



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101636185 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 10

(21) 申请号 200780037354. 1

A61L 27/40(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 08. 23

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

06291352. 0 2006. 08. 24 EP

60/839, 697 2006. 08. 24 US

I. Khairoun et al.. Improvement of Porosity of a Calcium Phosphate Cement by Incorporation of Biodegradable Polymer Microspheres. 《Key Engineering Materials》. 2005, 第 284-286 卷第 129-132 页.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009. 04. 07

审查员 李瑶琦

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2007/002422 2007. 08. 23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/023254 EN 2008. 02. 28

(73) 专利权人 格拉夫蒂斯公司

地址 法国普罗旺斯地区艾克斯

专利权人 南特大学

(72) 发明人 I·基艾鲁 P·魏斯 J-M·布莱

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 焦丽雅

(51) Int. Cl.

A61L 24/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书13页 附图3页

(54) 发明名称

大孔性和高吸收性磷灰石型磷酸钙粘固粉

(57) 摘要

本发明涉及新型粘固粉粉末,其包括有机组分和无机组分,有机组分包括一种或多种生物相容性和生物再吸收性聚合物,无机组分包括一种或多种钙的磷酸盐化合物。本发明还涉及通过所述粘固粉粉末与液相混合并固结得到的磷灰石型CPC。

1. 可用作骨粘固粉的粘固粉粉末,其包括有机组分和无机组分,有机组分由一种或多种生物相容性和生物再吸收性聚合物组成,无机组分由一种或多种钙的磷酸盐化合物组成,其中所述生物相容性和生物再吸收性聚合物选自多糖及其盐,且呈微粒子形式,其中所述骨粘固剂包括至少 70% 的 α -TCP。

2. 权利要求 1 的粘固粉粉末,其中所述多糖是纤维素醚。

3. 权利要求 2 的粘固粉粉末,其中所述纤维素醚选自羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素。

4. 权利要求 1 的粘固粉粉末,其中所述微粒子的直径为 20 到 300 微米。

5. 权利要求 1-4 任一项的粘固粉粉末,其中所述微粒子是微球或微囊。

6. 权利要求 5 的粘固粉粉末,其中所述微球或微囊囊封有蔗糖,葡萄糖,水,气体,抗生素,抗炎药,抗癌药,抗骨质疏松症药,生长因子或其混合物。

7. 权利要求 1 到 4 之一的粘固粉粉末,其中所述钙的磷酸盐化合物选自羟基磷灰石、无定形磷酸钙、磷酸一钙一水化物、磷酸二钙二水合物、无水磷酸二钙、沉淀磷灰石或缺钙磷灰石、 α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙、磷酸四钙及其混合物。

8. 权利要求 7 的粘固粉粉末,其中所述钙的磷酸盐化合物选自 α -磷酸三钙、磷酸一钙一水化物、磷酸二钙二水合物及其混合物。

9. 权利要求 1 到 4 之一的粘固粉粉末,其中无机组分由 α -磷酸三钙和磷酸二钙二水合物组成。

10. 权利要求 1 到 4 之一的粘固粉粉末,其中聚合物的量为粉末总量的 1% 到 5%。

11. 权利要求 1 到 4 之一的粘固粉粉末,由 α -磷酸三钙、磷酸二钙二水合物和羟丙基甲基纤维素的混合物组成。

12. 通过权利要求 1 到 11 任一项的粉末粘固粉与液相混合并固结得到的磷灰石型磷酸钙粘固粉。

13. 权利要求 12 的磷灰石型磷酸钙粘固粉,其中液相是 NaCl 溶液、 Na_2HPO_4 水性溶液或 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 水性溶液。

14. 权利要求 12 到 13 之一的磷灰石型磷酸钙粘固粉,其中液相 / 粉末粘固粉比为 0.3 到 0.6 毫升 / 克。

15. 权利要求 14 的磷灰石型磷酸钙粘固粉,其中液相 / 粉末粘固粉比为 0.4 毫升 / 克。

16. 权利要求 12 到 13 之一的磷灰石型磷酸钙粘固粉,其是可注射型的。

17. 权利要求 12 到 13 之一的磷灰石型磷酸钙粘固粉,进一步包括一种或多种选自以下的成分:抗生素,抗炎药,抗癌药,抗骨质疏松症药,生长因子。

18. 权利要求 12 到 17 任一项的磷灰石型磷酸钙粘固粉在制备用于治疗由外伤引起的或与骨质疏松症有关的骨缺损或骨断口的药物中的应用。

19. 权利要求 12 到 17 任一项的磷灰石型磷酸钙粘固粉作为组织工程用支架的体外或离体应用。

20. 权利要求 12 到 17 任一项的磷灰石型磷酸钙粘固粉用于制造牙齿移植物或骨移植物的体外或离体应用。

21. 牙齿移植物或骨移植物,其由权利要求 12 到 17 任一项的磷灰石型磷酸钙粘固粉的模塑物组成。

大孔性和高吸收性磷灰石型磷酸钙粘固粉

技术领域

[0001] 本发明涉及可用作骨粘固粉的具有高抗压强度的大孔性和高吸收性磷灰石型磷酸钙粘固粉。

背景技术

[0002] 骨是生物聚合物（主要是胶原）和无机组分（被称作碳羟基磷灰石，可用 $(Ca, Mg, Na, M)_{10}(PO_4, CO_3, HPO_4)_6(OH, Cl)_2$ 近似表示）的复合物。

[0003] 迄今为止，已经使用各式各样的移植材料用于骨的修复、恢复和增强。最常使用的移植材料包括自体骨、合成聚合物和惰性金属。使用这些材料的方案具有显著的缺点，可包括患者疼痛，手术期间感染的危险，缺乏生物相容性，费用高，和被插入的硬件可进一步损伤骨的危险。因此，生物材料科学家的主要目的是开发可用作这些骨骼修复用常规技术替代物的新的骨替代物。

[0004] 骨粘固粉，诸如基于聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）的粘固粉，在避免使用固体移植材料方面提供了某些优点，但是也具有若干缺点。已知甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸对生命组织具有刺激性，并且当 PMMA 基粘固粉在体内固化时，产生自由基，其可损伤周围组织。另外，这些材料的聚合反应是高度放热的，并且在固化期间产生的热可损伤组织。

[0005] 作为可能的助恢复性材料的磷灰石型粘固粉或磷酸钙粘固粉（CPC）的概念和潜力优点首先由 LeGeros 等人在 1982 年提出（"Apatitic Calcium Phosphates: Possible Restorative Materials", J Dent Res 61(Spec Iss):343）。

[0006] 目前有几种 CPC 市售商品。CPC 具有以下优点：可展性允许其与缺陷的部位和形状相适合。可注射型磷酸钙粘固粉的引入大大地改善了粘固粉的处理和递送并且开辟了 CPC 的新的应用领域。

[0007] CPC 系统包括粉末组分和液体组分。粉末组分通常包括与或未与另外的钙盐化合物的一种或多种钙的磷酸盐。其它添加剂以少量被引入以调节固结时间，增加可注射性，降低内聚性或膨胀时间，和 / 或引入大孔性。

[0008] 液体组分可包括以下的一种或多种：盐水，去离子水，稀磷酸，稀有机酸（醋酸、柠檬酸、琥珀酸），磷酸钠（碱性或中性的），碳酸钠或碳酸氢钠，藻酸钠，碳酸氢钠，枸橼酸钠和 / 或硫酸软骨素钠。

[0009] 现有的市售的 CPC 具有一些缺点，诸如缺乏大孔性，生物再吸收速率缓慢，和抗压强度脆弱。这导致危险的应力性骨折。

[0010] 大孔性对于骨再生是非常重要的，因为其有利于材料的骨细胞集落化，血管生成，组织向内生长和材料再吸收。已经公开了若干种在 CPC 中引入大孔性的方法。

[0011] 其中一种方法包括通过提供酸（枸橼酸）和 $NaHCO_3$ 或将酸性磷酸钠（ NaH_2PO_4 ）溶液加入到 $NaHCO_3$ 而在酸和 $NaHCO_3$ 反应期间产生 CO_2 。

[0012] 其它方法也被推荐使用：引入可吸收性纤维例如聚催乳激素（polygalactin）；加入可溶性盐（例如氯化钙和氢氧化钠或氢氧化钾；加入造孔剂（例如，糖， $NaHCO_3$ ，钙盐）；

使用冷冻磷酸钠 (NaH_2PO_4) 溶液粒子。

[0013] WO2006030054 推荐通过加入表面活性剂并进行机械敲打或搅拌以形成提供微孔性的气泡使磷酸钙粘固粉发泡。

[0014] 发明概述

[0015] 因此,简要地讲,本发明涉及新型的粘固粉粉末,其包括有机组分和无机组分,有机组分包括一种或多种生物相容性和生物再吸收性聚合物,无机组分包括一种或多种钙的磷酸盐化合物。优选地,在与液相混合并固结后,该粘固粉得到具有大孔性大于 100 微米且抗压强度大于 10MPa 的磷灰石型磷酸钙粘固粉。本发明的粘固粉粉末可用作骨粘固粉。

[0016] 无机组分在溶于缺钙磷灰石内的液相之后发生沉淀。如此获得的磷灰石通过被微孔性所促进的化学过程和细胞代谢过程发生降解。

[0017] 有机组分的聚合物与液相接触时发生溶胀。固结后,聚合物与矿物部分成为一体。它们担当矿物颗粒之间的粘合剂并且赋予 CPC 以生物力学流变性和弹性。它们进一步的降解产生互相连通的通道和大孔。在磷灰石型粘固粉中互相连通的大孔允许该磷灰石型粘固粉通过生物液体溶解进行被动再吸收和通过破骨细胞的大孔集落化进行主动再吸收。

[0018] 本发明还涉及通过将所述粘固粉粉末与液相混合并固结而形成的磷灰石型 CPC。本发明的该 CPC 具有目前所公开的磷灰石型 CPC 所未表现出的大孔性并具有高的抗压强度。这些性质赋予特别的优点,如再吸收速率高并且弹性非常接近于天然骨。

[0019] 本发明的 CPC 可用于与骨修复、强化、重建、再生和骨质疏松症治疗有关的牙科和医学应用,还可用于药物递送,以及用作组织工程用支架。其它可能的牙科应用是:牙周缺损的修复,窦强化,上颌面重建,盖髓材料,腭裂修复,并且用作牙齿移植物的助剂。另外的医学应用包括大的骨缺损的修复,由外伤引起的骨折的修复,或与骨质疏松症有关的骨折的修复;用于脊柱融合,手术翻修,骨强化,和用于与癌治疗有关的骨重建。

[0020] 定义

[0021] 本文使用的定义“生物相容性”是指可被宿主的有机体充分地耐受并且其对宿主有机体的生物学功能不引发排斥反应、毒性反应、有害损坏或有害作用。

[0022] 本文使用的“生物再吸收性聚合物”是这样的聚合物,其降解产品可通过天然途径体内被代谢或从身体被排泄。

[0023] “粘固粉”由粉末状固相与液相混合而成的糊状物固结所得。

[0024] 粘固粉的“固结”是指由固相和液相混合而成的糊状物在室温或体温下的免处理(hand-off)自硬化。

[0025] “可注射型粘固粉”是指具有足够的流动性以流动通过具有几毫米(优选 1-5 毫米)直径的针的粘固粉糊状物。

[0026] “磷酸钙粘固粉”是指其中粉末状固相由钙的磷酸盐化合物或钙和/或磷酸盐化合物的混合物组成的粘固粉。

[0027] “磷灰石型”磷酸钙粘固粉以式 $\text{Ca}_{5x}(\text{PO}_4)_{3x}, (\text{OH}, \text{Cl}, \text{F})_x (x > 1)$ 所示的六方晶系结晶。

[0028] 磷酸钙据称是没有晶体结构的“无定形”。

[0029] “大孔”是指直径大于 100 微米的孔穴。“大孔性”是指包含直径大于 100 微米、优选为 100 到 300 微米的大孔的粘固粉的状态。

[0030] “大于 200 的大孔性”是指粘固粉的大孔具有大于 200 微米的平均直径。

[0031] “抗压强度”是指粘固粉样品在破裂时所承受的最大压力。其用 MPa[10^6 牛顿 / 平方米] 表示。

[0032] “微粒子”具有小于 1 毫米的直径。

[0033] 聚合物的“微球”是由同质聚合物基质形成的直径小于 1 毫米、优选从 100 到 300 微米、优选从 150 到 250 微米、更优选从 80 到 200 微米的微粒子。

[0034] 聚合物的“微囊”是由聚合物包层围绕储库构成的直径小于 1 毫米、优选从 100 到 300 微米、优选从 150 到 250 微米的空心微球。

[0035] “移植物”是指被引入到体内以部分地或完全地替换牙齿、连接、骨或软骨的物体。

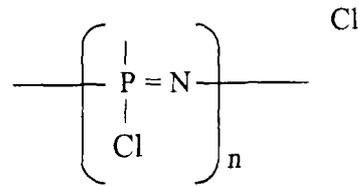
[0036] “最低程度的侵袭手术”是指不要求较大切口而仅有几厘米、优选小于 5 厘米的切口的手术技术。

[0037] 树枝型聚合物是从一个具有至少三个活性部位的分子通过迭代过程产生的大型树枝状聚合物。

[0038] 多糖是由许多通过糖苷键连接的单糖构成的一类碳水化合物，诸如淀粉和纤维素。

[0039] 聚磷腈具有以下的 $n > 1$ 的通式。

[0040]



[0041] 发明详述

[0042] 本发明的第一个目的是粘固粉粉末，其包括有机组分和无机组分，有机组分包括一种或多种生物相容性和生物再吸收性聚合物，无机组分包括一种或多种钙的磷酸盐化合物。该粉状粘固粉与液相固结形成磷灰石型磷酸钙粘固粉，该磷灰石型磷酸钙粘固粉具有的大孔性大于 100 微米、优选从 100 到 300 微米、最优选从 200 到 300 微米，具有的抗压强度大于约 10MPa、优选大于约 20MPa、最优选大于约 25MPa。

[0043] 优选地，该抗压强度通过在粘固粉粉末中包含约 0.1 到约 30%、优选约 0.5 到约 30%、更优选约 1 到约 10%、最优选约 1 到约 5% 的量的聚合物来实现。

[0044] 该大孔性通过在固结后与矿物部分成为一体的聚合物微粒子的降解来实现。优选地，聚合物微粒子的适当的直径为 20 到 300 微米、优选 50 到 250 微米、更优选 80 到 200 微米、最优选 100 到 200 微米。

[0045] 可用于本发明的生物相容性和生物再吸收性聚合物包括例如得自线性聚酯家族的聚合物诸如聚乳酸、聚乙醇酸或聚(ε)己内酯及其相关共聚物，例如以所有的丙交酯：乙交酯比率存在的丙交酯-乙交酯共聚物，并且可以是 L-丙交酯或 D, L-丙交酯；胶原，聚磷腈，树枝型聚合物和多糖；聚原酸酯，聚酐，聚二氧环己酮 (polydioxanone)，透明质酸和聚羟基丁酸酯及其盐及其混合物。

[0046] 聚磷腈、树枝型聚合物、多糖、聚(ε)己内酯及其盐及其混合物优选作为本发明的粘固粉粉末中的有机组分。这些粘固粉粉末除了其物理性质和良好抗压强度之外，还可

被制备为具有适当的再吸收速度、亲水性和溶解性。然后,这使得可以控制其再吸收性和 CPC 的接受支配的再吸收 - 置换。

[0047] 可用于本发明的聚磷腈优选选自:聚(羟基苯甲酸乙酯)磷腈(PN-EOB),聚(羟基苯甲酸丙酯)磷腈(PN-POB),聚[二(钠盐甲酸酯基苯氧基)磷腈](Na-PCPP),聚[二(钾盐甲酸酯基苯氧基)磷腈](K-PCPP),聚[二(丙氨酸乙酯)磷腈](poly[bis(ethylalanato)phosphazene])(PAIaP),聚[二(甲酸酯基苯氧基)磷腈](酸-PCPP),及其盐及其混合物。

[0048] 多糖及其盐及其混合物是在本发明的粘固粉粉末的有机组分中使用的更优选的聚合物。纤维素醚及其盐及其混合物是在本发明的粘固粉粉末的有机组分中的优选多糖,更优选选自羟丙基甲基纤维素(HPMC),羧甲基纤维素(CMC)。

[0049] 本发明的生物相容性和生物再吸收性聚合物可作为精细粉末、纤维或微粒子被使用。

[0050] 聚合物微粒子可以是微球或微囊,优选囊封有一种或若干种赋形剂,诸如蔗糖、葡萄糖、水,气体,诸如空气,或一种或若干种药理学活性物质,诸如抗生素、抗炎药、抗癌药、骨质疏松症药、生长因子及其混合物。囊封方法是本领域技术人员所公知的。

[0051] 优选地,所述聚合物微粒子是聚(ϵ)己内酯微球。

[0052] 有机组分基于本发明的粘固粉粉末的总重量按重量计为约 0.1 到约 30%,优选约 0.5 到约 30%,更优选约 1 到约 10%,最优选约 1 到约 5%。

[0053] 优选地,纤维素醚基于本发明的粘固粉粉末的总重量按重量计为约 0.1 到约 5%,优选约 1 到约 3%,更优选约 1 到约 2%。

[0054] 可用于本发明的钙的磷酸盐化合物包括羟基磷灰石(HA), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$;无定形磷酸钙(ACP), $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot \text{H}_2\text{O}$;磷酸一钙一水化物(MCPH), $\text{CaH}_4(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$;磷酸二钙二水合物(DCPD), $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,又称作透钙磷石;无水磷酸二钙(DCPA), CaHPO_4 ;沉淀磷灰石或缺钙磷灰石(CDA), $(\text{Ca}, \text{Na})_{10}(\text{PO}_4, \text{HPO}_4)_6(\text{OH})_2$; α -或 β -磷酸三钙(α -TCP, β -TCP), $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$;和磷酸四钙(TTCP), $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ 。

[0055] 容易再吸收的钙的磷酸盐化合物是优选的。

[0056] 包括一种或多种选自 α -TCP, β -TCP, ACP, MCPH, DCPA 及其混合物的钙的磷酸盐的无机组分是优选的。

[0057] 包括一种或多种选自 α -TCP、MCPH、DCPD 及其混合物的钙的磷酸盐的无机组分是更优选的。

[0058] 包括 α -TCP 的无机组分是更优选的。 α -TCP 由式 α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 表示。 α -TCP 在水性溶液中容易地转化成缺钙羟基磷灰石(CDA)。这一性质用于形成磷灰石型 CPC。

[0059] 在优选方案中,本发明的粘固粉粉末包括至少约 40%、优选约 50%、更优选约 60%、更优选约 70%、最优选约 80%的 α -TCP。

[0060] 在一个实施方案中,无机组分包括 α -TCP 和 ACP。在许多 CPC 中被使用的钙的磷酸盐化合物中,ACP 溶解性最大。ACP 可根据其中被并入的离子的不同而具有不同程度的溶解性(即,对于转化成其它的钙的磷酸盐化合物具有不同程度的稳定性或具有不同程度的敏感性(LeGeros 等人, (1973), "Amorphous calcium phosphates: synthetic and biological")。

[0061] 包括 α -TCP 和 DCPD、或 α -TCP 和 MCPM、或 α -TCP 和 DCPD 和 MCPM 的无机组分是

优选的。

[0062] 本发明的最优选的粘固粉粉末包括包含 α -TCP 和 DCPD、或 α -TCP 和 MCPM、或 α -TCP 和 DCPD 和 MCPM 的无机组分以及选自 HPMC 或 CMC 或聚(ϵ -己内酯)或其混合物的有机组分。

[0063] 无机组分还可包括锶(Sr)、镁(Mg)、镓或硫酸根离子。例如,使用硝酸锶 $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ 。这些离子的加入允许更好地控制固结和改善最终产品的溶解。

[0064] 本发明的第二个目的是作为由本发明的粘固粉粉末与液相混合并固结所得的最终产物的磷灰石型磷酸钙粘固粉,本发明的粘固粉粉末包括包含一种或多种生物相容性和生物再吸收性聚合物的有机组分和包含一种或多种钙的磷酸盐化合物的无机组分。本发明的 CPC 具有的大孔性大于 100 微米、优选 100 到 300 微米、最优选 200 到 300 微米,以及具有的抗压强度大于约 10MPa、优选大于约 20MPa、最优选大于约 25MPa。

[0065] CPC 的无机组分允许与天然骨紧密结合并具有成骨性质。有机组分允许在矿物基质内产生互相连通的大孔性并改善粘固粉的内聚性、弹性、流变性和可注射性。

[0066] 适当的液相包括以下的一种或多种:盐水,去离子水,稀磷酸,稀有机酸(醋酸、柠檬酸、琥珀酸),磷酸钠,碳酸钠或碳酸氢钠,藻酸钠,碳酸氢钠,硫酸软骨素钠, Na_2HPO_4 水性溶液和 / 或 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 水性溶液。

[0067] 水、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 水性溶液、 Na_2HPO_4 水性溶液、NaCl 溶液或枸橼酸钠溶液是优选的。例如,可使用 2-3 重量%的 Na_2HPO_4 在蒸馏水中的溶液或 0.9%的 NaCl 溶液。

[0068] 液相的 pH 应为 5 到 10, 优选 5 到 9, 最优选 5 到 7。

[0069] 优选地,液相 / 固相 (L/S) 比为约 0.25 到 0.7 毫升 / 克,更优选约 0.3 到 0.6 毫升 / 克,最优选约 0.4 毫升 / 克或约 0.5 毫升 / 克。

[0070] 固结时间,其可为约 10 到约 60 分钟、优选约 10 到约 30 分钟,根据粉末和液体组分的组成、粉末:液相的比、钙的磷酸盐组分的比例和粉末组分的粒子大小的不同而异。粘固粉的固结时间是粘固粉的重要性质。如果固结时间太短,则外科医生在粘固粉变硬之前来不及使用该粘固粉。如果固结时间太长,则外科医生必需等待直到其可以实施闭合伤口。

[0071] 在优选实施方案中,至少一种组分包括固结调节剂、固结加速剂或固结缓迟剂或二者。

[0072] 加速固结时间的非常有效的方法是在混合溶液中包含较大浓度的磷酸根离子。这可通过两种方式进行:(i) 在粘固粉制剂中加入粉末形式的可溶性磷酸盐。当与混合溶液接触时,磷酸盐溶解,并因此加速使用磷酸根的化学反应(勒夏特列原理)。(ii) 将可溶性磷酸盐预先溶解在混合的液相中。可溶性磷酸盐的实例是 Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 。在混合的液相中的典型浓度为 0.05 到 1.00M。另外的加速固结时间的方法是加入用于磷灰石结晶生长的晶种,因为固结反应的成核步骤是限制因素。通常可使用磷灰石晶体,优选缺钙羟基磷灰石或羟基磷灰石粉末。少量(几个重量百分比)足够强烈地降低固结时间。

[0073] 当固结时间太短时,可添加各种固结添加剂以增加固结时间。典型实例是抑制磷灰石晶体的成核和 / 或生长的化合物。常用实例是焦磷酸根、柠檬酸根或镁离子。一个特别感兴趣的化合物是碳酸钙。本领域技术人员通过常规实验可以获得适当的固结时间。

[0074] 优选地,本发明的 CPC 是可注射型的。实际上,最近几年中,骨质疏松性骨折事件

的发生急剧增加。鉴于充分治愈的不足并且老龄人口数目的增加,这一趋势预计会延续下去。骨质疏松性骨折通常很难修复,因为骨非常弱。因此,不可能插入螺钉以保持骨接合板。克服该问题的方法是将 CPC 注射进疏松骨内以强化骨。只有在粘固粉具有充分的可注射性时才有可能将 CPC 注射进疏松骨内。

[0075] 为了防止任何的粘固粉外渗进入骨周围的组织内,对粘固粉进行观测是非常重要的。最容易的方式是增加粘固粉的射线不透性,例如借助造影剂进行。例如,可使用钽、钛或钨的金属粉末。可优选使用在可部分被生物再吸收的粘固粉中的液体剂,诸如碘化合物如碘帕醇、碘海醇和碘曲仑。优选地,使用硫酸钡。

[0076] 十分常见的是,骨缺损不是由于外伤事件、而是由于疾病如骨肿瘤、感染等造成。在这些情况下,感兴趣的是将药物并入到粘固粉内,所述药物特别是药理学活性物质或生理活性物质,优选为抗生素,抗炎药,抗癌药,抗骨质疏松症药,肽和蛋白质诸如生长因子。由于磷酸钙粘固粉的结构及其溶解性,磷酸钙粘固粉能够在移植后的几天内缓慢释放活性成分进入环境内。这些活性成分还可被囊封在本发明的 CPC 的有机组分的生物相容性和生物再吸收性聚合物的微囊内。

[0077] 本发明的另一个目的是本发明的 CPC 作为组织工程用支架的体内、体外或离体应用。

[0078] 本发明的 CPC 还可在体内、体外或离体用于制造牙齿移植物或骨移植物。

[0079] 本发明的另外的目的是包含本发明的 CPC 的模塑物的牙齿移植物或骨移植物。

[0080] 本发明的另外的目的是本发明的可注射型 CPC 用于填充由外伤引起的或与骨质疏松症有关的骨缺损或骨断口内的应用。其包括手术步骤,但是本发明的可注射型 CPC 可到达体内难接近的部分并且适用于意在减少损伤和疼痛并同时加速功能恢复的最低程度的侵扰手术过程。该治疗方法包括通过针将本发明的可注射型 CPC 引入到骨缺损或骨断口内。

[0081] 本发明的另外的目的是本发明的可注射型 CPC 在制备用于治疗由外伤引起的或与骨质疏松症有关的骨缺损或骨断口的治疗的药物中的应用。

[0082] 例如,它们可以在经皮椎体成形术中被采用。其包括经皮穿刺方法以使胸部脊柱和腰部脊柱的椎骨的菱陷稳固和变直,胸部脊柱和腰部脊柱的菱陷是骨质疏松症的最常见的结果。

[0083] 在骨质疏松症过程中,很痛的椎骨菱陷可发生在胸部脊柱 (TSC) 和腰部脊柱 (LSC) 区域,这是由于骨骼构架的载重能力下降所导致。这导致椎骨发生不同程度的明显的畸形,甚至导致椎骨菱陷。这两种情况可容易地通过 X- 射线进行鉴别。甚至是完全的椎骨菱陷和整个脊柱的明显畸形也是可能的。

[0084] 在局部麻醉下,或者,如果需要,在全身麻醉下,将细的穿刺针插入到椎骨,例如,在 X- 射线的指导下进行。在椎骨的某个点 (所谓的椎弓根 (pedicle)),可使用针对骨进行无危险的穿刺。之后,借助穿刺针将液体骨粘固粉注射进椎骨内;在粘固粉硬化化,椎骨被稳固 (椎体成形术)。如果椎骨严重变形 (例如在楔型形状的情况下),在注射粘固粉之前将菱陷的椎骨弄直。因而借助穿刺针将球囊插入到椎骨内并且使用高压液体使球囊膨胀。在成功的弄直后,除去球囊并且用骨粘固粉填充所得的腔 (球囊扩张椎体后凸成形术)。

[0085] 附图简述

[0086] 图 1 :在使用由 α -TC(79%)、DCPD(10%)、MCPH(10%) 和 HMPC 组成的粘固粉粉末制备的 CPC 固结 24 小时后的扫描电子显微术 (SEM), 显示了主要直径为约 150 微米的大孔。

[0087] 图 2 :使用由 α -TCP(79%)、DCPD(10%)、MCPH(10%) 和 HMPC 组成的粘固粉粉末制备的 CPC 的反应的最终产品的 X 射线衍射谱。

[0088] 图 3 :在使用由 α -TCP(88%)、HMPC(1%) 和 DCPD(10%) (3a) 或 MCPH(10%) (图 3b) 组成的粘固粉粉末制备的 CPC 固结 24 小时后的扫描电子显微术 (SEM)。

[0089] 图 4 :在植入由 α -TCP(62%)、 CaHPO_4 (26%)、 CaCO_3 (8%) 和 HPMC(K15M)(4%) 组成的粘固粉粉末制备的 CPC 之后的 3 周, 兔股骨缺损的扫描电子显微术 (SEM)。

[0090] 图 5 :在植入由 α -TCP(51%)、 CaHPO_4 (20%)、 CaCO_3 (4%) 和聚(ϵ)己内酯微球(25%) 组成的粘固粉粉末制备的 CPC 之后的 3 周, 兔股骨缺损的扫描电子显微术 (SEM)。

[0091] 图 6 :在植入由 α -TCP(88%)、DCPD(5%)、MCPM(5%) 和 E4M(2%) 组成的粘固粉粉末制备的 CPC 之后的 6 周, 兔股骨缺损的扫描电子显微术 (SEM)。

[0092] 以下实施例用来说明和描述本发明的优选方案。

具体实施方案

[0093] 实施例 1 :聚(ϵ -己内酯)微球的制备

[0094] 将 1 克的聚(ϵ -己内酯)(**Tone®** P787, Union Carbide SA, France) 溶解在 15 毫升的 Recaptur 二氯甲烷 (Prolabo, France) 中。该溶液在甲基纤维素 (**Methocel®** A15LV premium EP, Colorcon, France) (0.75 克) 的水性溶液 (1 升) 中在 4°C 下在恒定振荡 (550rpm) 下乳化 90 分钟, 然后将所得的乳液加入到 1 升蒸馏水中, 然后将所得的悬浮液真空过滤, 然后微球用 1 升蒸馏水洗涤并在室温下干燥 24 小时。

[0095] 实施例 2 :囊封有水的聚(ϵ -己内酯)微囊的制备。

[0096] 使用与实施例 1 相同的过程制备囊封有水的聚(ϵ -己内酯)为囊, 不同之处是在乳化之前加水到聚合物内。

[0097] 实施例 3 :本发明的磷灰石型磷酸钙粘固粉的制备和表征

[0098] 无机组分包括 α -TCP。

[0099] 有机组分由囊封有水的聚(ϵ -己内酯)的微球或微囊组成。

[0100] 使用 Na_2HPO_4 的水性溶液 (3%) 作为液相。

[0101] 制备了具有不同的液相 / 粉末比 (L/P) ($0.32\text{mL} \cdot \text{g}^{-1} < \text{L/P} < 0.40\text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$) 和从 0 到 10% 的不同百分比的聚(ϵ -己内酯)微粒子的不同粘固粉。

[0102] 将无机组分和有机组分与液相混合并将混合物置于圆筒型模塑物中。15 分钟后, 将模塑物置于 37°C 的 0.9% NaCl 溶液中, 这些条件模拟体内条件。该盐溶液每三天进行更换。温育时间为一周或一个月。

[0103] 在温育时段后, 从模塑物中取出圆筒状物并检测。

[0104] 表 1 总结了不同的条件。

[0105] 表 1

[0106]

编号	L/P (mL·g ⁻¹)	α-TCP 重量 (g)	液相体积 (mL)	微粒子 (%)	微粒子 重量 (g)	温育时间
1	0.32	6.25	2	0	0	1 周
2	0.40	5.00	2	0	0	1 周
3	0.32	6.25	2	0	0	1 周
4	0.40	5.00	2	0	0	1 周
5	0.32	2.94	2	5	0.31	1 周
6	0.40	7.13	3	5	0.38	1 周
7	0.32	5.94	2	5	0.31	1 个月
8	0.40	6.75	3	10	0.75	1 个月
9	0.32	5.63	2	10	0.63	1 个月
10	0.32	2.87	1	10(囊封有水)	0.32	1 周

[0107] 样品通过渗汞孔隙率测定法进行测定并且结果总结在表 2 中。

[0108] 表 2

[0109]

编号	孔隙率 (%)	密度 (g/mL)	平均直径 (微米)

1	27	1.85	0.018
2	36	2.5	0.011
5	27	2.20	0.011
6	37	1.98	0.012
7	27	2.34	0.011
8	37	2.10	0.012
9	28	2.19	0.011
10	45	2.74	0.0154

[0110] 实施例 4: α -磷酸三钙的制备。CaHPO₄ 和 CaCO₃ 的理论配比的混合物 (摩尔比 = 2 : 1) 在固态下进行反应并随后在空气中被冷却 (淬火) 到室温制备 α -磷酸三钙 (α -TCP)。

[0111] 获得的反应产物是包含由淬火所产生的 β -TCP 杂质的 α -TCP。

[0112] 在压碎和研磨 α -TCP 之后, 选择在 0.1 到 80 微米的直径范围内的筛分粒级, 其中约 60% 的粒子具有 15 微米的平均粒子大小。

[0113] 该 α -TCP 粉末用作在所有以下实验中制备的 CPC 的无机固相中的主要组分。

[0114] 实施例 5: 在以下实施例中测定的 α -TCP 基 CPC 的材料和制备方法:

[0115] 将以下聚合物引入到 α -TCP 基粉末磷酸钙粘固粉中: 羟丙基甲基纤维素 (HPMC), 羧甲基纤维素 (CMC), 藻酸钠和聚 (ϵ) 己内酯。HPMC 和 CMC (Colorcon, Inc.) 按购买时的形式被使用。

[0116] 已经使用三种类型的 HPMC (E4M、F4M 和 K15M)。它们具有相同的化学结构但是它们在羟丙基、羟乙基或甲氧基含量和置换度方面是不同的 (表 3)。K15M 比 E4M 和 F4M 的分子量高, E4M 和 F4M 二者的分子量稍有不同。

[0117] 表 3: 作为粉末使用的不同的 HPMC

[0118]

HPMC	DS 甲氧基	甲氧基%	MS 羟丙基	羟丙基%
METHOCEL E (E4M)	1.9	29	0.23	8.5
METHOCEL F (F4M)	1.8	28	0.13	5.0
METHOCEL K (K15M)	1.4	22	0.21	8.1

[0119] 通过 LeRayAM 等人的方法制备聚(ϵ)己内酯(Biomaterials. 2001Oct ;22(20) : 2785-94) 并且使用 80-200 微米的筛分粒级作为微球。

[0120] 藻酸钠按购买时的形式被使用。

[0121] 用于该实验的液相 / 粉末比 (L/P) 是 0.40 到 0.50 毫升 / 克。用作粘固粉的液相的液体是 3% 的 Na_2HPO_4 在蒸馏水中的溶液, 3% 的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (pH7.4) 在蒸馏水中的溶液和盐水溶液 (0.9% NaCl)。

[0122] 将不同的 CPC 在 12 毫米高和 6 毫米直径的圆筒中成型, 将其在 37°C 的盐水溶液中放置 24 小时和 36 小时。从模塑物中取出硬化的圆筒状物, 然后进行抗压强度测定和孔隙率测定。

[0123] 在室温下 ($20^\circ\text{C} \pm 1$) 根据 ASTM C266-8 标准借助 Gilmore 针测定最初和最终的固结时间。

[0124] 使用 Texture 分析器测定抗压强度。最终的反应产物通过 X 射线衍射进行测定。

[0125] 在粘固粉固结过程期间形成的晶体结构的形态演变的研究通过扫描电子显微术检查样品的破裂面进行。

[0126] 实施例 6 : 不同液相和不同浓度的 HPMC 的比较。

[0127] 粘固粉粉末的无机组分组成如下: α -TCP (79%)、磷酸二钙二水合物 (DCPD ; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (10%) 和磷酸一钙一水化物 (MCPH ; $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$) (10%)。

[0128] 试验了具有 HPMC (E4M) 和液相的不同组合。为了制备粘固粉样品, 将粘固粉粉末与液相以 0.40 毫升 / 克的 L/P 比混合 30 秒。下面表 4 总结了固结样品的固结时间、抗压强度和形态学的结果。

[0129] 表 4

[0130]

α -TCP (%)	DCPD (%)	MCPH (%)	HPMC (%)	液相	最初的固结时间 (分钟)	抗压强度 (MPa)
79	10	10	E4M 1%	$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$	34	12
				NaCl (0.9%)	25	11
				Na_2HPO_4	16	11
78	10	10	E4M 2%	$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$	45	10
				NaCl (0.9%)	28	12
				Na_2HPO_4	25	10

[0131] 液相的性质和聚合物浓度影响粘固粉的固结时间, 而抗压强度仅受到这些参数的轻微影响。

[0132] 扫描电子显微术 (SEM) 显示开放性形态 (图 1) 和在 24 小时固结后存在主要直径为约 150 微米的大孔的大孔性。

[0133] 反应的最终产物是缺钙磷灰石,通过 X 射线衍射测定(图 2)。

[0134] 实施例 7:不同类型的 HPMC 的比较

[0135] 使用 α -TCP(84%)、DCPD(5%)和 MCPH(10%)结合 1 重量%的不同的 HPMC 样品(E4M、F4M 和 K15M)制备了粘固粉粉末样品。

[0136] 使用 3%的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (pH7.4)的溶液和 L/P 比为 0.40 毫升/克制备了粘固粉糊状物。

[0137] 液相和粘固粉粉末在研钵中混合 30 秒后,对于使用 K15M、F4M 和 E4M 制备的粘固粉而言,所得的糊状物具有的最初的固结时间分别为 17 分钟、25 分钟和 27 分钟。

[0138] 结果表明 HPMC 的甲氧基含量是影响反应的固结时间的参数。相反地,分子量和羟丙基含量对固结时间具有较低影响。

[0139] 所有样品的固结反应的最终产物是缺钙磷灰石。

[0140] 实施例 8:组合 α -TCP/DCPD/HPMC 与组合 α -TCP/MCPH/HPMC 的比较。

[0141] 使用 α -TCP(88%)和 DCPD(10%)或 MCPH(10%)结合 2 重量%的 HPMC(E4M)制备了粘固粉粉末样品。

[0142] 使用不同的液相制备粘固粉糊状物:3%的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (pH7.4)在蒸馏水中的溶液或 3%的 Na_2HPO_4 在蒸馏水中的溶液或 0.9%的 NaCl 溶液。L/P 比为 0.40 毫升/克。

[0143] 液相和粘固粉粉末在研钵中混合 30 秒后,所得糊状物显示以下结果(表 5)。

[0144] 用 α -TCP 和 DCPD 制备的样品比用 α -TCP 和 MCPH 制备的样品具有更长的固结时间。

[0145] 在固结后,反应的最终产物是缺钙磷灰石,并且所有粘固粉样品在 24 小时固结后观察到明显的大孔性。

[0146] 由组合 α -TCP(88%)、DCPD(10%)得到的孔穴(图 3a)大于由组合 α -TCP(88%)、MCPH(10%)得到的孔穴(图 3b)。

[0147] 表 5

[0148]

α -TCP (%)	DCPD (%)	MCPH (%)	HPMC (%)	液相	最初的固结时间 (分钟)	抗压强度 (MPa)
88	10	0	E4M 2%	$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$	>60	—
				NaCl (0.9%)	>60	—
				Na_2HPO_4	>60	14
88	0	10	E4M 2%	$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$	33	—
				NaCl (0.9%)	28	—
				Na_2HPO_4	20	8

[0149] 实施例 9:含有 CMC 和藻酸钠的 CPC 的制备

[0150] 使用 α -TCP(86%) 和 DCPD(10%) 结合 4 重量%的藻酸钠或 CMC 制备了粘固粉粉末样品。

[0151] 使用液相 NaCl(0.9%) 和 0.40 毫升/克的 L/P 比制备了粘固粉。

[0152] 液相和粘固粉粉末在研钵中混合 30 秒后,所得糊状物显示以下结果(表 6)。

[0153] 用藻酸钠制备的样品显示强烈被推迟的固结时间(> 120 分钟)。在固结 24 小时后,DCPD 的存在仍是明显的, α -TCP 的水合及其在磷灰石内的沉淀是不完全的。

[0154] 用 CMC 制备的粘固粉样品显示了明显的具有大孔性的开放性结构。CMC 允许 α -TCP 转化成缺钙磷灰石。

[0155] 表 6

[0156]

α -TCP(%)	DCPD(%)	聚合物(%)	液相	抗压强度(MPa)
86	10	藻酸钠(4%)	NaCl(0.9%)	4(24 小时) 6(36 小时)
86	10	CMC(Blanose 7HXF)(4%)	NaCl(0.9%)	10(24 小时) 13(36 小时)

[0157] 实施例 10:体内移植含有 HPMC 或聚(ϵ)己内酯微球的 α -TCP 基 CPC 达 3 周将两种粘固粉粉末制剂用于动物研究:

[0158] (a) α -TCP(62%), CaHPO_4 (26%), CaCO_3 (8%) 和 HPMC(K15M)(4%), 和

[0159] (b) α -TCP(51%), CaHPO_4 (20%), CaCO_3 (4%) 和聚(ϵ)己内酯微球(25%)。

[0160] 通过将经杀菌的粘固粉粉末和经杀菌的 NaCl 溶液(0.9%) 混合制备粘固粉糊状物。L/P 比是 0.40 毫升/克。

[0161] 两种粘固粉在 48 小时固结后都显示了 25MPa 的抗压强度。将粘固粉糊状物注射到兔股骨内的通过手术制造的骨缺损(6 毫米直径)内。在全身麻醉下进行移植。在移植 3 周后将兔处死。

[0162] 结果显示用组成(a)形成的新骨具有良好质量并且可与宿主骨相比。观察到新骨直接接触移植物而无中间层。在 3 周后,在固结粘固粉中观察到开放性构造和多孔性(图 4)。

[0163] 组成(b)显示了聚(ϵ)己内酯微球在粘固粉基质中的良好分布。在降解之后,它们允许产生具有 80 到 200 微米的大孔的开放性构造(图 5)。

[0164] 实施例 11:体内移植含 HPMC 的 α -TCP 基 CPC 达 6 周。将 α -TCP(88%)、DCPD(5%)、MCPM(5%) 和 E4M(2%) 的制剂用于动物 6 周的试验。通过将经杀菌的粘固粉粉末和液相混合制备粘固粉糊状物。

[0165] L/P 比是 0.50 毫升/克。液相是 3%的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (pH7.4) 在蒸馏水中的溶液。

[0166] 将粘固粉糊状物注射进入兔股骨内的由手术制造的骨缺损(6 毫米直径)内。在全身麻醉下进行移植。在移植 6 周后将兔处死。

[0167] 观察到新骨直接接触移植物而无中间层。6 周后,新骨在移植物周围形成,并且发

生骨生长,从移植物的周边(接触宿主骨)向移植物的核心发生较大溶解(图6)。

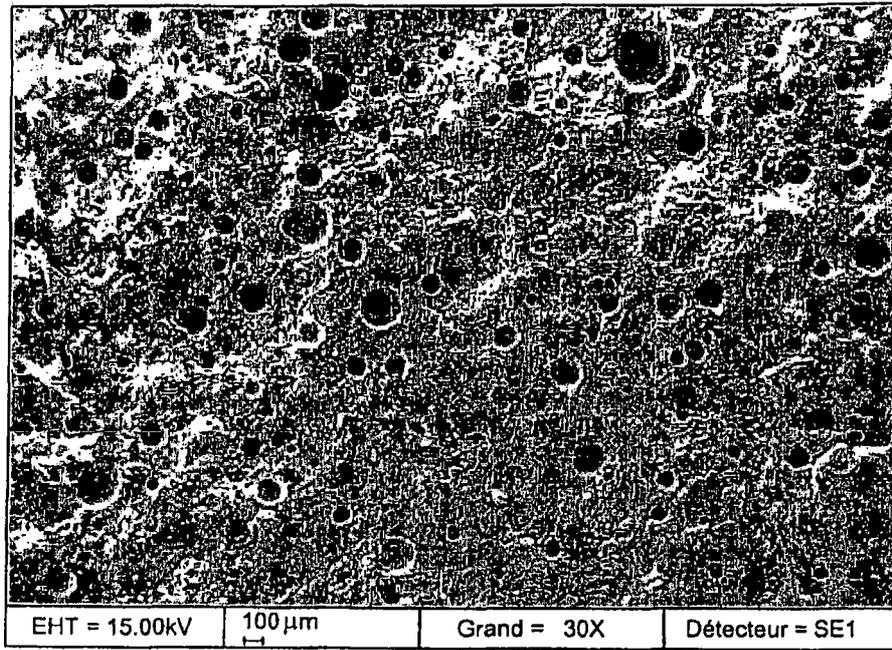


图 1

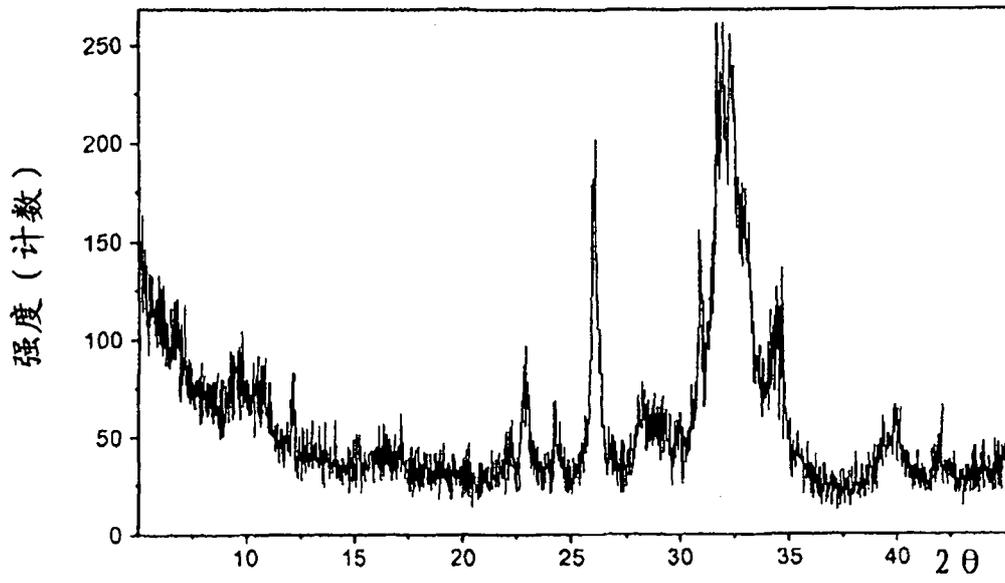


图 2

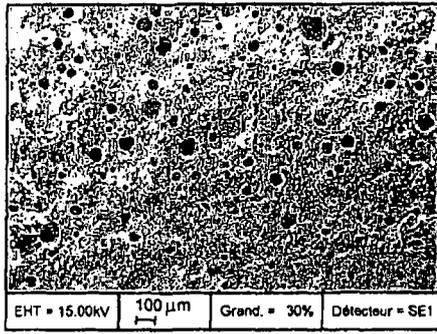


图 3a

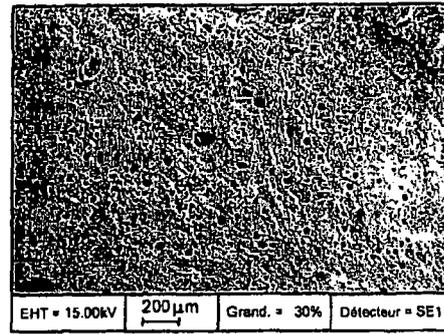


图 3b

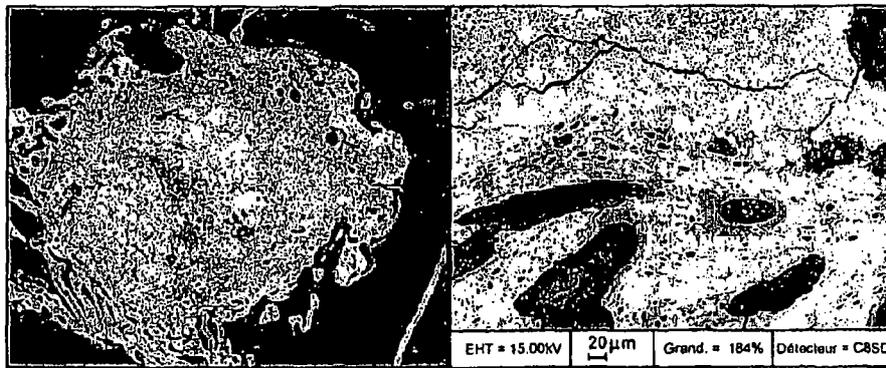


图 4

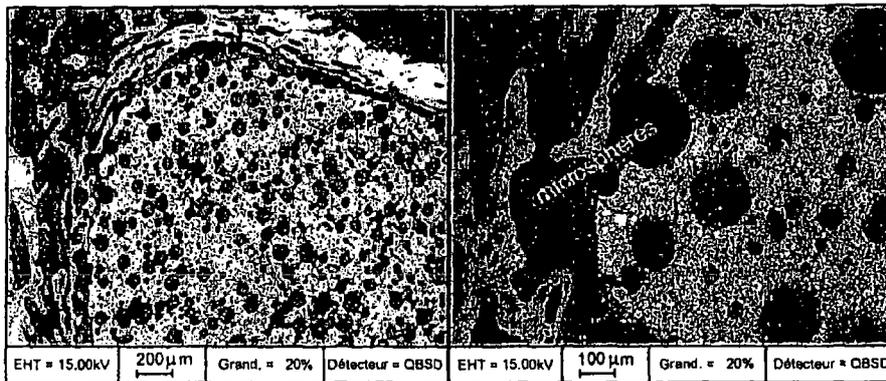


图 5

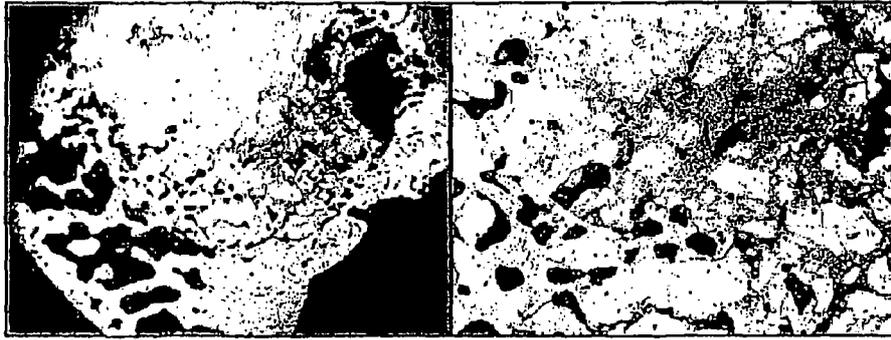


图 6