后续的液压式反应是反应性的。根据优选的实施例,反应性的涂层的至少一部分是 α -TCP。

[0017] 本公开另外描述了用于修复骨缺陷的三维生物可吸收性陶瓷支架,其中支架由多个生物相容性陶瓷颗粒形成,颗粒中的每个具有多个含钙粒子的涂层,粒子的至少一部分被结合到颗粒中每个的外表面的至少一部分,其中多个颗粒将三维支架限定在植入位点处,并且其中在位点处植入时,支架在相邻颗粒的外壁间限定互连的孔隙网络。根据一个实施例,支架还可包括接合剂,该接合剂维持多个颗粒在植入位点内彼此相邻。根据一个实施例,接合剂可以是粘固剂粉末,并且根据另一个实施例,接合剂可以是凝胶或水凝胶。根据另一个实施例,支架可附加包括活性剂,例如有利于或促进新骨生长的药剂,诸如骨诱导或成骨组合物。在某些实施例中,支架还可包括递送流体,其将支架维持在适用于注入和/或

手动成形或操纵的可流动稠度。在某些实施例中,递送流体是非水性介质。

[0018] 本公开还描述了形成用于骨修复的三维生物可吸收陶瓷支架的方法,该方法包括以下步骤:

[0019] 将如本文所述的生物可吸收性陶瓷组合物植入到位点;

[0020] 使组合物与接合剂接触;以及

[0021] 形成三维生物可吸收性陶瓷支架,其在陶瓷组合物的相邻颗粒的外壁间具有互连的孔隙网络。

[0022] 根据一个实施例,支架在接合剂接触之前被植入到位点。根据另一个实施例,支架在植入步骤之前与接合剂接触。根据另一个实施例,方法还可包括与活性剂接触。根据一个实施例,植入的步骤可包括将生物相容性陶瓷组合物注入到位点,其中生物相容性陶瓷组合物包括递送流体。根据另一个实施例,植入的步骤可包括手动植入生物相容性陶瓷组合物,其中生物相容性陶瓷组合物包括递送流体。

[0023] 所得的支架是骨传导的,并且其具有由带涂层颗粒的壁限定的互连孔隙网络,该网络在植入时为骨细胞提供通道以渗透到各处,并且其促进骨的向内生长。

附图说明

[0024] 图1是与CaP粉末混合物混合的本公开的带涂层颗粒相对不带涂层的颗粒的测量的压痕力的图形表示。

具体实施方式

[0025] 在该文档中参考的全部出版物、专利和专利文献以引用方式将其全部内容并入本文,如同以引用方式单个并入。在表达值的范围时,另一实施例包括从所述一个特定值和/或到另一特定值。相似地,当前面用“约”将值表示为近似值时,应当理解,该值的具体值构成了另一个实施例。所有范围均可被包括并进行组合。此外,在提到以范围形式表述的值时,包括该范围内的每一值。还应当理解,为清晰起见在本文各独立实施例的上下文中描述的本发明的某些特征,也可以组合形式提供在单个实施例中。相反地,在单个实施例的上下文中为简洁起见描述的本发明的各种特征也可单独或以任何子组合的形式被提供。

[0026] 本公开涉及包含多个生物相容性陶瓷颗粒的生物相容性的吸收性的陶瓷组合物,其中颗粒中的每个具有包括多个含钙粒子的涂层,并且粒子的至少一部分被结合到颗粒中每个的外表面的至少一部分。根据本公开的生物相容性陶瓷组合物在干燥状态下是可流动的。

[0027] 陶瓷颗粒可由适用于植入到人体中的任何陶瓷组合物形成。此类陶瓷组合物为人们所熟知并且可包括,例如 α -硫酸钙、 β -硫酸钙、磷酸钙(例如, β -磷酸三钙(β -TCP))、磷灰石(诸如羟基磷灰石或碳酸磷灰石)、透钙磷石、或磷酸八钙或它们的混合物和组合物、以及生物玻璃组合物。在颗粒为磷酸钙组合物的实施例中,磷酸钙组合物的化学制剂可根据需要调配或改变。根据一个实施例,磷酸钙组合物是 β -TCP,优选地为相纯 β -TCP。 β -TCP的体内重吸收紧密匹配新骨生长或重塑的速率。根据另一个实施例,磷酸钙组合物是羟基磷灰石(或其衍生物或取代型式)。羟基磷灰石紧密匹配骨的天然矿物组合物。根据另一个实施例,磷酸钙组合物可以是 β -TCP和羟基磷灰石两者的混合物或共混

物。

[0028] 根据本公开的生物相容性陶瓷颗粒可具有适于用作骨间隙填料的物理特征和形态。根据一个实施例,颗粒可具有在 0.1mm 到 6.0mm 范围内、优选地在 0.1mm 到 3mm 范围内、并且更优选地在 0.125mm 到 2mm 范围内的平均尺寸直径。颗粒可具有基本上不规则的形状,以及基本上规则的三维几何结构,诸如大体球形、杆形、楔形或棱柱形。在颗粒为多孔的实施例中,孔可以为基本上互连、或者基本上非互连的。多孔颗粒的平均孔尺寸直径可以在约 10um 到 500um 的范围内;优选地在约 100um 到约 500um 的范围内。在某些实施例中,孔可具有一个或多个离散的平均孔尺寸范围,例如在相同的颗粒中表现出离散的微观孔尺寸和宏观孔尺寸的颗粒,其被已知为双峰分布。在颗粒为多孔的实施例中,颗粒可具有在 30% 到约 80% 范围内、优选地在约 40% 到约 80% 范围内、并且更优选地在约 50% 到约 70% 范围内的平均孔内容积或孔隙率(作为总颗粒体积的百分比测量)。

[0029] 根据本公开,涂层是由含钙粒子形成的;在优选实施例中,粒子是 1) 硫酸钙组合物;或 2) 磷酸钙 (CaP) 组合物。在某些实施例中,涂层可包括多于一种类型的含钙粒子的共混物或混合物(例如,硫酸钙和 CaP 粒子的混合物,或 CaP 粒子和碳酸钙粒子的混合物)。

[0030] 适用于形成含钙粒子的硫酸钙组合物优选为半水硫酸钙 (CSH) 和脱水硫酸钙 (CSD)。根据一个实施例,硫酸钙粒子具有约 20um 的平均尺寸,并且该平均尺寸可以是约 10um 到约 40um 的范围内的任一个值。CSH 是在含水介质存在下发生粘结性反应以形成 CSD 的组合物:

[0031] $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} + 1^{1/2}\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。

[0032] 如下面的表 1 所示,相比于包含陶瓷组合物的其他钙,硫酸钙具有相对高的溶解常数。

[0033] 表 1. 钙组合物在 25°C 下的溶解度常数

[0034]

化学品	溶解度常数
二水硫酸钙 ^[1] ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 石膏)	$K_{\text{sp}} = 3.14 \times 10^{-5}$
半水硫酸钙 ^[2] ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$, 烧石膏)	$K_{\text{sp}} = 3.1 \times 10^{-7}$
磷酸钙组合物 ^[3]	
磷酸一钙一水合物 (MCPM)	$K_{\text{sp}} = 7.24 \times 10^{-2}$
α -磷酸三钙 (α -TCP)	$K_{\text{sp}} = 3.16 \times 10^{-26}$
β -磷酸三钙 (β -TCP)	$K_{\text{sp}} = 1.26 \times 10^{-29}$
缺乏钙的羟基磷灰石 (CDHA)	$K_{\text{sp}} = 7.94 \times 10^{-86}$
羟基磷灰石 (HA)	$K_{\text{sp}} = 1.58 \times 10^{-117}$

[0035] [1][2]<http://www.ktf-split.hr/periodni/en/abc/kpt.html>

[0036] [3] 第 1 章:“Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics and Bioconcretes”作者 Sergey V. Dorozhkin. In Bioceramics: Properties, Preparation and Applications. 编辑: Wolffe Kossler and Jacob Fuchus

[0037] 根据被植入体内的材料的体积和位置,体内硫酸钙的溶解曲线大体在 4 周到约 8 周的范围。Ca²⁺离子在植入位点处的相对快速的释放可有益于协助新骨的形成。另外,在某些实施例中,存在于涂层中的 CSH 在体内可固化(或设定)以形成 CSD,并且因此在彼

此相邻的多个带涂层颗粒间形成粘固剂框架。根据一个实施例,涂层基本上由 CSH 粒子形成。根据另一个实施例,涂层基本上由 CSD 粒子形成。并且根据另一个实施例,涂层基本上由 CSD 和 CSH 粒子的共混物形成。在一个优选的实施例中,在含钙粒子是硫酸钙的情况下,陶瓷颗粒是磷酸钙颗粒,例如磷灰石或 β -TCP 颗粒。

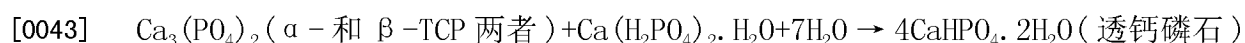
[0038] 不受任何特定理论限制下,据信硫酸钙粒子能够通过硫酸钙粒子的结晶结构与陶瓷颗粒的结晶结构之间的晶体联锁网络,结合到生物相容性陶瓷颗粒的外表面的至少一部分。该晶体联锁可以是涂覆过程的不同方面引起的。

[0039] 例如,可发生晶体联锁的一种可能的方式是:在含水介质存在下存在于生物相容性陶瓷颗粒的表面处的(以半水化合物或二水合物形式存在)硫酸钙引起表面处的颗粒的一定程度的溶解度,这导致硫酸钙一定程度地渗透到颗粒的表面区域中。在暴露在干燥条件下时,颗粒的表面在硫酸钙的晶体结构中并且通过硫酸钙的晶体结构重新沉淀(重新结晶),导致涂层被结合到颗粒的表面。

[0040] 可发生晶体联锁的另一种可能的方式是在硫酸钙存在于(以半水化合物或二水合物形式存在)未完全固化的生物相容性陶瓷颗粒(通常为 CaP 颗粒;最通常为磷灰石颗粒)的表面处的含水介质中的情况下。在这种情况下,硫酸钙可渗透到部分固化的颗粒的表面区域中。当颗粒随后完全固化时,颗粒的表面将在硫酸钙晶体网络之间并且通过硫酸钙晶体网络结晶,导致涂层被结合到颗粒的表面。

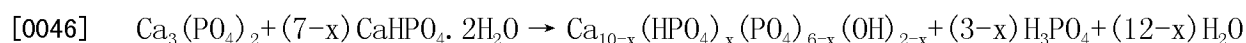
[0041] 适用于形成含钙粒子的 CaP 组合物优选地为: α -磷酸三钙(α -TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; β -磷酸三钙(β -TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$;磷酸一钙一水合物(MCPM) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$;无水磷酸一钙(MCPA) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$;二水磷酸二钙(DCPD, brushite) $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$;无水磷酸二钙(DPCA, monetite) CaHPO_4 ;磷酸四钙(TTCP) $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$;以及磷酸八钙(OCPC) $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 。根据一个实施例,碳酸钙(方解石) CaCO_3 可与本文所述的 CaP 组合物包括在一起。在一个优选的实施例中, CaP 组合物是 α -TCP、方解石和 MCPM 的混合物。

[0042] 当包括 CaP 组合物时,本公开的含钙粒子可通过化学键结合到生物相容性陶瓷颗粒的外表面的一部分上。不受任何特定理论限制下,据信在含水介质或环境中,发生存在的单个化合物一定量地溶解(即钙、磷酸根、碳酸根和/或硫酸根离子在涂覆过程期间从颗粒的表面和粒子两者释放,并且因此参与在颗粒的表面处的彼此间的化学反应)。例如,将 α -TCP 和 MCPM 粒子的 CaP 混合物与 β -TCP 颗粒在水性环境中混合,可导致如下面方程式所示的 α -TCP 与 MCPM 之间以及 β -TCP 与 MCPM 之间的化学反应:



[0044] 方程式 1

[0045] 另外,透钙磷石还可与 TCP 反应以形成磷灰石(方程式 2a),或者重排成钙缺失磷灰石(方程式 2b):



[0047] (方程式 2a)

[0048]



[0049] (方程式 2b)

[0050] 反应与另外的 TCP 一起可另外进行:

[0051] $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{H}_3\text{PO}_4 + 6\text{H}_2\text{O} \rightarrow 3\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (透钙磷石) 方程式 3

[0052] 继而,从方程式 3 新形成的透钙磷石可基于方程式 2a 与另外的 TCP 反应从而形成磷灰石。在 CaP 组合物包含方解石作为另外元素的某些实施例中,碳酸根离子的释放可导致任何最终的磷灰石结构中的碳酸盐的取代。

[0053] 在某些实施例中,其他另外的元素可被结合到本公开的生物相容性陶瓷组合物中。例如,包括将方解石添加到 CaP 组合物的先前描述的实施例将另外的碳酸根离子添加到陶瓷组合物。其他合适的元素可包括例如硅、镁、锶和锌。根据一个实施例,元素可通过直接取代被结合到含钙粒子或生物相容性陶瓷颗粒的化学组合物的化学式中。例如,相对于磷酸钙组合物,硅可以硅取代的羟基磷灰石 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ ($x = 0 \cdots 1$) 的形式引入到制剂中。根据另一个实施例,元素可通过添加包含期望的元素中的一者或多者的某些氧化物粉末或盐而被结合。在另外的元素被结合到颗粒中的实施例中,氧化物粉末或盐的添加可以这样的方式实现:元素在整个颗粒的主体上均匀分布。另选地,元素的添加可在颗粒的一个或多个区域内,例如沿着颗粒的表面或在颗粒的表面内局部化,或在芯部区域内局部化。更进一步地,另外的元素可被结合到用于形成涂层的含水介质中,例如溶解或悬浮在含水介质中。应当理解,关于通过替换或添加将某些元素结合到含钙粒子或生物相容性陶瓷颗粒的上述实施例中的任一个,其可根据需要合并或修改,使得所得的粒子和 / 或颗粒可同时包括替代的元素以及通过添加结合的元素。

[0054] 根据本公开,含钙粒子的涂层至少部分被结合到生物相容性陶瓷颗粒的外表面的至少一部分。根据一个实施例,带涂层颗粒可具有约 80 : 20 到约 40 : 60 的颗粒的重量与粒子的重量的重量比范围;优选地为约 75 : 25 到约 45 : 65,还更优选地为约 70 : 30 到约 50 : 50。根据另一个实施例,重量比范围是约 95 : 5 到约 30 : 70,优选地约 90 : 10 到 40 : 60,还更优选地约 85 : 15 到 50 : 50。应当理解,先前所述的重量比范围涉及生物相容性陶瓷组合物的带涂层颗粒的重量百分比分布。例如,三维支架可由本公开的生物相容性陶瓷组合物形成,本公开还可包括或者与另外的组分(例如,粘结性粉末)结合,其中相对于上面本发明所公开的带涂层颗粒,所得的支架将具有不同的重量比。

[0055] 根据一个实施例,生物相容性陶瓷组合物在干燥状态下是可流动的。通过小漏斗可易于倾倒的干粉和粒状组合物或混合物被认为是可流动的。某些组合物的流动性比率可为多种干粉和颗粒的性能提供测量和标记。流动性(其也可被称为可倾倒性)是标准量的干燥材料流过指定尺寸的漏斗所要求的时间的测量,并且其可在 ASTM 标准下测量(如下文进一步详细讨论)。

[0056] 本公开还描述了制备生物相容性陶瓷组合物的方法,包括:

[0057] (a) 将多个含钙粒子和多个生物相容性陶瓷颗粒混合;

[0058] (b) 使含钙粒子和陶瓷颗粒与含水介质在多个颗粒中每个的外表面处反应;

[0059] (c) 在多个颗粒中每个的外表面的至少一部分上形成含钙粒子的涂层,该涂层被结合到外表面;以及

[0060] (d) 使陶瓷组合物脱水。

[0061] 本领域为人们所熟知的任何数量的制粒或涂覆方法和设备可被用于制造根据本公开的带涂层颗粒,诸如高剪切制粒机、流化床制粒机、转筒制粒机和 / 或锅 / 盘涂料器。应当理解,精确的步骤顺序可根据用于制备包含生物相容性陶瓷组合物的带涂层颗粒的设

备和 / 或方法的类型而被修改。通常,颗粒、粒子和含水介质均存在于相同的位置以及相同的时间点。例如,根据一个实施例,干燥的生物相容性陶瓷颗粒和干燥的含钙粒子可被预混合,此后通过使用喷涂器引入含水介质。根据另一个实施例,干燥的生物相容性陶瓷颗粒可被预浸在含水介质中,并且然后含钙粒子将被引入。根据一个实施例,颗粒和硫酸钙粒子在涂覆过程期间保持在一些搅拌状态下,以试图确保粒子均匀分布到颗粒的外表面上。

[0062] 如果需要的话,涂覆过程可不止一次地被执行例如以确保在不同的涂层中每个带涂层颗粒具有在其上容纳的含钙粒子的和 / 或各种另外的元素和 / 或活性剂的适当的量。同样,该过程还可包括在带涂层颗粒上形成另外的涂层。根据一个实施例,带涂层颗粒包括单个涂层。在另选的实施例中,带涂层颗粒包括另外的 / 多个涂层,例如,至少两个涂层,并且在某些实施例中,三个或更多个涂层,例如多至约 5 个涂层。根据一个实施例,在带涂层颗粒包括多个涂层的情况下,最外侧的涂层包括硫酸钙。

[0063] 根据一个实施例,涂覆过程可在高剪切制粒机中进行,例如,通过 Glatt Air Techniques, Inc. (Ramsey, NJ) 制造的 TMG。该剪切制粒机在混合容器的底部具有搅拌器,其可被设定以各种搅拌速度控制涂覆过程。其还具有还可有助于涂覆过程的侧切碎机。在涂覆过程期间,含钙粒子和生物相容性陶瓷颗粒在混合容器中被均匀混合,并且含水介质(例如,水)通过位于混合容器顶部的喷雾嘴递送。

[0064] 脱水的步骤用于除去所需量的在完成涂覆过程之后剩余的多余水分。应当理解,脱水的步骤可以是部分脱水例如以除去未化学结合到涂层和 / 或颗粒的多余的水。脱水的步骤也可通过去除化学结合水用于转化涂层和 / 或颗粒的化学组成和结构,例如将二水合物部分转化成其半水合物状态,或者加速稳定的惰性磷灰石结构的形成。脱水的程度可根据需要被控制和改变。根据一个实施例,脱水可被控制,其中在脱水步骤之后的涂层的至少一部分对于后续的液压式反应是反应性的。

[0065] 根据一个实施例,脱水通过冻干(即冷冻干燥)来完成。根据另一个实施例,脱水通过使用(如上文所述的)高压釜完成。一般来说,在脱水过程中使用高压釜是为了在脱水期间在大气环境中提供受控水平的热、压力和水分,使得通过提高热和 / 或压力,水可从带涂层颗粒中去除,而不导致去除期望保留的水。在另一个实施例中,脱水过程使用烘箱例如真空炉完成。在某些另外的实施例中,脱水的步骤可以是被动的步骤,例如,允许带涂层颗粒暴露于环境中并且允许发生自然蒸发,诸如将颗粒保留在表面上过夜或者放置多天以干燥。

[0066] 在含钙粒子为硫酸钙粒子的实施例中,通常,粒子以半水合物的形式如半水硫酸钙(CSH)被引入到混合步骤中。在含水介质存在下,半水合物的形式将粘结性地反应以形成二水合物形式如二水硫酸钙(CSD),使得所得的涂层将主要包含CSD。在脱水步骤期间,从CSD回到反应性CSH的转化可伴随水的除去发生。该转化可根据需要通过脱水步骤控制以允许发生期望水平的CSH转化。这样可允许在脱水步骤之后的涂层的至少一部分以CSH形式对于后续的液压式粘结性反应具有反应性属性。将稳定的CSD转化回反应性CSH的方法在本领域为人们所熟知。该转化是旨在除去每摩尔CSD中的1.5摩尔水的脱水过程:

[0067] $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} + 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

[0068] 在通过脱水将CSD转化成CSH的一个问题是,控制脱水过程的参数从而避免从组合物中去除全部结合水,导致产生通常不需要的无水硫酸钙。根据在脱水步骤中使用的过

程参数, 试图将全部 CSD 完全转化成 CSH 可以是不期望的, 因为实现该 CSH 的高转化率必要的条件可导致一些 CSH 转变成无水状态。

[0069] 若干已知的方法可被用于将 CSD 转化成 CSH。(参见例如美国专利 3,410,655; Combe&Smith, "Studies on the Preparation of Calcium Sulphate Hemihydrate by an Autoclave Process," J. Appl. Chem., Vol. 18, 307-312 (1968))。一个方法包括通过使 CSD 悬浮在硫酸中而使 CSD 脱水。另一个方法包括使 CSD 悬浮在具有浓缩盐诸如钠、钙、镁或氨的氯化物或硝酸盐(例如, NaCl、CaCl₂、MgCl₂、NH₄Cl)的溶液中, 其中此类溶液将在大气压下具有高于 100℃ 的沸点。根据本领域中已知的一个方法, 可通过使用高压釜使组合物脱水而将 CSD 转变回反应性 CSH。适用于将 CSD 转换成 CSH 的典型的高压釜条件是超过 100℃ 的温度和超过大气压的水蒸汽压。例如, 根据一个实施例, 脱水和将 CSD 的至少一部分转化成 CSH 的步骤包括将 CSD 在 121℃ 或 135℃ 和 15psi 的高压釜中处理约 15 分钟至多达 60 分钟。

[0070] 在含钙粒子是磷酸钙粒子的实施例中, 含水介质中的示例性反应机制已被上文描述。如果完全固化的话, 示例性 CaP 反应机制可最终导致稳定的磷灰石结构(方程式 1 至方程式 2a)。然而, 根据一个实施例, 脱水步骤可通过除去对于反应进行所必需的水, 来阻止反应进行到最终稳定的磷灰石。在这种情况下, 在脱水步骤之后, 在涂层的至少一部分被结合到颗粒的外表面的至少一部分的同时, 涂层的至少一部分以 α -TCP 形式对于后续的液压式粘结性反应是反应性的。

[0071] 根据本公开, 用于扩充或修复骨缺陷的三维生物可吸收性陶瓷支架被描述为由先前描述的生物相容性陶瓷组合物的带涂层颗粒形成。多个颗粒将三维支架限定在植入位点处, 并且在植入到位点时, 支架在相邻的颗粒的外壁间限定了互连的孔隙网络。该支架是生物可吸收性的, 并且互连的孔隙网络允许流体和细胞渗透到支架中。互连的孔隙网络还为新骨细胞提供骨传导的环境, 以便利用吸收性的支架材料附接和重塑。

[0072] 根据一个实施例, 互连的孔隙网络可具有总支架体积的约 20% 到约 90%、优选地为约 30% 到约 80%、更优选地为 35% 到约 70%、并且最优选地为约 40% 到约 60% 的体积。根据另一个实施例, 互连的孔隙网络的平均孔径可以在约 10um 到约 1000um, 更优选地在 100um 到约 500um 的范围内。

[0073] 在某些实施例中, 支架的带涂层颗粒可粘结性地彼此结合。此类实施例可由利用脱水步骤的先前所述的方法形成, 其中脱水步骤可被控制, 其中涂层的至少一部分对于后续的液压式反应是反应性的。根据一个实施例, 涂层的反应性部分包括 CSH。根据另一个实施例, 涂层的反应性部分包括 α -TCP。在植入到位点时, 并且在暴露于含水介质时, 带涂层颗粒中每个的涂层的反应性部分可与相邻接触的颗粒发生粘结性反应, 得到在带涂层颗粒之间具有多个结合点的支架。这种粒状粘固剂之间的结合在某些情况下可减少或抑制形成支架的颗粒的迁移。合适的含水介质的一些示例包括水、盐水溶液、血液、骨髓穿刺液和包含生物活性剂的含水介质、以及生物相容性缓冲溶液, 诸如, 例如磷酸盐缓冲盐水溶液(PBS)。另外, 支架还可与促进剂组合物结合或者包含促进剂组合物, 这样可有助于彼此相邻的带涂层颗粒的定形。例如, 在涂层的活性部分是 CSH 的情况下, 促进剂组合物可包括例如二水硫酸钙、硫酸钾、硫酸锌和硫酸钠。

[0074] 根据一个实施例, 支架还可包括能够减少或妨碍支架的带涂层颗粒的迁移的接合

剂。接合剂可以是能够维持所述多个颗粒在植入部位内彼此相邻的任何生物相容性材料。优选地,接合剂不抑制流体和细胞经过互连的孔隙网络流动。

[0075] 根据一个实施例,接合剂是粘结性粉末。生物相容性粘结性粉末在本领域中为人们所熟知,并且其可包括例如结晶的磷酸钙或硫酸钙;无水磷酸二钙 -CaHPO_4 ;二水磷酸二钙 $\text{-CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; α -磷酸三钙 $\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; α' -磷酸三钙 $\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; β -磷酸三钙 $\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$;羟基磷灰石 $\text{-Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, 或 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$;磷酸四钙 $\text{-Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$;磷酸八钙 $\text{-Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$;无水硫酸钙 -CaSO_4 ; α -半水硫酸钙 $\text{-}\alpha\text{-CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$; β -半水硫酸钙 $\text{-}\beta\text{-CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$;或二水硫酸钙 $\text{-CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。粘结性粉末可与支架在围术期结合,或者其可用形成支架的带涂层颗粒进行预包装。粘结性粉末可以在支架的约 10 重量%到约 50 重量%范围内的量存在。优选地,粘结性粉末以支架的约 20 重量%到约 30 重量%的量存在。

[0076] 根据另一个实施例,接合剂是基于聚合物的组合物,诸如亲水性聚合物。此类聚合物可以是天然或合成来源的,并且其可包括凝胶、水凝胶、交联聚合物或它们的共混物和混合物。形成凝胶或水凝胶的含水聚合物在本领域中为人们所熟知,并且其包括例如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇以及泊洛沙姆(其为聚氧乙烯和聚氧丙烯的共聚物)。根据一个实施例,接合剂可包括基于聚亚烷基氧的组合物,例如官能化的聚亚烷基氧化物。优选的官能化的聚亚烷基氧的一个示例是多官能的交联聚亚烷基氧化物。合适的多官能的交联聚亚烷基氧化物在美国专利 5,874,500 和美国专利申请公开 2008/0253987 中有所描述,上述两个专利据此全文以引用的方式并入。根据另一个实施例,接合剂是基于蛋白质或多糖的凝胶或水凝胶。形成凝胶或水凝胶的蛋白质在本领域中为人们所熟知,并且其可包括例如胶原蛋白、弹性蛋白、血纤维蛋白、白蛋白或丝绸蛋白质。形成凝胶或水凝胶的多糖在本领域中为人们所熟知,并且其可包括例如藻酸酯、脱乙酰壳多糖、透明质酸盐、乙酰肝素、葡聚糖、糊精、聚右旋糖、纤维素衍生的聚合物(诸如羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素,等等)。

[0077] 基于藻酸酯的水凝胶尤其优选为水凝胶。藻酸酯主要以其钙、镁和钠盐的形式天然存在于海藻中。其是由甘露糖醛酸和古洛糖醛酸的较长均聚区域与交替的甘露糖醛酸/古洛糖醛酸结构的区域穿插分布而构成的嵌段共聚物。通常,当甘露糖醛酸和甘露糖醛酸/古洛糖醛酸区域向聚合物链提供柔韧性时,古洛糖醛酸区域提供藻酸酯的凝胶形成能力。藻酸酯的凝胶形成能力是聚合物链中古洛糖醛酸单体区域的功能。在藻酸酯链上的一个古洛糖醛酸区域可经由多价离子诸如例如镁或钙被交联到在另一条链上的另一个类似的区域。阳离子为聚合物链提供连接区,导致藻酸酯的胶凝作用。根据本公开,在涂层包括硫酸钙的情况下,藻酸酯是尤其优选的,因为存在于带涂层颗粒的硫酸钙粒子中的钙离子可以相对迅速的速率为如上所述的藻酸酯交联提供钙离子源。这样可导致藻酸酯凝胶通过凝胶聚合物的一般物理特性以及通过化学机制,同时将支架物理地维持在植入位点,以该化学机制藻酸酯可以通过存在于带涂层颗粒的涂层中的钙交联并且与该存在于带涂层颗粒的涂层中的钙交联。在适于用作接合剂的水性溶液中,藻酸酯含量可以在约 0.1%到约 5%的范围内,并且优选的在约 0.5%到约 2%的范围内。

[0078] 根据另一个实施例,支架可与活性剂或药剂结合,该药剂可有利于新骨的生长,或者提供其他治疗效果诸如例如,减少的炎症反应、抗微生物治疗、抗癌治疗或疼痛减轻。

[0079] 适用于促进新骨生长的活性剂可以是成骨的、骨诱导的,或两者。适用于促进新骨生长的活性剂的一些示例包括与骨的形成、愈合和修复相关的自体移植、骨髓穿刺液、间充质干细胞、祖细胞、前成骨细胞以及蛋白质或多肽。蛋白质的示例包括骨形态发生蛋白质(BMP)、成骨蛋白质(OP)、转化生长因子(TGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)以及某些骨诱导小分子,诸如在据此全文以引用方式并入的美国专利 13/404,097 中公开的那些小分子。某些优选的骨形态发生蛋白质包括 BMP-2 和 BMP-7。

[0080] 适用于提供附加类型的治疗效果的活性剂可包括例如抗生素、止痛药以及癌症治疗药物。此外,本文列出的活性剂可根据需要以任何合适的组合彼此混合。

[0081] 根据本公开,形成用于骨修复的三维生物可吸收性陶瓷支架的方法包括:

[0082] 将如先前所述的根据本公开的生物可吸收性陶瓷组合物植入到位点;

[0083] 使组合物与接合剂接触;以及

[0084] 形成三维生物可吸收性陶瓷支架,其在陶瓷组合物的相邻颗粒的外壁间具有互连的孔隙网络。

[0085] 该方法还可包括与活性剂接触的这一可选步骤。

[0086] 根据一个实施例,生物可吸收性陶瓷组合物的带涂层颗粒可以被植入到位点(例如,骨间隙),并且随后在位点处与接合剂接触。根据一个实施例,植入步骤包括注入到位点,并且在另选的实施例中,植入步骤包括手动施加到位点。接触也可包括与含水介质接触。根据另一个实施例,带涂层颗粒、接合剂、以及任选的含水介质可在植入步骤之前混合到一起。

[0087] 通常,各个组分被混合到浆液或其他胶态类型的混合物中,并且然后经由注射器植入或其他类型的注射设备手动放置在位点中。应当理解,在一些实施例中,例如,在接合剂是具有约 1% 的藻酸酯含量的水性溶液的情况下,接合剂也用作含水介质。任选地,接触活性剂的步骤可在该过程中的其他点处发生。根据一个实施例,活性剂可在植入之后与支架接触。根据另一个实施例,活性剂可在形成支架的步骤之前与组合物接触。根据另一个实施例,活性剂可在如先前所述的植入之前与前述组分混合。应当理解,活性剂可在接触之前作为独立组分被包含、以及与其他组分中的任一种混合。例如,活性剂可在与支架或其他组分接触之前被溶解在含水介质内。此外,可用于形成支架的单独单元的接触或组合(即,生物可吸收性陶瓷组合物、接合剂和/或含水介质,和/或活性剂)能够同时在位点处并在植入之前以任一种可能的排列或顺序进行,使得在接触和植入、或者植入和接触之后,形成在陶瓷组合物的相邻颗粒的外壁间具有互连的孔隙网络的三维生物可吸收性陶瓷支架。

[0088] 根据本公开,生物相容性陶瓷组合物可被保存和/或以合适的递送流体被递送到植入位点。根据一个实施例,递送流体可将组合物维持在存储稳定的状态,直到植入。递送流体也可将组合物维持在适用于注入和/或手动成形或操纵的可流动稠度(例如,油灰)。在生物相容性陶瓷组合物包括递送流体的情况下,植入步骤也可包括将生物相容性陶瓷组合物注入到位点。根据另一个实施例,在生物相容性陶瓷组合物包括递送流体的情况下,植入步骤可包括手动植入生物相容性陶瓷组合物。递送流体允许粒状陶瓷组合物接近油灰样的稠度,这允许陶瓷组合物被手动成形为接近植入位点的形状。

[0089] 在本公开的实施例中,在涂层的至少一部分对于后续的液压式反应是反应性的情

况下,优选的是递送流体是非水的生物相容性介质,从而在植入之前阻止任何液压式反应发生。合适的候选物包括丙三醇(即甘油)、n-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、2-吡咯烷酮、低分子量的聚乙二醇类(诸如PEG 400)以及低分子量的泊洛沙姆(诸如泊洛沙姆 124)或此类的组合。此外,在本领域中为人们所熟知的水不溶性的有机液体可被用作合适的递送流体。因此,示例性有机液体的非限制性列表包括:三醋酸甘油酯、三丁酸甘油酯、甘油三油酸酯、甘油二油酸酯、甘油单油酸酯、酰基辛酰癸酸酯、油酸癸酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、油酸、油醇、油酸酯、短链的三甘油酯、中链的三甘油酯、丙二醇的短链和中链的脂肪酸酯、乙基苯甲酰乙酸酯、丁酸乙酯、丁酸乙基乙酸酯、油酸乙酯、己酸乙酯、辛酸乙酯、癸酸乙酯、月桂酸乙酯、乙酰丙酸乙酯、肉豆蔻酸乙酯、棕榈酸乙酯、亚油酸乙酯、硬脂酸乙酯、蓖麻酸、亚油酸、亚麻酸、花生酸、油酸、花生酸乙酯、 α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚、苧醇、苯甲酸苧酯、二乙基丁基丙二酸酯、二甘醇二丁醚、乙基丙二酸二乙酯、苯基丙二酸二乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、二乙基癸二酸酯、辛二酸二乙酯、琥珀酸二乙酯、马来酸二丁酯、邻苯二甲酸二正丁酯、卵磷脂、石蜡油、凡士林、液体石蜡、癸二酸的酯、特别是癸二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二异丙酯以及癸二酸二辛酯。

[0090] 实例 1

[0091] 在具有 1 升混合容器的 TMG 高剪切制粒机 (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ) 中,预混合 50g 的半水硫酸钙 (CSH) (JT Baker) 和 200g 的 chronOS 颗粒 (β -TCP, 0.5-0.7mm) (Lot#2162065, Synthes USA, LLC)。以 8g/min 的速率将 25g 水递送到混合容器中。将搅拌器设定为 150rpm,并且将切碎机设定为 300rpm。涂覆过程具有 10 分钟的持续时间。在该涂覆过程中,CSH 与水反应并且转变成二水硫酸钙 (CSD)。在涂覆之后,将带涂层粒子转移到高压釜安全瓶并且在 135°C 和 15psi 下高压消毒 10 分钟。高压消毒步骤将 CSD 的一部分转变成 CAH。然后将颗粒冻干以除去从高压消毒步骤中剩余的多余水分。用 XRD、BET、显微计算机断层扫描 (micro-CT) 和 SEM 分析所得的带涂层颗粒 (Lot#001-2)。

[0092] 实例 2

[0093] 在具有 1 升的混合容器的 TMG 高剪切制粒机 (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ) 中,预混合 125g 的半水硫酸钙 (CSH) (JT Baker) 和 125g 的 chronOS 颗粒 (β -TCP, 0.5-0.7mm) (Lot#2162065, Synthes USA, LLC)。以 8g/min 的速率将 38g 的水递送到混合容器中。将搅拌器设定为 150rpm,并且将切碎机设定为 300rpm。涂覆过程具有 10 分钟的持续时间。在该涂覆过程中,CSH 与水反应并且转变成二水硫酸钙 (CSD)。在涂覆之后,将带涂层粒子转移到高压釜安全瓶并且在 135°C 和 15psi 下高压消毒 10 分钟。高压消毒步骤将 CAD 的一部分转变成 CAH。然后将颗粒冻干以除去从高压消毒步骤中剩余的多余水分。用 XRD、BET、micro-CT 以及 SEM 分析所得的带涂层颗粒 (Lot#002)。

[0094] 实例 3

[0095] 在具有 1 升的混合容器的 TMG 高剪切制粒机 (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ) 中,预混合 100g 的半水硫酸钙 (CSH) (P/N#1463-07 JT Baker) 和 150g 的 chronOS 颗粒 (β -TCP, 1.4-2.8mm) (Lot#2140202 Synthes USA, LLC)。以 8g/min 的速率将 34g 的水递送到混合容器中。将搅拌器设定为 150rpm,并且将切碎机设定为 300rpm。涂覆过程具有 10 分钟的持续时间。在该涂覆过程中,CSH 与水反应并且转变成二水硫酸钙 (CSD)。在涂覆之后,将带涂层粒子转移到高压釜安全瓶并且在 135°C 和 15psi 下高压消毒 10 分钟。高

压消毒步骤将 CSD 的一部分转变成 CSH。然后将颗粒冻干以除去从高压消毒步骤中剩余的多余水分。用 XRD、BET 以及 SEM 分析所得的带涂层颗粒 (Lot#005)。

[0096] 实例 4

[0097] 在具有 1 升的混合容器的 TMG 高剪切制粒机 (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ) 中, 预混合 100g 的半水硫酸钙 (CSH) (P/N#1463-07 JT Baker) 和 150g 的磷灰石颗粒 (Lot#HA-522, Synthes USA, LLC)。以 8g/min 的速率将 24g 的水递送到混合容器中。将搅拌器设定为 150rpm, 并且将切碎机设定为 300rpm。涂覆过程具有 12 分钟的持续时间。在该涂覆过程中, CSH 与水反应并且转变成二水硫酸钙 (CSD)。在涂覆之后, 将带涂层粒子转移到高压釜安全瓶并且在 135°C 和 15psi 下高压消毒 10 分钟。高压消毒步骤将 CSD 的一部分转变成 CSH。然后将颗粒冻干以除去从高压消毒步骤中剩余的多余水分。用 XRD、BET 以及 SEM 分析所得的带涂层颗粒 (Lot#008-XL-8)。

[0098] 实例 5

[0099] 在 1 升的混合容器的 TMG 高剪切制粒机 (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ) 中, 预混合 37.97g 的 α -TCP (Synthes 40-0014, Lot#2000422)、5.55g 的方解石 (Synthes 10-0074, Lot#0405004) 以及 1.48g 的 MCPM (Synthes 40-0012, Lot#1999925) 的 CaP 粉末混合物和 180g 的 β -TCP 颗粒 (Synthes chronOS, 0.5-0.7mm, Lot#1010012)。以 6g/min 的速率将 22.5g 的 4% 的七水磷酸氢二钠水性溶液递送到混合容器中。将搅拌器设定为 150rpm, 并且将切碎机设定为 300rpm。涂覆过程具有 10 分钟的持续时间。在该涂覆过程中, 粉末混合物和 β -TCP 颗粒的表面与水反应, 在 β -TCP 颗粒上得到磷酸钙涂层。在涂覆之后, 将带涂层粒子分成两部分, 将一部分直接冻干 (Lot#N02_Lyo), 并将第二部分在 135°C 和 15psi 下高压消毒 10 分钟, 并且然后冻干 (Lot#N02_AC)。用 SEM 评估来自两批以及 chronOS 对照的颗粒。

[0100] 实例 6: 干燥流量 (流动性) 测量

[0101] 该测试的目的是评估实例 1、2 和 5 的带涂层颗粒单独针对不带涂层的 chronOS 颗粒、此外针对具有用于相应涂料的钙粒子的不带涂层的颗粒 (即用于示例 1 和 2 的硫酸钙粒子和用于示例 5 的 α -TCP、方解石、MCPM) 的干燥流量。该测试使用经修改的流动性测试进行, 该测试按照用于塑性材料的表观密度、体积系数和流动性的 ASTM D195-96 (2010) 标准测试方法进行。

[0102] 器械:

[0103] 1. Kimax 58 玻璃漏斗: 在底部处的开口: 4.90mm (ID); 在顶部处的开口: 88.00mm (ID)。

[0104] 2. 100mL Pyrex 玻璃圆筒,

[0105] 3. 实验台

[0106] 4. 数字计时器。

[0107] 将玻璃漏斗安装在试验台上。对于每个样品, 称出 ~ 50g (记录每个样品的实际质量), 并且将其倾注到底部开口闭合的漏斗中。在漏斗底部开口打开的同时启动数字计时器。允许样品从漏斗自由移动, 并且在最后的样品离开漏斗的瞬间关闭计时器。阅读带刻度的量筒来记录样品的最终体积, 并且还记录通过漏斗的样品的质量。

[0108] A. 实例 1 和 2 的流动性测试

[0109] 材料：

[0110] 1. 半水硫酸钙粉末 (CSH), JT Baker, P/N#1463-07)

[0111] 2. chronOS 颗粒, 0.5-0.7mm (Lot#2162065, Synthes USA, LLC)

[0112] 3. 带涂层颗粒, Lot#001-2 (实例 1)

[0113] 4. 带涂层颗粒, Lot#002 (实例 2)

[0114] 在本研究中测试的样品在表 1 中被列出。每个样品运行 3 次。干燥流量计算如下：

[0115]

$$\text{干燥流量} = \frac{\text{干燥样品质量}}{\text{时间}}$$

[0116] 表 1. 结果表

[0117]

样品	CSH, wt%	干燥流量, g/min
chronOS	0%	64.28 ± 0.82
1% CSH	1%	72.44 ± 1.00
5% CSH	5%	85.70 ± 2.50
10% CSH	10%	90.90 ± 0.01
20% CSH	20%	102.30 ± 1.99
30% CSH	30%	105.04 ± 5.70
40% CSH	40%	97.28 ± 9.50
50% CSH	50%	不可流动的
Lot#001-2	32%	163.73 ± 5.05
Lot#002	48%	123.33 ± 2.87

[0118] 结果表明, 将 CSH 粉末添加到 chronOS 颗粒有利于颗粒的流动并以 1% 至多达 40% 的 CSH 含量增加干燥流量。然而, 在具有 50% CSH 下, CSH 和 chronOS 的混合物不再能够流过用于该研究的漏斗。

[0119] 带涂层颗粒相对于不带涂层的 chronOS 具有增加的干燥流量, 并且其还具有比 CSH : chronOS 的混合物大的干燥流量。使用具有 Tukey 事后分析 (Minitab 15) 的单因素方差分析 (95% 置信区间), 据发现, 两种带涂层颗粒样品的干燥流量与在该研究中测试的不带涂层的 chronOS 以及全部 CSH : chronOS 混合物样品明显不同。相对于不带涂层的 chronOS 颗粒以及硫酸钙粉末与 chronOS 颗粒的混合物这两者, 带涂层颗粒具有更高的干燥流量。

[0120] 在该研究中的测试方法是根据用于粉末状和 / 或粒状塑性材料的 ASTM D1895-96 (2010) 修改的。然而,流动性的基本理论,即标准量的材料流过指定尺寸的漏斗所需的时间的测量,也对陶瓷颗粒和粉末有效。因此,类似的测试设备被用于评估样品的干燥流量。

[0121] 用于该研究的漏斗尺寸不同于 ASTM 标准。然而,在该研究中评估的所有样品均使用包括漏斗在内的相同实验设备来测试。因此,被测试的不同样品的干燥流量指示不同样品的流动行为的可测量差异。

[0122] B. 实例 5 的流动性测试

[0123] 材料:

[0124] 1. chronOS 颗粒, 0.5-0.7mm (Lot#1010030, Synthes USA, LLC)

[0125] 2. 磷酸钙 (CaP) 粉末混合物, 其由下列物质构成:

[0126] a. α -TCP (Synthes 40-0014, Lot#2000422)

[0127] b. 方解石 (Synthes 10-0074, Lot#0405004)

[0128] c. MCPM (Synthes 40-0012, Lot#1999925)

[0129] 3. 带涂层颗粒, Lot#N02_AC (实例 5)

[0130] 4. 带涂层颗粒, Lot#N02_Lyo (实例 5)

[0131] 在该研究中测试的样品在表 2 中列出。每个样品运行 3 次。干燥流量被计算如下:

[0132]

$$\text{干燥流量} = \frac{\text{干燥样品质量}}{\text{时间}}$$

[0133] 表 2. 结果表

[0134]

样品	CaP 混合物, wt %	干燥流量, g/min
chronOS	0%	83.70 ± 8.43
10% CaP 混合物	10%	106.16 ± 2.99
20% CaP 混合物	20%	98.60 ± 11.58
30% CaP 混合物	30%	非流动的
100% CaP 混合物	100%	非流动的
带涂层颗粒, Lot#N02_Lyo	~ 20%	163.22 ± 2.50
带涂层颗粒, Lot#N02_AC	~ 20%	152.79 ± 1.72

[0135] 结果表明,将 CaP 粉末混合物添加到 chronOS 颗粒有利于颗粒的流动并以多至 20% 的 CaP 粉末含量增加干燥流量。然而,随着 CaP 粉末的量增加,混合物不再能够流过用于本研究的漏斗,这是因为小 CaP 粒子使漏斗堵塞。

[0136] 相对于不带涂层的 chronOS,带涂层颗粒具有增大的干燥流量,并且其也具有比 CaP 粉末:chronOS 的混合物大的干燥流量。使用具有 Tukey 事后分析 (Minitab 15) 的单因素方差分析 (95% 置信区间),据发现,两种带涂层颗粒样品的干燥流量显著高于不带涂层的 chronOS 以及 CaP 粉末:chronOS 混合物样品 (p 值 = 0.000)。据发现两种带涂层颗粒组的干燥流量没有差别。

[0137] 实例 7

[0138] 将在实例 5 中获得的两批颗粒与 α -TCP (Synthes 40-0014, Lot#2000422)、方解石 (Synthes 10-0074, Lot#0405004) 以及 MCPM (Synthes 40-0012, Lot#1999925) 的 CaP 粉末混合物以 60 : 40 的质量比混合。chronOS 颗粒 (0.5-0.7mm, Lot#1010030, Synthes) 用作对照物,其也与相同的磷酸钙粉末混合物混合。3.87wt% 的七水磷酸氢二钠水性溶液用作所有组的水化液。将样品放置在压痕样品架上,并且然后放置在 37°C 的磷酸盐缓冲盐水 (PBS, pH7.4) 中。

[0139] 参考图 1,在机械测试仪 (MTS, Eden Prairie, MN) 上使用的经修改的 Gilmore 针法测量压痕力以评估定形行为。以 15.24mm/min 的速率将压头加载 1.27mm 到样品中。测量样品的三次独立运行 ($n = 3$)。峰值载荷指示样品对压头的阻抗,并且因此用作样品定形行为的测量。具有 Tukey 事后分析的单因素方差分析 (95% CI) 指出 p 值 = 0.000,并且两个带涂层颗粒组具有比不带涂层的 β -TCP 颗粒的对照组高的压痕力。

[0140] 实例 8

[0141] 在该实例中存在 β -TCP 颗粒上的多层 CaP 涂层。通过多种工艺将如上所述的相同 CaP 粉末混合物涂覆到 β -TCP 颗粒 (Synthes chronOS, 0.5-0.7mm, Lot#1010012) 上。

[0142] 对于涂层的第 1 层,在具有 1 升的混合容器的 TMG 高剪切制粒机 (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ) 中,预混合 37.97g 的 α -TCP (Synthes 40-0014, Lot#2000422)、5.55g 的方解石 (Synthes 10-0074, Lot#0405004) 以及 1.48g 的 MCPM (Synthes 40-0012, Lot#1999925) 的 CaP 粉末混合物和 180g 的 chronOS。以 6g/min 的速率将 22.5g 的 4% 的七水磷酸氢二钠水性溶液递送到混合容器中。将搅拌器设定为 150rpm,并且将切碎机设定为 300rpm。涂覆过程具有 10 分钟的持续时间。在该涂覆过程中,粉末混合物和 β -TCP 颗粒的表面与水反应,在 β -TCP 颗粒上得到磷酸钙涂层。在涂覆之后,将带涂层粒子冻干 (Lot#N03-1),并且拍摄颗粒的 SEM 图像。

[0143] 对于涂层的第 2 层,在具有 1 升的混合容器的 TMG 高剪切制粒机 (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ) 中,预混合 7.97g 的 α -TCP (Synthes 40-0014, Lot#2000422)、5.55g 的方解石 (Synthes 10-0074, Lot#0405004) 以及 1.48g 的 MCPM (Synthes 40-0012, Lot#1999925) 的 CaP 粉末混合物和 180g 的一个带涂层颗粒 (Lot#N03-1)。以 6g/min 的速率将 22.5g 的 4% 的七水磷酸氢二钠水性溶液递送到混合容器中。将搅拌器设定为 150rpm,并且将切碎机设定为 300rpm。涂覆过程具有 10 分钟的持续时间。在该涂覆过程中,粉末混合物和涂覆颗粒的表面与水反应,在 β -TCP 颗粒上得到另外的磷酸钙涂层。在涂覆之后,将带涂层粒子冻干 (Lot#N03-2),并且拍摄颗粒的 SEM 图像。

[0144] 对于涂层的第 3 层,在 1 升的混合容器中的 TMG 高剪切制粒机 (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ) 中,预混合 7.97g 的 α -TCP (Synthes 40-0014, Lot#2000422)、5.55g 的方解石 (Synthes 10-0074, Lot#0405004) 以及 1.48g 的 MCPM (Synthes 40-0012,

Lot#1999925) 的 CaP 粉末混合物和 180g 的两层带涂层颗粒 (LotN03-2)。以 6g/min 的速率将 22.5g 的 4% 的七水磷酸氢二钠水性溶液递送到混合容器中。将搅拌器设定为 150rpm, 并且将切碎机设定为 300rpm。涂覆过程具有 10 分钟的持续时间。在该涂覆过程中, 粉末混合物和涂覆颗粒的表面与水反应, 在 β -TCP 颗粒上得到第三层磷酸钙涂层。在涂覆之后, 将带涂层粒子冻干 (Lot#N03-3), 并且拍摄颗粒的 SEM 图像。

[0145] 实例 9

[0146] 预混合 6g 的 Lot#N02_AC 颗粒 (实例 5) 与 4g 的 CaP 粉末混合物 (大约 2.1g 的 α -TCP、1.5g 的方解石、0.4g 的 MCPM), 并且添加 3g 的甘油 (光谱 G1015, Lot#2BI0131), 并将整个混合物然后放置在高速搅拌器 (型号: DAC600.1FVZ, FlackTek, Landrum, SC) 中以 1000rpm 进行 2 个 60 秒循环。形成具有类似油灰的稠度的均匀混合物。将样品放置于压痕样品架中, 并且然后放置在 37°C 的 PBS (pH7.4) 中 16 小时。在 MTS 上以 15.24mm/min 的速率在进入样品中 1.27mm 的距离处测量到 (如实例 7 所述的) 压痕力为 (98.23 ± 0.31) lbf。

[0147] 尽管已根据若干实施例阐述了本公开, 然而应当理解, 在不脱离例如随附权利要求书所指示的本公开实质和范围的条件下, 可对本文作出各种改变、替代、及更改。因此, 应当理解, 本公开的范围不旨在被限于本文所述的工艺、制造、物质组合物、过程和步骤的具体实施例。例如, 除非另外指明, 否则以上根据一个实施例所述的各种特征可结合到其他实施例。

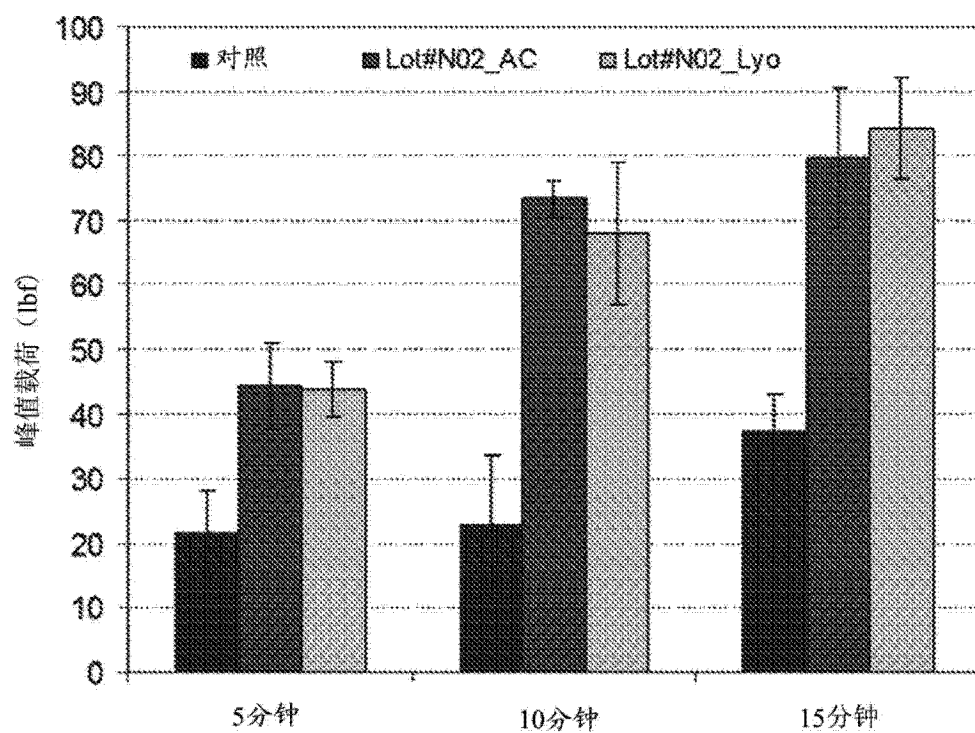


图 1