



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105816913 A

(43)申请公布日 2016.08.03

(21)申请号 201610089979.3

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2011.06.30

A61L 27/12(2006.01)

(30)优先权数据

A61L 27/02(2006.01)

61/361,177 2010.07.02 US

A61L 27/58(2006.01)

A61L 24/02(2006.01)

(62)分案原申请数据

201180038621.3 2011.06.30

(71)申请人 阿格诺沃医疗保健有限责任公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 奥拉夫·舒尔茨 詹姆斯·毫

里克·斯威姆 布赖恩·胡贝尔

乔尔·巴特斯 大卫·哈尼斯

瑞安·贝拉尼

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 彭鲲鹏 陈九洲

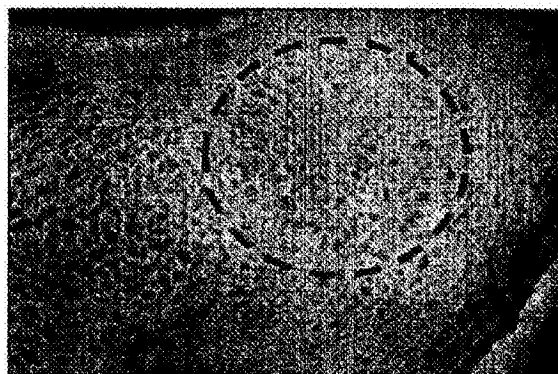
权利要求书1页 说明书41页 附图16页

(54)发明名称

用于治疗退化骨病症的包含磷酸钙及硫酸钙粉末以及磷酸三钙颗粒的组合物

(57)摘要

本发明涉及用于治疗退化骨病症的包含磷酸钙及硫酸钙粉末以及磷酸三钙颗粒的组合物。提供了用于治疗具有退化骨之患者的方法和制品。例如通过将BMD提高至基本类似于处于峰BMD年龄的普通健康个体的BMD,所述方法可用于提高退化骨(例如,骨质减少或骨质疏松的骨)的局部区域的骨质量。所述方法可包括在退化骨的局部区域形成空穴和用引起产生新的健康的自然骨材料的骨再生材料填充所述空穴。所述制品可包括由可用于本发明的用于提高骨质量之方法的多种材料形成的成套工具。



1. 骨再生材料用于制备药物的用途,所述药物用于治疗患有退化骨病症的患者,所述退化骨病症是骨质减少或骨质疏松,所述治疗包括:

在已被诊断患有退化骨病症患者的骨的局部区域形成空穴,所述局部区域在所述形成步骤之前是完整的骨;和

用有助于在至少部分的所述已被骨再生材料填充的空穴中形成新的非退化骨材料的骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴,

其中所述骨再生材料由包含以下的颗粒组合物形成:

i) 基于所述颗粒组合物的总重量浓度为50重量百分比至90重量百分比的半水合硫酸钙粉末;

ii) 能够在水溶液的存在下反应形成透钙磷石的两种磷酸钙粉末的组合。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述颗粒组合物还包含 β -磷酸三钙颗粒。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中基于所述颗粒组合物的总重量,所述 β -磷酸三钙颗粒以约8重量百分比至约12重量百分比的浓度存在于所述颗粒组合物中。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中基于所述颗粒组合物的总重量,所述半水合硫酸钙粉末的浓度为70重量百分比至90重量百分比。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中基于所述颗粒组合物的总重量,所述两种磷酸钙粉末的组合以10重量百分比至20重量百分比的浓度存在。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中所述半水合硫酸钙是半水合 α -硫酸钙。

7. 根据权利要求1所述的用途,其用于在患有骨质减少或骨质疏松的患者中降低椎体压缩骨折的发生率,所述治疗包括:

在已被诊断患有骨质减少或骨质疏松之患者的椎骨的局部区域形成空穴,所述椎骨位于所述椎骨一侧的第一紧邻完整椎骨与所述椎骨另一侧的第二紧邻完整椎骨之间,并且所述局部区域在所述形成步骤之前是完整的骨;和

用有助于在至少部分的所述已被骨再生材料填充的空穴中形成新的非退化骨材料的骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴,其中所述骨再生材料在其被填充到所形成的空穴中时是可流动的。

用于治疗退化骨病症的包含磷酸钙及硫酸钙粉末以及磷酸三钙颗粒的组合物

[0001] 本申请是申请日为2011年6月30日、申请号为201180038621.3、发明名称为“用于治疗退化骨病症的包含磷酸钙及硫酸钙粉末以及磷酸三钙颗粒的组合物”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及治疗患有骨退化(例如骨质减少和骨质疏松)之患者的方法。更具体地,本发明提供了通过替换至少一部分退化骨材料来治疗患有骨退化之患者的方法。

背景技术

[0003] 骨矿质密度(bone mineral density,BMD)被公认为是涉及每立方厘米骨中存在的钙物质之量的术语。应当理解该术语并不指实际密度(单位体积物质的质量),而是用于传达有关骨强度和骨对于骨折之易感性的信息。通常情况下,利用方法如双能X线吸收法(Dual Energy X-Ray Absorptiometry)(或DEXA扫描)、超声以及定量计算机化断层显象(Quantitative Computed Tomography,QCT)评价BMD。在前述方法中,DEXA扫描通常被认为是BMD最可靠的评价。例如,超声一般局限于评价跟骨而不可用于直接测量骨质疏松性骨折的常见部位,例如髌骨和脊柱。QCT通常用于脊柱,并且必须按照严格的实验室规程来进行以提供可接受的再现性。用于评价BMD的测试方法还包括单光子吸收法(single photon absorptiometry,SPA)、双光子吸收法(dual photon absorptiometry,DPA)、数字化X线片测量法(digital X-ray radiogrammetry,DXR)和单能X线吸收法(single energy X-ray absorptiometry,SEXA)。

[0004] BMD是非常重要的身体特征,因为其可以是骨折易感性的直接指示。在大部分成年人口中,BMD峰出现于30~35岁左右并且随后趋于缓慢下降。BMD的降低是由于新骨细胞产生的下降导致机体对现有骨细胞的吸收超过新骨细胞产生的速率。图1(其可在<http://courses.washington.edu/bonephys/opbmd.html>在线获得)示出了成年人典型的BMD下降(以 mg/cm^2 示出)且表明了下降可如何基于种族和性别而不同。妇女的绝经是与BMD相关的高度重要的事件,因为在绝经后的一段时间内BMD的降低急剧加速。因此,通常鼓励绝经后妇女定期进行BMD测试以评估是否需要治疗以及应当进行何种治疗。国家骨质疏松基金会(National Osteoporosis Foundation)推荐以下个体进行BMD测试:全部65岁及以上的妇女,不论风险因素如何;有一种或更多种风险因素的较年轻绝经后妇女;出现骨折的绝经后妇女(以确证诊断且确定疾病严重程度);处于骨质疏松临床风险中的雌激素缺乏的妇女;椎骨异常的个体;正在接受或计划接受长期糖皮质激素(类固醇)治疗的个体;原发性甲状旁腺功能亢进症个体;正被监测以评估经批准的骨质疏松药物治疗之响应或效力的个体;以及具有进食障碍病史的个体。

[0005] 通常认为BMD降低与骨质减少和骨质疏松病症相关,这些病症的存在通过患者的BMD测试评分(特别是DEXA扫描的T评分)来定义。DEXA扫描的T评分是归一化值,其表明与处

于峰BMD之年轻人的平均值相比患者BMD值的程度。归一化值被表示成平均值的标准偏差。因此,为0的T评分表示与年轻成年人的平均值相比BMD无差异,负T评分表示BMD低于平均值,而正T评分表示BMD高于平均值。T评分是归一化值,这是因为平均值取决于种族和性别而不同。同一个体中不同骨的T评分也可不同。通常认为T评分大于-1的骨在正常范围内(尽管负评分依然表明BMD低于归一化平均值)。通常认为骨质减少的病症中存在T评分为-1至-2.5的骨。通常认为骨质疏松的病症中存在T评分低于-2.5的骨。

[0006] BMD可与骨强度相关联,因此可以作为骨折风险预测因子。一般而言,对于每个低于正常的标准偏差,预期骨折风险升高。在老年人中,骨折(特别是髌骨或椎骨骨折)可与死亡率提高相关联。因此,因为BMD可与升高的骨折风险相关联,所以提高BMD可以是医学干预骨质减少和/或骨质疏松患者的目标。尽管已经尝试了数种干预,但是本领域中依然需要可有效提高BMD的治疗。

[0007] 骨退化(即,BMD降低)的治疗和预防可呈现很多方面。预防通常开始于孩童时期的锻炼和适当营养(包括充足的钙和维生素D),因为已经表明锻炼和营养这两者对于尽可能高的BMD发育来说是必需的。这很重要,因为已经表明当处于峰值年龄时的实际BMD较大时,BMD随着年龄的降低就较缓慢。

[0008] 当出现骨质减少和骨质疏松病症时,就可利用很多不同的治疗。绝经后妇女的雌激素治疗可减缓骨退化的发生和/或进展。类似地,选择性雌激素受体调节剂(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)(例如,雷洛昔芬(raloxefine))可用于在机体模拟雌激素的升高从而减缓骨损失。可以开出降钙素处方,所述降钙素是甲状腺细胞天然产生的物质。降钙素直接作用于破骨细胞(通过细胞表面上的降钙素受体)以调节破骨细胞从而停止骨吸收。二膦酸盐(bisphosphonate)(例如,依替膦酸盐(etidronate)(**DIDRONEL**[®])、帕米膦酸盐(pamidronate)(**AREDIA**[®])、阿仑膦酸盐(alendronate)(**FOSAMAX**[®])、利塞膦酸盐(risedronate)(**ACTONEL**[®])、唑来膦酸盐(zoledronate)(**ZOMETA**[®]或**RECLAST**[®])和伊班膦酸盐(ibandronate)(**BONIVA**[®]))可通过提高矿化密度和降低骨吸收来提高骨强度。二膦酸盐全部与焦磷酸盐有关,其是细胞代谢的副产物并且是血液和尿中矿化的天然循环抑制剂。尽管焦磷酸盐不能进入骨(即,因为细胞衬里的碱性磷酸酶破坏焦磷酸盐),但是由于化合物中的化学取代,二膦酸盐可以进入骨(并且非常强烈地附着)。尽管此类药物可提供一定水平的有效性,但是最近研究表明长期使用二膦酸盐可提高自发转子下(subtrochanteric fracture)骨折和股骨干骨折(即,非典型性骨折)的风险。狄诺塞麦(denosumab)(**PROLIA**[®])是另一种最近被食品及药物管理局批准的向具有高骨折风险的骨质疏松患者或无法忍受其他治疗的患者一年两次注射的药物。狄诺塞麦是与RANK配体结合且改变机体天然骨重塑过程的全人单克隆抗体。尽管使用该抗体的长期作用尚未明确,但是已经警告医生监控患者的不良反应,例如颌骨坏死、非典型性骨折以及骨折愈合延迟。此外,由于抗体改变了机体的免疫系统,有证据表明使用抗体可提高患者严重感染的风险。另一种治疗(特立帕肽(teriparatide)(**FORTEO**[®]))是重组甲状旁腺激素(recombinant parathyroid hormone, rPTH),其通过改变暴露于机体天然甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)的模式并且因此改变长期PTH升高的骨骼作用而具有提高骨量(bone mass)

的矛盾的作用,这可导致骨破坏提高、钙流失和骨质疏松提高。尽管激活多种骨代谢途径,但是rPTH提高活跃的成骨细胞的数量,降低成骨细胞的自然程序死亡且募集骨衬里细胞成为成骨细胞。药物似乎主要作用于构建骨的成骨细胞并且刺激它们至过度活跃。大鼠中的安全性研究表明与使用rPTH相关的骨肉瘤的风险可能升高。因此,本领域中依然需要不需长期用药(可能仍然具有有害的作用(尽管不期望))的治疗。

[0009] 非药物治疗通常仅在骨折发生后使用。例如,骨折(特别是椎骨)可通过立即固定来治疗,其中聚(甲基丙烯酸甲酯)接合剂(cement)(通常称作“骨水泥(bone cement)”)或将类似的不可吸收的材料插入到裂缝中以永久地硬化并将骨“固定”在合适的位置。尽管这样的治疗可处理目前的骨折,但是认为治疗后骨的非天然物理性质(即,硬度、模数(modulus)等)提高了邻近骨骨折的可能性,特别是当邻近骨为骨质疏松的晚期状态时。此外,这样的治疗不导致在骨折中形成天然骨,而是作为不可吸收的骨代替物。

[0010] 尽管出现了用于骨退化和骨折的药物和外科手术治疗,但是本领域中依然需要可提高关键区域的BMD以降低骨折风险和所伴随的健康风险(包括死亡)的其他治疗。特别是,具有通过实际形成新的健康(即,正常)骨材料而针对高骨折风险的骨骼的特定区域的治疗手段将是有益的。这样的治疗将不受限于本领域当前的限制。

发明内容

[0011] 本发明提供对患有退化性骨病症(例如骨质减少或骨质疏松)之患者的骨结构的改善。具体地,本发明允许用随时间被机体吸收并被新产生的骨材料替代的骨再生材料选择性替换骨局部区域的退化骨材料。有利地,新形成的骨材料对于患者是天然的骨材料,因为它不是骨移植物(例如,尸体的骨)或不可吸收的骨替代物(例如,骨水泥)。此外,新形成的骨材料在性质上不是退化的而是健康的骨材料,因为所述骨材料(其可包括紧邻骨的周围部分)表现出的特征(例如BMD和抗压强度)使得在特定实施方案中新形成的骨材料基本类似于健康的30岁(即,BMD通常处于其峰值的年龄)个体的平均值。在另一些实施方案中,新形成的骨的特征可表征为相对于骨质减少的骨或骨质疏松的骨的改善。所述改善还可相对于特定的尺度(例如相对于来自DEXA扫描的T评分)来表征。

[0012] 在某些实施方案中,本发明因此可涉及治疗患有退化骨病症之患者的方法。具体地,所述方法可包括在骨局部区域形成空穴(void),例如通过退化骨材料的机械清创或以其他方式分离退化骨材料以形成空穴。任选地,可从所形成的空穴中除去(remove)一部分退化骨材料。在一些实施方案中,退化骨材料可保留在空穴中,但是由于骨材料的退化状态,所述材料不会占据所形成空穴的显著体积。所述方法还可包括用骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴。

[0013] 在某些实施方案中,退化骨病症尤其可选自骨质减少和骨质疏松。当待治疗患者可能患有任何由骨退化引起的病症时,可认为术语骨质减少和骨质疏松一般包括患有任何由BMD降低至通过DEXA扫描而计算之T评分低于某一阈值的程度引起的病症。例如,因为当被扫描的骨区域的T评分低于-1.0时在技术上定义T评分存在骨质减少,并且因为当被扫描的骨区域的T评分低于-2.5时在技术上定义T评分存在骨质疏松,所以这些临床术语(及其目前的治疗方法)可被考虑适用于治疗骨退化而不论造成出现骨损失的潜在病症(无论是随年龄的自然骨损失或特定潜在疾病或医学治疗(例如,类固醇治疗)的副作用)。

[0014] 在一些具体的实施方案中,根据本发明使用的骨再生材料可包括骨诱导材料(osteoinductive material)、骨引导材料(osteoconductive material)、成骨材料(osteogenic material)、促骨材料(osteopromotive material)或亲骨材料(osteophilic material)。优选地,所述骨再生材料包含硫酸钙。在另一些实施方案中,所述骨再生材料可包含磷酸钙。在另一些实施方案中,所述骨再生材料可包含磷酸三钙颗粒。在一些具体的实施方案中,所述骨再生材料可包含所有这三种材料的组合。在一些实施方案中,所述骨再生材料可包括在体内表现出三相吸收谱的材料。

[0015] 所述骨再生材料可表征为导致在所形成的空穴中形成新的非退化骨材料的材料。特别地,所述非退化骨材料可具有与正常骨(即,典型的健康的30岁个体的骨)(特别是来自相同的一般区域的骨)基本一致的密度。特别地,这可相对于通过双能X线吸收法(DEXA)测量的T评分来进行表征。优选地,包含新形成骨材料的骨部分具有大于-1.0、大于-0.5或至少为0的T评分。

[0016] 在某些实施方案中,所述骨再生材料可表征为促进骨局部区域随时间重塑成与正常骨基本一致。特别地,重塑可表现为通过骨局部区域(向空穴中植入骨再生材料后)开始具有大于2.0的T评分,该T评分随时间逐渐降低至约0至约2的T评分。优选地,重塑的骨局部区域保持大于约0的T评分至少一年,该时间从新骨材料形成的时间开始测量。

[0017] 在另一些实施方案中,所述骨再生材料可表征为促进在临近所形成空穴的骨区域内形成具有基本正常的BMD的新骨材料。这可被描述为梯度效应(gradient effect),其在本文中进一步讨论。

[0018] 用于空穴形成的骨可以是性质上退化并且可根据本发明治疗(例如,以防止将来发生骨折)的期望区域的任何骨。在一些实施方案中,所述骨可以选自髌骨、股骨、椎骨、桡骨、尺骨、肱骨、胫骨和腓骨。

[0019] 在另一些实施方案中,本发明可具体地表征为提供提高骨局部区域之BMD的方法。所述方法可包括在骨局部区域形成空穴和任选地除去一部分经清理(clear)的骨材料。所述方法还可包括用骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴,从而在空穴中产生新的骨材料,所产生的骨材料的密度大于原先存在于空穴空间中的骨材料的密度。优选地,BMD的提高表现为所产生的骨材料的T评分比被除去以形成空穴前之天然骨材料的T评分大至少0.5个单位。如本文进一步描述的,甚至可以看到T评分更大的提高。在一些具体的实施方案中,被除去以形成空穴前天然骨材料的T评分可低于约-1.0,并且所产生的骨材料可具有高于-1.0或为至少约-0.5的T评分。本发明进一步的优势在于BMD的提高可保持至少约1年的时间,该时间从新骨材料产生的时间开始测量。

[0020] 而在另一些实施方案中,本发明可表征为提供在骨局部区域产生限定的BMD谱(BMD profile)的方法。如在本文中进一步描述的,本发明的方法出乎意料地不仅提高被治疗的骨局部区域的骨质量(bone quality),而且可提供特定的BMD谱,其中局部区域的BMD急剧提高并且随后逐渐恢复至基本正常的密度。本发明方法可包括在骨局部区域形成空穴和用骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴,从而随时间在空穴中产生新骨材料并且吸收至少一部分骨再生材料。优选地,吸收大部分骨再生材料。骨局部区域的BMD谱可以是:从用骨再生材料填充空穴开始在限定的时间内T评分由在空穴形成前测量的低于-1的初始评分升高至至少约5的最大评分。之后,骨局部区域的T评分可随时间降低至约-0.5至约-2.0

的评分(即,基本正常的范围)。

[0021] 而在另一些实施方案中,本发明可表征为提供将退化骨的局部区域重塑成与正常骨基本一致的方法。与以上类似,本发明方法出乎意料地可用以基本重置被治疗的骨局部区域的骨质量。换言之,用骨再生材料替换处于退化状态的骨,并且向内生长(in-growth)出新自然骨材料,其不是退化骨材料而是基本正常骨材料。因此,局部区域的骨可表征为由退化骨材料重塑为正常骨材料。如以下更完整地描述的那样,重塑并不是指机体内自发的天然过程,而是指通过实施本发明方法操作恢复骨质量。具体地,所述方法可包括在骨局部区域形成空穴并且用骨再生材料来至少部分地填充所形成的空穴,从而在所形成空穴中向内生长产生新的骨材料。优选地,局部区域的骨材料在形成空穴前具有表明骨退化的低于-1的T评分,并且其中重塑后的新骨材料具有大于-1.0(更优选大于约0)的T评分,表明局部区域的骨已经被重塑为与正常骨基本一致。

[0022] 而在另一些实施方案中,本发明可表征为提供通过引起与正常骨基本一致的新骨材料的向内生长来使骨折的椎骨(尤其是骨质减少或骨质疏松的椎骨)中的椎骨体高度得到恢复或成角畸形得到矫正的方法。所述方法可包括在骨折区域形成空穴,其可包括机械扩大裂缝的空隙和任选地除去骨折区域的一部分骨材料。所述方法还可包括用骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴,以使得随时间在空穴中产生新的骨材料。优选地,所述新的骨材料具有表明新骨材料与正常骨基本一致的T评分(例如,至少-0.5或至少0的T评分)。

[0023] 在另一些实施方案中,本发明可表征为提供改善骨局部区域之骨质量的方法。如本文所述,骨质量可相对于可测量特征(例如,BMD、抗压强度和骨折抗性)进行描述。因此,所述改进骨质量的方法可通过这些特征中的一个或两个(以及其他可用于定义骨质量的测量特征)的提高来证明。在一些实施方案中,所述方法可包括将一定体积的T评分低于-1.0的骨局部区域的退化骨材料替换成新形成的天然骨材料,以使同一骨局部区域具有大于-1.0(优选至少-0.5或至少0)的T评分。在另一些优选实施方案中,在本发明的操作后骨局部区域的T评分可比退化骨的T评分超出至少1.0个单位。在一些具体的实施方案中,退化骨材料的替换可包括在骨局部区域形成空穴和用骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴,从而在所形成的空穴中向内生长产生新的天然骨材料。

[0024] 在另一些方面中,本发明可提供用于在治疗退化骨材料的方法中使用的多种材料。这样的材料可具体地以组合(例如成套工具(kit))提供以有助于容易地实施多种本发明的方法。因此,本发明可表征为提供用于用促进产生与正常骨基本一致的新骨材料的骨再生材料替换骨局部区域的退化骨材料的成套工具。

[0025] 在一些实施方案中,根据本发明的成套工具可包含以下的一种或更多种:管状钻头(cannulated drill bit)、导丝(guide wire)、工作插管、清创探针(debridement probe)、一定量的适于填充骨局部区域的空穴的骨再生材料和用于递送骨再生材料的注射装置。在另一些实施方案中,根据本发明的成套工具可包含适于调整探针(即,可用于使骨材料脱离或以其他方式清创或者用于将材料夯实(tamp)或装填(pack)到空穴中的任何装置)的几何形状的工具弯曲器(instrument bender),以适应骨局部区域空穴的解剖部位。特别地,探针装置可包含成形为适应骨局部区域空穴的解剖部位的头部。换言之,可预先将探针弯曲成限定的角度(或通过多次弯曲形成的多个角度)。在另一些实施方案中,根据本发明的成套工具可包含以下一种或更多种:组织保护器(tissue protector)、插管封闭器

(cannulated obdurator)、导丝、钻(drill)、柔性工作插管、工作插管封闭器、清创探针和抽吸/灌注装置(suction/irrigation device)。成套工具还可包含任何形式的适于教导、举例说明、描述或以其他方式示出如何使用成套工具的各种组件以治疗患有退化骨病症的患者的说明书(instruction set)。

附图说明

[0026] 已经由此一般性描述了本发明,接下来参照本文所附的多个附图,其中:

[0027] 图1是示出了相对于年龄、性别和种族的全髌骨BMD(mg/cm^2)典型下降的曲线图;

[0028] 图2a是正常骨的扫描电镜照片;

[0029] 图2b是骨质疏松骨的扫描电镜照片;

[0030] 图3a~3i是示出了根据本发明的一个实施方案以中间向侧面方式将骨再生材料注射到患者股骨近端中产生的空穴中的放射显影图像;

[0031] 图4是示出了本发明的一些实施方案的股骨近端的增强放射显影图,其中可制作多种形状和尺寸的用于填充骨再生材料的经填充空穴;

[0032] 图5a~5c是示出了根据本发明的一个实施方案的用于替换患者桡骨远端之退化骨材料的外科手术技术之设定步骤的图示;

[0033] 图6a~6c是示出了根据本发明的一个实施方案的用于替换患者椎骨之退化骨材料的外科手术技术之设定步骤的图示;

[0034] 图7a~7e是示出了根据本发明的一个实施方案的用作移植物的骨再生材料随时间变化的扫描电镜图像,这样的变化有助于受控的新骨材料的向内生长;

[0035] 图8是示出了插入由根据本发明的骨再生材料形成的移植物后犬肱骨近端的13周的大体标本,并且示出了甚至超过最初缺损的边界的致密的松质骨的形成;

[0036] 图9是可在根据本发明一个实施方案的骨局部区域得到的示例性BMD谱的图示;

[0037] 图10是示出骨局部区域中骨重塑的曲线图,示出了BMD由骨质疏松模型变成与正常骨基本一致的模型;

[0038] 图11是可用于实施根据本发明的一个实施方案的方法的组织保护器工具的图示;

[0039] 图12是可用于实施根据本发明的一个实施方案的方法的插管封闭器的图示;

[0040] 图13是可用于实施根据本发明的一个实施方案的方法的导丝的图示;

[0041] 图14是可用于实施根据本发明的一个实施方案的方法的钻尖端的放大图;

[0042] 图15是可用于实施根据本发明的一个实施方案的方法的柔性工作插管的图示;

[0043] 图16是可用于实施根据本发明的一个实施方案的方法的工作插管封闭器的图示;

[0044] 图17是可用于实施根据本发明的一个实施方案的方法的清创探针的图示;

[0045] 图18是可用于实施根据本发明的一个实施方案的方法的抽吸/灌注工具的图示;

[0046] 图19是可用于实施根据本发明的一个实施方案的方法的180°工作插管的图示;

[0047] 图20是示出了根据本发明的一个实施方案插入用于在股骨近端产生空穴的清创探针的放射显影图;

[0048] 图21是示出了根据本发明的一个实施方案在所形成的空穴中原位填充移植物材料的放射显影图;

[0049] 图22是示出了根据本发明的一个实施方案在空穴形成并且用骨再生材料填充之

后测试配对尸体股骨骨折抗性中观察到的平均峰负荷的图；

[0050] 图23提供了根据本发明的一个实施方案的方法在注射骨再生材料之前股骨近端的放射显影图；

[0051] 图24提供了在注射骨再生材料前图23所示股骨近端同一区域的CT图像。

[0052] 图25提供了根据本发明注射骨再生材料期间手术中图23股骨近端的放射显影图。

[0053] 图26提供了根据本发明的一个实施方案的方法在治疗后6周时图23左侧股骨的放射显影图；

[0054] 图27提供了根据本发明的一个实施方案的方法在治疗后12周时图23左侧股骨的CT图像；

[0055] 图28提供了在治疗后24周时被治疗的图23左侧股骨的CT图像；

[0056] 图29是提供了根据本发明的某些实施方案治疗的患者的被治疗髌骨中股骨颈处的平均T评分在长达两年之过程之中数据的曲线图；

[0057] 图30是提供了根据本发明的某些实施方案治疗的患者的被治疗髌骨中全髌骨的平均T评分在长达两年的过程之中数据的曲线图；

[0058] 图31是提供了根据本发明的某些实施方案治疗的患者的被治疗髌骨中沃德三角区(Ward's triangle area)的平均T评分在长达两年的过程之中数据的曲线图；

[0059] 图32是提供了根据本发明的某些实施方案治疗的患者的被治疗髌骨中股骨颈的骨矿质密度(BMD)相对于同一患者未治疗的右侧髌骨的股骨颈的BMD平均提高百分比在长达两年的过程之中数据的曲线图；

[0060] 图33是提供了根据本发明的某些实施方案治疗的患者的被治疗髌骨中全髌骨的骨矿质密度(BMD)相对于同一患者未治疗的右侧髌骨的全髌骨的BMD平均提高百分比在长达两年的过程之中数据的曲线图；和

[0061] 图34是提供了根据本发明的某些实施方案治疗的患者的被治疗髌骨中沃德三角区的骨矿质密度(BMD)相对于同一患者未治疗的右侧髌骨的沃德三角区的BMD平均提高百分比在长达两年的过程之中数据的曲线图。

具体实施方式

[0062] 通过参照多个实施方案，下文中将更完整地描述本发明。提供这些实施方案以使得该公开内容彻底且完全，并且将向本领域技术人员完整地传达本发明的范围。实际上，本发明可呈现很多不同形式并且不应当被解释为局限于本文中给出的实施方案，相反，提供这些实施方案以确保本公开内容符合适用的法律要求。除非上下文中另外明确指出，否则在本说明书和所附权利要求中使用未用量词限定的名词包括一个/种或更多个/种指示物。

[0063] 本发明来源于对在退化骨材料的替换疗法中能够使用多种骨再生材料的认识。特别是，已经发现当用特定骨再生材料替换骨局部区域的退化骨材料时，随着骨再生材料被机体吸收，在骨局部区域产生新骨材料。出乎意料地，发现即使当现有骨处于退化的晚期状态(例如，骨质疏松)时，机体仍保持形成与正常骨基本一致的新的健康骨材料的能力。

[0064] 本文所使用的术语“正常骨”或“正常骨材料”意指表现出处于BMD基本为峰值的年龄(即，30至35岁左右)的人(优选与被治疗患者为相同性别和种族)的健康骨之特征的骨或骨材料。换言之，根据一个实施方案，发现当根据本发明治疗骨质疏松的老年白种人

(Caucasian)妇女时,能够长出新骨,其不是骨质疏松的而是与30~35岁的平均白种人妇女的骨基本一致(即,就BMD和/或抗压强度而言)。当然,该作用在两性中和整个种族中可见。因此,本发明能够局部地改变骨质量。更特别地,根据本发明能够在局部区域使骨质量由退化状态提升至较轻退化状态,优选由退化状态提升至基本正常状态。换言之,能够提升局部区域的骨质量以使得骨材料具有与处于峰BMD平均年龄(即,约30~35岁)的相同种族和性别的人的BMD基本一致的密度。这样的局部区域可包括新形成的骨和未根据本发明替换的骨周围的部分。

[0065] 如以上所描述的,在本领域有多种用于评价BMD的方法,并且任何能够以有意义的方式定量BMD以辨别正常状态和退化状态的合适方法都可用于本发明。为了便于理解,在整个本公开内容中相对于通过双能量X线吸收法(DEXA)扫描评价的T评分来描述本发明方法的效力。这是公认的评价BMD的方法。此外,因为骨退化的共有状况实际上可通过患者的T评分来限定,所以DEXA扫描结果提供了用于相对于BMD的提高来对本发明的结果进行定量的有意义方式。DEXA扫描机通常以 g/cm^2 为单位来报告BMD。但是,因为机器制造商的差异,以 g/cm^2 为单位报告BMD并不是标准化的。为了有助于标准化,可根据以下公式将T评分换算成以 g/cm^2 为单位的BMD:

[0066] $T\text{评分} = (BMD - \text{参考BMD}) / SD$

[0067] 其中参考BMD和标准偏差(SD)都参考BMD预期处于其峰值的30~35岁患者的平均值,并且其中BMD和SD两者都以 mg/cm^2 为单位提供。所得到的T评分提供了一致的可再现的对BMD的评价,其可用于提供BMD改变的证据。在美国,T评分通常参考相同的种族和性别进行计算。根据世界卫生组织(WHO)标准,T评分基于白种人女性的参考值进行评价。为了易于参考,本文所讨论的T评分获自使用Hologic Delphi™骨密度仪(Bone Densitometer)(获自Hologic, Inc., Danbury CT)的DEXA扫描。用于表征扫描数据的另一种方式是Z评分,它是偏离与所测试患者相同年龄、性别和种族的人的平均值的标准偏差数。但是,本发明还包括用于评价骨质量(例如,BMD、抗压强度或骨折抗性)之提高的另一些方法,例如可使用一种或更多种替代测试方法(例如,超声波、QCT、SPA、DPA、DXR或SEXA)来实现。

[0068] 在一些具体实施方案中,本发明的益处可基于使用一种或更多种本发明方法后BMD的相对提高来表征。“相对提高”是指骨质量因子(例如,BMD、抗压强度或骨折抗性)相对于根据本发明治疗开始前骨局部区域之状况的提高。表征本发明的这种方式可独立于实现意在限定年轻健康成人的正常骨状态的标准。例如,相对提高可具体地考虑个体患者骨质量的提高和对生活质量的影响。例如,通过使股骨近端BMD极其低(例如,-3的T评分)的患者的T评分提高也许1.5个单位可显著提高生活质量。最终的-1.5的T评分依然可表明骨质疏松状态,但是股骨近端区域骨质量的相对提高可充分显著地表明有效的治疗,而不论是否达到限定的正常BMD。但是在一些实施方案中,有效治疗可明确地与治疗的骨局部区域达到正常BMD的能力相关。

[0069] 在一些实施方案中,本发明的方法可相对于BMD的提高来进行描述,如通过T评分的提高(被替换的具体骨材料与产生的新骨材料,或整体的骨局部区域)所证明的那样,其可由本领域技术人员利用本文中已描述的方法重现。因此,本发明的益处可相对于T评分的提高来进行描述,其可与减轻的退化状态(即,BMD的相对提高)或与BMD的改变相关联,以使得骨被归类为正常(即,非退化)或更好。在一些实施方案中,T评分可提高至少0.25个单位、

至少0.5个单位、至少0.75个单位、至少1.0个单位、至少1.25个单位、至少1.5个单位、至少1.75个单位、至少2.0个单位、至少2.25个单位、至少2.5个单位、至少2.75个单位或至少3.0个单位。在另一些实施方案中,可提高BMD以使得T评分至少为最低水平。例如,可提高BMD以使得T评分为至少-1、至少-0.75、至少-0.5、至少-0.25、至少0、至少0.25、至少0.5、至少0.75、至少1.0、至少1.25、至少1.5、至少1.75、至少2.0、至少2.5、至少3.0、至少4.0或至少5.0。在另一些实施方案中,T评分可限定为大于-1,其可表明BMD落入可接受的正常范围。在另一些实施方案中,T评分可以是约-1.0至约2.0、约-1.0至约1.0、约-1.0至约0.5、约-1.0至约0、约-0.5至约2.0、约-0.5至约1.5、约-0.5至约1.0、约-0.5至约0.5、约0至约2.0、约0至约1.5或约0至约1.0。此外,根据本发明的退化骨材料可被描述成T评分低于-1.0、低于约-1.5、低于-2.0、低于-2.5或低于-3.0的骨。从本发明以下提供的进一步描述中可以更容易地显现上述值的重要性。

[0070] 可发现本文描述的本发明适用于患者身体中期望提高BMD的任何骨。在一些具体实施方案中,预期仅在骨局部区域使用替换方法。换言之,不替换或再生骨的整个长度,而是仅替换特定骨的不连续或局部段或区域。所述方法优选用于骨的局部区域,因为方法利用机体吸收所使用之骨再生材料并且将其替换成新产生之骨材料的天然能力。在一些具体实施方案中,发现这样的骨再生可通过由周围骨材料向内生长的骨材料实现。为了清楚起见,应理解在某些实施方案中,词语“骨”和“骨材料”可具有独立的含义。具体地,“骨”可指一般的整体的解剖结构(例如,股骨或椎骨)而“骨材料”可指存在(或产生)于较大骨结构的不连续局部区域中的或在其附近的多个骨细胞和钙化的细胞外基质。因此,当清除骨材料时,整体的骨依然保留。此外,当骨中形成空穴时,其中可产生新的骨材料。

[0071] 在一些实施方案中,本发明的方法可特别地在患有骨退化病症的患者体内特别可能遭受骨折的骨中实施。这样的骨退化病症可指特征为BMD损失的任何病症。在一些具体实施方案中,骨退化病症可指骨质减少或骨质疏松。因为这些病症可相对于在限定的范围内的T评分来定义,这些术语可在本文中用于指骨退化,而一般不考虑退化是否起因于新骨细胞的产生不足以对抗天然骨细胞的吸收,或者退化是否起因于造成骨退化作为症状或副作用的独立病症。

[0072] 在一些具体实施方案中,本发明的方法可在与髋关节相关的骨中进行。这尤其可包括通常被认为是髋骨(hip bone)、无名骨(innominate bone)或髋骨(coxal bone)(即,坐骨、髌骨和耻骨)以及股骨的近段部分和股骨的转子下部分(尽管本发明一般包括股骨)的骨结构。根据本发明特别感兴趣的股骨部分为头、颈、大转子(greater trochanter)和小转子(lesser trochanter)以及确认为“沃德区(Ward area)”(或“沃德三角”)的区域。骨的这些区域尤其易于遭受与老年人摔倒相关的骨折或非典型性骨折。

[0073] 可根据本发明治疗的另一些骨包括椎骨和另一些与腿和手臂相关的另一些主要的骨,例如桡骨、尺骨、肱骨、胫骨和腓骨。除了髋骨区域的骨之外,尤其感兴趣的是椎骨、桡骨远端和可遭受非典型性骨折的特定骨区段。

[0074] 本发明使用特定的骨再生材料。该术语可包括可用于再生骨或骨材料的多种材料,特别是还可填充到空穴中并且促进向所填充的空穴内向内生长新骨材料的材料。因此,在一些实施方案中,骨再生材料可表征为骨填充材料。优选地,骨再生材料包含相当大比例的可被哺乳动物机体吸收的材料。例如,所述骨再生材料可包含至少40%、按重量计至少

50%、按重量计至少60%、按重量计至少70%、按重量计至少80%或按重量计至少90%的可被哺乳动物机体吸收的材料。此外,优选吸收速率与向内生长新骨材料的速率基本类似的材料。在一些实施方案中,所述骨再生材料可包含一部分易于吸收但也与新骨材料之形成相容的材料(例如,其可被吸收到骨结构(包括新产生的骨材料)中)。

[0075] 在某些实施方案中,所述骨再生材料可以是被认为是骨引导材料或骨诱导材料的材料。“骨引导”是指导致未分化的血管周围间充质细胞有丝分裂进而导致形成骨原细胞(osteoprogenitor)(即,能够形成新骨或骨材料的细胞)的材料。“骨诱导”是指促进限定的被动网格结构(passive trellis structure)中血管入侵和新骨或骨材料形成的材料。已知多种化合物、矿物质、蛋白质等表现出骨引导、骨诱导、成骨、促骨或亲骨活性。因此,可根据本发明使用这样的材料。

[0076] 具体地,以下是可鉴于其根据本发明的骨引导或骨诱导能力而使用的材料的非限制性实例:脱矿质骨基质(demineralized bone matrix,DBM)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)、转化生长因子(TGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、肽、无机骨矿质(anorganic bone mineral,ABM)、血管通透性因子(VPF)、细胞黏附分子(CAM)、铝酸钙、羟基磷灰石、珊瑚羟基磷灰石、氧化铝、氧化锆、硅酸铝、磷酸钙、磷酸三钙、透钙磷石(brushite)(二水合磷酸二钙)、磷酸四钙、磷酸八钙、硫酸钙、聚富马酸丙二酯(polypropylene fumarate)、热解碳(pyrolytic carbon)、生物活性玻璃、多孔钛、多孔镍钛合金、多孔钽、烧结钴铬珠、陶瓷、胶原、自体骨、同种异体骨、异种骨、珊瑚(coralline)及其衍生物或组合,或其他包含钙或羟基磷灰石结构要素的生物学上产生的复合材料。上述可用作骨再生物质或用作特定骨再生物质组合物的添加剂。

[0077] 在一些具体实施方案中,本发明中使用的骨再生材料可尤其是包含硫酸钙的材料,并且可包含期望的其他成分。硫酸钙可具体地是半水 α -合硫酸钙、半水合 β -硫酸钙、二水合硫酸钙或其混合物。在一些实施方案中,特别是当硫酸钙与其他材料组合时,硫酸钙组合物可提供为水溶液或浆液,其可包含水和任选地选自无机盐和表面活性剂的一种或更多种添加剂,例如氯化钠、氯化钾、硫酸钠、硫酸钾、EDTA、硫酸铵、醋酸铵和醋酸钠。硫酸钙还可包含其他成分,包括任何本文所述骨引导和骨诱导材料以及可用于加快半水合硫酸钙向二水合硫酸钙反应的加速剂、塑化剂或生物活性剂。

[0078] 在一些实施方案中,骨再生材料具体可包含磷酸钙。特别地,所述材料可包含硫酸钙和磷酸钙。磷酸钙可以是所描述的已经具有特定几何结构或形状(例如不同大小的小球(pellet)、颗粒、楔形物、块或片)的生物陶瓷材料的形式。可根据本发明使用的磷酸钙的非限制性实例包括羟基磷灰石、磷酸三钙(例如, α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙)、磷酸四钙、无水磷酸二钙、一水合磷酸一钙、二水合磷酸二钙、磷酸七钙、磷酸八钙、焦磷酸钙、氧化磷灰石(oxyapatite)、偏磷酸钙、碳酸盐磷灰石(carbonatoapatite)、碳磷灰石(dahlite)及其组合或混合物。在一些具体实施方案中,磷酸钙是 α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙或其混合物。在一些实施方案中,磷酸钙可以以可导致形成透钙磷石的两种或更多种形式存在,例如磷酸三钙和一水合磷酸钙。

[0079] 在某些优选实施方案中,本发明中使用的骨再生材料可包含硫酸钙、磷酸钙以及微粒材料(例如磷酸三钙颗粒)或进一步颗粒化的骨引导或骨诱导材料(例如脱

矿质骨基质(DBM))。可根据本发明特别使用的材料的具体实例有商品名为PRO-DENSE[®]和PRO-STIM[®](Wright Medical Technology, Inc., Arlington, Term.)的市售材料。尽管这样的材料对于本发明的实施特别有用,但是其他可用于骨应用的材料也可用于本发明的某些实施方案中。尽管不希望受到理论的约束,但是相信表现出骨再生特性的材料(特别是表现出多相谱的材料)可在不同实施方案中提供更有利的结果,如本文中另外描述的那样。可用于本发明的某些实施方案的另一些材料的实例包括名称为以下的那些: **OSTEOSET[®]**、**MIIG[®]X3**、**CELLPLEX[®]**、**ALLOMATRIX[®]**、**ALLOMATRIX[®] R C S**、**IGNITE[®]**、**ACTIFUSE[®]**、**CEM-OSTETIC[®]**、**GENEX[®]**、**PROOSTEON[®] 500R**、**BONEPLAST[®]**、**CERAMENT[®]**、 **α -BSM[®]**、**CONDUIT[®]TCP**、 **γ -BSM[®]**、 **β -BSM[®]**、**EQUIVABONE[®]**、**CARRIGEN[®]**、**MASTERGRAFT[®]**、**NOVABONE[®]**、**PERIOGLAS[®]**、Chondromimetic、**VITOSS[®]**、**PLEXUR[®]Bone Void Filler**、**BONESOURCE[®]BVF**、**HYDROSET[®]**、**NORIAN[®] SRS[®]Fast Set Putty**、**NORIAN[®] CRS[®]Fast Set Putty**、**ALLOFUSE[®]**、**INTERGRO[®] DBM Putty**、**OPTEFORM[®]**、**OPTEFIL[®]**、**OPTECURE[®]**、**ACCELL[®] 100**、**ACCELL[®] CONNEXUS[®]**、**ACCELL[®] EVO3[®]**、**OPTIUM DBM[®]**、**PROGENIX[®] DBM Putty**、**OSTEOFIL[®] DBM**、**DBX[®]**、**GRAFTON[®]**、**GRAFTON PLUS[®]**、**PUROS[®]Demineralized Bone Matrix**、**INFUSE[®]Bone Graft**、**OP-1[®]**、**OSTEOCEL[®]**、**TRINITY[™] Matrix**和**TRINITY REVOLUTION[™]**。可根据本发明使用的骨再生材料的不同实施方案为在以下中描述的那些:美国专利No.6,652,887、美国专利No.7,211,266、美国专利No.7,250,550、美国专利No.7,371,408、美国专利No.7,371,409、美国专利No.7,371,410、美国专利No.7,507,257、美国专利No.7,658,768、和美国专利申请公开No.2007/0059281,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0080] 在一些实施方案中,所述骨再生材料可以是通过与水溶液混合而硬化或构建的颗粒组合物形式。这样的组合物可包含一种或更多种形式的硫酸钙和一种或更多种形式的磷酸钙。优选地,所述组合物可包含至少一种形式的硫酸钙和至少两种形式的磷酸钙。具体地,所述组合物可包含半水合硫酸钙(以下称“CSH”)粉末和包含一水合磷酸一钙(以下称作“MCPM”)粉末和 β -磷酸三钙(以下称作“ β -TCP”)粉末的形成透钙磷石的磷酸钙混合物。

[0081] 这样的颗粒组合物可用于形成包含二水合磷酸钙(其是CSH与水的反应产物)的(以下称“CSD”)骨再生材料。CSD成分可赋予骨再生材料良好的机械强度、刺激骨生长和在提供相对快的体内吸收速率,以使得在植入后快速在骨再生材料中产生多孔结构。因此,CSD成分可被向植入部位中向内生长的骨组织迅速替代。

[0082] 两种磷酸钙成分可在与水溶液混合后反应形成透钙磷石。与仅包含CSD的组合物相比,骨再生材料中透钙磷石的出现可减缓骨再生材料的吸收速率。因此,使用这样的双相骨再生材料可提供由CSD组分和透钙磷石组分限定的双重吸收速率。

[0083] 除了较缓慢的吸收速率之外,在本发明中使用此类颗粒组合物作为骨再生材料可提供高机械强度、良好操作特性和合理构建时间。此外,当根据本发明使用时,此类骨再生材料特别可用于产生高质量的骨。

[0084] 在一些实施方案中,CSH粉末可具有双峰颗粒分布,即颗粒分布的特征在于:尽管其他颗粒分布如本发明所预期,但是在粒径相对于每种大小之颗粒的体积百分比图中有两个峰。例如,CSH粉末的双峰颗粒分布可表征为基于CSH粉末总体积,约30至约60体积百分比的众数为约1.0至约3.0微米的颗粒和约40至约70体积百分比的众数为约20至约30微米的颗粒。而在另一个实施方案中,双峰颗粒分布包括约40至约60体积百分比的众数为约1.0至约2.0微米的颗粒和约40至约60体积百分比的众数为约20至约25微米的颗粒。CSH粉末的中值粒径优选为约5至约20微米,更优选为约8至约15微米,最优选为约10至约15微米。

[0085] 可用于根据本发明的骨再生材料的颗粒组合物优选包含基于颗粒组合物的总重量为至少50重量百分比的CSH粉末。在另一些实施方案中,可根据本发明使用的骨再生材料可包含量为至少60重量百分比、至少65重量百分比、至少70重量百分比、至少75重量百分比、至少80重量百分比、至少85重量百分比或至少90重量百分比的CSH粉末。在另一些实施方案中,CSH粉末的存在量可以是50重量百分比至约99重量百分比、约60重量百分比至约98重量百分比、约65重量百分比至约95重量百分比、约70重量百分比至约95重量百分比或约70重量百分比至约90重量百分比。

[0086] CSH优选为半水合 α -硫酸钙,其在构建形成CSD后表现出比 β 形式更高机械强度。在本发明中使用的骨再生材料中CSD的存在可有助于迅速产生骨材料。CSH粉末可通过美国专利No.2,616,789中公开的方法制备,其通过引用整体并入本文。CSH粉末可包含其他组分,例如能够加速CSH向二水合物形式转化的加速剂,从而造成更加快速构建由此制作的骨再生材料。示例的加速剂包括二水合硫酸钙晶体(获自U.S.Gypsum),特别是包被有蔗糖的CSD(获自VWR Scientific Products)。通过包被蔗糖稳定二水合物晶体的方法描述于美国专利No.3,573,947中,其通过引用整体并入本文。可以使用的加速剂的另一一些非限制性实例包括碱金属的硫酸盐及硫化物(例如,硫酸钾、硫酸钠和硫化钙——包括其水合物)。所述加速剂可以以基于颗粒组合物总重量最多1.0重量百分比的量存在。在一些实施方案中,所述颗粒组合物包含约0.001至约0.5重量百分比的加速剂,更通常为约0.01至约0.3重量百分比。可使用两种或更多种加速剂的混合物。

[0087] 可在根据本发明的骨再生材料中使用的颗粒组合物的磷酸钙部分可包含MCPM粉末($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)和 β -TCP粉末($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)。如本领域中所理解的,MCPM、 β -TCP和水的主要反应产物为透钙磷石,还称为二水合磷酸二钙($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)(DCPD)。形成透钙磷石的粉末还可参与另一些可导致形成比DCPD热稳定性更大的某些磷酸钙(例如羟基磷灰石、磷酸八钙等)的反应。一定量的 β -TCP粉末还可保持未反应。 β -TCP粉末可具有低于约20微米的中值粒径。 β -TCP粉末通常会具有约10微米至约20微米的中值粒径。颗粒组合物的 β -TCP粉末部分可具有双峰颗粒分布,其特征为:基于 β -磷酸三钙粉末总体积,约30至约70体积百分比的众数为约2.0至约6.0微米的颗粒和约30至约70体积百分比的众数为约40至约70微米的颗粒。在另一个实施方案中, β -TCP粉末可具有双峰颗粒分布,其特征为基于 β -磷酸三钙粉末总体积,约50至约65体积百分比的众数为约4.0至约5.5微米的颗粒和约35至约50体积百分比的众数为约60至约70微米的颗粒。

[0088] 提及的MCPM意在包括磷酸一钙(MCP),其是MCPM的简单无水形式,在溶液中释放相同数量的钙和磷酸离子。但是,如果使用MCP代替MCPM,用于形成骨再生材料的水的量可能需要升高以补偿从MCP失去的水分子(如果期望精确地产生与使用MCPM时形成的相同溶解产物)。

[0089] 与磷酸钙相比,透钙磷石组分的存在可减缓体内骨再生材料的吸收。反过来,较缓慢的吸收速率可使得骨再生材料提供更长时间的结构支持。

[0090] 根据本发明特别可使用上述骨再生材料,因为施用到体内后它可以变成高度多孔的磷酸钙材料基质,这是因为混合物中硫酸钙成分相对快速的吸收速率。在自然愈合过程中,剩余的磷酸钙多孔基质为骨的向内生长提供了极好的支架。

[0091] 颗粒组合物中MCPM粉末和 β -TCP粉末的存在量可不同,并且主要取决于骨移植替代接合剂中期望的透钙磷石之量。形成透钙磷石的硫酸钙组合物(即,MCPM及 β -TCP粉末的合并量)的存在浓度可以是基于颗粒组合物的总重量约3至约30重量百分比。在另一些实施方案中,形成透钙磷石的磷酸钙组合物的存在浓度可以是约5至约25重量百分比、约10至约20重量百分比、约12至约18重量百分比或约15重量百分比。MCPM和 β -TCP的相对量可以基于形成透钙磷石之反应中其等摩尔化学计量关系来进行选择。在一个实施方案中,MCPM粉末的存在浓度可以是基于颗粒组合物的总重量约3至约7重量百分比, β -TCP的存在量可以是约3.72至约8.67重量百分比。

[0092] 颗粒组合物还可包含本文中别处描述的细粒、颗粒或粉末成分。在一些具体实施方案中,组合物可包含中值粒径比 β -TCP的中值粒径大的多种 β -TCP颗粒。 β -TCP细粒的中值粒径通常为约75至约1,000微米、约100至约400微米或约180至约240微米。颗粒用来进一步降低骨移植物替代接合剂的吸收速率且有助于支架的形成。 β -TCP颗粒的存在浓度可以是基于颗粒组合物重量的最多20重量百分比。在另一些实施方案中, β -TCP颗粒的存在浓度可以是基于组合物总重量的最多15重量百分比或最多12重量百分比。所述颗粒尤其可用于提供表现出比骨再生材料中使用的其余材料吸收得更缓慢(例如,与上述硫酸钙相和透钙磷石相比)的第三相(如本文中关于第三相材料的更完整描述)。

[0093] 可选择与颗粒组合物混合以形成可根据本发明使用之骨再生材料的水成分以便为组合物提供期望的稠度以及硬化或构建时间。通常,提供实现液体与粉末的质量比(L/P)为至少0.2、至少0.21或至少0.23所需量的。优选L/P比的范围为约0.2至约0.3或约0.2至约0.25。合适的水性成分的实例包括水(例如无菌水)及其溶液。任选地,根据本发明的骨再生材料可包含一种或更多种选自以下的添加剂:氯化钠、氯化钾、硫酸钠、硫酸钾、EDTA、硫酸铵、醋酸铵和醋酸钠。在一个优选实施方案中,所使用的水混合溶液为盐水溶液或磷酸盐缓冲盐水溶液。示例性水溶液为获自Baxter International(Deerfield,IL)的0.9%盐水溶液等。水溶液可包含一种或更多种有机或无机的含羧酸的化合物(以下称作羧酸或羧酸化合物),其在 α 碳上可含有或不含有羟基,任选用合适的碱滴定至中性pH(例如,使用碱金属碱如氢氧化钠或氢氧化钾中和至约6.5至约7.5的pH),其可改变对水的需求、流动性和/或混合后骨再生材料的黏度。示例的羧酸包括乙醇酸和乳酸。优选地,羧酸具有单个羧基团、总计1至10个碳原子(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子,包括羰基碳)和0~5(例如,0、1、2、3、4、5)个与碳链相连的羟基。在一个实施方案中,混合溶液为用NaOH中和至7.0pH的0.6M乙醇酸溶液。本文提到的羧酸化合物包括游离酸和盐的形式。羧酸可在溶液中

用例如碱金属碱中和至约6.5至约7.5的pH,然后通过蒸发溶剂(例如水)以晶体粉末形式分离。晶体粉末通常以盐的形式分离,例如碱金属盐形式(例如,锂、钠或钾的盐)。盐形式羧酸的示例性干燥晶体粉末包括乙醇酸钠、乙醇酸钾、醋酸钠和乳酸钾。可将粉末状的羧酸盐添加至任何其他粉末成分,它们一起形成骨再生材料的颗粒部分,例如CSH组分或任一种磷酸钙成分。但是,在某些实施方案中,粉末状的羧酸储存在单独的容器中,以使得可以将其与水溶液重构,随后将溶液与组合物的其余颗粒组分混合。

[0094] 可根据本发明使用骨再生材料可包含一种或更多种添加剂,其可选自本文中所述的任何单独材料。所述添加剂可以是粉末、液体或固体形式,并且可以与骨再生材料混合或被其包封。适于在本发明中使用的示例性添加剂包括加速剂(例如蔗糖包被的二水合硫酸钙颗粒)、松质骨屑、盐(例如,氯化物、氯化钾、硫酸钠、硫酸钾、EDTA、硫酸铵、醋酸铵和醋酸钠)、可改变组合物的稠度和凝固时间的塑化剂(例如,甘油和另一些多元醇、乙烯醇、硬脂酸、透明质酸、纤维素衍生物及其混合物,包括烷基纤维素,例如甲基羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙酸丁酸纤维素及其混合物或盐)和任何“生物活性剂”(即,提供一些药理作用(其可在体内或体外证明)的任何药剂、药物、化合物、物质的组合物或混合物),特别是任何公认为抗骨质减少剂或抗骨质疏松剂的药剂。具体药理剂可包括治疗骨质疏松的药物,例如二膦酸盐、RANKI抑制剂、质子泵抑制剂、激素治疗剂和SERM、特立帕肽(teriparatide)和rPTH。生物活性剂的另一实例包括但不限于肽、蛋白质、酶、小分子药物、染料、脂质、核苷、寡核苷酸、多核苷酸、核酸、细胞、病毒、脂质体、微粒和微团。其包括在患者中产生局部或全身作用的药剂。生物活性剂的实例还包括抗生素、化学治疗剂、杀虫剂(例如,抗真菌剂和抗寄生虫剂)、抗病毒剂、抗炎剂和镇痛剂。示例的抗生素包括环丙沙星、四环素、土霉素、金霉素、头孢菌素类、氨基糖苷类(例如,妥布霉素、卡那霉素、新霉素、红霉素(erithromycin)、万古霉素、庆大霉素和链霉素)、杆菌肽、利福平、N-二甲基利福平、氯霉素及其衍生物。示例的化学治疗剂包括顺铂、5-氟尿嘧啶(5-FU)、泰素和/或泰索帝、异环磷酰胺、甲氨蝶呤和盐酸多柔比星。示例的镇痛剂包括盐酸利多卡因、布比卡因(bupivacaine)和非甾体抗炎药如酮咯酸氨丁三醇。示例的抗病毒剂包括更昔洛韦(gancyclovir)、齐多夫定、金刚烷胺、阿糖腺苷、利巴韦林(ribavirin)、曲氟尿苷、阿昔洛韦、二脱氧尿苷、针对病毒组分或基因产物的抗体、细胞因子和白介素。示例的抗寄生虫剂有喷他脒(pentamidine)。示例的抗炎剂包括 α -1-胰蛋白酶和 α -1-抗胰凝乳蛋白酶。可用的抗真菌剂包括大扶康(diflucan)、酮康唑(ketoconazole)、制霉菌素(nystatin)、灰黄霉素、米可定(mycostatin)、咪康唑及其衍生物(如美国专利No. 3,717,655中所述,其整个教导通过引用并入本文);双联胍(bisdiguanide),例如氯己定;并且更尤其是季氮化合物,例如溴化度米芬、氯化度米芬、氟化度米芬、苯扎氯铵、西吡氯铵(cetyl pyridinium chloride)、地喹氯铵、1-(3-氯烯丙基)-3,5,7-三氮杂-1-氮杂金刚烷氯化物的顺式异构体(由Dow Chemical Company以商品名Dowicil 200市售)及其类似物(如美国专利No. 3,228,828所述,其整个教导通过引用并入本文)、十六烷基三甲基溴化铵以及苄索氯铵和甲苄索氯铵,例如美国专利No. 2,170,111、2,115,250和2,229,024中所述,其整个教导通过引用并入本文;碳酰苯胺(carbanilide)和水杨酰苯胺,例如3,4,4'-三氯碳酰苯胺和3,4,5-三溴水杨酰苯胺;羟基二苯类,例如双氯酚、四氯酚、六氯酚和2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯醚;以及有机金属和卤素

防腐剂,例如吡硫鎓锌(sinc pyrithione)、磺胺嘧啶银(silver sulfadiazone)、尿嘧啶银、碘和衍生自非离子表面活性剂的碘载体(例如美国专利No.2,710,277和2,977,315所述,其整个教导通过引用并入本文)和衍生自聚乙烯吡咯烷酮的碘载体(例如美国专利No.2,706,701、2,826,532和2,900,305所述,其整个教导通过引用并入本文)。可用的生长因子包括调节其他细胞(特别是结缔组织祖细胞)的生长或分化的任何细胞产物。可根据本发明使用的生长因子包括但不限于成纤维细胞生长因子(例如,FGF-1、FGF-2、FGF-4);血小板衍生生长因子(PDGF),包括PDGF-AB、PDGF-BB和PDGF-AA;骨形态发生蛋白(bone morphogenic protein,BMP),例如BMP-1至BMP-18中任一种;成骨蛋白(osteogenic protein)(例如,OP-1、OP-2或OP-3);转化生长因子- α 、转化生长因子- β (例如, β 1、 β 2、 β 3);LIM矿化蛋白(LIM mineralization protein,LMP);类骨质诱导因子(osteoid-inducing factor,OIF);血管生成素;内皮素;生长分化因子(growth differentiation factor,GDF);ADMP-1;内皮素;肝细胞生长因子和角质形成细胞生长因子;成骨素(osteogenin)(骨形态发生蛋白质-3);肝素结合生长因子(heparin-binding growth factor,HBGF),例如HBGF-1进而HBGF-2;hedgehog家族蛋白质,包括indian hedgehog、sonic hedgehog和desert hedgehog;白介素(IL),包括IL-1至IL-6;集落刺激因子(CSF),包括CSF-1、G-CSF和GM-CSF;上皮生长因子(epithelial growth factor,EGF);以及胰岛素样生长因子(例如,IGF-I和IFG-II);脱矿质骨基质(demineralized bone matrix,DBM);细胞因子;骨桥蛋白(osteopontin);以及骨粘连蛋白,包括上述蛋白质的任何同种型。生物活性剂还可以是抗体。合适的抗体包括例如STRO-1、SH-2、SH-3、SH-4、SB-10、SB-20和针对碱性磷酸酶的抗体。这些抗体在Haynesworth等,Bone(1992),13:69-80;Bruder,S.等,Trans Ortho Res Soc(1996),21:574;Haynesworth,S.E.等,Bone(1992),13:69-80;Stewart,K.等,J Bone Miner Res(1996),11(Suppl.):S142;Flemming J E等,in"Embryonic Human Skin.Developmental Dynamics,"212:119-132,(1998);和Bruder S P等,Bone(1997),21(3):225-235中描述,其整个教导通过引用并入本文。生物活性剂的另一一些实例包括骨髓抽出物、血小板浓缩液、血液、同种异体移植骨、松质骨屑、合成来源或天然来源的矿质(例如磷酸钙或碳酸钙)碎屑、间充质干细胞以及硫酸钙的块(chunk)、碎片(shard)和/或颗粒(pellet)。添加剂(尤其是药理添加剂,更尤其是抗骨质疏松添加剂)可以以固体形式存在,所述固体形式混合在骨再生材料中或置入骨空穴中并且用骨再生材料包封。药理治疗剂可以从骨再生材料中洗脱、溶解、分解或蒸发。

[0095] 可在本发明的方法中使用的骨再生材料可通过取决于组合物之确切性质的多种方法形成。在一些实施方案中,骨再生材料可以是可装入所形成的骨空穴中的颗粒形式。在另一些实施方案中,骨再生材料可以是可注射、可流动形式,其可通过利用本领域已知的手工或机械混合技术和装置将例如上述颗粒组合物与本文所述水溶液混合来制备。具体地,可在大气压或低于大气压下(例如,在真空下)并且在不导致混合物的水性组分冻结或显著蒸发的温度下混合组分。混合后,均匀的组合物通常具有可注射的糊样稠度,尽管混合物的黏度和流动性可取决于其中的添加剂而不同。可将骨再生材料转移至递送装置(例如注射器)中并且注射到所产生的空穴中。在一些实施方案中,可通过长达例如10cm的11至16号针注射所述材料。

[0096] 在某些实施方案中,可相对于可注射所述材料的注射力范围来表征骨再生材料的

性质。在多个实施方案中,所述材料可具有高至1,200N、高至1,000N、高至800N、高至600N、高至500N或高至400N的注射力。在另一些实施方案中,注射力的范围可以是约1N至约1,200N、约2N至约1,000N、约3N至约800N、约4N至约700N、约5N至约660N、约10N至约660N或约10N至约330N。

[0097] 在一些具体实施方案中,可根据本发明使用的骨再生材料可以是通常在约3至约25分钟(更优选约10至约20分钟)(由下述维卡针下落测试(Vicat needle drop test)确定)内凝固的材料。骨再生材料优选在约30至约60分钟内达到与骨相当或超过骨的硬度。材料的凝固可在多种环境中(包括空气、水、体内以及任何数目的体外条件下)发生。

[0098] 可根据本发明使用的硬化骨再生材料优选地表现出具有自身形成多孔支架的复杂溶解性和一定的机械强度特性,尤其是通过径向抗张强度(diametral tensile strength)和抗压强度(compressive strength)表征的特性。例如,在将材料制备成用于递送的状态后,所述材料在环境空气下固化1小时后具有至少4MPa的径向抗张强度,更优选至少5MPa的径向抗张强度,最优选至少6MPa的径向抗张强度。此外,在制备用于递送的材料之后,材料在环境空气下固化24小时后具有至少8MPa的径向抗张强度,更优选固化24小时后至少9MPa的径向抗张强度,最优选至少10MPa。

[0099] 可在本发明中使用的骨再生材料还表现出高水平的抗压强度,例如在制备用于递送的材料之后,所述材料在环境空气下固化1小时后具有至少15MPa的抗压强度,更优选至少40MPa的抗压强度。此外,在制备用于递送的材料之后,骨再生材料的一些优选实施方案在环境空气下固化24小时后可表现出至少50MPa的抗压强度,更优选至少80MPa的抗压强度。

[0100] 在某些实施方案中,可通过添加多种材料提高硬化的骨再生材料的强度。尽管本发明包括本领域中已知的用于提高抗张强度和抗压强度之一或两者的任何材料,但是尤其有用的可以是包含一种或更多种纤维材料的实施方案。因此,本发明特别地包含骨再生材料的纤维复合材料(fiber composite)。

[0101] 可在本发明中使用的纤维复合材料可特别地包括生物可降解聚合物纤维。这样的纤维不仅可为骨再生材料提供提高的强度特性,而且可提供一种或更多种以上公开的生物活性剂(例如,生长因子、抗生素等)的持续递送,这是因为活性剂可在纤维形成前与聚合物混合并且所述活性剂将随着纤维的生物降解而在体内缓慢地释放。在另一些实施方案中,也可使用非生物可降解纤维,但是任何非生物可降解纤维都优选是惰性的。已表明可用作纤维用于提高骨再生材料之强度的材料的非限制性实例包括聚(L-乳酸)(PLLA)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)(例如, **MERSILENE**[®] 缝合线)、聚乙烯、聚酯(例如, **FIBERWIRE**[®])、聚卡普隆(poliglecaprone)(例如, **MONOCRYL**[®])、聚乙醇酸和聚丙烯。当然,本领域技术人员将能够利用本公开内容的益处识别甚至更多可以纤维形式提供或以其他方式提高根据本发明使用的骨再生材料之强度的材料。

[0102] 用于提高骨再生材料之强度的纤维可具有多种大小。优选地,多个实施方案中使用的纤维可具有约1 μ m至约100 μ m、约2 μ m至约75 μ m、约3 μ m至约50 μ m、约4 μ m至约40 μ m或约5 μ m至约25 μ m的平均直径。这样的纤维还优选地具有约100 μ m至约1,000 μ m、约150 μ m至约900 μ m、约200 μ m至约800 μ m或约250 μ m至约750 μ m的平均长度。

[0103] 用于提高骨再生材料之强度的纤维还可具有不同浓度。具体地,所述纤维可包含

按重量计约0.1%至约10%、约0.25%至约9%、约0.5%至约8%、约0.75%至约7%、约1%至约6%或约1.5%至约5%的骨再生材料。

[0104] 优选地,以这样的浓度添加纤维,从而与无任何纤维添加剂的材料相比显著提高骨再生材料的强度。具体地,可以使骨再生材料的抗张强度提高至少5%、至少10%、至少15%、至少20%或至少25%的量添加纤维。类似地,纤维组分的添加可使抗压强度提高至少10%、至少15%、至少20%、至少25%或至少30%。

[0105] 在一些实施方案中,纤维组分的添加可造成骨再生材料的黏度提高,其可降低材料的注射能力。为了克服这种黏度提高,可使用具有锥形喷嘴的注射器来注射所述材料。这样的喷嘴构造可降低注射较黏稠糊状物通过针所需的力。

[0106] 在制备中,可将纤维添加至骨再生材料中使用之材料的干混合物中。可将组合的材料湿润以形成糊状物。还可包括额外的处理步骤以提高纤维向骨再生材料中的混合并且降低融合纤维群(fused fiber group)的存在。例如,可在限定时间(例如,30~60分钟)对经切割的纤维进行超声搅拌,并且这样的搅拌可在纤维处于其中纤维聚合物不可溶的液体介质(例如,异丙醇)的情况下进行。然后可将经超声的纤维添加至用于骨再生材料的干成分中并且混合(例如,通过搅拌)。然后将组合过滤并且在真空下干燥。然后将合并的材料润湿以形成用于使用的糊状物材料。

[0107] 本发明的方法一般包括将限定体积的退化骨材料(任选处于具有限定形状的区域)替换成骨再生材料,所述骨再生材料可造成产生比所代替的退化骨材料密度(或如本文所述的其他骨量度)更高的新骨材料。术语“退化骨材料”或“退化骨材料”可以指临床归类为骨质减少或骨质疏松的骨材料。更特别地,该术语可指T评分低于-1、低于-1.5、低于-2、低于-2.5或低于-3的骨。这样的退化的骨再生材料通常存在于一般还归类为骨质减少或骨质疏松的骨中。

[0108] 本发明的方法一般可描述成提高骨特定区域之骨质量的方法。具体地,骨质量可直接对应于BMD,但是还可指骨局部区域内或周围骨的一般强度(包括抗压强度)和骨抵抗骨折的能力。提高骨质量的能力部分来源于公知可以将骨局部区域有效重构成更健康的正常骨的骨质量或在被公认为BMD处于其峰值的条件下类似患者的骨质量。出乎意料地,发现可以将骨局部区域(例如,来源于患有骨质疏松的患者)的退化骨材料替换成引起在局部区域产生新骨材料的骨再生材料。特别出乎意料的是新产生的骨材料没有骨质疏松的质量。这是出乎意料的,因为预期当患者患有全身性骨质疏松时,在该患者体内形成的任何新骨材料将具有降低的质量(即,将是骨质疏松的且表现出低密度)。但是,本发明表明在向骨质减少或骨质疏松骨中植入骨再生材料后,材料将被以可预期的速率吸收并且不受全身性疾病的消极影响。随后骨局部区域产生的致密的新骨材料提高了骨质量和通过DEXA的T评分测量的BMD。具体地,T评分表明新产生的骨材料与正常骨基本类似,因为其具有至少在处于峰BMD的患者中预期可见水平的密度(例如,约-1至约1范围的T评分)并且不处于骨质减少或骨质疏松状态。在另一些实施方案中,新产生的骨材料可表现出基本类似于(或超过)正常骨之抗压强度的抗压强度。这样的特征可与新形成的骨材料相关,特别是与一般骨局部区域(即,新形成的骨材料和紧邻的周围区域中存在的骨材料)相关。

[0109] 在某些实施方案中,本发明的方法可包括在患者骨内形成空穴的有效步骤(active step)。具体地,所述方法可包括在骨的局部区域形成空穴。可根据本发明使用任

何可用于形成这种空穴的方法。在一些实施方案中,所述方法可包括化学溶解或以其他方式清除骨限定区域内的骨材料以形成空穴。在另一些实施方案中,可使用液体灌洗在骨中产生空穴,例如在美国专利公开No. 2008/0300603中描述的方法,其通过引用并入本文。在另一些实施方案中,可使用声波降解清理局部区域的骨材料。在另一些实施方案中,可通过使用可膨胀或可扩张装置(例如,气球或原位可扩张的铰刀(expandable reamer))产生空穴。还可使用可扩张的网。在一些具体的实施方案中,所述方法可包括用于在骨局部区域内产生空穴的任何机械方式。

[0110] 在一些实施方案中,所述方法可包括向骨局部区域内钻孔或以其他方式形成通道(例如,通过用管状或实心针、探针等穿刺)。在一些实施方案中,以这种方式形成的通道可提供期望用于特定治疗方法的空穴。在另一些优选实施方中,钻孔或形成通道可表征为用于形成通往待治疗的骨局部区域内部之通道的方法,以使得可形成尺寸大于通道的空穴。利用通往待治疗的骨区域的通道,能够利用可用于产生空穴的任何方法形成预定形状和大小的空穴,包括上述任何方法。取决于骨的退化状态(即,骨质减少或骨质疏松的进展),空穴的形成可包括除去至少一部分退化骨材料。

[0111] 图2a和图2b分别示出了正常骨和骨质疏松骨的扫描电镜照片。如其中所见,正常骨表现出骨材料的强相互连接板(plate)的图样。在骨质疏松中,很多该材料丢失,剩余的骨具有较弱的棒状结构,一些棒完全不连接。这种不连接的骨可以作为骨量而测量,但是对于骨强度没有贡献。在一些实施方案中,空穴可简单通过打散退化骨材料而形成,例如通过刮擦、钻孔或使用用于铰除(ream out)骨以形成空穴的专门化材料。这样的清理可另外描述为破坏、破碎、压碎、粉碎、铰除、扩展或以其他方式将用于形成空穴的区域内的骨材料拆卸或推出或移开。在一些实施方案中,这可被称作局部区域骨的清创术、吹入法或曲折前进(snaking)。优选地,清创区域符合期望空穴的预定形状和大小。

[0112] 因为BMD的损失,打散以形成空穴的退化骨材料可简单地作为残余材料留在所形成的空穴中。在另一些实施方案中,可期望除去一些或全部被清理以形成空穴的退化骨材料。因此,根据本发明的空穴形成可表征为打散局部区域的退化骨材料并且除去至少一部分材料,或者空穴形成可简单地表征为打散步骤。在一些实施方案中,在骨中形成空穴的有效步骤可指从骨局部区域中清理损伤和/或退化的骨材料。因此清理可包括完全或部分破坏退化骨材料和/或从空穴中除去全部和或部分退化骨材料。在一些具体实施方案中,本发明可表征为从骨局部区域除去损伤和/或退化的骨材料以形成预定形状和大小的空穴。在另一些实施方案中,所述方法可表征为形成确定体积的无组织空穴。

[0113] 所述方法还可包括用例如本文中所描述的骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴。骨再生材料的使用量可取决于在前述步骤中所形成空穴的体积。在多个实施方案中,所使用的骨再生材料的体积范围可以是约 1cm^3 至约 200cm^3 、约 2cm^3 至约 150cm^3 、约 2cm^3 至约 100cm^3 、约 2cm^3 至约 75cm^3 、约 5cm^3 至约 50cm^3 、约 10cm^3 至约 40cm^3 或约 15cm^3 至约 35cm^3 。如上所述,前述体积因此可代表骨中所形成空穴的实际体积。在一些具体实施方案中,体积可具体地与治疗的骨和区域相关。例如,对于桡骨远端,体积可以是约 1cm^3 至约 10cm^3 、约 1cm^3 至约 8cm^3 或约 1cm^3 至约 5cm^3 。对于椎骨体,体积可以是约 1cm^3 至约 30cm^3 、约 2cm^3 至约 25cm^3 或约 2cm^3 至约 20cm^3 。对于股骨近端,体积可以是约 5cm^3 至约 100cm^3 、约 5cm^3 至约 80cm^3 或约 10cm^3 至约 50cm^3 。对于肱骨近端,体积可以是约 5cm^3 至约 200cm^3 、约 5cm^3 至约 150cm^3 、约 5cm^3 至约

100cm³或约10cm³至约80cm³。

[0114] 骨中形所成空穴的形状可取决于被治疗的骨而不同。在一些实施方案中,所形成空穴的形状可基本对应于称为沃德区的股骨近端中区域的形状。在一些实施方案中,空穴的形状可基本符合被治疗骨局部区域的形状。例如,对于挠度远端的治疗,所述空穴可基本符合骨远端1~5cm的形状。在一些具体实施方案中,所形成空穴的形状不是方法成功的关键;但是,本发明旨在包括形成可以是具体被治疗骨中所期望的确定形状和大小的空穴。

[0115] 在某些实施方案中,特别是在治疗表现出特别晚期的骨退化阶段患者时,在注射骨再生材料前不产生空穴可实现至少一些程度的治疗。如上所讨论的,与骨质疏松相关的骨损失的作用是降低骨材料的密度或在骨中形成较大、较显著空间。在晚期骨质疏松中,骨的空穴化允许将骨再生材料直接注射到表现出这种多孔性提高的骨局部区域中。在一些具体实施方案中,注射骨再生材料的力本身可人为地扩大骨内的空间从而可有效地形成立即被填充的空穴。在另一些实施方案中,注射的骨再生材料可简单渗入孔隙度提高的退化骨中,从而基本填充被治疗的骨局部区域的孔体积。因此,在某些实施方案中,本发明包括同时在骨局部区域产生和填充空穴。尽管可发生这样的实施方案,但是期望最有效的结果是通过至少形成进入待填充骨再生材料的退化骨区域的通道来实现。更优选地,如上述其他描述形成空穴。

[0116] 可使用任何可用于将骨再生材料插入到所形成空穴中的方法。例如,当骨再生材料为可流动形式时,可以通过例如使用注射器将材料注射到所形成的空穴中。因此,在一些具体的实施方案中,可将骨再生材料在基本可流动状态下引入到空穴中然后在体内硬化。在另一些实施方案中,可使骨再生材料在体外基本硬化然后将硬化的材料装填进空穴中。此外,骨再生材料可呈现另一些物理状态,例如油灰(putty)样的稠度。在一些实施方案中,骨再生材料可以是可装填进空穴中的不同大小的颗粒形式。此外,除了可将骨再生材料填充到空穴中之外还可填充一种或更多种额外的材料,其可有助于填充空穴并且可提供一种或更多种其他有益的功能,例如为局部区域提供暂时或永久的支撑。在一些具体实施方案中,在插入骨再生材料之前可在空穴中插入洗脱基质,例如BMP或肽浸透的膨胀海绵(peptide soaked expanding sponge)。

[0117] 在一些实施方案中,骨再生材料可与额外的增强剂(例如,包被增强剂或在空心中包含增强剂的螺丝钉或其他圆柱体或空心材料)一起插入到所产生的空穴中。但是,有益地是,本发明的方法允许填充所形成的空穴而不需要任何额外的增强剂(无论增强剂是可吸收的或不可吸收的)。在一些具体实施方案中,本发明中所使用的骨再生材料可以是这样的材料,其硬化以立即为所治疗的骨局部区域提供足够强度从而使被治疗骨区域的骨折抗性至少等同于治疗之前骨的骨折抗性。在下文中的实施例中更具体地描述了这样的优势。同样如本文所述的,通过性质基本与自然健康骨相同的新骨材料的向内生长确立的骨强度的大幅提高进一步消除了对增强剂的需求。相对早地(例如,少于1周的时间至长达约16周的时间)见到骨质量的这种提高。

[0118] 在一些实施方案中,本发明尤其可提供治疗患有退化骨病症之患者的方法。尤其是所述患者可患有和/或被诊断患有骨质减少的病症或骨质疏松的病症。或者,所述患者可患有具有造成骨退化效果(尤其是BMD和/或骨强度损失)的任何其他病症。

[0119] 本发明特别可用于清理退化骨材料的空穴形成,从而可在其中提供骨再生材料。

优选地,骨再生材料促进空穴中形成新的非退化骨材料。有利地,新形成的骨材料是患者自然的。优选地,新形成的骨材料具有基本等于或超过自然骨的密度。换言之,新形成的骨材料的密度基本等于年龄30至35岁的人(优选相同种族和性别)的骨密度。在一些具体实施方案中,这可指新形成的骨材料当用DEXA测量时T评分大于-1,优选为至少-0.5或至少0。在另一些实施方案中,新形成骨的T评分可以是在另一些实施方案中,T评分可以是约-1.0至约2.0、约-1.0至约1.0、约-1.0至约0.5、约-1.0至约0、约-0.5至约2.0、约-0.5至约1.5、约-0.5至约1.0、约-0.5至约0.5、约0至约2.0、约0至约1.5或约0至约1.0。在另一实施方案中,新形成的骨材料的BMD足以超过治疗前的BMD(表明为T评分的提高),从而认为患者具有显著相对提高的BMD。新形成的骨还可具有基本等于或超过正常骨的抗压强度。

[0120] 本发明的方法是特别有益的,在于在骨局部区域可随时间有效重塑成基本与正常骨相等同(即,表现出正常BMD和/或正常抗压强度和/或正常的骨折抗性)。此外,在一些实施方案中,用于产生新自然骨生长的骨再生材料的效果可实际上延伸到所形成的空穴的范围之外。具体地,根据本发明发现可在最初形成的空穴中的新自然骨材料中提供密度提高的渐变效果,但是还可以在临近所形成空穴的骨区域产生新骨材料。这是尤其有益的,在于还增强临近所形成空穴的骨区域的骨,从而降低临近骨折的发生率。

[0121] 如之前注意到的,本发明的方法可用于多种哺乳动物身体中的骨骼。在特别有用的实施方案中,本发明的方法可用于患者髌骨区域的骨中。例如,以下是通过替换患者股骨局部区域(特别是股骨近端)的骨材料来治疗患有退化性骨病症的患者的示例性方法。手术技术使用类似于标准的芯减压术(core decompression)或髌骨螺钉的侧切方式。技术的一个差异在于产生缺损或空穴的几何形状以接受移植物(即,骨再生材料),其随后再生致密的新的自然骨以提高骨局部区域的骨质量,增强股骨颈和沃德三角,并且降低不全性骨折的风险。可以在干骺端骨的其他区域(例如,椎骨体、桡骨远端、肱骨近端和胫骨)使用以下操作(几何形状不同)。

[0122] 为了进行该技术,可将患者以仰卧位安置在射线可透过的桌上。在操作期间可通过C型臂设备提供射线支持,X-射线技师提供X-射线导航。如上所述,可以使用挠骨近端的侧切方式。在另一些实施方案中,还可使用较大的转子方式。可以在较大转子的稍远侧切个小切口,并且可以在透视导向(fluoroscopic guidance)的前后(AP)视和侧视下将导丝引入股骨近端。可以在导丝上方引入管状5.3mm钻高至股骨头上,并且可以在高至(或交替穿过)侧面形成通道以形成空穴。可以将该通道称作芯。在一些替代的实施方案中,可使用任何用于破碎弱的骨质疏松骨材料的装置,例如使用埋头钻(countersink)或皮层冲头(cortical punch)和钝头封闭器以产生空间。可除去钻和导丝,并且向芯中引入工作插管以形成经手术产生的缺损或空穴。可使用清创探针在股骨局部区域内产生空间用以植入骨再生材料。特别地,探针可具有精确角度的头部以适应股骨颈和沃德三角的骨内解剖结构。产生该几何形状以允许完全填充颈和沃德三角,这提供了用于实现再生和较高最终骨强度的最大可能性。优选在继续之前将手术产生的缺损(或空穴)洗涤和吸气。如必要制备骨再生材料并且通过长插管注入手术产生的缺损中。通过插管的注射消除了增压以及沿髓管向下的自身通气潜力。注射骨再生材料后,以标准方式封闭切口。有益地,该过程可在患者最小的停工期内完成并且优选不需要过夜住院(例如,在诊所、医院或其他医疗设施仅需要总计最多约6至8小时)。图3a~3i提供了在刚好在注射骨再生材料前在患者股骨近端产生的

空穴中注射骨再生材料PRO-DENSE[®](获自Wright Medical, Arlington, TN)的放射显影图像。如图像所示,骨再生材料通过最初插入高至股骨头的长插管注射进空穴(图3a),进行操作以完全填充空穴(图3b至图3h)并且一旦回填完成就除去插管(FIG. 3i)。

[0123] 可在本发明范围内实施上述操作的多种变化形式。例如,图4提供了图解目标填充区域的股骨近端的增强放射显影图,所述填充区域的任何部分都可被填充(最初对区域清创或不清创)。该图还示出了可由侧切方式形成的最初通道的大致区域和大小。具体地,图4示出了通过股骨近端向股骨头侧向延伸的通道,并且提供了剖面线(hatching)以例示股骨近端中是示例区域,其任何部分可作为清理骨材料和填充骨再生材料的候选。作为另一些非限制性的实例,可以在股骨近端形成一个或多个“支柱(strut)”作为最初通道的分支,然后填充骨再生材料。此外,一个或多个支柱可具有一个或多个部分,所述部分显著扩大以提高可置于骨的限定区域中的骨再生材料的量。此外,一般股骨近端的较大区域可以被清理且填充。此外,可以考虑本公开内容中的类似实施方案。

[0124] 以下针对临界非典型股骨骨折(impending atypical femoral fracture)描述了可根据本发明使用的另一种手术技术。虽然这样的骨折最通常发生在股骨干三分之一附近,但是它们可发生在沿着股骨干从小转子的远端至股骨干髌端远端髌上扩展之近端的任何部位。骨折是非典型的,即其通常作为无创伤或最小创伤(相当于从立高或更低的高度摔倒)的结果发生。骨折可以是完全的(延伸穿过整个股骨干完全,通常形成内侧突出物)或不完全的(表现为侧面皮质的横向射线可透过的线)。

[0125] 以下具体描述了用于通过在发生非典型股骨骨折前在完整的股骨体中产生空穴来向患者特别是患有临界的非典型骨折的患者(例如,骨质减少或骨质疏松的患者)的股骨体中引入骨再生材料的技术。初始步骤(导针布置)包括在大转子的顶端附近形成皮肤切口(例如,1cm)。将具有插管扶正器(cannulated centering guide)和导销(guide pin)的锯齿状组织保护器套插入到大转子的皮层中。导销向前通过大转子的皮层并且持续到股骨干中临界骨折的区域。可通过两个位面的荧光透视确证导销的深度和位置。

[0126] 接下来,产生和制备用于注射骨再生材料的缺损。具体地,在将锯齿状组织到保护器保持在适当位置时除去插管扶正器并且插入5.3mm管状钻并且向前通过转子。然后取出钻,将导销留在原位并且引入柔性铰刀(reamer)。铰刀向前超过导丝且通过转子,然后取出导销。然后铰刀向前至逼近骨折的区域然后取出。通过锯齿状组织保护器将具有套管针的工作插管插入并将其置于皮层内部(即,提供“舒适的”配合)。随后除去锯齿状组织保护器和插入套管针。可通过工作插管置入注射插管并且向前至股骨骨折区域,可以使用插管抽吸来除去股骨中产生的任何微粒。然后注射骨再生材料,优选同时进行监测(例如,通过荧光透视)。为了最佳填充结果,注射的操作时间通常为约2~4分钟。然后取出注射插管和工作插管。然后可灌注软组织,然后利用适当方法(例如,缝合)封闭皮肤。

[0127] 以下针对桡骨远端描述了可根据本发明使用的手术技术的另一描述。以下具体描述了用于通过在任何脆性骨折前在完整桡骨远端产生空穴来向骨质减少或骨质疏松患者的桡骨远端引入骨再生材料的技术。为了进行该技术,使患者以手掌朝上将手臂置于射线可透过的桌上。在操作期间可通过C臂装置提供射线支持并且由X-射线技师提供X射线导航。为了形成注射入口,以桡骨茎突为中心做1cm的切口,并且将第一和第二背伸肌隔室之间的皮下组织钝性分离至骨膜。在荧光透视指引下将克氏针(k-wire)插入到桡骨茎突中挠

舟结合线近端3~4mm并且居中(背向手掌)。使用管状钻钻进桡骨远端的干骺端。可使用清创探针在桡骨远端的局部区域内产生空间用于植入骨再生材料。具体地,探针可具有精确角度的头部用于适应桡骨远端的骨内解剖结构。优选地,在继续前对手术产生的缺损进行洗涤和吸气。如果必要的话,制备骨再生材料,通过插管注射到手术产生的缺损中。注射骨再生材料后,以标准方式封闭切口。该手术技术预期不需要患者住院治疗,其允许在患者最短停工期内有益地治疗骨退化。图5a~5c提供了上述手术技术的具体步骤的图解。图5a示出了通向桡骨干骺端远端的通道的形成。图5b示出桡骨远端中机械形成的空穴。图5c示出了用骨再生材料填充空穴之后的桡骨局部区域。

[0128] 以下针对椎骨描述了可根据本发明使用的手术技术的另一描述。以下技术利用可膨胀囊(inflatable tamp)(或球囊),例如可获自Kyphon, Inc.(现在Medtronic, Inc.的子公司)的那些。因此,如本文进一步描述的,根据本发明的一些方法可以是对后凸形成(kyphoplasty)技术的改进。但是在另一些实施方案中,用于替换椎骨中的退化骨的技术在性质上可基本类似于上述针对股骨近端和桡骨远端的技术。超过治疗椎骨骨折的已知技术的本质差异在于本发明的方法可在椎骨受到骨质疏松压缩骨折(或任何其他类型的骨折)前在椎骨上实施。

[0129] 在用于替换椎骨中的退化骨的示例性手术技术中,可将患者以俯卧位安置在射线可透过的桌上。在操作期间可通过C臂设备提供射线支持且由X-射线技师提供X-射线导航。在将待治疗椎骨及其对应的椎弓根(pedicle)限制在前后投射的放射管中后,可在背部或腰部区域做小的皮肤切口(约1cm),向其中通过椎弓根后部(前部、中部和尾部倾斜)引入需要11/13号的骨活检针。在该示例性方法中该方法是双侧的。一旦确定了针的准确位置,就引入克氏针(Kirshner wire)。使钻头从前皮层边缘向前进入壁几毫米以形成用于使气囊连续通过的脊骨内骨通道。

[0130] 连续地,在侧透射透视引导下,将探针小心向前推进且置于椎骨前端三分之二处。其长度范围包括15至20mm,最大体积分别为4和6mL。一旦在位于末端(近端或远端)的不透射线标记物的帮助下确定了两个半椎骨体中的气球的准确位置,将气球用包含60%造影剂(contrast medium)的液体胀大气球,实现上部脊骨端板的提升并且通过周围松质骨的压缩在其中产生空穴。当产生空间与皮质身体表面接触,或当达到气球的最高压力(220 PSI)或最大膨胀后,膨胀停止。随后可将手术产生的空穴洗涤和吸气。

[0131] 如必要,可制备骨再生材料。然后将骨再生材料装入专用插管中并且向前移动通过工作插管直至与空穴的前端三分之一对应。之后在连续透视导向下立即将骨再生材料用活塞通管丝(stylet)用轻微的压力推动骨再生材料。填充体积通常比利用气球得到的体积大1~2mL,其使得骨再生材料能够自身有效分布。为了完成操作,抽出所有插管、缝合皮肤切口并且可指示患者在床上保持若干小时。对于每块被治疗椎骨之操作的时长通常为约35~45分钟。评价所获得结果的操作之后可进行常规射线检测。图6a~6c示出了在椎骨中替换骨再生材料的示例性操作的具体步骤。图6a示出了从两边向被治疗的椎骨中插入气囊。图6b示出了气球膨胀以机械地在椎骨中形成空穴。图6c示出了除去气球同时用骨再生材料回填椎骨中所形成的空穴。

[0132] 尽管本发明方法可针对治疗患有退化骨病症(例如骨质减少或骨质疏松)之患者的方面来进行表征,但是本发明还可针对例如通过提高BMD、提高骨质量、提高骨强度、提高

自然骨结构等特异性改变骨局部区域的能力来进行表征。本发明还可针对重塑骨局部区域的能力(包括为骨局部区域提供极大提高的密度,其逐渐降低至正常的BMD)来进行表征。

[0133] 在某些实施方案中,本发明可表征为提供多种提高骨局部区域的骨质量的方法。骨质量可具体地相对于BMD来进行表征,所述BMD可相对于DEXA扫描的T评分来进行评价。骨质量还可更一般地涉及针对骨支架的骨材料的总体结构。此外,骨质量可具体地涉及骨强度,即抗压强度。

[0134] 骨(无论是涉及自然骨材料还是涉及在手术产生的缺损(包括骨质减少或骨质疏松患者的)中再生的骨材料)的具体机械强度目前不在活对象中直接测量,因为此类测试通常需要取出大量的骨段。因此,骨机械强度的直接测量仅可通过死后临床回收研究(clinical retrieval study)来测量。不过,研究显示随着BMD增长的同时可预期强度大幅增长,如本文中讨论的那样。还可预期为可实现骨特性(例如,骨量、小梁厚度、小梁数量、小梁分离度、相互连接性的测量和皮质壁厚度)的进一步增长。在所附涉及犬类研究的实施例中提供了支持机械强度的这种增长的证据,其中在根据本发明的产生空穴和填充过程后13周和26周的再生骨的移植体样品上直接测量了抗压强度和钙化骨的量。如定量组织学测量的,13周后,包含再生骨材料的骨段表现出比相同解剖区域的正常骨大幅增长172%的钙化骨。具有再生骨材料的骨的抗压强度对应于自然骨的抗压强度的提高了超过283%。术后26周,新再生骨材料已进行了重塑,导致逐渐恢复正常骨的结构和特性。组织学分析钙化骨提高24%(再一次,与自然骨相比),对应的抗压强度比正常对照高59%。还要注意的见到了放射显影密度的提高,这与来自组织学的定量结果相关。

[0135] 在所附实施例中提供了人对象中BMD提高的临床证据,并且相信支持BMD提高可与骨机械强度特别是抗压强度的提高可适度相关的推论。简言之,利用12位人患者进行了研究,根据世界卫生组织(WHO)的定义,他们全部被认为患有骨质疏松。为了对照之目的,根据本发明在一侧髌骨进行治疗的每一患者的对侧髌骨保持未治疗。在治疗前(基线)并且以预定时间间隔(包括6、12和24周)通过DEXA测量两侧髌骨的BMD。与基线相比,每一间隔的平均股骨颈BMD分别提高120%、96%和74%。与基线相比,每一间隔的平均沃德区BMD分别提高350%、286%和189%。进一步在24个月的研究终点评价了两个患者。这两个患者表明在终点平均BMD提高了35%(股骨颈区)和133%(沃德沃德区)。如在犬类研究中观察到的,该水平的百分比值表明移植材料被吸收并且被新骨材料代替。在未治疗一侧中,BMD测量结果没有相对于基线可感知的变化。

[0136] 至今没有已知的研究表明在人骨质疏松骨中BMD的提高和强度的提高可与在健康犬类对象中测量的这些值精确地相关。然而,在犬类研究中两种特性都有大的提高与临床试验中测量的BMD的提高一起强烈证明了根据本发明描述的方法治疗的人骨质疏松骨的骨强度相应地提高。

[0137] 骨质量还可与骨抵抗骨折的能力相关。因此,可表征为与骨质量提高相关的本发明的一些实施方案可具体地包括以这样的方式改善骨结构,从而使被治疗的骨区域的骨折风险比治疗前的骨折风险低(例如,当患者有骨质减少或骨质疏松病症)降低。

[0138] 低BMD是脆性骨折的最强风险因素。此外,松质骨结构的退化是骨脆性的促成因素。因此,尽管传统将骨质疏松定义为以骨强度降低为特征的疾病,但是还应当将它定义为低骨密度和骨质量退化的疾病。尽管BMD的测量是确定骨质量的强有力的临床工具和“黄金

标准”，但是骨质量还主要通过骨更新和微结构来定义。当骨的这些方面恶化(例如，骨小梁变薄和连接性损失)时，骨脆性和骨折风险相应提高。

[0139] 可是使用多种非侵入方法测量微结构，包括但不限于高分辨率外周定量计算机化断层显象(peripheral quantitative computed tomography, pQCT)、微计算机化断层显象(micro computed tomography, uCT)和功能核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)。利用这些方法获得的图像可用于鉴别皮质骨和松质骨，并且使之前仅能通过入侵活检测量的小梁微结构的细节可视化。可用微结构有限元分析(finite element analysis, FEA)计算机模拟CT扫描(并且可能是MRI)来评估骨硬度(stiffness)。可以使用这些方法中的每一种来评估骨的结构。这些结构测量包括骨体积、小梁厚度、小梁数量、小梁分离度、相互连接性的测量和皮质壁厚度。

[0140] 随着技术的提高，计算机软件的测量结果提高了很多。pQCT和FEA可组合用于预期特定负荷下的骨折开始点和骨折可能性。该分析还被称为生物机械计算化断层显象(biomechanical computation tomography, BCT)。与常规研究例如全面健康动物研究、骨质疏松动物研究或尸体生物机械研究结合使用，BCT可用于预测患者的骨折可能性(包括秋季期间的骨折风险)和提供信息以评估存活患者的骨质量的改进，而不需要侵入式活检。因为其定量评估，随着聚焦患者骨质量谱，BCT可限制任何研究的纳入/排除标准。另外，可潜在降低任何研究的持续时间，因为仅需要针对“估计处于风险中”的患者“处于风险中”的特定亚组。另外，BCT可降低有限端点的需要(例如实际的髓骨折，其与死亡率高度相关)以确定所提供的治疗的益处。

[0141] 因此，在某些实施方案中，可如上所述通过对植入的骨基质使用BCT分析并且结合其他公认的科学骨质量评估得到根据本发明的骨质量提高的证据。可将组合的结果用于分析骨密度和骨质量随时间的变化，从而证明与治疗前的自然骨的病症(即，当骨为骨质减少或骨质疏松状态时)相比根据本发明治疗后总体骨折风险低。因此利用这些方法可以量化根据本发明治疗前和治疗后的骨折风险，并且基于量化数据阐明本发明降低骨折易感性或提高抵抗骨折的能力。例如，可类似于BMD分析的T评分衡量骨折可能性，因此约0的评分表示类似于30岁的健康成年人(或者甚至包括性别、种族和/或国籍数据，如果有证据表明需要考虑这些因素的话)的平均可能性的骨折可能性。负评分可表示大于健康成年人平均值的骨折可能性，并且随着值更负可能性提高(例如，-2的评分表示比-1的评分更大的骨折可能性)。正评分可表示低于健康成年人平均值的骨折可能性，并且随着正值变大骨折可能性降低(例如，评分2表示比评分1更低的骨折可能性)。

[0142] 在一些具体实施例中，提高骨局部区域的骨质量的方法可包括将一定体积的T评分小于-1.0的退化骨替换成T评分大于-1.0的新形成的自然骨材料。优选地，具有新形成的自然骨材料的骨的T评分为至少-0.5，至少0、至少0.5或至少1.0。在某些实施中，经治疗骨的T评分可超过退化骨的T评分至少0.5单位、至少1.0单位、至少1.5单位、至少2.0单位、至少2.5单位或至少3.0单位。在治疗骨的T评分超过退化骨的T评分至少特定量的一些实施方案中，只要用T评分的提高证明的BMD的提高表明待用于患者的骨质量充分显著提高(例如，将局部区域的骨由严重骨质疏松状况转化成轻微骨质疏松状况或由骨质疏松状况转化成骨质减少状况)，那么T评分就没必要大于限定的最小值。

[0143] 在提高骨质量的方法中，替换步骤可包括通过清理局部区域的退化骨材料来在区

域内形成空穴和任选地除去一部分退化骨材料。所述方法还可包括用骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴,从而在所形成的空穴内内生形成新自然骨材料的向内生长。

[0144] 在一些实施方案中,用质量提高的骨材料替换退化骨材料的能力可特别来自用于填充在骨中所形成的空穴的骨再生材料的有益质量。优选地,骨再生材料为本文所描述的能够提供与机体产生新骨材料再生的速率显著一致的速率被机体可靠、一致地吸收的材料。例如,可以特别有用地利用本文所述在体内提供多相吸收谱的材料,其可优化新骨的向内生长。这样的材料可以是双相(即,包括至少两种在体内以不同速率吸收的不同材料)、三相(即,包括至少三种在体内以不同速率吸收的不同材料),或可包括甚至更多数量的在体内以不同速率吸收的不同材料。

[0145] 在一些具体实施方案中,骨再生材料可包括硫酸钙作为快速吸收的第一相组分(通常通过简单溶解)、进行破骨细胞吸收的透钙磷石(CaPO_4)第二相组分(也是简单溶解)和主要进行破骨细胞吸收的磷酸三钙第三相。可根据本发明使用表现出这种三相吸收谱的任何材料。图7a~7e示出了具有可有利于控制新骨再生材料的向内生长的这种结构的骨再生材料随时间的变化。所述图示出了在加速的体外模式中的移植物的溶解,其大约比犬类体内看到的吸收块大约6倍。在以下的实施例中提供了关于图7a~7e的骨再生材料吸收谱的更详细讨论。

[0146] 尽管在移植放置后不久多相材料中的全部相可开始一定程度的吸收,但是多相吸收材料可别描述成其中第一相受第一材料(例如硫酸钙材料)吸收的控制直到大部分第一相消失,第二相受第二材料(例如,透钙磷石)的控制,任何额外相可被描述成保留的移植物材料(例如,颗粒TCP)吸收的时间。完全吸收每一相的具体时间可取决于所使用的具体材料和缺损的大小。

[0147] 血管发生是第一相吸收中的关键早期事件,因为随着硫酸钙材料的吸收,暴露出多孔第二相并且有利于血管浸润。多孔第二相还可在植入物/缺损界面与游离蛋白质如VEGF和BMP-2相结合。第二相的吸收然后可释放结合蛋白质,其可向移植物表面募集细胞。界面区域的生长因子可刺激间充质干细胞的增殖和分化。之后,分化的成骨细胞定位于类骨质中,其随后矿质化为新编制骨。沃尔夫定律(Wolff's Law)的原理可随后驱动新形成骨材料的重塑。这进一步有益于患者,在于强化倾向于衰弱骨折的区域(例如髌骨)可促进患者树立导致更多运动和训练的信心,这反过来可对于总骨质量和整体健康有积极作用。

[0148] 在另一些实施方案中,本发明提供了用于提高骨局部区域的BMD的方法。所述方法可包括例如根据合适方法(如本文所述方法)清理局部区域天然的退化骨材料而在骨局部区域形成空穴。任选地可从所形成的空穴中除去经清理的天然骨材料。然后用本文所述骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴。骨再生材料填充空穴可导致在空穴中产生新骨材料,新产生的骨材料的密度大于被清理以在骨中形成空穴的退化的天然骨材料的密度。

[0149] 可通过将在除去退化的天然骨材料之前局部区域的骨材料的BMD扫描与在所形成空穴中产生新骨材料后局部区域的骨材料的BMD扫描进行比较来表明BMD的提高。例如,当使用DEXA扫描时,优选地,空穴中产生的骨材料的密度具有比被清理以形成空穴前退化的天然骨材料的T评分大至少0.5单位的T评分。在另一些实施方案中,T评分可提高至少0.75单位、至少1.0单位、至少1.25单位、至少1.5单位、至少1.75单位、至少2.0单位、至少2.25单位、至少2.5单位、至少2.75单位或至少3.0单位。在另一些实施方案中,在骨局部区域中形

成空穴前退化的天然骨的T评分具体地可以是表明存在骨质减少或骨质疏松的范围,而BMD可充分提高以使得骨局部区域将不再可表征为骨质减少或骨质疏松。例如,在形成空穴前,骨局部区域的BMD可低于-1.0、低于-1.5、低于-2.0、低于-2.5、低于-3.0、低于-3.5或低于-4.0。在这些实施方案中,BMD可提高以使得T评分至少处于最低水平。例如,BMD可提高以使得T评分大于-1.0或为至少-0.75、至少-0.5、至少-0.25、至少0、至少0.25、至少0.5、至少0.75或至少1.0。在另一些实施方案中,骨局部区域的BMD可提高以使得骨局部区域的T评分可以是表明BMD落在可接受的正常范围的范围。例如,T评分可以在大于-1至约2.0、约-0.5至约2.0、约0至约2.0、约-1.0至约1.0、约-0.5至约1.0、约-0.5至约0.5或约0至约1.0的范围内。在一些具体实施方案中,在被清理以形成空穴前天然骨材料的T评分可小于-1.0,而在所形成的空穴中产生的骨材料可具有至少-0.5或至少0的T评分。这可表明:治疗前骨局部区域将被认为至少是骨质减少,并且在空穴中产生新骨材料之后骨局部区域将被认为具有与处于峰BMD年龄的相同性别和种族的人的正常BMD基本一致的BMD。如之前所述,BMD的提高可简单地足以证明局部区域BMD的相对提高。

[0150] 除了形成正常密度的新自然骨的能力外,本发明有益地允许保持BMD长时间的提高。如上所述,根据本发明出乎意料地发现骨质疏松患者体内新形成的骨材料不是骨质疏松的质量,而基本是预期在处于峰BMD年龄的相同性别和种族的人体内见到的质量。因此,发现本发明方法可用于将被治疗的局部区域的骨质量基本重置为峰状态(或重置为正常状态)。另外,骨局部区域的这种重置似乎不受患者整体骨质疏松状态的影响。换言之,BMD的提高不是新形成的骨材料快速退化成与患者整体状态相当的骨质疏松状态的暂时现象。相反,新形成的骨材料似乎呈现出新形成的骨材料沿着例如图1所示BMD自然下降发展的重置状态的全部特征。例如,见图1,处于BMD典型下降的70岁的白种人女性可具有约775mg/cm²的局部髌骨BMD。根据本发明治疗后,髌骨局部区域可被重置成正常BMD,例如约950mg/cm²(或30岁的典型BMD)。再过10年后(BMD典型下降),预期同一患者具有约700mg/cm²的平均BMD(即,70至80岁之间典型BMD的下降)。但是,可预期根据本发明治疗的髌骨局部区域骨材料为约930mg/cm²(即,30至40岁之间典型BMD的下降)。当然,应当理解前述内容仅是基于平均值的示例性特征,预期患者之间的实际值将不同。因此,很明显本发明方法不是暂时方案,而是可提供BMD的长期提高,因为利用本发明方法产生的骨材料被有效重置成峰状态,然后持续通过伴随年龄的密度典型自然下降(即,不是以加速的速率下降以“追上”患者全身骨质疏松状态)。

[0151] 根据本发明的该特征,某些实施方案可包括保持BMD限定时间的提高。例如,骨局部区域BMD的提高可保持至少6个月、至少1年、至少18个月、至少2年、至少3年、至少4年、至少5年或甚至更长的时间。时间的测量可由在所形成的空穴中产生新骨材料的时间算起。优选地,提高的BMD的保持包括保持大于-1.0、大于-0.5、大于0或大于0.5的T评分。在另一些实施方案中,提高的BMD的保持包括保持大于-1.0至1.0、-0.5至1.0或-0.5至约0.5的T评分。类似地,所述提高可表征为与未治疗骨相比提高的百分比。因此,经治疗的骨可表现为上述任何时间段的BMD提高,例如BMD的提高可以是比同一对象中未治疗骨的参照高至少10%、高至少15%、高至少20%、高至少25%、高至少30%、高至少35%、高至少40%、高至少45%、高至少50%、高至少60%、高至少70%、高至少80%或高至少90%。

[0152] 提高BMD的方法的进一步益处在于骨局部区域BMD的提高可延伸超过骨中所产生

空穴的边界。如图2a和图2b所示,骨材料是多孔性的,实际上本质为由骨细胞形成的支架材料的一系列互相贯穿的网络。在健康骨中,网络由致密坚固的支架材料形成。在骨质疏松骨中,网络退化,支架变薄、脆弱并且甚至破碎,骨的孔隙度提高。尽管不期望受到理论的约束,但是相信由于骨质疏松骨的这种性质,根据本发明对骨中形成的空穴的填充可造成用骨再生材料填充邻近所形成空穴部分的骨。因此,虽然新的正常骨材料是随着骨再生材料被机体吸收而在所形成的空穴内形成的,由于骨再生材料延伸超过了所填充空穴的边界,所以在邻近所形成空穴的骨区域也产生了这样的新的正常骨材料。另外,这种在所形成空穴外形成新的健康骨材料可起因于生物活性的提高,例如在界面包含生长因子和细胞因子,其促进空穴边缘外部的生物活性。在一些实施方案中,这甚至可导致根据本发明进行治疗的骨局部区域骨材料密度的梯度效应在空穴外部并且远离骨再生材料可进入的任何区域处最低,并且骨材料的密度朝着所形成的空穴区域逐渐提高。因此可按照骨质疏松骨的以下实施例引起梯度效应:直接在所形成空穴的区域的骨材料可具有正常或更大的密度(例如,约0至1的T评分);紧邻所形成空穴的区域的骨材料也可具有基本正常的密度,虽然低于形成空穴的内部区域(例如,约-0.5至0.5的T评分);离所形成的空穴稍远的骨材料也可具有提高的骨密度,虽然低于紧邻所形成空穴的骨材料(例如,约-2至-1的T评分);远离所形成的空穴的骨材料可保持其最初的骨质疏松密度(例如,低于-2.5的T评分)。当然,上述仅是梯度效应的示例,与远离所形成空穴的有效距离相关的实际T评分和效应的程度可取决于进行操作时骨的实际密度、所使用的骨再生材料的类型以及将骨再生材料置于所形成空穴中并且因此可延伸超过其边界的力而不同。在进一步在图8示出,其示出了根据本发明插入由骨再生材料形成的移植物后犬类中肱骨近端处13周的大体标本。该图示出了移植部位致密的松质骨的形成和新骨材料延伸甚至超过用虚线表示的最初缺损。

[0153] 在另一些实施方案中,本发明的方法可相对于骨局部区域中得出的特定BMD谱来进行表征。如上所提到的,发现本发明的方法不仅将新形成的骨材料重置成正常密度,而且所述方法还可引起骨局部区域的密度在达到基本正常的密度前急剧提高。这可被表征成根据特定密度谱重塑局部区域的骨。

[0154] 在一些实施方案中,在骨局部区域产生限定的BMD谱的方法可包括通过清理区域中的退化骨材料来在骨局部区域形成空穴,和任选地除去一部分所清理的退化骨材料。尽管在空穴形成期间和之后不需要从空穴中除去骨材料,但是在一些实施方案中可期望从空穴中部分或全部除去退化骨材料,以使得可在空穴中置入大量的骨再生材料。因此,在空穴形成后,所述方法可进一步包括用骨再生材料至少部分填充所形成的空穴以使得随时间在空穴中产生新骨材料。

[0155] 随着新骨材料在空穴中产生,部分或全部骨再生材料可被机体吸收。具体地,新骨可继续向内生长,特别是相对于所形成空穴以由外向内的方式以基本类似于机体吸收骨再生材料速率的速率进行。

[0156] 最重要的,在所形成空穴中新产生的骨材料可准确地表征为自然骨材料(相对于患者),因为所形成的骨材料来源于被治疗患者骨细胞的流入而不是同种异体骨或异种骨。因此骨再生材料没有或几乎没有机会引起可限制骨替代治疗之效果的免疫应答。

[0157] 对于限定的BMD谱,随时间连续评价BMD(例如连续DEXA扫描)可提供来源于植入骨再生材料的骨局部区域BMD的随时间变化的谱(time-lapse profile)。根据本发明提供的

BMD谱是特别出人意料的,因为在手术产生的空穴中使用骨再生材料引起骨局部区域的变化,从而使得BMD起始峰值显著比正常骨更密集,然后随着新骨材料向内生长随时间重塑,使得根据本发明治疗的骨的局部区域的密度接近于基本正常的值。图9示出了根据本发明的某些实施方案达到的天然BMD谱,其中将作为DEXA扫描的T评分记录的BMD作为时间的函数进行制图,其中时间0是形成空穴并且植入骨再生材料的时间。图9示出了这样的谱,其中待根据本发明治疗的骨的局部BMD使得骨被认为是骨质减少或骨质疏松(即,低于-1或低于-2.5的T评分)。0时刻之前的虚线表示用T评分表征的实际BMD可以是限定阈值以下的任何值(例如,低于-1、低于约-2.5等)。用骨再生材料代替局部区域的退化骨(0时刻)后,局部区域的BMD急剧提高至到达最大密度。如图9的代表性图中描述的,在约1周至约13周的时间内得到了对应于T评分大于约5的最大密度。图9中的实线表示BMD的这种急剧提高,T评分5以上的虚线表示得到的最大T评分,可以是超过5的某些值并且可典型地发生在被虚线覆盖的范围内的某些时间。在一些具体实施方案中,根据所限定的BMD谱得到的最大T评分为至少2.0、至少3.0、至少4.0、至少5.0、至少6.0、至少7.0、至少8.0、至少9.0或至少10.0。植入后达到的最大密度(即,最大T评分)的时间可以是约1周至约6周、约1周至约10周、约1周至约13周、约1周至约18周、约2周至约10周、约2周至约13周、约2周至约18周、约3周至约10周、约3周至约13周、约3周至约18周、约4周至约10周、约4周至约13周、约4周至约18周、约6周至约10周、约6周至约13周或约6周至约18周。达到最大密度后,骨局部区域的密度开始下降多至约6个月、多至约9个月、多至约12个月、多至约18个月、多至约24个月、约6周至约24个月、约13周至约18个月或约18周至约12个月。之后,骨局部区域的BMD稳定于以下基本正常的范围:约-1.0至约2.0、约-1.0至约1.0、约-1.0至约0.5、约-1.0至约0、约-0.5至约2.0、约-0.5至约1.5、约-0.5至约1.0、约-0.5至约0.5、约0至约2.0、约0至约1.5或约0至约1.0的。鉴于上述值,进一步可制备与图9所示类似的图,提供本发明所包括的代表性BMD谱,唯一区别在于达到的最大BMD和/或达到最大BMD的时间,和/或达到最大BMD后直至BMD降低至基本正常范围的时间。在以下所示实施例中描述了在测试对象中得到的BMD谱的实际实施方案。

[0158] 在另一些实施方案中,BMD可基本保持为限定的BMD可延伸很长一段时间。换言之,与约-1.0至约2.0、约-1.0至约1.0、约-1.0至约0.5、约-1.0至约0、约-0.5至约2.0、约-0.5至约1.5、约-0.5至约1.0、约-0.5至约0.5、约0至约2.0、约0至约1.5或约0至约1.0的T评分相对应的BMD可额外保持1年或更久(即,骨局部区域的BMD谱可以是这样的,以使得在所指范围内用T评分报告的BMD可建立且保持至少1年、至少2年、至少3年、至少4年、至少5年或甚至更久)。

[0159] 在另一些方法中,本发明可相对于上述将退化骨局部区域重塑为与正常骨基本一致的效果进行表征。在某些实施例中,本发明可特别涉及包括以下步骤的重塑退化骨局部区域的方法:通过清理区域内的退化骨材料在骨局部区域内形成空穴和任选地除去一部分退化骨材料;和用骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴从而在所形成的空穴中产生新骨材料的向内生长。具体地,骨局部区域的重塑可通过在之前骨质减少或骨质疏松的骨(即,被认为退化或被认为是患病和/或具有低质量、强度和/或密度的骨)区域引起新自然骨材料的生长的能力来证明。

[0160] 在某些实施方案中,根据本发明治疗的局部区域的骨材料(即,形成空穴前)具有低于-1.0的T评分,这表明骨退化超过通常认为的正常水平;而重塑后出现的新骨材料具有

大于-0.1的T评分,这表明局部区域的骨已重塑成与正常骨基本一致。在这些实施方案中,可认为骨在局部区域已重塑,因为该骨区域已经被有效改变成不再被认为是退化骨、骨质减少骨或骨质疏松骨等,而被认为是处于显著类似于处于峰BMD的相同性别和种族的人的正常密度的骨(即,正常骨)。换言之,骨由低密度的自然骨重塑成正常密度的自然骨。

[0161] 这不是本发明之前可预料到的效果。骨质疏松症(即,BMD显著损失)通常可见为全身性病症。尽管同一患者体内一侧与另一侧的实际T评分可不同,但是一般当出现骨质疏松时,病症在整个身体内持续(例如,桡骨远端-2.8的T评分对对应于髌骨中-3的T评分)。如上所述,根据本发明已经发现尽管骨质疏松全身性地发展,但是可局部重置机体的骨质量。换言之,骨局部区域可由骨质疏松状态重塑为正常状态。这是出人意料的,因为骨质疏松被认为是由机体形成新骨细胞的能力下降从而导致骨细胞的吸收速率超过新细胞的形成速率引起的。可假设生长进受损部位的新形成骨可简单地是周围骨的延伸,即低质量的骨将引起低质量的骨。本发明表明事实正好相反。通过骨局部区域限定体积骨材料的系统性移除和将所述材料用本文所述骨再生材料替换,整个过程调动了再生过程,其中新骨细胞的流入造成新自然骨材料的形成,其不仅是周围区域退化骨材料简单的延伸,而是与正常密度的正常骨基本一致的骨材料。

[0162] 该重塑在图10中图示,其中评估了白种人女性骨局部区域中BMD的下降。如这里所见,局部区域的BMD由30岁左右的正常范围开始下降,下降速率在绝经期附近提高,然后趋于稳定(不显著下降)。图中70岁的点代表进行根据本发明操作的时间。局部区域的BMD急剧提高并且重置至正常范围(即,与30岁大致相同的密度)。从这个时间开始,局部区域的新骨材料以与年龄相关联的自然的BMD继续下降。因此,骨局部区域已被有效地由骨质疏松状态重塑为正常状态。

[0163] 图10所示准确值仅是代表性的,因为患者之间的实际T评分可能不同。但是,可以预期患者之间的整个重塑的结果是一致的。换言之,尽管准确的BMD值可能比示出的稍大或稍小,但是重塑将与以下一致:骨将表现为密度下降至达到骨质减少或骨质疏松状态的点;根据本发明方法植入骨再生材料后,BMD将迅速提高至高于基本正常的范围;BMD将下降至基本正常的范围;和BMD将以通常健康的正常骨材料所表现的速率下降。最重要的是,当植入后再次达到正常下降速率时,由处于峰BMD年龄的正常健康个体通常表现的BMD点开始下降。因此,尽管BMD确实持续下降,但是其基础已经变成正常密度范围而不是骨质减少或骨质疏松密度范围。当对已经进入绝经期的妇女进行本发明的操作时,这一点尤其重要,因为与绝经期相关联的BMD迅速下降将不能影响新形成的生长的致密骨。取决于治疗时女性患者的年龄和该个体的寿命,局部区域骨性质的重置可有效改变局部区域的结构以使得在患者治疗后的生命中局部区域不会再次达到骨质减少或骨质疏松状态。这种将骨质减少和骨质疏松的骨材料重塑成在结构上基本类似于正常骨材料的能力将在以下提供的实施例中进一步描述。

[0164] 除了造成由所形成的空穴限定的退化骨区域的重塑外,本发明还可造成基本接近所形成的空穴附近的退化骨材料的重塑。如以上关于图8的描述,在所形成的空穴中提供骨再生材料可导致梯度效应,其中不仅是填充了骨再生材料的空穴中产生新骨材料,而且新骨材料还可在邻近所形成的填充的空穴的骨区域中形成新骨材料。类似的,本发明可提供将骨局部区域的退化骨材料重塑至以下程度:可在邻近所形成的空穴的骨区域中形成T评

分处于描述范围之内的骨材料。因此,骨局部区域中未被清理和/或除去以形成空穴的退化骨材料也可重塑为基本正常。具体地,新形成的骨材料在结构上将具有梯度,从而骨材料的T评分将从空穴周围区域向空穴内区域升高。

[0165] 同样如以上所讨论的,被重塑成与正常骨基本一致的退化骨局部区域优选在长时间中保持重塑状态的特征。例如,重塑的骨局部区域可在至少约1年、至少约2年、至少约3年、至少约4年、至少约5年或甚至更久的时间中保持与正常骨基本一致。

[0166] 可相对于现有手术操作(例如椎骨体后凸成形术或椎骨体成形术)而应用本发明。与现有操作不同,根据本发明使用的方法可在目前未患有椎骨骨折或其他脆弱椎骨的患者中实施。相反,本方法可表征为预防性实施(即,防止以后退化骨的骨折)。具体地,在椎骨方面,可在未骨折的骨质疏松椎骨上实施该手术方法,但是所使用的手术方法可与在常规椎骨体后凸成形术中使用的施工方法类似。在这些实施方案中,本发明的方法可如本文其他地方描述的那样并且在患者的一个或更多个椎骨上进行。

[0167] 在另一些实施方案中,本发明可在已经骨折的椎骨上实施。胜于进行通常包括用黏合剂材料如聚(甲基丙烯酸甲酯)(PMMA)填充骨折区域的常规椎骨体后凸成形术,本发明如需要可提供扩大或提高的骨折以在椎骨中形成空穴并且用骨再生材料填充所述空穴。在一些具体实施方案中,根据本发明治疗的椎骨是骨质减少或骨质疏松的。

[0168] 因此,在某些实施方案中,本发明可被描述成提供通过引起与正常骨基本一致的新骨材料的向内生长来恢复骨折椎骨(特别是骨折的骨质减少或骨质疏松的椎骨)中椎骨体高度或矫正成角畸形的施工方法。具体地,所述施工方法可包括通过机械清理骨折内或周围损伤或退化骨材料在骨折区域内形成空穴和任选地除去一部分所清理的骨材料。所述施工方法还可包括用骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴以使得随时间在空穴内产生新骨材料。优选地,所形成的新骨材料具有表明新骨材料与正常骨基本一致的T评分。在一些具体实施方案中,新骨材料的T评分可大于-1、为至少-0.5、至少0、至少0.5或至少1.0(或本文所述正常范围内的其他值)。另外,本发明的优势在于新骨材料可在至少约1年的时间内(或更久,如本文其他地方所公开的)保持与正常骨基本一致。该时间可从空穴形成并且用骨再生材料填充的骨区域中新骨材料产生的时间开始测量。

[0169] 尽管相信本发明提供了比治疗骨质疏松和/或骨质减少的其他已知方法和材料更显著的优点,但是本发明的使用未必排斥其他治疗。具体地,用患者自身的并且在骨质量上基本正常的新生长的骨材料替换退化骨材料的本发明施工方法可结合本领域公认的对于治疗骨质疏松和/或骨质减少有益药物干预一起使用。例如,根据本发明对患者的治疗可在患者进行药物治疗的同时进行,所述药物治疗包括激素治疗(例如,雌激素、SERM、降钙素和重组体如rPTH)、二膦酸盐和抗体(例如狄诺塞麦)。这样的药物治疗可在根据本发明的治疗之前、同时或之后进行。特别地,可将这样的治疗停止特定长度时间段以实施本发明施工方法。用样的,可在实施本发明施工方法特定时间后开始这样的治疗。

[0170] 在另一方面,本发明还提供了可用于本文所述替换退化骨的施工方法的材料。特别地,可将多种材料预包装成成套工具形式。因此,可利用包含多种组件的成套工具的工具实施本发明施工方法或所述施工方法的特定步骤。以下给出了可在根据本发明的成套工具中提供的示例性材料。

[0171] 根据本发明的成套工具优选可包含钻孔工具,其可包括钻和/或站头,例如管状钻

头。例如,可包括5.3mm OD管状钻。成套工具还可包含以下的一种或更多种:导丝、注射器、用于向空穴中递送骨再生材料的装置如大号注射针、工作插管、抽吸装置、吸气装置、夯实装置、刮匙(curette)、铰孔装置和用于将工具(例如针或捣棒)弯曲至限定角度的装置。在一些实施方案中,成套工具可包含一个或更多个头部的有限几何形体的夯实装置(例如,清创探针)。在另一些实施方案中,成套工具可包含根据本发明方法使用的铰孔装置如X-REAM™ Percutaneous Expandable Reamer(获自Wright Medical Technology, Inc., Arlington, Tenn.)或合适尺寸的类似工具。例如,可使用任何适于清除骨或经手术产生缺损的原位扩张装置。在一些具体实施方案中,成套工具可包含一定量的适于填充骨局部区域中的空穴的骨再生材料。

[0172] 本发明的成套工具可包含任何可用于清除骨的材料。例如,除了刮匙、锉、环锯(trephine)等外,可使用扩展装置产生空间(通过气球、珠绣包(beaded bag)、网状包、柔性线、柔性和/或穿孔管、扩展掸(expanding whisk)、旋转线、扩展刀片、非扩展柔性刀片或其他类似装置来扩展)。前述全部工具可手动驱动或机械操作。它们可以是受约束的(例如,刺过管中开口的预成型刀片)或不受约束的(例如,通过管中开口的变形刀片)。

[0173] 图11至图19示出了可用于实施本发明的实施方案并且因此可包含在根据本发明的成套工具中的工具的具体实例。图11示出了组织保护器,其功能是通过保护周围组织不受损伤来提供其他工具(例如钻孔工具)由体外进入体内的安全通道。组织保护器110包含手柄111和其中具有开放通道113的长主体112。图12示出了插管封闭器,其可用于在中心放置导丝(并且可通过组织保护器内部)。封闭器120包含扩展的头部121、长主体122和其中的开放通道123。图13示出了导丝切割头部部分,其有利于切割进骨中并且保持放置在体内位置。导丝130包含体131(部分示出)和切割头132,其足够切割进骨中而不形成坚实的钻道。图14示出了钻,其用于在骨中产生限定的尺寸(例如,直径5.3mm)的通道或隧道。钻140包含体141和切割头142。图15示出了柔性工作插管。工作插管的功能是提供其他工作工具(例如,清创工具和注射针)进入骨内部的安全通道同时保护周围组织。所示出的插管150包含头部151(其形状制作为附接于其他装置)、体152、切割头153和其中的开放通道154。图16示出了另外的可与插管一起使用的封闭器,封闭器160包含扩展头部161和长主体16,并且可包含中心通道(未示出)。图17示出了清创探针,其被插进骨中以清理退化骨材料并且在骨中形成空穴。探针170包含手柄171、长主体172和头部173(其可取特定尺寸或形状以清除骨材料)和弯曲部分174。弯曲部分的存在可特别有利于安置头部173以形成具有期望形状和体积的空穴。弯曲部分174可相对于体172限定约5°至约90°、约10°至约75°、约10°至约60°、约15°至约50°或约15°至约45°的角度。图18示出了抽吸/灌注装置180,其包含具有开放通道182从其中穿过的长主体181。所述装置还包含可与真空源(未示出)相连的适应灌注组件(如所示的注射器体184)和吸入组件(如所示的口185)的基部183。所述装置还包含控制应用通过通道182的抽吸和/或灌注的控制阀186。图19示出了另一工作插管(槽工作插管190),其包含其中具有通道192的体191。

[0174] 根据本发明的成套工具可包含一种或更多种或任意组合的所示工具,或可用于进行根据本发明的方法的另一些工具。在某些实施方案中,成套工具可包含进行骨补充操作所需的全部工具和骨再生材料。这可包括提供皮肤切口、产生骨空穴、清创、混合骨再生材料和递送骨再生材料所需的工具。根据本发明的骨补充成套工具可特别包含以下组件的多

种组合:解剖刀、组织保护器、插管封闭器、导丝、钻、工作插管、清创探针、抽吸/灌注装置、骨再生材料(包括用于形成在植入到所形成的空穴中(优选通过注射)前可流动的材料(固体和液体组分)、注射器和递送针(或可用于将骨再生材料递送进所产生的空穴中的其他工具)。

[0175] 在一些实施方案中,成套工具可仅包含最少量的进行本发明所需的组件。例如,成套工具可最低程度地包含清创探针(例如,具有特定弯曲几何形状例如本文所述范围内的角度的探针)和/或用于形成特定大小的进入通道的钻和/或骨再生材料。在另一些实施方案中,还可包含插管封闭器。而在另一些实施方案中,可包含工作插管。而在另一些实施方案中,可包含抽吸/灌注装置。而在另一些实施方案中,可提供组织保护器。而在另一些实施方案中,还可包含导丝。而在另一些实施方案中,可包含混合装置。在另一实施方案中,可包含注射器和递送针。如可被本领域技术人员证明对本公开内容有益,根据本发明的成套工具可包含甚至更多的工具。

[0176] 除了上述任何组件外,根据本发明的成套工具可包含教导如何使用成套工具组件来治疗患有退化骨病症的患者的说明书。例如,所述说明书可提供用于以下的使用说明:使用解剖刀制备待治疗骨上的入口、在切口内使用组织保护器以保护周围组织、使用导丝或导销以形成进入骨的最初进入通道、使用清创工具清理退化骨材料、使用抽吸工具除去所清理的退化骨材料、混合骨再生材料(如果需要)、使用注射器将骨再生材料注射到所形成的空穴中、使用灌注装置清洁组织区域和使用封闭工具封闭组织通道切口。可包含关于特定成套工具所包含之工具的任何组合的类似使用说明。另外,所述使用说明可以是任何合适形式(例如,书面的(例如,手册、宣传册、一张或更多张书面文字材料(written sheet)等)或数字媒介(例如,CD、DVD、闪存驱动器(flash drive)、记忆卡等)。

[0177] 实施例

[0178] 将通过以下实施例来更充分地描述本发明,给出这些实施例来举例说明本发明并提供充分的公开,但这不应当被解释为对本发明的限制。

[0179] 实施例1三相骨再生材料的吸收特征

[0180] 利用以名称PRO-DENSE[®]市购的骨再生材料的预铸和称量的4.8mm×3.2mm小球实施举例说明三相骨再生材料的吸收特征的加速模型。测试被设计成描述骨再生材料随时间的改变,以有利于新骨材料受控地向内生长。加速的体内模型比犬类模型体内所见的吸收快大约6倍,并且体外模型的吸收速率相对于人模型甚至更快。

[0181] 为了开始该评估,将小球小球浸在蒸馏水中。对于每日测试,将小球从水中取出、干燥并且称量以确定剩余重量百分比。进行测量后将小球置入新鲜等份的蒸馏水中。为了进行显微分析,将小球包埋(embed)、横切并且利用扫描电子显微镜(SEM)在35×放大率下进行分析。

[0182] 图7a示出了骨再生材料的初始状态。图7b示出了体外4天后的小球(预期其与体内约24天的状态对应)。开始出现硫酸钙从小球表面溶解,其暴露出细小透钙磷石晶体和较大TCP颗粒(SEM图像中的亮白色)的外层。透钙磷石形成扩散势垒,其减缓CaSO₄溶解的速率。图7c中可见体外8天(体内大约48天)溶解的进程,观察到小球外部的透钙磷石晶体(最初暴露的那些)变得更密,表明透钙磷石也溶解了。图7d示出了体外12天(体内约72天)的小球,并且可见到随着溶解继续包围小球完整部分的相对致密的透钙磷石区域向内移动。最后,

大部分CaSO₄和透钙磷石溶解后,随着TCP颗粒形成均匀分布支架,在图7e中可见全部硫酸钙的溶解。很可能一些透钙磷石保持附接在TCP上并且作用是将颗粒保持在一起。

[0183] 实施例2在空穴形成和用骨再生材料填充之前和之后骨质疏松骨的对比骨折抗性

[0184] 为了评价紧随根据本发明的操作进行后对于骨折易感性的影响,利用10个配对的骨质减少或骨质疏松股骨近端进行尸体研究。在股骨颈和沃德区进行最初的DEXA扫描,并且全部受试骨的T评分小于或等于-2.0,这表明在测试时骨材料为骨质减少或骨质疏松状况。配对的为相同尸体的右侧和左侧股骨。在每一测试中,在一侧股骨中产生缺损并且用**PRO-DENSE**[®]移植材料填充。图20和图21的放射显影图分别表示插入用于在股骨近端中产生空穴的清创探针和填充所形成空穴的移植材料的空间(暗色区域)。对侧股骨完整保留作为对照。在固定移植材料的允许时间后,将配对组中的每一股骨近端置于20mm/秒的压缩下直至出现骨折。

[0185] 测试结果表明在峰负荷下根据本发明治疗的股骨近端和对照(完整)股骨之间无显著差异。图22提供的图中示出了测试的全部10对配对尸体股骨的平均峰负荷。如其中所见,在约8,000N的峰负荷下全部股骨近端骨折。因此,该测试表明进行根据本发明的操作在其中形成空穴并且用骨再生材料填充的股骨近端没有与强度下降相关的临床风险。具体地,紧随实施操作之后,甚至在无外部支撑物质如钉、插入物等的情况下,都没有与本发明方法相关联的骨折风险的提高。

[0186] 实施例3利用骨再生材料在大的精确大小的纵向肱骨近端模型中进行的犬类体内研究

[0187] 进行研究以评价精确大小的犬类纵向肱骨近端缺损模型中的骨再生材料在第13和26周的体内性能。通过放射显影图和组织学切片定性评价生物响应,即新骨形成、植入物的退化和生物相容性。

[0188] 在该研究中,16个骨架成熟的犬类对象都在肱骨近端接受两侧纵向圆柱缺损(13mm OD×50mm)。全部对象在一个或两个缺损中接受**OSTEOSET**[®]硫酸钙骨移植替代物小球(Wright Medical Technology, Inc., Arlington Term.)。对侧缺损通过注射可流动的**PRO-DENSE**[®]移植推注物(bolus)或预成型的**PRO-DENSE**[®]物质的小球,这两者都是市购的。每一实验组的一半在13周后进行评估而另一半在26周后进行评估。为了在相同部位的正常骨上产生的比较数据,获得了来自5只未操作狗的另外10个肱骨。测试所有样品的抗压强度和组织形态。

[0189] 通过肱肌的切割和回收,在每一对象中进行左侧和右侧肱骨较大结节的受限颅方式。利用钻和铰刀在各实验部位产生上述大小的缺损。然后用一种测试材料回填所形成缺损,左侧和右侧材料交替以使缺损部位与所使用的材料随机化。利用镊子将小球紧密装填进每一缺损中。在真空骨水泥混合装置(Summit Medical; Gloucestershire, UK)中通过将液体和粉末组分组合来制备可注射推注物。在20~23" Hg真空下混合30秒后,将材料转移到20cm³注射器中并且用回填技术将推注物通过11号、6cm³、移植用jamshidi型针递送至缺损中。然后封闭伤口。

[0190] 利用获自对象受试部位的机械测试样品进行生物机械测试以确定新形成骨的极限抗压强度和模量。在装配有1kN Dynacell Dynamic Load Cell和Bluehill Materials Testing Software的Instron Model 8874液压传动机械测试系统(系统、测压元件(load

cell)和软件:Instron Corp.,Canton,MA)上进行测试。改进小压力压缩机(Wyoming Test Fixtures,Inc.,Laramie,Wyoming,序列号WTF-SP-9)ASTM D695conformant,从而除去球形帽并且将装料杆加工成旋进测试构架的驱动器中。还进行了测试以评价每一测试样品中形成的新骨材料的量。测试即将进行前,确定样品的长度和每一样品一半长度处的样品直径($\pm 0.01\text{mm}$)

[0191] 在0.5mm/分钟的速率下进行样品的无限制单轴压力测试直到观察到明显的样品骨折、负荷曲线显著下降或达到30%的样品应变。通过利用软件得到的压力-应变曲线计算样品的极限抗压强度和模量。以相同方式将另外5只狗的9个机械样品装芯并且测试,作为比较的“正常骨”。

[0192] 利用Bluehill Materials Testing Software产生每个样品的压力对应的压力对应变的图,通过压力-应变图的斜率为0时的压力确定极限抗压强度。在下表1中示出了样品的极限抗压强度(MPa)和弹性模量E(MPa)。包括在两个独立的测试中用使用**OSTEOSET[®]**材料的样品和在每个测试(I和II)中得到的平均值。包括正常骨的值作为比较。表2类似地示出了在13周和26周的新骨和残余材料的面积分数。这些平均值通过标准点计数技术确定。

[0193]

测试组	极限抗压强度 (MPa) (SD) [n]	弹性模量, E (MPa) (SD) [n]
正常犬类骨	1.38 (0.66) [8]	117.04 (71.51) [8]
可流动PRO-DENSE [®] (13周)	5.29 (2.61) [5]	283 (217) [5]
可流动PRO-DENSE [®] (26周)	2.19 (0.41) [5]	150 (73.5) [5]
PRO-DENSE [®] 颗粒 (13周)	1.49 (0.85) [3]	67.2 (50.5) [3]
PRO-DENSE [®] 颗粒 (26周)	1.73 (0.96) [3]	118.4 (107.7) [3]
OSTEOSET [®] 颗粒 I (13周)	0.90 (0.44) [5]	40.8 (35.6) [5]
OSTEOSET [®] 颗粒 I (26周)	0.47 (0.46) [4]	15.8 (23.6) [5]
OSTEOSET [®] 颗粒 II (13周)	1.49 (na) [1]	24.1 (30.9) [3]
OSTEOSET [®] 颗粒 II (26周)	0.73 (0.42) [3]	44.1 (59.9) [3]

[0194]

测试组	新骨的面积分数 (SD) [n]	残余材料的面积 分数 (SD) [n]
正常犬类骨	0.145 (0.024) [5]	NA
可流动PRO-DENSE [®] (13周)	0.394 (0.047) [5]	0.065 (0.033) [5]
可流动PRO-DENSE [®] (26周)	0.180 (0.034) [5]	0.015 (0.020) [5]
PRO-DENSE [®] 颗粒 (13周)	0.200 (0.052) [3]	0.025 (0.011) [3]
PRO-DENSE [®] 颗粒 (26周)	0.178 (0.049) [3]	0.009 (0.000) [3]
OSTEOSET [®] 颗粒 I (13周)	0.186 (0.066) [3]	0.008 (0.007) [3]
OSTEOSET [®] 颗粒 I (26周)	0.158 (0.055) [3]	0.002 (0.003) [3]
OSTEOSET [®] 颗粒 II (13周)	0.173 (0.043) [5]	0.000 (0.000) [5]
OSTEOSET [®] 颗粒 II (26周)	0.112 (0.026) [5]	0.000 (0.000) [5]

[0195] 由以上数据可见,证实可流动的PRO-DENSE[®]材料在13周对骨的形成和矿质化的影响超过了正常骨(5.29MPa对1.38MPa)。这种现象至26周的时间点时下降,此时抗压强度和弹性模量的平均值更加接近地与正常骨相匹配。这种重塑回正常骨密度的现象与表2

中的骨密度值一致,其中在13周测试的可流动PRO-DENSE®材料的骨面积分数显著高于正常骨密度,但是相对于可流动PRO-DENSE®材料的该值在26周更加接近于正常骨密度。这些发现与用可流动PRO-DENSE®材料治疗的样品的13周放射显影图中见到的高水平放射密度相一致。用颗粒化PRO-DENSE®材料治疗的样品不能表现出与用可流动材料治疗的缺损中所见相同程度的骨形成。但是,需要重点注意的是,在13周和26周的两个时间点,颗粒化材料依然导致骨的形成,其具有与正常骨样品中见到的基本类似或甚至更高的特性。

[0196] 用PRO-DENSE®颗粒治疗的缺损的机械性质的平均值低于正常骨。但是,确定了该差异没有统计学上的显著性。还应注意的是,利用这种类型的机械测试时,相对大的标准偏差(如以上所提供的)是非常常见的。

[0197] 实施例4填充有骨再生材料的所产生空穴中新的致密度材料的产生

[0198] 为了评价骨质疏松患者中新骨生长的形成,根据本发明治疗80岁老年女性的左侧股骨。具体地,在股骨近端形成空穴并且用PRO-DENSE®移植材料填充。图23提供了注射移植前股骨近端的放射显影图,图24提供了注射前股骨近端相同区域的CT图像。图25提供了示出了移植材料处于股骨近端合适位置的股骨近端手术中的放射显影图。

[0199] 下表提供了进行操作前左侧股骨的T评分值和Z评分值。该表还提供了用于比较的右侧股骨(未治疗)的同类值。

表3
(0时刻)

区域	左侧股骨 (治疗前)		右侧股骨 (对照)	
	T评分	Z评分	T评分	Z评分
颈	-2.7	-0.4	-2.8	-0.5
转子	-2.7	-0.9	-2.9	-1.1
转子间	-3.4	-1.5	-3.5	-1.7
全髌骨	-3.3	-1.3	-3.5	-1.4
沃德区	-3.1	-0.1	-2.7	0.3

[0201] 手术后,在多个时间间隔下对患者进行评价以确定根据本发明治疗后骨局部区域的密度变化和对照中随时间的变化。下表4示出了治疗后1周时的测试值。从其中可见,被治疗的股骨已经表现出密度的急剧升高,而对照股骨表现出与治疗前的值类似的骨质疏松值。

表4
(治疗后1周时的DEXA评分)

区域	左侧股骨		右侧股骨 (对照)	
	T评分	Z评分	T评分	Z评分
颈	-1.1	1.2	-3.0	-0.6
转子	0.1	1.9	-2.9	-1.1
转子间	-0.8	0.7	-3.6	-1.7
全髌骨	-0.8	1.3	-3.6	-1.5
沃德区	7.0	10	-3.0	0.0

[0203] 图26提供了被治疗的左侧股骨在治疗6周时的放射显影图。从其中可见,随着局部区域中骨的重塑,移植开始被机体吸收。表5提供了在治疗后6周时DEXA扫描的值。

[0204]

区域	左侧股骨		右侧股骨 (对照)	
	T评分	Z评分	T评分	Z评分
颈	0.2	2.5	-2.8	-0.4
转子	-0.3	1.5	-2.8	-1.0
转子间	-1.5	0.3	-3.5	-1.7
全髌骨	-1.1	1	-3.5	-1.4
沃德区	5.9	8.9	-2.8	0.2

[0205] 图27提供了被治疗的左侧股骨在治疗后12周时的CT图像。移植材料(亮色团块)的存在很明显并且表现出进一步的吸收。表6提供了在治疗后12周时的DEXA扫描值,并且表7提供了在治疗后18周时的DEXA扫描值。

[0206]

区域	左侧股骨		右侧股骨 (对照)	
	T评分	Z评分	T评分	Z评分
颈	-0.2	2.2	-3.2	-0.9
转子	-0.4	1.4	-3.1	-1.3
转子间	-2.0	-0.2	-3.8	-2.0
全髌骨	-1.6	0.5	-3.8	-1.7
沃德区	4.3	7.3	-3.2	-0.2

[0207]

区域	左侧股骨		右侧股骨 (对照)	
	T评分	Z评分	T评分	Z评分
颈	-0.7	1.6	-2.8	-0.4
转子	0.9	0.9	-3.0	-1.2
转子间	-2.0	-0.2	-3.7	-1.9
全髌骨	-1.7	0.4	-3.7	-1.6
沃德区	2.9	5.9	-2.9	0.1

[0208] 图28提供了被治疗的左侧股骨在治疗后24周时的CT图像。随着移植材料被持续吸收并且被致密骨材料代替,移植材料(亮色团块)的存在显著降低。表8提供了在治疗后24周时的DEXA扫描值,并且表9提供了在治疗后12个月时的DEXA扫描值。

[0209]

区域	左侧股骨		右侧股骨 (对照)	
	T评分	Z评分	T评分	Z评分
颈	-0.9	1.5	-2.9	-0.6
转子	-0.7	1.1	-3.1	-1.3
转子间	-2.2	-0.3	-3.8	-2.0
全髌骨	-1.8	0.3	-3.8	-1.7
沃德区	1.8	4.8	-3.2	-0.2

表9
(治疗后12个月时的DEXA评分)

[0210]

区域	左侧股骨	右侧股骨(对照)
颈	T评分	T评分
转子	-1.0	-3.0
转子间	-1.2	-3.1
全髌骨	-2.7	-4.0
沃德区	1.3	-3.2

[0211] 实施例5空穴形成并且用骨再生材料填充后骨质疏松骨的局部区域的BMP的提高

[0212] 在12位人患者身上进行测试,根据世界卫生组织(WHO)的定义,他们全部被认为患有骨质疏松症。在每个患者中,根据本发明治疗一个股骨,而为了对照之目的保持对侧为未治疗。

[0213] 首先,为了得到基线,通过DEXA测量两个髌骨的BMD。之后,在每个患者单个髌骨的测试部位,通过去除部分骨质疏松骨在股骨近端形成空穴,利用与实施例4所述类似的方式用PRO-DENSE[®]移植材料填充空穴。患者进行正常的日常活动同时在第1、6、12、18、24、52、78和104周进行随访扫描。注意全部12个患者评估长达24周,8个患者测试长达52周,3个患者测试长达78周,2个患者测试全部104周。

[0214] 在每一随访检查中(以及在基线测量中),记录每一患者的股骨颈和全髌骨的DEXA扫描T评分。如参照图29可见,在基线处全部患者股骨颈的T评分低于-2;但是,在1周标记处每一患者表现出T评分显著提高(约1至几乎6的范围)。在最初的迅速提高后,每一患者的T评分逐渐恢复至健康骨(利用30岁的平均值作为参照)的正常范围。在短至12周的时间内,极少患者的T评分降低至接近0或稍低于0。甚至是对于测试104周的患者,T评分持续接近正常值(尽管低于0)。如图30所示,在全髌骨的T评分中观察到了类似趋势。尽管T评分的迅速提高不如股骨颈高,但是最初提高大致成比例(即,每个患者在进行操作后1周表现出3分或更多的提高)。再一次,全髌骨中的T评分随着测试周期的进行而降低,但是,每一患者中得到的最终评分表明由基线评分重塑成显著提高的状态。在治疗髌骨的沃德区中见到了甚至更高的提高。如图31所见,在1周内,大部分患者的T评分升高至5至多至17的范围。再一次,被治疗患者髌骨的该区域在本发明实践中再一次被重塑成具有正常质量的骨(即,这些患者体内的T评分大于0)。

[0215] 在图32中进一步示出了在进行根据本发明的替换操作后治疗部位骨质量有效地显著提高,其表示出了在多个时间间隔处整个患者人群中股骨颈BMD的平均提高。除了T评分(其说明了骨质疏松骨至正常骨的骨质量的绝对改变)外,图32所示平均改变的比较证实:通过除去低BMD的骨并且帮助BMD显著提高新骨的生长,本发明操作可重塑被治疗区域的基本骨结构。如图32中所见,在进行本发明的操作后1周的时间内,BMD相对于对照(为每一患者体内对侧未治疗髌骨的平均BMD)提高了大约150%。之后,长达约24周,股骨颈BMD的相对提高表明朝着正常骨BMD的相对迅速的重塑(在6周时BMD比对照大120%,在12周时BMD比对照大96%,在24周时BMD比对照大74%)。从该点以后,BMD以更加正常的方式缓慢下降。在两年的评估中,保留在研究中的两个患者依然表现为股骨颈的平均BMD比对照高35%。

[0216] 在图33中见到了类似结果,其示出了在多个时间间隔处全部整个患者人群中BMD的平均提高。如其中所见,在进行本发明操作后一周的时间内,BMD相对于对照(为每一患者

体内对侧未治疗髌骨的平均BMD)提高了大约)提高了大约68%。之后,长达约24周,整个全髌骨BMD的相对提高表明朝着正常骨BMD相对迅速的重塑(在6周时BMD比对照大54%,在12周时BMD比对照大45%,在24周时BMD比对照大36%)。从该点以后,BMD以更加正常的方式缓慢下降。在两年的评价中,保留在研究中的两个患者依然表现为整个全髌骨的平均BMD比对照高18%。因为BMD的这种提高贯穿整个测试周期,可预期被治疗的骨区域区域将表现出提高的抗压强度(如在上述犬类研究中证明的),并且由于BMD提高和抗压强度提高,将具有提高的骨折抗性。在未治疗侧BMD测量值相对于基线没有可感知的改变(尽管图33表明从20周以后未治疗侧的整个全髌骨的平均BMD逐渐降低)。

[0217] 再一次,如图34所示,在沃德区见到了BMD甚至更大提高的结果。在根据本发明治疗后的1周内,平均BMD提高了400%。随时间见到其逐渐降低——在6周时BMD增大355%,在12周时BMD增大295%,在24周时BMD增大220%。在治疗后52周至治疗后104周的时间内,沃德区经治疗髌骨的BMD为比比对照髌骨中的高大约140%至约200%。

[0218] 受益于在前述说明书和附图中呈现的教导,本发明所属领域技术人员将能够想到本发明的很多修改和其他实施方案。因此,应当理解本发明不局限于所公开的具体实施方案,意在将修改和其他实施方案包括在所附权利要求的范围内。尽管本文中使用了特定术语,但是它们仅被以一般的描述性意义使用,而不是为了进行限制。

[0219] 以下内容对应于母案申请中的原始权利要求书,现作为说明书的一部分并入此处:

[0220] 1. 治疗患有退化骨病症之患者的方法,其包括:

[0221] 通过清理退化骨材料和任选地除去一部分所述退化骨材料在骨的局部区域形成空穴;和

[0222] 用有助于在所述空穴中形成新的非退化骨材料的骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴。

[0223] 2. 根据项1所述的方法,其中所述退化骨病症选自骨质减少和骨质疏松。

[0224] 3. 根据项1所述的方法,其中所述骨再生材料包括骨诱导材料、骨引导材料、成骨材料、促骨材料、抗骨质疏松材料或亲骨材料。

[0225] 4. 根据项1所述的方法,其中所述骨再生材料包含硫酸钙。

[0226] 5. 根据项4所述的方法,其中所述骨再生材料还包含磷酸钙。

[0227] 6. 根据项5所述的方法,其中所述骨再生材料还包含磷酸三钙颗粒。

[0228] 7. 根据项1所述的方法,其中所述骨再生材料包括在体内表现出多相吸收谱的材料。

[0229] 8. 根据项1所述的方法,其中所述骨再生材料包括在体内表现出双相吸收谱的材料。

[0230] 9. 根据项1所述的方法,其中所述骨再生材料包括在体内表现出三相吸收谱的材料。

[0231] 10. 根据项1所述的方法,其中所述用于空穴形成的骨选自:髌骨、股骨、椎骨、桡骨、尺骨、肱骨、胫骨和腓骨。

[0232] 11. 根据项1所述的方法,其中所述骨再生材料在体内硬化。

[0233] 12. 根据项1所述的方法,其中所述骨再生材料在其被填充到所形成的空穴中时是

可流动的。

[0234] 13. 根据项1所述的方法,其中所述新形成的非退化骨材料具有与正常骨基本一致的骨矿质密度(BMD)。

[0235] 14. 根据项13所述的方法,其中所述新骨材料具有大于-1.0的用双能X线吸收法(DEXA)测量的T评分。

[0236] 15. 根据项13所述的方法,其中所述新骨材料具有大于-0.5的用双能X线吸收法(DEXA)测量的T评分。

[0237] 16. 根据项1所述的方法,其中所述骨再生材料有助于在临近所形成之空穴的骨区域内形成具有基本正常的BMD的新骨材料。

[0238] 17. 根据项1所述的方法,其中所述骨局部区域的BMD升高以使得用双能X线吸收法(DEXA)测量的所述新形成的非退化骨材料的T评分大于被清理前所述天然骨材料的T评分。

[0239] 18. 根据项17所述的方法,其中被机械清理前所述天然骨材料的T评分小于-1.0,并且所述新形成的非退化骨材料具有大于-1.0的T评分。

[0240] 19. 根据项17所述的方法,其中所述新形成的非退化骨材料的T评分比被清理前所述天然骨材料的T评分大至少0.5单位。

[0241] 20. 根据项17所述的方法,其中被机械清理前所述天然骨材料的T评分小于-1.0,并且所述新形成的非退化骨材料具有至少-0.5的T评分。

[0242] 21. 根据项17所述的方法,其中被机械清理前所述天然骨材料的T评分小于-1.0,并且所述新形成的非退化骨材料具有至少0的T评分。

[0243] 22. 根据项17所述的方法,其中所述骨局部区域的BMD的升高保持至少1年的时间,所述时间从新骨材料形成的时间开始测量。

[0244] 23. 根据项1所述的方法,其中,在用所述骨再生材料至少部分填充所形成的空穴后,随时间在所述空穴中形成新骨材料并且至少一部分所述骨再生材料被吸收。

[0245] 24. 根据项23所述的方法,其中在所述骨局部区域产生BMD谱,以使得用双能X线吸收法(DEXA)测量的T评分在用所述骨再生材料填充所述空穴的时间起约1周至约18周内由在所述空穴形成前测量的低于-1.0的初始评分升高至至少5.0的最大评分,并且随时间下降至基本相当于正常骨之评分的评分。

[0246] 25. 根据项24所述的方法,其中所述T评分随时间下降至约-0.5至约2.0的评分。

[0247] 26. 根据项25所述的方法,其中所述T评分在达到最大T评分后的约6周至约12个月的时间内下降至约-0.5至约2.0的评分。

[0248] 27. 根据项24所述的方法,其中所述骨局部区域的BMD谱使得T评分在达到正常范围之后保持与正常骨基本相当的范围至少1年的时间。

[0249] 28. 根据项1所述的方法,其中所述退化骨的所述局部区域被重塑成与正常骨基本一致,即在所述空穴形成前所述局部区域的骨材料具有表明骨退化的小于-1.0的用双能X线吸收法(DEXA)测量的T评分,并且重塑后出现的新骨材料具有表明所述局部区域之所述骨已经被重塑成与正常骨基本一致的大于-1.0的T评分。

[0250] 29. 根据项28所述的方法,其中重塑后出现的所述新骨材料具有至少-0.5的T评分。

[0251] 30. 根据项28所述的方法,其中重塑后出现的所述新骨材料具有至少0的T评分。

- [0252] 31. 根据项28所述的方法,其中重塑后出现的所述新骨材料具有约-0.5至约2的T评分。
- [0253] 32. 根据项1所述的方法,其中所述方法通过引起具有表明新骨材料与正常骨基本一致的用双能X线吸收法(DEXA)测量的T评分之新骨材料的向内生长来使骨质减少或骨质疏松的骨折椎骨中的椎骨体高度得到恢复或成角畸形得到矫正。
- [0254] 33. 根据项32所述的方法,其中所述新骨材料的所述T评分为至少-0.5。
- [0255] 34. 根据项1所述的方法,其中使用成套工具中的工具实施所述方法的步骤,所述成套工具包含安排用于形成透过一部分骨的具有限定直径之通道的钻、清创探针和一定量的适于填充所述骨局部区域中所述空穴的所述骨再生材料。
- [0256] 35. 根据项34所述的方法,其中根据所述成套工具所包含的说明书来实施所述方法的步骤,所述说明书指示如何使用所述成套工具的组件来治疗患有所述退化骨病症的患者。
- [0257] 36. 提高骨的局部区域之骨质量的方法,所述方法包括用具有大于-1.0之T评分的新形成的自然骨材料替换一部分具有小于-1.0之T评分的退化骨,所述T评分用双能X线吸收法(DEXA)测量。
- [0258] 37. 根据项36所述的方法,其中所述新形成的自然骨材料的T评分比所述退化骨的T评分超出至少1个单位。
- [0259] 38. 根据项36所述的方法,其中所述新形成的自然骨材料的T评分为至少-0.5。
- [0260] 39. 根据项36所述的方法,其中所述新形成的自然骨材料的T评分为至少0。
- [0261] 40. 根据项36所述的方法,其中所述替换步骤包括:
- [0262] 通过清理所述局部区域内的退化骨材料和任选地除去一定量的所述经清理的骨材料在所述局部区域内形成空穴;和
- [0263] 用骨再生材料至少部分地填充所形成的空穴从而在所形成的空穴中产生新的自然骨材料的向内生长。
- [0264] 41. 根据项40所述的方法,其中所述退化骨病症选自骨质减少和骨质疏松。
- [0265] 42. 根据项40所述的方法,其中所述骨再生材料包括骨诱导材料、骨引导材料、成骨材料、促骨材料、抗骨质疏松材料或亲骨材料。
- [0266] 43. 根据项40所述的方法,其中所述骨再生材料包含硫酸钙。
- [0267] 44. 根据项43所述的方法,其中所述骨再生材料还包含磷酸钙。
- [0268] 45. 根据项44所述的方法,其中所述骨再生材料还包含磷酸三钙颗粒。
- [0269] 46. 根据项40所述的方法,其中所述骨再生材料包括在体内表现出多相吸收谱的材料。
- [0270] 47. 根据项40所述的方法,其中所述骨再生材料包括在体内表现出双相吸收谱的材料。
- [0271] 48. 根据项40所述的方法,其中所述骨再生材料包括在体内表现出三相吸收谱的材料。
- [0272] 49. 根据项40所述的方法,其中所述用于空穴形成的骨选自:髌骨、股骨、椎骨、桡骨、尺骨、肱骨、胫骨和腓骨。
- [0273] 50. 根据项40所述的方法,其中所述骨再生材料在体内硬化。

- [0274] 51. 根据项40所述的方法,其中所述骨再生材料在其被填充到所形成的空穴中时是可流动的。
- [0275] 52. 用于利用有助于形成与正常骨基本一致的新骨材料的骨再生材料替换骨局部区域的退化骨材料的成套工具,所述成套工具包含:
- [0276] 安排用于形成透过一部分所述骨的具有限定直径之通道的钻;
- [0277] 清创探针;和
- [0278] 一定量的适于填充所述骨的所述局部区域中的空穴的骨再生材料。
- [0279] 53. 根据项52所述的成套工具,其还包含以下一种或更多种:
- [0280] 插管封闭器;
- [0281] 导丝;
- [0282] 工作插管;和
- [0283] 用于递送所述骨再生材料的注射装置。
- [0284] 54. 根据项52所述的成套工具,其还包含适于调整所述探针装置的几何形状以适应所述骨局部区域的所述空穴之解剖结构的工具弯曲器。
- [0285] 55. 根据项52所述的成套工具,其中所述清创探针具有有限定几何形状的弯曲尖端。
- [0286] 56. 根据项55所述的成套工具,其中所述清创探针尖端相对于所述探针的长主体弯曲 5° 至约 90° 的角度。
- [0287] 57. 根据项52所述的成套工具,其还包含较刀装置。
- [0288] 58. 根据项52所述的成套工具,其还包含抽吸装置、吸气装置和刮骨装置中的一种或更多种。
- [0289] 59. 根据项52所述的成套工具,其还包含指导如何使用所述成套工具组件来治疗患有退化骨病症之患者的说明书。

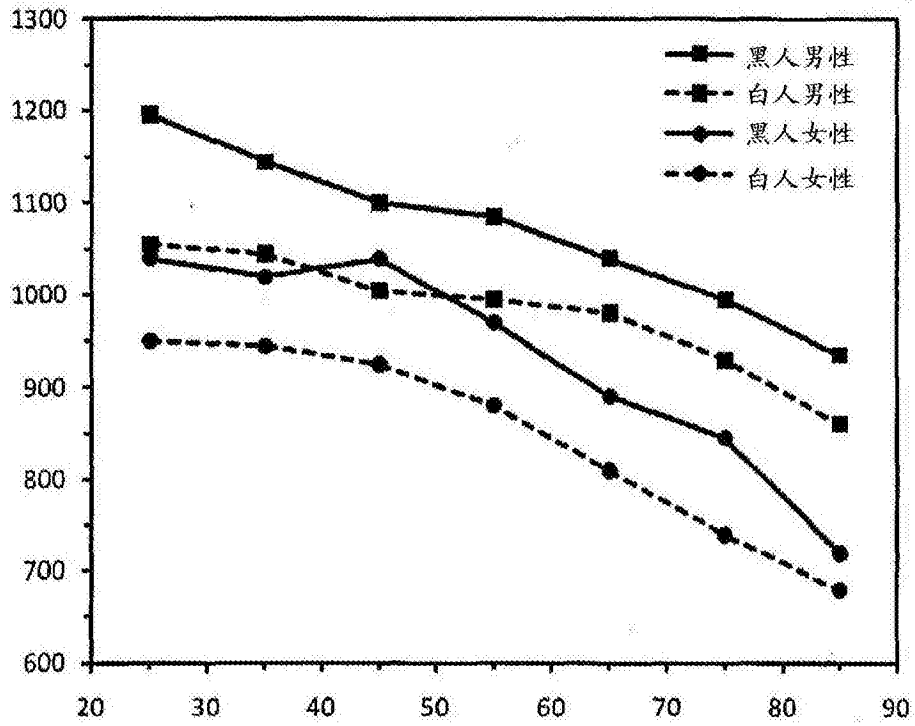


图1



图2a



图2b

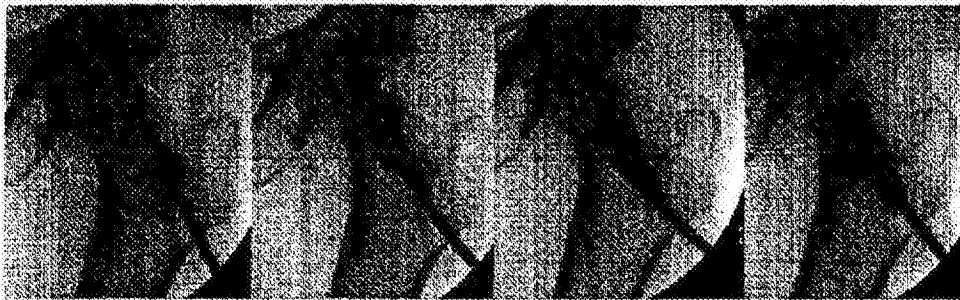


图 3a

图 3b

图 3c

图 3d



图 3e 图 3bf 图 3g 图 3h 图 3i

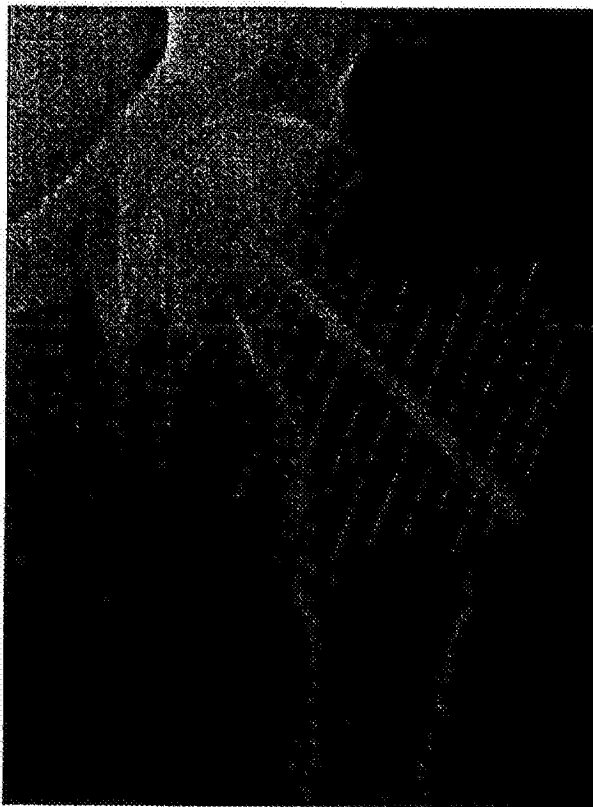


图4

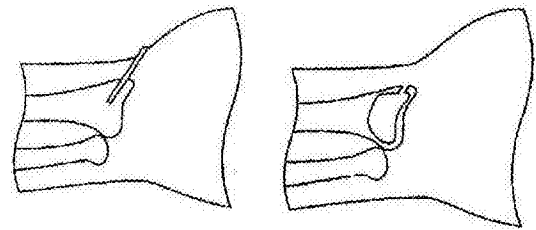


图5a

图5b

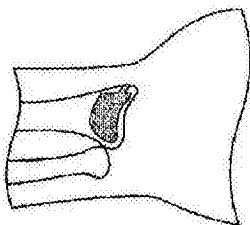


图5c

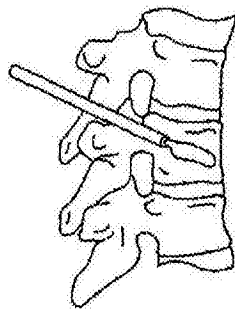


图6a

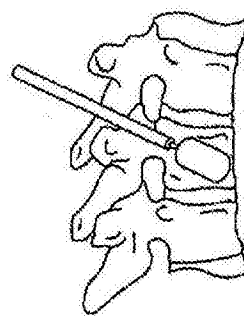


图6b

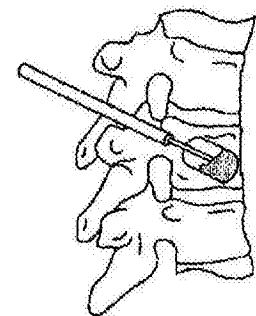


图6c

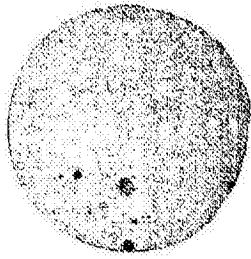


图7a

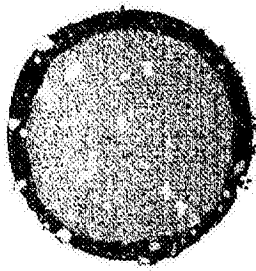


图7b

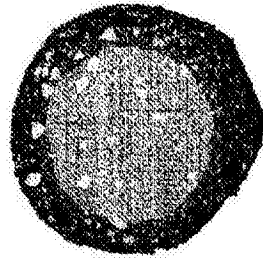


图7c

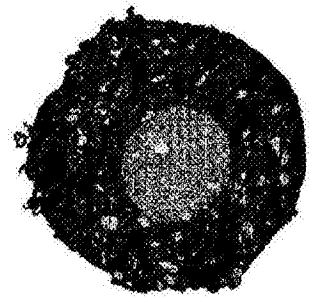


图7d

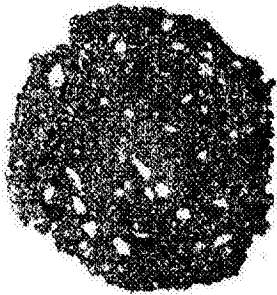


图7e

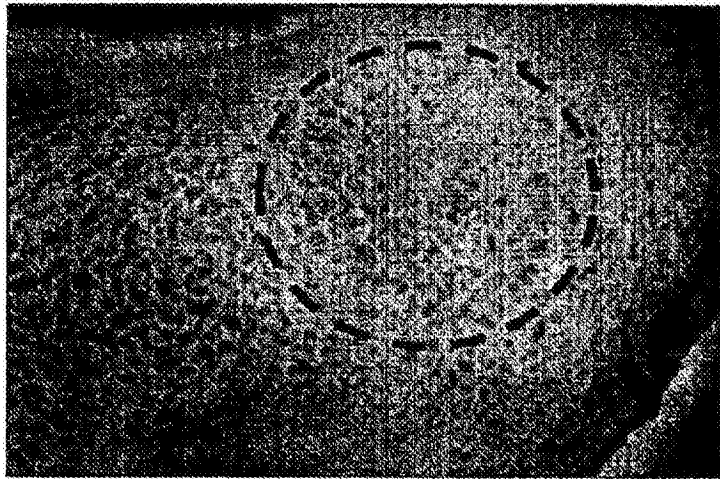


图8

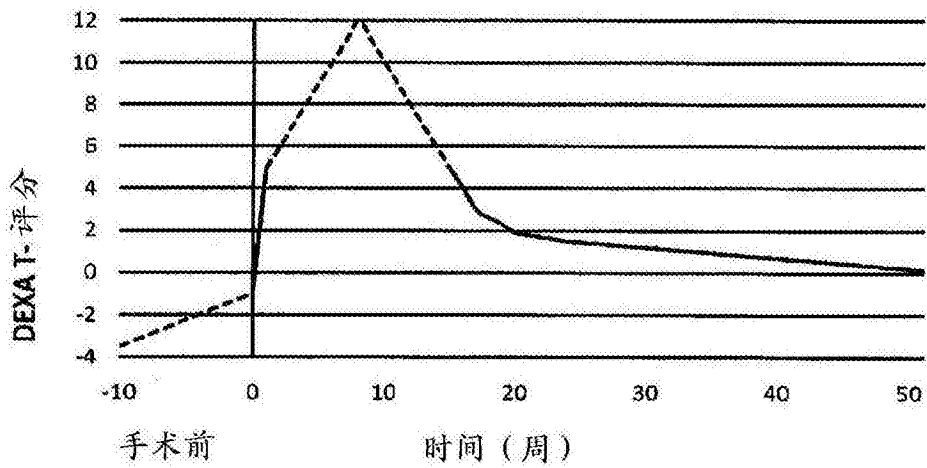


图9

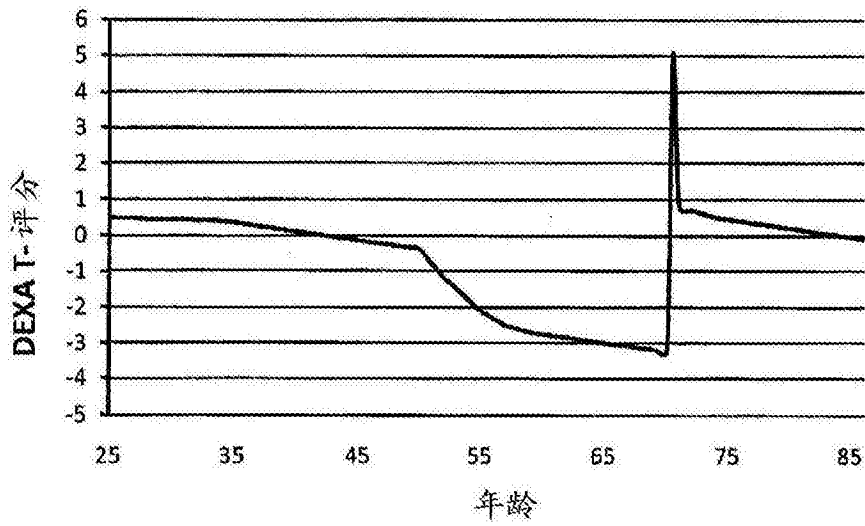


图10

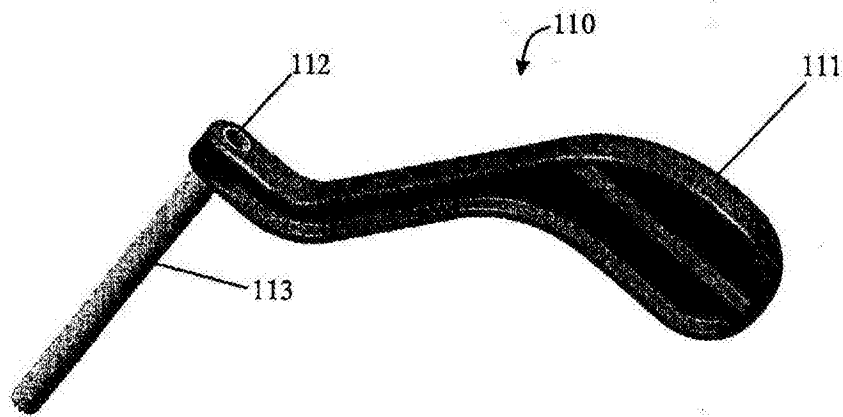


图11

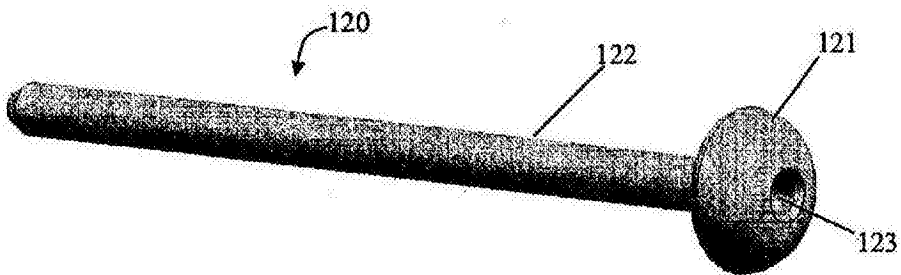


图12

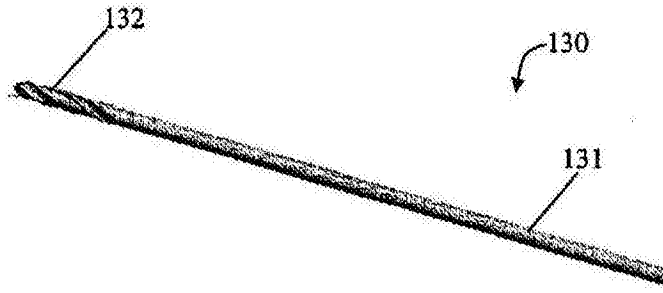


图13

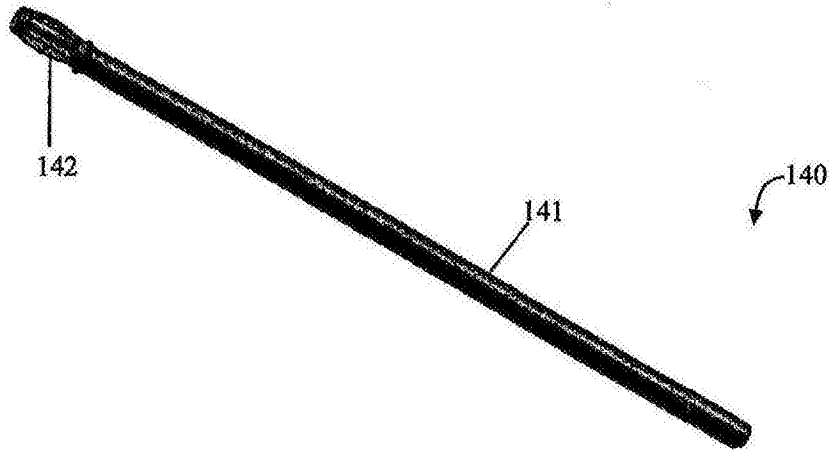


图14

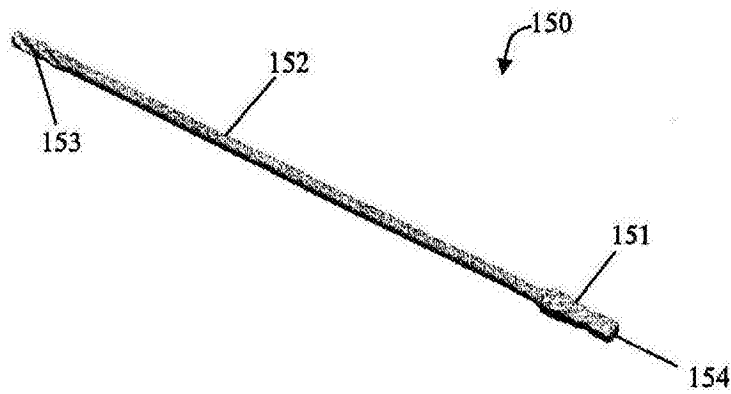


图15

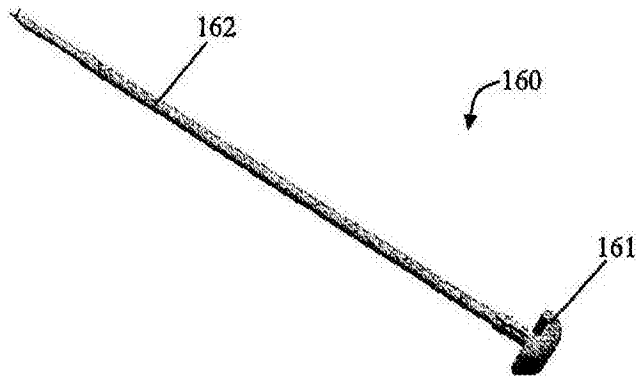


图16

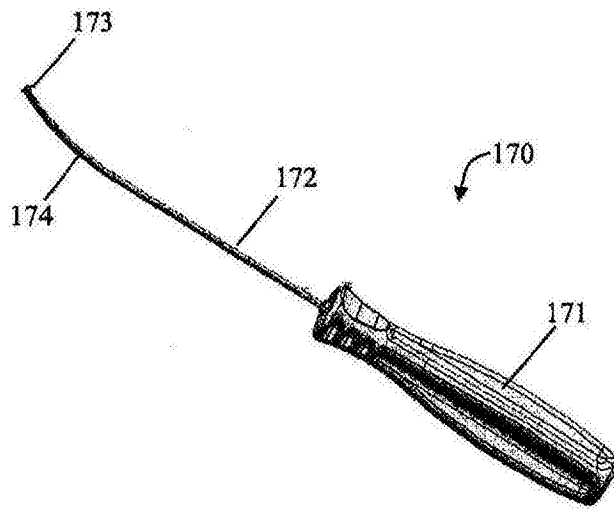


图17

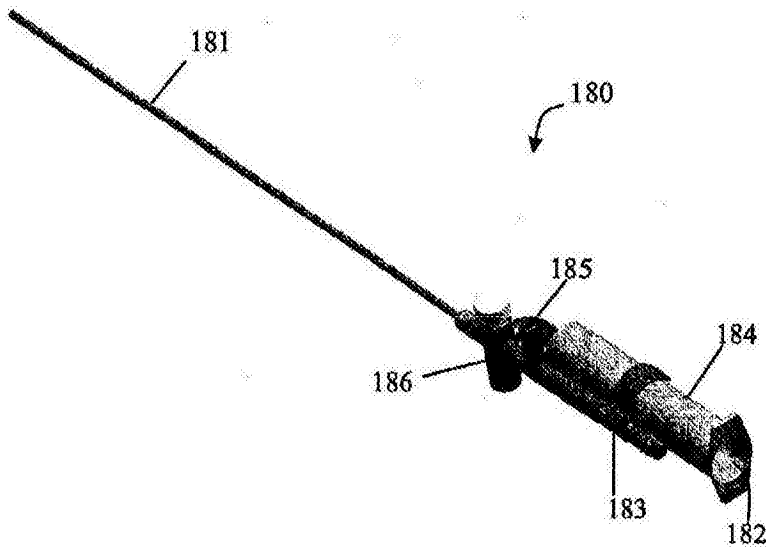


图18

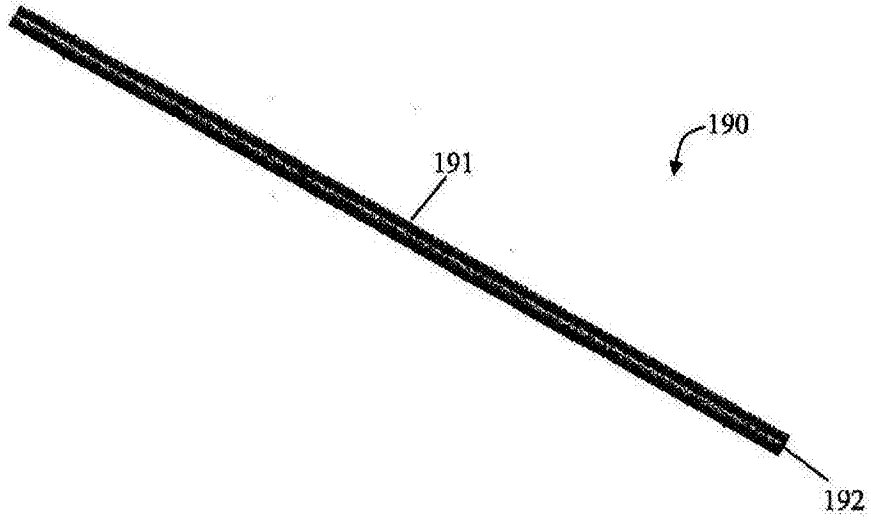


图19

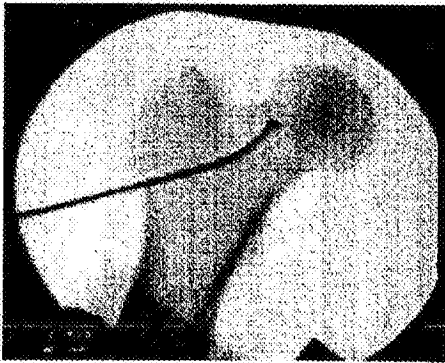


图20

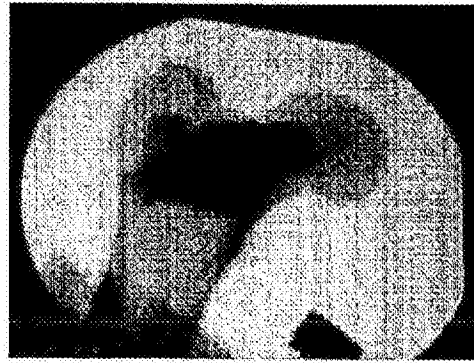


图21

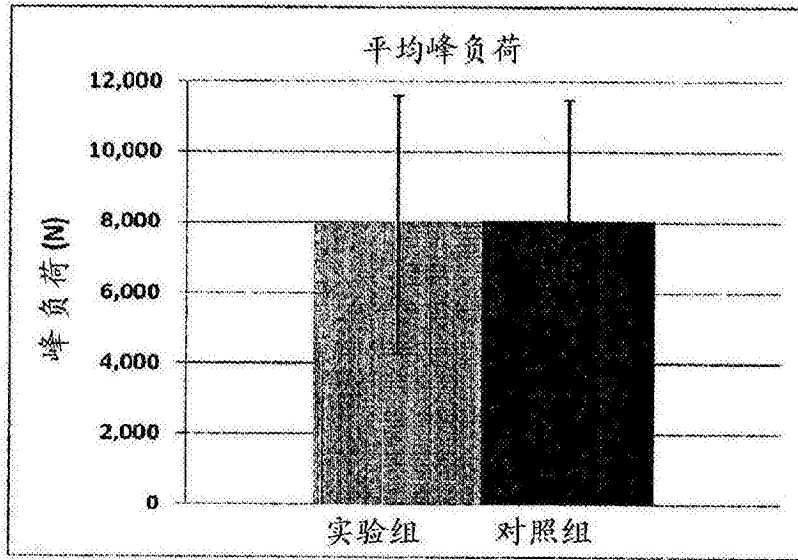


图22

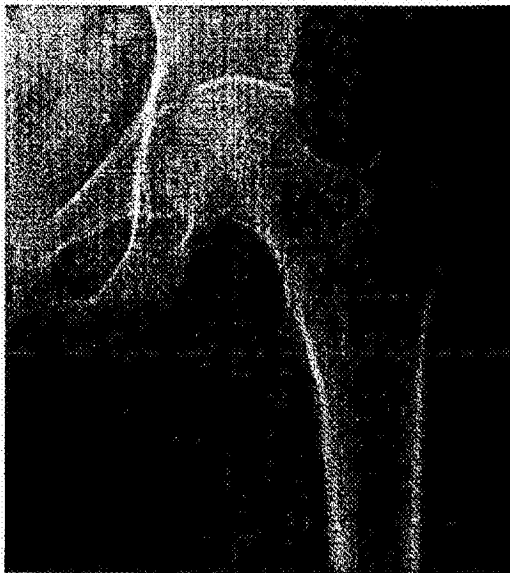


图23

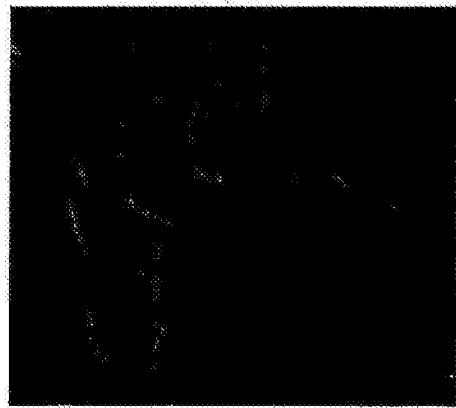


图24

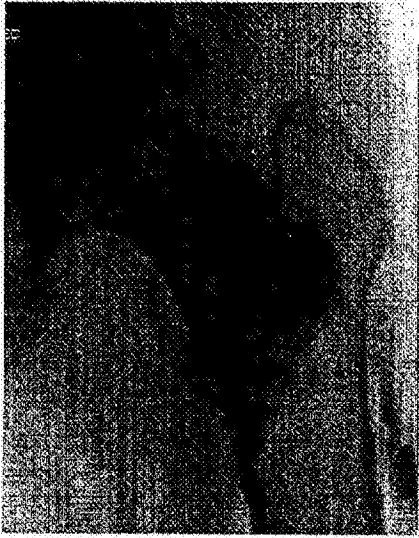


图25

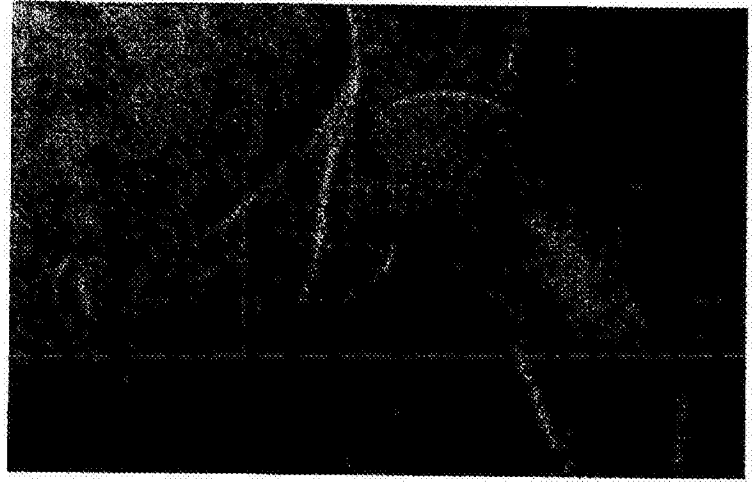


图26

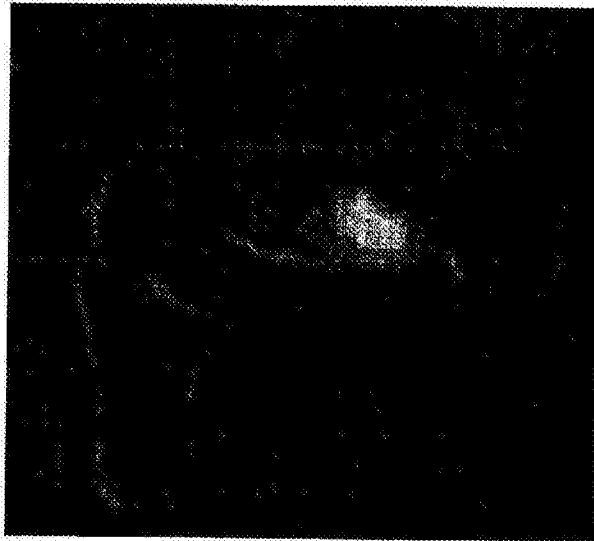


图27

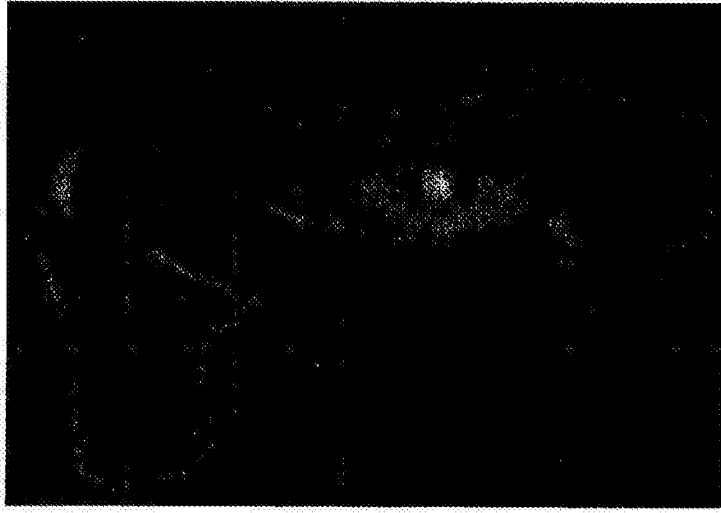


图28

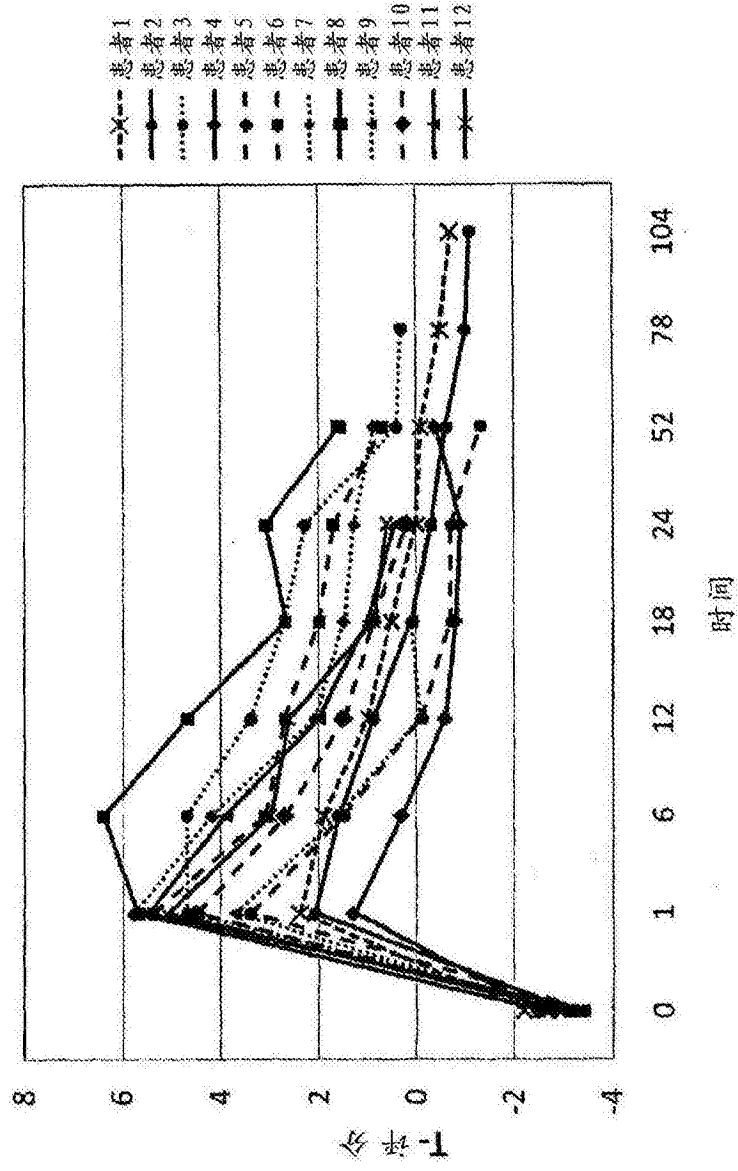


图29

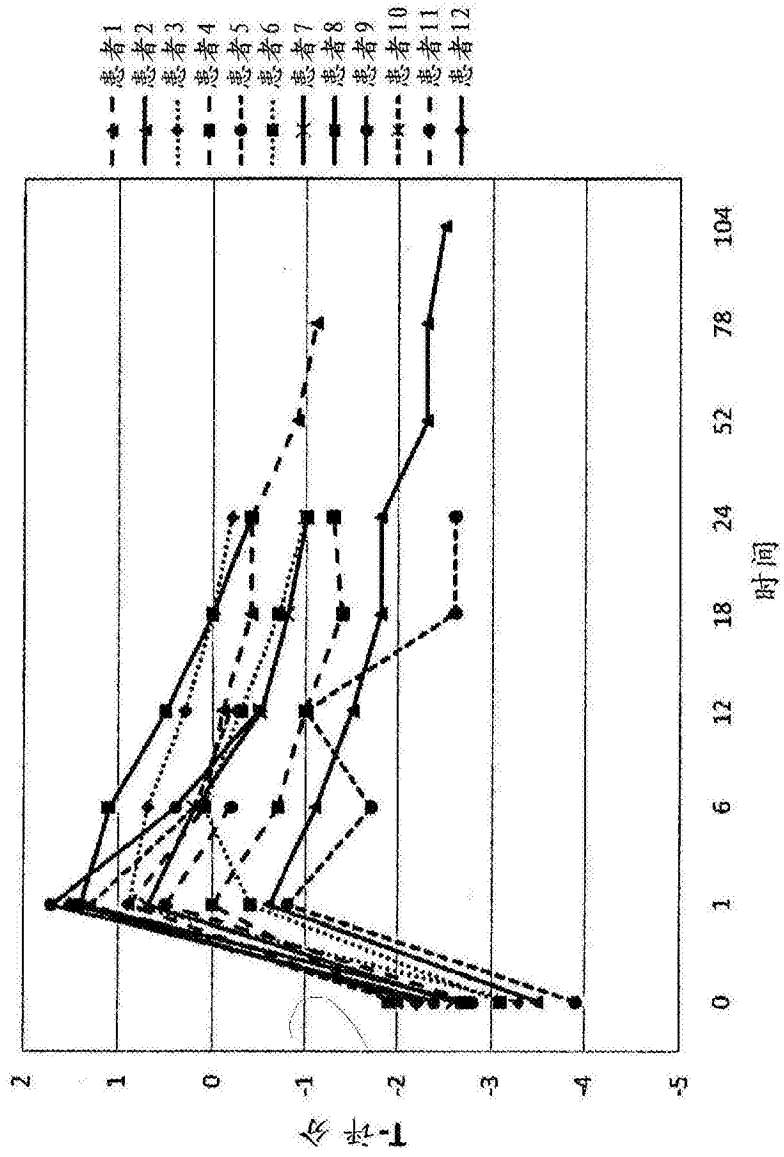


图30

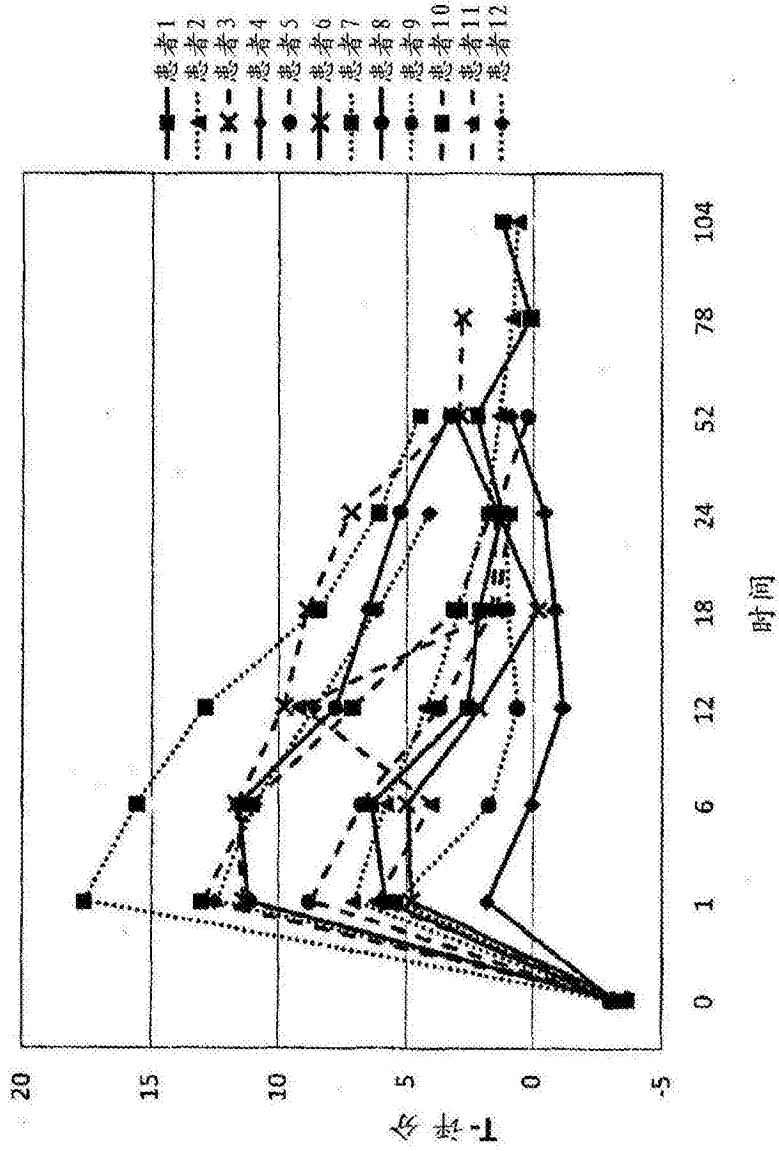


图31

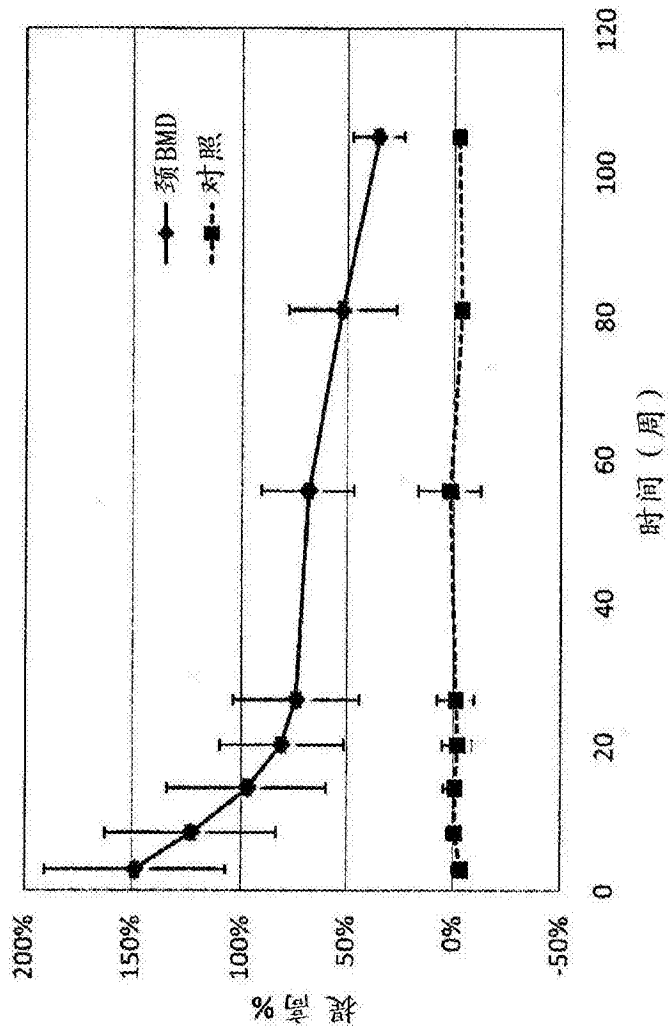


图32

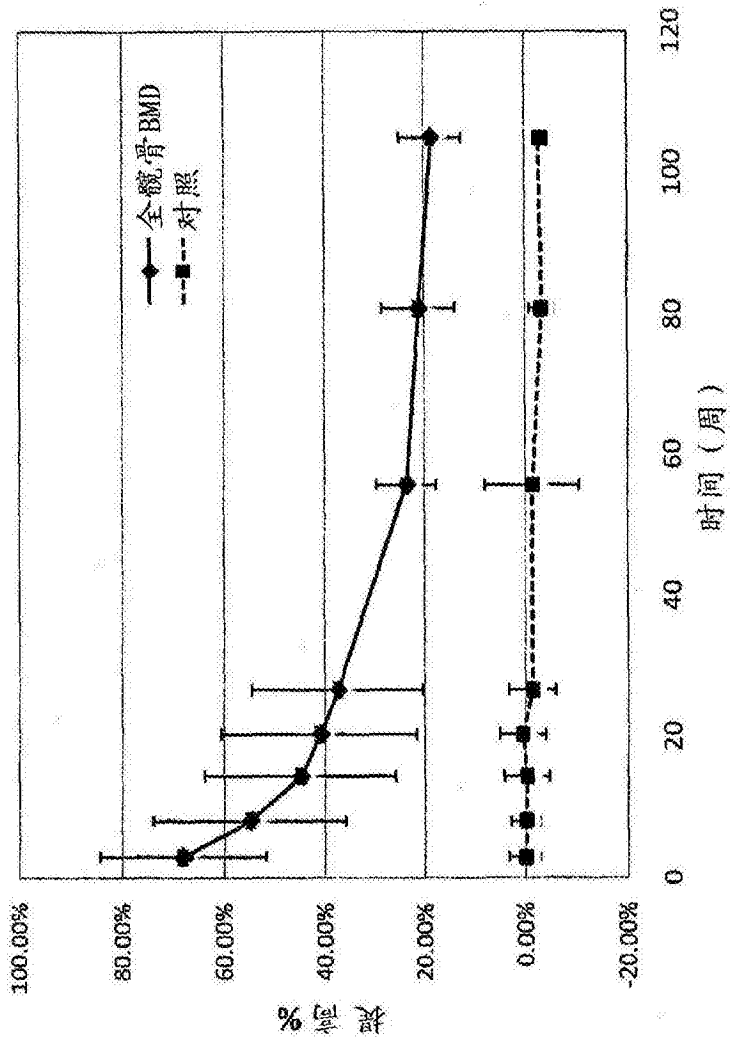


图33

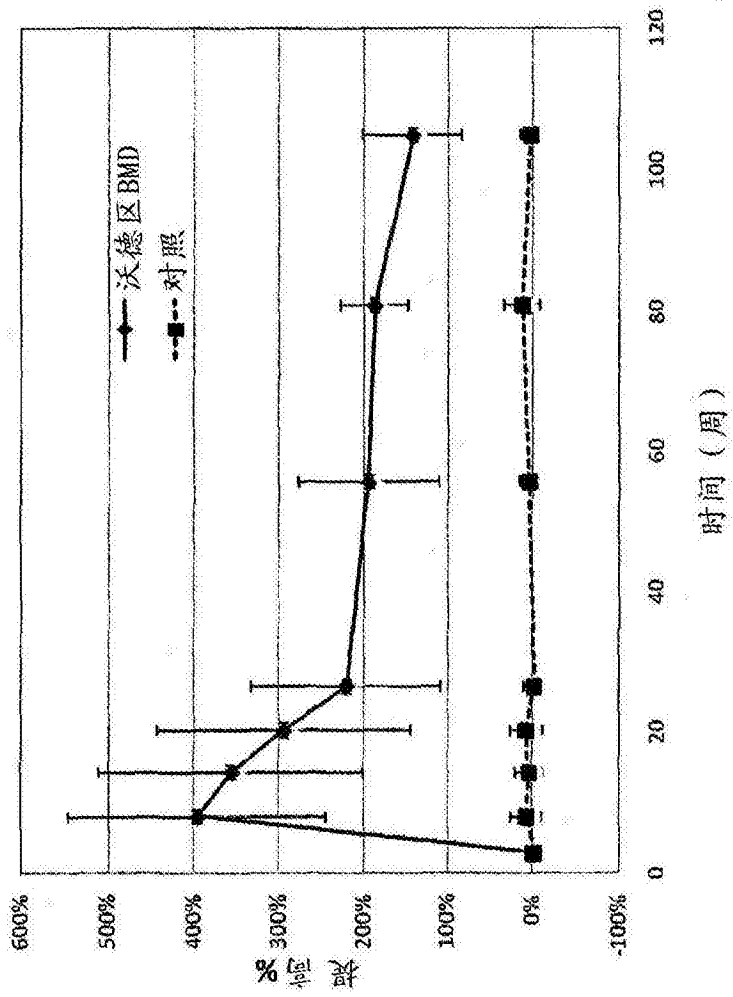


图34